

原 著

重症難治肺結核症に対する Rifampicin 隔日投与法における 感受性併用薬剤数と喀痰中結核菌の陰性化率

新潟県 RFP 共同研究耐性検査班

田 村 昌 敏・山 崎 彰・田 村 敏 行
高 野 了・山 崎 将 宏・桑 山 芳 子

受付 昭和 48 年 3 月 30 日

THE RELATION BETWEEN BACILLI NEGATIVE CONVERSION RATE AND THE NUMBER OF COMBINED SENSITIVE ANTITUBERCULOUS DRUGS IN INTERMITTENT ADMINISTRATION OF RIFAMPICIN FOR SEVERE PULMONARY TUBERCULOSIS*

Cooperative Study Unit on Rifampicin in Niigata Prefecture,
Subcommittee on Sensitivity Tests

Masatoshi TAMURA, Akira YAMAZAKI, Toshiyuki TAMURA,
Satoshi TAKANO, Masahiro YAMAZAKI
and Yoshiko KUWAYAMA

(Received for publication March 30, 1973)

The relation between the bacilli negative conversion rate and the number of combined sensitive antituberculous drugs in retreatment with intermittent administration of rifampicin for severe pulmonary tuberculosis was observed. The dose of rifampicin was 0.45 g a day twice weekly and 47 cases could be observed. They were severe pulmonary tuberculous patients, and had been already treated with almost all antituberculous drugs.

Before retreatment, the sensitivity of the strains isolated from the patients sputa was examined for 11 antituberculous drugs in Kirchner's semi-liquid agar media.

Following results were obtained.

- 1) The bacilli negative conversion rate increased in proportion to the number of combined sensitive antituberculous drugs.
- 2) The more the number of combined sensitive antituberculous drugs, the sooner the negative conversion of tubercle bacilli in sputum.

* From the Niigata National Sanatorium, Akasakacho, Kashiwazaki City, Niigata Prefecture 945 Japan.

すでに Rifampicin (以下 RFP と略) を除く、一次および二次抗結核剤をほとんど使用した重症難治肺結核症に対し、RFP 隔日投与法を実施するにあたり、併用する感受性抗結核剤の数による喀痰中結核菌培養陰性化率の推移を観察する機会を与えられたので、その成績を報告する。

研究 方 法

1) 対象ならびに治療方式

既報²⁾と同様、RFP を除く他の抗結核剤をすでに使用して、なお排菌の止まらない 68 例の重症難治肺結核症に対し、RFP を隔日 0.45 g に主治医が適当と考えたもので、だいたい従来使用中の薬剤を併用して、毎月検痰を行い、喀痰中結核菌の推移を 6 カ月間観察することのできた 47 例について検討した。

2) 使用培地

RFP による治療開始前後の喀痰中結核菌の分離培養は、各共同研究施設において、毎月小川培地を用いて行つた。

なお治療開始に先だち全対象患者の喀痰より分離した菌株は、国立新潟療養所に集めいつたん -20°C の Deepfreezer に納めて凍結して保存し、検査にあたり 1 % 小川培地に継代して 3 週後に 10% Albumin 加 Kirchner 半流動培地 (以下 K 半流動と略) を用いて 11 種抗結核剤の耐性検査を行い、あらかじめそれぞれの菌株の各薬剤に対する感受性の有無を調査した。

K 半流動における各種抗結核剤の耐性基準は、表 1 に表すごとく、だいたい結核菌検査指針³⁾に準じた。なお現在有意義な耐性検査法が確立されていない PZA については、耐性検査を行わず、一応感受性薬剤とみなして検討した。

4) 共同研究参加施設および担当医

信楽園病 (橋本正・高橋昭二・笠井久司) 国療村松病 (中川保男) 国療新潟 (田村昌敏・山田正雄) 県立三条結核病 (岩井昭一) 国療西新潟病 (萩野秀夫・高頭正長) 水原郷病 (山崎雅司) 聖園病 (真部義雄) 県立新発田病 (川井和夫) 巻町国保病 (松浦徳雄) 上越総合病 (青木正作) 長岡中央病 (亀山宏平) 佐渡総合病 (安積俊則) 県立十日町病 (村田徹) 新潟健康保険病 (佐々木雄幹・富樫和夫)

