

症例報告

リファンピシン投与により副腎機能低下が
顕性化した部分的アジソン病の1症例

奥平 笙子・下地 克佳・与儀 裕

与那原中央病院内科

屋 良 さとみ・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科

A CASE OF PARTIAL ADDISON'S DISEASE ACTIVATED WITH
THE ADMINISTRATION OF RIFAMPICIN (RFP)Shoko OKUDAIRA*, Katuyoshi SHIMOJI, Yutaka YOGI,
Satomi YARA, Atushi SAITO

The patient was a 76 year-old female with tuberculous tendonitis, treated with anti-tuberculous drugs including rifampicin (RFP). About two weeks after the start of RFP, she noticed general malaise and started vomiting, and the laboratory data showed severe hyponatremia. Because of mild liver dysfunction, RFP was discontinued and her symptoms gradually improved. Abdominal X-ray and CT showed swellings and calcifications of adrenal glands bilaterally. Serum ACTH level was high and cortisole, 17-OHCS, and 17-KS levels were normal. Her response to rapid ACTH stimulation was blunted significantly. After another trial of RFP, she started to vomit and complain general malaise again. We diagnosed her as partial Addison's disease and administered hydrocortisone with RFP. After this treatment her improvement was rapid.

It has been known that RFP causes induction of enzymes in hepatic microsomes which increase the catabolism of glucocorticoids. To avoid the risk of adrenal insufficiency, patients with insufficient adrenal hormone reserve should receive compensatory hydrocortisone while they are taking RFP.

Key words : Partial Addison's disease, Rifampicin, Hepatic microsomal enzyme, Hyponatremia

キーワード : 部分的アジソン病, リファンピシン, 肝ミクロソーム酵素, 低Na血症

別刷り請求先：
奥平 笙子
与那原中央病院内科
〒901-1303 沖縄県与那原町字与那原2905

* From the Department of Internal Medicine, Yonabaru-Chuo Hospital, 2905 Yonabaru, Yonabaru-cho, Okinawa 901-1303 Japan.
(Received 26 Jun. 1998/ Accepted 7 Sep. 1998)

はじめに

部分的アジソン病では、潜在的副腎機能低下はあるが普段は無症状で経過し、何らかのストレスにより急性副腎不全に移行する²⁾。今回われわれが経験した症例は、結核性の部分的アジソン病であるが、肝の薬物代謝酵素を誘導するリファンピシン (RFP) を服用することにより、それまでかろうじて保たれていた糖質コルチコイドの代謝が促進され、欠落症状を呈したと思われる。休薬期間をはさんで2度 RFP を投与したが、いずれも約2週間後には症状発現し、時間的関連性が認められた。

症 例

症 例：76歳、女性。

主 訴：全身倦怠感、嘔吐。

既往歴：1972年より高血圧の治療を受けていたが、1992年1月頃より血圧正常化し降圧剤の服用を中止。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1991年7月から左第3指中手指節関節が腫脹、疼痛を伴い次第に増強したため、1992年1月、当院外科へ入院した。切開排膿液の抗酸菌染色がガフキー2号であったことから、結核性腱鞘炎と診断（膿培養では抗酸菌陽性、ナイアシンテスト陽性であった）、1月17日からINH (isoniazid), RFP, およびEB (ethambutol) の投与を開始した。1月31日、全身倦怠感と嘔吐を訴え、血清Na値105mEq/Lと著明な低下を認めたため、高張食塩水を点滴、症状は改善した。この時は、

