

INH およびその誘導体の活性血中濃度ならびに代謝型に関する研究

松崎 芳郎・斎藤 千代

結核予防会結核研究所

受付 昭和35年10月18日

研究目的

生体に投与された antibiotic の血中濃度を把握することはこのものの *in vitro* における抗菌力と *in vivo* における治療効果について研究を展開する基礎の1つであろう。INH の血中濃度に関しては INH の発見以来化学的定量法による測定が行なわれていたが、近時結核菌自体を用いる生物学的定量法が考案されるに及び、血中の生物学的活性 INH 濃度には生体内における INH 代謝の pattern の相違により個人的、人種的または動物の種類別に著しい差が存在することが判明している。既報のごとくモルモットを用いた動物実験において十分に進行性の結核症を惹起し、これに対して INH prokilo 4 mg, 10 mg, 15 mg および 20 mg を1回に注射したときの血中活性濃度は投与量の増加に従って上昇している。このような治療を毎日1回行なった6週間後の結果では投与量が多いほど治療効果が優れている。次に2) 同じく重症に感染させたモルモットに INH prokilo 10 mg および IHMS prokilo 20 mg を1回に経口投与した場合と4時間おきに3回に分割して投与した場合を比較すると、どちらの薬剤群においても毎日1回投与より3回分割投与のほうが優れており、血中活性濃度を長時間一定濃度以上に維持するほうが短時間高濃度をもたらすよりも有効であることを認めた。人の結核症は動物の場合より複雑であり以上のような事実を確かめることは容易ではないが原理的には同様であると思われる。このような観点から (1) INH の投与量の変化による血中活性濃度の増減、(2) その各種誘導体服用時の活性濃度の時間的推移、(3) 血中の活性 INH 濃度と尿中に排泄される INH およびその代謝産物の関係から生体内における INH の inactivation を解明しようとした。

〔I〕 INH の投与量と血中活性濃度

研究方法：健康成人 12 名におおの INH 0.1 g, 0.2 g, 0.3 g および 0.4 g を服用せしめ、服用後 2 時間、4 時間および 6 時間に血液 3.6 cc を採取し 10% 拘攣酸ソーダ 0.4 cc と混じり血球を除去したのち小川の直立拡散法によつて生物学的活性の INH 量を測

定した。

成績：被検者 12 名中 8 名は rapid inactivator, 3 名は intermediate inactivator, 1 名は slow inactivator と判定される。この 3 群について 2 時間、4 時間および 6 時間の値の平均値をあげると表 1 および図 1 のように 0.1 g 投与では rapid inactivator は 0.44, 0.1, 0, intermediate inactivator は 0.57, 0, 0, slow inactivator は 1.5, 1.0, 0.7 である。0.2 g 投与では rapid は 0.83, 0.29, 0.09, intermediate は 1.77, 0.57, 0.27, slow は 3.6, 1.5, 1.3 となり、0.3 g 投与では rapid は 1.34, 0.51, 0.2, intermediate は 2.4, 1.27, 0.4, slow は 4.0, 4.0, 3.0 となる。0.4 g 投与では rapid は 1.91, 0.9, 0.35, intermediate は 3.17, 1.33, 0.53, slow は 4.0, 2.5, 2.5 mcg/ml である。slow inactivator は 1 名であるがこの例は 0.1 g 服用後 8 時間に 0.5, 10 時間においても 0.36 mcg/ml の活性濃度を維持していた。

〔II〕 INH およびその各種誘導体の血中活性濃度

研究方法：健康成人 9 名について INH 300 mg, IHMS 600 mg, INHG 800 mg および IPC 660 mg をそれぞれ 1 回に服用させ、服用後 2 時間、4 時間および 6 時間の血中活性 INH 濃度を測定した。各誘導体の投与量は INH 300 mg 相当量である。

