

リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎を生じた 後天性免疫不全症候群患者の 1 例

石口奈世理¹⁾, 上野久美子¹⁾, 柳原万里子²⁾, 上遠野賢之助²⁾, 大鹿 哲郎³⁾

¹⁾ 国立病院機構霞ヶ浦医療センター眼科

²⁾ 国立病院機構霞ヶ浦医療センター呼吸器科

³⁾ 筑波大学臨床医学系眼科

要 約

背 景 : 抗酸菌症治療薬のリファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎は海外で多く報告されているが, 日本で本剤は 2008 年 10 月に発売されたばかりであり, 今までにぶどう膜炎を生じた報告はない. 今回, リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎の症例を経験したので報告する.

症 例 : 45 歳フィリピン人男性. 当院内科で後天性免疫不全症候群, 粟粒結核と診断され, 入院の上 highly active antiretroviral therapy (HAART) と結核治療 (イソニアジド, リファブチン) を受けていた. リファブチン投与開始から 11 週後, 左眼に前房蓄膿を伴う虹彩炎が出現し, その翌日右眼にも強い虹彩炎が出現した.

網膜硝子体に異常はなかった. リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎を疑い, リファブチンを中止した. 副腎皮質ステロイド薬局所投与で炎症は改善し, その後 5 か月間再発は認めていない.

結 論 : リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎の 1 例を経験した. 今後, ぶどう膜炎の原因として本剤による薬剤性の可能性を考える必要がある. (日眼会誌 114 : 683—686, 2010)

キーワード : リファブチン, 前房蓄膿, 薬剤性ぶどう膜炎, 副作用, 後天性免疫不全症候群

Rifabutin-associated Hypopyon Uveitis in Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Nayori Ishiguchi¹⁾, Kumiko Ueno¹⁾, Mariko Yanagihara²⁾, Kennosuke Kadono²⁾ and Tetsuro Oshika³⁾

¹⁾ Division of Ophthalmology, National Hospital Organization, Kasumigaura Medical Center

²⁾ Division of Respiratory Medicine, National Hospital Organization, Kasumigaura Medical Center

³⁾ Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Abstract

Background : Rifabutin-associated uveitis has been recognized and established overseas, but there have been no reports of its occurrence in Japan. We report a case of rifabutin-induced hypopyon uveitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Case : A 45-year-old Filipino man with AIDS and pulmonary tuberculosis was on highly active antiretroviral therapy (HAART ; lopinavir/ritonavir, zidovudine/lamivudine) and anti-tuberculosis therapy (isoniazid, rifabutin). At 11 weeks after starting rifabutin administration, unilateral acute uveitis with hypopyon developed, which progressed to bilateral uveitis by the following day. Funduscopy examina-

tion revealed no vitreo-retinal abnormalities. The uveitis resolved after discontinuation of the rifabutin and initiating topical corticosteroids and mydriatic therapy. No recurrence of the uveitis was noted during a 5-month follow-up period.

Conclusion : Rifabutin-associated uveitis with hypopyon should be considered as one possible causes of uveitis.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 683—686, 2010)

Key words : Rifabutin, Hypopyon, Drug-induced uveitis, Side effect, Acquired immunodeficiency syndrome

別刷請求先 : 300-8585 土浦市下高津 2-7-14 国立病院機構霞ヶ浦医療センター眼科 石口奈世理
(平成 21 年 9 月 4 日受付, 平成 22 年 2 月 2 日改訂受理) E-mail : nayoriy@hotmail.com

Reprint requests to : Nayori Ishiguchi, M.D. Division of Ophthalmology, National Hospital Organization, Kasumigaura Medical Center, 2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura-shi 300-8585, Japan

(Received September 4, 2009 and accepted in revised form February 2, 2010)

I 緒 言

後天性免疫不全症候群(AIDS)にはさまざまな眼合併症が生じる。サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)網膜炎, ニューモシスチス・カリニ脈絡膜炎, 急性網膜壊死, 結核性ぶどう膜炎などの感染性眼疾患のほか, human immunodeficiency virus(HIV)網膜炎, immune recovery uveitis など, その眼病変は多岐にわたる。海外ではこれに加え, 抗 CMV 薬のシドフォビル¹⁾²⁾や抗結核薬のリファブチン^{2)~6)}による薬剤性ぶどう膜炎も報告されるが, いずれも日本では未承認の薬剤であった。2008年10月に本邦でリファブチンが承認・発売となったが, 我々の知る限り, 本剤による薬剤性ぶどう膜炎の報告は国内ではこれまでにない。今回, AIDS治療中にリファブチンによると考えられる前房蓄膿を伴う薬剤性ぶどう膜炎が生じた1例を経験したので, 報告する。

