

## 急性上気道感染症の Sulfisomezole 療法に関する研究 (第1報)

加 地 正 郎

九州大学医学部第一内科教室

溝 口 輝 彦・北 谷 勲

和歌山医科大学溝口内科教室

前 田 次 郎

和歌山医科大学中央検査室

新 宮 正 久

久留米大学医学部微生物学教室

御 旅 屋 寛 一

塩野義製薬株式会社

(昭和 43 年 9 月 20 日受付)

かぜ疾患群として一括される疾患は、日常診療上最も多いものであるが、その治療に関しては、一般にあまり関心が払われず、病原学的診断が困難なところから、はっきりした根拠が得られないまま、漫然と化学療法が行なわれる場合が多いようである。しかも、このような疾患では、軽症に経過し、短时日の間に治癒する傾向が強いので薬剤の治療効果の判定は極めて困難である。

しかしながら、かぜ疾患群の治療は極めて切実な問題であり、ことに、その化学療法については、確たる根拠をもつて実施すべきものと考えるが、この点に関する研究は甚だ少ない。

私どもは、かぜ疾患群の中でも、最も頻度の高い急性上気道感染症をとりあげて、Sulfisomezole の投与を行ない、その治療効果の検討のため、詳細に臨床症状を観察すると同時に病原学的検索も実施して、今後予定される広汎な Sulfisomezole 治療実験のための資料を得ようとした。

## 実 験 方 法

## 対 象

兵庫県尼崎市某工場(従業員数 1,800 名)の従業員で、昭和 37 年 12 月から昭和 38 年 4 月までの期間、工場医務室を受診した急性上気道感染症と考えられる成人患者を対象とし、しかも発病初期(原則として第 1-2 病日)から受診した例のみをえらんだ。

## 病原学的検査

## ウイルス学的検査

各患者について、第 2 病日までの咽頭スワブをとり、ウイルス分離をこころみるまで、 $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。ウイルス分離は、組織培養により、サル腎初代細胞および HeLa 細胞を用いて、型のとおり行ない、細胞変性効果および赤血球吸着現象が認められた例については、

各種の既知免疫血清を用い、中和試験によつて分離ウイルスを同定した<sup>1)</sup>。3代継代しても細胞変性効果あるいは赤血球吸着現象がみられない場合には、ウイルス分離陰性と判定した。

また一部のスワブについては、インフルエンザウィルスの分離を目的として、孵化鶏卵培養羊膜腔内接種<sup>2)</sup>を行なつた。

## 細菌学的検査

今回の実験では、溶血性レンサ球菌およびブドウ球菌のみを対象として、ウイルス分離におけると同様にとつた咽頭スワブを、直ちに混積血液寒天培養<sup>10)</sup>およびブドウ球菌用 110 番培地を用いて培養を行なつた。

## 血清学的検査

第 1 回受診時(急性期)および発病 3~4 週後に採血、分離した血清は検査まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。

この対血清について、インフルエンザウイルス(A/足立/2/57 株および B/世田谷/3/56 株)を用いて赤血球凝集抑制試験<sup>9)</sup>、アデノウイルス型 3(小糸株)の抗原を用いて補体結合反応<sup>9)</sup>を行ない、更にエコーウイルス型 11(Gregory 株)、コクサッキーウイルス A-21(59-1378 株)について中和試験<sup>1,9)</sup>を実施した。

