

砒素製劑의 百日咳治癒效果에 關한 研究

—Studies on the Treatment of Whooping Cough by the Organic Arsenicals—

서울大學校 醫科大學 藥理學敎室

(指導 吳 鎭 燮 敎授)

金 鍾 石

緒 論

Bordet 및 Gengau가 百日咳菌을 發見하고 同菌의 分離培養에 成功한 以來로 百日咳에 對한 細菌學的 또는 病理學的 等 各 部門의 無數한 研究業績이 報告되었다.

에 隨伴하여 治療面에 있어서도 많은 研究와 無數한 藥劑가 그 治療의 目的으로 使用되었다. 그러나 百日咳治療에는 오래동안 適當한 藥劑가 發見되지 않았던 것이나, 最近 그 治療에 一大發展을 보게 되었다.

近日 百日咳治療劑로서 重要的 것은 免疫血清, Vaccine 및 抗生物質等이다. 이들의 어느것이나 相當한 效果가 認定되어 있고, 또 各其特徵이 있어 이들을 併用하여 良好한 成績을 보이고 있으나, 아직도 卓効를 보지 못하고 이들의 共通된 缺點으로는 治療를 早期에 始作하였을 때는 有效하나 痙咳期 以後에 使用할 때는 그 效果가 大端히 微弱하여지는 것이다.

한 便 砒素劑는 驅梅劑, 抗Malaria劑, 抗Ameba劑 等 原虫에 依한 疾患에 使用되고 其他 白血病, 氣管支喘息에 使用되며 強壯劑로도 應用되고 있다.

1937年 Steigler¹⁾는 亞砒酸이 百日咳菌의 發育을 抑制하는 作用이 顯著하므로 臨床的 研究의 必要性을 指摘하였고 1948年 佐藤保惠氏²⁾와 그의 共同研究者들은 Steigler氏의 報告를 追試承認하고 亞砒酸의 吸入療法 및 塗布療法를 實驗中이라고 發表한 바 있다. 그러나 著者는 아직 砒素劑가 百日咳에 有效하다는 報告를 接하지 못하였다. 著者는 砒素劑가 氣管支喘息 및 白血病에 有效하므로 百日咳의 主要症狀인 咳喇發作과 白血球增加를 抑制할 수 있으리라고 生覺하여으며, 또 著者는

Steigler氏의 實驗을 追試하고 砒素劑가 百日咳菌의 發育을 阻止하는 作用을 再確認하였으므로 砒素劑를 百日咳患者에게 投與하여, 特히 痙咳期에 良好한 成績을 얻었으므로 이에 報告하는 바이다.

實驗方法 及 資料

A) 藥品 砒素劑로는 毒性이 가장 弱하고 經口的으로 長期間投與할 目的으로 Carbarsone(U.S.P.)을 選擇하여고, 用量은 다음과 같이 年齡別로 投與하였다. 即 生後 2~3個月은 150mg, 4~6個月은 200mg, 7~12個月은 250mg~350mg 그 以上은 年齡每歲에 對하여 250mg 式을 增量하였다.

上記量을 7日分으로 하고 1日 3回 分服시켰다. 이 用量은 量이 大端히 적고 맛이 不快하지 않으므로 服藥을 싫어하는 어린이가 意識치 못하게 乳頭 等に 발라서 簡單히 投藥할 수도 있었고, 또 必要時에는 Bismuth Subcarbonate를 賦形藥으로 하여 投與하였다.

B) 患者는 1946~1948年 約 3年間에 亶하여 當時 서울 女子醫科大學 附屬病院 小兒科 外來患者 및 同市內 某 小兒科 來院患者를 主로하여 合併症이없는 百日咳患者 376名에 對하여 1~2週間 投與하였고, 以外에 百日咳는 一旦治癒된 數個月經過後 百日咳에 類似한 咳喇發作을 일으킨 30名의 患者에 對하여 一週間 上記와 同量을 投與하였다.

