

原 著

再治療肺結核患者に対する Tuberactinomycin-N (TUM-N)
および Viomycin の治療効果, ならびに耐性に関する研究

結核療法研究協議会

(委員長 五味二郎)

受付 昭和49年4月15日

CLINICAL STUDY ON TUBERACTINOMYCIN-N (TUM-N)
AND VIOMYCIN (VM) IN RETREATMENT
OF PULMONARY TUBERCULOSIS

The Research Committee for Tuberculosis, RYŌKEN*

(Chairman : Jiro GOMI)

(Received for publication April 15, 1974)

The efficacy and the side-effects of Tuberactinomycin-N (TUM-N) in the retreatment of pulmonary tuberculosis were studied and compared with those of Viomycin (VM). The drug resistance of tubercle bacilli isolated from the patients during treatment was also studied for TUM-N and VM.

TUM-N is a new antituberculous drug isolated from the culture filtrate of *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus* (N 6-130 strain). This drug shows almost the same activity as VM for tubercle bacilli and one way cross resistance for kanamycin.

In this study, two following regimens were allocated randomly for retreated patients.

(1) TUM-N group: TUM-N was injected 1g daily for the first three months, thereafter injected twice weekly. (45 cases)

(2) VM group: VM was injected 1g three times a week. (38 cases)

If there are previously unused drug, they were combined with TUM-N or VM. The results were summarized as follows;

(1) TUM-N group showed almost the same negative conversion rate on culture as VM group.

(2) All of the cases treated with TUM-N combined with two previously unused drugs showed 100% negative conversion rate on culture at 6 months.

(3) The incidence of side-effects was lower in TUM-N group compared with VM group. The auditory disturbance was 2.2% in TUM-N group and 5.7% in VM group. The renal disturbance defined by the raise of BUN level over 20 mg/dl was observed in 23.7% among VM group while it was 10.9% in TUM-N group. The dropped-out cases due to side-effects were 3 (6.5%) among 46 cases of TUM-N group and 8 (21.2%) among 38 cases of VM group.

(4) The criterion of drug resistance of TUM-N was examined and it was concluded that the growth on 1% Ogawa's media containing 100 mcg/ml TUM-N should be considered as resistant.

* From the Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN c/o Inform. JATA, Kekkaku Yobokai Bldg., 8 Minami-Motocho, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

緒 言

Tuberactinomycin (TUM) はわが国の技術陣によって *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberceticus* から得られた抗生物質で、抗結核作用を有し¹⁾⁻⁷⁾、動物に対する聴器毒性は低く⁸⁾、臨床成績も大里ら⁹⁾ によって報告されている。

その後 Tuberactinomycin 生産菌の変異株 N6-130 から得られた Tuberactinomycin-N (TUM-N)¹⁰⁾ は、試験管内抗菌力、実験的結核症に対する効果は VM と同程度で¹¹⁾⁻¹²⁾、VM、CPM と交叉耐性を有すること¹¹⁾⁻¹³⁾ ~¹⁵⁾ は従来の TUM と同様であったが、動物の聴器に対する毒性は TUM より更に低く、VM、KM および CPM よりはるかに弱いことが報告され¹⁶⁾⁻¹⁷⁾、TUM-N

の治療実験が開始された。

TUM-N の臨床成績は大里ら¹⁸⁾、山本ら¹⁹⁾、国療化研²⁰⁾、日結研²¹⁾の報告がみられるが、国療化研²⁰⁾の成績では、TUM-N は VM より優れていることが報告されている。TUM-N は VM と同程度の抗菌力を示し、交叉耐性も VM 同様のパターンを示す¹¹⁾⁻¹³⁾⁻¹⁵⁾ことから、TUM-N の効果を検討するためには VM と比較することが適当と考えられるが、TUM-N は初めの3カ月間毎日投与が行われているので、対照とする VM の投与量をできるだけ増量して両剤の治療成績を比較するため、今回の研究は VM は週 3g 投与とし、TUM-N の治療効果、副作用と比較検討を加えることにした。

