Kekkaku 結核 Vol. 49, No. 7

原　著

Rifampicin 治療により菌陰性化した重症再治療肺結核症例のその後の排菌，特に Rifampicin 使用期間との関係について

山本正彦・森下宗彦
名古屋市立大学第2内科
平野善憲
名古屋第二赤十字病院
永田彰
愛知県立愛知病院
矢崎正康
愛知県立尾張病院

受付　昭和49年4月21日

BACTERIOLOGICAL RELAPSE AMONG THE PREVIOUSLY TREATED ADVANCED PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WHOSE SPUTUM CONVERTED TO NEGATIVE BY THE RIFAMPICIN TREATMENT, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE DURATION OF RIFAMPICIN ADMINSTRATION

Masahiko YAMAMOTO, Munehiko MORISHITA, Yoshinori HIRANO, Akira NAGATA and Masayasu YAZAKI*

(Received for publication April 21, 1974)

The course of the sputum examination were followed up for 24 months in 94 cases of previonsly treated advanced pulmonary tuberculosis whose sputum coverted to negative consecutively at the 4th, 5th and 6th months after the adminstration of Rifampicin (RFP).

RFP was adminstrated 450 mg daily for 24 months in 58 cases, daily for the first 6 months and thereafter reduced to twice a week in 8 cases, daily for the first 6 months, twice a week for the second 6 months and stopped thereafter in 20 cases, daily for the first 6 months and stopped thereafter in 4 cases, and 450 mg twice a week for 24 months in 4 cases. Two other susceptible drugs were combined with RFP in 16 cases, one susceptible drug was combined in 28 cases, and no such drug was combined in 50 cases.

The background factors of 94 cases were as follows : males were 64 and females were 30 ; 23 cases were younger than 39 years of age, 50 cases between 40 and 59 years and 21 cases

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School, Mizuho-Ku, Kawazumi, Nagoya 467 Japan.

were older than 60 years ; the duration of previous chemotherapy was less than 1 year in 10 cases, from 1 to 5 years in 34 cases, from 5 to 10 years in 24 cases, and more than 10 years in 26 cases ; 20 cases were moderately advanced and 74 were far advanced ; 2 cases were non-cavitary, 10 cases with nonsclerotic walled cavity, 61 with sclerotic walled cavity and 21 were far advanced-mixed type.

Out of 94 cases, 15 became sputum positive during 24 months after the begining of RFP treatment, and the bacteriological relapse rate was 17.0%, though in 9 cases or 9.6%, the bacteriological relapse was only transient and their sputum converted to negative again.

In 9 out of 15 relapsed cases, the bacilli became positive between 7th to 9th month after starting the treatment with RFP and the bacteriological relapse rate became lower thereafter.

The bacteriological relapse rate was higher among the following cases than the other cases; cases older than 60 years of age, the far advaned-mixed type, cases in which no other susceptible drug was comined with RFP, and cases showed deterioration on chest roentgenogram.

The bacteriological relapse rate during 24 months was 49.8% among cases in which the adminstration of RFP was stopped after 6 months daily treatment, and 50% in the cases RFP was adminstrated twice a week from the beginning, and the relapse rates of these two groups were higher than the other regimens.

The bacteriological relapse rate during the second 6 months among cases who were treated with daily RFP during the first 6 months was 12.1% when RFP was contineously adminstrated daily and 7.2% when reduced to twice a week. The relapse rate during the third 6 months was 1.3% among cases continuing daily RFP treatment, 5.5% among cases with twice a week RFP treatment, and 5.4% among cases who stopped RFP.

It was suggested that the bacteriological relapse rate might not become higher when daily RFP was reduced to twice a week after 6 month and was stopped after 12 months among cases whose sputum converted to negative consecuting at the 4th, 5th and 6th months after starting the adiminstration of RFP.

