家兎肺炎球菌皮内感染症のペニシリン治療に及ぼす コーチゾンの影響について

慶応義塾大学医学部内科学教室（指導 三方一沢教授）

榎 本 新 市

THE EFFECTS OF CORTISONE ON PENICILLIN THERAPY OF EXPERIMENTAL INTRADERMAL PNEUMOCOCCUS INFECTION

BY

Shinichi Enomoto

Dep. Int. Med., School of Medicine, Keiō University

(Prof.: I. Mikata)

梗概 感染症の抗生剤治療に及ぼす副腎ステロイドの影響をみる目的で、Goodnerの方法に倣い家兎皮内に肺炎球菌Ⅰ型を接種した。これにペニシリン（以下Pc）およびコーチゾン（以下CS）の単独あるいは併用治療を実施した。（1）菌接種2時間後に少量のPcと大量のCSとの併用では、局所所見に若干の効果をみるが、菌血症は助長される。（2）同様、大量のPc単独治療では、菌血症はみられず、局所所見も軽度ではあるが、なお滲出性変化が明らかにみられる。（3）同様、PcとCSともに大量の併用では、菌血症の助長をみず、しかも局所所見に対し著しい効果を示し滲出性変化は全く認められない。（4）菌接種後24時間では、Pc、CSともに大量の併用を行なつても好影響は得られなかつた。結論的には、Pc、CSの併用は感染早期に、しかもPc、CSともに大量使用した場合にのみ好影響を得ることができる。

I 緒 言

感染症に対する抗生剤の意義は、近年におけるそのめざましい発達とともに大きな役割を演じてきた。しかしながら、抗生剤本来の使命である病原体自身に作用する機序のみによつては、なお治療効果に充分な解決を与えることができない面が多々あることが知られ、今まで、比較的等閑視されていた宿主生体側の因子が注目されるようになってきた。

この宿主生体側の要因に重大な影響を与える意味において、下垂体副腎系ホルモンの存在が注目されるようになり、感染症の治療にも応用せんとする試みが盛んとなつてきた。

感染症に対するこれらのホルモンの影響はきわめて複雑であるが、一般的には、このホルモンの有する著明な抗炎症作用を利用して、症状の寛解を期待しているものである。

しかし他方、このホルモンは炎症症状を隠蔽し、また敗血症の誘発、生体防衛力の減弱等が同時にみられることが知られており、諸家の報告^{2)~20)}もまちまちである。

そこで、著者は感染症の抗生剤治療に及ぼす副腎ステロイドの影響をみる目的で、Goodner¹⁾の方法に倣い、家兎に肺炎球菌皮内感染症を発症せしめ、抗生剤および副腎ステロイドの併用投与を試み、その治療成績を検討してみ、興味ある知

見を得たのでここに報告する。

II 実験材料および実験方法

1) 実験動物： 体重やく2kgの健常成熟家兎で、実験前、耳静脈より採血し流血中に肺炎球菌のいないことを確かめた。

2) 使用菌株ならびに菌液： 使用肺炎球菌はI型 100A株で、1.0%ブドウ糖加肉水ブイヨンに7～8時間培養した菌液 0.1ccを、腹部皮内に接種することに一定した。その菌量は $1 \sim 6 \times 10^8$ であり、 $10^{-8} \times 0.3cc$ を15g前後のマウスの腹腔内接種で、72時間以内に斃す毒力を有する。

3) 実験方法： 上記家兎の腹部の毛を切り、さらに硫化バリウムで脱毛し、前記の菌液 0.1ccを腹部のほぼ中央皮内に接種し、翌日より腹部の局所反応、体温、体重さらに耳静脈より採血し、菌血症の有無を連日測定した。

流血中の肺炎球菌の証明は、耳静脈より採血した血液 1.0ccを混釈平板培養とした。また一部の群では、感染後1, 2, 5, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96時間に菌血症の有無を観察した。

Fig. 1. Mode of treatment.

