

●症 例

肺結核治療のエタンブトール投与で発症し失明に至った Leber 遺伝性視神経症の1例

張 孝徳 瀬戸瑠里子 小林 祐介
酒井 茂樹 中村 敬哉 江村 正仁

要旨：59歳男性。肺結核症と診断され、エタンブトール（ethambutol：EB）を含む治療を副作用なく6ヶ月間で完了した。3ヶ月後に視力低下を認め、その後2ヶ月間で急速に進行し、ほぼ失明した。家族にLeber 遺伝性視神経症（Leber's hereditary optic neuropathy：LHON）患者が3人いることが判明し、遺伝子検索により特異的なミトコンドリアDNA変異を確認しLHONと診断した。LHONは母系遺伝形式をとる、網膜神経節細胞の特異的な変性をきたし、急性ないし亜急性に視力低下をきたす疾患である。LHONは通常若年発症であるが本症例は中高年での発症であり、過去の8例の報告例と同様にもともとミトコンドリアの異常があったが発症せず、EB投与が発症の契機となったと推測された。EBは抗酸菌治療に頻用されており、投与に際して眼疾患の家族歴聴取が重要であると考えらる。

キーワード：Leber 遺伝性視神経症，エタンブトール，結核治療，視力低下

Leber's hereditary optic neuropathy, Ethambutol, Treatment of tuberculosis, Visual loss

緒 言

Leber 遺伝性視神経症（Leber's hereditary optic neuropathy：LHON）は母系遺伝形式をとる、網膜神経節細胞の特異的な変性をきたし、急性ないし亜急性に視力低下をきたす疾患である¹⁾。発症年齢は10～20代がピークである¹⁾が、エタンブトール（ethambutol：EB）投与に伴うLHONは中高年のことが多く、EB投与が契機となり発症したと推測されており、これまでに世界で8例^{2)～7)}のみ報告されている。

我々は50代の肺結核患者でEBを含む治療後にLHONを発症した症例を経験したため、文献的考察を含め報告する。

症 例

患者：59歳男性。

主訴：咳嗽。

家族歴：入院時聴取では特記なし。

既往歴：中学生時、虫垂切除。52歳、糖尿病（未治療）。

生活歴：喫煙、20本/日（20歳から受診まで）。飲酒、日本酒2合/日（20歳から受診まで）。

現病歴：X年10月より体重が減少、X+1年3月より咳嗽あり4月9日に当科紹介。

来院時現症：身長170cm、体重62kg。呼吸音は両側吸気時にcoarse crackleを聴取。視力障害なし。

検査所見：末梢血では、WBC 8,900/μl、CRP 5.07 mg/dl、Cre 0.58 mg/dl、Glu 240 mg/dl（随時血糖）、HbA1c 12.5%、他は特記所見なし。喀痰抗酸菌塗抹3+、結核菌PCR陽性。入院時喀痰4週培養で結核菌培養陽性となり6月に薬剤感受性が判明し、PAS以外はsensitiveであった。

胸部X線：肺結核病型分類のbII2（Fig.1）。

経過：肺結核と診断し入院、4月9日より抗結核剤4剤治療を開始した。isoniazid（INH）300 mg/日、rifampicin（RFP）450 mg/日、EB 750 mg/日、pyrazinamide（PZA）1,200 mg/日とし、副作用なく経過した。6月4日に退院し、6月8日からINH、RFP、EBの3剤治療を継続した。現在の結核治療指針においてEB投与は4剤治療の場合、2ヶ月間投与し、感受性が判明するまで投与することが原則となっている⁸⁾が過去の治療指針ではEB継続も治療選択にあり⁹⁾、継続した。飲酒と喫煙は入院時より中止した。6月2日の眼科受診で矯正視力は両側1.2、中心フリッカー値は異常を認めなかった。10月8日に6ヶ

連絡先：張 孝徳

〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町1-2

京都市立病院呼吸器内科

(E-mail: taka2@bk9.so-net.ne.jp)

(Received 2 May 2011/Accepted 25 Aug 2011)

