

原 著

再治療肺結核に対する RFP 1 日 450 mg 連日投与と
RFP 1 日 600 mg 週 3 回投与の治療効果の比較

| | | | | | |
|---|---|---|---|---------------|--------------|
| 山 | 本 | 正 | 彦 | (名古屋市立大学第2内科) | |
| 水 | 谷 | | 明 | (大垣市民病院) | |
| 中 | 村 | 宏 | 雄 | (名古屋第1赤十字病院) | |
| 広 | 瀬 | 久 | 雄 | (名古屋第2赤十字病院) | |
| 永 | 田 | | 彰 | (県立愛知病院) | |
| 矢 | 崎 | 正 | 康 | (県立尾張病院) | |
| 泉 | | 清 | 弥 | (国立療養所中部病院) | |
| 三 | 輪 | 太 | 郎 | (国立療養所東名古屋病院) | |
| 森 | | | 厚 | (国立療養所岐阜病院) | |
| 大 | 杉 | 百 | 合 | 夫 | (国立療養所恵那病院) |
| 黒 | 木 | 五 | 郎 | (国立療養所高山荘) | |
| 羽 | 田 | | 淳 | (岐阜市民病院) | |
| 野 | 村 | 靖 | 郎 | (東海中央病院) | |
| 竹 | 内 | 浩 | 一 | (名古屋液済会病院) | |
| 高 | 本 | 専 | 之 | 介 | (愛知県厚生連昭和病院) |
| 松 | 島 | 六 | 郎 | (名古屋済生会病院) | |
| 山 | 名 | 弘 | 哉 | (常滑市民病院) | |
| 小 | 出 | 昭 | 三 | (津島市民病院) | |
| 沼 | 田 | 正 | 樹 | (岐阜県厚生連昭和病院) | |
| 磯 | 江 | 驥 | 一 | 郎 | (結核予防会愛知県支部) |

受付 昭和 47 年 12 月 26 日

COMPARISON OF THERAPEUTIC EFFECTS OF RIFAMPICIN
450 MG DAILY AND 600 MG THREE TIMES WEEKLY
ON THE PREVIOUSLY TREATED PULMONARY
TUBERCULOSIS PATIENTS*

Masahiko YAMAMOTO, Akira MIZUTANI, Hiroo NAKAMURA, Hisao HIROSE,
Akira NAGATA, Masayasu YAZAKI, Seiya IZUMI, Taroo MIWA,
Atsushi MORI, Yurio OOSUGI, Goroo KUROKI, Tooru HADA,
Yasuo NOMURA, Kooichi TAKEUCHI, Sennosuke TAKAMOTO,
Rokuro MATSUSHIMA, Koosai YAMANA, Shozoo KOIDE,
Masaki NUMADA and Kiichiro ISOE

(Received for publication December 27, 1972)

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

Clinical effects of dialy and intermittent chemotherapy with rifampicin (RFP) were compared in patients with advanced already treated pulmonary tuberculosis.

The patients were divided into two groups; group A, 43 cases: RFP were administered 450 mg dialy for 6 months, and group B, 31 cases: RFP were administered 600 mg three times a week for 6 months. In 2 cases of group A, three other susceptible drugs were combined with RFP, in 3 cases two drugs and in 17 cases one susceptible drug were also combined. In 2 cases of group B, three other susceptible drugs were combined with RFP, in 3 cases two and in 8 cases one were also combined. In the remaining cases 20 cases in group A and 18 cases in group B, no susceptible drug was combined (table 1).

The background factors of the cases in group A and group B were as follows: cases older than 40 years of age occupied 81% of group A and 87% of group B, cases with more than 10 years of previous chemotherapy were 40% of group A and 45% of group B, far advanced cases according to NTRDA classification were 74% of group A and 90% of group B, far advanced mixed type by "Gakken" classification were 28% of group A and 39% of group B, cases with sclerotic walled cavity were 77% of group A and 94% of group B, bacilli were positive on smear in 79% of group A and 68% of group B (table 2).

