

アゾトメトリーによるイソニコチン酸ヒドラジッド(INH)の生体内 運命に関する研究

第4報 硫酸銅アゾトメトリー併用による尿中代謝産物の分別定量について

伊藤文雄・那須義則・溝端久夫・湯浅幹夫・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11月12日

緒 言

著者らの1人那須は、さきにアゾトメトリーを用いてINHの生体内運命を追及し¹⁻³⁾, INHおよびその代謝産物はフェリチアンカリ・アゾトメトリー(FeAZM)ならびに重クロム酸カリ・アゾトメトリー(CrAZM)に対する反応性から3群に分別しうることを報告した。最近田辺ら⁴⁻⁵⁾はINHに対するアゾトメトリーに硫酸銅を用いる新定量法を発表したが、本法は那須がさきに報告した第1群の物質, すなわち FeAZM, CrAZMの両者でそれぞれ窒素ガスを発生する物質を定量しうるもので, これを那須の酸処理 FeAZM ならびにCrAZMと併用するならば, INHおよびその代謝産物を正確に3群に分別定量することが可能となると考えられる。そこで今回は諸種の条件のもとに, INHを人間または家兎に投与し, その尿中排泄状況を従来の酸処理 Fe およびCrAZM にさらに硫酸銅アゾトメトリー (CuAZM) を併用して検討したので, 以下その成績を報告する。

実験材料および方法

健康人には INH 3.3mg/kg, 18mg/kg をそれぞれ経口投与して, 投与後4時間目, 8時間目, 24時間目までの尿をそれぞれ集め, そのおのおのにつきアゾトメトリーを施行した。動物実験は健康家兎には INH 3mg/kg, 80mg/kg をまた四塩化炭素 0.4mg/kg を胃内注入して得た肝障害家兎には 3mg/kg をそれぞれ皮下注射し, 注射後4時間目, 8時間目までの尿をカテーテルを用いて採集し, 各尿につきアゾトメトリーを行つた。

酸処理FeおよびCrAZMは既法の如く行つた。CuAZMは試薬としてアンモニア・アルカリ性硫酸銅液(後記)を用い, 炭酸ガスを通じた後, CrAZMと同様に操作した。

硫酸銅試薬: 20%アンモニア水に10%の割合に硫酸銅結晶を溶解した後充分CO₂ガスを通ずる。

実験成績

表1はINHおよびその代謝産物の酸処理 Fe および

CrAZMならびにCuAZMに対する態度を検した成績である。CuAZMでは著者らのいわゆる第1群に属するI

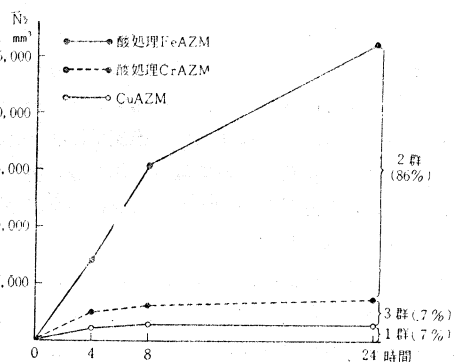
表1 INH代謝産物のAZMに対する態度

I N H	酸 処 理			CuAZM	
	FeAZM	CrAZM			
I N H	+	+	+		1 群
I N H-Glucose	+	+	+		
I N H-Pyruvate	+	+	-		3 群
I N H- α -Ketoglutarate	+	+	-		
Acetyl-I N H	+	-	-		2 群

NHおよびINHと葡萄糖とのHydrazoneのみが窒素ガスを発生し, 他の代謝産物は窒素ガスを発生しない。したがって従来の酸処理 Fe および CrAZM に本法を併用することにより, 表の如く正確に3群に分別定量しうる。すなわちCuAZM値により第1群, (酸処理FeAZM値-酸処理CrAZM値)により第2群, (酸処理CrAZM値-CuAZM値)により第3群の物質の量をそれぞれ定量しうることが明確となつた。

以下人間および家兎にINHを投与した場合の尿中排泄状況を, 上記3アゾトメトリーを併用して検した成績

図1 健康人にINH3.3mg/kgを経口投与した際の尿中排泄



を記述する。

図1は健康人にINH 3mg/kgを経口投与した際の尿中排泄状況を累積曲線にて示した成績である。図において酸処理FeAZM値は排泄総量を表わすわけであるが、投与24時間で投与量の81%が尿中に排泄され、排泄量の86%が2群、7%が3群、7%が1群に属するものなることを示している。

