

D-2,2'-(Ethylenediimino) di-1-butanol [Ethambutol, Ebutol] の臨床成績

第1報 臨床効果

馬場 治賢・吾妻 洋・田島 洋
二村 久・宮田 ユキ

国立中野療養所

受付 昭和41年9月7日

CLINICAL STUDIES ON D-2,2'-(ETHYLENEDIIMINO) DI-1-BUTANOL (ETHAMBUTOL OR EBUTOL)*

Report 1. Studies on the clinical effect

Harukata BABA, Yo AZUMA, Yo TAJIMA, Hisashi FUTAMURA
and Yuki MIYATA

(Received for publication September 7, 1966)

Clinical studies were made on the effect of Ethambutol (EB). Cases with severe pulmonary tuberculosis, 102 in number, who showed continuous bacilli discharge and were resistant to 10 mcg of SM and 0.1 mcg of INH, were treated by EB for 2 to 37 months. Time and length of EB treatment in these 102 cases were shown in Fig. 1.

From these cases, 79 cases who were treated by EB for longer than 6 months were selected, and their clinical course was investigated. Background factors of these 79 cases were presented in Fig. 2. Among these cases, 57 were treated by daily use of 1.0 g EB, and the remaining 22 by daily use of 0.5 g EB. Most of these cases were treated by the combined use of other secondary drugs, particularly with 1314 TH.

Chest X-ray findings were unchanged in 75%, and improvement was seen in only 10 cases (13%). All improved lesions were fresh in their nature, and among them, the lesion appeared immediately before starting EB treatment in 5 cases, and 3, 10, 12 and 19 months prior to the use of EB in 1, 1, 2 and 1 cases, respectively. Effect of EB on cavity, however, was notable, and favourable changes of cavity, such as cyst-like change with and without enlargement of cavity size, reduction in cavity size, filled-in, inspissation and the cavity formation from caseous foci as a result of caseous substance discharge, were observed in 51% of these cases. (Table 2)

Changes of chest X-ray findings at 2 years after starting EB treatment were investigated in 52 cases, and improvement was seen in 11%, no changes in 46% and aggravation in 13%. All improved cases showed improvement during the period within 6 months after starting EB treatment, and no aggravated cases were found in these cases up to 2 years after starting EB treatment. Cases showing either no changes or aggravation during EB treatment might be cured only by surgical treatment. (Table 3)

Negative conversion of tubercle bacilli on culture for at least 6 consecutive months was seen

* From National Nakano Sanatorium, 3-14-2 Egota Nakano-ku, Tokyo, Japan.

in 41 cases (52%). Among them, 7 showed bacteriological relapse, 5 converted to negative with a help of surgical treatment, and the remaining 29 cases (37%) only by EB treatment. Thus, more than one thirds of the cases converted to negative only by EB treatment. (Table 4) No significant difference was found in the negative conversion rate by the dose of EB, the type of lesions, and the size of cavity.

The negative conversion rate among cases of opaque lung with multilocular cavity and cases with unilateral or bilateral giant cavity was 13% and 21%, respectively. Among cases with remaining cavity after thoracoplasty, which were difficult to be cured by other chemotherapeutics, however, 7 cases out of 15 (47%) converted to negative by EB treatment. (Fig. 3)

Bacteriological relapse was found in 7 cases (9%), and the duration of negative bacilli among these cases was 7 to 26 months, and on the average 14.1 months. No clinical features to predict the bacteriological relapse were found among these cases.

Among negative converted cases, the first negative bacilli was obtained during the period from 1 to 9 months after starting EB treatment, and the majority (76%) occurred within 3 months. (Table 5) Among the remaining cases in which the first negative bacilli were obtained later than 3 months after starting EB treatment, the colony number reduced markedly at 3 months after EB treatment. These facts show that no clinical effect might be expected among cases showing no response to EB treatment during the first 3 months.

Bacteriological status at 2 years after starting EB treatment was as follows: among 22 cases converted to negative during EB treatment, 16 (73%) continued negative status, and 6 showed bacteriological relapse; among 16 cases continued negative status, 10 were continuing EB treatment, and 1 case showed bacteriological relapse at 27 months after starting EB treatment; among 30 cases not converted negative by EB treatment, 6 (20%) converted to negative by the surgical treatment.

