

Rifampicin に関する基礎的ならびに臨床的検討

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

桐 山 膏 夫
上 領 頼 啓

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION ON RIFAMPICIN

Tadao KIRIYAMA and Yoriaki KAMIRYO

(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M. D.)

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan.

This report deals with laboratory and clinical assessment of Rifampicin on urinary tract infection. The results obtained were summarized as follows.

1) MIC of Rifampicin (RFP) against 183 strains of bacteria which were isolated from urinary tract infection during the recent four month period in our clinic, was determined by plate dilution method. It was discovered by this determination that RFP had excellent antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* and that MICs were less than 0.1 mcg/ml in great majorities of these two species. *E. coli* was proved to be less sensitive to RFP, and MICs were distributed from 3.13 mcg/ml to 200 mcg/ml. Other Gram-negative rods such as *Proteus* and *Pseudomonas* seemed to have much the same sensitivity as *E. coli*. MICs of *Enterococcus* were situated between 1.56 mcg/ml and 50 mcg/ml.

2) Rat tissue assay of RFP was performed 1, 2, 4, 6 and 8 hours following a peroral administration of 10 mg per kg body weight. This tissue assay revealed that the liver had the highest activity and reached a peak of 14.5 mcg/ml six hours after the administration. Activity of other organs was in order as follows—serum, kidney, lung and spleen.

3) Serum concentration of RFP following a single administration of 450 mg in two healthy adults reached a peak level of 3.5 mcg/ml in average four hours later. Urinary recovery rate during the first six hour period came to 6.42% in average in three healthy males who had taken 450 mg of RFP.

4) Of twelve patients who suffered from acute simple cystitis, nine were effectively treated by peroral administration of 450 mg a day for three days. No significant side-effects were encountered in all of them.

緒 言

Streptomyces mediterranei が産生する抗生物質 rifamycin には A, B, C, D および E の 5 つの components がある。Rifampicin (以下 RFP) はこの rifamycin B の一連の誘導体の 1 つである rifamycin SV の 3-formyl 化合物であり、化学的には 3-(4-methyl-1-piperazinyliminomethyl) rifamycin SV である。RFP の特長はグラム陽性菌に対して既知の抗

生物質の中では最高の抗菌力を有し¹⁾、結核菌に対しては INH に次ぎ、SM よりまさる活性を有している²⁾こと、および経口吸収がすぐれ体内持続性が高い³⁾ことなどである。

泌尿器科領域における一般尿路感染症においてグラム陰性桿菌の検出率が増大し、この方面に対して大きな関心が払われている。しかしながら単純性感染症においてはグラム陽性球菌類もやはり重要な問題であることはこんにちでもかわらない。今回、泌尿器科領域

における一般尿路感染症に対する RFP の有用性について検討をおこなう機会を得たので、その成績をここに報告する。

試験管内抗菌作用

最近 4 カ月間に山口大学医学部附属病院泌尿器科において尿路感染症より分離された 183 菌株に対する RFP の最少発育阻止濃度 (MIC) を平板希釈法により測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法に準

じ、増菌用培地にはトリプトソイブイオン(栄研)を、感受性測定用培地にはハートインフュージョン寒天培地(栄研)を使用した。なお RFP の希釈にはできるだけ少量の methyl alcohol で溶解させたのち滅菌蒸留水で希釈して所定の濃度の RFP 溶液を作製した。

その成績は Table 1, Fig. 1~5 に示すごとくであった。すなわち一般に球菌類に対する感受性はきわめて良効であったが、桿菌類にはやや弱いようであった。とくに *Staphylococcus aureus* と *Staphylococcus*

Table 1. Distribution of susceptibility of bacteria isolated from urinary tract infection to RFP (plate dilution method)

