

原 著

再治療肺結核患者に対する Rifampicin の
治療成績 (長期使用例)

浦上 栄一・長沢 誠司

国療東京病院

受付 昭和 48 年 5 月 8 日

CLINICAL RESULTS OF RETREATMENT USING RIFAMPICIN
FOR MORE THAN 12 MONTHS FOR
PULMONARY TUBERCULOSIS*

Eiichi URAKAMI and Seiji NAGASAWA

(Received for publication May 8, 1973)

One hundred forty nine retreatment cases of pulmonary tuberculosis were treated by rifampicin for more than 12 months.

The clinical results are summarized as follows;

Improvement of basic lesion and cavity was rarely observed and 80% of patients remained unchanged as far as radiographic findings concerned.

Negative conversion rate by culture was 69.1% at 6th month and 71.8% at 12th month.

The negative conversion occurred usually in 2nd and 3rd months, and thereafter the conversion rate became low. Out of 42 cases discharging bacilli at 12th month, 16 patients were continuously sputum positive, while other 26 cases intermittently positive.

At 12th month, 85.7% of culture positive cases were resistant to RFP.

Only few adverse reaction (gastrointestinal disturbance, liver insufficiency, psychoneurotic symptom, etc.) were observed.

Subjects were classified by various background factors and their correlation to clinical effects was investigated. As for the following five factors, significant correlation was observed.

- a) Resistance to combined drugs.
- b) Extent of lesions according to NTA classification.
- c) Type of cavity wall.
- d) Number of cavity.
- e) Amount of discharged bacilli.

* From the Tokyo National Chest Hospital, Takeoka 3-1-1, Kiyose City, Tokyo 180-04 Japan.

まえがき

Rifampicin (RFP と略記) はすぐれた抗結核剤で、多くの臨床成績が発表されており、わが国でも日結研¹⁾²⁾、療研³⁾⁴⁾、国療化研^{5)~7)}の共同研究をはじめとして多くの研究がなされ、抗結核剤中の主要な地位を確保して昭和 46 (1971) 年 9 月に医療基準に採用され、広く使用されるようになった。

これらの報告は使用 6 カ月までの成績が大部分で、それ以上使用した臨床成績の報告は少ない。今回、肺結核再治療例に RFP を 12 カ月以上の長期にわたり使用した症例の臨床成績と、治療効果の指標となる菌陰性化に及ぼす影響因子について比較検討を行つたので報告する。

1. 研究対象および方法

1) 治療対象

治療対象は RFP 使用前に喀痰中結核菌培養陽性例で、1972 年 11 月末までに RFP を 12 カ月以上使用した 149 例である。

2) 投与方式

RFP の毎日法は 136 例、週 2 日の間欠法は 13 例である。毎日法は全例 1 日量 450 mg、朝食前服用を原則とし、間欠法の一部には 1 日量 600 mg の症例もある。

併用剤の組合せは前もつて取決めがなく、主治医の自由意志で行い、全部で 40 方式に及ぶが表 1 のように 4 つの方式群にまとめた。INH, EB ともに併用するか、そのいずれかとの併用が 128 例 (約 80%) を占めている。個々の組合せで多い順に並べると RFP+INH+VM 8 例, RFP+EB+INH 6 例, RFP+EB+VM 5 例で、これら以外の組合せは 1~4 例にばらまかれている。併用剤の耐性の有無は問わない。

3) 観察および検査方法

治療効果および副作用を判定するための各種検査は治療開始前に 1 回行い、治療中の諸検査は次のように行つた。

胸部平面写真、断層写真は 3 カ月ごとに行つた。

喀痰中の結核菌塗抹培養は月に 1~4 回行い、培養陽性例はその都度“小川の直立拡散法”による RFP 感受性検査を行うことを原則とした。肝機能検査、血液検査

は月に 1 回行つた。胸部 X 線像の基本病型および空洞型についての経過判定はほとんどの症例の 3, 6 カ月目までは国療化研読影委員によつてなされ、9, 12 カ月目は施設内で行つた。

