

血中イソニコチン酸ヒドラジッドの定量法に関する研究

第1報 微生物学的定量法について

西 啓 三

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 9 月 19 日

緒 言

さきに下村^{1,2)}は各種 I NH 誘導体について、また野村³⁾は Streptohydrazide について実験を行い、試験管内においては強力な抗結核作用を示すこれら誘導体も、少なくとも生体内ではそのままの形では無効であり、I NH になって始めてその効果を発揮しうるものであることを報告した。かかる観点よりすれば、臨床的には真に有効な遊離 I NH の血中ないしは組織中濃度を高くかつ長く持続せしめることが重要であり、そのためにも血中遊離 I NH を特異的に定量することが必要である。

現在まで血中 I NH 濃度の定量法として化学的定量法、微生物学的定量法等多くの報告がなされており、ことに微生物学的定量法は血中有効物質の濃度を測定するものとして広く応用せられている。

著者は I NH およびその誘導体に関する限り、かくの如き微生物学的定量法が真の血中有効濃度測定法というや否やに疑問をいだき、本法に対する批判を試みた。

以下その実験成績とこれに基づく私見につき報告する。

実験材料および方法

体重 2.5kg 前後の健康家兎 3 羽を 1 群とし、各群に I NH およびその誘導体として、Sodium Glucuronate Isonicotinyl Hydrazone (INHG-Na と略)、Isonicotinyl Hydrazino Sodium Pyruvate (I P N と略)、Isonicotinyl Hydrazide Sodium Methansulfonate (IHMS と略)、N-Isonicotinyl-N'-O-Carboxybenzylidene Hydrazine (I NH-C B A と略) を右大腿部皮下に注射、またはネラトン氏カテーテルをもつて早朝空腹時に直接胃内に注入した。投与量は I NH に換算して 20mg/kg で、投与後 30 分、1、2、4、6 時間目に無菌的に心臓穿刺により採血し、2000 回転、15 分間遠心沈澱を行つて血清を分離した。

次いでその血清を滅菌蒸留水で順次倍数希釈法で希釈し、おのおの 0.5ml を 10% 人血清添加 Kirchner 培地 4.5ml に加えた。

これに人型結核菌 H₃₇Rv 株 1mg/ml の菌液 0.1ml を接種し、37°C、3 週間培養し、完全に菌の発育を阻止した

最大稀積度を測定し、その稀積度を血中濃度として記載した。

実験成績

実験成績は図 1、2、3、4、5 に示した如くで、

図 1 I NH 投与時の血中抗菌価の推移

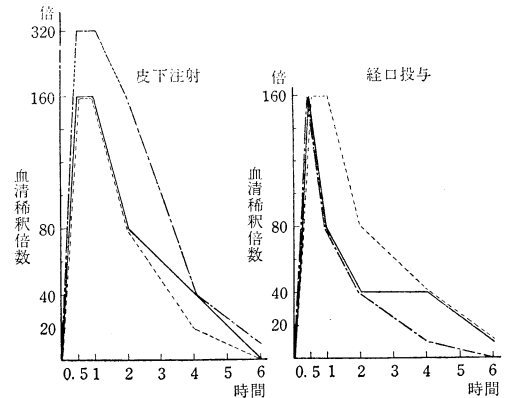
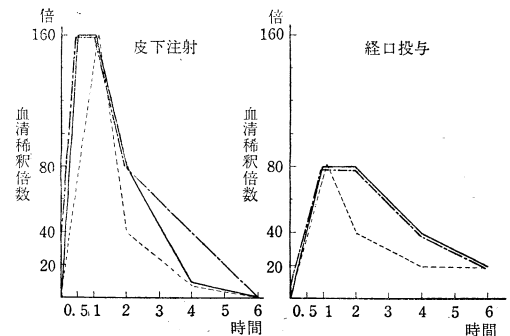


