

原 著

## Enviomycin (EVM) の 副 作 用

三 輪 太 郎 (国療東名古屋病院)  
 束 村 道 雄 (国療中部病院)  
 川 瀬 好 生 (国療三重病院)  
 真 島 武 (国療天竜荘)  
 堀 江 重 雄 (国療北陸病院)  
 関 富 貴 子 (国療高山病院)  
 橋 詰 誉 世 (国療清澄病院)  
 林 敏 (国療金沢若松病院)  
 近 藤 育 夫 (国療明星病院)  
 有 賀 文 敏 (国療富士病院)  
 田 中 惇 (国立津病院)  
 高 瀬 光 二 (国療豊橋東病院)  
 河 合 益 男 (国療石川病院)  
 谷 井 淑 夫 (国療北潟臨湖園)  
 松 谷 功 (国療医王病院)  
 瀬 瀬 義 興 (国療長良病院)

受付 昭和 54 年 12 月 5 日

ADVERSE REACTIONS OF ENVIOMYCIN DURING TREATMENT  
 FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

Taro MIWA\*, Michio TSUKAMURA, Yoshio KAWASE, Takeshi MASHIMA, Shigeo HORIE,  
 Fukiko SEKI, Takayo HASHIZUME, Satoshi HAYASHI, Ikuo KONDO, Fumitoshi ARIGA,  
 Atsushi TANAKA, Koji TAKASE, Masuo KAWAI, Yoshio TANII, Isao MATSUTANI  
 and Yoshioki KOKETSU

(Received for publication December 5, 1979)

Enviomycin (EVM) is an anti-tuberculous agent, isolated from the culture broth of *Streptomyces griseovirgatus* var. *tuberculosis* N6-130 and it has been used for about four years in clinical therapy.

This paper deals with the clinical investigation on therapeutic effects and adverse reactions of EVM in 134 patients with cavitary pulmonary tuberculosis who had failed to respond to the previous treatment. The study was carried out cooperatively through the participation of 15 national sanatoria and a national hospital in the district of Tokai and Hokuriku.

One hundred and thirty four cases were divided into two groups: Group A, "Daily regimen group" and Group B, "Intermittent regimen group" and they were compared with each other with special

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

emphasis on the occurrence of adverse reactions. The background factors were presented in Table 1.

Seventy two cases of Group A were administered EVM 1 g daily intramuscularly for the first three months and thereafter EVM 1 g three times a week together with drugs which had been used in each cases before starting this study. Sixty two patients of Group B were administered from the beginning EVM 1 g three times a week together with drugs as described in the case of Group A. The treatment was continued for six months.

Episodes of adverse reactions were observed in 27 cases (20.1 %) of 134 patients (Table 2). The eighth cerebral nerve disorder was seen in 13 cases (9.7 %), among them only two cases were hearing impairment.

Allergic reactions such as eruption and fever were found mainly in Group B (Table 3) and young women (Table 5). Such a flu-like syndrome appeared at 1.5 months after starting the use of EVM. The fact suggests that daily administration might be better than intermittency in preventing adverse reactions.

The negative conversion rate of bacilli in sputa by culture was 27.1 % at the end of 6 months treatment (Table 6).

In other 13 cases receiving EVM with some other drugs such as RFP, EB, INH, etc. from the beginning as the primary treatment, the negative conversion rate of bacilli by culture was 100 % and chest radiograms showed improvement in all cases except 2 with far advanced mixed type lesions.

## I. はじめに

“VM 類似の抗結核薬で副作用が少ない特徴を有する”として Enviomycin (以下 EVM と略す) が抗結核薬として正式に登録してから3年近くが経過した<sup>1)</sup>。

その臨床成績についてはすでに種々の報告<sup>2)~7)</sup>があり、菌陰性化率もほぼ一定である。更に最近いくつかの同様の報告<sup>8)~13)</sup>が追加されているが、各論文共通して副作用の少ない点が特色と強調している。

肺結核は初回新鮮例では治療の短期化、100%に近い菌の陰性化を期待しうる疾患となつた反面、再治療、長期慢性例では高齢化や合併症の増加、肺機能低下などが加わり、ますます治りにくい病気になりつつある。後者の難治性患者が累積する傾向の強い国立結核療養所では、治療も長びきがちであり、その中で副作用の少ないという EVM の利点に期待するところが大きいのは当然である。これが今回、国立療養所16施設(一部病院)で EVM の副作用を中心に共同して治療研究を実施した理由である。

