

原 著

肺結核治療における RFP 併用例と RFP 非併用例の
治療開始より 5 年間の経過の比較

埼玉県 RFP 共同研究班

松宮恒夫・吉田文香

埼玉県立小原療養所

井上満・吉村正也

国立療養所東埼玉病院

小川辰次

浦和市立病院

吉田六郎

埼玉県立寄居保養所

石井晃

積仁会旭丘病院

受付 昭和 54 年 10 月 18 日

A FIVE YEARS FOLLOW-UP STUDY OF ANTITUBERCULOSIS
CHEMOTHERAPY WITH AND WITHOUT RIFAMPICIN

Saitama RFP Reserch Group*

Tsuneo MATSUMIYA, Fumika YOSHIDA, Mitsuru INOUE, Masaya YOSHIMURA,
Tatsuji OGAWA, Rokuro YOSHIDA and Akira ISHII

(Received for publication October 18, 1979)

In 1976, we reported a paper under the title of "Comparison of the effects between combined chemotherapy with and without rifampicin (RFP) in original and retreatment of pulmonary tuberculosis with special reference to the grade of improvement of chest X-ray findings" (Kekkaku, 51: 353, 1976), and concluded that the grade of improvement on chest radiogram in RFP group and non-RFP group was similar, although the improvement was seen faster in RFP group than in non-RFP group, and accordingly, a marked shortening of the duration of chemotherapy in chronic pulmonary tuberculosis could not be expected even though a regimen including RFP might be stronger than another combination without RFP.

The above conclusion was obtained from two years observation after starting treatment, and we continued follow-up for another three years (total five years), exchanging some inadequate cases for another adequate cases, and investigated whether there is any difference between the course of the RFP group and non-RFP groups.

In the present study, we added further a new group to the original treatment cases: that is, a

* From the Saitama Prefectural Ohara Tuberculosis Sanatorium; 1961 Itai, Konan-mura, Ohsatogun, Saitama-ken 360-01 Japan.

group who started treatment with regimens not containing RFP and then seven months or later from the start of therapy RFP was used supplementarily (RFP supplemented group).

Tubercle bacilli in sputum converted negative in nearly all cases, and there was no significant difference in the results among groups treated with different regimen.

On chest radiogram, a little surpassing improvement was observed in RFP group of original treatment as compared with other groups, though background factors might be rather favourable in RFP group. This exceeding improvement of RFP group became clearer when putting together all the data obtained from "Standard for the evaluation of X-ray findings including basic lesion & cavities", "Standard for the summarized evaluation of response to chemotherapy of pulmonary tuberculosis" and "Standard of the attainment of therapeutic targets" (Gakken).

On the contrary, the results both in RFP supplemented group and RFP retreated group was not so good as that in RFP group of original treatment.

As mentioned above, the grade of improvement was more complete in the RFP group of original treatment than in the non-RFP group of retreatment, but we could not reach a conclusion from this study whether the shortening of the duration of chemotherapy in chronic pulmonary tuberculosis is possible or not by adding RFP.

はじめに

埼玉県 RFP 研究班は先に「肺結核治療における RFP 併用例と RFP 非併用例との排菌陰性化後の経過の比較」と題し、本誌第51巻に発表した。この論文の要旨は強力な抗結核薬である RFP を用いた化学療法と、これを用いない化学療法とでは、①排菌陰性化後の経過に差が出るか否か、②もし前者の方の経過が著しくよければ、治療期間を短縮しうるはずであるが、果たしてどうかの2点について2年間観察し検討したが、その結果、両治療群間に期待したほどの著差は生ぜず、したがって RFP を併用することにより、治療期間をそう短縮しうるとは思われないということであった。しかし、2年間の観察期間では些か短期間に過ぎると思われたし、また RFP の価値がどの程度あつたかという点も検討する必要があつたため、観察期間を更に3年間延長し、各治療群間に新たな相違が生じうるか否かについての検討を計つた。それゆえ本報告は前記報告の第2報とすることを目標としたが、後述のごとく、前報告時に用いた症例の中には5年間の長期観察に耐ええなかつた症例が若干あり、また治療群の編成も多少変更したので、正確な意味での第2報ではなくなつた。

