原 著

気管支喘息の金療法にかんする研究 — とくに血中濃度と催奇性について —

東京大学医学部物療内科

宮本 昭正[◇] 宮地 純樹 堀内 淑彦

蒲原病院

原 桃介

国際仁友病院

石原勝三郎

GOLD THERAPY IN BRONCHIAL ASTHMA —SPECIAL EMPHASIS UPON BLOOD LEVEL OF GOLD AND ITS TERATOGENICITY

Terumasa MIYAMOTO, M.D., Sumiki MIYAJI, M.D. and Yoshihiko HORIUCHI M.D.

Department of Physical Therapy and Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Momosuke HARA, M.D.

Kanbara Hospital

Katsuzaburo ISHIHARA, M.D.

International Jinyu Hospital

概要 金製剤 100mg注射後の血中濃度の変動および尿中排出量を健常人4名を用いて検討したが、金は注射後約100日間にわたり血中および尿に認められ、長期にわたって体内に存在する。気管支喘息患者での臨床効果、および副作用の発現と血中濃度とは明瞭な相関は認められなかった。金製剤の注射を中止すると、コントロールされていた喘息症状が再発することがあるので維持量として一定量の金(例えば100mg)を1カ月に一度ずつ長期にわたって注射する方法が推奨されるが、その方法によって血中濃度が異常に上昇する可能性はなく、むしろ低下の傾向が認められた。金の催奇性についての全国集計では、妊娠が判明したので金の投与を中止した者が42例、妊娠中も投与を続けたものが26例であったが、新生児の異常は先天性股関節脱臼1例、股関節の脾臼蓋形成不全が1例みられた。しかしそれが金と直接関係があるか否かについては明らかでない。

はじめに

気管支喘息に対して金製剤を用いた最初の報告者はDuban (1932年)¹⁾であるが、彼によると気管支喘息に有機金剤Solganal B (aurothioglucose)

を使用し、20例中17例が治癒し、3例が軽快したという。

Montagna (1936年)²⁾は同じく小児喘息にSolganal Bを使用して80%に効果を認めている。

わが国で初めてSolganal Bを気管支喘息の治療に用いたのは杉原であるが、数次にわたって報

〔昭和49年6月11日受稿〕

告をし³⁷⁻⁶⁰、有効率は80~90%にのぼるとしている。その知見に基づき、わが国でも金製剤が気管支喘息の治療に用いられるようになり、現在では変調療法の一つとしてかなり広く普及して来た。ところが一方、諸外国では金製剤の使用が経験的なもので、理論的な根拠に乏しく、速効性がなく、しかも金が重金属であつて種々の副作用の可能性があることから、気管支喘息の治療にはほとんど用いられないばかりか、ごく最近までむしろ禁忌であるとさえされていた。しかし副作用の出現や効果の発現が遅いという事実を考慮しても、金製剤は喘息の治療における有力な武器であることはわが国の臨床家が広く認めているところである。しかし金の血中濃度、妊娠との関係についてはそれ程明らかにされていない。われわれは今回これらの点について検討したので、主としてこの方面の事柄について報告する。

対象および研究方法

家兎での代謝： それぞれ3匹よりなる2群の家兎(体重は2.5~2.8kg)に、2.5mgおよび25mgのaurothioglucoseを注射して経時的に血清中の金の濃度を測定した。金の濃度は原子吸光分析装置を用いて定量した。

ヒトでの代謝： 健康人4名のうち2名(年令42才と30才でいずれも男性)にaurothioglucose 100mgを、他の2名(年令55才と28才で男性)にaurothiomalate 100mgを筋注し、筋注後約1年間にわたつて経時的に採血し、血清中の金の濃度を測定した。なお注射後、経時的に採尿してそれに含まれる金の濃度を測定し、金の排出量を追跡してみた。

