

食前, 食後服用による Rifampicin 血中濃度の比較

東 村 道 雄・横 内 寿 八 郎

国立療養所中部病院 (院長高橋竜之助博士)

三 輪 太 郎・小 池 和 夫

国立療養所東名古屋病院 (院長沼田正二博士)

受付 昭和 46 年 11 月 15 日

COMPARISON OF BLOOD CONCENTRATION OF RIFAMPICIN BETWEEN
ADMINISTRATION BEFORE AND AFTER BREAKFAST*

Michio TSUKAMURA, Juhachiro YOKOUCHI, Taro MIWA and Kazuo KOIKE

(Received for publication November 15, 1971)

It is believed that blood level of rifampicin is higher when administered before meal than after meal, and rifampicin is being administered in general before breakfast. However, there is some difficulty in patients with far-advanced disease to give the drug before breakfast, as the patients may have gastric complaints. It is necessary to consider the value of administration before meal, however, there is only one paper concerning with this problem based on the data of Japanese patients⁽¹⁾.

Rifampicin was administered at a single dose of 0.45 g together with 0.75 g ethambutol and 0.3 g isoniazid. The latter two drugs proved to show no effect on the measurement of rifampicin concentration by biological assay. Rifampicin was administered 30 minutes before breakfast or 30 minutes after breakfast, and rifampicin concentration in blood was tested at 2, 4 and 6 hours by two different methods. The first was disc-agar diffusion method using *Bacillus subtilis* NRRL BSS8R as a test organism, and the second was serial 2-fold dilution method using *Staphylococcus aureus* 209 P as a test organism. Relationship between the values measured by both methods is shown in Figure 1. Although there is a considerable deviation in estimation, there is a correlation between the results obtained by these methods. In tables, the results estimated by the second method were given by using the index " x " = $(\log N / \log 2)$, where N is a reciprocal of "minimal inhibitory serum dilution"⁽⁵⁾.

1. Comparison of blood level of rifampicin between administration before and after breakfast (Estimations on the same patients)

Peak of blood level of rifampicin appeared to be not so significantly different from each other (Table 1). Peak appeared somewhat later when administered after meal. There is a significant difference in peak level from individual to individual. This individual variation seemed to be more important than the time of administration. The height of peak did not seem to be correlated with body weight.

2. Comparison of blood level of rifampicin between administration before and after breakfast (Estimations on two groups divided by random allocation)

Nine patients were administered with 0.45 g rifampicin 30 minutes before breakfast and 8 patients 30 minutes after breakfast. Mean of peak values did not differ significantly ($P >$

* From the National Sanatorium Chubu Chest Hospital, Obu, Aichi-ken, 474 Japan.

5%; “t”-test) by the time of administration. Peak of blood level appeared 2 hours after administration in the group administered before meal, whereas it appeared 4 hours after administration in the group administered after meal (Table 2 and Figure 2).

There is no significant difference between male and female in respect to the height of peak (Table 3).

In conclusion :

Peak of blood concentration of rifampicin was not so significantly influenced by the time of administration, either before or after meal. Peak of rifampicin concentration in blood appeared 2 hours after administration in patients administered before meal and it appeared 4 hours after administration in patients administered after meal.

There was a significant difference in peak of blood level from patient to patient. This individual variation seems to be a more important problem.

So far viewed from the results of the present study, there seems to be no active reason for administration before meal. It is desired to make a systematic study on the blood level of rifampicin in respect to individual difference, race specificity, correlation with the nature of breakfast, etc.

現在、Rifampicin (RFP) の投与は朝食前服用が一般に採用されている。ところが実際に患者とくに重症肺結核患者に朝食前投与を行なう段になると、患者の胃腸障害のためにかなり困難を感じる場合がある。一体、なぜ RFP だけが食後投与が駄目で食前空腹時に服用させねばならないのか。

