

原 著

## Tuberactinomycin-N による肺結核の治療成績

山本和男・相沢春海・藤田一誠  
直江弘昭・津田定成

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和47年10月16日

CLINICAL STUDY OF A NEW ANTIBIOTIC, TUBERACTINOMYCIN-N,  
IN PULMONARY TUBERCULOSIS\*Kazuo YAMAMOTO, Harumi AIZAWA, Kazushige FUJITA,  
Hiroaki NAOE and Sadanari TSUDA

(Received for publication October 16, 1972)

Tuberactinomycin-N (TUM-N) is a new peptide antibiotic which was isolated from the culture filtrate of *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus* N6-130. This antibiotic shows a same degree of antituberculous activity as of viomycin, and is effective to kanamycin-resistant bacilli. However, the cross-resistance is observed between TUM-N and viomycin or capreomycin.

The authors have studied the therapeutic effect of TUM-N as well as possible side effects in 41 cases of severe pulmonary tuberculosis with sclerotic walled cavities and resistance to major drugs. The patients were treated with TUM-N for 6 months in combination with the drugs which had already been used at the start of this study. TUM-N was administered intramuscularly at one gram dose once daily for three months and twice weekly thereafter.

Regarding the background of the patients, the most cases (78%) had five years or more duration of the disease as shown in Table 1. The ratio of the far-advanced cases according to NTA classification was 61%, and that of the resistant cases to four or more antituberculous drugs was 68% of total cases.

## Results:

1) Sputum conversions by smear and by culture were shown in Tables 2 and 3, respectively. In 14 cases treated with TUM-N and the drugs to which the bacilli had been resistant, the conversion by culture after 1 month and 6 months was 42.9% and 28.6%, respectively. On the contrary, in 16 cases treated with TUM-N and sensitive drugs, the conversion reached to 62.5% after 1 month and to 72.7% after 6 months.

2) Changes of basic lesions and cavities on chest radiograms were shown in Tables 4 and 5. The most of cases had chronic advanced lesions and cavities with sclerotic wall to which hardly any effect of chemotherapeutic drugs could not be expected. In fact, after 6 months treatment with TUM-N, such improvement in basic lesions and in cavities with sclerotic wall could be observed in only 5.8% and 17% of total cases, respectively.

3) Regarding the side effects of TUM-N, only one patient showed 20db decrease at 8,000 c/s region of Pinna reflex in audiometry. Other adverse reactions observed were temporary light proteinuria, tinnitus and eruptions in each one case.

## Conclusion:

\* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino-shi, Osaka 583 Japan.

In this study, Tuberactinomycin-N proved to be effective in pulmonary tuberculosis resistant to major drugs, and the occurrence of side effects, especially the development of auditory impairment was quite few. Therefore, it would be worth to make further extensive studies of this antibiotic as a new antituberculous agent.

Tuberactinomycin-N (以下 TUM-N と略称) は、東洋醸造研究部の安藤ら<sup>1)</sup>により Tuberactinomycin を産生する放線菌の一変異株 *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus* N 6-130 の培養濾液から単離精製された塩基性ペプチド抗生物質である。本剤は主として結核菌に有効であり<sup>2)</sup>、動物の実験的結核症に対し VM とほぼ等しい抗結核作用を示し、KM 耐性菌感染マウス結核症にもすぐれた治療効果のあることが報告されている<sup>3)</sup>。

私どもは重症有空洞耐性肺結核に対して TUM-N 療法を行い、その治療効果ならびに副作用について検討したので、その結果をここに報告する。

#### 1. 研究対象および方法

##### 1) 治療対象

治療対象は一次抗結核剤のみならず多くの二次抗結核剤による化学療法に失敗したもので、各種の抗結核剤に

耐性の空洞を有する肺結核 41 例である。

##### 2) 投薬方式

治療方式は使用中の経口投与の薬剤に TUM-N を加え、TUM-N は原則として 1 日 1 回 1g を初めの 3 カ月間は毎日、その後は週 2 日筋肉内に注射し、6 カ月間治療することにした。対象症例 41 例中 VM 未使用例は 20 例であった。

