

原 著

Rifampicin と Hydrocortisone-succinate との相互作用

北尾 武・近藤 邦夫・中尾 真二
朝倉 英策・新井 裕一国立療養所金沢若松病院内科
受付 昭和 60 年 10 月 7 日

INTERACTION OF RIFAMPICIN AND HYDROCORTISONE-SUCCINATE

Takeshi KITAO,* Kunio KONDO, Shinji NAKAO, Hidesaku ASAKURA
and Yuichi ARAI

(Received for publication October 7, 1985)

The pharmacokinetics of hydrocortisone succinate were studied in four patients who were on rifampicin (group hydrocortisone + RFP). The maximum plasma concentration of cortisol (hydrocortisone) in group (hydrocortisone + RFP) was as low as 40% of that in control patients (group hydrocortisone). The difference in area under curve (AUC) and plasma half life between group (hydrocortisone + RFP) and group (hydrocortisone) was statistically non-significant.

key words : Rifampicin (RFP), Hydrocortisone succinate, Maximum plasma concentration, Area under curve (AUC), Plasma half life

キーワード : リファンピシン, ハイドロコルチゾン, 血中最高濃度, 時間曲線下面積, 血中半減期

Rifampicin (RFP)は結核治療に必須の薬剤であるが、肝臓で代謝されるため種々の薬剤の代謝に大きな影響を与える¹⁾。

結核の治療中にネフローゼ症候群、アジソン病、サルコイドーシス等を合併し、ステロイドホルモンを投与しなければならない場合や、気管支喘息、リウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫等でステロイド剤を使用したため結核の発症や再発を招くことがある。また、結核の経過中にショックに陥った場合等でも、ステロイドホルモンの大量投与も行なわれる。このような場合は、当然抗結核剤として使われる RFP とステロイドホルモンとの相互作用をよく確認する必要がある。

我々は国立療養所金沢若松病院入院中の結核患者で、RFP服用中の患者4名に対して hydrocortisone -succinate (サクシゾン®) を 100mg 静脈内投与して血中 cortisol 濃度を経時的に測定し、対象群と比較し種々のパラメーターを得たので報告する²⁾。

対象および方法

対象患者は当院に入院中の結核患者で RFP 服用患者 (450 mg/日) から選んだ、RFP のみの服用患者は少なく、同時に INH を服用している患者が多いので、その場合は対象として同年代の患者で INH のみを服用している患者を選んだ。

採血の方法は留置針を使用して朝9時に前採血を行な

* From the Department of Medicine, Kanazawa Wakamatsu Hospital, Kanazawa 920-11 Japan.

って,hydrocortisone-succinate(サクシゾン®)を100mg 静脈内に静注した。5分後,10分後,15分後,30分後,60分後,120分後,180分後に採血を行ない,血清を-40°Cに凍結保存した。

hydrocortisoneは生体内のcortisolと同一であり,コード125-スバックコルチゾールキット(第1RI研究所)で25 μ l法によって測定した。

薬物代謝パラメーターとしては maximum plasma concentration, area under curve(AUC), plasma half life 等の測定をした²⁾。

結 果

図はRFP投与群と非投与群でのhydrocortisoneの血中濃度の経時的推移を示しており,投与後5~10分で最高に達し,180分後も投与前より高値を示している。maximum plasma concentrationはRFP投与群では非投与群に対し,約40%と有意な低値を示した。また,AUCも約57%と低かったが有意差はなかった。plasma half lifeはRFP投与群および非投与群で有意な差は認められなかった(表1,2)。

表1 リファンピシン投与群と非投与群の血中hydrocortisoneの経時的変化

No. Case	hydrocortisone				hydrocortisone + RFP			
	1	2	3	4	5	6	7	8
before	14.8	14.8	19.8	10.8	5.6	17.4	14.7	10.6
5 min	149.4	128.7	537.5	212.5	72.0	96.3	141.9	127.5
10 min	122.4	149.4	247.5	178.8	66.9	83.7	114.5	145.7
15 min	103.1	119.7	135.5	240.0	67.3	63.7	120.0	135.0
30 min	75.6	93.1	112.5	230.0	65.7	49.7	72.5	130.0
60 min	70.2	67.5	85.0	207.5	58.5	43.6	48.0	92.5
120 min	47.7	52.5	62.5	172.5	50.4	36.9	36.5	65.0
180 min	38.5	44.1	42.6	132.5	42.5	24.3	29.0	47.5