	No. of strains	MIC (mcg/ml)												
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>Citrobacter</i>	8								1	3	3	1		
<i>E. coli</i>	32						1	5	13	9	1	2	1	
<i>Klebsiella</i>	15									2	8	4	1	
<i>Cloaca</i>	7										4		3	
<i>Serratia</i>	5								1		2	1		1
<i>Proteus mirabilis</i>	14							2	6	3	2		1	
<i>Morganella</i>	6								3	2				1
<i>Providencia</i>	2												1	1
<i>Pseud. aeruginosa</i>	20									2	13	3		2
<i>Staph. aureus</i>	22	17		2	1			2						
<i>Staph. epidermidis</i>	25	18		4	1			2						
<i>Enterococcus</i>	27					3	1	2	12	7	2			

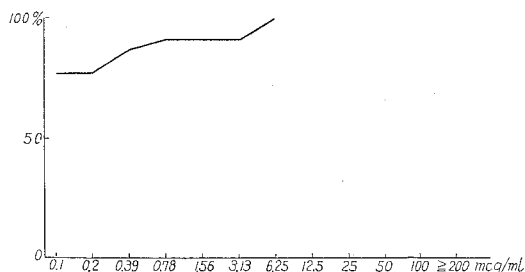


Fig. 1. Cumulative distribution of susceptibility of *Staphylococcus aureus*

epidermidis に対しては全く相似の感受性分布を示し、その効果は抜群で、前者では分離菌の 77.3% が、後者では 72.0% が 0.1 mcg/ml の MIC を示し、わずかの分離菌株が散在的にそれ以上の MIC を示した。しかしそれでも 12.5 mcg/ml 以上の MIC を示した菌株は検出されず累積分布曲線は左上寄りのゆるやかな折線となった (Fig. 2)。これに比べると最近比較的良好に検出されて問題になっている *Enterococcus* の場合には、その感受性はすこし低く、この 44.4% が 12.5 mcg/ml の MIC を有し、これを頂点とする

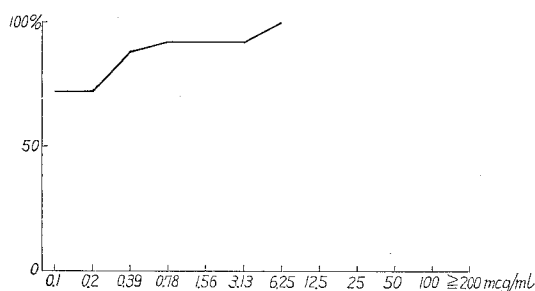


Fig. 2. Cumulative distribution of susceptibility of *Staphylococcus epidermidis*

1 峰性の分布を示し、結局は 70.4% の菌株が 12.5 mcg/ml または 25 mcg/ml の MIC を示すことになった。したがってこの累積分布曲線は、ほぼ中央で比較急な折線を描いた (Fig. 3)。

E. coli の感受性分布は *Enterococcus* のそれとほとんど同じ分布を示し、12.5 mcg/ml を頂点とする 1 峰性の折線を描くが全体として少し右寄りであり、累積分布曲線もその下端が左寄りに広がっているのがやや異なるが全体としては相似であった (Fig. 4)。

