

原 著

p-Aminosalicylic acid と rifampicin の併服時にみる
rifampicin の 吸 収 阻 害

中 川 英 雄

国立療養所東京病院

受付 昭和 62 年 10 月 30 日

COMPETITIVE DECREASE OF RFP ABSORPTION BY A DOMINANT
ABSORPTION OF PAS UNDER THE SIMULTANEOUS
ADMINISTRATION OF BOTH DRUGS

Hideo NAKAGAWA *

(Received for publication October 30, 1987)

Interaction between RFP and PAS was reported first in 1970 by Boman et al., however, this suggestion was completely retracted in 1975 by their following investigations ; namely it depends on the physical property of the used PAS product, but not on PAS itself. In order to confirm their reports, this study was done by means of multiple determinations of the serum levels of RFP and PAS, and their urinary excretions after the simultaneous oral administration of both drugs. Various PAS products, i. e. PAS-Na xtal, PAS-Na tablet, PAS-Ca granule and PAS-bentonite granule were tested in this investigation. Under the simultaneous administration of 450 mg RFP with 10 g PAS-Ca granules, RFP absorption was markedly inhibited by PAS in all tested 12 healthy volunteers. The inhibition of RFP absorption by PAS was confirmed by detailed investigations of the serial urinary excretion of RFP and PAS. The inhibitory action of RFP on the PAS absorption was also observed, however, it was very slight. These results suggest that the absorption of PAS from the alimental tract was much faster than that of RFP, under the competitive absorption of both drugs. The grade of inhibitory action of tested PAS products was highest in PAS-bentonite granule, then PAS-Ca granule, PAS-Na tablet and lowest in PAS-Na xtal. The inhibition of RFP absorption by the dominant fast absorption of PAS seems to be recovered in the following stage, but not completely. This indicates the importance of the active absorption of the drugs in the early stage. In two or three divided doses of 10 g PAS-Ca granules, the inhibitory action of PAS was diminished in proportion to the reduced dosage of PAS given with RFP. The PAS absorption from the alimentary tract was very fast irrespective of the PAS products, and the urinary excretion of PAS was also rapid. The content of free PAS in the blood almost disappeared within 4 hours in case of the dosage of one thirds of 10 g PAS-Ca granules, 6 hours in case of 5 g dosage, and 8 hours in case of 10 g dosage, respectively. Thus, it must be mentioned that the metabolism of PAS was accelerated with its divided doses, and a single dose of daily PAS might better be

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

recommended. If a single dose of daily PAS is given in combination with RFP, PAS should be given about 2 hours after the administration of RFP, as it is already completely absorbed by this time.

Key words : PAS, RFP, Interaction, Competition, Absorption, Excretion

キーワード : PAS, RFP, 相互作用, 競合, 吸収, 排泄

1970年 Boman らは p-aminosalicylic acid (PAS) を rifampicin (RFP) と同時に服用すると血流 RFP 濃度が低下すると報告し, RFP と PAS の相互作用としてその使用上に問題を提起した¹⁾²⁾。だがその後の研究で, 使用していた PAS 製品には, その製品化で bentonite が加えられており, この附加物が RFP の吸収を著しく阻害する事実を認め, PAS による阻害ではなかったと前報を全面的に撤回した (1975)³⁾。

PAS は有効血中濃度の持続時間が短く⁴⁾, それは PAS の代謝されやすさと, 尿中への移行性の大きいためのもので, それゆえにその投与量は極めて多量となっている。当然のことながら消化管に対する負担は免れず, したがっていろいろと工夫された製品が数多く開発され, PAS-bentonite 顆粒剤もその一つである。

だが, 1970 年代に入るや RFP が登場し, それが広く使われだすにつれ, それまで肺結核治療の一次薬として SM, INH とともに大きな役割を果たしてきた PAS は, 服用上の難渋さからか, 年ごとにその使用が敬遠され, その傾向は本邦のみのものではなく, 世界的にみても極端なまでに減少化している現状である。

とはいえ, PAS のかつての一次薬としての輝かしい実績を無視することはできない。この点からも PAS を RFP と併用する化学療法の評価もまた当然期待されてもよいはずである。

そのためにも, この両者併用時のその使用上の問題点をぜひ解明しておく必要性を痛感する。本研究では, したがって RFP と PAS の相互作用の真偽をまず明確にするとともに, RFP の吸収に及ぼす PAS 製品の問題についても基礎的追求と考察を試みたので報告する。

方 法

1) 血清 RFP, 尿中総 RFP および尿中 free RFP の各定量法

各定量は“人の RFP 代謝研究”ですでに詳述した方法ですべて求めた¹⁶⁾¹⁷⁾。

定量法の基本は, 血清および尿中 RFP を選択抽出特性の有機溶媒でまず抽出し, 血清 RFP については 335 nm, 尿中 RFP については 475 nm の RFP 特有の分光性を利用して求めるもので, 極めて簡易かつかなり精

度の高い分光学的測定法である。

2) 血清 PAS の定量法

被検血清 1 ml を 10 ml 容量の耐圧試験管にとり, 水 2 ml と 20 % trichloroacetate 1 ml を加え, mixer で振盪混和し, 約 5 分間放置する。その後これを 3,000 rpm で 5 分間遠心すると, 無色の除蛋白上清液が得られる。この上清液 2 ml を 10 ml 容量の有栓抽出管にとり, 2 % p-dimethylbenzaldehyde (p-DMBA) 塩酸試薬 (2 g の p-DMBA を 100 ml 濃塩酸に溶解) の 0.1 ml を加えて混和すると, PAS 含有血清で黄色の呈色反応がおこる。この反応溶液を 5 分間放置した後, これに isoamylalcohol 3 ml を重ね mixer で振盪し, 後 3,000 rpm で 5 分間遠心すると, 呈色色素は isoamylalcohol 層に抽出分離される。この色素の可視吸光極大 450 nm の吸光度を測定し, PAS 定量の既製検量線よりその濃度を求める (Fig. 1)。

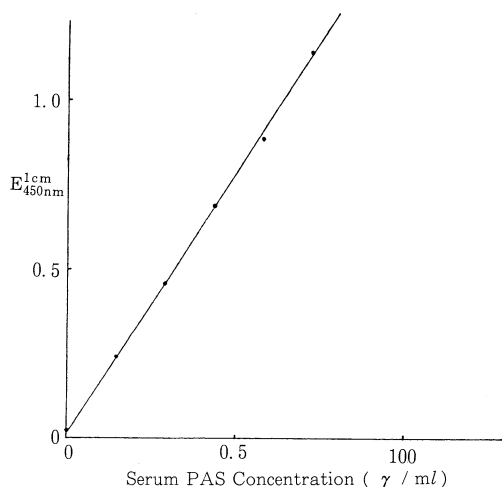
3) 尿中 PAS の定量法

尿中 PAS の検出量は血清 PAS に比し大量なので, 被検量は 0.1 ml とした。これを 10 ml 容量の耐圧試験管にとり, これに標準血清 0.1 ml と水 1 ml を加え, 混和した後 10 % trichloroacetate 1 ml を加え mixer で振盪混和して 5 分間放置する。後これを 3,000 rpm で 5 分間遠心すると無色の上清液が得られる。この上清液 0.1 ml を 10 ml 容量の有栓抽出管にとり, これに水 1 ml と 0.2 % DABA HCl 試薬 0.1 ml を加え混和すると, PAS 尿の場合黄色の呈色反応がおこる。以後の操作は血清 PAS の定量法と同様にすすめて求める (Fig. 2)。

PAS の検量線は, PAS-Na 結晶を新鮮な標準血清及び尿に溶解し, それぞれの稀釈標準濃度溶液につき同様に定量操作して作成した。なお本定量法は free PAS のみを求めるもので, acetyl PAS や glyceryl PAS などは含まない。また, 血清や尿中に常在する諸色素および本観察の RFP 共存の干渉作用はまったくない。

4) RFP と PAS の各使用製剤

RFP の内服には第一製薬株式会社製の Rifadin[®] capsule (150 mg/cap.) 剤を使用した。PAS 製品は多種多彩であるが, 本試験では本邦製品の内服用の PAS-Ca 顆粒剤と注射用の PAS-Na 結晶 (ampule 封入剤),

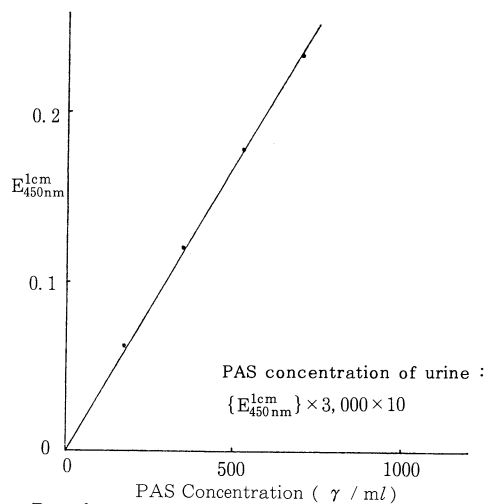


Procedure :

Serum	1.0 ml
Distilled water	2.0 ml
20 % Trichloroacetic acid	1.0 ml
↓ mixed well, then centrifuged	
2 ml of supernatant	
2% p-Dimethylaminobenzaldehyde	0.1 ml

Extracted the developed yellow pigment with 3 ml isoamylalcohol, then read the E_{450nm} of the pigment.

