

原 著

Tuberactinomycin-N (Enviomycin-EVM) による肺結核の治療

石 川 寿

長崎市立病院成人病センター

中 島 直 人

国立療養所長崎病院

岡 田 弘 行

国立療養所東佐賀病院

堤 恒 雄・石 崎 驍

佐世保市立総合病院

岡 六 四

大 村 市 立 病 院

小 田 敏 郎・重 野 芳 輝・山 口 恵 三

中 富 昌 夫・原 耕 平

長 崎 大 学 第 2 内 科

受付 昭和 56 年 2 月 13 日

TUBERACTINOMYCIN-N (ENVIOMYCIN-EVM) IN THE TREATMENT
OF PULMONARY TUBERCULOSISHisashi ISHIKAWA*, Naoto NAKASHIMA, Hiroyuki OKADA, Tsuneo TSUTSUMI, Takeshi ISHIZAKI,
Rokushi OKA, Toshiro ODA, Yoshiteru SHIGENO, Keizo YAMAGUCHI, Masao NAKATOMI
and Kohei HARA

(Received for publication February 13, 1981)

There are many experimental and clinical investigations on Enviomycin (EVM). In these papers, EVM is reported to have an almost equal clinical effectiveness to Viomycin (VM) and have less side effects than conventional antituberculosis drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis (PTB).

EVM was administered to a total of 81 patients with PTB, consisted of 73 re-treatment cases and 8 initial treatment cases, to whom Streptomycin (SM) could not be given either because of resistance to SM or development of tinnitus after SM injection. Sputum and serum levels of EVM were also assayed in 10 cases with PTB after intramuscular administration of 1.0 g EVM.

The results obtained were as follows;

1. Negative conversion rate of tubercle bacilli in sputum was 100% in initial treatment cases and 27.3% in re-treatment cases. However, in re-treatment cases who were treated with EVM in combination with two other potential drugs, such as Rifampicin and Ethambutol, the rate was 66.7%. EVM was not effective in re-treatment cases when combined with non-potential drugs and the negative

* From the Nagasaki Municipal Medical Center, 20-5, Fuchi, Nagasaki 852 Japan.

conversion rate was only 14.7%.

2. None showed worsening of hearing disturbance in spite of the fact that EVM was used for cases who showed initially slight hearing impairment.

3. Eight cases showed side effects; i.e. tinnitus in 2, skin eruption in 1, a slight elevation of serum transaminase in 2 and eosinophilia in 3.

4. EVM was penetrated into the sputum of patients with PTB at high level.

5. Two out of 81 cases studied were dropped out because of skin eruption and tinnitus after EVM injection.

はじめに

Enviomycin (EVM) についての基礎および臨床的報告³⁾⁻⁸⁾は数多くあり、その臨床的効果は Viomycin にほぼ等しく、副作用の少ないことが特色とされている。

我々は肺結核の初回治療については、初期強化短期療法として RFP・INH・EB の3剤併用を9カ月間行なえば、ほぼ満足すべき効果をあげることができることを報告してきた¹⁾²⁾。しかし、その反面結核治療より取り残された感じの多剤耐性で難治性の肺結核患者の治療には困窮していることも事実である。

そこで今回長崎大学第2内科および関連施設5カ所において、EVMを再治療およびSMを使用し難い初回治療の81例に使用し、その臨床的効果および副作用について検討した。併せてEVMの血清および喀痰内濃度についても検討したので報告する。

対象および方法

1) 対象患者

長崎大学第2内科および関連施設5カ所に入院していた肺結核患者(52.10~54.9)81例を対象とした。主として難治性肺結核患者で既往にCPMおよびVMを使用していない症例で、大多数が長期の化学療法にもかかわらず排菌が陽性の者である。また初回例8名にもEVMを使用した。この初回例は、主として化療以前よりSM耐性のあるもの、SM使用にて耳鳴りがあるもので、SM使用に困難を感じる症例を選んだ。

