

Rifampicinによる肺結核治療の臨床的研究

第2報 未治療肺結核に対する RFP·INH·PAS 併用と SM·INH·PAS 併用の治療効果比較

堂野前維摩郷・藤田真之助・五味二郎・日比野進
宝来善次・伊藤文雄・岩崎龍郎・河盛勇造
北本治・長沢潤・内藤益一・中村隆
岡捨己・島村喜久治・杉山浩太郎・砂原茂一
徳臣晴比古・山本和男

日本結核化学療法研究会

受付 昭和45年6月19日

CLINICAL EVALUATION OF RIFAMPICIN IN PULMONARY TUBERCULOSIS*

2. A controlled Trial on the Clinical Effects of Chemotherapy with Rifampicin·INH·PAS and SM·INH·PAS for Treatment of Original Cases of Pulmonary Tuberculosis

Imasato DONOMAE, Shinnosuke FUJITA, Jiro GOMI, Susumu HIBINO,
Zenji HORAI, Fumio ITO, Tatsuro IWASAKI, Yuzo KAWAMORI,
Osamu KITAMOTO, Jun NAGASAWA, Masukazu NAITO,
Takashi NAKAMURA, Sutemi OKA, Kikuji SHIMAMURA,
Kotaro SUGIYAMA, Shigeichi SUNAHARA, Haruhiko TOKUOMI
and Kazuo YAMAMOTO

(Received for publication June 19, 1970)

This study deals with the clinical effects of Rifampicin (RFP)·isoniazid (INH)·paraaminosalicylic acid (PAS) compared with streptomycin (SM)·INH·PAS in the treatment of original cases of pulmonary tuberculosis.

Inpatients with positive tubercle bacilli and/or cavities were allocated at random to one of the two regimens; 67 cases were included in the RFP·INH·PAS group and 64 cases in the SM·INH·PAS group, after exclusion of those who were discharged before completion of the three months treatment and one who had been proven as a primary drug resistant case. 450 mg of RFP were given once daily, 1g streptomycin twice weekly, 0.3g INH once daily and 10g PAS daily in three divided dose after each meal. Both treatments were continued for six months. The background factors of cases in each group were almost similar. The clinical effects of the treatment were compared according to the rate of improvements of chest radiograms and bacilli conversion rate in sputa. Moderate or marked improvement of basic lesions on chest radiograms was observed in 26% after three months treatment and 53% after six months in the RFP

* From the Japan Research Committee for Chemotherapy of Tuberculosis, c/o Institute of Microbial Chemistry, 14-23, 3-chome, Kami-Osaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

group, while the rate was 18% after three months and 51% after six months in the SM group. The rate of moderate or marked improvement in the cavities with non-sclerotic wall after six months treatment were 34% in the RFP group and 27% in the SM group. The tubercle bacilli in sputa showed a negative conversion rate on culture in 98% after three months and 100% after six months by RFP-INH-PAS and in 84% and 95%, respectively, by SM-INH-PAS. The difference in the negative conversion rate on culture at three months in the far advanced cases was statistically significant at 5% level in favour of RFP-INH-PAS. The only side effect was allergic reactions such as fever and skin rash which were observed in one case of the RFP group and two cases of the SM group. It is concluded that RFP-INH-PAS is as good as, or may be better than SM-INH-PAS in the original treatment of pulmonary tuberculosis.

1. 緒 言

Rifampicin (RFP) による肺結核の治療に関して、私ども¹⁾はまず有空洞薬剤耐性の重症肺結核患者を対象とした予備的研究を行ない、その成績を第1報に記載した。

すなわち RFP 1日 450 mg の内服により、相当な率で喀痰中結核菌の陰転を認め、また臨床上問題となるような副作用、ことに肝障害などを来たさないことを確かめた。

これらの経験を基として、私どもは RFP の抗結核剤としての臨床効果を正しく評価するため、未治療肺結核患者に対する RFP-INH-PAS の3剤併用療法を、SM-INH-PAS の3剤併用療法と比較することを試みたので、以下その研究結果の概要を報告する。

2. 研究方法

未治療の入院肺結核患者で、喀痰中に結核菌が証明されたもの、または胸部X線像に空洞を認める症例を選んだ。しかし肝障害、腎障害、糖尿病を合併するもの、およびこの研究の期間中に妊娠の可能性のあるものを除外した。またすでに抗結核剤の投与を受けているものも、2週間を越えない場合は、研究対象に含めることとした。

