

## 抗酸菌症治療薬リファブチンによりぶどう膜炎を生じた 3 例

齋藤 智一<sup>1)</sup>, 尾花 明<sup>2)</sup>, 土屋 陽子<sup>1)</sup>, 齋藤 憲<sup>1)</sup>, 堀田 喜裕<sup>3)</sup><sup>1)</sup>掛川市立総合病院眼科, <sup>2)</sup>聖隷浜松病院眼科, <sup>3)</sup>浜松医科大学病院眼科学教室

## 要 約

背景：リファブチンは結核症および非定型抗酸菌症治療薬として本邦では 2008 年から承認されている。副作用であるぶどう膜炎は海外で多数報告されているが、日本人例の報告はない。今回、非定型抗酸菌症に対するリファブチン治療によりぶどう膜炎を生じた日本人の 3 例を経験したので報告する。

症 例：症例 1 は 91 歳女性で、リファブチン内服開始 2 か月後に両眼に前房蓄膿を伴うぶどう膜炎と硝子体混濁を生じた。副腎皮質ステロイド薬の局所投与とともに、リファブチンの投与を中止したが炎症は持続し、右眼は続発緑内障に対して隅角癒着解離術を、左眼は硝子体内炎症に対して硝子体手術を要した。症例 2 は 72 歳女性で、リファブチン開始 7 か月後に右眼にぶどう膜炎

を発生した。発症 2 日後の投与休止と副腎皮質ステロイド局所投与で速やかに軽快した。症例 3 は 83 歳女性で、投与 6 か月後に両眼にぶどう膜炎を発生した。発症 2 か月後に休薬し、副腎皮質ステロイド局所投与で軽快した。

結 論：リファブチンは眼副作用としてぶどう膜炎を生じる。早期に診断してリファブチンの減量または休薬と消炎治療が必要である。(日眼会誌 115 : 595—601, 2011)

キーワード：リファブチン, 眼合併症, 急性ぶどう膜炎, 非定型抗酸菌症, 硝子体手術

## Three Cases of Uveitis Induced by Mycobacteriosis Therapy using Rifabutin

Tomoichi Saito<sup>1)</sup>, Akira Obana<sup>2)</sup>, Yoko Tsuchiya<sup>1)</sup>, Ken Saito<sup>1)</sup> and Yoshihiro Hotta<sup>3)</sup><sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kakegawa City Hospital<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Seirei Hamamatsu General Hospital<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine

## Abstract

**Background** : Rifabutin has been used clinically to combat tuberculosis as well as nontuberculosis *Mycobacterium* since 2008 in Japan. Uveitis associated with rifabutin is described in many reports, but none of these are of Japanese. We report three Japanese cases of nontuberculosis *Mycobacterium* with rifabutin-associated uveitis.

**Case 1** : A 91-year-old woman developed bilateral uveitis with hypopyon and vitreous opacity at 2 months after the initiation of rifabutin administration. The uveitis persisted regardless of topical administration of corticosteroids and the discontinuance of rifabutin. Her right eye required goniosynechiolysis in order to cure a secondary glaucoma, and the left eye required vitrectomy in order to cure vitreous inflammation.

**Case 2** : A 72-year-old woman developed uveitis in her right eye at 7 months after the initiation of rifabutin administration. Rifabutin was stopped two

days after she presented, and the uveitis resolved quickly with topical administration of corticosteroids.

**Case 3** : An 83-year-old woman developed bilateral uveitis at 6 months after the initiation of rifabutin administration. The rifabutin was stopped two months after the initiation and the uveitis resolved with topical corticosteroids.