2. 研究成績

1) 症例構成

図 1 のように男女比は 7 : 3、年齢は 40 歳代の 34% が最高であり、40 歳以上が全体の 67% を占める。罹病期間は 75% が 6 年以上の長期罹病者であつた。NTA 分類で中等度進展 41%、高度進展 57%。学会分類で I 型 31%、II 型 59%。学研分類基本型で CB 型 75%、C 型 17% と線維乾酪型が大半を占めている。拡りはほとんどの症例で 2 以上であり、空洞なしは 13% にすぎない。硬化壁空洞 73%、しかも、Z 型空洞が全体の 61% を占め、複数空洞が 33% にみられた。

併用剤の耐性の有無は「なし」が 57%、「あり」すなわち結果として RFP 準単独使用になつたものが 43% であつた。

全例 RFP 使用前に結核菌陽性であつたが、72% が中等量以上の排菌者であつた。

Fig. 1. Background Factors

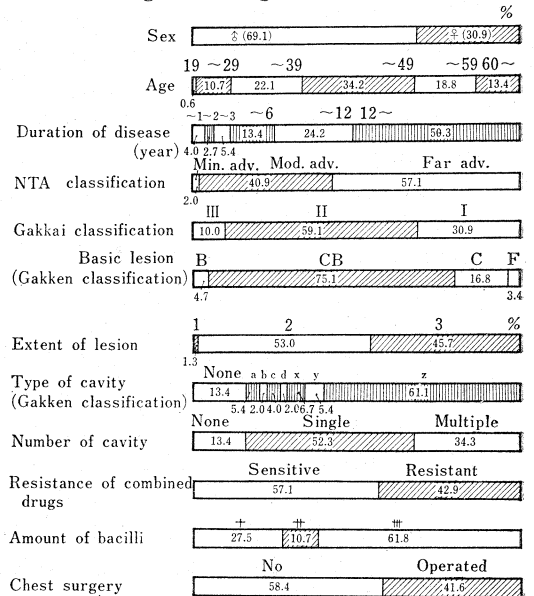


Table 1. Regimen of Treatment

Regimen	Cases
RFP + INH + EB + α	34 cases
RFP + INH + (Drug other than EB) + α	50 cases
RFP + EB + (Drug other than INH) + α	44 cases
RFP + (Drugs other than INH and EB) + α	21 cases

Fig. 2. Changes in Basic Lesion on Chest Radiograms

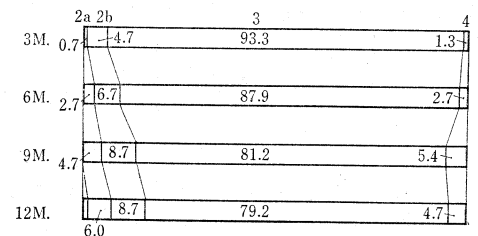


Table 2. Bacteriological Status of the Cases with Sputum Conversion or Bacteriological Relapse after 6 Months

Regimen	No.	NTA	Combination drug	Month												
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Daily	1	Far	S	+	+2	+2	+14 ^①	+1	-	+10	-	+1	+++ ^②	+1	-	-
	2	Mod.	R	+++	+55	+5	-	+30	+3	+4	+4 ^⑤	-	+4	-	-	
	3	Mod.	S	+	+1	+3	-	+4	-	+1	+2	+5	-	-	-	
	4	Mod.	R	+++	+1	-	-	-	-	-	-	+2	+20 ^③	+2	-	
Daily	5	Mod.	R	+++	+70	+1	+	+12	+42 ^④	+29	+36	+1	+3	-	-	
T.W.	6	Mod.	S	+++	+2 ^⑥	-	+50	+50 ^⑤	+++	+1 ^⑤	+1	-	-	-	-	
Daily	7	Far	R	+	-	-	-	-	-	-	+14 ^③	+95	+++	+3	-	
Daily	8	Far	S	+++	-	+1	-	-	-	-	+2	-	++ ^④	-	+50	
Daily	9	Far	S	+++	+2	-	-	-	-	-	+50 ^③	+50	+50	++	+27	
T.W.	10	Mod.	R	+++	+10	-	-	-	-	-	+45 ^④	+34	+++	++	+25	

