

原 著

Rifampicin の高 desacetylation と副作用について

中川 英雄・梅根 善一・砂原 茂一

国立療養所東京病院

受付 昭和 56 年 3 月 28 日

INCREASED DESACETYLATION OF RIFAMPICIN AND
AN ADVERSE REACTION

Hideo NAKAGAWA*, Zenichi UMENE and Shigeichi SUNAHARA

(Received for publication March 28, 1981)

Rifampicin today is an indispensable drug along with isoniazid for the control of tuberculosis, and the drug at present is usually prescribed as the combination of rifampicin and isoniazid. In such situation, a few adverse reactions of rifampicin have become apparent. Feverish reaction which is often observed in the first half of the first week of the daily administration, is noticed as an adverse reaction of rifampicin. Previously we have pointed out the following facts: the desacetylation of rifampicin is most active in the first day of daily administration, and then decreases markedly, day by day, within the first week. Therefore, we established the hypothesis that there could be a close relationship between the metabolic production of desacetyl-rifampicin and the fever observed in the first administration.

First of all, the metabolism of rifampicin in man was investigated, as detailed as possible, in 27 hospital patients with lung tuberculosis and 12 healthy persons. The desacetylation of rifampicin in each subject was estimated by determining the ratio of desacetyl-rifampicin to total rifampicin, in the urinary rifampicin.

635 tubercular patients treated with some regimens including rifampicin, and 313 tubercular patients treated without rifampicin as a control were statistically investigated as for the incidence of the feverish reaction.

Since some tubercular patients showed a psychosis of emotional disorder and at the same time a marked increase in the desacetylation, especially, during a prolonged daily administration of rifampicin, the detailed observations on the phenomenon were also carried out through the study.

It is necessary to clarify first the essential features of the metabolism of rifampicin in man upon the administration of 450 mg rifampicin in a single dose. We will only discuss here our studies on the elimination of the drug and its metabolites in the urine and feces. The metabolism of rifampicin in a healthy person can be summarized as follows:

- 1) The greater part of rifampicin, given orally, is transformed into water-soluble metabolites including desacetyl-rifampicin, and then excreted readily in the urine and feces.
- 2) Recovery as intact rifampicin is approximately 10% of the dose, and it is found mainly in the urine.
- 3) Rifampicin glucuronide seems to be the major metabolite, and is found predominantly in

* From the Tokyo National Chest Hospital, Takeoka 3-1-1, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

the faeces.

- 4) Total recovery of the drug from the 24-hour urine and faeces is above 80% of the dose.
- 5) Excretion as desacetyl-rifampicin in the 24-hour urine and faeces is approximately 13%, and there is no significant difference between the amounts found in the urine and faeces.
- 6) Presence of a metabolic regulation, remarkable in the first week of the daily administration, is revealed in the kinetic study on the rifampicin metabolism in man.
- 7) Individual differences in the metabolism of rifampicin are noticed, and a large variation from 10 to 36% in the ratio of desacetyl-rifampicin to total rifampicin in the urine is of interest.

For the development of the present study, we first investigated statistically the number of patients attacked by feverish reaction between the rifampicin treated group and the control group. However, this comparison was made in the first week of daily administration of the drugs. Although, of course, no tubercular patient was treated with rifampicin alone, 22% of the rifampicin patients showed the feverish reaction, against only 6.4% of the non-rifampicin patients. Furthermore, in the group of 27 patients and 12 healthy persons treated by rifampicin, it was observed that the feverish reaction occurred nearly exclusively in the subjects with desacetylation rates above 30%, whereas with the rates below 20% never developed the fever.

Incidentally we also found that a few patients showed an emotional disorder characterized by mental irritation. This seemed to be a rifampicin psychosis, developed during the prolonged daily administration of rifampicin. Characteristically, their rates of desacetylation were above 40%, and a mild fever from 37 to 38°C continued daily, during the occurrence of the psychosis. These adverse reactions, however, were not serious, and always disappeared completely by stopping the rifampicin administration.

In view for further checking whether desacetyl-rifampicin is the cause of the adverse reaction in man, or not, 300 mg of chemically pure desacetyl-rifampicin was administered orally to a healthy subject who had formally shown the feverish reaction and a higher desacetylation rate by the rifampicin administration. As expected, the fever developed upon administration of the desacetyl-rifampicin, but it was slight. This result is probably due to the fact that the blood level of desacetyl-rifampicin was too low to induce the typical adverse reaction, because of slow intestinal absorption, and difficult transfer to the circulating blood.

In patients being treated in an intermittent fashion with rifampicin, for example, twice a week, feverish reaction was occasionally manifested several times on the day of the dosage. This was also temporal and not serious, as it disappeared spontaneously in the course of the treatment. This kind of adverse reaction has hitherto been accounted for an immunological reaction to rifampicin, but we believe that it also may be due to the mischief of desacetyl-rifampicin. The characteristic picture may be probably explained by the delay in the metabolic regulation of rifampicin from desacetylation to glucuronidation under the intermittent administration.

In conclusion,

- 1) In man, the main metabolic pathway of rifampicin was not desacetylation but glucuronidation.
- 2) The desacetylation of rifampicin was most active in the first administration of the drug, and always decreased markedly, day by day, in the first week of the daily administration.
- 3) The feverish reaction from 37 to 38°C was conspicuous in frequency in the patients treated with antitubercular drugs including rifampicin. Most of the subjects who were attacked by the feverish reaction among 39 tested subjects showed higher rate of the desacetylation than 30%.
- 4) Active desacetylation of rifampicin was nearly always limited to the very early stage of the daily administration of the drug. However, in rare case, the desacetylation was accelerated through the daily administration of the drug, and among these cases, a continuous fever of at most 38°C and/or and emotional disorder was often observed.

