

リファンピシンにより甲状腺機能低下をきたした肺結核・結核性胸膜炎の1例

1,2,3濱田 祐斗¹ 佐藤 暁幸¹ 本島 新司²

要旨：リファンピシン (RFP) は甲状腺機能低下症を誘発することが知られている。われわれは、RFPにより甲状腺機能低下をきたした肺結核・結核性胸膜炎の1例を報告する。持続する食思不振を呈した甲状腺機能低下症に対してレボチロキシンを併用することで結核治療を継続できた。症例は甲状腺疾患の既往がない85歳女性で、3カ月続く食思不振と体重減少を主訴に受診した。胸部X線で両側下肺に浸潤影と胸水を認め、さらにリンパ球優位の滲出性胸水、胸水 adenosine deaminase 高値 (49.6 IU/l)、喀痰の結核菌群 polymerase chain reaction (PCR) 陽性を認めたため、肺結核と結核性胸膜炎と診断し、RFPを含む抗結核薬4剤で治療を開始した。治療経過はよく、食思不振は一旦改善したが、第20病日から再度食思不振が出現し、さらに下肢浮腫や倦怠感などの症状を認めた。精査で甲状腺機能低下症が判明し、レボチロキシンを開始した。入院時は甲状腺機能正常であり、橋本病や、器質的な甲状腺異常を示唆する所見は認めなかった。レボチロキシンの投与により食思不振を含めた甲状腺機能低下に伴う症状は改善し、結核治療を継続できた。甲状腺疾患の既往がなく結核治療前に甲状腺機能が正常であっても、RFPによる甲状腺機能低下が起こる可能性がある。薬剤性の食思不振が考えられる場合であっても、食思不振が続く場合はRFP誘発性の甲状腺機能低下症を考える必要がある。
キーワード：リファンピシン、有害事象、甲状腺機能低下症、結核、橋本病

はじめに

結核治療において、リファンピシン (RFP) を含む抗結核薬の影響による食思不振が原因で治療を継続できないことは一般的に経験する。抗結核薬の休薬や代替薬を検討する場合や、胃管を使用して治療を継続する場合もある。

甲状腺機能低下症のため定量のチロキシシン (T₄) で甲状腺機能が正常に維持されていたが、RFPの投与後に甲状腺機能低下をきたした報告がある¹⁾。RFPは肝でチロキシシンのクリアランスを増加させ、甲状腺機能低下を生じることが知られているが、一般的には甲状腺機能正常者には起こらないと言われている²⁾³⁾。

今回われわれはRFPによる甲状腺機能低下症のため持続する食思不振を呈したがレボチロキシンを併用することで結核治療を継続できた1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：85歳，女性。

主 訴：食思不振。

既往歴：68歳胃癌，70歳気管支拡張症，75歳高血圧，結核既往・曝露歴なし。

内服薬：エリスロマイシン200 mg/日，アンプロロキソール塩酸塩45 mg/日，アムロジピンベシル酸塩2.5 mg/日。

家族歴：結核歴なし。

生活歴：喫煙20本/日（過去30年），飲酒ビール1本/日。

現病歴：68歳発症の気管支拡張症で通院中であった。X年3月に左大腿骨頸部を骨折し，近医で手術を行った。術後経過は良好であり退院後施設に入所したが，徐々に食思不振が進行した。体重減少（3カ月で-7 kg），るいそを伴ったため，同年6月20日に外来を受診し，精査加療目的に入院となった。

亀田総合病院¹総合内科，²リウマチアレルギー内科，³現・国立病院機構相模原病院呼吸器内科

連絡先：濱田祐斗，独立行政法人国立病院機構相模原病院呼吸器内科，〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1 (E-mail: yutohamada1983@gmail.com)

(Received 31 May 2016/Accepted 25 Sep. 2016)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		LDH	191 IU/l	Serology	
WBC	6200 / μ l	ALP	295 IU/l	CRP	3.04 mg/dl
Neut	79.7 %	γ GTP	13 IU/l	Pleural effusion	
RBC	365×10^4 / μ l	BUN	15 mg/dl	cell count	900 / μ l
Hb	12.3 g/dl	Cre	0.65 mg/dl	Lymph	55 %
Plt	30.7×10^4 / μ l	Na	133 mEq/l	TP	4.2 g/dl
Biochemistry		K	4.0 mEq/l	LDH	207 IU/l
TP	6.2 g/dl	Cl	99 mEq/l	Glu	122 mg/dl
Alb	2.2 g/dl	Ca	7.9 mg/dl	ADA	49.6 IU/l
T-bil	0.7 mg/dl	Glu	122 mg/dl		
AST	30 IU/l	TSH	3.75 μ IU/ml		
ALT	13 IU/l	FT ₄	1.24 ng/dl		
		BNP	101.7 pg/ml		

ADA: adenosine deaminase



Fig. 1 A chest radiograph on admission shows pleural effusions and infiltrative shadows in the lower fields of the bilateral lungs.

