

## Rifampicin による肺結核治療の臨床的研究

## 第1報 予備的研究. 重症耐性肺結核に対する治療成績

堂野前維摩郷・藤田真之助・五味二郎・日比野 進  
 宝来善次・伊藤文雄・岩崎龍郎・河盛勇造  
 北本 治・長沢 潤・内藤益一・中村 隆  
 岡 捨 己・島村喜久治・杉山浩太郎・砂原茂一  
 徳臣晴比古・山本和男

日本結核化学療法研究会

受付 昭和45年6月19日

CLINICAL EVALUATION OF RIFAMPICIN IN  
PULMONARY TUBERCULOSIS\*1. A Preliminary Study. The Results of Rifampicin Treatment  
for Advanced Pulmonary Tuberculosis Resistant to  
Conventional Antituberculous Drugs

Imasato DONOMAE, Shinnosuke FUJITA, Jiro GOMI, Susumu HIBINO,  
 Zenji HORAI, Fumio ITO, Tatsuro IWASAKI, Yuzo KAWAMORI,  
 Osamu KITAMOTO, Jun NAGASAWA, Masukazu NAITO,  
 Takashi NAKAMURA, Sutemi OKA, Kikuji SHIMAMURA,  
 Kotaro SUGIYAMA, Shigeichi SUNAHARA, Haruhiko TOKUOMI,  
 and Kazuo YAMAMOTO

(Received for publication June 19, 1970)

Before starting collaborative and controlled clinical trials for Rifampicin (abbrev. RFP), a preliminary study with RFP was carried out to investigate clinical effectiveness and side effects of the drug in 50 pulmonary tuberculosis patients with cavities and drug resistance. As indicated in Table 1, patients with a history of suffering from tuberculosis for more than five years occupied approximately 80% of the total cases, and the patients classified as far advanced by NTA classification amounted to 60%. All patients were culture positive and resistant to at least three of the conventional antituberculous drugs, and 24% of the patients were resistant to nine drugs. RFP was used in addition to the previous drug regimen and was administered for six months. 450 mg of RFP were given orally once daily 30 minutes before breakfast.

## Results

1) As presented in Table 2, negative conversion rate by culture was 55.1% after three months treatment and 61.7% after six months. For 36 cases which were considered to be RFP single treatment because of the resistance to the other combined drugs, conversion rate was pretty high; 48.6% at three months and 52.9% at six months. In 14 cases given RFP together

\* From the Japan Research Committee for Chemotherapy of Tuberculosis, c/o Institute of Microbial Chemistry, 14-23, 3-chome, Kami-Osaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

with other sensitive drugs, the conversion rate was 71.4% and 84.6%, respectively, at three and six months of treatment. Out of the 47 cases who completed six months treatment, 18 cases (38%) remained negative both on smear and culture for more than three months.

2) Changes in chest X-ray findings of the basic lesions are presented in Table 3. Since the majority of the patients were of fibrocaceous or far advanced mixed-type cases, good response to chemotherapy could not be expected. However, moderate or slight improvement was obtained in 16.3% of cases after four months and 18.8% after six months. The effect on cavities is shown in Table 4. Moderate or slight improvement in the cavities with sclerotic walls was observed in 14.7% and 16.6% at four months and six months, respectively.

3) Examination of bacterial sensitivity to RFP in Kirchner semisolid agar medium revealed that 13 cases out of 17 examined had developed tubercle bacilli resistant to 5 or 10mcg/ml of RFP after 5~6 months. Emergence of resistant strains to RFP is shown in Table 5. The rate of strain resistant to 5 or 10mcg/ml of RFP rose to 66.7% after three to four months and 81.3% after five to six months of treatment. Most resistant strains seemed to appear when RFP was used alone or in combination with other drugs to which the bacilli were resistant.

4) No side effects were observed, except elevation of SGOT and SGPT in some cases. Table 6 presents changes of SGOT and SGPT values in these cases. In one case treatment had to be discontinued because of elevation of SGOT and SGPT. In two cases RFP therapy was suspended temporarily for one month. During this period the SGOT and SGPT returned to normal and the treatment was restarted. In another three cases elevation of SGOT and SGPT was observed, but the values returned to normal while continuing treatment.