Fig. 1. Determination method of serum PAS and its calibration curve.



Procedure :

Urine	0.1 ml
Serum	0.1 ml
Distilled water	2.0 ml
10 % Trichloroacetic acid	1.0 ml
↓ mixed well, then centrifuged	
0.1 ml of Supernatant	
Distilled water	1.0 ml
2% p-Dimethylaminobenzaldehyde	0.1 ml

Extracted the developed yellow pigment with 3 ml isoamylalcohol, then read the E_{450nm} of the pigment.

Fig. 2. Determination method of urinary PAS, and its calibration curve.

および Sweden の Ferosan 社の開発製品 PAS-bentonite 顆粒剤と PAS-Na 錠剤 (0.5 g/錠) の PAS4 製品を選んで観察した。

5) 被検協力者と 2 回の RFP 内服試験

予備精査で肝および腎機能に異常のない健常者で、かつ本研究に協力可能な成人男女各 6 人を選び、まず RFP と PAS を併服する試験を、次いでその 1 週間後に RFP のみを内服する対照試験をそれぞれ厳正に行った。

かような内服試験法を設定した理由は、RFP には薬物代謝系の諸酵素を誘導する性質があり、したがってもし RFP の単独投与を先行させ、問題の RFP と PAS の併服を間をおかずに後続させた場合には、先行する RFP 投与の酵素誘導で、続投の RFP 代謝に促進的効果をもたらし、誤った評価を引き出しかねないからである。

なお RFP の酵素誘導による RFP 自身にみる代謝の促進は、RFP を週 2 回の間歇投与で明らかに遅延し、また週 1 回程度の間隔投与では、初回投与時との間にその代謝上に有意の差異を見いだしえなかった事実を鑑み、この 1 週間の休業期間を適当とみて観察した。

6) 観察方法

投薬直前に完全に排尿し、まず RFP 450 mg と PAS-Ca 顆粒剤 10 g を一度に水にて内服し、その 30 分後に朝食をとる。投薬後 2 時間ごとに 6 回、すなわち 12 時間までの各時間排尿をそれぞれ正確に採取し、その後の 12 時間尿を蓄尿とした。また投薬後の 2°, 4°, 6° および 8° の各時点でそれぞれ 5 ml ずつ採血し、RFP および PAS の各血清濃度の測定に供した。

この投薬試験の後、1 週間の休業期間において、今度は RFP 450 mg のみを同様に投与し、同様に採血および排尿を行った。

測定した RFP と PAS の各血清濃度および RFP と PAS の各尿中検出量は、RFP 代謝に性差をみるとの観点から男性と女性の 2 群に分け、それぞれ集計し比較検討を試みた。

また製剤を異にする各 PAS 製品の RFP との併服試験の比較では、健常な 1 人の男性で、より詳細かつ厳密な比較観察を行った。

なお以上の内服試験では、PAS-Ca 顆粒剤 10 g の 1 度の内服で多くは難渋し、また 37°C 前後の熱感を訴え

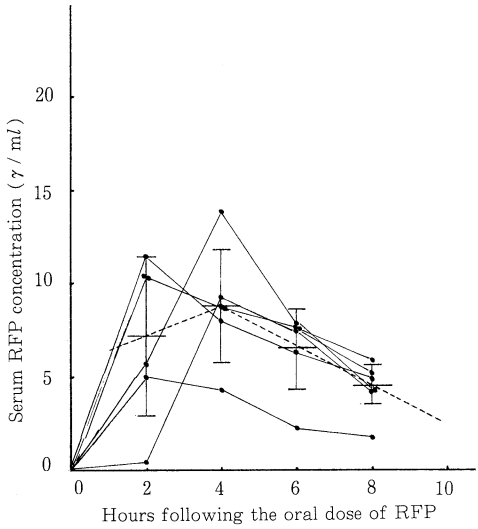


Fig. 3 - M₁. Serial serum RFP levels after a single dose of 450 mg which examined in 6 male healthy subjects.

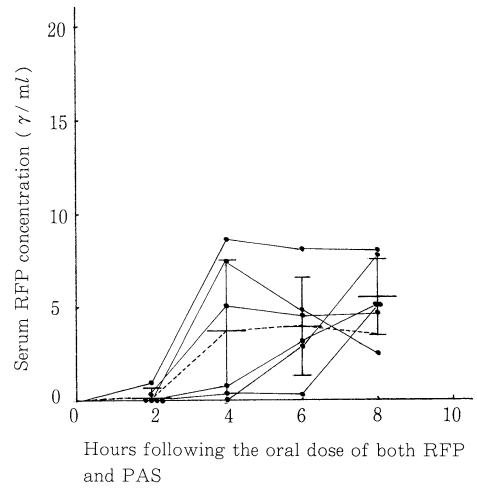


Fig. 3 - M₂. Serial serum RFP levels after simultaneous dose of both 450 mg RFP and 10 g PAS-Ca granules which examined in 6 male healthy subjects.

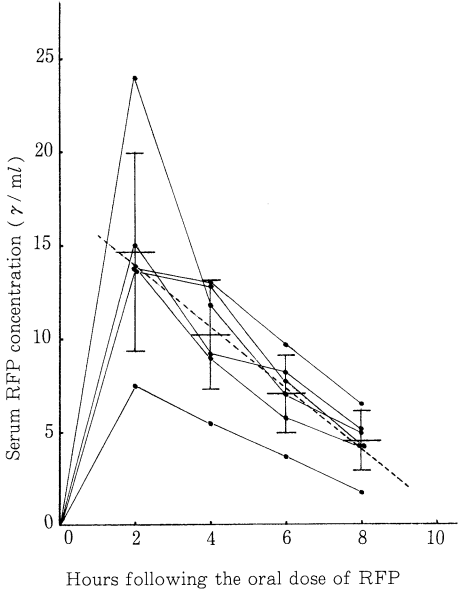


Fig. 3 - F₁. Serial serum RFP levels after a single dose of 450 mg which examined in 6 female healthy subjects.

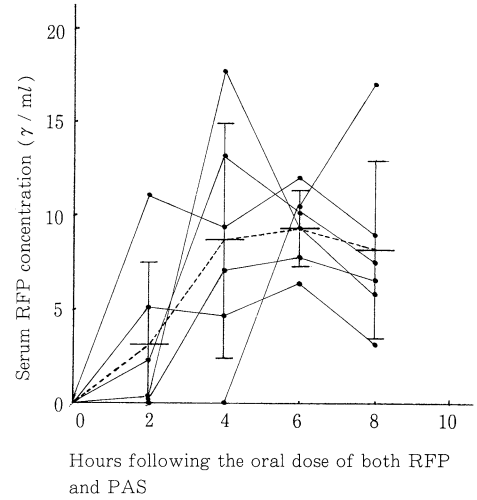


Fig. 3 - F₂. Serial serum RFP levels after simultaneous dose of both 450 mg RFP and 10 g PAS-Ca granules which examined in 6 female healthy subjects.

