

R F P不成功例の検討

結核療法研究協議会

(委員長：青柳昭雄)

受付 昭和 58 年 10 月 11 日

INVESTIGATION ON TREATMENT FAILURES
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS WITH RIFAMPICIN

Tuberculosis Research Committee, RYOKEN*

(Chairman : Teruo AOYAGI)

(Received for publication October 11, 1983)

Treatment failures with RFP is defined as cases who has been admitted to hospitals because of positive sputum for acid fast bacilli even after more than three months RFP administration.

Of 223 cases, 26 were excluded due to various reasons, and finally 197 cases were subjected to this study. The backgrounds of these cases are mainly far advanced and cavitary on chest X-ray, show resistance to SM (52.7%), INH (61.8%), RFP (58.1%), and had been treated for a long term previously (41.6% of them had been treated altogether for more than five years).

Of 197 cases, 166 were treated further by chemotherapy. The highest sputum negative conversion rate (about 70%) was observed in RFP sensitive cases treated by regimens containing RFP, and slightly higher sputum conversion rate was observed in RFP resistant cases treated by RFP, especially after its use for seven months, compared with RFP resistant cases without the use of RFP. No difference in the negative conversion rate was observed between cases resistant to RFP 50 γ and 10 γ .

Significantly higher rate of improvement of chest X-ray findings (about 40%) was observed in RFP sensitive cases treated by RFP only at three months after admission, while there were no difference in chest X-ray improvement between cases treated with and without RFP in RFP resistant cases at three, six, and nine months after admission. Of 197 cases, 16 had surgical treatments (pneumonectomy 8 and lobectomy 8) and complete sputum conversion and no post-operative complications were observed in these cases.



Main reasons of failure in cases treated with RFP are irregular uncontrolled chemotherapy, complication of diabetes, multiple sclerotic-walled cavities on chest X-ray, etc..

* From the Tuberculosis Research Committee, RYOKEN, c/o Inform. JATA, 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

表1 昭和55年度 療研研究課題(II)「RFP不成功例の検討」調査個人票

委員名

施設名

No.	氏名	殿	性	男・女	年齢(入院時)	才							
入院年月日	昭和54年 月 日	合併症	糖尿病	ステロイド使用	他()								
入院前状態	発病年月	明・大・昭 年 月											
	入院前化学療法	RFP, SM, INH, EB, PZA, PAS, 他()											
	入院前化学療法期間(総計)	3~6ヵ月, 6ヵ月~1年, 1年~3年, 3年~5年, 5年以上											
	特にRFPに関し	初回治療に併用か再治療又は(途中併用*)	初回到併用, 再治に併用, 途中併用*										
		総使用期間	3~6ヵ月, 6ヵ月~1年, 1年以上										
		併用薬剤	SM, INH, EB, EVM, PAS, TH, CS, KM, VM, PZA他()										
		中止から入院までの期間	引続き使用, 1~3ヵ月, 3~6ヵ月, 6ヵ月~1年, 1年以上										
排菌(入院前逆算月)	1ヵ月前	2	3	4	5	6	不検 初めより 不明 排菌せず						
	ガフキー号数												
耐性(今回入院に最も近い結果) (年 月)	SM	0	20	200	0	0.1	1	5	0	10	50	不検 不明	
					INH					RFP			
入院時状態	排菌	ガフキー号数() 培養()											
	耐性	S M	0	20	200								
		INH	0	0.1	1	5							
		RFP	0	10	50								
胸部X線所見	旧NTA 軽 中 高 学 会 I II III IV V Pl H Op 1 2 3 r l b 												
入院後経過	使用化学療法	SMd, SM2, RFP, INH, EVM, PZA, TH, CS, EB, KM, VM, 他()											
	胸部X線所見	 3ヵ月 6ヵ月 9ヵ月 軽快 著効 軽快 著効 軽快 著効 不變 増悪 不變 増悪 不變 増悪											
	排菌 *** 少なくとも6ヵ月までは記入してください。	1ヵ月目	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		ガフキー号数											
	副作用												
他の治療													
備考	*途中使用とは初回治療の途中より併用したものの 入院前のRFP治療が不成功であったと思われる理由を簡単にお書きください。 ()												

研究内容についての質疑は芳賀幹事(国立療養所東京病院・電話(0424)91-2111)あてに連絡ください。

(郵便番号 101) 東京都千代田区三崎町1-3-12 結核予防会出版調査課内 結核療法研究協議会 電話(03)292-9211

Keywords: Treatment failure, RFP resistance, Sputum conversion rate, Surgery, Irregular uncontrolled chemotherapy, Chest x-ray improvement

キーワード: RFP 失敗例, RFP 耐性, 菌陰性化率, 外科療法, 不規則使用, X線改善率

緒 言

Rifampicin (RFP) の肺結核治療上に占める役割が画期的であることは言をまたない。そして、それは単に初回治療に使用するにとどまらず再治療(RFPについては初回)においても著しい効果をあげている。しかし、RFP を使用していてもなお排菌の続いている症例とはどのような背景を持ったものであり、またどのような治療が有効であるのかを知ることは大切である。そこで、全国より一定の規準をもうけ、かかる症例を集め分析した。

研究方法および対象

RFP 不成功例を次のように定義した。即ち、「RFP を含む抗結核剤を少なくとも3ヵ月以上使用したにもかかわらず、なお排菌を認め入院治療を必要としたもの」である。

この条件によって昭和54年1月1日より同年6月30日まで入院したもの、および1年後の昭和55年1月1日より同年6月30日まで入院した者を対象とした。

療研傘下各施設へかかる条件に合った症例の有無を尋ね、対象症例のあった施設には表1のごとき調査個人票の記入依頼をし、集計した。統計処理は Mantel-Haenzel 法を用いた。

