

# Ethambutol 引起視神經病變之案例報告

衛生福利部胸腔病院藥劑科  
柯雅齡藥師

## 前言

結核病的預防及治療是全球公共衛生政策中十分重要的一環，依據2021年世界衛生組織所發布的資料中，顯示2020年世界上每年約有1000萬人罹患結核病，預估約有130萬名非HIV共病者以及21.4萬名HIV共病者因結核病而死亡。世界衛生組織近年持續致力達成「終止全球結核病的流行」的目標，期望結核病的發生率能在2035年相較於2015年降低90%，結核病的死亡率能在2035年與2015年相比減少95%，逐步邁向消除結核病的願景。台灣亦積極響應國際結核病防治工作的號召，推動「我國加入WHO 2035消除結核計畫」，希望能於2035年達成結核病新案發生率降低至每10萬人口10例以下的目標。[1-2] 我國結核病防治體系健全，包括：結核病診療、個案管理、都治計畫等，為保障病人自身健康與公共衛生安全，結核病病人染疫後需配合接受藥物治療，但療程中病人可能因產生藥物不良反應，而拒絕服用結核病藥物，除了事前應充分給予病人相關藥物衛教之外，用藥治療期間必須定期監測藥物不良反應的發生狀況，並適時依照藥物不

良反應的類型與嚴重程度調整藥物，這些措施皆可避免病人因心生恐懼，降低用藥依順性，而造成治療失敗。

Ethambutol 是結核病第一線治療用藥之一，主要可抑制阿拉伯糖基轉移酶 (arabinosyl transferase) 影響結核分枝桿菌細胞壁的合成，因而阻斷細菌的增殖。Ethambutol 與其他藥物合併使用，可避免抗藥性的風險，臨床上對於結核病新病人治療首選的第一線藥物為先給2個月的 Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol + Pyrazinamide，再接4個月的 Isoniazid + Rifampicin ± Ethambutol。Ethambutol 對於健康成人建議每日口服一次，每次劑量為15-20mg/kg；體重40-55公斤者可每日服用800mg；體重56-75公斤者可每日服用1200mg，體重76-90公斤者可每日服用1600mg，每日極量為1600mg。因為該藥主要是經由腎臟排除，故腎功能不全者 ( $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ )，需調整給藥頻率為每週3次，每次劑量則維持不變；肝功能不全者，則不需調整用法。藥物不良反應則包含視神經病變、過敏性反應、胃腸不適等，

用藥期間應定期追蹤視力相關變化 [3-4] 本案例即為台灣一地區專科醫院病人使用結核病藥物 Ethambutol 治療期間發生視神經病變，將依據相關檢驗結果與文獻資料進行討論。

## 病例報告

本案例為52歲男性，體重67.1公斤，有胃食道逆流、過敏性鼻炎病史。2021年2月15日因持續咳嗽伴有痰液超過一個月，隨後又有咳血的情形，經胸腔內科醫師診斷評估後確認病人罹患肺結核，用藥前檢驗個案肝、腎功能皆正常 (S-GOT : 20U/L、S-GPT : 23 U/L、TBI : 0.61 mg/dL、BUN : 14mg/dL、CRE : 1.13 mg/dL、eGFR : 72mL/min、Crcl : 72.6mL/min)，個案視力亦屬正常 (左眼視力為1.0，右眼視力為0.9，無色盲)，且無眼睛方面病史。醫師處方 Isoniazid 300mg QD PO、Rifampicin 600mg QD PO、Ethambutol 1200mg QD PO、Pyrazinamide 1750mg QD PO 共7天療程予以治療 (圖1)。2021年2月23日個案回診追蹤，雖主訴用藥後並無產生眼睛功能異常的狀況，但經檢驗雙眼視力皆下降為0.6(圖2)，無發生紅綠色盲、中央盲點等情形。為避免個案視力狀況惡化，醫師評估後立即停用 Ethambutol，並更改處方為 Levofloxacin 750mg QD PO，並持續搭配 Isoniazid 300mg QD PO、Rifampicin 600mg QD PO、Pyrazinamide 1750mg

QD PO 共7天療程接續治療。2021年3月2日回診追蹤，個案視力恢復正常 (左眼視力為0.8，右眼視力為0.9，無色盲)，而後醫師持續處方其他結核病藥物予以治療，未再次使用 Ethambutol。

