

## 気管支分泌に対する Ethambutol の薬理的作用 を示唆する 2, 3 の所見について

束 村 道 雄

國立療養所中部病院

受付 昭和 43 年 11 月 27 日

### SOME FINDINGS SUGGESTING A PHARMACOLOGIC EFFECT OF ETHAMBUTOL ON BRONCHIAL SECRETION\*

Michio TSUKAMURA

(Received for publication November 27, 1968)

Some findings suggesting a presence of a pharmacologic effect of ethambutol (EB) on bronchial secretion were obtained.

1. When EB was administered to patients (especially of female) with far advanced pulmonary tuberculosis, a slight dyspnea due to an increase in viscosity of bronchial secretion was frequently observed. The dyspnea was always accompanied with an appearance of wheezing which followed a marked reduction of cough and sputa. It appeared in the first or second week of EB administration. The fact suggests that the increase in viscosity of bronchial secretion is due to a primary effect of EB on the host. (Tsukamura, M.: Kekkaku, 43: 409~412, 1968)

2. EB seems to be still effective for patients discharging EB-resistant tubercle bacilli (Table 1). By the administration of EB, an improvement of clinical symptoms such as a marked reduction of cough and sputum was observed in patients discharging EB-resistant tubercle bacilli, though negative conversion of tubercle bacilli in sputum was not observed. As occurred in patients discharging EB-sensitive bacilli, a marked reduction of rales and an appearance of wheezing were observed in patients discharging EB-resistant bacilli by the re-administration of EB. Slight dyspnea probably due to an increase in viscosity of bronchial secretion was also observed in patients who received re-administration of EB. Bronchial mucolytic agents were effective to reduce the dyspnea.

Since tubercle bacilli isolated from these patients were resistant to EB, it is unlikely that these effects of EB are due to bacteriostatic action of EB. It is more likely that the effects are produced by a pharmacologic action of EB, probably by an action of EB on bronchial nerves, if the toxic action of EB on peripheral and central nerves is taken into consideration.

3. From our previous experiences on other anti-tuberculous drugs, it was revealed that the emergence of drug resistance was followed by an increase in amount of cough and sputum and an appearance of rales. In the case of EB, however, an increase of cough and sputum as well as rales was not observed even after the emergence of drug resistance to EB (Table 2). This fact also suggests that the decrease in amount of bronchial secretion is not caused by an inhibition of growth of tubercle bacilli but is due to a direct action of EB on the host.

\* From The National Sanatorium Chubu Chest Hospital, Obu, Chita-gun, Aichi-Prefecture 474 Japan.

In conclusion, it was suggested that EB has a pharmacologic effect on bronchial secretion. EB seems to reduce the amount of bronchial secretion and to increase the viscosity of bronchial secretion. The effect is apparently observed in far advanced pulmonary tuberculosis patients with a big amount of bronchial secretion, and it is not so marked in minimal or moderately advanced patients with few bronchial secretion. The effect is probably caused by an action of EB on bronchial nerves.

Ethambutol (EB) が末梢性ならびに中枢性神経に毒作用を有することは、EB の出現当初から知られている<sup>1)~3)</sup>。しかし EB を抗結核剤として使用する際にみられる咳嗽喀痰の減少、胸部理学的所見における水泡音の減少などの臨床症状好転は、一般に EB の結核菌発育阻止作用すなわち parasite に対する作用の結果であるとして疑われたことはなかつた。換言すれば、EB の host に対する作用ということは考慮されたことがなかつた。

ところが、東村<sup>4)</sup>は女子の重症肺結核患者に EB を投与する間に、比較的早期 (EB 投与第 1 週ないし第 2 週) に乾性ラッセルン (Pfeifen; wheezing) を伴う軽度の呼吸困難が起こることに気づいた。この呼吸困難は、喀痰の減少、それまで聴取した湿性水泡音の減少消失と共に発生し、かつ気管支粘液溶解剤投与によつて多少とも改善するので、気管支分泌の減少および粘稠化によるものと想像された。従来の経験では、抗結核剤の使用による症状の好転が、このような呼吸困難 (通常「息苦しい」「痰が気管支にへばりついて苦しい」などの訴えとしてあらわれる) を伴うことは経験しないので、EB 投与による呼吸困難は、抗結核作用による結核菌の発育阻止に基づくものではなく、他の要素すなわち host に対する作用—EB 自体の気管支分泌作用に対する何等かの薬理的作用—の存在が示唆された。