## II. 対象および治療方式

東海・北陸地方の国立療養所16施設(近畿地方の1施設および国立病院1施設を含む)に入院中の結核患者で、

- 1) 在来の抗結核剤により菌陰性化せず、2) 空洞を有し、
- 3) CPM 耐性 (100  $\mu$ g/ml 以上) のない例を選び、下記の2群に分け6ヵ月間治療した。

A) EVM 1.0g を毎日筋肉内投与。3ヵ月後からは週3回投与に減ず……毎日群

B) EVM 1.0g を週3回筋肉内投与……間欠群

選別は各主治医に一任したが、EVM の副作用を確認しやすくするために、在継続使用している抗結核剤はそのまま併用した。したがって、2剤または4剤併用等様々な組合せとなつた。

症例は個人票に記載し、集計・分析を行なつたが、154例のうち後述の初回例などを除き134症例が検討の対象となつた。

## III. 検査項目

### 1. 副作用チェックのため

1) 聴力検査: オージオメーター (500~800 c/s) で 4,000 c/s 20 db 以上の低下を聴力低下とした。3ヵ月および6ヵ月目に実施。

2) GOT, GPT, Al-P: 毎月実施

3) BUN: 毎月実施

4) 尿検査(蛋白, 糖, 沈渣): 毎月実施

5) 赤血球, 白血球, 血色素: 毎月実施

### 2. 経過判定のため

1) 検痰: 塗抹 (Z-N 法または蛍光法), および培養を毎月実施。

2) 胸部X線検査: 3ヵ月目および6ヵ月目に実施。

3) 赤沈: 毎月実施。

4) 耐性検査: 1%小川培地による間接法。50および

Table 1. Background Factors of Patients

|                               |              | A<br>(Daily) | B<br>(Intermittent) | Total   |
|-------------------------------|--------------|--------------|---------------------|---------|
| Sex                           | Male         | 56           | 34                  | 90      |
|                               | Female       | 16           | 28                  | 44      |
| Age (year)                    | ~40          | 4            | 13                  | 17      |
|                               | ~60          | 38           | 23                  | 61      |
|                               | 61~          | 30           | 26                  | 56      |
| Body weight<br>(kg)           | ~45          | 33           | 27                  | 60      |
|                               | 45~          | 39           | 35                  | 74      |
| Bacilli                       | Positive     | 57(3)*       | 50(2)*              | 107(5)* |
|                               | Negative     | 15           | 12                  | 27      |
| Drug<br>resistance<br>(drugs) | 0            | 1            | 0                   | 1       |
|                               | 1~3          | 11           | 7                   | 18      |
|                               | 4~           | 39           | 39                  | 78      |
|                               | not-declared | 3            | 2                   | 5       |
| X-ray findings<br>by Gakken   | C            | 40           | 38                  | 78      |
|                               | F            | 32           | 24                  | 56      |
| Number of cases               |              | 72           | 62                  | 134     |

( ) \* Positive by smear and negative by culture.

Table 2. Incidence of Adverse Reactions

|                   |       | A<br>(Daily) | B<br>(Intermittent) | Total      |
|-------------------|-------|--------------|---------------------|------------|
| Adverse reactions | Cases | 10(7)        | 17(8)               | 27(15)     |
|                   | %     | 13.9(9.7)    | 27.4(12.9)          | 20.1(11.2) |
| Normal            | Cases | 62           | 45                  | 107        |
|                   | %     | 86.1         | 72.6                | 79.9       |

( ) figures in parenthesis indicate the number of cases discontinued EVM administration.

100 µg/ml EVM 含有培地を用い、50 µg/ml 完全発育あるいは50および100 µg/ml 不完全発育をもつてEVM耐性とした。毎月実施。

5) 体重測定：毎月実施。

副作用出現とみられた例では別に副作用チェックカードに記入することとした。

#### IV. 成績

##### 1. 症例の背景因子

134例の背景因子はTable 1のごとく男性が女性の倍を占め、年齢は40歳以上がほとんどである。排菌の面では1例を除いては耐性例でしかも4剤以上の多剤耐性例が80%にも達している。胸部X線では学研分類F(重症混合型)も多く含まれ、旧NTA分類では全例がfar advancedとされ、全例有空洞でしかもK<sub>x</sub>~K<sub>z</sub>(硬化壁空洞)であるなど、いわゆる重症難治例で構成されて

