

原 著

## RFPの血中濃度

松宮恒夫・大和邦雄・劉朝漢

埼玉県立小原療養所

受付 昭和60年1月16日

## STUDIES ON BLOOD LEVEL OF RFP AND NEW ADMINISTRATION METHOD OF RFP IN RELATION TO OTHER ANTI-TUBERCULOUS DRUGS

Tsuneo MATSUMIYA\*, Kunio YAMATO and Chokan RYU

(Received for publication January 16, 1985)

It has not been conclusively decided yet which is more effective method to give rifampicin (RFP) before or after breakfast. Conventionally RFP is given with other antituberculous drugs after breakfast by us to avoid gastric side effects, but it is necessary to study the best administration time of RFP in relation to other drugs.

To determine the best administration time of RFP, the serum concentration of RFP were measured by high performance liquid chromatography (HPLC). HPLC was operated by the staff of Kaken Seiyaku Co., Ltd.

Experiments were done as follows:

(1) RFP was given to the eleven patients either before or after breakfast by the cross-over method. The sample (sera) were taken at 0, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 hours after the administration of RFP (Table 1).

(2) The blood levels of RFP were determined in another groups of patients. 6 patients were given RFP before breakfast and 12 patients were given RFP after breakfast. Samples were taken at 0, 2, 4 and 8 hours after the before-breakfast administration, and at 0, 2, 4, 6 and 8 hours after the after-breakfast administration (Table 2).

(3) The blood levels of RFP of 12 patients were followed during 24 hours after the after-breakfast administration. Blood samples were taken at 0, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after the administration (Table 3).

Results obtained from these experiments were as follows:

(1) The average of maximal blood concentrations (C max) were almost same in the before-breakfast administration and in the after-breakfast administration. These were 5.3  $\mu\text{g/ml}$  and 4.5  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

(2) The time required for the RFP concentration to reach C max (T max) was 1 to 2 hours in the before-breakfast administration and 3 to 4 hours in the after-breakfast administration. There were greater deviation of C max, T max and AUC (area under curve) in the after-breakfast administration cases than in the before-breakfast administration cases.

From these results, the before-breakfast administration seems to be slightly more ef-

\* From Yorii Sanatorium, 2109. Sueno, Yorii-machi, Osatogun, Saitama 369-12 Japan.

fective. But it is suspicious that such melit is able to overcome the gastric side effect in the before breakfast administration.

(3) The average concentration of RFP during 24 hours after the RFP administration were lower in 5 cases who had discharged tubercule bacilli beyond 3 months than in 5 cases who had discharged it for only 1 to 2 months.

(4) Considering above mentioned results, we give the drugs separately to our in-patients: We give RFP after breakfast to avoid its gastric side effects and other antituberculous drugs (INH and/or EB) after lunch to attain C max of all drugs at the same time as possible.

**Key words**: RFP, Blood level, HPLC,  
Breakfast, New administration method

**キーワード**: RFP, 血中濃度, HPLC.  
朝食, 新服用法

### 研究目的

RFP服用後の血中濃度に関しては、既に幾多の文献があるが、その殆んどは Bioassay 法によるもので、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法によって求められた報告は、本邦においては中川ら<sup>2, 3</sup>の文献にすぎない。今回科研製薬において本法による測定が可能となったため、同スタッフの協力により、我々の施設に入院中の患者の RFP の血中濃度の動向を求めた。RFP は現在朝食前服用が原則となっているが、果たして朝食前服用が優っているのか、あるいは逆に朝食後服用の方が妥当であるのかに関しては、今なお議論中であり、決定的でない。本研究の目的は上記患者の血中濃度の成績から、このことについて結論を求めることである。同時に RFP の血中濃度の動態から、他の抗結核薬との服用法についても考慮を加えた。

### 研究方法

1. RFP の測定法 a. 装置 (HPLC) Water社製 440型, カラム:  $\mu$  Bondersack C<sub>18</sub>, 4  $\phi$   $\times$  300mm, 移動相: 38% CH<sub>3</sub>CN/0.01M CH<sub>3</sub>COONa (酢酸にて pH 7 に調整), 流速: 1.0 ml/min, 検出: UV - 340 nm b. 検量線の作成 RFP 標準液より 150ng, 100ng, 80ng, 50ng, 30ng, 10ng。また, 25-0-脱アセチル体標準液より 50ng, 40ng, 30ng, 20ng, 10ng, 5ng を各々スピッツ管により, 乾固後血漿 50  $\mu$ l を加え, 次に内部標準物質 [p-ニトロフェノール (333  $\mu$ g /  $\mu$ l MeOH)] の入ったメタノール 200  $\mu$ l を加えた後, 攪拌混和し, 3,000 rpm で 5 分間遠心分離して除蛋白を行ない, その上澄 100  $\mu$ l を HPLC に注入し, RFP, 脱アセチル体および内部標準物質のピーク高を測り, 内部標準物質との高さの比より検量線を作成した (図 1-a, お