治 療 成 績

A) 效果判定規定

우리 나라에는 百日咳의 治療成績에 關한 一定한 規

<第 1 表>

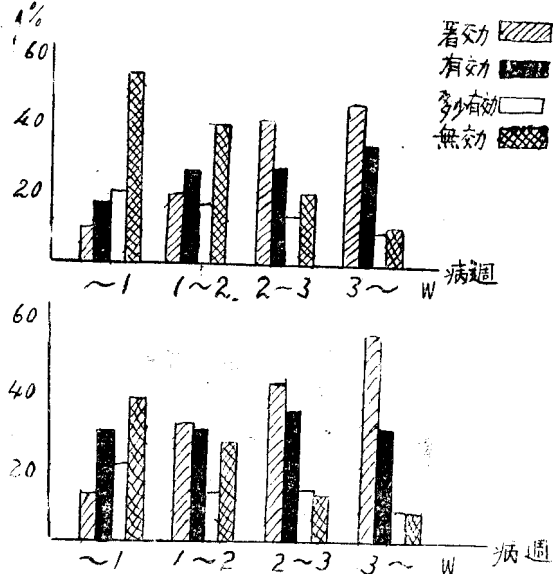
發病後治療開始時日	治療時日別	治療開始 1週日後						治療開始 2週日後					
		著効	有效	多少有效	無効	計	有效率	著効	有效	多少有效	無効	計	有效率
發病	1週日以內	3	5	6	16	30	46.7%	3	7	5	9	24	62.5%
發病	1~2週日以內	18	24	16	37	95	61.1%	24	22	10	20	76	73.6%
發病	2~3週日以內	52	34	18	25	129	80.6%	47	40	15	14	116	87.9%
發病	3週日以後	54	42	12	14	122	88.5%	61	33	9	9	112	91.9%
	計	127	105	52	92	376		135	102	39	52	328	
治	療	率	33.8%	27.6%	13.8%	24.7%		41.1%	30.7%	11.9%	16.2%		

準이 規定되어 있지 않으므로 本實驗의 成績은 日本文部省百日咳研究委員會의 百日咳效果判定規準에 따라 治療表를 作成하여 效果를 判定하였다. 效果判定은 治療開始後 一週日 및 2週日 2回 施行하였다.

B) 效果成績

治療患者總數 376名에 對한 成績을 總括하면 第一表와 같다.

發病時日 및 治癒率(第1圖)



本成績을 治療期間, 治療時期, 年齡別, 白血球의 推移等과 效果와의 關係를 區別하면 다음과 같다.

1) 服藥期間과 效果

治療 1週間(上圖) 및 2週間(下圖)의 成績은 各各 第1表 및 第1圖과 같다.

a) 1週間服用者數는 376名으로서 著効는 127名(33.8%), 有効는 105名(27.6%), 多少有効는 52名(13.8%), 無効는 92名(24.7%)이다.

b) 2週間服用者는 1週日間服用後 3日間 休藥하고 다시 1週日間을 服藥시켰다. 患兒 328名中 著効가 135名(41.1%), 有効가 102(30.7%), 多少有効가 39名(11.9%), 無効는 52名(16.2%)이다.

2) 治療時期 및 效果

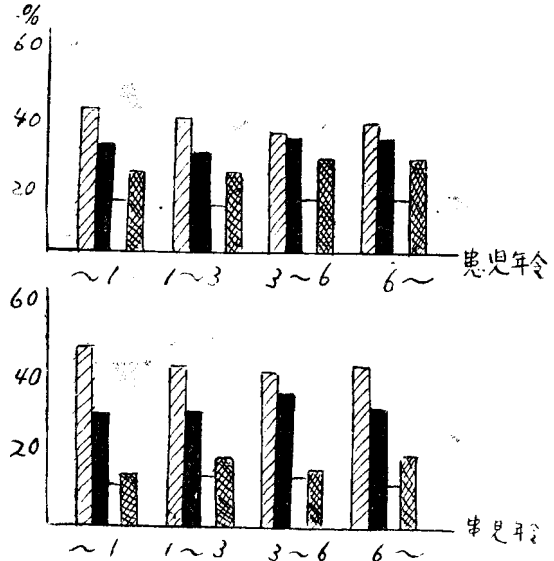
第1表 및 第1圖에 보이는 바와같이 1週日間 服藥患兒로서 發病 1週以內에 治療開始한 例의 治癒率은 46.1%(30名中 14名), 1~2週는 61.1%(95名中 58名), 2~3週는 80.6%(126名中 104名), 發病 3週以後의 治癒率은 88.5%(122名中 108名)로 가장 높다.

