Tuberactinomycin-N の臨床成績

大 里 敏 雄

結核予防会結核研究所附属療養所

豊 原 希 一

結核予防会結核研究所

受付 昭和 47 年 5 月 8 日

CLINICAL STUDY ON TUBERACTINOMYCIN-N,
A NEW ANTIBIOTIC*

Toshio OHSATO and Mareichi TOYOHARA

(Received for publication May 8, 1972)

Authors reported the results of Tuberactinomycin (TUM) used for pulmonary tuberculosis patients who failed to respond to the treatment by the usual primary and secondary anti-tuberculosis drugs (Kekkaku, Vol. 46, No. 3, 1971). Tuberactinomycin was isolated from the culture filtrate of *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus*. Tuberactinomycin-N (TUM-N) was isolated from mutant strain (N 6-130) of original strain and showed the less auditory impairment for guinea pig than kanamycin, capreomycin, viomycin and tuberactinomycin.

This paper presents the results of Tuberactinomycin-N used for pulmonary tuberculosis patients who failed to respond to the previous treatment.

Usually 1 g of TUM-N was injected intramuscularly once a day. For the initial 3 months, TUM-N was injected daily followed by the TUM-N twice a week. The patients were treated by TUM-N combined with one or more drugs previously not used. In many cases rifampicin and ethambutol were combined with TUM-N. 27 patients were treated by TUM-N for more than one month. Bacteriological examinations by both smear and culture were performed twice a month. The X-ray photography, the urine and blood examination and liver function test were performed every month. The audiometry was also performed once a month.

The results were summarized as follows :

(1) The bacteriological findings by smear of 17 smear positive cases during TUM-N treatment were shown in Table 1. The smear negative rate was 53.3% at third month and 80% at sixth month.

(2) The bacteriological findings by culture of 15 culture positive cases were shown in Table 2. As seen in this table, the culture negative rate was 64.3% at third and 100% at sixth month.

(3) The side-effect connected with TUM-N was very slight. Besides the albuminuria the side-effect of TUM-N was not reported. The transition of albuminuria on 27 cases treated with TUM-N was shown in Table 3. As seen in this table the renal disturbance of TUM-N might be transient and slight. The auditory disturbance was not reported even among the

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

cases with auditory impairment before starting TUM-N treatment, even in one case who was given TUM-N 1g daily for 8 months and in one case who continued TUM-N for 16 months. The side-effects for blood and liver function were not reported.

In conclusion, Tuberactinomycin-N is an effective new anti-tuberculous drug and side-effects are slight, and further clinical study is recommended.

緒 言

著者ら¹⁾はすでに新抗結核薬 Tuberactinomycin (TUM) の臨床成績について報告したが²⁾, その後 Tuberactinomycin を産生する *Streptomyces griseoviticillatus* var. *tuberclicus* の変異株 N 6-130 から Tuberactinomycin-N (TUM-N) が得られた³⁾。

TUM-N の試験管内抗菌力, 動物の実験的結核症に対する効果は, TUM と同程度であり⁴⁾, 聴器に対する毒性は TUM よりさらに弱いことが報告されている⁵⁾。TUM を臨床的に使用した著者らの成績¹⁾では, TUM による聴力障害を認めたものはなかったが, 昭和 45 年 11 月以降は従来の TUM 使用対象に対し新しい TUM-N を使用してきた。今回は, TUM-N 使用例の現在までの成績を検討したので報告する。

研究対象と研究方法

昭和 45 年 11 月以降, 従来の化学療法が無効であったと考えられる肺結核患者に対し, TUM-N の投与を実施した。TUM-N の投与法は原則として初めの 3 カ月間は毎日 1g, その後は週 2 日, 1 日 1g を筋肉内に注射した。TUM-N に併用する抗結核薬はできれば未使用の 2 剤を併用するようにした。

TUM-N の治療期間は原則として 6 カ月としたが, 有効な例ではさらに長期に使用し, 最も長い例は現在 16

カ月の治療を継続中である。

TUM-N 投与は現在までに 28 例に実施されているが, この背景因子は男 18 例, 女 10 例, 年齢は 29 歳以下 4 例, 30~39 歳 3 例, 40~49 歳 11 例, 50~59 歳 6 例, 60 歳以上 4 例 (最年長は 77 歳の男子), NTA 分類は非結核と思われる 1 例を除くと, 中等度進展 4 例, 高度進展 23 例である。既往に使用された薬剤をみると, SM は全例に, INH, PAS は約 94% に使用され, 二次薬では KM の既使用の頻度は約 89% で, 次いで EB, TH が多く使用されている。また VM は 4 例に, TUM は 1 例に使用されているほか, 3 例では RFP も既使用である。

