

原 著

Enviomycin (EVM) による肺結核の初回治療

荻原 洲吉

群馬県立前橋病院
受付 昭和62年5月25日ORIGINAL TREATMENT OF PULMONALY TUBERCULOSIS
BY ENVIOMYCIN (EVM)

Syukichi OGIWARA *

(Received for publication May 25, 1987)

Thirty six cases of pulmonary tuberculosis without the previous treatment were treated with EVM for the period of 6 to 12 months in combination with RFP and INH.

The results indicate that the smear negative conversion rate was 100% after 4 month treatment, and negative conversion rate by culture was 100% after 5 month treatment.

Moderate or marked improvements of chest findings after 6 month was 65.7% for basic lesions and 48.9% for the cavities according to the Gakken's criteria.

As for side-effects, occurrence of hearing loss and impairment of renal function were not observed, though patients more than 50 years occupied approximately 70% of all treated patients.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Original treatment, Enviomycin, Combination therapy, Side-effect, elder

キーワード : 肺結核, 初回治療, エンビオマイシン, 併用療法, 副作用, 高齢者

緒 言

肺結核症の再治療例に Enviomycin (ツベラクチン, 以下 EVM) を使用した成績については多数の報告がみられるが, 初回治療例についての報告^{1)~7)} はまだ少ない。

今回我々は, 1966年に日本で発見され, 副作用としての聴力障害や, 腎毒性などが SM・KM・VM・CPM に比較して弱いことが認められている^{8)~12)} EVM を肺結核の多数の初回治療例に使用し, その臨床効果並びに副作用について検討を加えた。

対象及び方法

対象は肺結核の初回治療例とし, 全例に EVM を使用した。EVM は 1 日 1 g を最初の 3 カ月間は毎日, 以後は週 2 日筋肉内に投与した。併用する化学療法剤は原則として, RFP, INH とし, これらの併用薬に耐性あるいは副作用の出現したときには, 他の抗結核剤に変更し, 6 カ月以上治療することとした。

喀痰検査は, 入院時 3 日間連続塗抹・培養検査を実施し, 以後は毎月 1 回以上の実施を原則とした。胸部 X 線検査は 3 カ月毎に実施し, 平面撮影のほか, 断層撮影を行った。

* From the Gunma Prefectural Maebashi Hospital, Maebashi, Gunma 371 Japan.

		AS合併																					
21	T.H.	31	M	-	-	-	9	+	2	6	1	高度	A ₂	2a	2a	1	2a	2a	1	X _{2a}	X _{2a}	X ₁	-
22	Y.H.	56	M	15×15	-	±	9	+	2	-	-	中等度	B ₂	2b	2a	2a	2a	2a	2a	X ₃	X _{2b}	X _{2a}	-
23	T.Y.	75	M	17×14	-	±	10	+	2	-	-	"	B ₂	2b	2b	2b	2b	2b	2b	X _{2b}	X _{2b}	X _{2b}	-
24	H.H.	25	M	30×25	-	±	10	+	3	-	-	"	A ₂	2a	1	1	2a	2a	1	X _{2a}	X ₁	X ₁	-
25	K.S.	47	F	-	-	-	11	+	1	2	1	"	A ₂	2a	2a	2a	2a	2a	2a	X _{2a}	X _{2a}	X _{2a}	-
26	T.K.	65	M	-	-	-	11	+	2	3	1	中等度	B ₁	2b	2a	2a	2a	2a	2a	X _{2b}	X _{2a}	X _{2a}	-
27	G.O.	59	F	-	-	-	11	+	4	-	-	"	B ₂	2b	2b	2a	2a	2a	2a	X _{2b}	X _{2b}	X _{2a}	-
28	Y.I.	58	M	-	-	-	11	-	-	-	-	"	C ₂	3	2b	2b	2b	2b	2b	X ₃	X _{2b}	X _{2b}	-
29	K.M	71	M	-	-	-	11	-	-	-	-	"	B ₂	2b	2a	2a	2a	2b	2b	X _{2b}	X _{2b}	X _{2b}	-
30	H.I.	51	M	-	-	-	12	+	3	-	-	"	B ₂	2b	2a	2a	2a	2a	2a	X _{2b}	X _{2b}	X _{2a}	-
31	T.H.	74	M	10×10	-	±	12	+	3	-	-	"	B ₂	2a	2a	2a	2a	2a	1	X _{2a}	X ₁	X ₁	4カ月より INHをCS に変更
32	R.K.	74	F	-	-	-	12	+	4	-	-	"	C ₂	2b	2a	2a	2a	2a	2a	X _{2b}	X _{2a}	X _{3a}	高血圧 虚血性心 疾患合併
33	E.M.	59	M	-	-	-	12	+	4	4	2	"	B ₂	2b	2b	2b	2b	2a	2b	X ₃	X ₃	X ₃	5カ月よりCS 追加
34	M.Y.	24	M	-	-	-	12	+	4	3	4	高度	B ₃	3	2b	2a	2a	2a	1	X ₃	X _{2b}	X _{3a}	5カ月より INHをEB に変更
35	J.A.	49	M	-	-	-	12	-	-	-	-	中等度	A ₂	2a	2a	2a	2a	2a	2a	X _{2a}	X _{2a}	X _{2a}	-
36	S.U.	63	F	-	-	-	12	-	-	-	-	"	C ₂	2b	2b	2a	2a	2a	2a	X _{2b}	X _{2b}	X _{2a}	-

