

原 著

重症肺結核に対する Tuberactinomycin-N (TUM-N) の効果

三 輪 太 郎 (国療東名古屋病院)
 束 村 道 雄 (国療中部病院)
 真 島 武 (国療天竜荘)
 安 藤 良 輝 (国立三重療養所)
 纈 纈 義 興 (国療長良病院)
 野 坂 外 好 (国立石川療養所)
 中 川 起 夫 (国療鈴鹿病院)
 堀 江 重 雄 (国療北陸荘)
 中 川 茂 (国療高山病院)
 近 藤 育 夫 (国立明星療養所)

受付 昭和50年6月3日

THE EFFECTS OF TUBERACTINOMYCIN-N (TUM-N)
 FOR SEVERE PULMONARY TUBERCULOSIS

Taro MIWA*, Michio TSUKAMURA, Takeshi MAJIMA, Yoshiteru ANDO,
 Yoshioki KOKETSU, Sotoyoshi NOSAKA, Hayao NAKAGAWA,
 Shigeo HORIE, Shigeru NAKAGAWA and Ikuo KONDO

(Received for publication June 3, 1975)

The effects of six months treatment of Tuberactinomycin-N (TUM-N) on severe chronic pulmonary tuberculosis were observed in ten national sanatoria in Tokai and Hokuriku regions.

The study subjects were either retreatment cases or cases who had been treated by other regimens, who failed to convert to bacilli negative by previous treatment, who had cavities and whose tubercle bacilli were not resistant to 100 mcg/ml capreomycin (CPM).

The patients were divided into the following two groups. Group A consisted of 30 patients was given TUM-N 1 gram/day daily for the first 3 months and thereafter 3 times a week together with primary or secondary drugs which had been used already, and group B consisted of 44 patients was given TUM-N 1 gram/day every 2 days together with previously used drugs. The results of six month treatment on the above two groups were compared retrospectively with patients who were treated with capreomycin and other previously used drugs.

Negative conversion rates of tubercle bacilli by smear after 6 months were 20% in group A, 38% in group B and altogether 29%, and the rates by culture were 40% in group A, 13% in group B, and altogether 26.5%. In the case of culture, the conversion rate was higher among daily regimen than the intermittent one. The results were rather similar to that by capreomycin.

As critical concentrations of drug resistance to TUM-N, complete resistance to 50 mcg/ml or incomplete resistance both to 50 and 100 mcg/ml were adopted. Emergence of drug resistance to

* From the National Sanatorium Higashi-Nagoya Hospital, Syowa-ku, Nagoya, Aichi 468 Japan.

TUM-N after 6 months was 25% in group A and 14% in group B, though the majority of patients showed continuous bacilli discharge.

Concerning side-effects, 2 cases in group A and 3 cases in group B stopped the use of TUM-N within the first 3 months, and tinnitus and difficulty in hearing were complained in 6 cases including the above 5 cases. No cases including the above, however, showed hearing impairment on audiometry. The incidence of side-effects could be evaluated as low in spite of rather unfavourable background factors of patients such as higher age and severe pulmonary lesions.

From the results mentioned above, it could be concluded as follows:

1) Taking into account the fact that the study subjects failed to convert to negative by previous chemotherapy and TUM-N was used in combination with previously used most likely resistant drugs, the negative conversion rate by culture in group A (40%) could be evaluated as good, and the effect of TUM-N is similar to that of capreomycin or viomycin.

2) TUM-N is effective for cases showing resistance to primary and secondary drugs other than viomycin and capreomycin, and its effect is enhanced if it is used with other sensitive drugs.

3) As the incidence of side-effects is low, TUM-N could be administered daily.

Because of the above excellent properties, TUM-N should be added to the list of antituberculous drugs.

緒 言

抗結核剤による結核化学療法の成果は、まことに華々しいものであり、RFPの登場はさらにその成績をたかめ、新鮮な肺結核症の治療は、単なる感染症に対処する程度に考えられるまでとなつている。しかし、一方では、長期難治化した重症肺結核患者が存在し、10指に余る抗結核剤にも反応せず排菌源となり続けており、これらの症例は、一般病院結核ベッドの転換から、当然ながら国立結核療養所に累積する傾向を強くしている。

これらの症例に対しては、RFPの出現はもちろん、VM, CPM, LVMなど新しい抗結核剤が出現するたびに治療が試みられ、それぞれ一定の評価が得られてきた。

前回LVMを準単独に使用した経験をもつ東海北陸地方の国立療養所10施設が、今回はTuberactinomycin-N(以下TUM-N)を使用してこれら難治例に対する効果を検討することとした。