RFP の吸収、排泄に関する報告をみると、まず RFP に関する最初の報告である Furesz, Scotti, Pallanza & Mapelli¹⁾ の論文に、食前服用のほうが食後服用の場合より、服用後 2 時間の血中濃度が高かったという記載がある。しかし 4 時間後および 8 時間後の血中濃度はかえって食後服用の場合のほうが高い傾向が示されている。次に Verbist & Gyselen²⁾ は、食後に服用すると食前服用よりも血中濃度が低くなるが、6 時間後には食後服用のほうが高くなると述べている。この段階では、食前服用のほうが食後服用よりも決定的に優れているという成績はでていない。なんといつても食前服用を決定的にしたのは CIBA Symposium における Riess³⁾ の成績である。Riess は食前 1 時間服用と食後 15 分服用とを比較して、大差をもつて食前服用のときの血中濃度が高い成績を出している。以後、外国でも^{4)~7)}、国内でも^{8)~10)}、食前服用が当然のこととされ、この方法が一般化している。ここで疑問が起ころのは、はたして Riess³⁾ の成績を全面的に信用してよいのかということである。この問題に関する再検討は不思議なくらい行なわれていない。わずかに北本、深谷、友利、鈴木¹¹⁾ が 5 例について RFP 0.3 g 服用時の血中濃度を比較しているのみである。北本らの成績をみると、食前服用の peak は 2 時間後にあるのに対して食後服用では 3~4 時間後に peak がある

が、peak 自体の高さに大差はないように思われる。

われわれにとつて実際に重要なのは、食前服用と食後服用とで Riess³⁾ の成績に示されているほどの差が本当にあるのかという問題である。この点の検討が、日本人の患者について十分検討されたとはいえない。本報は、この問題を検討することを目的とした。

研究 方 法

国立療養所中部病院および国立療養所東名古屋病院に入院中の患者について、RFP 服用後、2 時間、4 時間、6 時間後の血清（または血漿）中の RFP 濃度を生物学的方法で測定した。RFP の投与量は 1 日 1 回 0.45 g で、ethambutol (EB) 0.75 g および INH 0.3 g と一緒に、朝食前 30 分または朝食後 30 分に 1 度に服用させた。

EB および INH の投与が RFP 濃度の測定に影響しないことはあらかじめ確かめた。すなわち INH 0.3 g および EB 0.75 g を服用した患者の血清は次に述べる被検菌に対して抗菌力がないことを確かめ、また培地中におのおの 50 μ g/ml および 100 μ g/ml の濃度に添加しても抗菌力を示さなかつた。したがって INH および EB は平日同様服用させた。

また前日すなわち 24 時間前に服用させた RFP も少なくとも被検条件では認むべき抗菌力を示さないことを確かめたので、RFP は前日まで常のごとく服用させた。すなわち前日 RFP を服用した患者の血清は、24 時間後に被検条件で被検菌に抗菌力を示さなかつた。なお測定対照とした患者は全例 RFP を 6 カ月間投与された患者である。

採血方法は、同一患者で食前、食後服用の比較を行な

つた患者(表1)では、血液を3ml採取して血清を分離した。他の患者(表2)では、対照実験でクエン酸ソーダ添加が測定に影響がないことを確かめたうえで、0.4%クエン酸ソーダ0.4ml+血液1.6mlで採取し、血漿を分離して測定に供した。

生物学的方法によるRFPの濃度は次の2法で測定した。

第1は、disc寒天拡散法で、Whatman Antibiotic Assay Disc (直径6.0 mm) W. & R. Balston (England) を血清に浸し、*Bacillus subtilis* NRRL BSS8R株を含む寒天平板培地において、37°C 16時間培養した後、阻止帯の直径を測り、あらかじめ作製した標準曲線によつてRFP濃度($\mu\text{g/ml}$)をきめた。使用した普通寒天の構成は、ミクニ肉エキス10.0g、ミクニペプトン10.0g、NaCl 2.0g、栄研寒天20.0g、水1,000ml (pH 7.0)で、あらかじめ滅菌した培地を使用にあつて加熱溶解し、50°Cまでさまして、これに1/100量の被検菌液を入れて混和し、ペトリ平板(内径8.5 cm)に20mlずつ分注して冷却した。被検菌液は、普通ブイヨン培地(上記の普通寒天から寒天を除いたもの)5.0mlに被検菌を1白金耳接種し、37°C 24時間培養したものである。