る者もあったが、概して気にすることもなく、また失敗などによる脱落もなく、期待どおりの投薬と検体採取の遂行をみた。

成 績

〔I〕RFP-PAS 同時内服時の血流 RFP 濃度とその尿中排泄

a) PAS 併服による RFP の初期吸収阻害

RFP 単服と RFP-PAS 併服時の各血流 RFP 濃度の経時的測定値には、男性と女性との間にやや性差がうかがわれたので、Fig. 3 に示すごとく性的に分けてそれぞれの比較検討を試みた。

まず吸収の善し悪しの評価となり得る RFP の 2 時間値をみると、RFP 単服時で女性群ではいずれもその 2 時間値を最高としたのに、一方の男性群では平均値でその最高値が 4 時間時に移行するのを認め、この被検者群でみる限り RFP の吸収は男性より女性で良好であるかに見える。しかしそれに続く代謝的因子も加わる経時的推移には幸い性的差異は見だし得なかった。

さて問題の RFP-PAS 併服時の成績では、特に男性群でその初期吸収値がほとんど 0 かそれに近い成績を示

し、女性群でもその半数で 0 に近い低値を示したことから、PAS 併服による RFP の初期吸収阻害とその著しさが明確にされた。

またこの観察では、RFP は PAS との併服で著しい初期吸収阻害を受けるが、やや遅れて吸収を取り戻し、4 時間または 6 時間にも及ぶ阻害の影響を受ける例でも、それに続く遅い時限でようやく吸収を開始するのも確認され、RFP の吸収は単に初期吸収値のみで評価すべきものではないことを示唆した。

b) RFP の尿中排泄量からみた PAS 併服の影響

この観察では男女を一緒にして比較を行った。RFP 単服時の総 RFP および free RFP の尿中への経時的排泄量は、ともに第 2 回目 (2 時間時から 4 時間時までの 2 時間) の尿中にて最も多く、また両者の各検出量の経時的推移パターンもほぼ類似するものであった (Fig. 4)。

問題となる RFP-PAS 併服時の同じ観察では、先の血清 RFP 濃度の初期低下をよく反映し、その排泄の立ち上がりが対照と比べかなり悪く、総 RFP および free RFP ともに同じ傾向で徐々に増加し、最大排泄量が第 5 回目 (8 時間時から 10 時間までの 2 時間) の尿中によりよく見いだされるほどの遅れを示し、PAS 併服に

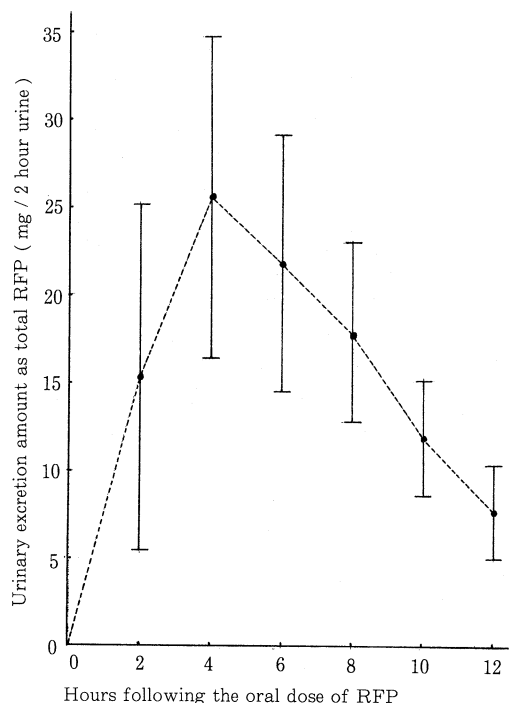


Fig. 4-T. Serial urinary excretions as total RFP after a single dose of 450 mg RFP which examined in 11 healthy subjects (6 males and 5 females).

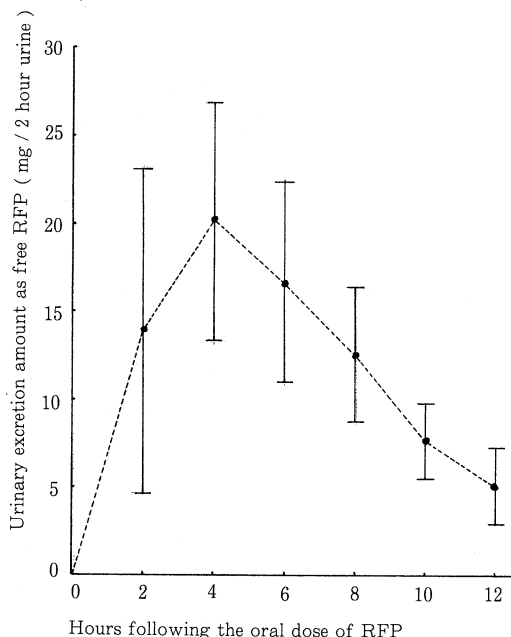


Fig. 4-F. Serial urinary excretions as free RFP after a single dose of 450 mg RFP which examined in 11 healthy subjects (6 males and 5 females).

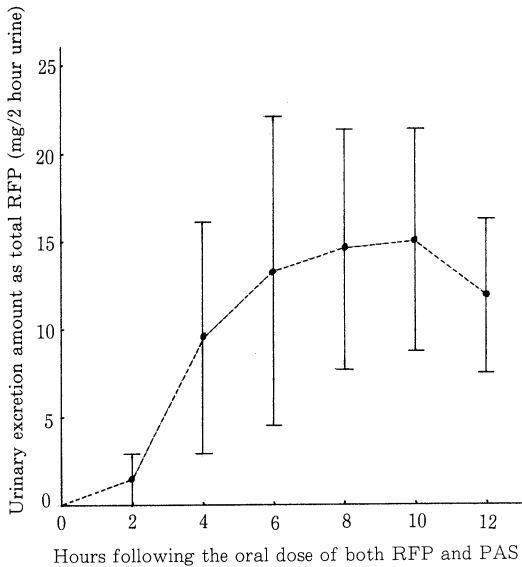


Fig. 5 - T. Serial urinary excretions as total RFP after simultaneous dose of both 450 mg RFP and 10 g PAS-Ca granules which examined in 11 healthy subjects (6 males and 5 females).

よる RFP の吸収阻害の様相をより鮮明に立証した (Fig. 5)。

また Fig. 6 の成績は, RFP 内服後の 24 時間排尿より検出される RFP とその代謝物の各検出量を, RFP 単服と RFP-PAS 併服時でそれぞれ比較したもので, 各検出量とも RFP-PAS 併服時での明らかな減少化が目につき, RFP の初期吸収阻害はその後の吸収で補足されるとはいえ, なお不十分に終わることを提示した。

なおこの成績でも, 3-formyl rifamycin SV 以外の各検出量で, 女性群で男性群をやや上回り性差の存在を示唆した。

〔Ⅱ〕RFP-PAS 併服時の血流 PAS 濃度とその尿中排泄

a) RFP-PAS 併服時の血流 PAS 濃度

RFP-PAS 同時内服時の経時的にみた血中 PAS 濃度は, Fig. 7 に示すごとくその初期で著しい高い値を呈示し, PAS はたいへん吸収されやすいこと, そしてまたその後の急激な経時的減衰カーブからみて, 極めて代謝されやすい薬物であることを物語る。またこの性別仕分けでみる限り, この PAS 代謝にも性差がうかがわれ, 女性より男性において代謝されやすく, 迅速に消失する傾向と見受けられた。なおまたこの観察群には, 両

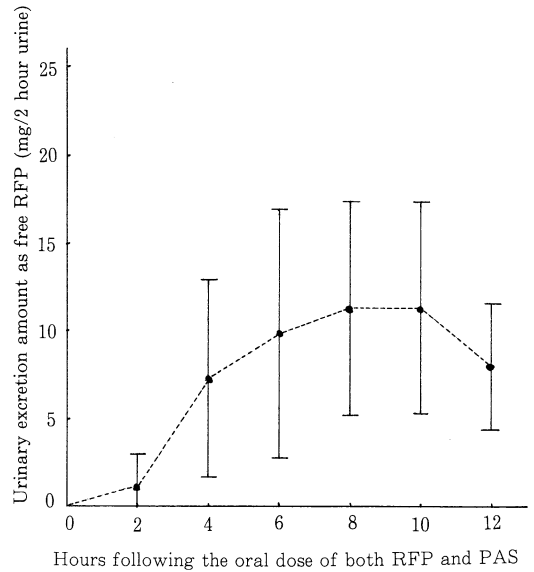


Fig. 5 - F. Serial urinary excretions as free RFP after simultaneous dose of both 450 mg RFP and 10 g PAS-Ca granules which examined in 11 healthy subjects (6 males and 5 females).

