

リファンピシン隔日法による重症肺結核の治療成績について

橋本 正*・高橋昭二・笠井久司 (信楽園病院)
 田村昌敏・山田正雄 (国立新潟療養所)
 中川保男 (国立療養所村松病院)
 岩井昭一 (三条結核病院)
 萩野秀夫・高頭正長 (国立療養所西新潟病院)
 佐々木雄幹・富樫和夫 (新潟健康保険病院)
 山崎雅司 (水原郷病院)
 真部義雄 (聖園病院)
 川井和夫 (県立新発田病院)
 松浦徳雄 (巻町国保病院)
 青木正作 (上越総合病院)
 亀山宏平 (長岡中央病院)
 安積俊則 (佐渡総合病院)
 村田徹 (十日町病院)
 荻間勇・近藤有好 (新潟大学医学部)
 金沢裕 (新潟鉄道病院)

受付 昭和 47 年 5 月 29 日

CLINICAL EFFECTS OF RIFAMPICIN APPLIED EVERY OTHER DAY
 FOR SEVERE CAVITARY PULMONARY TUBERCULOSIS*

Tadashi HASHIMOTO, Shoji TAKAHASHI, Kyushi KASAI, Masatoshi TAMURA,
 Masao YAMADA, Yasuo NAKAGAWA, Shoichi IWAI, Hideo HAGINO,
 Masanaga TAKATO, Takemiki SASAKI, Kazuo TOGASHI,
 Masashi YAMAZAKI, Yoshio MABE, Kazuo KAWAI,
 Norio MATSUURA, Shosaku AOKI, Kohei KAMEYAMA,
 Toshinori AZUMI, Toru MURATA, Isamu OGIMA,
 Ariyoshi KONDO and Yutaka KANAZAWA

(Received for publication May 29, 1972)

Rifampicin (RFP) has been used daily or twice a week in general. We investigated the effect of RFP using every other day for patients with so-called "hardly curable pulmonary tuberculosis".

All the 71 patients, admitted in 14 hospitals in Niigata prefecture, had severe cavitary pulmonary tuberculosis which had been treated with almost all of generally used anti-tuberculous drugs and still showed positive sputum for tubercle bacilli. Of these patients 48 were male and 23 female. Their age ranged from 29 to 70 years old, and the average was 48. Duration of the disease was 13 years and 4 months in the average. Most of their cavities had sclerotic wall.

* From the National Sanatorium Nishi-Niigata Hospital, 5822, Masago-cho, Niigata 950-21 Japan.

Combined drugs with RFP were decided by doctors in charge. 450 mg of RFP was given before breakfast every other day. TB-bacilli in sputum, liver function, blood or urine etc. were examined regularly. All resistant tests were carried out at one laboratory by Kirchner's half liquid media. The test prior to RFP-treatment showed resistance to many of the combined drugs.

Negative conversion rate of TB-bacilli in sputum on smear was 70% at the 4th month and 58% at the 6th month. On culture, 67% at 3rd and 54% at 6th month. The resistance of TB-bacilli to RFP apparently began to rise already after 1 month treatment of RFP. The detail of the resistant test will be published later.

The negative conversion rate on culture were lower in the cases with far advanced pulmonary tuberculosis and with multiple cavities. Most of the cases showed no changes in chest X-ray findings during RFP-treatment.

Most of the side effects probably due to RFP, such as gastro-intestinal trouble, elevation of GOT or GPT etc. were slight and transient except one case which developed jaundice after using RFP only 4 times. The liver function of this case returned to normal within 1 month after discontinuing RFP. No definite allergic reaction was noticed, and 7 cases with diabetes mellitus and one case with albuminuria appeared to have no particular reaction to RFP.

Though we could not compare the effect of RFP-treatment applied every other day with daily use or twice a week, this method might be able to cover the weak point of commonly used other 2 methods.

1. 前 お き

リファンピシン (以下 RFP と略す) の抗結核作用については数多くの研究が発表され、投与方法は一般に週2日法または毎日法が行われている。私どもは難治肺結核患者について隔日法で RFP 治療を行い、その成績を検討したので報告する。

2. 対象および研究方法

新潟県内の 14 施設に入院している肺結核患者で、従来の抗結核剤のみでは菌陰性化を期待しがたい症例を対象とした。ただし現に肝障害のあるもの、妊娠中のものは対象から除外した。使用期間は 6 カ月で、だいたい昭和 46 年 4 月から 9 月までに用いた。RFP は隔日に、早朝空腹時 450 mg を 1 回で服用させ、1 部の食欲不振のあるものは朝食後または分服とした。併用剤は主治医が適当と考えたもので、だいたいはそれまで使用中の薬剤であり、原則として 6 カ月間変更しないようにした。

