

モルモット実験結核症に対する Rifampicin の 抗結核作用について

豊原 希一

結核予防会結核研究所 (所長 岩崎龍郎)

受付 昭和 45 年 8 月 28 日

ANTITUBERCULOUS ACTIVITY OF RIFAMPICIN FOR THE EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS OF GUINEA PIGS*

Mareichi TOYOHARA

(Received for publication August 28, 1970)

Antituberculous activity of rifampicin (RFP) for the experimental tuberculosis of guinea pigs was studied both by the continuous daily administration and the intermittent one.

I. Materials and Methods

1. The first experiment

Female guinea pigs of about 400 g of body weight were employed. The experimental groups were divided into five groups. Each group contained 8 to 10 guinea pigs. Each guinea pig was inoculated with 0.005 mg (V. U. 5×10^6 /mg) suspension of human tubercle bacilli (strain of Kurono) subcutaneously at the abdominal site. The experimental groups are as follows.

the first group : untreated control group

the second group : treated with 6 mg/kg of RFP daily orally

the third group : treated with 6 mg/kg of RFP twice a week orally

the fourth group : treated with 18 mg/kg of RFP twice a week orally

the fifth group : treated with 36 mg/kg of RFP once a week orally

Treatment was begun at the third week after challenge and continued for four weeks. All animals were killed at one week after the cessation of treatment. Then the macroscopic changes of the internal organs and lymphnodes were examined and bacillary viable units in spleens were estimated by cultivation.

2. The second experiment

The larger dose of RFP was used than that of the first experiment. The animals employed, the strain employed and the challenge method were same as the first experiment.

The experimental groups are as follows.

the first group : untreated control group

the second group : treated with 20 mg/kg of RFP daily orally

the third group : treated with 60 mg/kg of RFP twice a week orally

the fourth group : treated with 120 mg/kg of RFP once a week orally

Treatment was begun from one week after challenge and continued for three weeks. All guinea pigs were killed at three days after the cessation of treatment.

The macroscopic changes and multiplication of bacilli in spleens were examined similarly

* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo 180-04 Japan.

to the first experiment.

II. Experimental Results

Results of the first experiment are shown in Table 1.

Effect of the daily oral administration of small dose (6 mg/kg) was not so remarkable, but that of the intermittent treatment was rather better than the former.

As seen in Table 2, the oral administration of large dose RFP was remarkably effective either by the daily or by the intermittent treatment.

Table 3 shows change of body weight in the second experiment.

III. Summary

The antituberculous effect of RFP was studied on the experimental tuberculosis of guinea pigs.

(1) The sufficient effect was not obtained by the daily administration of 6 mg/kg. The effect of intermittent treatment of 18 mg/kg twice a week or 36 mg/kg once a week was better than that of the daily administration of 6 mg/kg RFP.

(2) The daily administration of 20 mg/kg was remarkably effective, and the intermittent administration of 60 mg/kg twice a week or of 120 mg/kg once a week was also very effective.

Increase of body weight of guinea pigs of the treated groups was smaller than that of untreated control group probably because of side effect of RFP.

I. ま え が き

Rifampicin (RFP と略) の抗結核作用については試験管内実験¹⁾⁻⁶⁾のみならずマウス実験結核症に対しても有効であることが報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。これら国内外の基礎研究を土台にし、わが国においては臨床研究も広範かつ系統的に行なわれておる⁹⁾¹⁰⁾。ところがモルモット実験結核症に対する効果については外国の報告も少ないが¹¹⁾、わが国ではまだ論文としてこれをみない。

抗結核作用を総合的に判定するにはモルモット実験結核症に対する治療効果を見捨てるわけにはゆかないであろう。そこで間欠投与の効果を含め以下のような実験を行ない知見を得たので報告する。

II. 実 験 方 法

1) 第1実験

a) 使用動物

♀モルモット1群 8~10 匹。実験開始時の体重 400 g 前後。

2) 使用菌株および感染方法

強毒結核菌、黒野株の凍結乾燥菌 (V. U. 5×10^6 /mg) より 0.01 mg/ml の菌液を作り、その 0.5 ml (0.005 mg) を腹壁皮下に接種する。

3) 実験群

次の5群に分ける。

1群：無治療対照群

2群：RFP 6 mg/kg 毎日

3群：RFP 6 mg/kg 1週2回

4群：RFP 18 mg/kg 1週2回

5群：RFP 36 mg/kg 1週1回

RFP はサラダ油でエマルジョンとし経口的に投与した。治療は感染3週後より開始し4週間上記の方法により継続する。治療1週後に剖検しリンパ節、内臓諸器官の肉眼所見をみるとともに脾の生菌数をみる。