成績：被検者 9 名中 5 名は rapid inactivator で 4 名は intermediate inactivator である。この 2 群について 2 時間、4 時間および 6 時間の値の平均値をあげると表 2 および図 3 のように INH 服用では rapid inactivator は 1.28, 0.42, 0.18, intermediate inactivator は 2.33, 1.43, 0.45 となる。IHMS 服用では rapid は 1.04, 0.66, 0.35, intermediate は 1.5, 1.3, 0.78 となり、INHG では rapid は 0.98, 0.48, 0.18, intermediate は 1.43, 0.78, 0.53 である。IPC 服用では rapid は 1.0, 0.58, 0.3, intermediate は 1.58, 0.88, 0.63 mcg/ml となり、INH 誘導体はいずれも INH よりも INH の血中活性濃度のピークはほとんど常に低いが、持続は誘導体のほうが一般に長い。

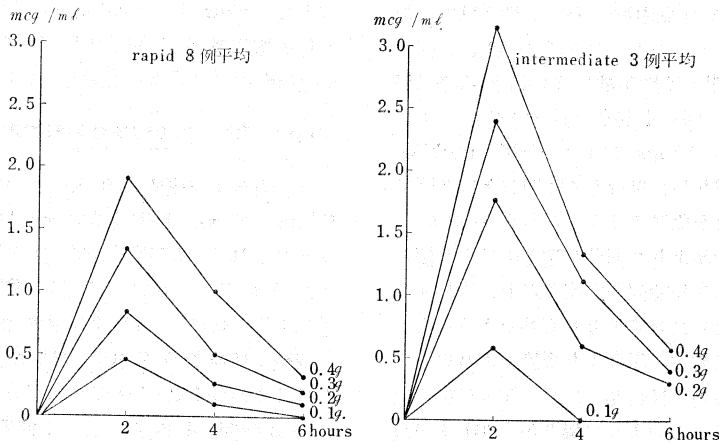
〔III〕 人および実験動物における INH 代謝

表 1 I NH の投与量と血中活性濃度 (mcg/ml)

I NH 処理の型	被検者	用量											
		0.1 g			0.2 g			0.3 g			0.4 g		
		2	4	6	2	4	6	2	4	6	2	4	6
R	A	0.5	0.2	0	0.7	0.3	0	1.2	0.4	0.3	1.8	0.7	0.4
	B	0.4	0	0	1.0	0.4	0.3	1.6	0.7	0.3	3.0	1.3	0.3
	C	0.5	0.3	0	1.0	0.5	0.2	1.5	0.6	0.2	1.5	1.0	0.4
	D	0.5	0	0	1.0	0.3	0	1.5	0.4	0.2	2.0	1.3	0.3
	E	0.4	0.3	0	0.7	0.2	0	1.0	0.3	0.1	1.5	0.7	0.3
	F	0.4	0	0	0.7	0.3	0	1.3	0.4	0.2	1.5	0.7	0.4
	G				1.0	0.3	0.2	1.6	1.0	0.3	2.5	1.0	0.4
	H	0.4	0	0	0.5	0	0	1.0	0.3	0	1.5	0.5	0.3
	平均	0.44	0.1	0	0.83	0.29	0.09	1.34	0.51	0.2	1.91	0.9	0.35
I	J	0.7	0	0	1.0	0.3	0.1	2.0	1.0	0.3	2.5	1.0	0.3
	K	0.5	0	0	1.3	0.7	0.3	1.6	0.8	0.4	3.0	1.0	0.5
	L	0.5	0	0	3.0	0.7	0.4	3.6	2.0	0.5	4.0	2.0	0.8
	平均	0.57	0	0	1.77	0.57	0.27	2.4	1.27	0.4	3.17	1.33	0.53
S	M	1.5	1.0	0.7	3.6	1.5	1.3	4.0	4.0	3.0	4.0	2.5	2.5

R : rapid I : intermediate S : slow

図 1 I NH の投与量と血中活性濃度



研究方法：I NH の rapid inactivator, slow inactivator および intermediate inactivator について I NH 4 mg/kg を内服せしめたのち経時的に採取した尿について自井の方法によりナフトキノン、ズルホン酸を用いて遊離 I NH, acetyl I NH および Hydrazone 型 I NH を分別定量した。また犬、家兎およびモルモットについて同じく 4 mg/kg の I NH を経口投与したのち 3 時間までの尿について同様な測定を行なった。

