

原 著

Enviomycin (ツベラクチン) による肺結核治療

山本和男・相沢春海・井上幾之進
大阪府立羽曳野病院

永井春三・山崎正保
国療刀根山病院

小西池穰一・北谷文彦・旭敏子
国療近畿中央病院

別所睦美
島田病院

充藤由巳・中田誠一・杉原フサ子
国療千石荘病院

辰見宣夫・小林正子
大阪第二警察病院

松谷之義・弓場光子・岡本幸子
共済組合長尾病院

辻本兵博・山口防人・岩井謙一
星ヶ丘厚生年金病院

岩田真朔・福井茂
国療西奈良病院

沢井陽・渡辺善正
結核予防会大阪病院

覚野重太郎・西沢夏生
国立泉北病院

受付 昭和52年8月10日

A STUDY ON THERAPEUTIC EFFECT OF ENVIOMYCIN (TUBERACTIN)
IN RETREATMENT FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

Kazuo YAMAMOTO*, Harumi AIZAWA, Ikunoshin INOUE, Shunzo NAGAI,
Masayasu YAMAZAKI, Joichi KONISHIIE, Fumihiko KITATANI,
Toshiko ASAHI, Mutsumi BESSHO, Yoshimi MITSUFUJI, Seiichi NAKATA,
Fusako SUGIHARA, Nobuo TATSUMI, Masako KOBAYASHI,
Yukiyoshi MATSUTANI, Mitsuko YUBA, Sachiko OKAMOTO,
Takehiro TSUJIMOTO, Sakimori YAMAGUCHI, Kenichi IWAI,
Shinsaku IWATA, Shigeru FUKUI, Akira SAWAI, Yoshimasa WATANABE,
Jutaro KAKUNO and Natsuo NISHIZAWA

(Received for publication August 10, 1977)

Enviomycin (EVM, Tuberactinomycin) is a new anti-tuberculous agent isolated from the culture of *Streptomyces griseovorticillatus* var. *tuberacticus* N6-130.

This report presents the result of a co-operative clinical study at 11 tuberculosis hospitals in Osaka region on therapeutic effect and side-effects of Enviomycin in 189 retreatment cases of drug resistant pulmonary tuberculosis with cavities. The duration of EVM treatment has been fixed for

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

six months and the drug 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 EVM treatment.

The results are summarized as follows:

1) Background factors of 189 cases are shown in Table 1. The majority of cases (71%) were far-advanced tuberculosis and 47% of total cases were resistant to four or more anti-tuberculous drugs. The time course of EVM therapy is summarized in Table 2 including 143 completed cases of six months treatment.

2) Negative conversion of bacilli in sputa by smear and culture are shown in Tables 3 and 4. The sensitive group which has been treated with EVM and other unused drugs gives the higher negative conversion rate at sixth month by culture (67%) than the resistant group in which only already-used drugs were combined with EVM (27%).

3) Changes in basic lesions and cavities on chest radiograms are shown in Table 5. Improvements on chest radiograms were scarcely observed, as the most cases had chronic lesions and cavities with sclerotic wall to which no chemotherapeutic agents had been expected to react effectively.

4) The resistance against EVM was measured at 25 and 100 $\mu\text{g/ml}$ EVM containing Ogawa's egg media. The emergence of EVM resistance to 100 $\mu\text{g/ml}$ EVM at sixth month was 27.6% in EVM sensitive group. On the other hand, in another group which had shown 25 $\mu\text{g/ml}$ resistance against EVM at the start, all cases showed resistance to 100 $\mu\text{g/ml}$ EVM at sixth month (Table 6).

5) Side-effects such as tinnitus, hearing drop, dizziness and headache which were assumed to be caused by EVM were observed in 27 cases (14.3%), and 15 cases of them (7.9% of total 189 cases) had dropped out from the therapy.

6) Hearing drop over 20 db at 8,000 c/s was observed in 12 cases (6.5%), however, only one case dropped out by this reason.

In conclusion, enviomycin (EVM, Tuberactinomycin) has been proved to be one of useful anti-tuberculous drugs which can be used daily in combination with other effective oral drugs in retreatment of resistant pulmonary tuberculosis, as the incidence of side-effects, especially hearing impairment was relatively low.

