

た菌株の耐性頻度は高率で、*E. coli* と同様である。また、KM, CET, CER, NA に対する耐性頻度はほぼ 10% であるが、尿から分離された菌株には NA 耐性株が 30% 検出されている。*Proteus mirabilis* では SA, SM, TC, CP 耐性株がそれぞれ 10~30% 検出され、*E. coli*, *K. pneumoniae* にくらべると低率であるが、KM, AB-PC, CET, CER, NA に対する耐性株は 10% 前後であり、*E. coli*, *K. pneumoniae* と同傾向である。

#### 研究会報告討論

司会者 (石山俊次)

用量については副作用も考えあわせて大切なことである。また相当大量でも大丈夫であるというのが 1 番の演者の御意見である。

Gentamicin や Kanamycin など、この系統の抗生剤は大変特長があるが、他方、毒性があり、このようなものを用いるのは曲芸に近いと言われたこともある。

只今、乳児、新生児に使用のテクニックが必要と思うが何かこれについて御発言は。

青河寛次 (神戸中央病院産婦人科)

Kanamycin を母児に投与許可しうる安全期間は。

藤森速水

只今述べた投与量と投与間隔を守るならば新生児や乳児に対しては 10 日間まで、妊娠母体に対しては 4 週間位までが安全期間と思われる。

青河

Gentamicin 連続投与で血中濃度の蓄積がないのに投与期間を 2 週間以内と限定された根拠を中沢先生にお聞きしたい。

紺野 (東大分院小児科)

事務局員としてお答えする。

Gentamicin の使用期間は 2 週間と限定した理由については、私共が集めた症例の中で 14 日以上の使用例が BUN が上昇した症例が少数あつたので、やはり 14 日以上使用する際には充分注意する必要があるということを示したわけである。もとより臨床的に Gentamicin 以外に有効使用薬剤がない場合には、その限りではないが、このような薬剤は救命的な薬剤ではあるが慢然と使用すべき薬剤ではなく臨床効果がみとめられないのは速やかに他の薬剤に切りかえるべきであると考え。

青河

Kanamycin に対しては。

紺野

Kanamycin について使用期間が 1 カ月でも安全だと言われたのは間歇投与の際のお話で、新生児・未熟児については急性疾患であるから 3~5 日で有効な経過が得られない時には、これも速やかに他の薬剤に切りかえら

るべきであろう。有効である際には必要に応じては長期にわたる場合もあるであろうが。原則は Gentamicin と同様である。

#### パネルディスカッション

リファマイシン AMP (リファンピシン)

司会 河盛勇造 (泉北病院)

#### リファンピシンの基礎的諸問題

桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

Rifampicin (RAMP) の *in vitro* および *in vivo* の抗菌作用について調査した成績の概要はつぎのとおりである。

#### A) *in vitro* 抗菌作用

1. 抗菌スペクトル: カンテン培地を試験培地として測定した RAMP の MIC はグラム (+) 菌ではきわめて小さく、とくにブ菌では Rifamycin SV の 1/20 の価を示したが、グラム (-) 菌については、Rifamycin にくらべれば抗菌力が高いが、腸内細菌について 6.25~50 mcg/ml のレベルで、既存の広域抗菌剤にくらべてとくに高いとはいえない。

2. 主要菌群の RAMP 感受性分布: 黄ブ菌 100 株はすべて 0.006 mcg/ml 以下の MIC を示し Rifamycin SV にくらべてはるかに RAMP に感性であり、EM 25 mcg/ml 以上の耐性株 34 株もすべて RAMP に感性であつた。大腸菌 50 株には 1.56~12.5 mcg/ml (半数は 6.25 mcg/ml), *Shigella* 50 株には 1.56~25 mcg/ml (39 株は 6.25~12.5 mcg/ml), *Proteus* には 1.56~25 mcg/ml, *Klebsiella* と緑膿菌には 12.5~50 mcg/ml で、いずれも Rifamycin SV よりすぐれているが、その差はグラム (+) 菌のばあいほどではない。

