

## リファンピシン投与を契機に急性副腎不全を 発症した肺結核の1例

<sup>1,2</sup>諏訪 陽子 <sup>3</sup>西堀 武明 <sup>2</sup>江部 佑輔 <sup>2</sup>佐藤 和弘

**要旨**：66歳女性。肺結核と診断し、リファンピシンを含む抗結核薬4剤で治療を開始したが、食欲不振、肝障害が出現したため抗結核薬を中止した。症状の改善後に内服を再開したが、食欲不振と肝機能障害の悪化を認め入院した。入院後、低血糖と血圧低下を認めショック状態となった。CTで両側副腎の腫大、石灰化を認め、皮膚の色素沈着の所見があり、血中ACTHの上昇、コルチゾールの低下を認めた。副腎結核による慢性原発性副腎皮質機能低下症に急性副腎不全を発症したと診断し、ヒドロコルチゾンとブドウ糖液投与で症状は改善した。リファンピシンはCYP3A4を誘導し、コルチゾール代謝亢進作用があることが知られている。副腎結核を合併している場合、リファンピシン投与を契機に急性副腎不全を引き起こす場合がある。コルチゾール低下の初期症状は、食欲低下や全身倦怠感など抗結核薬の副作用と類似した症状を呈する場合があり、疑わなければその診断は難しい。安全に治療するためには治療前にCTで副腎結核の有無を確認し原発性副腎皮質機能低下症の診断を行ったうえで治療を行う必要がある。

**キーワード**：肺結核、副腎結核、急性副腎不全、リファンピシン、CYP3A4

### はじめに

リファンピシン (rifampicin: RFP) 投与を契機に急性副腎不全を発症した肺結核の1例を経験した。RFPはコルチゾール代謝酵素であるCYP3A4を誘導するため、副腎結核による慢性原発性副腎皮質機能低下症を発症している場合、内因性コルチゾール不足を生じ急性副腎不全を発症する場合がある。またRFPはその他のCYP分子種も誘導し、降圧薬、ワルファリン、抗HIV薬など様々な薬剤代謝に影響するため併用には注意が必要である。

### 症 例

**症 例**：66歳女性。

**主 訴**：全身倦怠感、食欲低下、嘔気。

**既往歴**：特記すべきことなし。

**家族歴**：特記すべきことなし。

**生活歴**：喫煙なし、飲酒なし、アレルギーなし、職業福祉施設職員。

**現病歴**：受診の数カ月前から皮膚の色素沈着に気が付いていた。2011年7月、検診で右肺野に異常を指摘され、9月に当院を受診した。胸部CTで右中肺野に浸潤影と粒状影を認め、抗酸菌感染症が疑われたが、喀痰が採取できなかったため気管支鏡検査を施行した。気管支洗浄液で抗酸菌塗抹(±)(ガフキー1号)と判明したが、結核菌PCR、MAC-PCRは両方とも陰性であり、その他の抗酸菌感染も考え外来で経過観察をした。培養4週目にコロニーを検出し、結核菌PCR検査が陽性となったため肺結核と診断した。HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV抗体はいずれも陰性であった。咳や痰の症状はなく、10月14日RFP 300 mg/日、イソニアジド (isoniazid: INH) 200 mg/日、エタンブトール (ethambutol: EB) 500 mg/日、ピラジナミド (pyrazinamide: PZA) 800 mg/日の4剤による治療を外来で開始した。内服開始1週間後にAST 172 IU/L、ALT 28 IU/Lと肝機能障害を認め食欲不振と全身倦怠感が出現したため、すべての内服薬を中止した。10日後に肝機能障害が改善したため、同日11月1日より1週間

<sup>1</sup>燕労災病院内科、<sup>2</sup>長岡赤十字病院呼吸器内科、<sup>3</sup>同感染症科

連絡先：諏訪陽子、燕労災病院内科、〒959-1228 新潟県燕市佐渡633 (E-mail: yokosuwa@tsrh.jp)

(Received 11 Apr. 2017/Accepted 6 Jun. 2017)

ごとにEB, INH, RFPの順で内服を再開した。RFPを再開した1週間後に再度食欲不振などの症状が出現し、AST 79 IU/L, ALT 45 IU/Lと上昇したためRFPを中止した。翌日、症状の悪化と肝機能障害の増悪を認め入院した。

