

## 肺結核再治療例に対する Rifampicin の治療効果

結核療法研究協議会

(委員長 五味二郎)

受付 昭和45年6月19日

THERAPEUTIC EFFECT OF RIFAMPICIN ON RE-TREATMENT  
CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS\*Tuberculosis Research Committee, *Ryôken* (Chairman: Jiro GOMI)

(Received for publication June 19, 1970)

The Tuberculosis Research Committee, Ryoken, Japan, investigated the therapeutic effect of Rifampicin (RFP) on re-treatment cases of pulmonary tuberculosis. Patients who failed to convert to negative in spite of the long-term treatment with primary and secondary drugs and whose sputa were continuously positive for 3 months, were subjected to this study.

Cases were divided into the following two groups.

Group I: Patients who had been treated previously with Ethambutol (EB). The previous regimen applied before this study was continued with the addition of RFP.

Group II: Patients who have not been treated with EB previously. Cases in this group were subdivided into the following two groups at random.

Group II A: Treated with RFP daily and EB daily.

Group II B: Treated with RFP twice weekly and EB daily.

The dose of RFP was 450 mg per day and that of EB was 750 mg per day.

Of 358 patients submitted to the study, 105 have been excluded from the analysis on account of pretreatment impertinent conditions or dropped-out, and the number of cases remained in each group was 121 in group I, 67 in group II A, and 65 in group II B. The results of treatment up to six months were analyzed in these patients.

The rate of sputum conversion was 57.3% in group I, 73.8% in group II A, and 79.4% in group II B at three months, 50.4%, 82.5% and 84.5%, respectively, at six months. It is noteworthy that over 80% of the re-treatment cases can be converted to negative after six months treatment with the combination of RFP and EB.

These patients treated with RFP showed no serious side effects, except gastrointestinal disturbances. In group I and II A which were treated with RFP daily, the incidence rate of gastrointestinal disturbances was higher than in group II B with twice weekly use of RFP.

It is interesting that the regimen with RFP twice weekly and EB daily showed excellent therapeutic effect with less side effects.

---

\* From the Tuberculosis Research Committee, *Ryôken* c/o Inform. Sect., JATA, Kekkaku Yobokai Building 3-12, 1-chome, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

## 緒 言

Rifampicin, [3(4-methyl-piperazinyl-iminomethyl) rifamycin SV] (以下 RFP と略称) は *Streptomyces mediterranei* から産生される抗生物質から出発してイタリアとスイスではほとんど同時に開発された半合成抗生物質で、人型結核菌に対する阻止効果は INH と SM の中間、卵培地では著しく抗菌力が減弱する、他の抗結核薬との間には交叉耐性がない、1日 450mg 1回の経口投与で十分有効な血中濃度が保たれること、などが示されている。また胆汁中に多量排出されることから肝障害を来す可能性が論議されている<sup>1)</sup>。

この物質の結核に対する臨床的研究に関しては、欧米においてもまだ系統的な大規模なものは見当たらない。わが国においては、昭和 43 年ころから少数の患者に試験的に用いられて、かなり優れた効果が観察されているが、単独またはそれに準ずる投与形式では早期に耐性が生ずるようであり、適当な併用薬剤の研究が望まれている。また、このものの毎日投与法と間欠投与法の比較研究は、臨床的には欧米においてもまだ試みられていない。

ここにおいて再治療肺結核患者に対する RFP の治療効果を、単独の場合の効果、EB との併用効果および RFP の間欠投与の可能性の 3 面から検討することを目的として臨床研究が計画され、昭和 44 年 6 月から開始された。以下治療 6 カ月の時点における成績を報告する。

## 研究 方 法

療研委員(別記)の関連諸施設において次の研究実施計画に従い治療が行なわれた。

## I. 対象患者

一次薬ならびに二次薬を使用するも 3 ヶ月以上結核菌陽性を持続する肺結核患者で、6 カ月以上この治療を継続しうる見込みのもの。これを EB 既使用者と EB 未使用者に区分する。

## II. 治療区分

方式 I : RFP 毎日+従前の治療

方式 II : A. RFP 毎日+EB 毎日

B. RFP 週 2 日+EB 毎日

の 3 方式とし、EB 既使用のものには方式 I を、EB 未使用のものには封筒法により無作為に方式 II A と方式 II B の治療を割り当てる。

## III. 薬剤の投与量と投与方法

RFP は 1 日 450mg, EB は 1 日 750mg とし、これらを 1 日 1 回に朝食前に内服。

## IV. その他

閉塞性黄疸を有するもの、および妊娠 3 カ月未満の女性を対象より除外する。

以上のとりきめに従い治療が開始され、治療期間中、普通写真および断層写真撮影は 3 カ月ごとに行なわれ、喀痰塗抹検査ははじめの 6 カ月間は原則として毎週、以後は毎月 1 回、培養検査は毎月 1 回行なわれた。また副作用として EB による視力障害、RFP による肝障害の発現にはとくに注意が払われた。