3. MIC に影響する各種要因: 試験培地の反応が pH 7.2 のばあいは接種菌量が小さくなくても MIC は変わらないが、培地が酸性 (pH 6.0) になると、感受性の高まりが見られた。培地種による感受性の差は認められない。

4. 増殖曲線に及ぼす影響: MIC レベル以下の RAMP を培養初期に添加すると一時的な菌数減少と誘導期の延長が見られ、対数期の途中に添加すれば、一時的な増殖の停滞が認められるが、いずれも次第に回復の傾向を示し、しかも後期に増殖した菌は強い RAMP 耐性を示した (中沢 (京都薬大) による)。

#### B) *in vivo* 抗菌作用

本剤は後で真下によつて解説されるように、経口投与

による吸収がきわめて良好であり、たとえば ARIOLI ら (1967) の実験成績によると、マウスの実験感染に対して、経口投与による ED<sub>50</sub> と皮下注射によるそれとがきわめて近似した値を示しており、対照にとつた CER で、一部の菌を除けば経口投与による ED<sub>50</sub> 値が皮下注射によるそれの 3~6 倍の数値を示したのと著しく異なっている。

中沢 (京都薬大) によると、黄ブ菌 E-46 株のムチン加腹腔内感染に対する RAMP の経口による ED<sub>50</sub> は 2.5 mg/kg で AB-PC より高く、また AB-PC のまったく無効な PC 耐性株 No. 80 の感染に対しても高い効果を示した。3 型肺炎球菌に対する効果も AB-PC より高い。しかし、大腸菌 NIH 株の腹腔内感染に対する効果は AB-PC よりかなり低く、本薬のグラム (-) 菌に対する効果が必ずしも高いとはいえない可能性を示唆した。

以上の結果を総合すると、(1) Rifamycin SV への piperazinyl-iminomethyl 基の導入により、全般の抗菌力上昇が認められ、広域の性能を示すが、グラム (-) 菌に対する抗菌力はそれほど高くはなく、(2) 感性株細胞の 1/10<sup>6</sup>-10<sup>8</sup> に耐性細胞の発現が認められ、(3) *in vivo* 実験について経口投与によるグラム (+) 菌感染に対する効果は大きい、グラム (-) 菌に対する効果は必ずしも強力とはいえなかつた。

## Rifampicin の一般感染症における評価

真下啓明

北海道大学第二内科

Rifamycin に属する半合成誘導体である本剤はグラム陽性球菌にはきわめて強い抗菌力を有し、またグラム陰性桿菌にもすぐれた抗菌力をもつことが知られている。本剤の臨床応用に当り若干の基礎的研究を行なつた成績、および協力機関よりえられた臨床成績について検討を行なつたのでその結果を報告する。

### 1. 基礎的研究

血中濃度の測定は溶連菌 S-8 株を用いる重層法によつた。蛋白結合度は Cellophan bag 透折法と限外濾過あるいは超遠心法による値に差があり、Penicillin G の場合とは結合機構の差が考えられる。

300 mg 経口投与後ヒトでは 2 時間で血中濃度はピークに達し、3 mcg/ml に達する。イヌに 2 mg/kg 静注後の血中濃度に比し、胆汁濃度は 100 倍程度になる。本剤の half-life は比較的長く、胆汁へのクリアランスが大である。イヌに 20 mg/kg 経口投与後血中濃度低下後も胆汁中濃度は上昇し、ピークのずれがある。

臓器内濃度も肝にとくに高く、また他臓器も血中濃度

より高い場合が多い。

以上の成績から、Rifampicin はやはり Rifamycin 系抗生物質の特性として肝親和性を失なっていない。いづれ、文献上胆汁中の活性物質は DA-Rifampicin であることが知られており、今後 Rifampicin, DA-Rifampicin の肝への uptake, storage, excretion の差が研究さるべきで、ACOCCELLA の報告のとおり、尿路への移行をますためには 1 回に一定量以上の大量投与が必要であり、本剤の肝親和性の capacity 以上の投与が必要になると考えられる。