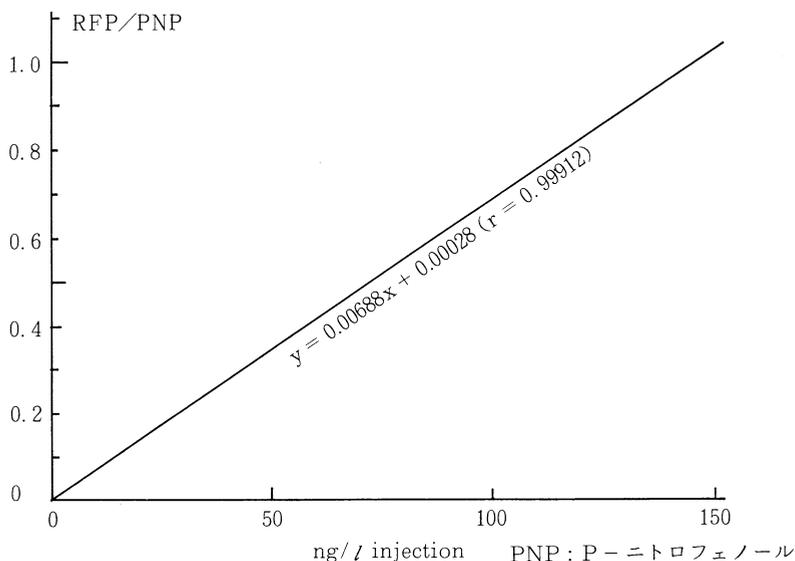


図 1-a RFP の検量線

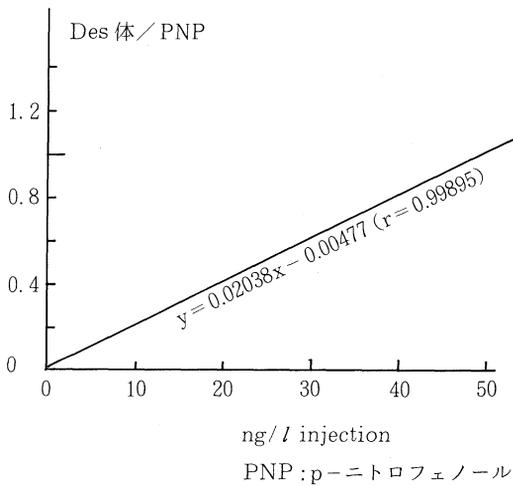


図1-b 25-0-脱アセチル体の検量線

よび図1-b)。c. 検体(患者血清) 埼玉県立小原療養所に入所中の患者にRFP 450 mgを食朝前または朝食後に服用させ、その服用直前および服用後数回、目的に応じて適宜採血した。採血量は1回3ml、採血後直ちに血清を遠心分離し、-80°Cのdeep freezer中に測定まで保管した。d. 検体中のRFP および脱アセチル体の測定 患者血清50μlをとり、検量線作成時と同様の処理をして除蛋白を行ない、100μlをとりHPLCに注入し、ピーク高を測り、内部標準物質との高さの比を求め、検量線よりRFP および25-0-脱アセチル体の量を求めた。

2. 臨床試験 研究成績の項に記載

研究成績

1. 患者11名のクロス・オーバー方式によるRFPの朝食前および朝食後服用の場合のRFP および脱アセチル

表1 クロス・オーバー方式によるRFPおよび脱アセチル体の血中濃度(μg/ml)

a: RFP第1日目朝食前服用, 第2日目朝食後服用のもの

No.	氏名 性	年齢	体重 (RFPmg/kg)	服用	血中濃度	服用後 (hr.)						
						0	1	2	3	4	6	8 μg/ml
1	■ ♀	20	58.2 (7.8)	朝食前	RFP	0.0	9.0	5.8	4.8	4.3	1.6	0.5
					des-Ac	0.0	0.0	0.4	0.3	0.4	0.0	0.0
				朝食後	RFP	0.0	0.0	1.6	4.4	4.4	2.7	0.8
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	0.1	0.0
2	■ ♂	57	51.0 (8.8)	前	RFP	0.0	7.7	5.5	5.3	3.6	1.7	0.8
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.9	0.5	0.2	0.0
				後	RFP	0.0	0.0	0.0	0.3	0.9	2.8	2.1
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3
3	■ ♂	58	46.2 (9.8)	前	RFP	0.0	0.5	1.0	1.3	1.7	5.2	5.3
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3	0.8	1.1
				後	RFP	0.0	0.0	2.7	4.6	8.4	5.6	5.1
					des-Ac	0.0	0.0	0.2	0.5	1.2	0.9	1.0
4*	■ ♀	60	60.0 (7.5)	前	RFP	0.0	6.3	6.7	4.5	3.6	1.8	0.8
					des-Ac	0.0	0.7	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0
				後	RFP	0.0	0.0	0.4	0.3	0.4	1.0	4.0
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
5	■ ♂	72	43.0 (10.5)	前	RFP	0.0	7.3	6.8	6.4	5.1	2.8	1.3
					des-Ac	0.0	0.0	1.1	1.4	0.0	0.0	0.0
				後	RFP	0.0	0.0	0.5	4.2	4.0	3.2	1.5
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.1	0.4	0.3	0.2
6	■ ♂	76	41.0 (10.1)	前	RFP	0.2	3.8	5.2	6.3	5.8	4.3	2.9
					des-Ac	0.0	0.2	0.5	0.8	0.8	0.7	0.6
				後	RFP	0.0	0.0	0.2	0.4	1.5	6.8	9.5
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.7
平均		57.2	49.9 (9.0)	前	RFP	0.03	5.77	5.17	4.77	4.02	2.90	1.93
					des-Ac	0.00	0.15	0.48	0.60	0.33	0.28	0.28
				後	RFP	0.00	0.00	0.90	2.37	3.27	3.68	3.83
					des-Ac	0.00	0.00	0.03	0.12	0.32	0.42	0.70

\*: 糖尿病合併例 des-Ac: 脱アセチル体

表1 クロス・オーバー方式によるRFPおよび脱アセチル体の血中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

b: RFP 第1日目朝食後服用, 第2日目朝食前服用のもの

No.	氏名 性	年齢	体重 (RFPmg/kg)	服用	血中濃度	服用後 (hr.)						
						0	1	2	3	4	6	8
1	██████ ♂	50	56.0 (8.0)	朝食前	RFP	0.0	0.3	0.3	0.3	0.8	1.5	0.6
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
				朝食後	RFP	0.0	0.0	0.8	1.5	1.8	1.0	0.4
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	██████ ♂	51	75.2 (6.0)	前	RFP	0.4	2.4	4.4	5.7	5.3	4.0	2.8
					des-Ac	0.0	0.2	0.4	0.5	0.5	0.4	0.3
				後	RFP	0.0	0.0	0.0	0.5	2.5	3.0	3.1
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
3+	██████ ♂	61	51.4 (8.8)	前	RFP	0.0	0.6	1.9	3.4	4.7	7.3	5.0
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.2	0.4	1.0	0.7
				後	RFP	0.0	0.0	0.5	1.7	8.6	7.2	5.0
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.7	0.7
4	██████ ♀	75	32.0 (14.1)	前	RFP	0.0	5.3	5.6	5.3	2.1	4.6	0.8
					des-Ac	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0	0.0	0.0
				後	RFP	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.8	7.3
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.4
5+	██████ ♂	76	35.4 (12.9)	前	RFP	0.5	5.2	6.1	6.6	6.4	5.8	3.9
					des-Ac	0.0	0.7	0.9	1.3	1.6	1.6	1.0
				後	RFP	0.0	0.0	1.0	8.9	15.4	11.5	8.7
					des-Ac	0.0	0.0	0.0	1.0	2.7	2.7	2.5
平均	62.6	50.0 (9.0)	前	RFP	0.18	2.76	3.66	4.26	3.86	4.64	2.62	
				des-Ac	0.00	0.18	0.30	0.46	0.50	0.60	0.40	
			後	RFP	0.00	0.00	0.46	2.52	5.66	6.10	4.90	
				des-Ac	0.00	0.00	0.00	0.20	0.62	0.80	0.78	