The rate of sputum conversion was 55.9% after 3 months treatment and 62.8% after 6 months in group A, and 46.7% after 3 months and 46.7% in 6 months in group B (table 3). The percent of the cases whose sputa became negative consecutively at the fourth, fifth and sixth months after administration of RFP without combination of susceptible drugs was 28.6% in far advanced mixed type of group A and 0% in group B, and in slighter cases other than far advanced mixed type, the rate was 54.2% in group A and 46.1% in group B; among cases treated with combination of other susceptible drugs, the rate was 33.8% in far advanced mixed type of group A and 20.2% of group B, and in slighter cases other than far advanced mixed type, the rate was 82.5% in group A and 71.4% in group B (table 4).

Chest roentgenogram showed improvement in 18% of group A and 18% of group B after 6 months treatment (table 5).

Adverse effects were observed in 18.5% of group A; transient elevation of S-GOT and/or S-GPT in 6 cases; nausea and vomiting in 1 case, heart brun in 1 case, although, the administration of RFP was continued except transient intermission in 1 case. In group B, adverse effects were observed in 9.3%; elevation of S-GOT and S-GPT in one case (the administration of RFP was stopped in this case), transient elevation of GPT in one case, and skin eruption and psychological disturbance in one case (the dose of RFP was reduced in this case).

In conclusion, the therapeutic effects of daily treatment with 450mg RFP was slightly more effective than those of intermittent treatment with 600 mg RFP three times a week.

1. 緒 言

Rifampicin (RFP) はきわめて有効な抗結核剤であることは多くの報告ですでに明らかである^{1)~6)}。しかしその投与量、投与間隔などの投与方式については、研究成果の集積はまだ十分とはいえず、したがって必ずしも一致した見解が得られていない²⁾⁹⁾。

抗結核剤は長期間の服薬が必要であり、副作用防止の面、経済的な効率を高めるため、また服用率を上げるた

めなどの理由から大量間欠療法が試みられている。

われわれは今回再治療重症肺結核症に対する RFP 450 mg 連日投与および RFP 600 mg 週 3 回投与の治療効果を比較する機会を得たのでその結果を報告する。

2. 観察方法および観察対象

RFP 投与方法: A群 (連日群), B群 (週3日群) の2群に分けた。A群には RFP 1日 450 mg 朝食前1回連日投与 (1週間の RFP 投与量 3,150 mg), B群には

Table 1. List of Susceptible or Previously Unused Drugs Combined with RFP

| Group A (RFP 450mg daily) | | Group B (RFP 600mg three times a week) | |
|------------------------------|----------|---|----------|
| Not combined | 20 cases | Not combined | 18 cases |
| EB | 10 | EB | 5 |
| CS | 3 | INH | 1 |
| INH | 1 | TH | 1 |
| TH | 1 | VM | 1 |
| VM | 1 | KM · EB | 1 |
| KM | 1 | PAS · INH | 1 |
| PAS · KM | 1 | SM · PAS | 1 |
| TH · CS | 1 | SM · PAS · EB | 1 |
| SM · EB | 1 | KM · TH · EB | 1 |
| KM · EB | 1 | | |
| KM · TH · EB | 1 | | |
| SM · PAS · INH | 1 | | |

Table 2. Background Factors of Cases

| | | A (RFP 450mg daily) | B (RFP 600mg three times a week) |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Sex | Male | 22 (51%) | 15 (48%) |
| | Female | 21 (49) | 16 (52) |
| Age | ~39 years | 8 (19) | 4 (13) |
| | 40~59 years | 28 (65) | 20 (64) |
| | 60~ years | 7 (16) | 7 (23) |
| Duration of previous chemotherapy | Less than 3 years | 10 (23) | 5 (16) |
| | Between 3 and 10 years | 16 (37) | 12 (39) |
| | More than 10 years | 17 (40) | 14 (45) |
| NTRDA classification | Minimal | 0 (0) | 0 (0) |
| | Mod. advanced | 11 (26) | 3 (10) |
| | Far advanced | 32 (74) | 28 (90) |
| Type of basic lesion "Gakken" classification | Caseoinfiltrative | 3 (7) | 1 (3) |
| | Fibrocaceous | 28 (65) | 18 (58) |
| | Far advanced mixed type | 12 (28) | 12 (39) |
| Extent of lesion "Gakken" classification | 1 | 1 (2) | 3 (10) |
| | 2 | 23 (54) | 13 (42) |
| | 3 | 19 (44) | 15 (48) |
| Type of cavity "Gakken" classification | Nonsclerotic walled | 10 (23) | 2 (6) |
| | Kx | 6 (14) | 3 (10) |
| | Ky | 9 (21) | 8 (26) |
| | Kz | 18 (42) | 18 (58) |
| Bacilli on smear | (-) | 9 (21) | 10 (32) |
| | (+) | 34 (79) | 21 (68) |
| Amount of bacilli on culture | (+) | 20 (46) | 23 (74) |
| | (++) and more | 23 (54) | 8 (26) |

