

Rifampicin による肺結核治療の臨床的研究

第3報 再治療肺結核に対する RFP・EB 併用と VM・EB 併用の治療効果比較

日本結核化学療法研究会

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・岩崎竜郎・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

受付 昭和 46 年 5 月 13 日

CLINICAL EVALUATION OF RIFAMPICIN FOR PULMONARY TUBERCULOSIS*

3. A Controlled Trial on the Clinical Effects of Chemotherapy with Rifampicin·Ethambutol and Viomycin·Ethambutol in Retreatment Cases of Pulmonary Tuberculosis

Japan Research Committee for Chemotherapy of 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 May 13, 1971)

The present study deals with the comparison on the effect of combined use of Rifampicin (RFP) and Ethambutol (EB) with that of Viomycin (VM) and Ethambutol (EB) in retreatment cases of cavitary pulmonary tuberculosis resistant to various drugs.

The subjects were allocated at random to RFP group (51 cases) and VM group (49 cases) by means of the envelope method, and the therapy was conducted for 6 months.

RFP was administered orally in the dose of 450mg once daily before breakfast; EB orally in the dose of 1,000mg to cases with body weight more than 47 kg, 875mg to cases with b. w. between 41~46 kg and 750mg to cases with b. w. between 34~40 kg, once daily after breakfast; 1g of VM was injected intramuscularly twice a week.

The background factors of the RFP group and the VM group are shown in Table 1. All cases were culture positive and showed resistance to two or more anti-tuberculous agents. Comparing the two groups, patients with a history of disease longer than five years occupied 43% and 41%, and far advanced cases 67% and 63%, in the RFP and VM groups, respectively. Thus, no significant difference was observed between both groups.

As presented in Table 2, negative conversion rate on culture reached to 92.2% already

* 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.

at 3 months and 92.0% at 6 months in the RFP group, and 66.7% each at 3 and 6 months in the VM group, and the difference was significant at 1% level.

The cases continued negative status both on smear and culture for more than 3 months at 6 months of treatment, were 40 (80%) out of 50 cases in the RFP group and 26 (62%) out of 42 in the VM group.

The majority of cases were occupied by cases with fibrocaseous or far advanced-mixed type in both groups, and favorable response on X-ray findings is hardly expected. As shown in Table 3, however, moderate and slight improvement of basic lesions on chest radiogram was observed in 12.0% and 30.0%, respectively, of the RFP group at 6 months, whereas slight improvement in 28.6% of the VM group. The RFP group also showed better improvement in cavities than in the VM group as shown in Table 4.

The effects on various clinical symptoms at two months are shown in Table 5. The body temperature became normal or fell down in 75%, and the erythrocyte sedimentation rate was improved in 64% of the RFP group, but no significant difference was recognized between the RFP and the VM groups.

Side effects due to medication are shown in Table 6. Though side effects were observed in 5 (9.8%) out of 51 cases of the RFP group, drug administration had to be discontinued in none. On the other hand adverse reactions were found in 9 (18.4%) out of 49 cases of the VM group, and medication was discontinued in 4 cases (8.2%), 3 due to VM and 1 due to EB.

Elevation of S-GOT and S-GPT was seen in a few cases of both groups, but the elevation was transient in all cases, and it was unnecessary to discontinue the treatment.

In retreatment of resistant pulmonary tuberculosis with cavity, the combined use of RFP and EB showed better therapeutic effects and less side effects than the combination of VM and EB.

日本結核化学療法研究会では、1967年末から Rifampicin (RFP) による肺結核治療の臨床的協同研究を行ない、まず予備的研究として多剤耐性有空洞肺結核において RFP の治療効果ならびに副作用について検討し、本剤は副作用が少なく、従来の抗結核剤に耐性の肺結核の治療にも有効であることが認められたので、1968年末より未治療および再治療肺結核において治療対照をおいた本格的な controlled trial を実施した。

これらの研究のうち、予備的研究の成績は第1報¹⁾ 予備的研究、重症耐性肺結核に対する治療成績として、未治療肺結核における成績は第2報²⁾ 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として報告した。