2週日間 服藥患兒에서는 發病 1週以內에 治療를 開始한 患兒治癒率은 62.5%(24名中 15名), 發病 1~2週가 73.6%(76名中 56名), 發病 2~3週는 87.9%(116名中 102名), 3週以後가 91.9%(112名中 103名)이다. 即, Carbarsone

의 百日咳에 對한 效果는 發病時日이 經過함에 따라 더욱 良好한 것 같다.

3) 患兒의 年齡과 效果

患兒年齡과 治癒效果(第2圖)



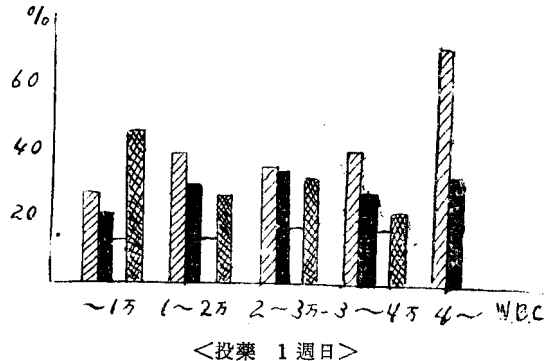
第2圖에서 表示된바와 같이 1週日間(上圖) 服藥한 例에서 滿1歲以下 患兒의 治癒率은 78.9%(61名中 48名), 1~3歲가 75.8%(124名中 94名), 3~6歲는 74.6%(114名中 85名), 6歲以上이 74.1%(77名中 57名)이며, 2週日間(下圖) 服藥한 例에서는 1歲以下의 治癒率은 86.5%(52名中 45名), 1~3歲가 82.6%(109名中 90名), 3~6歲가 86.7%(98名中 85名), 6歲以上이 81.2%(69名中 13名)로서 年齡에 對한 効率은 嬰兒에 있어서 多少높은 듯 하나 一般的으로 年齡別에 依한 效果의 差異는 顯著하지 않은 것 같다. 그러나 注目할 것은 嬰兒에서 著効率이 多少 높다는 點이다.

4) 白血球의 推移와 效果

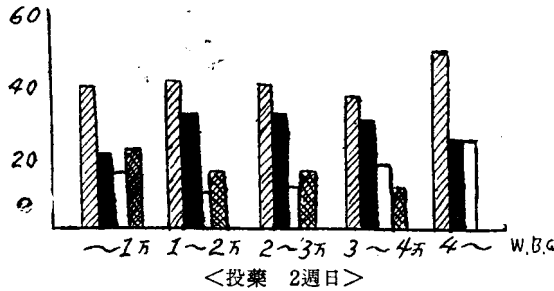
白血球의 推移와 效果와의 關係는 第3圖, 第2表 및 第4圖에 表示되었다.

即, Carbarsone은 百日咳患兒의 白血球를 減少시킨다

白血球數 및 有効率(第3圖)



<投藥 1週日>

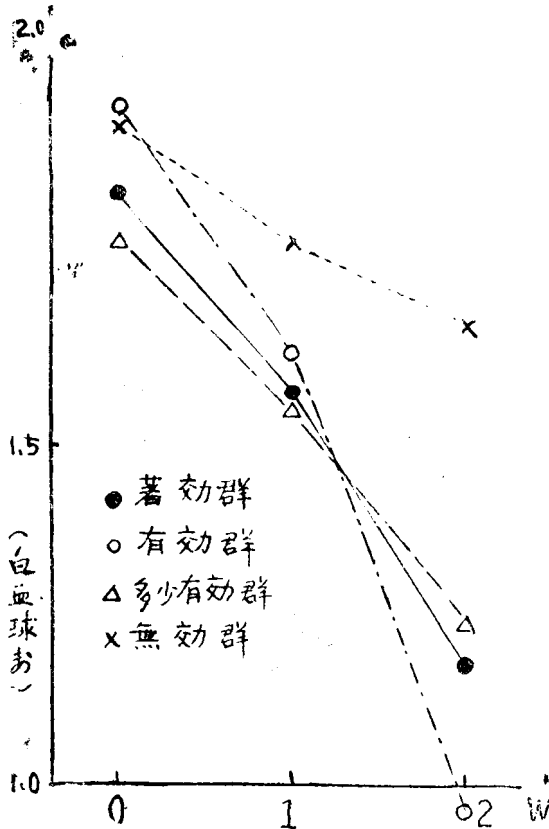


<第4表> 白血球의 推移

反應群	白血球數			
	患兒數	投藥前	投藥1W後	投藥2W後
著効群	135	18000	15600	11400
有効群	102	19000	16100	9700
多少有効群	39	17400	15500	12900
無効群	52	18800	17400	16400

