

# 血清中活性INH濃度よりみたるINH投与方法 に関する研究

山本善信・坂本保雄

兵庫県立病院 柏原荘

受付 昭和36年11月27日

## I 緒言

INH 単独を人体に経口投与する場合に血清中活性INH 濃度（以下血中濃度と略称する）の経時的変化は、何よりも大きく個人的代謝型によつて左右される<sup>1)~4)</sup>。しかし個人については経口投与された薬剤がINH 自体であるか、あるいはその誘導体であるかによつて差異があるとせられている<sup>5)6)</sup>。また誘導体の場合には、投与方法によつても差異を生ずるといわれ、下村<sup>7)</sup>は動物実験において経口投与の場合には、誘導体はおおむねINH 同様に奏効するが、皮下注射を行なうとIHMS (Isonicotinyl hydrazide methansulfonate) の場合にはほぼ同様であるが、INHG (Sodium glucuronate isonicotinyl hydrazon) の場合には効果を示さないと述べ、さらに誘導体の生体内代謝を研究し、得津<sup>8)</sup>は、家兎を用いてINH, IHMS, INHG の代謝の状態を観察し、IHMS, INHG の経口投与では、代謝排泄はほぼINH と同じであるが、注射による投与では一般に速やかに排泄せられると述べ、和知<sup>9)</sup>はINH 誘導体の腸管よりの吸収がINH に比して遷延するのを認めている。これらの研究は、いずれもINH, IHMS, INHG 等の人体に対する治療効果に関連した研究である。われわれは、血清中活性INH 濃度の面よりINH, IHMS, INHG を経口投与したときの相互間の血清濃度の差異を、かなりの臨床例(256例)についてまとめ、さらにIHMS を同一例に種々の方法で投与して、各投与方法間の血中濃度の差異を研究し、血中濃度を高く維持するための基礎的必要条件を追求することができたのでここに発表する。

## II INH, IHMS, INHG 経口投与時 における血中濃度の推移

### i) 実験材料ならびに実験方法

柏原荘入院中の特記すべき肝障害を認めない症例を、性、年齢、肺病巣にかかわりなく無作為抽出して研究に供した。INH は  $4 \text{ mg/kg}$ , IHMS は  $7.9 \text{ mg/kg}$ , INHG では  $10.8 \text{ mg/kg}$  を、それぞれ第1群、第2群、第3群に投与し、投与後2, 4, 6時間目に被検者肘静脈より採血し沈渣判定法<sup>10)</sup>によつて微生物学的に血中濃度を定量した。ついで第4群、第5群、第6群についてはそれぞれINH  $8 \text{ mg/kg}$ , IHMS  $15.8 \text{ mg/kg}$ , INHG  $21.6 \text{ mg/kg}$  を各被検者に経口投与し、同様に投与後2, 4, 6時間で血中濃度を測定比較した。これら各群の被検者数は表1のとおりである。

Table 1. Numbers of Male and Female Cases of Oral Dosage

Amount of oral dosage	Drug			Total
	INH	IHMS	INHG	
$4 \text{ mg/kg}$	Group 1	Group 2	Group 3	140(38)
	58(14)	46(12)	36(12)	
$8 \text{ mg/kg}$	Group 4	Group 5	Group 6	94(34)
	30(12)	39(15)	25(7)	
Total	88(26)	85(27)	61(19)	234(72)

Numbers of female cases are put in brackets.

### ii) 実験成績

本定量法で測定した値は、試供結核菌の発育が阻止されている試験管の中の最大稀釈倍数をもつて表わし、血中濃度の必要なときには、 $0.04 \gamma$  に当該倍数を乗じて求めた。われわれの定量方法では、対照試験における試供結核菌の最少発育阻止濃度が常にINH  $0.04 \gamma/cc$ , IHMS  $0.08 \gamma/cc$  であり、INHG では $0.08 \gamma/cc$  と $0.16 \gamma/cc$  のほぼ中間の値が得られている。

表2は各群についての測定時間別血中濃度の例数分布の百分率と各時間での血中濃度の平均値を示したものである。そして、第1群より第6群まで各時間での血中濃度の平均値を図示したものが図1である。また第