第2の方法は倍数希釈法で、被検菌としては *Staphylococcus aureus* 209P株を用いた。被検菌を普通ブイヨン5mlに1白金耳接種し、37°C 24時間培養したものを、普通ブイヨン培地100mlに対して1mlの割合に添加し、これで被検血清または血漿を倍数希釈した。希釈列は10本で、1本に2mlずつ分注した。1本目の

試験管には1/4量の血清または血漿を含む。したがつて第1本まで発育が起こつた場合は、便宜上2倍で発育を阻止したものとなした。上記の希釈列は37°C 16時間培養して、何本まで完全発育阻止が起こつたかを観察した。クエン酸ソーダ添加による20%の量の誤差の修正は行なわなかつた。食前群も食後群も同条件で検査されたゆえである。血清または血漿を16倍まで希釈して発育阻止が起こり、32倍希釈で発育阻止が起これなければ、 $N=16$ とした。濃度の指数としては、 $2^x=N$ よりみちびいた $x=(\log N/\log 2)$ の式を用いた。上記の場合、 $N=16$ であるから、 $x=4$ である。

なお両方の方法で測定した結果の比較は図1に示す通りで、かなりの測定誤差は避けられぬが、両者の測定値はおおよそ並行関係にある(同一血清について、第1および第2の方法で測定した)。

研究成績

同一患者での食前および食後服用の比較

同一患者にRFP 0.45gを食前30分に服用させたときの血中濃度と、その1カ月後に食後30分に服用させたときの血中濃度とを測定して比較すると、表1に示すごとく、食後服用のときには食前服用のときに比してpeakが若干遅れるけれども、peak自体の高さに著明な差はなかつた。それよりも注目されたのは、RFP血中濃度の個人差で、食前服用、食後服用に関係なく、血中濃度の高い患者は高く、低い患者は低いように思われた。この個人差は体重の差とは関係がないように思われた。

Fig. 1. Relationship between the Amount of Rifampicin Measured by Serial 2-fold Dilution Method and by Disc-agar Diffusion Method

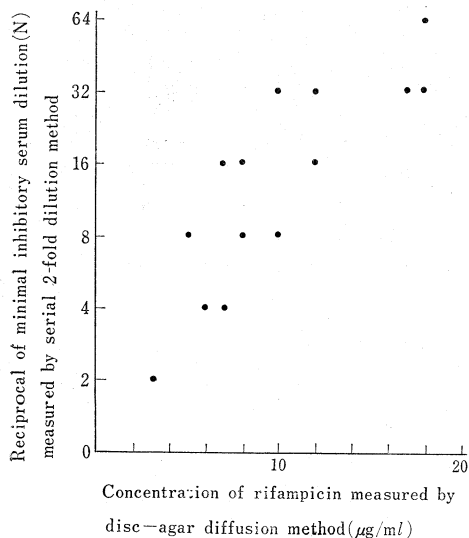


Table 1. Comparison of the Concentration of Biologically Active Rifampicin between Administration before and after Breakfast

Patient	Time in hours after administration	Concentration of biologically active rifampicin ($\mu\text{g/ml}$)	
		Administered 30 minutes before breakfast	Administered 30 minutes after breakfast
31 years old female (44 kg)	2	16	3
	4	16	17
	6	3	17
48 years old female (57 kg)	2	18	18
	4	14	18
	6	14	18
51 years old female (51 kg)	2	3	3
	4	6	5
	6	3	8
36 years old female (47 kg)	2	7	6
	4	10	8
	6	8	8

The concentration of rifampicin in serum was measured by disc-agar diffusion method using *Bacillus subtilis* NRRL BSS8R as test organism. Rifampicin was administered at single dose of 0.45g.

