

INH療法に関する基礎的研究

第 2 報

INH投与量の増加及び他剤との併用投与時の 血中活性INH濃度について*

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

横 井 健

（受付：昭和38年4月15日）

緒 言

一定量のINHを人体に経口投与した場合、血中の生物学的活性INH濃度は個人差がはなはだしいが、これは体重や肝機能と関係がないことを前報¹⁾において報告した。この場合血中INH濃度の低い、いわゆる rapid inactivator においては、INH治療の際、血中濃度の高い、いわゆる slow inactivator よりも効果が少ないように思われる。そこで血中INH

濃度が高くあるいは有効濃度が長く存在すればINHの抗菌作用がより効果的に発現するであろうと考え、いかにしてその血中濃度を高め且持続せしめうるかについて、INH投与量の増加及び他剤との併用投与時の血中活性INH濃度を測定し、INH 300mg 1回投与時のそれと比較検討した。

実験材料及び方法

1) 対象：金沢市立病院に入院中の肺結核患者116名。

2) 使用培地：前報¹⁾と同じ。但しPAS及びSulfa剤使用の際はそれらの血中の静菌作用を除外するためD培地及びD-A培地に para-aminobenzoic acid (以下 PABA と略す) を50 μ gm/mlの割に加えたものを使用した。

3) 使用菌株 } は前報¹⁾と同じ。
4) 接種菌液 }

5) 被検血清：採血数日前より抗結核剤の投与を中止し、実験当日朝食前にINHを単独1回内服させた後4時間と6時間目に採血して血清を分離し、更に2日後にINH 300mgと他剤を同時に内服させた後4、6時間に採血し血清を分離した。

6) 併用薬剤

(1) 抗結核剤

① PAS

i) PAS-cal

ii) PAS-Na-glucoside

iii) PAS-CON

② Sulfa 剤

i) sulfisoxazole (Thiasin)

ii) sulfisomidine (Domian)

iii) sulfamethoxypyridazine (Lederkyn)

iv) sulfisomezole (Sinomin)

v) sulfmethylthiadiazole (Urocydal)

vi) sulfaphenazole (Merian)

vii) sulfamethomidine (Methofadin)

* 本論文の要旨は昭和37年11月11日第9回日本結核病学会北陸地方学会において発表した。

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| viii) sulfadimethoxin (Abcid) | ① Plokon |
| ③ Pyrazinamide (PZA と略す) | (7) glucose |
| (2) 強肝利胆剤 | (8) 蛋白同化ホルモン |
| ① ursodesoxycholic acid (Urso) | ① Durabolin |
| ② dehydrocholic acid (Dehychol) | ② Abirol |
| ③ methionine | (9) Furan 誘導體 |
| (3) glucosamine-HCl | ① Puradin |
| (4) Vitamin | ② Miranon |
| ① vitamin B ₁ | (10) 血糖降下剤 |
| i) Alinamin | ① Rovan |
| ii) Biotamin | (11) 副腎皮質ホルモン |
| ② vitamin B ₂ | ① Predonine |
| (5) pantothenic acid calcium | (12) ヨードカリ |
| ① Pancal-G | 7) 測定法 } は前報 ¹⁾ に同じ。 |
| (6) 抗ヒスタミン剤 | 8) 判定方法 } |

実験結果並びに考察

【I】 INH600mg 投与時の血中濃度 (表 I)

12例について, INH600mg 1回投与時の血中濃度を INH300mg 1回投与時のそれと比較した.

600mg投与4時間後の血中濃度が300mg投与時より増加しているものは, 300mg投与時4.0 μ gm/mlを示した3例中1例に, 300mg投与時0.5 μ gm/mlを示した2例中2例に, 300mg投与時0.25 μ gm/mlを示した3例中3例に見られ, 300mg投与時2.0 μ gm/mlを示した2例は同値を示し, 300mg投与時1.0 μ gm/mlを示した2例は減少していた. これら症例に見られた INH 600mg投与時の300mg投与時に対する血中INH濃度の増加倍数は, 300mg投与時4.0 μ gm/mlのものは1例が2倍, 2例が1倍平均1.33倍, 2.0 μ gm/mlのものは2例共1倍, 1.0 μ gm/mlのものは2例共0.5倍, 0.5 μ gm/mlのものは2例共2倍, 0.25 μ gm/mlのものは2例が4倍, 1例は2倍平均3.32倍で, その増加の程度は各個人において異なるが, 300mg投与時低濃度を示したものの程高度の増加を示す傾向が見られ貝田²⁾と同様の成績であった. 6時間後の血中濃度においては, 300mg投与時2.0 μ gm/mlを示した4例中2例は2倍の増加が見られ, 2例は同値を示した. 300mg投与時1.0 μ gm/mlを示した1例と, 0.5 μ gm/mlを示した1例は共に

1/2の減少を示し, 300mg投与時0.25 μ gm/mlを示した3例中2例は2倍の増加, 1例は同値を示し, 300mg投与時0.12 μ gm/mlを示した3例中1例は8倍の増加, 2例は2倍の増加を示し, この場合も300mg投与時低濃度を示したものの程高度の増加が見られた. また平均値では4時間値は300mg投与1.65 μ gm/ml, 600mg投与2.13 μ gm/mlで600mg投与が1.29倍の増加, 6時間値は300mg投与0.88 μ gm/ml, 600mg投与1.29 μ gm/mlで600mg投与が1.47倍の増加を認めたが, 投与量を倍増した割に血中濃度の増加は著しくない. このことについて篠田³⁾は200mg投与時と500mg投与時の比較において, 又佐川⁴⁾は2倍増量投与と共に2倍以上の血中濃度の増加を見ているが Armstrong⁵⁾は非エスキモー人においては2倍増量時2倍ないしそれ以上の上昇を見たが, 日本人より更に速くINHを不活性化するエスキモー人においてはほとんど増加しないと報告している. 又砂原⁶⁾はINHを増量しても活性量は少ないとし, 著者の成績も砂原と同様であった. このように, INH増量投与により血中濃度の増加を期待したがその効果はあまり著明でなかつたので他剤との併用による血中INH濃度に及ぼす影響を検討した.