+: 日常RFP不使用例

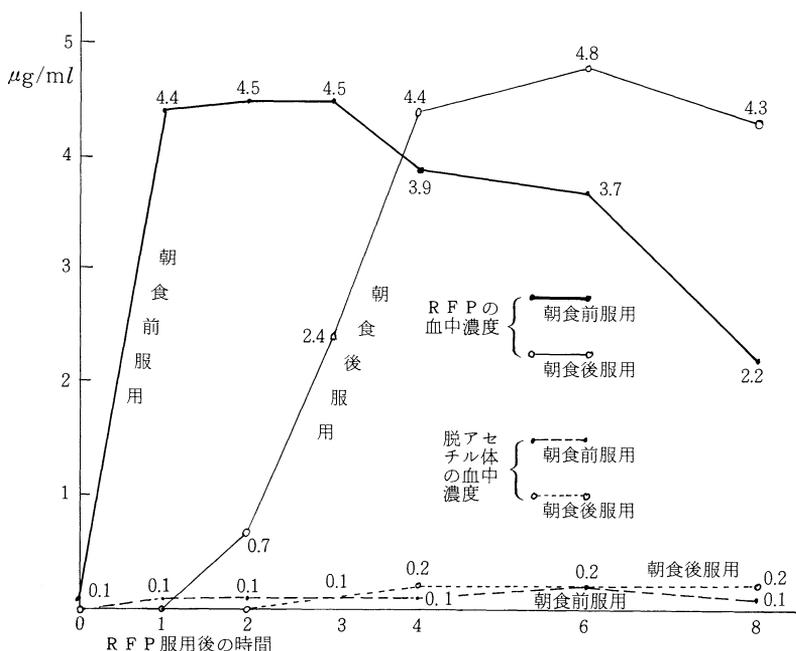


図2 クロス・オーバー方式11名分のRFPおよび脱アセチル体の血中濃度の推移

表2 RFP朝食前および朝食後服用の場合の血中濃度随時測定の結果

## a: 朝食前服用

No.	氏名	年齢	性	体重 (mg/kg)	血中濃度	服用後 (hr.)				RFP		
						0 $\mu\text{g/ml}$	2	4	8	Cmax $\mu\text{g/ml}$	Tmax hr.	AUC 8時間迄
1	■*	57歳	♀	31.5kg (14.3)	RFP	0.0	16.4	11.5	5.2	16.4	2	77.7
					des-Ac	0.0	1.9	2.4	1.7			
2	■	59	♂	55.2 (8.2)	RFP	0.0	7.8	5.0	1.4	7.8	2	33.4
					des-Ac	0.0	0.7	0.6	0.3			
3	■	68	♂	55.8 (8.1)	RFP	0.0	2.8	5.0	3.6	5.0	4	27.8
					des-Ac	0.0	0.2	0.9	1.0			
4	■	43	♂	50.0 (9.0)	RFP	0.0	5.2	4.7	1.1	5.2	2	26.7
					des-Ac	0.0	0.7	0.9	0.3			
5	■	39	♂	55.0 (8.2)	RFP	0.0	3.3	3.7	1.7	3.7	4	21.1
					des-Ac	0.0	0.4	0.6	0.3			
6	■	47	♂	63.5 (7.1)	RFP	0.0	5.1	4.1	1.0	5.1	2	24.5
					des-Ac	0.0	0.4	0.4	0.1			
7	■	34	♂	57.0 (7.9)	RFP	0.0	2.3	3.3	1.3	3.3	4	17.1
					des-Ac	0.0	0.2	0.4	0.2			
8	■	70	♂	51.0 (8.8)	RFP	0.0	7.7	5.7	2.1	7.7	2	36.7
					des-Ac	0.0	0.8	0.7	0.3			
9	■	50	♂	49.0 (9.2)	RFP	0.0	8.5	5.1	—	8.5	2	22.1
					des-Ac	0.0	1.2	0.9	—			
10	■	39	♂	62.4 (7.2)	RFP	0.0	7.1	3.8	1.5	7.1	2	28.6
					des-Ac	0.0	0.5	0.5	0.3			
平均	50.6	/	/	52.0 (8.7)	RFP	0.0	6.6	5.2	2.1	7.0	2.6	31.6
					des-Ac	0.0	0.7	0.8	0.5			

\* 普段服用せず

## b: 朝食後服用

No.	氏名	年齢	性	体中 (mg/kg)	血中濃度	服用後 (hr.)					RFP		
						0 $\mu\text{g/ml}$	2	4	6	8	Cmax $\mu\text{g/ml}$	Tmax hr.	AUC 8時間迄
11	■	33歳	♂	69.0kg (6.5)	RFP	0.0	0.6	6.1	4.6	3.1	6.1	4	25.7
					des-Ac	0.0	0.0	0.9	0.9	0.9			
12	■	50	♂	54.5 (8.3)	RFP	0.0	5.1	7.9	5.8	3.5	7.9	4	41.1
					des-Ac	0.0	0.2	1.3	1.3	1.1			
13	■	39	♂	62.4 (7.2)	RFP	0.0	8.9	5.1	3.9	3.5	8.9	2	39.3
					des-Ac	0.0	0.9	0.7	0.9	0.9			
14	■	53	♂	47.0 (9.6)	RFP	0.0	0.5	6.3	5.2	4.5	6.3	4	28.5
					des-Ac	0.0	0.0	0.8	1.0	1.0			
15	■	26	♂	50.5 (8.9)	RFP	0.0	6.2	6.7	3.6	2.3	6.7	4	35.3
					des-Ac	0.0	1.1	2.3	1.5	1.2			
16	■	39	♂	55.0 (8.2)	RFP	0.0	2.2	7.2	5.1	3.6	7.2	4	32.6
					des-Ac	0.0	0.2	1.2	1.2	1.2			
平均	40.0	/	/	56.4 (8.0)	RFP	0.0	3.9	6.6	4.7	3.4	7.2	3.7	33.8
					des-Ac	0.0	0.4	1.2	1.1	1.1			