○ : RFP resistance S : Sensitive D : Doubtful R : Resistant
 ※ : Not examined T.W. : Twice weekly

胸部手術既往のあるものは 42% に及ぶ。

2) 胸部X線像の経過

基本型の経過を図2に、空洞型の経過を図3に示した。基本型は12カ月目で16%、空洞型は12カ月目で19%に軽度以上の改善がみられ、悪化は12カ月目で基本型4.7%、空洞型は5.4%にみられ、両者とも約80%は不変であった。

3) 喀痰中結核菌の推移

対象症例の12カ月までの結核菌陰性化率(移動平均)は図4に示す。培養で3カ月目71.8%、6カ月目69.1%、12カ月目71.8%であり、塗抹で3カ月目77.9%、6カ月目73.9%、12カ月目73.9%であった。RFP初回治療例で報告⁸⁾されている塗抹陽性培養陰性例の割合がふえるという現象はみられなかった。菌陰性化は3カ

月目まで急速にみられ、立上りが速く、それ以後の陰性化は少数例にすぎなかつた。6カ月以後に陰性化した症例は6例で表2の上段に示すが、このうち、No.6は6

Fig. 4. Rate of Sputum Conversion by Culture and Smear (Moving average)

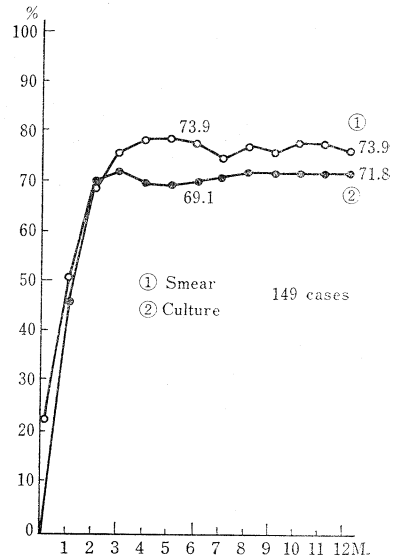


Fig. 3. Changes in Cavity on Chest Radiograms

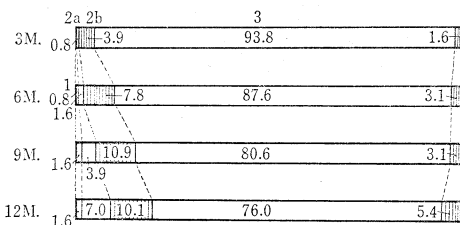


Table 3 Bacteriological Status of Sputum Positive Cases at Months

Continuously positive through 12 months	16 cases
One negative culture	4
Two negative cultures	8
Three negative cultures	6
Four negative cultures	3
Five negative cultures	1
Six negative cultures	4
Seven negative cultures	0

Fig. 5. Month of Negative Conversion among Cases with Positive Bacilli at 12th Month

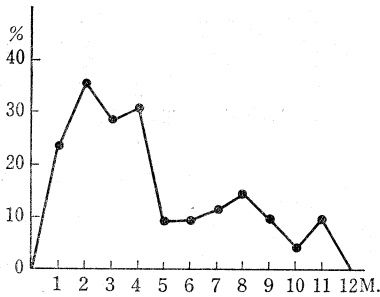
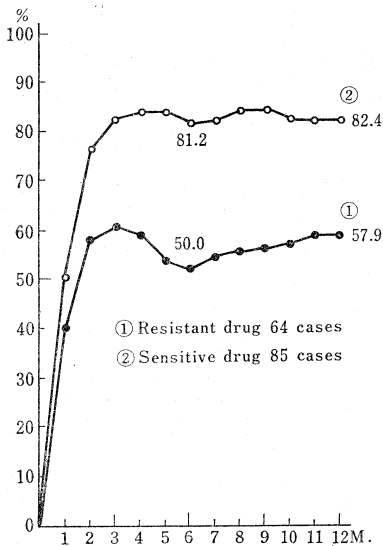