このような本剤の特性からグラム陽性球菌感染症には抗菌力のすぐれていることから適応があると考えられるが、グラム陰性桿菌感染症では胆道系には Rifampicin SV 同様期待できるが、尿路系では問題が残る。

### 2. 臨床的研究

協力機関より集計した症例はなお少数であり、今後の検討をまたねばならないが、球菌が問題となる呼吸器感染症ではかなり有効であり、また胆道、腸管感染症にも期待できそうである。

本剤の著明な肝親和性は副作用の面で問題になりうる。すなわち、そのメカニズムは不明であるが、BSP と拮抗し、また大量投与動物実験では肝障害も認められており、肝機能に異常を認める場合の使用については今後慎重に検討すべきである。

## Rifampicin の結核化学療法剤としての評価

山本和男

大阪府立羽曳野病院

Rifampicin (RFP) の抗結核作用について検討した。

1) RFP は人型結核菌の保存株、患者分離株 51 株に対して、DUBOS 液体培地では 0.05~0.1 mcg/ml, KIRCHNER 半流動培地では 0.1~0.5 mcg/ml の濃度で発育を阻止し、INH に次ぐ程度の強い抗菌力を示した。1% 小川培地では、抗菌力は著しく減弱し、MIC は 5~25 mcg/ml であつた。RFP と従来の抗結核剤との間に交叉耐性は認められなかつた。

2) 非定型抗酸菌、鳥型菌に対する RFP の感受性は一般に低かつたが、*M. kansasii* では 8 株中の 4 株が DUBOS 液体培地で 0.1 mcg/ml 以下で発育が阻止された。これら 4 株には Ethambutol (EB) も感受性であつた。

3) 試験管内実験で、H<sub>37</sub>Rv 株に対して、RFP と EB, SM, TH, KM 及び CPM とはある程度の併用効果がみられたが、CS との併用効果は認められなかつた。

4) DUBOS 液体培地における増量継代培養実験で、RFP 耐性は5代目からは急速に上昇し、8代目には 50 mcg/ml に達した。PAS 併用は RFP の耐性獲得を抑えた。

5) マウスの実験的結核症における延命効果よりみた治療効果は、RFP 10 mg/kg は SM 10 mg/kg あるいは INH 1 mg/kg よりもすぐれていた。また、RFP 5 mg/kg は SM 10 mg/kg よりもすぐれ、INH 1 mg/kg あるいは EB 20 mg/kg とほぼ等しい効果を示した。RFP と INH, SM あるいは EB との併用は、それぞれの薬剤の単独治療よりは勝れていた。

6) DYE らの SSAAT 法に準じて、各種実験動物における RFP 投与6時間後の血清の  $H_{97}R_v$  株に対する抗菌力を検討した成績では、ラットでは 2 mg/kg の少量投与で SSAAT 値は 64 倍の高値を示し、家兎では 5 mg/kg で 16 倍、モルモットでは 10 mg/kg の投与で始めて 16 倍以上の有効値を示した。

7) 人における RFP 450 mg 早朝空腹時1回内服後の血中濃度は、2時間後平均 6.3 mcg/ml, 4時間後平均 6.1 mcg/ml であつて、本剤の結核菌に対する MIC をはるかに上廻る値を示した。また、内服6時間後の血清は 32 倍以上の SSAAT 値を示した。

8) 肺結核 11 例における RFP 治療開始前の BSP 45分値は1例を除き正常であつたが、治療開始後、RFP 内服 1~2時間後に実施した BSP 試験では、9例が7%以上の高値を示した。ただし、血清 Bilirubin, GOT, GPT 値は正常であつた。RFP 内服後に Bromsulphalein を与えると胆汁への排泄が遅れ、肝障害があるように見えるのは、両剤が肝からの排泄に際して競合する結果おこるものと考えられる。

