

原 著

肺結核に対する Rifampicin 治療に関連して
 ——RFP 使用例の切除肺空洞内結核菌培養成績から——

亀田 和彦・岡村 昌一・山本 暁

大阪府立羽曳野病院

岩 井 和 郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和 50 年 5 月 24 日

RIFAMPICIN TREATMENT FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

——Effectiveness of Rifampicin on Tubercle Bacilli in Pulmonary Lesions——

Kazuhiko KAMEDA*, Shyoichi OKAMURA, Satoru YAMAMOTO and Kazuro IWAI

(Received for publication May 24, 1975)

Tubercle bacilli in the resected cavities of 36 pulmonary tuberculosis cases were examined by culture on 1% Ogawa's medium and by smear with Ziehl-Neelsen's staining. These cases had been treated with the regimens containing Rifampicin 450 mg daily and had shown negative conversion of tubercle bacilli in sputum for various duration prior to surgery (Group-RFP). The results of Group-RFP were compared with those of 71 cavities which were resected after negative conversion of bacilli in sputum during the treatment with primary drugs alone (Group-A), and of 44 cavities treated with second line drugs except Rifampicin (Group-B).

According to our previous studies the culture positive rate of tubercle bacilli in cavities showed clear correlation to characteristic of cavity wall at the time of operation, duration of negative sputum before operation and whether the cases are original treatment or retreatment. The positive rate of culture from cavities was higher among cases in which the duration of negative sputum was short, and it was also higher in the thick-walled cavities than in thin-walled ones, and in retreatment cases than in original treatment ones.

In the present study, in Group-RFP, positive culture was seen in 4 out of 9 cases with a negative sputum for less than two months, only one out of 13 cases with 3 to 5 months negative sputum and no positive culture was demonstrated among 14 cases showing negative sputum for more than six months, in spite of the fact that most of them were retreatment cases and had thick-walled cavities. The results in Group-RFP showed clear difference when compared with that of control group A or B (Table 4). On the other hand, smear positive rate of the cavities did not show any difference among these three groups (Table 5). Although there remains a problem whether smear positive-culture negative bacilli were really died or not, higher rate of culture negative cavities in Rifampicin treated cases could be evaluated as approaching to the target of chemotherapy, namely, sterilization of cavities and no risk of relapse in future.

It could be emphasized that Rifampicin is a very effective drug even in retreatment cases having sclerotic thick-walled cavities when the drug was taken regularly, while resistance to Rifampicin

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

will appear rapidly under insufficient therapy not bringing about the negative conversion of sputum.

まえがき

RFP の登場以来、肺結核に対する治療成績の向上は、きわめて顕著であり、わが国において初期強化治療の徹底あるいは全治療期間の短縮化の試みがようやく普及しはじめてきたのも、RFP の卓越した治療効果を実際に経験してからである。

多くの臨床研究^{9)~11)}は、RFP を含む処方により、優れた治療効果のあがることを報じ、とくに喀痰中の結核菌の陰性化は、従来の処方による場合に比して高率かつ早期におこることを示している。とくに初回治療例では、塗抹よりも培養での陰性化が早く3~6カ月で100%の陰性化がみられている^{2)~5)}。このような優れた臨床成績から、INH との併用は bacteriocidal に働くといわれ⁹⁾¹⁰⁾、一方、実験的研究から RFP は resting phase の菌に対しても有効に働くといわれるなど¹²⁾、過去の抗結核薬以上に高い評価を受けていることも周知のとおりである。

われわれは、これらの報告にみられる RFP の結核症に対する効果について、臨床病理学的立場より、切除肺空洞内の結核菌の培養成績から検討した。すなわち、RFP を含む処方で治療されたのちに切除された空洞について、その壊死物質の結核菌培養を行い、喀痰中の結核菌が RFP によって陰性化した症例の空洞内結核菌が培養で陽性にえられる頻度を眺め、RFP のなかつた当時の成績と比較して差異があるかどうか、また、その成績から RFP によって治療した場合、全治療期間の短縮化の可能性を推測できるかどうかをみようとした。

研究対象と方法

研究対象は、昭和46~49年に大阪府立羽曳野病院と結核予防会結核研究所において、喀痰中結核菌培養陽性例に対し RFP を使用し、それによつて菌が陰性化したのちに切除された空洞のうち、結核菌培養を実施した36例である (RFP 群)。対照群は、昭和37~44年の初回治療例で SM, PAS, INH の一次薬のみで菌が陰性化したのちに切除された空洞 71 (A群)、および一次薬では陰性化せず、KM, EB, TH, CS, PZA のいずれかの二次薬 1~3 剤の追加あるいは併用によつてはじめて陰性化して切除された空洞 44 (B群) である。