なお本実験では、局所の皮膚変化を主としてみるために4日間の観察とし、これを屠殺し、組織学的検索ならびに臓器の菌検出を行なった。さらにまた、感染後2, 5, 12, 24, 48時間の各群も屠殺し、前記の検索を実施した。したがって、死亡率の検討は行なっていない。

4) 使用薬剤： ペニシリンは、結晶ペニシリンGナトリウム（以下Pcと略す）、懸濁水性プロカインペニシリン（以下PPcと略す）、副腎ステロイドとしては、コーチゾンアセテート（以下CSと略す）を使用した。

5) 治療型式： 第1図に示すごとく、菌接種後2時間、5時間、24時間に開始とした。Pcは1,000単位（以下Uと略す）あるいはPPc 5万Uもしくは30万Uを、1日1回筋注し、CSはPcと同時に0.5mgもしくは25mgを筋注した。

III 実験成績

皮膚の変化は、次の判定基準により分類した。すなわち、肉眼的に発赤の強さが著明なもの、腫脹の大きさが5cm以上のもの、壊死の有無により分けた。以上の3者を有するものを(++)、2者を有するものを(+)、一つのみのもを(+), 発赤が微かで、腫脹の大きさも小さいものは(±)として、無変化すなわち(−)と同様に扱った。

また、体温上昇1.0℃以上を(+), 上昇1.0℃以下を(−), 体重減少100g以上を(+), それ以内を(−)として表示した。

A) 無治療対照群

同僚柳沢²⁾によれば、第I表に示すごとく、14例中すべてのものは、腹部局所の発赤腫脹は著明に出現し、6例に壊死が認められる。菌血症はまちまちで、3例は24時間以後、菌陰性である。菌数は、多くは100集落以下であり、時間とともに漸次減少して行く傾向がみられる。局所の菌陽性は4例に、体重減少は9例、体温上昇は全例に認められている。

B) Pc 単獨治療

1) 2時間後治療開始群

a) PPc 5万U

Table I. Non treated control group by Yanagisawa²⁾

No. of rabbits	Skin change	Bacterial number in blood per c.c.				Weight-loss	Rise of temperature
		24	48	72	96		
274	++	5	3	6	24	+	+
282	++	11	3	0	0	+	+
288	++	31	68	3	22	+	+
303	++	12	100	800	2000↑	+	+
311	+++	280	2000↑	2000↑	2000↑	+	+
312	+++	32	1040	200	560	+	+
357	+++	0	0	0	0	+	+
358	+++	340	76	2000↑	112	+	+
412	++	0	26	0	0	+	+
417	++	0	4	0	0	+	+
432	++	4	0	0	0	+	+
433	+++	14	0	4	0	+	+
434	++	0	0	0	0	+	+
435	+++	0	0	0	0	+	+

Remarks: Weightloss was indicate as (+) if it was above 100g and (—) below 100g from initial weight. Rise of temperature was indicate as (+) if it was above 1.0°C and as (—) if it was within 1.0°C from initial body temperature.

第Ⅱ表A) (a) に示すごとく、皮膚の変化は対照よりかなり軽減されている。9例中、壊死を有するもの、局所の菌陽性のものは1例もみられず、体重減少は最高90gで、他のものは減少がほとんどみられなかった。体温上昇は2例で、他の7例はいずれも0.7°C以下であった。

一方菌血症は、Pc投与後は菌はすみやかに消失するが、中2例には、48時間に18および24集落検出されたが、続いては検出されていない。これらはいずれも体温上昇例である。

b) Pc 1,000 U

発赤腫脹の局所変化は、なおかなり著明であり、対照とほぼ同様である。体温上昇は全例にみられ、局所の菌は2例に認められる。菌血症も対照と大差がなく、No. 521では、48時間に2,000集落以上で96時間で死亡しており、菌検出は第Ⅱ表A) (b) のごとくである。

2) 5時間後治療開始群

菌接種5時間後に治療を開始した5例では、第Ⅱ表B) に示すように、PPc 30万Uの大量を使用したにもかかわらず、皮膚の変化はかなり著明であ

Table II. Group treated with Penicillin alone.

