

## 実験的感染症のペニシリン治療に対する副腎ステロイド併用の研究

—マウス肺炎球菌感染症について—

蔵 原 惟 恭

慶応義塾大学医学部内科教室 (主任 三方一沢教授)

(昭和 34 年 4 月 21 日受付)

### I. 緒 言

ペニシリン (以下, Pc と略す) の登場以来, 次々と有効な抗生剤が誕生し, 感染症治療に画期的な進歩もたらされている。これ等抗生剤は, 感染症の病因菌に対し, 或は殺菌的に, 或は静菌的に作用し, 感染症治療に於ける原因療法として重要な役割を占めている。

一方感染症の成立過程上, 宿主と病原体との相対的關係 (Host-parasite relationship) に於て, 宿主生体側の要因が注目される様になり, ある種の炎症反応, アレルギー反応, 中毒症状, ショック症状等, 宿主にとって不利な生体反応が起る場合に, これ等諸反応に密接な影響を持つと思われる副腎ステロイドの感染症への応用が, 動物実験上, 又臨床的に種々報告されている<sup>1-13, 20</sup>。

しかるに, この種ホルモンの感染症に対する影響は極めて複雑であり, 動物実験に於ても, 使用動物の種類, 使用菌種, 接種菌量により, 又ホルモンの種類, その投与量, 投与期間, 投与方法の差によつて, 種々異つた結果が報告されている。更に, 併用する抗生剤の種類, 使用量, 使用期間, 使用方法等は, 副腎ステロイドの併用効果に著明な影響を及ぼす様に思われる。

又, 臨床的に, 感染症に対し副腎ステロイドを使用するに際しては, 代償療法 (replacement therapy) というより, 量的には薬理的投与量 (pharmacological dosis) が用いられている。これは抗生剤が, 炎症反応そのものに対しては殆んど直接的には作用しないのに反して, 副腎ステロイドは, 抗炎症作用, 即ち渗出抑制作用, 細胞反応抑制作用等, 又抗アレルギー作用, 抗中毒作用, 更には抗ショック作用, 解熱作用等を有しており, これ等の作用を抗生剤併用の下に利用して, 感染症の治療過程を促進しようとするものであろう。

当教室では, 数年来感染症の抗生剤治療に及ぼす副腎ステロイドの影響を, 動物実験上又臨床的にも種々研究を行なつている<sup>13-18, 22</sup>。その一端として, 著者は, 激症感染症としてのマウスの肺炎球菌感染症に対し, 殺菌性抗生剤たる Pc と, 副腎ステロイドとして Cortisone acetate を併用して実験を行ない, これ等の投与量, 投与期間, 投与方法等を検討し, 甚だ興味ある結果を得たので此処に報告する。

### II. 実験方法

実験動物: 実験動物として, 体重 20 g 内外の SM 均一系の雄のマウスを用いた。飼育は固型飼料を与え, 水は給水瓶より直接に摂らせる如くした。

感染菌: Pc 感受性 0.05 u/cc 以下の肺炎球菌 I 型 100 A 株を用い, マウスを 2~3 回通過せしめてその毒力を一定にし, これの 0.5% 糖加ブイヨン 6~18 時間培養菌液を稀釈して使用した。

感染: 上記菌液を  $1 \times 10^{-6}$  に稀釈し, その 0.3 cc をマウスの腹腔内に接種した。毎回菌数計算を行ない, その注射菌数は, 10~300 個であつた。無治療マウスは 1~4 日, 多くは 2 日内外で敗血症にて死亡した。

使用薬剤: Pc は市販の結晶ペニシリン G カリウムを用い, 副腎ステロイドとしては酢酸コルチゾン水性懸濁注射液を用いた。何れも所要量を 0.1~0.3 cc に含む如く滅菌生理的食塩水にて稀釈使用した。

