

D-2,2'-(Ethylenediimino) di-1-butanol [Ethambutol, Ebutol] の臨床成績

第2報 副作用

馬場 治賢・吾妻 洋・田島 洋
二村 久・宮田 ユキ

国立中野療養所

受付 昭和41年9月7日

CLINICAL STUDIES ON D-2, 2'-(ETHYLENEDIIMINO) DI-1-BUTANOL (ETHAMBUTOL OR EBUTOL)*

Report 2. Studies on the Side Effects

Harukata BABA, Yo AZUMA, Yo TAJIMA, Hisashi FUTAMURA
and Yuki MIYATA

(Received for publication September 7, 1966)

The side effects of Ethambutol (EB) were investigated on 102 cases of pulmonary tuberculosis, which were mentioned in the Report 1. The average duration of EB administration was 13.4 months, and the side effects experienced during EB treatment were shown in Table 1. Among 30 cases with gastro-intestinal disorder, 28 cases were treated by the combination of 1314-TH. One case with liver function disturbance was proved to be caused by 1314-TH. Conjunctival congestion was caused by sulfa drugs, and retinal edema was proved to be tuberculous origin. Excluding the above, numbness of the lower limbs, eye symptoms and mental disturbances were considered to be the main side effects caused by EB.

Numbness of the lower limbs was seen in 30 cases (29.4%). (Fig. 1) It appeared within 7 months after starting EB treatment, and in 8 cases with the severest numbness, patients could not feel slippers slipped down. Symptoms aggravated in winter as well as in season with high humidity. Knee reflex was normal in nearly all the cases. Recovery of numbness, once appeared, is very difficult, and in 15 cases, it continued for more than 2 years, and in 4 cases, it remained for more than 2 years after stopping EB treatment. Early treatment with high dose vitamin B₁ as well as vitamin E seemed to be somewhat effective, but no prophylactic effect of vitamin B₁ was not seen. The rate of cases with numbness was higher among cases treated by D-L EB.

Eye symptoms such as itchness of eye lid, fever feeling, dimness, photophobia, appeared in an early stage of EB treatment, but they disappeared spontaneously while continuing EB. Fatigue and pain in the eye base were seen in cases treated relatively for a long time by EB, but they did not aggravate even though EB treatment was continued.

Cases with visual failure were seen in 6 cases (5.9%), including 1 case of losing eyesight. The first appearance of visual failure after starting EB treatment was 2 to 23 months, and its prediction was hardly possible. In 3 cases, eyesight began to recover soon after stopping EB, and in 2 cases, eyesight dropped further even after EB was discontinued, but it began

* From National Nakano Sanatorium, 3-14-2 Egota Nakano-ku, Japan.

to recover 1 to 2 months later. One case lost eyesight completely 2 months after detecting the visual failure. In this case, EB was continued for 1 month after the appearance of visual failure, and in the other 5 cases, EB was discontinued immediately after the appearance of visual failure. In the latter 5 cases, it took 5 to 12 months for the recovery of eyesight. In order to prevent the complete loss of eyesight, EB must be stopped immediately after the appearance of visual failure.

Abnormal color vision was found in 5 cases. In 1 case, it appeared when the eyesight began to recover. All cases with visual failure were treated by high dose of vitamin B₁, so it is not clear that the recovery of eyesight was due to the interruption of EB alone. At any rate, eyesight and color vision must be examined repeatedly in order to find out the visual-failure in the early stage. Clinical course of a case lost eyesight completely was shown in Fig. 2.

Changes of fundus, such as cloudiness, edema of papilla and retina, bleeding and vitiligo, were found in 4 cases, and all these cases had no other complications such as alcoholism and diabetes.

Mental disturbances were seen in 8 cases, and among them, 7 cases were treated in combination of 1314-TH, and 1 case showing the severest symptoms was treated in combination of sulfa drugs. Symptoms observed were anxiety, instability and distraction of attention. In 1 case, the symptom disappeared after stopping the use of 1314-TH, and in another 1 case, symptom improved after the interruption of 1314-TH, and disappeared completely 6 months later, when EB was discontinued. Anyway, in all cases excluding one, symptoms disappeared completely 1 to 2 months after the interruption of EB. The above facts show that mental disturbances might appear by EB, though it is difficult to discriminate from symptoms caused by 1314-TH.