2) 治療方法

併用する経口投与の抗結核薬はRFP, EB, INH, PAS, TH等であつたが、その組合せについては各担当医にまかした。治療期間は6カ月とし、原則としてEVMは最初3カ月は毎日1.0gずつ筋注、その後の3カ月は週2回1.0gずつ筋注した。

3) 検査方法

- a) 検痰：塗抹(チールネルゼン法)および培養を1%小川培地にて毎月実施
- b) 胸部X線検査：3カ月目および6カ月目に普通、

断層撮影実施。治療効果を判定した。

c) 赤沈：毎月実施

d) 検血一般：赤血球数、白血球数など毎月実施

e) GOT, GPT, ALP, BUN, クレアチニン：毎月実施

f) 検尿：蛋白、糖、沈渣を毎月実施

g) 聴力検査：オージオメーターによつて毎月実施

h) 副作用の観察

i) EVMの血清、喀痰中濃度測定：EVMを1.0g筋注し、0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0時間の血清中および1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0時間の喀痰中濃度を測定した。

血清中濃度の測定方法は血清添加をしたときに得られた標準曲線を使用、*B. subtilis* ATCC 6633を用いるAgar well法によつた。喀痰中濃度の測定はM/15リン酸緩衝液pH7.0希釈の標準液を使用。*B. subtilis* ATCC 6633を用いるpaper disc法により、喀痰の重さを測定し、同重量のM/15リン酸緩衝液pH7.0を加え、良く攪拌後、3,000rpm5分で遠心分離し、得られた上清を測定用材料とした。

成績

1) 症例の背景因子

対象症例81例であつたが、脱落3例(死亡1例、耳鳴り1例、発疹1例)があつたので、結局78例が治療対象となつた。表1のごとく男46例(58.9%)、女32例(41.0%)で、50歳代、60歳代が最も多く、50歳以上で60.3%を占めた。初回例は比較的若年者が多かつた。

発病よりの期間は20年以上(26.9%)が最も多く、次いで10~20年(25.6%)と長期にわたる例が多かつた。5年以上を合計すると、既治療例70例中54例で69.2%を占めた。治療前の胸部X線所見は表2のごとくで、基本病変ではB型は全例が初回例で、BC型8例中3例は初回例で、CB, C型は併せて53例(67.9%)でその最も多くを占め、F型は13例で16.7%であつた。空洞型では、非硬化壁空洞が18(30.5%)、硬化壁空洞は41(69.5%)で、基本型、空洞型併せ考えると、C, F型、硬化壁

表1 対象症例

年齢	男	女	計
21~30歳	2(1)	2(1)	4(2) (5.1%)
31~40	5(2)	6	11(2) (14.1%)
41~50	10(3)	6	16(3) (20.5%)
51~60	14	11(1)	25(1) (32.0%)
61~70	12	7	19 (24.3%)
70歳~	3		3 (3.8%)
	46(6)	32(2)	78

(): 初回治療例

表2 治療前のX線所見

X線所見 (学研分類)		例数	計
基本型	B	4(4)	12(15.4%)
	BC	8(3)	
	C	42	53(67.9%)
	CB	11(1)	
F	13	13(16.7%)	78
空洞型	Ka	2	18(30.5%)
	Kb	7(4)	
	Kc	9(1)	
	Kx	2	41(69.5%)
	Ky	26	
	Kz	13	
			59

例数中のカッコ内症例は初回治療例。

空洞型が多く治療に反応し難い症例が多かった。

併用薬は表3のごとくで、担当医の判断によつて定められたので種々な組合せとなつたが、INH+RFP 19例、INH+EB 14例で多く、RFPを含む組合せは計36例(46.2%)で、EBを含む組合せは30例(38.5%)であつた。

