

Ethambutol による視力障害

馬場 治賢・吾妻 洋・田島 洋
宮田 ユキ・佐野 豊子

国立療養所中野病院

受付 昭和 44 年 11 月 17 日

VISUAL IMPAIRMENT CAUSED BY ETHAMBUTOL*

Harukata BABA, Yo AZUMA, Yo TAJIMA,
Yuki MIYATA and Toyoko SANO

(Received for publication November 17, 1969)

1) During the past 6 years from Dec. 1962 to Dec. 1968, 421 cases of pulmonary tuberculosis patients were treated with ethambutol for 1 to 48 months (the average 11.9 months). During this period, 15 cases (3.57%) of visual impairment were experienced.

2) Except 11 cases originally treated, the majority of cases were resistant to SM and INH, and almost all cases were already treated with KM, TH, and CS. Dividing by the extent of pulmonary lesions according to NTA classification, 44% were far advanced, 47% were moderately advanced, and 44% of the cases were over 10 years since the onset of the disease.

3) As shown in Table 1, visual impairment occurred rather suddenly from 54 days to 23 months after starting EB treatment. Consequently, there is no definite time for its onset, but all the cases except one case complained visual impairment before the periodic routine vision tests. This suggests that the frequent routine vision examination is not always necessary.

4) Visual impairment is the most remarkable symptom and many showed rapid, marked fall of the vision (Fig. 1). Including 1 case which showed visual impairment 20 days after the cessation of EB, we experienced 7 cases which showed continuous downfall of the vision even after stopping EB. The visual impairment recovered within 2 months in 3 cases, but it required approximately 6 months in the other cases.

5) Visual field test showed the enlargement of the blind spot and the relative central scotom in most of the cases. Out of 9 cases examined, 8 cases showed abnormal visual field (Fig. 2).

6) 11 cases showed color blindness but all were temporarily.

7) Fundus examination showed pictures of acute retrobulbar neuritis in half of the cases. The remaining 7 cases showed neuritis and retinitis and among them, 3 cases showed retinal hemorrhage (Fig. 3). The fundus examination conducted on 147 cases treated by EB without any side-effects showed clearly that the above hemorrhage was characteristic (Table 2).

8) No correlation was seen between the visual impairment and sex, body weight (Table 4), dose/kg of EB (Table 5), extent of the disease (Table 6), the period from the onset of the disease (Table 7), and diabetes (Table 9). The incidence of visual impairment was higher in the older age groups (Table 3).

9) No significant difference was found in the incidence of the side-effects between EB 0.5 g per day group and 1.0 g per day group, and between EB 1.0 g once a day group and

* From the National Nakano Chest Hospital, 20-14-3 Egota Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

twice daily group (Table 8).

10) Vitamin B₁ was used in all the cases as treatment for the side-effects, and in 6 cases vitamin B₁₂ treatment was added. The effectiveness of these vitamins for visual impairment was not clear, and we presume that the recovery of visual impairment was quite probable only by stopping EB at a right time.

緒 言

われわれは昭和37年12月から昭和43年12月までの6年間に、当院に入院中の肺結核患者421例に Ethambutol [以下 EB と略す] による治療を行なった。EBの使用期間は1~48月、平均11.95月である。この期間中にEBによる副作用として視力障害15例(3.57%)を経験したので、その臨床所見の分析検討を行なった。

対 象 症 例

われわれのEB治療症例は男241例57.2%、女180例42.8%である。初回治療の11例以外はすべてSM, INH 耐性であり、かつ大部分はすでに二次薬既使用例である。年齢は14~75歳にわたっているが、51歳以上の高年齢層は128例30.5%を占めている。NTA分類で高度進展185例43.9%、中等度進展200例47.5%、軽度36例8.6%で、発病からEB開始までの期間は1カ月から34年9月、平均9年2月であり、発病から10年以上経過している症例は184例43.7%である。すなわちわれわれの対象とした症例は老人層が1/3、病歴の古い、結核治療に失敗した重症例が約半数を占めている。

使用方法ならびに検査法

EBの使用を開始した初期の30例はEB D-L 体1日2g分2回毎日内服でサイアジンと併用したが、このうちの10例は初めの6カ月、残りは1~3月でEB D 体1日1g分2回毎日内服に変更、併用薬もTHまたはKMとの併用に変更した。その後(昭和38年6月以後)にEBを開始した症例はすべてEB D 体を使用し、25例のみはEB 0.5g朝1回内服、その他はEB 1日1g分2回内服で治療し、KM, TH, CSのうちの感性の1~2剤と併用した。二次薬もすでに耐性の症例はPZA, サイアジンまたはTb1と併用した。さらに昭和43年3月からは使用中の124例を含めてEB 1日1g1回内服法に変更して現在にいたっている。

