Therapeutic Effect of Rifampicin (RFP) on Leprosy

I. Clinical Effect (Observation of Twelve Months)

Co-operative Research Team on Chemotherapy of

Leprosy among National Leprosaria in Japan

(Chairman : Dr. Yoshikazu Yajima)

MASAYUKI TAKEDA and IWAO ARAKAWA (*Matsugaoka Hoyo-en*), TOKUZŌ YOKOTA (*Tōhoku Shinsei-en*), SHIGENOBU KOBAYASHI (*Kuryu Rakusen-en*), YOSHIKAZU YAJIMA, MASASHI NAMBA, MASAO ARAI and SEIGO HAZAMA (*Tama Zenshō-en*), SHIGENORI ISHIHARA (*Suruga Leprosarium*), NOBUO HARADA and MOTOAKI OZAKI (*Nagashima Aisei-en*), EINOSUKE HIRANO (*Oku Kōmyō-en*), TOSHIKO MATSUMOTO (*Ōshima Seishō-en*), SHIGERU KUMAMARU and TOSHIAKI KASUGA (*Kikuchi Keifu-en*), HIROSHIGE TOKUDA (*Hoshizuka Keiai-en*), HIDEO ARISONO (*Amami Wakō-en*), KAZUO SAIKAWA (*Okinawa Airaku-en*), SHŌJI BABA (*Miyako Nansei-en*)

This trial has been carried out by thirteen National Leprosaria and the National Institute for Leprosy Research since October, 1971. Observation has been made clinically, bacteriologically, histopathologically and serologically at regular intervals through the trial.

Pure lepromatous cases were selected and divided into following five groups, i.e., Group A, B, C (C-1, C-2) and D. Group A consisted of untreated new cases, and Group B relapsed cases. Group C consisted of so-called resistant cases; and divided into C-1 and C-2 according to the duration of the past treatment. Group C-1 were cases showing poor recovery in B.I. though treated regularly more than five years. Group C-2 were clinically aggravated cases by regular treatment more than one year. Group D were cases which confronted with blindness.

The numbers of cases in this trial were 76 in total. Numbers of cases in each group were as follows; Group A 4, Group B 9, Group C-1 55, Group C-2 5 and Group D 3.

We administered RFP 450 mg orally before breakfast at a time. Two different methods of administration were compared; twice a week and six times a week methods. We made a rule to use DDS together with RFP except for the Group D. The dose of DDS was gradually increased and reached the maximum dose, 75 or 100 mg daily at the ninth week.

Among 76 cases, 40 cases finished the scheduled administration of RFP for twelve months. 17 cases dropped from the trial by some reasons (Table 14). In the remaining 19 cases the treatment did not reach to twelve months yet. Clinical results of these 40 cases were shown in Table 6-7. As shown in these tables, all of these 40 cases which were administered RFP for twelve months showed effective results. In Group C-1 with poor response for sulfon treatment in the past, RFP was very effective. As for Group

A, B, C-2 and D, even though their numbers were too small to get a clear conclusion, favourable results were also obtained. We could not find statistically significant differences between two days method and six days method on clinical effect, fall of B.I. and M.I., and frequency of ENL.

The reasons of interruption of RFP administration in 17 cases were as follows, ENL or eye complications in 8 cases, borderline reaction in 2 cases, gastric disturbances in 2 cases, extra-medical reason in one case and high fever shortly after the intake of RFP in 4 cases. This symptom of high fever shortly after the intake of RFP was observed mainly in the fifth and sixth month since the start of administration. It is noticeable that these cases were found only in the two days method group. The symptom was suspected of allergic nature to RFP, but in some cases it was difficult to distinguish clinically the allergic response from ENL.

Gastric disturbances were the most frequent side effects during the treatment, but they were not so severe. Three cases complained of itching or paresthesia after intake of RFP. Transient increase of S-GOT and GPT values was observed in 2 cases. One case showed thrombocytopenia, which recovered after stop of RFP administration.

The fall of M.I. during the treatment was satisfactory in almost all cases. Decrease of B.I. in twelve months was slight but statistically significant in C-1 Group.

らいに対するリファンピシンの効果

I. 臨床篇

国立らい療養所化学療法協同研究班*

(班長 矢嶋良一)

班員 武田正之, 荒川 巖(松丘保養園)横田篤三(東北新生園), 小林茂信** (栗生楽泉園), 矢嶋良一, 難波政士**, 新井正男**, 碓 省吾**, (多磨全生園), 石原重徳** (駿河療養所), 原田禹雄**, 尾崎元昭** (長島愛生園), 平野英之助 (邑久光明園), 松本淑子 (大島青松園), 熊丸 茂, 春日俊章 (菊池恵楓園), 徳田博重 (星塚敬愛園), 有菌秀夫 (奄美和光園), 犀川一夫 (沖繩愛楽園), 馬場省二 (宮古南静園)

(受付 1973年10月2日)

リファンピシン (RFP) が, 結核に効果的であることは, すでにひろく知られている。らいの領域でも, RFP の効果がたしかめられ, 最近, その報告が発表されている¹⁻²⁶⁾。私たちもまた, らいに対する RFP の効果をたしかめるために, 次のような協同研究をおこなった。

研究の方法

研究の開始にさきだち, 研究班員が数回にわたって会合し, つぎのような研究実施計画を作り, これにもとづいて, 協同研究を実施した。

実施計画

イ. 対象症例 (次の各群に属するものに限定する)

A群……未治療L型¹⁾。定型的L型で境界群的¹⁾な症状のないもの。

B群……再発L型。定型的L型で境界群的な症状のないもの。

(“再発”は少なくとも1年以上, 数回の塗抹検査で菌が陰性で, かつ, 臨床症状が鎮静していたものに, 新しくL型の皮疹を生じたものとする。境界群的な反応を生じたものは除く。

C群

* 国立らい療養所以外の本研究協力参加施設:

国立多摩研究所, 国立公衆衛生院衛生統計室

** 協同研究世話人として研究の企画, 資料の整理, 発表文の作製にあたった。

1 らいの病型は現在国際的に次の二型二群に分けられている。L型 Lepromatous Type (らい腫型), T型 Tuberculoid Type (類結核型), B群 Borderline Group (境界群), I群 Indeterminate Group (未定型群)。

C-1……5年以上, 規則正しく治療をうけながら, 菌指数 (B.I.)¹⁾ の下降があまりみとめられないL型。

C-2……少なくとも1年以上規則正しく治療を受けながら, 臨床症状が増悪するL型。

(らい性結節性紅斑 ENL が頻発し, 化学療法の継続が困難な症例は, C群より除き, 今回の使用対象としない。)

Table 1 Classification of the objects

Group A : Untreated new cases

B : Relapsed cases

C-1 : Unimproved cases in B.I. even by over five years' regular treatment

C-2 : Progressive cases even by over one year's regular treatment

D : Cases confronted with blindness

D群……眼症状が増悪し, 失明の危険がある症例。

(この群では, 病型や, 他の臨床症状については, 厳密に限定しない。また緊急症例の場合には, 眼所見以外の使用前の各種検査を省略することも考えられる。治療効果は眼所見を中心に判定する。)

対照群……A群, B群について, 別に DDS 単独

1 菌指数 Bacterial Index (B.I.): らい菌の塗抹検査における菌数を表示する指数, 国際的に Ridley の表示法が多く採用されている。同法によると菌がみとめられた時は1+から6+までに分けられている。