月間の内服終了し、前日の眼科受診で中心フリッカー値が軽度低下していたが矯正視力は両眼ともに 1.2 と保たれていた。12 月中旬より見えにくさと羞明感を自覚し、X+2 年 1 月 6 日には矯正視力が右眼 0.1、左眼 0.6 と低下し、中心フリッカー値も低下していたため、視神経炎を疑いビタミン B₁₂ 製剤の内服を開始した。急激な視力

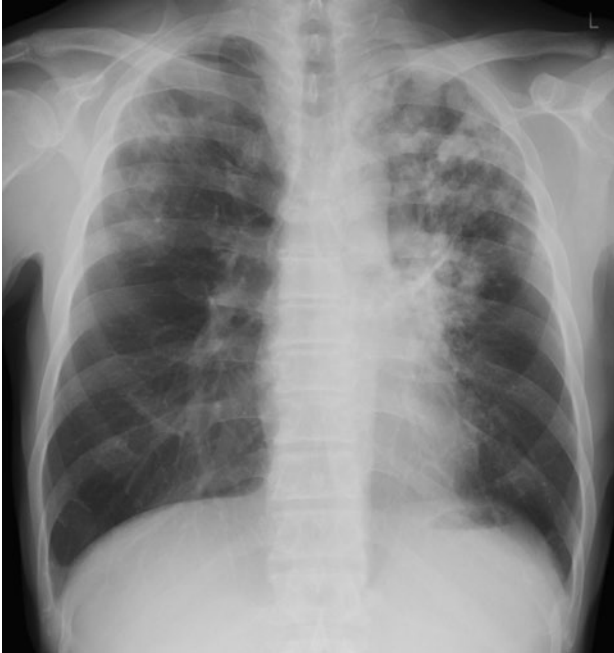


Fig. 1 Plain radiograph of the chest on admission. An infiltrative shadow and cavity were observed in the bilateral upper lung fields.

低下であり糖尿病性視神経症は否定的と考えた。頭蓋内病変による視神経障害を疑ったが 1 月 15 日の頭部 MRI は正常であった。視力障害が進んでいるため、後部視神経炎の可能性を疑い 1 月 20 日よりプレドニゾロン(prednisolone) 40 mg/日の投与を開始したが改善せず漸減、投与中止とした。その後、詳細な問診で兄、母方従兄弟、母の兄が LHON であることが判明し、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」とヘルシンキ宣言を厳守のうえ遺伝子検索を行いミトコンドリア DNA (mt-DNA) 11778 変異を確認し、LHON と確定診断した。3 月には視力が両眼ともに指数弁程度まで低下し、光覚もほとんど失われ、中心フリッカー値も測定不可能となり、その後も視力は回復しなかった (Fig. 2)。

考 察

LHON は母系遺伝形式をとり、網膜神経節細胞の特異的変性をきたして急性ないし亜急性に視力低下をきたす疾患である。患者の 80~90% が男性で、発症年齢は 10~20 代が多く、40~50 代もやや多い¹⁾。頻度は英国では 1/25,000 程度と報告されている¹⁰⁾。難病情報センターのホームページによれば大規模な家系調査が 1973 年に発表され、その後の諸報告から本邦での頻度は現在 350~400 家系が確認されている¹¹⁾。多くは矯正視力が 0.1 以下となるが光覚がなくなったり周辺部視野が欠損することはまれとされる¹⁾。本例は母系の家族歴のある 50 代男性で半年未満の経過で高度な視力低下を認めた。一般的には特異な急性期乳頭所見を認める¹⁾が本例は正常であった。発症後は部分的ないし完全視機能回復例もある¹⁾

