

経口投与によるプレドニゾロンの生体内代謝について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 桑島, 勢津子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9087

経口投与によるプレドニゾロンの生体内代謝について

金沢大学医学部内科学第三講座 (指導: 服部絢一教授)

桑 島 勢 津 子

(昭和58年9月20日受付)

プレドニゾン (PSL) とプレドニゾンの体内代謝動態を検索するために、PSL-3-oxime-BSA に対する抗血清を用いる PSL のラジオイムノアッセイ (RIA) と prednisone-3-oxime-BSA に対する抗血清を用いるプレドニゾンの RIA を新しく開発した。血中コルチゾールも RIA で測定した。PSL 10~30 mg を経口投与した場合、PSL の血中頂値、血中濃度曲線下面積 (AUC 0→24 hr)、みかけの分布容積 (Vd) および全血液クリアランス (CR) は用量依存性に増加した。正常人に PSL 60 mg を 1 回経口投与した場合、PSL 血中濃度は投与後 1 時間で頂値 ($42.7 \pm 5.5 \mu\text{g}/\text{dl}$) に達しその後血中濃度は減少し 24 時間後には 0 となった。血中半減期は $2.32 \pm 0.04 \text{ hr}$ 、AUC は $279.5 \pm 15.8 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$ 、Vd は $74.0 \pm 5.2 \text{ l}$ 、CR は $365.8 \pm 16.3 \text{ ml}/\text{min}$ であった。血中コルチゾールの PSL 投与による抑制からの完全な回復は投与後 48 時間にみられた。PSL 60 mg の 3 分割投与 (1 回 20 mg づつ) の場合、PSL 血中濃度は 3 回の山を形成した。AUC は 60 mg 1 回投与のそれと同じであった。また内因性コルチゾールへの抑制は 1 回投与に比べより強かった ($p < 0.05$)。慢性活動性肝炎の患者に PSL 60 mg を経口 1 回投与した場合、対照に比べ PSL の AUC ($468.7 \pm 45.0 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$) は有意に大、CR ($208.3 \pm 26.6 \text{ ml}/\text{min}$) は有意に小で、結果として血中コルチゾールへの抑制はより強かった。甲状腺機能亢進症の患者では、正常者に比べ、PSL からプレドニゾンへの転換が亢進し血中プレドニゾン濃度は高く、また PSL とプレドニゾンの血中からの消失はより亢進していた。これは体内の 11β -dehydrogenase や他のステロイド代謝酵素の活性の亢進を示している。甲状腺機能低下症の患者では、PSL とプレドニゾンの血中からの消失が、正常者に比べ低下していた。

Key words Prednisolone, Prednisone, Radioimmunoassay, Pharmacokinetics

合成副腎皮質ステロイド剤は開発されて以来数多くの疾患に用いられ臨床不可欠の存在となっている。そのなかでもプレドニゾン (prednisolone, 以下 PSL と略) は最もよく投与されている合成ステロイド剤であるが、その使用頻度にもかかわらず投与量や投与方法の決定は経験的になされており一定の方法は確立されていない。その原因として、PSL の効果が絶大である反面著明な個人差があり、多彩で危険な副作用にも同様に差があることがあげられる。したがって PSL を安全かつ十分に使うためには、PSL の生体内での吸収・代謝・排泄過程を知る必要がある。

PSL の血中濃度測定にはいくつかの方法¹⁻³⁾があるが、1973 年に Colburn ら⁴⁾が PSL のラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay, 以下 RIA と略) を発

表して以来、RIA 法による PSL 測定報告⁵⁻⁹⁾が相次いでいる。しかし、PSL の体内代謝動態に関してはまだ不明の点が多い。本研究では PSL とその主要代謝産物であるプレドニゾン (prednisone) の新しい RIA を開発することにより、それらの血中濃度測定が可能になり、PSL の体内代謝動態の解明を試みた。PSL の RIA では PSL-3-oxime bovine serum albumin (以下 BSA と略) を抗原として合成しこれを家兎に免疫して抗血清を得た。同様に prednisone-3-oxime-BSA を合成しプレドニゾンの抗血清を得た。PSL とプレドニゾンの血漿からの分離抽出には、Sephadex LH-20 によるカラムクロマトグラフィーを行った。これらの RIA により、PSL 経口投与時における、生理的状態といくつかの病的状態の血中 PSL とプレドニゾンの濃度を

Pharmacokinetics of Orally Administered Prednisolone. **Setsuko Kuwajima**, Department of Internal Medicine(III) (Director: Prof. K. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

測定し、その代謝動態を比較した。また内因性コルチゾールへの影響を調べるため、先当研究室で開発したRIA¹⁰⁾を用いて血中コルチゾールも測定した。これらの結果、興味ある知見が得られたので報告する。

対象および方法

I. 対象

対照として問診・理学的検査・一般採血で異常のないことを確認した上で協力を得た健康成人7名を選び、ほかに金大病院第3内科とその関連病院に入院あるいは通院した患者で、ステロイド治療未経験の肝機能異常を伴う慢性活動性肝炎もしくは肝硬変(以下CAHと略)の患者6名、未治療の甲状腺機能亢進症の患者4名および未治療の甲状腺機能低下症の患者4名を対象とした。

II. 使用薬剤

すべての実験でプレドニゾン(散剤、武田製薬)を使用した。

III. 薬剤投与方法と検体採取方法

1 実験1) : PSL 60 mgを、正常者7名(A群)、CAH 6名(B群)、甲状腺機能亢進者4名(C群)、甲状腺機能低下者4名(D群)に午前9時1回経口投与した。投与前と投与後3時間は禁飲食とした。採血は内服前および内服後1・2・3・4・6・8・12・24・48時間と経時的にEDTA加試験管(0.1 W/V%)を用いて行った。ただしC群のみ投与後30分にも採血した。検体はただちに冷却遠心して血漿を分離し、測定まで凍結保存した。

2 実験2) : 正常者1名に連日5・10・20・30 mgの4種の量のPSLを午前9時1回経口投与した。採血は内服前および内服後1・2・3・4・6・8・12・24時間と経時的にEDTA加試験管を用いて行った。検体はただちに冷却遠心して血漿を分離し、測定まで凍結保存した。

3 実験3) : 正常者4名に1日量としてPSL 60 mgあるいは30 mgを3分割して経口投与した。投与間隔は2週間以上とした。3回の投与は午前9時・午後1時・午後6時に行い、検体は第1回投与前および投与後1・2・3・4・5・6・7・9・10・11・13・24・48時間と経時的にEDTA加試験管を用いて行った。検体はただちに冷却遠心して血漿を分離し、測定まで凍結保存した。

IV. 測定項目

実験1) PSL, プレドニゾンおよびコルチゾールを測定した。

実験2) PSL およびコルチゾールを測定した。

実験3) PSL およびコルチゾールを測定した。

V. 測定方法

1. 溶媒・試薬・器械

溶媒はすべて和光純薬製の特級試薬をそのまま使用した。

緩衝液として、0.1%ゼラチン・0.15 M塩化ナトリウム・0.01%アジ化ナトリウムを含む0.01 M磷酸緩衝液¹¹⁾ (pH 7.5, 以下PBSと略)を使用し、dextran-coated charcoal suspension¹²⁾ (以下DCCと略)は使用直前に625 μ gのNorit Aと62.5 μ gのDextran T 70を100 mlのPBSに加え作製し、氷水中で混和しながら使用した。シンチレーション液¹²⁾はトルエン3 lにジオキサン600 mlとLiquiflour (New England Nuclear社製) 155 mlを混和し作製した。

標品ステロイドはすべてSigma社製を使用し、放射性ステロイドとして6,7-³H-PSL (比放射能52.1 Ci/m mol), 6,7-³H-プレドニゾン (比放射能30~60 Ci/m mol), 1,2-³H-コルチゾール(比放射能47.69 Ci/m mol)はNew England Nuclear社製を使用した。

カラムクロマトグラフィーには内径8 mmのカラムにSephadex LH-20 (Pharmacia Fine Chemicals)を4.0 g充填し、溶出液としてジクロロメタン:メタノール(400:1)を使用した。カラムは使用前に溶出液で十分に洗浄した。

RIAにはシオノギチューブ(塩野義製薬)を使用し、放射活性はALOKA LSC-651 liquid scintillation spectrometerで測定した。

2. 抽出方法

1) PSL (図1) 血漿0.1 mlにPBS 0.2 mlを加えこ

1. Mix sample*, 0.1ml ³H-steroid and 10ml dichlormethane.
2. Extract steroid from plasma by dichlormethane at room temperature for 1 hour.
3. Apply 5ml of the dichlormethane layer to Sephadex LH-20 column.
4. Elute with the solvent of dichlormethane: methanol (400 : 1).
5. Dry eluate of the steroid fraction.
6. Add 1.0ml phosphate buffer to the dryness.
7. Use from each sample 0.1ml x 2 for radioimmunoassay and 0.2ml for measurement of recovery.

