

パラエチルスルフォニルペンツアルデヒド・チオセミカルバゾン長期投与による結核治療に関する研究

東大美甘内科 岡野正光

(昭和 27 年 12 月 20 日受付)

緒言

Domagk (1946) が Thiosemicarbazone 誘導体の中、特に P-acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (Tb1/698, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{N} - \text{NH} - \text{CS} - \text{NH}_2$) が優秀な抗結核作用を示すと報じてより、数多の研究者の基礎的・臨床的実験により、その効果と副作用、殊に造血臓器と肝に対する障害は一般の定説となつている。しかるに Hoggarth (1949)・Donovick (1950) は thiosemicarbazone 誘導体の中、P-ethylsulfonylbenzaldehyde thiosemicarbazone (以下 PE と略称) が動物実験において Tb1 よりも効果が多く、しかも毒性が少ないと報じている。Donovick によれば PE は Tb1 よりも試験管内抗菌力が弱い、Spinks によれば動物実験において PE の方が血中濃度が高く、且つ長く持続し効果が大きいと述べており、これ等の報告の相関には甚だ興味深いものがある。われわれはこの点を考慮して研究に着手、以来今日に至るも宮本等の動物実験に関する報告があるのみで、総合的な臨床成績に関してはわれわれの本剤を 5 カ月半乃至 9 カ月に亘つて投与した 40 例の各種結核症についての報告のみである。われわれはその後さらに多数の症例を得、研究開始後 2 年半年及び一応の見聞を得たのでここに報告する次第である。

1 化学的性状

PE の構造式は $\text{C}_2\text{H}_5 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{N} - \text{NH} - \text{CS} - \text{NH}_2$ 、分子量は 271.35 である。化学的性質は淡黄色乃至白色の微細結晶性粉末で苦味を有し、耐熱性で 225 度乃至 232 度 C にて分解溶解する。水には殆んど不溶であるが、プロピレングリコール・アルコール等にはやや良く溶解する。

2 試験管内抗菌力試験

Kirchner 培地に H_{37}Rv 株 0.2mg を接種し、2 週間判定にて PE の最低発育阻止濃度は 2.0γ/cc であつた。因みに Tb1 は 1.0γ/cc で発育を阻止した。

3 毒性試験

次いで臨床投与に先立つて、PE 及び Tb1 の毒性試験を比較した。方法は両剤の C.M.C. 加懸濁液を、体重 15g 前後の健康なマウスに経口投与及び腹腔内注射を行つた。成績は第 1 表の如くで、この結果から PE と邦製 Tb1 との間には有意な差は認められないが、Conteben

よりはやや毒性が少ないようである。

第 1 表 マウスの LD_{50} (体重 10g 当 mg 量)

		経口投与	腹腔内注射
PE	I	4.9	10.4
	II	4.7	17.7
Tb1	I	7.6	8.4
	II	6.7	13.7
	III	6.9	8.7
	IV	6.5	14.4
	C	5.1	3.7

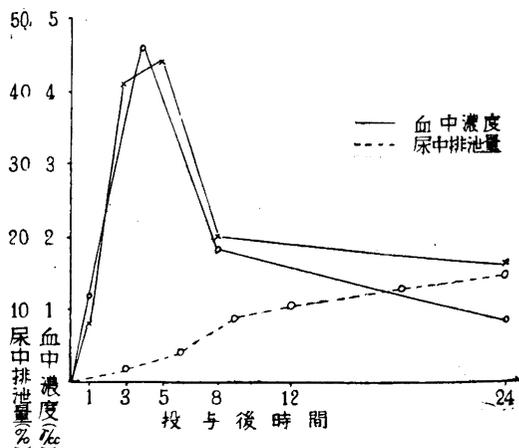
註：表中 I, II, III, IV は邦製各会社別を示し C は Conteben (Bayer) である

