

小児の組織内活性 INH 濃度に関する研究

〔第2篇〕 INH 血清中濃度に及ぼす INH 増量および PAS-Ca 併用の影響

京都大学結核研究所小児特異性研究部（指導 教授 佐川 一郎）

寺 村 文 男

（昭和34年6月25日受付）

〔内 容 抄 録〕

1) 小児25例についてINH 6.6mg/kg (20mg/kg 1日量の3回分服時1回量)内服後4時間目の血清中生物学的活性値を測定し、INH 3.3mg/kg 投与の場合と比較して次の結果を得た。25例のうち13例は2ないし8倍の上昇を示し、全例の平均値では50%の上昇率を認めた。また INH 3.3mg/kg 投与時低値の例は高値の例よりも増量時の上昇効果が著るしかつた。

2) 成人8例について INH 3.3mg/kg および 6.6 mg/kg 内服後の2, 4, 6 時間値について比較し、各時間ともその濃度の上昇に関してある程度の個人差が認められた。

3) PAS-Ca 66mg/kg を INH 3.3 mg/kg と併用内服させた場合の4時間値について INH 単独の場合の値と比較し、28例の小児のうち10例に上昇を認めた。しかし全体として INH 2倍増量による上昇効果よりは劣っていた。

1 緒 言

前編においてイソニコチン酸ヒドラジッド(以下 INH と略す)3.3mg/kg すなわち1日量10mg/kg の3回分服時1回量を小児54例に内服させて、2, 4, 6 時間後の血清中生物学的活性 INH 濃度を測定した結果、各時間とも強い個人差があること、濃度の低い例が多いことまた年令の少いものに濃度の低い傾向があること等を認めた。

最近、INH 血清中濃度と臨床効果とは関連があり、血清中濃度の高いもの(いわゆる遅延排泄者)は低いもの(いわゆる迅速排泄者)に比べてX線改善率、喀痰中結核菌陰転率がすぐれ、耐性菌も早くかつ高率にあらわれると報告されている¹⁾⁻⁴⁾。有効な血清中濃度として Middlebrook は 0.4 γ /cc 以上が必要であると述べ、

そのため濃度の低い例に対しては INH を増量し、1日量 16mg/kg あるいは 20mg/kg もの大量が用いられている。さきに 3.3mg/kg 投与では濃度の低い例が多かつたので、十分な血清中濃度を得るためには増量する必要があることを認め、本編においてまず INH を2倍の 6.6 mg/kg に増量した場合の血清中濃度の上昇について検討を加えてみた。

さらに PAS, PABA, 各種 Sulfa 剤あるいは各種 amin 類等^{2) 3) 6) 7) 8)}を INH と併用すると、INH の血清中濃度を上昇させるという報告がある。これらは主として INH の生体内におけるアセチル化に対する代謝拮抗の考え⁹⁾から試みられたのであり、報告者によつては上昇を認めなかつた¹⁰⁾、あるいは上昇が不安定である⁴⁾という報告もあり、いまだ一致していない。PAS 併用については欧米人で上昇を認めたが日本人女子ではほとんど認めなかつたという人種差についての報告もある¹¹⁾。またいずれもこれらの報告は成人に関してであつて小児についての報告にはまだ接しない。この点について小児で検討を試みるため PAS-Ca 66mg/kg (200 mg/kg 1日量の3回分服時1回量)を 3.3mg/kg の INH と併用し、比較的安定と考えられる4時間値について、その動揺を INH 単独の場合と比較した。

II 対象および実験方法

対象は京都大学結核研究所および京都市立桃陽学園に収容されている小児結核患児30例(年令は6才から15才まで)と成人8例である。被検者は検査2日前の夕方よりすべての投薬注射を中止し、検査当日は午前7時に INH あるい

は INH および PAS-Ca を一定量内服させ、午前8時30分に脂肪分の少い軽い朝食をとらせ内服後4時間目の午前11時に採血し、血清を採取した。測定は昭和33年12月より昭和34年2月までの3ヶ月間に施行した。測定方法は第1編に記載した通り、河盛の方法に準じた。ただし、PAS-Ca 併用の際には Dubos 液体培地（栄研）に PABA を $10\gamma/\text{cc}$ となるよう添加した。

