

抗生物質・抗炎症ホルモン併用の意義

真 下 啓 明

東京大学田坂内科

I 緒 言

近年下垂体副腎皮質系ホルモン研究の著しい進歩に伴い、この種ホルモンが広く臨床に応用せられていることは衆知のことである。この多方面に亘り臨床応用せられているホルモンの量は、ホルモン本来の homeostasis 維持に必要である、いわゆる physiological dosis をはるかに上廻り、いわゆる pharmacological dosis が用いられているのであり、ホルモン療法の本来の形である代償療法 (replacement therapy) の範疇を脱して、極言すれば抗炎症性作用を有する 1 つの薬物療法ともいえるのである。

抗炎症ホルモンと称せられる所以は、副腎皮質ホルモンのグルココルチコイドの作用と考えられており、著明な炎症反応の抑制、すなわち滲出抑制効果、抗毒素作用、抗アレルギー作用、抗ショック作用、下熱作用、などを臨床的に応用せんとするものである。したがって、感染症における応用は当然非特異的であり、感染症の種類によらないはずであり、原因的特異療法である化学療法ないし抗生物質とは立場を異にするものである。

文献的には感染症に対して抗生物質療法とこの種抗炎症性ステロイドホルモンとの併用の試みはすでに多数にみられる。概括的にのべれば、比較的前の報告では基礎的実験ないし動物実験については否定的なものが多いが、最近に至り、詳細な量的吟味から肯定的な報告も若干みられる。臨床実験についてみると FINLAND 一派を中心とする米国学派は大体において慎重論であり、特定の感染症、あるいは特定の状態にある感染症 (すなわち中毒症状の強い場合、アレルギー症状の強い場合、重症ないし激症感染症など) にもみ限定して用いるべきであるとするものが多い。これに対しヨーロッパ、ことにフランス学派を中心とする一派では結核症をはじめ、各種の感染症にこの重ホルモンをむしろ積極的に用いんとする傾向が顕取せられる。しかし、いずれの学者にせよ、この種ホルモンの長期かつ大量に亘る投与は敗血症の誘発、生体抵抗力の減弱、副腎の萎縮を中心とする内分泌系機能の失調ないし攪乱を来し、危険な副作用を呈するという点については一致した見解を示し、異論はない。

私は以下抗生物質の作用機転にステロイドホルモン、

主としてプレドニゾロンが如何に影響するか、また生体防衛反応に両者の併用が如何に影響するかについて若干の基礎実験を行い、また各種感染症についてはプレドニゾロンの短期併用療法を中心として臨床的検討を行い、その意義を検討した。

II 抗生物質の体内活動機転におよぼすプレドニゾロンの影響

A. 抗生物質の炎症局所濃度におよぼす Prednisolone の影響

感染症における治療の根幹が抗生物質療法であることについては当然であるが、この抗生物質療法に奏効するためには炎症局所において病原体と薬剤とが接触することが必要であり、すなわち炎症局所に充分量の薬剤が到達することが必要である。一方プレドニゾロンは著明な滲出抑制作用があるとされ、血管透過性の変化を来すものであるから、当然抗生物質剤などの薬剤の移行にも影響を与える可能性がある。従来この面の研究報告はほとんどなく、漠然と薬剤の移行がよくなるとするものもある。

以下この問題の検討の前提として薬剤の血液内における分布状態についてまず検討したい。

(1) 抗生物質の血液内分布

抗生物質は赤血球にそれぞれ一定の比率で吸着状態にあり、たとえば PC, SM はほとんど赤血球に吸着されないが、AM, CM はかなり高度に赤血球に吸着され、その他 TM, MM, EM, NB などはこの中間である。しかもこの吸着度は赤血球量、薬剤濃度により異なりうる。

また抗生物質は血漿蛋白、ことにアルブミンと結合する。この各抗生物質の蛋白との結合については従来も種々の試みがあつたが、われわれは濾紙電気泳動法、あるいは TISELIUS 法による電気泳動法では正確な結合度の測定は不可能であり、理論的にも不可能であることを明かにし、もつとも簡単な静的的方法として透析法により、結合度を測定した。この結果もつとも強いものは NB であり、PC, CM も高度に結合するのに反し、TC, EM などは蛋白との結合がきわめて少ないことを明かにした。この結合度も薬剤濃度、血漿蛋白濃度に左右されうるものである。

