

原 著

硫酸エンビオマイシン投与中の副作用と 血清電解質の変動について

相 沢 春 海・林 秀 茂・山 本 直 人

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 54 年 9 月 21 日

SIDE EFFECT OF ENVIOMYCIN AS THE CAUSATIVE AGENT OF THE CHANGES IN SERUM ELECTROLYTES

Harumi AIZAWA*, Hideshige HAYASHI and Naoto YAMAMOTO

(Received for publication September 21, 1979)

We studied two cases of pulmonary tuberculosis who had the episode of hypokalemic alkalosis and tetanic symptom during the treatment with Enviomycin (EVM). The role of EVM as a causative agent for the hypokalemia and tetanic symptom observed was suggested from the detailed studies on the above-mentioned patients and another hundred patients on the relationship of EVM administration and the changes in values of serum electrolytes. We observed later additional two patients of hypokalemia who had been treated with EVM and had persistent lumbago, pains in legs and headache. In these two cases, insulin and/or diuretica administered together with EVM might be partly responsible for the hypokalemia observed. Adverse reactions of EVM such as tinnitus, hearing loss, headache and others were observed in 17 cases or 16 percent of total 109 cases studied.

はじめに

硫酸エンビオマイシン(以下 EVM)はペブタイド系抗生物質のうちでも聴器毒性や腎障害の少ないことが知られており、近年抗結核剤として広く用いられている。私共は昭和51年 EVM 投与中の2症例に痙攣発作を認めて報告したが、EVM 投与と痙攣発作、およびこれらと血清電解質の変動との関係について臨床知見を得たいと考え、それ以降の EVM 投与例についてこれらの関係を調査、研究した。

I. 研究対象および方法

昭和51年 EVM 投与中に起こった痙攣発作の2症例を分析、検討し、それ以降に EVM を投与した135例のうち副作用の判定が困難なものを除いた109例について、

問診・カルテ記載事項によつて副作用調査を行なうと共にこれらのうち EVM 投与前および投与中の血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, P) を少なくとも経月的に測定しえた70例について、電解質値の変動と副作用出現の関連性を検討した。なお K は炎光光度法、Ca は OCPC 法によつて測定した。

II. 研究成績

1) 痙攣症例の臨床経過

症例 1: T. M., 45歳, 男, 44 kg

現病歴 昭和44年より肺結核で不規則治療をなし49年5月13日入院。入院時喀痰中結核菌陽性、学研病型 C₂Kz, 肝機能障害を指摘された。肝臓食と結核薬併用療法にもかかわらず菌陰性化せず昭和51年5月4日より EVM 治療を開始した。

