

原 著

骨、関節結核に対する Rifampicin の使用経験

沢 村 猷 児

国立療養所近畿中央病院外科

下 村 正 彦

大阪労災病院整形外科

受付 昭和 48 年 6 月 19 日

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

Kenji SAWAMURA and Masahiko SHIMOMURA

(Received for Publication June 19, 1973)

Seventeen patients consisting of 6 cases of the dorsal vertebra, 8 cases of the lumbar vertebra, 1 sacroiliac tuberculosis, 1 knee-joint tuberculosis and 1 tarsal tuberculosis, received 450 mg RFP every day for a period of six months to one year.

Clinical effects: The clinical effects were evaluated comprehensively by checking subjective symptoms, roentgenograms, fistulae, bacilli in pus and clinical findings. As a result, they were evaluated as "excellent" in 3 patients, "good" in 8 and "unclear" in 4. And the remaining 2 patients showed "no improvement".

Side effects: Allergic symptoms such as leukocytopenia, urticaria-like eruptions, etc. appeared in 3 patients, gastrointestinal symptoms with nausea in 1 patient and hepatic dysfunctions in 1 patient. Therapy was discontinued in three patients including one who developed leukocytopenia, one who developed aggravated dizziness/leukocytopenia and one who developed urticaria-like eruptions.

In conclusion, RFP is a drug which can be indicated for the treatment of bone and joint tuberculosis as well.

Rifampicin (RFP) は 1957 年、イタリアの Lepetit 社の Maggi ら¹⁾ によつて作られた半合成抗生物質で、経口投与が可能であり、結核菌のみならず、グラム陽性菌および一部のグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的であるといわれている。また、その抗結核作用は従来の抗結核剤と交叉耐性がないとされ、副作用が少ない点からも、欧米各国およびわが国において常用され、数多くの治療成績が発表されている^{2)~7)}。

一方、減少したとはいえ、骨、関節結核患者はより長期の療養を余儀なくされ、難治の瘻を形成している場合も少なくない。かかる例にこそ RFP の特長ある抗菌作用が結核菌のみでなく、他の細菌にも期待できる点で好ましい薬剤と考えられるが、その使用報告はわずかに菅野⁸⁾ の 6 例のみである。

われわれは当院入院の骨、関節結核患者 19 名に投与する機会を得たので報告したい。

* From the Kinki National Central Hospital for Chest Disease, Sakai-shi, Osaka 591 Japan.

治療対象

国立療養所近畿中央病院ならびに大阪労災病院整形外科に入院中の骨、関節結核患者で、RFPを6ヵ月以上投与した患者17例である。2例は6ヵ月以内なのでこの調査により除外した。

1) RFPの投与期間および性別

Table 1. RFP Administration Periods

Administration period	Sex		Total
	Male	Female	
1 yr. and over	5	4	9
10 mths. to 1 yr.		2	2
6 to 10 mths.	1	2	3
Discontinued	1	2	3
Total	7	10	17

Table 2. Age and Sex Distribution of Patients

Age	Sex		Total
	Male	Female	
20~29 yr.	1	1	2
30~39 yr.	1	3	4
40~49 yr.	3	3	6
50~59 yr.	2	1	3
60~69 yr.		1	1
70~79 yr.		1	1
Total	7	10	17

表1のごとく、1年以上9例、10ヵ月~1年2例、6ヵ月~10ヵ月3例で、副作用等により投与中断したもの3例。男性7例、女性10例であった。

2) 年齢および性別

表2のごとく、40歳代が最も多く6例、次いで30歳代4例、50歳代3例、20歳代2例であるが、60歳代、70歳代にも各1例ある。

3) 罹病期間

罹病期間は表3のごとく、1~2年以内のものが8例で約半数を占め、10年前後、またはそれ以上のかなり陳旧性のものも少なくない。中には30年以上のものも加わっている。

4) 骨、関節結核の罹病部位と合併症

骨、関節結核の罹病部位は表4のごとく、胸椎6例、腰椎8例で最も多く、このほかに仙腸骨、膝関節、足根

Table 3. Period of Illness

Period of illness	Sex		Total
	Male	Female	
Up to 1 yr.	1	5	6
To 2 yr.	1	1	2
To 5 yr.		1	1
To 10 yr.	1	2	3
To 15 yr.	2		2
To 30 yr.	1	1	2
To 40 yr.	1		1
Total	7	10	17