検査項目は、喀痰中結核菌塗抹培養は週 1 回、SGOT, SGPT, アルカリフォスファターゼ、血清ビリルビンなど月 2 回、血液像検尿などは月 1 回行い、体重、赤沈、喀痰量や性状についても記入した。

副作用については、多少にかかわらず現われた症状を記入し、主治医の意見を付記した。

レントゲン所見は、原則として 2 カ月に 1 回撮影した

が、4 名の読影委員が治療開始前のものと終了後のものを比較し、国際化研の方法に準じて全例を判定した。

耐性検査は、各患者の菌株を集め、新潟療養所でキルヒナー半流動培地を用いて、治療前には PZA を除く全

Table 1. Background Factors

Age and sex		20~	30~	40~	50~	60~	70~	Total (%)
Sex	Male		7	18	8	6	1	40 (63.5)
	Female	1	4	8	7	3		23 (36.5)
	Total	1	11	26	15	9	1	63(100.0)
Duration of the disease prior to RFP-treatment								
	Duration	3 years~	5 years~	10 years~	15 years~	20 years~		
	No. of cases	7	9	17	21	9		
Classification of pulmonary lesions								
	Classification	Type		No. of cases				
	NTA	Far advanced		49 (77.8)				
		Mod. adv.		14 (22.2)				
	Gakken	Type B		5 (7.9)				
		Type CB		34 (54.0)				
		Type C		24 (38.1)				
	Gakkai	Type I		26 (41.3)				
		Type II		37 (58.7)				

部の抗結核剤について、以後は排菌例の RFP と併用剤について月1回行つた。

3. 背景因子 (表1)

治療開始時の全症例は、男 48 例、女 23 例計 71 例であるが、その後の調査で RFP をかかつて使用したことがあるもの、RFP 治療前に結核菌が陰性となつたものは、副作用以外の臨床成績から除外した。年齢は 29 歳から 70 歳まで、平均 48 歳。発病または発見から RFP 治療開始までの期間は、10 年以上が 85% を占め、平均 13 年 4 カ月である。

病型分類では、NTA 分類で高度進展例は 78% であり、学研分類では C 型に属するものが 92% を占め、学会分類では全例空洞を有し I 型が 41% である。空洞の 87% は硬壁空洞である。

Table 2. Drug-resistance of the Combined Drugs Prior to RFP-treatment

Drugs	No. of used cases	No. of resistant cases (%)
EB	32	26 (81.4)
INH	30	17 (56.7)
TH	12	2 (16.7)
VM	10	4 (40.0)
KM	9	6 (66.7)
SM	7	5 (71.5)
PAS	3	2 (66.7)
CPM	3	2 (66.7)

Table 3. Negative Conversion Rate of TB-bacilli on Smear and Culture in Sputum (%)

Method	No. of cases	1 Mo.	2 Mo.	3 Mo.	4 Mo.	5 Mo.	6 Mo.
Smear	53	44.8	59.7	66.9	70.3	57.7	58.2
Culture	63	49.5	65.2	66.7	65.9	59.3	53.5

Table 4. The Relationship between Negative Conversion Rate on Culture and Type of Disease and Cavities

Classification	Type	Cases	1 Mo.	2 Mo.	3 Mo.	4 Mo.	5 Mo.	6 Mo.
NTA	Mod. adv.	14	57.1	77.6	79.2	80.2	72.7	67.5
	Far. adv.	49	47.0	64.5	62.7	61.2	55.6	47.8
Gakken	B	4	73.3	73.3	73.3	73.3	66.7	58.3
	CB	34	50.4	64.2	67.8	66.3	61.9	53.5
	C	24	42.4	72.5	63.2	63.6	53.8	49.2
Gakkai	I	26	30.5	54.2	47.4	51.4	45.2	36.5
	II	37	62.7	77.7	79.2	75.4	69.2	63.0
Cavities	Ka, Kb, Kc	1	6	77.3	90.5	95.5	100.0	100.0
	Kz	1	24	67.9	72.2	70.1	67.1	63.6
	More than	1	33	41.0	62.1	57.6	57.0	46.1

4. 成績

併用剤については、特別の規定を作らなかつたため、多数の組合せがあるが、RFP 治療開始前より耐性を示す例が多く、耐性検査では表 2 のように、最も使用数の多い EB では、32 例中 26 例 (81%) が耐性を示している。

