



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	結核患者におけるINH血中濃度の臨床的考察：1. 主として重症耐性出現例について
Author(s)	小野寺, 忠純; ONODERA, Tadazumi; 桑島, 核 他
Description	
Citation	結核の研究, 9, 6-11
Issue Date	1958-10
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26652">https://hdl.handle.net/2115/26652</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	9_P6-11.pdf



# 結核患者における INH 血中濃度の臨床的考察

## 1. 主として重症耐性出現例について

小野寺忠純 桑島 核

深江 肇 坂井英一

(国立療養所旭川病院 院長 小野英夫博士)

(北海道大学結核研究所予防部 主任 高橋義夫教授)

(昭和 33 年 7 月 28 日受付)

### 1. 緒 言

INH が抗結核剤として登場してより現在までその使用法及び用量に就いて多くの試みがなされそれに関する研究は枚挙に暇がない。Hinshaw 等が SM・PAS 併用長期療法が効果及び耐性発現抑制の面から用うべき方法であることを発表してから、INH に就いても同様の投与方式がとりあげられて、INH・PAS 併用法が 1 つの標準方式として臨床に用いられて来た。1954 PZA が INH との併用価値を見出され<sup>12)</sup>、更に最近 INH と Sulfa 剤の併用法も有効であるとの成績があり<sup>3)4)5)</sup>、我々は 3 つの INH 併用薬剤を持つこととなつた。

之等 3 剤と INH の併用効果の比較研究も行われているが<sup>6)7)</sup>、INH 併用方式の選択は何に基準をおくべきものであろうか。併用剤の効果に関しては INH の非活性化の抑制が議論されて居り<sup>9)9)10)</sup>、血清中の INH 濃度の測定が併用薬剤の作用機序の検討、効果の比較の手段としてとりあげるべきものと考えた。

次に INH を使用して菌陰性化し得ない症例は早晩耐性が出現して来るが、所謂重症混合型で長期に INH を使用するも耐性の 0.1 $\gamma$  程度に止りそれ以上は容易に上昇せず、而も治療効果はみられない者がある。一方治療早期に高度耐性を獲得する者がある。此の様に耐性出現状況は症例によつて区々であり、之が INH 血中濃度と何等かの関連を示すのではないかと想像した。

INH 血中濃度に関しては多くの記載があり<sup>8)~12)</sup>、測定法として化学的方法<sup>11)13)</sup>と生物学的方法<sup>9)14)15)</sup>がある。何れの方法によるも INH は生体内で比較的速かに非活性化するとされている。その際 INH は Hydrazone 型物質と Acetyl 型物質に変化し、後者には殆んど抗結核作用はなく、効力のあるのは遊離の INH 及 Hydrazone 型のものであるといわれる。これら所謂活性 INH

を定量測定すれば臨床的に患者の血中濃度が測定される。我々は本実験では微生物学的定量法を選んだ、之には Bell<sup>9)</sup>、Mandel<sup>15)</sup>の方法もあるが、小川<sup>14)</sup>の直立拡散培地法によつた。

### 2. 実験方法

(1) 対象患者：血中濃度の測定と共に耐性との関係をみる為に、対象 26 例中 21 例は INH を 6 ヶ月上用いて菌陰性化せず直接耐性検査で 0.1 $\gamma$  以上の耐性出現を認め、それが 6 ヶ月後も再び証明された者を耐性患者として選んだ。他の 5 例は INH 初回治療例である。之らの症例の病型は F 型 17 名、C 型 11 名であつた。別に INH 単独投与の際の血中濃度のみを 20 例について測定した。

