

Ebutol による非定型抗酸菌症 (non-photochromogen)

の 治 験 3 例 に つ い て

馬 場 真

国立療養所東京病院 (院長 砂原茂一)

受付 昭和 40 年 6 月 28 日

D-2, 2'-(ETHYLENEDIIMINO)-DI-1-BUTANOL THERAPY ON
PULMONARY DISEASE CAUSED BY "UNCLASSIFIED"
MYCOBACTERIA (NONPHOTOCHROMOGEN)*

Makoto BABA

(Received for publication June 28, 1965)

Three cases of pulmonary disease caused by nonphotochromogens who were successfully treated by D-2, 2'-(Ethylenediimino)-di-1-butanol (Ebutol) were reported.

As case 1 (completely resistant to 10 γ Ebutol) was treated by the combination of Tetracycline, Pyrazinamide and Ebutol, the clinical efficacy can not be attributed solely to Ebutol; In case 2 (incompletely resistant to 10 γ Ebutol), a single drug regimen of Ebutol was quite effective as to bacilli conversion. In case 3 (completely resistant to 1 γ Ebutol), Ebutol was added to the combination of Cycloserine and 1314 TH which had been proved to be ineffective after the long term administration of 8 months. When bacilli reappeared after the interruption of Ebutol treatment, the drug was given again and prompt conversion was observed this time too. In case 1 and case 2 there was no change in X-ray finding, while in case 3 the regression of cavity was observed to certain extent.

The clinical efficacy seems to depend more or less on the degree of resistance of bacilli to Ebutol.

* From Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

Ebutol が non-photochromogen による非定型抗酸菌症の 1 例にも効果のあつたことはすでにわれわれの肺結核症に対する Ebutol の臨床効果の報告でふれた¹⁾。その後さらに 2 症例を経験したので今回まとめて報告する。

症例および Ebutol 投与法

3 症例ともはじめから継続して non-photochromogen が証明された非定型抗酸菌症である。Ebutol は 1.0 g/day を朝夕 2 回に分けて毎日投与した。その間毎週喀痰検査を行ない排菌経過を追求した。Ebutol 感受性試験には 1% 小川培地に Ebutol が 0, 1 および 10 γ となるよう含有させたものを使用した。他の抗結核剤の耐性検査は直立拡散法 (小川培地) による。以下数字はカ

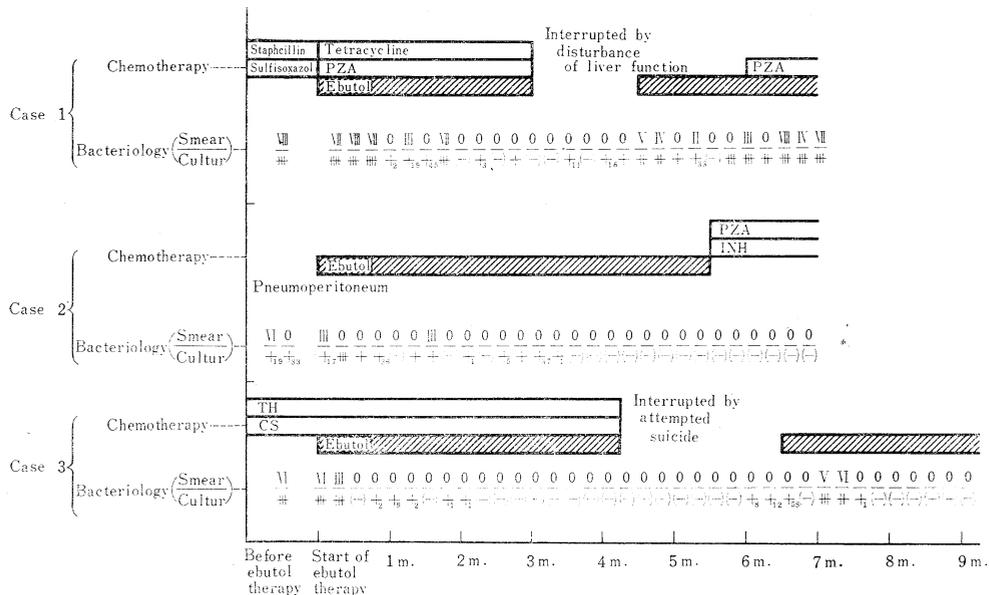
ッコ外は完全耐性値, カッコ内は不完全耐性値を示す。

治 療 効 果

症例 1: 60 才男

肺結核の既往歴なし。昭和 38 年 4 月健康診断で右上肺野に陰影発見。同年 5 月直接撮影で肺結核と診断され 6 月 1 日から SM・PAS・INH 治療開始。6 月 10 日に入院。入院時の胸部 X 線所見は写真 1 のごとく右上肺野に空洞あり。菌は塗抹培養とも陽性, 肺結核として 3 者治療を継続した。しかし排菌効果は認められず, かつこの菌は小川培地上淡黄色, S 型で Niacin Test は陰性であることが判明した。その他の性状は光に対する発色性なく, Neutral red Test 陰性, Catalase Test 陽性, Peroxidase Test 陽性, Cord 形成 (±)。薬剤感受性は

