

急性感染症に於ける抗生物質と副腎皮質ホルモンの併用療法に
関する実験的研究 第1報

佐 藤 義 雄

東大分院内科 (主任 小林太刀夫教授)

(昭和 34 年 5 月 22 日受付)

緒 言

一般に感染症に於ては副腎皮質ホルモンの単独投与が生体の防禦機能を低下せしめて、感染成立を助長し且つ症状を増悪することは 1949 年の第 1 回 Clinical ACTH Conference 以来知られ、近くは THOMAS¹⁾ の研究に詳述されている。他方、この際抗生物質と副腎皮質ホルモンの併用療法が救命的な治療効果をもたらした臨床例も多数報告がある^{2,3)}。GLASER⁴⁾、JAWETZ⁵⁾、ROBINSON⁶⁾ 等は動物実験でもこの事実を認めている。又 KASS 等⁷⁾ は感染症を副腎皮質ホルモンについて多くの報告をまとめ之を総説している。

しかし、この併用効果は症例の選択、副腎皮質ホルモンの投与量、治療開始の時期等に影響されると考えられるが、これらの問題について未だ明確な説明がなく又作用機序も不明の点が多い。

茲に於いて著者は実験的急性感染症に対してペニシリン (Pc と記す) とコルチゾンの併用療法を行ない、これらの点に若干の検討を加えたので、この成績について述べる。

実験材料並びに実験方法

1. 菌 株 肺炎球菌 I 型で LD₅₀=10^{-8.5} の発病力を有するものを使用した。本菌の Pc 感受性は 0.03

単位 (u と記す)/cc であつた。菌液は 10% 血清ブイヨン 37°C 18 時間培養の培養液を原浮遊液 (10° と記す) として、之を 10 倍稀釈し 10⁻¹~10⁻⁶ の稀釈菌液を作製して用いた。実験には主に雌性マウス DD 系 15~20g のものを使用した。感染方法は菌液 0.25 cc を腹腔内に注射して行ない、実験的急性菌血症を惹起せしめ実験の対象とした。

2. 治療 実験

(1) Pc 単独療法 Pc は市販 Pc-G カリウムを所要の単位が 0.2~0.4 cc 中に含まれるように滅菌蒸留水で溶解、感染後 4 時間で治療を開始し毎日 1 回腹腔内に注射した。

(2) 副腎皮質ホルモン併用療法 市販の醋酸コルチゾン (Cort. と記す) を所要の量が 0.2~0.4 cc 中に含まれるように滅菌生理的食塩水で稀釈し、毎日 1 回 Pc 腹腔内注射後大腿皮下に注射し 4 日間併用した。

(3) 観 察 マウスは 1 群 5 匹として観察した。Pc 単独治療群には無処置対照群を、Pc-Cort. 併用治療群には Pc 単独、Cort. 単独治療群と無処置対照群を必ず置いた。観察期間は感染後 10 日間として斃死したマウスは心血中の細菌を確認した。10 日以上生存したものは一応生存とみなした。治療効果の判定は生存率、平均生存日数をその指標とした。

実験 成績

1. 各種菌量感染に於ける Pc 単独治療

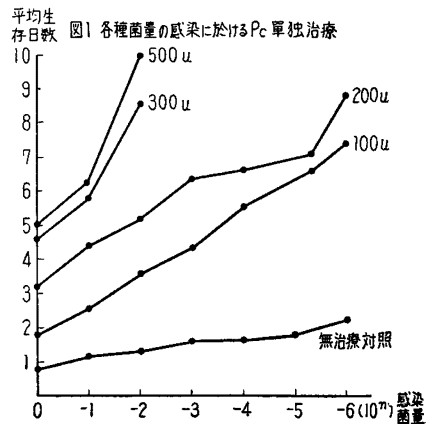


表 1 各種菌量の感染に於ける Pc 単独治療

感染菌量	Pc (u)	生存数	死亡数	平均生存日数
10 ⁻³	200	2	3	6.2
	100	2	3	4.4
	0	0	5	1.6
10 ⁻⁴	200	2	3	6.4
	100	2	3	5.6
	0	0	5	1.6
10 ⁻⁵	200	3	2	7
	100	3	2	6.6
	0	0	5	1.8
10 ⁻⁶	200	4	1	8.8
	100	3	2	7.4
	0	0	3	2.2

