イソニコチン酸ヒドラジット (INAH)

投与後の尿中排泄状態に就て

日本医科大学行徳内科教室

喜 多 島 要

Kaname Kitazima

緒 言

イソニコチン酸ヒドラジット (INAH) を投与すると其の一部は生体内にて変化を受け他の一部は不変の儘即ち游離の INAH として尿中に排泄される事は既に岩崎松田⁽¹⁾に依り Azotometrie(AZM) に依つて立証され疑う余地は無い。又堂野前⁽²⁾等は INAH 服用者尿中に之が何等かの抱合体となりて排泄される事を報告し伊藤、牧野⁽³⁾は INAH 服用患者尿中から 1-Isonicotinyl-2-acetyl-hydrazin (AC-INAH) を分離し INAH の生体内での変化は肝臓に於けるアセチル化であると推定し又伊藤⁽⁴⁾小沢⁽⁵⁾等は血中の葡萄糖焦性葡萄糖酸等と結合してヒドラゾン抱合体を形成し一部は分解してイソニコチン酸迄になる可能性を論じて居る。更に中浜⁽⁶⁾阿部⁽⁷⁾等は生体内にて受けた INAH 抱合物或いは分解産物に夫々臓器固有の親和性有り就中尿中には Acetyl-hydrazine の型で最も排泄され易いと述べて居る。此等多数の研究成績から INAH を服用すれば体内に於て種々の変化を蒙り其の尿中には INAH そのもの、及びアセチル化されたる物等に其他数種の抱合体が含有されて体外に排泄されるのは確かであろう。殊にアセチル化されるものは比較的大量らしく松田其他の研究者の推定する所によれば此の反応は主として肝内で行われるであろうと云う。其の正否は分らないが吾人の常識的の考慮でも之に賛成したい様にも思われる。

自分は結核患者の多数に此の薬品を使用し其の尿中から排泄される状態を検して居た関係上他の 2~3 の疾患あるもの殊に肝疾患時に同様の検査を進めて見たが興味ある成績を得たと思うので報告して見度いと思う。

実 験 方 法

INAH 類の測定方法としては岩崎、松田⁽¹⁾に従いアットメトリーを用い尿を分析した。非常に便利で確実である。以下 FeAZM 値なる語が出るが松田の

所謂「フェリチンカリ、アットメトリー」の略字で INAH 投与の際尿中に含まれる総ての抱合体、化合体などを意味し CrAZM 値は「重クロムサンカリ」AZM 値を示し、アセチル化されたものを除外した総ての抱合体類などを意味して居る。従つて (Fe·AZM-Cr·AZM) は主として INAH のアセチル化されたものと考えてよからうし又 $\frac{\text{FeAZM}-\text{CrAZM}}{\text{FeAZM}}$ は

尿中から排泄された此等の全量に対しアセチル化されたものの百分率に当る訳である。

被験者には早朝排尿せしめ INAH: 200 mg を正確に与えて其後 2 時間おきに採尿し分析を行つた。採尿はなる丈長時間に渉る事を望んだが病人であれば比較的早く止めるものもあつた。

実 験 成 績

(一) 正常尿中排泄

INAH 経口投与の際には堂野前⁽²⁾等に依れば 1 日中に投与量の 35~77% が尿中に排泄され殊に変化を受けずして純粋の INAH の形に於て排泄されるものは服用全量の 3~10% 若しくは其れ以下で有つたと云う。自分の実験例に於ても大体之に一致し、第一表の成績を見れば 24 時間内に尿中に排泄された $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6\text{-N}_2$ 物質 (Fe·AZM 値) は投与量の 70% に及び更に微量ながら略々 40 時間後迄も続いて摂取量の 86.0% の値に達して居る。一方 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{N}_7\text{-N}_2$ 物質 (CrAZM 値) に関しても 3~4 時間頃に於いて最高となり爾後急速に減少するが尙 24 時間以後にまで及んで居る。而して其の排泄量は投与量の約 33% の値を得た。此の結果は松田氏の成績と略一致して居る。更に日を改めて同一の実験を繰返すも同一人であれば殆んど全く同一の成績を得る事を知つた。

第一表に就て今少しく精細に検討すれば排泄されたる Fe 及び Cr の量の比は時間により多少の相違あるは当然だが大体 Fe : Cr の比は 2 : 1 と云う事が出

第1表 健康者に於けるヒドラチン排泄状況
INAH 200 mg 経口投与 発生 N₂ 量 (mm³)

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM 値	Cr・AZM 値
0~1	325	832.00	620.50
1~2	212	1778.07	1027.33
2~4	570	3893.57	2390.32
4~6	375	3784.68	1817.21
6~8	450	3460.50	1782.26
8~10	98	2024.65	617.85
10~12	100	1502.78	358.67
12~14	66	1230.41	387.67
14~24	232	3243.01	391.40
24~25	68	195.00	7.19
25~27	175	495.25	32.62
27~29	223	222.92	9.92
29~31	353	94.79	0
31~33	100	133.26	0
33~36	138	210.46	0
36~38	51	54.06	0
38~48	305	0	0
48~51	193	0	0