### Conclusions

The preliminary study has shown that RFP is a useful antituberculous agent in the treatment of pulmonary tuberculosis resistant to conventional antituberculous drugs. No side effects were noted except transient minor changes in the transaminases in a few cases.

Rifampicin (以下 RFP と略称) は、イタリア Lepetit 研究所の Sensi ら<sup>1)2)</sup>によつて、Streptomyces mediterranei から産生される Rifamycin B を出発点として作られた半合成抗生物質である。本剤はグラム陽性菌および結核菌に対して強い抗菌力を有し、一部のグラム陰性菌にも有効であるといわれ<sup>3)</sup>、注目されている。

私どもは RFP の治療対照をおいた本格的な臨床協同研究の実施に先立ち、予備的な研究として、重症有空洞耐性肺結核に対して RFP 療法を行ない、その治療効果ならびに副作用について検討したので、その結果をここに報告する。

#### 1. 研究対象および方法

##### 1) 治療対象

治療対象は一次抗結核剤のみならず従来の二次抗結核剤による化学療法に失敗したもので、喀痰中結核菌陽性で、各種の抗結核剤に耐性を示し、空洞を有する肺結核 50 例である。

##### 2) 投薬方式

この研究開始直前に用いられていた抗結核剤をそのまま続けて投与し、それに RFP を加えて 6 カ月間治療することにした。RFP は 1 日量 450mg を毎日 1 回朝食 30 分前に内服させた。

なお 50 例中、RFP と併用した抗結核剤に感受性の認められたものは 14 例にすぎず、残りの 36 例では併用薬剤に感受性が認められなかつたので、これら症例は RFP の単独治療とみなしても差支えないものと考えられる。

##### 3) 観察および検査方法

治療効果および副作用を判定するための各種検査は、治療開始前に 1 回、治療開始後は次のごとくに行なつた。

X 線検査は胸部背腹写真および断層写真を 2 カ月ごとに 1 回撮影し、胸部 X 線像の病型および経過については、協同研究者が合同読影して判定した。

喀痰検査は塗抹および培養検査を毎月 1 回行ない、結

核菌の RFP に対する感受性は、間接法により 0.5, 1, 5 および 10mcg/ml の濃度に RFP を含む Kirchner 寒天培地あるいは半流動寒天培地で検査することとした。

薬剤の副作用については、とくに詳細に症状、所見を観察するとともに、肝および腎機能検査、血液所見、尿検査、聴力検査等を毎月1回実施した。

Table 1. Background of Treated Cases

		Number of patients, 50
Sex	Male	29 (58.0)
	Female	21 (42.0)
Age	Less than 40 years	16 (32.0)
	40 years and more	34 (68.0)
Duration of the disease	Less than 5 years	10 (20.0)
	5~10 years	12 (24.0)
	More than 10 years	28 (56.0)
Chest X-ray findings according to NTA classification	Minimal	1 (2.0)
	Moderately advanced	19 (38.0)
	Far advanced	30 (60.0)
Japanese classification "Gakken" type of basic lesions	Exudative or caseoinfiltrative	3 (6.0)
	Fibrocaceous	41 (82.0)
	Far advanced-mixed	6 (12.0)
Cavities	None	1 (2.0)
	With nonsclerotic wall	3 (6.0)
	With sclerotic wall	46 (92.0)
Tubercle bacilli in sputum	Positive on microscopy	45 (90.0)
	Positive on culture	50(100.0)
Drug resistance	Resistant to 3 drugs	5 (10.0)
	Resistant to 4~8 drugs	33 (66.0)
	Resistant to 9 drugs	12 (24.0)

Numbers in parentheses denote percentages.