No.5とNo.16 No.10とNo.13は同一症例

体の血中濃度の推移 11名の患者中、6名は第1日目に RFP 450mg を朝食前に服用し、翌第2日目に RFP 同量を朝食後に服用。残り5名(うち、2名は RFP 未使用例)は逆に第1日目 RFP を朝食後に、翌2日目は RFP を朝食前に服用した。採血は RFP 服用直前と服用後1, 2, 3, 4, 6 および8時間目に行なった。

成績は表1-a, b および図2のごとくである。即ち、個体間のバラツキが大きく、一概には言えないが、11名の平均血中濃度は、RFP 朝食前の場合、服用後1時間ではほぼ最高(4.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  血清)に達した後、3時間まで持続し、その後徐々に減少する。一方、朝食後服用の場合は、前者に較べて吸収が遅いためか、服用後4時間まで緩徐に上昇し、4ないし6時間目に漸く最高値(4.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )に達した。25-0-脱アセチル体も RFP より若干遅れて同様な経過を辿った。なお症例4は糖尿病合併例である。

2. 随時の RFP 朝食前または朝食後服用の成績 RFP を服用中の患者の任意の日々での血中濃度を知る目的で調べた。朝食前服用例は10名で、採血時間は RFP 服用前、服用後2, 4 および8時間の計4回、また朝食後服用例は6名で、採血時間は RFP 服用直前、服用後2, 4, 6 および8時間の計5回であった。このうちの H.W および T.K. 2名は両方に含まれている。

成績は表2のごとくである。即ち、朝食前と朝食後の平均値の比較では、前者の場合、最高血中濃度(Cmax)は7.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、また後者の場合は7.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と両者間に殆んど差はみられなかった。なお、服用後8時間までの血中濃度・時間曲線下面積(AUC: Area Under Curve)も前者31.6、後者33.8と殆んど同様の成績であった。また、最高血中濃度到達時間(Tmax)は前者2.6時間、後者3.7時間で、後者は前者より約1時間遅れた。但し、表2のごとく、今回も個体差はかなり大で

表3-a RFP服用後24時間の血中濃度の経過

No.	氏名 性	年齢	体重 (mg/kg)*	血中 濃度	RFP服用後の時間								RFPに関する			
					0	2	4	6	8	12	24 hr	Cmax	Tmax	AUC	T 1/2	
1	■■■■♂	34	57.0 (7.8)	RFP	0.0	0.9	2.5	3.5	2.3	0.0	0.0	3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	6 hr	20.7	3.3 hr	
				des-Ac <sup>+</sup>	0.0	0.0	0.4	0.6	0.5	0.0	0.0					
2	■■■■♂	33	69.0 (6.5)	RFP	0.0	0.0	2.8	2.9	1.4	0.0	0.0	2.9	6	15.7	1.3	
				des-Ac	0.0	0.0	0.3	0.4	0.3	0.0	0.0					
3	■■■■♂	38	46.0 (9.8)	RFP	0.0	0.9	6.4	2.2	1.3	0.0	0.0	6.4	4	22.9	1.7	
				des-Ac	0.0	0.0	1.1	0.4	0.3	0.0	0.0					
4	■■■■♂	68	54.0 (8.5)	RFP	0.0	2.8	4.3	3.4	2.8	1.2	0.0	4.3	4	36.2	4.3	
				des-Ac	0.0	0.2	0.4	0.5	0.3	0.0	0.0					
5	■■■■♂	56	56.0 (8.0)	RFP	0.0	0.3	4.9	5.7	4.1	1.6	0.0	5.7	6	46.9	3.2	
				des-Ac	0.0	0.0	0.4	0.6	0.6	0.3	0.0					
6	■■■■♀	49	42.0 (10.7)	RFP	0.0	2.0	8.5	4.3	1.8	0.0	0.0	8.5	4	35.0	1.8	
				des-Ac	0.0	0.0	0.8	0.5	0.3	0.0	0.0					
7	■■■■♂	56	47.0 (9.6)	RFP	0.0	0.0	1.8	7.5	5.1	0.0	1.0	7.5	6	39.9	3.6	
				des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0					
8	■■■■♂	70	40.0 (11.3)	RFP	0.0	0.0	4.0	6.4	4.1	0.6	0.0	6.4	6	37.9	1.7	
				des-Ac	0.0	0.0	0.3	0.9	0.6	0.1	0.0					
9	■■■■♂	70	51.0 (8.8)	RFP	0.0	0.0	4.8	4.2	4.1	1.7	0.0	4.8	4	43.9	5.3	
				des-Ac	0.0	0.0	0.6	0.6	0.7	0.4	0.0					
10	■■■■♂	64	48.0 (9.4)	RFP	0.0	0.0	2.6	4.4	2.8	1.1	0.0	4.4	6	31.2	3.0	
				des-Ac	0.0	0.0	0.5	1.1	1.0	0.4	0.0					
11	■■■■♂	21	51.0 (8.8)	RFP	0.0	2.8	6.8	4.3	2.9	1.6	0.0	6.8	4	49.3	3.9	
				des-Ac	0.0	0.0	0.5	0.7	0.4	0.0	0.0					
12	■■■■♂	41	42.0 (10.7)	RFP	0.0	0.0	6.2	6.1	2.9	0.0	0.0	6.2	4	33.3	3.6	
				des-Ac	0.0	0.0	0.5	0.7	0.4	0.0	0.0					
13	■■■■♂	54	35.5 (12.7)	RFP	0.0	0.0	0.0	1.7	4.1	5.3	0.0	5.3	12	58.1	測定不能	
				des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.8	0.0					
14	■■■■♀	75	45.5 (9.9)	RFP	0.0	0.0	0.7	4.0	4.2	2.0	0.0	4.2	8	38.0	3.7	
				des-Ac	0.0	0.0	0.0	0.5	0.7	0.4	0.0					

\* RFP/kg, +: RFP のデスアセチル体, No.1~5 排菌3カ月以上, Cmax: 最高血中濃度, AUC: Area Under Curve, No.13 糖尿病合併例, No.14 胸膜炎, No.6~10 排菌1~2カ月, Tmax: 服用後より最高血中濃度に達する時間, T 1/2: 半減期

