

## 原 著

## 重症肺結核再治療例に対する Enviomycin の治療効果

近 藤 角五郎・久 世 彰 彦 (国立療養所札幌南病院)  
 佐 藤 俊 二・樽 松 三 郎  
 立 野 誠 吾・清 水 辰 典 (札幌医科大学第3内科)  
 有 馬 純・山 本 健 一 (北海道大学免疫科学研究所)  
 小 原 裕 光 (東洋醸造)  
 平 賀 洋 明 (札幌鉄道病院)  
 高 田 信 夫・今 裕 (北海道社会保険中央病院)  
 高 木 浩・柿 木 ヒ デ (幌南病院)  
 三 塚 直 広 (道立北野病院)  
 植 田 真 三・高 山 和 保 (道立苫小牧病院)  
 上 田 直 紀・桑 島 核 (国立療養所道北病院)  
 酒 井 良 隆・浜 野 悦 郎 (国立北海道第一療養所)  
 相 川 啓 子 (国立療養所小樽病院)  
 長谷川 重 雄 (国立函館病院)  
 阿 部 政 治 (市立函館病院)  
 田 中 瑞 穂 (市立留萌病院)  
 横 山 洋 子 (市立室蘭病院)  
 鈴 木 亜 紀 弘 (俱知安厚生病院)

受付 昭和 53 年 11 月 18 日

A STUDY ON THERAPEUTIC EFFECTS OF ENVIOMYCIN IN  
 RETREATMENT FOR DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

Kakugoro KONDO\*, Akihiko KUZE, Shunji SATO, Saburo KUREMATU,  
 Seigo TATENO, Tatunori SHIMIZU, Jun ARIMA, Ken-ichi YAMAMOTO,  
 Hiromitsu OBARA, Hiroaki HIRAGA, Nobuo TAKADA, Yutaka KON,  
 Hiroshi TAKAGI, Hide KAKINOKI, Masahiro MITUKA, Shinzo UEDA,  
 Kazuyasu TAKAYAMA, Naoki UEDA, Tadashi KUWAJIMA, Yoshitaka SAKAI,  
 Etsuro HAMANO, Keiko AIKAWA, Shigeo HASEGAWA, Masaharu ABE,  
 Mizuho TANAKA, Yooko YOKOYAMA and Akihiro SUZUKI

(Received for publication November 18, 1978)

This report describes about the results of a co-operative clinical study on therapeutic effects and side effects of Enviomycin (EVM), a new anti-tuberculous agent, at 16 tuberculosis hospitals in Hokkaido prefecture.

Sixty two cases of drug resistant pulmonary tuberculosis were retreated with EVM for 6 months in combination with other anti-tuberculous drugs which had been administered prior to

\*From the National Sanatorium Sapporo Minami Hospital, Shirakawa 1814 Minami-ku, Sapporo 061-22 Japan.

EVM treatment.

EVM was administered by intramuscular injection in a dose of 1 g once daily for the first three months and twice weekly for another consecutive three months.

Complete data including the follow-up results were obtained in 50 of 62 cases.

The results are summarized as follows;

1) Improvements in the basic lesions and cavities on chest radiograms were only 2% and 6.5%, respectively.

2) Negative conversion of bacilli in sputa both by smear and culture at 6 month was 38%. Rate of negative conversion of bacilli in sputa by monthly consecutive cultures for more than 3 months period at 6 month was 20%.

3) The primary resistance to EVM (100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) was 8% before starting treatment, and the emergence of drug resistance was 30% at 3 month and 36% at 6 month of treatment with EVM.

4) Side-effects, such as tinnitus and elevation of transaminases were observed, but they were not serious and transient. The incidence of over-all side-effects was 22.6%, and among them, the treatment had to be suspended in 11.3%. Hearing impairment was observed in only one case and treatment was suspended in this case.

From the results obtained, Enviomycin is considered to be as one of the useful anti-tuberculous drugs which can be administered daily in the retreatment for resistant pulmonary tuberculosis, as the incidence of side-effects, especially hearing impairment was relatively low.