4) 症例の背景因子

この研究開始時の治療症例の背景因子は表1に示した。

すなわち、発病から今回の治療までに5年以上経過しているものが80%を占め、胸部X線像は、NTA分類の高度進展例が60%に及び、学研分類では化学療法に反応しがたい線維乾酪型ないし重症混合型で硬化壁空洞を有するものが多かつた。

喀痰中結核菌については、全例培養陽性で従来の抗結核剤の3剤以上に耐性を示し、9剤に耐性のものが24%もあつた。要するに、症例は治癒の見込みの少ない難治例であつた。

5) 治療中止例

50例中1例(2%)が治療3カ月目にRFPの服薬を中止している。このほかに、治療5カ月目にRFPの服薬を1カ月前後休止し、その後服薬を再開したものが2例あるが、治療中止あるいは一時休止の理由は、いずれもSGOT, SGPT値の上昇によるものであつた。

2. 研究成績

1) 喀痰中結核菌の推移

喀痰中結核菌の塗抹および培養陰性化率は表2に示した。

培養陰性化率についてみると、全症例50例では3カ月55.1%, 6カ月61.7%であり、併用薬剤に感受性が認められずRFP単独治療とみなしうる症例36例では、2カ月目に最高に達し、その後菌の再陽性化が少数例にみられたので少し低下しているが、3カ月48.6%, 6カ月52.9%とかなり高い率を示し、RFPと感受性の薬剤とを併用した14例では3カ月71.4%, 6カ月84.6%の高率であつた。

なお治療6カ月完了例47例のみについて、喀痰中結核菌が塗抹、培養とも陰性化しかつ3カ月以上陰性を持続したものをみると、全症例47例では18例(38%),

Table 2. Sputum Conversion in Treated Cases

Months			1	2	3	4	5	6
Total cases	Smear	Number of cases Converted	45 27 (60.0)	45 31 (68.9)	44 28 (63.6)	44 22 (50.0)	42 22 (52.4)	42 27 (64.3)
	Culture	Number of cases Converted	50 29 (58.0)	50 33 (66.0)	49 27 (55.1)	49 26 (53.1)	47 27 (57.4)	47 29 (61.7)
Cases treated with RFP and drugs to which the bacilli were resistant	Smear	Number of cases Converted	31 17 (54.8)	31 21 (67.7)	30 19 (63.3)	30 14 (46.7)	29 15 (51.7)	29 18 (62.1)
	Culture	Number of cases Converted	36 21 (58.3)	36 23 (63.9)	35 17 (48.6)	35 16 (45.7)	34 17 (50.0)	34 18 (52.9)
Cases treated with RFP & other drugs to which the bacilli were sensitive	Smear	Number of cases Converted	14 10 (71.4)	14 10 (71.4)	14 9 (62.3)	14 8 (57.1)	13 7 (53.8)	13 9 (69.2)
	Culture	Number of cases Converted	14 8 (57.1)	14 10 (71.4)	14 10 (71.4)	14 10 (71.4)	13 10 (76.9)	13 11 (84.6)

RFP 単独治療とみなしうる症例 34 例では 12 例 (35%), RFP と感受性の薬剤とを併用した 13 例では 6 例 (46%) であった。

2) 胸部 X 線像の経過

基本病変に対する効果は表 3 に示した。治療症例の基本病変は、化学療法に反応しがたい線維乾酪型あるいは重症混合型を示すものが多く、化学療法の効果は期待しがたかつたが、基本病変の軽度以上の改善は 4 カ月 16.3%, 6 カ月 18.8% に認められた。

空洞に対する効果は表 4 に示したが、硬化壁空洞においても、軽度以上の改善は 4 カ月 14.7%, 6 カ月 16.6% にみられた。

3) 治療中における RFP 耐性菌の出現

結核菌が 5mcg/ml 以上の濃度に RFP を含む Kirchner 寒天培地あるいは半流動寒天培地で発育を示す場

合を耐性とすれば、喀痰中結核菌の RFP に対する感受性を検査しえた 17 例のうち、RFP 治療中に 13 例 (76%) に耐性菌が出現したが、その 12 例までは併用薬剤に感受性がなく RFP 単独治療とみなしうる症例であった。

次に治療月数を追って RFP 耐性菌の出現状況を見ると、表 5 に示すごとく、5mcg/ml 以上の耐性菌出現例は治療 3~4 カ月には 66.7%, 5~6 カ月には 81.3% に増加した。

