

## 抗結核化学療法剤 Ethambutol による 視力障害についての調査報告

吉澤久雄・多田幸彦

日本レダリー株式会社学術開発部

小林春彦・勇伊実

科研化学株式会社開発部

受付 昭和 47 年 2 月 25 日

### THE FOLLOW-UP STUDIES ON THE VISUAL DISTURBANCES DUE TO ETHAMBUTOL, AN ANTI-TUBERCULOUS DRUG\*

Hisao YOSHIZAWA, Yukihiro TADA, Haruhiko KOBAYASHI and Minoru YUI

(Received for publication February 25, 1972)

Ethambutol (EB), an anti-tuberculous drug, was released into the market in February, 1967 in Japan by Lederle (Japan), Ltd. and by Kaken Chemical Co., Ltd. under the trade name of ESANBUTOL and EBUTOL respectively.

In order to find out the status of visual disturbances caused by EB and to prevent them as far as possible, we, Lederle (Japan), Ltd. and Kaken Chemical Co., Ltd., have made follow-up studies on the visual disturbances in the patients who were treated with EB.

During the period from February, 1967 to January, 1968, 171 cases of possibly EB-related side effects and adverse reactions were reported to us by doctors. Out of 171 cases, 131 complained visual disorder and the others complained paralysis of lower extremities, exanthema, gastrointestinal upsets, mental disturbances, etc. We visited the doctors who treated these cases to check the daily dose, total amount of EB administered till the adverse reaction occurred, the grade of visual disturbances and its prognosis, etc. Ninety-three cases with visual disturbances which coincided with one of the two categories were selected out of 131 cases. They are ; 1) the case with visual acuity reduced by more than three lines of the internationally used Snellen chart when the visual disorder was only decrease in visual acuity, and 2) the case with visual acuity reduced by less than 3 lines of the Snellen chart when the visual disorder was complicated by any of central and peripheral scotomas and abnormal color vision. The follow-up studies were made on the course of recovery from the disturbances up to Feb., 1970. The results of studies are summarized in the following.

1) Visual disturbances due to EB were highly significant in the patients who were over fifty years old ( $\chi^2$  test, =0.01). The average age was 51.3 years old.

2) The significant relation was observed between the visual disturbances and the body weight of the patients. The disturbances were observed more frequently in the patients whose body weights were below 50 kg ( $\chi^2$  test, =0.05). The average body weight was 46.5 kg.

3) The total dosage of EB administered before the emergence of visual disturbances was

\* From the Medical Research and Development, Lederle (Japan), Ltd. 1-1, Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo 104 Japan.

148.3g in average. No correlation was observed between the total dosage and emergence of disturbances.

4) Seventy-five out of 93 cases have recovered their visual acuity after 5.8 months in average.

5) In 13 out of 93 cases, visual disturbances were not recovered by the end of June, 1968. Visual acuities of these 13 patients were not recovered to the levels or close to the levels which they had before the treatment with EB. Of 13 cases, 5 recovered the visual acuity by February, 1970, but 4 did not. Out of the rest 4 cases, 2 died and 2 could not be followed up by doctors. Four cases who did not recover by Feb. 1970, had been with visual disturbances for more than 2 years. Two out of 4 cases are still suffering from the disturbance in the central and peripheral visual field but they are gradually getting better. The other 2 cases are not showing any improvement, requiring further follow-up survey.

6) Of 75 cases who recovered from the visual disturbances, EB was re-administered to 14 cases. No adverse reaction were reported in these cases when the survey was conducted.

7) For the treatment of the visual disturbances, hydroxocobalamine and activated thiamine derivatives were mainly used.

