

原 著

Rifampicin と併用した場合の Viomycin 週 2 回, Tuberactinomycin-N 週 2 回, Tuberactinomycin-N 毎日の比較

—第 15 次国療化研 A 研究報告—

国立療養所化学療法共同研究班

受付 昭和 48 年 1 月 12 日

COMPARATIVE STUDY ON REGIMEN USING TUBERACTINOMYCIN-N INTERMITTENT AND DAILY AND VIOMYCIN INTERMITTENT IN COMBINATION WITH RIFAMPICIN*

—The 15th Series-A Study—

Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of
National Sanatoria in Japan

(Received for publication January 12, 1973)

Tuberactinomycin N (Tum-N) is a new antituberculostatica derived from *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberactinus* (N 6-130).

We have already more than 10 antituberculostatica at hand but there are still number of failure cases which are resistant to almost all drugs.

For such cases, the combination of rifampicin (RFP) and viomycin (VM) is often used.

In the present study, comparison was made between regimens using Tum-N intermittent, VM intermittent and Tum-N daily in combination with RFP.

INH was added to each regimen in spite of the fact that all patients were resistant to INH.

The tested three regimens were as follows:

- (1) Tum-N 1 g biweekly + RFP 0.45 g daily + INH 0.3 g daily
- (2) VM 1 g biweekly + RFP 0.45 g daily + INH 0.3 g daily
- (3) Tum-N 1 g daily + RFP 0.45 g daily + INH 0.3 g daily

Number of cases allocated to the three regimens and number of cases subjected to final analysis were shown in Table 1. Reason of exclusion at the start of the trial and reason of dropout during the trial were indicated in Tables 2 and 3, respectively.

Comparability of the three groups as to background factors were demonstrated in Figs. 1 a and b.

As shown in Fig. 2, the rate of sputum conversion by culture of daily Tum-N regimen (3) was superior to intermittent VM regimen (1), and the effect of three regimens was expressed as (2) < (1) < (3). Fig. 3 showed the results in far advanced cases.

Radiographic changes analysed in Tables 4, 5 and 6 revealed no significant difference.

Adverse reactions were listed in Table 7. High incidence of fever and headache in (1)

* Reprint requests : Shigeichi Sunahara Director, Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1, Ta-keoka, Kiyose city, Tokyo 180-04 Japan.

and (3) was due to a special lot of Tum-N which was pyrogenic.

It is concluded that Tum-N is superior in clinical efficacy to VM and a convenient drug to combine with RFP.

Tuberactinomycin は *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberactinus* の産生する抗生物質であつて抗結核菌作用を有することが知られているが、その一変異株 (N 6-130) から Tuberactinomycin N が新しく得られ臨床試験に供せられた。

十数種の抗結核剤が出揃つた今日でも多剤に耐性を有するいわゆる failure case の治療は必ずしも容易ではない。rifampicin (RFP) の登場はこれらの患者にとつて大きな福音ではあつたけれども、rifampicin は単独で用いるときは耐性獲得は比較的速やかであつて、治療目的を達することはしばしば困難である。

長年の化学療法にかかわらず viomycin (VM) が残されていることが多いので VM+RFP がしばしば用いられているが、VM は十分強力な併用剤であるということではできないし、週2回使用が限度とされていることもあきたりない点である。

TUM-N については、すでに大里の報告¹⁾があるが対照試験ではない。

本共同研究の目的は

1. TUM-N についての対照試験
2. VM 週2回と TUM-N 週2回の比較
3. TUM-N 週2回と TUM-N 毎日との比較—いいかえると TUM-N を毎日用いることが可能であるかの検討と毎日用いることによつて効果が増進するかどうかの検討

を目ざしたものである。なお TUM-N 週2回法は TUM-N, TUM-N 毎日法は TUM-N^d と略記することにする。

扱つた患者は重症難治例なので患者の不安ことに2剤併用への不安を防ぐためにすでに長年使用され耐性になつている INH を加え3剤併用の形をとつた。

なお本研究には次の諸施設 (54 施設) が参加した。

参加施設

北海道第1・北海道第2・旭川・旭川病・臨浦園・道川・岩手・秋田・米沢・村松晴嵐荘・栃木・宇都宮・大日向荘・埼玉・千葉東病・東京病・村山・浩風園・新潟・東長野病・高山荘・中部病・明星・福井・北潟臨湖園・京都・宇多野病・刀根山病・貝塚千石荘・兵庫中央病・加古川・奈良・島根・岡山・津山・広島病・畑賀・山陽荘・柳井・徳島・愛媛・福岡東病・南福岡病・銀水園・佐賀・武雄・再春荘・菊池病・豊福園・戸馳・西別府・宮崎・日南・志布志 (以上 54 施設)