Fig. 1. Procedure of extraction of steroid from plasma by Sephadex LH-20 column chromatography.

*: Sample (plasma) volume was 0.1ml, 0.3ml and 0.3ml in the assay of prednisolone, prednisone and cortisol, respectively.

れに回収率測定用の³H-PSL を約 6000 cpm 加え、ジクロールメタン 10 ml で抽出する。ジクロールメタン層の 5 ml をカラムに重層し、溶出液で溶出した¹⁰⁾。PSL は 45~70 ml 分画に溶出分離された(図 2)。溶出した PSL は乾固後 1 ml の PBS を加え、そのうち 0.1 ml × 2 を RIA に 0.2 ml を回収率測定に供した。抽出分離操作での回収率は 61.5 ± 2.3% (Mean ± S.E.) であった。

2) プレドニゾン (図 1) 血漿 0.3 ml に回収率測定用の³H-prednisone を約 6000 cpm 加え、ジクロールメタン 10 ml で抽出する。ジクロールメタン層の 5 ml をカラムに重層し、PSL と同様に溶出した¹⁰⁾。プレドニゾンは 20~35 ml 分画に溶出され PSL とは完全に分離した。しかし、コーチゾンが 10~25 ml 分画に、コルチゾールが 30~45 ml 分画に各々溶出し若干の重なりを認めた (図 2)。コーチゾンの 20~25 ml 分画は全体の 5% 以下であり、その血中濃度もごく低く、影響がほとんどないことからプレドニゾン分画として 20~30 ml 分画を使用した。溶出したプレドニゾンは乾固後 PBS 1 ml を加え、そのうち 0.1 ml × 2 を RIA に 0.2 ml を回収率測定に供した。抽出分離操作での回収率は 67.6 ± 2.1% (Mean ± S.E.) であった。

3) コルチゾール (図 1) 血漿 0.3 ml を用いジクロールメタンで抽出した¹⁰⁾。若干の重なりを示す PSL とプ

レドニゾンの両分画からカラムにより分離した。抽出分離操作での回収率は 63.7 ± 2.1% (Mean ± S.E.) であった。

3. ラジオイムノアッセイ

Erlanger ら¹³⁾や Janoski ら¹⁴⁾の方法で PSL-3-oxime-BSA, prednisone-3-oxime-BSA, cortisol-21-

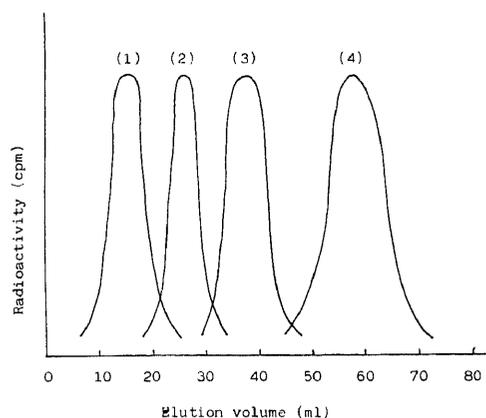


Fig. 2. Elution pattern of cortisone(1), prednisone(2), cortisol(3) and prednisolone(4) by Sephadex LH-20 column chromatography with the solvent of dichlormethane : methanol (400 : 1).

Table 1. Cross-reactivity of various steroids with the antisera to prednisolone, prednisone and cortisol

Steroids	Cross-reactivity (%)*		
	Anti-prednisolone	Anti-prednisone	Anti-cortisol
Prednisolone	100.0	3.0	72.8
Prednisone	2.2	100.0	12.4
Dexamethasone	0.4	0.9	11.8
Betamethasone	2.3		9.2
Cortisol	53.7	0.7	100.0
Cortisone	0.4	32.1	14.5
Corticosterone	3.7	0.1	13.2
Tetrahydrocortisol	1.6		2.9
β-Cortol	<0.05		<0.05
20 β-Dihydrocortisol	1.4		1.2
20 β-Dihydrocortisone	0.2		0.2
11-Deoxycorticosterone	3.4		2.4
Testosterone	0.3	<0.05	0.2
Estradiol	<0.05		<0.05
Progesterone	0.4	<0.05	0.3

* : % Cross-reactivity of steroid

$$= \frac{\mu\text{g/dl prednisolone or prednisone causing 50\% displacement of label}}{\mu\text{g/dl steroid causing 50\% displacement of label}} \times 100$$

hemisuccinate-BSA¹⁰を当研究室で合成し、これらを抗原として家兎に反復免疫して各々の抗血清を得た。各抗血清の内因性および合成ステロイドとの交叉反応性は、抗PSL抗体はコルチゾールと53.7%、抗プレドニゾン抗体はコーチゾンと34.8%、抗コルチゾール抗体はPSLと72.8%・プレドニゾンと12.4%・コーチゾンと14.5%であり、各々大きな交叉反応性を示した。PSLの抗血清は15000倍に、プレドニゾンの抗血清は10000倍に、コルチゾールの抗血清は12000倍に各々稀釈して使用した。

RIAは実際には以下の如く、PSL、プレドニゾン、コルチゾールを同様の方法で行った。試料あるいは標品ステロイドのstandard 0.1 mlに約6000 cpmの³H-steroid 0.1 mlと抗血清0.5 mlを加え混和する。4°Cで一晩孵置した後、氷水中でDCC 0.3 mlを加えよく混和する。再び氷水中にもどし10分間静置する。3000回転で10分間冷却遠心後、上清0.5 mlを測定ビンに移しシンチレーション液10 mlを加え液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。

標準曲線はlog-logit変換にてPSLとプレドニゾンは40~2000 pg/0.1 mlで、コルチゾールは20~2000 pg/0.1 mlの範囲で直線性を示し、最小測定可能値はPSL、プレドニゾン、コルチゾールとも40 pgであった。

抽出分離およびRIA操作全体でのinterassayはPSL 13.4%、プレドニゾン14.6%、コルチゾール13.6%で、intraassayはPSL 8.6%、プレドニゾン9.0%、コルチゾール7.8%であった。またブルー血清に既知量の標品ステロイドを加えたrecoveryはPSL 95.2±6.2%、プレドニゾン93.8±4.7%、コルチゾール92.3±3.5%であった。

4. 解析と検定

得られた結果はone compartment open model¹⁵⁾による解析を行い、有意差の検定にはMann-WhitneyのU検定を用いた。

成 績

I. 実験1)

Table 2. Precision and accuracy through radioimmunoassay of prednisolone, prednisone and cortisol

	Prednisolone	Prednisone	Cortisol
Interassay	13.4%*	14.6%*	13.6%*
Intrassay	8.6%*	9.0%*	7.8%*
Recovery	95.2±6.2%**	93.8±4.7%**	92.3±3.5%**

* : Coefficient of variation

** : Mean±S.E.

1. A群

血中PSLは前値0で投与後1時間42.7±5.5 μg/dl (Mean±S.E., 以下同じ)と頂値を示し、2時間39.3±4.0 μg/dl, 3時間40.5±2.3 μg/dlまで平坦に経過するが4時間以後は次第に減少し24時間後には