1群、第2群、第3群において血中濃度平均値の2時間より4時間へ、4時間より6時間への推移について上昇、不変、下降に分けて百分率を求めたものが表3である。

Table 2. Comparison of Concentration of Active INH in Serum by Oral Dosage of Different Drugs (Distribution in percentage at each concentration-unit and mean values ( $\gamma/cc$ ) of every 2 hours)

Time of obtaining of blood	Drug	2nd hour						4th hour						6th hour						
		INH		IHMS		INHG		INH		IHMS		INHG		INH		IHMS		INHG		
		4.0	8.0	7.9	15.8	10.8	21.6	4.0	8.0	7.9	15.8	10.8	21.6	4.0	8.0	7.9	15.8	10.8	21.6	
Rate of dilution of serum		0	10	0	0	0	0	0	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160 ×		5	27	4	11	0	12	3	10	7	10	0	4	0	10	4	10	0	0	
80 ×		36	43	22	26	22	44	14	30	22	51	11	28	2	10	9	33	6	16	
40 ×		40	20	50	38	36	28	40	53	54	33	39	52	14	30	30	38	3	24	
20 ×		19	0	20	18	33	8	33	0	17	3	36	12	31	43	48	18	42	36	
10 ×		0	0	4	8	8	8	10	0	0	0	14	4	38	7	9	0	50	24	
5 ×		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	
0																				
Mean values	4 mg Eq./kg	28.5 ×		24.3 ×		19.0 ×		20.0 ×		26.5 ×		16.5 ×		8.5 ×		18.3 ×		9.4 ×		
		1.13 $\gamma$		0.97 $\gamma$		0.79 $\gamma$		0.80 $\gamma$		1.05 $\gamma$		0.66 $\gamma$		0.33 $\gamma$		0.73 $\gamma$		0.38 $\gamma$		
Rate of dilution and concentration	8 mg Eq./kg	55.3 ×		28.3 ×		34.0 ×		41.0 ×		39.7 ×		26.2 ×		22.7 ×		31.0 ×		14.4 ×		
		2.21 $\gamma$		1.13 $\gamma$		1.36 $\gamma$		1.64 $\gamma$		1.59 $\gamma$		1.05 $\gamma$		0.91 $\gamma$		1.24 $\gamma$		0.58 $\gamma$		

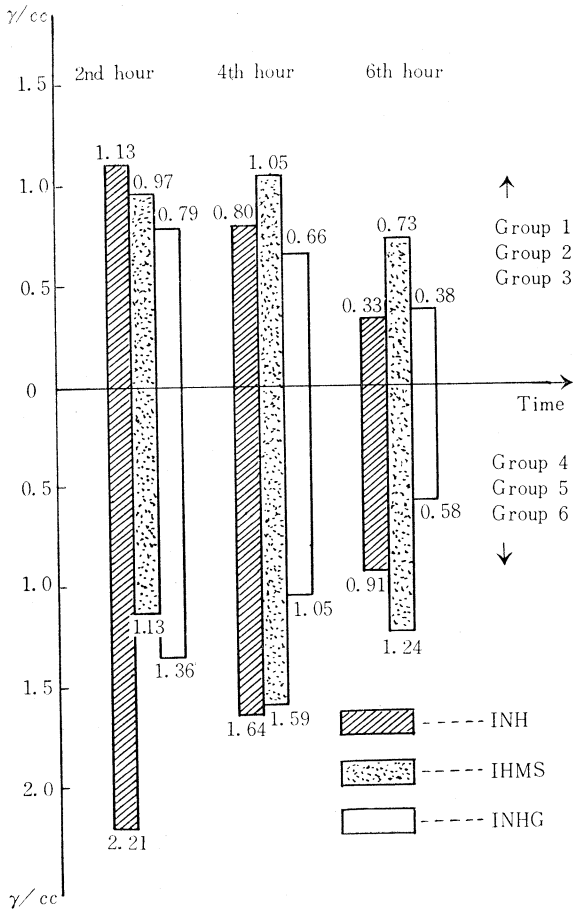
Table 3. Percent of Cases as Changes in Concentration of Active INH Determined at the Successive Two Points of Hours