いる。

##### 2. 副作用の発生状況と種類等

1) 副作用の発生頻度はTable 2のごとくで、間欠群の方がやや高いようであるが、両群計27例20.1%のうち、治療中止が15例11.6%であった。

2) 副作用の種類はTable 3のごとくで、聴力低下、耳鳴り、めまいの第8神経障害が13例9.7%、うち投与中止7例5.2%と類似抗結核剤同様に副作用の中心を占めている。

次いで発疹、発熱などのアレルギー症状が7例5.2%で発現し間欠群に多い傾向がみられた。このうち6例が投与中止のやむなきに至っている。

腎障害としては一過性蛋白尿を含めて3例に尿蛋白がみられたが中止することなく陰性に戻っている。BUN上昇例は認められなかった。

GOT, GPT上昇例はいずれもTH使用例でありEVM

Table 3. Adverse Reactions

| Kinds                 | A<br>(Daily)   | B<br>(Intermittent) | Total           |
|-----------------------|----------------|---------------------|-----------------|
| Hearing impairment    | 0              | 2                   | 2               |
| Tinnitus              | 5(4)           | 4(2)                | 9(6)            |
| Dizziness             | 1(1)           | 1                   | 2(1)            |
| Eruption and fever    | 1(1)           | 6(5)                | 7(6)            |
| Chest distress        | 1(1)           | 0                   | 1(1)            |
| Vomiting and nausea   | 0              | 1(1)                | 1(1)            |
| Albuminuria           | 1              | 2                   | 3               |
| GOT and GPT increased | 1              | 1                   | 2               |
| Total                 | 10(7)<br>13.9% | 17(8)<br>27.4%      | 27(15)<br>20.1% |

( ) the cases discontinued EVM administration.

Table 4. Onset of Major Adverse Reactions

| Adverse reactions                            |                 | Duration of treatment (month) |      |      |      |     | Total |    |
|----------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|------|------|------|-----|-------|----|
|                                              |                 | ~0.5                          | ~1   | ~2   | ~3   | 3~  |       |    |
| Auditory organ<br>disturbance(tinnitus etc.) | A(Daily)        | 1                             | 1    | 2    | 1    | 1   | 6     | 13 |
|                                              | B(Intermittent) | 2                             | 1    | 2    | 2    | 0   | 7     |    |
| Allergic<br>reaction (eruption etc.)         | A(Daily)        | 0                             | 0    | 1    | 0    | 0   | 1     | 7  |
|                                              | B(Intermittent) | 2                             | 2    | 2    | 0    | 0   | 6     |    |
| Others                                       | A(Daily)        | 1                             | 0    | 0    | 0    | 0   | 1     | 2  |
|                                              | B(Intermittent) | 0                             | 0    | 1    | 0    | 0   | 1     |    |
| Total                                        |                 | 6                             | 4    | 8    | 3    | 1   | 22    |    |
| Cumulative percentage                        |                 | 27.3                          | 45.5 | 81.8 | 95.5 | 100 |       |    |

Table 5. Relation between Sex, Age, Weight and Adverse Reactions

| Adverse reactions   |        | Eighth cerebral<br>nerve disturbance | Allergic<br>reaction | Others | Total |
|---------------------|--------|--------------------------------------|----------------------|--------|-------|
| Sex                 | Male   | 6                                    | 2                    | 1      | 9     |
|                     | Female | 7                                    | 5                    | 1      | 13    |
| Age (year)          | ~40    | 3                                    | 4                    | 1      | 8     |
|                     | ~60    | 8                                    | 2                    | 1      | 11    |
|                     | 60~    | 2                                    | 1                    | 0      | 3     |
| Body weight<br>(kg) | ~45    | 8                                    | 3                    | 2      | 13    |
|                     | 45~    | 5                                    | 4                    | 0      | 9     |

の副作用とは考えにくい。

3) 副作用の発生時期については Table 4 のごとくで 81.8% が 2 カ月までに発生しており, 0.5 カ月までの発生も多いようである。

4) 副作用発生と性, 年齢, 体重との関係は Table 5 のごとくである。アレルギー症状の発生が女性に多く 40 歳以下に目立っている。聴器障害は特に一定の傾向はみ

られない。体重についても特に関連はみられない。

### 3. EVM 治療について

1) 菌の陰性化率は Table 6 に示すごとく毎日群で約 30%, 間欠群ではやや低く, 両群の平均では 27% となった。

2) 耐性の出現率は Table 6 のごとく 37 例 44% に及んだが, 共同研究の弱点である方法の同一化が不十分な点

Table 6. Negative Conversion of Bacilli and Emergence of Resistance at the 6th Months

|                                | A (Daily)  | B (Intermittent) | Total      |
|--------------------------------|------------|------------------|------------|
| Negative conversion of bacilli | 17 (29.8%) | 12 (24.0%)       | 29 (27.1%) |
| Emergence of resistance        | 17 (43.6%) | 20 (43.5%)       | 37 (43.5%) |

