

原 著

Rifampicin 毎日と間欠治療症例の遠隔成績

山本 和男・相沢 春海・越智 規夫 (大阪府立羽曳野病)
 河盛 勇造・覚野重太郎・西沢 夏生 (国病泉北)
 瀬良 好澄・小西池讓一・旭 敏子 (国療近畿中央病)
 中谷 信之・曾和 健次 (大阪通信病)
 立花 暉夫 (大阪府立病)
 岩田 真朔・福井 茂 (国療西奈良病)
 影浦 正輝 (神戸市立玉津病)
 赤松 松鶴・山本 好孝 (国療愛媛)

受付 昭和 49 年 7 月 3 日

A FOLLOW-UP STUDY ON CASES TREATED WITH DAILY AND INTERMITTENT REGIMENS OF RIFAMPICIN

Kazuo YAMAMOTO*, Harumi AIZAWA, Tadao OCHI, Yuzo KAWAMORI,
 Jutaro KAKUNO, Natsuo Nishizawa, Yoshizumi SERA, Joichi KONISHIIE,
 Toshiko ASAHI, Nobuyuki NAKATANI, Kenji SOWA, Teruo TACHIBANA,
 Shinsaku IWATA, Shigeru FUKUI, Masateru KAGEURA,
 Shokaku AKAMATSU and Yoshitaka YAMAMOTO

(Received for publication July 3, 1974)

A follow-up study was performed on retreatment pulmonary tuberculosis patients who had shown negative conversion of sputum by daily or intermittent therapy with rifampicin for 6 months.

Cavitary pulmonary tuberculosis cases with resistance to multiple drugs but not having previously received either rifampicin or pyrazinamide were randomly divided into 3 groups: one group of 67 cases being administered rifampicin 450 mg daily, one group of 67 cases rifampicin 450 mg twice a week and one group of 69 cases rifampicin 900 mg twice a week. In all cases 1.5 g of pyrazinamide was administered daily. The background factors, as shown in Table 1, did not differ largely between the groups.

At the end of 6 months treatment, the number of cases whose sputum had been negative for tubercle bacilli for at least three consecutive months was 39 cases (58%) in the RFP 450 mg daily group, 24 cases (36%) in the RFP 450 mg twice weekly group and 40 cases (58%) in the RFP 900 mg twice weekly group (Table 2). These cases were then followed up for a maximum period of 3 years. As a general rule, subsequent chemotherapy was changed to a regimen not containing rifampicin, but in some cases the use of rifampicin was continued. Table 3 shows the duration of the follow-up period.

Of the 93 cases observed, a bacteriological relapse was seen in 10 cases (11%): that is 2 of the 34 cases (6%) in the RFP 450 mg daily group, 4 of the 21 cases (19%) in the RFP 450 mg twice a week group and 4 of the 38 cases (11%) in the RFP 900 mg twice a week group.

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino City, Osaka 583 Japan.

The rate was highest in the 450 mg twice a week group, but there was no statistically significant difference among the 3 groups. The relapse occurred within 6 months in 5 of the 10 cases, and in only one case after 18 months of treatment.

The relationship between chemotherapy from the 7th month and bacteriological relapse is shown in Table 5. No relapse occurred in the 24 patients in whom the bacilli were sensitive to two or more of the administered drugs. However, a relapse occurred in 14% of the 36 cases whose bacilli were sensitive to only one drug and in 15% of the 33 cases whose bacilli were resistant to all the drugs.

As shown in Table 6, a bacteriological relapse was seen in 16% of the 19 cases in whom the use of rifampicin had been continued from the 7th month onward, whereas in the 74 cases not administered rifampicin thereafter the relapse rate was 10%.

Thus in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis patients who had shown a negative conversion of sputum for tubercle bacilli by 6 months treatment with rifampicin, the rate of bacteriological relapse was relatively low.

重症有空洞耐性肺結核患者において RFP 毎日と間欠療法を6カ月間行い、その臨床効果を比較した結果はすでに報告¹⁾したが、今回はその後の遠隔成績について検討した成績を報告する。

研究対象および方法

治療対象は協同研究に参加した施設に入院中のもので、喀痰中結核菌は陽性、かつ各種の抗結核剤に耐性を示し、RFP, PZA 未使用の空洞を有する肺結核患者203例である。

これら症例を封筒方式による無作為割当法により、RFP 450 mg 毎日・PZA 毎日 67例、RFP 450 mg 週

2日・PZA 毎日 67例、RFP 900 mg 週2日・PZA 毎日 69例の3群に分け、6カ月間治療した。

RFP は所定量を1日1回朝食30分前に内服させ、PZA は体重45 kg 以上のものには1.5 g、それ以下のものには1.0 g 分3、食後内服させた。

遠隔成績は、RFP・PZA 併用療法6カ月終了の時点において、喀痰中結核菌が3カ月以上塗抹、培養とも陰性を持続した症例について、その後3年までの経過を再排菌の有無を中心にして追跡した。