(但 表示된 白血球數는 그 反應群의 患兒의 白血球 平均値임)

白血球의 推移(第4圖)



a) 白血球數와 治癒率

服藥1週日의 例에서는 白血球數 1萬以下의 患兒의 治癒率은 57.6%(36名中 21名) 1~2萬이 75.4%(215名中 162名) 2~3萬이 70.5%(103名中 83名), 3~4萬이 78.8

%(19名中 15名)이다.

服藥2週日의 例에서는 1萬以下의 治癒率은 76.9%(26名中 20名), 1~2萬이 83.8%(186名中 156名), 2~3萬이 84.4%(96名中 82名), 3~4萬이 87.5%(16名中 14名)이다

本成績에 依하면 白血球數 1萬以下가 治癒率이 가장 不良하며, 이것은 白血球數 一萬以下의 患兒中에는 發病初期의 患兒가 많았으며, 本藥劑가 發病初期에는 効率이 낮다는 事實과 一致된다. 그러므로 本藥劑는 發病初期의 群을 除去하면 白血球의 數에 對한 効率은 반드시 平行되는 것은 아닌것같다.

b) 効果의 程度와 白血球의 推移

第2表 및 第3圖는 著効, 有効, 多少有効, 無効等의 各群의 患者의 白血球의 算術平均値를 治療前 治療1週日 및 2週日後의 것을 各各 表示한 것으로서 白血球의 減少는 無効群에서는 顯著하지 않으나 有効群에서는 顯著하다. 그리고 有効群에서 効果의 程度와 白血球의 減少率은 반듯이 一致하지는 않는다.

總括 및 考按

近日 百日咳의 治療藥으로 여러가지藥劑가 使用되고 있으나, 이들 藥劑中 가장 重要한것은 抗生劑 免疫血清 및 Vaccine 이다.

抗生劑의 百日咳에 對한 效果는 酒井氏의 紹介에 依하면 英國 百日咳 委員會에서는 50%의 效果가 있다고 하고 日本文部省 百日咳研究委員會에서는 60%의 效果가 있다고 各各 報告했다고 한다.

山崎의 抗生劑의 百日咳의 治療成績을 綜合하면 發病一週內에 治療를 開始하면 77.2%가 有効하고 第三週以後에 治療를 始作하면 40% 有効하다고 報告했다.

免疫血清의 效果도 相當히 認定되었으나, 亦是 早期에 使用하면 매우 有効하나 晚期에는 效果가 적으며 또 大量을 要하여 使用에 不便하며 異種血清의 境遇에는 血清病의 憂慮가 없지 않으며 人體血清 γ -globuline 은 高價이어서 實用되지 못하는 境遇가 많다.

Vaccine도 早期에 使用하는것이 效果的이나 優秀하지 못하다.

本實驗에서 Carbarsone 은 發病1週日의 治療成績에서는 多少有効의 例를 合하여도 46.6%의 有効率을 보이거나, 3週以後에서는 88.0%의 有効率을 보이고 있다. 또 2週間繼續治療成績에는 發病1週以內는 67.9%이나 3週以後는 約98.9%의 治癒率을 보이고 있다. 即. Carbarsone의 效果는 發病初期에 比하여 末期에 더 有効하다. 本藥劑가 有効한 例에서의 一般經過를 觀察하면 大體로 服用後 2~4日에 效果를 나타내어 1日間의 咳嗽發作數가 漸次的으로 減少되고, 이와同時에 一回咳嗽의 數도 漸次的으로 減少되며 咳嗽도 容易하게 되어 顔面浮腫도

