

日本化学療法学会東日本支部第5回総会特別講演

小児感冒に対する抗生物質使用の価値

東大助教授 東大分院小児科医長

藤井良知

感冒患者に抗生物質を使った経験を持つ臨床家は甚だ多いと思われるが、感冒に対する抗生物質療法の価値について系統的に観察した研究は未だ見られない様である。ただ従来はウイルス性起源のものには無効であるが、細菌性2次感染がおこつた場合には有効であると漠然と考えられて来た。

内科系臨床家、殊に小児科医にとつて感冒患者は最も屢々治療対象となるものの1つであるが、幸い一般に自然治癒傾向の大きい軽微な疾患であるため軽視されて来た傾向にある。しかし、例えば昭和32年の様にアジアインフルエンザの大流行があつた際には2次感染による死亡者も増加して、抗生物質による治療と予防が大きな問題となつて改めてとりあげられるが、そのような大流行の際ばかりでなく、感冒とそれに続発する2次感染の問題は常に大きな臨床的意義をはらんでいるのである。その問題の一環として私は昭和33年度の日本伝染病学会のウイルス肺炎シンポジウムでウイルス性肺炎を細菌との關聯において、気管支肺炎、原発性非定型肺炎、及び感冒性疾患の各方面より論じ、どの感冒ウイルスによつても以上すべての臨床的表現をとり得ることを述べた¹⁾。

今日の標題とも多分の関係をもつていことではあるが時間を要するのでその内容は割愛し、ただ今日の結論を一層強めることとなるものであることを記すに止める。

最も普遍的な疾患である感冒研究が長年進歩しなかつた理由は、1つにはそれが軽微な疾患であることにもよるが大きな理由はその概念及び内容が甚だ複雑であることと、その主役となるウイルスの研究方法を長年解決出来なかつたためである。

感冒の概念

今日かぜ或いは感冒はウイルス性、リケツチア性及び原発性細菌性の感染性感冒と寒冷刺激、ガス等による物理化学的的刺激或いはアレルギーにもとづくところの非感染性感冒との2つに大別して考えられる。

非感染性ものは臨床的には経過の甚だ短い Common cold、即ち、はなかせの表現をとるに過ぎないが急速に消失するか或いは直ちに感染性ものに移行し感染性感冒との区別が難かしくなり誘因としての意義をも

つのみとなる。

感染性ものは殆んどすべてがウイルス性のものである。従つて感染性感冒の分析は専らそのウイルス病原の検索が主となる。

本文は感冒と抗生物質の関係を論ずるのであるが、その前に材料となる感冒の本質を明かにしておく必要がある。

此の20年間のインフルエンザウイルス、最近5年間のアデノウイルスの研究を中心として感冒ウイルスに関してかなり大きな進歩が認められた。

私達の研究室で常時行なつている、小児感冒に関する研究方法を示す(第1表)。病因学的には急性期、回復期の2血清についての赤血球寒冷凝集反応、MG連球菌凝集反応及びInfluenza A/糶谷-1/52, A/足立-2/57, B/東京-1/52, HVJ(大林株)に対する赤血球凝集抑制試験、Influenza A, Adenovirus, HVJ, Ornithosisに対する補体結合反応が各血清について、同時にすべての抗原に

第1表 感冒研究方法(東大分院小児科研究室)

1. 臨床、一般診察、胸部X線、白血球数、同分類、咽頭塗抹細胞像、ツ反応
2. ウイルス病学的研究
(急性期・回復期血清につき同時施行)
 - A. 赤血球寒冷凝集反応
 - B. MG連球菌凝集反応
 - C. 赤血球凝集抑制試験
(RDE処理) (使用抗原)

Influenza A	糶谷-1/52
" A 57	足立-2/57
" B	東京-1/52
HVJ	大林株
New Castle	NDV
 - D. 補体結合反応

Influenza	足立-2/57
Adenovirus	V, III型
HVJ	大林株
オーム病	インコ由来株
ECHO6	(福見研究室)
日本脳炎	中山株
おたふくかぜ	Enders株
 - E. ウイルス分離: 被検材料
(含嗽液、血液、糞便、眼脂)→HeLa組織培養鶏卵培養
3. 細菌学的研究: 咽頭細菌叢、抗ストレプトリジン-O

第2表 ウイルス性急性気道感染症

		X線学的診断名
臨床的診断名	CC	気管支肺炎
	ARD	
臨床的診断名	PAP	気管支肺炎
	急性咽頭炎 一過性肺扁桃炎+浸潤 急性鼻炎 喉頭炎(または原 気管炎 発性非定 気管支炎 型肺炎)	
病因学的診断名	Adenovirus 感染症 HVJ 感染症 Influenza A Influenza B Ornithosis Cold 陽性かぜ その他 不明	Adenovirus 肺炎 HVJ 肺炎 Inf. A 肺炎 Inf. B 肺炎 Ornithosis 肺炎 Cold 陽性肺炎 原因不明の肺炎

ついて検索された上でウイルス病因学的診断が行なわれている。必要により、その他の抗原についての検査が行なわれる。Hirst 試験に対しては血清の異型コレラ菌に由来する Receptor destroying enzyme による処置が行なわれている。また Adenovirus では型決定のための中和抗体の測定を行なっている。平行的に咽頭粘液、糞便、血液、眼脂よりのウイルス分離が HeLa 細胞及び孵化鶏卵また人羊膜細胞を用いる組織培養により行なっている。

細菌学的には治療前後の咽頭細菌叢、出来るだけ咳嗽直後のものについて血液寒天平板、チョコレート寒天平板、Mirick 撰択培地、Levinthal 培地、Staphylococcus 培地、Sabouraud 培地、廿日鼠腹腔内接種を通じて検索され、2次感染菌として小児に意義のある肺炎球菌、β溶連菌、Coagulase 陽性菌、インフルエンザ菌について主力がそそがれているが、Streptococcus MG, α Streptococcus, Candida その他も参考的に記載している。

以上の研究方法により私達は感冒の内容を追跡した結果、その診断名を第2表の様に考えた。即ち、臨床診断名では急性鼻炎より咽頭扁桃炎、気管支炎等 common cold より Acute respiratory diseases に到る所謂感冒は病因学的には Adenovirus 感染症、HVJ 感染症、Influenza, ornithosis, 赤血球寒冷凝集反応陽性感冒(以後 cold 陽性感冒と略す)、その他不明疾患群と診断されるものの混淆であり、原発性非定型肺炎、即ち PAP は単に以上の臨床診断名病因診断名に一過性肺浸潤を伴う X線学的概念を加えた診断名に過ぎないと云うことである。

ここで感冒とは複雑な内容をもつ1つの症候群名に過ぎず、原発性非定型肺炎もまた同様1つの症候群名なのである。

従って感冒に対する抗生物質の効果を検討するために

は臨床診断名について行なうのでは意味が少く、ウイルス病因診断別に行ないこれと細菌2次感染との関係を追跡しなければならないことになる。

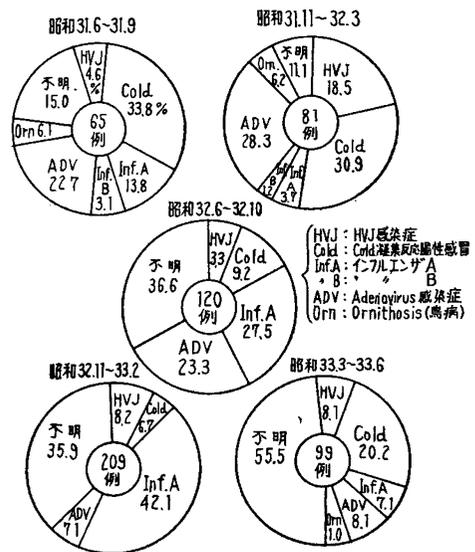
感冒のウイルス学的研究

本研究の研究材料は昭和31年6月以降33年6月までの東大分院小児科の外來及び入院患者中の小児感冒である。大学病院の常として極く軽症の患者、即ち急性鼻炎程度のもは少く経過が遅延した感冒、即ち2次感染の可能性の高いものが多くなるから、感冒一般の分布からはある程度のひびきをもつことは避けられない。しかし抗生物質の意義を知るには反つて好材料であると考えられる。

次に東京地方に於ける小児感冒の病因分布を示す(第1図)。昭和31年夏かぜ65 paired samples の血清学的分析は HVJ 感染症 4.6%, cold 陽性感冒 33.8%, influenza A 13.8%, influenza B 3.1%, adenovirus 感染症 22.7% ornithosis 6.1%, 不明群 15.0% となっている。31年11月から32年3月までの冬かぜ、81 paired samples は HVJ 18.5%, cold 陽性 30.9%, influenza A 3.7%, influenza B 1.2%, adenovirus 28.3%, ornithosis 6.2%, 不明 11.1%。32年6月~10月の夏かぜ120例では HVJ 3.3%, cold 陽性 9.2%, influenza A 27.5% adenovirus 23.3%, 不明群 36.6% となり5月以後はアジアインフルエンザの日本国内侵入によりすべて A/Asia/57 によるものとなっている。

32年11月より32年2月までの冬かぜ209例では HVJ 8.2%, cold 陽性 6.7%, influenza A 42.1%,

第1図 東京地方小児感冒の病因別発生頻度



adenovirus 7.1%, 不明 35.9% で此の期間のインフルエンザ A のうち僅か 2 例だけが在来株による感染であつた A/Asia/57 感染である。

