

症 例 報 告

リファンピシンの相互作用でステロイド
効果の減弱が認められた SLE の 1 例伊 東 秀 夫・藤 平 隆 司
原 田 進・城 戸 優 光

産業医科大学呼吸器科

加 治 木 章・中 島 康 秀
黒 岩 昭 夫

同 第 二 内 科

受付 昭和 58 年 11 月 4 日

RIFAMPICIN-INDUCED NONRESPONSIVENESS
TO CORTICOSTEROID TREATMENT IN SYSTEMIC
LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CASE REPORTHideo ITOH*, Takashi FUJIHIRA, Susumu HARADA, Masamitsu KIDO,
Akira KAJIKI, Yasuhide NAKASHIMA and Akio KUROIWA

(Received for publication November 4, 1983)

Accelerated inactivation of corticosteroids following rifampicin therapy has been recognized. We observed nonresponsiveness to prednisolone treatment during rifampicin administration in a case of systemic lupus erythematosus with diffuse alveolitis and concomitant apical tuberculosis.

A 51 year-old woman complained in September 1980, of polyarthralgia and butterfly erythema of the face. From typical clinical manifestations and positive serological tests, systemic lupus erythematosus was diagnosed and treatment with prednisolone was started at a local hospital. To prevent exacerbation of old apical tuberculosis, isoniazid 0.2 g daily was also administered. Good response was obtained for an initial few months but dyspnea, diffuse pulmonary infiltrates appeared following prednisolone decrement.

She was transferred to our hospital in August 1981. On admission, she had a few skin ulcers in bilateral hands and pigmentations over the surface of shoulder, elbow and knee. Velcro rales were audible over the lung base. No lymphadenopathy was detected. Laboratory examination revealed positive RA test, antinuclear and anti-DNA antibody. Thyroid test and microsome test were also positive, but LE test, RNP antibody, SM antibody were negative. C_4 , CH_{50} were normal but C_3 was decreased. Chest X-P revealed diffuse reticular shadows in bilateral middle and lower lung field and nodular consolidation in right apical region. Although tubercle bacilli was negative in sputum, exacerbation of tuberculosis were suspected radiologically. Histological specimen

* From the Respiratory Division, University of Occupational and Environmental Health,
1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807 Japan.

obtained by transbronchial lung biopsy from the left lung showed mild interstitial thickening of alveoli with mononuclear cell infiltration.

Prednisolone was increased from daily dose of 5mg to 80 mg and 450 mg of rifampicin, 1,000mg of ethambutol were added, but no response was obtained. In December 1981, prednisolone was altered to equivalent dose of betamethasone but minimal improvement was observed.

After quitting rifampicin on January 1982, dramatic improvement in symptoms, laboratory data and chest roentgenogram was achieved. Although pharmacokinetic studies were not performed, we feel that the circumstantial evidence suggests strongly to increased metabolism of prednisolone by rifampicin-induced microsomal enzymes.