## 緒 言

Ethambutol (以下 EB と略す) は 1961 年レダリー研究所において合成開発された抗結核化学療法剤で<sup>1)3)</sup>, わが国においては 1967 年 2 月から日本レダリー株式会社 (商品名: エサンプトール) および科研化学株式会社 (商品名: エプトール) の 2 社より販売されている。EB の基礎および臨床的研究は日本結核化学療法研究会 (日結研)<sup>4)</sup>, 結核療法研究協議会 (療研)<sup>5)</sup>, 国立療養所化学療法共同研究班 (国療化研)<sup>6)</sup> などの研究機関により数多く報告されているが, 一方本剤の副作用として視力の低下を主に中心暗点, 色神異常などの視力障害が報告されている。

われわれは EB による視力障害の実態を把握するために, 両社共同して EB 服用患者に発現した視力障害例を調査集計し, さらに視力障害が起こった患者の視力回復について追跡調査を行なったのでその結果を報告する。

### 調査対象および方法

われわれが調査集計した症例は 1967 年 2 月の EB 新発売時から 1968 年 1 月までの 1 年間に両社の拡張担当者を通じて報告された EB に起因すると思われる副作用で, とくに視力障害の症例を調査対象とした。

この 1 年間に医師から報告された EB に起因すると思われる副作用の総数は 171 例で, このうち 131 例が視力障害に関するもので, その他は下肢のしびれ感 16 例, 薬疹・発熱 7 例, 胃腸障害 5 例, 精神障害 2 例などである。

われわれは調査集計された視力障害 131 例のうち眼科

医の指導のもとに定めた条件に該当する 93 例を選び, 報告された患者の主治医を訪れ, 一定の調査様式に従って 1967 年 2 月から 1970 年 2 月までの 3 年間にわたり視力障害の回復などについての追跡調査を行なった。その後も視力改善の不良な 4 例を追跡調査した。

われわれが設定した視力障害に関する条件は次のごとくである。

(1) 報告された症例が視力低下のみの場合では, 万国式視力表で視力低下 [(EB 投与前の視力) - (EB 視力障害発見時の視力)] が 3 段以上のもの。

(2) 視力低下が 3 段以下の症例では, 中心暗点, 視野狭窄, 色神異常などの症状を合併しているもの。

われわれは上記の 2 つの条件に該当しない視力低下が 3 段以下の症例, 目がかすむ, 涙が出やすい, 眼がかゆいなどの症状を訴えた症例については調査集計から除外した。その理由はこれらの症状がはたして EB によるものかどうか判定が困難であつたからである。

### 調査集計結果

#### 1. 性別

EB 視力障害患者 93 例の性別は男性 61 例, 女性 32 例で, その性比は男性 6.6 に対し女性 3.4 の割合である。1968 年度「結核患者調査」によると, 結核患者の性比は男性 6.5 に対し女性 3.5 であるので, EB 視力障害は必ずしも男性に多く発現するとはいえない。

#### 2. 年齢別

EB 視力障害患者 93 例の年齢構成は表 1 に示すごとく最年少 23 歳から最年長 71 歳で, 50 歳代 32.3%, 60 歳代 23.7%, 40 歳代 20.4% となつている。この 93 例

の平均年齢は 51.3 歳で、50 歳未満と 50 歳を含む 50 歳以上の 2 群に分けると 50 歳未満 38 例、50 歳以上 55 例となり、4.1 対 5.9 の割合で 50 歳以上の群に視力障害患者が多い。1968 年度「結核患者調査」による結核患者では、50 歳未満 5.5 に対し 50 歳以上 4.5 の割合となっており、この患者調査をもとに EB 視力障害の発現をみると 50 歳以上の患者に統計的にも有意に多い ( $\chi^2$  検定法,  $\alpha=0.01$ )。