EB sensitivity test was conducted on 68 cases receiving EB treatment for at least 6 months. Sensitivity test was conducted by the indirect method using 1% Ogawa's medium, and the inoculum size was 0.1 ml of 10^{-8} mg/ml bacilli. The results of the sensitivity test on the last positive strain were as follows: among 35 cases not converted by the use of EB, 29 (83%) were resistant to 5 mcg; among 6 relapsed cases, 2 were resistant to 5 mcg and another 2 were resistant to 2.5 mcg; among 27 negative converted cases, 9 (33%) were resistant to 2.5 mcg, and none was resistant to 5 mcg; among 39 cases with no previous history of EB treatment, 16 (41%) were resistant to 2.5 mcg and none was resistant to 5 mcg. (Strains resistant to 5 mcg of EB first appeared during the period 2 to 17 months, and on the average 5.8 months, after starting EB treatment. (Table 7)) From the above mentioned results, it is concluded that the critical concentration of EB resistance is existing between 2.5 and 5 mcg.

緒 言

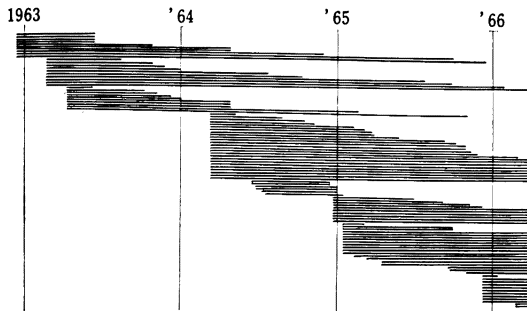
D-2,2'-(Ethylenediimino)di-1-butanol (以下 E. B. と略)に関する研究はすでにかなり報告されているが、臨床研究のほとんどが短期間の近接成績であつて、長期使用の臨床報告はまだ見当たらない。われわれは昭和37年12月から昭和41年3月までに国立中野療養所に入院中の肺結核患者102例にE. B.を臨床使用した。そのE. B.使用期間は図1のごとく2~37月に及んでおり、菌陰性の続くかぎりできるだけ長期に治療を続けた。

今回は長期の臨床成績を検討したので、臨床効果について本編で記し、次報で副作用について報告したい。

対象症例・使用方法

常時排菌者でかつ SM 10 mcg 以上および INH 0.1 mcg 以上の耐性を有する症例を対象にした。前記 102 例中 6 カ月以上 E. B. を使用した 79 例 (平均 16.2 月) の症例構成は図 2 のとおり、N. T. A. 分類で高度進展 55 例 69.5%, 空洞径の合計 4 cm 以上 51 例 64.6 % (うち 8 cm 以上 18 例), 1 コ空洞の最大径 4 cm

Fig. 1. Total Cases Treated by Ethambutol (102 cases)



以上 31 例 39.2% (うち 8 cm 以上 7 例), 二次薬既使用 64 例 81%, 発病より 5 年以上 52 例 65.9% を占めている重症例である。

使用方法は E. B. 1 日 1 g 分 2 回毎日内服 57 例, 0.5 g 朝 1 回内服 22 例で, 二次薬感性の一剤 (主として TH) と併用し, KM, TH, CS に耐性例には PZA またはサイアジンと併用した。ただし初期の 27 例ははじめの 6 カ月をサイアジンと併用し, その後に TH または KM との併用に変更した。このうちの 10 例ははじめの 6 カ月, 残りの 17 例がはじめの 1~3 カ月は E. B. D-L 体 1 日 2 g で治療し, その後に D 体 1 日 1 g に変更した。

