

結核症へのリファブチンの使用経験

森本 耕三 吉山 崇 久世 眞之 奥村 昌夫
 佐々木結花 吉森 浩三 尾形 英雄 倉島 篤行
 工藤 翔二

要旨：〔目的〕結核症に対するリファブチン（RBT）の使用状況を明らかにする。〔対象〕複十字病院において2008年10月から2011年11月までにRBTを投与された42例（うち3例を除外）。〔結果〕平均年齢は69.7±18.1歳，BMIは19.1±3.4 kg/m²であった。リファンピシン（RFP）からRBTへの切り替えまたはRBT使用の理由は，RFPによる副作用28例（消化器症状16例，肝機能異常7例，皮膚症状6例，腎機能障害1例，血小板減少1例，以上重複を含む），薬剤相互作用6例，RFP耐性またはRFP耐性疑い5例であった。RBTを3週以上投与可能であった症例は，副作用による変更症例のうち20例（71.4%），それ以外では9例（81.8%）であった。腎機能障害以外はすべての副作用でRBT投与可能であった。〔考察〕RFPの副作用は結核治療の妨げとなるが，RBTへの変更により減感作が不要であること，治療期間の短縮などのメリットがある可能性が示唆された。

キーワード：結核症，副作用，リファンピシン，リファブチン

はじめに

リファブチン（RBT）は2008年10月より発売となったリファマイシン系薬剤（ミコブティン[®]，ファイザー社）である。

結核症に対するRBTの効果については，アルゼンチン，ブラジル，タイで行われた無作為比較試験において，リファンピシン（RFP）600 mg，RBT 150 mg，RBT 300 mgの3群で細菌学的有効性は最終観察時点でそれぞれ89%，94%，92%で，再発はRFP群1人，RBT群ではそれぞれ2例であり，3群ともに結核治療には同等の効果と認容性があると結論された¹⁾。また南アフリカで行われたオープンラベル比較試験ではRFP 600 mgとRBT 300 mgを比較し，菌陰性化率は24週目で93.5%，93.8%，再発は3.8%，5.1%であり，こちらも両剤が同等の効果認容性をもつことを明らかにしている²⁾。

本邦において以前は，HIV感染者の播種性MAC症に対する予防および治療のために，エイズ治療薬研究班に依頼することで使用可能であったことから，本薬の承認発売はHIV感染者にかかわらず抗酸菌治療のヴァリエー

ションを高めることと期待されている。しかし，RBTの国内発売時には日本人患者を対象とした臨床試験を実施していないため，学会推奨に則った使用を行いつつ，データを集積・共有することが重要である。今回，当院における3年間のRBT投与症例の検討を行った。

対象および方法

複十字病院において2008年10月から2011年11月までに結核症と診断した患者1129症例のうちRBTを投与された42例（3.7%）を対象とした。副作用以外の理由で2週間以内に中止となった3例を除外し，39症例のカルテレビューを行った。3週間以上投与継続可能であった症例を治療成功例とした。RBT導入理由として，RFPによる副作用によるもの以外に，RFP耐性または耐性疑いおよび薬剤相互作用考慮によるものをまとめて解析した。

RFP，RBTによる副作用は以下のとおりとした。消化器症状：吐き気・嘔吐・腹痛などを訴え50%以下の摂食量となっていることを確認，または，下痢が1日以上続いているもの。肝機能障害，腎機能障害，血小板減少は血液検査所見で明らかな異常傾向を認め主治医が薬剤

による副作用と判断したもの、とした。皮膚障害は掻痒の有無にかかわらず他の原因が否定される皮疹とした。

HorneらはRFPによる副作用を、definite：RFP再投与で再発し中止で改善を確認、probable：RFP以外の抗結核薬を導入して再発を認めないもの、possible：疑われる薬剤が一つも再投与されていない場合、としている³⁾。対象例では、RBT投与はRFPの副作用が疑われた場合にRFP再投与を行わずに導入を試みられており、また成功のいかんにかかわらず他の疑われる薬剤の再投与が含まれていたことから、全てprobable例とした。