表3-b RFP服用後24時間の平均血中濃度の経過

群	平均年齢	平均体重 (mg/kg)	平均血中濃度	RFP服用後の時間 (hr.)							RFPに関する			
				0	2	4	6	8	12	24	Cmax	Tmax	AUC	T 1/2
No.1~12の 平均値12例	歳 50.0	50.3kg (8.9)	RFP	0.00	0.83	4.63	4.58	3.97	0.65	0.08	4.63 μg/ml	4 hr	39.9	3.0 hr
			des-Ac	0.00	0.02	0.48	0.63	0.49	0.10	0.00				
No.1~5 (排菌3カ 月以上) 5例	45.8	56.4 (8.0)	RFP	0.00	0.98	4.18	3.54	2.38	0.60	0.00	4.18	4	29.3	2.8
			標準偏差	1.09	1.60	1.31	1.15	0.78						
			標準誤差	0.49	0.71	0.59	0.51	0.35						
			des-Ac	0.00	0.04	0.52	0.50	0.40	0.06	0.00				
No.6~10 (排菌1~ 2カ月) 5例	61.8	45.6 (9.9)	RFP	0.00	0.40	4.34	5.36	3.58	0.68	0.20	5.36	6	37.6	3.9
			標準偏差	0.89	2.60	1.50	1.29	0.73						
			標準誤差	0.40	1.16	0.67	0.58	0.33						
			des-Ac	0.00	0.00	0.44	0.72	0.48	0.18	0.00				

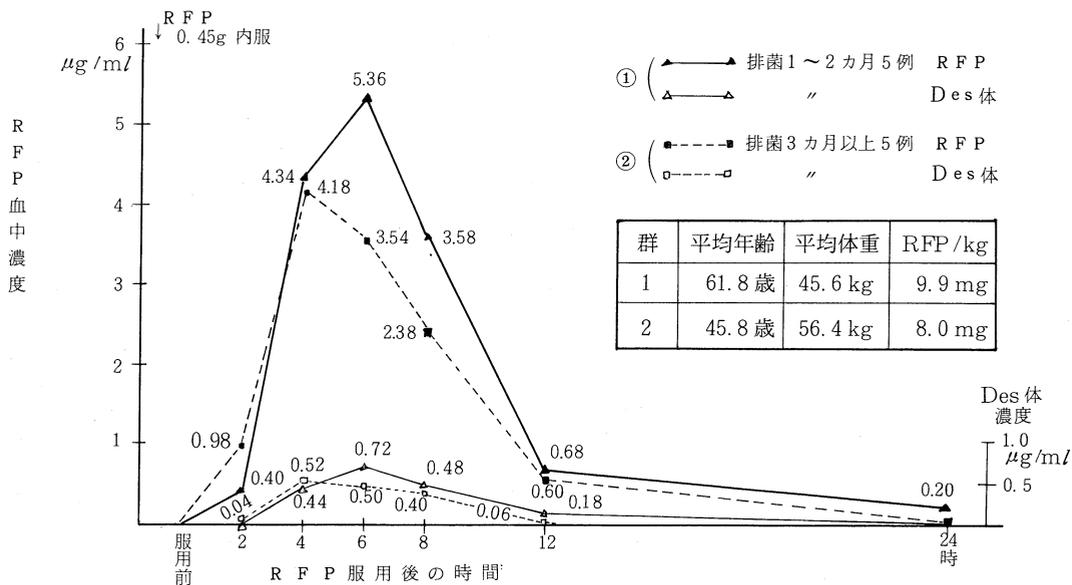


図3. 排菌期間別RFPおよびDes体の平均血中濃度

あった。また、No.1の症例は数年前にRFPを中止し、当時は服用していなかった症例である。

3. 朝食後服用の場合の24時間の血中濃度の経過 RFPを朝食後に服用した場合の24時間の血中濃度の動き、半減期(T<sub>1/2</sub>)およびAUCをできるだけ正確に算出する目的で測定を行なった。採血時間はRFP服用前、服用後2, 4, 6, 8, 12および24時間とした。成績は表3-aのごとくである。

このうちのNo.13は不安定型糖尿病の合併例、またNo.14は湿性胸膜炎であったため、他因子の介入を考慮して除外し、No.1よりNo.12までの12名の合併症のない肺結核例の血中濃度の平均値を求めると表3-bのごとくな

る。また、このうち、排菌が3カ月以上持続した症例(No.1~5)と、排菌が1ないし2カ月で消失した症例(No.6~10)の平均値も求めた。

血中濃度の個体差はこの試験でもかなり見られたが、12名の平均値の推移は表3-bのごとく、Cmaxは服用後4~6時間の4.6μg/ml前後で、8時間以後は急速に下降した。25-0-脱アセチル体の血中濃度はRFP服用後6時間目に最高(0.63μg/ml)となり、他の成績同様RFPに較べて若干遅れる傾向を示した。

排菌期間別にRFPの血中濃度の平均値をみると、表3-bおよび図3のごとく、排菌が3カ月以上持続した症例(5例)は、1ないし2カ月で消失した症例に較べ

て若干低値を示した(但し、有意差なし)。25-0-脱アセチル体の成績も同様であった。しかし、平均年齢は排菌3カ月以上例が45.8歳、1ないし2カ月例が61.8歳、また平均体重は前者が56.4kg(RFP 8.0mg/kg)、後者が45.6kg(RFP 9.9mg/kg)と後者に血中濃度の上がる要因が大であった。個体差も他の成績同様大きかった。

また、12名のAUCの平均値は39.9、排菌3カ月以

上例29.3、排菌1ないし2カ月例37.6、T<sub>1/2</sub>は12名の平均値3.0時間、排菌3カ月以上例2.8時間、排菌1ないし2カ月例3.9時間であった。即ち、AUC、T<sub>1/2</sub>の面からも排菌1ないし2カ月例の成績が上回っていた。

以上、上記3回の臨床試験の成績をまとめると次のようになる。

a. RFP朝食前服用の血中濃度 科研製薬で健康青年男子10名について測定した血中濃度(Bioassay法に

表4 RFP日常服用者、非服用者別 朝食前服用時の平均血中濃度の経過

群	例数	平均年齢	平均体重	血中濃度 μg/ml	RFP 450mg P.O. 朝食前服用				
					服用前	服用後2時間	服用後4時間	服用後6時間	服用後8時間
健康青年* 男子	10名	22.4歳	kg 62.1	平均値	0	9.6	8.2	6.6	5.2
				SE	±0	±1.0	±0.6	±0.4	±0.3
RFP日常 非服用入院患者	3	64.7	39.3	平均値	0.2	8.1	7.5	—	4.7
				SE	±0.2	±4.3	±2.0	—	±0.4
RFP日常服用 中の入院患者	16	53.9	52.0	平均値	0	5.3	4.0	2.1 <sup>+</sup>	1.5 <sup>++</sup>
				SE	±0	±0.6	±0.4	±0.3	±0.2