X 線経過

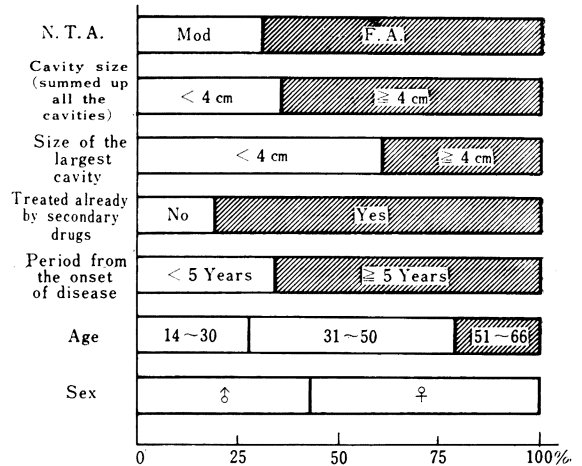
E. B. を 6 カ月以上使用した 79 例の E. B. 使用中の X 線経過は表 1 のとおり 59 例 74.8% が不変であった。しかも手術に転換した 7 例も X 線上不変の状態です術を施行されている。改善は 10 例 (12.6%) だけである。開始時の病型と X 線改善との関係は高度進展 55 例中 8 例, 中等度進展 24 例中 2 例であるが両者に有意差を認めない。学研分類では 10 例ともに B の要素を含んだ C 型である。発病からの期間は 1~10 年, 平均 5.5 年であるが, 改善された病巣だけについてみると E. B. 開始直前に出現したもの 5 例, 3 カ月前出現病巣 1 例, 10 月前のもの 1 例, 12 月前のもの 2 例, 19 月前 1 例であ

Table 1. Changes of Chest X-ray Finding among 79 Cases Treated by EB for Longer than 6 Months

E. B. g/day	Improved*	No change	Aggravated	Operated	Total
1	10 (17.6%)	40 (70.1%)	2 (3.5%)	5 (8.8%)	57
0.5	0	19 (86.4%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	22
Total	10 (12.6%)	59 (74.8%)	3 (3.8%)	7 (8.8%)	79

* The improvement was seen only in fresh lesions.

Fig. 2. Background Factors of 79 Cases Treated by EB for Longer than 6 Months



つた。すなわち X 線上改善をみたのは新しい病巣だけであつて, 1 年以上経過した古い病巣の改善を期待するのは困難のようである。

しかし病巣の改善とは対照的に個々の空洞に対する E. B. の影響は著明である。空洞の薄壁化, 薄壁拡大, 縮小, 充実, 消失, 乾酪巣の空洞化等のよい影響と思われる変化は 40 例 50.6% にみられた (表 2)。われわれの対象症例の大部分が多数の空洞を有するため, 1 つの空洞が縮小または消失しても他の空洞が不変または空洞化したりして同一症例でもその含まれているそれぞれの空洞で異なつた経過を示すが, とにかく約半数の症例が空洞になんらかの影響を認めた。

次に E. B. 開始からちょうど 2 年目の X 線所見は 52 例中改善 6 例 (11.6%), 不変 24 例 (46%), 悪化 7 例 (13.5%) であつた (表 3)。これら症例の E. B. 使用期間は 6 月~1 年 17 例, 1~2 年 19 例, 2 年以上 16 例で, 無効その他の理由で E. B. 使用期間が 2 年以内の例についてはその後他の抗結核剤 (多くはすでに耐性にな

Table 2. Effect of EB Treatment on the Cavity (79 cases)

Change of the cavity	Number
Cyst-like change	7
Cyst-like change with enlargement of cavity size	23
Reduction in cavity size	7
Filled-in	2
Inspissation	13
Cavity formation from caseous foci as a result of caseous substance discharge	9
* Total	40 (50.6%)

* Some cases have multiple cavities.

Table 3. Changes of Chest X-ray Findings among 52 Cases at 2 Years after Starting EB Treatment

X-ray change during the ethambutol treatment	Changes at 2 years after starting EB treatment						Total
	Improved	No change	Aggravated	Operated	Died	Unknown	
Improved	6				1	1	8
No change		24	5	4	3	1	37
Aggravated			2			1	3
Operated				4			4
Total	6 (11.6%)	24 (46.0%)	7 (13.5%)	8 (15.4%)	4 (7.7%)	3 (5.8%)	52

つていた)を使用した。E.B. 治療中に改善をみた 8 例のうち 12 月目に手術死した 1 例および 13 月目に中止し退院後経過不明の 1 例を除いた 6 例が 2 年目もそのまま改善として残っている。この 6 例中 E.B. 開始後 8 月目に 2 例, 18 月目に 1 例 E.B. を中止したが, 残りの 3 例は E.B. 治療継続中である。E.B. 治療中の病巣改善の時期は最初の 6 カ月に著明で 8 例中 6 例は 6 月以後はそのまま変化なく 2 年目にいたっている。2 年目に悪化と判定した 7 例中 2 例は E.B. 治療中の悪化であり, 5 例は中止後の悪化である。また不変 24 例は E.B. 使用期間別にすると 4 例は 6~12 月, 10 例は 2 年以内, 10 例が 2 年以上であった。