各抗生物質の血液内における分布はこれらの赤血球、血漿蛋白との関係において考えるべきで、事実同一濃度の薬剤を全血、血漿、および同一 pH の緩衝液に溶解し、これらの生物学的活性度を測定すると、赤血球吸着の少ない SM, PC は全血の方が血漿より高濃度となり、アルブミンとの結合度の大である NB, PC では血漿濃度は緩衝液に比して遙かに低濃度となるのである。したがって血中濃度の意味するものは緩衝液をもつて規準液を作成すれば、いわゆる活性型の濃度を測定することになり、薬理学的意味で赤血球ないし血漿蛋白と結合し、不活性化された状態にある薬剤濃度をふくめて測定する場合には全血、血漿、血清などによる規準液の作成を要することになる。

このような抗生物質の血液内における分布は血管外への薬剤の移行の前提となるものである。

(2) 実験的無菌性胸膜炎における胸水内抗生物質濃度とプレドニゾロン

Terpin 油をイヌの胸膜内に注入して作成した実験的無菌性胸膜炎について PC の筋性後プレドニゾロンを筋性、経口、胸腔内注入などの方法で併用して、PC の胸水内の移行をみると、一定時間後胸水内濃度は血中濃度を上廻るが、プレドニゾロン投与時はこの交叉時間がおくれ、またとくに胸腔内にプレドニゾロンを注入した場合には、この交叉がみられず胸水内濃度はつねに血中濃度より低い。EM 筋注時には製剤のためであるか、胸水内濃度は血中濃度を上廻ることなくプレドニゾロン投与による影響も明かでない。

また PC 静注時は血中濃度の急速な低下とともに胸水内濃度の血中濃度を上廻るが、プレドニゾロン投与の影響は明かでない。EM 静注時も同様である。

以上からプレドニゾロンは抗生物質の炎症局所への移行を阻害するが、とくに蛋白との結合度の大である PC に著明であり、EM ではこの関係が明かでないといえる。

(3) 結核性胸膜炎における胸水内 SM 濃度とプレドニゾロン

5 例の結核性胸膜炎患者について SM 1g 筋注後 3 時間目における血清濃度と胸水濃度とを同一患者につきプレドニゾロン投与時と非投与時とで対比測定した。その結果はプレドニゾロン投与時は胸水内への SM の移行は抑制され、少くとも非投与時以上に移行することはない。

(4) 実験的大葉性肺炎の肺肝変部抗生物質濃度とプレドニゾロン

ROBERTSON の方法に準じて作成した実験的大葉性肺炎の肝変部濃度を血中濃度と対比すると、PC 筋注時は

プレドニゾロンの投与により明かに炎症局所への PC の移行は抑制され、血中濃度を上廻らなくなる。TC 筋注時にはプレドニゾロン投与の有無に関せず常に炎症局所濃度は血中濃度を上廻ることはない。この場合も蛋白結合度の大である PC がプレドニゾロンによる影響をつよくうけ、蛋白結合度の小である TC はこの影響をうけないと考えられる。

(5) 実験的無菌性慢性皮下濃瘍内 PC 濃度とプレドニゾロン

ラットについて少量の Terpin 油を 3 日間隔で皮下気腫内に注入し、プレドニゾロン連日処置群と対照群とを比較すると膿瘍壁はプレドニゾロン処置群ではうすく、対照群では厚い。この場合 PC の移行度は 1 回投与時と逆にプレドニゾロン投与時の方が良好である。

(6) 実験的無菌性胸水内へのステロイドホルモンの移行

Terpin 油注入による実験的無菌性胸膜炎炎症後、胸水内へのステロイドホルモンの移行を血中濃度と対比すると reducing lipid, 17 OHCS いずれも 24 時間頃より血中濃度を上廻るに至る。この事実は血中 Hydrocortisone が 99% まで血清グロブリンと結合しているという事実と考え合せて興味深い。またプレドニゾロン経口投与後の血中 17 OHCS の動きを測定、また各抗生物質投与後の尿中 17 KS の動きを検討した。

