

リファンピシン再投与により間質性腎炎を発症し、ステロイド治療を要した粟粒結核の1例

川崎 剛 佐々木結花 團 理 別宮 玲
橋本 友博 玉置 正勝 山岸 文雄

要旨：症例は26歳男性。持続する発熱と腹部膨満感のため、近医へ入院。喀痰、腹水の抗酸菌培養およびPCR-TB陽性、胸腹水ADAが高値と判明し、粟粒結核、結核性胸腹膜炎と診断され、当科へ転院した。INH, RFP, EB, PZAの投与を開始した後、直接型優位の高ビリルビン血症を認めたため、RFPを一時中止した。肝障害の改善後、RFP投与を微量で再開したところ、腎障害が出現した。薬剤性腎障害を考慮してRFPを含め疑われる薬剤を中止したが、腎障害は遷延した。腎生検により間質性腎炎と診断し、PSL20 mg/日を開始後、腎機能がすみやかに改善した。臨床経過、検査結果からRFPの再投与が間質性腎炎の原因と考えられ、ステロイド治療が奏効した。

キーワード：粟粒結核、リファンピシン、再投与、薬剤性間質性腎炎、ステロイド治療

はじめに

リファンピシン (RFP) は結核の化学療法において中心的役割を果たし、副作用に肝機能障害、白血球減少、血小板減少、胃腸障害などが知られている。RFPによる腎機能障害はまれであるが、間欠投与や再投与例に多く、組織所見では間質性腎炎の型をとることが多い。薬剤性腎障害の治療は第一に原因薬剤の中止であり、副腎皮質ステロイド剤投与の是非については意見が分かっている。今回、RFPの再投与後に間質性腎炎を発症し、副腎皮質ステロイド剤投与によりすみやかな腎機能の回復をみた粟粒結核の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：26歳、男性。

既往歴：特記なし。

現病歴：平成18年7月中旬から、連日38℃を超える発熱と腹部膨満感が出現し、7月下旬に近医へ入院した。血液炎症所見と、胸腹部造影CT写真にて、両側胸水、腹水、縦隔および腹腔内リンパ節の腫大が認められた。喀痰、胸水および腹水の一般細菌培養は有意な所見な

く、抗酸菌塗抹検査は陰性、細胞診では悪性細胞を認めなかった。その後はアセトアミノフェン、セフトジジム投与を受けていたが、症状が持続した。8月下旬に胸部CT写真にて肺野に粟粒影を認め、入院時に採取した喀痰と腹水の抗酸菌培養が陽性と判明し、同検体のPCR-TBが陽性であったことに加え、胸水および腹水ADAが高値であったことから、粟粒結核、結核性胸腹膜炎と診断され、9月上旬に当科へ転院となった。

入院時現症：身長165 cm、体重53.3 kg、体温38.9℃、血圧115/77 mmHg、脈拍117/分・整。腹部は膨満し、弾性硬で全体に圧痛を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数14200/ μ l、好中球分画87.6%、CRP 16.76 mg/dlと著明な炎症所見を認めた。また貧血、血小板数増加、ビリルビン値正常の肝機能障害、低Na血症、低Cl血症、低Alb血症を認めた。BUN、Cr値は正常であったが、尿蛋白を定性で2+認めた。喀痰抗酸菌検査で塗抹1+、PCR-TBが陽性であった。