次に副作用に対する検査として初めは毎月眼底検査を行なったが、視力障害第1例の経験から視力検査に主体をおくことにし、昭和38年9月以後は毎月1回定期的にEB使用中の全員を集めて万国式試視力表による視力

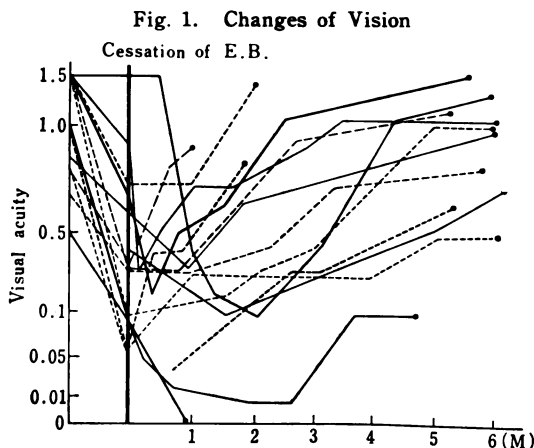
検査と石原式色盲検査表による色覚検査を行なった。この検査で視力低下またはなんらかの眼症状の訴えのある者だけを眼科医による眼底検査、視野検査等の精密検査に回わした。なお患者には一定距離にある字が見えるかどうかを毎日1回自分で確かめるように指導し、異常を自覚したらすぐに検査できるような体制をとった。

眼 症 状

(1) 出現状況

視力障害15例(表1)の障害の出現は突然自覚する場合が多い。9例は新聞が読みにくい、眼がかすむという訴えで検査し視力障害と決定したが、3例(症例8, 11, 13)は眼がチカチカするとの訴えで視力低下を発見された。残りの3例(症例2, 4, 9)は定期の検査で初めて視力低下を認めたが、このうちの2例は最後の有効薬であるEBを中止されるのをおそれて黙っていたふしがあるので、結局視力0.7から0.2に低下した症例4だけが視力低下を意識しなかつた唯一の症例である。しかしこの例はEBによる精神障害を合併していたのでそのために視力障害を自覚しなかつた可能性も想像される。

EB開始から視力障害出現までの期間は2カ月(54日, 64日)2例, 5カ月2例, 6カ月3例, 7カ月1例, 10カ月1例, 12カ月2例, 13カ月, 15カ月, 17カ月, 23カ月各1例である。以上のように視力障害出現までの期間には一定の傾向はみられず、ことに0.5g投与の



Note: —Cases which showed continuous downfall of the vision even after stopping EB.

症例が54日目に出現している点からみて投与量によって視力障害出現の時期と関係づける成績も認めなかった。

(2) 視力低下

眼障害のうちもつとも著明なものは視力低下である。図1は視力低下度の強いほうの片眼の経過を示した。視力低下はかなり急速にしかも高度の場合が多く、常に矯正不能である。15例中14例は0.3以下、1例は0.7に

低下した。このうちの5例は0.1以下の高度の低下を認めた。症例5は両眼ともに裸眼視力1.0であったが、EB 1日0.5g内服52日目に両眼がかすむのを自覚しその2日後にEBを中止した。EB中止5日目の視力は両眼とも0.06で矯正不能、眼底には両眼ともに網膜の浮腫混濁を認めた。