---

1. 緒　　言

Rifampicin (RFP) は極めて強力な抗結核剤であり，重症再治療肺結核症例に投与しても高率に菌陰性が得られることは衆知の事実である。しかしこれらの症例において菌陰性化が得られたあと，RFP をいつまで使用しつづけるについては必ずしも一致した見解が得られているわけではないと思われる。

われわれは今回 RFP 投与により菌陰性化した後種々の期間 RFP 投与を受けた症例のその後の再排菌の状況を分析し，その結果から菌陰性化の得られたあとの RFP の適当な投与期間につき考察を加えたので報告する。

2. 観 察 対 象

観察対象は RFP 投与により，投与開始後4カ月目，5カ月目および6カ月目の連続3カ月間菌陰性化が得られ以後少なくとも 12 カ月目まで経過を観察しえた重症再治療肺結核症 94 例である。

観察期間は 94 例については 12 カ月以上，84 例については 18 カ月以上，78 例については 24 カ月以上であつた。

症例の背景因子は男 64 例，女 30 例；40 歳未満 23 例，40 歳以上 60 歳未満 50 例，60 歳以上 21 例；既往化療期間は 1 年未満 10 例，1 年以上 5 年未満 34 例；5 年以上 10 年未満 24 例，10 年以上 26 例；NTA 分類で minimal 0 例，moderately advanced 20 例，far advanced 74 例；空洞なし 2 例，非硬化壁空洞のみ 10 例，F 型を除く硬化壁空洞 61 例，F 型 21 例；RFP 投与前排菌が 3 カ月連続陽性例 49 例，それ以外 45 例；RFP 投与前排菌量 ++ 以上 40 例，+ 54 例であつた。

RFP の投与量はいずれも 1 日 450 mg であり，RFP の他に未使用（または感性）剤 2 剤を併用した例は 16 例，1 剤を併用したもの 28 例，これらの薬剤を併用しなかつたもの 50 例で，薬剤のうちわけは EB 24 例，KM 11 例，PZA 9 例，TH 6 例，CPM 4 例，INH 3 例，CS 2 例，VM 2 例，PAS 1 例であつた。

RFP の投与方法は全経過を通じて連日投与を行つたもの 58 例，最初6カ月間連日投与し以後6カ月以上週2回の間欠投与に切り替えて継続したもの8例，最初6カ月間連日投与し次の6カ月間週2回の間欠投与し以後中止したもの 20 例，最初6カ月間連日投与し以後中止したもの4例，最初より週2回の間欠投与を行つたもの4例であつた。

RFP 投与後翌月より連続菌陰性化が開始したものは 40 例，2カ月目より開始したもの 29 例，3カ月目より開始したもの 19 例，4カ月目より開始したもの6例であつた。

菌検査は全例につき少なくとも月1回以上行い，うち1回でも陽性であればその月は排菌陽性とした。

3. 観察結果

94 例全例についての全期間にわたる再排菌例は 16 例で再排菌率は 16/94 (17.0%) であつたが，うち一過性排菌で以後再び菌陰性となり6カ月以上継続した例が9例あり，持続的再排菌例は5例のみで観察中の2例を加えても7例 7/94 (7.4%) であつた。

再排菌の起こつた時期は表1のごとく，7カ月目から9カ月目9例，10カ月目から12カ月目まで1例，13カ月目から15カ月目まで2例，16カ月目から18カ月目まで2例，19カ月目から21カ月目まで2例，22カ月以後はなしであり，半数以上が7カ月目から9カ月目までの間に起こつた。

菌陰性期間とその後の累積再排菌率は表2のごとくであり，その後6カ月間の再排菌率は4カ月目から6カ月目まで菌陰性であれば 10.5%，4カ月目から9カ月目まで菌陰性であれば 3.5%，4カ月目から 12 カ月目まで菌陰性であれば 4.9%，4カ月目から 15 カ月目まで菌陰性であれば 5.3%，4カ月目から 18 カ月まで菌陰性であれば 2.8% であり，少なくとも4カ月目から9カ月目まで菌陰性であればその後の再排菌率はかなり低くなると思われる。

要因別再排菌率は表3に示すごとくであり，性では男女間に差はなく，年齢は 40 歳未満が 8.6% でやや低く，反対に 60 歳以上では 24.0% と高率であつた。既往化療期間別では差はなく，NTA では Ma, Fa 間には差はみられなかつた。空洞別では空洞なし・非硬化壁空洞例は 8.3% と低く，反対にF型では 24.0% と高率であつた。RFP 投与前の排菌頻度および排菌量によつては差はなく，また RFP 投与後の菌陰性化開始時期によつても再排菌率は差がみられていない。未使用剤を RFP に併用した例では 11.3% であつたのに比して未使用剤なし例では 22.0% と高率であつた。さらに胸部X線所見経過で改善のみられた 11 例では再排菌のみられたものはなく，反対に悪化のみられた1例では再排菌がみられた。