また TUM-N が一般に使用される場合のために TUM-N の耐性について検討すると同時に、1972 年改

表1 背景因子

()は%

		TUM-N 群			VM 群			
		全 例	① 未使用2剤併用	② 既使用耐性剤併用	全 例	① 未使用2剤併用	② 既使用耐性剤併用	
症 例 数		45	14	18	38	8	17	
性	男	30 (66.7)	10 (71.4)	11 (61.1)	25 (65.8)	7 (87.5)	11 (64.7)	
	女	15 (33.3)	4 (28.6)	7 (38.9)	13 (34.2)	1 (12.5)	6 (35.3)	
年 齢	~39 歳	12 (26.7)	4 (28.6)	5 (27.8)	11 (28.9)	2 (25)	7 (41.2)	
	40~59	24 (53.3)	6 (42.9)	9 (50)	16 (42.1)	3 (37.5)	4 (23.5)	
	60 歳~	9 (20)	4 (28.6)	4 (22.2)	11 (28.9)	3 (37.5)	6 (35.3)	
体 重	~44 kg	18 (40)	6 (42.9)	6 (33.3)	18 (47.4)	4 (50)	7 (41.2)	
	45~59	22 (48.9)	7 (50)	10 (55.6)	14 (36.8)	3 (37.5)	8 (47.0)	
	60 kg~	5 (11.1)	1 (7.1)	2 (11.1)	6 (15.8)	1 (12.5)	2 (11.8)	
ガブキ ー号数	0	15 (33.3)	4 (28.6)	6 (33.3)	12 (31.6)	3 (37.5)	4 (23.5)	
	1~2	8 (17.8)	3 (21.4)	4 (22.2)	5 (13.2)	2 (25)	1 (5.9)	
	3~6	14 (31.1)	6 (42.9)	4 (22.2)	13 (34.2)	3 (37.5)	5 (29.4)	
	7~	8 (17.8)	1 (7.1)	4 (22.2)	8 (21.0)		7 (41.2)	
培 養	+	22 (48.9)	10 (71.4)	6 (33.3)	19 (50)	6 (75)	9 (52.9)	
	++	11 (24.4)	2 (14.3)	6 (33.3)	6 (33.3)			
	+++<	12 (26.7)	2 (14.3)	6 (33.3)	19 (50)	2 (25)	8 (47.1)	
N T A	軽				1 (2.6)			
	中	13 (28.9)	7 (50)	3 (16.7)	10 (26.3)	5 (62.5)	5 (29.4)	
	高	32 (71.1)	7 (50)	15 (83.3)	27 (71.1)	3 (37.5)	12 (70.6)	
基本病変	B	6 (13.3)	2 (14.3)	2 (11.1)	19 (50)	4 (50)	12 (70.6)	
	C	30 (66.7)	12 (85.7)	11 (61.1)	11 (28.9)	4 (50)	1 (5.9)	
	F	9 (20)		5 (27.8)	8 (21.1)		4 (23.5)	
空 洞	なし	1 (2.2)			1 (2.6)			
	あり	単	18 (40)	8 (57.1)	5 (27.8)	16 (42.1)	5 (62.5)	7 (41.2)
		複	26 (57.8)	6 (42.9)	13 (72.2)	21 (55.3)	3 (37.5)	10 (58.8)
あり	Ka~d	7 (15.6)	6 (42.9)	1 (5.6)	5 (13.2)	3 (37.5)	1 (5.9)	
	Kx~Kz	37 (82.2)	8 (57.1)	17 (94.4)	32 (84.2)	5 (62.5)	16 (94.1)	

訂の検査指針による VM の耐性検査濃度における VM 耐性も併せて検討した。

研究対象

療研の今回の研究に参加した全国 38 施設に入院中の肺結核患者で、

1) 一次薬および一部の二次薬を使用するも菌陰性化せず、本研究開始前菌陽性で、2) VM, CPM 未使用のもの、を研究対象とした。

なお明らかな腎障害を有するもの、著明な聴力障害(オージオメーターで 2,000 Hz が 30 db 以上低下しているもの)を有するものは対象より除外した。

治療方式

① TUM-N 1日 1g 毎日3カ月、以後週2日、1日 1g 注射+併用薬

② VM 週3日、1日 1g 注射+併用薬

併用薬剤：なるべく未使用の2剤を併用するようにしたが、併用薬剤の選択は主治医の判断によつた。

研究方法

本研究は昭47年11月に開始された。対象は封筒法によつて無作為に両治療方式に割り当て、治療期間は原則として12カ月とした。

X線検査：3カ月毎に平面撮影、断層撮影を行つた。

菌検査：喀痰の塗抹、培養の検査を毎月2回ずつ実施した。

耐性検査：TUM-N, VM の両治療群とも、治療前、治療開始後3カ月(2~4カ月)、6カ月(5~7カ月)、9カ月(8~10カ月)、12カ月(11カ月以降)に分離された患者株を事務局に集め、菌検査センターにおいて間接法によつて TUM-N, VM の耐性検査を実施した。培地は1%小川培地を用い、検査濃度は TUM-N, VM とともに 25, 50 および 100 mcg/ml である。菌発育の観察は 3, 4 および 6週に行い、菌発育良好のものは4週で、やや不良の場合は6週で耐性を判定した。

