

原 著

既治療肺結核症における RFP 治療の効果

—特に薬剤耐性との関係について—

桜井 宏・渡辺 善正・山中 正彰
森口 敏勝・藤井 久弥・上ノ山 利雄

結核予防会大阪府支部大阪病院

受付 昭和 55 年 6 月 30 日

THERAPEUTIC EFFECTS OF TREATMENT WITH RFP
ON PREVIOUSLY TREATED CASES
OF PULMONARY TUBERCULOSIS—Bacteriologic Response on Patients
with or without Resistant Strains—Hiroshi SAKURAI*, Yoshimasa WATANABE, Masaaki YAMANAKA,
Toshikatsu MORIGUCHI, Kyuya FUJII and Toshio UENOYAMA

(Received for publication June, 30 1980)

The status on admission and therapeutic effects of chemotherapy were observed in 167 pulmonary tuberculosis patients with positive culture and history of antituberculosis chemotherapy, who were hospitalized during January 1976 through December 1979 and stayed for more than 4 months at our hospital. The results were summarized as follows:

1) Status on admission; 74% were male, their age distribution was 46% in the age-group 41—60 years and 30% in 61 years or more. On radiographic assessment, 76% of the patients had cavitation with sclerotic wall. Sensitivity revealed that 58% showed drug-resistant bacilli to more than 1 drug and 20% to 3 drugs or more of SM, INH, EB, KM and RFP.

2) All patients received chemotherapy and 140 of them treated with RFP for 4 months or more. Fifteen patients died in the hospital and 138 patients were discharged, 52% within 6 months and 90% within 12 months. At the time of discharge 15 (10%) patients had positive-culture and 89 (64%) patients had cavitation.

3) Bacteriologic progress during chemotherapy with RFP; 105 patients were treated with RFP. INH and either one of SM, KM or EB. Among them, 70 patients were sensitive to all drugs before treatment, and 68 (97%) had favorable response; and out of 15 patients with strains resistant to SM (KM or EB), only one showed an unfavorable response, but out of 20 patients with INH-resistant strains, negative conversion was obtained in 13 (65%) patients.

4) Bacteriologic relapse; Bacteriologic relapse of 114 patients showing a favorable bacteriologic response during treatment with RFP as observed from 6 to 36 months after negative conversion, and only 2 patients relapsed within 12 months.

5) Emergency of drug-resistance; out of 12 patients sensitive to RFP and remained positive-

* From the Osaka Hospital, JATA, 2276-1 Neya, Neyagawa-shi, Osaka 572 Japan.

culture during treatment with RFP, RFP-resistant strains appeared in 10 patients within 6 months and the rate of emergence of resistance to combined drugs was also very high.

It is concluded that regimens containing RFP was highly effective for retreatment cases with drug-sensitive strains, despite the severity of the disease; and as the significance of resistance to combined drugs, resistance to INH was especially important.

RFP を含む強力な化学療法により肺結核の治療は著しく進歩し、初回治療では短期療法も可能となつたが再治療についてはなお多くの問題が残されている。著者らは最近当院に入院した既治療肺結核症の治療成績、特に RFP 治療の効果を薬剤耐性を中心に検討したので報告する。

研究対象および方法

対象症例は、昭和51年1月より54年12月までに4ヵ月以上入院した肺核結核のうち、入院前に1ヵ月以上の治療をうけ入院時喀痰中結核菌培養陽性の167例である。これら症例の背景因子および入院中の経過、特に RFP 治療の菌に対する効果と薬剤耐性ととの関係を検討し、菌陰性化例については再排菌の有無を、菌陰性化失敗例では耐性出現状況を検討した。菌検査は入院時3回以上、その後は毎月1回以上行なわれ、培養陽性の場合には全菌株について耐性検査が実施されている。

研究成績

1) 背景因子

対象の背景は表1のごとく、男性123例(73.7%)、女性44例(26.3%)、年齢分布は41~60歳77例(46.1%)、61歳以上50例(29.9%)で、うち70歳以上が17例(10.2

%)と高齢者が多い。発病よりの期間は6ヵ月以内31例(18.6%)、10年以上が65例(38.9%)であり、既治療期間は6ヵ月以内55例(32.9%)、10年以上22例(13.2%)である。