3. 体重別

EB 視力障害患者 93 例の体重別構成は表 2 に示すごとく最低 25 kg から最高 77 kg にわたり、40 kg 台 47.3%, 50 kg 台 19.4%, 30 kg 台 16.1% となっている。93 例のうち体重不明の 4 例を除く平均体重は 46.5 kg である。これら 89 例を体重 50 kg 未満と 50 kg を含む 50 kg 以上の 2 群に分けると 50 kg 未満 61 例、50 kg 以上 28 例で、6.9 対 3.1 の割合である。この割合を 1968 年 3 月時の国立療養所中野病院に入院し二次抗結核剤を服用している患者 344 例 (男 198 例、女 146 例) の体重別構成 50 kg 未満 189 例、50 kg 以上 155 例 (5.5 対 4.5) と比較すれば、EB 視力障害は体重 50 kg 未満の患者に統計的にも有意に多い ( $\chi^2$  検定法,  $\alpha=0.05$ )。

4. 年齢と体重との関係

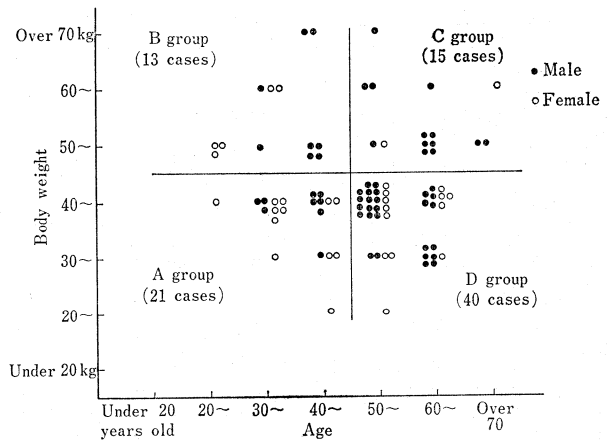
Table 1. Incidence of Visual Disorders by Age (Feb. 1967 to Jan. 1968)

Age	Male	Female	Total	1968 survey on TB patients
Under 20				4.3%
20 ~ 29		5	5 (5.4%)	9.4%
30 ~ 39	7	7	14 (15.1%)	17.8%
40 ~ 49	14	5	19 (20.4%)	23.8%
50 ~ 59	22	8	30 (32.3%)	21.0%
60 ~ 69	16	6	22 (23.7%)	14.9%
Over 70	2	1	3 (3.2%)	8.8%
Total	61	32	93	100%

Table 2. Incidence of Visual Disorders by Body Weight (Feb. 1967 to Jan. 1968)

Body weight	Male	Female	Total
Under 20 kg			
20 ~ 29		2	2 (2.2%)
30 ~ 39	8	7	15 (16.1%)
40 ~ 49	29	15	44 (47.3%)
50 ~ 59	14	4	18 (19.4%)
60 ~ 69	4	3	7 (7.5%)
Over 70 kg	3	3	3 (3.2%)
Unknown	3	1	4 (4.3%)
Total	61	32	93

Fig. Relation of Age and Body Weight



A group (Age : Under 50 years old, Body weight : Under 50 kg) 21 cases  
 B group (Age : Under 50 years old, Body weight : Over 50 kg) 13 cases  
 C group (Age : Over 50 years old, Body weight : Over 50 kg) 15 cases  
 D group (Age : Over 50 years old, Body weight : Under 50 kg) 40 cases

EB 視力障害患者 93 例のうち体重不明の 4 例を除く 89 例について年齢と体重との関係を検討した。患者の年齢と体重との関係を図のごとく 4 つの群に分けると、D 群が 40 例と多く他の 3 群との間に有意差が認められる ( $\chi^2$  検定法,  $\alpha=0.05$ )。すなわち、今回の調査結果から EB 視力障害は年齢 50 歳以上、体重 50 kg 未満の患者に多いといえる。

5. EB の投与方法

EB 視力障害患者 93 例の本剤の投与方法は 85 例に 1 日 1 g の投与がなされている。85 例のうち 1 日 1 g を 2 回に分服した症例は 19 例で、残りが 1 日 1 回の投与である。これはわが国の「結核の治療指針」に EB の通常投与量が「1 日 1 g」と記載されているためでもあるが、わが国においては今までに抗結核剤に対して体重別投与量の配慮が少ない習慣によるものとも考えられる。その他は 1 日 1 g 以下が 5 例、1 g 以上が 2 例、不明 1 例となっている。