Keywords: Rifampicin, Corticosteroid, Drug interaction, SLE, Pneumonitis

キーワード: リファンピシ、ステロイド、薬物相互作用、SLE、間質性肺炎

はじめに

リファンピシは、肝ミクロゾーム酵素誘導作用により、ある種の薬物効果を減少させることが知られており、特にステロイドとの相互作用が近年注目を集めている。我々は、肺結核病巣と、高度のびまん性陰影を伴ったSLEの症例で、リファンピシの使用によりステロイドの薬物効果が阻害されたと思われる現象を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳、女性、主婦。主訴：全身関節痛、皮疹(紅斑)。家族歴：父、糖尿病、母、肝硬変。既往歴：19歳虫垂切除、30歳子宮内膜炎(腹膜炎併発し40日間入院)。生活歴：タバコ(-)、アルコール(-)、常用薬(-)、鯖、ピリン系薬剤に対し、アレルギーあり。現病歴：昭和55年9月末頃より全身関節痛、顔面の蝶形紅斑、手指先端の紅斑および37.5°C前後の発熱のため昭和55年10月27日某病院入院。SLEと診断され、プレドニゾロン15mgを投与され症状は一時軽快した。しかし、ステロイドの減量とともに、昭和56年3月頃から肺のびまん性網状影の増強と、呼吸困難が進行してきたために、昭和56年8月5日当科に入院となった。入院時現症：身長157.6cm、体重47kg、血圧110/64mmHg、脈拍100/分、整、体温36.8°C。意識清明で栄養状態良好。両肩、両肘関節、両膝関節伸側に色素沈着著明で、両手背に1~2mmの小潰瘍を各3ヶ所認めた。当科入院時には顔面の蝶形紅斑は認めなかった。甲状腺腫は触知せず、胸部で背部両下肺野にVelcro音を聴取した。心音は正常、腹部には異常所見なし。両側膝および足関節の自発痛、圧痛を訴えたが、変形、腫脹は認めなかった。表在リンパ節は触知せず、神経学的には異常なし。

入院時検査成績:(表1, 表2)

尿は沈査を含め異常なく、末梢血では白血球が2600/mm³と減少していたが分画には大きな異常はなかった。また、正球性正色素性の貧血を認めたが溶血の所見はなし。生化学では、 γ -グロブリン分画が上昇し、クンケル反応が高値を示していた。赤沈は80/110mmと亢進し、血清反応ではCRP(+)で血清梅毒反応は陰性だった。免疫グロブリン定量では、IgGが2080mg/dlとやや増加していた。自己抗体は、RAテスト、抗核抗体、抗DNA抗体、サイロイドテスト、マイクロゾームテストが陽性。LEテスト、RNP抗体、SM抗体は陰性。補体系ではC₃が45mg/dlと低下していた。血液ガスは、pH 7.481 P_{O₂} 62.8 torr, P_{CO₂} 33.8 torrで、肺機能検査では(表3)軽度の拘束性障害と中等度の拡散障害を認めた。図1-(A)は、入院時の胸写で全肺野、特に両下葉に、びまん性線状網状影が著明で、右肺尖部には結核病巣が認められた。

入院後経過：ステロイドによる長期治療のため、当科入院時には臨床症状、検査所見がマスクされていた部分もあるが、経気管支肺生検の結果は気管支周囲の間質性の肥厚と単核細胞を中心とする細胞浸潤で、前医からの経過と併せ、SLEと診断した。入院時、プレドニゾロン5mgとヒドラジド0.2gが投与されており入院後も引き続き同量を投与した。

しかし、発熱とともに、右肺尖部陰影の増大が認められたため、結核の増悪を疑い、昭和56年8月22日より、リファンピシ450mg、エタンブトール750mgの投与を開始し、右肺尖部の陰影は改善したが、びまん性陰影は更に増強。このため、SLEの増悪と考え、プレドニゾロンを40mg、更に60mg、80mgまで増量したが、胸写および検査所見の改善はみられず、発熱も抑えられなかった。昭和56年12月17日、プレドニゾロン80mgからベタメタゾン8mgに変更したところ、一時解熱

表1

尿	異常なし	LDH	197 u/l
便	異常なし	ALP	6.2 u/l
末梢血		LAP	43 u/l
WBC	2600/mm ³	γ -GTP	13 u/l
(St 1, Seg 61, Eo 3, Ly 31, Mo 4%)		T-Chol.	207 mg/dl
RBC	366×10 ⁴ /mm ³	TG	140 mg/dl
Hb	10.6 g/dl	TTT	3.7u
Ht	32.2%	ZTT	15.7u
MCV	87.7 μ m ³	FBS	71 mg/dl
MCHC	33.0%	BUN	7 mg/dl
Plt.	22.5×10 ⁴ /mm ³	Creat.	0.7 mg/dl
Ret.	9 0/00	UA	5.4 mg/dl
生化学		Na	140 mEq/l
T. P	6.7 g/dl	K	3.7 mEq/l
Alb	47.7%	Cl	101 mEq/l
α_1 -gl	3.5%	Ca	8.8 mg/dl
α_2 -gl	9.9%	Ccr	40.5 ml/min
β -gl	7.7%	Fe	52 μ g/dl
γ -gl	31.2%	CPK	110 u/l
T-Bil	0.3 mg/dl	CPK ₁ (BB)	0 %
D-Bil	0.1 mg/dl	CPK ₂ (MB)	7 %
GOT	28 u/l	CPK ₃ (MM)	93%
GPT	14 u/l	Aldolase	1.3 u/ml
		Myoglobin	13.1 mg/ml

