

猿に対して Isonicotinic acid hydrazide を大量 連日投与せる毒性試験

国立予防衛生研究所結核部（部長 柳沢 謙）

宮本 泰・三浦 馨・山崎久治・飯高 和

（昭和 28 年 7 月 27 日受付）

Isoniazid による結核の治療に際して毒性を現さぬ最大の投薬量を知ることが必要であつた。又比較的大量を連日用いる際に、どの程度の量迄増量できるかについての見通しをつける必要もあつた。臨床上、人間の場合に関する之らの課題に立入るに先立つて、猿において之らの問題についての見通しをつけることが出来れば都合がよいと考えて、この実験を始めた。

実験方法

ツベルクリン反応陰性、体重 2~3kg の健康猿 3 匹を使用した。この猿の学名は未だ不明であるが、尾が長く、日本猿でないことは確かである。3 匹の猿を夫々 M₁ (♀), M₂ (♂), M₃ (♂) を以て表わすことにする。以上の 3 匹に対して、夫々 3 製薬会社の Isoniazid の製剤を 1 日 1 回宛水溶液として内服せしめた。M₁ には中外製薬、M₂ には第一製薬、M₃ には田辺製薬の製剤を夫々使用した。投薬量は第 1 表に示す如く体重 kg 当り 10mg より始めて、20 週間の投薬期間のうちに漸増せしめて、30mg 乃至 40mg にまで達せしめ、その間に下記

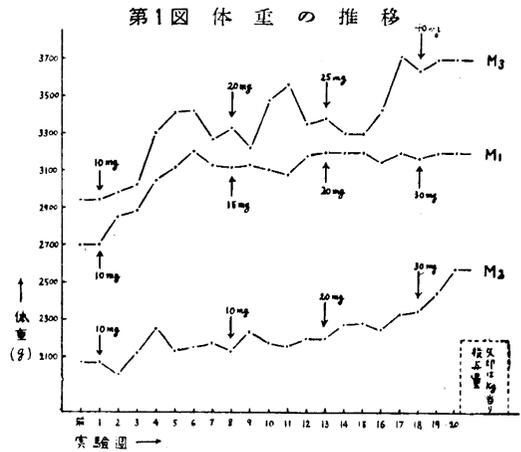
i) 体重の計測 ii) 血液検査（血色素量測定、赤血球及び白血球数の算定、白血球百分率の算定 iii) 肝機能検査（Bromsulphaphthalein test 及び高田反応）iv) 硫酸銅法（全血及び血清の比重測定）v) 尿検査（蛋白・糖・胆汁色素・ウロビリノ・ウロビリノーゲンに関する定性試験）vi) Isoniazid の血中濃度測定（Kelly & Poet 両氏の法¹⁾）以上の諸検査を行った。

第 1 表 Isoniazid 投与量及び投薬期間

投薬期間 (週)	投 薬 量 (mg/kg)		
	M ₁	M ₂	M ₃
1—7	10	10	10
8—12	15	10	20
13—17	20	20	25
18—20	30	30	40

実験成績

i) 体重の推移：第 1 図に示す如く、M₂, M₃ においては徐々に上昇の傾向であり、M₁ はほぼ一定値を維持し、何れにしても比較的大量投与にも拘らず下降の傾向を見ない。



ii) 血液検査所見：第 2 表に示す如くである。ヘモグロビン値・赤血球数・白血球数は 20 週を通じて殆んど不変と見做してよい。白血球百分率についても有意義な変動を指摘し得ない。但し 3 匹の総てを通じて淋巴球の方が中性多形核白血球よりも多い率を示す点は人間と異なる所見である。エオジン嗜好性多形核白血球が投薬後に増加しているとはいいい切れない。

iii) 肝機能検査成績：第 3 表に示す。Bromsulphaphthalein test においても、高田反応においても、全期間を通じて反応陰性を示し、kg 当り 30mg~40mg 連用によつても機能障害を指摘し得なかつた。

iv) 硫酸銅法：同じく第 3 表に示す如く、本法による全血、血清の比重は 20 週の終りまで常に正常値を示した。人間の場合と同一の値であつた。

v) 尿検査成績：蛋白・糖・胆汁色素・ウロビリノ・ウロビリノーゲンの何れの反応も陰性に終つた。

第 2 表 血色素量・血球数並びに白血球百分率

猿 番号	実験週 検査項目	投薬前	4	7	9	13	16	18	20
			週	週	週	週	週	週	
	Haemoglobin %	98	90	87	100	100	90	93	100