4 吸収及び排泄

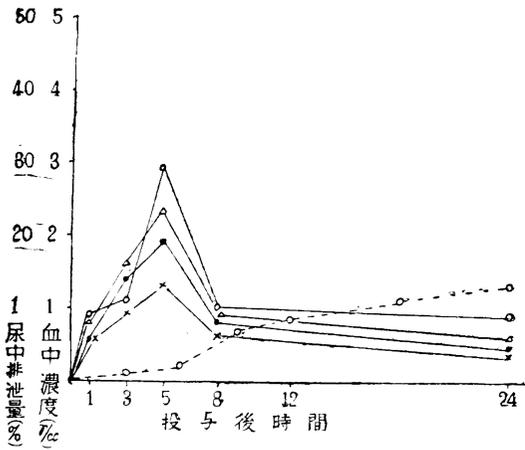
PE 12 例、Tb1 4 例において血中濃度及び尿中排泄量を比較した。血中濃度は Spinks 法に従い、Beckman の分光光度計にて定量し、尿中排泄量は Wollenberg 法により W-chlovacetophenon にて呈色後光電比色計にて定量した。

成績は第 1～4 図及び第 2 表の如くで、200mg 1 回投与では、同量の Tb1 1 回投与よりも血中濃度は高い値を得た。尿中排泄量も 200mg 1 回内服後 PE の方が Tb1 より長時間に亘り大量が排泄された。また両剤の尿中排泄量は血中濃度が 4～5 時間後に最高値に達するに従い、6～9 時間後に最高に達するのを認めた。

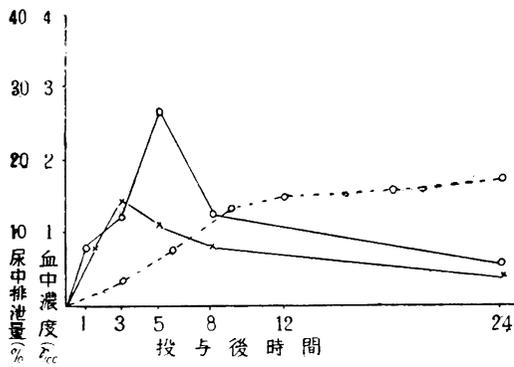
第 1 図 PE 200mg 1 回内服



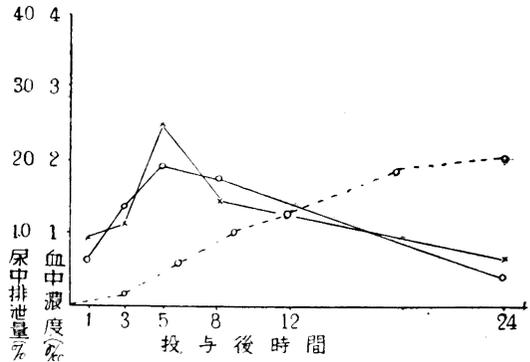
第2図 Tb1 200mg 1回内服



第3図 PE 100mg 1回内服



第4図 PE 100mg 連用



5 投与対象・投与量・投与方法

投与対象は東大佐々・美甘内科及び国立寺泊療養所における 15~55 才の諸種結核患者 198 例(男 121 例, 女 77 例)で, この中投与期間 6 カ月未満のもの 105 例, 6~12 カ月のもの 60 例, 12 カ月以上のもの 33 例で最長 2 年 6 カ月である。

投与量・投与方法は 25mg より漸増し 1 週間にて 100mg となし, その後は著しい副作用のない限り 100mg を連用し, 1 日 1 回に内服するのを原則とした。また他の化学療法や虚脱療法は原則として避けることとしたが, 止むを得ざる症例ではそれらによる効果の限度がほぼ明らかとなり, PE の効果の判別可能と思われるもののみ投与した。

