

# Rifamycin SV の呼吸器細菌感染に対する臨床効果(予報)

東 村 道 雄・竹 中 哲 夫  
栗 田 一 朗・東 村 純 雄

国立療養所大府荘

受 付 昭和 37 年 9 月 15 日

Rifamycin SV (RM) は Italy の Sensi など<sup>1)</sup>により発見された新抗生物質で主としてグラム陽性菌に作用する。その細菌学的研究、動物実験、排泄、吸収の研究は Timbal その他<sup>2)~9)</sup> によつて行なわれた。臨床面では Fürész その他<sup>11)~15)</sup> によつて一般細菌感染(グラム陽性菌)に対する臨床的効果が比較的少数例について報告されているが、その有効性についてはおおそ諸家の意見の一致をみつつあるようである。一方、RM が結核菌に対して試験管内<sup>2)</sup> および動物体内<sup>8)16)</sup> で有効であることは報告されたが、まだ臨床的に実用しうるか否かについては決定しがたい。ただ Monaldi<sup>10)</sup> は膿胸および空洞内注入を行なつて著効を得たと報告しているが、全身の投与によつて有効かどうかについては、まだ研究が進んでいないようである。

著者は Napoli 大学の Prof. Curci, Lepetit 社の Prof. Chiancone および Prof. Sensi の好意によつて RM の供与を受けたので、その抗結核菌作用(試験管内および動物実験)を昭和 37 年 4 月の日本結核病学会総会に報告したが、その後少数例ではあるが肺結核患者のぶどう球菌感染に使用し相当の効果を認めえたので報告する。

## 方 法

Rifamycin SV (RM) は Curci<sup>9)</sup> の指示に従つて、その 1g を 10% polyvinylpyrrolidone (K 17) 液 10 ml 中に溶解して筋肉注射または膿胸腔内に局所注入した。

菌の分離：膿または喀痰を普通寒天培地に塗抹し、多数発生した同一形態を示す集落の 2~3 について、Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, Seventh edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1957 (p. 454-466) によつて同定した。今回は 3 例とも球菌を主として排泄するものを対照として選び、いずれも Staphylococcus aureus が主であると考えられた。

感受性テスト：主として分離された菌の感受性テスト

は栄研の感受性ディスクを用いて測定した。使用薬剤および使用濃度は次のとおりである。Penicillin (Pc), 0.5 u, 2 u, 10 u; SM, 2  $\mu$ g, 10  $\mu$ g, 50  $\mu$ g; Chloramphenicol (CM), 5  $\mu$ g, 10  $\mu$ g, 30  $\mu$ g; Erythromycin (EM), 0.5  $\mu$ g, 2  $\mu$ g, 10  $\mu$ g; Tetracycline (TC), 5  $\mu$ g, 10  $\mu$ g, 30  $\mu$ g; Sulfisoxazole (Sul), 50  $\mu$ g, 150  $\mu$ g, 300  $\mu$ g。

これらの濃度 ( $\mu$ g/ml) のディスクに阻止帯の生じないものを、それぞれ低、中、高耐性とした。膿胸例 2 例はこれら全薬剤に高耐性、気管支肺炎例 1 例は Pc 低耐性、CM および TC 感性、他には高耐性であつた。

RM 感受性：被検菌を普通寒天培地に streak したのち、cup 法で測定した。阻止帯の径は 24 時間後に測定した。

RM 血中濃度：採血後、血清を分離し、nutrient broth と Staphylococcus aureus 209 P を用いる dilution method で測定した (control をおく)。

尿中排泄量：RM の尿中排泄量は尿を Leitz の Photometer (550 m $\mu$ ) で比色して測定した。RM の吸光極大は 230 m $\mu$  以下、310 m $\mu$  付近、445 m $\mu$  付近にあるので、550 m $\mu$  での測定は必ずしもよいとは思わなかつたが、尿そのものの着色を消去するためにこの filter を用いた。RM がそのままの型ででているかどうか問題もあるので、この点は今回はおおその見当づけにとどまる。

