

原 著

RFPに関する療研第一次研究における  
RFP治療患者の3年後の遠隔成績

結核療法研究協議会

(委員長 五味二郎)

受付 昭和49年1月22日

THREE-YEAR FOLLOW-UP RESULTS OF THE FIRST CLINICAL  
STUDY ON THE DAILY AND TWICE-WEEKLY  
ADMINISTRATIONS OF RIFAMPICIN,  
INVESTIGATED BY THE TUBERCULOSIS  
RESEARCH COMMITTEE, RYŌKEN\*

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN

(Chairman : Jiro GOMI)

(Received for publication January 22, 1974)

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN, had carried out a clinical trial as to the therapeutic effects of RFP on retreatment cases of pulmonary tuberculosis from June, 1969, and the patients of this trial were followed up at three years interval after the beginning of the trial.

At the start of the trial, all patients were divided into two groups. Patients of the group I had been treated previously by various antituberculosis drugs including EB, and RFP was administered daily together with the previous regimen. The patients of this group might be classified as so-called monotherapy of RFP. Patients of the group II had never been treated with EB previously, and they were divided into two subgroups A and B at random. The patients of subgroup A (group II A) were treated with RFP daily plus EB daily, and the patients of subgroup B (group II B) were treated with RFP twice weekly plus EB daily. The dose of RFP in these three groups was equally 450 mg per day, and that of EB were 750 mg per day.

The patients of each group were followed up at an interval of three years from the beginning of this study and about ninety per cent of the cases were fully observed; that is, 100 cases of the group I, 61 cases of the group II A and 60 of the group II B could be followed up. Among these cases there were no significant differences in the background factors between II A and II B.

The number of cases in each group which showed consecutively negative cultures at 4th, 5th and 6th month after the start of the trial were 47 (47%) in the group I, 44 (72.1%) in the group II A and 48 (80%) in the group II B. There were some cases (1 case in group I, 6 cases in group II A and 3 cases in group II B) which showed negative conversion during 7~12 months. Including these cases, a total of 48 cases in the group I, 50 cases in the group

\* From the Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN c/o Inform. JATA, Kekkaku Yobokai Bldg., 8 Minami-Motocho, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

II A and 51 cases in the group II B could be followed up.

Among those who once converted to consecutively negative cultures, the rate of bacteriological relapse was 31.3% in the group I, 10% in the group II A and 7.8% in the group II B.

Judging from the rate of the bacteriological relapse in the follow-up study, it can be concluded that there was no difference in the therapeutic effects between two regimens of daily or biweekly RFP combined with daily EB, and the regimen of the so-called monotherapy was less effective.

緒 言

研 究 成 績

RFP の治療効果に関する療研の第一次の研究は、昭和 44 年 6 月から開始され昭和 47 年 8 月でほとんどすべての症例が 3 年を経過した。この時点において、主として再排菌の状況を観察する目的で遠隔成績の調査が行われた。ここにその成績を報告する。

研 究 方 法

RFP の治療は既報のごとく、EB 既使用のものには I 群として RFP 毎日+従前の治療が、EB 未使用のものには II A 群として RFP 毎日+EB 毎日々、あるいは II B 群として RFP 週 2 日+EB 毎日の方式が割り当てられたが、今回遠隔成績調査のため集められた症例数は、I 群 100 例、II A 群 61 例、II B 群 60 例であった。種々な理由による脱落などのため既報の症例数と若干数が違っているが II A 群と II B 群はほとんど同数であった (表 1 参照)。

これら各群の症例につき、再排菌の状況を比較観察した。

I. 背景因子 (表 1)

集められた症例の治療開始時の X 線像を NTA 分類から眺めると、高度進展は I 群 87%、II A 群 85.2%、II B 群 86.7% で、多くのものが高度進展で、しかも各群ほとんど同等であった。

II. RFP 治療期間 (表 2)

Table 2. Number of Cases in Each Group by Duration of RFP-treatment

Group	I	II A	II B
Total cases	100	61	60
Duration of RFP-treatment*			
6months	27	18	17
~ 9	12	9	5
~12	40	24	30
~18	12	7	7
~24	1	0	0
25months~	8	3	1

\* Because of the shortage in the sample supply, patients were not always treated with RFP after six months.