したがって *Enterococcus* と同様に 12.5 mcg/ml および 25 mcg/ml の MIC を示す菌株は 68.8% を占めた。

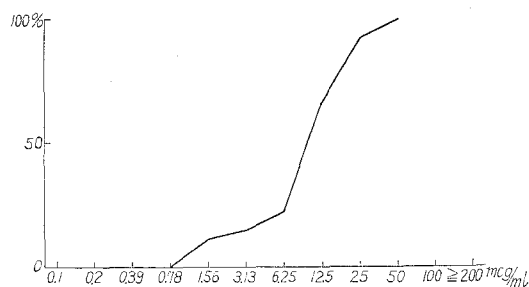


Fig. 3. Cumulative distribution of susceptibility of *Enterococcus*

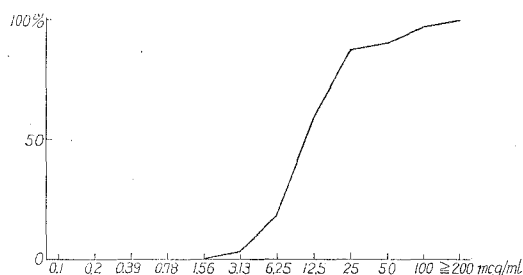


Fig. 4. Cumulative distribution of susceptibility of *E. coli*

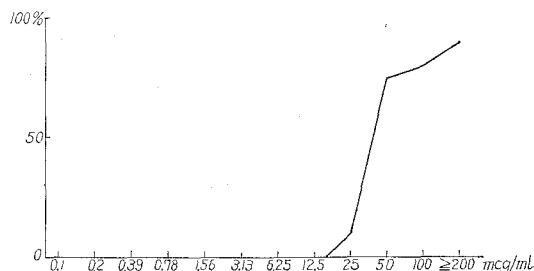


Fig. 5. Cumulative distribution of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa も同様な分布を示すが、*E. coli* より少し右寄りで、累積分布曲線も右寄りの急峻で、やや感受性の少ないことを示した(Fig. 5)。65.0%が 50 mcg/ml の MIC を占めた。

他の菌種は菌株数が少ないため確定的なことはいえないが以上述べたグラム陰性桿菌と同じ傾向にあるようであった。

血中濃度および尿中回収率

朝食約 2 時間後に、腎機能の正常な成人男子に RFP 450 mg を経口投与し、2, 4, 6, 12, 24 時間後の 5 回に採血した。また採尿は 3, 6, 12, 24 時間後の 4 回に分けた。なお症例の都合で Table 2 のごとく、血中濃度の測定には 2 例、6 時間までの尿中回収率の

Table 2. Serum concentration and urinary recovery following single 450 mg administration perorally.

Volunteer	Serum concentration (mcg/ml)					Volunteer	Urinary recovery (%)				
	2 hr	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr		0~3hr	3~6hr	0~6hr	6~12hr	12~24hr
1	4.2	4.1	2.5	1.1	≒0	1	5.76	3.51	9.27	2.38	0.92
2	2.6	2.9	1.9	0.5	≒0	2	3.04	1.87	4.91		
						3	2.94	2.15	5.09		
Mean	3.4	3.5	2.2	0.8	≒0	Mean	3.91	2.51	6.42		

測定には 3 例、以後 24 時間までの尿中回収率の測定には 1 例と対象が不ぞろいとなった。

定量は、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とした薄層カップ法でおこない、標準曲線の作成は pH 7.4 のリン酸緩衝食塩水による段階的の希釈系列によった。尿の希釈にもこの緩衝食塩水を使用した。

血中濃度 (Table 2, Fig. 6) は、4 時間後に最高値になり、3.5 mcg/ml に達した。この値は 2 時間後の 3.4 mcg/ml とほぼ同値で実際の最高値は 2~4 時間後にあることを示唆した。なお 24 時間後には検出不能となった。

6 時間尿中回収率 (Table 2, Fig. 6) は、はじめの 3 時間に 3.91% が、つぎの 3 時間に 2.51% が回収

されて、結局 6.42% と記録された。なお 1 例ではあるが 12~24 時間後も検出可能でこの間に 0.92% が回収された。したがって尿中濃度はつねに 50~100 mcg/ml に達しているものと推論された。

組織内濃度

1 群を 3 匹とした約 250 g の雄性ラット 15 匹に 10 mg/kg の RFP を経口投与し、1, 2, 4, 6, 8 時間後の血清、肺、肝、腎、脾組織内 RFP 濃度を測定した。

RFP をできるだけ少量の ethyl alcohol に溶解し、蒸留水で希釈して 1 mg/ml 溶液とし、この溶液を、あらかじめエーテルで軽く麻酔したラットに胃チュー

