リファンピシン服用者における 各種糖質コルチコイド代謝動態の比較

慶應義塾大学医学部内科学教室

(指導: 本間光夫教授)

川 合 眞 一

A Comparative Study of the Accelerated Metabolism of Cortisol, Prednisolone and Dexamethasone in Patients under Rifampicin Therapy

Shinichi KAWAI

Department of Internal Medicine
School of Medicine, Keio University
Tokyo, Japan
(Director: Prof. Mitsuo Homma)

Although rifampicin (RFP) is known to be one of the potent hepatic microsomal enzyme inducers, little has been reported about the detailed pharmacokinetics of glucocorticoids in patients under RFP therapy. In this paper, the metabolism of cortisol, prednisolone and dexamethasone were investigated comparatively by simultaneous injection of these glucocorticoids.

Eleven patients under RFP therapy, including 7 with tuberculosis together with collagen diseases and 4 with tuberculosis alone, were studied. Sixteen normal volunteers and 4 patients with collagen diseases not under RFP therapy were also examined as controls. After 1 mg of betamethasone was administered orally on the previous night for the suppression of endogenous cortisol, a mixed solution of 1mg each of cortisol, prednisolone and dexamethasone was given intravenously. Plasma steroid levels of periodically collected blood samples were determined by respective radioimmunoassay after extraction with dichloromethane and purification by paper chromatography.

Half-times of plasma disappearance ($t_{1/2}$), metabolic clearance rates (MCR) and total apparent distribution volumes (V) of these glucocorticoids were calculated using the single compartment model.

The mean values of $t_{1/2}$ of cortisol, prednisolone and dexamethasone in patients with collagen diseases under RFP therapy were 1.8 ± 0.3 (Mean $\pm$ SD) ($p < 0.05$), 1.4 ± 0.2 ($p < 0.001$) and 1.3 ± 0.3 hours ($p < 0.001$), respectively, which were significantly shortened when compared with normal subjects (cortisol, 2.1 ± 0.2 ; prednisolone, 2.5 ± 0.7 ; dexamethasone, 3.5 ± 1.0 hours). The MCR of cortisol, prednisolone and dexamethasone in these patients

were 139 ± 57 , 141 ± 53 ($p < 0.01$) and 722 ± 137 l/day/m² ($p < 0.001$), respectively, which were increased when compared with normal subjects (cortisol, 114 ± 20 ; prednisolone, 75 ± 25 ; dexamethasone, 153 ± 45 l/day/m²). The metabolism of these glucocorticoids in patients with collagen diseases under RFP therapy were also accelerated when compared with those in patients with collagen diseases not under RFP therapy.

The t_{1/2} of cortisol, prednisolone and dexamethasone in patients with tuberculosis alone under RFP therapy were 1.3 ± 0.3 ($p < 0.001$), 1.4 ± 0.5 ($p < 0.01$) and 1.2 ± 0.3 hours ($p < 0.001$), respectively, which were significantly shortened when compared with normal subjects. The MCR of prednisolone and dexamethasone in these patients were significantly increased (136 ± 72 , $p < 0.05$ and 868 ± 226 , $p < 0.001$ l/day/m²) when compared with normal subjects.

When these data were expressed as percent of mean values in normal subjects, the mean %-t_{1/2} of cortisol, prednisolone and dexamethasone were 86%, 56% and 37%, and the mean %-MCR were 122%, 188% and 472%, respectively, in patients with collagen diseases under RFP therapy. The mean %-t_{1/2} of these glucocorticoids in patients with tuberculosis alone under RFP therapy were 62%, 56% and 34%, and the mean %-MCR were 105%, 181% and 567%, respectively.

The V of these glucocorticoids in patients under RFP therapy were almost the same as normal subjects except for that of dexamethasone, which was about twice as much as normal in patients both with or without collagen diseases.

Five patients who were examined again after discontinuance of RFP showed normalization of this accelerated metabolism of prednisolone and dexamethasone.

It may be concluded that marked differences in the degrees of accelerated metabolism between these glucocorticoids, the order of which was dexamethasone, prednisolone and cortisol, were observed in patients under RFP therapy. These results are very important in the concurrent use of glucocorticoid and RFP, especially when the tuberculosis therapy is needed in patients with collagen diseases under glucocorticoid therapy, or when the evaluation of negative feedback control of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis is required in patients under RFP therapy.

結 言

糖質コルチコイド剤の大量投与はときに副作用として重篤な感染症合併を引き起こす。結核の合併、増悪を来す症例も稀ならず経験するが^{11) 30) 41)}、この場合抗結核剤の併用投与が必須となる。一方、強力な抗結核剤であるリファンピシン(RFP)は従来より抗てんかん剤などと同様、肝ミクロソーム酵素誘導剤であることが知られ³⁷⁾、その併用により糖質コルチコイド剤の効果が減弱したとする報告が少なくない^{4) 9) 14) 24) 27) 45)}。しかし、糖質コルチコイドはその種類により代謝経路が異なるため^{5) 12) 13) 32) 34) 40) 46)}、病態による代謝動態の変化も異なる可能性が考えられるが、この様な観点からRFP服用者における糖質コルチコイド代謝を詳細に検討した報告はない。そこで、RFP服用者に

おける糖質コルチコイド代謝の変動の臨床的意義を明らかにする目的で、各種糖質コルチコイド剤の同時負荷によりそれらの代謝動態を比較分析した。

対象ならびに方法

1. 対象症例

対象は表1に示した結核またはその疑いにてRFPを服用した膠原病7例、非膠原病4例、RFP非服用膠原病4例および正常人16例とした。RFP服用患者は全例本剤450mgを連日朝食前1回内服し、糖質コルチコイド代謝試験施行日までのRFP投与期間は表の如く1～21週とさまざまであった。対象例の肝機能検査は薬剤性肝障害を合併した症例7では検査当日の血清GOT, 80 K.U., GPT, 54 K.U.であったが、他の全症例は正常であった。また膠原病のため蛋白尿など腎症状を呈した症例は少なくなかったが、血清クレアチニン値は症例2の3.7mg/dlが最高で、高度腎不全患者はなかった。なお、対象とした膠原病患者は全例治療のためさまざまな量のプレドニソロンを投与されていた。

正常人16例は男性9例、女性7例で、年齢は19歳より32歳まで、平均 23 ± 5 (SD) 歳であった。全例血清GOTとGPT値は正常で、血清アルブミンおよびクレアチニン濃度は各々平均 5.0 ± 0.3 g/dl, 0.9 ± 0.2 mg/dlであった。

Table 1. The clinical data of patients studied.