Rifampicin (RFP, 3-(4-, methyl-1-piperazinylimino-methyl-rifamycin SV) は今日 INH とともに結核菌の Bactericidal drug として数多くの抗結核薬に君臨していることは今更述べるまでもない。INH が肝障害性薬剤として兎角論議されたように、RFP もまたその広い利用と長期使用のゆえに何かと副作用を問う報告が多い¹⁾⁻⁴⁾¹⁷⁾。中でも肝障害は当初より注目された一つであるが、その病型は案外軽いものともみられている。また flu syndrome 等で注目される allergic action に関連する副作用の報告も散見するが、この薬物はやや複雑な構造の抗生物質であるためであろう¹⁾。

RFP の人における代謝は特異的で、この薬物の不安定さもあつてか検出される代謝産物も様々だが⁹⁻¹¹⁾、初回投与と繰返し投与の両者間で、その代謝様式がかなり異なることも特筆されるところである⁹⁾。RFP の desacetylation は Furesz らの提唱するこの薬物の主代謝経路で⁹⁾、この産物 desacetyl-RFP は胆路系に主に排泄されるという。

初回投与時、尿中に検出される代謝産物の多くがこの desacetyl 体であることに異論はないが、RFP を繰返し投与していると、尿中よりの RFP 回収の著しい減少に伴う、desacetyl-RFP の減少が目立ち、人での RFP 代謝は、この desacetylation による処理以外に、より生理的な代謝系の存在を示唆する⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。

RFP 投与による desacetyl-RFP の尿中検出量は投与開始時に最も多く、また量的に個人差の著しいこと、一方、その投与初期において不愉快な気分になつたり、微熱を伴う等の副作用発現の目立つことから⁹⁾、RFP に対する desacetylation は人の場合必ずしも生理的な代謝系とはいえないとの印象を強く受ける。

本研究ではしたがつて、尿中に検出される desacetyl-RFP の量に焦点をおき、その副作用発現性の有無につき基礎的および臨床的検索を進め、RFP 投与中不可解な症状を呈した症例に、たまたま高 acetylation に由来すると考えられる知見を得たのでここに報告する。

研究方法

1. Rifampicin および代謝物の定量法

1) 尿中の脂溶性総 Rifampicin の定量

尿 2 ml (RFP 濃度の高い場合は適宜希釈) を 10 ml 容量の試験管にとり、これに M/15 燐酸緩衝溶液 (KH₂PO₄ 1.45 g と Na₂HPO₄ 2.28 g を水 1 l に溶かした pH 7.0 の溶液) 1 ml を加えて isoamylalcohol 2 ml とともに mixer で 2 分間激しく振る。次いで 2,000 rpm で 5 分間遠心して上部に分離する isoamylalcohol 抽出層を 1 cm cuvette に取り、RFP の可視吸収極大 475 m μ の吸光度を分光光度計で読み取り、既製の検量線よりその濃度を求める。

この isoamylalcohol 溶媒によつて RFP と desacetyl-RFP とが抽出される。この両者はともに 475 m μ に可視吸収極大を有し、また分子吸光係数もほとんど一致することより、脂溶性総 RFP としての定量が可能である。

2) 尿中の脂溶性総 Rifampicin の定量

総 RFP 定量の場合と同じ尿量を試料とし、これと同じ燐酸緩衝溶液 1 ml を混和して benzene-hexane (1/1) 有機混合溶媒 2 ml にて抽出を行なう。この抽出溶媒は揮発性が大変高いのでパラフィルム等で密栓し、速やかに操作することが望ましい。また溶媒層の遠心分離ではときどきその境界上に抱液性泡が形成され、その分取が困難になる場合がある。このときはその試験管を軽く振つてそれをよくつぶし再度遠心を行なう。475 m μ 吸光度の読み取り、および濃度の求め方は総 RFP 定量の場合と同様に行なう。

なお benzene-hexane (1/1) 混合溶媒で free-RFP が選択的に抽出されるが、厳密には抽出総量の約 4~5% 程度に desacetyl-RFP の混入が避けられない。

また、この benzene-hexane 抽出物を薄層クロマトで展開すると、RFP のほかに acetyl 体と 3-formyl 体とがそれぞれ僅かながら検出される。

3) 尿中の 3-Formyl-rifamycin SV の定量

尿 2 ml を 10 ml 容量試験管に取り、これに N-HCl 0.4 ml と 1% CuSO₄·5H₂O 溶液 0.1 ml を加えてリグロイン 3 ml で振とう抽出を行ない、遠心処理で分離する上部リグロイン層を分光用 1 cm cuvette に取り、リグロインを blank に 495 nm 吸光度を分光光度計で読み、既製の検量線よりその濃度を求める。

4) 水溶性 RFP 代謝物の検出法

尿中には chloroform や isoamylalcohol 等で抽出しえない、すなわち desacetyl-RFP 以外の親水性の強い RFP 代謝物が存在する。これはあらかじめ isoamylalcohol で脂溶性の RFP および代謝物をすべて抽出し去つた後、さらに benzylalcohol で抽出される 445 nm に吸収極大を示す黄色色素として検出される。この分光スペクトルからみて rifamycin-SV に類似するが、グルクロン酸反応陽性の産物であるところから、RFP-glucuronides と推定される。この検出量は尿よりも便中に多い。

2. 投薬ならびに検体採集

1) Rifampicin の投薬

投薬用の RFP はすべて第一製薬株式会社の 150 mg 単位のカプセル製剤 Rifadin を用いた。1 日内服量は 450 mg (3 カプセル) とし、すべて早朝空腹時に 1 回で服用することとした。

