百日咳に対する Vaponefrin Solution 加 Streptomycin の噴霧吸入療法

日本医科大学衛生学教室 (指導 八田貞義教授)

山 内 信
Makoto Yamauchi

ま え が き

百日咳の治療法に関しては従来から種々の試みが行われて来たが、1945年 Bradford⁽¹⁾ が実験的マウス百日咳に対し Streptomycin (SM) の有効性を報じ、次で 1948 年 Leichenger 等に依つて百日咳患児の SM 療法が報告され、その有効性が認められた。

以来 Chlortetracycline (Aureomycin), Chloramphenicol, Oxytetracycline (Teramycin), Colistin, Erythromycin 等各種抗生物質は一躍百日咳治療法の寵児となり、その内服、注射、吸入等の治療法及びそれらの効果に関し多数の報告が発表されて来た。

私はこれら抗生物質を利用した治療法中濃厚水溶液に依る噴霧療法に着目し、噴霧された薬液が極微粒子になって十分に肺胞の内部まで達し、その効果を増大し得る為に適当な器具としてアメリカ製の Vaponefrin Aerosol Unit⁽²⁾ (V.A.U) を利用し、且喀痰の喀出を容易ならしめ、Reprise を軽減する目的を以つて気管支喘息の発作鎮静剤である Vaponefrin Solution (ラセミ系エピネフリンとハイドロクロライドの合成薬) を使用して百日咳患児の治療実験を試みた。即ち抗生物質中易溶性にて容易に濃厚水溶液を調製し得る SM に Vaponefrin 溶液を 0.5~2 gtt 滴下して V.A.U に依る噴霧吸入療法を試み、好成績を得たのでここに報告する。

I 治 療 対 象

昭和 29 年 1 月より同年 5 月の間に本院 (東京、渋谷、山内小児科) を訪れた外来患者中

- 1) 定型的な臨床症状所見を呈するもの。
- 2) 絶対的淋巴球増多を伴う白血球増加を認めたものの。
- 3) 近隣及び家族内に濃厚な感染源が明らかにあると認めたもの。
- 4) 百日咳菌培養陽性。

以上 1)~3) 項中 2 項以上に該当するものを百日咳と診断 (文部省百日咳研究委員会の規準による) して

治療の対象とした。

II 薬剤使用方法

複合 SM (明治) 1 gr を 3 cc の蒸留水に溶解し、

1. 乳児には SM 液 0.5 cc に Vaponefrin 液 0.5 gtt
2. 1~3 年の幼児には SM 液 1.0 cc に Vaponefrin 液 1 gtt
3. 満 3 年以上の幼児、学童には SM 液 1.5 cc ~ 2.0 cc に Vaponefrin 液 2 gtt

を夫々加えて 1 日 1 回毎日連続吸入を行つた。更に咳嗽発作殊に Reprise 高度の患児には 1/3~1/2 gr の SM 液筋注を併用し、別に「磷酸コデイン加ブロチン液」を殆んど全例に対し年令に応じて投與した。

III 吸 入 装 置

吸入療法は戦前各種の装置が使用されていたが、その噴霧の粒子が均等でなかつたり、粒子が大き過ぎたりして戦時並に戦後忘れられていたが最近の抗生物質の発達に伴つてその吸入療法が再現されて来た。そして優秀な噴霧療法は噴霧された薬液の粒子の直径が 3 μ 以下でなければならないことである。これは微細な噴霧粒子の吸入到達巨細胞と淋巴腺に附着した薬液の吸収率に関係していると云われてゐる。Magramson の Diodorast 造影剤による X 線検査の結果、10~30 μ (普通の噴霧による粒子の大きさ) のものは気管支迄 3~10 μ のものは肺胞口迄、1~3 μ の粒子は肺胞内に達し肺に吸収されると報告されている。

以上の原理に基いて、その目的を達し得るものは喘息患者の治療用として発売されている V.A.U (U.S.