入院時現症：身長147 cm, 体重36 kg, BMI 16.7, 血圧96/66 mmHg, 脈拍72/分, 体温35.4℃, SpO<sub>2</sub> 98%, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 表在リンパ節の触知不可, 甲状腺腫大なし, 心音異常なし, 呼吸音異常なし, 腹部平坦, 軟, 圧痛なし。口唇, 舌に色素沈着あり, 全身皮膚はやや褐色を呈していた。

検査所見：WBC 5900/ $\mu$ L, RBC 464万/ $\mu$ L, Hb 14.2 g/dl, PLT 22.1万/ $\mu$ L, AST 477 IU/L, ALT 114 IU/L, ALP 434 IU/L, LDH 434 IU/L, T-Bil 1.1 mg/dl, Na 126 mmol/L, K 4.3 mmol/L, CRP 0.19 mg/dlと肝機能障害と低ナトリウム血症を認めた。

画像所見：胸部X線写真では右中肺野に浸潤影と左上肺に結節影を認めた (Fig. 1)。胸腹部CTでは右中肺野に浸潤影と右下肺に粒状影を認めた (Fig. 2)。陰影は両側上肺には認めず, 経気道的分布であり粟粒結核は否定的であった。肝臓には異常を認めなかった。

入院後経過：内服薬を全て中止し補液で経過観察したが, 入院翌日に冷汗, 嘔気が出現し, 血圧は70 mmHg台に低下しショック状態となった。血糖は30 mg/dlと著明に低下し, AST 1521 IU/L, ALT 432 IU/Lとさらに上昇した。WBC 4700/ $\mu$ L (Neut 55%, Lym 27.0%, Eo 11.0%, Mo 7.0%, Ba 0.0%), Na 127 mmol/L, K 3.9 mmol/Lであり, BMI低値, 低血糖, 低ナトリウム血症, 低血圧, 好酸球数上昇, 皮膚の色素沈着から急性副腎不全を疑い, ヒドロコルチゾン400 mg/日とブドウ糖液の点滴治療を行



**Fig. 1** Chest X-ray showed infiltration in the right middle lung field and nodule in the left upper lung field.

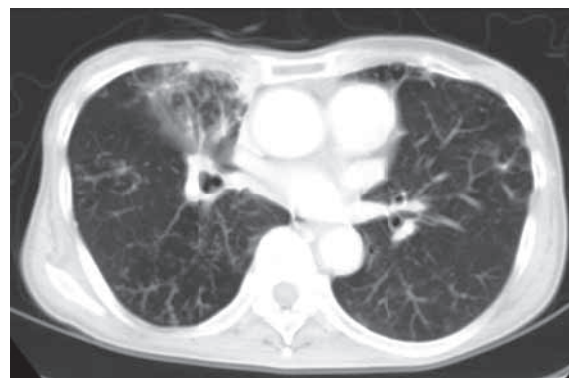
い速やかに低血糖, 低血圧は改善した。

入院時のCT (Fig. 3b)を見直すと両側の副腎の腫大と石灰化があり, 副腎結核の所見が疑われた。さらに2005年に撮影されたCT (Fig. 3a)を確認すると左副腎に石灰化をすでに認めており, 副腎結核の既往があったと考えられ, 今回の副腎腫大は副腎結核の再燃が疑われた。ACTH 1197 pg/mlと著明な上昇とコルチゾール4.8  $\mu$ g/dlと低下を認め, 急性副腎不全と診断した。その後はヒドロコルチゾンの点滴を漸減し, 11月30日ヒドロコルチゾン80 mg/日の内服に切り替えた。低ナトリウム血症は改善し, 12月5日AST 35 IU/L, ALT 95 IU/Lと肝機能障害も軽快したため, EB 500 mg/日, INH 200 mg/日, レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) 375 mg/日による結核治療を開始した。12月14日迅速ACTH負荷試験を施行しコルチゾールは無反応であったため, 副腎結核による慢性原発性副腎皮質機能低下症と診断し, ヒドロコルチゾンの内服を20 mg/日まで漸減した。その後肝機能障害や食欲低下などの症状はなく退院した。外来で結核治療とヒドロコルチゾンの内服を継続し, 3カ月後のCT (Fig. 3c)では副腎は縮小しており副腎結核の改善も認めている。

