

である。従って、個々の患者自身のパラメーターを知って投与計画をたてるのが最善の方法である。

以上 pharmacokinetics についてその入門的な所を述べてきたが最後に“サジ加減からの脱却は”は可能であるが、測定(検査)データが無ければ薬物投与が出来なくなるようではならないと考える、すなわちサジ加減の出来る医師にのみ pharmacokinetics は有用な手段として利用可能であると思われる。

参 考 文 献

- 1) 真下啓明, 伊藤隆太, 栗山欣弥, 編: 臨床薬理・薬物療法学, 理工学社, 東京, 1980.
- 2) 山川 清, 谷川原祐介, 共著: マイコンによる薬物速度論入門, 南江堂, 東京, 1983.
- 3) 後藤 茂: 臨床薬物速度論序説, 医歯薬出版, 東

京, 1979.

- 4) 高田寛治: 臨床薬物動態学, 薬業事報社, 東京, 1983.
- 5) 花野 学, 藤田 浩, 栗津荘司, 編著: 薬の体内動態, 講談社サイエンティフィック, 1984.
- 6) Gilman, A.F., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F., Edit: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th Edition, MacMillan Publishing Company, New York, 1985.

司会 最後に時間がありましたら、総合討論もいたしますが、一つ一つご意見もお受けしたいと思います。2 番目「リファンピシンの体内動態について」国立西新潟病院薬剤部の河野晴一先生にお願いしたいと思います。

2) Rifampicin の酵素誘導と時間依存性

国立療養所西新潟病院薬剤科 河 野 晴 一

Rifampicin (RFP) はきわめて強力な肝臓の酵素誘導剤である¹⁾²⁾³⁾。RFP は経口投与でくりかえし投与しつづけると、7日後に消失速度定数が増大し、血中濃度や生物学的半減期が低下するといわれている⁴⁾⁵⁾。初回通過効果による生物学的利用能の減少は RFP 治療に重要な問題となっている。そこで著者は、酵素誘導による血中濃度の低下と時間の関係を明らかにするために、RFP 及びその代謝物 25-desacetyl rifampicin (DR) の血中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、56日間にわたり、経日的に測定し、RFP の pharmacokinetics の特性、肝薬物代謝酵素誘導の影響、初回通過効果について検討し、興味ある知見を得られたので報告する。

実 験 方 法

1) 対 象

国立療養所西新潟病院に入院中の肺結核患者を被験者とした。被験者はすべて以前に RFP を服用していない新入院の患者であり、今後 RFP による治療を必要とした。

入院患者10名(男子8名, 女子2名)の年齢は 38.4 ± 18.6 歳, 体重は 51.1 ± 4.8 kg で、予め、肝機能に異常のないことを確認した後投薬を開始した。

2) 投与量および投与方法

RFP (リファジン®) 3 カプセル(全量 450mg) を朝食前 30min に服用させた。なおイソニアジド(INH) 400mg を朝食後 30min に服用している。

3) 採血日および採血時間

初回治療日, 14日目, 21日目, 28日目および56日目に、服用前と服用後1, 2, 4, 8h に肘静脈から採血した。採血量は1回あたり1.0ml で、採血後2~3h 放置し、3,000 rpm で10分間遠心後、血清を採取し、試料とした。試料は測定まで2~5°C で保存した。

4) 測定方法

血清中 RFP 並びにその代謝物である DR 濃度は HPLC を用いて、久保らの方法により duplicate で測定した。装置は Waters 社の M-45 Solvent Delivery System, U6K injector, 相馬光学の S-310A UV 検出器を用い、カラムには、Waters μ -Bondapak C₁₈ (粒子径 10 μ m, 3.9mm \times 30cm I.D.) 逆相充填カラムを使用した。測定波長は 340nm に設定した。移動相は、0.01M 酢酸ナトリウムを含む38%アセトニトリル溶液を酢酸で pH7.0 に調整したものを使用し、流速は 1.0ml/min で行った。

5) 解析法

a) One-compartment Open Model による血清中 RFP 濃度の解析

一次吸収過程により RFP が吸収され、かつその体内分布が、one-compartment open model により表わすことができると考えた場合、血清中 RFP 濃度 C と時間 t の間に次の関係式が成立する。

$$C = A (e^{-Ke \cdot t} - e^{-Ka \cdot t}) \dots \dots \dots (\text{Eq. 1})$$

ただし、Ke は消失速度定数、Ka は吸収速度定数である。

Eq. 1 にデータをあてはめて、繰返しを含む非線形最小二乗法により、各パラメータを求めた。

パラメータ A は

$$A = \frac{Ka \times F \cdot D}{Vd (Ka - Ke)} \dots \dots \dots (\text{Eq. 2})$$