計 28155.41→ 94443.06→
(投与量の 86.8%) (総排泄量の 33.5%)
FeAZM : CrAZM = 2 : 1 $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 66.5$

Fe・AZM値 Cr・AZM値 $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\%$
6時間迄の排泄量 10288.32 5855.36 43
12時間迄の排泄量 17276.25 8614.25 50
24時間迄の排泄量 21749.67 9393.32 56
(投与量の略 70%)

来る。又 $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}$ は大体 50% と見て差支ない様である。

薬品投与後 6~8 時間位を経た後は Cr の排泄は確かに減少し 12~14 時間後は之が一層著明になるので上記の比率が多少動揺するは已むを得ない筈である。

又第2表の実験成績に就て見るも上述の事は大体成立し Fe・AZM : Cr・AZM の比は 2 : 1 と見做す事が出来るし $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 45\%$ 前後と見て大体は差支ない。

第2表 初期尿に於けるヒドラチン排泄量

I INAH 200 mg 経口投与 発生 N₂ 量 (mm³)

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM 値	Cr・AZM 値
0~2	252	3784.17	2061.81
2~4	180	4840.22	2516.65
4~6	124	3426.67	2360.84

6時間迄の排泄量 計 12051.06(2) : 6939.30(1)
 $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 42.4\%$

6~8	70	2197.96	1029.55
8~10	77	2056.87	755.67

計 16305.89(2) : 8724.53(1)

$$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 46.5$$

II INAH 200 mg 経口投与

0~2	168	3917.20	2318.32
2~4	602	5086.80	3151.08
4~6	104	3365.21	1460.16

6時間迄の排泄量 計 12369.21(2) : 6929.56(1)

$$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 44.0$$

6~8	67	1713.30	412.46
8~10	62	1233.12	337.64

計 15315.63(2) : 7679.66(1)

$$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 49.0$$

III INAH 200 mg 経口投与

0~2	276	3436.20	2417.76
2~4	440	4208.47	2974.53
4~6	120	4148.55	912.68

6時間迄の排泄量 11793.22(2) : 6304.97(1)

$$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 46\%$$

然し同じく健康者に就ての実験なりと云つても人によつて或る程度の動揺あるは致し方ない。第3表に表した如きは Fe : Cr = 6 : 1 前後に過ぎず従つて $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}$ は大体 82~83% と云う高い比率になつて居る。

第3表 初期尿に於けるヒドラチン排泄量

I INAH 200 mg 経口投与 発生 N₂ 量 (mm³)

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM 値	Cr・AZM 値
0~2	192	4518.68	958.51
2~4	192	5385.90	775.93
4~6	192	4564.32	684.65

6時間迄の排泄量 14468.90(6) : 2419.09(1)

$$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 83.4\%$$

II INAH 200 mg 経口投与

0~2	165	4868.11	1005.25
2~4	125	5328.46	925.05
4~6	158	3969.23	585.28

6時間迄の排泄量 14165.80(6) : 2515.58(1)

$$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 82\%$$

6~24	1152	13842.71	285.96
24~41	1205	1499.11	0
41~43	75	34.56	0
43~45	122	39.32	0
45~47	183	0	0

計 29681.51 → 2801.54 →
(投与量の 90.8%) (総排泄量の 9.40%)

其他尙多数の者に就て実験を重ねるも健康者（結核患者も含む）では最初に述べた様に使用した INAH の大部分は尿中から排泄され殊に Fe:Cr は 2:1 より 7:1 位のもの多く $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}$ は 40~60% 前後のものが多くと思われる。

附。ネオイスコチン (IHMS) の排泄所見

本剤は既に INAH の酸ヒドラジット基にメタスルホン酸基の置換されたる結果体内にて主として分解作用が行われるであろうと推測し分解産物の一部を確認した報告も見られるが松田⁽⁹⁾に依れば IHMS も亦 INAH に於けると同様口服後暫時にしてヒドラチン体が尿中に出現し其の排泄所見が INAH 服用時のものと極めて酷似せる事を述べて居る。自分も追試して見たが之を経口的に同じく 200 mg を投与した場合には尿中に排泄される事が幾分少いか又は少し遅れる様に思われるが然し大体の様相は INAH 投与の際の関係と全く相似て居る。

次でネオイスコチン 200 mg を肝、腎に障害なき患者に筋注しヒドラチン体排泄態度を検索した。此等の成績は第 4 表に見るが如く排泄曲線は内服の場合と略同様であるが INAH 投与の際より僅かに少ない様であるが然し Fe の Cr 値に対する比も 2:1 より 4:1 の間を上下し $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}$ 値も 60~70% 前後で大体は前掲のものと異なる所がない。

200 mg 筋注後 12 時間迄の総排泄量

患者名	年 令	病 名	Fe・AZM	Cr・AZM	Fe-Cr	$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\%$
飯 ○ 勇	29才♂	肺 結 核	13211.99	3084.20	10127.79	76.7
順 ○ 良 ○	21才♂	肺 結 核	9990.40	4290.65	5709.75	57.2
星 ○ 捷	17才♀	糖 尿 病	11048.06	3891.64	7156.42	64.8
佐 ○ 力 ○	39才♀	糖 尿 病	12467.24	4958.84	7508.40	60.2