4) RFP の副作用

副作用については、細心の注意を払って観察したが、SGOT, SGPT 値の上昇を示したものが少数例にみられた以外には、副作用は認められなかつた。

SGOT, SGPT 値上昇例における SGOT, SGPT 値の推移は表 6 に示した。すなわち第 1 例では治療 2 カ月目に SGOT, SGPT 値が上昇したため、RFP の服薬を 2 カ月間休止し、その後服薬を再開したところ再度上昇したので、治療を中止した。第 2 と第 3 の 2 例では SGOT, SGPT 上昇のため治療 5 カ月目とともに RFP の服薬を 1 カ月前後休止したが、その後服薬を再開しえており、第 4, 第 5 および第 6 の 3 例では治療途中に上昇を示した SGOT, SGPT 値はいずれも RFP 治療継続中にほとんどすべて正常に復した。

3. 総括および考案

*Streptomyces mediterranei* から分離される抗生物質 Rifamycin B の多数の誘導体のうち、Rifamycin SV

Table 3. Changes of Basic Lesions on Chest Radiograms

Months	2	4	6
Number of cases	50	49	48
Markedly improved	—	—	—
Moderately improved	—	1 (2.0)	2 (4.2)
Slightly improved	6(12.0)	7(14.3)	7(14.6)
Unchanged	43(86.0)	41(83.7)	39(81.2)
Deteriorated	1 (2.0)	—	—

Table 4. Changes of Cavities with Sclerotic Wall on Chest Radiograms

Months	2	4	6
Number of cavities	70	68	66
Markedly improved	—	—	—
Moderately improved	—	1 (1.5)	2 (3.0)
Slightly improved	6 (8.6)	9(13.2)	9(13.6)
Unchanged	64(91.4)	57(83.8)	53(80.4)
Deteriorated	—	1 (1.5)	2 (3.0)

Table 5. Emergence of RFP Resistant Strains

	Pretreatment	1~2 months	3~4 months	5~6 months
Number of cases examined	17	10	15	16
Susceptible	17	8	5	3
Resistant	0	2(20.0)	10(66.7)	13(81.3)
5mcg/ml	—	0	2	2
10mcg/ml	—	2	8	11

Table 6. Elevation of SGOT and SGPT Values

Patient	Sex	Age		Pretreatment	1m.	2m.	3m.	4m.	5m.	6m.	Treatment
■	Female	49	SGOT	19	34	266	27	17	53	60	Discontinued at 2 months
			SGPT	5	32	217	11	5	52	154	
■	Female	39	SGOT	13	20	12	10	47	30	39	Temporarily discontinued
			SGPT	7	13	9	7	100	39	39	
■	Male	67	SGOT	18	25	31	35	133	12	19	Temporarily discontinued
			SGPT	10	29	18	14	86	22	10	
■	Male	67	SGOT	22	32	29	30	46	17	29	Continued
			SGPT	30	74	69	61	77	27	48	
■	Female	40	SGOT	38	33	61	71	29	61	18	Continued
			SGPT	31	30	37	96	27	45	16	
■	Female	41	SGOT	16	—	20	20	95	21	20	Continued
			SGPT	8	—	10	11	31	13	11	

はグラム陽性菌および結核菌に対してかなり強い抗菌作用のあることが認められ、実用に供されたが、Rifamycin SV は経口投与では吸収が悪く、もつばら注射によらねばならず、しかも胆汁への排泄が早く血中濃度が比較的上昇しにくいという欠点がある。そこで、さらに広範な研究が続けられ、Rifamycin SV の誘導体で、経口投与可能な Rifampicin<sup>1)</sup>が作られた。

Rifampicin (RFP) は試験管内で結核菌に対して強い抗菌力を示し<sup>4)-11)</sup>、SM, INH その他従来の抗結核剤とは交叉耐性がなく、Dubos 液体培地あるいは Kirchner 半流動寒天培地における最小発育阻止濃度は 0.5 mcg/ml 以下である。しかし Löwenstein-Jensen 培地や小川培地などの卵培地ではその力価が減弱し、5 mcg/ml 前後ではじめて発育が阻止されることが認められている。

RFP は動物の実験的結核症にも有効であり<sup>4)-10)12)</sup>、マウスの実験的結核症で RFP の治療効果は INH に劣るが SM よりも優れていたという成績が示されている。

