

1314 TH (Ethionamide) と 1321 TH (Prothionamide)

の肝障害に関する臨床的研究

—— 剤型を同一にした比較研究 ——

大 里 敏 雄

結核予防会結核研究所附属療養所

受付 昭和 46 年 4 月 20 日

CLINICAL STUDY ON HEPATIC DISTURBANCE DURING
ETHIONAMIDE OR PROTHIONAMIDE TREATMENT*—— Comparative Study by Using the Same Type of
Preparation of Both Drugs ——

Toshio OHSATO

(Received for publication April 20, 1971)

The clinical use of prothionamide has been increasing recently because of less frequent gastrointestinal disturbance compared with that of ethionamide. Some workers, however, reported the higher hepatic disturbance during prothionamide treatment than ethionamide treatment. In Japan, the type of preparation of both drugs is different; ethionamide is used as the type of enteric coated tablet and prothionamide is used as the type of sugar coated tablet.

This paper presents the hepatic disturbance during ethionamide or prothionamide treatment by the using the same type of preparation. For a comparative study on hepatic disturbance between ethionamide and prothionamide treatment, the enteric coated granule of both drugs was specially prepared.

The patients who were newly prescribed TH were divided into two groups—ethionamide and prothionamide groups—alternatively. In both groups, daily dose of drug was 0.5g, divided into three equal dose and given after meal. In many cases kanamycin and ethambutol were combined with ethionamide or prothionamide. The hepatic function tests during ethionamide or prothionamide treatment were performed 1 to 2 times a month.

The results were as follows;

The elevation of SGOT or SGPT unit more than 40 units was observed among 11 out of 47 cases (23.4%) during ethionamide treatment and among 16 out of 47 cases (34.0%) during prothionamide treatment. The elevation of transaminase activity more than 100 units was seen in 10.6% during ethionamide treatment and 14.9% during prothionamide treatment (Table 1). The hepatic disturbance appeared more frequently among prothionamide group than among ethionamide group, but the difference was statistically not significant.

The time of the hepatic disturbance first appeared is shown in Tables 2 and 3. The hepatic disturbance during TH treatment appeared within 6 months. The difference in the incidence rate of the hepatic disturbance was not seen between 1 to 3 months and 4 to

* From the Research Institute Sanatorium, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

6 months.

The relationship between the incidence of the hepatic disturbance and the background factors of the patients was studied (Table 4), but no relation was found.

In summary,

the hepatic disturbance was seen more frequently during prothionamide treatment than during ethionamide treatment, but the difference was not significant.

結 言

1314 TH (Ethionamide) の抗結核作用は、二次抗結核薬中のトップグループにランクされたと考えられており、KM, EB と併用されることが多くなったが、激しい胃腸障害のため投与を続行しがたいものが高率にみられる。その後に登場した 1321 TH (Prothionamide) は 1314 TH に比べて胃腸障害が少なく、耐容性は優れているようであり^{6,7)}、1314 TH の服用不能の場合でも、1321 TH に変更することによつて治療を続行しうるものが少なくない。

TH で最も重大な副作用は肝障害であるが、1314 TH と 1321 TH の肝障害の発現率に差があるかどうかについては、ほとんど差がないとするもの^{2),4),6),9)}、1321 TH の肝障害はやや高率であるとするもの^{6),7)} があり必ずしも結論が得られていない。しかし、従来臨床的に使用されてきた TH の剤型は、1314 TH と 1321 TH とでは違いがあり、1314 TH は腸溶錠、1321 TH は糖衣錠である。腸溶錠がその名の通りに、胃内で崩壊することなく、腸に移行して初めて崩壊して TH の吸収が起こるものであれば、TH の吸収は緩徐に行なわれると考えられるが、糖衣錠である 1321 TH は胃から速やかに吸収されるものと考えられる。したがって、1321 TH の場合は 1314 TH より高濃度の薬剤が肝臓を通過するものと考えられる。1321 TH の肝障害の発現率が 1314 TH より高率であるとしても、これが薬剤の本質的な差異によるものか、あるいは剤型の違いによる吸収などの差によるものかは明らかでない。そこでこの点を解明するため、同一の剤型とした 1314 TH と 1321 TH を用いて治療を実施し、その間の肝障害の発現状況を検討したのでその成績を報告する。

