

●症 例

ジアフェニルスルホン併用中にST合剤で発症したメトヘモグロビン血症の1例

新福 響太^a 合地 美奈^a 高橋 直子^a
 稲木 俊介^a 高木 正道^a 桑野 和善^b

要旨：症例は74歳女性，主訴は労作時呼吸困難であった．皮膚動脈炎に対しDDS，ST合剤を内服していた．ST合剤内服開始1ヶ月後に症状が出現した．SpO₂とPaO₂の乖離を認め，MetHb値が高値であった．病歴を踏まえ薬剤性MetHb血症と診断した．DDSも被疑薬だったが，まずST合剤を中止しMetHb値と症状改善を認めた．SpO₂とPaO₂が乖離する呼吸困難の鑑別として，薬剤性MetHb血症は重要であり報告する．

キーワード：メトヘモグロビン血症，ST合剤，ジアフェニルスルホン

Methemoglobinemia, Sulfamethoxazole/trimethoprim, Diaphenylsulfone

緒 言

ヘモグロビン (hemoglobin : Hb) はα鎖とβ鎖が各々2個ずつの4量体である．ヘムは各鎖に配置され，ヘムの中心には2価の鉄 (Fe²⁺) が配置され直接酸素と結合する．メトヘモグロビン (methemoglobin : MetHb) はヘム鉄が2価から3価に酸化されたHbである．通常は還元酵素の働きにより，MetHbは2価に還元され全Hb中わずか1%以下にすぎない¹⁾．しかし，調節機構が正常に機能しないと血中のMetHbが増加する．その結果，MetHbの割合が2%以上に上昇しMetHb血症と診断される¹⁾．今回，我々は皮膚動脈炎治療中，スルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim : ST合剤) とジアフェニルスルホン (diaphenylsulfone : DDS) の2剤内服後発症したMetHb血症の1例を経験したため報告する．

症 例

患者：74歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難，チアノーゼ．

既往歴：73歳 皮膚動脈炎．

内服歴：プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 7.5mg/日，スルファメトキサゾール (sulfamethoxazole : SMX)

400mg/日，トリメトプリム (trimethoprim : TMP) 80mg/日，DDS 100mg/日．

生活歴：喫煙歴なし．

現病歴：来院1年前に皮膚動脈炎と診断され，8ヶ月前からプレドニゾロン，7ヶ月前からDDS．4ヶ月前からST合剤の内服を開始した．ST合剤内服開始1ヶ月後より労作時呼吸困難が出現した．症状が持続したため当院を受診し，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 90% (室内気) と低値であり精査目的で入院となった．

入院時現症：意識清明，脈拍73回/分，血圧148/90mmHg，体温35.9℃，SpO₂ 90% (室内気)．呼吸音清，副雑音なし，心音整，過剰心音・心雑音なし．口唇・手指・足趾にチアノーゼあり．

入院後経過：血液検査では原因を説明しうる異常所見は認めなかった (表1)．胸部X線写真 (図1)．胸部単純CT検査では異常なく，胸部造影CT検査でも肺動脈血栓は認めなかった．肺換気・血流シンチグラフィ (^{81m}Kr gas/Tc-99m MAA) でも異常は認められなかった．

動脈血液ガス分析 (室内気) ではpH 7.423，PaCO₂ 39.9 Torr，PaO₂ 81.5 Torr，HCO₃⁻ 25.6 mEq/L，SaO₂ 93.8%と明らかな異常は認めず，呼吸機能検査ではVC 2.25L (% VC 101.8%)，FEV₁ 1.80L (% FEV₁ 109.9%)，FEV₁/FVC 80%，DLco 17.81 mL/min/mmHg (% DLco 110%) と換気障害は認めなかった．しかし，実測SpO₂は90%と低値であり，動脈血酸素分圧 (PaO₂) との乖離を認めた．動脈血液ガス分析装置付属のCOオキシメータでは酸化ヘモグロビン (HbO₂) 83.2%，還元型ヘモグロビン (RHb) 5.5%，カルボキシヘモグロビン (COHb) 0%であり，MetHbは11.3%と高値であった．SpO₂とPaO₂に乖離を認めMetHb高値であることから，呼吸困

連絡先：新福 響太

〒277-8567 千葉県柏市柏下163-1

^a 東京慈恵会医科大学附属柏病院呼吸器内科

^b 同 内科学講座呼吸器内科

(E-mail: shinfuku.112@gmail.com)

(Received 10 Jun 2017/Accepted 9 Nov 2017)