画像所見：入院時の胸部単純X線写真では肺野に明らかな陰影を認めず、両側胸水を認めた (Fig. 1)。胸腹部造影CT写真では、肺野に粟粒影と右肺S4胸膜直下に

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	14200 / μ l	T.Bil	1.3 mg/dl	TP	8.2 g/dl
Neu	87.6 %	AST	95 IU/l	Alb	3.1 g/dl
Eos	0.8 %	ALT	116 IU/l	T.cho	157 mg/dl
Bas	0.9 %	LDH	440 IU/l	FBS	86 mg/dl
Lym	4.2 %	γ GTP	519 IU/l	Urinalysis	
Mon	6.5 %	ALP	3087 IU/l		
RBC	366×10^4 / μ l	ZTT	25.3 U		protein (2+)
Hb	9.6 g/dl	ChE	132 IU/l		glucose (-)
Ht	30.5 %	BUN	10.7 mg/dl		occult blood (-)
Plt	56.0×10^4 / μ l	Cr	0.56 mg/dl	Sputum	
Serology		UA	2.9 mg/dl		acid-fast bacilli
		Na	133 mEq/l		smear (1+)
		K	4.3 mEq/l		TB-PCR (+)
		Cl	96 mEq/l		
		Ca	9.0 mg/dl		
CRP	16.76 mg/dl	IP	3.4 mg/dl		
HBsAg	(-)				
HCVAb	(-)				
HIVAb	(-)				

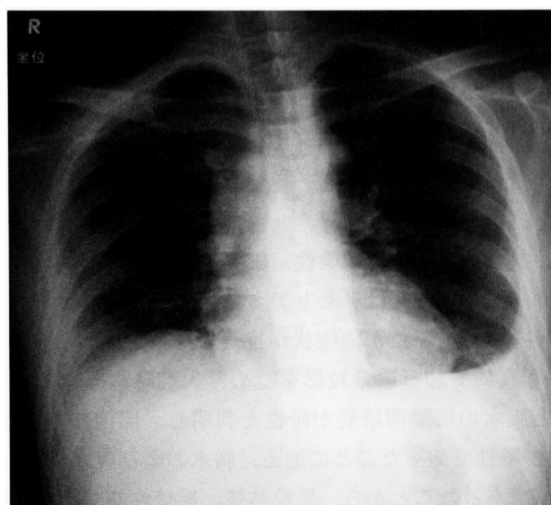


Fig. 1 Chest radiograph on admission shows the bilateral pleural effusion.

楔状の浸潤影，両側胸水を認め (Fig. 2a)，さらに縦隔および腹腔内リンパ節の腫大 (Fig. 2b,c)，腹水，腹膜の肥厚および腸間膜の著明な浮腫を認めた (Fig. 2d)。

臨床経過 (Fig. 3)：入院第2病日からイソニアジド (INH) 250 mg/日，RFP 450 mg/日，エタンブトール (EB) 750 mg/日，ピラジナミド (PZA) 1.2 g/日の内服を開始した。入院時に肝障害や高度の炎症所見を認めたため，第3病日も血液生化学検査を施行し，T.Bil 3.0 mg/dl，D.Bil 2.1 mg/dlと直接型優位の高ビリルビン血症を認めたが，ASTおよびALTの増悪はなかった。RFPによる胆汁うっ滞が原因と考え，INH，EBおよびPZAを継続，第4病日からRFPを中止し，ストレプトマイシン (SM) 0.75 g，2回/週の筋肉内投与を開始した。第5病日にはT.Bilが正常化し，その後は肝機能が改善傾向であった

ため，第15病日からRFPを減感作目的に25 mg/日で再開した。第18病日の血液検査にて，血清BUN 27.7 mg/dl，Cr 2.25 mg/dlと腎障害を認めたため，SM，PZAを中止し，レボフロキサシン (LVFX) 100 mg/日を追加した。なお，肝障害の増悪，白血球減少，血小板減少および胃腸障害の出現はなかった。第21病日にBUN 28.9 mg/dl，Cr 3.31 mg/dlと腎障害が増悪していたため，RFPによる腎障害も疑い，RFPを中止し，CCr 12.0 ml/minであったことから，INH 100 mg/日，EB 500 mg/隔日投与へそれぞれ減量した。第31病日にはBUN 20.5 mg/dl，Cr 1.82 mg/dlと改善傾向を認めたが，第36病日にBUN 25.3 mg/dl，Cr 2.55 mg/dlと再度増悪したため，腎臓内科へ紹介した。