TUM-N 治療中の検査としては, 菌検査は月 2 回塗抹, 培養を行ない, X線検査は毎月直接撮影を, 2~3 カ月ごとに断層撮影を実施した。

副作用発見のための検査として, 聴力検査, 肝機能検査, 血液検査, 尿検査を少なくとも月に 1 回以上実施した。

成 績

1) TUM-N の治療成績

TUM-N 投与前に塗抹, 培養とも陽性で 1 カ月以上の塗抹成績の判明している 17 例について TUM-N 治療中の塗抹成績の推移をみると, 表 1 のごとく 6 カ月で 80% は塗抹陰性を示した。また TUM-N 開始前に培養陽性で 1 カ月以上の培養成績の判明している 15 例について TUM-N 治療中の培養陰性率の推移をみると次の表 2 の

Table 1. Smear Negative Rate during Tuberactinomycin-N (TUM-N) Treatment for Smear Positive Cases

Treatment group	No. of cases & of smear negative	Duration of treatment (month)					
		1	2	3	4	5	6
TUM-N+previously used drugs	No. of cases Smear negative	1					
TUM-N+1 drug previously not used	No. of cases Smear negative	4 3	4 3	3 2	3 3	3 1	2 2
TUM-N+2 drugs previously not used	No. of cases Smear negative	12 6	12 4	12 6	12 6	10 7	8 6
Total	No. of cases Smear negative (%)	17 9 52.9	16 7 43.8	15 8 53.3	15 9 60	13 8 61.5	10 8 80

Table 2. Culture Negative Rate during Tuberactinomycin-N (TUM-N) Treatment for Culture Positive Cases

Treatment group	No. of cases & of culture negative	Duration of treatment (month)					
		1	2	3	4	5	6
TUM-N+1 drug previously not used	No. of cases	3	3	3	3	3	2
	Culture negative	3	2	3	3	3	2
TUM-N+2 drugs previously not used	No. of cases	12	12	11	11	8	8
	Culture negative	3	3	6	9	7	8
Total	No. of cases	15	15	14	14	11	10
	Culture negative	6	5	9	12	10	10
	(%)	40	33.3	64.3	85.7	90.9	100

ごとくである。すなわち3カ月で64.3%、6カ月では全例培養陰性を示した。また治療開始後4、5および6の3カ月間連続して培養陰性化を示したものは10例中7例、70%であった。さらに5カ月以降の培養成績の判明している11例のうち、TUM-N治療中に連続3カ月間培養陰性化の認められた例は10例、90.9%であった。

全X線所見の経過を6カ月の成績の判明している15例についてみると、6カ月でX2aを示したものの1例、X2b 5例、X3は9例であった。

2) TUM-Nの副作用

TUM-N投与中の副作用は非結核と思われる1例を除く27例について検討した。まず検尿の成績から尿蛋白の推移をみると次の表3に示したごとく、TUM-N開始前に尿蛋白陰性であった21例のうち、TUM-N治療中に15%程度に尿蛋白陽性のものが認められたが、6カ月では陽性のものは1例もみられなかった。蛋白尿の程度はいずれも軽度であった。また血液所見、肝機能所見に対しては特別な影響は認められなかった。聴力検査の

成績をみると、TUM-N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のいずれにおいてもTUM-N投与中に聴力低下を認めたものはなかった。

注射局所の疼痛は特に問題とならなかったが、ある時期発熱の認められたものがあつた。

これは特定のLot.に集中していることが判明したので別のLot.のものに変更し、その後発熱は認められなかった。少数例でTUM-N投与開始時に発熱の認められたものがあつたが、TUM-N投与を中止したものはなく、なかには一時0.5gに減量しその後1gに増量することによつて継続可能なものもあつた。

またTUM-Nの副作用によつてTUM-Nの投与を中止した例はなかった。

考 案

Streptomyces griseovorticillatus var. *tuberacticus* の原株から分離精製されたTuberactinomycin (TUM)を

Table 3. Transition of Albuminuria during Tuberactinomycin-N (TUM-N) Treatment

Duration of treatment (month)		1	2	3	4	5	6
No. of cases		27	22	21	20	17	14
Transition of albuminuria	Before treatment	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	(-) 21cases	18	16	16	16	13	12
		1 } (14.3)	3 (15.8)	1 } (15.8)	1 } (11.1)	2 (13.3)	
	(±) 3cases	3	2	1	1	2	2
				1			
(+) 3cases	1	1					
	1						
	1						
Total No. of (±), (+)		8	5	5	3	2	0
(%)		(29.6)	(22.7)	(23.8)	(15)	(11.8)	(0)

臨床的に使用し、初め3カ月は毎日、その後週2日投与する方法によつて有効な成績が認められ、かつ特に問題になる副作用はなく、また TUM による聴力障害は認められなかつたことはすでに報告したり。今回は変異株 N 6-130 から分離精製された Tuberactinomycin-N (TUM-N) を肺結核患者に使用した成績を検討した。