## はじめに

わが国で開発された抗結核薬 Enviomycin (EVM) は永田ら<sup>1)</sup>によつて放射線菌 *Streptomyces griseovertil-latus* var *tuberacticus* N6-130 より分離精製された水溶性の塩基性ペプチドで抗結核菌作用を有する抗生物質である。その基礎および臨床成績については1968年以来数多くの報告があるが、その抗結核作用は Viomycin にほぼ等しく、腎毒性、聴力障害などの副作用は比較的少ないとされている。

今回、われわれは北海道地区の16施設の共同研究として、多剤耐性のいわゆる重症難治の肺結核症例に EVM を使用し、その治療効果ならびに副作用について検討したので、その成績を報告する。

## 研究対象

北海道内16施設に入院中の肺結核患者で喀痰中結核菌培養陽性、既往に VM および CPM を使用していない、聴力検査で 4,000 Herz 35db 以上の聴力障害を有していない62例を対象とした。

## 研究方法

### 1) 治療方法

併用する経口投与の抗結核薬の種類、剤数は各担当医にまかされ、これに EVM を加えた化療が 6 カ月間実施された。EVM は開始後 3 カ月間は 1 日 1 g 筋注毎日、

その後は週 2 回 1 g 宛注射された。

### 2) 観察および検査方法

X線検査では EVM 使用開始前および開始後 3 カ月ごとに胸部背腹、断層写真撮影が行なわれた。病型、経過判定は各施設で行なわれたが判定に困難を感じさせられる例については、研究期間中に 2 回行なわれた合同読影で判定された。喀痰中結核菌検査は月 1 回実施、塗抹検査はチール・ネルゼン法または蛍光法、培養検査には小川培地を用い 4～8 週の観察を行なつた。耐性検査には治療開始前および後の毎月分離された菌株を北海道大学免疫科学研究所細菌感染部門に集め、EVM 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加の 1% 小川耐性培地を用い、間接法により 37°C 培養、判定は 4～6 週で行なつた。

副作用については耳鳴り、発熱、発疹などの症状、所見に注意するとともに、聴力検査、血液検査、GOT、GPT、BUN 測定を毎月 1 回実施した。

## 研究成績

### 症例構成

治療開始時の症例総数は 62 例であつたが 6 カ月以内に 12 例が脱落したので、50 例について今回の集計を行なつた。脱落の理由は副作用のため 7 例、病状悪化によるもの 2 例、死亡 2 例、手術 1 例であつた。治療継続しえた 50 例は前述のごとく全例喀痰中結核菌陽性で、治療開始時の背景因子は表 1 にみられるごとく男 45 例女 5 例、平均年齢 55.2 歳、化療期間は半数が 10 年以上で平均既往化

表1 症例の背景

性		♂45 ♀5	
年齢		55.2歳	
治療期間	10年未満	25)	
	10年以上	25) 11年1月	
耐性剤	5剤未満	8(16%)	
	5剤以上	40(80%)	
	不明	2(4%)	
胸部X線像	基本病変	B	6(12%)
		CB	19(38%)
		C	11(22%)
		F	14(28%)
	拡がり	1	1(2%)
		2	33(66%)
		3	16(32%)
	空洞	あり	44(88%)
		なし	6(12%)

表2 併用薬

1剤 5例  
2剤 27例  
3剤 18例

RFP	31
INH	25
EB	22
TH	12
CS	7
PZA	6
PAS	4
SF	3
感受性のみ	3
感受性+耐性	14
耐性のみ	26
不明	7

療期間は11年と長期であり、しかも5剤以上に耐性の例が80%を占めていた。胸部X線所見では学研分類でCB, C, Fが88%, 拡がり2以上が98%, 空洞ありが88%にみられ、症例の大部分がいわゆる重症難治肺結核であり、従来の抗結核薬による治療で菌陰性化に成功しえなかつた症例である。今回の治療に当たつてのEVMとの併用薬を表2に示したが、すでに耐性の薬剤を併用せざるをえなかつた例が多かつた。