第38病日に血算，血液生化学検査および尿一般検査に加えて，血清免疫学的検査および腎機能検査を施行した (Table 2)。入院時と比較してCRP，ASTおよびALTは改善しており，IgG，IgA，IgM，CH₅₀の高値を認めたが，検索した範囲の自己抗体はいずれも陰性であった。薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) ではINHのS.I.が203%と軽度陽性であった。尿中には蛋白，糖，尿細管上皮，硝子円柱，顆粒円柱を認め，CCr 20.3 ml/minと低下しており，尿蛋白 1.3 g/日，尿中 β_2 MGおよびNAGが著明に高値であった。第50病日に診断目的の腎生検を施行した。

腎組織の病理所見：HE染色では，尿細管および間質に著明な炎症細胞の浸潤を認め (Fig. 4)，強拡大では炎症細胞はリンパ球などの単核球が主体であった。Masson染色では腎間質にびまん性の浮腫と，比較的初期の線維化を認めた。糸球体は虚脱していたが，炎症所見を認めなかった。免疫染色では糸球体，尿細管および間質に異常所見を認めなかった。

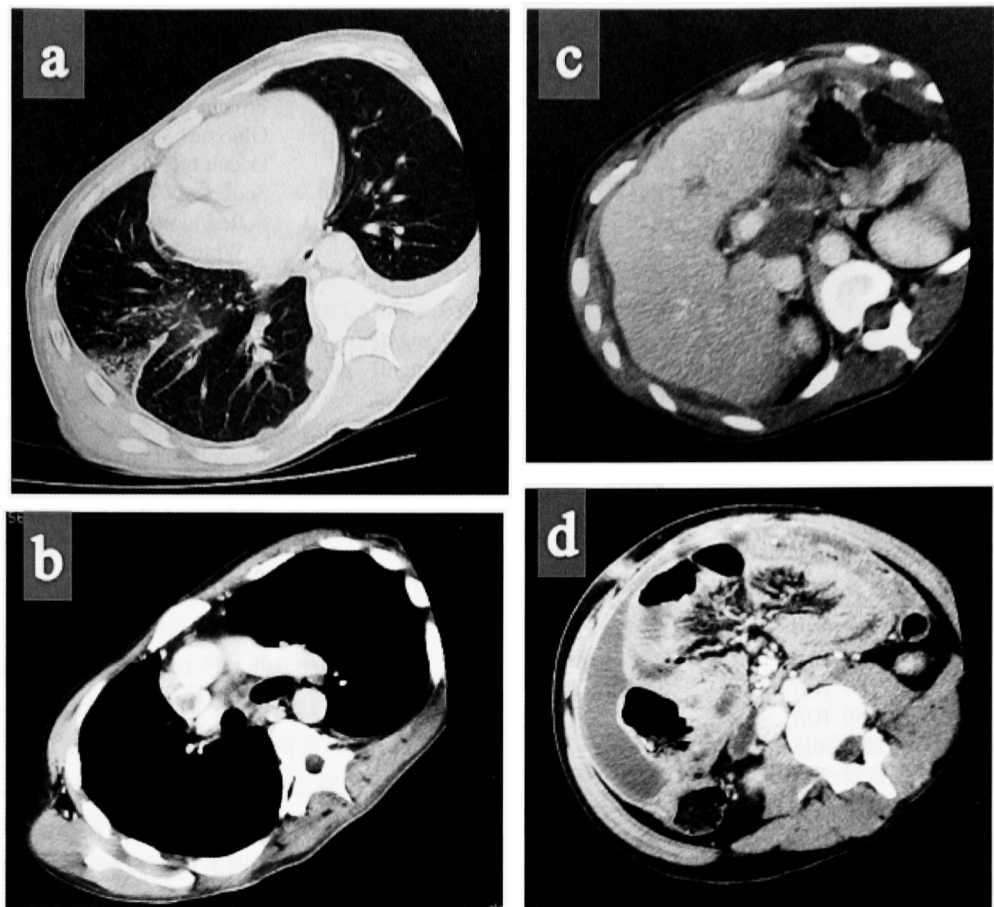


Fig. 2 A contrast-enhanced chest and abdominal CT scan shows miliary shadow in random distribution throughout the lung, wedge-shaped infiltration in pleural-based area of the right middle lobe, bilateral pleural effusion (Fig. 2a), enlarged mediastinal and abdominal lymph nodes (Fig. 2b,c), ascites and edema of the mesentery (Fig. 2d).