研究方法

当初は前記報告に用いられた症例について引き続き観察する予定で極力症例の観察維持に努力したのであつたが、その後転居などで音信不通となつた例や、治療方式が申し合せ以外の変更(例えば RFP 非併用例に RFP が加えられたなど)のあつた例が若干あり、これらを除外すると集計上著しく均衡を欠く状態となつたため昭和

45年ないし昭和49年初めごろまでに治療を開始し、5年間観察し、申し合せに合致した症例をやむをえず補充せざるをえなかつた。なお当初の申し合せについて記述すると、選ばれた症例はいずれも班員の施設に昭和45年以降入院し、治療開始時喀痰中結核菌が塗抹または培養陽性であり、化学療法により排菌が6カ月以上陰転したものである。なお治療開始時の RFP 投与量は全例1日450 mg であつた。

以上の条件により選出された症例は次のごとく分類された。すなわち、

I. 初回治療 55例

- a) RFP を含む併用療法を6カ月以上行なつたもの (RFP 併用群) 20例。
- b) RFP を含まない併用療法を6カ月以上行なつたもの (RFP 非併用群) 22例。
- c) 治療開始時は RFP を投与しなかつたが、7カ月以降の時期に RFP が加えられたもの (RFP 追加群) 13例。

II. 再治療 33例

- a) RFP を含む併用療法を6カ月以上行なつたもの (RFP 併用群) 18例。
- b) RFP を含まない併用療法を6カ月以上行なつたもの (RFP 非併用群) 15例 (ただし5例は後に一時的に RFP が投与されている)。

これらの背景因子は図1および2のごとくである。前報の際には RFP 併用・非併用別にほぼ背景因子が等しくなるように症例が厳格に選択されたが、今回は上記のごとく症例の入れ替えを行なつたため、各背景因子ごとの比較は前回よりは不揃いとなつた。

成績の判定は喀痰中結核菌の推移と胸部X線写真の経

治療群	症例数	性		年齢		学研基本型			学研ひろがり			
		男	女	39歳以下	40歳以上	B	C	F	1	2	3	
初回治療	RFP併用	20	14 (70)	6 (30)	10 (50)	10 (50)	16 (80)	4 (20)	3 (15)	14 (70)	3 (15)	
	RFP非併用	22	13 (59)	9 (41)	16 (73)	6 (27)	17 (77)	5 (23)	3 (14)	14 (64)	5 (23)	
	RFP追加	13	10 (77)	3 (23)	3 (23)	10 (77)	9 (69)	3 (23)	1 (8)	1 (8)	10 (77)	2 (15)
	RFP併用	18	11 (61)	7 (39)	4 (22)	14 (78)	4 (22)	13 (72)	1 (6)	2 (11)	12 (67)	4 (22)
再治療	RFP非併用	15	8 (53)	7 (47)	5 (33)	10 (67)	2 (13)	12 (80)	1 (7)	10 (67)	5 (33)	

数字 上段：症例数，下段：()%

図1 背景因子1

治療群	主な学研空洞型						N. T. A.			開始前 鏡検		開始前 培養	
	Ka,b	Kc	Kx	Ky	Kz	洞なし	M.	M.A.	F.A.	陽性	陰性	陽性	陰性
初回治療	R併用	9 (45)	4 (20)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	2 (10)	13 (65)	7 (35)	12 (60)	8 (40)	20 (100)	
	R非併用	8 (36)	2 (9)	3 (14)	4 (18)	2 (9)	3 (14)	11 (50)	9 (41)	14 (64)	8 (36)	21 (95)	1 (5)
	R併用	2 (15)	4 (31)	4 (31)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	7 (54)	6 (46)	10 (77)	3 (23)	13 (100)	
	R併用	2 (11)	1 (6)	4 (22)	1 (6)	10 (56)		9 (50)	9 (50)	16 (89)	2 (11)	17 (94)	1 (6)
再治療	R非併用			2 (13)		12 (80)	1 (7)	5 (33)	10 (67)	14 (93)	1 (7)	14 (93)	1 (7)

図2 背景因子2

過によつた。胸部X線写真の判定は班員が共同で学研判定基準に従つて行なつた。

研究成績

1. 背景因子 (図1, 2)

a) 初回治療 性別では RFP 非併用群に女性がやや多い傾向がみられたが大差はなかつた。年齢別では RFP 併用群が39歳以下と40歳以上とが10例ずつと同数だつたのに対し、RFP 非併用群は16:6と39歳以下が、また RFP 追加群は3:10と40歳以上が多数を占めた。病型別では、学研基本型は3群共B型が多く、C型およびF型は少なかつた。すなわち、RFP 併用群ではB型16例(80%)、C型4例(20%)であつたのに対し、RFP 非併用群ではB型17例(77.3%)、C型5例(22.7%)、