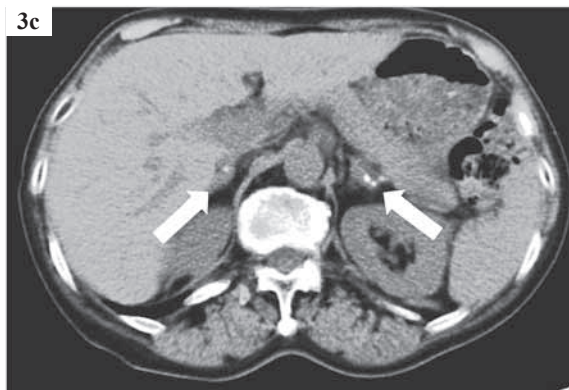
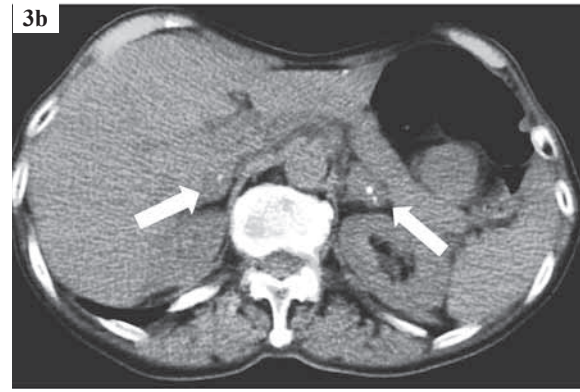
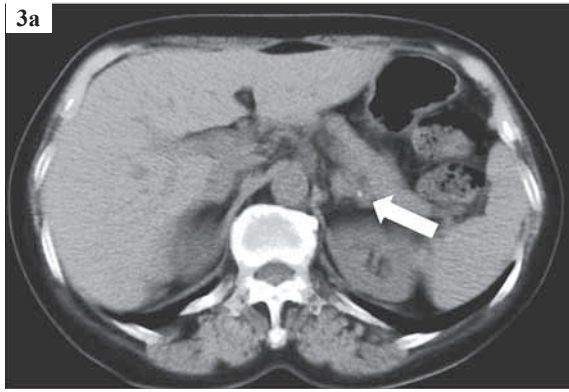
## 考 察

1974年にEdwardsらは副腎結核による原発性副腎皮質機能低下症のある肺結核患者にRFPを投与したところ急性副腎不全を発症した症例を初めて報告している<sup>1)</sup>。肺結核治療前に副腎結核による原発性副腎皮質機能低下症と診断されていたため, 通常量のコルチゾール補充を行ったうえでRFPを投与したが急性副腎不全を発症した。その理由としてRFPが肝での酵素誘導を促進しコルチゾールが過剰に代謝されてコルチゾール不足が生じたためとされている<sup>1)</sup>。

原発性副腎皮質機能低下症の原因としては, 特発性と



**Fig. 2** Chest CT on admission showed infiltration in the right middle lobe, and small nodules in the right lower lobe.



**Fig. 3a** Abdominal CT in 2005 showed calcification in the left adrenal gland.

**Fig. 3b** Abdominal CT on admission showed calcification and enlargement in the bilateral adrenal glands.

**Fig. 3c** The sizes of bilateral adrenal glands were decreased (3 months later).

副腎結核によるものが多い。副腎結核により副腎皮質の90%以上が破壊されると副腎皮質機能低下症を発症するとされる<sup>2)</sup>。慢性原発性副腎機能低下症の症状は、全身倦怠感や痩せ、食欲低下など典型的なものに乏しいが、皮膚や口唇、舌の色素沈着を起こすことが特徴的である。血液検査では、低血糖、低ナトリウム血症、高カリウム血症、好酸球数増多などの所見を示すことが多い。平常時はほとんど症状を呈していない場合も多く、感染や外傷などのストレスを契機に急性副腎不全を発症することがあり注意を要する。副腎結核のCT所見は単純CTでは副腎の腫大や石灰化、造影CTでは副腎辺縁に造影効果を認める<sup>3)</sup>。副腎腫大の基準は副腎脚の短径が3 mm以上で感度100%、5 mm以上で特異度100%とされている<sup>4)</sup>。本症例でも入院時CTで20 mmの副腎腫大を認めていた。近年、結核患者の減少により副腎結核が原因の原発性副腎皮質機能低下症患者も減少しており、ドイツでは原発性副腎皮質機能低下症254人のうち6人のみが結核性であったと報告されている<sup>5)</sup>。