【II】 他剤との併用投与時の血中濃度の測定

各種薬剤とINH300mgの同時投与を行いその際の血中活性INH濃度をINH300mg単独投与の場合と4時間値及び6時間値について比較した。

なお本実験に先立ちPZA1.5gm及びMiranon 0.2gmの内服4時間後の血中濃度が測定範囲以下であることを確認しておいた。

1) 抗結核剤との併用

① PAS 併用

(i) PAS-cal 2.0gm 併用

(表II-1-(a), (b))

42例について比較検討した結果、4時間値において併用時の血中濃度が単独投与時より増加したものは42例中17例(40.5%)で不変は42例中18例(42.9%)、減少は42例中7例(16.7%)で増加と不変はほぼ同数で大多数をしめ、減少はわずかであった。これを単独投与時の血中濃度別にみれば4.0~2.0 μ gm/mlの高濃度例に増加例なく、0.25~0.12 μ gm/mlの低濃度例はすべて増加を示した。又1.0~0.5 μ gm/mlの中等度のものでは不変最も多く、次いで増加、減少の順で、PAS-cal併用の場合も単独で低濃度のものほど増加が著明であった。また平均値では4時間値は単独0.93 μ gm/ml、併用1.03 μ gm/mlで併用の方が1.11倍の増加、6時間値は単独0.46 μ gm/ml併用0.53 μ gm/mlで併用の方が1.15倍の増加を示し、PAS-cal併用によりINH血中濃度は増加及び持続はするがINH600mg単独投与より低値であった。PAS併用に関しPeter⁷⁾は血漿中濃度には影響しないと述べているのに対し、Lauener⁸⁾、Bell⁹⁾らは上昇するといひ、Mandel¹⁰⁾は25例中22例に2倍以上の上昇を観察し、この原因についてINH不活性化の有力な因子であるアセチル化に対するPASの拮抗作用¹¹⁾に帰している。これらの報告では外人においてほとんど全症例にかなりの上昇が認められているのに対し、一方日本人についての成績では著者は42例中17例にのみ上昇を認め、篠田³⁾、佐川⁴⁾、鏡山¹²⁾も大体同じ成績を得ており、寺村¹³⁾は上昇は

するがINH倍量投与時より低いといっている。この様な日本人と欧米人との差異については、Morse¹⁴⁾、Rei¹⁵⁾らも日本人と欧米人を比較して、日本人においてはその上昇度が低いことを指摘しており、この点について人種の差異によるものであることは判明しているがその原因は不明である。

(ii) PAS-Na-glucoside 2.0gm 併用 (表略)

5例について比較検討した結果、併用投与後4時間で単独投与時より増加したものは1例で他の4例は同値を示しその平均値は単独投与時1.0 μ gm/mlに対して併用投与時は1.1 μ gm/mlで1.10倍の増加を示した。又6時間後において併用投与による増加は5例中3例で、1例は同値を、1例は減少を示し、その平均値は単独投与時0.5 μ gm/ml、併用投与時0.6 μ gm/mlで、1.20倍の増加を示した。

(iii) PAS-CON 200mg 併用 (表略)

PAS-calに補酵素Scordininを結合させたPAS-CON併用に関しては未だ報告されていないが9例について比較検討した結果、併用投与後4時間で単独投与時より増加したものは9例中2例、同値が9例中3例、減少が9例中4例で、その平均値は単独投与時1.50 μ gm/mlに対し併用投与時は1.61 μ gm/mlで1.07倍の増加を示した。又6時間後においては併用投与による増加は、9例中1例に見られ、6例は同値、2例が減少を示した。平均値では単独投与時0.75 μ gm/mlに対し併用投与時は0.74 μ gm/mlで、PAS-CON併用による効果は認められなかった。

② Sulfa 剤併用

近時抗結核剤として使用される様になったSulfa剤の効果を検討した。

(i) Sulfisoxazole (Thiasin) 1.0gm 併用 (表II-2-(a), (b))

28例について比較検討した結果4時間値において併用時の血中濃度が単独投与時のそれより増加したものは、8例(28.8%)で同値を示したもの16例(57.1%)、減少したもの4例(14.

3%)で同値のものが半数以上を占めていたが増加した例は減少した例に比し多かった。またこの場合もINH 単独投与時低濃度を示したものの程, 増加の傾向が見られた。又投与後4時間と6時間の平均値は, 単独投与時それぞれ0.88 $\mu\text{gm/ml}$, 0.51 $\mu\text{gm/ml}$ であるのに対し併用投与時はそれぞれ1.01 $\mu\text{gm/ml}$, 0.51 $\mu\text{gm/ml}$ で, 平均増加倍数はそれぞれ, 1.15倍, 1.0倍で4時間後でやや上昇するが6時間後で同値となりThiasinの併用効果はあまり著明ではなかった。

(ii) sulfisomidine (Domian) 1.0gm

併用 (表略)

5例について比較した結果併用投与時4時間値が単独投与時のそれより増加したものは5例中1例で他の4例はすべて同値を示し, その平均値は単独投与時0.9 $\mu\text{gm/ml}$ に対し併用投与時は1.1 $\mu\text{gm/ml}$ で, 1.22倍の増加を示した。又6時間後において併用投与による増加は5例中1例で, 2例は同値を, 2例は減少を示した。その平均値は単独投与時, 併用投与時共に0.5 $\mu\text{gm/ml}$ で増加はなかった。