なお6カ月のRFP・PZA 併用療法終了後の化学療法は、原則としてRFP を含まない処方へ切り替えて治療を続けることとしたが、一部の症例にはRFP が引き続

Table 1. Background Factors of the Three Groups

| | RFP 450 mg daily | RFP 450 mg twice weekly | RFP 900 mg twice weekly |
|------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Number of cases | 67 | 67 | 69 |
| Duration of the disease | | | |
| Less than 5 years | 18(26.8) | 17(25.3) | 16(23.2) |
| 5 years or more | 49(73.2) | 50(74.7) | 53(76.3) |
| NTA classification | | | |
| Moderately advanced | 19(28.3) | 15(22.3) | 29(42.0) |
| Far advanced | 48(71.7) | 52(77.7) | 40(58.0) |
| Cavities | | | |
| None | 1(1.5) | 1(1.5) | 1(1.4) |
| Single | 17(25.4) | 12(17.9) | 14(20.3) |
| Multiple | 49(73.1) | 54(80.6) | 54(78.3) |
| Tubercle bacilli in sputum | | | |
| Positive by smear microscopy | 48(71.6) | 53(79.1) | 41(59.4) |
| Positive by culture | 64(95.5) | 66(98.5) | 67(97.1) |
| Drug-resistance to | | | |
| One or two drugs | 3(4.5) | 4(6.0) | 3(4.4) |
| Three or more drugs | 61(91.0) | 62(92.5) | 62(89.8) |

き用いられた。

研究成績

1. RFP・PZA 併用療法6カ月までの経過

1) 症例構成

各治療群の背景因子は、表1のごとく、3群の間に大きい差は認められず、各治療群を通じて、発病後5年以上を経過しているものが72%以上、NTA分類の高度進展例が58%以上、複数空洞を有するものが73%以上を占め、3剤以上の抗結核剤に耐性のものが90%に及び、症例の多くはいわゆる難治症例であった。

これら症例のうち、治療を6カ月以内に中止したものは、RFP 450 mg 毎日群ではRFPの副作用によるもの1例と事故退院によるもの1例、RFP 450 mg 週2日群ではRFPの副作用によるもの6例と事故退院などによるもの8例、RFP 900 mg 週2日群ではそれぞれ6例と4例であった。

2) 治療6カ月目における菌陰性化症例

治療6カ月の時点で喀痰中結核菌が3カ月以上塗抹、培養とも陰性を続けたものは、表2のごとく、RFP 450 mg 毎日群67例では39例(58%)、RFP 450 mg 週2日群67例では24例(36%)、RFP 900 mg 週2日群69例では40例(58%)であり、RFP 450 mg 週2日群の成績は劣っていた。

2. RFP・PZA 併用療法後の遠隔成績

RFP・PZA 併用療法6カ月終了の時点で、喀痰中結核菌が3カ月以上陰性を持続した症例、RFP 450 mg 毎日

Table 2. Number of Cases Showing Negative Conversion for at Least 3 Consecutive Months at the End of 6 Months Treatment

| | RFP 450 mg daily | RFP 450 mg twice weekly | RFP 900 mg twice weekly |
|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Number of cases | 67 | 67 | 69 |
| Converted | 39(58.0%) | 24(36.0%) | 40(58.0%) |

Table 3. Duration of Follow-up Period

| | RFP 450 mg daily | RFP 450 mg twice weekly | RFP 900 mg twice weekly |
|--------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|
| Number of cases | 34 | 21 | 38 |
| Duration in months | | | |
| ~12 months | 4 } 6 | 5 } 5 | 3 } 8 |
| 13~18 months | 2 } 6 | 0 } 5 | 5 } 8 |
| 19~24 months | 12 } 28 | 6 } 16 | 8 } 30 |
| 25~30 months | 6 } (82%) | 2 } (76%) | 9 } (79%) |
| 31~36 months | 10 } (82%) | 8 } (76%) | 13 } (79%) |

群39例、RFP 450 mg 週2日群24例、RFP 900 mg 週2日群40例、計103例を調査対象とし、その後3年までの経過を追跡した。

調査対象103例のうち経過を追跡しえたものは93例(90%)で、その内訳はRFP 450 mg 毎日群では34例(87%)、RFP 450 mg 週2日群では21例(88%)、RFP 900 mg 週2日群では38例(95%)であった。

