

Rifampicin を中心とする二次抗結核薬の 間欠投与に関する実験的研究

鈴木 敏 弘

東京大学医学研究所 内科学研究部 (北本 治 教授)

受付 昭和 45 年 11 月 27 日

EXPERIMENTAL STUDIES ON INTERMITTENT USE OF RIFAMPICIN ALONE OR COMBINED WITH OTHER SECONDARY ANTITUBERCULOUS DRUGS*

Toshihiro SUZUKI

(Received for publication November 27, 1970)

Antituberculous effects of Rifampicin (RFP) given intermittently in different methods of administration, dose levels, and at various combinations with secondary antituberculous drugs such as Ethionamide, Ethambutol, Pyrazinamide, Kanamycin, Capreomycin and Viomycin, together with Lividomycin which has lately been under evaluation for its practical usefulness, were investigated.

All the investigations have been performed on mice inoculated with strain H₃₇Rv or strain Schacht which was resistant to INH and SM, and the therapeutic effects of the regimens were assessed by their effects on body weight, survival rate and numbers of viable tubercle bacilli recovered from lungs.

The results obtained were as follows :

In the experiment I and II, the efficacy of RFP given alone, daily and twice weekly, at various doses 20, 10 and 5 mg/kg was tested. The order of efficacy was : 20 mg/kg daily > 20 mg/kg twice weekly > 10 mg/kg daily = 10 mg/kg twice weekly = 5 mg/kg daily > 5 mg/kg twice weekly (Exp. I); and 2 mg/kg daily > 2 mg/kg twice weekly = untreated control (Exp. II). To obtain the good results with the intermittent use of RFP, it was suggested to use higher doses of the drug, at least 10 mg/kg.

Even if the drug was given once a week with a dose 20 mg/kg, it was also effective. It was demonstrated clearly that a single weekly dose of 20 mg/kg of RFP was more effective than a daily dose of 5 mg/kg (Exp. III) or 10 mg/kg twice-weekly regimen (Fig. 9 & 10), and 20 mg/kg of RFP given in a single dose was almost as effective as that given in two divided doses (Exp. IV).

The once-a-week regimen of RFP 10 mg/kg was inferior to that of 5 mg/kg daily, but was superior to that of 5 mg/kg twice weekly or three times weekly (Exp. III).

The addition of 40 mg/kg of Pyrazinamide to RFP twice a week gave no clear benefit (Exp. V), but the twice-a-week regimens RFP + Ethionamide 20 mg/kg and RFP + Ethambutol 40 mg/kg produced very good results. In the conditions examined combined effect of Ethionamide was slightly better than Ethambutol (Exp. VI).

* From the Department of Internal Medicine (Director : Prof. Osamu KITAMOTO, M. D.), Institute of Medical Science, University of Tokyo, Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108 Japan.

There was no significant difference among the effects of Kanamycin 40 mg/kg, Capreomycin 40 mg/kg, Viomycin 40 mg/kg and Lividomycin 40 mg/kg given alone twice weekly, but combined effects of these drugs to RFP were clearly observed (Exp. VII).

緒 言

結核化学療法における抗結核薬の間欠投与は、① 副作用の防止、② 薬剤特有の作用に基づく病巣反応の減少、③ 経済的負担の軽減、④ 外来管理的治療、などの利点を有し薬効に大差がない場合に行なわれる。結核の化学療法はその治療が長期にわたるだけに①～④の各項目はそれぞれ重要な意味をもっている。

初回治療における SM 週 2 日、INH 週 2 日の間欠投与に PAS 毎日投与を加えるいわゆる日本式 3 者併用¹⁾は、近年重症例には INH 毎日投与また SM も一定期間毎日注射されることが多くなつたとはいえ、今日もなお①、②、③の事項を満足する点において優秀な投与方法としてその価値を保っている。

SM を週 2 日注射するとき、医師または看護婦の面前で同時に④の事項、INH の錠剤を比較的大量(14 mg/kg)服用させるところのいわゆる「管理下間欠化学療法」“Supervised intermittent chemotherapy”はインドの Madras における Controlled trial (Tuberculosis Chemotherapy Centre²⁾)の経験から得られた結論であるが、これから発展してイギリスを中心としたヨーロッパでは間欠療法に関心が高まつてきた感がある。

臨床的研究に並行して動物実験的にも種々の抗結核薬につき間欠投与のさいの効果が検討されてきたが、その中では、ことに INH が間欠投与にてもきわめて有効な抗結核薬であることが立証されている。

最近、新抗結核薬として、その効果が INH に匹敵するものとされ、わが国においても臨床共同研究が進行している Rifampicin, [3(4-methyl-piperazinyl-imino-methyl) rifamycin SV] (以下 RFP と略称) に関しても当然その間欠投与の可能性が検討されねばならないが RFP の間欠投与に関する基礎的研究はいまだ内外にきわめて乏しい。ここにおいて著者は、マウス実験的結核症において、RFP 単独間欠投与の効果を種々の投与量、種々の間欠様式にて検討するとともに、間欠投与にさいして Ethambutol, Ethionamide, Pyrazinamide, Kanamycin, Capreomycin, Viomycin, Lividomycin などの二次抗結核薬のうちいかなるものとの併用がよいかを検索して、臨床使用の参考となる基礎的データを得ようと企図し、実験的研究を行ない 2, 3 の知見を得たので報告する。

実験方法

I. 感染

生後 4～5 週の dd 系雌マウスを用いた。結核菌株としては、人型結核菌 H₃₇Rv 株 (実験 III, IV, V, VI) または SM-INH 高度耐性人型結核菌 Schacht 株 (実験 I, II, III) を用い、この小川培地上の集落をかきとり、2 mg/ml 生理的食塩水均等浮遊液を作製、その 0.1 ml/4 g マウスを尾静脈より接種した。菌液作製の都度、これを適宜希釈して小川培地に培養し、接種菌液 1 ml 中の生菌数を算定した。

II. 治療実験

RFP の投与量は 2, 4, 5, 10, 20 mg/kg の各段階とし、毎日法では日曜以外の全日、週 2 日法では火、金曜日、週 1 日法では火曜日に経口投与した。RFP に併用した抗結核薬の種類、投与量および投与方法は次のごとくである。括弧内は、その略称である。これらの投与量は原則として日常ヒトに用いられる投与量 (mg/kg) を基準とし、またヒトの場合に準じて経口投与または筋注した。

Ethionamide	(TH)	20 mg/kg	経口
Ethambutol	(EB)	40 mg/kg	経口
Pyrazinamide	(PZA)	40 mg/kg	経口
Kanamycin	(KM)	40 mg/kg	筋注
Capreomycin	(CPM)	40 mg/kg	筋注
Viomycin	(VM)	40 mg/kg	筋注
Lividomycin	(LVM)	40 mg/kg	筋注

