

原 著

測定法を異にする血清 RFP 濃度とその評価

中 川 英 雄

国立療養所東京病院内科

丹 治 昭 治 ・ 津 田 潔 ・ 山 田 捷 司

科研製薬株式会社中央研究所代謝研究部

岸 田 弘

同 生物研究部

受付 平成元年8月21日

SERUM RIFAMPICIN CONCENTRATIONS BY MEANS OF DIFFERENT
ASSAY METHODS AND THEIR CRITICAL ESTIMATIONHideo NAKAGAWA*, Shoji TANJI, Kiyoshi TSUDA,
shoji YAMADA and Hiroshi KISHIDA

(Received for publication August 21, 1989)

Determination of serum rifampicin (RFP) after dose of the drug is often requested not only for the clinical criteria on its use, but also for the check of its adverse reactions. In comparative examination on each clinical use of 2 kinds of RFP commercial products: Rifadin[®] and Aptesis[®], the authors had a chance of simultaneous determination of serum RFP by means of 3 different assay methods: solvent extraction method (SE), biological activity method (BA) and liquid-chromatography method (LC). Ten healthy male volunteers and 19 hospital patients (14 males and 5 females) with lung tuberculosis cooperated for this investigation. RFP blood samples were taken serially after oral administration of 450 mg RFP, at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours in the volunteers, and at 2 and 4 hours in the patients.

The serum RFP concentrations determined by the present methods showed generally a good correlation between each other, but there was a considerable difference in their quantity. The highest determinations were presented by the SE, which was devised as total assay method determining desacetyl RFP and 3-formyl rifamycin SV besides free RFP. The lowest determinations were brought about by the LC, which was devised fundamentally for the assay of free RFP. Thus the difference between both determinations by SE and LC was caused by RFP metabolites. This explanation was further proved by the fact that the difference rate, namely (SE-LC)/SE, increased clearly with the lapse of time, and could be used as an index of serial pattern of RFP metabolism. The serum determinations by BA

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

appeared to be useful to monitor clinical efficacy of the drug, but seemed to be out of the absolute estimation. Incidentally the determination by BA was always ranked between both determinations by SE and LC figures. The detailed analysis of two examinations at ten-day intervals in the same volunteers revealed that the RFP determinations by SE appeared to show much better reproducibility than those by BA and LC. By the present assay methods, nearly no difference was demonstrated in the blood level of 2 RFP products.

Some attentions were called to the practical estimation of the serum RFP concentrations: Clear individual differences were found in the serum RFP concentrations after dose of the drug, and appeared to become clearer in the stage of its continuous administrations. Above all, it was noteworthy that the individual difference in the first dose of RFP was found to be decided by the grade of absorption within 2 hours after the dose. The serum RFP level was satisfactorily high in the first administration, while in its repeated administrations the level markedly diminished due to active enzyme induction for the drug metabolism. The appropriate determination of serum RFP concentration was recommended to do at two time-points, 4 and 6 hours after the dose, as the RFP level in serum shows almost a linear and slow decline after 4 hours following the dose, and the variation of serum RFP concentrations was least at 3 to 4 hours after the dose.

Key words: Rifampicin, Determination

キーワード: リファンピシン, 測定

Rifampicin (RFP) 内服者のその血中濃度を測定することは、この薬物による副作用関連でのよほどの事情のない限り一般には試みられてはいない。RFP の血中濃度は、その通常量 450 mg の服用で 20 γ /ml を超える測定値は少なく、かつこれを簡易な手法で正確に定量することの困難さがその主な理由とされている。

抗菌薬の血中濃度では、その薬効性を踏まえ、かつ微量測定を可能とする生物学的手法が一般化している。しかしこの生物学的測定法は比較的簡易とはいえ、利用する菌種や手技等によってその提示される値がしばしばかなり異なり^{1)~5)}、化学的測定法による裏付けと評価が期待されていた。

今回われわれは、RFP の 2 種製品 (Rifadin[®] と Aptesin[®]) の内服比較を試みた際、各内服後のその経時的血中濃度を、*micrococcus luteus* を利用する生物学的測定法と、定量手技を異にする 2 つの化学的測定法の 3 法にてそれぞれ求め、得られた測定成績を相互に比較吟味した結果、期待された各定量値の評価と、その意味するところを詳らかにしたので報告する。

方 法

[1] 血清 RFP の測定法

1) 生物学的測定法 (BA法)

試験菌に *micrococcus luteus* ATCC 9341 の菌株を選び、下記手技による培養阻止検量法で求めた。

この検定培地成分は、ペプトン 6 g, 肉エキス 1.5 g,

酵母エキス 1.5 g, ブドウ糖 1 g および寒天 13 g からなり、これを純水 1,000 ml に溶解して調製した。この滅菌処理後の pH は 6.8~7.0 であった。これを基層 20 ml と種層 4 ml の検定平板として培養に供した。

RFP の標準希釈溶液は、RFP の標準品末をまず methanol にて一定濃度に完全溶解し、これを 0.05 M 燐酸緩衝液 (pH 7) で系列的に希釈し調製した。Disk は東洋濾紙 8 m/m DIA thick tipe を用い、これを試料 0.05 ml を micropipetter で添加して測定した。培養は 35°C の恒温室で 18 時間かけて行い、その時点での菌阻止幅を計測し片対数標準曲線よりその濃度を求めた。

2) 高速液体クロマト分析法 (LC法)⁶⁾

分析装置は Water associates 社製の ALC/GPC 204 型を用い、測定条件は、流出カラム: Bondapak C 18 充填の 3.9 ϕ × 30 mm カラム; 流出溶媒 (移動相): 0.01 M 酢酸ナトリウム含有の 3.8% アセトニトリル溶液, pH 7.0 (和光純薬製); 流出速度: 1.0 ml/分; 試料量: 100 μ l と設定し、RFP の検出波長を近紫外域の 340 nm として測定した。

まず 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15 および 20 μ g/ml 濃度の RFP methanol 標準溶液を調製し、この各 50 μ l をそれぞれ 1 ml の microtube に採り、これを濃縮した後標準人血漿 50 μ l, 次いで p-nitrophenol 溶液 (0.67 ng/ μ l methanol) 200 μ l を加えラボスターで攪拌する。これを 4,000 r.p.m で 5 分間遠心すると蛋

白成分が沈殿し、透明な上清液が得られる。この上清液 100 μ l を分析装置に注入し、その流出液の 340 nm 吸光 peak を計測してまず RFP 測定用の検量線を作成した。

被検血清中の RFP 測定では、血清の 50 μ l を標準溶液の場合と同様に操作し検量線よりその濃度を算定した。

3) 有機溶媒抽出法 (SE 法)

被検血清 1 ml を 15 ml 容量の有栓試験管にとり、これに蒸留水 1 ml、次いで M/15 磷酸緩衝液 (KH₂PO₄ 1.45 g と Na₂HPO₄ 2.28 g を蒸留水 400 ml に溶解した pH 7.0 の溶液) 1 ml を加えよく混和する。これに isoamylalcohol 3 ml を重ね栓をして mixer で 2 分間激しく振盪すると、血清蛋白は完全に変性し溶媒と混和して粥状化する。これを 3,000 r.p.m で 10 分間遠心すると、ゲル化した蛋白が下層に沈み清澄な溶媒が上部に分離する。もし、この遠心処理で抽出溶媒の分離が不十分な場合には、下部のゲル分離層に層状に重なる寒天様形成物を硝子棒で細かく破碎して再び遠心にかける。かくして分離された isoamylalcohol 溶液を分光キュ