なお、培養陽性の 30 例中、14 例では TUM-N と併用した薬剤に感受性が認められなかつたので、これらの症例は TUM-N の単独治療とみなしても差支えないと考えられる。併用薬剤 1 剤に感受性のものは 9 例、2 剤に感受性のものは 7 例であつて、感受性の併用薬剤を用いられているものとみると RFP が 8 例でもつとも多く、次いで EB が 7 例、TH が 4 例などとなっている。

##### 3) 観察および検査方法

治療効果および副作用を判定するための各種検査は、治療開始前に 1 回、治療開始後は次のごとくに行つた。

Table 1. Background of Treated Cases

	Number of cases	41
Sex	Male	33 (80.5)
	Female	8 (19.5)
Age	Less than 40 years	14 (34.1)
	40 years and more	27 (65.9)
Duration of the disease	Less than 5 years	9 (22.0)
	5 ~ 10 years	17 (41.5)
	More than 10 years	15 (36.6)
NTA classification	Moderately advanced	16 (39.0)
	Far advanced	25 (61.0)
Gakken type of basic lesions	Caseoinfiltrative	2 ( 4.9)
	Fibrocaceous	33 (80.5)
	Far advanced-mixed	6 (14.6)
Cavities	With nonsclerotic wall	1 ( 2.4)
	With sclerotic wall	40 (97.6)
Tubercle bacilli in sputum	Positive on microscopy	26 (63.4)
	Positive on culture	31 (75.6)
Drug resistance	Resistant to 1 ~ 3 drugs	13 (31.7)
	Resistant to 4 ~ 7 drugs	22 (53.7)
	Resistant to 8 ~ 9 drugs	6 (14.6)

Numbers in parentheses denote percentages.

喀痰検査は塗抹および培養検査を毎月1回行い、X線検査は胸部背腹写真および断層写真を3ヵ月ごとに1回撮影した。

薬剤の副作用については、詳細に症状、所見を観察するとともに、聴力検査、肝機能検査、血液検査、尿検査などを毎月1回実施した。

4) 症例の背景因子

この研究開始時の治療症例の背景因子は表1に示した。

すなわち、発病から今回の治療までに5年以上経過しているものが78%を占め、胸部X線像は、NTA分類の高度進展例が61%に及び、学研分類ではほとんどの症例が化学療法に反応しがたい線維乾酪型ないし重症混合型で硬化壁空洞を有するものであった。薬剤耐性については、68%のものが抗結核剤の4剤以上に耐性を示し、治療症例の多くは治癒の見込みの少ない難治例であった。

なお、治療症例中に塗抹、培養ともに陰性のものが9例あったが、これらの症例はRFP治療により菌が陰性化し、その後菌の再陽性化を防ぐ目的でTUM-Nが用

いられたものであった。

2. 成績

1) 喀痰中結核菌の推移

喀痰中結核菌の塗抹陰性化率は、表2のごとく、併用薬剤に感受性が認められずTUM-N単独治療とみなしうる症例13例では、1ヵ月30.8%、6ヵ月28.6%であり、TUM-Nと感受性の薬剤とを併用した12例では1ヵ月66.7%、6ヵ月71.4%であった。

培養陰性化率についてみると、表3のごとく、TUM-N単独治療とみなしうる症例14例では1ヵ月42.9%、その後菌の再陽性化したものがあつたので6ヵ月28.6%となつているが、TUM-Nと感受性薬剤との併用例16例では1ヵ月62.5%、6ヵ月72.7%とかなり高い率を示している。

2) 胸部X線像の経過

基本病変の経過は表4に示した。ほとんどの治療症例は、化学療法に反応しがたい線維乾酪型あるいは重症混合型の病変を有するものであつたので、化学療法の効果は期待しがたかつた。基本病変の軽度以上の改善は3ヵ