Table 7. Background Factors of Previously Untreated Cases

| Number of cases     |        | 13 | X-ray findings<br>by GAKKEN | B        | 6 |
|---------------------|--------|----|-----------------------------|----------|---|
| Sex                 | Male   | 3  |                             | C        | 5 |
|                     | Female | 10 |                             | F        | 2 |
| Age (year)          | ~40    | 7  | Bacilli<br>(culture)        | Positive | 9 |
|                     | ~60    | 4  |                             | Negative | 4 |
|                     | 61~    | 2  | Combined<br>therapy         | INH, RFP | 8 |
| Body weight<br>(kg) | ~45    | 7  |                             | INH, PAS | 3 |
|                     | 45~    | 6  |                             | INH, EB  | 1 |
|                     |        |    |                             | INH, TH  | 1 |

The two cases discontinued EVM administration due to adverse reactions were the following:

Case 1: 32 year old female, GAKKEN type C, combined with INH and RFP. Due to nausea and vomiting after two months intermittent administration.

Case 2: 24 year old female, GAKKEN type C, combined with INH and RFP. Due to eruption (manifested 10 minutes after injection) after 1.5 months intermittent administration.

Table 8. Results of EVM Therapy (with other drugs) on Previously Untreated Cases at Sixth Month

| GAKKEN<br>type | Conversion of bacilli |     |     | Radiographic changes     |                        |                 |
|----------------|-----------------------|-----|-----|--------------------------|------------------------|-----------------|
|                | (-)                   | (+) | (+) | 2a                       | 2b                     | 3               |
|                | (-)                   | (-) | (+) | (moderately<br>improved) | (slightly<br>improved) | (no<br>changes) |
| B              | 0                     | 6   | 0   | 4                        | 2                      | 0               |
| C              | 3                     | 0   | 0   | 2                        | 1                      | 0               |
| F              | 1                     | 1   | 0   | 0                        | 0                      | 2               |
| Total          | 4                     | 7   | 0   | 6                        | 3                      | 2               |

ならびに治療前の耐性チェックが不十分な点を考慮しこの数字は参考止めたい。

#### 4. EVM 初回治療成績

今回の集計にあたり、たまたま初回治療例が13例混入してきたために別途これを計上した。Table 7はこの背景因子であるが、X線所見は学研分類でB6例、C5例、F2例で全例空洞を有し、 $K_a \sim K_b$ および $K_x$ 、排菌9例はすべて感性菌であった。EVMは13例中11例が間欠法で施行されたが悪心嘔吐1例、発疹1例の計2例が脱落した。11例の6ヵ月治療成績はTable 8のごとくで、100%の菌陰性化とF型を除いて全例が2b以上のX線改善をみている。

#### V. 考 案

EVMは副作用が少ないことをその特徴の一つにしているが、今回の検討では、副作用出現率20.1%、中止例のみでも11.6%と予想よりやや高い値を示した。在来の報告の中止例は日結研<sup>9)</sup>の8.0%を最高に、山本ら<sup>9)</sup>の7.9%、療研<sup>9)</sup>6.5%、他は1~2例の散発にすぎない。今回の研究目的が副作用中心に追跡せられたことが多少数字を高める因をなしたこともあろうが、予想以上にアレルギー症状の発生をみたことが副作用率を上げた中心原因であろうと思われる。

問題のアレルギー症状は、間欠群で、女性に偏つて、若い年齢での発現が多い感がある。このうち注射後10分で熱発した2例、1時間後熱発、発疹を来し全身の掻痒

を伴った1例などはflu-様症候群と呼ばれる範疇に入れられるとも考えられる。これらの症例はEVM 20g前後の投与、すなわち治療開始後(間欠法)約1ヵ月半に発病している。

このflu-様症候群についてはRFP間欠使用例における発現率がやや多い傾向が指摘せられていたところであり、石原<sup>12)</sup>は毎日法で0.53~1.5%, 間欠法で1.2~2%の発現とまとめており、Aquinas<sup>13)</sup>はRFP大量で投与間隔があくほどflu-様症候群を含めて副作用が多発すると報じている。EVMによつても同様な傾向が出現することからEVM間欠法がアレルギー症状を起こしやすいといえるようではある。今後の検討を待ちたい。

