

## Rifampicin による肺結核の再治療

後編 耐性, 血中濃度, 副作用

馬場 治賢・高橋 竜之助・吾妻 洋

国立療養所中野病院

受付 昭和 46 年 6 月 2 日

RIFAMPICIN IN THE RETREATMENT OF SEVERE CAVITARY  
PULMONARY TUBERCULOSIS\*2nd Part : Drug Resistance, Drug Concentration  
in Blood and Side Effects

Harukata BABA, Ryunosuke TAKAHASHI and Yo AZUMA

(Received for Publication June 2, 1971)

Resistant test was carried out by proportion method using 1% Ogawa medium and cork stop. The results were read usually 4 weeks after incubation, but when the colonies on the control are too small, reading was done after 6 weeks. Preservation for 4 weeks at 20~22°C brought the slight reduction of activity in the media containing 2 mcg or 5 mcg of RFP but no change was seen in the media of 10 mcg or more.

Sensitivity to 2 mcg, 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg, 50 mcg, of RFP was studied in 112 human strains isolated from new cases, cases resistant to primary and/or secondary drugs, 4 strains of *M. kansasii* and 5 non photochromogens isolated from the patients. All 5 strains of non photochromogens were completely resistant to 50 mcg. All the human strains and *M. kansasii* showed nearly the same sensitivity to RFP, and there were no strains which grow more than 20% of the control on 5 mcg and 1% on 10 mcg or more. However, measuring on 2 mcg level, the more the number of resistant drugs, the higher the sensitivity to RFP.

Resistant mutant was studied on 1% Ogawa medium using one strain of H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> and 9 wild strains from the previously untreated patients. Wide range of variation was seen between maximum and minimum values, but when judged by median value of 6 weeks, 3.3×10<sup>4</sup> on 5 mcg, 38 on 10 mcg and 0.5 colonies on 50 mcg were found among 10<sup>7</sup> colonies. It is interesting to see that between 5 mcg and 10 mcg, colonies show marked decrease. Considering these facts, the criteria of resistance to RFP for clinical purpose is 10 mcg 1% or 10%, or 50 mcg 1%. In clinical cases, however, RFP resistance appears suddenly and completely to 5 mcg/ml and 50 mcg at the same time.

Blood level of RFP was measured by modified vertical diffusion method. Marked individual variation was seen in blood level of RFP, but in general the blood level of RFP is very high and continues for longer period. Two hours after administration of RFP (450 mg before breakfast), blood level was 0~24 mcg (median value 6 mcg), after 6 hours, 0.7~17 mcg (m. v. 6.9 mcg) and after 12 hours, 0.2~9.5 mcg (m. v. 2.1 mcg). Comparing the level after 2 hours and 6 hours, it was higher after 6 hours on the average.

In 12 cases, second test was performed after 3 months or later, and was compared with

\* From the National Nakano Chest Hospital, 20-14-3, Egota, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

the first one. Significant difference was found in the value of 2 hours ; out of 12 cases 6 showed no difference, the first test was higher in 3 cases and the second test was higher in other 3 cases.

As to the relation between blood level and conversion rate, no significant correlation was seen. For example, a case with extremely low blood level (0mcg at 2 hours and 0.7mcg at 6 hours) converted, while another case with relatively high blood level (9mcg both 2 hours and 6 hours) showed no conversion.

Expression of RFP activity on Kirchner medium is different with reading time. Growth of bacilli was completely inhibited by 5 mcg/ml, and in some cases, growth was inhibited by 0.5 mcg/ml at 6 weeks. The fact shows that some strains could be inhibited by lower blood concentration in the human body. In the case of patient, many factors contribute to the sputum conversion, and it is very difficult to relate directly the clinical effects and the blood level of RFP as in the case of animal experiment.

Finally, the side effects, which are certainly caused by RFP, were liver damage, perspiration, and gastro-intestinal disturbances.

前報では再治療例に対する RFP の効果, 主として菌陰性化の速度および陰性化しない場合の菌の消長と RFP ならびに各併用剤の耐性の出現との関係について述べた。

この回はその基礎となるべき RFP の耐性検査に関する問題, 血中濃度の問題および RFP の副作用について報告する。

1. 耐 性

耐性検査は 1% 小川培地, コルク栓, Proportion method によつた。RFP 純末をメタノールに室温で溶解, 1% 小川培地に次の濃度になるようにして 90°C 1 時間で固めた。すなわち濃度は初め 1 ml 当り 5 mcg, 10 mcg, 20 mcg, 50 mcg としたが耐性が生ずる場合は 1 度に高濃度まで完全耐性となることが分かつたので, より低濃度で阻止する割合を知る目的のため 2 mcg, 5 mcg, 50 mcg と改めた。