なお実験的に desacetyl-rifampicin 300 mg の内服を 1 回試みているが、この投薬は試薬用薬品を用いた。

2) 検体採取

RFP 内服後 2, 4, 6, 8, 10, 12 および 24 時の各時

Table 1. The Amount of Rifampicin Found in 24 Hour-urine and -faeces After the Oral Administration of 450 mg Rifampicin in a Normal Adult Male Subject

| | Urine | Faeces | Total | Recovery rate |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| Intact rifampicin | 67.00 mg | 20.46 mg | 87.46 mg | 19.44% |
| Desacetyl-rifampicin§ | 33.96 mg | 24.57 mg | 58.53 mg | 13.01% |
| Water-soluble metabolite§ | 32.22 mg | 216.44 mg | 248.66 mg | 55.26% |
| Total | 133.18 mg | 261.47 mg | 394.65 mg | 87.70% |
| Recovery rate | 29.60% | 58.10% | 87.70% | |

Note §: The quantity indicated was converted to original rifampicin.

間で排尿される全量を正確に採取した。この頻回にわたる採尿は RFP の経時的尿中排泄のパターンを観察するためになされた。

また必要に応じ 2, 4, 6 時間時で 5 ml ずつ採血し血清 RFP 濃度の測定に供した。

3) 健康者と患者での観察

病院で働いている健康な男子 6 名, 女子 6 名と, 肺結核で入院中の患者 26 名を対象に精密な観察を行なった。

また入院受療の患者で RFP 治療を受けた 635 名と受けない 313 名の病歴簿を調べ, 結核薬投与開始 1 週間の熱型分析を行なった。

研究成績

1. 人における Rifampicin の代謝

内服された RFP が人体内でどう代謝されるかは, 我々もすでに報告したところであるが, 本研究に当たり, 残された不可解な問題点をさらに追求し, 多岐にわたる新たな知見を得るとともに, 従来代謝物の主体とみられてきた desacetyl-RFP が, その代謝の流れの中でどう位置づけるべきかを, まずここに明確にしておく必要がある。

RFP 内服後 12 時間までの排尿を 1 または 2 時間ごとに正確に採取し, 続く 12 時間の排尿を 1 つに集め, 各時間尿につき RFP とその代謝物の幾つかをそれぞれ定量化すると, この薬物の 1 日の代謝像をほぼ綺麗に読みとることが可能である。そしてさらになお, これに 2 時間ごと数回にわたる血清中 RFP 濃度の推移, および糞便へのその排泄等をも測定できれば, より完全な RFP 代謝像を描きあげることができよう。

450 mg の RFP を早朝空腹時で人に内服させた場合のその代謝像を, 上記の方式で観察すると, 以下記載のように総括できる⁷⁾⁹⁻¹²⁾。

- ① RFP の吸収は比較的速やかで, 内服後 1~2 時間で血清値はピークを示し, 以後直線勾配で減衰する。
- ② 尿中への RFP (RFP+desacetyl-RFP) 排泄量は内服後に 12 時間以内に約 80% に達する。
- ③ 尿中より検出される RFP 代謝物には脂溶性と親水性とがあり, 前者がその大部分で, 後者は胆路系に流

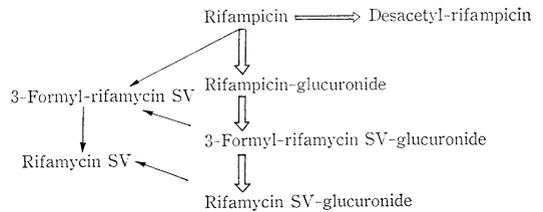
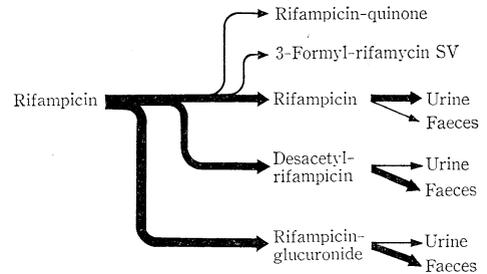


Fig. 1. Hypothetic metabolic pathways of rifampicin.

れるものごとくその量は少ない(表 1)。

④ 尿中に検出される RFP 代謝物は desacetyl-RFP 以外に 3-formyl-rifamycin SV, RFP-quinone および RFP-glucuronides 等であるが, DA-RFP 以外はいずれも微量である(図 1)。

⑤ 内服後 24 時間尿より回収される RFP 量は, 初回投与時で投与量の半分を超えることはなく, 平均で約 1/4 程度とみられる(表 1)。

⑥ 無変化の RFP, すなわち free RFP は主に尿中に見出され, その量は多くて投与量の約 1/4 である。

⑦ RFP の代謝には性差があり, 血清 RFP 値は女性が男性よりいくらか高く, 尿中への排泄量にもほぼ同様の傾向が認められる。

⑧ 尿よりの RFP 回収量には個人差が著しく, その最高量は最低の 5 倍と大きく開く。

⑨ RFP は腸肝循環性の薬物とみられるので, 尿中排泄型には食事性増加が観察される。

⑩ RFP を繰返し投与すると, RFP に著しい代謝促

進をみるが、この促進機序はこの薬物の酵素誘導性によるとみられる。

⑪ RFP の繰返し投与で、尿中に見出される DA-RFP の量にもまた著しい減少が起こり、継続投与中のその量は初回投与時の約 1/3 にも減少する。

⑫ RFP を繰返し投与すると、親水性 RFP 代謝物 (RFP-glucuronides) の尿中排泄が著しく増加し、酵素誘導による glucuronidation の促進を示唆する。