Table 2. Sputum Conversion by Smear

Months		1	2	3	4	5	6
Cases treated with TUM-N and drugs to which bacilli were resistant	Number of cases	13	13	13	13	11	7
	Converted	8 (61.5)	4 (30.8)	2 (15.4)	3 (23.1)	2 (18.2)	2 (28.6)
Cases treated with TUM-N and drugs to which bacilli were sensitive	Number of cases	12	12	12	10	10	7
	Converted	8 (66.7)	10 (83.3)	10 (83.3)	7 (70.0)	7 (70.0)	5 (71.4)

Table 3. Sputum Conversion by Culture

Months		1	2	3	4	5	6
Cases treated with TUM-N and drugs to which bacilli were resistant	Number of cases	14	14	14	13	10	7
	Converted	6 (42.9)	1 (7.1)	0	1 (7.7)	1 (10.0)	2 (28.6)
Cases treated with TUM-N and drugs to which bacilli were sensitive	Number of cases	16	16	16	16	14	11
	Converted	10 (62.5)	10 (62.5)	11 (68.8)	11 (68.8)	10 (71.4)	8 (72.7)

Table 4. Changes of Basic Lesions on Chest Radiograms

Months	3	6
Number of cases	40	35
Moderately improved	—	1 (2.9)
Slightly improved	2 (5.0)	1 (2.9)
Unchanged	38 (95.0)	33 (94.3)

Table 5. Changes of Cavities on Chest Radiograms

Months	3	6
Number of cavities	53	47
Moderately improved	—	2 (4.3)
Slightly improved	4 (7.5)	6 (12.8)
Unchanged	49 (92.5)	39 (83.0)

Table 6. Audiometry during TUM-N Treatment

Hearing drop at 8,000 c/s	Before the treatment	Further drop over 20db
Normal or less than 40db	15	0
Over 40db	25	1
Total	40	1 (2.5)

月 5%, 6 カ月 5.8% に認められたにすぎなかつた。

空洞は、1 例を除いてすべて硬化壁空洞を有するものであつたが、空洞に対する効果は、表 5のごとく、軽度以上の改善は 3 カ月 7.5%, 6 カ月 17% にみられた。

### 3) TUM-N の副作用

まず audiometry による聴力検査の成績をみると、表 6のごとく、TUM-N 投与前に正常なものあるいは 8,000 c/s で 40 db 未満の低下例は 15 例、40 db 以上の低下例は 25 例であつたが、これら 40 例のうち TUM-N 治療中に聴力低下をきたしたのは 1 例 (2.5%) のみであり、この例では 4 カ月目に 8,000 c/s で 30 db の低下が認められたが、TUM-N 治療を続け得た。

TUM-N 治療中止例は 2 例あり、1 例は 5 カ月目に耳鳴り、めまいを訴えたため中止しているが、audiometry では異常を認めていない。他の 1 例は、かぜ薬や熱さましの服用でしばしば蕁麻疹がでたという症例で、TUM-N 治療開始後 17 日目に顔面、頸部などに発疹が出現したので治療を中止している。

次に、検尿の成績については、1 例で 4 カ月目に一過性に軽度の蛋白尿を認めたにすぎなかつた。

## 3. 考 案

Tuberactinomycin-N (TUM-N) は化学的には VM, CPM などと近縁の化合物で、VM, CPM との間には交叉耐性があるが、KM とは交叉耐性がなく、その抗結核菌作用は VM のそれとほぼ同程度であることが認められている<sup>7-9)</sup>。また、動物実験で TUM-N の聴器に対する障害は CPM, KM および VM に比べてはるかに軽度であることが報告されている<sup>4)5)</sup>。

本剤の臨床成績については、大里<sup>6)</sup>は従来の治療が無効であつた肺結核患者を TUM-N に未使用の薬剤 1~2 剤を併用して治療し、高率の菌陰性化がみられ、著明な副作用はなく、聴力低下も認められなかつたと述べている。

私どもも TUM-N の入手の機会を得たので、まず本剤の予備的な臨床研究として、昭和 46 年 2 月以降、過去数年の化学療法に失敗した多剤耐性有空洞肺結核 41 例を選び、この研究開始直前に用いられていた経口投与の抗結核剤に TUM-N を加えて 6 カ月間治療し、TUM-N の治療効果ならびに副作用について検討した。TUM-N は原則として 1 日 1 回 1g を初めの 3 カ月間

