

肺結核治療におけるリファンピシン座薬の使用経験

^{1,2}坪田 典之 ¹谷向 茂厚

要旨：〔目的〕内服困難な肺結核患者の治療目的のため、リファンピシン（RFP）座薬の有用性を検討した。〔対象と方法〕肺結核初回治療目的での入院患者で、イソニアジド（INH）とRFPに薬剤耐性を認めず、INHとRFPを含む計3剤または4剤の標準治療を施行した症例を対象とし、RFP通常経口内服症例と院内自製のRFP座薬を用いた症例間で、喀痰抗酸菌検査での塗抹と培養検査で2回および3回連続陰性に要した日数を比較した。〔結果〕両者の塗抹と培養陰性化について、有意差は認めず同等の結果であった。〔考察〕RFP座薬使用例ではRFP通常経口内服例と比較し高齢者や全身状態不良者が多いことを考慮に入れば、RFP座薬使用例でRFP内服例とほぼ同等の成績が得られたことにより、内服投与困難例に限定すれば、RFP座薬は十分に結核標準治療のオプションになりうると考えられた。

キーワード：肺結核、リファンピシン、座薬

はじめに

現在の本邦における肺結核患者の特徴の一つは高齢化の進行である。新登録結核患者の半数以上は70歳以上で、約3分の1は80歳以上が占めており、この割合は年々増加している¹⁾。また高齢者では嚥下障害の合併や全身状態の不良のため経口摂取が困難な例が多い。経口投与が困難な場合、経鼻胃管や胃瘻からの薬剤投与が行えれば結核に対する標準治療が施行しうる。しかし現状では誤嚥や逆流が著しく経鼻胃管や胃瘻が使えない症例も少なくない。このような場合には注射薬に頼らざるをえない。しかし、結核治療の中心薬の一つであるイソニアジド（INH）では注射薬を用いることができるが、リファンピシン（RFP）は日本では注射薬が使用できない。このため一部の施設では院内製剤としてRFP座薬を調整して用いている²⁾。しかしながらRFPの座薬での経腸投与方法は十分な血中濃度が得られにくいとの指摘³⁾もあり、結核の標準治療法とは認められていない。当院（医療法人喜望会谷向病院）では、1997年頃から院内製剤としてRFP座薬を用いており、問題ない治療効果を確認している。今回、当院での自験例を用いて、通常のRFP内服症

例（以下、RFP内服群）とRFP座薬使用症例（以下、RFP座薬群）について、喀痰抗酸菌検査における菌陰性化の面から比較し、RFP座薬の有用性を検討した。

対象と方法

2011年1月から2013年6月末までの2年6カ月間における当院での肺結核入院・初回治療患者351例中、以下の要件①～⑥を全て満たす症例217例（61.8%）を対象とした。

- ①原則、当院入院後より結核初回治療を開始した症例。
- ②入院時の喀痰抗酸菌検査で塗抹陽性（ガフキー1号以上）かつ培養結果も陽性。その培養で得られた菌株より結核菌群の同定と薬剤感受性検査がなしている。
- ③INHとRFPを含む合計薬剤数3剤以上の標準治療（この場合RFP座薬も含む）が施行され、かつ入院時喀痰の薬剤感受性検査結果でINHまたはRFPに対して耐性を認めない症例。
- ④原則、通常のRFP経口内服困難な症例に対してRFP座薬を使用（RFP座薬群）。経過中にRFP座薬使用からRFP内服への変更や、RFP内服からRFP座薬へ変更した症例は除外。

¹医療法人喜望会谷向病院呼吸器科、²公益財団法人岡山県健康づくり財団保健部

連絡先：坪田典之、公益財団法人岡山県健康づくり財団保健部、〒700-0952 岡山県岡山市北区平田408-1
(E-mail: zaidan-tsubota@okakenko.jp)
(Received 17 Dec. 2014/Accepted 9 Mar. 2015)

⑤治療開始後の喀痰抗酸菌検査で塗抹または培養結果が3回以上連続して陰性化する以前の早期死亡例や治療中止・中断例は除く。

⑥結核治療におけるRFP座薬の臨床使用については谷向病院倫理審査委員会の承諾を得ており、今回のRFP座薬使用にあたって、本人または親族ならびに代理人から同意を得ていること。

なお、RFP座薬中のRFP内容量は300 mgと450 mgの2種類を院内で作製し、谷向病院倫理審査委員会での審査により、本来の経口投与予定量(10 mg/kg/day)に近いほうを選択した。

喀痰抗酸菌検査(塗抹および培養)は入院時(治療開始時)と治療開始2週間経過後、1~2週に1回の割合で施行。塗抹は集菌・蛍光法で判定、培養陰性は液体培地では6週、固形培地では8週で判定した。