Table 1. Course of Bacteriological Findings



SM 70 (100) r, PAS 1 (20) r, INH 2 (2.5) r, KM 100 r, TH 50 r, CS 15 (50) r と既存抗結核剤に耐性を有していたので3者治療を中止した。

入院来このような菌が連続排出されていることが分かったので TC (1日 1.0 g 分 4)・SIX (1日 3.0 g 分 3) 治療を試みてみた。すると2カ月目塗抹は陰性化、培養も菌数減少を来たしたが3カ月目には元に戻った。そこで Staphicillin V (最初1日 1.5 g 分 2, 1カ月後 2.0 g 分 2, 3カ月目からは 3.0 g 分 3 内服)・SIX (1日 3.0 g 分 3) 治療に切り替えたが無効であった。Ebutol は 10 r 完全耐性であったが PZA (1日 2.0 g 分 2)・TC (1日 1.5 g 分 3) と併用して治療を試みた。排菌に及ぼす効果は表1のごとく3カ月目から塗抹陰性化、培養も菌数減少、ときどき陰性となる好結果を得た。しかし肝障害を併発したので3カ月で治療は中止した。中止後菌量は増加傾向を示してきた。約1カ半月肝障害も治癒したので再度 Ebutol の単独治療を試みたが不変、さらに PZA (1日 2.0 g 分 2) も加えてみたが無効に終わった。その間胸部 X線所見は不変であった。

症例 2 : 73 才男

肺結核の既往歴なし。昭和 35 年 8 月集団検診で右上肺野に陰影発見。同年 10 月 20 日治療のため入院。入院時の胸部 X線所見は写真 2 のごとく右上肺野に小空洞あり。菌は塗抹培養とも陽性。肺結核として SM (1日 1.0 g 週 2 回)・PAS (1日 10 g 分 3)・INH (1日 0.3 g 分 3) 治療を始めた。しかし菌は Niacin Test 陰性、その他の細菌学的性状はすでに下出らにより発表 (黒沢株)²⁾ されているごとく non-photochromogen であることが判明。薬剤感受性は SM 10(30) r, PAS 10 r, INH

1 (5) r, KM (100) r, TH 15 (50) r および CS は 20 (25) r であった。3 者から PZA (1日 1.5 g 1 回)・INH (1日 0.15 g 1 回)、次に TB₁ (1日 80 mg 分 3)・INH (Vivoniplen-1 日 0.6 g 1 回)、さらに人工気腹と治療を継続したところ菌は若干減少傾向を示しているが陰性化にはいたらなかった。Ebutol に対する感受性は 10 r 不完全耐性であったが人工気腹を7カ月中止して Ebutol 単独治療を試みた。表1に示したように Ebutol 投与3カ月目から塗抹陰性化、4カ月目から培養も陰性化した。Ebutol は6カ月中止、その後 PZA (1日 1.5 g 1 回)・INH (1日 0.2 g 1 回) 治療のもと1年3カ月菌陰性が持続して退院した。胸部 X線所見は不変であった。

症例 3 : 57 才男

13 才のとき右肋膜炎。昭和 13 年 2 月肺結核といわれ昭和 20 年まで療養。昭和 30 年秋再発、昭和 31 年 4 月から SM・PAS・INH 治療を開始翌 32 年 2 月 19 日入院してきた。昭和 32 年 11 月 PZA (1日 2.0 g 分 2)・INH (1日 0.3 g 分 2)・SIX (1日 3.0 g 分 3) 治療下で一応菌は陰性化した昭和 34 年 1 月ころからときどき培養で微量菌を排出するようになった。菌は Niacin Test 陰性で、その他の細菌学的性状はすでに報告 (佐々木株)²⁾ のとおりである。当時 scotochromogen として発表されたがその後の研究ならびに名古屋大学医学部日比野内科における研究の結果などから non-photochromogen に属することが判明した。入院時の菌については検査を行なわなかったが小川培地上集落は淡橙黄色、S 型であったので同じ菌と思われる。昭和 38 年 7 月から塗抹培養とも陽性化。CS (1日 0.5 g 分 2)・TH (1日



