

原 著

RFP の血中濃度の検討

高本 正祇・篠田 厚 (国立療養所大牟田病院)
 近藤 寛治・長野 準 (国立療養所南福岡病院)
 沓掛 文子・望月 孝二 (国立療養所広島病院)
 多賀 泰雄・安武 敏明 (国立療養所再春荘病院)
 高野 卓二・弘 雍正 (国立療養所熊本南病院)
 故 中島 直人 (国立療養所長崎病院)

受付 昭和61年 5月22日

STUDIES OF THE SERUM RIFAMPICIN CONCENTRATION

Masahiro TAKAMOTO*, Atsushi SHINODA, Hiroshi KONDOU, Hitoshi NAGANO,
 Fumiko KUTSUKAKE, Kouji MOCHIZUKI, Yasuo TAGA, Toshiaki YASUTAKE,
 Takuji TAKANO, Yousei HIRO, and the late Naoto NAKASHIMA

(Received for publication May 22, 1985)

A high performance liquid chromatography (HPLC) technique permits the determination of rifampicin (RFP) and 2.5-desacetyl-RFP (DES-RFP) in human serum. It can be used to determine the serum concentration of RFP in patients. The purpose of this study is to determine the relationship between the clinical efficacy of RFP and its level of serum concentration. We measured the serum concentration of RFP in 41 tuberculous patients admitted to 6 National Sanatoria. All of them were previously untreated, and culture-positive. These cases were bacteriologically and radiologically followed up for at least 6 months from the beginning of treatment. RFP was administered at a single dose of 0.45g orally in the fasting state. Blood samples were taken at 0, 2, 4, and 6 hours after the initial administration. As it was well established that repeated daily administration of RFP results in a decrease of serum concentration, we measured the serum concentration of RFP at 1, 2, 3, and 6 months after the initial administration during the treatment. We used HPLC for the quantitative analysis of RFP and DES-RFP, on the method of assay was as follows :

Instruments : a Model ALC/GPC 204 high performance liquid chromatograph (Waters Assoc.)

Column : a stainless-steel tube (30 × 4mm i. d.) filled with u-Bondapak C₁₈ (Waters Assoc.)

Mobile phase : 38%CH₃CN/0.01M CH₃COONa (adjusted to pH7.0 with CH₃COOH)

Flow rate : 1.0ml/min

Detection : a Model 440 fixed-wavelength (340nm) UV absorbance detector (Waters Assoc.)

Assay procedure : To 50μl of plasma in 1-ml tube, 200μl of methanol containing

* From Ohmuta National Hospital 1044-1 Tachibana, Ohmuta 837 Japan.

500 pg/ μ l p-nitrophenol, internal standard, is added. The tube is stoppered and mechanically shaken, then centrifuged for 5 min. at 3,000 rpm. A 100- μ l portion of supernatant is injected into the chromatographic column. The concentration of RFP and DES-RFP are calculated by measuring the peak heights of chromatogram.

Calibration : Calibration samples are prepared by measuring 50 μ l of standard RFP (150, 100, 80, 50, 30, 10ng) and DES-RFP (50, 40, 30, 20, 10, 5ng) methanol solutions into 1-ml tubes. Methanol is evaporated under nitrogen, and the compounds are redissolved in 200 μ l of methanol containing 500pg/ μ l p-nitrophenol, internal standard and 50 μ l of plasma is added. The assay is done as described.

The following results were obtained

- 1) The mean peak serum concentration of RFP and DES-RFP on the first administration was $5.52 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$ at 2 hours after the administration and $0.97 \pm 0.71 \mu\text{g/ml}$ at 4 hours, respectively.
- 2) The serum peak value of RFP and DES-RFP decreased after 1 month starting administration and there after it kept the same level during treatment.
- 3) We could neither find any relationship between the clinical prognosis and RFP serum levels nor the relation between the side effect and the serum levels of DES-RFP.

