

症 例 報 告

結核性髄膜炎治療中にリファンピシンによる
ミオパチーを来した1例

南 里 和 紀¹⁾ 内 海 裕 也²⁾ 関 根 成 郎²⁾
 金 沢 昭²⁾ 石 河 朝 子¹⁾ 齋 藤 博 彦¹⁾
 田 口 丈 士¹⁾ 竹 口 将 文¹⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター神経内科

²⁾東京医科大学第三内科

【要旨】 症例は20歳男性。粟粒結核、結核性髄膜炎治療のためイソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシンの投与を開始し、その後エタンブトール、ピラジナマイド、プレドニゾロンを追加投与した。治療開始2ヶ月後、両側下肢痛・筋力低下が出現した。筋生検・筋電図所見と薬剤投与期間投与量、またリンパ球幼若化テストでリファンピシンが陽性を示したことより、リファンピシンによる薬剤性ミオパチーと診断した。リファンピシン投与中止後、筋力は正常化し、本症例はアレルギー性機序によるリファンピシンミオパチーと考えられた。

はじめに

薬剤性ミオパチーは数多く報告されているが、リファンピシンに (RFP) によるミオパチーについてはこれまでに2例の報告があるのみであり、きわめてまれなミオパチーと考えられる¹⁾²⁾。今回、我々は結核性髄膜炎治療中に両下肢に高度の筋力低下をきたし、RFPの内服中止により筋力が回復したこと、リンパ球幼若化テストでRFPについて陽性を示したことより、RFPミオパチーと診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：20歳、男性。
 主 訴：発熱、全身倦怠感

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1989年5月より集中力低下、6月より全身倦怠感出現、8月 ■■■より38°C以上の発熱出現、8月 ■■■

■■■近医入院、間質性肺炎と診断され抗生剤投与されるも改善せず、9月 ■■■当科転入院となった。

入院時身体所見：身長175cm、体重50kg、体温40.1°C、血圧108/60mmHg、脈拍90/分・整。一般身体所見には異常を認めなかった。神経学的所見では、意識は清明で、精神機能障害なし、運動機能、深部腱反射、感覚系に明かな異常を認めず、髄膜刺激症状も認められなかった。

検査所見：末梢血液検査、生化学検査では異常所見は認められず、CKは47U/Lと正常であり、CRP陰性、赤血球沈降速度11mm/hrと炎症所見も認められ

2006年4月17日受付、2006年6月15日受理

キーワード：リファンピシン、ミオパチー、結核性髄膜炎、アレルギー

(別冊請求先：〒193-0998 東京都八王子市館町1163 東京医科大学八王子医療センター神経内科)

なかった。胸部 X 線、CT 検査にて両側肺野に粟粒状陰影が認められた。

臨床経過：胸部 X 線、CT 所見より粟粒結核が疑われ、9月 〇〇 日よりイソニアジド (INH) 400 mg/日、RFP 450 mg/日、ストレプトマイシン (SM) 750 mg/日の投与を開始した。9月 〇〇 の気管支洗浄液より結核菌が検出され、粟粒結核の確定診断がなされた。また入院後頭痛があり、9月 〇〇 の髄液検査では、初圧 210 mmH₂O、キサントクロミー、細胞数 33/mm³ (好中球優位)、糖 22 mg/dl、蛋白 130 mg/dl、培養にて *M. tuberculosis* が認められ、結核性髄膜炎と診断し、9月 〇〇 より脊髄腔ブロック防止の目的でプレドニゾロン (PSL) 20 mg/日投与を開始した。その後、髄膜炎の十分な改善が得られなかったため、10月中旬よりエタンブール (EB) 750 mg/日、10月下旬よりピラジナマイド (PZA) 1,500 mg/日を追加投与した。

しかし、11月中旬より下肢筋肉痛出現、11月下旬より下肢筋力低下出現、増悪した。12月中旬には起立不能の状態となり、1990年1月初旬には下肢近位筋は MMT 1⁺~2⁻、遠位筋 0~1 となった。上肢は近位筋、遠位筋ともに MMT 5 程度の軽度筋力低下を認めた。大腿下部、下腿に筋萎縮を認めた。深部腱反射は上肢正常、膝蓋腱・アキレス腱反射は両側低下していた。病的反射は認められず、触覚・温痛覚、深部感覚など感覚系に異常を認めなかった。CK は 176 U/L と軽度高値を示した。12月 〇〇 の針筋電図では下肢筋に筋原性変化が認められ、神経伝導検査では腓骨神経の運動

