

原 著

難治肺結核症に対する RFP 隔日法の臨床

北谷文彦・藤本四郎・旭敏子
小西池穰一・瀬良好澄

国療近畿中央病院

沢井陽・高瀬喜太郎・遠藤勝三

結核予防会大阪支部療養所

受付 昭和 49 年 2 月 5 日

CLINICAL STUDY ON RIFAMPICIN APPLIED EVERY
OTHER DAY FOR SEVERE CAVITARY
PULMONARY TUBERCULOSIS*Fumihiko KITATANI, Shiro FUJIMOTO, Toshiko ASAHI,
Jyoichi KONISHIIE, Yoshizumi SERA, Akira SAWAI,
Kitaro TAKASE and Katsuzo ENDO

(Received for publication February 5, 1974)

A regimen using Rifampicin every other day might be one of the proper regimen of RFP treatment, if the lag time of tubercle bacilli, the incidence of side-effects and the cost of the drug are taken into consideration. The RFP every other day regimen was applied to 36 cases of severe pulmonary tuberculosis who failed to be cured by chemotherapy and showing resistance to almost all anti-tuberculous drugs except EB. RFP in a dose of 450 mg was given every other day 60 minutes before the breakfast, and EB in a dose of 750 mg was given daily after the breakfast.

After 6 months' treatment, tubercle bacilli in sputum converted to negative in 67% on culture. Among cases remained sputum positive, the emergence of RFP resistance was observed already 2 months after starting RFP treatment, and the majority of strains showed complete resistance to 50 mcg/ml RFP. Chest X-ray findings showed no changes in most of the cases.

Two cases dropped out from the treatment; one case soon after starting treatment due to eruption, and another case at 5th month by death due to encephalomalacia. As the side-effects, albuminuria was seen in 5 cases, thrombocytopenia in 2 cases, and the increase of eosinophiles in 5 cases, and all of them were transient. Slight increase of serum transaminase was seen in 8 cases, and the slight elevation of serum bilirubin in 5 cases. Eight cases complained gastrointestinal disturbances, but all of them were slight and RFP was not interrupted.

Summarizing the results mentioned above, a regimen using RFP every other day with EB daily could be evaluated as a effective and safe regimen.

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

はじめに

日本結核病学会治療専門委員会は、昭和 48 年 6 月、Rifampicin (RFP) の結核症治療への使用に関する見解¹⁾を発表し、このきわめて優秀な抗結核剤の適正な使用方法について種々解説したが、毎日法か間欠法かの問題については、なお今後研究すべき余地が残されているとして結論をひかえている。

これは、RFP 週 2 回法でも、毎日法と比べてほぼ同等の効果とする療研²⁾の報告や、世界各国で広く試みられている間欠法のすぐれた治療成績^{3)~6)}を評価しているためであるが、週 1 回ないし 2 回の間欠法には、時に重篤な副作用がみられており^{6)~11)}投与量の問題もからんで、これらの研究成果が未だ十分の域を出ないためであろうと解される。

私どもは、lag time¹²⁾¹³⁾ side effect, economy の 3 点を考慮して、RFP のより効率的な使用方法を検討するために、昭和 46 年 1 月から、難治型肺結核患者を対象に隔日投与法を行つているので、ここに治療 6 カ月の成績を報告する。

対象と方法

入院中の菌陽性が持続している難治型肺結核患者で、既往に Ethambutol (EB) 使用のありなしを問わず、その耐性度が 5 mcg/ml 不完全までで、まだ EB に期待の余地を残していると考えられる症例を対象として、

Table 1. Background of Subjects

Sex	Male	31
	Female	5
Age	~40 years	13
	41 years & over	23
Duration of Tbc	less than 5 years	10
	5~10 years	8
	more than 10 years	18
Chest X-ray (GAKKEN)	Basic lesions C	36
Tubercle bacilli	Smear { Positive	21
	{ Negative	15
	Culture { Positive	35
	{ Negative	1
Drug resistance	R to 4~5 drugs	14
	6~7 drugs	13
	8 drugs	8
	Unknown	1
EB	Given previously	23
	None	12
	Dubious	1

RFP 450 mg は隔日に、朝食 1 時間前、EB 750 mg は毎日朝食後にナースの手から確実に投与し、検痰は毎月 3 回以上、血液、臨床化学検査、検尿、眼科検査は毎月 1 回以上、胸部 X 線検査は 3 カ月に 1 回ずつ実施して厳重にチェックし、また菌の耐性検査は 1% 小川培地で間接法により行つた。