副作用発見のための検査：聴力検査、尿検査、BUN 検査を毎月1回ずつ実施し、併用薬剤の状況により肝機能検査、血液検査を適宜実施する他に、耳鳴り、めまい、発熱、発疹など種々の症状、所見の観察、記載に留意した。

X線所見およびX線所見の経過の判定は、X線写真を事務局に集め、読影委員会において読影判定した。

症例構成

集計の対象となつた症例は TUM-N 群 45 例、VM 群 38 例である。対象の性、年齢、体重、喀痰の塗抹成績、培養成績、NTA 分類、学研分類による基本病変、

表 2 既使用薬剤および薬剤耐性の状況

() は %

		TUM-N 群	VM 群
症 例 数		45	38
S M	既使用例数	43 (95.6)	35 (92.1)
	内 20 mcg 耐性例数	22 (内51.2)	17 (内48.6)
I N H	既使用例数	43 (95.6)	38 (100)
	内 1 mcg 耐性例数	22 (内51.2)	13 (内34.2)
P A S	既使用例数	41 (91.1)	34 (89.5)
	内 1 mcg 耐性例数	26 (内63.4)	14 (内41.2)
K M	既使用例数	32 (71.1)	27 (71.1)
	内 100 mcg 耐性例数	9 (内28.1)	10 (内37.0)
E B	既使用例数	23 (51.5)	27 (71.1)
	内 5 mcg 耐性例数	12 (内52.8)	12 (内32.4)
R F P	既使用例数	28 (62.2)	16 (42.1)
	内 10 mcg 耐性例数	15 (内53.6)	9 (内56.3)
T H	既使用例数	21 (46.7)	17 (44.7)
	内 25 mcg 耐性例数	7 (内33.3)	7 (内41.2)
C S	既使用例数	21 (46.7)	17 (44.7)
	内 40 mcg 耐性例数	5 (内23.8)	4 (内23.5)
P Z A	既使用例数	12 (26.7)	1 (2.6)

注：1カ月以内の使用は未使用とした

空洞有無、有洞型などの背景因子は表1に示したが、両群間に大きな差はない。

併用薬剤の状況によつて対象を次の5つの Subgroup に分けた。

- ① 未使用2剤併用群
- ② 未使用1剤併用群 (併用薬剤中に未使用のものが1剤含まれているもの)
- ③ 既使用感性2剤併用群
- ④ 既使用感性1剤併用群 (併用薬剤中に既使用感性剤1剤が含まれているもの)
- ⑤ 既使用耐性剤併用群 (準単独群)

未使用併用薬剤の状況を①群についてみると、TUM-N 群 14 例では RFP·EB 併用 8 例、EB·TH 2 例、TH·CS 2 例、RFP·TH 1 例、INH·EB 1 例で、VM 群 8 例では RFP·EB 併用 4 例、EB·TH 2 例、RFP·TH、RFP·CS 各 1 例である。

また対象例の一次薬および二次薬の既使用の状況、および既使用例中の耐性例の率は次の表2に示したごとくである。

研究成績

1) 培養陰性化率の推移

喀痰中の結核菌の培養陰性化率の推移をみると、表3、図1(TUM-N 群)および表4、図2(VM 群)に示したように、6カ月における陰性化率は両群とも50%程度で差はみられない。また併用薬剤の状況別に Subgroup に分けてみると、TUM-N, VM 群とも未使用2剤併用の

表 3 TUM-N 治療群の培養陰性化率の推移

() は %

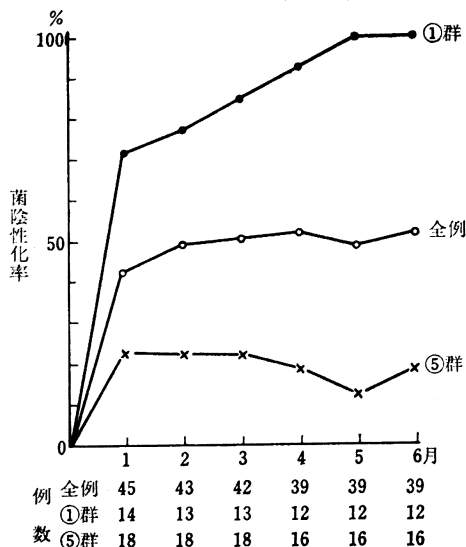
併用剤	培養陰性	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 8 9 月	10 11 12 月
全 例	症例数	45	43	42	39	39	39	33 29 27	20 15 8
	培養⊖	19 (42.2)	21 (48.8)	21 (50)	20 (51.3)	19 (48.7)	20 (51.3)	16 12 11	10 7 6
①未使用 2 併用群	症例数	14	13	13	12	12	12	11 9 7	6 4 3
	培養⊖	10 (71.4)	10 (76.9)	11 (84.6)	11 (91.7)	12(100)	12(100)	11 9 7	6 4 3
②未使用 1 併用群	症例数	7	7	6	6	6	6	4 4 4	2 1 1
	培養⊖	4 (57.1)	5 (71.4)	4 (66.7)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	1 1 1	1 1 1
③④既使用 感性剤併用群	症例数	6	5	5	5	5	5	5 4 4	3 3 1
	培養⊖	1 (16.7)	2 (40)	2 (40)	3 (60)	2 (40)	2 (40)	2 2 2	2 2 1
⑤既使用 耐性剤併用群	症例数	18	18	18	16	16	16	13 12 12	9 7 3
	培養⊖	4 (22.2)	4 (22.2)	4 (22.2)	3 (18.8)	2 (12.5)	3 (18.8)	2 0 1	1 0 1