**Conclusion** : Rifabutin rarely causes uveitis as an ocular side effect. Early diagnosis and is important and reduction or discontinuance of the rifabutin as well as anti-inflammatory therapy need to be implemented when a patient develops this condition.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 595—601, 2011)

**Key words** : Rifabutin, Ocular side effect, Acute uveitis, Nontuberculosis *Mycobacterium*, Vitrectomy

別刷請求先：431-3192 浜松市東区半田山 1—20—1 浜松医科大学眼科学教室 齋藤 智一

(平成 22 年 10 月 18 日受付, 平成 22 年 12 月 22 日改訂受理) E-mail : moiti7710@yahoo.co.jp

Reprint requests to : Tomoichi Saito, M. D. Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu-shi 431-3192, Japan

(Received October 18, 2010 and accepted in revised form December 22, 2010)

## I 緒 言

リファブチン (rifabutin : RBT, 商品名ミコブテイン<sup>®</sup>) は、結核菌と非定型抗酸菌に対してリファンピシン (rifampicin : RFP, 商品名リマクタン<sup>®</sup>) よりも優れた抗菌活性と組織内分布を有するリファマイシン系抗菌薬である<sup>1)</sup>。1992年にイタリアで承認後、human immunodeficiency virus (HIV) 感染患者における *Mycobacterium avium* Complex (MAC) 症の治療、HIV 非感染者における結核症または非定型抗酸菌症の治療薬として、2008年4月の時点で世界35か国・地域で承認されている。本邦では2008年7月に結核症およびMAC症を含む非定型抗酸菌症、HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制に対して承認された。

RBTは血球減少症、肝障害などの全身副作用以外に眼副作用としてぶどう膜炎を来すことが知られている。ぶどう膜炎に関しては欧米で多数の報告<sup>2)~16)</sup>があるが、本邦での報告は我々の知る限りフィリピン人HIV感染患者の1例のみ<sup>17)</sup>、HIV非感染患者および日本人例の報告はみられない。今回、RBTでぶどう膜炎を発症した非定型抗酸菌症の日本人高齢者3例を経験したので報告する。

## II 症 例

### 1. 症 例 1

91歳女性で、高血圧症の既往を有した。2009年2月に掛川市立総合病院(以下、当院)内科で非定型抗酸菌(nontuberculous mycobacteria : NTM)症と診断され、塩酸エタンブトール(ethambutol hydrochloride : EB, 商品名エサンブトール<sup>®</sup>)750 mg/日、RFP 450 mg/日およびクラリスロマイシン(clarithromycin : CAM, 商品名クラリシッド<sup>®</sup>)800 mg/日の投与を受けた。当科にはEBの副作用検査目的で紹介され、2月の初診時視力は

右0.4(0.7×-0.25 D⊖cyl-0.75 D Ax 180°)、左0.5(0.6×+0.25 D⊖cyl-0.5 D Ax 180°)、限界フリッカ値は右48 Hz、左48 Hzで、中等度の核白内障を認めた。

同年7月、NTM症の悪化のためRFPからRBT 150 mg/日に変更された。その2か月後の9月に両眼の霧視を訴えた。視力は右0.01(矯正不能)、左0.3(0.5×+0.25 D⊖cyl-0.5 D Ax 180°)、眼圧は右12 mmHg、左20 mmHg、限界フリッカ値は右20 Hz、左34 Hzであった。両眼に前房内炎症細胞浸潤、大小不同で境界不明瞭な角膜後面沈着物、軽度の毛様充血を認め、左眼には線維素析出と白色で比較的さらさらした前房蓄膿も認めた(図1)。また、右眼は硝子体混濁のために眼底は透見不良で、左眼の硝子体混濁は軽度であった。観察範囲では網膜出血や滲出斑を認めなかった。

内因性眼内炎や仮面症候群を疑い、血液生化学および細菌と真菌培養検査、全身のcomputed tomography(CT)検査、心臓超音波検査を行った。しかし、鎮静化した肺