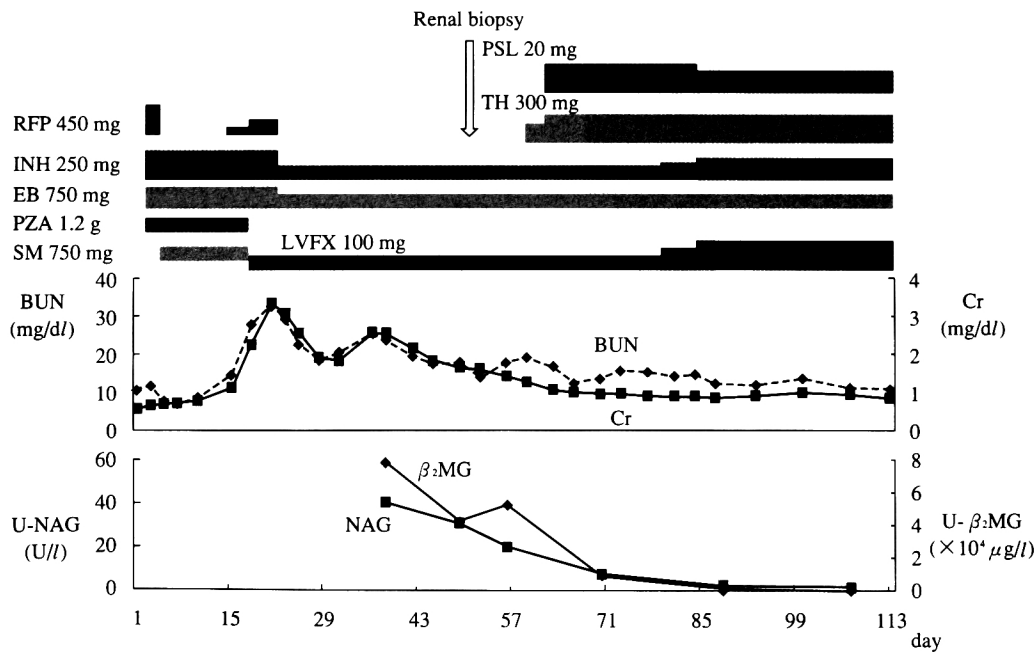


Fig. 3 Clinical course

Abbreviation RFP : rifampicin INH : isoniazid EB : ethambutol PZA : pyrazinamide
SM : streptomycin LVFX : levofloxacin PSL : prednisolon TH : ethionamide

Table 2 Laboratory findings at the time of day 38

Hematology		UA	3.0 mg/dl	Urinalysis	
WBC	7200 / μ l	Na	138 mEq/l	Protein	(2+)
Neu	82.4 %	K	3.3 mEq/l	Glucose	(-)
Eos	3.1 %	Cl	105 mEq/l	Occult blood	(1+)
Bas	0.7 %	Ca	9.3 mg/dl	Sediment	
Lym	6.9 %	IP	3.4 mg/dl	Red blood cell	1 ~ 4 /HPF
Mon	6.9 %	Immunology		White blood cell	1 ~ 4 /HPF
RBC	296×10^4 / μ l	IgG	2886 mg/dl	Tubular epithelial cell	1 ~ 4 /HPF
Hb	8.1 g/dl	IgA	427 mg/dl	Hyaline cast	(1+)
Ht	25.6 %	IgM	332 mg/dl	Cellular cast	(1+)
Plt	15.5×10^4 / μ l	C3	138.0 mg/dl	Biochemistry of urine	
Serology		C4	28.7 mg/dl	Protein	1.30 g/day
CRP	5.44 mg/dl	CH ₅₀	152.9 mg/dl	BenceJones protein	(-)
Biochemistry		RAPA	(-)	β_2 MG	78240 μ g/l
T.Bil	0.4 mg/dl	ANA	(-)	NAG	40.8 U/l
AST	43 IU/l	MPO-ANCA	(-)	Renal function	
ALT	51 IU/l	PR3-ANCA	(-)	CCr	20.3 ml/min
LDH	196 IU/l	SS-A/Ro Ab	(-)		
γ GTP	68 IU/l	SS-B/La Ab	(-)		
ALP	457 IU/l	M-protein	(-)		
ChE	159 IU/l	DLST S.I. INH	203 %		
BUN	23.6 mg/dl	RFP	83 %		
Cr	2.52 mg/dl	EB	167 %		
		PZA	169 %		