Aurothioglucose 100mgを4週に1回維持量として注射を受けている6名の喘息患者(31才、34才、46才、52才の女性と34才、42才の男性)にaurothioglucose 100mgを筋注し、筋注直前、および注射後1週、2週、3週、4週目に採血し、金の血中濃度を測定した。なお2名(33才と56才の女性)では、25mgのaurothioglucoseの筋注後、連日7日間にわたつて血中濃度を測定した。また、連日尿中の排出量も測定した。

臨床的検討、とくに血中濃度について： 東大物療内科の外来および入院の喘息患者34名と、国際仁友病院の外来患者計39名について、臨床効果や副作用と血中濃度との関係について検討した。

東大の患者34名では経時的(主として10回の注射毎)に血中濃度を測定し、金の投与量、血中濃度および臨床効果との関係を追跡した。国際仁友病院の患者では1回のみ採血し、主として金の投与量と血中濃度との関係を検討してみた。金製剤はすべて油性のaurothioglucoseで、投与方法は週1回の筋注で10mgを10回、25mgを10回、50mgを10回、100mgを10回とし、それ以後は100mgを2週に1回、2~4回投与し、その後は100mgを4週、1回の間隔で投与を継続した。採血は全例とも金製剤の注射直前、すなわち注射後7日目に採血した。臨床効果は、10mg、25mg、50mg、次いで100mgのおおの10回の注射終了後、すなわち、総計40回の注射終了後、臨床効果がみられたか否かを患者と医師の印象に基づいて判定した。著しい効果が認められた症例では過去にさかのぼり、何回目の注射頃から効果が認められるようになったかを判定した。そしてその前後での血中濃度をもつて効果発現時の血中濃度とした。著効の判定には、1) 長期にわたつて服用していたステロイド剤の中止が可能になったか、または著明に減量出来た場合、2) 日常生活に支障をきたしていた様な患者が、とくに支障なく日常生活を送れるようになった場合、3) 連用していた気管支拡張剤を服用しなくてもよくなった場合、または、4) 年に何回か喘息重積状態を経験していた患者が重積状態に悩まされることのなくなった様な場合、を著効ありとみなした。また金製剤100mgの注射に移つた以後にも症状の改善が全く認められないか、むしろ増悪したものを一応無効とした。金療法が有効と認められ、維持量として金の注射を継続した6例の患者について、血中濃度を経時的に測定し、維持量を長期にわたつて注射することにより、投与量と排出量とのバランスが保持出来なくなつて、体内に著明な蓄積が起こり、副作用の原因と

なる可能性はないか、あるいは、かえつて血中濃度が減少し、改善していた病状が悪化する原因となる可能性はないかをうかがった。検尿、血算、肝機能検査などは少なくとも10回の注射毎に施行し、副作用の出現の有無を検査し、また皮膚炎の出現についても観察した。

妊娠および催奇性について： 金製剤による副作用についてはかなり多くの報告がある。しかし、妊娠、とくに催奇性については、その可能性は指摘されていながらも明確な報告はない。そこでその点をうかがう目的でわが国の200床以上の病院および整形外科1023特（内科635科、整形外科388科）にアンケートを発し、妊娠中の金製剤

使用経験の有無、金製剤の注射を中止した場合には中止した妊娠月数と奇形児の有無、妊娠期間を通じて投与を継続した場合にはその症例数と奇形児の有無、また、妊娠中の金製剤投与にかんする見解などについて解答を求めた。

結 果

家兎での血中濃度： 2.5mgの際もまた25mgを筋注した際も、最高の血中濃度は注射後1～3時間でそれ以後は次第に減少するが、しかし注射6週後でも20～40 μ g/dlの値をしめし、金は体内にかなり長期にわたって存在していることがしめされた。なお用いたウサギは6匹であつたが、いずれも同じ様な変化をしめした（図1、2）。