研究 成 績

1) 併用感受性薬剤数と喀痰中結核菌培養成績の推移形式

対象 47 例の RFP と併用された抗結核剤の感受性ならびにその数別による治療方式は、表 2 に示すごとく、実に 43 方式に及んでいる。

表中、太字は感受性抗結核剤、細字は不完全耐性剤、() 内の細字は完全耐性の併用薬剤を表す。また A は治療開始後早期に喀痰中の結核菌が陰性化した群。B はいつたん陰性化した後再び陽性となり、その後また陰性化した群。C は一時陰性化した群、その後再陽性化した群。D は一時喀痰中の菌量が減少したが、再び大量排菌にもどつた群。E は排菌状態になんら影響の認められなかつた群である。

すなわち RFP に感受性剤を 3 剤併用は 3 例、2 剤併用は 19 例、1 剤併用は 13 例、感受性併用剤のない準単独治療は 12 例であつた。

このような研究対象について、併用感受性抗結核剤数と治療開始後の喀痰中結核菌培養成績の推移形式との関係を観察すると、表 3 に示すごとくである。

Table 1. Critical Concentration of Anti-tuberculous Drugs
(in Kirchner's Semi-Liquid agar media)

S M	10 mcg/ml completely resistant or 10 mcg/ml · 100 mcg/ml incompletely resistant
I N H	1 mcg/ml completely resistant or 1 mcg/ml · 5 mcg/ml incompletely resistant
P A S	1 mcg/ml completely resistant or 1 mcg/ml · 10 mcg/ml incompletely resistant
K M	10 mcg/ml completely resistant or 10 mcg/ml · 100 mcg/ml incompletely resistant
C P M	
V M	
T H	20 mcg/ml completely resistant or 20 mcg/ml · 30 mcg/ml incompletely resistant
C S	30 mcg/ml completely resistant or 30 mcg/ml · 50 mcg/ml incompletely resistant
E B	5 mcg/ml completely resistant
S F	50 mcg/ml completely resistant or 50 mcg/ml · 100 mcg/ml incompletely resistant
R F P	0.5 mcg/ml completely resistant or 0.5 mcg/ml · 1 mcg/ml incompletely resistant

Table 2. Kinds of Regimens

Number of sensitive drugs combined with RFP	Combination of drugs *	Number of cases					Total
		A	B	C	D	E	
3	INH · SM · PAS	1					3
	INH · SM · SF	1					
	TH · EB · VM	1					
2	INH · SM · EB	1					19
	INH · EB · CPM		1				
	INH · KM · (EB)			1			
	INH · CPM · (EB)	1					
	INH · VM · (EB)		1		1		
	INH · PZA · (EB)			1			
	INH · SF · SM				1		
	TH · KM · (EB)	1					
	TH · EB · (PAS)	1					
	TH · CPM · EB			1			
	TH · VM · EB	1					
	TH · VM · (EB)	1					
	TH · CS	1		1			
	TH · SF · (INH)	1					
	CPM · SF · (INH)					1	
1	VM · CS · (INH)			1			13
	VM · SF · EB · (INH)				1		
	INH · (SM) · (EB)				1		
	INH · (KM) · (EB)	1					
	INH · (EB)		1				
	TH · (KM) · (EB)	1					
	TH · (EB) · (CPM)			1			
	EB · (INH)	1					
	VM · (EB) · (SF)			1			
	PZA · INH · (PAS)			1			
	PZA · (INH) · (EB)				1		
	PZA · (EB)				1		
0	CS · (INH)	1					12
	SF · (INH)				1		
	SF · (PAS)		1				
	INH · VM · SF				1		
	INH · (EB)				2		
	SM · (INH)				1		
	EB · (KM)			1			
	VM · (INH) · (EB)				1		
0	PAS · (INH) · (EB)			1			12
	(INH) · (SM) · (EB)	1			1		
	(INH) · (SF)				1		
	(INH)					1	
	(KM)			1			
Total		16	4	11	14	2	47

* : Thick letter Sensitive drug.