ここには、再治療肺結核において RFP・EB 併用と VM・EB 併用との治療効果を比較した成績について報告する。

1. 研究方法

1) 治療対象

治療対象は、喀痰中結核菌陽性で SM・INH に耐性を示し、EB・VM・CPM 未使用の空洞を有する再治療肺結

核である。なお、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は対象から除外することとした。

治療症例は、18名の協同研究者の関係施設に入院中の再治療肺結核患者のうちで、上記条件に合致するもの150例を予定して、本臨床研究を開始した。

2) 投薬方式

治療処方では次の2つのうちのいずれか1つを用い、6ヵ月間治療することとした。

RFP 群：RFP・EB 併用

VM 群：VM・EB 併用

RFP は 450mg を 1 日 1 回朝食前 30 分に毎日内服させ、EB は体重 47 kg 以上のものには 1g、46~41 kg のものには 875mg、40~34 kg のものには 750mg をそれぞれ 1 日 1 回朝食後に毎日内服させ、VM は 1g を 1 日 1 回午前中に週 2 日筋肉内注射した。

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って配布された一連番号封書を、前述の条件に合致する患者があるごとに順次開封し、記載された指定処方に従って化学療法を行なう方式をとった。

3) 観察および検査方法

治療効果および副作用を判定するための各種検査は、治療開始前に1回、治療開始後は次のごとくに行なつた。

X線検査は胸部背腹写真および断層写真を2カ月ごとに1回撮影し、胸部X線像の病型および経過については、協同研究者が合同読影して判定した。

喀痰検査は塗抹および培養検査を毎月1回行ない、結核菌のRFPに対する感受性は、間接法により0.5, 1, 5および10mcg/mlの濃度にRFPを含むKirchner半流動寒天培地で検査することとした。

薬剤の副作用については、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、アルカリフォスファターゼ、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回検査し、また聴力検査、視力検査を毎月1回行なうこととした。

さらに、体温、体重、咳嗽、喀痰、食欲などについて毎月の推移を観察した。

2. 研究成績

1) 症例構成

研究計画では、RFP群およびVM群に各75例を当てる予定であつたが、EB, VM, CPM未使用の該当症例を得ることが困難であつたため、実際に治療を開始したのはRFP群54例、VM群52例であつた。

しかし、治療3カ月以内に事故退院などで治療を中止したものがRFP群に3例、VM群に3例あつたので、これらを除いて、RFP群51例、VM群49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ものがVM群に4例あり、また4～5カ月に事故退院したものがRFP群に1例、VM群に3例あつたが、これらは本集計に含まれた。

この研究開始時の両治療群の背景因子は表1に示した。

すなわち、学研病型分類のC-F型はRFP群の71%に対してVM群では86%で多少高率であるが、発病から今回の治療までに5年以上経過しているものがRFP

Table 1. Background Factors of the Cases in Each Group

Group		RFP-EB	VM-EB
Number of cases		51	49
Sex	Male	39 (76.5)	33 (67.3)
	Female	12 (23.5)	16 (32.7)
Age	Less than 40 years	26 (51.0)	23 (46.9)
	40 years and over	25 (49.0)	26 (53.1)
Duration of the disease	Less than 3 years	23 (45.1)	18 (36.8)
	3~5 years	6 (11.8)	11 (22.4)
	More than 5 years	22 (43.1)	20 (40.8)
Chest	NTA		
	Minimal	0	2 (4.1)
	Moderately advanced	17 (33.3)	16 (32.6)
X-ray findings	Far advanced	34 (66.7)	31 (63.3)
	Basic lesions		
	Caseoinfiltrative	15 (29.4)	7 (14.4)
Gakken	Fibrocaceous	34 (66.7)	36 (73.4)
	Far advanced-mixed	2 (3.9)	6 (12.2)
	Cavities		
	None	1 (2.0)	4 (8.2)
	With nonsclerotic wall	16 (31.4)	10 (20.4)
	With sclerotic wall	34 (66.6)	35 (71.4)
Tubercle bacilli in sputum	Positive on microscopy	41 (80.4)	38 (77.6)
	Positive on culture	51 (100.0)	49 (100.0)
Drug resistance	Resistant to 2~3 drugs	20 (39.2)	15 (30.6)
	Resistant to 4~5 drugs	23 (45.1)	23 (46.9)
	Resistant to 6~7 drugs	8 (15.7)	11 (22.5)

Numbers in parentheses denote percentage.