Table 1. Number of Patients by the Regimen of RFP-treatment and the NTA Classification

Subject of the trial		Patients who had been previously treated with regimens including EB	Patients who had never been treated with EB previously	
Regimen		I RFP <sub>7</sub> +Previous regimen	II A RFP <sub>7</sub> +EB <sub>7</sub>	II B RFP <sub>2</sub> +EB <sub>7</sub>
Number of cases observed		100	61	60
NTA classification	Far advanced	87 (87)	52 (85.2)	52 (86.7)
	Mod. advanced	13 (13)	9 (14.8)	8 (13.3)

Table 3. Bacteriological Findings at 4 th, 5 th and 6 th month after Starting RFP treatment

Group I (100 cases)				Group II A (61 cases)				Group II B (60 cases)			
47 (47%)	10	11	32	44 (72.1%)	10	1	6	48 (80%)	2	4	6
	↓ 1*				↓ 5*		↓ 1*		↓ 2*	↓ 1*	

\* Number of cases showing negative conversion during 7~12 months.

この研究においては RFP の治療は、初めの 6 カ月は確実に実行されているが、その後は RFP 入手の関係で RFP が更に継続されたものと、これを中止して他の治療に変更されたものがある。すなわち RFP の継続期間がまちまちである。表でみると 12 カ月 RFP が継続されたものが多いが 6 カ月で中止されたものもかなりの数になつている。

Ⅲ. RFP開始後6カ月の時点における排菌状況(表3)

RFP の治療が初めの 6 カ月は確実に実行されていることから、6 カ月の時点における菌の陰性化をまず評価し、それに基づきその後の菌の経過を観察しようとした。

表中の各群で (一, 一, 一) と示されているのが 6 カ月の時点からさかのぼつてその前の 3 カ月すなわち RFP 開始後 4, 5, 6 カ月の培養成績がいずれも (一) であるものである。このように RFP 治療により一応陰性化と

判定されたものは I 群で 47 例 (47%), II A 群で 44 例 (72.1%), II B 群で 48 例 (80%) であつた。

なお表中 12 カ月の時点で新たに菌陰性化と判定されたもの、すなわち RFP の治療効果が遅れてあらわれたものの例数が \* 印で示されている。これらを (一, 一, 一) 例に加えて、I 群計 48 例, II A 群計 50 例, II B 群計 51 例について以後の再排菌の状況がしらべられた。

Ⅳ. 再排菌を示した症例の病状経過(表4)

再排菌を示した症例の、RFP 開始時の病型、RFP 投与期間、最初の菌陰性化の状況、RFP 開始後 7~12 カ月、13~24 カ月、25~36 カ月の 3 期間別の培養成績、3 年後の現状を一括して表示した。表中○印の中の数字はそれぞれの期間中に培養陽性であつた月数である。

I 群の再排菌例 15 例についてみると、No.1 から No.7 までの症例はいつたん菌陰性化後かなり早期に再排菌

Table 4. Patients Who Showed Bacteriological Relapse in Each Group

(Group I)

No.	NTA Classification at the start of RFP-treatment	Duration of RFP-treatment (months)	Tubercle bacilli by culture at 4th, 5th, 6th month	Follow up period (months)			Present conditions
				7~12m.	13~24m.	25~36m.	
1	Far adv.	6	— — —	→①	→④		Died
2	"	12	— — —	→①	→③		Uncertain
3	Mod. adv.	12	— — —	→①	→⑥	→⑩	Under home care
4	Far adv.	15	— — —	→⑤	→⑩	→⑩	Remained at hospital
5	"	6	— — —	→②	→⑪	→⑫	"
6	"	6	— — —	→⑥	→⑫	→⑫	"
7	"	36	— — —	→②	→⑤	→⑦	"
8	Mod. adv.	7	— — —		→⑤	→⑩	Under normal work
9	Far adv.	24	— — —		→⑩	→⑩	Died
10	"	8	— — —		→④	→⑤	Remained at hospital
11	"	18	— — —		→②	→⑨	"
12	"	36	— — —		→⑤	→⑧	"
13	"	17	— — —		→⑫	→⑫	"
14	"	10	+ — —	→⑩	→⑨	→⑨	"
15	Mod. adv.	8	— — —		→(*)	→②	Under ambulant treatment