神経伝導速度は正常であり、腓腹神経の感覚神経伝導速度、導出波形ともに正常であった。1990年1月 〇〇 の上腕二頭筋における筋生検では筋線維の大小不同、タイプ 2C 線維の増加を認めたが、type grouping、group atrophy は認められず、また筋生検組織内末梢神経に異常を認めず、ミオパチーの所見であった。この時点で投与されていた薬剤は SM 1.5 g/週、INH 600 mg/日、RFP 450 mg/日、EB 750 mg/日、PZA 1,500 mg/日、PSL 10 mg/日であったが、ミオパチー発症の報告のある薬剤は RFP と PSL のみであり、1月 〇〇 までで RFP を中止し、同時に PSL の漸減を開始した。また PZA についても1月下旬までで中止し経過をみたところ、1月下旬頃より徐々に筋力は改善し、3月下旬には独歩可能となるまで回復した。漸減した PSL は3月中旬に中止とした。以降ほぼ正常の筋力まで改善し、CK も 86 U/L と正常化した。その後、髄液所見も正常化し6月 〇〇 退院となった。

考 察

本症例では結核性髄膜炎の治療中に、抗結核薬である SM、INH、RFP、EB、PZA や PSL などの投与後、筋肉痛、筋力低下、筋萎縮が出現し増悪した。筋電図、筋生検にて筋原性変化が認められたことから、ミオパチーと診断し、経過より薬剤性ミオパチーを疑い、RFP、PZA 投与中止、PSL 漸減後症状は改善した。原因薬剤としては、まずステロイドミオパチーの可能性を考えたが、ステロイドミオパチーは PSL 30 mg/日

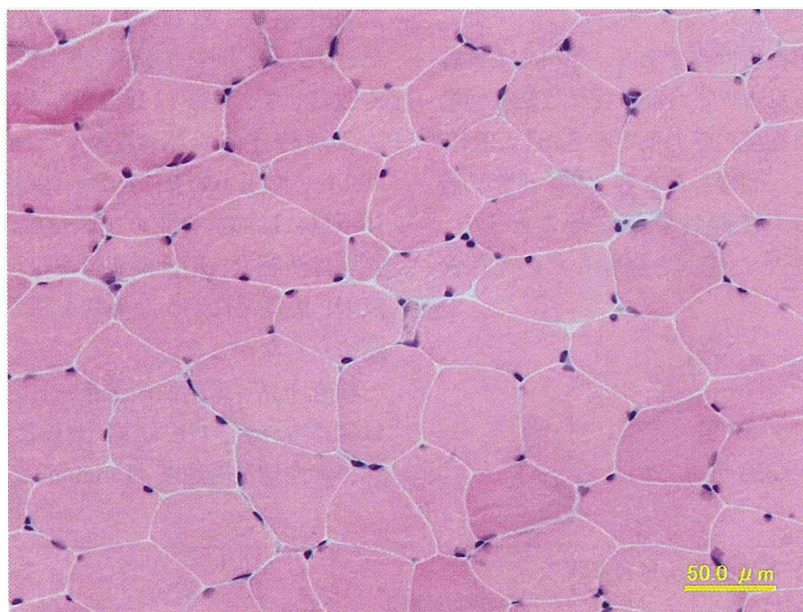


Fig. 1 Microscopic findings of the left biceps brachii muscle (hematoxylin & eosin stain), showing muscle fiber size irregularity.

以下の投与量での発症は稀で、また通常CKは増加しないとされている³⁾。本症例では、PSLは10mg/日と少量投与であるのに筋力低下は高度であったこと、また軽度ではあるがCKの増加を認めたことからステロイドミオパチーは否定的と考えた。RFP、PZAについては、ミオパチーを来したとの症例報告があるのはRFPのみであり、また両薬剤についてリンパ球幼弱化テストを行ったところ、RFPでのみ刺激係数200%と陽性を示した。以上より本症例の筋力低下はRFPが原因となった薬剤性ミオパチーによるものと診断した。

現在までにRFPによるミオパチーの報告としては、Jenkinsら¹⁾、加勢田ら²⁾の報告がある。Jenkinsらの症例では16ヶ月間RFP投与後、一時中止、6年後に再びRFPが投与されたところ4週間後に四肢近位筋に筋力低下出現し立位保持不能となった。投与中止により症状改善したが、rechallenge testにより症状が再出現している。CKは正常、筋肉痛なし、筋生検ではタイプ2線維萎縮、筋鞘核の増加、結合組織・脂肪組織の増加が認められた。RFP中止6週間後のRFP抗体は陰性であった。