Table 2. Negative Conversion of Tubercle Bacilli in Sputa

Months			1	2	3	4	5	6
RFP-EB	Smear	Number of cases Converted	41 26(63.4)	41 29(70.7)	41 35(85.4)	41 36(87.8)	41 36(87.8)	41 38(92.7)
	Culture	Number of cases Converted	51 30(58.8)	51 39(76.5)	51 47(92.2)	51 48(94.1)	50 45(90.0)	50 46(92.0)
VM-EB	Smear	Number of cases Converted	37 19(51.4)	36 24(66.7)	34 22(64.7)	31 24(77.4)	31 24(77.4)	31 23(74.2)
	Culture	Number of cases Converted	48 23(47.9)	47 28(59.6)	45 30(66.7)	42 32(76.2)	42 31(73.8)	42 28(66.7)

群 43%, VM 群 41%, NTA 分類の高度進展例が RFP 群 67%, VM 群 63%, 硬化壁空洞を有するものが RFP 群 69%, VM 群 71% であり, 喀痰中結核菌は両治療群

Table 3. Changes of Basic Lesions on Chest Radiograms

Months		2	4	6
RFP-EB	Number of cases	51	51	50
	Markedly improved	—	—	—
	Moderately improved	—	2 (3.9)	6(12.0)
	Slightly improved	5 (9.8)	10(19.6)	15(30.0)
	Unchanged	46(90.2)	39(76.5)	29(58.0)
	Deteriorated	—	—	—
VM-EB	Number of cases	47	42	42
	Markedly improved	—	—	—
	Moderately improved	—	—	—
	Slightly improved	2 (4.3)	9(21.4)	12(28.6)
	Unchanged	45(95.7)	33(78.6)	29(69.0)
	Deteriorated	—	—	1 (2.4)

とも全例培養陽性でいずれも 2 剤以上の抗結核剤に耐性であつて, background 諸因子を各項目別に比較してみると, 両治療群の間に大きい差異は認められなかつた。

2) 喀痰中結核菌の推移

喀痰中結核菌の塗抹および培養陰性化率は表 2 に示したごとくである。

すなわち, 治療開始前に塗抹陽性であつた症例の塗抹陰性化率は, 治療開始後 3 カ月で RFP 群 85.4%, VM 群 64.7%, 6 カ月で RFP 群 92.7%, VM 群 74.2% であり, 両群間に 3 カ月, 6 カ月ともに 5% の危険率で有意差が認められた。

培養陰性化率については, RFP 群では 3 カ月ですでに 92.2% の高率を示し, 6 カ月では 92.0% であつたのに対して, VM 群では 3 カ月 66.7%, 6 カ月 66.7% であつて, 両群間に 3 カ月, 6 カ月ともに 1% の危険率で有意の差がみられた。

なお, 治療 6 カ月完了例について, 喀痰中結核菌が塗抹, 培養とも陰性化しかつ 3 カ月以上陰性を持続した症例は, RFP 群 50 例中 40 例 (80%), VM 群 42 例中 26 例 (62%) であつた。

Table 4. Changes of Cavities on Chest Radiograms

Type of cavities		Non-sclerotic wall			Sclerotic wall		
Months		2	4	6	2	4	6
RFP-EB	Number of cavities	26	26	26	45	45	44
	Markedly improved	—	1 (3.8)	5(19.3)	—	—	—
	Moderately improved	1 (3.8)	3(11.5)	3(11.5)	2 (4.4)	3 (6.7)	3 (6.8)
	Slightly improved	14(53.8)	17(65.4)	13(49.9)	5(11.1)	7(15.6)	6(13.6)
	Unchanged	11(42.4)	5(19.3)	5(19.3)	8(84.5)	33(73.3)	35(79.6)
	Deteriorated	—	—	—	—	2 (4.4)	—
VM-EB	Number of cavities	16	14	14	50	41	41
	Markedly improved	—	1 (7.1)	1 (7.1)	—	—	—
	Moderately improved	—	—	—	—	—	—
	Slightly improved	4(25.0)	6(42.9)	6(42.9)	2 (4.0)	3 (7.3)	5(12.2)
	Unchanged	12(75.0)	7(50.0)	7(50.0)	48(96.0)	38(92.7)	36(87.8)
	Deteriorated	—	—	—	—	—	—

3) 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つて判定した成績は表3のごとくである。すなわち、治療症例は化学療法に反応しがたい陳旧性病変を示すものが多く、化学療法の効果は期待しがたかつたが、RFP群では4カ月で中等度改善3.9%、軽度改善19.6%、6カ月で中等度改善12.0%、軽度改善30.0%であつたのに対して、VM群では4カ月で軽度改善21.4%、6カ月で軽度改善28.6%であつて、RFP群が6カ月目の改善率でやや優つていた。

空洞の経過をみると表4の通りで、非硬化壁空洞に対しては、RFP群では6カ月で中等度以上の改善が30.8%であるのに比し、VM群では7.1%であつて、RFP群の成績が優れていた。硬化壁空洞に対しても、RFP群に改善率が高く、治療6カ月で軽度以上の改善はRFP群では20.4%、VM群では12.2%であつた。