図1の実線で示した7例はEB中止後1~2カ月間はさらに視力低下の度を増し、その後をやつと回復の方向を

Table 1. Cases with Visual Impairment

Cases	Sex	Age	Onset of visual impairment after starting EB (Month)	Daily dose of EB (g)	Pretreatment	Visual acuity			Time interval from onset of visual impairment to recovery (Month)	Fundus findings			Visual field finding	Color blindness
						On discovery	Lowest figure	After recovery		Optic disk	Retina	Hemorrhage		
1.	♂	38	6(M)	D L 2		0.1	0.03	1.2	5	+	+	+	+	+
2.	♀	27	10	D 1		0.3	0.1	0.7	8	-	-	-	-	+
3.	♂	57	2	0.5	0.9	0.4	0.3	1.5	12	-	-	-	-	-
4.	♀	39	17	1	0.8	0.4	0.2	0.7	6	-	-	-	-	+
5.	♀	31	2	0.5	1.0	0.06	0.06	0.5	6	-	+	-	-	+
*6.	♂	40	23	0.5	1.0	0.1	0.2	0		+	+	-	-	+
7.	♂	66	13	1	1.2	0.9	0.3	1.0	5	-	-	+	-	+
8.	♀	29	7	1	1.5	0.6	0.3	1.5	7	+	+	-	-	+
9.	♂	64	12	1	(1.2)	(0.1)	(0.1)	(1.0)	7	-	-	-	-	+
10.	♂	71	12	1	(1.5)	(0.1)	(0.1)	(1.2)	6	-	-	-	-	△
11.	♂	51	6	1	1.5	0.5	0.3	1.5	5	+	+	-	-	+
**12.	♀	63	5	1	0.5	0.1	0.01	0.1	6	-	-	+	-	+
13.	♀	35	5	1	0.8	0.3	0.02	0.3	2	-	-	+	-	+
14.	♀	51	15	1	0.7	0.3	0.06	0.8	2	-	-	-	-	-
15.	♂	63	6	1	0.6	0.3	0.06	0.7	1	+	+	-	-	+

* With meningioma ** Diabetic retinopathy △ Congenital color blind

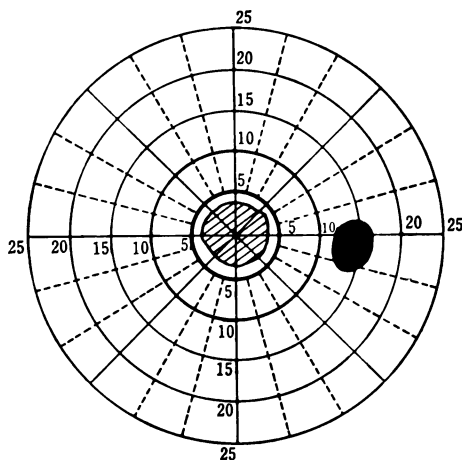
示した。このうちの1例(症例8)はEB1日1gで6カ月半内服後下肢のしびれ感が腰部まで認めためEBを中止したが、中止後12日目の視力検査では両眼とも視力1.5で異常なく、20日後に両眼がチカチカするのを自覚しだし、35日後には視力右0.6(n.c.)、左0.4(n.c.)、65日後には右0.3(n.c.)、左0.1(n.c.)と最低を示した。眼底はEB中止後35日目では右は乳頭正常、左は乳頭軽度の発赤、境界やや不鮮明で、両眼ともに静脈の鬱血を認め血管は珠数状を示した。44日目には両眼底に出血の出現を認めた。

視力の回復は、EB中止後1~2カ月で旧に復したものは3例(症例13, 14, 15)、その他の症例は視力が低下前に復するのにだいたい6カ月を要した。なお視力の回復しなかつた症例6はEBによる失明例として前に本誌に報告した症例である。失明の2年後に死亡、剖検で右前頭葉に髄膜腫の合併を認めた。しかし失明を髄膜腫だけでは十分説明できず、われわれはEBもなんらかの形で関与していると考えている(詳細は本稿に引き続き本誌に報告の予定)。EB中止後5カ月目でなお視力が0.1を示している症例12は糖尿病合併例である(図1)。

(3) 視野異常

視野の異常としてはわれわれは中心比較暗点およびマリ奥特盲点の拡大を認めている。視野の検査は初めのころは行なわず、昭和42年9月より視力障害の訴えある者のみに行なつた。視力障害15例については9例にのみ検査したのであるが(表1)、そのうち8例に視野の異常を認めた。8例中7例は視力低下を確認したとき、すでに中心暗点の存在をみたが、1例(症例8)は視力低下出現時には正常で、視力低下のもつとも高度のときにマリ奥特盲点の拡大だけを、視力がある程度好転しマリ奥特盲点が正常になってから初めて中心暗点の存在を認めた。

Fig. 2. Visual Field (Right)
(Case 11, onset of visual impairment)



視野検査の間隔が一定でなかつたため中心暗点の消失までの期間は明確でないが、9日から2カ月の間である。また視力の回復の経過・速度とは必ずしも一致しない。マリ奥特盲点の拡大も上記の中心暗点に先行した症例のほかに、同時に出現しながら中心暗点消失後もしばらく残存した例(症例11)、あるいは中心暗点だけを認めマリ奥特盲点正常例(症例13, 15)等中心暗点とは同時に存在するとは限らず、しかも視力の経過とも一致を認めない。図2は症例11の視力障害出現時の右眼の中心暗点およびマリ奥特盲点の拡大を示した。