6 長期投与例における臨床的效果

次に 6 カ月以上長期間 PE を投与した 93 例の臨床的效果について述べる。効果の判定は厚生省結核化学療法委員会の判定基準に準じて行つた。

第 2 表 尿 中 排 泄 量

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
投与種 投与方法	PE 200 mg 1 回 投与	〃	〃	〃	〃	〃	〃	PE 100 mg 1 回 投与	〃	〃	PE 100 mg 連用	〃	Tb1 200 mg 1 回 投与	〃	〃	〃
投与後 時 間	mg															
0~24	23.7	23.5	28.3	19.6	21.5	22.1	39.9	17.8	12.8	11.7	20.0	23.9	25.2	26.7	27.6	16.0
24~48	8.3	7.8	18.2	17.1	19.7	9.6	7.8	4.8	5.8	8.0			23.2	4.2	2.2	2.9
48~72	2.6	6.4	26.6	15.1	4.7	5.9	5.2		0.2							
72~96		1.0														
計	34.6	38.7	73.1	51.8	45.9	37.6	52.9	22.6	18.8	19.7			48.4	30.9	29.8	18.9
(%)	(17.3)	(19.4)	(36.6)	(25.9)	(23.0)	(18.8)	(26.5)	(22.6)	(18.8)	(19.7)			(24.2)	(15.5)	(14.9)	(9.5)

註：太線は尿中証明最終時間を示す

第3表は症状別効果表で、体温・血沈・体重・咳嗽・喀痰に対しそれぞれ70, 67, 44, 68, 51%に効果を認めた。喀痰中結核菌及び胸部レ線像の経過は第4表の如くで、他症状に対する効果は多くは投与後1~3カ月間

第3表 6カ月以上投与例における症状別効果

		PE		Tb1	
		例数	%	例数	%
体 温	平熱化	34	42.0	20	60.7
	下降	23	28.4	7	21.2
	有熱不変	23	28.4	5	15.1
	上昇	1	1.2	1	3.0
血 沈	正常化	23	30.7	11	33.3
	遅延	27	36.0	12	36.4
	不変	21	28.0	7	21.2
	促進	4	5.3	3	9.1
体 重	増加	40	43.5	22	59.2
	不変	38	41.3	8	21.9
	減少	14	15.2	7	18.9
咳 嗽	消滅	26	34.7	17	70.9
	減少	25	33.3	5	20.8
	不変	21	28.0	2	8.3
	増加	3	4.0	0	0
喀 痰	消滅	15	19.0	14	53.8
	減少	25	31.6	8	30.8
	不変	35	44.3	4	15.4
	増加	4	5.1	0	0
結 核 菌	陰性化	16	31.4	8	53.3
	減少	9	17.6	4	26.7
	不変増加	21	41.2	2	13.3
胸 部 レ 線 像	軽快	17	19.1	17	48.5
	やや軽快	30	33.7	7	20.0
	不変	39	43.8	10	28.6
	増悪	3	3.4	1	2.9

第4表 喀痰中結核菌及び胸部レ線像の経過

		1カ月後	4カ月後	6カ月後	最終
		喀痰中結核菌	陰性化	4	8
	減少	7	6	10	9
	不変	36	32	23	21
	増加	4	5	8	5
胸 部 レ 線 像	著しく軽快				2
	軽快	1	2	10	15
	やや軽快	4	14	32	30
	不変	82	70	46	39
	悪化	1	2		2

に認め得るに反し、これ等症状の軽快は極めて徐々である。しかし6カ月以上投与により菌陰性化したものが16例あり、中6例は培養にても陰性化した。又胸部レ線像も17例において明らかに改善を認め、殊に滲出性陰影の消褪が著明であつた。

第5表は病型別効果表である。肺結核に対しては89例中51例(58.4%)が軽快し、殊に滲出型に対し効果著明である。空洞を有する52例中4例に空洞の縮小を認めた。その他の結核症にもかなりの効果を見、殊に喉頭結核・腸結核に対して著効があつた。喉頭結核に対しては投与1週間後には疼痛・嘔声は軽快し、2例は約1カ月に略治した。腸結核6例にても全例とも1カ月以内に解熱・腸症状の軽快を認め、長期投与後にはレ線像も痕跡をとどめるのみとなつた。しかし胸部レ線像の改善はこれと平行せず極めて徐々であつたが、再発したものはなかつた。肺門リンパ腺結核2例中1例及び乾酪性気管支炎1例にては喀痰中結核菌及びレ線像の改善を見、頸部リンパ腺結核にても1例は雀卵大に腫脹していたリンパ腺が殆んど消失した。腹膜炎に対する効果は極めて緩徐であるが、長期投与により2例に腹部症状の軽快を認めた。肋膜炎に対しては一般症状の軽快及び滲出液の吸収・消失が速かな印象を受けたが確実なことはいえない。痔瘻1例にても長期投与により膿の排出は止み、瘻の治癒傾向を認めた。