成績：図 4 に示したごとく rapid inactivator では acetyl 化が著明で服用した I NH の 70% 前後が acetyl I NH として尿中に排泄され、Hydrazone 型

I NH および遊離 I NH は約 8% および 20% 程度の排泄をみたにすぎない。slow inactivator では acetyl I NH は rapid inactivator の約 3/5 となり、Hydrazone 型 I NH および遊離 I NH は約 3 倍および 1.5 倍となつている。図 5 は経時的に採取した尿中の 3 者の比率を示したもので、3 時間、6 時間、9 時間、12 時間および 15 時間における比率は同一被検者についてはほとんど変わらない。次に実験動物の種類別についてみると、犬の尿中には acetyl I NH を全く認めないものがあり、またあつても非常に少量である。モルモットは極度の rapid の型を示し prokilo 4 mg

表2 INH および誘導体による血中活性濃度

INH 処理の型	被検者	INH			IHMS			INHG			IPC		
		2	4	6	2	4	6	2	4	6	2	4	6
		時間											
R	A	1.2	0.4	0.3	0.9	0.4	0.3	1.5	0.5	0.3	1.5	0.8	0.3
	B	1.4	0.6	0.2	1.2	0.9	0.4	1.5	1.0	0.4	1.3	0.6	0.3
	C	1.3	0.4	0.1	0.9	0.5	0.4	1.0	0.4		1.0	0.4	0.3
	D	1.0	0.3	0.1	1.0	0.7	0.3	0.7	0.3	0	0.8	0.5	0.3
	E	1.5	0.4	0.2	1.2	0.8		0.2	0.2	0	0.4	0.6	0.3
	平均	1.28	0.42	0.18	1.04	0.66	0.35	0.98	0.48	0.18	1.0	0.58	0.3
I	F	2.2	2.0	0.6	2.0	1.2	0.7	1.8	0.7	0.6	2.0	1.2	0.8
	G	2.0	1.0	0.3	1.0	1.3	0.7	0.8	0.5	0.3	0.8	0.4	0.3
	H	1.5	0.7	0.4	1.5	1.4	0.7	1.5	0.7	0.4	1.7	1.0	0.7
	I	3.6	2.0	0.5	1.5	1.3	1.0	1.6	1.2	0.8	1.8	0.9	0.7
	平均	2.33	1.43	0.45	1.5	1.3	0.78	1.43	0.78	0.53	1.58	0.88	0.63

R : rapid inactivator I : intermediate inactivator

図2 INH 服用量と血中活性濃度との相関 (rapid inactivator について)

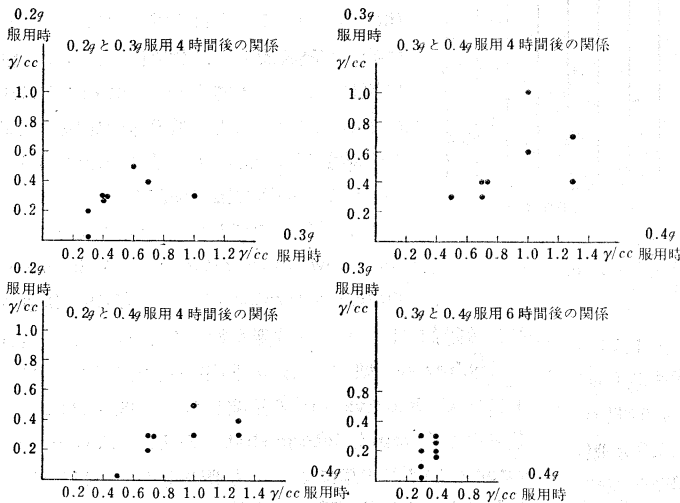
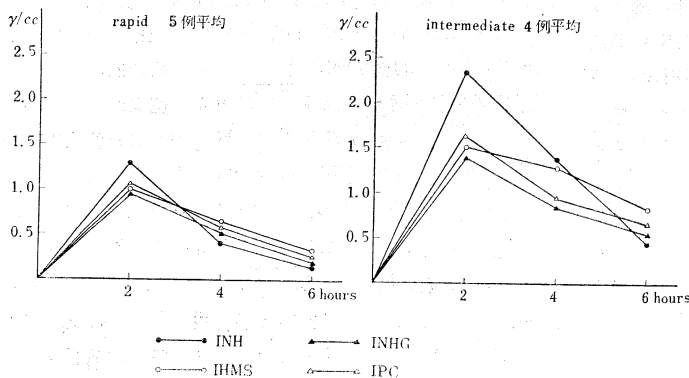