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

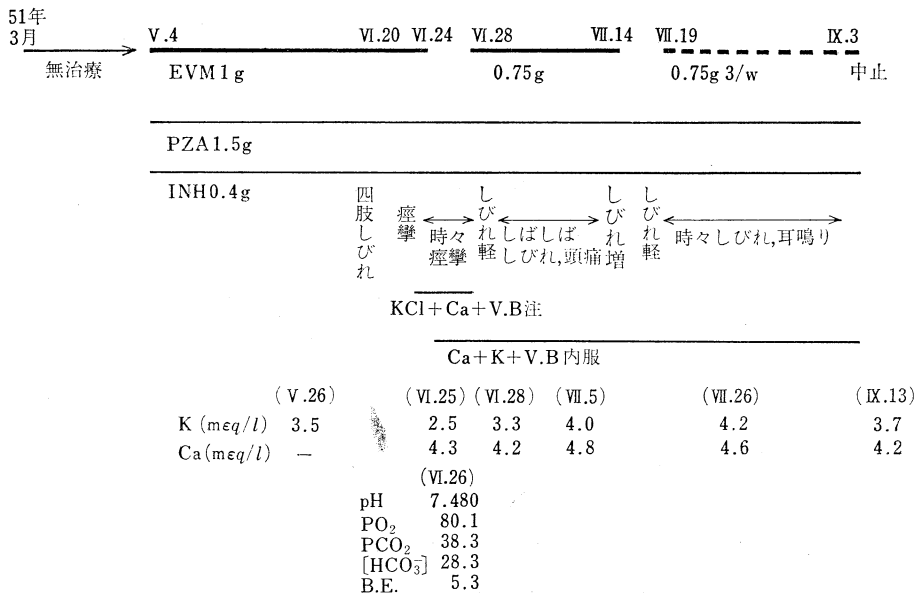


図1 症例1 45歳，男，44 kg

以後の経過は図1のごとくであり、6月20日頃より四肢のしびれを訴えはじめ、その4日後に上下肢の硬直と間代性のテタニー様痙攣発作が出現、その折の血清K値は2.5 mEq/lと高度の低下を示し動脈血pHは7.480 (B.E. 5.3 mEq/l)と代謝性アルカローシスの所見を示した。EVMの中止とK・Ca剤の投与で4日後痙攣はおさまり四肢のしびれ感が軽減したので、EVMを減量して0.75g 毎日で再開したが頭痛・しびれ増強のため再度EVMを中止した。中止によつて症状は改善したため7月19日より更にEVMを間欠投与で再開するも耳鳴り、しびれを時々訴えてその後1カ月半でEVM治療を打ち切つた(図1)。

症例2: 41歳，男，51 kg

現病歴 昭和51年1月咯血で肺結核を発見され1月22日入院。入院時喀痰中結核菌陽性、学研病型B₂KX₂、高血圧を指摘された。

以後の経過は図2のごとく結核薬併用療法に加えてフルイトラン4mg・アルドメット(750mg)を服用していた。5月27日よりEVM治療を開始、2週間後より四肢のしびれを訴えはじめ投与1カ月過ぎよりしびれ感増強でEVMを間欠投与とするも、7月11日にテタニー様痙攣発作出現、その折の血清K値は2.6 mEq/lと低下、動脈血pHは7.481 (B.E. 4.4 mEq/l)と同じく代謝性アルカローシスの所見を示した。Ca剤の点滴静注によつても症状は寛解せず、フルイトラン・アルドメットの中止とK剤、アルダクトンAの内服により症状の改善をみた。しかしその後もしびれ、頭痛を時々訴えたためEVM開始3カ月半で結局EVM治療を打ち切つた(図2)。

なお、これら2症例の痙攣発作の前、中、後に各種の

臨床検査を施行している。その成績の詳細については省略するが、ただ症例1についてはEVM開始前の肝機能検査でGOT値のみ軽度上昇を示していたのが、6月24日の検査ではGOT 169 u, GPT 159 uと一過性に上昇をみたことが注目される。しかしながらその後PZA, INHなどを中止することなしに7月15日の検査では正常値となつている。2症例のこのほかの検査所見を述べると、血清KとCaおよび血液ガスの所見についてはその大略を図に示しているが、その他一般検血、血液化学、血糖、蛋白電気泳動を含む血清検査、尿検査などについては特筆すべき異常所見は得られなかつた。また電解質代謝の異常を来す機作の検索を行ない、腎・副腎機能については尿量、比重、pHは勿論のこと、クレアチニンクリアランス、フィッシュバーグ濃縮試験、尿中アルドステロン、尿中K, 17KS, 17OHCSの定量、ピエログラフィー、副腎シンチグラムなど、甲状腺、副甲状腺機能については、トリオソルブ、サイロイド、マイクロゾームテスト、Ca負荷試験などを施行しているが、行なわれた検査に関する限りでは特に参考となる所見は得られなかつた。

2) EVM治療109例の背景因子

以上の症例経験から私共はそれ以降のEVM投与症例には少なくとも経月的に血清電解質を測定することにより、EVM投与と電解質ならびに副作用との関係を調査すべく研究を開始した。

まずEVM投与109例の背景因子は表1のごとくである。すなわち75%が既往に3年以上の長期化療をうけており、合併症が半数近くにみられるが、このうちEVM投与時も利尿剤やインスリンなど電解質代謝に影響す