6. EB と他の抗結核剤との併用療法

EB 視力障害患者 93 例の EB と他剤との併用方式は種々様々であるが、これらの併用方式中数多いものとしては EB・INH 10 例、EB・INH・CPM 8 例、EB・INH・SF 6 例、EB・INH・KM 5 例、EB・TH・CS 5 例などがあげられる。

7. EB の総投与量

EB 視力障害患者 93 例の EB 総投与量は表 3 に示すごとく最小量 18 g から最大量 380 g にわたっており、その平均総投与量は 148.3 g である。とくに多い投与量は 181~240 g 群 17.2%, 31~60 g 群 15.1%, 91~120 g 群 12.9%, 241~300 g 群 12.9% である。この結果から EB 視力障害の発現は EB の総投与量との間に相関性が認められない。

Table 3. Total Dose of EB Administered among Visual Disorder Cases

Total dose	Male	Female	Total
Under 30 g	5	1	6
31 ~ 60	12	2	14
61 ~ 90	6	6	12
91 ~ 120	7	6	13
121 ~ 150	3	3	6
151 ~ 180	7	3	10
181 ~ 240	10	6	16
241 ~ 300	9	3	12
301 ~ 360	1	2	3
Over 361 g	1		1
Total	61	32	93

## 8. 視力障害の回復および未回復

われわれは EB 視力障害を報告した医師を訪問し、患者の視力障害の経過についての調査を行なった。とくに視力が改善されない症例については定期的に医師を訪問しその経過を追跡した。調査結果は表4に示すごとく1968年6月の調査時点までに93例中75例が視力の回復をみ、13例が未回復であった。その他は老衰による死亡2例、調査不能3例である。この調査不能例は重症肺結核患者のために視力検査が施行できない1例、患者の居住不明の1例、担当医師が他院へ転勤したため調査できなかった1例である。なお回復および未回復の判定は担当医師の判断により行なわれたものである。

Table 4. Recovery from Visual Disorders in June, 1968

Recovered or not	No. of cases
Recovered	75
Not recovered	13
Died due to decrepitness	2
Unable to be surveyed	3
Total	93

## 9. 視力回復までの期間

1968年6月の調査時点までに視力回復した75例の視力障害の発見時から視力回復までに要した期間は表5に示すごとく2週間から1年間にわたっており、その期間の平均は5.8カ月で、患者の年齢は平均50.8歳、体重平均46.6kgおよび平均EB総投与量は156gである。またEB視力障害の回復は視力低下が大きいほど回復が不良である。すなわち表6に示すごとく視力低下が試視力表で3段以下の場合では90%以上の回復率に対し4段以上では71%である。

## 10. 視力障害の未回復例について

EB視力障害患者93例中1968年6月の調査時点ま

Table 5. Period Required for Recovery from Visual Disorders, Observed in June, 1968

	Male	Female	Total
Within 1 week			
1~2 weeks			
2 weeks~1 month	7	2	9 (12%)
1~3 months	4	5	9 (12%)
3~6 months	19	16	35 (46.7%)
6~9 months	12	4	16 (21.3%)
9~12 months	5	1	6 (8%)
More than 12 months			
Total	47	28	75 cases

Table 6. Relation between Recovery and Degree of Decrease in Visual Acuity in June, 1968

Degree of decrease in visual acuity according to test chart	No. of cases	Recovered	Not recovered	Others*
Unknown**	11	7	3	1
Under 3 lines	51	46 (90%)	4	1
Over 4 lines	31	22 (71%)	6	3
Total	93	75	13	5

\* Died due to decrepitness and unable to be surveyed.

\*\* Abnormal central and peripheral visual field, color discrimination etc.

