

## 遊離 INH の新化学的定量法による INH 代謝の研究 (第2報)

—三峰性分布, 腸における INH 不活性化および INH の  
血清蛋白との結合について—

中 川 英 雄・砂 原 茂 一

国立療養所東京病院

受付 昭和 42 年 2 月 9 日

STUDIES ON METABOLISM OF ISONIAZID BY A NEW CHEMICAL  
DETERMINATION OF ISONIAZID (THE 2ND REPORT)\*

Trimodal Distribution of Blood Levels, Inactivation in Intestine  
and Combination of Isoniazid with Serum Protein

Hideo NAKAGAWA and Shigeichi SUNAHARA

(Received for publication February 9, 1967)

Introduction

Sunahara et al. have reported that the frequency distribution curve of the biologically active isoniazid serum levels was trimodal, corresponding to the three patterns of isoniazid metabolism: slow, intermediate and rapid inactivation. They classified the subjects as rapid inactivators if the concentration at 6 hours after the oral dose of 4 mg of isoniazid per kg of body weight was equal to or less than 0.15  $\mu\text{g}$  per ml, intermediate if it was between 0.15 and 0.8  $\mu\text{g}$  per ml, and slow if it was equal to or greater than 0.8  $\mu\text{g}$  per ml. But such a classification of isoniazid metabolism obtained by a biological assay method has not yet been confirmed by a chemical assay method. In this study, the investigation on the metabolic patterns in the isoniazid metabolism was undertaken by the chemical assay method of isoniazid which had been devised by Nakagawa, and a few factors participating in the isoniazid metabolism were also studied.

Results and Discussion

The patients hospitalized at the Tokyo National Chest Hospital were given 4 mg of isoniazid per kg of body weight orally in a single dose, and two specimens of blood were withdrawn at 2 and 6 hours after the ingestion. The serum isoniazid determinations were made by the chemical assay method. The histogram of the serum isoniazid values at 6 hours obtained from 200 subjects could conveniently be divided into three groups at 0.1 and 0.8  $\mu\text{g}$  per ml, and 76 subjects (38%) were included in the rapid group which was equal to and less than 0.1  $\mu\text{g}$  per ml, 83 subjects (41.5%) were included in the intermediate group which was between 0.1 and 0.8  $\mu\text{g}$  per ml, and 41 subjects (20.5%) were included in the slow group which was equal to and greater than 0.8  $\mu\text{g}$  per ml. This distribution pattern was of no difference in comparison with that pattern obtained by the biological assay method.

From the serum isoniazid concentrations at two time points of two and six hours after the ingestion of isoniazid, the regression slopes of serum isoniazid were investigated in the 120 subjects of which belong 45 subjects to the rapid inactivator, 40 subjects to the intermediate

\* From the Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-Machi Kitatama-Gun, Tokyo, Japan.

and 35 subjects to the slow. There was no significant difference among the mean regression slopes of the rapid, intermediate and slow inactivators, but a significant difference was found among the mean half-lives of serum isoniazid, and the values were 4.85 hours in the slow inactivators, 3.72 hours in the intermediate and below 3.2 hours in the rapid.

The isoniazid values recovered from the materials in which isoniazid had been added in the rate of  $25\mu\text{g/ml}$  to the serum serially diluted with water decreased in an inverse proportion to the serum content in the materials. Such a phenomenon seemed to be caused by a combination between isoniazid and a part of serum protein.

A significant difference was found among the isoniazid values recovered from the various fasting sera to which isoniazid was added in the rate of  $25\mu\text{g/ml}$ , and the histogram of the isoniazid values of 130 subjects showed a trimodality which is similar to the histogram of the serum isoniazid concentrations at 6 hours after the oral administration of isoniazid of  $4\text{mg/kg}$ , and there was also the correlation between the serum isoniazid level at 6 hours after the oral dose of isoniazid of  $4\text{mg/kg}$  and the isoniazid value recovered from the fasting serum in which had been added isoniazid in the rate of  $25\mu\text{g/ml}$ .

Investigation into the metabolism of isoniazid in the gut was made on the rabbit under general anaesthesia with Rabonal. The absorption of isoniazid through the intestinal mucosa was very rapid, but through the stomach mucosa it was very little. The isoniazid detoxication in the case of intestinal administration of isoniazid was considerably strong in comparison with that in the case of intramuscular injection of isoniazid, and no difference was also observed between the detoxications after the intramuscular injection of isoniazid under ligation at the portal vein and without ligation. From such results, it was presumed that isoniazid should strongly be detoxicated at the intestinal mucosa of rabbit.

## 緒 言

生体内における INH 代謝に個人差のあることはすでに多くの研究者によつて指摘され、Harris<sup>1)</sup>、砂原<sup>2)3)</sup>らは、この個人差は遺伝子に支配されているとみなし、とくに砂原は人における INH 代謝は3代謝型に分けられるという遺伝仮説を提案した。この代謝型区分は、 $4\text{mg/kg}$  の INH を内服した後6時間時の血清 Free INH を生物学的活性 INH 値として求め、その値の度数分布から見出したものであるが、この条件で検討される Free INH 値はきわめて低く、とくに本邦人では  $0.2\mu\text{g/ml}$  以下の低値を示す例が大部分であるため、Free INH の化学的定量値による INH 3代謝型の裏付けはまだなされていない。

著者らは Folin の隣タングステン酸試薬による Free INH の化学的微量定量法を考案した<sup>4)</sup>。この方法では  $1\mu\text{g/ml}$  以下の血清 Free INH を  $0.1\mu\text{g/ml}$  の偏差で定量できたので、本報では Free INH の化学的定量値により INH 3代謝型の存在を明確にするとともに、この代謝型形成に関与する諸因子を検索し、とくに INH と血清蛋白との結合性、INH の腸管代謝等につき若干の知見を得たので論及したい。