治療薬液の調製法

RFP : 200 mg を正確に秤量し、乳鉢にうつし、Tween 80 を 3 滴加え、混和摩砕しながら水 10 ml を少量ずつ加えて懸濁液をつくつた。これを原液として、用いのぞみ適宜希釈した。このさいたとえば 2 mg/kg の投与量の場合は、マウス平均体重を 25 g として計算し、0.5 mg/ml 液をつくりその 0.1 ml を経口投与するようにした。また他の経口投与剤と同時に投与する場合は、これより 2 倍濃い液すなわち 1 mg/kg 液をつくり用いのぞみ他の併用剤(これも単独投与の場合より 2 倍濃いもの)と等量混じ、その 0.1 ml を経口投与するようにした。

EB, TH, PZA : EB は 200 mg を水 10 ml に溶解、TH は 600 mg を Tween 80 を 3 滴加えて乳鉢上で懸濁液を調製して原液とし、適宜希釈、PZA は 600 mg を水 20 ml に加温溶解した。

KM, CPM, VM, LVM: 1g力価のものを無菌的操作により滅菌蒸留水 100 ml に溶解させ、これを 10 mg/ml の各薬液とした。これを 0.1 ml 筋肉注射すると 40 mg/kg 投与したことになる。

Ⅲ. 経過観察

平均体重の推移を参考にし、マウスの結核による死亡状況の観察を主として治療効果の判定を行なった。また実験によつては、一定時期に

Fig. 1. Body Weight Curve (Experiment I)

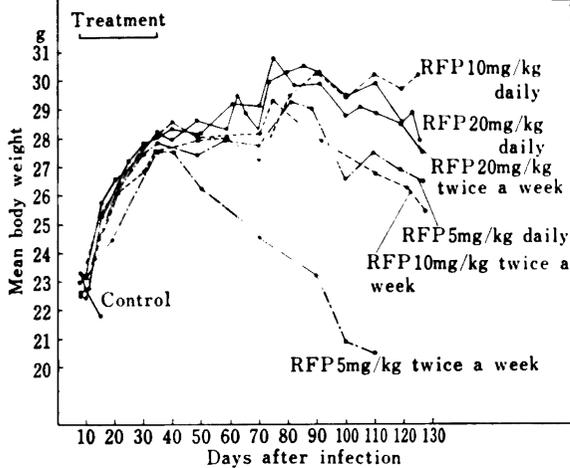
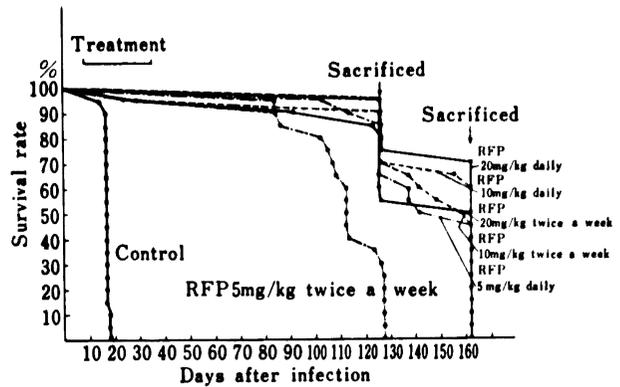


Fig. 2. Survival Rate (Experiment I)



一定数のマウスを屠殺剖検し、その剖検所見および臓器定量培養成績を参考にした。

一連の治療実験においては、感染のみで無治療の対照群のほかに、別に感染しない健全マウス群を1群おき、体重の経過の比較や、剖検にさいしての臓器重量の比較などの参考にした。

実験成績

A. RFP 単独間欠投与実験

RFP 単独で、種々の投与量で、また種々の投与形式で治療した場合の効果を検討するため、以下の諸実験を行なった。

Table 1. Lung Weight, Spleen Weight and Degree of Pulmonary Tuberculous Involvement of Mice Sacrificed 127 Days after Infection (Experiment I)

RFP	No.	1	2	3	4	5	Average
5 mg/kg daily	Lung weight (mg)	600	590	620	680	750	650
	Spleen weight (mg)	350	390	280	300	390	340
	D. P. T. I.	4	5	4	4	5	4.4
5 mg/kg twice a week	Lung weight (mg)	700	700	700	990	790	780
	Spleen weight (mg)	340	380	250	420	250	330
	D. P. T. I.	4	4	4	4	4	4
10 mg/kg daily	Lung weight (mg)	510	410	490	430	710	510
	Spleen weight (mg)	290	250	200	200	210	230
	D. P. T. I.	3	3	4	3	5	3.6
10 mg/kg twice a week	Lung weight (mg)	800	740	850	700	800	780
	Spleen weight (mg)	390	300	210	350	490	350
	D. P. T. I.	4	4	4	4	5	4.2
20 mg/kg daily	Lung weight (mg)	290	290	200	250	300	270
	Spleen weight (mg)	210	210	200	230	300	230
	D. P. T. I.	2	2	2	2	2	2
20 mg/kg twice a week	Lung weight (mg)	400	400	540	400	420	430
	Spleen weight (mg)	230	230	290	280	300	270
	D. P. T. I.	2	2	4	3	4	3

D. P. T. I. : Degree of pulmonary tuberculous involvement.

実験 I

実験目標: RFP 投与量を 20, 10, 5 mg/kg の 3 段階とし, おのおのの週 2 日投与と毎日投与の効果の比較を行なう。

治療実験は Schacht 株感染 (平均接種生菌数: 4×10^7) 1 週後より 4 週間行なつた。すなわち毎日投与群では, 休日を除き計 24 回, 週 2 日投与群では計 8 回経口

投与を行なつた。治療群の編成は次のごとくである。

1. 無治療対照 (マウス数: 20)
2. RFP 5 mg/kg 毎日 (マウス数: 20)
3. RFP 5 mg/kg 週 2 日 (マウス数: 20)
4. RFP 10 mg/kg 毎日 (マウス数: 20)
5. RFP 10 mg/kg 週 2 日 (マウス数: 20)
6. RFP 20 mg/kg 毎日 (マウス数: 20)

Table 2. Results of the Quantitative Cultivation of the Lungs of Mice Sacrificed 127 Days after Infection (Experiment I)

RFP	No.		2		3		4		5	
	10 ^x	10 ³ x								
5 mg/kg daily	+	(7)	+	(4)	+	(8)	+	(8)	+	-
5 mg/kg twice a week	+	(25)	+	-	+	(20)	+	-	+	-
10 mg/kg daily	+	(14)	+	(100)	+	(2)	+	(50)	+	-
10 mg/kg twice a week	-	-	+	(14)	+	-	+	(100)	-	-
20 mg/kg daily	+	(5)	-	-	-	-	-	-	-	-
20 mg/kg twice a week	-	-	+	(95)	-	+	(36)	-	-	-

(): Number of colonies isolated from the lung.