もし EB に host に対する薬理的作用があるとすれば (そのような作用は、排菌をしている重症肺結核患者特に女子に認められる)、EB 耐性菌を排泄している患者に EB を再使用した際にも認められるはずである。EB 耐性菌排泄患者では、EB の菌に対する発育阻止作用は事実上ないと考えてよいか、または少なくとも著明ではないと考えられるので、このような症例に EB を再使用することは、EB の気管支分泌に対する薬理作用の有無を探るためのよい手がかりと思われる。本報では、このような例について観察し、EB の気管支分泌に対する薬理作用の存在を支持する結果を得たので報告する。

#### 観察材料

国立療養所中部病院に入院中の患者で、過去に EB の投与を受けて、EB 耐性菌を排泄している患者 9 名を対象とし、これに EB を再投与して臨床症状を観察した。

EB の投与量は、1 日 0.75g 1 回法を用い、既耐性の抗結核剤と併用した (表 1)。そのほかに EB 投与を長期続けて、途中で EB 耐性菌が出現した 6 例 (EB 投与期間 9~19 カ月) も観察の対象とした。観察例計 15 名全部女子である。これは既報<sup>4)</sup>のごとく、EB による呼吸困難が女子重症患者に多いことによる。EB の投与に際しては、月 2 回の視野計による視野検査を行なつて異常のないことを確認した。

EB 耐性検査は、中試験管 8 ml 分注の 1% 小川培地を使用し、EB 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  培地に対照と同程度の発育を示す状態を EB 耐性の状態とみなした。EB 使用前の患者約 100 名について、隔月に 3~4 回検査した結果では、この定義の耐性を示す例は 1 例もなかつた。EB 培地は毎回新に調製し、菌の接種は直接法 (例外的には間接法も使用) で、渦巻白金耳法を用いた。

#### 観察結果および考察

##### EB 再使用例における EB の臨床的效果

過去に EB を投与して、すでに EB 耐性菌を排菌している女子重症および中等症患者 9 名に EB を再投与したところ、9 例中 7 例 (重症 5 例では 5 例全部) に、咳嗽喀痰の著明な減少が起り、6 例で湿性水泡音の減少がみられた (表 1)。しかし初回投与の場合と異なり、菌の陰転は 1 例もなかつた。これはおそらく EB 耐性菌の存在のためと思われる。

9 例中 5 例は重症であつたが、この 5 例全部に乾性ラッセルン (pfeifen) の出現が認められ、重症 5 例と中等症 1 例 (計 6 例) に、第 1 回投与の時に同じく、軽度の呼吸困難または喀痰が気管支にへばりついて苦しい感じが出現した (表 1)。この呼吸困難は、気管支粘液溶解剤の "Bisolvon" または "Ananase" の投与によつて多少とも好転した。

すなわち EB 投与によつて起る咳嗽喀痰の減少、水泡音の減少、pfeifen の出現、軽度の呼吸困難の減少は、第 1 回投与の時と大差がなかつた。この現象、特に第 2 回投与でも著明な咳嗽喀痰の減少および水泡音の減少がみられることは、あたかも EB が EB 耐性菌に効くかのごとき印象を与える。しかし、この現象は EB が EB 耐性菌の発育を阻止したためと解するよりは、むしろ EB

Table 1. Clinical Effects of Ethambutol (EB) Re-administered for Patients Discharging EB-resistant Tubercle Bacilli