Fine letter Incompletely resistant drug.

(Fine letter) Completely resistant drug.

A : Patients converted to negative after treatment with Rifampicin.

B : Patients once converted to negative, and returned to positive and again converted to negative.

C : Patients once converted to negative and again became positive.

D : Patients showed decrease in amounts of tubercle bacilli in sputum and again increased.

E : Patients showed no changes in bacilli discharge after treatment with Rifampicin.

Table 3. The Relation between the Number of Combined Sensitive Antituberculous Drugs and the Results of Bacillary Examination after Treatment with Rifampicin

Number of sensitive antituberculous drugs	The results of bacillary examinations after treatment with Rifampicin					Total
	A	B	C	D	E	
3	3 100%					3 100%
2	8 42.1%	2 10.5%	5 26.3%	3 15.8%	1 5.3%	19 100%
1	4 30.8%	2 15.4%	3 23.7%	4 30.8%		13 100%
0	1 8.3%		3 25.0%	7 58.3%	1 8.3%	12 100%
Total	16	4	11	14	2	47

A, B, C, D and E : Same to Table 2.

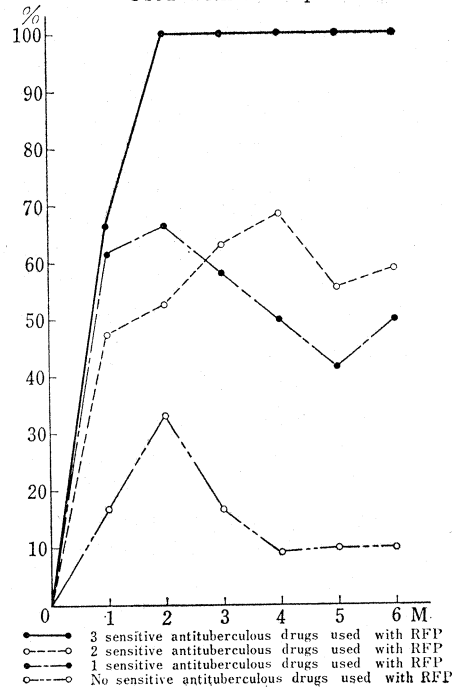
すなわちA群の16例では感受性3剤併用は100%，2剤併用は42.1%，1剤併用は30.8%，準単独治療は8.3%。B群の4例では感受性2剤併用は10.5%，1剤併用は15.4%。C群の11例では感受性2剤併用は26.3%，1剤併用は23.7%，準単独治療は25.0%。D群の14例では感受性2剤併用は15.8%，1剤併用は30.8%，準単独治療は58.3%。E群の2例では感受性2剤併用は5.3%，準単独治療は8.3%であつて，アルファベット順に併用感受性剤数の減少してゆく傾向が認められる。換言すれば感受性剤の併用数の多いほど排菌に及ぼす影響の大きい傾向がうかがわれる。

2) 感受性併用剤数よりみた喀痰中結核菌培養陰性化率

RFP と併用した不完全耐性剤と完全耐性剤はこれを無視して，RFP と併用した感受性抗結核剤の数から喀痰中結核菌培養陰性化率の推移を観察すると，表4，図に示すごとくである。

すなわち RFP に感受性剤を3剤併用した群における培養陰性化率は，1ヵ月後66.7%，2ヵ月以降100%であつた。感受性剤を2剤併用群の陰性化率は，1ヵ月後47.4%，2ヵ月後52.6%，3ヵ月後63.2%，4ヵ月後68.4%，5ヵ月後55.6%，6ヵ月後58.8%。感受性剤を1

Fig. Rate of Culture Negative Conversion by Number of Sensitive Antituberculous Drugs Used with Rifampicin