[μ g/dl]

表2 リファンピシン投与群と非投与群との種々のパラメーター比較

Drug	Case	Maximum plasma concentration [μ g/dl]	Area under curve (180 min) [μ g/dl/h]	Plasma half life (h)
hydrocortisone	■	149.4	11304	212.6
	■	149.4	12212	241.1
	■	537.5	16822	114.8
	■	240.0	33221	255.4
	Mean \pm S.D.	269.1 \pm 184.0	18389.8 \pm 10178.3	206.0 \pm 63.3
hydrocortisone + RFP	■	72.0	9791	419.2
	■	96.3	7604	170.8
	■	141.9	9375	134.2
	■	145.7	15155	108.7
	Mean \pm S.D.	114.0 \pm 35.9*	10481.3 \pm 3256.9	208.2 \pm 142.9

* $p < 0.05$

考 察

RFPは肝臓のミクロゾーム系の酵素を誘導し,チトクロームP450等の活性を増加させる。その結果,肝臓で代謝される種々の薬剤の代謝に影響を与えるので,結核に伴う種々の疾患の治療に対して注意が必要である。

RFPが影響を与える薬剤としてバルビタール系睡眠

剤,ビタミンD,ワーファリン,ジキトキシン,抗てんかん薬,ステロイドホルモン等があげられる。

ステロイドホルモンではプレドニゾロン,メチルプレドニゾロン,エストラジオール等の代謝が亢進するといわれる¹⁾。

RFPとステロイドホルモンとの薬剤相互作用が最初に認識されたのは,結核に伴うアジソン病に対してRF

Pを投与したところ、ステロイドホルモンの維持療法でステロイドホルモン量が大量に必要であったことから注目された³⁾。

その後、腎移植患者で拒絶反応を抑制するためにステロイドホルモンを投与したところ肺結核となり、RFPを投与したがステロイドホルモンの代謝が速くなり、腎に対する拒絶反応が出現した例があり⁴⁾、ネフローゼ症候群の小児結核に対してRFPを投与したところ、ネフローゼ症候群がステロイドホルモンに対して反応しなくなった例もある⁵⁾。

また、ステロイドホルモン依存性の患者で結核を合併し、RFPを投与したところ、プレドニゾロンの血中半減期の短縮、bioavailabilityの低下が認められ、プレドニゾロンを増量しても喘息発作の頻度は増加し、RFPとプレドニゾロンを同時に使用する際、単にステロイドホルモンを増量すればよいわけではなく、複雑な関係になっている⁶⁾。

我々の経験でも当院に入院している悪性リンパ腫、白

血病、全身性エリテマトーデス等の患者に対してステロイドホルモンを使用したところ、肺結核の発症、再発を来しRFPを投与すると、こんどは原疾患に対しステロイドホルモンの効果が減弱し、原疾患の治療に困難を来した経験を持っている。

また、リウマチ用関節炎で長期にわたりステロイドホルモンを投与し、肺結核を発症しRFPを投与したが、ステロイドホルモンの代謝が亢進し、原疾患のリウマチ様関節炎が急激に悪化し、急拠RFPを中止し、且つステロイドホルモンの増量をはかったが、関節炎症状は改善せず、治療に苦慮したこともある。

RFPの他の薬剤に対する影響のメカニズムとしては、チトクロームP450の誘導および活性の増強があげられ、肝臓で代謝、活性化される薬剤は多少の影響を受けることになり、最近ではRFPとCaブロッカーとの相互作用や、免疫抑制剤であるシクロスポリン活性の抑制等が報告されている。その他、多少とも影響がある薬剤としては経口避妊薬、抗不整脈剤であるキニジン、血糖降下剤