RFP 1日 600 mg 朝食前1回週3回投与(1週間のRFP投与量 1,800 mg)した。

併用薬: 併用薬は特に規定を行わなかったが, RFPと未使用または感性剤を併用するように心掛けた。

A群では未使用または感性剤を3剤併用したもの2例(KM・TH・EB, SM・PAS・INH), 2剤併用したもの4例(PAS・KM, TH・CS, SM・EB, KM・EB), 1剤併用したもの17例(INH 1例, TH 1例, CS 3例, VM 1例, KM 1例, EB 10例), 未使用または感性剤の併用のなかつたものは20例であつた。B群では未使用または感性剤を3剤併用したものは2例(SM・PAS・EB, KM・TH・EB), 2剤併用したもの3例(KM・EB, PAS・INH, SM・PAS) 1剤併用したもの8例(INH 1例, TH 1例, VM 1例, EB 5例), 未使用または感性剤の併用のなかつたものは18例であつた。(表1)

対象の背景因子: 観察対象は64例であり, A群, B群の背景はできるだけ等しくなり, またA群, B群ほぼ同数になるよう割りつけを行つたが, 結果においてはA群43例, B群31例となつた。その背景因子は表2に示すごとくである。性はA群では男22例(51%), 女21例(49%), B群では男15例(48%), 女16例(52%)。年齢ではA群で39歳以下8例(19%), 40歳から59歳まで28例(65%), 60歳以上7例(16%), B群で39歳以下4例(13%), 40歳から59歳まで20例(64%), 60歳以上7例(23%)。既往治療期間はA群で3年未満10例(23%), 3年以上10年未満10例(37%), 10年以上17例(40%), B群で3年未満5例(16%), 3年以上10年未満12例(39%), 10年以上14例(45%)。NTRDA分類ではA群で軽度なし, 中等度進展11例(26%), 高度進展32例(74%), B群で軽度なし, 中等度進展3例(10%), 高度進展28例(90%)。学研基本病変はA群でB型3例(7%), C型28例(65%), F型12例(28%), B群でB型1例(3%), C型18例(58%), F型12例(39%)。学研扱りは, A群で振り1 1例(2%), 振り2 23例(54%), 振り3 19例(44%), B群で振り1 3例(10%), 振り2 13例(42%), 振り3 15例(48%)。学研空洞型では, A群で非硬化壁空洞例10例(23%), Kx 6例(14%), Ky 9例(21%), Kz 18例(42%), B群で非硬化壁空洞例2例(6%), Kx 3例(10%), Ky 8例(26%), Kz 18

例(58%)であつた。RFP投与開始前月の排菌成績のうち塗抹はA群で陰性9例(21%), 陽性34例(79%), B群では陰性10例(32%), 陽性21例(68%), 培養はA群で+20例(46%), ++以上23例(54%), B群で+23例(74%), ++以上8例(26%)であつた。

以上胸部X線所見ではA群に比してB群が, 進展例および硬化例がやや多く不利であり, 反対に排菌ではB群に比してA群がやや排菌多量例が多く不利であつたが, 全体として, 背景にきわめて大きな差があるとは考えられない。

3. 観 察 成 績

排菌経過: RFP投与後の排菌の経過は表3のごとくであり, 排菌陰性化例の率はA群ではRFP投与後1カ月で15/43(34.9%), 2カ月で23/43(53.5%), 3カ月で24/43(55.9%), 4カ月で25/43(58.2%), 5カ月で29/43(67.5%), 6カ月で27/43(62.8%)であつた。またB群ではRFP投与後1カ月で10/31(32.2%), 2カ月で15/30(50.0%), 3カ月で14/30(46.7%), 4カ月で13/30(43.3%), 5カ月で15/30(50.0%), 6カ月で14/30(46.7%)であつた。