ベットに受け、近紫外域の RFP の特異吸光波長 335 nm の吸光度を測定し、既製の検量線よりその濃度を求めた。

(2) RFP 製品

RFP は第一製薬社製の Rifadin[®] (150 mg/cap.) と科研製薬社製の Aptesin[®] (150 mg/cap.) の 2 社製品を用いて観察した。

(3) RFP の投与と採血

まず諸検査にていわゆる健常者と認定された男子 volunteer 10 名に対し、RFP の 1 日の常用量 450 mg (Rifadin[®] または Aptesin[®] で各 3 cap.) を早朝空腹時に一度に投与し、その後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 および 24 時間の各時点で 6 ml ずつ採血した。

また肺結核で入院し RFP を既に服用中の患者 19 名 (男子 14 名と女子 5 名) に、この場合は Aptesin[®] のみ、朝食前 30 分に投与し、その 2 時間と 4 時間後で

Table By means of 3 different assay methods for the determination of serum RFP comparative determinations of RFP in the blood which sampled in 2 and 4 hours following oral administration of 450 mg RFP, in 19 hospital patients (14 males and 5 females) with lung tuberculosis.

Assay method Patients		Serum RFP concentrations (mcg/ml) by					
		Solvent extraction method (SE)		Biological activity method (BA)		Liquid chromatography method (LC)	
		2°	4°	2°	4°	2°	4°
(Male)	■	10.9	10.5	12.5	10.5	7.3	6.8
	■	8.4	4.4	8.7	4.8	7.2	4.3
	■	7.9	5.1	8.9	6.2	6.7	3.8
	■	7.5	6.8	5.1	5.0	4.1	4.2
	■	7.0	4.6	8.0	6.0	6.3	5.5
	■	5.8	4.1	6.8	4.5	6.2	3.2
	■	5.6	4.8	5.5	4.6	4.0	3.5
	■	4.7	5.2	4.6	5.4	4.0	4.3
	■	4.5	6.1	4.1	6.6	3.8	5.7
	■	3.7	2.2	2.8	1.8	2.4	1.6
	■	3.6	3.8	3.1	3.3	2.9	2.7
	■	3.6	3.5	2.5	2.7	1.7	2.0
	■	0.6	0.2	0.7	1.2	1.1	1.1
	■	—	7.6	—	6.7	—	5.4
(Female)	■	22.1	16.0	19.2	14.0	23.2	15.8
	■	11.2	8.4	11.0	7.6	7.7	6.5
	■	8.4	4.9	8.0	4.8	7.7	5.1
	■	5.9	3.6	4.2	3.0	3.5	2.3
	■	3.9	1.4	3.7	2.6	4.9	1.8
Means	■	6.96	5.43	6.63	5.32	5.82	4.51
	■	4.64	3.51	4.42	3.03	4.81	3.21

それぞれ6 ml ずつ採血した。

(4) 血清 RFP の実地測定

同一の血清検体につき、生物学的測定法と高速液体のクロマト分画法による定量は科研製薬中央研究所で、また有機溶媒抽出法による定量は国立療養所東京病院でそれぞれ分担して行い、相互に交換提示された。

(5) RFP 2 社製品の比較内服試験

被検者 10 名を 5 名ずつ無作意に A, B 2 群に分け、まず A 群に Aptesin[®] を、他の B 群に Rifadin[®] を投与して観察した。その後完全な体外排泄と、RFP による酵素誘導の消失する約 2 週間の休業期間を置いて、今度は A 群に Rifadin[®]、B 群に Aptesin を投与し前回と同様の観察を行って比較した。

成 績

(1) 測定原理を異にする 3 測定法による血清 RFP 値

結核治療で入院し RFP を毎日服用中の患者 19 例に Aptesin[®] 450 mg を一度に投与し、2 時間と 4 時間後の血清 RFP 濃度を 3 つの異なる測定法で求めてみたのが Table の成績である。

RFP を同量、同条件で投与し採血したにもかかわらず、その濃度が個々で著しく異なるのがまず目につく。このような差異は各測定法でそれぞれよく相関した関係で見出されるので、測定法の誤差等によるものとは考えられず、個人差に由来すると指摘される。観察した 2 時点における各定量値平均を測定法の相互で比較すると、SE 法と BA 法とで良く一致し、LC 法でそれより 16~17% 低値を示し注目された。

また Fig. 1 は 3 測定法による個々の値を、方法間における相関分布でみた結果を示す。これによると SE 法と BA 法との間には相関係数 0.919 の高い相関分布、また SE 法と LC 法、および BA 法と LC 法の間には、LC 法の低値に由来する相関係数の相関分布が示され、この 3 測定値間にはそれぞれ一定の高い相関性が立証された。

さらにこのことを、初めて RFP を服用する健康者 10 人で Rifadin[®] と Aptesin[®] を同量投与した場合で、その内服後 2, 4, 6, および 8 時間までの 4 時点値につき同様に調べてみた。結果は Fig. 2 に示すごとく、関連づけた各測定法間の相関比がほぼ一定となり、まず期待される相関性を認めたものの、経時的 4 時点値の各回帰直線の回りの分布値のひろがりやや拡大気味となり、その程度は各測定法相互で BA/SE < LC/BA < LC/SE と増大化する傾向があった。

またこの RFP 服用では異なった 2 社製品を用いたので、この両製品による差異の有無をうかがうべく、それ

ぞれ服用時の各時間値について、平均値とその SD を求めて比較したところ、Fig. 3 に示すごとく、両製品で良く一致した成績が得られ、製品の違いによる修飾や差異は少ないものと認定された。

(2) RFP 再内服試験での血清 RFP 濃度

健康男子 10 人にそれぞれ RFP を 2 回 (Rifadin[®] の場合と Aptesin[®] の場合) 投与したので、この各投与に際し 3 法で求めた経時的血清 RFP 値を資に、血清 RFP 濃度の再現性と、各測定法による定量値の再現性について吟味を試みた。

まず Fig. 4 に各投与時の測定法のそれぞれでの定量値平均を示す。SE 法による定量では、2 回の内服試験でよく一致する成績が得られ、再投与での再現性の良さが示唆された。しかし BA 法と LC 法による観察では、各平均値でみ限り初期の 2 時間値を除き、初回より 2 回目ですぐは明らかに低く (推計学的有意の低下は BA 法では 4 時間値 ($p < 0.1$) にのみ、LC 法では 6 時間値と 8 時間値にそれぞれ $p < 0.05$ でみられる)、いかにも 2 回目の投与で血清値 RFP 値が低下するか、あるいは測定上の再現性の悪さを暗示するとも見える結果が提示された。

そこで今度は SE 法による定量値を基準に、BA 法と LC 法とによる各定量値を、1 回と 2 回目とで SE 法と BA 法、および SE 法と LC 法との各相関分布をとって調べてみた。その結果 Fig. 5 に示すごとく、いずれも原点を通る等比直線より高位に分布し、SE 法値が他の 2 法値より高いことのみならず、SE 法と BA 法間の回帰直線が 1 回目と 2 回目とで著しく異なることがあらわにされ、BA 法と LC 法では測定上の再現性が余り良いものではないとみなされた。