対象の性・年齢構成、治療歴は表 1 に、RFP 使用直前の排菌量は表 2、RFP の使用期間は表 3 に示したとおりである。切除された空洞の大きさは長径 3 cm 以上

Table 1. Number of Cases Subjected to Study
Sex and Age Distribution

Age	Male	Female	Total
10 yrs. ~	0	1	1
20 ~	5	1	6
30 ~	8	3	11
40 ~	11	7	18
Total	24	12	36

Original treatment 9
Retreatment 27

Table 2. Bacteriological Findings in Sputum
Just before RFP-administration

Smear		Culture				
-	+	-	+ ²⁰	+ ²¹ ~	++	+++
7	29	0	2	6	3	25
36		36				

Table 3. Duration of RFP-administration
before Operation

Duration	No. of cases
~2 months	5
~3	2
~4	8
~6	7
7~	14
Total	36

が 22, 3 cm 未満が 9、硬化巣中にあり明瞭に計測し難いもの 5 であつた。空洞壁は全周が一様に 2 mm 以下の薄壁のものはなく、2~3 mm のものが 13、~4 mm が 6、ほぼ全周が 4 mm 以上の厚壁のものが 13、計測不能が 4 であつた。

空洞内結核菌の検索はいずれも切除後無菌的に切開し壊死物質を採取し、塗抹染色標本で鏡検するとともに、一方では 1% 小川培地で培養し 8 週間後に判定した。

成 績

各群の術前喀痰中結核菌の培養陰性期間別にみた空洞内結核菌の培養陽性率は、表 4 のとおりである。すなわち、空洞内菌陽性は術前菌陰性期間が 1~2 カ月で RFP 群 9 中 4、A 群 4 中 2、B 群 21 中 14。3~5 カ月でそれ

Table 4. Culture Positive Rate of Tubercle Bacilli in Resected Cavities in Relation to Duration of Negative Sputum

Duration of negative sputum	RFP-group	A-group	B-group
1~2 months	4/9	2/4	14/21
3~5	1/13	4/18	5/16
6~8	0/10	3/34	2/3
9~	0/4	1/15	1/4
Total No. of foci	36	71	44

Notes: Figures in denominator indicate the number of foci Figures in numerator indicate the number of bacilli positive foci.

ぞれ13中1, 18中4, 16中5。6~8カ月で10中0, 34中3, 3中2。9カ月以上で4中0, 15中1, 4中1であり, RFP群の空洞内菌陽性頻度は対照群に比し, きわめて低率であり, 喀痰中結核菌が3~5カ月陰性持続例でわずか1例のみが陽性で, 6カ月以上群では全例が陰性であった。術前菌陰性1~2カ月群で空洞内菌陽性がRFP群に4, A群に2, B群に14認められ, その陽性率そのものは各群に大差はないが, 得られた菌量は, A, B群の計16では, ~20 col が1, +が1, 卍が4, 卍が10であったのに対し, RFP群の4では, ~20 col が1 (RFP 感性), ~50 col が1 (RFP 50 mcg/ml 完全耐性), ~100 col が1 (RFP 感性), ~200 col が1 (RFP 感性)と, きわめて微量であった。

培養成績での上記の著明な差に比し, 塗抹検査では, 各群にそれほど差はなく, RFP群においても, 壊死物質中に染色された結核菌は, 喀痰中菌陰性が6カ月以上持続していても約半数に認められた。(表5)

考 案

わが国においては, 化学療法の発達とともに多くの研究者によつて外科的に切除された肺結核病巣中の結核菌培養が行われ, その成績をもとに化学療法の効果あるいは限界などが論じられ, 化学療法終了の時期を考える資料ともされてきた。化学療法のれい明期より, この種の研究を実施してきた多くの施設から, 3,500例をこす資料をもちより, 結核病理研究班が全国的な集計を行つたのは昭和44年であり, その成績は, 岡¹³⁾¹⁴⁾, 亀田¹⁵⁾¹⁶⁾, 岩井¹⁷⁾らにより発表されている。

当時の研究対象は, 主として一次薬および二次薬のKM, TH, CS, PZA, SFの使用例であり, EBもそれほど十分使用されていなかった時代のものであるが, その成績を要約すると, 切除肺病巣から結核菌が培養で陽性にえられる頻度には, つぎの3つの因子が大きく影響する。すなわち, 第1は, 治療当初と切除時の病巣の性状(空洞か非空洞か, 空洞ならば厚壁か薄壁かなど), 第2

Table 5. Smear Positive Rate of Tubercle Bacilli in Resected Cavities in Relation to Duration of Negative Sputum

Duration of negative sputum	RFP-group	A-group	B-group
1~2 months	8/9	2/4	16/21
3~5	5/13	7/18	7/16
6~8	6/10	16/29 5: not examined	1/3
9~	2/4	5/12 3: not examined	2/4
Total No. of foci	36	63 8: not examined	44

Notes: Figures in denominator indicate the number of foci Figures in numerator indicate the number of bacilli positive foci.