RFP投与後4カ月目, 5カ月目および6カ月目の3カ月が連続排菌陰性となつたものはA群全体では25/43(58.0%), B群全体では12/30(40.0%)であつた。しかしながら併用感性剤の有無および, 病型でF型か否かに分けてA群, B群を比較すると, 表4に示すごとく, RFP投与後4カ月目, 5カ月目および6カ月目の3カ月が連続排菌陰性となつたものは, 併用感性剤なしF型ではA群2/7(28.6%), B群0/5(0%), 併用感性剤なしF型以外ではA群7/13(54.2%), B群6/13(46.1%), 併用感性剤ありF型ではA群2/6(33.3%), B群1/5(20.0%), 併用感性剤あり, F型以外ではA群14/17(82.5%), B群5/7(71.4%)であり, いずれの群においてもA群がB群にまさつていたが, F型以外の群ではその差はそれほど大ではないと考えられた。

胸部X線所見経過: RFP投与6カ月後の胸部全X線所見の経過はA群では中等度改善2例(4%), 軽度改善7例(17%), 不変32例(75%), 悪化2例(4%), B群では軽度改善6例(18%), 不変23例(69%), 悪化1例(3%)であつた。

Table 3. Sputum Conversion in Treated Cases

| Months | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Group A | 15/43 (34.9%) | 23/43 (53.5) | 24/43 (55.9) | 25/43 (58.2) | 29/43 (67.5) | 27/43 (62.8) |
| Group B | 10/31 (32.2%) | 15/30 (50.0) | 14/30 (46.7) | 13/30 (43.3) | 15/30 (50.0) | 14/30 (46.7) |

Table 4. Rate of Cases Converted to Negative Consecutively at the Fourth, Fifth and Sixth Months after Administration of RFP

| Group | Combination of other sensitive drugs | "Gakken" classification |
|-----------------|--------------------------------------|---|
| A 25/43 (58.15) | None 9/20(45.0%) | Far advanced mixed type 2/7(28.6%) Other than far advanced mixed type 7/13(54.2%) |
| | Present 16/23(69.5%) | Far advanced mixed type 2/6(33.3%) Other than far advanced mixed type 14/17(82.5%) |
| B 12/30 (40.0%) | None 6/18(33.3%) | Far advanced mixed type 0/5(0%) Other than far advanced mixed type 6/13(46.1%) |
| | Present 6/12(50.0%) | Far advanced mixed type 1/5(20.0%) Other than far advanced mixed type 5/7(71.4%) |

Table 5. Changes of Chest Roentgenogram 6 Months after RFP Treatment

| | Group A | Group B |
|---------------------|----------|----------|
| Number of cases | 43(100%) | 30(100%) |
| Moderately improved | 2 (4) | 0 (0) |
| Slightly improved | 7 (16) | 6 (20) |
| Unchanged | 32 (75) | 23 (77) |
| Deteriorated | 2 (4) | 1 (3) |

副作用：A群では8例(18.5%)に副作用がみられた。そのうちわけは GOT および、または GPT の一過性上昇6例(いずれも休薬せず)、悪心・嘔吐1例(一時的休薬)、胸やけ1例(休薬せず)であつた。B群では3例(9.7%)に副作用がみられた。そのうちわけは GOT, GPT の上昇1例(2カ月後 GOT 340 単位となり RFP 中止した)、一過性の GPT 上昇1例(休薬せず)、および発疹・精神障害をおこした1例—41歳女、BC₃Ky₃, RFP 1日 600 mg 週3回、INHG 1.0, TH 0.3 (RFP 投与前2年間連続投与して副作用なし)を投与したところ1週後より、RFP 服用後2~3時間で前胸部、頸部、後背部、下腿部などにジンマ疹様の発疹あり、抗ヒスタミン剤の併用により RFP 投与を続けたところ、6カ月後に睡眠障害をおこし、ぼんやりして、よく泣いたり、急に笑つたりし、物忘れがひどくなつた。RFP は1日 300 mg 週3回に減量したところ1カ月後に上記症状は消退した一であつた。

4. 考 案

重症・再治療例に対する RFP の治療効果については多くの研究があるが、RFP 1日 450 mg 連日投与において、他に感性剤を併用した場合は6カ月後の菌の陰性化率が80%、RFP を他の感性剤を併用せず準単独使用した場合は50%というのが、わが国における多くの報告のほぼ一致した成績^{1~6)}と思われる。われわれの今回の成績も RFP 1日 450 mg 連日で感性剤併用 69.5%

