

原 著

難治性骨関節結核に対する Rifampicin 効果
に関する臨床的研究

大 谷 清

国立村山療養所整形外科

受付 昭和 47 年 12 月 21 日

CLINICAL STUDIES ON THE EFFECTS OF RIFAMPICIN FOR
SEVERE BONE AND JOINT TUBERCULOSIS*

Kiyoshi OTANI

(Received for publication December 21, 1972)

In recent years, the number of patients with bone and joint tuberculosis has been fairly decreasing because of improved preventive measures, widespread use of antituberculous chemotherapy, and better surgical treatment.

In our Sanatorium which has been specialized in the treatment of bone and joint tuberculosis in Japan, however, there are still a lot of patients with bone and joint tuberculosis. The majority of these patients are hardly curable due to long-standing fistula with a large amount of pus discharge resulting from purulent mixed infection, severe pulmonary tuberculosis, severe kyphotic spinal deformity caused by spinal tuberculosis, and/or senile patients who are unable to conduct the radical operation for bone and joint tuberculosis because of age.

Therefore, it is of great importance to find out methods to cure the so-called hardly curable bone and joint tuberculosis by improving surgical treatment and chemotherapy.

The investigation on the effectiveness of Rifampicin(RFP) for the patients with so-called hardly curable bone and joint tuberculosis has been carried out. Thirty one patients under this investigation had been treated with all of commonly used anti-tuberculous drugs for a long period and still not been cured clinically and roentgenologically. Of these patients 29 were spinal tuberculosis, and one each is ankle joint tuberculosis and pelvic bone tuberculosis.

450 mg of RFP divided in 3 dose after each meal was prescribed daily in all 31 patients. The duration of RFP ranged from 6 months to 12 months and the average was 10 months. Combined drugs with RFP were INH, PAS, and SM in 2 patients, INH and PAS in 18 patients, INH in 9 patients, KM or SM, and EB each in one patient. No patient was given RFP alone.

The evaluation of effectiveness of RFP from the clinical and roentgenological findings

* From the Department of Orthopaedic Surgery, Murayama National Sanatorium, Musashi-murayama-City, Tokyo 190-12 Japan.

was classified into the following 4 grades; excellent, good, fair, and in effective. The effect of RFP was evaluated as good or excellent in 67.5%, and including fair the rate increased to 93.5%. The analysis of the concentration of RFP in the bone and joint tuberculosis foci was also made in 11 patients. Materials were taken during radical operation from tuberculous foci of the patients with bone and joint tuberculosis who were given 450 mg RFP at once 3 hours before the operation. The results showed moderate concentration of RFP in the foci; namely 0.26 to 6.0mcg/g in bone tissue, 3.1 to 18.5mcg/g in tuberculous granulation tissue, and 6.9 to 7.2mcg/g in other foci. The concentration of RFP in the foci was markedly higher than that of other drugs.

The conclusion obtained from this clinical investigation was that the treatment with RFP for the patients with so-called hardly curable bone and joint tuberculosis was quite effective.

はじめに

Rifampicin は Rifamycin SV より誘導された半合成の抗菌物質であり、結核菌をはじめとし、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の一部にきわめてすぐれた抗菌作用を示すことが報告されている。本剤は経口投与で十分な効力を示し、特に肺結核症の治療剤として、初回治療例はもとより、多剤耐性を含む再治療例においても高い菌陰性化率がみられ、広く使用されている。

しかるに骨関節結核症に対する報告はほとんどない。今回、われわれは Rifampicin を骨関節結核患者に用いて、その治療効果を検討し、同時に、根治的手術を行った患者の結核感染骨内 Rifampicin の定量ならびに摘出骨の病理組織学的検索を加えたので、ここに報告する。

I. 臨床経験および成績

1. 対象

症例は昭和46年2月より昭和47年5月までに国立村山療養所に入所中の骨関節結核患者31例（男15例、女16例）を選び、対象とした。年齢は表1のごとく、最年少7歳より最高69歳であり、30～60歳までの慢性、陈旧性骨関節結核例が多い。

病巣部位の内訳については表2に示すごとく、足関節結核1例、骨盤結核1例、脊椎カリウス29例である。脊椎カリウス29例中腰仙椎部9例、腰椎8例、胸椎7例、胸腰椎5例の順である。

このうち、左膝関節結核を合併しているもの1例、肺結核6例、腸瘻1例、血清肝炎1例の合併症が認められ

た。

2. 投与方法

RFP 投与量は、成人では1日量450 mg (3 cap) を1日3分服とし、7歳の小児には1日300 mg (2 cap) を2分服投与した。投与期間は最低6ヵ月から、最高12ヵ月の長期投与に及んだ。併用薬剤については、3者 (INH, PAS, SM または KM) と併用したもの2例、2者 (INH, PAS または INH, SM または KM) と併用したもの18例、INH のみと併用したもの9例、KM のみと併用したもの1例、EB のみと併用したもの1例であり、RFP 単独投与はない。

3. 効果判定

薬剤投与による効果判定はしばしば困難であるが、できるだけ正確を期するために図1のごとき調査カードをつくり、投与前後の自・他覚症状、諸検査項目の経過をなるべく、詳しく記載し、効果判定の資料とした。

Table 2. Localization of Lesions

		Sex		Total
		Male	Female	
Backbone	Dorsal vertebra	2	5	7
	Thoracolumbar vertebra		5	5
	Lumbar vertebra	6	2	8
	Lumbosacral vertebra	5	4	9
Pelvis		1		1
Joint		1		1
Total		15	16	31

Table 1. Age Distribution of Cases

Sex \ Age	10~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	Total
Male	1	2		3	2	1	9
Female		2		4	3	2	11
Total	1	4		7	5	3	20

Fig. 1. Protocol Used for the Evaluation of the Effects of Rifampicin on Bone and Joint Tuberculosis

Card No.		Sanatorium/Hospital/Attending physician							
1.Name of patient		2.Male/Female		3.Born in year month Date		4.Occupation			
5.Diagnosis		6.Complication				7.Onset of disease 8.Hospitalized 9.Starting therapy year month 10.Duration of disease			
11.Operative therapy a.Curettage of lesion b.Fixation of joint/ vertebral body c.Extirpation of abscess/ fistula d.Others		12.Nonoperative therapy a.Chemotherapy (T.B/mixed infection) b.Bed rest c.Demission of the weight bearing by the plaster cast or brace d.Others				13.Special therapy a.Correction of malpositioned/ deformed leg b.Supplement of short leg c.Training of function d.Others			
14.Chemotherapeutic regimen R.F.P. 3 capsules daily		15.Drugs used previously and/or concomitantly a.SM b.INH c.PAS d.KM e.TH f.EB g.PZA h.VM i.CPM j.TB							
		Initial	2 months	4 months	6 months	8 months	10 months	12 months	14 months
16.Fistulated region ○Pus discharging lesion ⊗Lesions with marked pus discharge, redness & swelling									
17. Subjective or objective symptoms	Paralysis								
	Fever								
	Pain								
	Emaciation								
18. Pus culture	Tubercle bacillus								
	Staphylococcus								
	Streptococcus								
	Bacillus pyocyaneus								
19. Clinical laboratory data	White blood cell								
	Blood sedimentation rate (1 hr)								
	S-GOT								
	S-GPT								
20.X-ray findings									
21.Side effects									
22.Clinical evaluation									

*The clinical evaluation was made by checking the following:

- 1) Reduction of pus discharge from fistulae and defistulation.
- 2) Improvement on X-ray findings.
- 3) Improvement of sedimentation rate.
- 4) Improvement of systemic symptoms.
- 5) Side effects.