投与。また、CIBA 1906単独治療の効果を対照としてみる。

○以上各群とも受療者の恣意によって、治療が中断しない症例をえらぶこと。

ロ. 研究実施期間

昭和46年10月より、向う1カ年とする。ただし、6カ月間実施したのち(昭和47年3月)、計画を再検討する。

ハ. 投与法

結核についての研究結果によると、

①RFP 単独使用では、2～3カ月で菌が耐性を獲得するが、他の有効薬剤との併用によって耐性獲得がおくれる。

②RFP 週2回投与と週6回投与との間に、効果に有意差がない。

以上のことを考慮して、今回の研究での投与方法を次のようにする。

投与方法Ⅰ(週2日法)

RFP 3カプセル(450mg) 週2回+DDS 規準治療

投与方法Ⅱ(週6日法)

RFP 3カプセル(450mg) 週6回+DDS 規準治療
対照群は DDS¹ 又は CIBA 1906² 規準治療とする。

投与方法Ⅰは、A群とB群の全部とC群の半数。

投与方法Ⅱは、C群の半数。C群の折半は無作為にすること。

D群に対する投与方法は、症例毎に、眼科専門医の意見をもとめて、投与方法Ⅰ、またはⅡにきめる。

RFP 投与上の注意

①RFP 3カプセル(450mg)を、Ⅰ、Ⅱ両法とも、最初からのませる。(漸増法をとらない)

②3カプセルを一度に毎朝、食前内服を原則とする。(やむをえず分服したときは、その旨を付記すること)

③治療経過中に ENL が併発して、治療薬の減量又は中止の必要が生じた時は、DDS の併用をまずとめること。

④胆道閉塞症および重症肝障害のある患者には用いないこと。

併用する DDS の規準治療 および対照群に用いる DDS, CIBA 1906 の規準治療は、表2のとおりと

Table 2 Method of Administrating DDS

Week	Dose	Interval
1～2	25mg.	every other day
3～4	25	daily
5～6	25	every other day
	50	"
7～8	50	daily
9～10	75	daily
11～	75 or 100	daily

する。

二. 各種検査とその所見の記録

a. 臨床所見の記録

様式(1)～(7)までの各票に記入し、所定の時期に班長施設に送付のこと。

様式(1) 個人別病状観察票。1カ月毎。

(2) 臨床経過調査票(Ⅰ)。1カ月毎。

(3) 経過観察票(Ⅱ-1)。3カ月毎。

(4) 経過観察票(Ⅱ-2)。3カ月毎。

(5) 治療歴調査票。B群、C群、D群について治療前。

(6) 薬品投与記録票。1カ月毎。

(7) 眼科所見記録票。1カ月毎。(一般的眼所見は、治療前および毎月の所見を様式(3)に記入。とくに所見の著しいもの、及びD群は様式(7)に毎月記入。)

b. B.I. 各施設において、なるべく同一人が算出すること。塗抹標本は、なるべく菌の多い部位5カ所を決めて、毎回その部位から採取してつくる。各値を様式(3)の票に個々の部位の値を記入のこと。

M.I.¹ (多摩研究所担当) 検査部位を一定して、2カ所(XおよびYする。できれば、B.I. の採取部位1および2と同一部位とする)より標本を作り、多摩研究所に送付する。標本採取の時期は、治療前、2週間後、1カ月後、3カ月後、6カ月後、9カ月後、12カ月後とする。

c. カラー写真

上半身、下半身、前、背面。その他代表的皮疹、生検部位を近接してとること。バックはグリーン

1 DDS: 44'-diaminodipheny Sulfonl 代表的治らい薬

2 CIBA 1906: デフェニール, チオ尿素(DPT) やはり現在よく用いられる治らい剤の一つ。

1 M.I. Morphological Index 菌形態指数, 形のととのった菌の全体に対する%を示し, 菌のこわれている割合をみるための尺度

Table 3 Kinds and frequency of laboratory examinations

Kind	Before treatment	1st month	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th
B. I.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Lepromin reaction	●												●
Picture	●	●		●			●						●
Blood analysis	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
S-GOT, GPT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Urine analysis	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Occult blood	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

地。ストロボ使用がのぞましい。

d. 組織検査（多摩研究所担当）

Zenker 液，または中性フォルマリン 固定液に入れて，多摩研究所へ送付する。所定の貼付票に，氏名，年齢，摘出月日，部位，治療月数を記入すること。

e. 血清反応（多摩研究所担当）

約 5 ml の血液をとり，無菌的に血清を分離して，多摩研究所へ送付する。血清の容器には，採取月日，治療期間を明記すること。

f. レプロミン反応

治療前と 12 カ月後に，光田，ダルメンドラ両反応を実施し，48 時間値，4 週間値を測定する。

g. 眼所見より見た“治らい剤”の効果判定（細隙灯検査）

1. 投与前，肉眼的に強角膜らい腫をみとめた場合，この病変が縮小ないし吸収していれば“効果あり”と判定する。
2. 投与前，角膜に浸潤，虹彩に肉芽腫型あるいは混合型の炎症を認めた場合，すくなくとも肉芽腫型の病変（虹彩レプロームなど）に吸収ないし，その傾向がみられれば“効果あり”と判定する。なお投与前，角膜に浸潤，虹彩に浸出型の炎症を認めた場合，その病変の程度および再発の頻度如何によっては，効果判定を保留する場合があるが，上強膜炎も含めてその浸出性炎症が消褪し，再発をみなければ“効果あり”と判定する。
3. 投与前，角膜に浸潤だけを認めた場合，投与期間中，たとえば漿液性ないしセネ素性の浸出型虹彩炎がみられても一過性である限り効果判定の資料とするには慎重を要する。
なお，角膜の浸潤が変性ないし吸収の傾向にあ

れば“効果あり”と判定する。

4. 投与前，眼所見が全く正常の場合は，角膜および虹彩に増殖性の病変が出現しない限り，眼所見からみた効果判定は保留する。

ホ. 一般検査

①血液像一般検査。治療前と毎月施行。

②尿と糞便検査。治療前と毎月施行。

③肝機能検査。S-GOT と S-GPT とを，治療前と毎月，必ず実施すること。

ヘ. 成績の送付，集計

治療成績（個別票様式（1）～（7））を 3 カ月毎に班長に送付する。

臨床成績

RFP 投与の対象と投与方法

76名の L 型患者に，実施計画の投与方法にもとづいて，RFP と DDS とを投与した。今回の臨床研究では，CIBA 1906 との併用例はなかった。投与は，原則的に，昭和 46 年 10 月から 12 カ月間継続した。薬剤投与の方法と，投与した症例は，表 4 と表 5 に示したとおりである。

成績

12 カ月間の RFP と DDS の投与が終了した例数は，40 例であった。RFP 投与前に比較して，臨床症状の改善がみられたものを“有効”とし，有効例のうち，隆起性の病巣が平坦化したものと，平坦な病巣が消失したも

Table 4 Methods of administrating RFP

Method	RFP	DDS
2 days method	twice a week	six times a week
6 days method	six times a week	six times a week

RFP ; 450mg

Table 5 Numbers of cases in two different methods

Group	2 days method	6 days method	Total
A	3	1	4
B	9	0	9
C-1	38	17	55
C-2	2	3	5
D	2	1	3
Total	54	22	76

Table 6 Clinical results: 6 days method

Group	Effective	Excellent	Unchanged	Reaction	Worse	Total
A	0	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0
C-1	13	(3)	0	(2)	0	13
C-2	1	0	0	0	0	1
D	0	0	0	0	0	0
Total	14	(3)	0	(2)	0	14

Cases in parentheses are double listed.

