

# INH療法に関する基礎的研究

## 第 1 報

### 単独投与後の血中活性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37年11月29日）

### 緒 言

どのような化学療法剤でも、それが生体内に入った場合、血中及び組織内で有効濃度に達して始めてその効力を発揮する。肺結核における抗結核剤も同様である。

肺結核に対する治療は、INHの発見により、SMを中心とする時代からINHを中心とする時代へと移って来た。これも、INHがその抗菌力の強さにおいて、多くの抗結核剤中の王座を占めるのみならず、微量の内服で効力を発揮し、副作用はほとんど認められず、かつその後登場した新薬も大部分がINHとの併用を立て前としているためであろう。

Hughesら<sup>1)</sup>により、すでに述べられているように、INHが生体に入った場合、生体内代謝により種々の物質に分解され、一部はそのままの形で共に生体外に排泄される。これらINH代謝の個体差は著しいが、各個体では一定している。

このようにINHの代謝機構が複雑なため、INHの出現以来その解明のため、血中および尿

中のINHの定量が行なわれて来たが、1956年、Russel & Middlebrook<sup>2)</sup>が、临床上、治療当初に血中濃度測定の必要性を主張して以来、治療方針決定に結びついた日常検査の一つとして、血中濃度が測定されるようになった。

INHの測定法として、Kelly & Poet<sup>3)</sup>、Rubin<sup>4)</sup>、Scott<sup>5)</sup>、らの化学的定量法が報告されたが、1956年にMorse<sup>6)</sup>が生物学的定量を行い、化学的測定値とかなりの差を見出し、化学的定量法は活性INH以外の不活性代謝物質をも含むのがその原因である事を認めた。その後Mandel<sup>7)</sup>、Grosset & Canetti<sup>8)</sup>、Schmiedel<sup>9)</sup>が生物学的定量法を発表して以来、本法が広く一般に行われるようになった。

現在わが国で行われているINHの投与量では化学的に血中濃度を測定するには低すぎるのみならず、活性INHのみを定量しうる方法がない。そこで、私は生物学的方法を用いて多数の人体についてINH内服後の血清中活性INH濃度を測定した。ここにその成績の概要を報告する。

### 実験材料および方法

1)対象：金沢市立病院に肺結核にて入院した患者130名および職員22名。

2)使用培地：Dubos-Albumin 液体培地（栄研）（以下D-A培地と略す）およびAlbumin を含まないもの（以下D培地と略す）である。

3)使用菌株：ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv, SM 100 $\mu$ gm 耐性株。

4)接種菌液：上記菌株を数代D-A培地に継代したものの1週間培養菌液を、使用の際倍量に希釈したものをを用いた。

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の一定量を内服させ,その後一定時間に採血し血清を分離した。

6)測定法:検体一つにつき7本の小試験管を準備し,第1試験管にD培地3ml,第2~7試験管にD-A培地2mlあて注入し,第1試験管に被検血清1mlを入れてよく混和し,その2mlを第2試験管に移し,以下順

次倍々希釈を行い,最後の試験管の2mlは捨てた。別に0.5~0.007 $\mu$ gm/mlの既知濃度の1NHの倍々希釈系列を作り対照とした。両系列に上記菌液の0.05mlを接種し,37°C7日間培養後判定した。

7)判定方法:菌の発育状況を対照と比較し,血清希釈系列の最高発育阻止希釈倍数に,INH希釈系列の最小発育阻止濃度を乗じて血中濃度とした。

### 実験結果ならびに考察

1. INH 4 mg/kg 内服4時間後の血中濃度

#### ①分類

結核患者79名(内男53名,女26名)についてINH 4 mg/kg内服4時間後の血中濃度を測定した。第1表に示すように,0.5 $\mu$ gm/mlを示すものが約半数の37例(47%),ついで0.25 $\mu$ gm/mlが23例(29.1%),1 $\mu$ gm/mlが12例(15.2%),2 $\mu$ gm/mlが5例(6.3%),0.12 $\mu$ gm/mlが2例(2.5%)となっており,0.12~2.0 $\mu$ gm/mlというかなり広い範囲に分布し,個人差の著しいことを示している。