Drug	Group of experiment	Hour Change of concentration	2nd hour → 4th hour			4th hour → 6th hour		
			Increase	No change	Decrease	Increase	No change	Decrease
INH	Group 1		9	31	60	0	14	86
	Group 4		3	43	53	3	7	90
IHMS	Group 2		26	63	11	0	37	63
	Group 5		54	38	8	8	51	40
INHG	Group 3		17	47	36	0	31	69
	Group 6		12	48	40	0	32	68

さて、まず代謝型についてみると第1群6時間後の血中濃度が  $\leq 0.2 \gamma/cc$  のものを rapid inactivator とみなすならば、これは54%すなわち58例中31例存在している。ところが各例の2時間値と4時間値を調べると、両者が  $\geq 1.6 \gamma$  のものや、2時間値のみが  $\geq 1.6 \gamma$  を示すものが合わせて6例ありこれを除外し

たほうがよいのではないかと考えた。かくすることにより2時間値、4時間値ともに  $\leq 0.8 \gamma$  のものをとると真の rapid inactivator とみなされるものは、25例すなわち43.1%となった。砂原<sup>11)</sup>により紹介せられたようにいく多の先人は rapid inactivator を分類するのに、INH 4 mg/kg 内服後6時間値の境界設定に

Fig. 1.



ついて問題を提起しているが、内服後2時間値、4時間値を同時に測定し上記のような高濃度のものを除いたほうが臨床経過観察のうえからは有用ではないかと考える。

第2群、第3群で代謝型を一応検すると、前述のような意味で rapid inactivator とみなされるものは第2群で4例(8.7%)、第3群で14例(38.9%)でIHMS内服群で著しく少ない。次に6時間値で $\geq 0.8 \gamma$ の slow inactivator についてみると、第1群では9例(15.5%)、第2群では20例(43.5%)、第3群では3例(8.4%)でIHMS内服群が著しく高い。このような差はわれわれが取り扱った各群 sampling の代謝型の差によるものとは考えがたい。すなわち、IHMS内服の場合のみは、表3の示すように、血中濃度の経時的変化が他と異なっているのでINH内服時に用いる代謝型の分類は不都合であり、さらに多数例をとって別個に検する必要がある。

次に各薬剤での血中濃度の経時的推移を平均値によつてみると、2時間値、4時間値、6時間値でINHで

は $1.13 \gamma$ 、 $0.80 \gamma$ 、 $0.33 \gamma$ とほぼ直線にかかり急な勾配で下降しているが、2時間値では3者のうち最高濃度を示す。われわれはこのような血中濃度の推移を“INH型”と称したい。ところがIHMSでは2時間値 $0.97 \gamma$ より4時間値 $1.05 \gamma$ へとむしろ上昇の傾向を示し、表3のようにこの間に上昇する例数は全体の26%を占めており、また4時間値より6時間値 $0.73 \gamma$ への降下の度も“INH型”に比して少なく、全体として血中濃度の推移は4時間値を頂点とするなだらかな丘陵形を呈している。われわれは、これを“IHMS内服型”と称したい。INHGについては“INH型”と“IHMS内服型”とのほぼ中間に位するとき血中濃度の推移を示し、2時間値 $0.79 \gamma$ 、4時間値 $0.66 \gamma$ 、6時間値 $0.38 \gamma$ であつた。

次に、INH  $8 \text{ mg/kg}$ 、IHMS  $15.8 \text{ mg/kg}$ 、INHG  $21.6 \text{ mg/kg}$ を内服せしめた第4群、第5群、第6群ではそれぞれ第1群、第2群、第3群と比較してすべて高値を示し、平均値で第4群では2時間値 $2.21 \gamma$ 、4時間値 $1.64 \gamma$ 、6時間値 $0.91 \gamma$ であつて、第1群に比べて2時間値、4時間値では約2倍、6時間値では約3倍の値を示し、これらの経時的推移は、やはり“INH型”を示している。第5群では、2時間値 $1.13 \gamma$ 、4時間値 $1.59 \gamma$ 、6時間値 $1.24 \gamma$ であつて、第2群におけると同様に6時間値は、第4、5、6群の中で最大値を示し、経時的推移は“IHMS内服型”である。第6群では、2時間値 $1.36 \gamma$ 、4時間値 $1.05 \gamma$ 、6時間値 $0.58 \gamma$ となり、やはり“INH型”と“IHMS内服型”とのほぼ中間に位する経時的推移を示している。