表 4 VM 治療群の培養陰性化率の推移

() は %

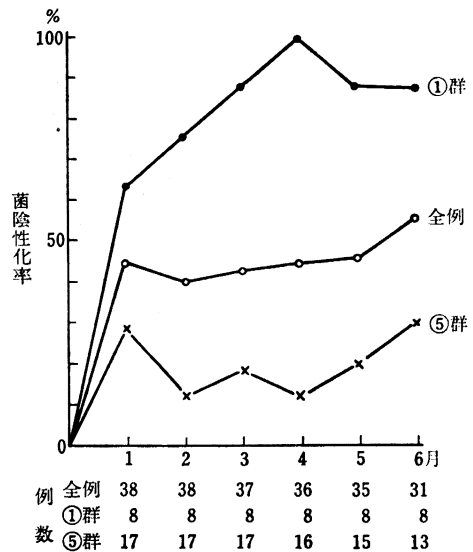
併用剤	培養陰性	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 8 9 月	10 11 12 月
全 例	症例数	38	38	37	36	35	31	27 25 23	21 18 16
	培養⊖	17 (44.7)	15 (39.5)	16 (43.2)	16 (44.4)	16 (45.7)	17 (54.8)	14 12 11	8 7 7
①未使用 2 併用群	症例数	8	8	8	8	8	8	8 6 5	4 4 4
	培養⊖	5 (62.5)	6 (75)	7 (87.5)	8(100)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 5 4	3 3 3
②未使用 1 併用群	症例数	10	10	9	9	9	8	7 7 7	7 6 5
	培養⊖	5 (50)	5 (50)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (62.5)	3 3 3	3 3 2
③④既使用 感性剤併用群	症例数	3	3	3	3	3	2	2 2 1	1 1 1
	培養⊖	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (50)	2 2 1	0 1 1
⑤既使用 耐性剤併用群	症例数	17	17	17	16	15	13	10 10 10	9 7 6
	培養⊖	5 (29.4)	2 (11.8)	3 (17.6)	2 (12.5)	3 (20)	4 (30.8)	2 2 3	2 0 1

図 1 TUM-N 治療群の培養陰性化率の推移



注：① 群：未使用 2 剤併用群 ⑤ 群：既使用耐性剤併用群

図 2 VM 治療群の培養陰性化率の推移



注：① 群：未使用 2 剤併用群 ⑤ 群：既使用耐性剤併用群

表5 全X線の経過

()は%

		TUM-N 群				VM 群			
		3 月	6 月	9 月	12 月	3 月	6 月	9 月	12 月
全 例	症例数	42	40	33	25	34	31	23	18
	1		1	1	1	1	3	5	3
	2a		} (15)	} (15.2)	} (20)	} (17.4)	} (22.6)	} (26.1)	} (22.2)
	2b	5 (11.9)							
	3	34	30	23	18	27	21	11	9
4	3 (7.1)	4 (10)	5 (15.2)	2 (8)	2 (5.9)	3 (9.7)	6 (26.1)	5 (27.8)	
① 未使用 2 剤併用 群	症例数	13	13	10	8	6	6	5	3
	1		1	1	1	1	2	3	1
	2a		} (38.5)	} (40)	} (37.5)	} (66.7)	} (83.3)	} (80)	} (66.7)
	2b	4 (30.8)							
	3	8	8	6	5	2	1	1	1
4	1 (7.7)								
② 未使用 1 剤併用 群	症例数	6	6	5	2	8	8	6	5
	1							1 (16.7)	1 (25)
	2a				1 (50)	1 (12.5)	1 (12.5)		
	2b								
	3	6	5	4	1	7	5	1	1
4		1 (16.7)	1 (20)			2 (25)	4 (66.7)	3 (60)	
③ ④ ⑤ 既使用 剤併用 群	症例数	23	21	18	15	20	17	12	10
	1								
	2a						1 (5.9)	1 (8.3)	1 (10)
	2b	1 (4.3)	1 (4.8)	1 (5.6)	1 (6.7)				
	3	20	17	13	12	18	15	9	7
4	2 (8.7)	3 (14.3)	4 (22.2)	2 (13.3)	2 (10)	1 (5.9)	2 (16.7)	2 (20)	