Table 4. Location of Lesions and Complications

Complication		Tuberculosis	Dorsal vertebra	Lumbar vertebra	Sacrum/ilium	Knee-joint	Tarsal bones	Total
None				4	1		1	6
Pleurisy			1					1
Pulmonary T B	Alone		1	2				3
	Marked angular kyphosis		2					2
	Paralysis of lower part of body		1					1
	Fistula					1		1
	Stomach cancer (extirpated)		1					1
Pituitary abscess/fistula				1				1
Fecal fistula				1				1
Total			6	8	1	1	1	17

Table 5. Orthopedic Therapeutics Procedures

Location of lesions	Orthopedic procedure	Total
Dorsal/lumbar vertebral (14 cases)	Anterior fixation of vertebral body	5
	Posterior fixation of vertebral body	3
	Cleaning of vertebral body	1
	Unloading	7
	Rest	2
Sacrum/ilium (1 case)	Rest	1
Knee-joint(1 case)	Curettage/ fixation	1
	Unloading	1
Tarsal bones(1 case)	Fixation of joint	1
	Unloading	1

Remark. Some of the patients received two different procedures.

Table 6. Drugs Used with RFP

Concomitant drug	No. of cases	No. of cases	Percentage
INH	14	82.4%	
S M	6	35.3	
E B	6	35.3	
V M	4	23.5	
P A S	3	17.6	
K M	2	11.8	

骨にそれぞれ1例あり、他の合併症のなかつたものは6例のみで、肋膜炎1例、肺結核の合併は8例に認めた。

5) 整形外科的治療法

これらの症例に対して行われた整形外科的治療法は表5のごとく、胸腰椎結核に対して椎体前方固定術5例、

Table 8. Subjective/Objective Symptoms before RFP Administration

Subjective/objective symptoms	No. of cases	Percentage
None	3	17.6%
Pain	9	52.9
Fever	5	29.4
Paralysis	3	17.6
Homoptysis	2	11.8
Debility	2	11.8
Fistula	2	11.8
Headache	2	11.8
Swelling of joint	1	5.9
Total	29	

Remark : The percentage shown is calculated for the total number of patients (17). Some patients developed two or more different symptoms.

Table 7. Regimen of Chemotherapy

RFP · SM · INH	3
RFP · VM	3
RFP · PAS · INH	2
RFP · SM · EB · INH	2
RFP · KM · EB · INH	2
RFP · EB · INH	2
RFP · SM · PAS · INH	1
RFP · VM · INH	1
RFP · INH	1

椎体後方固定術3例、椎体清掃術1例等となつており、その他免荷療法は7例に、安静は2例に加えた。他の部位の症例に対しては表のごとくである。

6) RFP 投与方法ならびに併用化学療法

RFP は 450 mg を 1 日 1 回朝食前 30 分に内服せしめ、これに次の表6のごとき併用薬剤を用いた。なお、その組合せは表7のごとくである。すなわち併用薬剤としては INH が最も多く 14 例 (82.4%)、次いで SM, EB がおのおの 6 例 (35.3%) であり、VM, PAS, KM がこれに続く。その組合せは表7のごとく一定していな

Table 9. Microbiological Findings in Pus and Sputum

Specimens	Pus	Sputum	Total
Organism			
Tubercle bacilli	3	2	5
Gram-positive cocci	1		1
Gram-negative bacilli	1		1
Total	5	2	7

いが, SM・INH および VM と併用したものがおのおの3例ずつで最も多く, その他各種の組合せとなつた。

7) RFP 投与前の自・他覚症状

自覚症状のないものは3例のみで 17.6% にあたり, 疼痛が9例 (52.9%), 発熱5例 (29.4%), 麻痺3例 (17.6%), 血痰, 衰弱, 瘻形成, 頭痛がそれぞれ2例 (11.8%) ずつ。その他関節腫脹を1例 (5.9%) に認めた。