## 結果および考察

〔症例 1〕 33才、男子、体重 50 kg。

病歴 9 年の肺結核があり、SM, PAS, INH, KM を多量使用して 36 年 10 月入院した。36 年 11 月、左の B<sub>3</sub>Kz の病巣を全摘したのち (VM 使用)、気管支嚢を伴う膿胸となつた。12 月に清拭術および補正術施行、37 年 3 月清拭術施行。肺嚢があり、胸壁の膈孔 2 カ所のドレインから多量の膿汁を分泌し、膿中に Pc, SM, CM,

Michio TSUKAMURA, Tetsuo TAKENAKA, Ichiro KURITA and Sumio TSUKAMURA (The Obuso National Sanatorium, Obu-cho, Chita-gun, Aichi Prefecture, Japan): Some Observations on the Clinical Effect of Rifamycin SV on the Staphylococcal Infection of Respiratory Organs. — Kekkaku, 38 (2): 57~61, 1963.

TC, EM, Sul. すべて高耐性の staphylococcus aureus を認めた。

7月23日からRMを1日0.1g、1週3回膿胸腔内注入を開始し、8月に入つて毎日注入とした。注入時しばらく、チクチクとした局所の刺戟的疼痛があるが大した痛みではない。7月末から膿汁が減少し、8月に入つて著減し、瘻孔も小さくなつた。8月26日まで注入したが、7月まで毎月40mm台(1時間値)の赤沈が、8月には25mmとなり、9月には13mmとなつた。8月下旬の膿中には依然として staphylococcus を認めるが、感受性を検するとEM感性、CM感性、TC感性、SM中耐性であつた。これは最初の菌の感性復帰か一種の菌交代かいまのところ不明である。

本例はRMの膿胸腔内注入が著効を示した例である。

〔症例2〕 34才、男子、体重52kg。

病歴12年の肺結核があり、右上葉のB<sub>2</sub>Ky<sub>3</sub>の病巣を切除後、膿胸となつた。膿中には staphylococcus aureus と他に同定不能の少量の桿菌を認めた。いずれもPc, SM, EM, CM, TC, Sul. のいずれにも高耐性であつた。RMは7月23日から8月26日まで、右膿胸(気管支瘻合併)腔内に1日0.2g、1週3回注入した。注入後、膿の著明な減少があつたが、その後若干旧に復した。このとき膿中には桿菌(RM不感性)を主として認め、菌交代症が起こつたものと考えられた。この例も赤沈は7月の40mmから9月の12mmへと著しく好転した。

〔症例3〕 31才、男子、体重43kg。

病歴11年のF型肺結核で37年6月より弛張熱があつた。咳嗽、喀痰多量で喀痰中に staphylococci および少量の diplococci を認めた。本例に第1回0.75g、第2回1.0gのRMを筋注したところ、咳嗽喀痰が減少し解熱した。赤沈は不変であつた。第1回の注射時、数分間局所にならりの疼痛を訴えたので、第2回には1%塩酸プロカイン1mlを添加して無痛となしえた。

以上3例を通覧して、RMは臨床的に球菌感染に使用してかなりの効果を発揮するものと考えられる。

#### RM 血中濃度

RMの血中濃度は比較的低い。1g筋注で最高は6.4μg/mlであつた。これはFűrész and Scotti<sup>6)</sup>が指摘するように、RMが胆汁中に多量に排泄されることと、さらに東村、東村<sup>16)</sup>が指摘したごとく蛋白への吸着も関係があるのではなからうか。

血清中濃度のピークはFűrész and Scottiによれば筋注後1時間であるが、われわれの例では筋注後3時間であつた。これは溶媒として10%PVPを用いたためかもしれない。血清中濃度の低下は比較的速やかで、6時間後にはわずか0.4μg/mlであつた。(図1)

尿中排泄量

Fig. 1. Serum Concentration of Rifamycin SV after Intramuscular Administration of 1.0g in 10 ml of 10% Polyvinylpyrrolidone (PVP) Solution

