

リファンピシンによる薬剤関連 ANCA 関連血管炎が疑われた1例

たけだに よう こ き たがわ こう き ふく しま しゅんたろう
竹 谷 洋 子 木田川 幸 紀 福 島 俊太郎
はま さき まさ ふみ いい じま けん いち き たに みつ ひろ
濱 崎 雅 文 飯 島 献 一 木 谷 光 博

キーワード：薬剤関連 ANCA 関連血管炎, リファンピシン

要 旨

68歳女性。肺非結核性抗酸菌症でリファンピシン・エタンブトール・クラリスロマイシンの3剤内服で治療中であった。内服開始後1年5か月が経過した頃から体重減少や微熱・両側下腿痛が出現し、血清MPO-ANCA高値を認め、経過や所見からリファンピシンによる薬剤関連ANCA関連血管炎の可能性が考えられた。抗酸菌症は治療が長期化するため、リファンピシンの長期内服の副作用として薬剤関連ANCA関連血管炎の可能性に留意し、身体所見や検査所見の変化に注意して治療を継続する必要がある。また薬剤関連ANCA関連血管炎が疑われた際には被疑薬の中止や重症度に応じた治療を行い、長期間にわたる慎重な経過観察が必要である。

はじめに

ANCA関連血管炎は抗好中球細胞質抗体という疾患標識抗体が陽性となる血管炎で、多臓器の小型血管を中心に壊死性血管炎を来す疾患である。ANCA関連血管炎の発症には遺伝因子や環境因子の関与が考えられているが、環境因子として様々な薬剤の関与が指摘されている¹⁾。

今回我々は、肺非結核性抗酸菌症の治療中にリファンピシンによる薬剤関連ANCA関連血管炎

が疑われた1例を経験した。リファンピシンの長期内服の副作用としANCA関連血管炎の発症に留意する必要性を啓発するとともに、薬剤関連ANCA関連血管炎の臨床的特徴・治療・予後について文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：68歳女性

主訴：体重減少，両側下腿痛

現病歴：肺非結核性抗酸菌症に対し、X年1月よりリファンピシン・エタンブトール・クラリスロマイシンの3剤内服で治療を開始した（表1）（図1）。肺非結核性抗酸菌症による自覚症状はな

Yoko TAKEDANI et al.

津和野共存病院

連絡先：〒699-5604 島根県鹿足郡津和野町森村141

津和野共存病院

表1 血液検査所見(肺非結核性抗酸症治療開始時)

血液学検査		生化学検査	
白血球数	5610 / μ L	TP	6.8 g/dL
好中球	66.2%	Alb	4.0 g/dL
リンパ球数	25.8%	T-Bil	0.75 mg/dL
好酸球数	1.4%	AST	25 U/L
単球	6.1%	ALT	14 U/L
赤血球数	395×10^4 / μ L	LDH	215 U/L
Hb	12.0 g/dL	ALP	133 U/L
血小板数	16.9×10^4 / μ L	γ -GTP	13 U/L
		BUN	20.1 mg/dL
		Crea	0.63 mg/dL
		UA	3.5 mg/dL
		Na	142 mEq/L
		K	4.5 mEq/L
		Cl	104 mEq/L
		CK	120 U/L
		免疫血清学検査	
		CRP	0.07 mg/dL

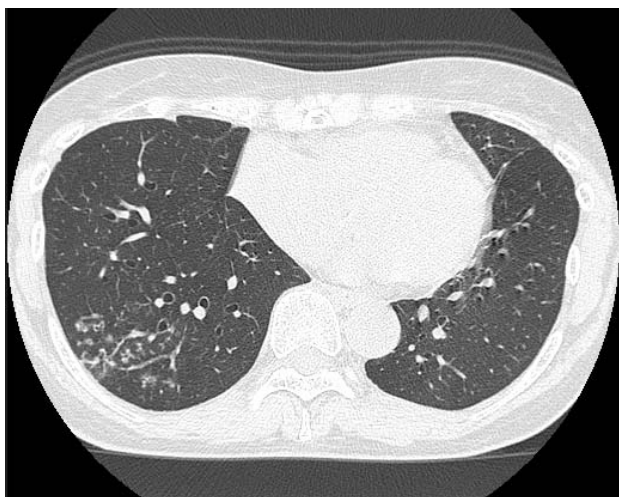


図1 胸部CT検査所見 (肺非結核性抗酸症治療開始時)