胸部X線所見の経過

基本病変および空洞の経過を学研経過判定基準によつて判定した成績を表3に示した。軽度以上の改善は、基

表3 胸部X線経過

		3カ月	6カ月
基本病変	1. 2a, 2b	4(8.0%)	1(2.0%)
	3	46(92.0%)	48(96.0%)
	4	0	1(2.0%)
空洞 77コ	1. 2a, 2b	5(6.5%)	5(6.5%)
	3	69(89.6%)	71(92.2%)
	4	3(3.9%)	1(1.3%)

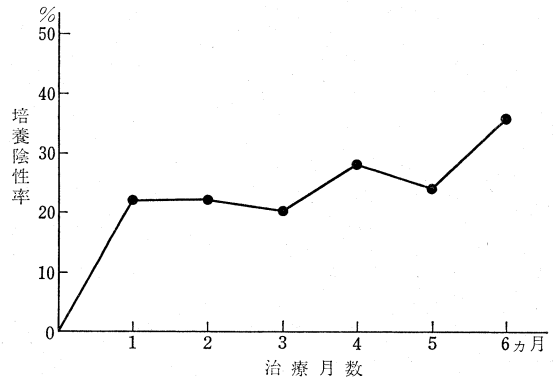


図1 EVM投与後の菌陰性率の推移

本病変で3カ月後8%, 6カ月後2%, 空洞では3カ月後6.5%, 6カ月後6.5%で大部分の例では不変であつた。

喀痰中結核菌の推移

月別菌培養陰性率の推移は図1にみられるごとく3カ月で20%, 6カ月で38%であつた。また3カ月連続菌陰性化例は50例中10例20%であつた。これら陰性化例は治療開始前EVM感受性であり、また耐性剤のみの併用は2例で、他は少なくとも1剤は感受性の薬剤が併用されている例が多かつた(表4)。

EVM耐性菌出現の推移

表5と図2にその成績を示した。全般的に投与開始2カ月で耐性株が増加し始め、3ないし4カ月でプラトーに達する傾向がみられた。注目されたことはEVM投与前にVM, CPMの未使用を条件としたにもかかわらず50μg/ml耐性2例, 100μg/ml耐性4例を認めたことで、その割合は全体の12%であつた。これらEVM未使用耐性株のVM, CPM, KM, SM感受性は表6のごとくであつた。なおその後患者番号40の症例はCPM使用の既往があることが確かめられた。また各症例別に耐性度の変動が多少みられたが、明らかに耐性の上昇をみた例は投与開始後2カ月で2例, 3カ月で3例, 4カ月で1例であつた。

副作用

副作用は表7のごとく、62例中14例(22.6%)にみら

表4 菌陰性化例経過表

患者名	性	年齢	併用剤	投与前	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後
■	♀	54	EB △ INH	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	68	○ RFP	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	73	○ RFP ○ PAS ○ INH	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	80	△ RFP □ EB △ INH	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	71	○ RFP □ TH	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	51	○ RFP ○ INH	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	61	○ RFP □ EB ○ CS	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	68	□ INH □ SF	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	52	○ RFP ○ EB □ INH	■	■	■	■	■	■	■
■	♂	46	△ PAS □ INH ○ TH	■	■	■	■	■	■	■

○ 感受性      △ 不完全耐性      □ 完全耐性

表5 EVM 耐性検査成績

		投与前	投与前期間(月)					
			1	2	3	4	5	6
感受性	数 (%)	37 (74)	25 (71.4)	19 (65.5)	9 (45)	7 (43.8)	11 (55)	2 (18.2)
耐性度	μg/ml 25	7 (14)	4 (11.4)	2 (6.9)	3 (15)	2 (12.5)	3 (15)	2 (18.2)
	50	2 (4)	2 (5.7)	1 (3.4)	2 (10)	2 (12.5)	0 (0)	3 (27.3)
	100	4 (8)	4 (11.4)	7 (24.1)	6 (30)	5 (31.2)	6 (30)	4 (36.4)
検査数	数 (%)	50 (100)	35 (100)	29 (100)	20 (100)	16 (100)	20 (100)	11 (100)