33 年 3 月より 6 月までの春かぜ 99 例では HVJ 8.1%, cold 陽性 20.2%, influenza A/Asia/57 7.1%, adenovirus 8.1%, ornithosis 1.0%, 不明 55.5% となる。

即ち季節により感冒の病因構成にはかなりの差があり HVJ 感染は冬に多く、夏に少いのが著明である。

また年度によつても第 2 図の如くかなり発生に差があり、cold 陽性感冒は 32 年以降著明に減じたことは、米国に於ても FNILAND が指摘しているが、私達の成績も同様の傾向がうかがえる。

但し 33 年 3 月には少々増加を示した。

Ornithosis は 32 年 2 月迄毎月平均して発生していたが一時消失し、33 年 5 月に至つて唯 1 例だけ認められている。

Adenovirus 感染症は 32 年冬以降百分率では減少が認められるが患者発生数はほぼ同様に認められている。

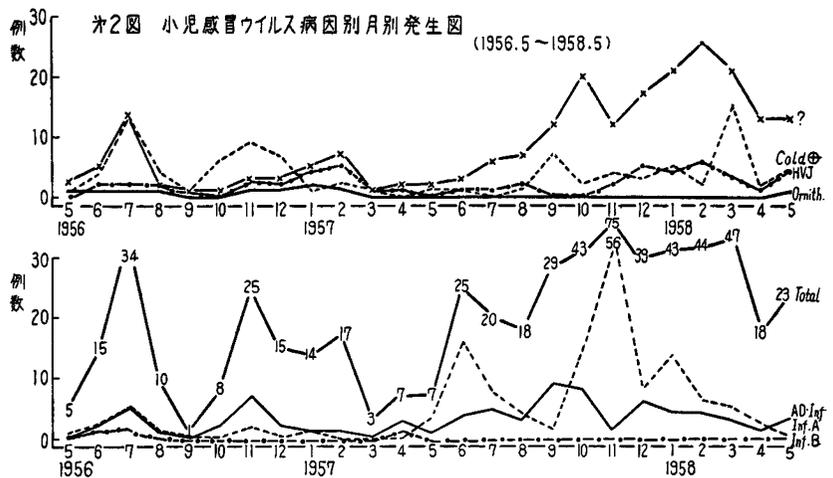
Influenza A は 32 年 6 月, 11 月, 33 年 1 月と 3 回の発生の山が認められたが 33 年 5 月以降著明に減少した。

以上から東京地方に於ける小児感冒の病因構成が想像出来ると思うが、之が治療上如何なる意味をもつのであるか考えたい。

Ornithosis は所謂おゝむ病であるが、Psittacosis-Lymphogranuloma group virus に属する大型ウイルスで直径 $400 \mu\mu$ 前後のものにはペニシリンが或る程度にまたテトラサイクリンが著明にその細胞内発育環を抑制することがすでに 1948 年頃より WONG, WAGNER 等により確認されている。

Cold 陽性感冒は従来の cold 陽性の原発性非定型肺炎のほか胸部 X 線所見を伴わず回復期血清に有意の寒冷凝集素を生ずるものを含め総称したものであるが、疫学的に見て独立した感冒と見做すのが良いと私達が規定したものである。

原発性非定型肺炎のウイルスは未だ分離が成功して居ないが、その多くのものに Broad spectrum antibiotics が有効で、従つて大型ウイルスによるものと想像されている。この原発性非定型肺炎自身が各種感冒ウイルスで



生じうる症候群であり抗生物質が有効なのはそのうちの主力を占める cold 陽性群のものであるから、従つて cold 陽性感冒には本質的に広領域抗生物質その他 Erythromycin 系物質が奏効する可能性がある。

また HVJ に関しては私達が以前発表した廿日鼠による予防、治療実験があるが、対照と同様 Pc, SM 使用では殆ど効果を認めず全例死亡しているのに対し CTC, OTC, CM では生存率が著明に高いのが認められた²⁾。

鶏胚を用いた HVJ 増殖阻止実験³⁾でも CM では赤血球凝集価で示されるウイルス量が、対照と比較して稍低くなつており、また TC では対照と比較して一層著明に抑制されていることが判る。

従つて私達は HVJ 感染症には Broad spectrum antibiotics が有効であると考えた。

HVJ は myxovirus 群に属する $220 \mu\mu$ 前後の中型ウイルスであるから抗生物質の有効性については理論的に疑問もあり現在なお実験方法その他に反省を行なつて居るが、今日のところでは以上の成績から本質的に有効であると考えて取扱うこととする。

その他のインフルエンザ、Adenovirus に関しては文献上抗生物質は本質的に無効と考えられる。しかし先に述べた如く、cold 陽性感冒、Ornithosis, HVJ 感染症は此の 2 年間に 152 例見出されて居り、Influenza, Adenovirus 感染症の 222 例にはほぼ匹敵している。現在のウイルス病学の知識では病因不明のものも少くないが、ウイルス性感冒の相当な部分が広領域抗生物質が本質的に有効である可能性が見られる点は興味深いことである。

小児感冒の細菌学的研究

次に小児感冒における咽頭細菌叢について述べる。

32 年 11 月から 33 年 6 月までの小児感冒 560 例の咽頭細菌を見ると、緑連鎖菌はその大部分の 86.4% に見出

第3表 小児感冒患児の咽頭細菌検出成績 (1957.11~1958.6)

細菌	検出例	%
緑 連 菌	484	86.4
コアグラ-ゼ陽性菌	186	33.2
溶 連 菌	38	6.8
肺 炎 球 菌	104	18.6
インフルエンザ菌	88	15.7

総数 565 例

第4表 小児感冒の咽頭細菌(細菌の組合せ) (1957.11~1958.6) 645 例

	例数	%	単独のもの
Str. α	484	86.4	Str. α 212
Str. β	38	6.8	Str. β 4
Staph.	186	33.2	Staph. 30
H. inf.	88	15.7	H. inf. 2
D. pneumo.	104	18.6	D. pneumo. 5
(-)	37	6.6	菌発育せず 37
検査例数	560 例		不検 85

菌の組合せ種類

例数	%	Str. α を除く
1 種 253	45.3	例数 %
2 種 184	30.4	1 種 223 39.5
3 種 80	14.3	2 種 81 14.3
4 種 11	1.9	3 種 12 2.1

組合せのもの

D. pneumo.	+α	61	H. inf.	+α	29
	Staph+α	19		+Staph	1
	+β+α	2		+Staph+α	32
	+Inf+α	9		+β+α	5
Str. β	+Inf+Staph+α	8	+β+Staph	1	
	+α	10	+β+Staph+α	3	
	+Staph	1	Staph.+α	79	
	+Staph+α	12			

第5表 ウイルス診断別咽頭細菌検査成績 (1956.6~1958.6) ()内%

	例数	緑連菌	溶連菌	コアグラ-ゼ陽性菌	インフルエンザ菌	肺炎球菌
Inf. A	104	75 (72.1)	10 (9.6)	25 (24.0)	8 (7.7)	8 (7.7)
HVJ	20	11 (55.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	5 (25.0)
ADV	22	10 (45.5)	1 (4.5)	12 (54.5)	1 (4.5)	9 (45.0)
Ornith.	2	0	0	2	0	0
Cold陽性	27	17 (63.0)	0	11 (40.7)	3 (11.1)	8 (29.6)
不明	101	64 (63.7)	12 (11.9)	44 (43.6)	34 (33.7)	24 (23.7)
計	276	177 (64.1)	26 (9.4)	98 (35.5)	49 (17.8)	54 (19.6)

されるが、病原的意義を有する溶連菌は 6.8%、Coagulase 陽性菌は 33.2%、インフルエンザ菌 15.7%、肺炎球菌は 18.6% に証明され、何れもかなりの頻度に見られる(第3表)。

それ等の細菌がどのような組合せで検出されるかを見ると、表の様に種々の組合せのものがみられている。単独で出現したものは 45.3%、2 種類の組合せ 30.4%、3 種類 14.3%、4 種類 1.9% であるが、病原的意義の少ない α Streptococcus を除くと 2 種類以上のものは 16.4% に過ぎない(第4表)。

従つて治療効果の判定には 2 種類以上の病原菌を検出した際には、肺炎球菌、インフルエンザ菌、溶連菌、菌、α 連鎖球菌の順に整理して最も最初に位するものにまゝとめて示すことがあるが、数が少ないので大勢には影響しないものと考えられる。

私達の細菌検索手技が完成したのは 32 年 11 月以降であるためそれ以前の時期では肺炎球菌、インフルエンザ菌の検出が行なわれて居ない稍不完全な成績である。従つて 32 年 11 月以降のものはそれ以前のものと同様に示す場合が少くない。なお肺炎菌は一部型決定が終つて居るがインフルエンザ菌共型決定は現在なお進行中であつて、何れ機会を改めて述べる予定である。

次に此の 2 年間に血清の paired samples でウイルス診断が確定したものから如何なる菌が見出されているかを述べる(第5表)。

Influenza A 104 例では緑連菌 72.1%、溶連菌 9.6%、coagulase 陽性菌 24.0%、インフルエンザ菌 7.7%、肺炎球菌 7.7% が検出された。その他のウイルス診断でもほぼ同様に各種の細菌が見出されている。

