Rifampicin 投与により菌陰性化の得られた 肺結核症の follow up

山	本	正	彦	(名古屋市立大学第2内科)	
磯	江	驥	一郎	(結核予防会愛知県支部)	
中	村	宏	雄	(名古屋第一赤十字病院)	
広	瀬	久	雄	(名古屋第二赤十字病院)	
泉		清	弥	(国療中部病院)	
永		田	彰	(県立愛知病院)	
矢		崎	正	康	(県立尾張病院)
岩		倉	盈	(中京病院)	

受付 昭和 47 年 7 月 18 日

RESULTS OF FOLLOW UP ON ADVANCED CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS CONVERTED TO NEGATIVE WITH RIFAMPICIN TREATMENT*

Masahiko YAMAMOTO, Kiichiro ISOE, Hiroo NAKAMURA, Hisao HIROSE,
Seiya IZUMI, Akira NAGATA, Masayasu YAZAKI
and Mitsuru IWAKURA

(Received for publication July 18, 1972)

Twenty eight cases of advanced pulmonary tuberculosis converted to negative at the fourth, fifth and sixth month after the administration of RFP, 450 mg once every day, were followed up for 24 months.

RFP was administered 450 mg once every day for the first six months and 450 mg twice a week for the next six months. After one year RFP was given in a way as shown in table 1: RFP was not administered in 17 cases; 450 mg twice a week from the 13th to 24th month in 4, from the 13th to 18th in 2, from the 19th to 24th in 1, from the 20th to 24th in 1 and from the 22nd to 24th in 1 case; and 450 mg once every day from the 20th to 24th month in 1 and from the 21st to 24th in 1 case.

In 3 cases, previously unused two other sensitive drugs were given with RFP, in 17 cases 1 such drug was added, but in 8 cases no such drugs were available (table 1).

The background factors of 28 cases were as follows: male in 18 cases and female in 10 cases; younger than 39 years of age in 7, between 40 and 59 in 13 and older than 60 in 8; moderately advanced in 7 and far advanced in 21; without cavity in 1, with nonsclerotic walled cavity in 1 and with sclerotic walled cavity in 26 cases.

Three cases were not followed up for 24 months because of death: one from hemoptysis at 16th month after institution of RFP, in which tubercle bacilli were consecutively negative for preceding 14 months before death, one from cor pulmonum at 11th month after starting RFP, in which tubercle bacilli were consecutively negative for preceding 10 months before death,

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School, Mizuho-ku, Nagoya 467 Japan.

and the third case from cor pulmonun at 15th month after starting RFP in which tubercle bacilli were consecutively negative for preceding 13 months before death.

In 1 case tubercle bacilli became positive at 8th month after initiation of RFP, and in 1 case bacilli became temporarily positive at 19th month. In the remaining 24 cases negative bacilli continued up to 24th month.

The proportion of negative cases at the 12th, 18th and 24th months after administration of RFP was 96.3%, 96.0%, and 96.0%, respectively (table 2).

1. 緒 言

Rifampicin (RFP) はきわめて有効な抗結核剤であり、各研究機関より優秀な臨床的効果を示す成績が報告されている^{1)~4)}。

一方重症肺結核症においては、薬剤投与により陰性化した排菌が再び陽性となることはしばしば経験されるところであり、再陽転の防止は臨床上きわめて重要な事項である。

われわれは RFP 使用により排菌陰性化した症例の 2

Table 1. List

Case No.	Age	Sex	NTA classification	GAKKEN classification	Drugs combined with RFP*	Course of bacilli in sputum																
						0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
1	37	M	Ma	C ₁ Kz	I, (P), E	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	43	F	Ma	C ₂ Ky ₂ Th	I, (Z)	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	40	M	Fa	C ₃ KzKy ₂	I, (Z)	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	37	F	Fa	C ₃ Kx ₂	I, (K)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	58	F	Fa	C ₃ Kz	(E)	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	61	M	Fa	C ₂ KzKz	I, (C)	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	67	F	Fa	C ₃ Ky ₃	(E), Z	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	40	M	Ma	C ₁ Kz	S, P, E	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	39	F	Fa	C ₃ KzKz	S, P, I	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	58	M	Fa	C ₂ Kx ₃ Kx ₂	I, (Z)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	36	M	Fa	C ₂ Ky ₃ Kz	I, (Z)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	34	M	Ma	C ₂ Re	(E), (K), I	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	31	M	Fa	C ₂ Kx ₂ Kx ₂	S, E, I	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	49	M	Fa	C ₃ Kz	S, I, (Z)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	45	F	Fa	C ₂ Ky ₃	E, I	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	45	F	Fa	C ₁ Kx ₃	(K), (E)	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	55	F	Fa	C ₂ Kz	I, (Z)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	70	M	Fa	C ₂ Kz	(T), I	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	17	M	Ma	B ₂ Kx ₁	C, (E)	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	63	M	Fa	C ₃ Ky ₂	CP, I, E	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	58	M	Fa	C ₂ KzKz	I, (E)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	61	M	Ma	C ₁ Ky ₂	I, K	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	49	M	Ma	C ₂ Ky ₂	(E), I	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	60	M	Fa	C ₁ Ky ₂	I, C	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	40	F	Fa	C ₂ KzKz	I, (V)	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	70	M	Fa	C ₂ Kz	I, (Z)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	63	F	Fa	C ₃ KaKc	I, V	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	54	M	Fa	C ₂ KzKx ₂	(E), (C)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* O: Susceptible drugs or drugs not previously administrated, I: Isoniazide, P: PAS, E: Ethambutol, Z: Pyrazinamide, K: Kanamycin, C: Cycloserine, S: Streptomycin, T: Ethionamide, CP: Capreomycin, V: Viomycin