で視力の回復をみていない症例数は13例である。これらの未回復例には失明したというケースは全くなく、EB投与前あるいは開始時の視力にもどつつある状態あるいは改善が不良な症例である。13例の性別、年齢、体重、EB総投与量および視力障害発見時から調査時点までの期間を表7に示す。13例の視力障害発見時から1968年6月までの期間は平均11.1カ月で、最長は1年4カ月、最短は4カ月間である。なお視力障害の回復に要した期間は平均5.8カ月である。

## 11. 視力障害に対する治療

EB視力障害患者は視力障害が発見されるとただちにEBの投与が中止され、その改善のために種々の治療がなされている。治療薬剤の主なものにはヒドロオキシコバラミン (V. B<sub>12</sub>) 1日1,000mcg筋注、次いでアリナミンF筋注ないし静注、その他のV. B<sub>1</sub>製剤、V. B<sub>6</sub>製剤などである。その他チトクロームC剤、ATP製剤、副腎皮質ホルモン剤なども投与されている。ことに副腎皮質ホルモン剤は球結膜下注射や球後注射の投与方法もなされている。

## 12. 視力障害に合併した他の副作用

EB視力障害に合併した他の副作用は下肢のしびれ感5例、薬疹、胃腸障害、上肢関節痛が各1例である。

## 13. EBの再投与について

EB視力障害93例中視力の改善をみた14例に対しEBの再投与が行なわれている。EBの再投与は1日1g

Table 7. 13 Cases Whose Visual Disorders Were Not Recovered in June, 1968

Patient	Period between time of discontinuance of EB medication and last survey	Sex	Age	Body weight	Total dose of EB	Visual acuity				Other visual disorders
						Before EB administration		Lowest visual acuity		
						Right-eye	Left-eye	Right-eye	Left-eye	
A	16 months	Male	64*	46kg*	75 g	0.5	0.7	0.02	0.06	Central scotoma, Color blindness, Peripheral scotoma
B	16	Male	38	60	81	1.0	0.8	0.04	0.04	Central scotoma, Abnormal funduscopy
C	16	Male	35	49	58	1.0	1.0	0.02	0.03	Central scotoma, Color blindness
D	15	Male	65*	35*	171	0.2	0.1	0.15	Unable to determine	Central scotoma, Peripheral scotoma, Color blindness
E	13	Male	60*	44*	51	0.5	0.5	0.2	0.2	Central scotoma, Peripheral scotoma
F	12	Male	63*	45*	35	0.6	0.9	0.1(0.5m)	0.1(0.5m)	Central scotoma
G	12	Male	58*	41.5*	60	1.0	1.0	0.5	0.6	Central scotoma
H	11	Male	58	—	22	0.5	0.5	0.03	0.03	Central scotoma, Color blindness
I	10	Male	56*	45*	99	—	—**	0.01	0.01	Central scotoma, Peripheral scotoma
J	8	Female	58*	41*	140	—	—**	0.07	0.08	Central scotoma, Peripheral scotoma
K	6	Male	56*	48*	288	—	—**	0.05	0.04	Central scotoma, Peripheral scotoma
L	5	Female	65*	46*	228	1.0	1.0	0.01	0.01	Central scotoma, Peripheral scotoma
M	4	Male	44	47	163	1.5	1.5	0.5	0.7	Central scotoma, Peripheral scotoma

Average 11.1 months Male: 11 55.4\* 45.6 kg\* 113.2 g  
Female: 2

\* Age: Over 50 years old, Body weight: Under 50 kg

\*\* Visual acuity of the patients was not tested before the administration of EB, but they had no visual inconvenience before the administration.