研究結果

1) 対象症例の割合

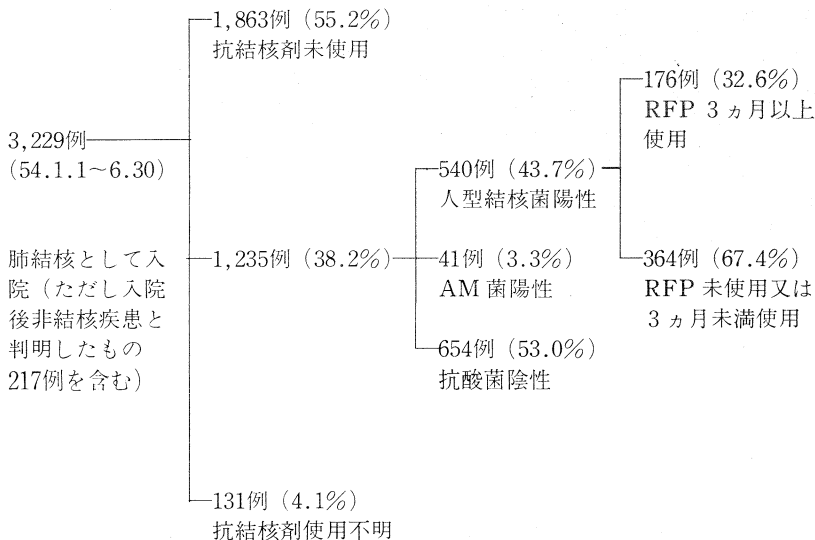
昭和54年度の例に関してはどのような母体の中にどれだけこのような例があったかを調査した。即ち、昭和54年1月1日から同年6月30日の6ヵ月間に協力施設に肺結核として入院した患者は3,229例であった。但し、入院後しばらくして肺結核以外の疾患と診断されたもの217例があったが、一応これを含めて次の分析を行なった。

この3,229例中抗結核剤未使用例、即ち、いわゆる初回治療例は、1,863例で55.2%であった。134例、4.1%については入院前の抗結核剤使用の有無は不明であった。残りの1,235例は入院時既に抗結核剤の使用の既往があった。

この中で654例(53.0%)は入院時抗酸菌が陰性であり、41例(3.3%)は非定形抗酸菌であったのでこれらを除くと540例(43.7%)が再または継続治療例で、且つ人型結核菌陽性例である。この540例中364例(67.4%)はRFP未使用かまたは3ヵ月未満使用例で残り176例が入院時人型結核菌陽性でRFP3ヵ月以上使用例であった。これは肺結核として入院した3,229例中5.5%に当たる。

176例につき、個人票を送付したが、うち126例

表 2



(71.5%) から返送された。(表2)

同様な分析で昭和55年1月1日から6月30日迄の入院例で人型結核菌陽性で入院前 RFP 3ヵ月以上使用例で個人票の返送を受けたものは97例であった。この54年度126例, 55年度96例計223例が当研究の対象例であった。しかし, 個人票が返送された段階でその内容を詳細に検討したところ, 排菌が陰性であったもの6例, 非定型抗酸菌であったもの5例, 他疾患(肺癌3, 胃癌1, 真菌症2, 気管支拡張症1)であったもの7例 RFP の使用期間が不明確であったもの8例, 計26例を研究対象から除外したので残り197例が本研究の真の対象例である。(表3)

2) 入院前の化学療法

入院前に既に受けていた化学療法を期間別にみると, 表4のごとく1年未満は僅か34例(17.2%), (3-6ヵ

月17例, 6ヵ月~1年17例)にすぎない。残りが1年以上であり, 特に3年以上が109例(55.3%)と過半数を占め, また5年以上という長期間使用例が82例(41.6%)と多い。この中でRFPについてのみみても, 対象を3ヵ月以上としたので全例3ヵ月以上であるが, この中で6ヵ月以上使用が146例(74.1%)にも及んでいる。このような長期化学療法しかもRFPについても長期既使用例が今回の対象例の多くを占めている。

3) 入院時の排菌

表5のごとく塗抹については197例中陽性143例(72.6%), 陰性46例(23.4%)不明8例(4.1%)であり, 約3分の2強が塗抹も陽性であった。培養に関しては155例中(98.5%)が陽性であり, 2例(1.0%)が陰性, 不明1例(0.5%)であった。条件は全例菌陽性である

表3

症 例	54年度126	脱落	RFP未または短期使用	8	本研究対象
	55年度 97		菌陰性	6	
			非定型抗酸菌	5	
			他疾患	7	
	計 223			26	197

表4

	3~6月	6月~1年	1~3年	3~5年	5年以上	不 明	計
入院前化学療法	17 (8.6)	17 (8.6)	50 (25.4)	27 (13.7)	82 (41.6)	4 (2.0)	197 (100)
入 院 前 R F P	44 (22.8)	56 (28.4)	1年以上 90 (45.7)			7 (3.6)	197 (100)

表5

入院時排菌	塗 抹				培 養			
	+	-	不 明	計	+	-	不 明	計
	143 (72.6)	46 (23.4)	8 (4.1)	197 (100)	195 (98.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	197 (100)

が、塗抹、培養の規定をしていなかったのこここ培養陰性、不明例が少数あったが、これらはいずれも塗抹陽性であり、入院直前他院、または外来で培養陽性であったので症例の中へ入れた。

4) 入院時の耐性

表6のごとく11例(5.6%)が不検または不明であった。残りの186例のSMに対する耐性は98例(52.7%)が感性、88例(47.3%)が耐性(20 γ 以上)であり、この88例中36例(全体の19.4%)は200 γ 耐性であった。

INHについては26例(14.0%)が0.1 γ 以上、45例(24.2%)が0.1 γ 感性、115例(61.8%)が1 γ 以上の耐性であり、この115例中66例(35.5%)は5 γ 以上の耐性であった。

RFPについて感性(10 γ 以下)であったものは78例

(39.6%)にすぎず、耐性(50 γ 以上)は過半数の108例(58.1%)であった。

5) 胸部X線所見

表7のごとく不明4(2.0%)を除く193例中旧NTA分類で軽度進展例は1例にすぎず、111例(57.5%)が中等度進展例であり、81例(42.0%)が高度進展例であった。日本結核病学会分類ではI型である広範空洞型が40例(20.7%)、非広範空洞型のII型が141例(73.1%)で計181例(93.8%)が有空洞例でIII型である不安定非空洞型は僅か12例(6.1%)であった。

さて、このような背景を持つRFP不成功197例について各種の治療が行なわれた。しかし、この中で18例(9.1%)は入院後2ヵ月以内に死亡した。また、入院6ヵ月以内に手術を受けたものが13例あり、残り166例

表6

入院時耐性(I)	SM γ/ml			INH γ/ml				RFP γ/ml			不明不検	計
	0	20	200	0	0.1	1	5	0	10	50		
	98 (49.7)	52 (26.4)	36 (18.3)	26 (13.2)	45 (22.8)	49 (24.9)	66 (33.5)	38 (19.3)	40 (20.3)	108 (54.8)	11 (5.6)	197 (100)

表7

入院時胸部X-P	NTA			学 会				不明	計
	軽	中	高	I	II	III	IV		
	1 (0.5)	111 (56.3)	81 (41.1)	40 (20.3)	141 (71.1)	12 (6.1)	1 (0.5)	4 (2.0)	197 (100)

