

症例

リファンピシン投与がステロイド抵抗性を招いたと 考えられた肺結核合併多発性筋炎の1例

篠田 千恵¹⁾ 林 龍二¹⁾ 川崎 聰²⁾ 丸山 宗治³⁾ 小林 正³⁾

要旨：症例は63歳女性。平成6年より多発性筋炎と診断されプレドニゾロン(PSL)10mg/dayを維持量として投与されていた。平成10年12月に肺結核を発症し、同時に多発性筋炎の急性増悪を伴った。多発性筋炎に対してステロイド増量(PSL 40mg/day), 肺結核に対して、イソニアシド(INH), リファンピシン(RFP), エサンプトール(EB)の三者併用療法を開始したが、RFP併用によると思われるステロイド抵抗性が出現し、多発性筋炎の増悪がみられた。このためステロイド大量(PSL 80mg/day)投与を要した。その後、シクロスボリン(CyA)の併用によりステロイドの減量が可能となった。RFPは、薬剤代謝酵素であるp450誘導作用によりステロイド剤、CyAなどの薬剤の半減期の短縮をきたす。本例では肺結核に対して投与したRFPによって、多発性筋炎に対するステロイドの必要量が増加したために、多発性筋炎のコントロールに困難が生じたと推察される。多発性筋炎等の膠原病における免疫抑制状態では肺結核罹患の頻度は高く、抗結核薬RFPを投与する際には、薬剤相互作用に留意し、ステロイド等の免疫抑制剤を十分量使う事が重要だと考えられた。

キーワード：多発性筋炎、肺結核、リファンピシン、P450

Polymyositis, Pulmonary tuberculosis, Rifampin, P450

はじめに

肺結核は本邦で年間42,000人の患者が新規登録される、再興感染症の代表である。患者背景には高齢化や、抗癌剤、ステロイド、免疫抑制剤投与による免疫不全状態があることが多い¹⁾。今回我々は、ステロイド投与中の多発性筋炎患者において肺結核発症を契機に原疾患の増悪を来たし、治療に難渋した一例を経験したため報告する。

症 例

患者：63歳、女性。

主訴：乾性咳嗽、発熱。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成6年に両上肢下肢のレイノー症状と近位筋の疼痛が出現し、某総合病院にて多発性筋炎と診断された。プレドニゾロン(PSL)50mg/dayより投与を開始され、約3カ月で10mg/dayに減量され、維持投与

されていた。平成10年8月より乾性咳嗽が出現し11月9日当院を受診した。胸部X線上、両側下肺野の間質影と右上肺の浸潤影を指摘され(Fig. 1a, 1b, 1c, 1d)、胸部異常影の精査を勧められたが、本人の都合により外来にて経過観察となつた。しかし、12月13日、39の発熱と関節痛が出現し当科を再診したところ、両側上肺野の陰影の増悪を指摘され精査加療目的で入院となつた。

入院時現症：体温38.2の発熱と両側手指にGottron徵候と思われる結節を認め、左膝関節にも発赤腫脹と圧痛を認めた。また胸部聴診上、両側下肺野にfine crackleを聴取した。

検査成績(Table 1)では、好中球優位の白血球增多と血沈の亢進を認めCRPも高値を示していた。またGOT, LDH, CPK, アルドラーゼ等筋原性酵素の上昇を認め、免疫学的検査でJo-1抗体陽性で多発性筋炎に矛盾しなかつた。動脈血ガス分析ではPaO₂ 65.4 torrと低酸素血症を認め、呼吸機能検査では拘束性障害をみめた。

入院時画像所見：胸部X線では右上肺野と左中肺野に浸潤影を認め、初診時に比べ明かに陰影の増悪を認めたが、下肺野の間質影は著変を認めなかつた(Fig. 2a)。胸部CTでは右上葉と左舌区にair bronchogramを伴う浸潤影と両側下肺野に一部honeycomb様の間質影を認