表1 入院時検査所見

| | | | | | |
|---------|----------------------------------|---------------|------------|-------------|-----------|
| WBC | $5.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$ | TP | 6.1 g/dL | ANA (IF) | <40 倍 |
| Neutro | 78.1 % | Alb | 4.1 g/dL | RF | <3.0 U/mL |
| Lympho | 17.8 % | Na | 142 mmol/L | 抗 ds-DNA 抗体 | <10 U/mL |
| Mono | 3.5 % | K | 4.2 mmol/L | 抗 Sm 抗体 | <1.0 U/mL |
| Eosino | 0.3 % | Cl | 109 mmol/L | 抗 SS-A 抗体 | <1.0 U/mL |
| Baso | 0.3 % | BUN | 9 mg/dL | 抗 SS-B 抗体 | <1.0 U/mL |
| RBC | $3.84 \times 10^6 / \mu\text{L}$ | Cr | 0.58 mg/dL | 抗 RNP 抗体 | <2.0 U/mL |
| Hb | 12.2 g/dL | UA | 2.3 mg/dL | PR3-ANCA | <1.0 U/mL |
| Plt | $197 \times 10^3 / \mu\text{L}$ | AST | 32 U/L | MPO-ANCA | <1.0 U/mL |
| | | ALT | 18 U/L | | |
| PT | >100 % | LDH | 448 U/L | | |
| APTT | 23.3 Sec | ALP | 99 U/L | | |
| Fbg | 34.1 mg/dL | γ -GTP | 13 U/L | | |
| D-dimer | 1.5 $\mu\text{g/mL}$ | CRP | 0.1 mg/dL | | |



図1 胸部X線写真. 肺野および縦隔に異常所見を認めなかった.

表2 入院後経過

| ST合剤休業後 | 0日 | 7日 | 14日 | 63日 | 112日 | 203日 |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|
| MetHb (%) | 11.3 | 8.7 | 8.0 | 5.7 | 4.0 | 4.1 |
| HbO ₂ (%) | 83.2 | 86.0 | 86.6 | 86.7 | 88.8 | 90.5 |
| RHb (%) | 5.5 | 4.9 | 5.3 | 7.3 | 6.7 | 4.8 |
| COHb (%) | 0.0 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.5 | 0.6 |
| PaO ₂ (Torr) | 81.5 | 84.7 | 86.3 | 71.5 | 72.1 | 87.5 |
| 実測 SpO ₂ (%) | 90 | 90 | 91 | 92 | 93 | 96 |

害, 70%に及ぶと死に至る可能性がある¹⁾. なおMetHbは茶褐色の物質であり1.5g/dL以上存在するとチアノーゼを引き起こす. これはRHbが暗赤色を呈し, 5g/dL以上でチアノーゼを呈するのとは理由が異なる¹⁾.

MetHb血症の原因として, 生後3ヶ月頃まで還元酵素の活性が未熟であることや, 先天的なものではニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) シトクロム b5還元酵素の欠損が, 後天性のものでは薬剤性が知られている¹⁾. ジアフェニルスルホン, サルファ剤以外にもニトログリセリン, プリマキン, ベンゾカイン, リドカインが知られており, 薬剤以外ではアニリン, 亜硝酸塩, 硝酸塩を含む化学物質や食品添加物が原因物質として挙げられる³⁾⁴⁾. 薬剤性のMetHb血症の発症機序は代謝産物が原因となり, ST合剤, DDSに関してはともにアリルアミン化合物であり類似したヒドロキシルアミン代謝産物へと変化し原因物質になると考えられる. そして両薬剤はN-acetyl transferaseやシトクロム b5/NADHシトクロム b5還元酵素により代謝され, これら代謝酵素活性がMetHb血症の生じやすさに影響する⁵⁾. 本症例ではヒドロキシルアミン代謝産物の合成と代謝酵素活性のパランスで次第にMetHbが蓄積したと考えられる.

本症例ではPaO₂が正常範囲内, SpO₂と乖離していたことからMetHb血症が疑われた. PaO₂とSpO₂の乖離

難の原因はMetHb血症と診断した.

病歴から薬剤による後天的な原因が考えられ, ST合剤とDDSの2剤が被疑薬と思われた. 両薬剤の中止を検討したが, 原疾患の治療に難渋しておりDDSは継続し, ST合剤を中止した. その後, MetHb値は緩徐に改善し, 休業203日後には11.3%から4.1%に低下し, HbO₂は83.2%から90.5%まで回復し (表2), 呼吸困難とチアノーゼも改善した.