表 1 再排菌の時期

経過月数	7～9	10～12	13～15	16～18	19～21	22～24
観察例数	94	85	82	76	69	67
再排菌例数	9 (56.3%)	1	2	2	2	0

表 2 菌陰性期間とその後の累積再排菌率(%) (life-table 法)

菌陰性期間＼再排菌率	その後3カ月間	その後6カ月間	その後9カ月間	その後12カ月間	その後15カ月間	その後18カ月間
4～6カ月目	9.5	10.5	12.6	14.9	17.3	17.3
4～ 9	1.1	3.5	6.0	8.6	8.6	—
4～12	2.4	4.9	7.6	7.6	—	—
4～15	2.6	5.3	5.3	—	—	—
4～18	2.8	2.8	—	—	—	—
4～21	0.0	—	—	—	—	—

表 3 要因別再排菌率(%)

性	：男	11/64	17.2
	女	5/30	16.7
年齢	：40 歳未満	2/23	8.6
	40 歳以上 60 歳未満	9/55	16.2
	60 歳以上	5/21	24.0
既往化療期間	：1 年未満	1/10	10.0
	1 年以上 5 年未満	7/34	17.6
	5 年以上 10 年未満	4/24	16.7
	10 年以上	4/26	15.4
NTA	：Ma	14/74	18.9
	Fa	2/20	10.0
空洞	：なし・非硬化	1/12	8.3
	Fを除く硬化	10/60	16.7
	F	5/21	24.0
RFP投与前排菌頻度	：3 カ月連続	8/49	16.3
	その他	8/45	17.8
RFP投与前排菌量	：卄以上	8/40	20.0
	＋	8/54	14.8
菌陰性化開始時期	：1,2 カ月後	12/69	17.4
	3,4 カ月後	4/25	16.0
併用薬	：未使用剤あり	5/44	11.3
	未使用剤なし	11/50	22.0
胸部X線所見経過	：改善	0/11	0.0
	不変	15/82	18.3
	悪化	1/ 1	100.0

RFP 投与方式別の再排菌率については表 4, 5, 6 に示すごとくである。

最初の6カ月間 RFP 連日投与をした後の次の6カ月間について RFP 連日投与を続けた 58 例についてはその間の再排菌率は 12.1%，RFP を間欠投与に切り替えた 28 例では 10.8%，RFP を中止した4例では 25.0% であり，RFP を中止した例では再排菌率が高率であつたが RFP の連日投与を続けた例と RFP を間欠投与に切り替えた例の再排菌率には差はみられなかつた。また RFP

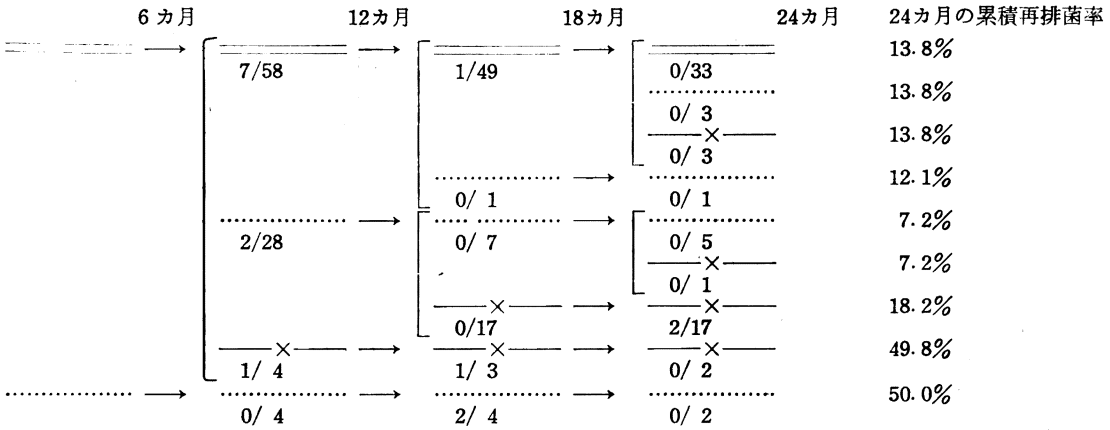
表4　6カ月間RFP連日投与後の次の6カ月間のRFP投与方式別の再排菌率

投与方式	RFP 連日投与	RFP 間欠投与	RFP中止
観察例数	58	28	4
再排菌例数	7	2	1
再排菌率（6カ月）	12.1%	10.8%	25.0%
F型の率	27.5%	10.8%	0 %
60歳以上の率	17.3%	28.6%	25.0%
併用感性剤なしの率	60.0%	46.5%	25.0%