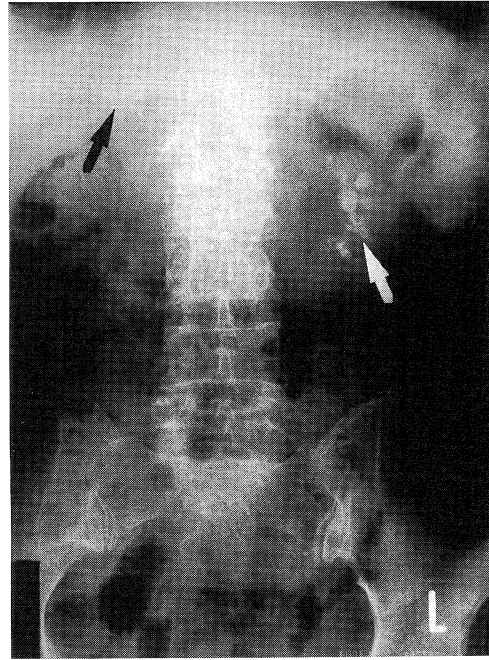


図1 腹部X線 右副腎の石灰化(黒矢)と左腎の石灰化(白矢)を認める

精査は行わず退院となったが、3月下旬から徐々に倦怠感が増強し、4月10日より嘔吐も出現、血清Na値119 mEq/Lと再び低下していたため、当科入院となった。

表1 入院時検査成績

<血算>		<生化学>	
WBC	2600/mm ³	Na	119 mEq/l
	St 6%	K	4.4 mEq/l
	Seg 44%	Cl	93 mEq/l
	Lym 46%	BUN	4.0 mEq/dl
	Mo 2%	Cre	0.7 mEq/dl
	Eo 1%	T-Bil	0.5 mEq/dl
	Ba 1%	GOT	99 IU/l
RBC	380×10 ⁴ /mm ³	GPT	54 IU/l
Hb	10.4g/dl	ALP	221 IU/l
Ht	30.1%	LDH	298 IU/l
PLT	28.2×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	33 IU/l
ESR	15mm/hr	T-Cho	153 mg/dl
		TP	4.9 g/dl
<血清>		Alb	2.7 g/dl
CRP	2.7mg/dl	Glu	88 mg/dl

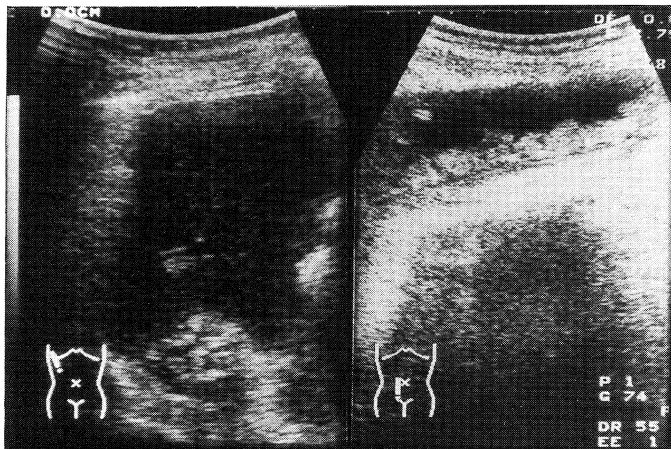


図2 腹部超音波検査 右副腎の腫大と石灰化および腸腰筋石灰化を認める

入院時現症：身長136cm，体重41kg，血圧140/60mmHg，脈拍78/分・整，体温36.4℃，意識は清明であった。眼瞼結膜に軽度の貧血を認めたが，頸部リンパ節・甲状腺とも触知せず。胸腹部に異常所見はなく，顔面および上下肢伸側に暗褐色の色素沈着を認めた。脊椎後弯がみられたが，神経学的には異常は認められなかった。左第3指中手指節関節切開部は，極く少量の滲出液を認めるのみであった。

入院時検査成績（表1）：血算では，白血球 $2,600/\text{mm}^3$ と減少していたが分画は異常なかった。Hb 10.4g/dl と貧血があり，血沈1時間値 15mm ，CRP 2.7と軽度の炎症反応を認めた。血清Na値 119mEq/L と低下していたが，血清K値は 4.4mEq/L と正常。肝機能はGOT 99IU/L ，GPT 54IU/L と軽度上昇がみられた。ツベルクリン反応は発赤 $40\times 21\text{mm}$ ，硬結 $18\times 10\text{mm}$ と陽性であった。