SE: Standard Error

\* Bioassay法による 科研製薬で実施 +: 6例 ++: 15例

て測定)と、我々の施設に入院中で、しかも日常RFPを服用していない患者3名、およびRFP服用中の肺結核患者16名の平均血中濃度の推移は表4のごとくである。RFP非服用の症例は僅か3名で、対照の健康男子と較べて、高齢且つ軽体重であり、RFPの測定法の相違もあったが、RFP服用後8時間までの平均値は全般的に若干低かった。しかし、血中濃度の推移はほぼ平行していた。これに対し、既にRFPを服用している症例では、前2者に較べてかなりの低値であった。ただ、後半の下降部は前2者と平行線を辿った。

b. RFP朝食前服用と朝食後服用の場合の血中濃度の比較 前述の朝食前服用例16名と、朝食後服用例26名(表1, 2, 3の症例よりRFP非服用例および肺結核の確

診のできないものを除いたもの)の平均値は表5のごとく、朝食前服用の場合の最高値(Cmax)は服用後2時間目の5.3 μg/mlで、以後下降し、8時間目には1.5 μg/mlとなった。一方、朝食後服用の場合は、服用後2時間目1.4 μg/mlと低値を示したが、4時間目4.1 μg/ml、6時間目4.4 μg/mlと緩徐に最高値に達した後、8時間目には3.4 μg/mlと僅かに下降した。即ち、肺結核患者のみの比較では、平均年齢および平均体重はほぼ等しかったが、朝食後服用の方のCmaxがやや下回った。なおこのうち、糖尿病合併例2名の朝食後服用の成績は、Tmaxが他の症例より長く、8時間ないしそれ以上であった。このうちの1例は朝食前服用の成績もあるが、この成績は極く平均的なものであった。しかし、24時間目にはとも

表5 RFP朝食前服用と朝食後服用の場合の血中濃度の比較

群	例数	平均年齢	平均体重	血中濃度 μg/ml	RFP 450 mg P.O.				
					服用前	服用後2時間	服用後4時間	服用後6時間	服用後8時間
朝食前服用	16名	53.9歳	kg 52.0	平均値	0	5.3	4.0	2.1 <sup>+</sup>	1.5 <sup>++</sup>
				SE	±0	±0.6	±0.4	±0.3	±0.2
朝食後服用	26	51.1	50.3	平均値	0	1.4	4.1	4.4	3.4
				SE	±0	±0.4	±0.5	±0.3	±0.4
糖尿病合併 朝食後服用	2	57.0	47.8	平均値	0	0.2	0.2	1.4	4.1
				SE	±0	±0.2	±0.2	±0.4	±0.1

SE: Standard Error +: 6例 ++: 15例

表6 RFP服用期間別最高血中濃度(Cmax)

朝食前服用16例			朝食後服用26例					
服用開始後(月)	各症例のCmax	各Cmaxの平均値	服用開始後(月)	各症例のCmax	各Cmaxの平均値	服用開始後(月)	各症例のCmax	各Cmaxの平均値
1カ月 (4例)	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$	1カ月未満 (3例)	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$	5カ月 (2例)	$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$
	2.6	4.9		5.3	5.9		2.9	3.6
	3.7			5.7		4.2		
	6.3			6.7	6カ月	4.0	4.0	
7.1	6.3		7カ月 (2例)	6.2	6.5			
2カ月 (3例)	5.2	6.5	1カ月 (5例)	7.2	8.0	8カ月	4.8	4.8
	5.8			7.9		9カ月 (2例)	3.5	4.0
	8.5			8.9		4.4		
3カ月 (2例)	7.7	8.4	2カ月 (2例)	4.3	6.1	10カ月	6.4	6.4
	9.0			7.8		12カ月	6.1	6.1
4カ月 (3例)	5.1	6.9	3カ月 (4例)	2.8	5.0			
	7.7			4.2				
5カ月 (2例)	3.3	5.3		4.4				
	7.3		8.5					
6カ月	6.7	6.7	4カ月 (2例)	6.4				
48カ月	5.0	5.0		7.5	7.0			

表7 RFP服用より最高値に達するまでの時間

a 朝食前服用 RFP 0.45g P.O.

Max \ 服用後	2時間	4時間	8時間	計
5 $\mu\text{g/ml}$ 以上	11例 (69%)	2	0	13 (81)
4.9 $\mu\text{g/ml}$ 以下	0	2	1	3 (19)
計	11 (69)	4 (25)	1 (6)	16

b 朝食後服用 RFP 0.45g P.O.

Max \ 服用後	2時間	4時間	6時間	>8時間	計
5 $\mu\text{g/ml}$ 以上	1例 (3)	9 [69] (35)	4 (15)	2 (8)	16 (62)
4.9 $\mu\text{g/ml}$ 以下	0	4 [31]	4	2	10 (38)
計	1 (3)	13 (50)	8 (31)	4 (15)	26

( ): 横欄に対する%

[ ]: 縦欄に対する%

に0となった。

c. RFP服用期間と最高血中濃度(Cmax)との関係 表6のごとく、朝食前服用、朝食後服用とも服用期間とCmaxとの間には相関はない。RFPをはじめて服用した際には高値を呈しても、その後急速にCmaxは低下し、その後は若干の高低を繰り返しながら経過するものと思われる。

d. RFPの朝食前、朝食後服用別Tmaxのバラツキの比較 各例のTmaxを、それぞれ朝食前および朝食後服用別にまとめると、表7-a, bのごとくなる。即ち、朝食前服用の場合は16例中11例(69%)は服用後2時間でCmaxとなり、いずれも5μg/ml以上を呈した。4例(25%)は4時間目にCmaxに達し、そのうちの

2例は5μg/ml以上を呈したが、残り2例は5μg/ml以下となった。また、Tmaxが8時間と遅れたものは僅か1例(6%)で、その値は4.6μg/mlであった。

これに対し、朝食後服用の場合は、Tmaxが服用後2時間であったものは、26例中僅か1例(3%)で、その値は8.9μg/mlであった。4時間目がTmaxであったものは半数の13例(50%)で、そのうちの9例(69%)は5μg/ml以上を示したが、4例(31%)はそれ以下であった。また、Tmaxが6時間の症例は8例(31%)、8時間またはそれ以上のものは4例(15%)で、5μg/ml以上と、それ以下のものの割合は、それぞれ半数宛であった。

e. RFPの朝食前、朝食後服用別AUCのバラツキの比

表8 AUC (Area under curve)