以上の条件に合致した症例 150 例を予定して、本臨床研究を開始した。

治療処方は次の 2つを用いた。

- 1) RFP 群 : RFP-INH-PAS 併用
- 2) SM 群 : SM-INH-PAS 併用

RFP は 450 mg (3 カプセル) を 1 日 1 回朝食前 30 分に毎日内服せしめた。

SM は 1 g を 1 日 1 回午前中に、週 2 日筋肉内注射した。

INH は 0.3 g を 1 日 1 回朝食後毎日内服せしめた。

PAS は PAS-Ca 1 日 10 g を分 3、毎日内服せしめ、

この量の服用が困難な例には減量するか、またはサルファ剤に変更することとした。

薬剤投与期間は 6 カ月とし、以後 6 カ月は経過を観察した。

各症例に対する処方の割当は、あらかじめ各研究者が実施を予定した例数に従つて配布された一連番号封書を、前述の条件に合致した患者が入院した場合に順次開封し、記載された指定処方に従つて化学療法を行なう方式をとつた。

なお治療効果の判定は胸部X線像の変化および喀痰中結核菌の推移によつて行なつた。そのため胸部X線普通撮影および喀痰の結核菌塗抹および培養検査は毎月 1 回、X線断層撮影は 2 カ月に 1 回実施することとした。

また結核菌の薬剤感受性検査は、結核菌検査指針に従い、間接法により Kirchner 半流動寒天培地を用いて行なつたが、この成績は本報に述べないので、詳細は省略する。

さらに薬剤による副作用について、とくに詳細に症状、所見を観察するとともに、尿所見、血液像、血液化学（血清ビリルビン量、アルカリフィオスファターゼ、SGOT, SGPT、尿素窒素、空腹時血糖など）について、少なくとも毎月 1 回検査することとした。また毎月 1 回オーディオメトリーも行なつた。

治療成績は、各研究者が記載した個人調査票によつて集計したが、胸部X線像の病型および経過については、全症例のX線フィルムを本研究会の会議席上、合同読影して判定した。

3. 研究成績

a. 症例構成

研究計画では前述のごとく、RFP 群および SM 群に各 75 例を充てる予定であったが、集計の時期において、RFP 群 74 例、SM 群 71 例に対して治療が開始されていた。しかしこれらのうちには、なお治療期間が 3 カ月に満たないものが RFP 群に 4 例、SM 群に 5 例あり、

Table 1. Background Factors of the Cases in Each Group

Group			RFP·INH·PAS	SM·INH·PAS
Number of cases			67	64
Sex	Male		53 (79.1)	40 (62.5)
	Female		14 (20.9)	24 (37.5)
Age	Less than 40 y.		53 (79.1)	43 (67.2)
	40 y. and more		14 (20.9)	21 (32.8)
	NTA	Minimal Mod. adv. Far adv.	1 (1.5) 44 (65.7) 22 (32.8)	1 (1.6) 45 (70.3) 18 (28.1)
Chest radiogram	Gakken	A. Exudative	2 (3.0)	0
		B. Caseoinfiltrative	51 (76.1)	48 (75.0)
		C. Fibrocaseous	14 (20.9)	16 (25.0)
	Extent	1. Small	12 (17.9)	19 (29.7)
		2. Medium	40 (59.7)	34 (53.1)
		3. Large	15 (22.4)	11 (17.2)
	Cavities	None	9 (13.4)	7 (10.9)
		With non-sclerotic wall	45 (67.2)	44 (68.8)
		With sclerotic wall	13 (19.4)	13 (20.3)
Tubercle bacilli in sputa	Smear		Positive Negative	41 (61.2) 26 (38.8)
	Culture		Positive Negative	53 (79.1) 14 (20.9)
				35 (54.7) 29 (45.3)
				48 (75.0) 16 (25.0)

Remarks : percentage in parenthesis.

また3カ月以内に事故退院したものがそれぞれ2例および1例、さらにSM群中に治療開始後SM耐性例であることが判明した1例があつたので、これらを除いて、RFP群67例、SM群64例について、今回の集計を行なつた。ただし投与薬剤による副作用のため、3カ月以内に指定処方を変更した症例が、RFP群に1例、SM群に2例あつたが、これらは本集計に含めた。

表1に両治療群の症例構成を示したが、性、年齢別ではSM群に女子および40歳以上の例が多く、また胸部X線像ではSM群に学研C型が多少高率であるが、NTA分類の高度進展例および学研分類の拡り3に相当するものがRFP群に多く、また喀痰中結核菌陽性例もRFP群に高率に含まれているので、化学療法に対する反応度を総合的に考えた場合、両群の症例構成には著しい偏りはないものと考えられた。

