

症例報告

Rifampicin の再投与により腎障害を来した肺結核の1例

黒田 文伸 八木 毅典 山岸 文雄 水谷 文雄
 佐々木結花 和田 暁彦

国立療養所千葉東病院呼吸器科

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH ACUTE RENAL
 FAILURE CAUSED BY READMINISTRATION OF RIFAMPICIN

*Fuminobu KURODA, Takenori YAGI, Fumio YAMAGISHI, Fumio MIZUTANI,
 Yuka SASAKI, and Akihiko WADA

**Department of Thoracic Disease, National Chiba Higashi Hospital*

We report a case of pulmonary tuberculosis with acute renal failure caused by readministration of Rifampicin (RFP). A 73 year-old man was admitted to a certain hospital complaining with dyspnea on exertion. As his sputum smear was positive for acid-fast bacilli, he was transferred to our hospital for the isolation and treatment. He was diagnosed as lung tuberculosis and was administrated RFP, Isoniazid (INH) and Ethambutol (EB). On the 20th day after the initiation of treatment, the administration of drugs were suspended, because of liver dysfunction. After recovery of liver dysfunction, we have readministered antituberculous drugs, starting with EB, then INH, and finally RFP. On the 22th day after the readministration of RFP, acute renal failure was observed. All medications were suspended and we started treatment with hydration and furosemide. His renal function recovered after 7 weeks. Histopathological examination of the kidney revealed interstitial infiltration and tubular nephritis. According to the histopathological examination and the clinical course, we concluded acute renal failure was induced by the readministration of RFP. This case suggests that we have to pay attention to renal side effect of RFP in the course of readministration.

Key words : Rifampicin, Readministration,
 Renal failure, Interstitial nephritis, Tuberculosis, Side effect

キーワードズ : リファンピシン, 再投与, 腎障害,
 間質性腎炎, 結核, 副作用

*〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町673

*673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712
 Japan.

(Received 7 Jul. 1999/Accepted 18 Aug. 1999)

はじめに

リファンピシン (RFP) は、1972年より結核治療に導入され、短期化学療法確立に大きく貢献した¹⁾、現在でも結核治療の中心となる薬剤である。その構造は、リファマイシンの半合成誘導体で、リボ核酸の合成を阻害することにより、細胞内外の結核菌に対し強力な滅菌作用を示す²⁾。

しかしその一方で、RFPの投与中にさまざまな副作用を認めることも多い。最も高頻度なものは肝障害であるが、それ以外にも胃腸障害、発疹、発熱、白血球減少、溶血性貧血などが知られている^{3)~5)}。

今回われわれは、RFPの再投与により腎障害を来した肺結核の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例：73歳，男性，無職。

主 訴：労作時呼吸困難。

既往歴：40歳 前立腺肥大。アレルギーの既往はなし。

家族歴：特記すべき事はなし。

現病歴：平成9年12月に近医で定期健康診断を施行された際、超音波検査にて右胸水貯留を指摘され、精査を勧められるも放置していた。平成10年4月ころより労作時呼吸困難が出現し、徐々に増悪 (Hugh-Jones IV度) したため、5月28日某病院に入院となった。同院にて喀痰検査を行い、ガフキー6号が検出されたため、5月29日当院に転院した。

入院時現症：身長164cm，体重46.4kg，血圧120/70

mmHg，体温37.5℃，脈拍72回/分・整，呼吸24回/分，心音に異常はなく，呼吸音は両側全肺野に coarse crackle を聴取した。腹部・神経学的所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見 (表)：軽度の貧血と低蛋白血症を認め、GOT 66IU/lとやや高値であった。血沈は、1時間値73mmと亢進していた。血液ガスでは毎分0.5lの経鼻酸素吸入下でPO₂ 58.7Torrと低酸素血症を認めた。喀痰は、ガフキー5号を認め、PCR検査にて結核菌と同定された。尿検査に異常は認めなかった。

入院時胸部エックス線写真 (図1)：両側上肺野に空洞を伴う浸潤影があり、右胸水の貯留も認めた。右胸水は、リンパ球優位、ADA107.0IU/lと高値、結核菌PCR検査陽性であった。