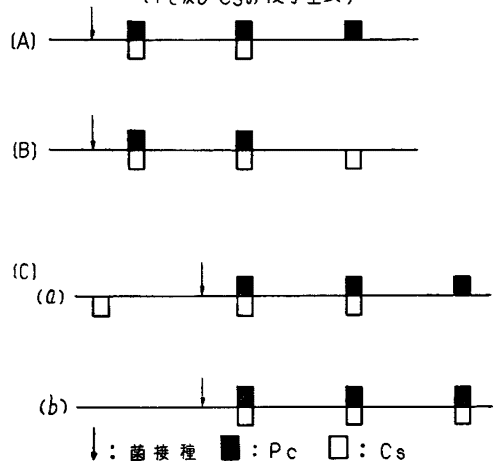
治療: Pc 及びコルチゾン (以下, Cs と略す) は, 各々その所要量を 1 日 1 回マウスの大腿部に筋肉内注射した。

Pc 治療は, 感染 6 時間後に開始した。

Pc 及び Cs は, 夫々 2~3 日間投与とし, 第 1 図に示す如く投与方法を変えて実験を行なつた。

[A] Pc を Cs より 1 日多く後迄投与する。

オ | 図 実験方法  
(Pc 及び Cs の投与型式)



[B] Cs を Pc より 1 日多く後迄投与する。

[C] 一部 Cs を感染 24 時間前に予め投与して、それによる影響をみる。

使用 Pc 量は下記する予備実験に基づき、3,000 単位及び 500 単位とし、併用する Cs 量は、主として、5mg, 0.5 mg, 0.05 mg, 及び 0.005 mg の 4 段階として量的検討を行なつた。

観察：各実験毎に無治療群及び Pc 単独治療群を対照とした。観察期間は 10 日間とし、治療効果（併用効果）の判定は、死亡率及び平均生存日数を以て比較検討した。尚死亡率の比較は、推計学的意義を決定する為、カイ自乗検定法を応用し、YATES の連続修正を加える方法を用いて、危険率 5% 以下の場合にのみ有意の差ありと認めた。

死亡マウスは逐次心血培養を行なつて、肺炎球菌を確認した。生存マウスはエーテルにて屠殺して、心血培養を行なつたが、菌は総て陰性であつた。

III. 実験成績

予備実験：Pc 治療予備実験に於ける成績は第 1 表の如く、Pc 治療群は無治療対照群に比し、何れも生存期間の延長がみられるが、10 日間観察による死亡率は、3,000 単位 2~3 日投与では 4/10, 500 単位 2~3 日投与では 7/10~9/10 であつた。3,000 単位治療群の合計 8/20 と、500 単位治療群の合計 16/20 との間には有意の差が認められた（危険率 1.42%）。よつて 3,000 単位 2~3 日治療を比較的十分量、500 単位 2~3 日治療を不十分量とみなして Pc 治療を行なつた。

尚 Cs の毒性をみる為、Cs 5 mg を 3~4 日間、マウスを各々 4 匹宛使用して投与したが、Cs のみによる死亡マウスは無かつた。

[A] Pc 治療 3 日及び Cs 2 日間、同時に併用開始した場合の成績

第 1 図 [A] の如く、Pc を Cs より 1 日多く後迄投与して、その併用効果を検討した。

成績は第 2 表の如く、3,000 単位単独治療群の死亡率は 18/35 (51%) であるのに対して、これに Cs を併用すると、5 mg 群及び 0.5 mg 群では 3/10 (30%), 0.05

第 2 表 Pc と Cs の併用成績 [A]

Cs \ Pc	3,000 u x 3		500 u x 3	
	死亡率	平均生存日数	死亡率	平均生存日数
5 mg	3/10(30%)	9.3	8/10(80%)	5.3
0.5 mg	3/10(30%)	8.6	8/10(80%)	6.2
0.05 mg	0/10(0%)	10.0	6/10(60%)	6.6
Pc のみの対照	18/35(51%)	7.4	26/34(76%)	6.0

mg 群では 10 匹中死亡マウスは無かつた。平均生存日数も 3,000 単位単独治療群の 7.4 日に対して、5 mg 群 9.3 日、0.5 mg 群 8.6 日、0.05 mg 群 10.0 日で、夫夫延長がみられた。即ち、比較的十分量の Pc 治療に於ては、0.5~5 mg (25~250 mg/kg/day) の大量の Cs 併用によつても悪影響は認められず、0.05 mg (2.5 mg/kg/day) の Cs の併用（臨床的使用量に近似の Cs 量）では明らかに良効果が得られ、併用効果が認められた（危険率 0.53%）。