なおRFP群中1例は4カ月後に病状の悪化のため投与薬剤を変更しており、また他の1例は結核および投与薬剤に関係のない原因によって4カ月後に死亡している。

b. 胸部X線像の経過

胸部X線像の基本病変の経過を、学研経過判定基準に

よって判定して、表2の成績を得た。

すなわち1カ月後ではSM群に中等度改善例が多かつたが、2カ月以降はRFP群に改善度がやや良好で、かつ多少高率であつた。たとえば3カ月後にはRFP群で高度改善が2例(3%)、中等度改善が15例(23%)であつたのに対し、SM群では高度改善例がなく、中等度改善が11例(18%)であり、また6カ月後にはRFP群高度改善12%、中等度改善42%に対して、SM群ではそれぞれ6%、45%となつてゐる。悪化を認めたものは、両群に2例ずつあつたが、RFP群中の1例は前述の通り治療処方を変更し、他の3例はそのまま治療を続いている。

次に空洞の経過をみると表3の通りで、非硬化壁空洞に対しては、RFP群に改善度がやや良好に認められている。すなわち4カ月後の著明改善がRFP群に6個(10%)に比し、SM群では2個(4%)であり、6カ月後にはRFP群で著明改善22%，中等度改善12%に対し、SM群ではそれぞれ10%，17%となつてゐた。

しかし硬化壁空洞に対しては、両群とも軽度改善にとどまり、また差が認められなかつた。

c. 喀痰中結核菌の推移

Table 2. Changes of Basic Lesions on Chest Radiograms

Duration of chemotherapy in months		1	2	3	4	5	6
RFP. INH. PAS	Number of cases	67	66	66	64	61	60
	Markedly improved	—	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.1)	4 (6.6)	7 (11.7)
	Moderately improved	1 (1.5)	8 (12.1)	15 (22.7)	22 (34.4)	24 (39.3)	25 (41.7)
	Slightly improved	18 (26.9)	27 (40.9)	27 (40.9)	24 (37.5)	23 (37.7)	20 (33.3)
	Unchanged	47 (70.1)	28 (42.4)	20 (30.3)	14 (21.9)	9 (14.8)	7 (11.7)
	Deteriorated	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
SM. INH. PAS	Number of cases	64	62	62	58	55	53
	Markedly improved	—	—	—	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.7)
	Moderately improved	3 (4.7)	7 (11.3)	11 (17.7)	19 (32.7)	22 (44.0)	24 (45.3)
	Slightly improved	19 (29.7)	28 (45.2)	30 (48.4)	26 (44.9)	22 (44.0)	17 (32.1)
	Unchanged	41 (64.1)	25 (40.3)	19 (30.6)	11 (19.0)	8 (14.6)	8 (15.1)
	Deteriorated	1 (1.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)

Table 3. Changes of Cavities on Chest Radiograms

Type of cavities		Non-sclerotic wall			Sclerotic wall		
Duration of chemotherapy in months		2	4	6	2	4	6
REP. INH. PAS	Number of cavities	62	62	58	17	15	14
	Markedly improved	2 (3.2)	6 (9.7)	13 (22.4)			
	Moderately improved	4 (6.5)	9 (14.5)	7 (12.1)			1 (7.2)
	Slightly improved	31 (50.0)	31 (50.0)	31 (53.4)	3 (17.6)	6 (40.0)	6 (42.8)
	Unchanged	25 (40.3)	16 (25.8)	7 (12.1)	14 (82.4)	9 (60.0)	7 (50.0)
	Deteriorated						
SM. INH. PAS	Number of cavities	51	48	41	14	12	12
	Markedly improved	1 (2.0)	2 (4.2)	4 (9.8)			
	Moderately improved	3 (5.9)	6 (12.5)	7 (17.1)			
	Slightly improved	23 (45.1)	29 (60.4)	26 (63.4)	3 (21.4)	5 (41.7)	6 (50.0)
	Unchanged	24 (47.0)	10 (20.8)	3 (7.3)	11 (78.6)	7 (58.3)	6 (50.0)
	Deteriorated		1 (2.1)	1 (2.4)			