(3) 各測定法の提示する定量値の差位と特徴

本観察の 3 法で求められる各血清 RFP 値は、各測定原理からみて同じものとはいえないが、一様に血清 RFP 値として提示されてきたきらいがある。そこでこれら各測定値の差異とその特徴について吟味してみた。

RFP を初めて内服する 10 例について、その 450 mg 内服後の経時的血清 RFP 濃度を 3 法でそれぞれ求め、各時間値の平均で比較すると Fig. 6 に示すような結果となった。

すなわち、内服後の 1, 2 時間を除くそれ以後の各時間値が、LC 法値 < BA 法値 < SE 法値の関係を明瞭にし、また 3 法値間の各差が経時的時間を問わず一定していることに鑑み、最も高値を示す SE 法値を基準に、他の 2 法値との差の割合を試算してみると、Fig. 7 に示すごとくその割合が経時的に増大する事実が見出された。

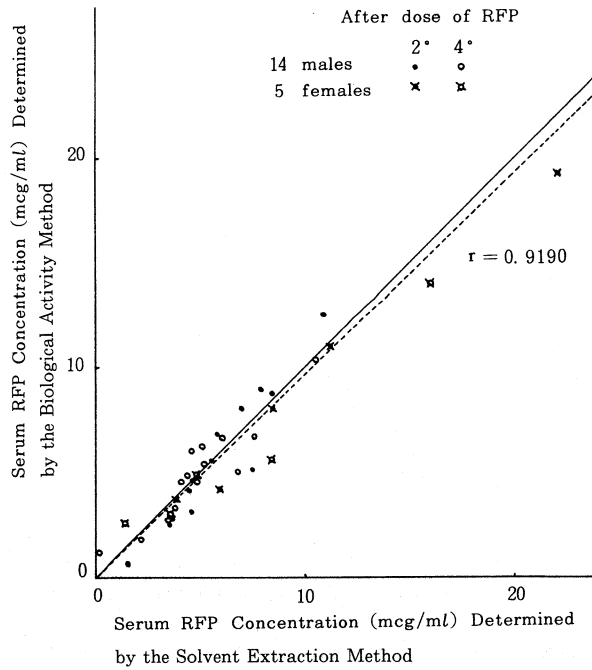


Fig. 1-1. Correlation between both the serum RFP concentrations determined by biological activity method and solvent extraction method, respectively.

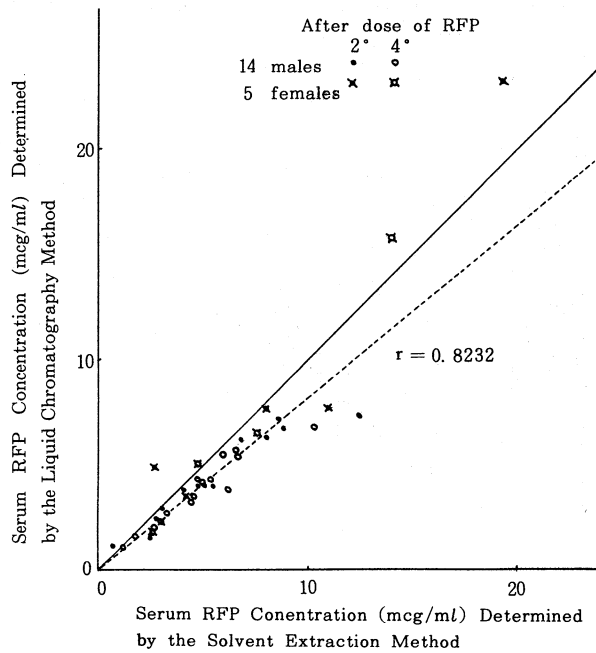


Fig. 1-2. Correlation between both the serum RFP concentrations determined by liquid chromatography method and solvent extraction method, respectively.

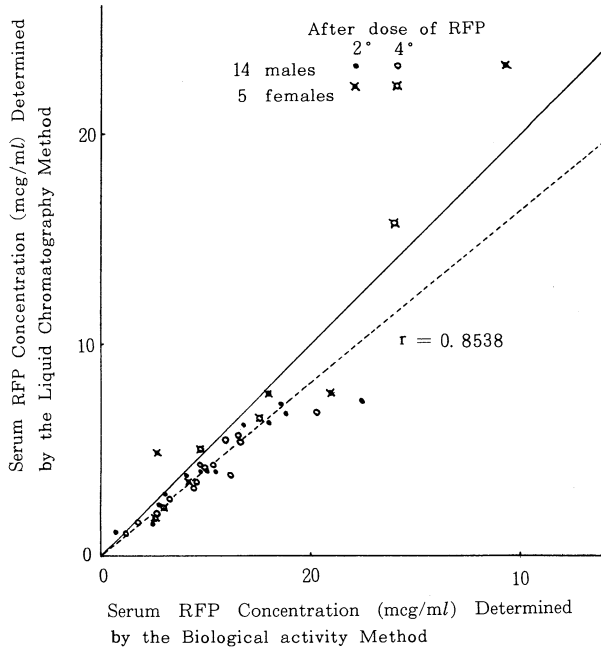


Fig. 1-3. Correlation between both the serum RFP concentrations determined by liquid chromatography method and biological activity method, respectively.

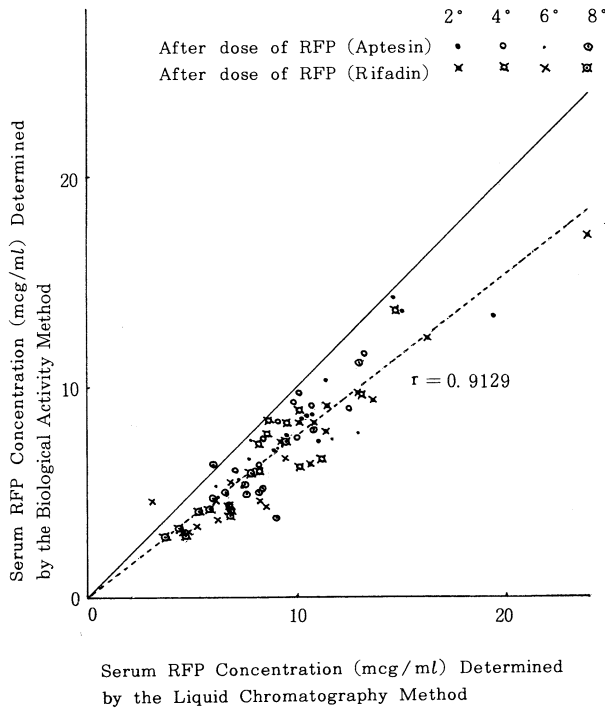


Fig. 2-1. Correlation between both the serum RFP concentrations determined by biological activity method and solvent extraction method, respectively. This was observed in 10 healthy adult male volunteers given 450 mg RFP into the empty stomach.