## 実験方法

- (1) 血清 Free INH の化学的定量法
  - a) Phosphotungstate 法：著者らの考案による定量法で図1に示した操作で定量する。この定量法の検討についてはすでに本研究第1報<sup>4)</sup>で詳述した。
  - b)  $\beta$ -Naphthoquinone 法：Short<sup>5)</sup>の定量法を用いた。
- (2) 血清 Free INH の微生物学的定量法  
小川<sup>6)</sup>の直立拡散法を用いた。
- (3) 血清 Total INH の定量法  
Kelly-Poet<sup>7)</sup>の定量法を用いた。

## 実験成績

血清 Free INH の化学的定量値による INH 代謝型の検討

本病院に入院中の患者 200 例につき、すべての薬剤を1日休薬せしめた後、体重  $\text{kg}$  当り  $4\text{mg}$  の INH を経口投与し、6時間後に採血し、その血清中の Free INH 濃度を Phosphotungstate 法で定量した。成績は図2に示すごとく、その定量値には明らかな個人差が認められ、その度数分布は生物学的活性 INH 値の度数分布によく

Fig. 1. Determination Method of Serum Free INH

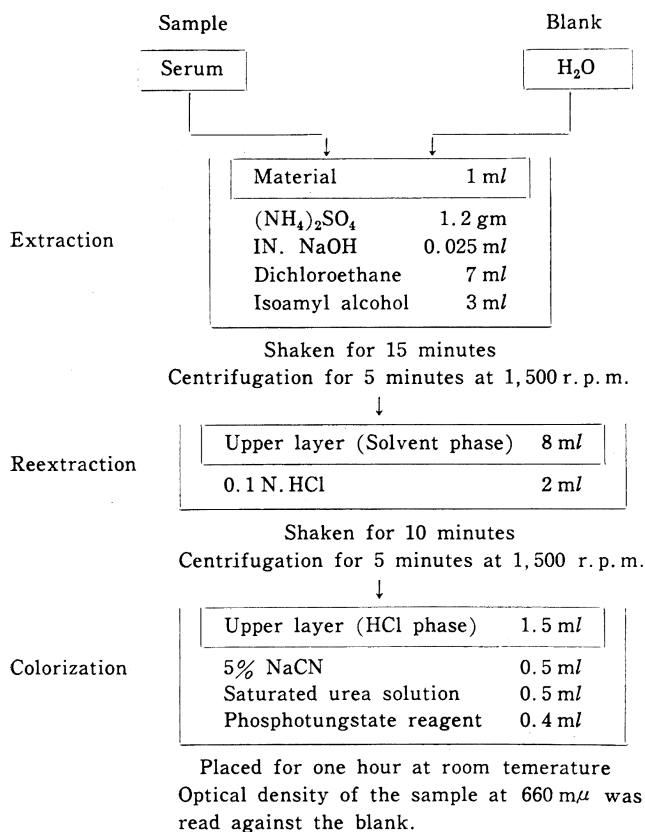
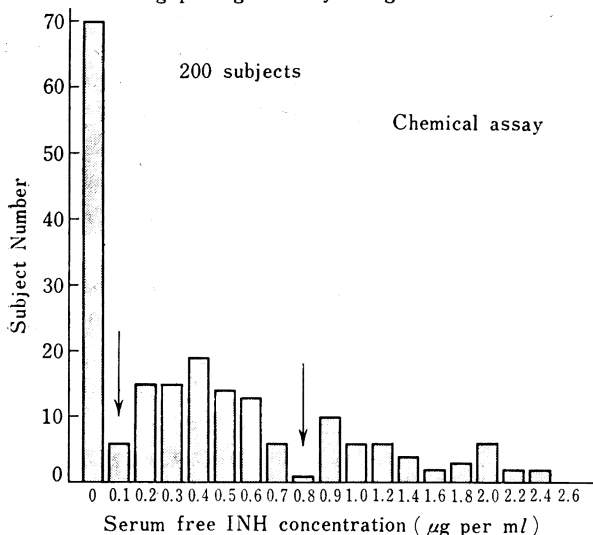


Fig. 2. Frequency Distribution of the Serum Free INH Concentration at 6 Hours after the Oral Dose of 4 mg per kg of Body Weight of INH



似た3峰性となり、また0.1と0.8 μg/mlに谷をもつて区分され、生物学的測定値による0.15と0.18 μg/mlの谷区分ともよく一致した。またこの分布区分による3代謝群の分布率を調べてみると、

Rapid inactivators (0.1 μg/ml) : 76 (38%),

Intermediate inactivators (0.2, 0.8 μg/ml) : 83 (41.5%),

Slow inactivators (0.9 μg/ml) : 41 (20.5%)

となり、生物学的活性INH値による関東地方人の分布率(Rapid : 40.6%, Intermediate : 47.4%, Slow : 12.0%)<sup>2)</sup>ともほぼ一致するようである。かくしてFree INHの化学的定量値によつてもINH 3代謝型の存在が実証された。

INH 代謝型間の代謝速度

生体内におけるINHの代謝速度については、Free INHの半減期を検索する研究がある<sup>8)-12)</sup>。われわれもINH内服後の血清Free INH濃度を経時的に調べ、その値が2時間以後においてほぼ直線的に漸減することをあらかじめ確認し、4 mg/kgのINHを内服後2時間と6時間における血清Free INH濃度をPhosphotungstate法で定量し、血清Free INH値の経時的減衰の様相を3代謝型に分けて比較してみた。図3は130例について調べた結果

であるが、6時間値の低い例では2時間値もすでに低下している例が多く、またこれら3代謝型群の各平均減衰勾配を求めてみても、図4に示すごとくSlowとIntermediateの間には有意差が認められず、またRapid群では6時間値が大部分0であるため、この時以前にすでに0になっている例もかなりあるはずで、この点を考慮するとINHの3代謝型間には代謝勾配の有意差は認められない。しかしこれら3代謝群の各平均半減期を図4のごとく求めてみると、Slowの4.82 hrsとIntermediateの3.75 hrsとの間にはかなりの差がみられ、またRapidの3.2 hrsは上記の理由よりさらに短縮される時間であることを考慮すれば、3代謝型のINH半減期には明らかな差がみられるようである。ただしこの半減期の検討には、勾配直線を延長して得られるO-time値が一致しないので問題はあるかと思われるが、その値はあくまでも便宜的なものであつて、むしろINHの投与量が4 mg/kgと一定しているの