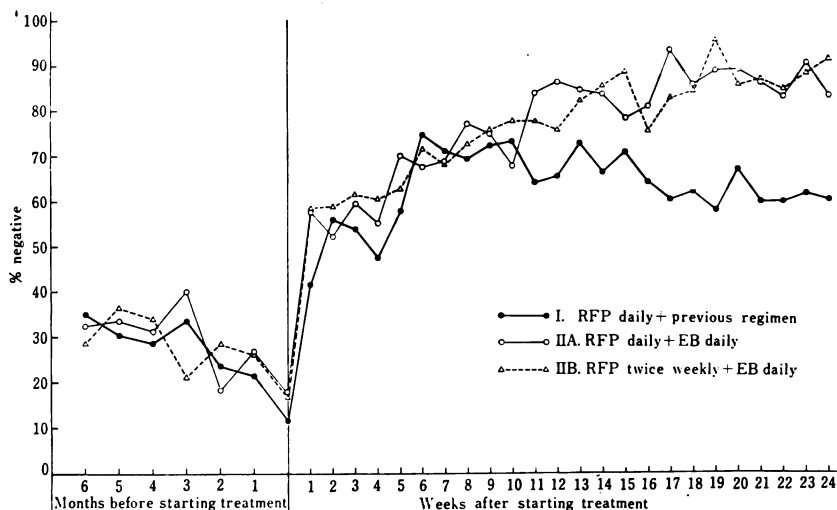
X 線写真は全例中央に集められ読影委員のもとで検討され、集計は担当幹事のもとで個人調査票に基づき行なわれた。

## 研 究 成 績

## II. 症例数

集められた個人調査票の症例数は 358 例であつたが、

Fig. 1. Proportion of Patients with Negative Smear



治療開始時結核菌が塗抹・培養とも陰性のもの、条件に合わない併用方式でスタートしたもの（Ⅱ群でRFP, EB以外の抗結核薬が加えられていた例が多かった）、手術後の気管支瘻や膿胸、その他じん肺などの合併症を有するもの、空洞の認められないもの、治療期間がまだ短期間のもの、治療開始後間もない事故退院・死亡・手術、および副作用のために早期に脱落したもの、などを除外して今回集計された症例数は、

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Ⅰ群 (RFP 毎日+従前の治療)   | 121 例 |
| ⅡA群 (RFP 毎日+EB 毎日)  | 67 例  |
| ⅡB群 (RFP 週2日+EB 毎日) | 65 例  |

計 253 例であつた。

なお副作用により脱落したものは計 16 例であつたが、これは本研究における副作用の発現状況の検討にさいしては治療開始時菌陰性例、空洞なし例、合併症例などとともに考慮に入れた。

## Ⅱ. 治療開始時背景因子 (表 1)

年齢：39 歳以下の若年者はⅠ群 45.5%, ⅡA群 25.4%, ⅡB群 26.2%, 60 歳以上の高齢者はⅠ群 10.7%, ⅡA群 25.4%, ⅡB群 24.6% であつた。すなわち、ⅡA群とⅡB群の年齢分布は近似していたが、Ⅰ群は高齢者が少なく若年者が多かつた。

喀痰中結核菌：3 群間に大差はなかつた。鏡検成績では開始時陰性のものがⅠ群 11.6%, ⅡA群 17.9%, ⅡB

Table 1. Background Factors

| Treatment group                                   |               | Group I. (EB: administered previously)<br>RFP daily+ previous regimen |        | Group II. (EB: not administered previously) |        |
|---------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|--------|
|                                                   |               | Subgroup A: RFP daily+EB daily                                        |        | Subgroup B: RFP twice weekly+EB daily       |        |
| Number of cases studied                           |               | No. 121                                                               | (%)    | No. 67                                      | (%)    |
| Sex                                               | Male          | 64                                                                    | (52.9) | 39                                          | (58.2) |
|                                                   | Female        | 57                                                                    | (47.1) | 28                                          | (41.8) |
| Age (years)                                       | ~39           | 55                                                                    | (45.5) | 17                                          | (25.4) |
|                                                   | 40~49         | 30                                                                    | (24.8) | 18                                          | (26.9) |
|                                                   | 50~59         | 23                                                                    | (19.0) | 15                                          | (22.4) |
|                                                   | 60~           | 13                                                                    | (10.7) | 17                                          | (25.4) |
| Bacterial content on smear<br>(Gaffky)            | 0             | 14                                                                    | (11.6) | 12                                          | (17.9) |
|                                                   | 1~ 2          | 16                                                                    | (13.2) | 9                                           | (13.4) |
|                                                   | 3~ 6          | 68                                                                    | (56.2) | 27                                          | (40.3) |
|                                                   | 7~            | 23                                                                    | (19.0) | 19                                          | (28.4) |
| Bacterial content on culture                      | (-)           | 3                                                                     | (2.5)  | 1                                           | (1.5)  |
|                                                   | (+)           | 32                                                                    | (26.4) | 20                                          | (29.9) |
|                                                   | (++)          | 21                                                                    | (17.4) | 10                                          | (14.9) |
|                                                   | (+++)         | 65                                                                    | (53.7) | 36                                          | (53.8) |
| NTA classification                                | Minimal       | 0                                                                     |        | 0                                           |        |
|                                                   | Mod. advanced | 17                                                                    | (14.0) | 18                                          | (26.9) |
|                                                   | Far advanced  | 104                                                                   | (86.0) | 49                                          | (73.1) |
| Nature of basic lesion<br>(GAKKEN classification) | B             | 4                                                                     | (3.3)  | 5                                           | (7.5)  |
|                                                   | C             | 81                                                                    | (66.9) | 47                                          | (70.1) |
|                                                   | F             | 36                                                                    | (29.8) | 15                                          | (22.4) |
| Number of cavity                                  | Single        | 7                                                                     | (5.8)  | 9                                           | (13.4) |
|                                                   | Multiple      | 114                                                                   | (94.2) | 58                                          | (86.6) |
| Nature of cavity wall                             | Non-sclerotic | 2                                                                     | (1.7)  | 5                                           | (7.5)  |
|                                                   | Sclerotic     | 119                                                                   | (98.3) | 62                                          | (92.5) |
| Drugs given previously                            | SM            | 116                                                                   | (95.9) | 65                                          | (97.0) |
|                                                   | INH           | 116                                                                   | (95.9) | 64                                          | (95.5) |
|                                                   | PAS           | 108                                                                   | (89.3) | 59                                          | (88.1) |
|                                                   | KM            | 110                                                                   | (90.9) | 44                                          | (65.7) |
|                                                   | CS            | 96                                                                    | (79.3) | 31                                          | (46.3) |
|                                                   | TH            | 99                                                                    | (81.8) | 29                                          | (43.3) |
|                                                   | EB            | 116                                                                   | (95.9) | 0                                           |        |
|                                                   | PZA           | 56                                                                    | (46.3) | 12                                          | (17.9) |
|                                                   | CPM           | 57                                                                    | (47.1) | 12                                          | (17.9) |
|                                                   | VM            | 62                                                                    | (51.2) | 9                                           | (13.4) |
|                                                   |               |                                                                       |        | 8                                           | (12.3) |

