

原 著

Rifampicin で 6 カ月以上治療した既治療肺結核症の長期間の観察

田村 昌敏・高沢 直之・浅田 豊磨
 生垣 浩・山田 正雄・久代 昭二
 多田 知照

国立新潟療養所

受付 昭和 53 年 10 月 19 日

A LONG-TERM OBSERVATION ON PREVIOUSLY TREATED CASES
 OF PULMONARY TUBERCULOSIS RETREATED WITH
 RIFAMPICIN FOR MORE THAN SIX MONTHS

Masatoshi TAMURA*, Naoyuki TAKAZAWA, Toyomaro ASADA,
 Hiroshi IKEGAKI, Masao YAMADA, Shoji KUSHIRO and
 Tomoteru TADA

(Received for publication October 19, 1978)

Therapeutic effects of treatment with rifampicin (RFP) for more than 6 months were observed bacteriologically in 53 patients with pulmonary tuberculosis for 48 months. These cases had been treated previously for tuberculosis including chemotherapy and surgical treatment, and showed positive bacilli within 3 months before starting RFP treatment.

The results were summarized as follows:

- 1) The negative conversion rate of tubercle bacilli in sputum after starting RFP treatment reached its peak (73.1%) at 3rd month, then fell down to 69.8% at 6th month. The bacilli negativity after the 7th month was approximately 70% including cases with RFP switched again to RFP treatment thereafter.
- 2) It was hardly possible to obtain persistently negative bacilli among cases who failed to convert to negative after the use of RFP, even though the regimen of chemotherapy was changed to another combination of anti-tuberculous drugs or RFP was tried again thereafter.
- 3) The negative conversion rate of bacilli in sputum related to the amount of bacilli discharge before starting treatment; the rate was nearly 100% in smear negative culture positive cases and it was approximately 70% in smear and culture positive cases.
- 4) The negative conversion rate was higher in non-cavitary cases than in cavitary cases.
- 5) Among cases showing consecutively negative bacilli for 3 months and longer, before terminating the use of RFP, nearly all cases showed persistently negative status during the follow-up. Among cases showed positive bacilli within 3 months before terminating the use of RFP, only few case converted to negative by the use of other regimen of chemotherapy, and the majority of negative converted cases reconverted to positive thereafter.
- 6) The bacteriological relapse among cases converted to negative by the use of RFP was

* From the Niigata National Sanatorium, Akasaka-Cho, Kashiwazaki City, Niigata 945 Japan.

observed until 17th month, and not a single case relapsed thereafter. It is advisable to continue chemotherapy for at least 18 months after negative conversion of bacilli in sputum in the case of retreatment.

先に Rifampicin (以下 RFP と略) 使用後24か月までの成績を中間報告した¹⁾。今回は同一対象例について治療開始48か月後まで細菌学的治療効果を追跡調査したので、その成績を報告する。

治療の対象および薬剤の投与法

RFP による治療開始前3か月間に喀痰中結核菌培養陽性の既治療(外科的療法を含む)肺結核症で、RFP を6か月以上使用した53例について、RFP 開始後48か月まで観察した。

治療対象の症例構成は、表1に示すごとくである。

本報告は最初から計画的に治療方式を設定して行なつた臨床実験ではない。当所において既治療肺結核症に RFP を使用した療研、国療化研その他の共同研究の対象例をはじめ、各主治医の考えによつて併用薬剤が選択投与された症例の総合成績である。

治療開始時における RFP の投与法によつて大別すると、毎日法32例、隔日法15例、週2回法6例の3投与法が行なわれている。RFP の毎日投与法と間欠投与法における治療効果には推計学的に有意差はない^{2)~6)}といわれているので、ここではこれらの3投与法を一括して観察することとした。これら3投与法とも RFP は1日450mg、分1、原則として朝食前に投与した。

なお、RFP をはじめて使用したときより現在までの期間とその症例数は次のごとくである。すなわち、6か月2例、7~9か月4例、10~12か月5例、13~15か月5例、16~18か月10例、19~21か月5例、22~24か月4例、25~30か月4例、31~36か月4例、37~48か月8例、49か月以上2例である。