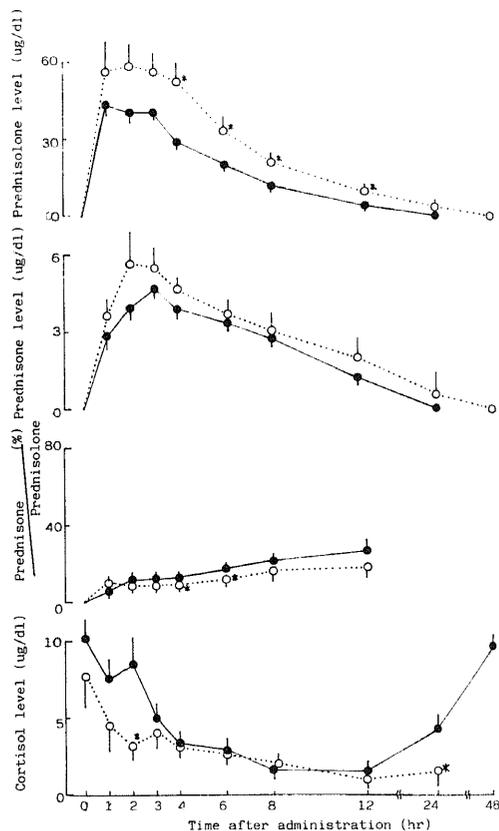


Fig. 3. The change of plasma concentrations of prednisolone, prednisone and cortisol and ratio of prednisone to prednisolone after single oral administration of 60mg of prednisolone.

Prednisolone was administered at 9 o'clock to the group A (●—●: normal subjects, n=7) and the group B (○···○: chronic active hepatitis, n=6). Each points represent mean±S. E.

*: Significantly different from the group A

血中から消失した(図3)。one compartment open modelによる解析では、半減期(以下T 1/2と略)は 2.32 ± 0.04 hr, 血中濃度曲線下面積(以下AUC 0→24hrと略)は $279.5 \pm 15.8 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$, みかけの分布容積(以下Vdと略)は 74.0 ± 5.2 l, 全血液クリアランス(以下CRと略)は 365.8 ± 16.3 ml/minであった(表3)。

一方血中プレドニゾンは前値0でPSL投与後3時間 $4.6 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し以後経時的に減少し24時間後には血中から消失した(図3)。T_{1/2}は 3.07 ± 0.31 hr, AUC 0→24 hr, $42.1 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$ であった。またAUC prednisone : AUC PSLは $15.0 \pm 0.8\%$ であった(表3)。11β-dehydrogenaseによるPSLからプレドニゾンへの転換は可逆反応であることが知られている¹⁰⁾。各時間におけるプレドニゾン濃度:PSL濃度比はPSL投与後1時間 $7.2 \pm 1.0\%$ でその後ゆっくり上昇し12時間後には $27.5 \pm 5.4\%$ となった(図

3)。また2～8時間のPSL濃度(Po)とPSL濃度/プレドニゾン濃度(Po/P)との関係¹⁷⁾をみると、 $Y(Po/P) = 0.211X(Po) + 1.592$ ($r = 0.823$)と直線関係が成立し(図4)、これから計算したPmax(プレドニゾンの達し得る最高濃度)は $4.74 \mu\text{g}/\text{dl}$, Km(プレドニゾンがその最大濃度の1/2になった時のPSL濃度)は $7.54 \mu\text{g}/\text{dl}$ であった。

血中コルチゾールはPSL投与後、徐々に減少し12時間後 $1.6 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ と最低になる。24時間後 $4.5 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ となるが前値への十分な回復はみられず($p < 0.05$)48時間後 $9.9 \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ でようやく前値へ復した。AUC 0→24 hrは $82.5 \pm 9.5 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$ であった(表3)。

2. B群

血中PSLは前値0で投与後2時間 $58.0 \pm 9.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し、以後ゆっくりと減少し48時間後には血中から消失した(図3)。T_{1/2} 5.03 ± 1.94 hr, AUC

Table 3. Effect of various disorders on the pharmacokinetics of prednisolone, prednisone and cortisol following single oral administration of 60 mg of prednisolone

	Control	Parameter value (Mean±S.E.)		
		Chronic active hepatitis	Hyperthyroidism	Hypothyroidism
Prednisolone				
Peak concentration (μg/dl)	50.8±2.6	69.1±11.4	61.1±8.9	68.3±9.9
Peak time (hr)	1.6±0.3	2.8±0.6	1.1±0.6	3.0±0.4*
β (hr ⁻¹)	0.299±0.005	0.219±0.044	0.480±0.144	0.147±0.011*
T 1/2 (hr)	2.32±0.04	5.03±1.94	1.91±0.55	4.87±0.56*
AUC up to 24 hr (μg/dl·hr)	279.5±15.8	468.7±45.0*	181.3±8.3*	461.6±78.0*
Vd (l)	74.0±5.2	78.2±21.2	93.2±27.9	96.1±18.3
CR (ml/min)	365.8±16.3	208.3±26.6*	555.0±23.3*	223.3±28.3*
$\frac{\text{AUC(prednisone)}}{\text{AUC(prednisolone)}}$ (%)	15.0±0.8	12.7±1.9	26.7±0.9*	8.3±0.3
Prednisone				
Peak concentration (μg/dl)	4.7±0.3	6.0±0.9	8.3±0.8*	4.1±0.5
Peak time (hr)	2.7±0.2	3.3±0.6	3.0±0	3.2±0.5
β (hr ⁻¹)	0.264±0.055	0.244±0.083	0.640±0.031*	0.124±0.031*
T 1/2 (hr)	3.07±0.31	6.37±3.37	1.08±0.04*	7.16±1.98*
AUC up to 24 hr (μg/dl·hr)	42.1±3.9	58.4±9.6	48.5±2.9	36.9±8.8
Cortisol				
Concentration at 24 hr (μg/dl)	4.5±0.7	1.5±0.7*	7.8±1.5	3.4±0.8
AUC up to 24 hr (μg/dl·hr)	82.5±9.5	47.5±5.7	78.9±9.0	66.7±9.6

* : significantly different from the control ($p < 0.05$)

Peak concentration: average of observed peak plasma levels of individual subjects

Peak time: average of observed peak time of individual subjects

β: elimination rate constant

T1/2: half life

AUC up to 24 hr: area under time-concentration curve from 0 to 24 hr

Vd: apparent volume of distribution

CR: whole blood clearance = $\frac{\text{dose}}{\text{AUC}(0 \rightarrow \infty)}$

0 → 24 hr $468.7 \pm 45.0 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$, $V_d 78.2 \pm 21.2 \text{ l}$, $\text{CR} 208.3 \pm 26.6 \text{ ml}/\text{min}$ で、対照に比べ有意に ($p < 0.05$) AUC が大で、CR が小であった (表 3)。

一方血中プレドニゾン は前値 0 で PSL 投与後 2 時間 $5.6 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し以後経時的に減少し 48 時間後には血中から消失した (図 3)。 $T_{1/2} 6.37 \pm 3.37 \text{ hr}$, $\text{AUC} 0 \rightarrow 24 \text{ hr} 58.4 \pm 9.6 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$ で (表 3), 対照と有意差はなかった ($p < 0.05$)。各時間におけるプレドニゾン : PSL 比は 12 時間後の $17.7 \pm 5.4\%$ を最高に 10% 前後を上下していた (図 3)。

血中コルチゾールは PSL 投与後減少し 12 時間後には $0.9 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ まで低下する (図 3)。24 時間後の $1.5 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ は前値に比べ有意に低く ($p < 0.05$)、また対照の 24 時間値 $4.5 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ と比べても有意に低かった ($p < 0.05$)。AUC 0 → 24 hr は対照に比して値は小さいが、有意差はなかった ($p < 0.05$)。

3. C 群

血中 PSL は前値 0 で投与後 30 分で早くも $60.7 \pm 9.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し、それ以後は急速に減少し 24 時間後には血中から消失した (図 5)。 $T_{1/2} 1.91 \pm 0.55 \text{ hr}$, $\text{AUC} 0 \rightarrow 24 \text{ hr} 181.3 \pm 8.3 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$, $V_d 93.2 \pm 27.9 \text{ l}$, $\text{CR} 555.0 \pm 23.3 \text{ ml}/\text{min}$ であり、対照に比べ有意に ($p < 0.05$) AUC が小で CR が大であった (表 3)。

