

## Tuberactinomycin の臨床成績

大 里 敏 雄

結核子防会結核研究所附属療養所

豊 原 希 一

結核子防会結核研究所

受付 昭和45年10月23日

### CLINICAL STUDY ON TUBERACTINOMYCIN, A NEW ANTIBIOTIC\*

Toshio OHSATO and Mareichi TOYOHARA

(Received for publication October 23, 1970)

The biological and pharmacological studies of a new antibiotic, Tuberactinomycin (TUM, isolated from the culture filtrate of *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus*, were reported previously by Nagata et al. (Kekkaku, Vol.43, No.7, p. 249 and Toyohara, Kekkaku, Vol.43, No.7, p. 245). In this paper, the results of TUM used for pulmonary tuberculosis patients who failed to respond to the treatment by the usual primary or secondary antituberculous drugs were presented.

1g of TUM was injected subcutaneously or intramuscularly once a day. For the initial 3 months, TUM was injected daily followed by the TUM twice a week. The patients were treated by TUM combined with one or more drugs previously used or not used. 25 patients were treated by TUM for more than 2 months.

The results were summarized as follows:

(1) The bacteriological findings by smear of 15 smear positive cases during TUM treatment were shown in Table 1. More than half of the patients converted to smear negative and all of the cases treated with TUM combined with previously unused two drugs converted to smear negative during treatment.

(2) The results of bacteriological findings by culture of 20 culture positive cases during TUM treatment were shown in Table 2. As seen in this table, the culture negative rate was highest in the second month and it was high in the third month. Thereafter, during the fourth to the sixth month, the negative rate decreased by the bacteriological relapse. All of the cases, however, treated with TUM combined with previously unused two drugs converted to culture negative during the treatment.

(3) The strains isolated from the bacteriologically relapsed patients during TUM treatment showed the decrease of TUM sensitivity. As seen in Table 4, the resistance for TUM increased 2 to 4 folds after 5 months' TUM treatment compared with the resistance of strain before TUM treatment. This table shows the close relationship of drug resistance between Tuberactinomycin and Viomycin.

(4) The transition of urine albumin on 25 patients treated with TUM was shown in Table 5. In the initial 3 months after starting TUM treatment, the albuminuria was observed in

\* From the Research Institute Sanatorium, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

some cases, but during the following 3 months no albuminuria was observed. From the above mentioned results, the renal disturbance of TUM might be transit and slight.

Besides the albuminuria, the marked side effects connected with TUM were not observed. The auditory disturbance was not reported by the audiometry examination during TUM treatment, even among the cases with auditory impairment before starting TUM treatment. The interruption of treatment by the side-effects of TUM was not reported.

In conclusion, Tuberactinomycin is an effective new drug for tuberculosis and the side effects are slight. The further clinical study is recommended.

## 緒 言

Tuberactinomycin は永田ら<sup>1)</sup>によつて *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus* の培養濾液より分離された抗結核薬であるが、その抗結核菌作用および動物の実験結核症に対する効果は著者らの一人豊原<sup>2)・4)</sup>、小関ら<sup>6)</sup>、五味ら<sup>7)</sup>によつて報告されている。これらの成績を総合すると Tuberactinomycin (以下 TUM と略) は VM, CPM と異なる新物質であるが、VM, CPM との間に交叉耐性が認められ、またモルモットの実験結核症に対しては VM とほぼ同程度の効果を示すものと考えられる。

臨床的には、著者らの一人豊原<sup>4)</sup>によつて7例の肺結核患者に使用した成績が報告されているが、連日投与の場合にも認むべき副作用がなかつたので、その後も主として VM を使用するような患者に対して VM の代りに TUM を使用し、その臨床成績と副作用の検討を続行しているが、今回は TUM 投与後2カ月以上の菌検査成績の判明している例について検討した結果を報告する。

## 研究対象と研究方法

TUM は従来の化学療法が無効であつたと考えられる肺結核患者に対し初めの3カ月は毎日1gずつを皮下あるいは筋肉内に注射し、その後は週2日、1日1gを注射した。TUM に併用する抗結核薬はできれば未使用の2剤を併用することにしたが、半数以上の患者は併用しうる未使用剤がないため既使用の薬剤が併用された。

TUM の治療は原則として6カ月間実施することになっているが、今回は2カ月以上の菌検査成績の判明した25例について分析を行なつた。これら25例の性別は男19、女6で、年齢別にみると39歳以下9例、40~59歳13例、60歳以上3例である。既往に使用された薬剤をみると、SMは25例に、INHは24例に、PASは23例に使用されている。二次剤としては、KMが21例に、TH, EBはおのおの16例に、CSは14例に、VMは3例に、CPMは1例に使用されている。対象の胸部X線所見をNTA分類別にみると、高度進展15例、中等度進展9例、軽度1例である。