X線所見の学研分類は、基本型ではAまたはB型36例(21.6%)、C型96例(57.5%)、F型35例(20.9%)と硬化型病変が80%を占め、空洞型では空洞なし13例(7.8%)、非硬化壁空洞27例(16.2%)、硬化壁空洞127例(76.0%)であり、このうちKzの空洞は54例(32.3%)に認められた。

入院時の小川培地普通法による耐性検査成績は表2のごとく、SM 20 μ g/ml、INH 1 μ g/ml、KM 100 μ g/ml、EB 5 μ g/ml、RFP 50 μ g/mlの各不完全耐性以上を耐性とみなすと、各剤に耐性を示した症例はそれぞれ59例(35.3%)、54例(32.3%)、26例(15.5%)、36例(21.5%)、35例(20.9%)であり、上記5剤に対する耐性薬剤数をみると、耐性なし70例(41.9%)、1剤以上に耐性97例(58.1%)、3剤以上に耐性は35例(21.0%)であった。なおRFP既使用の61例では35例(57.4%)にRFP耐性が認められた。

2) 在院期間と退院時の空洞、排菌の状況

調査期間中に153例が退院しているが、このうちの死亡退院15例を除いた138例について、在院期間および退

表1 背景因子

		例数	%			例数	%	
年齢	~40歳	40	24.0	性別	男	123	73.7	
	~60	77	46.1		女	44	26.3	
	61歳~	50	29.9		X線像基本型	A・B	36	21.6
発病よりの期間	~6ヵ月	31	18.6	C ₁		12	7.2	
	~1年	7	4.2	C ₂		67	40.1	
	~3年	19	11.4	C ₃		17	10.2	
	~10年	45	26.9	F		35	20.9	
	11年~	65	38.9	X線像空洞型		0	13	7.8
既治療の期間	~6ヵ月	55	32.9		Ka・Kb	27	16.2	
	~1年	16	9.6		Kx・Ky	1	24	14.3
	~3年	43	25.7			2	44	26.3
	~10年	31	18.6			3	5	3.0
	11年~	22	13.2		Kz	54	32.3	

表2 入院時薬剤耐性

薬 剤	SM	INH	KM	EB	RFP	
耐性例数 (%)	59 (35.3)	54 (32.3)	26 (15.5)	36 (21.5)	35 (20.9)	
耐性薬剤数	なし	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤	5 剤
例 数 (%)	70 (41.9)	37 (22.1)	25 (15.0)	18 (10.8)	11 (6.6)	6 (3.6)

表3 退院例の在院期間と退院時の菌、空洞の状況

在院期間	～6ヵ月	～9	～12	～18	19ヵ月～	計
例 数	72	28	21	15	2	138 (100)
菌陽性例	7	2	1	3	2	15 (10.9)
空洞残存例	39	20	15	13	2	89 (64.4)

表4 在院中の菌培養成績

1. 入院後の期間別にみた菌の状況

期 間	～4ヵ月	～6	～9	～12	～18	～24	25ヵ月～
例 数	167	134	85	55	30	11	7
陰 転	120	5	7	0	0	0	0
陰性持続		96	54	33	15	1	1
再 陽 転		1	0	2	0	1	0
陽性持続	47	32	24	20	15	9	6

2. 化学療法別にみた菌の状況

治 療 法	例 数	菌 陰 性 化	菌 陽 性 持 続
RFP 4ヵ月以上 (%)	140 (100)	114 (81.4)	26 (18.6)
RFP 3ヵ月以内 中止 → 他剤	13	5	8
RFP以外の薬剤	14	9	5

入院時の菌培養成績、空洞の状況をみた成績は表3に示した。6ヵ月以内に72例(52.2%)、1年以内に121例(87.6%)が退院しているが、退院時に空洞残存例は89例(64.4%)であり、菌陽性例は15例(10.9%)であった。