(iii) sulfamethoxypyridazine

(Lederkyn) 0.5gm 併用 (表略)

5例について比較した結果4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは5例中1例で, 2例は同値, 2例は減少を示し, その平均値は単独投与時0.97 $\mu\text{gm/ml}$ に対し併用投与時は0.80 $\mu\text{gm/ml}$ で減少を示した。また6時間値では併用投与時増加したものは5例中1例で, 2例は同値, 2例は減少を示し, その平均値は単独投与時0.43 $\mu\text{gm/ml}$ に対し併用投与時は0.38 $\mu\text{gm/ml}$ で減少を示し, Lederkynの併用効果は認められなかった。

(iv) sulfisomezole (Sinomin)

1.0gm 併用 (表略)

5例について比較した成績では, 4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは5例中1例で, 2例は同値, 2例は減少を示し, その平均値は単独投与時0.90 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.75 $\mu\text{gm/ml}$ で減少し, 6時間値

では併用投与時が単独投与時より増加したものは5例中1例で, 3例が同値, 1例が減少を示し, その平均値は単独投与時, 併用投与時共に0.3 $\mu\text{gm/ml}$ の同値でSinomin併用による効果はなかった。

(v) sulfmethylthiadiazole

(Urocydal) 1.0gm 併用 (表略)

5例について比較したところでは, 4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは5例中1例で, 他の4例は同値を示し, その平均値は単独投与時1.0 $\mu\text{gm/ml}$ 併用投与時1.1 $\mu\text{gm/ml}$ でわずかに増加を示したのに対し, 6時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは5例中1例で, 2例は同値, 2例は減少を示し, その平均値は単独投与時0.7 $\mu\text{gm/ml}$ 併用投与時0.5 $\mu\text{gm/ml}$ で減少し, Urocydal併用により4時間ではわずかに増加したが6時間ではかえって減少した。

(vi) sulfaphenazole (Merian)

1.0gm併用 (表II-3)

4例について4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは1例で, 1例は同値, 2例は減少を示したがその平均値は単独投与時2.75 $\mu\text{gm/ml}$ 併用投与時3.38 $\mu\text{gm/ml}$ で1.23倍の増加を示した。6時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは2例で, 1例は同値, 1例は減少を示し, その平均値は単独投与時1.31 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時2.19 $\mu\text{gm/ml}$ で1.67倍の増加を示した。しかし対象例が単独投与で高濃度を示した者が多かった為, 更に多数の例について検討する必要があると思われる。

(vii) sulfamethomidine

(Methofadin) 1.0gm 併用 (表II-4)

5例について比較した結果4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは4例で, 他の1例は減少を示し, その平均値は単独投与時0.45 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.80 $\mu\text{gm/ml}$ で1.78倍の増加を示した。6時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは4例で, 他の1例は減少を示し, その平均値は単独投与

時 0.23 μ gm/ml, 併用投与時 0.35 μ gm/ml で, 1.56倍の増加を示した. すなわち Methofadin 併用効果はかなり著明であった.

(viii) sulfadimethoxin (Abcid)

1.0gm 併用 (表略)

5例について比較した結果4時間値では併用投与時の増加例なく, すべて同値を示しその平均値も同じであった. 6時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは2例で, 同値は2例, 減少は1例で, その平均値は単独投与時 0.35 μ gm/ml, 併用投与時 0.40 μ gm/ml で 1.14倍の増加があった. すなわち Abcid 併用により4時間値の増加はなかったが6時間値ではわずかに増加するように思われる.

以上 Sulfa 剤併用に 関し多くの報告があるが, 篠田³⁾は sulfisoxazole 併用4時間後に1.38倍の増加 sulfisomidine 併用で1.21倍の増加を見, 長村¹⁶⁾はウサギを用いて sulfisoxazole 併用時は約2倍の増加があり, PAS, PZA 併用より上昇し, しかも長く持続したと報告し, 小川¹⁷⁾は methazole と他の薬剤との比較実験で, methazole 併用で PAS 及び他の Sulfa 剤より高い上昇を認め, sulfisoxazole はわずかに上昇, Sinomin はむしろ低下したと報告しており, 鏡山¹²⁾は Sulfa 剤併用で減少する例が多いことを報告している. また, 内藤¹⁸⁾は Sulfa 剤併用でいずれも上昇を認めるが特に sulfisoxazole, sulfaphenazole の併用効果が優れていると述べている. また, INH アセチル化阻止作用の方面より Johnson¹⁹⁾は methazole では PAS より強いといい, 五味²⁰⁾は Sulfa 剤で INH アセチル化を阻止し得なかったと述べている. 著者の成績では, 最も併用効果の優れているのは sulfamethomidine で, 次いで sulfaphenazole, sulfisomidine で, sulfisoxazole, sulfadimethoxin ではわずかに効果を認め, sulfisomezole, sulfamethoxyppyridazine, sulfmethylthiadiazole は効果がなかった.

③ Pyrazinamide (PZA) 1.0gm 併用 (表略)

5例について比較した結果4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは2例で, 同値を示したもの2例, 減少は1例であり, その平均値は単独投与時 1.0 μ gm/ml, 併用投与時 1.1 μ gm/ml で, わずかに増加を示した. 6時間値では増加したものは2例で, 同値を示したもの2例, 減少は1例で, その平均値は単独投与時, 併用投与時共に 0.5 μ gm/ml であった.