TUM と併用された薬剤が既使用のものかどうかについてみると、TUM と既使用剤の併用されたもの14例、SF以外の未使用の1剤が併用されたもの5例(うち3例はEB併用)、未使用の2剤が併用されたもの6例(EB・THの併用が4例)である。

Table 1. Smear Negative Rate during Tuberactinomycin (TUM) Treatment for Smear Positive Cases (15 cases)

Treatment group	No. of cases and of smear negative	Duration of treatment (month)					
		1	2	3	4	5	6
TUM+ previously used drugs	No. of cases	8	8	6	5	4	2
	Smear negative	6	5	2	3	3	1
TUM+1 drug previously unused	No. of cases	4	4	4	3	2	2
	Smear negative	1	3	2	3	1	1
TUM+2 drugs previously unused	No. of cases	3	3	3	3	2	2
	Smear negative	1	2	3	3	2	2
Total	No. of cases	15	15	13	11	8	6
	Smear negative (%)	8	10	7	9	6	4
		53.3	66.7	53.8	81.8	75	66.7

TUM 使用前の排菌状況をみると、塗抹、培養とも陽性のもの15例、塗抹陰性、培養陽性のもの5例、塗抹陽性、培養陰性のもの2例、塗抹、培養とも陰性のもの3例である。

対象患者の菌検査は月2回塗抹、培養を行ない、X線検査は1~2カ月ごとに実施した。またTUM治療中に分離した菌株は、キルヒナー半流動寒天培地(10%馬血清加)あるいは1%小川培地を用いて間接法によつてTUMの耐性検査を実施した。

副作用の有無、その状況を調べるためオーディオメーターによる聴力検査、検尿(蛋白、糖、沈渣)、血球検査を1~2カ月ごとに実施した。

### 成 績

#### TUMの治療成績

TUM投与前に塗抹、培養とも陽性であつた15例についてTUM治療中の塗抹成績の推移をみると表1のごとくであり、低い月でも53%程度、高い月では82%程度に塗抹陰性を示している。TUMと未使用2剤を併用

した例はわずか3例であるが、3カ月以降全例塗抹陰性であつた。これに比し既使用剤との併用群、未使用1剤との併用群は3カ月以降塗抹陰性の率が低下している。これは一度陰性になつたものが再び陽性になつたことを示している。

いずれにしても塗抹成績の結果からみてTUMが有効に作用したことは間違いないと考えられる。

次にTUM投与前に培養で結核菌陽性であつた20例(前述の15例を含む)のTUM治療中の培養陰性率をみると、次の表2のごとく毎月の培養陰性率は43~72%を示している。培養陰性率は2、3カ月が最も高率で以後漸次低率となつていくが、これは表にみられるように既使用剤との併用群、未使用1剤との併用群において4カ月以降の陰性率が低率となつていくためであり、塗抹成績の場合と同様にこれらの群では一たん陰性化したものなから再排菌が起るためであると考えられる。また3例の未使用2剤併用群では全例陰性が持続していることは塗抹の場合と同様の成績であつた。

なおX線所見の改善は少数例において認められたが、

Table 2. Culture Negative Rate during Tuberculinomycin (TUM) Treatment for Culture Positive Cases (20 cases)

Treatment group	No. of cases and of culture negative	Duration of treatment (month)					
		1	2	3	4	5	6
TUM+previously used drugs	No. of cases	13	11	8	8	8	4
	Culture negative	7	6	4	3	4	1
TUM+1 drug previously unused	No. of cases	4	4	4	2	2	1
	Culture negative	2	4	3	1	0	0
TUM+2 drugs previously unused	No. of cases	3	3	3	3	2	2
	Culture negative	2	3	3	3	2	2
Total	No. of cases	20	18	15	13	12	7
	Culture negative (%)	11	13	10	7	6	3
		55	72.2	66.7	53.8	50	42.9

Table 3. Tuberculinomycin (TUM) Resistance during Treatment

Media used	TUM resistance	Before treatment	Duration of treatment (month)					
			1	2	3	4	5	6
Kirchner's semi-solid agar media	5 mcg (-)	3	2	1				
	5 mcg incomplete resistance		1					
	5 mcg complete resistance							
	10 mcg (-)	4*	1*	3*		1*	1*	3*
	10 mcg incomplete resistance		1			1	1	
	Total	7	5	4		2	2	3
1% Ogawa's media	100 mcg (-)	8	1			1	2	2
	100 mcg incomplete resistance							1
	Total	8	1			1	2	3

Note: \* 5 mcg was not tested.