群 16.9% であった。治療開始後の鏡検成績の推移を比較するために開始前 6 カ月の鏡検成績の推移も調べられたが 3 群とも似た推移を示していた (図 1)。培養成績では開始時陰性のものが I 群に 3 例 (2.5%), II A 群に 1 例 (1.5%) あつたが、これは塗抹陽性、培養陰性例である。

X線写真上の病像: II A 群と II B 群は近似していたが、I 群では NTA 分類で高度のものが、空洞は 2 コ以上のものが、また硬化壁空洞例が若干多いという傾向であつた。

既使用薬剤: 二次抗結核薬の使用状況が II A 群と II B 群は近似しているが、これらの群と I 群の間には大差がある。II 群は EB 未使用のものばかりであり I 群では 95.9% が EB 既使用であつたことは、最初のとりきめ

から当然であるが、そのほかに KM, CS, TH, PZA, CPM, VM が I 群ではきわめて多く使用されている。すなわち既往の抗結核薬の使用状況からみて I 群にはより難治性のものが多く含まれているように思われた。

### III. 鏡検成績 (表 2, 図 1)

治療開始後 24 週まで毎週の鏡検成績が追跡された。また比較のために、治療開始前 6 カ月の毎月の鏡検成績も調査された。

24 週後の鏡検陰性率は、I 群 60.8%, II A 群 83.7%, II B 群 91.7% で、I 群が劣り II A 群, II B 群は同等であつた。この傾向は治療開始後 11 週より顕著になつた。

治療前 6 カ月の鏡検成績と比較すると I 群の治療開始後の鏡検陰性率も顕著である。6 週後最高の 74.4% の陰性率を示したが、以後は横ばいの状態となつた。

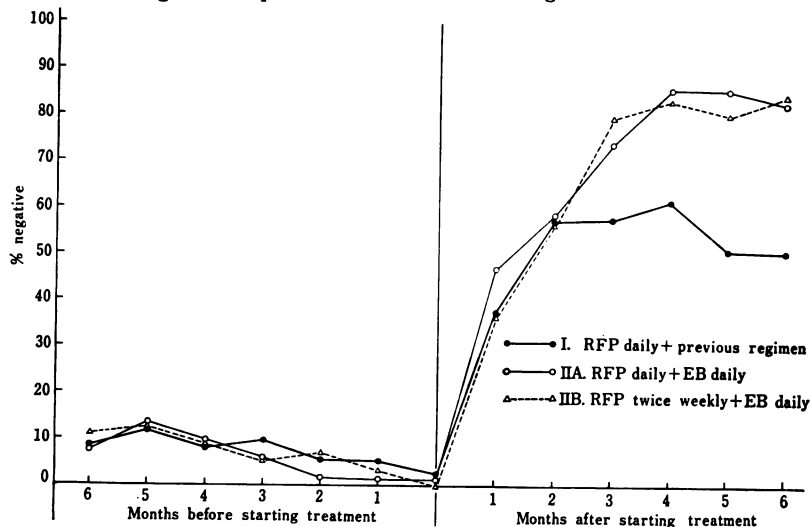
Table 2. Weekly Results of Smear Examination