Patient	Sex	Age	Duration of 1st administration of EB (months)	Interval between the first and second administration of EB (months)	Extent of disease according to NTA	Resistance of tubercle bacilli to EB before the 2nd administration of EB	Clinical effects of EB in the 2nd administration				
							• Negative conversion of tubercle bacilli in sputum	Reduction of rales	Reduction of cough and sputum	Appearance of wheezing	Slight dyspnea
1. [REDACTED]	F	51	7	7	F	+	—	+	+	+	++*
2. [REDACTED]	F	45	6	10	F	+	—	+	+	+	++*
3. [REDACTED]	F	38	9	6	F	+	—	+	+	+	++*
4. [REDACTED]	F	41	7	9	F	+	—	+	+	+	++*
5. [REDACTED]	F	33	2	6	F	+	—	+	+	+	++*
6. [REDACTED]	F	31	5	9	Mo	+	—	+	+	—	—
7. [REDACTED]	F	43	6	6	Mo	+	—	(—)	+	—	++*
8. [REDACTED]	F	33	8	9	Mo	+	—	+	+	—	—
9. [REDACTED]	F	43	7	12	Mo	+	—	+	—	—	—

Sex. F=Female.

Extent of disease according to NTA (National Tuberculosis Association, U.S.A.).

F=Far advanced. Mo=Moderately advanced.

\* Slight dyspnea. \*\* Dyspnea-like feeling accompanied by feeling of adhesion of sputa to bronchi.  
Resistance of tubercle bacilli to EB was defined as the similar growth on Ogawa's egg medium containing 2.5 µg/ml. EB compared with the control. None of the strains isolated from patients previously untreated with EB showed such growth.

(-): No rales before re-administration of EB.

EB was administered at a dose of 0.75 g. daily in combination with drugs to which tubercle bacilli of patients showed resistance. The agents used in combination with EB were as follows (from top to bottom):  
(1) CPM+INH; (2) TH+CS; (3) INH+CS; (4) KM+INH; (5) INH+CS; (6) INH+CS; (7) INH+PAS; (8) INH+CS; (9) CPM+INH.

CPM=Capreomycin (3 g. weekly). KM=Kanamycin (3 g. weekly). INH=Isoniazid (0.4 g. daily). PAS=p-Aminosalicylate (8 g. daily). TH=Ethionamide (0.4 g. daily). CS=Cycloserine (0.5 g. daily).

Table 2. Clinical Effects of Ethambutol (EB) Administered After Emergence of EB-resistance in Patients Treated by Long-term EB Treatment

Patient	Sex	Age	Time in months until emergence of EB resistance	Anti-tuberculous drugs used in combination with EB	Daily dose of EB (g)	Extent of disease according to NTA	Clinical effects of EB after emergence of EB resistance				
							Negative conversion of tubercle bacilli in sputum	Maintenance of a state of reduction of rales	Reduction of cough and sputum	Wheezing	Slight dyspnea
[REDACTED]	F	49	5	CPM+INH	0.75	F	—	+	+	+	—
[REDACTED]	F	30	5	CPM	0.75	Mo	—	+	+	—	—
[REDACTED]	F	68	7	CPM+INH +TH	0.75	Mo	—	+	+	+	—
[REDACTED]	F	36	2	CPM+INH	0.5	F	—	+	+	+	+
[REDACTED]	F	75	3	CPM+INH +TH+CS	0.75	F	—	+	+	+	—
[REDACTED]	F	47	4	CPM+INH	0.75	Mo	—	+	+	+	—

Tubercle bacilli isolated from patients were resistant to drugs used in combination with EB. Resistance to CPM was already developed before administration of CPM by a long-term administration of kanamycin.

Time in months until emergence of EB resistance was decided by a drug resistance test made monthly or bimonthly.

の host に対する一種の薬理作用と解した方が妥当と思われる。その理由として次の事項があげられる。

(1) 通常、抗結核剤が菌に対して有効な場合は、病巣の治癒機作に伴う臨床症状の改善が起こるためであつて、喀痰咳嗽の減少が起こつても上述の呼吸困難のこと

き現象は起こらない。また pfeifen 出現も抗菌作用の結果起こるとすれば病巣の治癒機作による病巣収縮によるものであるから少なくとも数週ないし数カ月の後に出現するのが普通である。しかし EB の場合は、EB 投与の第 1 週ないし第 2 週の早期にすでに pfeifen の発現が