年間の経過を追求しえたのでその結果を報告する。

2. 観察対象および方法

観察対象は表1に示すごとく28例で、いずれもRFP 1日450mg 1回連日投与により、投与開始後4カ月目、5カ月目および6カ月目の3カ月間排菌となつた例である。

28例の背景因子は男18例、女10例、年齢は39歳以下7例40~59歳13例、60歳以上8例、NTA分類ではModerately advanced 7例、Far advanced 21例、学研分類では、無空洞1例、非硬化壁空洞1例、硬化壁空洞26例であつた。

RFPと当初併用された薬剤は表1に示すごとくであるが、RFP以外に未使用剤または感性剤を2剤併用したものは3例、1剤併用したものは17例、併用薬中に感

性剤のなかつたものは8例であつた。

RFP投与後の菌陰性化の時期は投与開始1カ月後から12例、2カ月後から13例、3カ月後から3例であつた。

RFP投与開始後7カ月目より12カ月目までの次の6カ月は全員RFP 1日450mg 週2日の間欠投与を行つた。13カ月目以後はRFPの投与は自由としたが、13カ月目から24カ月の間にRFPの投与を受けたものは11例あり、13カ月目から24カ月目まで引き続きRFP 450mg 週2回投与を受けたものは4例、13カ月目から18カ月目およびRFP 450mg 週2回投与を受けたものが2例あつた。また一時中断後RFP投与を再開したものは5例でその内訳は20カ月目からRFP連日450mg 1例、22カ月目からRFP 450mg 週2回1例、21カ月目からRFP 450mg 連日1例、20カ月目からRFP 450mg

of Cases

after treatment with RFP**												Course of chest X-ray finding***		Remarks
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	12m.	24m.	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2b	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2b	2b	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2b	2b	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2b	2b	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Died of cor pulmonary 11 m. after RFP treatment
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	Died of haemoptysis 16 m. after RFP treatment
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2b	2b	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	Died of cor pulmonary 16 m. after RFP treatment
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	3	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	

** — RFP administrated 450 mg once every day, — RFP administrated 450 mg twice a week
 *** 2b: Slightly improved 3: Unchanged

Table 2. Course of Tubercle Bacilli in Sputum after Administration of RFP

Months after administration of RFP	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
No. of cases observed	28	28	28	28	27	27	27	27	27	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Negative sputum	28	27	27	27	26	26	26	26	26	24	24	24	23	24	24	24	24	24
Positive sputum	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1
Per cent of negative cases	100	96.5	96.5	96.5	96.5	96.5	96.5	96.5	96.5	96.0	96.0	96.0	92.0	96.0	96.0	96.0	96.0	96.0

週2回1例, 19カ月目からRFP 450 mg 週2回1例であつた。残りの17例は観察期間中RFPの投与は受けなかつた。

RFP投与開始以後24カ月の観察未了例は3例にみられたが、いずれも死亡例で、RFP投与開始後11カ月目に肺性心で死亡した1例、16カ月目に咯血により死亡した1例、および16カ月目に肺性心で死亡した1例であつた。

3. 観察結果

RFP投与7カ月後の各症例の菌の経過は表1, 2に示すごとくで8カ月目以後連続的に排菌陽性となつた1例(case 27), および19カ月目に一過性に微量排菌をみた1例(case 7)を除いては全例24カ月目まで排菌陰性が持続した。