RFP 投与後の臨床経過から、瘻孔よりの排膿減少、混合感染症状の改善、レントゲン線所見による骨病巣の変化のほかに、赤沈値、全身状態、血液一般、肝機能などの諸検査成績を加えた総合判定により慎重に吟味し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて評価した。

なお骨関節結核の早期完全治癒をもたらすためには、根治的手術、すなわち病巣郭清、自家骨移植が必要であり、31例中18例に対しては、全身的、局所的症状の改善をまつて、RFP 投与期間中に根治的手術（病巣郭清、骨移植術）をあわせ施行した。このうち11例の病巣郭清物については、病巣部内 RFP 濃度測定および病理組織学的検索の試料とした。

4. 治療効果

1) 瘻孔閉鎖について

対象患者31例中瘻孔のみられたものが21例あり、このうち13例は特に排膿多量で瘻孔部位に発赤・腫脹がみられた。瘻孔閉鎖までの経過をみると、表3のごとく21例中12例が投薬後、12カ月までに瘻孔閉鎖し、5例に排膿の減少がみられた。

2) 骨病巣の改善について

対象症例は前述したごとく、慢性・陳旧性骨関節結核が多く、骨病巣の早期改善は困難であった。しかるに RFP 投与により図2のごとく、投与後2、4、6、8、10カ月目と順次、骨病巣の改善がみられたものもある。8～10カ月目には骨破壊の程度も著明でなくなり、骨硬化像が著明となり、X線所見の著しい改善が認められた。なお全判定例を通じて、増悪したものは1例もみられなかった。

5. 総合判定

前述の判定基準に従い、総合治療効果

をみると、表4のごとく、著効12例、有効9例、やや有効8例、無効2例であり、有効以上21例、67.7%、やや有効以上93.5%と高率の治療効果がみられた。

なお病巣部位別では、表4のごとくであり、胸椎カリエス1例、腰仙椎カリエス1例に無効例が認められたのみであった。他の抗結核剤との併用による効果判定については明らかな判定は下せないが、特に併用剤間につい

Fig. 2. Improvement of X-ray Findings of Bone Lesions

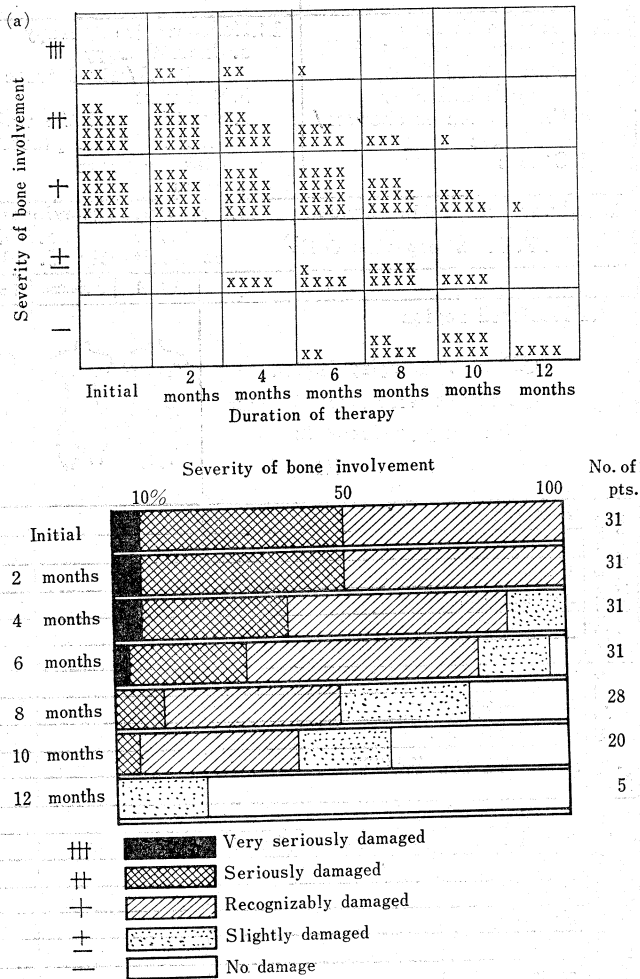


Table 3. Closure of Fistulae

No fistula		10
Time required for defistulation	~ 4 months	1
	~ 6 months	1
	~ 8 months	6
	~ 10 months	2
	~ 12 months	2
Reduction in pus discharge without defistulation (Insufficient defistulation)	~ 10 months	4
	~ 12 months	1
Total		31

Table 4. Comprehensive Effects

		No. of pts.	Excel- lent	Good	Fair	Poor	Effective rate	
							Excellent/good	Excellent/good/ /fair
Vertebrae	Dorsal	7	4	1	1	1	71.4%	85.7%
	Thoracolumbar	5		3	2		60.0%	100.0%
	Lumbar	8	3	2	3		62.5%	100.0%
	Lumbosacral	9	3	3	2	1	66.7%	88.8%
Pelvis		1	1				(100.0%)	(100.0%)
Ankle joint		1	1				(100.0%)	(100.0%)
Total		31	12	9	8	2	67.7%	93.5%

ては明らかな差異はない。

6. 副作用

RFP 投与開始後、GOT、GPT の軽度の上昇をみたものは 10 例あるが、1 例の GOT 55、GPT 64 を除き他の全例は 20 前後の軽度上昇でいずれも正常範囲にあつた。

GOT、GPT の上昇は RFP 投与後、2～3 カ月後にみられるが、上述 1 例を除き、特別な治療もせず、4～5 カ月後には正常となつている。

1 例の GOT 55、GPT 64 に対しては肝庇護剤を併用して、約 3 カ月後には正常となつている。その他副作用はない。(図 8)