図1 症例1のぶどう膜炎発症時左前眼部写真。毛様充血、前房内炎症細胞浸潤と前房蓄膿を認める。

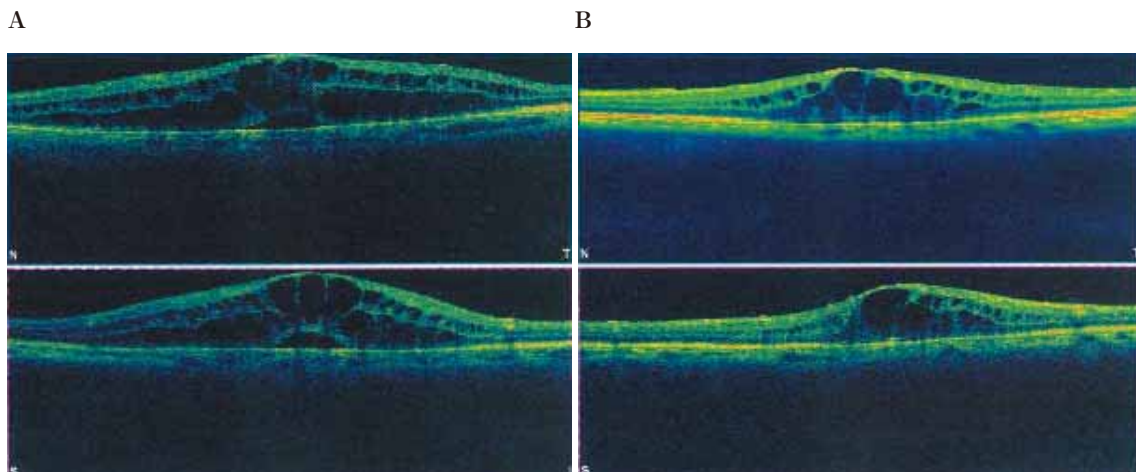


図2 症例1の光干渉断層計写真。

A : 右眼, B : 左眼。嚢胞様黄斑浮腫を認める。

病変と軽度の肝機能障害、C-reactive protein(CRP)軽度上昇を認めるのみで、血液培養および $\beta$ -D-グルカン、アスペルギルス抗原は陰性であった。限界フリッカ値の低下からEBを中止したが、翌日には左眼も硝子体混濁の増悪で眼底透見不能となり、左眼視力が0.01(矯正不能)に低下した。硝子体生検を勧めたが本人は手術を希望しなかったため、原因不明のぶどう膜炎としてリン酸ベタメタゾンナトリウム(リンデロン<sup>®</sup>)点眼(6回/日)とミドリンP<sup>®</sup>点眼による瞳孔管理を開始したところ、前房蓄膿と前房内線維素析出、硝子体混濁は軽減し、10日後には視力が右0.06(0.2)、左0.07(0.1)に改善した。その後1か月間はリン酸ベタメタゾンナトリウム(4回/日)で徐々に前房内炎症は軽減したが、10月20日に再び両眼の前房内炎症、硝子体混濁が増悪し、視力が右0.04(0.1)、左0.01(0.01)に低下した。左眼に前房内線維素析出を認めたためデキサメタゾン(デカドロン<sup>®</sup>)2mgの結膜下注射を行った。その後も両眼に1回ずつデキサメタゾン2mgの結膜下注射を行ったが、12月21日に視力は右0.05(0.08)、左指数弁まで低下し、硝子体混濁の増悪を来した。左眼にトリアムシノロンアセトニド(ケナコルト<sup>®</sup>)20mgのテノン嚢下注射を行うも改善は得られなかった。この頃から全身皮膚の色素沈着が増強したことに家族が気づき、薬剤の副作用を恐れて2010年1月初旬に家族の強い希望で、内科処方薬はRBTも含めてすべて休止された。しかし、両眼の炎症所見は改善しなかった。

2010年2月に類似のぶどう膜炎所見を呈する症例2が当科を受診した。この時点で両者共通薬剤の副作用を調べた結果、RBTによるぶどう膜炎を認識した。3月には視力が右0.06(矯正不能)、左光覚弁に低下し、右眼は全周性の瞳孔後癒着と周辺虹彩前癒着のために眼圧が43mmHgとなった。そこで、聖隷浜松病院眼科で右眼超音波水晶体乳化吸引術、眼内レンズ挿入術および隅角癒着解離術を施行した。また、左眼の硝子体混濁に対して超音波水晶体乳化吸引術、眼内レンズ挿入術および硝子体切除術を施行した。術後視力は右0.15(0.2)、左0.4(0.5)、眼圧は右11mmHg、左18mmHgに改善し、副腎皮質ステロイド点眼継続にて炎症所見は著明に改善した。なお、左眼硝子体液中のインターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-10(IL-10)を測定したが、IL-10/IL-6比は0.5以下であり、悪性リンパ腫は否定的であった。フルオレセイン蛍光眼底造影検査および光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)検査で両眼に嚢胞様黄斑浮腫を認めた(図2)。その後、非ステロイド性抗炎症薬点眼のみで炎症の再燃はなく、嚢胞様黄斑浮腫も徐々に軽快して2010年8月の最終受診時視力は右0.3(0.4)、左0.7(0.8)であった。また、皮膚色素沈着も軽快した。NTM症も2010年1月の休業以降落ち着いており、外来で経過観察している。