背景因子

難治型肺結核症例で EB 5 mcg/ml 不完全までという条件をみたしてくれる症例はきわめて少なく、2 年を経過して 6 カ月の治験を集計したものは 36 例にすぎない。その背景因子は Table 1 に示す通りで、男子が 31 例と多く、平均年齢は 46 歳とやや高く、また病歴も 5 年以上が 26 例で、病型も全例が学研 C 型であり、35 例は共に多剤耐性をもち、EB 既使用は 23 例に確認された。

成績

菌の推移

菌の推移を Table 2 に示した。すなわち開始前から

Table 2. Tubercle Bacilli in Sputum during Treatment

		Before	Months after starting treatment					
			I	II	III	IV	V	VI
Smear	+	21	11	10	12	11	8	6
	-	15	24	25	23	24	27	28(78%)
Culture	+	35	16	14	11	11	10	10
	-	1	19	21	24	24	25	24(67%)

Converted to negative
In cases using EB previously 13/23(56.5%)
In cases EB has not been used 9/12(75.0%)

Table 3. Emergence of RFP-resistance

At start of therapy	RFP-resistance (mcg/ml)	No.	Emergence of RFP-resistance (mcg/ml)	Months after starting treatment					
				I	II	III	IV	V	VI
Sensitive	15	15	Converted to negative	18	20	23	23	24	23
			Sensitive	1	1	2	1		
5 i	3	3	5	3	1	1	1		
5 c	6	6	5	2	2				
10 i	2	2	10						
10 c	3	3	10	1					
20 c			20	2			1		
50 c			50	2	5	6	6	8	
Not tested	6	6		5	5	2	2	2	
Total	35	35		34	34	34	34	34	

i: Incompletely resistant
c: Completely resistant

Table 4. Changes in Chest Radiogram (34 cases GAKKEN C, extent; small 2, medium 27, large 7)

Basic lesions	After 6 months	Cavities								
		Sclerotic-walled				Non-sclerotic-walled				
		X	Y	Z	b	a	b	c		
	Number of cavities	6	7	34	1	0	3	6		
	Markedly improved					2	1			
2	Moderately improved			1	2	1	2			
3	Slightly improved	2	3	4	1			2		
28	Unchanged	3	3	28				1		
1	Deteriorated	1								

治療中を通じて、塗抹陽性、培養陰性の1例があり、また初回投与時から発熱、発疹が出て中止した1例と、5カ月目に脳軟化症で死亡の1例、あわせて2例が脱落したために、表のような数字になっているが、6カ月後の培養陰性は36例中24例、67%である。これをEB既使用群と未使用群に分けてみると、一応、前者で56.5%、後者で75%となり、EB未使用群での陰性化が優位の結果を得た。

耐性

RFP耐性菌の出現状況はTable 3に示したが、2カ月目5例、3カ月目で6例が50 mcg/mlの高度耐性を獲得した。

X線所見

X線像の変化をTable 4に示した。すなわち左に基

本型、右に空洞型と分けて、6カ月後の判定を行つた結果、基本型で28例が不変であつたが、厚壁多房空洞Kzと判定された空洞でも6カ月で中等度改善を示した例が2例認められた。

副作用

血液、臨床化学検査等の結果はTable 5に一括して示した通りで、血小板数50%以上減少を4カ月目に2例にみたが共に一過性であり出血傾向は認めなかつた。10%以上のEosinophiliaが2カ月以上持続した

もの5例を認めたが、白血球が2,500以下に減少した例はみなかつた。

肝機能検査で、総ビリルビン0.6以上、GPT 20以上、GOT 30以上、AP 10以上ときびしい線で異常値と判定したが、ビリルビン上昇7例、GPT上昇8例、GOT上昇3例、AP上昇を12例に認め、それらはいずれも軽微ではあつても再上昇するものや、異常値の持続するものが少数ながら認められた。