A. Washington Vaponefrin Co. 製) に依る噴霧吸入器であると判断して、この装置を利用したものであつて、即ち附図の如く噴霧器の内部にあるエアー・ノズルの直線上にバッフル・プレート (遮風板) なる小球を配し、液体上昇管より吹き飛ばされた霧状の薬液がこの小球に突当り反射飛散して $0.5 \sim 2.5 \mu$ に迄微粒化され、器具の尖端より口腔内に放出され、次で呼吸運動に依り肺胞内へ吸い込まれる装置である。

IV 効果判定

之が効果判定には百日咳症状表を母親に渡し、よくその記入法を指導説明して、日々患児の症状を観察記入せしめ、之を外来時同じ様式の控えに毎日記録した。

判定は文部省百日咳研究委員会の判定規準に準じ治療開始後 1 週間目の咳嗽数の減少の程度によつて、著効、有効、稍有効、無効の 4 段階に区分した。

V 治療成績

1) 年令別の効果は第 1 表に示す、即ち有効以上 82% で年令別には 3 年以上が有効率大であつた。

2) 本療法と抗生物質の単独注射及び吸入療法との

第 1 表 年令別効果表

年 令	例数	著 効	有 効	稍有効	無 効
満 1 年迄	3	1	1	1	0
1 ~ 2 年	9	21	4	2	1
2 ~ 3 年	9	7	1	0	1
3 ~ 4 年	7	4	2	1	0
4 ~ 5 年	3	1	14	2	7
5 ~ 6 年	7	3	2	2	0
6 年以上	7	6	1	0	0
計	45 例	26 (58%)	11 (24%)	6 (13%)	2 (5%)
		37 例 (82%)		8 例 (18%)	

第 2 表 吸入療法・注射療法の比較表

治療法	例数	著 効	有 効	稍有効	無 効
バポ液加 SM 液吸入	45 例	26 (58%)	11 (24%)	6 (13%)	2 (5%)
		37 (82%)		8 (18%)	
SM 液吸入	21 例	10 (48%)	6 (29%)	3 (14%)	2 (9%)
		16 (77%)		5 (23%)	
SM 液注射	13 例	3 (23%)	4 (31%)	4 (31%)	2 (15%)
		7 (54%)		6 (46%)	

比較は第 2 表の如く、有効率はバポ吸入 > 吸入 > 注射であつた。

3) 第 3 表は発病より治療開始迄の日数による効果の比較であるが、1 週以内の治療開始症例では成績が著しく良好であり。第 3 週以内の症例は多少低下してはいるが、なお相当の有効率を示している。然し第 3 週以後の症例は例数が少なかつたが、有効以上のものはなかつた。

第 3 表 発病より治療開始迄の日数による効果表

発病より治療開始迄の日数	例数	著 効	有 効	稍有効	無 効
1 週以内	15	14 (93%)	1 (7%)	0	0
2 週 迄	16	8 (50%)	5 (31%)	2 (13%)	1 (6%)
3 週 迄	10	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	0
3 週以後	4	0	0	3 (75%)	1 (25%)
計	45	26 (58%)	11 (24%)	6 (13%)	2 (5%)
		37 例 (82%)		8 例 (18%)	

4) 第 4 表は治療迄に要した日数表であつて、全症例 45 例中 10 例は第 1 週以内、22 例は第 2 週以内、即ち計 32 例 (全例の 71%) は 2 週間以内に全治している。

特に発病より 2 週間以内で治療を開始した 30 例中、24 例 (80%) は 2 週間以内に全治するという好成績を示した。治療開始の遅れている症例はやはり治療日数も多くなっている。

第 4 表 治療迄に要した日数表

治療開始迄の日数	例数	治療迄に要した日数					
		1 週以内		2 週以内		3 週以内	
1 週以内	15	8	53%	6	40%	1	7%
2 週 迄	15	2	14%	8	53%	5	33%
3 週 迄	11	0	0	7	64%	4	36%
3 週以後	4	0	0	1	25%	3	75%
計	45	10	22%	22	49%	13	29%

5) 各症例について代表的な症例の経過を各群 2 例宛示せば第 5 表の通りである。

6) 副作用は 5 例に血痰を認めたが、これらは、Vaponefrin 液を滴下しないで単独 SM 吸入療法に変更し、直ちに血痰は消失した。

尙 Vaponefrin 液は 1 年未満の乳児に使用を避ける

第5表 治療経過表 (各群2例抜萃)