喀たん中結核菌の塗抹陰性化率は表 3 のごとく、4 カ月が 70% とピークを示し、6 カ月では 58% である。培養陰性化率は 3 カ月で 67% を示し、6 カ月で 54% である。この成績からも 3~4 カ月で RFP に耐性が生じたことを推測させるが、耐性検査ではすでに 1 カ月後から RFP 耐性が現われてきた。その詳細については別に発表の予定である。

培養陰性化率と病型との関係をみると (表 4)、NTA 分類では中等度進展例が 4 カ月で 80.2% と最高を示すが、高度進展例では 2 カ月の 64.5% が最も高い。学研分類では B, CB, C 型の間の差は少ない。学会分類では当然のことながら I 型よりも II 型の陰性化率が高い。空洞では、Kc, Kz も 1 つと数えると、数の多いほど、壁の硬いほど成績が悪い。

胸部 X 線所見の変化は表 5 のごとく、基本型の改善されたもの 8 例 (13%)、悪化 2 例で 51 例 (84%) は不変であった。各病型分類でも、病巣範囲の広いほど、病巣硬化の強いほど改善度が少ない。

赤沈、体重、喀たんなど、RFP を 6 カ月使用した 66 例では、赤沈の改善 8、促進 5 例、体重は増加 7、減少 10 例で 49 例 (74%) は不変である。喀たんは 20 例 (30%) が減少または消失したが、3~4 カ月後に再び増加したものが少数にみられた (表 6)。

5. 副作用

71 例のうち、6 カ月の治療を続行できなかつたものは

Table 5. Changes in Chest X-ray Findings

Classification		No. of cases	Mod. imp. 2 a	Slightly imp. 2 b	Unchanged 3	Deteriorated 4
Basic lesions		61	3 (4.9)	5 (8.2)	51 (83.6)	2 (3.3)
NTA	Far adv.	48	1 (2.1)	4 (8.3)	41 (85.4)	2 (4.2)
	Mod. adv.	13	2 (15.4)	1 (7.7)	10 (76.9)	0
Gakken	B	5	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)
	CB	31	2 (6.5)	3 (9.7)	26 (83.4)	0
	C	25	0	1 (4.0)	24 (96.0)	0
Gakkai	I	25	1 (4.0)	1 (4.0)	22 (88.0)	1 (4.0)
	II	36	2 (5.6)	4 (11.1)	29 (80.5)	1 (2.8)

Table 6. Clinical Signs or Symptoms of the Cases Treated with RFP

Signs or symptoms	Results	Number of cases (%)
Eryth. sed. rate	Converted to normal	3 (4.6)
	Delayed	5 (7.6)
	Unchanged	44 (66.7)
	Accelerated	5 (7.6)
Body weight	Markedly increased	2 (3.0)
	Increased	5 (7.6)
	Unchanged	49 (74.2)
	Decreased	10 (15.2)
Sputum	Disappeared	6 (9.1)
	Decreased	14 (21.2)
	Unchanged	40 (60.6)
	Increased	2 (3.0)

Table 7. Cases Interrupted the RFP-treatment

Case number	Age and sex	Duration of RFP	Reason of interrupt.
No. 17	38y. Female	4 times	Hepatitis
No. 18	47y. Male	2 times	Died of weakness
No. 19	47y. Male	3 times	Died of hemoptysis
No. 27	69y. Female	2Months	Psychiatric disturbance
No. 64	64y. Male	2Months	Died of weakness

5例である(表7)。死亡したものは3例で、2例はRFP 2回投与後および2カ月後に衰弱死、1例は3回投与後に咯血死した。精神障害の1例は精神分裂症で精神病院に入院した既往歴があり、RFP 使用前より軽度の被害妄想などあったが、RFP 使用后2カ月で症状が悪化して精神病院に転院した。残りの1例はRFP 4回使用後にGOT, GPTの上昇と黄疸を生じたが、中止後1カ月で正常に復した。

副作用と考えられるものをあげてみると表8のごとくである。このうちRFPによると疑われるものを右側に記入した。下痢は服用後2~3日、1日2~3回の下痢

Table 8. Side Effects

Symptoms	No. of cases (%)	Susp. cases due to RFP
1. Gastro-intestinal disturbance	18 (26.5)	
a. Appetitelos or nausea	13 (19.1)	13 (19.1)
b. Diarrhea or soft stool	5 (7.4)	5 (7.4)
2. Elevation of GOT or GPT	7 (10.4)	2 (3.0)
3. Psycho-nervous symptoms	6 (8.9)	
a. Paresthesia of lower ext.	2 (3.0)	2 (3.0)
b. Hallucination or delusion	2 (3.0)	
c. Restless	1 (1.5)	
d. Headache	1 (1.5)	1 (1.5)
4. Skin-symptoms	3 (4.5)	
a. Itchy feeling on eyelid or face	2 (3.0)	1 (1.5)
b. Roughness of tongue	1 (1.5)	1 (1.5)
5. Others	4 (5.9)	
a. Obstructive feeling in throat	1 (1.5)	1 (1.5)
b. Sweating on head	1 (1.5)	1 (1.5)
c. Gynecomastia	1 (1.5)	
d. Hemoptysis	1 (1.5)	

