

再度服用立復黴素引起之急性溶血與急性腎衰竭 — 一病例報告

高淑敏 高雅慧* 宋俊明** 黃傳芥** 陳芬芬*** 黃建鐘**

國立成功大學附設醫院 藥劑部 **內科部腎臟科 ***病理部
國立成功大學醫學院 臨床藥學研究所*

聯絡人：黃建鐘 通訊處：台南市勝利路 138 號 成大醫院 內科部

摘 要

立復黴素 (Rifampicin) 屬一半合成且具廣效的抗菌劑，自一九六〇年上市以來被廣泛應用於結核桿菌的治療，一般病患對此藥均有很好的耐受性。但當患者接受間歇性治療 (intermittent treatment)，或中斷服用 rifampicin 再重行投藥時，可能會出現類似感冒症狀 (flu-like syndrome)，甚至少數個案會發生急性溶血 (acute hemolysis) 或急性腎衰竭 (acute renal failure)，但同時併發急性溶血及急性腎衰竭者，則極為少見。本文報告一位 56 歲男性病人，二十幾年前曾有肺結核但治療不完全之病史，日前因咳痰至開業診所求醫，醫師懷疑是肺結核復發，而給予處方 rifampicin 600mg qd、ethambutol 1200mg qd 和 pyrazinamide 500mg tid 治療，但病患服藥後因發生高燒 (至 40°C) 和寒顫等症狀經急診住院。住院當天實驗室檢查值：血中尿素氮 18mg/dl，肌酸酐 1.5mg/dl；總膽紅素 (Bil-T) 7.8mg/dl，直接型膽紅素 (Bil-D) 2.6mg/dl；血紅素 17.1gm/dl，血比容 49.8%，血小板 165k/cmm；尿中紅血球 1-2/HPF。住院第三天病患出現尿量減少、尿液顏色變深與腹痛，實驗室檢查值：血中尿素氮 89mg/dl，肌酸酐 9.2mg/dl，總膽紅素 1.7mg/dl，直接膽紅素 1.7 mg/dl；血紅素 12.5gm/dl，血比容 35.8%，血小板 59k/cmm；尿中有無數紅血球。住院期間的血清學檢查，排除了病毒感染 (乙型和丙型肝炎病毒、巨細胞病毒....等)、細菌感染及自體免疫疾病。根據其臨床的表現與疾病療程，以及腎臟切片檢查的結果為急性腎小管壞死併腎間質腎炎 (acute tubular necrosis with tubulointerstitial nephritis)，應是停藥二十年後再度服用 (re-administration) 抗結核藥物 rifampicin 所引起之藥物不良反應。病患之腎功能於一個多月後即完全恢復正常。因國內少見類似報告，故提出此個案加以討論，以供參考。

關鍵詞：立復黴素 (rifampicin)
急性溶血 (acute hemolysis)
急性腎衰竭 (acute renal failure)

藥物不良反應 (adverse drug reaction)

前言

立復黴素 (Rifampicin) 屬一半合成且具廣效的抗菌劑，自一九六〇年上市以來，廣範泛用於結核病 (tuberculosis, TB) 與分枝桿菌屬 (mycobacterium) 感染症的治療。最近的研究顯示，對於頑強的金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)，以萬古黴素 (vancomycin) 併用 rifampicin 治療，可增進臨床的療效^{1,2}，或是與巨環類抗生素 (macrolides) 一樣，可用於治療退伍軍人症 (*Legionella* infection)^{3,4}。在臨床上，使用 rifampicin 的副作用並不多見，最常見的是引起肝功能的異常。而 rifampicin 引起急性溶血或急性腎衰竭等不良反應，也見諸文獻報告。這些案例中，發生急性腎衰竭的個案較急性溶血者為多，但同時併發急性溶血與腎衰竭的個案並不多見。最早關於 rifampicin 引起急性溶血或急性腎衰竭的個案報告是在一九七一年分別由 Hasse⁵ 及 Poole⁶ 等人所提出，其後陸續有相關的個案報告；且這些個案在不良反應發生之前，大部分曾接受過不規則 (irregular) 或是間歇性 (intermittent) 的 rifampicin 治療。雖然臨床上可觀察到這樣的不良反應，但其真正發生的作用機轉，至今仍不清楚。