Fig. 6. Rate of Sputum Conversion by Resistance of Combined Drugs



カ月まで間欠法、それ以後毎日法に切替えた症例であり、No. 5 は 6 カ月まで普通量の毎日法、それ以後は 1 日量 600 mg の週 2 日法に切替えた症例であつた。6 カ月までに陰性化し、それ以後の再陽性化は表 2 の下段のように 4 例にすぎない。

対象症例の 12 カ月目の菌陽性例は 42 例 (28.2%) であり、これら症例の排菌頻度と月別の排菌の推移をそれ

Fig. 7. Rate of Sputum Conversion by Amount of Bacilli (Moving average)

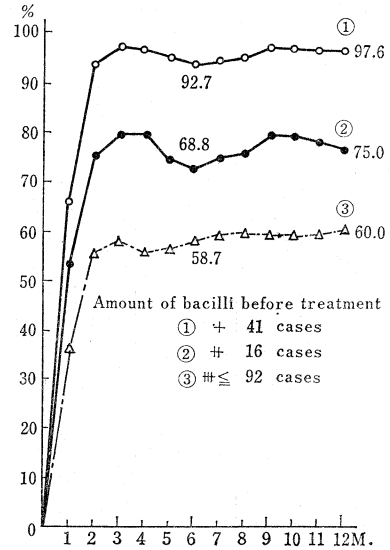
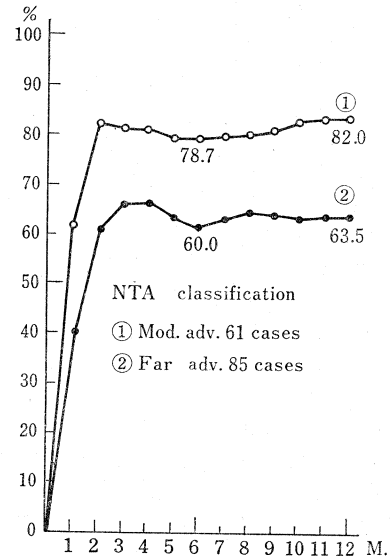


Fig. 8. Rate of Sputum Conversion by Severity of Disease (Moving average)



ぞれ表 3 と図 5 に示す。1 カ月 (回) も陰性化しない持続排菌者は 16 例で全症例の約 10% を占めている。1~6 カ月 (回) 陰性化したものは 26 例で、月別の陰性化曲線図 5 でみられるように 2~4 カ月は約 1/3 の症例で陰性化がみられ、それ以後再陽性化が多くなることを示している。

次に、菌陰性化について、背景因子別に比較検討した。毎日法と間欠法は間欠法の症例が少なく、今回は検討を省略した。

併用剤の耐性の有無では図 6 のように「あり群」は 6 カ月目 50%、12 カ月目 57.9% であり、「なし群」は 6

Fig. 9. Rate of Sputum Conversion by Number of Cavity (Moving average)

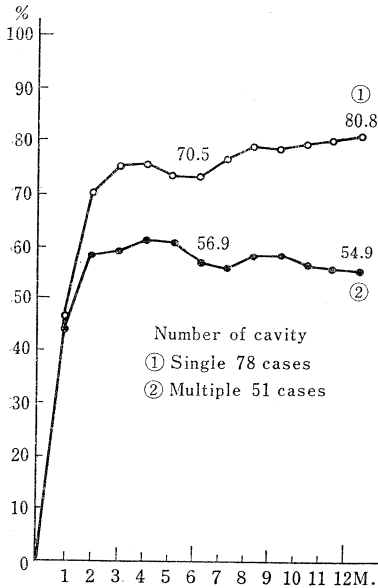
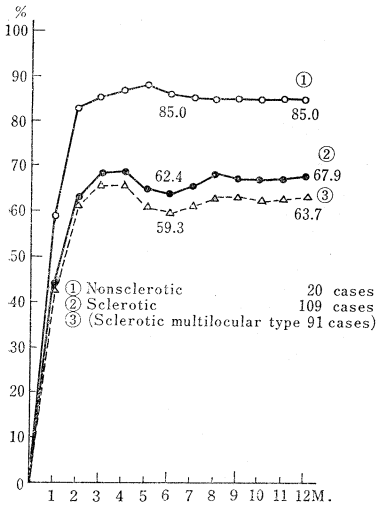