またウイルスが分離された例では、その対血清について、分離ウイルスを用いて中和試験を行なつた<sup>11)</sup>。

さらに ASLO 価も測定した<sup>9)</sup>。

## 臨床調査

対象となつた症例は、一定の診断基準(表 1)によつて臨床的に診断、分類した。

これらの症例は、原則として毎日 1 回、自覚症状を調査し、体温測定、理学的検査を行なつて、所定の調査表に記入、治癒したと認められるまで経過を観察した。

臨床諸検査としては、血液検査(白血球数および百分

率), 赤血球沈降速度, 胸部レ線検査を必要に必要に応じて実施した。

表 1 かぜ疾患群臨床診断基準

1. 普通感冒 (common cold)  
くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉が先行し, 急性鼻炎が主症状で, 咽頭炎, 気管支炎はあつても軽度, 熱はないのが普通, あつても 37°C 台。
2. 細菌性咽頭炎 (bacterial pharyngitis)  
咽頭痛, 嚥下痛は, はげしく, 咽頭粘膜の多い, 膿栓, 偽膜を認めることもある。頸部リンパ腺の腫脹, 圧痛を証明し, 熱は高く, 白血球増多がある。
3. 咽頭結膜熱 (pharyngoconjunctival fever)  
インフルエンザ (後述) とほぼ同様であるが, 眼症状 (結膜充血, 流涙, 羞明, 眼痛) などが高率にあらわれ, その他咽頭炎症状も強い。
4. 鑑別不能上気道感染症 (undifferentiated upper respiratory infection, URI)  
咽頭炎が主症状であるが軽症で, 熱はないのが普通で, あつても軽度。1, 1, 3, 5 のいずれにも分類し得ないもの。
5. インフルエンザ (influenza)  
急激に発病し, 高熱 (通常 38°C 以上) を示し, 頭痛, 腰痛, 関節痛, 全身倦怠感などの全身症状を強く訴え, 重病感あり。鼻炎, 咽頭炎, 気管支炎症状はややおくれてあらわれる。流行的に発生する。

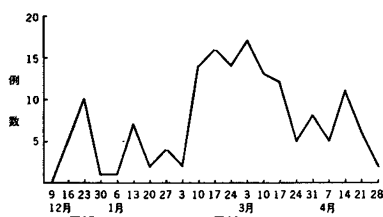


図1. 患者発生状況

### Sulfisomezole (Sinomin) 治療

Sulfisomezole 投与は, 初診時に初回量 2.0 g, 以後 12 時間毎に 1.0 g を, 症状が消滅するまで継続した。Sulfisomezole 以外の薬剤の投与は原則として行なわなかつたが, 必要と判断された場合は, 適宜対症療法および抗生物質療法を行なつた。

### 実験成績

#### 対象症例

調査し得た全症例は 153 例 (いずれも成人, 男 74 例, 女 79 例で, 調査期間中におけるこれらの症例の発生状況は図 1 に示す。

#### 病因分析

ウイルス分離および血清学的検査を行なつた 140 例のうち, ウイルス感染が証明されたのは 24 例である。その内訳は表 2 のとおりで, それぞれの症例の臨床診断をもあわせ示した。

細菌学的検査では, 153 例のうち, 溶血性レンサ球菌は 36 例 (23.5%), ブドウ球菌は 35 例 (22.2%) に分離された。なお, 対照として, 同じ工場従業員で健康成人 110 例について同様に検査を行なつて, 溶血性レンサ球菌は 10.0%, ブドウ球菌は 10.9% に分離された。

ASLO 価測定では, 17 例に有意の価が証明された。このうち 1 例はインフルエンザ B ウイルス, 1 例はエコーウイルス型 11 の感染が証明された。

なお, これらの血清について, エコーウイルス型 11 およびコクサッキーウイルスに対する抗体分析はすでに発表した<sup>1,9)</sup>。

#### 臨床観察

臨床診断によつて, 153 例を分類すると (表 3), 普通感冒と診断された例が最も多く 103 例を占め, ついで鑑別不能上気道感染症 (URI) が 33 例であつた。細菌性咽頭, 扁桃炎その他は少数例であつたので, 普通感冒と

表 2 調査症例の病因分析

| 病 原                | 症 例 数                          | 確 認 方 法      | 臨 床 病 型                  |
|--------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------|
| インフルエンザ A2         | 3                              | 赤血球凝集抑制試験    | CC 2 例, URI 1 例          |
| インフルエンザ B          | 1                              | 赤血球凝集抑制試験    | CC 1 例                   |
| アデノウイルス            | 4*                             | 補体結合反応       | CC 2 例, URI 1 例, その他 1 例 |
| コクサッキーウイルス         | 3 (COX. B 3 2)<br>(COX. B 4 1) | ウイルス分離及び中和試験 | URI 2 例, その他 1 例         |
| コクサッキーウイルス A-21    | 2*                             | 中和試験         | CC 2 例                   |
| エコーウイルス型 11        | 9                              | 中和試験         | CC 8 例, その他 1 例          |
| エコーウイルス (型 11 を除く) | 3 (Echo 8 2)<br>(Echo 15 1)    | ウイルス分離及び中和試験 | CC 3 例                   |
| 計                  | 24*                            |              |                          |