一方血中プレドニゾン は前値 0 で PSL 投与後 30 分で出現し 3 時間後 $8.3 \pm 0.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し、その

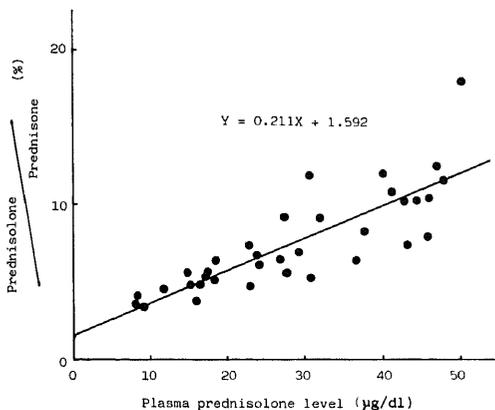


Fig. 4. Relationship between prednisolone concentration and ratio of prednisolone to prednisone. Individual points represent measurements in each subject 2, 3, 4, 6 and 8 hr after single oral administration of 60mg of prednisolone. Regression equation was $Y = 0.211X + 1.592$ ($r = 0.823$). From the slope and intercept of this plot, a P_{max} value of $4.74 \mu\text{g}/\text{dl}$ and a K_m value of $7.54 \mu\text{g}/\text{dl}$ were obtained.

後はすみやかに減少し 12 時間後には血中から消失した (図 5)。対照に比べ、血中消失速度 (以下 β と略) が有意に大で、 $T_{1/2}$ が小であった (表 3)。AUC prednisone : AUC PSL は $26.7 \pm 0.9\%$ で対照に比べ有意に大きく ($p < 0.05$)、また各時間におけるプレドニゾン : PSL 比は 30 分後 $7.4 \pm 0.8\%$ 、以後経時的に上昇し 8 時間後には最高 $86.7 \pm 30.0\%$ に達し、どの時間においても対照より大であった ($p < 0.05$)。

血中コルチゾールは、PSL 投与後減少し 12 時間後には $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と最低になるが、24 時間後には前値へ回復した ($p < 0.05$)。AUC は対照と差がなかった ($p < 0.05$)。

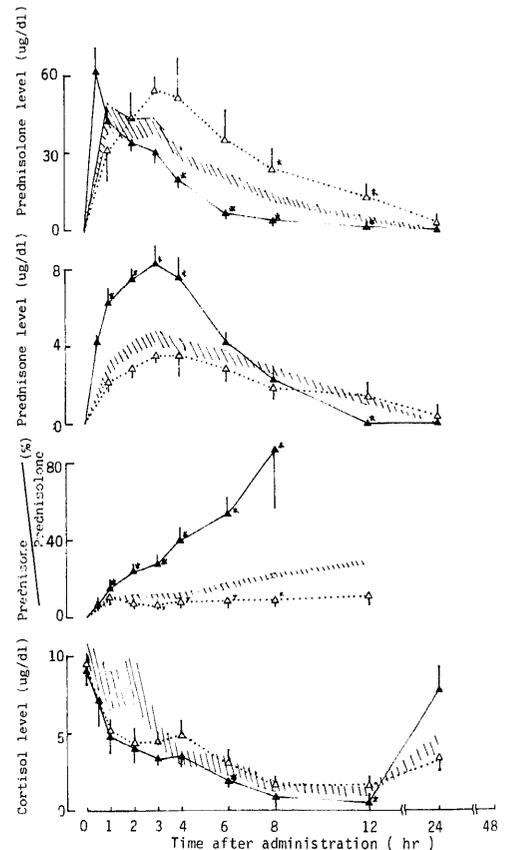


Fig. 5. The change of plasma concentrations of prednisolone, prednisone and cortisol and ratio of prednisone to prednisolone after single oral administration of 60mg of prednisolone. Prednisolone was administered at 9 o'clock to the group C (\blacktriangle — \blacktriangle : hyperthyroidism, $n = 4$) and the group D (\triangle — \triangle : hypothyroidism, $n = 4$). Each points represent mean \pm S. E..

*: Significantly different from the group A (\circ): normal subjects)

4. D群

血中 PSL は前値 0 で投与後 3 時間 $53.1 \pm 3.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し、その後対照より高濃度を保ちながら ($p < 0.05$)、ゆっくり減少し 24 時間後でも $2.0 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ と血中に残っていた (図 5)。 $T_{1/2}$ $4.87 \pm 0.56 \text{ hr}$, $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24 \text{ hr}}$ $461.6 \pm 78.0 \mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{hr}$, Vd $96.1 \pm 18.3 \text{ l}$, CR $223.3 \pm 28.3 \text{ ml}/\text{min}$ で (表 3), 対照に比べ頂値に達する時間 (peak time), $T_{1/2}$ および AUC が有意に大で β と CR は小であった ($p < 0.05$)。

一方血中プレドニゾン前値 0 で PSL 投与後 3 時間 $3.5 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し以後ゆっくり減少し 24 時間後でもわずかに存在していた (図 5)。対照に比べ、有意に $T_{1/2}$ が大で β が小であった ($p < 0.05$)。各時間におけるプレドニゾン : PSL 比は 12 時間後の $11.4 \pm 4.4\%$ を最高にほとんど 10% 以下であり対照より低かった ($p < 0.05$)。

コルチゾールは PSL 投与後ゆっくりと減少し 8 時間後 $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と最低になり、24 時間後 $3.4 \pm 0.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ になるが前値に比べ有意に低く ($p < 0.05$) 十分回復していなかった。 $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24 \text{ hr}}$ は対照と差がなかった ($p < 0.05$)。

II. 実験 2)

5~30 mg の PSL を同一人に投与した場合 (図 6)。

まず 5 mg 投与では、血中 PSL は前値 0 で投与後 2 時間 $7.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し以後減少し 12 時間後には血中から消失した。コルチゾールは PSL 投与後減少するが 24 時間後には前値へ復した。

10 mg 投与では、血中 PSL は前値 0 で投与後 3 時間 $21.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し以後次第に減少し 12 時間後に血中から消失した。コルチゾールは PSL 投与後すみやかに減少し血中にほとんど存在しなくなり、24 時間後では前値への十分な回復はなかった。

20 mg 投与では PSL は前値 0 で投与後 3 時間 $25.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し以後減少し 24 時間後に血中から消失した。コルチゾールは PSL 投与後減少し 6 時間以後はほとんど血中に存在しなくなり、24 時間後も抑制がみられた。

30 mg 投与では、血中 PSL は前値 0 で 3 時間後 $26.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と頂値を示し、以後ゆっくり減少し 24 時間後には血中から消失した。コルチゾールは PSL 投与後減少し 12 時間後には 0 となり、24 時間後も抑制がみられた。

one compartment open model による解析では (表 4), PSL については 10~30 mg の範囲で、頂値、 $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24 \text{ hr}}$, Vd と CR は用量依存性に増加した。 $T_{1/2}$ は投与量に関係なくほぼ一定であった。一方コルチゾー

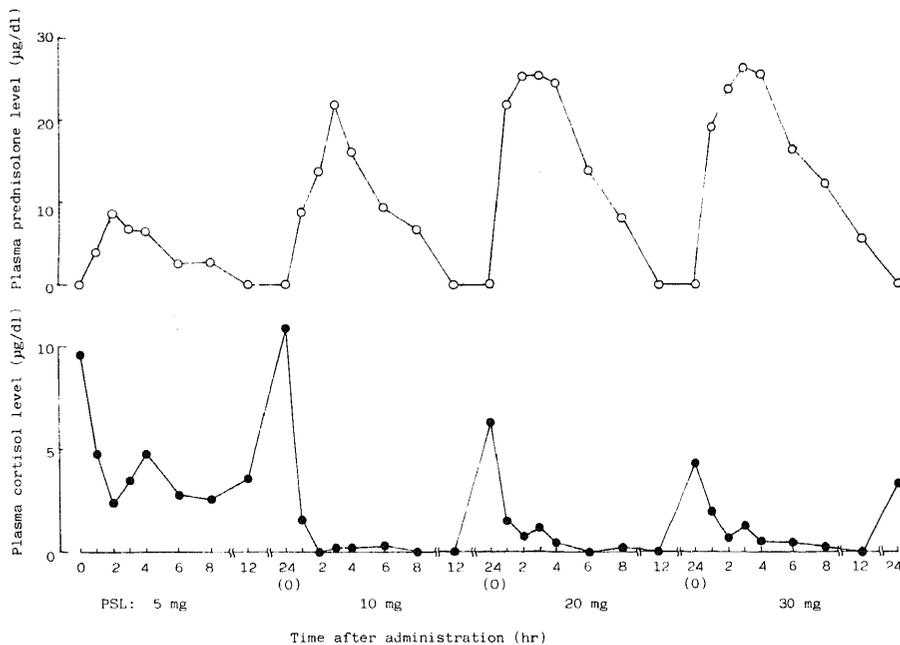


Fig. 6. Effect of different doses of prednisolone on the concentrations of prednisolone and cortisol in plasma.

