

原 著

Tuberactinomycin-N による肺結核治療の臨床的研究

日本結核化学療法研究会（会長 市川篤二）

堂野前維摩郷・藤田真之助・五味二郎・日比野 進・宝来善次
 伊藤文雄・岩崎龍郎・河盛勇造・北本 治・前川暢夫
 長 沢 潤・中村 隆・岡 捨 己・島村喜久治・杉山浩太郎
 砂原茂一・徳臣晴比古・山本和男

受付 昭和 48 年 8 月 7 日

CLINICAL STUDY OF TUBERACTINOMYCIN-N IN
PULMONARY TUBERCULOSIS*

Japan Research Committee for Chemotherapy of Tuberculosis
 (Chairman: Tokuji ICHIKAWA)

Imasato DONOMAE, Shinnosuke FUJITA, Jiro GOMI, Susumu HIBINO,
 Zenji HORAI, Fumio ITO, Tatsuro IWASAKI, Yuzo KAWAMORI,
 Osamu KITAMOTO, Nobuo MAEKAWA, Jun NAGASAWA,
 Takashi NAKAMURA, Sutemi OKA, Kikuji SHIMAMURA,
 Kotaro SUGIYAMA, Shigeichi SUNAHARA,
 Haruhiko TOKUOMI and Kazuo YAMAMOTO

(Received for publication August 7, 1973)

Tuberactinomycin-N (TUM-N) is a peptide antibiotic which has been isolated from the culture filtrate of *streptomyces griseoverticillatus var. tuberacticus N6-130*. This antibiotic is principally effective against tubercle bacilli and the activity is proved to be almost same as that of viomycin. The cross-resistance is observed between TUM-N and viomycin or capreomycin, however, only one way cross resistance is shown with kanamycin, and TUM-N is effective against kanamycin-resistant bacilli.

In the present study, authors have observed the therapeutic effect and the side effects of TUM-N in 88 patients of severe pulmonary tuberculosis with cavities, who were sensitive to viomycin. The duration of TUM-N treatment has been fixed for six months and the antibiotic was administered by intramuscular injections at the dose of 1 gram once daily for the first three months and twice weekly thereafter combined with other antituberculous drugs which had been used orally just prior to TUM-N treatment.

Results

1) 88 cases were classified into the following two groups by the sensitivity of bacilli to the drugs which were used together with TUM-N; (1) 31 cases in which bacilli proved

* From the Japan Research Committee for Chemotherapy of Tuberculosis, c/o Institute of Microbial Chemistry, 14-23, 3-chome, Kami-Osaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

to be not sensitive to the drugs other than TUM-N and this group should be considered as the TUM-N single therapy group, and (2) 57 cases in which bacilli were sensitive to at least one drug used together with TUM-N including 34 cases (60%) which were treated with rifampicin and 17 cases (30%) with ethambutol.

The background of the patients was shown in Table 1. The both groups consisted of over 50% patients who were suffering with tuberculosis over 10 years. The ratio of far-advanced cases according to NTA classification was over 80% and the resistant cases to four or more antituberculous drugs was 63%. In TUM-N single therapy group, the ratio of far-advanced cases was somewhat larger than in the other group.

2) The results of negative conversion of bacilli in sputa by smear and culture were shown in Table 2 and Table 3, respectively. The culture negative conversion at the 6th month of TUM-N single therapy was 27.3% and fairly high value as 69.6% for the group treated with sensitive drugs.

3) Changes of basic lesions and cavities on chest radiograms were shown in Table 4 and Table 5. As the most cases had chronic lesions and cavities with sclerotic wall to which no chemotherapeutic agents had been expected to react effectively, the incidence of any improvement in basic lesions after 6 months of TUM-N treatment reached to only 4.5% of total cases in the TUM-N single therapy group and 18.4% in the group which was treated with sensitive drugs.

4) In Ogawa's egg medium, the bacilli resistant to 50 mcg/ml or more of TUM-N were defined as TUM-N resistant strains in this study. The emergence of TUM-N resistant strains at 5th~6th month of the TUM-N therapy increased to 33.3% compared with only 2.9% of them before the therapy. Also viomycin resistant strains increased during the therapy together with the development of TUM-N resistance as shown in Table 6.