治療前の排菌状況は、78例中塗抹(+)培養(+)43例(55.1%)、塗抹(-)培養(+)18例(23.1%)で、菌陽性者は合計61例で78.2%を占めた。

2) 排菌およびX線所見の経過

a) 初回治療例

初回例の検討については表4のごとくで、SM耐性例、SM使用による耳鳴り例、職業性難聴例等に対して使用したものが多かつた。いずれも菌陰性化を果たし(排菌量に関係なく全例陰性化)、胸部X線所見も改善をみた。

b) 再治療例

表3 併用薬剤の組合せ

1. INH+RFP	19
2. INH+EB	14
3. EB+RFP	8
4. PAS+INH	7
5. INH+EB+RFP	4
6. RFP+TH	3
7. INH+PZA	2
8. その他2剤組合せ (INH, CS, TH, EB, RFP, PZA)	10
9. 1剤のみ (INH, PZA, EB, RFP)	11

i) 菌の経過

再治療の55例では15例(27.3%)が菌陰性化した(表5)。再治療例は殆んどが重症例であつたことを考えると、まずまずの成績と思われる。更に発病よりの期間と菌陰性化率の関係をみると、5年以内の例では11例中4例(36.4%)、5~10年の例では13例中5例(38.5%)、10~20年の16例では4例(25.0%)、20年以上では15例中2例(13.4%)で、当然のことながら期間が長いほど菌陰性化率が悪くなる傾向がみられた。しかし、かなり発病より長い期間が経つた者でも菌陰性化に成功した例があつたことは興味深いことと思われる。

EVM使用前の排菌量と使用後の菌陰性化率との関係をみると、排菌量Ⅲ、Ⅱの45例中11例(24.4%)のみが菌陰性化したのに対して、排菌量+の10例では4例(40.0%)が菌陰性化して、多量排菌群よりやや良い成績が得られた。

併用薬の薬剤感受性と菌陰性化率との関係は表6のごとくで、感性の2剤を併用した9例中では6例(66.7%)、感性1剤の併用では12例中4例(33.3%)、感性剤がなかつたものでは34例中5例(14.7%)が菌陰性化した。この結果は当然のことながら、EVM単独の使用では約14.7%の菌陰性化しか得られないとの成績を示している。

ii) 胸部X線所見の経過

表7のごとく、基本型にてBC型5例中2例(40%)が軽度改善を示し、CB、C型52例中8例(15.4%)が軽度改善を示し、F型13例中2例(15.4%)が軽度改善となつた。再治療70例中軽度改善を示したものは12例(17.1%)であつた。

次に空洞型の改善をみると、非硬化壁空洞13=中軽度改善は3=で23.1%、硬化壁空洞の改善率は31=中3= (9.7%)が軽度改善を示したにすぎなかつた。結局44=の空洞中6= (13.6%)が軽度改善を示したわけで、あまり良い結果とは言えないようであつた。

3) オーディオメーターの成績

その成績は表8に示したごとくで、EVM使用前より聴力低下があつたものが多く、EVM使用后4000Hzに

表4 初回例の治療経過

	病型	治療後	排菌		EVM使用理由(治療前薬剤)
			治療後 3カ月	治療後 6カ月	
1) █████ 50歳 ♂	B ₂ Kb ₁	→著明改善	5 冊	- - - -	職業性難聴あり EVM+EB+INH にて使用, EVM 使用によりオー ジオメーター変わらず
2) █████ 44歳 ♂	B ₂ Kb ₁	→著明改善	7 800	3 - - -	初めから使用
3) █████ 27歳 ♀	B ₂	→著明改善	- 冊	- - - -	初めから使用
4) █████ 52歳 ♀	B ₂ Kb ₃ (じん肺合併)	→軽度改善 (空洞残存)	10 冊	- - - -	SM, INH, RFP 耐性あり SM, PAS, INH→EVM, EB, CS 3カ月後
5) █████ 50歳 ♂	C ₂ Kb ₁	→軽度改善	- 冊	- - - -	SM 耐性あり, RFP 不完全耐性 SM, INH, RFP →EVM, RFP, INH 2カ月半にて
6) █████ 23歳 ♂	CB ₂	→軽度改善	- -	- - - -	SM, PAS, INH→EVM, PAS, INH 1カ月後 (SMによる耳鳴りあり)
7) █████ 33歳 ♂	BC ₂	→軽度改善	8 冊	- - - -	SM, PAS, INH→EVM, RFP, TH 3カ月後 SM, INH に耐性あり
8) █████ 38歳 ♂	BC ₂ Kc	→軽度改善	- +	- - - -	初めから使用