(Group II A)

1	Far adv.	14	— — —	→①	→⑦	→⑨	Remained at hospital
2	"	12	— — —		→④		Died
3	"	6	— — —		→⑤	→④	Remained at hospital
4	"	9	— — —		→①	→⑩	"
5	"	10	— — +	→⑩	→(*)	→②	Under ambulant treatment

(Group II B)

1	Far adv.	9	— — —	→⑤	→(Op.)	→⑦	→⑥	Remained at hospital
2	"	7	— — —		→(*)	→⑤	→⑦	Under ambulant treatment
3	"	13	— — —			→②	Remained at hospital	
4	Mod. adv.	6	— — —			→②	"	

○: Number of positive results among monthly cultures during the indicated period.

(\*) : Discharged from hospital.

(Op.) : Surgical treatment.

しており No. 8 から No. 13 までの症例は1年後から2年までの間に再排菌している。No. 14は6カ月の時点の判定では(+, -, -)であつたものがその後の6カ月は陰性を続け、更にその後には再排菌している。

II A群の再排菌は5例であるが、No. 1は7~12カ月の間に1回だけ排菌その後は頻回陽性をを続けている。No. 2からNo. 4までは12カ月後から再排菌、No. 5は6カ月の時点の判定で(-, -, +)であつたものがその後の6カ月は陰性を続けその後退院し外来治療中に再排菌している。

II B群の再排菌4例についてみると、No. 1は早期に再排菌しておりその後外科的手術にもかかわらず菌陽性を続けており、No. 2は退院後外来通院中に陽性を続けている。No. 3, 4は2年経つて後に入院中に再排菌している。

V. RFP 開始後の期間別再排菌 (表5)

再排菌例をRFP開始後の期間別にまとめて表示した。すなわちRFP開始後7~12カ月の早期にI群で7例、II A群で1例、II B群で1例、13~24カ月の1年間にI

Table 5. Number of Cases with Bacteriological Relapse in Each Group by Months after the Start of RFP-treatment

Months after the start of RFP-treatment	Once negative converted at least for 3 months	I	II A	II B
		100cases	61cases	60cases
		48	50	51
Bacteriological relapse occurred at :	7~12 m.	7	1	1
	13~24 m.	7	3	1
	25~36 m.	1	1	2
Total (%)		15 (31.3)	5 (10)	4 (7.8)

Table 6. Number of Cases with Bacteriological Relapse by Duration of RFP-treatment

Duration of RFP-treatment	I				II A				II B			
	6m.	~9	~12	13m.~	6m.	~9	~12	13m.~	6m.	~9	~12	13m.~
Cases showing consecutively negative cultures for 3 months at the early Stage of RFP-treatment	9	4	22	13	12	9	19	10	12	5	26	8
Bacteriological relapse (%)	3 (33.3)	3 (75)	3 (13.6)	6 (46.1)	1 (8.3)	1 (11.1)	2 (10.5)	1 (10)	1 (8.3)	2 (40)	0 (0)	1 (12.5)

Table 7. Number of Patients in Each Group by Present Conditions (%)

	Remained at hospital	Died	Discharged from hospital	Present conditions after discharge from hospital				
				Under normal work	Under light work	Porspective for returning to normal life	Under home care	Uncertain
I	45 (45)	19 (19)	36	20 (20)		8	4	4
II A	19 (31.1)	5 (8.2)	37	15 (24.6)		6	1	15
II B	18 (30)	5 (8.3)	37	22 (36.7)		0	0	15

群で更に7例、II A群で3例、II B群で1例、25~36カ月の1年間にそれぞれ1, 1, 2例であつた。合計するといつたん陰性化したもののうちI群では31.3%が、II A群では10%が、II B群では7.8%が再排菌していることになる。すなわちI群では一たび菌陰性化してもその後の再排菌が多くしかも早い時期に起るものが多く、これに比べるとII群の再排菌は遙かに少なく、しかもII AとII Bの間にはほとんど差がみられない、という成績である。