5) Adverse reactions such as tinnitus, fever, shock, dizziness, irritability and pain at the site of the injection were observed in 11 cases out of total 88 cases as summarized in Table 7. 7 cases (8.0%) of them dropped out from the TUM-N therapy due to these side effects. The results of audiometry were shown in Table 8. The hearing drop over 20 db at 8,000 c/s region was observed in only 2 cases (2.4%) during this therapy, however, none of them dropped out by such reason.

Summary

It has been proved that TUM-N is effective for retreatment of resistant pulmonary tuberculosis, and its low incidence of side effects, especially few occurrence of hearing drop seemed to justify the daily administration of this drug. Based on these results, TUM-N would be a new promising antituberculous antibiotic to be clinically studied more extensively.

Tuberactinomycin-N (以下 TUM-N と略称) は、Tuberactinomycin を産生する放線菌の一変異株 *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus* N 6-130 の培養濾液から分離精製された塩基性ペプチド抗生物質である¹⁾。本剤は主として結核菌に対して有効

であり、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²⁾³⁾、動物実験で聴器に対する毒性は VM, KM および CPM よりはるかに弱いことが認められている⁴⁾⁵⁾。

私どもは、TUM-N の予備的な臨床研究として、入院

中の重症有空洞耐性肺結核患者に対して 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、6カ月間治療を継続しうる見込みのある喀痰中結核菌陽性の有空洞再治療肺結核で、KM に耐性でもよいが、VM には感性の症例とし、100例を予定して、本臨床研究を開始した。

2) 治療方式

治療方式は、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カ月間治療することにした。ただし、場合によっては、未使用の経口投与の抗結核剤と併用してもよいこととした。TUM-N は1日1回1gを初めの3カ月間は毎日筋肉内注射し、その後は週2日筋肉内に注射した。

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。

X線検査は、胸部背腹写真および断層写真を3カ月ごとに1回撮影し、胸部X線像の病型および経過については、協同研究者が合同読影して判定した。

喀痰検査は塗抹および培養検査を毎月1回行い、結核菌の TUM-N および VM に対する感受性は、間接法により、25, 50 および 100 mcg/ml の濃度にそれぞれの薬剤を含む1%小川培地で検査することとした。

薬剤の副作用については、とくに詳細に症状、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。

2. 研究成績

1) 症例構成

研究計画では、TUM-N 治療に100例を当てる予定であつたが、実際に治療を開始されたものは93例であつた。このうち、2カ月以内に事故退院などで治療を中止したものの5例を除いて、88例について今回の集計を行つた。ただし TUM-N の副作用のため2カ月以内に治療を中止した症例が5例あつたが、これは本集計に含めた。なお3カ月以降に治療を中止したものは、TUM-

Table 1. Background of Treated Cases

Group		TUM-N+drugs to which bacilli were resistant	TUM-N+drugs to which bacilli were sensitive
	Number of cases	31	57
Sex	Male	19 (61.3)	40 (70.2)
	Female	12 (38.7)	17 (29.8)
Age	Less than 40 years	5 (16.1)	17 (29.8)
	40 years and more	26 (83.9)	40 (70.2)
Duration of the disease	Less than 5 years	4 (12.9)	13 (22.8)
	5~10 years	5 (16.1)	15 (26.3)
	More than 10 years	22 (71.0)	29 (50.9)
NTA classification	Moderately advanced	2 (6.5)	11 (19.3)
	Far advanced	29 (93.5)	46 (80.7)
Gakken type of basic lesions	Caseoinfiltrative	0	3 (5.3)
	Fibrocaceous	24 (77.4)	42 (73.7)
	Far advanced-mixed	7 (22.6)	12 (21.0)
Number of cavities	Single	6 (19.4)	12 (21.1)
	Multiple	25 (80.6)	45 (78.9)
Type of cavities	With nonsclerotic wall	1 (3.2)	3 (5.3)
	With sclerotic wall	30 (96.8)	54 (94.7)
Tubercle bacilli in sputum	Positive on microscopy	26 (83.9)	47 (82.5)
	Positive on culture	30 (96.8)	55 (96.5)
Drug resistance	Resistant to 1~3 drugs	1 (3.2)	19 (33.3)
	Resistant to 4~7 drugs	22 (71.0)	27 (47.4)
	Resistant to 8~9 drugs	8 (25.8)	9 (15.8)

Number in parentheses shows percentages.