小 括

以上の諸実験から炎症局所に対する薬剤の移行に対して、プレドニゾロンは抑制的であり、ことに血漿蛋白(アルブミン)に対する結合度の大である PC に対しては強く阻止することを明かにした。この抑制効果は抗生物質療法の本質をゆるがすほどのものではないが、プレドニゾロンを抗生物質療法に併用するならば大量投与が安全であり、ことに蛋白との結合度の大である抗生物質についてはその必要があることを意味する。

B. 抗生物質の抗菌作用、抗腫瘍作用におよぼすプレドニゾロンの影響

(1) TC の試験管内抗菌力におよぼすプレドニゾロンの影響

本来生体の homeostasis 維持を目的とするホルモンが試験管内で抗生物質の抗菌力自体に関連をもつことは考えにくい。しかしステロイドホルモンが細胞の代謝に関与することから、一応細菌自体に対する影響を吟味した。その結果 TC の *E. coli* O-11 に対する抗菌力はプレドニゾロンの添加でやや拮抗されるようであるが、経時的菌数計算を行った成績では差を認めていない。また核酸染色による成績でもプレドニゾロンの有無により、対数増殖期に入る時期などについて、とくに差異を認め

ていない。

(2) 単球内結核菌に対する抗結核剤の作用におよぼすプレドニゾロンの影響

モルモット腹腔内よりえた単球内に1コの結核菌を貪喰せしめて培養を行い、これに対する抗結核剤およびプレドニゾロンの影響を検討したが、添加実験、およびプレドニゾロン投与実験、いずれにおいても対照（抗結核剤のない場合）にはプレドニゾロンは単球内結核菌に対し増殖促進的であるが、抗結核剤使用時には、その抗菌力に著しい影響を与えていない。

(3) EHRlich 癌細胞の P³² 交替率におよぼす抗腫瘍剤とプレドニゾロン

Sarkomycin および Carzinophilin は DNA, RNA いずれに対しても P³² 交替率の低下を来すが、プレドニゾロンの併用は、この低下に拮抗的であった。

(4) EHRlich 癌細胞の酸素消費におよぼす抗腫瘍剤とプレドニゾロン

WARBURG 検圧法により EHRlich 癌細胞の酸素消費を検討し、薬剤の添加実験、投与実験、いずれの場合にも Sarkomycin, Carzinophilin の酸素消費低下作用に対しプレドニゾロンは拮抗的であった。

小 括

以上から抗生物質の抗菌作用自体に対して、プレドニゾロンはほとんど影響を与えないと考えられ、また抗腫瘍作用自体に対して、P³² 交替率、酸素消費などからはプレドニゾロンは抗生物質の作用に拮抗するかのごとくであるが、これは薬剤の作用自体に対する影響と考えるよりも、腫瘍細胞に対する影響と考えたい。

III 生体防衛機能におよぼす抗生物質とプレドニゾロンの影響

A. 細胞機能におよぼす抗生物質とプレドニゾロンの影響

(1) 白血球貪喰能

モルモット腹水内白血球のブドウ球菌 209 P に対する貪喰能におよぼす各種の抗生物質、およびプレドニゾロン併用効果を検討したが、添加実験ではほとんど有意の差は認められず、TTG の投与は明かに貪喰能を低下せしめ、プレドニゾロンはこの障害作用に対し、防衛的であった。

(2) 白血球酸素消費および解糖能

実験的無菌性胸膜炎滲出液中の白血球について、WARBURG 検圧法、および乳酸の定量を行った結果、酸素消費および嫌気性解糖に対しては、添加および投与実験、いずれの場合にも抗生物質、およびプレドニゾロンは著明な影響を与えていない。しかし白血球の好気性解糖作用に対してはプレドニゾロンは明かに抑制的であ

り、また乳酸産生も抑制された。この事実は MARTIN の報告とよく一致し、白血球内乳酸産生の抑制は喰菌後、菌にとっては有利であり、生体にとっては菌処理能力の低下を来し、不利であるといえる。この問題はプレドニゾロン投与時における敗血症惹起傾向と関連する問題であり、注目すべき所見である。