研究 方 法

今回の研究のために 1314TH, 1321 TH とともに顆粒状にした薬剤に enteric coating をほどこし、1 日量を 0.5 g とし、これを 3 分してセロファン包装をほどこしたものを作製してもらった(塩野義製薬株式会社製)。薬剤を顆粒状としたのは、coating の溶解、およびその後の薬剤の吸収ができるだけ均等になるようにしたいとの意図

からである。

投与対象は昭和 44 年 12 月以降に新たに TH を処方された入院患者で (TH 未使用)、これを漸次 1314 TH と 1321 TH の群に割り当てた (TH 0.5 g 以外の投与量の処方されたものは除外した)。この場合併用する抗結核薬はとくに問題に نہなかつた。TH の投与期間は原則として 6 カ月としたが、その間に手術、退院、副作用による脱落中止例があるほかに、治療期間がまだ 6 カ月に達しないものもあるが、1 カ月以上 TH の投与された例について肝障害の発現状況を検討した (一方 6 カ月以上継続されている例もある)。

現在までの症例は 1314 TH 群、1321 TH 群とも 47 例である。両群の背景因子は表 4 に示したが、1314 TH 群では男 33, 女 14 例、1321 TH 群は男 36, 女 11 例、年齢は 1314 TH 群で 29 歳以下のもの 14, 30~39 歳 12, 40~59 歳 19, 60 歳以上 2 例、1321 TH 群ではそれぞれ 13, 11, 18, 5 例である。また、体重 1 kg 当りの TH 投与量をみると 1314 TH 群では 9.9 mg/kg 以下のもの 23, 10~13.9 mg/kg 22, 14 mg/kg 以上 2 例、1321 TH 群ではそれぞれ 21, 25, 1 例で両群間に著明な差はみられない。既往の化学療法期間をみると、1314 TH 群で 11 カ月以内のもの 16, 1 年以上 3 年未満 14, 3 年以上 5 年未満 9, 5 年以上 8 例で、1321 TH 群ではそれぞれ 17, 17, 6, 7 例で両群はほぼ同様である。また TH 投与開始時に空洞のあるものは 1314 TH 群 36 例、1321 TH 群 38 例である。Cornell Medical Index (深町分類) 別にみると、I 型・II 型のほぼ正常のものは 1314 TH 群 20 例、1321 TH 群 25 例で、III 型・IV 型の神経症あるいはその傾向のあるものはそれぞれ 13 例、15 例であつた。TH と併用された薬剤は大部分が KM, EB である。以上のように 1314 TH 群と 1321 TH 群の背景因子はほぼ同様であつた。

TH 投与中は少なくとも月に 1 回以上肝機能検査を実施したが、血清 GOT あるいは GPT のいずれか、あるいは両者が 40 単位以上を示したものを肝障害例とした。また黄疸指数は 8 単位以上を異常とした。TH 投与前の GOT, および GPT 値は全例正常であつた (異常に近い値を示したものは 1 例もなかつた)。

成 績

1314 TH 群 47 例, 1421 TH 群 47 例について, TH 投与中の肝障害発現率をみると表 1 のごとくである。すなわち GOT あるいは GPT が 40 単位以上を示したものは 1314 TH 群で 11 例, 23.4%, 1321 TH 群で 16 例, 34.0% で 1321 TH 群に高い傾向がみられたが有意差は認められなかった。また, これら肝障害例のうち, GOT あるいは GPT が 100 単位以上を示したものは 1314 TH 群 5 例, 10.6%, 1321 TH 群 7 例, 14.9% であり, やはり 1321 TH 群に高率であつたが, 有意差はなかつた。

Table 1. Hepatic Disturbance During 1314 TH or 1321 TH Treatment

Treatment group		1314 TH	1321 TH
No. of cases		47	47
No. of hepatic disturbance		11 (23.4)	16 (34.0)
Grade of hepatic disturbance	GOT 40~99 u.	3	3
	GPT 40~99 u.	1	3
	GOT, GPT 40~99 u.	2	3
		6 (12.8)	9 (19.1)
	GOT 100 u. ≤	1	
	GPT 100 u. ≤		
	GOT, GPT 100 u. ≤	2	4
	GOT, GPT 100 u. ≤ & Meulengracht 8 u. ≤	2	3
		5 (10.6)	7 (14.9)

Notes: Treatment was performed by administration of enteric granule of both drugs. 0.5g was divided to 3 equal dose and given after meal.

