

Cimetidine 静注によるアナフィラキシーショック

広田胃腸病院

広田 和俊 江崎 治

THE FIRST REPORT OF CIMETIDINE-INDUCED ANAPHYLAXIS IN JAPANESE

Kazutoshi HIROTA and Osamu EZAKI

Hirota Gastro-Intestinal Hospital

索引用語: Cimetidine 静注リチャレンジ, Cimetidine 静注アナフィラキシーショック, Cimetidine 投与の副作用

I. はじめに

1978年著者の古巣ワシントン大学を訪ねたおり信頼できる外科医と内科医の旧友たちから Cimetidine が消化性潰瘍の治療を大きく変貌させつつあることをトピック交換の会話で知った。1952年以来この疾患に取り組む著者自身が罹患していた疾患でもあり、関心を強くそられた。早速自己治療用に入手した Cimetidine を自分や友人から依頼時使用してみて、アメリカの友人たちの言葉が納得できた。それは Cimetidine の十二指腸潰瘍症例に対する投与によって、「Intractability による手術症例が減少する」、「重篤な合併症を起さぬ限り手術の必要が減少した」、「穿孔や狭窄の合併症は今までどおりだが、出血による緊急症例は真夜中や休日に緊急呼集しないで待機的手術として出血をコントロールできる」という内容の情報交換についてである。

したがって、日本で購入可能となった1982年以降は投与症例も増加して上記の印象をさらに確かなものとして今日に至っている。

Cimetidine は1975年 Smith Klein and French Laboratory の英国支社の研究陣で開発された。本剤はそれ以前1972年 Black らによって Histamine H₂ Receptor Antagonist として開発された Burimamide, Metiamide の副作用そのうちでも無顆粒白血球症などを克服するために、Metiamide の側鎖の S 原子を Cyanoimino 基で置換して出来あがった薬剤である。1976年11月英国で市販開始し翌1977年8月にはアメリ

カ合衆国でもマーケットに現われ、十二指腸潰瘍に対して画期的効果を期待されて、同疾患の主力治療剤としての位置を急速に占めた。わが国では5年遅れて1982年1月18日から Tagamet の商品名で発売され、その使用量が急速に拡大しつつある。過去7年間に十二指腸潰瘍及び胃潰瘍症を主適応として全世界で120カ国、3,000万人以上が本剤の投与を受けてきている。

アメリカ合衆国においては9,907例に対する投与により軽微な症状(下痢, はきけ, 発疹など)出現率5.3%の副作用に関するデータがあるが¹⁾, このたび私達が遭遇した副作用は重篤なショックなので Cimetidine の使用が急速に拡がりつつある現在, 稀有なこの副作用が認識されることは臨床医学の急務と考える。致命的な不幸の結果を避けるためにわが国で初の報告として次節に示した副作用の認識を本剤使用時つねに喚起し, 万一ショックに陥ったら, ただちにショック対策の可能な環境下での使用が必要である。

II. Cimetidine 静注副作用の発生状況

症例 S, 男73歳, 体重66kg.

既往歴: 昭和7年と12年に痔核の治療を受け, 昭和8年と昭和20年に赤痢で治療を受けているが使用薬剤は不明である。昭和29年に右下肢砲弾片摘出を受け, 油性ペニシリンの注射を受けた。その他感冒の症状でバブロンを内服したが, それ以外薬剤を使用した記憶を本人は持っていない。

現病歴: 3年前前から年に3~4回心窩部に鈍痛あったが, 昭和58年6月上旬外来通院中に鈍痛と胃内出血に対して Cimetidine 800mg, Resmit 15mg, Methaphyllin 1.5g の4回分服が35日間にわたって続けられていた。35日目, 朝食後いつものように内服したとこ

<1984年12月12日受理>別刷請求先: 広田 和俊

〒241 横浜市旭区万騎が原83 広田胃腸病院

ろ顔から両上肢にかけて軽度の掻痒感をともなう紅斑発疹が出たのでこれら3剤の服用は中止された。後日の反省として、この発疹がごく軽度であったので原因を追究することなく看過した点が重要と思う。

昭和58年8月、胃体部の消化性潰瘍および幽門部粘膜癌(0.2×1.5cm)および胆石の同時手術のため入院。最高血圧は200mmHgを示したことがあるが、入院後は180~150/100~70mmHg程度であった。

ほかの術前一般状況。血清：GOT 18 IU/l, GPT 10 IU/l, LAP 135 IU/l, LDH 313 IU/l, γ -GTP 9 IU/l, RBC 363万, WBC 4,300, Hb 12.1g/dl, Ht 38%。尿：異常なし。その他一般検査で著変なし。

エピソードとして8月6日午前10時30分、点滴静注胆嚢総胆管造影(以下DICと略す)のため造影剤であるBiliscopin 100ml点滴静注終了5分後顔面頸部に掻痒感とともに発赤発疹が現われ、強力Minophagen C 20ml, 3.9% Restamin calcium 5ml静注, Predonine 20mg静注により、10分後には平常状態に戻った。同日夕刻、Cimetidine静注が行われた。