図1. ウサギに2.5mgのaurothioglucoseを筋注した際の血中濃度の変化
(註) a: 48時間の変化, b: 50日間の変化

図2. ウサギに25mgのaurothioglucoseを筋注した際の血中濃度の変化
(註) a: 48時間の変化, b: 50日間の変化

図 3. 健康人 4 名に 100mg の gold を筋注した際の血中濃度の変化
(註) a: 48 時間の変化, b: 50 日間の変化

図 4. 金製剤 100mg 注射後 24 時間の尿中排出量

(註) a: T.M., b: A.H., c: H.S., d: S.M., —T.M., A.H., aurothioglucose, H.S., S.M. は aurothiomalate の注射をうく。

折れ線グラフは尿中レベル, 棒グラフは単位時間 (1 時間) 内の金の排出量。

表1. 24時間尿中の金の排出量 ($\mu\text{g}/\text{d}$)

名前	1日目	2日目	3日目	4日目	7日目	14日目	28日目	42日目	96日目
T. M.	4690	1240	990	1150	570	530	40	60	0
M. H.	3720	890	540	650	770	310	120	0	0
H. S.	2090	560	820	580	620	280	150	40	±
S. M.	2990	600	810	—	—	—	30	0	0

(註) 100mgを筋注

T. M., M. H.: aurothioglucose
H. S., S. M.: aurothiomalate

健康人での血中濃度および排出: Aurothioglucoseでもaurothiomalateでも筋注30分後にはかなりの濃度に達するが, aurothioglucoseの最高値は $950\mu\text{g}/\text{dl}$ (T.M.) と $660\mu\text{g}/\text{dl}$ (M.H.), aurothiomalateでは $870\mu\text{g}/\text{dl}$ (H.S.) と $1090\mu\text{g}/\text{dl}$ (S.M.) でその値は注射後3~8時間の間に得られた。しかしaurothiomalateではaurothioglucoseに比べてやや早く, しかもより高い血中濃度に到達するようであった。また7日後の値では, それぞれ $380\mu\text{g}/\text{dl}$, $320\mu\text{g}/\text{dl}$, $380\mu\text{g}/\text{dl}$, および $340\mu\text{g}/\text{dl}$ で, それぞれ最高値の40.0%, 48.4%, 43.6%, および31.1%であり, aurothiomalateの方がやや速やかに低値に達するような結果が得られた。しかしいずれも差は著明ではなかつた(図3)。なお注射後42日目の血中濃度は $40\sim 50\mu\text{g}/\text{dl}$ の値をしめし, 96日目でもなお $10\sim 20\mu\text{g}/\text{dl}$ の値であり, 血中の金が痕跡のみとなつたのは注射後150日以降であつた。なおヒトの場合の血中濃度は最高値の前後数時間にわたりほぼ同じ位の値を保持するが, ウサギの場合には最高値からの減少はかなり速やかであつた。尿中への排出は図4にしめしたが, 注射直後から数時間にわたりかなり大量の金が尿中に排出された。24時間尿で痕跡を認める程度になつたのは注射後96日以後であつた(表1)。25mgの筋注前および筋注後連日7日間にわたつて血中濃度を測定した2例についての結果は, 図5にしめた。またそのうちの1例について24時間尿中の金の排出量を図5にまとめた。7日後の血中濃度は投与前の血中濃度に比べてやや高い値が得られ, 7日毎の注射では金が蓄積される可能性をしめた。4週に1回100mgの維持量の