ただし、F・D は吸収量、Vd はみかけの分布容積である。みかけの分布容積 Vd は Eq. 3 であらわされる。

$$Vd = \frac{Ka \times F \cdot D}{A (Ka - Ke)} \dots \dots \dots (\text{Eq. 3})$$

Total body clearance Cl_{tot} は

$$Cl_{tot} = \frac{Vd}{F \cdot Ke} \dots \dots \dots (\text{Eq. 4})$$

であらわされ、Vd、 Cl_{tot} については100%吸収を仮定した。

また、 $t=0-480\text{min}$ の area blood concentration curve (AUC) は台形則により算出した。

6) 初回通過効果の解析

Gibaldi らが、初回通過効果の程度、すなわち経口剤の到達すべき生物学的利用能の上限を予測する方法として次の式を示している。

$$f = \frac{\text{flow rate}}{\text{flow rate} + [\text{dose}/(\text{area})_2]} \dots \dots \dots (\text{Eq. 5})$$

$$\text{初回通過効果} = (1 - f) \times 100 \dots \dots \dots (\text{Eq. 6})$$

ただし、f=生物学的利用能の上限、 $(\text{area})_2$ =経口で投与された場合の AUC 値である。Flow rate=ヒトの肝血流(今回は1.5l/minとして計算した)。

なお a), b) の解析は、パーソナル・コンピュータ(NEC PC 8801)を用いて行った。

結 果

1) Cmax と時間の関係

初回治療日: $12.2 \pm 2.4 (\text{Mean} \pm \text{SE}) \mu\text{g/ml}$, 14日目: $9.2 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$, 21日目: $7.3 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ と投与21日目までは漸次減少し、それ以後は28日目: $7.5 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$,

56日目: $6.7 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ と steady-state の傾向を示した。

2) AUC (0→480min) と時間との関係

初回治療日: $49.0 \pm 8.2 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 14日目: $36.4 \pm 5.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 21日目: $26.4 \pm 4.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と漸次減少し、それ以後は28日目: $25.4 \pm 4.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 56日目: $27.8 \pm 8.7 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と steady-state の傾向を示した。

3) 代謝物の DR の AUC (0→480min) と時間との関係

代謝物の DR の AUC と時間の関係は RFP の AUC との関係と同様の傾向を示した。すなわち、初回治療日: $8.8 \pm 1.6 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 14日目: $4.7 \pm 0.9 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 21日目: $3.4 \pm 0.7 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と漸次減少し、それ以後では、28日目: $3.4 \pm 0.6 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 56日目: $3.8 \pm 0.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と steady-state の傾向を示した。

4) 生物学的半減期と時間との関係

初回治療日: $2.4 \pm 0.3\text{h}$, 14日目: $2.9 \pm 0.4\text{h}$, 21日目: $2.1 \pm 0.3\text{h}$, 28日目: $2.9 \pm 0.5\text{h}$, 56日目: $3.1 \pm 0.6\text{h}$ と初回治療日以降増加—減少—増加の過程をとり、21日目以降 steady-state の傾向を示した。

5) みかけの分布容積 (Vd) と時間との関係

初回治療日: $0.78 \pm 0.14 (\text{l/kg})$, 14日目: $1.26 \pm 0.31 (\text{l/kg})$, 21日目: $1.38 \pm 0.33 (\text{l/kg})$, 28日目: $1.99 \pm 0.43 (\text{l/kg})$, 56日目: $1.88 \pm 0.54 (\text{l/kg})$ と初回治療日より21日目まで徐々に増加の傾向を示し、以後、steady-state となった。

6) トータル・クリアランス (Cl_{tot}) と時間との関係

初回治療日: $0.33 \pm 0.04 (\text{l/kg/h})$, 14日目: $0.30 \pm 0.05 (\text{l/kg/h})$, 21日目: $0.51 \pm 0.15 (\text{l/kg/h})$, 28日目: $0.51 \pm 0.01 (\text{l/kg/h})$, 56日目: $0.40 \pm 0.07 (\text{l/kg/h})$ と初回治療日より増加の傾向を示し、以後、steady-state となった。