五味²⁰⁾は PZA が PAS や Sulfa 剤に比し INH アセチル化阻止力が最も強く, したがってその時の血中濃度が最も高かったことを報告しており, 貝田²⁾は PZA 併用時2倍の上昇を, 篠田³⁾は 1.4倍の上昇をそれぞれ認めているが, 長村¹⁶⁾は逆に低下したと述べ吉田²¹⁾, Levy²²⁾は変化しないと述べている. 著者の成績では4時間でわずかに増加を認めたが, 6時間では変化はなかった.

2) いわゆる強肝利胆剤との併用

① ursodesoxycholic acid (Urso) 併用

Urso 25mg 及び 50mg 併用について検討した.

14例に対して 25mg 投与を行ったところ (表 II-5-(a),(b)), 4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは5例 (35.7%) で, 同値は7例 (50.0%), 減少は2例 (14.3%) で, その平均値は単独投与時 0.95 μ gm/ml, 併用投与時 1.25 μ gm/ml で 1.32倍の増加を示した. 又6時間値の平均は単独投与時 0.50 μ gm/ml, 併用投与時 0.64 μ gm/ml で 1.28倍の増加を示した. 次に9例に 50mg 投与を行ったが, 25mg 投与の場合とほとんど同様の成績であった. (表略)

② dehydrocholic acid (Dehychol)

500mg 併用 (表II-6)

8例について実験を行った結果4時間値では併用投与時が単独投与時より増加しているものは半数の4例で, 平均値は単独投与時 0.94 μ gm/ml, 併用投与時 1.41 μ gm/ml で, 1.5倍の増加を, 6時間の平均値は単独投与時 0.47 μ gm/ml, 併用投与時 0.77 μ gm/ml で 1.64倍の増加を示

し, Dehycol 併用は効果があった。

③ methionine 500mg 併用 (表略)

9例について比較した結果4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは9例中4例の44.4%で, その平均値は単独投与時0.89 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時1.17 $\mu\text{gm/ml}$ で1.31倍の増加を示し, 6時間値の平均値は単独投与時0.50 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.56 $\mu\text{gm/ml}$ で1.12倍の増加を示し, methionine はわずかの併用効果があった。

3) 塩酸 glucosamine との併用 (表略)

塩酸 glucosamine は或種抗生物質と併用するとその抗生剤の血中濃度を上昇せしめる作用のあることが知られているが, この glucosamine の作用がINHに対しても働くかどうかを塩酸 glucosamine 300mg 及び 1.0gm を投与して検討した。

300mg を5例に投与した成績では併用投与時の血中濃度が単独投与時より増加したものは4時間値, 6時間値とも2例の半数以下であった。平均値は, 4時間では単独投与時0.75 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.55 $\mu\text{gm/ml}$ で減少, 6時間では単独投与時0.35 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.28 $\mu\text{gm/ml}$ で同様に減少を示した。また1.0gm投与の5例についての成績もほとんど同様であった。(表略)

すなわち, 著者の成績では貝田²³⁾や山田²⁴⁾のごとき併用効果は認められなかった。

4) Vitamin 剤との併用

① Vitamin B₁ 併用

(i) Alinamin 5 mg 併用 (表略)

5例について比較した結果4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは3例で, その平均値は単独投与時0.9 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時1.0 $\mu\text{gm/ml}$ でわずかに増加を示したが6時間の平均値では単独投与時, 併用投与時とも0.5 $\mu\text{gm/ml}$ で, Alinamin 5 mg 併用では4時間でわずかの増加を示したのみであった。

(ii) Biotamin 10mg 併用 (表略)

10例について同様の比較を行った。併用投与時増加したものは4時間で1例, 6時間では2

例あった。平均値は4時間では単独投与時0.78 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.70 $\mu\text{gm/ml}$ で減少, 6時間では単独投与時0.36 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.38 $\mu\text{gm/ml}$ で Biotamin 10mg 併用効果はほとんど認められなかった。

② Vitamin B₂ 併用

Vitamin B₂ 2.1mg と 6 mg 併用について検討した。

2.1mg投与と実験ではINH 0.15gm と Vitamin B₂ 1.05mg を含む錠剤を作りこれを2錠宛9例に投与して行った。(表略)併用投与で増加したものは4時間で2例, 6時間で3例であったがその平均値は, 単独投与時でそれぞれ0.78 $\mu\text{gm/ml}$, 0.56 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時で0.72 $\mu\text{gm/ml}$, 0.43 $\mu\text{gm/ml}$ で, 4時間値, 6時間値共に減少していたが Vitamin B₂ 6 mg 併用投与の5例では(表II-7)併用投与時増加を示したものは4時間6時間ともに2例あり, 平均値は4時間では単独投与時1.0 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時1.7 $\mu\text{gm/ml}$ で増加, 6時間ではそれぞれ0.7 $\mu\text{gm/ml}$, 0.9 $\mu\text{gm/ml}$ で同様に増加を示した。すなわち Vitamin B₂ 2.1mg 併用では効果はなかったが6 mg併用では効果があり, Vitamin B₁ 併用時より著明であった。

5) pantothenic acid calcium

(Pancal-G) 1.0gm との併用 (表略)

pantothenic acid が体内に入った場合アセチル化を行うアセチル基転移酵素の補酵素 Coenzyme A となるため, INH を同時に投与した場合, INH のアセチル化が亢進することが推定されるため, 9例について検討を行った。4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは1例にすぎず, ほとんどの症例が同値を示し, その平均値も単独投与時, 併用投与時共に0.89 $\mu\text{gm/ml}$ であった。また6時間値では併用投与時増加したものは2例で, その他は同値を示し, その平均値は単独投与時0.53 $\mu\text{gm/ml}$, 併用投与時0.47 $\mu\text{gm/ml}$ で減少を示していた。

pantothenic acid calcium を用いて村田²⁵⁾は併用時上昇例が多いといい, 貝田²³⁾は0.2

gm 併用ではほとんどの症例に変化なく、slow inactivator のうちに低下したものと報告している。著者の成績では Pancal-G を用いたため pantothenic acid calcium の他に Vitamin B₂ を含んでいたにもかかわらず併用効果はなく、むしろ減少を示し、推定通りの結果を得た。