一方、500 単位単独治療群の死亡率は 26/34 (76%) であり、これに Cs を併用すると、5 mg 群及び 0.5 mg 群では 8/10 (80%), 0.05 mg 群に於ても 6/10 (60%) であり、平均生存日数も 500 単位単独治療群の 6.0 日に対し、5 mg 群 5.3 日、0.5 mg 群 6.2 日、0.05 mg 群 6.6 日となり、不十分量の Pc 治療に於ては、Cs 併用と Pc 単独治療との間に有意の差は全く認められなかつた。

[B] Pc 治療 2 日及び Cs 3 日間、同時に併用開始した場合の成績

前の実験とは逆に、第 1 図 [B] の如く、Cs を Pc より 1 日多く後迄投与して実験を行なつた。Cs の影響が大きくなる為、併用 Cs 量を前実験より更に少量の 0.005~0.01 mg (0.25~0.5 mg/kg/day) を追加して検討した。

成績は第 3 表の如く、3,000 単位単独治療群の死亡率は 15/35 (43%) であるのに対して、これに Cs を併用すると、5 mg 群では 10/13 (77%), 0.5 mg 群では 7/24 (29%), 0.05~0.1 mg 群では 9/25 (36%), 0.005~0.01 mg 群では 5/25 (20%) であり、平均生存日数は 3,000 単位単独治療群の 7.4 日に対し、5 mg 群 4.9 日、0.5

mg 群 8.1 日、0.05~0.1 mg 群 7.8 日、0.005~0.01 mg 群 8.8 日となり、比較的十分量の 3,000 単位治療に於ても、大量の 5 mg (250 mg/kg/day) 併用では悪影響がみられた（危険率 3.85%）。又 0.5 mg 併用及び前実験に於て併用効果の認められた臨床的使用量と近似の Cs 量たる 0.05~0.1 mg 併用にて、又更に少量の 0.005~0.01

第 1 表 Pc 治療予備実験

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	死亡率	平均生存日数
無治療対照	40	40	40	40	40	40	40	41	41	44	10/10	2.0
3,000 u x 3	116	116	116	140	S	S	S	S	S	S	4/10	8.1
3,000 u x 2	92	92	100	140	S	S	S	S	S	S	7/10	7.9
500 u x 3	92	92	92	100	116	140	140	S	S	S	7/10	6.4
500 u x 2	75	75	75	75	75	75	75	92	116	S	9/10	4.7

(数字は死亡時間、Sは生存マウスを示す)

第3表 Pc と Cs の併用成績 [B]

Cs	Pc		3,000 u×2		500 u×2	
	死亡 率	平均生 存日数	死亡 率	平均生 存日数	死亡 率	平均生 存日数
5 mg	10/13(77%)	4.9	5/5(100%)	3.0		
0.5 mg	7/24(29%)	8.1	12/15(80%)	4.8		
0.05~0.1mg	9/25(36%)	7.8	13/15(87%)	4.3		
0.005~0.01 mg	5/25(20%)	8.8	19/25(76%)	5.6		
Pc のみの対照	15/35(43%)	7.4	22/25(88%)	4.4		

mg 併用の場合に於ても、悪影響は無いが、Pc 単独治療と有意の差は認められなかった。

一方、500 単位単独治療群の死亡率は 22/25 (88%) であり、これに Cs を併用すると、5 mg 群では 5/5 (100%)、0.5 mg 群では 12/15 (80%)、0.05~0.1 mg 群では 13/15 (87%)、0.005~0.01 mg 群では 19/25 (76%) であり、平均生存日数も 500 単位単独治療群の 4.4 日に対し、5 mg 群 3.0 日、0.5 mg 群 4.8 日、0.05~0.1 mg 群 4.3 日、0.005~0.01 mg 群 5.6 日となり、不十分量の Pc 治療に於ては、Pc 単独治療と種々の量の Cs 併用群との間に有意の差は認められなかった。

