

Ethambutol の副作用——重症肺結核患者に Ethambutol を 投与したときに起こる呼吸困難

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 43 年 8 月 3 日

A SIDE EFFECT OF ETHAMBUTOL IN PATIENTS WITH FAR- ADVANCED PULMONARY TUBERCULOSIS—DYSPNEA PROBABLY CAUSED BY INCREASE IN VISCOSITY OF BRONCHIAL SECRET*

Michio TSUKAMURA

(Received for publication August 3, 1968)

Toxicity for periphery and central nerves, especially its ocular manifestations (toxic amblyopia) are well known as side effects of ethambutol (dextro-2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol). A side effect of this agent is newly pronounced in this paper. It is a dyspnea probably caused by increase in viscosity of bronchial secret.

This side effect was not seen in patients with minimal or moderately advanced pulmonary tuberculosis. It was observed in patients with cavitory, active, far-advanced pulmonary tuberculosis (Table 1). It appeared mainly in female patients (Table 1). The dyspnea became manifest in the first to second week of administration of ethambutol, 0.75 g or 1.0 g daily (Table 2). The dyspnea was not serious in 11 out of 13 cases, but it was moderate in 2 cases.

Prior to the appearance of dyspnea, a marked decrease in the amounts of cough and sputum was observed in these patients, and then dyspnea was complained by the patients, marked dry râles (wheezing) being observed in the chest. Even though the dyspnea was not seen in patients, the dry râles were often recognized in the cavitory region of the patients with moderately or far advanced tuberculosis after administration of etambutol.

The dyspnea was greatly improved by administration of "Ananase" (plant protease concentrate, Williams H. Rorer, Fort Washington, Pennsylvania, U.S.A.) or "Bisolvon" (bronchial mucolytic agent, Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Germany).

Considering the facts that the dyspnea appeared only in the patients with far-advanced tuberculosis after a marked diminishing of sputa and that bronchial mucolytic agents were effective for the dyspnea, it is conceivable that the dyspnea after administration of ethambutol is probably due to an increase in the viscosity of bronchial secret.

緒 言

Ethambutol (dextro-2, 2'-(ethylenediimino)-di-1-

butanol, 以下 EB) は最も有効な抗結核剤の一つであるが、副作用として視野欠損などの視力障害および中毒性神経炎を起こすことが報告されている¹⁾⁻⁹⁾。EB は上記

* From the National Sanatorium, Chubu Chest Hospital, Obu-cho, Chita-gun, Aichi-ken, Japan (474).

の視力障害および神経障害のほかは、比較的副作用のない薬剤とされている。しかし、我々は重症肺結核患者にEBを投与中、まれならず軽度の呼吸困難が起こるのを経験した。このような副作用は今まで報告されていないので、本報に記載すると共に、その成因について考察することとした。

観 察 材 料

国立療養所中部病院に入院中の肺結核患者でEBを投与された57名を観察対象とした。患者は男26名、女31名、NTA (National Tuberculosis Association) 分類での軽症 (Minimal) 13名、中等症 (Moderately advanced) 21名、重症 (Far advanced) 23名であつた。57名中47名はEB使用前結核菌を排菌 (塗抹または培養) していた。EB投与法は、0.75g 1日1回毎日法または、1日1.0g (分2) 毎日法で、INH-SF, INH-PAS, INH-CPM, INH-CS, KM-TH, INH-VM, INH-KM, INH-TH-KM または INH と併用した。EB投与期間は大部分 (36名) 6カ月、21例では6カ月以上1年半に及んだ。

観 察 結 果

EB 投与による呼吸困難に注目した由来

昭和41年11月にEBを数例の患者に投与した。その1例の32歳女子は両側に大空洞を有する広汎な浸潤性乾酪性病変を示し、両側肺上野に多数の湿性ラッセル (ラ音) が聴取され、多量の喀痰咳嗽があつた。この患者にEBを1日0.75g 毎日投与し、同時にINH 0.4g (分2) およびSF (Sinomin 1.0g) を毎日投与したところ、数日で喀痰および咳嗽が著明に減少し、微熱もとれ、小康状態となり、患者も症状の好転を喜んだが、同時に「息苦しい感じ」を訴えた。このとき、胸部理学的所見では、従来多数聴取した湿性ラ音がほとんど消失し、代わつて乾性ラ音 (Pfeifen) が聴取された。その後呼吸困難は軽度に存し、この間去痰剤 (セネガシロップ) および“Corphyllin-K”を与えたが、たいした効果はなかつた。その後昭和41年1月5日頃から急に呼吸困難が増強したので酸素吸入を開始したところ、多少自覚症状は改善されたが、呼吸困難は依然として続いた。呼吸困難はその後増加し、チアノーゼが出現した。胸部X線像には著変がなく、胸部には乾性ラ音多数を聴取した。治療法としては、Corphyllin-K注射、Camphenal注射、ジギタミン注射、安息香酸Naカフェイン注射などを行なつたが、いずれもほとんど無効で、1月20日死亡した。当時は重症肺結核の肺性心と考えたが、EB投与によつて炎症が消退し、線維化が起こつたことも副因ではないかと想像したが、最初の呼吸困難がEB投与後まもなく起こつたことが疑問として残つた。

