

Br. J. clin. pharmac., 13, 361–374 (1982)

Isoniazid Disposition, Comparison of Isoniazid Phenotyping Methods in and Acetylator Distribution of Japanese Patients with Idiopathic Systemic Lupus Erythematosus and Control Subjects

Yukio Horai, Takashi Ishizaki, Tomio Sasaki,
Gyoichi Koya, Kenji Matsuyama, and Sadao Iguchi

*National Medical Center, Tokyo; and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*

日本人の全身性エリトマトース患者と健常人を対象としたイソニアジドの代謝排泄ならびにイソニアジドフェノタイプ方法の比較とアセチル化遅速の分布に関する研究

洞井由紀夫, 石崎高志, 佐々木富男, 古屋暁一, 松山賢治, 井口定男

国立病院医療センター, 九州大学薬学部

抄録

1. 19名の全身性エリトマトース (SLE) 患者と同数の対照健常人にイソニアジド (INH) 10 mg/kg を経口投与して血漿中の INH, アセチルイソニアジド (Ac-INH) を蛍光法で測定した。また尿中に排泄される INH 並びに代謝物, Ac-INH, モノアセチルヒドラジン (Ac-Hz), ジアセチルヒドラジン (di-Ac-Hz), ヒドラジン (Hz) はガスクロマトグラフィー質量分析で測定した。
2. 各種の既知の方法で phenotype の検討を行ったところ, SLE 患者では 18 名中 16 名, 健常人では 19 名中 17 名が rapid acetylator であった。検討に用いた方法の如何にかかわらず, SLE 患者における acetylator phenotype の分布は対照健常人と有意差はなく, 一般日本人について報告されている過去のデータとも有意の差はなかった。
3. 被検者の phenotype 検討に際し INH の半減期が 110 分以下の者を rapid acetylator, それ以上の者を slow acetylator と分類すると, SLE 患者の中の 3 名と対照群中の 2 名は slow, 残りはすべて rapid acetylator であった。この方式によると, 時間に対する血漿中薬物濃度のデータから求められる INH, Ac-INH の速度論的パラメータや 24 時間尿中の INH とその代謝物の量などに関しては, SLE 患者中の rapid acetylator と対照健常人の間には有意差はなかった。ただし, Ac-Hz については例外的に有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

4. INH半減期の分布, 血漿や尿中におけるAc-INHの比, 尿中の $\log(\text{di-Ac-Hz} / \text{Ac-Hz})$ 値, 尿中の $\text{di-Ac-Hz} / (\text{INH又はAc-INH})$ 値などは2群の間で同様であった。ただし1名の患者は例外で, どの方法によっても明確にslow acetylatorと分類された。ヒドラジン類の尿中排泄パターンは一般に各個体のINH不活性化能力を反映している。

5. これらのデータから, phenotype 検討に際しては, 尿よりも血漿を試料として使用する方が一般的にすぐれていることが示唆される。すなわち, 血漿中での半減期が最もすぐれた基準である。

6. (結論) 特発性SLE患者といえども, INHの代謝排泄や試験薬としてINHを用いる既知方法によるphenotypeの分布には格別の変化はなかった。今後, 自己免疫性疾患に関連のありそうな人種的因子, 地理的な要因を検討すれば, 特発性SLEと遺伝的なslow acetylationとの相互関連の可能性が明らかになるとともに, 疾病の原因についても手掛りが得られるかもしれない。