培地に PABA を添加せずに、INH 測定の場合と同様に PAS-Na をそれぞれ 10.0, 5.0, 2.5, 1.0, 0.5, 0.25, 0.1 γ/cc となるように注入して3日目に菌の抗酸性消失を鏡検したが、10.0 γ/cc および 1.0 γ/cc で極めて僅かの消失を認めたのみで INH のような著明なものは PAS では認められなかつた。なお10日目に1.0 γ/cc で不完全発育阻止、2.5 γ/cc で完全発育阻止を認めた。

表1 INH 増量による4時間値の動揺

INH 3.3mg/kg	INH 6.6mg/kg	差
1.6 (γ/cc)	3.2 (γ/cc)	+1
1.6	1.6	0
1.6	1.6	0
0.8	1.6	+1
0.8	0.8	0
0.8	0.8	0
0.8	0.8	0
0.8	0.4	-1
0.4	1.6	+2
0.4	0.8	+1
0.4	0.4	0
0.4	0.4	0
0.4	0.4	0
0.2	0.8	+2
0.2	0.4	+1
0.2	0.4	+1
0.2	0.4	+1
0.2	0.2	0
0.2	0.2	0
0.2	<0.1	-2
0.1	0.2	+1
0.1	0.2	+1
<0.1	0.4	+3
<0.1	0.4	+3
<0.1	0.2	+2

III 実験成績

第I表に示すように INH 投与量を 3.3 mg/kg より倍量の 6.6mg/kg に増量した場合の4時間値は25例のうち13例 (52%) に2~8倍の上昇を認め、10例 (40%) は同値、却つて低下したものが2例 (8%) であつた。差として示した数値は試験管の本数であつて、+1 は2倍の上昇、0 は不変、-1 は1/2に低下したことを意味している。3.3mg/kg 投与時に 1.6あるいは 0.8 γ/cc の比較的高い値を示したものの8例のうち2例に2倍の上昇を認めたのみであるに反し、0.2 γ/cc およびそれ以下の比較的低い値を示したものでは12例のうち9例が上昇、そのうち5例は2倍、2例は4倍、2例は8倍の上昇を認めた。特に 0.1 γ/cc 以下の3例は3例とも4倍ないし8倍の上昇を示していた。すなわち低濃度の例のほうが高濃度の例よりも INH 増量によつて濃度の上昇を来し易い傾向があることを認めた。

成人8例について INH 3.3mg/kg および 6.6 mg/kg 投与後2, 4, 6時間値の比較を試みた。第2表に示すようにこの8例は比較的低濃度を示す例であつて増量により上昇するものが多かつた。しかし各時間値の上昇は個人差があり、たとえば2時間値は上昇せず、4, 6時間

表2 INH 増量による2, 4, 6時間値の動揺 (成人8例)

氏名	投与量	INH 3.3mg/kg			JNH 6.6mg/kg		
		2時間	4時間	6時間	2時間	4時間	6時間
深	○	0.4	0.1	<0.1	1.6	0.8	0.2
鶴	○	0.4	0.1	<0.1	0.8	0.4	0.1
才	○	0.4	0.2	<0.1	3.2	0.8	0.4
山	○	—	0.4	0.1	1.6	0.8	0.4
筒	○	0.4	0.2	<0.1	0.8	0.2	<0.1
山	○	0.4	0.4	<0.1	1.6	0.4	<0.1
松	○	1.6	0.4	0.2	1.6	0.8	0.4
大	○	1.6	0.4	<0.1	1.6	0.4	0.2
平均		0.74	0.28	0.03	1.6	0.58	0.21

(γ/cc)

値が上昇しているものと、2時間値だけが上昇し他は不変のもの等があつた。各時間とも上昇しているのは8例のうち5例であり、平均値はほぼ2倍の上昇を示した。INH増量による濃度の上昇についても個人差があることを認めた。