### III 投与方法による血中濃度の推移の差

#### i) 前おき

われわれはINH、INHGよりもIHMSのほうが経口投与時血中濃度の持続性の勝れていることを確かめた。文献によれば下村<sup>7)</sup>はAzotometrieを用いてIHMSが他のINH誘導体に比して皮下注射、内服投与時ともに生体内で比較的容易にINHになると述べており、われわれがこれから行なわんとする非経口投与による血中濃度のbioassayに対しては、他のINH誘導体よりももつとも異論の少ない薬剤であると考えられる。したがつて、IHMSが内服時に“IHMS内服型”の血中濃度の推移を示す理由を、われわれは、同一人に経口、非経口の両投与方法を用いるることによつて解明しうるのではないかと考え、さらに次のごとき実験を行なつたのである。

#### ii) 実験材料ならびに実験方法

柏原荘へ入院中の患者のうち肺出血をきたしているものを除き、IIと同じ条件の患者を対象に無作為抽出を行ない2群に分かった。第7群13例には、IHMS 0.5gを経口投与、皮下注射、静脈注射の3つの方法によつて投与し、その都度の血中濃度を投与後2, 4, 6時間に測定した。また第8群9例については、IHMS 1.0gを経口投与して後2, 4, 6時間に血中濃度を測定し、ついで同一人にIHMS 1.0gを500ccの滅菌生理的食塩水に溶解し、毎分約45滴の速さで被

検者の正中静脈内へ点滴静注して、注射開始後1, 2, 4時間に血中濃度を測定した。なお、注射用IHMSは、第一製薬株式会社の好意により供与されたもので、20ccアンプル内に正確に1.0gを低温蒸発によつて乾燥封入されたものでありこれを10ccの滅菌生理的食塩水で溶解して用いた。

iii) 実験成績

第7群について各時間における投与方法別の濃度別例数分布およびその平均濃度を示したのが表4-aであ

Table 4-a. Difference in Concentration of Active INH in Serum by Various Administration of the Same Amount of IHMS in Group 7 (Distribution of cases at each concentration-unit and mean values ( $\gamma/cc$ ))

Rate of dilution of serum	Hour Method of Administration	2nd hour			4th hour			6th hour		
		Given intravenously	Given subcutaneously	Given orally	Given intravenously	Given subcutaneously	Given orally	Given intravenously	Given subcutaneously	Given orally
80 ×		1	4	0	0	1	1	0	0	1
40 ×		5	4	5	2	3	3	1	3	1
20 ×		3	5	6	2	3	7	1	0	2
10 ×		4	0	2	5	4	2	1	0	5
5 ×		0	0	0	4	2	0	4	7	4
0		0	0	0	0	0	0	6	3	0
Mean values		29.2 ×	44.6 ×	26.1 ×	14.6 ×	23.8 ×	23.5 ×	6.9 ×	11.9 ×	17.7 ×
		1.17 $\gamma$	1.78 $\gamma$	1.04 $\gamma$	0.58 $\gamma$	0.95 $\gamma$	0.94 $\gamma$	0.28 $\gamma$	0.48 $\gamma$	0.71 $\gamma$

Table 4-b. Difference in Concentration of Active INH in Serum Administered by Intravenous Drip and Orally