性に各 1 人ずつ他と異なった代謝パターンを示す例があったことを特筆したい。

b) PAS 単服と PAS-RFP 併服時の各血中 PAS とその尿中排泄

PAS-Na 錠の 10 g を単独で内服した場合と, その PAS を RFP 450 mg と一緒に内服した場合とで, 血流 PAS 濃度とその尿中への PAS 排泄量をそれぞれ経時的に測定した結果, Fig. 8 と 9 に示すような成績を得た。

まず血清 PAS 濃度では, 投与後の 2 時間値が両者でまったく等しく, したがって RFP と内服するも PAS の吸収には一見ほとんど影響を与えないかのようにみえた。しかしその後の経時的血中濃度をみると, PAS 単服時の濃度は迅速に減衰し, 約 8 時間でほとんど消失するのに対し, RFP と併服した場合ではその減衰カーブがやや緩やかとなり, 8 時間時でもなお有効濃度が観測されることなどから, PAS の吸収もまた RFP の併服でわずかながら阻害的影響を受ける可能性を暗示する。

また尿中に排泄される PAS の経時的動向からみると, PAS 単服時では初期の 2 時間時に排泄 peak をみるのに, RFP との併服時にはその peak が 4 時間時に遷延化するのが認められ, PAS の RFP 吸収に及ぼす阻害ほどではないにしても, RFP の PAS 吸収に及ぼす初

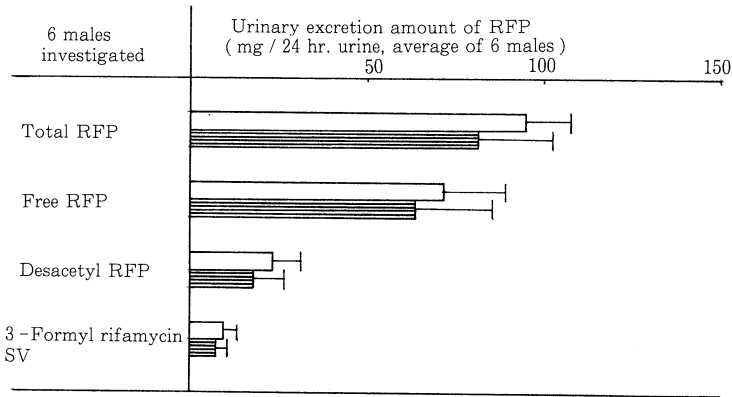


Fig. 6 - m. Decrease in the urinary excretions of RFP by the simultaneous dose of 450 mg RFP and 10 g PAS-Ca granules which investigated in 6 healthy male subjects.

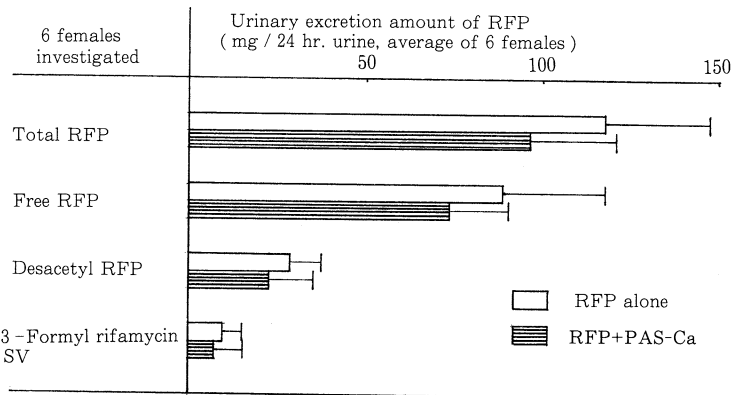


Fig. 6 - f. Decrease in the urinary excretions of RFP by the simultaneous dose of 450 mg RFP and 10 g PAS-Ca granules which investigated in 6 healthy female subjects.

期阻害もまたあり得るものとみなされた。

〔Ⅲ〕PAS 製剤間にもみる RFP 吸収に及ぼす阻害の差異

明らかに製剤を異にする、PAS-Na 結晶、PAS-Na 錠、PAS-Ca 顆粒および PAS-bentonite 顆粒などの各 PAS 製品につき、その一律 10 g を RFP 450 mg とそれぞれ 1 度に内服し、RFP の吸収に及ぼすこれら PAS 製剤間にもみる阻害性の差異につき、健康な同一人にて詳細な試験観察を試みた。

a) RFP-PAS 併服時の RFP および PAS の各血流濃度

この PAS 4 製品の各投薬試験で、まず最も高い初期血流 PAS 濃度を示したのは PAS-Na 結晶で、それは

その製品からの PAS 溶出の優位性から当然予測されたものであった。しかしながら、PAS 溶出度の低い PAS-Ca 顆粒を内服した場合でも、その初期血中 PAS 濃度が PAS-Na 結晶の場合とあまり変わらぬ高値が観測されたことから、PAS の吸収はその製剤の *in vitro* の PAS 溶出度とはあまり関係がなさそうにも思えた。さらにまた、問題とされた PAS-bentonite 顆粒、また PAS-Na 錠においても、2 時間時の初期 PAS 濃度でみた限り、その吸収で問題視されるほどの差異は見いだしえなかった。なお各 PAS 製剤ともその吸収後の血流 PAS 濃度は、PAS-Ca 顆粒でやや迅速な減少傾向をうかがわせるも、いずれも直線的に激減する減衰カーブを示し、約 10 時間の経過でほぼ一様に消失するのを

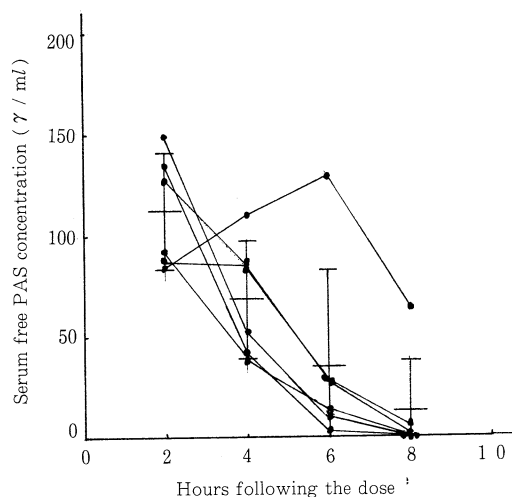


Fig. 7 - m. Absorptions of PAS after the simultaneous dose of 10 g PAS-Ca granules and 450 mg RFP which investigated in 6 healthy male subjects.

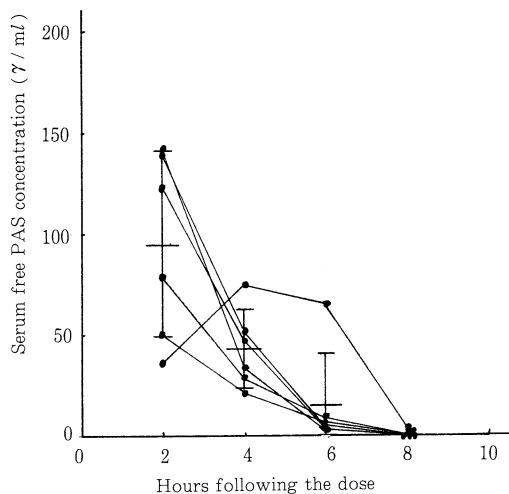


Fig. 7 - f. Absorptions of PAS after the simultaneous dose of 10 g PAS-Ca granules and 450 mg RFP which investigated in 6 healthy females subjects.

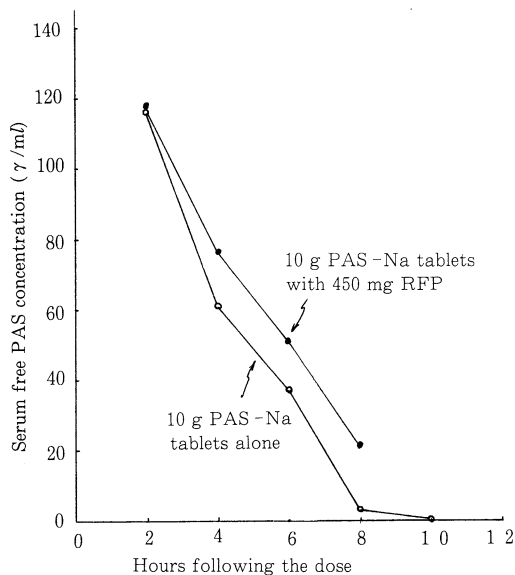


Fig. 8. Influence of RFP on the PAS absorption when given simultaneously both drugs of PAS and RFP.