\* このうち 1 例はアデノウイルス及びコクサッキーウイルス A-21 の両者に対して陽性

\*\* CC: 普通感冒, URI: 鑑別不能上気道感染症

表3 調査例の臨床分類

| 臨床診断       | 例数  |
|------------|-----|
| 普通感冒       | 103 |
| 細菌性咽頭炎     | 6   |
| 鑑別不能上気道感染症 | 33  |
| その他        | 11  |
| 計          | 153 |

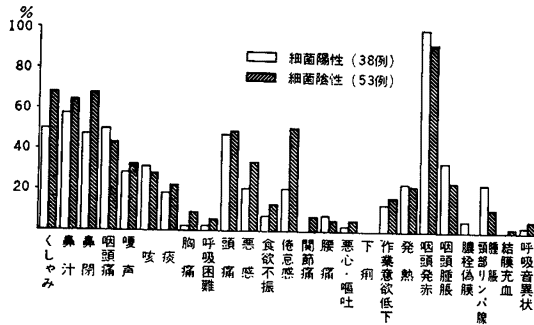


図2. 普通感冒患者における症状発現頻度

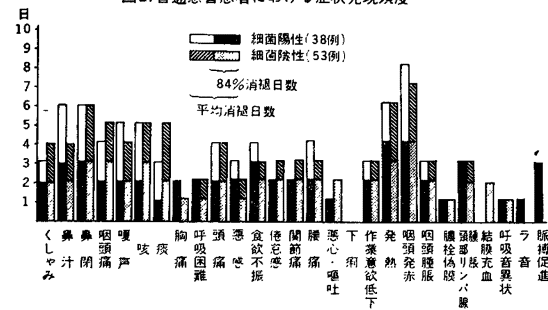


図3. 普通感冒における症状の平均消褪日数

URI について、種々の検討を行なった。

この普通感冒および URI と診断された症例について細菌学的検査および臨床諸検査によつて溶血性レンサ球菌および/あるいはブドウ球菌の感染の存在が考えられるものは、普通感冒で 103 例中 35 例、URI で 33 例中 15 例であつた。以後この細菌感染の有無によつて区別して、症状その他をまとめてみた。

各種症状の出現率とその持続について

ここには、観察された普通感冒 103 例、URI 33 例のうち Sulfisomezole 以外に対症療法剤、化学療法剤などを併用した例を除き、Sulfisomezole 単独治療例のそれぞれ 91 例、24 例をとりあげて検討した。

1. 普通感冒

自覚症状としては、呼吸器からの症状のうちで、くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの鼻炎症状が最も高率(50~70%)にあらわれており、ついで咽頭痛が多く、下気道症状の出現率は低かつた(図2)。

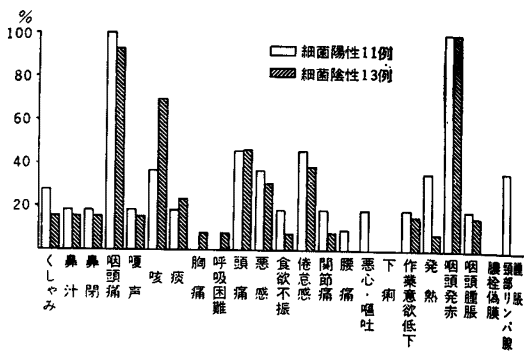


図4. 鑑別不能上気道感染症における症状発現頻度

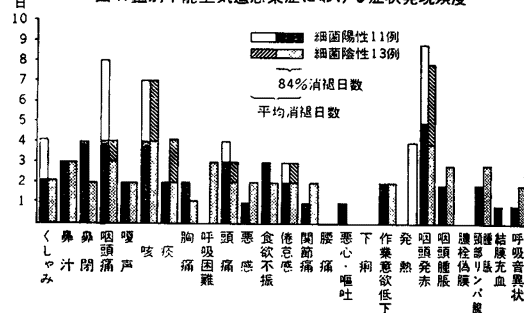


図5. 鑑別不能上気道感染症における症状の平均消褪日数

全身症状として注意すべきは、頭痛、悪寒、倦怠感などであるが、インフルエンザにみられるような高度なものではなく、また関節痛、腰痛などを訴える例は少なかった。他覚的には、発熱はおおよそ 1/3 の症例にみられているが、いずれも 37°C 台で、38.0°C をこす例はなく、その他、咽頭炎の所見は、その程度はさほど著明ではないが、高率にみられた。