Table 4. Negative Conversion of Tubercle Bacilli in Sputa

Duration of chemotherapy in months		1	2	3	4	5	6	
Number of cases examined and converted		Exam. Conv.	Exam. Conv.	Exam. Conv.	Exam. Conv.	Exam. Conv.	Exam. Conv.	
REP. INH. PAS	Smear	Total cases	41 26 (63.4)	40 31 (77.5)	40 34 (85.0)	39 36 (92.3)	36 36 (100)	35 33 (94.3)
		Far advanced	17 5 (29.4)	17 10 (58.8)	17 13 (76.5)	16 14 (87.5)	15 15 (100)	14 13 (92.9)
	Culture	Total cases	53 28 (52.8)	52 47 (90.4)	52 51 (98.1)	50 49 (98.0)	47 47 (100)	46 46 (100)
		Far advanced	19 4 (21.1)	19 14 (73.7)	19 18 (94.7)	17 16 (94.1)	17 17 (100)	16 16 (100)
SM. INH. PAS	Smear	Total cases	35 24 (68.6)	34 29 (85.3)	33 29 (87.9)	32 29 (90.6)	31 29 (93.5)	30 29 (96.7)
		Far advanced	15 8 (53.3)	15 10 (66.7)	14 12 (85.7)	14 12 (85.7)	14 12 (85.7)	14 13 (92.9)
	Culture	Total cases	48 26 (54.2)	46 35 (76.1)	45 38 (84.4)	44 42 (95.5)	41 39 (95.1)	41 39 (95.1)
		Far advanced	16 6 (37.5)	15 9 (60.0)	15 11 (73.3)	15 13 (86.7)	13 11 (84.6)	13 12 (92.3)

喀痰中結核菌の塗抹および培養による陰転率を表4に示した。

すなわち治療開始前に塗抹陽性であった症例の、治療期間中における塗抹陰転率については、両群間に著しい差は認められないが、培養陰転率に関しては、RFP群に良好な成績が得られている。

まず全症例についてみると、RFP群で1カ月後53%，2カ月後90%，3カ月後98%，5カ月以後は全例陰転しているのに対し、SM群では1カ月後54%，2カ月後76%，3カ月後84%で、6カ月後にも2例が陽性を続けていた。

またNTA分類の高度進展例のみについてみても、RFP群の3カ月後95%，6カ月後100%の陰転率に比してSM群はそれぞれ73%，92%と低率にとどまつている。なお高度進展例の3カ月後の陰転率について推計学的に検定すると、両群間に5%の危険率で有意差が認められた。

d. 副作用

投与薬剤による副作用のため、治療処方の変更を余儀なくされたものが、RFP群に1例、SM群に2例あつたことは前述の通りであるが、これらはいずれも発熱、発疹を認めており、アレルギーによるものと考えられる。

RFPによる例は、32歳女子で、RFP投与34日後から発熱、発疹、口内炎および著明な関節痛を訴えたため、RFPを中止したところ軽快した。しかしRFPを再投与した結果、同様の症状を呈したので、RFPを他剤に変え、本研究対象から除外したものである。

またSM群の2例はともに約1カ月後から発熱、発疹を認め、またしづれ感を訴えたので、投与を中止している。

RFPはその生体内分布、胆汁内排泄および体内代謝の状況から考え、肝に対する毒性の有無について、十分な臨床的観察が必要と考えられたが、本集計時においては、RFP群およびSM群の全例に、黄疸その他肝疾患を思わせる自覚症状および所見を認めていない。

また全症例について、毎月1回実施した血清トランス

Table 5. Changes of Serum Transaminase Values of Cases in Both Groups

Group	RFP	SM
Total cases	67	64
Cases with elevated SGOT and/or SGPT during chemotherapy	17	18
Only once	14	15
Twice or more	3	3
Cases with elevated SGOT and/or SGPT before chemotherapy	8	2

アミナーゼの測定成績をまとめたところ、表5の通りとなつた。

すなわち治療開始前に、SGOT、SGPTとともに45単位以下の正常値を示していた症例のうち、治療中1回のみ異常値となつたものはRFP群14例、SM群15例であり、また2回以上連続して異常値を呈したものは、両群各3例であつた。

これらはいずれもそれぞの処方のまま治療を続けているが、今回の集計時までにすべて正常値に復している。

また治療開始時にSGOT、SGPTのいずれかが45単位以上の異常値を示したものは、RFP群に8例、SM群に2例あつたが、これらも全例各抗結核剤投与中に正常値となつていた。

4. 総括および考察

RFPが優れた抗結核菌作用を有することは、すでに試験管内実験ならびに動物実験により証明されており、また経口投与後の血中濃度、体内分布などの検討からも、抗結核剤として十分臨床に供しうる薬剤であることが、諸家の研究により認められている。