排菌に対する影響

(1) 菌陰性化率

毎月 2~4 回菌検査(痰または胃液培養)を行ない, そのうち 1 回でも菌を証明すればその月は菌陽性とした。連続 6 カ月以上菌培養陰性を菌陰性化と規定して, 6 カ月以上 E.B. 治療を行なった 79 例の菌陰性化率は 41 例 51.9% である(表 4)。いつたん菌陰性化後再陽転 7 例および菌陰転した後に手術を加えそのまま菌陰性を持続していた 5 例をさらに除外して, 最もひかえ目に

Table 4. Effect of EB Treatment on Bacteriological Status among Cases Treated for 6~37 Months

EB g/day	Tubercle bacilli in sputum				Total
	(+) (24)	(-)*			
		A** (6)	B*** (3)	(-) (24)	
1	24	6	3	24	57
0.5	14	1	2	5	22
Total	38	7	5	29 (36.7%)	79
		41 (51.9%)			

* Negative for at least 6 consecutive months.
 ** Bacteriologically relapsed after conversion for longer than 6 months.
 *** Converted but operated within 6 months after negative conversion and remained negative up to now.

みても 29 例 (36.7%), すなわち全例の 1/3 以上は菌陰性化を示した。

E.B. の 1 日使用量, 病型, 最大空洞の大きさ別と菌陰性化との関係は, E.B. 1g 群と 0.5g 群とはそれぞれ 57 例中 33 例, 22 例中 8 例で統計的に有意差を認めず, 病型別では F.A. 55 例中 26 例, Mod 24 例中 15 例で同様に有意差なく, 空洞の大きさ別についても有意差を認めなかつた。




(2) 特殊病型の菌陰性化率

一般に化学療法では治療困難と思われている特殊な病型の E.B. 治療での菌陰性化率についてみると, 一側肺が不透明状になっている多房性硬化空洞例では 8 例中 1 例 (12.5%) が菌陰性化した。一側または両側肺の巨大空洞例では 14 例中 3 例 (21.4%) である。これらの病型で菌陰性化率が低いのは予想どおりであるが, むしろこのような病型でも菌陰性化しうることに注目したい。次に成形後の遺残空洞例では他の化学療法剤で菌の陰性化がきわめて困難なのに比べて E.B. では 15 例中 7 例 (46.6%) とかなり高い菌陰性化率を示した(図 3)。

(3) 菌再陽転例の検討

一旦菌陰性化後持続的再排菌を認めたのは 7 例 (8.9%) である。このほかに菌陰性化後 13 月目に 1 コロニー

Fig. 3. The Negative Conversion Rate among Cases with Specific Lesions

Type of lesion	Number of cases	Converted cases	Notes
	8	1 (12.5%)	
	14	3 (21.4%)	
	15	7 (46.6%)	2 cases among them were continuously negative but reoperated

出現した一時的再排菌1例を認めた。持続的再排菌例の菌陰性持続期間は7~26月で平均14.1月である。男3例, 女4例で病型はF.A. 6例, Mod 1例であり, 発病からE.B. 開始までの期間は6月~23年, 平均11.2年の古い病巣症例で占めている。全例X線経過は不変であった。E.B. 開始から菌陰転までの期間は1~9月, 平均3.8月で陰性化全例の平均よりわずかに遅れている(次の(4)参照)。菌再陽転後の耐性は耐性の判明している6例中2例だけが5mcgの耐性を示した。以上の臨床所見からは菌が再陽転すると予想できるような特長は見当たらない。しかし26月も菌陰性が続いた後に再陽転した症例が存在することは一応注目に値すると思われる。

(4) 菌陰転までの期間

菌陰性化した41例の菌陰転までの期間は1~9月, 平均2.5月である。1月目44%, 2月目24.4%, 3月目7.3%, すなわちE.B. 開始から3カ月以内に31例75.6%は菌陰転を認めた(表5)。4~9月目に菌陰転した10例もいずれも3月目までに明らかに菌量の減少を示した。しかし菌陰性化しなかつた症例の約半数もや

Table 5. Period of First Negative Bacilli after Starting EB Treatment (41 cases)

Period (month)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Case number	18	10	3	4	2	2	0	0	2
Total	31(75.6%)			10					

Table 6. Bacteriological Status at 2 Years after Starting EB Treatment

Bacteriological status during EB treatment	Bacteriological status 2 years after starting treatment				Total
	(+)	Un-known	Died	(-)*	
(+)	19	3	2	6 (20.0%)	30
(-)	4	0	2	16 (72.5%)	22
Total	23	3	4	22 (42.3%)	52

* Culture negative for at least 6 consecutive months.