9) 過去数年の化学療法に失敗した陳旧性有空洞肺結核 6例に RFP 450 mg を朝食前毎日1回内服で6カ月間治療した成績では、この治療開始時に用いられていた薬剤に RFP を併用した4例では2例が菌陰性化し、RFP 単独投与の2例では2例とも菌はいつたん陰性となつたが再陽転した。菌陰性化に失敗した4例では、全例に RFP 耐性菌がかなり早期2カ月以後に出現した。RFP は他の有効な抗結核剤と併用して用いるべきであると考えられる。

RFP の副作用と思われるものは、この6例ではみられなかつたが、その後開始した RFP 治療症例 14例では、血清 GOT, GPT 値の上昇が2例に認められているので、肝機能障害の出現に注意する必要がある。

以上の成績からみて、RFP は有用な新抗結核剤として期待しうるものと考えられる。

#### リファンピシンの生体内代謝

清水喜八郎 (東大吉利内科)

Rifampicin (RAMP) をヒトに経口投与した場合、尿中では、20~30% が Desacetyl-rifampicin に変つていることが認められ、胆汁中では、ほとんどが Desacetyl-rifampicin (DA-RAMP) に変つて排泄されることが認められた。

RAMP, DA-RAMP, 300 mg を cross over して経口投与し、その血中、尿中、便中、胆汁内濃度および後3者についての回収率をみると、RAMP 投与時は、血中濃度 (3時間) 2.0 mcg/ml, DA-RAMP 投与時は 0.12 mcg/ml で、その濃度は、DA-RAMP できわめて低く、尿中回収率 RAMP 9.3% (5時間まで)、DA-RAMP 1.76% (6時間まで)、便中回収率 (24時間まで) RAMP 7.3%, DA-RAMP 20.3% で、DA-RAMP は吸収されにくいように思える。動物のうち、犬、ラット、兎では、DA-RAMP は胆汁内に認められず、モルモットでは約 50% (胆汁内) が DA-RAMP に変り、人に近い代謝系をもつことが知られた。

モルモットに、RAMP, DA-RAMP を経口投与し、その胆汁内濃度を測定すると、DA-RAMP のほうが RAMP より若干濃度が高かつた。あるいは DA-RAMP のほうが胆汁内移行がよいのかもしれない。

ヒトに PAMP 300 mg 経口投与し、15時間後手術時に、門脈血の肘静脈血を採取、その濃度を測定すると、門脈血 4.0 mcg/ml, 末梢血 0.8 mcg/ml と、かなり時間がたっているのに拘らず、門脈血中には高濃度に、おそらく DA-RAMP と思われるものが存在する。

以上の成績からして、RAMP は吸収され肝において DA-RAMP となり、胆汁よりかなり排泄され、再吸収がおこなわれ、Enterohepatic circulation がおこなわれるものと思われる。DA-RAMP は、血中、尿中への移行があるのは、DA-RAMP が RAMP に比し、胆汁への移行がよく、RAMP に対する肝の処理能力は、DA-RAMP に対するそれよりも低く、処理しきれないものが、血中、尿中へ移行するのであり、DA-RAMP はほとんどが肝で処理されるので、血中、尿中へは移行せず、ほとんどが胆汁内へ移行するものと思われた。DA-RAMP の便中回収率が高いことは、便中では DA-RAMP 以外に、検定菌 *Sarcina lutea* PCI 1001 に活性なものが認められており、それらのものを含めた値であろう。

なお本剤の half life の長いことは、代謝とは関係なく、本剤自身の特徴と考えるべきであろう。

DA-RAMP の抗菌力は、RAMP に比し、*Staphylococcus* では約 1/10, *E. coli* では 1/2~1/4, *Shigella* では 1/2~1/4 であつた。