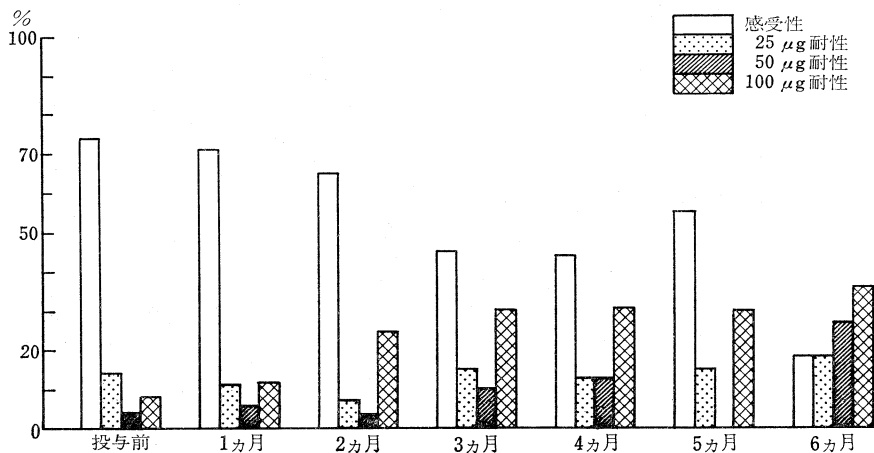


図2 EVM 耐性の推移

表6 EVM 未使用耐性株の薬剤感受性

症例番号	対照培地		EVM			VM			CPM			KM			SM		
	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-3</sup>	25	50	100	25	50	100	25	50	100	25	50	100	25	50	100
7	10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	18	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0
9	8	+++	+++	++	+	+++	+	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	
10	+	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	0	
12	30	+++	+++	+	0	+++	++	0	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	1.5	0
29	12	+++	+++	+	0	+++	+	2.5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0
40*	13	+++	+++	+++	++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

\* 既往に CPM 使用。

表7 副作用

	例数	出現時期	中止
耳鳴り	4	{ 2カ月 { 1カ月半 { 3カ月 { 2カ月	○ ○ ○ ○
トランスアミナーゼ上昇	3	{ 6カ月 { 4カ月 { 6カ月	
発疹および好酸球増多症	1	2カ月半	○
発疹	1	1カ月	
聴力低下	1	1カ月	○
BUN上昇	1	5カ月	
全身倦怠	1	直後	
食欲不振	1	2カ月	○
微熱	1	1カ月	
計	14	(22.6%)	○ 7(11.3%)

れ、そのうち中止例は7例(11.3%)であつた。最も多くみられたのは耳鳴りの4例で全例が中止されており、次いで一過性のトランスアミナーゼ値の上昇3例、その他発疹および好酸球増多、発疹、聴力低下、BUN上昇、全身倦怠、食欲不振、微熱各1例がみられた。

考案

EVM の *in vitro* における抗結核菌作用は Kirchner 半流動培地で概ね 8μg/ml, 1% 小川培地で 25μg/ml の最小発育阻止濃度を示し<sup>23)</sup>, VM, CPM とほぼ同程度の抗菌力を有する。しかしその急性および慢性毒性、聴器毒性<sup>45)</sup>、腎毒性<sup>6)</sup>は VM, CPM に比べてはるかに低く、治療開始後3カ月間は連日使用が奨められている。

われわれは62例の再治療重症肺結核患者に EVM を、はじめ3カ月毎日 1g, その後週2回 1g 使用3カ月計6カ月間治療を予定したが、この期間中に12例が脱落したので治療を継続しえた50例についての成績を検討した。

脱落例には副作用によるもの7例、手術1例のほか病状悪化2例、死亡2例がみられたように対象症例の大部分が重症例で占められていた。そのため胸部X線所見の改善もはなはだわずかで、基本病変で2%, 空洞については6.5%にすぎず、大部分は不変のまま経過した。喀痰中結核菌陰性率の推移をみると3カ月目20%, 6カ月目38%であり、3カ月間連続菌陰性化例は50例中10例20%であつた。この成績は EVM 単独ないし準単独とみなされる諸家の報告とはほぼ近いといえる。われわれの症例に類似した症例での成績を挙げると6カ月目の培養陰性(化)率では、山本ら<sup>7)</sup> 28.6%, 日結研<sup>9)</sup> 27.6%, 療研<sup>9)</sup> 18.8%, 三輪ら<sup>10)</sup> 40%, 山本ら<sup>11)</sup> 26.5%などである。