このように活性INH濃度値は個人差が著しく,しかも各個人については大体一定しているところから,多くの研究者は便宜上,迅速・中間・遅延不活性者(以下Rapid I., Intermediate I., Slow I.と略す)の3型に分類しているが,この分類方法も各報告者で色々で,はっきりした規準はない。すなわちMiddlebrook<sup>10)</sup>, Mitchell<sup>11)</sup>, 小川<sup>12)</sup>らは4 mg/kg内服後6時間値を, Schmiedel<sup>9)</sup>は5 mg/kg内服後6時間値を,河盛<sup>13)</sup>は4 mg/kg内服後4時間値を基準としている。そこで私は砂原<sup>14)</sup>と河盛<sup>13)</sup>の意見より,4 mg/kg内服後4時間値が0.25 $\mu$ gm/ml以下をRapid I., 0.25~1.2 $\mu$ gm/mlをIntermediate I., 1.2 $\mu$ gm/ml以上をSlow I.として分類を行った。この分類によればRapid I.は31.6%, Intermediate I.は62.2%, Slow I.は6.3%で,この値は本邦における多くの研究者の見解と大体一致している。Middlebrook<sup>15)</sup>は263例についてRapid I. 28%, Intermediate I. 34%, Slow I. 38%, Mitchellは317例についてRapid I. 44

%, Intermediate I. 10%, Slow I. 45%, Harris<sup>16)</sup>は25例についてRapid I. 48%, Intermediate I. 8%, Slow I. 44%であることを報告している。これら白人を用いての値と比較すると,分類方法は異なるがIntermediate I.は高い値を示しているがSlow I.はかなり低い値を示している。このことについてMorse<sup>17)</sup>, Harris<sup>18)</sup>らが日本人と白人の血中濃度を比較して,白人の値に比べ日本人の血中濃度が低いと報告し,人種の差異のあることが明らかとなったが,その原因はまだ不明である。

#### ②性と血中濃度との関係

第1表および第1図に示すように,男子ではSlow I.が3例(5.7%), Intermediate I.が36例(67.9%), Rapid I.が14例(26.4%)で0.12 $\mu$ gm/mlのものではなく平均0.61 $\mu$ gm/mlであったが,女子ではSlow I.が2例(7.7%), Intermediate I.が13例(50%), Rapid I.が11例(42.3%)で平均0.63 $\mu$ gm/mlであった。これら男女間の差異について貝田<sup>18)</sup>および古泉<sup>19)</sup>は女子にRapid I.が多いといい,河盛<sup>13)</sup>, 小川<sup>20)</sup>は差異を認めないと報告しているが,私の成績では,女子にRapid I.が多く,男子にIntermediate I.が多かった。

#### ③肝機能と血中濃度との関係

INHは体内で大部分がアセチル化される<sup>1)</sup>. 五味<sup>21)</sup>は肝障害者のINHアセチル化率が健康者に比してやや低値を示したことから,INHのアセチル化には肝臓が関与していると推測し,又河盛<sup>13)</sup>は肝機能の高度障害者中に高血中濃度例が多い傾向にあると述べている点か

ら、B.S.P. 値(45分値)を測定し、その関係を検討したが、第2表に示すように、血中濃度とB.S.P. 値との間には関係がなかった。

## 2. INH 300mg内服の場合

### ①結核患者と健康成人との比較

INHを内服した場合、その血中濃度が高いほど治療効果があるであろうということは容易に想像される。(実際は、その外に色々な因子が加わり、必ずしも想像通りには行かないが。)

普通、INHの内服1日量は150~400mgであるが、われわれは300mgを恒用量としているので、その場合の血中濃度を知る目的で、結核患者106例と健康成人22例についてINH 300mg 1回内服後の血中濃度を測定した。

第3表に示すように、結核患者は0.12~4.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲に分布し、0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が共に35%を示し、0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  および2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が約10%で、河盛<sup>13)</sup>の200mg内服4時間後の血中濃度と大体一致している。しかし4 mg/kg内服時と比べ一般に血中濃度が高値を示しているのは、Mitchell<sup>22)</sup>、小川<sup>12)</sup>も認めているように、内服量が多くなっているためであろう。これに反し健康成人は、0.12~2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲に分布し、4.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示すものはなく、0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  がそれぞれ1/3を占めていた。結核患者と健康成人とのこれらの相異は、たまたま健康成人グループ(22例中女子が20例)がRapid I. であったためかあるいは実験の誤差範囲に属するものか、再検査しなかったため不明である。又結核患者の血中濃度と病状との関係については後に報告する。

### ②体重と血中濃度との関係

これらの成績は、体重と無関係に同量を内服させたものであるため、体重と血中濃度との関係を検討したが、第4表に示すように、軽量の者が必ずしも高い血中濃度を示すとは限らず、例えば2.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上を示すものは40kg台、50kg台、60kg台共に同率に見られ、体重と血中濃度は関係がないことを示している。