図5. 金製剤 (aurothioglucose) 25mg筋注前および筋注後7日間にわたる血中濃度と24時間の尿中排出量

(註) 棒グラフは黒丸の症例での尿中排出量

aurothioglucoseの筋注を受けていた患者5名(男性2名, 女性3名, 年齢32才より55才)に100mgの金を筋注した際の血中濃度の変動は, 図6にしめたように4週目にはほぼ注射前の値に復するようであつて, 4週に1回の注射では血中濃度がある一定以上に維持出来るようである。ところで維持量を4週に1回注射している患者での維持量の注射回数と注射後4週目の血中濃度との関係を表2にしめたが, 4週に1回の注射では4週目の血中濃度は注射を継続していくうちに徐々に減少してくる傾向がみられた。副作用の中で皮膚炎を認めた者のうち6名について血中濃度を測定し, その値を図7に示した。実際に副作用を示した患者は他にもあつたが, 副作用を認め, しかも注射後1週間目に採血し得た者はこの6名であつた。そのうち3名では他の者に比し, かなり高値をしめたが, 1名はむしろ低値であつた。興味あることは, aurothioglucose 25mg, 2回目および5回目の注射頃に皮膚炎を発症した2名の患者は姉妹であつたということで副作用の発症に何か素因の関与がうかがわれた。

図6. 維持量として、100mgの金製剤を4週に一度の割りで注射を受けている患者での注射後の血中濃度の変動（6症例）

妊娠との関係： 調査対象1023施設のうち、回答を寄せたところが328施設で32.1%の回答率であった。そのうち使用経験なしとしたところが101施設で、使用経験を有している227施設よりのアンケートをまとめてみると、金製剤を使用した患者でアンケートの対象になつたのは8147名（慢性関節リウマチ5710名、気管支喘息2437名）

であつた。そのうち妊娠が判明したために金製剤の投与を中止した症例は43例（18施設）で、妊娠3カ月以内に中止した症例は38例、そのうち7例は2カ月以内に中止していた。他の5例はそれぞれ4カ月と6カ月に中止していた。それ等のすべての症例は金製剤の注射は妊娠判明以前から使用していたもので、中止までに投与された金の総量は最低40mg、最高1625mgで、平均値は530.2mgであつた。それ等の症例より出産した新生児に異常が認められたのは2例で、それは先天性股関節脱臼と、股関節の脾臼蓋形成不全であつた。しかしいずれも軽度であるという。妊娠期間を通じて金製剤の投与を行なつたのは5施設で26例、それ等には奇形児は1例も証明されていない。妊娠が判明した後で金製剤の投与を開始したという症例は1例もない。調査に意見を寄せた48名の医師は、妊娠可能な年令では金製剤は原則として使用しないとしている。また妊娠が明らかになつたら可急速やかに投与を中止すべきであるとしている。事実、金製剤の使用中に妊娠したという理由で人工流産を行なつた症例が11例報告されている。これに反し、20例の経験を有する某医は、妊娠中には喘息が増悪することがあるし、しかも金製剤による催奇性の可能性は皆無に等しいので中止の必要もないし、むしろ積極的に投与を継続す

図7. 血中濃度と臨床効果との関係

（註）a: 横軸には10mg10回、25mg10回、50mg10回、100mg10回と注射をつづけていった際の注射毎の金のtotalを表わしているので間隔と総量とが一致していない。

べきであるとしている。ただ妊娠した初期の3カ月以内には金製剤の注射を開始することを避け、3カ月以後まで待つことをすすめている。

考 案

ヒトにおける金製剤の代謝をうかがう目的で家兎での金の血中濃度の推移を検討してみたが、家兎ではヒトに比べて金の排出が速やかで家兎での金の代謝の状態を直ちにヒトに適應するのは必ずしも当を得ていないと思われた。ヒトの場合では金の血中濃度はかなり長期にわたって保持されていて、100mgの筋注後100日でも血中に認められる。この事実はすでに報告されているが、われわれの検討でもこれを再確認し得た¹⁴⁾¹⁵⁾。この事実は金の作用機序と副作用を考える上で重要であり、一度副作用が出現したら皮膚の発疹の如く仲々速やかに消失しないという事実の説明になり得ると考えられる。金の体内分布はかなり広範であり、種々の臓器、とくに腎、脾、肝に蓄積する¹⁴⁾。金は腎よりの排出だけでなく、かなり大量が糞便中に含まれて排出されることが知られている¹⁶⁾。そこで血中濃度や尿への排出量の測定だけでは金代謝の研究には不十分である。しかも糞便中と尿中との排出量は個体差があり、その比率も一定ではない。しかし、尿中の排出量の方が糞便中よりも多いことも知られていて、その測定は代謝をうかがう目的には或る程度意味があると思われる。金の血中濃度と臨床的効果との関係は、注射量も少なく、血中濃度が低い場合でも効果が認められることがあり、必ずしも明らかな相関はみられない。これは今迄の多くの報告とも一致するところである。ところで本報告での有効例は既述した如く、明らかに効果が認められた症例のみを図7にしめたわけであつて、一見有効率が低いようであるが、実際の有効率はこれよりもかなり高いわけである。金製剤での治療効果の発現は10本以上の注射後に現われることが多いとされている。われわれの検討でもほぼこれと同じ様な結果が得られている。しかし50mgから100mgの注射量に移つてはじめて効果が明らかになる場合もある。