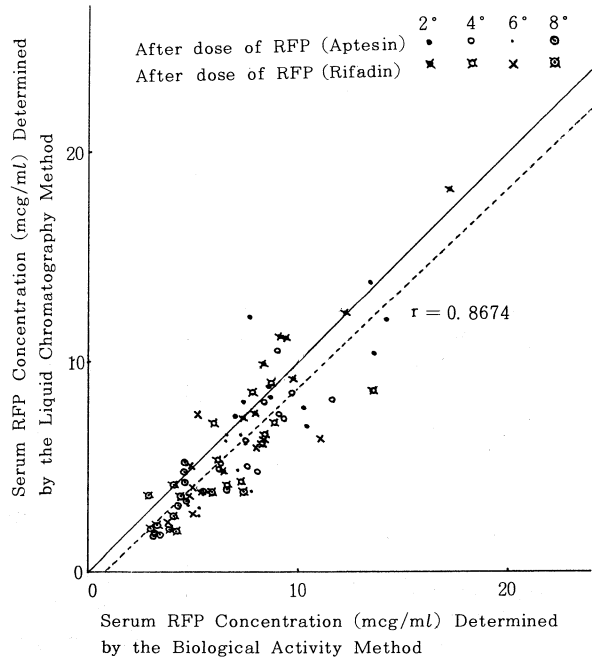


Fig. 2-2. Correlation between both the serum RFP concentrations determined by liquid chromatography method and biological activity method, respectively. This was observed in 10 healthy adult male volunteers given 450 mg RFP into the empty stomach.

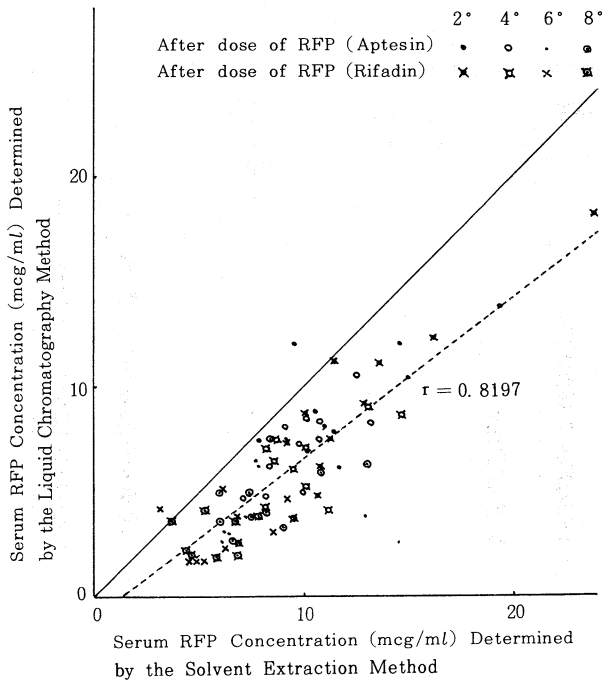


Fig. 2-3. Correlation between both the serum RFP concentrations determined by liquid chromatography method and solvent extraction method, respectively. This was observed in 10 healthy adult male volunteers given 450 mg RFP into the empty stomach.

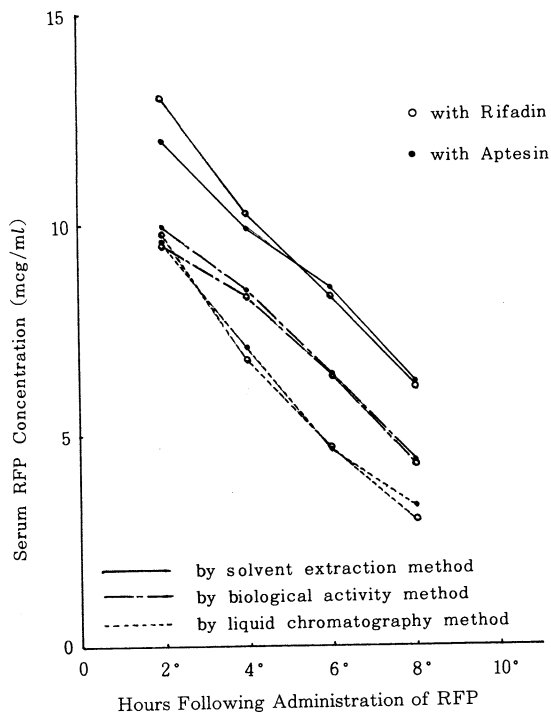


Fig. 3-1. Serum RFP levels after each administration of 2 commercial products of RFP (Rifadin and Aptesin).

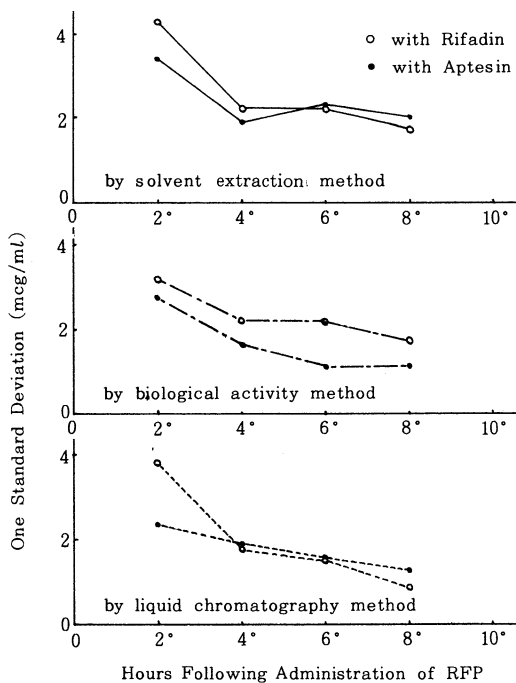


Fig. 3-2. One standard deviation of the serum RFP levels after each administration of 2 commercial products of RFP (Rifadin and Aptesin).

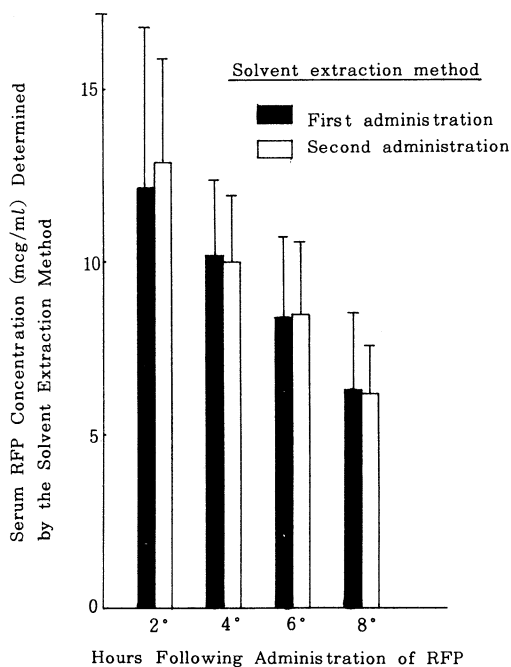


Fig. 4-1. Reproducibility in the serum RFP levels, which observed in double tests of the oral administration of 450 mg RFP in 10 healthy male volunteers.

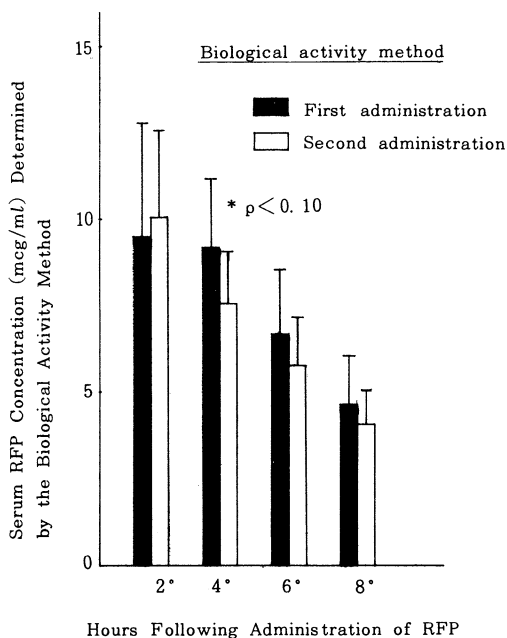


Fig. 4-2. Reproducibility in the serum RFP levels, which observed in double tests of the oral administration of 450 mg RFP in 10 healthy male volunteers.

