

●原 著

エタンブトール視神経症の発生割合と定期的視力検査の有用性

松本 正孝^a 濱川 正光^a 桜井 稔泰^a 多田 公英^a 池田 顕彦^a
 加藤 達雄^b 吉山 崇^c 藤山 理世^d 中村 文明^e

要旨：エタンブトール (ethambutol : EB) 視神経症の発生割合と定期的視力検査の有用性を明らかにするため、全国の主要結核治療機関 133 施設を対象にアンケート調査を行った。49 施設より回答があり、EB 視神経症は 32 例、発生割合は 0.440%であった。EB 過量投与 (20 mg/kg 以上) は 2 例のみであり、また、発症までの期間では 6ヶ月以上が全体の 75%を占めていた。EB 服用開始前後より定期的に視力検査を実施している患者群は、実施していない患者群に比べてEB視神経症が有意に多かった (オッズ比4.25, $p=0.005$)。キーワード：エタンブトール視神経症, エタンブトール, 視神経炎

Ethambutol-induced optic neuropathy, Ethambutol, Optic neuropathy

緒 言

近年、非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis : NTM) の増加に伴い¹⁾、エタンブトール (ethambutol : EB) の長期服用症例が増加していると考えられる。EB は重篤な有害事象として視神経炎を発生することが知られており、EB 視神経症の発生患者数の増加が懸念される。しかし、EB 服用による視神経炎の発生に関して体系的に報告されているものはきわめて少なく、発生頻度や発生リスクとなる要因に関しては不明な点が多い。

また、EB 添付文書には視力検査等を定期的に行う旨の記載があるが²⁾、定期的な眼科的検査よりも患者の訴えのほうに早期発見に役立つという報告もある³⁾など、EB 視神経症発症に対する定期的視力検査の有用性も明らかではない。

本研究は、まずはじめに EB 視神経症の症例を集積し患者背景の記述を行い、さらに EB 視神経症の発生割合を求めるとともに、定期的視力検査の有用性について検

討することを目的とした。

方 法

1. EB 視神経症例の症例集積研究

全国の 20 床以上の結核病床を有する指定医療機関 133 施設を対象に、2008 年 4 月 1 日より 2011 年 3 月 31 日までに発生した EB 視神経症 (入院・外来) についてアンケート調査を実施した。

調査項目は、EB 視神経症患者の年齢、性別、体重、眼科受診にて診断された症例か眼科受診することなく症状のみから診断された症例か、原疾患、併存疾患、視神経症発生前直近の血清クレアチニン値、EB の服用期間、EB 服用量、EB 視神経症の診断日、EB を服用前に眼科等での視力検査を実施したかどうか (眼科以外の医療機関での視力検査も含む)、EB を服用後および視神経症の発生前に EB 視神経症に対する目的にて眼科等での定期的視力検査を実施したかどうか (眼科以外の医療機関での定期的視力検査も含む) とした。

2. EB 視神経症のコホート内ケースコントロール研究

次に、EB 視神経症の発生ありの施設より詳細調査の協力が得られた施設において、調査期間内に EB を内服した全患者のリストを作成し、コホート内ケースコントロール研究を実施した。各施設の EB 内服全患者リストより、EB 視神経症患者 1 例に対して年齢と性別をマッチングさせたコントロールを 4 例ランダムサンプリングした (Fig. 1)。EB 視神経症の施設別発生割合を求めるとともに、EB 視神経症発症に対する定期的視力検査のオッズ比を計算した。

ケースとコントロールの 2 群間の比較では、連続変数

連絡先：松本 正孝

〒651-2273 兵庫県神戸市西区梶台 5-7-1

^a西神戸医療センター呼吸器内科

^b長良医療センター呼吸器内科

^c複十字病院呼吸器内科

^d神戸市保健所予防衛生課

^e京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野

(E-mail: ma-matsumoto@nmc-kobe.org)

(Received 15 Oct 2012/Accepted 19 Dec 2012)