で、個体内のINHとして考えるときこのような比較に意義もたれるものと思われる。

血清よりのINH回収率の相違

Fig. 3. Comparison of the Serial Changes of Serum Free INH Concentrations at 2 and 6 Hours after the Oral Dose of 4 mg per kg of Body weight of INH in the 120 Subjects Belonged 45 to Rapid, 40 to Intermediate and 35 to Slow Inactivation

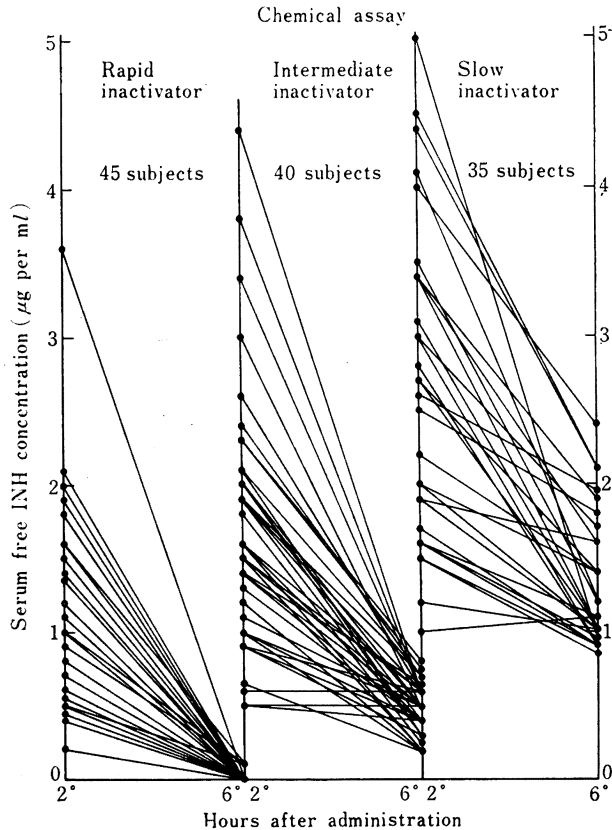
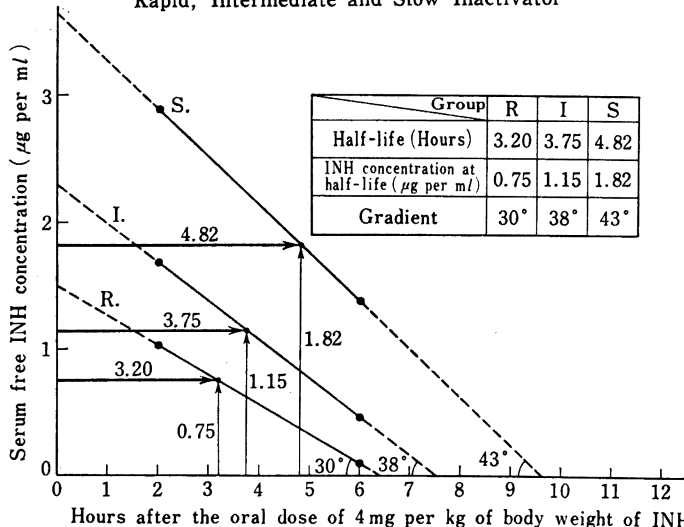


Fig. 4. Comparison of the Mean Half-life among the Rapid, Intermediate and Slow Inactivator



血清に水を加えて希釈系列を作り、その各 1 ml に 1 定量 (25 µg) の INH を加え、Short の β-Naphthoquinone 法と Phosphotungstate 法とによりその Free

INH の回収値を調べたところ、図 5 に示すごとく、血清含量が増すにつれてその値は漸次低下することを見出した。また 2 者定量法におけるその低下の傾向はかなり相違するが、このような相違は多分 β-Naphthoquinone 法での除蛋白操作と Phosphotungstate 法での抽出操作の違いによつて生じたものと考えられる。かく試料中に含まれる血清の増加とともに高い相関性をもつて INH 回収値の低下の様相は、INH が血清成分と一部結合することを明らかにした成績とみなされる。

次に人血清 A, B, C に 1/9, 1/3, 1/2 の割合に水を加えて水希釈系列を作り、その各 1 ml に 250 µg/ml INH 水溶液 0.1 ml を加え、よく混和した後その各溶液中の Free INH を Phosphotungstate 法で定量すると、図 6 に示すごとく、各血清とも系列中の血清含量が増加するにつれ Free INH 回収値は直線的に減少することを認め、かつそれぞれの減少勾配には明らかな差のあることを見出した。かくして人血清よりの INH 回収率にはかなり個人差のあることが明らかにされた。また同じ試みを諸種動物血清について行なつてみたが、図 7 に示すごとく、各 INH 回収率の間に明らかな有意差が見出され、各動物血清の間にも著しい差のあることが明示された。ただし血清に添加された INH の回収率にみるこのような有意の個人差は、血清に添加される INH 量が低い場合にはほとんど差を認めないが、その量が増加するにつれ著明となるようである。

血清中 INH の回収値にみる個人差

早朝空腹時に採血した血清 1 ml に 125 µg/ml の INH 水溶液 0.1 ml を加え、よく混和した後、Phosphotungstate 法で Free INH の回収を行ない、110 例の血清につきその回収値を比較検討した。

INH 水溶液 1.1 ml より回収される INH の吸光度を 12.5 µg/ml として、各血清における INH 回収値の減少を計算すると、図 8 に示すごとく、その値には著しい個人差が認められた。これらを統計的に検討すると、明確には区分できなかつたが、 $\leq 18\%$ 、 $>18\sim 38\%$ 、 $38\%\leq$  の 3 減少率群に分けられる 3 峰性度数分布が得られた。

また INH を加えた血清に十分硫酸を投じ、混和放置後

Fig. 5. Free INH Values Recovered from the Materials Added 25  $\mu$ g per ml of INH to the Serially Diluted Sera