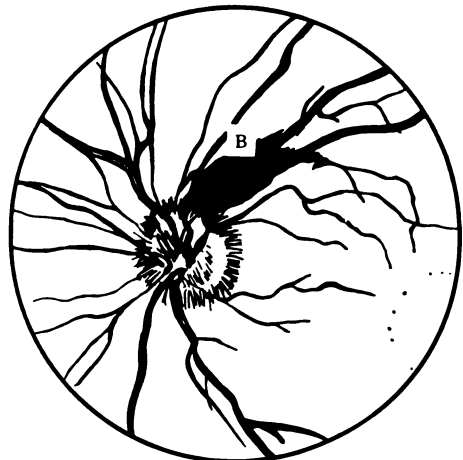
(4) 色覚異常

色覚検査は421例全例について検査した。うち11例は先天性色盲で、EB使用後に発生した緑色弱は11例であった。失明した症例以外はすべて一過性である。症例1(表1)は視力低下を認めた最初の症例で、その出現3月目に色覚異常もあることに気づき、2週間後には色覚は正常となつた。したがつてこの例の色覚異常出現の時期は明らかでない。9例は視力低下を確認したときにすでに色弱を認めており、残りの1例(症例5)は視力低下のもつとも強いとき(両眼とも0.06)は色覚正常で、その10日後視力が両眼ともに0.2に回復してから色弱を認め、さらに2週間後に色覚は正常に復した。先天性色盲11例中EBによる視力障害は1例(症例10)で先天性色盲のないものとの間に視力障害の頻度については有意差を認めなかつた。

(5) 眼底所見

15例中6例は眼底になんら異常を認めず、1例(症例12)は糖尿病性の網膜出血だけを認めた。残りの8例中1例には高度の鬱血乳頭(症例6)、7例には視神経乳頭炎または網膜炎が認められた(表1)。すなわち約半数が球後視神経炎の病像であつたが、残りの乳頭、網膜に異常を示した症例も視力低下の経過と関係なく1~2カ

Fig. 3. Fundus (Left) B.=hemorrhage
(Case 11, 1968.8.2 onset of visual impairment)



月で炎症所見は消失した。EB によるとと思われる網膜出血は3例(症例1, 8, 11)経験した。視神経乳頭に近いところの中心血管に沿って出現する孤立した境界鮮明な火焰状の出血斑で、短い期間のうちになんら痕跡を残さずに消失する。特有な所見である(図3)。静脈の努張蛇行は一種の老化現象とも考えられるが、また一方EBによる視力障害とも関係なしとはいえない。その理由はわれわれの視力障害例中40歳以上は9例を占めているが、しかし年齢29歳の若年例にも静脈の努張蛇行を認められたことによる。

次に現在視力低下のみられていないEB使用中の147例について眼底検査を行なったところ、正常85例、動脈硬化47例、偽視神経炎7、原因不明の出血点4、糖尿病性病変2、黄斑変性症および周辺部の色素沈着異常各1で、これらの所見は上記視力障害例の眼底異常とは明らかに異なっていた(表2)。

各種因子との関係

(1) 性別

EB使用総数421例中男241例、女180例であるが、視力障害は男8例3.32%、女7例3.90%で視力障害の出現については両者間に有意の差を認めない。

(2) 年齢

EB開始時の年齢は14歳から75歳にわたっている。年齢階級を表3のように10歳間隔に区分すると、61~70歳の視力障害出現率は8.9%、71~75歳では12.5%で61歳以上に高率の出現を認める。これを50歳以下と51歳以上に区分しても前者は298例中7例2.38%に対して後者は128例中8例6.26%で統計的に有意の差を示す。すなわち老年層に視力障害が多く認められた。

(3) 体重ならびに体重1kg当りEB投与量

EB開始時の体重と視力障害との関係は表4の通りである。体重40kg以下の81例では視力障害3例3.71%、41kg以上では340例中12例3.53%で両者に有意の差は認めなかつた。

次に体重1kg当りのEB投与量は8.3mgから38.5mgにわたっているが、5mg間隔の区分における視力障害出現頻度は表5の通り各階級間に有意差を認めず、またこれを25mg/kgを境に2群に分けても25mg/kg以下の群では345例中視力障害12例3.48%、25mg/kg以上の群では76例中3例3.95%で統計的に有意差を示さなかつた。