| Treatment group                  |    | I. RFP daily+previous regimen |                    |        | IIA. RFP daily+EB daily |                    |        | IIB. REP twice weekly+EB daily |                    |        |
|----------------------------------|----|-------------------------------|--------------------|--------|-------------------------|--------------------|--------|--------------------------------|--------------------|--------|
|                                  |    | Patients assessed             | Smear negative No. | (%)    | Patients assessed       | Smear negative No. | (%)    | Patients assessed              | Smear negative No. | (%)    |
| Months before starting treatment | 6  | 115                           | 40                 | (34.8) | 40                      | 13                 | (32.5) | 38                             | 11                 | (28.9) |
|                                  | 5  | 116                           | 35                 | (30.2) | 39                      | 13                 | (33.3) | 41                             | 15                 | (36.6) |
|                                  | 4  | 116                           | 33                 | (28.4) | 45                      | 14                 | (31.1) | 47                             | 16                 | (34.0) |
|                                  | 3  | 120                           | 40                 | (33.3) | 55                      | 22                 | (40.0) | 52                             | 11                 | (21.1) |
|                                  | 2  | 119                           | 28                 | (23.5) | 55                      | 10                 | (18.2) | 56                             | 16                 | (28.6) |
|                                  | 1  | 121                           | 26                 | (21.5) | 60                      | 16                 | (26.7) | 61                             | 16                 | (26.2) |
| Weeks after starting treatment   | 0  | 121                           | 14                 | (11.6) | 67                      | 12                 | (17.9) | 65                             | 11                 | (16.9) |
|                                  | 1  | 75                            | 31                 | (41.4) | 47                      | 27                 | (57.4) | 48                             | 28                 | (58.3) |
|                                  | 2  | 77                            | 43                 | (55.8) | 46                      | 24                 | (52.2) | 44                             | 26                 | (59.1) |
|                                  | 3  | 78                            | 42                 | (53.9) | 47                      | 28                 | (59.6) | 44                             | 27                 | (61.4) |
|                                  | 4  | 84                            | 40                 | (47.6) | 49                      | 27                 | (55.1) | 53                             | 32                 | (60.4) |
|                                  | 5  | 76                            | 44                 | (57.9) | 50                      | 35                 | (70.0) | 51                             | 32                 | (62.7) |
|                                  | 6  | 78                            | 58                 | (74.4) | 46                      | 31                 | (67.4) | 49                             | 35                 | (71.4) |
|                                  | 7  | 83                            | 59                 | (71.1) | 48                      | 33                 | (68.7) | 48                             | 33                 | (68.7) |
|                                  | 8  | 86                            | 60                 | (69.7) | 48                      | 37                 | (77.1) | 48                             | 35                 | (73.0) |
|                                  | 9  | 76                            | 55                 | (72.4) | 48                      | 36                 | (75.0) | 47                             | 36                 | (76.5) |
|                                  | 10 | 84                            | 62                 | (73.7) | 44                      | 30                 | (68.2) | 50                             | 39                 | (78.0) |
|                                  | 11 | 81                            | 52                 | (64.2) | 50                      | 42                 | (84.0) | 45                             | 35                 | (77.7) |
|                                  | 12 | 85                            | 56                 | (65.8) | 44                      | 38                 | (86.4) | 51                             | 39                 | (76.5) |
|                                  | 13 | 74                            | 54                 | (73.0) | 46                      | 39                 | (84.8) | 46                             | 38                 | (82.6) |
|                                  | 14 | 84                            | 56                 | (66.6) | 43                      | 36                 | (83.7) | 49                             | 42                 | (85.7) |
|                                  | 15 | 80                            | 57                 | (71.2) | 51                      | 40                 | (78.4) | 46                             | 41                 | (89.1) |
|                                  | 16 | 85                            | 55                 | (64.7) | 48                      | 39                 | (81.3) | 45                             | 34                 | (75.6) |
|                                  | 17 | 74                            | 45                 | (60.8) | 48                      | 45                 | (93.8) | 48                             | 40                 | (83.3) |
|                                  | 18 | 83                            | 52                 | (62.6) | 44                      | 38                 | (86.4) | 46                             | 39                 | (84.8) |
|                                  | 19 | 82                            | 48                 | (58.6) | 46                      | 41                 | (89.1) | 48                             | 46                 | (95.8) |
|                                  | 20 | 80                            | 54                 | (67.5) | 48                      | 43                 | (89.6) | 43                             | 37                 | (86.0) |
|                                  | 21 | 78                            | 47                 | (60.3) | 45                      | 39                 | (86.7) | 45                             | 39                 | (86.7) |
|                                  | 22 | 88                            | 53                 | (60.2) | 42                      | 35                 | (83.3) | 47                             | 40                 | (85.1) |
|                                  | 23 | 74                            | 46                 | (62.2) | 43                      | 39                 | (90.7) | 44                             | 39                 | (88.6) |
|                                  | 24 | 74                            | 45                 | (60.8) | 43                      | 36                 | (83.7) | 48                             | 44                 | (91.7) |