群別	患者 番号	姓 名	年 令	病 日	咳 嗽 の 経 過															一 般 状 態			白血	備 考
					前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	気嫌	睡眠	食欲	
著 効 例	2		4.0	9日	5 5 8 3 4 3 2 1 1 0 (1)(1)(3)(3)(1)(1)(0)(0) E E E E R R R													良	稍不良 ↓ 良	不良 ↓ 良	160	兄弟に患児があつた。		
	3		5.9	7日	8 6 2 4 2 1 2 1 0 0 (5)(5)(1)(2)(0)(0)(0)(0) E E E R R R													良	不良 ↓ 良	良	132			
有 効 例	6		2.7	14日	8 8 13 18 15 10 4 3 4 5 3 2 1 2 1 0 (5)(4)(8)(7)(4)(4)(2)(1)(1)(1)(1)(0) E E E E E R R R R R R R R													不良 ↓ 良	不良 ↓ 良	不良 ↓ 良	145	同一アパート内に患児があつた。		
	41		3.7	19日	23 20 18 12 15 11 12 10 7 6 6 4 2 1 2 1 (8)(6)(8)(10)(6)(6)(3)(2)(1)(1)(0) E E E E E E E E R R R R R R R R R R													不良 ↓ 良	不良 ↓ 稍不良	不良 ↓ 良	210 ↓ 150	同一アパート内に患児があつた。		
稍 有 効 例	24		4.0	20日	15 16 18 12 11 14 12 13 10 6 5 5 3 3 2 0 (10)(9)(6)(8)(6)(5)(4)(4)(3)(2)(2)(1)(1)(0) E E E E E E E E E E R R R R R R R R R R												稍不良 ↓ 良	不良 ↓ 稍不良	稍不良 ↓ 良	155 ↓ 135				
	33		5.4	8日	14 15 17 17 12 10 8 9 8 6 3 4 4 3 1 2 (10)(8)(9)(8)(8)(4)(4)(6)(5)(2)(1)(0) E E E E R R R R R R R R R R													稍不良 ↓ 良	不良 ↓ 良	稍不良 ↓ 良	130 ↓ 95	兄弟に患児があつた。		
無 効 例	9		2.5	24日	16 17 14 16 14 23 16 16 10 8 8 5 4 3 2 2 (10)(8)(10)(13)(10)(15)(12)(8)(5)(4)(1)(1)(1)(0) E E E E E E E E E E R R R R R R R R R R												稍不良 ↓ 良	不良 ↓ 稍不良	不良 ↓ 良		同一アパート内に患児があつた。経過中気管支炎を合併した。			
	21		1.8	8日	5 8 13 11 11 13 11 10 15 8 12 11 10 8 6 3 (2)(3)(8)(8)(6)(5)(5)(6)(6)(3)(3)(2)(3)(2)(1)(1) E E E E E E E E E E R R R R R R R R R R R R R R R R													稍不良 ↓ 稍不良	稍不良 ↓ 稍不良	稍不良 ↓ 不良	110 ↓ 180	体格栄養不良の小児。		

(註) 1. () 内は全咳嗽のうち所謂大きな咳発作回数
2. E は Erbrechen. R は Reprise を示す。

様にいわれているが、乳児3例に対して 1/2 gtt を使用したが何等副作用は認められなかつた。

VI 考 察

百日咳の抗生物質療法に関しては、初期の諸報告は良好な成績を示すものが多かつたが、其の後実験の結果次第に批判的な報告が増加して来た。即ち Booher⁽³⁾ に依れば「現在の抗生物質は痙咳期を短縮するのが、百日咳に対する完全に有効な薬劑は依然将来に期待されねばならない」と、Wehrle⁽⁴⁾ は「Aureomycin は痙咳を軽くする効果はなく、唯合併症を少なくするのみ」と報じている。又 Weinstein⁽⁵⁾ に至つては「抗生物質は百日咳の経過を短縮せず、又咳も軽くなりなないし、合併症をも少なくするものでもない」と極端な反対意見をさえ発表している。

しかし一方 Hazen⁽⁶⁾, King⁽⁷⁾, Jackson⁽⁸⁾, 永井・松村⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾, 手代木⁽¹¹⁾, 藤井⁽¹²⁾, 大矢⁽¹³⁾, 国分⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾, 黒岩⁽¹⁶⁾, 前川⁽¹⁷⁾, 中井⁽¹⁸⁾, 長谷川⁽¹⁹⁾, 塩田⁽²⁰⁾ 等多くの内外人は抗生物質の内服、注射及び吸入療法の有

効であることを報告しているが、彼等も完全であるとはいっていない。

之等治療成績が若干区々である事は色々な因子が介在しているものであらうが、先づ第一に百日咳菌の菌株により抗生物質に対する感受性に著しい違いがあつて、それらに起因する結果が考えられる、従つて抗生物質の療法には先づ抗生物質の選択、即ち一抗生物質を使用して期待する効果を得られない場合は速かに他の抗生物質に転ずる必要があると思われる。