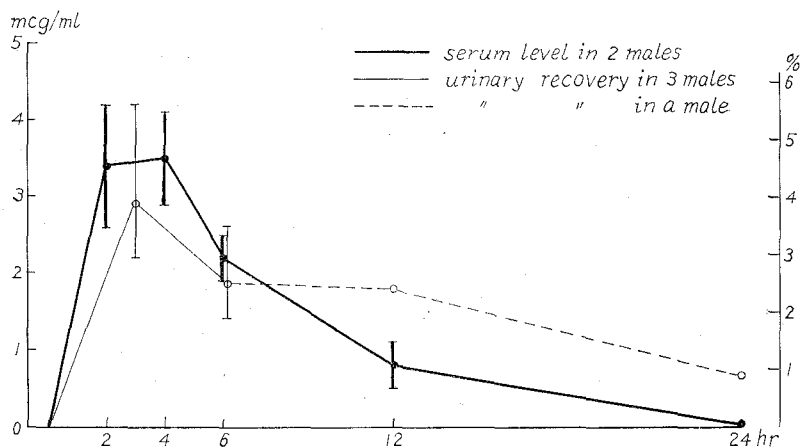


Fig. 6. Serum level and urinary recovery following single 450 mg administration perorally.

ブを挿入し、ここから経口的に投与した。試料の採取は、20 u のヘパリンを腹腔内に注入し、ついでエーテル麻酔下に開腹、採血後、脱血屠殺して目的の臓器を摘出した。3匹の各臓器の等量を取り、1資料とした。

濃度測定には長崎ら⁷⁾の方法によった。すなわち、秤量後氷片にて冷却しつつリン酸緩衝食塩水 (pH 7.4) を適量加えホモジネートを調製した。これを一夜氷室内に保存したのを沸騰水中で1分間加熱除蛋白し、その遠心上清を資料とした。これと同時に回収実験として 5 mcg/ml の RFP リン酸緩衝食塩水 (pH 7.4) 溶液を作成し、これに各臓器ホモジネートを 9:1 に混合した溶液を上と同様に処理して RFP の回収率を測定した。この値で実験値を補正し最終的に各臓器の組織内濃度とした。なお定量法はさきに述べた *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とした薄層カップ法でおこなった。

成績は Fig. 7 のごとくであった。その抗菌活性は肝でもっとも高く、ついで血清、腎、肺、脾の順であった。血清値が4時間後に最高値 5.3 mcg/ml を示したものを除くと、他の肝、腎、肺、脾では6時間後に最高値に達し、その値は肝では 14.5 mcg/g、腎では 3.4 mcg/g であった。

急性膀胱炎に対する治療成績

尿路感染症のなかで比較的一定の病像を示すものは急性単純性膀胱炎であり、しかも同一的な処理が容易であり他機関の成績を利用することも可能である。この目的にかなう薬剤効果判定の基準化も試みられている。したがっていちいち double blind 法をおこなうことを必要としない方向に向かっている。ただこの急

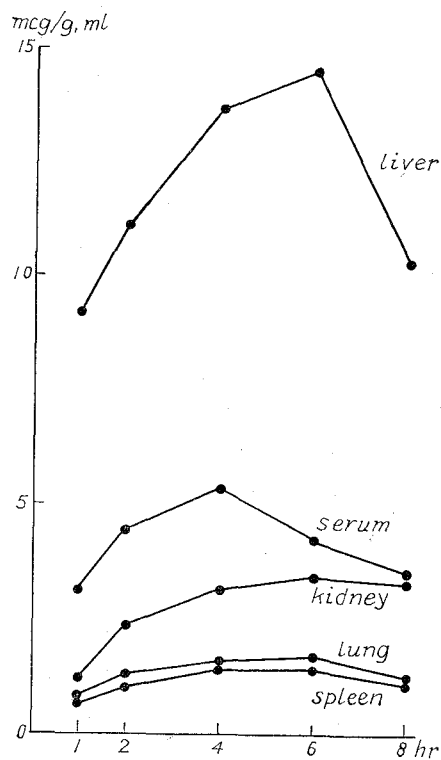


Fig. 7. Tissue concentration of RFP (rat ca 250 g, 10mg/kg per os, *B. subtilis* PCI 219)