細菌の感染例と非感染例とでみると、鼻炎症状と全身症状のうち倦怠感、非感染例にむしろ高率で、感染例では咽頭痛、悪寒が高率で、咽頭炎の所見および頸部リンパ腺腫脹もより高率に観察された。

これらの症状、所見の持続を、平均的消褪日数でみると、図3のようであり、呼吸器症状、全身症状いずれも、治療開始後3日あるいはそれ以内で、他覚所見も同様に3日以内に改善されており、発熱、咽頭発赤のみがやや長く持続していた。諸症状の消褪状況は、感染例と非感染例とで著明な差は認められなかつた。

2. 鑑別不能上気道感染症

自覚症状は、普通感冒とことなり、図4に示すように、咽頭痛はほとんど全例にみられており、それについて咳を訴える例が多いが、鼻炎症状の出現率は低い。全身症状は普通感冒の場合と、だいたい同様の傾向を示していた。他覚的には、咽頭痛を高率に訴えることから推測されるとおり、咽頭炎の所見は全例にみられたが、

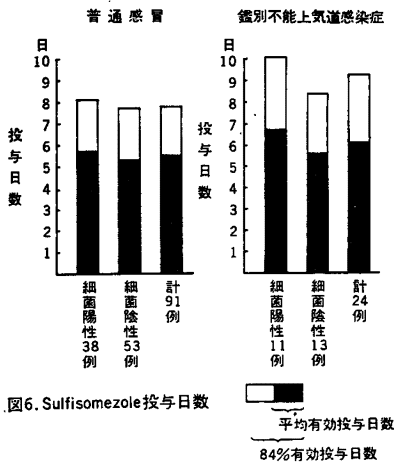


図6. Sulphisomezole投与日数

表 4 Sulphisomezole 投与中止例

| 症例      | Sulphisomezole 投与日数 | 中止理由         | Erythromycin estolate の投与日数 |
|---------|---------------------|--------------|-----------------------------|
| No. 12  | 6                   | 白血球減少(2,800) | 6                           |
| No. 19  | 4                   | 悪心           | 7                           |
| No. 44  | 6                   | ジフテリアの疑      | 8                           |
| No. 82  | 2                   | 白血球減少(2,700) | 2                           |
| No. 127 | 3                   | 偽膜発生         | 5                           |
| No. 131 | 7                   | 再度発熱(38.2°C) | 4                           |
| No. 135 | 2                   | 発疹           | 2                           |

発熱その他の他覚的所見は少なかった。

症状の持続は図5のようで、咽頭炎の所見を除いて、その他は4日またはそれ以内に消褪したが、普通感冒にくらべ症状の持続はやや長かった。

#### Sulphisomezole 治療についての観察

Sulphisomezole 投与日数は、普通感冒および URI についてそれぞれ平均 5.5 日、6.5 日であり、これを細菌感染の有無でみると、普通感冒と URI の両群とも細菌感染例のほうが、長期の投与日数を要していた(図6)。

#### Sulphisomezole 投与中止例について

7例については表4に示す理由で Sulphisomezole を中止し、Erythromycin estolate 投与に変更した。

#### 考察および結論

かぜ疾患群は極めて普遍的な疾患であるに拘わらず、それに関する知見はまだ充分でない。ことに臨床的な研究は少なく、治療上の問題ではなお未解決のまま残されているものが多い。

私どもは、かぜ疾患群の治療実験を進めて行く上に、どのような計画で行なえばよいか、またその問題点はどこにあるかについての資料を得るために、Sulphisomezole