認めた (Fig. 10)。

一方、これら PAS 製剤とそれぞれ併服した RFP の初期および経時的血流量濃度に目を向けてみると、PAS の各製剤でそれぞれその吸収阻害の性格を具現する明ら

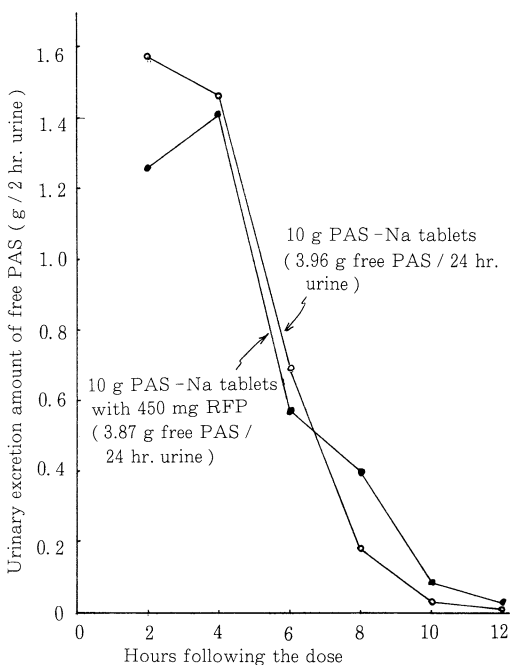


Fig. 9. Difference in the urinary excretions of free PAS between the single dose of 10 g PAS-Na tablets and the simultaneous dose of PAS-Na tablets and 450 mg RFP.

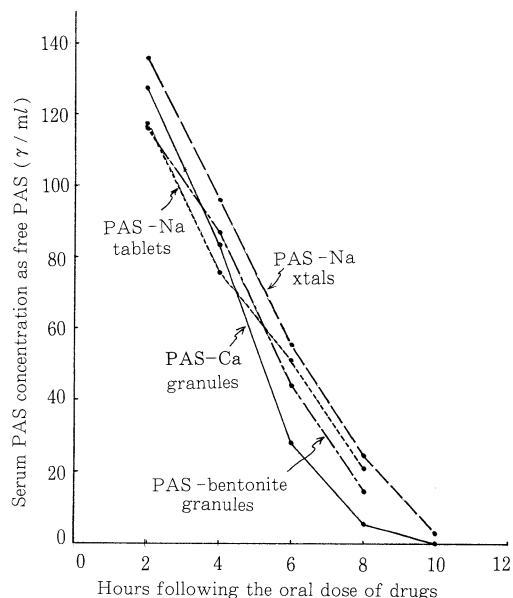


Fig. 10. Serial serum PAS levels after simultaneous dose of both 450 mg RFP and 10 g PAS products.

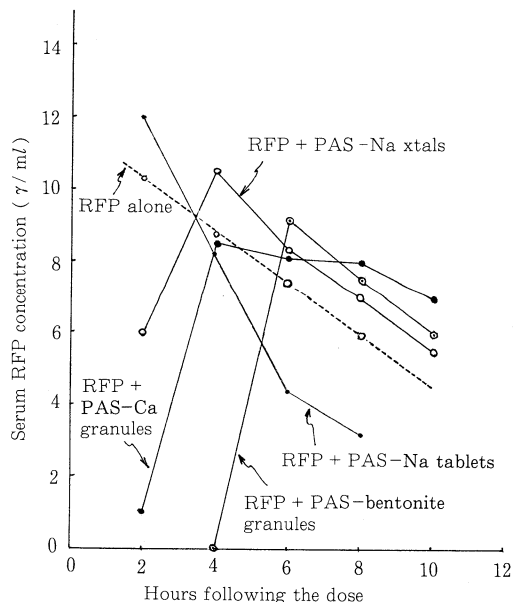


Fig. 11. Remarkable inhibition of each PAS product on the RFP absorption when given simultaneously 450 mg RFP with each 10 g of various PAS products.

かな差異が観測された (Fig. 11)。

すなわち、その初期吸収阻害の最も大きいのは PAS-bentonite 顆粒剤と併服した場合で、前述のように PAS は速やかに吸収されているのに、内服後 4 時間の時点でも未だ血流中に RFP を見だしえないほどの阻害ぶりを示し、また PAS-Ca 顆粒剤にしても PAS-bentonite 顆粒剤ほどではないにしても、それに準じた著しい阻害性がみられた。

しかしこれらの PAS 製剤との併服で、それぞれの RFP 吸収の経時的動態をみると、その阻害性に相応する代償性吸収促進がみられ、いわゆる時差吸収の対応相が観測された。

また PAS-Na との併服では、その結晶剤と錠剤を使用した場合で RFP 吸収に及ぼす影響が明らかに異なり、すなわち、錠剤使用の場合では RFP の初期吸収阻害を避け得たとしても、その後の経時的吸収 (腸肝循環性の再吸収を含む) で著しい阻害となって発現するなど、どのような PAS 製剤を使用しても、RFP に対する吸収阻害は避け得ないものと受け取れた。

b) RFP-PAS 併服時の PAS および RFP の尿中排泄動向

まず RFP を PAS 各製剤と併服した場合の PAS の尿中排泄動態では、PAS-Na 結晶および PAS-Ca 顆

粒の両剤で、ともに速やかな吸収を示唆する初期高度検出と、それに次ぐ激減する減衰カーブを示したのに、PAS-Na 錠剤ではその動向にやや遅延化がみられ、PAS-bentonite 顆粒剤ではその立ち遅れがよりいっそう具現化するのが観測され、先の血流 PAS 濃度でみた所見とはかなり趣を異にする成績が得られた (Fig. 12)。

次いで PAS の各製剤と併服した RFP のその尿中への排泄から問題の影響性を眺めてみると、Fig. 13 に一括して比較したように、PAS の各製剤間の RFP 吸収に及ぼす阻害の差異は予想以上に大きく、やはり PAS 自身による吸収阻害とみるより PAS の各製剤とのかわりの大きいことを明示するとともに、PAS 各製剤の阻害特性を明確に具現した。

さらにまた各服薬後の 24 時間排尿中より検出される総 RFP と free RFP の各測定量を、RFP 単服時の対照と比較してみると、PAS 併服時でいずれも有意の減少を示し、とりわけ PAS-bentonite 顆粒剤および PAS-Na 錠剤との併服時で異常な減少と、PAS-bentonite 顆粒剤時にみる free RFP としての排泄量の際立つ減少化が目された (Fig. 14)。かくして 24 時間排尿中の RFP 検出量の対比からみて、PAS 併服時にみる RFP の初期吸収低下は決定的に尾を引き、時差をもって補足されるものとの期待は望みえないと断定された。

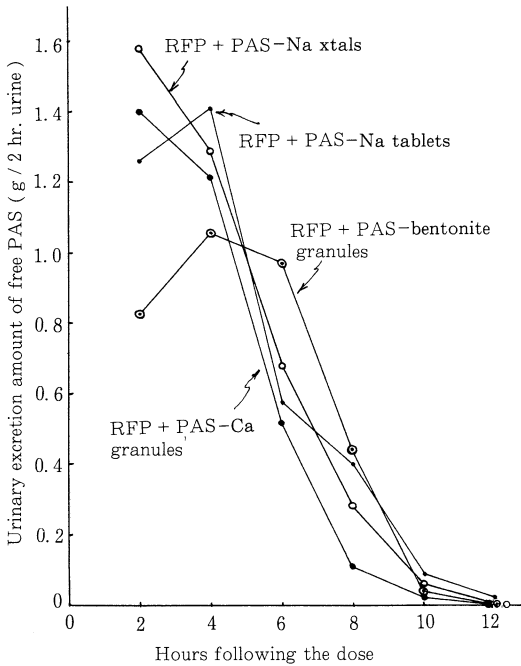


Fig. 12. Serial urinary excretions of PAS (as free PAS) after the simultaneous dose of 450 mg with each 10 g of various PAS products.