### ③4時間値と6時間値との比較

臨床上血中濃度が高く持続した方が効果的であることは勿論である。そこでこれら4時間値を測定した者のうち、123例について6時間値を測定して血中濃度の持続の状態を検査した。

第5表に示すように、6時間値が4時間値と同じものは16例(13.0%)で、1段階低下を示したものは91例(74.0%)、2段階低下を示したものは15例(12.2%)、3段階低下を示したものはわずかに1例であった。これを前に述べた分類法によって見れば、第6表および第2図のように、4時間値の平均はSlow I. は2.48  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、Intermediate I. は0.73  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、Rapid I. は0.23  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、6時間値はSlow I. が1.35  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、Intermediate I. が0.36  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、Rapid I. が0.16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となり、その4時間値と6時間値の差はそれぞれ1.13, 0.27, 0.07  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。すなわち4時間値と6時間値の間の減少勾配はSlow I. の方がRapid I. より急であり、その減少率もSlow I. が45.6%、Intermediate I. が37.0%、Rapid I. が30.4%でSlow I. が最も大きかった。

### ④血中濃度と尿中濃度との関係

10例についてINH 300mgを内服させ、血中および尿中の活性INH濃度を経時的に測定した。(尿中濃度の測定法は血中濃度の測定法と同一方法で行った。)(第3図)

血中濃度では、2時間目にpeakを示したものの5例(50.0%)4時間目にpeakを示したものの2例(20.0%)で、2時間値と4時間値が同じだったものが3例あった。INH内服後最高値を示す時間について河盛<sup>13)</sup>は1時間目といい、Mitchell<sup>11)</sup>、Bell<sup>22)</sup>、小川<sup>12)</sup>は人により2時間目の人と3時間目の人とがあるといっているが、大体2時間と4時間の間のように思われる。

尿中濃度は、血中濃度に大体平行しているが、血中濃度に比べかなり高い値を示した。

前述のごとく、INHは生体内からアセチルINH、Hydrazon型INH、イソニコチン酸および活性INHとして尿中に排出される<sup>23)</sup>。このHydrazon型INHは培養中に一部INHを解離して抗菌力を示す可能性も考えられるが、

尿中にはごくわずかししか排出されないため、この場合の値は活性INHのみの値と見てよい。

かかる観点から、臨床上、INHを高濃度にかつ長く生体内にとどめる事が治療効果をあげる上

に必要な条件であることはいうまでもないが、それらについて今後研究を進展せしめる考えである。

## 結 論

肺結核患者ならびに健康成人にINHを投与し生物学的方法にて血中および尿中の活性INH濃度を測定した。

1) INH 4 mg/kg内服4時間後の成績

①INHの血中濃度は、0.12~2.0 $\mu$ gm/mlの広い範囲に分布し、個人差が著しかった。

②INHの血中濃度0.25 $\mu$ gm/ml以下をRapid I., 0.25~1.2 $\mu$ gm/mlをIntermediate I., 1.2 $\mu$ gm/ml以上をSlow I.とした場合、Rapid I.は31.6%, Intermediate I.は62.2%, Slow I.は6.3%でIntermediate I.が最も多く、ついでRapid I.が多かった。

③女子はRapid I.が、男子はIntermediate I.が多かった。

④B.S.P.値と血中濃度の間には関係がなかつ

た。

2) INH 300mg内服の場合

①内服4時間後の値では、結核患者グループは0.12~4.0 $\mu$ gm/mlの範囲に、健康人グループは0.12~2.0 $\mu$ gm/mlの範囲に分布し、健康人グループの方が低値を示していた。