図 2 INHG-Na 投与時の血中抗菌価の推移



I NH およびその誘導体は皮下注射時の方が経口投与時より常に高い血中抗菌効果を示した。

また I NH はその誘導体に比し、試験管内発育阻止の最大稀積度は少し大であつた。

最高血中濃度を示すのは、注射の場合は投与後 30 分～1 時間で、内服の場合は 1～2 時間後であつた。

考 案

以上の実験成績から I NH ならびにその誘導体を投与

図3 I P N投与時の血中抗菌価の推移

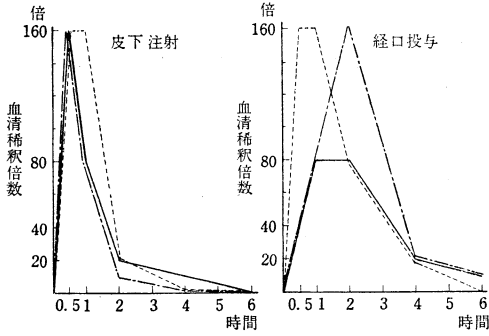


図4 IHMS投与時の血中抗菌価の推移

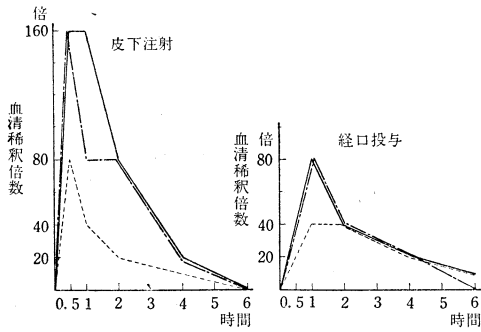
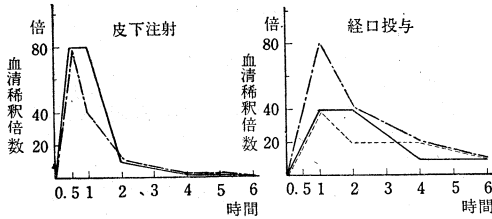


図5 I N H-C B A投与時の血中抗菌価の推移
(皮下注射はナトリウム塩を使用した)



した時には、いずれの薬剤の場合にも皮下注射時の方が経口投与時より常に高い血中抗菌効果を示している。

さきに述べた如く、下村¹⁾および野村³⁾はINHおよびその誘導体の生体内運命とその抗結核作用の機序について実験を行い、少なくとも生体内では遊離のINHのみが有効であり、アセチル化物はもとより、試験管内では強い抗菌力を示す各種INH誘導体もそのままの形では無効型と考えられることを報告した。

一方試験管内におけるこれら誘導体の結核菌発育阻止の機序についても、著者らは遊離のINHとなつてその効果を発揮するものと考えている。その成績については追つて発表する予定であるが、試験管内で有効なINH誘導体は培養期間中にINHを遊離することを認めている。さらに多くの研究者がINH誘導体の試験管内結核菌発育阻止力はその分子量に反比例することを認めている事実や、Koch-Weserら⁴⁾がGlucuronolactone部を

C₁₄で標識したGlucuronolactone Isonicotinyl Hydr-azoneを結核菌に接触せしめた場合、放射能が菌体に移行しないという報告等は、この考えを裏づけるものといえる。

かかる考えよりすると、上述の微生物学的定量法による血中抗菌力の測定には矛盾があるといわざるをえない。IHMSを除いた他のINH誘導体は、皮下注射後、そのままの形で血中を循環し、生体内での抗結核作用が非常に弱いかかわらず、その血液を採取して微生物学的定量法を行えば、培養期間中にINHを遊離し、その結果抗菌力を示すものと考えられる。

INHを生体に投与すれば、Acetyl-INHの他、各種のヒドラゾン型代謝産物が生成される。微生物学的定量法においては、これらヒドラゾン型の代謝産物も同様に定量され、したがつて本法は遊離のINHのみを定量しているとは考えられない。さらに誘導体を投与した場合には、そのままの形のものも、これから遊離したINHも、さらにINHからの代謝産物も同時に定量され、これらを分別することは不可能である。

したがつて微生物学的定量法をINHならびにその誘導体投与の際の血中有効濃度の測定に応用することは不合理であると考えられる。

結 論

INHおよびその誘導体を家兎に投与した場合、皮下注射時の方が経口投与時よりも常に高い血中抗菌価を示す。

この事実を著者らの一連の実験成績と合わせ考えると微生物学的定量法による血中INHの定量は、真に有効な遊離INHのみを定量しているものとはいひ難く、したがつて血中抗菌価をもつて、血中有効物質の量を推定することは不合理であると考えられる。

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。なお終始御援助を戴きました岩崎祐次国立大阪療養所長に感謝致します。

本論文の要旨は第14回日本結核病学会近畿地方会において発表した。

文 献

- 1) 下村康夫：結核，32：481, 1957.
- 2) 下村康夫：結核，32：535, 1957.
- 3) 野村四朗：結核，32：180, 1958.
- 4) Koch-Weser, D., Ebert, R. H.: J. Lab. Clin. Med., 45：711, 1955.