⑬ 糞便中に多量に見出される RFP の親水性代謝物もまた glucuronide であるが、尿および胆汁中の物とはかなり形態を異にする。

2. 尿および糞便中に見出される Rifampicin, 代謝物とその排泄量

ある 1 人の健康者に 450mg の RFP を早朝空腹時に内服せしめ、その後 24 時間の尿と糞便を採取し、それぞれの中に見出される RFP および代謝物の定量を試みたところ、表 1 に示すような成績が得られた。ただ、1 例のみの観察なので直ちに結論的に論ずることに多少の気かりはあるが、この種の観察はそう容易になしうるものではないので、あえてこれを提示し、さらに一応の考察が許されうとするならば、次のような事柄が指摘される。

① 有機溶媒で抽出される DA-RFP は尿および糞便中にやはり目立つて見出されるが、RFP に換算した総排泄量は 58.5 mg で、これは投与した RFP 量のわずか 13% にすぎず、予想以上に少ない。

② 無傷の RFP は糞便より尿中に多く検出され、その総回収率は RFP 投与量の約 19% であった。

③ 一般の脂溶性有機溶媒で抽出しえない代謝物が尿および糞便中に見出されるが、この物は尿路よりも胆路系に排泄されるものごとく、糞便よりのこの検出量は RFP 換算で約 216 mg と意外に多く、これにさらに尿より検出されるものを加えると約 250 mg にも達し、RFP 投与量の約 55.3% に相当すると試算された。

④ 脂溶性の RFP および代謝物が尿路系に検出されるのに対し、親水性代謝物は胆路系に容易に移行し、再吸収されることなく主に糞便中に排泄されるものと考えられる。

以上の分析結果をみる限り、人における RFP 代謝は大変速やかで、内服後一両日中にそのほとんどを排泄し尽くすかの印象である。

3. Rifampicin 繰返し投与に伴う酵素誘導性代謝促進

繰返し RFP を投与していると、尿中に排泄される RFP 量はその初期量に比し著しく減少するのがよく観察される。これは RFP が酵素誘導性の薬物であることを示し、RFP 代謝系の著しい活性化を示唆する。図 2 に示す実験観察の成績は、RFP 投与で標準的な代謝型

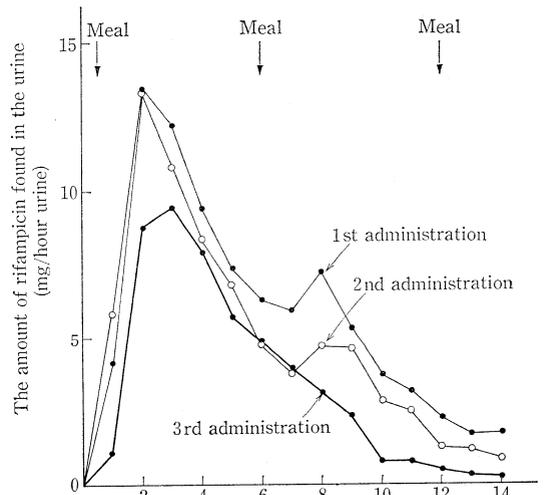


Fig. 2. Hours after the oral administration of 450 mg rifampicin Follow-up studies on the metabolism of rifampicin investigated in a healthy subject during daily administrations of rifampicin.

を示す例で、RFP を連日投与している際、尿中に排泄される RFP 量はその投与開始の初期でどのように変化するかを厳密に調べたもので、日ごとにその排泄量に著しい減少を来すことを明確にしている。

なお 1, 2 日目の排泄に見られる経時的二峯性変動は、引き続きその後の繰返し観察型にほとんど認めえない点から、おそらく 2 回目の食事によつて起こるこの薬物の腸肝循環に由来する変化とみられ、代謝の促進に伴う RFP の減量がその変化を具現しえなくなるものと考えられる。

4. Rifampicin 初回投与時の高 desacetylation

RFP 450 mg を連日経口投与し、各内服後 24 時間の全尿をとり、RFP と DA-RFP をそれぞれ定量し、これらの経日的変動を調べたところ、図 3 に示すような結果が得られた。

この観察により、尿中より見出される総 RFP に占める DA-RFP の割合は、投与初期一兩日で際立つて多く、以後速やかに減少し、約 1 週間の経過で初期の約 30% より 10% 前後に日ごとに明らかに通減する様相が明らかにされた。

RFP 代謝の主体が desacetylation であるとするならば、総 RFP の減少に伴う DA-RFP のかような減少はいささか腑に落ちないものがあり、他により主体性の高い代謝系の存在を強く示唆する。

5. Rifampicin 長期投与中の desacetyl-RFP 増量と副作用

RFP の長期継続投与中の女子入院患者が持続する中等度の発熱と情緒不安を訴えるようになったので、試みに尿中 RFP 分析による代謝を調べてみた。その結果

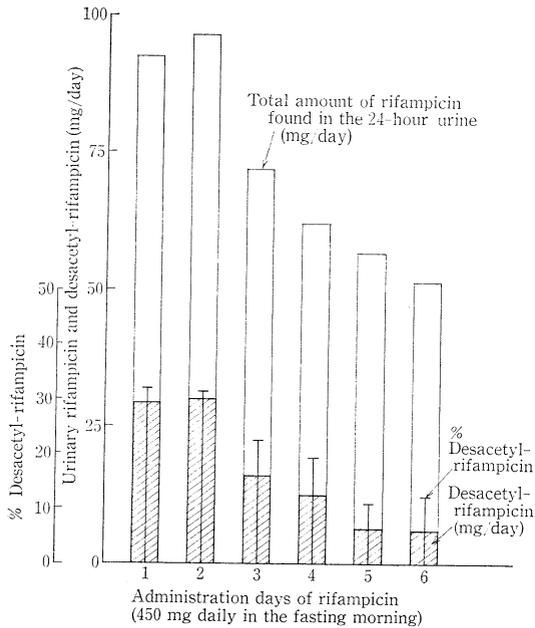


Fig. 3. Metabolic regulation in the rifampicin metabolism in man through the repeated administrations of rifampicin.