また、RFP を一定期間使用した後に薬剤を変更して、6か月以上経て再び RFP を使用した症例が5例あつた。

表1 症例の構成

年 齢		20~29歳	30~39	40~49	50~59	60~69	70歳~	計		
性	男	1	4	11	9	4	2	31	53	
	女	2	7	4	6	1	2	22		
RFP開始前の排菌状態		塗抹(-)・培養(+)				塗抹(+) ・培養(+)				
		13				40				
N. T. A. 分類		Minimal		Moderately advanced		Far advanced				
		6		12		35				
胸部 X 線 所 見 類	基本型	B	BC	CB	C	D	F			
		8	5	3	26	2	9			
	特殊病変	非手術例(29例)				手術例(24例)				
		0	2	Kz・Kx	1	Th・0	5	Th・VB・Kz	1	
		Kx	3	Kz・Ky	1	Th・Ka	1	Re・Kb	1	
		Ky	2	Kz・Kz	3	Th・Kb	1	Re・Kc	1	
		Kz	10	Kz・P/em	1	Th・Kc	1	Re・Kz	1	
		0・P/em	1	Kb・Kb・Kb	1	Th・Kx	1	Re・Kx・Kb	1	
		Kz・Kb	1	Kz・Kb・T	1	Th・Ky	1	Ref・0	1	
		Kz・T	1	Kx・Ky・Ka・Ka	1	Th・Kz	3	Ref・Kz・Kz	1	
				Th・Kz・Kx	1	Ref・Kx・Kx・ Kb・Kb	1			
				Th・P/em・Kx・Kx	1	Refr・0	1			

注：T……結核腫，P/em……膿胸，Th……胸部成形術，Re……切除術，Ref……切除術後気管支瘻，Refr……切除術後気管支瘻ならびに遺残腔，VB……気管支結核術。

表 3 RFP 開始後における喀痰中結核菌陰性化率の推移

	R F P 開始後																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24ヵ月	
症 例 数	21/53	36/53	40/53	39/53	37/53	37/53	37/53	37/53	35/53	37/52	35/52	34/50	38/50	35/50	36/49	35/49	33/49	34/48	34/48	36/48	30/45	32/47	32/45	30/45	
陰 性 化 率	39.6	67.9	75.5	73.6	69.8	69.8	69.8	69.8	66.0	71.2	67.3	68.0	76.0	70.0	73.5	68.6	67.3	70.8	70.8	75.0	66.7	68.1	71.1	66.7	
同上移動平均	36.8	62.7	73.1	73.1	70.8	69.8	69.8	68.9	68.3	68.9	68.5	69.8	72.5	72.4	71.4	69.5	68.5	69.9	71.9	71.9	69.1	68.5	69.3	69.2	
	R F P 開始後																								
症 例 数	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49ヵ月
症 例 数	31/43	32/41	31/40	28/39	29/38	27/38	27/38	27/37	28/37	28/37	27/36	27/35	27/35	25/35	28/35	28/35	23/33	26/33	24/31	23/30	22/29	23/30	23/29	22/29	23/30
陰 性 化 率	72.1	78.0	77.5	71.8	76.3	71.1	73.7	73.0	70.3	75.7	75.0	77.1	80.6	71.4	71.4	80.0	69.7	78.8	77.4	76.7	75.9	76.7	79.3	75.9	76.7
同上移動平均	72.2	76.4	76.2	74.4	73.9	73.1	72.9	72.5	72.3	74.2	75.7	77.5	77.4	73.7	73.6	75.3	74.6	76.2	77.6	76.7	76.3	77.2	77.8	77.7	77.0

表 4 RFP 継続中の症例における喀痰中結核菌陰性化率の推移

	R F P 開始後																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24ヵ月	
症 例 数	21/53	36/53	40/53	39/53	37/53	37/53	37/51	37/50	35/48	36/45	34/45	33/43	34/41	28/37	28/36	26/36	24/33	24/30	22/25	21/24	18/23	18/20	18/20	18/21	
陰 性 化 率	39.6	67.9	75.5	73.6	69.8	69.8	72.5	74.0	72.9	80.0	75.6	76.7	82.9	75.7	77.8	72.2	72.7	76.7	88.0	87.5	78.3	90.0	100	85.7	
同上移動平均	36.8	62.7	73.1	73.1	70.8	69.8	72.2	73.4	75.0	77.1	77.0	78.0	79.6	78.0	75.9	73.7	73.6	78.5	85.1	85.3	83.5	89.6	93.9	91.5	
	R F P 開始後																								
症 例 数	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49ヵ月
症 例 数	17/18	17/17	15/16	16/16	16/16	15/16	14/15	14/15	13/15	14/15	14/15	14/14	9/10	9/10	9/10	8/8	7/8	5/6	4/5	2/3	2/3	2/3	3/3	1/2	1/2
陰 性 化 率	94.4	94.4	100	100	100	93.8	100	93.3	86.7	93.3	100	100	90.0	90.0	90.0	100	87.5	85.7	80.0	66.7	66.7	66.7	100	50.0	50.0
同上移動平均	92.2	95.8	99.0	100	98.5	96.9	96.8	93.3	90.0	93.3	98.3	97.5	92.5	90.0	92.5	94.4	90.2	84.7	78.1	70.0	66.7	75.0	79.2	62.5	62.5