私どもはRFPが既存の抗結核剤に伍して、どのような位置を占めるものであるかを明らかにするため、本協同研究を行なつた。

すなわち化学療法に対して、比較的均等な反応を示すとされている未治療肺結核患者を治療対象として選び、これを無作為対照的に2群に分けて、RFP・INH・PAS併用とSM・INH・PAS併用による化学療法を施し、その経過を比較する方法をとつた。現在なお当初予定した症例数に達していないが、すでに各群60例を越す症例に6カ月の治療を終了しているので、その成績を集計したのである。

両群の症例構成をみると、年齢および学研病型に関してはRFP群がやや有利、病変の拡りおよび排菌についてはSM群がやや有利となつてゐるが、全体的にはほぼ均等に配分されていると思われた。

これら両治療方式による胸部X線像の改善を比較すると、不变例および悪化例は両群ほぼ同様の推移を示しているが、2カ月以降においてRFP群に中等度改善がより高率に認められ、6カ月終了時において約12%が著明改善を判定されており、SM群の約2倍に達していた。また非硬化壁空洞の改善も、ほぼ同様な経過を辿つており、RFP群に中等度以上の改善が多く、6カ月後の著明改善はSM群の約2倍に当たる22%に認められた。

喀痰中結核菌の陰転率も、RFP群がSM群を上回つており、全症例の3カ月後培養陰転率はRFP群で98%，SM群で84%，6カ月後はそれぞれ100%，95%であつた。

また高度進展例のみについてみても、RFP群が3カ

月95%, 6カ月100%の培養陰転率を示したのに對し, SM群は73%と92%にとどまつていた。

以上のようなX線像の改善, 咳痰中結核菌の陰転について, 高度進展例の菌培養陰転率の3カ月時に, 推計学的有意差を認めるのみであるが, 全般的にみてRFP群の好転がSM群のそれよりも, より早期に起こる傾向は否定しえないと思う。

RFPの臨床応用について, 今1つ注意を要するのはその副作用であるが, 今回の症例のうち1例に, RFPによるアレルギーと思われる発熱, 発疹例があつたほかには, 認むべきものはなかつた。ことにRFPが肝に高濃度に分布し, また肝内で代謝され, 胆汁中に排泄されることなどから, その肝毒性が注目されたが, 全例に肝障害所見を証明しえなかつた。血清トランスアミナーゼが経過中, 一時上昇をみた例があつたが, その頻度はRFP群とSM群の間に差がなく, しかもこれらの症例, および治療開始前から異常値を示していた例に, RFP投与を続けたにもかかわらず, いずれも正常値に復している事実を考え合わせると, RFPが血清トランスアミナーゼに異常をもたらしたとは思われなかつた。

以上の成績から, RFPを1日450mgずつ1日1回連日内服せしめ, これにINH・PASを併用する3剤併用は, SMの週2日1gずつ筋注をINH・PASに併用した3剤併用に劣らず, あるいはおそらく多少優れた治療効果を示すと考えられ, またこの用量では, アレルギーによるものを除き, とくに認むべき副作用のないことが, 確かめられたのである。

RFPによる結核治療の臨床経験については, 前報に引用した通り, 多数の報告があるが, 既存の抗結核剤と

比較している対照実験的研究は, いまだみられない。

私どものこの研究は, 結核化学療法におけるRFPの有用性を正しく評価し, かつその位置を明確にしたものといえよう。

5. 摘要

未治療肺結核に対するRFP・INH・PAS併用と, SM・INH・PAS併用を, 無作為対照法によつて比較検討した。

その結果, RFP群では胸部X線像の基本病変, 非硬化壁空洞とともに, 中等度以上の改善が高率であり, また咳痰中結核菌陰転も, より早期かつ高率であつた。ことに高度進展例の3カ月後培養陰転率は, SM群との間に推計学的有意差を示した。

RFPによるアレルギーのため, 投与を中止した1例のほか認むべき副作用はなく, 肝機能にも影響を示さなかつた。

これらの成績から, RFP1日450mgずつINH・PASとともに連日内服せしめる3剤併用は, SM間欠・INH・PAS連日の3剤併用に劣らず, おそらく多少優れた治療効果を示すことが明らかにされた。

本研究の概要は第45回日本結核病学会総会において報告した。

本研究に用いたRFPは, CIBA製品株式会社より提供を受けた。記して謝意を表す。

引用文献

- 堂野前維摩郷他:結核, 45:251, 昭45.