以上の対象・方法のもと、RFP内服群とRFP座薬群について、治療開始後の喀痰抗酸菌検査の塗抹と培養結果で、それぞれ2回連続および3回連続陰性化に要した日数を比較した。

RFP座薬の作製法：RFP内服用カプセル(リファジン®カプセル)からはずしたRFP内容物を乳鉢中でよく研和後、150メッシュで篩過し、50℃で融解した基材(Witepsol H-15)に少量ずつ加え均質になるよう調製する。次いで1.35 mlの座薬コンテナに注入し、室温で放冷固化後、冷所にて保存した。保存期間は2カ月間とし、使用前に融解などの問題が認められた場合は使用不可と判断し破棄した。

結 果

上記条件を満たす217例はRFP内服群170例とRFP座薬群47例であった。それぞれの男女比、年齢(平均±標準偏差)をTable 1に示す。RFP内服群の平均年齢64.9歳、RFP座薬群の平均年齢は81.5歳で有意差は認めなかったが、座薬群が高齢の傾向であった。

Table 2には入院時でのPerformance Status (PS)、血清アルブミン値、酸素療法の有無、CV(中心静脈)カテーテル留置の有無の比較を示す。RFP座薬群は47例中42例がPS4(寝たきり状態)で、PS0の症例は認めなかった。またRFP座薬群はRFP内服群と比較し、入院時の血清アルブミン値が低く、酸素療法を必要とする例や全身管理のため既にCVルートが留置されていた例が多かった。

Table 3に入院期間、退院時の転帰(軽快退院・死亡退院)を示す。RFP内服群に比し、RFP座薬群で入院期間が長く、死亡退院が多い傾向が示された。

Table 4に喀痰抗酸菌検査での塗抹検査で2回および3回連続陰性化に要した日数を示した。RFP内服群とRFP座薬群間で、2回連続陰性化に要した平均日数はそれぞれ45.6日と41.8日($p=0.705$)、3回連続陰性化では52.7日と50.8日($p=0.703$)で共に有意差なく、同等の結果であった。

Table 5に喀痰抗酸菌検査での培養検査で2回および3回連続陰性化に要した日数を示した。RFP内服群とRFP座薬群間で、2回連続陰性化に要した平均日数はそれぞれ41.9日と37.7日($p=0.239$)、3回連続陰性化では53.7日と49.1日($p=0.232$)であった。塗抹検査と同様に、共

Table 1 Characteristics of two groups classified according to method of rifampicin administration

| Group (Method of RFP administration) | Number of cases | Male/Female | Age Mean±S.D. |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|---------------|
| Oral | 170 (78.3%) | 113/57 | 64.9±18.5 |
| Rectal (RFP suppository) | 47 (21.7%) | 22/25 | 81.5± 9.6 |
| Total | 217 | 135/82 | 68.5±18.3 |

Table 2 General status and examination findings on admission

| Group | Case numbers of PS4/PS0 | Serum albumin Mean±S.D. (g/dl) | Under oxygen therapy | Indwelling central venous catheter |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Oral (n=170) | 6/77 | 3.67±0.32 | 23/170 (13.5%) | 3/170 (1.8%) |
| Rectal (RFP suppository) (n=47) | 42/ 0 | 2.56±0.62 | 34/ 47 (72.3%) | 36/47 (76.6%) |

PS: Performance Status

Table 3 Hospitalization period and prognosis on discharge from hospital

| Group | Hospitalization period Mean±S.D. (days) | Prognosis on discharge |
|---------------------------------|---|------------------------|
| Oral (n=170) | 80.0±37.5 (18-187) | Alive: 169 Dead: 1 |
| Rectal (RFP suppository) (n=47) | 127.3±66.0 (49-327) | Alive: 27 Dead: 20 |

Table 4 The number of days required for continuous twice and 3 times negative results of sputum smear examination

| Group | Continuous twice negative results of smear examination Mean±S.D. (days) | Continuous 3 times negative results of smear examination Mean±S.D. (days) |
|--------------------------|--|--|
| Oral | 45.6±77.6 (15–157) (n=157) | 52.7±29.2 (24–182) (n=142) |
| Rectal (RFP suppository) | 41.8±25.3 (18–130) (n=43) | 50.8±21.0 (25–111) (n=41) |

Table 5 The number of days required for continuous twice and 3 times negative results of sputum culture examination

| Group | Continuous twice negative results of culture examination Mean±S.D. (days) | Continuous 3 times negative results of culture examination Mean±S.D. (days) |
|--------------------------|--|--|
| Oral | 41.9±22.2 (15–121) (n=164) | 53.7±24.6 (24–140) (n=156) |
| Rectal (RFP suppository) | 37.7±16.8 (18–84) (n=47) | 49.1±17.6 (25–98) (n=47) |