Table 8. The Follow-up Data of 13 Cases Whose Visual Disorders Were Not Recovered in February, 1970

Patient	Sex	Age	Body weight	Period between time of discontinuation of EB and last survey	Total dose	Visual acuity				Observation in February, 1970				
						Before EB administration		Lowest visual acuity		Visual acuity		Other visual disorders	Visual disorders	
						Right	Left	Right	Left	Right	Left			
B	M	38	60 kg	38 months	81 g	1.0	0.8	0.04	0.04	0.04	0.3	0.3	Central scotoma was not improved. Funduscopy turned normal.	
F	M	63	45	34	35	0.6	0.9	0.1 (0.5m)	0.1 (0.5m)	0.1 (1.2m)	0.1 (0.9m)	0.03	0.03	Subjective symptoms were improved to some extent.
H	M	58	—	30	22	0.5	0.5	0.03	0.03	0.05	0.03	0.03	Central scotoma was not improved.	
L	F	65	46	27	228	1.0	1.0	0.01	0.01	0.3	0.1	0.1	Central scotoma was not improved. Peripheral scotoma was improved. Subjective symptoms were improved.	

が9例, 1日 0.75g 2例, 1日 0.5g 3例で, いずれもが調査時点においてなら支障が認められていない。

#### 14. その後の追跡調査について

1968年6月の調査時点で視力障害未回復13例について1969年12月から1970年2月の期間にわたりさらに追跡調査を行なった。その結果は回復5例, 未回復4例, 不明2例, 死亡2例である。死亡した2例はいずれも重症肺結核患者で死因は結核と報告されている。不明2例のうち1例は重症肺結核患者で視力検査が不能, 他の1例は患者の居住不明である。当時未回復の4例は表8に示すごとく視力障害発見時から調査時点までにいずれも2年以上を経過しているが, これら4例中3例は患者自身が自覚症状の改善を認めている。症例Bは中心暗点が未回復であるが眼底所見はほぼ正常にもどり視力については視力最低(左右0.04)が左右0.3に徐々に回復している。症例Lも中心暗点は未回復であるが視野狭窄は改善し視力も最低値(左右0.01)が右0.3, 左0.1と回復しつつある。他の2例(症例FおよびH)は視力最低時に比べて視力の改善が認められていないが症例Fには自覚症状のやや改善が報告されている。これらの症例についてはさらに追跡調査を続ける所存である。

### 考 察

EBの基礎および臨床的研究は日結研<sup>4)</sup>, 療研<sup>5)</sup>, 国療化研<sup>6)</sup>などの研究機関から多数の報告がなされ, 肺結核症の治療剤としての本剤の評価がなされている。一方, 1962年にCarr<sup>7)</sup>はEB治療中に視力障害を発見してはじめてその症例を報告した。1963年にはわが国においても上記の結核研究機関の他に原田<sup>8)</sup>がEBによる視神経炎を報告して以来, 駒井<sup>9)</sup>, 遠藤<sup>10)</sup>, 玉井<sup>11)</sup>, 茂木<sup>12)13)</sup>, 三根<sup>14)15)</sup>などの眼科医から多数のEB視力障害に関する報告がなされ各症例の眼科所見および症状の経過などが詳細に紹介されている。これらの報告中いくつかの症例はわれわれの調査集計にも含まれているが, いずれの報告もEB視力障害は50歳以上の高齢者に多いと述べている。われわれの調査集計でも視力障害患者93例の平均年齢は51.3歳で, 50歳代(32.3%), 60歳代(23.7%), 40歳代(20.4%)となっている。小清水<sup>16)</sup>, 馬場<sup>17)</sup>らも統計的に有意の差をもつて50歳以上の患者に視力障害が多いことを認めている。

また馬場<sup>17)</sup>は体重40kg以下(視力障害発現率3.71%)と40kg以上(3.53%)ではEB視力障害の発現に有意差が認められないとしている。しかし, われわれの調査集計では, 体重50kg以下に視力障害の発現が多く統計的に有意の差を認めた。小清水<sup>16)</sup>も視力障害14例中11例が体重40kg以下であったと報告している。われわれはEBの視力障害の発現を防止するために, 高齢者および体重の低い患者に対するEBの投与量について十分