VI. RFP 治療期間別再排菌 (表6)

RFPの治療期間を、6カ月だけ、それ以上9カ月まで、12カ月まで、13カ月以上に区分して治療期間別再排菌の状況を表示した。すなわちいつたん菌陰性化してもRFPを更に継続している例も多いこと、またRFPの治療期間が短かつたものに再発が特に多いとは必ずしもいえないように思われる。

II A群とII B群についてみると、一たび菌陰性化したもののおのおの12例が6カ月だけRFPの治療が行われているが、それらのうち1例(8.3%)のみずつが3年の間に再排菌しているだけである。これからみるとRFPの治療期間については、EBと併用した場合はスタートから少なくとも6カ月が必要ということができるよう思われる。

VII. 3年後の現状 (表7)

現在もお入院中のものがI群で45%、II A群で31.1%、II B群で30%もいる。またこの間の死亡がI群で19%、II A群で8.2%、II B群で8.3%である。RFPの治療によるもお治療目的が達せられなかつたもの数もこのようになりに多いことが目立つ。このような不成功例はやはりI群に多く、II AとII Bは同等で

あつた。

社会復帰の状況も、普通勤務、軽勤務および近く復帰の見込みを合わせるとⅡAとⅡBはほとんど同等であつた。

#### 総括ならびに考案

RFPが結核化学療法の分野に登場してから数年になるがその遠隔成績の報告は未だ皆無といつてよい<sup>2)</sup>。緒言で述べたごとく療研の「結核再治療患者に対するRFPの治療効果」に関する第一次の共同研究は昭和44年6月から開始され研究方法で述べたとき治療方式によつて治療された。その6カ月の成績はすでは報告されていくごとく、既治療患者に対しRFPは準単独投与でもかなり優秀な成績を示し、これに未使用のEBを併用すると更にその効果が増強し、この際RFP週2日投与でも毎日の場合とほとんど同等の効果があつた。更に、これらの方式の効果の批判には今後なお長期の経過観察を要する、と結論した。この結論に沿つて今回はRFP開始より3年後の遠隔成績の調査が行われたものである。

今回の調査は主として再排菌の状況の観察に重点がおかれた関係上、まず治療開始後6カ月の時点における菌陰性化の状態が各症例について再チェックされた。それには従来の方法と異なり、菌陰性化についてのよりきつい評価法が用いられた。すなわち治療6カ月の時点からさかのぼつてその前の3カ月、言い換えると治療開始後4, 5, 6カ月の排菌状況を、①いずれの月も(-)のもの、②1つの月だけ(+)のもの、③2つの月が(+)のもの、④いずれの月も(+)のもの、というふうに4区分した。今回の症例についてみると①に属する症例はⅠ群で47例(47%)、ⅡA群で44例(72.1%)、ⅡB群で48例(80%)であつたが、これらの症例についてその後の再排菌がしらべられた。また②, ③, ④に属する症例のうち7ないし12カ月の期間中連続的に菌陰性化した症例がⅠ群で1例、ⅡA群で6例、ⅡB群で3例あつたが、これらも①に組入れられて合計Ⅰ群48例、ⅡA群50例、ⅡB群51例についてその後の排菌状況がしらべられた。排菌は主として培養成績の経過観察に統一したが、鏡検成績も参考とし、症例ごとに全経過を眺め経過中に1回だけ培養陽性という症例は今回は再排菌とはみなさないことにした。

かくして観察された成績によれば、一たび菌陰性化と判定されたもののうち3年の間に再排菌と判定されたものは、Ⅰ群の48例中15例(31.3%)、ⅡA群の50例中5例(10%)、ⅡB群の51例中4例(7.8%)であつた。すなわちⅠ群の再排菌例は多く、これに比べるとⅡ群は遙かに少なくしかもⅡAとⅡBの間にはほとんど差がないという成績である。またRFP治療期間別にみた場合6カ月治療でも再排菌例が特に多いとはいへなかつ

たことから、RFPを強力な感性の抗結核薬と最短6カ月併用して菌陰性化した場合は、RFP週2日法でも再排菌が極めて少ない、という印象を受けた。

3年後の現在もお入院中のもの、この間に死亡したもののなど治療不成功例についてみてもこれらはⅠ群に多くⅡAとⅡB群は同等であつた。また社会復帰の状況からみてもこれはⅠ群に少なくⅡAとⅡB群は同等であつた。