3) 在院中の化学療法と菌培養成績

在院中全症例に化学療法が行なわれているが、2ヵ月以上の培養陰性持続を菌陰性化とみなすと、全症例の菌の状況は菌陽性のまま退院した15例、死亡15例中の10例および入院中の14例中の10例の計35例は菌陽性であり、それら以外の132例(79.0%)に菌陰性化がみられている。

これを入院期間別にみると表4-1のごとく、120例は入院後4ヵ月以内に菌陰性化し10ヵ月以後には菌陰性化はみられず、菌再陽転が4例にみられた。

化学療法の種類は極めて多種多様であるが、RFP使用状況により3群に分けて各群の菌陰性化の状況をみた成績は表4-2に示した。RFPを含む治療を4ヵ月以上実施した140例では114例(81.4%)が菌陰性化し、26例(18.6%)が菌陰性化に失敗しているがこのうちの4例はその後RFPを他剤に変更して菌陰性化している。RFP治療を開始したが副作用、耐性等の理由で3ヵ月以内にRFPを中止し他剤に変更した13例では菌陰性化は5例であり、RFP以外の薬剤により治療した14例では9例に菌陰性化がみられている。

4) RFP治療例における菌陰性化と薬剤耐性との関係

RFPを含む治療を4ヵ月以上行なった140例について、処方別に治療6ヵ月までの菌陰性化と薬剤耐性との関係

表5 RFP 治療例における菌培養成績(4~6カ月)

	治療法	症例数	陰性化	陽性持続
I	SHR	45	45	0
	KHR	9	8	1
	EHR	10	9	1
	S(K)HR	6	6	0
	計 (%)	70 (100)	68 (97.2)	2 (2.8)
II	Ⓢ(Ⓚ, ⓔ)HR	9	8	1
	HR	2	2	0
	ⓈHR → KHR	3	3	0
	ⓈHR → EHR	1	1	0
	計 (%)	15 (100)	14 (93.3)	1 (6.7)
III	S(K, E)ⓈR	17	12	5
	SEⓈR	2	1	1
	ⓔⓈR	1	0	1
	計 (%)	20 (100)	13 (65.0)	7 (35.0)
IV	S(K)ER	17	16	1
	ⓀER	1	0	1
	KⓔR	3	3	0
V	RFP 耐性例	14 (100)	0	14 (100)
合計		140	114	26

S:SM H:INH R:RFP K:KM E:EB ○印:耐性

表6 感受性の SM(KM)・INH・RFP 併用初回, 再治療における菌陰転率の推移

	期間	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月
初回治療	例数	105	105	99	81	72	62
	陰転率 (%)	50 (47.6)	76 (72.3)	92 (92.9)	79 (97.5)	72 (100)	62 (100)
再治療	例数	60	60	60	60	49	40
	陰転率 (%)	31 (51.6)	46 (76.6)	55 (91.6)	57 (95.0)	47 (95.9)	39 (97.5)

をみた成績は表5に示した。

RFP が感受性で, RFP・INH に SM, KM, EB のいずれかを併用した症例は 105 例であるが, そのうち併用薬剤がすべて感受性の場合, すなわち RFP・INH・SM 45 例, RFP・INH・KM 9 例, RFP・INH・EB 10 例, 4 剤併用 6 例の計 70 例では 68 例 (97.2%) が菌陰性化している (I)。INH が感受性で他の併用薬剤が耐性の 13 例および RFP・INH 併用 2 例の計 15 例では 14 例 (93.3%) が菌陰性化しているが, このうちの 4 例では SM 耐性の判明した時点で感受性の KM または EB に変更されていた (II)。INH が耐性の 20 例では併用した他の 1 剤が感受性であつても菌陰性化は 13 例 (65.0%) にみられたにすぎない (III)。

併用薬剤に INH を用いず RFP, EB を主軸とした 21 例では, 全薬剤に耐性のない場合には菌陰性化は高率に

認められた (IV)。

RFP が耐性にもかかわらず RFP 治療が 4 カ月以上続けられた 14 例では全例菌陰性化に失敗している (V)。

5) SM(KM)・INH・RFP 併用による初回および再治療例の菌陰転率, 背景因子の比較

RFP による再治療においては, 薬剤耐性のない場合には菌陰性化は極めて高率に認められたので, その菌陰転率の推移を当院における初回治療の成績と比較し, また両群の背景因子を比較検討した。