なおRFP・PZA治療終了後の経過観察期間は、表3のごとく、1年半以上経過を追跡しえたものは各治療群の76%以上を占めていた。

1) 再排菌例数と再排菌の時期

RFP・PZA治療終了後の再排菌は、表4のごとく、経過観察症例93例中10例(11%)にみられ、これを各治療群別にみると、RFP 450 mg 毎日群34例では2例(6%)に、RFP 450 mg 週2日群21例では4例(19%)に、RFP 900 mg 週2日群38例では4例(11%)に認められ、再排菌率はRFP 450 mg 毎日群にもつとも低く、RFP 450 mg 週2日群にもつとも高かったが、統計学的には3群の間に有意差は認められなかった。

なおRFP 450 mg 毎日群には他に1例排菌を伴わないX線悪化を示したものがあつた。

次に再排菌の時期については、表4のごとく、再排菌はRFP・PZA治療終了後の比較的早期にみられ、再排菌例10例の半数にあたる5例は半年以内に起こっている。逆に1年半以後の再排菌は1例のみであった。

Table 4. Number and Time of Bacteriological Relapse during Follow-up

| | RFP 450 mg daily | RFP 450 mg twice weekly | RFP 900 mg twice weekly | Total |
|---|------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Number of cases followed up | 34 | 21 | 38 | 93 |
| Number of cases showing bacteriological relapse | 2(6%) | 4(19%) | 4(11%) | 10(11%) |
| Period in which relapse occurred | | | | |
| 1~6 months | 1 | 3 | 1 | 5 |
| 7~12 months | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 13~18 months | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 19~24 months | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25~30 months | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 31~36 months | 0 | 0 | 0 | 0 |

2) 再排菌時の RFP 耐性

再排菌例はすべて連続して排菌しており、10例中9例が再排菌時に RFP 50 mcg/ml に完全耐性を示した。ただ1例の例外は RFP 900 mg 週2日・PZA 毎日併用療法6ヵ月終了後29ヵ月目にX線悪化と共に再排菌を来した症例で、RFP に感受性を示したが、RFP を450 mg 毎日法で再使用したところ、翌月の排菌は RFP 50 mcg/ml 完全耐性を示した。

3) RFP-PZA 併用療法後の化学療法と再排菌

RFP-PZA 併用療法6ヵ月終了後の化学療法と再排菌との関係については、表5のごとく、7ヵ月以後に2種以上の感性薬剤を併用した24例からは全く再排菌はなかつたが、感性薬剤を1剤しか使えなかつた36例からは5例(14%)に、使用薬剤がすべて耐性であつた33例からは5例(15%)に再排菌が認められた。

なお7ヵ月以後も RFP を継続して使用した症例は19例あつたが、表6のごとく、その中から3例(16%)に再排菌があり、RFP を使用しなかつた74例からは7例(9%)に再排菌がみられた。

考 察

この研究は再治療重症肺結核患者における RFP 毎日と間欠療法の臨床効果を比較することを主たる目的として行われたものであり、RFP 450 mg 毎日・PZA 毎日併用と RFP 900 mg 週2日・PZA 毎日併用との間には治療効果にほとんど差がみられなかつたが、RFP 450 mg 週2日・PZA 毎日併用では劣っており、発熱などのアレルギー症状は RFP 450 mg 毎日群では1例もみ

られなかつたが、450 mg 週2日群と 900 mg 週2日群では10% 近くの多数に出現したことはすでに報告¹⁾した。

今回は RFP-PZA 併用療法6ヵ月終了の時点で喀痰中結核菌が3ヵ月以上陰性を持続した症例について、その後3年までの遠隔成績を調査し、RFP 毎日と間欠治療群における再排菌の状況について比較検討した。

RFP-PZA 治療終了後の再排菌は、経過観察症例93例中10例(11%)にみられ、これを各治療群別にみると、RFP 450 mg 毎日群34例では6%に、RFP 450 mg 週2日群21例では19%に、RFP 900 mg 週2日群38例では11%に認められ、再排菌率は RFP 450 mg 毎日群にもつとも低く、RFP 450 mg 週2日群にもつとも高かつたが、統計学的には有意差は認められなかつた。

この成績は、従来の KM, TH, CS により菌陰性が3ヵ月続いた重症再治療例におけるその後の再排菌率が48%前後であつたという成績²⁾³⁾に比較すると優れており、RFP 治療により菌陰性化に成功したものでは効果の持続性がかなり優秀であることを示すものであると考えられる。

RFP 治療終了後の遠隔成績の報告はまだ少ないが⁴⁾⁵⁾、療研の成績⁵⁾では再治療例において RFP 450 mg 毎日・EB 毎日併用により菌陰性化が3ヵ月続いたものの再排菌率は10%、RFP 450 mg 週2日・EB 毎日併用により菌陰性化したものの再排菌率は8%であつて、われわれの成績もこれに近いものであつた。