1) 保存の影響

H<sub>37</sub>Rv, 未使用例 A (一次薬感性), 既使用例で二次薬を含めた多剤耐性例 B の 3 種の人型菌を用い, 2mcg/ml, 5 mcg/ml, 10 mcg/ml, 50 mcg/ml の各濃度について検討した。菌液は 1% 小川培地に 4 週培養で生じた菌塊約 4 mg をかきとり硝子棒を用い試験管壁で約 30 秒間摩擦均等化し濾紙で濾過したものを標準液とした。おおよそ 1 mg/ml に相当する。対照にはこの菌液の 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup> 液をそれぞれ 0.1 ml ずつ各 4 本 (日常検査では 2 本), 各薬剤含有培地には 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup> の 2 希釈液をそれぞれ 4 本ずつ計 1 資料当り 48 本の培地を使用した。培地は 1 回に 750 本を作り, その翌日 3 種の菌をそれぞれ接種, 残りの半分は冷凍室 (2~4°C) に, 他の半

分は室温 (20~22°C) に保存し, 1 週目および 4 週目に同一菌種で実験を繰り返した。

成績は表 1 の通りで, 4°C では 4 週間でも不変であつたが 20~22°C では 2 mcg/ml の所で 1 週目不変, 4 週

Table 1. Preservation Period of Culture Media for Resistant Test

Preservation period	Kind of strain	Colony count (mcg/ml)				
		0	2	5	10	50
One day	H <sub>37</sub> Rv	1.4 × 10 <sup>8</sup>	2%	—	—	—
	A	8.7 × 10 <sup>2</sup>	1	—	—	—
	B	7 × 10 <sup>2</sup>	3	—	—	—
7 days	2~4°C	H <sub>37</sub> Rv	9.3 × 10 <sup>2</sup>	0.9	—	—
		A	3.1 × 10 <sup>2</sup>	0.2	—	—
	20~22°C	B	2 × 10 <sup>2</sup>	5	—	—
		H <sub>37</sub> Rv	8.1 × 10 <sup>2</sup>	2	—	—
	20~22°C	A	3.9 × 10 <sup>2</sup>	2	—	—
		B	2.4 × 10 <sup>2</sup>	5	—	—
4 weeks	2~4°C	H <sub>37</sub> Rv	6.9 × 10 <sup>3</sup>	4	0.03	—
		A	5.7 × 10 <sup>3</sup>	1	0.009	—
		B	6.1 × 10 <sup>2</sup>	3	—	—
	20~22°C	H <sub>37</sub> Rv	8.1 × 10 <sup>3</sup>	20	3	—
		A	6.2 × 10 <sup>3</sup>	12	0.1	—
		B	6.5 × 10 <sup>2</sup>	20	0.9	—

A : Wild strain from the previously untreated patient, sensitive to 3 primary drugs.  
 B : Strain from the patient, already treated by primary and secondary drugs, resistant to multiple drugs.  
 All resistance tests were done by proportion method, using 1% Ogawa media with cork stop. For each dilution of bacilli suspension and each drug concentration, 4 media were used in this experiment.

Table 2. RFP Sensitivity to Strains Isolated from Patients

		New case		Resistant to primary drugs		Resistant to prim. & second drugs		M. kansasii	
		Number tested	Number inhibited	Num. tested	Num. inhibited	Num. tested	Num. inhibited	Num. tested	Num. inhibited
2mcg/ml	0~ 0.9%		2 (20%)		7 (50%)		21 (57%)		0
	1~19		7 (70%)		6 (43%)		15 (40%)		2 (50%)
	20~29	10	1 (10%)	14	0	37	0	4	1 (25%)
	30~39		0		1 (7%)		1 (3%)		1 (25%)
	40%<		0		0		0		0
5mcg/ml	0~ 0.9%		9 (90%)		24 (96%)		71 (92%)		3 (75%)
	1~ 9		1 (10%)	25	1 (4%)	77	5 (7%)	4	1 (25%)
	10~19	10	0		0		1 (1%)		0
	20%<		0		0		0		0
10mcg/ml	0%	10	10(100%)	13	13(100%)	50	50(100%)	2	2(100%)
20mcg/ml	0%	0		11	11(100%)	21	21(100%)	2	2(100%)
50mcg/ml	0%	10	10(100%)	25	25(100%)	77	77(100%)	4	4(100%)

5 non photochromogens tested were all completely resistant to 50 mcg. All cases were tested to 5 mcg and 50 mcg but not to 2mcg, 10 mcg and 20mcg.

Table 3. Minimum, Median and Maximum Number of Colonies (per 10<sup>7</sup> viable unit) of M. tuberculosis (H<sub>37</sub>Rv+9 wild strains) on 1% Ogawa Medium Containing Various Concentration of RFP

Number of colonies per 10 <sup>7</sup> viable unit		Concentration of RFP (mcg/ml)				
		5	10	50	100	500
4 weeks	Minimal	3 × 10 <sup>2</sup>	0.2	0	0	0
	Median	3.3 × 10 <sup>4</sup>	2.5	0.3	0	0
	Maximum	1.4 × 10 <sup>6</sup>	3.1 × 10 <sup>8</sup>	1	0	0
6 weeks	Minimal	5 × 10 <sup>2</sup>	0.5	0	0	0
	Median	3.3 × 10 <sup>4</sup>	38	0.2	0	0
	Maximum	2 × 10 <sup>6</sup>	1 × 10 <sup>4</sup>	6	0.25	0