再治療例では SM・INH・RFP 45 例, KM・INH・RFP 9 例, SM(KM)・INH・EB・RFP 6 例の計 60 例, 初回治療では初回耐性例を除いた SM・INH・RFP 105 例について, 治療 6 カ月間の各月の菌陰転率をみた成績は表 6 のごとく, 再治療例では 51.6, 76.6, 91.6, 95.0, 95.9, 97.5, 初回治療では 47.6, 72.3, 92.9, 97.5, 100, 100

表7 感受性のSM(KM)・INH・RFP併用初回,再治療例の背景因子の比較

年 齢	～20歳	～40	～60	61歳～	計	
初回治療 (%)	8 (7.6)	56 (53.3)	24 (22.9)	17 (16.2)	105 (100)	
再治療 (%)	0	16 (26.7)	26 (43.3)	18 (30.0)	60 (100)	
既治療の期間	～3ヵ月	～6ヵ月	～1年	～3年	4年～	計
再治療 (%)	18 (30.0)	11 (18.3)	8 (13.3)	13 (21.7)	10 (16.7)	60 (100)
X線像基本型	A・B		C	F	計	
初回治療 (%)	101 (96.2)		4 (3.8)	0	105 (100)	
再治療 (%)	21 (35.0)		33 (55.0)	6 (10.0)	60 (100)	
X線像空洞型	0	Ka・Kb	Kx・Ky	Kz	計	
初回治療 (%)	17 (16.2)	84 (80.0)	4 (3.8)	0	105 (100)	
再治療 (%)	10 (16.7)	15 (25.0)	24 (40.0)	11 (18.3)	60 (100)	

表8 菌陰性化例のその後の経過

1. RFP治療による菌陰性化例

期 間	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
該 当 例	114	98	76	59	32	21
調 査 例 (%)	114 (100)	87 (88.8)	63 (82.9)	47 (79.7)	26 (81.3)	13 (61.9)
治療継続例 (RFP)*	114 (113)	86 (64)	50 (24)	22 (3)	7 (0)	0 (0)
再陽転例	1	1				

* RFP治療継続例

2. RFP以外の治療による菌陰性化例

期 間	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
該 当 例	18	14	9	7	4	1
調 査 例 (%)	18 (100)	14 (100)	8 (88.8)	6 (85.7)	3 (75.0)	1
治療継続例	18	13	7	2	1	1
再陽転例	1	2	2			

であり、両群の菌陰転率の推移にはほとんど差がみられなかった。

背景因子を比較した成績は表7のごとく、初回、再治療例の間に年齢、治療歴、病巣の性状において著明な差が認められた。これらの成績から薬剤耐性のない場合のSM(KM)・INH・RFP併用の菌に対する効果には背景因子の影響は少ないものと考えられる。

6) 菌陰性化例のその後の経過

在院中に菌培養陰性となった132例のうち、RFP治療により菌陰性化した114例と、RFP以外の治療により菌陰性化した18例について、入院中および退院後を含めて

菌陰性化後36ヵ月後まで再排菌の有無を追跡した成績は表8に示した。30ヵ月後までは該当症例のほぼ80%以上について調査したが、RFP治療例では6ヵ月後に1例、12ヵ月後に1例の計2例に再排菌を認めたにすぎず、いずれもKM・EB・RFP併用により菌陰性化をみた症例であつた。RFP以外の治療により菌陰性化した18例では5例に再陽転が認められた。しかし大部分の症例は菌陰性化後もかなり長期間種々の化学療法が継続されており、菌陰性化後の治療と再陽転との関係については明らかでない。

7) 菌陰性化失敗例における薬剤耐性の出現状況

表9 RFP 治療, 菌陰性化失敗例の薬剤耐性の推移

症例 No.	治療法	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	5ヵ月	6ヵ月
1	KHR						Ⓚ HR
2	EHR		ⓔ HR				ⓔ HR
3	ⓔ HR					ⓔ ⓔ ⓔ	
4	K ⓔ R				K ⓔ R		
5	S ⓔ R			S ⓔ R / E ⓔ R			E ⓔ R
6	E ⓔ R			ⓔ ⓔ R			
7	E ⓔ R					E ⓔ R	
8	S ⓔ R			S ⓔ R			S ⓔ R
9	SE ⓔ R			SE ⓔ R			
10	E ⓔ R				ⓔ ⓔ R		
11	KER					K ⓔ R	
12	Ⓚ ER	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) Ⓚ ER