No significant difference was found in the incidence rate of the side effects between cases receiving 1 gr. and 0.5 gr. EB. (Fig. 3)

緒 言

Ethambutol [Ebutol] (以下 E. B. と略す) は多くの

報告でその抗結核薬としての効力を高く評価されている。われわれも一次薬耐性の重症例に長期使用して排菌に対して著効があることを認め第1報¹⁾で報告したが、

Table 1. Side Effects during EB Treatment. (102 cases, EB for 2~37 months)

Side effects	Number of cases	Side effects	Number of cases
Fever	4	Itchness of eye lid	9
Hemoptysis, bloody sputum	9	Fever feeling of eye	4
Perspiration	3	Dimness, epiphora	9
Flushed face	6	Photophobia	8
Gastro-intestinal disorder	30	Asthenopia, dull pain in eye	9
Thirst	1	Deuteranopia	1
General itchness	2	Visual failure (Neuritis optica)	6
Numbness of the lower limbs	30	Conjunctival congestion	6
Numbness of the upper limbs	7	Retinal edema	2
Internal bleeding of limbs	1	Headache, heavyfeeling in the head	14
Numbness of the tongue	1	Insomnia	4
Coarseness of the palm	1	Dizziness	1
Reduction of grasping power	1	Mental anxiety	8
Joint pains of the lower limbs	1	Liver function disturbance	1
Scapular joint pain	2	Depilation	10

本編は第2報として昭和37年12月から昭和41年3月までにE.B.を使用した102例全例について副作用の分析検討を行なった。

E.B. 使用中の合併症

2~37月, 平均13.4月E.B.を使用した102例のE.B.治療中に認めた自覚的合併症は表1のとおりである。発熱, 発汗, 咯血, 頭痛, 不眠等は結核の症状でもあるのでE.B.によるものと断定は困難である。胃腸障害は30例に認めたが, 30例中28例はTHの併用者で, このうちの8例は症状高度のためにTHを中止して胃腸障害の消退を認めた。脱毛も10例中9例がTH併用者である。肝障害の1例はTHのみの中止で1月後に正常に復した。肩関節痛の2例はPZAの併用例である。結膜充血の6例中3例はスルファミン剤によるアレルギー性のもと考え, 2例は眼科的に治療したが1例はスルファミン剤を5日間休薬しただけで自然に治癒した。網膜浮腫を示した2例はE.B.開始後1月目および6月目に出現し, 結核性との診断でE.B.を中止せずに経過観察したにも2カ月で治癒した。

以上のように各合併症を分析検討の結果われわれはE.B.の副作用として下肢のしびれ感(知覚鈍麻), 一連の眼症状, 精神不安の3症状を重視したい。

下肢のしびれ感(知覚鈍麻)

下肢のしびれ感は102例中30例(29.4%)に認め, E.B.開始後1~7月以内に症状の出現をみている。程度は種々であるが高度の8例は履物を抜いたつもりでベッドの中に持ち込んだり, 歩行時履物を落しても気がつかない程度の症状を示した。寒冷時高湿時にしびれ感が増強し, ときには針で刺すような痛覚のために睡眠を障害されることがある。歩行には支障なく, 腱反射もほとんどが正常で, わずかに一部高度の症例に軽度の亢進を

認めたが, その他の病的反射は認めない。いつたん出現した下肢のしびれ感にははた回復困難である。30例中15例は2年以上もしびれ感が続いており, そのうちの4例はE.B.を中止した後も2年以上症状が持続した(図1)。いつたん出現した下肢のしびれ感がE.B.内服中に消失したのは4例にすぎないが, いずれも症状の軽度のものでありかつビタミンB₁を大量(1日75~100mg)投与された症例である(1例は冬期にしびれ感再出現した)。その他の症例もビタミンB₁の大量投与でしびれ感の消失をみていないが, 症状は軽減を認められた。寒冷時に症状増悪するため末梢血行の循環増強の目的でビタミンE(1日150mg)を5例に投与したが, ビタミンB₁ほどではないがいずれも有効であった。ビタミンB₆には反応を認めなかつた。