観察方法

喀痰中結核菌（以上菌と略）の塗抹培養検査は毎月1～4回行ない、培養陽性の場合、原則としてその都度10% Albumin 加 Kirchner 半流動培地を用いて、耐性検査を行なった。肝機能、血液検査は毎月1回、胸部X線平面および断層写真は3カ月ごとに行なつて、経過を観察した。

治療成績

1) RFP 開始後の菌の推移

RFP 開始後の菌の推移は、表 2, 3, 図 1 に示すごとくである。すなわち、RFP 変更例のない6カ月後までの菌陰性化率は、3カ月後が最も高く75.5%（移動平均では73.1%）、6カ月後は69.8%（移動平均と同じ）であつた。6カ月以降共同研究の取りきめ、無効その他の理由で、RFP を変更した症例を脱落例として扱わず集計した場合の菌陰性化率は、おおよそ70%前後である。

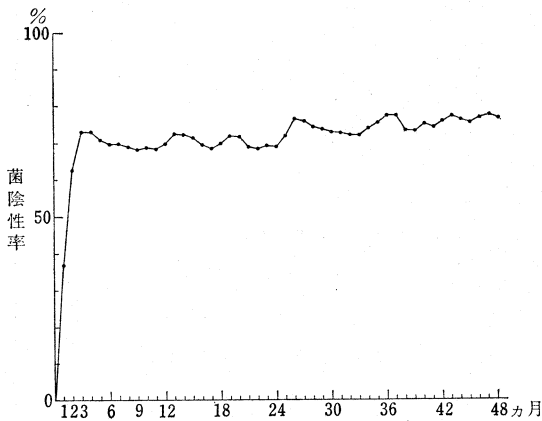


図 1 RFP 開始後における喀痰中結核菌陰性化率の推移（移動平均）



図 2 RFP 継続中における喀痰中結核菌陰性化率の推移（移動平均）

しかし、RFP を変更した症例を脱落例とし、RFP を継続使用中の症例のみについて観察すると、表 4, 図 2 に示すごとくである。すなわち、7カ月以降菌陰性化率は漸次上昇し、22カ月以降90.0～100%に達し、40カ月以降に急降下することが認められた。

2) 排菌量の多寡と菌の推移

RFP 開始前3カ月間における喀痰中排菌量の多寡と菌陰性化率の推移を観察するために、RFP 継続中の症例を、a) 塗抹陰性培養陽性と b) 塗抹陽性培養陽性の2群に分け、更に他剤に変更した症例を加えた場合をそれぞれ a') b') 群として観察した成績は、表 5, 図 3 に示すごとくである。

すなわち、a) 群(13例)における菌陰性化率(移動平均)は、3カ月後98.1%、6カ月後100%、9カ月後96.2%、12カ月後97.9%、15カ月後83.9%、18カ月後96.9%、19カ月以降100%であつた。b) 群(40例)においては3カ月後67.5%、6カ月後60.8%、9カ月後67.3%、12カ月後71.0%、15カ月後73.2%、18カ月後74.6%、21カ月後85.1%、24カ月後91.4%、27カ月後98.1%、30カ月後95.9%、33カ月後86.4%、36カ月後97.2%、39カ月後91.7%、42カ月後80.2%、45カ月後50.0%、48カ月後62.5%であつた。

RFP を変更した症例を加えた場合の、a') 塗抹陰性培養陽性群における菌陰性化率の推移は、13カ月以降に変更例が加わるので、15カ月後86.7%、18カ月後97.7%、21カ月後97.2%、24カ月以降100%であつた。b') 塗抹陽性培養陽性群においては7カ月以降に変更例が加わってくるので9カ月後59.4%、12カ月後61.6%、15カ月後66.9%、18カ月後63.0%、21カ月後63.2%、24カ月後62.7%、27カ月後71.6%、30カ月後69.0%、33カ月後68.0%、36カ月後73.8%、39カ月後69.2%、42カ月後71.9%、45カ月後71.4%、48カ月後72.2%であつた。