緑連菌の検出率は adenovirus 感染症でやや低く溶連菌でも同様の傾向が見られる。Coagulase 陽性菌は adenovirus 群で最も高く cold 陽性、不明群がにつき、インフルエンザ菌は不明群にやや高く、肺炎球菌は adenovirus、cold 陽性及び不明群に高い等ある程度の差が見られるが、細菌検出は感冒流行の季節にも影響をうけることであり、また 32 年 11 月以前の細菌検査の不完全な症例をも含むので本質的の差ではなく、どのウイルス感冒でもほぼ同様に以上の細菌が見出され 2 次感染の原因となり得ると考えられる。次に血清学的にウイルス病因診断が不明であつた 32 年 11 月以降の冬かぜ、春かぜ 100 例の咽頭細菌を見ると、第6表のような種々の組合せで菌が見出されている。緑連菌のみ検出したものは 30 例であるが、他の菌に緑連菌が同時に検出された際は緑連菌は無視して示してある。

之等が現在の知識で原発性細菌性と考えるべきものであるが内容連菌を検出した 8 例は不明群、既知病因群を

含めた総例数 276 例に対し僅か 2.9% で原発性溶連菌性の感冒が存在するとしても決して多いものではない。

同様にインフルエンザ菌 3.9%, 肺炎球菌 3.2%, 葡萄菌 12.6% の割合となる。

之等は原発性細菌性の場合がないとは云いきれないが、むしろ未知ウイルスによる感冒の際の 2 次感染菌と了解しても良く、抗生物質使用の面からはどちらでも良いことである。

之等 2 次感染菌が既知ウイルス性感冒について何病日に検出されたかその関係を述べよう (第 7 表)。

緑連菌, 溶連菌, coagulase 陽性葡萄菌, インフルエンザ菌, 肺炎球菌共, 第 1~2 病日と云う早期より発見さ

第 6 表 ウイルス診断不明かぜ群の咽頭細菌成績 (1957.11~1958.6)

	例数
緑連菌	30
コアグラージェ陽性葡萄菌	18
インフルエンザ菌	9
肺炎球菌	13
溶連菌+インフルエンザ菌	2
溶連菌+インフルエンザ菌+葡萄菌	3
インフルエンザ菌+葡萄菌	14
肺炎球菌+葡萄菌	3
肺炎球菌+溶連菌	2
肺炎球菌+インフルエンザ菌	2
肺炎球菌+溶連菌+インフルエンザ菌	1
肺炎球菌+インフルエンザ菌+葡萄菌	3
計	100

第 7 表 既知ウイルス性感冒の 2 次感染と病日 (1957.11~1958.6)

咽頭細菌	例数	病日				
		1~2	3~5	6~10	11~14	15~
緑連菌	61	16	16	14	6	9
溶連菌	11	4	2	2	0	3
コアグラージェ陽性葡萄菌	28	8	5	9	4	2
インフルエンザ菌	6	1	1	1	0	3
肺炎球菌	13	1	2	2	3	5
葡萄菌+インフルエンザ菌	6	0	2	3	0	1
葡萄菌+肺炎球菌	9	1	4	2	0	2
葡萄菌+溶連菌	1	1	0	0	0	0
		32	32	33	13	25

れて居る。

此のことは後からの重感染と云うより初期から保菌状態がある場合を示しており 2 次感染の予防として、初期より抗生物質を使用する意義を示すものと考えられる。

なお大体の傾向として緑連菌の検出率は終始変わらず、溶連菌は初期と遅い病日に多く、葡萄菌は初期よりほぼ同様の頻度で、また、肺炎菌、インフルエンザ菌は 1~2 病日少く、3 病日以降増加する様でむしろ後からの重感染の意義が大きく、此のことから感冒患児は戸外に於て

第 8 表 咽頭細菌と病日との関係 (治療前)

菌種	病日 検出数	病日																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21~
Str. α	検出数	24	88	81	57	35	19	50	19	5	16	7	6	2	9	10	4	4	2	1	5	56
	総数 (%)	350 (88.2%)				104 (57.8%)			64 (62.1%)							26 (70.3%)					59.6%	
		454 (78.7%)																				
Str. β	検出数	1	13	1	6	5	2	3	2	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5
	総数 (%)	21 (5.7%)				10 (5.5%)			4 (3.9%)							1 (2.7%)					5.3%	
		31 (5.3%)																				
Staph.	検出数	12	28	24	19	14	10	25	8	0	7	3	1	2	2	0	2	0	1	0	0	24
	総数 (%)	83 (20.7%)				49 (27.2%)			23 (22.3%)							3 (8.1%)					25.5%	
		132 (22.9%)																				
H. inf.	検出数	0	9	2	11	3	0	3	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	2	2
	総数 (%)	22 (5.5%)				6 (3.1%)			2 (1.9%)							4 (10.8%)					2.1%	
		28 (4.9%)																				
Pneumo.	検出数	3	7	7	4	7	0	4	2	4	1	0	0	0	3	2	0	0	0	0	1	7
	総数 (%)	21 (5.3%)				11 (6.1%)			10 (9.7%)							3 (8.1%)					7.4%	
		32 (5.5%)																				
計	検出数	40	145	115	97	64	31	85	31	9	26	12	7	4	14	12	8	4	4	1	8	94
	総数 (%)	397				180			103							37						
		577																				

重感染をうける機会を極力減らすべきであると考えられる。

第 8 表は 32 年 33 年の冬かぜ春かぜについてウイルス診断の如何を問わず化学療法をうける前の咽頭細菌を示す。従つて来院前の化学療法の影響がないものであり、かつ例数が増加している。

区間の区限り方が第 7 表と異なるが発病早期より各菌が見出されているのは同様であり、インフルエンザ菌は第 3 病週、肺炎球菌は 2, 3 病週以降に高い頻度に見出されている。これは重感染の意義を重く見るべきであると考えられるが、何れにしろ抗生物質投与の適応となる。

次に一般的に用いられている、咽頭炎、扁桃炎、気管支炎等の臨床診断名と細菌の関係を述べるが、その前にウイルス病因と臨床診断名の関係に触れておきたい(第 9 表)。頻度の違いはあるが、どの病因診断名に対しても鼻炎、咽頭炎、扁桃炎、気管支炎等の診断名がついており、臨床的に病因を推定することはまづ困難であることが示されている。

臨床診断名別に咽頭細菌検出成績をみると、緑連菌はほぼ同率に見られるが、肺炎にやや低く、溶連菌は扁桃炎、気管支炎と増加し肺炎に最も多く、葡萄菌は鼻炎、肺

炎に多く見出されている。インフルエンザ菌は鼻炎に極めて低く気管支炎に高率であり、肺炎球菌は扁桃炎、気管支炎、肺炎に稍増加している。以上から、臨床診断と菌検出にある程度関係は見られるのであるが、何れの診断名の場合でもすべての菌が検出されている(第 10 表)。

以上各種の感冒について種々の細菌が検出されることは明らかとなつたのであるが、それが単なる菌の保有状態に過ぎないのか或いは 2 次感染としての意義を有するかは別の問題であり、動物実験の項で再び触れたいと思う。また私達は咳嗽直後の細菌叢をみたのであるが、これが下部気道感染の際の気管支細菌叢を必ずしも示すものでないことは明らかである。しかし小児では此の方法しか採ることが出来ないし、又第 10 表から気管支炎、肺炎の咽頭よりの菌検出は気管支細菌叢を相当反映している様に考えられる。

感冒 2 次感染菌の抗生物質感受性

さて、以上の菌が病原として作用するとし、之と抗生物質の関係を論ずるには、先づ抗生物質感受性を見る必要がある。肺炎球菌、インフルエンザ菌、溶連菌、coagulase 陽性葡萄菌に MG 菌を加え稀釈法で測定を行つた。第 11 表はペニシリン感受性であるが、対照として 209 P を置いた。葡萄菌の Pc 感受性は 209 P をのぞいてわるく、又他の菌でも全般的に甚だ低下して居る(第 11 表)。

ストレプトマイシンもインフルエンザ菌の過半を除き使用する価値がほとんど認められない(第 12 表)。

ロイコマイシンも肺炎球菌、葡萄菌の約 3/4、溶連菌の 2/3、インフルエンザ菌の 1/2 以下に感受性が認められる程度である(第 13 表)。

カナマイシンは多数の分離株について調べてあるが、

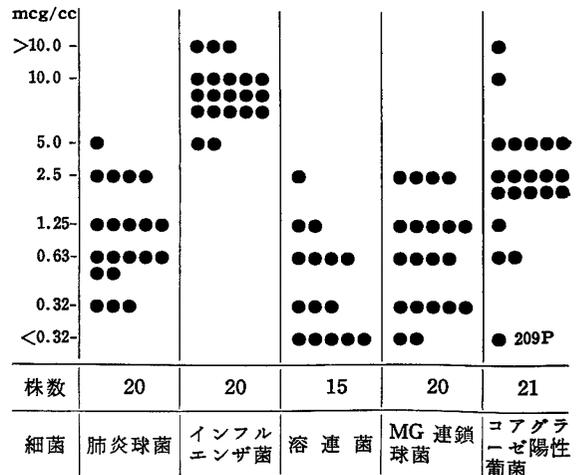
第 9 表 病因診断と臨床診断 (1956.6~1958.5)

