

的缺点である。Merkel⁹⁾は0.1 grですら1ヶ月でAgranulocytoseを來した2例を報告してゐるが、我々は幸にも1例も経験しなかつた。而し一面薬剤の使用量が少量であるといふ事は患者の経済的負担を軽減し非常な利点となる。従つてより安價で強力な薬が発見されぬ限り多数の患者が使用して濫用の危険にさらされる恐があり一層副作用が問題となる。この副作用中食欲障害に対する対策が今後の大きな問題であり、又肝臓器能障害も問題となつて來る。我々は目下この方面に研究を進めてゐる。尚副作用の前駆症状として食欲減退が起るものならば臨床の実際には先ず食欲の如何に留意すればよいといふ事になるが、上述の検討で必ずしも左様でないといふ結果である。故にTibioneを使用する場合は自覚症状に十分注意し、且屢々種々の検査を併行して行はねばならぬ事を痛感するものである。

本剤は前述の如く確にある程度の効果を期待する事が出来、又利点を有するのであるから他の化学療法剤との併用も吟味を要する所である。或は虚脱療法との併用、或はその前処置、後療法として最有効に使用する事も今後の課題である。虚脱療法後の微量排菌者に対しては少数例ではあるが可なり良い成績を得ており期待出来る様に思はれる。本剤2~3ヶ月使用により喀痰中菌の減少したのも副作用其他の理由で休薬した例で、1ヶ月以後に検痰し得た例が3例あるが、総て菌は再び増加してゐるのでどれだけ使用すればよいのかも検討されねばならぬ。

尚、本剤の如く水に難溶性で、而も0.1grの如き微量によつても臨床的に或程度の効果を期待し得る事は非常に興味ある所であり、又今後の化学療法剤の探究の上に一つの指針或は刺戟を與へたものといへる。

文 献

- 1) G. Domagk ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 8. 1950.
- 2) A. Mertens and R. Bunge ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 20. 1950.
- 3) Hinshow ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 146. 1950.
- 4) Boehm, u. Brecke in Hinshow ; Am. Rev. Tbc. 61. 1. 146. 1950.
Martin, ; ;
- 5) A. Sturm ; Deutsch. med. Wochenschr. 74; 726. June 10. 1949.
- 6) K. KuhIman and R. Knorr ; Beiträge z. Klin. d. Tbc. 102. 1-162 (Aug.1) 1949.
- 7) 堂野前 ; 日本結核病学会第2回近畿地方會 (25.11)
- 8) 楠 ; 実験治療 250. 29. 1950.
- 9) W. Merkel ; Tuberkuloserarzt. 9. 518. 1948.

肺結核の煙霧質吸入療法に関する研究

渡 辺 林 造
日 根 野 吉 彦

緒 言：種々なる薬剤の吸入に依つて呼吸器疾患の治療を試みんとする企ての起原は紀元前の古い事実で、既に Hyppokrates の頃から行はれ、19世紀の中頃迄は主として氣化蒸散に依る吸入方法で、云はゞ原始的なるものであつた。所が1863年 Bergson が霧吹き of の原理を発見して以來吸入方法は液体噴霧に依る新しい展開を來す様になつた。次で此の原理に基づいて諸種の型の吸入器が創製され、又諸種の薬剤が吸入に使用された。併しその大部分は所謂上氣道疾患或は氣管枝喘息等の一治療法とし

て一般的に廣く應用せられたに拘らず、慢性肺結核の治療を目的とした報告は比較的少数で、然もその成績判定に疑問を抱かれる点も少くない。之れは適當なる藥品が最近迄なかつた事と肺深部迄侵入し得る微粒子を大量に發生させる事が困難であつた事に原因があるかと考へられる。所が最近ベニリンが出現するに及んで欧米に於ては其の吸入療法が行はれて、その吸入装置も微小藥液粒子を發生し得る様に工夫されたものがあるが、應用範圍は以前と大差なく矢張り慢性肺結核患者を対象とした吸入療法は殆んど試みられて居ない。

そこで余は肺吸入の目的に適した装置を考案し、之れを使用して慢性肺結核患者に対し化学療法剤吸入を実施し患者喀痰中の結核菌に対する影響を調べて見たいと企図した次第である。