3) 空洞の有無と菌の推移

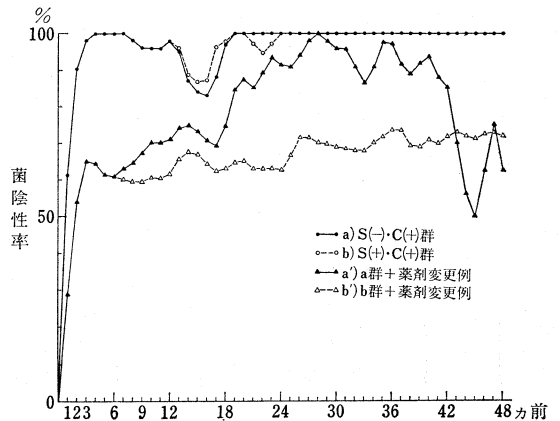


図 3 排菌量の多寡と喀痰中結核菌陰性化率の推移（移動平均）

表 5 排菌量の多寡と喀痰中結核菌陰性化率の推移

		R F P 開始後																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24ヵ月	
S(-)・C(+)	a) RFP 使用中	10/13	12/13	13/13	13/13	13/13	13/13	13/13	13/13	12/13	12/13	11/11	11/11	8/9	8/9	7/9	7/8	6/6	6/6	5/5	4/4	4/4	4/4	4/4	5/5	
	陰性化率	76.9	92.3	100	100	100	100	100	100	92.3	100	91.7	100	100	80.0	88.9	77.8	87.5	100	100	100	100	100	100	100	
	同上移動平均	61.5	90.4	98.1	100	100	100	100	100	98.1	96.2	96.0	95.9	97.9	95.0	87.2	83.9	83.0	88.2	96.9	100	100	100	100	100	
S(+)-C(+)	a') 同上 + 変更例													12/12	9/11	10/11	10/12	10/11	9/9	10/10	7/7	8/9	8/8	8/8		
	陰性化率													100	81.8	90.9	83.3	90.9	100	100	100	100	88.9	100	100	
	同上移動平均													95.9	88.6	86.7	87.1	91.3	97.7	100	100	97.2	94.5	97.2	100	
S(+)-C(+)	b) RFP 使用中	11/40	24/40	27/40	26/40	24/40	24/40	24/38	24/37	23/35	24/33	23/33	22/32	20/27	20/27	19/27	17/25	17/24	16/18	15/18	14/17	13/15	13/15	13/15		
	陰性化率	27.5	60.0	67.5	65.0	60.0	60.0	63.2	64.9	65.7	72.7	69.7	68.8	76.7	74.1	74.1	70.4	68.0	70.8	88.9	88.9	82.4	86.7	100	86.7	
	同上移動平均	28.8	53.8	65.0	64.4	61.3	60.8	62.8	64.7	67.3	70.2	70.2	71.0	74.1	74.8	73.2	70.7	69.3	74.6	84.4	87.3	85.1	89.0	93.4	91.4	
S(+)-C(+)	b') 同上 + 変更例							24/40	24/40	23/40	24/40	23/39	25/38	25/38	24/38	26/38	25/38	24/38	24/38	24/38	24/38	24/38	24/38	24/38	24/38	
	陰性化率							60.0	60.0	57.5	62.5	60.0	59.0	68.4	66.7	68.4	64.1	60.5	64.1	63.2	68.4	60.5	63.2	64.9	59.5	
	同上移動平均							60.0	59.4	59.4	60.6	60.4	61.6	65.6	67.6	66.9	64.3	62.3	63.0	64.7	65.1	63.2	63.0	63.1	62.7	
		R F P 開始後																								
		25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49ヵ月
S(-)・C(+)	a) RFP 使用中	4/4	4/4	4/4	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
	陰性化率	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	同上移動平均	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
S(+)-C(+)	a') 同上 + 変更例	7/7	7/7	7/7	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
	陰性化率	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	同上移動平均	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
S(+)-C(+)	b) RFP 使用中	12/13	12/13	12/12	12/12	11/11	10/11	9/11	9/11	9/11	9/11	10/11	10/11	8/9	8/9	8/9	8/8	6/7	4/5	3/4	1/2	1/2	1/2	2/2	1/2	
	陰性化率	92.3	92.3	100	100	100	91.7	100	90.9	81.8	90.9	100	100	88.9	88.9	88.9	100	85.7	80.0	75.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	
	同上移動平均	90.9	94.0	98.1	100	97.9	95.9	95.7	90.9	86.4	90.9	97.7	97.2	91.7	88.9	91.7	93.7	87.9	80.2	70.0	56.3	50.0	62.5	75.0	62.5	
S(+)-C(+)	b') 同上 + 変更例	24/36	24/34	24/33	23/33	23/33	23/32	21/32	21/32	21/32	21/32	22/31	22/30	20/30	20/30	20/30	18/28	18/28	19/26	17/24	18/25	18/24	17/24	18/24	18/25	
	陰性化率	66.7	73.5	72.7	67.6	72.7	66.7	69.7	68.8	65.6	71.9	71.0	73.3	77.4	66.7	66.7	76.7	64.3	75.0	73.1	72.0	70.8	72.0	75.0	70.8	72.0
	同上移動平均	66.6	71.6	71.6	70.2	69.9	69.0	68.7	68.2	68.0	70.1	71.8	73.8	73.7	69.4	69.2	71.1	70.1	71.9	73.3	72.0	71.4	72.5	73.2	72.2	72.2