入院時身体所見：身長159.0 cm，体重30.7 kg，意識清明，血圧106/69 mmHg，脈拍96回/分（整），体温35.9℃，呼吸回数24回/分，SpO₂ 96%（室内気），頭頸部：眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，胸部：心音整，心雑音なし，呼吸音清，左下肺野背側で呼吸音低下，腹部：平坦・軟，正中に手術痕あり，腸音正常，圧痛なし，四肢：下腿浮腫なし，皮膚：ツルゴール低下あり。

入院時血液検査所見（Table 1）：白血球数は正常であったが，CRPは軽度高値であった。またアルブミンは低値であった。

入院時胸部X線写真（Fig. 1）：両側下肺に浸潤影を認め，両側肋横隔膜角鈍を認めた。

臨床経過（Fig. 2）：入院後，左胸水に対し胸腔穿刺を行ったところ，黄色の滲出性胸水を認めた。胸水中のリンパ球は55%と上昇を認め，胸水中のAdenosine deaminase

（ADA）は49.6 IU/lと高値を示していた。また3日間連続の喀痰抗酸菌塗抹検査は陰性であったが，3日目の喀痰で結核菌群 polymerase chain reaction（PCR）検査が陽性であった。以上から結核性胸膜炎を伴った肺結核と診断した。初回治療として標準的な抗結核化学療法であるisoniazid（INH）150 mg/日，rifampin（RFP）300 mg/日，ethambutol（EB）500 mg/日，pyrazinamide（PZA）600 mg/日の4剤を開始した。

治療開始後，食思不振は改善傾向であったが，第20病日より徐々に食事が低下した。抗結核薬の副作用と考え経過を観察していた。第42病日より，基礎疾患や臨床経過では説明のつかない症状（倦怠感，寒気，無気力，便秘，嗜眠，下腿浮腫）が徐々に認められた。入院時はTSHが3.75 μ IU/ml（正常：0.4–4.7 μ IU/ml），FT₄は1.24 ng/dl（正常：1.0–1.8 ng/dl），FT₃は1.41 pg/ml（正常：2.5–4.3 pg/ml）であった（Roche Diagnostics K.K., Tokyo, Japan）。第42病日にはTSHは7.49 μ IU/ml，FT₄は1.05 ng/dl，FT₃は1.41 pg/mlであり，TSHが入院時より上昇しており，潜在性甲状腺機能低下症もしくはNTI（non-thyroidal illness）の可能性があった。第55病日には低Na血症を認め，第57病日にTSHが11.31 μ IU/mlと上昇，FT₄が0.89 ng/dlと低下し，第42病日から持続している症状と併せて，顕性の甲状腺機能低下症と考えられた。抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体と抗サイログロブリン抗体は陰性で，甲状腺超音波検査で甲状腺に腫大や萎縮など器質的異常を認めなかった。食思不振の鑑別として，副腎不全，頭蓋内疾患，認知症，義歯の影響を考えた。随時 cortisol が23.8 μ g/dlで副腎不全は否定的であった。また頭部CTやMRIで異常所見を認めなかった。Mini Mental State Examination（MMSE）は無気力のため実施困難であったが，治療可能な認知症は認めなかった。義歯調整後も食欲に変化はなかった。

第57病日より，抗結核治療に加え甲状腺機能低下症に対しレボチロキシン25 μ g/日の治療を開始し，甲状腺

機能と食思不振は徐々に改善した。第85病日には、TSHが9.45 μ IU/ml、FT₄が1.03 ng/dlと改善を認め、臨床経過も良好であり転院となった。喀痰抗酸菌培養は陰性であった。転院後、レボチロキシンの投与を継続することで食思不振を認めなかったため、RFPを中断することなく結核治療を継続し完遂することができた。