(4) 病型

われわれのEB使用症例のX線上の病型と視力障害との関係は表6に示すようにNTA分類で高度進展185例中視力障害7例3.78%、中等度進展200例中8例4.00

Table 2. Fundus Findings (147 cases treated by EB)

Fundus findings	Number of cases
Normal fundus	85(57.8%)
Arterio-sclerosis	47(32.0%)
Pseudopapillitis	7 (4.7%)
Hemorrhage from unknown cause	4 (2.7%)
Retinopathy diabetica	2 (1.4%)
Macular degeneration	1 (0.7%)
Pigmentation of peripheral retina	1 (0.7%)
Total	147

Table 4. Relationship between Body Weight at the Beginning of EB and Visual Impairment

Body weight (kg)	Visual impairment		Total
	-	+	
26~30	6 } 78	1	7 } 81
31~40		2	
41~50	180 } 328	8	188 } 340
51~60		4	
61~70		0	
75		0	
Total	406	15 (3.57%)	421

Table 3. Relationship between the Age at the Beginning of EB and Visual Impairment

Age	Visual impairment		Total
	-	+	
14~20	14	0	14
21~30	69 } 286	2 (2.92%)	71 } 293
31~40		5 (4.20%)	
41~50		0	
51~60	72	3 (4.00%)	75
61~70	41 } 120	4 (8.90%)	45 } 128
71~75		1(12.50%)	
Total	406	15 (3.57%)	421

Table 5. Relationship between Dose of EB and Visual Impairment

EB mg/kg	Visual impairment		Total
	-	+	
8.3~9.9	7	0	7
10.0~14.9	16 } 333	3(15.8%)	19 } 345
15.0~19.9		3(2.06%)	
20.0~24.9		6(3.48%)	
25.0~29.9	59	2(3.28%)	61
30.0~34.9	10 } 73	1(9.09%)	11 } 76
35.0~38.5		0	
Total	406	15 (3.57%)	421

Table 6. Relationship between the Extent of Lesions and Visual Impairment

	Visual impairment		Total
	-	+	
F. A.	178	7(3.78%)	185
Mod.	192	8(4.00%)	200
Min.	36	0	36
Total	406	15(3.57%)	421

Table 7. Relationship between Period from the Onset of the Disease to the Beginning of EB and Visual Impairment

Period from the onset (Years)	Visual impairment		Total
	-	+	
~ 1	41	0	41
1~ 4	107	2 (1.8%)	109
5~ 9	85	2 (2.3%)	87
10~19	147	8 (5.2%)	155
20~	26	3(10.4%)	29
Total	406	15 (3.6%)	421

%, 軽度 36 例で視力障害なく, 病型と視力障害との間にも有意の関係は認めなかつた。

(5) 発病から EB 開始までの期間

われわれの EB 症例は発病から 2 年以上経過した者 380 例 90.2%, このうち 10 年以上は 184 例を占めている古い症例である。発病からの期間と視力障害との関係は表 7 のごとく, 発病から 1 年以下の 41 例には視力障害なく, 1~4 年 109 例では 2 例 1.8% で, 順に視力障害の出現率は増加し, 20 年以上は 10.4% となつている。すなわち発病からの期間が長いほど視力障害の出現率は高くなつてはいるが, 統計的には有意差を認めなかつた。

(6) EB 投与量ならびに投与方法

EB 1 日 1g 1 回内服法を昭和 43 年 3 月から実施したため, EB 使用方法と視力障害出現との関係についての検討は本論文で昭和 43 年 12 月末と限定したのにこだわらずに, 1g 1 回内服法にしてから 1 年間すなわち昭和 44 年 2 月末までに EB を開始した全例 462 例について, 昭和 44 年 8 月末の時点で視力障害の出現率を検討した。したがつて視力障害例も昭和 44 年以後に出現した 5 例を加えて 20 例として集計した。なお EB 0.5g 内服の 25 例のうちの 1 例 (症例 13) は 0.5g 内服 16 カ月間で他の化療剤に変更, その 23 カ月後に再び EB 1 日 1g 1 回内服法で開始し, 再開 5 月目に視力 1.5 から 0.7 に低下, 中心暗点を認めたのでこの症例は両群にそれぞれ 1 例として扱い総例数を 463 例とした。

