

重症耐性肺結核患者に対する Rifampicin の治療効果

—とくに Rifampicin, Pyrazinamide 併用療法について—

山 本 正 彦 (名古屋大学第一内科)

磯江 駿 一 郎・山 本 達 郎 (結核予防会愛知県支部)

泉 清 弥・布 施 政 一 (国 療 中 部 病 院)

永 田 彰・菅 田 厚 一 (県 立 愛 知 病 院)

神 間 博・矢 崎 正 康 (県 立 尾 張 病 院)

石 下 泰 堂・中 村 宏 雄 (名 古 屋 第 一 赤 十 字 病 院)

広 瀬 久 雄・稲 垣 博 一 (名 古 屋 第 二 赤 十 字 病 院)

斉 藤 正 敏・伊 藤 清 隆 (中 京 病 院)

加 納 達 夫 (東 海 中 央 病 院)

松 島 六 郎 (愛 知 県 済 生 会 病 院)

山 内 昇 (安 城 厚 生 病 院)

受付 昭和 46 年 3 月 4 日

CLINICAL EVALUATION OF RIFAMPICIN IN ADVANCED PULMONARY
TUBERCULOSIS RESISTANT TO CONVENTIONAL
ANTITUBERCULOSIS DRUGS*

—Combination Therapy with Rifampicin and Pyrazinamide—

Masahiko YAMAMOTO, Kiichiro ISOE, Michio YAMAMOTO, Seiya IZUMI,
Masaichi FUSE, Akira NAGATA, Koichi SUGATA, Hiroshi KANMA,
Masayasu YAZAKI, Yasutaka ISHIOOROSHI, Hiroo NAKAMURA,
Hisao HIROSE, Hirokazu INAGAKI, Masatoshi SAITO, Kiyotaka ITO,
Tatsuo KANO, Rokuro MATSUSHIMA and Noboru YAMAUCHI

(Received for publication March 4, 1971)

The therapeutic effects of Rifampicin RFP, on previously treated tuberculosis patients who failed to convert to negative in spite of long-term treatment with primary and secondary drugs was analyzed.

Fifty seven patients treated with RFP were divided into 3 groups.

Group A: 18 cases in which RFP was given together with other sensitive drugs.

Group B: 17 cases in which RFP was given together with pyrazinamide (PZA) (primary use) and isoniazide (resistant).

Group C: 22 cases in which RFP was given together with other resistant drugs.

* From the 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Showaku, Nagoya 466 Japan.

RFP was given 450 mg daily before breakfast for 6 months to all patients and 450 mg twice a week for additional 6 months to the patients who attained negative conversion of bacilli within first 6 months treatment.

The critical concentration for resistance to RFP were as follows: either the complete resistance to 10 mcg/ml of RFP or the incomplete resistance both to 10 mcg/ml and 50 mcg/ml.

The results obtained were as follows:

1) Bacilli negative conversion rate was 77.8% in Group A, 50.0% in Group B and 36.4% in Group C after 3 months-treatment with RFP, and 88.9% in Group A, 57.1% in Group B and 36.4% in Group C after 6 months treatment. The combination of PZA with RFP seemed to be recommendable, when there was no other sensitive drugs.

2) The bacilli became resistant after 3 months treatment, if the bacilli failed to converted to negative.

3) The patients treated with RFP showed no serious side effects. In only one case, RFP was discontinued because of gastrointestinal disturbance, and S-GOT and S-GPT values were elevated temporally in 3 cases.