②血中濃度は体重と関係がなかった。

③4時間後と6時間後の血中濃度を比較すると、減少勾配はRapid I.よりSlow I.が急で、減少率もSlow I.の方が多かった。

④経時的に血中および尿中濃度をみると、INH投与後2時間目に血中濃度が最高値を示したものが多く、尿中濃度は血中濃度に平行しているが血中濃度よりはるかに高かった。

## 参 考 文 献

- 1) Hughes, H.B.: Am. Rev. Tuberc., 70, 266, 1954.
- 2) Russel, W.F. et Middlebrook, G.: Trans. 15th Conf. on Chemotherapy of Tuberc., p.274, 1956.
- 3) Kelly, J.M. & Poet, R.B.: Am. Rev. Tuberc., 65, 484, 1952.
- 4) Rubin, S.H.: Dis. of Chest, 21, 439, 1951.
- 5) Scott, P.G.W.: J. Pharm. & Pharmacol., 4, 681, 1952.
- 6) Morse, W.C.: Am. Pract. & Digest Treat., 7, 1600, 1956.
- 7) Mandel, W.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 91, 409, 1956.
- 8) Grosset, J. & Canetti, C.: Ann. Inst. Pasteur, 92, 752, 1957.
- 9) Schmiedel, A.: Beitr. Klin. Tuberk., 119, 206, 1958.
- 10) Middlebrook, G.: 日本臨床結核, 15, 647, 1956.
- 11) Mitchell, R.S.: New England J. Med., 257, 1066, 1957.
- 12) 小川政敏: 最新医学, 15, 1, 1960.
- 13) 河盛勇造: 結核研究の進歩, 24, 51, 1959.
- 14) 砂原茂一: 日本医事新報, No. 1926, 1961.
- 15) Middlebrook, G.: 日本臨床結核, 17, 451, 1958.
- 16) Harris, H.W.: Am. Rev. Tuberc., 78, 944, 1958.
- 17) Morse, W.C.: 第33回日本結核病学会, 1958.
- 18) 貝田勝美: 第33回日本結核病学会, 1958.
- 19) 古泉桂四郎: 結核, 37, 1, 1962.
- 20) 小川政敏: 第34回日本結核病学会, 1959.
- 21) 五味二郎: 結核研究の進歩, 24, 94, 1959.
- 22) Bell, I.C.: Am. Rev. Tuberc., 75, 992, 1957.
- 23) 伊藤文雄: 結核研究の進歩, 24, 104, 1959.

Table 1. INH-concentration in serum 4 hours after administration of INH (4mg/kg)

INH-concentration in serum ( $\mu\text{gm/ml}$ )	Male	Female	Total
2.0	3 (5.7)	2 (7.7)	5 (6.3)
1.0	10 (18.9)	2 (7.7)	12 (15.2)
0.5	26 (49.1)	11 (42.3)	37 (47.0)
0.25	14 (26.4)	9 (34.6)	23 (29.1)
0.12	0	2 (7.7)	2 (2.5)
Total	53 (100)	26 (100)	79 (100)

Figures in ( ) indicate %.

Table 2. The correlation between the titer of BSP (45 minutes) and INH-concentration in serum 4 hours after administration of INH (4mg/kg)

BSP titer (45 minutes)	INH-concentration in serum ( $\mu\text{gm/ml}$ )					Total
	2.0	1.0	0.5	0.25	0.12	
0 ~ 2	5 (10.9)	9 (19.6)	19 (41.3)	12 (26.1)	1 (2.2)	46 (100)
3 ~ 5	0	2 (7.4)	15 (55.6)	9 (33.3)	1 (3.7)	27 (100)
6 ~ 10	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100)
Total	5 (6.3)	11 (15.2)	35 (44.3)	24 (30.4)	4 (5.1)	79 (100)

Figures in ( ) indicate %.

Table 3. INH-concentration in serum 4 hours after administration of INH (300mg)

INH-concentration in serum ( $\mu\text{gm/ml}$ )	Patients	Normal humans	Total
4.0	5 (4.7)	0	5 (3.9)
2.0	14 (13.2)	2 (9.1)	16 (12.5)
1.0	38 (35.8)	3 (13.6)	41 (32.5)
0.5	37 (34.9)	8 (36.4)	45 (35.2)
0.25	11 (10.4)	6 (27.3)	17 (13.3)
0.12	1 (0.9)	3 (13.6)	4 (3.1)
Total	106 (100)	22 (100)	128 (100)

Figures in ( ) indicate %.

Table 4. The correlation between body weight and INH-concentration in serum 4 hours after administration of INH (300mg)

INH-concentration ( $\mu\text{gm/ml}$ ) \diagdown Body weight(kg)	Under 39	40	50	60	Above 70	Total
4.0	0	2 (4.2)	2 (3.8)	1 (6.3)	0	5
2.0	0	6 (12.5)	8 (15.4)	2 (12.5)	0	16
1.0	6 (75.0)	19 (39.6)	11 (21.2)	5 (31.3)	0	41
0.5	2 (25.4)	17 (35.4)	17 (32.7)	6 (37.5)	3 (75.0)	45
0.25	0	4 (8.3)	11 (21.2)	1 (6.3)	1 (25.0)	17
0.12	0	0	3 (5.8)	1 (6.3)	0	4
Total	8 (100)	48 (100)	52 (100)	16 (100)	4 (100)	128

Figures in ( ) indicate %.