表5 発病後の治療期間と菌陰性化率(再治療例)

治療期間	治療前排菌例	菌陰性化例
5年	11	4(36.4%)
5~10	13	5(38.5%)
10~20	16	4(25.0%)
20年~	15	2(13.3%)

表6 菌の併用薬剤に対する感受性と菌陰性化率(再治療例)

組合せ	治療前排菌例	菌陰性化例
S(2)+EVM	9	6(66.7%)
S(1)+EVM	12	4(33.3%)
S(0)+EVM	34	5(14.7%)
	55	15(27.3%)

s: 感性薬剤を示す。

て1例が21db以上の低下を示し, 8000Hzでは2例が21db以上の低下を来した。

4) 副作用

表9に示したごとく, 78例中5例(6.4%)に何らかの副作用の発現をみた。脱落例は2例(2.6%)で, 耳鳴り1例(3カ月後), 発疹1例(6カ月後)であり, 副作用は少ないものと言えた。なお好酸球増多が3例にみられた。

表7 X線所見の経過(再治療例)

X線所見 (学研分類)		経過			
		2b (軽度改善)	3(不変)	4(拡大)	計
基本型	BC	2	1	2	5
	CB	5	4	1	10
	C	3	36	3	42
	F	2	11		13
計		12(17.1%)	52(74.3%)	6(8.6%)	70
空洞型	Kb	1	3	1	5
	Kc	2	4	2	8
	Kx		2		2
	Ky	3	12	1	16
	Kz		11	2	13
計		6(13.6%)	32(72.7%)	6(13.6%)	44

5) EVMの血清中, 喀痰中濃度

EVM 1.0gを10例に筋注し, 経時的に血中濃度, 喀痰内濃度を測定したが, その成績を図1に示した。10例平均の血中濃度は, 投与30分後に45.9±15.2µg/ml, 1時間後56.5±19.5µg/ml, 2時間後49.2±20.5µg/ml, 4時間後27.4±9.2µg/ml, 6時間後16.2±7.1µg/mlを示し, 1時間後にピークを示して以後下降した。