表2

血清反応		自己抗体・補体系	
ESR	<u>80/114</u>	RA	(+)
CRP	(+)	RAHA	<40
ASLO	×40 T. u.	ANA	(+)×40
Coombs	(-)	anti DNA	<u>35(<15.0)</u>
TPHA	(-)	Thyroid test	<u>×1600</u>
OGATA	(-)	Microsome test	<u>×6400</u>
免疫グロブリン定量		LE test	(-)
IgG	<u>2080 mg/dl</u>	RNP-Ab	(-)
IgA	431 mg/dl	SM-Ab	(-)
IgM	215 mg/dl	IC	1.3 ng/ml
IgE	344 u/ml	C ₃	<u>45 mg/dl</u>
		C ₄	<u>21.5 mg/dl</u>
E rosette	<u>61%</u>	CH ₅₀	33 u/ml
EAC rosette	<u>3%</u>		
PHA	75245 cpm (648cpm)		

表 3

肺機能	
FVC	1.92l (72%)
FEV 1.0%	76%
VC	1.97l (74%)
RV	2.07l (167%)
RV/TLC	51.2%
DL'co	6.7 ml/min/mmHg (39%)
DL'co/VA	2.60 ml/min/mmHg/l
動脈血ガス	
pH	7.481
P _{CO2}	33.8 torr
P _{O2}	62.8 torr

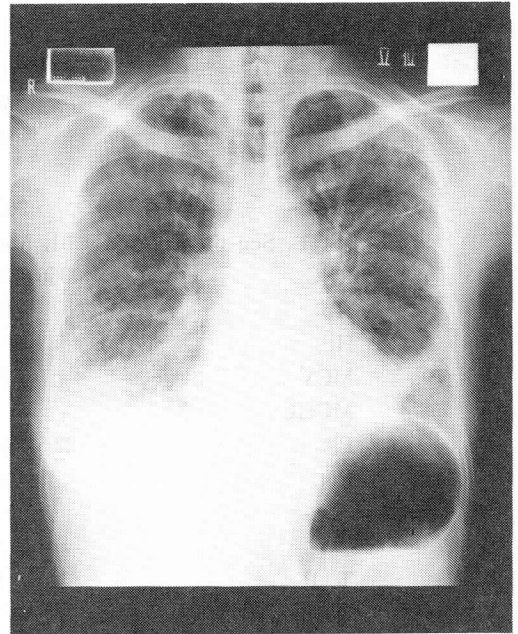


図 1(B)

昭和56年12月7日
ベタメタゾン8mg 投与中, 陰影は
増悪している。

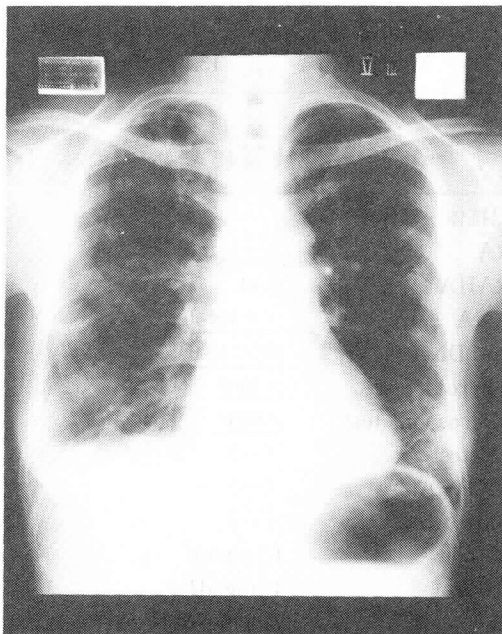


図 1(A)

