

Rifampicin による肺結核治療成績

第2報 重症多剤耐性例に対する成績

全国自治体病院協議会
結核部会 RFP 共同研究班

受付 昭和46年5月18日

CLINICAL EFFECTS OF RIFAMPICIN FOR PULMONARY
TUBERCULOSIS PATIENTS*

2. Results of Rifampicin Treatment for Advanced
Pulmonary Tuberculosis Patients Resistant to
Conventional Antituberculous Drugs

Cooperative Study Unit of Rifampicin (Manager: Fumika YOSHIDA,
Tuberculosis Department (Chairman: Kazuo FUJIOKA), All Japan
Prefectural and Municipal Hospital Association

(Received for publication May 18, 1971)

The therapeutic effects of Rifampicin (RFP) on 31 re-treatment cases of chronic pulmonary tuberculosis with sclerotic walled cavities and drug resistance were investigated. All cases showed continuous positive tubercle bacilli in sputum in spite of long term treatment with conventional primary and secondary antituberculous drugs. About 80% of patients were classified as far advanced by NTA classification.

RFP was used in combination with previously unused drugs or less resistant drugs. 450 mg of RFP were given orally once daily before breakfast or in 3 divided dose after each meal for 6 months. The rate of sputum conversion was 35.5%, 58.6% and 63.0% at 2, 4 and 6 months on smear and 45.2%, 48.3% and 57.1% on culture, respectively. The better results were obtained by the combination of RFP, EB and INH.

The improvement of chest X ray findings was slight during 6 months treatment, as the majority of patients were of fibrocaceous or far advanced mixed type.

Clinical signs and symptoms became, in general, slightly better under RFP treatment. No serious side effects were observed except one patient who showed high fever with diarrhea at 4 months. Incidence of resistant strains to RFP was higher in these cases than in the previously reported original cases. No improvement of the disease was expected when the tubercle bacilli became resistant to 10 mcg/ml RFP.

It is concluded that RFP is effective, to some extent, for the previously treated chronic pulmonary tuberculosis patients, especially when RFP is combined with other sensitive antituberculous drugs, for instance, ethambutol.

* From the Prefectural Ohara Sanatorium, Konanmura, Osatogun, Saitama 360 Japan.

概 言

新抗結核薬 Rifampicin (RFP と略) の抗菌力の強力なことが証明されるとともに、従来の種々の抗結核薬を使用してもなお排菌陰性化しない結核症例やなんらかの副作用のため従来の抗結核薬が十分に使用できず排菌陰性化しないような結核患者に対して RFP による治療効果が大いに期待される。しかしこれらの症例は難治的傾向を有するものが多いので、RFP の耐性上昇を来たしやすい点などを考慮すれば、RFP の使用方法に関心を持たざるをえない。

研究 方法

1. 対象症例

全国自治体病院中 RFP 共同研究参加 29 施設に入院中の肺結核患者で、一次、二次抗結核剤を使用するもなお喀痰中結核菌の陰性化せず、3 カ月以上排菌陽性を続けている症例を対象とした。各施設より 1~2 名の参加としたので全対象例数は 31 名であった。ただし超重症

例、気管支瘻例、肝疾患合併例、妊娠中の女性は対象より除外した。

2. 治療術式

RFP・INH を基幹とし、これに未使用の薬剤があればそれを、また耐性検査の結果耐性のないことの判明した薬剤があればそれを併用するように心掛けた。治療期間は 6 カ月とした。

RFP の投与量は 1 日 450 mg とし毎朝食前 1 回内服を原則とした。胃腸障害のある場合には食後、1 日 3 回分服とした。

3. 検査項目

喀痰検査は初め 2 カ月は毎週 1 回、以後毎月 1 回行ない培養陽性の場合には可能な限り 1% 小川耐性培地で RFP 耐性を測定した。胸部 X 線検査は治療開始前および開始後 2 カ月ごとに普通写真および断層写真撮影を行なった。その他血沈、体重、咳、痰、食欲についても検討した。

副作用については肝障害に留意し、毎月各種血清肝機能検査、検尿を行ない、血算、尿素窒素測定をあわせ実

Table 1. Background Factors of the Patients

Sex			Male	Female	Total	
Age	20~29		1	1	2	
	30~39		1	3	4	
	40~49		6	7	13	
	50~59		4	1	5	
	60~69		6	0	6	
	70~		1	0	1	
	Total		19	12	31	
Chest radiogram	NTA	Minimal			0	
		Moderately advanced			7	
		Far advanced			24	
	Gakken	Basic lesions	B: Caseoinfiltrative			1
			C: Fibrocaseous			24
			F: Far advanced, mixed			6
		Extent	1. Small			1
			2. Medium			16
			3. Large			14
	Cavities		Non-sclerotic wall			0
Sclerotic wall					47	
{ Ring form (Size 2~3)					10	
{ Cavities in the sclerotic lesions (Size 2~3)					9	
		Multilocular			28	
Tubercle bacilli in sputa	Smear	Positive			29	
		Negative			2	
	Culture	Positive			31	
		Negative			0	