目軽度の減弱を呈していた。しかし 10 mcg/ml 以上の濃度では不変であった。

実際においてはわれわれの所では培地製作より1週以内のもののみ使用しているが、それでも室温放置期間は最長3日である。

2) 各種患者株の RFP 感受性

未治療、既治療の各種患者株について (RFP は未治療) 2 mcg/ml, 5 mcg/ml, 10 mcg/ml, 20 mcg/ml, 50 mcg/ml の各濃度に対する RFP の感受性は表2の通りである。この表で対照の最高菌液濃度の集落数は 10<sup>2</sup>~10<sup>6</sup> 大部分は 10<sup>3</sup> または 10<sup>4</sup> の間にあつた。

Non photochromogen の 5 例は全例 50 mcg/ml にも初めから完全耐性であったが、未治療の 10 例、既治療で一次薬のみに耐性の 25 例、一次薬二次薬ともに耐性の 77 例、未治療の M. kansasii の 4 例はいずれもほぼ同じ態度を示した。すなわち 2 mcg/ml では対照の

40% 以上に、5 mcg/ml では 20% 以上に菌の生えているものは 1 例もなく、また 10 mcg/ml 以上の濃度では菌は 1 集落も生えていない。それゆえ臨床耐性限界は 5 mcg/ml に対照の 20% 以上の菌が、また 10 mcg/ml 以上に 1% 以上の菌の出現をもつてとしていいように思われた。もつとも RFP の耐性出現は通常 5 mcg/ml, 10 mcg/ml, 50 mcg/ml とともに同時に完全耐性を示すのでこのような細かい配慮はほとんど無用に思われた。なお 2 mcg/ml で対照の 1% 以下に阻止していたのは未使用群 (a) では 20%、一次薬耐性群 (b) では 50%、二次薬も耐性になった群 (c) では 57% で耐性例は感性例より RFP に感受性が高かつた。a と b+c の比較では 0.05 > p > 0.025。

前項で述べたように臨床例においては菌が陽性である限り、少なくとも 6 カ月までは RFP および併用剤とも毎月 1 回耐性検査を行なつた。しかも "Fall and Rise"

の現象は1カ月前後にみられるので RFP の耐性出現は無効なものではきわめて早く、われわれの例で最も早いものでは RFP 治療開始より 26 日以内に出現した。もつとも再発例はこの限りではない。RFP にいつたん耐性出現したものはその後も毎回同じ程度の耐性度を示した。

3) 未使用例における Resistant Mutant (自然耐性菌) の分布

H<sub>37</sub>Rv および未使用患者9例から分離した菌種について自然耐性菌の分布を調査した。小川培地からの菌を Dubos 液体培地に2代継代, 2代目は 100 ml 入りの3角コルペンを用い, 毎日1回振盪し2週目の菌液 (3~4 mg/ml に相当) を用いた。表3にみられるように最高, 最低の幅は非常に広く, 6週判定で対照菌 10<sup>7</sup> コに対し 5 mcg/ml では 5 × 10<sup>2</sup> ~ 2 × 10<sup>5</sup> (中間値 3.3 × 10<sup>4</sup> コ) なのに, 10 mcg/ml では 0.5 ~ 10<sup>4</sup> (中間値 38 コ), 50 mcg/ml では 0 ~ 6 コ (中間値 0.2 コ) となり 10 mcg/ml の所で激減している。すなわち 10 mcg/ml では最も多いものでも対照 1,000 コの集落に対し 1 コしか生じないことになっていた。なお 50 mcg/ml にはさらに少数菌しか自然耐性菌は存在していなかった。

2. 血中濃度について

1) RFP の加熱による影響

測定は普通寒天斜面培地 *M. phlei* を用い直立拡散法変法によつた。RFP 1 mg を 1 ml の割にプロピレン・グリコールに室温で溶解したもの (駒込ピペットで何回も攪拌, 30 分くらいでやつと溶解), 10 分, 20 分, 30 分間水浴中で煮沸溶解したものおよび 90°C 1 時間のもをそれぞれ 1 ml に 1 mcg, 5 mcg, 10 mcg 含むように水でうすめ, その 0.5 ml を斜面培地の管底に注入, 24 時間フラン室中に立ててから薬液を完全に除去, 0.5 mg/ml の *M. phlei* を 1 滴滴下, 渦巻白金耳で均等に塗布, 37°C 3 日培養後阻止帯の高さを管底より測定した。その成績は表4の通りで 10 分の加熱でも明らかに力価の減弱がみられた。

Table 4. Influence of Heating on RFP (Measured by modified vertical diffusion method)

Height of inhibitions zone average of 4 tubes mm	1	5	10 mcg/ml
Not heated	29.5	40.7	45.5
100°C 10 min	22.2	35.3	41.2
100°C 20 min	17.5	31.7	37.2
100°C 30 min	0	28.5	33.5
90°C 60 min	0	25.7	31.2

Agar medium. *M. phlei*

× 1 mg RFP was dissolved in 1 ml propylen glycol with room temperature, it took more than 30 minutes to be dissolved completely.