RFP 追加群ではB型9例(69.2%)、C型3例(23.1%)およびF型1例(7.7%)であつた。また学研「ひろがり」でも3群共「2」が多く、「1」および「3」は少なかつた。すなわち、RFP 併用群は「1」3例(15%)、「2」14例(70%)および「3」3例(15%)であつたが、RFP 非併用群は「1」3例(13.6%)、「2」14例(63.6%)、「3」5例(22.7%)、また RFP 追加群は「1」1例(7.7%)、「2」10例(76.9%)、「3」2例(15.4%)であつた。したがつて学研基本型および「ひろがり」の面からは、これらの治療群間にあまり大きな差異はなかつた。次に学研空洞型(2個以上ある場合には、その中の支配的なものをとつた)からみると、RFP 併用群は比較的非硬化壁空洞が多かつたのに対し、RFP 非併用群および追加群では硬化壁空洞と非硬化壁空洞の

占める比率はほぼ等しかつた。すなわち、RFP 併用群ではKa および Kb 型9例(45%), Kc 型4例(20%), Kx 型2例(10%), Ky 型1例(5%), Kz 型2例(10%)および空洞のないもの2例(10%)で、非硬化壁空洞(Ka-c):硬化壁空洞(Kx-z)が13:5であつたのに対し、RFP 非併用群ではKa および Kb 型8例(36.4%), Kc 型2例(9.1%), Kx 型3例(13.6%), Ky 型4例(18.2%), Kz 型2例(9.1%) および空洞のないもの3例(13.6%)で、非硬化壁空洞:硬化壁空洞は10:9であつた。またRFP 追加群ではKa および Kd 型2例(15.4%), Kc 型4例(30.8%), Kx 型4例(30.8%), Ky 型および Kz 型各1例(7.7%宛) および空洞のないもの1例(7.7%)で、非硬化壁空洞:硬化壁空洞は6:6であつた[ただし、各群間に有意差なし]。次に、これをNTA 分類でみると、RFP 併用群は中等度進展例(M.A.)13例(65%), および高度進展例(F.A.)7例(35%)であつたが、RFP 非併用群では軽度進展例2例(9.1%), M.A. 例11例(50%), および F.A. 例9例(40.9%), またRFP 追加群ではM.A. 例7例(53.8%) および F.A. 例6例(46.2%)となつており、後2群の方にF.A. 例が若干多かつた。

次に喀痰中結核菌の成績は、鏡検成績では、RFP 併用群の陽性例は12例(60%)であつたのに対し、RFP 非併用群では14例(63.6%), RFP 追加群では10例(76.9%)であつた。また培養成績ではRFP 非併用群の1例(鏡検では陽性)を除き全例陽性であつた。

b) 再治療 性別ではRFP 併用群、RFP 非併用群共男性が女性よりも若干多かつた。また年齢も共に40歳以上が過半数を占めた。学研基本型ではC型がいずれも過半数を占め、学研「ひろがり」でも「2」が両群共2/3を占めた。学研空洞型においても硬化壁空洞が両群共主

体をなしていたが、特にRFP 非併用群では非硬化壁空洞はなく、かつその大半(12例80%)がKz型で占められていた。したがつて再治療例では背景因子の点で両群は類似していたが、空洞型からは非併用群の方に難治例が多く、NTA 分類からみても、RFP 併用群はM.A. 例対F.A. 例の比が9:9であつたのに対し、RFP 非併用群では5:10であつた。喀痰中結核菌の成績は鏡検、培養共、両者ほぼ等しかつた。