(2) 血中濃度の測定法：遊離 INH 以外の併用薬剤の影響を抑制する為に PABA を卵培地に混入した。PZA に関しては固形卵培地ではその菌発育抑制作用が著しく低いとされているのでその影響は無視し得ると考えた。

a) 図 1 に示す如き試験管を用い 3% 小川培地 (PABA を 20 $\gamma$ /cc の濃度に含む) を 6 cc 宛分注 85~88°C 滅菌凝固。

b) H37Rv 0.1 mg/cc 4% NaOH 水浮遊液 0.1 cc を培地に注加, 24 乃至 48 時間 37°C に水平に静置乾燥。

c) 対照として人血清に INH を 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 $\gamma$ /cc の濃度に加えたものを作る。

d) 被検者から薬剤投与後 2 時間及び 6 時間に採血し血清を分離する。

e) 上に準備した試験管を直立し、対照の血清の各濃度及び被検者の各時間の血清を夫々の試験管に 1.0 cc 宛注加, 3 週間培養する。

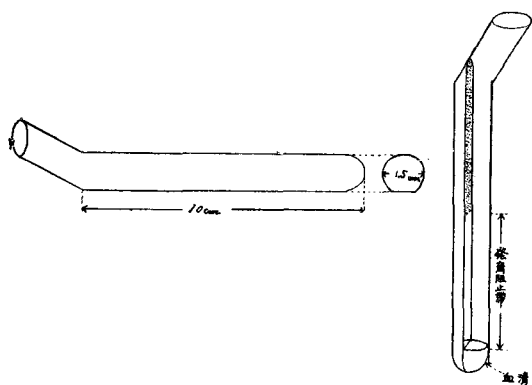


図 1

f) 3週後發育阻止帯の長さを測定し対照列より得られる標準曲線から被検者の血中濃度を測定する。

g) 実験を始める前に使用中の抗結核剤の影響を避

ける為に 24 時間投薬を中止、実験日には午前 8 時に各試験薬剤を内服せしめ、30 分後に朝食をとらせる。採血は午前 10 時と午後 2 時の 2 回行い、昼食は正午に与える。試験薬剤は表 1 に示す方式によつて 4 日にわたり 4 種類を与え、実験期間は他の抗結核剤の投与を中止した。Sulfa 剤としては Thiasin を用いた。

表 1 使用薬剤 (経口投与)

第 1 日	INH 0.15 g	
第 2 日	INH 0.15 g+PAS	5.0 g
第 3 日	INH 0.15 g+THIASIN	1.5 g
第 4 日	INH 0.15 g+PZA	1.0 g

## 3. 成績

(1) 併用薬剤による INH 血中濃度の変化 (表 2,

表 2

	薬 剤		INH 単		PAS 併		Th 併		PZA 併	
	氏名	時間	2	6	2	6	2	6	2	6
A 群	阿	○	0.38	0	0.3	0	0.71	0	0.68	0
	天	○	0.45	0	0.39	0	0.46	0	0.73	0
	大	○	1.35	0.1	0.8	0.1	1.55	0.5	1.2	0.5
	木	○	1.2	0.1	1.7	0.3	0.55	0	0.9	0
	野	○	0.7	0.1	1.4	0.1	0.6	0	1.1	0
B 群	古	○	0.5	0	0.55	0	0.45	0	0.28	0
	佐	○	1.23	0.1	1.0	0.05	0.9	0.1	1.0	0
	山	○ 秀	1.8	0	2.4	0.45	2.0	0.3	2.6	0
	金	○	1.5	0	1.6	0	1.4	0	1.2	0
	大	○ 春	2.2	0.6	2.7	1.2	1.8	0.7	3.1	0.9
	渡	○	0.8	0	1.3	0	1.5	0	1.3	0
	秋	○	1.9	0.26	1.8	0.45	1.7	0.2	1.4	0.2
C 群	大	○ 昭	1.0	0.66	2.6	1.1	3.0	0.66	4.0	0.6
	加	○	2.0	0.26	2.2	0.55	1.9	0.26	1.5	0.2
	堺	○	2.2	0	2.0	0.4	1.1	0	2.2	0
	大	○	0.6	0	1.1	0	6.6	0	1.0	0
D 群	十	○	1.9	0	0.9	0.6	1.4	0	1.5	0
	板	○	2.3	1.25	2.4	0.9	3.0	1.0	3.0	1.35
	高	○	1.7	0.1	0.86	0.15	1.2	0.12	1.52	0.26
	阪	○	0.6	0.26	1.0	0.15	1.05	0.12	0.58	0
	山	○ 弘	3.0	0.7	2.7	0.9	4.0	0.8	3.4	0.9
	高	○ 愛	1.4	0	1.5	0.2	0.75	0	1.5	0
E 群	泊	○	3.0	1.6	2.0	1.1	3.0	1.4	2.1	1.0
	杉	○	3.5	2.3	3.5	3.0	4.0	2.3	4.0	3.0
	福	○	2.5	1.9	2.2	0.85	2.5	1.6	3.0	1.6
	毛	○	2.1	0.60	2.1	0.6	2.2	0.7	2.1	0.9