Key words : RFP, desacetyl RFP, HPLC, Blood level

キーワード : リファンピシン, デスアセチルリファンピシン, 高速流体クロマトグラフィー, 血中濃度

はじめに

結核治療におけるリファンピシン (RFP) の役割りは INH との組合せによって最も強力であり, かつ重要である事は論をまたないであろう。しかしながら RFP は肝薬物代謝酵素の強力な誘導剤¹⁾ の一つであり RFP 自身の血中濃度の低下や他の薬剤^{2)~4)} との相互作用も報告されている。またその代謝産物である 2.5-desacetyl rifampicin (DES体) による副作用も注目されている⁵⁾。そこで安全かつ有効に RFP を使用するためにはその体内動態を検討する事が必要である。

RFP の血中濃度測定は従来 *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いる生物学的測定法⁶⁾ が行われていたが, 近年高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による方法が開発⁷⁾された。この方法によると RFP とその中間代謝産物である DES 体を別々に分離定量することが可能であり, RFP の体内動態がより詳細に解析できる。

今回我々は国立療養所 6 施設の共同研究として肺結核症の初回治療例で排菌陽性例に RFP をふくむ組合せ (RFP + INH + SM または RFP + INH + EB) にて治療を行い 6 ヶ月以上臨床経過の観察と共に RFP 初回投与時, 1 ヶ月目, 2 ヶ月目, 3 ヶ月目及び 6 ヶ月目において経時的に採血し HPLC 法によって RFP およびその DES 体の血中濃度を測定し臨床効果との関係を検討したので報告する。

対象及び方法

1. 対象

昭和57年4月より昭和58年12月までの期間において国立療養所南福岡病院, 国立療養所広島病院, 国立療養所再春荘病院, 国立療養所熊本南病院, 国立療養所長崎病院および国立療養所大牟田病院に入院した肺結核症の症例で入院時, 1) 初回治療例, 2) 排菌塗抹培養共に陽性, 3) RFP をふくむ抗結核剤の使用が可能な症例を対象とした。なお RFP は1日450mg 1日1回朝食前服用とした。

経過観察期間は6ヶ月以上とし胸部レ線所見, 結核菌の塗抹培養, 肝機能その他の臨床成績を観察した。経過

表1 背景因子

a	性別	男性 31	女性 10
b	年齢	15歳より75歳 (平均42.5歳)	
c	初発時病型		

	基本病型	空洞型	
A	3	Ka	10
B	34	Kb	12
C	1	Kc	11
E	1	Kx	2
F	2	なし	6

観察と経時的血中濃度を測定し得たのは41例であった。その内訳は性別では男性31例、女性10例、年齢は15歳より75歳（平均42.5歳）であった。また初発時病型は学研分類で基本病型A,3例,B,34例,C,1例,E,1例,F,2例、空洞型でKa10例,Kb12例,Kc11例,Kx2例、空洞なしは6例であった。

2. 血中濃度測定法

測定はRFP投与第1日目、1ヶ月目、2ヶ月目、3ヶ月目及び6ヶ月目とし服用後夫々2, 4, 6時間後に6ml採血、血清分離後-20℃で測定まで保存した。測定は科研製薬株式会社に依頼した。

装置はWaters社製440型、カラムは μ -Bondapak C₁₈ 充填カラム、4φ×300mm、移動相は酢酸にてpH7.0に調整された38% CH₃CN/0.01M CH₃COONaを用い流速1.0ml/minでUV. 340nmで測定する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によった。

またRFP標準液及び2.5-o-desacetyl RFP標準液により作成した検量線を用いた。検体50 μ lにメタノール200 μ lを加えた後攪拌混和し、3000rpmで5分間遠心分離して除蛋白後、上澄100 μ lをHPLCに注入しそのピークの高さを測り検量線よりRFP量及び2.5-o-desacetyl RFPの量を求めた。

この測定法ではピークはRFP、DES体及び溶媒の3本しかみられず、DES体以外のRFP代謝産物が存在

すると思われるが極性が強いものは溶媒にマスクされてしまったと考えられ定量は不可能であった。

成 績

1. 臨床成績(表2)

学研分類、基本病型よりみた胸部レ線上の経過は3ヶ月の時点で著明改善2例、中等度改善10例、軽度改善25例、不変2例、不明2例、6ヶ月の時点で著明改善5例、中等度改善17例、軽度改善15例、不変1例、不明3例で

表2 臨床成績

a 胸部レ線上の経過 (基本病型)		
	3カ月	6カ月
1	2	5
2 a	10	17
2 b	25	15
3	2	1
不明	2	3

b 治療開始より菌陰転までの期間(培養)	
1カ月	20
2カ月	9
3カ月	10
3カ月以上	2

表3 全症例平均血中濃度RFP服薬よりの期間

	測定時間	第1回投与時	1カ月	2カ月	3カ月	6カ月
RFP 41例	2	5.52 ± 3.20	4.10 ± 3.18	4.47 ± 3.08	4.87 ± 2.79	4.48 ± 2.57
	4	5.30 ± 2.63	3.13 ± 1.70	3.74 ± 1.67	3.51 ± 1.91	3.43 ± 1.89
	6	4.33 ± 2.26	2.33 ± 1.93	2.18 ± 1.37	2.15 ± 1.45	1.89 ± 1.42
DES体 41例	2	0.68 ± 0.63	0.44 ± 0.46	0.53 ± 0.41	0.58 ± 0.44	0.47 ± 0.52
	4	0.97 ± 0.71	0.46 ± 0.40	0.54 ± 0.48	0.59 ± 0.36	0.53 ± 0.44
	6	0.97 ± 0.69	0.36 ± 0.33	0.37 ± 0.30	0.41 ± 0.35	0.32 ± 0.30