対象の基本型、空洞型は化学療法による効果の期待しがたいものが多かったので今回はX線所見の推移の詳細はふれないことにする。

TUM 治療中の菌の耐性

TUM 治療中に分離した菌株についてキルヒナー半流動寒天培地あるいは1%小川培地を用いて TUM 耐性の検査を実施した。その結果、表3に示したように1カ月で5株中1株、4カ月で2株中1株、5カ月で2株中1株にキルヒナー半流動寒天培地で 10 mcg に不完全耐性を示した株が認められたが、6カ月で検査した3株はいずれも 10 mcg に感性であつた。また 1% 小川培地では5カ月で2株とも 100 mcg 感性であり、6カ月の3株のうち1株は 100 mcg 不完全耐性を示した。以上のように TUM 治療中における耐性の上昇はあまり著明でないようにみえるが、これは検査濃度が高すぎたことによるものと思われたので、治療前の1株と TUM 治療5カ月後の2株について 1% 小川培地を用いて低濃度の TUM 耐性を調べた。このさい同濃度の VM 含有培地を用いて同時に VM 耐性を検査した。その成績は次の表4に示したように、TUM 治療によつて TUM の耐性は治療前より 1~2 段階上昇しているが、5カ月後の株も 12.5 mcg に完全耐性にはなっていないことが判明した。また TUM と VM の耐性はほぼ完全に相関しており、完全な交叉耐性が認められると考えてよい。

TUM の副作用

TUM 投与中の副作用は治療前に菌陰性であつた5例も加え 25 例について検討した。まず腎障害の状態を検尿の成績からみると次の表5に示したごとくである。TUM 投与前に尿蛋白陰性であつた19例のうち治療開始1カ月で6例に、2カ月では19例中3例に、3カ月では18例中3例に蛋白が検出されたが、4カ月以降は表に示したように尿蛋白陽性のものは認められなかつた。また治療前の尿で蛋白弱陽性および陽性であつた例も4カ月以降はいずれも陰性となつている。以上のように

Table 5. Transition of Urine Albumin during Tuberactinomycin (TUM) Treatment

Duration of treatment (month)		1	2	3	4	5	6	
No. of cases		25	25	24	19	17	15	
Transition of urine albumin	Before treatment							
	During treatment							
	(-)	(-)	13	16	15	14	13	11
	(±)	(±)	5	1	2	1	1	1
(+)	(+)	1	2	2	4	4	4	
Total No. of (±), (+)		12	7	6	0	0	0	

Note: Urine albumin was tested by sulfosalicylic acid method.

TUM 治療を開始して 1~3 カ月の間 (TUM 毎日投与の間) に軽度の蛋白尿を認めたものがあつたが、4カ月以降は TUM が週2日投与となるためかいずれも陰性となつていることからみて TUM の腎障害は軽度で一過性のものと考えられる。

その他の副作用としてはとくに著明なものはなく、血液所見にも特別な変化を認めなかつた。また聴力障害について検討したが、TUM 投与前に正常な例およびすでに他の薬剤によつて聴力低下の認められていた例においても TUM によると考えられる聴力の低下を認めたものはなかつた。

注射局所の疼痛は1例において軽度かつ一時的に認められたが、他の例では特別な訴えはなかつた。

また TUM の副作用によつて TUM の投与を中止せざるをえなかつた例は1例も認められなかつた。

Table 4. Relationship of Drug Resistance between Tuberactinomycin (TUM) and Viomycin (VM)

Strains tested	T. M. (before treatment)		T. M. (after 5 months' treatment)				E. N. (after 5 months' treatment)					
	Time of reading (week)		4		6		4		6			
	TUM	VM	TUM	VM	TUM	VM	TUM	VM	TUM	VM		
0 mcg	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	
12.5 mcg	+	+	+++	+++	49	50	+++	+++	++	++	+++	+++
25 mcg	-	-	20	-	22	14	200	56	+	+	++	++
50 mcg	-	-	-	-	2	-	45	35	-	-	30	50
100 mcg	-	-	-	-	-	-	45	1	-	-	-	-
250 mcg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Notes: Strains tested were isolated from the patients treated with TUM. Inoculum size: 10<sup>-3</sup> mg. Media: 1% Ogawa's media. Number in the table shows the mean colonies number grown on two media.

