

原 著

## Enviomycin (EVM) による肺結核治療

倉 光 一 郎・安 藤 喜 八・伊 藤 典 夫・岸 本 競  
 村 瀬 温・松 村 濱 夫・松 井 紀・三 木 哲  
 国立療養所南横浜病院

伊 藤 忠 雄・柳 川 哲 介  
 国立療養所神奈川病院

田 中 進・阪 井 程 夫  
 国立横浜東病院

竹 内 十一郎・山 本 頼 稔・鈴 木 昭 次  
 神奈川県立長浜病院

佐 多 和 秀  
 稲田登戸病院

大 堀 慶 一・堀 江 栄一郎  
 杏雲堂平塚病院

桜 井 清・森 喬・永 見 忠 孝  
 東芝林間病院

足 立 茂・織 田 恒 彦  
 三ッ池病院

山 口 恒 造  
 済生会若草病院

武 久 良 三  
 湘南サナトリウム

受付 昭和 52 年 9 月 20 日

CLINICAL STUDY OF ENVIOMYCIN (EVM)  
 IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Ichiro KURAMITSU\*, Kihachi ANDO, Norio ITO, Kiso KISHIMOTO,  
 Yutaka MURASE, Hamao MATSUMURA, Osamu MATSUI, Satoru MIKI,  
 Tadao ITO, Tetsusuke YANAGAWA, Susumu TANAKA, Masuo SAKAI,  
 Jyuichiro TAKEUCHI, Yorimasa YAMAMOTO, Syoji SUZUKI, Kazuhide SATA,  
 Keiichi OHBORI, Eiichiro HORIE, Kiyoshi SAKURAI, Takashi MORI,  
 Tadataka NAGAMI, Shigeru ADACHI, Tsunehiko ODA, Kohzo YAMAGUCHI  
 and Ryoza TAKEHISA

(Received for publication September 20, 1977)

Nearly ten years have passed since the clinical use of Enviomycin (EVM) was initiated, however, further studies are required as to its therapeutic effects, side effects, etc.

In order to elucidate the above points and to evaluate EVM through our experience, the clinical trial on EVM was carried out in ten hospitals and sanatoria for tuberculosis in Kanagawa

\* From the National Sanatorium Minami-Yokohama Hospital, 1054, Shimonagaya-cho, Konan-ku, Yokohama 233 Japan.

prefecture.

Patients previously untreated with or sensitive to VM and/or CPM were subjected to the study, and other anti-tuberculosis drugs were combined. EVM was used daily in principle for the initial 3 months, and in a few cases twice or three times a week. The results were summarized as follows:

1) Number of patients were 104, and patients more than 41 years old accounts for 80 percent, and the ratio of male to female was 2 to 1.

2) The majority of cases were launched EVM during treatment with other regimen or retreatment cases, however, 14 were original treatment cases. Cavitory patients occupied 81% of subjects.

3) The reasons of initiating EVM were to improve the effects, the presence of resistance to other antituberculous drugs and/or existence of hearing disturbance.

4) The EVM regimen was in principle 1 g daily for the first three months, thereafter twice weekly for the next three months, however, several variations were observed, and in seven cases, EVM was injected daily for six months.

5) The therapeutic effects were difficult to evaluate, as the background of subjects was so diverse, however, one-half of case showed improvement in the general clinical conditions. As for improvement in X-ray findings and bacteriological findings by smear, one-thirds showed improvement, respectively. The proportion of cases showing improvement was higher in original treatment cases.

6) Local pain due to injection was slighter than the other antituberculous drugs such as SM, KM, VM, and CPM.

7) Incidence of side effects is comparatively low (4%), particularly cases showing loss of hearing was very few. In this connection, EVM may be worth while to try for patients suffering from hearing impairment due to high age.

