

肺結核治療開始時にリファンピシンが誘因と考えられる急性副腎不全をきたした一例

市立室蘭総合病院 呼吸器科

中津川 宗 秀 笹 岡 彰 一

本 間 裕 敏 用 海 正 博

市立室蘭総合病院 循環器科

小 林 広 学

要 旨

62歳，女性．平成14年2月より咳嗽，喀痰出現し近医受診．胸部X線上，肺結核が疑われ，当科紹介受診．気管支鏡下での深部採痰のPCR検査にて結核菌と同定され入院．全身の皮膚色素沈着を認めた．リファンピシン(RFP)を含む化学療法を開始し，抗結核薬内服6日目に意識障害，血圧低下しショック状態となった．血中コルチゾール低下とACTHの著明な上昇，及び腹部CTにて両側副腎の腫大と石灰化を認めた．副腎結核による原発性副腎機能低下症から急性副腎不全を発症したものと考えた．ステロイドの代謝促進作用をもつRFPの投与がその誘因と推測した．

キーワード

リファンピシン，肝チトクロームP450，急性副腎不全，副腎結核，アジソン病

はじめに

リファンピシン(RFP)は薬物代謝酵素誘導し，さまざまな薬剤の代謝が促進され，その血中濃度が低下し作用を減弱しうることが知られている．その中でステロイド代謝も促進することが知られているが，今回我々は肺結核にて入院し，治療開始後RFPが誘因と考えられる急性副腎不全を発症した症例を経験したので報告する．

上異常なし．腹部，神経学的にも異常を認めず．表在リンパ節を触知しない．

入院時検査(表)では，軽度貧血，赤沈亢進，CRP高値を認めた．他，採血結果に異常を認めなかった．ツベルクリン反応は中等度陽性だった．喀痰，気管支鏡下深部採痰では抗酸菌塗抹陰性，PCR検査で結核菌陽性であった．

表 入院時検査所見

症 例	WBC	Neu	Lym	Eos	Mono	RBC	Hb	Hct	Plt	ESR(1h)	TP	Alb	γ -gl	GOT	GPT	LDH	ALP	Na	K	Cl	Ca	BUN	Cr	FBS	CRP
症 例：62歳 女性	4580 / μ l	54.2 %	30.8 %	3.5 %	10.1 %	3.57×10^6 / μ l	10.0 g/dl	30.2 %	26.1×10^4 / μ l	132 mm	7.7 g/dl	43.5 %	27.3 %	26 IU	12 IU	273 IU	135 IU	137 mEq/l	4.3 mEq/l	100 mEq/l	9.0 mEq/l	15.0 mg/dl	0.7 mg/dl	82 mg/dl	6.8 mg/dl
主 訴：咳嗽，喀痰，易疲労感																									
既往歴：60歳 胆石手術																									
喫煙歴：なし																									
家族歴：特記すべきことなし																									
現病歴：平成14年2月より咳嗽，喀痰が出現し近医を受診した．胸部X線上，肺結核が疑われ，当科紹介受診した．喀痰塗抹は陰性だったが，気管支鏡下に深部採痰したところPCR検査にて結核菌と同定され4月11日入院した．																									
入院時現症：身長148cm，体重50kg，血圧130/70mmHg，脈拍78回/整．全身に皮膚色素沈着を認めた．胸部聴診																									
	ツ反																								
	$\frac{19 \times 18}{69 \times 50}$																								
	喀痰：Gaffky 0号																								
	気管支鏡下深部採痰： Gaffky 0号 Tbc-PCR(+)																								

胸部X線では右中肺野に斑状影，左上中肺野に斑状影，粒状影及び線状の石灰化を認めた（図1）．胸部CTでは両肺に斑状影，気道散布影陰影を認めた（図2）．



図1 胸部X線

右中肺野に斑状影，左上中肺野に斑状影，粒状影を認め，線状の石灰化も認める．

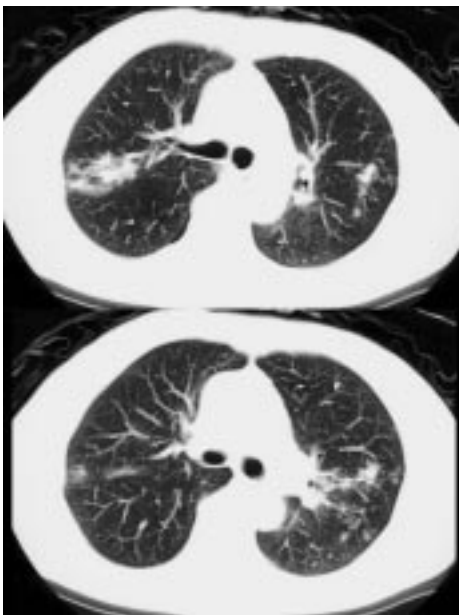


図2 胸部CT像

両肺に斑状影，気道散布影陰影を認める．

治療および経過（図3）：肺結核の診断にてイソニアジド（INH），リファンピシン（RFP），エサンブトール（EB），ピラジナミド（PZA）の4剤にて4月13日より治療開始した．翌日より1日数回程度の下痢症状みられ，抗結核薬内服3日目（4月15日）より傾眠がちとなった．抗結核薬内服6日目（4月18日）に38.4度の発熱，悪心出現．

傾眠症状増強し，意識レベル低下（JCS30）．また血圧が60台に低下しショック状態となった．

図3 治療・経過

	入院時	4月15日	4月18日	4月22日
意識	清明	傾眠傾向	意識障害（JCS30）	清明
血圧	130/70	94/60	60台	110/70
体温	36.9	36.4	38.4	35.4
消化器症状	なし	あり	あり	なし
Na(mEq/L)	137	134	122	142
K(mEq/L)	4.3	4.3	4.1	3.7
cortisol(μg/dl)			1.52	
ACTH(pg/ml)			1170	