平均値 11679.42 4056.33 7623.09 65.3
各例とも Fe:Cr は 2:1 又は 4:1 の間である。

尙此処に一言致したいのは INAH と共に PAS、或いは Pyrazinamid を併用した場合と INAH 単独投与した場合に於て尿中ヒドラチン体の排泄状態に異なる

第 4 表 ネオイスコチン投与成績
200 mg 経口投与 発生 N₂ 量 (mm³)

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM	Cr・AZM
0~2	137	619.19	154.44
2~4	84	939.23	293.19
4~6	108	2212.57	1109.35

計 329 3770.99 1556.98

400 mg 経口投与 発生 N₂ 量 (mm³)

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM	Cr・AZM
0~2	260	1378.00	476.22
2~4	184	2991.84	1074.56
4~6	158	3725.93	723.48
6~8	108	3758.44	395.63
8~10	72	3003.43	236.22
10~12	106	2384.74	200.25
12~24	583	5759.86	208.10
24~40	1012	1280.66	0
40~48	290	0	0

計 2773 24282.90 3314.46
総排泄量の 14%

200 mg 筋注 発生 N₂ 量 (mm³)

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM	Cr・AZM
0~2	110	6686.06	2857.68
2~4	90	2857.68	140.82
4~6	66	1886.73	89.81
6~8	60	1333.58	61.87
8~10	70	161.58	18.12
10~12	54	286.35	15.89
12~24	488	2854.98	11.86

計 938 17066.97 3196.06
排泄量の 18%

発生 N₂ 量 (mm³)

所が無いと云う事であるが実験の結果は此の間に特筆すべき変化を認める事は出来なかつ。此の事実はた IHMS との併用に就ても云えよう。最近那須⁽⁹⁾は恰も

此れを裏書せるが如き結果を報告して居る。既に緒言にも述べた様に INAH の変化が主として肝臓又は腎臓等で惹起されるであろう事を考慮された研究者があつたが實際外の臓器或は組織内でよりも肝腎等内に於て多くの変化を蒙るであろう様な考えは誰にも浮ぶ所であるが然し其の証明をしたと云う報告はまだ無い様に思う。自分は本論文に於て肝臓及び腎臓病のものに就て INAH 類を投与して尿中から排泄される物質の状態を検索して見たが相当程度の変化を認め得る様である。普通本剤が主として肺結核患者に使用されて居るので結核患者に就ては多数実験を行つたが前の実験にも 1~2 例示して居る様に之は健康者と異なる所なく従つて対照例として扱つて良いものと思われる。

(二) 肝臓病の際

先ず肝疾患の中最も普通に遭遇する単純性肝炎に就

て実験を重ねて見た。何れも入院患者であつたので本病の中では多少重症に属するものに就てであるが一部表示して居る様に Fe・AZM も Cr・AZM も大体健康者に劣らずよく排泄され 12 時間内に尿内に証明されたヒドラチン体は与えた INAH の 70~80 % のに達して健康者と余り変つて居ない。唯 Cr・AZM の排泄様相が健康者(結核患者其他も)に比すれば単位時間内には幾分少量づつ排泄され其の代り多少長時間に涉つて排泄される様にも見られるが其の相違は鮮明ではない。

而して其の総量に至つては割合に少く従つて Fe・AZM に対する比も健康者の値と比較すれば幾分小なるものが多い。従つて $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}$ の比率は健康者に比し大なる値を示すものが多い様に思われる。

第 5 表

単純性肝炎者に INAH 200 mg 経口投与
間島某 35才♂

発生 N₂ 量 (mm³)

時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計	Fe : Cr	$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} \%$
尿量(cc)	240	88	78	102	114	110			
Fe・AZM	4750.81	5590.49	4362.74	3842.84	2880.75	1971.04	23398.67	14 : 1	92.7
Cr・AZM	497.18	688.68	323.17	11.716	52.38	25.30	1703.83		

6 時間迄の排泄量

Fe・AZM 14704.04 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 90\%$
Cr・AZM 1509.03 10 : 1

設永某 20才♂

時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計	Fe : Cr	$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} \%$
尿量(cc)	75	146	150	145	62	56			
Fe・AZM	2775.80	5074.08	3791.34	3534.07	2189.98	1766.35	19131.62	10 : 1	90.3
Cr・AZM	338.51	757.82	406.22	261.78	84.23	6.31	1854.87		

6 時間迄の排泄量

Fe・AZM 11641.22 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 87\%$
Cr・AZM 1502.55 8 : 1

水上某 53才♂

時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24	計	Fe : Cr	$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} \%$
尿量(cc)	195	166	178	236	182	144	1415			
Fe・AZM	2820.17	3150.99	2820.17	4479.73	2603.23	1627.02	4496.00	21997.31	4 : 1	76.6
Cr・AZM	1145.69	1725.55	563.13	1258.59	173.55	271.17	0	5137.68		