## 2. 症 例 2

72歳女性で、C型肝炎の既往を有した。2007年10月にNTM症と診断され、当院内科でEB 750mg/日、RFP 150mg/日およびCAM 600mg/日投与が開始され、EBの副作用検査目的で当科を受診した。初診時視力は右0.7(1.2 $\times$ -0.5D $\ominus$ cyl-0.5D Ax 90 $^{\circ}$ )、左0.6(1.2 $\times$ cyl-1.0D Ax 90 $^{\circ}$ )、限界フリッカ値は右46Hz、左47Hzであった。また、両視神経乳頭に緑内障性陥凹があり、視野検査にて両眼に傍中心暗点を認めたため、両眼の正常眼圧緑内障と診断した。同年12月に両眼視力低下を訴えた。視力は右0.15(1.2)、左0.2(1.0)であったが、限界フリッカ値が右38Hz、左38Hzと初診時より低下していたため、中毒性視神経炎を疑ってEBを中止したところ症状は改善した。

2009年7月にRFPからRBT 150mg/mgに変更された。その7か月後の2010年2月、右眼痛と霧視を自覚した。視力は右指数弁、左0.7(1.0)、眼圧は右5mmHg、左7mmHgであった。右眼に前房内炎症細胞浸潤、大小不同で境界不明瞭な角膜後面沈着物、前房蓄膿および前房内線維素析出、軽度の毛様充血を認め(図3)、眼底は硝子体混濁のために透見不能であった。左眼には異常を認めなかった。血液生化学検査では感染症や他の内因性ぶどう膜炎の原因疾患はみられなかった。しかし、症例1と類似のぶどう膜炎であったことからNTM症治療薬との関連を推測し、RBTによる薬剤性ぶどう膜炎を疑った。内科医と相談してRBT投与を中止した。リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼、レボフロキサシン(クラビット<sup>®</sup>)点眼、硫酸アトロピン点眼で経過をみたところ、RBT中止4週間には前眼部炎症が消退し、7週間には硝子体混濁が消退した。網膜に出血や滲出斑はみられず、フルオレセイン蛍光眼底造影でも網膜血管の異常を認めなかった。その後、炎症再燃はなく、2010年4月の時点で視力は右0.5(1.2)、左0.2(1.0)であった。しかし、5月8日にNTM症悪化による呼吸不全で死亡した。

## 3. 症 例 3

83歳女性で、蝶形骨縁髄膜腫の経過観察を受けていた。2001年当科で両眼白内障手術を受け、術後視力は右0.3(0.7 $\times$ cyl-0.75D Ax 170 $^{\circ}$ )、左0.7(1.0 $\times$ cyl-0.75D Ax 10 $^{\circ}$ )であった。

1998年より当院内科でNTM症に対しRFP 450mg/日およびCAM 800mg/日の処方を受けていた。しかし、NTM症の悪化のため2009年7月にRFPからRBT 150mg/日に変更され、さらに8月に300mg/日に増量された。RBT投与から6か月後の2010年1月に、両眼霧視を自覚しはじめ、また家人が全身皮膚の色素沈着に気が付いた。3月の当科初診時視力は右0.2(0.4)、左0.01(矯正不能)、眼圧は右7mmHg、左8mmHgであった。両眼に前房内炎症細胞浸潤、大小不同で境界不明瞭な角