TUM-NはTuberactinomycin(TUM)の変異株N6-130から得られた抗結核作用を持つ抗生物質であり、その基礎²⁾³⁾および臨床成績^{4)~8)}は、1971年以来数多く報告され、ほぼVMに匹敵する効果とともに腎毒性、聴力障害など副作用の少ない利点が強調されている。

対 象

東海北陸地方の国立療養所10施設に入院中の肺結核患者で、次の条件を満たすものの中から症例を選んだ。

- 1) 再治療または継続治療例であること。
- 2) 一次薬、二次薬を使用してもなお排菌があるこ

と。

- 3) 空洞が認められること。
- 4) CPM 100 mcg/ml 耐性がないこと。

方 法

A) TUM-N 毎日1g注射(3カ月後は1gを週3日)と耐性薬剤毎日併用

B) TUM-N 隔日1g注射(週3回)と耐性薬剤毎日併用

の2方式とし、TUM-N準単独の効果を判定することとした。併用薬は耐性あるかぎり自由としたが、INHが大部分を占める結果となつた。

治療は48年12月開始し6カ月間継続したが、A, Bいずれかは主治医の選択にまかせ、各群50例ずつ計100例を予定した。しかし参加予定施設の脱落のため、A 34例、B 54例で開始された。

なお、retrospectiveにCPMおよび耐性薬剤の組合せで治療を行つた症例を選び、対照として比較検討を試みた。

治療中の検査項目は以下である。

X線検査: 3カ月および6カ月に胸部平面撮影、一部断層撮影。

菌検査: 月1回行い、塗抹検査はZ-N法または蛍光法で、培養検査は1%小川培地を用い、4~8週まで観察した。

耐性検査: 分離された菌について毎月行い、TUM-N 50 mcg/ml, 100 mcg/ml 添加の1%小川培地を用いる間接法により、50 mcg/ml 完全耐性の出現、または50 mcg/ml および100 mcg/ml 不完全耐性出現をもつて

表1 治療対象症例の性

	A. 毎日法	B. 隔日法	CPM
♂	21	24	14
♀	9	20	17

表2 治療対象症例の年齢構成

	A. 毎日法	B. 隔日法	CPM
~39歳	10	5	10
~59	10	22	15
60歳~	10	17	6

表3 治療対象症例の既使用抗結核剤に対する耐性

耐性剤数	A. 毎日法	B. 隔日法	CPM
~2剤	1	5	1
~5	14	19	8
6剤~	15	20	22
計	30	44	31

TUM-N 耐性とした。

副作用発現のための検査: GOT, GPT, Al-P, BUN, 検尿, 赤血球, 白血球, 血色素は毎月1回, オーディオメーターによる聴力測定は毎月または3カ月毎に行つた。

症例構成

集計対象となつたのは, A) TUM-N 毎日群 30例, B) TUM-N 隔日群 44例, 対照 CPM 群 31例で, 表1, 2のごとき症例からなつている。

胸部X線所見は全例 Far Advanced, 学研では C₃~F に位置し, 空洞は全例 Kx~Kz。

排菌は全例陽性で, 治療前の抗結核剤に対する耐性獲得状況は, 表3のごとく, 3剤以上耐性例がほとんどを占めている。

以上, 年齢構成に多少の差はあるとしても, いずれもがいわゆる難治重症肺結核であり, 在来のいかなる抗結核薬にも反応せず, 菌陰性化しえなかつた症例である。

成績

① X線所見: 対象が全例 Kx~Kz の陳旧硬化性空洞を有するため, 6カ月後 C₃Kx₃ から C₂Kx₂ に改善された1例(A. 毎日群)のほかは不変であつた。

② 結核菌の変化: 塗抹については, 図1, 表4のごとく, 30% 前後の菌陰性化率を示したが, 培養では図2, 表5のごとく, 20% 前後を上下し, TUM-N 毎日法が漸次高い菌陰性化率を示した。

図1 TUM-N 投与後の塗抹菌陰性化率の推移

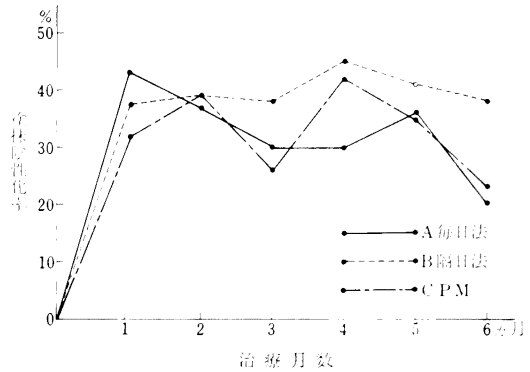


表4 結核菌の塗抹菌陰性化率の推移 (%)