RFP 0.45g P.O. 服用後8時間までの計算

服用 \ AUC	9.9以下	10~19.9	20~29.9	30以上	計
朝食前	1 (6.7)	1 (6.7)	9 (60)	4 (26.7)	15+
朝食後	3 (11.5)	6 (23.1)	11 (42.3)	6 (23.1)	26

+ : 1例 不詳

( ) : %

AUC : 血中濃度・時間曲線下面積

例1



C<sub>2</sub>Kz<sub>3</sub>

F. H. 50歳 ♂  
治療 SHR  
耐性 (-)

RFP血中濃度 服用前 服用後2時間 4時間 6時間 8時間  
μg/ml 0 5.1 μg/ml 7.9 5.8 3.5

排菌	治療開始前	1月*	2月	3月	4月	5月	6月
塗抹	-	7	-	-	-	-	-
培養	+++	+	-	-	-	-	-

例2



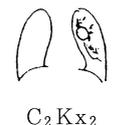
C<sub>2</sub>Kz<sub>3</sub> Ple

M. N. 70歳 ♂  
治療 HRE  
耐性 E5r完全耐性

RFP血中濃度 服用前 服用後2時間 4時間 6時間 8時間 12時間  
μg/ml 0 0 4.0 6.4 4.1 0.6

排菌	治療開始前	1月*	2月	3月	4月	5月	6月
塗抹	2	-	-	-	-	-	-
培養	++	-	-	-	-	-	-

例3



C<sub>2</sub>Kx<sub>2</sub>

I. K. 39歳 ♂  
再治療例  
治療 HRE  
耐性 H1r不完全耐性  
E5r完全耐性

RFP血中濃度 服用前 服用後2時間 4時間 6時間 8時間  
μg/ml 0 2.2 7.2 5.1 3.6

排菌	治療開始前	1月*	2月	3月	4月	5月	6月
塗抹	5	-	2	2	1	-	-
培養	+++	+	8□	-	-	-	-

\* 治療開始後

H : INH, S : SM, E : EB, R : RFP

図4. RFP朝食後、他剤昼食後服用例

較(表8) RFP服用後8時間までの血中濃度・時間曲線下面積(AUC)についてみると、朝食前服用の場合は15例中9例(60%)が20~29.9に、また4例(26.7%)が30以上を示し、20以下は僅か2例であったが、朝食後服用の場合は、26例中9例(34.6%)が20以下(9.9以下:3例, 10~19.9:6例)で、20~29.9は11例(42.3%), 30以上6例(23.1%)と朝食前服用に較べ成績のパラツキが目立った。但し、この成績は24時間の経過をみたAUCの成績とは異なり、もし8時間以後のAUCも加えるとすると恐らく朝食後服用の方が大となるはずである。

f. RFPを朝食後に、INH(およびEB)を昼食後に服用させる試み 上記のごとく、RFPの最高血中濃度(Cmax)は朝食後服用の場合、服用後4時間前後となることが多いので、我々は他の経口抗結核薬のCmaxの時間になるべく近づけ、併用効果を一層あげようとする試みを行なっている。図4はその一部の症例の成績である。これらの症例は治療開始前いずれも短期間内の菌陰性化が困難視されたが、予期以上の良好な経過を示した。

## 考 察

我々の施設では、以前RFP朝食前服用で、胃腸障害がかなり見られたこともあって、RFPは他の抗結核薬とともに、朝食後服用を原則としてきた。今回科研製薬の協力により、HPLCによるRFPの血中濃度の測定が可能となった機会に、長らく懸案となっていたRFPの服用を、朝食前とすべきか、あるいは朝食後服用もさほど遜色はないのかについて種々検討することとなった次第である。

RFPの血中濃度測定法として、従来はBioassay法が専ら用いられたが、本法はその性格上、RFPの中間代謝産物(脱アセチル体)の抗結核菌作用を併せた抗菌力の総合を、RFPの血中濃度として計算されるのに対し、今回我々が利用したHPLC法は、純粋にRFPのみの血中濃度を表わすため、成績は前者と較べて幾分低目に、且つ正確に示される。但し、別に測定した25-0-脱アセチル体の血中濃度はかなり微量で、且つ当然のことながらRFP自身の経過に較べ若干遅延していた。HPLCを利用した成績は現在までのところ少ないが、本装置が急速に普及している今日、今後は日常的に測定されることになろう。

従前から言われているごとく、また今回の成績でもRFPの血中濃度は個体差がかなり大であった。且つ同一個体にあっても、測定ごとにかなり振幅(例えば表2No.13と表3-a No.2)した。従って、このようなパラツキの大きな成績を平均値で論ずるのは意義が少ないとの意見もあろうが、今回の研究目的はあくまでRFPの朝食前服用と朝食後服用のいずれが優るかを、全般的に眺め

て結論づけることであり、おおよその見当をつける参考として、平均値を出すことは、飛びはずれた成績が存在しない限り、必ずしも無意義ではないと思われる。

クロス・オーバー方式によるRFPの血中濃度の成績(表1)は、個々の症例で、朝食前服用の方がCmaxが高いもの、あるいはその逆のものと、まちまちであったが、平均値をとるとほぼ等しくなった。Tmaxは朝食後の方が大であった。同様の成績は従来報告にも多い。しかし、RFPの吸収は食事の影響を受けることが考慮されるので、できれば2日間同一の食事で行なうべきであったかもしれない。ただ表2のごとく随時数例ずつ測定した成績でも、クロス・オーバー方式で行なったのと同様の成績を得た。

表3は朝食後服用の場合、24時間の血中濃度およびAUC並びに半減期(T<sub>1/2</sub>)を正確に求める目的で行なった試験である。また、別の目的が長期排菌例と短期菌陰性化例との間にCmaxやAUCの相違があるか否かを知ることにあったので、朝食前服用との比較は行なわなかった。測定した14例中、重症糖尿病と胸膜炎の各1例は、他の要因の加入のおそれがあるので、平均値を求める際除外、また、排菌期間別の集計では、はじめから陰性例(2例)は除いた。残った10例中、短期菌陰性化例(5例)のCmax、AUCおよびT<sub>1/2</sub>は、長期排菌例(5例)のそれらより成績は幾分上回った。但し、有意差はなく、また日時を違えた測定によっては異なる成績が出ないとは言えず、一応の傾向として受止めるべきであろう。

