

非定型抗酸菌症に対する Rifampicin の効果

非定型抗酸菌症研究協議会

山本正彦・青木正和・岡田静雄・河辺秀雄
 喜多舒彦・小松幹雄・阪本譲治・柴田 実
 下出久雄・中村善紀・長尾貞雄・永田 彰
 永見忠孝・平沢亥佐吉・前川暢夫・横内寿八郎

受付 昭和 47 年 7 月 18 日

THE EFFECT OF RIFAMPICIN ON ATYPICAL
MYCOBACTERIAL DISEASES*

Japan Research Committee on Atypical Mycobacterial Diseases

Masahiko YAMAMOTO, Masakazu AOKI, Shizuo OKADA, Hideo KAWABE,
 Nobuhiko KITA, Mikio KOMATSU, Joji SAKAMOTO, Minoru SHIBATA,
 Hisao SHIMOIDE, Yoshinori NAKAMURA, Sadao NAGAO,
 Akira NAGATA, Tadataka NAGAMI, Isakichi HIRAZAWA,
 Nobuo MAEKAWA and Juhachiro YOKOUCHI

(Received for publication July 18, 1972)

The effect of Rifampicin (RFP) on atypical mycobacterial diseases were observed in 2 cases caused by *M. kansasii*, 2 cases by *M. scrofulaceum*, and 29 cases by *M. intracellulare*.

RFP was administered orally in the dose of 450 mg once daily before breakfast for 6 months.

One of 2 cases caused by *M. kansasii* was female, 54 years of age, far advanced, and the other, male, 64 years of age, far advanced. One of 2 cases by *M. scrofulaceum* was male, 74 years of age, minimal, and the other, male, 59 years of age, moderately advanced. The background factors of 29 cases by *M. intracellulare* were as follows: male 23 cases, female 6 cases; older than 60 years of age 16, between 40 and 59 years of age 11, younger than 39 years of age 2; minimal 1, moderately advanced 22, far advanced 6; cases without cavity 1, with nonsclerotic walled cavity 1, with sclerotic walled cavity 27.

In 2 cases caused by *M. kansasii*, bacilli were converted to negative and slight improvement of chest roentgenogram was observed in both cases after treatment with RFP.

In 2 cases by *M. scrofulaceum*, the therapeutic effects of RFP were not obtained.

In 29 cases by *M. intracellulare*, the percentage of positive bacilli in sputum before and after administration of RFP was as follows: 2 months before RFP treatment 77.7%, 1 month before 80.7%, and after starting RFP treatment, at 1 month 64.2%, at 2 months 53.8%, at 3 months 70.3%, at 4 months 77.7%, at 5 months 63.3% and at 6 months 73.0%. The change of chest roentgenogram after 6 months treatment was as follows: improved in 0, unchanged in 25, and deteriorated in 3 cases. It was concluded that the effect of RFP on the atypical mycobacterial diseases caused by *M. intracellulare* was slight, and only transient negative

* c/o 2nd Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School, Kawasumi, Mizuho-Cho, Kizuho-ku, Nagoya 467 Japan.

conversion of bacilli was obtained in limited number of cases after one or two months administration of RFP.

Side effects of RFP was noticed in 2 cases by *M. intracellulare*; namely, transient elevation of S-GOT in one case, and nausea in the other.

1. 緒 言

非定型抗酸菌は一般に抗結核剤に対する感受性が低く^{9)~10)}、したがって非定型抗酸菌症に対する化療効果は良好とはいえないのが現状であり¹¹⁾、新しい有効な薬剤の開発が望まれるところである。

Rifampicin (RFP) は肺結核症に対して有力な化学療法剤であることは、すでに諸家の一致して認めるところであるが^{12)~14)}、非定型抗酸菌のうちにはRFPに対して感受性のあるものも⁹⁾¹⁰⁾あり、非定型抗酸菌症に対する一つの治療剤としての可能性が考えられる。