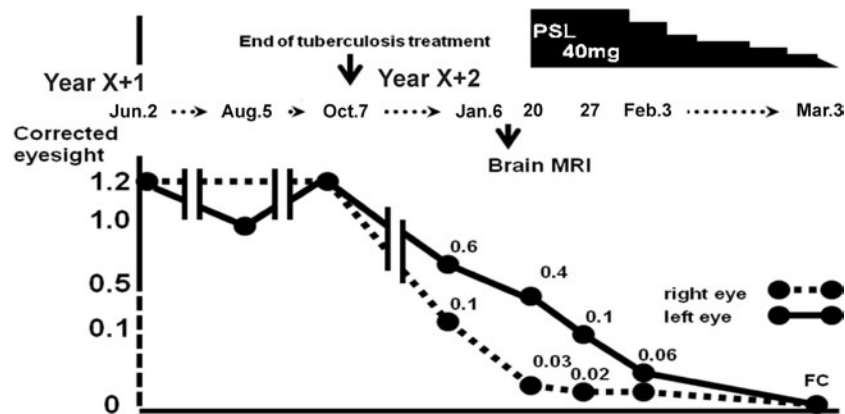


Fig. 2 Clinical course. Tuberculosis treatment including ethambutol was begun in April Year X+1. It passed without side effects, and ended in October Year X+1. Although visual acuity at completion of the therapy was normal, reduced visual acuity was confirmed in January Year X+2. No abnormality was not found on a brain MRI. Steroids were administered because of the suspicion of optic neuritis, but they were ineffective. The reduced visual acuity rapidly progressed and finally became a counting finger in March Year X+2.

Table 1 Clinical characteristics of reported cases with Leber's hereditary optic neuropathy that developed during tuberculosis and nontuberculous mycobacteria therapy

Case No.	Age of onset	Gender	Duration of EB therapy until visual loss (months)	mtDNA mutation	Visual acuity		References
					Right eye	Left eye	
1	53	M	8	11778	0.5	0.04	Dotti et al ²⁾
2	54	M	11	11778	0.5	0.04	De Marinis et al ³⁾
3	66	F	12	11778	0.3	0.09	Fukami et al ⁴⁾
4	70	F	3	11778	0.01	0.01	Ikeda et al ⁵⁾
5	32	M	4	11778	0.15	0.1	Chowdhury et al ⁶⁾
6	43	M	4	11778	FC	FC	
7	24	M	12	11778	FC	FC	Seo et al ⁷⁾
8	31	F	4	11778	FC	FC	
9	59	M	9	11778	FC	FC	Present case

F, female; M, male; EB, ethambutol; mtDNA, mitochondria DNA; FC, finger count.

(Modified from Seo et al.⁷⁾)

が、本例は視神経萎縮を認め、以降も視力の回復はなかった。

喫煙・飲酒は LHON 発症の明らかな危険因子であり¹²⁾、EB 内服も発症の誘因とされており¹³⁾、本例はこれらの危険因子を有していた。EB 内服後に発症した LHON の過去の報告例では、既往歴や飲酒喫煙等の生活歴の記載はなかったが、Ikeda らによる 4 症例目⁵⁾を含めて通常の LHON の発症年齢より高く、本例も 59 歳で発症した。本例は飲酒・喫煙という危険因子を有しながら 59 歳まで LHON を発症せずに経過し、EB 内服が発症の引き金になったと推測される。インド⁶⁾や韓国⁷⁾での 20~30 代という若年の発症例も、肺結核に罹患し、EB が投与されてからの発症であり、やはり EB による発症と考えられる。本例は糖尿病のため 6ヶ月間の EB 内服を継続したが、過去の報告例では EB 投与期間が 3~12ヶ月とさまざまであり、投与期間と LHON 発症の関連は不明である (Table 1)。

LHON の原因は mtDNA の点突然変異とされており¹⁾、mtDNA 検査で確定診断が可能である¹⁴⁾。また、mtDNA 変異の位置により視機能予後が異なり、日本人に最も多い 11778 変異例は最も視機能予後が悪いとされており、最終視力が 0.1 以下になるのは 87% で、0.3 以上となるのは 7% と報告されている¹⁴⁾。EB 投与が発症の原因と推測される本例と過去の症例はすべて 11778 変異例であった (Table 1)。

LHON に対して特異的に有効な治療法は確立されておらず、ミトコンドリア呼吸鎖の補酵素であるビタミン B₁₂ やコエンザイム Q の補充療法により回復を認めた例もある¹⁵⁾が、自然回復例との区別が困難である。本例はビタミン B₁₂ を投与し、肺結核を発症してから飲酒と喫煙も中止していたが視力は改善しなかった。