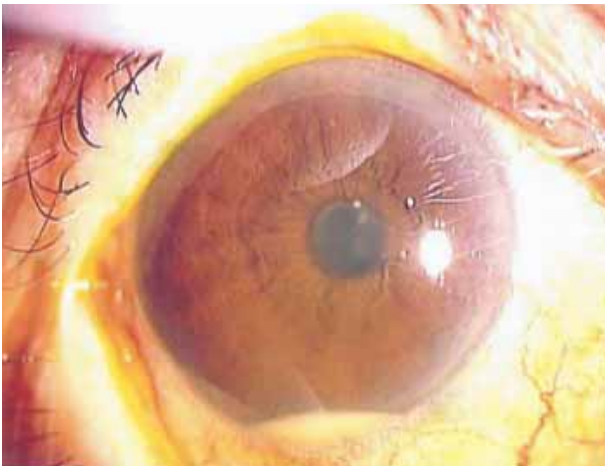


図 3 症例 2 のぶどう膜炎発症時右前眼部写真。  
毛様充血，前房内炎症細胞浸潤，前房内線維素および前房蓄膿を認める。



図 4 症例 3 の顔面写真。  
眼周囲を除く顔面の皮膚全体に色素沈着がみられる。

膜後面沈着物と軽度の毛様充血を認めたが，前房蓄膿と前房内線維素析出はなかった。硝子体混濁は左眼で強く，眼底透見不能であった。右眼の混濁は軽度で，網膜に異常所見を認めなかった。全身に皮膚の色素沈着を認めた(図 4)。症例 1, 2 の経験から RBT によるぶどう膜炎を疑い RBT を中止した。鑑別のために血液生化学検査，血液培養検査を行ったが異常を認めなかった。リン酸ベタメタゾンナトリウム点眼，ミドリン P®点眼で前眼部炎症は速やかに軽快し，硝子体混濁も消退した。4 月に視力は右 0.3(0.5)，左 0.15(矯正不能)に改善したが，

表 1 リファブチンの重大な副作用

器官	副作用	発現率(%)
血液およびリンパ系	白血球減少症	6.06%
	貧血	1.74%
	血小板減少症	1.59%
	汎血球減少症	0.16%
	血栓性血小板減少性紫斑病	0.03%
	溶血性貧血	0.03%
肝胆道系	肝機能異常	1.93%
	黄疸	0.72%
	肝炎	頻度不明
循環器	心停止	0.06%
	心室細動	0.03%
	不整脈	0.03%
胃腸障害	消化管出血(吐血，メレナ，胃腸出血)	0.12%
	偽膜性腸炎	頻度不明
神経系	けいれん	0.37%
	脳出血	0.03%
筋骨格系	筋痙縮	0.09%
腎・泌尿器	腎機能障害	0.53%
感覚器	ぶどう膜炎	頻度不明
精神	精神病性障害	0.09%
その他	深部静脈血栓症	0.09%
	ショック	0.09%
	歩行障害	0.09%

製品情報概要より抜粋。

OCT 検査で左眼の嚢胞様黄斑浮腫を認めた。また CT 検査で左視束を巻き込む蝶形骨縁髄膜腫の増大が認められたが，脳外科で経過観察が継続されている。NTM 症の増悪も認めていない。

### III 考 按

抗酸菌症治療薬であるリファマイシン系薬剤には RFP，リファペンチン，RBT の 3 種類がある。本邦では従来 RFP のみが使用されていたが，2008 年 7 月に RBT が承認された。適応は結核症と MAC 症を含む NTM 症および HIV 感染患者の播種性 MAC 症の発症抑制である。なかでも今回の 3 症例のように HIV 非感染患者の NTM 症に対しては，RBT の抗酸菌に対する 90% 最小発育阻止濃度(MIC<sub>90</sub>)は RFP より低値で<sup>1)</sup>，その有効性が報告されている。HIV 感染に伴う抗酸菌症患者は比較的若年であることが多いが，HIV 非感染例での NTM 症や結核症患者の多くは高齢であるために全身副作用を来しやすい。本邦での抗酸菌症患者の多くは HIV 非感染例の高齢者であり，RBT では副作用のため薬剤継続が困難になる場合が多い。また，RBT 使用経験は RFP と比べまだ浅いことから，肺 NTM 症の約 7 割を占める肺 MAC 症に対する本邦の治療ガイドライン<sup>18)</sup>では，RFP 300 mg～600 mg/日，EB 500 mg～750 mg/日，CAM 600 mg～800 mg/日の 3 剤による多剤併

