

泌尿器科感染症に対するリファンピシンの治験

院 長 市 川 篤 二
 泌尿器科医長 中 野 巖
 泌尿器科医員 広川 勲・加納勝利
 国立東京第一病院

(昭和 45 年 6 月 30 日受付)

緒 言

リファンピシン (Rifampicin, Rifamycin AMP) は 1966 年 MAGGI 等¹⁾により Rifamycin 群の 1 つとして合成されたもので、その分子式は 3-(4-methyl-piperazinyl-iminomethyl) rifamycin SV である。生体外ならびに生体内で諸種の細菌に対して抗菌作用があることが証明された²⁾。本剤の特徴は経口の投与によりよく吸収³⁾され、グラム陽性菌にはつよい作用⁴⁾があることで、また結核菌に対しては Rifamycin SV と同じく抗菌力を有⁵⁾することが知られている。グラム陰性桿菌に対しては効力がやや落ちるが Tetracycline⁶⁾ に匹敵する抗菌力があるといわれている。我々は 1969 年始め Ciba 製品株式会社からリファンピシン (以下 RFP と略す) の提供を受け、以来約 1 年 3 カ月にわたり泌尿器科感染症について臨床実験を行なうことができたので、その結果を報告する。

臨床実験対象

尿路結核 9 例および泌尿器科一般感染症 77 例併せて 86 例に RFP を投与した。

血中および尿中濃度

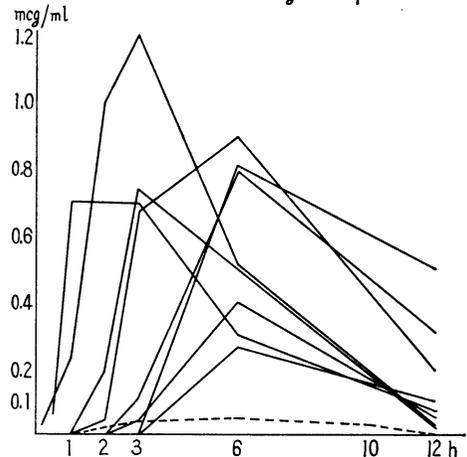
臨床例に先立ち健康者について内服後の血中および尿中濃度の経時的測定を行なった。150 mg 1 回内服後の血中濃度は第 1 図に示されるとおりである。9 例について行なったがばらつきが甚だしい。大体 3 時間を頂点とする群と 6 時間を頂点とする群とに分けることができるようである。後者は 12 時間後までかなりの濃度を維持していることが判る。その最高濃度は 0.25 mcg/ml から 1.2 mcg/ml と広範囲の差がある。しかし中には下方の点線のように血中濃度がほとんど上昇しないものがあった。

尿中濃度は更にばらつきが甚だしく、第 2 図に示されるとおり、1 例では 1 時間目に 210 mcg/ml に昇ったが、その後は零となつているものがあったが、多くの例では血中濃度と同様 3 時間または 6 時間に頂点がある。その濃度は最低 25 mcg/ml、最高 300 mcg/ml に達している。尿中回収率は最低 3.7%、最高 41% と甚だしい差があった。

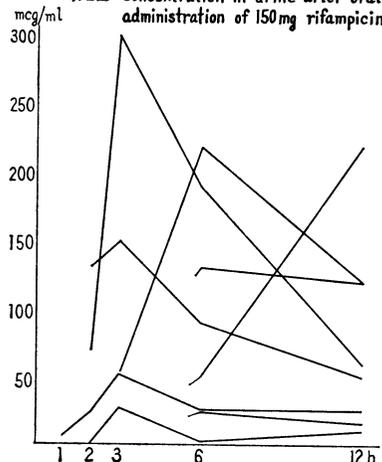
900 mg を 1 回に内服させた 3 例については血中濃度は、第 3 図のとおり、大体揃つており、2~3 時間後頂点に達し 10~20 mcg/ml となり、その後減衰するが 12 時間後まで 5~9 mcg/ml とかなりの濃度を保ち、24 時間後まで測定可能であつた。

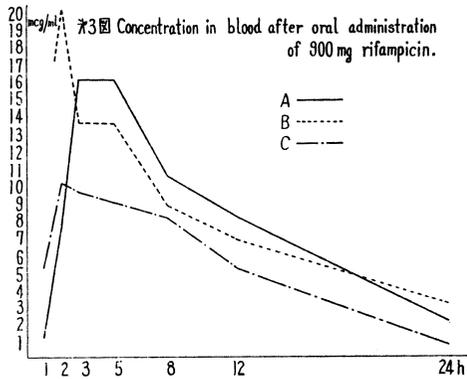
尿中濃度は第 1 表に示すとおり、短時間内に甚だしい高値となり 12 時間後まで高値を維持し、3 例中 2 例で

第 1 図 Concentration in blood after oral administration of 150mg rifampicin



第 2 図 Concentration in urine after oral administration of 150mg rifampicin





第1表 Concentration in urine after oral administration of 900 mg of rifampicin (mcg/ml)

Hours	1	2	3	5	8	12	24
A	0	500	2,500	4,000	2,500	1,000	500
B	3,400	8,800	4,500	3,000	3,000	4,500	500
C	7,800	4,500	3,200	2,000	1,000	1,000	0

は 24 時間で 500 mcg/ml の高濃度を維持していた。

投与方法

結核の場合には 1 日量 450 mg (3 カプセル) を 1 日 3 回食前空腹時に内服させた。一般感染症の場合にはこのほか更に就寝前 1 回 1 カプセルを内服させ、1 日量合計 600 mg とした。例外的に更に大量を投与したものもある。淋疾の場合には、始めのうちは 600~1,200 mg を 4 回に分服させていたが、後には 1 日 900 mg (6 カプセル) を 1 回に内服させた。

臨床成績

A) 一般感染症

1) 女子急性膀胱炎 38 例

結果は、第 2 表のとおりである。1~2 日で症状がほとんど消失し尿所見がほとんど正常化したものを著効とし、同様の治癒に 5~6 日を要したものを有効とした。起炎菌は大腸菌によるもの 29 例、*Staphylococcus epidermidis* によるもの 5 例、*Staph. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* および *Citrobacter* によるもの各 1 例である。副作用として悪心嘔吐のため内服継続不能例が 1 例あつたほかには無効例はなかつたが治療中、一時軽快しその後再増悪をみたものが 2 例あり、いずれも大腸菌によるもので、耐性菌の出現によるものであつた。これについては後述する。女子急性膀胱炎の成績を一括したものが、第 3 表である。38 例中著効 31 例、有効 4 例、併せて 35 例 (92%) に有効であり極めて高い有効率といえる。