入院後経過 (図2)：5月29日よりRFP450mg，isoniazid (INH) 300mg，etanercept (EB) 750mgの投与を開始したが、6月10日肝障害を認めたため、すべての抗結核剤を中止した。肝機能の改善後、6月19日からEB750mgと、INHを100mgの少量より再開、漸増した。7月16日からRFPを25mgの微量より開始、7月30日には450mgまで漸増したところ、血清クレアチニン値が上昇し、8月7日には2.2mg/dlとなった。この時点でのCcrは15.8ml/minと中等度の腎障害を認めた。尿検査では血尿はなかったが、1日610mgの蛋白尿と好酸球 (100個中2個) を認めた。腎障害時の腹部ガリウムシンチグラム (図3) では、背側からの撮影にて両腎にびまん性の集積亢進を認め、活動性の腎炎が示唆された。RFPによる腎障害を疑い、抗結核剤を中止し、1日1000mlの補液とフロセミド20mgの経口

表 入院時検査成績

Hematology		Biochemistry		Sputum			
WBC	3400 / μ l	TP	5.8g/dl	acid fast bacilli			
RBC	355 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	2.2g/dl	smear Gaffky 5			
Hb	12.0 g/dl	GOT	66IU/l	culture 4+			
Ht	36.4 %	GPT	37IU/l	PCR <i>M. tuberculosis</i>			
PLT	37.9 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	444IU/l	Tuberculin reaction			
ESR	73 mm/hr	ALP	204IU/l	0 \times 0			
		T-Cho	122mg/dl	3 \times 3			
Serology		UA	2.7mg/dl				
		BUN	17.7mg/dl				
		CRP	0.21 mg/dl	Cr	0.5mg/dl	Urinalysis	
		HBs-antigen	(-)	Na	137mEq/l	Color	Normal
		HCV-antibody	(-)	K	3.5mEq/l	Proteinuria	(-)
				Cl	97mEq/l	Hematuria	(-)
						Sugar	(-)

投与を開始したところ、腎障害は徐々に改善した。9月18日に腎障害の原因精査のため腎生検を施行した。病理所見(図4)は、間質への著しいびまん性細胞浸潤と、一部では尿管管炎を認めた。しかし、糸球体には、明らかな異常はなかった。蛍光抗体法による観察では、糸球体基底膜・尿管管に免疫複合体・補体の沈着は認めなかった。以上の臨床経過と腎生検の所見よりRFPによる腎障害と診断した。

また、RFPに対する免疫学的検索としてRFP存在下でのCoombs test, RFP-Lymphocyte Stimulation test, RFP-Patch testを行ったが、いずれも陰性の結果であった。

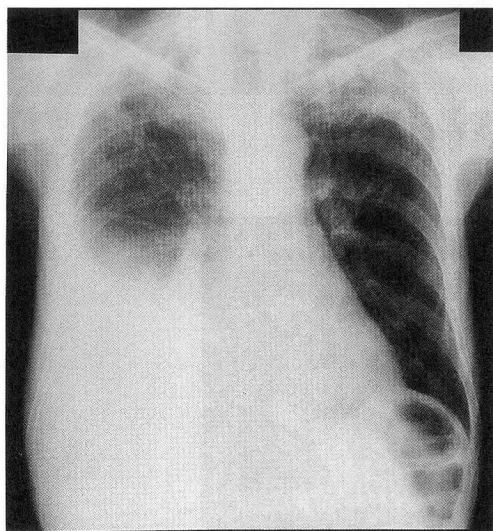


図1 入院時胸部エックス線写真

腎障害が改善し、Ccr36.3ml/minとなった9月29日から、EB, INH, レボフロキサシン(LVFX), エチオナミド(TH)を少量より順次開始した。11月19日にはCcr49.9ml/minまで改善し、排菌陰性となったため、11月29日退院した。現在、外来加療中である。

考 察

RFPによる腎不全は、1971年のPooleら⁶⁾の報告が最初で、その後は数十例をまとめた報告などが散見される。本邦では、1977年の報告⁷⁾以来、現在までに本症例を含め17例が報告されている。特徴は、再投与・間欠投与に多いことであり、本邦ではそのうちの16例(94%)、海外の報告でもそのほとんどが再投与または間欠投与で発生している。本症例も肝障害による休薬後の再投与の症例であった。その機序については、免疫学的機構の関与が考えられており、以下に示すごとくいくつか検討されているが、詳細は不明である。PooleらはCoombs法にて、副作用の出現した症例では11例中9例にRFP抗体を認めたのに対し、副作用がなかった症例では38例中7例しかRFP抗体を認めなかったことより、RFP抗体の関与を述べている。本邦でもCoombs法でRFP抗体を検出した報告^{8)~12)}や、RFP代謝産物であるフォルミルリファンピシンに対するIgG・IgM抗体をELISA法にて検出した報告¹³⁾がある。腎生検標本の蛍光抗体法による観察では、本邦においては1977年の糸球体、尿管管基底膜にβ1c/1Aの沈着を認めた報告¹⁴⁾を除けば、糸球体、尿管管への免疫複合体・補体の沈着は見られていない。したがって、RFP抗体の関与が考えられるものの、膠原病に見られるような免疫複合体の沈着による典型的なIII型アレルギーによる腎炎とは異なるようである。Kleinknecht