治療期間については、初回治療例のRFP 併用群では、全治療期間最低31カ月、最長60カ月、平均55.4カ月、RFP 投与期間最低4カ月、最長57カ月、平均24.7カ月、INH は投与なし1例、最短3カ月、最長60カ月、平均49カ月、その他の抗結核薬最短6カ月、最長60カ月、平均31.6カ月であつた。RFP 非併用群では全治療期間最短17カ月、最長60カ月、平均50.8カ月、INH 最短17カ月、最長60カ月、平均50カ月、その他最短17カ月、最長60カ月、平均38.8カ月。RFP 追加群では全治療期間最短55カ月、最長60カ月、平均58.9カ月、RFP (開始時は後述)最短12カ月、最長48カ月、平均28.9カ月、INH 最短17カ月、最長60カ月、平均51.8カ月、その他の薬剤最短9カ月、最長60カ月、平均35カ月。また再治療例のRFP 併用群では全治療期間最短36カ月、最長60カ月、平均55.3カ月、RFP 最短13カ月、最長60カ月、平均43.6カ月、INH 投与なし3例、最短11カ月、最長60カ月、平均39.1カ月、その他の薬剤投与なし1例、最短3カ月、最長60カ月、平均38カ月。RFP 非併用例では全治療期間最低40カ月、最長60カ月、平均58カ月、INH 最短5カ月、最長60カ月、平均48.5カ月、その他の薬剤最低24カ月、最長60カ月、平均54.8カ月であつた。

2. 喀痰中結核菌の成績(図3, 4)

a) 鏡検成績 図3のごとくである。すなわち、再陽

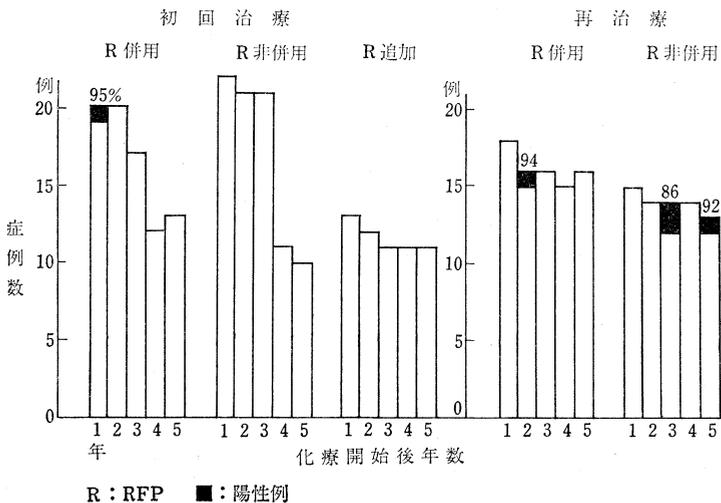


図3 喀痰中結核菌の推移(鏡検)

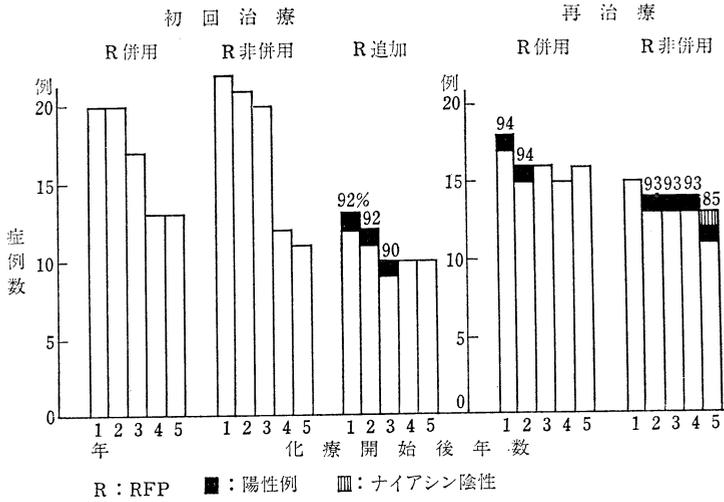


図4 喀痰中結核菌の推移(培養)