表3 INH 3.3mg/kg と PAS-Ca 66mg/kg 併用時の4時間値の動揺

INH 3.3mg/kg	PAS 併用	差
1.6 (γ/cc)	1.6 (γ/cc)	0
0.8	0.8	0
0.8	0.8	0
0.8	0.4	-1
0.8	0.4	-1
0.8	0.8	0
0.8	1.6	+1
0.8	0.4	-1
0.4	0.8	+1
0.4	0.8	+1
0.4	0.4	0
0.4	1.6	+2
0.4	0.4	0
0.4	1.6	+2
0.4	0.4	0
0.4	0.4	0
0.2	0.4	+1
0.2	0.4	+1
0.2	0.2	0
0.2	0.2	0
0.2	0.2	0
0.2	0.1	-1
0.2	0.4	+1
0.2	0.2	0
0.2	0.4	+1
0.1	0.1	0
<0.1	0.4	+3
<0.1	<0.1	0

PAS-Ca 66mg/kg と INH 3.3mg/kg を併用した際の4時間値を INH 単独時の値と比較した。第3表に示すように28例のうち10例 (36%) に2~8倍の上昇を認め、14例 (50%) は同値、却つて低下したものは4例 (14%) であつた。INH 単独時に0.8ないし1.6γ/ccの比較的高い値を示した8例のうち1例に上昇、2例に低下を認め、0.2γ/cc およびそれ以下の低

い値を示した12例では5例に上昇、1例に低下を認めた。やはり INH 増量時のように INH 単独時高濃度のものより低濃度のもののほうが上昇する傾向はやや強いように思われるが、0.1γ/cc およびそれ以下の3例は1例のみが8倍の上昇を示したのみで、他の2例は不変であつた。すなわち低濃度でも上昇しない例があり、

PAS-Ca 併用による濃度の上昇は INH 増量時よりやや上昇効果が劣ると思われる。また全体としても INH 増量とくらべて上昇効果は悪い。第1図および第2図に INH 増量と PAS-

図1 INH 増量による4時間値の動揺

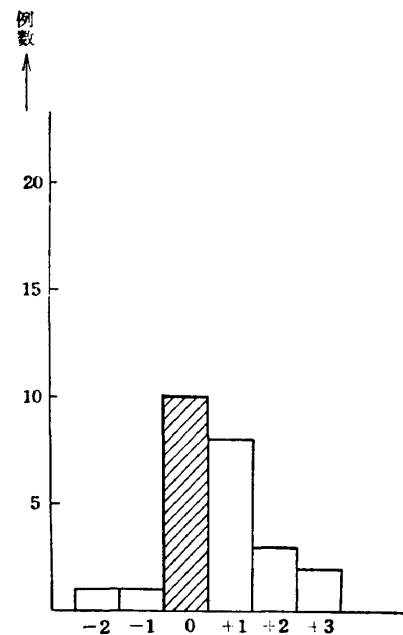
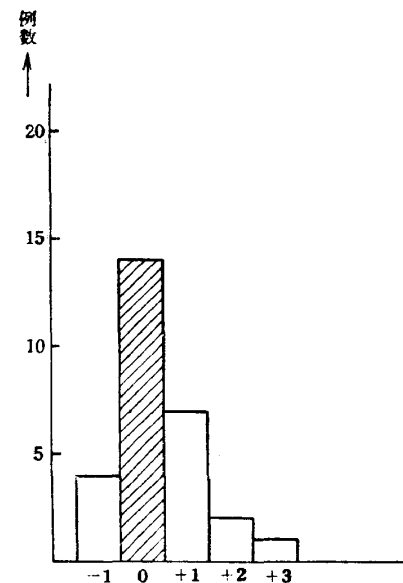


図2 INH 3.3mg/kg および PAS-Ca 66mg/kg 併用による4時間値の動揺



Ca 併用による4時間値の動揺を示した。斜線は同値を示した例で斜線の右側は上昇例、左側は低下例である。

同一個人における INH 3.3mg/kg 単独投与時、INH 増量時、PAS-Ca 併用時および1～2ヶ月後に再び INH 3.3mg/kg 投与時の血清中4時間値の動揺を検討した18例の値を第4表に示した。INH 増量で上昇した9例のうち PAS-Ca 併用では低下または同値を示したものが5例あり、INH 増量では上昇を示さなかつた9例のうち PAS-Ca 併用で上昇したものが3例あつて、同一個人で両者による上昇効果を認めたものは少なかつた。