CASE (no.)	AGE,SEX	DIAGNOSIS	RFP		PREDNI- SOLONE (mg/day)	SERUM	
			ON (W.)	OFF (W.)		ALB. (g/dl)	CR. (mg/dl)
A. Collagen diseases under RFP therapy							
1.	37,F	Overlap syndrome, P.Tb.sus.	3	2	23	4.0	0.6
2.	37,M	SLE, P.Tb.sus.	1	33	50	3.1	3.7
3.	46,F	MCTD, At.M.	1.3	8	9	3.6	0.9
4.	58,F	SLE, P.Tb.	1.4	2	27	3.8	0.8
5.	35,M	SLE, P.Tb.	8	-	13	4.0	2.3
6.	27,F	SLE, P.Tb.	21	-	60	3.3	0.7
7.	21,F	SLE, Tb.Me.sus.	1.9	-	20	4.8	0.7
B. Others under RFP therapy							
8.	21,F	Tb.Pleu.	7	5	0	4.7	0.8
9.	26,M	P.Tb.	9	-	0	5.0	1.2
10.	21,M	P.Tb.	13	-	0	5.0	1.1
11.	27,F	Tb.Me.sus.	7	-	0	4.6	0.8
C. Collagen disease not under RFP therapy							
12.	48,F	SLE	-	-	45	3.9	0.9
13.	26,F	SLE	-	-	36	3.8	0.9
14.	29,F	SLE	-	-	20	2.3	1.8
15.	33,F	SLE	-	-	16	2.3	2.3

RFP=rifampicin; ALB.=Albumin; CR.=Creatinine; RFP ON=Duration under RFP therapy (weeks); RFP OFF=Duration after discontinuance of RFP(weeks); SLE=Systemic lupus erythematosus; P.Tb.=Pulmonary tuberculosis; sus.=suspected; MCTD=Mixed connective tissue disease; At.M.=Atypical Mycobacteriosis; Tb.Me.=Tuberculous Meningitis; Tb.Pleu.=Tuberculous Pleurisy.

2. 方 法

1) 試 薬

標準として用いたステロイドおよびその誘導体はすべてSigma社製を用いた。また牛血清アルブミン(BSA)はSigma社製, carboxymethoxylamine hemihydrochlorideは半井化学薬品より購入した。 $[1, 2]-^3\text{H}$ コルチゾール(40 Ci/mmol), $[2, 4, 6, 7]-^3\text{H}$ プレドニソロン(50 Ci/mmol), $[1, 2, 4]-^3\text{H}$ デキサメサゾン(40 Ci/mmol), $[1, 2, 4]-^3\text{H}$ ベータメサゾン(32 Ci/mmol)および $[4]-^{14}\text{C}$ コルチゾール(55.5 mCi/mmol)は、いずれもAmersham International社製を用いた。

2) 抗糖質コルチコイド抗体の作製

デキサメサゾンおよびベータメサゾンより各々Johnsonら²⁰⁾の方法に準じてdexamethasone-3-carboxymethyloxime (D-3-O)およびbetamethasone-3-carboxymethyloxime (B-3-O)を合成した。次にErlangerら¹⁰⁾の方法に準じ, cortisol-21-hemisuccinate (F-21-H), prednisolone-21-hemisuccinate (P-21-H), D-3-OおよびB-3-Oを各々mixed anhydride法によりBSAと結合した。

生理的食塩水1 mlで溶解した1 mgの各糖質コルチコイド-BSA結合物とフロインド完全アジュバント1 mlとを乳化し, 3 Kgの雌成熟家兎の背部皮内数ヶ所に注射した。計16羽を免疫し, 2回目以降の注射は抗原を0.5 mgとし, 1ヶ月の間隔で2~3回のブースターを施行した。最後の注射より10日を経た後に耳静脈より採血し, 分離した血清の一部を0.1%アジドナトリウム添加の後4℃に保存し, 残りは-20℃に凍結した。

各抗血清の力価は家兎により異なり, 結局以下の実験に用いた抗血清の最終稀釈はコルチゾール, 1:40,000, プレドニソロン, 1:20,000, デキサメサゾン, 1:46,000およびベータメサゾン, 1:10,000であった。

3) 血漿コルチゾール, プレドニソロンおよびデキサメサゾン濃度測定法

(i) 分離法

血漿1 mlに回収率測定用の ^{14}C -コルチゾール, 600 dpm, ^3H -プレドニソロン, 10,000 dpmおよび ^3H -デキサメサゾン, 10,000 dpmを含むメタノール150 μl と水0.5 mlを添加の後, 塩化メチレン10 mlで抽出した。陰圧にて蒸発乾固した検体は, 東洋濾紙no. 51 (1.8×44 cm)上で, ベンゼン:メタノール:酢酸エチル:水(1:1:0.1:1)系にて25℃, 16時間展開した。Rf値はプレドニソロン0.43, コルチゾール0.53, デキサメサゾン0.59であった。濾紙は展開後同時に流した標準ステロイドの位置から, コルチゾールおよびデキサメサゾン分画付近は1 cm幅, プレドニソロン分画付近は2 cm幅に連続して切断し, 各切片をメタノール1 mlで溶出した。この0.4 mlをシンチレーションバイアルにとり, Aquazol-2(New England Nuclear社)8 mlを加え, Aloka LSC-653(アロカ社)にて放射活性を計測した。放射活性の各項目値の分画を各糖質コルチコイド分画とし, その放射活性より回収率を求めた。また残りを以下の各糖質コルチコイド濃度の測定に用いた。なお, この回収率の平均値はコルチゾール, 21.9 ± 8.2 (SD)%, プレドニソロン, 38.4 ± 14.1 %, デキサメサゾン, 21.6 ± 7.3 % (n=54)であった。

(ii) ラジオイムノアッセイ(RIA)

1.3×7.2 cmのプラスチック試験管(塩野義製薬)に, 検体の各糖質コルチコイド分画メタノール溶出液より25~100 μl をとり, 窒素ガスにて蒸発乾固した。6,000 dpmの ^3H 標識糖質コルチコイド

と抗血清はいずれも0.2% BSA, 0.06%ペプシン処理ヒトガンマグロブリン(ヘキストジャパン)を加えたpH 7.4, 0.05 Mのホウ酸緩衝液で溶解, または希釈した。各々の200 μ lを試験管内に加え混合した後に4 $^{\circ}$ C, 16時間インキュベートした。次に0.5%デキストラン T70と0.5%活性炭末を生理的食塩水中で4 $^{\circ}$ Cにて攪拌し作製した, デキストラン炭末溶液200 μ lを加えた。4 $^{\circ}$ C, 15分間のインキュベートの後に4 $^{\circ}$ C, 2,800 rpm, 15分間遠沈し, 上清の一部をとってAquazol-2を加え, シンチレーションカウンターにて放射能を計測した。