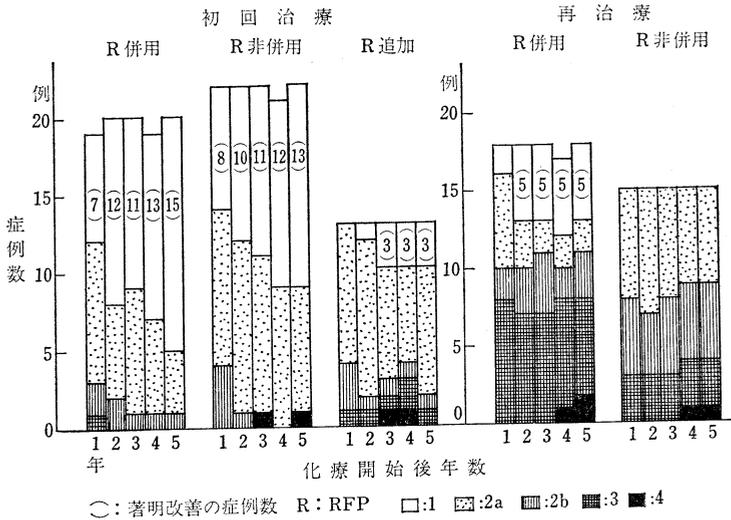


図5 学研基本型の経過

性例は、初回治療 RFP 併用群の1年後1例、再治療 RFP 併用群の2年後1例および再治療 RFP 非併用群の3年後2例と5年後1例である。なお再陽性の判定は、1年間に1回でもガフキー陽性となったものとした。検査例数は棒グラフの高さで表し、陽性例の数を黒塗りで示した。棒グラフの上の数字は100%以外の陰性率である。

b) 培養成績 図4のごとくで、表示の方式は図3と同様である。成績は初回治療の RFP 併用群、RFP 非併用群共に再陽性例なく、RFP 追加群に1年後および2年後陽性を呈したものの1例、3年後再陽性となったものが1例あった。また再治療では RFP 併用群に1、2年後陽性を呈したものの1例、RFP 非併用群に2年以降陽性を続けた1例と5年後ナイアシン陰性の抗酸菌陽性を呈し

た1例がみられた。

以上のごとく、喀痰中結核菌の成績からは再排菌例が少なく、したがって RFP 併用群と RFP 非併用群の間に目立つた差異は認められなかった。ただ再治療の RFP 非併用群に上記のごとき長期の再排菌例があつたことは注目に値する。

3. 胸部 X 線所見の経過

a) 学研基本型の経過 (図5)

初回治療の RFP 併用群および RFP 非併用群共、基本型の改善は著明で、しかも年々その成績は向上した。両群間に目立つた成績の差はなかつたが、著明改善(1)の率は RFP 併用群の方が若干上回つた〔5年後の成績: RFP 併用群15例(75%), RFP 非併用群13例(59.1%), ただし有意差なし〕。また、RFP 非併用群には空洞新生

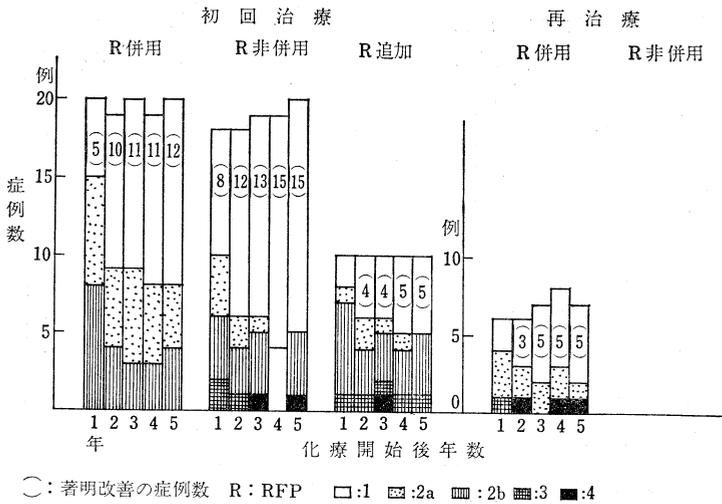


図6 学研空洞型の経過 (非硬化壁)

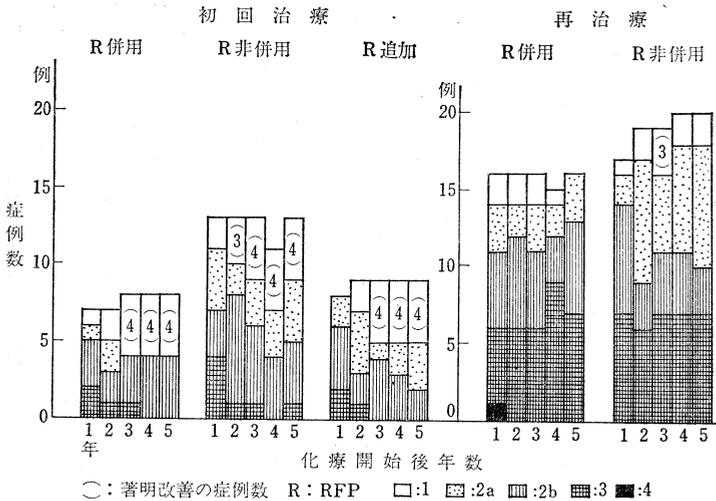


図7 学研空洞型の経過 (硬化壁)