病例報告

一位 56 歲男性病患，二十幾年前因肺結核病 (pulmonary TB)，曾在衛生所接受大約三個月的藥物治療，由於服藥後感覺身體不適，患者自行停藥。而這二十幾年間未再服用過抗結核病藥物。住院的前幾天，患者因咳嗽有痰，但沒有體重減輕或盜汗等現象，至開業醫診所求診，因懷疑是肺結核復發，故處方給予 rifampicin 600 mg qd、ethambutol 1200 mg qd 和 pyrazinamide 500 mg tid 等藥物。病患於服用第一次劑量後，雖感覺不舒服，但

隔天仍繼續服用。不幸在第二次服藥數分鐘後，即突然發生高燒（40°C）與寒顫，當天被轉至本院急診。理學檢查發現：結膜輕度蒼白、鞏膜變黃，腹部有壓痛，但無墨菲氏徵候（Murphy sign）。實驗室檢查，在血液生化學方面：血中尿素氮（BUN）18 mg/dl（7.0-21），肌酸酐（Cr）1.5 mg/dl（0.5-1.2），轉氨基酵素 GOT 151 IU/L（5-40），GPT 47 IU/L（5-55），總膽紅素（total bilirubin）7.8 mg/dl（0.2-1.4），直接型膽紅素（direct bilirubin）2.6 mg/dl（0-0.4），乳酸脫氫酵素（LDH）976 U/L（100-200），鹼性磷酸酵素（Alk-P）240 U/L（30-110）；血液學方面：白血球（WBC）8,400/cmm（3,200-9,200），血紅素（Hb）17.1 g/dl（11.6-14.8），血比容（Hct）49.8%（33.8-43.4），血小板（platelet）165k/cmm（151-366）；常規尿液檢查：紅血球（RBC）1-2/HPF，白血球（WBC）1-2/HPF，蛋白質（protein）150 mg/dl，潛血反應（occult blood）+++。

住院第三天，病患發生尿量減少、茶色尿（tea-colored urine）與腹痛等情形，理學檢查發現：結膜輕度蒼白、鞏膜無黃膽，肺部左下葉有囉聲，腹部膨脹且右側腹部有輕度敲痛。血液生化學檢查：BUN 89 mg/dl，Cr 9.2 mg/dl，GOT 144 IU/L，GPT 52 IU/L，total bilirubin 1.7 mg/dl，direct bilirubin 1.7 ml/dl，LDH 1,392 UL；血液學檢查：WBC 18,400/cmm，Hb 12.5 g/dl，Hct 35.8%，Platelet 59k/cmm；常規尿液檢查：RBC numerous/HPF，WBC 0-1/HPF，protein 150 mg/dl、潛血反應+++。住院第五天，直接庫姆氏試驗（direct Coombs' test）呈陽性，且血紅素結合球蛋白（haptoglobin）小於4 mg/dl。

住院過程中，乙型和丙型肝炎病毒（HBsAg、HBeAg、anti-HBc IgM、HCV）、巨細胞病毒（CMV IgM）、漢他病毒（Hanta virus）、魏達氏反應（Widal test）、微漿菌抗體（Mycoplasma antibody）、血清免疫學及藥物濫用篩檢（drug abuse panel）等各項檢查結果，均呈陰性反應。除給予支持性治療外，因出現尿毒的症狀，在住院期間共接受過九次的血液透析（hemodialysis）治療。住院期間，BUN 最高上昇至 89 mg/dl（尚未接受透析

前)，Cr 也爬升至 12 mg/dl (接受過血液透析)；住院第 3 至第 17 天每天尿量均小於 200 ml，第 18 天開始尿量增多至 500 ml 以上，第 20 天已大於 1,000 ml (見表一)。住院的第十二天，患者接受腎臟切片檢查，其結果為急性腎小管壞死和腎小管間質腎炎(acute tubular necrosis with tubulointerstitial nephritis)，見圖一。患者的情況逐漸獲得改善，於第 31 天出院；出院後兩星期後回門診追蹤檢查，其腎臟的功能已完全恢復 (BUN: 13 mg/dl, Cr: 0.9 mg/dl)。