○印: 耐性

感受性の RFP を含む治療を4ヵ月以上行なつて菌陰性化に失敗した12例について、治療6ヵ月間の薬剤耐性の推移をみた成績は表9のごとく、菌陽性持続11例のうちの9例に RFP 耐性菌が出現し併用薬剤の耐性化も極めて高率であつた。また6ヵ月後に再陽転した1例では RFP 耐性菌が認められた。

8) 死亡例

死亡例は入院中に15例、退院後に判明したもの4例の計19例であり、直接死因は肺性心 10, 咯血 4, 老衰 2, 肺癌 1, 自殺 2であつた。

考 案

肺結核の再治療例では治療歴, 病歴, 病状等の背景因子は多種多様であつて、これらが治療効果に影響をもたらすのはいうまでもない。著者らの症例でも高齢者が多く、80%は硬化型の病巣を有しているが、治療歴をみると約20%は初回治療の継続と考えられる症例であり、約30%はかなりの期間にわたつて治療が中断され、そのうちの20%は10年以上の治療中断例であつて多くは一次薬のみの既使用例である。このような症例では二次薬による再治療の効果が期待しうるものも多いが、約半数は相当期間種々の化学療法が繰り返し実施されしかも菌陰性化に失敗した症例であつて、耐性薬剤も多く再治療困難と考えられる症例も少なくなかつた。

再治療にあつては、まず過去に未使用の薬剤または感受性の薬剤を選択使用するのが原則であるが、一般には RFP を主軸とした治療が行なわれる場合が多い。著者らの症例の入院時の薬剤耐性をみると、主要薬剤に対して60%は1剤以上に、約20%は3剤以上に耐性を有し、特に RFP については既使用例の2/3に高度耐性菌が認められている。最近の療研の全国調査の成績¹⁾でも RFP 耐性例の増加の傾向が報告されているが、症例によつて

は薬剤の選択に困惑する場合も少なくない。

再治療においても RFP 治療の優れた効果については既に多くの成績があるが、その効果に直接影響する最大の因子は RFP はもとより併用薬剤の耐性の有無である。RFP 治療における薬剤耐性と菌に対する効果との関係をみた著者らの成績では、全薬剤が感受性の場合の菌陰性化率は極めて高く、また RFP, INH 両剤が感受性であれば他の併用薬剤に耐性があつても菌陰性化にはほとんど影響がみられなかつたが、INH が耐性の場合には菌陰性化率の著しい低下がみられた。また全薬剤に耐性のない場合の SM・INH・RFP 併用による再治療の効果を初回治療と比較すると、年齢, 病変, 空洞の性状等の背景因子に著しい相違がみられたにもかかわらず、両群の菌陰転率の推移にはほとんど差がみられなかつた。

以上の成績から、RFP による再治療においては、感受性薬剤の併用による強力かつ十分な治療が行なわれた場合の菌に対する効果は、初回治療とはほぼ同様の優れた成績が得られるが、併用薬剤とくに INH が耐性のために治療が弱められ不十分となると、種々の背景因子が菌陰性化失敗の要因として影響してくるものと考えられる。

再治療では一時菌が陰性化してもその後再排菌する症例が少なくなく、RFP による再治療例の追跡調査の報告^{2)~6)}でもかなり高率に再排菌例が認められている。著者らの症例では約60%が空洞残存のまま退院しているため、これら症例の再排菌の有無は慎重に検討する必要がある。そこで RFP 治療で菌陰性化した症例の再排菌の有無を36ヵ月後まで追跡した結果、1年以内に2例の再排菌を認めたにすぎなかつた。再排菌は菌陰性化時の化学療法の強さによつて大きく左右されるものと考えられるが、これら症例の大部分が菌陰性化後も長期間にわたつて種々の治療が継続されており、これが再排菌の防止にどの程度影響していたのかは不明である。再治療にお