Fig. 1

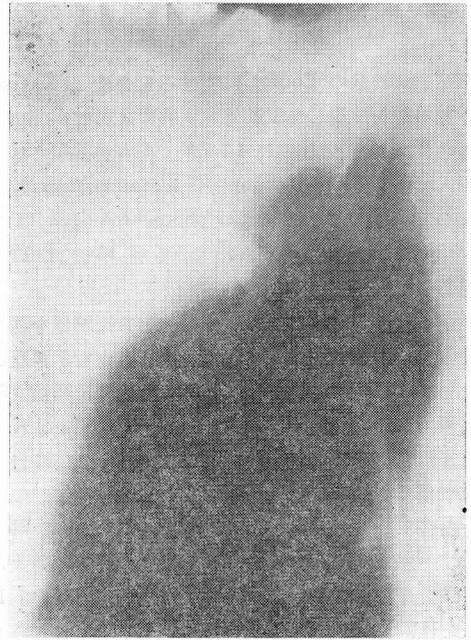


Fig. 2



Fig. 3

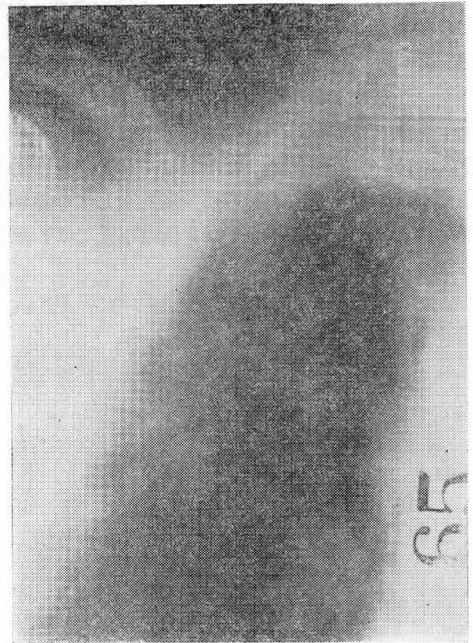


Fig. 4

0.5g分2)療法に切り替えたが菌は陰性化しなかつた。8ヵ月後 Ebutol を加えた。当時の胸部X線所見は写真3のごとく右上肺野に空洞が認められる。薬剤感受性は SM 25 (100) r, PAS 7 (15) r, INH 2 (3) r, KM 25 r, TH 15 (25) r, CS 15 (19) r で Ebutol は 1 r であつた。Ebutol 投与開始後表1のごとく半月で菌は塗抹陰性となり、3ヵ月目から培養も陰性化した。Ebutol 投

与5ヵ月目にいろいろな個人的事情から精神が不安定となり自殺を企てたが未遂に終わった。当時治療は中断されていたが2ヵ月後から培養が陽性となつてきた。再び Ebutol 単独治療を再開したところ2ヵ月目から再び菌は陰性化した。その後 KM (1日 2.0g 週2回)・Ebutol 治療を継続しているが6ヵ月現在陰性を持続、空洞は写真4のごとく縮小している。

総括と考案

非定型抗酸菌の Ebutol に対する感受性は Karlson³⁾ の卵黄培地を使用した試験管内実験によれば photochromogen は結核菌と同様に 1~5 r で発育が抑制されているが, non-photochromogen と scotochromogen はまちまちである。すなわち non-photochromogen では 61 株中 20% が 1 r で抑制されているが 15% は 10 r でも発育している。

伊藤ら⁴⁾によれば Dubos の半流動寒天培地を使用した非定型抗酸菌 3 株は 10 r でも発育阻止を示さなかつたといっているが Tacquet ら⁵⁾の非定型抗酸菌 73 株の実験ではその多くが 0.5~1 r で発育が阻止されている。また合田ら⁶⁾は非定型抗酸菌 23 株ならびに自然界系抗酸菌 10 株に対する Ebutol の管内抗菌作用の実験を行なっているが non-photochromogen 4 株の Ebutol に対する感受性はそれぞれ 10 r, 5 r, 5 r および 1 r であつた。今回の私の症例中 1 例は 1% 小川培地で 10 r 完全耐性, 1 例は 10 r 不完全耐性であるが, 残りの 1 例は 10 r で発育は抑制されている。同じく non-photochromogen でも Ebutol に対する感受性は菌株により差があるようである。

治療効果は 3 例とも認められたが感受性の度合と関連があるような成績を示している。すなわち 10 r 完全耐性例は排菌に対し一時的効果に終わっているが 10 r 不完全耐性, 1 r の各 1 例は陰性化している。また胸部 X 線写真では 3 例とも右上肺野に空洞を有しているが 10 r 完全耐性と 10 r 不完全耐性の 2 例は不変で 1 r 耐性の

1 例は空洞が縮小している。これらの臨床効果について症例 2 は Ebutol 単独使用で問題はないと思われるが症例 1 は PZA・TC との併用である。PZA は耐性検査を行なっていないが TC は前に使用して効果がなくなつていところから一応 PZA か Ebutol の効果と考えてよいようである。症例 3 は CS・TH を 8 カ月使用して効果のみられなかつたところに Ebutol を加えたもので明らかに Ebutol の効果である。

おわりに

以上 non-photochromogen による非定型抗酸菌症に Ebutol を使用した 3 症例について報告した。

終りにご校閲を賜つた砂原茂一院長に深謝いたします。なおご協力をいただいた植村敏彦, 沼田至, 下出久雄, 藤田誠一 諸先生方に感謝するとともに資料を提供された科研化学株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) 馬場 真・中川保男: 日本胸部臨床, 23: 478, 1964.
- 2) 下出久雄・小川政敏: 結核, 37: 571, 1962.
- 3) Karlson, A. G.: Am. Rev. Resp. Dis., 84: 905, 1961.
- 4) 伊藤文雄・青木隆一・立花暉夫・他 1: 日本胸部臨床, 22: 36, 1963.
- 5) Tacquet, A., and Tison, F.: Rev. Tub. Pneum., 27: 431, 1963.
- 6) 合田 忠・阪本竜夫: 結核, 40: 154, 1965.