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た半合成抗生物質¹⁾²⁾で、他の抗結核剤と交叉耐性のない優れた抗結核作用を有しており、わが国においても、すでに日結研³⁾⁴⁾、療研⁵⁾の協同研究によつてその臨床的な優秀性が明らかにされている。

一方、他の抗結核剤の場合と同じく、RFP の場合も有効な併用剤のない準単独療法は、他の有効な薬剤を併用した場合に比して、その治療効果が劣ることも明らかである。しかしながら、現在において緊急に RFP の投与を必要とするような重症肺結核患者はそのほとんどが一次および二次抗結核剤のすべてに耐性を有しており、RFP との併用薬剤の選択に苦慮することが多い。

われわれは東海地方において重症肺結核患者に対する RFP の臨床的效果を知り、とくに現在においては重症例においても比較的使用頻度の少ない pyrazinamide (PZA) との併用効果を明らかにするため協同観察を行なつたので、その成績を報告する。

対象および観察方法

東海地方の 11 施設に入院中の、一次および二次抗結核剤による治療によつても菌陰性化の得られなかつた重症肺結核患者 57 例を対象とした。

RFP はいずれも早期空腹時 1 日 450 mg 連日投与を行なつたが、併用薬の感受性およびその種類により、A 群: RFP と感受性ある薬剤を併用した群 18 例、B 群: RFP と PZA (未使用) および INH (耐性) 併用群 17

例、C 群: RFP と耐性ある薬剤のみを併用した 22 例、の 3 群に分けて観察した。

観察項目は喀痰中の結核菌の塗抹および培養検査を 1 週 1 回、胸部 X 線単純 1 カ月 1 回、断層撮影 2 カ月 1 回、血清 GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, BUN, 尿蛋白, 尿糖, 体重, 体温, 血沈, をそれぞれ 1 カ月 1 回測定し、咳嗽, 喀痰, 食欲不振および悪心の有無は随時観察した。結核菌の各月における成績はその月間における最高値をとつた。RFP の感受性は各月の菌株を 1 カ所に集めて測定した。測定方法⁶⁾は 1% 小川培地を用い、接種菌量を 10^{-3} mg, RFP 培地添加濃度を 10 mcg/ml および 50 mcg/ml の 2 段階とし、10 mcg/ml に完全耐性または 50 mcg/ml に不完全耐性を示す場合には臨床的に耐性とした。

A, B, C 各群の背景因子は表 1 に示すごとくであるが、A 群において既往治療期間の 3 年に満たない例、NTA の中等度進展例、培養(+)の例、RFP 投与前 4 カ月の排菌が間欠であつた例がやや多数にみられた以外は各群とも大差はみられていない。

本観察は 6 カ月間行なわれたが、RFP 投与後 4, 5, 6 カ月の排菌が連続陰性であつた例については RFP 1 日 450 mg 週 2 回の投与をさらに 6 カ月続けた。

成 績

喀痰中結核菌の経過: RFP 投与後の各月の喀痰中の結核菌所見は表 2 に示すごとくで A 群 (全例 4 カ月以上投与) は 1 カ月後菌陰性例 38.9%, 2 カ月後 72.2%, 3 カ月後 77.8%, 4 カ月後 88.9%, 5 カ月後 88.9%, 6 カ月後 88.9%, B 群は 4 カ月以上完了例では、それぞれ 18.7%, 75.0%, 50.0%, 57.1%, 50.0%, 57.1%, 4

Table 1. Background Factors

Treatment group		Group A RFP sensitive drug		Group B RFP-PZA-INH (resistant)		Group C RFP resistant drug	
		Number of cases		Number of cases		Number of cases	
		no.	%	no.	%	no.	%
Sex	Male	13	(72.2)	8	(27.2)	15	(68.2)
	Female	5	(27.8)	9	(52.9)	7	(31.8)
Age	~29	1	(5.6)	1	(5.6)	0	
	30~49	10	(55.6)	9	(52.9)	13	(59.1)
	50~69	6	(33.3)	6	(35.3)	8	(36.1)
	70~	1	(5.6)	1	(5.9)	1	(4.5)
Duration of previous chemotherapy	Less than 3 years	4	(22.2)	1	(5.9)	0	
	3~4.9 years	2	(11.1)	2	(11.8)	5	(22.9)
	5~6.9 years	4	(22.2)	3	(17.6)	2	(9.1)
	7~9.9 years	3	(16.7)	4	(23.5)	6	(27.3)
	More than 10 years	5	(27.8)	7	(41.2)	9	(40.9)
Chest X-ray findings according to NTA classification	Moderately advanced	5	(27.8)	2	(11.8)	3	(13.6)
	Far advanced	13	(72.2)	15	(88.2)	19	(86.4)
Cavities	None	1	(5.6)	0		0	
	With nonsclerotic wall	0		0		2	(9.1)
	With sclerotic wall	17	(94.4)	17	(100.0)	20	(90.9)
Tubercle bacilli in sputum (smear)	Negative	8	(44.4)	7	(41.2)	10	(45.5)
	Positive	10	(55.6)	10	(58.8)	12	(54.5)
Tubercle bacilli in sputum (culture)	+	12	(66.7)	7	(41.2)	9	(40.9)
	-- or more	6	(33.3)	10	(58.8)	13	(59.1)
Bacilli in previous sputum examination for 4 months	Positive for 4 M.	10	(55.6)	13	(75.6)	18	(81.9)
	Positive for 3 M.	4	(22.2)	3	(17.6)	2	(9.1)
	Positive for 2 M.	4	(22.2)	1	(5.9)	1	(4.5)
	Others	0		0		1	(4.5)