2) 女子におけるその他の尿路感染症

この成績は、第 4 表に示すとおりである。急性腎盂膀胱炎 3 例、慢性腎盂膀胱炎 1 例、および慢性腎盂腎炎 7 例である。腎盂腎炎には合併症を有するものが多い。

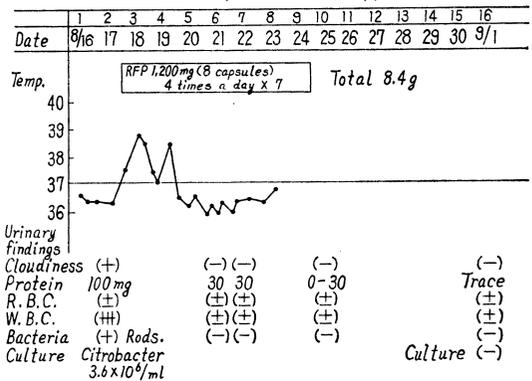
表中第 2 例。28 才では起炎菌 *Staph. epid.* の MIC が治療前 0.025 mcg/ml であつたものが僅か 4 日間の治療で MIC 100 mcg/ml となつて再発を起している。この群の中では悪心嘔吐の副作用のため内服不能のものが 1 例あつた。

第 7 例、12 才女では両側の二重腎盂および尿管があつて数年前右側水腎症の摘除を受けているが残腎の二重腎盂のうち 1 個が拡張しこれに感染を繰返していたもので、RFP 治療前に既に原因菌の MIC が >100 mcg/ml であつたため無効であつた。

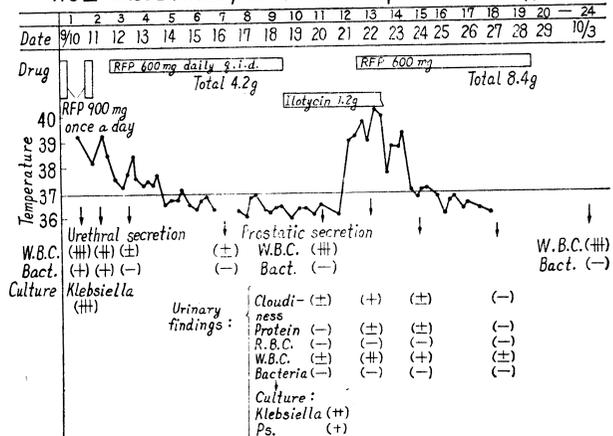
3) 男子の尿路感染症 18 例

これを一括したものが、第 5 表である。合併症のない急性膀胱炎は男子には少なく、僅か 2 例である。このうち 1 例、表中第 1 例、31 才では起炎菌が大腸菌でその MIC が 25 mcg/ml であるにもかかわらず無効であつた。おそらく何らかの原因で血中および尿中の濃

第4図 Case 1. H.H.31 yrs.Male. Acute pyelonephritis.



第5図 Case 2 K.K.23 yrs.Male. Subacute prostatitis(Acute pyelitis)



第2表 女子急性膀胱炎のRFP治療

No.	患者	年齢	起炎菌	感受性													MIC of RFP (mcg/ml)	
				SA	PC	SM	TC	CP	EM	CL	KM	AB-PC	NA	CER	NF			
1		46	<i>E. coli</i> 2.8×10 ⁸ /ml	-		+	+	+			+	+	+	+	+			
2		35	" 2×10 ⁸	-		+	+	+			+	+	+	+				12.5
3		66	" 1.2×10 ⁸	-		-	+	-			+	+	-	+	+			25
4		22	" 7.8×10 ⁸			+	+	+			+	+	+	+	+			12.5
5		21	" 4.3×10 ⁶	-		+	-	-			+	+	+	+	+			
6		23	" 1.8×10 ⁷	-		+	+	+			+	+	+	+	+			25
7		42	" 1.1×10 ⁸	-		+	-	-			+	+	+	+	+			25
8		32	" 7×10 ⁸	-		-	-	-			+	+	+	+	+			25
9		19	" 1.1×10 ⁷	-		+	+	+			+	+	+	+	+			25
10		54	" 3.4×10 ⁶	-		-	-	-			+	+	-	+	+			12.5
11		60	" 9×10 ⁷	-		+	+	+			+			+	+	+		12.5
12		39	" 7×10 ⁷	-		+	+	-			+	+	+	-	+	+		
13		60	" 3×10 ⁸	-		+	-	-			+	+	+		+	-		25
14		48	" 1.4×10 ⁶			+	+	+			+	+	+	+	+	+		25
15		51	" 5.4×10 ⁵	-		+	+	+			+	+	+	+	+			12.5
16		28	" 1.8×10 ⁸	-		+	+	+			+	+	+	+	+			25
17		20	" 5×10 ⁸			+	-	+			-	+	+	+	+	+		25
18		50	" 1.5×10 ⁷	-		+	+	-			+	+	+	+	+			
19		46	" 6×10 ⁹	-		+	+	+			+	+	+	+	+			25
20		34	" 4.6×10 ⁷	-		+	+	+			+	+	+	+	+			25
21		61	" 6.4×10 ⁸	-		+	-	+			+	+	-	+	+			
22		27	" 2×10 ⁷			+	-	+			+	+	+	-	+			12.5
23		53	" 1.8×10 ⁸	-		+	+	+			+	+	+	+	+			25
24		27	" 4.6×10 ⁷	-		+	-	+			+	+	+	+	+	+		25
25		19	" 5.6×10 ⁷	-		+	+	+			+	+	+	+	+	+		12.5
26		61	" 5×10 ⁷			+	+	+			+	+	+	+	+	+		
27		53	" 3.5×10 ⁷			+	+	+			+	+	+	+	+	+		25
28		41	" 2.8×10 ⁸			+	+	+			+	+	+	+	+	+		12.5
29		43	" 10 ⁷			+	+	+			+	+	+	+	+	+		
30		49	<i>Citrobacter</i> 1.6×10 ⁸	-		+	+	+			+	+	+	+	-			100
31		41	<i>Staph. epid.</i> 2×10 ⁶	-	+	+	+	+	+	+	+	+		CET	+	+		
32		25	" 8×10 ⁶	-	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		
33		19	" 1.2×10 ⁷	-	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+		
34		33	" 2.1×10 ⁶		+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	JM	<0.05
35		40	" 1.7×10 ⁶		+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	JM	<0.05
36		48	<i>Staph. aur.</i> 9×10 ⁶	-	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+			
37		53	<i>Prot. mirab.</i> 2.3×10 ⁸	-		+	+	+			+	+	+		+			50
38		63	<i>Enteroc.</i> 3.9×10 ⁷	-	+	+	-	+	+	+	+	-		+	+			