表8

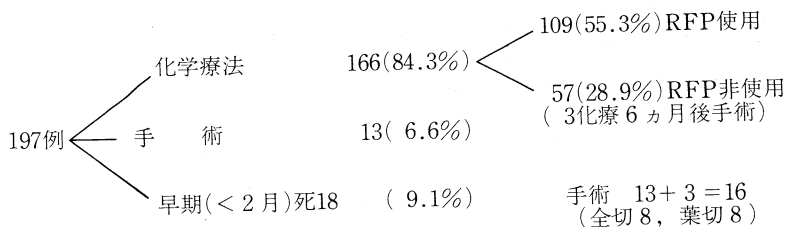


表9

		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
初	+	5	2	2	5	6	15	42	34	28	19	18	20	15	16	12	9	5	2	2
	-	0	4	5	3	3	4	0	7	12	16	21	19	22	15	11	6	3	4	1
	計	5	6	7	8	9	19	42	41	40	35	39	39	37	31	23	15	8	6	3
	-%	0	66.7	71.4	37.5	33.3	21.0	0	17.1	30	45.7	53.8	48.7	59.5	48.4	47.8	40	37.5	66.7	33.3
途	+	4	3	6	8	3	9	37	28	30	25	21	15	22	16	13	8	4	1	1
	-	7	6	4	3	3	3	0	8	7	11	16	21	14	16	9	11	6	4	3
	計	11	9	10	11	6	12	37	36	37	36	37	36	36	32	22	19	10	5	4
	-%	63.6	66.7	40	27.3	50	25	0	22.2	18.9	30.5	43.2	58.3	38.9	50	40.9	57.9	60	80	75
再	+	18	18	21	20	20	32	87	70	60	49	47	41	42	30	29	18	17	9	5
	-	7	6	6	10	9	6	0	17	25	34	33	34	30	35	28	23	13	6	3
	計	25	24	27	30	29	38	87	87	85	83	80	75	72	65	57	41	30	15	8
	-%	28	25	22.2	33.3	31.0	15.8	0	19.5	29.4	41.0	41.2	45.3	41.6	53.8	49.1	56.1	43.3	40	37.5
總計	+	27	23	29	33	29	56	166	132	118	93	86	76	79	62	52	35	26	12	8
	-	14	16	15	16	15	13	0	32	44	61	70	74	66	66	48	40	22	14	7
	計	41	39	44	49	44	69	166	164	162	154	156	150	145	128	100	75	48	26	15
	-%	34.1	41.0	34.1	32.7	34.1	18.8	0	19.5	27.2	39.6	44.9	49.3	45.5	51.6	47.1	53.3	45.8	53.9	46.7

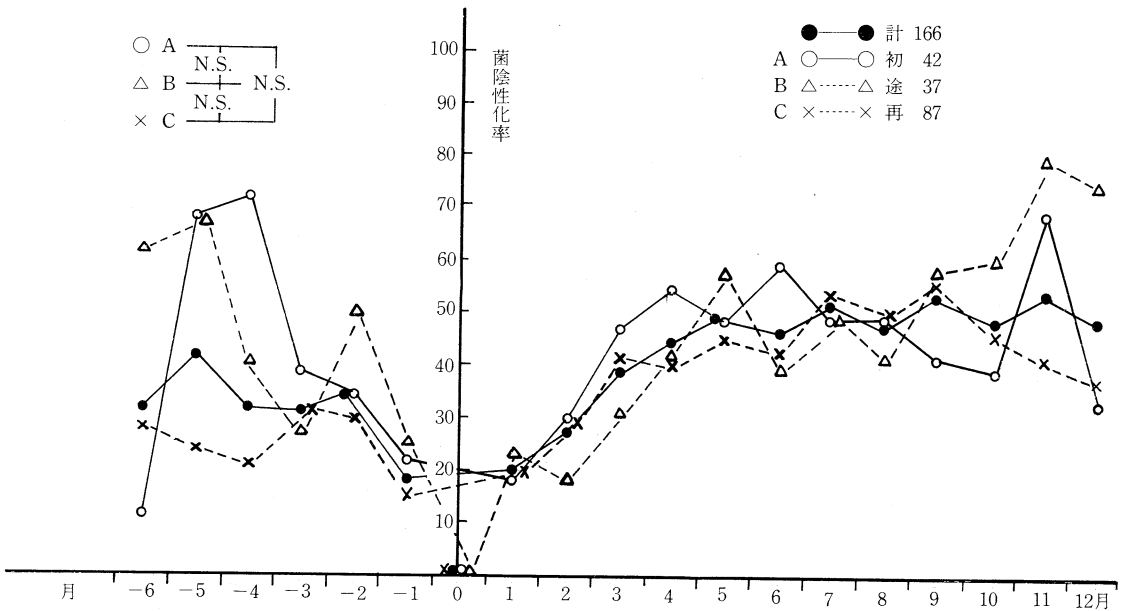


図1 RFP 使用時別菌陰性化率

表10

		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
RFP耐性 50γ RFP使用	+	10	7	8	11	9	18	50	40	40	33	28	27	29	18	15	10	7	4	
	-	4	6	6	5	6	6	0	10	10	16	22	19	17	20	14	9	6	3	
	計	14	13	14	16	15	24	58	50	50	49	50	46	46	38	29	19	13	7	
	-%	28.6	46.2	42.9	31.3	40	25.0	0	20	20	32.7	44	41.3	37.0	52.6	48.2	47.4	46.1	42.8	
RFP感 RFP使用	+	4	4	7	10	7	14	59	44	33	23	24	24	19	16	16	10	7	3	
	-	6	6	6	7	7	5	0	13	23	30	29	31	32	28	20	21	13	9	
	計	10	10	13	17	14	19	59	57	56	53	53	55	51	44	36	31	20	12	
	-%	60	60	46.2	41.2	50	26.3	0	29.5	41.1	56.6	54.7	56.4	62.7	63.6	55.6	67.7	65	75	
RFP耐性 50γ RFP非使用	+	13	12	14	12	12	20	46	38	37	33	26	33	25	22	18	14	12	5	3
	-	2	2	1	2	1	0	0	8	8	9	17	16	13	14	8	6	2	1	0
	計	15	14	15	14	13	20	46	46	45	42	43	39	38	36	26	20	14	6	3
	-%	13.3	14.3	6.7	14.3	7.7	0	0	17.4	17.8	21.4	39.5	41.0	34.2	38.9	30.8	30	14.3	16.7	0
RFP感 RFP非使用	+	0	0	0	0	1	4	11	10	8	4	8	2	6	6	3	1	0	0	
	-	2	2	2	2	1	2	0	1	3	6	2	8	4	4	6	4	1	1	
	計	2	2	2	2	2	6	11	11	11	10	10	10	10	10	9				
	-%	100	100	100	100	50	33.3	0	9.1	27.3	60	20	80	40	40	66.7				