表 2 当院におけるリファブチン加療症例一覧

症例	休薬群										継続群			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
年齢(y)	91	72	83	77	53	72	72	83	72	54	86	60	81	67
性別	女	女	女	女	女	女	女	女	女	女	男	女	女	男
体重(kg)	38	34	30	33	42	33	40	30	33	42	40	44	35	40
内服量(mg)	150	150	300	300	150	150	150	300	300	300	150	150	300	300
内服期間(月)	5	7	6	1	0.25	0.75	0.5	0.5	1	0.5	7	4	8	6
併用薬														
CAM(mg)	800	600	800	800	200	800	800	800	800	800	800	800	800	800
EB(mg)	750	750(休薬)	—	750	—	500	750	—	750	750	750	750	750	750
副作用	ぶどう膜炎	ぶどう膜炎	ぶどう膜炎	食欲不振	嘔気	食欲不振	白血球低下 血小板低下	気分不快	肝機能障害	食欲不振	—	—	—	—

CAM：クラリスロマイシン，EB：塩酸エタンプトール

表 3 リファブチンによるぶどう膜炎患者群の比較

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢(y)	91	72	83
性別	女	女	女
内服から発症 までの期間(月)	2	7	6
症状	霧視	霧視，眼痛	霧視
片眼 or 両眼	両眼	片眼	両眼
前房蓄膿	+	+	-
硝子体混濁	+	+	+
網膜変化	黄斑浮腫	—	黄斑浮腫
主な治療	・リファブチン休薬 ・副腎皮質ステロイド 局所投与 ・手術	・リファブチン休薬 ・副腎皮質ステロイド 局所投与	・リファブチン休薬 ・副腎皮質ステロイド 局所投与
消炎までの期間	約 7 か月	7 週	1 か月

用化学療法が第一選択治療で，RBT は RFP の効果が不十分な場合に使用することが推奨されている。

リファマイシン系薬剤の共通の副作用として血球減少症や溶血性貧血，肝機能障害，腎機能障害，偽膜性腸炎などが挙げられるが，ぶどう膜炎は RBT に特有の眼副作用である(表 1)。ぶどう膜炎発症機序には 2 つの可能性が考えられている。一つは RBT またはその代謝産物による中毒症で，投与量に依存するとの考えである<sup>2)6)7)9)12)</sup>。他の一つは RBT で死滅した抗酸菌または菌の放出物に対するアレルギー性炎症反応，いわゆる Jarisch-Herxheimer reaction である<sup>2)~4)</sup>。しかし，抗酸菌に未感染の AIDS 患者に対する播種性 MAC 症発症抑制目的の投与後にもぶどう膜炎の発症がみられたことから<sup>5)~9)</sup>，アレルギー反応説に否定的な意見もある<sup>10)</sup>。

RBT の副作用としてのぶどう膜炎の発症頻度は承認時には不明とされたが，その後，多数の報告があり<sup>2)~17)</sup>，Kelleher ら<sup>2)</sup>は 68 例中 10 例(15%)，Shafran ら<sup>11)</sup>は 59 例中 23 例(39%)にぶどう膜炎が発症したと報告してい