6 時間迄の排泄量

Fe・AZM 8791.33 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 61\%$
Cr・AZM 3434.37 2.6 : 1

12時間迄の排泄量

Fe・AZM 17501.31 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 71\%$
Cr・AZM 5137.68 3 : 1

更に肝炎の少しく重症なるもの或は肝硬変症患者に就て見ても以上述べたる事は大体に於て承認出来るかと思われる。単純性黄疸は多くの場合は左程の苦痛なくして治癒する場合が多いが然し肝全体の機能は相当高度に障碍されるものであるが硬変症に於ては其の機能の一層強く冒される事は論ずる迄もない。而もヒド

ラチン体の排泄に就て見れば左程高度に障碍される様でもない。然し第6表表示の吉田に就て病勢重き時とそれが可なり軽快した時とを比較研索した結果を見れば Fe・AZM 体たると Cr・AZM 体たるとを問わず六時間内に排泄される量は軽快時では重い状態時に比べて約二倍に増加せるのを見る事が出来る。

第6表 重症肝炎患者に INAH 200 mg 経口投与
発生量 N₂ (mm³)

時間 (h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24	24~45	45~50	計	Fe : Cr	$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\%$
尿量 (cc)	32	40	46	55	48	60	240	448	41	1120		
Fe・AZM	968.98	3615.60	3804.52	3753.44	2961.18	2684.58	7778.06	3294.66	56.74	28917.76	23 : 1	95.4
Cr・AZM	101.14	289.25	343.42	238.57	119.31	135.59	0	0	0	1237.28		

6時間迄の排泄量

Fe・AZM 8389.10 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 91.3$
Cr・AZM 733.81 11 : 1

12時間迄の排泄量

Fe・AZM 17788.30 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 93\%$
Cr・AZM 1237.28 14 : 1

吉田某 68才♂

黄疸指数 45 倍 発生 N₂ 量 (mm³)

病
勢
期

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM	Cr・AZM
0~2	68	1855.72	289.37
2~4	46	2553.28	412.78
4~6	150	2740.50	124.89
計	264	7149.50	827.04
Fe : Cr		9 : 1	
$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\%$		88.4	

即ち病勢強い時にはヒドラチン体の排泄も或る程度余計に冒される事は間違あるまい。然し次に表示する森某の例に見るが如く更に悪性なる肝硬変症に於ても其の排泄状態は左程悪いとは云えない。唯 Cr・AZM に就ては少量づつ比較的長時間に涉つて排泄される事は前にも述べた通りであるが之は肝臓病一般の特徴と

森某 71才♂ (肝硬変症)

発生 N₂ 量 (mm³)

時 間	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計	Fe : Cr	$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\%$
尿 量	142	92	88	254	82	98	656		
Fe・AZM	2422.83	4967.01	1879.22	1687.50	1945.66	2185.78	15088.90	13 : 1	92.4
Cr・AZM	403.81	348.83	281.86	19.30	38.91	46.51	1139.22		

6時間迄の排泄量

Fe・AZM 9269.96 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 88.8$
Cr・AZM 1034.50 9 : 1

更に第7表には肝臓の癌腫或は他の疾患ありと思ふ者につき一部は 12 時間又他の一部は 4 時間迄に此

黄疸指数 24 倍 発生 N₂ 量 (mm³)

恢
復
期

時間 (h)	尿量 (cc)	Fe・AZM	Cr・AZM
0~2	151	5595.46	1119.09
2~4	93	3790.83	409.24
4~6	192	3446.55	276.25
6~8	36	1079.77	32.72
8~10	30	1036.94	18.28
10~12	142	2281.56	0
計	644	17231.11	1845.58
Fe : Cr		9 : 1	
$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\%$		89.3	

6時間迄の排泄量

Fe・AZM 12832.32 Fe : Cr $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}\% = 85.9$
Cr・AZM 1804.58 7 : 1

見做して差支ない様に思われる。

等両物質の排泄れさる状態を表示して見た。

第7表 肝臓疾患症例に対する IHMS (ネオイスコチン) 200 mg 筋注例
12時間迄の総排泄量 発生 N₂ 量 (mm³)

患者名	年 令	病 名	Fe・AZM値	Cr・AZM値	Fe-Cr	$\frac{\text{Fe-Cr}}{\text{Fe}}\%$	尿所見 (蛋白)	黄疸指数	血中残余窒素 (mg%)
浮 ○ わ ○	64 j ♀	肝 癌	7753.43	3790.18	3963.25	51.1	(±)	×90	48.69
仁 ○ つ ○	56 j ♀	肝 癌	13276.79	4185.67	9091.12	68.4			
豊 ○ 作 ○ 郎	47 j ♂	ヘパトーム	8163.66	3880.55	4283.11	52.5	(+)	×20	40.48
高 ○ 沢 ○	58 j ♂	肝 臓 癌	9517.38	4311.98	5205.40	54.7			56.04
森 ○ 八	71 j ♂	肝 硬 変	9899.75	4058.42	5841.33	59.0			
中 ○ 芳 ○	27 j ♀	カタル性黄疸	11944.41	5843.81	6100.60	50.2	(-)	×11	34.39
間 ○ 幸 ○	35 j ♂	カタル性黄疸	10039.03	4108.73	5930.30	59.1	(+)	×20	36.41
対照 (平均値)			11679.42	4056.33	7623.09	65.3			