6) 抗ヒスタミン剤 (Plokon)

0.5gm との併用 (表略)

8 例について比較したが、その平均値では単独投与時 4 時間で 0.81 μgm/ml, 6 時間で 0.50 μgm/ml であるのに対し併用投与時 4 時間で 0.75 μgm/ml, 6 時間で 0.34 μgm/ml で、それぞれ減少していた。しかし、rapid inactivator に対してはいくらか増加する傾向が認められた。

7) glucose 0.5gm との併用 (表略)

10 例について検討したが、4 時間値では、併用投与時増加したものは 1 例あったが、半数が減少を示し、その平均値も単独投与時 1.08 μgm/ml に対し併用投与時 0.69 μgm/ml と大幅に減少していた。6 時間値でも併用投与時増加したものは 1 例のみで 10 例中 4 例が減少を示し、その平均値も単独投与時 0.69 μgm/ml, 併用投与時 0.44 μgm/ml で減少を示していた。

伊藤²⁶⁾ は INH 代謝において glucose-INH を中心とする hydrazone type の誘導体が血中に早くから出現すると述べているごとく、glucose と同時に投与された INH は glucose-INH となり早く排泄され活性 INH として血中に残る量が減少するため、この様な結果になるものと思われる。

8) 蛋白同化ホルモンとの併用

① Durabolin 25mg 併用 (表略)

2 例について Durabolin 25mg 筋肉内注射後 30 分に INH を 0.3gm 投与した。4 時間値では併用投与時 1 例が減少し、1 例は同値を示し、平均値は減少を示した。6 時間では併用投与時は単独投与時と同値を示したが症例が少ないため他剤と比較することは出来ない。

② Abirol 10mg 併用 (表略)

5 例について実験した結果、平均値では単独投与時 4 時間で 1.30 μgm/ml, 6 時間で 0.70 μgm/ml, 併用投与時 4 時間で 1.40 μgm/ml, 6 時間で 0.95 μgm/ml であり、それぞれ 1.08 倍, 1.36 倍の増加を示していた。なお男女間には特別の差異を認めなかった。

9) Furan 誘導体との併用

① Furazolidon (Puradin)

100mg との併用 (表II-8)

4 例についての成績では、4 時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは 1 例のみで他は同値を示し、その平均値は単独投与時 1.39 μgm/ml, 併用投与時 1.88 μgm/ml で増加を示し、6 時間値では併用投与時増加を示したものは 2 例で他の 2 例は同値を示し、その平均値は単独投与時 0.94 μgm/ml, 併用投与時 1.69 μgm/ml で 1.80 倍の増加を示し、Puradin の併用により血中濃度の増加及びその持続が見られた。

② Miranon 200mg との併用 (表略)

Puradin と同じ Furan 誘導体である Miranon に抗結核作用のあることが近時明らかとなった²⁷⁾。この Miranon を他の抗結核剤と同様に INH と併用した場合、INH の血中濃度を増加させる作用があるかどうかを 5 例について検討した。

4 時間値では併用投与時が単独投与時より増加しているものは 1 例もなく、減少 1 例の他はすべて同値を示し、その平均値も単独投与時 1.2 μgm/ml, 併用投与時 1.0 μgm/ml で減少していた。6 時間値では併用投与時増加を示したものは 1 例で、減少は 1 例、他の 3 例は同値を示したが平均値では単独投与時 0.5 μgm/ml, 併用投与時 0.8 μgm/ml と増加を示した。すなわち Miranon 併用では上昇効果はなかったが持続効果が見られた。

10) 血糖降下剤との併用 (表略)

① carbutamide (Rovan) 0.5gm 併用

先に glucose 併用投与時血中 INH 濃度が低下することを述べたが、逆に血糖値を減少させれば glucose-INH となる INH の量が幾分で

も減少し、したがって活性 INH の量が増加するのではないかという想定のもとに血糖降下剤として carbutamide (Rovan) 0.5gm との併用を3例について行ったが4時間では1例、6時間では2例の減少が見られ、平均値でも4時間、6時間ともに減少を示した。

11) 副腎皮質ホルモンとの併用

① Predonine 5mg との併用 (表II-9)

9例についてINH300mg単独投与時とPredonine 5mg 併用投与時の血中 INH 濃度を比較した。表II-9に示すごとく、併用投与時の4時間値が単独投与時より増加しているものは1例のみで、6例が同値、2例が減少を示していた。その平均値は単独投与時 1.42 μ gm/ml、併用投与時 1.28 μ gm/ml で減少していた。又6時間値においては併用投与時増加を示したものは9例中3例で、4例は同値、2例は減少を示した。その平均値は単独投与時 0.57 μ gm/ml、併用投与時 0.81 μ gm/ml で1.42倍の増加を示し、Predonine の併用は上昇効果はなかった。

この症例中の3例について1日15mg のPredonine を2日間内服させた後 Predonine 5mg を INH と併用投与して INH 単独投与時の血中濃

度と比較したところ4時間値、6時間値ともに単独投与時に比し大幅に減少し、村田²⁵⁾と同じ結果であった。

12) ヨードカリ 50mg との併用 (表略)