次に類似抗結核薬の副作用の中心となる第8神経障害について考えてみると、聴力低下の2例の他に耳鳴り、眩暈がみられているが3ヵ月で8,000 c/s-20 db, 6ヵ月で-30 dbの1例(32歳), 0.5ヵ月で4,000 c/s-30 db(33歳)の計2例とも投与を中止することなく治療を続けており、耳鳴りの例も聴力低下を伴ったものはいない。

これらはSMでの発現率と文献上の比較をしてみると、EVMの聴器障害発現率9.7%はSM投与による療研<sup>14)</sup>の間欠投与での11.4%, 毎日投与での14.1%, 相沢ら<sup>15)</sup>の14%の発現率より低い。また亀田<sup>16)</sup>はSMの毎日投与の約1/3にめまいが起きたと報じたが、EVMでは2例のみに止まった。

KMについても相沢<sup>15)</sup>は20%にものぼる聴器障害による中止例を報じている。今回我々の扱った症例は高齢者の比率が高く、体重44 kg以下の患者も多い条件下であることを考慮すればSM, KMに比べ聴器毒性は軽いものとみて差し支えない。

腎毒性については特に問題となることはなかつたし、その他の特記すべき副作用には遭遇しなかつた。

また、副作用が発生した時期は2ヵ月までの発現例が約82%を占め相沢<sup>15)</sup>らの2ヵ月までに98%が発現すると報告と同様な結果であり、flu-様症候群と思われる3例はいずれも1.5ヵ月であつた。

以上の点からEVMはむしろ毎日使用した方が安全であり、高齢、弱い群に連用してもSM, KM以上の耐薬性の可能性を明らかにしえた。

菌陰性化率、耐性出現率については前回報じたのと全く同様な結果を得た。耐性剤と組んでのEVM単独の菌に対する効果はほぼ30%菌陰性化率までといえるようである。

次に初回治療例についてみると、EVM初回治療の報告は倉光<sup>11)</sup>の14例、平賀<sup>10)</sup>の4例の他には乏しい。

我々の13例は菌陰性化率、X線改善度共に極めて良好な成績を示したが、併用薬にRFP, EBなどの感性强力抗結核剤を用いたためにEVMがどれほど関与したのかを判定することはできない。しかし、初回治療において、SMより副作用の少ないEVMを併用薬(第3薬)として用いられる可能性は考えられてよいことを示唆している。

## VI. 要 約

1. 多剤耐性の再治療結核患者134例を毎日群(EVM 1.0gを毎日3ヵ月筋肉内投与、以後週3回間欠投与)と間欠群(EVM 1.0gを週3回筋肉内投与)とに分け、在来使用の抗結核薬を併用して6ヵ月間治療した。
2. 副作用を中心課題として追跡し、27例(20.1%)にこれを認めた。
3. 第8脳神経障害は13例(9.7%)に認められたが聴力低下は少なかった。
4. 発疹、発熱などのアレルギー症状は7例(5.2%)に発現し、うち6例が間欠群であつた。また若い女性に多くみられた。このうちflu-様症候群とみられるものは1.5ヵ月目に出現しているが、EVM使用との関係については更に吟味を要し、今後の検討を必要とする。
5. 菌の陰性化率は27.1%であつた。
6. 初回治療13例は菌陰性化率100%, X線改善度も学研分類F型を除いて全例にみられた。

本論文の要旨は第50回日本結核病学会東海地方会に報告した。

## 文 献

- 1) 編集小委員会：結核，51：91，1976.
- 2) 大里敏雄他：結核，47：181，1972.
- 3) 山本和男他：結核，48：23，1973.
- 4) 国療化研：結核，48：129，1973.
- 5) 療研：結核，48：473，1973.
- 6) 日結研：結核，49：207，1974.
- 7) 三輪太郎他：結核，50：229，1975.
- 8) 平賀洋明他：薬理と治療，5：3281，1977.
- 9) 山本和男他：結核，53：107，1978.
- 10) 平賀洋明他：薬理と治療，6：526，1978.
- 11) 倉光一郎他：結核，53：269，1978.
- 12) 石原啓男：Symposium on Rimactane, CIBA-GEIGY LTD., 1973.
- 13) Aquinas, S.M. et al.: Brit. Med. J., 1: 765, 1972.
- 14) 療研：結核，50：161，1975.
- 15) 相沢春海他：結核，52：229，1977.
- 16) 亀田和彦他：結核，49：387，1974.