図3 INH および誘導体内服時の血中活性濃度 (INH 0.3g 相当量)



の INH を投与した 6 時間後の尿中にはきわめてわずかの acetyl INH だけをみるにすぎないか、あるいはこれらを全く証明できないこともあった。

考 察

血中活性 INH の生物学的測定法の考案により、生体に投与された INH の血中活性量には個人により顕著な差があり各人の示す活性濃度の高低により rapid inactivator, intermediate inactivator および slow inactivator の 3 型に区別され、このような濃度の推移過程は個人個人異なっているが同一人では常に同じであり、性、年齢、疾病の有無に関係のないことが判明してきた。われわれも既報³⁾のように健康成人について臥床安静時と過激な運動時および alcohol 摂取による酩酊時における活性 INH 濃度の相違を検討したが、同一人の各測定値は常にほとんど同じ値を示しこのような条件の変化によつても INH の血中活性濃度には影響のないことを知った。研究 1 において同一人における血中活性濃度は投与量の増加に従つて上昇することを確かめたが、投与量の調節をもつとも必要とする rapid in-

図4 人INH 4 mg/kg 内服後尿中累積量

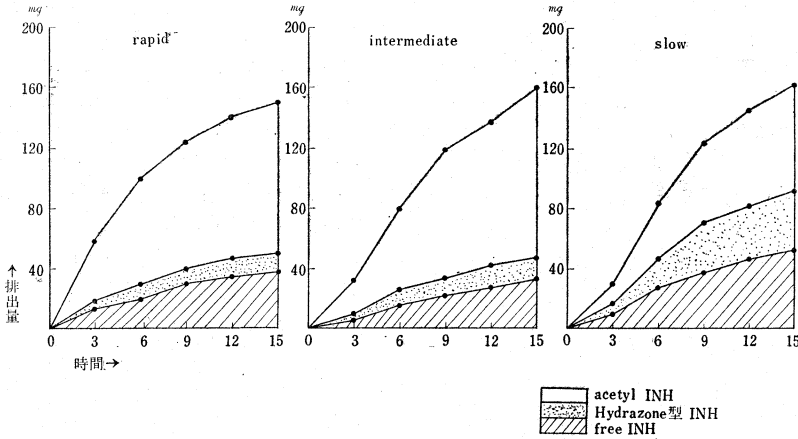
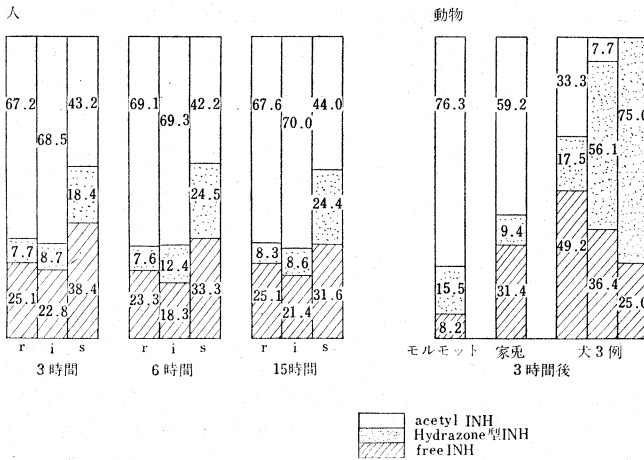