RFP の動物における毒性<sup>2)</sup>については、半致死量 (LD<sub>50</sub>) は経口投与でマウスでは 858 mg/kg、ラットでは 1,668 mg/kg であつて毒性は低く、ラットは 250 mg/kg の大量毎日経口投与に1カ月以上十分耐えたという。

人において RFP を空腹時に内服すると速やかに吸収され、450 mg 1 回投与で2時間後の血中濃度は 7 mcg/ml 前後に達し、その後 RFP は血中から緩やかに消失し、その大部分は胆汁中へ、一部は尿中へ排泄される<sup>13)</sup>。

RFP の臨床成績<sup>4)8)14)-19)</sup>については、これまでのところ治療対照をおいた本格的な研究成績はほとんどみられず、報告の多くは予備的なものであるが、いずれも RFP は副作用が少なく、肺結核の治療に有効であることを認めている。

Pallanza ら<sup>4)</sup>は14例の肺結核を RFP 450~600 mg 投与で2~5カ月間治療し、菌陽性の RFP 単独治療4例中1例に、RFP 併用療法7例中6例に菌陰性化を認め、RFP・TH 併用の1例に黄疸発生をみたが、他に副作用をみなかった。

Nitti ら<sup>14)</sup>は53例の肺結核を RFP 600 mg 単独1日1回投与で2~4カ月間治療し、その間中毒作用や副作用は全くなく、胸部X線所見において著しい改善がみられ、菌陰性化は治療開始後30日で40%、60日で62%に達したが、排菌持続例の46%に RFP 耐性が出現したという。

Virchow ら<sup>15)</sup>は慢性肺結核26例を RFP で4~6カ月間治療し、1例に一過性の SGOT, SGPT 値の上昇、4例に軽度の食思不振がみられた以外には、特別な副作用はなく、RFP 併用の治療成績が単独のそれに比して優ることを認めている。

私どもは RFP の予備的な臨床研究として、過去数年の化学療法に失敗した多剤耐性有空洞肺結核50例を選び、この研究開始直前に用いられていた抗結核剤に RFP を加えて6カ月間治療し、RFP の治療効果ならびに副作用について検討した。RFP は1日量 450 mg を毎日1回朝食30分前に内服させた。

RFP 治療の喀痰中結核菌に対する効果は良好で、治療開始後早期にかなり高率の菌陰性化がみられた。すなわち併用薬剤に感受性がなく RFP 単独治療とみなしうる症例36例における培養陰性化率は、2カ月目に63.9%に達し、その後菌の再陽性化が少数例にみられたので少し低下しているが、3カ月48.6%、6カ月52.9%とかなり高い率を示し、RFP と感受性の薬剤とを併用した14例では3カ月71.4%、6カ月84.6%の高率であつた。

症例の大部分は化学療法に反応しがたい陳旧性肺病変および硬化壁空洞を有するものであつたので、胸部X線所見の改善はあまり期待しえなかつたが、治療6カ月の時点で基本病変で18.8%、硬化壁空洞で16.6%に軽度以上の改善が認められた。

治療中における RFP 耐性菌の出現については、RFP を単独に近い状態で用い、喀痰中結核菌が陰性化しない場合には、治療3~4カ月ころから RFP 耐性菌が高率に出現する傾向のあることが認められた。

本剤の副作用については、ときに胃症状<sup>16)</sup>あるいはアレルギー症状<sup>20)</sup>がみられるといわれるので、細心の注意を払つて観察したが、SGOT, SGPT 値の上昇例が少数にみられた以外には、副作用は認められなかつた。SGOT, SGPT 値上昇例のうち、1例は RFP 治療を中止したが、2例は RFP の服薬を1カ月前後休止後再開しており、他の3例では RFP 治療継続中に SGOT, SGPT 値は正常に復した。

以上の成績からみて、RFP は喀痰中結核菌に対して優れた効果を示し、従来の抗結核剤に耐性の肺結核の治療に有効であるが、RFP を単独で用い菌が陰性化しない場合には耐性菌が高率に出現するので、他の有効な抗結核剤と併用すべきであると考えられる。

#### 4. 要 約

多剤耐性有空洞肺結核50例を対象とし、この研究開始直前に用いられていた抗結核剤に Rifampicin (RFP) を加えて6カ月間治療して、次のごとき結果を得た。