Table 7. Emergence of Resistance to EB on the Last Positive Strain among 68 Cases Treated by EB for Longer than 6 Months

Bacteriological changes	Drug concentration				Period until appearance of 5 mcg resistance	Total
	<1 mcg	1 mcg	2.5 mcg	5 mcg		
(+)→(+)	0	2	4	29(82.9%)	5.8	35
(+)→(-)→(+)	0	2	2	2(33.3%)	17	6
(+)→(-)	0	18	9(33.3%)	0		27
Resistance among cases before EB treatment	3	20	16(41.0%)	0		39

はり3カ月以内に菌量の減少を認めた。したがって3カ月目までの菌培養成績で菌陰性化の可能性を予測するのは困難であるが, 逆に菌量不変例はE.B. に無効と判断は可能である。

(5) E.B. 開始から2年後の排菌状況

遠隔成績の意味でE.B. 開始から2年以上経過した52例の開始から2年目の排菌状況は表6のとおりである。ここでは2年目の時点でさかのぼって6カ月以上連続菌培養陰性を菌陰性とした。52例中菌陰性は22例(42.3%)である。E.B. 治療中に菌陰性化せず2年目に菌陰性となつたのは30例中6例(20%)で, 6例ともに手術によつて菌陰性となつた症例である。E.B. で菌陰性化した群では22例中16例(72.5%)が2年目も菌陰性であった。われわれは菌陰性が続くかぎりできるだけ長期にE.B. を続けたため16例のうち10例はE.B. 治療続行中であり, 残りの6例も平均20.5月でE.B. を中止した症例である。菌陰性化後死亡した2例はそれぞれ手術死(12月目), 重症死亡(肺水腫-13月目)の各1例である。いつたん陰性化した後2年目に再排菌していたものは4例(18.2%)であるが, 2年目に陰性化していた前記16例中の1例は27月目に再陽転した。

耐 性

E.B. の耐性検査は1%小川培地を使用し, 希釈法で施行した。接種菌量は 10^{-8} mg/mlを0.1 mlとしたが実際に発生した0 mcgの培地の生菌数は必ずしも一定でなかつた。E.B. を6カ月以上使用し耐性を追求できた68例について, その排菌の経過でつぎのように3群に分けてE.B. の治療中の最終耐性の分布を表7に示した。第I群: 菌陰性化しない群で35例中5 mcg 29例(82.9%), 2.5 mcg 4例, 1 mcg 2例であった(この1 mcgの2例は検査段階として2.5 mcgを検査していない)。第II群: いつたん菌陰性化後再陽転例で5, 2.5, 1 mcg各2例の計6例である。第III群: 菌陰性化群で27例中2.5 mcg 9例(33.3%), 1 mcg 18例で5 mcgは認めなかつた。

以上の耐性値からE.B. 5 mcgは第I群で83%, 第

Ⅱ群で33%を占め、第Ⅲ群には存在しないことから臨床耐性とみるべきであるが、2.5 mcg については第Ⅰ、Ⅱ群にも存在するが、有効例(第Ⅲ群)の1/3を占めていること、ならびにE.B. 開始前に濃度段階として2.5 mcg を検査した39例中16例(41%)に2.5 mcg を認める(表7)点からも2.5 mcg を臨床耐性とするのは困難と思われる。しかし臨床耐性限界は繁殖菌量に影響されることが大きいので厳格には菌数測定法によるべきであるが、目下のところわれわれは上記成績から一応2.5 mcg から5 mcg の間にE.B. の臨床耐性限界があると考えたい。なお5 mcg 耐性の出現時期は第Ⅰ群で2~17月、平均5.8月である。第Ⅱ群では11月と23月目に出現した。