Name and sex	Hour Method of administration	1st hour		2nd hour		4th hour		6th hour	
		Given by intravenous drip	Given orally	Given by intravenous drip	Given orally	Given by intravenous drip	Given orally	Given by intravenous drip	Given orally
■■■■ ♂		80 ×	/	80 ×	30 ×	40 ×	60 ×	/	60 ×
■■■■ ♀		160 ×	/	80 ×	20 ×	80 ×	40 ×	/	80 ×
■■■■ ♀		160 ×	/	320 ×	160 ×	160 ×	160 ×	/	80 ×
■■■■ ♂		40 ×	/	80 ×	30 ×	40 ×	60 ×	/	40 ×
■■■■ ♀		40 ×	/	40 ×	20 ×	80 ×	30 ×	/	20 ×
■■■■ ♂		160 ×	/	160 ×	10 ×	40 ×	40 ×	/	40 ×
■■■■ ♂		160 ×	/	160 ×	60 ×	80 ×	80 ×	/	60 ×
■■■■ ♂		160 ×	/	160 ×	40 ×	40 ×	60 ×	/	40 ×
■■■■ ♂		80 ×	/	80 ×	10 ×	40 ×	20 ×	/	10 ×
Mean values		115.6 ×	/	128.9 ×	42.2 ×	66.7 ×	61.1 ×	/	47.8 ×
		4.6 $\gamma$	/	5.2 $\gamma$	1.7 $\gamma$	2.7 $\gamma$	2.4 $\gamma$	/	1.9 $\gamma$

り、その平均濃度を図示したのが図 2-a である。平均値でみると静脈注射時の血中濃度は、2 時間値 1.17  $\gamma$ 、4 時間値 0.58  $\gamma$ 、6 時間値 0.28  $\gamma$  であり、皮下注射時では各時間とも静注時よりかなり高く、2 時間値 1.78  $\gamma$ 、4 時間値 0.95  $\gamma$ 、6 時間値 0.48  $\gamma$  となつてゐるが、両者の血中濃度の経時的推移は、明らかに“INH 型”を示している点注目に値する。内服時には、2 時間値 1.04  $\gamma$ 、4 時間値 0.94  $\gamma$ 、6 時間値 0.71  $\gamma$  となり、ピークは 4 時間値にはないが、やはりおおむね“IHMS 内服型”を示している。

Fig. 2-a.

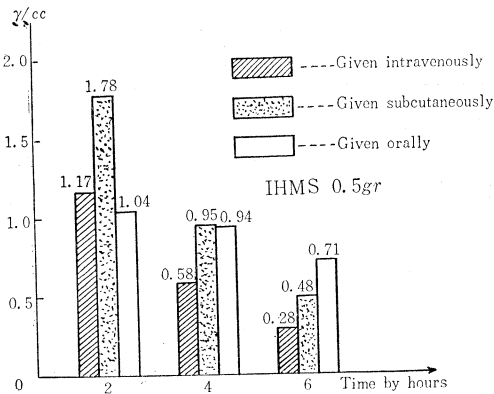
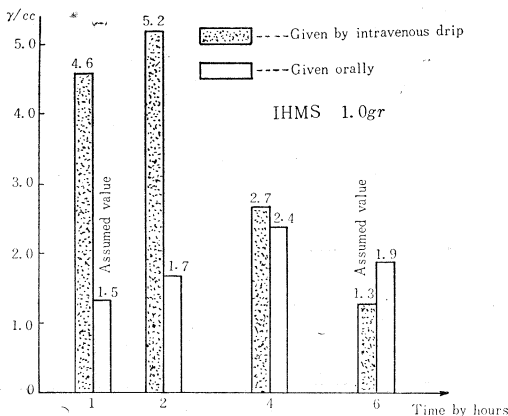


Fig. 2-b.



次に第 8 群 9 例について、1 例ごとに測定値を表示し各時間での平均値を示すと表 4-b および図 2-b となる。点滴静注には約 2 時間半を要するゆゑ、2 時間値は点滴注射を行なつている最中の値であり、点滴注射がすんでのちの 4 時間値あるいは 6 時間値では、血中濃度低下の状態は第 7 群の結果より推察して、“INH 型”をとるはずである。