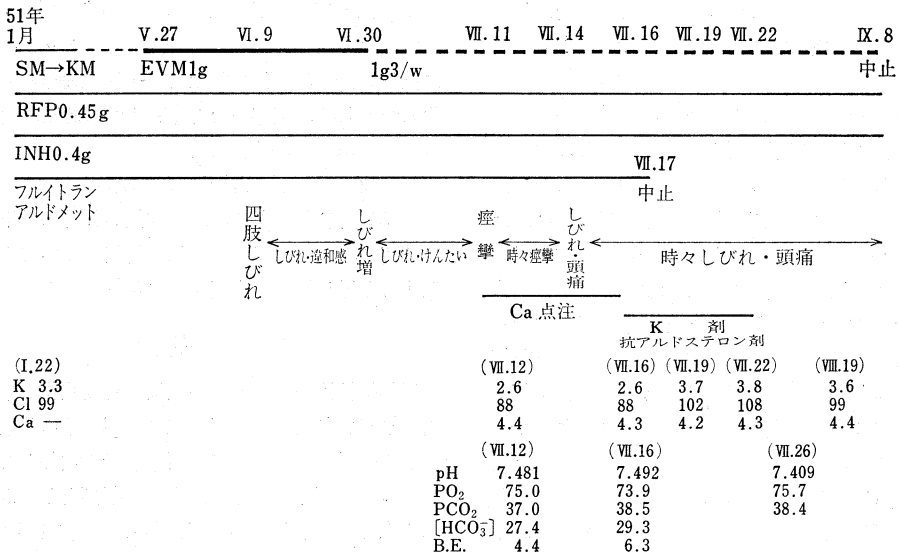


図2 症例2 41歳，男，51 kg

表1 症例構成

性	男	80 (73.4)
	女	29 (26.6)
年齢	～39歳	20 (18.3)
	40～59歳	70 (64.3)
	60歳～	19 (17.4)
体重	～44 kg	46 (42.2)
	44 kg～	63 (57.8)
既往の療	～3年	27 (24.8)
	3年～	82 (75.2)
合併症	D.M.	8 (4)
	心・高血圧疾患	2
	肝疾患	6 (1)
	胃腸疾患	2
	COPD	6
	肺性心	8 (4)
その他	13	

○内はインスリン使用例数
()内は利尿剤使用例数

と思われる治療を受けていた症例が9例にみられた(表1)。

3) EVM の治療期間と副作用

EVM の治療期間は表2のごとく半数近くが6カ月あるいはそれ以上の投与を継続しておりEVMの副作用による中止は7例(6.4%)にみられたにすぎない。副作用の種類としては耳鳴り、難聴に次ぎ頭痛が多くみられている(表2-a および b)。

4) 血清 K・Ca 値の測定時期とその変動

次にこれら症例中治療前および治療中に少なくとも経月

表2-a EVM の治療期間

	～3カ月	3～6カ月	6カ月≤	計
総数	31 (28.4)	27 (24.8)	51 (46.8)	109
副作用による中止	5	2		7 (6.4)

()内は%

表2-b 副作用

	総数	副作用	中止
		109	17(15.6)
副作用の種類	耳鳴り・難聴	7	4
	めまい	1	1
	頭重・頭痛	4	
	腰部痛・肩痛	2	1
	下肢しびれ・つづばり	2	1
嘔気・嘔吐	1		

()内は%

的に血清 K と Ca 値を測定してその変動を観察しえたものは、それぞれ70例、56例であり、これらについてその値の変動と副作用の出現との関係を調査した。表3のごとくこれらの症例の6割以上が6カ月ないしはそれ以上にわたり変動を観察しえている。まずK値の変動についてみるとEVM投与前認むべき異常値を示したものはみられなかつたが、投与期間中、正常下限値以下の値を示した低下例が3例みられた。これに対しCa値はEVM投与前すでに3.9 mEq/l あるいはそれ以下の低値を示した4例を含めて全体の約3割が正常下限値以下であつた