コルチゾールは主に肝臓のCYP3A4により代謝されることが知られている。CYP3A4は肝細胞の核内受容体であるPregnane X receptor (PXR) や Constitutive androstane receptor (CAR) などが活性化されることにより産生されるが、RFPはそれら核内受容体のリガンドとして作用する<sup>6)</sup>。そのためRFP存在下ではCYP3A4が多く誘導され、コルチゾール代謝が促進される。内因性コルチゾー

ルが低下している副腎皮質機能低下症患者にRFPを投与すると、コルチゾール不足を生じ急性副腎不全を発症する。CYP3A4は通常2~3日の誘導期間を経て徐々に誘導され、1~2週間後に誘導効果が最大となる。一方でRFPを中止すると2週間ほどで誘導効果は消失する<sup>7)</sup>。RFPはCYP3A4以外の様々なCYP分子種に対する誘導作用もあり、各種降圧薬、ワルファリン、抗HIV薬等多くの薬剤の代謝にも関わっており、それら薬剤とRFPを併用する際は注意が必要であり、一部の薬剤は併用禁忌となっている<sup>8)</sup>。

RFPはリファマイシンの半合成誘導体で1966年に合成された。日本では1971年に抗結核薬として承認され、強力な抗菌力を持ち、滅菌的に作用する<sup>9)</sup>。結核治療のキードラッグであるため、副腎皮質機能低下症であっても基本的にRFPの投与が必要である。その場合、血中コルチゾール値を確認しながらコルチゾール補充量を調節する必要があるが、通常量の2~4倍に増量することが多い<sup>1)2)10)</sup>。本症例では、2005年のCTですでに副腎に石灰化を認め副腎結核の所見を示し、患者本人も受診の数カ月前には皮膚の色素沈着に気が付いており、初診時のかなり前から慢性原発性副腎皮質機能低下症による内因性コルチゾール低値を呈していたと思われる。RFPの投与で体内のコルチゾール代謝が促進され、コルチゾール値がさらに低下して急性副腎不全を発症したと考えられた。またRFP投与開始後の食欲不振や全身倦怠感も、当

初は抗結核薬の休薬のみで改善していたため薬剤の副作用に伴う症状と考えていたが、内因性コルチゾール低下による症状であった可能性も高い。本例のようにRFP投与後に急性副腎不全を発症し副腎結核による原発性副腎皮質機能低下症と診断された報告はこれまでも散見されている<sup>11)~13)</sup>。急性副腎不全は生命にかかわる疾患であり、発症した場合は速やかなヒドロコルチゾンの静脈内投与が必要である<sup>2)</sup>。

本例ではRFP追加時に肝機能障害が悪化し、入院後はさらに強い肝機能障害を認めた。原因については急性副腎不全によるショックの影響も考えられたが、RFPによる薬剤性肝障害の可能性は否定できなかった。そのためRFPの再投与は行わなかった。また肝機能障害が強かったためPZAについても再投与は行わなかった。INHは再開後も肝機能障害の悪化はなく肝障害の原因の可能性は低いと考え、INH、EB、LVFXによる結核治療を行った。経過は順調であったが、RFPを使用しなかったため長期間の内服治療を必要とした。

RFPを用いた結核治療は、本例のように副腎結核による原発性副腎皮質機能低下症を合併している場合、急性副腎不全を起こす可能性がある。コルチゾール低下に伴う症状は、食欲低下や全身倦怠感など結核感染や抗結核薬の副作用と類似した症状を呈することが多く、症状のみで診断するのは難しい。低血糖、低ナトリウム血症、高カリウム血症、血中好酸球数増多などの検査所見や、原発性副腎皮質機能低下症に特徴的な色素沈着に着目するとともに、なにより疾患を疑うことが重要である。そのためにも積極的に腹部CT検査を行い副腎結核の有無を調べ、原発性副腎皮質機能低下症の診断を行ったうえでRFPを用いた結核治療を開始する必要がある。