第 8 群の点滴静注時の平均は、1 時間値がすでに 4.6  $\gamma$  なる高値を示し、2 時間値では 5.6  $\gamma$  とさらに上昇し、

4 時間値でもなお 2.7  $\gamma$  を示している。しかし 6 時間値では、上述の理由よりはば 1.3  $\gamma$  と推定してよいであろう。一方内服時では、2 時間値 1.7  $\gamma$ 、4 時間値 2.4  $\gamma$ 、6 時間値 1.9  $\gamma$  であつて、この場合 1 時間値は 1.7  $\gamma$  以下であると考えられるゆゑ、点滴静注を行なつたときの 1 時間値、2 時間値は同量の内服投与時に比して著しい高値を示している。そして、4 時間値でもなお内服時の値をやや上まわつてゐる。これらの半値を第 7 群の値と比較して、4 時間値付近までは、同量の静注、皮下注射の値を上まわるものと考えてよいであろう。

#### IV 考 案

INH 誘導体を人体に投与してのち、血清中活性 INH 濃度を bioassay により測定する試みにさいしてこの値がはたして採血時血清中に存在していた活性 INH を表現しているか否かについては、議論の存するところである。INH 誘導体の生体内代謝や排泄ならびに動物実験による治療効果<sup>7)</sup>、あるいは各種溶媒内での諸変化<sup>12)</sup> 等についてはすでに詳しい報告があるが、誘導体が人体の結核に奏効するためには、生体内でたん INH になつたうえでなければならぬとする考え方が圧倒的である。しからば IHMS、INHG 等は、これが代謝排泄されぬ間に相当早期に INH になるの でなければその効力を発揮することはできないであろう。しかし INH 誘導体が人体内できわめて早期に INH になるという確証は現在見当たらない。このように INH 誘導体の奏効を疑わしめる条件が現存しているけれども、一方では、結核治療に IHMS、INHG の内服がみるべき効果をあげているという報告が多いのである<sup>13)~16)</sup>。われわれは以上の考察より bioassay によつて求められた血中濃度を少なくとも、採血時に血清中に含まれている活性 INH 濃度の示標とみなしうものと考えたのである。

さて、本研究によつて、経口投与時には、IHMS、INHG の血中濃度の推移は INH の推移よりなだらかであることを認め、なかんずく IHMS においては内服後 4 時間値をピークとするかなり高い丘型を呈する特有な推移曲線を描くことを知つた。そして、III での実験によつて一時に血中に投与される場合には、血中濃度の時間的推移は低下の度をもつとも著しく、したがつて (1) 静注、(2) 皮下注射と経口投与、(3) 点滴静注の順に血中濃度の高さや持続時間が増加することを知つた。ただ点滴静注の場合は、投与が中止されて以後は普通の静注時のごとき血中濃度の低下を示すが、点滴注入の間にきわめて高い血中濃度を与えられる特長が認められたのである。

これらの点より、血中濃度が高くなるための条件を数

学的に求めることができると考え、われわれはさらに、次の条件を仮設し検討した。

N分間を費やして治療に用いられる一定量 a g の薬剤が毎分の始めに a/N g ずつ投与されるものと仮定する。またこの薬剤は代謝を受けるので毎分の始めに血中に存していた総有効薬剤量を 1 とみなしたとき、これが毎分の終りに X (X < 1) にまで減少するものと仮定する。しかるときは、第 N 分の終りに存する血中薬剤量は、次式で代表せられる。

$$\frac{a}{N} X (X^{n-1} + X^{n-2} + \dots + X^2 + X + 1) \dots\dots\dots(1)$$

また始めに a g の薬剤全部が一度に投与されたときの第 N 分の終りの血中残存量は、

$$a X^n = \frac{a}{N} X (X^{n-1} + X^{n-1} + \dots + X^{n-1} + X^{n-1}) \dots\dots\dots(2)$$

(1) - (2) より X > 0 X < 1 なるゆえ 常に (1) > (2) が成立する。

$$\text{また (1) } \div \text{(2)} = \frac{1}{N} \left\{ \frac{1}{X^{n-1}} + \frac{1}{X^{n-2}} + \dots + \frac{1}{X^2} + \frac{1}{X} + 1 \right\} \dots\dots\dots(3)$$

(3) において X が小さいほど (1) ÷ (2) は大となる。

すなわち一定量の薬剤が N 分の間に徐々に血中に投与されるとき N 分後の血中濃度は、一度にこれを投与されたときの N 分後の血中濃度よりも常に高いが、体の薬物に対する無効化能力 (代謝排泄等) が高ければ高いほど両者の大小の比率は大きくなる事が証明された。