〒933 8525 富山県高岡市二塚387 1

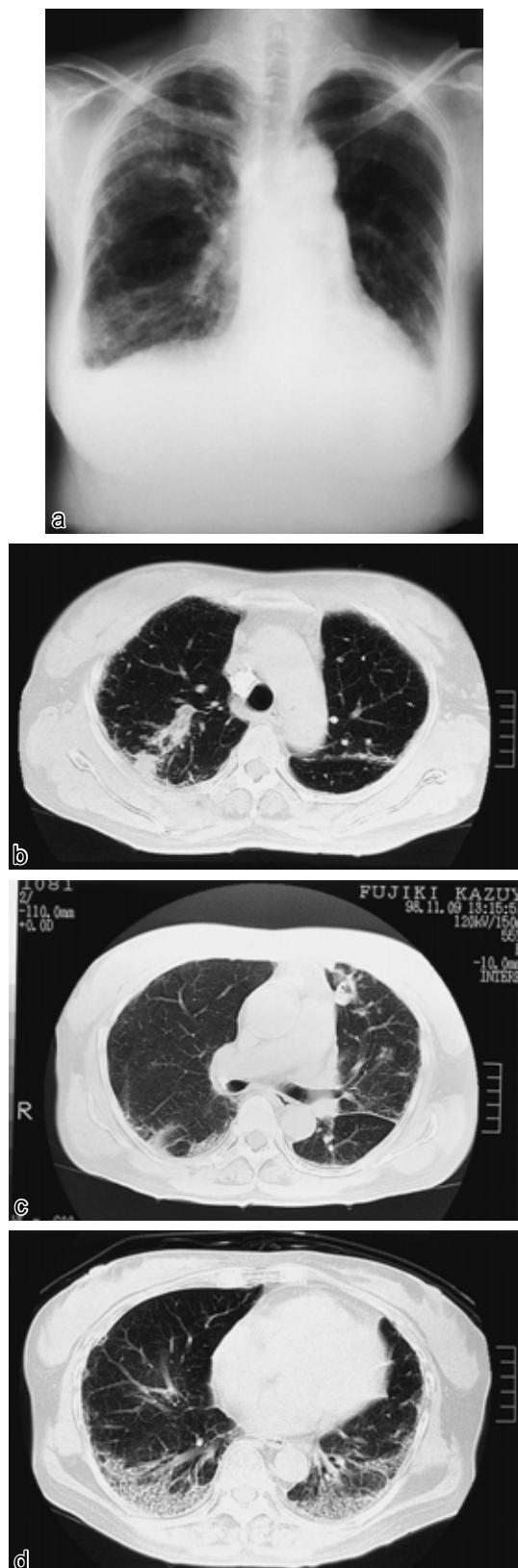
¹⁾富山県済生会高岡病院内科

²⁾砺波誠友病院

³⁾富山医科大学第1内科

(受付日平成13年3月23日)

めた (Fig. 2b, 2c, 2d). また Ga シンチでは上肺野の浸潤影に一致して取り込みがみられるが肺野のび漫性の濃度上昇はみられなかった。



喀痰検査：一般培養では明かな起炎菌は同定されなかつた。抗酸菌染色は陰性だったが RNA-PCR 法で陽性を示し、肺結核と診断された。後日、培養検査においても結核菌が培養され、その薬剤感受性試験では薬剤耐性はみられなかつた (Table 1)。

入院後の経過 (Fig. 4)。入院時は細菌性肺炎に伴う多発性筋炎の増悪と診断し、第3世代セフェム系抗生剤(セフピロム)の投与と PSL の增量 (10 mg/day を 40 mg/day に增量)を行つた。しかし、入院第7病日に、RNA-PCR 法にて喀痰中に結核菌が同定されたため、イソニアジド (INH) 400 mg/day, リファンピシン (RFP) 450 mg/day, エサンプトール (EB) 750 mg/day の3剤併用療法を開始した。抗結核薬投与開始7日後の12/27より再び39℃台の発熱があり、ステロイド投与で低下していた CRP, 筋原性酵素の再上昇を伴つた。RFP 併用によりステロイド需要量が増大したため多発性筋炎が増悪したものと考えて、PSL を 80 mg/day に增量した。これにより炎症反応は速やかに改善し筋原性酵素も徐々に低下した。胸部レントゲン上は上中肺野の浸潤影が改善し下肺野の間質影の増悪もみられなかつた。また、抗酸菌の排菌もみられなかつた。その後 PSL を 65 mg/day まで減量したところ、筋原性酵素の上昇と低酸素血症とともに、発熱、乾性咳嗽が出現したため多発性筋炎に伴う間質性肺炎の急性増悪を考慮しステロイドパルス療法を施行した。症状は改善したが PSL は 70 mg/day 以下に減量できなかつた。そこで、ステロイド抵抗性の膠原病や膠原病肺の急性増悪に有効とされるシクロスボリン (CyA) を投与した。CyA 150 mg/day で開始するも有効な血中濃度が得られず 300 mg/day まで增量し、トラフ値は 100 ~ 150 ng/ml が得られ、間質性肺炎の増悪はみられなかつた。これにより PSL を 45 mg/day まで減量可能となり、平成11年12月に退院となつた。EB は9カ月で、RFP は15カ月間で中止した。予防的に INH 400 mg/day を継続中である。RFP 中止後は CyA 300 mg/day 投与のもと、さらに PSL は 15 mg/day まで減量可能となつた。