Table 2. Sputum Conversion in Treated Cases

	One month before treatment	Month after treatment						Cases with consecutive negative spu- tum at 4, 5 and 6 months after treatment
		1	2	3	4	5	6	
Group A RFP- sensitive drug	Cases treated for at least 4 months	0/18	7/18 (38.9)	13/18 (72.2)	14/18 (77.8)	16/18 (88.9)	16/18 (88.9)	16/18 (88.9)
Group B RFP-PZA-INH (resistant)	Cases treated for at least 4 months	0/17	3/16 (18.7)	10/15 (75.0)	7/14 (50.0)	8/14 (57.1)	7/14 (50.0)	7/14 (50.0)
	Including drop- ped out cases	0/17	3/17 (17.7)	11/17 (64.5)	8/17 (47.1)	9/17 (52.9)	8/17 (47.1)	8/17 (47.1)
Group C RFP-resistant drug	Cases treated for at least 4 months	0/22	6/21 (28.6)	11/21 (52.4)	8/21 (38.1)	8/21 (38.1)	7/21 (33.3)	8/21 (38.1)
	Including drop- ped out cases	0/22	6/22 (27.3)	11/22 (50.0)	8/22 (36.4)	8/22 (36.4)	7/22 (31.8)	8/22 (36.4)

Note: Numerator indicates cases converted to negative, denominator indicates number of cases observed, and figures in parenthesis indicate bacilli negative conversion rate.

Table 3. Percent of Cases with Consecutive Negative Sputum at 4, 5 and 6 Months after Treatment according to Background Factors

	Chest X-ray findings according NTA classification		Amount of tubercle bacilli in sputum	
	Moderately advanced	Far advanced	+	# or more
Group A RFP-sensitive drug	4/ 5 (80.0)	12/13 (92.3)	11/13 (84.6)	5/ 5 (100.0)
Group B RFP-PZA-INH (resistant)	1/ 1 (100.0)	6/13 (46.1)	5/ 7 (71.4)	2/ 8 (25.0)
Group C RFP-resistant drug	2/ 3 (66.6)	5/18 (27.8)	5/ 8 (62.5)	2/13 (15.4)

Table 4. First Interval between Initiation of Chemotherapy and Negative Conversion of Bacilli in Cases with Consecutive Negative Sputum at 4, 5 and 6 Months after Treatment

	One month	Two months	Three months	Four months
Number of cases	13	13	3	2
Percent	41.9	41.9	9.7	6.5
Accumulated percent	41.9	83.8	93.5	100.0

Table 5. Appearance of RFP-Resistant Bacilli

Case no.	One month before treatment	Months after treatment						
		1	2	3	4	5	6	
1	S	S*	S	R*	R	R	R	
2	S	O*	O	O	O	O	O	
3	S	S	O	O	O	O	O	
4	S	S	S	O	O	O	O	
5	S	O	O	O	O	O	O	
6	S	S	S	O	S	S	O	
7	S	S	O	R	R	R	R	
8	S	S	S	R	R	R	R	
9	S	O	O	R	R	R	R	
10	S	S	S	O	R	R	R	
11	S	S	O	O	O	O	O	
12	S	O	O	O	O	O	O	
13	S	O	O	O	O	O	O	
Total	Sensitive case	13 (100)	8 (12.5)	5 (61.5)	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0
	Negative case	0	5 (38.5)	8 (61.5)	9 (69.2)	7 (53.8)	7 (53.8)	8 (61.5)
	Resistant case	0	0	0	4 (30.7)	5 (38.5)	5 (38.5)	5 (38.5)

S: Sensitive case, R: Resistant case, O: Negative case.