表6 空洞の有無と喀痰中結核菌陰性化率の推移

		R F P 開始 後																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24ヶ月	
空 洞 の 有 無	症 例 数	4/10	8/10	9/10	8/10	9/10	9/10	8/10	9/10	9/10	9/10	10/10	9/10	9/10	9/10	8/10	8/10	8/10	8/10	9/10	9/10	9/10	9/10	9/10	9/10	
	陰 性 化 率	40.0	80.0	90.0	80.0	90.0	90.0	80.0	90.0	90.0	100	100	90.0	90.0	90.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	
	同 上 移 動 平 均	40.0	72.5	85.0	87.5	87.5	85.0	87.5	85.0	87.5	90.0	92.5	95.0	92.5	90.0	87.5	82.5	80.0	80.0	82.5	87.5	90.0	90.0	90.0	90.0	
有 無	症 例 数	1/43	28/43	31/43	28/43	28/43	28/43	28/43	28/43	27/43	28/43	25/42	25/41	29/40	26/40	28/39	27/41	25/38	26/38	25/38	27/38	21/35	23/37	22/35	21/35	
	陰 性 化 率	33.5	65.1	72.1	65.1	65.1	67.4	65.1	62.8	66.7	59.5	61.0	72.5	65.0	71.8	65.9	64.1	68.4	65.8	71.1	60.0	62.2	65.7	60.0	60.0	
	同 上 移 動 平 均	33.0	59.0	70.4	70.4	66.9	65.7	66.3	65.1	64.4	63.9	61.7	63.5	67.8	68.6	68.6	66.9	65.6	66.7	67.8	67.0	63.3	62.5	63.4	63.1	
		R F P 開始 後																								
空 洞 の 有 無	症 例 数	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49ヶ月
	陰 性 化 率	90.0	100	90.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	88.9	77.8	77.8	88.9	77.8	77.8	77.8	77.8	77.8	87.5	85.7	85.7	83.3	83.3	83.3	83.3
	同 上 移 動 平 均	92.5	95.0	90.0	85.0	85.0	82.5	80.0	82.5	80.0	82.5	86.4	80.6	80.6	83.4	80.6	77.8	77.8	80.2	84.6	86.2	85.1	83.9	83.3	83.3	83.3
有 無	症 例 数	22/33	22/31	22/30	20/29	20/28	19/28	20/28	19/27	19/27	18/27	20/27	20/26	21/27	18/26	18/26	20/26	15/24	18/24	19/25	17/23	17/23	18/22	17/23	18/24	
	陰 性 化 率	66.7	71.0	73.3	69.0	71.4	67.9	71.4	70.4	66.7	71.4	74.1	76.9	77.8	69.2	69.2	76.9	66.7	76.0	75.0	73.9	73.9	81.8	78.3	73.9	
	同 上 移 動 平 均	66.1	70.5	71.7	70.7	69.9	69.7	70.3	69.7	68.8	70.9	74.1	76.4	75.4	71.4	71.0	72.4	71.6	73.4	75.0	74.2	75.9	79.0	78.1	75.3	

空洞の有無と RFP 開始後の菌陰性化率の推移は、表 6、図 4 に示すごとくである。すなわち空洞なし群の菌陰性化率は、空洞あり群より高かった。

なお、空洞壁の性状ならびに併用感受性薬剤数と菌陰

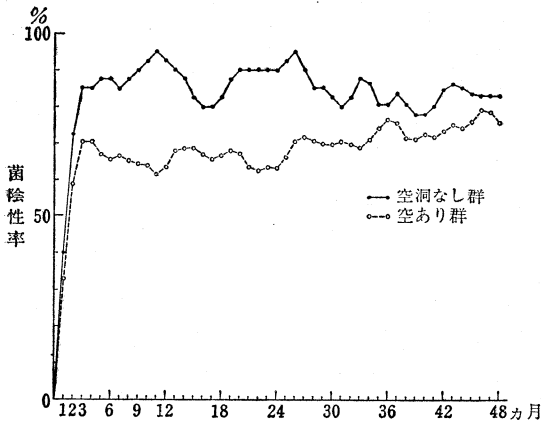


図 4 空洞の有無と喀痰中結核菌陰性化率の推移 (移動平均)

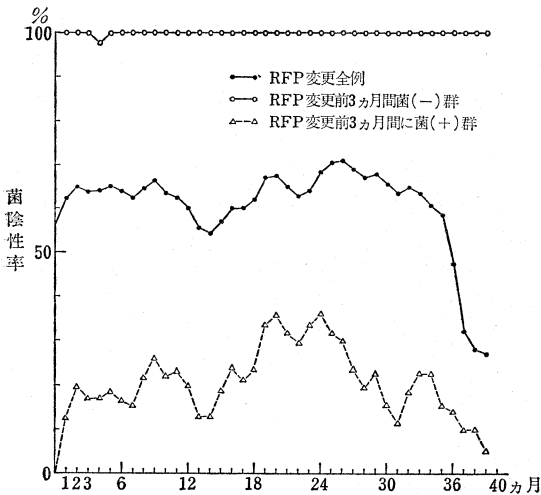


図 5 RFP 変更後における喀痰中結核菌の陰性化率の推移 (移動平均)