II 症 例

患 者: 45歳, フィリピン人男性。

主 訴: 左眼の霧視, 視力低下, 疼痛。

既往歴: 特記すべき事項なし。

家族歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 2008年9月末から, AIDS, 粟粒結核, クリプトコッカス脳症のため当院内科に入院していた。粟粒結核に対しイソニアジド, リファンピシン, エタンブトール投与, クリプトコッカス脳症に対しイトラコナゾールを投与され, 全身状態は改善, 10月31日のCD4陽性リンパ球数は74/ μ l, HIV-RNA量は90万コピー/mlであった。12月15日眼科初診, 視力右1.2, 左1.2で眼病変は認めなかった。2009年1月6日よりAIDSに対しhighly active antiretroviral therapy(HAART)(ロピナビル・リトナビル, ラミブジン・ジドブジン)を開始した。同時に結核治療薬をリファンピシンからリファブチン(ミコブティン[®])に変更し, イソニアジド, リファブチン(300mg/日), エタンブトールとした。薬疹のため3月3日にエタンブトールとイトラコナゾールを中止した。

3月28日に左眼の疼痛と充血が出現した。翌29日, 左眼の霧視・視力低下を自覚し, 眼科を受診した。

眼所見: 視力は右1.2, 左0.8。眼圧は右10mmHg, 左12mmHg。左眼毛様充血(++), 角膜下方に白色で小さな粒状の角膜後面沈着物を認めた。前房中に強い炎症反応があり(cell 4+, flare 3+, flow-), 線維素が析出し, 瞳孔4分の3周に虹彩後癒着を生じていた。また, 中央がやや隆起した硬い感じの前房蓄膿を認めた。

治療経過: エピネフリン0.1mg+デキサメタゾン2mg結膜下注射にて虹彩後癒着を解除した。眼底検査で硝子体・網膜に異常は認めず, 前房蓄膿を伴う非肉芽腫

性の強い虹彩炎のみであり, 急性前部ぶどう膜炎の所見に一致した。0.1%ベタメタゾン点眼1時間ごと, レボフロキサシン点眼1日4回, ミドリンP[®]点眼1日3回, 1%アトロピン点眼1日2回を開始した。翌日, 左眼の前房蓄膿は消失し軽快傾向であったが, 右眼に強い虹彩炎が出現した(cell 3+, flare 2+, fibrin+, flow-, 前房蓄膿-)。直ちに右眼にも左眼と同様の点眼を開始した。また, リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎を疑い, リファブチンを中止した。発症後9日目, 4月6日のCD4陽性リンパ球数は163/ μ l, HIV-RNA量は1,400コピー/mlであった。その後, 右眼はデキサメタゾン2mg結膜下注射を1回行い, 両眼とも炎症は軽快し, 点眼薬を漸減していった。6月末に点眼をすべて中止した。両眼ともに矯正視力1.2で, 発症後5か月の時点で再発は認めていない。

III 考 按

リファブチンはリファンピシンと同じリファマイシン系の抗酸菌症治療薬で, 1992年アメリカで発売された。日本では, 2008年10月に製品名ミコブティン[®]として発売された。主にAIDS患者の*Mycobacterium avium* complex(MAC)感染予防あるいは治療のため投与される。MAC感染症に対する推奨投与量は1日300mgである。リファンピシンは肝臓でチトクロームP450を誘導し, 他薬剤の代謝を促進し血中濃度を著しく低下させるため, HAARTで抗HIV薬を使用するときは, 薬剤相互作用が少ないリファブチンを併用するよう推奨されている⁷⁾。このため, 今回の症例でもHAART開始時にリファンピシンからリファブチンに薬剤を変更している。

リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎は, 1994年に初めて報告された³⁾。毛様充血, フィブリン析出, 前房蓄膿, 虹彩後癒着など急性前部ぶどう膜炎と同様の所見を呈し, その後の多くの報告でhypopyon uveitisと表現されている^{4)~6)}。片眼に発症し, その後僚眼にも生じることが多い⁵⁾⁶⁾⁸⁾。治療は急性前部ぶどう膜炎に対するものと同様で, 副腎皮質ステロイド薬局所投与と散瞳点眼が奏功するが, リファブチンを継続すると高率に再発する⁸⁾⁹⁾。発症はリファブチン投与開始から4週間以上経ってからで, 2~4か月後の発症が多いが, 1年以上経ってから発症する症例もある^{3)~6)8)9)}。

クラリスロマイシン¹⁰⁾¹¹⁾やフルコナゾール¹¹⁾との併用でリファブチンの血中濃度が上昇することが知られている。クラリスロマイシンはマクロライド系の抗菌薬であり, チトクロームP450を阻害する。これによりリファブチンの代謝を妨げ, リファブチンの血中濃度が上昇する。同様にアゾール系抗真菌薬であるフルコナゾールもチトクロームP450阻害作用によりリファブチンの血中濃度を高める。Hafnerら¹¹⁾はリファブチンとクラリスロ

マイシンを併用することで、リファブチンの最大血中濃度 (C_{max}) が 69% 増加、血中濃度曲線下面積 (AUC) が 99% 増加したと報告している¹⁰⁾。リファブチンによるぶどう膜炎の報告の多くでは、クラリスロマイシンあるいはフルコナゾールが同時投与されている。

The MAC Study Group of the Canadian HIV Trial Network はリファブチン 600 mg/日とクラリスロマイシン 1,000 mg 1 日 2 回、エタンブトール 15 mg/kg 体重/日の投与で 59 人中 23 人にぶどう膜炎を発症したと報告している³⁾。約 40% での発症で非常に高率である。Benson らはリファブチン 300 mg~450 mg の単独投与で 391 人中 7 人 (1.8%) に、クラリスロマイシン 1,000 mg/日併用群で 389 人中 33 人 (8.5%) にぶどう膜炎が発症したと報告している¹²⁾。また同報告では、リファブチン 450 mg 投与時はぶどう膜炎発症率が 5.68 例/100 患者・年であったのに対し、300 mg に減量後は 1.40 例/100 患者・年であった。このようにリファブチンによるぶどう膜炎は用量依存性に発症し、リファブチンの血中濃度を上昇させる薬剤との併用で発症率が高くなると考えられる。

リファブチンの血中濃度を上昇させる薬剤として、抗 HIV 薬のリトナビル^{13)~15)} やホスアンプレナビル¹³⁾ なども報告されている。Cato らの報告では、リトナビルとの併用でリファブチンの C_{max} は約 2.5 倍、AUC は約 4 倍になったとしている¹⁴⁾。このため、両者を併用するときは、リファブチンを 1 日 150 mg 隔日投与もしくは週 3 日投与に減量して使用するよう推奨されている。我々の症例ではリファブチン 1 日 300 mg 連日投与にロピナビル・リトナビルを併用投与していた。

今回の症例では、HAART 中に急性前部ぶどう膜炎様の線維素性ぶどう膜炎が生じた。両眼性であることから、薬剤性ぶどう膜炎を疑い、リファブチンを中止した。副腎皮質ステロイド薬局所投与で症状は軽快し、その後 5 か月間再発を認めていない。リファブチン 300 mg/日の投与開始時からロピナビル・リトナビルを併用しており、リファブチン血中濃度が上昇しぶどう膜炎の発症リスクが高くなった可能性がある。

HAART 導入後の HIV 関連ぶどう膜炎として、免疫再構築症候群が鑑別疾患に挙げられる。免疫再構築症候群とは、HAART により HIV 増殖が抑制され、免疫機能が改善すると、感染性疾患治療後に残存する感染源抗原に対し免疫反応が起こり、炎症が生じる疾患である。眼科では CMV 網膜炎後にみることが多いが、他の感染性眼疾患でも起こりうる。HAART 導入時の CD 4 陽性リンパ球数が $50/\mu\text{l}$ 未満、HIV-RNA 量が 10 万コピー以上で、HAART 後に両者が有意に改善した場合に発症しやすいといわれている。本症例では HAART 開始時にこれらのデータを測定していなかったが、HAART