また、副作用の有無を調べるために、オージオメーターによる聴力検査、肝機能検査、尿検査、PSPテスト及びBUN、血清電解質などの生化学的検査を毎月実施した。

成 績

1. 観察症例

6カ月以上治療した症例は36例(表1)で、その内訳は表2のごとくであった。年齢構成は50歳以上が69.4%、60歳以上でも47.2%と約半数を占め、初回治療例であっても高齢化が目立っていた。

学研分類における基本病変はA型が7例、B型が18例、C型が10例、他に結核腫1例で、化学療法による効果が期待できる症例が多かった。NTA分類では軽度2例、中等度進展31例、高度進展3例と中等度進展例が大部分を占めていた。

治療開始時の排菌陽性例は27例(75.0%)で、塗抹陽性例は13例、培養陽性例は25例であった。

EVM使用前の聴力検査で、2000Hzにて-35db以上の聴力損失のみられた症例が7例あったが、これらは職業性難聴、既往の耳疾患、あるいは高齢による老人性

難聴などによる症例であった。また、合併症を有する症例が7例(糖尿病5例、心疾患2例)認められた。

EVMに併用する薬剤はRFPとINHを原則としたが、化学療法の途中で耐性出現や副作用などのため併用薬を変更したものは、3カ月目にRFP・INHをEB・CSに変更した1例、4カ月目よりINHをCSに変更した1例、5カ月目にINHをEBに変更した1例の計3例であった。

EVMの投与期間は12カ月間7例、9カ月間9例、6カ月間20例である。

2. 排菌の陰性化

排菌の陰性化率は、塗抹検査では2カ月で84.6%、4カ月で100%となり、培養検査では、2カ月で44.0%、5カ月で100%に達し、塗抹培養ともに100%の陰性化率を示した(図1)。

3. 胸部所見

胸部X線写真による治療経過は、基本病変では3カ月後に3が5例(14.3%)、2bが17例(48.6%)、2aが13例(37.1%)であったが、6カ月後には3は1例(2.9%)、2bが11例(31.4%)、2a、1はそれぞれ19例(54.3%)、4例(11.4%)となった。また、9カ月治療例(16例)では全例が2b以上であり、12カ月治療例では4例全例が2aであった(表3、図2)。

特殊病変空洞型(結核腫1例を含む)による治療経過は、3カ月で3が12コ(26.7%)、2bが20コ(44.4%)、2aが11コ(24.4%)、1が2コ(4.4%)であったが、6カ月後にはそれぞれ4コ(8.9%)、19コ(42.2%)