Fig. 1 a) Chest radiograph on first visit (November 9, 1998) showing infiltrate in the upper lung field and reticular shadow in both lower lung fields.
 b) Chest CT scan on first visit (November 9, 1998) showing infiltrate in the upper lung field.
 c) Chest CT scan on first visit (November 9, 1998) showing a small nodular shadow in the lingula.
 d) Chest CT scan on first visit (November 9, 1998) showing a reticular shadow in both lower lung fields.

Table 1

WBC	$11,900/\text{mm}^3$	GOT	58 IU/L
Neu	90.5%	GPT	37 IU/L
Lym	4.3%	LDH	896 IU/L
Mono	4.6%	CPK	639 IU/L
Eo	0.3%	BUN	9.4 mg/dL
Baso	0.3%	Cr	0.7 mg/dL
RBC	$214 \times 10^4/\mu\text{l}$	Na	131 mEq/L
Hb	11.6 g/dL	K	3.9 mEq/L
Ht	37.9%	Cl	100 mEq/L
Plt	$39.9 \times 10^4/\mu\text{l}$	Blood gas analysis	
ESR	50 mm/h	pH	7.494
CRP	15.2 mg/dL	pCO ₂	35.6 torr
ANA	< 20 ×	PO ₂	65.4 torr
C3	100 mg/dL	HCO ₃ ⁻	27.1 mmol/L
C4	15.0 mg/dL	Sensitivity	
CH50	38 U/ml	drug	μg/ml
anti-RNP Ab	negative	SM	20
anti-Jo-1 Ab	8 ×	PAS	1
aldolase	5.5 IU/L	INH	0.1
Sputum		KM	25
Smear	Gafky 0	EVM	25
RNA-PCR	(+)	EB	2.5
Culture	11 colonies/8w	RFP	5
DNA-PCR	<i>M. tuberculosis</i>	TH	25
Pulmonary function		CS	20
FVC	1.07 L	CPM	25
%FVC	48.75%		
FEV _{1.0}	0.87 L		
FEV _{1.0%}	74.3%		

治療後の画像では右上肺野、左中肺野の陰影はほぼ消失し下肺野の間質影も左でわずかに濃度が低下している (Fig. 3a, 3b, 3c, 3d)。

考 察

近年高齢化や、抗癌剤、免疫抑制剤、ステロイドなどの治療により immuno compromised host は増加している。何らかの基礎疾患有する結核患者は昭和 62 年から平成 4 年の 29.6% に比べ、平成 5 年から平成 10 年は 49.6% と明らかに増加している¹⁾。また本邦における膠原病の結核合併率は 10 万対 1,036 人 (1.0%) で日本人 10 万人あたり 44 人 (0.04%) にくらべ明らかに高率である²⁾。

本例でも基礎疾患有膠原病を持ち、ステロイド維持投与中 (PSL 10 mg/day) に肺結核を発症し、原疾患の多発性筋炎の増悪も伴った。こうした膠原病を背景とした症例の新たな肺病変の出現は肺結核等の感染症とともに原病に伴う肺病変の増悪等を考慮しなければならない。本例では右上葉及び左舌区に新たな浸潤影が出現し、喀痰結核菌 PCR が陽性であったことより肺結核合併と診断した。病変が両側多発性に及んでおり、BOOP 等の