のみられた例が3年後および5年後に1例ずつ認められた。このような成績から、基本型の経過の比較ではRFP併用群の方が若干優れていたといえよう。RFP追加群の成績は前2群の成績より若干劣つたが、2a以上の改善例は過半数を占めた(5年後2a以上11例84.6%)。なお3年後と4年後に新陰影の出現が1例ずつ認められた。

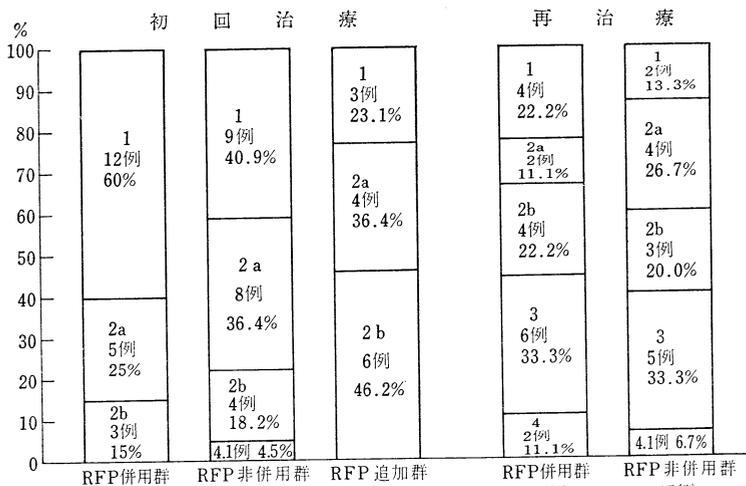
再治療例では、RFP非併用群に著明改善例が認められなかつたのに対し、RFP併用群では1年後2例(11.1%)、2年以降5例(27.8%)が著明改善を示した。しかし軽度改善(2b)以上の改善を示した症例は、5年後RFP併用群が10例(55.6%)であつたのに対し、RFP非併用群が11例(73.3%)と、後者の方が上回つた(ただし有意差なし)。また悪化は、RFP併用群に空洞新生

例および新陰影出現例が各1例、またRFP非併用群に新陰影出現が1例みられた。再治療例の特徴は、初回治療例が年々改善率が上昇し、ほとんどの症例が2b以上の改善を示したのに対し、再治療例では2年以降の成績にさしたる動きはなく、かつ不変(3)の症例もかなりみられたことである。

b) 学研空洞型の経過

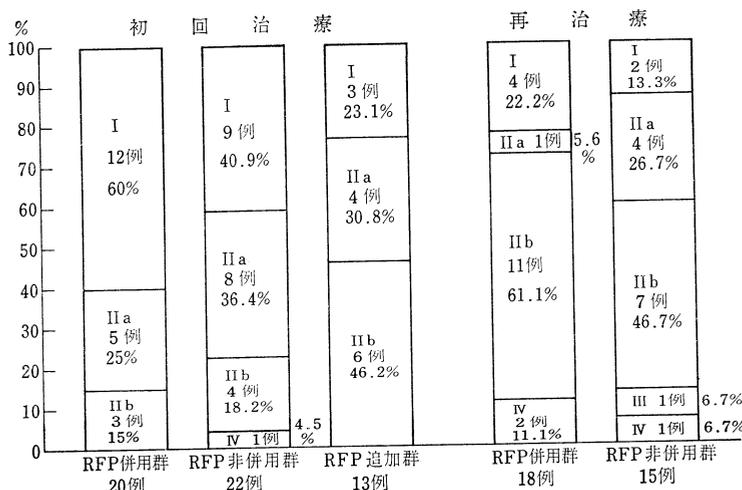
(i) 非硬化壁空洞の経過 (図6)

初回治療のRFP併用群、RFP非併用群共ほぼ同様の成績で、空洞のほとんどすべては2b以上の改善を示した。また著明改善例だけみれば、RFP非併用群がRFP併用群よりも僅かに上回つた(5年後RFP併用群20例中12例60%、RFP非併用群20例中15例75%、ただし有意差なし)。なお基本型の経過と異なり、2年以降の成績