肝臓疾患数例の初期排泄量

(INAH 200 mg 経口投与後 4 時間迄の排泄量) 発生 N₂ 量 (mm³)

患 者 名	年 令	病 名	Fe・AZM 値	Cr・AZM 値	血中残余窒素 (mg%)
山 ○ 実	53 j ♂	肝 硬 変	6139.52	956.83	
星 ○ 作 ○ 郎	46 j ♂	肝 癌	11895.37	1405.02	35.51
長 ○ ス ○	36 j ♀	パンチ氏病	5157.26	1410.85	54.20
小 ○ 清	37 j ♂	パンチ氏病	8525.50	661.64	31.50
横 ○ き ○	67 j ♀	肝 臓 癌 (脾癌よりの転移)	6080.25	198.88	

癌腫は重病なるに拘らず肝の局所性の疾患なる為か他の肝機能を検するも其の冒され方が比較的少ない事が多いが INAH の排泄状態を見ても重症肝炎又は肝硬変の場合程顕著でない傾が見られる。然しなお健康者に比すれば排泄量が減少して居る事は事実である。

之を要するに主として肝が冒された患者ではヒドラチン体の排泄は健康者に比して余り減少するとは思われないが Cr・AZM が一定時間内に排出される量は相当減ずる代りに其の排泄時間は明かに延長するものである。従つて其の Fe・AZM に対する比率は明かに小となつて大体十対一前後になつて居る。唯水上氏一例の例外はあるが其の代り大判氏は実に 1/23 となつて居るのを見る事が出来る。従つて松田氏の述べられた様に変化を受けざる INAH が CrAZM 内に存するか或は其のアセチ化されたものは此の中に含まれないとか云うものならば此の問題に関して肝の作用が或る程度窮われない事もない様に思われるが然し何と云つても此等の健康者との相違は可なり不鮮明と云わねばならない。

(三) 腎臓疾患

次に腎の疾患時に実験を重ねて見た。唯本病の際には尿量の減少する場合が多いので INAH が腎内で蒙る変化の外にその排泄が後れる事はないかと云う点を

顧慮したが勿論尿量少なき時は多少の遅延は有り得ようが然し実際には此の点は左程大なる障碍を来さなかつた様である。又大抵の場合蛋白質を含有して居るので之が定量の邪魔にならないかと云う事も注意する必要がある。又更に腎疾患には所謂ネフローゼと腎炎とを嚴重に区別する事は出来ない場合があつて或る程度其の混合型もある事も忘れる事は出来ない。然し自分は臨床上大体の区別がつけられると思う様な患者に就て実験を行つて見た。先ずネフローゼ患者に就て試験を繰返して見た。

ネフローゼ

本病患者に就て得たる成績を見れば健康者と左程大なる相違は認められない様であるが或は多少遅延するものもあるかも知れない。第8表には四名の実験成績を掲げたが其中第四例中○政○は臨床上ネフローゼと診断して居たが相当程度の腎炎を混じて居たかも知れない。即ち残余窒素類が少し高きに失して居たし、又其の成績も次に述べる様に腎炎のものに極めてよく似て居た様に思う。

即ち第 1~3 例にては Fe 値は健康者と大なる相違は認めない様に思われる。然し初めの二例は採尿時間が短かつた関係もあつて確言し難いが第3例加○英○は長時間採尿で排泄量が少なかつたとも云えない。

第8表 原発性慢性ネフローゼに就てヒドラチン体の排泄状態

第1例 永○き○ 45才♀

IHMS 200 mg 筋注

発生 N₂ 量 (mm³)

時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計	Fe : Cr	$\frac{\text{Fe-Cr}}{\text{Fe}}\%$
尿量(cc)	42	46	47	47	29	31	242		
Fe-AZM	4870.49	1972.70	1450.27	1065.46	667.84	645.70	9672.46	3 : 1	66
Cr-AZM	2922.29	161.04	106.45	16.45	41.93	0	3248.66		

6時間迄 Fe : Cr = 2.5 : 1

血中残余窒素 56.26 mg% 蛋白尿 1%

第2例 船○信○ 27才♀

INAH 200 mg 経口投与

発生 N₂ 量 (mm³)

病勢期	時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計
	尿量(cc)	24	19	17	18	16	15	109
	Fe-AZM	2872.58	5090.55	2073.88	2789.72	2062.37	1726.31	16615.41

血中残余窒素 43.93 mg% 白尿 27%

利尿期	時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計
	尿量(cc)	58	108	95	99	79	98	537
	Fe-AZM	4966.38	4549.69	3393.04	2493.27	2061.92	1794.97	19059.27

血中残余窒素 34.56 mg% 蛋白尿 9%

第3例 加○英○ 29才♂

INAH 200 mg 経口投与

発生 N₂ 量 (mm³)