討論

有關 rifampicin 引起之急性溶血或急性腎衰竭，最早的個案報告於一九七一年^{5,6}，之後有陸續相關的報告發表⁷⁻¹¹，所以 rifampicin 引起之急性溶血或急性腎衰竭之副作用，臨床上雖不常見，卻已見諸文獻記載。

臨床上 rifampicin 有三種給藥方式：連續性給藥 (continuous, 每日服用)、間歇性給藥 (intermittent, 每週服用一、二、三或五次)、中斷性給藥 (interrupted, 停藥一段時間再開始服用)。急性溶血或急性腎衰竭大多發生於中斷性或間歇性給藥之病患，但也曾發生在少數連續性給藥的患者。因停藥一段時間再重新服用，而發生急性腎衰竭的個案報告中，其停藥間隔大多為數天至數月不等，而間隔最久為十年¹¹；本病例雖與第一次服用 rifampicin 時間相隔二十多年，但仍有可能發生。發生於間歇性或中斷性給藥的病患，通常於服用第一次劑量數小時後即會呈現症狀，且每服用一次，症狀就會變得更嚴重，一般在三至四個劑量之後反應達到最高峰。所以有人認為每日服用 rifampicin 時，rifampicin 與其抗體之複合物經由持續的形成與持續的清除，不易在體內導致危急的濃度；反之，停藥一段時間後再重新服用，易引起體內嚴重的反應¹²。

根據文獻的報告指出，rifampicin 引起毒性的個案，其體內幾乎都存在 rifampicin 之抗

體，且大多以第二型（type II）或少部分第三型（type III）之過敏反應來表現。rifampicin 引起急性溶血時，病人常有黃膽、下背痛、寒顫、尿液呈深棕色與血壓下降等病徵，其作用的機轉可能是一般的免疫反應或是因 IgM、IgG 抗體作用於紅血球上的 I 抗原（antigen I, Ag I）。而 rifampicin 引起急性腎衰竭時，最常見為腹痛、噁心、嘔吐和腹瀉等胃腸及類似感冒（flu-like）之症狀，其次為貧血、血小板減少、肝功能異常和無菌性白血球尿等；其作用的機轉，至今尚未完全瞭解^{10,13}。雖然在急性溶血與急性腎衰竭併發之個案，不能排除血色素尿（hemoglobinuria）的角色，但並不是所有急性腎衰竭的病患，均發生溶血之情形。另有學者提出，可能與腎小管上皮細胞具 I 抗原有關¹⁴。Rifampicin 引起的腎衰竭，大致上可分為四種型態：急性腎小管壞死（acute tubular necrosis）、急速進行性腎小球腎炎（acute progressive glomerulonephritis）、急性腎間質腎炎（acute interstitial nephritis）及輕鏈型蛋白尿（light chain proteinuria），其中以急性腎小管壞死最為常見，本病例的腎臟切片檢查則為急性腎小管壞死併有間質性腎炎。一般在急性腎衰竭的過程中，病人會呈現寡尿現象，通常需要透析治療；但無論是否接受透析，大部分病人經過一段時間治療，腎功能均能恢復¹¹。一九九二年國內有人提出 rifampicin 引起急性腎衰竭與嚴重血小板減少之個案報告¹⁵。與該病例相較，兩者均因再次服用 rifampicin 而引起急性腎衰竭，其臨床表現與治療結果亦相仿；但本個案所發生之血小板減少比較不嚴重（血小板之最低檢驗值分別為 15k 和 54k/cmm）。

本病例雖未曾檢測其體內是否存在 rifampicin 抗體，但根據臨床的表現與疾病之療程，並排除其他可能之因素，其整體之表現確實與文獻報告大致相符。且此副作用，經過 Naranjo¹⁶ 藥物不良反應評分表的評估結果為“極可能”；所以我們相信此病患之急性溶血與急性腎衰竭，應是由 rifampicin 再度服用所引起。