以上の肝障害の発現した月をみると次の表 2, 表 3 に示したごとくである。表 2 は GOT あるいは GPT が 40 単位以上を肝障害とした場合であり, 表 3 は 100 単位以上とした場合である。いずれをみても 6 カ月までの間では, 肝障害の発現した月にとくに差はないようであるが, 1~3 月と 4~6 月に分けて発現率をみると, 40 単位以上を異常とした場合, 1314 TH 群では 1~3 月は 47 例中 7 例 14.9%, 4~6 月では 24 例中 4 例 16.7% で差はなく, 1321 TH 群ではそれぞれ 47 例中 12 例 22.5%, 30 例中 4 例 12.3% で, 1321 TH 群では 3 月までに肝障害の発現率が高い傾向がみられた (有意差はなかつた)。一方 7 月以降も継続した例では肝障害の発現はみられなかった。そこで TH の肝障害は 6 月までに発現すると仮定し, 肝障害による中止例の他は全例 6 カ月まで継続した場合には, 最低どの程度に肝障害が出現するかを推定するため, 6 月までの延観察月で肝障害例を割つてみると, 40 単位以上の障害は 1314 TH 群では 2.2%/月, 1321 TH 群では 3.0%/月, 100 単位以上の障害は 1314 TH 群 1.0%/月, 1321 TH 群 1.3%/月となる。この場合にも 1321 TH 群において肝障害は高率である傾向がみられた。

次に TH による肝障害の発現と背景因子の関連を検討した成績を次の表 4 に示した。

性, 年齢, 体重 1 kg 当りの TH 投与量 (mg), 既往の化学療法の間, 空洞の有無, 深町分類と TH による肝障害の発現率の間にはとくに一定の傾向は認められなかった。また表からは省略してあるが, 併用薬剤との間

Table 2. Time of Hepatic Disturbance First Appeared During TH Treatment (GOT or GPT 40 u. or more)

Duration of treatment (month)	1	2	3	4	5	6	7~9	10~12
No. of 1314 TH group	47	40	32	24	19	16	8	2
No. of hepatic disturbance	2	2	3	2	1	1	0	0
%	4.3	5	9.4	8.3	5.6	6.3		
No. of 1321 TH group	47	42	34	30	18	16	14	4
No. of hepatic disturbance	4	5	3	3	1	0	0	0
%	8.5	11.9	8.9	10	5.6			

Table 3. Time of Hepatic Disturbance First Appeared During TH Treatment (GOT or GPT 100 u. or more)

Duration of treatment (month)	1	2	3	4	5	6	7~9	10~12
No. of 1314 TH group	47	40	32	24	19	16	8	2
No. of hepatic disturbance	1	0	1	1	0	2	0	0
%	2.1		3.1	4.2		12.5		
No. of 1321 TH group	47	42	34	30	18	16	14	4
No. of hepatic disturbance	1	5	0	0	1	0	0	0
%	2.1	11.9			5.6			

Table 4. Relationship Between Incidence of Hepatic Disturbance and Background Factors During 1314 TH or 1321 TH Treatment

Treatment group		1314 TH					1321 TH				
		No. of cases	No. of hepatic disturbance	%	GOT or GPT	or 100 u. $\leq$ %	No. of cases	No. of hepatic disturbance	%	GOT or GPT	or 100 u. $\leq$ %
Sex	Male	33	8	24.2	5	15.2	36	10	27.8	2	5.6
	Female	14	3	21.4	0		11	6	55.6	5	45.5
Age	~29	14	1	7.0	0		13	1	7.7	1	7.7
	30~39	12	2	16.7	1	8.3	11	4	16.4	0	
	40~59	19	8	42.1	4	21.1	18	9	50	5	27.8
	60~	2	0		0		5	2	40	1	20
Dose of drug (mg/kg)	~ 9.9	23	6	26.1	4	17.3	21	7	33.3	3	14.3
	10~13.9	22	3	13.6	1	4.5	25	8	32	4	16
	14~	2	2	100	0		1	1	100	0	
Duration of previous chemotherapy	~11 m.	16	4	25	2	12.5	17	5	29.4	2	11.8
	1 y.~	14	4	28.6	2	14.3	17	3	17.7	1	5.9
	3 ys.~	9	2	22.2	0		6	4	66.7	2	33.3
	5 ys.~	8	1	12.5	1	12.5	7	4	57.1	2	28.6
Cavity	(+)	36	10	27.8	4	11.1	38	10	26.3	3	7.9
	(-)	11	1	9.1	1	9.1	9	6	66.7	4	44.4
Type of CMI*	I・II	20	5	25	2	10	25	8	32	1	4
	III・IV	13	4	20.7	3	13.1	15	6	40	4	26.7
	Unknown	14	2	14.3	0		7	2	28.6	2	28.6

Note : CMI ; Cornet Medical Index, (Type I-normal, II-almost normal, III-neurotic inclination, IV-neurosis).