血漿糖質コルチコイド濃度はRIAの成績を回収率で補正して算出した。また, RIAはすべてデュプリケートで行なった。

4) 糖質コルチコイド代謝試験

コルチゾール, プレドニソロンおよびデキサメサゾン各1 mgを0.25 mlのエタノールに溶解し, 無菌的にガラスアンプルに封入して検査日まで-20 $^{\circ}$ Cに保存した。

被検者には前夜11時に内因性コルチゾール抑制のためベータメサゾン(第一製薬)1 mgを経口投与した。検査日朝9時, 3種類の糖質コルチコイドのエタノール溶液を30 mlの生理的食塩水に混合し, 約1分間かけて静脈内注射した。注射前および注射後1時間毎, 5時間にわたりヘパリン添加注射器にて血液を採取し4 $^{\circ}$ Cにて速やかに分離した血漿は測定まで-20 $^{\circ}$ Cに保存した。

前述の方法にて測定した各糖質コルチコイド血漿濃度は横軸に時間をとった片対数グラフに表わし, 最小自乗法で回帰した減衰曲線より血漿消失半減期($t_{1/2}$), single compartment model による metabolic clearance rate (MCR) および見かけの分布容(V)を求めた⁴⁾。MCR およびVは体表面積で補正した成績を示した。

糖質コルチコイド代謝試験当日の負荷前コルチゾール濃度は, 前夜のベータメサゾン1 mg投与により正常人では0.7~1.4 μ g/dlの範囲で平均 0.9 ± 0.2 (SD) μ g/dlに全例抑制された。また後述する症例を除いた対象症例も同様に0.1~1.6 μ g/dlに抑制された。Jamesら¹⁹⁾はデキサメサゾン1 mg/時間の速さで静脈内投与した場合, 投与直後より内因性コルチゾールの分泌は殆ど完全に抑制されたと報告していることから, これらの症例では各種糖質コルチコイド負荷後, 内因性コルチゾールも注射したコルチゾールと同様の率で減衰したと仮定してMCRおよびVを求めた。

一方, RFP服用者中, 症例7, 8, 10および11では負荷前コルチゾール濃度が8.2~12.6 μ g/dlと抑制されなかった。これらの症例では各種糖質コルチコイド負荷後の血漿コルチゾール濃度が片対数グラフ上で直線的に減衰したため $t_{1/2}$ のみ求めたが, MCR およびVに関しては誤差が大きいものと考え算出しなかった。

検査前の血漿プレドニソロン濃度はプレドニソロン投与症例で測定されたが, いずれも0.3 μ g/dl未満であり, プレドニソロン代謝のパラメーターの計算には影響しなかった。また検査前デキサメサゾン濃度は対象症例でいずれも測定されなかった。

正常人5例は3種の糖質コルチコイド中コルチゾールとデキサメサゾン, 正常人3例とRFP服用膠原病1例はプレドニソロンとデキサメサゾンのみの代謝を検討した。また, 今回各糖質コルチコイド注射液アンプルのロット間に多少の濃度差を認めたため, 注射液の糖質コルチコイド濃度を血漿と同様に測定し, 代謝のパラメーターを計算したが, 正常人の1~5番に関しては注射液の保存がなく, 正確にMCRおよびVを計算できなかったために $t_{1/2}$ のみの検討とした。

各群間の統計学的な有意差の検定はStudent t検定を用いた。また同一症例における代謝のパラメーターの変動は, 対応のある場合のWilcoxonの検定を用いた。

Fig. 1. Ultraviolet spectra of glucocorticoid derivatives and BSA conjugates in 0.05M Tris buffer, pH 8.4. The curve composed of broken line was obtained by subtracting the optical density of BSA from that of each steroid-BSA conjugate. Concentration of steroid derivative was 5×10^{-5} M and that of steroid-BSA conjugate or BSA was 100 mg/l.

Fig. 2. Displacement curves of antisera raised against cortisol, prednisolone, dexamethasone and betamethasone. Abbreviations: F = cortisol; E = cortisone; B = corticosterone; THF = tetrahydrocortisol; THE = tetrahydrocortisone; T = testosterone; E2 = 17β -estradiol; Pro = progesterone; Δ' F = prednisolone; Δ' E = prednisone; Me Δ' F = 6α -methylprednisolone; Dex = dexamethasone; Beta = betamethasone.

成績

1. 糖質コルチコイド-BSA 結合物

作製したD-3-OおよびB-3-Oには各々遊離のデキサメサゾンおよびベータメサゾンを殆ど含まないことを、塩化メチレン：アセトン：酢酸(70：29：1)の薄層クロマトグラフィーにて確認した。

図1上段に示したF-21-H, P-21-H, D-3-OおよびB-3-Oの各吸光度曲線は, mixed anhydride法により各々をBSAと結合したところ下段に示した各吸光度曲線に変化した。これよりBSAの吸光度を差し引くと破線の如く, 上段に示した各糖質コルチコイド誘導体の吸光度曲線にほぼ一致した。この成績より計算すると, BSA 1分子に対してF-21-H, 24分子, P-21-H, 22分子, D-3-O, 24分子, B-3-O, 21分子が結合したと推定された。

2. 抗糖質コルチコイド抗体の特異性

各抗血清の種々のステロイドによる置換曲線を図2に示した。(A)の抗コルチゾール抗体はコルチゾンに38.0%, プレドニソロンに26.2%交叉した。(B)の抗プレドニソロン抗体はコルチゾールに対し10.8%交叉した。一方, (C)の抗デキサメサゾン抗体は各種内因性および合成ステロイドといずれもわずかな交叉しか認めず, 最大のベータメサゾンで5.0%であった。(D)の抗ベータメサゾン抗体はデキサメサゾンに対して40.0%交叉した。

Table 2. Plasma steroid levels and coefficients of variation (C.V.) of assays.