表2 患者の背景

背 景		例数	背 景		例数		
年 齢	20代	3	胸 部 線 像	病変の拡がり (NTA分類)	軽 度	2	
	30代	3			中 等 度	31	
	40代	5			高 度	3	
	50代	8		基 本 研 究 病 変 類 型	な し	1	
	60代	9			A ₁	3	
	70代	8			A ₂	4	
B ₁			3				
性 別	男	30	B ₂	14			
	女	6	B ₃	1			
咳 痰 中 の 結 核 菌	培 養	-	11	C ₁	2		
		+	13	C ₂	8		
		++	10	特 殊 病 変	な し	4	
		+++	2		空 洞 数	1 個	24
		陽 性	25			2 個	4
	3 個					1	
	塗 抹 (ガ フ キー)	G ₀	23			4 個	2
		G ₁	0	結 核 腫	1		
		G ₂	1	総 症 例 数	36		
		G ₃	4				
G ₄		2					
G ₅		2					
G ₆		1					
G ₇		2					
G ₈	1						
陽 性	13						

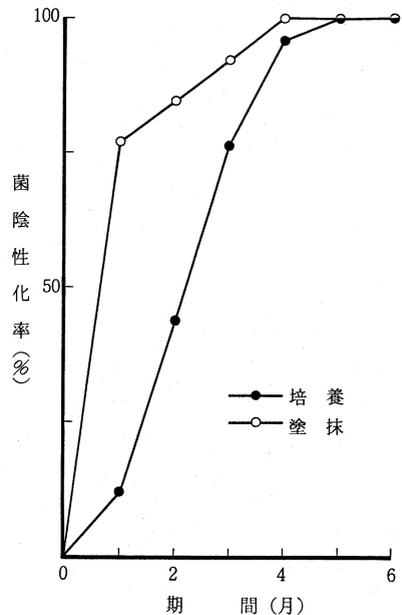


図1 菌陰性化率

表3 基本病変の種類別経過 (学研分類)

	症例数	3カ月後				6カ月後				9カ月後				12カ月後			
		3	2b	2a	1	3	2b	2a	1	3	2b	2a	1	3	2b	2a	1
A ₁	3		1	2				1	2								
A ₂	4			4				3	1			2	2			1	
B ₁	3		2	1			1	2				1					
B ₂	14		9	5			4	9	1		1	6				1	
B ₃	1	1					1					1				1	
C ₁	2	1	1				2										
C ₂	8	3	4	1		1	3	4			1	2				1	
計	35	5	17	13	0	1	11	19	4	0	2	12	2	0	0	4	0
(%)		(14.3)	(48.6)	(37.1)		(2.9)	(31.4)	(54.3)	(11.4)		(12.5)	(75.0)	(12.5)			(100)	

数字は症例数

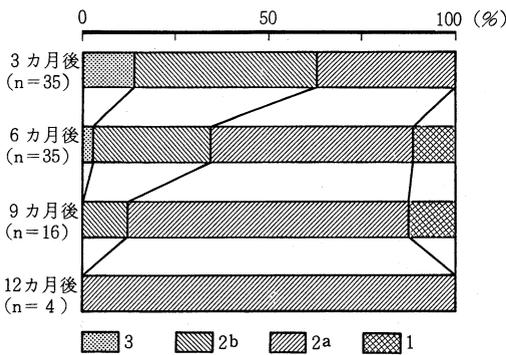


図2 基本病変の経過 (学研分類)

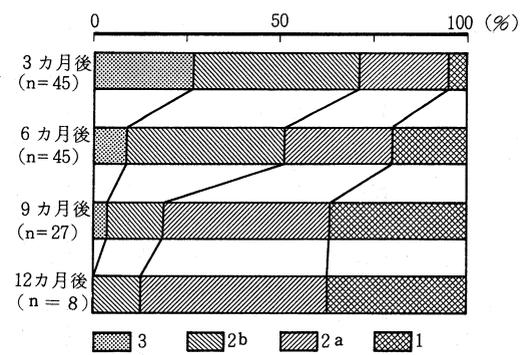


図3 特殊病変の経過 (学研分類)

表4 特殊病変の種類別経過 (学研分類)