(μ g/ml)

あった。治療開始より菌陰転までの期間を培養でみると1ヶ月陰転20例、2ヶ月陰転9例、3ヶ月陰転10例、3ヶ月以上2例であった。この治療成績はINH・RFPをふくむ regimenとしては充分満足すべきものである。

以上の成績をふまえ排菌状態及び副作用と血中濃度の関係について検討を行った。

2. 全症例平均血中濃度(表3)

RFP投与第1日目のRFP血中濃度は2時間後5.52 ± 3.20 μ g/ml、4時間後5.30 ± 2.63 μ g/ml、6時間後4.33 ± 2.26 μ g/mlでありDES体のそれは2時間後0.68 ± 0.63 μ g/ml、4時間後0.97 ± 0.71 μ g/ml、6時間後0.97 ± 0.69 μ g/mlであり、いずれも1ヶ月目、2ヶ月目、3ヶ月目、6ヶ月目のそれよりも高値を示した。

RFPのピーク値は第1回投与時から6ヶ月目まで全経過を通じて2時間後にみられ、DES体のピーク値は第1回投与時は4~6時間後、1ヶ月目より6ヶ月目までは4時間後にみられRFPよりおくれで上昇した。この成績は諸家の報告と一致する。

RFPのピーク値は1時間後とする報告もあるが今回1時間値は測定していないので言及しえない。

RFPは薬物代謝酵素誘導薬剤で連続投与により次第に血中濃度が低下し連続投与後約2週間目よりほぼ安定すると云われている。我々の成績も第1回投与時のみ高い値を示すが1ヶ月目では低値を示しこの傾向は6ヶ月まで続いた。またDES体も同様の傾向を示した。

3. 初回排菌量と血中濃度(表4)

表4 a 菌量と血中濃度(初回排菌量)
RFP

	測定時間	第1回投与時	1カ月目	2カ月目	3カ月目	6カ月目
(+) 12例	2	6.86 ± 2.26*	5.32 ± 2.72	4.80 ± 2.33	3.35 ± 1.80*	5.67 ± 2.46
	4	4.92 ± 1.73	3.95 ± 1.67	4.12 ± 1.57	2.48 ± 0.76	3.86 ± 1.72
	6	3.67 ± 0.76	2.03 ± 1.11	2.20 ± 0.88	1.63 ± 0.69	1.71 ± 1.19
(++) 7例	2	6.90 ± 2.10	3.20 ± 3.02	3.78 ± 2.13	2.84 ± 3.64	1.58 ± 1.82
	4	5.70 ± 1.40	2.50 ± 1.33	2.57 ± 0.85	2.05 ± 2.70	1.58 ± 0.41
	6	3.94 ± 1.05	2.53 ± 2.08	1.28 ± 1.11	1.24 ± 1.23	0.64 ± 0.46
(###) 22例	2	4.87 ± 3.47*	4.00 ± 3.88	4.91 ± 3.48	5.81 ± 2.80**	3.83 ± 2.64
	4	5.49 ± 2.60	2.84 ± 1.71	3.93 ± 1.79	3.83 ± 2.37	3.13 ± 2.30
	6	4.71 ± 2.34	2.33 ± 2.30	2.44 ± 1.60	2.59 ± 1.77	2.16 ± 1.63

* P < 0.1

* **P < 0.02 (μg/ml)

b 菌量と血中濃度(初回排菌量)