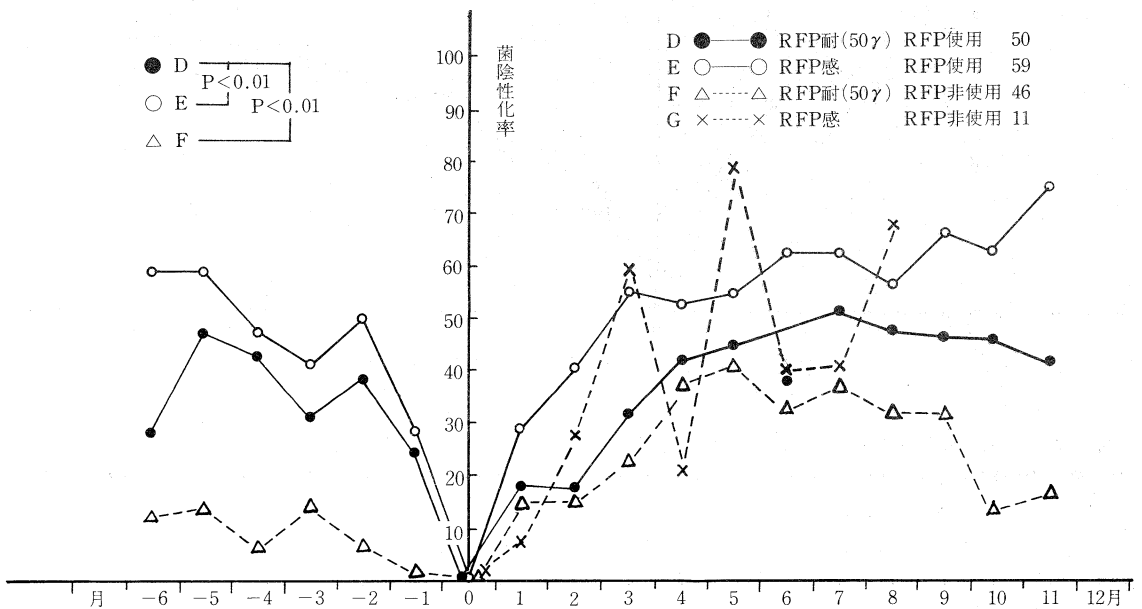


図2 RFP耐性・RFP使用有無別菌陰性化率

表11

		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
RFP 耐性50 γ RFP 使用	陽性	10	7	8	11	9	18	50	40	40	33	28	27	29	18	15	10	7	4	
	陰性	4	6	6	5	6	6	0	10	10	16	22	19	17	20	14	9	6	3	
	計	14	13	14	16	15	24	50	50	50	49	50	46	46	38	29	19	13	7	
	陰性率	28.6	46.2	42.9	31.3	40.0	25.0	0	20	20	32.7	44	41.3	37.0	52.6	48.2	47.4	46.1	42.8	
RFP 10 γ RFP 使用	陽性	1	1	3	3	3	6	28	20	19	14	15	14	12	11	9	4	5	2	2
	陰性	2	2	2	3	2	2	0	6	8	11	9	10	11	11	10	12	6	4	2
	計	3	3	5	6	5	8	28	26	27	25	24	24	23	22	19	16	11	6	4
	陰性率	66.6	66.7	40	50	40	25	0	23.1	29.6	44	37.5	41.7	47.8	50	52.6	75.0	54.5	66.6	66.6
RFP 10 γ 未 満 RFP 使用	陽性	3	3	4	7	4	8	31	24	14	9	9	10	7	5	7	6	2		
	陰性	4	4	4	4	5	3	0	7	15	19	20	21	21	17	10	9	7		
	計	7	7	8	11	9	11	31	31	29	28	29	31	28	22	17	15	9		
	陰性率	42.9	42.9	50	36.4	55.6	27.3	0	22.6	51.7	67.9	69.0	67.7	75.0	77.3	58.8	60.0	77.8		

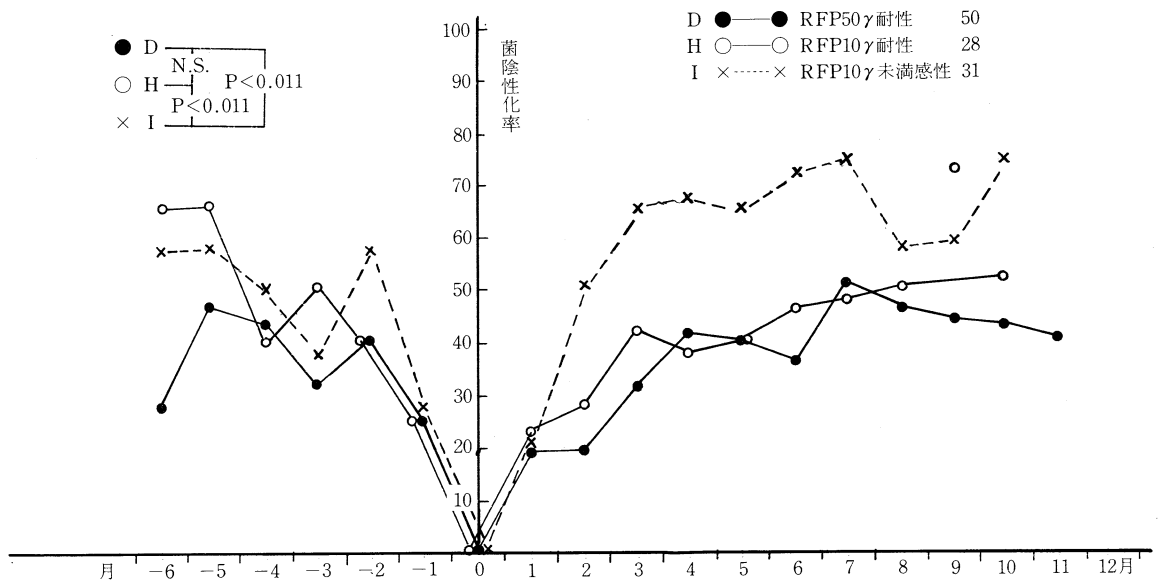


図3 RFP耐性・RFP使用有無別菌陰性化率

(84.3%)は化学療法を続けて受けた。但し、この中で3例は化学療法6ヵ月以上施行後手術を受けているが、手術までの化学療法の効果判定には組み入れることとした。この166例の中には初回治療の当初よりRFP使用例(以後“初”と略記)42例(25.3%)初回治療の途中よりRFPを加えた例(以後“途”と略記)37例(22.3