第5表 6カ月以上投与例における病型別効果

		PE				Tb1				計					
		略治	著軽快	稍軽快	不悪変化	略治	著軽快	稍軽快	不悪変化						
肺 結 核	主滲出性	1	5	6	4	16	7	1		8					
	主増殖性		5	9	4	2	12	1		11					
	硬化性		1	4		5									
	混合性	1	11	12	19	3	14	7	5	1	17				
	計	2	21	28	31	5	28	9	14	15	6	2	1	38	
肺門リンパ腺結核				1	1			2							
頸部リンパ腺結核			1	1				2		1				1	
乾酪性気管支炎		1				1		1						1	
喉頭結核		2	1			3									
肋膜炎		1				1	2	1						3	
腹膜炎		1	1	2		4	1	1	2		1			5	
腸結核		5	1			6	3	1						4	
痔瘻				1		1									

註：やや軽快とは多少効果あるも判定基準の軽快には至らざるもの

著軽快とは略治には至らざるも軽快著明なもの

7 喀痰中結核菌の抵抗性

PE 100mg 連用例 39 例において投与後1カ月・4カ

月・長期連用後に喀痰中結核菌の抵抗性を Kirchner 培地を用い2週間にて判定して検索した結果、4例において投与後 11, 12, 13, 15 カ月に 25γ/cc の耐性菌の出現をみた。

8 副作用

PE 投与例 198 例中 86 例 (43.4%) に副作用を認めた。その種類・頻度は第 6 表の如くで、胃腸障碍殊に食欲不振・悪心・嘔吐が多かつた。われわれが当初に使用した製品は不純で融点が 225 度 C という低いもので、この初期製品投与例を除いた精製品投与例 131 例のみについてみると食欲不振 21 例 (16.0%)、悪心・嘔吐 17 例 (12.9%) となる。副作用の発生時期は投与開始後 1 カ月以内殊に 2 週間以内が多いが、多くは投薬を続ける中に消失し、この為休薬を要することは稀であつた。

第 6 表 副作用

	PE (198例)		Tb1 (158例)	
	例数	%	例数	%
食欲不振	58	29.3	27	17.0
悪心・嘔吐	53	26.3	29	18.2
胃痛・嘔吐	2	1.0	2	1.3
頭痛・下痢	9	4.5	2	1.3
頭痛・頭重	19	9.6	17	10.7
眩暈	12	6.1	6	3.9
耳鳴	3	1.5		
発熱	2	1.0	9	5.7
発疹・発赤	6	3.0	13	8.2
掻痒感	1	0.5		
全身倦怠感	6	3.0	1	0.6
黄疸	2	1.0	3	1.9
尿路結石	1	0.5		
蛋白尿	2 (126)	1.6	2 (26)	7.4
貧血	6 (128)	4.7	2 (37)	5.4
白血球減少	3 (128)	2.3	3 (37)	8.1
無顆粒細胞症	2 (128)	1.6	1 (37)	2.7
好酸球増加	11 (128)	8.6	2 (37)	5.4

註：()内は検査例数

血液像を 128 例において検索したが、サーリー 20% 以上・赤血球数 100 万以上の減少を見た者 6 例、白血球数 3000 以上の減少を来し、明らかに白血球減少と考えられる者 3 例を認めた。また当初初期不純製品を 1 日量 200~300mg 投与した際 2 例の無顆粒細胞症を経験したが、いずれも加療治癒した。

肝機能検査の成績は第 7 表の如くで、個々の検査項目においては正常値より投与後異常値を示したものもあるが、諸種結核症の際しばしばこれ等の値が異常値を示すことがあり、諸種の検査成績を総合して明らかに肝機能障碍ありと断じ得るものはなかつた。