DES体

	測定時間	第1回投与時	1カ月目	2カ月目	3カ月目	6カ月目
(+) 12例	2	0.85 ± 0.45	0.55 ± 0.47	0.58 ± 0.20	0.49 ± 0.35	0.68 ± 0.65
	4	0.98 ± 0.52	0.62 ± 0.38	0.64 ± 0.50	0.51 ± 0.31	0.67 ± 0.52
	6	0.88 ± 0.41	0.39 ± 0.34	0.44 ± 0.28	0.31 ± 0.20	0.28 ± 0.24
(++) 7例	2	0.84 ± 0.53	0.19 ± 0.25	0.40 ± 0.35	0.48 ± 0.59	0.08 ± 0.13
	4	1.06 ± 0.68	0.30 ± 0.17	0.32 ± 0.12	0.40 ± 0.53	0.20 ± 0.19
	6	0.91 ± 0.64	0.28 ± 0.20	0.20 ± 0.14	0.16 ± 0.23	0.12 ± 0.22
(###) 22例	2	0.61 ± 0.71	0.48 ± 0.50	0.63 ± 0.46	0.64 ± 0.46	0.41 ± 0.37
	4	0.97 ± 0.88	0.47 ± 0.45	0.56 ± 0.52	0.60 ± 0.38	0.44 ± 0.39
	6	1.04 ± 0.81	0.37 ± 0.35	0.41 ± 0.34	0.57 ± 0.57	0.34 ± 0.29

(μg/ml)

初回排菌量を培養で+, ++, ###と半定量的に分類し3群について血中濃度を検討した。RFPの血中濃度は第1回投与時でみると培養+(12例)の場合、2時間値6.86±2.26 μg/ml, 4時間値, 4.92±1.73 μg/ml, 6時間値3.67±0.76 μg/mlであり培養++(7例)の場合2時間値6.90±2.10 μg/ml, 4時間値5.70±1.40 μg/ml, 6時間値3.94±1.05 μg/mlで、培養###(22例)では2時間値4.87±3.47 μg/ml, 4時間値5.49±2.60 μg/ml, 6時間値4.71±2.34 μg/mlであった。

一方DES体の血中濃度は同じく第1回投与時でみると培養+の場合2時間値0.85±0.45 μg/ml, 4時間値0.98±0.52 μg/ml, 6時間値0.88±0.41 μg/mlで培養++の場合2時間値0.84±0.53 μg/ml, 4時間値1.06±0.68 μg/ml, 6時間値0.91±0.64 μg/ml, 培養###の場合2時間値0.61±0.71 μg/ml, 4時間値0.97±0.88 μg/ml, 6時間値1.04±0.81 μg/mlであった。

RFPおよびDES体共に培養###の群の2時間値の低値が著しかったが統計上有意差はなかった。またピーク値はRFPでは4時間値へとDES体では6時間値へと

ずれていた。

大量排菌症例で初回投与時にこのような血中濃度の低値及びピーク値のずれが存在する理由は判然としない。河野ら¹⁰⁾は健康人と結核患者のRFP血中濃度を比較し健康人に比し患者群のCmax, AUCは著しく低く吸収に関するparameter, 尿中排泄に関するparameterが著しく低値で酵素誘導による胆汁排泄の促進によるものであろうとしている。大量排菌症例でも同様のメカニズムが考えられる。

次に投与1ヶ月目より6ヶ月目にかけての血中濃度はRFPもDES体も共に培養++の群において低値を示したがいずれも有意差はなかった。培養++の群7例は菌陰性化までの期間や経過に特に著差はなかった。

4. 菌陰転化までの期間と血中濃度(表5)

1ヶ月で菌が陰転した群20例のRFPの血中濃度は初回投与時は2時間値5.74±2.72 μg/ml, 4時間値5.54±2.46 μg/ml, 6時間値4.21±2.31 μg/ml, 2ヶ月菌陰転群9例では2時間値4.70±2.86 μg/ml, 4時間値5.09±1.56 μg/ml, 6時間値4.00±1.70 μg/ml, 3ヶ

表5 RFP服薬よりの期間

a RFP

菌(-)までの期間	測定時間	初回投与時	1 カ月	2 カ月	3 カ月	6 カ月
1 カ月 20例	2	5.74 ± 2.72	4.20 ± 3.21	4.48 ± 2.22	4.14 ± 2.23	4.73 ± 2.56
	4	5.54 ± 2.46	3.38 ± 1.75	3.75 ± 1.33	3.25 ± 1.67	3.29 ± 1.42
	6	4.21 ± 2.31	2.11 ± 1.23	2.13 ± 0.83	2.31 ± 1.51	1.76 ± 1.01
2 カ月 9例	2	4.70 ± 2.86	4.43 ± 3.61	5.36 ± 3.81	6.50 ± 3.53	3.90 ± 3.29
	4	5.09 ± 1.56	2.99 ± 1.70	3.81 ± 1.80	3.71 ± 1.20	2.70 ± 1.65
	6	4.00 ± 1.70	2.30 ± 1.52	1.82 ± 1.11	1.70 ± 0.91	1.36 ± 0.84
3 カ月 10例	2	5.40 ± 3.10	3.73 ± 3.00	3.16 ± 2.11	3.90 ± 1.32	4.33 ± 2.70
	4	5.21 ± 2.48	2.83 ± 1.64	3.00 ± 1.27	3.08 ± 0.82	3.57 ± 2.31
	6	4.67 ± 2.07	1.77 ± 0.89	2.18 ± 2.10	1.86 ± 0.73	2.03 ± 1.78
3カ月以上 2例	2	9.75 ± 8.00	3.2	6.4	7.40 ± 4.67	4.60 ± 1.56
	4	7.05 ± 7.57	2.30 ± 2.26	6.55 ± 3.46	6.05 ± 6.15	5.85 ± 3.75
	6	5.30 ± 6.08	6.55 ± 6.72	4.25 ± 1.63	3.35 ± 3.89	3.70 ± 3.11