下肢のしびれ感はいずれの症例でも初期に開始した30例中17例56.6%に出現をみたが, その後すなわち昭和39年以後に開始した72例では13例18.1%に出現しただけである。この差はいかなる原因によるであろうか。初期の症例では初めの1~6月間E.B. D-L体を使用していたことが関係あるか明らかでないが, 昭和39年以後の症例中約半数がビタミン剤を内服していたことがあるいは関係があるか考え, ビタミンB₁使用者と非使用者についてしびれ感の発生頻度をしらべた。しびれ感出現前にビタミンB₁を使用した42例中11例26%にしびれ感出現したが, ビタミンB₁を使用しない60例では19例32%にしびれ感出現し, 両者に差を認めなかつた。以上の結果からビタミン剤は少なくとも下肢のしびれ感に対する予防効果はなかつたと思われる。

一連の眼症状

眼瞼痒痒感(9例), 眼熱感(4例), 眼湿润・流涙(9例), 羞明(8例), 夜間緑色視(1例)はいずれもE.B.開始2月以内ほとんどが開始直後に出現しているが, E.B.を中止せずに1~2月で自然に症状は消失している。E.B.の長期使用者に眼底疲労感・眼窩部鈍痛(9例)の訴えが多いが, そのままE.B.治療を続けても症状の増悪は認めなかつた。

以上の眼症状は結核そのものにもかかなり多く合併されるが, その出現の状況からみてやはりE.B.の副作用と関係があると考えたい。

視力低下

視力障害は不幸にも失明にいた

Fig. 1. Numbness of the Lower Limbs (30 cases)

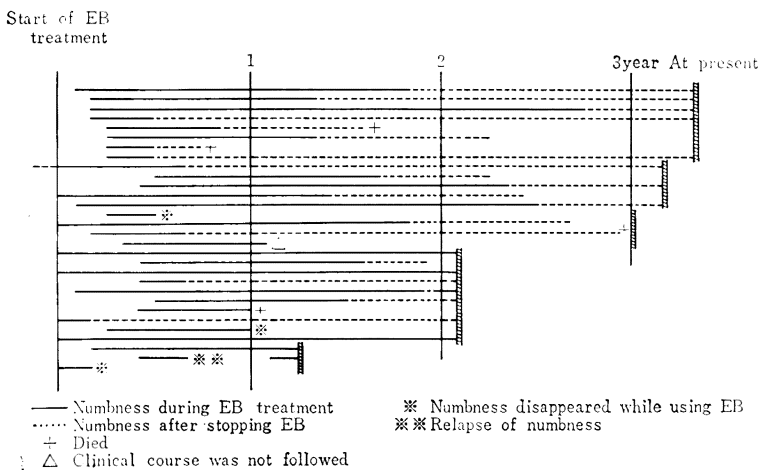
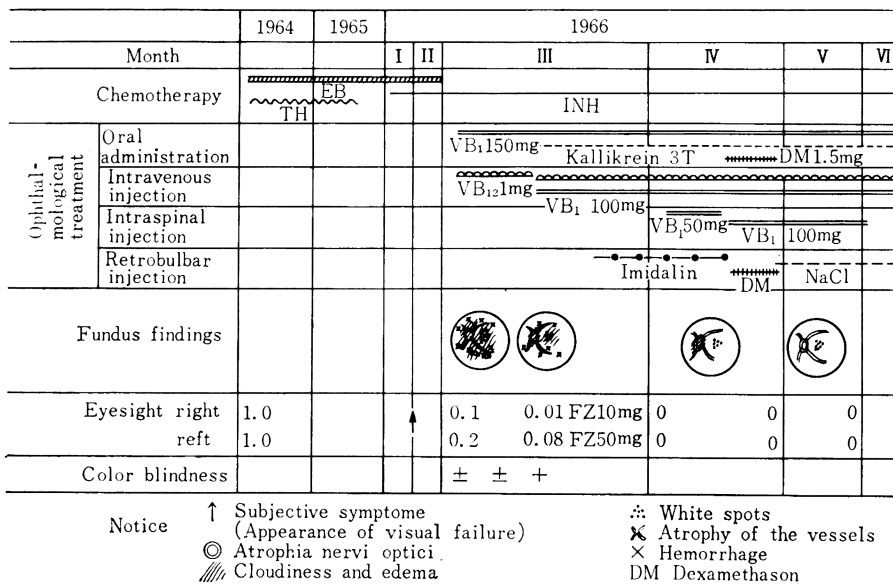