1. 研究目的

再治療肺結核患者に新抗結核剤ツペラクチノマイシン-N (TUM-N) を使用し、その治療効果を VM と比較した。

2. 研究対象

既往の化学療法によつてもなお培養で排菌陽性の症例で EB 既使用・RFP・VM・CPM 未使用のもの。

3. 治療方式

① TUM-N 1日 1g 週2日+RFP 1日 0.45g 分1+INH 1日 0.3g 分2。

② VM 1日 1g 週2日+RFP 1日 0.45g 分1+INH 1日 0.3g 分3。

③ TUM-N 1日 1g 毎日 (3ヵ月間) 以後週2日+RFP 1日 0.45g 分1+INH 1日 0.3g 分2。

上記方式の治療期間は6ヵ月間とした。

4. 研究実施状況

今回の研究に参加申込みのあつた 54 施設から、上記の研究対象の条件に合った症例の報告を求め、事務局において封筒法によつて上記①から③までの3方式を

Table 1. Number of Cases Subjected to Analysis

Regimen	①	②	③	Total
Number of cases allocated	118	112	111	341
Excluded	41	30	39	110
Number of cases subjected to analysis	77	82	72	231

Table 2. Reason of Exclusion from Study

Regimen	①	②	③	Total
Number of cases excluded	41	30	39	110
Culture negative before treatment	10	6	6	22
Resistant to VM・CPM or RFP before treatment	31	24	33	88

Table 3. Reason of Dropout

Reason	Regimen	Month						Total
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	
Adverse reactions	①	1	2	2	1	2	0	8
	②	3	3	5	1	1	0	13
	③	2	3	3	3	1	0	12
Surgery	①	0	0	0	0	0	0	0
	②	0	0	0	0	0	0	0
	③	0	0	1	0	0	0	1
Death	①	0	0	0	0	0	0	0
	②	0	0	0	0	0	0	0
	③	0	0	0	1	0	1	2
Transfer to other hospital	①	0	0	1	1	0	1	3
	②	0	0	0	0	0	1	1
	③	0	0	1	0	0	0	1

Fig. 1-a. Background Factors

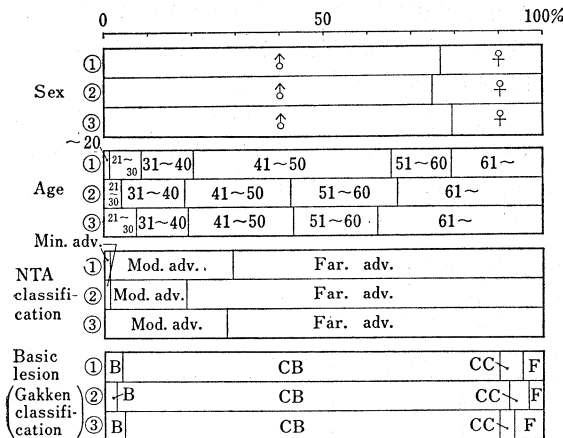
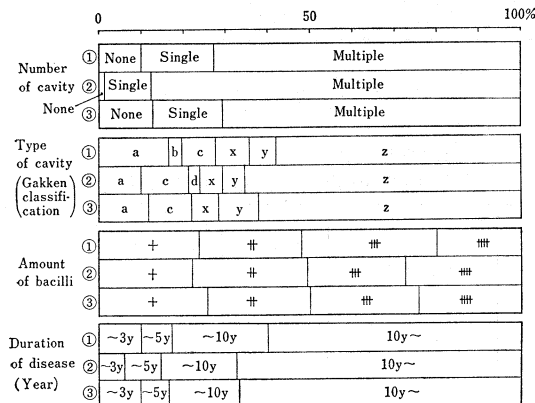