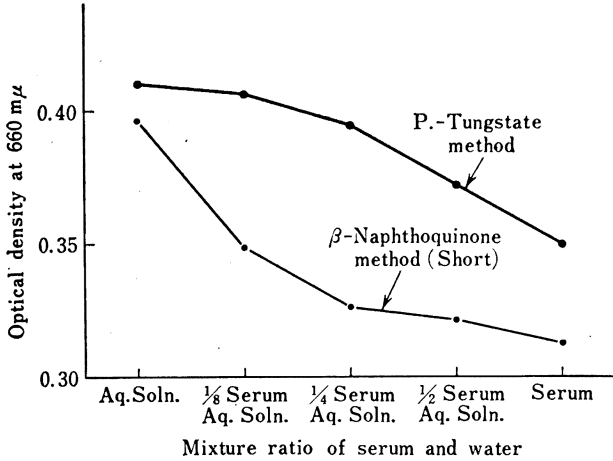


Fig. 6. Comparison of the Free INH Values Recovered from the Various Sera Containing 25  $\mu$ g per ml of INH

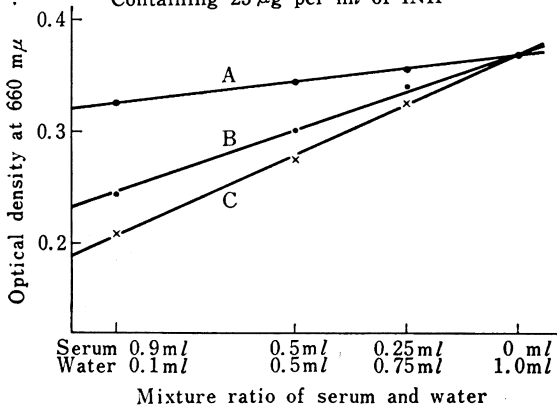
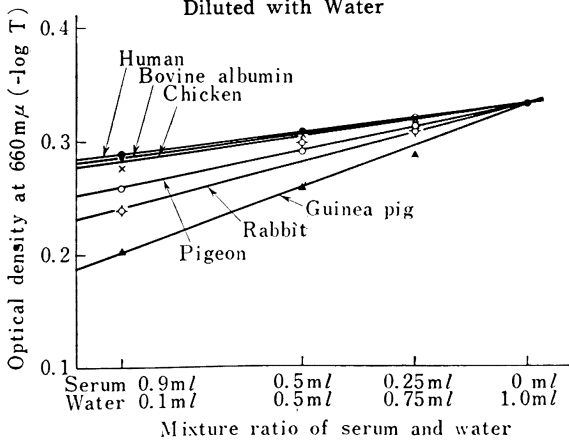


Fig. 7. Comparison of the Free INH Values Recovered from the Materials Added 25  $\mu$ g per ml to the Various Animal Sera Serially Diluted with Water



これを 3G-4 Glass-filter で濾過し、その濾液中の Free INH を定量すると、各血清における INH 回収率の差

がより著明になることから、各血清における INH 回収率の個人差をより明確な 3 峰性度数分布に仕分ける目的で、早朝空腹時の血清 2 ml に 250 $\mu$ g/ml の INH 水溶液 0.2 ml を加え、よく混和し、約 30 分放置した後 3G-4 Glass-filter にて吸引濾過し、その濾液中に含まれる Free INH を Phosphotungstate 法で定量し、130 例について試みた Free INH 回収率を度数分布で示すと、図 9 のごとく、個人差の著しい 3 峰性分布が得られ、前実験成績で暗示された回収率度数分布の区分をより明確なものにすることができた。

ここでさらに早朝空腹時血清よりの INH 回収率と、4 mg/kg の INH 内服後 6 時間時の血清中 Free INH 値との関連性の有無を 39 例について検討したところ、図 10 に示すごとく例数が少なくはつきりした関係を明示しえなかつたが、両者の間にはいくらか相関性のあることが見出された。

INH の腸管代謝について

抗結核剤として経口的に投与される INH が消化器系路においてどのように代謝されるかは重要かつ興味ある問題と思われる。しかしながら INH を経口投与または筋注あるいは静注投与した場合における INH 代謝の比較研究は、まだ十分なされておらず、しかも問題の INH 代謝型の研究では、むしろ INH を筋注や静注法で投与するのを至当な条件とするにもかかわらず、そのほとんどが経口投与法に基づいて決定されている事実を考えると、消化器系路における INH 代謝の解析を無視することはできない。

1) INH の腸管吸収

INH が小腸よりいかに吸収されるかを調べるため、家兎を用いて実験を試みた。まずラボナールにて麻酔して開腹、ただちに小腸を引出し、腸管動静脈の 1 分枝分布の腸管 (約 12 cm) を両端で結紮し、水 10 ml に溶解した INH 50 mg を腸管内に速やかに注入した後、ただちに図 11 のごとく静脈のみを結紮して腸管側を切断、その断端より流出する血液を 10 分ごとに分集し、その血清 Free INH 濃度を Phosphotungstate 法で定量し、小腸における INH 吸収の経時的動態を検討した。その成績は図に示すごとく、INH 注入後 10 分で 34 mg/dl となり、20 分で 143 mg/dl と速やかに増加し、以後は 150 mg/dl 前後を維持する傾向から腸管における INH の吸収はきわめて高率で、速やかに行なわれることが観察できた。

2) INH の消化管吸収の局所性

ラボナールで麻酔した家兎を開腹して胃、小腸および

Fig. 8. Frequency Distribution of the INH Values Unrecovered from the Fasting Serum Added 12.5  $\mu\text{g}$  per ml of INH in 110 Subjects