Table 3. Body-, Lung-, Spleen Weight, Specific Lung Weight and Degree of Pulmonary Tuberculous Involvement of Mice Sacrificed 162 Days after Infection (Experiment I)

RFP	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5 mg/kg daily	Body weight (g)	27	25	28	28	18	30	27	24	22	25	-	-	-	-	-
	Lung weight (mg)	900	850	500	600	600	450	700	950	750	700	-	-	-	-	-
	Spleen weight (mg)	350	300	200	250	200	250	350	300	300	250	-	-	-	-	-
	S. L. W.	330	340	180	210	330	150	260	400	340	280	-	-	-	-	-
	D. P. T. I.	5	5	5	5	5	4	4	4	5	5	-	-	-	-	-
10 mg/kg daily	Body weight (g)	29	30	29	26	35	33	30	23	28	30	18	32	31	-	-
	Lung weight (mg)	750	700	450	850	380	400	600	700	800	450	750	750	320	-	-
	Spleen weight (mg)	350	250	200	350	220	140	200	200	300	300	200	250	250	-	-
	S. L. W.	260	230	160	330	110	120	200	300	290	150	420	230	100	-	-
	D. P. T. I.	5	5	4	4	4	5	5	4	5	4	4	5	4	-	-
10 mg/kg twice a week	Body weight (g)	25	24	22	23	18	18	25	18	20	25	-	-	-	-	-
	Lung weight (mg)	700	1,000	750	900	800	850	900	800	830	800	-	-	-	-	-
	Spleen weight (mg)	300	450	200	350	200	200	300	200	210	300	-	-	-	-	-
	S. L. W.	280	420	340	390	440	470	360	440	420	320	-	-	-	-	-
	D. P. T. I.	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-	-	-
20 mg/kg daily	Body weight (g)	30	32	30	27	30	32	30	28	30	28	32	31	36	27	30
	Lung weight (mg)	300	300	300	200	200	350	300	250	200	200	300	300	320	250	200
	Spleen weight (mg)	150	150	150	200	150	250	200	200	120	120	150	150	200	120	200
	S. L. W.	100	90	100	70	70	110	100	90	70	70	90	100	90	90	70
	D. P. T. I.	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	2
20 mg/kg twice a week	Body weight (g)	27	26	25	25	29	27	26	29	24	30	32	-	-	-	-
	Lung weight (mg)	900	750	800	750	700	700	720	460	700	600	660	-	-	-	-
	Spleen weight (mg)	250	300	260	250	250	200	250	250	220	250	200	-	-	-	-
	S. L. W.	330	290	320	300	240	260	280	160	290	200	210	-	-	-	-
	D. P. T. I.	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	-	-	-	-

S. L. W. : Specific lung weight. D. P. T. I. : Degree of pulmonary tuberculous involvement.

7. RFP 20 mg/kg 週2日 (マウス数:20)

成績

(1) 平均体重の推移 (図1)

無治療対照群は感染後早期に急速に体重減少がみられ、また治療群中では 5 mg/kg 週2日投与群が感染後 35 日を頂点として以後他の治療群とかけはなれて著しい体重減少を来たした。

(2) 延命効果 (図2)

対照群では感染後 18 日までに全マウスが死亡した。治療群中では 5 mg/kg 週2日群のみ感染後 84 日頃より急激に死亡数の増加が目立つた。他の治療群は成績良好で、ほぼ同様の経過をたどった。

(3) 剖検および定量培養所見

剖検 1: 感染後 127 日目、治療中止後 92 日目に各治療群より任意に 5 匹ずつ取り出したマウスを屠殺、肺および脾重量を測定するとともに青木¹⁷⁾に従い肺病変度を記載した (表1)。その後これら摘出肺を滅菌生食水 5 ml に浮遊させ homogenizer にて 5 分間攪拌、それを 1% NaOH にて 10¹ および 10² 倍に希釈、その 0.1 ml を小川培地に流して培養した。(表2)

最も顕著な所見は、20 mg/kg 毎日群の肺重量が最も少なく、肺病変度も最も軽度なことであつた。肺定量培養成績においても、この群は 5 例中 4 例が菌培養陰性であつた。次に病変少なく菌培養陰性例の多かつたものは 20 mg/kg 週2日群であつた。

剖検 2: 感染後 162 日目、治療中止後 127 日目には生残マウス全部を屠殺、体重、肺および脾重量、比肺重、肺病変度などを測定記載した (表3)。また肺定量培養では、今回は 1% NaOH で 10² 倍希釈したものの 0.1 ml を小川培地に培養した (表4)。今回の成績も 20 mg/kg 毎日の成績が抜群で、15 例中 11 例は菌培養陰性であつた。ただし 15 例中 4 例はわずかながら菌増殖がみられたので 20 mg/kg 毎日の投与量でも完全な殺菌効果が必ずしも期待できないと思われる。20 mg/kg 週2日の成績はこれよりはるかに劣つた。

実験 II

実験目標: 実験 I では 5 mg/kg 単独毎日の成績はか

なりよく、週2日の成績はきわめて不良であつた。ただし無治療対照に比べれば、顕著な治療効果が見られた。さらに投与量を下げて 2 mg/kg の単独週2日と毎日の場合の効果の比較はどうであろうかを明らかにしようとした。治療実験は、今回は RFP が少量の関係上 Schacht 株感染 (平均接種生菌数: 8×10⁷) 後比較的早期の4日後より開始し、19 日間行なつた。すなわち毎日群では休日を除き計 16 回、週2日群では計 6 回経口投与を行なつた。治療群の編成は次のごとくである。

Fig. 3. Body Weight Curve (Experiment II)

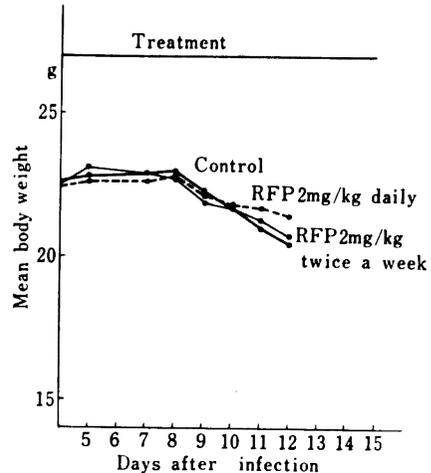


Fig. 4. Survival Rate (Experiment II)

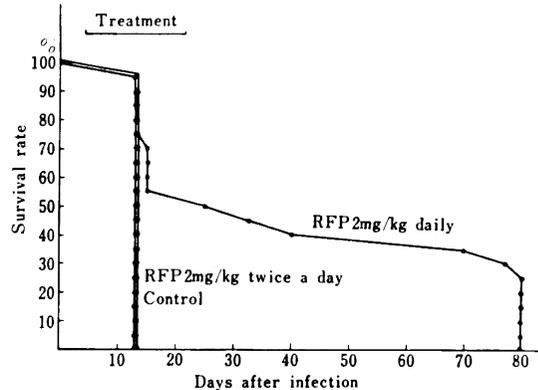


Table 4. Results of the Quantitative Cultivation of the Lungs of Mice Sacrificed 162 Days after Infection (Experiment I)

RFP	No.	No. of colonies isolated from the lung.														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5 mg/kg daily	卅	+(24)	+(17)	+(15)	+(14)	+(10)	+(7)	+(6)	+(5)	+(3)	—	—	—	—	—	
10 mg/kg daily	卅	+(15)	+(10)	+(9)	+(7)	+(4)	+(4)	+(3)	+(2)	+(1)	+(1)	+(1)	+(1)	—	—	
10 mg/kg twice a week	卅	+(51)	+(27)	+(19)	+(10)	+(10)	+(4)	+(2)	—	—	—	—	—	—	—	
20 mg/kg daily	+	+(3)	+(2)	+(2)	+(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
20 mg/kg twice a week	+	+(16)	+(10)	+(6)	+(5)	+(4)	+(3)	+(3)	+(2)	+(1)	+(1)	—	—	—	—	

(): Number of colonies isolated from the lung.