%)および再治療にRFPの使用されたもの(以後“再”と略記)87例(52.4%)がある。また、109例(55.3%)は引続きまたは再びRFPを使用したか57例(28.9%)はRFPは使用されなかった。(表8)

6) 化学療法

この166例の入院前、入院後化学療法(各種)の効果

表12

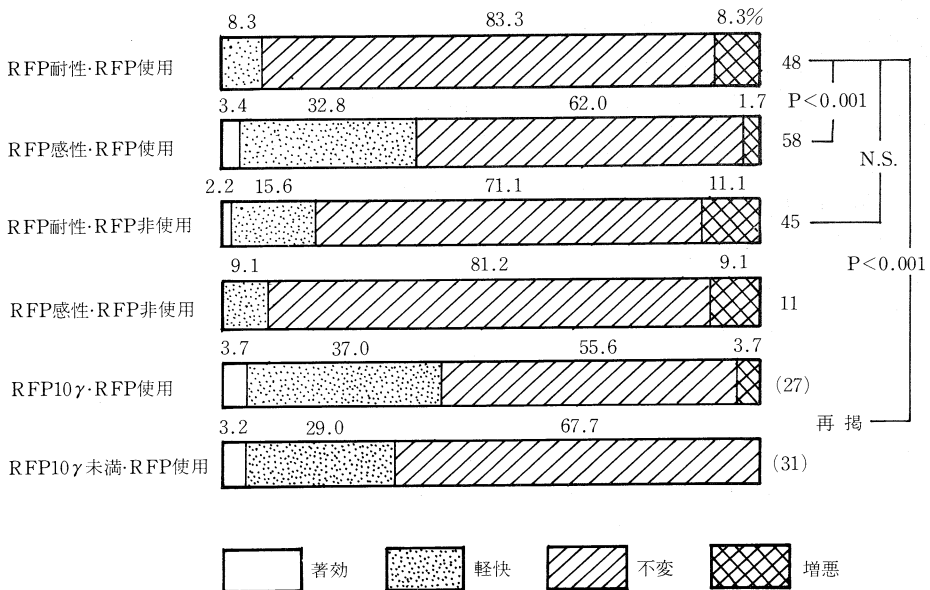
手術の成績	RFP耐性 14 感性 2
全切除8例 葉切8例	術後合併症なし 16 (100%) 術後菌陰性 16 (100%)
計 16例	

表13 RPF失敗の原因 (主なものの1つ)

重症 (硬壁・多房空洞)	28 (14.2%)
合併症 (主として糖尿病)	24 (12.2%)
不規則治療	36 (18.3%)
療養態度不良	12 (6.1%)
化学療法の問題 (RFP単独等)	19 (9.6%)
RFP耐性	29 (14.7%)
不明	49 (24.9%)
計	197 (100%)

表14 胸部X線経過 (3ヵ月目)

	RFP 使用		RFP 非使用		RFP 使用	
	RFP耐性	RFP感性	RFP耐性	RFP感性	RFP10γ耐	RFP 10γ未満足
著効	0 (0)	2 (3.4)	1 (2.2)	0 (0)	1 (3.7)	1 (3.2)
軽快	4 (8.3)	19 (32.8)	7 (15.6)	1 (9.1)	10 (37.0)	9 (29.0)
不変	40 (83.3)	36 (62.1)	32 (71.1)	9 (81.8)	15 (55.6)	21 (67.7)
増悪	4 (8.3)	1 (1.7)	5 (11.1)	1 (9.1)	1 (3.7)	0 (0)
計	48 (100)	58 (100)	45 (100)	11 (100)	27 (100)	31 (100)



は表9図1のごとく入院前は30%前後の菌陰性率であったものが入院直後は全例陽性(陰性率0)になり、1ヵ月目19.5%、2ヵ月目27.2%、3ヵ月目39.6%と上昇し、4ヵ月以後12ヵ月までは概ね50%前後の陰性化率をみている。これを更に先に述べた“初”と“途”と“再”に分けてみたが、その間にあまり差がないようである。

次に、これらの例は既に3ヵ月以上RFPは使用されているが、その入院時の耐性は先に述べたごとく、感

性(50 γ 未満)は70例で残り96例は50 γ 以上の耐性であった。そこでこれら耐性の有無別の入院後受けた化学療法別(RFPの使用有無別)の菌陰性化率をみた。即ち、RFP耐性例(50 γ /1ml以上)にRFPを使用しているもの50例、RFP感性例にRFPを使用したもの59例、RFP耐性でRFP未使用46例、RFP感性でRFP未使用11例の4群に分けてその菌陰性化率をみた、表10図2のごとく入院後3ヵ月目よりRFP感性例にRFPを使用した群の陰性化は50%を超え、引き続き70%-75

表15 胸部X線経過(6ヵ月目)

	RFP 使用		RFP 非使用		RFP 使用	
	RFP耐性	RFP感性	RFP耐性	RFP感性	RFP10 γ 耐	RFP 10 γ 未満感
著効	0	3 (7.0)	2 (4.7)	0 (0)	1 (4.0)	2 (7.4)
軽快	12 (25.5)	19 (44.2)	7 (16.3)	1 (10)	11 (44.0)	8 (29.6)
不変	32 (68.1)	28 (65.1)	30 (69.8)	8 (80)	12 (48.0)	16 (59.3)
増悪	3 (6.4)	2 (4.7)	4 (9.3)	1 (10)	1 (4.0)	1 (3.7)
計	47 (100)	52 (100)	43 (100)	10 (100)	25 (100)	27 (100)