われわれは今回全国16施設の参加を得て、RFPの非定型抗酸菌症に対する治療効果を協同観察する機会を得たので報告する。

2. 観察対象および観察方法

観察対象は *M. kansasii* 症2例、*M. scrofulaceum* 症2例、*M. intracellulare* 症29例でその背景因子は表1に示すごとくで *M. kansasii* 症の2例は、男1例、女1例、いずれも Far advanced, 硬化壁空洞例であり、*M. scrofulaceum* 症の2例はいずれも男、Moderately advanced 1例、Minimal 1例、非硬化壁空洞例1例、空洞なし1例、*M. intracellulare* 症29例では男23例、女6例、Far advanced 6例、Moderately advanced 22例、Minimal 1例であつた。

RFPの投与方法はRFP 1日450mg 1回早朝空腹時に投与することとし、併用薬は自由としたが、表1に示すごとく、*M. kansasii* 症2例ではいずれも併用薬あり(うち2例いずれも感性剤)、*M. scrofulaceum* 症2例では1例は併用剤なし、他の1例は併用剤あり(耐性剤のみ)、*M. intracellulare* 症29例では併用剤なし12例、併用剤あり27例(感性剤あり5例、耐性剤のみ12例)であつた。

RFPの耐性は1%小川培地の場合10mcg/ml完全耐性または10mcg/ml、50mcg/mlのいずれの濃度にも不完全耐性を示すもの¹⁵⁾、10%血清加Kirchner培地では0.3mcg/ml以上に発育するもの¹⁶⁾とした。

3. 観 察 結 果

M. kansasii 症の2例のうち1例(表1, case 1)は54歳女、F型の広範な病巣を有するもので、昭和41年

胸部X線撮影に肺病変発見治療せず放置、42年8月高熱、痰、咳あり、胸部X線にて再発見、外来にてSM-PAS-INH併用が44年11月まで行われたが、X線所見は次第に増悪、排菌持続せるため国療東京病院に入院、*M. kansasii* 症と判明した。直ちにKM, EB, INH, 続いてKM, TH, CSの治療が行われ排菌の減少がみられた。45年4月からKM, THに加えてRFPの投与が行われたが以後は排菌なく、RFP投与6ヵ月後には空洞壁の菲薄化がみられた。この例の *M. kansasii* はTHには2mcg/ml、RFPは2.5mcg/mlに部分耐性をみるのみでいずれも臨床的には感性であると考えられた。

M. kansasii 症の残りの1例(表1, case 2)は64歳男、B₂Kzの高度進展例で昭和19年胃切除の既往歴あり、昭和42年ごろから咳、痰あり、昭和44年12月胸部X線撮影を行つたところ肺病変発見、直ちに入院、SM-PAS-INH治療を行つたが45年3月に至つても菌は陰性化せず、*M. kansasii* 症と判定したので45年4月からRFP-TH-CSの3者併用に切り替えたところ45年5月から排菌陰性化し、6ヵ月後には空洞の縮小がみられた。この例の *M. kansasii* はRFP, TH, CSのいずれにも感性であつた。

以上の *M. kansasii* 症についてはRFPの投与は有効であつたものと考えられる。

M. scrofulaceum 症の1例(表1, case 3)は74歳男、Bc₁(Ky₁?)で42年初め集検で胸部病変発見、42年8月国立福井療養所に入院、以後 *M. scrofulaceum* の排菌が断続している。昭和45年5月KM-EBに変えてRFP投与を行つたが、陰性であつた *M. scrofulaceum* の排菌が投与3ヵ月後には再陽転した。この例の *M. scrofulaceum* はRFPに対して耐性であつた。

M. scrofulaceum 症の他の1例(表1, case 4)は59歳男、B₂Kb₂で16歳のときから石工、昭和32年珪肺発見、昭和32年4月から県立愛知病院外来で治療中であるが、*M. scrofulaceum* の排菌が10年来持続している。昭和44年2月からRFP-INH投与を行つたが排菌陰性化は得られなかつた。この例の *M. scrofulaceum* はRFPに対して耐性を示した。胸部X線所見はいずれも不変であつた。