図2) ここでA群とは INH 初回治療例で5例中3例は菌陰性化し、他の2例は微量排菌に留まつたが耐性非出現例である。B群以下は再治療耐性出現例で、B群は0.1 $\gamma$ 耐性7名、C群は1 $\gamma$ 耐性4名、D群は10 $\gamma$ 不完全耐性6名、E群は10 $\gamma$ 完全耐性4名である。

① INH 単独の場合活性 INH 濃度は個人的に著明の差があり2時間値は0.4 $\gamma$ から3.5 $\gamma$ の間に分布し6時間値は0より2.5 $\gamma$ の間であつた。

② INH・PAS 併用の場合は2時間値最高3.5 $\gamma$ 最

低0.3 $\gamma$ で、6時間値は3.0 $\gamma$ と0 $\gamma$ でPAS併用の2時間値をINH単独の2時間値と比較すると上昇8不変13低下5例となつた。6時間値では上昇12不変8低下6で一定の傾向はみられない。

③ INH・Thiasin 併用の場合2時間値は最高4.0 $\gamma$ 最低0.46 $\gamma$ 、6時間値は0より2.3 $\gamma$ の間にある。之をINH単独と比較すると2時間値で上昇9不変12低下5、6時間値で上昇6不変15低下5であつた。

④ INH・PZA 併用では2時間値は0.3 $\gamma$ と4.0 $\gamma$

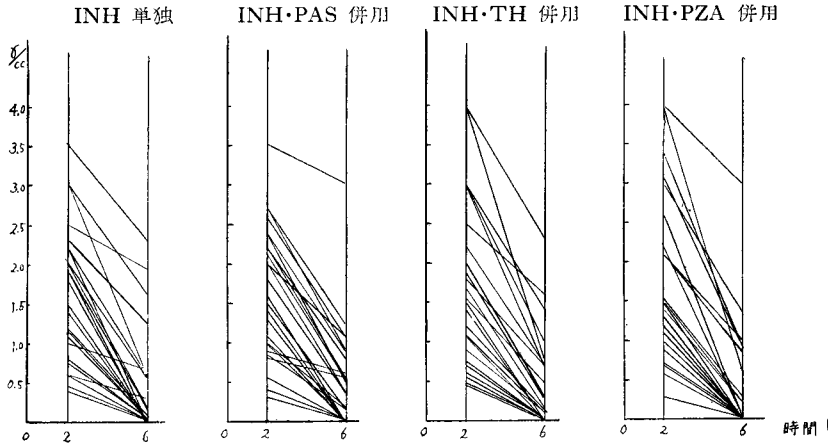


図2 併用薬剤による血中濃度の変化 (28例)