(3) 滲出液および白血球内 pH の変化

実験的無菌性胸膜炎において、滲出液 pH は低下し、ついで回復するのであるが、ステロイドホルモンの投与はこの低下を防止する。

SPRICK の方法により各 pH 標色色素で染色した H₃₇Rv を白血球に貪喰せしめ、経時的に懸濁標本で観察、その白血球内 pH の変化を追求したが、プレドニゾロンによる pH 低下防止作用は認められなかつた。

(4) 網内系機能

Congorot 処理能力はプレドニゾロン投与により、むしろ亢進的であつたが、肺炎球菌 I 型静注時にはプレドニゾロン添加は明かに、その処理能力の低下を来した。

小 括

感染の第一次防衛線として活躍する白血球の機能に対して抗生物質とプレドニゾロンの役割を検討したが、プレドニゾロンは白血球貪喰能には著しい影響を与えないが、喰菌後の菌の処理能力は、乳酸産生の抑制、すなわち、pH の低下防止などから低下すると考えられ、また網内系についても同様で菌処理能の低下が認められた。これらの事実はプレドニゾロン使用時に多いといわれる敗血症惹起傾向の原因として考える必要がある。

B. 液性防衛反応成分に対する抗生物質およびプレドニゾロンの影響

(1) 凝集反応（抗体産生）におよぼす影響

Shig. flexneri 2a でウサギを型の如く免疫し、第4回目以後より抗生物質、プレドニゾロンの組合せを行い凝集価の消長をみると、プレドニゾロンは明かに抗体産生に抑制的であつた。抗生物質(CM, TC) はとくに大きな影響を与えないが、プレドニゾロンとの併用はやはり抗体価が低下する。γ-グロブリンの消長についてみると、同じくプレドニゾロン使用群は γ-グロブリンの上昇がすくない。

(2) Properdin-Titer におよぼす抗生物質とプレドニゾロン

Properdin は近年 PILLMER により詳しく研究せられた血清補体成分の一つであり、イオンと血清補体の存在の下で、グラム陰性桿菌に対して、非特異的な殺菌能力を発揮するとされているものであるが、ウサギの実験的大葉性肺炎における Properdin の Titer の動きをみると、炎症極期には明かに低下し、回復に向えば正常に戻

るが、とくにプレドニゾロンによる影響をうけない。

小 括

感染症において特異抗体が活躍するのは、むしろ時期にはおくれると考えられ、第2次的な役割であろう。その意味ではプレドニゾロンの関与はむしろ早期の第1次防衛反応に対してであつて、むしろ Properdin Titer の動きとホルモンの関係は今後さらに興味ある問題であろう。

IV. 動物実験における併用効果および組織学的検討

(1) 実験的大葉性肺炎における敗血症の修飾および組織学的検討

ROBERTSON の方法に準じて行つた実験的大葉性肺炎における PC および TC の治療実験では、敗血症のおこり方は抗生物質が一定量以下になると、認められるが、プレドニゾロン併用時には、とくにこの関係が明らかであり、PC と TC との比較では殺菌作用を主とする PC ではその影響はすくなく、静菌作用を主とする TC ではその影響がすくなくみられる。

組織学的には肝、脾における敗血症像の強弱、肺炎部の肺胞壁の腺様化生 (drüsige Metaplasie) および線維化 (Fibrosis) の強弱、間質および肺胞内への好中球の浸潤、肺胞内の滲出液量およびその濃縮化、フィブリンの析出などを指標として検討した。

敗血症像は流血中よりの菌の証明と比例し、プレドニゾロン投与群につよい傾向があり、PC と TC とでは TC につよい傾向がみられた。腺様化生、フィブリンの析出では差はないが、線維化はプレドニゾロン非使用群に明らかに強い。つまりプレドニゾロンは Fibroblasten の増殖阻止作用があるといえよう。好中球の浸潤では変りはないが、滲出液の濃縮化はプレドニゾロン群につよい。このことはやはりプレドニゾロンの滲出抑制効果と考えたい。