(うち F 型を除けば 82.5%)、準単独使用で 45.0% (うち F 型を除けば 54.2%) とほぼこれと一致した成績を得ている。

重症・再治療例に RFP を間欠投与することは療研²⁾、横内⁷⁾、山本⁸⁾、橋本⁹⁾ などにより試みられているが、療研²⁾の成績に代表されるごとく併用剤に EB のとき有力な感性剤がある場合は RFP 450 mg 週2回と 450 mg 連日とがほぼ同じ成績を得ている。一方 RFP 準単独療法では横内⁷⁾の成績に代表されるごとく RFP 450 mg 週2回投与は RFP 連日投与におとつていると思われる。また RFP を 450 mg 隔日投与することは橋本⁹⁾により試みられ、準単独に近い条件では連日投与に比してその効果がややおとると報告されている。

RFP の1日投与量を増加し間欠とする試みは、初回治療においては Decroix¹⁰⁾、Boman¹¹⁾ その他により、また再治療においては Chaullet¹²⁾、堂野前¹³⁾ などにより試みられ RFP 1日 900 mg または 1,200 mg 週1回または2回が、それぞれ連日投与にほぼ等しい優秀な成績が得られたと報告している。しかし RFP 大量・間欠投与はその普及とともに発熱、血小板減少などのアレルギー反応を主とした副作用が、かなり高率に出現することが判明^{13)~15)}し、注意が喚起されている。

今回の成績は症例数が十分ではないが、RFP 600 mg 週3回投与は 450 mg 連日投与に多少おとつてはいるが、副作用は少なく、準単独治療、F型以外であれば今後検討するべき一つの投与方法と考えられる。

5. 結 論

重症再治療肺結核に対する RFP 連日 450 mg 投与(A群)と RFP 1日 600 mg 週3回投与(B群)の効果を比較した。

A群は43例、B群は31例であつたが、RFP 投与後4カ月目、5カ月目、および6カ月目の3カ月間菌陰性となつた例は、RFP 準単独投与の場合F型ではA群 2/7

(28.6%), B群 0/5 (0%), F型以外ではA群 7/13 (54.2%), B群 6/13 (46.1%), RFP と他の感受性剤を併用した場合 F型では A群 2/6 (33.3%), B群 1/5 (20.0%), F型以外ではA群 14/17 (82.5%), B群 5/7 (71.4%) であり、いずれもA群の成績がややすぐれていた。

副作用はA群 18.5%, B群 9.7% であり、B群に少なく、またB群には間欠療法に多いといわれる発熱など重症な副作用はみられなかった。

RFP をご提供いただいた日本チバガイギー株式会社に感謝します。

本研究は東海胸部疾患研究会 RFP 協同研究グループ (幹事: 山本正彦) と岐阜地方 RFP 協同研究グループ (幹事: 水谷明) が同一の企画に基づいて行つた協同研究をまとめたもので、本研究の集計および本論文の制作は山本正彦が行つた。また本研究の要旨は第 48 回日本結核病学会総会において報告した。

文 献

- 1) 日結研: 結核, 45: 251, 1970.
- 2) 療研: 結核, 45: 227, 1970.
- 3) 国療化研: 結核, 47: 139, 1972.
- 4) 全国自治体病院協議会: 結核, 46: 423, 1971.
- 5) 山本正彦他: 結核, 46: 259, 1971.
- 6) 馬場治賢他: 結核, 46: 429, 1971.
- 7) 横内寿八郎他: 日胸, 26: 638, 1972.
- 8) 山本三郎他: 診療と保険, 14: 310, 1972.
- 9) 橋本正他: 結核, 47: 273, 1972.
- 10) Decroix, G. et al.: Rev. Tuberc. et Pneumol., 35: 39, 1971.
- 11) Boman, G. et al.: XXI st International Tuberculosis Conference, Moscow, 1971.
- 12) Chaulet, P. et al.: XXI st International Tuberculosis Conference, Moscow, 1971.
- 13) 堂野前維摩郷・山本和男: 日結研報告, 1971.
- 14) Poole, G. et al.: Brit. Med. J., 3: 343, 1971.
- 15) Sister Aquinas, M. et al.: Brit. Med. J., 1: 765, 1972.