る。ただし，ぶどう膜炎の多くは HIV 感染患者の NTM 症治療または予防によるもので<sup>2)~13)</sup>，非 HIV 感染患者での発症例報告はわずかである<sup>14)15)</sup>。また，RBT は CAM と併用されることが多いが，CAM は RBT の代謝酵素である肝のチトクローム P450 3A4(CYP3A4)を阻害するので，CAM との併用で RBT 血中濃度は 1.5 倍以上に上昇する<sup>19)</sup>。そのため RBT 450 mg 単独投与でのぶどう膜炎発症率は 391 例中 7 例(1.8%)であるのに対し，RBT 450 mg と CAM 1,000 mg 併用では 389 例中 33 例(8.5%)と報告されている<sup>5)</sup>。本邦では市販後調査(調査期間：2008 年 10 月 7 日～2009 年 4 月 6 日)で 157 件の副作用が報告され，そのうち 4 例(2.5%)にぶどう膜炎がみられた。当院では 2009 年 6 月の処方開始後 2010 年 5 月までに計 14 例の RBT 投与が行われたので，ぶどう膜炎発症頻度は 21% となる。全体数が少ないのでさらなる検討を要するが，今回の 3 例中 2 例は RBT 150 mg/日，1 例は 300 mg/日と比較的低用量であったが全例 CAM との併用投与を受けていたことから，おおむね海

外の報告と差のない発症率になったものと考えた。また、当院ではこの3例を含め計10例が副作用のためにRBT投与を中止された(表2)。

ぶどう膜炎発症時期は投薬開始から平均2か月前後との報告が多いが<sup>2)11)12)</sup>、370日後という遅発例もある<sup>2)</sup>。今回の症例1は開始2か月後、症例2は7か月後、症例3は6か月後であった(表3)。

Shafranらの報告<sup>11)</sup>では23例中16例(70%)が両眼性、7例(30%)が片眼性であった。ただし、はじめは片眼性でも経過とともに両眼性になる症例も報告されており<sup>12)</sup>、診断が遅れて投与を継続していると両眼発症に至る危険性がある。今回の2例は当初から両眼性であったが1例は片眼発症の時点でRBT投与を中止したことにより傍眼の発症を防げた可能性がある。早期発見と早期対処の重要性が示唆された。

RBTによるぶどう膜炎の特徴は、急性前部ぶどう膜炎と類似した眼所見を示すことである。症状は眼痛、刺激感、充血、羞明、霧視、視力低下などであり、毛様充血、虹彩炎、前房内炎症細胞浸潤などの所見を呈し、前房内線維素や前房蓄膿を伴うことが多い。今回の3例も前房内炎症細胞を認め、そのうち2例は前房蓄膿、前房内線維素析出を認めた。また、今回の3例のように硝子体混濁を伴う例も報告されている<sup>2)3)6)~9)11)~16)</sup>。さらに、症例1と3では嚢胞様黄斑浮腫を認めたが、調べた限りでは網膜の異常所見はまれで、今回と類似の黄斑浮腫の報告が1例<sup>15)</sup>、網膜血管周囲炎の報告<sup>16)</sup>が1例みられるのみである。嚢胞様黄斑浮腫は硝子体内炎症が長期間に及んだために生じたのではないかと考えた。

診断には急性前部ぶどう膜炎を来す原因疾患をすべて考える必要があるが、RBTによる副作用の可能性を知っていれば比較的容易である。ただし、眼内レンズ挿入眼や硝子体混濁の強い症例では感染性眼内炎との鑑別が問題となる。過去の報告でも感染性眼内炎と診断されて抗菌薬の硝子体内注射や硝子体切除術を受けた例も散見される。今回の症例1も当初は高齢者でもあり感染性眼内炎や悪性リンパ腫の可能性を疑い、他の報告<sup>2)~4)11)12)14)16)</sup>と同様に血液培養検査や画像検査を施行したが、特異的所見を認めなかった。たまたま類似症例(症例2)に遭遇したことでRBTの副作用を認識し診断に至ったことは幸いであった。鑑別のために硝子体中のIL-6、IL-10抗体価を測定したが、悪性リンパ腫は否定された<sup>20)</sup>。なお、症例1、3にみられた皮膚の色素沈着はRBTの体内蓄積量の多い場合に高率に認められる副作用の一つで、診断の手がかりとして重要である。

治療はRBTの休薬もしくは減量と副腎皮質ステロイド局所投与および散瞳剤による瞳孔管理が一般的である。RBT継続下での副腎皮質ステロイド局所治療で治療した報告例もあるが<sup>3)</sup>、多くは休薬または減量を要する。症例2のように発症後早期に発見してRBTを休薬