考 察

本例の胸部X線像は両側下葉優位の広範な浸潤影であり、肺結核として非典型像を示した。しかし、高齢者肺結核では下葉肺炎のパターンをとりやすく、広範な浸潤影をきたしやすい¹⁾。下葉における比較的高い換気/血流比および肺胞酸素分圧が高いことや²⁾、高齢による免疫能低下が影響していると考えられる¹⁾。

本例は喀痰塗抹陰性であった。85歳以上の超高齢者で喀痰塗抹陽性率は51.2%であったという報告があり³⁾、高齢者では喀痰塗抹が陽性になりにくいと考えられるが、本例では良質な喀痰を採取できていなかった可能性もある。

今回使用した抗結核薬ではRFP以外にもINH、EBや

PZAの副作用に食思不振があるが、RFPには甲状腺機能低下をきたす報告がある^{4)~7)}。RFPと甲状腺の関係について、RFPは甲状腺ホルモンの肝でのクリアランスを高めることが知られている。薬物代謝に関わる肝酵素を誘導し肝臓でT₄の代謝を高め、ヨードサイロニン抱合体の胆汁排泄を増やすと考えられている⁸⁾⁹⁾。肝だけでなく、小腸でも薬物代謝に関わるチトクロムP450を誘導し、RFPの代謝亢進に関わるとされる¹⁰⁾。

また、RFPはTSH値を変動させることなく、甲状腺ホルモンを減少させることが報告されている⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。RFPが甲状腺ホルモンに直接働きかけていることを示すと考えられる。

しかし、RFPを甲状腺機能正常者に投与しても甲状腺機能低下を生じないことが報告されている⁸⁾⁹⁾¹²⁾。正常人では甲状腺ホルモンの減少は甲状腺ホルモンの産生増大により代償されると考えられている。正常健康人にRFPを投与するとfree T₄が低下し甲状腺サイズの増大をきたしたことから、甲状腺サイズの増大は肝臓でT₄代謝が高まったことに対する代償メカニズムであると考えられている¹¹⁾。

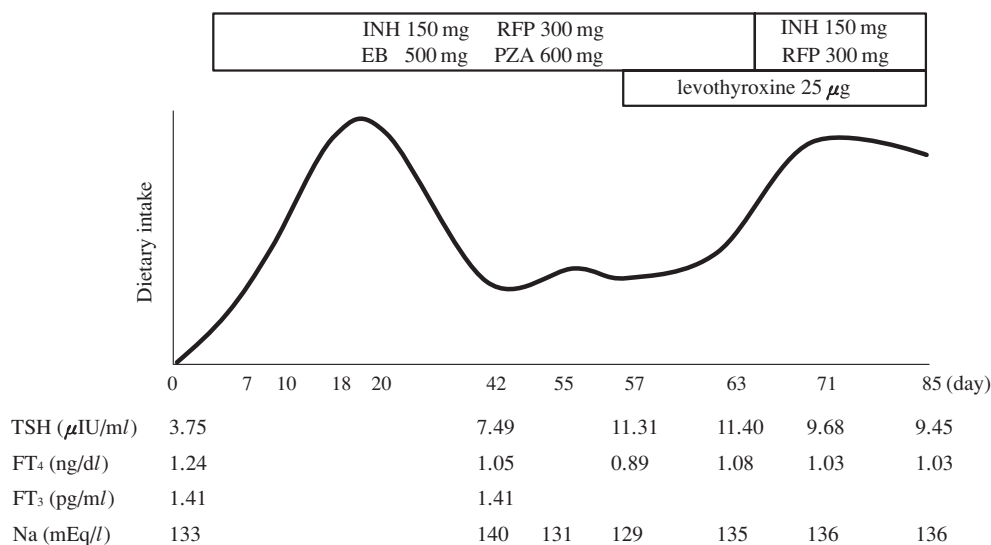


Fig. 2 Clinical course

Serum TSH, FT₄, and FT₃ were measured by using ECLusys TSH, FT₄, and FT₃ (Roche Diagnostics K. K., Tokyo, Japan).