7) 初回通過効果と時間との関係

初回治療日: $11.2 \pm 1.6 (\%)$ 14日目: $14.4 \pm 2.1 (\%)$, 21日目: $19.4 \pm 4.1 (\%)$, 28日目: $20.9 \pm 3.0 (\%)$, 56日目: $17.7 \pm 2.2 (\%)$ と初回治療日より21日目まで徐々に増加し、以後 steady-state となった。

それぞれのパラメータは APAS (automated pharmacokinetic analysis system) という会話形式で行うプログラムを用いて解析された。アルゴリズムは、ガウス・ニュートン法を用い、データの重みを1、数値微分のきざみを0.0001とした

考 察

酵素誘導により薬物代謝が促進され、薬物のトータル・クリアランスが大きくなり、また C_{max} が低下することはファルマコキネティックスの観点からはきわめて重要であり、また臨床上からみても、酵素誘導により、ファルマコダイナミクスと持続時間が低下する現象はかなり重要である。

RFP は薬物代謝酵素系を活性化して、自己誘導、外部誘導そして交叉誘導などをおこして、個々の被験者におけるファルマコキネティックスのパラメータ値に著しい差が認められる。また酵素誘導は生体の恒常性を制御する一因子であり、その速度は用量依存性である。

RFP の患者血中濃度と経時的投与期間の関係は「体

内分布耐性」という現象が考えられる。この現象は明らかに消失過程の変動に関係しており、血中濃度は薬物投与初期段階における方がその後のそれに比較して高いことがよくあり、これは耐性の現象を証明する1つのモデルである。

吸収に関するパラメータとしての C_{max} , RFP の AUC および DR の AUC が経時的投与期間に対して減少-steady-state の傾向を示し、一方 V_d , Cl_{tot} , 初回通過効果が増加-steady-state の傾向を示すことは、とりもなおさず、RFP のファルマコキネティックスは初回治療日より21日目頃に「体内分布耐性」を示すことが推測される。 $t_{1/2}$, K_e 値はこの時期に大きく動揺している。