Different doses (5, 10, 20 and 30mg) of prednisolone were administered orally at 9 o'clock to the same normal subject for four day running.

ルについては投与量が増えると AUC 0 → 24 hr が小となる傾向がみられた。

III. 実験 3)

血中 PSL は、60 mg の PSL の 3 分割投与では前値 0 で第 1 回投与後 2 時間 $23.8 \pm 2.2 \mu\text{g/dl}$ と最初の山を形成し以後減少するが、第 2 回投与後 1 時間 $25.7 \pm 2.2 \mu\text{g/dl}$ と 2 度目の山を形成する。その後再び減少するが第 3 回投与後 1 時間 $27.9 \pm 4.0 \mu\text{g/dl}$ と最高値に達し 3 度目の山を形成し、それ以後はすみやかに減少し 24 時間後には $0.7 \pm 0.7 \mu\text{g/dl}$ とわずかに存在するだけとなった (図 7)。30 mg の PSL の 3 分割投与では、前値 0 で第 1 回投与後 2 時間 $11.5 \pm 1.7 \mu\text{g/dl}$ 、第 2 回投与後 1 時間 $18.5 \pm 3.0 \mu\text{g/dl}$ 、第 3 回投与後 1

時間 $14.6 \pm 2.1 \mu\text{g/dl}$ と、60 mg 投与の場合と同様 3 回の山を形成し、24 時間後には血中から消失した。両者の間では第 1 回投与後 2 時間の血中濃度に有意差があるが ($p < 0.05$)、AUC 0 → 24 hr は後者が小さいもののその差は有意でなかった ($p < 0.05$)。また PSL 60 mg 1 回投与と 3 分割投与では、頂値と peak time に有意差があるが、AUC 0 → 24 hr には差がなかった ($p < 0.05$)。

一方血中コルチゾールは、PSL の 60 mg 投与でも 30 mg 投与でも PSL 投与後増減をくり返しながら次第に減少し、24 時間後には各々 $0.8 \pm 0.2 \mu\text{g/dl}$ 、 $1.4 \pm 0.6 \mu\text{g/dl}$ (有意差なし、 $p < 0.05$) となるが、両者とも前値へは回復していない ($p < 0.05$)。48 時間後には各々

Table 4. Pharmacokinetics parameters calculated following single oral administration of 5, 10, 20 and 30 mg of prednisolone

Parameter Dose (mg)	Prednisolone							Cortisol
	Peak concentration ($\mu\text{g/dl}$)	Peak time (hr)	β (hr^{-1})	$T_{1/2}$ (hr)	AUC up to 24 hr ($\mu\text{g/dl}\cdot\text{hr}$)	Vd (l)	CR (ml/min)	AUC up to 24 hr ($\mu\text{g/dl}\cdot\text{hr}$)
5	7.7	2	0.259	2.68	41.5	46.5	200.0	130.4
10	21.9	3	0.302	2.29	107.1	30.9	155.0	46.4
20	25.9	3	0.286	2.42	182.4	38.3	181.6	34.0
30	26.2	3	0.270	2.58	193.1	57.5	258.3	28.1

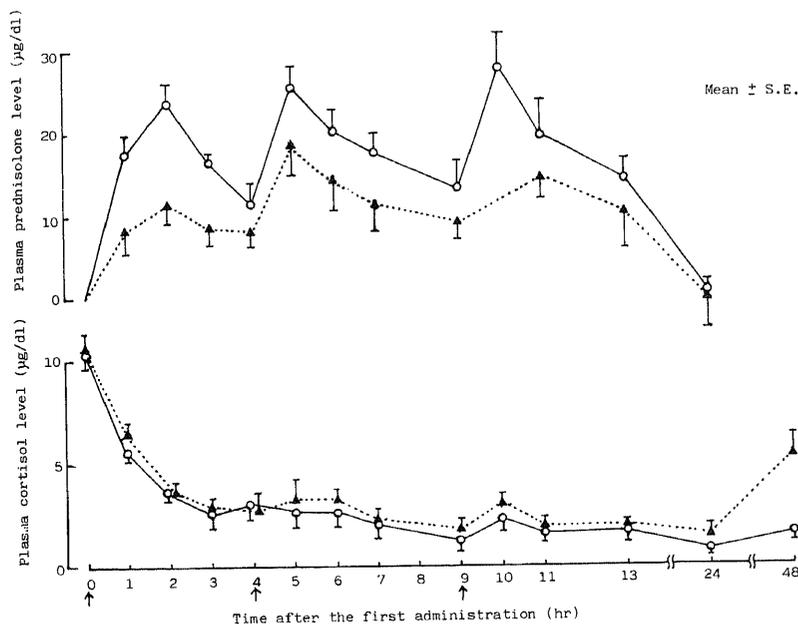


Fig. 7. Effect of the frequency of prednisolone administration on the concentrations of prednisolone and cortisol in plasma. Prednisolone of 60mg (○—○) and 30mg (▲···▲) were divided in 3 doses (20mg each and 10mg each) and administered orally at 9, 13 and 18 o'clocks.

1.6±0.3 µg/dl, 5.3±1.0 µg/dl (有意差なし, $p < 0.05$)であったが前値への回復は十分でなかった ($p < 0.05$). また60 mg 1回投与と3分割投与のAUC 0→24 hrを比較すると, 後者の値が小さいが有意な差ではなかった ($p < 0.05$).

考 察

これまでに報告されたPSLのRIAのほとんど¹⁸⁻²⁰⁾はPSL-21-hemisuccinate-BSAに対する抗血清を用いており,今回著者が作製したPSL-3-oxime-BSAに対する抗血清を用いるPSLのRIAは野崎の報告²¹⁾のみである. グルコルチコイドの代謝過程²²⁾はi A環還元, ii C-11位酸化, iii C-20位還元, iv 側鎖離脱, v C-6位水酸化, vi 抱合(グルクロン酸・硫酸)などがある. 天然のコルチゾールではiが最も主要なものであるが, Cの1・2位に2重結合をもつプレドニゾンやデキサメサゾンなどのグルコルチコイドではiの占める割合が少く, かわりにiiiあるいはviの関与が大きい²³⁾. C-3-oxime-BSAに対する抗体はC-21位近傍の構造への特異性が失われにくく, したがって20β-dihydroprednisolone²⁴⁾の様な代謝産物をよく識別する点で有利である. 他方コルチゾールとの交叉率が53.7%と他の報告^{4,6,18,21)}に比してやや高く, この影響を防ぐために他の報告²¹⁾と同様カラムを用いての分離抽出が必要であった. accuracyの検討では, Colburnら⁴⁾の8.8%以下, Chakrabortyら⁷⁾の5.17%以下, 野崎²¹⁾の10%以下のC.V. (coefficient variation)とよく相応した6.5%以下であった. precisionについては, Colburnら⁴⁾の8.8%以下, Schalmら⁶⁾の8.5%以下, 野崎²¹⁾のinterassay 9.6%以下, intraassay 4.1%以下と相応したinterassay 13.4%以下, intraassay 8.6%以下であった.