胸部X線：異常を認めなかった。

腹部X線（図1）：第一腰椎横突起の右側に石灰化した円形腫瘍と，左腎の石灰化を認めた。また，上部腰椎の破壊像がみられ，腸腰筋陰影が不鮮明であった。

超音波検査（図2）：肝右葉下面と右腎上極間で副腎が $34\times 25\text{mm}$ 大に腫大しており，内部に多数の石灰化が認められた。腸腰筋は肥厚して内部がhypoechoicとなり，石灰化所見が認められた。

腹部CT（図3）：両側副腎の腫大および石灰化と，椎体の骨融解および腸腰筋の肥厚と石灰化像を認めた。腎・副腎・椎体・腸腰筋の結核感染が疑われたが，ガリウムシンチを施行したところ取り込み像は認められず，活動性の病変はないと思われた。

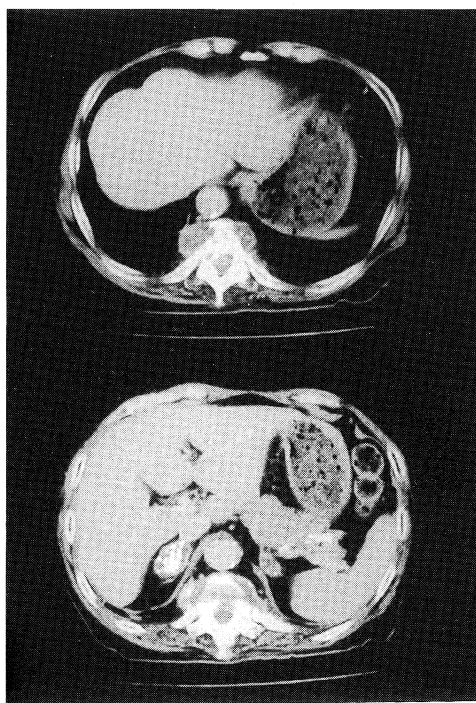


図3 腹部CT 両側副腎石灰化および腸腰筋の石灰化が認められる

経過と治療（表2）：入院時，血清Na値が 119mEq/L と低下していたため，高張食塩水の点滴により補正した。GOT 99IU/L ，GPT 54IU/L と肝機能異常を認めたため，副作用を疑いRFPを中止した。内分泌検査を