漸次消失되며 嘔吐도 減少된다. 또 甚한 咳嗽로 因하여 氣管支 鼻 및 眼粘膜等의 出血이 있는 例에서는 止血이 된다. 本實驗成績을 年齡別로 볼 때 嬰兒에서 一般적으로 有效率이 높은 것 같이 보이며 特히 著効率이 높다. 嬰兒에서는 甚한 咳嗽發作時에 呼吸이 끊어진 것 같고 嘔吐, Cyanosis 그리고 痙攣에 類似한 狀態를 呈하는 例에서도 2~3日 服用에 依하여 咳嗽發作이 急減되며 嘔吐가 消滅되고 食慾을 恢復하며 一般狀態는 急速한 改善을 보게되는 例가 많았다.

以上에서 論한 이러한 作用들은 現今 使用되고있는 抗生物質等 發病早期에 有效한 藥物과 併用하므로써 百日咳의 治療에 더욱 有效한 可能性을 示唆하는 것으로 生覺되며 이에 關하여서는 目下 研究中이다.

그리고 本實驗中 6例에서는 4~5日間 服藥하여 咳嗽發作이 顯著히 減少된 理由로 服藥을 中止한 結果 2~3日後에 咳嗽發作이 漸次로 다시 增大되어 5~6日後에 原狀으로 復歸하였으므로 다시 服藥하며 咳嗽가 輕減되었다. 또 百日咳가 一旦 治癒된 數個月後에 百日咳에 類似한 咳嗽發作에도 90%의 患者에서 咳嗽發作이 輕減되었다.

砒素劑의 百日咳에 對한 作用機轉은 百日咳의 咳嗽發作機轉이 明白하지 않은 今日. 그 効果의 機轉을 論함은 困難한 問題가 아닐수 없다. 百日咳의 咳嗽發作은 百日咳菌에 依하여 惹起되는 것은 事實이나, 그 機轉에 關하여는 諸說이 紛紛하여 定說이 없으나, 要컨대 百日咳에 罹患중인 患兒는 咳嗽反射가 大端히 過敏한 狀態로 되는 것만은 事實이다.

砒素劑의 百日咳의 效果에 關한 作用機轉을 考察하여 볼 때, Steigler¹⁾ 및 佐藤保惠는²⁾ 亞砒酸은 0.001%에서 著者⁵⁾는 亞砒酸은 0.001%에서 Nearsphenamine 및 mapharsen도 0.001%에서 Carbarsone은 0.1%에서 試驗管內의 百日咳菌의 發育을 阻止한다고 報告하였으나, 本實驗成績으로 보아서는 砒素劑의 百日咳에 對한 效果는 殺菌作用만으로 說明하기 困難하다. 그 理由로는 本砒素劑는 發病初期에 比하여 痙攣期에 作用이 顯著하며 그리고 百日咳 治癒後에 感氣 其他 等으로 因하여 百日咳와 類似한 咳嗽發作이 再發한 境遇에도 有效하다. Carbarsone이 試驗管內에서는 菌發育阻止作用이 大端히 弱하나 人體에서는 有效하다는 點에 對해서는 五價砒素劑인 Carbarsone이 Spirochaeta에 對한 境遇에서와 같이 體內에서 三價砒素劑로 變化하여 作用한다고 假定할지라도 以上과 같은 效果를 發揮하는데는 殺菌作用外에 또다른 어떠한 要素가 必要할 것이다.

百日咳이 Allergy와 密接한 關係가 있다는 事實은 오래동안 論議의 對象이 되어 왔으나 이것을 實驗적으로 立證한 것은 Parfentjev의 研究報告에서 爲始된 것 같다. Parfentjev와 Goodlin⁶⁾은 百日咳의 菌體 및 그 可溶性