表 8 にみられるように EB 1g 1 日 2 回内服した群は

Table 8. Relationship between the Method of EB Treatment and Visual Impairment

g/day	EB Method	Visual impairment		Total
		-	+	
0.5	Once a day	22*	3(12.0%)	25
1.0	Twice a day	120	6 (4.8%)	126
1.0	Twice to once a day	124	5 (3.9%)	129
1.0	Once a day	177	6*(3.3%)	183
Total		443	20 (4.3%)	463

Notice: * One case in this group started EB with 0.5g daily taken once a day for 16 months. The medication was stopped for 23 months and then started again with 1.0g daily taken once a day but was stopped again 5 months later because of visual impairment. Accordingly, this case is put in 0.5g group and 1.0g group as one case, respectively.

Table 9. Relationship between Diabetes and Visual Impairment

	Visual impairment		Total
	-	+	
Diabetes	396	14(3.41%)	410
	10	1(9.09%)	11
Total	406	15(3.57%)	421

126 例中視力障害 6 例 4.8%, 1g 1 回内服群は 183 例中 6 例 3.3% で両者に有意差はなく, EB 1g 2 回内服から 1 回内服法に途中から変更した 129 例も 3.9% でももちろん差を認めない。EB 0.5g 1 回内服群は 25 例中視力障害 3 例 12.0% で少量使用群がかえつて 1g 内服群よりも 3 倍も高率に視力障害をみたが, 統計的には有意差は認めなかつた。すなわち EB を 1 回に内服しても 2 回に内服しても, 1 日 1g でも 0.5g でも視力障害の出現率では差はなく, また EB 開始から視力障害出現までの期間も投与量, 投与方法との間に一定の傾向を認めなかつた (表 1)。

(7) 糖尿病

EB 開始時または使用中に糖尿病を合併した症例は 11 例であるが, このうち視力障害を認めたのは 1 例 9.1% だけで統計的には有意差はなく, したがつてわれわれの症例では糖尿病が EB の視力障害出現の因子となる傾向はみられなかつた (表 9)。

治 療

われわれは最初の視力障害例 (症例 1) で障害出現 1 月後すなわち視力最低時にビタミン B₁ を開始したところそれ以後視力の回復をみたので, 以後はビタミン B₁ の大量投与 (1 日 100~200mg) を視力障害の全例に施行した。しかし症例 1 はビタミン B₁ を開始するまでにすでに眼底異常は回復しており, 視力も回復途上にある

とも考えられるので、必ずしもビタミン B₁ の効果とは判定できない。

ビタミン B₁₂ は6例に B₁ と併用で投与した。ビタミン B₁₂ (1日 1mg) の投与で視力障害の回復が短縮した傾向は認めない。視力低下後 1~2 カ月だけで回復した3例のうちビタミン B₁₂ を併用したのは1例(症例14)にすぎない。

なお初期の視力障害例には眼底の浮腫、炎症所見に対してカリクレン、ベレストンN等を投与したが、その後はビタミン剤のみで回復を認めている。しかしビタミン剤の投与がなくても EB の中止だけで回復も考えられるが現在のところわれわれにはその経験がないので確言はできない。

総括ならびに考察

EB による視力障害は Carr ら²⁾ の報告以来かなり重大な副作用として注目され、現在すでに多数の報告がみられる。われわれ¹⁾ も昭和 42 年 1 月本誌に EB の副作用として下肢のしびれ感(末梢神経炎)、視力障害、精神障害について報告したが、今回は当院で EB 使用を開始した昭和 37 年 12 月から昭和 43 年 12 月までの 6 年間に経験した視力障害 15 例(3.57%) について分析検討を行なった。

眼症状のうち眼瞼痒感、眼熱感、眼湿潤、流涙、羞明、眼底部疲労感、眼窩部鈍痛等はその出現状況から EB の副作用となんらかの関係があると思われるが、EB 治療を続行しても症状増悪せずまたは自然に消失するのでこれらの症状だけを呈した症例はこの 15 例のうちも含めなかつた。したがってわれわれの症例にみられた眼症状の主なものも視力低下、中心比較暗点、マリオット盲点の拡大、色弱、視神経乳頭浮腫充血、網膜浮腫混濁、網膜出血である。