A) Group in which treatment was initiated 2 hours after inoculation.

(a) PPC 50,000 U.

No. of rabbits	Skin change	Bacterial number in blood per c.c.				Weight-loss	Rise of temperature
		24	48	72	96		
467	+	0	0	0	0	—	—
468	++	0	0	0	0	—	—
469	+	0	0	0	0	—	—
470	++	0	0	0	0	—	—
475	±	0	0	0	0	—	—
476	++	0	18	0	0	—	+
477	++	0	22	0	0	—	+
479	±	0	0	0	0	—	—
480	±	0	0	0	0	—	—

(b) PC 1,000 U.

520	++	0	8	4	0	—	+
521	+++	84	2000↑	2000↑	death	+	+
522	+++	13	0	4	0	—	+
523	++	3	2	5	0	—	+

B) Group in which treatment was initiated 5 hours after inoculation.

(a) PPC 300,000 U.

403	++	0	0	0	0	—	—
404	++	0	0	0	0	—	+
405	++	0	0	0	0	—	—
415	+++	0	0	0	0	+	—
416	++	0	0	0	0	—	+

つた。1例に局所から菌を検出したが、血中菌は96時間まで全例陰性であった。体温上昇は2例にみられた。

C) CS単独治療 (2時間後治療開始群)

a) CS 25mg

第Ⅱ表A) (a) のごとく、発赤腫脹は一定しないようであるが、中等度に変化をみる例が多く、No. 315では壊死をも伴っている。菌血症は、No. 265の1例を除き6例に高度の菌が認められる。すなわち、全例中100集落以下の検出はわずか4回のみで、そのほかは相当に菌数は多く、2,000集落以上の検出は10回に及んだ。局所の菌も全例に検出され、体重減少は5例にみられ、100g以上最高390gまで測定された。体温上昇はNo. 264の2.1°Cを最高に、5例にみられた。

b) CS 0.5mg

発赤腫脹は比較的なお著明で、対照とほぼ同様で、局所の菌は2例に検出され、体温上昇2例、

Table III. Group treated with Cortisone alone.

A) Group in which treated was initiated 2 hours after inoculation.

(a) CS 25 mg

No. of rabbits	Skin change	Bacterial number in blood per c.c.				Weight-loss	Rise of temperature
		24	48	72	96		
263	+	2000†	2000†	2000†	38	—	+
264	++	2000†	2000†	2000†	120	+	+
265	—	680	0	0	0	—	—
313	++	1060	560	2000†	1000	+	+
314	++	1320	2000†	800	11	+	+
315	++	468	1800	2000	200	+	+
316	++	960	530	2000†	2000†	+	—

(b) CS 0.5 mg

269	++	0	0	0	7	+	+
270	++	0	0	0	5	—	—
271	++	0	0	0	0	+	+

体重減少も2例に認められた。菌血症は少ないけれども、時間的観察におけるものでは、対照とほぼ同様の成績である(第Ⅲ表(b))。

D) Pc と CS 併用治療

1) 2時間後治療開始群

a) PPc 5万U + CS 25mg

第Ⅳ表A)(a)のごとく、この成績は特徴的である。局所変化の発赤腫脹は、著明に軽減されている。No. 320を除いては、ほとんど変化は認められない。また菌血症は、No. 482の1例のみに48時間以後96時間まで認められ、他の9例は陰性である。局所の菌は2例に検出され、体重減少5例、体温上昇は4例に認められた。

b) PPc 5万U + CS 0.5mg

局所の変化は比較的軽微であるが、上述のCS 25mg群より明らかに強く、菌血症および体重減少は全例にみられなかった。局所の菌陽性例と体温上昇例は各1例にすぎなかった(第Ⅳ表A)(b))。

c) Pc 1,000 U + CS 25mg

第Ⅳ表A)(c)のごとく、局所反応は中等度に発現するが、壊死は全例に認められない。体温は全例に上昇があり、体重減少は1例のみであった。菌血症は著明に増加し、菌数も多く、2,000集落以上9回検出している。局所の菌は全例に検出されていない。

Table IV. Group treated with Penicillin and Cortisone.