その後重症肺結核患者にEBを投与したところ、投与後1~2週で喘鳴または息苦しい感じが出現することがまれてないことに気付いた。この呼吸困難の程度は通常軽度であつたが、呼吸困難出現の際に必ず“Pfeifen”を伴うことから、筆者はこれを「EB-Pfeifen」としてカルテに記載した。しかしながら同様な現象の有無を他の医師に聞いたところ、中等症、軽症では全くそのような症状の発現はなく、男子重症病棟でもそのような現象はないとのことなので、筆者の受持の女子重症者にかなり特有な現象と考えられた。

EB による呼吸困難発現と病型および男女別との関係

EB投与患者の病型を学研分類およびNTA分類で記載し、一覧表を作つたが、EB投与によつて起こる呼吸困難の発現は、病巣の拡りと密接な関係があることが分かつた。NTA分類による病巣の拡りおよび男女別と「EB呼吸困難」の発現の関係を表1に示す。

EBによる呼吸困難の発現は、57例中13例にみられ、13例中12例までが女子重症者であつた。1例のみが男子中等症 (ただし重症病棟に収容されていた) であつた (表1)。

男女別では男子重症の発現率が0/6であるのに対し、女子重症の発現率は12/17で、明らかに女子に多い。男女重症例での発現率には χ^2 -testで有意差 ($P < 2.5\%$) があつた。

EB による呼吸困難発現の時期と経過

EB投与によつて喀痰および咳嗽が著減したにも拘らず、呼吸困難が現われた症例13例を表2に示した。呼吸困難発現の時期は、大部分の例で、第1週の後半から第2週の前半である。しかし少数 (3例) では2カ月近くたつて呼吸困難を訴えた。

呼吸困難の程度は通常軽度で、「息苦しい (6例)」、「胸がはつたみたいなき感じ (1例)」、「のどがつかえる (1例)」、「痰が気管支にへばりついて苦しい (1例)」、「痰が出にくくて苦しい (3例)」、「息切れがする (1例)」などの訴えがあつた。ただし2例では中等度の呼吸困難が起こり、酸素吸入を施行した。

13例中8例は筆者の自験例で (表2の上8例)、他の5例は他の主治医の症例で、後者の5例は特別の治療を

Table 1. Relationship between the Appearance of Dyspnea after Administration of Ethambutol and the Extent of Lung Lesions

Patients	Number of patients	Number of patients who complained dyspnea per total number of patients who received ethambutol		
		Extent of disease according to the NTA		
		Minimal	Moderately advanced	Far advanced
Male	26	0/10	1/10	0/6
Female	31	0/3	0/11	12/17
Total	57	0/13	1/21	12/23

Table 2. List of Cases in which Dyspnea Was Observed after Administration of Ethambutol

Case	Sex	Years old	Type of disease		Appearance of dyspnea	Appearance of wheezing	Chemotherapy
			NTA*	Gakken**			
■	F	32	F	Kx ₃ Ky ₃ B ₃	1st week	+	EB-INH-SF
■	F	40	F	Ky ₃ KzB ₃	1st~2nd	+	EB-INH-PAS
■	F	50	F	Ky ₃ Ky ₃ B ₃	1st	+	EB-INH-CPM
■	F	43	F	Kx ₃ Ky ₃ B ₃	1st	+	EB-INH-CPM
■	F	46	F	Kx ₃ Ky ₃ BC ₃	8th	+	EB-INH-CPM
■	F	33	F	Ky ₃ Kx ₃ BC ₃	1st	+	EB-INH-CS
■	F	37	F	Ky ₃ Ky ₃ BC ₃	3rd	+	EB-INH-CS
■	F	48	F	Ky ₃ KzC ₃	2nd	+	EB-INH-CPM
■	F	37	F	KzKy ₂ B ₃	8th	+	EB-INH
■	F	67	F	Kx ₃ Kx ₃ BC ₃	2nd	+	EB-INH-TH-CPM
■	F	37	F	Kx ₃ Kx ₃ BC ₃	2nd	+	EB-INH
■	F	22	F	Kx ₂ KzBC ₃	8th	+	EB-INH-TH-KM
■	M	41	Mo	Kx ₃ Kx ₂ C ₂	1st	+	EB-INH-KM

Sex. F=Female; M=Male

* National Tuberculosis Association (U.S.A.). Mi=Minimal; Mo=Moderately advanced; F: Far advanced.