図5 INH 4 mg/kg 内服後の尿中排泄代謝物 (%)



activator についてみると表 1 および図 2 のように INH 0.1 g 1 回内服では 4 時間後血中に活性の INH が証明されるものはほとんどない。服用後 4 時間の活性濃度をみると、個体差がかなり著しいが 0.3 g 服用時には 0.2 g 服用時の約 1.5~2.5 倍の濃度が達せられ、0.4 g 服用時には 0.2 g 服用時の 2.5~3 倍の濃度が得られている。0.4 g 服用時には 0.3 g 服用時の約 1.5~2 倍の濃度となる。服用後 6 時間の濃度をみると 0.4 g 服用時には 0.3 g 服用時の 1.5~2 倍である。また slow inactivator の 0.1 g 服用後 2 時間の値と同等の血中濃度 (1.5 mcg/ml) を得るためには rapid inactivator では 0.3 g の服用を必要とし、slow inactivator の 0.1 g 服用後 4 時間の値と同等の血中濃度 (1 mcg/ml) を得るためには rapid inactivator では 0.4 g の服用を必要とする。slow inactivator の 0.1 g 服用後 6 時間の値と同等の血中濃度 (0.7 mcg/ml) に達するためには rapid inactivator が 0.4 g を服用しても不足であろう。

次に各種 INH 誘導体の血中濃度の推移を比較したが研究に用いた IHMS, INHG および IPC は生体内において活性 INH となつて抗菌作用を發揮すると考えられているものである。INH 換算 0.3 g 1 回内服時の血中活性濃度は INH 誘導体は INH よりも最高濃度はほとんど常に低いが持続濃度では誘導体のほうが一般に優れている。五味ら⁴⁾の化学的定量法による INH および誘導体の比較の結果も実験手技の相違により濃度の数値は異なっているが同様な推移傾向を示している。

ついで研究Ⅲにおいて rapid inactivator, slow inactivator および intermediate inactivator について尿中に排泄された遊離 INH および代謝産物である acetyl INH と Hydrazone 型 INH の関係から生体内における INH の inactivation を追究したが、図 4 および図 5 のごとく rapid, intermediate および slow inactivator のいずれの型においても服用した INH は 15 時間以内に大部分が腎より排泄されている。一方その尿中において、遊離 INH および Hydrazone 型 INH に対して acetyl INH の量が占める比率は slow inactivator では 50% 以下であるのに比し rapid inactivator では約 70% に達しており、経時的に採取した尿中の各代謝産物の比率にはほとんど差異がない。伊藤ら⁵⁾も azotometry 法を用いて尿中の INH 代謝物を分別定量し INH の解毒は acetyl 化一本で行なわれるものでなく、INH pyruvate を主とする Hydrazone 形成と二元的に行なわれ、また非酵素化学的にイソニコチン酸となる可能性があるとして述べている。しかし Hydrazone 型 INH の抗結核菌作用は INH に比してきわめて微弱なものでありイソニコチン酸には抗菌力は存

在しない。したがって各個体の血中における活性INH濃度の消長を左右するものは、生体のINH代謝におけるacetyl化の機能の相違がその主要な因子であると考えられる。実験動物についても同様にして検討を行なったが、犬は特異的なslowの型を示しprokilo 4 mgを経口投与した尿中には多量のHydrazone型INHおよび遊離INHのみを認めacetylINHを全く認めない例もあった。中園ら⁶⁾の犬の剔出肝を用いたINH灌流実験の成績もこれを裏付けている。このような犬に対するINH prokilo 10 mgを経口投与した血中活性濃度を測定すると、2時間後の値は7 mcg/ml、4時間後の値は6 mcg/mlで、6時間後においても3 mcg/mlに達する濃度を維持しており、さらに投与を連日継続すると9例中2例が14日以内に死亡したが、これはacetyl化がINHの大なる解毒機転であることを示すものであろう。モルモットは極度のrapid acetylatorでprokilo 4 mgのINHを経口投与した6時間後の尿中にはきわめてわずかのacetylINHのみをみるにすぎないか、あるいはこれら代謝物を全く証明できないこともあり、このようなtypeでは腎よりの排泄が非常に速いことも考えられる。