## 1. はじめに

Enviomycin (以下 EVM と略す) が臨床的に抗結核薬として使用され始めてからすでに10年に近い歳月を経ている。この間多くの実験的、臨床的報告<sup>1)~6)</sup>がある。それらの成績に基づき昭和50年10月、本剤は抗結核薬として結核予防法に採択され、適用薬剤として認められた。しかしながら EVM に対する治療効果、副作用などにつきなお釈然とし難い点があり、第1次治療薬として Rifampicin にみられるような強力な支持<sup>7)~10)</sup>を受けているとはいえない。

この度これら釈然としない諸点を幾分でも解明し、自家経験より EVM の評価を得るため神奈川県下の結核患者収容施設において EVM による加療症例を表1のような実施要領に基づいて集計し、主としてその効果と副作用につき検討し、いささかの成績を得たので報告する。

なお実施要領において CPM, VM の未使用例または耐性のない症例を求めたのは EVM が CPM, VM とほぼ同様の作用機序をもち、したがって両方向性の交叉耐性をあらわすと報告<sup>11)</sup>されているためであり、また第八

脳神経に対しては障害を及ぼす恐れが少ない<sup>12)</sup>とされている特典を生かすことを目途とした。

副作用については第八脳神経への影響、肝機能への障害および腎毒性への考慮<sup>13)</sup>を含む理学的、検査室検査を行なった。

## 2. 対 象

昭和51年3月より昭和52年2月末までの1年間に EVM 治療を行なった症例を個人票に記載し、集計・分析を行なった。この際、特に対象症例を制限することなく、肺結核の病型なども指定しなかつた。

各施設より集計しえた症例は104例で、その性別および年齢は表2のごとくである。

これら104例の EVM による治療を開始した時期をみるに表3のごとくほとんどが継続治療と再治療例であり、初回治療例は14例(13%)にすぎない。この継続治療例と再治療例の90例を検討すると、すでに抗結核剤による化学療法期間はほとんどが2年以上であり10年以上にわたって実施されたものが25例と多く、治療失敗例と思われるものも含まれていることが推察される。これに

表1 実施要領

1. 目的  
Tubercatin (EVM) の肺結核に対する治療効果および副作用について検討する。
2. 対象  
すべての肺結核患者を対象とするが、CPM, VM の未使用例またはこれらに耐性のない症例が望ましい。
3. 使用  
① 他結核剤と併用する。他併用薬には耐性がないことが望ましいが、あつてもかまわない。  
② EVM 1g 毎日+併用剤(3ヵ月以後週2回または3回)を原則とするが  
EVM 1g 週3回+併用剤または、  
EVM 1g 週2回+併用剤でもよい。  
(体重40kg 以下の場合は適宜減量とする。)
4. 希望  
初回治療にて聴難(例えば60歳以上で2,000ヘルツにて40db 以上)を示すものは初回からEVM を使用してみてほしい。
5. 副作用の現れた場合は療法の変更もかまわない。
6. 検査  
原則として喀痰の塗抹、培養、聴力検査、検尿、BUN, GOT, GPT 検査を毎月1回行なう。ただし各検査とも症例によつては頻回に行なう。
7. 耐性検査用の培地および標品は、東洋醸造より提供されますので担当者にご用命下さい。
8. 肺外結核例、結核予防法申請し難い症例については治験用として東洋醸造より提供される。
9. 研究期間 昭和51年3月1日より52年2月末までとする。

表2 性別および年齢

	男	女	合計
0~20歳	0	0	0
21~40	14	5	19
41~60	31	17	48
61歳以上	26	11	37
合計	71	33	104

表3 EVM を使用した時期

	症 例 数
初 回 治 療	14
再 治 療	9
継 続 治 療	81

併つて肺結核の結核病学会病型分類をみるにI型18例、II型66例、III型11例、膿胸4例、不明例5例となり、I型とII型で80%以上が占められている。

表4 EVM を選定した理由

	症 例 数
効果を追求のため	42
他剤耐性のため	43
聴力障害があるため	30
他剤に聴力障害以外の副作用がある	7
そ の 他	6

表5 EVM の使用方法

	症 例 数
1日1回 1g 毎日注射を3ヵ月間、以後週2回注射を3ヵ月間	44
1日1回 1g 毎日注射を3ヵ月間、以後週3回注射を3ヵ月間	5
1日1回 1g 毎日注射を6ヵ月間	7
1日1回 1g 週2回注射を6ヵ月間	22
1日1回 1g 週3回注射を6ヵ月間	19
そ の 他	4
不 明	3