1. 無治療対照 (マウス数: 20)
2. RFP 2 mg/kg 毎日 (マウス数: 20)
3. RFP 2 mg/kg 週2日 (マウス数: 20)

成績

平均体重の推移 (図3) においては、RFP 2 mg/kg 毎日投与群は、週2日投与群よりやや優り、延命効果 (図4) においては、対照および週2日投与群とも、感染後13日にて全マウス死亡したが、毎日投与群においては、感染後30日目まで50%の生残率を示した。

実験Ⅲ

実験目標: RFP投与量を実験Ⅰと同じく20, 10, 5 mg/kgの3段階とし、今回はその週1日投与の効果を、そのほかの他の投与形式の効果と比較する。

治療実験は、H₃₇Rv感染 (平均接種生菌数: 3×10⁷) 後10日目より3週間としたが、この間、週1日投与群の経口投与は計3回のみであった。治療群の編成は次のごとくである。

1. 無治療対照群 (マウス数: 15)
2. RFP 20 mg/kg 週1日 (マウス数: 25)

Fig. 5. Body Weight Curve (Experiment III)

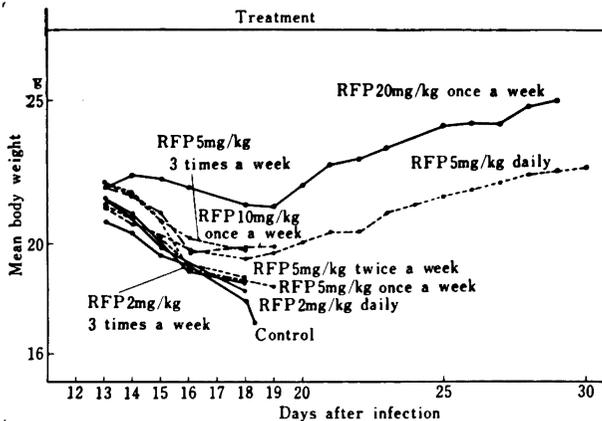
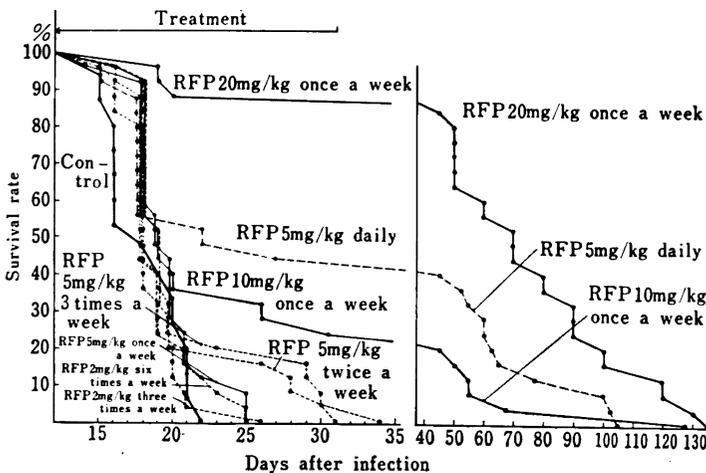


Fig. 6. Survival Rate (Experiment III)



3. RFP 10 mg/kg 週1日 (マウス数: 25)
4. RFP 5 mg/kg 毎日 (マウス数: 25)
5. RFP 5 mg/kg 週3日 (マウス数: 25)
6. RFP 5 mg/kg 週2日 (マウス数: 25)
7. RFP 5 mg/kg 週1日 (マウス数: 25)
8. RFP 2 mg/kg 毎日 (マウス数: 25)
9. RFP 2 mg/kg 週3日 (マウス数: 25)

成績

(1) 平均体重の推移 (図5)

20 mg/kg 週1日群は治療中から、すなわち週1回計2回投与後から顕著な体重上昇が見られ、それに次いで5 mg/kg 毎日群が顕著であった。10 mg/kg 週1日群はこれよりはるかに劣った。

(2) 延命効果 (図6)

20 mg/kg 週1日の延命効果は最も顕著で、次いで5 mg/kg 毎日であった。すなわち全群の優劣の序列は20 mg/kg 週1日 > 5 mg/kg 毎日 > 10 mg/kg 週1日 > 5 mg/kg 週3, 2日 > 5 mg/kg 週1日, 2 mg/kg 毎日, 同週3日であった。

なお、20 mg/kg 週1日と10 mg/kg 週2日の比較では、週間投与量の合計は同じであるが、前者の効果がはるかに良好であった。(図9b, 10b)

実験Ⅳ

実験目標: RFPを1日1回投与した場合と1日分2 (朝夕) で投与した場合の効果を比較する。このさいのRFP 1日投与量は前実験において週1日の投与でも十分効果の認められた20 mg/kgとした。

治療実験はH₃₇Rv感染 (平均接種生菌数: 9×10⁷) 11日後より3週間行なった。ただしこの間の投与回数は1日1回投与で計4回、分2投与で計8回となる。治療群の編成は次のごとくである。

1. 無治療対照 (マウス数: 25)
2. RFP 20 mg/kg 週1日, 1日1回投与 (マウス数: 25)
3. RFP 20 mg/kg 週1日, 1日分2投与 (マウス数: 25)

成績

(1) 平均体重の推移 (図7)

感染18日後から分2投与群のほうが1回投与群よりもわずかに体重減少の度が少なくなったが、両群とも顕著な差ではない。

Fig. 7. Body Weight Curve (Experiment IV)

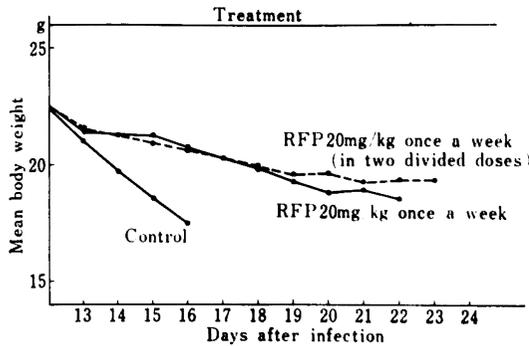
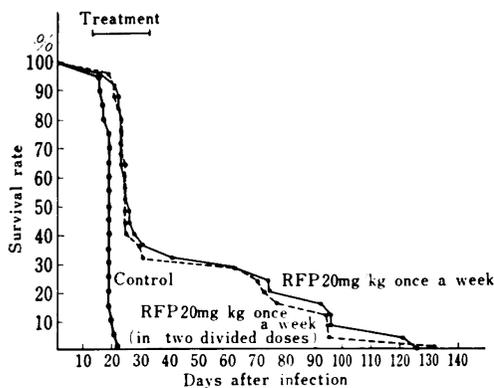