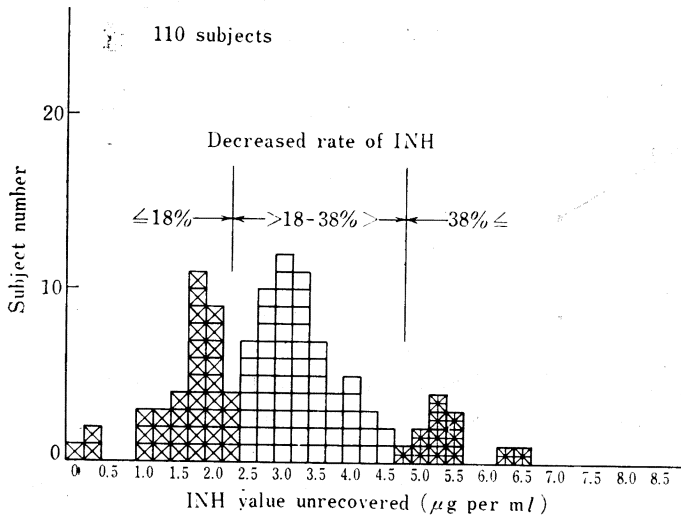
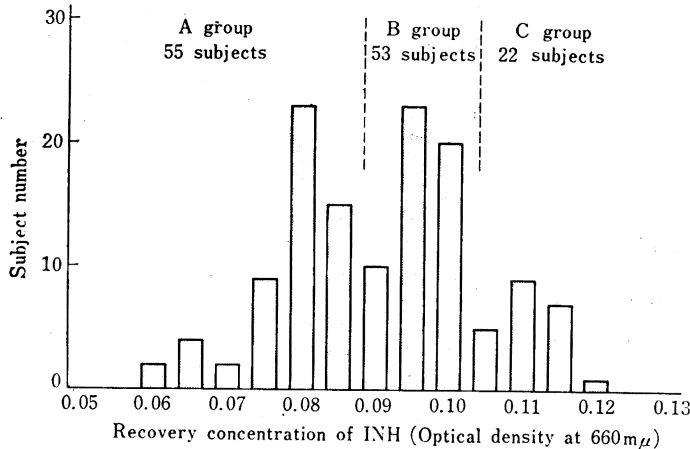


Fig. 9. Frequency Distribution of the INH Values Recovered from the Filtrate of the INH Containing Serum Saturated with 50% Ammonium Sulfate at Room Temperature



大腸を図 12 のごとくおのおの結紮し、水 10 ml に溶解した INH 100 mg を各局部に注入、15 分ごとに門脈血を採取し、その血清中の Free INH と Total INH 濃度とを同時に定量し、消化管における INH 吸収の局所性を検討した。その成績は図に示すごとく、胃からの吸収はきわめてわずかで、腸管からはきわめてよく吸収されることが明らかにせられ、INH の消化管吸収の局所性が確認された。また腸管吸収では、当初のうちは小腸での吸収が大腸での吸収よりかなり上まわっており、小腸における優位性を示唆したが、しばらくすると両者間にほとんど差のなくなることも注目すべき点であろう。

### 3) 腸管における INH の代謝

また同じ実験で、Total INH に対する Free INH の比をみると、どの部位においても約 1/2 で全く有意差を

認めず、また各部位におけるその割合は経時的にほとんど変化しないという事実も注目される。このような代謝が吸収の前後いずれにおいて行なわれるかについては、小腸内の Total と Free INH 値の経時的動態を同時に調べたさい、両者は常に一致した値を示していたので、INH は吸収されるや速やかに代謝されるものとみなされる。

### 4) 家兎生体内における INH 代謝の局在性

図 13 の (A) は家兎に INH 100 mg を筋注した後 15 分ごとに心血を採血した場合、また (B), (C) はラボナルで麻酔し、た家兎を、(B) では両腎動静脈を結紮し、(C) では門脈を結紮した条件で、おのおのに INH 100 mg を筋注した後 10 分ごとに心血を採血した場合で、そのおのおの血清中 Total INH と Free INH 値の経時的動態を調べ、生体内における INH 代謝の局在性を検索した。その成績は図にみるごとく、筋注法における Total INH と Free INH 値との差は、注腸法で見られるような著しいものではなく、門脈あるいは腎循環を遮断した場合でも、その対照と比較して有意の差を認めえないことから、家兎における肝および腎の INH に対する解毒作用は特筆すべきものではなく、むしろ消化管粘膜通過時においてより強く解毒されるというような成績が得られた。それで筋注された INH が腸管粘膜を経て門脈血になる過程でいかに代謝されるかを調べるため、ラボナル麻酔下の家兎を開腹し、INH 100 mg を筋注した後 15 分ごとに心血と門脈血とを同時に採血し、各血清中の

Free INH 値の動態を検討した。成績は図 14 に示すごとく心血における血清 Total INH と Free INH 値との差はさして著しいものではなく、主に腸管を経て門脈血となつた血液における血清両 INH 値の間に著しい差が見出され、またその残存する Free INH 値はきわめて低く、かつ恒常値を示していることから腸管粘膜に導入された INH はその大部分が速やかに解毒されるものとみなすべきで、かくして腸管粘膜における INH 代謝の顕著さが実証された。

### 総括および考案

生体内 INH 代謝に著しい個人差のある事実から、INH の代謝速度や、INH の不活性化の個人差が、各個体における INH の治療効果や、INH の副作用の問題と

どのように関連するかに関心を呼んで興味ある課題とされている。

この注目される INH 代謝の個人差については、Knight<sup>1)</sup>, Evans<sup>11)</sup> らはこれを2代謝型に分け Berte<sup>13)</sup> らは5代謝群に分けられるとし、砂原<sup>1)</sup>らは本邦人についての試みから3代謝型説を提案するとともに、その代謝型分布には人種差、地域差のあることを明らかにした。しかしこれらの主張は主に INH 内服後における血清 Free INH 値を生物学的に測定した値に基づき、かつそのきわめて低い定量値の個人差について論じているため、その測定法にも疑義がもたれ、常に化学的定量値による実証性が期待されてきた。またこのような INH 代謝の個人差が、どのような因子によつて生ずるかの研究もここ数年来 Peters<sup>14)</sup>, 砂原<sup>2)</sup><sup>15)</sup>, Evans<sup>16)</sup>, Frymoyer<sup>17)</sup>, Jenne<sup>18)</sup> らによつて活発に行なわれ、INH は容易にアセチル化されるといふ観点から、各個体におけるアセチル化能の差異に起因するという一連の研究が根強く押進められてきた。しかしこの INH の代謝的運命を Acetyl-INH とする説を否定はしないが、人体に投与される INH 量は決して多くはないのに、なぜにこのような差を生ずるのかという疑問は拭いえないように思われる。