以上の *M. scrofulaceum* 症についてはRFPの投与は無効であつたと考えられる。

M. intracellulare 症でRFPの投与を行つたものは

Table 1. List of Cases

Case No.	Species of atypical mycobacteria	Sex	Age	Chest roentgenogram	Atypical mycobacteria in sputum before and after treatment with RFP											Course of chest roentgenogram with RFP	Antituberculous-drugs combined with RFP* O Susceptible drugs	Susceptibility of AM to RFP**	Remarks	
					-1	0	1	2	3	4	5	6	3 month	6 month						
1	M. kansasii	F	54	Fa	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2b	K, ④	S	
2	"	M	64	Fa	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2b	④, ⑤	S	
3	M. scrofulaceum	M	74	Min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	R	
4	"	M	59	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	I	R	
5	M. intracellulare	M	72	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
6	"	F	66	Ma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	R	
7	"	M	68	Ma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	E	R	RFP discontinued after 4 months because of noneffectness
8	"	M	63	Ma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	I, T	R	
9	"	M	37	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
10	"	M	59	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
11	"	M	52	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	E, T	R	
12	"	F	66	Fa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	④	R	
13	"	M	57	Fa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
14	"	M	37	Fa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	C	R	Serum GOT level elevated transiently
15	"	F	62	Fa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	C	R	
16	"	F	61	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
17	"	M	54	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
18	"	M	62	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
19	"	M	55	Ma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	I, ④	R	
20	"	M	71	Fa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	I, ④	R	
21	"	M	60	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	RFP was not given transiently because of nausea
22	"	F	55	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	E	R	
23	"	M	64	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	I	R	
24	"	M	50	Min	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	R	
25	"	M	64	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	S, P, I	R	Died for breast cancer after 3 months
26	"	M	61	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	Z, E, I	R	
27	"	M	67	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4	CP, E, I	R	
28	"	M	70	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	-	S	
29	"	M	60	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	④, I	S	
30	"	M	40	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	E	S	
31	"	M	59	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	E	R	
32	"	M	56	Fa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	④, T	R	RFP discontinued after 4 months because of noneffectness
33	"	F	43	Ma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4	-	R	

* K: Kanamycin, T: Ethionamide, C: Cycloserine, I: Isoniazide, E: Ethambutol, Z: Pyrazinamide, CP: Capreomycin
 ** S: Susceptible, R: Resistant

Table 2. *M. intracellulare* in Sputum before and after Treatment with RFP () %

<i>M. intracellulare</i> in sputum	Months before and after treatment with RFP							
	-1	0	1	2	3	4	5	6
Positive	21(77.7)	21(80.7)	18(64.2)	14(53.8)	19(70.3)	21(77.7)	17(65.3)	19(73.0)
Negative	6(22.2)	5(19.2)	10(35.7)	12(46.1)	8(29.6)	6(22.2)	9(34.6)	7(26.9)
Not exam.	2	3	1	3	2	2	3	3

29例であり、RFPの投与開始後の各月の排菌の経過は表2に示すごとくであり、菌陽性率はRFP投与前月77.7%、投与当月80.7%であるのに対して、RFP投与1カ月後は64.2%、2カ月後は53.8%と減少の傾向がみられたが、3カ月以後は再び陽性率が増加し3カ月後70.3%、4カ月後77.7%、5カ月後65.3%、6カ月後73.0%となつた。またRFP投与が持続的(3カ月以上連続)の菌陰性化をもたらしたのではないかと考えられるのは2例(case 11, 12)のみであつた。

胸部X線所見は改善をみたものはなく、一時的の悪化をも加えて3例に悪化がみられた。

これらの例のうちRFP投与前の*M. intracellulare*のRFPに対する感受性は14例について測定されたが感性は2例、耐性は12例であり、RFPの感受性とその治療効果とは明らかな相関はみられなかつた。

以上*M. intracellulare*症の場合、RFP投与は一時的な菌陰性を少数例にみる以外は、その効果は期待できないものと思われる。

副作用は2例についてみられ、1例(case 14)では血清GOT値の一時的な上昇がみられたが、RFPの投与を継続したところ短時間で正常に復した。他の1例(case 23)はRFP投与後3カ月で悪心がありRFPを1カ月休薬、続いてRFP 450 mg 週2回に減量継続した。