今回の TUM-N 治療例は6カ月で全例培養陰性を示しすぐれた成績が得られた。以前の TUM 治療6カ月で培養陰性は42.9%にすぎなかつたのに比べるとあまりに差があるが、これは TUM あるいは TUM-N に併用された薬剤の状況に著しい違いのあることによるものと思われる。

すなわち43年10月から45年7月の間に行なわれた以前の TUM の治療例で培養成績の判定された20例のうち、未使用の有効な薬剤の併用されたものは7例にすぎず、他の13例は既使用剤のみが併用された、いわば TUM 単独治療に近いものであつた。以前の TUM 治療対象では2カ月で72.2%の最高の培養陰性率を示したが、その後再排菌によつて培養陰性率が漸次低下し、6カ月では42.9%を示したことは、TUM に併用された薬剤の効果が不十分であつたことによるものと思われる。これに対して45年11月以降に開始された TUM-N の対象のうち培養成績の判定を行なつた例では既使用薬のみの併用例はなく、全例に未使用の薬剤1~2剤が併用されていることは表2に示したごとくであるが、未使用の併用薬の内容をみると RFP あるいは EB が主に用いられている。RFP の登場によつて、未使用薬を併用しうる例が多くなり、このことが今回の TUM-N の治療成績を向上させた大きな原因であろうと思われる。

TUM-N の副作用の少ないことは TUM の臨床成績の報告¹⁾と同様であるが、軽度かつ一過性の蛋白尿の認められたものがあつたことも TUM の成績¹⁾と同様であつた。

聴力障害については、TUM-N の聴器に対する障害は KM, CPM および VM に比べて著しく軽度であることは動物実験で認められているが⁴⁾、今回の検討の結果からみても TUM-N によつて聴力低下を認めたものはなく、既往に用いられた薬剤によつて聴力低下を示している例に用いた場合でも、聴力低下の進行したものはなかつた。今回の TUM-N の投与法は初めの3カ月は毎日1g、その後は週2日投与を原則とし、現在最長16カ月間投与されている例も聴力低下は認められていない。

また、上記の原則的投与法のほかに、治療上の必要性から8カ月間毎日投与された例もあるが、この例においても聴力の低下は認められなかつた。

以前の TUM の臨床成績では全く問題にならなかつたが、今回の TUM-N の治療中に問題になつた副作用として発熱がある。ある特定の Lot. のものについて発熱

が認められたが、これは別の Lot. の薬剤を使用することによつて解決された。ただ数例において TUM-N の投与開始直後に発熱の認められたものがあつたが、発熱が投与開始直後であり、アレルギー反応によるものとは考えられない。しかしこのような場合、投与を継続しても漸次発熱が認められなくなり、その後の治療に大きな支障をきたしたものはなかつたが、中にはいつたん0.5gに減量し、発熱がなくなつてから1gに増量したものがあつた。しかし発熱の原因についてはさらに検討を加える必要があろう。

TUM-N の抗菌力、交叉耐性は TUM と同様であり、現在のところ VM に代わるものとして副作用が少なく、毎日かつ長期に使用しうることが大きな利点であると考えられるが、副作用特に聴力障害が著しく軽微であることから考えると、KM あるいは CPM よりも有利な場合も少なくないものと思われる。

結 論

新抗結核薬 Tuberactinomycin (TUM) 産生菌の変異株 N 6-130 から得られた Tuberactinomycin-N (TUM-N) を従来の治療が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-N の使用法は初めの3カ月間は毎日1gを、以後は週2日、1日1gを筋肉内に注射した。TUM-N のほかに、未使用の薬剤1~2剤をできるだけ併用するようにした。

1) 塗抹、培養陽性の17例は6カ月で80%の塗抹陰性率を示した。

2) 培養陽性でその成績の判定可能なもの15例の培養陰性率は6カ月で100%を示し、TUM-N 開始後4, 5, 6の3カ月間連続陰性を示したものは90%であつた。

今回は未使用の2剤が併用されたものが多いため、良好な治療成績を示したものと考えられる。

3) TUM-N を投与した27例の副作用としては、一過性に軽度の蛋白尿を認めたものがあつたほかは、著明なものはなく、TUM-N による聴力低下もみられなかつた。ただ数例に治療開始後に発熱のみられたものがあつたので、この原因については検討を要するものと考えられる。

Tuberactinomycin-N 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47回日本結核病学会総会において大里が報告した。

文 献

- 1) 大里敏雄・豊原希一：結核，46：59，昭46。
- 2) Ando Takuji, Matsuura Kazuo, Izumi Rokuro, Noda Toshiharu, Take Teruo, Nagata Akio, Abe Jinnosuke：J. Antibiotics，24：680，1971。
- 3) 豊原希一：結核，47：181，昭47。
- 4) 秋吉正豊・佐藤喜一・吉沢宗敏・早野和夫：Chemotherapy，19：299，昭46。