desacetyl-RFP の含有率が40%を越すかなり異常な代謝となつてゐることが判明した。そこで直ちに RFP 投与を中止し、その後の経過を観察したところ、副作用とみた発熱と情緒不安がともに数日ですつかり消退するのを認めた。以来その患者は RFP の服薬をひどく躊躇したが、約2カ月休業の後、RFP がいかに有効な薬剤であるかを説明するとともに、そのような副作用がこの薬物で本当に発症するものか否かを確かめる意味でもあえて再投薬をお願いすることにした。そして調べたのが図4に示す成績である。

これによると、10月8日投与開始時の尿中 RFP 分析では desacetyl-RFP 含有率は20%以下であり、また懸念された副作用としての訴えも全くなかつた。そこで引き続き投薬を続けることとした。そうしている中に11月中旬に入りやや熱型の乱れを感ずるとともに何となく精神的な不安を覚えるようになったとの訴えもあつて、早速採尿分析を行なつたところ、DA-RFP 含有率が約38%に上昇していることが分かつた。それでも未だかつてのような病態ではないとのことで更に様子を見ていたところ、11月下旬になりようやく本格的な病状を呈するようになり、11月21日の分析では DA-RFP はさらに上昇し、40%をはるかに越すかつてみたときと全く同じ病態を再現していた。そしてこのような病状は以後 RFP 投与を継続する限り持続した。

この症例観察では以上のほかに、DA-RFP としての尿中の排泄がこのような異常増加を見せながらも、RFP

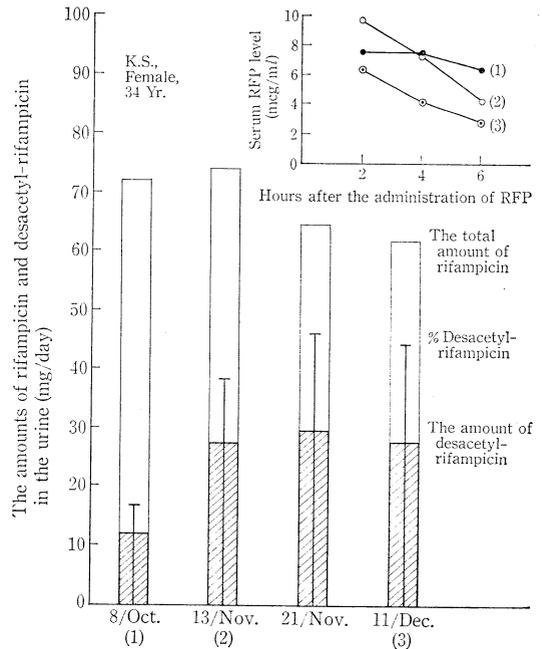


Fig. 4. Serial changes in the metabolism of rifampicin in a patient happened an emotional disorder during daily administrations of rifampicin (450 mg/day).

総量に有意の変化を与えていないこと、そしてまた何よりも、RFP の繰返し投与で当然起こるべきはずの代謝促進がはつきりした変化として認め難いこと等が相違点として指摘された。

6. Desacetyl-RFP (DA-RFP) 増加に伴う微熱の発症

DA-RFP 産生増加と副作用発現の関連性を示唆する症例観察をもとに、DA-RFP の尿中排泄が最も多い RFP の初期投与時において、また副作用の客観的指標を発熱(微熱)とし、DA-RFP の副作用発現についての実験的精査を試みた。

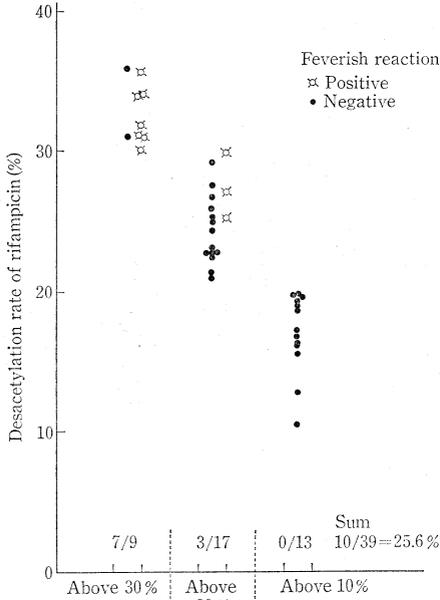
この観察対象に健常な男女各6名と結核で入院中の患者で肝、腎機能に異常のない26名を選び、勿論観察前微熱等の出ていないこと、女性では生理期でないこと等をあらかじめ確認したうえで、型の通り RFP を経口投与し、24時間尿をできるだけ正確に採取し、総 RFP と DA-RFP とをそれぞれ定量し、DA-RFP の含有率を求め、それと投与後の発熱(37°C~37.5°C)の有無を、健常者群では特に、投与後の検体採取時に都度検温を求めて調べ、その因果性を追求した。

その結果、図5にまとめたように、DA-RFP の含有率が30%を越す例ではそのほとんどに発熱症状を見るのに、20%未満の例では全くそれを認めえないという対照的成績が明らかにされ、DA-RFP の副作用発現性を証拠立てる成績を得た。

なお、このような発熱症状は、この観察条件で設定したように、比較的軽く38℃を越す場合はかなり重症で、多くは37℃を少々超える程度とみられる。したがって一般には他の様々な理由に帰せられ見過ごされることが多いであろう。

7. Desacetyl-RFP 内服による観察

Desacetyl-RFP が副作用を発現するとの観点より、はなはだ危険な試みと危惧されはしたが、あえて健康な男子に desacetyl-RFP 300mg を1回に内服させ、その場合人体はどう反応するかを調べてみた。



Groups classified in the desacetylation rate of rifampicin
Fig. 5. Relationship between the feverish reaction happened and the desacetylation rate of rifampicin.