カ月未満に PZA を中止した3例のその後の経過を含んだ全例では、それぞれ 17.3%, 64.7%, 47.1%, 52.9%, 47.1%, 52.9%, C群は4カ月以上完了例ではそれぞれ 28.6%, 52.4%, 38.1%, 38.1%, 33.3%, 38.1% 1カ月未満に RFP を中止した1例を含む全例ではそれぞれ 27.3%, 50.0%, 36.4%, 36.4%, 31.8%, 36.4% であり、菌陰性率はいずれの場合をとつても A群が最も高く、次いでB群、C群の順であつた。B群、C群においては投与2カ月後の菌陰性率が最高で以後は菌陰

性率の再低下がみられた。

3カ月連続菌陰性例: RFP 投与後 4, 5, 6 カ月目の3カ月が連続菌陰性であつた例は、A群で 16/18(88.9%), B群では4カ月以上完了例で 7/14(50.0%), 全例で 8/17(47.1%), C群では4カ月以上完了例で 7/21(33.3%), 全例で 7/22(31.8%) にみられた。

4カ月以上完了例についての連続菌陰性率を RFP 投与開始時の背景別に比較したのが表3である。これによればA群では NTA 分類の Ma で 4/5(80.0%), Fa で

12/13(92.3%), 排菌量で(+)は11/13(84.6%), (++)以上は5/5(100.0%)といずれの場合も良好な連続菌陰性率が得られた。B群ではNTA分類でMaは1/1(100.0%), Faで6/13(46.1%), 排菌量(+)では5/7(71.4%), (++)以上では2/8(25.0%)に連続菌陰性が見られ、B群においては排菌の多い例での菌陰性率は劣るが排菌量の少ない例では成績は良好であった。C群ではNTA分類でMaでは2/3(66.6%), Faでは5/18(27.8%), 排菌量(+)では5/8(62.5%), (++)以上では2/13(15.4%)であり、C群の場合いずれの場合も連続菌陰性率は低く、とくにFaあるいは排菌量(++)以上の場合は低率であった。また全群を通じてMa例および排菌量(+)の例はFa例および排菌(++)以上の例におけるより菌陰性化が高率に得られた。

菌陰性化開始時期：RFP投与例中31例(うち1例はB群でPZAを3カ月未満で中止後菌陰性化した)に上記の3カ月連続菌陰性化が得られたが、これらの症例におけるRFP投与後の菌陰性化の最初の月は表4に示すごとくRFP投与1カ月目より41.9%, 2カ月目より41.9%, 3カ月目より9.7%, 4カ月目より6.5%であり、3カ月目以後に新たに連続した菌陰性化が得られる可能性はわずかであると考えられる。

RFPに対する感受性の推移：RFP投与期間と菌のRFPに対する感受性の推移の関係は表5に示すごとくで、3カ月を過ぎると排菌陽性例のほとんどの例に、RFPに対する耐性の出現がみられた。なお4カ月目、5カ月目の排菌がいずれも感性であった例(case no. 4)は4カ月目、5カ月目における排菌が1カ月4回の培養成績のうちそれぞれ1回のみ数コロニーの微量排菌がみられた例であり、この例は6カ月目の培養成績は陰性であった。

胸部X線所見の経過：RFP投与後6カ月における4カ月以上完了例の胸部X線所見の経過は表6に示すごとくある。基本病変では53例中中等度改善1例(1.9%), 軽度改善10例(18.9%), 不変42例(80.2%), 非硬