		Intraassay variation (n=8)	Interassay variation (n=5)
cortisol	($\mu\text{g/dl}$)	3.82 $\pm$ 0.28*	6.10 $\pm$ 1.02
C.V.	(%)	7.3	16.7
prednisolone	($\mu\text{g/dl}$)	2.21 $\pm$ 0.19	5.03 $\pm$ 0.78
C.V.	(%)	8.6	15.5
dexamethasone	($\mu\text{g/dl}$)	1.96 $\pm$ 0.19	2.28 $\pm$ 0.23
C.V.	(%)	9.7	10.1

*=Mean $\pm$ SD

3. 測定法の感度, 精度および特異性

測定感度はコルチゾール, プレドニソロン, デキサメサゾンいずれも血漿濃度として0.1~0.3 $\mu\text{g/dl}$ であった。また測定内変動係数は10%未満, 測定間変動係数は17%未満であった(表2)。

本測定法の特異性を検討するため, 副腎腺腫によるクッシング症候群患者, およびプレドニソロン, デキサメサゾンあるいはベータメサゾン服用後の汎下垂体機能低下症患者の血漿中各種糖質コルチコイド濃度を測定し, 表3に示した。この成績より本測定系は, 相互の糖質コルチコイドまたはその代謝物, あるいは前夜のベータメサゾン投与の影響を受けないことが判明した。

4. 各種糖質コルチコイドの代謝動態

1) プレドニソロン治療抵抗性を呈したRFP服用膠原病症例

プレドニソロン治療により寛解していた膠原病患者(症例1)に肺結核症合併を疑いRFPを投与したところ膠原病症状が再燃し, RFP中止により寛解した²⁰⁾。図3にRFP投与中(実線)と中止2週後(破線)に行なった糖質コルチコイド代謝試験の成績を示した。プレドニソロンの $t_{1/2}$ はRFP中

止により1.6より2.0時間に延長し, MCR も208より117 l/日/m²に減少した。デキサメサゾンの $t_{1/2}$ も RFP 投与中0.8時間と著明に短縮していたが, RFP 中止後1.3時間に延長し, MCR も760より221 l/日/m²に減少した。これに対し, コルチゾール代謝は RFP 中止後に軽度亢進する傾向を示した。

Table 3. Plasma cortisol, prednisolone and dexamethasone levels in an untreated patient with Cushing's syndrome and two patients with panhypopituitarism after oral administration of 5 mg of prednisolone, dexamethasone or 1 mg of betamethasone.

Patients		Plasma levels of steroids (μg/dl)		
		cortisol	predni- solone	dexame- thasone
C.T.	Cushing's syndrome due to adrenal adenoma	18.4	<0.1	<0.1
H.T.	Panhypopituitarism 2.5 h after 5 mg of prednisolone	<0.1	8.1	<0.1
Y.S.	Panhypopituitarism 2.5 h after 5 mg of dexamethasone	<0.1	<0.1	7.6
H.T.	Panhypopituitarism 10 h after 1 mg of betamethasone	<0.1	<0.1	<0.1

	CORTISOL		PREDNISOLONE		DEXAMETHASONE	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
RIFAMPICIN	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
$t_{1/2}$ (h)	1.9	1.5	1.6	2.0	0.8	1.3
MCR (l/day/m ²)	224	252	208	117	760	221
V (l/m ²)	25	22	20	14	34	17

Fig. 3. Half-times of plasma disappearance ($t_{1/2}$), metabolic clearance rates(MCR) total apparent distribution volumes(V) and plasma disappearance curves of cortisol, prednisolone and dexamethasone in a patient (no.1) before (+, ●—●) and after (-, ○-----○) the discontinuance of rifampicin therapy.

Table 4. The half-times of plasma disappearance ($t_{1/2}$), metabolic clearance rates(MCR) and total apparent distribution volumes (V) of cortisol, prednisolone and dexamethasone in normal subjects.

case (no.)	cortisol			prednisolone			dexamethasone		
	$t_{1/2}$ (h)	MCR (dl)	V (dl)	$t_{1/2}$ (h)	MCR (dl)	V (dl)	$t_{1/2}$ (h)	MCR (dl)	V (dl)
1.	1.5						3.5		
2.	2.0						3.5		
3.	2.0						3.8		
4.	1.8						5.1		
5.	2.1						5.1		
6.	2.1	105	13	2.1	61	8	2.7	126	20
7.	2.2	107	14	1.9	65	7	2.5	154	23
8.	2.1	99	13	2.2	58	8	2.2	159	21
9.				2.1	91	11	3.8	98	22
10.	2.1	86	11	2.2	85	11	2.2	201	26
11.	2.3	132	19	3.5	39	8	5.8	97	34
12.	2.3	112	15	2.3	68	10	3.2	127	25
13.	2.3	125	18	3.7	77	17	3.6	166	36
14.	1.9	147	17	2.0	54	6	3.4	119	24
15.				3.3	102	20	3.1	226	42
16.				2.4	126	18	2.8	210	35
Mean	2.1	114	15	2.5	75	11	3.5	153	28
SD	0.2	20	3	0.7	25	5	1.0	45	7

$\text{dl} = \text{l/day/m}^2$; $\text{dl} = \text{l/m}^2$.

2) 正常人

表4に正常人志願者におけるコルチゾール、プレドニソロンおよびデキサメサゾンの $t_{1/2}$, MCRおよびVの成績を示した。

3) RFP服用膠原病患者(A群)

表5のAに示した如く, RFP服用膠原病患者の $t_{1/2}$ 平均値はコルチゾール, 1.8 ± 0.3 (SD) ($P < 0.05$), プレドニソロン, 1.4 ± 0.2 ($P < 0.001$), デキサメサゾン, 1.3 ± 0.3 時間 ($P < 0.001$)と, 正常人対照と比較するといずれも有意に短縮していた。またコルチゾールのMCRは 139 ± 57 l/日/ m^2 と増加傾向を示し, プレドニソロンは 141 ± 53 ($P < 0.01$), デキサメサゾンは 722 ± 137 l/日/ m^2 ($P < 0.001$)と, いずれも有意に増加していた。

デキサメサゾンのVは 55 ± 16 l/ m^2 と正常人に比べて有意に増加していたが, 他の糖質コルチコイドのVは正常人と変わらなかった。

各症例における $t_{1/2}$, MCRおよびVを, 正常人平均値に対する比率で表わした(図4, 黒丸)。A群の $t_{1/2}$ 平均値は正常人平均値と比較してコルチゾール, 86%, プレドニソロン, 56%, デキサメサゾン, 37%に各々短縮していた。またA群のMCR平均値はコルチゾール, 122%, プレドニソロン, 188%, デキサメサゾン, 472%に各々増加していた。すなわちA群では糖質コルチコイド代謝亢進の程度が正常人と比較するとデキサメサゾン, プレドニソロン, コルチゾールの順でその種類により明らかに異なった。なおVはデキサメサゾンのみ正常人の196%に増加していた。

4) RFP服用非膠原病患者(B群)

表5, BにRFP服用非膠原病患者の成績を示した。 $t_{1/2}$ の平均値はコルチゾール, 1.3 ± 0.3 ($P < 0.001$), プレドニソロン, 1.4 ± 0.5 ($P < 0.01$), デキサメサゾン, 1.2 ± 0.3 時間 ($P < 0.001$)と,