加勢田らの症例ではRFP投与約2週間後に発熱とともに筋力低下出現し、起立歩行不能となった。CK34,440 IU/L、筋生検では軽度の散在性筋萎縮像と筋鞘核の増加ならびに軽度の変性像が認められた。RFP投与中止後CKは正常化、筋力も回復している。RFPのpatch test陽性、リンパ球幼弱化テスト陽性、rechallenge testではRFP300mgの内服後微熱を認めCKは再増加している。

RFPミオパチーの発症機序としてはJenkinsら、加勢田らともにアレルギー性機序が関与していると述べている。またRennaらも動物実験において、神経筋接合部にRFPを局所投与しても筋収縮力への影響が

ないことを確認し、RFPミオパチーの原因はアレルギー性機序によるものと推測している⁴⁾。本症例においても好酸球増加、リンパ球幼弱化テスト陽性などアレルギー性機序を示唆する所見が認められた。Jenkinsらの症例では抗RFP抗体が陰性であり、加勢田らの症例や本症例ではRFPのリンパ球幼弱化テストが陽性であったことから、RFPミオパチーの発症には細胞性免疫が関与している可能性が考えられた。

本症例では筋生検において、Jenkinsら、加勢田らの2症例に認められた筋鞘核の増加所見は認められなかった。これは筋生検部位が筋力低下が軽度であった上腕二頭筋であったためなのかもしれない。

以上のように、RFP投与によりミオパチーをきたす可能性があり、RFP投与にあたっては筋肉痛、筋力低下などの症状の出現、筋原性酵素増加に注意が必要と考えられた。

謝 辞

筋生検の病理診断を施行していただきました国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部 榎中征哉先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Jenkins P, Emerson PA: Myopathy induced by rifampicin. *Br Med J* **283**: 105-106, 1981
- 2) 加勢田美恵子、岸田修二、矢野雄三、鴻巣道雄: Rifampicinによるmyopathyの1症例。神経内科 **17**: 292-294, 1982
- 3) 藤本 伸、熊本俊秀: コルチコステロイドミオパチー。別冊日本臨床領域別症候群、骨格筋症候群(下巻) **36**: 259-262, 日本臨床社(大阪) 2001
- 4) Renna G, Siro-Brigiani G, Conte-Camerino D: Rifampicin induction of myopathy: lack of a direct effect on rat neuromuscular system. *J Pharm Pharmacol* **36**: 141, 1984

A case of rifampicin-induced myopathy during treatment of tuberculous meningitis

Kazunori NANRI¹⁾, Hiroya UTSUMI²⁾, Shigeo SEKINE²⁾
Akira KANAZAWA²⁾, Tomoko ISHIKO¹⁾, Hirohiko SAITOH¹⁾
Takeshi TAGUCHI¹⁾, Masafumi TAKEGUCHI¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²⁾Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

A 20-year-old man was hospitalized due to miliary tuberculosis and tuberculous meningitis on September 12, 1989. On the day of admission, 400 mg/day of isoniazid (INH), 450 mg/day of rifampicin (RFP) and 750 mg/day of streptomycin (SM) were started with subsequent additional administration of 750 mg/day of ethambutol (EB), 1,500 mg/day of pyrazinamide (PZA) and 10 mg/day of prednisolone (PSL). Myalgia of the lower limbs appeared around the middle of November followed by decrease in muscular strength of the lower limbs around the end of November and loss of ambulation due to muscle atrophy of the lower limbs around the middle of December. An electromyogram and muscle biopsy revealed myogenic changes with slightly elevated creatine kinase activity (176 U/L). Based on the clinical course, drug-induced myopathy was suspected. RFP, PZA and PSL were thus stopped and muscular strength recovered to near normal levels and his miliary tuberculosis and tuberculous meningitis improved. Concerning which drug was responsible for the patient's myopathy, PSL was excluded because its daily dose was only 10 mg/day but the decreased muscular strength was relatively severe. When lymphocyte blast transformation tests were performed for RFP and PZA, only RFP showed a positive response. Based on the evidence mentioned above, the decreased muscular strength observed in this case was finally diagnosed as RFP-induced myopathy via some allergic mechanism. RFP-induced myopathy seems to be a very rare drug-induced myopathy. However, the occurrence of symptoms such as myalgia and decreased muscular strength in addition to increased myogenetic enzymes should be monitored carefully because of potentially complicated myopathy when RFP is administered.

<Key words> Rifampicin, Myopathy, Tuberculous meningitis, Allergy