投 与 量		効果	備考(副作用)
1 日量(回数)× 日数(治癒までの量)	全量		
450(3)×3 600(4)×4 (1,350)	3,750	著効	(-)
600(4)×4 (600)	2,400	著効	(-)
600(4)×3 (1,800)	1,800	著効	(-)
600(4)×6 (1,200)	3,600	著効	(-)
600(4)×5 (3,000)	3,000	著効	(-)
600(4)×4 (1,200)	2,400	著効	(-)
600(4)×5 (3,000)	3,000	著効	(-)
600(4)×5 (1,200)	3,000	著効	(-)
600(4)×5 (3,000)	3,000	著効	(-)
600(4)×5 (1,800)	3,000	著効	(-)
600(4)×8 (1,200)	4,800	著効	(-)
600(4)×7 (1,200)	4,200	著効	(-)
600(4)×10(1,200)	6,000	著効	(-)
600(4)×7 (1,800)	4,200	著効	(-)
600(4)×6 (600)	3,600	著効	(-)
600(4)×2 (1,200)	1,200	著効	(-)
600(4)×7 (1,200)	4,200	一時有効	再発, 7日目耐性菌出現 (-)
600(4)×7 (2,400)	4,200	著効	(-)
600(4)×5 (1,200)	3,000	著効	(-)
600(4)×6 (1,200)	3,600	著効	(-)
副作用のため不能		不明	(悪心, 嘔吐)
600(4)×6 (1,200)	3,600	著効	(-)
600(4)×9 (5,400)	5,400	有効	(-)
600(4)×12(5,400)	7,200	有効	(-)
600(4)×2 (1,200)	1,200	著効	(-)
600(4)×7 (1,200)	4,200	著効	(-)
600(4)×7 (1,200)	4,200	著効	(-)
600(4)×6 (1,200)	3,600	一時有効	治療中再増悪, 菌出現す (-)
600(4)×7 (1,200)	4,200	著効	(-)
600(4)×6 (3,600)	3,600	有効	(-)
600(4)×5 (1,800)	3,000	著効	(-)
600(4)×6 (2,400)	3,600	著効	(-)
600(4)×3 (1,800)	1,800	著効	(-)
600(4)×5 (1,200)	3,000	著効	(-)
600(4)×7 (1,200)	4,200	著効	(-)
600(4)×1 (6,000)	600	著効	(-)
600(4)×4 (2,400)	2,400	有効	(-)
600(4)×5 (1,200)	3,000	著効	(-)

度が充分な高値に達しなかつたものと思われる。本例はカネドマイシンに変更後急速に治癒している。

第2例, , 26才, 男, 起炎菌は *Staph. epid.*, と考えられるが緑膿菌の混合感染があつたので *Staph. epid.* の MIC は測定されておらず, *Ps.* の MIC だけが行なわれた結果は 50 mcg/ml であつた。著効で4日後治癒したが, その後の尿培養でも *Ps.* 400/ml であり, *Staph.* は消失していた。

この群の中にも第3例, 第8例および第13例の3例で起炎菌が大腸菌で, その治療中または治療直後に再増悪している。一般に慢性炎症では急性に比して効果がやや劣り, 合併症を有するものでは然らざるものより効果が劣るようである。次に代表的な例を挙げると,

第1例 (第4図, 第5表第14例)

症例, , 31才, 男, 左側急性腎盂腎炎, 9年前左側尿管および尿管瘤のため尿管口の切開をしている。その後 VUR 陽性となつている。44年8月10日発熱 39°C に及び外来治療でいちおう下熱したが再発したため入院した。その後の経過は図に示されるとおりである。体温 39°C, 尿中細菌は *Citrobacter* で, その MIC は 25 mcg/ml であつた。RFP 1日量 1,200 mg 分4投与で3日後下熱し尿所見も正常となつている。治療7日間で全量 8.4 g を投与して治癒している。

第2例 , 23才, 男 (第5図, 第5表第18例)

病名: 亜急性前立腺炎, 尿道炎および腎盂炎疑, 前立腺分泌物は膿性で培養にて *Klebsiella* を認めた。第1日および2日には1日1回 900 mg の RFP を投与して下熱した。その後1日量を 600 mg 分4とし7日間投与し, いちおう治癒したと思われた。前立腺分泌物中にはなお白血球多数認めたが細菌は認められない。尿は軽度に混濁し培養で *Klebsiella* を証明した。このとき Ilotycin に変更したところ3日後再び発熱して来たので再び RFP 1日量 600 mg を投与したところ間もなく下熱し尿所見も正常となつた。前立腺分泌物中にはその後も膿球を認めたが細菌はない。本例では RFP の効果はつきり現われている。

4) 男子急性淋疾の10例

第6表に示されるとおりである。1日4回分服させた例では効果があまり上らない。大量1回投与, すなわち 900 mg を1度に内服させたほうが著効例が多くなつている。10例中著効6例で, そのうち5例までが1日1回投与のものであつた。著効例では翌日尿道分泌物が粘液性となり白血球は中等度腸性であるが淋菌を認めない。2日目には白血球は極めて少数となつている。

一般感染症の総括

第7表は以上の一般感染症を総括したものである。急

第3表 Summary of results in acute cystitis female patients with rifampicin.