Nの副作用2例, 事故退院4例, 治療に非協力2例, 外科療法に転換2例, 他病併発1例, 病状増悪1例であった。

これら88例をTUM-Nと併用した抗結核剤の感受性の有無により2群に分けると, 併用薬剤に感受性が認められずTUM-N単独治療とみなされるものは31例, 感受性のある薬剤を併用したものは57例であった。感性薬剤併用群では, 感性剤1剤併用は32例(56.1%), 2剤併用は25例(43.9%)であり, 併用薬剤はいろいろであるが, RFPは34例(59.6%)に, EBは17例(29.8%)に用いられていた。

この研究開始時の両治療群の背景因子は表1に示すごとくであるが, 両群とも, 発病から今回の治療までに10年以上経過しているものが50%を上回り, 胸部X線所見は, NTA分類の高度進展例が80%以上に及び, 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, 抗結核剤の4剤以上に耐

性を示すものが63%を越え, 治療症例の多くは治療の見込みの少ない難治例であった。

両治療群について比較すると, TUM-N単独治療とみなされる群では, 感性薬剤併用群に比して, 高度進展例と多剤耐性例の比率が高く, より難治性のものの占める割合が大であった。

2) 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単独治療とみなされる群24例では3カ月29.2%, 6カ月31.6%であり, TUM-Nと感性薬剤を併用した群44例では3カ月61.4%, 6カ月68.3%であった。

培養陰性化率の推移は, 表3のごとくTUM-N単独治療とみなされる群29例では3カ月24.1%, 6カ月27.3%であり, 感性薬剤併用群52例では3カ月65.4%, 6カ月69.6%とかなりの高率であった。

なお治療6カ月完了例について, 喀痰中結核菌が塗抹, 培養とも陰性化しかつ3カ月以上陰性を持続したも

Table 2. Sputum Conversion by Smear

Months		1	2	3	4	5	6
TUM-N and drugs to which bacilli were resistant	Number of cases	24	24	24	23	19	19
	Converted	6 (25.0)	10 (41.7)	7 (29.2)	9 (39.1)	5 (26.3)	6 (31.6)
TUM-N and drugs to which bacilli were sensitive	Number of cases	44	44	44	43	42	41
	Converted	25 (56.8)	28 (63.6)	27 (61.4)	29 (67.4)	27 (62.8)	28 (68.3)

Table 3. Sputum Conversion by Culture

Months		1	2	3	4	5	6
TUM-N and drugs to which bacilli were resistant	Number of cases	29	29	29	27	22	22
	Converted	6 (20.7)	9 (31.0)	7 (24.1)	9 (33.3)	6 (27.3)	6 (27.3)
TUM-N and drugs to which bacilli were sensitive	Number of cases	52	52	52	49	47	46
	Converted	29 (55.8)	36 (70.0)	34 (65.4)	38 (77.6)	33 (70.2)	32 (69.6)

Table 4. Changes of Basic Lesions on Chest Radiograms

		Months	3	6
TUM-N and drugs to which bacilli were resistant	Number of cases		29	22
	Moderately improved		0	0
	Slightly improved		1 (3.4)	1 (4.5)
	Unchanged		27 (93.2)	20 (91.0)
	Worsened		1 (3.4)	1 (4.5)
TUM-N and drugs to which bacilli were sensitive	Number of cases		54	49
	Moderately improved		0	2 (4.1)
	Slightly improved		6 (11.1)	7 (14.3)
	Unchanged		47 (87.0)	40 (81.6)
	Worsened		1 (1.9)	0

のをみると、TUM-N 単独治療とみなされる群 22 例では 2 例 (9.1%) であつたが、感性薬剤併用群 49 例では 27 例 (55.1%) であつた。

3) 胸部 X線所見の経過

基本病変の経過を、学研経過判定基準によつて判定した成績は、表 4 に示すごとくである。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、X線像の改善率は低く、基本病変の軽度以上の改善は、TUM-N 単独治療とみなされる群では 3 カ月 3.4%、6 カ月 4.5% にみられたのみであつたが、感性薬剤併用群ではやや優れており、3 カ月 11.1%、6 カ月 18.4% に認められた。

空洞の経過を硬化壁空洞についてみると、表 5 のごとく軽度以上の改善は、TUM-N 単独治療とみなされる群では 3 カ月 11.2%、6 カ月 11.6% にみられ、感性薬剤併用群では 3 カ月 11.1%、6 カ月 16.4% に認められた。

