

## INH誘導体の生体内運命ならびにそれらの抗結核作用の機作について

## 第1報 INH誘導体の生体内運命について

下 村 康 夫

大阪大学医学部第三内科学教室 (主任 堂野前維摩郷教授)

受付 昭和 32 年 5 月 15 日

## 緒 言

最近諸種の Isonicotinic acid hydrazide (INH) 誘導体が報告せられ、広く臨床的に応用せられる傾向にあるが、その生体内運命については僅かに Zamboni ら<sup>1)</sup> および De Moen ら<sup>2)</sup> の報告があるのみである。すなわち Zamboni らは Isonicotinic acid hydrazide N-methansulfonate (IHMS) を皮下注射すればかなりの部分がそのままの形、あるいは INH として排泄されることを認め、De Moen らは INH の glucuronolactone の acetyl 化比率の低いことを報告したにすぎない。

そこで著者は各種 INH 誘導体の生体内運命を明らかにせんと欲し、先に同僚那須<sup>3)~5)</sup> が INH の生体内運命を追求する際に用いた Azotometry を応用して実験を行つた結果、これら誘導体は投与方法によつて生体内運命の異なることを見出したのでその成績を報告する。

## 実験材料および方法

使用に供した薬剤は次の如くである。

Isonicotinic acid hydrazide Na-glucuronate (INH-GI)  
N-Isonicotinyl-N'-glucosyl hydrazine (GI)

N-Isonicotinyl-N'-O-Carboxybenzylidene hydrazine  
(INH-CBA)

N-Isonicotinyl-N'- $\alpha$ -Carboxyethylidene hydrazine  
INH-pyruvate hydrazone (IP)

N-Isonicotinyl-N'- $\alpha, \gamma$ -di Carboxypropylidene hydrazine  
INH- $\alpha$ -ketoglutarate hydrazone (INH- $\alpha$  KG)

Isonicotinic acid hydrazide Na-methansulfonate (IHMS)

Azotometry は松田<sup>6,7)</sup> の原法にしたがひ、投与後 4 時間および 8 時間までの尿につき行つた。

## 実験成績

この場合の考え方の基礎としたのは Acetyl-INH 排泄の有無である。先に同僚那須が報告した如く、INH を投与すれば投与対象が健常人あるいは健常動物であり、しかも投与量が 4 mg/kg 程度である限り、総排泄量の 90% は Acetyl-INH として排泄される。Acetyl-INH が排泄されれば、フェリチアンカリ Azotometry (Fe AZM) と重クロム酸カリ Azotometry (Cr AZM) の間に差がで

てくる筈である。もし INH 誘導体投与尿につき Azotometry を行つた結果この差が認められず、投与した薬剤自体の AZM 的性質がそのまま尿中に証明される場合には Acetyl-INH は排泄されていないものと解釈される。Acetyl-INH の排泄のないことは遊離の INH が生成されていないことを意味する。したがつてかかる場合には投与した誘導体はそのままの形で尿中に排泄されているものと解釈しうる。これに対し Acetyl-INH が排泄される場合には、投与した薬剤は体内で一旦 INH になっているものと推察される。先に述べた INH 投与時の Acetyl-INH 比率の一定していることより、Acetyl-INH の排泄比率はそのまま INH の遊離率とも考えられる。本実験は以上の如き考えにしたがつて行つた。以下の実験において、皮下注射は健常雄性家兎、内服は健常人について行つた。家兎の場合はカテーテルにより尿を採集した。なお一部誘導体については人間にも皮下注射を行つたが、実施した範囲内では人間と家兎との間に本質的な差違は認めなかつた。

## 1) INH

INH を投与した場合には図 1 の如く皮下注射時、経口投与時共に Fe AZM 値は Cr AZM 値を遥かに上廻り、この両者の差だけ Acetyl-INH が排泄されていることが認められ、これら両投与方法の間には本質的な差違を認めなかつた。以下 Azotometry による尿中排泄の図において実線は Fe AZM 値、点線は Cr AZM 値を示す。N<sub>2</sub> 理論値は投与全量より発生すると考えられる N<sub>2</sub> 量を算出したものである。

## 2) INH-GI

本剤を皮下注射すれば図 2 の如く、投与 8 時間後までの尿の両 AZM 値は全く一致することが認められた。すなわち尿は投与した INH-GI そのままの Azotometry 的性質を示す。この現象は先に述べた如く本剤が皮下注射された場合にはそのままの形で排泄されていることを示している。これに対し経口投与すれば INH を投与した時と同様な曲線を描く。すなわち Acetyl-INH が高率に排泄されていることを示す。先に述べた如く本剤は経口投与により、消化管内において分解して INH となり吸収されるものと考えられる。

## 3) GI

図1 I NH投与時の尿中排泄  
200mg内服 (人体60kg)  
N<sub>2</sub>理論値 (3270mm<sup>3</sup>)