く、治療開始後右肺の陰影は改善傾向であった。X + 1年6月の定期外来受診時に3kgの体重減少、血液検査でHb10.5g/dLの貧血、CRP4.4mg/dLと上昇を認めた。身体所見や検査所見から非結核性抗酸菌症の増悪は否定的で、自覚症状もなかったことから経過観察とした。8月頃より37度後半の発熱や両側下腿痛が出現した。10月に定

期受診のため当院外来を受診した。

既往歴：肺非結核性抗酸菌症（内服治療中）、胆のう摘出術後、子宮頸癌術後。

身体所見：意識は清明、受診時発熱はなくバイタルサインは正常範囲内であった。体重45.3kgで6か月で5kgの体重減少を認めた。甲状腺やリンパ節の腫大は認めなかった。胸腹部に特記異常はなく、体幹や四肢に関節痛や皮疹は認めなかった。両側下腿の把握痛を認めた。

血液検査所見：表2に示す。血液学検査ではHb10.0g/dLと低下し、好酸球数732/ μ g(10.7%)と上昇し、赤沈102mm/hと亢進を認めた。生化学検査ではAlb2.6g/dLと低下を認めた。肝機能や腎機能は正常範囲内であった。免疫血清学検査ではCRP8.3mg/dLと上昇を認めた。RF144U/mL・MPO-ANCA149U/mLと高値で、抗核抗

表2 血液検査所見

血液学検査		免疫血清学検査	
白血球数	6840 / μ L	CRP	8.3 mg/dL
好中球	55.0 %	フェリチン	303 ng/mL
リンパ球数	27.3%	TSH	1.35 μ IU/mL
好酸球数	10.7%	FT4	0.86 ng/dL
単球	6.3%	FT3	1.89 ng/dL
赤血球数	322×10^4 / μ L	IgG	1350 mg/dL
Hb	10.0 g/dL	IgA	367 mg/dL
血小板数	24.1×10^4 / μ L	IgM	105 mg/dL
PT	11.5 sec	RF	144 U/mL
APTT	27.4 sec	抗核抗体	80 倍
Dダイマー	1.5 μ g/mL	MPO-ANCA	149 U/mL
赤沈-1h	102 mm	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
生化学検査		尿検査	
TP	6.3 g/dL	pH	6.5
Alb	2.6 g/dL	蛋白	-
T-Bil	0.5 mg/dL	潜血	2+
AST	13 U/L	ケトン	-
ALT	6 U/L	赤血球	20-29 個/HPF
LDH	151 U/L	白血球	5-9 個/HPF
ALP	116 U/L	扁平上皮	1-4 個/HPF
γ -GTP	14 U/L	尿路上皮	1 個未満/HPF
BUN	12.3 mg/dL		
Crea	0.57 mg/dL		
UA	3.4 mg/dL		
Na	144 mEq/L		
K	3.6 mEq/L		
Cl	104 mEq/L		
CK	44 U/L		

体80倍を認めた。尿検査では尿潜血2+, 沈査で赤血球20-29個/HPFを認めた。

胸腹部単純CT検査所見：肺非結核性抗酸菌症のため右肺下葉を中心に小葉中心性粒状影を認めたが、治療前と比較すると改善傾向であった。胸腹部に悪性腫瘍や感染症を疑う陰影やリンパ節の腫大は認めなかった。

臨床経過：経過や身体所見・各種検査結果からANCA関連血管炎が疑われた。リファンピシンを含む抗酸菌症治療薬の長期内服後に症状や検査所見の異常が出現したことから、薬剤関連ANCA関連血管炎の可能性が考えられた。長期治療により肺非結核性抗酸菌症の陰影は概ね軽快していたこと、肺非結核性抗酸菌症による自覚症状は認めなかったことから、抗酸菌症治療薬は中止とした。血清MPO-ANCAは高値であったが、症状は軽度で肺や腎臓などの臓器障害は認めなかったため、被疑薬の中止のみで経過観察とした。

考 察

ANCA関連血管炎の原因として遺伝因子や環境因子の関与が考えられているが、環境因子として薬剤の関与が指摘されている¹⁾。世界保健機関のVigiBaseに基づいたDeshayesらの報告では複数の薬剤の関与が指摘されており、薬剤開始からANCA関連血管炎の発症までは数か月から数年経過していたと報告されている²⁾。原因薬剤としてプロピルチオウラシルやチアマゾールなどの抗甲状腺薬、ヒドララジン、ミノサイクリンなどが多いが、リファンピシンも数例報告されている。我々がPubMedで調べた限りでは、リファンピシンが被疑薬とされたANCA関連血管炎の症例報告は田中らとJiらが報告した2例だけであった³⁻⁴⁾。