考 察

E.B. に関する臨床報告はほとんどが短期間使用の近接成績で、われわれも6月間E.B. を使用した30例の臨床ならびに2~3の基礎成績をすでに報告したが¹⁾、今回は6~37月、平均16.2月E.B. を使用した79例のX線経過、菌陰性化、耐性について検討した。われわれの症例ではX線経過は大部分が不変で改善は12.6%にすぎないが、Bobrowitzら²⁾は1~13月治療した64例でX線改善55%、空洞閉鎖4例、開放性治癒5例とかなりよい成績を報告している。X線の改善率は報告者によつてまちまちで12~66%にわたっているが³⁻⁶⁾⁸⁾⁹⁾、この改善率の差はわれわれの症例で認めたように対象症例に新しい病巣が存在するか否かで左右されていると思われる。

菌の陰性化についてはわれわれの症例が一次薬の耐性例であり、二次薬も80%はすでに使用した陳旧性の重症例であるだけに陰性化率51.9%はE.B. の抗結核薬としての効力を高く評価せざるをえない成績と考える。この点短期成績ではあるが馬場(真)ら³⁾、山本ら⁴⁾、桜井ら⁵⁾、副島⁶⁾も50%前後の菌陰性化率を認め、Kass⁷⁾は24例中18例が79日以内に菌陰転し、菌陰転後平均227日で菌陰性持続22例と報告している。しかし岡ら⁸⁾⁹⁾は12例中6月以上菌培養陰性1例(17%)とあまりはかばかしくない成績を報告した。

臨床耐性限界は山本ら⁴⁾が治療4月で1/3に5 mcg 耐性を認め、山村ら¹⁰⁾も6月後菌陽性の3/4が5 mcg を示した。その他の報告⁵⁾⁹⁾でもいずれも5 mcg を耐性限界としているが、われわれは5 mcg は耐性であるが臨床耐性限界は2.5 mcg から5 mcg の間にあると考えている。この点はおおむね慎重な検討を要すると思う。

結 語

(1) 一次薬耐性、常時排菌の重症肺結核患者 102

例にE.B. を使用し、6~37月治療した79例について長期の臨床効果を検討した。

(2) X線経過は不変75%、改善12.6%である。新しい病巣だけが改善されており、改善速度はE.B. 開始6月以内に著明である。空洞の薄壁化、薄壁拡大、縮小、充実、消失、乾酪巣よりの空洞化は50%の症例に認めた。

(3) 菌陰性化(連続6月以上培養陰性)は41例51.9%であるが、菌再陽転例、手術例を除外しても1/3以上は菌陰性化した。E.B. 1日1gと0.5g使用、病型、空洞の大きさと菌陰性化とは有意差を認めないが、成形後の遺残空洞例は46%の高率に菌陰性化を示した。

(4) いったん菌陰性化後再陽転は7例で、その菌陰性持続期間は7~26月、平均14.1月である。臨床上菌再陽転を予測しうる特長は見出しえなかつた。

(5) 菌陰転までの期間は1~9月で3月以内に75.6%が菌陰転した。

(6) E.B. により菌陰性化した例は2年後も72.5%が菌陰性を続けていた。E.B. で菌陰性化しない例は2年後には20%だけが陰性化していたが、これは全例手術によるものであつた。

(7) 臨床耐性限界は2.5 mcg から5 mcg の間にあると考える。5 mcg 耐性の出現は菌陰性化しない例では2~17月、平均5.8月である。

本文の要旨は第41回日本結核病学会総会で報告した。使用したE.B. は科研化学の提供によるもので、同社の好意に謝意を表する。

文 献

- 1) 馬場治賢・楊維垣・田島洋 他：日本胸部臨床，23：862，1964.
- 2) Bobrowitz, L. D., Gokulanathan, K. S. : Dis. Chest, 48 : 239, 1965.
- 3) 馬場真・中川保男：日本胸部臨床，23：478，1964.
- 4) 山本和男・桜井宏・下村康夫 他：日本胸部臨床，22：797，1963.
- 5) 桜井宏・下村康夫・井上幾之進 他：日本胸部臨床，24：216，1965.
- 6) 副島林造：結核，40：403，1965.
- 7) Kass, I. : Tubercle, 46：166，1965.
- 8) 岡捨己・今野淳・宗形喜久男 他：日本胸部臨床，23：30，1964.
- 9) Oka, S., Konno, K., Kudo, S. et al. : Amer. Rev. Resp. Dis., 91：762，1965.
- 10) 山村雄一・伊藤文雄・青木隆一 他：日本胸部疾患学会雑誌，3：127，1965.