薬液を先に注入する方法はわれわれの所の二村の考案によるもので, これにより阻止帯がより高く表わされ, したがつてより低濃度を測定しうる。菌を先に注入する従来の方法と, 今回の薬液を先に注入する方法との比較実験を行なつた成績では後者の阻止帯が 4.5 mm ほど高かつた。

プロピレン・グリコールでは加熱なしに溶解することは長時間の攪拌を要するがメタノールでは容易である。この両溶媒で加温なしに溶かした RFP の力価を直立拡散法で比較したところ, 両者間に全く差がなかつたので以後は皆メタノールで溶解することにした。

2) 標準曲線作製

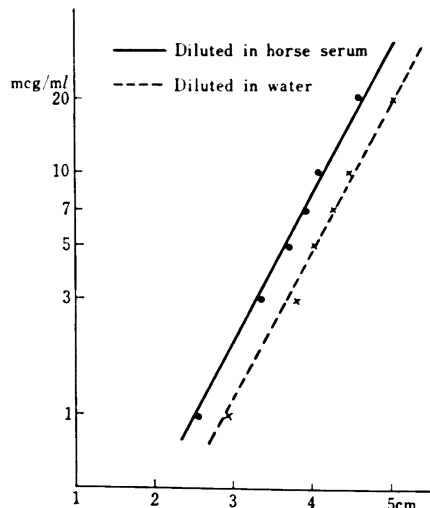
血中濃度測定は血清中の RFP 濃度を測定するのであるから, メタノールに溶解した RFP を水で希釈した場合と馬血清で行なつた場合を比較した。その結果馬血清の場合は水で希釈した場合より阻止帯が約 3.5 mm 低かつた (図1)。

3) 血中濃度

血中濃度測定は 43 例に行なつた。そのうちの 12 例においては 2 回行なつた。2 回目の測定は治療開始から 3 カ月後のもの 10 例, 6 カ月目と 10 カ月目の各 1 例である。

採血前 24 時間は抗結核剤を使用せず, RFP 単独 450 mg を 1 回に内服, 直前, 2 時間, 6 時間, 12 時間, 24

Fig. 1. Standard Curve for RFP Concentration in Serum. Modified vertical diffusion method (Agar media, *M. phlei*, RFP was solved by methanol without heating) reading 3 days



• × Each point means average of 16 tubes. RFP solution was introduced into the bottom of agar slant, after incubation for 24 hours, drug solution was taken out completely then *M. phlei* is stained evenly on the surface of media.

Table 5. Difference between Repeated 2 Tests of RFP Blood Level (12 cases)

Patients		(mcg/ml)							
		1st test (Before treatment)				2nd test (3-10 months after treatment)			
		0	2	6	12h	0	2	6	12h
Not converted		0	2	1.7	3	0	12	3	0
		0	2	6			1.5	9	0.8
		0	6	8			1.5	6	0.2
		0	7	6			3.6	3	0.2
		0	7	6.6			9	7	0.4
		0	7	9			0	9	2.2
		0	8	7			24	7	0.3
		0	8	9			0.2	9	2.2
Converted		0	0	7			1.1	4	0.3
		0	3	6			3.4	6	1.0
		0	4	5			17	5.6	0.5
		0	12	5	2.4	0	18	6	0.9

Test dose of RFP, 450 mg per os before breakfast.

b) Comparison of blood level of two tests

	2h	6h
Blood level was equal*	6	12
The 1st test was higher	3	0
The 2nd test was higher	3	0

\* Difference of more than 3 times is evaluated as significant at 5% level.

時間後に採血、前記の方法で RFP の血中濃度を測定した。その結果、使用前および 24 時間目は全例 0 であった。2 時間値は 0~24 mcg/ml の間にあり (平均値は 6 mcg/ml)、6 時間値は 0.7~17 mcg/ml (平均 6.9 mcg/ml)、12 時間値は 0.2~9.5 mcg/ml (平均 2.1 mcg/ml) であった。平均値で比較すると 6 時間値はやや高い。

2 回測定した例について 1 回目と比較するとわずかの差でも差があるとすると、1 回目に 2 時間値が高いものは 5 例でその全例が 2 回目も 2 時間値が高い。また 1 回目に 6 時間値が高いものは 7 例でそのうち 1 例だけが 2 時間値が高くなっている。しかし直立拡散法は 3 倍の誤差を見込む必要があるという立場からみると、第 1 回と第 2 回と同じものは 2 時間値で半数の 6 例、6 時間値で全例の 12 例である。2 時間値で第 1 回が高いものは 3 例、低いものは 3 例であった (表 5)。全体としてみると高い血中濃度がかなり長く続くことが特徴的であった。