結 果

患者背景は、男性27例（69%）、女性12例（31%）。平均年齢は69.7±18.1歳であり、女性がやや高かった（男性65.7歳、女性78.8歳）。体重は男性が高かったが（男性51.7 kg、女性42.1 kg）、Body mass indexはほぼ同じであった（Table 1）。

RBT導入理由は、副作用が28例（男性19例/女性9例）、副作用以外の理由が11例（男性8例/女性3例）であった。副作用の内訳は消化器症状16例（52%）と最も多く、肝機能障害7例（23%）、皮膚障害6例（19%）、腎機能障害、血小板減少がそれぞれ1例（3%）であった。薬剤相互作用を考慮した6例の併用薬剤はロピナビル/リトナビル（LPV/RTV）とパロキセチン（SSRI）がそれぞれ2例、イトラコナゾール（ITCZ）、クラリスロ

マイシン（CAM）が1例ずつであった（Table 2）。RBT投与量は、年齢などから主治医判断により150 mg投与されている5例以外は300 mgで投与されていた。

RBT導入成功率は全体で74.4%（29/39例）で、副作用例では71.4%（20例）、それ以外では81.8%（9例）であった。RBTに副作用が認められたのは10例（25.6%）でRFP副作用症例では28.6%（8/28例）であった（消化器関連4例、皮膚障害、肝機能障害各2例、腎機能障害、薬剤相互作用各1例）。RFP副作用の内容ごとに、RBT副作用発現率およびRFPによる副作用以外の症状発現、RBT投与可能率をまとめた（Table 3）。腎機能障害以外のすべてのRFP副作用でRBT導入成功例を認めた。

考 察

日本結核病学会治療委員会が「リファマイシン系抗生物質リファブチンの結核への使用について（「結核医療の基準」の見直し—2008年への追補）を2008年8月に報告している⁴⁾。ここで、RBT使用を検討すべき状況は、「薬剤相互作用のためリファンピシン（RFP）の使用が制限される場合」、および「副作用のためRFPが使用できない場合」とされ、留意点は、「薬物相互作用はRFPより弱いが存在する」。副作用のためにRFPに代えてRBTを使用する場合には「慎重な観察が必要」なこと、またRFPに耐性の結核菌への使用は「一部を除きRBTにも耐性」であり、「多剤耐性結核菌への本剤使用については、その薬剤感受性検査の方法等も含め今後も経験を蓄積してゆく必要がある」としている⁴⁾。

Table 1 Patient characteristics

Male/Female	27 (69%)/12 (31%)
Age (year)	69.7±18.1
Male	65.7±18.8
Female	78.8±13.0
BH (cm)	161.1±11.9
Male	168.3±7.7
Female	148.1±4.3
BW (kg)	48.6±11.2
Male	51.7±10.0
Female	42.1±11.4
BMI (kg/m ²)	19.1±3.4
Male	18.6±3.0
Female	19.9±4.1

BH: body height, BW: body weight
BMI: body mass index

Table 2 The indication for RBT

RFP related AE	28 cases (72%) (31 events)
GI troubles	16 (52%)
Liver dysfunction	7 (23)
Rash on the skin	6 (19)
Renal dysfunction	1 (3)
Thrombocytopenia	1 (3)
Other than AE	11 cases (28%)
Drug interaction with RFP*	6 (55%)
RFP resistant	5 (45)

*LPV/RTV 2, ITCZ 1, CAM 1, SSRI 2
AE: adverse effect, GI: gastro intestinal
RFP: rifampicin RBT: rifabutin

Table 3 The course of after RBT usage following RFP related adverse effects

	Case with RFP related AE	RFP related AE same as RFP (%)	RBT related AE other than RFP related AE	success (%)
GI troubles	16	3 (18.8)	Rash 1	12 (75)
Liver dysfunction	7	1 (14.3)	Rash 1, Renal 1	4 (57)
Rash on the skin	6	1 (16.7)	Liver 1	4 (67)
Renal dysfunction	1	1 (100)		0 (0)
Thrombocytopenia	1	0 (0)		1 (100)