施した。

X線写真の判定は一括して中央で読影会を開催して判定した。成績の集計は事務局で吉田が行なった。

研究成績

1. 症例構成 (表1)

年齢では40歳以上が多く、男が女よりやや多い。病型では高度進展24名(77.4%)と重症が多く、空洞型もすべて硬化壁空洞であった。全例に培養で喀痰中に結核菌を認めた。このうち3カ月目肺性心に死亡1名、4カ月目手術のため1名、副作用のため1名が脱落し、計28名が6カ月の治療を完了した。治療方式は表2のようにRFP・INHにEBを併用したものが約半数を占め

Table 2. Combination of Chemotherapeutic Agents

Combination	No. of patients
RFP·EB·INH	5
RFP·EB·INH·KM	4
RFP·EB·INH·CPM	3
RFP·EB·INH·TH	2
RFP·EB·INH·TH·CPM	1
RFP·INH·VM	4
RFP·INH·CPM	4
RFP·EB·VM·TH	2
RFP·INH·CS	1
RFP·INH·CS·KM	1
RFP·EB·CS·SF	1
RFP·INH·KM·TH	1
RFP·EB·SM	1
RFP·CPM	1
Total	31

た。その他いろいろの併用方式がみられた。

2. 治療効果

a. 喀痰中結核菌の推移 (表3)

排菌陰性化率は治療開始後2, 4, 6カ月目で塗抹がそれぞれ35.5, 58.6, 63.0%, 培養がそれぞれ45.2, 48.3, 57.1%であった。一方治療開始後1カ月目より再排菌, 再増菌も増加し, 2, 4, 6カ月目塗抹でそれぞれ13.0, 17.2, 18.5%, 培養でそれぞれ12.9, 20.6, 14.3%にみられた。排菌陰性化(培養)と治療方式との関係は表4のようで, RFP·EB·INHを中心とした併用方式で成績良好であった。

Table 4. Negative Conversion of Sputa on Culture by Combination of Drugs

Combination of drugs	No. of patients	Tubercle bacilli in sputa	
		Converted to negative	Relapsed to positive or re-increased
RFP·EB·INH	5	4	0
RFP·EB·INH·KM	4	3	2
RFP·EB·INH·CPM	3	2	0
RFP·EB·INH·CPM·TH	1	0	1
RFP·EB·INH·TH	2	2	1
RFP·INH·VM	4	2	2
RFP·INH·CPM	4	2	1
RFP·EB·VM·TH	2	0	0
RFP·CS·INH	1	0	0
RFP·INH·CS·KM	1	0	0
RFP·EB·CS·SF	1	0	0
RFP·INH·KM·TH	1	0	0
RFP·EB·SM	1	0	0
RFP·CPM	1	0	0

Table 3. Tubercle Bacilli in Sputum during Treatment

	Months after starting treatment	Converted to negative	Decreased	Unchanged	Increased	Relapsed	Total
Smear	1	9 (30.0)	7 (23.3)	13 (43.3)	1 (3.3)	0	30 (100)
	2	11 (35.5)	5 (16.1)	11 (35.5)	2 (6.5)	2 (6.5)	31 (100)
	3	14 (46.7)	5 (16.7)	6 (20.0)	3 (10.0)	2 (6.7)	30 (100)
	4	17 (58.6)	3 (10.3)	4 (13.8)	3 (10.3)	2 (6.9)	29 (100)
	5	17 (63.0)	2 (7.4)	4 (14.8)	2 (7.4)	2 (7.4)	27 (100)
	6	17 (63.0)	1 (3.6)	4 (14.8)	3 (11.1)	2 (7.4)	27 (100)
Culture	1	11 (35.5)	9 (29.0)	10 (32.3)	1 (3.2)	0	31 (100)
	2	14 (45.2)	7 (22.6)	6 (19.4)	3 (9.7)	1 (3.2)	31 (100)
	3	14 (46.7)	4 (13.3)	6 (20.0)	3 (10.0)	3 (10.0)	30 (100)
	4	14 (48.3)	2 (6.9)	7 (24.1)	1 (3.4)	5 (17.2)	29 (100)
	5	15 (53.6)	0	6 (21.4)	2 (7.1)	5 (17.9)	28 (100)
	6	16 (57.1)	0	8 (28.6)	0	4 (14.3)	28 (100)

Notes: Percentage is shown in parenthesis.