7. 症 例

(1) 氏, 昭和 39 年 7 月 11 日生, ♂

診断: 右足関節結核

病歴および経過: 昭和 44 年 2 月発病する。昭和 44 年 3 月 4 日、国立村山療養所へ入所する。入所後直ちに PAS、INH、SM の 3 者併用を開始する。

昭和 44 年 10 月 2 日より RFP 1 日 1 カプセル、INH 0.2g に変更する。治療開始時の一般検査は白血球数 8,900、血沈 1 時間値 34 mm、GOT 19、GPT 8、その他の検査は異常ない。瘻孔もない。治療開始時のレントゲン写真では右距骨の上半分の骨破壊は著明である。なお右下肢には膝以下良肢位にてギプス固定を行う。

RFP 使用後の血沈値の変化は 2 カ月後 47 mm、4 カ月後 25 mm、6 カ月後 19 mm、8 カ月後 15 mm、10 カ月後 13 mm である。GOT、GPT の値は投与期間中も正常範囲内である。レントゲン写真上の骨病巣の変化は 5 カ月後では骨病巣の境界は明瞭で、一部骨硬化像をみる。この変化は漸次著明となり、約 10 カ月後には骨破壊像は全く消失し、骨硬化像のみとなる。なおギプス固定は約 8 カ月で以後は装具を装着する。

約 10 カ月後には足関節の運動も全く正常で、疼痛もなく治癒と断定する。(図 3-a, b, c)

(2) 氏, 昭和 14 年 5 月 3 日生, ♀

診断: 胸椎カリニス、高度亀背

病歴および経過: 4 歳のとき発病する。発病後は PAS、INH、SM、KM 等のあらゆる抗結核剤を使用するが治癒

せず。14 歳のとき、某大学病院で後方固定術を施行する。

昭和 46 年 10 月 1 日、国立村山療養所へ入所する。入所時腰部に瘻孔あり排膿は著明であつた。入所時一般検査は膿の培養により結核菌を検出する。白血球数は 7,200、血沈 1 時間値は 49 mm、GOT 12、GPT 4 であり、レントゲン写真では亀背が著明で、第 10、第 11 胸椎部に骨破壊をみる。入所後直ちに RFP 1 日 3 カプセル、INH 0.4g の投与を開始する。約 2 カ月後の膿培養では結核菌は検出されず、桿菌を検出する。その後、桿菌も 4 カ月後にはみられなくなった。6 カ月後には瘻孔も閉鎖する。白血球数の変動は 2 カ月後 7,100、4 カ月後 6,800、6 カ月後 6,400、8 カ月後 7,200 である。GOT、GPT は正常範囲内である。レントゲン写真での骨病巣の変化は骨破壊像の消失、骨硬化像の出現が漸次著明となり、約 10 カ月後には骨破壊像はみられなくなった。約 10 カ月後に治癒と断定する。(図 4-a, b)

(3) 氏, 大正 11 年 5 月 3 日生, ♂

病名: 胸椎カリニス

病歴および経過: 昭和 40 年 11 月発病する。昭和 41 年 1 月 21 日、国立村山療養所へ入所する。入所後 PAS、INH、SM の 3 者併用を開始するが副作用が強く、昭和 42 年 10 月より RFP 1 日 3 カプセル、INH 0.4g に変更する。治療開始時白血球数は 5,000、赤沈 1 時間値 27 mm、GOT 10、GPT 6、瘻孔はない。レントゲン写真で第 11、第 12 胸椎間に骨破壊像が著明にみられる。治療開始後の白血球数の変動は 2 カ月後 4,900、4 カ月後 5,200、6 カ月後 5,300、8 カ月後 6,100、10 カ月後 6,200 であり、赤沈値の変動は 2 カ月後 21 mm、4 カ月後 14 mm、6 カ月後 9 mm、8 カ月後 9 mm、10 カ月後 7 mm である。GOT、GPT の値は正常範囲内である。レントゲン写真の骨病巣の変化は骨破壊像は漸次消失し、骨硬化像へと変りつつある。現在、わずかな骨破壊像をみるが、治癒するものとみられる。なお投薬中である。

なお、本患者は冠不全のため根治手術の適応外であつた。(図 5-a, b)

(4) 氏, 昭和 9 年 3 月 20 日生, ♂

病名: 腰仙部カリニス

Table 5. RFP Levels in Bone Foci at 3 Hours following Administration of RFP and Pathohistological Findings of Isolated Bones

No.	Name of patient	Date of operation (Month, date)	RFP levels mcg/g				Pathohistological findings		
			Bone	Granulation	Caseous substance	Sack-shaped mass	Joint capsule	Bone	Bone marrow
1	Male	2.09	6.0	18.5			Fibroid degeneration in the synovium layer. Mild bleeding.	No change	No change
2		2.18	1.0	8.7	0.69		Fibroid degeneration. Sporadic bleeding.	Partial bone tissue fusion	No change
3	Male	2.22				Internal 8.2 External 6.9	Substitution by connective tissues with a lot of new capillary vessels. Scattered fibroid degenerations in the Synovium layer.		
4	Female	2.25	5.4	16.0			Scattered caseous lesions. Bleeding and tubercle bacilli in and around the caseous lesions. Slight fibrous growth around the caseous lesions. Slight perifocal reactions (mixed with small numbers of lymphocytes and neutrophils) around the fibrous overgrowths. The perifocal reactions were hydropic. Mixed in the lesions, tubercles with small epithelioid cells and Langhans giant cells existed sporadically. Some tubercles showed atrophy or disappearance of epithelioid cells and substitution by fibrous tissues. No or very few lymphocyte infiltrations were observed around the lesions. Marked bleeding was noted.	Partial bone fusion	Many tubercles mixed with Langhans giant cells existed with high density. Slight fibrous overgrowths around the tubercles. The epithelioid cells and Langhans giant cells were becoming atrophied and being replaced by fibrous formation. Slight, diffuse infiltrations with monocytes, lymphocytes and plasmacytes. Bleeding and perivascular accumulations with lymphocytes existed sporadically.

No.	Name of patient	Date of operation (Month, date)	RFP levels mcg/g				Pathohistological findings		
			Bone	Granulation	Caseous substance	Sack-shaped mass	Joint capsule	Bone	Bone marrow
5	Female	2.29	0.83	3.4			Tubercles of epitheloid cells mixed with big caseous lesions. Tubercle bacilli were noted in the tubercles. Epitheloid cells and Langhans giant cells were becoming atrophied as a whole. Slight to moderate infiltrations with lymphocytes. Small tubercles with marked lymphocyte infiltration existed sporadically. Marked, diffuse infiltrations with lymphocytes and monocytes. Marked infiltrations with neutrophils and vacuoles around some caseated tubercles.	Bone tissue fusion	
6	Male	2.29	1.9	3.1			Marked bleeding. Tubercles existed in the form in which they were buried in connective tissues. Epitheloid cells and Langhans giant cells were becoming atrophied and conspicuous for infiltration of lymphocytes and growth of fibrocytes. Slight fibrous growth around the tubercles. Some of the tubercles were nearly substituted by lymphocytes. Connective tissues were scattered with lesions which were markedly infiltrated with lymphocytes and monocytes. Some of the lesions protruded into the joint cavity similar to the form of chorion. Capillary vessels were markedly developed. Perivascular accumulations of lymphocytes and diffuse infiltrations with eosinophils were marked. The circumferential muscular tissues showed atrophy, fragmentation and necrosis of the muscle fibers, interstitial infiltrations with lymphocytes and monocytes, perivascular accumulations of lymphocytes, and bleeding.		