RFP投与後10カ月目, 11カ月目, 12カ月目の3カ月間がいずれも排菌陰性であつた率は経過観察可能例については26/27(96.3%), 全例については26/28(93.1%), RFP投与後22カ月目, 23カ月目, 24カ月目の3カ月間がいずれも排菌陰性であつた率は経過観察可能例については24/25(96.0%), 全例については24/28(85.7%)といずれもきわめて高率であつた。

持続的再排菌をみた例(case 27)はFa, 併用感性剤なし, RFP投与2カ月目から排菌陰性化, 一過性の微量排菌をみた例(case 7)はFa, 併用感性剤1剤, RFP投与3カ月目から排菌陰性化をそれぞれみた例である。

再排菌率を背景因子別にみれば Moderately advanced 0/7, Far advanced 2/21; 併用感性剤2剤群 0/3, 1剤併用群 1/17, 感性剤なし群 1/8; RFP投与開始後1カ月後に菌陰性となつた群 0/12, 2カ月後から菌陰性となつた群 1/13, 3カ月後から菌陰性となつた群 1/3であり, 進展度が少なく, 併用感性剤あり, かつRFP投与後直ちに菌陰性化した例に陰性持続例が多くみられる傾向があつた。

RFPを1年以上継続した例と1年後投与中止した例では再陽転率では差はみられなかつた。

胸部X線所見は1年後では軽度改善をみたものは4例であり, 2年では軽度改善例は5例であつた。

死亡例3例の菌の経過は死亡前10カ月連続菌陰性1例, 14カ月連続菌陰性1例および15カ月連続菌陰性1

例といずれも長期間の菌連続陰性後に死亡したものである。

今回の観察中RFPによる副作用をみた例はみられておらず, RFP再投与例についても同様副作用をみていない。

4. 考察

重症再治療例を二次抗結核剤で治療した場合, たとえ菌陰性化が得られても, しばしば再陽転することはよく知られたところであり, 実際の临床上重要な問題となつている。

二次剤投与後の再陽転率についての外国の成績は, 高度進展例にTH, PZA, INHを与えた場合のPettyら⁹⁾の成績は20.6%, 比較的軽症例を含んだSommerら¹⁰⁾のTH, PZA, CSについての成績は9.6%, Corpe⁷⁾の成績は5.8%である。わが国の成績ではKM, TH, CSについての療研の成績⁸⁾では12カ月後菌陰性であつた重症例中次の12カ月で15%が再陽転したとされている。KM, TH, CSにより菌陰性が3カ月続いた後(12カ月間の再陽転率は山崎⁹⁾によれば48%, また同様な観察方法のわれわれの成績¹⁰⁾では47.8%となつている。

これらの成績は背景因子, 観察期間, 陰性化の定義がそれぞれ異なるので比較は困難であるが, 再陽転率はかなり高率であると考えざるをえない。

今回のRFPについての成績を前述の他の二次剤の場合と比較することは必ずしも容易ではないが, 6カ月の時点で菌陰性であつた28例中24カ月の時点での陽性例は1例, 12カ月の時点で菌陰性であつた29例中は陽性例はなしという成績はきわめてすぐれたものと考えざるをえない。

菌陰性化になつた後のRFPの使用期間は重要な問題であり, 今後十分な検討が望まれるが, 12カ月でRFP投与を打切つた16例中1例に一過性の微量排菌をみたのみであることは注目される。

5. 結論

RFP 1日450 mg 連日投与により投与開始後4カ月目, 5カ月目, および6カ月目の3カ月間がいずれも菌陰性となつた重症肺結核症28例について, 7カ月目から12カ月目まではRFPを1日450 mg 週2回投与し, 13

カ月日から24カ月まではRFPの投与は自由とし、24カ月目までの経過を追求した。

RFP投与後11カ月目（肺性心死、死亡前10カ月菌陰性持続）、15カ月目（咯血死、死亡前14カ月菌陰性持続）、15カ月目（肺性心死、死亡前13カ月菌陰性持続）にそれぞれ死亡した3例を除き、22、23、24カ月目の3カ月間に一度でも菌陽性であったものは1例のみで、他の24例はいずれも菌陰性であった。

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。

文 献

- 1) 日結研：結核，45：251，1970.
- 2) 日結研：結核，45：257，1970.
- 3) 療研：結核，45：227，1970.
- 4) 山本正彦他：結核，46：259，1971.
- 5) Petty, T. L. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 64: 503, 1962.
- 6) Sommer, A. R. et al.: Tubercle, 43: 345, 1962.
- 7) Corpe, R. F. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 90: 957, 1964.
- 8) 山崎正保他：日胸，24：652，1965.
- 9) 山本正彦他：日胸，26：234，1967.