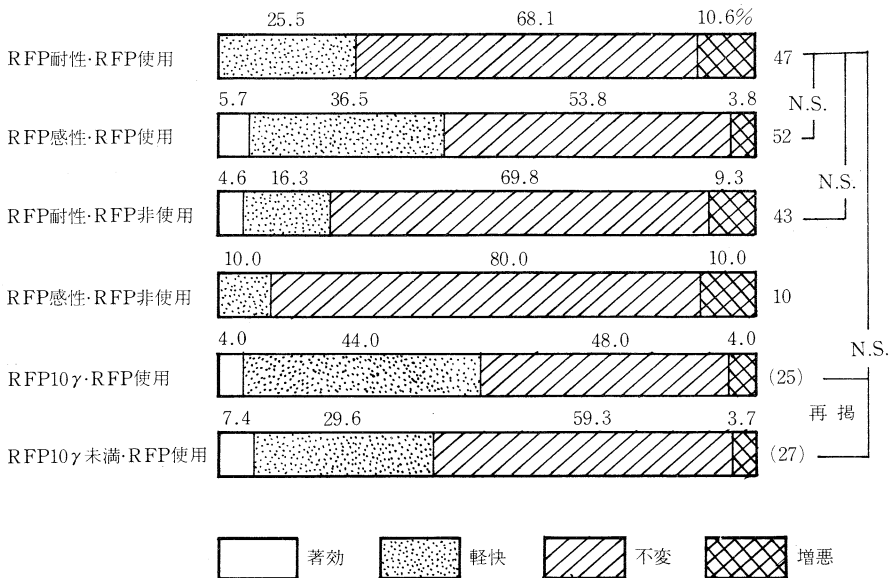


図5

%内を続けていた。これは明らかに RFP 耐性 RFP 使用例より高い陰性化率である。そして、RFP 耐性例については RFP 使用と非使用の内では5ヵ月目まではそんなに差がないが、6ヵ月以降では RFP 非使用の菌陰性化率は低く、総括的にみると RFP 使用に高い陰性化率がみられた。

さて、RFP 感性例の中で10γ(完, 不完)には耐性を示すものと10γ未満のものに分け、これらの間および50γ耐性例とをいずれも RFP 投与例について菌の陰

性化率を比べた表11図3のごとく10γ例と10γ未満例の間では10γ未満の陰性化率は有意に高い。また、10γと50γ耐性の間では有意差はなかった。

7) 胸部X線の変化

胸部X線の変化を入院後3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月ごとにみた。改善の判定は主治医の自主的な判断により軽快、著効、不変、増悪の4段階に分けた。全例の経過をみると、各経過月とも著効は著しく少なく1.9~3.3%にとどまっている。軽度改善は3ヵ月19.1%、6ヵ月

表16 胸部X線経過(9ヵ月目)

	RFP 使用		RFP 非使用		RFP 使用	
	RFP耐性	RFP感性	RFP耐性	RFP感性	RFP10γ耐	RFP 10γ未満感
著効	0 (0)	2 (4.5)	1 (3.7)	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.3)
軽快	12 (35.3)	12 (27.3)	5 (18.5)	2 (25.0)	8 (38.1)	4 (17.4)
不変	20 (58.8)	28 (63.6)	20 (74.1)	6 (75.0)	12 (57.1)	16 (69.6)
増悪	2 (5.9)	2 (4.5)	1 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (8.6)
計	34 (100)	44 (100)	27 (100)	8 (100)	21 (100)	23

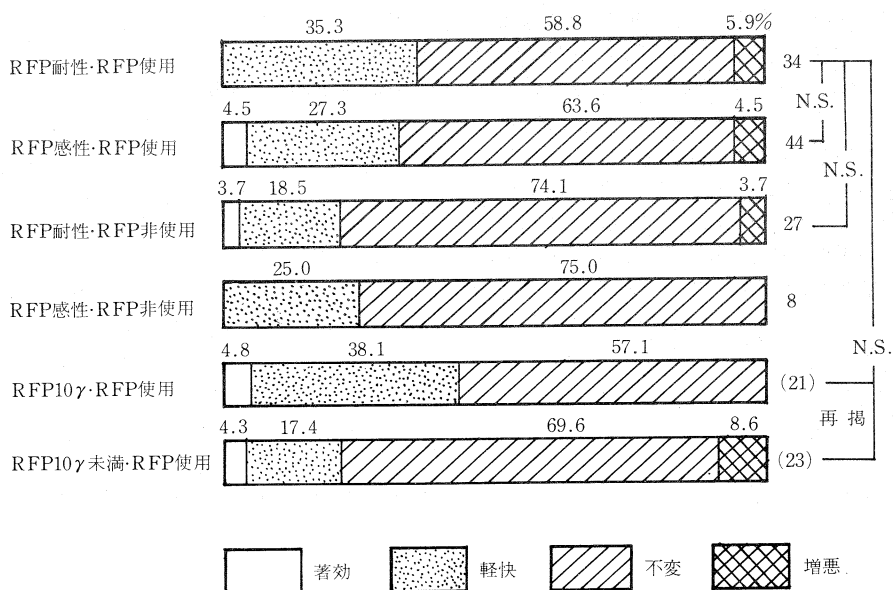


図6

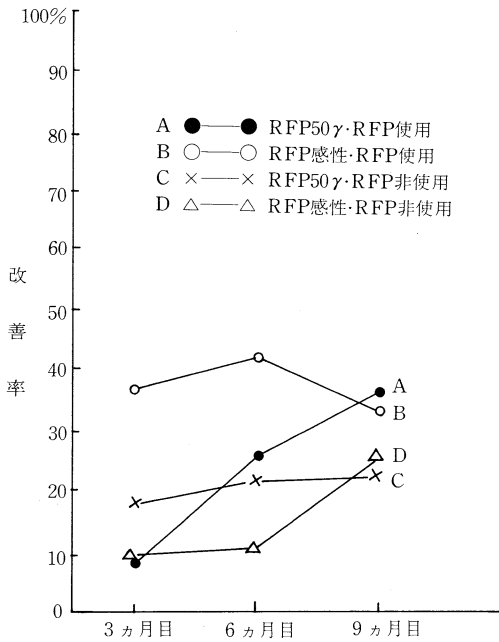


図7 胸部 X 線改善率

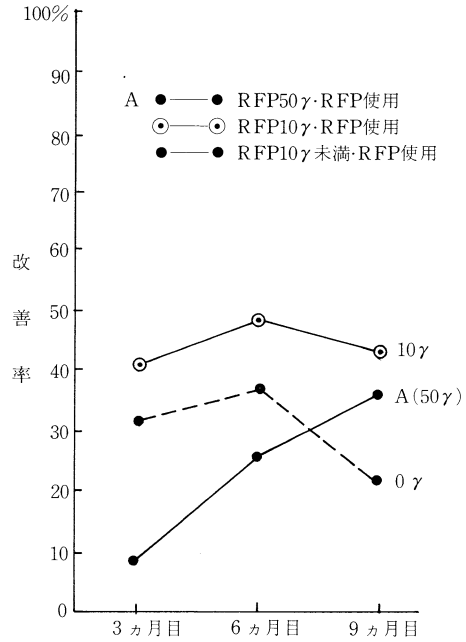


図8 胸部 X 線改善率

25.7%, 9ヶ月27.4%と著効と合わせても約30%改善にとどまっている。これを“初”, “途”, “再”別にみると“初”が各経過月とも軽快と著効を加えた改善度が高い。