No.	Name of patient	Date of operation (Month, date)	RFP levels mcg/g				Pathohistological findings		
			Bone	Granulation	Caseous substance	Sack-shaped mass	Joint capsule	Bone	Bone marrow
7	Male	3.17	0.2>	0.2>			Scattered tubercles of epitheloid cells. The epitheloid cells were becoming atrophied. Marked infiltrations with lymphocytes. Slight fibrous growth around the lesions. Slight diffuse infiltrations with lymphocytes and neutrocytes. Sporadic presence of bleeding and fibroid degeneration.	Bone tissue fusion	Diffuse malacoma. Sporadic presence of bleeding and tuberculous lesions were observed partially. Marked fibrous growths in and around tubercles. Some of the tubercles were cicatrized and existed in the form in which they were buried in circumferential tissues.
8	Male	3.17		6.8			Marked bleeding in the synovium layer. Diffuse presence of small tubercles. Many of the tubercles were substituted by lymphocytes and fibrocytes and the remaining ones were becoming atrophied. Bigger tubercles were mostly occupied by epitheloid cells which, however, were becoming atrophied as a whole. Marked revascularization in the tubercles. Biggest tubercles showed caseation and neutrocyte infiltration in the central part. The joint capsule outer layer had small tubercles diffusely and sporadically, showing marked revascularization and fibrocytes. Slight infiltration with eosinophils.		
9	Male	3.24	0.67				Diffuse presence of big and small tubercles including cicatrized tubercles, tubercles substituted by lymphocytes and fibrocytes, tubercles consisting of epitheloid cells and lymphocytes almost equally, tubercles consisting chiefly of epitheloid cells, tubercles having cicatrized lesions, etc.	No change	Sporadic presence of epitheloid cells mixed with lymphocytes. The epitheloid cells were becoming atrophied as a whole. Small numbers of lymphocyte accumulations.

No	Name of patient	Date of operation (Month, date)	RFP levels mcg/g				Pathohistological findings		
			Bone	Granulation	Caseous substance	Sack-shaped mass	Joint capsule	Bone	Bone marrow
10	Male	3.28	0.2 > 0.2	0.2 > 0.2			Small epitheloid cell tubercles were predominantly formed. The epitheloid cells were becoming atrophied as a whole. Sporadic presence of fibroid degeneration.	No change	No change
11	Female	3.31	0.64	7.3			Large caseated tubercles. Slight growth of non-specific granulations around the joint capsule. Sporadic presence of small fibrous tubercles around the caseated tubercles. Sporadic presence of vasculitis and fibroid degeneration of the synovium layer.	No change	A small number of rough tubercles of epitheloid cells. The epitheloid cells were becoming atrophied and mixed with lymphocytes.

病歴および経過：昭和39年10月発病する。以後PAS, INH, SMの3者併用を行うも治癒せず、昭和42年2月10日、国立村山療養所へ入所する。入所時左下腹部に瘻孔あり、排膿は著明で、膿培養により黄色ブドウ球菌を検出する。入所時の一般検査では白血球数7,800、赤沈1時間値43mm、GOT 13、GPT 2であり、レントゲン写真にて腰仙部の骨破壊は著明である。昭和42年12月よりRFP 1日3カプセル、INH 1日0.4gに変更する。

治療開始後の白血球数の変動は2ヵ月後7,500、4ヵ月後7,100、6ヵ月後6,700、8ヵ月後6,300、10ヵ月後6,500であり、血沈値の変動は2ヵ月後40mm、4ヵ月後39mm、6ヵ月後45mm、8ヵ月後31mm、10ヵ月後8mmである。GOT、GPTは正常値範囲内である。膿の培養経過では、4ヵ月後には黄色ブドウ球菌は検出されず、桿菌をみたが、6ヵ月後には桿菌もみられなくなった。約9ヵ月後には瘻孔も閉鎖した。レントゲン写真では治療とともに漸次骨破壊像の消退とそれに伴う骨硬化像の鮮明化がみられる。治療開始後約10ヵ月には骨破壊像はほぼ消退し、病巣部の骨硬化像が著明となった。(図6-a, b, c)

(5) 氏, 昭和4年7月21日生, 女

病名：胸椎カリエス

病歴および経過：昭和40年3月ごろ発病する。

昭和41年2月ころより某病院でPAS, INH, SMによる3者併用を開始する。

昭和46年3月11日、国立村山療養所へ入所する。入所時瘻孔はない。一般検査では白血球数6,200、赤沈1時間値45mm、GOT 10、GPT 3、その他の検査では異常ない。レントゲン写真は第9、第10胸椎に骨破壊が著明であつた。

入所後はRFP 1日3カプセル、INH 0.4gを投与する。治療開始後の白血球数の変動は2ヵ月後5,900、4ヵ月後6,900、6ヵ月後6,300、8ヵ月後6,100、10ヵ月後6,300、12ヵ月後6,200であり、血沈値の変動は2ヵ月後59mm、4ヵ月後20mm、6ヵ月後21mm、8ヵ月後10mm、10ヵ月後11mm、12ヵ月後8mmであり、GOT、GPT値は正常範囲内であつた。レントゲン写真では入所時の骨破壊像は漸次消退し、骨硬化像へと変わつていった。

治療開始後12ヵ月で治癒、退所する。(図7-a, b, c)

II. 結核病巣骨内 Rifampicin の定量および病理組織学的所見 (表5)

1. 実験材料および方法

前記の骨関節結核患者31例のうち、11例について、骨関節結核病巣部より、骨・肉芽・乾酪性物質を採取した。これらの患者には、手術24時間前にRFP 450mg (主として手術時の感染の予防を目的として)、3時間前に450mgを投与した。

他の化学療法薬の投与は手術の48時間前に中止して

いる。なお摘出した病巣は RFP の定量まで凍結して保存した。また病理組織学的検索用として、摘出した腐骨 11 例を 10% ホルマリン固定し、パラフィン包埋切片を作成し、H-E 染色により、一般組織変化を Aniline fuchsin methylene blue 染色により、組織内結核菌分布を検討した。