Table 7 Clinical results: 2 days method

Group	Effective	Excellent	Unchanged	Reaction	Worse	Total
A	1	0	0	0	0	1
B	6	(4)	0	0	0	6
C-1	18	(7)	0	(1)	0	18
C-2	1	0	0	0	0	1
D	0	0	0	0	0	0
Total	26	(11)	0	(1)	0	26

Cases in parentheses are double listed.

のを“著効”とすると、40例全部が有効であった。そして、有効例のうち14例が著効を示した。表6、その内訳は、表6および7に示した。これらの表によっても明らかのように、RFPは、週6日法と週2日法との間に、臨床効果の上で差がみられなかった。他覚的、自覚的な臨床症状の改善は、RFP内服後、2～3週間からあらわれる。有効例での、臨床上の改善は、具体的には、次のような点でみとめられた。

1. 丘疹ないし結節状のレプロームが、著明に、あるいは急速に吸収した。このためにレプロームは、しわがより、扁平になり、縮少し、褪色した。

2. らい腫性浸潤（びまん性のものをふくむ）が、全体として著明に吸収した。

3. 斑状または地図状の浸潤が、著しくまたは完全に吸収した。

4. 鼻閉、鼻出血がなくなった。

5. 強角膜の結節が吸収し、視力が改善した。新聞の小さな字が読めるようになった。

6. 板状浸潤が柔らかくなった。

7. 軟口蓋の粘膜の潰瘍がよくなった。

8. 喉頭の浸潤がとれ、呼吸が楽になった。

9. 神経痛が軽減した。

10. 体が軽くなったように感じた。または、体のだるさがとれた。

なお、RFPの臨床成績は、眼科学的にも、注意ぶかく観察された。眼のらいに対して、薬剤の効果判定をおこなうには、角強膜や虹彩のレプロームの消長を注目するのが、最も都合がよい。この点でD群3例の成績をみると、上強膜のレプロームは、早いものでは1カ月後に、おそくとも2～4カ月後に吸収した。C群では、眼科的に観察がおこなわれたものの約半数に、早いものでは2週間以内に、多くは3～6カ月後に、滲出性の葡萄膜炎や上強膜炎があらわれた。これは、DDS単独投与の場合にもみられるものであって、RFPが無効であるというわけではない。炎症がつよくて、視力が甚だしく障害された場合は、休薬ないし中止をすることは勿論

表8 RFP投与による眼所見の臨床経過
被検総数42例

群	例数	投与法 別例数	臨床経過
A	4	6日法 1 2日法 3	1例(6日法)に3カ月後、漿液性虹彩炎が一過性に発現 1例(2日法)で新しい角膜浸潤が4カ月後に吸収
B	5	2日法 5	全例投与前の所見（パンヌス性角膜こんだく、虹彩後癒着など）と同じく変動なし
C-1	26	6日法 7 2日法 18 6→2日法 1	12例に特に3～6カ月後、虹彩炎上強膜炎、球結膜ENLなどが一過性に発現、残り14例は投与前の所見と同じく変動なし
C-2	4	6日法 2 2日法 2	3例に3～4カ月後、虹彩炎、上強膜炎が発現一過性なるも時に反復
D	3	6日法 1 2日法 2	3例の増殖性ブドウ膜炎ないしは上強膜らい腫に著効 らい腫の吸収は早くて1カ月、おそくとも2～4カ月後には顕著

Table 9 The course of B.I. through 12 months' trial in A, B and C-2 Groups

で、今回の症例でも、2例にこの事実がみとめられた。眼科的にみても、RFPの週6日法と2日法との間に、臨床効果の差はない。らい性眼病変の治療に、RFPは有効な薬剤のひとつと考えられた。RFP投与による眼所見の臨床経過の概略は、表8に表示した。

RFP投与中のB.I.の推移を、群別にみると、A, B, C-2の各群は、いずれも症例が少なく、その成績はバラついている(表9)。C-1群の31例では、投与方法別に平均値をとり、これをグラフにあらわすと、わずかに下降傾向を示すことがわかった。しかし、週6日法と週2日法のあいだに、大きい差はみられなかった。この両曲線の下降傾向が、偶然のものか、どうかを、統計学的に回帰係数を求めて検討した。その結果、有意であることが明らかになった。したがって、5%の危険率で、これらの難治症例のB.I.はRFPによって下降したとみることができる(表10)。

以上の成績からC-1群のように、従来の治らい剤で

Table 10 The course of B.I. through 12 months' trial in C-1 Group

は、効果が期待できなかった症例にも、RFPは臨床症状の改善をもたらし、すぐれた治らい効果があることがわかった。

境界群に似た反応

RFP投与中、少数の症例に、境界群に似た紅斑を生じた。表6と7とに、“Reaction”としてあげたもので、40例中、週6日法に2例、2日法に1例がみられた。なお、RFPを中断した症例の中にも、この反応が2例みられた。

この紅斑は、RFP投与後、4～7カ月くらいに、亜急性にあらわれた。好発部位は、主として軀幹部であるが、時に大腿部にもみられた。皮疹は、腕豆大から手傘大くらいまでの大きさで、時に個疹が融合して、大きい局面を作ることがある。色は淡紅色ないし紅色で、やや隆起するものから、かなり隆起するものまでである。境界は、やや不鮮明のものもみとめられるが、おおむね鮮明である。この紅斑は多数発生し、左右対称性は示さない。ピリピリした感じを伴うことが多い。皮疹は、時日の経過と共に、比較的速やかに消褪にむかい、糝糠のような鱗屑をとまなうことが多い。多くは、1～3カ月で、ほぼ完全に消褪する。消褪後、局部に色素沈着や色素脱失をのこさない。病理組織学的には、リンパ球の浸潤を伴う類上皮細胞性肉芽腫の出現であって、この病巣には、ラングハンスの巨細胞をみることが多い。病巣内の

らい菌は、時日の経過とともに、急速に減少する。

ENL*

RFP と DDS の併用療法の経過中に、ENL の発生をみた例数は、表11に示したように、週2日法では26例中10例に、週6日法では14例中10例にみられ、両者の間に有意の差はなかった。12カ月の治療完了例と、途中で中止した例とをみると、完了例では、上述のように、40例中20例に ENL がでているが、中止例では、17例中13例に ENL が出ている。ENL の強さと、発疹の反覆

Table 11 ENL during the treatment

Treatment	Group	2 days method		6 days method	
		No. of cases	ENL	No. of cases	ENL
Finished	A	1	0	0	0
	B	6	1	0	0
	C-1	18	8	13	9
	C-2	1	1	1	1
	D	0	0	0	0
		26	10	14	10
Stopped	A	0	0	0	0
	B	2	1	0	0
	C-1	10	7	1	1
	C-2	1	1	2	2
	D	0	0	1	1
		13	9	4	4

Table 12 Side effects during the treatment

Side effect	2 days method	6 days method
Gastric disturbances	6	2
High fever	8	0
Headache	2	2
Dizziness	1	0
Weakness	1	0
Pruritus	0	1
Paresthesia	1	1
Thrombocytopenia	1	0
Increase of S-GOT, GPT	0	2
Proteinuria of glycosuria	2	2