#### [C] 感染前 Cs 投与による影響

第1図 [C] の如く、Pc 治療は何れも3日間とし、菌接種 24 時間前に Cs を予め投与する群 (a) と、感染 6 時間後 Pc 治療と同時に併用開始する群 (b) とを、Cs 投与は何れも計3回として比較した。

第4表 Pc と Cs の併用成績 [C<sub>1</sub>]

Cs	投与方法		前投与		同時投与	
	死亡 率	平均生 存日数	死亡 率	平均生 存日数	死亡 率	平均生 存日数
5 mg	15/15(100%)	4.5	5/5(100%)	4.2		
0.5 mg	9/15(60%)	6.9	3/4 (75%)	5.7		
0.05 mg	10/15(67%)	6.9	4/5 (80%)	6.2		
0.005 mg	2/5 (40%)	8.8	2/5 (40%)	8.0		

註 Pc 3,000 u×3

Pc 3,000 単位治療に於ては、第4表の如く、前投与の 5 mg 群 15/15 (100%)、0.5 mg 群 9/15 (60%)、0.05 mg 群 10/15 (67%)、0.005 mg 群 2/5 (40%) で、これに対し同時併用開始の 5 mg 群 5/5 (100%)、0.5 mg 群 3/4 (75%)、0.05 mg 群 4/5 (80%)、0.005 mg 群 2/5 (40%) であつた。平均生存日数は、前投与の 5 mg 群 4.5 日、0.5 mg 群及び 0.05 mg 群 6.9 日、0.005 mg 群 8.8 日に対し、同時併用開始の 5 mg 群 4.2 日、0.5 mg 群 5.7 日、0.05 mg 群 6.2 日、0.005 mg 群 8.0 日であつた。

又 500 単位治療に於ては、第5表の如く、前投与の

第5表 Pc と Cs の併用成績 [C<sub>2</sub>]

Cs	投与方法		前投与		同時投与	
	死亡 率	平均生 存日数	死亡 率	平均生 存日数	死亡 率	平均生 存日数
5 mg	13/15(87%)	4.5	5/5(100%)	3.6		
0.5 mg	15/15(100%)	4.5	5/5(100%)	4.2		
0.05 mg	11/13(85%)	4.8	5/5(100%)	4.2		
0.005 mg	4/5 (80%)	5.6	5/5(100%)	5.1		

註 Pc 500 u×3

5 mg 群 13/15 (87%)、0.5 mg 群 15/15 (100%)、0.05 mg 群 11/13 (85%)、0.005 mg 群 4/5 (80%) で、同時併用開始では各群共に 5/5 (100%) であつた。平均生存日数は、前投与の 5 mg 群及び 0.5 mg 群 4.5 日、0.05 mg 群 4.8 日、0.005 mg 群 5.6 日に対し、同時併用開始の 5 mg 群 3.6 日、0.5 mg 群及び 0.05 mg 群 4.2 日、0.005 mg 群 5.1 日であつた。

以上、Pc の十分量、不十分量に拘わらず、Cs 前投与及び同時併用開始の間に有意の差は認められなかった。尚前投与群の方が、死亡率、平均生存日数共、同時併用開始群より幾分良い結果となつたのは、Pc が Cs より 1 日後迄投与される為であろうと思われる。

#### IV. 総括並びに考按

動物の実験的感染症に対する副腎ステロイド使用の成績は種々で、或いは菌血症を増加して死亡率を高め又は死期を早める等悪影響を報告し<sup>1,7)</sup>、或いは抗生剤との併用効果ありとし<sup>2,5)</sup>、又一定の副腎ステロイド量のみで併用効果を認める等<sup>9,10)</sup>、未だ定説は無い様である。