Table 5. The comparison of INH-concentration in serum 4 and 6 hours after administration of INH (300mg)

INH-concentration in serum at 4th hour ( $\mu\text{gm/ml}$ )	INH-concentration in serum at 6th hour ( $\mu\text{gm/ml}$ )							Total
	4.0	2.0	1.0	0.5	0.25	0.12	0.06	
4.0	1	3	1					5
2.0		2	13		1			16
1.0			3	25	10			38
0.5				5	34	4		43
0.25					3	14		17
0.12						2	2	4
Total	1	5	17	30	48	20	2	123

Table 6. The decrease in the average of INH-concentration in serum between 4 and 6 hours after administration of INH (300mg)

	Cases	INH concentration in serum after administration of INH ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			Decrease rate (%)
		4 hours (A)	6 hours (B)	Difference (A)-(B)	
Slow I.	21	2.48	1.35	1.13	45.6
Intermediate I.	81	0.73	0.36	0.27	37.0
Rapid I.	21	0.23	0.16	0.07	30.4

Fig. 1. The classification of patients concerning INH-concentration in serum 4 hours after administration of INH (4mg/kg)

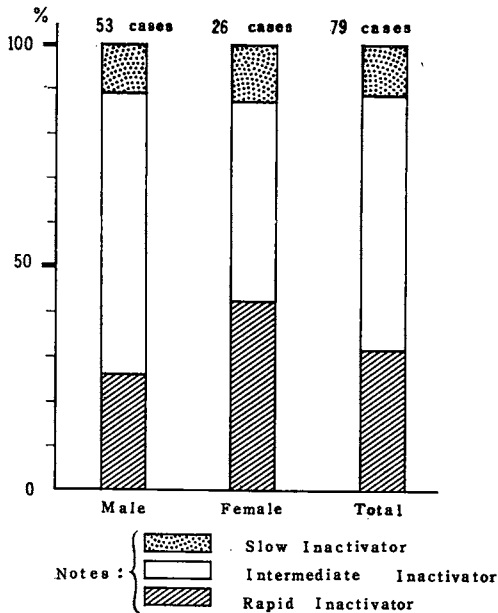


Fig. 2. The decrease of INH-concentration in serum after administration of INH (300mg)