し、また EVM 投与中に 3.9 mEq/l あるいはそれ以下に低下したものが19例 (3.4%) にみられた (表 3-a および b)。

5) 血清 K 値低下例の臨床経過

低下を示した3例の低下 K 値はそれぞれ 3.1, 3.2, 3.4 mEq/l であったが、EVM の副作用調査からまたま前2者に EVM によると思われる副作用がみられたため血清 K の低下時期と副作用出現との関係について調査した。以下2症例の経過について示す。

① 第1例は41歳、男、52 kg、糖尿病を合併しており EVM 開始前より糖尿食で、ラビタードインスリンを使用、漸増法で 56 u として継続していたが、血清 K 値は時期を異にして3回の検査でいずれも正常値であった。EVM 1g 毎日・TH・CS・INH 併用で治療を開始した翌日より投与前にはみられなかった腰部痛出現、更に数日後より頭痛、肩痛を訴えはじめ、しつこく継続した。半月後の血清 K 値は 3.1 mEq/l と低下していた (Ca は正常値)。その後耳鳴りの増強といらいら感で EVM を一時中止、0.75 g に減量再開、インスリンを 48 u に減らすなどで血清 K 値も正常化し耳鳴りなど軽減したが、頭痛がしつこく継続、結局その後2カ月で EVM 治療を打ち切った。

② 第2例は53歳、男、51 kg、肝硬変を合併しており EVM 開始前よりラシックス (40 mg)、アルダクトン A (50 mg) を服用していたが血清 K 値については3回の検査でいずれも正常値を示していた。EVM 1g 毎日・RFP・INH 併用で開始、翌日より下腿部痛とふくらはぎ

のつづばる感じを訴えはじめ1週間後の血清 K 値は3.2 mEq/l と低下 (Ca は正常値) し、ラシックスを 20 mg に減量した。その後症状はやや軽快し血清 K 値も正常化した。頭痛、腰部痛などを断片的に訴え結局治療3カ月で EVM を打ち切った。

6) 血清 Ca 値低下例の臨床経過

EVM 投与期間中に血清 Ca 値が異常に低下したものは19例にみられたが、いずれの症例においても低下と関係すると思われる臨床症状の変化は認められなかった。

III. 考案

近年結核治療は RFP の登場で初期強化短期治療が患者に福音を与えているが、他方長期治療の失敗例も少なくなく合併症をもつ高年齢層の患者も増加している。

EVM は副作用の比較的少ない薬剤としてかかる症例にも広く用いられているが、私共は昭和51年 EVM の臨床的な協同研究を行なった際、EVM 投与中の2例に痙攣発作を経験して報告した。この2症例の経過を図に示したが、両例共血清 K の低下と副作用の間に関連があるように思われた。

症例1はおそらく肝障害の存在が、症例2は利尿剤の使用が血清 K 値低下を生じやすい基盤をなしており、EVM の投与がそれを強める引き金作用を演じたため副作用が発生しやすい状態が生じたのではないかと考えられる。両例に共にみられた血清電解質異常発生の機序検索のため、腎、副腎、甲状腺、副甲状腺機能について特に詳しく検査したが参考となる所見は得られなかった。

以上の経験から私共はそれ以降の EVM 投与例に経時的に血清電解質を測定してその変動と副作用発生との関係を調査検討した。調査症例の背景因子をみると、結核治療歴3年以上が75%と多く半数に合併症がみられた。このうち電解質代謝に影響する薬剤を使用していたものはインスリン併用4例、利尿剤併用5例であった。耳鳴り、難聴などの副作用の頻度やそのための中止は諸家の報告^{1)~5)}と大同小異で低率であった。

表 3-a 血清 K・Ca 値の測定時期

	~3カ月	3~6カ月	6カ月≤	計
K	7 (10.0)	21 (30.0)	42 (60.0)	70
Ca	5 (8.9)	14 (25.0)	37 (66.1)	56