Table 3. Monthly Results of Culture Examination

| Treatment group                  |   | I. RFP daily+previous regimen |                          | IIA. RFP daily+EB daily |                          | IIB. RFP twice weekly+EB daily |                          |
|----------------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
|                                  |   | Patients assessed             | Culture negative No. (%) | Patients assessed       | Culture negative No. (%) | Patients assessed              | Culture negative No. (%) |
| Months before start of treatment | 6 | 109                           | 9 (8.3)                  | 39                      | 3 (7.7)                  | 36                             | 4 (11.1)                 |
|                                  | 5 | 113                           | 14 (12.4)                | 39                      | 5 (12.8)                 | 40                             | 5 (12.5)                 |
|                                  | 4 | 113                           | 9 (8.0)                  | 44                      | 4 (9.1)                  | 45                             | 4 (8.9)                  |
|                                  | 3 | 115                           | 11 (9.6)                 | 51                      | 3 (5.9)                  | 52                             | 3 (5.8)                  |
|                                  | 2 | 114                           | 6 (5.3)                  | 53                      | 1 (1.9)                  | 56                             | 4 (7.1)                  |
|                                  | 1 | 116                           | 6 (5.2)                  | 59                      | 1 (1.7)                  | 59                             | 2 (3.4)                  |
| Months after start of treatment  | 0 | 121                           | 3 (2.5)                  | 67                      | 1 (1.5)                  | 65                             | 0                        |
|                                  | 1 | 118                           | 44 (37.3)                | 64                      | 30 (46.8)                | 65                             | 24 (36.9)                |
|                                  | 2 | 116                           | 66 (57.0)                | 65                      | 38 (58.4)                | 64                             | 36 (56.2)                |
|                                  | 3 | 117                           | 67 (57.3)                | 65                      | 48 (73.8)                | 63                             | 50 (79.4)                |
|                                  | 4 | 109                           | 64 (61.4)                | 64                      | 55 (85.9)                | 60                             | 50 (83.3)                |
|                                  | 5 | 108                           | 55 (50.9)                | 62                      | 53 (85.5)                | 61                             | 49 (80.3)                |
|                                  | 6 | 105                           | 53 (50.4)                | 57                      | 47 (82.5)                | 58                             | 49 (84.5)                |

Fig. 2. Proportion of Patients with Negative Culture



## N. 培養成績 (表3, 図2)

治療開始後6ヵ月まで毎月の培養成績が追跡された。また比較のために、治療開始前6ヵ月の培養成績も調査された。

治療開始後3ヵ月の培養陰性率は、I群 57.3%、II A群 73.8%、II B群 79.4%、6ヵ月は、I群 50.4%、II A群 82.5%、II B群 84.5%で、鏡検成績と同じくI群が劣り、II A群とII B群は同等であった。

I群の培養陰性率も、治療前6ヵ月排菌状況と比較するとその成績はきわめて高くなっている。ただし2ヵ月後 57.0% に達してからは横ばいの状態となっている。

## V. X線所見の経過

治療開始時、開始後3ヵ月、6ヵ月の胸部X線写真および断層写真につき、学研経過判定基準により判定され

た。

## a. 基本病変の経過 (表4)

軽度改善以上のものを各群ごとに合計して比較すると、3ヵ月で、I群 4.1%、II A群 10.5%、II B群 9.3%、6ヵ月で、I群 11.6%、II A群 21.6%、II B群 17.5%であった。すなわちI群は劣り、II A群、II B群間には有意の差がなかった。

## b. 空洞の経過 (表5)

軽度改善以上のものを各群ごとに合計して比較すると、3ヵ月で、I群 5.6%、II A群 13.8%、II B群 16.0%、6ヵ月で、I群 6.1%、II A群 22.9%、II B群 24.8%であった。すなわちI群が劣り、II A群、II B群間には有意の差がなかった。

## c. 全X線の経過 (表6)

Table 4. Radiographic Changes of Basic Lesion

| Months after starting treatment | Treatment group* | Total patients assessed | Markedly improved<br>No. (%) | Moderately improved<br>No. (%) | Slightly improved<br>No. (%) | No change<br>No. (%) | Worsened<br>No. (%) |
|---------------------------------|------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| 3                               | I                | 121                     | 0                            | 0                              | 5 (4.1)                      | 114 (94.2)           | 2 (1.7)             |
|                                 | II A             | 67                      | 0                            | 2 (3.0)                        | 5 (7.5)                      | 59 (88.1)            | 1 (1.5)             |
|                                 | II B             | 65                      | 0                            | 2 (3.1)                        | 4 (6.2)                      | 58 (89.2)            | 1 (1.5)             |
| 6                               | I                | 121                     | 0                            | 0                              | 14 (11.6)                    | 105 (86.8)           | 2 (1.7)             |
|                                 | II A             | 65                      | 0                            | 2 (3.1)                        | 12 (18.5)                    | 50 (77.0)            | 1 (1.5)             |
|                                 | II B             | 63                      | 1 (1.6)                      | 2 (3.2)                        | 8 (12.7)                     | 51 (81.0)            | 1 (1.6)             |

\* I: RFP daily+Previous regimen, II A: RFP daily+EB daily, II B: RFP twice weekly+EB daily

Table 5. Radiographic Changes of Cavitation

| Months after starting treatment | Treatment group* | Total cavities assessed | Markedly improved<br>No. (%) | Moderately improved<br>No. (%) | Slightly improved<br>No. (%) | No change<br>No. (%) | Worsened<br>No. (%) |
|---------------------------------|------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| 3                               | I                | 195                     | 0                            | 0                              | 11 (5.6)                     | 180 (92.3)           | 4 (2.1)             |
|                                 | II A             | 109                     | 1 (0.9)                      | 4 (3.7)                        | 10 (9.2)                     | 94 (86.2)            | 0                   |
|                                 | II B             | 106                     | 1 (0.9)                      | 2 (1.9)                        | 14 (13.2)                    | 88 (83.0)            | 1 (0.9)             |
| 6                               | I                | 194                     | 3 (1.5)                      | 3 (1.5)                        | 6 (3.1)                      | 175 (90.2)           | 7 (3.6)             |
|                                 | II A             | 105                     | 1 (1.0)                      | 2 (1.9)                        | 21 (20.0)                    | 81 (77.1)            | 0                   |
|                                 | II B             | 105                     | 2 (1.9)                      | 5 (4.8)                        | 19 (18.1)                    | 78 (74.3)            | 1 (1.0)             |