(μg/ml)

b DES体

	測定時間	初回投与時	1 カ月	2 カ月	3 カ月	6 カ月
1 カ月 20例	2	0.69 ± 0.53	0.37 ± 0.40	0.55 ± 0.31	0.51 ± 0.37	0.56 ± 0.59
	4	0.98 ± 0.67	0.48 ± 0.41	0.56 ± 0.45	0.56 ± 0.34	0.53 ± 0.40
	6	0.95 ± 0.65	0.33 ± 0.31	0.41 ± 0.28	0.42 ± 0.36	0.33 ± 0.28
2 カ月 9例	2	0.54 ± 0.68	0.60 ± 0.65	0.59 ± 0.56	0.81 ± 0.64	0.48 ± 0.56
	4	0.89 ± 0.63	0.51 ± 0.46	0.60 ± 0.55	0.66 ± 0.43	0.44 ± 0.44
	6	0.98 ± 0.67	0.36 ± 0.24	0.33 ± 0.31	0.38 ± 0.37	0.26 ± 0.30
3 カ月 10例	2	0.64 ± 0.57	0.46 ± 0.46	0.40 ± 0.37	0.44 ± 0.21	0.29 ± 0.36
	4	0.92 ± 0.71	0.51 ± 0.44	0.34 ± 0.34	0.52 ± 0.19	0.48 ± 0.54
	6	0.90 ± 0.65	0.36 ± 0.38	0.24 ± 0.27	0.36 ± 0.31	0.29 ± 0.35
3カ月以上 2例	2	1.45 ± 1.48	0.35	0.6	0.65 ± 0.49	0.50 ± 0.42
	4	1.40 ± 1.84	0.3	1.0 ± 0.85	0.85 ± 0.78	0.90 ± 0.42
	6	1.35 ± 1.77	0.7 ± 0.71	0.75 ± 0.35	0.50 ± 0.57	0.60 ± 0.28

(μg/ml)

月菌陰転群10例では2時間値5.40±3.10 μg/ml, 4時間値5.21±2.48 μg/ml, 6時間値4.67±2.07 μg/mlであった。

またDES体の初回投与時の血中濃度は1ヶ月菌陰転群で2時間値0.69±0.53 μg/ml, 4時間値0.98±0.67 μg/ml, 6時間値0.95±0.65 μg/ml, 2ヶ月菌陰転群では2時間値0.54±0.68 μg/ml, 4時間値0.89±0.63 μg/ml, 6時間値0.98±0.67 μg/ml, 3ヶ月菌陰転群では2時間値0.64±0.57 μg/ml, 4時間値0.92±0.71 μg/ml, 6時間値0.90±0.65 μg/mlであった。

RFPおよびDES体いずれの血中濃度も投与1ヶ月目より6ヶ月目にかけて初回投与時と比べて低値を示し

た。

また菌陰転化までの期間とRFPおよびDES体の血中濃度には何ら相関は見出されなかった。

5. 併用薬剤別の血中濃度(表6)

今回の41症例でSMを併用薬として使用した症例は20例, EBを併用薬として使用した症例は17例で他の4例は両薬剤の同時使用または途中でSMよりEBに変更した症例であった。そこでSM併用群20例とEB併用群17例についてRFPおよびDES体の血中濃度をみると表6の如くであった。第1回投与時および1ヶ月目においてSM併用群が全体的にやや高値を示し, 特に第1回投与時, 6時間後のDES体は $p < 0.02$ また第1