抗原를 Mouse에 接種하여 Anaphylaxis를 일으킬 수 있다고 報告하고 그後 그들은⁷⁾ 百日咳 Vaccine를 Mouse에 接種할 때는 該動物이 Histamine에 對한 感受性이 50~100倍 增加되었다고 報告했다. T. Phillip Woolkes⁸⁾는 百日咳菌 Vaccine으로 感作된 Mouse는 Histamine에도 過敏한 同時에 Serotonine에도 銳敏해지고 肝組織內의 Histamine의 量이 增大한다고 報告했다. 酒井⁹⁾는 百日咳에 對한 廣範圍의 研究報告中에서 Malkiel氏가 百日咳의 一相菌의 Vaccine를 馬血清, 牛血漿, 牛血清 卵白 Albumine 및 家兔血清 等과 같이 Mouses에 注射할 때는 該動物은 이들 異種蛋白에 對하여 高度의 過敏性을 獲得한다는 報告를 紹介하면서 이러한 抗原들은 易熱性抗原으로서 100°C에서 30分 加熱로 因하여 그 抗原性을 喪失한다고 報告했다. 松本¹⁰⁾ kind는 百日咳 Vaccine을 接種한 Mouse를 同 Vaccine으로 攻擊할 때는 Cortison, ACTH 및 抗 Histamine劑 等은 그 致死量을 上昇한다고 報告했다. B. Uvnäs¹⁰⁾는 抗原抗體反應時에 Mast Cell의 破壞되어 Histamine이 遊離하는 機轉을 說明하면서 馬血清만으로는 Rat의 腸間膜이 感作되지 않으나 百日咳 Vaccine을 注射할 때에는 感作이되어 抗原을 다시 加할 때는 Mast Cell이 破壞되고 Histamine이 遊離된다고 하고, 이 Mast Cell의 破壞는 Cell表面에 存在하는 Lytic enzyme의 도움으로 遂行되며 이 酵素는 砒素劑에 依하여 多少特異性을 가지고 抑制되고 또 이 抑制作用은 Enzyme의 Sulfhydryl(SH)群에 砒素劑가 結合하므로써 發現되는 것이므로 Glutathione를 加하던 抑制作用은 抑制를 받는다고 說明했다. Victor A. Najjar 및 그의 共同研究者¹¹⁾는 Allergy 및 Immunologic states에서 抗原抗體反應과 이에 關連되는 機轉을 다음과 같이 說明했다. 即, 抗原抗體가 結合하면 이 結合體는 抗原 抗體의 表面의 形態가 各各 變化되고 抗原으로 作用하여, 새로운 다른 種類의 抗體와 結合하고 또 이 結合體는 다시 그 表面의 變化를 일으켜 또다른 種類의 抗體와 結合한다. 그 結果 많은 種類의 抗體가 關與한다고 하면서, Robert and Grandar의 研究를 紹介하였다. 이들은 抗原抗體의 Sulfhydryl群(SH)를 研究하였는데, 抗原 抗體反應 前에는 不活性으로 存在하는 Globulin의 SH群이 이反應으로 因하여 作用表面에 露出되거나 或은 遊離되어 活性化된다고 했는데, Victor A. Najjary氏는 이 遊離된 SH群이 다시 抗原으로 作用할 때, 이 SH群의 作用을 阻止할 때는 抗原-抗體反應을 抑制할 수 있다는 것을 示唆하였다.

Harry Eagle¹²⁾ 等은 砒素劑의 抗黴毒作用의 機轉이 砒素劑가 T, Pallida의 新陳代謝에 主要한 役割을 가진 Sulfhydryl enzyme System에 結合하여 酵素作用을 抑制함으로써 發現되며 Cysteine, Glutathione 等 SH群을 가진 物質은 砒素劑의 作用을 抑制한다고 報告했다.

砒素劑의百日咳에對한作用機轉은明白치않으나,百日咳의嗽咳發作과Allergy와重要な關係가있다는것과비록動物實驗에서얻은結果이나,百日咳菌毒素가Allergy를獲得하는데重要な役割을하며,또抗原으로作用하며Histamine및Serotonine에對한感受性を增強하고抗原抗體反應時에는Sulphydryl enzyme의Mast cell의Degranulation에關與되고砒劑는Degranulation를抑制한다는事實과V.A. Najjar氏의抗原抗體反應時에SH群이重要な役割을할수있다는것과그리고砒素劑의藥理作用機轉이酵素의SH群의不活性化에起因한다는等等의事實을考證할때百日咳에對한作用機轉도殺菌作用外에SH群에作用하여抗原抗體反應或은Allergy形成의어떠한過程를妨害함으로서發見되는것이라고生覺된다.