① 群の成績が最も優れ、TUM-N 群では未使用 2 剤併用例は全例陰性化している。これに比して既使用耐性剤のみの併用群 (⑤ 群) の成績は最も劣っていた。

2) X線所見の経過

X線所見の経過は全X線の経過として表5に示した。再治療のため TUM-N 群、VM 群とも6カ月で15~23%程度の改善率が認められたにすぎないが、未使用2剤併用の①群では改善率が高く、既使用剤のみの併用群(③,④,⑤群)では悪化率が高かった。

3) 副作用

TUM-N あるいは VM に関係したと思われる副作用の発現状況は、副作用のため開始直後に脱落した1例を含め TUM-N 群 46 例、VM 群 38 例について検討した。聴力低下は治療前に比しオージオメーターで 20 db 以上の低下の認められたものとし、BUN 上昇は治療前正常値を示し治療中に 20 mg/dl 以上を示したものとした。副作用の発現状況は表6に示したように、聴力低下は TUM-N 群で1例、2.2%と低率であり、VM 群も

週3日投与にかかわらず2例、5.7%であった。腎障害は VM 群に高率に認められ、このために VM の投与を中止したものが1例あった。ショックは VM 群に1例、発熱は両群に同程度にみられた。また VM 群では2例に掻痒感を伴う発疹がみられ、このため投与が中止された。

副作用による中止例は TUM-N 群3例、6.5%、VM 群8例、21.1%で VM 群に高率であったが、例数の少ないため推計学的に有意差を示さなかった。

なお平均治療期間は TUM-N 群 9.2 カ月、VM 群 9.5 カ月である。

4) 耐性検査成績

1% 小川培地を用いた耐性検査による 25, 50 および 100 mcg/ml の各培地における耐性の推移は表 7, 8 に示したように、TUM-N 群、VM 群とも治療の経過と共に各検査濃度における耐性株の率は上昇する傾向が認められるが、25 mcg/ml に完全耐性を示すものは6カ月以上の治療で TUM-N 群で 21%、VM 群で 33.3%に

表 6 副作用の発現状況 (TUM-N あるいは VM に関係ありと思われるもの)

		TUM-N 群	VM 群
観 察 症 例 数		46(中止例)	38(中止例)
副 作 用 の 種 類	第 八 脳 神 経 障 害	耳 鳴 聴 力 低 下	1 2 2 5.7%
	腎 障 害	尿蛋白(-)→(+)	2
		BUN上昇(20以上)	5 10.9%
	ア ギ 反 レ ル 応	シ ョ ッ ク 発 熱	4(2)
		発 疹	
	咳 発 作 頭 が グ ラ グ ラ す る	1(1)	
	注 射 部	出 血 疼 痛	1(1) 2
副作用による中止例		(3)(6.5%)	(8)(21.1%)

* 同一例

注：(1) 聴力低下はオーディオメーターで治療前に比し 20 db 以上の低下のみられたもの。TUM-N の 1 例は 4,000 Hz 35 db, 2,000 Hz 65 db の低下がみられた。VM の 1 例は 8,000 Hz 30 db, 4,000 Hz 30 db, 2,000 Hz 45 db の低下, 他の例は 8,000 Hz 25 db の低下。

(2) 発熱例のうち TUM-N の 1 例, VM の 1 例は休業により再投与可能であった。TUM-N 群の 1 例は微熱。

(3) 発疹の 2 例 (VM 群) はいずれも痒痒感を伴った。

すぎない。また TUM-N 群における VM 耐性, 逆に VM 治療群における TUM-N 耐性は, それぞれの投与薬剤の耐性とほぼ平行して上昇していることは表にみるとおりである。

次に, 一応の耐性基準として, 1) 25 mcg 完全耐性 (25~50 mcg 不完全耐性を含む), 2) 50 mcg 不完全耐

性, 3) 50 mcg 完全耐性 (50~100 mcg 不完全耐性を含む), 4) 100 mcg 不完全耐性, の 4 つの基準を設定し, おおのこの基準による耐性株の推移をみると次の表 9, 10 に示したように, 1), 2) の基準では治療前の TUM-N 耐性は 7.9%, VM 耐性は 15.9% を示すことから適当な基準とはいえない。また 3), 4) の両基準による耐性は治療前には TUM-N, VM とともに 3.2% で, 6 カ月以降は TUM-N 治療群で 52.6%, VM 治療群で 38.9% を示し (VM 投与群の TUM-N 耐性は 52.6%), VM 群 3 カ月の成績の他は 3), 4) の基準の間に差は認められない。したがって, 現行の VM の検査濃度に従って 25, 100 mcg の 2 段階濃度の検査を実施するとすれば, 4) の基準, すなわち 100 mcg に菌発育を認めたものを耐性とするのが妥当であろう。