ところで、再排菌例10例についてみると、再排菌は RFP-PZA 併用療法6ヵ月終了後の比較的早期に起こつ

Table 5. Relation between Chemotherapy during Follow-up Period and Bacteriological Relapse

| Status of bacterial sensitivity to used chemotherapeutics | RFP 450 mg daily | | RFP 450 mg twice weekly | | RFP 900 mg twice weekly | | Total | |
|---|------------------|----------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|-----------------|----------|
| | Number of cases | Relapsed | Number of cases | Relapsed | Number of cases | Relapsed | Number of cases | Relapsed |
| Resistant to all drugs | 15 | 1 | 9 | 3 | 9 | 1 | 33 | 5 |
| Sensitive to 1 drug | 8 | 1 | 10 | 1 | 18 | 3 | 36 | 5 |
| Sensitive to 2 drugs | 10 | 0 | 2 | 0 | 11 | 0 | 23 | 0 |
| Sensitive to 3 drugs | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Total | 34 | 2 | 21 | 4 | 38 | 4 | 93 | 10 |

Table 6. Relation between RFP Administration during Follow-up Period and Bacteriological Relapse

| | RFP 450 mg daily | | RFP 450 mg twice weekly | | RFP 900 mg twice weekly | | Total | |
|----------------------|------------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|-----------------|---------|
| | Number of cases | Relapse | Number of cases | Relapse | Number of cases | Relapse | Number of cases | Relapse |
| RFP not administered | 28 | 2 | 16 | 4 | 30 | 1 | 74 | 7 |
| RFP administered | | | | | | | | |
| Less than 6 months | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 to 12 months | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 | 1 |
| More than 13 months | 4 | 0 | 4 | 0 | 6 | 1 | 14 | 1 |
| Total | 34 | 2 | 21 | 4 | 38 | 4 | 93 | 10 |

ており、再排菌例はすべて連続して排菌しており、9例は再排菌時に RFP 50 mcg/ml に完全耐性を示し、他の1例も RFP 再使用の翌月には RFP に耐性を示した。

RFP・PZA 治療6カ月終了後の化学療法と再排菌の関係については、7カ月以降に2種以上の感性剤を併用した症例からは再排菌例は1例もなかつたが、感性剤1剤のみ使用したものあるいは使用薬剤がすべて耐性であつたものからは15%前後の再排菌が認められており、これからみて、再治療の場合6カ月の治療で菌陰性化を来しても、その後の再排菌を防ぐためには、さらに6カ月前後強力な併用療法を続ける必要があるといえるであろう。

なお、この研究では7カ月以降に RFP を継続使用した症例と使用しなかつた症例との間に再排菌率についてあまり差がみられなかつたが、再治療例における RFP の適正な使用期間については、なお将来検討すべき課題であると考えられる。

要 約

RFP・PZA 未使用の多剤耐性有空洞肺結核患者203例を無作為に3群に分け、RFP 450 mg 毎日・PZA 毎日、RFP 450 mg 週2日・PZA 毎日、RFP 900 mg 週2日・PZA 毎日の処方でも6カ月間治療し、治療6カ月目に喀痰中結核菌が3カ月以上陰性を持続した症例について、その後3年までの経過を追跡して次のとき結果を得

た。

1. RFP・PZA 治療終了後の再排菌は、経過観察症例93例中10例(11%)にみられ、RFP 450 mg 毎日群34例では6%に、RFP 450 mg 週2日群21例では19%に、RFP 900 mg 週2日群38例では11%に認められたが、統計学的には3群の間に有意差は認められなかつた。

2. 再排菌は RFP・PZA 治療後の比較的早期にみられ、再排菌例10例中9例は再排菌時に RFP 50 mcg/ml に完全耐性を示した。

3. RFP・PZA 治療6カ月終了後2種以上の感性剤を併用した症例からは再排菌は1例もなかつたが、感性剤1剤のみ使用したものあるいは使用薬剤がすべて耐性であつたものからは15%前後の再排菌が認められた。

7カ月以降に RFP を継続使用した症例と使用しなかつた症例との間に再排菌率についてあまり差がみられなかつたが、再治療例における RFP の適正な使用期間については、なお今後検討する必要があると考えられる。

本論文の要旨は第49回日本結核病学会総会で報告した。

文 献

- 1) 山本和男・河盛勇造他：結核，47：467，1972.
- 2) 山崎正保他：日本胸部臨床，24：652，1965.
- 3) 山本正彦他：日本胸部臨床，26：234，1967.
- 4) 山本正彦他：結核，47：393，1972.
- 5) 療研：結核，49：107，1974.