性単純性膀胱炎では自然治癒がしばしば観察され、実際の治療成績が mask される危険がある。この点についても研究がすすめられており、治療成績の解釈に便利である。

以上のような意味から急性単純性膀胱炎のみを対象とした。

Table 3. Clinical evaluation of RFP on acute simple cystitis

Case	Age	Sex	Prior to medication(*1)			3 days later to medication(*2)			7 days later to medication			Evaluation		
			Symptoms	Urine		Symptoms	Urine		Symptoms	Urine		Marks		Effectiveness
				WBC	Germ culture (microscopic)		WBC	Germ culture (microscopic)		WBC	Germ culture (microscopic)	*1	*2	
1	28	F	2	++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0	÷	negative	0	—	(negative)	12	0	+
2	36	F	1	++	<i>St. aureus</i> 10 ⁴	0	—	(negative)	0	—	(negative)	11	0	+
3	41	M	2	++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	1	++	<i>E. coli</i> 10 ²	0	÷	negative	12	9	—
4	29	F	1	++	<i>St. epider.</i> 10 ⁸	0	—	negative	0	—	(negative)	11	0	+
5	18	F	2	++	<i>St. aureus</i> 10 ⁵	0	÷	(negative)	0	—	(negative)	12	0	+
6	46	F	1	++	<i>Enterococ.</i> 10 ⁷	1	+	(negative)	1	÷	(negative)	11	3	+
7	40	F	1	++	<i>E. coli</i> 10 ⁸	1	+	<i>Klebsiella</i> 10 ²	0	÷	negative	11	6	+
8	30	F	1	++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0	—	(negative)	0	÷	(negative)	11	0	+
9	33	F	2	++	negative	0	÷	negative	0	÷	(negative)	8	0	+
10	37	M	2	++	<i>Enterococ.</i> 10 ⁵	1	++	<i>Enterococ.</i> 10	0	—	negative	12	9	—
11	50	F	1	++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0	—	(negative)	1	÷	(negative)	11	0	+
12	32	F	2	++	<i>Ps. aerug.</i> 10 ⁷	0	++	<i>Ps. aerug.</i> 10 ⁵	0	+	negative	12	12	—

Table 4. 急性膀胱炎自覚症状経過調査表

記入のしかた 右頁の経過表は、毎日就眠時に一日をふり返って記入して下さい。+++- のいずれかを○でかこんでください。1週間したらご返送ください。

尿意頻数（放尿後すぐまた尿意を感じてオシッコが近い）

- ++ 便所へ行ってもすぐ行きたくなり10分に1回ぐらい便所へ行かないとガマンできない。
- ++ すぐ便所へ行きたくなるが30分から1時間はガマンできる。
- ++ すぐ便所へ行きたくなるが2時間ぐらいはガマンできる。
- 1日に7～8回ぐらいまでしか便所へ行かない。

排尿時疼痛（放尿中またはその前後に痛みを感じる）

- ++ 痛みが強く放尿がらくにできない。痛みどめでも飲まなければガマンできない。
- ++ 放尿時に痛みがあり、オシッコをしにくいが何とかガマンできる。
- ++ 放尿時に痛みが少しあるが、オシッコは比較的らくにでる。
- 全くいつもと同じに放尿ができる。

残尿感（放尿後もじゅうぶんに尿ができずまだ残ってるような感じ）

- ++ そんな感じがある。
- そんな感じはしない。

下腹部自発痛（いつも下腹に痛みや不快感がある）

- ++ いつも下腹にきつい痛みがある。
- ++ 下腹にぶい痛みがあるが忘れていることもある。
- ++ 痛くはないが下腹が気持がわるい。
- そんなことは全くない。