14例につき INH300mg 単独投与時とヨードカリ 50mg 併用投与時の血中 INH 濃度を比較した。4時間値では併用投与時が単独投与時より増加したものは、14例中3例 (21.4%)、同値が14例中5例 (35.7%)、減少は14例中6例 (42.9%) で減少例が多かったがその平均値においては、単独投与時 1.21 μ gm/ml、併用投与時 1.29 μ gm/ml で1.07倍の増加を示した。又6時間の平均値は単独投与時 0.66 μ gm/ml、併用投与時 0.74 μ gm/ml で1.12倍の増加を示した。

以上のごとく、併用投与にて血中 INH 濃度を上昇させる薬剤が抗結核剤以外にもかなりあり、血中 INH 濃度の上昇の手段の1つとして単に INH 投与量の増加により血中濃度の上昇しない症例については更に他剤との併用法を試みる必要があると思われる。但しこれらの場合、耐性化の問題、併用薬剤の副作用等幾つかの問題を考慮する必要がある。

総括及び結論

INH 投与量の増加並びに他剤との併用投与により、血中 INH 濃度が増加するや否やを検討し次の結果を得た。

I) 投与量増加による血中 INH 濃度

INH300mg 投与時と600mg 投与時の血中濃度を比較したが、300mg 投与時低濃度を示したものの程増量時高度の増加を示す傾向があり、平均して4時間で1.29倍、6時間で1.47倍の増加を見たが、投与量の倍増の割に増加は著しくなかった。

II) 他剤併用投与時の血中 INH 濃度

(表IIIに要約した)

1) 抗結核剤との併用

① PAS との併用

PAS-cal 併用において4時間値、6時間値ともに増加が見られ、しかも INH 単独投与時

低濃度を示したものの程高度の増加が見られたが、INH倍量投与時より低値であった。又PAS-Na-glucoside 併用ではわずかの効果があり、PAS-CON 併用ではほとんどその効果はなかった。

② Sulfa 剤との併用

各種 Sulfa 剤との併用投与において、sulfamethoxypyridazine と sulfisomezole が減少した外はすべて増加したが血中 INH 濃度を長く高く保つことに対しては sulfamethomidine が最も優れ、ついで sulfaphenazole、sulfisomidine、sulfisoxazole、sulfadimethoxin であった。

③ PZA との併用

PZA 併用においてはほとんど効果はなかった。

2) 強肝利胆剤との併用

ursodesoxycholic acid は併用量に関係なく増加を示し、dehydrocholic acid 併用では高度の増加が見られ、methionine 併用ではわずかの増加が見られた。

3) 塩酸 glucosamine との併用

塩酸 glucosamine 併用で血中 INH 濃度の増加が予想されたが、300mg, 1.0gm 投与時共に減少を示した。

4) Vitamin 剤との併用

① Vitamin B₁ 併用

Alinamin, Biotamin をそれぞれ併用投与したが共に血中 INH 濃度には影響がなかった。

② Vitamin B₂ 併用

Vitamin B₂ 6 mg 投与では増加が見られた。

5) Pantothenic acid calcium との併用

Pancal-G 1.0gm との併用では予期したごとく減少を示した。

6) 抗ヒスタミン剤との併用

Plokon との併用では減少を示した。

7) glucose との併用

glucose との併用で大幅の減少が見られ、INH 代謝の際の glucose-INH の存在を裏付ける結果が得られた。

8) 蛋白同化ホルモンとの併用

Abirol との併用では効果がみとめられたが、Durabolin の場合は更に例数を増して検討する予定である。

9) Furan 誘導体との併用

Puradin, Miranon 併用ではいずれも増加が見られた。

10) 血糖降下剤との併用

Rovan との併用ではかなりの減少が見られた。

11) 副腎皮質ホルモンとの併用

Predonine 併用では4時間で減少、6時間で増加を示したが Predonine 1日15mg 2日間内服後の測定では4時間、6時間値共に大幅の減少が見られた。

12) ヨードカリとの併用

ヨードカリとの併用ではわずかの増加が見られた。

以上の実験結果から見て肺結核の INH 療法の場合、INH の副作用を考慮すれば、その血中濃度の増加あるいは持続時間を延長せしめるためには INH の投与量を増加するよりむしろ PAS, Sulfa 剤 (sulfisomidine, sulfamethomidine, sulfaphenazole 等) あるいは強肝利胆剤, Vitamin B₂, Furan 誘導体等の併用がより有利であることが明らかとなった。

文

- 1) 横井 健：金大結研年報, 12 (下), 135, 1963.
- 2) 貝田勝美：結核, 33 (増刊号), 259, 1958.
- 3) 篠田 厚：九大結研紀要, 6, 172, 1959.
- 4) 佐川一郎：結核, 34 (増刊号), 218, 1959.
- 5) Armstrong, A. R. : Am. Rev. Resp. Dis., 80, 588, 1960.
- 6) 砂原茂一：日本医事新報, 1926, 1961.
- 7) Peter, J. H. : Am. Rev. Resp. Dis., 82, 2, 1960.
- 8) Lauener, F. : Am. Resp. Dis., 80, 1, 1959.
- 9) Bell, J. C. : Am. Rev. Tuberc., 76, 152, 1957.