表6 併用薬剤別血中濃度

a SM併用 20例

	測定時間	第1回投与時	1カ月	2カ月	3カ月	6カ月
RFP	2	5.79 ± 2.58	4.14 ± 2.90	3.94 ± 2.62	5.09 ± 2.63	4.45 ± 2.53
	4	5.54 ± 1.98	3.25 ± 1.63	3.11 ± 1.49	3.40 ± 1.18	3.34 ± 1.69
	6	4.09 ± 1.56	2.09 ± 1.27	1.68 ± 0.78	1.81 ± 0.78	1.67 ± 1.16
DES体	2	0.76 ± 0.59	0.51 ± 0.53	0.48 ± 0.35	0.67 ± 0.35	0.47 ± 0.43
	4	1.15 ± 0.73*	0.56 ± 0.44	0.43 ± 0.43	0.63 ± 0.30	0.54 ± 0.48
	6	1.14 ± 0.71*	0.42 ± 0.31**	0.32 ± 0.25	0.44 ± 0.28	0.33 ± 0.32

(μg/ml)

b EB併用 17例

	測定時間	第1回投与時	1カ月	2カ月	3カ月	6カ月
RFP	2	4.70 ± 2.54	3.99 ± 3.14	4.68 ± 3.08	4.60 ± 2.86	4.44 ± 2.41
	4	4.53 ± 1.63	2.96 ± 1.48	3.88 ± 1.14	3.46 ± 1.72	3.12 ± 1.67
	6	3.91 ± 0.88	2.01 ± 1.24	2.32 ± 1.59	2.48 ± 1.70	1.70 ± 1.38
DEF体	2	0.49 ± 0.43	0.31 ± 0.28	0.54 ± 0.47	0.50 ± 0.57	0.38 ± 0.27
	4	0.63 ± 0.45**	0.34 ± 0.25	0.52 ± 0.38	0.54 ± 0.39	0.40 ± 0.25
	6	0.57 ± 0.38*	0.19 ± 0.19**	0.35 ± 0.28	0.38 ± 0.41	0.22 ± 0.19

* P < 0.02 ** P < 0.05 (SM併用群とEB併用群の比較)

(μg/ml)

表8 副作用発現症例と血中濃度 15例

	測定時間	第1回投与時	1カ月目	2カ月目	3カ月目	6カ月目
RFP	2	6.07 ± 4.19	2.78 ± 2.33	4.41 ± 3.56	3.24 ± 3.36	3.39 ± 2.65
	4	6.29 ± 3.32	2.38 ± 1.52	4.21 ± 2.18	2.57 ± 3.08	3.23 ± 2.08
	6	5.03 ± 2.71	3.31 ± 3.02	2.76 ± 2.27	1.92 ± 1.75	1.95 ± 1.60
DES体	2	0.66 ± 0.72	0.15 ± 0.20	0.48 ± 0.42	0.27 ± 0.36	0.39 ± 0.29
	4	0.95 ± 0.76	0.25 ± 0.19	0.62 ± 0.45	0.34 ± 0.44	0.46 ± 0.32
	6	0.94 ± 0.75	0.35 ± 0.37	0.48 ± 0.43	0.26 ± 0.30	0.29 ± 0.26

(μg/ml)

回投与時、4時間後のDES体および1ヶ月目、6時間後のDES体は $p < 0.05$ で有意差をもってSM群が高値であった。

6. 副作用出現症例と血中濃度 (表7, 8)

副作用が出現した症例は表7の如く15例である。すべての症例に併用薬剤としてINH + EB又はINH + SMがふくまれているためRFPそのものの副作用とは断定しえないが、中止した症例は3例、継続投与は12例であった。これら症例のRFP及びDES体の血中濃度をみるといずれの時期においても全症例平均値と有意差はみられなかった。特にDES体が高値を示した症例もなかった。投薬中止した3例のみをとり出しても特別な特徴はみられなかった。今回の成績はすべて平均値で示しているものであり、個体間に大きなばらつきのあるRFP血

中濃度の検討にはやや不都合もあると思われるが、副作用発現群としては著変を認めなかった。

考 察

RFPが結核治療の舞台に登場して10年以上経過したが、現在でもなおINHとの組合せは強力な治療効果を有する第1級の薬剤である。このRFPの体内動態を検討する目的で血中濃度やその他の体液中の濃度の測定を行なって来たが、従来は生物学的測定によるものであって総合抗菌力として測定されていた。

最近HPLC法によるRFPの測定が可能となりRFPとその中間代謝産物であるDES体を分離測定することが可能となった。DES体はそれ自身抗菌力を有するので抗菌力の総合として測定した生物学的測定法による血