時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24	24~48	計
尿量(cc)	122	96	116	110	124	96	535	1138	2337
Fe-AZM	1350.69	3365.64	3745.76	3399.78	2474.02	2002.44	5342.10	1826.08	23506.51
Cr-AZM	20.30	797.13	213.04	304.72	28.11	0	0	0	1364.30

6時間

Fe-AZM 8462.09 Fe : Cr $\frac{\text{Fe-Cr}}{\text{Fe}}\% = 87$
Cr-AZM 1031.47

12時間迄の排泄量

Fe-AZM 16338.33 Fe : Cr $\frac{\text{Fe-Cr}}{\text{Fe}}\% = 91.5$
Cr-AZM 1364.30

第4例 中○政○ 40才♂

IHMS 200 mg 筋注

病勢時	時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計
	尿量(cc)	200	190	142	180	205	196	1113
	Fe-AZM	1901.02	1304.31	949.81	918.82	794.12	935.99	6804.07
	Cr-AZM	1302.55	310.99	0	0	0	0	1613.54

6時間迄の排泄量

Fe-AZM 4155.14
Cr-AZM 1613.54

R-N 84.71 U-N 47.53 A-N 7.51 Resid-N 29.03 mg%

恢復期	時間(h)	0~2	2~4	4~6	計
	尿量(cc)	194	205	155	554
	Fe-AZM	3619.34	1620.56	1053.25	6293.15
	Cr-AZM	2448.43	161.81	55.25	2665.49

R-N 43.21 mg%

但し Cr 体の排泄は健康者より少し減少し又其の排泄時間も短縮して居ると云うべきであらう。即ち健康者と大差はないが多少は冒されて居ると云うべきであらう。

う。

腎臓炎

之は前者と異なり同じく腎臓疾患なれどもヒドラチン体の排泄に特徴を認める事が出来る様に思われる。

先ず慢性腎炎と思われる患者二、三に就き行つた実験成績を表示して説明を加えて見よう。即ち第9表の第一例たと第二例たとを問わず薬物投与後此等の排泄は極めて徐々に起り長時間に及んで居る。之は体内に於ける INAH の変化の遅延の爲か或は腎より

の排泄が後れて居る結果に起因するものであろう。或は其の両者の集成であろうか、然し實際は主として前者に原因するものの様に思われる。何となれば尿量は健康時に比し減少して居ない時でもヒドラチン体の排泄は後れ且つ減少するからである。殊に注目すべき点は Cr 体の排泄が著しく減少し且つその時間も亦著しく短縮される事である。が数時間後にはこの物を作り出す能力は健康者は勿論肝臓疾患の場合にも見ない所

で全く異なる型を呈して居る訳である。且つネフローゼの患者でも上記の特徴を示して居ないが唯第 8 表に表示した中○政○は此の慢性腎炎の成績と極めて近い排泄型を見る事が出来るが之は其際にも述べた様に残余窒素も 85 mg/dl にも達して相当度の腎炎を伴つて居たものと解すべきであらう。其の恢復期の実験成績を比較参考すれば大体了解出来ると思う。

第 9 表 慢性腎炎患者に於けるヒドラチン排泄状況

大 ○ 文 37才♀

INAH 200 mg 経口投与

発生 N₂ 量 (mm³)

時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~15	15~25	25~34	34~44	44~52	52~55	計
尿量(cc)	114	132	125	172	138	444	498	719	488	108	88	3026
Fe・AZM	643.85	807.64	735.39	688.09	504.00	1506.49	2304.60	2301.59	2183.42	419.63	130.25	12224.95
Cr・AZM	40.24	31.06	29.42	0	0	0	0	0	0	0	0	100.72

6 時間迄

R-N 53.01 U-N 23.43 A-N 7.42 Resid-N 22.16 mg %

Fe : Cr
22 : 1 $\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}}=95\%$ Fe : Cr
121 : 1

小○虎○ 26才♂

INAH 100 mg 筋注

発生 N₂ 量 (mm³)

時間(h)	0~3	3~6	6~8	8~10	10~15	15~19	19~22	22~24	計
尿量(cc)	62	88	64	52	102	80	80	74	602
Fe・AZM	112.46	223.46	127.69	127.32	242.21	175.58	144.51	153.06	1306.29
Cr・AZM	0	4.99	2.95	0	0	0	0	0	7.94

6 時間迄 Fe : Cr = 67 : 1

R-N 150.77 mg %

INAH 100 mg 筋注

(対照例)	時間(h)	0~3	3~6	6~8	8~10	10~19	19~24	計
	Fe・AZM	2283.12	2379.71	2133.03	1867.31	2883.94	209.49	11756.60
	Cr・AZM	264.60	121.54	10.80	0	0	0	396.94

6 時間迄 Fe : Cr = 12 : 1

大○文 37才♀

浮腫強く病勢悪き時期 IHMS 200 mg 筋注

時間(h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計
尿量(cc)	86	164	144	215	166	178	953
Fe・AZM	245.01	287.52	315.58	659.64	491.15	333.79	2332.69
Cr・AZM	216.74	0	0	94.23	0	0	310.97