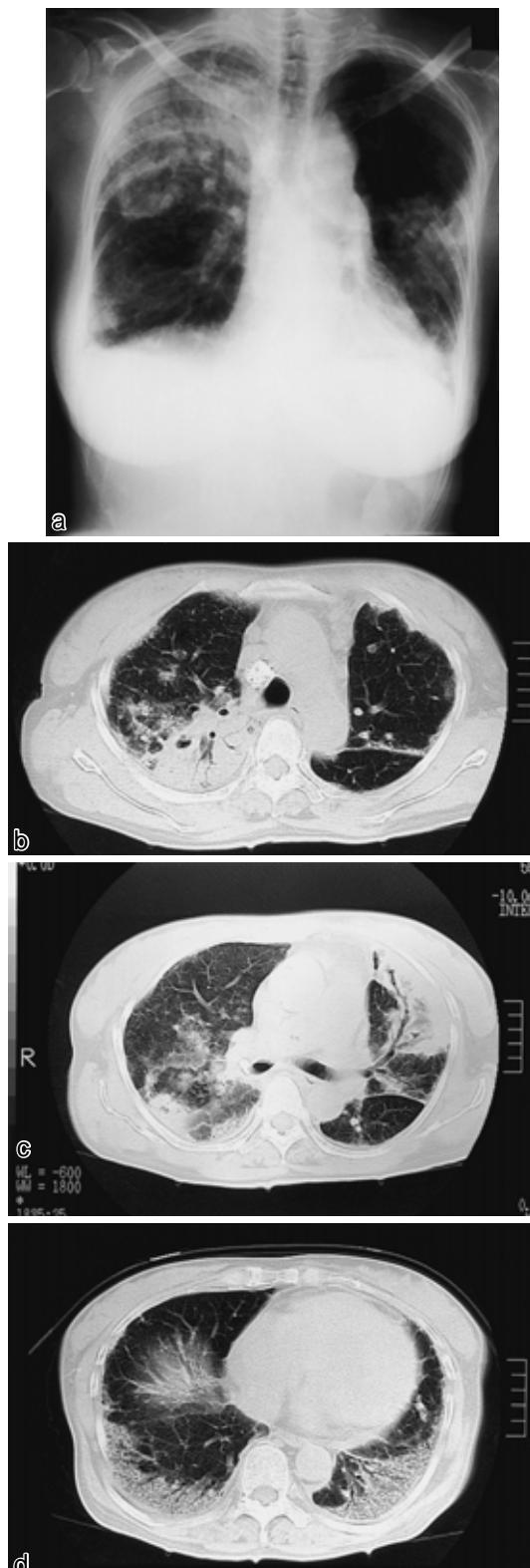


Fig. 2 a) Chest radiograph on admission (December 14, 1998) showing the infiltrate in the right upper and left middle lung fields.
 b) Chest CT scan on admission (December 14, 1998) showing the infiltrate in the right upper lobe and c) in the lingula,
 d) and no marked change of the reticular shadow in either of the lower lung fields.

疾患も考慮されるが、CT 上両病変とも肺結核病変として矛盾しない像であった。幸い、培養された結核菌については薬剤耐性が無く、抗結核薬 3 剤併用 (HRE) に

よって最終的には治癒に至った。しかし経過中治療に難済したのは結核の発症と同時に多発性筋炎及びそれに合併する間質性肺炎が増悪をきたし大量のステロイドにしか反応しなかった点である。本例において多発性筋炎に対し、大量のステロイドを要した理由として抗結核薬のRFP の併用が考えられる。

RFP は肝でのチトクローム p450 を誘導し様々な薬剤の代謝に影響を与える、ステロイドは RFP の併用により半減期が短縮するといわれている³⁾。その種類によっても短縮率は異なるが、PSL では 44% の短縮率を示し、その必要量は 2 倍になると報告がある⁴⁾。

このため入院当初 PSL 40 mg/day で一時鎮静化した多発性筋炎が抗結核剤併用 7 日で再燃を来たし、PSL の增量を余儀無くされた。これが RFP の影響を考慮しても長期化すれば易感染性、ステロイドミオパシー、骨粗鬆症などの副作用が出現すると予想された。

そこで近年ステロイド抵抗性の多発性筋炎における著効例が多く報告されている CyA の併用を試みた。

一部では CyA はステロイドや他の免疫抑制剤との併用でも反応しない症例や、再燃した症例にも効果を示すことから多発性筋炎の第一選択薬とする考え方もある⁵⁾。実際本例においてもトラフ値 100~150 ng/ml で多発性筋炎のコントロールは良好となりステロイド投与量も大幅に減量することができた。CyA の作用機序はヘルパー T 細胞からの IL-2 の放出を抑え、単球からの IL-1 の放出や、Tcell 依存性の Bcell の反応を抑える作用がある。これによる免疫抑制作用は一般的の細菌感染についてあまり心配がないが、結核を含む細胞内寄生性の病原体には十分注意が必要である。しかし CyA 5 mg/kg/day 以下の投与ではほとんど副作用はみられないとのデータがあり⁶⁾、本例でも肺結核には影響を及ぼさなかった。問題点としては CyA もステロイドと同様の機序で RFP との併用により血中濃度が減少する点である⁹⁾。本例においても CyA 150 mg/day では有効なトラフ値が得られず 300 mg/day を要した。