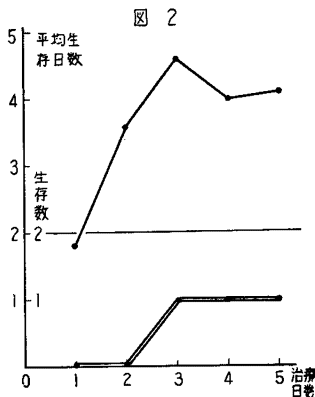
10⁰~10⁻⁶ の各感染菌量群に於いて Pc 1 日量 500, 300, 200 及び 100 u の 4 段階で単独治療した各群の結果は表 1 に一括した。図 1 に示すように、感染菌量の大きな 10⁰ 及び 10⁻¹ の両感染群では 300~500 u の Pc 高単位単独治療により平均生存日数 6.2 日以下、且つ生存率 2/5 以下の成績で 100 u の Pc 量では全く救命効果はない。10⁻² 以下の比較的稀薄な感染菌量の感染では Pc 500~300 u の単独治療により平均生存日数 8.6 日以上生存率 4/5 以上の効果が見られ、200 u の Pc 量は最小治療量と認められる成績を得た。

2. Pc 単独治療期間の検討

10⁻¹ の菌量を以つて感染したマウス 6 群に Pc 1 日量 200 u を用いて実験した。対照無処置群には生存無く、平均生存日数は 1.2 日である。Pc 単独で治療した日数を 1, 2, 3, 4 及び 5 日間とした 5 群に於ける成績は表 2, 図 2 に示すように、治療 4 日間以上の群はその効果に余り差が見られなかつたので Pc 単独療法の期間を 4 日間と定めた。

表 2 Pc 治療期間

治療日数	生存数	死亡数	平均生存日数
1	0	5	1.8
2	0	5	3.6
3	1	4	4.6
4	1	4	4
5	1	4	4.2



3. 各種菌量の感染に於ける Pc-Cort. 併用治療

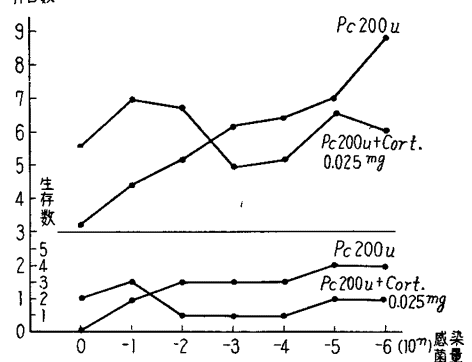
10⁰~10⁻⁶ の各感染菌量を接種したマウス群に Pc 1 日量 100 及び 200 u に Cort. 0.025 mg の併用治療を行なつた結果は表 3 に示す通りである。

(1) Pc 200 u-Cort. 0.025 mg 併用治療 図 3 に見られるように 10⁰ 及び 10⁻¹ 感染群では Pc-Cort. 併用効果が著明で、Pc 単独療法で生存せしめ得ないのによく救命生存せしめている。注目すべき点は 10⁻⁸ 以下の

表 3 各種菌量の感染に於ける Pc-Cort. 併用治療

治療	効果	感染菌量						
		10 ⁰	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
Pc 200 u + Cort. 0.025 mg	生存数	2	3	1	1	1	2	2
	死亡数	3	2	4	4	4	3	3
	平均生存日数	5.6	7	6.8	5	5.2	6.6	6
	生存率	2/5	3/5	1/5	1/5	1/5	2/5	2/5
Pc 100 u + Cort. 0.025 mg	生存数	0	0	0	1	1	2	2
	死亡数	5	5	5	4	4	3	3
	平均生存日数	1.2	2.4	3.4	4	4.8	5.6	6.2
	生存率	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	2/5	2/5

図 3 各種菌量の感染に於ける Pc 単独治療と Pc-Cort. 併用治療の効果の比較(1)