A) Group in which treated was initiated 2 hours after inoculation.

(a) PPC 50,000 U. and CS 25 mg

No. of rabbits	Skin change	Bacterial number in blood per c.c.				Weight-loss	Rise of temperature
		24	48	72	96		
317	—	0	0	0	0	—	—
318	±	0	0	0	0	+	+
319	±	0	0	0	0	+	—
320	+	0	0	0	0	+	—
481	±	0	0	0	0	+	—
482	±	0	1760	66	41	+	+
483	±	0	0	0	0	—	—
484	±	0	0	0	0	—	—
485	—	0	0	0	0	—	+
486	—	0	0	0	0	—	+

(b) PPC 50,000 U. and CS 0.5 mg

149	±	0	0	0	0	—	—
150	++	0	0	0	0	—	—
185	±	0	0	0	0	—	—
186	—	0	0	0	0	—	—
195	+	0	0	0	0	—	+

(c) PC 1,000 U. and CS 25 mg

243	++	2000†	2000†	56	0	—	+
244	++	2000†	2000†	48	0	+	+
245	++	2000†	2000†	2000†	2000†	+	+
246	++	2000†	38	18	22	—	+

(d) PC 1,000 U. and CS 0.5 mg

247	++	0	2000†	0	0	—	—
248	++	3	2	0	9	+	+
249	++	2	13	0	0	+	+
250	++	2000†	2000†	18	0	+	+

Table V. Group treated with Penicillin and Cortisone.

B) Group in which treated was initiated 5 hours after inoculation.

(a) PPC 300,000 U. and CS 25 mg

No. of rabbits	Skin change	Bacterial number in blood per c.c.				Weight-loss	Rise of temperature
		24	48	72	96		
418	+	0	0	7	0	+	—
419	++	0	0	0	0	+	+
420	±	0	0	0	0	+	—
421	+	0	0	0	0	—	—

C) Group in which treated was initiated 24 hours after inoculation.

(a) PPC 50,000 U. and CS 25 mg

255	++	2000†	2	0	0	+	—
256	++	0	0	0	0	+	—
257	++	2000†	0	0	0	+	—
258	++	2000†	5	0	0	+	—

d) Pc 1,000 U + CS 0.5mg

発赤腫脹は比較的著明であり、局所の菌は1例

Table VI. Group treated with 1,000U. Penicillin (2 hours after inoculation).

Skin change (%)				Treatment	Case	Percentage of detecting bacteria in blood			
-, ±	+	++	+++			24	48	72	hours 96
0	0	57 ($\frac{8}{14}$)	43 ($\frac{6}{14}$)	non-treated group	14	64 ($\frac{9}{14}$)	64 ($\frac{9}{14}$)	50 ($\frac{7}{14}$)	43 ($\frac{6}{14}$)
0	0	50 ($\frac{3}{4}$)	50 ($\frac{2}{4}$)	PC 1,000 U.	4	75 ($\frac{3}{4}$)	100 ($\frac{4}{4}$)	100 ($\frac{4}{4}$)	25 ($\frac{1}{4}$)
0	0	75 ($\frac{3}{4}$)	25 ($\frac{1}{4}$)	PC 1,000 U. and CS 0.5 mg	4	50 ($\frac{2}{4}$)	100 ($\frac{4}{4}$)	25 ($\frac{1}{4}$)	25 ($\frac{1}{4}$)
0	0	100 ($\frac{4}{4}$)	0	PC 1,000 U. and CS 25 mg	4	100 ($\frac{4}{4}$)	100 ($\frac{4}{4}$)	100 ($\frac{4}{4}$)	50 ($\frac{2}{4}$)

Remarks: In Table VI-VIII, number which appears in () indicate of case.