Case No. 3. T.I. 31 years old male; body weight 43 kg

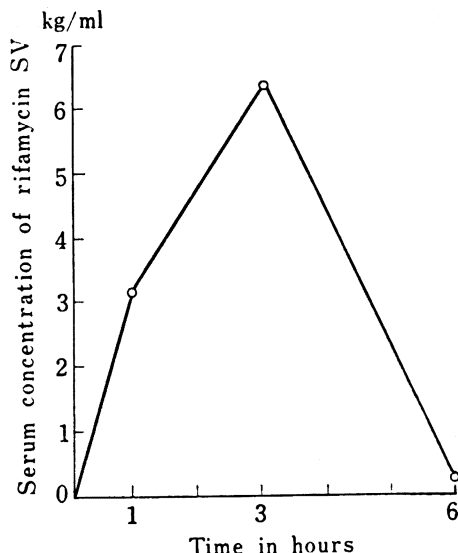
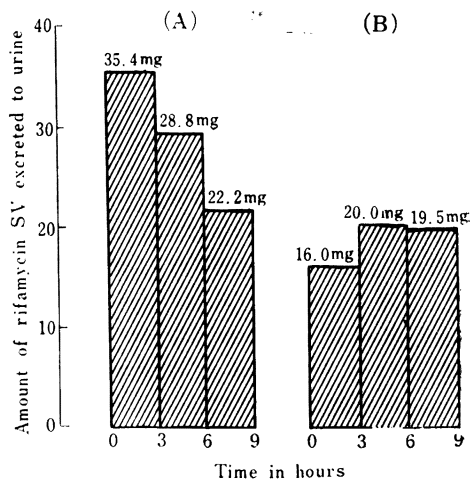


Fig. 2. Excretion of Rifamycin SV to Urine after an Intramuscular Administration of 1.0g (A) or 0.75g (B) of Rifamycin SV in 10 or 7.5 ml of 10% PVP Solution to the Same Case as Shown in Fig. 1.



注射後尿中に排泄された量は、測定法に問題が残されているが、筋注量の10%をこさない。これは前述のごとく胆汁への排泄の他に、体蛋白への吸着が関係しているものと想像される。その一つの証査として、血清中濃度が6時間後にすでに激減しているにもかかわらず

尿中排泄は6～9時間尿でなお相当多量あることがあげられる。この相当量の尿中排泄は、血清ないし細胞蛋白と結合したRMが徐々に遊離排泄されるものと考えれば説明できる。(図2)

#### RM 耐性

staphylococcus aureus のRM耐性獲得は比較的速やかに起こる。生体内でのRM耐性に関する報告はまだないが、われわれの例(症例1)では、治療約3週後にはすでにRM耐性が認められた。しかし、局所注入のRM量と耐性度との相関関係のためか、直ちに症状の増悪が起るようなことはなかつた。(表2)

#### 血液像および尿所見

血液像および尿所見に異常は認めなかつた。

#### RMの結核症への適用の可能性

われわれがもつとも関心を有するのは、はじめ結核菌に対してきわめて有効と発表されたRM<sup>(1)(2)</sup>がはたして結核に対して有効かどうかということであろう。これについてはわれわれも現在動物実験をすすめており、イタリアでもナポリ大学を中心として臨床的観察が積み重ねられつつあるごとくである。これに関して強調しておきたいことは試験管内実験と動物ないし人体実験の結果の関連性である。

Table 1. Susceptibility to Rifamycin SV in Staphylococci Isolated from Pus of Pyothorax with Pulmonary Fistula in a Patient (Case 1)

Concentration of rifamycin SV in cup	Diameter of the inhibitory zone (mm)			
	3/July	6/August	15/August	28/August
50 $\mu\text{g/ml}$	30×26			
20	28×27			
10	25×26	15×14	—	—
5		15×14	—	—
1		15×14	—	—

(—): No inhibitory zone. Rifamycin SV was administered from July 23. Assay method: Cup assay was used. A 24-hour-old broth culture of the test staphylococcus was spread onto the plates, to which nutrient agar medium was poured. The diameter of the inhibitory zone was measured after a 24-hour incubation.

