

原 著

RFP 治療により菌陰性化を示した
再治療肺結核症例よりの再陽転症例の検討

伊 藤 文 雄・大河内 寿 一

大阪大学保健管理センター

山 崎 正 保

国立療養所刀根山病院

山 本 好 孝・近 藤 恒次郎

国立療養所愛媛病院

小西池 穰 一・旭 敏 子

国立療養所近畿中央病院

受付 昭和 53 年 7 月 8 日

SPUTUM POSITIVE CONVERSION AMONG RETREATMENT CASES
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS CONVERTED TO
NEGATIVE BY THE USE OF RIFAMPICIN

Fumio ITO*, Toshikazu OKOCHI, Masayasu YAMAZAKI,
Yoshitaka YAMAMOTO, Kojiro KONDO, Joichi KONISHIIKE
and Toshiko ASAHI

(Received for publication July 8, 1978)

Authors published already the results of the follow up studies of retreatment pulmonary tuberculosis patients who showed negative sputum for more than 3 months at 6th month after starting the treatment with regimens containing rifampicin. Cumulative rate of positive reconversion was 19.3% during 7 years' observation period. Most of them showed positive sputum within one and half years after starting rifampicin treatment, and no relation was found whether the cases continuing rifampicin treatment or not.

In this study, 73 cases, which showed positive reconversion, were compared with 73 matched-pair cases, which were taken at random from the negative sputum group, for the purpose of finding out the risk factors concerning the positive reconversion of sputum. As the results, higher risk of positive reconversion was observed in the following cases;

- 1) cases converted to negative by RFP treatment relatively late.
- 2) cases whose chest roentgenogram did not improve or worsened, and
- 3) cases which had already acquired resistance to main antituberculous drugs.

* From the Health Administration Center of Osaka University, 1-1, Machikaneyama-cho, Toyonaka 560 Japan.

緒 言

さきに著者らは¹⁾²⁾、Rifampicin (RFP)を含む化学療法を行なうことにより、治療6カ月時に少なくとも3カ月間は喀痰中結核菌が陰性化を示した再治療例のその後の経過を観察し、最長7年の観察期間の間に、累積再排菌率にして19.3%に喀痰中結核菌が再び陽性化するのを認めた。しかもその再陽転は RFP 治療開始後18カ月以内に起こるものが圧倒的に多く、RFP 治療の期間とは無関係のごとく思われた。すなわち RFP を6~12カ月で打ち切つた症例からも、それ以上治療を継続している症例からも、ほとんど同様に再排菌例が出現した。これらの成績から著者らは、再治療例に RFP 治療を行なつた場合、喀痰中結核菌が18カ月くらい陰性を持続した症例は将来とも安定している可能性が大きき、一方 RFP 治療により喀痰中結核菌の陰性化した症例における RFP の投与期間は18~24カ月が適当であろうことを報告した。

本研究を遂行中、現在までに再排菌を来した症例は73例であつたが、今回はこの73例と、喀痰中結核菌が陰性のまま推移した症例のうち、比較的重症例と思われるものの中から任意に抽出した同数例の症例とについて、背景因子などについての比較検討を行ない、再排菌に関する危険因子を探求しようと試みた。

研究対象および方法

著者らの施設で RFP を含む化学療法を実施し、治療開始6カ月時に少なくとも3カ月間喀痰中結核菌の陰性化を持続した再治療肺結核症例で、RFP 投与を打ち切つて6カ月以上その経過を観察した症例は395例であつ

たが、このうち現在までに喀痰中結核菌が再陽転したものが73例あつた。残りの322例は最長8年の観察期間中陰性を持続しているが、今回はこれらの症例の中の比較的重症と思われるものから任意に73例を抽出し、再陽転例との間の比較検討を行なつた。

研究成績

1. RFP 治療開始時の背景因子

Table 1 に RFP 治療前に受けた化学療法の期間を示した。上段は菌陰性持続群、下段は再陽転群である。陰性持続群では84%、再陽転群では77%が3年以上の化学療法を受けていた。

Table 2 は患者の年齢構成を示したものであるが、両群とも80%前後が40歳以上である。

Table 3 は病型および排菌の多寡を示したものであるが、菌陰性持続群の方が結核病学会分類 I 型が多く、排菌量の多いものが高率にみられた。

Table 4 は RFP 治療開始時の耐性薬剤数を、また Table 5 は主要抗結核剤に対する耐性の例数を示したものである。両群とも大部分の症例がいずれかの抗結核剤に耐性を有していたが、主要薬剤に関する限りでは再陽転群の方に耐性例が高率にみられた。

2. RFP 治療開始後の背景因子

Table 6 は RFP 開始後菌陰性化までの月数を示した成績であるが、再陽転群の方に菌陰性化が遅いものが多かつた。

Table 7 には、主要薬剤耐性例の菌陰性化までの月数を示したが、特に再陽転群の SM・INH 耐性群で陰性化の遅いものが目立つた。

Table 8 は RFP 投与終了時における胸部X線像の改

Table 1. Duration of Chemotherapy before RFP Treatment

	Duration				
	~1	1~3	3~5	5~10	10y. ~
Negative sputum group	3 (4.1)	9 (12.3)	12 (16.4)	18 (24.7)	31 (42.5)
Positive conversion group	2 (2.7)	15 (20.5)	11 (15.1)	15 (20.5)	30 (41.1)

No. in parenthesis show %.