は, 術前の喀痰中結核菌の陰性期間の長短, 第3は, 初回治療か再治療かの点であった。つまり, 治療にかかわらず残存する厚壁空洞で, しかも喀痰中の結核菌が術前最近まで陽性であったものに培養陽性率が高く, とくに再治療例のそれは初回治療に比し10~20%高率であった。また, 初回治療例の空洞に限つても, 壁が一様に2mm以下の薄壁のものを除けば, たとえ術前排菌が6~12~18カ月以上陰性が持続していても, 空洞内からは約20~30%が結核菌が培養で陽性であることから, 空洞に対する化学療法の限界を示しているとされた。喀痰中の菌が陰性が続いても, 実際には空洞内に生きた結核菌がこの程度存在するので, 化学療法は長期間必要であり, 再治療の場合は初回治療よりも半年~1年長目に治療を行うのがよく, 症例によつては外科療法が必要であると判断されたのである。

ところが, 今回のRFPを含んだ治療の成績では, 例数は少ないがかなり趣を異にしていることが上述の成績より明らかにされた。すなわち, 術前排菌が3~5カ月陰性持続例13中1に陽性があるのみで, 6カ月以上陰性持続例には1例も陽性例がなく, しかも, これらの症例の多くは再治療で, かつ厚壁空洞例であり, 初回一次薬および二次薬群に比べて明らかな差を認めている。これは, 従来の化学療法の限界を越えた成績と思われるもので, RFPの有効性に関する臨床的研究成績を裏付けていると考えられる。一方, 洞内壊死物質の塗抹検査では, 喀痰中菌陰性が6カ月以上持続している例でも陽性にみられる抗酸菌が多数みられ, その率は一次薬, 他の二次薬使用群と大差なかつた。このようなRFP群における塗抹陽性培養陰性菌は, 直ちに死滅した菌であるとは言えないにしても, RFPは他の薬剤と異なり, 線維硬化性の空洞壁内の結核菌に対してもよく作用する性質をかね備えていると考えられる。薬剤の臨床的有効性の評価

は、in vitro での薬剤の抗菌力の強弱はもちろんであるが、病巣内の菌に直接接触するか否かも重要であつて、巣内への浸透には薬剤の分子量が関係する濃度勾配（拡散）、および溶解後の圧勾配などが関係すると考えられるので、それらの諸因子を総合した結果なされるべきであろう。山口¹⁹⁾が行つたとき RFP の肺内濃度の研究が多く例において行われ、他剤との比較検討がなされれば、興味あると思われる。ともあれ、喀痰中の結核菌と同様、切除肺の空洞内の菌も RFP の使用により早期かつ高率に培養で陰性化していることを明らかにした今回の成績は、RFP 使用中に手術を実施した症例という条件下のものであるとしても、初回治療例における B. M. R. C.⁹⁾ の SM, INH, RFP の使用6カ月治療による高い成功率、および本院¹⁹⁾での強力短期治療の細菌学的悪化が少ないという優れた成績の裏付けにもなるものであり、RFP を含む処方での治療を行つた場合の治療終了の時期を判断する場合の一つの大きいよりどころとなつていられる。今後ますます外科的切除例は減少するので、このような研究材料はそれほど増加するとは思わぬが、可能な限り例数をふやして検討を重ねたい。

一方、外科的適応について、3カ月以上 RFP を加えた処方での治療を行い、喀痰中の結核菌が3カ月以上陰性持続した例では、空洞内結核菌の培養陽性率は4%程度であるので、K₂型空洞を除き外科療法の適応から除外してよいとの意見もある²⁰⁾。事実、われわれの成績も類似するが、3~6カ月排菌陰性が続いたあとに、どのような症例に再排菌が起こるかの検討も必要であらう。なぜならば、RFP 使用ののちも菌陰性化に成功しない場合はもちろん、一たん陰性化してもその後再排菌の起こつた場合は、高率に耐性が生ずるといわれているからである^{21)~26)}。われわれの施設でも、RFP 使用中、あるいは既往に RFP の使用があり、一時陰性化した術前再排菌の状態で切除された症例9の空洞内結核菌培養の成績をみると、1col のみの陽性で耐性検査不能であつた1を除く、8中7は、培養陽性の菌量も多く、1は10 mcg/ml 完全、1は50 mcg/ml 不完全、5は50 mcg/ml 完全の耐性を示していた。