同時に同一患者の喀痰を採取し, 本剤の喀痰中の移行濃度を測定した。投与1時間後では51.3±28.4µg/ml,

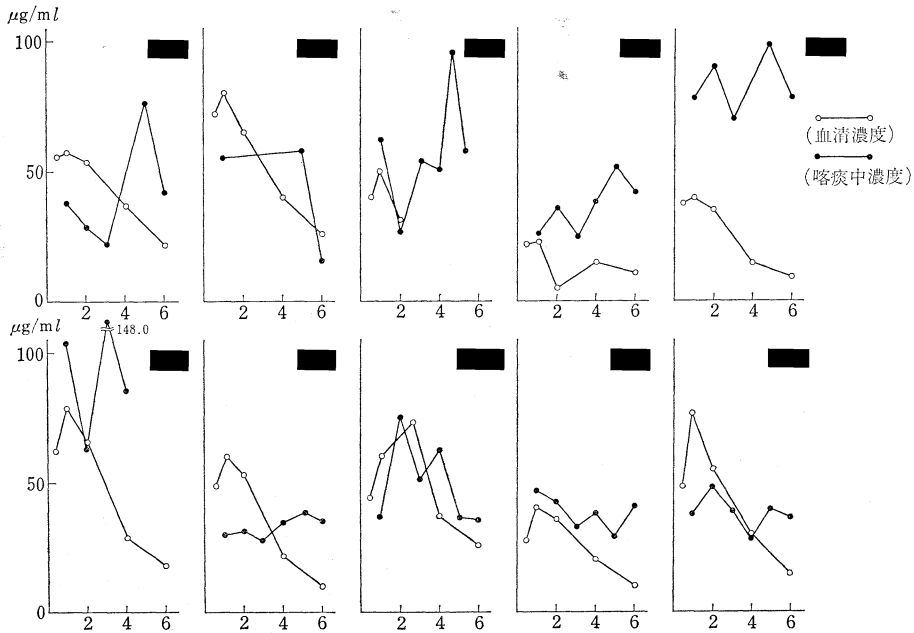


図1 EVM の血清中および喀痰中濃度 (1.0g 1回筋注)

表8 オージオメーターの成績

	治療前 低下度	治療後低下度		計
		0~20 db	21 db 以上	
4000 Hz	0~10 db	7	1	54
	11~20	7		
	21~30	4		
	31 db 以上	35		
8000 Hz	0~10 db	6	2	49
	11~20	5		
	21~30	3		
	31 db 以上	33		

表9 副作用

1) 耳鳴り	2例 (聴力検査異常なく, 脱落例は1例)
2) 発疹	1例 (脱落例)
3) トランスアミラーゼの軽度上昇	2例 (他薬剤の可能性もある)
4) 好酸球増多	3例

2時間後 49.0 ± 22.3 μg/ml, 3時間後 52.3 ± 39.4 μg/ml, 4時間後 48.7 ± 21.2 μg/ml, 5時間後 59.0 ± 27.9 μg/ml, 6時間後 43.8 ± 19.3 μg/ml を示し, 血中とほぼ同程度に喀痰に移行し, かつ持続する傾向がみられた。4時間, 6時間後では, 血中より喀痰の濃度が高く, EVM の喀痰内移行性は極めて良好なことが判明した。

考案

今回我々が使用した硫酸エンビオマイシン (Enviomycin sulfate 略号 EVM) は, 抗菌力としては VM にほぼ等しいことが認められている^{3,4)}。またその臨床的効果についてはすでに多くの報告がなされている^{5)~10)}。

我々が対象としたのは81例であつたが, 脱落3例で, 結局78例に対してEVMを使用しえた。症例の背景因子は男46例, 女32例であり, 年齢構成は比較的高年齢が多く, 50歳以上が47例 (60.3%) で, また発病よりの期間は長いものが多く, 5年以上経過していたものは治療70例中54例 (69.2%), 20年以上経過したものが21例 (26.9%) もあつた。併用薬は担当医の判断において定められたが, RFP, EB を含む組合せが多かつた。胸部 X 線所見では C, F型が78例中66例と多く, また再治療例の空洞は殆んどが硬化壁空洞で (75.9%) あつた。胸部 X 線の改善率は, 初回例を除いてはあまり良くなく, 基本型において軽度改善を示したものは17.1% で, 空洞型の改善も13.6% と僅かであつた。これは諸家の報告と大差ないようで, 胸部 X 線所見の改善の難しさを再確認させた。

再治療例についての菌陰性化率は諸家の報告では6ヵ月後において18.8%~27.6%^{9)~10)}の範囲で, 我々の症例においても27.3%であつたことから, 他の報告と同様な成績を得た。EVM 使用前の排菌量と菌陰性化率との関係は, 当然のことながら排菌量の少ない症例に陰性化率が高く, 排菌量+の例では40.0%が陰性化し, 卅~卅量の者では24.4%が菌陰性化した。このことはEVM使

用に際して参考となるものである。併用薬剤について検討したところ、再治療において、感受性薬剤の多いものが菌陰性化率が高かった。このことは当然のことではあろうが、実際には長期療養者には感受性薬剤は多く残っていないのが現状で、その選択には困難を感じることも多いものと考えられる。EVM 単独療法と等しいと思われる感受性薬剤が全くない場合の菌陰性化率は14.7%であつて、この率も他の報告とほぼ同じであつた。