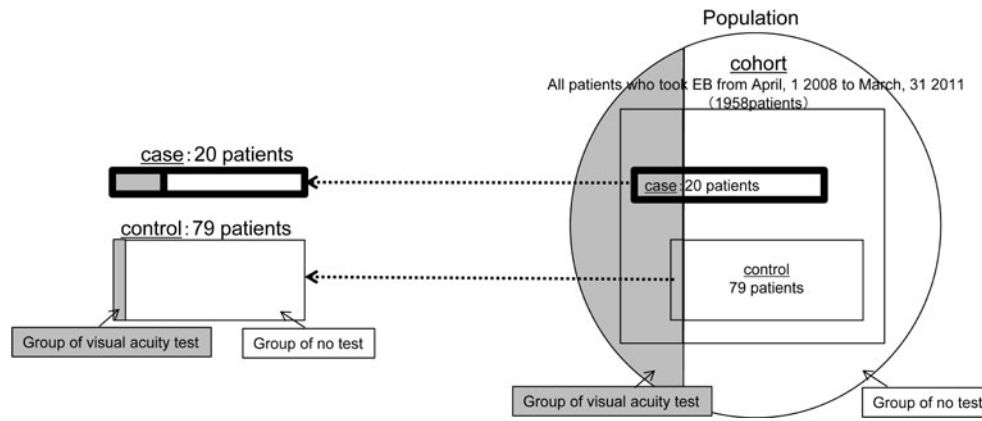


Fig. 1 Procedure of a nested case control study in this case.

は t 検定および Wilcoxon 検定を、二値変数は χ^2 二乗検定および Fisher 正確検定を用いて検定を行った。単変量解析で $p < 0.1$ となった変数を調整要因として、多重ロジスティック回帰分析を行った。統計学的有意水準は両側 $p < 0.05$ と設定した。すべての統計解析は STATA version 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX) を用いて行った。本研究は西神戸医療センター倫理審査の承認を得て行った。

結 果

1. EB 視神経症症例の症例集積研究

調査対象の指定医療機関 133 施設のうち 49 施設より回答があり、15 施設より計 32 例の EB 視神経症の発症例が報告された (Table 1)。

男性 10 例、女性 22 例で、平均年齢 71.3 歳。原疾患は、結核 (tuberculosis : TB) 10 例、NTM 19 例、TB と NTM との併発症例 1 例であった。併存疾患は、糖尿病 5 例、高血圧 3 例、陳旧性肺結核 2 例、心房細動 2 例、肺アスペルギルス症、白内障、骨粗鬆症、前立腺肥大、慢性心不全、認知症、慢性腎不全、統合失調症、慢性血栓性肺高血圧症、慢性呼吸不全、脳梗塞がそれぞれ 1 例であった。EB 視神経症発症前の推算糸球体濾過量の値は、透析中の症例 1 例を除き平均 71.8 ml/min/1.73 m² であった。平均服用量は、714.8 ± 106.4 mg (500~1,000 mg) であった。体重が判明している症例 (平均 46.4 ± 9.0 kg, 33.6~70.7) では、平均 15.3 ± 3.3 mg/kg (10.0~22.3 mg/kg) であった。平均服用期間は、340.6 ± 276.9 日 (18~1,039 日) であった。6 ヶ月以上服用での発症が全体の 75% を占めていたが、2 ヶ月以内の発症も約 10% にみられた (Fig. 2)。EB 視神経症の診断は、眼科医や視能訓練士による確定診断症例が 27 例、眼科医が疑いとした症例が 2 例であった。残り 3 名は患者の症状のみから主治医が判断した症例であった。EB 服用前の視力検

査は 21 例になされており、11 症例はなされていなかった。EB 服用後および視神経症発症前の視力検査は 20 例になされており、12 例はなされていなかった。