◎この薬をのんで

胃症状（胸ヤケ、ゲップ、ハキ気など胃がわるい）

- ++ 胃がわるくゴハンや薬がノドを通らない。
- ++ 胃が少しわるくなるがゴハンはたべられる。
- 何ともない。

下痢、じんましん

- ++ あり
- なし

その他：クスリを飲んで何かグアイのわるいことがあったら、それを書いて下さい。

急性膀胱炎治療経過表

カルテ	号	おなまえ			男, 女,	才	薬剤		
過去に膀胱炎をしましたか				有・無 (回)	併用薬剤				
月	日	月	日	月	日	月	日	月	日
治療開始日より	治 療 前	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	
尿 意 頻 数	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	
排 尿 時 疼 痛	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	
残 尿 , 感	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	
下腹部自発痛	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	+++ +	
胃 症 状	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -	
下 痢	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	
じんましん	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	
そ の 他									

対象は drop out したものを除いた 12 例である。本来は性別, 年齢も限定すべきであると考えているがここでは男子 2 名を混じ, 年齢も 18 才から 50 才にわたっている。また初診前にすでに 1~3 日間ぐらい投薬をうけている症例が残念ながら含まれている。また初診時に多くの症例で膀胱鏡検査を施行している。

RFP の投与は, 1 日 450 mg を 3 回に分与し 7 日間投与した。

自覚症状については, 投薬開始と同時に Table 4 のごとき調査表をわたし, 記載してもらった。このうち頻尿, 排尿痛を中心に検討し, 他の残尿感, 下腹部自発痛については参考にとどめた。効果判定については高安ら⁶⁾の試案を採用した。そのため尿意頻数 (++) または (++), 排尿時疼痛 (++) または (++) の 2 つが重なったときのみ 2 と配点し, (一) と (一) または (一) と (+) の組合せを 0 と配点した。それ以外はすべて 1 と配点した。また高安らの試案を適用する外にさいして, 細菌所見の改善を 10^8 以上の減少をみたときのみ限定して使用した。

以上, 急性単純性膀胱炎 12 例に対する RFP の効果を評価すると, 症例 3, 10, 12 の 3 例を除いた 9 例 (75.5%) は有効と判定された。有効率 9 例のうち症例 7 は 3 日目の点数が 6 点と高いが, これは *Klebsiella* 10^2 の尿細菌培養所見が 2 点加わっているものの, このぶんは contamination の可能性がある。したがってこれを除外すれば 4 点となり充分効果が認められる症例である。これに対し, 症例 9 は初診時尿細菌培養所見が陰性で, これは初診時前日より服用していた抗生剤の影響か, あるいは非細菌性膀胱炎であったのかは

不明であり, RFP の効果を評価するには多少不向きな症例である。したがってこれを除いて効果をみると 11 例中 8 例 (72.7%) が有効と評価された。

無効例 3 例はいずれも 7 日目にはほぼ治癒の状態になっている。しかし自然治癒が急性単純性膀胱炎の約 20% に見られるという報告⁸⁾, および起炎菌が *E. coli*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* という点から考えて, 耐性検査がおこなわれていないので断定はできないが, RFP が不適合に投与されたもので自然治癒したものと考えられる。

考 察

Staphylococcus aureus に対する RFP の抗菌力はいちじるしくすぐれていて¹⁾, 大部分の菌株が 0.1 mcg/ml 以下の MIC を示し, わずかの菌株が例外的に 12.5 mcg/ml 以下に散在している^{5,6,7,9,12,14,19,20}。しかも従来の抗生剤との間に交叉耐性がないといわれている。*Staphylococcus epidermidis* に対しても *Staphylococcus aureus* と同じくきわめて高い抗菌力を有している。これと比べると *Enterococcus* に対しては弱いがそれでも後述する *E. coli* に対する抗菌力より強く¹²⁾, だいたい両者の中間にある。

グラム陰性桿菌, とくに *E. coli* に対しては抗菌力が劣るが, その感受性分布は比較的均一で高度耐性株が少ない。すなわち臨床分離菌株の大部分は 3.2~50 mcg/ml の MIC を有し, 100 mcg/ml ないしはそれ以上の MIC を示す菌株はわずかである^{5,6,12,14,19}。他のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は, 菌株も少なく断定的なことは不明であるが, ほぼ *E. coli* と同