献

- 10) Mandel, W. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 91, 409, 1956.
- 11) Johnson, W. J. : Nature, 174, 744, 1954.
- 12) 鏡山松樹：結核, 36, 770, 1961.
- 13) 寺村文男：京大結研紀要, 8, 2, 1959.
- 14) Morse, W. C. : 結核, 33 (増刊号), 258, 1958.
- 15) Rei, T. S. : Japanese Journal of Microbiol., 4, 1, 1960.
- 16) 長村重之：結核, 32 (増刊号), 272, 1957.
- 17) 小川政敏：結核, 37, 243, 1962.
- 18) 内藤益一：結核, 35 (増刊号), 266, 1960.
- 19) Johnson, W. J. : Proc. Soc. Exp. Biol. &

- Med., 92, 446, 1956.
- 20) 五味二郎: 結核研究の進歩, 24, 94, 1959.
- 21) 吉田清一: 結核, 34 (増刊号), 215, 1959.
- 22) Levy, D.: Dis. of Chest, 38, 148, 1960.
- 23) 貝田勝美: 結核, 34 (増刊号), 215, 1959.
- 24) 山田豊治: 結核, 37, 532, 1962.
- 25) 村田 彰: 結核, 36, 534, 1961.
- 26) 伊藤和彦: 結核, 36, 529, 1961.
- 27) 三浦孝次: 金大結研年報, 20 (中), 67, 1962.

Table I. Comparison of serum INH concentrations after the administration of 300 mg either or 600 mg of INH

case No.	serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)			
	300 mg		600 mg	
	4 hrs.	6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	4.0	2.0	8.0	4.0
2	4.0	2.0	4.0	4.0
3	4.0	2.0	4.0	2.0
4	2.0	2.0	2.0	2.0
5	2.0	1.0	2.0	0.5
6	1.0	0.5	0.5	0.25
7	1.0	0.25	0.5	0.25
8	0.5	0.25	1.0	0.5
9	0.5	0.25	1.0	0.5
10	0.25	0.12	1.0	1.0
11	0.25	0.12	1.0	0.25
12	0.25	0.12	0.5	0.25
mean	1.65	0.88	2.13	1.29
	ratio		1.29	1.47

Table II. The effect of simultaneously administered various chemicals on the serum INH concentration

1. Experiments with PAS-cal

(a) Changes of serum INH concentration at 4 hours after the administration

INH (300mg) alone		INH (300mg) + PAS-cal (2gm)		
serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)	no. of cases	changes of serum INH concentration		
		increase	no change	decrease
4.0	2		1(50.0)	1(50.0)
2.0	5		3(60.0)	2(40.0)
1.0	11	2(18.2)	6(54.5)	3(27.3)
0.5	16	7(43.8)	8(50.0)	1(6.3)
0.25	7	7(100.0)		
0.12	1	1(100.0)		
total	42	17(40.5)	18(42.9)	7(16.7)

Figures in () indicate %.

(b) Comparison of the mean serum INH concentration

administration of	mean serum INH concentration after		no. of cases
	4 hrs.	6 hrs.	
INH (300mg) alone	0.93 ($\mu\text{gm/ml}$)	0.46 ($\mu\text{gm/ml}$)	42
INH (300mg) + PAS-cal(2gm)	1.03 ($\mu\text{gm/ml}$)	0.53 ($\mu\text{gm/ml}$)	
ratio	1.11	1.15	

Table II-2. Experiments with sulfisoxazole (Thiasin)

(a) Changes of serum INH concentration at 4 hours after the administration

INH (300mg) alone		INH (300mg)+Thiasin (1.0gm)		
serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)	no. of cases	changes of serum INH concentration		
		increase	no change	decrease
4.0	1		1(100.0)	
2.0	3	1(33.3)	2(66.7)	
1.0	8	1(12.5)	6(75.0)	1(12.5)
0.5	11	2(18.2)	7(63.6)	2(18.2)
0.25	4	3(75.0)		1(25.0)
0.12	1	1(100.0)		
total	28	8(28.6)	16(57.1)	4(14.3)

Figures in () indicate %.

(b) Comparison of the mean serum INH concentration

administration of	mean serum INH concentration after		no. of cases
	4 hrs.	6 hrs.	
INH (300mg) alone	0.88 ($\mu\text{gm/ml}$)	0.51 ($\mu\text{gm/ml}$)	28
INH (300mg)+ Thiasin (1.0gm)	1.01 ($\mu\text{gm/ml}$)	0.51 ($\mu\text{gm/ml}$)	
ratio	1.15	1.00	

Table II-3. Experiments with sulfaphenazole (Merian)

case No.	serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)			
	INH (300mg) alone		INH (300mg)+Merian (1.0gm)	
	4 hrs.	6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	4.0	2.0	8.0	4.0
2	4.0	2.0	4.0	4.0
3	2.0	1.0	1.0	0.5
4	1.0	0.25	0.5	0.25
mean	2.75	1.31	3.38	2.19
ratio			1.23	1.67

Table II-4. Experiments with sulfamethomidine (Methofadin)

case No.	serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)			
	INH (300mg) alone		INH (300mg)+Merian (1.0gm)	
	4 hrs.	6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	1.0	0.5	0.5	0.25
2	0.5	0.25	1.0	0.5
3	0.25	0.12	1.0	0.5
4	0.25	0.12	1.0	0.25
5	0.25	0.12	0.5	0.25
mean	0.45	0.23	0.80	0.35
ratio			1.78	1.56

Table II-5. Experiments with ursodesoxycholic acid(Urso)

(a) Changes of serum INH concentration at 4 hours after the administration

INH (300mg) alone		INH (300mg)+Urso (25mg)		
serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)	no. of cases	changes of serum INH concentration		
		increase	no change	decrease
2.0	3		2(66.6)	1(33.3)
1.0	4	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)
0.5	6	3(50.0)	3(50.0)	
0.25	1	1(100.0)		
total	14	5(35.7)	7(50.0)	2(14.3)

Figures in () indicate %.