以上、今回の遠隔成績からみても、RFPの治療効果はⅠ群で劣り、Ⅱ群が優り、しかもⅡAとⅡBは同等である、と結論される。なお以上の成績については、今回の対象症例が再治療例であつたこと、また病型も重症例が多かつたことなどを考慮に入れなければならないと思われる。

#### 結 論

再治療肺結核患者に対しⅠ群RFP準単独、ⅡA群RFP<sub>7</sub>+EB<sub>7</sub>、ⅡB群RFP<sub>2</sub>+EB<sub>7</sub>の治療を行い、治療開始後3年間の再排菌の状況をしらべ次の成績を得た。

1. Ⅰ群(100例)では一たび菌陰性化(48例)してもその後の再排菌例(15例=31.3%)が多かつた。
2. これに比べるとⅡA群(61例)では一たび菌陰性化したもの(50例)のうち5例(10%)が、ⅡB群(60例)では一たび菌陰性化したもの(51例)のうち4例(7.8%)が再排菌しておりⅠ群に比べると遙かに少なく、しかもⅡAとⅡB群の間にはほとんど差がみられなかつた。
3. 以上の遠隔成績から眺めても、RFPの治療効果は、準単独治療の場合にはRFPに未使用のEBを加えた併用療法よりも劣り、しかもこの際RFPが週2日の場合も毎日の場合とほとんど同等の成績であつたことは注目に値する。

#### 文 献

- 1) 結核療法研究協議会：結核，45：227，1970.
- 2) 山本正彦他：結核，47：393，1972.

〔協力委員・所属施設〕 礎江駿一郎(結核予防会愛知県支部第一診) 伊藤忠雄(国療神奈川) 井上満(国療埼玉) 岩本吉雄(国療福岡東病南部病棟) 上田直紀(国療道北病) 梅本三之助(国療宮崎) 江川三二(国療新潟) 大池弥三郎(弘大内科) 岡捨己(東北大抗研) 冲中重雄(虎の門病) 箆島四郎(長崎大第2内科) 川添大士郎(国療東名古屋病) 河盛勇造(国病泉北) 北鍊平(久我山病) 木野智慧光(結核予防会結研附属療) 木下康民(新大内科) 木村栄一(日医大内科) 楠信男(福島県医大内科) 熊谷謙二(国病東2) 倉田庫司(国療千葉東病) 小坂久夫(国療村山) 小清水忠夫(国療再春荘) 後町登美男(国療函館) 小林栄二(結核予防会保生園病) 小林君美

(国療岐阜病) 五味二郎(慶大内科) 近藤角五郎(国療北海道第2) 佐藤智(東京白十字病) 篠田厚(九大胸部研) 島村喜久治(国療東京病) 杉山浩太郎(九大胸部研) 砂原茂一(国療東京病) 関口一雄(聖隷病) 高橋欽一(国療南横浜病) 高橋龍之助(国療中部病) 立野誠吾(札医大附属総合病呼吸器) 田村政司(国療兵庫中央病南病棟) 徳臣晴比古(熊大内科) 戸塚忠政(信大第1内科) 中村健治(国療天竜荘) 西野竜吉(国療大日向荘) 馬場治賢(国療中野病) 平川公義(国療貝塚千石荘) 福原徳光(東大医科研附属病) 藤井実(国療広島病) 藤岡萬雄(埼玉県立小原療) 古田守(市立秋田総合病) 宝来善次

(兵庫医大) 前川暢夫(京大胸部研) 前田勝敏(国療豊福園) 正木幹雄(聖路加国際病) 松村寛三郎(都立府中病) 三上次郎(国病東京第1) 美甘義夫(関東中央病) 村尾誠(北大内科) 八塚陽一(国療山陽荘) 山崎正保(国療刀根山病) 山下英秋(静岡県立富士見病) 山田充堂(伊豆遙信病) 山本和男(大阪府立羽曳野病) 若原正男(国療長野)

[地方幹事] 今野淳(東北) 山本正彦(東海) 前川暢夫(京都) 立花暉夫(大阪) 篠田厚(九州)

[担当幹事] 青柳昭雄・石原啓男・大里敏雄・松宮恒夫・村田彰・福原徳光・山口智道・吉沢久雄