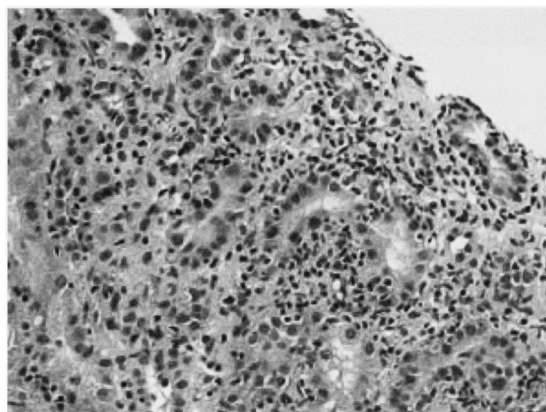


Fig. 4 ■ staining of renal tissue revealed a diffuse infiltration of inflammatory cells into the interstitial compartment. ($\times 400$)

以上のことから、RFPの再投与による間質性腎炎と診断し、高度の腎間質の炎症を認め、腎機能障害が遷延していたことから、第62病日からプレドニゾロン (PSL) 20 mg/日の投与を開始した。第70病日には血清 BUN, Cr値は正常化し、尿中 NAG, β_2 MG値が低下した。PSLを4週ごとに5 mgずつ漸減し、抗結核薬は第60病日からエチオナミド (TH) を追加し、INH, LVFXを増量した。入院後、腸閉塞の合併や消化器症状の増悪はなく、第60病日頃から解熱を認め、腹部の膨満も改善し

た。第109病日に施行した胸腹部造影CT検査では、入院時に認めた肺野の粟粒影、胸水、腹水および腸間膜の浮腫は消失していたが、縦隔および腹腔内リンパ節の腫大は不変であった。第118病日に退院し、外来で治療継続となった。

考 察

RFPは結核、非結核性抗酸菌症やレジオネラなどの感染症に対して使用する機会が多く、特に結核治療においては、INHとともに結核の化学療法の中心となる薬剤である。RFPの副作用には、肝機能障害、白血球減少、血小板減少、胃腸障害などがよく知られているが、腎機能障害はまれである。

これまでにRFPにより腎機能障害を発症した症例の検討では、本邦および海外ともに間欠投与や再投与例に多く、組織所見では間質性腎炎の型をとることが多いとされており^{1)~12)}、投薬にあたり注意が必要である。黒田らがまとめた本邦におけるRFPによる腎不全17例のうち、16例が再投与または間欠投与例であったとの報告がある一方で¹⁾、まれではあるが連続投与例においても腎不全を発症したとの報告がある²⁾³⁾。RFPによる腎障害発症時に、発熱、悪心、嘔吐、下痢、眩暈、腹痛、腰背部痛などの症状や、肝機能障害、溶血性貧血、血小板減少などを伴うこともあるが^{4)~6)}、本症例では、明らかな自覚症状や腎機能以外の一般検査所見の目立った変