いずれも正常人対照と比較して有意に短縮していた。またMCRの平均値はコルチゾール, 120, プレドニソロン, 136 ± 72 ($P < 0.05$), デキサメサゾン, 868 ± 226 l/日/ m^2 ($P < 0.001$)と, コルチゾールを除き正常人平均に比べて有意に増加していた。

Vはデキサメサゾンのみ平均 59 ± 10 l/ m^2 と, 正常人平均と比較して有意 ($P < 0.001$) に増加していた。

B群の成績も正常人平均値を100としてその比率で表わし, 図4に中ぬき丸で示した。 $t_{1/2}$ の平均値は正常人平均と比較してコルチゾール, 62%, プレドニソロン, 56%, デキサメサゾン, 34%に短縮していた。またMCRの平均値はコルチゾール, 105%, プレドニソロン, 181%, デキサメサゾン, 567%に各々増加していた。なおVはデキサメサゾンのみが正常人平均の211%に増加していた。

Table 5. The half-times of plasma disappearance ($t_{1/2}$), metabolic clearance rates(MCR) and total apparent distribution volumes(V) of cortisol, prednisolone and dexamethasone in patients under rifampicin(RFP) therapy and in patients with collagen diseases not under RFP therapy.

case (no.)	cortisol			prednisolone			dexamethasone		
	$t_{1/2}$ (h)	MCR ($\bar{a}$)	V ($\bar{a}\bar{a}$)	$t_{1/2}$ (h)	MCR ($\bar{a}$)	V ($\bar{a}\bar{a}$)	$t_{1/2}$ (h)	MCR ($\bar{a}$)	V ($\bar{a}\bar{a}$)
A. Collagen diseases under RFP therapy									
1a.	1.9	224	25	1.6	208	20	0.8	760	34
2a.	2.0	83	10	1.5	96	9	1.1	822	55
3a.	2.0	100	12	1.7	57	6	1.6	853	80
4a.	1.8	122	14	1.4	148	12	1.4	709	60
5.	1.3	167	13	1.2	133	10	1.3	434	35
6.				1.5	197	17	1.3	751	58
7.	1.6			1.0	149	9	1.5	724	66
Mean	1.8	139	15	1.4	141	12	1.3	722	55
SD	0.3	57	6	0.2	53	5	0.3	137	16
	*			***	**		***	***	***
B. Others under RFP therapy									
8a.	0.9			1.0	204	12	1.4	663	56
9.	1.4	120	10	2.0	191	23	1.3	958	73
10.	1.2			0.9	86	5	1.3	704	55
11.	1.6			1.5	62	6	0.7	1145	50
Mean	1.3			1.4	136	12	1.2	868	59
SD	0.3			0.5	72	8	0.3	226	10
	***			**	*		***	***	***
C. Collagen disease not under RFP therapy									
12.	1.8	110	12	2.4	45	7	1.8	213	23
13.	2.3	89	12	2.0	122	15	1.8	409	45
14.	2.1	168	21	3.0	40	7	1.8	359	40
15.	2.2	123	17	2.2	90	12	2.6	290	46
Mean	2.1	123	16	2.4	74	10	2.0	318	39
SD	0.2	33	4	0.4	39	4	0.4	85	11
							*	***	*
D. Patients after discontinuance of RFP therapy									
1b.	1.5	252	22	2.0	117	14	1.3	221	17
2b.	1.6	90	8	2.7	47	8	1.9	421	47
3b.	1.4	112	9	4.1	93	23	3.4	139	29
4b.	1.2	112	8	1.7	97	10	2.2	149	20
8b.	1.2	260	19	1.8	101	11	2.5	162	25

(*) $\bar{a} = l/day/m^2$, $\bar{a}\bar{a} = l/m^2$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. normal subjects by Student's t test; (*) $p < 0.05$ vs. "under RFP" by Wilcoxon's test.

Fig. 4. Metabolic parameters in patients under rifampicin therapy described as percent of mean values of normal subjects.

5) RFP非服用膠原病患者(C群)

表5, Cに示した如く, RFP非服用膠原病患者のコルチゾールおよびプレドニソロンの $t_{1/2}$ およびMCRは正常人平均値と殆ど一致したが, デキサメサゾンは有意な $t_{1/2}$ の短縮(2.0 ± 0.4 時間, $P < 0.05$)とMCRの増加(318 ± 85 1/日/ m^2 , $P < 0.001$)を認めた。またデキサメサゾンのVは 39 ± 11 1/ m^2 で, 正常人平均値に比べて有意($P < 0.05$)に増加していた。

6) RFP服用膠原病患者(A群)とRFP非服用膠原病患者(C群)の比較

A群におけるプレドニソロンの $t_{1/2}$ はC群に比べて有意($P < 0.001$)に短縮していた。またA群ではC群に比べてデキサメサゾンの $t_{1/2}$ が有意($P < 0.01$)に短縮し, MCRも有意($P < 0.001$)に増加していた。これに対しコルチゾールの $t_{1/2}$ およびMCRは, いずれも両群間に有意差を認めなかった。

7) RFP投与中とRFP中止後(D群)の比較

RFP服用者中, 症例1, 2, 3, 4および8の5症例はRFP中止後に再び各種糖質コルチコイド代謝動態を検討した(表5, D)。

Wilcoxon検定で比較すると, RFP中止後のプレドニソロンの $t_{1/2}$ はRFP投与中に比べ有意($P < 0.05$)に延長し, MCRは減少傾向を呈した。また, デキサメサゾンはRFP中止後に有意な $t_{1/2}$ の延長($P < 0.05$)およびMCRの減少($P < 0.05$)が認められた。これに対しコルチゾールの $t_{1/2}$ は5例中4例でRFP中止後にむしろ短縮したが中止前後で有意差はなく, またMCRも有意な変化を認めなかった。

VはデキサメサゾンのみRFP中止後有意($P < 0.05$)な減少を認めた。

図5にRFP中止後の期間と $t_{1/2}$ の推移の関係を示した。プレドニソロンおよびデキサメサゾンではRFP中止後の期間が長いほど $t_{1/2}$ の延長する程度が大きい傾向を示した。

Fig. 5. Relationship between duration after discontinuance of rifampicin and change of half-time of plasma disappearance of cortisol, prednisolone or dexamethasone.