4) RFP の Kirchner 培地上における結核菌発育阻止力

血中に吸収された RFP の組織中の結核菌と接触する濃度と時間は in vitro のように一定濃度が持続するものでないから、後者の発育阻止濃度を人に適用することはいかなり無理があるが、できるだけ人の条件に近づけるため加熱しない RFP と Kirchner 培地を用いた。

H<sub>37</sub>Rv を含む 6 例について検討した。菌接種は標準液の 10<sup>-3</sup> 0.1 ml とし、対照の集落数は各菌液の 10<sup>-4</sup>、10<sup>-5</sup> を小川培地に接種して測定した。成績は表 6 の通りで 3 週培養では 5 例は 0.5 mcg/ml で、1 例は 0.1 mcg/ml で発育を阻止しているが、6 週培養では 5 mcg/ml で 2 例、1 mcg/ml で 3 例、0.5 mcg/ml で 1 例阻止して

Table 6. MIC on Kirchner Medium

		0	0.05	0.1	0.5	1	5
		colonycount	x				mcg/ml
3 weeks	1	2 × 10 <sup>8</sup>	###	###	-	-	-
	2	1.4 × 10 <sup>4</sup>	###	###	-	-	-
	3	6.3 × 10 <sup>8</sup>	###	###	-	-	-
	4	9 × 10 <sup>2</sup>	###	###	-	-	-
	5	1.2 × 10 <sup>8</sup>	###	###	-	-	-
	6	2.6 × 10 <sup>8</sup>	###	-	-	-	-
6 weeks	1	2 × 10 <sup>8</sup>	###	###	##	+	-
	2	1.4 × 10 <sup>4</sup>	###	###	##	+	-
	3	6.3 × 10 <sup>8</sup>	###	###	##	-	-
	4	9 × 10 <sup>2</sup>	###	###	+	-	-
	5	1.2 × 10 <sup>8</sup>	###	###	+	-	-
	6	2.6 × 10 <sup>8</sup>	###	###	-	-	-

No. 2~4: Previously untreated, all sensitive.

No. 5~6: Resistant to many drugs.

x Number of colonies were estimated by culturing on 1% Ogawa medium.

いる。なお多剤耐性例がこの場合もより低い RFP 濃度で阻止されていた。同時に行なつた Dubos 培地ではこれよりはるかに低い濃度で阻止されていた。

5) 血中濃度と菌の陰性化との関係

表 7 にみられる通り、A 群すなわち 2 時間値も 6 時間値も 5 mcg/ml に達しない 7 例では 4 例 (57%) が陰性化した。どちらかが 5 mcg/ml 以上の B 群の 11 例では 8 例 (73%) が陰性化、また C 群のどちらも 5 mcg/ml 以上の 25 例では 10 例 (40%) が陰性化している。

中には 2 時間 0、6 時間 0.7 mcg/ml の例が陰性化しているかと思えば、2 時間値、6 時間値ともに 9 mcg/ml なのに陰性化しない例もあつた。いうまでもないが

Table 7. Blood Level of RFP and Conversion Rate

A. Both at 2 and 6 hours are lower than 5 mcg/ml			
		2 h	6 h
Not converted	1	2	1.7
	2	4	2.6
	3	0.6	3
Converted	4	0	3
	5	4	4
	6	0	0.7
	7	4	4.8

B. One of the two values (2 hour's or 6 hour's) is higher than 5 mcg/ml			
		2 h	6 h
Not converted	1	0	10
	2	0.6	7
	3	2	6
Converted	4	0	7
	5	0	10
	6	2.5	12
	7	3	5.8
	8	3	6
	9	4	5
	10	4	8
	11	7.5	4

Out of 7 cases of group A, 4 cases (57%) converted.  
 Out of 25 cases of group C, 10 cases (40%) converted.

C. Both are higher than 5 mcg/ml			
		2 h	6 h
Not converted	1	5	7
	2	5	9
	3	6	8
	4	7	5
	5	7	6
	6	7	6.6
	7	7	7
	8	7	7.5
	9	7	9
	10	8	7
	11	8	8
	12	8	9
	13	9	6
	14	9	7
	15	9	9
Converted	16	5	6.7
	17	5	12.5
	18	6.7	10
	19	8	9
	20	10	5
	21	12	5
	22	12	12
	23	12.5	6.7
	24	12.5	9.5
	25	14	9

Out of 11 cases of group B, 8 cases (73%) converted.