以下、余の考案した吸入装置及び之れを使用して試みた動物実験更に吸入患者の現在迄の臨床成績を述べたいと思ふ。

第 1 編 吸入装置に関する研究

余は從來の液体噴霧吸入器を参考として肺吸入を行ふ爲めに装置の具有すべき條件を充分検討した後、次に述べる様な吸入装置を考案した。即ち電動式空氣圧搾ポンプ、及噴霧部を中に入れた硝子製20ℓ瓶のタンク、次いで吸入マスクの三つの部分から成り、各々はゴム管金屬管で連絡されて居る。先づ電動式空氣圧搾ポンプは日立製作所の $\frac{1}{4}$ 馬力200ワットのもので、硝子綿を填めた濾過管で圧搾空氣中の塵介を可及的濾過し、ゴム管に依りタンクに附して居るピースに連絡して居る。タンクは後横と前に（略々横倒位に於ける）二つの開口があり、後の方にはゴム栓を装着した金屬ピースが差し込まれる。前の方は金屬製の管腔狀蓋が嵌められ、之れに附随した二岐の短かい金屬管にて夫々ゴム管に接続して居る。ゴム管の末端には金屬製マスクが附いている。従つて患者2名が一組となつて同時に吸入し得る事になる。タンクには多少の傾斜を設けてある爲め、吸入を始める前に藥液をその中に入れると後下に溜まる事になる。そして此の部分には丁度金屬ピースについて居る細いゴム管が垂れ下つて来て、その先端が浸つて居る仕組になつて居る。そこで空氣圧搾ポンプから出た3~4氣圧の圧搾空氣はピースのノツブルの部を通過する際、陰圧を生じ、前述の細いゴム管を通じて藥液を吸上げ噴霧する訳である。所で噴出した液柱は、硝子壁に衝突して細碎され、一層微細なる粒子が出來、タンクの中で飛散流動して、結局はゴム管を経てマスクの方に向つて噴出して来る。其間粗大粒子はガラス壁を傳つて流下し原液と合し再び吸上げられて循環的に噴霧せられる。ゴム管は患者が仰臥安靜の儘少しく顔を横に向けるのみにてマスクが顔に當る様に長さを調節してある故吸入時患者自ら手を下す勞を要しない。マスクは外見上吸入麻醉用のものと類似して居り、内面には吸入中に咳嗽に依る強い呼氣がゴム管の方に直接侵入を避ける爲めに、金屬板を附してある。患者は吸入を始める前に消毒綿を以て充分マスクの内面を拭淨した後、之れを口と鼻が入る様に當てて吸入するのである。マスクと顔面との間は任意の隙間を造る事が出来るから、丁度対孔を設けてあるのと同様の役割を果して居り、吸入時呼吸困難を感じる事なく、而も必要量の新鮮空氣が混入して患者は自然の儘呼吸状態にて吸入する事が出来る。唯、主に呼氣時此の隙間から藥液粒子の漏出がある事は止むを得ぬとしても余の装置に於ける他の部分は全く氣密になつて居る。尙注意すべき事は、患者がこの藥液粒子の漏出を慮つて故意に強い吸氣を行はぬ様にする事である。

此の吸入装置の藥液消費量は藥物に依り多少多寡はあるが、硝子タンク中に入れた20~30ccを噴霧吸入し盡すには約2時間を要する。

第 2 編 藥液粒子の肺内深達性に関する研究

液体煙霧質肺吸入に於て藥液粒子の深達性を論ずるには、先づその粒子の大きさが決定的の重要因

子である事は勿論であるが、之れを吸入して肺の末梢迄到達し其処に沈着し得るか否かをも検討する必要がある。此の方面の研究に関しては幾多先人の業績があるが、何れも塵肺内に沈着せる塵粒子の研究を参考として人工的に之れと同大の液体粒子を生産して吸入せしめ、剖検に依つてその深達性を論じて居る。此の場合液体粒子は色素液を噴霧したものを吸入させるか、或はフェロチアン加里液の様なものを噴霧吸入せしめた後に着色反應に依つて確認して居る。