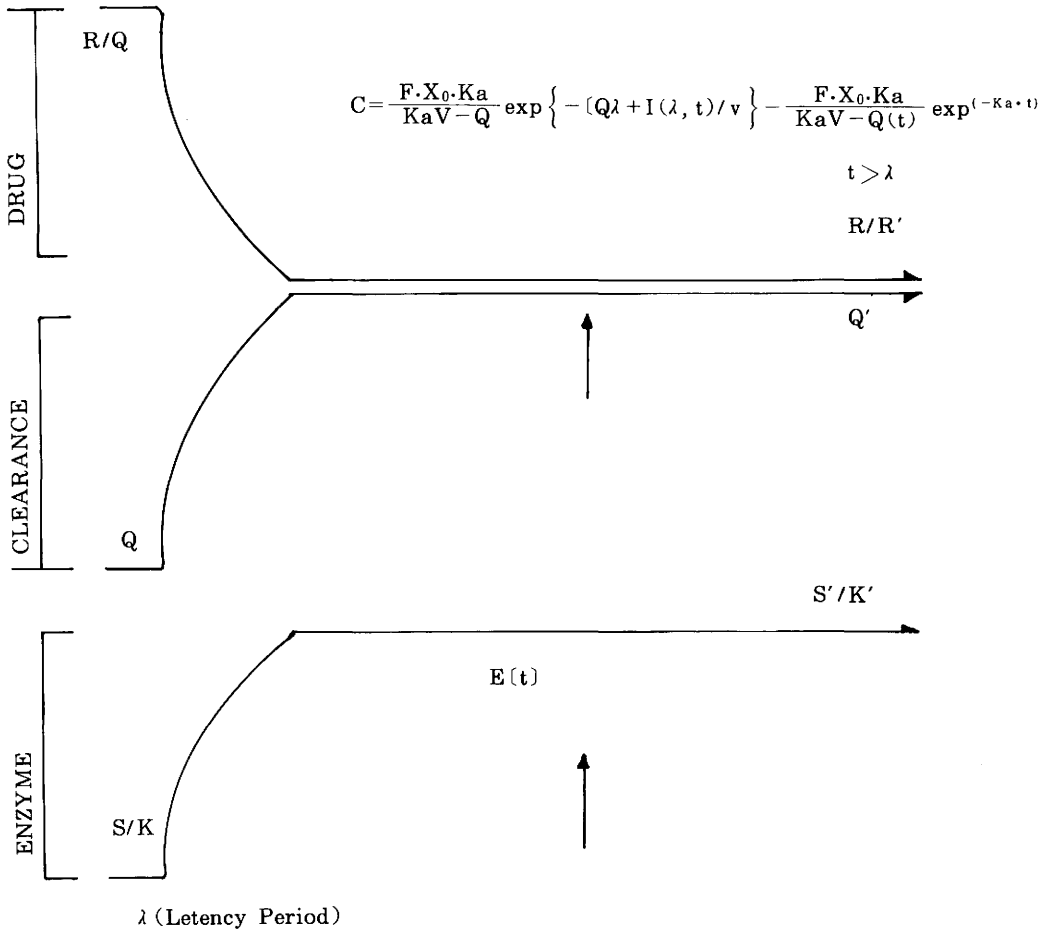


Fig. 1 Relationship between increase in enzyme level, ($E(t)$), and the corresponding increase in clearance, $Q(t)$ and decrease in blood concentration

このように RFP のファルマコキネティクスは初回治療日より21日頃「体内分布耐性」を現し、投与期間依存性のキネテックスであることが示唆された。RFP は初回通過効果のため、450mg (3カプセル) を単回投与しなければならず、結核菌の増殖期間が非常に長いため、1日1回の投与でよいとされてきた。しかしながら、このように、投与期間依存性のキネテックスを示し、「体内分布耐性」のある薬物の投与には、十分な配慮が必要ではないかと思われる。著者は RFP 投与後21日目以降に血中濃度モニタリングを実施し、その結果をもとに臨床症状との関係を考察し、投与計画を立てるべきであるとする。(Fig. 1 参照)

参 考 文 献

1) Breimer, D.D., et al.: *Europ J. Clin Phar-*

macol, 7: 217~225, 1974.

2) Kenny, M.T., et al.: *Drug Metab Rev.*, 12: 159~218, 1981.

3) Acocella, G., et al.: *Clin Pharmacokin*, 3: 108~127, 1978.

4) Kohno, H., et al.: *Yakugaku Zasshi*, 14: 884~888, 1984.

5) Loos, U.E., et al.: *Klin Wochenschr*, 63: 1205~1211, 1985.

司会 どうも有難うございました。次の2題は MTX になりますが、3番目の「MTX の代謝と血中濃度測定」について県立ガンセンター 検査室の佐藤先生お願いいたします。

3) MTX の代謝と血中濃度測定

新潟県立ガンセンター新潟病院化学検査室 佐藤 豊二・豊島 英一

村木 幸子・高橋 毅

池田 孝和

同 現 生理検査室 西 勢津子

同 整 形 外 科 堀田 利雄

同 小 児 科 浅見 恵子

同 薬 剤 科 高橋 栄一・斉藤 直也

現 新潟県立新発田病院化学検査室 小川真知子

略 語 表

MTX	: methotrexate
DHFR	: dihydrofolate reductase
Ig	: immunoglobulin
FH ₂	: dihydrofolate
APA	: 4-amino-4-deoxy-N ¹⁰ -methylp- terioic acid
MTX Gn	: MTX polyglutamates
7-OH-MTX	: 7-hydroxy-MTX
G6PD	: Glucose-6-phosphate dehydroge- nase
G6P	: Glucose-6-phosphate
NAD	: nicotinamide adenine dinucleotide
NADH	: NAD reduced form
6PG	: 6-phosphogluconate
OD ₃₄₀	: optical density at 340nm
RA	: residual activity

当院整形外科では、1978年の12月より、小児骨肉腫の患者に、MTX 大量療法を開始した。MTX は腎障害や肝障害などの副作用を伴うことがあるため、血中 MTX 濃度測定が必要とされている。そのため、化学検査室では、血中 MTX 濃度測定の準備と、MTX の代謝、薬理作用、副作用などについて最小限の知識を得ることに、急を要した。

1979年からは、当院の小児科でも白血病の患者に MTX 大量療法を始めた。

ここでは、MTX 大量療法を開始した当時の我々の乏しい知識に、最近の知見などを多少加えて、次のことを記す。

- 1) MTX について一般的なこと。
 - 2) 血中 MTX の測定法。
 - 3) 血中 MTX 測定時に注意すべきこと。
 - 4) その他。
- 3) では、検査室側に重点をおいて記す。