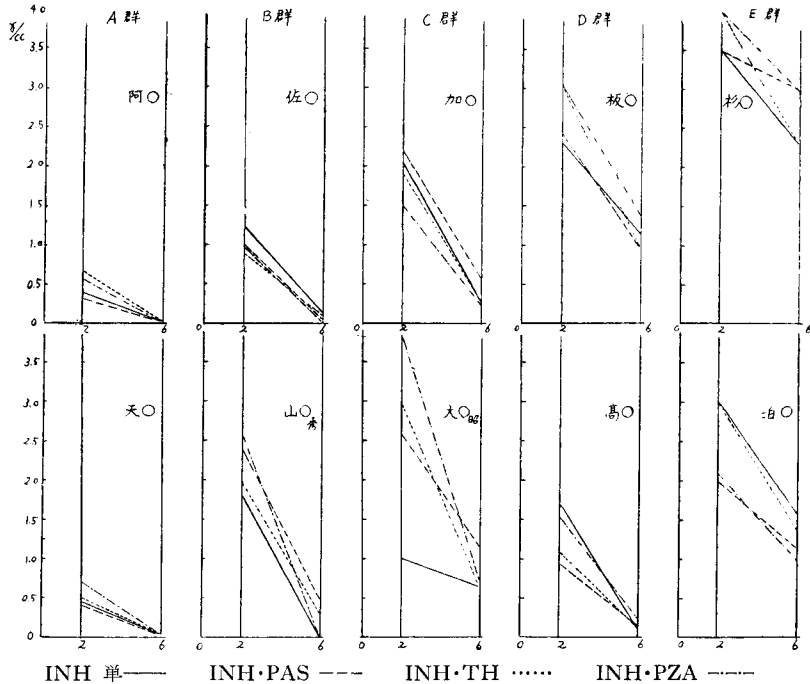


図3 併用薬剤による個人別 INH 血中濃度の変化 (10例)

の間で、之を同様に比較すると2時間値で上昇13 不変10 低下3, 6時間値で上昇6 不変13 低下7であった。

図2に示す如く総合的にINH 単独に比し併用の場合特にINH 血中濃度が高いという成績は得られなかつた。

(2) 個人別にみたINH 血中濃度と併用剤との関係(図3)。

全例26名より各群2名宛をとりINH 単独と併用の4つの場合をグラフに示した。本法の実験誤差と実験施行日を異にすることを考慮すると血中濃度に対する併用剤の影響に一定の結論はひき出せなかつた。

(3) 血中濃度と血沈値との関係(図4)

Bell<sup>9)</sup>の微生物学的方法によるINH 血中濃度測定の結果ではINH 非活性化のPattern は個人的に結核症の経過中同様のものであるとされているが、我々の用いた方法は同じく血清を用いるものでも血清中のINH が固形卵培地に拡散する現象を用いている為血清蛋白の量及質が何らかの影響を及ぼすのではないかと考え、血清蛋白の質に関連ある血沈と血中濃度との関係をみた。縦軸にINH 血中濃度をとり横軸に血沈値をとり、2時間値6時間値の分布をみた。図に示す如く両者の間には認められない。

(4) INH 血中濃度と耐性との関係

INH 血中濃度は併用剤の影響より個人差の方が大であることが上述の成績から知られるので、INH 単独の際の血中濃度を選び、之と耐性の関係をみたのが図5である。A群のINH 初回治療菌陰性化乃至著減群は比較的低濃度にとどまつている。B・C・D群は略同程度の濃度にとどまつているが、E群はかなり高濃度を示す傾向がある。

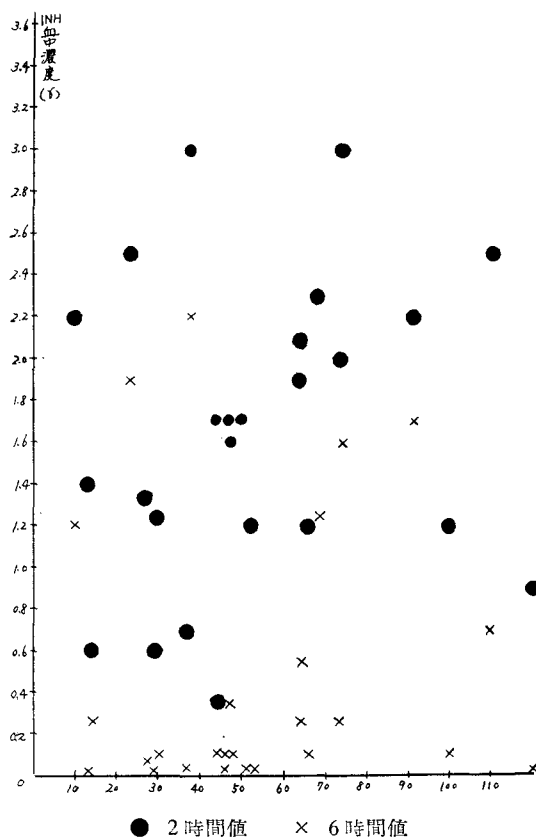


図4 INH 血中濃度(2時間及び6時間)と血沈(1時間値)の関係

Middlebrook<sup>17)</sup>はINH 4mg pro kg 経口投与後6時間目の濃度をとり0.8 $\gamma$ を境として患者を迅速非活性者と遅延非活性者に区別し血中濃度と耐性を論じてい