RFP耐性有無別, RFP使用有無別にみた3ヶ月目の胸部X線の経過は表14, 図4のごとくRFP感性, RFP使用有例に著効3.4%, 軽快32.8%でRFP耐性より有意に改善率(著効, 軽快の和)はよい。6ヶ月においては表15 図5のごとくRFP耐性例でも25.5%の軽快があり, RFP感性例との間には有意差がなかった。9ヶ月目も表16 図6のごとく同様でRFP使用例においては耐性, 感性とも3分の1の改善率が得られている。RFP耐性例へのRFP使用の有無別では3, 6, 9ヶ月とも効果に有意差はなかった。RFP感性例中10γに耐性を示したものとそうでない(10γ未滿)のものに分けたが, RFP使用下ではこの間に差はなく, またRFP耐性50γと10γの間では3ヶ月目のみに10γの方が改善率は良かったが, 6, 9ヶ月目は変わらなかった。

(表14図4, 表15図5, 表16 図6, 図7, 図8)

外科療法

先に述べたごとく入院後6ヶ月以内に13例が手術を受け, また3例は6ヶ月以後(この3例の6ヶ月までの菌の変化, X線の変化は化学療法の中でも取り扱っている)に行なわれ, 結局16例の手術例がある。これ

は全員菌陽性であり, しかもRFPに対する耐性をうち14例(87.5%)が持っている。手術内容は全例肺切除でうち8例は1側の全切除, 8例は肺葉切除である。術後の合併症(膿胸, 気管支瘻, シューブ等結核にかかわるもの)は1例もなく, また術後の排菌は全例陰性化している。(表12)

RFP失敗の主な原因

なぜ3ヶ月以上RFPを使用したにもかかわらず排菌陽性のため入院治療を余儀なくされたかの原因を全197症例につき, 入院時の主治医の意見より調査した。もちろんその原因は単一でなく重複すると思われるが頻度の順位をみるために主たるもの一つにしぼった。表13のごとく最も多いのは不規則治療で化学療法の中絶等が含まれる。次いでRFP耐性出現があり, 更に症状自身の重症度として硬壁, 多房空洞があげられ, 更に合併症特に糖尿病の合併がその原因の一つとなっている。その他, 療養態度不良がある。これらを調べてみると, 重症例は初回治療では問題なからうが, 再治療ではやはり宿主側の大きな因子となり, 不規則治療, 療養態度不良(おそらく退, 転院を繰り返し, 化学療法は不規則になりやすい)はRFP耐性へと連なるものである。しかし, これらは防ぎうる因子であるので今後の改善が望まれる。

考 察

RFPが結核化学療法に占める位置の大きさは今更述べることもない。特に、初回治療における効果は宿主の結核としての条件のうち自然耐性の問題を除くと、これについてはかかわりなく、ほぼ100%に発揮されるものである。

自然耐性菌は療研¹⁾の調査では50 γ 完全耐性1.6%, 50 γ 不完全耐性8.1%であり, 10 γ にすると完全13.3%, 不完全24.7%となっている。

また, Collins²⁾によると英国では6年間の調査でヨーロッパ人0.15%, 非ヨーロッパ人種(他国よりの移民を含む)1%と平均0.41%としている。また, 同論文の中に米国においては3,146例中0.3%, ポーランド, ウェールズは殆んど0であるとされている。しかし, 問題は初回治療においては感染症としての結核以外の因子, 例えば糖尿の合併であるとか透析などの免疫低下状態, または免疫低下を来す薬剤投与も問題になる。日常診療よりみると, 再治療は初回治療の問題点とともに, 特にRFPさえも既使用した例が問題になる。

まず, 文献に抗結核剤既使用でRFP未使用例の成績についてみると, McDonald³⁾は6例のRFP既使用でない既治療例にRFPを使用し, 3~10週後に全員菌の陰性化をみている。また, ϕ verberg⁴⁾は耐性菌(RFPを除く)患者25例にEB, RFP, CPMの三者併用を行ない全例菌の陰性化を認めており, しかも1~2ヵ月に陰性化したものが多い。療研⁵⁾のRFP未使用の再治療例にRFPを含む化学療法を行なった成績では6ヵ月後61~79%(RFP週2回, RFP毎日を含む。RFP毎日が最も多い)の菌陰性化率を得ている。また, 同じ療研⁶⁾の外科療法失敗例(術後1年経つも菌陽性例)に対し, RFPを初めて投与した例ではRFP, EBで66.7%の菌陰性化率と上とほぼ同様の菌陰性化率を得ている。また, 同じ療研⁷⁾は再治療にRFP-EBを初めて使用し, 6ヵ月後80%の菌陰性化率を得ている。国療化研⁷⁾では再治療例にRFP, EBを初めて使用し, 6ヵ月後に90.7%という菌の陰性化率を得ている。桜井⁸⁾は再治療でRFP感性例105例にRFPを使用し, 再治療使用薬全部が感性例では97.2%の菌陰性化率を得ているが, 再投与薬剤中INH耐性例では65%にとどまっている。今回の我々の症例は, 全例既にRFPを3ヵ月以上使用した例であるので, 背景が異なるのでそのためか, たとえRFPに感性であっても, RFP再使用後の菌陰性化率は6ヵ月で75%にとどまっている。

さて, 次に問題になるのはRFP既使用例, またはRFP耐性例に対するRFP再使用の成績である。Nach⁹⁾は耐性菌患者治療のための薬の組み合わせの*in vitro*における試験でRFP耐性菌株はRFP-INH, RFP-EB-INHを含む培地において発育阻止は無効であったと述

べている。臨床的にみると, McDonald³⁾は, RFP耐性8例にRFPを含まない感性例で3~11週後菌が陰性化したとしている。桜井⁸⁾によると14例のRFP耐性菌排出例に更に4ヵ月以上RFPを含む化学療法を行なったが, 全例(100%)菌陽性は持続し, その効果を認めていない。私どもの今回の例ではRFP耐性50 γ 以上の例にRFPを再度または継続して使用した50例の6ヵ月後の菌陰性化率はそれでも37%みられた。同じRFP50 γ 耐性でRFPを使用しなかった46例では, 6ヵ月後の菌陰性化率は34.2%と有意差はなく, この時点でのRFP使用の意味はなかった。

さて, 残された治療は外科療法であり, 療研¹⁰⁾がRFP耐性50 γ 以上(その他SM 20 γ と, またはINH 1 γ 耐性)129例に手術を行ない, 菌陰性化は109例(85.6%)に認めており, 合併症を考慮した成功率は105例(82%)に達したと述べている。手術手技は全切24.8%, 葉切54.1%と肺切除の率が高い。私どもの例でもRFP耐性14例を含む16例に手術が行なわれ, 全例菌陰性化し, また合併症も認めていない。