\* I: RFP daily+Previous regimen, II A: RFP daily+EB daily, II B: RFP twice weekly+EB daily

Table 6. Course of Total X-ray Findings

| Months after starting treatment | Treatment group* | Total patients assessed | Markedly improved<br>No. (%) | Moderately improved<br>No. (%) | Slightly improved<br>No. (%) | No change<br>No. (%) | Worsened<br>No. (%) |
|---------------------------------|------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| 3                               | I                | 121                     | 0                            | 0                              | 5 (4.1)                      | 110 (90.9)           | 6 (5.0)             |
|                                 | II A             | 67                      | 0                            | 2 (3.0)                        | 7 (10.4)                     | 57 (85.1)            | 1 (1.5)             |
|                                 | II B             | 65                      | 0                            | 0                              | 7 (10.8)                     | 56 (86.2)            | 2 (3.1)             |
| 6                               | I                | 121                     | 0                            | 2 (1.7)                        | 4 (3.3)                      | 108 (89.3)           | 7 (5.8)             |
|                                 | II A             | 65                      | 0                            | 1 (1.5)                        | 14 (21.5)                    | 49 (75.4)            | 1 (1.5)             |
|                                 | II B             | 63                      | 0                            | 2 (3.2)                        | 8 (12.7)                     | 51 (81.0)            | 2 (3.2)             |

\* I: RFP daily+Previous regimen, II A: RFP daily+EB daily, II B: RFP twice weekly+EB daily

Table 7. Summarized Evaluation

| Months after starting treatment | Treatment group* | Total patients assessed | Markedly improved<br>No. (%) | Moderately improved<br>No. (%) | Slightly improved<br>No. (%) | No change<br>No. (%) | Worsened<br>No. (%) |
|---------------------------------|------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| 3                               | I                | 121                     | 0                            | 0                              | 53 (43.8)                    | 61 (50.4)            | 7 (5.8)             |
|                                 | II A             | 65                      | 0                            | 2 (3.1)                        | 40 (61.5)                    | 22 (33.8)            | 1 (1.5)             |
|                                 | II B             | 65                      | 0                            | 0                              | 36 (55.4)                    | 27 (41.5)            | 2 (3.1)             |
| 6                               | I                | 121                     | 0                            | 1 (0.8)                        | 45 (37.2)                    | 68 (56.2)            | 7 (5.8)             |
|                                 | II A             | 64                      | 0                            | 1 (1.6)                        | 46 (71.9)                    | 16 (25.0)            | 1 (1.6)             |
|                                 | II B             | 63                      | 0                            | 2 (3.2)                        | 45 (71.4)                    | 14 (22.2)            | 2 (3.2)             |

\* I: RFP daily+Previous regimen, II A: RFP daily+EB daily, II B: RFP twice weekly+EB daily

Table 8. Incidence Rate of Side Effects during Six Months Treatment

| Treatment group            | I. RFP daily + previous regimen |                                  | IIA. RFP daily + EB daily |                                  | IIB. RFP twice weekly + EB daily |                                  |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Total patients assessed    | 147                             |                                  | 86                        |                                  | 76                               |                                  |
|                            | Side effects<br>No. (%)         | Patients<br>withdrawn<br>No. (%) | Side effects<br>No. (%)   | Patients<br>withdrawn<br>No. (%) | Side effects<br>No. (%)          | Patients<br>withdrawn<br>No. (%) |
| Elevation of S-GPT         | 8 (5.4)                         | 1 (0.7)                          | 1 (1.2)                   | 0                                | 1 (1.3)                          | 0                                |
| Elevation of S-GOT         | 7 (4.8)                         |                                  | 0                         | 0                                | 3 (3.9)                          | 0                                |
| Albuminuria                | 4 (2.7)                         | 0                                | 1 (1.2)                   | 0                                | 1 (1.3)                          | 0                                |
| Glycosuria                 | 3 (2.0)                         | 0                                | 0                         | 0                                | 1 (1.3)                          | 0                                |
| Gastro-intestinal symptoms | 19 (13.3)                       | 7 (4.8)                          | 16 (18.6)                 | 6 (7.0)                          | 3 (3.9)                          | 0                                |
| Rash                       | 1 (0.7)                         | 0                                | 1 (1.2)                   | 0                                | 1 (1.3)                          | 1 (1.3)                          |
| Itching                    | 1 (0.7)                         | 0                                | 0                         | 0                                | 1 (1.3)                          | 0                                |
| Paresthesia                | 3 (2.0)                         | 0                                | 1 (1.2)                   | 0                                | 1 (1.3)                          | 0                                |
| Fever                      | 0                               | 0                                | 1 (1.2)                   | 1 (1.2)                          | 1 (1.3)                          | 1 (1.3)                          |
| Headache                   | 4 (2.7)                         | 0                                | 2 (2.3)                   | 0                                | 2 (2.6)                          | 0                                |
| Dizziness                  | 0                               | 0                                | 0                         | 0                                | 1 (1.3)                          | 0                                |
| Visual disorders           | 1 (0.7)                         | 0                                | 1 (1.2)                   | 1 (1.2)                          | 1 (1.3)                          | 1 (1.3)                          |