Fig. 1-b. Background Factors



at random に割り当てた。当初の割当数は ① 方式 118 例, ② 方式 112 例, ③ 方式 110 例であつた。

除外と脱落の内訳は表 1, 2, 3 に示す。除外例数が意外に多く 3 方式合わせて 110 例あつた。

その理由は, 試験開始時に排菌陰性であつたもの, および VM·CAP·RFP に耐性のあつたものを除外したためである。

結局, 最後集計に残つたものは ① 方式 77 例, ② 方式 82 例, ③ 方式 72 例, 計 231 例であつた。

5. 症例構成

集計の対象となつた 231 例の症例構成は, 図 1 に示すようなものである。②, ③に老年者がやや多く, ②に高度進展がやや多い。

約 7 割の対象が男性で年齢 40 歳以上, NTA 分類高度進展, 学研基本型 CB 型で複数空洞または多房空洞あり, 排菌量 10 以上であつた。

また 5 年以上の病歴をもち, 硬化壁空洞を有する古い症例であつた。

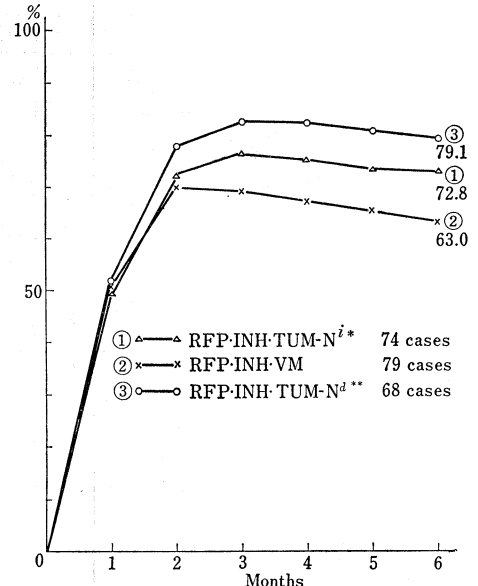
6. 研究成績

a) 菌所見

全例について各方式別に 6 カ月間の培養陰性化率を図示すると図 2 のようになる。また NTA 分類高度進展群だけについてみると図 3 のようになる。

全例についての所見では, 6 カ月目 ① 方式の菌陰

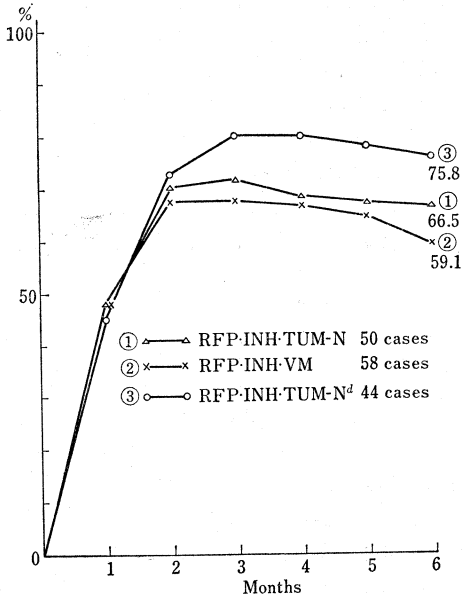
Fig. 2. Rate of Sputum Conversion by Culture All case (Moving average)



* Twice a week administration of TUM-N.

** Daily administration of TUM-N.

Fig. 3. Rate of Sputum Conversion by Culture Far advanced cases (Moving average)



性化 72.8%, ②方式 63.0%, ③方式 79.1% で③方式がいちばんよく, ①方式がその次で②方式はいちばん劣っているようである。NTA 分類高度進展群だけについてみても, ①方式 66.5%, ②方式 59.1%, ③方式 75.8% で, やはり③>①>②の順になっている。5%の危険率においての有意差は認められない。参考のため

に治療開始時塗抹培養ともに陽性の症例だけを取り出して6カ月目の陰性化率を求めてみると, ①方式 27/44 (61.3%), ②方式 30/51 (58.8%), ③方式 27/42 (64.2%) で, ③方式の間にほとんど差はなかった。

b) X線所見

6カ月間のX線所見については学研基本型の経過を表4に, 空洞の経過を表5に, X線写真の総合判定(学研基準)の結果を表6に示す。

今回の治療対象がはじめに示したように古い症例が比較的多いため, X線所見の改善率は低かった。X線所見の変わらないものが, 80ないし90%もあつた。また①方式に悪化が7例(10.9%)もあつたのは注目された。

しかし症例数も少ないので, これらの成績から治療効果の3方式間の優劣を論ずるわけにはいかない。

7. 副作用

副作用による中止例は, 表3に示したごとく①方式8例, ②方式13例, ③方式12例であつた。副作用の症状は表7に示すごとく発熱, 頭痛, 食欲不振, 嘔気, 発疹, むねやけ, 不眠, いらいら感, 耳鳴等があつた。なおTUM-NおよびVMのアレルギーによるもの, およびRFPによる副作用とはつきり判明しているものは, その他の項目に入っている。