に、体重減少は2例、体温上昇は3例に認められた。菌血症も比較的多く、2,000 集落以上3回検出されている(第IV表A)(d)。

2) 5時間後治療開始群

PPc 30万UとCS 25mgの併用成績では、局所の変化はかなり軽減され、流血中の菌は、1例のみに72時間に7集落認められ、体温上昇は1例で、局所の菌は全例陰性であった(第V表B)(a)。

3) 24時間後治療開始群

PPc 5万UとCS 25mgの併用成績では、治療

開始後に菌はすみやかに消失するが、48時間後2例に、2および5集落流血中より菌が検出されたのみで、他のものは陰性であった。局所の発赤腫脹は急速に軽減される傾向はなく、比較的著明である。体温上昇は、治療開始後は全例に認められず、体重は全例に減少がみられた(第V表C)。

E) 実験成績の小括

以上の実験成績より、2時間後治療群(第I図A, C型式)中Pc少量(1,000U)治療群の成績を一括表示すると第VI表のごとくで、Pc 1,000U単独投与では、無治療対照とほとんど皮膚変化

Table VII. Group treated with 50,000U. Procaine Penicillin (2 hours after inoculation).

Skin change (%)				Treatment	Case	Percentage of detecting bacteria in blood			
-, ±	+	++	+++			24	48	72	hours 96
0	0	57 ($\frac{8}{14}$)	43 ($\frac{6}{14}$)	non-treated group	14	64 ($\frac{9}{14}$)	64 ($\frac{9}{14}$)	50 ($\frac{7}{14}$)	43 ($\frac{6}{14}$)
33 ($\frac{2}{9}$)	22 ($\frac{2}{9}$)	45 ($\frac{4}{9}$)	0	PPC 50,000 U.	9	0 ($\frac{2}{9}$)	22 ($\frac{2}{9}$)	0	0
60 ($\frac{3}{5}$)	20 ($\frac{1}{5}$)	20 ($\frac{1}{5}$)	0	PPC 50,000 U. and CS 0.5 mg	5	0	0	0	0
90 ($\frac{9}{10}$)	10 ($\frac{1}{10}$)	0	0	PPC 50,000 U. and CS 25 mg	10	0 ($\frac{1}{10}$)	10 ($\frac{1}{10}$)	10 ($\frac{1}{10}$)	10 ($\frac{1}{10}$)

Table VIII. Comparison of time from which treatment was initiated.

	Treatment	Case	Skin change (%)			
			-, ±	+	++	+++
2 Hours	PPc 50,000 U and CS 25 mg	10	90 ($\frac{9}{10}$)	10 ($\frac{1}{10}$)	0	0
5 Hours	PPc 300,000 U	5	0	0	80 ($\frac{4}{5}$)	20 ($\frac{1}{5}$)
	PPc 300,000 U and CS 25 mg	4	25 ($\frac{1}{4}$)	50 ($\frac{2}{4}$)	25 ($\frac{1}{4}$)	0
24 Hours	PPc 50,000 U and CS 25 mg	4	0	25 ($\frac{1}{4}$)	50 ($\frac{2}{4}$)	25 ($\frac{1}{4}$)

ならびに菌血症は変化を認めない。

これにCS 0.5mgの少量併用では、単独のものと大差なく、CSの影響がほとんど認められない。CS 25mgの併用では、むしろ菌血症は増加している。

これは、CS大量による菌血症助長を、少量のPcでは抑制しないことを示唆している。

つぎに、PPc 大量(5万U)併用群の成績をまとめると第Ⅶ表の示すとおりで、PPc 5万U単独投与のものでは、皮膚変化は比較的軽減され、完全ではないが菌血症の抑制がみられる。

これにCS 0.5mgの少量併用では、影響は単独のものとはあまり著しい差はない。ところが、CS 25mgの大量を併用すると、はじめて皮膚変化は著明に軽減され、菌血症の助長も全く認められない。