Causative bacteria	Results				Total
	Excellent	Good	Poor*	Temporarily effective	
<i>E. coli</i>	24	2	1	2	29
<i>Staph. epid.</i>	5	0	0	0	5
<i>Staph. aur.</i>	1	0	0	0	1
<i>Proteus mirab.</i>	0	1	0	0	1
<i>Enteroc.</i>	1	0	0	0	1
<i>Citrobacter</i>	0	1	0	0	1
Total	31	4	1	2	38

第4表 その他の女子尿路感染症

No.	患者	年齢	病名	合併症	起炎菌	RFPの MIC (mcg/ ml)	投与量 (mg)		効果	副作用	備考
							1日量(回)× 日(治療量)	全量			
1		28	急性腎盂膀胱炎		<i>Proteus mirab.</i> 4×10 ⁷ /ml		600(4)×2 (1,200)	1,200	著効	胃部不快感	
2		28	同		<i>Staph. epid.</i> 4×10 ⁶	0.025	600(4)×4 (1,200)	2,400	一時有効	(-)	2日後軽快 4日後再発 菌再出現す
3		34	同		<i>E. coli</i> 2.7×10 ⁸	25	600(4)×14(1,200)	8,400	著効	(-)	
4		40	慢性腎盂膀胱炎		<i>Klebsiella</i> 6×10 ⁶		450(3)×10(3,150) 7日	4,500	やや効	(-)	
5		36	慢性腎盂腎炎	水腎症	<i>E. coli</i> 1.1×10 ⁸	25	600(4) (副作用のため不能)		不明	悪心、嘔吐	
6		58	同		<i>E. coli</i> 3×10 ⁶		600(4)×7 (1,200)	4,200	有効	(-)	
7		12	同	二重腎盂及び水腎症	<i>E. coli</i> 4.7×10 ⁷	>100	600(4)×7	4,200	無効	(-)	(右腎摘後)
8		38	同	腎結石	<i>E. coli, Klebs.</i> 1.3×10 ⁶		600(4)×11	6,600	無効	(-)	
9		33	同	左二重腎盂 右水腎症	<i>E. coli</i> 5.7×10 ⁷	25	600(4)×6 (1,200)	3,600	著効	(-)	
10		25	同	妊娠3ヵ月	<i>E. coli</i> 5,700		600(4)×14(1,800)	8,400	著効	(-)	
11		24	同	巨大膀胱 右水腎症 左萎縮腎	<i>E. coli</i> 1.8×10 ⁷	25	600(4)×7 (4,200)	4,200	有効	(-)	前後の血清化学に変化なし

性症では著効 43 例，有効 8 例，一時効 5 例，無効 5 例の計 61 例であり，著効および有効を併せて 51 例(83.6%)であり，慢性症では著効有効併せて 10 例で 16 例中 62.5%となつている。全体の著効有効を併せると 79.4%であり，かなりの有効率といふことができる。

起炎菌の最小発育阻止濃度 (MIC) について

第 8 表は分離された起炎菌で MIC を検索し得たものを一括した表である。ただし，このうち *Pseudomonas* の MIC 50 mcg/ml は混合感染によるもので起炎菌というのとはならないようである。過半数を占める大腸菌につ

いては RFP の MIC は 12.5 または 25 mcg/ml のものが多く，効果の点でやや不安であるが臨床的には極めて有効であつた。これは血中および尿中の RFP 濃度が充分な高値に達していたためと思われる。大腸菌および *Citrobacter* で MIC が 100 のものが各 1 例あつたがこれらはいずれも臨床的に無効であつた。

各種の球菌については RFP の MIC が極めて低値であるから臨床的效果を期待されるが，*Staph. epid.* の 1 例で急速な耐性菌出現をみたことは注意を要する点である。大腸菌感染例で治療中または治療直後に再増悪または

第5表 男子の尿路感染症

No.	患者	年令	病名	合併症	起炎菌	RFPのMIC (mcg/ml)	投与量 (mg)		効果	副作用	備考
							1日量(回)×日(治療量)	全量			
1		31	急性膀胱炎		<i>E. coli</i> 7.4×10 ⁶ /ml	25	600(4)×4	2,400	無効	(-)	AKMに変更翌日軽快
2		26	同		<i>Staph. epid.</i> 8.2×10 ⁶		600(4)×4 (1,200)	2,400	著効	(-)	
3		41	同	急性前立腺炎	<i>E. coli</i> 1.2×10 ⁷	12.5	600(4)×4 (1,800)	4,200	一時有効	(-)	3日で軽快 7日で再増悪
4		57	同	亜急性前立腺炎	<i>E. coli</i> 10 ⁴	12.5	600(4)×6 (2,400)	3,600	有効	(-)	
5		67	同	前立腺肥大症	<i>Streptoc. hemolyt.</i> 7.3×10 ⁵	0.1	600(4)×12(4,200)	7,200	有効	(-)	
6		63	同	同	<i>E. coli</i> 1.2×10 ⁸	25	600(4)×10(1,800)	6,000	著効	(-)	
7		54	同	同	<i>E. coli</i> 1.1×10 ⁷		600(4)×7 (1,800)	4,200	著効	(-)	
8		69	同	同	<i>E. coli</i> 10 ⁷		600(4)×7 (1,800)	4,200	一時有効	(-)	投薬終了3日後再発 <i>E. coli</i>
9		69	同	前立腺肥大症 前立腺結石	<i>E. coli</i> 4×10 ⁶		600(4)×6 (3,600)	3,600	有効	胸部 重圧感	1.4×10 ⁸ 出現
10		63	手術後膀胱炎	1カ月前前立腺摘除術	<i>Enteroc.</i> 2.2×10 ⁷	12.5	600(4)×5 (1,200)	3,000	著効	(-)	
11		54	慢性膀胱炎	亜急性前立腺炎	<i>E. coli</i> 1.1×10 ⁸	25	1,200(4)×6	7,200	無効	(-)	CPに変更後治療
12		67	同	尿道狭窄 前立腺結石	<i>E. coli</i> 8.8×10 ⁶ <i>Ps.</i>	25	1,200(4)×5	6,000	無効	(-)	残尿多量
13		74	慢性腎盂膀胱炎		<i>E. coli</i> 2×10 ⁶	25	600(4)×18	10,800	一時有効	(-)	投薬中再増悪 <i>E. coli</i> 再出現
14		31	急性腎盂腎炎	水尿管 VUR(+)	<i>Citrobact.</i> 3.6×10 ⁶	25	1,200(4)×7(3,600)	8,400	著効	(-)	肝機能に変化なし
15		55	急性副睪丸炎		不明		600(4)×14(2,400)	8,400	有効	(-)	
16		54	腎盂腎炎	尿管狭窄 腎瘻設置	<i>Rettingerella</i> 卍 <i>Bact. antiitr.</i> <i>Enteroc.</i>	25	450(3)×10(4,500)	4,500	有効	(-)	翌日下熱
17		57	急性前立腺炎		<i>Ps.</i>		600(4)×2 (1,200)	1,200	有効	(-)	2日目下熱
18		23	亜急性前立腺炎	尿道炎 (腎盂炎?)	<i>Klebsiella</i> (膿中)		900(1)×2 600(4)×7 (4,200)	6,000	有効	(-)	EMに変更時再発再投与で再び軽快