之等を綜合すれば、適當なる装置を以て噴霧し大体 5μ 以下の粒子が得られる時は殆ど大部分が吸氣と共に肺末梢迄到達し得る可能性があると思考するのである。

そこで余は前述の装置を使用して藥液を噴霧し、吸入孔（マスクの孔）から出て来る霧粒子の大きさを測定し、次でその深達性を確認する爲に行つた動物実験に就て述べたいと思ふ。

（1）藥液粒子の大きさ測定に関する実験

余は臨床上使用する10%「パス」及0.6%「チビオン—プロピレングライコール」液の微粒子の大きさを測定した。測定方法は理研内山氏の方法に基づき霧粒を「オブエトグラス」に塗つたTexaco会社製モーター油の中に吹き込み懸垂せしめる事に依つて測定した。即ち先づ余の装置を用ひて藥液を噴霧し、吸入孔より適當なる濃さの霧が流れて来る時を見計らつて、予め薄く油を塗つた「オブエクトグラス」を霧の中で水平に保ち、その約5cm上方から「スボイド」のゴム球を圧して之れを油中に吹き込み手早く強拡大にて鏡檢するのである。此時顯微鏡接眼レンズの中には一分劃約 2.5μ のマイクロメーターが入れてある。斯様にして測定した「パス」及「チビオン—プロピレングライコール」液の霧粒子の大きさは、両者多少の差異はあるが、共に直徑 5μ 以下でそれ以上の大きさのものは殆どない事を確認した。但しこの霧粒子の大きさは空氣圧搾ポンプの氣圧を3~4氣圧に保つて噴霧した場合に於けるものであるが、この圧を2氣圧以下に下げると直徑 5μ 以上の粒子が多くなり、同時に鏡檢上各視野に於ける粒子の数が相当減少して来る。換言すれば、噴霧密度が小さくなる事を知つた。次に比較対照として同様「パス」液をジ—グ—レ式蒸氣吸入器を使用して噴霧し、その噴霧孔より約50cmの位置に於て霧粒子を前記の方法で測定した結果、直徑1~ 5μ 程度の小粒子も少数認められたが、寧ろそれ以上の粒子が遙かに多く直徑20~ 30μ 位のものも相当多数鏡檢せられた。従つて粒子の大きさの点から云へば余の装置を使用した場合は粗大粒子の濾過装置を有せない普通の蒸氣吸入器よりも遙かに微小なる霧粒子が得られる事を知つた。

（2）藥液粒子の肺内深達性に関する動物実験

余の装置に依り出來た霧粒子がどれ位深く入るかを檢査する一法として次の様な実験を試みた。即ち健常モルモット2匹を使用し、その1匹は小箱に入れ余の装置の吸入孔との間はゴム布で連結し僅かに呼吸を容易にするため小穴を開けた。他の1匹は対照として蒸氣吸入を行つた。藥液は1%「コンゴ—ロート」を使用し何れも一時間吸入せしめた後、開腹し門脉より生理的食鹽水を灌流し同時に頸動脈を切断して肺内血液を充分逐出した。次いで氣管を附けた儘肺を取出し、割面を作つて5%硫酸を滴下し青色変色の如何を檢した。その結果は以下の表に示す通りである。

				蒸 氣 吸 入	余の裝置に依る吸入
氣 管	上	2/3		卅	卅
	下	1/3		+	卅
氣 管	分 岐	部		±	卅
氣 管	枝			—	+
細小氣管枝及肺胞（剖面）				—	+

（註）

卅、卅、+、±、—
は硫酸を滴下し青色変色の程度を表はす。

之れに依ると蒸氣吸入を行つたモルモットでは青色変色して居るのは氣管分岐部迄であるのに対し余の装置吸入のモルモットでは分岐部は勿論肺割面迄明らかに青色変色を認めて居る。従つて此の二つの吸入方法に於て其の藥液粒子の肺内深達性を考へる時、兩者の間に明らかに差異ある事を認める。即ち余の装置を使用して吸入すれば恐らく肺の末梢迄藥液粒子が入る可能性があると思ふ。所で以上の実験は健常モルモットの肺に対して行つたものであるが、若しも肺が病的狀態即ち余の場合空洞性結核病変に陥つて居る時、藥液粒子の深達性は如何であるかといふ事が問題になつて来る。要するに氣道内に炎症のため滲出が起り、狹窄或ひは閉塞を起して通氣性を失つて居る爲に吸入を行つても末梢迄入らぬであらうといふのである。之れに関し内外の文献を調べると、病變部には吸入藥劑は入らぬと述べてゐるものがあるのに対し、之れと反対の説を唱へ殊に結核空洞内に吸入藥劑が入つた事を確認した報告もある。余は未だ此点に関する人体剖検例を持つて居ないが、後述する臨床成績が或程度の解答を與へるものと思ふ。