Table 2. Cases with Visual Failure

Cases	Sex	Age	First appearance of visual failure after starting EB (Months)	Eyesight			Visual failure recovery (month)	Color blindness	Fundus change
				Beginning	Lowest	Recovery			
1. [REDACTED]	♂	38	6	R L	0.1~0.2 0.03	1.2 0.6	5	+	++
2. [REDACTED]	♀	27	10	R L	0.3 0.1	0.7 0.5	8	+	+
3. [REDACTED]	♂	57	2	R 0.9 L 0.9	0.3 0.4	1.5 1.2	12	-	-
4. [REDACTED]	♀	39	17	R 0.8 L 0.7	0.2 0.2	0.7 0.7	6	±	-
5. [REDACTED]	♀	31	2	R 1.0 L 1.0	0.06 0.06	0.5 0.6	6	+	++
6. [REDACTED]	♂	40	23	R 1.0 L 1.0	0 0			+	###

Fig. 2. Clinical Course of the Blind Case Caused by EB (Male, 40 years)



つた1例を含めて102例中6例(5.9%)出現した。男女各3例で年齢は27~57才である。出現の時期はE. B. 開始後2カ月目に2例, 6, 10, 17, 23月目に各1例で一定の傾向を認めない(表2)。6例ともにアルコール中毒, 糖尿病等の合併症を認めない。3例はE. B. の中止ですぐに視力は好転し出したが, 3例はE. B. を中止後もさらに視力は低下を続け, 第1例は1月後, 第2例は2月後に初めて回復の徴を現わした。第6例は急速に悪化して2月後には光覚も感じない状態となつて失明するにいたつた。

眼底所見は正常2例, 軽度の視神経乳頭炎1例, 網膜炎2例, 視神経乳頭および網膜(黄斑部を除く)の高度の浮腫混濁, 出血, 星芒状白斑を呈して失明した1例を認めた。失明例以外の3例はE. B. 中止後1~2月で眼底異常は消退したが, 失明例は発見後2月で炎症症状は消失して乳頭, 網膜, 血行の著明な萎縮像を残した。

色覚は5例に異常を認め, 3例は視力低下発見時に色弱の存在を認めたが, 第5例だけは最低視力であつた発見時(両眼とも0.06)には色覚正常であり, その10日後視力両眼ともに0.2に回復した時期に色覚異常を認め

た(第1例は視力低下後3月間は色覚検査をしなかつたため色覚異常の出現時期不明である)。失明例以外の4例は色弱は1~4月で正常に回復した。

視野の異常は第1例に中心暗点(河本式)を認めたが、他は検査不十分で明らかでない。

治療については第1例でビタミンB₁を投与してから視力が著明に好転したことからの全例にビタミンB₁を強力に使用した。しかし第6例は強力にビタミン剤を使用したが発明に終わった。したがってビタミンが有効と単純に断定はできないが、E.B.の中止だけで回復するか否かも障害の程度に左右されると思われる。他の症例が視力異常を自覚してすぐにE.B.を中止し、治療を開始したのに対して、第6例は異常を自覚してから1ヵ月後に初めて発見したためE.B.の中止、眼科的治療の開始ともに遅れたことがむしろ失明と重大な関係があつたのではないかと思われる。