* らい性結節性紅斑 Erythema nodosum leprosum (ENL): L型らいの経過中に episodic にみられる反応。紅斑を主とし時に発熱する、化学療法の実施中にもしばしばみとめ病像はアレルギー性血管炎の像を示す。

回数をみても、中止例の方が症状は重く、回数も多い。この点が、RFP 治療の中断の理由となったことがわかる(表11)。

副作用

治療中にみられた副作用は、表12に表示した。副作用については、完了例、中止例、使用中の全例76名についてすべてあげた。

胃腸障害として、悪心、嘔吐、食欲不振などの胃症状の他に、既往の胃潰瘍が増悪して吐血した例がある。吐血の例では、RFP を中止したが、その他の症例は、1例を除いて、休薬ないし、服用方法の変更などをして、中止には至らなかった。

RFP 服用後に悪寒、発熱をきたしたものがある。発熱は、RFP 服用後、2～3時間した頃に、あるいはその日の午後になって、きまったように38～39°C の熱を出す。この発熱は、治療開始後、5～6カ月ごろから始まる例が多い。発熱がはじまって、さらに RFP の内服をつづけると、服薬から発熱までの時間が、次第に短くなって、RFP と発熱との関係が明らかとなり、中止した症例もある。発熱のあった例は、週2日法では、54例中8例みられたが、週6日法では22例中1例もみられなかった点は注目される。発熱の症例のうち、3例はRFP の用量を減じて、一応12カ月の治療を終了した。4例は治療を中止し、1例は内服を続行している。

頭痛、眩暈、脱力感などの神経症状もみられたが、治療中止の直接の理由とはならなかった。全身に痒感を訴えた例は、1例みられた。知覚異常としてあげた2例は、RFP を服用した2～3時間後、皮膚を体の中から針でさすような痛みを覚えたものであり、眼球の奥が痛むと訴えたものもある。

虹彩炎を起したり、これにつづいて緑内障となったものの、視力障害をきたしたために中止したもの、神経痛を訴えたものなどあるがこれらは、RFP の作用→ENL の発現→虹彩炎、神経炎、という機序で考える方が適当であろう。

臨床検査によって、血清 GOT, GPT の上昇が一過性にみとめられた症例がある。いずれも、程度は軽く、

Table 13 Course of treatment

Treatment	2 days method	6 days method	Total
Finished	26	14	40
Dropped	13	4	17
Continuing	15	4	19

Table 14 Time and reasons for discontinuing RFP

Reason	1 ~ 3	3 ~ 4	5 ~ 6	7 ~ 8	6 ~ 10	11 ~ 12 month	Total
ENL	1	0	2	0	0	1	4
Eye complications	0	1	1	1	0	1	4
High fever	0	0	3	0	1	0	4
Reaction	0	0	1	1	0	0	2
Gastric disturbances	0	1	0	0	1	0	2
Extra-medical reason	1	0	0	0	0	0	1
Total	2	2	7	2	2	2	17

そのまま RFP を継続して正常値にもどった。血少板減少症は 1 例にみられたが、一過性であった。

尿検査によって、蛋白や糖が陽性であったもの、糞便中の潜血反応が一時的に陽性となったものもあったが、いずれも RFP との関連はみとめられなかった。

RFP 投与中止例

昭和47年10月における、RFP 投与の状況は、表13に示したように、完了したものが40例、中止したものが17例、RFP 投与開始がおくれたために継続中のもの19例である。中止した17例について、中止した理由を、表14にあげた。いずれも、服用を中止した時点での、レプロームの吸収は良好であった。

考 察

計画と実際

この協同研究の目標は、4群のらいの症例に対して、RFP の治療効果を検討し、その効果的用法を設定することにあった。しかし、実際には、RFP+DDS 併用による、主としてC群に対する効果検討に限定されてしまった結果となってしまった。私たちは、できうれば、A, B, C-1, C-2群については、ほぼ同数の症例を対象にしたかったのであるが、沖縄をもふくめて、L型の未治療患者がきわめて少なかったこと、難治例の増加が臨床的に焦眉の問題であって、臨床医も患者も、効果的な薬剤を一日も早くC群に用いる希求が強かったために、このような結果に終わった。つまり、私たちの協同研究は、単なる実験ではなくて、実際に、らいの治療にゆきづまり苦しみぬいている臨床医が、病苦にあえいでいる患者を対象に行なわねばならなかったという側面にいろどられていたのである。従って、実験的にいえば、

a) DDS 単独投与の対照例の確保。

b) 投与対象の、ある条件下でのランダムな割当。
が大切であったが、計画どおりにはゆかなかった。

計画作製の段階で、治らい剤に対する患者個々の効果の差異、諸検査のもつ誤差、対象者についてのそれまでの治療に関する情報、対象者についての RFP 以外の薬剤の効果などがすでに明らかであれば、RFP の臨床効果を明らかにするのに必要な症例数についても、設定することができたはずであるが、実際的にはきわめて困難であったために、結果的には、供給が見込まれる薬剤の量から、症例数を割出すことになってしまった。このような結果からみれば、C群だけの計画をたてて、十分に検討して実行した方がよかったといえる。今後、この種の協同研究を行なう場合は、この点を、十分に考慮することがのぞましいと考えられる。

RFP の治らい効果をみるためには、RFP の単独投与がのぞましく、DDS を併用すれば、DDS 自体、らいに効果的であるために、RFP の臨床効果を知り難いということも考えられる。

しかし、すでに結核の領域でも報告されているように、RFP 耐性の出現はかなり速やかである。そして、結核領域では、他の抗結核剤と RFP を併用すると、RFP 単独使用の場合よりも、耐性の発現は、少なく、そしておそくなることが知られている^{37-39,41,43-45)}。私たちのほとんどは、らいに効果的な新しい薬剤を投与することが、同時に、その患者に、新たにひとつの強力な治らい剤の耐性をあたえることをためらった。また、結果的にみてC群の症例が主体となったが、このC群のほとんどすべての症例は、DDS に強い耐性を示している。結核における RFP の実際的な投与法のほとんどは、1剤または2剤、時にはそれ以上の抗結核剤との併用である。結核領域でも、私たちと同じ悩みを臨床医たちは抱いていると考えられる。これらの点から、私たちは、あえて、DDS との併用にふみきった。最近、らいに対する RFP の効果が、外国で報告されている。それらは、RFP の単独投与である。そして、RFP が単独

でも、らいにすぐれた効果を示すことが明らかとなった^{3,8,9,11,12,20,23,24}。したがって、私たちの協同研究において、C-1, C-2, Dの群に、すぐれた治らい効果をもたらしたのは、やはり RFP であったと考えることができよう。

協同研究の計画には、ほかに、電子顕微鏡によって、菌と細胞との相互作用、および、らい細胞の微細構造の変化を明らかにすることと、Foot-pad 法によって、RFP に抵抗するらい菌株を Screening することとが含まれていたが、実施の段階で、これらを十分に行なうことができなかった。