蛋白尿を5例に、尿酸値上昇を2例に認めたが、共に一過性であつた。

胃腸障害は8例に認めたが、いずれも内服に耐えうるものばかりで、消化剤の併用で無難に経過した。

また視力障害、神経系障害は認めなかつた。

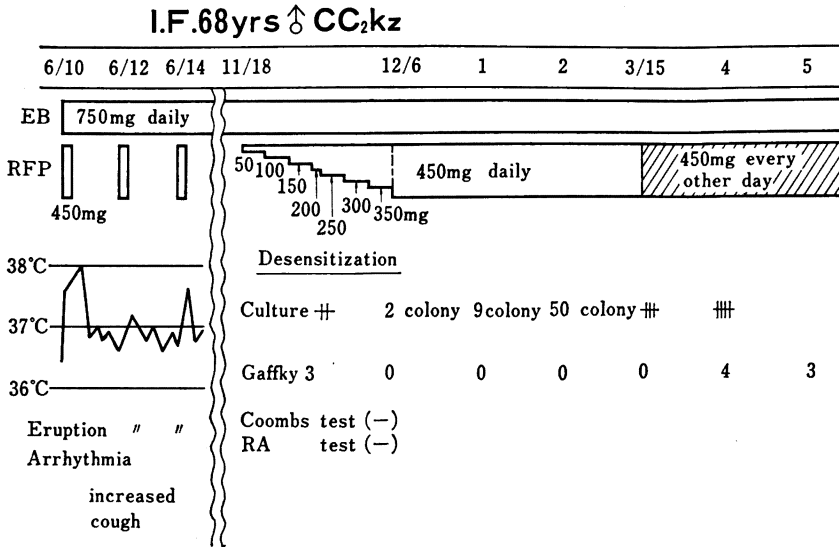
なお初回から発疹、発熱、不整脈が出て第3回目の投

Table 5. Incidence of Side-effects during 6 Months Treatment

		Total	Months						
			I	II	III	IV	V	VI	
Thrombocyte ↓	>50%	2				2			
WBC ↓	<2,500	0							
Eosinophiles ↑	>10%	5	4 Temporarily Continue	2	2	2	3	4	3
Bilirubin ↑	>0.6	7	5 Temporarily Reappear	3	2	2	2	1	1
GOT ↑	>30	3	3 Temporarily	1		1		1	1
GPT ↑	>20	8	5 Temporarily Reappear	5	5	4	5	4	4
Al-P ↑	>10	12	7 Temporarily Reappear	4	6	7	4	6	5
Ur A ↑	>7	2			2				
BUN ↑	>25								
C-nin ↑	>1.6								
Alb. Ur		5				2	1	2	3
Eruption		1*							
G.I. disturbance		8		4	6	7	8	8	7

* Dropped out

Fig. 1. A Case Showing Allergic Reactions



薬で脱落した症例を Fig. 1 に示したが、中毒性のものであろうかと考えている。

考 案

昨今、強力な抗結核剤がつぎつぎと開発された結果、世界的な傾向として、連日から間欠へ、分服から屯用へと、その投与方式が大きく変わりつつあり、特に RFP は Economy の点で週 2 ないし週 1 回の大量法も試みられ、抗菌効果からみて、連日法と大差なしとする報告²⁾⁻⁵⁾ が数多くみられるようになったが、反面、ショックなどの allergic な side effect の発現が間欠法に多くみられるとの報告⁶⁾⁻¹¹⁾ が相次ぎ注目を集めている。

私どもが隔日法を選んだ動機は、はじめにもふれたが、① Mitchison ら¹²⁾¹³⁾ の lag time に関する研究結果を重視したこと、② RFP の作用機作から生体に及ぼす種々の副作用を懸念したこと、③ 経済的理由の 3 点からであり、その投与量は 10 mg/kg に近い 450 mg とし、朝食 1 時間前に内服させることとした。

対象に選んだ症例は、過去の治療で失敗した多房空洞をもつ菌陽性の難治型に限られ、しかも EB にまだ効果が期待できると考えられた症例で、EB 750 mg を毎日朝食後に投与して併用とした。

今回の報告は、この Regimen の 6 カ月の結果のみを取り上げた第 1 報にすぎないので、例数も少なく、また条件を満足させる症例が少なかったため、対照群はとれず不満足ではあるが、毎日法での既報告²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ とほぼ近似した臨床効果を得た。

副作用については、血液、肝、腎、消化管、皮膚、視聴器につき、綿密な観察と検査を繰り返したが、きわめてまれと思われる初回からの発疹、発熱例 1 例を除いて

他に重篤な障害はみられなかった。

RFP の肝毒性については、INH を併用することにより増強されるが、EB との併用では多くは一過性とする Smith¹⁶⁾ や Lees ら¹⁷⁾⁻¹⁹⁾ の一連の報告があり、一般に軽微とされているが、私どもはすでに RFP 450 mg を毎日法で 1 カ月以上投与した 289 症例中、4 例 (1.4%) に発黄を経験し (Fig. 2), うち 2 例は共に治療 4 カ月以内の発症であったことから、肝機能検査は特に詳細に検討し、Transaminase 値、AP の値については severe な線で観察した結果、肝障害と指摘できる症例は認めないまでも、軽微ながら GPT, GOT の再上昇や異常値の持続するものが少数認めえた。