4) 第2実験

第1実験に比べより大量の RFP を使用した。使用動物、使用菌株、感染方法等は第1実験と同じ。ただし使用菌株の生菌数は 2.5×10^6 /mg であつた。

実験群は次の通りである。

1群：無治療対照群

2群：RFP 20 mg/kg 毎日

3群：RFP 60 mg/kg 1週2回

4群：RFP 120 mg/kg 1週1回

RFP は第1実験と同じくサラダ油とまぜ経口投与を行なつた。

感染1週後より治療を開始し3週継続し治療終了3日後に殺し肉眼所見とともに脾の生菌数をみた。

III. 実 験 成 績

1) 第1実験

Table 1. Effect of RFP on Experimental Tuberculosis of Guinea Pigs (1st experiment)

Groups	1 No treatment	2 RFP 6mg/kg daily	3 RFP 6mg/kg twice 1 week	4 RFP 18mg/kg twice 1 week	5 RFP 36mg/kg once 1 week
Degree of lesions of internal organs	7.7	5.5	5.5	3.9	3.5
Degree of lesions of lymphnodes	9	6.1	6.6	4.0	3.4
Viable units in 10 mg of spleen	622	418	247	154	102
Spleen weight (g)	5.5	4.7	4.4	2.4	1.9
$\sqrt{\text{Spleen Index}}^{12)}$	0.89	0.89	0.85	0.61	0.56

Figures indicate the average of indices of guinea pigs of each group. Degree of lesions is shown according to Aoki & Kudo's criteria.¹³⁾

Table 2. Effect of RFP on Experimental Tuberculosis of Guinea Pigs (2nd experiment)

Groups	1 No treatment	2 RFP 20mg/kg daily	3 RFP 60mg/kg twice 1 week	4 RFP 120mg/kg once 1 week
Degree of lesions of internal organs	2.8	0	0	0
Degree of lesions of lymphnodes	5	0.2	0.1	0.2
Viable units in 10 mg spleen	400	0.05	0	4.7
Spleen weight (g)	1.3	0.4	0.5	0.4
$\sqrt{\text{Spleen Index}}$	0.52	0.35	0.35	0.33

Notes: Same to Table 1.

Table 3. Change of Body Weight of Guinea Pigs during Treatment with RFP

Group		Challenge	1 week	2 weeks	3 weeks
1	B. W. (g)	345.0 ± 20.1	425.0 ± 33.4	456.1 ± 36.0	472.2 ± 43.5
	Ratio	100	123	132	137
2	B. W. (g)	332.0 ± 18.2	341.0 ± 19.8	357.5 ± 33.0	388.9 ± 9.1
	Ratio	100	103	108	117
3	B. W. (g)	328.5 ± 15.8	367.0 ± 16.5	381.0 ± 23.5	399.0 ± 21.8
	Ratio	100	112	116	121
4	B. W. (g)	334.5 ± 34.3	366.0 ± 25.3	378.5 ± 21.8	397.0 ± 31.1
	Ratio	100	110	113	119

B. W. : Body weight ↑ Treatment started
Groups are same as in 2nd experiment.

肺, 脾, 肝, リンパ節の肉眼的病変, 脾 10 mg 中生菌数, 脾重, $\sqrt{\text{Spleen Index}}^{12)}$ を表1に示す。

表1にみるように各治療群はいずれも対照群より病変は軽い, RFP 投与量 (毎日投与の場合 6 mg/kg) がやや少量にすぎたためか, 全体として著明な治療効果を認めたとはいいがたい。また, この投与条件ではむしろ 36 mg/kg 1週1回投与群の成績が優れていた。

2) 第2実験

結果を表2に示す。

RFP 毎日 20 mg/kg 投与群を含め治療群は, いずれもきわめて良好な治療効果を示した。

1週間量を 60 mg とし, これを分割毎日 20 mg/kg 投与した場合と 1週2回 60 mg/kg, 1週1回 120 mg/kg の間欠投与した場合, 3者間にほとんど差がなかった。