1: 著明改善 2a: 中等度改善 2b: 軽度改善 3: 不変 4: 悪化

図8 全X線所見 (治療開始5年後の成績)



I: 著明改善 IIa: 中等度改善 IIb: 軽度改善 III: 不変 IV: 悪化

図9 総合経過 (治療開始5年後の成績)

の伸びは極めて乏しかった。RFP 非併用群の悪化はいずれも空洞の新生で、既存の空洞の悪化はなかった。RFP 追加群の改善度は前二者ほどの好成绩ではなかったが、90%の症例が 2b 以上の改善を示した。

再治療例は RFP 併用群に少数 (8 例) の非硬化壁空洞をみたにすぎなかったが、その過半数 (3 年以降 5 例) は著明改善をみた。悪化のうち、4 年、5 年のものは同一症例で空洞の新生である。

(ii) 硬化壁空洞の経過 (図7)

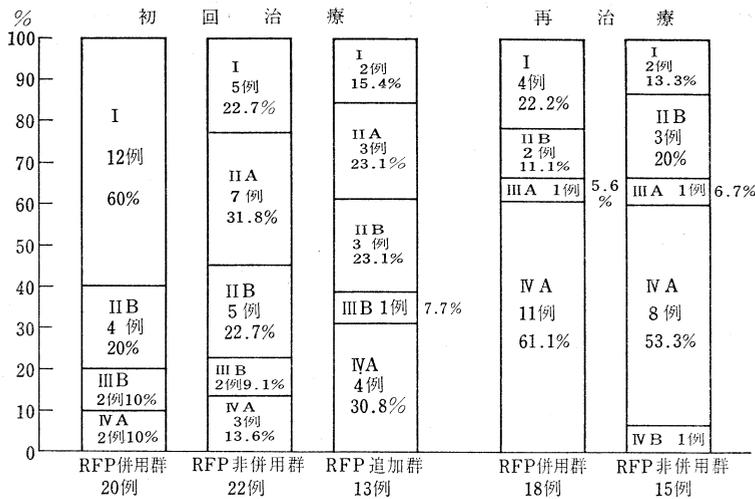
初回治療の硬化壁空洞の個数はいずれの群にもそう多くはなかったが、その過半数は 2a 以上の改善を示し、また残りの空洞も RFP 非併用群の 1 例を除いていずれも軽度改善 (2b) を示した。

また、再治療例では著明改善例は両群共少なかったが、

5 年後 2b 以上の改善を示したものは RFP 併用群 16 例中 9 例 (56.2%)、RFP 非併用群 20 例中 13 例 (65%) といずれも過半数に達した。

4. 5 年後の全 X 線所見、総合経過および目的達成度 (図8, 9, 10)

以上の成績を 5 年後の全 X 線所見、総合経過および目的達成度別にまとめてみると、それぞれ図8, 9 および 10 のごとき成績となつた。このうち、ほぼ治療目的を達したとみられる著明改善は初回治療の RFP 併用群が最も多く、次いで RFP 非併用群、RFP 追加群の順に少なくなっている。ただし、全 X 線所見と総合経過では RFP 併用群と非併用群間に有意差はなく、目的達成度では 5% 以下の危険率で両群間に有意差が認められた。RFP 併用群と RFP 追加群との間には、いずれも 5% 以下の



注：I度初回治療 RFP 併用群と非併用群との間に5%以下の危険率で有意差あり。

図 10 目的達成度 (治療開始5年後の成績)

危険率で有意差が認められた。

また再治療の RFP 併用群は非併用群よりも著明改善例は多かつたが、全体的には著しい差は認められなかつた。

考 案

前回の我々の報告では RFP 併用群と RFP 非併用群との成績の差は期待されたほど大ではなく、したがって RFP 併用による抗結核療法は短期療法で充分であるという意見に対しては、いささか慎重を要すると述べた。