Table 2. Age of Patients

	Age				
	~20	21~40	41~55	56~65	66y. ~
Negative sputum group	1 (1.4)	13 (17.8)	33 (45.2)	19 (26.0)	7 (9.6)
Positive conversion group	4 (5.3)	17 (23.3)	27 (37.2)	14 (19.1)	11 (15.1)

Table 3. Classification of Chest Roentgenogram and Results of Sputum Culture before RFP Treatment

	Classification*			
	Type I		Type II	
	Culture			
	≡	+	≡	+
Negative sputum group	33 (45.2)	15 (20.5)	22 (30.1)	3 (4.1)
Positive conversion group	20 (27.4)	7 (9.6)	29 (39.7)	17 (23.3)

* Classification by Japanese Society for Tbc.

Table 4. Number of Resistant Drugs before RFP Treatment

	No. of resistant drugs						
	0	1	2	3	4	5~	Not examined
Negative sputum group	5 (6.8)	14 (19.2)	13 (17.8)	19 (26.0)	9 (12.3)	11 (15.1)	2 (2.8)
Positive conversion group	1 (1.4)	4 (5.5)	13 (17.8)	22 (30.1)	23 (31.5)	9 (12.3)	1 (1.4)

Table 5. Number of Cases Resistant to Main Antituberculous Drugs

	Resistant drugs			
	SM·INH·EB	SM·INH	INH	INH·EB
Negative sputum group (58/73)	29 (39.7)	13 (17.8)	16 (21.9)	0
Positive conversion group (68/73)	37 (50.7)	21 (28.8)	9 (12.3)	1 (1.4)

Table 6. Duration of RFP Treatment until Negative Conversion

		1	2	3	4m.
Negative sputum group	Total	43 (58.9)	24 (32.9)	3 (4.1)	3 (4.1)
	Type I	30	16	1	1
	Type II	13	8	2	2
Positive conversion group	Total	30 (41.0)	23 (31.5)	10 (13.7)	10 (13.7)
	Type I	8	8	5	6
	Type II	22	15	5	4

善状況であるが、陰性持続群では約2/3が改善を示したに対し、再陽転群では改善例は6例にすぎず、58例(79.4%)が不変、9例(12.3%)が増悪を示した。

Table 9は両群の合併症の有無をみた成績であるが、合併症に関しては両群ともほぼ同じような合併症をほぼ同率に有していた。

Table 10は陰性持続例の菌陰性期間を示した成績であるが、大部分のものは4年以上にわたる観察期間中陰性を持続したことを示している。

Table 11は再陽転群の再陽転の時期を示した成績であるが、73例中67例(94.4%)はRFP治療開始18ヵ月以内に、すなわち陰性化を確認した6ヵ月時から1年以

Table 7. Duration of RFP Treatment until Negative Conversion in Cases Resistant to Main Drugs

		1	2	3	4m.
Negative sputum group	SM·INH·EB	9	3	1	0
	SM·INH	13	12	2	2
	INH	11	5	0	0
Positive conversion group	SM·INH·EB	12	7	1	2
	SM·INH	14	11	7	5
	INH	3	3	2	1

Table 8. Chest Roentgenogram at the Final Stage of RFP Treatment

	Moderately improved	Slightly improved	No change	Worsened
Negative sputum group	9	39	25	0
Positive conversion group	1	5	58	9

Table 9. Complications

	Diabetes mellitus	Liver damage	Hypertension	Bronchial asthma	Silicosis	R. A.	Others	None
Negative sputum group	10	1	2	3	5	1	3	48
Positive conversion group	10	2	3	3	1	1	2	51

Table 10. Duration of Negative Sputum in Negative Sputum Group

	~24	~36	~48	49m. ~
Total	3	1	7	62
Type I	2	0	7	39
Type II	1	1	0	23

Table 11. Time of Positive Conversion in Positive Conversion Group

	After start of RFP treatment					
	6~9	~12	~18	~24	~36	37m. ~
Total	32 (43.8)	18 (24.7)	17 (23.3)	1	4	1
Type I	9 (33.3)	10 (37.0)	6 (22.2)	0	2	0
Type II	23 (50.0)	8 (17.3)	11 (23.9)	1	2	1