剤併用群の陰性化率は，1ヵ月後61.5%，2ヵ月後66.7%，3ヵ月後58.3%，4ヵ月後50.0%，5ヵ月後41.7%，6ヵ月後50.0%。併用感受性剤のない準単独治療群の陰性化率は，1ヵ月後16.7%，2ヵ月後33.3%，3ヵ月後16.7%，4ヵ月後9.1%，5～6ヵ月後10.0%であつた。

考 案

すでに第7次国療化研のB研究⁴⁾で，一次抗結核剤で喀痰中の結核菌を陰性化しえなかつた症例を対象として，未使用のKM・TH・CS・PZAの4者について，既使用の一次および二次抗結核剤を再使用したものはこれを無視し，その症例にはじめて使用された抗結核剤の数によつて，喀痰中結核菌陰性化率を観察した成績が報告されている。二次抗結核剤に対する耐性検査は，同研究の

Table 4. Rate of Culture Negative Conversion by Number of Sensitive Antituberculous Drugs Used with Rifampicin

Number of sensitive antituberculous drugs	Culture conversion after RFP treatment					
	1	2	3	4	5	6*
3	2 / 3 66.7%	3 / 3 100%	3 / 3 100%	3 / 3 100%	3 / 3 100%	3 / 3 100%
2	9 / 19 47.4%	10 / 19 52.6%	12 / 19 63.2%	13 / 19 68.4%	10 / 18 55.6%	10 / 17 58.8%
1	8 / 13 61.5%	8 / 12 66.7%	7 / 12 58.3%	6 / 12 50.0%	5 / 12 41.7%	6 / 12 50.0%
0	2 / 12 16.7%	4 / 12 33.3%	2 / 12 16.7%	1 / 11 9.1%	1 / 10 10.0%	1 / 10 10.0%

* Rifampicin administration period in month.

行われた昭和38年当時のわが国においては、現在のよう
に普及されていない時代であるから、未使用薬剤とい
うことは未使用感受性剤と一応理解して差支えないもの
と考えられる。この研究によつて、これら4種類の未使
用二次薬による再治療開始6カ月後の培養陰性化率は、
未使用3剤併用では81.3%、2剤併用では55.5%、単独
治療では26.4%と、同時に併用する有効薬剤の数が多
いほど治療効果がすぐれていることが認められた。

既報⁹⁾のいわゆる難治肺結核症に対するEBの治療効
果は、感受性抗結核剤の併用数が多いほど喀痰中結核菌
の培養陰性化率は高かった。またEBに2剤併用の治療
効果で、最もすぐれているのは未使用感受性2剤併用
群で、次が未使用感受性剤と既使用感受性剤の併用群、
既使用感受性2剤併用群、耐性剤のみ2剤併用群の順で
あつて、EB単独治療群が最も劣つていた。

RFPによる治療効果は、馬場ら⁶⁾によれば併用薬剤
による影響が大きく、単独使用または耐性剤と併用した
場合の6カ月後の喀痰中結核菌培養陰性化率は15.6%、
感性二次薬と併用した場合は81%であつた。日結研⁷⁾
の多剤耐性有空洞患者における併用薬剤に感受性が認め
られずRFP単独使用群の培養陰性化率は、1カ月後
58.3%、2カ月後63.9%、3カ月後46.6%、4カ月後45.7
%、5カ月後50.0%、6カ月後52.9%で、感受性剤との
併用群では1カ月後57.1%、2・3・4カ月後71.4%、5カ
月後76.9%、6カ月後84.6%であつた。副島ら⁸⁾はRFP
毎日または週2回と未使用のEBを連日併用した場合の
6カ月後の菌陰性化率はいずれも100%であつたが、従
来の治療にRFPを併用した準単独群の6カ月後では
50%に止まり、未使用剤との併用の必要性を述べてい
る。療研⁹⁾の再治療例に対する6カ月後の培養陰性化率
は、I群のRFP単独では50.4%、II群のRFP毎日
+未使用EB毎日では82.5%、III群のRFP週2回+未
使用EBでは84.5%であつて、II群とIII群間には推計
学的に有意差はなかつたが、I群とII・III群間には有意
差が認められた。立花¹⁰⁾の多剤耐性菌喀出患者に対する
RFP治療における6カ月後の培養陰性化率は、既使用
薬剤にRFPを加えたRFP準単独治療では55.2%、未
使用EBとの併用では100%であつた。磯江ら¹¹⁾の一次
および二次抗結核剤使用にかかわらず陰性化しなかつた
重症肺結核症に対する、RFP治療開始6カ月後の菌陰
性化率は、RFP+感受性剤群では88.9%、RFP+PZA
(未使用)+INH(耐性)では50%、RFP+耐性剤群では
33.3%であつた。