2. 定量用試料の調整

試料を融解したあと、骨・肉芽・乾酪性物質に分け、それぞれ秤量後、5 倍量の Phosphate Buffer Solution (PBS pH 6.5) を加えて、ホモブレンダーで磨砕した。骨については、外側に付着した血液などは PBS で洗浄したが、蜂巢状の小孔に含まれる血液などはそのまま磨砕した。また肉芽にも多量の血液等が混在していた。

3. Microbioassay

薄層 Disk 法による。定量菌は *Sar. lutea* ATCC. 9341, 培地 Bacto Penassay Agar。検曲線は標準 Rifampicin をヒト血清, PBS (1:5) に溶解して作成した。

4. 実験成績

表に示したように、症例番号 7, 10 の 2 例からは RFP は検出されなかった。しかし残る 9 例からの定量値は骨 0.26~6.0 $\mu\text{g/g}$, 肉芽 3.1~18.5 $\mu\text{g/g}$, 乾酪性物質 0.69 $\mu\text{g/g}$, 袋状肉塊内部 (主に粘液) 7.2 $\mu\text{g/g}$, 外部肉質 6.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

なお手術時摘出した骨結核病巣部試料は骨片, 肉芽, 血液などが混在しており, 骨片は外側を PBS で洗い, 付着していた血液, 肉芽等を洗い落としたが, 細かい孔につままっている血液などは除きえなかった。骨以外の肉芽, 血液, 凝固血などは採取量が少なかつたために, 分

割して定量することは不可能であり, 肉芽だけを集め, 血液が付着した状態で定量した。乾酪性物質は袋状の肉質に包まれていたので, 血液などは付着していなかった。症例番号 3 の袋状肉塊は肉芽部は希黄色の粘液を含んでいたため, これを集めて定量に供したが, 外部は繊維に富む筋質であった。

また病理組織学的所見としては, 症例番号 1~3 には結核性病巣が検出されなかった。原因として, 採取試料が少量のため, たまたま結核性病巣を有する部分がすべて RFP 濃度定量用試料として, 使用されたためと思われる。

なお今回の検索において, 組織標本上に結核菌を見出すことがまれであつたために, 組織内結核菌分布を系統的に整理することと, 結核性病巣の原発部位およびそのまん延形態についての検索は明らかにできなかった。

III. 考 案

かつては不治の病とされ, 昭和 20 年代ごろまでは整形外科領域の主流をなしていた骨関節結核も, 今日では斜陽疾患となりつつある。それは一重に予防医学の普及と抗結核化学療法の発展によるが, さらには手術療法の画期的な進歩に負うところきわめて大である。今日, 本症の新鮮発症例は至極まれである。多くは陳旧, 難治性のものであり, それらの中には依然と不治の病として葬られ, 医学の進歩の恩恵に浴していない患者も少なくない。

わが国においては骨関節結核の中で脊椎カリエスが最も多く骨関節結核の大部分を占める。わが国の骨関節結核唯一の専門療養所である国立村山療養所における著者

Table 6. Number of Patients with Bone/Joint Tuberculosis at Murayama National Sanatorium and Complicated Tuberculosis

Bone joint tuberculosis			Complicating tuberculosis	
Vertebrae	1,152 cases	67.0%	Lung	993 cases
Hip joint	286	17.0	Kidney	36
Sacroiliac joint	168	9.0	Peritoneum	18
Knee joint	79	4.0	Epididymis	5
Ankle joint	22	1.3	Ovarian tube	3
Rib	20	1.3	Middle ear	1
Greater trochanter	12	0.8	Iris	1
Pubic bone	10	0.7		
Shoulder joint	6	0.4		
Elbow joint	6	0.4		
Wrist joint	5	0.2		
Digital phalanx	3	0.1		
Ischium	2	0.1		
Total	1,771			

Table 7. Patients with Spinal Caries by Localization of Lesion

Cervical vertebra	25 cases	2.0%
Cervicothoracic region	3	0.2
Dorsal vertebra	224	19.0
Thoracolumbar region	337	29.0
Lumbar vertebra	226	19.0
Lumbosacral region	337	29.0
Total	1,152	

Table 8. Patients with Bone/Joint Tuberculosis by Age and Sex

Age (Years)	No. of pts.
0~10	61
11~20	192
21~30	267
31~40	493
41~50	370
51~60	219
61~70	81
71~	11

Male : 695 (41%) Female : 999 (59%)

の統計では骨関節結核患者 1,771 例中、1,152 例 67% が脊椎カリエスである。次が股関節の 286 例 17%、仙腸関節 168 例 9%、膝関節 79 例 4% の順である。脊椎カリエスの病巣部位別では、腰仙部と胸腰移行部がともに 337 例 29% で最も多く、次が腰椎の 226 例 19%、胸椎の 224 例 19% である。胸腰移行部、腰仙部は全脊柱の中で生理学的、構築学的に最も負荷が大であるがために、結核をはじめとした炎症性疾患はもちろんのこと、他の脊椎疾患にも共通して好発部となる。(表 6, 7)

昭和 30 年以降、国立村山療養所へ入所した患者数の年代推移は昭和 36 年の新患者数 162 名を峰に以後急激に減少してきているが、最近では、患者数の減少にも限界に達した感がある。むしろ、やや増加の傾向にある。患者年齢分布では 1,694 例中 30 歳代が 493 例 29% で最も多く、次が 40 歳代 370 例 21%、20 歳代 267 例 15% の順である。昭和 46 年 10 月 1 日現在、国立村山療養所へ入所していた患者数は 114 名で、その年齢別では、40 歳代が 30 名 26% と最も多い。性別では、女性 999 例 59%、男性 695 例 41% と女性がやや多いが、肺結核の統計をみると男性に多いようである。骨関節結核は肺感染より二次感染として発病するものであり、結核性肺疾患の既往ないしは現症をもつものは 1,771 例中 993 例 56% である。(表 8, 9, 10)

小川 (1956) によると脊椎カリエス発病年齢層の推移は昭和 25 年を境に、それ以前は 5 歳前後の幼小児期と

Table 9. Inpatients of Murayama National Sanatorium at October 1, 1971

Age (Years)	Male	Female	Total
0~10	1	1	2
11~20	3	4	7
21~30	12	7	19
31~40	14	10	24
41~50	15	15	30
51~60	4	11	15
61~70	4	12	16
71~	0	1	1
Total	53	61	114

Table 10. Yearly Changes in the Number of Patients

	Total No. of inpatients	No. of new patients
1955	249	105
1956	231	112
1957	220	119
1958	248	105
1959	245	115
1960	293	141
1961	298	162
1962	306	152
1963	297	127
1964	275	127
1965	263	104
1966	240	91
1967	214	79
1968	238	84
1969	224	71
1970	181	70
1971	164	79
Total	4,186	1,843