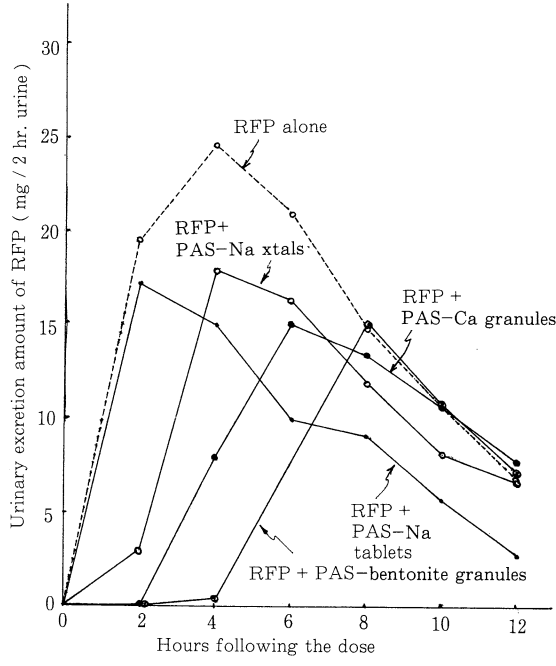


Fig. 13. Serial urinary excretions of RFP after the simultaneous dose of 450 mg RFP with each 10 g of various PAS products.

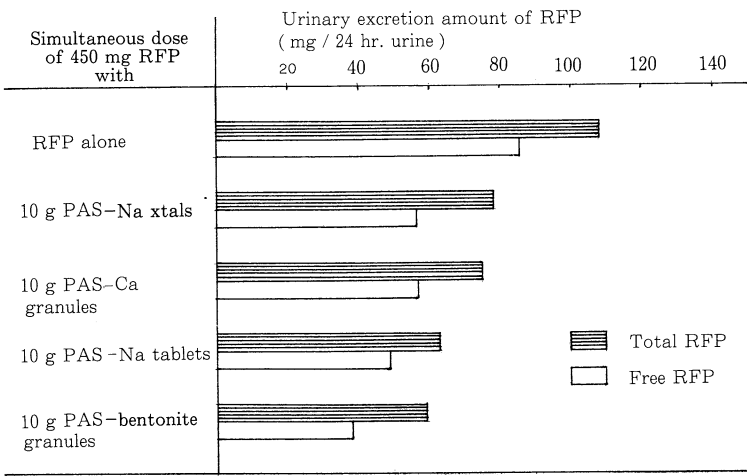


Fig. 14. A difference in the urinary excretions of RFP (total and free RFP) among the simultaneous doses of RFP with various PAS products or without.

〔Ⅳ〕PAS分服時のRFPの吸収

PAS製剤の1日量を1度に服用することはむしろ少なく、一般には2〜3回、時には4回に分服される場合もある。したがってこのようなPAS分服時のRFP

吸収に及ぼす影響についても同様に調べてみた。

- a) PAS-Ca 顆粒剤 10 g を 3 回に分服した場合の RFP と PAS の各血流濃度と尿中排泄
PAS-Ca 顆粒剤 10 g を 3 つに分包し、その 1 包をま

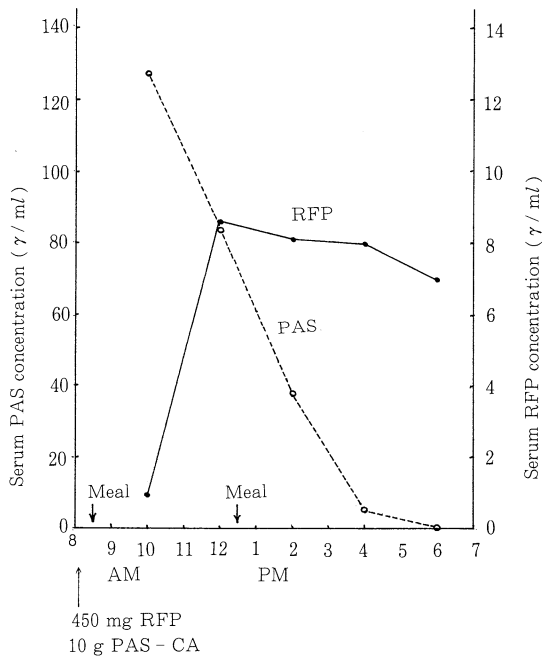


Fig. 15-a. Serial serum levels of RFP and PAS following the simultaneous dose of 450 mg RFP and 10 g PAS-Ca granules.

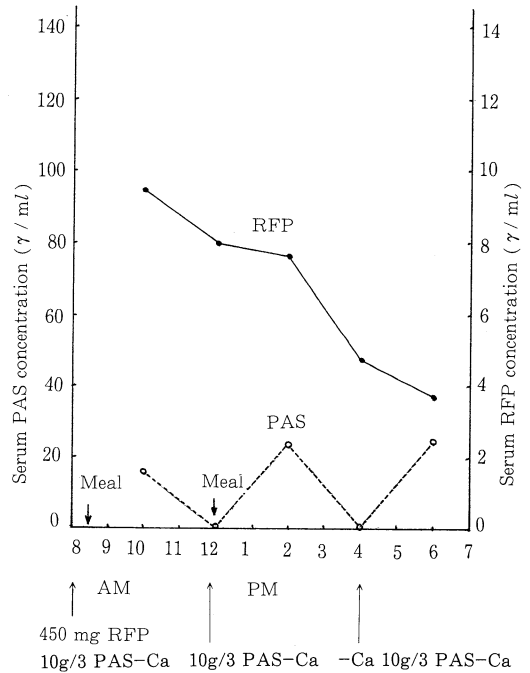


Fig. 15-b. Serial serum levels of RFP and PAS following a single dose of 450 mg RFP and 3 divided doses of 10 g PAS-Ca granules.

ず朝食前 30 分 (AM 8:00) に RFP 450 mg と同時に内服し、他の 2 包は以後 4 時間ごとに単独で、すなわち正午の昼食後と午後 4 時 (この時は食事とは関係なく) にそれぞれ 1 包ずつ内服した。そして RFP を投与した時点から 2 時間ごとに採血と採尿を行い、RFP と PAS の各血流量度および尿中への RFP の排泄動態を同様に調べてみた。

まず PAS の 3 分服時の血中 RFP 濃度をみるかぎり、Fig. 15 と 16 に対比して示したごとく、PAS を 1 回に併服した場合のような著しい初期吸収阻害はもはやみられず、また RFP 単服時の対照値と比べ厳密にはわずかな低下を認めるとはいえ、問題視すべき影響とはなりえなかった。

一方、この際の血中 PAS 濃度も調べてみたが、毎回 10 g/3 の PAS 投与とはいえ、その内服後 2 時間時血中 PAS 濃度が予想外に低く、その各 4 時間値がともに 0 化しているのが観測され、PAS 代謝の極めて速やかなことをうかがい知るとともに、PAS 効用の立場からこの 3 分服法の是非が問われそうに思えた。

また RFP と併服する初回 PAS 投与でその 2 時間値が、他の PAS 単独 2 回分服時の各 2 時間値 (単服時でともにほぼ同値を示す) よりやや低めであるとの観点より、RFP 併服が多少とも作用している可能性を多分に

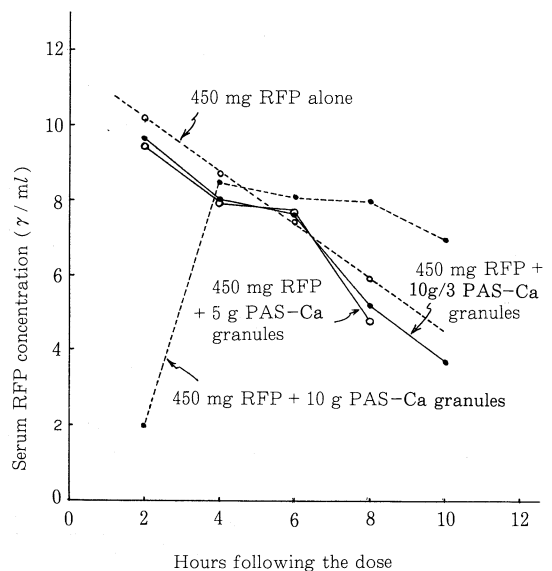


Fig. 16. A little influence of PAS on the RFP absorption by decreasing the dosage of PAS.