本検討では学会の推奨に則り薬剤相互作用を考慮した6例およびRFP副作用による28例に加え、RFP耐性例または疑いで投与された5例の計39例にRBT投与が行われており、特にRFP副作用に対して積極的に投与されていた。また薬剤相互作用を考慮した症例では、抗HIV薬であるプロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬使用時に限らず投与が行われていた。RFP副作用で71.4%、薬剤相互作用とRFP耐性（疑い）合わせて81.8%と比較的高い割合でRBT導入が成功していることが明らかとなった。

RBT使用についての検討では米国のHorneから7年間で100例の使用報告がある³⁾。ここではRFP副作用には57例に投与され成功率は81%と本検討よりも高い成功率を報告している。これは平均年齢が本検討の73歳に比べ、46.5歳と若い症例が対象となっている影響が考えられる。これに対し、平均年齢が60歳と比較的若かった薬剤相互作用およびRFP耐性（疑い）例に対する導入成功率はHorneらとほぼ同等であった（81.8% vs 83%）。

米国の検討と比して特徴的であったのは、RFPによる消化器症状に対しても積極的に投与し75%と高い成功率を認めていたことである。この16例のうち9例はRFPを中止して症状の回復を待つことなくRBTに切り替えており、7例が導入成功していた。RBTへの直接変更はこれに加えRFP耐性疑い1例と薬剤相互作用考慮例2例に行われていた。もう一つの特徴としてHorneらはRBTへ変更しても副作用を認めた症例は皮膚症状によるものが多かったとしているが、本検討では6例中4例（67%）が導入に成功している。この結果の相違についての原因は明らかではなく、今後症例を集積していく必要があると考えている。

RBT副作用は10例（25.6%）に認めた。副作用内容は消化器症状4例、皮膚症状2例、肝機能障害2例、腎臓機能障害および薬剤相互作用がそれぞれ1例であり、RFPによる副作用の傾向とほぼ変わらないものと考えられた。出現症例に背景的な特徴があるのかを成功例29例と比較したが、成功例68.8歳、失敗例74.2歳とやや失敗例の年齢が高いほかは明らかな差異を認めなかった。2例のAIDS症例はRBT導入成功例に含まれていた。

RFPとRBTの交差耐性について *rpoB* 遺伝子変異の研究では、RFP耐性・RBT感受性に影響する変異としてコドン516、529のアミノ酸変異、518の欠失変異、514の挿入変異が報告されている⁵⁾。また近松らは、RFP耐性・RBT感受性株ではコドン506-508の欠失、511、512、516でのアミノ酸置換を認めたとしている⁶⁾。以上からRFPとRBTの間に完全な交差耐性は成立していないことは明らかであり、MDR-TB 44株のうち約27%がRBT有効である可能性が示されている⁶⁾。RFP耐性が判明し

た場合にはRBT感受性および遺伝子変異検査によりRBT有効性を判断して用いることは意義が大きいことから、今後も症例を重ねたいと考えている⁷⁾。

薬剤相互作用考慮した使用では、比較的成功率が高かったが、RBTによる薬剤相互作用により1例は失敗しており、成功例でも併用薬を増量して用いられている症例が認められた。学会推奨のごとく薬剤相互作用はRFPより弱いが存在するため、慎重な観察が必要と思われた。