さらに、治療開始時間による影響を検討すると第Ⅷ表のごとくで、菌接種後、皮膚の炎症反応がすでに高度に達したと思われる24時間後では、感染早期(2時間後)に使用して著しい効果を示したPPc 5万UとCS 25mgの併用を行なつても、皮膚の変化の軽減は明らかでなく、感染早期治療群と較べて著しく劣っている。この効果の著しい相違は、感染症の炎症過程に対する併用時期の違いによるものである。

IV 考案

実験的感染症における副腎ステロイド投与に関する文献上、Mogabgab³⁾はA群溶連菌を家兎皮内に接種し、菌接種4日前よりCS 50mgを連続投与したが、全例に敗血症を認め、2~12日で死亡

したといい、また彼⁶⁾は、同様の実験で、3日前よりCS 12mgの連続投与を76例に行ない、71例が2週間以内に死亡した。対照群では、86例中3例のみが死亡したという。

Robinson⁴⁾は肺炎球菌I型を用いた同様の実験で、7日前よりCS 1~3mg/kgを連続投与したところ、局所反応は軽減するが、菌血症は助長され、4~10日で全例死亡したと述べている。

Germuth⁵⁾は前者と同様の実験で、1日前より15mg/kgのCSを投与し、感染後も10mg/kgを投与したが、下熱効果は対照群と大差なく、菌血症は助長され、局所の菌の増殖も増大され、さらに死亡率も大であつたと報告している。

著者の実験でも、CS 25mg単独治療では、菌血症は明らかに助長され、局所の菌検出も多く、体重減少も著明で、また体温下降の傾向はほとんどみられない。

これらの成績からみると、感染症に対するCS単独投与は、生体に不利な影響を及ぼすことが推察され、ことに大量の場合には、その影響が顕著である。

抗生剤と副腎ステロイドの併用実験として、Mogabgab⁶⁾は上述の実験で、菌接種3日前よりCS 12mgを連続投与し、感染3日目よりCSにPc 40万Uを10例に併用したところ、3例が死亡し、残りの7例に、さらに4日間併用を続けたところ、血液中に菌は認められず生存した。

この事実より Mogabgab⁶⁾は、感染3日目に大量のPc(40万U)と、CSとを併用しても、明瞭な併用効果は認められないと述べている。

この実験は菌接種後すでに3日も経過してから、Pc, Csの併用を開始したという点に問題がある。

すなわち、著者の成績では第Ⅶ表にみられるごとく、菌接種2時間後併用群と24時間後併用群とを比較すると既述のように、後者では局所変化の軽減は僅少であるが、前者では著効を得ている。

この成績よりみると、併用時期は当然、感染早期(2時間後)に行なうべきであり、菌接種3日後では遅きに失するといえよう。

また Jawetz⁷⁾は、マウスに種々なる菌による

感染実験を行ない、これに1日0.15mgのCSを種々なる抗生剤と併用している。

以上の実験で、劇症例ではCSに大量の抗生剤を併用しても、抗生剤単独使用群に比し明らかに死亡率が高く、CSの悪影響を認めている。軽症例では、抗生剤少量のさいはCSの悪影響があり、抗生剤大量併用時のみ、悪影響の消失を認めている。

結論的には、本論文は劇症のさいはもちろん、軽症のさいでも、積極的併用効果を認めず、単にCSの悪影響の有無についてのみ論じている。

積極的併用効果を認めなかつた理由の一つには、CSおよび各種抗生剤の量的検討が不十分であつたことがあげられる。

同僚蔵原は、マウスの肺炎球菌による劇症感染にPc, CSを併用した結果、比較的充分量のPcとCSとの併用では、Pc単独に比し明瞭な死亡率の低下を認め、Pc量が不足のさい、あるいはCS量が大量に失したときなどでは、いずれも併用効果は認められず、むしろ死亡率の増加を招来した場合があつた。