昭和56年8月6日(入院時)
全肺野, 特に両下肺野にびまん性
線状網状影が著明で右肺尖部には
結核病巣が認められる。

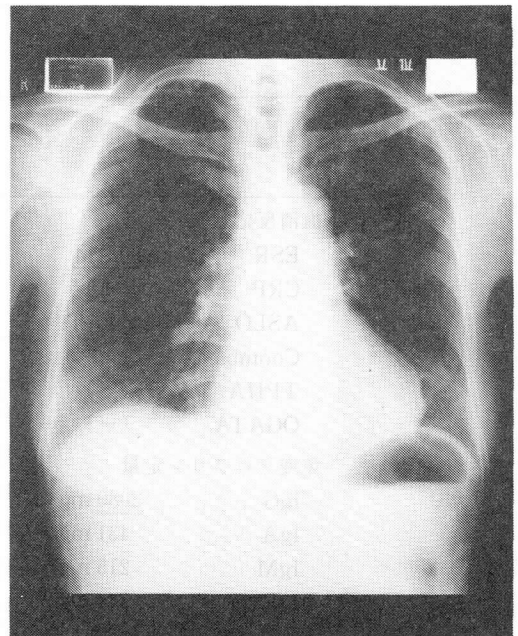


図 1(C)

昭和57年4月30日
リファンピシン中止後13週, ベタメ
タゾン2mg 投与中著明な改善が認
められる。

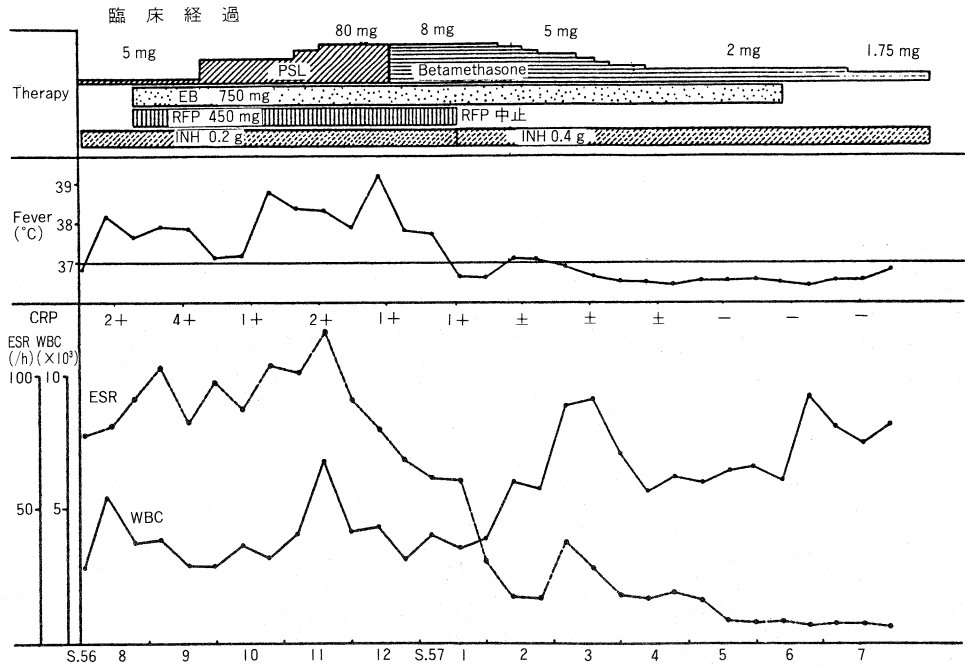


図 2

傾向をみせたが、著明な改善はみられなかった。そこでリファンピシンとステロイドの相互作用を疑い、昭和57年1月22日にリファンピシンを中止した。その結果、図2に示すごとく、白血球は増加し、赤沈は改善、熱も低下し、胸写および血液ガスの著明な改善が得られた。以後順調にステロイドを減量することができ、ベタメタゾン1.75mgまで減量することに成功した。図(1)-(B)は昭和56年12月7日の胸写で、ベタメタゾン8mgを投与中である。陰影は増悪し、患者の生命も危ぶまれていた。図(1)-(C)は、昭和57年4月30日の胸写で、リファンピシン中止後13週で、ベタメタゾン2mgを投与中、著明な改善がみられ、血液ガスもpH 7.483, P_{o2} 94.2 torr, P_{CO2} 28.8 torrと改善した。入院時陽性だったRAテスト、抗核抗体、抗DNA抗体も陰性となり、昭和57年7月27日退院した。現在、ベタメタゾン1.75mgにて、外来で経過観察中だが各種パラメーターに変動はなく経過良好である。

考 案

リファンピシンは、肝ミクロゾーム酵素誘導作用により、ある種の薬物効果を減弱させることが知られており、特にステロイドとの相互作用が近年注目を集めている。Buffington¹⁾らは腎移植を受けた患者で、リファンピシンの投与を受けるとグルココルチコイドの作用が低下すると報告している。また、Hendrickseら²⁾は、6歳のネフローゼ症候群の少年で、リファンピシン投与下で³H標識プレドニゾロンの血中半減期が1.29

時間であったのに対し、リファンピシンを中止すると、2.17時間に延長したと報告しており、Von Marleら³⁾も同様の現象を報告している。その機序としてEdwardら⁴⁾は、リファンピシンの肝ミクロゾーム酵素誘導作用により、コルチゾールの通常の代謝経路がバイパスされるのではないかと推測しBoachardら⁵⁾は、リファンピシンとステロイドが併用されている患者でコルチゾールの代謝が逸脱していることを発見し、リファンピシンを中止すると、24時間後には、尿中の6β-hydrocortisolの排泄が正常に戻ったと報告している。