①方式と③方式に多かつた発熱, 頭痛については, TUM-Nの特別のLot. 番号により発生していることが判明したので, 直ちに他のLot. 番号に変更して実施

Table 4. Radiographic Changes of Basic Lesion at Sixth Month

	Regimen		
	①TUM-N·RFP·INH	②VM·RFP·INH	③TUM-N ^d ·RFP·INH
Marked improvement	1(1.5)	0	0
Moderate improvement	0	0	0
Slight improvement	8 (12.3)	4 (6.1)	5 (8.9)
Unchanged	54 (83.1)	62 (93.9)	50 (89.3)
Worsening	2 (3.1)	0	1 (1.8)
Total	65(100.0)	66(100.0)	56(100.0)

Table 5. Radiographic Changes of Cavity at Sixth Month

	Regimen		
	①TUM-N·RFP·INH	②VM·RFP·INH	③TUM-N ^d ·RFP·INH
Marked improvement	0	0	1 (2.0)
Moderate improvement	0	1 (1.5)	2 (4.1)
Slight improvement	3 (5.0)	3 (4.5)	1 (2.0)
Unchanged	49 (83.1)	61 (92.5)	43 (87.8)
Worsening	7 (11.9)	1 (1.5)	2 (4.1)
Total	59(100.0)	66(100.0)	49(100.0)

Table 6. Evaluation of Over-all Radiographic Changes at Sixth Month

	Regimen		
	①TUM-N·RFP·INH	②VM·RFP·INH	③TUM-N ^d ·RFP·INH
Marked improvement	1 (1.5)	0	0
Moderate improvement	0	0	3 (5.4)
Slight improvement	4 (6.3)	4 (6.1)	1 (1.7)
Unchanged	52 (81.3)	61 (92.4)	50 (89.3)
Worsening	7 (10.9)	1 (1.5)	2 (3.6)
Total	64(100.0)	66(100.0)	56(100.0)

Table 7. Adverse Reactions

	①	②	③
1. Fever	21 (27.3%) ④	3 (3.7%) ②	20 (27.8%) ⑨
2. Headache	14 (18.1%)	8 (9.8%)	14 (19.4%)
3. Loss of appetite	9 (11.7%)	14 (17.1%) ②	8 (11.1%)
4. Nausea	7 (9.1%)	9 (11.0%)	8 (11.1%)
5. Eruption	9 (11.7%)	8 (9.8%) ④	6 (8.3%)
6. Heartburn	5 (6.5%)	7 (8.5%)	5 (6.9%)
7. Insomnia	5 (6.5%)	7 (8.5%)	2 (2.8%)
8. Irritability	5 (6.5%)	7 (8.5%)	2 (2.8%)
9. Tinnitus	8 (10.4%) ①	4 (4.9%) ②	2 (2.8%) ①
10. Numbness	4 (5.2%)	5 (6.1%)	2 (2.8%)
11. Sleepiness	6 (7.8%)	4 (4.9%)	0
12. Dizziness	5 (6.5%)	3 (3.7%)	0
13. Arthralgia	4 (5.2%)	1 (1.2%)	2 (2.8%)
14. Hearing difficulty	2 (2.6%)	4 (4.9%)	0
15. Alopecia	2 (2.6%)	2 (2.4%)	1 (1.4%)
16. Visual disturbance	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (1.4%)
17. Abnorme blood picture	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0
18. Liver in sufficiený	1 (1.3%) ①	0	0
19. Abnorme urinal examination	0	1 (1.2%)	0
20. Mental disturbance	0	0	0
21. Others	2 (2.6%) ②	3 (3.7%) ③	2 (2.8%) ②
Number of cases with/All cases adverse reactions /investigated	40/77(51.9%) ⑧	36/82(43.9%) ⑬	43/72(59.7%) ⑫

○ Dropped out cases

したら、その後はほとんど発現していない。中止例は Lot. 番号変更に至らずそのまま中止してしまったものである。

8. 総括ならびに結論

X線所見は上述のように評価の役に立ちにくいので、培養陰性化率を指標として治療効果の判定を行った。

1) 比較された3方式の治療効果の順位は③>①>②と考えられる。つまり TUM-N は VM よりすぐれ、

TUM-N 毎日法は週2回法にすぐれている。TUM-N は毎日使用可能なことも特色の一つであろう。

2) TUM-N の副作用としては発熱、頭痛等が多数発生したが、これらは特別の Lot. 番号によることが判明したので、直ちに他の Lot. 番号に変更して実施したらその後はほとんど発生していない。

以上を総括すると、TUM-N は VM と比較して副作用は少なく、治療効果がすぐれ、ほとんどの第一次、第二次抗結核薬を使い果たした場合の RFP の相手役として

使用するに適していると考えられる。

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 27 回国立病院療養所総合医学会において発表した。集計、解析は高栄（国療東京病院）が

行つた。

文 献

- 1) 大里敏雄他：結核, 47:177, 1972.