2. EB 視神経症のコホート内ケースコントロール研究

6 施設 A~F については、2008 年 4 月 1 日より 2011 年 3 月 31 日までに EB を服用した全患者数が報告され、それらから求めた EB 視神経症の施設別発生割合はそれぞれ 0.113%, 0.158%, 4.545%, 0.291%, 0.853%, 0.511% であり、総計で 0.440% であった (Table 2)。

6 施設の EB 視神経症計 20 例と、同施設よりランダムにサンプリングしたコントロール計 79 例を用い、コホート内ケースコントロール研究を実施した。患者背景では、ケースでは原疾患に NTM が多く、EB 投与量は全例で 750 mg 以上であった (Table 3)。

EB 服用前に視力検査を実施している患者は、視力検査を実施していない患者に比べてオッズ比 4.1 ($p = 0.005$) で EB 視神経症が有意に多かった (Table 4)。EB 服用前あるいは服用後いずれかに定期的に視力検査を実施している患者においても、同様であった (オッズ比 4.3, $p = 0.005$)。EB 服用後、EB 服用前後で定期視力検査を行っている患者では、統計学的に有意ではないものの視神経症が多い傾向であった。原疾患および EB 投与量で調整した多変量解析でも結果は同様であった。

考 察

これまで、EB 視神経症は投与量と投与期間に比例するといわれてきた⁴⁾。EB dl 体の 90~100 mg/kg の大量投与により、投与患者の 60% に視力障害が認められたとの記載がある⁵⁾。しかし 14.5~21.4 mg/kg とした標準的用量での投与でも EB 視神経症の 42% を占めるとの報告もある⁶⁾。今回の検討では、EB 視神経症患者における EB 投与量は 10.0~14.4 mg/kg が 52.3%、14.5~21.4 mg/kg が 43.4%、21.5 mg/kg 以上が 4.3% であった。

Table 1 The list of patients with ethambutol-induced optic neuropathy

Case	Hospital	Age (years)	Sex	Disease	Past history	eGFR just before the onset (ml/min/1.73 m ²)	Body weight (kg)	Dose of EB (mg/day)	EB dose per body weight (mg/kg)	Duration of treatment with EB (day)	Diagnosis (by ophthalmologists)	Visual acuity test before taking EB	Visual acuity test after taking EB and before diagnosis of optic neuropathy	Remarks
1	A	66	F	NTM	—	84.5	?	750		301	definite	done	done	recovered after stopping EB
2	B	67	M	TB	HT, Af	60.7	59.7	750	12.6	254	definite	done	no	nonrecovered
3	C	75	M	TB	—	42.2	42.2	750	17.8	197	definite	done	done	—
4	D	56	F	TB	—	79.0	53	750	14.2	93	doubt	done	done	at first, saw something like yellow stain
5	E	75	F	NTM	pulmonary aspergillosis	56.1	?	750		533	definite	done	done	—
6	E	63	F	NTM	—	71.1	?	750		1,003	definite	done	done	—
7	E	75	F	NTM	old TB	61.3	?	750		715	definite	no	no	—
8	E	55	F	NTM	—	54.9	?	750		1,039	definite	no	no	—
9	E	78	F	NTM	DM	62.6	?	750		279	definite	done	done	—
10	E	62	F	NTM	none	66.9	40.9	750	18.3	244	definite	no	done	—