RFP の投与中、一部の患者に境界群に似た反応を起した。臨床的に、エピソード的な変化があった際、それにどう対処するかは、個々の班員の決断にゆだねられていた。この反応の場合でも、ある班員は、そのまま RFP の投与を続行し、あるいは減量し、または、患者が RFP によって悪化したと主張してやまないために、中止せざるを得なかった。この点に関する事前の十分な打合せがなかったことと、反応を起した際に、基礎と臨床の双方から、すみやかにその本態を明らかにして、その後の臨床指針が決定できなかったことは遺憾であった。今後、この種の協同研究の際は、反応に対する対処方法が事前に十分検討されていることがのぞまれる。

RFP の副作用として、血小板減少が報告されている^{46,48,63,77}。今回の臨床検査の中で、血小板の検査が指定されていなかった。途中で、血小板の測定を行なうようにし、1例の血小板減少をみた。しかし、投与前の血小板の測定がないために、RFP との関係を明らかにできなかった。

臨床効果

らい患者に RFP を投与して、全例に効果的であった。殊に、C群に属するものは、対象例として最も多数であり、しかもそれらの患者は、いわゆる難治らいといわれる人々であることを考えると、RFP は、新たな、強力な治らい剤のひとつであるといつて過言ではない。

RFP の治らい効果は、特に治療の早期にあらわれ、自覚的にも他覚的にも改善が著しい。レプロームの吸収は、他の治らい剤と比較して、かなり早いようであった。協同研究の期間が、1カ年と限定されていたために、臨床的に十分なことは言いにくい、RFP の投与が終了のち、1カ年の経過を追跡した結果では、RFP 終了後も、ほとんどの例が以前より良好な経過をたど

り、RFP の臨床効果の著しさをとどめている*。

週6日法と、週2日法との間に、臨床効果に有意の差がみられなかった。副作用がなければ、週2日法で十分な臨床効果が期待できる。この協同研究の終了後も、各班員によって、実施計画にとらわれず、種々の投与方法が試みられた。まだ結論的な成績はでていないが、1日1カプセル (150mg)、週2回法であっても、著明な臨床効果をあげている例がある。従って、私たちの使用法は、最終的なものではなく、それぞれの患者に対して、適当な投与方法が、今後とも開発されるものと思われる。

RFP に対して、耐性がいつあらわれるかは、今後にまつべき問題で、その意味では、らい患者に、かなり自由に RFP が投与できることがのぞまれる。

今回の協同研究では、未治療患者がきわめて少なかった。らいに対する RFP のめざましい効果をみると、当然、RFP を、らいの一次薬として使用することも考えられる。もし、RFP を一次薬として用い、従来よりも、らいの治療期間を短縮することができれば、患者のリハビリテーションの上でも、有意義なことといわねばならない。らいに、RFP を一次薬として使用すべきことを述べている論文もみられる¹⁹。現在の療養所では、他の治らい剤でどうにもならない患者に、RFP を試みるということになりがちであるが、RFP がらいの一次薬であるかどうかは、今後、真剣に論議されなければならない。

B.I. の推移

B.I. は、各症例について、毎月、同一部位5カ所から検査された。検査は、各施設ごとに、同一の検査者によって実施された。B.I. の成績は、部位による変動が大きく、また同一部位でも、前回と今回の値の変動がはげしい。これは、採取部位や深さのわずかなずれが、大きく影響することによるものと思われる。私たちの成績は、検査部位5カ所の成績を平均し、さらに3カ月づつを平均した値について、各個人ごとに、その推移を直線式にあてはめ、A, B, C-1, C-2, Dの各群ごとに、減少傾向の有意性について検定がなされた。その結果は、症例数の多いC-1群でその下降は5%の危険率で有意であった。B.I. は、塗抹の採取、塗抹の方法、染色、鏡検の各段階での変動が多いはずで、上述のように、B.I.

* 病理組織学的には、治療遅延または悪化と判定されたものについても、その後の経過観察で、臨床的には RFP が効果的であったと判断された例がほとんどである。

それ自体にも問題が多く、検定の結果も、ひとつの目安と考えるべきであろう。

ENL 発生の評価

ENL の発生を、週 2 日法と 6 日法とについて比較したが、ここで、ENL を量的にどうとらえるかが問題となった。ENL の発生の際の発熱の程度によって、ENL を 3 段階の重度に分けることを考えてみたが、本来、ENL の発生の頻度についても、当然、考慮されなければならない。ここでは、簡単に、2 つの投与方法における、ENL 発生者の比較、また重度に応じ、任意得点を与え、その平均点の比較を行なった。その結果、有意差は認められなかった。ENL の発生頻度をふくめた評価は、ENL そのものの解釈が、明確になってからの問題と思われる。

副作用

結核の領域では、RFP の副作用がいろいろ⁸⁰⁻⁸³⁾と報告されている。胃腸障害^{46, 47, 57, 61, 62, 68, 69, 76)}、肝機能成績の異常^{46, 50, 51, 53, 55, 56, 61, 64-68, 71-76, 78, 80-82)}、黄疸^{47, 51, 53, 59, 60, 67, 71, 73, 74, 82)}、発疹^{46, 57, 66, 69, 80)}、掻痒感^{46, 69, 82)}、知覚異常⁸⁰⁾、発熱^{46, 82, 83)}、関節痛^{46, 82)}、血小板減少^{46, 48, 63, 77)}、皮下出血^{46, 77, 82, 83)}、ショック^{63, 64, 72)}、アレルギー反応^{46, 68, 69, 81, 82)}、などがその主なものであるが、最近では、視力障害、精神障害、尿蛋白、頭痛、白血球減少なども報告されている。このように、多彩な副作用が、結核領域から報告されているのに比べて、らいの領域では、副作用がほとんど報告されていない。

私たちは、すでに報告したように、少なくともはあるが、かなり多彩な副作用をみた。この中で特に注意しなければならないのは、発熱であろう。らいの場合は、この発熱と ENL とが、きわめてまぎれやすい。RFP による発熱は、週 2 日法にみられることが特徴的である。従って、週 2 日法の患者に発熱をみた場合は、RFP の発熱をまず疑って、RFP の中止をおこなうべきであろう。私たちの例にはなかったが、週 2 日法では、ごく稀にショックも起りうることを銘記すべきであろう。RFP 抗体の証明ができれば、これらの予防により指標となるはずで、RFP 抗体の報告もすでにみられる。

事前から十分な検査がおこなわれなかったが、今後、RFP を投与する際は、血小板の測定は、経時的に行なわれるべきであろう。わが国の最近の報告をまとめると、0.2% くらいの頻度で、血小板減少がみられている。

結 論

私たち協同研究班は、RFP の治らい効果を臨床的に

たしかめるために、らい患者に RFP を内服させて、次のような結果をえた。

- 1) 40名のらい腫型患者に、RFP 1日450mgを週2日法、週6日法の二つの投与方法で、12カ月間投与した。DDSを併用した。
 - 2) 40名全例に、臨床的效果をみた。そのうち、14例に、特に著明な治らい効果がみとめられた。
 - 3) 増悪したとみとめられた例はなかった。
 - 4) 週6日法と週2日法との間に、臨床効果の差はみとめられなかった。
 - 5) 境界群に似た反応を起したものが、3例あった。
 - 6) 半数の症例に、ENL があらわれた。
 - 7) 副作用として、胃障害、頭痛、知覚異常、血小板減少、めまい、S-GOT と S-GPT の上昇、尿蛋白と尿酸の出現がみられたが、いずれも軽微であった。
 - 8) 中止例をもふくめて、8例に発熱をみた。すべて週2日法の症例であって、週6日法ではなかった。
- 以上の結果から、RFP は、らいに対して、すぐれた治療効果をもつことがわかった。