8) 細菌学的検索

膿および喀痰より証明した細菌は表9のごとく結核菌5例, グラム陽性球菌1例およびグラム陰性桿菌1例で, この中のグラム陽性球菌*は膿汁中に結核菌と混合感染を示した腰椎結核の下垂膿瘍の自壊による瘻形成例であつた。したがつて, 細菌を証明した症例は6例であり, うち2例は喀痰中での排菌例で, 膿のみの細菌証明症例は4例にすぎない。

Table 10. Clinical Results

Patient name	Age	Sex	Disease	Complication	Period of illness	Subjective symptoms	
						Before RFP administration	After RFP administration
██████	52	M	Caries of dorsal vertebral	Right pleurisy	2 yr.	None	None
██████	41	F	"	Pulmonary TB	1	Hemoptysis	Disappeared within 2 mths.
██████	40	M	"	Pulmonary TB, angular kyphosis	40	Mild fever, pain, hemoptysis, debility, bacilli in sputum	Disappeared from 2 to 6 mths.
██████	56	M	"	Pulmonary TB, stomach cancer	10	Lumbago	Disappeared at 4 mths.
██████	45	M	"	Paralysis of lower part of body, pulmonary TB	15	Paralysis of lower part of body, pain(+), bacilli in sputum	Pain disappeared at 4 mths. Bacilli in sputum converted to negative at 2 mths. At 8 mths., paralysis improved into perception(+) and self-urination(+)
██████	26	M	"	Pulmonary TB, hip-joint TB, angular kyphosis	15	None	None
██████	47	F	Caries of lumbar vertebral	None	10	Headache	Improved at 10 mths.
██████	66	F	"	"	10	None	None
██████	43	M	"	Pituitary abscess	30	Fistulation in both iliac bones, Tubercle bacilli and gram-positive cocci(+)	Tubercle bacilli and gram-positive cocci became negative at 2 mths. Fistulation disappeared at 2 mths.
██████	57	F	"	Fecal fistulation	30	Paralysis, headache, gram-negative bacilli(+)	Headache disappeared at 6 mths.
██████	72	F	"	Pulmonary TB	5	Moderate feeling of paralysis	Paralysis improved at 12 mths.
██████	31	F	"	None	1	Mild fever, pain	Disappeared at one mth.
██████	36	F	"	"	2	Pain	Disappeared at 2 mths.
██████	33	M	"	Pulmonary TB	1	Pain, leukocytopenia	Pain disappeared at 4 mths. and leukocytopenia at 2 mths.
██████	29	F	Sacroiliac joint TB	None	1	Fever, obture pain	Fever disappeared at 2 mths. and obture pain at 4 mths.
██████	31	F	Knee-joint TB	Pulmonary TB	1	Fever, pain, debility, swelling of joint, tubercle bacilli in pus(+)	Feyer disappeared at 2 mths. Pain and debility disappeared at 3 mths. Tubercle bacilli became negative at 2 mths.
██████	49	F	Tarsal TB	None	1	Pain, feeling of topical fever	Both disappeared at 2 mths.

M : Male F : Female

*(1) : Urticaria improved after discontinuation of RFP, but relapsed with re-start of RFP at reduced dose.

Therapy with RFP has been discontinued.

Improvement (+) in erythrocyte sedimentation rate.

治療成績

骨、関節結核そのものに対する薬剤効果を判定することは一般に困難であり、瘻孔よりの細菌の消長等によって判断するのが明確であるが、われわれの症例では膿よりの細菌証明症例は4例にすぎず、喀痰中結核菌陽性の2例を加えても6例にすぎない。ことに陳旧性の症例、瘻孔の認められぬ症例、また手術の加えられた場合等、対照を取つての厳格な比較は症例数の少ない場合には容