(2) Adjuvant 法による実験的胆嚢炎における併用効果および組織学的検討

型のごとき方法で惹起したウサギの実験的胆嚢炎について CM および TC とプレドニゾロンとの併用治療実験を行い、胆嚢粘膜下層の細胞浸潤、上皮細胞の剝離などを中心に組織学的検討を行つた成績では CM とプレドニゾロン併用群の成績がもつともすぐれていた。

同様の実験をマウスについても行つたが、この場合は細胆管周囲の壊死巣を中心として観察すると同様併用群の成績がすぐれていた。

これらの成績は、アレルギー性因子をふくむ炎症に対しては、プレドニゾロンの併用は有利であることを示唆する。

(3) マウス EHRLICH 癌に対する抗腫瘍性抗生物質

とプレドニゾロンの併用効果

EHRLICH 腹水癌に対する接種3日目および7日目より、7日間の治療実験成績ではプレドニゾロン腹腔内投与併用群にやや延命効果が大きであつた。

皮下腫瘍治療実験ではプレドニゾロン使用時には腫瘍は明かに小である。

組織学的に全く expansiv で周囲の反応のない I 型、やや周囲の反応があり、腫瘍細胞にも壊死がみられるものを II 型、また周囲の線維化も強く、腫瘍細胞の壊死も強くみられる III 型とに分けると、プレドニゾロン併用群では II, III 型が増加し、壊死傾向がつよい。核分裂については抗腫瘍剤投与群は明らかにすくないが、プレドニゾロンの投与は影響を与えない。間質の反応はプレドニゾロン使用群がつよく、Fibroblasten の増殖が抑制せられる。ただこれらの所見はプレドニゾロン本来の作用と考えるよりも、血管系を介した第2次的なものと考えられる。

小 括

これらの動物実験成績は必ずしも、すでに述べた基礎的実験成績と一致しないが、感染症における敗血症の多発傾向、アレルギー性因子をふくむ感染症に対する有効性などは注目すべきで、組織学的にも Fibroblast の増殖阻止、すなわち肉芽形成阻止、滲出抑制効果などはプレドニゾロン投与時にみられる特徴である。

動物腫瘍に対する効果は組織学的にも興味ある問題であり、今後の研究を俟ちたい。

V. 臨床的検討

諸種感染症にプレドニゾロン 20 mg, 3日間投与を中心に、一部コーチゾン、ハイドロコーチゾン、プレドニゾン、ノチル・プレドニゾロン、トリアムシノロンを用いて、抗生物質との併用療法を行つた。

この効果判定は次のごとき基準で行つた。

A. 抗生物質単独では無効、併用により下熱、臨床症状の改善をみ、成功したもの。

B. ホルモンと抗生物質と同時に併用開始し、速かに下熱治療したもの。

C. ホルモンにより一時的効果がみられたが再発、しかしそのまま同一抗生物質療法を継続し治癒、成功したもの。

D. 一時的に好影響がみられたが再発、抗生物質の転換により成功したもの。

E. 全く無影響で、無効であつたもの。

F. 明かに悪化したと考えられるもの。

(1) 腸チフスおよび疑似疾患

2例は CM 単独ですみやかな下熱をみず、プレドニゾロン 20 mg, 3日間の併用により下熱し、治癒してお

り、2例はCMとプレドニゾロン同時併用開始して成功しており、1例はプレドニゾロン併用で一時的な下熱、臨床症状の好転をみながら再発したが、そのままCMを継続治療している。

さらにいわゆる周期熱型をとり、末期に、はじめてWIDAL反応陽性となり、CMとプレドニゾロン投与が行われたが成功せず死亡した例がある。剖検では小腸下部の潰瘍、肝、脾、リンパ節における組織球、形質細胞の浸潤を認め、副腎は萎縮、リポイドの減少がみられた。

(2) 敗血症および亜急性性心内膜炎

敗血症中A群に属するものは2例で、プレドニゾロン併用により著効を呈し、B、C群各1例があつた。とくに美甘内科の御好意による1例は各種の抗生物質投与が無効であり、プレドニゾロン投与中にはじめて流血中に菌を証明し、これに対する抗生物質を撰択し、治療に成功した例であり、興味ある症例である。