化はなかった。

De VrieseらはRFPによる腎障害の病理組織型について、①急性尿管管壊死、②急性間質性腎炎、③軽鎖蛋白尿、④急速進行性糸球体腎炎の4つを報告しており、①および②で全体の9割以上としている⁴⁾。発症機序については、RFPを投与されている多くの症例で、抗RFP抗体が検出されており、液性免疫の関与が推測される一方で、腎組織標本では抗体や免疫複合体が検出されないことが多く、細胞性免疫の関与も推測されている⁴⁾⁵⁾。本症例ではDLSTにてINHが陽性であり、INHに感作されたリンパ球の存在は示唆されたが、S.I.が203%とカットオフをわずかに超えた程度であり、一般的にDLSTの陽性結果のみを根拠に直ちに臓器障害の起因薬剤であるとは診断できないため、DLSTの結果は参考所見とした。

一般的に薬剤性腎障害の治療方針は、第一に原因薬剤の中止である。Rossertは薬剤性間質性腎炎で血清Cr値が5.5 mg/dlを超えた症例のうち最終的に1.2または1.7 mg/dl未満へ回復したのはそれぞれ49, 68%であり、腎機能の回復が不十分であったと報告している⁶⁾。このことから、これまでに薬剤性腎障害と診断され、原因薬剤の中止のみで血清BUN, Cr値が改善し、経過観察した症例の中には、腎実質の炎症が遷延し、器質化したために、多少なりとも腎機能が非可逆的に障害されている例が存在していると予想される。本症例のように原因と考えられる薬剤投与の中止後も、腎機能障害が遷延または増悪した場合は、腎生検を含め他疾患の鑑別が必要である。

薬剤性間質性腎炎に対する副腎皮質ステロイド剤投与については、投与により腎不全からの回復をみた症例がある一方で、投与の有無で慢性腎不全のリスクに差はなかったとする症例⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾や、投与中にRFPによる腎障害をきたした報告¹⁵⁾などがあり、有効性についての厳密な立証はなされておらず、明確な指針はない。本症例では、RFP中止後の腎障害遷延が副腎皮質ステロイド投与によりすみやかに改善したことから、ステロイド治療の有用性が示された。

RFPを含め薬剤投与中に腎障害が出現した場合、臨床経過の検討や腎生検などで病態を十分に把握すべきである。薬剤性間質性腎炎は一般に致命的となることは少なく、比較的良好とされているが、透析療法を要する場合もある⁵⁾¹³⁾。したがって、腎障害が非可逆性とならないように、副腎皮質ステロイド投与なども念頭に入れ、慎重に治療する必要があると考えられた。

なお本症例でみられた結核性腹膜炎については、本邦では30~40代の女性に多く、全結核患者の0.04~0.5%にみられる、まれな肺外結核である¹⁶⁾。本症例では肺野に粟粒影と活動性結核病変を認めたが、明らかな陳旧性

病変はなく、前医での上下部消化管内視鏡検査にて結核病変を認めなかったことから、初感染肺結核病巣からの持続的な全身性血行性散布により腹膜炎を発症したと推測した。入院時の腹部造影CT写真では、肝門部および腹部大動脈周囲のリンパ節腫大や腹水、腸間膜の浮腫の所見を認め、112病日の腹部造影CT写真では腹腔内リンパ節腫大は残存していたが、腹水および腸間膜の浮腫は消失しており、経過中に腹膜の癒着による腸閉塞の合併などが危惧されたが、本症例では幸い悪心、嘔吐、腹痛などの消化器症状の出現はなく、経過は良好であった。

結 語

リファンピシンの再投与後は腎障害の出現に注意し、薬剤中止後も腎障害が遷延する場合には、腎生検を含め病態を十分に把握し、副腎皮質ステロイド剤投与なども念頭に診察治療する必要がある。