図2はINH 18mg/kgを健康人に経口投与した際の

図2 健康人にINH 18mg/kgを経口投与した際の尿中排泄

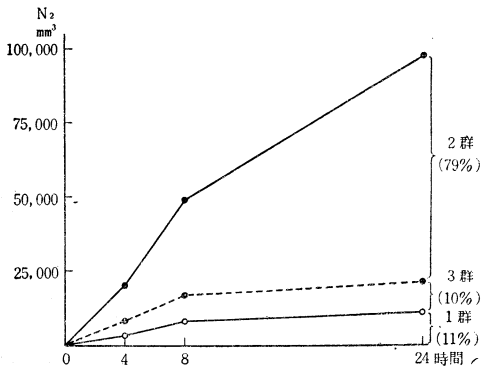
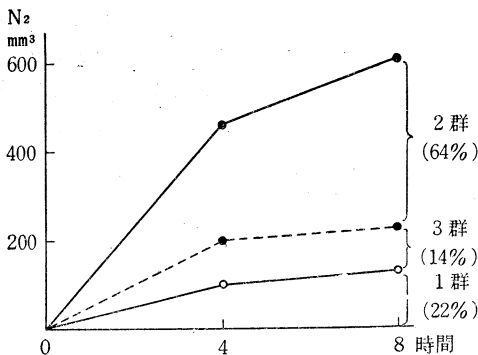


図3 健常家兎にINH 3mg/kgを皮下注射した際の尿中排泄



成績であるが、投与量の71%を24時間尿中に証明し、排泄量の79%が2群、10%が3群、11%が1群であった。

図3は健常家兎にINH 3mg/kgを皮下注射した際の成績であるが、8時間までの排泄量中64%が2群、14%が3群、22%が1群であった。これに対し健常家兎に80mg/kgの如く極端に大量のINHを皮下注射した場合には、図4の如く、第2群すなわちAcetyl-INHの排泄比率が19%と、非常に低率となり、代償的に第2群の物質が高率に排泄されることが確認された。また四塩化

図4 健常家兎にINH 80mgを皮下注射した際の尿中排泄

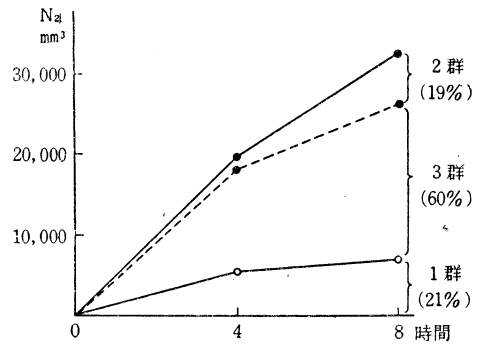
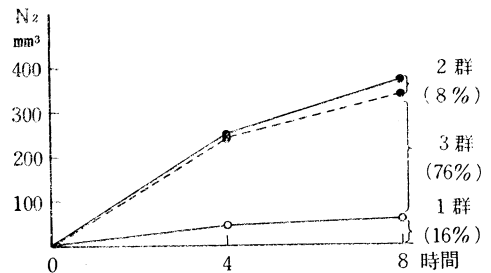


図5 四塩化炭素肝障害家兎にINH 3mg/kgを皮下注射した際の尿中排泄



炭素肝障害家兎に3mg/kgを皮下注射した時にも、図5の如く、大量投与の場合と同様な成績を認めた。

考案

さきに那須が報告した酸処理アゾトメトリー³では、INH投与の際尿中に排泄されるHydrazine誘導体の総量の定量およびその中のAcetyl-INHの分別定量は正確になしえたが、INHとHydrazoneの分別定量は不可能であった。しかるに硫酸銅アゾトメトリーを併用するならば、INHとHydrazoneをさらに2群に分別定量することが可能となつた。すなわちさきに那須が報告していた各種代謝産物の排泄比率が明確に数字で示しうらうようになったわけである。しかし著者らが真の有効型と考えている遊離INHのみを特異的に定量することは、未だ不可能であり、この点はなお今後研究を続行する予定である。

結論

酸処理FeおよびCrAZMにCuAZMを併用することにより、INHおよびその代謝産物を次の3群に分別定量しえた。

第1群 INHおよびGlucosyl-INH

第2群 Acetyl-I NH

第3群 I NH-Pyruvateおよび I NH- α -Ketoglutarate

文 献

御指導, 御校閲を戴いた恩師堂野前教授に深謝する。
また好意ある御助言を賜わつた金沢大学岩崎教授なら
びに田辺, 安田両氏に深謝する。

- 1) 那須 : 結核, 32 : 12, 1957.
- 2) 那須 : 結核, 32 : 63, 1957.
- 3) 那須 : 結核, 32 : 119, 1957.
- 4) 田辺・安田 : 薬学研究, 29 : 102, 1957.
- 5) 田辺・安田 : 日本医事新報, 1734 : 37, 1957.