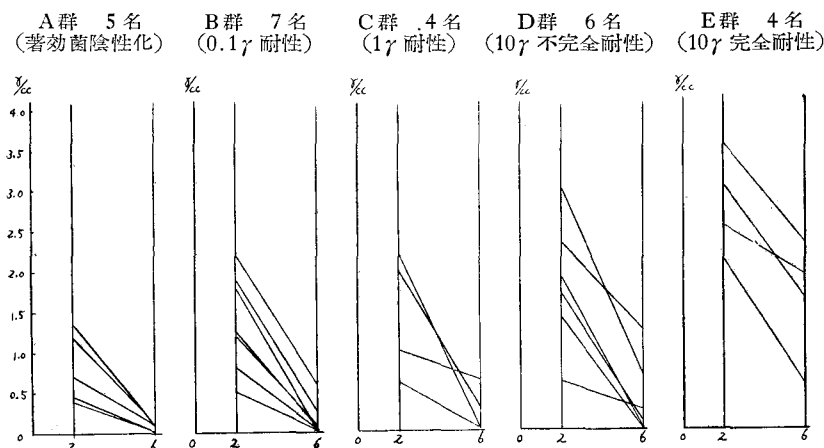


図5 INH 血中濃度と耐性の関係

るが、我々は更に細分して 0.25 $\gamma$  以下, 0.25~0.5 $\gamma$ , 0.5~1.0 $\gamma$ , 1.0 $\gamma$  以上の四段階に区分して耐性との関係をみたのを 図6 に示す。6時間値 0.25 $\gamma$  以下の低濃度を示す者 19 名中 13 名が 0.1 $\gamma$  以下の耐性であつた。之に対し 1.0 $\gamma$  以上の群の高濃度者は 12 名中 11 名が臨床的に 10 $\gamma$  の耐性例であつた。

6時間後血清濃度	耐性なし	0.1 $\gamma$ 耐性	1 $\gamma$ 耐性	10 $\gamma$ 耐性
<0.25 $\gamma$	●●●	●●●●●●●●●●	●●	●●●●
0.25-0.5 $\gamma$		●●	●●	●●
0.5-1.0 $\gamma$		●	●●	●●●●●●●●
>1.0 $\gamma$		●		●●●●●●●●●●

図 6 INH 血中濃度と臨床耐性の関係 (46 名)

(5) INH 使用量と耐性の関係

患者を重症例にとつたため INH の使用量はかなり多く総量 100g をこえる者が大多数であるが図7に示す如く耐性上昇と使用量の間には相関関係を認められない。即ち 100g 以上の使用例でも 1 $\gamma$  耐性以下と 10 $\gamma$  耐性が略相半ばしている。又少数例ながら 20~60g の例にも 10 $\gamma$  耐性者が存在する。

4. 考 案

我々は本実験に当つて第一の目的は INH 併用剤による INH の血中濃度の差を予想し且つ之が併用剤の選択に役立たないかを期待した。次に INH-PAS 長期治療にも関わらず INH 0.1 $\gamma$  耐性に止るものが他の併用剤で効果を期待し得るか否かも血中濃度の変化より観察しようと思つた。

さて INH 血中濃度の変化を論ずる際経口的に INH を投与すると、その吸収排泄の点から検査間隔を如何にとるかが問題となる。今泉<sup>11)</sup>は INH 血中濃度の pattern を凡そ 3 型に分類し 1 乃至 2 時間で最高となり 4 時間で下降する普通型と、時間と共に上昇し 2 乃至 4 時間で差のない上昇型及び 1 乃至 4 時間で変動なく概して低値をとる平坦型とに区別している。此の pattern の差は INH の吸収と吸収後の非活性化によるものである。我々は吸収を比較的同一条件にする為 INH 内服後 30 分に食事をとらせた。検査間隔は Bell に従い内服後早期の高濃度を示すものとして 2 時間値をとり、非活性化のすすんだ時期の濃度を示すものとして 6 時間値をとつた。此の方法によつて得られた INH 血中濃度は予期に反し INH 単独の場合と比較して併用の場合も結果は上昇不変下降等一定せず併用効果を認め得なかつた。然るに INH 血中濃度は著しい個人差を示すものであつて単独併用の各々の場合も最高最低約 1 order の差異を認めた。本法の実験誤差を考慮に入れても併用剤の影響は此の個人差の範囲を出ないものと考えられる。