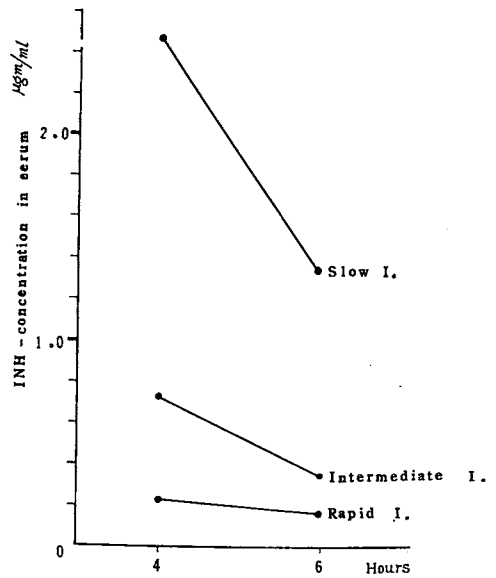
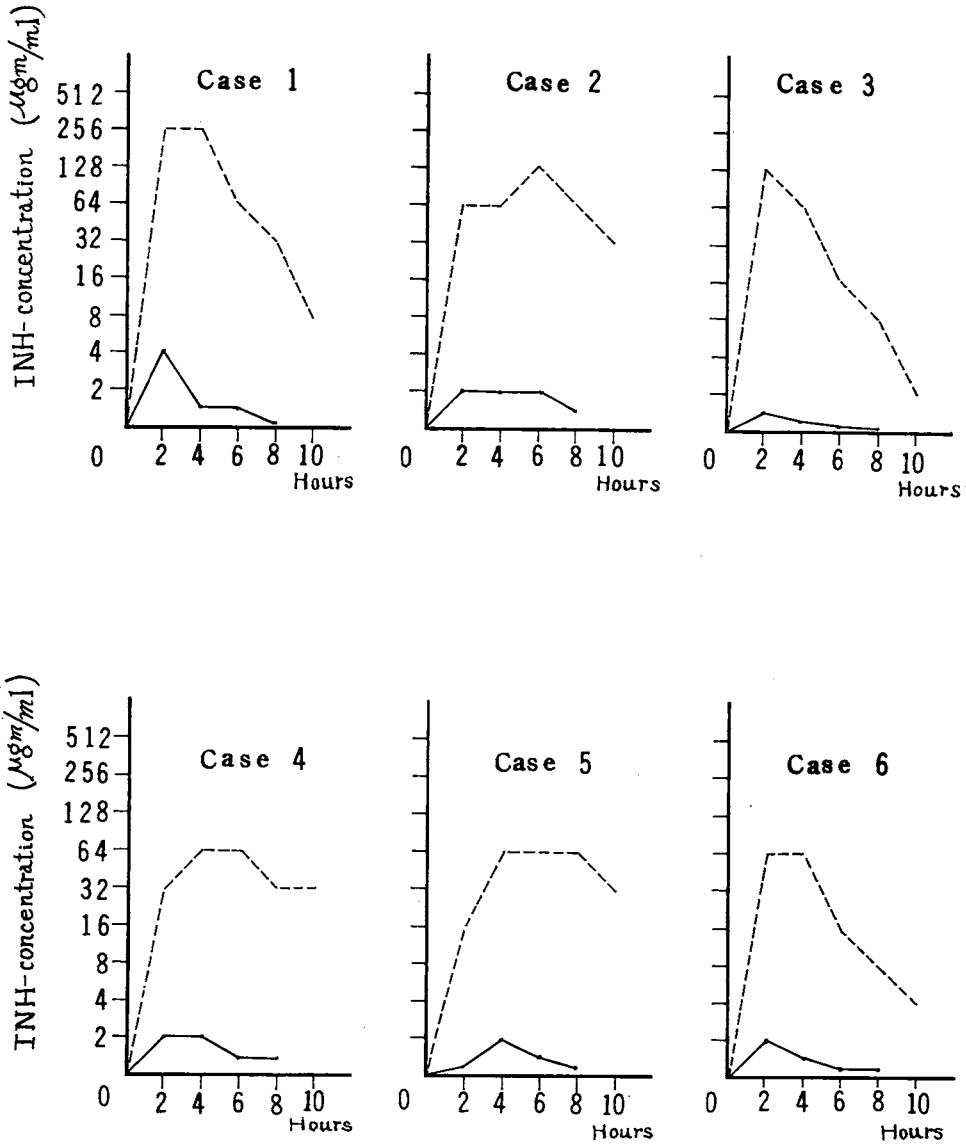
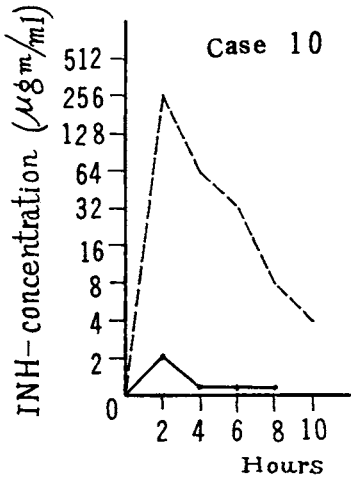
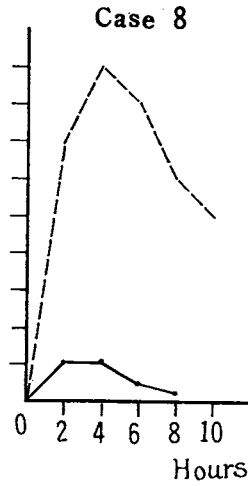
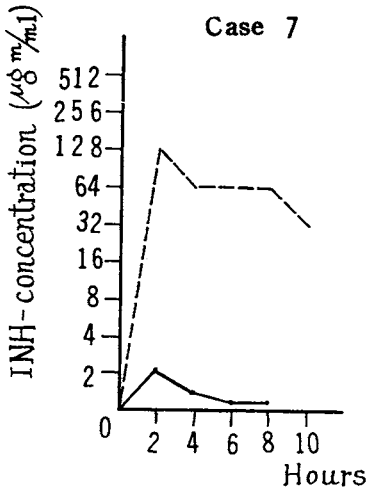


Fig. 3. The changes of INH-concentration in serum and in urine after administration of INH (300mg)







Notes : { — INH-concentration in serum  
 --- INH-concentration in urine