考 案

わが国で開発された新抗結核薬 TUM¹⁾ は基礎実験²⁾⁻⁸⁾, 臨床実験⁹⁾ でその効果が認められていた。その後変異株 N 6-130 から得られた TUM-N¹⁰⁾ も基礎実験¹¹⁾⁻¹⁷⁾ をへて治療実験¹⁸⁾⁻²¹⁾ が実施され, VM より有効で²⁰⁾, 毎日投与にもかかわらず聴力障害の低率なことが報告されている¹⁸⁾⁻²¹⁾。

今回の療研の研究は, TUM-N の治療効果, 副作用について VM 週 3 日投与の場合の成績と比較し, 併せて TUM-N の耐性基準を検討することを目的とした。国療化研の成績²⁰⁾ では, TUM-N は初め 3 カ月毎日投与群はもちろん, 週 2 日投与群でも VM 週 2 日投与群の成績より優れていたことが報告されている。今回の研究は必ずしも十分な症例が得られなかつたこと, 併用薬が統一されていなかつたことなどを考慮に入れなければならないが, TUM-N の治療成績は VM 週 3 日投与の成績に勝るとも劣ることなく, かつ副作用は VM 群よりも低

表 7 TUM-N 耐性の推移

() は %

TUM-N 濃度 (mcg/ml)	耐 性	治 療 前	TUM-N 治療群		VM 治療群	
			3 カ 月	6 カ 月 ~	3 カ 月	6 カ 月 ~
検 査 数		63	31	19	21	18
25 mcg	感 性	45 (71.4)	12 (38.7)	6 (31.6)	9 (42.9)	4 (22.2)
	不 完 全 耐 性	17 (27.0)	16 (51.6)	9 (47.4)	9 (42.9)	10 (55.6)
	完 全 耐 性	1 (1.6)	3 (9.7)	4 (21.0)	3 (14.3)	4 (22.2)
50 mcg	感 性	58 (92.1)	19 (61.3)	9 (47.4)	17 (80.9)	9 (50)
	不 完 全 耐 性	5 (7.9)	9 (29.0)	8 (42.1)	3 (14.3)	9 (50)
	完 全 耐 性		3 (9.7)	2 (10.5)	1 (4.8)	
100 mcg	感 性	61 (96.8)	21 (67.7)	9 (47.4)	17 (80.9)	13 (72.2)
	不 完 全 耐 性	2 (3.2)	8 (25.8)	9 (47.4)	3 (14.3)	5 (27.8)
	完 全 耐 性		2 (6.5)	1 (5.3)	1 (4.8)	

表 8 VM 耐性の推移

()は%

VM 濃度 (mcg/ml)	耐性	治療前	VM 治療群		TUM-N 治療群	
			3カ月	6カ月～	3カ月	6カ月～
検査数		63	21	18	31	19
25 mcg	感性	31 (49.2)	7 (33.3)	2 (11.1)	7 (22.6)	2 (10.5)
	不完全耐性	29 (46.0)	7 (33.3)	10 (55.6)	15 (48.4)	13 (68.4)
	完全耐性	3 (4.8)	7 (33.3)	6 (33.3)	9 (29.0)	4 (21.1)
50 mcg	感性	53 (84.1)	10 (47.6)	4 (22.2)	11 (35.5)	6 (31.6)
	不完全耐性	10 (15.9)	8 (38.1)	12 (66.7)	17 (54.8)	12 (63.2)
	完全耐性		3 (14.3)	2 (11.1)	3 (9.7)	1 (5.3)
100 mcg	感性	61 (96.8)	17 (80.9)	11 (61.1)	19 (61.3)	9 (47.4)
	不完全耐性	2 (3.2)	3 (14.3)	7 (38.9)	10 (32.3)	9 (47.4)
	完全耐性		1 (4.8)		2 (6.5)	1 (5.3)

表 9 TUM-N の耐性基準と耐性頻度の推移

()は%

耐性基準	治療前	TUM-N 治療群		VM 治療群	
		3カ月	6カ月～	3カ月	6カ月～
検査数	63	31	19	21	18
25 mcg 完<(25~50不完を含む)	5 (7.9)	12 (38.7)	10 (52.6)	4 (19.0)	9 (50)
50 mcg 不完<	5 (7.9)	12 (38.7)	10 (52.6)	4 (19.0)	9 (50)
50 mcg 完<(50~100不完を含む)	2 (3.2)	10 (32.2)	10 (52.6)	4 (19.0)	5 (27.8)
100 mcg 不完全耐性	2 (3.2)	10 (32.2)	10 (52.6)	4 (19.0)	5 (27.8)