じである。すなわち、*Proteus*, *Rettergerella*, *Providencia*, は *E. coli* よりわずかに感性であり、*Cloaca*, *Morganella* は *E. coli* と同じくらい、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* はわずかに耐性である。

300 mg 服用後の血中濃度は、報告者^{5,6,7,10,13,14, 19,20)}によってかなりまちまちであるが、2時間後に 1.35~7.5 mcg/ml に達し、6時間尿中回収率は約 8%から 11.1%であり、24時間尿中回収率は 9.9%から 20.9%である。450 mg 投与後の著者の成績は血中濃度については他の成績と同様であるが6時間尿中回収率は他の成績より低い。しかし 450 mg 投与後の6時間尿中回収率について松本らの報告があるが、この値は 4.4%である。

10 mcg/kg の RFP 投与後の臓器組織内濃度については、さらに成績の差が著明であるがラット^{5,6,7, 17,20)}ではだいたい6時間後に最高値に達し、肝、腎、肺、脾の順とするものが多く、血清は4時間後に最高値をとって、肝と腎の間にはいるものが多いが最も低値とするものもある。なお大久保ら⁷⁾は24時間後に腎、脾、肺での濃度が最高値を示すと報告している。また腎組織内濃度が肝組織内濃度を凌駕する成績もあり^{9,11)}、いずれもモルモットを実験動物に使用している点が注目され、種による臓器集中性の差が示唆され、動物における成績がそのままヒトに適用されないことを暗示している。

RFP は体内に摂取されて desacetyl RFP となり活性が低下する。この desacetyl RFP は肝親和性がいっそう大きく、胆汁中へは大部分この形で排泄され、腸肝循環がおこなわれている。RFP の肝での取込みには限度があってそれ以上は腎から排泄される。したがって desacetyl RFP は血中、尿中には約 20%しか存しない¹⁵⁾。このことから清水ら¹⁵⁾は尿路感染症の治療には大量投与がよいとすすめている。

薬剤の治療効果を判定するにさいしては西浦ら¹⁸⁾が述べているごとく、均一な病像を呈する対象を用いて、統一された検討方法でいちど対照実験をおこなっておけば、たとえそのつど対照実験をおこなわなくても臨床的には充分であり、かえって有意義である。尿路感染症の場合、この均一な病像を呈する対象としては、われわれも急性単純性膀胱炎が最適であると考え、統一された検討方法としては現在まだ一定な方法は決定されていないので、高安ら¹⁶⁾の試案を準用した。投薬3日目の所見をもって効果を判定しようと提案したのは大越ら⁸⁾である。この方法が適当か否かは、大越らも述べているごとく今後の検討が必要である。

われわれが高安らの試案を準用したのも一つはこのためである。この試案を採用したもう一つの理由は、西村らによってこの方法での自然治癒率が 21.5% (95%信頼区間 15.5~32.9%) と算定されて¹⁸⁾一つの裏づけがあることである。これらの点については機会があったらわれわれも検討してみたい問題である。

結 語

尿路感染症より分離された 183 菌株に対する RFP の MIC、正常成年男子における RFP 450 mg 経口投与後の血中濃度、尿中回収率および 10 mg/kg 投与後のラット肝、腎、肺、脾、血清内濃度を測定した。これらの結果を参照にして急性膀胱炎 12 例に対して RFP 1 日 450 mg、7 日間の投与をおこない、投与3日目の所見から効果を判定したところ 9 例が有効であった。