R-N 76.80 U-N 37.54 A-N 7.40 Resid-N 31.81 mg/dl

浮腫とれ、軽快せる時期に IHMS 200 mg 筋注

尿量(cc)	40	90	146	106	83	154	619
Fe・AZM	173.43	336.17	454.06	230.63	200.22	256.93	1651.44
Cr・AZM	49.60	42.02	0	0	0	0	91.62

R-N 53.65 U-N 22.02 A-N 7.25 Resid-N 24.28 mg/dl

更に同表大○文に IHMS を筋注した成績に就て簡単に説明を加える方が便利かと思う。

上欄のものは R-N も大で浮腫も強く極めて状態悪い時であるにも拘らず尿量が多少大であつた関係もあ

つて下欄に挙げた余程軽快した際の実験値よりもヒドラチン体の排泄は却つて良好である。而も其の何れの場合たるとを問わず Cr の如きは極めて少量を且つ極めて短時間内だけ排泄されて居る事は他の疾患には見

る事が出来ない型である。此の成績を他方面より観察すれば凡てのヒドラチン体の排泄が遅れる事も重要な相違点で注目すべき必要はあるが殊に Cr 体の製造は更に高度に冒される事は明かである。

従つて Fe の Cr に対する比は健康者や肝疾患の者に比ぶれば遙かに大で多くは 20 : 1 前後のもの多く尿毒症の傾ありし小○虎○の如きは六時間後の計算に於てさえ実に 67 対 1 の比となつて居る。従つて松田や那須の云うが如く Cr 内にはアセチル化されたものが含まれて居ないとすれば慢性腎炎では INAH そのままの形で出るものも少いかも知れないが其のアセチル化されざる他の抱合体が著しく減少し殊に短時間で其の作用 (?) が終る事を意味するものと解釈する事が無理であろうか？ Fe・AZM の全部が排泄される状態を一層精確に求める必要がある様に思う。尙慢性腎炎にして R-N も 80~90 mg/dl 以上に達し明か

に尿毒症の症状を呈して居た例に就て実験しても Cr 体は勿論 Fe 体の排泄も著しく減少して居る事を証明した。

次に急性腎炎の患者に就て実験を繰返して見たが其の経過の長短或は症状の輕重によりて多少の相違を認めるのは当然であるが大体は慢性腎炎のものに似た形を示し Cr の排泄が少く殊に之が短時間で止むのが目につく様に思う。Fe の排泄は健康者に比ぶれば多少減少するかも知れないが左程顯著ではない。第 10 表は此の関係を明かにして居り Cr の排泄は六時間に止み其の排泄総量は僅かに 264 mm³ に過ぎない。即ち慢性腎炎では以上の特徴が極めて顯著に現われて健康者又は他の疾病のものと区別し易いが急性腎炎では其の特徴は明かに認めはするが其の程度が慢性の場合より低いと云えよう。従つて急性のものでも非常に重症のものであれば慢性腎炎で見る様な成績を見るで

第 10 表 急性腎炎の成績

山○貞○ 18才♂

INAH 200 mg 経口投与

発生 N₂ 量 (mm³)

時間 (h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計
量尿 (cc)	67	77	74	123	192	69	602
Fe・AZM	2073.89	2830.32	2471.64	3152.91	2228.66	1802.08	14559.50
Cr・AZM	168.50	74.48	21.47	0	0	0	264.45

6 時間迄 Fe : Cr = 28 : 1

R-N 35.48 mg%

$$\frac{\text{Fe}-\text{Cr}}{\text{Fe}} = 96\%$$

急性腎炎 2 例の服用後 12 時間迄の排泄量

	Fe・AZM	Cr・AZM	Fe : Cr
相馬 31 i ♂	12720.83	736.84	17 : 1
水野 17 i ♂	17034.74	760.17	22 : 1

あろう。

以上腎臓障碍時に於ける INAH の尿中よりの排泄状況について論じたが之の関係近き二例に於ける実験成績を併せ記載したいと思う。

第 11 表 塩○常○は主として心筋炎として入院した

第 11 表

塩○常○ 71才♂ (心筋炎にて慢性心不全の症状にて入院)

IHMS 200 mg 筋注

時間 (h)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	計
尿量 (cc)	125	85	135	115	78	95	633
Fe・AZM	1824.28	896.62	752.40	669.31	1040.10	414.69	5597.40
Cr・AZM	1223.86	356.09	76.77	61.47	0	0	1718.10

R-N 47.93 mg%

患者であるが高齢でもあるし多少萎縮腎の傾があつたのは争えないがそれを主訴としたものではない。(R-N は 48 mg%)

之に就て INAH の排泄状態を検して見れば一般に小で Cr 体は八時間以後のものでは証明出来なかつた。即ち慢性腎炎の面影は認められよう。田○耕○は弁膜症患者であるが急に腎臓血栓を起したものである。然し腎機能も余り衰えても居ないし INAH の排泄状態も余り冒されては居ない。然し Cr 体の排泄は尙多少冒されて其の値が小であるのが分る。