第3編 Opening-method に依る諸種藥劑吸入について

余は吸入療法を慢性肺結核患者に対し実施し始めた当初はその装置も粗大粒子濾過を考慮せず、單にベルグゾン原理を應用して、第一編に記載の吸入ピースより出る霧粒をその儘患者に吸入せしめる Opening-method であつた。然かも患者は後述の如き適應者を選ぶ事なく試みた。使用藥劑は1% オルトアミノフェノール0.05%ライモリン（クレゾール修酸エステル）、0.02%フラシン、0.05%ツベルフラビン、10%ホモスルファミン、5~10%ストレプトマイシン等で、吸入患者は10名でその中過半数は喀痰量の多い重症なる患者で占められて居り、効果判定には主として喀痰中結核菌の消長を目標とした。臨床成績は多少有効かと思はれたもの2例の他は何れも無効であつた。従つて長期間継続するに至らない中に吸入を中絶した者が大多数であつた。此の臨床成績は勿論良好なるものと云へないが、併し余は之れに依つて肺の末梢迄吸入藥劑が入り得る様な微小粒子を造るべく装置を改良するの必要を感じると同時に、吸入藥劑の選択並びに患者の適應に就ても考慮せねばならぬ事を知つた。

その結果第一編に述べた様な装置を考案した次第である。

第4編 主としてパス及チビオン吸入に就いて

我が研究所及草津療養所入所中の患者で肺結核の急性症狀を呈せず喀痰量は少量（一日量約15cc以下）であるが、結核菌をその中に証明する者を適應として選出し之れに吸入を実施した。効果判定には以前と同様に主として喀痰中の結核菌の消長を目標とした。喀痰検査は毎週一回最初は塗抹法を行ひガフキー氏表に基く号数を以て表して居たが、その成績に誤差が少くないので集菌法に改めた。使用藥品はストレプトマイシン0.5g、10%「パス」、0.6%「チビオンプロピレングライコール」液である。最初は「スト・マイ」と「オルトアミノフェノール」を用ひたが前者は高價なるため続行困難となり、後者は粉末が難溶性で「サンプル」が一定せぬ欠点があつた。所が丁度「パス」が市販に出る様になつたので、其後は「パス」を次いで「チビオン」の吸入を主として行ふ様になつた。吸入量はタンクに藥液を「パス」では約30cc「チビオンプロピレングライコール」では約20cc入れ、之れを2名で吸入し所要時間は約二時間である。現在迄に吸入を実施した者並びに現在も引続き実施しつつあるものは19名でその中1例は現在迄の成績では判定不能なるため省略し結局17名の臨床成績は表示の通り肺虚脱療法施行の第1,2例には無効であつた。従つて第3例以下第17例迄は何れも肺虚脱療法を実施して居らず、而も前述の適應を有する患者であり第17例以外は何れも吸入実施中にパスの吸入を含んで居る。是等の中第3第4例は18週、及び11週継続したが、菌の減少を認めるに至らず結局中絶無効であつた。然し第5,6,7,8,9例は13週以上パス吸入を継続して菌の減少又は消失を認めたもので有効であり、更に続行