われわれはこれらの問題を検討するため、さきに Free INH の微量定量法を考案し、この定量法によつて研究を進めてきたが、本研究では、まず生物学的測定法によつて見出された INH 3代謝型が、化学的定量法によつても同様に実証されるか否かを検討し、化学的定量値によつてもその3代謝型の存在することを明確にした。このような検討はすでに多くの研究者<sup>1)</sup><sup>19)</sup>~<sup>21)</sup>によつて試みられているが、大方は血清 Free INH の生物学的測定値と化学的定量値とを単に比較してその相関性を明らかにしているにとどまり、Evans<sup>20)</sup>は化学的定量値による度数分布を検討し、その分布曲線は生物学的測定値による2峰性度数分布によく似ていることを明らかにした。しかし、両者の2峰性分布曲線はあまりよく一致するものとはいえないようである。かくして砂原<sup>1)</sup>の INH 3代謝型説は、問題の多い Free INH の生物学的測定値より脱皮し、その化学的定量値によつても十分裏付けされるより確実なものとなつたわけである。

次にこのような INH 代謝の個人差がどのような因子に支配されて生ずるのかについて、2, 3 検討を加えてみた。投与される INH の大部分は腎より尿中に排泄されることから、Free INH の尿中排泄量の多寡と INH 代謝型との相関性がまず取上げられるであろう。しかしこの問題については、すでに本研究第1報<sup>4)</sup>で検討したごとく、4 mg/kg の INH 内服後6時間時の血清 Free INH 値と、その6時間までに尿中に排泄される Free INH 量

Fig. 10. Relationship between the Serum Free INH Concentration at 6 Hours after Oral Administration of INH and the Free INH Value Recovered from the Fasting Serum Added INH, 25  $\mu$ g per ml

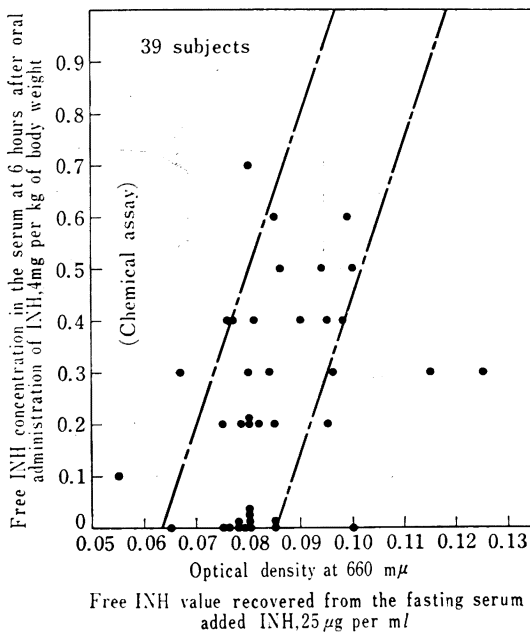
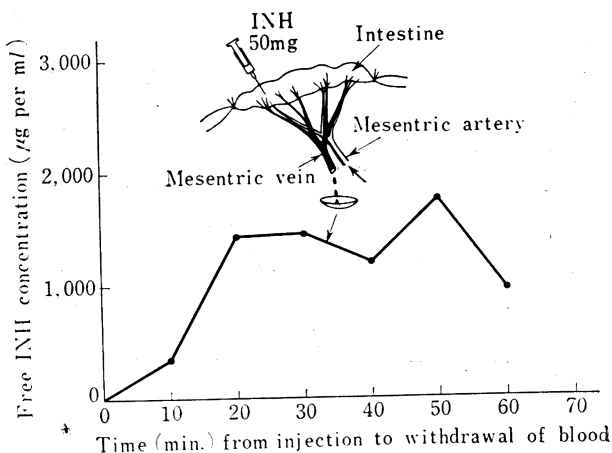


Fig. 11. Intestinal Absorption of INH in a Rabbit



との相関性をより明確なものにしたにすぎず、したがつて尿中 Free INH 量の多寡より INH 代謝型がほぼ推定できるという多くの研究者<sup>9)</sup><sup>22)</sup>~<sup>24)</sup>の指摘をくり返すにとどまり、Free INH の腎性排泄能の個人差や、腎クリアランスの差異を示唆する成績は全く得られなかつた。

また生体内における INH の代謝速度については、Jenne<sup>8)</sup><sup>10)</sup>, Evans<sup>11)</sup>, Peters<sup>9)</sup>, Jessamine<sup>12)</sup> らによる INH 半減期の研究があるが、われわれも 4 mg/kg の INH 内服後2時間と6時間時の血清 Free INH 濃度を測定し、その2点値を結ぶ Free INH 減衰曲線と、Free

Fig. 12. Serial Concentrations of Free INH in the Portal Blood Serum after the Instillation of 100 mg of INH to the Stomach, Intestine and Colon in Rabbit