にもとくに関係はみられなかつた。

今回の研究対象で肝障害を起こしたものの多くは TH の投与が中止され、適当な肝治療が行なわれた結果、肝機能はいずれも正常化した。1321 TH 群で GOT, GPT が 40 単位以上を示し、治療継続のまま正常化したものが 2 例あつた。

肝障害のほかには、尿、血液の所見に TH によると思われる異常を認めたものはなかつた。

考 案

1314 TH による胃腸障害を軽減するため、1321 TH が用いられるようになり、その結果 TH を継続しうるのが多くなつた。そこで TH 投与中にとくに問題になる副作用は肝障害であると考えられる。TH 投与中の肝障害については、1314 TH と 1321 TH の間に差がないという報告²⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾が多いが、国療化研の成績⁶⁾⁷⁾では 1321 TH 群にやや多い傾向がみられている。わが国におけるこれらの研究の場合、1314 TH では腸溶錠が、1321 TH では糖衣錠が用いられているが、剤型の異なることが両剤間の肝障害の発現に影響を与えていないとは考えられない。糖衣錠では吸収が速やかで高濃度の薬剤が肝臓を通過すると考えられる。そこで両剤間の肝障害の状況を比較するためには、剤型を同一にしたものを用いる必要

があると考えられる。

以上の観点から顆粒状にした薬剤に enteric coating をほどこしたものを作製してもらい、これを本研究に用いた。このような剤型にしたもの 0.5g を 1 日量とし、これを分 3 して包装したものを毎食後に服用させた。その結果、TH 投与中に GOT あるいは GPT が 40 単位以上を示したものは 1314 TH 群 23.4%、1321 TH 群 34.0% で、このうち 100 単位以上を示したものはそれぞれ 10.6%、14.9% を示し、1321 TH 群に高い傾向が認められたが有意差はなかつた。

これら TH による肝障害は初めの 6 カ月間にほぼ出現すると思われるが、肝障害と患者の背景因子の間にはとくに関連は認められなかつた。

結 論

新たに TH を処方された患者に剤型を同一にした一顆粒状とした薬剤に enteric coating をほどこしたものの 1314 TH あるいは 1321 TH を漸次割り当て、6 月を目標にして投与を行ない、両剤の肝障害の発現率を比較した。

その結果、GOT あるいは GPT が 40 単位以上を示したものは 1314 TH 群では 47 例中 11 例 23.4%、1321 TH 群では 74 例中 16 例 34.0% で、このうち 100 単位

以上を示したものはそれぞれ 10.6%, 14.9% であり、1321 TH 群に発現率が高い傾向がみられたが有意差はなかった。

肝障害例は TH の中止、肝治療などにより軽快し、重大な転帰をとつたものはなかった。

稿を終るに当たり、本研究のため特別な剤型の薬剤を作製し提供していただいた塩野義製薬株式会社に深く感謝します。

本論文の要旨は第 46 回日本結核病学会総会において報告した。

文 献

- 1) 山本和男・桜井宏・井上幾之助・笹岡明一・橋本武彦・山口亘：最新医学，22：2087，昭 42.
- 2) 砂原茂一・河盛勇造・北本治・五味二郎・山崎正保・山本和男・横田英夫：最新医学，22：2098，

昭 42.

- 3) 青木正和・木原和郎・村瀬貞雄・平沢友佐吉：結核，44：103，昭 44.
- 4) 結核予防会研究委員会内科療法研究班・全国自治体病院協議会結核部：結核，44：109，昭 44.
- 5) Research Committee of the British Tbc Association：Tubercle，49：125，1968.
- 6) The Co-operative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of the National Sanatoria in Japan：Tubercle，49：281，1968.
- 7) 国立療養所化学療法共同研究班：最新医学，24：922，昭 44.
- 8) 真所弘一・大泉耕太郎・今野淳・日胸，29：143，昭 45.
- 9) 五味二郎・青柳昭雄・小穴正治・河合健・山田淑児・山田幸寛・萩原宏治・伊藤信也・吉沢繁男・南波明光・宮内輝夫・鎌引定昭・長谷川篤平・満野嘉造・後藤昌司・牡丹義弘：最新医学，25：2569，昭 45.