図6にまとめたものは、この観察結果である。幸か不幸か憂慮した顕著な発症を見るには至らなかったが、問題の副作用を示唆するに十分な成績を得たものとみてよいであろう。このように軽く済んだ理由については、おそらく吸収される desacetyl-RFP の多くは胆路系に速やかに移行するがための救いではなかったかと思われる。

このような試みをただ1例の観察で済ますことにはささか無分別さを覚えるはするが、代謝産物とは見なされているとはいえ商品化されていない物質であり、かつ副作用の恐れありと指摘しているものをもつてする人体実験観察は、これが精一杯の試みであるし、また貴重な観察結果としてあえてここに提示した。

なおまた、この観察では予想外の新知見が得られた。すなわち desacetyl-RFP のみを内服させての観察にもかかわらず、尿中に RFP が無視できないほどの量で検出されうるといふことであつた。もしこのことが真実となれば、desacetyl-RFP は生体内で逆にアセチル化され RFP を形成しうる可能性を示唆する。

なお参考として、本観察に用いた desacetyl-RFP 製品には RFP は全く含有せず(クロロホルム溶液の薄層展開で確認)、また尿中 RFP の定量は、中性化尿試料より benzene-hexane (1/1) で抽出しえたものとするが、この方法では多くて約5%ほどの desacetyl-RFP を抱えこむ恐れあるも、この観察値ではそれをはるかに上回る総量の約15%にも及ぶこと、また現に RFP を薄層展開法で確認しうること等より、RFP への転化は否定できないものであつた。

RFP は o-acetyl 体であるため、あるいは比較的容易に水解されることも予想されるが、desacetyl-RFP のアセチル化にはおそらく transacetylase の力を借りなければならぬであろう。とすれば RFP と desacetyl-RFP

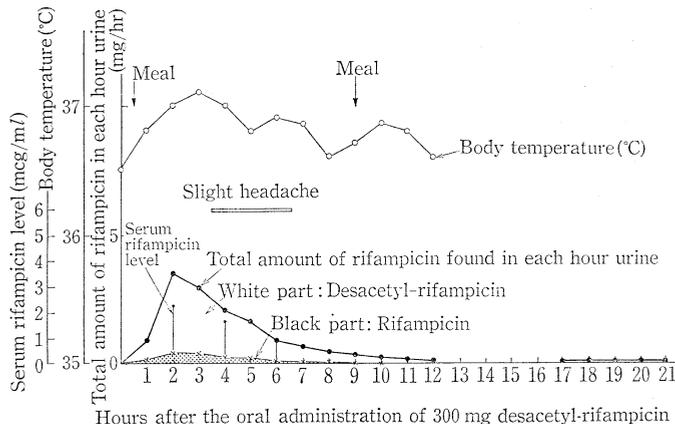


Fig. 6. The serum rifampicin level, the urinary excretion of rifampicin and clinical pictures after the oral administration of 300 mg chemical desacetyl-rifampicin, in a healthy subject.

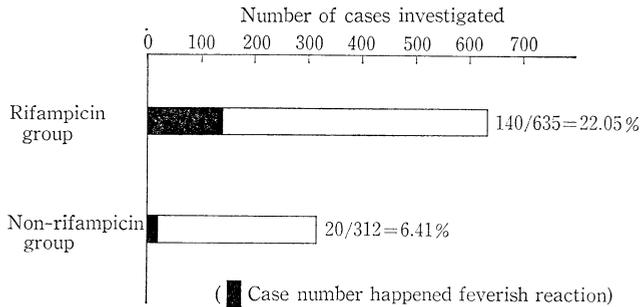


Fig. 7. The number ratio of the subjects attacked with feverish reaction to the full number of hospital patients investigated.

Table 2. Contents of the Prescribed Antituberculous Drugs in the Cases Presented a Feverish Reaction within a Few Days after the Beginning of Chemotherapy

| (Rifampicin group) | |
|------------------------|-------------|
| Contents | Case number |
| RFP+INH+SM | 52 |
| RFP+INH+EB | 13 |
| RFP+INH | 5 |
| RFP+INH+SM+EB | 3 |
| RFP+INH+KM | 3 |
| RFP+INH+KM+EB | 3 |
| RFP | 2 |
| RFP+INH+PAS | 2 |
| RFP+INH+VM | 1 |
| RFP+INH+CS | 1 |
| RFP+CS | 1 |
| Total | 86 |
| (Non-Rifampicin group) | |
| Contents | Case number |
| INH+SM+EB | 9 |
| INH+SM+PAS | 6 |
| INH+EB | 2 |
| INH+PAS | 1 |
| INH+EB+TH | 1 |
| INH+Tb+CS | 1 |
| Total | 20 |