	鼻炎	咽頭炎	喉頭炎	扁桃炎	気管支炎	肺炎	その他	計
Cold 陽性	7	19	0	9	104	4	0	143
HVJ	0	10	0	5	29	4	0	48
Inf. A	9	60	1	25	46	3	0	144
Inf. B	0	1	0	0	2	1	0	4
ADV.	0	27	0	4	25	2	7	65
Ornith.	1	2	0	1	6	1	0	11

第 10 表 小児感冒の臨床診断と咽頭細菌検出成績 () 内: %

	症例数	緑連菌	溶連菌	コアグラエーゼ陽性葡萄菌	インフルエンザ菌	肺炎球菌
鼻 炎	46	40 (87.0)	1 (2.2)	22 (47.8)	1 (2.2)	4 (8.7)
咽頭炎	198	171 (86.4)	10 (5.0)	64 (30.9)	25 (12.6)	27 (13.6)
喉頭炎	6	6 (100)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0
扁桃炎	99	89 (90.0)	9 (9.2)	27 (27.3)	13 (13.6)	20 (20.2)
気管支炎	211	178 (84.2)	18 (8.5)	70 (30.2)	48 (22.7)	53 (25.1)
肺 炎	20	13 (65.0)	5 (25.0)	10 (50.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
計	580	497 (85.7)	43 (7.4)	196 (33.8)	90 (15.3)	107 (18.5)

第 11 表 小児より分離した病原菌のペニシリン感受性



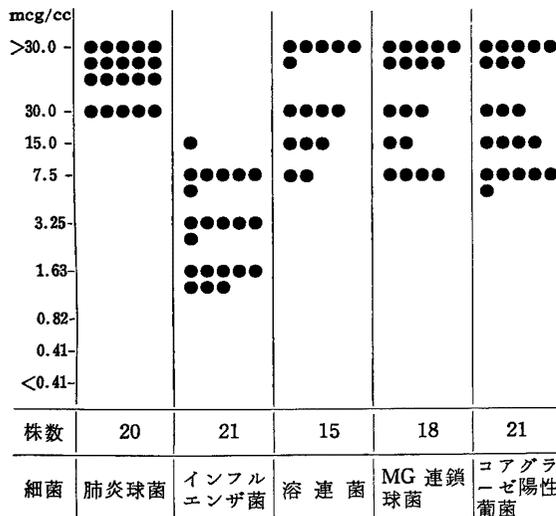
6.25mcg を限界とすると肺炎球菌 82.5, インフルエンザ菌 78.4, 葡萄菌 87.2% と優れた感受性を示す。しかし残念な事には溶連菌, MG 連鎖球菌等にはほぼ 100% 耐性を示す (第 14 表)。

以上に反し, 広領域抗生剤のテトラサイクリンではインフルエンザ菌の一部を除き大部分の菌が 1.63mcg/cc までの感受性を示し, 現在の meta phosphate 製剤では充分臨床的の奏効が期待される (第 15 表)。

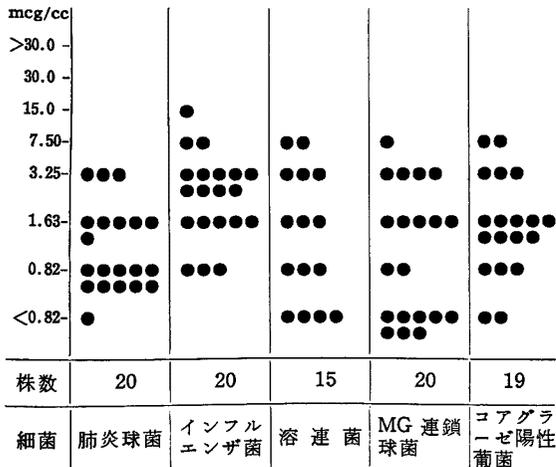
クロラムフェニコールには殆んどすべてが 3.25mcg/cc 以下の感受性を示し現在の抗生物質治療指針による TC の 2 倍用量を守る限り, 臨床効果が良いことが想像される (第 16 表)。

以上の感受性成績より感冒の 2 次感染に対し大部分の

第 12 表 小児より分離した病原菌のストレプトマイシン感受性



第 13 表 小児感染症より分離した菌に対するロイコマイシンの感受性



抗生物質が有効に働くであろうことが予想されるのである。

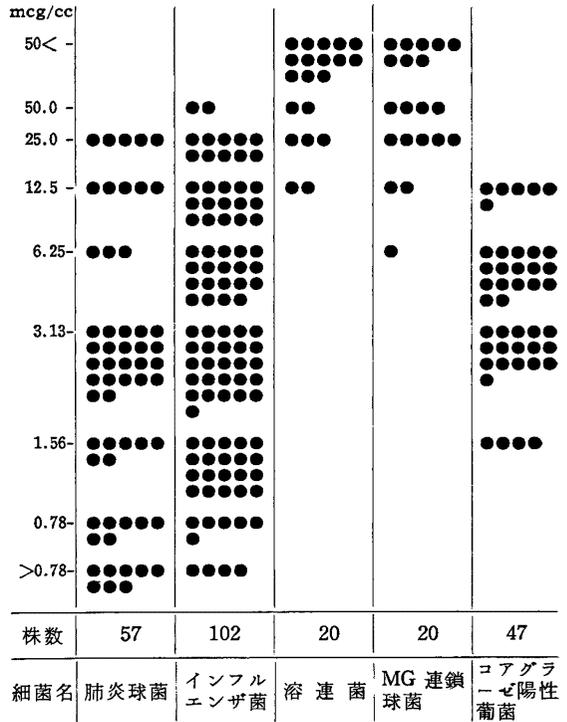
動物実験成績

次にウイルス性気道感染に対する細菌 2 次感染の意義を知るために行なつた動物実験の成績を述べる。

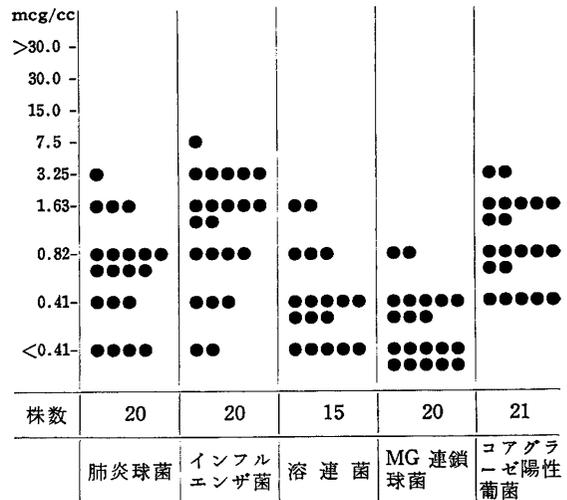
インフルエンザ菌を用いた実験

小動物の激しい肺炎発生を避けるために未だマウスに

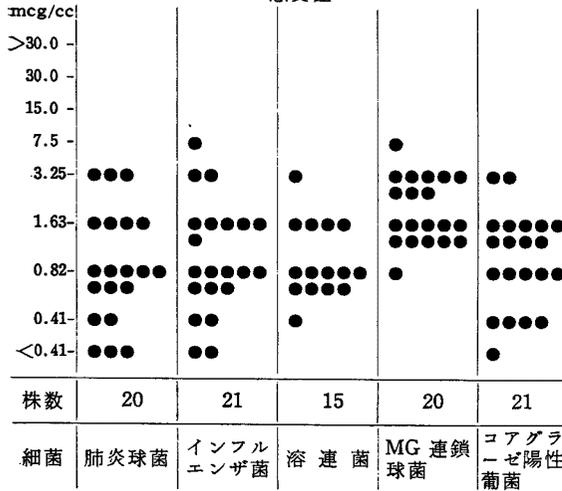
第 14 表 小児より分離した病原菌のカナマイシン感受性



第 15 表 小児より分離した病原菌のテトラサイクリン感受性



第 16 表 小児より分離した病原菌のクロラムフ
エニコール感受性



adapt させてない Influenza A/足立-2/57 とマウス病原性の低い influenza 菌 (患者分離株) が第 1 実験に用いられている。テトラサイクリンを 3 日間食事に混じて摂食させた後一定量のウイルス (A57 鶏胚培養漿尿液 (HI 価 $2^8 \times 10$) 0.05 cc) を経鼻接種して更に 4 日目に菌 4,000 個を経鼻接種する。その後 48, 72, 120 時間目に屠殺の上, 全肺をとり出し 10 倍量のブイオンを加えて均一乳剤としその 0.1 cc をとり原液, 10 倍, 100 倍液につき血液寒天平板上で, 全菌数を計算し, 菌を類別し, 又別のマウスについて肺組織標本を作製する。

マウス肺 10 mg 当りのインフルエンザ菌数の消長を見ると, 対照及びウイルス接種群では終始証明されない。インフルエンザ菌接種群では 48 時間後 24 コ見出されるが, 72 時間以後は証明されず接種菌は健康マウス気道からは比較的早く消失する。Influenza virus と菌