ある。したがって pfeifen や呼吸困難の原因を、EB の結核菌発育阻止作用に求めるることは困難であつて、むしろ EB の host に対する作用の存在が示唆される。

(2) 従来の抗結核剤の例では、耐性菌が出現するとその抗結核剤はほとんど無効で著明な臨床症状の改善は望めない。消極的に症状の悪化を防ぐことはあつても、積極的な症状の好転はないのが普通である。しかるに EB の場合は、EB 耐性菌が存在しても、EB 投与によつてかなり著明な臨床症状の改善が起る。第1回投与の時ほど著明ではないが、かなり判然とした咳嗽喀痰の減少が起り、患者は頻々投与の継続を希望する。

このような EB 耐性菌排菌者における EB の臨床的効果が、EB が EB 耐性菌になおも発育阻止的であつたためと考えるのは、無理がある。実際、EB 耐性菌例では、今までのところ、菌の陰転は起つてない。むしろ、この EB 効果は、EB の host 自体に対する効果と考えた方が妥当と思われる。

(3) EB が末梢性ならびに中枢性神経に毒性を有することはすでに報告確認されている<sup>1)~3)</sup>。したがつて上記の EB の host に対する直接作用が存在するすれば、それは気管支に分布して気管支分泌作用を制御している神経に対する作用であることが当然考えられる。EB による気管支分泌の異常（分泌物の減少、粘稠化）は可逆的で、EB 投与を中止すれば回復するので、気管支神経の変性ということは考えにくい。したがつて気管支神経に対する一種の薬理的作用と考えた方が理解しやすい。この作用は、おそらく女子に著明で、また常時排菌の重症進行性病巣をもつ患者のごとき、気管支分泌異常の著明な患者で認められやすいものと想像される。

#### EB 長期使用例における臨床観察

従来の抗結核剤の使用経験では、抗結核剤の使用が長期に亘つて耐性菌を生じると多少の増悪現象がみられることが多い。たとえば咳嗽喀痰の増加、水泡音の再出現などである。ところが EB の場合には、このような増悪現象が著明には起らぬ。EB 耐性菌が出現した後でも、はじめに起つた好転状態が比較的よく維持されるように思われる（表2）。この現象も EB の host に対する作用のために、増悪現象が現われにくいと考えられ

ないこともない。この症例は先に述べた再投与例ほどはつきりした証拠とはいえないが、EB の host に対する薬理作用の存在を間接的に支持する所見と思われる。

以上、本報において記述した EB の薬理作用の存在は、まだ推論の域を脱しないが、向後、肺機能および薬理学的見地からの検討が行なわれることを期待して、この予報を書いた次第である。

#### 結論

Ethambutol (EB) 耐性菌を排菌しつつある女子の重症および中等症肺結核患者9名に EB を再投与したところ、第1回投与の時と大差がない程度の著明な咳嗽喀痰の減少、湿性水泡音の減少が起り、同時に乾性ラッセルン (pfeifen) および軽度の呼吸困難が起つた。この軽度の呼吸困難は、喀痰の粘稠化を示す pfeifen を伴い、気管支粘液溶解剤で多少とも軽減することは、第1回投与の時と同様であつた。このような喀痰の減少および水泡音の減少は、EB が EB 耐性菌に阻止作用がある不思議な現象と考えるよりは、むしろ EB の host に対する一種の薬理作用のためと考えた方が妥当と思われる。また pfeifen および呼吸困難の原因を、EB 投与による病巣の治癒機作による組織の収縮性変化と考えるには、EB 投与後 pfeifen および呼吸困難発現までの期間が早すぎるし、また EB 投与中止によつて消失するなど可逆的である点で考えにくい。おそらく EB が気管支に分布する神経に作用し、気管支分泌液を減少し、粘稠化させるのではないかと想像される。

#### 文献

- 1) Carr, R. E. & Henkind, P.: Arch. Ophthalm., 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-Manning, P. & Schmidt, I. G.: 22nd Trans. Veterans Administ. Armed Forces, 22(1963): 262, 1963.
- 4) 束村道雄: 結核, 43: 409, 昭43.