Cimetidineの初回静注：胸やけと鈍痛のため経口摂食および内服薬を停止、翌日予定の手術の前準備として、Cedilanid, 抗生剤, Vitamin類が電解質糖液とともに点滴静注中、その側管から、Cimetidine 200mgが5% Glucose 200mlに混入されて4~5分かけて前腕に静注された。この静注完了後約1分経過したときに、頸部から胸部にかけての掻痒感を訴えはじめ、その30秒後には「頭がぼろっとして熱くなってきた」、「頸がしめつけられているようで呼吸が苦しい」、「頸がかきむしられる感じだ」と訴え、その苦悶が増強して呼吸困難となり130mmHgの最高血圧が50mmHgまで下降しチアノーゼも強く直ちにショック対策がとられて15分後に回復した。午後5時10分から30分にかけてのことである(手術は当然延期された)。

その時から、投与した薬のうち「Cimetidineによる未知の副作用か」との仮説をたてて検討をはじめた。

手術：1983年8月7日の予定であったが、Biliscopin静注とCimetidine静注の副作用併発のため手術を10日間延期して、8月17日にリンパ節廓清を伴う胃切除術および胆嚢摘出術が施行された。

手術後の経過はきわめて順調であったが、使用薬剤に対する過敏反応にたいして注意をはらい、呼吸、血圧の急変に備えて気管内挿管器具をベットサイドに準備しておいた。術前術後をふくめて使用した薬剤を列記するが、このいずれにも臨床的に認めうる何らの副

作用も発生しなかった。

内服：Fluitran, Sedral, Resmit, Flacule dry syrup, Benzalin, Trandate, Popon-S, Gascon, Excelase, Rocornal, Castor oil, Contol, Silhoueton, Galle-donau, Topicain, Geschwur-P, Glycyron, Dazen, Tagamet

注射：Solcoseryl, Premarin, Coliopan, Calcicol, DM-3, Saviosol, Hartman S, Hartman, Intralipid, Hy-pleamin, 輸血, Adona, Carnigen, Transamin S, Vitamin C, Reptilase, Cedilanid, 強力 Neo-mino C, Restamin calcium, Solu-cortef, Ravonal, Opystan, 硫酸 Atropine, Atarax P, 破傷風 Toxoid, Lilacillin, 3B-Succin, Cercine, Tathion, Opial, Pansporin, Subvitan, Tagamet, Persantin, Conray, Biliscopin, Phenobal, Cenomycin, MMC, Trasylol

外用：Kaolip 湿布, Xylocaine jelly

局所散布：KM, Picibanil

Cimetidine 静注リチャレンジ：この症例は過去73年間に使用された薬剤の種類が少なく生来の健康を自慢していたが、今回の罹患を含めて、手術後3週経過して退院直前に本人と相談し、今後の加齢による疾病に備えるべく本人の同意承諾のもとに、今後使用の可能性の高い薬剤について3回にわたる前腕皮内反応テストと静注テストを行った。皮内反応の結果は次の通りであった。

陽性：Tagamet, FOY, Trasylol

陰性または軽微な反応：Coliopan, Lasix, Neosynesis, Chymotase, Urokinase, Lilacillin, Neolamin 3B, Cenomycin, Pansporin, Kanamycin

リチャレンジに際してはアナフィラキシーショックの発生に対して万全の準備のもとに、Cimetidine 50mgを5% Glucose 20mlに混入して4分間で注入するスピードで点滴管側管静注が行われた。当日9月6日に他の薬剤は全く投与されていない、16mlを静注した時点で「頭がボーッとしてきて熱くなった」と訴え、20ml終了した1分後には「頸がしめつけられるようだ、肺尖部もしめつけられて空気が吸えないので苦しい。」と苦悶著明で、顔面頸部紅潮し、「頸が苦しいだけでなくともかゆい。」と訴え、その時の血圧は200mmHgと上昇を示し、全身発汗を伴い2回にわたって朝食を嘔吐したが、直ちにとられた処置で楽になり10分後には平常に戻った。この時は前回と異なり注用量が1/4と少なく、静注終了時にはすでにショック反応の前段階と確認し得たので時を移さず人工補助呼吸をふ

表1 サイメチジンによる重篤な副作用の報告

報告者	Delaunois	Sandhu	Knapp
報告年月	1979年5月	1982年7月	1982年9月
国別	ベルギー	アメリカ	アメリカ
症例	35歳 女	41歳 女	59歳 ♂
投与方法と量	300mg×4, 経口	300mg 静注	300mg 静注
皮内反応	(-)	(+)	(+)
リチャレンジ	無	有	有
報告	N, Engl. J, Med, 300	Ann, Int. Med, 97 : 1	Ann, Int. Med, 97 : 3

くめた各種ショック対策が実施に移されたので、チアノーゼ、血圧下降までには至らなかったがほとんど前回と同様の症状がみられ、Cimetidineによる特異反応を確認するに至った。

なお、この症例の術後3カ月目における血清免疫グロブリンの値はIgE 319 (700以下) IgG 1,607 (973~2,169), IgM 197 (38~211) ですべて正常範囲であった(())内は健常値)。