または軟便となったもので、いずれも治療継続して数日中に消失した。肝機能障害の7例はGOT またはGPTが1回でも50 μ 以上に上昇したもので、そのうち5例は不規則かつ一時的であつた。1例は前述の治療中止例で、他の1例は最初から軽度の肝機能障害があり、RFP 使用后2~3カ月で増悪がみられたが、治療継続のまま4カ月後には治療開始前の状態に戻つた。幻覚、妄想を生じた2例のうち、1例は前に述べた精神病院への転院例であり、他の1例は治療1カ月後に幻覚、妄想を生じたが、精神科医の診察を受けてRFP に関係ないとの診断で治療を続け、1カ月後に消失した。

その他眼ぶたがかゆい、のどがつまる、頭痛など訴え

たものがあるが、いずれも一過性であつた。血液所見でも明らかな異常は認めなかつた。血小板は定期的の検査をしていないが、出血性素因を示した例はなく、研究期間以後に行つた血小板検査で減少例はなかつた。

糖尿病を合併している7例と蛋白尿を伴う1例でも、RFP投与によると思われる影響はみられなかつた。

6. 考 案

私どもがRFP隔日法を行つた症例の平均年齢は48歳で、発病後平均13年4カ月の長い病歴を有し、しかも硬壁空洞を含む広範な病巣のある例が大部分である。RFP開始時にはほとんどの抗結核剤を使い果し、RFP準単独使用とも考えられる症例が多かつた。

このような症例に対して、私どもの行つたRFP隔日法でも半数以上に菌陰性化がみられ、療研のEB既使用群に対する毎日法¹⁾と近似の成績を示した。RFPは一般に毎日法と週2日法が用いられているが、毎日法がいくらか優るようであるが有意の差がないともいい²⁾、EB未使用例では週2日法が毎日法に優るとも劣らぬという成績もある³⁾。私どもの協同研究では、コントロールをおこなつたことや症例数も少ないことなどから、隔日法が週2日法または毎日法のどの辺に位置づけられるかは、今後の研究を要すると思われる。

RFPの耐性は比較的早期に発生するというが³⁾、私どもの症例でも1カ月後からRFP耐性が現われ始め、菌陰性化率も3~4カ月をピークとして以後下降傾向を示した。また喀痰の減少も、RFPの広い抗菌スペクトルのためか30%にみられたが、3~4カ月後に再び増加した例も少数にみられた。耐性の推移についての詳細は別に発表の予定である。

副作用については、胃腸障害など毎日法がいくらか多いよう¹⁾、間欠法ではアレルギー症状が強いといわれているけれども⁴⁾、隔日法を行つた症例で副作用による

と思われる治療中断例は、肝障害による1例だけでその他は軽度または一過性であつた。明らかなアレルギー症状を呈した例はなかつた。喀血死が1例あつたが、わずか4回の使用だけであるから、血小板数は検査しなかつたが、その減少によるとは考えにくい⁵⁾。

7. 総 括

私どもは新潟県下の病院に入院している肺結核患者で、従来の抗結核剤では菌陰性化を期待しがたい症例に対して、RFP隔日法による治療を6カ月間行つたが、毎日法または週2日法による再治療例と似た成績を得た。副作用によると思われる中断例が1例あるが、他は軽度または一過性であつた。

RFPは確かにすぐれた抗結核剤の1つで、副作用も比較的少ないが、その用法について、私どもの協同研究では例数も少ないため、隔日法の位置づけは、なお今後の研究を待たねばならぬが、毎日法と週2日法の欠点を補いうる可能性もあると考える。

本論文の要旨は第47回日本結核病学会総会で発表した。

なお、この研究のためにRFPを提供された第一製薬株式会社に感謝する。

文 献

- 1) 結核療法研究協議会：結核，45：227，1970，
- 2) 東村道雄他：結核，47：3，39（学会予行抄録），1972．
- 3) Rifampicin Symposium (Ciba)，1971．
- 4) Blajchman, M. A. et al.: Brit. M. J., 3-5713, 1970.
- 5) 山田充堂他：結核，47：3，40（学会予行抄録），1972．