EVM および VM 未使用患者から分離された菌株の EVM 感受性検査において、豊原<sup>12)</sup>は6週では50μg/ml に微小のコロニーを認めたもの16株(57%) 100μg/ml にも小コロニーを1~2コ認めたもの4株(14%)と述べ、Shimizu<sup>13)</sup>は100株中26株(26%)が25μg/ml 完全100μg/ml 不完全の耐性を示したという。われわれの症例では治療開始前に VM, CPM の未使用を確かめたのにもかかわらず50μg/ml 耐性2例、100μg/ml 耐性4例計6例12%に耐性を認めた。しかし、再度の確認で1例は既往での CPM 使用が判明した。東村ら<sup>14)</sup>は患者分離株13株(16%)に EVM 50μg/ml または100μg/ml 耐性のものがみられたが、これら13名の患者の既往をしらべてみると全例 VM または CPM, または両者の使用歴があつたと述べている。われわれの例ではそれらの使用歴を確認しえたのは1例のみであつたが、他の症例も長期にわたる既往治療歴を有する例であり、一部には治療歴での記憶洩れも含まれているのではないかとの疑いを捨て去るわけにいかないと思われる。

副作用について62例中14例(22.6%), 中止例は7例(11.3%)で、山本らの成績それぞれ14.3%, 7.9%よりは高率であつたが副作用の種類としては耳鳴り、トランスアミナーゼ値の一過性上昇などが主なもので重篤な副作用は認められなかつた。

## 要 約

既往の化療によつて菌陰性化に失敗した多剤耐性の再治療肺結核患者62例を対象として、それまで使用中の抗結核薬に EVM を加えて 6 カ月間治療した。EVM は最初の 3 カ月は毎日 1 g, その後の 3 カ月は週 2 回筋肉内注射し、6 カ月間経過を観察しえた 50 例について次のごとき結果を得た。

1) 胸部 X 線像の改善は基本病変で 2%, 空洞で 6.5% に過ぎなかつた。

2) 喀痰中結核菌の培養陰性率は 6 カ月目 38%。3 カ月以上連続培養陰性化率は 20% であつた。

3) EVM 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性菌出現頻度は開始前は 8%, 治療開始後 3 カ月目 30%, 6 カ月目は 36% であつた。

4) 副作用は 22.6% の例でみられ、副作用による中止例は 11.3% であつた。副作用の種類としては耳鳴り、トランスアミナーゼ値の一過性上昇など軽微なもので、聴力低下による中止例は 1 例のみであつた。

以上の結果から、EVM は副作用が比較的少なく、特

に聴力障害が少ないことから連日使用が可能であつて、再治療耐性肺結核の治療に有用な薬剤と考えられる。

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) 永田明穂他：結核, 43: 249, 1968.
- 2) 豊原希一：結核, 47: 181, 1972.
- 3) 小関勇一他：結核, 48: 189, 1973.
- 4) 秋吉正豊他：Chemotherapy, 19: 299, 1971.
- 5) 秋吉正豊他：Audiology Japan, 15: 69, 1972.
- 6) 清水辰典他：結核, 52: 21, 1977.
- 7) 山本和男他：結核, 48: 23, 1973.
- 8) 日結研：結核, 48: 473, 1973.
- 9) 療研：結核, 49: 207, 1974.
- 10) 三輪太郎他：結核, 50: 229, 1975.
- 11) 山本和男他：結核, 53: 107, 1978.
- 12) 豊原希一：結核, 48: 405, 1973.
- 13) Shimizu, T.: Jap. J. Antibiotics, 27: 463, 1974.
- 14) 東村道雄他：結核, 50: 123, 1975.