薬剤関連ANCA関連血管炎は原発性ANCA関連血管炎と比較すると、若年の女性に多い⁵⁻⁶⁾。また症状や検査所見の異常は軽度で、肺や腎臓などの重度の臓器障害は少ない。

薬剤関連ANCA関連血管炎の治療は、臓器障害の程度に応じて治療を検討する必要がある⁶⁾。症状が軽度で臓器障害がなければ、原因の薬剤を中止するだけで軽快することが多いが、重度の臓器障害や急速に進行する糸球体腎炎や肺泡出血など重篤な腎臓・肺病変が存在するときは原因薬剤の中止だけでなく、ステロイドや免疫抑制薬の投与、血漿交換療法が必要となる。

薬剤関連ANCA関連血管炎は適切な治療により短期間で臨床症状や検査所見は軽快するが、対照的に血清ANCAは緩徐に低下する⁷⁾。臨床的に寛解しても血清ANCAは長期間陽性となり、陰性化には数か月から数年を要するとされている。予後は比較的良好で寛解後の再発は少ないが⁵⁻⁷⁾、一方で被疑薬を中止して数か月後に血管炎の悪化を認めた事例や⁸⁾、末期腎不全となり死亡した予後不良事例も報告されている⁹⁾。薬剤中止後は血清ANCAの推移だけでなく症状や検査所見の変化に注意し、長期にわたる慎重な経過観察が必要であると考えられる。

本事例はリファンピシンを含む肺非結核性抗酸菌症治療薬の開始後1年以上経過してから症状や検査所見の異常が出現したことから、リファンピシンによる薬剤関連ANCA関連血管炎の可能性が考えられた。体重減少や炎症反応上昇が持続し、更に多発単神経炎による両側下腿痛が出現したことで膠原病を疑い、ANCA関連血管炎と診断することができたが、体重減少や炎症反応の上昇が出現した時には既に発症していたと推測され、症状や検査所見の異常が軽度であったことが診断の

遅れに関与したと考えられた。肺や腎臓などの臓器障害はなく、体重減少や微熱・両側下腿痛など症状が軽度であったことから、ステロイドや免疫抑制剤は使用せず、抗酸菌症治療薬の中止のみで経過観察とした。今後は薬剤中止後に症状の軽快を確認すること、血清 MPO-ANCA の推移だけでなく、症状の再燃や検査所見の変化に注意し、長期間にわたり経過観察する必要がある。

結 語

肺非結核性抗酸菌症の治療中にリファンピシン

による薬剤関連 ANCA 関連血管炎が疑われた1例を経験した。抗酸菌症治療中はリファンピシンの副作用として ANCA 関連血管炎の可能性を念頭に置き、症状や検査所見の変化に注意して治療を継続する必要がある。また薬剤関連 ANCA 関連血管炎が疑われた際には被疑薬の中止や重症度に応じた治療を行い、血清 ANCA だけでなく症状や検査所見の推移を長期間にわたり経過観察する必要がある。

利益相反：なし

文 献

- 磯部光章, 他. 血管炎症候群の診療ガイドライン(2017改訂版). 日本循環器学会, 2018.
- Deshayes S, Dolladille C, Dumont A, et al. A Worldwide Pharmacoepidemiologic Update on Drug-Induced Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in the Era of Targeted Therapies. *Arthritis Rheumatol*, 74(1): 134-139, 2022.
- 田中久貴, 大城義之, 川中紀邦, 他. 抗結核薬による MPO-ANCA 関連腎炎の1例. *日腎会誌*, 55(2): 172-176, 2013.
- Ji G, Zeng X, Sandford AJ, et al. Rifampicin-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: a case report and review of the literature. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 54(10): 804-807, 2016.
- Chen YX, Zhang W, Chen XN, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated renal vasculitis versus primary ANCA-associated renal vasculitis: a comparative study. *J Rheumatol*, 39(3): 558-563, 2012.
- Weng CH, Liu ZC. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Chin Med J (Engl)*, 132(23):2848-2855, 2019.
- Gao Y, Chen M, Ye H, et al. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 47(10): 1515-1520, 2008.
- Helfgott SM, Smith RN. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-2002. A 21-year-old man with arthritis during treatment for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 347(2): 122-130, 2002.
- Chen YX, Yu HJ, Ni LY, et al. Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: retrospective study of 19 cases. *J Rheumatol*, 34(12): 2451-2456, 2007.