	治療月数					
	1	2	3	4	5	6
A. 毎日法	43	37	30	30	36	20
B. 隔日法	37	39	38	45	41	38
CPM	32	39	26	42	35	23

図2 TUM-N 投与後の培養菌陰性化率の推移

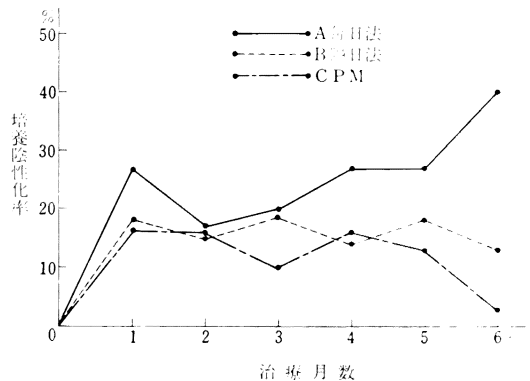


表5 結核菌の培養菌陰性化率の推移 (%)

	治療月数					
	1	2	3	4	5	6
A. 毎日法	27	17	20	27	27	40
B. 隔日法	18	15	19	14	18	13
CPM	16	16	10	16	13	3

③ 耐性獲得状況: 耐性検査を施行しえた症例は, 表6のごとくで, 6カ月後で毎日法に 25% の耐性獲得をみた。

④ 副作用: 副作用出現のため, 3カ月以内に治療を中止した症例が表7である。

毎日法の2例, 隔日法の3例のうち難聴が2例, しび

表 6 TUM-N 耐性の出現状況

	治療前	3カ月後	6カ月後
A. 毎日法	0	2 (8%)	7 (25%)
B. 隔日法	0	1 (2%)	6 (14%)

表 7 副作用のため3カ月以内に中止した例

		中止時期	理由
A. 毎日法	① ♂ 58歳	1カ月	難聴
	② ♀ 70歳	2カ月	しびれ
B. 隔日法	① ♂ 67歳	1カ月	難聴
	② ♀ 62歳	1カ月	しびれ
	③ ♀ 39歳	3カ月	頭痛, 発疹
	④ ♂ 69歳	2カ月	死亡 (肺性心による)

れ感が2例認められた。表のほかに耳鳴を訴えたもの4例、しびれがさらに2例あつたが、注射は続行しえた。

また、表7の中止例をも含めて難聴、耳鳴を訴えた6例でオーディオメーターにより聴力低下を証した例はない。

肝機能、血液に異常をきたした例はなかつた。

考 案

TUM-N の臨床例での菌陰性化率をみると、山本ら⁹⁾の準単独14例、塗抹1カ月 30.8%、6カ月 28.6%、培養で1カ月 42.9%、6カ月 28.6%、日結研⁷⁾の準単独24例で塗抹3カ月 29.2%、6カ月 24.1%、培養3カ月 31.6%、6カ月 27.3%、さらに療研⁸⁾の同様症例13例での6カ月培養陰性化 30.8% と、いずれもが 24%~30% とほぼ一致した線上にあり、われわれの74例6カ月培養陰性化率平均 28% とほぼ一致し、TUM-N はほぼ VM と等しい抗菌力といわれていることを裏付けている。この成績は従来どの抗結核薬にも反応せず、菌陰性とならなかつた症例に準単独使用した薬剤の効果として評価できる。

次に準単独使用時、毎日投与か間欠投与かについては、国療化研⁶⁾の TUM 毎日+RFP+INH と TUM 間欠+RFP+INH の比較データがあり、いずれも同時に行つた VM よりも優れ、TUM 毎日法が菌陰性化率 79% でもつとも有効であつたとしているが、RFP を加えたこの菌陰性化率は別としても、今回のわれわれのデータからも TUM-N 毎日法が優れているといえる。

TUM-N は後述のように副作用が少なく、毎日使用が可能であるといえる。

また、CPM 症例では菌陰性化率はさらに劣る結果となつた。

耐性について：TUM-N の耐性基準をどこで引くかに

については、日結研⁷⁾の 50 mcg/ml、療研⁸⁾の 25 mcg/ml、100 mcg/ml の2段階、豊原⁹⁾の 100 mcg/ml など諸家の報告は一致していない。25 mcg/ml では治療前耐性を区別しえない点から、われわれは 50 mcg/ml を一応の基準としたが、3カ月で毎日法 8%、6カ月で 25%、隔日法では6カ月 14% と低値であり、排菌面からみた臨床像と合致しなかつた。TH, VM, CS など耐性検査成績と治療効果との平行しがたい薬剤と似た傾向が考えられる。