中濃度の方が高値を示し HPLC 法による RFP を分離測定した方が若干低値を示す。生物学的測定法でのピーク値は300mg 投与の場合、 $4.35 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ (Acocella¹¹⁾), 450mg 投与で $7.9 \pm 1.51 \mu\text{g/ml}$ (Furesz⁶⁾), 600mg 投与で $22.70 \pm 3.18 \mu\text{g/ml}$ (Acocella¹¹⁾), $12.10 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$ (Nitti¹²⁾), $8.5 \mu\text{g/ml}$ (Sieglar¹³⁾) であり HPLC 法ではそのピーク値は450mg投与で $4.22 \pm 2.03 \mu\text{g/ml}$ (河野¹⁰⁾), $4.16 \pm 1.67 \mu\text{g/ml}$ (泉⁸⁾), $5.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ (松宮⁹⁾) と報告されている。

また DES 体は Flue その他の副作用の原因として注目されている物質でありこの分離測定は臨床重要である。中川ら⁵⁾ は尿中に排泄される RFP の中 DES 体の占める割合が30%をこす場合微熱を特徴とする副作用がみられると報告している。

RFP を連続投与するとその血中濃度が次第に低下する現象は既に1971年 Acocella¹¹⁾ らによって報告されている。その中で彼らは RFP を連続投与した場合血中ピーク値は第1日目に比較して第4日目で大きく低下しその後は一定である。また投与12時間後の血中濃度は第6日目まで次第に低下する。6日目より14日目までは徐々に低下するが有意ではなくそれ以上は低下しない。また血中半減期も同様の経過をとる。そして彼らはこれらの現象は胆汁への排泄が増加するためではないかと仮説をたてた。

その後 RFP は肝の薬物代謝酵素の強力な誘導剤の1つであることが知られ¹⁾ この酵素誘導により胆汁排泄の促進または腸肝循環による増強によって薬物代謝が促進され RFP は desacetyl 化され薬物のトータルクリアランスが大きくなり血中濃度の低下および持続時間の短縮が出現するものと思われる。

RFP の血中濃度は食事摂取との関係もくわしく検討され食前投与、食後投与による違いが云われている。横沢¹⁴⁾、Verbist¹⁵⁾ らは食前、食後投与に差がなかったと報告し Furesz⁶⁾、Riess¹⁶⁾ らは大きな差がみられたとしている。Sieglar¹³⁾ らは RFP 600mg 食前投与の場合ピーク値は2時間後で $8.8 \mu\text{g/ml}$ であったが食後投与の場合ピーク値は4時間後で $6.0 \mu\text{g/ml}$ であった。この両者に有意差はあったが少なくとも10時間は有効血中濃度を保ったと報告している。東村ら¹⁷⁾ は一般に食後服用すると血中濃度のピークが食前服用の場合よりも約2時間後にずれるがピーク自体の高さには大差はないとしている。結論的には1回投与が600mg 以上であれば大きな差はないが150—450mg投与の場合は差が認められるようである。我が国では1日450mg投与が一般的である事より朝食前投与が推奨されている。しかし結核菌に対する RFP の MIC は Kirchner 培地で見ると $0.2—0.5 \mu\text{g/ml}$ であり少なくとも10時間は有効血中濃度が保たれ臨床的に食前投与を強調する必要はないと思われる。

東村ら¹⁷⁾、中川ら¹⁸⁾、松宮ら⁹⁾ も RFP はその薬物代謝に個人差の大きいことを認めている。今回の我々の成績でも個人差が大きく、これを平均値で検討すること自体少し無理があると思われるが、全症例の初回投与時の RFP のピーク値は2時間値 $5.52 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$ 、DES 体では4時間値 $0.97 \pm 0.71 \mu\text{g/ml}$ で1ヶ月目以降は低値を示した。この成績は生物学的測定法と比較すれば低値であるが HPLC 法による値としては多くの報告とほぼ一致した。また初回排菌量、菌陰転化までの期間等排菌状態と RFP および DES 体の血中濃度との関係を検討したがいずれも統計上有意の差を認めることはできなかった。東村ら¹⁷⁾ も 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疑わしいとしている。我々の今回の測定は投与6時間後までしか行ってないが結核菌に対する RFP の MIC が $0.2—0.5 \mu\text{g/ml}$ とするといずれの時期においても投与6時間までは MIC 以上であり臨床上有意差がみられないのは当然と思われる。