再発をみた時点で MIC を検索した例を一括したものが、第9表である。表中第1例では MIC 25 mcg/ml であったものが僅か5日間の治療で一時軽快後再増悪しそのときの MIC >1,000 mcg/ml となっていた。第2例では MIC が始め 12.5 mcg/ml であったが 600 mg 7日間の治療後約1カ月で再発し、このときの MIC は 100 mcg/ml となっている。第3例では治療前の MIC 検索が行なわれていないが、有効であったことから考えて高くはなかつたと思われるが、600 mg 7日間の治療で一時軽快し

10日後再発したときは MIC 250 mcg/ml であった。第4例では治療前の MIC 12.5 mcg/ml であったが 600 mg 6日間の治療で一時軽快2週間後再発時の MIC は >1,000 mcg/ml となっていた。

B) 尿路結核の治療成績 (第10表)

総数9例の尿路結核に対して RFP を使用してみた。表中第8例では悪心嘔吐の副作用のため内服継続不能であった。また第9例では以前に右腎摘除されており、残腎再発例であるが既に KM などを使用していちおう軽

第7表 Results of treatment of acute gonorrhea with rifampicin in males.

No.	Case	Age	Sensitivity							MIC of RFP (mcg/ml)	Doses (mg)			Results
			PC	SM	TC	CP	EM	KM	CER		Daily (times a day)	for days	Total	
1	R. I.	28	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		600(4)×5 1,200(4)×2	5,400	Poor	
2	Y. I.	26	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0.2	1,200(4)×3	3,600	Poor	
3	J. M.	20	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		600(4)×5	3,000	Good	
4	Y. S.	26	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0.78	1,200(4)×5	7,200	Excellent	
5	K. K.	55	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0.78	900(1)×4	3,600	Excellent	
6	M. B.	24	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		900(1)×6	5,400	Excellent	
7	M. O.	19	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	0.39	900(1)×7	6,300	Excellent	
8	T. S.	29	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0.1	900(1)×4	3,600	Poor	
9	H. K.	20	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0.2	900(1)×3	2,700	Excellent	
10	K. S.	67	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0.2	900(1)×7	6,300	Excellent	

第7表 Summary of results in common urinary tract infections with rifampicin.

Infection	Results				Total
	Excellent	Good	Temporary effect	Poor	
Acute	43	8	5	5	61
	51 (83.6%)		10 (16.4%)		
Chronic	3	7	1	5	16
	10 (62.5%)		6 (37.5%)		
Total	46	15	6	10	77
	61 (79.4%)		16 (20.6%)		

快しており、来院時尿中に結核菌を認めることができなかつた。RFP による治療では効果がはつきりせず、却つて治療中急性膀胱炎を併発し Nalidixic acid で治療させた例で本例も RFP の効果判定には不適當である。

次に経過を充分観察し得た7例について述べる。

第1例 55才 男 (第6図)

病名：左側腎結核および膀胱結核。本例は RFP 治療を行なつて1カ年の経過を観察できた唯一の例である。1~2カ月で自覚症状の軽減、尿所見の改善、赤沈値の低下を認めた。約6カ月間の治療で殆んど治癒したと思われたので、いちおう RFP 治療を打ち切り PAS, INH 内服に切替えたが間もなく患者の希望により再び RFP 治療を開始し更に4カ月間経過を観察したが経過良好で治療中止後2週後に培養は陰性であり、血液像、肝機能に異常がなく副作用を全く認めず、極めて満足すべき経過をとつた例である。治療前後の排泄性腎盂像を比較すると罹患側腎盂の縮小が認められる (第7図および8図)。

第8表 Sensitivity of causative bacteria to rifampicin before treatment.

Bacteria	MIC of RFP (mcg/ml)	No. of strains	Total
<i>E. coli</i>	12.5	10	34
	25	23	
	>100	1	
<i>Proteus mirabilis</i>	50	1	1
<i>Citrobacter</i>	25	1	2
	100	1	
<i>Rettgerella</i>	25	1	1
<i>Pseudomonas</i>	50	1	1
<i>Streptoc. hemolyt.</i>	0.1	1	1
<i>Staph. epid.</i>	<0.05	3	3
<i>Enteroc.</i>	12.5	1	1
<i>Gonococcus</i>	0.1	1	7
	0.2	3	
	0.39	1	
	0.78	2	

Total 51

第2例 46才 女 病名：右腎結核は膀胱結核 (第9図)

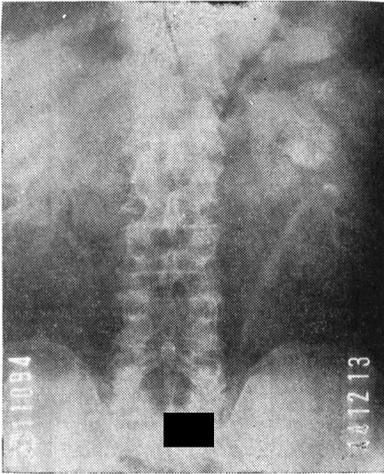
本例は極めて急速な治療の経過をとつた例で、治療7日後尿中結核が消失し35日後尿見が殆んど正常となつており、膀胱鏡所見も速やかな改善をみている (第10図および11図)。副作用はなく、血液像および肝機能にも

第9表 Appearance of resistant strains of *E. coli* after treatment.