11	F	66	F	NTM	—	66.8	52	750	14.4	299	doubted only from a symptom ¹	no	no	recovered after stopping EB
12	F	78	F	NTM	HT	53.9	46	750	16.3	826	definite	done	no	under treatment
13	F	72	F	NTM	old TB	96.0	45	750	16.7	854	doubted only from a symptom ¹	done	done	—
14	F	73	F	NTM	none	87.4	45	750	16.7	413	definite	no	no	—
15	F	73	F	NTM	—	63.8	39	750	19.2	213	definite	no	done	recovered quickly after stop taking EB
16	F	62	F	NTM	—	72.7	35.4	750	21.2	371	definite (orthoptist)	done	done	recovered after stopping EB
17	F	80	F	NTM	cataract	91.0	41	750	18.3	246	doubt	done	no	—
18	F	71	F	NTM	—	58.6	?	1,000		558	definite	done	no	—
19	F	62	F	NTM	—	64.8	?	750		476	definite	no	no	—
20	F	71	F	NTM	none	55.4	?	750		213	definite	no	no	at first, appealed for an eyesight decline
21	G	62	M	NTM	—	107.7	56	750	13.4	289	definite	done	done	stopped EB at decline of eyesight, but nonrecovered perfectly
22	H	89	F	NTM	osteoporosis	63.3	33.6	750	22.3	279	doubt	done	done	pointed out of decline of eyesight in ophthalmology
23	I	63	F	NTM	—	64.5	50	500	10.0	168	definite	no	done	pointed out in ophthalmology despite no subjective symptoms
24	J	71	M	TB	DM	83.0	40.6	500	12.3	270	definite	no	done	—
25	K	86	F	TB	DM	108.8	40	500	12.5	63	doubted only from a symptom ¹	done	done	—
26	K	78	M	TB+NTM	DM	90.5	46	500	10.9	181	definite	done	done	—
27	K	87	M	TB	HT, BPH, CHF, Af	40.4	56	750	13.4	18	definite	done	done	—
28	K	88	M	TB	dementia, gastric fistura	79.3	35	500	14.3	26	definite	no	no	—
29	L	72	M	TB	HD (chronic renal failure)	4.2	53	750	14.2	167	definite	done	no	recovered gradually after stopping EB
30	M	59	M	TB	schizophrenia, pulmonary HT, chronic respiratory failure	60.2	48	750	15.6	184	definite	done	done	nonrecovered
31	N	72	M	TB	DM, CI	99.4	70.7	750	10.6	78	definite	done	done	—
32	O	73	F	TB	—	80.5	38	625	16.4	50	definite	done	done	—
mean		71.3				71.8*	46.4	714.8	15.3	340.6				
SD						17.6*	9.0	106.4	3.3	276.9				
median		72				66.8*	45	750	14.4	262				
min		55				40.4*	33.6	500	10.0	18				
max		89				108.8*	70.7	1,000	22.3	1,039				