RFP は1日量 450 mg を毎日1回朝食30分前に内服させた。

1. 喀痰中結核菌の陰性化は早期にみられ、併用薬剤に感受性が認められず RFP 単独治療とみなしうる症例36例における培養陰性化率は3カ月48.6%、6カ月52.9%であり、RFP と感受性の薬剤とを併用した14例では3カ月71.4%、6カ月84.6%であつた。

喀痰中結核菌が塗抹、培養とも陰性化しかつ3カ月以上陰性を持続したものは、RFP 単独治療とみなしうる症例の35%に、RFP と感受性薬剤との併用例の46%に認められた。

2. 胸部X線像は、陳旧性病変および硬化嚢空洞を有するものが大部分であつたので、著しい改善はみられなかつたが、治療6カ月で基本病変では18.8%、硬化嚢空洞では16.6%に軽度以上の改善が認められた。

3. 結核菌がKirchner 半流動寒天培地でRFP 5 mcg/ml 以上に発育を示す場合を耐性とすれば、RFP に対する感受性を検査しえた17例のうち、RFP 治療中に13例(76%)に耐性菌が出現したが、その12例まではRFP 単独治療とみなしうる症例であつた。

RFP 耐性菌の出現頻度は治療月数とともに上昇し、3~4カ月66.7%、5~6カ月81.3%であつた。

4. 50例中6例にSGOT、SGPT 値の上昇がみられたが、他に副作用は認められなかつた。SGOT、SGPT 上昇例中 RFP の服薬を中止したものは1例にすぎなかつた。

以上のごとく、RFP は副作用が少なく、従来の抗結核剤に耐性の肺結核の治療に有効であり、有用な新抗結核剤として期待しうるものと考えられる。

本論文の要旨は第45回日本結核病学会総会で報告した。

本研究に使用したRFPはCIBA製品株式会社の提供によつたものである。記して謝意を表する。

#### 文 献

- 1) Maggi, N., Pallanza, R. and Sensi, P.: *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 765, 1965.
- 2) Sensi, P., Maggi, N., Furesz, S. and Maffii, G.: *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 699, 1966.
- 3) Arioli, V., Pallanza, R., Furesz, S. and Carniti, G.: *Arzneim. Forsch.*, 17: 523, 1967.
- 4) Pallanza, R., Arioli, V., Furesz, S. and Bolzoni, G.: *Arzneim. Forsch.*, 17: 529, 1967.
- 5) Clark, J. and Wallace, A.: *Tubercle*, 48: 144, 1967.
- 6) Hobby, G.L. and Lenert, T.F.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 97: 713, 1968.
- 7) Verbist, L. and Gyselen, G.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 98: 923, 1968.
- 8) 堂野前維摩郷・立花暉夫・山本和男・桜井宏・井上幾之進: *日本胸部臨床*, 28: 140, 昭44.
- 9) 吉田文吾: *日本胸部臨床*, 28: 321, 昭44.
- 10) 津久間俊次・山田栄一・岩田猛邦・内藤益一: *日本胸部臨床*, 28: 380, 昭44.
- 11) McClatchy, J.K., Waggoner, R. F. and Lester, W.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 100: 234, 1969.
- 12) Kradolfer, F.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 98: 104, 1968.
- 13) Furesz, S., Scotti, R., Pallanza, R. and Mappelli, E.: *Arzneim. Forsch.*, 17: 534, 1967.
- 14) Nitti, V., Catena, E., Bariffi, F. and Veneri, F.D.: *Arch. Tisiol. Mal. App. Resp.*, 22: 417, 1967.
- 15) Virchow, Chr. and Flemming, J.: *Dtsch. Med. Wsch.*, 92: 2217, 1967.
- 16) Pines, A., Raafat, H. and Bundi, R.: *Tubercle*, 48: 281, 1967.
- 17) Gyselen, A., Verbist, L. et al.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 98: 933, 1968.
- 18) Hofmann, F.: *Schweiz. Med. Wsch.*, 98: 1363, 1968.
- 19) Baronti, A. and Lukinovich, N.: *Tubercle*, 49: 180, 1968.
- 20) Bono, M.D. and Sisti, F.: *Arch. Tisiol.*, 22: 507, 1967.