以下、諸家の報告の 2, 3 について検討を試みる。

ESPLIN 及び MARCUS<sup>9)</sup> は、マウスを副腎剔除群と非剔除群とに分け、肺炎球菌 III 型を腹腔内に感染した。Pc 無治療の場合には両群の死亡率に有意の差が見られぬが、Pc 治療を行なうと死亡率に差が現われ、Pc の亜治療量を用いた時に、副腎剔除群は非剔除群より明らかに高い死亡率を示す。更に副腎剔除群に adrenal replacement agents として Cs を 1 日 0.02 mg 2 回投与した際には、両群の Pc 治療に差が見られなくなると述べている。

Pc 無治療の際、副腎剔除如何に拘らず死亡率に差が見られぬことは、マウスの肺炎球菌感染症が激症感染である為とし、Pc 治療を行えば、殺菌作用を免かれた菌でもその毒力は低下する為、この際には宿主の防衛力が関与する様になると説明している。

ESPLIN 等は、Cs を副腎剔除マウスの replacement agents として用いている為、本実験との比較は困難であるが、激症感染症に於て Pc の亜治療量 (比較的十分量) を用いた際に、副腎皮質の関与を強調している点、

興味深い。しかし乍らマウスの副腎剔除自体には問題がある。

MOGABGAB 及び THOMAS<sup>1)</sup> は、家兔の皮下に溶血性連鎖球菌を注射して、接種と同時に 6mg/kg/day の Cs 投与を開始し、次いで第3日目から4日間 Pc 10万単位を6時間毎に併用した群では、翌日から血中の菌は陰性となり、死亡率は 30% であつたが、Pc を使用しない群は全例死亡した。Pc 治療を行なう際、その投与量が少なくなつたり、投与開始が菌接種後3日より遅れた時は無効であつたと報告している。

これは軽症感染症に対する Cs の悪影響を除く Pc の投与方法を検討しており、不十分量の Pc 治療に於て Cs 併用が無効であつた点は本実験と同様であるが、Cs の量的検討及び Pc, Cs 相互の投与方法の検討はなされていない。

LUETZENKIRCHEN<sup>6)</sup> は、マウスの腹腔内に連鎖球菌を接種し、これに不十分量から治効量に至る Pc を投与し、更に Cs 計 0.3~0.6 mg per 20 g mouse を併用したが、Pc 単独治療群との間に有意の差が無かつたと報告しているが、これは Cs の投与量が稍々多きに失している傾向があり、且つ使用菌が本実験と異り連鎖球菌であつた為、併用効果が見られなかつたのであろうか。

ILAVSKY 及び FOLEY<sup>6)</sup> は、マウスの腹腔内に C 群連鎖球菌を感染し、油性 Pc 1日 1,000 単位又は Pc を飲料水として1日 1,000 単位与えると、5日間観察で生存率 100%、これに 0.8 mg (40 mg/kg/day) の Cs を3日間併用しても生存率に影響は無かつたが、飲料水として Pc を1日 100 単位の不十分量とすると生存率 15.7% であるのに対し、これに Cs を第1日目に 2.5 mg 次いで2日間 1 mg を併用すると、生存率 87% となり併用効果が認められたと報告している。十分量の Pc 治療の際比較的大量の Cs 併用でも悪影響の見られなかつた点は本実験と一致しているが、Pc の不十分治療の際に Cs の併用効果を認めている点は異り、これは Cs を併用すると死亡時間の遅れる傾向がある為、観察期間の短いことが或程度影響している様に思われる。

JAWETZ<sup>7)</sup> は、マウス及び家兔に *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* を筋肉内に接種し、抗生剤としては Pc, ストレプトマイシン, クロールテトラサイクリン, 副腎ステロイドとして Cs を使用して実験している。

その結果、1日 0.15 mg (10 mg/kg/day) の Cs を5日間、感染 24時間前より投与したものでも、感染 5~6時間後より同時に抗生剤と併用したものでも、抗生剤単独治療に比し明らかに死亡率が高い。又抗生剤と Cs を同時に併用中止した際に Cs の作用が長引く点を考慮し