は毎日、その後は週 2 日筋肉内に注射した。

TUM-N 治療の咯痰中結核菌に対する効果については、併用薬剤に感受性がなく TUM-N 単独治療とみなしうる症例 14 例における培養陰性化率は 1 カ月 42.9%, その後菌の再陽性化したものがあつたので陰性化率は低下し、6 カ月 28.6% であつたが、TUM-N と感受性の薬剤とを併用した 16 例では 1 カ月 62.5%, 6 カ月 72.7% とかなり高い率を示した。

症例の大部分が化学療法に反応しがたい陳旧性肺病変および硬化壁空洞を有するものであつたので、胸部 X 線所見の改善はあまり期待しえず、治療 6 カ月の時点で基本病変の改善は 5.8% に、硬化壁空洞の改善は 17% に認められた程度であつた。

従来、注射で用いられる抗結核抗生物質の副作用としては、聴力障害、腎障害などがもつとも問題とされているので、これらの点に重点をおいて観察したが、TUM-N 治療中に audiometry で聴力低下の認められたものは 40 例中 1 例 (2.5%) のみであつた。この例は治療開始時にすでに 8,000 c/s で 40 db 以上の低下を示しており、治療 4 カ月目にさらに 8,000 c/s で 30 db の低下をきたしたが、TUM-N 治療を続けていた。検尿成績については、1 例に一過性の軽度の蛋白尿を認めたにすぎなかつた。その他の副作用としては、耳鳴りを訴えたものが 1 例、顔面に発疹をきたしたものが 1 例あつた。

このように本剤は著明な副作用がなく、聴力低下の出現頻度も低く、連日使用の可能なことは抗結核剤として TUM-N に有利な点であると考えられる。

## 4. 要 約

多剤耐性有空洞肺結核 41 例を対象とし、この研究開始直前に用いられていた経口投与の抗結核剤に新抗結核剤 Tuberactinomycin-N (TUM-N) を加えて 6 カ月間治療し、その治療効果ならびに副作用について検討した。TUM-N は原則として 1 日 1 回 1g を初めの 3 カ月間は毎日、その後は週 2 日筋肉内に注射した。

1. 併用薬剤に感受性が認められず TUM-N 単独治療とみなしうる症例 14 例における培養陰性化率は 1 カ月 42.9%, 6 カ月 28.6% であり、TUM-N と感受性の薬剤とを併用した 16 例では 1 カ月 62.5%, 6 カ月 72.7% であつた。

2. TUM-N 治療中に audiometry により 8,000 c/s で 20 db 以上の低下の認められたものは 40 例中 1 例 (2.5%) のみであつた。検尿成績については、1 例に一過性の軽度の蛋白尿を認めたにすぎなかつた。そのほかの副作用としては、耳鳴りと発疹が各 1 例に認められた。

以上のごとく、TUM-N は副作用が少なく、聴力低

下の出現頻度も低く、連日使用の可能なことは抗結核剤として本剤に有利な点であると考えられる。

本論文の要旨は第37回および第38回日本結核病学会近畿地方会で報告した。

本研究に使用した TUM-N を供与された東洋醸造株式会社に感謝する。

## 文 献

- 1) Ando, T., Matsuura, K., Izumi, R. et al.: J. Antibiotics, 24: 680, 1971.
- 2) 豊原希一: 結核, 47: 181, 1972.
- 3) 小関勇一・安地節・岡本茂広: 結核, 45: 461, 1970.
- 4) 秋吉正豊・佐藤喜一・吉沢宗敏・早野和夫: Chemotherapy, 19: 299, 1971.
- 5) 秋吉正豊・佐藤喜一・吉沢宗敏・早野和夫: Audiology Japan, 15: 69, 1972.
- 6) 大里敏雄・豊原希一: 結核, 47: 177, 1972.