III. 考 察

異種蛋白や薬剤などの投与後数分以内に発症するショック様の反応はアナフィラキシーと呼ばれる。この現象は、1902年 Portier & Richet がイヌを用いて毒素の研究中に発見しその中で動物に異種の蛋白質を注射し一定の潜伏期間後、再びその蛋白質を静注するとショック症状を呈したと記載し、*phylaxis*の喪失という意味で *Anaphylaxis* となる語を提唱した。

この症例の場合、Cimetidine を35日間経口投与されその間おそらくこの薬剤に対する抗体の産生が進行し手術前のCimetidineの静注でショック症状が生じたと思われる。

現在ではアレルギー反応は普通4つに分類され、このアナフィラキシーはI型(その他、アトピー、アレルギー性鼻炎、喘息、蕁麻疹がI型に属する)に属しレアギン抗体(IgE)が主役を演じIgEが血中の組織の肥満細胞の表面に付着してこれに抗原(薬物)が付着するとこの細胞からヒスタミン、セロトニン、slow reacting substances of anaphylaxis (SRS-A)などの化学的伝達物質が放出され小血管の透過性亢進や平滑筋の牽縮を生じ、呼吸困難・ショックなどの症状を呈してくる。この反応から想定されるように非常に早く進行する反応であり²⁾、この症例の場合では1回目、2回目とも数分以内に症状が発現し、時間的にアナフィキシー反応としてまちがいない。また経口投与と35日目に蕁麻疹を生じていて、この反応もI型のアレルギー反応でありこの時点でCimetidineに対す

るレアギン抗体が産生されていることを想定させる。この症例の場合、上述の激しい症状は特に鑑別すべき疾患とてなくことに複雑な混乱しやすい要素を省いた条件下でCimetidine静注により発生したリチャレンジの際の反応は、Cimetidineによるアナフィラキシーショックを物語っている。

これまでCimetidineの副作用としてこの症例のような重篤な副作用は知識としてなかったため、8月6日の第1回ショックの時は諸種の薬剤が交錯して原因薬剤として疑いとどまった。

その後患者さんの了承下の9月6日のリチャレンジによって、Cimetidineの副作用であることの確信を得るに至った。この間にすすめた文献検索により、これまで3例の重篤副作用の報告が外国に存在することを知った(表1)。

Delaunois³⁾の報告は錠剤を経口的に300mgずつ内服した症例に3回にわたってクインケの顔面浮腫、喉頭痙攣、呼吸困難が出現した症例である。Sandhu⁴⁾の300mg静注により搔痒感、蕁麻疹、上半身の浮腫の症例であるが、この報告に対して1982年10月 Leftwich と Simon⁵⁾がCimetidineの副作用としての抗体反応を起こすためには数日以上かかるので、Sandhuの12時間内の3回の静注の3回目注射後30分で起ったのはCimetidineによるとは論断できないと批判を加えている。

Knapp⁶⁾の報告例は300mgの静注によって呼吸困難、発汗、発疹、気管支痙攣などアナフィラキシー反応を示したものである。

私たちのこの症例はCimetidine静注後にアナフィラキシーが出現したもので、わが国で初の報告であり世界でも2番目 Sandhuの報告例も含めても第3番目の報告症例になる。

IV. 結 び

この報告はCimetidine静注によるアナフィラキシー副作用で、本邦では最初の報告と思われる。十

二指腸潰瘍からの出血，反復嘔吐，穿孔を起して一時被覆閉鎖された症例，術後投与の場合などには静注に頼らざるをえない。静注量は50mgでも呼吸困難が出現した。救急蘇生処置が施されなければ死亡にもつながるので，Cimetidine 静注投与の際は念頭に置くべき副作用である。Cimetidine の投与が急速に普及している現在極めて低いアナフィラキシー発生率0.00001%以下(今日までのCimetidine 投与が3,000万症例と推定され，この報告がKnappら⁶⁾に続く世界で第3例目としたときの率であるが，この薬剤が消化性潰瘍治療に有効で安全なものとして普及されつつあるだけにアナフィラキシーの可能性も念頭に置いて蘇生救命処置を施し得る条件とその知識がCimetidine 静注に際しては必要である。

文中の資料収集と分析に協力したスミス・クライン・藤沢

社に感謝する。

文 献

- 1) Gifford LM, Aeugle ME, Myerson RM et al: 'TAGAMET' Postmarket Surveillance Program. Interim Report on Phase I. SK & F Lab Co, 1979, p4
- 2) 菊地活吉, 森 道夫, 今村正克ほか: 医科免疫学, 改訂第2版, 南江堂, 1982, p341-362
- 3) Delaunois L: Hypersensitivity to cimetidine N Engl J Med 300: 1216, 1979
- 4) Sandhu BD, Requena R: Hypersensitivity to cimetidine. Ann Intern Med 97: 138, 1982
- 5) Leftwich RB, Simon RA: Cimetidine hypersensitivity Ann Intern Med 97: 620-621, 1982
- 6) Knapp AB, Grimshaw RS, Goldfarb JP: Cimetidine-induced anaphylaxis. Ann Intern Med 97: 374-375, 1982