RFP投与中止例(脱落例)は3例にみられ、RFP無効と判断されたため4カ月で投薬中止された2例(case 8, 33)および3カ月後乳癌で死亡した1例である。

4. 考 案

*M. kansasii*がRFPに対して感受性を有することは下出⁹⁾、杉山⁸⁾、久世¹⁰⁾がすでに注目しているところであり、今回の協同観察においてもRFPが*M. kansasii*症に有効な薬剤であることが明らかとなつた。RFPは今後*M. kansasii*症治療の主軸的な薬剤となると考えられ、*M. kansasii*症の治療にはこれにTH, CSなどの他の感性のある薬剤を配するのがよいと考えられる。

*M. scrofulaceum*のRFPに対する感受性の成績は、杉山⁸⁾によれば12株中感受性6株、久世¹⁰⁾によれば8株中感受性6株とされており、かなりの率に感受性株があるとされている。今回の2例はいずれも無効であつた

が、今後は例数をまして検討を重ねるべきと思われる。

*M. intracellulare*のRFPに対する感受性は、*M. kansasii*および*M. scrofulaceum*の場合より低く、杉山⁸⁾によれば感受性株は10株中2株、久世¹⁰⁾によれば23株中12株とされており、今回の成績では感受性株は14株中2株であつた。実際の臨床成績でも菌陰性化の効果はきわめて乏しく、わずかに投与開始後1~2カ月後に一時的な排菌減少または陰性化をみたにすぎない。このことは*M. intracellulare*の場合RFPに併用すべき感性剤がきわめて乏しいことにもよると考えられる。

*M. intracellulare*症の治療には外科的療法が推奨されているが、掩護のための有効薬剤がないため外科的療法の合併症もままみられている¹¹⁾。したがつてRFP投与後一時的にみられる排菌陰性化の時期に外科的療法を行うことは今後考慮すべき一つの方法であろう。

5. 結 論

*M. kansasii*症2例、*M. scrofulaceum*症2例、*M. intracellulare*症29例についてRFP 1日450 mg 連日投与を6カ月行いその治療効果を検討した。

*M. kansasii*症2例についてはRFP投与は有効であつたと考えられる。

*M. scrofulaceum*症2例についてはRFP投与は無効であつたと考えられる。

*M. intracellulare*症29例についてのRFPの効果は投与開始後1~2カ月の間に一時的な菌陰性化が少数例にみられた他は乏しいものと考えられる。

RFPをご提供いただいた第一製薬株式会社に謝意を表します。

本協同観察の立案、集計は青木正和、山本正彦によつて行われ、本論文の製作は山本正彦があつた。本観察の一部は第46回日本結核病学会総会において青木正和により発表された。

文 献

- 1) Lewis, A. G. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 80: 188, 1959.
- 2) Marks, J. and Trollope, D. R.: Tubercle, 41: 127, 1960.

- 3) Virtanen, S.: Acta Tuberc. Scand., 40:182, 1961.
- 4) Guy, L.R and Chapman, J.S.: Amer. Rev. Resp. Dis., 84:746, 1961.
- 5) Pfuete, K.H. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 92:470, 1965.
- 6) Johanson, W.G and Nicholson, D.P.: Amer. Rev. Resp. Dis., 99:73, 1969.
- 7) Yamamoto, M. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 96:779, 1969.
- 8) 杉山浩太郎:日結研報告, 1969.
- 9) 下出久雄:日胸, 29:106, 1970.
- 10) 久世文幸他:第46回日本結核病学会総会発表, 1971.
- 11) 山本正彦:非定型抗酸菌症, 金原出版, 1970.
- 12) 堂野前維摩郷他:結核, 45:251, 1970.
- 13) 堂野前維摩郷他:結核, 45, 257, 1970.
- 14) 結核療法研究協議会:結核, 45:227, 1970.
- 15) 結核療法研究協議会:結核, 45:317, 1970.
- 16) 津久間俊次他:日胸, 28:380, 1969.