て、抗生剤を1日多く後迄投与してみたが、Cs の悪影響は打消されなかつた。

接種菌量多量の際には大量の抗生剤を使用しても、1日 0.15 mg 5日間の Cs 併用により悪影響があるが、菌量少量の時は、抗生剤が大量投与されれば Cs の悪影響が無く、少量の抗生剤では効果が無い。又少量の Pc で治癒せしめ得る様な弱毒化した *Streptococcus* による軽症感染症に於て、Cs を併用すると悪影響があり、これは有効 Pc 量の 25 倍の大量を投与して治療しても、この悪影響を除くことが出来なかつたと報告している。

JAWETZ の使用した Cs 量は稍々大量長期であり、その為 Cs の併用効果が判然としなかつたものと思われるが、その他、感染菌の相異、Pc 治療法の相異等も実験成績に影響するのであろう。

しかし、殺菌性抗生剤では Cs の悪影響が少く、静菌性抗生剤では Cs によつて著明に治療効果が阻害されるが、これも大量を使用すれば殺菌性抗生剤の如く Cs の悪影響が少くなる”と述べている点は、著者の本実験並びに当教室 吉川<sup>21)</sup>(未発表)のテトラサイクリン及びロイコマイシンを用いての実験によつても、同様の傾向が認められた。

以上、諸家の報告の結果は種々で、必ずしも一致しないが、これは先にも述べた如く、動物実験上種々の因子が複雑に影響する為であろう。しかし乍ら諸家の実験に於ては、一般に Cs の使用量が多きに失する傾向があり、且つ Pc 及び Cs 相互の投与方法の検討が不十分である様に思われる。

著者の実験に於て、不十分量の Pc 治療では、Cs 量の如何に拘らず併用効果は認められなかつたが、比較的十分量の Pc を Cs より1日多く後迄投与すれば、2.5 mg/kg/day の Cs 投与にて併用効果が認められた。

動物実験の成績をそのまま臨床的に応用し得るものには無いが、感染症に於て、殺菌性抗生剤を十分量長期、Cs 投与より後迄使用すれば、少量の Cs 併用による悪影響は全く認められず、その抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗中毒作用、抗ショック作用、解熱作用等によつて、良効果を期待し得るものと思惟される。

## V. 結 語

著者は、マウスを用いてその実験的肺炎球菌感染症のペニシリン治療に及ぼすコーチゾン併用の影響を検討し、以下の結果を得た。

(1) 比較的十分量のペニシリン治療に於て、ペニシリンをコーチゾンより1日多く後迄使用すれば、2.5 mg/kg/day のコーチゾン投与により併用効果が認められた。より大量の 25~250 mg/kg/day のコーチゾンを併用しても悪影響は無いが、併用効果は認め難い。

(2) 比較的十分量のペニシリン治療に於ても、コーチゾンをペニシリンより1日多く後迄投与すると、2.5 mg/kg/day 以下の量のコーチゾンを併用効果は認められず、250 mg/kg/day の大量のコーチゾン併用では悪影響があり、死亡率が有意に増加した。