結論

Rifampicin 引起急性溶血與急性腎衰竭的發生率雖然不高，但由於結核桿菌在體內不易根除，治療時不但要併用多種抗微生物製劑，且服藥時間至少需要六個月，有些個案甚至長達一年以上。再加上這些抗微生物製劑可能產生的一些副作用，而容易導致病患的遵醫囑性不佳，不但影響治療的效果，更增加病患發生藥物不良反應之危險。所以臨床上使用 rifampicin 治療時，要特別留意患者剛開始服用之情形，若有發高燒、似感冒症狀或胃腸不適時，應該要立即想到是否與 rifampicin 相關；對於曾中斷治療或需要再開始治療之患者，更應該特別加以注意。

參考文獻

1. Aspinall SL, Friedland DM, Yu VL, et al. Recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: combination antibiotic therapy with evaluation by serum bactericidal titers. DICP 1995; 29: 694-7.
2. Levine DP, Fromm BS. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Ann Intern Med 1991; 115: 674-80.
3. Chen SC, Paul ML, Gilbert GL. Susceptibility of *Legionella* species to antimicrobial agents. Pathology 1993; 25: 180-3.
4. Schulin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, et al. Susceptibilities of *Legionella* spp. To newer antimicrobials in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1520-3.
5. Hasse W, Rohle HD, Warnecke F, Wiek K. Hamolytische kris durch Rifampicin. Praxis Pneumol 1971; 25: 466-8.
6. Poole G, Stradling P, Worledge S. Potential serious effects of high-dose twice weekly

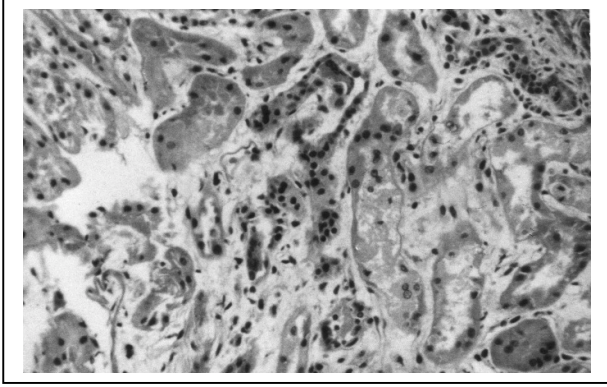
- rifampicin. *Br Med J* 1971; 3: 343.
7. Lakshminarayan S, Sahn SA, Hudson LD. Massive hemolysis caused by rifampicin. *Br Med J* 1973; 2: 282-3.
 8. Nessi R, Bonoldi GL, Redaelli B, Ci Filippo G. Acute renal failure after rifampicin: a case report and survey of the literature. *Nephron* 1976; 16: 148-59.
 9. Mauri JM, Fort J, Bartolome J, et al. Antirifampicin antibodies in acute rifampicin-associated renal failure. *Nephron* 1982; 31: 177-9.
 10. Tahan SR, Diamond JR, Blank JM, Horan RF. Acute hemolysis and renal failure with rifampicin-dependent antibodies after discontinuous administration. *Transfusion* 1985; 25: 124-7.
 11. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, et al. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-15.
 12. Pelaez E, Rodriguez JC, Cigarran S, Pereira A. Acute renal failure caused by two single doses of rifampicin with a year of interval. *Nephron* 1993; 64: 152.
 13. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 924-9.
 14. Lenhard V, Seelig HP, Geisen HP, Roelcke D. Identification of I/i, Pr₁₋₃ and Gd antigens in the human kidney: possible relevance to hyperacute graft rejection induced by cold agglutinins. *Clin Exp Immunol* 1978; 33: 276-82.
 15. Juang YC, Tsao TCY, Chiang YC, et al. Acute renal failure and severe thrombocytopenia induced by rifampicin: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1992; 91: 475-6
 16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-45.