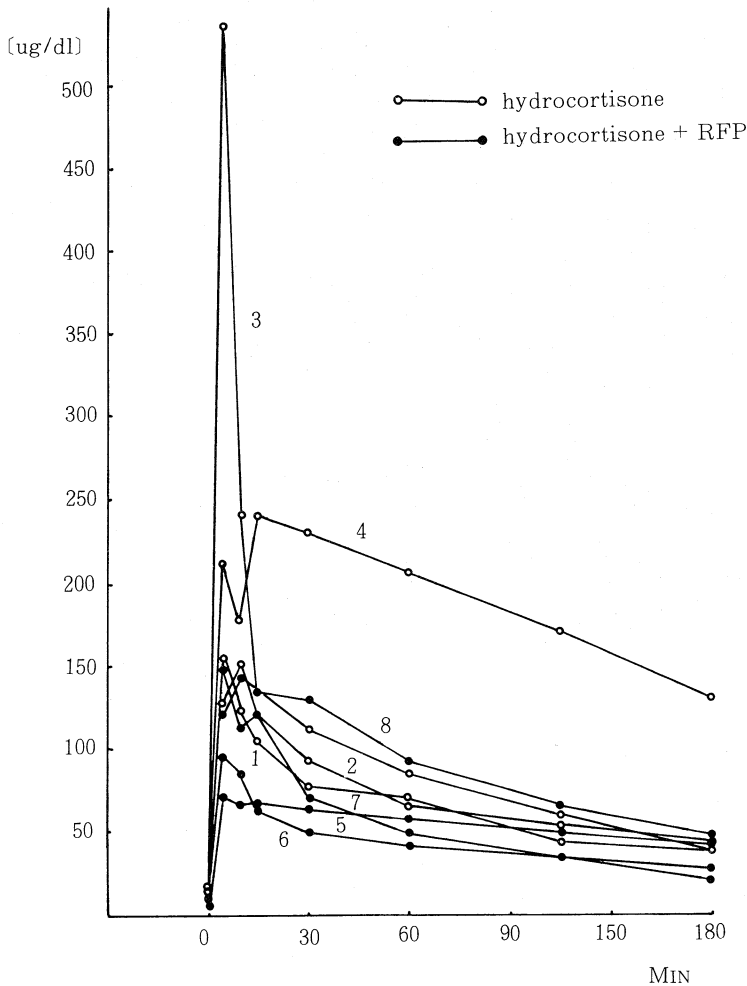


図 hydrocortisone の経時的変化 (表1 参照)

であるトルブタマイド等があげられる¹⁾。

結核患者が老齡化し、結核のみならず他の合併症を持つことが多くなってきた今日、RFPと他の薬剤との相互作用に注意しつつ結核診療を行なうべきであろう。また、RFPを服用している患者に対してステロイドホルモンを投与する際には、血中コルチゾール等の測定を行ないながら投与量を決めるようにすべきであろう。

ま と め

RFP服用患者に対してhydrocortisone-succinateを投与し、種々の薬物代謝パラメーターを得た。血中最高濃度はRFP投与群は非投与群に比して有意に低かった。AUCも投与群は低かったが有意差はなく、半減期も差はなかった。RFPの薬剤代謝に対する影響を述べた。

文 献

- 1) Baciewicz, A.M. and Self, T.H. : Rifampicin drug interactions, Arch Int Med, 114: 1667, 1984.
- 2) Greenblatt, D. J. and Koch-Weser, J. : Clinical pharmacokinetics, New Engl J Med, 293: 702, 1975.
- 3) Edwards, O. M., et al. : Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy, Lancet, 2: 549, 1974.
- 4) Buffington, G. A., et al. : Interaction of rifampicin and glucocorticoids, JAMA, 236: 1958, 1976.
- 5) Hendrickse, W., Mckiernan, J. and Pickup, M. : Rifampicin induced nonresponsiveness to corticosteroid treatment in nephrotic syndrome, Brit Med J, 282: 306, 1979.
- 6) Powell-Jackson, P. R., et al. : Adverse effect of rifampicin administration on steroid dependent asthma, Am Rev Respir Dis, 128: 307, 1983.