菌が陰性化するためには血中濃度も大切かもしれないが、それ以上はるかに併用剤の種類、数や病巣の軽重、排菌量が大切である。また菌自体の感受性も関係があるかもしれない。

また菌が全く不変の1例は6カ月まで RFP 耐性が生じなかつた。あるいはこの例はきわめて不完全な耐性出現というべきかもしれない。血中濃度は2時間 4 mcg/ml, 6時間 2.6 mcg/ml であつた。また他の例で菌がいつたん減少し、続いて増加し始めたと同時に EB にのみ耐性出現し、RFP には感性であつた例では2時間目 7 mcg/ml, 6時間目 7.5 mcg/ml であつた。血中濃度が低いから耐性にならないとの説<sup>2)</sup> に反している。

3. 副作用

対象症例のほとんどが重症例であり、かつ併用薬剤等との関係もあつて、RFP の副作用として一定の症状を決めることは困難であるが、われわれの87例、2~16カ月間(平均9.4カ月)のRFP使用中に認めた副作用と

Table 8. Side Effects in 87 Cases Treated by RFP 2~16 Months (on the average 9.4 months)

Symptom	Case	Patients name, age, sex	Combined drugs
Diarrhoea	1	♀ 37	KM・TH
Perspiration	2	♀ 32	Alone
Fever beeling	3	♀ 38	Alone
Liver damage (jaundice)	4	♂ 53	EB
Liver damage (jaundice)	5	♀ 25	KM・EB
	6	♂ 47	TH operation
	7	♂ 53	KM・TH
Exantheme	8	♂ 43	CPM
Itchness of whole body	9	♀ 51	EB

思われる症状は表8の通りである。このうち下痢、発汗、熱感、肝障害を認めた症例1~4までの4例だけが

RFP の副作用と断定可能であつた。これらの症状の概要は次の通りである。

症例 1: 37 歳女, KM・TH との併用であるが, RFP 開始3カ月ころから1日 2~3 回の水様性下痢(腹痛は排便時軽度のみ)を認めたが, 体力の消耗は軽微で化学療法はそのまま続行した。しかし開始から8カ月目に RFP だけを週2回内服に変更したところ, 下痢は RFP 内服日だけに認められるようになった。この症例はもともと多汗であつたが RFP 開始後はいつもの発汗の増加を認めた。

症例 2: 32 歳女, RFP 単独使用, RFP を開始3カ月後(冬)から朝 RFP 450 mg を1回内服すると数時間後には上半身ことに顔に強い熱感が出現し, 同時に発汗を認めるが体温は平熱であり, 夜も 2~3 回は更衣を要する状態が続き, その2カ月後耐性出現で RFP 中止によつて発汗は約1週間で, 熱感4カ月後に消失した。

症例 3: 38 歳女, RFP 単独使用, 開始1カ月後から RFP 内服後 30分~5, 6 時間の間は全身ことに胸部および背部に強い熱感(平熱)の出現を認めベッドに寝ていられないぐらいになるが, 排尿により熱感はいくぶん軽減するとのことである。この症例も RFP 中止後すぐに熱感は著減したが完全に消失は中止6カ月後であつた。

症例 4 (図2): 53 歳男, RFP・EB 併用9カ月目(RFP 初めの5カ月間は毎日, 以後週2回内服法)に GOT 100 単位, GPT 168 単位, 黄疸指数, アルカリフォスファターゼも軽度の増加を認めたため, RFP だけを中止(EB は続行)した。その他にはとくに肝庇護療法はせずに経過したが, RFP の中止だけですぐに肝機能検査成績は好転し2カ月後には正常に復したので再び RFP を投与したが, その4カ月後再び肝障害の出現を認めたため今度も RFP だけを再び中止した。しかし2回目の肝障害は GOT 200 以上, GPT 170, 黄疸指数 9,

アルカリフォスファターゼ 15.8 単位で始まり, 1回目のように RFP の中止によつてすぐに好転はせず, 中止 20 日目には眼結膜に黄疸を認め, GOT, GPT とともに 200 以上, ルゴール反応+, アルカリフォスファターゼ 17.4, 血中ビリルビンも増加し, 黄疸指数は 35 単位に増悪した。RFP 中止 30 日目に初めて好転を示し, 3カ月後に正常に回復した。

肝障害はこのほかに3例認めたが症例5は開始2カ月目に肝障害出現したが, RFP, EB を同時に 35 日間休業で好転, その後10カ月間再治療したが肝障害の再発を認めなかつた。症例6および7は TH 併用例でありかつ1例は手術の6カ月後であるため RFP との関係は判定不能であつた。食欲不振, 味覚減退, 口内炎は数例であるがいずれも重症例でありかつ TH 併用か肝障害出現例であるため RFP との関係は明瞭でない。血小板減少の傾向は RFP 内服後に検査したのは 21 例 30 回だけであるが, 開始前 27.6 万であつた血小板が開始 43 日目(週2回法)に 2 万となつた1例を経験した。しかしこの例は検査翌日退院し, その後追求不能であつたが, 検査時には鼻出血等の出血傾向は認めなかつた。

以上われわれの症例で RFP の副作用として肝障害, 発汗, 熱感, 下痢を認めたが, 肝障害, 血小板減少症以外はいずれもそれほど重要視するほどの副作用ではないように思われる。