Fig. 8. Survival Rate (Experiment IV)



(2) 延命効果 (図8)

分2投与群と1回投与群の生残率曲線はほとんど同様の経過をたどった。

小 括

RFP単独で、種々の投与量で、また種々の間欠形式で治療した場合の効果を検討した成績は次のごとく要約される。

1. RFP 投与量 20, 10, 5 mg/kg で週2日法と毎日法の効果を比較すると、20 mg/kg 毎日 > 20 mg/kg 週2日 > 10 mg/kg 毎日 = 10 mg/kg 週2日 = 5 mg/kg 毎日 > 5 mg/kg 週2日であった。

2. RFP 投与量 2 mg/kg で週2日法と毎日法の効果を比較すると、2 mg/kg 毎日 > 2 mg/kg 週2日 = 無治療対照であった。

3. RFP 20 mg/kg の場合は週1日でも顕著な効果が得られ、5 mg/kg 毎日、あるいは 10 mg/kg 週2日より優れていた。このさい 20 mg/kg を1日1回に投与しても分2で投与してもその効果には著差は認められなかった。

4. RFP 10 mg/kg 週1日投与の効果は 5 mg/kg 毎日投与より劣っていた。しかし 5 mg/kg 週3日ないし週2日投与よりは優れていた。

B. RFP と他剤併用間欠投与実験

RFP の間欠投与にさいして、いかなる二次抗結核薬と併用すべきかを検討するために、PZA, TH, EB, KM, CPM, VM, LVM などとの併用実験を施行した。

実験V

実験目標: RFP の投与量・投与形式を 20 mg/kg 週1日, 10 mg/kg 週2日, 5 mg/kg 週2日とし、おのおのの投与日に PZA 40 mg/kg を併用し、併用効果の有無・程度を検討する。

治療実験は、H₃₇Rv 感染 (平均接種生菌数: 9×10⁷) 後 11 日目より3週間行なつた。すなわち週1日法では計4回、週2日法では計7回投与した。治療群の編成は次のごとくである。

1. 無治療対照 (マウス数: 20)
2. RFP 20 mg/kg 週1日 (マウス数: 25)
3. RFP 10 mg/kg 週2日 (マウス数: 25)
4. RFP 5 mg/kg 週2日 (マウス数: 25)
5. PZA 40 mg/kg 週2日 (マウス数: 25)
6. RFP 20 mg/kg } 週1日 (マウス数: 25)
PZA 40 mg/kg }
7. RFP 10 mg/kg } 週2日 (マウス数: 25)
PZA 40 mg/kg }
8. RFP 5 mg/kg } 週2日 (マウス数: 25)
PZA 40 mg/kg }

成 績

(1) 平均体重の推移 (図9)

RFP 20 mg/kg 週1日の群と、これに PZA を併用した群の2群の体重減少が顕著に緩徐であつた。この2群の比較では併用群のほうがより緩徐であつた。

RFP 10 mg/kg, 5 mg/kg, PZA 40 mg/kg おのおの週2日単独群および RFP 5 mg/kg・PZA 40 mg/kg 週2日併用群の4群は対照と同様に体重減少が著明で起伏のない下降線を示した。RFP 10 mg/kg に PZA を併用した群がこれよりもごくわずか、より緩やかな曲線を示した。

(2) 延命効果 (図10)

Fig. 9 a. Body Weight Curve (Experiment V)

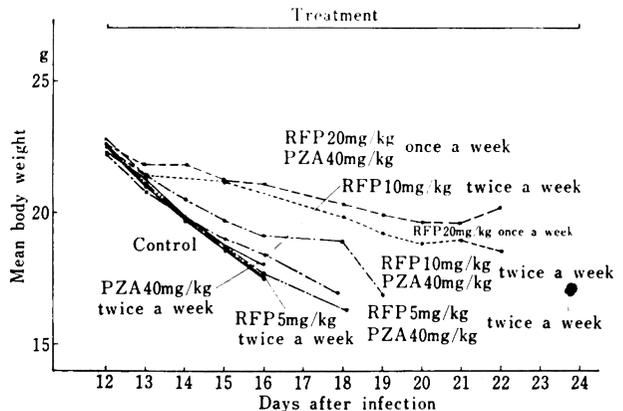
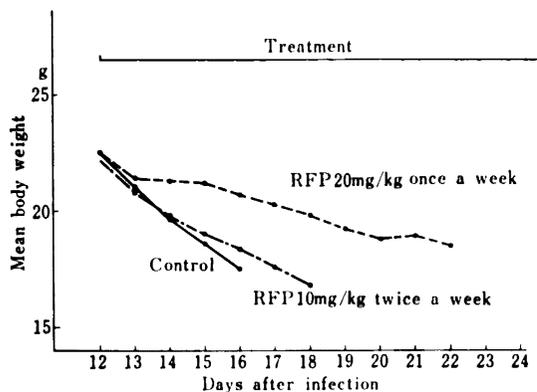


Fig. 9 b. Body Weight Curve (Experiment V)



RFP 20 mg/kg 週1日の群と、これに PZA を併用した2群の生命の延長は顕著であつた。この2群の比較では、併用群に、より早期に死亡する例が若干多く見られたが、その後の生残群の死亡曲線はほとんど同等の傾向をたどつた。

なお、この実験における RFP 10 mg/kg 週2日投与の成績が、実験 I の成績より劣つたのは、この実験では治療開始が遅れて、すでに結核が高度に進展していたためと考えられる。

実験 VI

実験目標：RFP の投与量を 2 mg/kg の少量にて、TH あるいは EB との併用効果の有無・程度を検討する。

治療実験は RFP 投与量が比較的少量とした関係上、Schacht 株感染（平均接種生菌数： 8×10^7 ）後比較的早期の4日目より開始し、19日の間に週2日ずつ、計6回の投与が行なわれた。治療群の編成は次のごとくである。

1. 無治療対照 (マウス数：20)
2. RFP 2 mg/kg
週2日 (マウス数：20)
3. EB 40 mg/kg
週2日 (マウス数：20)
4. TH 20 mg/kg
週2日 (マウス数：20)
5. RFP 2 mg/kg }
EB 40 mg/kg }
週2日 (マウス数：20)
6. RFP 2 mg/kg }
TH 20 mg/kg }
週2日 (マウス数：20)

成績

(1) 平均体重の推移 (図 11)