上述のごとく、重症難治肺結核症の培養陰性化率より
観察した治療効果は、RFP単独ないし準単独治療より
も、未使用剤ないし感受性剤を併用するほうが、有意差
をもつて高いことが、先進諸家によつてすでに報告され
ている。

一次および二次抗結核剤をすでに使用した重症難治肺
結核症に対して、RFPを使用するにあたり、あらかじめ
その対象例の喀痰より分離した各菌株について、各種
抗結核剤の耐性検査を実施して、併用薬剤の感受性を調
べた後、治療を開始した。

まず最初に併用感受性剤数と喀痰中結核菌培養成績の
推移形式との関係を観察すると、RFPの治療開始後喀
痰中結核菌が陰性化したA・B群に属する20例では、1
例を除き感受性剤が1剤以上併用されている。ことに治
療開始後早期に陰性化したA群では、感受性剤の併用数
の多いことが認められた。これに反して陰性化しなかつ
たC・D・E群では、治療効果の少なくなるに従い、感受
性剤の併用数が少なくなつてゆくか、耐性剤の併用数が
次第に多くなりついにRFP準単独治療となる傾向が認
められた。

次に併用した不完全耐性剤と完全耐性剤はこれを無視
して、RFPと併用した感受性抗結核剤の数による喀痰中
結核菌の培養陰性化率の推移を観察すると、3剤併用し
た場合の陰性化率は、1カ月後66.7%、2~6カ月後
100%。2剤併用の場合は、1カ月後47.4%、2カ月後
52.6%、3カ月後63.2%、4カ月後68.4%、5カ月後55.6
%、6カ月後58.8%。1剤併用の場合は1カ月後61.5%、
2カ月後66.7%、3カ月後58.3%、4カ月後50.0%、5
カ月後41.7%、6カ月後50.0%。併用剤に感受性剤のな
いRFP準単独治療の場合は、1カ月後16.7%、2カ月後
33.3%、3カ月後16.7%、4カ月後9.1%、5~6カ月後
10.0%であつた。すなわち感受性剤を数多く併用する
ほど培養陰性化率は高くなることが認められた。

本研究開始に先だちK半流動を用いて全対象例の菌株
について、各種抗結核剤の耐性検査を行つたことは、前
述の通りである。その成績によると、なお数種類の感受
性剤が残っているにもかかわらず、すでに耐性を獲得し
た薬剤を併用している症例の意外に多いことに気が付
き、ちなみに参加14施設の共同研究者を煩わして、次のア
ンケートをとつた。①RFPの併用薬剤としてなぜ現在
使用のものを選びましたか。②使用培地名は④小川培
地、⑤他の培地(具体的に)。③④市販の既製培地か、
⑥自家調製培地か。これに対する回答は、①1施設を
除き、13施設から検査の結果全部の抗結核剤が耐性で
あるから。②④小川培地使用13施設、⑤K半流動使
用1施設。③④市販の小川既製培地使用13施設、⑥
自家調製のK半流動使用1施設であつて、1施設を除き
すべて市販の小川既製培地を使用していることが判明し
た。

著者らは過去に市販の既製小川耐性培地を使用して苦
い経験を味わつた。すでに先進研究者も報告¹²⁾¹³⁾して
おり、2~3抗結核剤について行つたささやかな実験^{14)~22)}
で、耐性培地の結核菌最低発育阻止濃度は、各種の因子