	病変数	3カ月後				6カ月後				9カ月後				12カ月後			
		3	2b	2a	1	3	2b	2a	1	3	2b	2a	1	3	2b	2a	1
Ka ₁	3			3			2	1				3					
Ka ₂	6		2	2	2		4	2			2	3					
Kb ₁	2	1	1			1	1				2						
Kb ₂	19	5	10	4	1	10	4	4	1	2	5	3		1	2	3	
Kb ₃	2	1	1			2					1				1		
Kc	6		4	2		2	2	2		1	2	1			1		
Kd ₂	3	2	1			3				1							
KX ₃	1		1			1											
Kz	1	1			1												
T	2	2			2												
計	45	12	20	11	2	4	19	13	9	1	4	12	10	0	1	4	3
(%)		(26.7)	(44.4)	(24.4)	(4.4)	(8.9)	(42.2)	(28.9)	(20.0)	(3.7)	(14.8)	(44.4)	(37.0)		(12.5)	(50.0)	(37.5)

数字は病変数

%), 13コ (28.9%), 9コ (20.0%) と改善した (表4. 図3)。また全X線経過では, 6カ月後の著明改善(1)が4例 (11.1%), 中等度改善(2a) 14例 (38.9%), 軽度改善(2b) 15例 (41.7%), 不変(3)はわずかに3例 (8.3%) であった。9カ月治療例ではそれぞれ3例 (18.8%), 9例 (56.3%), 3例 (18.8%), 1例 (6.3%) であり, 悪化(4)は1例もみられなかった (図4)。

4. 副作用

聴力障害については2000 Hz で有意な低下のみられたのは2例 (症例No. 4, 27) であったが, EVMを中止するほどの低下は認められず (図5), 計画どおりに化学療法を継続できた。なお EVM使用前より2000 Hz において-35 db以上の損失がみられた7症例 (症

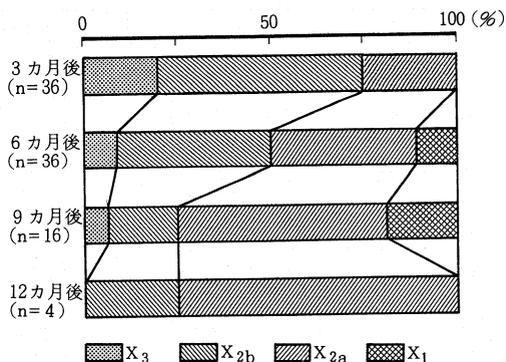


図4 全X線像の経過 (学研分類)