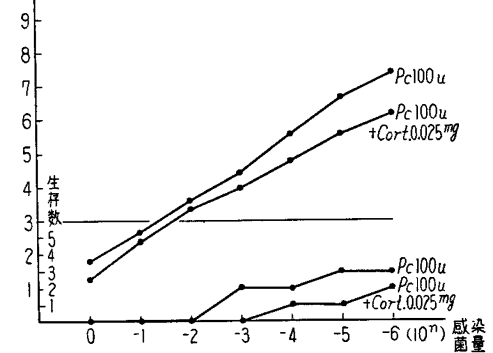
菌量の感染では Pc 単独治療が併用治療効果が優れていることである。

(2) Pc 100 u-Cort. 0.025 mg 併用治療 図 4 に示すように各種菌量の感染マウス群に於いて Pc 単独療法が Pc-Cort. 併用療法に較べて平均生存日数が延長している。即ちこの場合は併用効果は全く認められない。

4. コーチゾン併用期間の検討

菌量 10⁻¹ を以つて感染せしめて Pc 200 u, Cort. 0.025 mg の併用治療の場合の併用期間を検討した。Cort. 併用期間を 1, 2, 3, 4 及び 5 日間として 5 群に分ち本療法を行なつて得た成績は表 4, 図 5 に表わされ

図 4 各種菌量の感染に於ける Pc 単独治療と Pc-Cort. 併用治療の効果の比較(2)



るように、併用4日に及べばその併用効果があらわれる。尚コーチゾン単独使用群は無処置対照群に比して平

表4 コーチゾン併用期間

併用日数	生存数	死亡数	平均生存日数
1	0	5	1.8
2	0	5	3
3	1	4	5.2
4	4	1	8.6
5	3	2	6.8

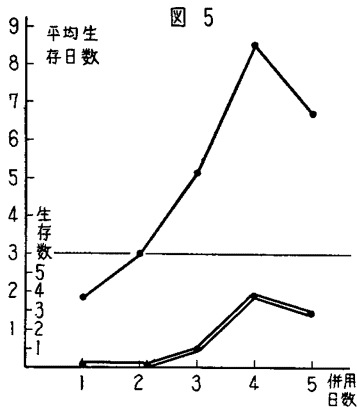
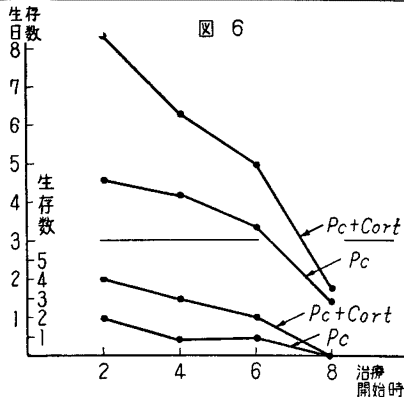


表5 治療開始時と併用効果

治療	感染後(時間)	効果		
		生存数	死亡数	平均生存日数
Pc 200 u + Cort. 0.025 mg	2	4	1	8.4
	4	3	2	6.4
	6	2	3	5
	8	0	5	1.8
Pc 200 u	2	2	3	4.6
	4	1	4	4.2
	6	1	4	3.4
	8	0	5	1.4



均生存日数についてみれば明らかな差はなかつた。

5. 治療開始時間の検討

感染菌量 10^{-1} , Pc 200 u-Cort. 0.025 mg 4日間併用治療の条件で感染後治療開始までの時間の併用効果に及ぼす影響について観察したところ、表5, 図6に示すように、感染6時間後の加療を境として併用効果は見られなくなっている。

6. 併用コーチゾン量の検討

感染菌量 10^{-1} のマウス群に Pc 1日量 100, 200 及び 300 u の3段階の治療で、夫々 Cort. 1日量 0.1, 0.05, 0.025, 0.012 mg の4種の併用治療を組合せて得た成績は表6, 図7に表示するように、Pc 200~300 u の治療では 0.025 mg の Cort. の併用が最適とみられ、0.05~0.1 mg の Cort. の併用はその治療効果が低下している。