25 歳前後の青年期に山をもつ二峰性を示すが、昭和 25 年以降は患者数の減少とともに年齢層の山が壮年期に移ってきている。Hasche-Klunder (1954) による西欧の統計をみても年代は異なるが、年齢層の推移はわが国と同様な傾向を示している。すなわち、最近の骨関節結核は患者数の減少とともに患者年齢層が青少年から壮年、老年層に移ってきていることが大きな特徴である。

厚生省がこのほどまとめた全結核患者の実態調査によると、60 歳以上の老人の有病率が 20 歳代の 9 倍にも及んでいることがわかった。人口 10 万対比の患者数は 60 歳代では、男子 2,600 人、女子 990 人、70 歳以上では男子 2,800 人、女子 970 人と男子が女子を 2 倍強も上回

Table 11. Operation Techniques for Spinal Caries and Operated Patients

	Posterior fixation	Posterior-lateral method	Anterior direct method
1955	28	5	0
1956	24	7	0
1957	31	16	0
1958	32	15	0
1959	34	36	0
1960	24	27	2
1961	28	44	3
1962	24	43	7
1963	32	41	4
1964	19	41	2
1965	18	38	12
1966	15	3	28
1967	0	0	45
1968	0	0	27
1969	0	0	54
1970	0	0	51
1971	0	0	63
Total	309	316	298

っている。また男子について年齢別にみると 20 歳代で 300 人, 30 歳代 600 人, 40 歳代 1,100 人, 50 歳代 1,700 人, 60 歳代 2,600 人, 70 歳代 2,800 人と年齢が高くなるにつれ患者数のふえ方も急となっている。昭和 46 年末の結核登録者は全国で 989,880 人であり, 新規登録患者を年齢別にみると 40 歳代以上の中高年齢層が全体の 60% を占めているが, 反面, 乳幼児, 小・中学校の児童・生徒は約 10% にとどまっている。結核はますます老人病的な性格が強くなってきたことは, 骨関節結核ばかりでなく, 結核性疾患に共通していることである。

久保 (1963) によれば, 骨関節結核の約 50% は化学療法と安静のみで治癒し, さらになんらかの病巣郭清術を加えた例は治癒成績もよりよく, 治癒期間も短くてすむという。骨関節結核の初期あるいは急性期においては化学療法の効果は非常に期待できる。しかし近ごろの脊椎カリウスには新鮮発病例は少なく, すでに発病より長期間経過し, 長期間化学療法を受けた, いわゆる慢性期の症例が多い。これらはすでに化学療法の限界に達しているものと考えられ, 手術療法によつてのみ根治しうるものである。(表 11)

一般に骨関節結核の結核菌は化学療法剤に対して抵抗性を獲得し難いといわれているが, 慢性孤立化した病巣は抗生物質の大量全身投与を行つても病巣への血行浸透が十分に行われず, 抗生物質の効果が期待できない反

Table 12. Pus Cultures

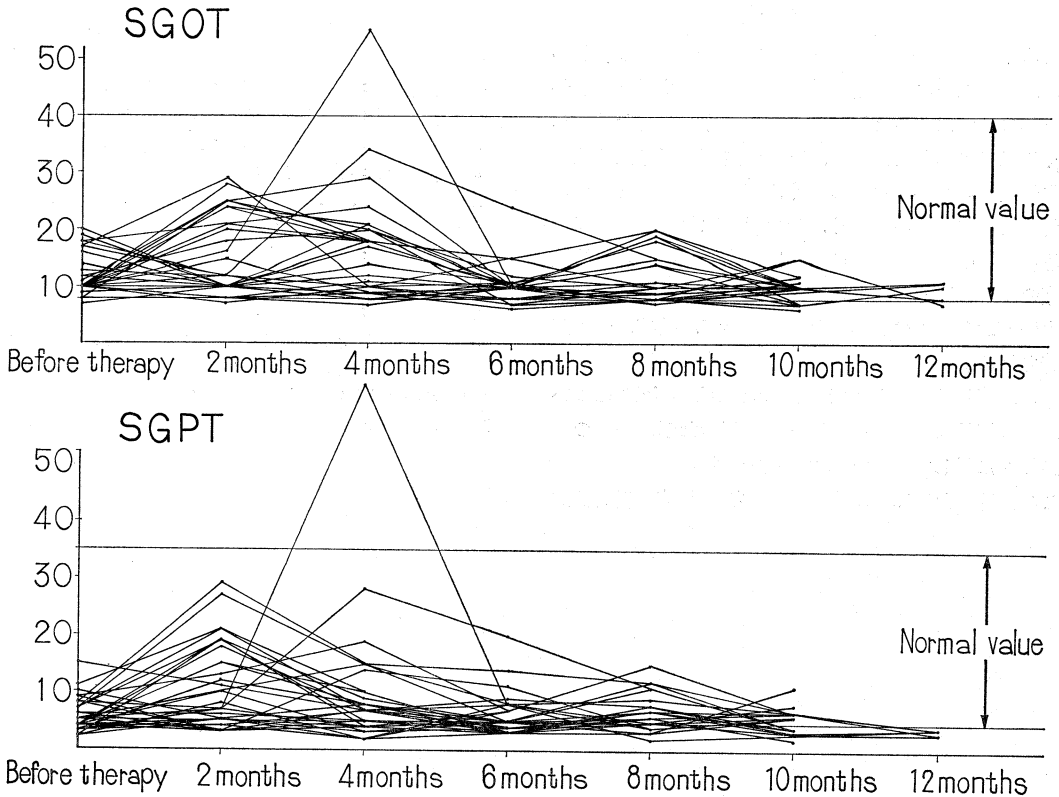
Tubercle bacillus	231 cases	18%
Staphylococcus	542	42
Bacillus	243	19
Bacillus pyocyaneus	128	10
Other organisms	147	11
Total	1,291	