視力障害出現までの期間は文献上特定の傾向はみられず、もつとも遅発したのは今野ら³⁾ の EB 投与後 30 カ月目に出現した症例の報告である。われわれの症例でも 54 日目から 23 カ月で一定の傾向を認めなかつた。しかしわれわれの 15 例はだいたい検査前にすでに障害を自覚しており、EB を中止されるのをおそれる心理状態を注意していれば、必ずしも頻回に検査をする必要がないと思われる。しかし眼に異常を自覚したらすぐ報告するように患者を教育することは重要であり、その訴える異常が直接視力低下でなくても眼科医による慎重な検査が必要であることはもちろんである。

視力低下はもつとも顕著な症状で、内藤ら⁴⁾ が眼障害 4 例の報告中 3 例が視力正常であつたほかは、ほとんどの報告がかなりの低下度を記載している。われわれの症例でも 1 例を除けばかなりの低下度を示した。われわれは EB 中止 20 日後に視力低下の出現した 1 例をみてお

り、また視力低下後すぐに EB を中止してもすぐには回復に向かうとは限らず 7 例においてはさらに 1~2 カ月低下度を増してから回復の徴候を示した。このような現象は Carr ら²⁾、原田⁵⁾、内藤ら⁴⁾、紀田ら⁶⁾、玉井⁷⁾、米倉ら⁸⁾ も記載している。この副作用の遅発現象および EB 中止後の視力増悪現象は EB の組織に対する蓄積となんらかの関係があるのではないかと考えるが、臨床 EB 中止時に視力障害がなくても 2~3 カ月間は慎重に注意を続ける必要があると思われる。視力低下の回復は内田⁹⁾ は 16 日、遠藤ら¹⁰⁾ は 30 日以内の症例を報告しているが、他はだいたい 6 カ月くらいと記載されており、われわれの症例も 3 例が 2 カ月以内で他は 6 カ月を要した。全盲となつた例はわれわれの前に発表した例¹⁾ 以外は世界中報告がない。しかもわれわれの全盲例も近く発表の予定であるが、髄膜腫の存在を認めたため失明は必ずしも EB によるとは断定できないことになつた。

視野を検査した 9 例中 8 例に中心比較暗点を認めた。その大きさは検査の時期によつて異なるがだいたい図 2 の程度の中心部に限局したものであつて、茂木¹¹⁾、山田¹²⁾ の症例のように中心部を含む耳側にわたる広範な傍中心暗点は経験しなかつた。

多くの報告は眼底については球後視神経炎の病像であり、われわれも半数近くが同様であつた。網膜出血は Carr ら²⁾ が 1 例、三根¹³⁾ 1 例、米倉ら⁸⁾ 2 例の記載があるが、われわれは 3 例を経験しこの出血にかなりの特長を認めた。われわれの症例 1 については前に出血の存在だけを記載した¹⁴⁾ が症例 8 および 11 の 2 例の詳細は宮田¹⁵⁾ の報告があるのでここでは省略する。

EB による視力障害出現頻度は 1 日 50~100mg/kg の大量投与をした Carr ら²⁾ が 18 例中 8 例 44.5% という高率であつたが、25mg/kg 以下の使用例では Kass ら¹⁶⁾ の 60 例中 9 例 15% がもつとも高く、原田⁵⁾ 4.5%、Bobrowitz ら¹⁷⁾ 3.1%、堂野前ら¹⁸⁾ 1.7%、Pyle ら¹⁹⁾ 3.5%、米倉ら⁸⁾ は 3 施設でそれぞれ 4、1.6、4.2% と報告によつてかなりの差があるが、玉井⁷⁾ は文献的考察で 1,400 例中眼症状 111 例 7.9%、このうち明らかに視神経障害を認めたものは 49 例 3.5% であつたといっている。われわれの症例では 3.57% であるが、以上の報告成績からみても EB による視力障害の出現率は 4% 前後のものと思われる。

各種因子と視力障害出現との関係は性別、病型および発病からの期間とは相関を認めないが、年齢については老人層に高率の出現を認めた。しかし体重とはとくに関係はなく、EB 1 日使用量についてはわれわれの施行した 1 日量 0.5g と 1g の内服ではむしろ 0.5g 群のほうが視力障害高率であるが有意差は認めなかつた。また 1 日 1g 1 回内服法と 1g 2 回分服についても差を認めない。Schmidt ら²⁰⁾ はサルによる毒性試験で 200mg/kg