RFP の血中濃度におよぼす SM、EB の影響を報告した文献はまだ見あたらない。G. Boman⁹⁾ は RFP を PAS と併用すると RFP の血中濃度が低下し AUC_{∞} が低下するが $T_{1/2}$ は不変であったと報告し、PAS が RFP の吸収をさまたげるのであろうと述べている。J. Llorenz²⁾ らは小児に RFP と INH を併用しそれぞれの血中濃度は不変であったが肝障害が増大したと報告している。

今回の我々の成績は RFP 単独投与例がないので正確に論ずることは不可能であるが投与第1日目および1ヶ月目において SM 併用群の方が EB 併用群より DES 体の血中濃度は上昇するという成績を得た。この成績は投与初期のものであり消化管よりの吸収の差や肝障害の影響は否定されよう。SM の腎毒性はアミノグリコシッド系抗生剤のうちでは比較的弱い方と云われているが発症した場合急性尿管細管壊死の像をとる。SM の腎に対する影響の為に RFP の排泄遅延を来し血中濃度が高い状態を維持しているとも考えられるが、今後なお詳細な検討が必要と思われる。

また今回の研究から DES 体と副作用の関係を言及するようなデータは得られなかった。

ま と め

国立療養所6施設の共同研究として肺結核症、排菌陽性の初回治療症例に RFP をふくむ治療を施行し経時的に血中濃度を測定した。測定は HPLC 法により RFP と DES 体を分離測定し以下の成績を得た。

1. 初回投与時 RFP のピーク値は2時間後にあり $5.52 \pm 3.20 \mu\text{g/ml}$ 、DES 体のそれは4時間後にあり $0.97 \pm 0.71 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 1ヶ月目以降はピーク値の低下がみられたが6ヶ

月目までほぼ不変であった。

3. 臨床成績と血中濃度には明らかな相関はみられなかった。

4. 副作用出現とDES体にも相関はみられなかった。RFPはアプテシン(科研製薬)を使用した。なお血中濃度測定を依頼した科研製薬K. K.に深謝する。

文 献

- 1) Kenny M. T., et al : Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metabolism Reviews*, 12 (1): 159-218 (1981.)
- 2) Liorens J., et al.: Pharmacodynamic interference between rifampicin and isoniazid. *Chemotherapy* 24 : 97-103, 1978.
- 3) Boman G. : Decreased serum concentrations of rifampicin when given with PAS orally; p 34 - p 39. *Drug Interactions*, edited by P. L. Morselli, et al.: Raven Press, New York, 1974.
- 4) Powell - Jackson P. R., et al. : Adverse effect of rifampicin administration on steroid-dependent asthma. *Am. Rev. Respir Dis* 128 : 307-310, 1983.
- 5) 中川英雄他 : Rifampicin の高 desacetylation と副作用について, *結核*, 56 (12): 577-586, 1981.
- 6) Furesz S., et al.: Rifampicin : A new rifamycin III Absorbtion, distribution, and elimination in man. *Arzneimittel-Forsch*, 17 : 534-537, 1967.
- 7) 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 : 319-324, 1978.
- 8) 泉 孝英 : 肺結核症に対するアプテシン (Rifampicin) の使用経験, *医学と薬学*, 12(1): 213-216, 1984.
- 9) 松宮恒夫他 : RFP の血中濃度, *結核*, 60 (9): 483-494, 1985.
- 10) 河野晴一他 : Rifampicin の体内動態, *臨床薬理*, 13 (3) : 403-412, 1982.
- 11) Acocella G., et al. : Kinetic studies on Rifampicin. I. Serum concentration analysis in subjects treated with different oral doses over a period of two weeks. *Chemotherapy* 16 : 356-370 (1971)
- 12) Nitti V., et al.: Rifampicin blood serum levels and half-life during prolonged administration in tuberculous patients. *Chemotherapy* 17 : 121-129 (1972).
- 13) Siegler D. I., et al.: Effect of meals on rifampicin absorption. *The Lancet*, July 27 : 197-198 (1974).
- 14) Yokosawa A., et al. : Experimental and clinical studies on the metabolic fate rifampicin in animals and in humans. *Sci, Rep, Res, Inst, Tohoku, Univ.-C*. 19 (4) : 177-182, 1972.
- 15) Verbist L., et al.: Anti tuberculous activity of in vitro and in vivo and the concentrations attained in human blood. *Am. Rev. Respir Dis*. 98 : 923, 1968.
- 16) Riess, W., : A symposium on rimactane CIBA Basol: 1968, p.36
- 17) 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 (4) : 69-73, 1972.
- 18) 中川英雄他 : Rifampicin の人体内代謝 (第1報), *結核*, 48 (5) : 167-176, 1973.