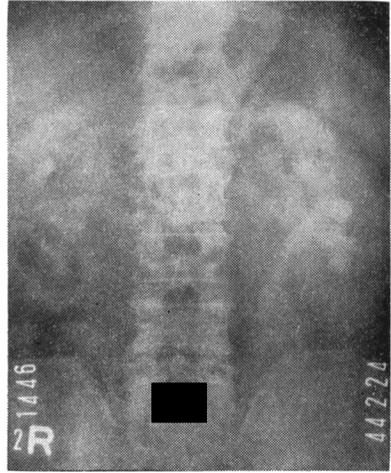
Case	MIC before treatment mcg/ml (Date)	Dose of RFP used daily×Days Total	MIC after treatment mcg/ml (Date)	Remarks
1 O. S.	25 (Sept. 22. 1969)	600 mg×53, 000 mg	>1000(Sept. 27. 1969)	table No. 2, case No. 17
2 M. K.	12.5(Sept. 9. 1969)	" ×74, 200 mg	100(Oct. 13. 1969)	table No. 5, case No. 3
3 Y. I.	? (Apr. 14. 1970)	" × "	250(Apr. 20. 1970)	table No. 5, case No. 8
4 K. C.	12.5(Apr. 14. 1970)	" ×63, 600 mg	>1000(Apr. 28. 1970)	table No. 2, case No. 28

第6図 症例 55才♂ 左側腎結核兼膀胱結核

年月日	89/8/2	26/2	14/7/3	24/7/3	9/18/4	17/5/6	5/26/6	11/7/6	12/9	11/10/12	70/6/1	22/1
RFP投与量計	(前)	0.9g	11.6g	17.9g	24.2g	30.5g	42.2g	49.5g	55.9g (158日)	62.1g (16週間内服)	87.3g (106.2g (264日)	118.8g (中止)
症状	頻尿 排尿終結痛 時の発熱	頻尿 排尿終結痛 時の発熱	軽快 尿量減少 手の熱	軽快 尿量減少 手の熱	軽快 尿量減少 手の熱	軽快 尿量減少 手の熱	軽快 尿量減少 手の熱	軽快 尿量減少 手の熱	尿量減少 尿中の血尿 尿中の膿尿	(-) (-) (-)	(-) (-)	(-) (-)
膀胱鏡所見	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)
血液(詳細)	Hb. 15.6 Ht. 47.5% 白血球 9500	St. 8 Seg. 53 E. 1 B. 0 Mo. 5 Ly. 33	14.6 47% 6300	Myelo. 1 St. 8 Seg. 35 E. 0 B. 1 Mo. 1 Ly. 54	15.1 47% 7100	St. 6 Seg. 25 E. 1 B. 1 Mo. 6 Ly. 61	14.6 47% 8000	St. 17 Seg. 45 E. 1 B. 0 Mo. 2 Ly. 45				



第8図 第1例の治療後



第7図 第1例, 治療前の排泄性腎盂

第9図 症例 46才女 右側腎および膀胱結核

年月日	1969/5/12	24/12	1970/7/1	4/2	25/2	11/3	1/4	22/4
RFP投与量計	(前)	3.15g	9.45g	15.75g	28.35g	34.65g (休薬)	40.95g	47.25g (中止)
症状経過	2ヵ月前より 排尿痛 (+) 頻尿 (+)	軽快	症状ほとんど消失	(-)	(-)	(-)	(-)	(-) (副作用(-))
膀胱鏡所見	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)	潰瘍 (+) 結核結節 (+)
血液(詳細)	Hb. 16.1 Ht. 46% 白血球 11400	St. 10 Seg. 48 E. 1 B. 1 Mo. 2 Ly. 37	18.1 43% 6100	15.6 43% 6100	15.6 43% 6100	15.6 43% 6100	15.6 43% 6100	15.6 43% 6100

異常が見られなかった。本例は患者の都合で105日で治療を中止している。

第3例 30才 男 病名: 左腎結核および膀胱結核。RFP 治療14日で症状軽快し6週後尿所見が殆んど正常となり、膀胱壁の潰瘍は治癒し、瘢痕状となっている(第12図および13図)。

第4例 45才 女 病名: 右腎結核および膀胱結核。膀胱症状および血尿を主訴として来院。尿中白血球少数で、結核菌は培養のみ陽性、初診時膀胱鏡

検査で結核結節を発見し結核と診断された。排泄性腎盂像では右腎機能が欠如していた。RFP 治療17日で膀胱鏡所見で結節の消失を認め、尿検査で白血球の数は減少したが消失するに至っていない。

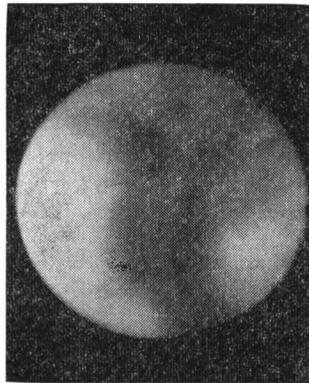
第5例 55才 男 左腎結核および膀胱結核。血尿と発熱を主訴として来院。尿中に多数の結核菌を認めた。膀胱鏡では瘢痕および結核結節を認めた。以前に結核の治療をしたことがあるためと思われる。これに対して RFP 1日量 450 mg 単独投与で治療したが

第10表 RFP による尿路結核の治療成績

No.	患者	年齢	患側	IVP像および膀胱鏡所見	開始時の症状	尿所見	投与日数 (全量) 1日450mg 3回分服	菌陰性化 までの日数 及び日数	尿所見殆 んど正常 化まで	経過	効果	副作用	備考
1		55 ♂	左	腎盂尿管移行部の狭窄, 腎杯拡張, 潰瘍(+), 結節(+)	排尿痛頻発, 頻尿, 時々発熱	混濁, 蛋白, 血球, 白血球, T. B.	264日 118.8g	26日 11.6g	82日 38.8g	16日目寒熱, 下熱, 30日目平熱, 排尿痛(-), 140日目膀胱鏡所見正常	著効	(-)	中間に6週PAS, INH使用したがその前に既に症状消失
2		46 ♀	右	腎杯頭部の狭窄, 潰瘍(+), 結節(+)	排尿痛頻血	混濁, 蛋白, 赤白, T. B.	105日 (47.25g)	7日 (3.15g)	35日 (15.75g)	7日目症状軽快, 21日目, 膀胱鏡で1カ所発赤のみ, 11週血沈4	著効	(-)	
3		30 ♂	左	左腎機能(-), 潰瘍多数	排尿痛頻尿, 1時間毎血塊排出	混濁, 蛋白, 赤白, T. B.	42日 (18.9g)	14日 (6.3g)	42日 (18.9g)	14日目症状軽快	著効	(-)	
4		45 ♀	右	右腎機能(-), 結核結節(+)	排尿痛頻血	混濁, 蛋白, 赤白, T. B., 培養	171日 (76.95g)		17日 (7.65g)	17日尿清澄, 73日潰瘍縮小, 91日潰瘍治癒, 夜間頻尿のみ	有効	(-)	尿所見白血球1/Fで固定
5		55 ♂	左	腎盂尿管移行部狭窄, 腎杯拡張, 癆痕(+), 結節(+)	血尿, 発熱	混濁, 蛋白, 赤白, T. B.	42日 (18.9g)	単独ではT. B. 消失せず	尿所見不変	21日下熱, 気分よくなる, 膀胱鏡で結節消失, 42日血沈70→41となる	やや効	(-)	43日以後Eb. INHと併用し, T. B. 菌(-)となる
6		64 ♂	右	腎盂の軽度の拡張, 鈍化, 結核結節(+)	陰茎痛, 排尿痛, 残尿感	混濁, 蛋白, 赤白, T. B., 培養	72日 (32.45g)	72日 (32.45g)	72日 (32.45g)	全身状態の好転, 尿及び膀胱鏡所見の一時改善, その後T. B. 再出現	一時効	(-)	耐性菌出現が疑われる3者併用に變更
7		26 ♀	左	多数の空洞, 潰瘍(+), 結節(+)	終末痛, 血尿, 頻尿(夜4回)	混濁, 蛋白, 赤白, T. B.	49日 (22.05g)	不変	不変	不変, 膀胱鏡所見のみやや改善	無効	全身の蕁麻疹	副作用のため中止
8		46 ♀	右	空洞(+), 潰瘍(+), 結節(+)	排尿痛頻尿	混濁, 蛋白, 赤白, T. B.	副作用のため服薬不能				不能	悪心嘔吐	
9		45 ♀	左(残腎)	腎欠如, 右腎盂の変形	発熱, 不快感(KMで軽快)	混濁, 蛋白, 赤白, T. B.	76日 (34.2g)	?	?	RFP服用中急性膀胱炎を併発, 培養 E. coli 10 ⁸ , MIC 25 mcg/ml	不明	(-)	NA投与により治癒(急性膀胱炎)