** Kx=Ring-form cavity with sclerotic wall; Ky=Cavity in the sclerotic lesion; Kz=Multilowlar cavity with sclerotic wall; 1, 2, 3 indicate the size of cavity; 1=less than 1.5cm; 2=between 1 and 3; 3=not less than 4.0cm in inside diameter. B=Caseo-Infiltrative lesions; C=Fibro-caseous lesions; 1, 2, 3 indicate the extent of lesions; 1=equal to "Minimal" in the NTA; 2=between 1 and 3; 3=extending over more than one lung field.

Table 3. Therapeutic Effect of Certain Drugs on the Dyspnea Caused by Administration of Ethambutol

Drug	Number of cases*	Effect
"Ananase" ¹⁾ 6 tablets daily	4	≡
"Bisolvon" ²⁾ 3~6 tablets daily	4	≡~≡
"Alotec" ³⁾ 3~6 tablets daily	2	—
"Corphyllin-K" ⁴⁾ 3~6 tablets daily	2	—
Oxygen inhalation	2	≡

* A few drugs were used on the same case successively as a single administration.

- 1) Plant proteinase concentrate, William H. Rorer, Fort Washington, Pennsylvania, U.S.A.
- 2) Bronchial mucolytic agent, N-cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-ammonium-chloride, H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Germany.
- 3) Antibronchospastic agent, 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-isopropyl-aminoethanol-sulfate, H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Germany.
- 4) Khellin (10mg) + Dihydroxypropyltheophylline (100mg) per each tablet, Nihon-Shinyaku, Kyoto.

せずに放置された。放置された5例での経過は良好で、いずれも1~2カ月の間に寛解している。したがってEBの投与を中止しなければならぬ程の呼吸困難ではない。しかし、かなりの呼吸困難を起こした症例も2例あった(筆者自験例)。

EBによる呼吸困難発現の様相は、EB投与によつて咳嗽および喀痰が著明に減じたときに現われ、このとき乾性ラ音(Pfeifen)を伴う点に特徴がある。すなわち、それまで聴取された湿性ラ音が著減またはほとんど消失して、代わつて乾性ラ音が出現する時期に一致して、呼吸困難が出現した。

Table 4. Relationship between the Presence of Cavity and the Dyspnea Caused by Administration of Ethambutol

	Number of cases	
	Dyspnea (+)	Dyspnea (-)
Cavity (+)	13	36
Cavity (-)	0	8

Table 5. Relationship between the Positiveness of Tubercle Bacilli in Sputum and the Dyspnea Caused by Administration of Ethambutol

	Number of cases	
	Dyspnea (+)	Dyspnea (-)
Tubercle bacilli (+)	13	34
Tubercle bacilli (-)	0	10

EBによる呼吸困難に対する治療

筆者の自験例8例中7例に治療を行なつた。これらの症例についての治療効果を表3に示す。有効であつたのは、"Ananase" (proteinase製剤)と"Bisolvon" (気管支粘液溶解剤)で、"Alotec", "Corphyllin-K"などのantibronchospastic agentsはあまり効果がなかつた。

EBによる呼吸困難と空洞および排菌の関係

空洞の有無および排菌の有無と呼吸困難発現の関係を表4および表5に示す。上記の記述から当然考えられるごとく、呼吸困難を起こしたものは、空洞があるもの、排菌のあるものに限定されている。空洞のないもの、または排菌のないものには、呼吸困難は起こつていない。

両側空洞のある女子でも、排菌のない場合には呼吸困難は起こらない。たとえば $Kx_2 Kx_3 C_3$ の1例、および $Kx_2 Kz C_3$ の1例で、排菌のみられない場合では、EB 使用によつて呼吸困難はみられなかつた。すなわち「無菌空洞化」して、元来喀痰の少ない例では、呼吸困難は起こらなかつた。また表には示さなかつたが、呼吸困難の発現と年齢とは関係がないように思われた。

