

Double Blind 法による Rifampicin の検討

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

西 浦 常 雄

田 村 公 一

岐阜大学医学部微生物学教室

上 野 一 恵

二 宮 敬 宇

神 谷 春 子

A DOUBLE BLIND STUDY OF RIFAMPICIN

Tsuneo NISHIURA and Masakazu TAMURA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Gifu University

Kazue UENO, Keju NINOMIYA and Haruko KAMIYA

From the Department of Bacteriology, Faculty of Medicine, Gifu University

A double blind study was made on rifampicin (RFP) and cephaloglycin (CEG) for 55 nonspecific urinary tract infections.

RFP was administered 900 mg/day (b. i. d.) and CEG 2 g/day (q. i. d.), each for three days.

Of 42 acute cystitis, 23 were treated with RFP and all responded, whereas 19 were treated with CEG and 17 responded (Table 2).

There was, however, no statistically significant difference between the effectiveness rate of both drugs ($p=0.1988$).

Out of 13 cases of urinary tract infection other than acute cystitis, 6 were treated with RFP and 3 were cured while 7 with CEG and 4 cured (Table 3).

MIC of RFP for the isolated organisms from the cases above mostly ranged between 6.25 and 25 mcg/ml (Table 5).

Disappearance rate of urinary microorganism after drug administration for acute cystitis was 96% (22/23) in RFP-group and 63% (12/19) in CEG-group. This shows superiority of RFP ($p=0.0098$).

Even after three days' administration, increased RFP-resistance was proved in 4 strains (Table 7).

No side-effects were encountered.

は じ め に

方 法

Rifampicin (以下 RFP と略) は新しい抗結核剤として最近とくに注目されているが、今回われわれはこれを試用する機会をえたので、非特異性尿路感染症における臨床効果を、cephaloglycin (以下 CEG と略) との double blind 法によって比較検討してみた。

1. 対象

急性単純性膀胱炎 (42例) を主としたが、その他の非特異性尿路感染症 (13例) にも使用した。しかし後者は別に分けて効果を判定した。

2. 投与方法

RFPあるいはCEGをdouble blind法でat random

に cord number に従って、それぞれの3日分を投与した。

RFP: 900 mg/日 (150 mg/cap.), 分2 (朝食直後および夕食直後に 3 cap. ずつ)

CEG: 2,000 mg/日 (250 mg/cap.), 分4 (毎食直後および就寝直前に 2 cap. ずつ)

両剤は色も内服方法も異なるので、全く同一の外装にし、箱の中に内服方法を明記した。

3. 検討方法

症状、尿沈渣所見、尿細菌培養所見の3者について投与前および3日後で比較検討した。

女子の採尿はすべて導尿を行ない、膀胱尿について検討した。投与期間中には膀胱鏡検査などは行わず、また他剤の投与を禁じ、水分摂取は普通どおりにするよう指示した。尿沈渣の作成方法、表現方法はわれわれの標準方法に従った。なお RFP の最小発育阻止濃度 (以後 MIC と略) の測定は GAM 寒天培地 (日水) の平板希釈法で行なった。菌数は $10^8 \sim 10^9$ /ml で24時間培養で判定した。

4. 効果判定基準

急性膀胱炎については高安ら²⁾の方法に従い、症状、尿沈渣、細菌培養の3者で判定した (Table 1)。

Table 1 効果判定基準 (高安ら, 1966)

検 討 所 見	不 変	改 善	消 失
症 状	2	1	0
尿 沈 渣	6	3	0
細 菌 培 養	4	2	0
総 合 判 定	有 効	0 ~ 6	
	無 効	7 ~ 12	

その他の尿路感染症については、細菌培養所見のみで判定し、術前にみられた尿路感染菌 (菌数 $>10^5$ /ml) が3日間の薬剤投与によって消失した場合のみを有効と判定した。

成 績

1. 急性単純性膀胱炎

RFP 投与群は23例中23例全例有効、CEG 群は19例中17例有効と判定された (Table 2)。しかしこの両群の成績の差は推計学的には有意の差ではなかった ($p=0.1988$)。したがって RFP は CEG と同様に有効ということになる。