第10図 第2例
治療前



第11図 同治療後



第12図 第3例
治療前



第13図 同治療後

64才男 右腎結核および膀胱結核

年月日	1969/22/12	1970/13/1	22/1	4/2	19/2	12/3	27/3	25/4	SM PAS INH
RFP投与量累計	(前)	7.2g	13.5g	19.8g	26.1g	32.4g	中止		SM PAS INH
症状経過	半月前から陰茎痛、排尿痛、頻尿、残尿感	軽快	良好	良好	体重1kg増加		頻尿、排尿痛、肛門痛(+)	再発	
膀胱鏡所見	発赤および結核結節				結核減少				
尿蛋白	+	+	+	+	+	+	+	+	
尿血尿	30mg	+	+	+	+	+	+	+	
尿結核菌	+	+	+	+	+	+	+	+	
血液(時加動)	24	12						25	
Hb	11.7	St 5	12.1	St 4			13.3	St 9	
Ht	34%	Seg 30	35.5%	Seg 45			42%	Seg 45	
白血球	6700	E 0	7000	E 4			11,400	E 2	
尿所見	蛋白 6.6 A/G 1.37	B 0 Mo 1 Ly 6.2		B 0 Mo 11 Ly 41				B 1 Mo 1 Ly 40	
血清	Meule normal							7.5 1.3 1.0	
Thymol	14							BUN 10	
Zn	54							Thymol 2.3	
添加剤	174							Zn 7.3	
GOT	9							GOT 5	
GPT	3							GPT 5	

42日後に尿中に多数の結核菌を認めた。しかし膀胱鏡検査では結核結節の消失を認めたので、ある程度は効果があったと思われる。なお倦怠感および微熱等の全身所見はかなり改善された。その後 RFP に Ethambutol, INH を併用して間もなく結核菌陰性となっている。

第6例 64才男 病名: 右腎結核及び膀胱結核 (第14図)

陰茎痛、排尿痛および残尿感を訴えて来院。尿中結核菌陽性、培養により RFP の MIC は 0.5 mcg/ml であった。RFP 治療で一時軽快をみたが 72 日後症状再発し尿中結核菌が再び出現した。耐性菌の出現が考えられるので、RFP 治療を中止し、SM, PAS, INH 3 者併用に切り替え現在軽快しつつある。耐性菌と思われる菌に対しての RFP の MIC は 5 mcg/ml 以上であった。

第7例 26才女 左腎結核および膀胱結核、排尿終末痛、血尿および頻尿を訴えて来院。尿中に多数の結核菌を認め、RFP による治療を行なったが

症状は不変で尿所見にも治癒の傾向がみられず、そのうち 40 日目頃全身に蕁麻疹の発生をみるに至ったので、抗ヒスタミン剤の投与を行なったが無効であった。RFP 投与を中止したところ蕁麻疹は間もなく消褪した。蕁麻疹発生時の血液所見は特に異常がなく肝機能障害を思わせる所見は認められなかった。

尿路結核症例の治療を総括すれば著効 3 例、有効 1 例、やや有効 1 例、一時的有効 1 例、無効 1 例で、その他は 1 例が使用不能例、1 例が効果不明例である。

C) RFP の副作用について

一般的にいつて副作用は極めて少ない。食前空腹時に内服させたにもかかわらず大部分の症例では何らの胃腸症状がなかった。しかし少数例では最初から激しい悪心嘔吐が起りそのため内服療法が不可能であった。一般感染症で 2 例、結核で 1 例にこういうものがあつた。そのほか結核の 1 例では蕁麻疹のため治療を中止したものがあつた。そのほかには胸部重圧感、胃部不快感を訴えたも

のが各1例あつたが治療を中断する必要があるほどのものではなかつた。以上併せて6例(6.9%)に副作用を認めた。短期間使用例ではもちろんなかつたが、結核で長期間使用したものでも血液像の異常や肝機能の障害を来たしたものはなかつた。