## 討論

臨床上使用 Ethambutol 後導致視神經病變的案例時有所見，常見症狀包括單眼或雙眼產生視力變化、紅綠色盲、視野缺損等，Ethambutol 對於眼睛產生毒性反應的風險與劑量、療程相關，當使用劑量為 15mg/kg/day，風險機率為 <1%；使用劑量為 25mg/kg/day，風險機率增加至 5-6%；使用劑量為 35mg/kg/day，風險機率則高達 18%。此外，根據台灣的結核病追蹤管理系統資料顯示，2018-2020年使用 Ethambutol 15-20mg/kg 的病人中發生視覺障礙的機率 <1%，依症狀嚴重程度可分為輕度 (0.07%)、中度 (0.09%)、重度 (0.12%)。當使用 Ethambutol 療程越長，風險也會隨之增加，像是 Ethambutol 也可用於治療非結核分枝桿菌 (nontuberculous mycobacterium) 感染，因為比起治療結核病所需療程更長，導致用藥者發生視神經病變的情形更加頻繁。有一項前瞻性研究，分析 1996年至2000年間，229位肺部感染鳥型結核菌 (Mycobacterium avium complex) 的病人使用不同 Ethambutol 的投藥方式產生眼睛毒性的機率，139

位採取每日投藥 (前兩個月每日給予 25mg/kg, 再減少劑量為每日 15mg/kg) 的方式, 另有 90 位採取間歇性投藥 (每週 3 次, 每次 25mg/kg) 的方式, 結果發現每日投藥者的眼睛毒性風險 (8 人, 6%) 相比間歇性投藥者 (0 人, 0%) 更高, 產生眼睛毒性風險的平均時間約為  $6.7 \pm 5.8$  個月, 顯示 Ethambutol 若採取間歇性的投藥方式可降低眼睛毒性風險。視神經病變的好發時機約為 Ethambutol 用藥後的 3-5 個月之間, 但也可能在用藥後 1 個月內或 12 個月後發生, 而在台灣約有 0.01% 的民眾帶有雷伯氏遺傳性視神經病變 (Leber's hereditary optic neuropathy) 或顯性遺傳視神經萎縮症 (dominant optic atrophy) 的罕見基因, 導致此類病人若使用 Ethambutol 後, 在 2 個月內就可能誘發視力缺損。[3-7]

當病人使用包含 Ethambutol 的結核病藥物組合過程中, 產生輕微視力模糊時, 可以先停用 Ethambutol, 密切觀察視力恢復的狀況, 視病人結核菌是否有抗藥性決定是否需加上其他替代之藥物治療。若是發生較嚴重的視力傷害時, 則建議立即停止所有可能產生視神經毒性的藥物 (如: Ethambutol、Isoniazid、Rifabutin、Ethionamide、Clofazimine、Linezolid 等), 待症狀減輕或消失後, 逐一嘗試再次用藥以剔除導致此不良反應的藥物, 而在停藥期

間也需留意是否有藥物種類不足的問題, 避免影響結核病的治療成效。對於 Ethambutol 引起的視神經病變, 若能儘早發現症狀並立即停藥, 則該不良反應有機會恢復正常, 但若未能及時發現處理, 則可能發生不可逆的損傷, 故醫療人員對於使用 Ethambutol 治療的病人應於用藥前、後每月定期進行基本視力檢測 (如: 視力、辨色力等), 但需留意在台灣由於約有 5-8% 的男性本身伴有色弱, 可能需要會診眼科醫師協助評估辨色力來判斷病變狀況。[3]

本案於使用 Ethambutol 前進行視力檢驗皆為正常, 依據體重與腎功能狀況使用合理劑量之 Ethambutol 後產生視力下降的情形, 停用 Ethambutol 7 天後追蹤視力恢復正常, 此案例依據 Naranjo score 評估藥物不良反應可能性為極有可能 (表 1)。另因本案例於使用 Ethambutol 一週後即發生視力異常, 與一般 Ethambutol 產生此副作用之時間不同 (3-5 個月之間), 建議可以於發現視力異常後立即照會眼科醫師進行更詳細之視力檢查, 以排除是否因視力檢查方式偏差導致, 或是有其他潛在影響視力的問題。

## 結論

結核病病人使用 Ethambutol 應依體重、腎功能調整劑量, 並應提醒用藥者假使發生視力惡化應盡速回診檢驗視

圖 1. 個案藥歷

藥名	日期	110年2月15日-110年2月22日	110年2月23日-110年3月2日
Isoniazid		300mg QD PO	
Rifampicin		600mg QD PO	
Ethambutol		1200mg QD PO	
Pvrazinamide		1750mg QD PO	
Levofloxacin			750mg QD PO
Medicon-A		1cap TID PO	
Tranexamic acid		250mg TID PO	
Cetirizine		10mg HS PO	