Fig. 10. Rate of Conversion by Nature of Cavity Wall (Moving average)

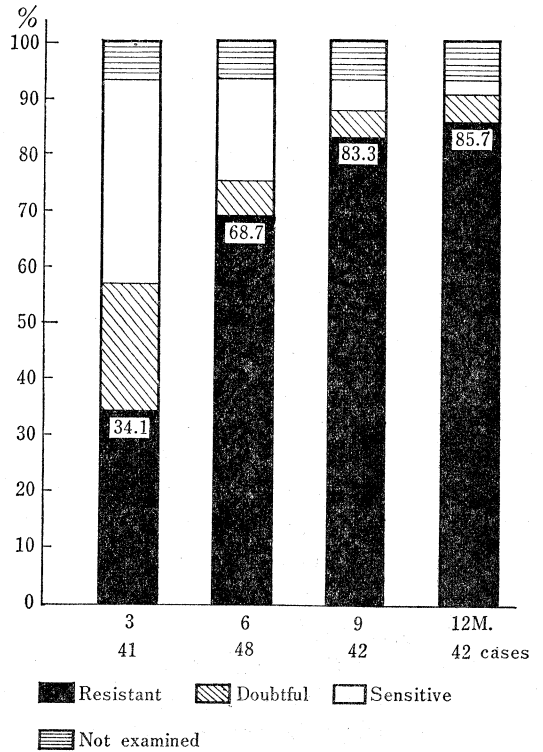


3カ月目 81.2%, 12カ月目 82.4% の菌陰性化率であった。両群の間に5%以内の危険率で明らかに有意差があった。

RFP 使用前の菌量の多寡は図7のように少数菌量と中等度以上の菌量の間、同様の有意差があり、NTA 分類では図8のように中等度進展と高度進展の間に有意差があり、空洞数の単複でも図9のように有意差があり、空洞壁の性状、非硬化と硬化壁の間でも図10のように有意差があり、とくにZ型空洞(再掲)の成績は悪い。

罹病期間では長期罹病者の成績が劣っていたが有意差

Fig. 11. Emergence of RFP Resistant Strains



はなかつた。年齢は高年者の成績が悪かつたがこれも有意差はなく、性別、手術既往の有無は全く差がなかつた。

4) 治療中の RFP 耐性の出現

小川の直立拡散法で 10 mcg/ml 完全, 50 mcg/ml 不完全発育を耐性とした。使用前全例 RFP に感性であり、耐性出現の推移は図 11 のようになる。3カ月目で34%, 6カ月目で69%, 9カ月目で83%, 12カ月目で86%と累積された。すなわち、耐性出現は早期からみられ、「疑」を含めれば6カ月目で75%が耐性を生ずるようになる。それ以後の耐性出現の曲線は緩やかになる。

5) 副作用

従来、RFP の副作用はごく少ないものとされている。実際に使用して、他の二次抗結核剤に比べてはかたに少ない。対象症例が12カ月以上使用できたことはこのことを物語っている。しかし、本研究の対象外の例ではあるが、RFP 使用初期と同僚の丸谷、石原⁹⁾ はアレルギー性発熱、ショックを経験している。

対象症例でみられたものは血小板の正常範囲内の減少3例、これらの例では表皮下出血を伴わなかつた。S-GOT, S-GPT の一時的上昇が4例にみられた。出現時期は2~3カ月目に3例、6カ月目に1例であった。このほかに、胃腸障害、精神神経系障害を少数例にみた(RFP の副作用については使用全症例、すなわち、中止例を含めて後日詳細に発表したい)。