な配慮をなされるよう要望したい。

次にEB視力障害の発現頻度については三根<sup>15)</sup>が210例中8例(3.8%), 玉井<sup>11)</sup>は文献的調査で1,400例中49例(3.5%)に明らかな視神経障害を認めたと述べている。馬場<sup>17)</sup>もEBの使用開始した1962年12月から1968年12月までの6年間にEB使用患者421例中15例(3.5%)の視力障害を報告している。その他, わが国のEB臨床成績では0.7%ないし12.5%の視力障害の発現頻度でそのほとんどが3%前後となっている。われわれは1967年2月のEB新発売以来1年間のEB販売実績数量<sup>18)</sup>からEB使用患者総数を約43,700名と推定し, この患者数から今回の調査集計した視力障害患者93例の発現頻度を算出すると0.21%となる。われわれの調査漏れあるいはわれわれの定めた条件に満たない患者を含めてもEB視力障害の発現頻度は1%以下と推定される。

EB視力障害の発現とEB総投与量あるいは治療期間との関係について, 五味<sup>19)</sup>はEB治療月数1~3ヵ月5例(0.81%), 4~6ヵ月3例(0.63%), 7~9ヵ月2例(1.13%), 10~12ヵ月2例(1.24%), 16~18ヵ月1例(2.43%)で, 視力障害はEB長期使用例に高頻度に出現するという傾向は認められないと述べ, 一方三根<sup>15)</sup>は自験例ではEB総投与量が45~592g, 文献的調査ではEB視力障害30例中半数が服用開始3~6ヵ月後に多く発現していると述べている。われわれの調査集計ではEB総投与量は18~380g, 平均148.3gとなっており, この結果からEB視力障害の発現とEB総投与量との間には相関性が認められなかつた。

視力障害の予防および治療法としては, 三根<sup>15)</sup>は本障害が早期に発見しEB投与を中止すれば容易に回復するので, 治療は予防対策と関連がある点を強調している。茂木<sup>13)</sup>は視力障害発見の方法として石原式試視力表と河本式中心暗点計を用いて定期的に視力検査を行なっている。また大鳥<sup>20)</sup>はEBによる視神経症の早期発見に中心フリッカーテストを推奨している。

五味<sup>19)</sup>はEB視力障害患者にV.B<sub>12</sub> 1,000mcgの筋注が有効であったと述べている。馬場<sup>17)</sup>はEB視力障害の全例にV.B<sub>1</sub> 1日100~200mgの大量投与を施行しその効果を認めている。われわれの調査でも視力障害発現のさいにはEBの投与中止とともにV.B<sub>12</sub>に1日1,000mcgの筋注がなされ, 次いでV.B<sub>1</sub>製剤の投与が行なわれていた。その他の治療法としてはチトクロームC製剤, ATP製剤あるいはステロイド剤の球結膜下注射や球後注射などの投与が行なわれている。EBを投与する医師には本剤による視力障害の検査法として(1)中心暗点計によるテスト, (2)試視力表によるテスト, (3)指を用いる視野狭窄テスト, (4)患者自身が新聞を用いて行なう視力テスト, (5)色盲表による判別テストなど

の方法が推奨されている。また本剤の使用開始前にあらかじめ視力検査を行ない使用中に試視力表で少なくとも2段以上の変動が認められたならばEBの使用中止を考慮することが要望されている。EBの視力障害は早期に視力異常を発見し、本剤の投与を中止して適切な処置をほどこせば比較的早期に視力の改善がみられるといわれている。しかし視力低下の発見が遅れ視力障害が高度に進行した場合には、その回復に長期間を要するかあるいはまれに非可逆性の視力障害に発展する可能性もある。したがってEBの投与にさいしては今一度これらの点に留意されてより慎重なEB療法が行なわれることが望まれる。

## 結 論

われわれはEBによる視力障害の実態を把握するために1967年2月から1968年1月までの1年間に報告されたEBに起因すると思われる副作用171例のうち一定の基準に該当する視力障害患者93例について視力障害の改善などの追跡調査を行なった結果をまとめた。