結核の化学療法において INH, IHMS, INHG 等が奏効するには、窮極には、それら薬剤の副作用をも勘案されねばならぬので一概にはいえないが、血中濃度に関するかぎりでは、その高さや持続性をまず考慮されねばならない。本論文でわれわれは同量を用いても、もつとも有効な血中濃度の持続性の得られる薬剤や投与方法の選定に対する基礎的条件を得られたものとする。

### V 総括ならびに結論

人体に INH あるいは IHMS, INHG を投与し、血清中活性 INH 濃度の推移を bioassay によって測定し、INH を人体にどのような形でどのような方法で投与するとき、もつとも効率よく血中濃度が持続するかを追求せんとした。

1) INH 4 mg/kg, IHMS 7.9 mg/kg, INHG 10.8 mg/kg の量を、年齢、性別、肺病変にかかわりなく無作為抽出した 3 群の肺結核患者に投与し、投与後

2, 4, 6 時間で採血して血中濃度の推移を比較した。平均値について述べると、2 時間値では INH が 1.13 γ/cc と 3 者のうち最高値を示すが、4 時間値 0.80 γ, 6 時間値 0.33 γ と時間の経過とともに急な勾配ではほぼ直線的に下降する。われわれはこれを "INH 型" 推移と名付けることとする。IHMS 投与群では 4 時間値 1.05 γ のほうが 2 時間値 0.97 γ よりむしろ上昇の傾向を示し、6 時間値 0.73 γ へ次第に下降する。その推移は、4 時間値をピークとする緩慢な曲線を描く。われわれはこれを "IHMS 内服型" 推移と名付けることとする。INHG では 2 時間値 0.79 γ, 4 時間値 0.66 γ, 6 時間値 0.38 γ となり、"INH 型" と "IHMS 内服型" との中間に位する推移を示す。次にわれわれは、これら薬剤の倍量を別の 3 群に投与して同じ実験を行なつたが、血清中活性 INH 濃度は、前実験の対応する値より明らかに高く、その推移は、ほとんど同じ型をとつた。

2) 2 群の被検者に、1 群には IHMS 0.5 g を用いて全例に静注、皮下注、経口投与を行ない、他群では IHMS 1.0 g を 500 cc の生理的食塩水に溶解し、毎分約 45 滴の速さで点滴静注し、また同じ例にこれを経口投与して血中濃度の推移を比較すると、それぞれ特長な曲線を示す。すなわち、投与後 2, 4, 6 時間目の血中濃度は、静注法では 1.17 γ, 0.58 γ, 0.28 γ であり、皮下注射では 1.78 γ, 0.95 γ, 0.48 γ で静注時よりかなり高値ではあるがともに経時的推移の曲線は、"INH 型" を示していることは注目すべきであると考える。対照にとつた経口投与方法における推移は、やはりほぼ "IHMS 内服型" を示していた。

IHMS 1.0 g 点滴静注時では、投与開始後 1, 2, 4 時間で血中濃度を測定したが、それぞれ、4.6 γ, 5.2 γ, 2.7 γ となり、同量経口投与後 2, 4, 6 時間で平均血中濃度である 1.7 γ, 2.4 γ, 1.9 γ と比較し、4 時間値までは高値であり、なかんずく 2 時間値は著しく高い。点滴静注を行なつたときの血中濃度は、このように高濃度を持続することが特異である。

3) 薬剤の血中濃度の推移を、投与と無効化の両因子を用いて数学的に考察した。その結果、一定量の薬剤を一定時間中に、徐々に連続的に血中へ投与して測定した血中濃度は、これをはじめ一度に投与して一定時間後に測定した血中濃度より常に高く、生体の無効化力の高いほど両者の大小の比率は大きくなる。このことはわれわれの行なつてきた臨床実験の成績を裏付けるものである。

稿を終るにあたり長期の変わらざる御協力を頂いた 柏原荘内の関係各職員に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第 36 回日本結核病学会総会および