表4 INH 増量および PASCa 併用による4時間値の動揺 (18例)

INH 3.3mg/kg	INH 6.6mg/kg	INH 3.3mg/kg PAS-Ca 66mg/kg	INH 3.3mg/kg
1.6	1.6	1.6	1.6
1.6	3.2	0.8	1.6
0.8	0.8	0.8	—
0.8	1.6	0.8	—
0.8	0.8	0.4	0.4
0.8	0.8	0.4	0.8
0.4	0.4	0.8	—
0.4	0.4	0.8	0.4
0.4	0.8	0.4	0.4
0.4	1.6	1.6	0.8
0.4	0.4	0.4	0.2
0.2	0.2	0.4	—
0.2	0.4	0.4	—
0.2	0.2	0.2	—
0.2	0.8	0.4	0.2
0.1	0.2	0.1	0.1
<0.1	0.4	0.4	<0.1
<0.1	0.4	<0.1	<0.1

(γ /cc)

Ⅳ 考 案

緒言で述べた如く INH の治療効果を期待するためには十分な血清中濃度を維持する必要がある、従つて低濃度の例には大量投与が行われている傾向にある。さきに INH 3.3mg/kg 投与では低濃度を示す例が多く Middlebrook が最低有効量としている 0.4 γ /cc に達しないも

のが、4時間で約50%、6時間で約80%もあり、さらに大量投与する必要のあることを認めた。比較的安定していると考えられる4時間値について2倍の 6.6 mg/kg 投与では約半数に上昇を認め、全例の平均値では50%の上昇率であつた。また 0.4 γ /cc に達していなかつた12例(48%)のうち6例が 0.4 γ /cc 以上に上昇した。しかも 3.3mg/kg 投与時に高値の例よりも低値の例に上昇する傾向が強い。従つて低濃度のものには増量によつて血清中濃度の上昇を期待することが出来る 貝田³⁾等も成人で 0.2g 投与と 0.5 g 投与後4時間値について比較し、やはり 0.2 g 投与時低濃度を示すものほど平均して高度の上昇を認め、また増加率は個人によつてかなりの差異があると報告している。

成人8例について、3.3mg/kg と 6.6mg/kg 投与時の2, 4, 6時間値を比較し各時間の上昇率にも個人差のあることを認めた。増量しても最高値だけが上昇し一定時間後は 3.3mg/kg 値に戻る場合もある。

上述の成績から INH 増量に際しても、単に体重換算量を投与するだけでは不十分であり、血清中濃度を測定し、それを指標として投与量の適正化をはかる必要があることを示唆していると考えられる。

PAS 併用による INH 血清中濃度の上昇は両者の Acetylation に対する競合的拮抗に原因すると考えられている。Johnson⁵⁾ は in vitro, in vivo においてこれを認めている。PAS 併用によつて INH 血清濃度の上昇を認めた報告は、いずれも成人についてである。たとえば Morse 等⁷⁾は1日量 16mg/kg の INH の 1/3 日量と PAS-Na 4g を併用内服して、3時間値で INH 単独の値の68.9% 6時間値で68.0% の上昇率を示すことを認めたが、8時間値では上昇を認めていない。Mandel 等⁶⁾は PASNa 併用により25例の患者で22例に6時間値の上昇を認めたと報告している。また Mitchell 等²⁾によれば INH 4 mg/kg と PAS-Na 4g 併用によつて6時間値で20例のうち15例に上昇を認めている。我国でも貝田等³⁾は INH 0.2 g 投与後4時間値が 0.2, 0.4, 0.8 γ /cc のものは