謝 辞

この報告を終るにあたり、とくに次のことを付記して謝意をあらわしたい。

本研究の研究データの統計学的数値処理とその評価は、国立公衆衛生院衛生統計室の福富和夫氏の助言と援助をうけた。

また、本研究に使用した薬剤 (RFP) の入手斡旋その他にいろいろ御骨折をいただいた厚生省医務局療養所課の前および現課長ならびに課長補佐の方々に深く御礼を申しあげるとともに RFP (リファジン—第一製薬) を心よく提供して下さった第一製薬株式会社、とくに薬剤開発部の福田一夫前課長、新井哲夫課長、南本喜之氏、渡辺孝一氏の諸氏に心からの感謝を表したい。

協同研究協力参加者(敬称略)

国立多摩研究所 義江 義雄
中山 哲
阿部 正英
小沢 利治
佐々木紀典
堤 貞 衛
中村 一成
国立公衆衛生院衛生統計室
樋口順四郎
福富 和夫

Foto 1 臨床図(第1例) 全身皮膚は鋸歯状、痂皮状縁をもつ潰瘍におほわれる

Foto 2 臨床図(第2例)

療養所に入所する。

入所時、四肢に軽度の浮腫があり、瀰漫性皮疹が両上下肢、軀幹と顔面に認められた。眉毛、睫毛の喪失はなく、右鼠径ヘルニアあり、鼻閉と鼻出血を訴える。

入院時より DDS 治療開始、1972年8月2日国立 Asuncion 大学医学部附属病院にて右鼠径ヘルニアの手術をする。手術期間中2週間 DDS 投薬を中止す。退院後5日目突然39度の高熱を發し、上肢下肢に疼痛性の紅斑が出現し、その中の $\frac{2}{3}$ が10日間の間に次々と水疱化

Foto 3 局所所見、痂皮状疹と限局性潰瘍

し一部は出血性をおびた。水疱は対称性に出現し孤立化して融合はしない。数日の中に水疱はくずれ浅在性の潰瘍を示し、2週間後には幾分色素沈着した径2~3cmの円形の癬痕形成を残してほぼ治癒した。水疱形成中は38度台の熱が続いていた。

水疱内液の3回にわたる塗抹菌検査では全例に形態さまざまな抗酸性菌を認めたが、症例Iよりは少なかった。潰瘍部分からの抗酸性菌は検出されなかった。

レプロミン反応、入院時3×4mm. Lucio 現象時2×3mm Medina 反応は認められなかった。

治療、入所時より DDS 治療、反応時には Thalidomide 1日200mg と DDS 1日25mg の投与を行なう、癬痕治癒後は DDS 1日50mg を服用しその後の経過は順調である。

考察および結語

上述の2症例のうち症例Iは急性の激烈な症例で死の転帰をとったが、症例IIは軽度の Lucio 現象である。ともに発病から現在にいたるまで癰腫は認められず瀰漫性の対称性皮疹で終始している。2症例とも過去に抗癰化学療法を不規則に受けていた。前駆症状として鼻閉、鼻出血があり、高熱とともに疼痛性の紅斑が出現し、数日中にその大部分が水疱(出血性)を形成している。水疱は2~3日でくずれ浅在性潰瘍、壊死化と進展し、そして2週間以内で癬痕治癒の経過をたどっている。このように皮膚真皮の汎発性血管炎などから Necrotizing vasculitis として知られる Lucio 現象は、その発生機序に関してなお不明な点が多いが、毛細血管を反応の場とする特異な抗原抗体反応であることが推測される。真山は⁷⁾、抗原として癰菌々体成分の何かと患者の自己体成分(特に血管成分)の両者によって惹起されるのではないかと考えている。これについては今後更に詳細に検討を加えたい。

Fig. 3-1 Before Treatment
K.N. 38, M., C-1 2 days method

図 3-1 治療前

K.N. 男38歳（菊池）C-1 群，週2日法
右頬，鼻背，右鼻孔の下方，頭部に豌豆から小
指頭大の結節をみとめる。

Fig. 3-2 After 10 months

図 3-2 10ヵ月後

右頬の結節以外は，ほとんどすべて吸収され
た。右頬の結節も扁平化している。

Fig. 4-1 Before Treatment
Y.S., 44, M., C-1, 6 days method

図 4-1 治療前

Y.S. 男44歳（愛生）C-1 群，週6日法左
肘に，鷲卵大の結節がある。硬くて，複雑な局
面をつくっている。その周辺に，米粒大から豌
豆大の丘疹性い腫がある。

Fig. 4-2 After 12 months

図 4-2 after 12ヵ月後

ENL と虹彩炎のために，RFP は7ヵ月目で
中止した。その後も，結節と丘疹はよく吸収さ
れている。（写真のB→の印は生検部位である）

Fig. 5-1 Before Treatment
N.S. 56, M., C-1, 2 days method

図 5-1 治療前

N.S. 男50歳（栗生）C-1群，週2日法
項部に米粒大から豌豆大くらいの丘疹性らい腫
が多数集合している。

Fig. 5-2 After 10 months

図 5-2 10カ月後

胃潰瘍のために，RFP は10カ月で中止した。
しかし，丘疹はよく吸収されている。

Fig. 6-1 Reaction after 6 months treatment
T.K. 41, M., C-1, 6 days method

図 6-1 境界群に似た反応，週6日法

T.K. 男46歳（多磨）C-1群
6カ月目に，軀幹に紅斑があらわれた。そのま
ま RFP を継続し，7カ月目にこれらの紅斑は
消失した。

Fig. 6-2 Its histological feature

図 6-2

この紅斑の組織像。類上皮細胞性の肉芽腫がみ
られる，ラングハンスの巨細胞もみとめられ
る。

Fig. 7-1 Before Treatmethod
K. N. 38, M., D. 2 days method

図 7-1 K.N. 男, 38歳, (菊池), D群, 2日法
左眼に角膜に近い上強膜の11時, 12時半, 2-4
時の部分に小さいレプロームをみとめる。角膜
には10-2時に陳旧性点状浸潤がある。

Fig. 7-2 After 10 months

図 7-2 10ヵ月後
上強膜のレプロームの吸収が良好である。

参考文献

(らいに関するもの)