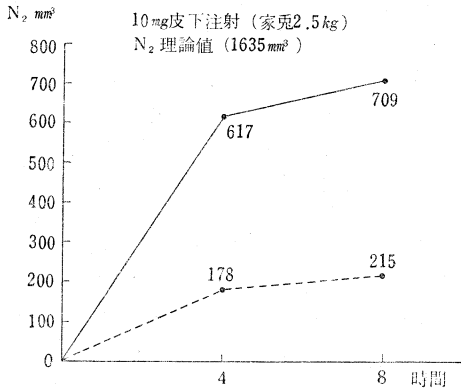
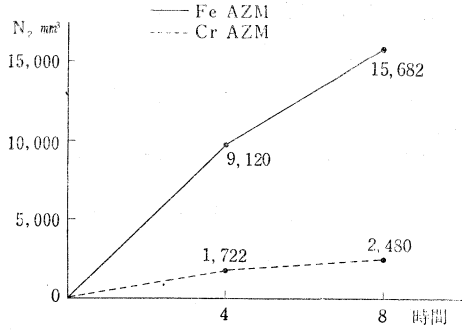


図2 INH-GI投与時の尿中排泄  
500mg内服 (人体60kg)  
N<sub>2</sub>理論値 (30273mm<sup>3</sup>)

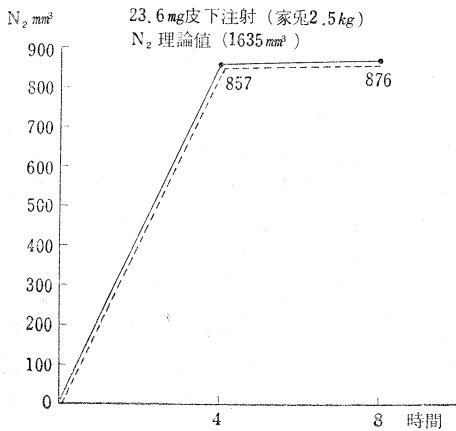
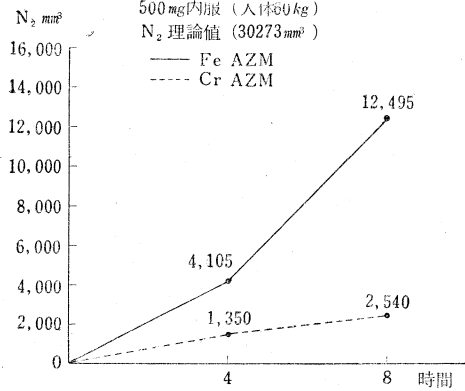


図3はGIを投与した場合の尿中排泄の成績であるが、INH-GIの場合と同様、皮下注射すればそのままの

図3 GI投与時の尿中排泄

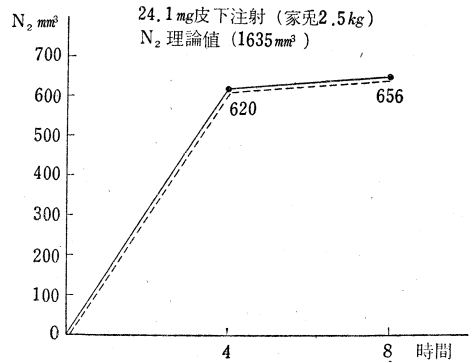
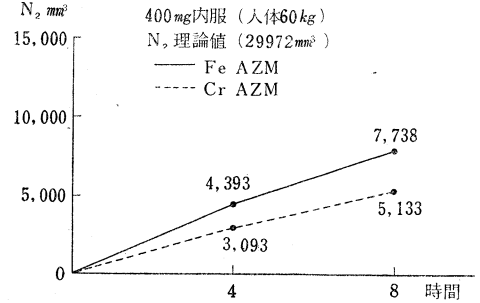
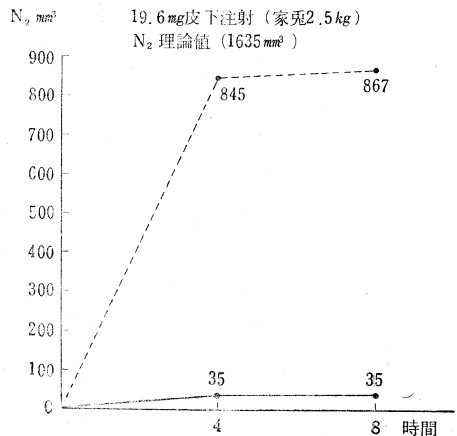
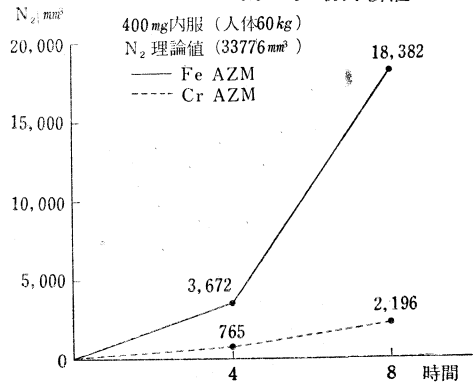