著者の成績でも、動物、実験方法等が異なつてはいるが、第Ⅶ表のごとくPPc 5万UとCS 25mgの併用群に最も顯著に菌血症並びに局所所見の軽減を得ている。

実験的感染症に対する抗生剤と副腎ステロイド併用に関する文献は、Mogabgab⁶⁾、Jawetz⁷⁾らの成績を始め、その多くは^{8)~11)16)17)18)}、悪影響を認めている。わずかにJawetz⁷⁾の成績の一部およびRobinson⁴⁾の家兎皮内肺炎球菌感染症で、大量のPcを併用したときのみに、CSの悪影響除去の事実を認めているにすぎず、いずれも積極的な併用効果については論じていない。

以上通覧するに、いずれもCSおよびPcの投与量ならびに併用開始時期に関する詳細な検討がなされていない。

著者の成績より、この点に関する見解を述べれば、以下のごとくである。

投与時期については、CSの抗炎症効果を發揮活用せしめる意味からも、感染早期に併用すべきであり、既述(第Ⅶ表)のとおり、感染早期併用

群(菌接種2時間後)のみが好成績を得ている。

これは菌接種24時間後併用開始群のごとく、局所の病変がある程度まで完成されたものでは、充分効果が發揮されず、感染早期使用によつてのみ併用効果をあげ得ることを示している。

抗生剤投与量については、Pc 1,000 UとCS 25mgの併用では、Pc 1,000 U単独治療より菌血症はむしろ助長されるが(第Ⅵ表)、PPc 5万UとCS 25mgの併用では、PPc 5万U単独より菌血症は助長されない(第Ⅶ表)。

したがつてJawetz⁷⁾⁴⁾らもすでに述べているごとく、CSに抗生剤併用を行なう場合は、必ず抗生剤単独投与時より大量使用すべきを確認した。

つぎにCSの併用量に関しては、PPc 5万UとCS 0.5mgの併用では、PPc 単独と相違はみられないが、大量のCS 25mgを併用すれば、著しい効果が得られる(第Ⅶ表)。

このことは、CSが少量では生体に影響を及ぼすことは少ないが、大量のさいは、その強力な抗炎症作用のため、局所所見の著しい軽減がみられる。しかしながら反面、生体防衛機能低下による菌血症助長作用は当然増強されるはずであるが、大量のPPcとの併用により、この菌血症も抑制され、好結果を得たものであろう。

なお、以上の局所所見ならびに菌血症両者に対する効果は、果してPc 単独では得られるや否やを検討すると、第Ⅶ表のごとくPPc 5万UとCS 25mgの併用群では、明らかにPPc 5万Uより好成績を得、またさらに大量PPc 30万U投与(第Ⅷ表)のさいも、CS 25mg併用により、Pc 単独では得られない局所所見の好転をみている。

この事実は、抗生剤のみでは得られない効果をCS併用により發揮されたものとして、強調するべきである。

以上、諸家の報告と著者の成績とを比較検討して来たが、本実験は1回治療のみであつたが、さらに数回の併用治療、あるいは抗生剤のみを引続き投与するならば、いつそうCSの、いわゆる“悪影響”の発現を完全に抑制し、同時にCSの抗炎症作用を充分に利用することができるものと考え

られ、臨床応用にも、大いに活用し得るものと確信するものである。

V 結 論

感染症の抗生剤治療に及ぼす副腎ステロイドの影響をみる目的で、Goodner¹⁾の方法に倣い、家兎皮内に肺炎球菌Ⅰ型 100A株を接種した。

これに結晶ペニシリンGナトリウム1,000単位、懸濁水性プロカインペニシリン5万単位または30万単位と、コーチゾンアセテート0.5mg~25mgを、それぞれ、単独あるいは併用治療を実施した。

治療開始時期は、菌接種2, 5, 24時間後に1回のみ行なった。併用のさいは、CSとPcは同時に筋注した。

以上の結果、以下のごとき成績を得た。

1) 菌接種2時間後に、少量のPc(1,000U)と大量のCS(25mg)との併用では、CSの抗炎症作用により、局所所見に若干の効果をみる。が、Pc少量なるため、CSの菌血症助長作用は防ぎきれない。