- 1) Browne, S. G.: The drug treatment of leprosy. Trans. Rev. Soc. Trop. med. Hyg. **61-2**, 265-271, (1967).
- 2) Browne, S. G.: The bases of chemotherapy and immunosuppressive therapy in leprosy. Int. J. Lep. **39-2**, 406-412, (1971).
- 3) Fruchard, M. J. and Fruchard, J.: Traitement d'une maladie de Hansen forme "L" par la rifadin (Treatment of a case of Hansen's disease of L type by Rifadin). Bull. soc. franc. Dermat. et Syph. **76**, 630, (1969).
- 4) Guilain, J., Sterin, D., Despros, E. and Lesobre, R.: Lepre tuberculoide traitee par Rifampicine. (Tuberculoid leprosy treated by Rifampicine) Bull. soc. Franc. Dermat. et Syphil. **76**, 749-750, (1969).
- 5) Hilson, G. R. F., Banerjee, D. K. and Holmes, I. B.: The activity of various antituberculous drugs in suppressing experimental mycobacterium leprae infection in mice. Int. J. Lep. **39-2**, 349-353, (1971).
- 6) Holmes, I. B. and Hilson, G. R. F.: The effect of rifampicin and dapsona on experimental mycobacterium leprae infections: minimum inhibitory concentrations and bacteriocidal action. J. Med. Microbiol. **5-2**, 251-261, (1972).
- 7) Languillon, J., Plagnol, H. and Girandeaup, P.: L'insuffisance de la corticosurrénale dans la lépre lépromateuse-essai de pathogénie de la réaction lepreuse. Bull. Soc. path. Exot. **59-5**, (1966).
- 8) Languillon, J.: Note préliminaire sur le traitement de la lepre par la rifampicine. Med. Afr. Noire **18**, 273-281, (1971).
- 9) Languillon, J.: Le traitement de la lepre par la rifampicine. Med. Afr. Noire **18**, 765-770, (1971).
- 10) Languillon, J.: Activité de deux antituberculeux: La Rifampicine et l'Ethambutol dans la maladie de Hansen. Acta lepr. **46-47**, 123, (1972).
- 11) Leiker, D. L.: Preliminary results of treatment of lepromatous leprosy with Rifampicin Scientific conference on Mycobacterial and Related Diseases. Dar es salaam 1969.
- 12) Leiker, D. L. and Kamp, H.: First Result of treatment of leprosy with Rifadin. Lep. Rev. **41**, 25-30, (1970).
- 13) Leiker, D. L.: Chemotherapy of leprosy. Int. J. Lep. **39-2**, 462-466, (1971).
- 14) Merklen, F. P. and Cottenst, F.: Essai d'un nouvel antibiotique, la rifamycin SV, dans quelques cas de maladie de Hansen. Bull. soc. Fr. Dermat. Syph. **70**, 528, (1963).
- 15) Mohr, W.: Observations on the treatment of leprosy with Lederkyn, DDS and new tuberculostatic substances. Int. J. Lep. **39-2**, 476-478, (1971).
- 16) Opromolla, D. V. A.: First results of the use of Rifamycin SV in the treatment of lepromatous leprosy (Abstract). Int. J. Lep. **31**, 552, (1963).
- 17) Opromolla, D. V. A., Souza Lima, L. D. and Caprara, G.: Rifamycin SV in the treatment of lepromatous leprosy. Lep. Rev. **36**, 123-131, (1965).
- 18) Pattyn, M. S. R.: Le traitement chimiothérapeutique de la lépre à la lumière des connaissances actuelles concernant "Mycobacterium leprae" Act. Lep. **46-47**, 159, (1972).
- 19) Pattyn, S. R.: Comments on the chemotherapy of leprosy as influenced by present knowledge of Mycobacterium leprae. Lep. Rev. **43**, 126-136, (1972).
- 20) Rees, R. J. W., Pearson, J. M. R. and Waters, M. F. R.: Experimental and clinical studies on Rifampicine in treatment of leprosy. Brit. med. J. **1**, 89-92, (1970).
- 21) Rees, R. J. W.: The impact of experimental human leprosy in the mouse on leprosy research. Int. J. Lep. **39-2**, 201-215, (1971).
- 22) Rosenfeld, M., Freekson, J. P., Retzlaff, E. and Hokama, S.: New result in the chemotherapy of mycobacterioses. Int. J. Lep. **39-2**, 358-376, (1971).
- 23) Saidat, N. A.: The effect of rifamycin on leprosy. Int. J. Lep. **36**, 664, (1968).
- 24) Shepard, C. C., Levy, L. and Fasal, F.: Rapid bacteriocidal effect of rifampin on M. leprae. Int. J. Lep. **40-2**, 223, (1972). Am. J. Trop. Med. Hyg. **21**, 446-9, (1972).
- 25) Shepard, C. C., Walker, L. L., van Randingham, R. M. and Redus, M. A.: Kinetic testing of drugs against Mycobacterium leprae in mice—Activity of Cephaloridin, Rifampin, Streptovaricin, Vadrin and Viomycin. Am. J. trop. med. Hyg. **20**, 615-620, (1971).
- 26) Wilkinson, F. F., Josefa Gago and Santabaya, E.: Therapy of leprosy with rifampicin. Int. J. Lep. **40-1**, 53-57, (1972).

(総説)

- 27) 津久間俊次, 山田栄一, 岩田猛邦, 内藤益一:

- Rifamycin AMP について, 日本胸部臨床, **28-4**, 380-389, (1969).
- 28) 吉田文香: リファンピンについて, 日本胸部臨床, **28-5**, 321-326, (1969).
- (薬理・血中濃度)
- 29) 堂野前維摩郷, 立花暉夫, 山本和男: Rifampicin の抗結核作用, 日本胸部臨床, **28-2**, 140-146, (1969).
- 30) 笠原明, 小島浩, 山崎輝清: Rifampicin の一般薬理作用, 診療, **23-6**, 936-944, (1970).
- 31) 佐野光司: リファンピシンの化学, 診療, **23-6**, 928-935, (1970).
- 32) Terimine, A.: Livelli sierici di Rifampicina somministra per via orale, Riv. Tuberc. **16-3**, 254-259, (1968).
- (作用)
- 33) Blasi, A., Di Perno, A., Vinciguerra, E.: Aspetti sperimentali sulla attività antimicotica della Rifampicina. Arch. Tisiol. **22-11**, 943-966, (1967).
- 34) 今野淳, 大泉耕太郎, 林泉, 岡捨己: 結核菌に対する Rifampicin の作用機序, 結核, **27-8**, 255-260, (1972).
- 35) Moshkowitz, A. Goldblum, N. Heller, E.: Studies on the antiviral effect of rifampicin in volunteers. Nature **229-5284**, 422-424, (1971).
- 36) Păuneseu, E.: In vivo and in vitro suppression of humoral and cellular immunological response by rifampicin. Nature **928-5277**, 1188-1190, (1970).
- (投与法・耐性)
- 37) Batten, J. C.: Rifampicin in treatment of experimental tuberculosis in mice. Tubercle **50-3**, 294-298, (1969).
- 38) Batten, J. C.: Rifampicin in the treatment of experimental tuberculosis in mice; sterilization of tubercle bacilli in the tissues. Tubercle **51-1**, 95-99, (1970).
- 39) Delli Veneri, F., Centrella, G. Stefanelli, R.: Le modificazioni del reperto batteriologico nei soggetti sottoposti a trattamento con rifampicina isolate o associata ad altri farmaci. Arch. Tisiol. **23-5**, 387-398, (1968).
- 40) Dickinson, J. M. Mitchison, D.: Suitability of rifampicin for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. Tubercle **51-1**, 82-94, (1970).
- 41) 五味二郎: 抗結核薬としてのリファンピシン, Medicina **8-3**, 303-305, (1971).
- 42) Lirzin, L., Djurovic, V.: Etude sur milieu de Loewenstein-Jensen de la composition des souches sauvages de Mycobacterium tuberculosis en variant resistant à la Rifampicine et en variants résistant a l'Ethambutol. Ann. Inst. Past. **120-4**, 531-548, (1971).
- 43) Nitti, V., Ninni, A., Iodice, F.: La determinazione della resistenza microbatterica alla rifampicina col metodo delle proporzioni. Arch. Tisiol. **23-12**, 979-1000, (1968).
- 44) 桜井宏, 井上幾之進, 山上清: Rifampicin 耐性に関する臨床的研究, 結核, **47-12**, 475-479, (1972).
- 45) Verbist, L. Gyselen, A.: Antituberculous activity of rifampin in vitro and in vivo and the concentrations attained in human blood. Amer. Rev. Resp. Dis. **98-6**, 923-932, (1968).
- (臨床・副作用)
- 46) Aquinas, M. Allan, W. G. L., Horsfall, P. A. L., Jenkins, P. K., Wong Hung-Yan, Girling, D., Tall, R., Fox, W.: Adverse reactions to daily and intermittent Rifampicin regimens for tuberculosis in Hongkong. Brit. Med. J. **1**, 765-771, (1972).
- 47) Barrau, L., Salen, J. M., Coste, P. et al.: Traitement par la Rifampicine de tuberculose graves, polyrésistantes, en milieu sanatorial. Poumon **26-3**, 305-318, (1970).
- 48) Blajchman, M. A., Lewry, R. C., Pettit, J. E. et al.: Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. Brit. Med. J. **3-5713**, 24-26, (1970).
- 49) Carratu, L., Pizza, R., Massei, V.: La funzionalità dei rasi organi ed apparati dei soggetti trattati con Rifampicina. Arch. Tisiol. **22-5**, 463-476, (1967).
- 50) Carratu, L., Sonaglioni, F., Notali, P.: La tollerabilità in campo clinico della rifampicina impiegata da sola ed in associazione ad altri antitubercolosi. Arch. Tisiol. **23-5**, 399-414, (1968).
- 51) Chevreil, B.: Rifampicine et foie, Presse Méd. **79-43**, 1911-1912, (1971).
- 52) Corpe, R. F., Sanchez, E. S.: Rifampin in initial treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Chest **61-6**, 564-567, (1972).
- 53) Despierres, G., Bonnet, P. A., Phélip, H.: La place de la Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. J. Méd. Lyon **52-1210**, 893-904, (1971).
- 54) De Vita, C., Puzzeoli-Fantoni, A.: Indagini audiometriche in soggetti-trattati con rifampicina. Arch. Tisiol. **23-5**, 411-414, (1968).
- 55) 堂野前維摩郷: Rifampicin による肺結核治療の臨床(第一報), 結核, **45-8**, 251-256, (1970).