このようなことがらも考慮した場合、諸家の報告、われわれの成績から、RFP は従来の薬剤より優れた抗結核薬であることには異論はないが、初回治療から使用する場合であつても、ことに重症例では、治療中の管理が行き届く場合にのみ使用するべきであり、治療中断や、不規則治療に陥り、治療が不十分になることのないように嚴重な患者指導も必要であると思われる。肺結核の治療の場が入院から外来に移行しつつある現状において、とくにこの点を考慮すべきであり、治療中絶防止の対策が十分なされて確実に治療が進められるならば、RFP を含んだ処方での治療は、初回治療はもちろん、

再治療においても、従来よりもかなり治療期間を短縮することが期待できよう。

結 語

① 昭和46~49年に、RFP の使用により喀痰中結核菌が陰性化した症例の遺残空洞36(RFP群)の結核菌培養を行い、昭和37~44年の初回治療例で一次薬のみで菌陰性化した症例の空洞71(A群)、および RFP を含まない二次薬使用によつて菌陰性化した症例の空洞44(B群)の結核菌培養成績と比較した。

② 空洞内結核菌培養陽性の頻度は、喀痰中結核菌が術前3カ月以上陰性持続した場合、A群では67中8、B群では23中8であるのに比べ、RFP 群では27中1のみが陽性で、術前6カ月以上排菌陰性例では1例も陽性はなかつた。

③ RFP 群は、再治療例、厚壁空洞例が多く含まれているにもかかわらず、上記の成績をえたことは、従来考えられていた空洞に対する化学療法の限界を越えた優れた成績であるので、RFP を含んだ処方での治療は、中絶防止対策が十分なされるならば、初回、再治療とも治療期間の短縮が可能であると思われる。

稿を終るにあたり、本研究にさいし、ご指導ご校閲を賜りました大阪府立羽曳野病院山本和男院長、結核予防会結核研究所岩崎龍郎所長に厚くお礼を申し上げます。

(なお、本論文の要旨は第50回日本結核病学会総会で発表した。)

文 献

- 1) 国療化研: 結核, 47: 139, 1972.
- 2) 国療化研: 結核, 48: 235, 1973.
- 3) U. S. P. H. S.: Amer. Rev. Resp. Dis., 109: 216, 1974.
- 4) Engbak, H. C. et al: Scand. J. Resp. Dis., 54: 83, 1973.
- 5) 亀田和彦他: 結核, 49: 387, 1974.
- 6) 療研: 結核, 45: 257, 1970.
- 7) East African/B. M. R. C.: Tubercle, 54: 99, 1973.
- 8) 今野淳他: 日胸, 33: 390, 1974.
- 9) East African/B. M. R. C.: Lancet, June, 16: 1331, 1973.
- 10) Raden, D. B.: Chest, 64: 213, 1973.
- 11) The XXIIInd IUAT conference シンポジウム: 結核化療の対照実験の成績——結核・呼吸器抄録, 25: 233, 1973 (結核予防会発行).
- 12) 金井興美: 第49回日本結核病学会総会シンポジウム, 1974.
- 13) Oka, S.: Med. Session XII of the XXth Int. Tub. Conf. New York, 1969.
- 14) Oka, S.: Sci. Rep. Resp. Inst. Tohoku Uni. C., 16: 37, 1969.

- 15) 亀田和彦: 第44回日本結核病学会総会, 1969.
- 16) 亀田和彦: 結核, 45 : 143, 1970.
- 17) Iwai, K. et al.: Reports on Medical Research Problems of JATA, Vol.18 : 7, 1970.
- 18) 山口亘: 奈良医学雑誌, 22 : 245, 1973.
- 19) 山本和男他: 第50回日本結核病学会総会, 1975.
- 20) 安野博他: 同上.
- 21) 東村道雄: 結核, 47 : 113, 1972.
- 22) 浦上栄一他: 結核, 48 : 411, 1973.
- 23) 山崎正保他: 日胸, 32 : 189, 1973.
- 24) 桜井宏他: 結核, 47 : 475, 1972.
- 25) 馬場治賢他: 第50回日本結核病学会総会, 1975.
- 26) 伊藤文雄他: 同上.