総括ならびに考察

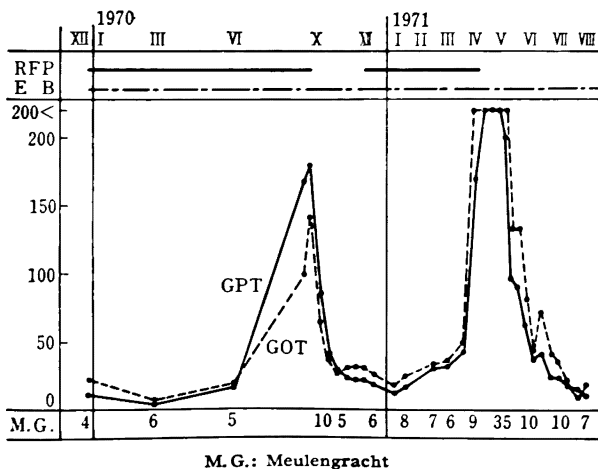
前編では主として RFP による治療成績と, そのさいの菌の消長, 耐性出現の様相, 併用剤の態度について述べた。

今回は耐性検査術式, 未治療例, 既治療例からの分離菌で各種抗結核剤に対する感性例や耐性例の RFP に対する耐性度, 未治療例における Resistant Mutant (自然耐性菌)について考察を加え, 最後に RFP の副作用について述べた。

まず培地の保存期間について Stottomeier ら<sup>3)</sup>は -20°C, 4°C, 25°C で比較し 4°C では4週まではだいたい不変であるが, 25°C では4週間でもやや減弱, 8週では -20°C でもかなり減弱すると述べている。われわれは4週では 4°C では不変であつたが, 20~22°C では 2 mcg/ml の所でやや減弱している。しかし 10 mcg/ml 以上の濃度では不変であつた。

RFP の患者分離菌に対する阻止力の濃度には幅広い差があり, Hussels ら<sup>4)</sup>によると Loewenstein-Jensen 培地で 5 mcg/ml では全例阻止するが, 0.2 mcg/ml で阻止するものもあるという。Zubiani<sup>5)</sup>は同じく Loewenstein-Jensen 培地を用い, 10 mcg/ml では全例阻止

Fig. 2. Liver Damage  
♂ 53 years



するが、5 mcg/ml でも大部分阻止、1~2 mcg/ml で阻止するものもあるという。われわれは1%小川培地を用い対照に $10^2 \sim 10^5$ の集落数の場合10 mcg/mlでは全例阻止したが、5 mcg/mlでも大部分阻止、2 mcg/mlで阻止するものもあつた。2 mcg/mlで1%以下に阻止する例をみると未使用例で20%、一次薬耐性例で50%、一次薬、二次薬とも耐性例で57%で耐性例は感性例よりRFPに感受性が高かつた(0.05 > p > 0.025)。

われわれの臨床例でその患者の分離菌のRFPに対する感受性がとくに高かつた14例(2 mcg/mlで対照の1%以下しか菌が生えなかつた)では10例(71%)が陰性化し、RFPに対する感受性が比較的lowかつた5例(5 mcg/mlに対照の1~20%発育)中3例(60%)が陰性化していた。しかし菌の感受性の度合の差が菌の陰性化にどの程度意味があるかは、例数が少ないこと、併用する薬剤の組合せ、その個体の血中濃度、病態、排菌量等関与する因子があまりに多いため決めることができなかった。

RFPの自然耐性菌についてはVerbist<sup>9)</sup>は10 mcg/mlで $10^7$ コ中2~3コ、40 mcg/mlで $10^8$ コ中2コとしているが、Canetti<sup>7)</sup>は未使用66例について $10^6$ コ中10 mcg/mlでは10~33,000コ(中間値3,500コ)、20 mcg/mlでは0~9,200コ(中間値750コ)、40 mcg/mlでは0~275コ(中間値0.5コ)であつたという。しかしこれは大部分仮性耐性菌で真の耐性菌はごく少数であつたといつている。Verbistもこの点同じ所見を得ている。

われわれは小川培地上の菌をDubosに2代継代することにより濃厚菌液を作つて実験した。表3に示したように自然耐性菌の最大数、最小数の幅は非常に広いが、5 mcg/mlから10 mcg/mlになつて突然集落数が激減している。一次薬<sup>9)</sup>、二次薬<sup>9)</sup>でも同様の現象がみられたが、この自然耐性菌の数が激減するところが臨床耐性値と一致している。すなわち10 mcg/mlでは自然耐性菌の最も数の多いものをとつても $10^7$ コ中 $10^4$ コすなわち0.1%でしたがつて10 mcg/ml 1%以上を耐性限界としてもよからうと思われる。ただCanettiの例は $10^6$ コ中最大は33,000コすなわち3.3%になつている。彼らの場合培地がLoewenstein-Jensenであつたこと、66例の未使用例を検したこと、さらにその前年Grumbachら<sup>10)</sup>が13人で調べたときは最高0.15%であつたこと等を考えると少し幅をもたせて10 mcg/ml 10%とすればなお安全と思われる。さらに未使用、既使用73例で検査したところ、10 mcg/mlでは対照の菌が $10^2 \sim 10^5$ の集落数に対し1コの集落数も認められなかつた。ただ臨床ではRFPに耐性出現する場合は5 mcg/mlでも50 mcg/mlでも突然ともに完全耐性になつているからあまり細心の注意は不要に思われた。