田○耕○ 27才♂

INAH 200 mg 経口投与

時間 (h)	0~1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$ ~3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$ ~5 $\frac{1}{2}$	5 $\frac{1}{2}$ ~7 $\frac{1}{2}$	7 $\frac{1}{2}$ ~8 $\frac{1}{2}$	8 $\frac{1}{2}$ ~10	10~14	14~24	計
尿量 (cc)	78	62	92	54	56	54	136	428	960
Fe・AZM	252.55	1353.61	1777.44	1258.28	1040.91	990.82	1711.84	3455.25	11831.30
Cr・AZM	43.30	149.13	255.13	89.74	36.19	64.81	87.89	101.18	827.37

R-N 36.20 U-N16.36 AN 7.62 Resid-N 12.22 mg%

以上自分は数名の全く健康なるものに就てヒドラチン体の尿中排泄状態を検し次で軽度の肺結核を有する者に就ても健康者と全く異ならざる所を確めたので之を対照の成績とし更に肝臓及び腎臓の疾患あるものに就き比較検討して健康者との間に相当著明の相異なる事を確かめた。肝疾患としては他の検査法にても変動を認め易い単純性肝炎及び萎縮性肝硬変症に就て検査し腎疾患としては慢性の真性ネフローゼと慢性腎炎とに区別して検査し其間明かなる相異なるを確め此等を健康者の成績と比較検討した。而して其の結果は大体次の様に論ずる事が出来ると思う。

結 論

1) 健康者に INAH 200 mg を経口投与すれば Fe・AZM だと Cr だとを問わず投与後 2~6 時間頃に最も大量に排泄され以後比較的急速に減少するが 24 時間以内には此等の総量は投与量の 80~90% を排泄され 40 時間前後を経ては投与量の殆んど全量が排泄される。

排泄されるヒドラチン体内 Fe・AZM 量は其の大部分を占めるが Cr に対する比率は 2:1 又は 3:1 前後のものが多い。然し中には之より遙かに大なるものもある。Cr 体の排泄は以上の如く量が少なきのみならず早期に排泄を終り 20~24 時間以後まで延びるものは少ない。従つて $\frac{\text{Fe-Cr}}{\text{Fe}}$ は 40~60% 前後のものが多いが Cr 体の小なるものでは 80% を越す場合もある。

2) ネオ・イスコチン投与の場合も其の尿中排泄の様子は INAH の場合と殆んど全く同様であるが経口的投与の際は其の排泄幾分少いかと思われ殊に初め数時間の排泄が少いので多少遅延する傾が見られた。

3) 肝臓疾患殊に主として単純性肝炎患者に就て行つた結果を見れば健康者の場合と殆んど異なる所がない。唯 CrAZM 体の排泄が多少減少し且つ幾分長時間に渉る傾が見られるが左程顕著の相違ではない。

然し比較的重症の肝炎或は肝硬変症の場合では此の傾が明かに証明され Cr 体の排泄量は小さくなつて居

る。従つて Fe に対する Cr の比は健康者よりも小である。又病勢重き時は軽快時に比し其の排泄量は明かに減じて居る。

4) ネフローゼ患者では相当高度に冒されて居る場合でもヒドラチン体の排泄は左程障碍されて居ない場合が多い。然し詳細に観察すれば Fe 体も健康者に比ぶれば幾分少なく排泄される傾があるが Cr 体は其の排泄時間も多少短縮され又其の排泄量も減少して居る事は否めない様に思われる。

5) 慢性腎炎患者に就ての実験成績は明かに異なる型を認める事が出来る。即ち Fe 体の排泄は遅延し単位時間内の分量は明かに減少して居る。のみならず其の総量も対照と比すれば小となつて居るものである。殊に Cr 体に至つては単位時間内の排泄量も著しく減少する上其の排泄時間が投与後 2~6 時間前後にして全く止むを以て其の排泄総量は著しく減退しおる事が規定の様に見られる。従つて Fe 体の Cr 体に対する比率も或は $\frac{\text{Fe-Cr}}{\text{Fe}}$ の値も非常に大となつて居る。之は腎よりの排泄が遅れて居ると云うよりも INAH の腎内にて蒙る変化が強く障碍されて居るものの様に思われる。

既に尿毒症の症状を呈して居るものは一層此の傾が著明に証明出来よう。

6) 急性腎炎に於ても以上の特徴は認める事が出来るが然し慢性腎炎程顕著ではなかつた。

主 要 文 献

- 1) 松田 漸: 生化学 26, 420 (1954)
- 2) 堂野前他: 最新医学 7, 645 (1952)
維摩 郷: " 8, 238 (1952)
- 3) 伊藤 剛: 生化学 27, 145 (1955)
" 25, 338 (1953)
- 4) 伊藤 " 26, 446 (1954)
- 5) 小沢 光: 医学と生物学 27, 110 (1953)
- 6) 中浜 博: " 30, 291 (1954)
- 7) 阿部: 第27回生化学会席上。Medical Digest (第一製薬) No.22 Sept. 1955
- 8) 松田: 生化学 27, 366 (1955)
- 9) 那須義則: 結核 32, 12 (1957)