亜急性性心内膜でもB群に属する著効例は2例、B群2例、C群1例であつた。

(3) 肺炎

肺炎球菌性肺炎は同時併用開始して成功したものB群が4例であつたが、他の1例は最初肺炎球菌を喀痰中に認めながらPC、EMで無効、TCで始めて成功しているがこれは菌交代が考えられた。また他の1例は入院時すでに意識障害があり、大量のプレドニゾロン投与にもかかわらず死亡し、剖検により、肺炎所見は比較的軽く、脳に血栓性軟化、出血巣がみられた。これがプレドニゾロンによる凝固促進と関係があるか否かは不明である。

その他の細菌性肺炎では菌の確診ができたものは同時併用開始で成功しているが、不確実なものでは抗生物質の変更により、はじめて成功したものが多い。この場合、プレドニゾロンには一時的影響に止まつている。肺炎と臨床的にあつかわれ、後に結核であることが明かにされたごとき例では、抗結核剤の使用ではじめて成功しており、つまり抗生物質の撰択が正しくなければ、プレドニゾロンの併用は無意味であることを物語るものといえる。

(4) 胸膜炎および膿胸

胸膜炎はいずれもプレドニゾロンの併用により速かに下熱を来しているが、滲出液の吸収は必ずしも早くはない。これはむしろ併用の時期の問題であり、早期に用いるべきであろう。

膿胸についても同様で、下熱、食欲亢進、全身症状の改善などの効果はみられたが、膿の吸収はやはり容易ではない。

(5) 髄膜炎

緑膿菌性髄膜炎ではCMとプレドニゾロンの併用で

一時的に下熱はみだが、Polymyxin Bの投与で完治しており、これも抗生物質の投与が適正ならざる限り、無意味であることを示す。

髄膜炎菌性髄膜炎は一般にもつともよい適応に数えられるが、2例とも不成功であつた。

(6) 胆嚢炎

この場合にも起炎菌に対する抗生物質の撰択が正しいときは著効を呈し、しからざる時は無効、ないし一時的効果に終り、再発している。

(7) その他の感染症

肝膿瘍の1例ではCMとの併用で無効、TCにより治療している。急性膵炎ではPCとの併用により成功している。尿路感染症の2例においても、いずれも一応成功している。Mumps orchitisではAchromycin VにTriamcinoloneの短期併用で著効を呈し、局所の腫脹、疼痛も速かに消失している。

(8) PASアレルギー脱感作療法

3例のPASアレルギーにプレドニゾロン併用で漸増し、比較的短期間に脱感作に成功している。

(9) 長期使用悪化例

前述した周期熱例もこの中に入るが、2例の臨床的にはaleukemische Leukemieの診断の下に6-MPとプレドニゾロンの大量が投与された例で、1例は末期にX線写真上粟粒結核像をみると、1例は肺には変化なきも剖検により肝、脾等に粟粒結節をみとめている。これらの2例は結局結核症のLeukemoidreaktionと解されたのであるが、この場合の結核症の増悪をプレドニゾロンにのみ帰すべきか否かは問題であり、また判定もむづかしい。

小 括

以上をA～Fの各群別にみると、次のごとくである。すなわちプレドニゾロンの併用が確かに有意であつたも

	A	B	C	D	E	F	計
腸チフスおよび 疑似疾患	2	2	1	—	—	(1)	6
心 内 膜 炎	2	2	1	—	—	—	5
敗 血 症	2	1	1	—	—	1	5
肺 炎	—	6	2	1	2	—	11
胸 膜 炎	3(1)	—	—	—	—	—	4
膿 胸	1	(1)	1	(1)	1	(1)	6
髄 膜 炎	—	—	—	1	1	1	3
胆 嚢 炎	1	4	—	2	2	—	9
そ の 他 感 染 症	2	2	—	1	—	—	5
計	14	18	6	6	6	4	54

() は 15 日以上投与、28/54 例は 3 日以内

のは 14/54 であり、A~C の抗生物質の撰択が正しかったと考えられる 38/54 約 7割のうちの 1/3 を占める。D, E は薬剤の撰択に誤りがあり、他の抗生物質に変更して成功している。