表 3-b 血清 K・Ca 値の変動

投与前値	EVM 投与中の変動			不変または正常化
	低下 K 値 (mEq/l) 3.4~3.1	低下 Ca 値 (mEq/l) 4.2~4.0	≤3.9	
K 値 (mEq/l) 正常値 (68)	3			65
3.4 の低値 (2)				2
Ca 値 (mEq/l) 正常値 (39)			10	29
4.2~4.0 の低値 (13)			8	5
≤3.9 の低値 (4)			1	3

正常値: K 3.5~5.0 mEq/l, Ca 4.3~5.1 mEq/l

次に EVM 投与前後の血清 K の変動を観察できた70例中投与前に認むべき異常値を示したものはなかつたが、投与中に認められた2例の K 値低下が目ざされ、かつ副作用の発生がみられている。この2例はいずれも大量のインスリンや利尿剤の投与が K 低下を生じやすい基盤となつていであろうことは先の痙攣症例と同様であり、EVM の投与がそれに加担して発症を促したと考えられるが、発症機序の考察は難しい。

人の場合、低 K 血症の成因は K の摂取不足、腎、消化管からの K 喪失、細胞内 K 移行、副腎皮質機能亢進などあげられるが、私共の症例ではいずれの症例共臨床所見上消化管からの K の摂取不足や排泄増多は考えられず、また行なわれた検査所見の示す限りでは、薬物の尿管への作用による尿中への K 逸脱や副腎皮質機能亢進の所見は認められなかつた。

EVM と類似の化学構造、薬効をもつ硫酸バイオマイシンの投与が血清 K・Ca を低下させ、テタニー様痙攣を発生させたとする報告がみられる^{6)~9)}、血清 K・Ca の低下と同時に尿中 K の上昇を認めたとする文献⁹⁾もある。また EVM はラットの実験で血清 K の低下を生じるとの報告¹⁰⁾があるがその発生機序については結論を得ていないようである。

なお血清 Ca については表にみるごとく EVM の投与前すでにその値が正常下限値以下のものがかなりの率にみられたが、肺結核患者でアミノ配糖体やペプチド系薬剤の長期使用者には血清 Ca 値の低下がみられるとの文献¹¹⁾もあり、私共の症例の EVM 投与中の低下についても直ちに臨床症状の変化と結びつく関連を示さなかつたように思われる。

今後なお症例を追加して観察、調査をすすめることによつて血清 K 値低下の機作の手がかりをつかみたいと考えているが、以上の経験から少なくとも電解質異常を来すおそれのある状況の患者に対する EVM の投与は充分

副作用の発生に留意する必要があることが認められた。

IV. 要 約

EVM 投与中にみられた痙攣発作の2症例の経過を報告しそれ以降の EVM 投与例に副作用調査を行ない、少なくとも経月的に血清電解質を測定しえた症例について血清 K・Ca 値の変動と副作用との関連性を検討し次の結果を得た。

- 1) EVM 投与中に発生した痙攣発作は血清 K の低下と関連ありと認められた。
- 2) 経月的に血清 K 値を測定できた70例中、EVM 投与中に血清 K 値の低下を認めた2例にしつこい副作用の発生をみたが1例はインスリンを他の1例は利尿剤の投与をうけていた症例であつた。
- 3) EVM 投与109例の副作用総数は16%、そのための中止は6%と低かつた。

本研究の一部は第54回日本結核病学会総会において報告した。稿を終るにあたり山本和男院長の御校閲に感謝する。

文 献

- 1) 山本和男他：結核，48：23，1973.
- 2) 国療化研：結核，48：129，1973.
- 3) 日結研：結核，48：473，1973.
- 4) 療研：結核，49：267，1974.
- 5) 山本和男他：結核，53：107，1978.
- 6) Werner, C. A. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 63：49, 1951.
- 7) Moyer, J. H. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 68：541, 1953.
- 8) Schaffeld, H. G. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 69：520, 1954.
- 9) Vanasin, B. et al.: Chest, 61：496, 1972.
- 10) 早野和夫他：応用薬理，12：585, 1976.
- 11) Pain, G. A. et al.: Probl. tub., 12：42, 1977.