考 案

従来コルチゾールの代謝動態は種々の病態において変化することが知られているが^{17) 18) 23) 40) 42)}，臨床に用いられることの多い合成糖質コルチコイドに関しては必ずしも十分に検討されていない。そこで，本研究ではRFP服用者を中心とした症例において，各種糖質コルチコイドの代謝動態を比較検討した。

今回，非標識糖質コルチコイドを静脈内投与した後に血中濃度をRIAにより測定し，代謝動態を分析した。RIAの最大の問題点は抗血清の交叉反応性である。今回作製した抗デキサメサゾン抗体はLeeら²⁵⁾のD-21-H-BSAを抗原とした抗血清に比べて特異性が高く，著者同様D-3-O-BSAを抗原としたMeikleら²⁸⁾の抗血清と殆ど同程度の低い交叉反応であった。しかし，抗コルチゾール抗体はコルチゾン，プレドニソロンなどとの交叉が大きく，また抗プレドニソロン抗体は従来の諸家の報告^{7) 33) 35)}と同様の交叉反応を認めた。そこで，血漿の各糖質コルチコイド濃度の測定は塩化メチレンによる抽出を行ない，濾紙クロマトグラフィーにて分離の後RIAを施行した。その結果，負荷に用いた3種の糖質コルチコイド相互の影響を除外し得たが，これらの代謝物が測定系に干渉することも否定できない。この点を確認するため，クッシング症候群患者の血漿，ならびにプレドニソロン，デキサメサゾンあるいはベータメサゾンを投与した汎下垂体機能低下症患者の血漿の各糖質コルチコイド濃度の測定を行なった。その結果，本測定系において負荷試験に用いた3種の糖質コルチコイドおよびそれらの代謝産物相互の影響，ならびに前夜投与したベータメサゾンとその代謝産物の干渉は認められなかった。

本研究ではsingle compartment modelによるMCR (MCR_1)を検討した。Taitら⁴⁴⁾はアルドステロンでは MCR_1 とdouble compartment modelによって算出したMCR (MCR_2)とが大きく異なるのに対し，Petersonの成績³⁹⁾を再検討して算出したコルチゾールの MCR_1 と MCR_2 には殆ど差がないとしている。また，Hsuehら¹⁶⁾はプレドニソロンの MCR_1 と MCR_2 とが殆ど変わらないと報告した。さらに，Haqueら¹³⁾の対照症例におけるデキサメサゾンの MCR_2 は平均290 l/日で，体表面積で補正すれば今回の MCR_1 の成績と概ね一致している。すなわち，糖質コルチコイドの代謝動態を検討する際には MCR_1 の分析で充分と考えられた。

今回、RFP服用膠原病患者(A群)およびRFP服用非膠原病患者(B群)におけるコルチゾール、プレドニソロンおよびデキサメサゾンの代謝速度は、正常人に比べいずれも亢進していた。また、A群の成績はRFP非服用膠原病患者(C群)と比較しても、プレドニソロンとデキサメサゾンの代謝速度が有意に亢進し、コルチゾールも代謝亢進の傾向を示した。一方、RFP服用者は全例ストレプトマイシンおよびイソニアジドが併用され、加えて降圧剤など他の薬剤併用例も認めたが、これらの薬剤に肝ミクロソーム酵素誘導作用の報告されているものはなかった^{37) 43)}。さらに、RFP中止後(D群)他の薬剤はすべて投与を継続したにもかかわらずプレドニソロンおよびデキサメサゾンの代謝速度は有意に遅延した。従って、本研究で認められたRFP服用者における糖質コルチコイド代謝の亢進は、主としてRFPの有する肝ミクロソーム酵素誘導作用^{21) 37)}によるものと考えられた。

一方、C群ではRFP非投与にもかかわらずデキサメサゾンの代謝速度が正常人と比較して亢進していた。C群は全例治療のために長期間プレドニソロンが投与されていたことから、Arakiら¹⁾が示唆した糖質コルチコイド剤服用者における糖質コルチコイド代謝の亢進が原因である可能性がある。

コルチゾールの $t_{1/2}$ はRFP中止前後で有意な変化がなく、5例中4例ではRFP中止後むしろ $t_{1/2}$ の短縮が観察された。これら4症例はいずれもRFP投与中には膠原病の再燃、あるいは薬剤アレルギーによる発熱などの全身性炎症症状を有し、中止後これらの症状は軽快していた。従って、今回の成績は炎症によるコルチゾール代謝速度の遅延¹⁷⁾が関与したものと考えられた。

臨床的には著者らの報告²⁴⁾を含め、RFP併用でコルチゾール⁹⁾、プレドニソロン^{14) 24) 27) 45)}およびメチルプレドニソロン⁴⁾の治療効果が減弱したと考えられる症例が報告されている。しかし、糖質コルチコイドの代謝動態を多数例で詳細に分析したものは少なく²⁷⁾、種類による代謝亢進の程度の差を明らかにした報告はない。Meikleら²⁹⁾は、抗てんかん剤服用者に対してデキサメサゾン抑制試験を行なうとデキサメサゾン代謝の亢進のためにfalse positiveとなるが、コルチゾールを用いれば抑制試験が可能であることを報告した。この成績は抗てんかん剤服用者における糖質コルチコイド代謝亢進の程度が糖質コルチコイドの種類により異なることを示唆するものである。今回の研究でRFP服用膠原病およびRFP服用非膠原病患者における糖質コルチコイド代謝亢進の程度は、正常人と比較するとデキサメサゾンが最も大きく、次にプレドニソロン、コルチゾールの順で種類により異なることが判明した。

薬剤により誘導される主要な肝ミクロソーム酵素の1つにステロイド6位水酸化酵素が知られている^{36) 37) 40)}。コルチゾールの主要代謝経路がA環還元であるのに対し⁴⁰⁾、プレドニソロンは20位還元^{34) 46)}および6位水酸化³⁴⁾、デキサメサゾンは6位の水酸化^{13) 31)}が各々の主要な代謝経路と想定されている。従って、6位水酸化が代謝経路に占める割合の多い糖質コルチコイドほど、RFP服用者における代謝亢進が著明である傾向が認められた。

本研究において、前夜のベータメサゾン1 mgの投与により正常人全例とRFP非服用者全例の翌朝の血漿コルチゾール濃度が $5 \mu\text{g/dl}$ 未満に抑制されていたのに対し、RFP服用者では、長期間プレドニソロン治療を継続していたため副腎抑制を来したと考えられる症例1~6を除けば5例中4例で $5 \mu\text{g/dl}$ 未満に抑制されなかった。このことはベータメサゾンの代謝もRFP服用者において亢進していた可能性を示唆する。

デキサメサゾンのVはRFP服用者およびRFP非服用膠原病患者において正常人に比べ増加していた。デキサメサゾンは血中で主にアルブミンと結合するため²⁾、血清アルブミン濃度が減少す