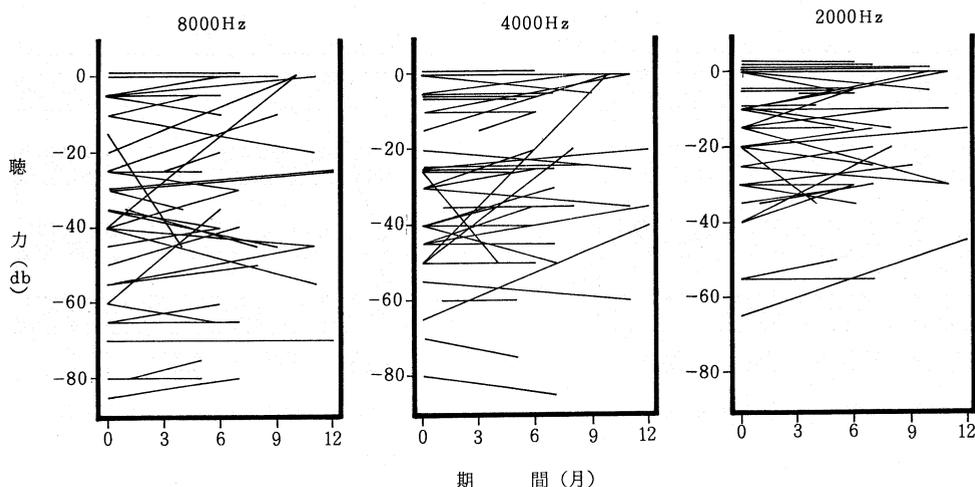


図5 聴力検査成績

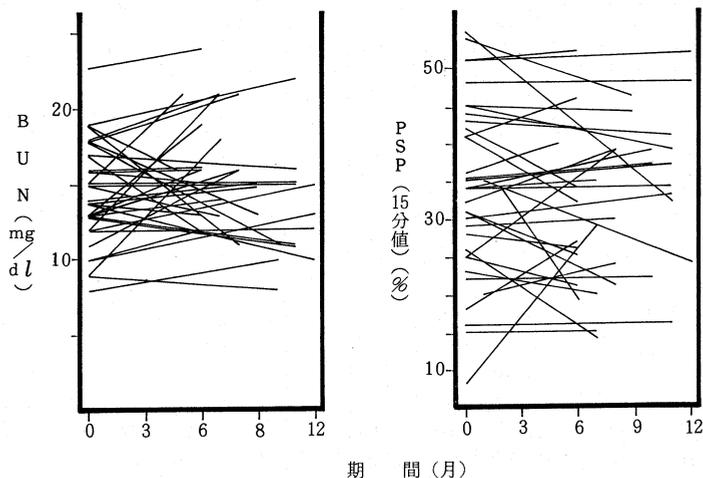


図6 腎機能検査成績

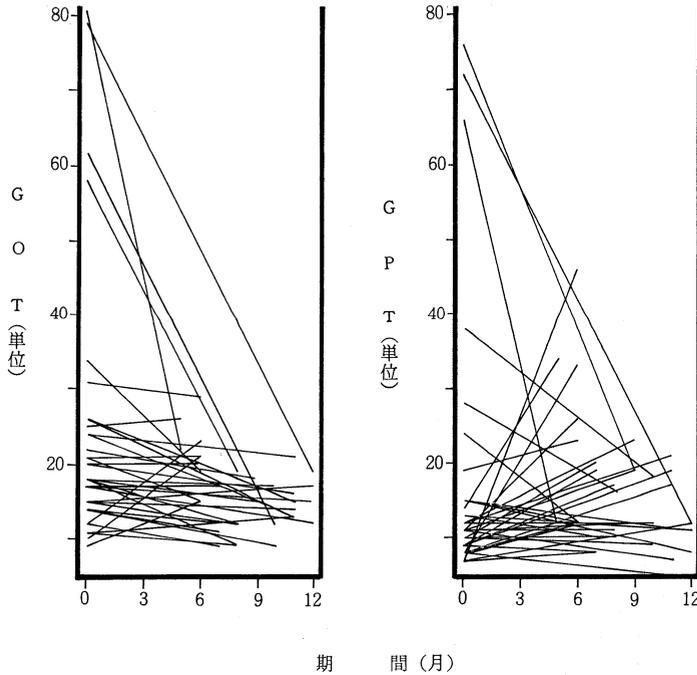


図7 肝機能検査成績

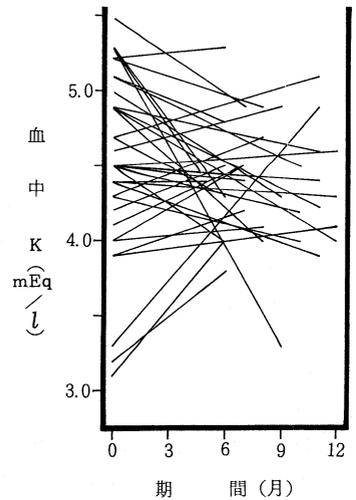


図8 電解質検査成績

例No. 11, 13, 14, 16, 19, 29, 32) においても、使用開始後に、特にそれ以上の聴力低下はみられなかった。

BUN についてはその変動はおおむね正常値範囲内であった。PSP 値についても 15 分値が正常下限を下回った症例もみられたが、EVM 使用後に悪化する例はなかった(図6)。

GOT・GPT の変動は殆ど正常範囲内に留まり、使用開始時に高値を示した症例も短期間内に正常値に復しており、併用薬の RFP による一過性の上昇と考えられた(図7)。

血清電解質については、K 値でその変動をみたところ、正常値上限を上回っている症例も認められたが、EVM 使用による低 K 血症はみられず(図8)、EVM 投与中に痙攣発作を来すような症例はなかった。