に有意差なく同等の結果であった。

考 察

抗結核薬の経口投与困難例への対応については成書⁴⁾に詳しいが、最大の問題点は本邦ではRFPの注射薬が使用できないことにある。幾つかの施設では院内製剤としてRFP座薬が調製され使用されている²⁾。しかし、このRFP座薬は内服用のRFPカプセルの内容物を基材 (Witepsol H-15等) に溶解させ調製されているだけであり、直腸投与後のRFPの吸収がきわめて低いことが報告されている³⁾。RFP座薬使用については、吸収率が低いこと十分な血中濃度が得られずに治療効果が得られないだけでなく、薬剤耐性誘導の可能性があることが問題となっている⁴⁾。RFP座薬調製時に、十分な血中濃度を得る目的で吸収促進剤を併用する試みも報告^{5)~7)}されている。しかしながら吸収促進剤を用いる場合においても、各施設において調整する場合に手間もかかり、必ずしも適正な血中濃度が得られるという保証もないとの理由から、使用は勧められていない⁴⁾。結核診療ガイドラインにおいても、内服不能 (消化管疾患や嚥下障害) 時には経鼻胃管または胃瘻からの薬剤注入を原則とする。しかし、消化管疾患やその他の疾患のため消化管からの投与が不可の場合にはストレプトマイシン (またはカナマイシン、エンビオマイシン) 筋注、INHの静注、キノロン薬の静注 (レボフロキサシンが使用可能) を行うと記されている⁸⁾。つまりRFP座薬の使用は結核における標準治療として認められていない。

しかしながら、血中濃度は低いながらも実際の臨床効果では有用性が示されたとの報告³⁾があるように、当院においても1997年頃より服薬困難結核患者の治療目的

で院内製剤のRFP座薬を用いている。そこでの臨床経験では通常のRFP内服治療例と同等の治療効果を実感しており、またRFP座薬使用例においてRFP耐性患者の発生も認めていない。そのため今回RFP内服症例とRFP座薬症例において実際の治療効果に差を認めるか否かについて検討した。具体的には喀痰抗酸菌検査での塗抹検査と培養検査で、治療開始後の連続2回および3回陰性に要した日数を比較した。RFP内服群と比較してRFP座薬群では高齢者が多く、入院時血中アルブミン値が低値傾向で、酸素療法やCVカテーテル管理を要する率も高い重症症例が多かった。その状況を考慮しても菌陰性化に要した日数が同等なことはRFP座薬の有用性を示していると考えられる。

今回の検討では血中RFP濃度の測定は施行していない。今までの報告^{4)~6)}からRFP座薬使用例では血中RFP濃度は低かったものと想像されるが、得られた治療成績は内服例と何ら遜色ないものであった。田伏ら³⁾もRFP座薬使用例で低いRFP血中濃度ながらも、同様に有用性を報告している。ヒトへのRFP座薬投与後のRFP血中濃度についての報告⁶⁾では、450 mg RFP座薬製剤で最高血中濃度C_{max}: 0.910 (6.311) $\mu\text{g/ml}$ 、半減期T_{1/2}: 13.315 (3.216) hr、最高血中濃度到達時間T_{max}: 8.145 (5.040) h、血中濃度-時間曲線下面積AUC: 26.709 (79.443) $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ [カッコ内は同量RFP経口投与時を示す]。この報告ではRFP座薬投与法は通常の経口投与に比べRFP血中濃度が低いことが示されているが、低い濃度ながら経口法と比較して半減期が長く、その濃度が長時間継続する特徴が見いだされた。Dubos培地を用いた検討では、結核菌の最小発育阻止濃度 (MIC) は0.01~0.04 $\mu\text{g/ml}$ であったと報告¹⁰⁾されている。またプロスミックMTB-I (株

極東製薬工業製)を用いた検討では、MICは0.03 µg/ml未満であり、RFP座薬投与例全例でRFP血中濃度はこのMICを上回っていたとの報告⁹⁾もある。またRFPを含めた多剤併用により、単剤より高い菌陰性化率を示すとの報告¹¹⁾もある。今回のRFP座薬投与例では標準治療と同様にRFP以外にも多剤併用されており、通常の経口投与と比較し低いRFP血中濃度ながらもMICを上回る血中濃度が長時間継続することで、通常のRFP内服症例と同等の菌陰性化の効果が得られたと考えられた。