考 察

MetHb血症では, MetHbは酸素運搬能がなくHbの酸素飽和度が低下し, アロステリック効果のため残されたFe²⁺の酸素親和性が向上し, 酸素解離曲線が左方へシフトする. その結果, 組織への酸素供給が減少する²⁾. MetHb値が10~30%ではチアノーゼや労作時呼吸困難が出現し, 30~50%では頭痛, 50~70%では痙攣や意識障

表3 ST合剤によるメトヘモグロビン血症の報告

| 症例 | 発症年齢, 性別 | 基礎疾患 | ST合剤投与対象 | ST合剤投与量 | 発症時期 (ST合剤内服) | 併用薬 | 症状出現時 (MetHb %) | 治療, 転機 |
|--|----------|---------------|----------|-------------------------------------|------------------|------------------|--------------------|---------------|
| Kawasumi H, et al. 2013 ⁵⁾ | 41歳, 女性 | SLE | PCP予防 | SMX 400mg/ TMP 80mg/日 | 2日目 | なし | 5.7% | 休薬・4日目 正常 |
| Koirala J. 2004 ⁶⁾ | 66歳, 男性 | HIV | PCP治療 | SMX 1500mg/ TMP 300mg, 6時 間ごと | 4日目 | なし | 25.0% | 休薬, 交換輸 血 |
| Carroll TG, et al. 2016 ⁷⁾ | 6ヶ月, 男児 | 若年性骨髄 性白血病 | PCP予防 | SMX/TMP 24mg/回, 3回/週 | 16日目 | なし | 7.2% | 休薬, MB |
| Damergis JA, et al. 1983 ⁸⁾ | 22歳, 女性 | UTI | UTI治療 | 不明 | 8日目 | なし | 18.0% | 休薬・3日目 正常 |
| Kohl BA, et al. 2012 ⁹⁾ | 45歳, 女性 | HIV/AIDS | PCP治療 | 不明 | 1日目 | なし | 10.0% | 休薬, MB |
| López A, et al. 1999 ¹⁰⁾ | 4ヶ月, 女児 | 神経芽腫 | PCP治療 | SMX/TMP 20mg/kg/日 | 2日目 | NO | 10.8% | 休薬・10日目 正常 |
| Jakobson B, et al. 1985 ¹¹⁾ | 3ヶ月, 男児 | UTI | UTI治療 | SMX 80mg/TMP 16mg/回, 2回/日 | 2ヶ月目 | プリロカイン, リドカイン | 28.0% | 休薬, MB |
| 自験例 | 74歳, 女性 | 皮膚動脈炎 | PCP予防 | SMX 400mg/ TMP 80mg/日 | 1ヶ月目 | DDS | 11.3% | 休薬 |

SLE : systemic lupus erythematosus, HIV : human immunodeficiencyvirus infection, AIDS : acquired immunodeficiency syndrome, UTI : urinary tract infection, PCP : *Pneumocystis pneumonia*, NO : nitric oxide, SMX : sulfamethoxazole, TMP : trimethoprim, DDS : diaphenylsulfone, MetHb : methemoglobin, MB : methylene blue.

が生じる原因は、異なる測定原理により導かれるためである。PaO₂は動脈血液ガス分析装置を用いて血液中の酸素分圧を直接測定しMetHbが多く存在する条件下でも正確に酸素分圧を表している。一方でSpO₂はパルスオキシメーターで組織の一方から赤色光(660nm)と赤外光(940nm)を発光し反対側の受光部で透過光の強さを検出し赤色光の吸光度/赤外光の吸光度の比から測定される。赤色光はRHbで、赤外光はHbO₂で吸光度が高く、吸光度の比によって導かれるSpO₂は機能的酸素飽和度を間接的に示す値である。機能的酸素飽和度はHbO₂/(HbO₂+RHb)より導かれ、MetHbやCOHbの存在しない条件でのみHbの酸素飽和度を示す値として妥当性をもつ。MetHbが多く存在する状況下では、正確なHbの酸素飽和度を導くためには分画酸素飽和度を用いなければならない²⁾。分画酸素飽和度はHbO₂/(HbO₂+RHb+COHb+MetHb)より導かれ、COオキシメーターではHbO₂, RHb, COHb, MetHbを特異的な4つの異なる波長の吸光度から各々測定される。機能的酸素飽和度を反映するSpO₂ではHbO₂, RHbしか想定していないためMetHbが多く存在するとエラーとなり、赤色光と赤外光とを同等に吸収し、30%以上MetHbが存在するとSpO₂は85%に近似する。そのためMetHb血症ではSpO₂は100%から85%の間を移行し、実際の酸素飽和度を反映しない²⁾。日常臨床ではSpO₂を測定することが多いが、機能的酸素飽和度の代用であることに留意し、MetHb, COHbの上昇が疑われる際にはCOオキシメーターで分画酸素飽和度に基づく正確な酸素飽和度を調べる必要がある。