稿を終えるにさいしてご指導、ご校閲をいただいた酒徳治三郎教授に謝意を呈します。

文 献

- 1) Arioli, V., Pallanza, R., Furesz, S., and Carniti, G.: A new Rifampicin. I. Bacteriological studies. *Arzneimittelforschung*, **17**: 523-529, 1967.
- 2) Pallanza, R., Arioli, V., Furesz, S. and Bolzoni, G.: A new Rifampicin. II. Laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations. *ibid.* 529-534, 1967.
- 3) Furesz, S., Scotti, R., Pallanza, R. and Mapelli, E.: A new Rifampicin. III. Absorption, distribution and elimination in man. *ibid.* 534-537, 1967.
- 4) Atlas, E. and Turch, M.: Laboratory and clinical evaluation of Rifampicin. *Amer. J. Med. Sci.* **256**: 247-254, 1968.
- 5) 石山俊次・ほか：外科領域における Rifampicin (RFP). 診療, **23**: 1138-1148, 1970.
- 6) 上田 泰・ほか：Rifampicin にかんする研究. *ibid.* 1051~1055, 1970.
- 7) 大久保潤・ほか：新抗生物質 Rifampicin に関する基礎的臨床的研究およびその血液毒性についての検討. *ibid.* 1063-1071, 1970.
- 8) 大越正秋・藤村 伸：抗生物質感受性測定の臨床的意義とくに臨床効果判定の基準化. *医人*, **14**: 516-520, 1965.
- 9) 北本 治・ほか：抗微生物剤の生体内動態に関する

- る研究—Rifamycin AMP (Rifampicin) について. ibid. 1040-1046, 1970.
- 10) 木下康民・ほか：Rifampicin の基礎的ならびに臨床的検討. ibid. 1056-1062, 1970.
- 11) 木村義民・ほか：DK-233 (Rifampicin) に関する基礎的検討. ibid. 1003-1010, 1970.
- 12) 小酒井望・ほか：臨床材料から分離した各種病原細菌の Rifampicin 感受性について. ibid. 974-978, 1970.
- 13) 五味二郎・ほか：Rifampicin に関する基礎的ならびに臨床的研究. ibid. 1047-1050, 1970.
- 14) 柴田清人・ほか：Rifampicin に関する基礎的、臨床的研究. ibid. 1156-1160, 1970.
- 15) 清水喜八郎・ほか：Rifampicin の生体内代謝. ibid. 969-973, 1970.
- 16) 高安久雄・ほか：化学療法剤の効果判定基準について. 日泌尿会誌, **57**：491-495, 1966.
- 17) 長崎泉吉・ほか：Rifampicin (RFP) の吸収、排泄および体内分布に関する研究. 診療, **23**：961-968, 1970.
- 18) 西浦常雄・ほか：急性膀胱炎の自然治癒率と薬剤効果の判定—Cephalexin に関連して—泌尿紀要, **16**：185-191, 1970.
- 19) 真下啓明・ほか：新抗生物質 Rifampicin の基礎および臨床的研究. 診療, **23**：1025-1033, 1970.
- 20) 松本慶蔵・ほか：Rifampicin の基礎的臨床的研究. ibid. 1034-1039, 1970.

血尿 抗アレルギー作用 排尿困難 に 抗炎症作用 排尿痛 上皮賦活作用 尿意頻数 CPP(毛細管透過性亢進)抑制作用 のある

- ▶特発性腎出血，急性出血性膀胱炎（小児出血性頻尿症）の血尿，術後出血をすみやかに消失させる。
- ▶血精液症ないし出血性精囊炎の血精液を消失させる。
- ▶アレルギー性および非細菌性尿道炎の尿糸，炎症を消退させる。
- ▶急性膀胱炎，前立腺肥大症に伴う排尿困難，排尿痛，尿意頻数，残尿感を消退させる。

▶適応症

特発性腎出血，急性出血性膀胱炎（小児出血性頻尿症），急性膀胱炎，急性膀胱尿道炎，非細菌性尿道炎，血精液症，術後出血



強力ネオミノファーゲンC

包装 2ml 10管・100管, 5ml 5管・50管, 20ml 5管・30管 健保薬価 2ml 26円, 5ml 34円, 20ml 139円

M5058 文献御申越先 ミノファーゲン製薬学術部 [〒107]東京都港区赤坂8の10の22 (ニュー新坂ビル)