Enviomycin (EVM, Tuberactinomycin) は放線菌 *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus* N6-130 から得られた抗生物質で抗結核作用を有することが基礎実験で確認され、すでに臨床的にも治療効果が認められ、特に VM より有効で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^{1)~5)}。

大阪地区 EVM 共同研究班では、今回長期入院中の肺結核患者に対して EVM 療法を行ない、その治療効果と副作用について検討したのでその成績を報告する。

I. 研究対象および方法

1) 治療対象

治療対象は喀痰中結核菌陽性の再治療肺結核 189 例で、腎障害を有するものおよびオージオメトリーで 2,000 c/s で 30 db 以上低下を認めたものは除外した。

2) 治療方式

治療方式はこの研究開始時点で使用中の経口投与の抗結核剤に EVM を加え、EVM 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、6 カ月間治療することにした。

3) 観察および検査方法

治療効果と副作用を判定するための臨床検査は、尿、血液尿素窒素、肝機能、聴力ならびに塗抹、培養の喀痰検査と耐性検査を治療開始前に行ない、開始後は毎月 1 回行なつた。胸部背腹および断層写真撮影は 3 カ月ごとに行ない、その病型、経過判定は共同研究者が合同読影した。

II. 研究成績

1) 症例の背景因子

集計の対象となつた 189 症例の背景因子は表 1 に示すごとく、40 歳以上の者が 80% を占め、治療期間 3 年以上

Table 1. Background Factors of Treated Cases

		Sensitivity to EVM at the start			
		Sensitive group	Resistant group (100 µg/ml incomplete or complete)	Unknown group or culture negative group	Total
Sex	Male	110	18	20	148(78.3)
	Female	29	5	7	41(21.7)
Age	Less than 40 years	26	2	7	35(18.5)
	40 years and more	113	21	20	154(81.5)
Duration of the disease	Less than 3 years	37	1	13	51(27.0)
	3 years and more	102	22	14	138(73.0)
NTA classification	Minimal	2	0	4	6(3.2)
	Moderately advanced	33	3	13	49(25.9)
	Far advanced	104	20	10	134(70.9)
Gakken type of basic lesions	B	10	0	7	17(9.0)
	C	114	19	17	150(79.4)
	F	15	4	3	22(11.6)
Tubercle bacilli in sputum	Positive on microscopy	119	20	10	149(78.8)
	Positive on culture	139	23	13	175(92.6)
Drug resistance	Sensitive to all drugs	16	0	4	20(10.6)
	Resistant to 1~3 drugs	56	6	4	66(34.9)
	Resistant to 4~7 drugs	58	8	5	71(37.6)
	Resistant to 8 or more drugs	8	9	0	17(9.0)
	Resistance was unknown	1	0	14	15(7.9)

* Number in parenthesis shows percentages.

Table 2. Time-course of EVM Therapy

	Duration of the therapy (Month)						Completed 6 months treatment	Total
	~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6		
Continued on the ordinary dose					4	1	143	148
Reduced dosage due to side-effects						1	6	7
Reduced dosage due to side-effects and thereafter dropped out			1	1	2			4
Dropped out due to side-effects	6	2	3	1				12
Dropped out due to irregular discharge etc.	1	1		1				3

Table 3. Sputum Conversion by Smear

			1	2	3	4	5	6 months
EVM sensitive group	Combined with previously unused drugs	Total Converted	20 11(55.0)	20 17(85.0)	26 15(75.0)	19 12(63.2)	17 11(64.7)	14 10(71.4)
	Combined with already used drugs	Total Converted	101 35(34.7)	96 41(42.1)	93 30(32.3)	85 23(27.1)	84 30(35.7)	79 30(38.0)
EVM resistant group (100 µg/ml incomplete or complete)	Combined with already used drugs	Total Converted	22 8(36.4)	22 6(27.3)	22 5(22.7)	22 6(27.3)	22 8(36.4)	22 3(13.6)