2) 同様、大量のPc単独治療(PPc 5万U)では、菌血症はみられず、局所所見も軽度ではあるが、なお滲出性変化が明らかにみられる。

3) ところが、PcとCSともに大量の併用では、大量のPcにより菌血症の助長も全くみず、しかも、局所所見に対して著しい効果を示し、滲出性変化も全く認めない。

4) 菌接種後24時間では、Pc, CSともに大量の併用を行なつても、好影響はみられなかつた。結論的には、Pc, CSの併用は感染早期に、しかもPc, Csともに大量併用した場合のみ、Pc単独使用では得られない好影響を得ることができると。

(本論文の一部は、第6回日本化学療法学会総会において発表した)。

文 献

- 1) Goodner, K.: Experimental intradermal pneumococcus infection in rabbits. J. Ex. Med., 48: 1—21, 1928. — 2) 柳沢松男: 慶応医学掲載予定. — 3) Mogabgab, W.J., & Thomas,

- L.: The effects of cortisone on experimental infection with Group A Streptococci in rabbits. J. Lab. & Cl. Med., 36: 968, 1950. — 4) Robinson, H.J.: Effects of cortisone on intradermal pneumococcal infection in rabbits. Fed. Proc., 10: 332, 1951. — 5) Germuth, F. G., et al.: The influence of cortisone on the evolution of acute infection and the development of immunity. Bull. Johns Hop. Hosp., 91: 22—48, 1952. — 6) Mogabgab, W.J., & Thomas, L.: The effects of cortisone on bacterial infection in rabbits. J. Lab. & Cl. Med., 39: 271—289, 1952. — 7) Jawetz, E.: Effect of cortisone on therapeutic efficacy of antibiotics in experimental infections. Arch. Int. Med., 93: 850—862, 1954. — 8) Smith, J.M., et al.: Effect of adrenal hormones of infection of mice with pneumonia virus of mice (P.V.M.). Proc. Soc. Ex. Biol. Med., 78: 505—510, 1951. — 9) Thomas, L.: The effects of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on infection. Ann. Rev. Med., 3: 1—20, 1952. — 10) Jahn, J.P., et al.: The combination of ACTH-Cortisone-Hydrocortisone with antibiotics in the management of overwhelmingly severe infections. J. Ped., 44: 640—657, 1954. — 11) Kass, E.T., et al.: Effects of adrenal steroids on resistance to infection. Arch. Int. Med., 96: 397—402, 1955. — 12) Kinsell, L. W., & Jahn, J.P.: Combined hormonal-antibiotic therapy in patients with fluminating infections. Arch. Int. Med., 96: 418—427, 1955. — 13) Kern, R.A.: The use and abuse of steroid therapy, notably in allergic disorders. Am. J. Med. Sc., 233: 430—447, 1957. — 14) Smith, P.N.: Antibiotics and host resistance. Brit. Med. J., 129—133, 1957. — 15) Spink, W.W.: ACTH and adrenocorticosteroids as therapeutic adjuncts in infectious diseases. New Eng. J. Med., 257: 979—983, 1957. — 16) Kass, E.H., & Finland, M.: Adrenocortical hormones in infection and immunity. Ann. Rev. Micro., 7: 361—388, 1953. — 17) Thomas, L.: Cortisone, ACTH and infection, Bull. New York Acad. Med., 3: 487—499, 1955. — 18) Kass, E.H., & Finland, M.: Adrenocortical hormones and management of infection. Ann. Rev. Med., 8: 1—18, 1957. — 19) 勝正孝: 感染症に対する副腎ステロイドと抗生剤の併用. Chemotherapy., 6: 265—273, 昭33. — 20) 真下啓明: 抗生物質・抗炎症ホルモン併用の意義. Chemotherapy., 6: 259—264, 昭33.