る (表 1)。

食前服用群と食後服用群との RFP 血中濃度の比較

表 1 に示した結果で、個人差が大きいことが分かったので、症例を増加して食前 30 分服用群と食後 30 分服用群に分けて血中濃度を測定してみた。同一患者で頻回の採血は困難であつたゆえ、患者を無作為に 2 群に分けることとした。その成績を表 2 および図 2 に示す。

食前服用群 (9 名) と食後服用群 (8 名) とで、peak

Table 2. Comparison of the Concentration of Biologically Active Rifampicin between Administration before and after Breakfast

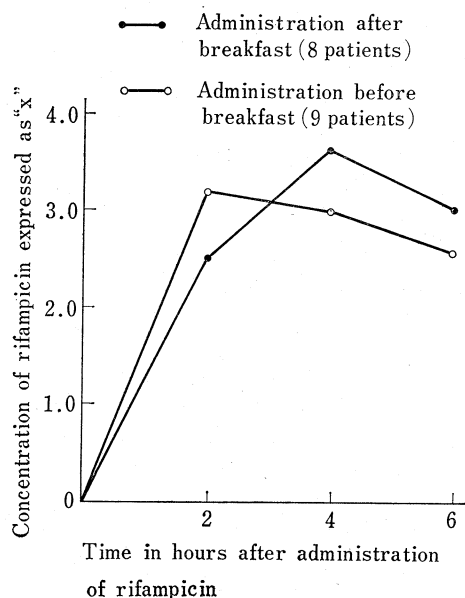
Time in hours after administration	Amount of biologically active rifampicin	
	Administered 30 minutes before breakfast (9 patients)	Administered 30 minutes after breakfast (8 patients)
2	3.22±1.85 (9.2x)	2.50±2.04 (5.6x)
4	3.00±1.23 (8.0x)	3.63±1.30 (12.9x)
6	2.55±1.13 (5.8x)	3.00±1.07 (8.0x)

Rifampicin was administered at a single dose of 0.45g with 0.75g ethambutol and 0.3g isoniazid.

The amount of biologically active rifampicin was expressed as " x "= $(\log N/\log 2)$, which was given from equation $2^x=N$, where N is a reciprocal of minimal inhibitory serum dilution. The minimal inhibitory serum dilution was measured by using *Staphylococcus aureus* 209P as a test organism in nutrient broth (pH 7.0). The value shown in table is (mean of " x ")±(Standard deviation).

The number in parentheses indicates a reciprocal of minimal inhibitory serum dilution, N . For example, the value 9.2x indicates that the serum inhibits growth of the test organism at a dilution (1:9.2).

Fig. 2. Comparison of the Concentration of Biologically Active Rifampicin between Administration before and after Breakfast



は前者が服用後 2 時間であるのに対して後者では服用後 4 時間にある。しかし、peak の高さ自体には両群で有意の差はない ($p>5\%$; "t"-test)。結局、食前服用と食後服用とでは、peak の時間がずれるだけで、peak の高さには著明な差はみられなかつた (表 2, 図 2)。

ところで、上述の 2 群は無作為に割り当てたが、症例数が少ないために食前服用群は男 4 名女 5 名、食後服用群は男 1 名女 7 名となつた。Porven & Canetti⁶⁾によると女のほうが血中濃度が高い傾向があつたというので、念のため、男女の例数に差の少ない食前服用群で peak の高さを比較してみた。その結果、男と女の間に有意の差はみられなかつた ($p>5\%$; "t"-test) (表 3)。

Table 3. Comparison of Blood Level of Rifampicin between Male and Female (Administration before breakfast)

Sex	Number of patients	Mean of blood level peak expressed as " x "
Male	4	4.25±1.76 (13.4x)
Female	5	3.60±1.14 (12.8x)

The value in table indicates (Mean of " x ")±(Standard deviation). Here, " x " was calculated from equation, $2^x=N$. Accordingly, " x "= $(\log N/\log 2)$, where N is a reciprocal of minimal inhibitory serum dilution. For example, if the serum inhibits the growth of the test organism (*Staphylococcus aureus* 209P) at a dilution of 1/8 and does not inhibit it at a dilution of 1/16, N is (8x) and " x "= $(\log 8/\log 2)=3.0$. N was measured by serial 2-fold dilution method using nutrient broth (pH 7.0) (1% Mikuni peptone; 1% Mikuni meat extract; 0.2% NaCl).