Table 4. Sputum Conversion by Culture

			1	2	3	4	5	6 months
EVM sensitive group	Combined with previously unused drugs	Total Converted	28 12(42.9)	26 16(61.5)	26 18(69.2)	25 16(64.0)	21 13(61.9)	18 12(66.7)
	Combined with already used drugs	Total Converted	111 16(14.4)	106 24(22.6)	103 19(18.4)	94 12(12.8)	88 19(21.6)	83 22(26.5)
EVM resistant group (100 µg/ml incomplete or complete)	Combined with already used drugs	Total Converted	23 2(8.7)	23 4(17.4)	23 4(17.4)	23 4(17.4)	23 3(13.0)	23 3(13.0)

の者が73%で、胸部X線像で線維乾酪型ないし重症混合型の高度進展例が70%を越えていた。喀痰中結核菌は培養陽性例が92.6%で、4剤以上に耐性を示したものが46.6%にみられた。

なおEVMの併用薬剤については、既使用剤との併用は158例で、うちRFPを含む2剤以上の併用が68例(43.0%)、RFPを含まない2剤との併用が58例(36.7%)、INHまたはSFなどの1剤との併用が32例(20.3%)であった。未使用剤との併用は31例でRFPを含む2剤以上の併用が14例、残りはRFPを含まぬ2剤との併用であった。

2) 治療の実施状況

EVMによる治療を開始したものは189例であったが、表2のごとく規定の方式で6カ月治療を終了した者は143例、4～6カ月の治療途中の者は5例であった。副作用のためEVMを減量し、または毎日注射を間欠方式に変更して治療を終了した者が6例、治療途中の者が1例であった。副作用のためのEVM治療中止は16例(8.5%)で、このうちの12例までは治療開始後3カ月までに中止している。事故退院等による中止は3例であった。

3) 喀痰中結核菌の推移

EVM 100 µg/ml 不完全耐性以上を耐性として、治療開始前のEVM耐性の状況からEVM感性群、EVM耐性群、EVM耐性不明群に分け、EVM治療中における喀痰中結核菌の推移をみた。ただしここにはEVM耐性不明群13例の成績は除外した。

喀痰中結核菌の塗抹陰性化率は、表3のごとくEVM感性群でEVMと未使用抗結核剤との併用例では3カ月75.0%、6カ月71.4%とかなり高率であったが、EVM単独治療ともみなしうるEVMと既使用剤との併用例では、3カ月32.3%、6カ月38.0%と低率であった。またEVM耐性群でしかも既使用剤との併用例では、3カ月22.7%、6カ月13.6%であった。

培養陰性化率は、表4のごとくEVM感性群でEVMと未使用剤との併用例では3カ月69.2%、6カ月66.7%と

高率であったが、既使用剤との併用例では3カ月18.4%、6カ月26.5%であり、EVM耐性群で既使用剤との併用例では3カ月17.4%、6カ月13.0%の低率であった。

4) 胸部X線所見の経過

基本病変の経過を、学研経過判定規準によつて判定した成績は表5に示すごとくである。今回の対象症例のほとんどは化学療法に反応しがたい病変を有するものであったので、X線像の改善率は低く、基本病変のC・F型では6カ月目の軽度改善がわずかに3.5%、不変が89.5%であり、悪化が7%にみられている。これに対し、B型では軽度以上の改善は66.6%と比較的高率にみられた。

空洞の経過を硬化壁空洞についてみると、不変が3カ月99.6%、6カ月97.7%とそのほとんどであったが、非硬化壁空洞では3カ月33.3%、6カ月41.2%に軽度以上の改善がみられた。

5) EVM耐性菌の出現

結核菌が100 µg/ml以上の濃度にEVMを含む1%小川培地で発育を示す場合を耐性として、EVM治療中におけるEVM耐性菌の出現状況をみると、表6のごとくEVM感性例からのEVM耐性菌の出現は、治療3カ月で22.6%、6カ月で27.6%にすぎなかつたが、EVM治療開始前にEVM 25 µg/mlに耐性を認めた例からのEVM耐性菌の出現は、治療3カ月で62.5%、6カ月で100%と急速に高率な上昇を示した。