(1) EB視力障害の発現は年齢50歳以上の患者に統計的に有意に多い( $\chi^2$ 検定法,  $\alpha=0.01$ )。その平均年齢は51.3歳である。

(2) 体重については50kg未満の患者に有意に多く発現している( $\chi^2$ 検定法,  $\alpha=0.05$ )。その平均体重は46.5kgである。

(3) 視力障害の発見までのEB総投与量は平均148.3gで、EB総投与量と視力障害発現とは相関性が認められない。

(4) 視力障害93例中1968年6月の調査時点までに回復した例数は75例で、その回復に要した期間は平均5.8カ月である。一方、調査時点までに未回復の症例は13例で、これらの患者はEB投与時の視力に完全あるいは完全に近い状態にもどっていない。

(5) 視力障害未回復13例について1969年12月から1970年2月に再度追跡調査した結果は13例中回復5例、未回復4例、不明2例、死亡2例である。

(6) 上記の未回復4例はいずれも視力障害発見時から2年以上を経過しているが4例中3例は自覚症状の改善を認めている。4例中2例はともに中心暗点が改善されていないがそれぞれ眼底所見の正常化および視野狭窄の改善がみられ、視力も最低時より徐々に回復に向かっている。他の2例は視力の改善はみられないが、1例は

自覚症状のやや改善を報告している。これらの症例についてはさらに追跡調査を続けていく所存である。

(7) 視力障害93例中視力の回復した75例のうち、14例にEBの再投与が行なわれており調査時点ではなんらの支障も認められていない。

(8) 視力障害の治療としては主にヒドロオキソコバラミン(V.B<sub>12</sub>)1日1,000mcg筋注、次いでV.B<sub>1</sub>製剤、V.B<sub>6</sub>製剤などが用いられている。

稿を終えるにあたり、われわれのEB視力障害についての調査集計にご指導、ご鞭撻を賜わった東京大医科研内科北本治教授、慶応大内科五味二郎教授、結核予防会結核研究所岩崎竜郎所長、国立療養所東京病院砂原茂一院長、国立療養所泉北病院河盛勇造院長および視力検査に対するご指導をいただいた東京大眼科鹿野信一教授、杏林大眼科徳田久弥教授、順天堂大眼科中島章教授に探甚なる謝意を表するとともに、貴重な資料を提供下さった国立療養所中野病院馬場治賢院長に厚くお礼申し上げます。またわれわれの調査にご協力を賜りました諸先生方に誌上をかり衷心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Wilkinson, R. G. et al.: J. Amer. Chem. Soci., 83: 2212, 1961.
- 2) Thomas, J. P. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 83: 891, 1961.
- 3) Bobrowitz, I. D.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 135: 921, 1966.
- 4) 日結研: 結核, 45: 55, 昭 45.
- 5) 療研: 結核, 45: 27, 昭 45.
- 6) 国療化研: 結核, 43: 91, 昭 43.
- 7) Carr, R. E. and Henking, P.: Arch. Ophtha., 67: 566, 1962.
- 8) 原田勲: 眼紀, 14: 278, 昭 38.
- 9) 駒井昇一郎: 眼臨, 58: 751, 昭 39.
- 10) 遠藤耀子他: 眼臨, 61: 652, 昭 42.
- 11) 玉井嗣彦: 臨眼, 22: 1068, 昭 43.
- 12) 茂木劫他: 眼臨, 62: 371, 昭 43.
- 13) 茂木劫: 眼科, 11: 86, 昭 44.
- 14) 三根享: 眼紀, 19: 692, 昭 43.
- 15) 三根享: 眼科, 11: 801, 昭 44.
- 16) 小清水忠夫他: 結核, 44: 65, 昭 44.
- 17) 馬場治賢他: 結核, 45: 19, 昭 45.
- 18) 医薬品市場統計 (I. M. S.): 1967~68.
- 19) 五味二郎: 結核医療の基準とその解説, 昭和42年版.
- 20) 大鳥利文他: 日医新報, No. 2482, 20, 昭 46.