RFP, TH, EB の各単独投与群は対照群と同等に、感染8日後から体重減少が著明となり急速な下降曲線をとつた。

これに対し RFP·TH, RFP·EB, 併用群では一時下降した体重曲線も感染 15 日後ころから上昇傾向を示し、治療終了後も約1週間はこの傾向を続けた。

(2) 延命効果 (図 12)

RFP, TH, EB の各単独投与群は対照群と同等に、感染後 15 日以内の早期に全部のマウスが死亡した。

これに対し RFP·TH, RFP·EB 併用群の生命の延長は顕著であつた。この両群を比較すると、感染 80 日後の時点では両者ほとんど同時に生残率は零となつたが、全体の経過を眺めると、RFP·TH 群のほうが RFP·EB 群よりも、より良好な成績であつた。

実験 VII

実験目標：RFP の投与量を 4 mg/kg とし、これを週2日経口投与し、同時に、KM, CPM, VM, LVM などの

Fig. 10 a. Survival Rate (Experiment V)

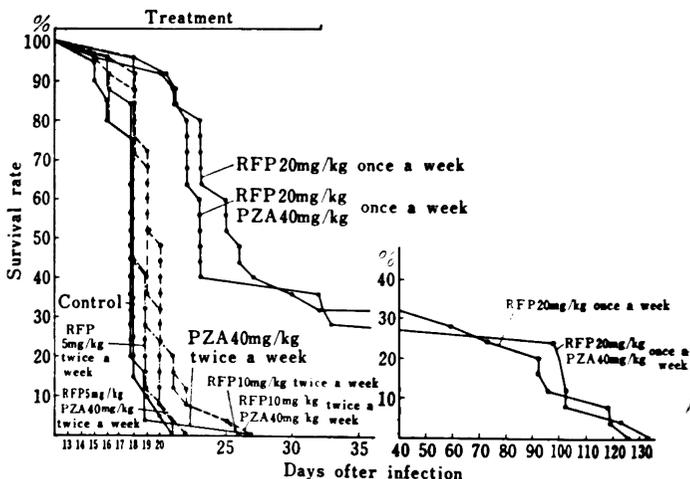
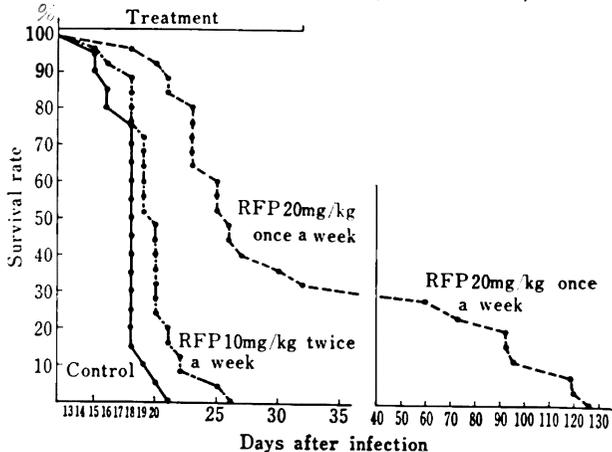


Fig. 10 b. Survival Rate (Experiment V)



互いに近縁の、日常しばしば間欠的に筋注で使用される抗生物質を40 mg/kgの量で併用注射して、その併用効果を検討する。

治療実験は $H_{97}R_v$ 感染 (平均接種生菌数: 30×10^7) 7日後より、28日間に週2日ずつ計9日行なつた。治療群の編成は次のごとくである。

Fig. 11. Body Weight Curve (Experiment VI)

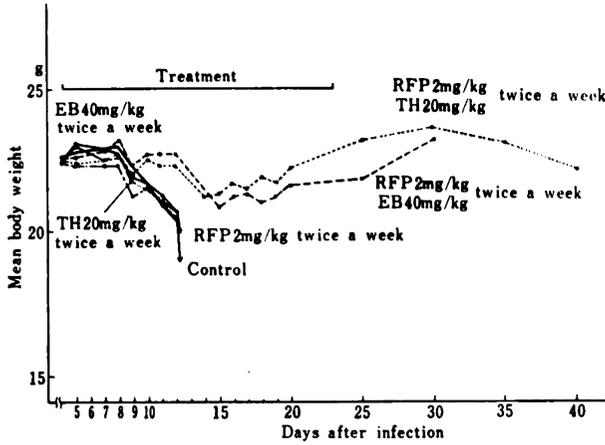


Fig. 12. Survival Rate (Experiment VI)

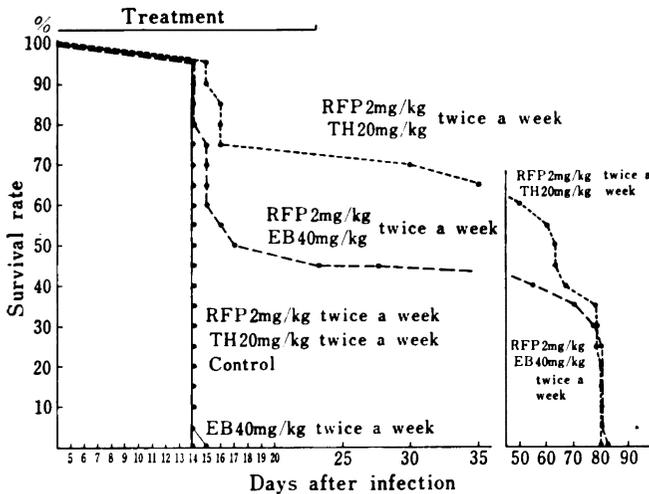
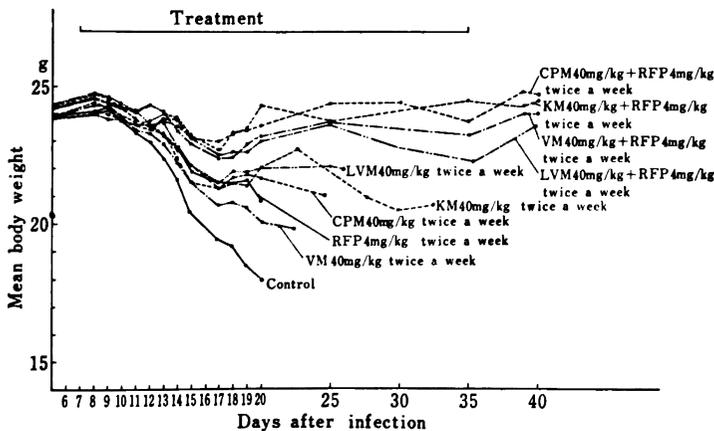


Fig. 13. Body Weight Curve (Experiment VII)