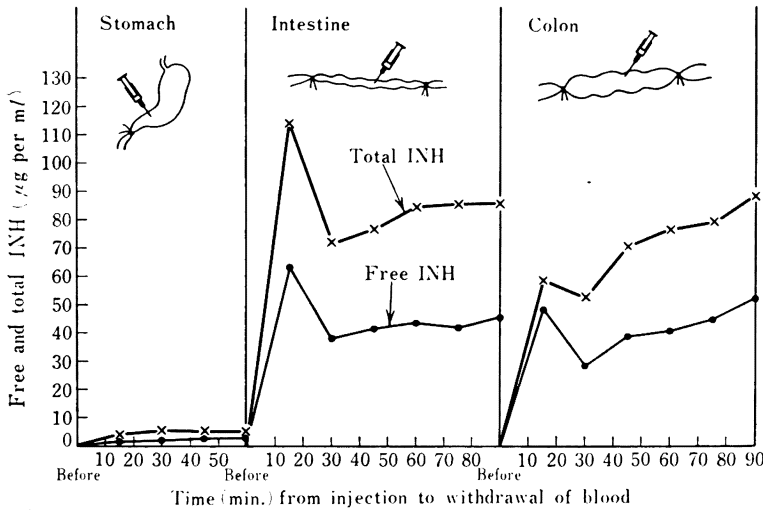
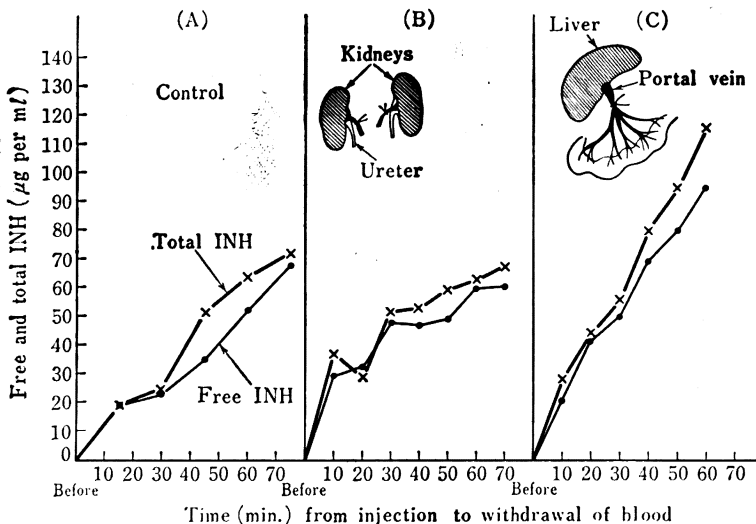


Fig. 13. Serial Free INH Concentrations in the Heart Blood Serum after the Intramuscular Injection of 100 mg of INH in Rabbit



INH の半減期を 120 例について調べてみた。その結果 INH 3 代謝群における各平均半減期は Slow 群で 4.82 時間, Intermediate 群で 3.75 時間, Rapid 群では 3.2 時間以下となり, おおののの間には明らかな差を見出しえたが, これらの半減期はすでに報告されている Jesamine ら<sup>12)</sup> の Slow 160 分以上, Intermediate 110~160 分, Rapid 101 分以下とみなす半減期, また Jenne<sup>8)10)</sup> の 40~110 分と 110~240 分の 2 つの群に区分できたとする半減期と比較するとやや時間が長いようである。また INH の経時的代謝勾配については, われわれの得た成績では, INH 代謝型間にはほとんど有意の差を

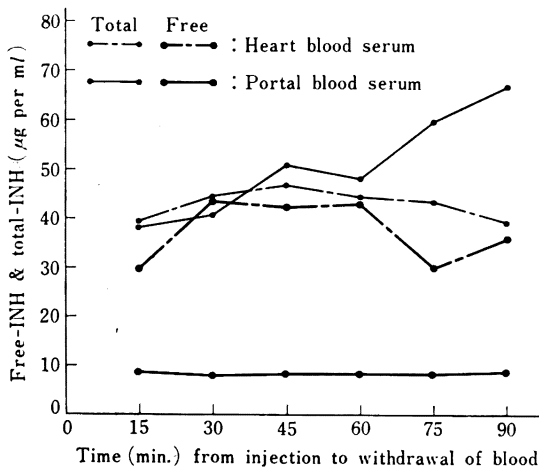
認めえなかつたが, Evans ら<sup>11)</sup> は 20 mg/kg あるいは 40 mg/kg の大量の INH を内服した場合で検討し, Slow 型の代謝勾配は Rapid 型のそれに比してかなりゆるやかで, またこれを調べることにより両代謝型をはつきり区別できると報告している。しかしこのような代謝勾配の有意差は多分 INH の大量投与によって見出されたものと思われるが, いずれにせよ生体内に投与された INH は速やかに代謝され, その代謝速度にはかなりの個人差のあることが明確にされた訳である。

次に INH と血清蛋白との結合性についてふれるが, この研究はあまり顧みられない現状にある。すでに Lass<sup>20)</sup>, Hevér<sup>27)</sup> らは電気泳動的にこの問題を検索し, INH が血清蛋白と結合するかどうかは一概に断定できないという成績を報告しているが, かかる研究方法にはかなり問題があるように思われる。論ずるまでもなく INH は反応しやすいヒドラジン基を有する化合物で, 事実生体内ではその反応基を中心に多くの誘導体を形成して解毒されるのであるが, このような INH が担体としての役割も大きい血清蛋白と全く無関係に拡散しているという考えには共鳴できないものがある。したがつてもし INH が血清蛋白の一部と結合するものであるとするならば, その血清蛋白の成分如何, あるいはその血清の条件によつても INH との結合率は多少相違するであろうし, もしその結合率がかなりのものである

ならば, 血清中の Free INH 値を左右する大きな因子にもなりうるはずである。この問題を追求するにあたり, まず血清の水希釈系列を作り, それぞれに一定量の INH を加え, Phosphotungstate 法と  $\beta$ -Naphthoquinone 法とで Free INH の回収を試みてみたが, 両定量法とも血清含量の増加につれてその回収値が低下するという結果を見出した。このような成績は共存する蛋白によつて INH の回収が妨げられるということよりは, むしろ INH が血清蛋白と結合するためにその回収値が低下するものと考えたい。しかしそのいずれにせよ試料中の血清含量の如何によつて Free INH の回収値に著



Fig. 14. Serial Concentrations of Free INH in the Heart and Portal Blood Serum after the Intramuscular Injection of 100 mg of INH in Rabbit