ところで、我々は健康ボランティアや、初回服用例の成績に較べて、RFP服用中の患者の血中濃度はかなり低いのではないかということを経谷らの成績から認識させられてきた。今回の成績(表4)でも同様のことが示された。この現象に関して中川は代謝面からの説明を試みている。なお、RFPのCmaxが高値を呈するのは、服用開始後の極く短期間と推定され、RFP開始1カ月以降の成績(表6)には大きな変動はみられなかった。

次に、従来成績や上記表1、表2の成績でも、Cmaxに関して朝食後服用の値は朝食前服用のそれとほぼ等しく遜色はないと言われてきた。しかし、症例を肺結核患者に限ってみると表5のごとく、平均年齢、平均体重は両者間に差はなかったが、Cmaxは朝食後の方が若干低値を呈した。また、朝食前服用の場合は、Tmaxの時点で大部分の症例が最小阻止濃度の5 $\mu$ g/ml以上に達し、且つTmaxやAUCのパラツキも朝食後服用に較べて少なかった。従って、朝食後服用は胃腸障害が幾分少ない利点はあるが、成績の確実さ、有効性を期待する場合には朝食前服用の方を選ぶべきであると言わざるを得ない。

糖尿病の合併例の成績は僅か2例であったが、前述のごとく、朝食後服用の場合Tmaxがかなり大であった。

糖尿病合併例は非合併例に較べて食事(あるいは血糖値)の影響が大であることが示唆された。今後更に追究すべき問題であろう。

なお、我々は上記のごとく、RFPを朝食後に他剤とともに服用してきた関係上、今回の試みの成績から、即ちRFPの朝食後服用のTmaxが4~6時間とかなり遅かったので、RFPのCmaxと、他の抗結核薬のCmaxとをできるだけ近づけ、併用効果を一層あげるため、先ず朝食後にRFPを服用させ、次いで昼食後(つまり約4時間後)にINHおよびEBなどを服用させる方法を一部採用している。果たして従来の成績と較べて上回るか否かは、今後多数例を経験した上で決定すべきであろう。なお青柳および山田はRFPを朝食前に、またINHおよびEBは朝食後に服用させる方法を試みている。

### 結 論

1. 埼玉県立小原療養所に入院し、RFP服用中の肺結核患者のRFP血中濃度の経時的变化を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を用いて測定した。
2. 日常RFPを服用している患者の血中濃度は初めて服用した者に較べて、かなり低値であった。
3. 朝食前服用例(16例)と朝食後服用例(26例)との最高濃度の平均値(前者:5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 後者:4.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )の差は少なかったが、服用後最高濃度に達するまでの時間は、前者が約2時間、後者が4ないし6時間であった。また、後者の成績は前者の成績に較べバラツキが目立った。
4. 排菌が3カ月以上続いた症例は、1ないし2カ月以内の症例に較べ、RFPの血中濃度が幾分低い傾向が窺えた(但し、有意差なし)。
5. 糖尿病合併例(2例)がRFPを朝食後に服用した場合、服用後最高濃度に達するまでの時間は、糖尿病非合併例よりも長かった(8時間以上)。
6. 25-0-脱アセチル体の血中濃度は、RFPの血中濃度とはほぼ平行して変動したが、RFPよりはかなり低く、且つ若干遅れる傾向を示した。
7. 以上の成績を参考にして、抗結核薬の併用効果をあげるため、RFPを朝食後に、またINHおよびEBを昼食後に服用させ、できるだけ各薬剤の最高血中濃度時点を近づける試みがなされ、その一部を例示した。

### 謝 辞

高速液体クロマトグラフィーを操作し、データを作成していただいた科研製薬の津田潔、丹治昭治および津田起一の各氏に深謝いたします。

なお、本研究の要旨は第58回および第59回日本結核

病学会総会で発表した。

### 文 献

- 1) Lecaillon, J. B., et al.: Quantitative assay of Rifampicin and three of its metabolites in human plasma, urine and saliva by high-performance liquid chromatography, *J Chromatography*, 145:319, 1978.
- 2) 島村喜久治, 長沢誠司, 中川英雄: 血清RFP濃度の測定法による評価一溶媒抽出法, 生物活性法及び液体クロマト分画法による各測定値の比較検討, 昭57年6月, 日結研にて発表。
- 3) Furesz, S., et al.: Rifampicin: A New Rifamycin III: Absorption, distribution, and elimination in man, *Arzneimittel-Forsch*, 17:534, 1967.
- 4) Verbist, L., et al.: Antituberculous activity of in vitro and in vivo and the concentrations attained in human blood, *Am Rev Respir Dis*, 98:923, 1968.
- 5) 北本 治・深谷一太他: Rifampicin (Rifamycin AMP) にかんする2, 3の補足的検討, *Japan J Antibiot*, XX III-3:273, 1970.
- 6) Acocella, G., et al.: Multicompartment analysis of serum, urine, and bile concentrations and desacetyl-rifampicin in subjects treated for one week, *Pharmacological Research Communications*, 10:271, 1978.
- 7) 東村道雄他: 食前, 食後服用によるRifampicin血中濃度の比較, *結核*, 47:69, 1972.
- 8) Yokosawa, A., et al.: Experimental and clinical studies on the metabolic fate of rifampicin in animals and in humans, *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ-C*, 19:171, 1972.
- 9) 馬場治賢他: Rifampicinによる肺結核の再治療(後編), 耐性, 血中濃度, 副作用, *結核*, 46:481, 1971.
- 10) 河野晴一他: Rifampicinの体内動態, *臨床薬理*, 13:403, 1982.
- 11) 中川英雄他: Rifampicinの人体内代謝(第1報), *結核*, 48:167, 1973.
- 12) Nitti, V., et al.: Rifampicin blood serum level and half-life during prolonged administration in tuberculous patients, *chemotherapy*, 17:191, 1972.
- 13) Acocella, G., et al.: Kinetic studies on rifampicin, *Chemotherapy*, 16:356, 1971.
- 14) 山田幸寛: 血清総合抗菌力よりみた薬剤投与法の検討, *結核*, 59:550, 1984.