2. その他の尿路感染症

RFP は6例中3例有効、CEG は7例中4例有効

Table 2 急性膀胱炎における成績

	有 効	無 効	計
RFP	23	0	23
CEG	17	2	19
計	40	2	42

Table 3 その他の尿路感染症における成績

	有 効	無 効	計
RFP	3	3	6
CEG	4	3	7
計	7	6	13

Table 4 尿路感染菌の菌種

株 数	投与前	投与後
<i>E. coli</i>	36	11
<i>Klebsiella</i>	2	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1
<i>Cloaca</i>	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	7	1
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
<i>B. anitratum</i>	1	1
<i>Streptococcus faecalis</i>	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
<i>Micrococcus</i>	2	0
<i>Bacteroides convexus</i>	0	1
Undetermined	2	0
計	57	18

と判定された (Table 3)。両群ともほぼ同様な成績で、有効率はやはり急性膀胱炎より低下している。

3. 尿路感染菌の RFP 感受性

今回の検討で薬剤投与前にみられた尿路感染菌は57株で、Table 4のごとく大腸菌が36株 (63%) で、またほとんどが Gram 陰性桿菌であった。混合感染はその他の尿路感染症の中の1例に3種類の細菌がみられただけである (Table 8 の中の3例目の症例)。各薬剤投与後には18株に減少し、Gram 陽性球菌はみられなくなっている。

これらの細菌の RFP 感受性を73株について行なったが、薬剤投与前のもの55株については Table 5のごとく、だいたい 6.25~25 mcg/ml の MIC に分布している。Gram 陽性球菌は株数が少ないが、いずれも 0.19 mcg/ml 以下の感受性を示していた。

Table 5 尿路感染症に対する RFP の最小発育阻止濃度 (薬剤投与前)

MIC mcg/ml	≤1.5	3.1	6.2	12.5	25	50	100≤	計
<i>E. coli</i>		2	5	12	17			36
<i>Klebsiella</i>					2			2
<i>Enterobacter</i>				1				1
<i>Cloaca</i>						1		1
<i>P. mirab.</i>			1	2	4			7
<i>P. vulg.</i>				1	1			2
<i>Pseudomonas</i>						1		1
<i>B. anitratum</i>			1					1
<i>Strept. faec.</i>	1							1
<i>Staphyl. aur.</i>	1							1
<i>Micrococcus</i>	2							2
計	4 (7%)	2 (3%)	7 (13%)	16 (29%)	24 (44%)	1 (2%)	1 (2%)	55

Table 6 薬剤投与による尿路感染菌の推移

細菌の変化		消失	交代	減少 ($>10^2$)	不変	計
急性膀胱炎	RFP	22	0	1	0	23
	CEG	10	2	3	4	19
その他の尿路感染症		7	1	0	7	15
計		39	3	4	11	57

4. 薬剤投与による尿路感染菌の推移

その他の尿路感染症においては Table 6 のごとく約半数が投与後も細菌がみられているが、急性膀胱炎では42株(42例)中32株が投与後は細菌が消失している。後者においては、3日間の RFP 投与によって23株中22株(96%)が消失しているが、CEG 群では、他種菌に交代したものも含めて、投与後に原因菌が消失したのは19株中12株(63%)にすぎない(Table 6)。これは推計学的にも有意の差で($p=0.0098$)、RFP の抗菌作用が CEG より優れていることがうかがわれた。

投与終了後2週以上で再発したものが、急性膀胱炎で2例、その他の群で1例みられている。この3例はいずれも CEG を投与したものである。

投与終了後さらに3～7日後に尿培養検査を行なった症例が19例(21株)あるが、3日後に消失した細菌が再び認められたものが2例ある。いずれも急性膀胱炎の RFP 投与群であるが、1例は同種菌(菌数 10^3 /ml)で他の例は異種菌であった。RFP 感受性はたいした変化はみられておらず、それぞれ thiamphenicol か sulfamethizole で簡単に治癒している。3日後の培養では細菌が認められたが、その sulfamethizole