〔4〕血清 RFP 濃度の個人差とその成因

Fig. 8 は健常者 10 人を 5 人ずつ A, B の 2 群に分け, Rifadin[®] と Aptesis[®] の内服で調べた血清 RFP 濃度を群別集計で対比したものである。各内服後の 2 時間までの初期 RFP 濃度が, RFP の製品とは無関係に A 群と B 群とで明らかに異なることがまず目につく。そしてまた, このような初期吸収の遅速とみるべき差異にもかかわらず, それに続く血清濃度にそれが余り反映されず両群ともほぼ同じ水準で推移することも注目された。

またこの 10 人の中から血清 RFP 濃度の高い例と低い例の各 3 例を抽出し, RFP をそれぞれ 2 度服用した際の血清 RFP の経時的濃度を比較したのが Fig. 9 である。その初期濃度およびその後の経時的推移にそれぞれで明らかな再現性が認められるので, 個人差成因の所在の一端が明確にされた。

〔5〕RFP の初期投与と繰返し投与時の血清 RFP 濃度

Fig. 10 は RFP を連日投与中の入院患者 (19 例) と, この初めて投与を受ける健常者 (10 例) とにそれぞれ RFP (Aptesis[®]) 450 mg を投与し, 経時的血清 RFP 濃度を SE 法で測定した成績を示す。

観察群の構成が異なり, また連日投与群でのバラッキ

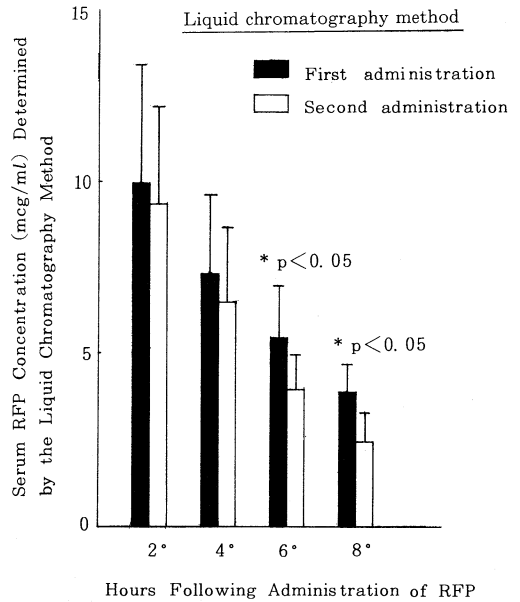


Fig. 4-3. Reproducibility in the serum RFP levels, which observed in double tests of the oral administration of 450 mg RFP in 10 healthy male volunteers.

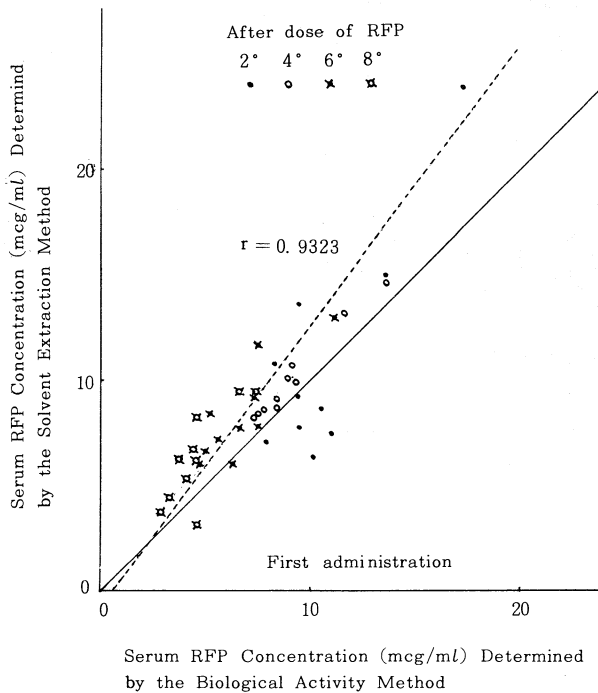


Fig. 5-1. Marked difference in the interrelation among the serum RFP determinations by 3 different methods, that was revealed in repeated examinations.

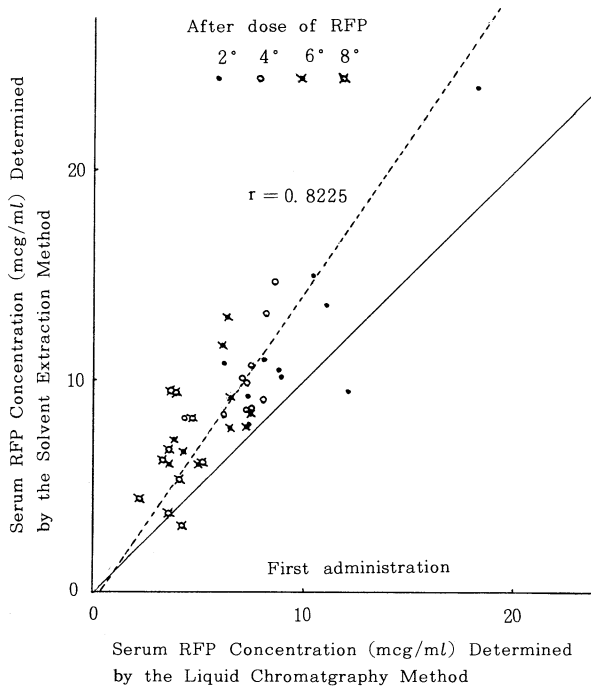


Fig. 5-2. Marked difference in the interrelation among the serum RFP determinations by 3 different methods, that was revealed in repeated examinations.

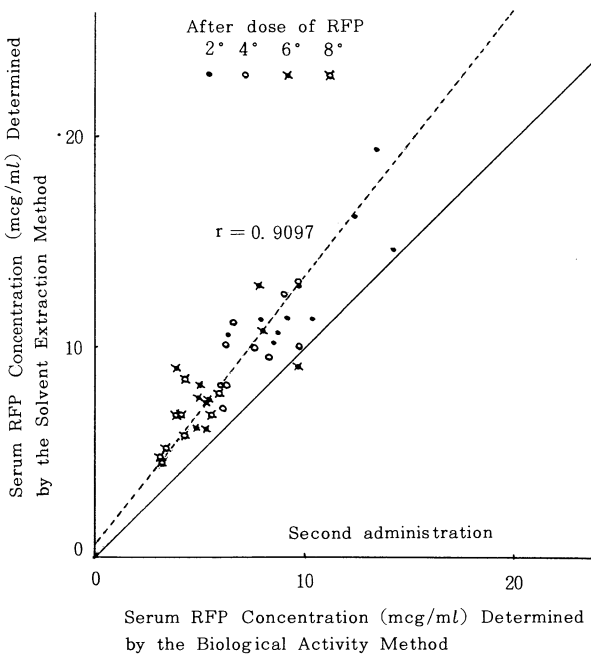


Fig. 5-3. Marked difference in the interrelation among the serum RFP determinations by 3 different methods, that was revealed in repeated examinations.