濱口逸夫¹²⁾ 등은砒素劑는網狀組織內皮細胞系統의機能을亢進하여抗體產生을增大한다고하나,百日咳에對한抗體產生에關한報告는著者는아는바없다.또砒素劑는白血病에使用하면白血球數의減少를招來하나,그機轉은아직明確하지않다.百日咳의患兒에서도砒素劑는白血球의減少를보이나,그作用機轉은報告된바없다.

結 論

1) 著者는1936~1948年3年間서울特別市內의合併症없는百日咳患者376名에對하여Carbarsone를投與하고,그結果를觀望하였다.

2) 以上376名中286名(75%)의治療率을보았다.

3) 그效果는初期에서보다瘰癧期에특히有効하고瘰癧이甚함에따라더有効한것같다.

4) Carbarsone은百日咳患兒의白血球數를顯著히減少시킨다.그러나效果의程度와白血球의減少率은반듯이一致하지않다.

<摺筆함에 있어서指導해 주신吳鎭燮教授와本實驗에資料를供給해 주심과同時에積極後援해 주신當時서울女子醫科大學小兒科金榮澤教授 및 教室員一同에게深謝하는바입니다.>

Studies on Treatment of Whooping Cough by the Organic Arsenicals.

Department of Pharmacology, Medical College
Seoul National University

Chong-Suk Kim, M.D.

Author administrated carbarsone to 376 patients of uncomplicated whooping cough who visited Sudo University Hospital outpatient clinic of pediatrics and some private pediatric clinic from 1946 to 1948 and observed these clinical courses.

The results showed that;

1) Organic Arsenicals, carbarsone was very effective therapeutic agent in the treatment of whooping

cough, that is to say, 286 out of 376 patients were cured.(75%)

2) Carbarsone was more effective on the spasmodic stage rather than catarrhal stage and it seemed that more severe was the spasmodic stage of the patients, the more administration of carbarsone proved to be effective.

3) Carbarsone administration was effective in reducing the leucocytosis of the whooping cough patients. However, it seemed unlikely that these reducing effect was not necessarily coincidence with therapeutic effect.

參 考 文 獻

- 1) A. Steigler, Über die Wachstumshemmende Wirkung von Arsen(As₂O₃) auf Keuhustenbazillen. Deut. med. Wochenschr., 11 63 Nr. 51. 1903. 1937.
- 2) 余藤保惠：亞砒酸의百日咳菌發育阻止에關한研究. 基礎와臨床. 2: 50. 1948.
- 3) 酒井 潔：百日咳의研究 東京慈惠會醫科大學雜誌 第73卷, 第12號. 2600. 1950.
- 4) 山崎達也：百日咳症에對한抗生物質療法の影響에關한研究. 日本小兒科學會誌 63(5): 1228. 1959.
- 5) 金鍾石：砒素劑의百日咳發育抑制에關한研究.(印刷中)
- 6) I. A. Parfentjev et al A study of sensitivity to H. pertussis in Laboratory animals: J. Bact. 53, 597—1947.
- 7) I. A. Parfentjev. and M. A. Goodline, Histamine shock in mice sensitized with H. pertussis vaccine J. pharma. exper. Therap. 92, 411—413. 1948.
- 8) J. Phillip Waalkes, et al: The role of Histamine and Serotonin during Anaphylaxis in the mouse J. allergy. 31, 151—160. 1956,
- 9) 松本悅雄：百日咳相菌과구진接種에依한「마우스」의生體反應에關한研究. 日本小兒科學會誌 62. 1500. 1956.
- 10) B. Uvnäs: Zum Mechanismus der Mastzellen-Rupture bei Antigen-Antikörperreaktion, Archiv. Exper. Path, pharma. 236 Band, 1 Haft, 33, 1959.
- 11) V.A. Najjar and J.P. Robinson: The mechanism of Antibody-antigen reaction and its implication in allergic and immunologic states J. Pediat. 55, 777—784, 1959.
- 12) H. Eagle, The effect of sulphydryl compounds on the antispasmodic action of arsenic bismuth, and mercury compounds in vitro, J. Pharma Exp. Therap. 66, 436—448, 1939.
- 13) 濱田 逸夫, 赤澤一三：砒素劑의網狀組織內皮細胞系統의機能에 미치는影響. 日本微生物學病理學雜誌 32 461, 1938.