斎藤ら¹⁰⁾¹¹⁾は VM⇄TUM, TUM→CPM の交叉耐性について明らかにしているが、今回は共同研究の制約もあり、個々にふれることはできず、CPM 100 mcg/ml 耐性例を症例から除くことの申合せで終わつた。

副作用について：長谷川ら¹²⁾¹³⁾は腎毒性が少なく、毎日の使用可能を述べており、国療化研⁶⁾も臨床的にこの利点を認めている。ほぼ同様な抗菌力とされている CPM, VM 等に比べ腎毒性、聴器毒性の少ないことが TUM-N の特長の一つであり、長期間毎日投与を可能にしている。今回の研究でも、88 例中 5 例の脱落は少数といえる。対象症例が高齢かつ慢性重症例であることからみれば、これはとくに強調されてよい点であろう。

今回治療研究に参加した 10 施設の国立結核療養所には、結核ベッド縮少のあおりをうけて、慢性化した重症結核が累積在院する傾向が強まっている。この状況の中では、新しい抗結核剤の出現はとくに期待されるわけであり、TUM-N 使用の意義は大きい。

結 語

① 難治肺結核症 88 例を 6 カ月間

A) TUM-N 1日 1g 毎日 (3カ月後週3回)+耐性薬剤

B) TUM-N 1日 1g 隔日+耐性薬剤

で治療し、TUM-N の準単独効果を検討した。

6カ月後集計しえた症例は、A) 30例、B) 44例、計 74例であつた。なお、retrospective に CPM+耐性薬剤 31例を対照とした。

② 6カ月後の菌陰性化率は、塗抹で A) 毎日法 20%、B) 隔日法 38%、平均 29%、培養では A) 40%、B) 13%、平均 26.5% で、毎日法は隔日法より優れた培養陰性化率を得た。

③ TUM-N の耐性基準は 50 mcg/ml 完全耐性または 50 mcg/ml および 100 mcg/ml 不完全耐性をもつてしたが、6カ月後毎日法で 25%、隔日法で 14% と低値であり、臨床像とは平行しなかつた。

④ 3カ月以内に毎日法で 2例、隔日法で 3例が副作用のため脱落したが、TUM-N 中止後すぐ回復している。

耳鳴、難聴は 6例にみられたが、オーディオメーター

で聴力低下を認めた例はなかった。

対象に高齢者が多く、また慢性重症例であるにもかかわらず、副作用は予想以上に少ないと判断した。

TUM-N は菌陰性化率からみて CPM, VM とほぼ同様な位置づけができる抗結核薬で、2次剤を使い果たした後での使用のほかに、有効2次剤との併用でさらに効果を高めうる薬剤と考えられ、さらに副作用が少なく、連日投与も可能である点からみても、抗結核剤のリストに加えられるべき一剤であろうと結論する。

なお、他に深津要、加藤那夫、渡辺清、近藤博恒、加藤一郎、若松良隆、阪野紘(国療東名古屋病)、鬼頭克己、竹中哲夫、柳瀬正之、布施政一(国療中部病)、森田貞雄、近藤弘子、榑昶成(国療天龍荘)、川瀬好生、久本静子、山家武(国療三重)、森岡誠、森岡貫二(国療石川)、関富貴子(国療高山病)が、主治医としてこの治療研究に参加した。

本治療研究に使用した TUM-N は東洋醸造株式会社より供与を受けたことを付記する。

文 献

- 1) 東海北陸地方国立療養所 LVM 共同研究班: 日本胸部臨床, 33: 75, 1974.
- 2) Ando et al.: J. Antibiotics, 24: 680, 1971.
- 3) 豊原希一: 結核, 47: 181, 1972.
- 4) 大里敏雄 他: 結核, 47: 177, 1972.
- 5) 山本和男 他: 結核, 48: 23, 1973.
- 6) 国立療養所化学療法共同研究班: 結核, 48: 129, 1973.
- 7) 日本結核化学療法研究会: 結核, 48: 473, 1973.
- 8) 結核療法研究協議会: 結核, 49: 207, 1974.
- 9) 豊原希一: 結核, 48: 405, 1973.
- 10) 斎藤健利 他: 結核, 49: 57, 1974.
- 11) 斎藤健利 他: 結核, 49: 91, 1974.
- 12) 長谷川大四郎 他: 結核, 49: 127, 1974.
- 13) 長谷川大四郎 他: 結核, 49: 165, 1974.