考 察

以上の観察結果を要約すれば次のごとくなる。

(1) NTA 分類で“Far advanced”, 学研分類で両側に空洞(両側に Kx_2 , Kx_3 , Ky_2 , Ky_3 または Kz)を有し、基本型で B_3 または BC_3 の病型を示すものに発現する。全例排菌患者である。

(2) 女子に多い。

(3) 呼吸困難の程度は通常軽度、ときに中等度に達する。「息苦しい」と訴えるものが多い。

(4) 呼吸困難の発現は EB 投与後、数日ないし十数日で起こる。

(5) 呼吸困難は喀痰咳嗽が著明に減じ、それまで聴取された湿性ラ音が消失して、代わつて乾性ラ音(Pfeifen)が出現するときに起こる。

(6) “Ananase” および “Bisolvon” などの気管支粘液溶解剤が有効である。

以上の条件を考察すると、EB 投与によつて起こる呼吸困難の原因は、EB 投与によつて滲出性 process が抑制され、気管支分泌液の液状成分が減少して気管支分泌物が粘稠となるために気管支内壁にはりついて、乾性ラ音を生じると同時に呼吸困難を起こすことが考えられる。このような現象が肺の広汎な分野で起こることが呼吸困難となるものと考えられる。ただし呼吸困難の出現が女子に多いことを考えると、たんに炎症 process の抑制だけでなく、EB に特殊な作用があつて、おそらく気管支分泌を支配する神経を介して、気管支分泌物を粘稠化させる可能性もあろう。

片側空洞の例でも、EB 投与後、注意して観察していると、Pfeifen が出現することがあるが呼吸困難は現われない。これはたとえ粘稠な気管支分泌物を生じても範囲が狭いためであろう。一方広汎な病巣と空洞を有しても、「無菌空洞」の例では、呼吸困難は起こらない。これは元来気管支分泌液が少ないためであろう。これまで

EB が多数の患者に使用されていながら、呼吸困難に関する報告がないのは、この現象が広汎な活動性病巣を有する重症肺結核患者(特に女子)に限ることによるものであろう。また、このような患者では呼吸困難が起こりやすいので、たとえ呼吸困難が起こつても EB と関係づけて考えられなかつたためと思われる。

呼吸困難が気管支分泌液の粘稠化によつて起こることは、それが EB 投与後数日ないし2週位までに起こることおよび治療方法として、“Ananase” または “Bisolvon” などの気管支粘液溶解剤が有効なことから想像される。病巣好転の結果としての線維化による気管支狭窄は呼吸困難の発現時期からみて考えがたい。しかし3例では比較的晩期(約2カ月)に呼吸困難が発現しているの、これらの例ではこの可能性も否定できない。

総 括

広汎な活動性空洞性肺結核を有する患者(主として女子)に、Ethambutol (EB) を投与すると、軽度、時に中等度の呼吸困難が起こることがある。呼吸困難は通常 EB 投与後数日ないし十数日で、しばしば「息苦しい」感じの訴えとして現われる。呼吸困難は咳嗽および喀痰が減少し、それまで聴取されていた湿性ラ音に代わつて、乾性ラ音(Pfeifen)が出現したときに現われる。この呼吸困難に対しては、気管支粘液溶解剤(“Ananase”, “Bisolvon” など)が有効である。呼吸困難の原因は気管支分泌液の粘稠化によるものと思われる。

文 献

- 1) Carr, R. E. & Henkind, P. · Arch. Ophthal., 67: 566, 1962.
- 2) Schmidt, L. H., Lang, J., Good, R. C. & Hoffmann, R.: 21st Trans. Veterans Administ. Armed Forces, 21 (1962): 355, 1962.
- 3) Schmidt, L. H., Good, R. C., Mack, P., Zeek-Minning, P. & Schmidt, I. G.: 22nd Trans. Veterans Administ. Armed Forces, 22(1963): 262, 1963.
- 4) 堂野前維摩郷他: 日本胸部臨床, 22: 404, 昭38.
- 5) 山本和男他: 日本胸部臨床, 22: 797, 昭38.
- 6) 岡捨己他: 日本胸部臨床, 23: 30, 昭39.
- 7) 馬場真: 日本胸部臨床, 23: 478, 昭39.
- 8) 馬場治賢他: 日本胸部臨床, 23: 862, 昭39.
- 9) 岡治道他: 日本医事新報, No. 2193: 30, 昭41.