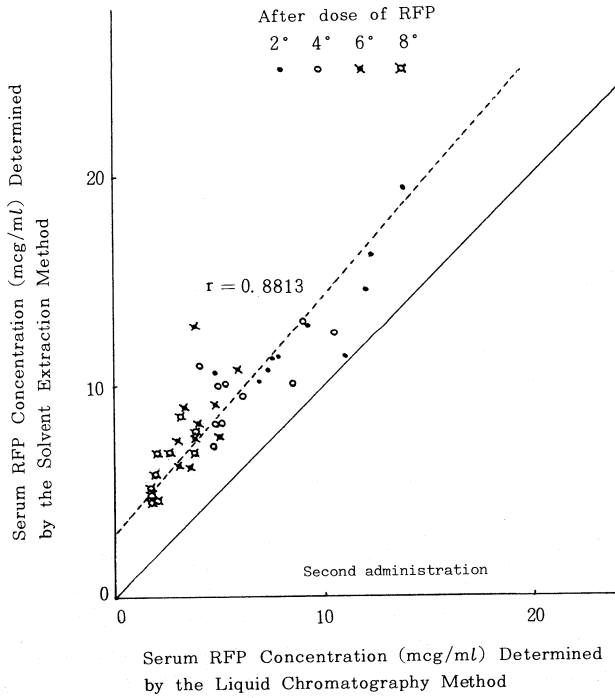


Fig. 5-4. Marked difference in the interrelation among the serum RFP determinations by 3 different methods, that was revealed in repeated examinations.

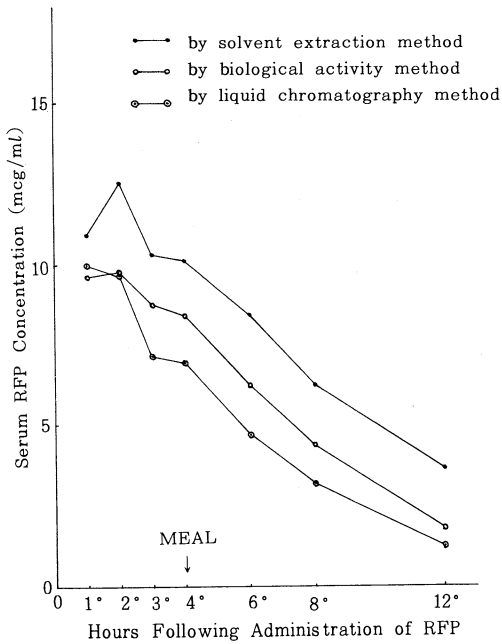


Fig. 6-1. Marked difference among the serum RFP concentrations determined by different assay methods.

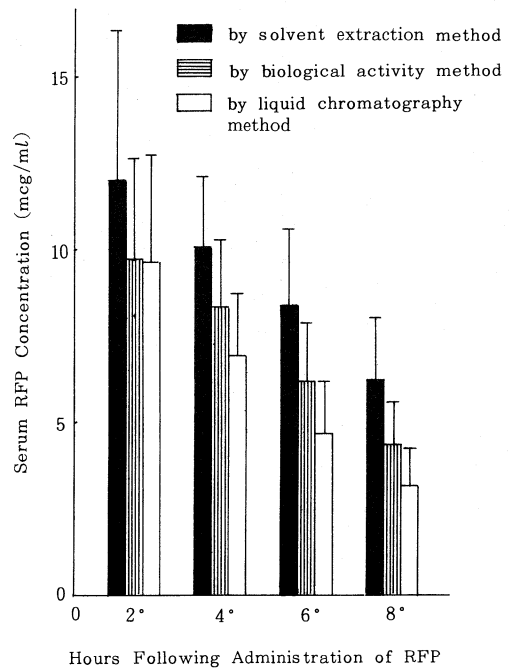


Fig. 6-2. Marked difference among the serum RFP concentrations determined by different assay methods.

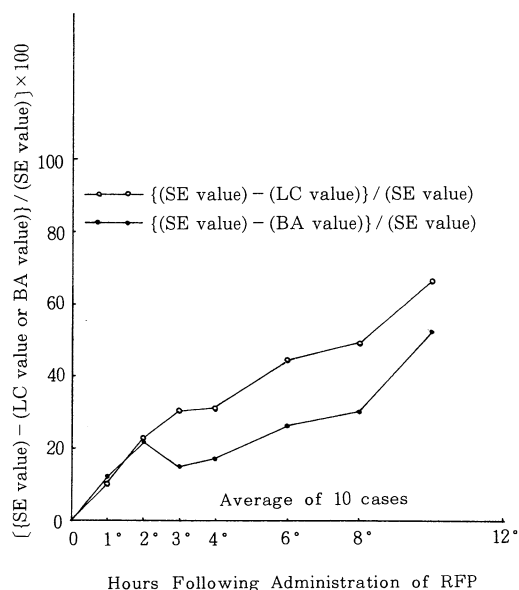


Fig. 7. Serial increase of the difference between one another of the serum RFP concentration, which determined by each method.

がやや大きいとはいえ、連日投与群での経時的平均値が初回投与群のそれと比較しいずれも約半減に近い低値を示していることは無視できない所見である。

このことは RFP の繰返し投与で薬物代謝系に酵素誘導がおり、そのため RFP の代謝が促進されるとの指摘を裏付けるものであり、したがって RFP の血清濃度観察では、この点の配慮と評価が切望される。

総括および考察

RFP は今日の結核治療に欠くことのできない抗結核薬ではあるが、RFP による副作用発現は多くかつ多彩である。人での RFP 代謝はかなり複雑で⁹⁾¹⁰⁾主代謝物と考えられている desacetyl RFP にしても、なお RFP に準じた抗菌活性を保有し、かつ腸肝循環性がみられるとあっては、これを最終代謝物とみなすにはいささか抵抗が残る。

薬物による副作用発現では、その薬物の血中濃度がまず検索対象とされる。薬物の血中濃度は一般には極めて低いため、専ら生物学的手法で求められてきたが、方法によってかなり差のある値が提示される場合があり、しばしばその信憑性が問われもした。そして特に RFP の

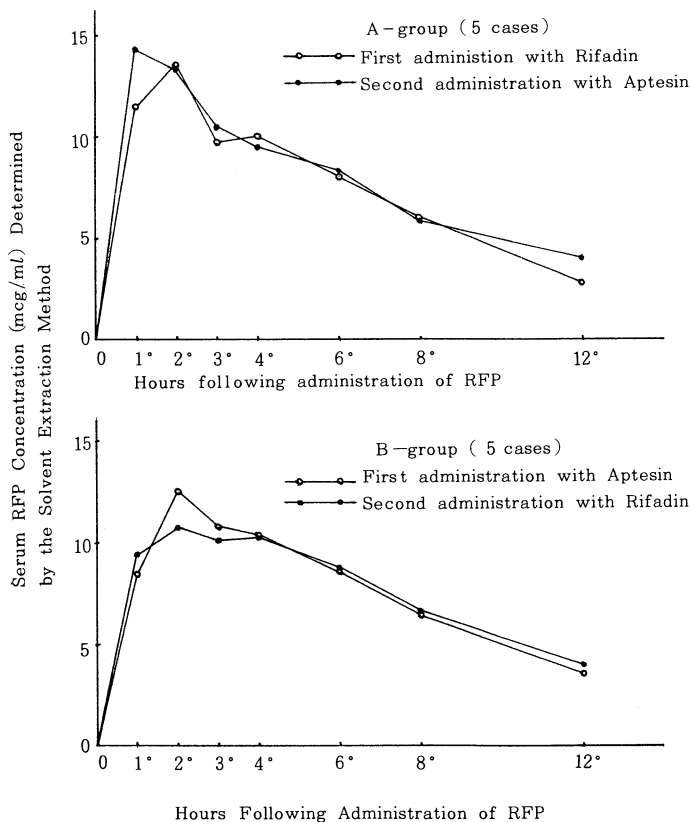


Fig. 8. Comparative difference in the initial concentrations of serum RFP between A- and B-group which is different of their constituent.