第 17 表 動物実験 (I) マウス肺内に於けるインフルエンザ菌数の消長 (菌数/肺 10 mg)
(インフルエンザ菌接種量 4×10^8) (5 匹平均)

	48 時間		72 時間		120 時間	
	インフルエンザ菌	その他	インフルエンザ菌	その他	インフルエンザ菌	その他
対 照 群	0	葡萄菌 4	0	葡萄菌 8	0	葡萄菌 29
インフ A/57 群	0	葡萄菌 1	0	葡萄菌 44	0	葡萄菌 72 カンジダ 14
インフルエンザ菌群	24	葡萄菌 112	0	葡萄菌 3600	0	葡萄菌 11
インフ A/57+インフルエンザ菌群	2500	葡萄菌 2380	2400	葡萄菌 1030 カンジダ 32	106	葡萄菌 42 カンジダ 102

第 18 表 動物実験 (II) 治療実験 マウス肺内に於けるインフルエンザ菌の消長 (菌数/肺 10 mg) インフルエンザ菌接種量 4×10^8 (各 3 匹平均)

	72 時間			120 時間		
	インフルエンザ菌	その他		インフルエンザ菌	その他	
対 照	0	葡萄菌 0	カンジダ 7	0	葡萄菌 0	カンジダ 32
対 照 KM (+)	0	γ-連球菌 83	真菌 3	0	葡萄菌 0	カンジダ 13
インフ. A/57 KM (-)	0	γ-連球菌 1	真菌 14	0	葡萄菌 0	カンジダ 10
インフ. A/57 KM (+)	0	γ-連球菌 17500	真菌 1	0	葡萄菌 0	カンジダ 16
インフ. A/57+インフルエンザ菌 KM (-)	45,600 *5	グラム(-)桿菌 32	真菌 14	0	葡萄菌 0	カンジダ 1
インフ. A/57+インフルエンザ菌 KM (+)	0	葡萄菌 6	カンジダ 1	0	葡萄菌 0	γ-連球菌 46
		真菌 5	真菌 1		葡萄菌 0	真菌 1
		葡萄菌 1100	真菌 96		葡萄菌 0	カンジダ 160
		カンジダ 220	真菌 96		葡萄菌 0	カンジダ 100
		真菌 2	真菌 2		葡萄菌 0	真菌 75
		真菌 2	真菌 2		溶連菌 0	真菌 1

Kanamycin 感受性接種インフルエンザ菌 3.13 mcg, *1 100 mcg, *2 50 mcg, *3 12.5 mcg, *4 25 mcg, *5 3.13 mcg

を接種した混合感染群では 48 時間後 2,500, 72 時間 2,400 と多数証明され, 120 時間後も減少するものの尙残っている。

その他の菌としては葡萄菌, *Candida* が見出されているが, ウイルス接種群は対照より稍増加している程度, 菌接種群は 72 時間後著明に葡萄菌が増加し, 混合感染群では終始著しい増加が認められる。なお菌量は 5 匹の平均値で示してある (第 17 表)。

(以下菌数表を対照しながら 48, 72, 120 時間のマウス肺肉眼所見, 血液寒天平板上の菌集落の様相をカラースライドにて示したが紙数の都合ですべて省略する。)

肺は肉眼的には対照では変化を認めない。菌単独接種群では軽い肺炎巣がみられ, ウイルス単独, ウイルス菌混合感染群ではことに後者に著明な肺炎が認められたが, 48時間に比較し, 72 時間, 120 時間となるに従い肺炎所見は軽度になつている。

血液寒天平板上の集落も対照, ウイルス単独群に比較し, インフルエンザ菌単独では集落が多く, 混合感染群では著明な集落増加が認められている。

次は同じウイルスと菌を用いた治療実験であるが, マウスに毒性が低く, インフルエンザ菌に感受性の高い, しかも注射形式の抗生物質として KM が撰択されて居る。使用インフルエンザ菌の KM 感受性は 3.13mcg/cc であつた。

実験方法は前とはほぼ同様であるがウイルス経鼻接種 4 日目に菌 4,000 個を経鼻接種し 1 日おいて翌日から半

数には 1 日 1 回 1mg の KM 腹腔内注射を連続し, その 72 時間, 120 時間目に屠殺して調べて居る。インフルエンザ菌は 2 次感染群のみ 72 時間後同じ感受性を示すものが 45,600 個の多数見出されているが, KM 治療群では対照, ウイルス単独群 2 次感染群共に証明されていない。KM を使用しない 2 次感染群も 120 時間後にはインフルエンザ菌は消失している。また KM 使用群には他と異り 25~100mcg の耐性葡萄菌が 72 時間後出現しているが何れも 120 時間後には消失した。

肺肉眼所見では 72 時間後対照には KM 使用の有無を問わず変化はないが, ウイルス単独群では双方に肺炎変化がみられ, かつ KM 使用群に変化が軽い。混合感染群では同程度に変化をみる。

菌数も対照, ウイルス単独群, 2 次感染群の順に血液平板への集落発生は著明でかつ KM 治療群は, 非治療群に較べると明らかに菌数が少いのが明瞭である。

120 時間後, 肺炎変化は軽度となるが KM 治療群は対照に比較して変化が軽く殆んど健康肺の如く見られる。

しかし, 平板上の集落には明らかな差があり非使用群には極めて多い。

なお 2 次感染 KM 使用群で 120 時間後に溶連菌が検出されているが KM による菌交代症のためと考えられる。

次は感染予防実験で, 使用菌, ウイルスは全く同様, だが KM をウイルス接種時より連日 9 日間投与して,

第 19 表 動物実験 (Ⅲ) 予防実験, マウス肺内のインフルエンザ菌数の消長 (菌数/肺 10 mg) インフルエンザ菌接種量 4×10^8 (各 5 匹平均)

	72 時 間			120 時 間		
	インフルエンザ菌	そ の 他		インフルエンザ菌	そ の 他	
対 照 KM (-)	0	葡 γ-連 球 菌	12 32	0	葡 真 菌	菌* 113 55.
対 照 KM (+)	0	葡 菌	1	0	葡 カ ン ジ 菌	菌* 0 12 630.
インフ. A/57 KM (-)	0	葡 菌	1	0	葡 靈 真 菌	菌* 700 (卅) (卅)
インフ A/57 KM (+)	0	葡 菌	3	0	葡 靈 真 菌	菌群 0 (+) 3. 500.
インフ. A/57+インフル エンザ菌 KM (-)	820	葡 グラム(-)桿 カ ン ジ 菌	75 3 4 3	3400	葡 カ ン ジ 菌	菌* 320 80 500.
インフ. A/57+インフル エンザ菌 KM (+)	0	葡 カ ン ジ 菌	0 20 1	0	葡 カ ン ジ 菌	菌* 28 120 600.

Kanamycin 感受性接種インフルエンザ菌 3.13 mcg * 12.5 mcg

ウイルス接種4日目のインフルエンザ菌重感染を抑制しようとしたものである。マウス肺内のインフルエンザ菌の消長は KM 予防を行なわなかつた 2 次感染群の 72 時間、120 時間目のみ著明に認められているが、KM 予防群では全く証明出来ず本菌による 2 次感染を明かに予防している。

葡萄菌も KM 予防群では、証明されないが、極めて少数に過ぎないが KM 非使用群ではすべての群に 120 時間後明らかな増加が認められている。その感受性は 12.5 mcg/cc であつた (第 19 表)。

2 次感染 72 時間後のマウス肺所見は、ウイルス単独群、2 次感染群共に肺炎所見が明らかであるが、2 次感染群にその程度はつよく、しかも KM 群に稍変化が軽い。72 時間後の菌集落もやはり 2 次感染群に菌数が多いが、KM 使用の有無から見れば KM 群に少なくなつている。

120 時間後のマウス肺肉眼所見は、特に KM を使用した群の変化が少いが、一般に 72 時間目より軽くなつている。その際の血液寒天平板上の集落数も対照に較べ、ウイルス単独群、2 次感染群に集落数が多く、KM を使用した群に全般的に少いことは従来と全く同様の所見である。

以上の動物実験の肺組織学的所見を述べる。大気管支には変化が見られないので、細小気管支を主として示した。

対照群に於ても他群にウイルス接種を行なつてから 7 日目、軽い気管支周囲の肺炎変化、小気管支上皮の壊死を見るものがあり、又別にウイルス性肺炎と異なる移行部周囲の多少の細胞浸潤を伴う変化をみたものもあるが、動物管理上に不備な点があり自然感染をおこしたおそれがあるのでそれを念頭に置いた上で以下の標本を評価した。

A 57 ウイルス接種 7 日目の細小気管支上皮細胞には多少の変性が見られ気管支周囲には一般にアテクター

ゼが強く、白血球、単核球を主とした浸潤があり肺炎変化がみられる。

その拡り方から見てウイルス性のものが考えられる。同じくその 9 日目、あるいは KM 予防群の 7 日目でもほぼ同様のやや軽い変化が認められる。KM 予防、治療群とも接種 9 日目のものでは、上皮細胞の変化は消失しており周囲の変化も軽度となつている。

即ちインフルエンザ A 57 ウイルス感染でインフルエンザ肺炎の像が見られており、KM 使用により、接種 7 日目では対照と差がないが 9 日目では KM 使用群の変化が軽度である印象をうける。