本検討では問題点がいくつかあげられる。一つは、Horneらの定義するRFP再投与で副作用が再発し中止により改善が得られたとする definite 症例が含まれていない。このため再投与やRFP減感作療法によりRFP継続投与が可能であった症例が含まれると思われ、比較的良好な結果に影響しているかもしれない。しかし減感作には一定期間を要することから減感作を行わずBBT投与可能であれば投与期間短縮が得られるメリットが示されたものと考えている。次に学会推奨の投与量は5 mg/kgであるが、ほとんどの症例が300 mgで投与されていた。体重換算の投与量であればさらに成功率が高くなった可能性が考えられた。150 mgのカプセル製剤ではあるが学会推奨に則った投与量での効果が示されるべきと思われた。最後に、本検討では他の点滴・内服薬の効果を検討に加えておらず、成功率を高くしているかもしれない。実地臨床では様々な手法で副作用に対応しており、これを除いたRBT導入効果について示すことは困難と考えられた。

RBTへの切り替えは、RFPの減感作には一定期間を要すること、RFPから他剤への切り替えは長期治療を余儀なくされることから、RFPの副作用が疑われる状況では検討する価値があると考えられた。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

文 献

- 1) Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, et al.: Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. Rifabutin Study Group. *Tuber Lung Dis.* 1994; 75: 341-347.
- 2) Gregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al.: Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1462-1467.
- 3) Horne DJ, Spitters C, Narita M: Experience with rifabutin replacing rifampin in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15: 1485-1489.
- 4) 日本結核病学会治療委員会：リファマイシン系抗生物

- 質リファブチンの結核への使用について（「結核医療の基準」の見直し—2008年への追補）。結核. 2008 ; 83 : 679.
- 5) Yang B, Koga H, Ohno H, et al.: Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. J Antimicrob Chemother. 1998 ; 42 : 621-628.
- 6) 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 他: 多剤耐性結核菌におけるRifampicinとRifabutinの交差耐性の検討. 結核. 2009 ; 84 : 631-633.
- 7) 國東博之, 森本耕三, 窪田素子, 他: RFP耐性遺伝子の検出によりRFP耐性を確認し, RBT変更により軽快したMDR-TBの1例. 結核. 2011 ; 86 : 378. (第86回総会抄録)

—————Original Article—————

CLINICAL EXPERIENCE USING RIFABUTIN FOR TREATING INFECTION WITH
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN ELDERLY JAPANESE PATIENTS

Kozo MORIMOTO, Takashi YOSHIYAMA, Masayuki KUSE, Masao OKUMURA,
Yuka SASAKI, Kozo YOSHIMORI, Hideo OGATA, Atsuyuki KURASHIMA,
and Shoji KUDOH

Abstract [Objectives] To clarify whether rifabutin (RBT) can be used for treating tuberculosis in elderly Japanese patients in the clinical setting.

[Method] We performed a clinical chart review from Oct 2008 to Dec 2011, for patients who were diagnosed with tuberculosis and were prescribed rifabutin, at the Fukujuji Hospital (180 beds for respiratory medicine, including 60 for TB). Primarily, we focused on characteristics of patients, the cause for RBT indication, and success rate of treatment.

[Results] During the study period, 1129 patients were diagnosed with tuberculosis, and among these, 42 (3.7%) patients were prescribed RBT. Of these, 39 patients were included in this study (3 were excluded because their prescription was terminated within 2 weeks because of reasons other than adverse effects). In all, 69% patients were male. Mean age was 69 years, and mean body mass index was 19.1 ± 3.4 kg/m². RFP-related adverse effects were observed in 28 patients (72%; age, 73 years); these included gastrointestinal complications in 16, liver dysfunction in 7, skin rashes in 6, and renal dysfunction and thrombocytopenia in 1 each. Additional medication was required in 6 patients, and RBT-

resistant TB was noted in 5 patients (28%; age, 60 years). A success rate of 71.4% was observed in cases of RFP-related adverse effects, and that of 81.8% was observed in cases of other reasons. Except for the patient who experienced renal dysfunction, RBT could be used in all patients who experienced RFP-related adverse effects.

[Conclusion] RBT showed a relatively good success rate, even in patients who experienced RFP-related adverse effects. Thus, RBT could be an alternative in cases of RFP-related adverse effects, even in elderly patients.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Side effect, Rifampicin, Rifabutin

Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kozo Morimoto, Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: morimotok@fukujuji.org)