一方、RFPのPK (Pharmacokinetics) / PD (Pharmacodynamics) に関する報告¹²⁾では、RFPの抗菌効果がCmaxあるいはAUCと強く相関することが示されている。つまりRFPの抗菌効果を十分発揮するためにはCmaxあるいはAUCを維持する投与が必要であると考えられる。また病原菌(結核菌)の薬剤耐性化は薬剤の血中濃度が感受性菌のMICと耐性菌のMICとの間の領域(MSW: Mutant Selection Window)内にある時間が長いときに耐性菌の選択増殖がおこる必然的な結果とされる¹³⁾。これらからRFPの抗菌効果を高めかつ薬剤耐性化を防ぐためには、十分に高い血中濃度を長時間維持することが理想である。この十分に高い血中濃度の点で座薬投与法は通常の経口内服に劣っている。しかしながら、田伏らの報告³⁾に加え、今回の検討でRFP座薬使用例では高齢・全身状態不良例が多かった中でRFP座薬使用例でRFP内服例とほぼ同等の菌陰性化の成績が得られたことにより、種々の事情でRFPを座薬での投与方法でしか施行しえない場合のみに限定すれば、RFP座薬は十分に結核標準治療のオプションになりうると考えられた。

本論文の要旨は第89回日本結核病学会総会(2014年5月、岐阜市)において発表した。

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

文 献

- 1) 結核予防会: 7. 高齢者の結核. 「結核の統計2013」初版, 結核予防会, 東京, 2013, 7.
- 2) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬の経口投与困難例についての調査. 結核. 2005; 80: 749-750.
- 3) 田伏成行, 嶋川和子, 小澤真二, 他: 当院にて製剤化したリファンピシン座薬の有用性. 結核. 1991; 66: 266-267.
- 4) 重藤えり子: 「結核・非結核性抗酸菌診療Q&A」. 日本結核病学会編, 南江堂, 東京, 2014, 95-104.
- 5) 西園寺真二, 福原伸治, 面田 恵, 他: リファンピシン座薬について. 広島県病院薬剤師会学術年報. 1993; 28: 39-41.
- 6) 鈴木竜太, 中島裕子, 八木直美, 他: パラアミノサリチル酸ナトリウムによるリファンピシンのヒト直腸吸収の増加. 薬学雑誌. 1994; 114: 894-900.
- 7) Taki H, Ogawa K, Nikai T: Pharmaceutical study of suppository formulations for improved *in vivo* kinetics of rifampicin. Kekkaku. 2008; 83: 451-456.
- 8) 日本結核病学会編: 内服不能(消化管疾患や嚥下障害). 「結核診療ガイドライン」, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2012, 90.
- 9) 滝 久司, 小川賢二, 舟木 弘, 他: PK/PD理論に基づくリファンピシン座薬の投与量の検討. 日病薬誌. 2007; 43: 809-812.
- 10) 大里敏雄: リファンピシン(カネボウ)を使用した肺結核の治療成績. 日化療会誌. 1980; 28: 662.
- 11) Newman R, Doster BE, Murray FJ, et al.: Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A.U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trial. Am Rev Respir Dis. 1974; 109: 216-232.
- 12) 花田和彦: PK/PD理論に基づく抗酸菌症の治療. 結核. 2010; 85: 853-859.
- 13) 橋本 一, 村山琮明: 病原菌の薬剤耐性化と生命の進化. 日臨微生物誌. 2013; 23: 1-11.

Original Article

A CLINICAL EXPERIENCE OF RIFAMPICIN SUPPOSITORY FOR THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

^{1,2}Noriyuki TSUBOTA and ¹Shigeatsu TANIMUKAI

Abstract [Purpose] The usefulness of a rifampicin (RFP) suppository for treatment of pulmonary tuberculosis was examined in patients who had difficulty with oral consumption of medication.

[Subjects and Methods] Among inpatients receiving first-time treatment for pulmonary tuberculosis susceptible to both isoniazid (INH) and RFP, and who underwent standard 3- or 4-drug treatments including INH and RFP, we compared the number of days required for obtaining two and three consecutive negative sputum smears and cultures, respectively, in patients who received hospital-made suppositories or standard oral RFP administration.

[Results] There was no significant difference between groups in the number of days required for negative cultures and smears; although the times were equivalent, there were more number of elderly patients and those in generally poor

condition in the RFP suppository group than the oral intake group.

[Conclusion] RFP suppositories may be one method for administration of standard tuberculosis treatment in patients with difficulty in oral consumption of medication.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Rifampicin, Suppository

¹Department of Respiratory Medicine, Tanimukai Hospital, ²Department of Public Health, Okayama Institute of Health Foundation

Correspondence to: Noriyuki Tsubota, Department of Public Health, Okayama Institute of Health Foundation, 408-1, Hirata, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-0952 Japan. (E-mail: zaidan-tsubota@okakenko.jp)