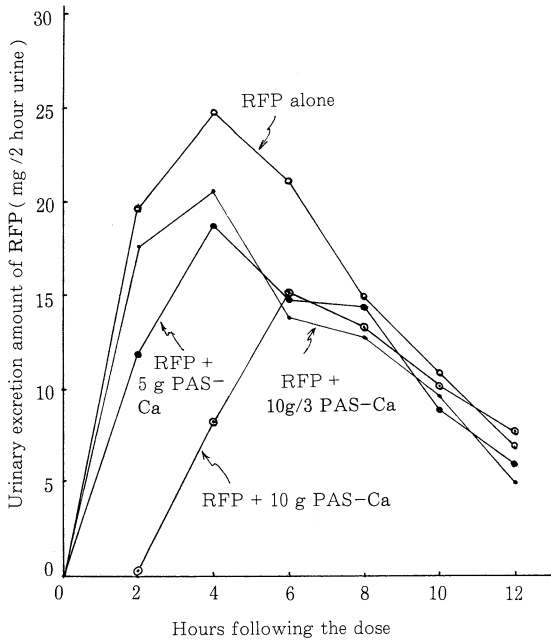


Fig. 17. The urinary excretion of RFP which is dependent on the dosage of PAS-Ca given simultaneously with 450 mg RFP.

RFP + Dosage of PAS - Ca granules	RFP recovered (mg / 24 hour urine)
RFP alone	107.86
RFP + 10 g/3 PAS-Ca	87.75
RFP + 5 g PAS-Ca	87.00
RFP + 10 g PAS-Ca	49.79

暗示する。

次いで尿中に排泄される RFP 量の経時的動態から観察すると、Fig. 17 に示すごとく、PAS 剤を 3 分服した際の RFP の尿中初期検出量は極めて良好で、この初期だけの観察でみる限りほとんど影響を与えないようにみえる。

しかしその後の追跡ではやはり明らかな減少化が見いだされ、さらにまた 24 時間排尿よりの RFP 回収量にも再現誤差 (約 10%) を超える減量が認められたので、PAS 3 分服に際してもなお RFP 吸収に及ぼす障害は避け難いとみなされた。

b) PAS-Ca 顆粒剤 10 g を 2 回に分服する場合の RFP と PAS の各血流濃度と尿中排泄

PAS-Ca 剤 1 日 10 g の半量を RFP と一緒に内服して同様の観察を試みた。Fig. 16 に、他の併服試験成績と一括対比して示したごとく、血中 RFP 濃度の経時的測定値で検索した限りでは、PAS-Ca 顆粒剤 10 g の 3 分服で併服した場合とほぼ一致する成績が呈示され、PAS-Ca 剤ではその 5 g 程度までの併服では RFP の同時吸収に及ぼす障害作用はあまり問題となりえないと判定された。

だが一方、その吸収された RFP の尿中への排泄動態から観察すると、先の 3 分服法での併服と比べより明瞭に、かつ増量に対応した RFP に対する初期吸収障害が提示された (Fig. 17)。

なお Fig. 18 の成績は、この際の血流 PAS 濃度とその尿中への経時的排泄動態を示す。

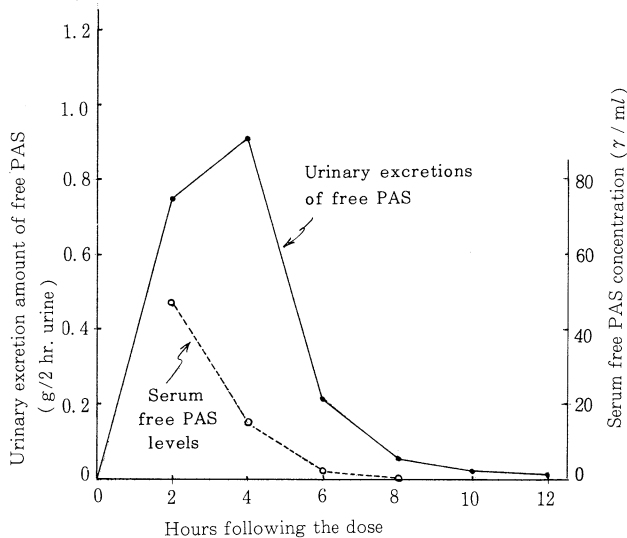


Fig. 18. Serum PAS levels and serial urinary excretions of PAS after the simultaneous dose of 450 mg and 5 g PAS-Ca granules.

総括および考察

Boman らは先に RFP と PAS を併服した際の相互作用を指摘したが、その後の研究でその指摘を自ら撤回し、使用した PAS の製剤にその原因があったとして問題を残した^{1)~3)}。

PAS は極めて吸収されやすい薬物ではあるが、その代謝もまた迅速で、かつ尿中に排泄されやすいという事情から、その効用上大量投与が余儀なくされている。したがってこの服用では常に患者に難渋を強いる薬物の一つとなっていた。

RFP が登場しその利用の普及化に伴い、まさにそれに反比例するかのように PAS の利用は激減し、今日その効用を忘れられかけている現状ではあるが、この PAS を RFP と併用して治療してみたい症例も出てくるはずである。そのような場合、Boman らの指摘はそのいずれにしても以下の諸点で少なからず気掛かりとなる。

すなわち、1) RFP と PAS の相互作用は真実否定できるのか、2) PAS は服用に難渋し、その服用量も法外に多くたいへん困っていたのに、その併服で最も有効な RFP の吸収が阻害されるのではないか、3) 多種多彩な PAS 製品が開発用意されているが、これらの各製品が RFP の吸収にどのような阻害的影響を与えるのか、4) RFP の服用は空腹時に、PAS は食後にかつ分服するのを常とするが、このような一般的な投与条件ではどうなのか、などなどの懸念である。

本研究は、PAS 利用上の以上の諸問題に焦点をおいて検索をすすめた。

内服する PAS は消化管より速やかに吸収され、その尿中への排泄も迅速で、投与量の大部分は尿中より回収され、またその回収物の過半は acetyl 体であると報告されている^{4)~11)}。本観察でもまた PAS の消化管吸収およびその尿中排泄がともに極めて迅速であることを確かめえたが、PAS の製剤いかにによりその吸収と排泄にかなり差のあることを認め、特に問題の PAS-bentonite 製品でその遅滞の有意差が目された。

また PAS-Na 錠で観察した PAS 吸収に及ぼす RFP 併服の影響では、そのごく初期で PAS 単服に比しやや遅延化をうかがわせるも、24 時間排尿中からの検出量で比較すると、PAS 単服と PAS-RFP 併服時ともに free PAS で 3.9 g 前後の一致した成績を示し、総体的には RFP 併服による阻害的影響はほとんどないものと推定された。

一方、RFP の吸収に及ぼす PAS 併服時の阻害作用は、PAS 製品の剤形によって差異が著しく、PAS-Na 製品でその影響が少なく、特に PAS-Na 錠との併服ではその初期でほとんど影響を与えず、一方 PAS-bentonite 顆粒との併服で最も著しい吸収阻害を示し、Boman

らの指摘を明確に立証した。また本邦で広く利用されている PAS-Ca 顆粒との併服では、PAS-bentonite 顆粒に準ずる強い阻害性が観測され、その使用上に同様の留意が喚起された。

RFP 吸収に及ぼす PAS 各製剤の阻害作用は、尿中に見いだされる RFP の経時的測定によってよりいっそう明瞭に表現され、PAS-Na 錠<PAS-Na 結晶<PAS-Ca 顆粒<PAS-bentonite 顆粒の阻害の序列を認めた。

この PAS 併服時の RFP の吸収阻害は、PAS が活発に吸収される初期に観測され、その後の吸収でその阻害分を補足する促進を認めるも、もはや時機を逸した感があり、その阻害的影響はやはり必至と見受けられた。

しかし以上の実験的観測結果は、PAS 各製品の 1 日投与量を RFP と一緒に 1 度に内服した場合のもので、その成績がどうであろうとむしろ特異な投与条件で生じたものとみなされる向きもある。したがってこのような観点から、PAS 投与の一般的処方、すなわち 3 回または 2 回に分服する場合の阻害性についても調べてみた。

その結果、両分服時ともに血清 RFP 濃度の検索でみる限り、その阻害性は意外に小さく、ほとんど支障はないものと思われたが、一方これを RFP の尿中排泄で観察すると、やはりその阻害性は明確であり、また 3 回分服より 2 回分服でその程度が増大するのがよく観測され、RFP と PAS の同時服用はやはり避けるべきものと考えられた。

PAS の水溶解度は 0.1 % 程度と著しく低く、本邦製品の PAS 製剤でも PAS-Na 以外は Table に呈示したごとく低率である。だが、これらの製品も人工胃液中でやや可溶化し、人工腸液中ではさらに溶けやすくなるようである¹²⁾。そして溶解度の悪い PAS-Ca 顆粒を内服した場合の本研究観察でも、その吸収は極めて良好であった。

物質の消化管吸収については mechanical, biochemical および secondary morphological alteration らの観点から諸説が論じられ、PAS の吸収もその論議される薬物の一つである¹³⁾。