したがって、これらの報告はリファンピシン投与時には、ステロイドの投与量を増量する必要があるとしている。本例では、ステロイドの血中濃度の測定等は行っていないが、リファンピシン投与中はプレドニゾン80mg(ベタメタゾン8mg)というステロイドの大量投与にもかかわらず臨床症状、検査所見の改善はみられなかった。しかし、リファンピシンを中止することにより、短期間で著明な改善をみせ、ベタメタゾン1.75mgまでの減量に成功した。この臨床経過からリファンピシンにより、ステロイドの薬物効果が減少していたことは明白だと思われる。

ま と め

我々は肺結核病巣を伴うSLEで、リファンピシンによりステロイドの効果が減弱していたと考えられる1例を経験した。リファンピシンは現在、抗結核療法的第一選択の薬剤であり、症例によっては、ステロイド

との併用を余儀なくされる場合も想像されるが、その相互作用には充分注意すべきことを示唆する症例と考えられるので、若干の文献的考案を加えてここに報告した。

文 献

- 1) Buffington, G.A. et al.: Interaction of rifampicin and glucocorticoids; adverse effect on renal allograft function. J Am Med Assoc, 1976, 236, 1958-1960.
- 2) Hendrickse, W. et al.: Rifampicin-induced non-responsiveness to corticosteroid treatment in nephrotic syndrome, Brit med J I, 306, 1979.
- 3) Von Marle, W., Woods, K.L. and Beeley, L.: Concurrent steroid and rifampicin therapy, Brit med J I, 1020, 1979.
- 4) Edwards, O.M. et al.: Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy, Lancet, II, 549-551, 1974.
- 5) Bouchard, Ph. et al.: Déviation du métabolisme du cortisol induite par la rifampicine, Nouv Presse med, 8, 1651.