性化率との関係も一応検討したが、小数母集団の細分による偏りと考えられる結果が出たので割愛する。

4) RFP 変更後の菌の推移

RFP を変更した 42 例における変更後の菌陰性化率の推移は、表 7、図 5 に示すごとくである。すなわち、3 カ月後 63.8%、6 カ月後 64.1%、9 カ月後 66.3%、12 カ月後 60.2%、15 カ月後 57.1%、18 カ月後 62.2%、21 カ月後 65.0%、24 カ月後 68.5%、27 カ月後 68.8%、30 カ月後 65.6%、33 カ月後 63.3%、36 カ月後 47.4%、39 カ月後 27.1% であった。

これを更に、RFP 変更前 3 カ月間における排菌の有無に分けて、変更後の菌陰性化率の推移を観察してみた。すなわち、変更前連続 3 カ月以上菌陰性群 (24 例) においては、変更後も陰性がほぼ 100% 持続している。しかし、変更前 3 カ月内に菌陽性群 (18 例) においては、3 カ月後 17.2%、6 カ月後 16.6%、9 カ月後 25.9%、12 カ月後 19.8%、15 カ月後 18.8%、18 カ月後 23.7%、24 カ月後 36.0%、27 カ月後 23.3%、30 カ月後 15.5%、33 カ月後 22.7%、36 カ月後 14.2%、39 カ月後 5.0% であった。すなわち、両者間に顕著な差が認められた。

なお、RFP 変更後 6 カ月以上経過してから再び RFP を使用したのが 5 例あったが、変更時すでに菌陰性化していた 1 例を除いた他の 4 排菌例は、陰性化しなかった。

5) 菌陰性化後の再排菌

RFP 使用開始後 3 カ月以上菌陰性化が続き、一応治療効果のみられた症例の中から再排菌する状況を観察すると、表 8 に示すごとくである。

すなわち、菌陰性化して 3~5 カ月後 4 例 7.5%、6~8 カ月後 3 例 5.7%、12~14 カ月後 1 例 1.9%、15~17 カ月後 2 例 3.8% の再排菌例が認められた。したがって、これを累積してゆくと、5 カ月後 4 例 7.5%、8 カ月後 7 例 13.2%、14 カ月後 8 例 15.1%、17 カ月後 10 例 18.9% の再排菌例が認められた。しかし 18 カ月以上菌陰性化が持続している症例からの再排菌は、観察期間中に 1 例も認められなかった。

表 8 喀痰中結核菌陰性化後における再排菌

	0	1~2カ月	3~5	6~8	9~11	12~14	15~17	18カ月~
排菌例数 (%)	7 (13.2)	7 (13.2)	4 (7.5)	3 (5.7)	0	1 (1.9)	2 (3.8)	0
累積症例数 (%)	← 14 (26.4) →		← 7 (13.2) →		← 8 (15.1) →			← 10 (18.9) →

考 案

肺結核症の再治療例に RFP を使用し、その治療効果を短期間観察した報告は枚挙にいとまがないが、長期間観察した報告は少ないように思われる。もとよりこれは最初から計画的に治療方式を設定して行なつた臨床実験ではない。したがつて、RFP との併用薬剤ははなはだ多岐にわたっているし、RFP の投与期間も 6 カ月から 48 カ月以上に及び、その併用薬剤も途中から変更されるものあり、はなはだ多様である。しかし、既治療肺結核症に対しては、今日までこのような無統制ともいべき治療法が各施設で行なわれてきたことと思われる。そこで、RFP 開始前 3 カ月間に菌培養陽性の既治療肺結核症に RFP を主軸とした治療が行なわれた場合の効果は、どの程度期待できるかを観察するために、入所中に RFP を 6 カ月以上使用した既治療 53 例について、主として細菌学的治療効果を RFP 開始 48 カ月後まで追跡検討した。

RFP 開始後の菌陰性化率は、全例 RFP を継続している 6 カ月後までは、諸報告^{7)~10)}とほぼ同様であつた。すなわち、3 カ月後 73.1% (移動平均) を頂点として次第に低下し、6 カ月後には 69.8% であつた。共同研究のとりきめ、無効その他の理由で変更された例を含む 7 カ月以降の菌の推移は、24 カ月後までは 70% 前後の横這い状態が続く。しかし、25 カ月以降では悪化例の死亡による脱落が累積されてゆくことによつて、菌陰性化率の曲線は幾分上向き 77% 前後となる。

RFP 開始後菌は短期間に耐性を獲得し^{8)11)~23)}、6 カ月使用しても菌が陰性化しない症例では効果がみられず²⁴⁾、このような場合には 60~90% 以上が耐性を獲得している¹¹⁾¹²⁾という。