化壁空洞は14コ中中等度改善2コ(2ai)(16.7%), 軽度改善6コ(2bi4コ, 2bii2コ)(50.0%), 不変3コ(25.0%), 悪化1コ(8.3%), 硬化壁空洞71コ中軽度改善12コ(2bi2コ, 2bii4コ, 2biii6コ)(16.9%), 1変59コ(83.1%)であった。全X線所見は53例中中等度改善はなく、軽度改善9例(16.9%), 不変43例(82.2%), 悪化1例(1.9%)であった。なおA,B,C3群の間には大差はみられなかった。また硬化壁空洞の改善の半数は菲薄化によるものである。

脱落および副作用：RFPおよびPZAについての副作用は以下のごとくである。

RFP投与57例中4例(7.0%)に副作用がみられ、うち1例は投薬を中止し、他はいずれも継続した。その内訳は以下のごとくである。

62歳男, C₃KzKz, G(4)C(++), TH-EBにRFPを加えたところ、食欲不振、悪心が出現し、一時投薬中止により食欲不振、悪心は消失したが再投与により再び出現し、RFPを10日間中止した。

39歳女, C₂Kz, G(0)C(++), RFP, PZA, INH投与中4カ月後にGOT 71, GPT 88となりRFPの投与を一時中止したところ軽快したので再投与したが、以後は著変をみなかった。

40歳男, C₃Ky₃, G(2)C(++), RFP, EB, INH投与3カ月後に一過性にGOT 95, GPT 68となつたが継続投与したところ、その後は著変をみない。

50歳女, C₂KzKa, G(2)C(+), RFP, INH, EB投与3カ月後にGOT 60, GPT 72となつたのでRFPを減量継続したが以後は著変をみない。

PZA投与例17例中4例(23.5%)に副作用がみられ、いずれもPZAの投薬は中止された。その内訳は以下のごとくである。

23歳女, C₃KzKy₂, G(2)C(++), RFP, INH, PZA投与3カ月後に顔面に発疹出現し、PZA投与中止により軽快した。

45歳女, C₃Kz, G(4)C(+), RFP, INH, PZA投与1

Table 6. Course of Chest X-ray Findings

	Basic lesion				Non sclerotic walled cavity				Sclerotic walled cavity				Over-all evaluation of X-ray findings						
	2a	2b	3	4	2a	2b ¹	i	ii	3	4	i	2b ²	iii	3	4	2a	2b	3	4
Group A	1 (5.6)	2 (11.1)	15 (83.3)	0	0	1	0	2	0	0	1	3	20 (80.0)	0	0	5	13 (72.2)	0	0
Group B	0	3 (21.4)	11 (78.6)	0	0	0	1	0	1 (50.0)	0	0	3	2 (76.2)	0	0	1	12 (85.8)	1	1
Group C	0	5 (23.8)	16 (76.2)	0	2	3	1	1	0	1	0	1	23 (92.0)	0	0	3	18 (85.7)	0	0
Total	1 (1.9)	10 (18.9)	42 (80.2)	0	2	4	2	3	1 (8.3)	2	4	6	59 (83.1)	0	0	9	43 (82.2)	1	1

2a: Moderately improved, 2b: Slightly improved (2bi: Filled in, 2bii: Diminished, 2biii: Cyst-like change)
3: No change 4: Worsened

Table 7. Follow up of the Negative Converted Cases

	Months after starting RFP treatment					
	7	8	9	10	11	12
Negative in sputum examination	28(100.0)	27 (96.4)	27 (96.4)	27 (96.4)	26 (92.9)	26 (92.9)
Positive in sputum examination	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)
Unknown	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)

カ月後に腹部、大腿部に細い発疹が出現し、PZA 中止により軽快した。

65歳女, C₂Ky₂, G(2) C(卅), RFP, INH, PZA 投与2カ月後血中尿酸濃度 13.0 mg/dl となり、左肩関節痛出現のため PZA を中止した。