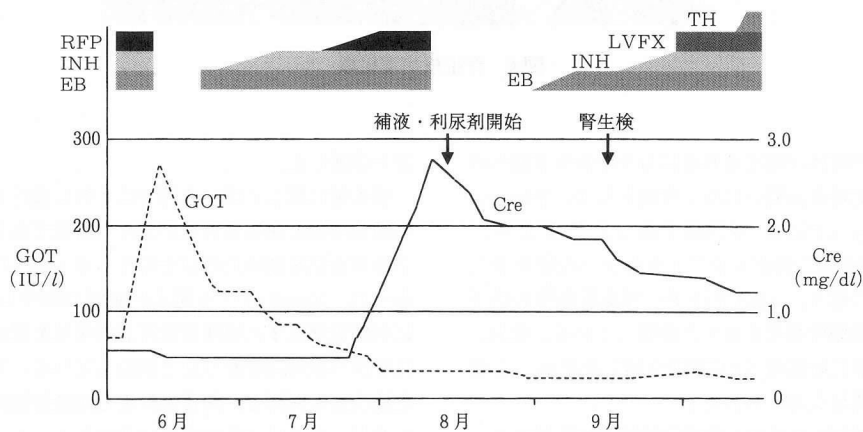


図2 入院後経過

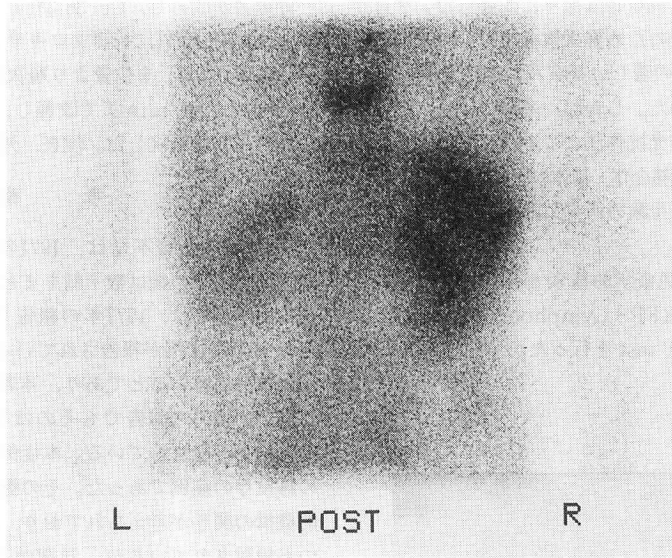


図3 腹部ガリウムシンチグラム

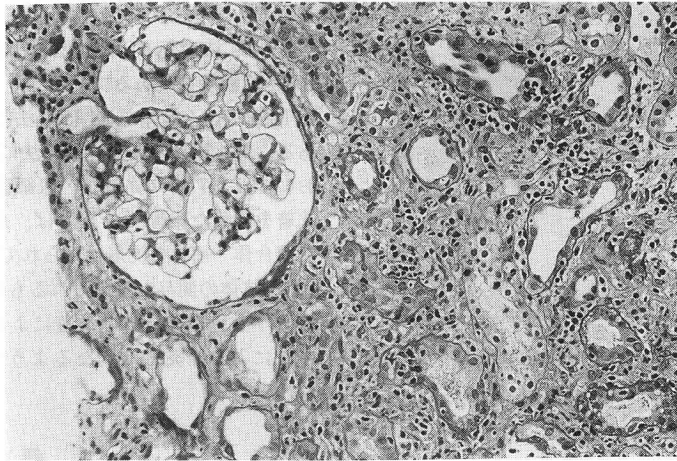


図4 腎生検病理組織

ら¹⁵⁾は、RFP抗体が検出されるにもかかわらず腎への免疫複合体の沈着が証明されない理由として、Plasma renin activity (PRA)が高値であったことより、RFP抗体の免疫複合物がアナフィラキシー現象を介して血管作動性に働き、PRAの上昇、腎皮質血流の低下を招き、急性尿細管壊死を来すと推測している。なお、本症例では尿中に好酸球(100個中2個)を認め、I型アレルギーの関与も考えられた。