共同研究の取りきめによるか、一定期間 RFP を使用したが菌が陰性化しないので、他の薬剤に変更して 6 カ月以上経過した後に、再び RFP を使用した症例が 5 例あつた。そのうち変更時すでに菌陰性化していた 1 例を除く他の 4 例はいずれも耐性を獲得して菌は陰性化しなかつた。すなわち、RFP を 6 カ月以上使用して菌の陰性化しない症例に、RFP を再使用しても菌の陰性化は難しいように思われる。

全観察期間を通じて鳥瞰すれば、変更例を含めた菌の陰性化率の推移は、上述のごとくである。しかし、RFP を変更した症例を除外し、継続中の症例について菌陰性化率の推移をみると、28 カ月後までは次第に高率となり 100% に達し、更に 40 カ月後までは 90% 以上を持続していることが認められる。このような曲線を描くのは、陰性化しないものは治療の変更、死亡などによつて脱落し、陰性化したものには RFP が継続されてゆく傾向があるためと考えられる。

RFP の試験管内制菌効果は、菌数の少ない場合に著明であつて、当初の菌量が多い場合は、耐性の出現が速やかに起こり、ある限界はあるが、用いる RFP の濃度よりも存在する菌数の方がより重要である²⁵⁾といわれている。これと呼応するかのごとく、臨床においても既治療肺結核症の RFP 使用による菌陰性化率は、RFP 使用開始前の排菌量の多寡と関係し²⁶⁾²⁷⁾、RFP 開始前排菌量の少ない塗抹陰性培養陽性群は高く、排菌量の多い塗抹陽性培養陽性群では低かつた。すなわち、塗抹陰性培養陽性群の菌陰性化率は、RFP 開始 15 カ月前後で一時的に 80% 台に低下したほかはほぼ 100% であつた。一方、塗抹陽性培養陽性群では RFP 継続中は、20 カ月以降の菌陰性化率は高くなつて、塗抹陰性培養陽性群と有意差が認められない。しかし、RFP 変更例も加えて集計すると、塗抹陽性培養陽性群の菌陰性化率は 60~70% の間で横這い状態を続けている。これは前述のごとく、RFP の使用によつて菌陰性化した症例には RFP が継続されてゆくの反して、陰性化しない場合は他の薬剤に変更される傾向が強いためと考えられる。

空洞の有無ならびに空洞壁の性状が、菌の陰性化率に関係する²⁾というものと、空洞の有無は関係するが空洞壁の性状は関係がない²⁸⁾というものがある。上述のごとく、空洞なし群の菌陰性化率は、空洞あり群よりも高かつた。しかし、母集団が少数のため空洞壁の性状と菌陰性化率との関係は解明できなかった。

再治療の場合には併用する感受性薬剤の数が多いほど菌陰性化率が高いことが認められている²⁸⁾が、この点 RFP も同様であるといわれている^{3)7)21)29)~36)}。しかし、この点についても少数母集団のため解明できなかった。

RFP を変更した症例における変更後の菌陰性化率の推移を観察すると、変更前 3 カ月以上塗抹培養ともに陰性群ではほぼ 100% 陰性が持続している。しかし、変更前 3 カ月間に菌陽性群では、変更によつて一時的に陰性化しても多くは再排菌してくることが窺われた。

療研の成績では再治療例に対する RFP 使用後 3 年間における再排菌は、I) RFP 準単独群では 31.3%、II) RFP 毎日 + EB 毎日群では 10%、III) RFP 週 2 日 + EB 毎日群では 7.8% で、II 群と III 群間にはほとんど差がなかつた⁹⁾。山本らの報告では重症の再治療例に RFP を投与して 4, 5, 6 カ月目に連続菌陰性となつた症例の 24 カ月までの再排菌は 17% であつたが、そのうち 9.6% は一過性の排菌であり、9 カ月目まで陰性であればその後の再排菌は低くなつている³⁷⁾。また、再排菌の大部分は 6 カ月以内にみられ、6 カ月菌陰性が続いた例からの再排菌は少ない²⁴⁾といわれている。

RFP 使用後菌陰性化が 3 カ月以上続いた有効例からの再排菌は、17 カ月後までに認められた。すなわち、再排菌は菌陰性化後 3~5 カ月に 7.5%、6~8 カ月に 5.7

%, 12~14カ月に1.9%, 15~17カ月に3.8%あり, この累積再排菌例は10例18.9%である。しかし, 菌陰性化が18カ月続いているものからの再排菌は, 観察期間中には1例も認められなかつた。すなわち, 菌陰性化18カ月以降の再排菌は極めて少なくなるものと推察される。上述の成績から肺結核症の再治療例に対しては, 菌陰性化後少なくとも18カ月治療を継続することが望ましいように思われる。