6) EVMの副作用

EVMの副作用については、表7のごとく治療症例189例中27例(14.3%)に第8脳神経障害をはじめとする種々な副作用がみられているが、副作用のためEVM治療を中止したものは7.9%、EVM1回投与量を減量または投与回数を減少したものが4.2%にみられた。このうち耳鳴、難聴およびめまいが10例(5.3%)にみられ、うち6例がEVM治療を中止している。

EVMの副作用として、けいれん発作が2例に認められたが、この2症例はけいれん発作時ならびにその前後の臨床検査で血清Kの低下とCaの軽度低下がみられ、血液は代謝性アルカローシスの所見を示していた。

Table 5. Changes in Chest Radiogram

Gakken type of basic lesions	3 months					6 months						
	Degree of improvement											
	Total	Marked	Moderate	Slight	Un- changed	Worsened	Total	Marked	Moderate	Slight	Un- changed	Worsened
Type B	14		3	5	6		9		4	2	3	
Type C	140		8(57.1)		133 (95.0)	4	125		6(66.6)		111 (88.9)	9
Type F	20			3	19 (95.0)	1	18			5	17 (94.4)	1
With non-sclerotic wall	21	1	1	5	12	2	17	1	2	4	8	2
With sclerotic wall	235	7(33.3)			234 (99.6)	1	213	7(41.2)		4	208 (97.7)	1

Table 6. Emergence of EVM Resistance during EVM Therapy

Initial EVM resistance	EVM resistance emerged																													
	1					2					3					4					5					6 months				
	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml	Number of strains tested	25 µg/ml	100 µg/ml			
Sensitive	66	13	1	60	13	6	53	11	12	39	13	11	29	10	7	29	13	8	29	13	7	29	13	8	29	13	8			
Resistant (25 µg/ml)	22	22	0	22	13	9	16	6	10	15	4	11	11	2	9	8	0	11	2	9	8	0	8	8	0	8	8			

Note : 1% Ogawa's medium
 Number of resistant strains includes incomplete ones.
 ()% emergence in each month

Table 7. Side-effects

	Number of cases	Side effects	Cases dropped out due to side-effects	Cases changed in dosage due to side-effects
	189	27(14.3)	15(7.9)	8(4.2)
Kinds of side-effects	Tinnitus or hearing drop	7(3.7)	3(1.6)	2(1.0)
	Dizziness	3(1.6)	3(1.6)	
	Headache	6(3.2)	4(2.1)	2(1.0)
	Numbness	1(0.5)		1(0.5)
	Eruption	2(1.0)	2(1.0)	
	Exhaustion	2(1.0)		2(1.0)
	Palpitation	1(0.5)		
	Pain at the site of injection	1(0.5)		
	Nausea	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)
	Spasm	2(1.0)	2(1.0)	

Table 8. Audiometric Observations

	Hearing drop at 8,000 c/s		
	Before the treatment	Number of cases dropped over 20 db	Number of cases dropped out
Normal or within 40 db	68	3	0
Over 40 db	118	9	1
Total (%)	186	12(6.5)	1(0.5)

オーディオメーターによる聴力検査で、EVM 治療中に 8,000 c/s で 20 db 以上の聴力低下を来したものは、表 8 のごとく 186 例のうち 12 例 (6.5%) でそのための治療中止は 1 例 (0.5%) にすぎなかつた。

III. 考 案

硫酸エンピオマイシンは商品名ツベラクチンとして新たに認可された抗結核剤であり、VM, CPM などと近縁のペプタイド系抗生物質で、VM, CPM との間には交叉耐性が認められるが、VM などに比べて第 8 脳神経障害や腎障害が少ないといわれている。

本剤の臨床成績については諸家の報告^{1)~5)}があるが、われわれは過去の治療に失敗した多剤耐性の再治療肺結核 189 例を対象として、EVM 投与前に用いられていた経口投与の抗結核剤に EVM を加えて 6 カ月間治療し、EVM の治療効果と特にその副作用について検討した。

EVM の治療効果を喀痰中の結核菌培養陰性化率で見ると、EVM 感性で他の未使用の抗結核剤との併用の場合には、治療 6 カ月で 66.7% とかなり高率の菌陰性化を示した。