プレドニゾンのRIAは1974年Colburn²⁵⁾の最初の

報告以来いくつか^{6,19)}散見されるが, いずれもprednisone-21-hemisuccinate-BSAを抗原として抗血清を作製しており, 著者の報告したprednisone-3-oxime-BSAに対する抗血清を用いたRIAはこれが始めてである. コーチゾンとの交叉率は32.1%でColburn²⁵⁾の28%, Schalmら⁶⁾の32%, Meikleら¹⁹⁾の9.5%と変わらない成績であった. accuracyの検討では, Colburn²⁵⁾の8.3%以下, Schalmら⁶⁾の3%以下, Meikleら¹⁹⁾の16%のC.V.と相応した5.0%以下であった. precisionについては, Colburn²⁵⁾の8.3%以下, Schalmら⁶⁾の8.4%以下, Meikleら¹⁹⁾のinterassay 18%, intraassay 17%のC.V.と相応したinterassay 14.6%, intraassay 9.0%であった. 以上のようにPSL, プレドニゾンのRIAは特異性・感度・精度とも満足すべき結果で臨床上一十分有用であった.

これらのRIAを用いてPSLの体内動態を明らかにするべく, まず正常者に朝1回60 mgのPSLを経口投与した. 血中PSLの頂値は1時間後42.7±5.5 µg/dlを示し, これはColburnら⁴⁾の1~3時間で581~604 ng/ml, 斉藤ら²⁶⁾の1時間584 ng/ml, 野崎²¹⁾の1時間578 ng/mlとほぼ一致した値であった. $T_{1/2}$ 2.32±0.04 hrは, 野崎²¹⁾の2.77±0.86 hr, D'Arcyら²⁷⁾の2.7 hr, Elliotら²⁰⁾の2.3±0.6 hr, Tannerら²⁸⁾の3.4~3.8 hrとよく一致していた. また同一人で投与量を種々に変えてみると, 投与量が増えるとPSLの頂値・AUC 0→24 hr・Vdは増加し, この成績は野崎²¹⁾のそれとよく一致していた. PSLの腸管からの吸収は良好で投与量に関係なく, 吸収率はPetereitら²⁹⁾の82±13%, Tannerら²⁸⁾の98.5±16%のようにほぼ完全であるといわれ投与量が血中濃度によく反映されることがわかる. Vdも投与量が大きくなれば循環血液量を越えて血管外スペースへ拡がっていく. 一方PSLの血中からのクリアランスについては, 投与量に依存して

Table 5. Effect of the frequency of prednisolone administration on the pharmacokinetics of prednisolone and cortisol

	Parameter value (Mean ± S.E.)		
	60 mg × 1	20 mg × 3	10 mg × 3
Prednisolone			
Peak concentration (µg/dl)	50.8 ± 2.6	29.1 ± 3.2*	18.9 ± 3.0*
Peak time (hr)	1.6 ± 0.3	6.8 ± 1.9*	6.5 ± 1.5*
AUC up to 24 hr (µg/dl·hr)	279.5 ± 15.8	315.3 ± 33.6	214.6 ± 42.1
Cortisol			
Concentration at 24 hr (µg/dl)	4.5 ± 0.7	0.8 ± 0.2*	1.4 ± 0.6
Concentration at 48 hr (µg/dl)	9.9 ± 0.5	1.6 ± 0.3*	5.3 ± 1.0*
AUC up to 24 hr (µg/dl·hr)	82.5 ± 9.5	50.2 ± 4.9	58.5 ± 3.8

* : significantly different from single dose of 60 mg ($p < 0.05$)

増加するという説 (Meikle ら¹⁹⁾, Pickup ら³⁰⁾, Loo ら³¹⁾, Tanner ら²⁸⁾, Legler ら³²⁾)と、これに反対の説 (Al-Habet³³⁾)があり一定しない。著者の成績では 5 mg 投与を除き 10・20・30 mg と 1 回投与量を増せば CR は増加し、60 mg 投与の場合 365.8±16.3 ml/min と明かに少量投与の場合より大であった。ただし $T_{1/2}$ は投与量により有意の変化はなかった。この点は Meikle ら¹⁹⁾ や Tanner ら²⁸⁾ の成績と一致するが Pickup ら³⁰⁾ のそれとは異っている。この様に PSL のクリアランスが用量依存性に増加する主な理由は、PSL の血漿蛋白 (トランスコルチン・アルブミン) への結合が直線的でなく、投与量が増加するとクリアランス値の大きい蛋白非結合 (遊離) PSL が増加するためと考えられている³⁰⁾³⁴⁾。

PSL の一部は体内で 11 β -dehydrogenase によりすみやかにプレドニゾンに転換する¹⁶⁾。PSL 60 mg 投与ではプレドニゾンは PSL より遅れて 3 時間で頂値 4.6±0.3 μ g/dl を示し、AUC 0→24 hr は 42.4±3.9 μ g/dl と PSL の 1/8 で、 $T_{1/2}$ は 2.83±0.37 hr とこれらの値は PSL を静脈注射で投与した Rose ら³⁵⁾ の成績と近似していた。また 11 β -dehydrogenase による PSL のプレドニゾンへの転換は可逆反応であることが知られており¹⁶⁾、Frey ら¹⁷⁾ はイヌおよびヒトにおいて、定常状態では両者の間に、Michaelis-Menten 平衡式

$$P = \frac{P_{max} + P_o}{K_m + P_o} \quad \text{が成立するとした。}$$

ここで P はプレドニゾン濃度、 P_o は PSL 濃度である。この式を変形すると、

$$P_o/P = 1/P_{max} \cdot P_o + K_m/P_{max} \quad \text{となる。}$$

本実験は経口 1 回投与であり、厳密な意味での定常状態ではないが血中濃度が比較的安定している PSL 投与後 2～8 時間の値から計算すると $Y = 0.211 X + 1.592$ と直線関係が成立しこの仮定の正しいことがわかった。これから求めた P_{max} は 4.73 μ g/dl であり、このことは正常者では PSL 濃度がどんなに高くてもプレドニゾン濃度は 4.73 μ g/dl 以上にはなり得ない、すなわち PSL のプレドニゾンへの転換を支配する体内 11 β -dehydrogenase の飽和された状態をあらわすものといえる。

臨床使用の場合ステロイド剤は分割投与されることが多い。PSL 60 mg を 1 回 20 mg づつ 3 投与すると、血中 PSL は投与毎に山を形成するが、これは 60 mg 1 回投与の血中濃度曲線と全く異っていた。しかし AUC 0→24 hr でみると投与回数が違っても 3 分割投与の 315.3±33.6 μ g/dl・hr という値は 1 回投与の値と有意差がなかった。投与量を半減して 10 mg づつ 3 回投与

した場合、血中濃度曲線や AUC 0→24 hr は一層個人差が大きくなるが、20 mg×3 の場合と有意差はみとめられなかった。

この様に PSL の血中動態は投与量と投与回数により大きく影響されるが、その際の生物活性の指標として内因性コルチゾールの変動をみた。PSL 60 mg 1 回投与ではコルチゾールは内因性日内リズムと superimpose された形で低下するが、PSL の血中濃度が 0 となった 24 時間後でも抑制されており完全に回復するのは 48 時間後であった。少量投与の検討で 24 時間後のコルチゾールに抑制のかからない PSL の量は 5 mg 1 回投与であった。これは以前からいわれているように PSL の生物学的力価がコルチゾールの 4 倍であり正常者の 1 日コルチゾール分泌量が 20 mg であることと一致する。これに反し、分割投与では前述の如く 1 回投与とは PSL の AUC 0→24 hr には有意差がなかったが、コルチゾールの抑制については差がみられ、抑制はより強くかつ持続的で 48 時間後でもコルチゾールは全く回復しなかった。また 10 mg×3 投与でもコルチゾールの抑制は 60 mg×1 投与より強い傾向にあった。近年ステロイド療法適応例に PSL 隔日 1 回投与法が行われ副作用の少いことが報告されているが本実験の結果もこれを裏付けるものといえる。