面, 抗生物質に対する菌の抵抗性も獲得し難いといえる。著者は手術時直視下で病巣を展開した際, 腐骨や乾酪物質が硬い, しかも血管に乏しい瘢痕組織で被包されている例をしばしば直視するが, このようなものにどんなに長期間大量の抗結核剤の全身投与を行つてもその効果は到底望めない。病巣を郭清し, 局所の血行を改善してこそ局所に対する化学療法の効果が期待できる。今日のように慢性陳旧化した骨関節結核の治療は化学療法のみでは, その根治は望めない。手術的療法が強く要求される。しかしながら, 慢性陳旧例の中には重症肺結核との合併あるいは肺結核による低肺機能患者, 高度の亀背による心肺機能の著しく低下しているもの, 脊髄麻痺を合併しているもの, 瘻孔よりの混合感染, さらに慢性化膿性骨髄炎の病像を呈しているもの, 腸瘻, 気管支瘻を合併するものなど難治性のものが多く, これらの中には合併症あるいは老年のために根治手術の適応とならないものも少なくない。ことに長い間の瘻孔の存在による混合感染を合併するものの根治はきわめてむずかしい。著者の行つた瘻孔からの膿培養成績をみても 1,291 例中結核菌の検出したものは 231 例 18% と低く, 化膿菌が 913 例 71% と大部分を占めている (表 12)。結核菌はきわめて弱い菌であり, 瘻孔より侵入した化膿菌によつて侵され, ついには化膿性炎症に変わってしまうものである。慢性瘻孔をもつ患者に対しては, 結核としての治療よりも慢性化膿性骨髄炎としての治療が必要であるが, 化膿性骨髄炎は昔も今も難治であることにおいては変わりなく, きわめて厄介な疾患である。

骨関節結核の化学療法についての実験的, 臨床的研究報告は数少ない。既述のごとく, 今日の骨関節結核については, 従来からの抗結核剤に対して治療の限界に達しているものが多い。骨関節結核の結核菌は従来の抗結核剤に対して肺結核に比し, 一般に抵抗性を獲得しているものは少ないといわれている。確かに新鮮例に対する PAS, INH, KM, SM の効果は明らかである。しかし, 今日の骨関節結核治療の目的は難治例, 老人患者例にある。

昨今, 新抗結核剤の開発はめざましい。最近出現した RFP もその 1 つである。そもそも RFP は結核菌のみならず, 一般化膿菌にも感受性を有するものであり, 難治性瘻孔を有し, しかも重篤な合併症あるいは老人等の根

Fig. 8. Changes in SGOT



治手術適応外のものに対しては投与に値するものと思われる。著者の RFP 経験例の多くは根治手術適応外のものであるが、かなりの効果が期待できた。

一般に感染症に対する化学療法を選択にあたっては、感染菌の判別、菌の感受性の測定は当然のことであるが、ことに結核のような慢性病に対しては、抗生物質の病巣部に対する浸透力および病巣組織内の抗生物質濃度を測定することが重要であり、抗生物質選択の決め手となる。従来より繁用されてきている PAS, INH, KM, SM などの抗結核剤は十分に骨病巣内へ浸透することはむずかしく、治療上の問題点となつている。今回、著者は RFP の難治性骨関節結核に対する臨床治験とあわせて RFP の骨病巣内濃度の測定および骨病巣の病理組織学的検索を行い、本剤の有用性を検討した。

手術時の郭清病巣部の RFP 濃度を定量的に測定した結果は別紙の通りであつて、本検査対象の 11 例中 2 例からは RFP の検出はみられなかつたが、残る 9 例の RFP 濃度値は骨組織が $0.64 \sim 6.0 \mu\text{g/g}$ 、肉芽組織が $3.1 \sim 18.5 \mu\text{g/g}$ 、乾酪物質が $0.69 \mu\text{g/g}$ であり、この値は特に骨組織に親和性があるといわれている INH に及ぶものである。Furesz, S. ら (1967) は死亡直後の患者について、RFP の臓器内濃度を測定し、RFP 450 mg 投与後、5 時間の肺では $4.0 \mu\text{g/g}$ 、6 時間の肝臓で $36 \mu\text{g/g}$ 、

12~24 時間の皮膚および筋肉では、 $1.2 \sim 2.6 \mu\text{g/g}$ の濃度を検出したと報告している。近藤 (1961) は SM 250~500 mg 筋注後の骨関節結核の病巣内 SM 濃度を測定しているが、肉芽組織、乾酪物質、腐骨など測定材料 78 コのうち SM が検出されたものは膿汁 1 例の $12.0 \mu\text{g/ml}$ 、肉芽組織 5 例の $1.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にすぎず、腐骨や骨組織からは全く検出されていない。著者の測定結果値は他の臓器の RFP 濃度に比較して特に高い値ではないが、骨関節結核病巣部の SM 濃度に比較して RFP 濃度はきわめて高く、骨組織へも著しく浸透していくことが明らかとなつた。

臨床経験では主として難治性瘻孔を有するものに投与したのであるが、その成績は前述のごとくであつて、瘻孔の閉鎖までの期間の短縮、骨病巣のレ線上的改善などが明らかにみられ、総合的判定では著効、有効が 67.7% であり、やや効果のみられたものを合わせると 93.5% と著明な改善率をみた。すなわち RFP は慢性瘻孔を有し、混合感染を合併したものに対しての使用経験から、結核菌のみならず、ブドウ球菌その他の一般化膿菌に対しても著明な効果を有しており、RFP は今日の骨関節結核に対し使用に値するものと思う。

おわりに

もはや骨関節結核は斜陽疾患となりつつある。しかし、わが国唯一の骨関節結核専門の国立療養所であるわれわれの所では依然としてその数も多く、入所を希望してくる患者はあとをたたず、いまだ主要な疾患たる性格を失わない。しかし患者の多くは難治性瘻孔など重篤な合併症を有するものが多く、その根治はきわめて困難である。今日の骨関節結核の治療は従来通りの骨関節結核治療の概念ではその根治は到底望めない。手術的治療、抗生物質およびその投与法などについて、改善、改良が要請される。

今回、新抗結核剤として登場した Rifampicin について、骨関節結核難治例の臨床経験を行つたが、今日の骨関節結核に対して満足すべき効果を得た。

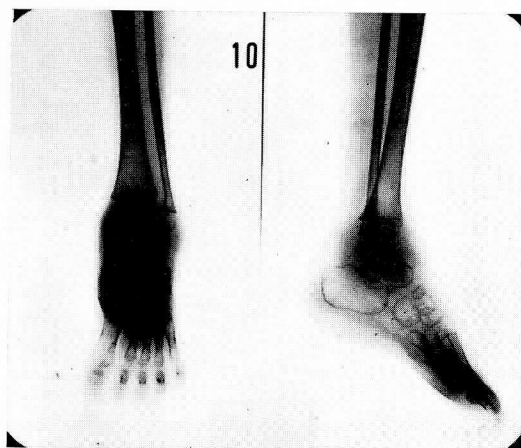
この研究のために、RFP を提供された第一製薬株式

会社に感謝する。

文 献

- 1) 近藤茂：整形外科，21：204，1970.
- 2) 近藤茂：中部整災誌，11：691，1968.
- 3) 近藤茂：日整会誌，43：974，1969.
- 4) 大谷清：手術，23：1380，1969.
- 5) Iwahara, T. and Otani, K.: J. West. Pacific Oreho. Ass., 6：341，1969.
- 6) 大谷清：臨床整形，6：471，1970.
- 7) 大谷清：日本医事新報，No. 2499：43，1972.
- 8) 大谷清：医療，26：978，1972.
- 9) 日経メディカル，11—'72：25，1972，日経マゴロウヒル社.
- 10) 小川正三：臨床外科，11：37，1956.
- 11) Hasche-Klunda：Tuberculosearzt，8：308，1954.
- 12) 久保義信 他：整形外科，11：155，1960.