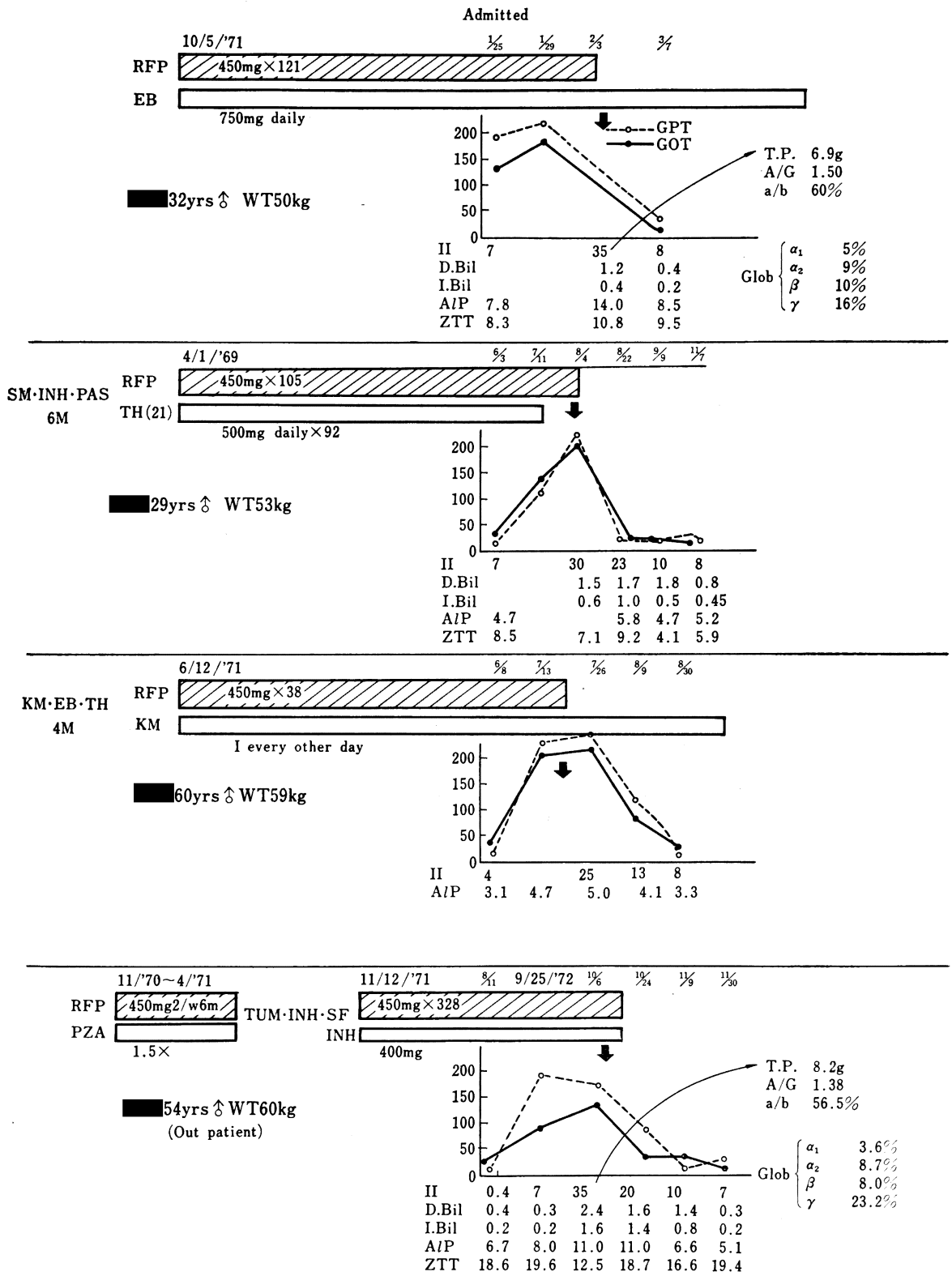
薬剤による肝障害は、治療期間、すなわち投与総量に関与することも多いので、あくまでも 6 カ月に限つての結果であることに留意したい。