ステロイドは肝・腎・脳・肺・結合織などで代謝されるが、なかでも肝が最大の代謝臓器である。一般に薬物の肝除去率 (hepatic extraction rate) は $F = \frac{Q}{Q + Cl_{int}}$ で与えられる。ここで Q は肝血流量、 Cl_{int} は肝の薬物代謝能力をあらわす肝固有クリアランスである。F が 1 に近い (Cl_{int} が Q に比べ小さい) 薬物の代謝は肝血流に大きく依存し flow-limited drug といわれ、逆に F が小さい薬物の代謝は Cl_{int} の関与が大で capacity-limited drug といわれる³⁶⁾。ヒトにおける PSL の肝除去率は全く不明であるが、イヌを用いたコルチゾールの肝除去率は 0.38 と報告³⁷⁾されていることから推察されるように、グルココルチコイドは capacity-limited drug と考えてよい。今回の PSL 60 mg 1 回投与の場合、慢性活動性肝炎や肝硬変の患者では正常者と比較して PSL の頂値や $T_{1/2}$ は有意差がなかったが、CR は有意に小さく AUC 0→24 hr は有意に大であった。この結果は Uribe ら³⁸⁾ の報告と一致するが、Powell ら³⁹⁾ や Davis ら⁴⁰⁾ は $T_{1/2}$ の延長をみとめている。一方プレドニゾンについては代謝のパラメーターに正常者とは差がなかった。これは CAH の障害肝がまだ十分な 11 β -dehydrogenase 活性を保っているか、あるいは肝以外の組織の 11 β -dehydrogenase により十分に代償されているかのどちらかであると考えられる。11 β 酸化は可逆反応で欧米では PSL よりプレドニ

ゾンが経口投与の場合主として使われているが、Urbeら⁴¹⁾はCAHにプレドニゾンを投与した場合PSLへの転換には異常がなかったと報告している。このようにCAHではPSLのクリアランスに障害があるため下垂体ACTH系へのフィードバックが強く、コルチゾールのAUC 0→24 hrは正常者に比べ有意差はなかったが、投与後24時間の血中濃度はより強く抑制されていた。Kozowerら⁴²⁾やGambertoglioら⁴³⁾はPSL療法を受けている患者で副作用(クッシング様体型)の明らかな者は、副作用のない者よりPSLクリアランスが小であったと報告していることもあり、CAHにPSL治療を行う場合注意が必要である。

甲状腺ホルモンは、グルココルチコイド代謝に関係する①11 β -dehydrogenase、②20-oxosteroid reductaseなどの活性亢進や③5 α -reductaseの5 β -reductaseに対する優位などをひきおこす¹⁶⁾が、このうち11 β -dehydrogenaseの亢進は最もよく知られている。甲状腺機能亢進症の患者にPSL60 mg 1回経口投与した場合、PSLの血中濃度変化は急峻で対照に比べAUC 0→24 hrは有意に小でCRは大であった。一方プレドニゾンのAUC 0→24 hrは正常者と差がなかったがprednisone:PSL比は対照より常に高くAUC prednisone/AUC PSLも有意に高かった。これらのことは甲状腺ホルモン過剰状態においてはPSLからプレドニゾンへの転換が亢進し11 β -dehydrogenaseの活性亢進を示すものである。さらにプレドニゾンのT_{1/2}も正常者に比べ短縮しており、PSLから転換したプレドニゾンの代謝回転もまた早いことを示唆している。コルチゾールはAUC 0→24 hrでみる限り対照と差がないが24時間後には対照と異なり投与前値へ回復しており、甲状腺ホルモン過剰状態においてはPSLの生物活性の持続も同様に短いことを示唆している。

これは反対に甲状腺機能低下症では、正常者に比べPSLの頂値が明らかに遅れ、T_{1/2}やAUC 0→24 hrは大でCRは小であった。プレドニゾンは対照よりT_{1/2}は大であったがAUC 0→24 hrには差がなかった。このことは甲状腺ホルモン不足状態におけるPSLの代謝能の低下は11 β -dehydrogenase活性低下によるPSLからプレドニゾンへの転化の障害のみでは説明できず、むしろ他のステロイド代謝酵素の活性異常が原因であろうと考えられる。

結 論

PSL-3-oxime-BSAに対する抗血清を用いるPSLの新しいRIAとprednisone-3-oxime-BSAに対する抗血清を使用するプレドニゾンの新しいRIAを開発

した。両RIAとも特異性、感度、精度にすぐれ臨床に十分有用であった。これらのRIAとコルチゾールのRIAを使って、PSL内服時の血中PSL・プレドニゾン・コルチゾールを測定し、PSLとプレドニゾンの代謝動態およびコルチゾールへの影響を検索した。

1. PSLの投与量が10~60 mgの範囲では、血中PSLの頂値・AUC 0→24 hr・Vd・CRは用量依存性に増加した。

2. 正常者にPSL 60 mgを朝1回投与した場合と3分割して投与した場合では、PSLの血中濃度曲線には大きな違いがみられたが、そのAUC 0→24 hrには有意な差がなかった(p < 0.05)。しかしコルチゾールに対する抑制は3分割投与の場合により強かった(p < 0.05)。

3. 慢性活動性肝炎もしくは肝硬変の患者にPSL 60 mgを朝1回投与した場合、正常者に比べ有意に(p < 0.05)PSLのAUC 0→24 hrは大、CRは小で、コルチゾールへの抑制が強かった。

4. 甲状腺機能亢進症の患者にPSL 60 mgを朝1回投与した場合、PSLからプレドニゾンへの転換が亢進し、またPSLとプレドニゾンの代謝も亢進していた。一方甲状腺機能低下症の患者では、PSLとプレドニゾンの代謝が低下していた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った服部純一教授に深謝いたします。また、直接御指導と御助言をいただきました福井医科大学第三内科宮保進教授に心から感謝いたします。並びに終始御助力をいただきました福井医科大学第三内科岸田繁講師と金沢通信病院中村毅先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Tse, F. L. S. & Welling, P. G.: Prednisolone bioavailability in the dog. *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1751-1754 (1977).
- 2) Loo, J. C. K., Butterfield, A. G., Moffat, J. & Jordan, N.: Analysis of prednisolone in plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **143**, 275-280 (1977).
- 3) English, J., Chakraborty, J. & Marks, V.: Prednisolone levels in the plasma and urine: A study of two preparations in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2**, 327-332 (1975).
- 4) Colburn, W. A. & Buller, R. H.: Radioimmunoassay for prednisolone. *Steroids*, **21**, 833-846 (1973).
- 5) Sullivan, T. J., Stoll, R. G., Sakmar, E., Blair, D. C. & Wagner, J. G.: In vitro and in vivo