1. 無治療対照 (マウス数: 16)
2. RFP 4 mg/kg 経口
週2日 (マウス数: 16)
3. KM 40 mg/kg 筋注
週2日 (マウス数: 16)
4. CPM 40 mg/kg 筋注
週2日 (マウス数: 16)
5. VM 40 mg/kg 筋注
週2日 (マウス数: 16)
6. LVM 40 mg/kg 筋注
週2日 (マウス数: 16)
7. RFP 4 mg/kg }
KM 40 mg/kg }
週2日 (マウス数: 16)
8. RFP 4 mg/kg }
CPM 40 mg/kg }
週2日 (マウス数: 16)
9. RFP 4 mg/kg }
VM 40 mg/kg }
週2日 (マウス数: 16)
10. RFP 4 mg/kg }
LVM 40 mg/kg }
週2日 (マウス数: 16)

成績

(1) 平均体重の推移 (図 13)
併用群は体重の回復がみられ、単独群は漸次下降をたどり、対照群はさらに急峻な下降を示した。
(2) 延命効果 (図 14)
感染5週後の時点でみると、 $KM > LVM > CPM > VM > RFP$ の順に延命効果が認められた。

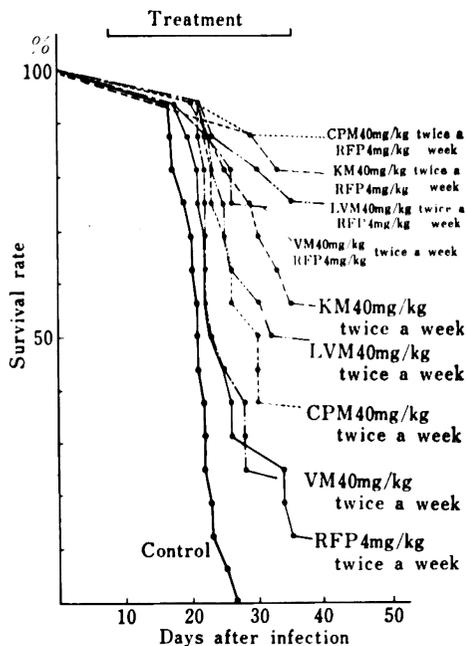
併用4群では、いずれも、さらに顕著な延命効果の増強がみられた。

小括

RFPの間欠投与に、同時に、PZA, TH, EB, KM, CPM, VM, LVMなどを併用して、その併用効果の有無を検討した実験成績は以下のごとく要約される。

1. RFPにPZAを併用した実験では、体重曲線から見ると併用したほうがやや良好のごとく観察されたが、生残率曲線からは併用効果は認められなかつた。
2. RFP・TH, RFP・EBの併用効果は顕著に認められた。今回の実験

Fig. 14. Survival Rate (Experiment VII)



条件では前者のほうが優る成績であつた。

3. RFP と KM, CPM, VM, LVM などとの併用効果も明らかに認められた。

総括ならびに考案

Rifampicin (RFP) は *Streptomyces mediterranei* から産生される抗生物質 Rifamycin SV から出発して開発された、半合成抗生物質で、人型結核菌に対する阻止効果は INH と SM の中間、他の抗結核薬との間に交叉耐性がなく、1日 450 mg 1回の経口投与で臨床的に十分有効な血中濃度が得られることなどが示されている。

結核化学療法における抗結核薬の間欠投与の目的は緒言に述べたごとくであるが、この RFP 間欠投与に関する基礎的研究遂行の動機となつたものは RFP のもつていくつの特徴点である。すなわち、

1. RFP は強い殺菌的效果を有する。すなわち増殖期はもちろん、静止期の結核菌に対し、0.5 mcg/ml で bactericidal action を発揮する³⁾。

2. いわゆる wild strain における自然耐性変異菌の分布がきわめて低率である⁴⁾。Grumbach, Rist⁵⁾ によるとその比率は $1:10^8$ である。

このため RFP 治療により耐性となる危険度も比較的少ないと考えられる。したがつて RFP の間欠投与にさいしても好都合である。

3. 経口投与でほとんど副作用を示さず、しかも高い血中濃度が得られる。副作用の少ないことは、間欠投与にさいして大量の投与が可能となる。

4. RFP はヨーロッパでも非常に高価な薬剤である。このために開発国でもその使用が制限されている。この点からも間欠療法の研究が必要となつてくる。

以上の諸点より、著者は、マウス実験的結核症において、A. RFP 単独間欠投与実験および、B. 他の抗結核薬との併用間欠投与実験を施行した。成績の要約は各項目の小括に記したごとくであるが、この基礎的成績を臨床に導入するにさいして、とくに考慮すべき点を総括し、考察を加えると、おおよそ次のごとくであろう。

RFP の投与量と病巣内結核菌に対するいわゆる sterilization あるいは eradication については、Grumbach⁶⁾ はマウス実験的結核症に 25 mg/kg を毎日投与して4カ月治療でも 50% のマウスで菌が陽性であることを報告し、Batten⁷⁾ によれば 40 mg/kg 毎日、120 mg/kg 週2日投与すれば、4カ月治療でマウスの肺・脾から結核菌が検出できなくなるという。著者の成績からも、ことに間欠投与の場合、1日 10 mg/kg 以上が必要で、実際上はできれば 20 mg/kg あるいはそれ以上が望ましい。

RFP と他の抗結核薬との併用に関する動物実験としては INH との併用効果が確かめられている⁸⁾⁹⁾。が、二次抗結核薬との併用やことにその間欠投与実験については、その報告がきわめて少ない⁹⁾。これらの併用効果に関しては、むしろ临床上の使用経験が、国際学会のコロキウムやシンポジウムで中間報告的に種々述べられてきている¹⁰⁾¹¹⁾。

これらの中で最も多く試みられているのが EB との併用であろう。EB も比較的新しい抗結核薬であるので、諸外国でも再治療患者に新併用療法を行なうとすれば、残されている EB に RFP を加えることになるのは当然である。報告されている成績はほとんど、毎日投与方法であるが、この併用方式はかなり良好とされている。これに INH を加えた RFP·INH·EB 併用は Freerksen¹²⁾ によれば従来の SM·INH·PAS 3 者併用よりも優れているという。療研¹³⁾ のいわゆる Controlled Trial 方式による RFP·EB の併用に関する臨床研究では、RFP の週2日投与と毎日投与が比較され、両者ほとんど同等 (6カ月後の培養陰性化率 80% 以上) の効果が報告されている。RFP の間欠投与に関する大規模な臨床研究の成績として興味があるが、このさいの RFP の投与量は1日 450 mg であり量としては必ずしも大量ではない。このさい、著者の間欠大量投与の成績から RFP をさらに増量したらどうであろうとも考えられる。今後の臨床上の課題であろう。また Canetti ら⁹⁾ の動物実験の成績のように、はじめ1カ月毎日投与し、以後間欠投与に切替えるという方式も参考になる。