投与の上気道感染症例について調査した。

最近の呼吸器ウイルス研究の進歩によつて、かぜ疾患群の大半はウイルスによつておこつていることが明らかとなつてきた。その病原ウイルスにしても、数多くのがあげられている。ここにとりあげた上気道感染症でも、その病原はいろいろであり、1つの臨床的疾患単位、たとえば普通感冒をとりあげてみても、病原ウイルスは単一のものではない<sup>5)</sup>。私どもの症例でも、例数は少ないが、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、エコーウイルス、コクサッキーウイルスなどの感染が証明されている。最近では、成人の上気道感染症、ことに普通感冒ではライノウイルス感染によるものが最も多いとされているが、このウイルスの分離は今回は実施できなかった。しかし、いずれにしても、現在のところ上気道感染症のすべての例にウイルス感染を証明しうるものではなく、広汎なウイルス学的検査を行なつても、依然としてかなりの部分が病原不明のまま終つており、臨床実験を行なう場合、実際的には臨床診断に基づいて症例を一括した上でとりあつかわざるを得ないことが多い<sup>7)</sup>。

いつぼう、かぜ疾患群あるいは上気道感染症における細菌感染の問題は、治療の面からも忘れてはならない。しかし、明らかな溶血性レンサ球菌感染による咽頭炎を除けば、細菌が1次的な病原としてどの程度に重要性を持つているものかはまだはつきりしていない。

しかしながら、ウイルス感染にひきつづいておこると考えられる諸種細菌の2次感染はかなりの率でおこっている可能性がある。私どもの成績でも、溶血性レンサ球菌、ブドウ球菌のみを対象とした場合でも、対照の健康群にくらべて明らかにその分離率は高く、ASLO 価の消長とともに、なんらかの形で細菌の関与が、かなりの症例で示唆されている。かぜ疾患群の臨床的研究は、常にこのような病原学的な考慮の上に立つて進めて行くべきものであるが、私どもも、まずここへのべたような病原学的背景をもつ上気道感染症の集団について、Sulphisomezole 治療を行なつたわけである。

得られた症例は、一定の規準に従がつて、いくつかの疾患単位にわけられた。このような臨床病型分類のころみについては、GRIEBLE ら<sup>2)</sup> STUART-HARRIS<sup>11)</sup>、その他いくつかの報告があるが、臨床的に分類されるこのような病型は、必ずしも一定の病原と対応するわけではない。しかしながら、できるだけ厳密に臨床的に診断されたかぜ疾患群では、それぞれの疾患単位で、その症因構成のパターンはある程度の特徴を示すこともまたいくつかの報告からうかがうことができる<sup>9)</sup>。

上気道感染症に限つてみると、私どもの対象例では、鼻炎を主症状とする普通感冒と咽頭炎を主症状とする鑑

別不能上気道感染症の病型が大部分を占める成績が得られた。このそれぞれについて、各種の症状および所見の出現頻度とその持続期間を検討すると、ある程度まで異なる数字が得られており、これは将来、病因分析と関連させてゆくと、病因の相違による臨床像の差異あるいは逆に臨床像から病因の推測といつた、さらに精密な問題に発展するものである。

次に、普通感冒と URI とを、細菌の関与の有無によってわけた上で臨床的に検討してみると、それぞれ同じ疾患単位の中でも、臨床像のパターンはやや異なっており、臨床的にも、細菌感染による症状、経過の修飾を推測させるようである。ただ、細菌がそれぞれの症例での症状の発現、重症度にどの程度まで寄与しているかを数量的に表わすことは甚だ困難である。この点を解明するには、適切な化学療法を行なった症例で、対照群と比較し、どの程度まで治療効果が得られたかによつて、逆に細菌の役割を推測するのも、1つの方法であろう。

今回は全例に Sulfisomezole 治療を行ない Sulfisomezole 投与下の各種症状、所見の消褪日数に関しての資料を得ることができた。このような知見は、Sulfisomezole の治療効果を検討するための広汎な、厳密な対照をおいた研究を展開するにあつての基礎づくりに役立つものである。いつぼう、有効率の算定から逆に、無効例あるいは治癒遷延例をえらび出して、そのような例では、発病時あるいは治療を開始して後一定の時間がたつた時どのような臨床パターンを示すかを知り、有効例のそれとの差異を見出すことによつて、治療開始時または治療後短時日のうちに治療方針を立て、あるいは変更することが可能になるであろう。私どもの今回の実験は、このような研究に発展するための pilot study の役を果すものである。