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide

Table 2 Case reports of rifampicin-induced hypothyroidism

No.	Reporter	Year	Age	Sex	Underlying disease related thyroid	Dose of RFP
1	Isley	1987	31	F	Postsurgical hypothyroidism	600 mg/day
2	Nolan	1999	50	M	Hashimoto's thyroiditis	600 mg/day
3	Takasu	2006	62	M	Hashimoto's thyroiditis	450 mg/day
4	Takasu	2006	66	F	Hashimoto's thyroiditis	450 mg/day
5	Takasu	2006	56	F	Hashimoto's thyroiditis	450 mg/day
6	Kim	2007	34	F	Nothing	450 mg/day
7	Hamada	2015	85	F	Nothing	300 mg/day

今回和文論文を含めてPubMedと医中誌を検索したかぎりでは、RFP投与により生じた甲状腺機能低下に関する症例を報告した論文は6例あった (Table 2)^{4)~7)}。また、RFPと甲状腺機能低下に関する本邦の学会報告は重複を除き数例あった^{13)~15)}。

本例を含め論文報告のあった7例で甲状腺疾患の既往を検討すると、甲状腺全摘出術後の原発性甲状腺機能低下症が1例⁴⁾、橋本病が4例であった⁶⁾⁷⁾。本例のごとく甲状腺関連の基礎疾患がない症例は2例であった⁵⁾。

甲状腺機能障害 (橋本病, 潜在性あるいは顕性甲状腺機能低下症)があると甲状腺の合成・分泌能低下のため、代償できずに甲状腺機能低下が顕在化すると考えられている¹⁶⁾。しかし甲状腺機能が正常な症例でも、RFPによる甲状腺機能低下を生じている⁵⁾。本例は甲状腺機能障害のない症例であったがRFP投与後に甲状腺機能低下を示した。既存の甲状腺機能障害がなくRFP投与前に甲状腺機能が正常であっても、RFPによる甲状腺機能低下が起こる可能性があることを本例は示している。

ただし、橋本病における抗サイログロブリン抗体と抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の感度/特異度はそれぞれ97.3%/93.9%, 74.7%/93.9%である¹⁷⁾。今回の症例において上記の抗体陰性の橋本病の可能性は否定できないが、甲状腺の画像所見が正常であったことも考慮すると、可能性はきわめて低いと考えられる。

本例では抗結核薬で加療開始後、第20病日から食思不振が出現した。第42病日には顕性甲状腺機能低下症を示しておらず、顕性甲状腺機能低下症に至ったことが判明したのは第57病日であった。RFP投与後、甲状腺機能低下は2~4週間程度で生じることが報告されているが^{4)~7)}、本例は6週間を過ぎて甲状腺機能低下が判明している。食思不振が出現した時点で甲状腺機能低下を認めなかったことから、甲状腺機能を経時的に追跡する必要がある。

RFPの投与量であるが、正常健康人に投与され甲状腺機能低下が確認された症例での投与量は600~1200 mg/日であり、過去の症例報告では450~600 mg/日であったが、本例では300 mg (10 mg/kg)/日の投与量であり、他の症例に比較し投与量が多いわけではなかった。

過去の症例報告において、RFPを中止すると甲状腺機能低下は改善し、再開すると甲状腺機能低下を再度生じたことから、全6例でレボチロキシンを併用してRFPの投与継続を行っている。

本例でもレボチロキシンを併用しRFPの投与継続を行い、抗結核治療を中断することなく、予定の結核治療を継続できた。

結 語

今回われわれは、甲状腺疾患の既往のない甲状腺機能正常者がRFPにより誘発された甲状腺機能低下症による食思不振をきたした症例を経験した。食思不振が持続する場合は、RFPによる甲状腺機能低下症が隠れている可能性が考えられる。甲状腺機能低下症であった場合は治療可能な食思不振の原因であり、補充をすることで治療継続および治療完遂が見込める。薬剤性の食思不振で治療中断を検討する前に、甲状腺機能検査を測定することは有用かもしれない。

本文の要旨は第90回日本結核病学会総会 (2015年3月, 長崎) で発表した。

謝 辞

本報告を作成するにあたり、多くのご助言およびご指導を頂きました亀田総合病院感染症科 細川直登先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