ST合剤による薬剤性MetHb血症についての報告は、検索した限りでは、単独例5例^{5)~9)}、他薬剤との併用例は自験例を含めて3例¹⁰⁾¹¹⁾のみと稀であった(表3)。本症例の特徴は、MetHb血症の発症および改善までの経過が緩徐である点である。MetHb還元酵素の代謝活性が成人同様になる生後4ヶ月以降の既報6症例では、ST合剤開始後16日以内と比較的早期に症状が出現したのに対し、本症例ではDDS内服中にST合剤を追加し、1ヶ月が経過してから呼吸困難が生じた。さらに、休薬のみで改善した3例は、投与中止後10日以内にMetHb値が正常化した。本症例は中止後203日でもMetHb 4.1%と高値であった。これらの違いから、本症例ではDDSによって潜在性にヘム鉄の酸化・還元バランスが破綻しかけており、ST合剤が追加されたことで緩徐に発症したと推測され、先行被疑薬単独で顕在化していなくてもST合剤を追加したことでMetHb血症が発症する可能性が考えられた。また、MetHbが遷延する原因に関してDDSを休薬し確かめることは困難であったが、臨床的にDDSの関与が疑われた。そして、各症例のST合剤の用量、投与期間は一定ではなく、発症年齢も乳児から高齢者まで幅広いことから、ST合剤が投与されているすべての症例でMetHb血症の発症に注意が必要であり、疑われた際にはCOオキシメーターでMetHbを測定する必要がある。

謝辞：論文作成に貴重なご意見をいただきました東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科 吉井 悠先生、馬場優里先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Wright RO, et al. Methemoglobinemia: Etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 646-56.
- 2) Hurford WE, et al. Case 23-2004 — A 50-year-old woman with low oxygen saturation. *N Engl J Med* 2004; 351: 380-7.
- 3) 清田和也. 中毒-解毒剤update. *日臨* 2016; 74: 236-40.
- 4) 馬殿正人. 合併症とその対策 血液・造血器疾患 メトヘモグロビン血症. *日臨* 2004; 62: 319-23.
- 5) Kawasumi H, et al. Methemoglobinemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2013; 52: 1741-3.
- 6) Koirala J. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced methemoglobinemia in an HIV-infected patient. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 829-30.
- 7) Carroll TG, et al. Methemoglobinemia in a pediatric oncology patient receiving sulfamethoxazole/trimethoprim prophylaxis. *Am J Case Rep* 2016; 17: 499-502.
- 8) Damergis JA, et al. Methemoglobinemia after sulfamethoxazole and trimethoprim. *JAMA* 1983; 249: 590-1.
- 9) Kohl BA, et al. Use of telemedicine for the identification and treatment of sulfamethoxazole-induced methaemoglobinemia. *J Telemed Telecare* 2012; 18: 362-4.
- 10) López A, et al. Methaemoglobinaemia secondary to treatment with trimethoprim and sulphamethoxazole associated with inhaled nitric oxide. *Acta Paediatr* 1999; 88: 915-6.
- 11) Jakobson B, et al. Methemoglobinemia associated with a prilocaine-lidocaine cream and trimethoprim-sulphamethoxazole. A case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 453-5.

Abstract

Methemoglobinemia resulting from the simultaneous administration of sulfamethoxazole/trimethoprim and diaphenylsulfone

Kyota Shinfuku^a, Mina Gochi^a, Naoko Takahashi^a, Shunsuke Inaki^a,
Masamichi Takagi^a and Kazuyoshi Kuwano^b

^aDepartment of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine,
Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

^bDepartment of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine,
Jikei University School of Medicine

A 74-year-old woman was admitted to our hospital complaining of exertional dyspnea. She had started taking diaphenylsulfone for cutaneous small-vessel vasculitis seven months before admission and sulfamethoxazole/trimethoprim for prophylaxis against pneumocystis pneumonia four months before. She began to suffer from exertional dyspnea three months before admission. Laboratory tests, apart from SpO₂, and radiologic examinations revealed no abnormal findings. Compared with her PaO₂ on room air (81.5 Torr), her SpO₂ was low, at 90%. Finally, after blood gas analysis with CO-oximetry revealed an elevated methemoglobin level, she was diagnosed with methemoglobinemia. Although the above two drugs were the suspected cause of the methemoglobinemia, only sulfamethoxazole/trimethoprim was discontinued because diaphenylsulfone was essential for treatment of the underlying disease. Seven months later, her methemoglobin level had decreased and her symptoms had improved. Up until now there have been no case reports of methemoglobinemia associated with the simultaneous administration of sulfamethoxazole/trimethoprim and diaphenylsulfone. Methemoglobinemia can develop with sulfamethoxazole/trimethoprim regardless of dose, dosage period, and patient age. Thus, it is necessary to consider methemoglobinemia in patients with dyspnea showing a dissociation between SpO₂ and PaO₂.