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

## 文 献

1) Edwards OM, Courtenay-Evans RJ, Galley JM, et al.:

- Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet*. 1974 ; 2 : 549-551.
- 2) 宮森 勇：アジソン病・副腎皮質機能低下症. *総合臨床*. 2007 ; 56 : 795-799.
- 3) Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al.: Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007 ; 27 : 1255-1273.
- 4) Lingam RK, Sohaib SA, Vlahos I, et al.: CT of primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome) : the value of measuring the adrenal gland. *AJR*. 2003 ; 181 : 843-849.
- 5) Stefanie H, Melanie L, Benjamine B, et al.: Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency : the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol*. 2010 ; 162 : 597-602.
- 6) 吉田秀哉, 山下富義：薬物代謝酵素の誘導に基づく薬物間相互作用の予測. *Drug Delivery System*. 2014 ; 29 : 417-425.
- 7) Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al.: Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2003 ; 42 : 819-850.
- 8) 平野 淳, 中川 拓：抗結核薬—特にリファンピシンの薬物相互作用. *Modern Physician*. 2015 ; 35 : 320-324.
- 9) 下方 薫：「結核」, 第4版, 泉孝英監修, 医学書院, 東京, 2006, 62-63.
- 10) 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.
- 11) 奥平笙子, 下地克佳, 与儀 裕, 他：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. *結核*. 1999 ; 74 : 115-120.
- 12) 中津川宗秀, 笹岡彰一, 本間裕敏, 他：肺結核治療開始時にリファンピシンが誘因と考えられる急性副腎不全をきたした一例. *市立室蘭医誌*. 2003 ; 28 : 37-39.
- 13) 瀧 玲子, 杉浦真貴子, 返田常広, 他：肺結核治療中に副腎不全を呈した結核性アジソン病の1例. *結核*. 2008 ; 83 : 87-91.

---

**Case Report**

---

**A CASE OF ADRENAL CRISIS INDUCED BY THE ADMINISTRATION OF RIFAMPICIN FOR PULMONARY TUBERCULOSIS**<sup>1,2</sup>Yoko SUWA, <sup>3</sup>Takeaki NISHIBORI, <sup>2</sup>Yusuke EBE, and <sup>2</sup>Kazuhiro SATO

**Abstract** A 66-year-old woman was diagnosed as having pulmonary tuberculosis based on chest X-ray and TB positive bronchoalveolar lavage. Treatment with antituberculous drugs, including rifampicin (RFP), was started.

However, one week later these drugs were discontinued, because of anorexia, nausea, general lassitude and liver dysfunction. Restart of antituberculous treatment after recovery of symptoms and liver function, developed a state of shock with hypoglycemia. Computed tomography revealed swelling and calcification of the bilateral adrenal glands. In addition, skin pigmentations, the elevated serum level of ACTH and the decreased level of cortisol were also observed. Therefore, the patient was diagnosed as having adrenal insufficiency associated with adrenal crisis due to adrenal gland tuberculosis. The symptoms improved with cortisol supplementation.

RFP is known to induce CYP3A4 and enhance cortisol metabolism. In the current case, RFP administration might

decrease the serum level of cortisol through the induction of CYP3A4, causing adrenal crisis. When pulmonary tuberculosis is complicated by adrenal gland tuberculosis, RFP can cause adrenal crisis. So the caution should be paid when administering RFP to a patient with these conditions.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, Adrenal tuberculosis, Adrenal crisis, Rifampicin, CYP3A4

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Tsubame Rosai Hospital;

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>3</sup>Department of Infectious Disease, Nagaoka Red Cross Hospital

Correspondence to: Yoko Suwa, Department of Internal Medicine, Tsubame Rosai Hospital, 633, Sawatari, Tsubame-shi, Niigata 959-1228 Japan. (E-mail: yokosuwa@tsrh.jp)