Timbal など<sup>2)</sup>によればRMは人型菌H<sub>37</sub>Rv株の発育をProskauer培地で0.05  $\mu\text{g/ml}$ で阻止するといひ、同条件で0.12  $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止を示すINHより有効であつたと述べ、Monaldi など<sup>7)</sup>もDubos培地で同様な所見を認めている。しかるに実際に人体投与を行なつてみると、まだ確かなことはいえないが、1日1～2gを使用してINHやSMより劣るとMonaldi<sup>10)</sup>は述べている。このように抗生物質は合成培地や半合成培地では高い抗菌力を示すが、蛋白含有量の豊富な人体や卵培地では低い抗菌力を示すことがあることに注意しなければ

ならない。卵培地と合成ないし半合成培地とどちらが人体に近い条件かという点、それは明らかに卵培地のほうであることに注目する必要がある。Kanamycinの場合もその1例である。すなわち、KMやRMの場合、耐性検査に合成培地や半合成培地を用いると、試験管内抗菌力と人体内抗菌力の相関を甚だしく不自然なものとし、治療剤の価値に対する判断を誤らせることもありうる。この意味でもわれわれはRMやKMの耐性検査にはKirchner寒天培地やDubos albumin寒天培地よりも卵培地を用いるほうがむしろ臨床の実際には則していると思われる。欠点の多いKirchner寒天培地が一方的に「厚生省治療指針」に記載され、他方かなりdataが累積された卵培地法がKM耐性検査法として採用されていないのは甚だ不合理で遺憾なことといわねばならない(17)(18)。

薬剤の臨床効果はいわば(抗菌力)×(血中濃度)の積としてあらわれるものであるから、将来、新抗生物質の価値判断にあつてはこの両者の相関関係を念頭におくとともに、一応卵培地で抗菌力を検定してみることがむしろ重要であろう。卵培地で抗菌力が高くても、血中濃度(病巣濃度)がそれに匹敵するか、それを上回れば実用の見込みがあろう。

## 結 論

新抗生物質Rifamycin SVを気管支瘻を伴う膿胸2例、(ぶどう球菌感染)に局所注入を行なつて相当の効果を認めた。また肺結核に合併した気管支肺炎様症状1例に筋注して有効であつた。これらのうち1例について、筋注後の血中濃度、尿中排泄を測定した。

ぶどう球菌のRifamycin SV耐性は比較的速やかに(約3週後)出現するようである。

Rifamycin SVは臨床的にもグラム陽性球菌感染症に有効のごとく思われ、向後さらに検討する価値があると思われる。

## 文 献

- 1) Sensi, P., Margalith, P., and Timbal, M. T.: Il Farmaco, 14: 146, 1959.
- 2) Timbal, M. T., Pallanza, R., and Carniti, G.: Il Farmaco, 16: 181, 1961.
- 3) Timbal, M. T., and Brega, A.: Il Farmaco, 16: 191, 1961.
- 4) Maffi, G., Schiatti, P., Bianchi, G., and Serralunga, M. G.: Il Farmaco, 16: 235, 1961.
- 5) Maffi, G., Bianchi, G., Schiatti, P., and Gallo, G. G.: Il Farmaco, 16: 246, 1961.
- 6) Fuerész, S., and Scotti, R.: Il Farmaco, 16: 262, 1961.

- 7) Monaldi, Curci, G., and Nitti, V.: Arch. Tisiol., 16: 361, 1961.
- 8) Blasi, A., Curci, G., and Ninni, A.: Arch. Tisiol., 16: 1124, 1961.
- 9) Curci, G., and Ninni, A.: Arch. Tisiol., 16: 1079, 1961.
- 10) Monaldi, V.: Arch. Tisiol., 16: 1013, 1961.
- 11) Fuerész, S.: Riforma Medica, 75: 849, 1961.
- 12) Lodigiani, E.: Riforma Medica, 75: 853, 1961.
- 13) Lusena, M., Santilli, E., and Acocella, G.: Riforma Medica, 75: 857, 1961.
- 14) Lusena, M., Santilli, E., and Acocella, G.: Riforma Medica, 75: 863, 1961.
- 15) Lusena, M., Santilli, E., and Acocella, G.: Riforma Medica, 75: 866, 1961.
- 16) Tsukamura, M., and Tsukamura, S.: J. Antibiotics, A, in press. 日本結核病学会総会報告, 1962年4月.
- 17) 束村道雄: 衛生検査, 9: 134, 1960.
- 18) 束村道雄: 日本胸部臨床, 21: 533, 1962.