しい相違をみることは、INH 代謝型が血清 Free INH 値の差異によつて決定されるという観点から見過ぎない問題である。また 130 例について血清に加えた INH の回収試験を行なつてみたが、その回収値には著しい個人差が認められ、その度数分布にも期せずして 3 峰性分布が見出された。またさらに早朝空腹時血清よりの INH 回収値と 4 mg/kg の INH 内服後 6 時間時の血清 Free INH 値との相関性を調べてみると、両者値はかなり相関することも明らかにすることができた。このような結果からみると、INH 代謝の個人差には血清成分と INH との結合性も大に関係していることがうかがわれる。しかし INH 代謝型の区分は実際には INH を経口投与した場合の血清 Free INH 値によつてなされているので、消化管系における INH の代謝を無視するわけにはいかない。まず家兎における INH の吸収では、胃からはあまり吸収されず、主に腸管から速やかに吸収されることを確認した。したがつて経口的に投与された INH は胃に停滞しないかぎり速やかに吸収されるようである。もし人における INH の消化管吸収が家兎と同様であるならば、胃拡散、胃下垂、あるいは幽門狭窄等のある症例ではもちろんであるが、正常胃でも INH 内服後安静な臥位にある場合と、立位でしかも動いている場合とでは INH の吸収にかなりの差を生ずるものと考えべきであろう。また家兎で INH を筋注した場合と注腸した場合における INH の解毒状況を調べてみたが、注腸された場合のほうがより強く代謝されるという結果を得た。Jenne<sup>18)</sup> は最近人の肝、腸管粘膜、脾および腎等における INH-transacetylase 活性を調べ、腸管粘膜のアセチル化能は肝における作用と同様にかなり強いものであることを明らかにしているが、もしこのような INH

解毒作用が腸管吸収にさいして的確に働くものとするならば、INH が筋注された場合より経口投与された場合のほうがより強く解毒されることも十分考えられ、またさらに腸管粘膜のアセチル化能に個人差があるとするならば、INH 代謝の個人差をより明確なものにするかもしれない。

以上の諸結果を併せ考慮すると、INH の代謝型形成には多くの因子が関与するものようで、かつ複雑な条件の加味されていることも否定しえないようである。

## 結 論

1) Free INH の新化学的定量法により、人における INH 3 代謝型の存在を確認した。

2) INH 代謝型の成因について検討を試み、以下の知見を得た。

a) INH 内服後における血清 Free INH 値の経時変化を調べると、INH 3 代謝群の平均半減期の間には有意差が認められた。

b) 血清を水で希釈した系列に INH を加え、その各溶液より Free INH の回収を行なうと、その回収値は血清含量の増加とともに低下し、INH と血清成分との結合性が示唆された。

c) 人血清に加えた INH の回収値には明らかな個人差がみられ、早朝空腹時血清より回収される Free INH 値の度数分布には 3 峰性分布が見出された。

d) 4 mg/kg の INH を内服した後 6 時間時における血清 Free INH 値と、早朝空腹時血清に加えた一定 INH 量の回収値との間にはやや相関性が認められた。

e) 家兎について、INH の消化管吸収の局在性を調べると、胃での吸収はきわめて少なく、主に腸管より速やかに吸収されることを確認した。

f) 家兎生体内における INH の解毒作用には、肝や腎における役割は期待されるほど著しいものではなく、むしろ腸管粘膜により強い作用のあることを見出した。

稿を終るにのぞみ、ご指導、ご校閲を賜つた東京医科大学教授(元東京大学教授)島藺順雄先生に深謝いたします。また本研究にご協力をいただいた藤田誠一先生、浦野元幸先生および衛生検査技師志村甲子男氏、柳橋淳三氏に厚く感謝いたします。(本論文の要旨は第 63 回日本内科学会総会および第 38 回日本生化学会総会で発表した。)

## 文 献

- 1) Harris, H. W., Knight, R. A. and Slin, M. J. : Amer. Rev. Tuberc., 78 : 944, 1958.
- 2) Sunahara, S. : International Tuberculosis Conference, 513, 1961.

- 3) Sunahara, S. : *Asian Med. J.*, 5 : 161, 1962.
- 4) 中川英雄・砂原茂一 : *結核*, 41 : 319, 1966.
- 5) Short, E.S. : *Lancet*, 1 : 656, 1954.
- 6) 小川政敏 : *日臨結核*, 16 : 417, 1957.
- 7) Kelly, J.M. and Poet, R.B. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 65 : 484, 1952.
- 8) Jenne, J.W. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 81 : 1, 1960.
- 9) Peters, J.H. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 81 : 485, 1960.
- 10) Jenne, J.W., MacDonald, F.M. and Mendoza, E. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 84 : 371, 1961.
- 11) Evans, D.A.P., Storey, P.B., Wittstadt, F.B., and Manley, K.A. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 82 : 853, 1960.
- 12) Jessamine, A.G., Hamilton, E.J. and Eidus, L. : *Canad. Med. Ass. J.*, 89 : 1214, 1963.
- 13) Berte, S.T., Leifheit, H.C., Dewlett, H.J., and Tucker, E.B. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 79 : 344, 1959.
- 14) Peters, J.H., Miller, K.S. and Brown, P. : *J. Pharmacol. Exp. Thera.*, 150 : 298, 1965.
- 15) 砂原茂一 : *科学*, 36 : 58, 1966.
- 16) Evans, D.A.P., and White, T.S. : *J. Lab. Clin. Med.*, 63 : 394, 1964.
- 17) Frymoyer, J.W. and Jacox, R.F. : *J. Lab. Clin. Med.*, 62 : 891, 1963.
- 18) Jenne, J.W. : *J. Clin. Invest.*, 44 : 1992, 1965.
- 19) Poole, N.F. and Meyer, A.E. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 98 : 375, 1959.
- 20) Evans, D.A.P., Manly, K.A. and McKusick, V.A. : *Brit. Med. J.*, No. 5191-5203 : 485, 1963.
- 21) Peters, J.H., Morse, W.C. and Schmidt, L.H. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 91 : 225, 1965.
- 22) 向山弘茂・砂原茂一・小川政敏・川井和夫 : *結核*, 38 : 1, 1963.
- 23) Fantoli, U., Cattaneo, C., De Ritis, G.C. and Belasio, L. : *Carlo Forlanini*, 23 : 115, 1963.
- 24) Fantoli, U., Cattaneo, C., De Ritis, G.C. and Belasio, L. : *Ann. Ist. Forlanini*, 23 : 115, 1963.
- 25) Peters, J.H., Gordon, G.R. and Brown, P. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 120 : 575, 1965.
- 26) Lass, A., Tepe, H.J. and Wunderlich, K. : *Klin. Wschr.*, 33 : 315, 1955.
- 27) Hever, Ö. : *Klin. Wschr.*, 34 : 274, 1959.