M ₁	Erythrocyte	35 × 10 ⁵	40 × 10 ⁵	37 × 10 ⁵	30 × 10 ⁵	52 × 10 ⁵	41 × 10 ⁵	34 × 10 ⁵	36 × 10 ⁵
	Leucoocyte	7300	7300	7350	7800	8400	7000	7200	8000
	Eosinoph.L.	2(%)	13	20		13	9	13	
	Neutroph.L.	23(%)	27	27		40	21	29	
	Lymphocyte	75(%)	60	53		47	70	58	
	投薬量 mg/kg		10	10	15	20	20	30	30
M ₂	Haemoglobin %	80	61	50	70	80	85	80	85
	Erythrocyte	33 × 10 ⁵	36 × 10 ⁵	25 × 10 ⁵	37 × 10 ⁵	35 × 10 ⁵			
	Leucoocyte	7500	7000	7000	6000	6000	7100	7300	7500
	Eosinoph.L.	2(%)	3	2		4	3	3	
	Neutroph.L.	29(%)	24	51		61	30	35	
	Lymphocyte	69(%)	73	46		45	67	62	
投薬量 mg/kg		10	10	10	20	20	30	30	
M ₃	Haemoglobin %	80	100	90	80	85	90	85	90
	Erythrocyte	35 × 10 ⁵	43 × 10 ⁵	33 × 10 ⁵	35 × 10 ⁵	40 × 10 ⁵	36 × 10 ⁵	36 × 10 ⁵	35 × 10 ⁵
	Leucoocyte	8700	8550	9700	6200	7000	8100	7900	8500
	Eosinoph.L.	2(%)	1	2		2	3	8	
	Neutroph.L.	27(%)	42	59		44	35	37	
	Lymphocyte	71(%)	57	39		54	62	55	
投薬量 mg/kg		10	10	20	25	25	40	40	

第3表 硫酸銅法・肝機能及び尿検査成績

猿番号	実験週		投薬前	4週	7週	9週	13週	16週	18週	20週	
	検査項目										
M ₁	硫酸銅法	全血	1058	1062	1059	1062	1062	1062	1062	1059	
		血清	1029	1028	1028	1027	1026	1026	1027	1027	
	肝機能	B.S.P.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		高田	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿	蛋白(-), 糖(-), 胆汁色素(-), ウロビリリン(-), ウロビリノーゲン(-)										
M ₂	硫酸銅法	全血	1051	1031	1044	1050	1052	1053	1053	1054	
		血清	1030	1025	1029	1027	1028	1027	1027	1027	
	肝機能	B.S.P.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		高田	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿	蛋白(-), 糖(-), 胆汁色素(-), ウロビリリン(-), ウロビリノーゲン(-)										
M ₃	硫酸銅法	全血	1056	1062	1056	1054	1058	1058	1058	1057	
		血清	1029	1032	1031	1030	1029	1030	1030	1029	
	肝機能	B.S.P.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		高田	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿	蛋白(-), 糖(-), 胆汁色素(-), ウロビリリン(-), ウロビリノーゲン(-)										

vi) Isoniazid の血中濃度の測定：空腹時に，M₁，M₂ は夫々 kg 当り 30mg を，M₃ は 40mg を 1 回内服せしめた後に，血液を採取し，血漿中の Isoniazid の濃度の時間的推移を Kelly, Poet らの法により測定を行

つた。投薬と採血に際して，M₂ と M₃ においては手技上の多少の error を伴ったため測定値がやや低い値を示すに至つたものと思われた。M₁ の投薬と採血は確実に行われた(第2図参照)。

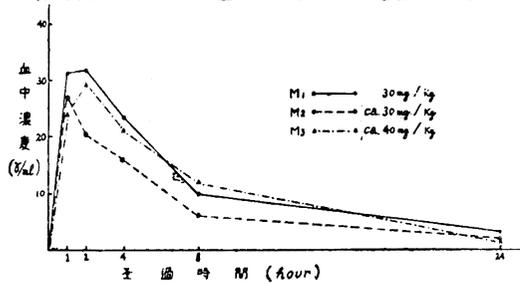
考按並びに総括

日量 kg 当り 10mg より漸増して 30mg 乃至 40mg 程度の量の Isoniazid を猿に内服せしめても，少なくとも 20 週間の投与期間中の観察では，指摘するに値する毒性の徴候は見られなかつた。この際に実際に体液中に移行する薬物量は，第2図に示す如く，人体使用量の時の血中濃度値からの推定通りに，30mg/kg においては最高値 30mcg/ml という高い値を相似的に示していた。

検査所見のうちの白血球百分率の所見で，エオジン嗜好性多形核白血球の百分率が，投薬前の 2% に対して，M₁ では 9—20% を示し，M₃ でも 8% なる値を一度示しているが，M₂ では変

化が認められない。M₃ でも 8% を示したのは一回だけである。投薬前の検査回数が一回にすぎないので何ともいえない。その他の所見には全く異常を認めなかつた。但し投薬中止後の観察で，M₁ において，脊部の皮膚面

第2図 Isoniazid 経口投与後の血中濃度の推移



に手掌大の脱毛部を生じ、毛の新生を見ないことは何らかの毒性と関連があるかも知れない。又投薬中止後凡そ2カ月を経過してから血液を調べたが、赤血球数及び白血球数が何れも多い値を示し、殊に白血球数は投薬中の値

の2倍の値を示すに至つた。併し薬剤との関連を断言するには資料が不充分であつて、この点については更に研究が行われねばならない。

剖検を行わなかつたので組織学的所見は得られなかつた。

毒性に関して、機能検査を含む諸検査によつては、毒性を思わせるような確かな徴候は何処にも認められず、外見上異常を認めなかつたが、それ以上に結論的な事はいい得なかつた。

文 献

Kelly, J.M. and Poet, R.B.: Am Rev. Tuberc., 65 : 184-485, 1952.