易ではない。

しかし、われわれの症例の場合、瘻孔、膿等の証明されぬ症例においても自覚症状を示す症例が比較的多く、これに細菌の消長、および臨床的総合効果を加味して判定をした。すなわち RFP を加えたことにより、瘻孔よりの細菌が消失して瘻の治癒をきたした場合、X像で腐骨像等の消失したもの等のごとく、骨、関節結核の臨床症状が著明改善した場合を著効(++)とし、整形外科的侵襲を加えた場合も含めて各種症状の改善をみた場合を有効

and Side Effects

Operation(time)	Side effect	Clinical effect	Remark
Anterior fixation (2 mths. after RFP ad.)	None	+	Pleurisy cured
Anterior fixation (6 mths. before RFP ad.)	None	+	
—	None	+	
Cleaning of vertebral body (3.5 yrs. before RFP ad.)	None	+	
Anterior fixation (10 yr. before RFP ad.)-relapsed	None	+	
—	Nausea (4 mths. after)	—	Disappeared after discontinuation of RFP, but relapsed with re-start of RFP. Therapy with RFP was discontinued
Posterior fixation device removed (4 mths. before RFP ad.)	None	±	
Posterior fixation device removed (1 mth. before RFP ad.)	Transient leukocytopenia (at 4 to 6 mths.)	±	
—	None	++	
—	None	±	
—	Aggravated dizziness, leukocytopenia	—	Side effects improved after discontinuation of RFP
Posterior fixation (1 mth. before RFP ad.)	Urticaria	±	* (1)
Anterior fixation (2 mths. after RFP ad.)	Nausea(6 mths. after),	+	Improvement(++) in erythrocyte sedimentation rate
Anterior fixation (5 mths. after RFP ad.)	Liver dysfunction(6 mths. after)	+	Tubercle bacilli (+) in pus from lesion.
—	None	±	Sequestration findings improved at 8 mths.
Curettage and fixation (2 mths. after RFP ad.)	None	±	Marked improvement in erythrocyte sedimentation rate
Joint fixation	None	+	Marked improvement in erythrocyte sedimentation rate.

(+)、不明場合を不明(±)、症状の改善がほとんどなく副作用のため投薬中止をせざるをえなかつた場合を無効とすると、表10に一覧として示すごとく、著効3例、有効8例、不明4例、無効2例となつた。これら症例はいずれも既往に各種の抗結核剤を使用しており、これにある一定時期にRFPを追加する方法を取つたので、RFP投与前の各種症状の改善はすなわちRFPの効果とみてよいかと考える。

なお、前述のごとくわれわれの症例は比較的陳旧例が多かつたため、その効果の一指標である血沈の改善は明瞭でないものが少なくないが、RFP投与前の血沈値(1時間値)が20以上を示した5例ではいずれも著明な改善をみた。

副作用

副作用も、表10に示すごとく、なんらかの副作用を呈した症例は5例あつた。すなわち白血球減少をきたしたものの2例、うち1例は一過性、蕁麻疹をきたしたものの1例、嘔気、悪心等肝障害の疑い2例。これらのうち、嘔気の1例、白血球減少とめまいの増強した症例および蕁麻疹の出現した症例は、投薬中止後これらの症状が改善し、減量等して再び投与すると再び症状の発来があつて、ついに投薬中止をした症例が3例ある。投薬後6カ月目に悪心と肝障害をきたした症例はその後軽快し、投薬を継続中である。

栓球数は全例不変であつた。なおEBを併用した症例においても視力障害をきたした症例はなかつた。

考案

戦後数多くの抗結核剤が登場し、難治であつた結核症も比較的治療しやすい疾患とはなつたが、さらに新しくRFPが加わり、その効果によりすでに確固たる地位を占めてきている。その菌陰性化の評価は第13次国際化研の成績⁹⁾でもTH、EBより上位にランクされている。

RFPの特長は、結核菌のみならずグラム陽性菌および一部のグラム陰性菌に対しても抗菌力を持ち、その作用は殺菌的でしかも従来の抗結核剤と交叉耐性がないというすぐれた長所をもつている。この点は肺結核よりも場合によつてはさらに長期の安静治療を要する骨関節結核、ことに瘻形成、混合感染例に対して最も好ましい抗結核剤の1つと考えられるにもかかわらず、その報告例はほとんど菅野⁸⁾の6例のみである。

われわれは胸椎カリエス6例、腰椎カリエス8例、仙腸関節結核1例、膝関節結核1例および足根骨結核1例の計17例にRFPを6カ月以上投与し、その治療効果および副作用をみた。