第 7 表 肝機能検査成績

	(-)→(-)	(-)→(+)	(+)→(-)	(+)→(+)
プロームサルファレイン	49	6	4	5
アゾルビン S	14	3	2	2
高田反応	16		1	6
チモール	20	1	1	8
コペルト	5	1	1	1
グロス氏反応	12	1	3	3
サントニン酸ソーダ	4		4	
血清モイレングラハト値	9	1		
尿ウロビリノーゲン	89	7	10	14
尿ビリルビン	108			

次に 50 例を 3 群に分ち、第 1 群は 1 日量 25mg 4 日、50mg 2 日、その後は 100mg を 1 日 1 回屯用、第 2 群は第 1 群と同量を 1 日 3 回分服、第 3 群は 1 日量 10mg 7 日、25mg 7 日、50mg 7 日、その後は 100mg を 1 日 3 回分服とし、投与方法による副作用の比較を行つたが、これ等 3 群の間に有意の差は認め得なかつた。

又 Tb1 投与により発熱・食欲不振・悪心・発疹をみたので休薬によりこれ等副作用の軽快後 PE を投与した処、発熱・食欲不振・悪心・黄疸を惹起した 1 例を経験した。

総括並びに考察

PE に関しては Hoggarth, Donovanik, 宮本等の基礎的実験の報告はあるが、臨床実験殊に長期投与による臨床成績に関してはわれわれの中間報告があるのみである。本研究は PE の臨床的効果に重点をおいてなされたもので、ここにその結果を検討し、些か考察を加えてみる。

PE のマウスに対する LD₅₀ は体重 10g 当経口投与にて 4.7~4.9mg、腹腔内注射にて 10.4~17.7mg で Tb1 と有意の差を認め難く、体重 1kg 当 2~4mg という普通薬用量は LD₅₀ より遙かに少なく、動物実験の成績から何ら毒作用のないことを確めた。

PE の抗菌力は H₃₇Rv 株を用い、Kirchner 培地培養試験において、2.0γ/cc にて発育を阻止し、Tb1 の 1.0 γ/cc にやや劣り、培地・菌株は異なるも Donovanik の成績とはほぼ同程度であつた。

PE の吸収及び排泄を測定した結果、200mg 内服後 4~5 時間にて最高血中濃度 4.4~4.6γ/cc に達し、同量の Tb1 内服によるよりも血中濃度は高い値を得た。しかし Spinks のいう如く特に PE が Tb1 に比し長く高濃度を持続するという結果は得られなかつた。また PE の尿中排泄量は Tb1 より大で長く持続するのを認めた。私の実験は少数例であるので勿論結論づけるわけには行かないが、1 日 100mg 1 回投与では血中に試験管内で抗菌力を示す濃度を保持する時間は短く又その濃度も幸

うじて試験管内発育阻止濃度に達するに止まる。しかも臨床的には1日 100mg 1回投与にてかなりの効果を認めており、本剤の作用機序について考えさせられるものがある。

Tb1 に関しては Levadici, Sturm, Schaich, 楠, 堂野前等により長期投与による効果が認められている。われわれの6ヵ月以上2年6ヵ月間のPE長期投与例93例において、体重に対しやや効果が少ないが、これは投与初期に食欲不振・悪心・嘔吐を訴え、為に体重の減少を来す者が多かつたことと関聯しているものと考えられ、これ等副作用の消失後は漸次体重増加の傾向にある者が多い。肺結核治療の指針となる喀痰中結核菌及び胸部レ線像に対する効果は極めて緩徐で、6ヵ月以上投与後も軽快例はそれぞれ31, 19%に過ぎないが、多少とも効果を認めた者は約半数に達している。