RFP と PAS のモル比は 823/153 で RFP は PAS の 5.4 倍と大きい。したがってこのような両薬物を同時に内服する時は、RFP の 450 mg 投与に対し、PAS 製剤の 10 g 投与はもちろん、その 1/2 または 1/3 量の投与にしても、この両者の吸収競合で PAS が優位に立つことは必定と考えられる。

しかし、本研究でも観察されたように、PAS の 1 日量を 3 回に分服すると血流 PAS 濃度が予想以上に低くなるのも気掛かりである。このような実情から、これを 2 度にあるいは 1 度に服用するかのやむなきに至っているのかもしれない。また、その 1 回投与法は服用者にやや難儀ありとはいえ、acetyl PAS の産生を抑制し、一

Table. Solubility of PAS Products

PAS products	pH	Solubility (%) in		
		Water	Artificial stomach juice	Artificial intestinal juice
PAS-Na	7.6 ~ 7.9	46.0 ~ 46.5	47.7 ~ 48.2	44.6 ~ 45.3
PAS-Ca	11.4 ~ 11.5	0.16 ~ 0.17	1.63 ~ 1.65	3.66 ~ 3.69
Al-PAS-Ca	8.1 ~ 8.3	0.24 ~ 0.27	2.36 ~ 2.79	3.89 ~ 3.93

pH indicated each value at 2 % solution of PAS-Na, at 10 % suspension of PAS-Ca, and at 10 % suspension of Al-PAS-Ca.
Solubility was determined from 3 lots of each PAS product.

方、抗結核性を保持する glycyI-PAS の産生を促進するとの報告もあり¹⁴⁾¹⁵⁾、その効用性はむしろ大きい。さらにまた PAS 投与後のその血中検出時間は、その大量投与の場合でも人間の場合で約 8 時間と短く、PAS は容易かつ迅速に代謝されると指摘されており⁴⁾⁶⁾¹⁵⁾、本研究でもまたその確認を得、非を唱える理由は見当たらない。

ともあれ RFP の臨床上の効用は絶対的で、内服薬としてのこの吸収を阻害する投薬処方ではできるだけ避けるべきである。そこで RFP-PAS 併用時の両者の服用処方としては、一般に利用されている PAS-Ca 顆粒剤の場合では、本研究でその問題が指摘されたごとく、RFP との同時内服は避けるべきで、投与方法としては、RFP はまず早朝空腹時に内服するとし、この PAS 併用で補助的あるいは相乗効果をさらに期待するとすれば、まず RFP の吸収がほぼ完了する 2 時間後、または昼食後に PAS を 1 度と与えるか、その 1 度が不可能となれば、昼と夕の各食後に分けて服用するかの処方となろう¹⁶⁾¹⁷⁾。

また諸外国で多用されている PAS-Na 剤との併用については、その溶解度の大きい点で PAS の血流濃度をより高めるものと予測されたが、結果は溶解度のあまり良くない PAS-Ca 剤とそう変わらないことも本研究観察で実証されたので、従来からこの製剤は消化管を刺激するとの指摘もあるので⁹⁾¹²⁾、PAS の大量投与剤としては不適當と思われた。

結 論

RFP を PAS と同時併服する場合の相互作用の実態と、PAS の製剤面からの問題点を実験的に追求し以下の結論を得た。

1) RFP と PAS の各 1 日量を同時に内服する時、PAS の吸収には著変なく、RFP の吸収にのみ著しい吸収阻害が観測された。

2) PAS 併服時の RFP の吸収阻害は、PAS が速やかに吸収される初期にみられ、PAS 吸収の優位性に基づく競合性阻害と見受けられた。

3) RFP の吸収阻害は、PAS の製剤でそれぞれ性格を異にし、またその阻害度は PAS-bentonite 顆粒で最も強く、PAS-Ca 顆粒、PAS-Na 錠、および PAS-Na 結晶の順で弱化した。

4) PAS 併服による RFP の吸収阻害の様相は、RFP の血流濃度の測定値よりも、尿中に排泄される RFP 量の測定でより明瞭に観測された。

5) PAS-Ca 顆粒での観察で、これを 1 日 3 回または 2 回に分服する場合でも、その初回投与で RFP と併服する限り、やはり RFP の吸収阻害がその分服量相応に観測された。

6) PAS の血流濃度およびその尿中排泄量とともに free PAS の測定値で観察したが、PAS を分服した際の血流 PAS 濃度がそれを単服した場合と比べ予想以上に低下するのを認め、PAS 単服の有効性が示唆された。

7) RFP と PAS との併服では、まず RFP を早朝に内服し、RFP の吸収がほぼ完了する 2 時間以後に PAS を単独に、または 2 回に分けて服用するのが好ましく思われた。

文 献

1) Boman, G., Boraga, O, Hanngren, A. et al. : Pharmacokinetic interactions between the tuberculostatics rifampicin, PAS and isoniazid, Acta Pharmacol, 28 : Suppl (15), 1970.
2) Boman, G., Hanngren, A., Malmborg, A. et al. : Drug interaction : decreased serum concentrations of rifampicin when given with PAS, Lancet, I : 800, 1971.
3) Boman, G., Lundgren, P. and Stjernström, G. : Mechanism of the inhibitory effect of PAS granules on the absorption of rifampicin : adsorption of rifampicin by an excipient, bentonite, Europ J Clin Pharmacol, 8 : 293-299, 1975.

- 4) Korataev, G. A., Kozulitsyne, T. I., and Vasilieva, Z. S. : Blood levels of PAS with different doses and methods of administration, *Terarkh*, 43 : 37-40, 1971.
- 5) Way, S. L., Smith, P. K., Hawie, D. L. et al. : The absorption, distribution, excretion and fate of PAS, *J Pharmacol and Exper Therap*, 98 : 368-382, 1948.
- 6) Engberg-pedersen, H., Morch, P. and Tyb-ring, L. : Kinetics of serum aminosalicylic acid levels, *Brit J Pharmacol*, 23 : 1-13, 1964.
- 7) Nelson, E. : Urinary excretion kinetics for evaluation of drug absorption III, *J Amer Pharmaceutical Association*, 49 : 437-440, 1960.
- 8) Savula, M. M. : Blood concentration and excretion of PAS and its metabolites following administration of preparation BEPAS (Ca p-benzoylsalicylate), *Brobl Tuberk*, 51 : 44-47, 1973.
- 9) Pentikainen, P. J., Wan, S. H. and Azarnoff, D. L. : Bioavailability of aminosalicylic acid and its various salts in human IV. : Comparison of four brands of the sodium salt, *J Pharmaceutical Science*, 63 : 1431-1434, 1974.
- 10) Lehmann, J. : A micromethod for the determination of p-aminosalicylic acid (PAS) in blood, urine and other biological fluids, *Scand J Clin Lab Invest*, 3 : 306-310, 1951.
- 11) Frederiksen, E., Jonsen, K. A., Morch, P. et al. : Tebamin, a derivative of p-aminosalicylic acid, blood levels, absorption and excretion following oral administration, *Acta Pharmacol*, 14 : 58-66, 1957.
- 12) Patworowska, M. Wareska, W., Lachowicz, E. et al. : Clinical study on various compound of PAS, *Gruzica chorplue*, 37 : 669-680, 1969.
- 13) Ochsenfahrt, H. and Winne, D. : Intestinal blood flow and drug absorption from the rat jejunum, *Life Science*, 63 : 1431-1434, 1974.
- 14) Lehmann, J. : The role of the metabolism of PAS in the treatment of tuberculosis : Interaction with the metabolism of INH and the synthesis of cholesterol, *Scand J Resp Dis*, 50 : 169-185, 1969.
- 15) Venkataraman, A. Venkataraman, P. R. and Lewis, H. B. : The metabolism of p-aminosalicylic acid in the organism of the rabbit, *J Biol Chem*, 173 : 641-659, 1948.
- 16) 中川英雄, 砂原茂一 : Rifampicin の人体内代謝 (第一報), *結核*, 48 : 167-176, 1973.
- 17) 中川英雄 : Rifampicin の人体内代謝 (第二報), *結核*, 62 : 527-547, 1987.
- 18) Nakagawa, H. : Interaction between rifampicin and p-aminosalicylic acid, *Bulletin of the IUAT, Proceedings of the Xth Eastern Regional Tuberculosis Congress-Seoul*, 54 : Suppl, 316-319, 1979.