との間には、生体内である量的平衡関係の存在が予想され、その両者の量的不均衡な状況の下ではともに移行しあえる可能性を示唆するかに思える。

8. Rifampicin 投与初期における発熱頻度

肺結核の診断で入院し化学療法を受けた患者の病歴簿から、RFP を使用した群と、しなかつた群とを無作為的に抽出し、この両群でそれぞれの化学療法開始日より1週間以内（多くは3～4日以内）に、投薬前の平熱状

態より投与後37℃以上に発熱をみた症例数の比率を求めてみた。その結果図7に表示したような成績を得た。

すなわち、RFP を投与している群での発症頻度が、対照の投与していない群の約3.5倍と著しく高率であることが判明した。

個々における諸結核薬の組み合わせは勿論様々で、表2に提示したような内容であつたが（この表2の作成に当たっては、RFP 投与系の発症例140についてすべて調べるべきであつたが、この系ではRFP+INH+SMの組み合わせが圧倒的に多かつたこともあつて、この場合も無作為に抽出した約6割の86例について集計してその比較に供した）、RFP 以外の結核薬使用に両群間に有意差はないものと見受けられる。

なおこの調査成績で、RFP 投与群での発熱頻度140/635=22.05と、先に39例を対象に desacetyl-RFP との関連づけで精査した RFP 単独投与による観察で調べた発症頻度10/39=25.64とが期せずして近い数値となつていることにも留意したい。

考 案

RFP が本邦で試験的に使われ始めた当初は、何かと副作用の出やすい薬物としてその使用に多少神経質になつていた嫌いもあつた。しかしこのような憂慮は何時とはなしに次第に薄れ、今日結核患者の多くはためらいなくこの薬で治療を受けているであろうし、その恩恵は大きく、今日の結核の治療にINHとともに欠くことのできない結核薬となつている¹³⁾。

しかしこのRFP 使用に伴う不可解な副作用のあることを否定し去る訳にはいかない¹²⁾。そしてその副作用の成因が分からないままに、この貴重な薬の使用にブレーキをかけられてきた症例も間々あるように見受けられる。

一般によく見かける副作用の一つに発熱がある³⁾。その投薬の当初よりこの症状が出れば一応副作用と考えるのは当然であり、その症状の見方によつては休薬も余儀なくされたこともあろう。またRFPの間欠投与ではよ

く発熱を起こすと警戒される向きもあつた。そしてその中止の理由は多くは RFP のアレルギー性によるとされている^{1)14)~16)}。

発熱は臨床上一般に見かける症状であるだけに、これにあまり神経を使いすぎ、この薬がいけないと不用意に取り去られてはかえつて悲劇となることもあろう。

本研究は、肺結核で入院し RFP の投薬を受けていた患者が次第に情緒不安を特徴とする精神症状と発熱を伴った症例の臨床研究に端を発する。まずこの患者の精神症状のあるときの尿中 RFP の分析を試みたところ、尿中総 RFP に占める DA-RFP の割合が、RFP の連日投与中は10%前後であるのに、40%を超しているのを発見し、さらに精査した結果、初回投与時の RFP 代謝はごく人並で、連日投与でその代謝に異常を招くことと密に関連していることを判明し、RFP の desacetylation 亢進による副作用発現とみなすに至つた。

人の RFP 代謝は当初 desacetylation が主体をなすと考えられ、RFP の初回投与時の代謝をみる限り確かに DA-RFP としての排泄が目立つ。しかしこの所見はクロロホルム等の有機溶媒で抽出される代謝物だけを見た場合のことで、RFP の化学構造を見るとき親水性代謝物への流れを無視することはできない。

親水性産物としては RFP-glucuronides が最も考えられるところで、現にクロロホルムやイソアミルアルコール等で抽出しえない、グルクロン酸反応陽性の黄色代謝産物が尿より明瞭に検出される¹⁷⁾。RFP の分子量は823でこれにグルクロン酸が抱合されればさらに大きくなるため、尿路よりも胆路系に遙かに多く排泄されることが予想される。

RFP を繰返し投与していると RFP の代謝が著しく促進され、血中 RFP 濃度および RFP の尿中回収率ともに明確に低下する。そしてこの現象は RFP の酵素誘導性に帰因するとみられている。また、あらかじめフェノール処理した後の RFP の代謝は、対照に比しより活発であることも確認されうるので、フェノールによる酵素誘導で RFP のグルクロン酸抱合がより促進されることを証拠だてるものといえよう。

さて RFP の生体内処理に以上のように、desacetylation と glucuronidation とによる代謝ルートが用意されているとすれば、生理的には後者がより正規であり、解毒効果のうえからも前者による処理は望ましくないと考えられる。

また内服された RFP がそのままの形で尿および糞便より回収される量は、人の場合その投与量の約20%程度に過ぎないので、RFP を受入れた生体内での代謝負担はかなり大きなものと考えらるべきであろう。

RFP の分子量が800を超す化合物であることから、この薬物は胆路系に排泄されるべき性質のものとみられ

るが、それにはまずこの物質がより可溶性な形に修飾されることが望まれる。そのための処理としてグルクロン酸抱合が用意されているのであるが、その処理量が一過性に増大する場合には他にその肩代りが必要となり、その結果、脂溶性であると同時に水溶性でもある DA-RFP 生成への流れが余儀なくされるものと考えられる。

このことはフェノール前処理で RFP の代謝が促進されるとともに、DA-RFP としての排泄が著しく減少し、RFP-glucuronide 様水溶性代謝物が尿中に増量することからも明白であるし、また RFP の繰返し投与での代謝促進と DA-RFP 排泄量の減少もそのことをよく物語るものといえよう。