を投与しただけで細菌の消失したものが6例あった(RFP 群1例, CEG 群5例)。

5. 薬剤投与前後の RFP 感受性の推移

薬剤投与後に認められた細菌は18株で(Table 7)、3日間の薬剤投与で投与前と比較して RFP 感受性が低下したものが5例認められた(2希釈段階以上の MIC の上昇)。CEG 投与で RFP 感受性の変化は認められなかったが、菌交代で投与前の細菌より高い MIC の他種細菌に変化したものが1例あった(*Strept. faec.*; 0.19 mcg/ml→*Klebsiella*; 25mcg/ml)。

Table 7 薬剤投与前後の RFP 感受性の推移

群	投与前 株数	投与後		感受性の変化	
		株数	菌種	不変	低下
RFP	31	5	同種	5	4
			異種	0	0
CEG	26	13	同種	10	0
			異種	2	1
計	57	18	同種	15	
			異種	3	5

RFP 群では投与前認められた31株の中、3日間の RFP 投与で細菌の残存したものは5株にすぎず、菌交代は認められなかった。しかし5株の中の4株に2希釈段階以上の MIC の上昇が認められている。この中の3株は難治性尿路感染症症例で認められたものである。これらの4株が認められた3症例を Table 8 に表示した。

I.S. 例では、われわれの保有する18種のO抗体血

Table 8 RFP 3日間投与によって耐性度の上昇した症例

症 例	投 与 前 細 菌	投 与 後 細 菌	備 考
I. S. 23 yrs. ♀ Cystitis acuta	<i>E. coli</i> , 10^7 25 mcg/ml	<i>E. coli</i> , 10^8 100 mcg/ml	sulfamethizole 投与で 4日後の尿培養陰性
K. M. 45 yrs. ♀ Pyelonephritis (blt. renal stone)	<i>E. coli</i> , 10^7 6.25 mcg/ml	<i>E. coli</i> , $>10^8$ >100 mcg/ml	AB-PC 投与で4日後の 尿培養陰性
K. Y. 25 yrs. ♂ Pyelonephritis (blt. renal stone)	① <i>Klebsiella</i> , 10^8 25 mcg/ml ② <i>Enterobacter</i> , 10^7 12.5 mcg/ml ③ <i>Micrococcus</i> , 10^8 0.19 mcg/ml	① <i>Klebsiella</i> , $>10^8$ >100 mcg/ml ② <i>Enterobacter</i> , $>10^8$ >100 mcg/ml	TC, NA その他投与す るも不効

清 (O 26 : K 60, O 86 A : K 61, O 86 A : K 62, O 127 a : K 63, O 136 : K 78, O 144 : KX 2, O 55 : K 59, O 111 : K 58, O 112 : K 66, O 119 : K 69, O 124 : K 72, O 146 : K 189, O 28 : K 73, O 44 : K 74, O 125 : K 70, O 126 : K 71, O 128 : K 67, O 143 : KX 1) について凝集反応を試みたが、術前株、術後株ともに陰性であった。しかし生化学的性状に相異する点が認められ、前者は saccharose (+) であったが、後者では (-) であった。

以上のことから、RFP は急速に耐性を獲得させる可能性が強いことがうかがわれる。

6. 副作用

RFP 群で搔痒感、下痢 (1 日)、口中甘味感を訴えた各 1 例、CEG 群で全身倦怠感、食思不振、胃痛を訴えた各 1 例があったが、いずれも一過性の軽度なもので、投与中止に至らず、また各薬剤の副作用とも断定できなかった。

考 按

Sensi ら (伊) は 1959 年に *Streptomyces mediterranei* から rifamycin B を発見したが、そのご rifamycin SV が誘導され、さらに 1964 年に Maggi ら^{3,4)} によって rifaldazine がえられた。これが現在 rifampicin (RFP) と呼ばれている半合成抗生物質で、Rifampin (米)、Rifadin (伊)、Rifamycin AMP, Rifamycin AF/AMP などとも呼ばれていた。RFP は結核菌に強い抗菌力をもつために注目されているが、一般細菌に対してもとくに Gram 陽性菌にはきわめて強力な抗菌力を持ち、さらに Gram 陰性菌にも抗菌力が低下するとはいえ有効で、*Pseudomonas* にもある程度の抗菌力があると