### Some Observations on the Clinical Effect of Rifamycin SV on the Staphylococcal Infection of Respiratory Organs

Preliminary observations were made on the clinical effect of Rifamycin SV, a new antibiotic found in Italy.

Rifamycin SV was administered intrathoracally to two cases of pyothorax with bronchorrhoe, who were infected with staphylococcus aureus, and intramuscularly to one case of staphylococcal infection of respiratory way.

Staphylococci excreted by these patients proved to be resistant to all of the known antibiotics, penicillin, streptomycin, erythromycin, chloramphenicol, tetracycline, and sulfisoxazole, by a sensitivity disc test. All of these cases had suffered from pulmonary tuberculosis for nine to twelve years. The antibiotic, Rifamycin SV, supplied from the Lepetit S. p. A., Milano, was used after dissolved in 10 per cent polyvinylpyrrolidone (PVP) solution to make up a 10 per cent Rifamycin SV solution according to the indication of Prof. Curci<sup>9)</sup>.

The first case of empyema was treated with an intrathoracal administration of 0.1 g daily dosis for about one month. A marked decrease in the amount of pus could be observed after seven days of treatment. Blood sedimentation rate determined every month showed a marked improvement (44 mm→25 mm→13 mm). A marked reduction in size of fistulae and pyothorax cavity was also observed.

The second case of empyema was treated with an intrathoracal administration of 0.2 g of the antibiotic, three times weekly, for about a month. In this case, only a temporary decrease in the amount of pus was observed and a rapid population change

from cocci to bacilli, which are insensitive to the antibiotic, was observed. However, a marked improvement in the blood sedimentation rate took place also in this case.

The third case was a case of for advanced pulmonary tuberculosis with complication of bronchopneumonia-like symptoms. A large amount of staphylococci were found in his sputa and the patient showed a fever ranging from 38.1° to 38.5°C every day. To this case, Rifamycin SV was administered twice intramuscularly, first at a dosis of 0.75 g and second at a dosis of 1.0 g. Reduction in the amount of sputa and that in fever were observed after the administration. Since the patient complained a local pain for several minutes after the first injection of the antibiotic, the second injection was made by addition with 1.0 ml of 1 per cent procaine hydrochloric. No marked side effect was observed throughout the treatment of these three cases. No change was observed in the blood figure and in the urine.

A relatively rapid emergence of resistance to Rifamycin SV in Staphylococcus was observed (Table 1). Resistance to more than 10 µg/ml level was observed after about three weeks of administration.

Serum concentration of Rifamycin SV, determined by a biological assay method, was relatively low as has been reported by Fuerész and Scotti<sup>6)</sup>. However, the highest peak in the serum concentration was found after 3 hours of administration in the present study, though it was observed one hour after the intramuscular administration by the Italian authors. This difference may be due to the fact that our samples were dissolved in polyvinylpyrrolidone solution.

Excretion to urine was relatively small. This is

due probably to a great excretion to bile<sup>6)</sup>. However, in addition, too small excretion to urine appears to be due to also adsorption of the antibiotic to protein. It was remarkable that excretion to urine remained still high even 9 hours after the administration, when the serum concentration became already very low. This is probably due to adsorption of the antibiotic to protein<sup>6)</sup> and to its slow liberation from protein.

In conclusion :

It is suggested that Rifamycin SV is an effective

agent against coccal infections resistant to all of the known antibacterial agents, and that it is useful for clinical purpose. Rifamycin SV was effective when administered intrathoracally to two cases of pyothorax and intramuscularly to one case of bronchopneumonia-like disease, in whose pus or sputa a large amount of staphylococci were found. In vivo rapid emergence of resistance to this antibiotic in staphylococci was suggested. Serum concentration and excretion to urine were observed.