ればVは増加し得るが、今回RFP中止前後で比較した際に血清アルブミン濃度には著変なかった。次にRFPがデキサメサゾンとアルブミンの結合を置換するか、あるいはデキサメサゾンの臓器内への移行を何らかの機序で増加させればVは増大すると考えられるが、これらの可能性を積極的に支持する成績は報告されていない。一方、コルチゾールとコルチゾン⁸⁾¹⁸⁾あるいはプレドニゾンとプレドニソン²⁰⁾の関係のように、相互に転換し得る物質への転換速度が増大すればVは増加する¹⁸⁾。デキサメサゾンの代謝産物として11-デヒドロデキサメサゾンが知られ²⁶⁾³¹⁾、この可能性も否定できないが、今後検討すべき問題と考えられる。

RFPの肝ミクロソーム酵素誘導はRFP投与量に依存することが知られ³⁰⁾、従来の欧米の報告では600~1,200mg/日を投与した症例の報告が多かったが⁴⁾⁹⁾³⁶⁾³⁷⁾、今回本邦における通常の成人投与量である450mg/日で明らかに糖質コルチコイドの代謝が変化した。また、症例1はプレドニゾン治療にて寛解していたが、RFP併用4日目より軽度の活動性再燃が始まり、その後徐々に増悪して11日目に高熱を認めるに至った²⁴⁾。肝ミクロソーム酵素誘導作用はRFP投与開始後48時間以内に始まり、2週間以内に最大になるとされ³⁸⁾、本例のプレドニゾン治療抵抗性の推移とよく一致した。また、この酵素誘導作用による薬物代謝の亢進はRFP中止後徐々に減弱するが、中止2週間後も軽度残存すると報告されている³⁾。今回の成績でも、RFP中止後の期間が長い症例ほど、RFP投与中と比較したプレドニゾンおよびデキサメサゾンの $t_{1/2}$ の延長の程度が大きい傾向を認めた。

RFPを併用した膠原病患者に糖質コルチコイド治療抵抗性が出現した場合、今回のMCRの増加率を考慮するとプレドニロンは約2倍、デキサメサゾンは約5倍量投与すれば本来の薬効が期待し得るものと考えられる。また、プレドニゾンまたはデキサメサゾンをコルチゾールに変更する方法も考えられ、事実、症例1においてはRFP再投与後、プレドニゾン投与を相当量⁶⁾のコルチゾール投与に変更したことで、RFPを中止することなく再燃した膠原病の活動性が消失した²⁴⁾。

一方、RFP服用者に視床下部下垂体抑制試験を行なう場合、通常の如く行なえば抗てんかん剤服用者と同様にデキサメサゾン抑制試験でfalse positiveの結果を示すものと予想される。従って、このことを考慮した糖質コルチコイド剤の種類や投与量の選択が必要と考えられる。

結 語

1) コルチゾール、プレドニゾンおよびデキサメサゾンの同時負荷を行なうことにより、種々の病態における各糖質コルチコイドの代謝動態を比較分析する方法を確立した。

2) その結果、RFP服用者における糖質コルチコイド代謝の亢進が明らかとなったが、その程度は正常人と比較するとデキサメサゾンが最も大きく、次にプレドニゾン、コルチゾールの順であった。

3) 以上の成績は糖質コルチコイド治療中の患者にRFPを併用する場合、あるいはRFP服用患者に視床下部下垂体抑制試験を行なう場合、糖質コルチコイド剤の種類や投与量を決定する上に重要と考えられた。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った本間光夫教授に心より謝意を表するとともに、直接の御指導、御教示をいただきました市川陽一講師に深く感謝いたします。また、種々の御助言をいただきました北里大学医学部内科、阿部好文講師に感謝いたします。

本論文の要旨は第57回日本内分泌学会総会において発表した。

本研究の一部は厚生省自己免疫疾患調査研究班（班長：恒松徳五郎教授）昭和58年度研究助成金、昭和58年度文部省科学研究費補助金（58771749）および昭和58年、59年度慶應義塾大学医学部研究奨励費によった。

文 献

- 1) Araki, Y., Yokota, O., Kato, T., Kashima, M. and Miyazaki, T.: Dynamics of synthetic corticosteroids in man, 463–480. Ed. by G. Pinkus, T. Nakao and J.F. Tait, Steroid Dynamics, Academic Press, New York, 1966.
- 2) Ballard, P.L.: Delivery and transport of glucocorticoids to target cells, 25–48. Ed. by J.D. Baxter and G.G. Rousseau, Glucocorticoid Hormone Action, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
- 3) Bennett, P.N., John, V.A. and Whitmarsh, V.B.: Effect of rifampicin on metoprolol and antipyrine kinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 13: 387–391, 1982.
- 4) Buffington, G.A., Dominguez, J.H., Piering, W.F., Hebert, L.A., Kauffman, M.Jr. and Lemann, J.Jr.: Interaction of rifampin and glucocorticoids. Adverse effect on renal allograft function. *J.A.M.A.*, 236: 1958–1960, 1976.
- 5) Butler, J. and Gray, C.H.: The metabolism of betamethasone. *J. Endocrinol.*, 46: 379–390, 1970.
- 6) Castles, J.J.: Clinical pharmacology of glucocorticoids, 391–401. Ed. by D.J. McCarty, Arthritis and Allied Conditions, 9th ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1979.
- 7) Colburn, W.A. and Buller, R.H.: Radioimmunoassay for prednisolone. *Steroids*, 21: 833–846, 1973.
- 8) Dazord, A., Saez, J. and Bertrand, J.: Metabolic clearance rates and interconversion of cortisol and cortisone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 24–34, 1972.
- 9) Edwards, O.M., Courtenay-Evans, R.J., Galley, J.M., Hunter, J. and Tait, A.D.: Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet*, 2: 549–551, 1974.
- 10) Erlanger, B.F., Borek, F., Beiser, S.M. and Lieberman, S.: Steroid-protein conjugates. I. Preparation and characterization of conjugates of bovine serum albumin with testosterone and with cortisone. *J. Biol. Chem.*, 228: 713–727, 1957.
- 11) Feng, P.H. and Tan, T.H.: Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 11–14, 1982.
- 12) Gray, C.H., Green, M.A.S., Holness, N.J. and Lunnon, J.B.: Urinary metabolic products of prednisone and prednisolone. *J. Endocrinol.*, 14: 146–154, 1956.
- 13) Haque, N., Thrasher, K., Werk, E.E.Jr., Knowles, H.C.Jr. and Sholiton, L.J.: Studies on dexamethasone metabolism in man: Effect of diphenylhydantoin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 44–50, 1972.
- 14) Hendrickse, W., McKienan, J., Pickup, M. and Lowe, J.: Rifampicin-induced non-responsiveness to corticosteroid treatment in nephrotic syndrome. *Brit. Med. J.*, 1: 306, 1979.
- 15) Homma, M., Ichikawa, Y., Abe, Y. and Saito, E.: Prednisolone metabolism in SLE patients resistant to steroid therapy, 367–373. Ed. by M. Fukase, Systemic Lupus Erythematosus, University of Tokyo Press, Tokyo and University Park Press, Baltimore, 1980.
- 16) Hsueh, W.A., Paz-Guevara, A. and Bledsoe, T.: Studies comparing the metabolic clearance rate of 11β , 17,