まとめ

喀痰中結核菌培養陽性の既治療肺結核症に RFP を6カ月以上使用した53例について, RFP 開始後48カ月まで細菌学的治療効果を観察して, 次の成績を得た。

1) RFP 開始後の菌陰性化率は, 3カ月後73.1% (移動平均)を頂点として6カ月後は69.8%であつた。また, 全観察期間における RFP 変更例を含む7カ月以降の菌陰性化率は, おおよそ68~70%と考えられる。

2) RFP 使用後菌が陰性化しない症例は, 少数例を除いて他の抗結核剤に変更しても永続菌陰性化は難しい。また, RFP 変更後菌陰性化しないまま6カ月以上経過した症例に再び RFP を使用しても菌の陰性化はほとんど望まれない。

3) 既治療肺結核症における菌陰性化率は, RFP 開始前の排菌量の多寡に関係し, 塗抹陰性培養陽性群はほぼ100%陰性化するが, 塗抹陽性培養陽性群はせいぜい70%に止まる。

4) 空洞なし群の菌陰性化率は, 空洞あり群より高かつた。

5) RFP 中止前連続3カ月以上菌陰性化群は, ほぼ100%菌陰性を持続していく。しかし, RFP 中止前3カ月間に菌陽性群では薬剤の変更によつて菌陰性化するものも少数あるが, 大多数は再排菌することが窺われた。

6) RFP 使用による菌陰性化後の再排菌は17カ月後までに観察され, それ以降は1例も観察されなかつた。したがつて, 再治療例に対しては菌陰性化後少なくとも18カ月治療を継続することが望ましい。

本論文の要旨は, 昭和51年6月22日第51回日本結核病学会において報告した。

稿を終るに臨み, ご指導ご校閲を賜つた所長江川三二博士に感謝する。なお, 文献の収集に便宜を与えられた第一製薬株式会社に謝意を表明する。

文 献

- 1) 田村昌敏他: 現代の診療, 17: 1105, 1975.
- 2) Sunahara, S. et al.: Chest, 61: 526, 1972.
- 3) 結核療法研究協議会: 結核, 54: 227, 1973.
- 4) 東海北陸地区国立療養所共同研究班: 日本胸部臨床, 32: 117, 1973.
- 5) 五味二郎: 肺と心, 20: 25, 1973.
- 6) 結核療法研究協議会: 結核, 49: 107, 1973.
- 7) 日本結核化学療法研究会: 結核, 45: 251, 1970.
- 8) 岡捨己他: Chemotherapy, 19: 825, 1971.
- 9) 結核療法研究協議会: 結核, 47: 457, 1972.
- 10) 山本和男他: 結核, 47: 467, 1972.
- 11) 伊藤文雄他: 日本胸部臨床, 33: 703, 1974.
- 12) Reimers, D.: Prax. Pneumol, 23: 322, 1969.
- 13) Nitti, V.: Arch. Tisiol., 23: 267, 1968.
- 14) Konno, K. et al.: Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.-C, 17: 110, 1970.
- 15) 副島林造他: 結核, 45: 457, 1970.
- 16) 桜井宏他: 結核, 45: 458, 1970.
- 17) 馬場治賢他: 結核, 45: 459, 1970.
- 18) 高橋欽一他: 日本胸部臨床, 30: 98, 1971.
- 19) 岡捨己他: 日本胸部臨床, 30: 79, 1971.
- 20) 杉山浩太郎他: 日本胸部臨床, 30: 763, 1971.
- 21) 山崎正保: 日本胸部臨床, 30: 848, 1971.
- 22) 山崎正保他: 日本胸部臨床, 32: 189, 1972.
- 23) 桜井宏他: 結核, 47: 475, 1972.
- 24) 橋本正他: 医療, 28: 1006, 1974.
- 25) Lenert, T. F. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 99: 453, 1969.
- 26) 三井美澄: 最新医学, 21: 95, 1966.
- 27) 三浦栄一他: 結核, 48: 411, 1973.
- 28) 国立療養所化学療法共同研究班: 結核, 43: 199, 1968.
- 29) 五味二郎: Medicina, 8: 303, 1971.
- 30) 山口亘: 奈良医学雑誌, 22: 245, 1971.
- 31) 馬場治賢他: 結核, 46: 429, 1971.
- 32) Davidson, P. T. et al.: Chest, 61: 574, 1972.
- 33) 高橋欽一他: 日本胸部臨床, 31: 748, 1972.
- 34) 山本正彦他: 結核, 48: 197, 1973.
- 35) 田村昌敏他: 結核, 48: 297, 1973.
- 36) 北谷文彦他: 結核, 49: 133, 1974.
- 37) 山本正彦他: 結核, 49: 195, 1974.