以下を投与した群にはなんら副作用なく、400mg/kgで6カ月間EBを投与された群でも中枢神経系の機能障害の徴候は全くなかったが3匹のうち1匹は進展性の不快と食欲欠乏で死亡し、800mg/kg以上を2月以上投与した群にかなり規則的な中枢神経障害を認め、使用量と血中濃度との間に密接な関連があるとしている。われわれの臨床症例のように投与量が少量の30mg/kgと10mg/kg程度の間の差では視力障害の出現に有意差を認めないのはむしろ当然と思われる。

Carrら²⁾は視力障害8例中2例が糖尿病であり、1例が糖尿病とアルコール中毒、1例はアルコール中毒であったことから中毒を起こしやすい素質の存在を考慮して糖尿病とアルコール中毒は視力障害出現の因子の一つになりうるかもしれないとしているが、われわれの症例にはアルコール中毒例はなかったが糖尿病との関係については有意の差を認めなかった。

結 語

(1) 昭和37年12月～43年12月の6年間に当院入院中の肺結核患者421例に平均11.95カ月EBによる治療を行ない、この間に視力障害15例3.57%認めた。

(2) 視力障害として視力低下、色弱、中心暗点、マリオット盲点拡大、視神経乳頭炎、網膜炎、網膜出血を認め、経過等を検討した。

(3) 視力障害の出現までの期間は54日～23カ月で一定の傾向なく、1例を除けば検査前にすでに障害を自覚するから必ずしも頻回の検査は必要でないと思われる。

(4) 視力低下は突然かなり急速に高度の低下を示す場合が多い。EB中止20日後に視力低下出現した1例を含めて中止後も1～2カ月間さらに低下度を増した7例を認めた。視力低下の回復はだいたい6カ月を要した。

(5) 眼底は約半数が急性球後視神経炎の病像を呈したが、7例は視神経乳頭炎、網膜炎を認め、このうちの3例に特長ある網膜出血を認めた。視力障害のないEB使用中の147例の眼底所見と障害者の眼底とは明らかに異なっていた。

(6) 高齢層に高い視力障害出現率を認めたが、性、病型、体重、体重1kg当りの投与量、発病からの期間、糖尿病合併ではそれぞれ有意差はなく、EB1日

1g内服と0.5gとも差を認めず、1日2回分服と1回内服との間にも差は認めなかった。

(7) 視力障害の治療は全例にビタミンB₁を、6例にさらにビタミンB₁₂を併用した。EBの中止だけで回復するかどうかは経験がないので不明である。

本論文の要旨は第44回日本結核病学会総会(昭44.7.1)で報告した。なお本研究は長年にわたって当院医局の絶大な協力を得たことを深謝する。

文 献

- 1) 馬場治賢・吾妻洋・田島洋 他：結核，42：1，昭42.
- 2) Carr, R. E. and Henkind, P.: Arch Ophthalmol, 67: 566, 1962.
- 3) 今野淳・大泉耕太郎・清水洋子 他：日胸，28：310，昭44.
- 4) 内藤益一・中井準・伊藤篤 他：日胸，23：470，昭39.
- 5) 原田勲：日本眼科紀要，14：278，昭38.
- 6) 紀田義雄・熊沢信夫・池田光男：奈良医学雑誌，19：590，昭43.
- 7) 玉井嗣彦：臨牀眼科，22：1068，昭43.
- 8) 米倉欣彦・森哲也・近藤紀次：日本眼科紀要，20：545，昭44.
- 9) 内田璞・池上：眼科臨床医報，58：337，昭39.
- 10) 遠藤彌子・神力忍・山田栄一：眼科臨床医報，61：652，昭42.
- 11) 茂木劫・山上善：眼科臨床医報，62：371，昭43.
- 12) 山田栄一：日本の眼科，86：9，昭44.
- 13) 三根享：日本眼科紀要，19：371，昭43.
- 14) 馬場治賢・楊維垣・田島洋 他：日胸，23：862，昭39.
- 15) 宮田ユキ・佐野豊子：臨牀眼科，23：1427，昭44.
- 16) Kass, I.: Tubercle, 46：166，1965.
- 17) Bobrowitz, L. D., Gokulanathan, K. S.: Dis. Chest, 48：239，1965.
- 18) 堂野前維摩郷・山本和男・瀬良好澄 他：結核，40：92，昭40.
- 19) Pyle, M. M., Pfuette, K. H. and Pearlman, M. D. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 93：428，1966.
- 20) Schmidt, L. H., Good, R. C. and Mack, H. P. et al.: Veterans Administration Armed Forces, 22nd 262, 1963.