(b) Comparison of the mean serum INH concentration

administration of	mean serum INH concentration after		no. of cases
	4 hrs.	6 hrs.	
INH (300mg) alone	0.95 ($\mu\text{gm/ml}$)	0.50 ($\mu\text{gm/ml}$)	14
INH (300mg)+ Urso (25mg)	1.25 ($\mu\text{gm/ml}$)	0.64 ($\mu\text{gm/ml}$)	
ratio	1.32	1.28	

Table II-6. Experiments with dehydrocholic acid (Dehychol)

case No.	serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)			
	INH (300mg) alone		INH (300mg) + Dehychol (500mg)	
	4 hrs.	6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	2.0	1.0	4.0	2.0
2	2.0	1.0	2.0	1.0
3	1.0	0.5	2.0	1.0
4	1.0	0.25	0.5	0.25
5	0.5	0.5	0.5	0.25
6	0.5	0.25	1.0	1.0
7	0.25	0.12	1.0	0.5
8	0.25	0.12	0.25	0.12
mean	0.94	0.47	1.41	0.77
ratio			1.50	1.64

Table II-7. Experiments with Vitamin B₂

case No.	serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)			
	INH (300mg) alone		INH (300mg) + Vitamin B ₂ (6mg)	
	4 hrs.	6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	2.0	2.0	4.0	2.0
2	1.0	0.5	1.0	0.5
3	1.0	0.5	1.0	0.5
4	0.5	0.25	2.0	1.0
5	0.5	0.25	0.5	0.5
mean	1.00	0.70	1.70	0.90
ratio			1.70	1.29

Table II-8. Experiments with Puradin

case No.	serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)			
	INH (300mg) alone		INH (300mg)+Puradin (100mg)	
	4 hrs.	6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	2.0	2.0	4.0	4.0
2	2.0	1.0	2.0	2.0
3	1.0	0.5	1.0	0.5
4	0.5	0.25	0.5	0.25
mean	1.39	0.94	1.88	1.69
ratio			1.35	1.80

Table II-9. Experiments with Predonine

case No.	serum INH concentration ($\mu\text{gm/ml}$)					
	INH (300mg) alone		INH (300mg)+Predonine (5mg)			
			pretreatment with Predonine (15mg/day) 2 day _s			
	4 hrs.	6 hrs.	-		+	
4 hrs.			6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	
1	4.0	2.0	4.0	4.0		
2	2.0	0.5	2.0	1.0	1.0	0.5
3	2.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
4	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5	0.25
5	1.0	0.5	1.0	0.25		
6	1.0	0.5	0.5	0.25		
7	1.0	0.25	1.0	0.25		
8	0.5	0.25	0.5	0.25		
9	0.25	0.12	0.5	0.25		
mean	1.42	0.57	1.28	0.81	0.83	0.42
ratio			0.90	1.42	0.58	0.74

Table III. Summary of the experiments

drug combined with INH	dose	the mean serum INH concentration after administration of INH alone		relative concentration after combined administration		no. of cases
		4 hrs.	6 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	
antituberculous drugs						
PAS						
PAS-cal	2.0gm	0.93	0.46	1.11	1.15	42
PAS-Na-glucoside	2.0gm	1.00	0.50	1.10	1.20	5
PAS-CON	200mg	1.50	0.75	1.07	0.99	9
sulfamin						
sulfisoxazole (Thiasin)	1.0gm	0.88	0.51	1.15	1.00	28
sulfisomidine (Domian)	1.0gm	0.90	0.50	1.22	1.00	5
sulfamethoxyypyridazine (Lederkyn)	0.5gm	0.97	0.43	0.82	0.88	5
sulfisomezole (Sinomin)	1.0gm	0.90	0.30	0.83	1.00	5
sulfmethylthiadiazole (Urocydal)	1.0gm	1.00	0.70	1.10	0.71	5
sulfaphenazole (Merian)	1.0gm	2.75	1.31	1.23	1.67	4
sulfamethomidine (Methofadin)	1.0gm	0.45	0.23	1.78	1.56	5
sulfadimethoxin (Abcid)	1.0gm	0.90	0.35	1.00	1.14	5
pyrazinamide (PZA)	1.0gm	1.00	0.50	1.10	1.00	5
liver tonic-cholagogics drug						
ursodesoxycholic acid (Urso)						
	25mg	0.95	0.50	1.32	1.28	14
	50mg	1.17	0.53	1.31	1.26	9
dehydrocholic acid (Dehychol)						
	500mg	0.94	0.47	1.50	1.64	8
methionin	0.5gm	0.89	0.50	1.31	1.12	9
glucosamine-HCl						
	300mg	0.75	0.35	0.73	0.80	5
	1.0gm	1.80	0.85	0.89	0.82	5
vitamins						
vitamin B ₁						
	5mg	0.90	0.50	1.11	1.00	5
	10mg	0.78	0.36	0.90	1.06	10
vitamin B ₂						
	2.1mg	0.78	0.56	0.92	0.77	9
	6mg	1.00	0.70	1.70	1.29	5
calcium pantothenate (Pancal-G)	1.0gm	0.89	0.53	1.00	0.89	9

antihistamine (Plokon)	0.5gm	0.81	0.50	0.93	0.68	8
glucose	0.5gm	1.08	0.69	0.54	0.64	10
albumin anabolic hormones						
Durabolin	25mg	0.50	0.25	0.76	1.00	2
Abirol	10mg	1.30	0.70	1.08	1.36	5
furan derivative						
furazolidons (Puradin)	100mg	1.39	0.94	1.35	1.80	4
Milanon	200mg	1.20	0.50	0.83	1.60	5
antidiabetic drug (Rovan)	0.5gm	1.33	0.83	0.75	0.51	3
adrenocortical hormone (Predonine)	5mg	1.42	0.57	0.90	1.42	9
potassium iodide	50mg	1.21	0.66	1.07	1.12	14