菌単独接種群では、細小気管支より alveolar Gang の移行部に僅かに肺炎が見られるが甚だ軽く本菌のみでは大した変化が認められない。

以下混合感染について見ると、72 時間後、気管支周囲にかなりつよいアテクターゼが見られ、拡り方が A 57 単独感染に似た細胞浸潤が認められるが、充血が強く、肺胞内の浸出がみられる。細小気管支上皮細胞の変性は A 57 単独感染と同様で脱落上皮で内腔はせばめられている。菌接種 120 時間後に同様、白血球の多い浸潤がみられており、拡りの形式は同じであるが A 57 単独感染と異なる点が見られ混合感染にもとづくためのものと思われる。

KM 予防、治療群とも 72 時間後には、使用しないものとほぼ似た所見が得られているが、気管支を離れた肺胞の方の変化は軽くなつており、120 時間後には細小気管支上皮の変性はなくなり周囲の浸潤は殆ど消失している。

以上、混合感染群では著明な肺炎変化が見られ A 57 感染と拡りの形式は似ているものの気管支上皮の障害はひどく、変化の質も浸出がつよく、白血球が著明に現れて 2 次感染に基づくと考えられる異なる病像が認められる。また KM 使用によつて 120 時間目のものでは対照と著明な差を以て変化が軽く恢復して来ており KM 使

第 20 表 動物実験 (IV) マウス肺内に於ける肺炎球菌菌数の消長 (菌数/肺 10 mg)
(肺炎球菌接種 8×10^8)

	48 時 間		72 時 間		120 時 間	
	肺炎球菌	そ の 他	肺炎球菌	そ の 他	肺炎球菌	そ の 他
対 照 群	0	葡萄 100	0	葡萄 80	0	葡萄 29
イ ン フ A/57 群	0	葡萄 50	0	葡萄 40	0	葡萄 72 14
肺 炎 球 菌	12600	葡萄 200	35	葡萄 150	15	葡萄 360 真菌 5800
イ ン フ A/57+肺 炎 球 菌	28400	葡萄 60 真菌 1200	145	葡萄 200	40	葡萄 630 真菌 卅

先づ予防実験では KM を使用しない群では前実験と全く同様の成績であるが、之に KM を予防的に使用すると、菌単独接種群でも死亡するものはない。

PR 8 群では KM の使用の有無に拘らず大差が認められない。混合感染群では急速に死亡するが KM 予防により生存例が認められる。

治療実験ではほぼ同様の傾向であるが、混合感染群では菌接種 24 時間後からの KM 使用では、治療も間に合わず全例死亡しており、菌単独群と対蹠的である。

肺肉眼所見も治療群より予防群に変化が軽く、又 KM 使用の有無では使用群の変化が軽い一般的傾向が認められる。

以上の動物実験からウイルス性気道感染に於ける細菌 2 次感染の意義が甚だ大きいことは明らかであり、また此の際抗生剤の予防的投与ならびに治療の意義が存在することが確認される。なお厳密な飼養条件の下における以上の動物実験も現在繰返されているので他日述べる機会があろう。

感冒に対する抗生物質の臨床効果

文献的に見ると、お一む病⁴⁻⁷⁾、原発性非定型肺炎⁸⁻¹¹⁾に対する臨床有効成績は約 10 年前より認められている。A/Asia/57 については使用の価値を認めぬもの¹²⁾もあるが認めるものが多く¹³⁻¹⁶⁾、一般急性気道疾患についても臨床的有効¹⁷⁻¹⁸⁾の発表がある。しかし広く感冒をウイルス学的に分析し、之を 2 次感染との関連に於て、各種抗生物質の価値を論じた研究は未だ見られない。

私達は使用した抗生物質を、第 23 表の如く、狭・中・広領域の 3 者に分類して観察したが、之は全く便宜上のためで、患者よりの分離株の感受性試験の結果を参考として、耐性獲得の大きい Pc, マイシリン, SM にスルファ剤を加えて狭領域とし、スペクトルが連鎖球菌に欠ける KM とグラム陰性桿菌に欠けるものを中領域、向肺性大型ウイルス、リケッチアまでも含む広領域のものと気道感染症の実際に従つて区分したものである。

治療効果の判定基準は抗生物質療法群も対照群も同様に、即ち初診当日より抗生物質投与を行なつて 48 時間以内に下熱し、気道症状、全身症状の殆んど消失したものを著効、96 時間以内に上記改善の認められたものを有効とし両者を併せ有効数とした。無治療若しくは対症療法の評価も同じ基準によつて行なっているが、この際の有効とは各ウイルス感冒の自然経過を意味するものと考えられる。

感冒の如く自然治癒傾向の大きい疾患で薬剤効果を判定するには慎重を要する。従つて私達は一定の基準をもうけて特に調製した感冒病歴について専任の医師により主観を交えずに判定せしめかつ対照の抗生物質を用い

第 23 表 使用抗生物質

狭 領 域	中 領 域	広 領 域
ペニシリン	カナマイシン	テトラサイクリン
マイシリン	ノボビオン	クロラム フェニコール
ストレプト マイシン	ロイコマイシン	シグママイシン
(スルファ剤)	オレアンド マイシン	

第 24 表 1956 年夏(6~9月)かぜの抗生物質治療成績 有・有効 無：無効

	2次 感染	テトラサイ クリン		クロラム フェニ コール		ペニシ リン		計		対照	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
寒冷癩集 反応陽性	+	0	0	1	0	0	0	1	0	2	1
	-	10*	0	0	0	0	1	10	1	2	12
Ornithosis	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	2	0	0	0	0	0	2	0	1	1
HVJ	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	1	0	0	0	2	0	3	0	3	3
Influenza A	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	0	1	1	0	1	0	2	1	3	3
Influenza B	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Adenovirus	+	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	-	2	0	2	0	0	0	4	0	1	0
溶連菌 緑連菌 coag(+) 不		0	0	0	0	1	0	1	0	2	4
		2	0	0	0	0	0	2	0	1	4
		1	0	1	0	0	1	2	1	1	8
		11	5	2	4	8	1	21	10	25	36
総 計		29	6	8	4	13	3	50	13	41	74

註：* 2 例オキシテトラサイクリン使用例
有：有効 無：無効

第 25 表 1956~57 年冬(10~3月)かぜの抗生物質治療成績 有・有効 無：無効

	2次 感染	テトラサイ クリン		クロラム フェニ コール		ペニシ リン		計		対照	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
寒冷癩集 反応陽性	+	3	1	1	0	1	0	5	1	0	3
	-	6	3	2	1	0	4	8	8	7	18
Ornithosis	+	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	-	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1
HVJ	+	1	0	0	0	1	0	2	0	0	1
	-	3	0	3	0	0	0	6	0	0	1
Influenza A	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Influenza B	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Adenovirus	+	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0
	-	2	0	1	0	1	0	4	0	0	0
溶連菌 緑連菌 coag陽性 不		1	0	2	0	2	0	5	0	0	2
		1	1	1	0	1	0	3	1	1	0
		2	0	1	0	1	1	4	1	0	0
		15	3	17	6	7	4	39	13	20	36
総 計		35	9	29	8	16	9	80	26	28	66

第 26 表 1957 年夏 (6~9 月) かぜの抗生物質治療成績

	2次 感染	テトラサイクリン		クロラムフェニール		ペニシリン		オレアンドマイシン		シグマイニン		ノボビオン		計		対照	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
寒冷凝集反応陽性	+	0	2	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	4	2	4
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
HVJ	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Influenza A/Asia/57	+	0	1	0	0	1	0	0	0	4	0	1	0	6	1	3	9
	-	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	3
Adenovirus	+	1	0	0	0	2	2	1	0	1	0	0	0	5	2	0	3
	-	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
溶連菌	+	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0	4	0	0	1
緑連菌	+	1	0	0	0	8	8	1	0	5	0	0	0	15	8	9	26
coag 陽性菌	+	3	0	1	0	6	7	0	1	3	0	0	0	13	8	7	18
不明	+	2	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4	3	5	10
計		8	4	1	0	21	20	5	1	15	2	1	0	51	27	27	76

ない群をおいて比較した。

31 年夏かぜの 178 例につき各ウイルス病因別に細菌 2 次感染の有無を区別しまた使用抗生物質別に有効無効を示した。Cold 陽性, ornithosis, HVJ, Influenza A. B, adenovirus の何れにも入らず咽頭より菌を証明したもの, また血清が単一 Sample でウイルス診断が行なえなかつたもので細菌を証明したものは下欄に記載した。

抗生物質使用群は有効 50 例無効 13 例に対し, 対照では有効 41 例無効 74 例と明らかな有意差がある (第 24 表)。

第 27 表 小児感冒疾患に対する抗生物質投与有効率 (%)

	2次 感染	Broad spec- trum	PC	Br. +PC	対照
Cold (+)	+	58.3	100.0	66.6	31.0
A群 Ornithosis	-	82.4	28.6	73.2	26.9
HVJ	+	89.0	71.5	81.1	18.7
B群 Adenovirus	-	92.4	66.6	87.5	28.6
原発性ウイルス性	+	71.4	80.0	74.1	23.3
A+B	-	85.2	40.0	77.3	27.3
原発性溶連菌性		100.0	100.0	100.0	22.2
原発性菌性		92.5	43.7	65.6	23.5
総計		79.4	61.0	73.3	30.8