治療中における EVM 耐性菌の出現については、EVM 開始前 EVM 感性例からの 100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌の出現は治療 6 カ月で 27.6% と比較的 low rate であつたが、EVM 開始前すでに EVM 25 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を認めた症例からは治療 6 カ月で全例が 100 $\mu\text{g/ml}$ に耐性を示した。なお

EVM 治療中に EVM 耐性の出現に伴つて、VM 耐性も出現していくことが認められた。

EVM の副作用については、189 例中副作用の出現をみたものは 27 例 (14.3%) とかなり低率であり、そのための治療中止は 15 例 (7.9%) であつた。副作用の種類としては耳鳴、難聴、めまい、頭痛、頭重などがその主なものであつた。

なお EVM 治療中に間代性の手足のけいれん発作が 2 例に認められたが、この 2 症例は EVM 開始 1 カ月過ぎより全身違和感と上下肢のしびれ感を訴えており、1 例は 1g 毎日をそのまま継続し、他の 1 例はそのため EVM 1g の毎日注射を週 3 回とした。けいれん発作はいずれも EVM 開始 1 カ月後半頃の時期に起こつており、間代性に数日間出現した。両例とも発作時および直後の血清 K 値は 2.8 mEq/l 以下で、Ca の軽度低下があり、血液は代謝性アルカローシスの所見が認められた。1 例は EVM 投与を 4 日間中止後 1 日 0.75g を毎日注射および K 剤、Ca 剤、ビタミン剤を併用して再開、他の 1 例は EVM 1 日 1g 週 3 回注射で Ca 剤、ビタミン剤を併用して継続し経過観察した。2 症例とも、その後はけいれん発作は起こらなかつたが、EVM の副作用と考えられる頭痛やしびれ感増強のために結局、発作出現後 1 カ月前後で EVM 投与を中止した。けいれん発作中の上記検査所見とけいれんとの関係、かかる臨床症状や臨床検査所見と EVM 投与との関係等については、更に検討する

必要があると考えられる。

オーディオメーター検査による聴力低下の出現頻度は6.5%であり、そのための中止は1例のみであり、従来のアミノ配糖体系、ペプチド系抗結核剤に比べて聴力障害の発現頻度の低率であることが確かめられた。

IV. 要 約

既往の治療に失敗した多剤耐性の再治療肺結核患者189例を対象として、EVM 開始時点で使用中の経口投与の抗結核剤に硫酸エンピオマイシン (EVM) を加えて6カ月間治療し、次のごとき結果を得た。EVM 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) 治療6カ月目の培養陰性化率は、EVM 単独治療とみなされる既使用剤と併用した群では26.5%であったが、EVM 感性で未使用剤と併用した症例群では66.7%と高率であった。

2) 治療開始時 EVM 感性の群からの治療6カ月目のEVM 100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌の出現は27.6%と比較的低率であったが、開始時 EVM 25 $\mu\text{g/ml}$ 耐性の群では治療6カ月目に全例 100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性を示した。VM 耐性度はEVM 耐性の上昇に伴って上昇した。

3) EVM の副作用は14.3%に認められ、そのための中止は7.9%、副作用のために規定の投与方式を変更したものは4.2%であった。副作用の種類としては、耳鳴、難聴、めまい、頭痛、頭重などが主なものであつて、けいれん発作が2例に認められたが、EVM 投与との関係については、なお検討の必要があるものと考えられる。

オーディオメーター検査による聴力低下は6.5%の症例にみられたが、そのための中止は1例のみであった。

以上のごとく、EVM は副作用が比較的少なく、特に聴力障害の発現頻度が低く、連日使用が可能であり、再治療耐性肺結核の治療に他の有効な抗結核剤と併用して有用な薬剤である。

本論文の要旨は第52回日本結核病学会総会で報告した。

文 献

- 1) 大里敏雄他：結核，47：117，1972.
- 2) 山本和男他：結核，48：23，1973.
- 3) 国療化研：結核，48：129，1973.
- 4) 日結研：結核，48：473，1973.
- 5) 療研：結核，49：207，1974.