吸入に依る喀痰中結核菌に対する影響

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
開始前	上○	松○	興○	吉○	足○	岸○	佐○	今○	竹○	富○	小○	岡○	羽○	岡○	吉○	塚○	小○
開始前	VI	I	I	214 360	214	13 11	17	12	34	IX	2	2980	I	204	II	149	12000
1	VI	V	II	996	166	0	8				2	77	0	0	V	813	148
2	VI	III	0	304	766	0	2				0	3	2	33	0	4920	9
3	VI	III	I	5600	140	0	0					0	5	58	III	120	4
4	1258	III	I	122	2	0	6	12	0	5000	8	8	1300	12	III	72	2
5	6280	I	0	210	2	0	2			2065	0	2	3	95	II	420	16
6	1235	2000	0		0	0	0		2		0	4	0	2	17	153	5
7	1100	2310	I	12000	25	0	0	3800			0	13	88	0	0	1072	
8	5400	1100	I	300	138	0	0	7	2	29	×2	0	3	1056	0	1260	
9		40		650	62	0	0				0	0	1	0	8	475	
10		720	1	1200	6	0	0	5	5	448	0		1	0	2	178	
11			3	2400	3	0	0			8000	0	×650	0	8	0	832	
12			6	12800	9	0	0				0	0	7	17	4		
13			0	5320	0	0	0	4			0	0	18		2	175	
14			15			0	0		0		0	0	2		0	900	
15			0		×21	0	5				0	0	0		0	230	
16			0		0	×3	8	0			0		17		0	24	
17			2		0		0		0		0	13	0		0	236	
18			2		0		0			3000	0	2	1		0	1800	
19			3		0		×6	0			0	0	0		2	6100	
20			21				×17		3	221	0	0	0		0	980	
21					0			2			0	0	1		0	860	
22					5					46	0	30	1		12	887	
23					0				0		0	24	0		4	590	
24					0						0	0	0		5	372	
25					0						0	16	1		4	1239	
26					0						0	12	0			378	
27					0			0		1860	0	7	0		2	42	
28					0			0	0		0	175	18		0	1372	
29											0	19	13		0	168	
30												0	3		0	139	
31												16	0		0	68	
32										11		7	2			169	
33												0	3		19	462	
34										12		0	0		15	1800	
35										0		0	0		15	305	
36												27	19		0	36	
37										0			0		2	256	
38													0		15	472	
39													0		2		
40													37		0		
41													0		10		
42													2		22		
43													2		17		
44													0		4		
45													0		0		
46													0		20		

47														0		286		
48														0		535		
49														0		790		
50																1052		
51																92		
52																12000		
判定	無効	無効	無効	無効	奏功	奏功	奏功	奏功	奏功	奏功	奏功	奏功	奏功	奏功	未定	無効	無効	奏功
×線所見	不変●	全	全	全	全	陰影少く吸収	不変	全	全	全	全	全	全	陰影著しく吸収	不変	全	全	全
転敗	中止	中止	中止	中止	加答見性黄疽併発のため中止	患者の事情に依り中止	腹痛(移動性)盲腸のため中止	退院	退院	退院	續行	全	全	全	全	全	全	全
其の他	左充填術后	両側気胸併用																

10%パス

チビオンプロピレングリコール

1%オルトアミノフェール

ストレプトマイシン

したい意企であつたが、表に記載の如く黄疽或は腸結核その他患者の事情に依り退院等の爲中絶の止むなきに至つた。第10, 11, 12, 13, 14, 15, 16例は吸入開始以來現在迄に13週以上53週経過して居るものであつて、その中第11, 13例は主として「パス」に依る吸入であり、共に有効と認められ、第12, 15例はパス吸入にて、一旦消失して居た菌が再び出現したので「チビオンプロピレングライコール」に薬剤を変更して見たが共に咽頭刺戟感を訴へ却つて咳嗽も増加したので、再び「パス」吸入に戻した。其後第12例は現在迄に菌は減少し有効であるが第15例は次第に菌は増加の傾向を示し同時に自覚症状も増悪して一旦休止の止むなきに至つて居る。次に第14, 16例にて前者は最初「チビオン」吸入を始めたが、矢張り前例と同様の訴へを呈したので「パス」に変更し、日尚ほ浅いが現在迄に有効なる成績を示して居るが、後者は「パス」吸入にて何等菌の減少を見ず、「チビオン」に変更したが矢張大差なく現在引続き続行中であるが依然として明らかな菌減少は來たして居ない。但し本例に於ては「チビオン」吸入時前例の様に「プロピレングライコール」の咽喉刺戟感は訴へて居ない。最後に第17例は最初から「チビオン」の吸入を実施し、而かも何等之れに依る違和感なく、開始後未だ6週を経過したに過ぎぬが、著明なる菌減少を認め、同時に自覚症状も好轉して居る。以上が各症例の説明であるが、茲に注目すべき事は前述の吸入中止後或ひは都合に依つて約一週間内外吸入を休止した後一旦消失或は減少して居た菌が再現或は増加せる事である。即ち第5, 6, 7, 11, 12例に於て認められる。図表中のアラビア数字(菌数)の斜上に×印を附す。次にレ線写真では第6及び第13例特に後者に明らかなる陰影吸収を見た他は不変である。併し吸入に依つてレ線的及其他の臨床的所見の明ら