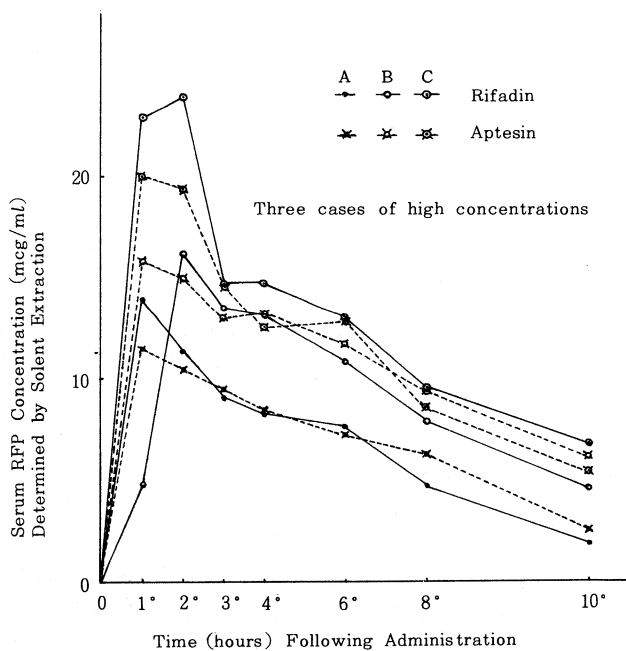


Fig. 9-1. Serum RFP levels following administration of 450 mg RFP.

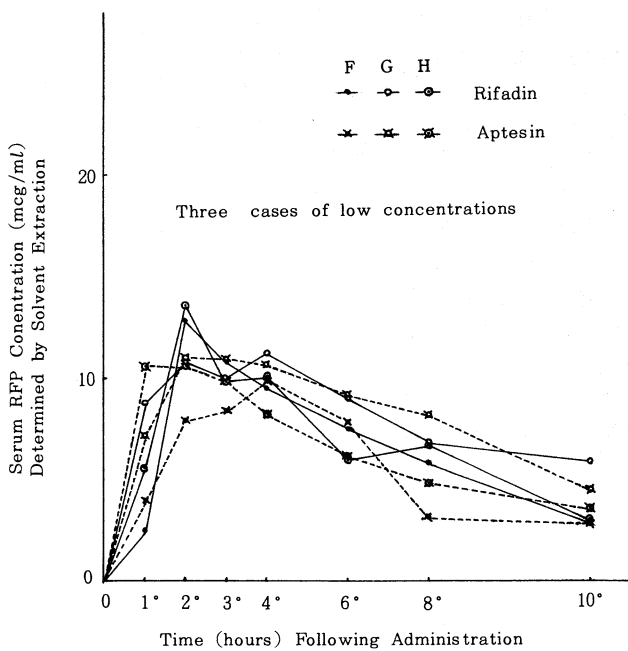


Fig. 9-2. Serum RFP levels following administration of 450 mg RFP.

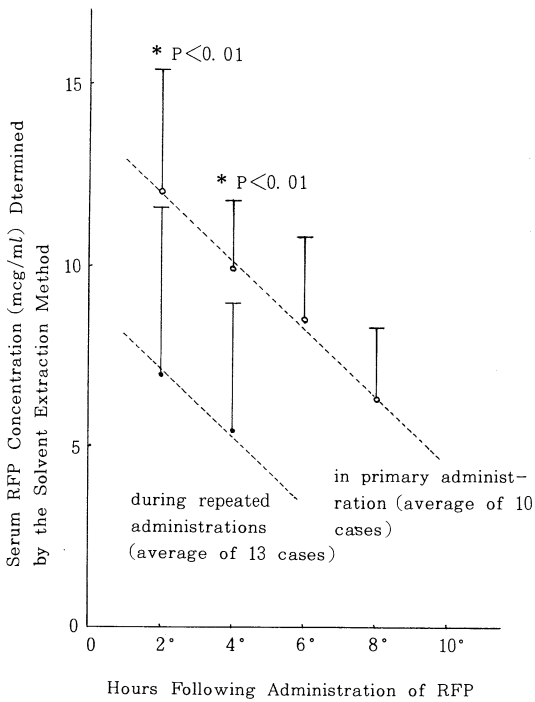


Fig. 10. Marked decrease of the serum RFP concentration through repeated administrations of RFP.

場合では、この薬物の化学的不安定さも指摘されており⁸⁾⁹⁾、また抗菌活性を維持する産物もあるなど、その成績の評価はいっそう複雑である。

また近年薬物の血中濃度については、単にその薬物の有効濃度のみならず、副作用管理の面からその薬物の代謝を踏まえた血中濃度も期待されている。

今回私どもはRFPの生物学的測定法他に、2つの異なる化学的測定法で同一検体の血清RFP濃度を求める機会を得たのに乗じ、その得られた3法値を対比した結果、血清RFP測定値について改めてその測定上の方法的考察と評価が問われた。

同一検体で3測定法で求めた各血清RFP定量値は、それぞれの相関分布でかなりのバラツキをみたが、一応期待の相関性は立証された。しかしこの3法値間にはLC法値<BA法値<SE法値とみる明らかな差異が見出され、同じ血清RFP値といっても各々異なる内容含みの定量値であることが明確にされた。

今回試みた各測定法について、まずSE法で求められる定量値は、原理的にRFPのみではなく、その代謝物(desacetyl RFPや3-formyl体など)をも含む点で3法値のうち最も高く、総RFP値とみなすべきものである。一方LC法値はfree RFPの分画測定として真値のものとするならば、これまた3法値のうち最も低い

値となるはずである。とするならば、この両者の差値は代謝物とみなしてよいかもかもしれない。そしてそのことはまた、(SE法値-LC法値)/SE法値、すなわちその差値の割合が代謝の進展する時間経過に伴って明らかに高まる事実によって証拠づけられたかに見える。

またBA法値については、RFPの抗菌活性として求められたものなので、RFPに準じた抗菌力を保持するdesacetyl RFPが共存する血清RFPでは、LC法値より高くSE法値よりは低く提示されて当然であろう。

このような観点から考察すると、これら3法値はその是非の問題ではなく、技法上でそれぞれ再現性の善し悪しが問われながらも、おおむねその意図するものをそれぞれ明確にし、3者3様の意義ある定量値として評価された。

さらにいずれの測定法でも、同条件での血清RFP値が個々で著しく異なることを明示し、その再現性の確認からRFP代謝の個人差の大きさは否定できない。その成因については定かではないが、RFPを初めて投与した際の個人差についてみると、それがRFP内服後3時間までの初期濃度の著差として見出される点で、RFPの初期吸収に係わる因子の介在も無視できないものと思えた。