また, 少し対照は異なるがRFPを除く他剤耐性例に手術を行なう時, RFPを術前2~3ヵ月使用し, 術後も併用すると合併症は甚しく減少していることが国療化研¹¹⁾より報告されている。

肺結核に残された手術適応はこのような耐性菌永続排菌者であろう。

結 語

1) RFPを3ヵ月以上使用したにもかかわらず排菌があり, そのため入院治療を必要とした197例をRFP失敗例として分析した。

2) 入院前107例が3年以上, うち82例が5年以上という長期化学療法を受けており, また146例(74.1%)が既に6ヵ月以上RFPを使用していた。

3) 入院時は全例培養陽性であったが, 塗抹陽性は143例(72.6%)であった。耐性はSMに対し, 88例(47.3%)がINHに対し115例(61.8%)が, RFPについては108例(58.1%)が持っていた。

4) 胸部X線は81例(42.0%)が高度進展(NTA)であり, 学会分類ではI型が40例(20.7%), II型が141例(73.1%)とほぼ全例が有空洞例であった。

5) 197例中166例に化学療法が行なわれた。まず, RFPが初めて使用された時期別に菌の陰性化をみたが, 初回治療の当初より使用したもの, 初回治療の途中より併用したもの, 再治療時に初めて併用したもののうちには有意差はみられなかった。次にRFP耐性とRFP使用が菌陰性化に及ぼす影響をみたが, RFP使用例のRFP耐性有無別ではRFP耐性に低い菌陰性化率がみられた。一方, RFP耐性例をRFP使用例と非使用例に分けて菌陰性化をみたが, 3, 6, 9ヵ月間の比較で

は有意差はなかったが全体を見、また重み付けをすると、6ヵ月以降 RFP 非使用例の陰性化が低いため、全体として RFP 非使用例に陰性化が低い結果が出た。RFP 耐性(50γ)と RFP 感性の中から 10γ に耐性のものと然らざるものに分け、いずれも RFP を使用した後の菌陰性化率では 50γ と 10γ 未満の間にも、また 10γ と 10γ 未満の間にも有意で耐性度の高い方が菌陰性化率が低かった。特に、10γ と 10γ 未満のうちにも差のあったことは 10γ 耐性の意味の見直しが必要であろう。

6) 胸部レントゲンの 3, 6, 9ヵ月目の変化をみると RFP 耐性, 感性別での RFP 使用による改善率は 3, 6, 9ヵ月を通して明らかに RFP 耐性例の方が低い。同じ RFP 耐性例に RFP 使用例と非使用例に分けてみると、このうちに改善度の差はなかった。RFP 耐性度 50γ, 10γ, 10γ 未満に分けていずれも RFP 使用後の改善度は 50γ, 10γ のうちでは明らかに 50γ の方が低い 10γ, 10γ 未満, 50γ, 10γ 未満は全体的な像の差はなかった。

7) 外科療法が 14 例の RFP 耐性例を含む 16 例(全切 8 例, 葉切 8 例)に行なわれたが、全例術後菌陰性化し、また合併症も認められなかった。

本研究に参加して下さった施設は次の通りである。

(協力委員・所属施設)

青柳昭雄(国療晴嵐荘病), 磯江驥一郎(国療中部病), 伊藤忠雄(国療神奈川病), 井上権治(徳島大外科), 岩本吉雄(国療福岡東病), 上田直紀(国療道北病), 江波戸欽弥(東京有隣会有隣病), 奥井津二(国病霞ヶ浦), 北鎌平(久我山病), 木野智慧光(結核予防会結研附属病), 小須田達夫(関東中央病), 小林君美(国療岐阜病), 今野淳(東北大抗研), 酒井良隆(国療北海道第一病), 佐藤武材(国病東京第二), 佐藤登(国療広島病), 清水衛・村松寛三郎(都立府中病), 新海明彦・井樋六郎(国療中野病), 島村喜久治・長沢誠司(国療東京病), 下村惇(国病泉北), 関口一雄(聖隷三方原病), 瀬良好澄(国療近畿中央病), 玉木重(公立藤田総合病), 田村政司(国療兵庫中央病), 辻周介(京大結胸研二内), 徳臣晴比古(熊大内科), 中井準(神戸市立中央市民病), 長野準(国療南福岡病), 原耕平(長崎大内科), 林栄治(国療宮崎東病), 平川公義(国療千石荘病), 弘雍正(国療熊本南病), 藤田真之助・田中元一(東京通信病), 堀三津夫・山崎正保(国療刀根山病), 前川暢夫(京大結胸研一内),

松田徳(国療宮城病), 松山智治(国療松戸病), 宮下脩(結核予防会保生園病), 森久保裕(日赤医療センター), 森吉猛(国療宇多野病), 八塚陽一・平賀隆(国療山陽荘病), 横内寿八郎(国療東名古屋病), 吉田文香(埼玉県立小原療), 若原正男(国療東長野病)

担当幹事

芳賀敏彦(国療東京病) 吾妻洋(元国療中野病)
大里敏雄(元都職員清瀬病)

文 献

- 1) 療研(五味二郎): 肺結核再治療例に対する Rifampicin の治療効果, 結核, 45: 227, 1970.
- 2) Collins, C. and Yates, M. D.: Low incidence of rifampicin-resistant tubercle bacilli, Thorax, 37: 526, 1982.
- 3) McDonald, R. J. et al.: Successful Supervised Ambulatory Management of Tuberculosis Treatment Failures, Ann Int Med, 96: 297, 1982.
- 4) Øverberg, K. and Bjartveit, K.: A National Therapy Project for Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis, Scand J Resp Dis, 55: 218, 1970.
- 5) 療研(五味二郎): 肺結核再治療例における Rifampicin の治療効果に関する第二次臨床研究, 結核, 47: 457, 1972.
- 6) 療研(五味二郎): 外科療法後の不成功例に対する Rifampicin の治療成績, 結核, 47: 261, 1972.
- 7) 国療化研: 再治療実験による Rifampicin, Ethambutol, Ethionamide の相互比較, 結核, 47: 139, 1972.
- 8) 桜井宏他: 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——, 結核, 55: 485, 1980.
- 9) Nash, D. R. and Steingrube, V. A.: Selecting Drug Combination for Treatment of Drug-Resistant Mycobacterial Diseases, J Clin Pharmacol, 22: 297, 1982.
- 10) 昭和55年度療研報告: 多重耐性肺結核症に対する外科療法(III-b), 1980.
- 11) 国療化研: 耐性菌排出肺結核の肺切除術に対する Rifampicin の効用, 結核, 48: 29, 1973.