内に再陽転している。更に50例(68.5%)は治療開始1年以内に再陽転しており、再陽転する場合には比較的早い時期に起こることを示している。

Table 12は再陽転群の中から、化学療法の変更や外科手術の施行などにより喀痰中結核菌は再陰転を来した

症例数を示した成績であるが、73例中25例(34.2%)が再陰転した。その中で非常に早く再陽転したものでは、32例中6例が再陰転したにすぎず、早期に再陽転するような例のその後の処置の困難さを示している。

Table 12. Negative Reconverted Cases from Positive Conversion Group

	After start of RFP treatment					
	6~9	~12	~18	~24	~36	37m.~
Total	32	18	17	1	4	1
Negative reversion	6	9	8	0	1	1

Table 13. Drug Resistant Cases in Negative Reconversion Group and Persistently Positive Group in Positive Conversion Group

	Resistant drugs							
	SM RPF	INH EB	SM RFP	INH RFP	SM INH	INH	None	Not examined
Negative reversion cases (25 cases)	4	8	1	3	2	1	1	5
Positive sputum cases (48 cases)	22	14	2	5	2	2	0	1

考 案

RFP が極めて強力な抗結核剤で、過去に長期の化学療法を実施し、なおかつ喀痰中結核菌が陽性を示しているような陈旧性再治療肺結核症例に対しても、高率かつ早期に菌陰性化を来しうることにはすでに認められていることであるが、折角陰性化しても中には再陽転してくるものがある。われわれの追跡調査でも、累積再陽転率にして19.3%に再陽転を認めている。しかもその再陽転は比較的早期に起こることを認め、これらの成績から再治療例に対する RFP の治療期間は 1.5~2 年が適当であろうこと、また別の観点からみれば、1年半くらい菌陰性化が続いた症例は将来とも安定することを期待しうることを報告してきた。

今回は喀痰中結核菌の再陽転を来した73例と、菌陰性を持続したものの中から無作意に抽出した同数例とについて、各方面からの検討を行なった。その意図するところは、再陽転の際の危険因子を見出すことであつたが、一方からいえば、どのような危険因子をなくせば将来とも安心しうるか、すなわち化学療法の目標点を今日ではどのように考えればよいかを求めようとしたものである。

両群間の比較では、治療前化学療法の既往歴、年齢構成、併症の有無、種類などでは大差はなかつたが、日本結核病学会分類による病型および排菌量では、むしろ陰性持続群の方に重症のものが多くに思われた。しかし主要薬剤に対する耐性例は再陽転群に多く、喀痰中結核菌の陰性化の時期も陰性持続群の方に早いものが多かつた。また RFP 治療による胸部X線像の推移も、再

陽転群では改善例は6例(9.5%)にすぎず、9例(12.3%)が悪化していた。これらの成績からみても、陰性持続群は一見重症のごとくみえても、化学療法に反応しやすい例が多く含まれていたといえよう。一方、陰性持続群では、48例(65.7%)が胸部X線像上改善を来し、悪化例が1例もなかつたことと考えあわせ、将来の再排菌の危険性を判断するうえで、胸部X線像を全く無視することもできないであろうと思われる。しかし陰性持続群でX線像が改善したといつても、なお空洞残存例がほとんどであり、D'Esopo のいう chemotherapeutic target point については、一考する時期になつているものと考えている。

これらの点から、一たん菌陰性化を来しても、将来再排菌する危険因子としては次のようなことをあげると考えている。

1) RFP 治療によつても菌陰性化の時期の遅いもの、胸部X線像の改善しないもの、いいかえれば化学療法に反応し難いものは、たとえ一たん菌陰性化しても、再排菌の危険度が高い。

2) 既往化学療法により主要抗結核剤に耐性を獲得している症例では再排菌の危険度が高い。

しかし、これらの諸点もあくまで相対的な話であつて、個々の例について明確な化学療法の目標点をあげることはできなかつた。今後なお追求を続けたいと考えている。

なお再陽転群の例はその後治療により喀痰中結核菌の再陰性化を来したが、ここでも当然のことながら、非常に早期に再陽転したものからの再陽転は低率であり、また RFP を含む主要薬剤に耐性を獲得していた症例から

は、再陰性化は59例中16例（27%）と極めて低率であった。

結 論

RFP 治療により喀痰中結核菌陰性化を来した症例から再陽転したものの73例と、菌陰性化を持続した例から無作意に抽出した同例数の再治療肺結核患者につき、各方面からの検討を行ない、両群間に決定的な相違を見出すことはできなかつたが、化学療法に対する反応性の悪い

もの、主要薬剤に耐性を獲得しているものでは、再排菌の危険性の高いことが認められた。

文 献

- 1) 伊藤文雄・山崎正保・小西池穰一・旭敏子・山本好孝・近藤恒次郎：日胸，34：747，1975.
- 2) 伊藤文雄・大河内寿一・山崎正保・小西池穰一・旭敏子・山本好孝・近藤恒次郎：日胸，37：34，1978.