そこで効果の発現がはつきりしない場合でも一応根気よく100mgの10本は注射すべきであると考えられる。100mg10本の注射が終つても効果が明らかでないような症例には150mg (Solganal B 5号)の注射をすすめる者もあるが、副作用の出現率が増す場合が多いので、その際には症例を選ぶ必要がある。

従来迄は金製剤の注射は1クールとして10mg, 25mg, 50mg, 100mgをおのおの10回注射し、その後は中止していた。ところが注射中止後2~3年後に再び以前と同じ様な重症喘息の発作に悩まされることがあるので、最近では維持量として4週間に一度ずつの注射をかなり長期にわたって継続する方法が普及して来た。その際注射しているうちに血中濃度が徐々に上昇し副作用の原因となつたり、または徐々に減少し、症状再発の原因となつたりすることがありうると考えられる。そこで維持量を注射している間は時々血中濃度を測定して状態を把握しておくことが望ましい。しかし図5に示したように、多くの場合100mgを4週に1回注射しておけばかなり安定した血中濃度を保持出来るようである。しかも表2に示したように、金の血中濃度はむしろ下向して来る傾向があるので、血中濃度が徐々に上昇してくる危惧はほとんどないと考えて妥当である。

金製剤の使用にあたり注意しなければならないのは、副作用の出現である。副作用は腎障害、皮膚障害、肝機能障害、造血器障害、肺線維化、口

表2. 金製剤100mgを維持量として4週毎に注射している喘息患者での注射4週後の血中濃度($\mu\text{g}/\text{dl}$)

名前	年齢	性	血中濃度			
			維持量に移向してからの注射回数			
Y. A.	34	♂	110/20	90/32	90/42	
Y. O.	37	♂	160/4	180/22		
S. M.	38	♂	180/5	50/22	60/27	60/54
K. I.	62	♂	80/61			
I. H.	51	♀	180/4	170/22		0
J. S.	54	♀	160/14	140/27	120/40	130/50

(註) 維持量での注射は4週毎であるが、年間を通じて時々規則性の乱れた症例もある。

内炎などが指摘されている。なおわれわれが経験した金による副作用には注射後の頭痛、歯痛、および月経の異常などもある。しかし、そのうちで最も多いのは蛋白尿の出現と皮膚炎である。もつとも副作用の出現率は関節リウマチの患者に比べて、気管支喘息患者ではそれほど多くないというのが大方の見解になつている。ところでわれわれが経験した皮膚炎を発症した2名の患者は姉妹であつて、副作用の出現には素因の関与が無視出来ないようである。また、副作用を認めた6名中3名では、血中濃度がかなり高かつたという事実は、血中濃度と副作用にはある程度関係があるのではなからうかと推察される。しかし今迄の多くの報告では、両者間には関係がないとされている。しかしその反面、皮膚炎を来した患者に、皮膚炎が完全に消失した後再び同じ方法で金の投与を開始すると、前と同じ程度の金製剤の注射量で副作用が再発することが多い。そこで副作用が消失したら、副作用が認められた際の注射量よりも少ない量から注射を開始し、副作用が認められた際よりも低い濃度を維持量とすることが大切である。しかしその反面、おのおのの濃度の金製剤の注射を10数本施行し、その後徐々に増量して行くと、以前副作用が出現した濃度に達しても副作用の出現を認めなかつた例がある。副作用が出現すると、一応金製剤の投与を中止し、再投与は行なわれていない場合が多いが、上記の様な点を考慮して再投与を開始すれば、副作用を発症させることなく投与し得ると考えられる。ただ副作用が出現した際の1回投与量以上の投与量まで、1回の注射量をもつて行くことには慎重であるべきであろう。