文 献

- 1) Chan CH, Woo J, Or KK, et al.: The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1995; 76: 290-294.
- 2) Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, et al.: Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1738-1740.
- 3) Yano S, Kobayashi K, Kato K, et al.: The clinical features of ultra-old tuberculosis patients in our hospital. *Kekkaku.* 2004; 79: 297-300.
- 4) Isley WL: Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 517-518.
- 5) Kim DL, Song KH, Jung Lee JH, et al.: Rifampin-induced hypothyroidism without underlying thyroid disease. *Thyroid.* 2007; 17: 793-795.
- 6) Takasu N, Kinjou Y, Kouki T, et al.: Rifampin-induced hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29: 645-649.
- 7) Nolan SR, Self TH, Norwood JM: Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J.* 1999; 92: 529-531.
- 8) Ohnhaus EE, Burgi H, Burger A, et al.: The effect of antipyrine, phenobarbital and rifampicin on thyroid hormone metabolism in man. *Eur J Clin Invest.* 1981; 11: 381-387.
- 9) Finke C, Juge C, Goumaz M: Effects of rifampicin on the peripheral turnover kinetics of thyroid hormones in mice and in men. *J Endocrinol Invest.* 1987; 10: 157-162.

- 10) Glaeser H, Drescher S, Eichelbaum M: Influence of rifampicin on the expression and function of human intestinal cytochrome P450 enzymes. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 ; 59 : 199-206.
- 11) Christensen HR, Simonsen K, Hegedus L, et al.: Influence of rifampicin on thyroid gland volume, thyroid hormones and antipyrine metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989 ; 121 : 406-410.
- 12) Ohnhaus EE, Studer H: A link between liver microsomal enzyme activity and thyroid hormone metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1983 ; 15 : 71-76.
- 13) 深田修司, 中武伸元, 田尻淳一: リファンピシン (RFP) 治療中に甲状腺機能が不安定となった慢性甲状腺炎の一症例. *日本内分泌学会雑誌.* 2012 ; 88 : 354.
- 14) 當時久保正之: リファンピシン (RFP) により甲状腺機能低下および心嚢液貯留をきたしたと思われる1例. *日本内分泌学会雑誌.* 2012 ; 88 : 541.
- 15) 芦澤潔人, 小溝紗耶香, 夫津木要二: リファンピシン (RFP) 内服中に認めた出産後甲状腺機能低下症の一例. *日本内分泌学会雑誌.* 2015 ; 91 (2-Suppl) : 109.
- 16) 西川光重: 薬剤による甲状腺障害. *日本内科学会雑誌.* 2010 ; 99 : 776-785.
- 17) Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, et al.: Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid.* 1996 ; 6 : 445-450.

Case Report

PULMONARY TUBERCULOSIS AND TUBERCULOUS PLEURISY COMPLICATED WITH RIFAMPICIN-INDUCED HYPOTHYROIDISM : A CASE REPORT

^{1,2}Yuto HAMADA, ¹Akiyuki SATO, and ²Shinji MOTOJIMA

Abstract Rifampicin can induce hypothyroidism. We report a case of pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy that was complicated by rifampicin-induced hypothyroidism. The patient received rifampicin-based tuberculosis treatment and experienced persistent appetite loss, which led us to provide concomitant hypothyroidism treatment.

An 85-year-old woman with no underlying thyroid-related disease presented to her local hospital with a 3-month history of appetite and weight loss. A chest radiograph revealed pleural effusions and infiltrative shadows in the lower fields of both lungs, and we also detected high levels of lymphocytes and adenosine deaminase levels (49.6 IU/l) in the pleural effusion, with positive results from a polymerase chain reaction assay of a sputum sample. Thus, we diagnosed the patient with pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy, and initiated treatment using isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide. Her clinical course was good and her anorexia was improved. However, she subsequently experienced recurrent appetite loss, malaise, and bilateral lower-leg edema. Follow-up laboratory testing revealed that she had developed hypothyroidism. We started treatment using levothyroxine without interrupting the tuberculosis

treatment. The loss of appetite and other thyroid-related symptoms were improved. The patient's thyroid function had been normal at her admission, and there were no findings of Hashimoto's thyroiditis or other thyroid conditions. Based on the clinical course, we conclude that the rifampicin induced the hypothyroidism.

Therefore, rifampicin-induced hypothyroidism should be considered in cases with persistent appetite loss, even if the patient appears to be experiencing anorexia as an adverse drug reaction.

Key words: Rifampicin, Adverse reactions, Hypothyroidism, Tuberculosis, Hashimoto's thyroiditis

¹Department of General Internal Medicine, ²Department of Rheumatology, Kameda Medical Center

Correspondence to: Yuto Hamada, Department of Respiratory Medicine, Sagami National Hospital, 18-1, Sakuradai, Minami-ku, Sagami-shi, Kanagawa 252-0392 Japan.
(E-mail: yutohamada1983@gmail.com)