考 按

リファンピシン(RFP)は Rifamycin SV から誘導されて半合成された薬剤で経口投与によりよく吸収され、グラム陽性菌だけでなく、グラム陰性菌にも抗菌活性があり尿路感染症に効果を期待し得る薬剤である⁴⁾。副作用は極めて少なく稀に胃腸障害が認められるが、これは最初からかなり激しく起るので内服が不能であつた。すなわち最初に内服可能であればその後の副作用は極めて少ないようである。真下⁶⁾は肝機能障害のある場合には不適であるといっているが、我々は肝機能障害者に使用した例がないので何ともいえないが、長期間使用予定の場合には肝機能をしらべておくべきであろう。血中濃度は空腹時に内服する場合に高値を示すことが知られており^{7,8,9)}かなりの量が肝に蓄積され胆道から排泄されるといわれる。尿路に移行するためには1回に一定量以上の大量を投与することが必要とされる(真下)。我々は健康成人について150 mg 1回投与および900 mg 1回投与を試みただけであるが、150 mg 投与の場合にはばらつきが甚だしかつたのはこのような状況を反映したものとと思われる。ACOCELLA 等は胆嚢摘除を行ない胆管にT字管を挿入してある患者に諸種の異なる量の rifampicin を投与してみたところ胆汁中の rifampicin 濃度はだいたい近似していることを認め、胆道系からの排泄能力に限界がある、150~300 mg の間で肝に飽和が起り、それ以上を投与した場合には血中および尿中の濃度が上昇するといっている¹⁰⁾。それ故900 mg 1回投与した場合には肝胆道系から Overflow を起して血中濃度が上昇し、尿中に大量の RFP が排泄されると考えられる。従がつて淋疾の場合だけでなく、他の尿路感染症についても大量1回投与を行なうのがよいのではないかとと思われる。

健康成人についての我々の実験成績では、150 mg 1回投与の場合には血中濃度はあまり上昇せず、最高のものが1.2 mcg/ml であつた。これでは大腸菌の場合の RFP の MIC 12.5~25 mcg/ml に対して効果を期待し難い。しかし尿中濃度は第2図のように大部分において50~300 mcg/ml となつていて、これは効果を期待できる値である。事実臨床例でも大腸菌感染の大部分に有効であつた。

次に注目すべきことは急速な耐性菌の出現である。我々の場合には7例に耐性菌の出現を思わせる状態があ

り、そのうち5例が大腸菌の場合でありそのうち4例について実際に培養により耐性菌を確認した。大腸菌の耐性獲得の理論については EZEKIEL 等の説がある¹²⁾。また *Staph. epid.* 感染の1例にも極めて短期間に耐性菌の発現をみており、腎結核の1例にも耐性菌の発現を疑わせるものがあつた。これらのことから本薬剤の将来性については樂觀を許さない。むしろ他剤との併用を考慮すべきではないかと考える。

淋疾の場合には一般に急性膀胱炎よりも多量の薬剤投与を必要とするが、RFP の場合には単に投与量を増加するよりも1回に大量を投与するほうがより有効であつた。これは血中および尿中濃度が高値となりしかも長時間にわたり高値が維持されることによると思われる¹²⁾。

結核については^{7,13)}実際に経過を観察し得たのは7例である。1例では1年近い期間の治療を行ない経過は極めて良好で副作用もなく治療の状態となつている。このほか2例に著効、1例に有効、1例にやや有効、1例に無効、この例に蕁麻疹の発生をみた。このほか一時的有効例が1例ありこれは耐性菌の出現によるものと考えられる。

総 括

リファンピシンを尿路結核9例を含む尿路感染症86例に使用して満足すべき効果を得た。

起炎菌は大腸菌が最も多く、これに対する RFP の MIC は12.5~25 mcg/ml でやや高値であつたにもかかわらず有効であつたことは血中或いは尿中の RFP の濃度が充分な高値に達していたためと思われる。

稀に一時的有効例があつた。これは耐性菌の急速な出現によるものであることが、大腸菌感染の4例および *Staph. epid.* 感染の1例について証明された。

淋疾に対しては1日量600~1,200 mg 4回分服よりも900 mg 1回内服のほうがより有効であつた。これは血中および尿中濃度が長時間にわたり有効濃度を維持するためと思われる。このことから他細菌の感染に際しても1日1回法の応用が考慮されるべきである。

結核については経過を観察し得た7例については著効3例、有効1例、やや効1例、一時的効1例および無効1例であつた。他の2例では効果が不明であつた。

副作用は極めて少なかつたが3例では悪心嘔吐のため内服が不能であつた。そのほかのものを併せて6例(6.9%)に副作用を認めた。

以上のことから、リファンピシンは注意して使用すれば効果を期待できる、特色のある化学療法剤である。

終にのぞみ細菌学的検査について御援助下された中村正夫博士に深謝する。また試供品を提供された Ciba 製品株式会社に感謝する。

本論文の要旨は昭和45年6月第18回日本化学療法学会総会で発表した。

文 献

- 1) MAGGI N., C. R. PASQUALUCCI, R. BALLOTTA & P. SENSI : *Chemotherapia (Basel)* 11, 285~292 (1966)
- 2) 桑原省吾 : *Chemotherapy* 17, 1912 (1969)
- 3) ARIOLI V., R. PALLANZA, S. FURESZ & G. CARNITI : "*Arzneimittel Forschung*" 17, 523~529 (1967)
- 4) 真下啓明 : *Chemotherapy* 17, 1913 (1969)
- 5) 山本和男 : *Ibid.* 17, 1913 (1969)
- 6) 河盛勇造 : *Ibid.* 17, 1915 (1969)
- 7) SCHIATTI P., N. MAGGI, P. SENSI & G. MAF-FII : *Chemotherapia (Basel)* 12, 155~171 (1967)
- 8) EZEKIEL D. H. & HUTCHINS J. E. : *Nature (Lond.)* 220, 276~277 (1968)
- 9) WILLCOX R. R., R. J. COBBOLD & G. D. MORRISON : *Brit. Med. J.* 4, 681~682 (1968)
- 10) HAEGI V. & G. MULLER : *Schweiz. Med. Wschr.* Nr. 31, 97, 1011 (1967)

THE TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES OF THE URINARY TRACT WITH RIFAMPICIN

TOKUJI ICHIKAWA, IWAO NAKANO, ISAMU HIROKAWA
and KATSUTOSHI KANO

First National Hospital of Tokyo

Eighty-six cases of urological infection were treated with rifampicin, including 9 cases of urogenital tuberculosis and satisfactory results were obtained. In 77 common infections 61 were effective (79.4%).

Occasionally there was only a temporary effect. In one case of *Staphylococcus epidermidis*-infection and in four cases of *E. coli*-infection, rapid appearance of highly resistant strains was observed.

In gonococcal infection daily single oral intake of 900 mg of rifampicin was found to be more effective than 600~1,200 mg of rifampicin in four divided doses daily.

In cases of urogenital tuberculosis the results were excellent in three, good in one, somewhat beneficial in one, temporally effective in one, poor in two cases. In one case the result was obscure.

Side effects were rarely encountered. In three cases the drug was not tolerated because of severe nausea and vomiting. Further cases of heavy sensation in the breast, fullness of the stomach and urticaria all over the body were observed.