ける適当な治療期間については今後の検討に待ちたい。

一方、入院時に既に RFP に耐性を示した症例では、ほとんどが多剤耐性例であつて、再治療による菌陰性化は極めて困難であり、また RFP 感受性の症例で RFP 治療により菌陰性化に失敗した場合は、諸家の報告⁷⁾⁻¹⁰⁾と同様、早期かつ高率に RFP 耐性菌が出現し、併用薬剤の耐性化も高度にみられ、更に難治症例として残るものが少なくなかつた。

以上 RFP による再治療の菌に対する効果を薬剤耐性との関係を中心として検討した成績を述べたが、再治療では薬剤耐性の有無が治療効果に直接影響するため、まず正確な耐性検査成績を基にした治療計画がたてられるべきは当然である。

最近の Singapore における RFP による初回治療の報告¹¹⁾では、治療初期に SM・INH・RFP に PZA を加えた4剤併用を行なうことにより、SM または INH に初回耐性を示した33例においても1例を除いて菌陰性化に成功したと述べ、その理由として RFP, PZA 両剤の強力な殺菌作用および初回耐性が極めて少ないことをあげている。PZA についての我が国の評価は未だ充分ではないが、耐性薬剤が予想される再治療例では PZA を含めた多剤併用も今後検討されるべき方法と考えられる。

結 語

昭和51年1月より54年12月までに当院に4カ月以上入院した菌陽性既治療肺結核167例の治療成績を検討して次の成績を得た。

1) 背景因子では、41~60歳が46.1%、61歳以上が29.9%と高齢者が多く、約80%が硬化壁空洞を含む硬化型病変を有し、20%が SM, INH, KM, EB, RFP の3剤以上に耐性を示していた。

2) 入院中全例に化学療法が行なわれているが、退院した138例の在院期間は52%が6カ月以内、88%は1年以内である。退院時空洞残存例が89例(64.4%)であり、

15例(10.9%)は菌陽性のまま退院している。

3) 入院中 RFP 治療を4カ月以上行なつた140例の菌陰性化率は81.4%であるが、そのうち RFP・INH に SM, KM, EB のいずれかを併用した105例について、薬剤耐性と菌陰性化の関係をみると、全薬剤が感受性の場合には70例中68例(97.2%)に菌陰性化がみられ、RFP, INH 両剤が感受性で他の併用薬剤が耐性の場合には15例中14例(93.3%)に菌陰性化がみられたが、INH が耐性の場合には20例中13例(65.0%)と菌陰性化率は低下している。

4) 耐性薬剤のない場合の SM(KM)・INH・RFP 併用による初回治療と再治療の菌に対する効果を比較すると、背景因子の相違にもかかわらず両群の菌陰転率の推移にはほとんど差がみられなかつた。

5) RFP 治療により菌陰性化した114例について、菌陰性化後36カ月まで経過を追跡したが、12カ月以内に2例に再排菌を認めたにすぎない。

6) RFP 感受性で RFP 治療により菌陰性化に失敗した12例では、6カ月以内に10例に RFP 耐性菌が出現し、併用薬剤の耐性化も高率に認められた。

7) 入院中に15例、退院後に4例の死亡例が認められた。

文 献

- 1) 療研: 結核, 54: 515, 1976.
- 2) 山本正彦他: 結核, 49: 195, 1974.
- 3) 伊藤文雄他: 日胸, 34: 747, 1975.
- 4) 伊藤文雄他: 日胸, 37: 34, 1978.
- 5) 田村昌敏他: 結核, 54: 285, 1979.
- 6) 鈴木 孝他: 結核, 55: 146, 1980.
- 7) 桜井 宏他: 結核, 47: 475, 1972.
- 8) 山崎正保他: 日胸, 32: 189, 1973.
- 9) 伊藤文雄他: 日胸, 33: 703, 1974.
- 10) 馬場治賢他: 結核, 51: 7, 1976.
- 11) British Medical Research Council: Am. Rev. Resp. Dis., 119: 579, 1979.