金製剤の注射で最も気になることは催奇性である。多くの成書も、金の注射は妊婦には禁忌と記載している。またわれわれのアンケートの結果でも妊娠可能な年令には投与しないとか、妊娠が判明したら中止すべきであるとしている者が多い。しかしその反面、他の方法では十分な効果が得られないので、やむなく金製剤を使用し、妊娠が判

明した時にはすでに3カ月以上を経過していたという例も少なくない。その時点では金製剤の注射を中止する医師が多いが、既述の如く、金は体内にかなり長期にわたって存在しているわけで、たとえその時点で注射を中止してもその影響は消失しないわけで、催奇性と最も関係があると考えられる妊娠初期の3カ月は金の影響下にあると考えられる。それにもかかわらず現在迄のところ催奇性にかんしてはとくに問題になるような結果が得られていない事実は、金の催奇性は、たとえあつてもそれ程重大ではないようである。しかし、さりとて現在迄のところ完全に無視しうるわけではないので、一応慎重であるべきであろう。

アンケートに御協力をいただいた各施設の諸先生方に心から御礼申し上げます。また、金の測定に御協力いただいた蒲原病院検査室主任、岸本肇氏および塩野義製薬中央研究所に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Dudan, A.: Vingt cas d'asthme bronchique traités par la sanocrysine, Schweiz. Med. Wschr., 4: 96, 1932. —2) Montagna, C.P. and Rimoldi, A.A.: Die Goldbehandlung des kindlichen Asthma, Dtsch. Med. Wschr., 62: 2055, 1936. —3) 杉原仁彦: 気管支喘息の治療, 日医会誌, 29: 436, 1953. —4) 杉原仁彦: 気管支喘息の最効療法, 金原出版, 1956. —5) 杉原仁彦: 気管支喘息治療指針論, 綜合臨床, 10: 1905, 1961. —6) 杉原仁彦: 喘息の最新治療, 診断と治療, 46: 1153, 1958. —7) 石崎 達ほか: Auro-thiogluco (Solganol-B.O-leosum) による気管支喘息の治療成績, 診断と治療, 53: 750, 1965. —8) 荒木英奇: 気管支喘息に関する金塩 auro-thiomalate の効果, アレルギー, 18: 106, 1969. —9) 小倉幸夫, ほか: 気管支喘息に対する aurothioglucose の臨床的研究, 医療, 25: 325, 1971. —10) 岡安良武: 気管支喘息の有機金剤療法, 日医新報, 2432: 17, 1970. —11) 岡安良武: 気管支喘息に対する有機金療法の長期効果, 日医新報, 2517: 17, 1972. —12) 江沢英光, 大口義人: 気管支喘息に対する金療法の効果, 最新医学, 28: 1598, 1973. —13) 城 智彦ほか: 気管支喘息に対する油性ならびに水溶性金製剤による治療, アレルギー, 21: 614, 1972. —14) 橋本 明: リウマチ様関節炎の金療法に関する研究, リウマチ, 3: 18, 1961. —15) Goodman, L.S. and Gilman, A.: The pharmacological Basis of therapeutics, 4th edition, p. 971, 1971, Macmillan Co., —16) Mascarenhas, B.R., Granda, J.L. and Freyberg, R.H.: Gold metabolism in patients with rheumatoid arthritis treated with gold compounds reinvestigated. Arthritis and Rheumatism, 15: 391, 1972.