基本病変の経過と空洞の経過を組み合わせた全X線の経過判定で軽度改善以上のものを同様に各群ごとに合計して比較すると、3カ月で、I群4.1%、IIA群13.4%、IIB群10.8%、6カ月で、I群5.0%、IIA群23.0%、IIB群15.9%であった。すなわちI群が劣り、IIA群、IIB群間には有意の差を認めなかった。

#### V. 総合経過 (表7)

全X線所見の経過と結核菌の経過を組み合わせた総合経過判定で軽度軽快以上のものを各群ごとに合計して比較すると、3カ月で、I群43.8%、IIA群64.6%、IIB群55.4%、6カ月で、I群38.0%、IIA群73.5%、IIB群74.6%であった。またI群と異なりII群では、6カ月の時点で3カ月の時点よりもさらに好転がみられた。

#### VI. 副作用と脱落 (表8)

副作用の発現頻度については、はじめに「症例数」の項で言及したように、治療開始時菌陰性の例、空洞なしの例、合併症を有する例、副作用で脱落した例などのうち、あらかじめとりきめられた服薬方式で治療された症例も含めて、I群147例、IIA群86例、IIB群76例について調査した。

RFP によるとと思われる副作用としては、食欲不振、悪心などの胃腸症状が多く発現した。I群で19例(13.3%)、IIA群で16例(18.6%)、IIB群で3例(3.9%)であった。この胃腸症状のために脱落したものが、I群で7例(4.8%)のうち脱落は1カ月後2例、2カ月後1例、3カ月後4例、またIIA群で6例(7.0%)、このうち脱落は1カ月後1例、2カ月後1例、3カ月後2例、4カ月後1例、5カ月後1例であった。すなわちRFP 毎日投与群に多く週2日の場合に少なかった。

S-GPT の上昇はI群で8例(5.4%)、IIA群で1例

(1.2%)、IIB群で1例(1.3%)、S-GOT の上昇はI群で7例(4.8%)、IIA群で0例、IIB群で3例(3.9%)であったが、このうちI群の1例のみは2カ月後GPT 50u., GOT 135u. に上昇し治療が中止された。この例はRFP にINH・PAS・VM が併用されており、この2カ月後に肺性脳症で死亡している。TH や PZA などは併用されていないが、RFP のための肝障害とは断定できない。その他の上昇例はいずれも軽度で、しかも一過性の上昇であった。I群にやや頻度が高かつたのは、他の併用薬剤の関与も十分考えられる。

その他出現した副作用は表に示したが、とくにRFP のためと思われる重篤なものはなかった。

#### 考 案

緒言に述べたごとく今回の療研研究課題の目標は、再治療患者に対する、

- ① RFP 単独の場合の効果の有無
- ② RFP・EB の併用効果の有無
- ③ RFP 週2日と毎日の効果の比較

の3点を検討することにあつた。

RFP 単独の効果を見るためには、RFP 非投与群とRFP 単独群の効果を比較しなければならない。しかし、ことに既治療の比較的重症の肺結核患者を目の前にして、医学倫理上不適切な治療計画を樹立するわけにはいかない。ここにおいてRFP 単独の効果は、既往の化学療法による結核菌陽性を持続するものにRFP を追加(RFP 準単独治療)し、結核菌に対する効果はRFP 追加前6カ月の排菌状況と比較検討することにした。

RFP・EB の併用効果を見るためにはRFP 単独、EB 単独、RFP・EB の3方式を比較しなければならない。し

かし、この場合も医学倫理上の見地から、EB 未使用の既治療患者に RFP・EB 併用を施行し、①の RFP 単独の場合の効果と比較することにした。

RFP 週2日と毎日の比較では RFP のパートナーがあまり強力でないことが望ましいが、ここにおいてもやはり強力なる EB を併用することになったのは上述の考慮からである。

RFP と他の抗結核薬との臨床併用使用については、欧米においてもまだ系統的な研究は見当たらない。RFP と CPM、RFP と EB の併用などの、まだ少数例の使用経験の報告程度である<sup>9)</sup>。また RFP の間欠投与についてはまだ動物実験の域を出ないのが現状である<sup>9)</sup>。ここに療研の今回の RFP に関する臨床共同研究の意義がある。

今回の治療6カ月の成績を要約すると、菌所見、X線所見、総合経過判定を通じて、Ⅱ群すなわち RFP・EB の効果は顕著であつたが、ⅡA (RFP 毎日+EB 毎日) とⅡB (RFP 週2日+EB 毎日) の間には有意の差が認められなかつた。これに比べるとⅠ群すなわち RFP 単独の効果はかなり劣る成績であつた。しかもⅡ群では6カ月では3カ月に比しさらに好転がみられたが、Ⅰ群では6カ月の効果は3カ月とほとんど同等で効果の増高はみられなかつた。Ⅰ群では化学療法が効きにくい要素を有する症例がやや多いようであつたことと、また単独の場合は耐性菌が早期に出現してくることと関連しているのであろうか。本研究の耐性出現に関しては、菌検査センターの成績がまとも次第、別の機会に報告する。