表6 効 果

イ) 一般臨床状態

著 効	有 効	不 変	増 悪	不 明
7	47	46	2	2

ロ) レ線写真の改善

著 効	有 効	不 変	増 悪	不 明
5	31	64	3	1

ハ) 排菌状況

著 効	有 効	不 変	増 悪	不 明
4	26	70	2	2

### 3. 目的と方法

以上の症例にEVMを抗結核剤として採用した目的理由を表4に示す。2つ以上の理由によつて決めた症例があるので、重複した症例も含まれるが、1/3の症例は他剤では副作用が認められたものであり、また1/3は他剤耐性があるためであつた。したがつてEVMのみによる効果を期待して採用しているものはほぼ1/3にすぎない。またEVMと併用した薬剤を検討すると単独EVM使用例はなく、1剤併用11例、2剤併用69例、3剤併用24例であるが、これら併用薬剤に対する感受性をみると、1剤併用11例中3例、2剤併用69例中12例、3剤併用24例中2例と使用薬剤すべてに感受性を示した症例はわずか17例にすぎず他はいずれかの薬剤に対し不完全あるいは完全耐性を示すものであつた。

表7 聴力検査

使用前	使用后	症例数
正 常	正 常	46
	実 施 な し	1
難 聴	難 聴(不変)	28
	難 聴(増悪)	1
	実 施 な し	4
実 施 な し	正 常	6
	難 聴	2
	実 施 な し	16

表8 中止症例の検討

原 因	中止時期	症例数	備 考
めまい・耳鳴り	3カ月目	1	使用前なし, 聴力不明
め ま い	1カ月半目	1	〃
耳 鳴 り	4カ月目	1	使用前あり, 耳鳴り増強
GOT,GPT上昇	10g使用后	1	中止後正常と なる

EVM の投与法は標準的な使用法として1日1回1g 毎日注射を3カ月間、以後週2日注射を3カ月間、合計6カ月間使用する方法がとられたが、実際には表5にみるように種々の使用法がとられている。

#### 4. 成 績

##### i) 効 果

対象症例104例の病態がすでに多岐にわたるためEVM の効果を一律に判定することは極めて困難であつたがために厳格な効果判定基準は設定できなかつた。

表6は各主治医によつて示された効果表の集計であるが、理学的所見、血沈、体温、体重の増減など一般臨床症状の改善されたものは半数以上を占めるが、胸部X線写真上の改善例は約1/3であり、また排菌状況ではEVM 使用前3カ月以内の菌陽性例71例であるが、そのうち使用后陰性化を示したもの23例で、排菌減少例を含めて有効、著効と認められたもの30例であつた。

##### ii) 副作用

EVM の使用に際して聴力障害、肝および腎障害に注目し、なるべく使用前、使用后は月1回それぞれの検査を実施するとともに自覚症状の“耳鳴り”“めまい”も観察した。表7は聴力検査の結果である。

聴力障害の判定は、2,000 Hz で 20 db 以上を一応聴力障害を来したものとしたが、使用前難聴を示した症例が多数あり、EVM 使用のために特に聴力低下を来し、使用を中止した症例はなかつた。しかしながら“めまい”、“耳鳴り”をEVM 使用により訴えた3例が使用を中止

した。肝機能検査ではEVM 使用によつて軽度にGOT、GPT が上昇を示した症例が91例中8例に認められたが、特に重大な障害となつた例はない。ただ1例にGOT、GPT の急上昇によりEVM 使用を中止し、中止後正常に復した例があつた(表8)。なお腎障害を来したと認められるものは1例もなく、注射部位の疼痛はSM、KM などに比べ著しく少なく、毎日1回1gを6カ月間実施しえた症例が7例あつた。

#### 5. 考 案

EVM の抗結核剤としての有効性はすでに諸家<sup>4)-6)14)</sup>により報告されているところであるが、そのいずれもが他剤との併用が行なわれており、EVM 単独使用による臨床的效果につき必ずしも釈然としないところがあるが、対象がすでに他剤耐性、高齢あるいは難治という悪条件下にあるものが多く、したがつてEVM がこのような難治症例への有効性を期待して付加的役割を演じるものかどうかは価値判断の論点となつていようであり、またそれが2次抗結核剤としての評価となつて今日に至つていると思われる。