総例数 559 例

31 年から 32 年にかけての冬かぜ 200 例についても同様, 抗生物質使用群は 80 例有効, 26 例無効に対し対照は有効 28 例無効 66 例と著明の差がある (第 25 表)。

32 年度夏かぜ 181 例についても, 抗生物質を用いた方が遙かに有効経過をとるものが多い (第 26 表)。

以上の成績をまとめると, 559 例について抗生物質療法群の有効率 73.3% に対し対照群では 30.8% で, 明らかに抗生物質を使用した方が経過が良好である (第 27 表)。

抗生物質が本質的に有効な A 群と無効の B 群に分けてあるが, 何れに於ても抗生物質を使用した方の有効率が対照よりも有意に高くなっている。

また A 群では広領域のものが 2 次感染の有無に拘らず

第 28 表 各種感冒の抗生物質治療成績 (1957.11~1958.5)

	2次 感染	ペニシリン		マイシン		カナマイシン		ロイコマイシン		オレアンドマイシン		クロラムフェニール		テトラサイクリン		計		対照	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
Cold 陽性	+	0	0	0	0	3	4	1	4	0	0	1	1	7	2	12	11	2	8
	-	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	3
	せず*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	2	1	2
ADV	+	0	0	0	0	6	2	2	2	0	0	2	0	2	3	12	7	0	1
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	せず	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inf A/Asia/57	+	0	0	0	0	1	3	1	0	2	0	1	1	0	0	5	4	0	0
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	せず	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
HVJ	+	0	0	0	0	4	1	0	2	0	0	0	0	2	0	6	3	0	0
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	せず	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0
計		1	1	2	0	17	11	4	9	2	0	4	3	13	6	43	30	3	15

* せず, 細菌検索行わず

かなり有効であるが、Pc では 2 次感染のあるものに有効率が高く、2 次感染のないものに低い点が認められる。

また溶連菌、葡萄性のものには TC, CP, OL, Sigma 等が有効であるが、Pc では溶連菌のものには有効率が高く、葡萄性のものには低い点が認められる。

例数の多い TC, CP, Sigma 等では有効率が 80% 前後であるが、Pc になると 61% と低下している。

ただ此の時期は 2 次感染菌として葡萄菌、溶連菌だけしか問題としていない。従つてインフルエンザ菌、肺炎球菌についても検索を行なつた 32 年 11 月以降の成績を別に検討する。

例数の分散がうまく行つていないので比較し難い点も

あるが、ウイルス病因の確定した Cold 陽性、adenovirus, Influenza, HVJ 何れでも抗生物質使用群の成績が優れており、総計は 58.9% に対する対照 16.6% で従来の成績と同様である。

使用例数の多い KM では有効率 60.7% を示す(第 28 表)。2 次感染を伴ふぬものが少数例であるのでその点の比較は出来ない。

ウイルス病因不明のもの、即ち細菌原発性とも考えられる例について、抗生物質別の治療効果を見ると、之も同様に総計では抗生物質使用群の有効率 80.7% に対し、使用しない対照群では 28.5% で有意差が認められ、緑連菌、溶連菌、葡萄菌、インフルエンザ菌、肺炎菌何れに

第 29 表 ウイルス診断不明かぜ群の治療効果(1957.11~1958.6)

咽頭細菌	スルファ	ペニシリン	ストレプトマイシン	マイシン	カナマ	ノボビ	ロイコ	オレマ	ジグマ	クロラム	テトラ	計	対照
	ア	リ	イン	リン	イン	オ	イン	インド	マイン	フェニ	サイク		
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+		
緑連菌	0 2	3 0	0 0	0 1	11 2	1 0	2 0	1 0	0 0	0 0	5 0	23 5	5 7
溶連菌	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0	0 0	0 0	0 0	1 0	4 0	0 2
コアグラ-ゼ陽性葡萄菌	0 0	0 0	0 0	0 0	5 1	0 0	2 0	0 0	1 0	1 0	5 1	14 2	2 3
インフルエンザ菌	0 0	1 1	0 0	0 0	7 1	1 0	0 0	0 0	1 0	0 0	2 1	12 3	0 2
肺炎球菌	0 1	1 0	0 0	0 0	4 2	2 0	0 2	0 0	0 0	0 0	1 0	8 5	0 2
(-)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	1 0	1 0	1 0	4 0	0 1
施行せず	0 1	3 1	1 0	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	1 0	1 0	3 0	10 3	1 3
計	0 4	9 2	1 0	0 1	29 7	4 0	6 2	1 0	4 0	3 0	18 2	75 18	8 20

第 30 表 細菌 2 次感染と抗生物質の効果(有効数/総数)(1957.11~1958.6)

	対 照	抗 生 療 法 総 計	PC	Kana	Novob	Leuco	Ole-	Sigma	CP	TC	Sulfa
			有	有	有	有	有	有	有	有	有
			無	無	無	無	無	無	無	無	無
<i>Strept. α</i>	13/39 (33.3)	92/149 (61.7)	3 0	39 23	3 2	7 17	3 2	3 1	8 1	26 8	0 3
<i>Strept. β (+α)</i>	0/2 (0)	7/10 (70)*	0 0	0 1	0 0	3 1	0 0	0 0	1 0	3 0	0 0
<i>Staph. (+α)</i>	11/27 (40.7)	40/63 (63.5)	1 0	17 8	1 0	6 5	1 1	1 0	4 1	9 8	0 0
<i>β+Staph.</i>	0/1 (0)	2/4 (50.0)	0 0	0 1	1 0	0 1	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0
<i>H. inf. (+α)</i>	0/3 (0)	5/9 (55.5)	0 1	2 1	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	3 1	0 0
<i>Pneumo. (+α)</i>	0/2 (0)	13/16 (81.2)	1 0	2 0	0 0	2 0	0 0	0 1	2 0	5 2	1 0
<i>Pneumo. +Staph.</i>	(0)	2/4 (50.0)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	2 1	0 0
<i>Inf. +Staph.</i>	(0)	4/4 (100.0)	0 0	2 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0	0 0
<i>Pneumo. +Inf.</i>	(0)	1/1	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<i>β+Staph. +Inf.</i>	(0)	1/1	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<i>Pn. +β+Inf.</i>	(0)	1/1	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<i>Pn. +Staph. +Inf.</i>	(0)	1/2	0 0	1 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
検 出 せ ず	16/35 (45.7)	27/50 (54.0)**	7 5	3 2	0 0	0 6	1 0	1 2	5 3	5 2	3 3
不 検	1/5 (20.0)	19/23 (82.6)	4 1	8 1	0 0	2 1	0 0	0 0	3 0	2 1	0 0
計	35.9	63.8	17 7	76 38	5 2	20 33	5 4	5 4	23 5	58 23	4 6

* SM 無効 1 ** SM 有効 2

第 31 表 抗生物質使用前後の咽頭細菌の変動 (計は α を除く) (1957.11~1958.6)

	菌の変動		抗生物質使用		抗生物質有効率(%)
	使用前	使用後	有	無	
緑 連 菌	+ → -	22	9	71.0	
	- → +	13	3	81.1	
	+ → +	56	22	71.9	
溶 連 菌	+ → -	7	3	70.0	
	- → +	5	4	55.6	
	+ → +	1	0		
コアグラ-ゼ陽性葡萄菌	+ → -	22	10	68.6	
	- → +	9	5	64.2	
	+ → +	18	6	75.0	
インフルエンザ菌	+ → -	30	3	90.9	
	- → +	4	1	80.0	
	+ → +	2	3	40.0	
肺炎球菌	+ → -	36	2	94.8	
	- → +	3	5	37.5	
	+ → +	0	6	0	
計	+ → -	95	18	84.1	
	- → +	31	15	58.2	
	+ → +	21	15	58.2	

第 32 表 臨床診断と抗生物質使用効果 (1957.11~1958.5)

疾 病 名	2次感染	狭領域		中領域		広領域		計		対 照	
		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
急性鼻炎	+	2	1	10	2	4	2	16	5	5	9
	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	せず	0	0	0	7	0	0	0	7	10	5
急性咽頭炎	+	2	2	60	40	25	12	87	54	25	39
	-	0	0	5	2	2	2	7	4	1	0
	せず	12	6	4	2	4	1	20	9	6	8
急性扁桃炎	+	7	3	23	7	17	3	47	13	15	12
	-	0	1	1	1	1	0	2	2	0	0
	せず	4	2	0	1	1	0	5	3	1	1
急性気管支炎	+	2	9	52	42	41	12	95	63	14	39
	-	1	0	4	1	1	1	6	2	0	4
	せず	1	2	2	7	8	3	11	12	5	9
急性肺炎	+	0	0	14	7	7	7	21	14	0	0
	-	0	0	4	0	2	0	6	0	0	0
	せず	0	1	1	1	1	0	2	2	0	0
計	+	13	15	159	98	94	36	266	149	59	99
	-	1	1	14	4	6	3	21	8	1	5
	せず	17	11	7	18	14	4	38	33	22	23

についても同じく抗生物質を使用した方が良い傾向が認められる。各抗生物質別の成績でも大体常線的な線が示されている (第 29 表)。即ちウイルス病因の確定したものに比べ、この群では抗生物質使用効果は優れている。