4) TUM-N 耐性菌の出現

小川培地で TUM-N 50 mcg/ml 耐性以上、VM 50 mcg/ml 耐性以上をそれぞれの薬剤の耐性として、TUM-N 治療中における TUM-N 耐性菌および VM 耐性菌の出現状況を検討した成績は、表 6 に示すごとくである。

TUM-N 50 mcg/ml 以上の耐性菌は治療開始前には検査症例の 2.9% に認められたのみであつたが、治療 3~4 カ月で 30.4%、5~6 カ月で 33.3% に増加した。

なお TUM-N 治療中に TUM-N 耐性の出現に平行して VM 耐性も出現し、VM 50 mcg/ml 以上の耐性菌出現例は、治療開始前の 8.8% から治療 3~4 カ月には 24.0%、5~6 カ月には 31.8% に増加した。

5) TUM-N の副作用

TUM-N の副作用については、表 7 のごとく TUM-N 治療症例 88 例中 11 例に耳鳴、発熱、ショック、めまい、注射部位の疼痛などの副作用がみられた。TUM-N の副作用により治療を中止したものは 7 例 (8.0%) であり、耳鳴 2 例、発熱 2 例、注射部位の疼痛 2 例、ショック 1 例であつた。ショックを起した 1 例は、38 歳の男で、VM で発疹が出てそれを中止、その 2 カ月後 TUM-N 第 1 回注射 10 分後にショック症状が出現したが、1 時間半後に症状は消失した。

次に audiometry による聴力検査の成績は、表 8 のごとく TUM-N 治療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 29 例、40 db 以上の低下例は 54 例であつたが、これら 83 例のうち TUM-N 治療中に聴力低下を来したものは 2 例 (2.4%) のみであつ

Table 5. Changes of Cavities with Sclerotic Wall on Chest Radiograms

Months		3	6
TUM-N and drugs to which bacilli were resistant	Number of cavities	36	26
	Moderately improved	2 (5.6)	2 (7.8)
	Slightly improved	2 (5.6)	1 (3.8)
	Unchanged	31 (86.1)	22 (84.6)
	Worsened	1 (2.7)	1 (3.8)
TUM-N and drugs to which bacilli were sensitive	Number of cavities	72	67
	Moderately improved	0	1 (1.5)
	Slightly improved	8 (11.1)	10 (14.9)
	Unchanged	64 (88.9)	56 (83.6)
	Worsened	0	0

Table 6. Emergence of TUM-N and Viomycin Resistant Strains during TUM-N Treatment

		Pretreatment	1~2 months	3~4 months	5~6 months
TUM-N	Number of cases examined	68	28	23	21
	Resistant to TUM-N	2 (2.9)	5 (17.9)	7 (30.4)	7 (33.3)
	50 mcg/ml	2	5	3	2
	100 mcg/ml	0	0	4	5
VM	Number of cases examined	80	32	25	22
	Resistant to VM	7 (8.8)	6 (18.8)	6 (24.0)	7 (31.8)
	50 mcg/ml	7	3	2	3
	100 mcg/ml	0	3	4	4

Table 7. Side Effects

Number of cases	88	
	Side effects	Cases with drawn
Tinnitus	4	2
Fever	2	2
Shock	1	1
Dizziness	1	
Irritability	1	
Pain at the site of the injection	2	2
Total	11	7 (8.0)

Table 8. Audiometry during TUM-N Treatment

Hearing drop at 8,000 c/s	Before the treatment	Further drop over 20 db
Normal or less than 40 db	29	0
Over 40 db	54	2
Total	83	2 (2.4)

た。この2例はともに治療前 8,000 c/s で 40 db 以上の聴力低下例であり、TUM-N 治療中にいずれも 8,000c/s でさらに 30 db 前後の低下を示したが、TUM-N 治療を続けえた。

なお検尿の成績については、数例に一過性の軽度の蛋白尿を認めただけであった。

3. 考 案

Tuberactinomycin-N (TUM-N) は主として結核菌に有効であり^{1)~3)}、その最小発育阻止濃度は Kirchner 半流動培地で 4~8 mcg/ml, 1% 小川培地で 25 mcg/ml で、VM にはほぼ等しい抗菌力を有することが認められている³⁾。TUM-N は、その化学構造が VM, CPM に似ており、VM, CPM との間には相互に交叉耐性があるが、KM との間には一方的な交叉耐性がみられ、KM 耐性菌には TUM-N は有効であることが証明されている²⁾³⁾。