- 56) 堂野前維摩郷: Rifampicin による肺結核治療の臨床(第二報). 結核, **45-8**, 257-262, (1970).
- 57) Filograna, V.: Osservazioni cliniche sull'impiegato della Rifampicina. Arch. Tisiol. **23-6**, 477-482, (1968).
- 58) Giordano, F., Sebastiani, M., Tiraterra, M.: Il chimismo gastrico durante il trattamento della tubercolosi polmonare con Rifampicina. Riv. Tuberc. **16-3**, 304-309, (1968).
- 59) Hasse, W., Pohle, H. D., Warnecke, F. et al.: Haemolytische Krise durch Rifampicin. Prax. Pneumol. **25-8**, 466-468, (1971).
- 60) Hollins, P. J., Simmons, A. V.: Jaundice associated with Rifampicin. Tubercle **51-3**, 328-332, (1970).
- 61) 結核療法研究協議会: 肺結核再治療例に対する Rifampicin の治療効果, 結核, **45-7**, 227-235, (1970).
- 62) Kesztele, V., Niederkofer, J.: Ergebnisse der Initialbehandlung der Lungentuberkulose mit Ethambutol, Isonikotinsäure-hydrazid und Rifampicin. Wien. Med. Wschr. **120-25**, 26, 473-475, (1970).
- 63) 北本治: 抗結核剤の副作用, とくに SM, KM, EB, RFP: 内科, **30-6**, 1034-1038, (1972).
- 64) Konno, K., Oizumi, K., Hayashi, I. et al.: Experimental and clinical studies of rifampicin in tuberculosis. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.-C. **17-3**, 4, 110-120, (1970).
- 65) Lal, S., Singhal, S. N., Burley, O.M. et al.: Effect of rifampicin and isoniazid on liver function. Brit. Med. J. **1-5793**, 148-150, (1972).
- 66) Lees, A. W., Allan, G. W., Smith, J. et al.: Retreatment of pulmonary tuberculosis with rifampin and ethambutol. Amer. Rev. Resp. Dis. **105-1**, 129-131, (1972).
- 67) Lesobre, R., Ruffino, J., Teyssier, L. et al.: Les icteres au cours der traitement par la Rifampicin (12 observation). Rev. Tuberc. Pneum. **33-3**, 393-403, (1969).
- 68) 前川暢夫, 寺松孝, 中西通泰他: Rifampicin の使用経験—主として副作用について—, 日本胸部臨床, **30-11**, 255-862, (1971).
- 69) 真下啓明, 加藤康道他: 抗生物質 Rifampicin の基礎および臨床的研究, 臨床, **23-6**臨, 1025-1033, (1970).
- 70) Monaco, A.: Il tramento oulla tubercolosi polmonare con Rifampicina netta pratica sanatriale Rib. Tubercu **16-3**, 273-289, (5, 6, 1968).
- 71) Morère, P.: Matray, F., Bourreilte, J. et al.: Étude des fonctions hepaticues chez les malades traités par la rifampicine. Rev. Tuberc. Pneum. **34-3**, 403-414, (4, 5, 1970).
- 72) 岡捨己, 今野淳, 大泉耕太郎他: 新抗結核剤 Rifampicin の基礎および臨床, 日本胸部臨床, **30-2**, 79-89, (1971).
- 73) Ollagnier, M. C. and Vallon, G.: Les èctères au cours du traitement á la Rifampicine. J. Med Lyon **52-1209**, 835-841, (1971).
- 74) Piéron, R., Marien, cl. and Sagueux, M.: Icterus et rifampicine. Sem. Hôp **47-20**, 1286-1295, (1971).
- 75) Pines, A.: Rifampicin with ethambutol for drug-resistant tuberculosis. Brit. J. Dis Chest. **65-3**, 178-181, (1971).
- 76) Pines, A.: Result after retreatment of advanced pulmonary tuberculosis with rifampicin and other drug. Amer. Rev. Resp. Dis. **104-1**, 126-127, (1971).
- 77) Poole, G., Stradling, P. and Worlledge, S.: Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. Brit. Med. J. **3-5770**, 343-347, (1971).
- 78) Schm, G.: Rifampicin und Leber-schädigung. Prax Pneumol **24-7**, 439-442, (1970).
- 79) 副島林造, 上野直昭, 服部正裕: Rifampicin による肝障害についての検討, 主として肝生検所見について. 結核, **46-1**, 1-4, (1971).
- 80) 杉山浩太郎, 篠田厚, 矢野口枝他: 新抗結核薬 Rfiampicin の基礎的臨床的検討. 日本胸部臨床, **30-10**, 763-773, (1971).
- 81) 高橋欽一, 鈴木薫: Rifampicin の試験管内実験と臨床経験. 日本胸部臨床, **30-2**, 98-104, (1971).
- 82) 高橋欽一: Rifampicin の副作用について—アレルギー反応の一例と黄疸を認めた一例—. 日本胸部臨床, **31-4**, 344-352, (1972).
- 83) 山本和男, 相沢春海, 笹岡明一他: 再治療肺結核における Rifampicin 毎日と間歇療法の臨床効果の比較. 結核, **47-12**, 467-473, (1972).