考察ならびに総括

肺結核症の化学療法については、1971年8月に RFP が医療基準に収載され、重症結核でも初回治療であればほぼ 100% の菌陰性化も可能となり、RFP と INH の併用治療により治療期間も 1/2 から 1/3 に短縮し得るようになった。そのような化学療法の進歩により初回短期強化療法^{13)~18)} も実施されるようになってきたが、肺結核患者の高齢化はますます進んでいる状況である。我々の初回治療 36 例の年齢別内訳でも、50 歳以上が 25 例約 70% と大部分を占めていた。

年齢が高くなるほど、聴力障害や肝機能障害の発現率が高くなることが予想されるので、これらの肺結核症例に対する化学療法においては、副作用の出現の少ないことが望まれる。特に SM・KM・VM・CPM においては聴力障害や腎毒性が少ない薬剤とは言い難いが、エンビオマイシン(EVM)は、その副作用が前記アミノ配糖体系抗結核薬と比較して弱い^{8)~12)}ことが認められている。実際に我々の症例の使用経験においても EVM による副作用は 1 例も認められておらず、副作用としての聴力障害や腎毒性が少ないことは明らかであり、高齢者の化学療法については、初回治療であっても EVM を使用する意味があるものと考えられた。

EVM・RFP・INH の三者併用による肺結核初回化学療法の成績は、菌陰性化が、塗抹検査において 2 カ月で 84.6%、4 カ月で 100% であり、培養検査では 2 カ月で 44.0%、5 カ月で 100% に達し、塗抹・培養ともに 100% の陰性化を得た。この成績は RFP を含む他の初回治療の成績や、肺結核の短期間化学療法の成績^{13) 18)}などと比較しても、非常に優れた臨床効果と思われる。

なお症例 No. 15 の 20 歳学生では EVM・RFP・INH の三者併用で化学療法開始 2 カ月目に菌陰性化したのが、菌陰性化後 10 カ月目に再排菌がみられ、排菌の持続とともに、13 カ月目には、胸部 X 線所見で右上葉の病巣の再拡大と空洞の出現が認められ再入院している。再排

菌後の耐性検査では RFP・INH に耐性が出現していたが、EVM は感受性であったので EVM・EB・CS の三者併用で再治療し、2 カ月で菌陰性化、空洞の消失及び病巣の縮小が認められており、EVM の耐性獲得は遅いように思われた。

胸部 X 線像による治療効果判定において、6 カ月後の基本病変は、著明改善 (1) が 4 例 (11.4%)、中等度改善 (2a) が 19 例 (54.3%)、軽度改善 (2b) が 11 例 (31.4%) であり、空洞型においても 6 カ月で著明改善 (1) が 9 コ (20.0%)、中等度改善 (2a) が 13 コ (28.9%)、軽度改善 (2b) が 19 コ (42.2%) と大部分において改善が認められており、SM・RFP・INH の併用成績に匹敵している。

副作用についても、50 歳以上が 25 例 (69.4%)、60 歳以上が 17 例 (47.2%) と半数を占める高齢者群であったにもかかわらず、聴力障害の出現例もなく、2000 Hz において治療開始時既に -35 db 以上の損失がみられた症例でも、それ以上の聴力低下はみられていない。また、腎機能についても BUN の変動はおおむね正常範囲内であり、PSP テストにおいても著明な悪下例をみなかった。肝機能も GOT・GPT 値で高値を示す症例が治療開始時に 4 例認められたが、異常値はすべて 100 以下であり、化学療法を継続しているうちに全く正常値に復している。EVM では、電解質異常、特に K 値の低下と痙攣発作の出現が報告されている¹⁹⁾ が我々の症例では K 値の低下例は認められず、痙攣発作の出現もみられていない。

以上の成績のごとく、特に問題となる副作用は認められておらず、EVM は比較的安心して使用できる薬剤と思われた。

当院においては、治療開始前に EVM 皮内反応を実施している。即ち EVM 1.0g から 1 mg/ml 溶液を生食液により希釈作成し、その 0.1 ml (EVM として 100 μg) を皮内に注射し、対照液として生食液 0.1 ml を同様に皮内に注射して、15 分後に発赤の計測と水泡の有無などについて観察し、30 mm 以上の発赤がみられた時は他の薬剤を考慮することとしている。それ以下の発赤が認められた時は、EVM の 0.1g から筋注を開始し、0.2, 0.4, 0.6, 1.0g の順に増量していくようにしている。このような抗結核薬の皮内テストが必ずしも特異的なアレルギー反応とは考えていないが、一応ルーチンのテストとして実施している。