した場合は短期間で軽快し、これまでの報告では休薬と治療開始後5日~2か月で収まる場合が多い<sup>2)4)7)~9)12)</sup>。しかし、症例1のように対応が遅れた場合は副腎皮質ステロイド局所投与とRBT休薬にもかかわらず炎症が遷延する。周辺虹彩前癒着のために続発緑内障に至った右眼は白内障手術と隅角癒着解離術で軽快し、硝子体混濁の増強した左眼は白内障手術と硝子体切除にて迅速な消炎が得られたが、もっと早期に診断していれば手術に至らなかった可能性がある。ただし、高度の硝子体内炎症が遷延した場合でも硝子体切除術は有効と思われた。

RBTは抗菌効果が高いため今後使用拡大が見込まれる。眼科医はこの薬剤によるぶどう膜炎について十分な知識を持ち、比較的頻度の高い副作用であることを認識して早期発見、早期治療によって炎症を遷延させないようにしなければならない。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

## 文 献

- 1) Saito H, Sato K, Tomioka H : Comparative *in vitro* and *in vivo* activity of rifabutin and rifampicin against *Mycobacterium avium* complex. *Tubercle* 69 : 187—192, 1988.
- 2) Kelleher P, Helbert M, Sweeney J, Anderson J, Parkin J, Pinching A, et al : Uveitis associated with rifabutin and macrolide therapy for *Mycobacterium avium* intracellulare infection in AIDS patients. *Genitourin Med* 72 : 419—421, 1996.
- 3) Jacobs DS, Piliero PJ, Kuperwaser MG, Smith JA, Harris SD, Flanigan TP, et al : Acute uveitis associated with rifabutin use in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol* 118 : 716—722, 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) 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. *J Infect Dis* 181 : 1289—1297, 2000.
- 6) Havlir D, Torriani F, Dube M : Uveitis associated with rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med* 121 : 510—512, 1994.
- 7) Karbassi M, Nikou S : Acute uveitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome receiv-

- ing prophylactic rifabutin. Arch Ophthalmol 113 : 699—701, 1995.
- 8) **Fuller JD, Stanfield LED, Craven DE** : Rifabutin prophylaxis and uveitis. N Engl J Med 330 : 1315—1316, 1994.
  - 9) **Tseng AL, Walmsley SL** : Rifabutin-associated uveitis. Ann Pharmacother 29 : 1149—1155, 1995.
  - 10) **Smith JA, Mueller BU, Nussenblatt RB, Whitcup SM** : Corneal endothelial deposits in children positive for human immunodeficiency virus receiving rifabutin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex bacteremia. Am J Ophthalmol 127 : 164—169, 1999.
  - 11) **Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E** : Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. N Engl J Med 330 : 438—439, 1994.
  - 12) **Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Deschenes J, Phillips P, Turgeon F, et al** : Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex bacteremia : a multivariate analysis. J Infect Dis 177 : 252—255, 1998.
  - 13) **Fraunfelder FW, Rosenbaum JT** : Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. Drug Saf 17 : 197—207, 1997.
  - 14) **Frank MO, Graham MB, Wispelway B** : Rifabutin and uveitis. N Engl J Med 330 : 868, 1994.
  - 15) **Vaudaux JD, Guex-Crosier Y** : Rifabutin-induced cystoid macular oedema. J Antimicrob Chemother 49 : 421—422, 2002.
  - 16) **Chaknis MJ, Brooks SE, Mitchell KT, Marcus DM** : Inflammatory opacities of the vitreous in rifabutin-associated uveitis. Am J Ophthalmol 122 : 580—582, 1996.
  - 17) 石口奈世理, 上野久美子, 柳原万里子, 上遠野賢之助, 大鹿哲郎 : 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. 日眼会誌 114 : 683—686, 2010.
  - 18) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会 : 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定. 結核 83 : 731—733, 2008.
  - 19) **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.
  - 20) 平形明人, 稲見達也, 齊藤真紀, 岡田アナベルあやめ, 樋田哲夫, 石田 晋, 他 : 眼内悪性リンパ腫における硝子体内インターロイキン-10, インターロイキン-6 の診断的価値. 日眼会誌 108 : 359—367, 2004.
-