Table 5. Changes of Chest Radiogram

Duration of treatment (month)		2	4	6
Basic lesions	No. of patients	31 (100.0)	29 (100.0)	28 (100.0)
	Markedly improved	0	0	0
	Moderately improved	0	0	1 (3.6)
	Slightly improved	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (7.1)
	Unchanged	30 (96.8)	27 (93.2)	24 (85.7)
	Deteriorated	0	1 (3.4)	0
	Not examined	0	0	1 (3.6)
Cavities	No. of cavities	50 (100.0)	44 (100.0)	43 (100.0)
	Markedly improved	0	0	1 (2.3)
	Moderately improved	0	0	2 (4.7)
	Slightly improved	2 (4.0)	7 (15.9)	10 (23.3)
	Unchanged	46 (92.0)	35 (79.3)	28 (65.1)
	Deteriorated	1 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.3)
	Not examined	1 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.3)

Notes : Percentage is shown in parenthesis.

Table 6. Effects of Treatment on Clinical Signs and Symptoms

Duration of therapy (month)		2	4	6
No. of patients		31	29	28
Temperature	Converted to normal	4	4	5
	Dropped	1	0	0
	Unchanged	1	2	1
	Risen	0	0	0
Body weight	Markedly increased	0	1	0
	Increased	1	1	2
	Unchanged	28	25	24
	Decreased	1	1	1
	Not measured	1	1	1
ESR	Converted to normal	1	2	1
	Delayed	11	6	5
	Unchanged	12	11	13
	Accelerated	3	7	4
	Not tested	0	0	1

Cough	Disappeared	1	1	1
	Decreased	3	4	4
	Unchanged	24	23	22
	Increased	0	0	0
Sputum	Disappeared	1	1	1
	Decreased	5	5	6
	Unchanged	25	23	21
	Increased	0	0	0
Appetite	Markedly increased	4	9	7
	Increased	0	0	1
	Unchanged	10	8	7
	Decreased	2	0	0

Notes : Continuously asymptomatic patients were excluded.

b. 胸部X線所見の推移 (表5)

胸部X線所見の改善は6カ月間の治療ではきわめて軽微であり、基本型で6カ月後約10%、空洞型で約30%に改善がみられたにすぎない。しかし一方では基本型で4カ月目3%、空洞型で2~6カ月目に2%程度の増悪も認められた。これら増悪はいずれも排菌陰性化しなかつた例にみられた。

c. 諸種臨床所見の経過 (表6)

体温ではかなりの改善を、咳、痰、食欲でもわずかながら改善例がみられる。血沈では改善例悪化例ともにみられる。体重はほとんど不変である。臨床所見全体とし

ては改善の方向に向かったものが多く、悪化例でも一時的な改善を認めた。

3. 副作用

重症例が多かつたにもかかわらず副作用はきわめて少なく、31例中わずかに1名が4カ月目発熱、食欲不振、下痢を認めたのみであつた。

4. RFP 耐性の推移 (表7)

治療開始時 RFP 耐性を測定したものは22例で、そのうち17例は RFP 耐性を認めなかつた。残り5例に多少の RFP 耐性を認めたが2名は RFP 10 mcg 完全耐性であり、RFP の初回使用であるにもかかわらず、

Table 7. Emergence of RFP-resistant Tubercle Bacilli

At start of therapy		RFP resistance (mcg/ml)	Months after starting therapy		
Grade of resistance to RFP	No. of patients		2	4	6
Sensitive	17	Converted to negative	9	8	8
		Not resistant	2	0	0
		Resistant to 10 r	2	0	0
		10R	1	1	1
		50R	0	0	1
		100R	2	4	4
		Not tested	1	4	3
5 r	1	Resistant to 10~20 r	1	Converted to negative	Converted to negative
10 r	2	Not resistant	1	Converted to negative	Converted to negative
		Resistant to 50 R 100 r	1	1	1
10R	2	Resistant to 10R 20 r	1	0	0
		100R	1	2	2

Notes. r: Incompletely resistant, R: Completely resistant

その後排菌陰性化を認めなかつた。治療開始後排菌が陰性化しないと RFP 耐性は急速に上昇してきており、2カ月目4名、4カ月目6名、6カ月目7名が RFP 10 mcg 完全耐性以上に上昇していた。

考 案

一次薬、二次薬を含め従来の抗結核薬を用いても排菌を陰性化しえない症例に対して新しい抗結核薬を併用して排菌陰性化せしめれば、感染源の撲滅という意味でもまた患者自体の予後からみても非常に意義が深い。RFP がこの意味でどんな効果を来たすかを検討した。