今回我々が、若干の症例の入れ替えを行なつたとはいえ、化療開始後5年目に再び集計を行なつた目的は、RFP 併用例は RFP 非併用例に比べ、どの程度悪化を防ぎ、確実に治療しうるかということにあつた。RFP は確かに強力な抗結核薬ではあるが、どんな重症難治結核に対しても治癒させうるほど強力でないことは、今回の我々の成績、特に再治療例の成績からも明らかである。しかし RFP が加わつたことで従来よりも治療成績が向上したことはいうまでもないし、かかる報告は枚挙にいとまがない。しかしながら RFP に関しての5年間の長期観察の報告は現在までなく、RFP 併用例が、他の治療群に比べて果たして長期にわたり軽快したままで安定を維持しうるか否かということについては不明であつた。

今回の5年間の観察では、喀痰中の結核菌の推移および胸部 X線所見の経過を個々にみる限り著差は認められなかつた。しかし、これを全 X線所見、総合経過および目的達成度に従つてまとめてみると、初回治療に関しては、改善度の差が若干拡大された。特に目的達成度では RFP 併用群と非併用群との差が著明であり、I 度のところでの差が5%以下の危険率で有意差を示した。

再治療では両群間にあまり差が見出されなかつた。

次に初回治療の RFP 追加群について触れてみたい。本群の大部分ははじめ RFP 非併用群として出発したものであるが、その後何らかの理由で RFP が追加されたものである。追加時期は、治療開始後7カ月ないし12カ月4例、19ないし23カ月4例、25カ月ないし34カ月4例および43カ月1例となつており、追加理由は、化療強化9例、再発1例、新病巣出現1例、再排菌1例および排菌持続のためが1例であつた。この治療群は RFP 非併用群の脱落例とすることもでき、基本病変の著明改善率を RFP 併用群と RFP 非併用群+RFP 追加群で比べると、両者間の差はかなり明らかとなる。この追加群の成績は前2者に比べて若干劣つたとはいえ、かなり良好な成績をあげており、RFP の追加は3年以降の基本型ならびに空洞型の改善率の向上に相当部分あざかつたと判断される。ただし、目的達成度 IV A が前2者に比べ高率を占めた。

以上のごとく、背景因子のうえで RFP 併用群が若干有利だつたとはいえ、5年間の治療成績をふり返つてみると、初回治療に関して RFP 併用群は非併用群と比べ、目的達成度 I 度が過半数 (60%) を占め、しかも悪化例がなく、かなり徹底して治療しえたということができよう。RFP 非併用群でも大半の症例は何らかの改善をみたが、その徹底さ、つまり目的達成度 I 度に達する率 (22.7%) はかなり劣つた。RFP の使用が遅れた RFP 追加群および再治療の RFP 併用群は、RFP の使用にもかかわらず目的達成度 IV A が多数 (それぞれ30.8%, 61.1%) を占め、特に再治療例では RFP 併用群と非併用群との間にほとんど差がみられなかつた。このことから RFP の継続治療ないし再治療での使用は、初回治療

ほどのX線所見の徹底的な改善には至らず、したがって、RFPは初回治療で使用すべきことが今回の5年間の観察からもいえる。

ま と め

初回治療ではRFP併用群、RFP非併用群およびRFP追加群の3群に分け、また再治療ではRFP併用群およびRFP非併用群の2群に分け、6カ月以上治療を行ない、治療開始より5年間観察を行なった。

成績中、喀痰中結核菌では症例のほとんどが陰性化したため、各群間に大きな差は生じなかつた。

また胸部X線写真では、背景因子の点でRFP併用群がわずかながら有利であつたが、初回治療のRFP併用群が他の群の成績より若干上回つた。これを全X線所見、総合経過および目的達成度に従つてまとめてみると、改善率の差は一層拡大した。これに対しRFPを6カ月以上遅れて使用したRFP追加群や再治療のRFP併用群で

は、初回治療のRFP併用群ほどの成績は得られなかつた。以上のごとく、初回治療のRFP併用群は、他の治療群に比べて一層徹底した改善を望みうるが、治療期間を短縮しうるか否かについては、今回の我々の成績からはいい難い。

本論文の要旨は昭和54年4月第54回結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 吉田文香他：結核，51：353，1976.
- 2) 木野智慧光：日本医事新報，No. 2851：3，1978.
- 3) 島村喜久治：結核，53：589，1978.
- 4) 磯部喜博：結核，54：88，1979.
- 5) 山崎正保：日本胸部臨床，38：281，1979.
- 6) 国療化研：結核，54：51，1979.
- 7) 田村昌敏他：結核，54：285，1979.
- 8) 療研：結核，54：87，1979.