考 察

現在、RFP は国外、国内を問わず食前服用が原則とされているが、その根拠は、Riess⁹⁾ が食前、食後服用で血中濃度に大差があつたとしている成績にすぎない。Furesz et al.¹⁾ および Verbist & Gyselen²⁾ も 2 時間後の peak は食前服用のほうが高いとしているが、4~8 時間後では食後服用のほうがかえって高い血中濃度を示すことを成績に示している。わが国での北本など¹¹⁾の成績では食前、食後の服用で peak の高さに大差はない。この点、われわれの成績と一致している。要するに、われわれの成績では、一般に食後服用すると血中濃度の peak が食前服用の場合よりも約 2 時間、後にずれるが、peak 自体の高さに大差はない。この成績からみれば、RFP の服用をとくに食前にしなければならぬ理由はないように思われる。

RFP の血中濃度の問題については、次のような解決を要する点があるように思われる。

第 1 は個人差の問題で、少なくとも今回のわれわれの測定成績では、個人差の問題のほうが重要であるように思われた。

第 2 は RFP 血中濃度と臨床効果の関係である。偶然かもしれないが、表 1 で高い血中濃度を示している第 1

例および第2例は菌が陰転しないのに、低い血中濃度を示している第3例および第4例は菌が陰転している。これら4例はいずれも RFP 投与前に INH 耐性および EB 耐性があつたので、RFP・INH・EB 併用をしても準単独に近い条件で6カ月の治療を行なつたわけである。この結果からみれば、RFP の効果が血中濃度の高さと直接結びつくかどうか疑問を抱かざるをえない。RFP によつて菌が陰転するかどうかは病巣の質や菌量に関係が深いかもしれない。ともかく RFP の血中濃度の高さと臨床効果が直接結びつくかどうか向後症例を増して検討する必要があると思われる。

第3に RFP の血中濃度を左右する因子（もしそれがあるとすれば）に人種的な差があるかどうか、また食餌の内容によつて血中濃度が左右されるのかも検討する必要がある。人種差と思われたものが実は食餌の違いである可能性もあるから、食餌の影響も考慮する必要がある。今回のわれわれの成績は国立療養所で供給されている通常の朝食（米飯、味噌汁、漬物）を摂取して測定されたものであることを付記しておく。

以上の成績からみれば、食前服用を強制することが、それに値する利点があるとは思われない。日本人の条件で食前服用と食後服用ではたして臨床効果に差があるかどうか、向後症例を増して検討する必要がある。食前服用がとくに有利であると積極的に証明できないかぎり、食後服用でも差支えないと思われる。

結 論

Rifampicin (RFP) を食前 30 分に服用させた場合と食後 30 分に服用させた場合とで、RFP 血中濃度の peak

の高さに著明な差は認められなかつた。ただ食後服用の場合には、食前服用の場合よりも peak が遅れて出現した。

RFP の血中濃度には、かなり著明な個人差があるように、この問題を向後検討する必要がある。

文 献

- 1) Furesz, S., Scotti, R., Pallanza, R. and Mapelli, E.: *Arzneimittel-Forschung*, 17: 534, 1967.
- 2) Verbist, L. and Gyselen, A.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 98: 923, 1968.
- 3) Riess, W.: *A Symposium on Rimactane*. p. 36, CIBA, Basel, 1968.
- 4) Ninni, A., Di Filippo, A., Del Bono, M. and Natali, P.: *Arch. Tisiol.*, 22: 487, 1967.
- 5) Canetti, G., Le Lirzin, M., Porven, G., Rist, N. and Grumbach, F.: *Tubercle*, 49: 367, 1968.
- 6) Porven, G. and Canetti, G.: *Rev. Tuberc.*, 32: 707, 1968.
- 7) Constans, P., Saint-Paul, M., Morin, Y., Bonnaud, G. and Bariéty, M.: *Rev. Tuberc.*, 32: 63, 1968.
- 8) 津久間俊次・山田栄一・岩田猛邦・内藤益一：日本胸部臨床，28：380，昭 44.
- 9) 金沢裕・倉又利夫：治療，23：979，昭 45.
- 10) 五味二郎・青柳昭雄・山田幸寛・満野嘉造・南波明光：治療，23：1047，昭 45.
- 11) 北本治・深谷一太・友利玄一・鈴木敏弘：Jap. J. Antibiotics, 23: 273, 1970.

本研究に使用した RFP は第一製薬株式会社の提供による。ここに謝意を表す。