一方、本例の場合、ステロイドや CyA の血中濃度減少を来す RFP に換えて他の抗結核薬の使用も考慮され

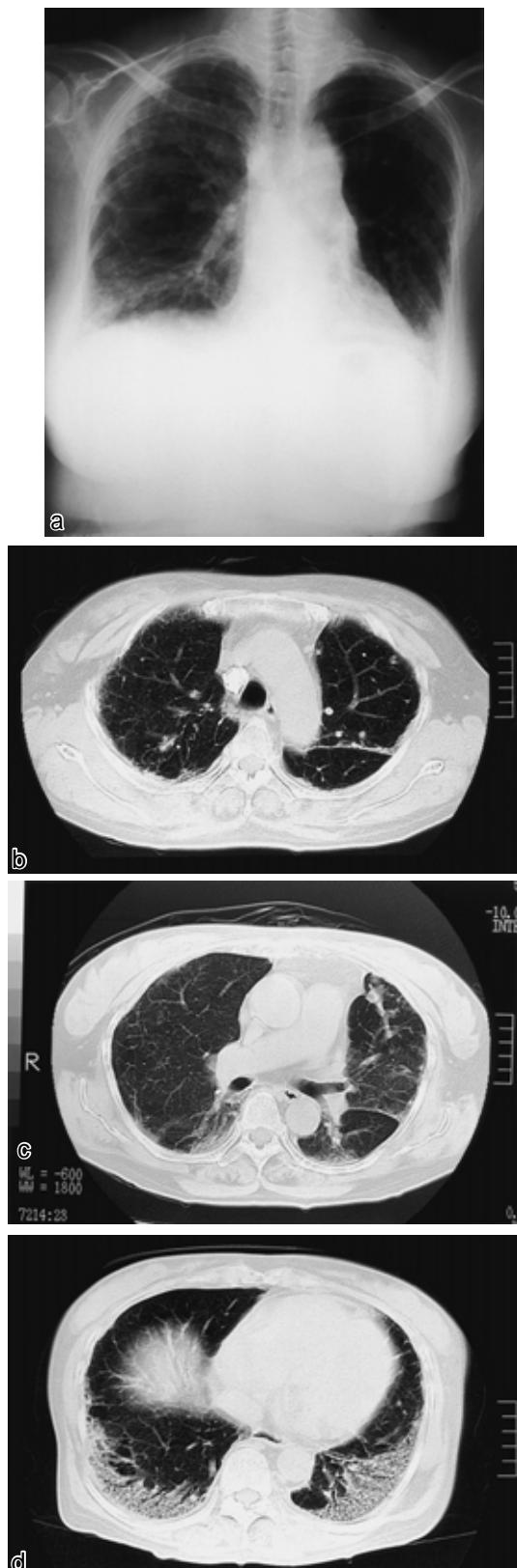


Fig. 3 a) Chest radiograph after treatment (October 15, 1999) showing improvement of the infiltration in the right upper and left middle lung fields.
 b) Chest CT scan after treatment showing improvement of the infiltration in the right upper lobe and c) the lingula,
 d) and no marked change of the reticular shadow in either of the lower lung fields.