文 献

- 1) 黒田文伸, 八木毅典, 山岸文雄, 他: Rifampicinの再投与により腎障害を来した肺結核の1例. 結核. 1999; 74: 803-807.
- 2) 金沢芳樹, 黒沢弘之進, 大玉信一, 他: リファンピシン連日投与により腎障害を来した1例. 日胸. 1983; 42: 145-148.
- 3) 杉山幸比古, 工藤翔二, 北村 論, 他: RFP投与による急性腎不全とINH併用時の肝障害について. 結核. 1981; 56: 375-378.
- 4) De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, et al.: Rifampicin-associated acute renal failure: Pathophysiologic, immunologic, and clinical features. Am J Kidney Dis. 1998; 31: 108-115.
- 5) Garabed E: Chapter 48: Acute Tubulointerstitial Nephritis. Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 7th ed., Schrier RW ed., A Wolters Kluwer Company, Colorado, 2001, 1273-1297.
- 6) Rossert J: Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2001; 60: 804-817.
- 7) Feinfeld DA, Ansari N, Nuovo M, et al.: Tubulointerstitial nephritis associated with minimal self reexposure to rifampin. Am J Kidney Dis. 1999; 33: 1-3.
- 8) Thangamani M, Matcha J, Edwin MF, et al.: Acute renal failure due to rifampicin: A study of 25 patients. Am J Kidney Dis. 2002; 40: 690-696.
- 9) Prakash J, Kumar NS, Saxena RK, et al.: Acute renal failure complicating rifampicin therapy. J Assoc Physicians India. 2002; 49: 877-880.
- 10) 原田隆司, 新里 健, 田浦幸一, 他: Rifampicinの再投与によると思われた急性腎不全の1症例. 日内会誌. 1980; 69: 483-487.
- 11) 下元博史, 高木憲生, 小倉幸夫, 他: Rifampicinの再投

- 与によると思われた急性腎不全の1例. 日胸. 1992; 51: 351-355.
- 12) Gallieni M, Braidotti P, Cozzolino M, et al.: Acute tubulo-interstitial nephritis requiring dialysis associated with intermittent rifampicin use: case report. *Int J Artif Organs*. 1999; 22: 477-481.
 - 13) Buysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, et al.: Acute interstitial nephritis: A clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1990; 5: 94-90.
 - 14) Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O: Clinical characterization of drug-induced allergic nephritis. *Am J Nephrol*. 1991; 11: 174-180.
 - 15) Qunibi WY, Godwin J, Eknayan G: Toxic nephropathy during continuous rifampin therapy. *South Med J*. 1980; 73: 791-792.
 - 16) 鎌月福治, 藤田直孝, 長南昭道, 他: まれな腹膜炎 (2) 結核性腹膜炎, 肉芽腫性腹膜炎. *臨床消化器内科*. 1995; 10: 1389-1394.

Case Report

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS WITH INTERSTITIAL NEPHRITIS DUE TO RE-ADMINISTRATION OF RIFAMPICIN TREATED SUCCESSFULLY WITH STEROID

Takeshi KAWASAKI, Yuka SASAKI, Aya DAN, Rei BEKKU,
Tomohiro HASHIMOTO, Masakatsu TAMAKI, and Fumio YAMAGISHI

Abstract A 26-year-old man was admitted to a hospital complaining of continuous high fever and abdominal swelling. As his sputum and ascites culture was positive for acid-fast bacilli and PCR-TB, he was diagnosed as miliary tuberculosis, tuberculous with pleuritis and peritonitis, and transferred to our hospital. After initiation of treatment with isoniazid, rifampicin (RFP), ethambutol, and pyrazinamide, RFP was suspended because of direct-reacting hyperbilirubinemia. As the liver function recovered after discontinuation of RFP, low dose of RFP was re-administrated and renal dysfunction was observed. The renal dysfunction continued after discontinuation of suspicious drugs including RFP. As renal biopsy revealed interstitial nephritis, prednisolon 20 mg/day was started and renal function recovered quickly. From the clinical

course and examination, we considered interstitial nephritis was due to re-administration of RFP and steroid therapy was effective.

Key words : Miliary tuberculosis, Rifampicin, Re-administration, Drug-induced interstitial nephritis, Steroid therapy

Department of Thoracic Disease, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital

Correspondence to: Takeshi Kawasaki, Department of Thoracic Disease, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital, 673 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan. (E-mail: t-kawa@cehpnet.com.)