¹Diagnosis by respiratory physicians. *Except Case No. 29. —, not filled out; Af, atrial fibrillation; BPH, benign prostatic hyperplasia; CHF, chronic heart failure; CI, cerebral infarction; DM, diabetes mellitus; EB, ethambutol; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; HT, hypertension; NTM, nontuberculous mycobacteria; TB, tuberculosis.

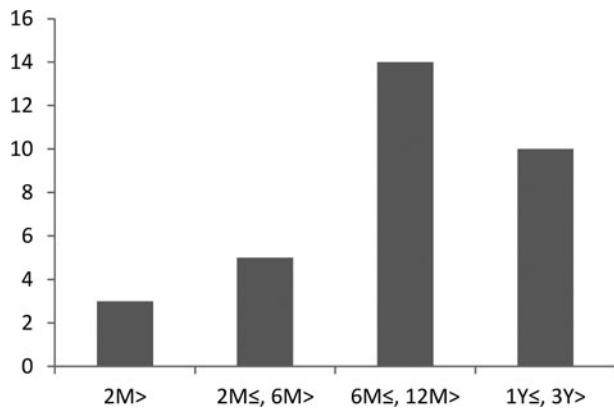


Fig. 2 The number of ethambutol-induced optic neuropathy cases in each period.

一方、投与3日で出現したとの報告があり⁷⁾、短期間での発生を念頭に置く必要性が示唆された。

EBは腎排泄薬物であり腎機能低下により副作用が出やすいといわれている⁵⁾。しかし、今回の症例では透析中の1例を除き、著明な腎機能低下症例はなかった。EB視神経症発生には投与量、投与期間や腎機能に関係しない症例が存在すると推察された。近年、EB視神経症にミトコンドリア遺伝子の変異が強く関与している可能性が報告されており⁸⁾⁹⁾、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

今回の調査により、「EB服用前」あるいは「EB服用前かEB服用後定期的かのいずれか」に視力検査を実施している患者は、視力検査を実施していない患者に比べて有意にEB視神経症が多いことが判明した。これは定期視力検査を行っている群では、EB視神経症の発見も

Table 2 The rate of ethambutol-induced optic neuropathy

	Hospital						Total
	A	B	C	D	E	F	
Number of ethambutol-induced optic neuropathy	1	1	1	1	6	10	20
Total treatments with ethambutol	882	630	21	343	697	1,948	4,521
Rate of optic neuropathy (%)	0.113	0.158	4.545	0.291	0.853	0.511	0.440

Table 3 Baseline characteristics of cases and controls

	Case (n=20)	Control (n=79)	p value (statistical analyses)
Mean age (years, mean ± SD)	69 ± 7	69 ± 8	0.924 (t-test)
Sex [No. (%)]			
Male	2 (10%)	8 (10%)	
Female	18 (90%)	71 (90%)	1.000 (Fisher)
Disease [No. (%)]			
Tuberculosis	3 (15%)	36 (46%)	
Nontuberculous mycobacteriosis	17 (85%)	43 (54%)	0.019 (Fisher)
Comorbidity [No. (%)]			
None	13 (65%)	46 (58%)	
Pulmonary disease	3 (15%)	9 (11%)	
Diabetes mellitus	1 (5%)	1 (1%)	
Heart disease	1 (5%)	1 (1%)	
Cerebral infarction	0 (0%)	4 (5%)	
Cancer	0 (0%)	3 (4%)	
Collagen disease	0 (0%)	2 (3%)	
Unknown	2 (10%)	13 (16%)	0.644 (Fisher)
Serum creatinine [No. (%)]			
Median (mg/dl)	0.68	0.68	
Range (mg/dl)	0.47-1.3	0.43-2.79	0.948 (Wilcoxon)
Dose of EB [No. (%)]			
<750 (mg)	0 (0%)	20 (25%)	
≥750 (mg)	20 (100%)	59 (75%)	0.010 (Fisher)
During treatment with EB			
>6 months	19 (95%)	39 (49%)	<0.001 (Fisher)

EB, ethambutol.

Table 4 Association between visual acuity test before and/or after treatment with ethambutol and occurrence of ethambutol-induced optic neuropathy

Visual acuity test	Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio* (95% CI)	p value
Before taking EB	4.1 (1.3-13.3)	0.005	7.0 (0.8-63.2)	0.081
After taking EB	2.4 (0.8-7.5)	0.077	1.5 (0.3-7.6)	0.641
Before or taking EB	4.3 (1.3-14.8)	0.005	2.9 (0.5-16.1)	0.221
Before and taking EB	6.2 (0.8-8.4)	0.066	2.9 (0.5-18.0)	0.261

*Adjusted by disease, dose of EB, and duration of treatment. CI, confidence interval; EB, ethambutol.

多くなる検出バイアスによるためだと考えられる。Meramud らが指摘しているように、重篤な症状にならない EB 視神経症は見逃されているものがあると考えられ¹⁰⁾、定期的視力検査にて EB 視神経症初期の症例が発見されやすいと予想された。定期的視力検査が重篤な EB 視神経症を予防する効果の検討には、前向きのランダム化比較試験が必要と思われる。また、EB 視神経症の診断のきっかけが、症状があつての発見か、定期受診で偶然発見されたものかを検討する必要があると考えられる。しかしながら、カルテレビューによるケースコントロール研究では、症状についてはカルテ記載がない場合が多く、検討が十分でできなかった。

今回のアンケート内容には、定期的な視力検査の実施間隔については含んでいない。文献によると1ヶ月との記載がいくつかあるが⁸⁾、どのくらいの間隔で検査を行うか検討が待たれる。さらに、最近ではパターン視性誘発電位や視野検査、光学的干渉断層法が EB 視神経症に感度が高いとされ¹¹⁾、そのような検査の有用性も検討すべきであろう。