圖 2. 個案視力變化

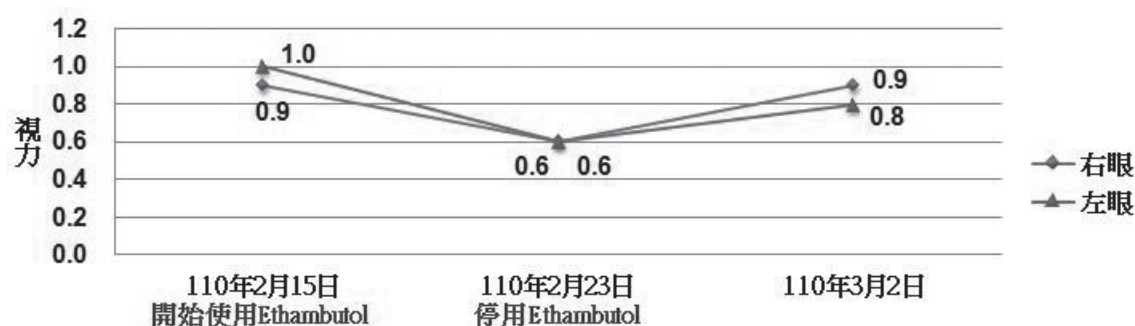


表 1. 藥物不良反應可能性之評估

評估項目	是	否	不知	案例得分
1. 關於該不良反應，以前是否已有確定性之報告？	1	0	0	是 (1)
2. 該不良反應是否發生於服藥之後？	2	-1	0	是 (2)
3. 當停藥或使用此藥之拮抗劑，不良反應是否減輕？	1	0	0	是 (1)
4. 停藥一段時間再重新使用該品項，該不良反應是否再發生？	2	-1	0	不知 (0)
5. 有沒有其他因素可以引起同樣之不良反應？	-1	2	0	否 (2)
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再發生？	-1	1	0	不知 (0)
7. 該藥物血中濃度是否已達中毒劑量？	1	0	0	不知 (0)
8. 藥物劑量與不良反應的程度是否成正比？	1	0	0	不知 (0)
9. 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	1	0	0	否 (0)
10. 此項不良反應是否有客觀的證據？	1	0	0	是 (1)
總分 (≥ 9分：確定；5-8分：極有可能；1-4分：可能；≤ 0分：存疑)	7 (極有可能)			

力與評估用藥。倘若病人使用正確藥物劑量，且有定期進行視力檢查，並於病歷中有相關追蹤紀錄，卻仍發生嚴重不良反應，並且持續無法改善造成障礙，醫療人員除可依嚴重藥物不良反應通報辦法，向全國藥物不良反應通報中

心通報之外，由於使用 Ethambutol 15-20mg/kg 引起視覺障礙的機率 <1%，非屬藥害救濟中「常見可預期」的藥物不良反應。[3] 醫療人員亦可協助病人向藥害救濟基金會申請藥害救濟，以保障病人權益。

### 參考文獻

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. Accessed August 31, 2022.
2. 衛生福利部：我國加入 WHO2035 消除結核第二期計畫。 <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/jforpWW6ZU2soOVvPv1nfw>。引用 31/08/2022。
3. 江振源、王振源、余明治等：結核病診治指引。第七版。臺北：衛生福利部疾病管制署，2022；1-211。
4. Uptodate. Ethambutol: Drug information. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/ethambutol-drug-information?search=ethambutol&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~62&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F50989255](https://www.uptodate.com/contents/ethambutol-drug-information?search=ethambutol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~62&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F50989255). Accessed August 31, 2022.
5. Richard H Drew: Ethambutol: An overview. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/ethambutol-an-overview?search=Ethambutol:%20An%20overview&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/ethambutol-an-overview?search=Ethambutol:%20An%20overview&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed August 31, 2022.
6. Rohit Saxena, Digvijay Singh<sup>1</sup>, Swati Phuljhele, et al: Ethambutol toxicity: Expert panel consensus for the primary prevention. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69:3734-3739.
7. World Health Organization: Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69366/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.365\\_eng.pdf;jsessionid=2C3D18BDA8CD999C009EDCE48BB016B6?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69366/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf;jsessionid=2C3D18BDA8CD999C009EDCE48BB016B6?sequence=1). Accessed August 31, 2022.