表2 臨床経過

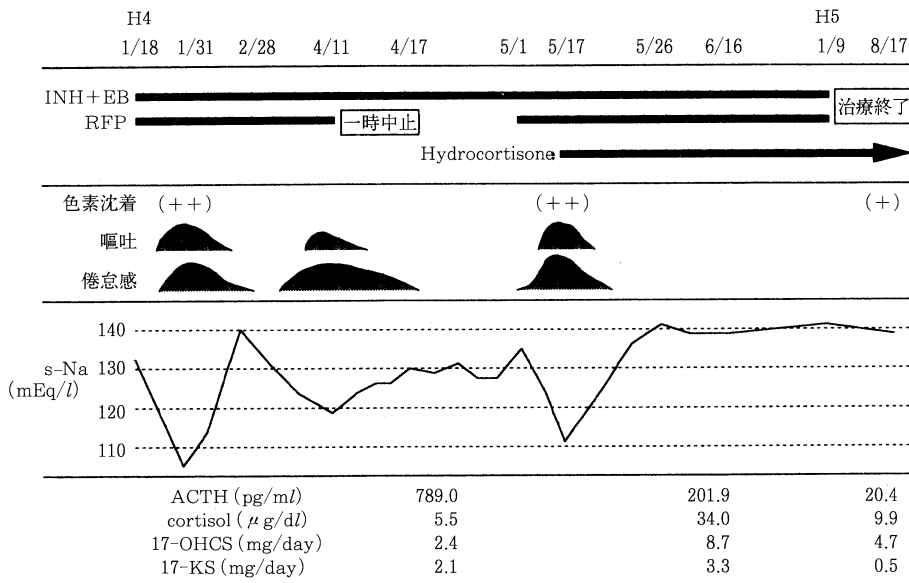


表3 内分泌検査

cortisol	(5~15 μ g/dl)	5.5	ACTH	(9~52pg/ml)	789
aldosterone	(<18ng/dl)	1.1	TSH	(0.2~4 μ U/ml)	1.1
Ad	(<0.12ng/ml)	<0.01	T3	(80~180ng/ml)	154
NAd	(0.1~0.41ng/ml)	0.51	T4	(5~14 μ g/dl)	10
DOPA	(<0.2ng/ml)	0.02			
17-OHCS	(2.3~7.8mg/day)	2.4	<Rapid ACTH test>		
17-KS	(4~8mg/day)	2.1		0'	30'
u-aldosterone	(<7.5 μ g/day)	0.3	cortisol	7.1	6.8
u-Ad	(2~30 μ g/day)	<2.0	aldosterone	1.5	1.4
u-NAd	(25~120 μ g/day)	4.5			1.8
u-DOPA	(150~950 μ g/day)	345.8			

施行したところ(表3), コルチゾール5.5 μ g/dlと正常下限であったが, ACTH789pg/mlと著明な高値を示した。尿中17-OHCSは正常下限, 17-KSは軽度低下しており, 潜在的な副腎機能低下が強く疑われたため, rapid ACTHテストを行った。ACTH負荷に対しコルチゾールやアルドステロンの反応は認められず, 結核性の部分的アジソン病と診断した。RFPは5月1日に再開, 5月17日には血清Na値112mEq/Lと再度低下を認めたため, 5月18日よりハイドロコチゾン30mg/日を開始した。その後, 臨床症状は軽快, 血清Na値は正常に復し, ACTHも徐々に正常化した。1993年1月抗結核薬の投与を終了したが, その後もハイドロコチ

ゾンの内服を続けている。

考 察

アジソン病は, 1855年にThomas Addisonにより報告された慢性原発性副腎皮質機能低下症で, 副腎皮質が種々の病因(結核, 特発性, 血管障害, 悪性腫瘍の転移など)により90%以上破壊され, 副腎皮質ホルモンの欠落症状を呈する疾患である¹⁾。急性副腎不全をきたす完全型アジソン病から, 通常は無症状で感染や外傷などのストレス下で症状発現する部分的アジソン病まで, その臨床的重症度は, 個々の症例により異なる²⁾。RFPはステロイドの代謝を促進することが知られ^{3)~6)}, 1974

年, Edwardsら⁷⁾はアジソン病患者の肺結核治療としてRFPを投与し, 副腎クリーゼをきたした最初の症例を報告した。本邦においては過去に3例報告されており^{8)~10)}, 臨床的に遭遇する機会は稀とは思われるが, 注意が必要である。

本症例は約20年にわたって高血圧の治療を受けてきたが, 1992年1月頃から血圧が正常化したため, 治療が中止されていた。また, その頃より色素沈着に気付いていたが, それ以外の症状はみられなかった。すでに副腎皮質機能低下が徐々に進行していたものと思われるが, 後日行われた検査で, 画像所見により副腎結核が疑われ, さらに内分泌検査によりコルチゾールと尿中17-OHCSは正常下限, 尿中17-KSは軽度低下, ACTHの著明な高値, rapid ACTHテストによる反応性の低下が認められ, 部分的アジソン病の範疇に入ると考えられた。