内服した薬物のその血中濃度をどの時点のものとするかは必ずしも一定していない。RFPの吸収は迅速であるとみられるものの、血清RFP値がpeakとなる時間は、Fig. 9に示すように、その内服後1~3時間に及んで一様ではない。ちなみにRFP内服後の各時間値につきそれぞれの変動係数 $\{(SD/means) \times 100\}$ を求めてみると、Fig. 11に示すごとくそれが3~4時間値で最小となることを認め、さらにまた2, 4および6の各時間値を結ぶ減衰カーブが、Fig. 12にみるごとくその多くがゆるやかに直線的に推移すること、またこれに類似するFureszらの報告¹²⁾等からみて、もし血清RFP値を内服後の一時点で診ようとするならば、未だ高い有効値を示し安定化する4時間値を調べることが至当と考えられた。そしてまたそれに6時間値が求め得られるならば、4と6の2点値を結ぶ直線延長上に1~3時間の最高値が推測されるのみならず、その経時点推移をもうかがい得て好都合と思われた。

また測定された血清RFP値の評価では、測定法による差異の他に、RFPの酵素誘導性の見地から、RFPの初期投与時のものか、継続投与中のものかの鑑別がぜひ必要である⁷⁾。またさらにLC法等によるfree RFP測定法での定量値評価では、その内服後の時間経過で当然のことながら代謝の影響が他の測定法と比べて著しく、したがって極めて低い値が提示されることも承知すべきである。

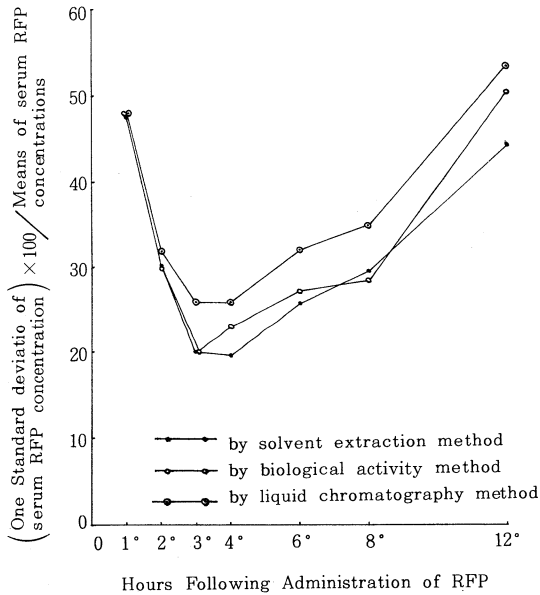


Fig. 11. Distribution rate of the serum concentration in each time after administration of 450 mg RFP.

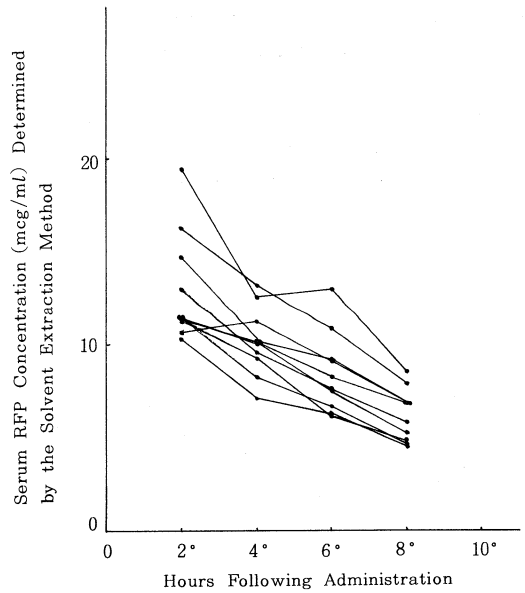


Fig. 12. Serial serum RFP levels following administration of 450 mg RFP.

結 論

文 献

RFP 450 mg 内服後の血清 RFP 濃度を、定量原理を異にする solvent extraction (SE) 法, biological activity (BA) 法と liquid chromatography (LC) 法の 3 方法でそれぞれ定量し、これらを相互に比較吟味し以下の結論を得た。

1) 3 法値間に期待の相関性を認めたものの、各定量値は LC 法 < BA 法 < SE 法の関係を提示し、特に SE 法値と LC 法値の間の大きな差は、両測定法の定量原理からみて RFP 代謝物の関与の有無によるとみなされた。

2) BA 法と LC 法による定量値は、その時の測定条件でやや左右されがちで、その定量値の再現性は SE 法によるものよりやや劣るとみられた。

3) RFP 内服後の血清 RFP 濃度には個人差が見出されるが、特に初期投与時の個人差では、内服当初の吸収の良否で決まるかに見受けられた。

4) RFP の血中濃度は RFP を初めて内服した場合で高く、継続投与ではほぼ半減するのを認めたので、その濃度評価では RFP の投与条件を踏まえてなされることが望まれる。

5) 血中 RFP の濃度検索では、もし一時点値で診るとするならば個々で最も安定した値となる内服後 4 時間値となるが、できればその経時的推移をうかがう上でさらに 6 時間値の測定が望まれる。

- 1) 北本 治, 深谷一太, 友利玄一他: Rifampicin に関する二、三の補足的検討, *The Japanese Journal of Antibiotics*, XXIII-3: 273~275, 1970.
- 2) 五味二郎, 青柳昭雄, 山田幸寛他: Rifampicin に関する基礎的並に臨床的研究, *診療*, 23 (臨 6): 121~124, 1970.
- 3) 工藤 禎, 工藤祐是: Rifamycin-AMP の試験管内実験, *結核*, 44: 296, 1969.
- 4) Boman, G., BorgÅ, O., Hanngren, Å. Å. et al.: Blood levels of rifampicin, PAS and isoniazid after single oral doses separately and in combination in man., *Symposium on Rifampicin*, Edited by J. Toušek and L. Trnka, p.44-47, 1970.
- 5) A cocella, G.: Untersuchung über Metabolismen und Kinetik der Kombination Rifampicin-Isonozid., *Symposium on Rifampicin*, 32-37, 1970.
- 6) 久保博昭, 木下俊夫, 小林良江他: 高速液体クロマトグラフィーによる血中リファンピシンの測定, *分析化学*, 31: 175~179, 1982.
- 7) Salinger, P. L.: Experience with rifampicin at King George V Hospital, *A symposium on rifampicin and current policies in anti-*

- tuberculosis chemotherapy, p.53-62, 1972.
- 8) Seydel, J. K. : Physio-chemical studies on rifampicin, *Antibiotica et Chemotherapia*, 16 : 1-12, 1970.
 - 9) 中川英雄, 砂原茂一 : Rifampicin の人体内代謝 (第一報), *結核*, 48 : 167~176, 1973.
 - 10) 中川英雄 : Rifampicin の人体内代謝 (第二報), *結核*, 62 : 527~547, 1987.
 - 11) 中川英雄 : 人唾液中の rifampicin oxidation catalyst., *Symposium on chemical physiology and pathology*, 11 : 227~234, 1971.
 - 12) Furesz, S., Scotti, R., Pollanza, R. et al. : Rifampicin : A new rifampicin, III Absorption, distribution and elimination in man., *Arzneimittel-Forschung, Drug Research*, 17 : 36-48, 1967.