われわれは重症多剤耐性のこのような症例に RFP・INH を基幹として、これに未使用またはまだ耐性のついていない他の薬剤を併用するように心掛けたが、培養排菌陰性化率は57%にとどまり、治療開始後1カ月目より再排菌再増菌も漸次増加し、RFP 耐性も急速に上昇して RFP 10 mcg 完全耐性以上に達した症例では以後の排菌陰性化を認めなかつた。なお排菌陰性化例は RFP・EB・INH 併用を基幹にしたものに多く、EBが耐性もなく使用できるような場合に効果が大きいと思われる。日結研¹⁾で行なつた同様な重症多剤耐性結核例の排菌陰性化率は3カ月55.1%、6カ月61.7%であり、療研²⁾の同様な症例の成績では3カ月57.3%、6カ月50.4%である。なお療研のEB未使用例の成績は3カ月73.8%、6カ月82.5%と著しく陰性化率が高い。

RFP 耐性の程度は10 mcg 完全耐性になつた症例では以後の排菌陰性化が認めがたい点から10mcg 完全耐性が臨床的な限界の耐性と思われる。耐性の上昇の程度を初回治療の場合³⁾と比較すると、重症多剤耐性例の場合には急速に10 mcg 以上に上昇するものが多い。これ

Table 8. Emergence of RFP-resistant Tubercle Bacilli in Original Cases and in Previously Treated Chronic Cases

Duration of therapy (month)	No. of cases	Converted to negative	Grade of resistance (mcg/ml)		
			Sensitive	10 r	10R
At start	Original	50	40	9	1
	Chronic	22	17	3	2
2	Original	48	31	12	3
	Chronic	21	9	3	6
4	Original	44	41	0	3
	Chronic	18	10	0	8
6	Original	44	43	0	1
	Chronic	19	10	0	9

Notes. r: Incompletely resistant, R: Completely resistant.

は併用他薬剤の有効性の有無に左右されるものと思われる。(表8)

以上の点より考えると一次二次抗結核剤に耐性化してから RFP を用いるよりも、もつと早期に、一次剤としてまたは SM・PAS・INH 併用で失敗した時点で、まだいろいろの二次剤、とくに EB の有効なうちに RFP と併用する方式を用いることが得策と思われる。

総括ならびに結論

一次二次抗結核剤の使用で排菌陰性化に失敗した重症多剤耐性の結核患者31名に RFP を含む化学療法を6カ月行なつた。

RFP・EB・INH 併用を行なつたもので比較的成績がよ

く、全体として喀痰中結核菌培養陰性化率は57%であった。反面再排菌再増菌も月を追って増加し、RFP耐性も急上昇した。上昇の程度は初回治療肺結核例の場合より高いと考えられた。RFP 10mcg 完全耐性以上では効果がなかつた。

副作用は1名に4カ月目発熱、下痢をみたのみで、きわめて少なかつた。

本論文の要旨は第46回日本結核病学会総会で報告した。

本研究に使用したRFPは第一製薬の提供によつたものである。記して謝意を表する。

【共同研究参加施設】北海道立北見療（新田幸夫、千葉真二）、北海道立夕張療（大塚友徳）、北海道立釧路療（笹出千秋・杉木健司）、北海道立幌西療（伊藤忠人・加藤行男）、帯広市立市民病（長谷川満）、函館市立病（阿部政治）、岩手県立宮古病（河合繁平・近藤庸男）、宮城県立瀬峯病（馬場健児）、福島県立大野病（猪狩政雄）、茨城県立中央病（内藤比天夫・尾川寿）、群馬県立前橋病（荻原洲吉）、東京都立府中病（江崎唯人・香川修事）、埼玉県立小原療（藤岡萬雄・吉田文香）、神奈川県立長

浜療（竹内十一郎・妹尾誠）、静岡県立富士見病（山下英秋・平沢玄佐吉）、新潟県立三条結核病（塩沢精一・岩井昭一）、健保新潟病（富煙和夫）、金沢市立病（武内重五郎・南外弘）、愛知県立愛知病（高嶋常二・永田彰）、愛知県立尾張病（阿部秀夫）、公立陶生病（二宮憲一）、大阪府立羽曳野病（山本和男・相沢春海）、兵庫県立柏原荘（山本善信・陰山勇）、明石市立市民病（樽原太郎・関政文）、和歌山県海南市民病（北村征男・中井義勝）、徳島県立三好病（松葉清左衛門・高橋幸子）、愛媛県立新居浜病（尾崎恭輔・杉浦健雄）、熊本県桜岡療（栗田景次・衣笠勇雄）、大分県立三重療（武内玄信・大場昭男）

【事務局】吉田文香・高橋折三・河本久弥・西山寛吉・小沢亮爾（埼玉県立小原療）

文 献

- 1) 堂野前維摩郷他（日結研）：結核，45：257，昭45.
- 2) 療研：結核，45：227，昭45.
- 3) 全自病結核RFP共同研究班：結核，46：393，昭46.