によつて影響を受けることを知つたが、特に耐性培地調製後の保存条件による影響が最も大きかつた¹⁴⁾¹⁷⁾²¹⁾²²⁾。したがつて培地の maker から近い施設では、市販培地を使用しても比較的精度の高い成績が得られるのであらう。しかし、わが国のことに夏季のごとく湿度は高く、30°C を越す季節に本県のごとく maker から遠く離れている地方では、輸送中に培地に添加した薬剤の力価が、著明にしかも迅速に低下してゆくことが推定される。そしてこのことが耐性検査の成績に大きな影響を及ぼし、併用薬剤の選定を誤る一因をなしていなければ幸いである。重症難治肺結核症に対する薬剤変更にあたり、その選定如何が当該患者にとつて予後を卜する千載一遇の転機となるかもしれないから、易きにつくことなくより精度の高い検査法を採用して、併用薬剤の選定を誤らないように心掛けたいものである。

総 括

すでに一次および二次抗結核剤を使用した重症難治肺結核症に対して、RFP 1 日 0.45g 隔日投与法を行い、喀痰中結核菌の推移を観察することのできた 47 例について、併用する感受性抗結核剤の数による喀痰中結核菌の培養陰性化率を観察した。治療開始に先だち Kirchner 半流動培地を用いて、全対象例の喀痰より分離した菌株について、11 種類の抗結核剤の耐性検査を行い、併用薬剤の感受性の有無を調査した。研究の成績は次のごとくであつた。

- 1) 重症難治肺結核症に RFP を使用する場合は、喀痰中結核菌の培養陰性化率は、感受性のある抗結核剤を数多く併用するほど高いことが認められた。
- 2) 重症難治肺結核症においては、RFP に感受性抗結核剤を数多く併用するほど培養で喀痰中の結核菌は早く陰性化する傾向がうかがわれた。

本論文の要旨は、昭和 47 年 11 月 12 日第 19 回日本結核学会北陸地方学会・第 8 回日本胸部疾患学会北陸地方学会合同学会において報告した。

稿を終るに望み、ご指導ご校閲を賜つた所長江川三二博士ならびに共同研究参加施設の担当者に感謝する。なお本研究は第一製薬株式会社より Rifampicin の純末の供与と参加施設からの菌株蒐集の協力を受けて行われたことを記して謝意を表明する。

文 献

- 1) 新潟県 RFP 共同研究班：結核，47：273，1972.
- 2) 田村昌敏 他：結核，48：247，1973.
- 3) 厚生省監修：結核菌検査指針，昭和 39 年 8 月，日本公衆衛生協会発行.
- 4) 国立療養所化学療法共同研究班：結核，43：199，1968.
- 5) 田村昌敏 他：結核，44：405，1969.
- 6) 馬場治賢 他：結核，45：459，1970.
- 7) 日本結核化学療法研究会：結核，45：251，1970.
- 8) 副島林造 他：結核，45：457，1970.
- 9) 結核療法研究協議会：結核，45：227，1970.
- 10) 立花暉夫：結核，46：37，1971.
- 11) 磯江驥一郎 他：Rifadin is Rifampicin，1：53，1971.
- 12) 小川辰次：結核研究の進歩，30：4～14，1961.
- 13) 室橋豊穂（司会）：結核，38：372，1963.
- 14) 田村昌敏 他：結核，40，213，1965.
- 15) 田村昌敏 他：医療，20：573，1966.
- 16) 田村昌敏 他：医療，20：948，1966.
- 17) 田村昌敏 他：結核，42：165，1967.
- 18) 田村昌敏 他：結核，43：135，1968.
- 19) 田村昌敏 他：日本胸部臨床，27：289，1968.
- 20) 田村昌敏 他：結核，44：19，1969.
- 21) 田村昌敏 他：結核，44：41，1969.
- 22) 田村昌敏 他：結核，46：137，1971.