## 考案

Tuberactinomycin は KM と交叉耐性なく VM と同程度の抗結核菌作用を示すが、VM、CPM と交叉耐性のあることは著者らの一人豊原<sup>2-4)</sup>、小関ら<sup>5)</sup>、五味ら<sup>7)</sup>によつて報告されている。さらに動物の実験的結核症に対する効果からみて KM 既使用例に VM の代りに使用しうることが考えられるが、このさい人に対する副作用が第一に問題になるであろう。7 例の患者に使用した豊原<sup>4)</sup>の成績では3カ月連日、以後週2日の注射によつて認むべき副作用のなかつたことが示されている。連日投与の可能なことは、TUM が副作用の懸念が少なく VM より使いやすいくことを示していると考えられる。

厳重な立場での治療実験は無作為に TUM と VM の治療を割り当て、両治療による成績を比較する必要があるであろうがこのような治療実験を実施することは実際上困難であると考えられたので、臨床的に TUM の効果および副作用を検討する目的で引続き治療対象を増すことにし、現在まで25例に TUM による治療を実施した。その結果 TUM 単独治療とみなされる既使用薬剤のみを併用した群においてもかなりの率に菌の陰性化が認められた。しかし3カ月以降は菌が再陽性となるものがあるため菌陰性率が低下する。二次剤による治療の場合、有効な薬剤の単独投与、2剤併用、3剤併用の間の菌陰性化率に明らかな差の認められることは国療化研<sup>9)</sup>の成績によつても明らかであり、われわれ<sup>9)</sup>の EB の治療研究の成績も同様の結果を示している。今回の TUM 治療の場合も TUM と未使用の2剤を用いた群では少数例であつたが全例菌が陰性化した。二次剤によつて高率に菌陰性化を得ようとするれば、未使用の有効な3剤が併用されることが必要であるが、実際の治療の場合には必ずしも未使用の3剤を使用しうるとは限らず KM、TH、EB などがすでに使用されてしまつた例も少なくない。CPM は KM と交叉耐性があり<sup>10)</sup>、このような例に対する CPM の効果は望みがないので VM を中心にした治療が実施されることが多いであろう。この場合 VM は聴力障害、腎障害などの副作用のため週2日1日1gの投与が普通とされているので、有効な併用薬のない場合には、菌の陰性化を期待することは難しい。手術適応の例では術後の合併症を少なくするために、感性剤の使用によつて術前に菌を陰性化あるいは排菌量を減少させることが望ましいが<sup>11)</sup>、VM 以外に有効な薬剤のない場合に、VM の代りに TUM を連日投与することによつて、一時的にし菌を陰性にしうる可能性が多いと考えられる。TUM の in vitro, in vivo の抗結核作用は VM とほとんど同程度であるが<sup>2-7)</sup>、今回のわれわれの成績からみると3カ月間の毎日投与の場合にも著明な副作用はないと考

えてよく、VM 以外に有効な薬剤のない例においては—とくに術前の化学療法として有用であろうと思われる。

## 結 論

新抗結核薬 Tuberactinomycin (TUM) を従来の治療の無効であつた肺結核患者に投与し、その治療成績、副作用について検討した。TUM の使用法は初めの3カ月間は1gを毎日、以後は週2日注射した。TUM 単独投与例はなくいずれも既使用あるいは未使用の1~2剤が併用された。

1) 塗抹、培養陽性の15例は6カ月の治療の間に54~82%に塗抹陰性を示した。

2) 培養陽性の20例は43~72%に培養陰性を示した。陰性率は2~3カ月で最も高率でその後低下するが、これは再排菌によるものであつた。

以上の菌陰性率の結果から TUM の有効性は確認されたものと考えられる。

3) TUM の耐性は VM の耐性と密接に関連して上昇したが、上昇の状態はあまり著明ではないようである。

4) TUM を投与した25例の副作用としては、一過性で軽度な蛋白尿を認めたほかには著明なものはなく、TUM による聴力低下もみられなかつた。また TUM の副作用による投与中止例はなかつた。

Tuberactinomycin を分与された東洋醸造株式会社に感謝します。

本研究の要旨は第45回日本結核病学会総会において大里が報告した。

## 文 献

- 1) 永田明徳・早野和夫・星野保夫：結核，43：249，昭43。
- 2) 豊原秀一：結核，43：245，昭43。
- 3) Toyohara, M., Nagata, A., Hayano, K. and Abe, J.: Amer. Rev. Resp. Dis., 100: 228, 1969.
- 4) 豊原秀一：結核，44：295，昭44。
- 5) 小関勇一・岡本茂広・金井興美・室橋豊穂：結核，43：535，昭43。
- 6) 小関勇一・安地節・岡本茂広：結核，45：461，昭45。
- 7) 五味二郎・青柳昭雄・鳥飼秀隆・山田幸寛・前野忠彦：結核，45：461，昭45。
- 8) 国立療養所化学療法共同研究班：結核，43：199，昭43。
- 9) 結核予防会研究委員会内科的療法研究班：日本胸部臨床，26：70，昭42。
- 10) 大里敏雄・清水久子：結核，41：297，昭41。
- 11) 結核療法研究協議会：結核，44：77，昭44。