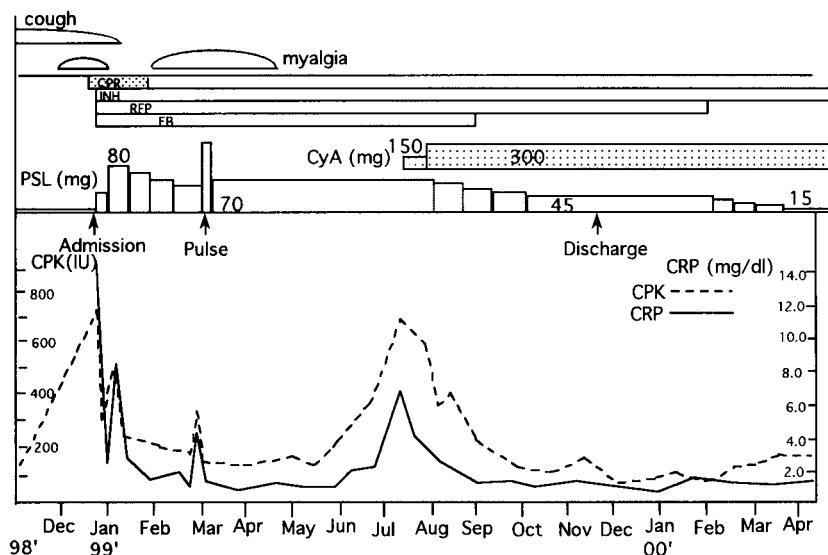


Fig. 4 Clinical course

る。幸いPSLの增量、CyAの併用により多発性筋炎のコントロールは得られたが、そうでない場合には特に考慮されるべきであろう。実際、RFP投与終了後はPSLを15mg/dayまで減量することができており、今後の参考としたい。

結語

結核の発症を機に多発性筋炎の増悪をきたした一例を経験した。抗結核療法、特にRFP投与によりステロイドの作用が減弱し、多発性筋炎が再燃をきたしたと考えられた。このためCyAを併用し、良好なコントロールが得られた。多発性筋炎などの膠原病では治療に免疫抑制剤を用いる場合が多く、immunocompromised hostとなり肺結核の合併は少なくない。そして肺結核の治療として重要なRFPはステロイドやCyAといった膠原病に対する重要な薬剤の半減期を短縮する作用がありRFP併用時には十分量の薬剤投与が必要と思われた。

文 献

- 1) 本間光信：結核医療市中病院の現況。診断と治療 1999; 87: 1849-1855.
- 2) 浜本龍生、真柴晃一、鳥飼勝隆：膠原病。日本臨床 1994; 52: 422-427.
- 3) Park BK, Breckenridge AM : Clinical implication of enzyme induction and inhibition. Clin pharmacokin 1981; 6: 1-24.
- 4) 川合眞一、市川陽一、本間光夫：リファンピシン併用によりステロイド治療抵抗性を示した膠原病症例とその薬物速度論的分析。リウマチ 1984; 24: 32-37.
- 5) 川合眞一：リファンピシン服用者における各種糖質コルチコイド代謝動態の比較。日内分泌会誌 1985; 61: 145-161.
- 6) Tellus MM, Buchanan RRC : Effective Treatment of Anti Jo-1 Antibody-Positive Polymyositis with Cyclosporin. Br J Rheumatol 1995; 34: 1187-1188.
- 7) Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al : Preliminary Evidence for Cyclosporine A as an Alternative in the Treatment of Recalcitrant Juvenile Rheumatoid Arthritis and Juvenile Dermatomyositis. J Rheumatol 1997; 24: 2436-2443.
- 8) Villalba L, Adams EM : Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. Current Opinion in Rheumatology 1996; 8: 554-551.
- 9) Kim YH, Yoon YR, Kim YW, et al : Effects of rifampin on cyclosporine disposition in kidney recipients with tuberculosis. Transplantation Proceedings 1998; 30: 3570-3572.

Abstract

A Case of Polymyositis Complicated with Pulmonary Tuberculosis Concerned with Steroid Resistance due to Rifampin Administration

Chie Shinoda, Ryuji Hayashi, Akira Kawasaki, Muneharu Maruyama and Masashi Kobayashi
Internal Medicine, Saiseikai Takaoka Hospital, Toyama, 933 8525, Japan

A 63-year-old woman in whom polymyositis had been diagnosed since 1994 was treated with ten mg of prednisolone. In 1998, she contracted pulmonary tuberculosis simultaneously with acute exacerbation of the polymyositis. The polymyositis was then treated with 40 mg of prednisolone, and the pulmonary tuberculosis, with isoniazid (INH) rifampin (RFP) and ethambutol (EB) However, the polymyositis was worsening, possibly because the administration of RFP had induced steroid resistance. Because of this, a large amount of steroid was considered necessary for the treatment of the polymyositis (PSL 80 mg/day) An additional administration of cyclosporine (CyA) made possible a decrease in the amount of steroid given. RFP has a potency to induce the enzyme p 450, which has the effect of metabolizing steroids or CyA, thus shortening the half-life of these agents. When a case of polymyositis is superimposed with pulmonary tuberculosis, it should be remembered that RFP may shorten the half-life of any steroid or CyA that is administered as treatment.