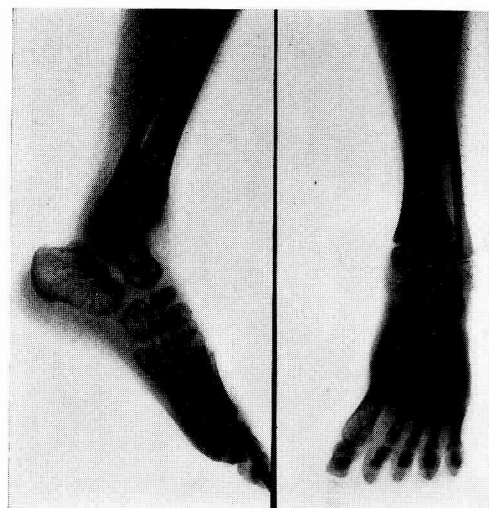
Fig. 3. Case 1



a. 11th/Dec., 1969



b. 9th/Mar., 1970

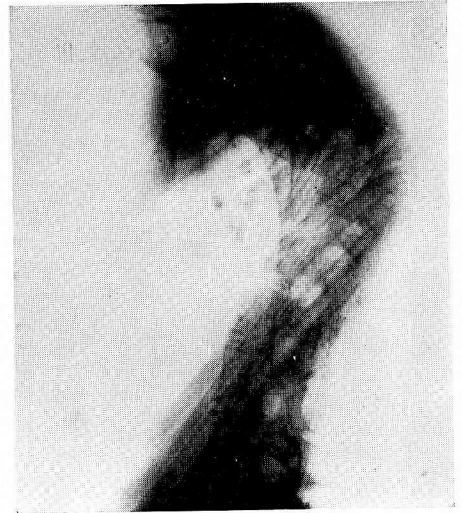


c. 16th/Nov., 1971

Fig. 4. Case 2



a. 4th/Oct., 1971

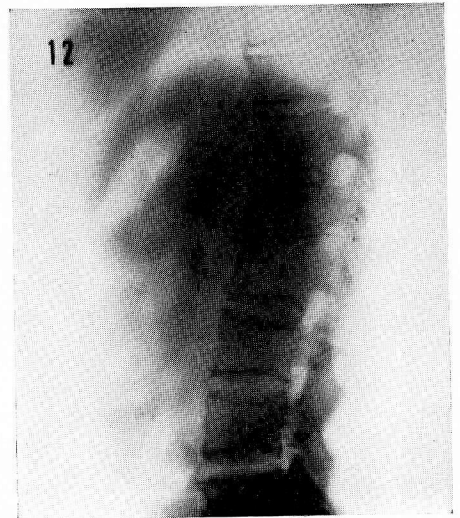


b. 24th/Mar., 1972

Fig. 5. Case 3



a. 21st/Jan., 1966

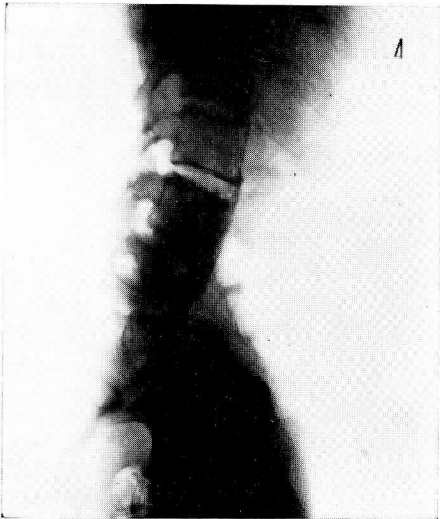


b. 1st/Oct., 1971

Fig. 6. Case 4



a. 10th/Feb., 1967

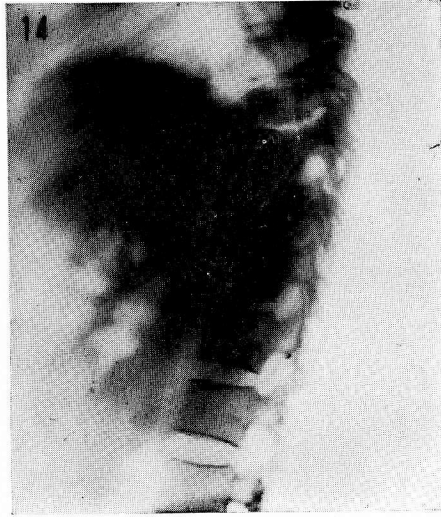


b. 19th/Aug., 1970

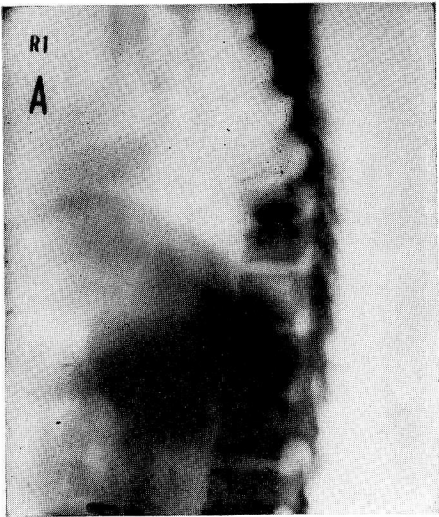


c. 28th/Jan., 1972

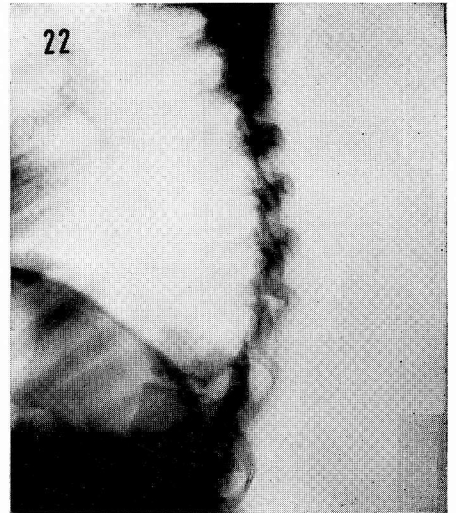
Fig. 7. Case 5



a. 13rd/Mar., 1971



b. 7th/Aug., 1971



c. 4th/Jul., 1972