この度われわれが行なつた集計においても対象を限定することをせず、併用薬剤についても任意としたためEVM 独自の効果性について決定的なことを言うことはできない。

初回治療にEVM を使用した14例においても併用薬剤にINH、PAS、EB、RFP、SF と種々のものが使用されており、それにEVM 投与が行なわれ、すでに記したごとく一般状態、X線所見、排菌状況は1例を除き有効かつ著効の成績を得ている。しかし併用薬剤の差による、またはSM、KM、CPM、VM などの注射薬との比較においての検討が行なわれておらず、これらの点において今後の厳正な批判と評価が行なわれねばならぬところであるが、治療失敗例とも思われるもの、また大なり、小なり耐性となつた薬剤との併用例をも含めて104例中のほぼ1/3に効果のあつたことはEVM が2次抗結核剤として、また連日注射の可能な点などより充分その有用性が首肯されるところである。

副作用についてわれわれの症例中“めまい”、“耳鳴り”を訴えたもの3例(3%)、肝機能障害を来したものの1例をみるが薬剤投与の中止後速やかに軽快している。初期にみられたような発熱、激しい頭痛、蛋白尿のごときものはみられなかつた。

今後はSM、KM 等に副作用を示す初回治療例を対象にEVM の1次抗結核剤としての効用、耐性の推移、最良の併用剤の選定などにつき追求したく目下考慮中である。

#### 6. 結 語

1) 神奈川県下10病院において昭和51年3月より昭和

52年2月末の間にEVMを使用して治療した肺結核患者104例を集計し、分析・検討した。

2) 使用対象例はいわゆる難治性肺結核の症例が数多く含まれているためEVMの効果を判定するのは困難であつたが、一般臨床状態はその半数に好転を示した。

X線写真の改善と排菌状況の好転はほぼ1/3にとどまつたが初回治療例においては有意の好成績を示した。

3) 注射による疼痛はSM, KM, VM, CPMなどに比し軽度であつた。

4) 副作用の出現は比較的少なく、特に聴力低下を示すことが少ない点が高齢による難聴のある肺結核患者の割合が多くなつている今日では、EVMは抗結核剤として使用すべき注射薬である。

(文責：倉光一郎，安藤喜八)

## 文 献

- 1) Nagata, A., Ando, T., Izumi, R., Sakakibara, H., Take, T., Hayano, K. and Abe, J.: J. Antibiotics, 21: 681, 1968.
- 2) Ando, T., Matsuura, K., Izumi, R., Noda, T., Take, T., Nagata, A. and Abe, J.: J. Antibiotics, 24: 680, 1971.
- 3) 豊原希一：結核, 47: 181, 1972.
- 4) 国立療養所化学療法共同研究班：結核, 48: 129, 1973.
- 5) 日本結核化学療法研究会：結核, 48: 473, 1973.
- 6) 結核療法研究協議会：結核, 49: 207, 1974.
- 7) Verbist, L. and Gyselen, A.: Am. Rev. Resp. Dis., 98: 923, 1968.
- 8) Newman, R., Doster, B., Murray, F. J. and Ferebee, S.: Am. Rev. Resp. Dis., 103: 461, 1971.
- 9) Raleigh, T. W.: Am. Rev. Resp. Dis., 105: 597, 1972.
- 10) Soffer, A., Hobby, G. L. and Houk, V. N.: Chest, 61: 517, 1972.
- 11) 小関勇一・岡本茂・室橋豊穂：結核, 48: 189, 1973.
- 12) 秋吉正豊・佐藤喜一・吉沢宗敏・早野和夫：Chemotherapy, 19: 299, 1971.
- 13) 長谷川大四郎・桜田豊三・山作房之輔・和田十次・武田元：結核, 49: 127, 1974.
- 14) 大里敏雄・豊原希一：結核, 47: 117, 1972.
- 15) 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.
- 16) 三輪太郎・束村道雄・真島武・安藤良輝・瀨瀨義興・野坂外好・中川昶夫・堀江重雄・中川茂・近藤育夫：結核, 50: 229, 1975.