ただ表3に示すごとく治療群の体重増加率は対照群の

増加率より少なかった。また投与中, 体毛の光沢が悪くなるなど副作用と思われる現象があった。

IV. 考 察

まえがきで述べたごとくマウス結核症に対する RFP の効果についてはすでにいくつかの報告があるが, モルモット結核症に対する治療効果についての論文は非常に少ない。screening としてはマウスはより簡便であるが人の結核症にはモルモットのほうがマウスより類似性をもっている, モルモット結核症に対する効果は臨床研究に先がけて十分検討されるべきであると思う。

また RFP は腸肝循環があり体内残留が長く, 血中濃度も比較的長く有効濃度を持続するという報告もあるので, 本実験では間欠投与の効果についても検討を加えた。

まず第1実験では RFP の小量投与について検討したが 6 mg/kg 程度の毎日投与では十分な治療効果は期待しがたい。この場合はその3倍量すなわち 18 mg/kg 1週2回または6倍量 36 mg/kg 1週1回より、むしろ効果は劣り同量(6 mg/kg) 1週2回でも同じ程度の効果を示した。これはおそらく 6 mg/kg では十分に有効な血中濃度に達しなかつたため毎日でも1週2回でも差なく、これに対しその3倍量または6倍量使用すると間欠的ではあつても血中濃度が有効量に達し、かつ比較的長くその濃度が続いたためであろう。

第2実験では RFP 大量投与し攻撃より治療開始までの期間が1週間と短かつたということもあり著効を認めた。しかし、この場合でも毎日投与方法と間欠投与方法ではほとんど差がなかつた。このことは第1実験の成績と照合し副作用がなければ大量間欠投与でも可ということにならう。

ただ警戒すべきことは第2実験では治療群のほうが対照群より体重の増加率が少なく、体毛の光沢なども悪くなつたということである。これはモルモットの食欲が減退したことを意味しており、人間に应用する場合でも胃腸障害や肝障害の発生を一応頭に入れておかねばならないであろう。

V. む す び

モルモット実験結核症に対する RFP の効果について検討を加え次の知見を得た。

(1) RFP 6 mg/kg 毎日経口投与では十分な治療効果は期待しがたい。この3倍量すなわち 18 mg/kg 1週2回または6倍量すなわち 36 mg/kg 1週1回間欠投与のほうが1週間投与総量は同じであるにもかかわらず、むしろより良好な成績を示した。

(2) RFP 20 mg/kg 毎日経口投与では著効を認めた。またその3倍量 60 mg/kg 1週2回または6倍量 120 mg/kg 1週1回の間欠投与も毎日投与方法と同様に著効を示した。しかし体重の増加率等は RFP 投与群のほ

うが無治療対照群より少なかつた。

モルモット実験結核症に対する RFP の治療効果を期待するには必要十分量を使用する必要があるが同時に副作用についても警戒しなければならない。

岩崎所長のご校閲を謝す。実験遂行上、望月テル技師、渋谷道夫君の労に負うところが多かつた。記して謝意を表する。

また RFP を快く分与して下さつた第一製薬に感謝する。

本論文の要旨は第45回結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Clark, J. and Wallace, A. : Tubercle, 48 : 144, 1967.
- 2) Pallauza, R., Arioli, V., Furesz, S. and Bolzoni, G. : Arzneimittel-forschung, 17: 529, 1967.
- 3) 工藤 禎・工藤 祐是 : 結核, 44 : 296, 昭 44.
- 4) 伊藤 忠雄・杉山 育男・石黒 早苗 : 第 45 回結核病学会総会講演, 昭 45.
- 5) Verbist, L. and Gyselen, A. : Amer. Rev. Resp. Dis., 98 : 923, 1968.
- 6) 井上 幾之進・山口 亘・杉本 潤・桜井 宏・立花 輝夫 : 結核, 44 : 294, 昭 44.
- 7) 吉田 文香, Rosenfeld, M. and Freeksen, E. : 結核, 44 : 292, 昭 44.
- 8) 鈴木 敏弘・福原 徳光・北本 治 : 第 45 回結核病学会総会講演, 昭 45.
- 9) 日本結核化学療法研究会 : 第 45 回結核病学会総会講演, 昭 45.
- 10) 結核療法研究協議会 : 第 45 回結核病学会総会講演, 昭 45.
- 11) Nitti, V., Catena, E., Ninni, A. and Di Filippo, A. : Chemotherapia, 12 : 369, 1967.
- 12) 結核菌の臨床細菌学, p.234, 結核予防会出版, 昭 45.
- 13) 結核菌の臨床細菌学, p.231, 結核予防会出版, 昭 45.