視力低下出現から回復までの期間は、視力0.1以下に低下した3例のうち失明例を除いた2例はそれぞれ10日および74日後に0.2以上に回復したが、低下前に復するには全例6月以上を要した。

失明した第6例の経過は図2に示した。40才の男で昭和20年6月発病、腸結核、結核性腹膜炎を併発し、昭和26年3月以来15年間当所入院、ときどき咯血を認め、現在右心室肥大を合併している。常時排菌あり一次薬耐性でPZA、CS既使用である。昭和39年3月E.B.1日0.5g1回内服、TH0.5gと併用、治療開始2月後に菌陰性化し現在にいたつている。昭和40年8月軽度の精神異常を認めたためTHを中止しE.B.単独となり、昭和41年1月E.B. INH併用に変更した。昭和41年2月初めに右眼がかすんで字がみえにくいのを自覚したが、2月11日の視力定期検査は受けず3月1日に初めて主治医に視力の異常を訴えた。ただちにE.B.を中止し、ビタミンB₁、ビタミンB₁₂の大量を投与した。発見時視力は右0.1左0.2(E.B.開始時視力両眼とも1.0)であつたが10日後右0.02左0.1となりさらに6日後には右0.01左0.08となつて、発見時から22日後は右10cm左50cmで手動を弁ずる程度に悪化し30日後は光覚を感じるのみとなつて2月後には光覚も消失した。眼底の異常および眼科的治療は図2のとおりである。副腎皮質ホルモン剤をもつと早期に使用すべきだつたとも思われるが、肺結核患者であつてしかも化学療法剤の有効な主薬であるE.B.を中止しての副腎皮質ホルモン剤使用に抵抗を感じ、肺結核を悪化させるのを恐れて決心しえなかつたためである。視力低下発見時の血圧は96~66、髄液圧は座位で400mm、脊髄液には異常を認めなかつた。

精神不安

精神障害は8例(7.8%)に認めた。女6例、男2例で出現時期はE.B.開始後2~27月にわたつており一定していない。病像は原因不明の強い不安感、精神不安定、思考力散漫の3つに分けられるようである。不安感とは理由なしにこわくてふるえる、人の集まつている場所(たとえば食堂)にこわくて入れない、自分の病室に入るのがこわい、蚊帳を張つた自分のベッドに入るのが墓場に入るような感じであるとか、夜窓を開けていないと心配で寝ていられない、自分自身でもう駄目だと思つて床頭台を整理する等の症状がみられた。精神不安定症状として常にいらいらし小さなことですぐに立腹する。たとえばラジオ等の一時的な高い音(音楽的であつても)に耐えられない、消灯後の同室者のささやき声をどなりつける等である。思考力の散漫としては仕事に集中できず手につかない、テレビまたは書物を読んでも内容がつかめない、ただ漫然とみているだけで割合にあきやすい、確かに電話の番号に合わせてダイヤルを回しているが相手に電話が通じない等の症状が観察された。全例家族的に精神障害の負荷は認めない。8例中TH併用者が7例であり、このうちの1例はTHのみを中止して軽快を認めているため、THによる精神障害との鑑別は困難であるが、THを中止しE.B.をさらに6月間続けた1例ではTH中止後不安感は軽減したが症状は完全には消失せずE.B.中止後1ヵ月で初めて空が高いのに気づき晴々としたとのことである。また8例中スルファミン剤のみを併用した1症例がもつとも強い症状を示した。なおE.B.中止後1~2月で全例上記の症状は完全に消失した。以上の精神症状出現中しばしば本人は異常を自覚せずE.B.中止後症状消失してから気づくことが多いため観察困難であるが、上記の症状経過からみてTHによるものとの鑑別は困難ではあるがE.B.にも精神障害が存在すると考えたい。