以上のようにEVMを使用しても胸部X線所見の改善には見るべきものがないようであるが、菌陰性化においていわゆる難治性の患者を多く含んでいた割には27.3%の菌陰性化を果たしたことは、副作用の少ない薬剤でもあるので、難治性肺結核患者にても一応は使用を考慮してよい薬剤と考えられた。

聴力障害はオーディオメーターによる検査にて、21 db以上の低下を示したものは僅かで、このことは日結研⁹⁾や療研¹³⁾の報告と同様であつた。事実この割合は、聴力障害の少ない薬剤と言つてよい。その他、耳鳴り2例、発疹1例、トランスアミナーゼが軽度上昇2例がみられたが、トランスアミナーゼの上昇については他の併用薬剤による可能性も強く、実際には3例の副作用に留まつたものと思われる。また脱落例は2例(2.6%)と僅かであつたことから、EVMは副作用の少ない薬剤と言えるのではなからうか。

初回治療例についての報告は少なく¹²⁾⁻¹⁴⁾、我々は主としてSM耐性例、あるいはSM使用による耳鳴り例、職業性難聴例に使用したが、排菌者は全例陰性化し、胸部X線所見改善も一応は満足すべき結果を得た。このような結果からSM使用に際して懸念のあるものはEVMの使用を初回より考えて良いものと思われた。

ま と め

1. 初回8例、再治療73例にEVMを使用した。治療中2例が脱落した。
2. 菌陰性化率は初回例100%、再治療例27.3%であつた。
3. 再治療例では感性剤2剤との併用により66.7%が菌陰性化した。EVM 単独使用による菌陰性化率は

14.7%であつた。

4. 副作用は5例で、耳鳴り2例、発疹1例トランスアミナーゼの軽度上昇2例であつた。このほか、好酸球増多を3例に認めた。

5. 難聴の傾向のあるものにもEVMを使用した。難聴の増悪傾向はみられなかつた。

6. EVMは喀痰内へ高濃度に移行した。

文 献

- 1) 小田敏郎：肺結核の短期化学療法。第1報 未治療肺結核患者に対するRFP・INH・EB 9か月治療の成績，結核，55：331，1980。
- 2) 小田敏郎：肺結核の短期化学療法。第2報 実験結核症による短期療法モデル実験の成績，結核，56：17，1981。
- 3) 豊原希一他：Tuberactinomycin-Nの抗結核作用に関する実験的研究，結核，47：181，1972。
- 4) 小関勇一他：Tuberactinomycin-Nの実験的抗結核性について，結核，48：189，1973。
- 5) 大里敏雄他：Tuberactinomycin-Nの臨床成績，結核，47：177，1972。
- 6) 山本和男他：Tuberactinomycin-Nによる肺結核の治療成績，結核，48：23，1973。
- 7) 国立療養所化学療法共同研究班：Rifampicinと併用した場合のViomycin週2回，Tuberactinomycin-N週2回，Tuberactinomycin-N毎日の比較—第15次国際化学療法A研究報告，結核，48：129，1973。
- 8) 日本結核化学療法研究会：Tuberactinomycin-Nによる肺結核治療の臨床的研究，結核，48：473，1973。
- 9) 結核療法研究協議会：再治療肺結核患者に対するTuberactinomycin-N(TUM-N)およびViomycinの治療ならびに耐性に関する研究，結核，49：207，1974。
- 10) 三輪太郎他：重症肺結核に対するTuberactinomycin-N(TUM-N)の効果，結核，50：229，1975。
- 11) 結核療法研究協議会：新入院患者における抗結核薬の副作用，結核，50：161，1975。
- 12) 倉光一郎他：Enviomycin(EVM)による肺結核治療，結核，53：269，1978。
- 13) 平賀洋明他：Enviomycin Sulfate併用による肺結核の治療成績，薬理と治療，6：526，1978。
- 14) 三輪太郎：Enviomycin(EVM)の副作用，結核，55：201，1980。