INH 併用療法の効果を血中濃度の変化で説明することはできない。又 INH 初回治療で此の 3 者の併用方式が比較的同程度の菌陰性化率に止まつている<sup>7)18)</sup> のは之等 3 剤が INH 血中濃度に略同程度の影響を及ぼす事に関連性があるのではなからうか。我々の臨床経験で INH-PAS 長期使用にも関わらず 0.1 $\gamma$  耐性に止まる症例に PZA 或は Thiasin 併用を試みた場合も菌陰性化の目的を達し得ず且つ耐性にも変化の見られなかつたのも亦血中濃度が同程度であることに関連があると考え。Biehl 等<sup>19)</sup>は INH を速かに非活性化する INH 迅速非活性化に、より多く耐性があらわれ、INH を大量に与えると耐性出現が減少すると述べている。我々の成績は之に反し高い血中濃度を示す者に高耐性の出現を認めた。

INH 量 \ 耐性	< 20g	21-40g	41-60g	61-80g	81-100g	> 100g
耐性なし				●		●
0.1 $\gamma$				●●	●	●●●●●●●●
1 $\gamma$		●	●●		●●	●●●●●
10 $\gamma$		●	●	●●		●●●●●●●●●●

図 7 INH 使用量と臨床的耐性の関係

## 5. 結 論

(1) INH 単独投与の際の血中濃度は非常に個人差が大きく 2 時間及 6 時間値で共に 1 order 以上の開きがあつた。

(2) INH に PAS, PZA, Thiasin の併用を行つた場合の血中濃度の変化に関しては特に併用が INH 血中濃度を高めるといふ成績は得られなかつた。

(3) 耐性出現例では血中濃度の高い者に高度の耐性が認められた。

(4) INH 使用量と耐性度との間には相関関係は認められなかつた。

稿を終るに当り、御指導を頂いた高橋教授並びに小野院長に感謝する。

## 文 献

- 1) McCune, R. et al: Tr. 13th Conf. on Chemoth. tbc, V.A; p. 168 (1954).
- 2) McDermott, W. et al: Am. Rev. Tbc.; Vol. 69, 319 (1954).
- 3) 齋藤: 日結 15 卷 10 号, 694 (昭 31 年 9 月).
- 4) 内藤: 同上, 674.
- 5) 半場: 同上, 664.
- 6) Livings: Tr. 15 th Conf. on Chemoth. Tbc., V.A. (1956).
- 7) 吉田: 京結研紀要, 6 卷 2 号, 281.
- 8) 堂野前: 日本医事新報, 1697-3 (昭 31 年 11 月).
- 9) Bell, J.C. et al: Am. Rev. Tbc, Vol. 75, No. 6 (1957).
- 10) Hughes, H.B.: J. Pharmacol & Exp. Therap., 109, 444 (1953).
- 11) 今泉: 呼吸器診療 12 卷 12 号, 409.
- 12) Middlebrook, G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med, Vol. 65, 765 (1952).
- 13) Cutbertson, J. et al: Brit. Med. J., 170, 266 (1954).
- 14) 小川政敏: 日結 16 卷 6 号 (昭 32 年 6 月).
- 15) Mandel, W. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. Med, Vol. 91, 409 (1956).
- 16) Bernstein, J. et al: Am. Rev. Tbc., Vol. 65, 484 (1952).
- 17) Middlebrook, G.: 日結 15 卷 10 号 647 (昭 31 年).
- 18) 結核予防会: 結核 32 卷 8 号, 431~435 (昭 32 年 8 月).
- 19) Biehl, J.D.: Tr. 15 th. Conf. of on Chemoth. Tbc, V.A. (1956).