開始 2 か月前とぶどう膜炎発症時のデータを比較すると、CD 4 陽性リンパ球数は 2 倍以上に増加し、HIV-RNA 量も 99% 以上減少し、HAART が奏効していた。粟粒結核やクリプトコッカス脳症の既往もあり免疫再構築症候群を発症しやすい状態であったと推測される。しかし、発症時期、典型的な前部ぶどう膜炎を呈しリファブチン中断と副腎皮質ステロイド薬局所治療で改善したこと、HAART 開始以前の複数回の検査で感染性眼疾患はみられなかったことから、リファブチンによる薬剤性ぶどう膜炎と診断した。

リファブチンは米国での発売から 16 年以上が経過し、その副作用による薬剤性ぶどう膜炎は、欧米では認知され確立された疾患である。しかし本邦では発売からまだ日が浅く、その認知度は低い。今後 AIDS 患者の MAC 感染予防薬・治療薬として、また結核治療薬として、その使用は拡大していくものと思われる。それに伴い、薬剤性ぶどう膜炎の患者も増えるであろう。眼所見から急性前部ぶどう膜炎との診断で治療方針は変わらないが、リファブチンを継続すると高率に再発を来すため、薬剤性ぶどう膜炎との診断は重要である。また、AIDS 患者のぶどう膜炎ということで感染性疾患ばかりを念頭に置くと、不要な薬剤の投与や侵襲的な治療が行われ、適切な治療が遅れる可能性がある。今後 AIDS 患者がぶどう膜炎を発症した際は、薬剤性ぶどう膜炎も鑑別疾患の一つに挙げる必要がある。

文 献

- 1) **Ambati J, Wynne KB, Angerame MC, Robinson MR** : Anterior uveitis associated with intravenous cidofovir use in patients with cytomegalovirus retinitis. *Br J Ophthalmol* 83 : 1153—1158, 1999.
- 2) **Cunningham ET Jr** : Uveitis in HIV positive patients. *Br J Ophthalmol* 84 : 233—235, 2000.
- 3) **Shafraun SD, Deschênes J, Miller M, Phillips P, Toma E** : Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin and ethambutol. MAC Study Group of the Canadian HIV Trial Network. *N Engl J Med* 330 : 438—439, 1994.
- 4) **Saran BR, Maguire AM, Nichols C, Frank I, Hertle RW, Brucker AJ, et al** : Hypopyon uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated for systemic Mycobacterium avium complex infection with rifabutin. *Arch Ophthalmol* 112 : 1159—1165, 1994.
- 5) **Bhagat N, Read RW, Rao NA, Smith RE, Chong LP** : Rifabutin-associated hypopyon uveitis in human immunodeficiency virus-negative immunocompetent individuals. *Ophthalmology* 108 : 750—752, 2001.
- 6) **Wang HH, Chung YM, Lin YC, Hu HC, Wong WW** : Rifabutin-induced hypopyon uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome

- infected with mycobacterium avium complex. *J Chin Med Assoc* 70 : 136—139, 2007.
- 7) 永井英明 : 呼吸器疾患の新治療ミコブテインカプセル. *呼吸* 28 : 151—155, 2009.
 - 8) **Jacobs DS, Piliero PJ, Kuperwaser MG, Smith JA, Harris SD, Flanigan TP**, et al : Acute uveitis associated with rifabutin used in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 118 : 716—722, 1994.
 - 9) **Havir D, Torriani F, Dubé M** : Uveitis associated with rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med* 121 : 510—512, 1994.
 - 10) **Hafner R, Bethel J, Power M, Landry B, Banach M, Mole L**, et al : Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 631—639, 1998.
 - 11) **Jordan MK, Polis MA, Kelly G, Narang PK, Masur H, Piscitelli SC** : Effects of fluconazole and clarithromycin on rifabutin and 25-*O*-desacetyl-rifabutin pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 2170—2172, 2000.
 - 12) **Benson CA, Williams PL, Cohn DL, Becker S, Hojczyk P, Nevin T**, et al : Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis* 181 : 1289—1297, 2000.
 - 13) **Ford SL, Chen YC, Lou Y, Borland J, Min SS, Yuen GJ**, et al : Pharmacokinetic interaction between fosamprenavir-ritonavir and rifabutin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 52 : 534—538, 2008.
 - 14) **Cato A 3rd, Cavanaugh J, Shi H, Hsu A, Leonard J, Granneman R** : The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* 63 : 414—421, 1998.
 - 15) **Lin HC, Lu PL, Chang CH** : Uveitis associated with concurrent administration of rifabutin and lopinavir/ritonavir (Kaletra). *Eye* 21 : 1540—1541, 2007.
-