(3) 不十分量のペニシリン治療に於ては、コーチゾンの併用効果は全く認められなかつた。

(4) 感染前コーチゾン投与による影響は、ペニシリンの比較的十分量及び不十分治療に関せず、判然としなかつた。

御指導御校閲を賜つた恩師 三方一沢教授に深甚なる感謝の意を捧げる。また終始御鞭撻御指導を賜つた勝正孝講師に深謝する。

#### 文 献

- 1) MOGABGAB, W. J. & THOMAS, L.: The effect of cortisone on bacterial infections. *J. Lab. & Clin. Med.* 39: 271, 1952.
- 2) GLASER, R. T. & LOEB, L. H.: Effect of combined cortisone and penicillin therapy on experimental Streptococcal pneumonia. *J. Clin. Invest.* 31: 631, 1952.
- 3) JAWETZ, E.: The influence of cortisone on the efficacy of antibiotic therapy of experimental infection. *J. Clin. Invest.* 32: 578, 1953.
- 4) ROBINSON, H. J., MASON, R. C. & SMISS, A. L.: Beneficial effects of cortisone on survival of rats infected with *D. pneumoniae*. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 84: 312, 1953.
- 5) ILAVSKY, J. & FOLEY, E. J.: Observations on antibiotic treatment of bacterial infection of cortisone-treated mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 84: 211, 1953.
- 6) LUETZENKIRCHEN, A.: Kombinierte Cortisone-Penicillin Behandlung der experimentellen Streptokokken Infektion. *Klin. Wschr.* 31: 895, 1953.
- 7) JAWETZ, E.: Effect of cortisone on therapeutic efficacy of antibiotics in experimental infections. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 93: 850, 1954.
- 8) ESPLIN, D. W. & MARCUS, S.: Relationship between antibacterial action of penicillin and mouse host defenses in systemic pneumococcus infection. *Antib. & Chemo.* 4: 423, 1954.
- 9) JAWETZ, E., MERRILL, E. R. & CHANDLER, L.: Limited beneficial effect of cortisone in experimental Klebsiella infections of mice treated with chlortetracycline. *Antib. & Chemo.* 5: 643, 1955.
- 10) KASS, E. H., INGBAR, S. H. & FINLAND, M.: Effect of adrenocorticotrophic hormone in Pneumoniae: Bacteriological and serological studies. *Ann. Int. Med.* 33: 1081, 1950.
- 11) JAHN, J. P., BOLING, L., MEAGHER, T. R., PETERSON, H. H. & THOMAS, G.: The combination of ACTH-cortisone-hydrocortisone with antibiotics in the management of overwhelmingly severe infections. *J. Pediat.* 44: 640, 1954.
- 12) KINSELL, L. W. & JAHN, J. P.: Combined hormonal-antibiotic therapy in patients with fluminating infections. *Arch. Int. Med.* 96: 418, 1955.
- 13) MIKATA, I.: Experimental bacterial endocarditis with special reference to clinical aspects. *The Japanese Circulation J.* 21: 297, 1957.
- 14) 勝正孝, 立石圭一: 感染症に対する副腎ステロイドと抗生剤の併用。ホルモンと臨床 5: 1037, 昭 32.
- 15) 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, 1958.
- 16) 三方一沢, 勝正孝, 大貫寿衛, 滝島慧, 黒川達也, 三木数三, 松井孝治, 田中剛二, 榎本新市, 朝倉宏, 野添昇, 武石展代, 野村清通: 家兎皮内肺炎ペニシリン治療に及ぼすコーチゾンの影響について。Chemotherapy 6: 308, 1958.
- 17) 三方一沢, 勝正孝, 水谷亦男, 立石圭一, 蔵原惟恭, 吉川達男, 柳沢松男, 福庭亮, 関孝和, 石尾典久, 木村武: マウスの実験的肺炎球菌感染症に対するペニシリン, コーチゾン併用療法の影響について。Chemotherapy 6: 309, 1958.
- 18) 立石圭一: 実験的細菌性心内膜炎の研究 (Cortisone の影響, 特に発症に関して)。ホルモンと臨床 6: 430, 昭 33.
- 19) 中川圭一, 佐藤義雄: 急性感染症に対する抗生物質と副腎皮質ホルモン併用療法に関する実験的研究。Chemotherapy 5: 195, 1957.
- 20) 真下啓明: 抗生物質と抗炎症ホルモン併用の意義。Chemotherapy 6: 259, 1958.
- 21) 吉川達男: 未発表。
- 22) 三方一沢, 勝正孝, 大貫寿衛, 滝島慧, 水谷亦男, 黒川達也, 蔵原惟恭, 吉川達男, 柳沢松男, 福庭亮, 榎本新一, 野村清通, 大久保宏: 家兎皮内肺炎のペニシリン治療に及ぼすコーチゾンの影響について, 第2報。Chemotherapy 7: 34, 1959.