RFPは肝ミクロソームの薬物代謝酵素である6 β -hydroxylaseを誘導することにより, ステロイドの代謝亢進を惹起すると考えられている⁷⁾。この酵素誘導作用は, RFPを開始してから48時間以内に始まり, 2週間以内に最大となり, 中止後徐々に減弱するが, 2週間後でも軽度残存すると言われている¹¹⁾。これまで無症状であった本症例は, 結核性髄膜炎の治療としてRFP投与開始後14日目には, 倦怠感~嘔吐が発現し, 著明な低ナトリウム血症を認めた。それまで辛うじて保たれていた副腎皮質ホルモンの基礎分泌が, RFPを内服することにより代謝が促進された結果, 副腎不全の症状が出現したものと思われる。また, 肝機能障害のためRFPを一時中止してから血清Na値が正常化するのに, 約21日を要した。さらに肝機能が正常化したあと2度目のRFP投与を開始したところ, 17日目に症状のピークを迎え, RFPの服薬と副腎不全症状発現との間に明らかな時間的関連性が認められた。一般的にRFPの投与中は, ステロイドホルモンの必要量を2~4倍に増やす必要があるとされている^{3)~7)}。本症例ではハイドロコチゾン30mg/日の内服でRFPを継続することができたが, 抗結核薬投与終了後, ハイドロコチゾンを20mg/日まで減量したあと漸減することができず, 部分的アジソン病から完全型へ移行したと考えられた。

結核既感染者が未だ多数存在しているわが国では, 副腎機能低下が疑われる症例では副腎結核によるアジソン病を考慮し, 内分泌検査および画像検査を行う必要がある。また部分的アジソン病の患者に対して結核の治療を行う時は, RFPの投与による副腎皮質ホルモンの相対的欠乏から副腎不全発症を回避するために, ステロイドの補充療法が必要である。近年AIDS患者における副腎機能低下が報告されており, その原因として, サイトメガロウイルス, 非定型抗酸菌, 真菌などの感染による

副腎組織の障害が考えられている^{12)~14)}。副腎機能のスクリーニング検査では正常と考えられたAIDS患者の結核治療にRFPが投与され, 急性副腎不全を発症した症例も報告されている¹⁴⁾。今後は本邦でも, 結核性アジソン病患者のみならず, 副腎予備能の低下したAIDS患者の結核治療においても, 副腎クリーゼ発症回避のために注意が必要と思われる。

本症例の要旨は, 第218回日本内科学会九州地方会にて報告した。

文 献

- 1) 井林 博, 加藤堅一, 名和田新: Addison病. 日本臨牀. 1983; 41: 860-870.
- 2) 柴木宏実, 萩原俊男: 内分泌症候群—関連内分泌病を含めて—(部分的Addison病). 日本臨牀(別冊). 1993: 548-550.
- 3) Buffington GA, Dominguez ZH, Piering WF et al.: Interaction of rifampicin and glucocorticoids—adverse effect on renal allograft function—. JAMA. 1976; 236: 1958-1960.
- 4) Mcallister WAC, Thompson PJ, Alhabet SM: Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. Brit Med J. 1983; 286: 923-925.
- 5) Elansary EH, Earis JE: Rifampicin and adrenal crisis. Brit Med J. 1983; 286: 1861-1862.
- 6) Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG: Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 1984; 59: 1204-1206.
- 7) Edwards OM, Courtenay-Evans RJ, Galley JM. et al.: Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. Lancet. 1974; 2: 549-551.
- 8) 関東 繁, 伊原利和, 武田成正, 他: 肺・関節結核にRifampicin投与後, 急性副腎不全を併発した1例. ホルモンと臨床. 1987; 35: 194-196.
- 9) 小宮山博明, 玉井 一, 深田修司, 他: アジソン病の治療経過中にCorticotropinomaとの鑑別を要した一症例. 臨牀と研究. 1988; 65: 148-152.
- 10) 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. 茨城県医誌. 1994; 11: 157-164.
- 11) Park BK: Assessment of urinary 6 β -hydro-

- xy cortisol as an in vivo index of mixed-function oxygenase activity. *Brit J Clin Pharmacol.* 1981; 12: 97-102.
- 12) Greene LW, Cole W, Greene JB, et al.: Adrenal insufficiency as a complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 497-498.
- 13) Membreno L, Irony I, Dere W, et al.: Adrenocortical function in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 482-487.
- 14) Ediger SK, Isley WL: Rifampicin-induced adrenal insufficiency in the acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad Med J.* 1988; 64: 405-406.