3. 総括ならびに結論

肺結核再治療例に RFP 使用の臨床効果は、すでに多くの報告が示しているように極めて優秀である。

国療東京病院で昭和 47 (1972) 年 11 月末までに、使用前結核菌陽性で 12 カ月以上の長期にわたり RFP を使用した症例は 149 で、培養陰性化率は 3 カ月目 71.8%、6 カ月目 69.1%、12 カ月目 71.8% であり、諸家の報告と同様 2~3 カ月目にピークに達し、それ以後の菌陰性化の速度はにぶり、逆に、わずかではあるが低くなる。このことは、12 カ月目菌陽性の 42 例 (不成功例と称する) の月別の菌陰性化率を示した図 5、耐性出現の推移を示した図 11 からも察知できる。すなわち、不成功例でも 2~3 カ月には約 1/3 が菌陰性化しており、以後再陽性化の頻度がふえている。耐性出現も 3~6 カ月目で急速に増加している。6 カ月目までに菌陰性化し、それ以後再陽性化した 4 例 (表 2 の下段) は再排菌とほとんど同時に耐性が生じている。一方、6 カ月以後に菌陰性化に成功した症例 (表 2 の上段) のうち No. 2, No. 6 は RFP 感性の症例であつた。

一般に薬剤の臨床的治療効果の判定はなかなか難しいもので、取扱い如何によつては治療効果が大きく変つてくる。とくに、肺結核再治療例の効果比較は患者の条件が複雑なために、その治療成績が一つの報告では 50%、他の報告では 80% 有効という例は珍しくない。三井¹⁰⁾ は肺結核再治療例の場合の治療効果が菌陰性化に及ぼす要因の影響度の分析を行い、NTA 分類、排菌量、空洞の有無、空洞の単複の 4 因子が大きな影響を与えることを発表し、また、これらの因子は効果判定に再現性のあることを報告している。今回の治療成績の検討もこれにない、各種要因の菌陰性化に及ぼす影響について比較した。その結果、NTA 分類、排菌量、空洞の有無、空洞の単複の 4 因子はそのままではあまり、さらに空洞壁の性状、併用剤の耐性の有無に有意差が認められた。

併用剤の耐性の「あり群」では 6 カ月目 50%、12 カ月目 57.9% と菌陰性化率は悪いが、12 カ月目の成績が 6 カ月目よりわずかに上昇している。このことは 6 カ月

目でも RFP 感性であり、それがそれ以後の菌陰性化に成功したものがあつたためと考えたい。(表 2)

「なし群」の菌陰性化率は 6 カ月目 81.2% であり、この成績は第 13 次国療化研⁷⁾ の RFP と EB, TH のいずれかとの併用 (EB, TH はともに未使用) の再治療例の成績を若干下回つている。12 カ月目 82.4% で 6 カ月目とほとんど同じ成績であつた。

不成功例は 42 例 (28.2%) であり、そのなかで持続排菌者は 16 例 (約 10%) みられた。

胸部レ線像の改善は菌陰性化に比べ悪い。基本型、空洞型ともに 12 カ月目で約 80% は不変であつた。基本型で線維乾酪型、空洞型で硬化壁のものが多かつたことからすれば当然の結果でもあろう。

副作用は 12 カ月連続使用に耐えた症例であることにもよるが極めて少なかつた。

以上総括するに、RFP は副作用は少なく、治療効果が極めてすぐれている抗結核剤であると考ええる。最後に RFP 使用期間の問題、菌陰性化後の経過については引き続き、追究、検討を加えていきたい。

終りにご指導、ご校閲をいただいた砂原茂一院長に感謝し、ご協力いただいた医局の諸先生に感謝します。

本論文の要旨は第 48 回日本結核病学会で発表した。

文 献

- 1) 日結研：結核，45：257，1970.
- 2) 日結研：結核，46：371，1971.
- 3) 療研：結核，45：227，1970.
- 4) 療研：結核，47：457，1972.
- 5) 国療化研：臨床薬理，1：69，1970.
- 6) 国療化研：臨床薬理，1：74，1970.
- 7) 国療化研：結核，47：139，1972.
- 8) Parrot, R., Marchal, G., Deshais, B., Augier, J. and Gillet. : XXI International Tuberculosis Conference, 1971 Moscow.
- 9) 丸谷・石原：結核，47：111，1972.
- 10) 三井：最新医学，21：96，1966.