原疾患別にみると、NTMで視神経炎の発症が多かった。しかしながら、これは NTM 群で6ヶ月以上内服継続している患者が多いことによるものと考えられる。

今回の調査では EB 視神経症症例が多数のため症例アンケートが提出できないと記載のあった施設もあった。発生割合は0.44%となったが、文献によると1.5%¹²⁾や3%前後⁵⁾とされており、実際の発生割合はさらに高くなると考えられる。

EB 視神経症はまれな副作用ではない。EB 視神経症を念頭に置き、EB 投与初期から副作用についての指導を行うとともに、眼科受診を並行して行うことが必要であろうと考えられた。

本報告の要旨は第52回日本呼吸器学会総会(2012年4月20日、神戸市)にて発表した。

謝辞：アンケートにご協力を賜りました全国の結核治療施設の先生方に感謝申し上げます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容

に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Mcgrath EE, McCabe J, Anderson PB, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary non-tuberculous mycobacteria infection. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1947-55.
- 2) エブトール®125 mg 錠薬剤添付文書. 第8版. 東京：科研製薬株式会社. 2011.
- 3) 日本病院薬剤師会(編). 重大な副作用回避のための服薬指導情報集3. 東京：じほう. 1999; 96.
- 4) 青柳昭雄, 大角光彦, 川城丈夫, 他. 結核の治療はどのようにするのか? 川城丈夫編. 日常診療における結核の基礎知識「結核医療の基準」全面改正(2009. 2)に伴う改訂版. 東京：国際医学出版. 2009; 27.
- 5) 科研化学(株)学術部. エブトール(EB)の視力障害とその治療. 東京：1983; 1-10.
- 6) Talbert Estlin KA, Sadun AA. Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 63-72.
- 7) Karnik AM, Al-Shamali MA, Fenech FF. A case of ocular toxicity to ethambutol—an idiosyncratic reaction? *Postgrad Med J* 1985; 61: 811-13.
- 8) Guillet V, Chevrollier A, Cassereau J, et al. Ethambutol-induced optic neuropathy linked to OPA1 mutation and mitochondrial toxicity. *Mitochondrion* 2010; 10: 115-24.
- 9) Pradhan M, Sharp D, Best S, et al. Drug-induced optic neuropathy—TB or not TB. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 378-85.
- 10) Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS. Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1409-11.
- 11) Menon V, Jain D, Saxena R, et al. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1251-4.
- 12) Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, et al. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol* 2008; 28: 269-77.

Abstract**An incidence of the ethambutol-induced optic neuropathy and the usefulness of a periodic visual acuity test: A questionnaire survey in Japan**

Masataka Matsumoto^a, Masamitsu Hamakawa^a, Toshiyasu Sakurai^a, Kimihide Tada^a, Akihiko Ikeda^a, Tatsuo Kato^b, Takashi Yoshiyama^c, Riyo Fujiyama^d and Fumiaki Nakamura^e

^aDepartment of Respiratory Disease, Nishi-Kobe Medical Center

^bDepartment of Respiratory Disease, National Hospital Organization Nagara Medical Center

^cRespiratory Medicine Section, Fukuji Hospital

^dPublic Health Center of Kobe City

^eDepartment of Epidemiology and Health-Care Research, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University

To investigate an incidence of the ethambutol-induced optic neuropathy and the usefulness of a periodic visual acuity test in patients with acid-fast bacilli (AFB) infection, we performed a questionnaire survey among 133 hospitals with an isolation ward for tuberculosis in Japan. Forty-nine among the 133 responded, and 32 patients with optic neuropathy were identified. The rate of occurrence was 0.440%. The incidence of the ethambutol-induced optic neuropathy was significantly higher in patients who had undergone a periodic visual acuity test before or after taking ethambutol than in patients who did not (odds ratio 4.3, $p=0.005$). The optic neuropathy may not be a rare complication in patients with AFB infection treated with ethambutol, and an ophthalmological consultation should be recommended.