間欠投与時にみられることが多いとされる allergic な side effect については、すでに諸家の報告⁶⁾⁻¹⁰⁾ があり、われわれも週 2 日法 17 例中 2 例に間欠熱をみてこれを報告¹¹⁾ しているが、今回の隔日投与群からはこのような症例はみていない。1 日おきという短い interval では、免疫抑制的な機作が働いているのか、減感作的効力があるのか、あるいは双方が複雑に相かかっているのか判然としないが、注目に値すると思われる。

早期に耐性がつき、無効に終わった 8 症例につき検討したが、いずれも厚壁多房空洞をもち、排菌量も多いと考えられる症例で、おそらく毎日投与したとしても同様の結果に終わるであろうと考えられる高度進展例であった。

日本における結核治療は外国に比して長すぎはしないかとの批判があり、また初回から強力な薬剤を併用する

Fig. 2. 4 Cases of RFP Induced Jaundice



ことによつて short course 化への歩みが試みられているが、難治型症例については、長期化せざるをえないのでこの regimen の期間を原則として2年を目標にかかげている。無効例の脱落はいたし方ないところであるが、長期陰性持続後の微量菌出沒のケースについては副作用のない限り2年間は続けることにしたい。

本邦の結核もここまで来た現在、各人各様症例に応じた“menu”でという声に、基本姿勢の上に立つての場合に限定してなら当然と筆者らも同調するものであるが、RFP の隔日投与は、その管理が難しく、特に外来でこれを実施するにあつては、患者の性格をも十分に吟味した上で行われるべき療法であり、どの case にも適応しうる安易なものではないと考える。

このような治験は、大きな組織の上に立つた協同研究でなければ、その効果判定はきわめて困難であることに異論はないが、限られた施設で、長期にわたるきめ細かい観察もまた重要なことであろう。

本邦で隔日投与の効果を検討した報告は、橋本ら¹⁹⁾のものがあり、これに類似の山本ら²¹⁾の週3回法の成績があるが、共にひかえめな評価の中にも今後検討されるべき投与方法としている。

長期化を要する化療で、その投与量を最小必要量におさえたいと願い、RFP 450 mg 隔日、EB 750 mg 毎日という trial を試みた結果、6カ月現在、EB 未使用群で75%、既使用群で56.5% とほぼ満足しうる菌陰性化を安全裏に認めえた。目標後の2年、さらにその後の成績はどのようになるのか、今後も例数をふやして follow up していきたい。

おわりに

難治肺結核症に RFP 450 mg 隔日・EB 750 mg 毎日の投与を行い、6カ月後の集計から次の結果を得た。

- 1) ほぼ満足しうる治療効果が得られ、また重篤な副

作用は認めなかつた。

- 2) EB 未使用者にはとくに効果的であつた。

- 3) RFP 隔日投与方法は更に広く検討するに値する投与方法と思われる。

本論文の要旨は第48回日本結核病学会総会で報告した。本研究に使用した RFP は第一製薬の提供によつたものである。記して謝意を表する。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療専門委員会：結核，48：265，1973.
- 2) 結核療法研究協議会：結核，45：227，1970.
- 3) Verbist, L. et al.: Chest, 61：555, 1972.
- 4) Anastasatu, C. et al.: 第22回国際結核会議，1973.
- 5) Horsfall, P. A. L.: 第22回国際結核会議，1973.
- 6) Blajchmann, M. A. et al.: Brit. Med. J., 3：24, 1970.
- 7) Poole, G. et al.: Brit. Med. J., 3：343, 1971.
- 8) 岡捨己 他：日本胸部臨床，30：79, 1971.
- 9) Sister Aquinas, M. et al.: Brit. Med. J., 1：765, 1972.
- 10) 山本和男 他：結核，47：467, 1972.
- 11) 旭敏子 他：医療，27：11, 1973 (投稿中).
- 12) Mitchison, D. A.: Bull. Int. Un. Tuberc., 60：322, 1970.
- 13) Dickinson, J. M. et al.: Tubercle, 51：82, 1970.
- 14) 日本結核化学療法研究会：結核，45：251, 1970.
- 15) 全国自治体病院協議会：結核，46：423, 1971.
- 16) Smith, J. et al.: Chest, 61：587, 1972.
- 17) Lees, A. W. et al.: Tubercle, 52：182, 1971.
- 18) Lees, A. W. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 105：129, 1972.
- 19) Lees, A. W. et al.: Chest, 61：579, 1972.
- 20) 橋本正 他：結核，47：273, 1972.
- 21) 山本正彦 他：結核，48：197, 1973.