第23回日本結核病学会近畿地方会において発表した。

### 文 献

- 1) Hughes, H. B. : J. Pharm. and Exp. Therap., 109 : 444, 1953.
- 2) Bönicke, R. and Reiz, W. : Arch. J. Exp. Path. u. Pharmacol., 220 : 321, 1953.
- 3) Mitchell, R. S. and Bell, J. C. : New Engl. Journ. Med., 257 : 1061, 1957.
- 4) 砂原茂一 : 日本医事新報, 1926 : 23, 昭36.
- 5) 五味 他 : 結核研究の進歩, 24 : 96, 昭34.
- 6) 松崎芳郎 : 結核, 36 : 43, 昭36.
- 7) 下村康夫 : 結核, 32 : 481, 535, 昭32.
- 8) 得津雄司 : 生化学, 30 : 190, 昭33.
- 9) 和知勤 他 : 結核, 35 (増刊号) : 288, 昭35.
- 10) 山本善信 他 : 結核, 36 : 88, 昭36.
- 11) 砂原茂一 : 日本医師会雑誌, 46 : 322, 昭36.
- 12) 芦刈宏彰 : 結核研究の進歩, 24 : 114, 昭34.
- 13) 北本治 : 呼吸器診療, 11 : 283, 昭31.
- 14) 渡辺 他 : 呼吸器診療, 12 : 801, 昭33.
- 15) 貝田 他 : 日本臨牀結核, 17 : 671, 昭33.
- 16) 宝来善次 : 呼吸器診療, 13 : 767, 昭33.

### Studies on Methods of Administration of INH from the Viewpoint of Concentration of Active INH in Human Serum.

Two-hundred-fifty-six patients with pulmonary tuberculosis were divided into 8 groups. These groups were studied using oral administration of INH, IHMS and INHG and parenteral administration of IHMS. In the latter regime IHMS were given intravenously, subcutaneously and by intravenous drip.

(1) Oral administration (a) INH 4 mg/kg, IHMS 7.9 mg/kg, INHG 10.8 mg/kg were given to patients of each 3 groups, checking the concentration of biologically active INH in serum at 2, 4, 6 hours after administration. Mean values of levels of active INH were compared.

The mean level of active INH at 2 hours of the group administered with INH showed the highest of all 3 groups, being 1.13  $\gamma$ /cc and fell rapidly to the levels of 4th hour (0.80  $\gamma$ /cc) and 6th hour (0.33  $\gamma$ /cc). The mean level of active INH at 4 hours of the group administered with IHMS showed the highest (1.05  $\gamma$ /cc), rising from the level of 2 hours (0.97  $\gamma$ /cc) and gradually fell by the 6th hour (0.73  $\gamma$ /cc). This level of the 6th hour showed the highest of any of these 3 groups. It seemed remarkable with IHMS that the level of active INH rose to a peak at 4 hours and gradually fell to the level of the 6th hour. (b) Three other groups were studied using oral dosage of INH 8 mg/kg, IHMS 15.8 mg/kg and INHG 21.6 mg/kg. Levels of active INH at this time were higher than those

of 3 groups of (a), but each curve of change of active INH levels of every 2, 4, 6 hours after administration coincided with those of the same drugs of (a).

(2) Parenteral administration. Thirteen cases were studied using 0.5 gr. of IHMS which were administered intravenously, subcutaneously and orally by the same patients. Nine cases were studied using 1.0 gr. of IHMS orally and 1.0 gr. of IHMS was dissolved in 500 cc of normal saline and was given intravenously to the same 9 patients at a rate of ca. 45 drops per minute. The curves of change shown from levels of active INH administered with IHMS orally in these 2 groups were quite alike to those of the oral dosage of IHMS of (1). However, the curves of intravenous and subcutaneous administration of IHMS were quite alike to the curve of oral administration of INH, and the peak of 2 hours fell rapidly to the level of the 6th hour. Levels of active INH by intravenous drip of IHMS by 2nd and 4th hours showed the highest of any of the methods tested.

(3) Under mathematical consideration we found that: it would be the fundamental condition so as to keep active INH level higher at the end of a definite period of time that the drug of definite amount had to be given into blood little by little continuously during the definite period, not to be given at the beginning at once. This seemed to explain precisely our clinical data above mentioned,