次はウイルス診断の行なわれた感冒小児の咽頭細菌叢、即ち2次感染菌の種々な組合せ別に臨床効果を見たものである (第 30 表)。

対照、治療群を比較すると、病原菌が1種のみ検出された例では溶連菌では 0:70%、葡萄菌では 40.7:63.5%、インフルエンザ菌では 0:55.5%、肺炎球菌では 0:81.2%、と著明な差があるが、2種以上検出されたものでも対照がとれないものの、各種抗生物質使用によつて有効成績が得られ、総計としては対照 35.9% に対し、使用群 63.8% となつて居る。前述の原発性細菌性の場合に比較し、ウイルス疾患を含む此の際は稍有効率が低下している。

次は抗生物質使用前後の咽頭細菌の変動である (第 31 表)。細菌検査は抗生剤投与直前と 1~2 週間後に行ない、抗生物質投与は平均 4 日間と言うものが多かったために治療後に新に保菌状態となつたものがあるのと今一つは来院前の不完全な化学療法で治療前の菌が検出されない例があるために、- → + と言うものがかなり見られる。また後から保菌したためか或いはまた検査間隔が

短かすぎたために + → + の場合もある。とくに健康保菌率の高い葡萄菌では当初の菌が消え、別の菌を保有するということもある。

また治療により菌が消失したものは緑連菌を除く 113 例中 94 例と 84.1% に認められ、之に対し + → +、- → + では各 58.2% で + → - が最も高くなつて居り、菌の消失が望ましい。

しかし、此の成績より感冒に対する抗生物質療法の効果

第 33 表 既知ウイルス感冒の抗生物質治療効果

	狭領域		中領域		広領域		計		対 照	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
Cold陽性	1	5	7	9	33	13	41	27	17	51
	(16.6)		(43.8)		(71.7)		(60.3)		(25.0)	
ADV	5	2	8	4	16	3	29	9	1	6
	(71.4)		(66.6)		(84.2)		(76.3)		(14.3)	
Inf. A	2	2	4	3	10	3	16	8	6	19
+B	(50.0)		(57.1)		(76.9)		(66.6)		(24.0)	
HVJ	4	0	4	3	11	1	19	4	3	8
			(57.1)		(91.7)		(82.6)		(27.3)	
Ornith.	1	0	0	0	2	2	3	2	1	2
					(50.0)		(60.0)		(33.3)	
総 計	13	9	23	19	72	22	108	50	28	86
	(59.1)		(54.7)		(76.6)		(62.0)		(24.6)	

も選択すべきものとなる。しかし狭領域、中領域、広領域何れでも著明な有意差を以て抗生物質を使用した方が良いのであつて、総計では使用群 62.0% 対照 24.6% と差を示している。

819 例に就いて咽頭細菌と抗生物質の効果の関係をみると、緑連鎖菌、葡萄菌に於ても有意差があるが、溶連菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌では著明な差を示して抗生物質使用群の有効率が高くなつて居る (第 34 表)。

有効率の著明に劣るスルファ剤を例外として、何れの抗生物質も使用することが出来るが、やはり溶連菌、葡萄菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌に対し有効性の高い TC, CP, Sigmamycin, Oleandomycin を撰択するのが最も良いと考えられる。

2 年間に亘る病日別抗生物質使用効果を見ると、各抗生物質共に比較的早く第 1 病週内に使用を開始した方が幾分良い成績であり、広領域抗生物質の効果は各病週を通じて比較的優れて居る。

対照無処置群は言うまでもなく自然治癒傾向を示すものであるが、第 3 病週を過ぎたものでは好転率は低下して自然に癒り難くなる傾向を示している (第 35 表)。

最後は 1,902 名に就いての臨床診断と抗生物質使用効果の総括で、鼻炎、咽頭炎、扁桃炎では狭、中、広領域間に著差がみられないが急性気管支炎では広領域が優れ、肺炎では各種ほぼ同様に効果が認められる。また現在用いていないが最初の 1 年間には Cold 陽性の PAP という診断名があるが、之については明らかに広領域抗生剤に優位が認められる。

また対照の有効率よりみると鼻炎、咽頭炎、扁桃炎は経過が比較的短く自然治癒傾向が気管支炎より大きいこ

とが示されている (第 36 表)。

む す び

さてウイルス診断別に検討した場合も、細菌の面から検討した場合も急性気道疾患に対し抗生物質を使用した方が良いと言う結果が得られた。感冒治療に抗生物質使用の意義が認められる。それは細菌 2 次感染の治療に対するものと共に、本質的に感冒の一部に対しても意義がある。

然らば 2 次感染の予防には如何であるかと言うと、以上の検査成績からは、早い病日に用いた方が良いと言うことと早い病日ですでに病原菌の保菌状態が見られることが証明された。

またウイルス病因の明らかな群、不明群いづれでも 2 次感染の有無を問わず、治療群と対照群に常に著明な差が見られたことは、対照群では初診時の菌検査後新たに細菌 2 次感染を生じて経過が遅延し治療群では之が防止されたことも考えられる。

従つて直接的の証明ではないが抗生物質投与が 2 次感染を防止し経過を軽くすることも充分可能性がある。

動物実験の結果は抗生物質による 2 次感染の予防と治療の効果とその意義を直接に明かにしたものと云えよう。

ただ臨床的に小児感冒に抗生物質投与の意義を認めただけからと言つてすべての例に投与する必要があるかないかはまた別の問題である。

抗生物質側にもアレルギー獲得、種々の副作用、耐性菌、菌交代現象、比較的高価であることなど幾多の問題を有している。しかしすべてを考慮に入れても、現状よりはもつと広く適当な抗生物質が小児感冒に用いられて良い。

少くも乳児、幼若幼児、あるいは慢性疾患により抵抗力の低下を伴う小児では、感冒に対する抗生物質投与が広く行われて良いと考える。また、抗生物質側に存する前記の種々の問題が全く解決された暁には一層広範囲に使用され得るに至るであろう。

終りに臨み、此の機会を与えられた本学会会長 岡本肇教授、御助言を得た理事 島田信勝教授並びに病理組織に対し教示を得た東大分院病理 大津助教に厚く御礼申し上げ、また 2 年間に亘り本研究に全力を傾注した教室員諸氏に感謝する。

協力者

- 細菌部門 市橋治雄、石橋智子、小山淑子、紺野昌俊、高倉廉
- ウイルス部門 南谷幹夫、星山健三、屋成徹、滝口文彦、宮路行雄

第 36 表 臨床診断と抗生物質使用効果 (1956.6~1958.5)

	狭領域		中領域		広領域		計		対照	
	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
急性鼻炎	4	1	12	12	4	2	20	15	39	46
	(80.0)		(50.0)		(66.6)		(57.1)		(46.9)	
急性咽頭炎	47	20	142	81	43	21	232	122	84	140
	(70.1)		(63.2)		(67.2)		(65.5)		(37.1)	
急性扁桃炎	89	30	98	31	46	13	233	74	42	41
	(74.8)		(76.0)		(78.0)		(75.9)		(50.6)	
急性気管支炎	26	30	114	93	107	41	247	164	82	203
	(46.4)		(55.0)		(72.3)		(60.0)		(28.8)	
急性肺炎	3	0	32	13	16	7	51	20	0	0
			(71.1)		(69.6)		(71.8)			
PAP	1	15	1	4	22	2	24	21	0	0
	(6.2)		(20.0)		(91.7)		(53.3)			
計	170	96	399	234	238	86	807	416	247	430
	(63.9)		(63.1)		(73.4)		(66.0)		(36.5)	

臨床部門 師田昭一, 釜江正晴, 窪田義弘
病理部門 津田醇一

文 献

- 1) 藤井: 日本伝染病学会雑誌, 32: 639, 昭 33.
- 2) FUJII, R., *et al.*: J. Antibiotics, Ser. A 8: 26, 1955.
- 3) 藤井・他: 最新医学, 11: 708, 昭 31.
- 4) BRAINERD, H., *et al.* J. Clin. Invest., 28: 992, 1949.
- 5) WOODWARD, T. E. . Ann. Int. Med., 31: 53, 1949.
- 6) 石井: 日本ウイルス学会東日本支部, オーム病シンポジウム, 昭 32.
- 7) 藤井・他: 治療, 39: 902, 昭 32.
- 8) KNEELAND, Y., *et al.*: Am. J. Med., 6: 41, 1949.
- 9) WOOD, E. J.: Lancet, 257: 55, 1949.
- 10) HEWITT, W. L., *et al.*: New England J. Med., 242: 119, 1949.
- 11) 藤井・他: 臨床内科小児科, 6: 334, 昭 26.
- 12) LUETH, H. C.: J. A. M. A., 165: 58, 1957.
- 13) SWEE, Y. O., *et al.*: Brit. Med. J., 2: 1523, 1957.
- 14) FLORENTIN, A. A., *et al.*: Antibiotics Annual 1957/1958: 941, 1958.
- 15) Combined Study Group: Brit. Med. J., (5076): 908, 1958.
- 16) ROWLAND, H. A. K.,: Brit. med. J., (5068): 422, 1958.
- 17) MORRISON, B., *et al.*: Lancet, 273: 1077, 1957.
- 18) RITCHIE, J. M.: Lancet 274: 618, 1958.