PAS 併用によつてそれぞれ平均4倍, 2倍, 2倍の上昇を認めているが, 上昇率には個人によつてかなりの差があると述べている。以上の報告はすべて生物学的測定法によるものであるが, Peters¹²⁾ は24時間に尿中へ排泄された遊離 INH を化学的に測定し PAS 併用によつてその排泄量は影響を受けないことから PAS の INH 代謝におよぼす効果については否定的である。また伊藤等¹³⁾ も Azotometrie による尿中への INH 代謝産物の排泄比率が PAS 併用によつても影響を受けず, 化学的測定法では認むべき効果が見られないようであると述べている。今泉¹⁰⁾ 吉田¹⁴⁾ は PAS-Ca 併用によつて化学的測定法では INH 血清中濃度の上昇を認めなかつたと報告している。河盛等⁴⁾ は生物学的測定法で4時間値を比較し, 51例のうち上昇19例, 同値31例, 低下1例を認め, 8時間値では上昇を認めず, しかも4時間値の上昇は不安定であり, 同一個人についても上昇を示す時と示さない時とがあつて上昇効果はそれほど確実でないと述べている。また Morse¹¹⁾ も日本人女子は欧米人にくらべて血清中生物学的活性 INH 濃度が低いものが多いばかりでなく PAS の併用による上昇効果も極めて少いと述べている。私の成績では PAS-Ca 併用によつて血清中濃度の上昇する例もあることを認めたが, 全体として INH 2倍増量ほどの効果はなく, INH 単独時に濃度の低い例でも上昇しない例があつた。このことから INH 血清中濃度の上昇を望む意味で PAS を併用することはあまり効果が期待出来ないのではないかと考えられる。

INH の生体内代謝および PAS 併用による INH 血清中濃度の上昇には個人差および人種差のあることが報告されているが, これ等について十分に検討し, その原因を探究することは将来の興味ある課題であると思われる。

V 結 論

1) INH 6.6 mg/kg 内服4時間後の血清中生物学的活性値を小児25例について測定し, 3.3mg/kg 内服4時間後の値と比較し, 平均値では50%の上昇率を認めた。また 3.3mg/kg

内服時に濃度の低い例の方が濃度の高い例よりも上昇効果が著るしかつた。

2) INH 3.3mg/kg および 6.6mg/kg 内服後の各2, 4, 6時間値を成人8例について比較し, 各時間とも濃度の上昇に関してある程度の個人差が認められた。

3) PAS-Ca 66mg/kg を INH 3.3mg/kg と併用内服させた場合の4時間値について, INH 単独の場合の値と比較し, 28例の小児のうち10例に上昇を認めた。INH 単独時に濃度の低い例でも上昇を示さなかつたものがあり, 全体として INH 2倍増量時の上昇効果よりは劣つていた。

(終りに臨んで御指導と御校閲の労を賜つた恩師佐川一郎教授に深く感謝致します。また御協力下さいました桃陽学園長, 杉山茂博士, 福井先生および教室員各位に深謝致します。)

主 要 文 献

- 1) Middlebrook G : 日本臨床結核, 15, 647 (昭31) .
- 2) Mitchell R. S. : Tr. 16th. conf. Chemoth. Tuberc., 100 (1957).
- 3) 貝田他 : 結核研究の進歩, 24, 1 (昭34) .
- 4) 河盛他 : 同 上 , 24, 51 (昭34) .
- 5) Johnson W. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 92, 446 (1956).
- 6) Mandel W. et al : 同 上 91, 409 (1956).
- 7) Morse W.C : Tr. 15th. Conf. Chemoth. Tuberc., 283 (1956).
- 8) Bell J. C. et al : Am. Rev. Tuberc., 76, 152 (1957).
- 9) Grosset, J. et al : Rev. Tuberc., 22, 202 (1958).
- 10) 今泉 : 呼吸器診療, 12, 409 (1957) .
- 11) Morse W.C. : 結核, 33, 増刊, 258 (昭33) .
- 12) Peters J. H. : Tr. 17th. Conf. Chemoth. Tuberc. 65 (1957).
- 13) 伊藤他 : 結核研究の進歩, 24, 104 (昭34) .
- 14) 吉田 : 京都大学結核研究所紀要, 6, 288 (昭33) .