4) 臨床症状に対する効果

治療2カ月末における臨床諸症状の変化は、表5に示すごとく、RFP群では体温は75%の症例で平温化または下降し、赤沈は64%の症例で正常化または遅延し、咳嗽、喀痰は37%以上の症例で消失または減少し、食欲は38%の症例で増加がみられたが、VM群との間に臨床諸症状の改善について大きい差は認められなかつた。

5) 副作用

投与薬剤による副作用の発現状況は、表6に示すごとく、RFP-EB併用群51例では5例(9.8%)に胃腸障害、耳鳴り、難聴、下肢のしびれ感などの副作用がみられたが、全例服薬を続けえており、投薬中止例は1例もなかつた。これに対して、VM-EB併用群49例では9例(18.4%)に耳鳴り、難聴、発熱、発疹、下肢のしびれ感、視力障害、胃腸障害などの副作用がみられ、うちVMによるもの3例とEBによるもの1例、計4例(8.2%)では投薬が中止されている。

RFP群の耳鳴り、難聴の1例は28歳の女子であつて、

Table 5. Effects on Clinical Symptoms at the End of Two Months

	RFP-EB	VM-EB
Number of cases	51	48
Temperature		
Improved	12 (75.0)	6 (50.0)
Unchanged	3 (18.7)	6 (50.0)
Worsened	1 (6.3)	—
Body weight		
Improved	5 (9.8)	11 (22.9)
Unchanged	46 (90.2)	35 (72.9)
Worsened	—	2 (4.2)
Erythrocyte sedimentation rate		
Improved	23 (63.9)	18 (48.7)
Unchanged	13 (36.1)	17 (45.9)
Worsened	—	2 (5.4)
Cough		
Improved	17 (37.0)	16 (37.2)
Unchanged	29 (63.0)	27 (62.8)
Worsened	—	—
Sputum		
Improved	19 (38.8)	14 (30.4)
Unchanged	30 (61.2)	32 (69.6)
Worsened	—	—
Appetite		
Improved	6 (37.5)	2 (15.4)
Unchanged	10 (62.5)	11 (84.6)
Worsened	—	—

Cases without symptoms at pretreatment stage were excluded.

3カ月間のSM-INH-PAS併用、14カ月間のKMを含む化学療法に引き続いて今回のRFP-EB治療を受けており、治療3カ月目から耳鳴りがあり、audiometryによる聴力検査で、治療開始時正常であつたものが、右耳では3カ月目より8,000 cycleで30 db低下、左耳では

Table 6. Side Effects

	RFP-EB		VM-EB	
Number of cases	51		49	
	Side effects	Patients withdrawn	Side effects	Patients withdrawn
Rash and fever	—	—	1	1
Tinnitus, hearing impairment	1	0	4	1
Numbness of legs	1	0	2	0
Visual disturbance	—	—	1	1
Gastro-intestinal disturbance	3	0	2	0
Pain at the site of the injection	—	—	1	1
Total	5 (9.8)	0	9 (18.4)	4 (8.2)

4カ月目より8,000 cycleで20 db低下し、その後20～30 dbの低下が治療終了時まで続いたもので、聴力低下がRFPによるものではないとは断定しがたい。

その他の臨床検査で異常所見を示したものがRFP群、VM群に少数例みられたが、その頻度は両群間に大差なく、かつ多くのものは治療継続中に治療開始前の値に回復した。たとえば、SGPTの上昇はRFP群に3例(5.9%)、VM群に2例(4.8%)、SGOTの上昇はRFP群に5例(9.8%)、VM群に4例(9.5%)認められたが、いずれも一過性の上昇であり、治療を続けえている。

3. 総括および考察

再治療肺結核に対するRFPによる治療については、私どもはその予備的研究⁹⁾として、過去数カ年の化学療法に失敗した多剤耐性有空洞肺結核50例を選び、従前の治療にRFPを加えて6カ月間治療し、併用薬剤に感受性がなくRFP単独治療に近い状況でも培養陰性化率は6カ月で52.9%とかなり高い率を示したが、喀痰中結核菌が陰性化しない場合には、治療3～4カ月ころからRFP耐性菌が高率に出現する傾向のあることを認めた。

この研究では、EB、VM、CPM未使用のSM・INH両剤耐性有空洞肺結核に対するRFP・EB併用とVM・EB併用の臨床効果を比較した。この場合、RFP・EB併用の対照として、KM・EB併用のほうがより適当であるとも考えられたが、近時入院中の再治療肺結核患者ではKM、EB既使用のものが多く、KM、EB両剤未使用例を選ぶことがかなり困難であるので、VM・EB併用を選んだ。