されている。その細菌に対する作用は殺菌的で、対数期に作用し、細菌の RNA-polymerase に対する毒性によるものとされるが、哺乳類の細胞には影響をおよぼさないという。経口投与で肝にはいり、胆汁中に排泄され、再吸収されて血中にはいる。血中濃度は 2 時間前後で最高値に達し、6~9 mcg/ml (450 mg 内服)、12 時間で 1~3 mcg/ml となる。腎組織内濃度は肝に次いで高く、尿中濃度は 100~400 mcg/ml に保たれる。生体内代謝はヒトでは一部が desacetyl rifampicin となっているが、このものも同程度の抗菌作用をもっている³⁻⁷⁾。

RFP の非特異性感染症に対する臨床治験はイタリアを中心として行なわれ、本邦でも第 17 回日本化学療法学会総会 (1969 年) でパネルディスカッションとして取り上げられている。しかし尿路感染症に関する検討はまだ少ない。

今回のわれわれの検討では、すでに有用性の確立されている CEG と比較して遜色のない成績がえられた。急性単純性膀胱炎は元来治癒傾向の強い疾患であるので、薬剤が有効か無効かの検討は可能であるが、このように強力な効力をもつ 2 つの薬剤の効果の比較には適しないように思われる。その他の尿路感染症における検討では症例数が少ないので結論は出されなかった。

しかし尿路感染菌の消長に関する検討では、CEG を上回る抗菌力があることが立証されたわけである。

RFP 投与によって感染菌の耐性獲得傾向が

認められたことは注目すべきことである。これは RFP の細菌に対する作用が RNA 合成過程を阻害する点にあることと関連があるものと思われる。さらに今後の検討が必要であるが、われわれも耐性獲得に関する実験的検討をこれらの症例からえられた株について行なっている。これについては別報で報告する予定である。以上のことは RFP を難治性尿路感染症に使用の際にじゅうぶん留意しておかなければならないことで、また妊婦における使用はまだ差控えるべきものと思われる。

お わ り に

rifampicin は尿路感染症に対して cephaloglycin と同様に有効な化学療法剤であることを確認することができた。さらに尿中細菌の消失率は rifampicin のほうが優れていることも判明した。しかし難治性尿路感染症では耐性獲得

傾向があることも観察されたので、臨床応用に当ってはこの点をわきまえて使用すべきものと考えてる。

引 用 文 献

- 1) 西浦常雄・ほか：泌尿紀要，16：185，1970.
- 2) 高安久雄・ほか：日泌尿会誌，57：491，1966.
- 3) Maggi, N., et al.: Antimicrob. Ag. and Chem., 1965, 765.
- 4) Maggi, N., et al.: Chemotherapia, 11：285，1966.
- 5) Furesz, S., et al.: Antimicrob. Ag. and Chem., 1965, 770.
- 6) Aorioli, V., et al.: Arzneim. Forsch., 17：523，1967.
- 7) 第17回日本化学療法学会総会パネルディスカッション リファマイシン AMP.

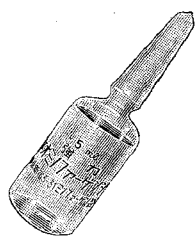
(1970年7月28日特別掲載受付)

アレルギー疾患に

【文献進呈】

副作用のない、抗アレルギー・抗炎症・解毒・肝保護作用をもつ

健保略称
強ミノC



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

●内服療法には

副腎皮質ホルモン療法，とくにその長期療法に併用して，同剤の維持量を少量ならしめ，後療法に用いて再発・再燃を阻止し，同療法の終結を確実にならしめる



クリチロン錠

包装 30錠，100錠，1000錠，5000錠

■適応症

感冒，気管支炎，喘息，肝炎，肝障害，腎炎，ネフローゼ，血管性紫斑病，白血球減少症，自家中毒，湿疹，皮膚炎，蕁麻疹，小児ストロフルス，神経痛，リウマチ，腰・背痛，妊娠中毒，特発性腎出血，急性出血性膀胱炎，中耳炎，副鼻腔炎，口内炎，フリクテン，結膜炎，角膜炎，薬物副作用，薬物過敏症など