表一：病患住院期間相關之檢驗值

檢驗值	住院當天	第3天	第5天	第6天	第9天	第14天	第20天	第29天
血液學檢查(正常值)								
WBC (3,200-9,200/cmm)	8,400	18,400	14,900	19,400	10,100	7,600	8,100	11,300
Platelet (151-366k/cmm)	165k	59k	54k	113k	199k	269k	332k	248k
Hemoglobin (11.6-14.8g/dl)	17.1	12.5	10.4	13.3	12.1	10.2	12.9	11.5
Hematocrit (33.8-43.4%)	49.8	35.8	29.9	39.6	35.7	29.3	37	34.5
PT/PT(NP)	10.8/11.1		16.3/12.3					
APTT/APTT (NP)	21.8/24.7		NC*/24.8					
Fibrinogen (216-318 mg/dl)	664							
Antithrombin-III (78-151%)	71							
FDP (0-10 ug/ml)	>40							
生化學檢查								
BUN(7.0 - 21 mg/dl)	18	89	71		44	43	96	52
Cr (0.5 - 1.2 mg/dl)	1.5	9.2	8.9		11.1	10.7	12	2.4
GOT(5 - 40 IU/L)	151	144	39		25			26
GPT(5 - 55 IU/L)	47	52	31		24			27
Bil-T(0.2 - 1.4 mg/dl)	7.8	1.7	1.6		1.3			1.2
Bil-D(0 - 0.4-mg/dl)	2.6	1.7	1.5		0.9			0.7
LDH (100 - 200 U/L)	976	1392	457		267			240
Alk-P(30 - 110 U/L)	240	--						90
常規尿液檢查								
RBC (0-5/HPF)	1-2	無數	100				0-2	2-4
WBC (0-1/HPF)	1-2	0-1	0-3				0-1	3-6
Protein (mg/dl)	150	150	500				25	25
每日的尿量 (ml)	NA**	0	2	130	60	0	1,165	1,640

* NC : no coagulation

** NA : not available



圖一 腎臟的病理切片顯示腎小管上皮細胞脫落 (sloughed off) 和管腔擴大，腎小管上皮細胞和間質組織有發炎細胞之浸潤，上述之發現符合急性腎小管壞死和腎小管間質性腎炎之診斷 (HE 染色，二百倍)。

Acute Hemolysis and Acute Renal Failure following Re-administration of rifampicin – a Case Report

Shu-Min Kao, Yea-Huei K Yang* , Junne-Ming Sung, Chuan-Jieh Huang,
Fen-Fen Chen***, Jeng-Jong Huang****

*Departments of Pharmacy, **Internal Medicine and ***Pathology, National Cheng Kung University Hospital; and *Institute of Clinical Pharmacy, Medical College, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, R.O.C.*

Rifampicin, generally well-tolerated, has been used to treat tuberculosis (TB) since 1960s. However, intermittent or discontinuous re-administration with rifampicin has been associated with the development of “ flu-like syndrome ” and, rarely, acute hemolysis or acute renal failure (ARF). However, combination of acute hemolysis and ARF is very uncommon. We hereby presented a case of acute hemolysis and acute renal failure after re-administration of rifampicin.

A 56-year-old male patient visited to a local clinic with the chief complaint of productive cough. Because he had a medical history of pulmonary TB with incomplete treatment about 20 years ago, he was prescribed a anti-TB combination regimen, including rifampicin 600 mg qd, ethambutol 1200 mg qd and pyrazinamide 500 mg tid. After taking the medications, high fever and chills developed on the next day, and he was referred to our Emergency Room. The laboratory data showed blood urea nitrogen (BUN) 18 mg/dl, creatinine (Cr) 1.5 mg/dl , total bilirubin (Bil-T) 7.8 mg/dl , direct bilirubin (Bil-D) 2.6

mg/dl ; hemoglobin (Hb) 17.1 gm/dl, hematocrit (Hct) 49.8 %, platelet: 165k/cmm ; and urinary RBC: 1-2/HPF. Two days later, he complained of oliguria and tea-colored urine. The laboratory tests showed BUN 89 mg/dl, Cr 9.2 mg/d, Bil-D 1.7 mg/dl; Bil-T 1.7 mg/dl, Hb 12.5 g/dl, Hct 35.8%, platelet:59k/cmm ; and urinary RBC numerous/HPF. Viral infections, such as viral hepatitis, Hantavirus or cytomegalovirus, bacterial infections and autoimmune diseases were ruled out by serological tests. Renal biopsy revealed acute tubular necrosis with tubulointerstitial nephritis. Acute hemolysis and acute renal failure from re-administration of rifampicin was diagnosed finally. The renal function completely recovered more than one month later.