投与方法は全例450mg朝食前投与の毎日法とし、これに各種の抗結核剤を併用し、単独投与はしなかつた。

なお併用薬剤として肝毒性のあるPZA、THとの併用は行わず、EBとの併用は6例にあつたが、視力低下等の副作用は認めなかつた。

骨、関節結核に対する薬剤の効果判定は、肺結核の場合に比し、症例数が少ないこと、X像での判定が困難であること、ことにこれに手術が加えられた場合、陳旧例の場合等はむずかしく、瘻孔形成例が選ばれることになるであろう。しかしながら骨、関節結核に由来する自覚症状、ある種の特長的X像所見、血沈値その他の臨床所見より総合的に判定することは可能であると考えられる。われわれの症例も前述のごとき判定法により著効3例、有効8例、不明4例、無効2例と判定したが、患者がその薬剤を継続して欲しがり、予定投与期間の1年を経過して投薬を中止した後に不安がることは、患者の自覚症状が多く例において著明に改善したことの裏づけともいえるであろうし、現在まで各種抗結核剤が長期に投与されていたにもかかわらず、症状の改善をみなかつたということでもあろう。罹病期間が短い者ほどその効果は一般に著明であるのは当然であるが、30年のものにも著効例があつた。またRFP治療終了者9例中7例はすでに退院し、あとの2例は下半身麻痺と糞瘻の合併した特殊例であり、他は副作用による中止例を除きなお治療継続中である。

副作用は一般に少ないとされているが、発熱、発疹、著明な栓球の減少、白血球数の減少等のアレルギー症状、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢等の胃腸症状およびGOT、GPTの一過性上昇も含めた肝臓症状等がいわれており、特にアレルギー症状のうち、RFPの週2回法でショック例の報告もあり、アレルギー症状は間欠投与の際に多いといわれている。が一方、胃腸、肝症状は毎日投与方法よりも間欠投与方法のほうが少ないといわれ、しかもその効果は3カ月以後は有意の差がない¹⁰⁾ともいう。今後の課題であらう。

われわれの症例17例中、副作用をみたのは、白血球減少、蕁麻疹様発疹のアレルギー症状3例、嘔気を示した胃腸症状1例、肝機能障害、悪心の肝症状を示したものの1例の計5例であつたが、白血球減少の1例と、肝障害の1例はいずれも一過性で、投薬を中止したのは嘔気の1例、白血球減少とめまいの増強の1例および蕁麻疹様発疹の1例の3例であつた。これら副作用の発症時期は、蕁麻疹様発疹がRFP投与後1カ月目。めまいの増強および白血球減少が2カ月目。その他の嘔気、一過性白血球減少、肝障害はいずれも4~6カ月目であつた。

結語

胸椎カリエス6例、腰椎カリエス8例、仙腸関節結核1例、膝関節結核1例、足根骨結核1例の計17例にRFP450mg毎日投与を6カ月~1年間投与し、骨関節

結核に由来する自覚症状, X像所見, 瘻孔, 膿中細菌の消長, および臨床所見より総合的に判定し, 著効3例, 有効8例, 不明4例, 無効2例の成績を得た。

副作用として白血球数減少, 蕁麻疹様発疹等のアレルギー症状3例, 嘔気を呈した胃腸症状1例, および肝障害1例をみたが, 投薬中止したのは嘔気の1例, めまい増強, 白血球数減少の1例と蕁麻疹様発疹1例の計3例であつた。RFP は骨結核にも使用しうる薬剤である。

本研究に使用した RFP は第一製薬株式会社より提供を受けた。記して深謝する。

文 献

- 1) Maggi, N. et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 765, 1965.
- 2) 堂野前維摩郷 他: 日胸臨床, 28:140, 1969.
- 3) Gyselen, A. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98:933, 1968.
- 4) Pines, A. et al.: Tubercle, 48:281, 1967.
- 5) 結核療法研究協議会: 結核, 45:227, 1970.
- 6) 堂野前維摩郷 他: 結核, 45:251, 1970.
- 7) 五味二郎 他: 新抗結核薬を含む化学療法 (シンポジウム), 第46回日本結核病学会総会, 1971.
- 8) 菅野卓郎 他: 診療, 23 (臨 6):1161, 1970.
- 9) 国療化研: 結核, 47:139, 1972.
- 10) 山本三郎 他: 診療と保険, 14:310, 1972.