- 21-trihydroxypregn-1, 4-diene-3, 20-dione (prednisolone) after oral 17, 21-dihydroxypregn-1, 4-diene-3, 11, 20-trione and intravenous prednisolone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 748–752, 1979.
- 17) Ichikawa, Y.: Metabolism of cortisol-4-C¹⁴ in patients with infectious and collagen diseases. *Metabolism*, 15: 613–625, 1966.
- 18) Ichikawa, Y., Yoshida, K., Kawagoe, M., Saito, E., Abe, Y., Arikawa, K. and Homma, M.: Altered equilibrium between cortisol and cortisone in plasma in thyroid dysfunction and inflammatory diseases. *Metabolism*, 26: 989–997, 1977.
- 19) James, V.H. T., Landon, J. and Wynn, V.: Oral and intravenous suppression tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Endocrinol.*, 33: 515–524, 1965.
- 20) Jenkins, J.S. and Sampson, P.A.: Conversion of cortisone to cortisol and prednisone to prednisolone. *Brit. Med. J.*, 2: 205–207, 1967.
- 21) Jezequel, A.M., Orlandi, F. and Tenconi, L.T.: Changes of the smooth endoplasmic reticulum induced by rifampicin in human and guinea-pig hepatocytes. *Gut*, 12: 984–987, 1971.
- 22) Johnson, M.W., Youssefnejadian, E. and Craft, I.: A radioimmunoassay for betamethasone preparation of a specific antiserum to betamethasone-3(O-carboxymethyl) oxime-bovine serum albumin and evaluation of method. *J. Steroid Biochem.*, 7: 795–799, 1976.
- 23) 川越光博: 甲状腺機能異常症の視床下部下垂体副腎系に関する研究. *日内分泌会誌*, 53: 1004–1021, 1977.
- 24) 川合眞一, 市川陽一, 本間光夫: リファンピシン併用によりステロイド治療抵抗性を示した膠原病病例とその薬物速度論的分析, *リウマチ*, 24: 32–37, 1984.
- 25) Lee, Y.S. and Ohsawa, N.: A non-chromatographic radioimmunoassay for plasma dexamethasone. *Endocrinol. Japon.*, 21: 481–484, 1974.
- 26) Levitz, M., Jansen, V. and Dancis, J.: The transfer and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 132: 363–366, 1978.
- 27) McAllister, W.A.C., Thompson, P.J., Al-Habet, S.M. and Rogers, H.J.: Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Brit. Med. J.*, 286: 923–925, 1983.
- 28) Meikle, A.W., Lagerquist, L.G. and Tyler, F.H.: A plasma dexamethasone radioimmunoassay. *Steroids*, 22: 193–202, 1973.
- 29) Meikle, A.W., Stanchfield, J.B., West, C.D. and Tyler, F.H.: Hydrocortisone suppression test for Cushing syndrome. Therapy with anticonvulsants. *Arch. Intern. Med.*, 134: 1068–1071, 1974.
- 30) Millar, J.W. and Horne, N.W.: Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*, 2: 1176–1178, 1979.
- 31) 嶺尾 徹, 山下 修, 松岡 謙二, 中村充男, 三品頼甫, 伊地知浜夫: 合成グルココルチコイドの抗炎症力価増強要因について, *日内分泌会誌*, 54: 939–948, 1978.
- 32) 三品頼甫: 糖質コルチコイドの代謝 — 抗炎症活性増強との関連から — *ホルモンと臨床*, 20: 1053–1062, 1972.
- 33) Miyachi, Y., Yotsumoto, H., Kano, T., Mizuchi, A., Muto, T. and Yanagibashi, K.: Blood levels of synthetic glucocorticoids after administration by various routes. *J. Endocrinol.*, 82: 149–157, 1979.
- 34) 中川卓雄: 健康成人男子における ¹⁴C-Prednisolone および ¹⁴C-Prednisone の代謝, *京府医大誌*, 81: 145–159, 1972.
- 35) 野崎 豊: 小児期に於ける血中プレドニゾロン代謝の特徴に関する研究, 第一編, 血中プレドニゾロンのRadioimmunoassay に関する基礎的検討, *日内分泌会誌*, 57: 248–269, 1981.
- 36) Ohnhaus, E.E. and Park, B.K.: Measurement of urinary 6-β-hydroxycortisol excretion as an in vivo parameter in the clinical assess-

- ment of the microsomal enzyme-inducing capacity of antipyrine, phenobarbitone and rifampicin. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 15: 139–145, 1979.
- 37) Park, B.K. and Breckenridge, A.M.: Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition. *Clin. Pharmacokinet.*, 6: 1–24, 1981.
- 38) Park, B.K.: Assessment of urinary 6 β -hydroxycortisol as an in vivo index of mixed-function oxygenase activity. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 12: 97–102, 1981.
- 39) Peterson, R.E.: The miscible pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man. *Recent Prog. Hormone Res.*, 15: 231–274, 1959.
- 40) Peterson, R.E.: Metabolism of adrenal cortical steroid, 87–189. Ed. by N.P. Christy, *The Human Adrenal Cortex*, Harper & Row, New York, 1971.
- 41) Sahn, S.A., Lakshminarayan, S.: Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Brit. J. Dis. Chest*, 70: 195–205, 1976.
- 42) Scavo, D., Cugini, P. and DiLascio, G.: The metabolic clearance rate of cortisol in normal subjects and in various disease states. *J. Nucl. Med. All. Sci.*, 22: 113–123, 1978.
- 43) Snyder, R. and Remmer, H.: Classes of hepatic microsomal mixed function oxidase inducers. *Pharmac. Ther.*, 7: 203–244, 1979.
- 44) Tait, J.F., Tait, S.A.S., Little, B. and Laumas, K.R.: The disappearance of 7-H³-d-aldosterone in the plasma of normal subjects. *J. Clin. Invest.*, 40: 72–80, 1961.
- 45) Van Marle, W., Woods, K.L. and Beeley, L.: Concurrent steroid and rifampicin therapy. *Brit. Med. J.*, 1: 1020, 1979.
- 46) Vermeulen, A.: The metabolism of 4-¹⁴C prednisolone. *J. Endocrinol.*, 18: 278–291, 1959.
- 47) Yamada, S. and Iwai, K.: Induction of hepatic cortisol-6-hydroxylase by rifampicin. *Lancet*, 2: 366–367, 1976.
- (受付日: 59. 7. 20)