表 10 VM の耐性基準と耐性頻度の推移

()は%

耐性基準	治療前	VM 治療群		TUM-N 治療群	
		3カ月	6カ月～	3カ月	6カ月～
検査数	63	21	18	31	19
25 mcg 完<(25~50不完を含む)	10 (15.9)	9 (42.9)	14 (77.8)	20 (64.5)	13 (68.4)
50 mcg 不完<	10 (15.9)	9 (42.9)	14 (77.8)	20 (64.5)	13 (68.4)
50 mcg 完<(50~100不完を含む)	2 (3.2)	5 (23.8)	7 (38.9)	12 (38.7)	10 (52.6)
100 mcg 不完全耐性	2 (3.2)	4 (19.0)	7 (38.9)	12 (38.7)	10 (52.6)

率であることが判明した。副作用のうち特に問題となる聴力障害、腎障害も TUM-N 群は VM 群に比して低率であり、副作用による中止例の頻度も TUM-N 群では低率であった。しかし TUM-N 単独治療では十分な効果は望み難く、RFP と併用した国療化研の成績²⁰⁾でも6カ月の菌陰性化率は79%であり、治療効果を向上させるためには未使用の有効な2剤と併用されることが必要である。したがって、TUM-N は一次薬および KM 既使用例に RFP, EB と併用する方式、KM, EB 既使用の場合に RFP, TH と併用する方式、KM, RFP 既使用の場合に EB, TH と併用する方式などが実際的に有用であろうと思われる。

TUM-N の耐性については、豊原²²⁾は治療前の菌の TUM-N 耐性の分布状態を検討し、現行の KM, CPM および VM の検査濃度 25, 100 mcg/ml に併せて検査を実施するとすれば、100 mcg に菌発育を認めたものを耐性とするのが適当であろうと報告している。また TUM-N の治療前、治療中の菌の耐性の推移を検討した日結研²¹⁾の成績は、50 mcg の耐性は治療前には2.9%、5~6カ月治療で33.3%に上昇し、TUM-N 耐性の出現につれて VM 耐性を示す菌が増加したことを報告している。今回の療研の成績からみると、TUM-N は耐性検査成績から臨床的に有効か無効かを鑑別することの容易でない薬剤の1つであろうと思われるが、2段階の検

査を実施するとすれば 25, 100 mcg の検査濃度が適当であり、耐性基準としては 100 mcg に菌発育を認めたものを耐性とするのが適当であろうと思われる。この基準によれば TUM-N 治療群では 6 カ月以上の治療で 52.6% に、VM 治療群では 38.7% に耐性を認めたことになる。

耐性検査は多くの因子によりその成績が変動する可能性があり、菌発育を認めたもの（いわゆる不完全耐性）を基準にした場合は、耐性の変動が少なくないことが考えられるが、6 カ月以上の治療例で 25 mcg に完全耐性を示したものはわずかに 21~33% であり、100 mcg 不完全耐性を耐性基準とする以外に適当な基準はないとの結論に達した。しかし TUM-N, VM は TH, CS よりも耐性検査成績が臨床上的参考になりうる薬剤と考えられる。また TUM-N と VM を比較すると、TUM-N の耐性上昇は VM のそれよりも明瞭であるが、両剤の耐性上昇の差異を投与量の違い（TUM-N は 3 カ月毎日以後週 2 日投与で 6 カ月で 116g, VM は週 3g 投与, 6 カ月で 52g）で説明することはできない。VM 投与群における TUM-N 耐性をみると 6 カ月で 52.6% が 100 mcg 不完全耐性を示し、VM の耐性 38.7% よりも高率を示している。したがって TUM-N の耐性が VM 耐性より上昇しやすいことは投与量の違いによるのではなく、他に原因を求めなければならないであろう。いずれにしても、感性群と耐性群の区別は TUM-N の方が VM よりも容易であること——これを裏返しているならば、TUM-N の耐性検査成績は VM のそれよりも臨床上的参考になることが多いということになる。

結 論

菌陽性の再治療肺結核患者に TUM-N 治療と VM 治療の 2 方式を無作為に割当て（TUM-N 群 45 例, VM 群 38 例）、TUM-N は初めの 3 カ月間は毎日 1g、以後週 2 日、1 日 1g を投与し、VM は週 3 日、1 日 1g を投与し、できるだけ未使用の 2 剤と併用し、その治療効果、副作用を比較検討すると共に、治療前および治療中に分離された患者株について耐性検査を実施し、次のごとき結論を得た。