血中濃度<sup>9)~7)11)</sup>については多数の人の業績がある。いずれも高い値が長く続くことに一致している。またRFPの治療開始時の血中濃度は高いが、1~2週後一時下降ししばらくするとまた元に戻るという人<sup>12)</sup>もある。われわれの例では測定法が直立拡散法によつたもので、このさい3倍差がなければ確実に差があるとはいえないという所見<sup>9)</sup>を得ているので、この考えに従つて第1回と第2回と比較したところ2時間値にのみ差があり、しかも半数は不変、1/4は第1回が、他の1/4は第2回が高いという結果になつた。ただ例数があまりに少なかつたこと、第1回と第2回の間隔が3~10カ月であつたので文献とは異なつたと思われる。

Kradorfer<sup>13)</sup>は動物実験で血中濃度が高いほど効果が大きかつたと述べている。われわれの例では使用薬剤が区々であつたこと、病態が種々であつたこと等のため血中濃度の高さだけでは陰性化とそれほど関係がなかつた。2時間、6時間とも5 mcg/ml以下のA群では陰性化57%、どちらかが5 mcg/ml以上のB群では73%、どちらも5 mcg/ml以上のC群では40%であつた。また個々の例では同じRFP-EB治療群で2時間値0.6時間値0.7 mcg/ml、12時間値1.2 mcg/mlで陰性化した例もあれば、2時間値7 mcg/ml、6時間値7.5 mcg/ml、12時間値3 mcg/mlで陰性化しない例もあつた。菌陰性化のためには前述したようにきわめて多くの因子が関与しているように思われた。

最後に副作用について述べた。一般にRFPは副作用が少なく服用しやすくとされているが肝障害<sup>14)~16)</sup>、血小板減少症<sup>17)</sup>その他の報告がある。われわれは確実にRFPによると思われるもののみを述べた。

## 結 論

1. RFP含有1%小川培地は20~22°Cで1週間は不変、4週目で2 mcg/ml、5 mcg/mlで多少力価の減弱をみるが10 mcg/ml以上では不変である。また4°Cなら2 mcg/mlでも安定であつた。
2. 患者の分離菌でみると10 mcg/mlでは全例阻止していたが2 mcg/mlで阻止するものもあつた。2 mcg/mlで1%以下に阻止している例をみると、他の抗結核剤に耐性となつているものがRFPに対する感受性が高かつた。しかしこの感受性の高さが臨床上どのくらい意義があるかは明らかにできなかった。
3. RFPの自然耐性菌は5 mcg/mlに比し、10 mcg/mlのときに激減している。この10 mcg/mlの所が臨床耐性限界と一致していた。
4. 血中濃度は一般に高く長く持続した。しかし個人差が大でたとえば2時間値でみると0~24 mcg/ml(平均6 mcg/ml)の間を動揺した。治療開始時と3カ月上つたつてからと比較したところ、2時間値にのみ差があ



りそれも半数は不変、1/4は第1回が残りの1/4は第2回が高かった。血中濃度の高さと菌の陰性化との間には必ずしも平行関係はなかつた。これは人の場合いろいろ複雑な要素がからみ合っていたためと思われた。

5. RFPの副作用は一般に少なかつた。しかし確実にRFPによると思われたものは、肝障害、発汗、下痢、熱感等であつた。

稿を終るにおよび自然耐性菌、血中濃度等細菌学的諸検査を担当していただいた二村久技官および終始面倒な耐性検査を一手に引受けていただいた斉藤千別技官に深く感謝する。

なおRFPの試供品を多量ご恵与いただいたチバガイギーおよび第一製薬に深く感謝する。

#### 文 献

- 1) 楊維垣 他：結核，40：433，昭40.
- 2) Canetti, G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 92：687, 1965.
- 3) Stottomeier, K.D. et al.: Appl. Microbiol., 17: 861, 1969.
- 4) Hussels, H. et al.: Beitr. Klin. Forsch. Tbk. Lungenkrht. 140：304, 1969.
- 5) Zubiani, M. et al.: Riv. Tuberc., 16：225, 1968.
- 6) Verbist, L. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98：923, 1968.
- 7) Canetti, G. et al.: Tubercle, 49：367, 1968.
- 8) Canetti, G. et al.: Ann. Inst. Pasteur, 101：28, 1961.
- 9) 馬場治賢 他：結核，43：388，昭43.
- 10) Grumbach, F. et al.: Rev. Tuberc. Pneumol., 31：749, 1967.
- 11) 河盛勇造 他：診療，23：70，昭45.
- 12) 五味二郎 他：日胸，30：90，昭46.
- 13) Kradolfer, F.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98：104, 1968.
- 14) Lesobre, J. et al.: Rev. Tuberc. Pneumol., 33：393, 1969.
- 15) 堂野前維摩郷 他：結核，45：251，昭45.
- 16) Lees, A.W. et al.: Brit. J. Dis. Chest, 64：90, 1970.
- 17) Blajchman, M.A. et al.: Brit. M. J., 3-5713, 24, 1970.