70歳男, C₂Kz, G(0) C(+), RFP, INH, PZA 投与5カ月後、指関節腫脹と疼痛出現のため PZA を中止した。

菌陰性化例の12カ月までの追求成績：RFP 投与により、RFP 投与開始後4, 5, 6カ月の3カ月が連続菌陰性であった例のうち28例についてその後RFP 週2回投与により12カ月まで菌の成績を追求した。その成績は表7に示すごとくで9カ月後菌陰性持続27例(96.4%)、再陽性化1例(3.6%)、12カ月後菌陰性持続27例(92.9%)、再陽性化1例(3.6%)、不明1例(3.6%)で陽性例は比較的低率であった。追求不能の例も追求可能なかぎりにおいては陰性を持続しており、おそらくその後も陰性と考えられる。

考 案

RFP がきわめて強力な抗結核剤であることは日結研⁹⁾、療研⁵⁾の成績にもみられる通りであり、われわれの今回の成績もこれらと全く同じ結果が得られた。しかしながらいかに強力な化学療法剤といえども単独治療の場合は、その効果が併用治療に劣ることは明らかであり、上記の成績においても明らかにされている。しかしながら一方、現在において緊急にRFPの使用が望まれるような症例は、現存する一次および二次抗結核剤に耐性を示すような症例が多いということも事実であり、われわれはRFPとの併用薬の選定に悩むのも実状であろう。一方PZAはその副作用が高率である点⁹⁾および試験管内での感受性の成績⁹⁾がはつきりしないことがあるなどの点から、わが国においては比較的既使用例が少なく、RFPとの併用剤として考慮してよい薬剤と考えられる。本観察によればRFPとPZAの併用は有効であり、とくに排菌量の少ない例ではかなりの効果が見込まれることが明らかとなった。しかしPZAの副作用が23.5%にみられたことも注目すべきであり、PZAの使用についてはかなりの慎重さが望まれるところである。

RFPの耐性上昇は比較的早く、われわれの成績でも3カ月を過ぎれば排菌例のほとんど耐性化することがが

られた。B群およびC群において菌陰性率が3カ月の時点で再低下することは強力な併用薬のないこれらの群ではRFPに対する耐性化がこれらの時期に起こるためと考えられ、この意味においても強力な他剤との併用が望まれるところである。また3カ月を過ぎて新しく連続菌陰性例が出現することがきわめてまれであることを考え合わせれば、菌陰性化のみられない症例に対するRFPの使用期間は3カ月間を一つのくぎりとするのがよいと思われる。

結 論

一次および二次抗結核剤投与にかかわらず排菌が陰性化しなかつた重症肺結核例に対してRFPの投与を行なつた。

1) RFP投与6カ月後の菌陰性率は、RFP・感性剤群18例では88.9%、RFP・PZA(初回)・INH(耐性)群14例では50%、RFP・耐性剤群21例では33.3%であり、他に有力な併用剤のない場合RFP・PZA・INHは試みるべき組合せと考えられた。

2) RFPの副作用は4例(7.0%)にみられたがいずれも重篤なものではなく、薬剤中止は1例のみであった。

3) 菌陰性化のみられない例は3カ月で大部分がRFP耐性となつた。

ご協力いただいた各施設の先生方に深謝します。またRFPをご提供いただいた第一製薬株式会社およびチバ製品株式会社に感謝します。本成績の一部は第36回日本結核病学会東海地方会に報告された。

文 献

- 1) Maggi, N., Pallanza, R. and Sensi, P.: Antimicrobial Agent & Chemotherapy, 765, 1965.
- 2) Sensi, P., Maggi, N., Füresz, S. and Maffii, G.: Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 699, 1966.
- 3) 堂野前維摩郷 他：結核, 45: 251, 昭45.
- 4) 堂野前維摩郷 他：結核, 45: 257, 昭45.
- 5) 結核療法研究協議会：結核, 45: 227, 昭45.
- 6) 結核療法研究協議会：結核, 45: 317, 昭45.
- 7) 国療共同研究班：日本胸部臨床, 22: 323, 昭38.
- 8) McDermott, W. and Tompsett, R.: Amer. Rev. Tuberc., 70: 748, 1954.