なおアレルギーの既往について、本人や家族から十分に聞くことが大切であることはいうまでもないことである。

今回の 36 症例のテストで発赤は 6 例 (16.7%) に認められたが、すべて EVM 6 カ月以上の投与期間中にアレルギー性の反応はみられなかった。

結 語

36 例の肺結核初回治療に EVM・RFP・INH の三者併用療法を 6~12 カ月間実施した。50 歳以上が 25 例 (約 70%) を占める高齢者群であったが、聴力障害、腎障害の出現は認められず、他の副作用も特にみられなかった。

治療成績は、塗抹では 4 カ月で 100%、培養でも 5 カ月で 100% の陰性化が得られた。胸部 X 線による改善も学研分類において基本病変の中等度改善以上が 6 カ月で 65.7%、空洞型では 6 カ月で約半数が中等度改善以上の成績を示した。

以上のことから、高齢者を含む初回治療例においては、特に聴力障害、腎障害の少ない EVM を使用することが望ましいと考えられた。

本論文の要旨については、第 61 回日本結核病学会において発表した。

文 献

- 1) 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.
- 2) 三輪太郎他 : Enviomycin (EVM) の副作用, 結核, 55 : 201, 1980.
- 3) 辻田源伍他 : Enviomycin (EVM) による肺結核症の初回治療について、日本胸部臨床, 40 : 234, 1984.
- 4) 鬼頭克己他 : 初回肺結核を中心としたツベラクチンの使用経験、薬理と治療, 9 : 2011, 1981.
- 5) 高橋 功 : 肺結核症に対する Enviomycin を含む短期強化療法についての一考察、新薬と臨床, 31, : 1982, 1982.
- 6) 篠田 厚他 : 肺結核に対する Enviomycin の臨床的検討、診療と新薬, 21 : 259, 1984.
- 7) 束村道雄 : 肺結核の初回治療法としての EVM-RFP-INH 併用療法、SM-RFP-INH 併用療法及び EB-RFP-INH 併用療法、医療, 40 : 145, 1986.
- 8) 秋吉正豊他 : Tuberactinomycin-N の聴器毒性について、Chemotherapy, 19 : 299, 1971.
- 9) 秋吉正豊他 : 抗生物質 Tuberactinomycin-N の聴器毒性 (長期投与実験)、Audiology Japan, 15 : 69, 1972.
- 10) 秋吉正豊他 : Tuberactinomycin-N の腎毒性について—特に聴器毒性との関係—、結核, 49 : 217, 1974.
- 11) 長谷川大四郎他 : ツベラクチノマイシン-N およびバイオマイシン投与によるラット腎の変化について

- て, 結核, 49 : 127, 1974.
- 12) 長谷川大四郎他 : ツベラクチノマイシン-N連続投与後のラット腎について—休薬後の経過の検討, 結核, 49 : 165, 1974.
 - 13) East Africa / British Medical Research Councils : Controlled clinical trial of four short course (6-month) regimens of chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Third report, Lancet, II : 237, 1974.
 - 14) British Thoracic and Tuberculosis Association : Short-course Chemotherapy in pulmonary Tuberculosis, Lancet, II : 1120, 1976.
 - 15) American Thoracic Society : Guidelines for short-course chemotherapy, Am Rev Resp Dis, 121 : 611, 1980.
 - 16) 山本和男他 : 肺結核の短期化学療法に関する研究 (第1報), 結核, 52 : 39, 1977.
 - 17) 国療化研 : 初回治療患者における初期強化間欠療法の評価—国療化研第18次A研究—, 結核, 52 : 345, 1977.
 - 18) 井上寿茂他 : 小児結核の短期化学療法, 日本小児科学会雑誌, 88 : 944, 1984.
 - 19) 相沢春海他 : 硫酸エンピ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, 結核, 55 : 1, 1980.