以上のように見てくると、RFP の desacetylation 処理は生理的であるよりはむしろ便宜的なもの、代償的なものと考えられなくもない。とすれば、なじみのない RFP の初回投与時で DA-RFP としての排泄量が多いこともよく理解できるし、さらに DA-RFP の増加している例、また次第に増加してくる例での発熱あるいは精神症状の発現もまた考えられてよいであろう。

なお RFP の desacetylation 処理系が漸増して発症した例では日常的肝機能検査で全く異常を認めえなかつたので、一般的な肝機能不全に伴うものとは考えられず、これはおそらく RFP のグルクロン酸抱合不全とかかわりがあるのでないかと想定された。

DA-RFP の増量で情緒不安を来すとの理由づけも勿論定かではない。だがこのような精神症状の発現が比較的女性に多く見かけるので、同じグルクロン酸抱合で処理されるステロイド系ホルモンとの関連もうかがわれ、その臨床経過に伴う尿中ステロイドの定量観察を試みているが、何分症例数が少なく未だ充分論議できる段階には至っていない。

従来 RFP 由来の発熱といえば、一般には flu-syndrome 等で代表される副作用と考えられがちで、またその発症機序も未だ十二分に立証されたとは言えないまでも、現在 allergic なものとの考えが一般化している。しかしながら本研究で問題にした発熱は、RFP をいずれも初めて服用した症例で、かつその連日投与のごく初期に発現し、その程度も多くは微熱の範ちゆうに入り、さらにまた2~3日で自然に消退する熱型と RFP 代謝の初期変化を背景としてこの発症を眺めるとき、問題の desacetyl-RFP が一役買っているとの印象が強く、本研究の結論に至つた。

結 論

RFP を初めて内服するとき、軽い一過性の発熱をみることがある。このような場合 RFP の代謝を調べてみると、RFP の desacetylation がやや高いことが多い。尿中に排泄される総 RFP の中 DA-RFP の占める割合

は RFP の初回投与時で30%を超す場合が、精査した39例の中9例あり、この群に微熱を特徴とする副作用をみる頻度が圧倒的に多く、一方20%を切る13例での発症は全くなかった。

人の RFP 代謝をみると、その初回投与と継続投与中とで明らかに性格が異なり、初回時には DA-RFP としての尿中排泄が一般に多く、繰返し投与されるとその排泄が著しく減少するのを特徴とする。ところが、RFP 初回投与時の尿中 RFP 分析では DA-RFP がそれほど多くなく、投薬を続けている中に次第に desacetylation の異常亢進をみ、それに伴い持続する発熱、また情緒不安等の訴えを起こす例が見られる。

また肺結核の治療に RFP を使用している群としていない群とで、特にその投薬開始の数日中にみる一過性発熱の有無を調べてみると、RFP 群で発症頻度が対照群の約3.6倍にも高いことが判明した。

本研究は第24回国際結核病学会議（1978年、ベルギー、ブラッセル市開催）と第55回日本結核病学会総会（昭和55年、大阪）でそれぞれ発表した。

文 献

- 1) Girling, D. J.: Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens, *J. of Antimicrobial Chemotherapy*, 3: 115, 1977.
- 2) Girling, D. J.: The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide, *Tubercle*, 59: 13, 1978.
- 3) Mattson, K.: Rifampicin induced side effects. Rifampicin and current policies in antituberculosis chemotherapy, *The Ciba foundation*, February, p. 69, 1972.
- 4) Sister, M. A.: Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin and their management, *The Ciba foundation*, February 18, p. 75, 1972.
- 5) Seydel, J.K.: Physico-chemical study on rifampicin, *Antibiotics et Chemotherapia*, 16:1, 1970.
- 6) Maggi, N. et al.: Rifampicin: A new orally active rifampicin, *Chemotherapia*, 11: 285, 1962.
- 7) 中川英雄他: Rifampicin の人体内代謝(第I報), *結核*, 48: 285, 1969.
- 8) Tenconi, L. T. et al.: Biological properties of desacetyl-rifampicin, a metabolism of rifampicin, *Congress*, Tokyo, I, p. 346, 1969.
- 9) 中川英雄: Rifampicin の代謝と副作用, *結核*, 55: 165, 1980.
- 10) Sunahara, S. et al.: Metabolic study and controlled clinical trial of rifampicin, *Chest*, 61: 526, 1972.
- 11) Nakagawa, H. et al.: Glucuronidation and desacetylation in the metabolism of rifampicin, *Bulletin of the XIII International Tuberculosis Conference*, Mexico-city, p. 67, 1975.
- 12) Nakagawa, H.: Rifampicin-glucuronide in human urine, *Rifampicin*, *Excerpta Medica*, p. 91, 1973.
- 13) Riska, N. et al.: Adverse reactions during rifampicin treatment, *Scandinavian J. of Respiratory Disease*, 53: 87, 1972.
- 14) Eule, H. et al.: Intermittent chemotherapy of pulmonary tuberculosis using rifampicin and isoniazid for primary treatment: The influence of various factors on the frequency of side effects, *Tubercle*, 55: 81, 1974.
- 15) Virgilio, R.: Rifampicin-dependent antibodies during intermittent treatment, *Scandinavian J. of Respiratory Disease*, *Suppl.*, 84: 83, 1973.
- 16) Worldele, S.: The detection of rifampicin-dependent antibodies, *Scandinavian J. of Respiratory Disease*, *Suppl.*, 84: 60, 1973a; Correlation between the presence of rifampicin-dependent antibodies and the clinical data, *ibid.* 84: 125, 1973b.
- 17) Amson, K.M. et al.: Experience of adverse reactions associated with rifampicin in the treatment of tuberculosis, *Symposium on rifampicin*, Kyoto, p. 1, 1973.