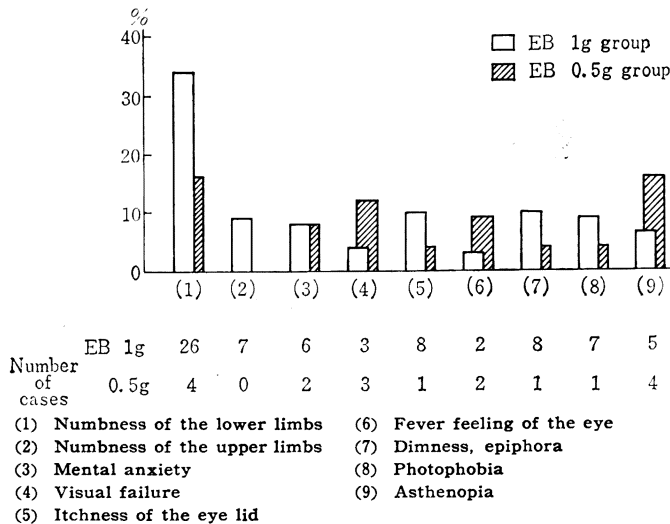
E.B. 使用量と副作用出現との関係

E.B.1日1g投与した77例と0.5g投与した25例のおおのの副作用出現率は図3のとおりである。副作用の種類は上記のE.B.によると思われるものだけに限定した。下肢のしびれ感では1g群のほうが0.5g群よりも2倍の出現率であるが、視力低下では0.5g群が3倍多い。しかし各副作用のいずれにも有意差を認めなかつた。したがってE.B.1gと0.5g程度の投与量の差では副作用の出現率に差がないと思われる。

総括考察

E.B.の副作用についてはCarrら²⁾の報告以来眼症状に対してはかなり注目されているが、下肢のしびれ感

Fig. 3. Incidence Rate of Side Effects in EB
1g Group and 0.5g Group



(知覚鈍麻)は山本ら³⁾の62例中11例, 馬場(真)ら⁴⁾の43例中6例のほかは意外に報告が少ない。馬場ら⁴⁾は胸部下1/3から下半身にわたるしびれ感症例を記し, 山村・伊藤ら⁵⁾⁶⁾はE.B. 開始6月目に下肢のしびれと視力障害が同時に出現し, 下半身肛門周囲までも全く知覚なく排便排尿障害(3日間導尿), 歩行障害を来した症例を報告している。われわれはこれほどの重症例を経験していないが, 30例29.4%に及ぶ出現率を認めた。しかもいつたん出現した下肢の知覚異常はE.B. を中止した後もかなり長期にわたって症状が回復しないだけに, 患者に与える苦痛の大きさからも相当に重大視すべき副作用である。われわれは下肢のしびれ感に対してはビタミンB₁の早期大量投与がやや有効であり, ビタミンEも症状を軽減することを認めた。しかしビタミンB₁の予防効果は認めなかつた。

視力障害は102例中6例5.9%とかなり高率に出現した。Carrら²⁾は18例中8例44.5%, Kass⁷⁾は60例中9例15%, 原田⁸⁾は45例中4.5%, Bobrowitzら⁹⁾は64例中3.1%, 堂野前ら¹⁰⁾の11施設の172例中1.7%, 宗形¹¹⁾は145例中0.7%と報告によつて出現率はまちまちである。内藤ら¹²⁾は10例中視力低下1例のほかは眼底, 視野の異常のみの3例を報告している。現在までのところ失明は報告されていないが, われわれは不幸にも失明した1例を経験した。Schmidtら¹³⁾はサルによる毒性試験でE.B. 用量と血中濃度と中毒症状発現に密接な関係を認め, E.B. 1,200mgおよび1,600mg/kgをおのおの128日, 144日投与し, 失明後死亡したサルの脊髄, 脳に中毒病変を認め, 視神経交叉および視神経路に局限された広範な破壊壊死を証明したことから十分に失明の原因となりうることを認めている。またCarrら²⁾は早期に眼障害を発見すれば重篤な障害を防止できるだろ