著者の実験では、RFP·TH の併用効果が RFP·EB と同等あるいはそれ以上に認められた。Freerksen¹²⁾ らの

マウス実験的結核症に対する実験でも、RFP 5 mg/kg に TH 10 mg/kg を併用した成績は、EB 25 mg/kg (これらはいずれも毎日投与されている) を併用した成績よりも優れている。RFP と TH の併用に関しては臨床上の報告は EB との併用に比べるとはるかに少ない。再治療患者の多くは、すでに TH が使用済みであることも関係するであろう。また TH による胃障害や肝障害を考慮して EB が併用剤として先に選ばれることもありうる。しかし TH の副作用を防止する意味でこれを間欠的に投与することは一方策である。しかも著者の成績では RFP も TH も両者同時に間欠併用して十分有効である。この意味からこの RFP・TH 間欠併用方式は、TH 未使用の患者に対し、臨床応用の価値があると思われる。

日本における既治療患者の中には、すでに種々の抗結核薬が使用されているにもかかわらず、PZA が未使用のまま残されているものがかなり多い²⁰⁾。かかる患者に対しては RFP・PZA という併用が当然考えられる。しかし著者の実験ではこの併用方式の効果はほとんど認められなかった。PZA は元来毎日投与される抗結核薬で、しかも必ずしも強力ではないので間欠投与では併用効果が現われないのであろうか。いずれにしても、PZA は肝毒性も強いので、この併用の臨床使用は慎重を要するものと思われる。

KM, CPM, VM は日常臨床で普通間欠投与される抗生物質で、その抗結核作用はすでに認められている。互いに程度の差はあるが部分的交叉耐性が問題にされている。LVM (Lividomycin) は名古屋の土壌から分離された *Streptomyces lividus* から産生される抗生物質で、これも、これらと同等の抗結核作用を有し、しかも交叉耐性が部分的に共通する。お互いに近縁の物質と思われる。ここにおいて著者は、これらを同一条件で実験的マウス結核症に投与し、その間欠的単独投与の効果と比較すると同時に RFP との同時併用間欠投与の効果調べた。KM, CPM, VM の優劣については Grumbach⁶⁾ のマウス実験的結核症に対する実験成績によれば 200~400 mg/kg の投与量で CPM>KM>VM の序列であり、松宮²¹⁾もマウス実験的結核症に 20 mg/kg の投与量と比較して、同じ傾向の成績を得ている。ただしその成績をみればとくに顕著な差ではないようである。著者の 40 mg/kg 間欠投与の成績でも、LVM を含めてこれら 4 者の間の抗結核作用の差は顕著ではない。ただし、いずれも RFP との併用効果は、はつきり認められた。臨床応用に値する併用方式と思う。

以上要するに動物実験の成績がそのまま臨床に直結するものとは考えないが、著者の以上の成績は、新抗結核薬 Rifampicin の間欠投与にさいしての投与量・投与方法・併用抗結核薬の種類に関し、臨床応用上参考となりうる諸点を明らかにしたものと考える。

結 論

マウス実験的結核症に対する Rifampicin (RFP) 間欠投与の効果も、投与量・間欠形式・併用薬剤などの面から検討して以下の成績を得た。

1. RFP 投与量 20, 10, 5 mg/kg で週 2 日法と毎日法の効果を比較すると、20 mg/kg 毎日 > 20 mg/kg 週 2 日 > 10 mg/kg 毎日 ≒ 10 mg/kg 週 2 日 = 5 mg/kg 毎日 > 5 mg/kg 週 2 日、であった。

2. RFP 投与量 2 mg/kg で週 2 日法と毎日法の効果を比較すると、2 mg/kg 毎日 > 2 mg/kg 週 2 日 = 無治療対照、であった。

3. RFP 20 mg/kg の場合は週 1 日でも顕著な効果が得られ、5 mg/kg 毎日、あるいは 10 mg/kg 週 2 日より優れていた。このさい 20 mg/kg を 1 日 1 回に投与しても、分 2 で投与してもその効果には著差はなかつた。

4. RFP 10 mg/kg 週 1 日投与の効果は 5 mg/kg 毎日投与より劣っていた。しかし 5 mg/kg 週 3 日ないし 2 日投与よりは優れていた。

5. RFP に Pyrazinamide (PZA) を併用した実験では、体重曲線から見ると併用したほうがやや良好のごとく観察されたが、生残率曲線からは併用効果は認められなかつた。

6. RFP・Ethionamide (TH), RFP・Ethambutol (EB) の併用効果は顕著に認められた。今回の実験条件では、前者のほうが優る成績であった。

7. RFP と Kanamycin (KM), Capreomycin (CPM), Viomycin (VM), Lividomycin (LVM) などとの併用効果も明らかに認められた。

文 献

- 1) Kumagai, T.: The Science Reports of the Research Institute Tohoku Univ., Series C, Vol.8 (Suppl.), 1958.
- 2) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras, India: Lancet, I: 1078, 1963.
- 3) Arioli, V., Pallanza, R. and Furesz, S. et al.: Arzneimittel Forsch., 17: 523, 1967.
- 4) Verlist, L. and Gyselen, A.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98: 923, 1968.
- 5) Grumbach, F. and Rist, N.: Rev. Tuberc. (Paris), 31: 749, 1967.
- 6) Grumbach, F.: Tubercle, Lond., 50: 12 (Suppl.), 1969.
- 7) Batten, J.C.: Tubercle, Lond., 50: 294, 1969.
- 8) Freerksen, E., Rosenfeld, M. and Matsumiya, T.: Praxis der Pneumologie, 23: 450, 1969.
- 9) Canetti, G. and LeLirzin, M.: Tubercle, Lond., 50: 280, 1969.
- 10) Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy (Tokyo), Vol.2, 1970.
- 11) Proceedings of the Scandinavian Symposium

- on CPM, EB & RFP., Scandinavian J. Resp. Dis. (Suppl. No. 69), 1969.
- 12) Symposium RIFADINE, Paris, Janvier 1969., Revue Tuberculose (Paris), Tome 33 bis, 1969.
 - 13) International Colloquim Borstel, May 1968., Antibiot. et Chemoth. (Basel), Vol. 19, 1969.
 - 14) Gyselen, A. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 98: 933, 1968.
 - 15) Raleigh, J. W.: Transaction of the 28th VA-Armed Forces Pulmonary Disease Conference (Cleveland), Jan., 1969.
 - 16) Freerksen, E., Rosenfeld, M. and Orłowski, E. H.: Beitr. Klin. Tuberk., 141: 273, 1970.
 - 17) 青木正和: 結核, 36: 354, 昭36; 41: 67, 昭41.
 - 18) 結核療法研究協議会: 結核, 45: 227, 昭45.
 - 19) 福原徳光・斉藤健利: 45回日本結核病学会総会シンポジウム(仙台), July 1970.
 - 20) 山本和男・井上幾之進他: 45回日本結核病学会総会(仙台), July 1970.
 - 21) 松宮恒夫: 日本胸部臨床, 27: 772, 昭43.

本論文の要旨は、第77回日本結核病学会関東地方会、および第45回日本結核病学会総会において発表した。

終りにのぞみ恩師北本治教授のご指導ならびにご校閲を深謝するとともに、福原徳光、松宮恒夫、小林宏行諸博士および宮川成子氏らのご協力を感謝します。