かなる増悪を來した者は未だ認めて居ない。其他に副作用としては前述の様に「チビオンプロピレン グライコール」の咽喉刺戟を患者の中に訴へる者がある。「パス」も又濃度を12%以上にした時に同様な症状を惹起する事もあるが、何れにせよ大した障害ではない。所が吸入装置特にタンク内に不潔物や塵介等を誤つて混入すれば結局薬剤と共に之れを吸入する結果になり、之れが爲に發熱したりすることがあるから注意せねばならない。以上の臨床成績を綜合すれば「パス」及び「チビオン」等の化学療法剤吸入に依り一應奏功した者及び奏功しつつあると思はれる者は15例中10例である。

以上により本療法は肺結核患者の中で適應症を選び此れに長期に互り実施する事に依つて肺の表在性局所療法として効果を認めると同時に管内性轉移を防止する一手段として役立つものと思ふ次第である。併し治療法として此の方法單獨に頼るべきでなく寧ろ全身的療法の足らざるを補ふ意味で應用されるべきものであらう。

「ツベルクリン」の加熱による力價の変動に就いて

大 井 豊

旧「ツベルクリン」を作る際、結核菌体の浮游してゐる液体培地を、コッホ釜で100°C一時間加熱して殺菌し、更に濃縮の爲かなり長時間加熱を続ける。此の際の加熱と云ふことが「ツベルクリン」の力價に如何なる影響をもたらしてゐるかを知らうとして此の實驗を行つた。此の目的には、無蛋白培地中に產生された「ツベルクリン」を対象に實驗を進める事が適當と考へ、ソートン培地に青山B株結核菌を約6週間培養したものに就いて實驗した。

上述の培養液を菌体と共に三つに分ち、其の一つは菌体の浮游した儘コッホ釜で100°C1時間加熱の後ザイツ濾過器で濾過して0.5%の割合に石炭酸を加へたもの(Lとす)。他の一つは先づ菌体をザイツ濾過器で濾し去つてからコッホ釜で前者同様加熱した後、加熱によつて生じた沈澱を濾紙で除いたもの(Mとす。石炭酸はLと同様)。残りの一つは菌体をザイツ濾過器で除いた濾液に直ちに0.5%の割合に石炭酸を加へたもの(Nとす)。

之等を用ひて行つた人体の皮内反應検査によつて、LよりMが僅かに強く、Nは前二者より可なり強く反應する事が判つた。即ち全く熱の加へてないものは、熱を加へたものよりかなり力價が高く、又加熱に先立つて菌体を除いたものの方が、菌体と共に加熱したものより僅か乍ら力價が高い。

上述の事から、加熱は「ツベルクリン」の力價をかなり減弱せしめるものである事が判るが、之は加熱によつて蛋白の凝固沈澱を生ずる事から納得の出来る事である。然し、菌体と共に加熱する方が菌体を除いて加熱する場合より力價が低いと云ふ結果に対しては、加熱により生じた沈澱物を、前者の場合には菌体と共にザイツ濾過器で濾したのに反し、後者の場合には濾紙で濾した爲に微細な沈澱蛋白片を混じてゐて、此のものが前述の様な一見納得し難い結果の原因となつたのではないかと想像される。

「ツベルクリン」の活性因子に関する研究

大 井 豊

第一号年報に於て、シュューベルトの方法に従つて分割した「ツベルクリン」の蛋白体及び多糖類分に就き、皮膚反應及び病竈反應に関して知り得た事項を抄録報告した。即ち人体の皮膚反應に於て