図4 INH-CBA投与時の尿中排泄



形で排泄され、経口投与すればINHになることを示している。ただしGI投与の場合はFe AZM値とCr AZM値との差が低率なることから、INHになる比率が小であると考えられ、さらにまた総排泄量と考えられるFe AZM値の少ないことから吸収も悪いと思われる。

4) INH-CBA

本剤はAZM的にはCr AZM(+), Fe AZM(-)なる性質を持つ。本剤を皮下注射すれば図4の如く、本剤のもとのままの性質で尿中に排泄されるのが認められる。ところが経口投与すればINH投与の場合と類似の曲線を描く。すなわち本剤も皮下注射すればそのままの形で尿中に排泄され、経口投与すればINHになるものと解釈しうる。

5) IP, INH- $\alpha$ KG

これら両剤はGIと共にINHの生体内代謝産物の1つである。両剤はAzotometry的にはINH-CBAと同群に入れられるが、その態度は必ずしも一定しない。しかしながら傾向としてはCr AZMでほぼ理論値に近いN<sub>2</sub>を発生し、Fe AZMでは僅かなN<sub>2</sub>しか発生しない。

一般にINHのHydrazoneは水溶液中でINHとそれぞれのHydrazoneに解離し、その解離度はことに溶液のpHに左右されることが知られている。これらHydrazoneの中でも、IP, INH- $\alpha$ KGの両剤は特に解離し易く、単に水溶液として放置するだけでも徐々にINHを遊離するものと考えられる。このことはAzotometryにおいて、水溶液のまま放置すれば、漸次Fe AZMでN<sub>2</sub>

を発生するようになることから推察される。本剤の水溶液がFe AZMにてN<sub>2</sub>を発生するのは、その分だけすでにINHを遊離しているものと著者は解釈している。

図5, 6の如く本剤を皮下注射すれば、もとの性質のまま尿中に証明され、経口投与すればINH投与と同様な尿中排泄の状況を示す。したがってこれら両剤も体内

図5 IP投与時の尿中排泄

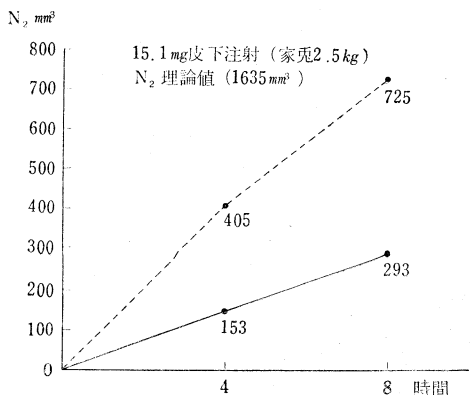
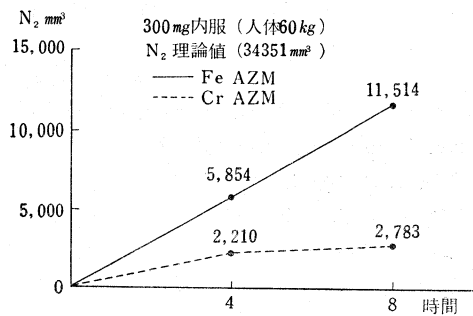
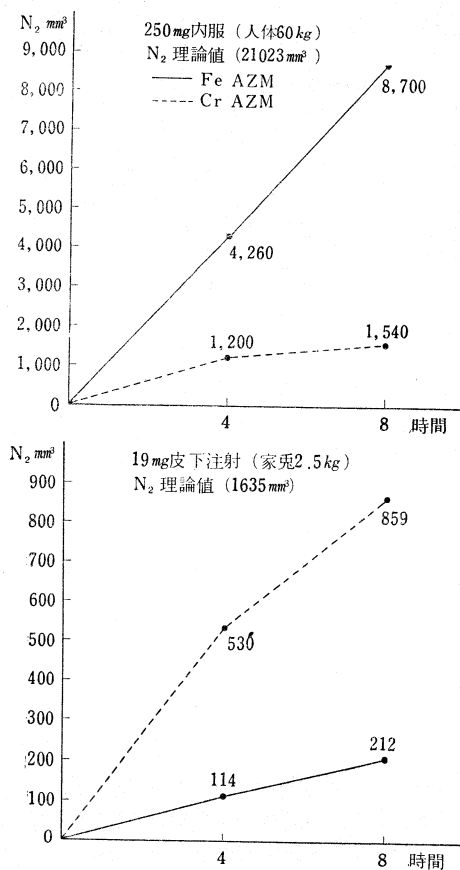