表5　12カ月間RFP投与（うち最初の6カ月は連日投与）後の次の6カ月間のRFP投与方式別の再排菌率（person-month 法）

投与方式	RFP 連日投与	RFP 間欠投与	RFP中止
延べ観察月数	473	109	228
再排菌例数	1	1	2
再排菌率（6カ月）	1.3%	5.5%	5.3%

表6　24カ月間のRFP投与方式別累積再排菌率（life-table 法）



連日投与群とRFP間欠投与群の間にそれほど大きな背景の差はみられていない（表4）。

12カ月間RFPを投与した後次の6カ月間については表5に示すごとくで，RFP連日投与を続けた例のその間の再排菌率は1.3%，RFPを間欠投与に切り替えた例では5.5%，RFPを中止した例では5.3%であり，RFP連日投与を続けた群の再排菌率はきわめて低率であつたが，RFPを間欠投与に切り替えた群でも，RFPを中止した群でも再排菌率はいずれも低率であつた。

94例全例についての24カ月間のRFP投与方法別の累積再排菌率は表6に示すごとくであり，最初の6カ月RFP連日投与し，以後RFPを中止した群の49.8%，RFPを当初から間欠投与した群の50.0%を除いてはその他の群の再排菌率には大差がないことが知られた。

すなわちRFP投与後3カ月，4カ月，6カ月が菌陰性となつた例では次の6カ月はRFPを間欠投与し，1年間で中止しても必ずしもその後の再排菌率は高くならないと思われる。

4. 考　　案

一般に二次抗結核剤を必要とするような症例においては菌陰性化が得られたあともかなりの期間，同一のregimenを使用しつづける必要があるとされ，われわれ[1]もKM, TH, CSの場合は少なくとも菌陰性化後9カ月間は同一のregimenを続ける必要があると報告している。

一方薬剤副作用の軽減，患者の脱落防止および経済の面よりみて抗結核剤の投与期間をできるだけ短くすることは現代の重要な課題と考えられている。

RFPはきわめて強力な抗結核剤であり，RFPにより治療した場合はその後の再陽転が少ないかもしれないとの予想がもたれ[2]，RFPにより菌陰性化した症例を3年間追求した療研[3]の成績でもRFPにEB（未使用）を加えた症例では3年間の再陽転率は101例中9例（9%）とわずかであることが報告されている。一方，この報告ではRFPでも準単独使用の場合は48例中15例（31.3%）にみられたとし，準単独使用の場合は再排菌率も大であるとしている。同様の研究は山本ら[4]，篠田ら[5]によつても試みられ，いずれの場合もRFP投与により菌陰性化のみられた例のその後の再排菌率は低く，特に1年間菌陰性が続けばその後の再排菌は少ないと結論している。

しかしこれらの研究はRFP投与期間との関係については言及しておらず，われわれはRFPの最少必要投与

期間を知る目的でこの研究を試みたが，その結果はRFPを比較的早期に中止しても再排菌率にそれほどの影響がみられないことが知られたので報告した。

5. 結　論

1. RFP 投与により 4, 5, 6 カ月目が連続菌陰性となつた例の 24 カ月目までの再排菌率は 17.0% であつたが，うち 9.6% は一過性排菌であつた。

2. 9カ月目まで菌陰性であれば，その後の再排菌率は低くなつた。

3. 60 歳以上，F型，未使用併用薬なし，胸部X線上悪化ある例では再排菌率は高い。

4. 6カ月後 RFP を中止した例，当初より間欠投与を行つた例では再排菌率は高い。

5. 6カ月後 RFP を間欠投与にしても，また 12 カ月後 RFP を中止しても再排菌率は高くならない。

6. 文　献

1) 山本正彦 他：日胸，26：234，1967.
2) 山正正彦 他：結核，47：393，1972.
3) 療研：結核，49：107，1974.
4) 山本和男 他：第 49 回日本結核病学会報告，1974.
5) 篠田厚 他：第 49 回日本結核病学会報告，1974.