RFP の副作用としては、食欲不振、悪心などの胃腸症状が主で、そのための脱落例も多かつた。この胃腸障害は RFP 毎日投与群に多く、週2日投与群に少なかつた。また、この胃腸障害は、今回の臨床研究では全症例が朝食前に RFP を投与されていることと関係があるかもしれない。食前・食後投与の優劣については今後なお検討さるべき問題である。

いずれにしても、副作用の少ない RFP 週2日投与法が毎日法に劣らず優れた成績を示したことは、本研究における最も興味ある点である。

## 結 語

肺結核再治療患者のうち、EB 既使用者には方式Ⅰとして RFP 毎日+従前の治療を施行し、EB 未使用者には無作為に方式ⅡA (RFP 毎日+EB 毎日) と方式ⅡB (RFP 週2日+EB 毎日) の治療を行なつた。RFP の投与量は1日 450mg とした。集められた症例数は358例であつたが、あらかじめとりきめられた条件に合わないものや脱落例などを除外して今回集計された症例数はⅠ群 121例、ⅡA 群 67例、ⅡB 群 65例であつた。6カ月の治療

成績は、以下のごとく要約される。

1. 既治療肺結核患者に対し RFP は単独投与でもかなり優秀な効果を示し、培養陰性率は3カ月後 57.3%、6カ月後 50.4% であつた。
2. RFP に EB を併用するとさらに効果が増強し、6カ月後の培養陰性率は 80% 以上を示した。
3. このさい RFP 週2日投与でも毎日の場合とほとんど同等の効果が認められた。興味ある成績であるが、今後さらに長期の経過観察を要する。
4. 副作用は食欲不振、悪心などの胃腸症状が主で、ことに RFP 毎日投与群に多くみられた。

## 〔協力委員・所属施設〕

赤松松鶴 (国療愛媛)・磯江驥一郎 (結核予防会愛知県支部第一診)・磯部喜博 (国療京都)・伊藤忠雄 (国療神奈川)・岩本吉雄 (国療福岡東病南部病棟)・上田直紀 (国療旭川)・梅本三之助 (国療宮崎)・江川三二 (国療新潟)・江崎唯人 (都立府中病)・遠藤勝三 (結核予防会大阪府支部付属療)・大池弥三郎 (弘大内科)・岡捨己 (東北大抗研)・沖中重雄 (虎の門病)・篠島四郎 (長崎大第二内科)・河盛勇造 (国病泉北)・北鎌平 (久我山病)・北本治 (東大医科研付属病)・木野智慧光 (結核予防会結研付属療)・木下康民 (新大内科)・木村栄一 (日医大内科)・木村武 (岩手医大内科)・楠信男 (福島県立医大内科)・熊谷謙二 (国病東二)・熊谷恒雄 (国療福岡東病)・倉田庫司 (国療千葉東病)・小坂久夫 (国療村山)・小清水忠夫 (国療再春荘)・後町登美男 (国療函館)・小林栄二 (結核予防会保生園)・小林君美 (国療岐阜病)・五味二郎 (慶大内科)・近藤角五郎 (国療北海道第二)・笹瀬博次 (国療三重)・笹本浩 (慶大内科)・沢崎博次 (関東通信病・伊豆通信病)・篠田厚 (九大胸部研)・島村喜久治 (国療東京病)・杉山浩太郎 (九大胸部研)・砂原茂一 (国療東京病)・関ロー雄 (聖隷病)・高橋欽一 (国療浩風園)・高橋智広 (北研付属病)・竹内実 (国療埼玉)・立野誠吾 (札幌大付属総合病呼吸器)・田村政司 (国療兵庫中央病南病棟)・徳臣晴比古 (熊大内科)・戸塚忠政 (信大第一内科)・内藤益一 (京大胸部研)・中村健治 (国療天竜荘)・西野竜吉 (国療大日向荘)・野村実 (白十字会村山サナトリウム)・馬場治賢 (国療中野病)・林栄治 (国療赤江)・平川公義 (国療貝塚千石荘)・藤井実 (国療広島病)・藤岡万雄 (埼玉県立小原療)・藤田真之助 (東京通信病)・古田守 (秋田県立中央病)・宝来善次 (奈良医大第二内科)・前田勝敏 (国療豊福園)・前原義雄 (国療中部病)・正木幹雄 (聖路加国際病)・三上次郎 (国病東京第一)・美甘義夫 (関東中央病)・村尾誠 (北大内科)・八塚陽一 (国療山陽荘)・山口寿 (国療刀根山病)・山下英秋 (静岡県立富士見病)・山本和男 (大阪府立羽曳野病)・山本正彦 (名大付属病)・若原正雄



(国療長野)

[地方幹事]

今野淳(東北)・山本正彦(東海)・前川暢夫(京都)・  
立花暉夫(大阪)・篠田厚(九州)

[担当幹事]

青柳昭雄・石原啓男・大里敏雄・松宮恒夫・村田彰・福  
原徳光・山口智道・吉沢久雄(鈴木敏弘・外間政哲)

# 文 献

- 1) Arioli, V., Pallanza and Furesz, S. et al.:  
Arzneimittel Forsch., 17: 523, 1967.
- 2) Gyselen, A. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis.,  
98: 166, 1968.
- 3) Canetti, G. and Le Lirzin, M.: Tubercle, 50:  
280, 1969.