明かに悪化と考えられたのは 4 例であり、2 例は長期使用例である。

VI 総括ならびに考按

以上基礎的実験として炎症局所濃度におよぼすプレドニゾロンの影響を吟味し、プレドニゾロンはその滲出抑制効果と平行し、薬剤の炎症局所への移行を抑制する。しかも蛋白との結合度の大である薬剤についてこの傾向がつかい。したがって併用療法を行うならば抗生物質の投与量は大量を与えることが安全である。抗生物質自体の抗菌力自体には大した影響を与えないが、生体防衛反応面では白血球の貪食後の菌処理能力の低下、網内系機能低下、抗体産生低下などを来す反面、細菌毒素による障壁にはプレドニゾロンは拮抗的であり、動物実験からは敗血症傾向の増強、組織学的には Fibroblasten 増殖阻止、すなわち肉芽形成阻止作用、滲出抑制作用などが認められた。アレルギー因子をふくむ実験感染症では併用群の変化がもつともすくないことなどを認めた。

また抗腫瘍剤の作用には拮抗的であるが、動物腫瘍には延命効果があり、組織学的にも壊死傾向をつよく認めている。

臨床的には各種の感染症に対し、プレドニゾロン短期併用、主として 20 mg, 3 日間療法を行い、明かに有意義と考えられた症例をかなり高率に認めた。他面長期使用例には危険な副作用を来した例も経験された。

感染症治療の原則が化学療法ないし抗生物質療法であることは変りなく、ステロイドホルモンの pharmacological dosis の投与により、各種の抗炎症作用、とくに抗毒作用の發揮により、臨床症状の改善、炎症進展の停止を期待することは、あくまで補助的手段であり、抗生物質の効果發揮までの時をかせぐ (buy time) 目的に用いるべきであり、大量長期投与が本来の内分泌系に影響を与え、また生体抵抗力の減弱などから危険な副作用を呈しうることも指摘したごとくである。

理想的プレドニゾロン併用療法はできるだけ短期に炎

症の早期に行うならば抗生物質単独よりも炎症反応がすくなく、いわゆる肉芽形成もすくなく、後遺症をすくなくしうるのであろう。

しかし、これはあくまで、正しい抗生物質療法であることが前提であり、もしこれが誤まれるならば、ステロイドホルモン単独投与と同一結果を来すであろう。

この意味でリウマチ、喘息などにおける長期使用は常に感染症の合併に注意する必要がある、結核症の存在があれば化学療法の併用が必要である。

腫瘍に対する効果は興味ある問題であるが、その使用は当然長期に亘る可能性があり、今後の慎重な研究に俟ちたいと考える。

VII 結 語

以上私は抗生物質と抗炎症ホルモンの併用について、基礎的ならびに臨床的研究を行つたが、プレドニゾロンの併用は、その作用は非特異的であり、感染症の治療の原則が特異的な化学療法ないし抗生物質療法によるべきことに変りはなく、ホルモンのすぐれた、いわゆる抗炎症作用を巧みに利用することはある場合には明かに有意義であるが、それはあくまで正しい抗生物質療法下に短期間行うべきであり、抗生物質療法に正しい根拠がない場合にはある程度の危険を覚悟しなければならない。

なお将来合成ステロイドホルモン研究の進歩に伴い、現在の多面に亘る作用が、さらに純化されるならば臨床応用はさらに容易となるであろう。また促炎症ホルモンといわれる成長ホルモン STH などの応用は今後興味ある問題である。

本特別講演を終るに当り、この光栄ある機会を与えられた黒屋前会長、樋口会長、美甘理事長以下評議員各位に感謝の意を表するとともに、終始御指導、御鞭達をいただいた恩師 田坂教授以下、教室の先輩同僚の諸氏、ことに日夜労苦を共にし、本研究の貫遂に努力された化学療法研究班の諸君に深甚なる謝意を表したい。

また症例その他について御援助を賜つた諸先生に厚く感謝する。なお本研究に関し諸種の便宜、御援助を与えられた各社の方々にも厚く感謝する次第である。