- availability of some commercial prednisolone tablets. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**, 29-41 (1974).
- 6) Schalm, S. W., Summerskill, W. H. & Go, V. L. W.: Development of radioimmunoassays for prednisone and prednisolone. *Mayo Clin. Proc.*, **51**, 762-766 (1976).
- 7) Chakraborty, J., English, J., Marks, V., Dumasia, M. C. & Chapman, D. J.: A radioimmunoassay method for prednisolone: comparison with the competitive protein binding method. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **3**, 903-906 (1976).
- 8) 宮地幸隆: 投与法と血中濃度. *内科*, **38**, 22-27 (1976).
- 9) 宮保 進・中村 毅・安里 公: Prednisolone 内服時の血中濃度について. *臨床薬理*, **8**, 47-48 (1977).
- 10) 中村 毅: 静注用 Dexamethasone 製剤の生体内代謝および下垂体-副腎皮質系への効果. *臨床薬理*, **12**, 1-16 (1981).
- 11) Nishina, T., Tsuji, A. & Fukushima, D. K.: Site of conjugation of bovine serum albumin to corticosteroid hormones and specificity of antibodies. *Steroids*, **24**, 861-874 (1974).
- 12) Abraham, G. E., Manlimos, F. S. & Garza, R.: Radioimmunoassay of steroids, p 591-656. In G. E. Abraham (ed), *Handbook of radioimmunoassay*, Marcel·Dekker Inc., N. Y., 1977.
- 13) Erlanger, B. F., Borek, F. & Beiser, S. M.: Steroid-protein conjugates. *J. Biol. Chem.*, **228**, 713-727 (1957).
- 14) Janoski, A. H., Shulman, F. C. & Wright, G. E.: Selective 3-(0-carboxymethyl) oxime formation in steroidal 3, 20-diones for hapten immunospecificity. *Steroids*, **24**, 49-64 (1974).
- 15) 後藤 茂: 臨床薬物速度論序説, 第1版, 34-52頁, 医歯薬出版, 東京, 1979.
- 16) 竹田亮祐: コルチコイドの代謝. *日本臨床*, **11**, 69-76 (1974).
- 17) Frey, F. J., Frey, B. M., Greiter, A. & Benet, L. Z.: Prednisolone clearance at steady state in dogs. *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **215**, 287-291 (1980).
- 18) Tembo, A. V., Ayres, J. W., Sakmar, E., Hallmark, M. R. & Wagner, J. G.: Plasma prednisolone concentrations. *Steroids*, **29**, 679-693 (1977).
- 19) Meikle, A. W., Weed, J. A. & Tyler, F. H.: Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with new radioimmunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**, 717-721 (1975).
- 20) Elliot, P. R., Powell-Tuck, J., Gillespie, P. E., Laidlow, J. M., Lennard-Jones, J. E., English, J., Chakraborty, J. & Marks, V.: Prednisolone absorption in acute colitis. *Gut*, **21**, 49-51 (1980).
- 21) 野崎 豊: 小児期における血中プレドニゾロン代謝の特徴に関する研究. *日内会誌*, **57**, 235-247 (1981).
- 22) 宮保 進: ステロイドの代謝, 1 グルココルチコイド. *臨床医*, **6**, 22-25 (1978).
- 23) 宮保 進・久田友一郎・岸田 繁・安里 公: ヒトにおける合成 Corticosteroid 剤の代謝. *日内会誌*, **52**, 997-1007 (1976).
- 24) 竹田亮祐・齊藤善蔵: 合成 Glucocorticoids の代謝. *日本臨床*, **37**, 53-58 (1979).
- 25) Colburn, W. A.: Radioimmunoassay for prednisone. *Steroids*, **24**, 95-105 (1974).
- 26) 齊藤善蔵・天津栄子・小野ツルコ・一二三宣秀・水毛生直則・羽柴哲自・坂戸俊一・宮本正治・竹田亮祐: 高速液体クロマトグラフィーによるコルチコイドの分析. *日内分泌会誌*, **55**, 1296-1306 (1979).
- 27) D'Arcy, P. E., Griffin, J. P., Jenkins, J. S., Kirk, W. F. & Peacock, W. C.: Sustained-release formulation of prednisolone administered orally to man. *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1028-1033 (1971).
- 28) Tanner, A., Bochner, F., Caffin, J., Halliday, J. & Powell, L.: Dose-dependent prednisolone kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 571-578 (1979).
- 29) Peterreit, L. B. & Meikle, A. W.: Effectiveness of prednisolone during phenytoin therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 912-916 (1977).
- 30) Pickup, M. E., Lowe, J. R., Leatham, P. A., Rhin, V. M., Wright, V. & Downie, W. W.: Dose dependent pharmacokinetics of prednisolone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **12**, 213-219 (1977).
- 31) Loo, J. C. K., McGilveray, I. J., Jordan, N., Moffat, J. & Brien, R.: Dose-dependent pharmacokinetics of prednisone and prednisolone in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 736 (1978).
- 32) Legler, U. F., Frey, F. J. & Benet, L. Z.: Prednisolone clearance at steady state in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **55**, 762-767 (1982).
- 33) Al-Habet, S. & Rogers, H. J.: Pharma-

- cokinetics of intravenous and oral prednisolone. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10**, 503 (1980).
- 34) Lewis, G. P., Jusko, W. J., Burke, C. W. & Graves, L.: Prednisone side effects and serum protein levels. *Lancet*, **2**, 778-781 (1971).
- 35) Rose, J. Q., Yurchak, A. M. & Jusko, W. J.: Dose dependent Pharmacokinetics of prednisone and prednisolone in man. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **9**, 389-417 (1981).
- 36) George, C. F.: Drug kinetics and hepatic blood flow. *Clin. Pharmacokin.*, **4**, 433-448 (1979).
- 37) McCormick, J. R., Herman, A. H., Liao, W. M. & Egdahl, R. H.: Hydrocortisone metabolism with adrenalectomized dog. *Endocrinology*, **94**, 17-26 (1974).
- 38) Uribe, M., Summerskill, W. H. J. & Go, V. L. W.: Why hyperbilirubinemia and hypoalbuminemia predispose to steroid side effects during treatment of chronic active liver disease (CALD). *Gastroenterology*, **72**, 1143 (1977).
- 39) Powell, L. W. & Axelsen, E.: Corticosteroids in liver disease: Studies on the biological conversion of prednisone to prednisolone and plasma protein binding. *Gut*, **13**, 690-696 (1972).
- 40) Davis, M., Williams, R., Chakraborty, J., Marks, V., Ideo, G. & Tempini, S.: Prednisone or prednisolone for the treatment of chronic active hepatitis? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 501-505 (1978).
- 41) Uribe, M., Go, V. L. W. & Summerskill, W. H. J.: Kinetics and interconversion of prednisone and prednisolone compared in chronic active liver disease (CALD) after oral doses. *Gastroenterology*, **71**, 932 (1976).
- 42) Kozower, M., Veatch, L. & Kaplan, M. M.: Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**, 407-412 (1974).
- 43) Gambertoglio, J. G., Vincenti, F., Feduska, N. J., Birnbaum, J., Salvatierra, O. & Amend, W. J. C.: Prednisolone disposition in Cushingoid and non Cushingoid kidney transplant patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **51**, 561-575 (1980).

Pharmacokinetics of Orally Administered Prednisolone Setsuko Kuwajima, Department of Internal Medicine (III) (Director: Prof. K. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **92**, 645-658 (1983)

Key words: prednisolone, prednisone, radioimmunoassay, pharmacokinetics

Abstract

Radioimmunoassays (RIA) of prednisolone (PSL) and prednisone by use of antisera to PSL-3-oxime bovine serum albumin (BSA) and prednisone-3-oxime-BSA were carried out to study on the in vivo pharmacokinetics of PSL and prednisone. Plasma cortisol was also measured by RIA. After oral administration of PSL, from 10 to 30 mg, plasma peak concentration, area under time-concentration curve ($AUC_{0-24\text{hr}}$), apparent volume of distribution (Vd) and whole blood clearance (CR) of PSL were found to increase proportionally in a dose-dependent manner. In normal subjects, plasma peak concentration of PSL ($42.7 \pm 5.5 \mu\text{g/dl}$) was obtained one hour after a single oral dosage of 60 mg of PSL, then plasma levels fell to 0 at 24 hours with plasma half life of 2.32 ± 0.04 hr, $AUC_{0-24\text{hr}}$ of $279.5 \pm 15.8 \mu\text{g/dl}$, Vd of 74.0 ± 5.2 l and CR of 365.8 ± 16.3 ml/min. Full recovery of plasma cortisol from PSL induced suppression occurred at 48 hr. When 60 mg of PSL was administered in 3 doses, each 20 mg, plasma PSL showed 3 peaks, but $AUC_{0-24\text{hr}}$ was similar to that of a single 60 mg administration, and the suppression of endogenous cortisol was more marked than that of a single administration ($p < 0.05$). In chronic active hepatitis, after a single oral administration of 60 mg of PSL, $AUC_{0-24\text{hr}}$ of PSL ($468.5 \pm 45.0 \mu\text{g/dl}\cdot\text{hr}$) was higher and CR of PSL (208.3 ± 26.6 ml/min) was lower, resulting in more marked

feedback suppression of plasma cortisol than in normal subjects ($p < 0.05$). In hyperthyroidism, the conversion rate of PSL to prednisone was increased, plasma prednisone level was higher and plasma disappearance rates of PSL and prednisone were also accelerated than in normal subjects, showing increased activities of 11β -dehydrogenase and the other steroid-metabolizing enzymes. In hypothyroidism, plasma disappearance rates of PSL and prednisone were lower than in normal subjects.