図6 INH- $\alpha$ KG投与時の尿中排泄

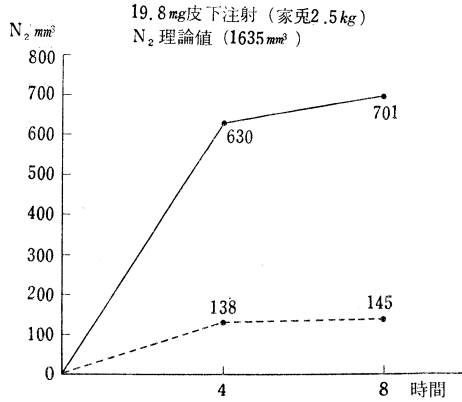
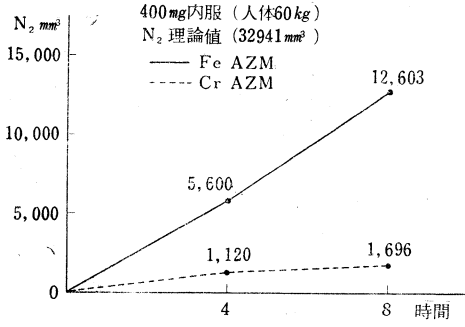


に入れば安定であり、皮下注射されればそのままの形で尿中に排泄されるものと考えられる。ただし先にも述べた如く、注射するまでにすでに溶液中で一部INHを遊離していることは当然考慮されねばならない。これに対し経口投与すればその化学的性質からも、誘導体中最も簡単にINHになるものと思われる。

6) IHMS

本剤の場合は上述の諸種の薬剤の場合と異なり、図7の如く皮下注射しても、経口投与しても、その尿中排泄状況はINH投与の場合と同様な様相を呈す。すなわち本剤は体内において容易にINHを遊離するものと考えられる。

図7 IHMS投与時の尿中排泄



## 考案

以上の如く Azotometry を用いて I NH 誘導体の生体内運命を追求した結果、非常に興味ある成績が得られた。すなわち INH-GI, GI, INH-CBA, IP, INH- $\alpha$ KG 等は皮下注射すればそのままの形で尿中に排泄され、内服すれば消化管内で I NH になって吸収されるものと考えられる。ただしこのうち GI はその尿中排泄状況よりみて比較的 I NH を遊離し難いし、また吸収も悪い。また IP, INH- $\alpha$ KG は上述の如く水溶液の状態では不安定であり、一部 I NH を遊離しているものと推察される。さらに本剤はその化学的性質からみても経口投与では誘導体中最も I NH になり易いと考えられる。これに対し IHMS は皮下注射、内服時共に Acetyl-INH が高率に排泄されることから、生体内において比較的容易に I NH になるものと考えられる。

これら誘導体がどこで I NH を遊離するかという問題に対し、著者は胃液の酸度が大きな関係を持つているものと考えている。これら誘導体は酸性溶液、あるいは胃液中に置くことによりいずれも I NH を遊離する。ただし GI, IHMS 等は酸による分解は僅かであり、IP, INH- $\alpha$ KG 等は比較的容易に分解される。IHMS の場合には胃液以外に体内での分解が考えられる。これらの詳細な点に関してはなお実験を継続中である。

## 結論

INH 誘導体のうち、INH-GI, GI, INH-CBA, IP, INH- $\alpha$ KG は皮下注射すればそのままの形で尿中に排泄されるが、経口投与すれば消化管内で I NH となって吸収され、大部分のものが Acetyl-INH として尿中に排泄される。これに対し IHMS は皮下注射、経口投与の場合共、Acetyl-INH が高率に排泄せられ、生体内で I NH を遊離するものと考えられる。

(本研究に対して終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師堂野前教授ならびに御指導、御鞭撻戴きました河盛助教授、伊藤文雄博士に深甚なる謝意を表します。なお終始御協力を戴きました那須義則氏に深謝いたします。

なお本研究費の一部は文部省科学研究費によつた。記して謝意を表す。)

## 文献

- 1) V. Zamboni and A. Defranceschi : Arch. di Tisiol., 10: 184, 1955.
- 2) P. De Moen, P. Tanssen, B. van de Kaere and D. Zivkovic : Arch. internat. pharmacodyn. et de thérap., 98: 427, 1954.
- 3) 那須: 結核, 32: 12, 1957.
- 4) 那須: 結核, 32: 63, 1957.
- 5) 那須: 結核, 印刷中.
- 6) 松田: 生化学, 26: 420, 1954.
- 7) 松田: 生化学, 27: 366, 1955.
- 8) 伊藤・青木・中川・那須: 結核病学会第14回近畿地方会, 1956.