本剤の臨床成績については、TUM-N は副作用が少なく、肺結核の治療に有効であることが報告されており^{6)~8)}、国療化研⁹⁾の研究では、TUM-N は VM より優れているという成績が示されている。

私どもは TUM-N の予備的な臨床研究として、過去数年の化学療法に失敗した多剤耐性有空洞肺結核 88 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 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 1 日 1 回 1g を最初の 3 カ月間は毎日、その後は週 2 日筋肉内に注射した。

TUM-N 治療の効果を喀痰中結核菌の培養陰性化率

を指標としてみると、治療 6 カ月目の培養陰性化率は、併用薬剤に感受性がなく TUM-N 単独治療とみなされる群 29 例では 27.3% であつたが、TUM-N と感性薬剤を併用した群 52 例では 69.6% とかなりの高率であつた。

治療中における TUM-N 耐性菌の出現については、TUM-N 50 mcg/ml 以上の耐性菌は治療開始前には検査症例の 2.9% に認められたのみであつたが、治療 5~6 カ月で 33.3% に増加した。TUM-N と VM の間には交叉耐性があるといわれているので、この点について検討したが、TUM-N 治療中に TUM-N 耐性が出現するにつれて VM 耐性も出現し、VM 50 mcg/ml 以上の耐性例は治療開始前の 8.8% から治療 5~6 カ月には 31.8% に増加した。

TUM-N の副作用については、TUM-N 治療症例 88 例中 11 例に耳鳴、発熱、ショック、めまい、注射部位の疼痛などの副作用がみられ、そのため 7 例 (8.0%) が治療を中止した。

抗生物質の抗結核剤のもつとも問題になる副作用は聴力障害であるが、audiometry による聴力検査を実施した 83 例のうち TUM-N 治療中に聴力低下を来したものは 2 例 (2.4%) にすぎず、いずれも 8,000 c/s で 30 db 前後の低下であり、そのため治療を中止したものはなかつた。

このように TUM-N は副作用が比較的少なく、とくに聴力障害の発現頻度が低く、連日使用が可能である。本剤は抗結核剤としてさらに広く研究する価値があるものと考えられる。

4. 要 約

VM に感性の再治療重症肺結核患者 88 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 Tuberactinomycin-N (TUM-N) を加えて 6 カ月間治療して、次のごとき結果を得た。

TUM-N は 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. 88例のうち、併用薬剤に感受性が認められず TUM-N 単独治療とみなされるものは31例、感受性のある薬剤を併用したものは57例であった。

2. 治療6カ月目の培養陰性化率は、TUM-N 単独治療とみなされる群では27.3%であったが、感性薬剤併用群では69.6%とかなりの高率を示した。

3. 胸部X線像基本病変の改善率は治療6カ月において、TUM-N 単独治療とみなされる群で4.5%、感性薬剤併用群では18.4%であった。

4. TUM-N 50 mcg/ml 以上の耐性菌出現頻度は治療開始前の2.9%から治療5~6カ月で33.3%に上昇した。TUM-N 治療中に TUM-N 耐性が出現するにつれて VM に耐性を示す菌が増加した。

5. 88例中11例に耳鳴、発熱、ショック、めまい、注射部位の疼痛などの副作用がみられ、このうち7例(8.0%)が治療を中止した。

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83例中2例(2.4%)にすぎなかつた。

以上のごとく、TUM-N は再治療耐性肺結核の治療

に有効であり、副作用が比較的少なく、とくに聴力障害の発現頻度が低く、連日使用が可能である。本剤は抗結核剤としてさらに広く研究する価値があるものと考えられる。

本論文の要旨は第48回日本結核病学会総会で報告した。

本研究に使用した TUM-N を提供された東洋醸造株式会社感謝する。

文 献

- 1) Ando, T., Matsuura, K. and Izumi, R. et al.: J. Antibiotics, 24: 680, 1971.
- 2) 豊原希一: 結核, 47: 181, 1972.
- 3) 小関勇一・岡本茂広・室橋豊穂: 結核, 48: 189, 1973.
- 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.
- 7) 山本和男・相沢春海・藤田一誠他: 結核, 48: 23, 1973.
- 8) 国療化研: 結核, 48: 129, 1973.