また、上気道感染症を対象とする臨床実験、ことに治療実験では、多数の症例をとりあつかう必要があるが、これに関して、大学病院のような医療施設では、このような疾患の受診者が少なく、また一般の病院における通院患者では経過を追つて観察することが困難である。今回の成績からも考えられるように、本症の経過は短かく、その推移を厳密に調査するためには、治癒までの期間、症例を毎日診察することが必要である。これらの点

を考慮すると、かなりの多人数をもつ、集団、たとえば会社、工場などで、しかも受診に便利な付属の医務室と簡単な検査室をもつ施設で、関係者の協力が得られるところが望ましいわけである。もつとも、この場合、対象の年齢層、環境などが特定のものとなり、得られた結果がそのまま一般化できない点があることを忘れてはならない。

私どもは、ある工場の従業員の協力を得て、上気道感染症をとりあげ、その治療実験を行ない、今後の、より広汎な実験を行なうための、基礎的ならびに臨床的知見を得ることができた。

#### 文 献

- 1) 藤原 昇: Cocksackie Virus A-21 (Coe ウイルス)に関する研究。福岡医学雑誌 57: 338, 昭 41
- 2) GRIEBLE, H. G., JACKSON, G. G., DOWLING, H. F., SMETANA, D. H. & ANDERSON, T. O.: The etiology of common respiratory infection in a civilian adult population. *Am. J. Med. Sci.* 235: 245, 1958
- 3) 平山士行, 加地正郎: エコーウイルス型 11 に関する研究。第 7 回胸部疾患学会総会, 昭 42
- 4) 加地正郎: インフルエンザとその周辺疾患。中外医学社, 昭 38
- 5) 加地正郎: 普通感冒の病原問題。日本医事新報, 2186 号, 29, 昭 41
- 6) 加地正郎: かぜ症候群。最新医学 23: 1121, 昭 43
- 7) 加地正郎, 斧田太田公望: 普通感冒に対するリゾチームの治療効果について——定性尺度による計量医学的接近——。日本伝染病学会雑誌 40: 295, 昭 41
- 8) 神谷清二: Adenovirus に関する研究, 第 1 編, Adenovirus の補体結合抗原に関する研究。福岡医学雑誌 52: 62, 昭 36
- 9) 厚生省編: インフルエンザ衛生検査指針, I. 細菌血清学的検査指針, VII. 協同医書出版, 昭 32
- 10) 佐藤信義: Dick 反応並に antistreptolysin-O 値に関する研究。医学研究 29: 1349, 昭 34
- 11) 新宮正久, 山本 繁, 中川 洋: 九州地方 (1961~1962) におけるエンテロウイルスの分布に関する研究。日本伝染病学会雑誌 38: 319, 昭 39
- 12) STUART-HARRIS, C. H.: Influenza and other virus infections of the respiratory tract. 2nd ed., Edward Arnold, London, 1965

## STUDY ON SULFISOMEZOLE IN THE TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY INFECTIONS

MASARO KAJI

First Department of Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

TERUHIKO MIZOGUCHI, TSUTOMU KITADANI and JIRO MAEDA

Department of First Internal Medicine and Central Clinical

Laboratory, Wakayama Medical College, Wakayama

MASAHISA SHINGU

Department of Microbiology, Kurume University School of Medicine, Kurume

HIROKAZU OTAYA

Shionogi Co., Ltd., Osaka

The experiment was done to obtain the basic data for further large scale field trial of the sulfisomezole therapy in acute upper respiratory infections.

During the period of December 1962-April 1963, 153 adult cases with upper respiratory infection were studied.

In bacteriological examinations of throat swabs, hemolytic *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus* were isolated in 36 (23.5%) and 35 cases (22.2%) and in control group of 110 healthy adults in 10.0% and 10.9% respectively.

Viral etiology was revealed in 24 (influenza A2 3, influenza B 1, adenovirus infection 4, Coxsackie virus infection 5, Echovirus infection 12, rhinovirus infection was not tested) out of 140 cases examined.

Clinically, 153 cases were classified into common cold 103, bacterial pharyngitis 6, undifferentiated upper respiratory infection (URI) 33 and others 11. Sulfisomezole therapy (initial dose 2.0 g and 1.0 g every 12 hours thereafter) was started within 1st or 2nd day of illness and the symptoms and signs were checked everyday throughout the course of disease.

The frequency and duration of symptoms and signs observed in common cold and URI were discussed with consideration of the bacteriological results.