さて、上述のごとき再治療例を封筒方式による無作為割当法により、RFP・EB併用群51例とVM・EB併用群49例に分けたが、その背景因子については両群間に大きい差は認められなかった。

RFP・EB併用の喀痰中結核菌に対する効果は良好であり、治療開始前に塗抹陽性であった症例の塗抹陰性化率は、RFP群では3カ月85.4%、6カ月92.7%、VM群では3カ月64.7%、6カ月74.2%であつて、両群間に5%の危険率で有意差が認められた。培養陰性化率は、RFP群では3カ月ですでに92.2%の高率を示し、6カ月で92.0%であつたのに対して、VM群では3カ月、6カ月ともに66.7%であつて、両群間に1%の危険率で有意差がみられた。

再治療例の多くは陳旧性肺病変を有するものであつたので、胸部X線像に対する化学療法の効果はあまり期待しがたかつたが、基本病変に対する6カ月目の効果は、RFP群では中等度改善12.0%、軽度改善30.0%、VM群では軽度改善28.6%であり、空洞の6カ月目の改善については、非硬化壁空洞に対してRFP群では中等度以上の改善が30.8%、VM群では中等度以上改善7.1

%、硬化壁空洞に対してRFP群では軽度以上改善20.4%、VM群では軽度以上改善12.2%であつて、RFP群の成績が優れていた。

耐性肺結核に対するRFP・EB併用については、Gyselen¹⁰⁾は、RFP・EB併用により12例中11例が菌陰性化し、菌再陽転例は1例であつたのに対して、EBとVM、CPM、THあるいはThiocarlideとの併用では19例中15例が菌陰性化し、うち菌の再陽転が4例にみられたといい、Hetrick¹¹⁾はRFP・EB併用により4カ月後菌の陰性化が96.4%にみられたと述べている。また、療研¹²⁾では、RFP・EB併用により6カ月後の培養陰性化率は80%以上を示し、このさいRFP週2日投与でも毎日投与の場合とほとんど同等の効果が認められたと報告している。

投与薬剤の副作用については、RFP・EB併用群51例では5例(9.8%)に副作用がみられたが、全例服薬を続けえており、投薬中止例は1例もなかつた。また、SGPTの上昇は3例(5.9%)、SGOTの上昇は5例(9.8%)にみられたが、いずれも一過性の上昇であり、治療を続けているうちに正常値に復している。

以上の成績からみてRFP・EB併用は、一次抗結核剤に耐性の再治療肺結核に対する有効な治療方式の1つであると考えられる。なお、RFP、EBにさらに他の抗結核剤を加えるのがより有利であるか、また加えるとすればいかなる薬剤が適しているかなどについては、今後の検討の結果に待ちたい。

4. 要 約

EB、VM、CPM未使用の多剤耐性有空洞再治療肺結核を対象とし、封筒方式による無作為割当法により2群に分け、1群51例にはRFP・EB併用治療を、他の1群49例にはVM・EB併用治療を6カ月間実施し、その臨床効果を比較して次のごとき結果を得た。

RFPは1日量450 mgを毎日1回朝食30分前に内服させた。

1. RFP・EB併用の喀痰中結核菌に対する効果は良好で、培養陰性化率は3カ月ですでに92.2%の高率を示し、6カ月で92.0%であつたのに対して、VM・EB併用では3カ月、6カ月ともに66.7%であつて、両者間に有意差が認められた。

6カ月の治療完了例で塗抹、培養とも3カ月以上陰性を持続したものは、RFP群50例中40例(80%)、VM群42例中26例(62%)であつた。

2. 胸部X線像は、陳旧性病変および硬化壁空洞を有するものが多かつたので、著しい改善はみられなかつたが、RFP群の成績はVM群のそれに比して優つていた。

3. RFP・EB併用では副作用の出現頻度は低く、51

例中5例(9.8%)に副作用がみられたが、全例服薬を続けえており、投薬中止は1例もなかった。

以上のごとく、RFP・EB併用療法は、VM・EB併用療法よりも優れた治療効果を示し、一次抗結核剤に耐性の再治療肺結核に対する有効な治療方式の1つであると考えられる。

文 献

- 1) 日結研；堂野前維摩郷 他：結核，45：251，昭45.
- 2) 日結研；堂野前維摩郷 他：結核，45：257，昭45.
- 3) Gyselen, A., Verbist, L. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98:933, 1968.
- 4) Hetrick, C., Ras, R., Turri, M.: Dtsch. med. Wschr. 95:1830, 1970.
- 5) 療研；五味二郎 他：結核，45：227，昭45.