結 論

1) 健康成人に種々なる量のINHを投与し、生物学的方法を用いて血中の活性INHの量を測定して、INHの投与量と血中活性濃度との関係を検討した。INH投与後2時間、4時間および6時間の値の平均値をあげると0.1 g服用ではrapid inactivatorは0.44, 0.1, 0, intermediate inactivatorは0.57, 0, 0, slow inactivatorは1.5, 1.0, 0.7である。0.2 g服用ではrapidは0.83, 0.29, 0.09, intermediateは1.77, 0.57, 0.27, slowは3.6, 1.5, 1.3となり、0.3 g服用ではrapidは1.34, 0.51, 0.2, intermediateは2.4, 1.27, 0.4, slowは4.0, 4.0, 3.0となる。0.4 g服用時にはrapidは1.91, 0.9, 0.35, intermediateは3.17, 1.33, 0.53, slowは4.0, 2.5, 2.5 mcg/mlであつて服用量の増加に従つて血中活性濃度は上昇しており、両者の相関関係について考察を加えた。

2) 同様にしてINHおよびその各種誘導体服用時における血中活性INH濃度の消長を比較した。INH換算0.3 g 1回服用後2時間、4時間および6時間の値の平均値をあげると、INHではrapid inac-

tivatorは1.28, 0.42, 0.18, intermediate inactivatorは2.33, 1.43, 0.45となる。IHMS服用ではrapidは1.04, 0.66, 0.35, intermediateは1.5, 1.3, 0.78となり、INHではrapidは0.98, 0.48, 0.18, intermediateは1.43, 0.78, 0.53である。IPC服用ではrapidは1.0, 0.58, 0.3, intermediateは1.58, 0.88, 0.63 mcg/mlとなり、INH誘導体はいずれもINHより血中活性濃度のピークはほとんど常に低いが、持続は誘導体のほうが一般に長い。

3) β -Naphthoquinoneを用いる化学的方法により人および実験動物のINH投与時における尿中の代謝産物を分別定量し、生体内におけるINHのinactivationと血中の活性INHとの関係について検討した。rapid inactivator, intermediate inactivatorおよびslow inactivatorのいずれの型においても服用したINHは15時間内に大部分が腎より排泄され、その尿中において遊離INHおよびHydrazone型INHに対してacetylINHの量が占める比率は、slow inactivatorでは50%以下であるのに比しrapid inactivatorでは約70%に達しており、経時的に採取した尿中における各代謝産物の比率にはほとんど差異はみられなかつた。このような結果より各個体における血中活性INH濃度の消長を左右するものは生体のINH代謝におけるacetyl化の機能の相違が主要な因子であると考えられた。実験動物に関しては犬は特異的なslowの型を示しており、モルモットは極度なrapidの型である。

稿を終るにのぞみ、御指導、御校閲を頂いた岩崎龍郎先生、ならびに御助力を頂いた岩井和郎、池田純雄、青木正和、戸井田一郎、初鹿野浩、工藤賢治、西川元通、高原誠、高原浩、諸先生に深い感謝の意を表します。

本論文の要旨は第35回結核病学会総会において報告した。

文 献

- 1) 松崎芳郎：結核，34：237，昭34。
- 2) 松崎芳郎：結核，34：293，昭34。
- 3) 小林栄二：日本公衆衛生雑誌，6（増刊号）：50，昭34。
- 4) 五味二郎：日本結核全書，6，192。
- 5) 伊藤文雄：結核研究の進歩，24：104，昭34。
- 6) 中園郁郎：結核，34：101，昭34。