本症例ではRFPに対する免疫学的検索は陰性であったが、その臨床経過と腎生検所見よりRFPによる腎障

害と診断した。

腎生検に関しては、本邦では8例に施行されている。尿細管壊死と間質性腎炎が主たる所見であり、光顕的に糸球体変化を認めたのはそのうちの1例(13%)のみであった。Nessiら¹⁶⁾も過去の症例13例中12例(92%)に尿細管壊死または間質性腎炎の所見を認め、糸球体変化を伴う症例はなかったと報告している。本症例での腎生検所見も同様で、間質性腎炎と尿細管障害の所見は認められたが、糸球体に異常所見は認めなかった。

治療は、血液透析や腹膜透析、ステロイドの投与を要

した報告があるが、予後は、比較的良好とされている。本邦では、16例中12例(75%)に腹膜透析もしくは血液透析を要したが死亡例はない。Covicら¹⁷⁾は60例中に死亡例を1例(1.7%)のみ認めている。本症例では透析を要さず、補液と利尿剤のみで軽快した。本邦過去13例の腎障害時血清クレアチニンの平均値8.5mg/dlであったのに対し、本症例の腎障害時クレアチニン値は2.7mg/dlであった。本例はRFPの再投与を微量から始めたため、過去の報告より腎機能の悪化がより緩慢で、軽症のうちにRFP投薬を中止できたためと推測される。過去の報告では、発熱・食思不振・全身倦怠感等の前駆症状を認めていることが多いが、本症例ではそれがなかったのも同様の理由によると思われる。

以上より、RFPの再投与・間欠投与に際しては腎障害の出現にも注意すべきと思われた。その早期診断には、血清クレアチニン値や尿所見、前駆症状に注意し、RFP投与中に腎障害が出現したときは、同薬の早期の投与中止が望まれる。

本症例の要旨は第133回日本呼吸器学会関東地方会(1999年2月)にて発表した。

なお、腎生検を施行して頂いた千葉社会保険病院腎臓内科・長谷川茂先生に深謝致します。

文 献

- 1) 青木正和:「Visual Note 結核 基礎知識」,第4版,結核予防会,1998,48-49.
- 2) 森 亨 監修,須知雅史 訳, Maher D, et al. WHO 結核対策本部:結核症の治療 国家結核対策計画のためのガイドライン 第2版. 資料と展望. 1998;26:13-31.
- 3) 鈴木克洋, 露口一成, 網谷良一:抗結核薬の副作用と減感作療法. モダンフィジシャン. 1998;18:266-269.
- 4) 二木芳人, 川根博司, 松島敏春:当科における抗結核薬の副作用の現状について. 結核. 1998;73:485-490.
- 5) Girling DJ: Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. J Antimicrob Chemother. 1977;3:115-132.
- 6) Poole G, Stradling P, Worlledge S:Poten-

tially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. Brit Med J. 1971;3:343-347.

- 7) 土肥和紘, 中本 安, 本田 寛, 他: Rifampicin によると考えられる急性尿細管壊死の1例. 内科. 1977;39:530-534.
- 8) 原田孝司, 新里 健, 田浦幸一, 他: Rifampicin 再投与によると思われる急性腎不全の1症例. 日内会誌. 1980;69:483-487.
- 9) 飯田博行, 高田正信, 木村泰治, 他: Rifampicin 再投与による溶血を伴った急性腎不全の1例. 日内会誌. 1981;70:1137-1141.
- 10) 宮地純樹, 小須田達夫, 久富達夫, 他: リファンピシンによる重篤な溶血性貧血と急性腎不全の1例. 結核. 1982;57:263-267.
- 11) 山雄久美, 朝倉直子, 水野晴光, 他: リファンピシン再投与により急激な血管内溶血, 急性腎不全, 血小板減少をきたした1症例. 臨血. 1988;29:1751.
- 12) 山下泰央, 小原央生, 中西和夫, 他: RFP 再投与により, アナフィラキシーショック, 溶血性貧血および急性腎不全をきたした1例. 結核. 1989;64:260.
- 13) 友永淑美: ELISA 法による Rifampicin 代謝産物に対する特異抗体の検出. アレルギー. 1993;42:854-863.
- 14) 高橋哲之介, 長沢修一, 工藤健一, 他: リファンピシンによる急性腎不全の1例. 福島医学誌. 1977;27:225-231.
- 15) Kleinknecht D, Homberg JC, Decroix G: Acute renal failure after rifampicin. Lancet. 1972;1:1238-1239.
- 16) Nessi R, Bonoldi GL, Redaelli B, et al.: Acute renal failure after rifampicin—a case report and survey of the literature. Nephron. 1976;16:148-159.
- 17) Covic A, Goldsmith DJA, Shegall L, et al.: Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:924-929.