うと記し, Placeら¹⁴⁾も視力低下を自覚してからE.B. を中止するまでの期間と関連があるように思われると述べているが, この点われわれも全く同感である。われわれの対象例のほとんどがE.B. が最後の有効薬であるため, 眼障害を自覚してもE.B. を中止されるのを恐れる心理状態に左右されてつい発見が遅れる可能性が大きい。われわれの6例中発見の遅れた症例だけが失明の最悪状態になったことは, 月1回の視力の定期検査では必ずしも十分でなくもつと頻回の検査の必要を痛感する。Schmidtら¹³⁾は動物実験で使用量と中毒症状出現との間に密接な関係を認めたが, われわれの症例では1g使用と0.5g使用程度の差では副作用

の出現に有意差を認めなかつた。

E.B. の精神障害に関する報告はまだないが, われわれの症例では8例中7例がTH併用例であるため, THによるものとの鑑別は難しいが, スルファミン併用例に精神症状を認めたことおよびE.B. も神経毒であることから断定は困難であるが, やはりE.B. にも精神障害が存在すると疑われる。

結 語

1) 肺結核患者102例に2~37月間, 平均13.4月E.B. を使用した。E.B. 治療中の合併症を分析検討して, 下肢のしびれ感(知覚鈍麻), 視力低下, 精神不安をE.B. の副作用として重視したい。

2) 下肢のしびれ感は30例29.4%に出現した。うち8例は高度の知覚鈍麻を認め, 寒冷時高湿時に症状は増悪する。いつたん出現すると回復ははなはだ困難でありE.B. 中止後も2年以上症状の残存を認める症例もある。ビタミンB₁の早期大量投与がやや有効でありビタミンEも症状を軽減する。E.B. DL体を使用した症例に高率に下肢のしびれ感の出現をみた。

3) 視力障害は失明1例を含めて6例5.9%認めた。出現の時期は2~23月で一定の傾向なく, 突然出現し, 高度の視力低下, 色覚異常を示し, 眼底は視神経乳頭および網膜の混濁浮腫, 出血, 白斑を認める。視力低下は回復までにだいたい6月以上を要する。眼障害発現からE.B. 中止までの期間が重要と思われる。したがって障害の早期発見が必要であり, E.B. 使用中は頻回の視力検査および色覚検査を施行する必要がある。

4) 精神障害は8例出現した。理由のない強い精神不安, 精神不安定, 思考力散漫の3症状を認めた。THによるものとの鑑別が困難であるが, 出現症例の経過から

われわれは E. B. にも精神障害が存在すると思いたい。

5) E. B. 1g と 0.5g 使用における副作用の出現率は有意差を認めなかつた。

本文の要旨は第 41 回日本結核病学会総会ならびに第 69 回日本結核病学会関東地方会で報告した。

E. B. は科研化学の提供によるものである。同社の好意に謝意を表す。

文 献

- 1) 馬場治賢・吾妻洋・田島洋 他：結核, 41 : 581, 1966.
- 2) Carr, R. E., Henkind, P.: Arch Ophthalmol, 67 : 566, 1962.
- 3) 山本和男・桜井宏・下村康夫 他：日胸, 22 : 797, 1963.

- 4) 馬場真・中川保男：日胸, 23 : 478, 1964.
- 5) 山村雄一・伊藤文雄・青木隆一 他：日本胸部疾患学会雑誌, 3 : 127, 1965.
- 6) 伊藤文雄：日本臨牀, 22 : 2432, 1964.
- 7) Kass, I.: Tubercle, 46 : 166, 1965.
- 8) 原田：日本眼科紀要, 14 : 278, 1963.
- 9) Bobrowitz, L. D., Gokulanathan, K. S.: Dis. Chest, 48 : 239, 1965.
- 10) 堂野前維摩郷・山本和男・瀬良好澄 他：結核, 40 : 92, 1965.
- 11) 宗形喜久男：結核, 40 : 406, 1965.
- 12) 内藤益一・中井準・伊藤篤 他：日胸, 23 : 470, 1964.
- 13) Schmidt, L. H., Good, R. C., Mack, H. P. et al.: Veterans Administration Armed Forces, 22 st 262, 1963.
- 14) Place, V. A., Thomas, J. P.: Am. Rev. Resp. Dis., 87 : 901, 1963.