又吸入療法の際の効果判定は粒子の大小によりその治療成績に差を生じて来るものであつて噴霧粒子は出来るだけ多く肺胞内に達し肺に吸収される必要上、少くとも 3.0 μ 以下の微粒子でなければならないと考えられる。

又他の観点より考察するに里見⁽²¹⁾ に依れば百日咳感染に際して痙咳発生の機転に菌が関与していることは勿論であるが、百日咳のあの長い咳嗽の経過には常に菌自体或いは菌毒素が直接関与しているものとは思

われない様であるとしている。

今極く僅かな刺激によつて甚だ強い咳嗽反射を生ずる原因はそれに関連する神経系の過敏状態に依るもので喘息性咳嗽の発生機転と一連の共通性を持つているものと考えられる。即ち経過と共に副交感神経の興奮乃至不安状態が現われ、それは痙咳最盛期に於て最高に達し、その後症状の軽決するに伴い次第に回復してゆくが、尙長期間不安状態が続くものであると考えられる。

それ故百日咳の治療は抗生物質の内服、注射或いは吸入療法に依り菌の絶滅を計ることは勿論必要であるが、次で痙咳の刺激の反復が開始されたならば、この反復刺激が因となり果をまねくことを極力回避すべく努力しなければならない。つまり之が為には鎮咳剤を利用し、又鎮静剤等の応用によつて咳嗽を軽度におさえて刺激を最小限度に喰止めることが必要であると思われる。即ち本実験に 3.0μ 以下の微粒子を発生し得る V.A.U を応用し、易溶性の抗生物質たる SM 液吸入剤に鎮静剤としてラセミ系エピネフリン・ハイドロクロライド合成薬を附加して噴霧療法を実施し、併せて鎮咳剤として磷酸コデインを投与した所以である。

む す び

私は百日咳患児 45 例に対し Vaponefrin Aerosol Unit を用ひて Streptomycin の濃厚溶液 (1 gr を 3 cc に溶解) 0.5 cc~2.0 cc に Vaponefrin Solution (ラセミ系エピネフリン・ハイドロクロライド合成薬

1.2 mg/cc に該当) の 0.5 gtt~2 gtt を加え噴霧吸入療法を試み治療経過を著しく短縮せしめ、従来の他療法に比して良好な結果を後た。

稿を終るに臨み、終始懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師八田貞義教授竝に小児科学教室村上勝美教授に深く感謝の意を表する。

文 献

- (1) Bradford, W.L.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **60**, 323 (1945)
- (2) 前川: 小児科診療, **15**(7), 497〔昭27〕
- (3) Booher, C.E., J.B. Farrell and E.J. West: J. Ped., **33**, 411 (1951)
- (4) Wehrle, P.E., M.H. Lepper and H.N. Bundesen J. Ped., **39**, 435 (1951)
- (5) Weinstein, L. and R. Selter: J. Ped., **39**, 549 (1951)
- (6) Hazen, L.M. et al: J. Ped., **39**, 1 (1951)
- (7) King, E.Q.: J.A.M.A., **143**, 1 (1950)
- (8) Jackson, G.G. et al: Ann. New York Acad. Sc., **53**, 422 (1950)
- (9) 永井・松村等日本臨床, **9** (12), 1104 (昭26)
- (10) 永井・松村等日本臨床, **10** (6), 547 (昭27)
- (11) 手代木等: 日本臨床, **9** (12), 1107 (昭26)
- (12) 藤井等: 日本臨床, **9** (12), 1109 (昭26)
- (13) 大矢: 臨床内科小児科, **9** (10), 695 (昭29)
- (14) 国分等: 小児科診療, **17** (3), 70 (昭29)
- (15) 国分等: 新薬と臨床, **1** (5), 234 (昭27)
- (16) 黒岩等: 臨床と研究, **29** (12), 1185 (昭27)
- (17) 前川: 小児科診療, **16** (5), 52 (昭28)
- (18) 中井: 小児科診療, **17** (1), 77 (昭29)
- (19) 長谷川等: 小児科臨床, **6** (4) (昭28)
- (20) 塩田等: 日本医事新報, 1592, 26 (昭29)
- (21) 里見: 小児科診療, **17** (3), 67 (昭29)