EB は結核や非結核性抗酸菌症の標準治療に含まれ頻

用される重要な薬剤であり、投与前の家族歴の聴取が重要で、LHON の家族歴があれば EB 投与は避けるべきであると考えられる。

本論文の要旨は第 76 回日本呼吸器学会近畿地方会 (大阪) で発表した。

謝辞：本稿をまとめるにあたり、臨床経過にご助言頂いた京都大学医学部附属病院呼吸器内科金光 禎寛先生と眼科所見に関してご教示頂いた京都市立病院眼科鈴木 智先生に感謝いたします。

引用文献

- 1) 中村 誠. Leber 遺伝性視神経症. 三村 治編. 新臨床神経眼科学. 東京: メディカルサイエンス出版. 2001; 55-60.
- 2) Dotti MT, Plewnia K, Cardaioli E, et al. A case of ethambutol-induced optic neuropathy harbouring the primary mitochondrial LHON mutation at nt 11778. *J Neurol* 1998; 245: 302-3.
- 3) De Marinis M. Optic neuropathy after treatment with anti-tuberculous drugs in a subject with Leber's hereditary optic neuropathy mutation. *J Neurol* 2001; 248: 818-9.
- 4) Fukami S, Fujie W, Wakakura M. Characteristic features of Leber's hereditary optic neuropathy in women. *Rinsho Ganka* 2003; 57: 427-30.
- 5) Ikeda A, Ikeda T, Ikeda N, et al. Leber's hereditary optic neuropathy precipitated by ethambutol. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 280-3.
- 6) Chowdhury B, Nagpaul AK, Chowdhury D. Leber's hereditary optic neuropathymasquerading as ethambutol-induced optic neuropathy in a young male. *Indian J Ophthalmol* 2006; 54: 218-9.
- 7) Seo JH, Hwang JM, Park SS. Antituberculosis medi-

- cation as a possible epigenetic factor of Leber's hereditary optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 363-6.
- 8) 厚生労働省. 結核医療の基準 平成 16 年 6 月 8 日改正 厚生労働省告示第 238 号.
 - 9) 厚生労働省. 結核医療の基準 平成 21 年 1 月 23 日改正 厚生労働省告示第 16 号.
 - 10) Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol* 2000; 48: 188-93.
 - 11) 難病情報センター. 視覚系疾患調査研究班 (網膜脈絡膜・視神経萎縮症) (主任研究者: 石橋達朗) <http://www.nanbyou.or.jp/top.html>
 - 12) Man PY, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002; 39: 162-9.
 - 13) 野間謙晴, 若倉雅登. 神経眼科疾患 (14) Leber 遺伝性視神経症. *眼科* 2010; 52 (8): 1053-7.
 - 14) Mashima Y, Yamada K, Wakakura M, et al. Spectrum of pathogenic mitochondrial DNA mutations and clinical features in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Eye Res* 1998; 17: 403-8.
 - 15) Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, et al. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2000; 20: 166-70.

Abstract

A case of Leber's hereditary optic neuropathy with blindness triggered by ethambutol for treatment of tuberculosis

Takanori Cho, Ruriko Seto, Yusuke Kobayashi, Shigeki Sakai, Takaya Nakamura and Masahito Emura
Department of Respiratory Medicine, Kyoto City Hospital

A 59-year-old man with pulmonary tuberculosis took antituberculous drugs including ethambutol (EB) for 6 months without side effects. His visual acuity reduced 3 months after completion of the therapy, deteriorated rapidly in the next 2 months, and was finally almost lost. After we found three members of his family with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), it was diagnosed in the present case by confirming the mitochondrial DNA mutation specific to it. LHON takes matrilineal inheritance form and causes peculiar degeneration of retinal ganglion cells and acute or subacute reduced visual acuity. Although it usually develops in youths, the present middle-aged man had not developed LHON until the treatment including EB. We speculate that the administration of EB triggered LHON in the present case. EB has been frequently used for mycobacterial therapy, and therefore we should inquire about a patient's family history concerning eye disease before its administration.