4/13～INH,RFP,EB,PZA開始

4/18～4/22 コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム400mg/day

皮膚色素沈着がみられていたことから副腎機能低下を疑った．血中コルチゾールは1.52μg/dl（基準値4.0～18.3μg/dl）と低下，また血清Naも122mEq/Lと低下しており，急性副腎不全と診断した．コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム400mg/day投与と補液開始にて血圧は改善し，翌日には意識状態も回復し，消化器症状も消失した．後日，電解質も正常化した．

腹部CT施行にて右副腎30×30mm大 左副腎20×16mm大に両側副腎の腫大を認め，左副腎には一部石灰化を認めた（図4）．

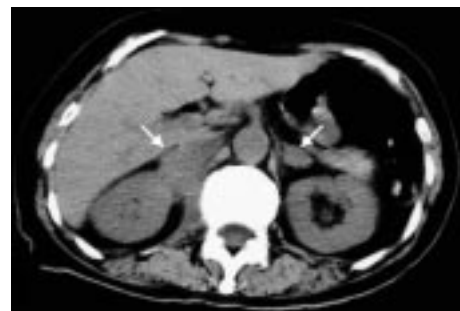


図4 腹部CT像

右副腎30×30mm大 左副腎20×16mm大に両側副腎の腫大を認め（矢印），左副腎には一部石灰化を認める．

後日，ACTH1170pg/ml（基準値4.4～48pg/ml）と著明な上昇が判明し，画像所見より副腎結核による原発性副腎機能低下症から急性副腎不全を発症したものと考えた．

急性副腎不全の発症にステロイド代謝を促進作用をもつRFP内服が関与している可能性が疑われた．RFPを一時止めてコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを漸減，中止しハイドロコルチゾン30mgを内服開始．その後RFP

再開も特に症状悪化なく7月15日退院した。退院時の腹部CTでは腫大していた副腎が縮小傾向にあった。現在、外来通院中である。

考 察

RFPは薬物代謝酵素である肝チトクロームP450を誘導し、その併用によりステロイドやカルシウム拮抗薬、経口糖尿病薬などさまざまな薬剤の代謝が促進され、その血中濃度が低下し作用を減弱しうることが知られている¹⁾。

本邦では、本症例のように副腎皮質機能低下症の患者がRFP内服後ステロイド代謝が促進され、副腎皮質ホルモン欠乏から急性副腎不全を発症した症例が数例報告されている²⁻⁴⁾。その他にはRFP使用により血圧コントロール不良となり脳出血を起こした例⁵⁾や血糖コントロールが悪化した例⁶⁾などが報告されている。

原発性副腎皮質機能低下症は両側副腎皮質の90%以上の破壊によって発症する。その破壊は通常徐々に進行し、皮膚色素沈着、易疲労感、脱力感、悪心、嘔吐、下痢、体重減少、血圧低下等の臨床症状を呈し、一般検査では血清Na低下、K上昇等を認める⁷⁾。

ステロイドホルモンの基礎分泌が保たれていて、色素沈着以外は特に症状を呈さない潜在的な副腎皮質機能不全状態の場合があり、感染、外傷、手術などのストレスが加わることによってはじめて症状が顕在化し、また急性副腎不全が引き起こされることがある⁸⁾。本症例も、入院時、皮膚色素沈着以外には目立った症状もなく、入院時検査所見でも電解質異常等みられず副腎機能低下症の発見が遅れた。入院などのストレスによって副腎不全が顕在化する可能性もあるが、今回の症例ではRFP内服によりステロイド代謝が促進され、副腎皮質ホルモン欠乏状態から意識障害、血圧低下、ショックをきたしたものと推測された。

肺結核患者に色素沈着が認められる場合、またさらに嘔吐や下痢などの消化器症状を呈する場合には副腎機能不全を疑い、内分泌検査や腹部CTなどの検査を施行しておく必要があると思われる。また副腎機能不全が疑われる症例にRFPを投与する場合には、急性副腎不全発症の可能性を常に念頭におくべきであると思われた。

文 献

- 1) 千堂年昭, 國分千代, 大石了三: リファンピシンと他剤との相互作用. 薬局 50: 2180-2184, 1999.
- 2) 関東 繁, 伊原利和, 武田成正, 井上和子, 宮地幸隆, 入江 実: 肺・関節結核にRifampicin投与後, 急性副腎不全を併発した1例. ホルモンと臨 35: 194-196, 1987.
- 3) 村山淳一, 村山耕子, 戸川真一: 重症肺結核に合併

し, リファンピシン投与により, 急性の副腎クライシスに陥った結核性アジソン病の1例. 茨城病医誌 11: 157-164, 1994.

- 4) 三輪 隆, 久米雅彦, 小林高明, 金澤真雄, 能登谷洋子, 添田 仁, 田中孝司, 林 徹: 肺結核を合併しリファンピシンにより急性副腎不全をきたした不全型ACTH単独欠損症の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 11: 183-189, 2001.
- 5) 原 晶子: リファンピシン投与後血圧コントロールが不良となり脳内出血を合併した1透析例. 日透析医学会誌 31: 713, 1998.
- 6) 木原康之, 中村早人, 大槻 眞: グリクラジドとリファンピシンの併用で血糖コントロールが悪化した1例. 糖尿病 42: 130, 1999.
- 7) 加藤堅一: 最新内科学体系 第15巻 副腎疾患, 水・電解質異常(井村裕夫ほか編). p.129, 中山書店, 東京, 1993.
- 8) 楽木宏実, 荻原俊男: 部分的Addison病. 別冊日本臨牀(内分泌症候群上巻): 548-550, 1993.