- 1) TUM-N は VM に勝るとも劣らない治療効果を示した。
- 2) 両方式とも未使用 2 剤との併用群が優れた成績を示した。
- 3) 準単独治療では、TUM-N, VM とその効果は良好ではなかつた。
- 4) 副作用は VM 群に高率で、副作用による中止例も VM 群に多かつた。聴力低下は TUM-N 群 2.2%, VM 群 5.7% で、腎障害も VM 群に高率であつた。
- 5) 1% 小川培地を用いた耐性検査では、TUM-N,

VM とも 100 mcg/ml に菌発育を認めたものを耐性とするのが適当である。

薬剤を提供された東洋醸造株式会社に感謝します。

本研究の一部は第 49 回日本結核病学会総会において担当幹事の一人、大里が報告した。

文 献

- 1) 永田明穂・早野和夫・星野保夫：結核，43：249, 1968.
- 2) 豊原希一：結核，43：245, 1968.
- 3) Toyohara, M., Nagata, A., Hayano, K. and Abe, J.: Amer. Rev. Resp. Dis., 100：228, 1969.
- 4) 豊原希一：結核，44：295, 1969.
- 5) 小関勇一・岡本茂広・金井興美・室橋豊穂：結核，43：535, 1968.
- 6) 小関勇一・安地節・岡本茂広：結核，45：461, 1970.
- 7) 五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆・山田幸寛・前野忠彦：結核，45：461, 1970.
- 8) 秋吉正豊・佐藤喜一・早野和夫・吉沢宗敏：Chemotherapy, 18：167, 1970.
- 9) 大里敏雄・豊原希一：結核，46：59, 1971.
- 10) Ando, T., Matsuura, K., Izumi, R., Noda, T., Take, T., Nagata, A. and Abe, J.: J. Antibiotics, 24：680, 1971.
- 11) 豊原希一：結核，47：181, 1972.
- 12) 小関勇一・岡本茂広・室橋豊穂：結核，48：189, 1973.
- 13) Saito, T.: Jap. J. Tub. Chest Dis., 18：7, 1972.
- 14) 斎藤健利・福原徳光：結核，49：59, 1974.
- 15) 福原徳光・斎藤健利：第 49 回日本結核病学会総会演説，1974.
- 16) 秋吉正豊・佐藤喜一・吉沢宗敏・早野和夫：Chemotherapy, 19：299, 1971.
- 17) 秋吉正豊・佐藤喜一・吉沢宗敏・早野和夫：Audiology Japan, 15：69, 1972.
- 18) 大里敏雄・豊原希一：結核，47：177, 1972.
- 19) 山本和男・相沢春海・藤田一誠・直江弘昭・津田定成：結核，48：23, 1973.
- 20) 国立療養所化学療法共同研究班：結核，48：129, 1973.
- 21) 日本結核化学療法研究会：結核，48：473, 1973.
- 22) 豊原希一：結核，48：405, 1973.

〔協力委員・所属施設〕石原国（鳥大）伊藤忠雄（国療神奈川病）井上満（国療埼玉）上田直紀（国療道北病）江川三二（国療新潟）遠藤勝三（結核予防会大阪府支部附療廠）大池弥三郎（弘大）大里敏雄（結核予防会結研附療廠）沖中重雄（虎の門病）饒島四郎（長崎大）木下康民（新大）楠信男（福島県医大）久保宗人（国療村松晴嵐荘）熊谷謙二（国病東二）倉光一郎・高橋欽一（国療南横浜病）小林君美（国療岐阜病）五味二郎・青柳昭雄（慶大）今野淳（東北大抗研）酒井良隆（国療北海道第 1）佐藤智（東京白十字病）島村喜久治（国療東京病）

砂原茂一（国療東京病）関口一雄（聖隷三方原病）高橋龍之助（国療中部病）田村政司（国療兵庫中央病）辻周介（京大結胸研）寺松孝（京大結胸研）徳臣晴比古（熊大）戸塚忠政（信大）馬場治賢（国療中野病）平川公義（国療貝塚千石荘）藤井実（国療広島病）藤岡萬雄（埼玉県立小原療）前川暢夫（京大結胸研）前田勝敏（国療

豊福園）森久保裕（日赤医療センター）山崎正保（国療刀根山病）山田充堂（伊豆通信病）

〔担当幹事〕青柳昭雄・石原啓男・大里敏雄・河目鍾治・木野智慧光・小関勇一・福原徳光・松宮恒夫・村田彰・山口智道・（斎藤健利）