肺結核に対しては89例中51例(58.4%)が軽快し、特に滲出性のものに効果があり、殊に早期型に卓効を奏した。空洞性のものに対しても菌の陰性化乃至減少を認め、4例に空洞の縮小を認めた。肺外結核では腸結核・喉頭結核・気管気管支結核に著効を認め、これにより成形術等の手術療法を可能ならしめた3例を経験した。又第3, 5表から見ると、PEはTb1より一見効果が劣るかの如くであるが、われわれのTb1投与群は外来軽症患者が多く、投与期間も最長2年9ヵ月に及び、この表から直ちに両剤の効果を比較することはできないが、諸種の条件を吟味した結果は、両剤の効果は大略同程度のものと考えられ、また諸家のTb1長期治療成績と比較してもその効果は大差なきものと思われる。

Tb1連用による菌の抵抗性出現に関しては小酒井等の報告があるが、われわれもPE連用中4例の抵抗菌出現を認め、中1例は菌の耐性出現後症状の悪化を来しており、菌の耐性獲得と病状の相関についてはなお十分検討を要するものと考えられる。

PE投与により発現する副作用の種類はTb1とほぼ同様であるが、PE投与群はTb1投与群に比し胃腸障碍・好酸球増加が多く、発熱・発疹・発赤・白血球減少は少なかつた。しかし精製品投与群にては胃腸障碍もTb1投与群に比して少なくなり、PEの方がTb1よりも副作用は少ないといえる。また精製品投与後は重篤な副作用は1例も認めなかつた。副作用は一般に投与開始後1ヵ月以内殊に1~2週に起るものが多かつた。またTb1投与により副作用を発生した為休業軽快後PEを投与した処、再び同様の副作用を惹起した1例を経験した。この例からPE及びTb1の副作用はThiosemicarbazoneによるもので、一方に過敏な者は他方にも過敏で

あつて、類似の副作用を起す場合があるものと考えられる。

以上われわれの研究成績からは、動物実験の成績からいわれている程効果及び毒性においてPEが特にTb1よりも優秀であるという結果は得られなかつたが、少なくとも両剤の臨床効果には大差はなく、PEは諸種の結核症に対し有効であることを認め得た。

結 論

PEを198例の諸種結核症患者に投与し、6ヵ月以上投与した93例においてその臨床効果を検討した結果、PEは諸種の結核症に対し有効であることを認め得た。

稿を終るに当り御指導御校閲を賜つた美甘教授に深謝し、佐々前教授・島本講師の御指導を感謝す。また村尾・佐野・渠 学兄及び国立寺泊療養所員各位の御協力を謝す。

文 献

- 1) Domaack: Am. Rev. Tbc. 61, 1, 8. 1950-1.
- 2) Behnisch, Mietsch, & Schmidt: Am. Rev. Tbc. 61, 1, 1. 1950-1.
- 3) Hoggarth, Martin, Storey, & Young: Brit. J. Pharmacol. 1949, 4, 428.
- 4) Hoggarth, & Martin: Brit. J. Pharmacol. 1950, 5, 183.
- 5) Hoggarth, & Martin: Imperial Chemical Industries Limited, Hexagon House, Blackley, Manchester IV.
- 6) Donovick, Paney, Stryker, & Bernstein: The Chemotherapy of Experimental Tuberculosis; I The Squibb Institute for Medical Research, Feb. 1, 1950.
- 7) Hamre, Bernstein, & Donovick: Ibid. II.
- 8) Spinks: Brit. J. Pharmacol. 1949, 4, 254.
- 9) 宮本・三浦: 臨床, 4巻, 5号.
- 10) 島本・佐野・岡野・渠: 診断と治療, 38巻, 9号.
- 11) 島本・佐野・岡野他: 日本医事新報, 1407号.
- 12) Wollenberg: D.M.W. 1950, Nr. 26.
- 13) Levadici: Am. Rev. Tbc. 61, 1, 1950-1.
- 14) Sturm: D.M.W. 1949, Nr. 23.
- 15) Schaich: Beitr. Z. Kl. Tbk. Bd. 104, S. 465, 1951.
- 16) 堂野前他: 日本臨床, 10巻, 8号.
- 17) 楠他: 日本臨床, 1952, 10月.
- 18) 小酒井: 日本結核臨床, 10巻, 6号.