7. 重症感染症に於ける Pc-Cort. 併用治療効果の検討

表6 コーチゾン併用量

治療		生存数	死亡数	平均生存日数
Cort. mg	Pc (u)			
0.1	300	1	4	5
	200	0	5	1.2
	100	0	5	1.2
0.05	300	2	3	6.2
	200	1	4	4.2
	100	0	5	2.4
0.025	300	4	1	8.4
	200	3	2	6.4
	100	0	5	2.6
0.012	300	4	1	8.2
	200	1	4	5.2
	100	0	5	3.2

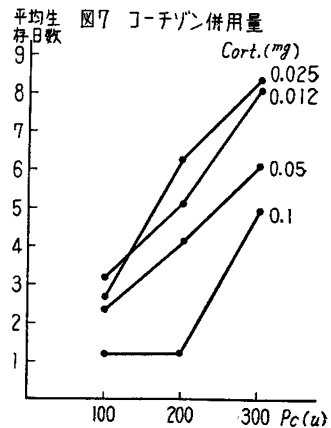
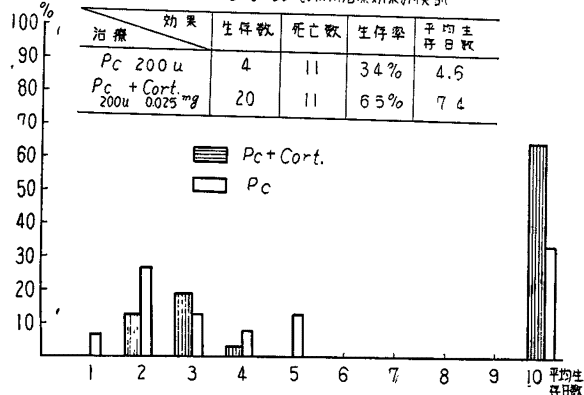


図8 重症感染症に於けるPc-Cort.併用治療効果の検討



以上の成績から感染菌量の多い急性重症感染症の場合に併用効果が認められる傾向を観察したので、感染菌量 10^{-1} 、感染後4時間で治療開始、Pc 1日量 200 u, Cort. 0.025 mg 4日間併用治療の条件のもとでPc単独治療とPc-Cort.併用療法とを比較した。その結果は図8に示すように、Pc単独療法では生存率34%、Pc-Cort.併用療法では65%の成績で、併用治療がPc単独療法の約2倍の救命効果を挙げた。又Pc単独療法の生存日数の分布を見ると1~5日にわたって広く分布しているが、併用療法ではその分布の範囲が狭く、およそ2~3日目に生死が分れている。

考 察

既述のように臨床上抗生物質療法のみで効果を得られない感染症に抗生物質と副腎皮質ホルモン併用療法がよく奏効する症例があることは認められているが、その適応とすべき基準治療方式は確立されていない現状である⁹⁾。かかる意味に於いて動物実験により感染並びに治療条件を吟味し、抗生物質-副腎皮質ホルモン併用療法に再検討を加えた。

JAHN等⁹⁾が重症感染症に対するACTH-Cortisone-Hydrocortisone併用療法の理論と実際について発表しているところによると、原因となるべき病原体の種類には特に検討することなく、唯、病状を“quite ill”と“extremely ill”の2つの場合に分け、前者には短期間、後者には長期間の併用療法を指示しているのみで重症の程度の判定には絶対的な区別をせず主観にまかせている。JAWETZ等⁵⁾の*Klebsiella pneumoniae*をマウス腹腔内接種したChlortetracycline-Cortisone併用治療実験でも、感染菌数、感染後治療開始までの時間の条件を記載したのみで症状の重症度については特に検索していない。著者の今回の実験では感染マウスの症状の程度を感染菌量を以つて数量化し治療効果を比較検討した。Pc

単独治療の結果は比較的感染菌量の少ない 10^{-3} ~ 10^{-6} の場合、金児⁹⁾の成績に一致してPc 1日量 200 u 4日間の治療で相当な救命効果を示し、Cort. 併用の必要がなかった。感染菌量の多い場合 (10^0 ~ 10^{-2}) はPc大量療法を行なつても奏効しにくいので併用療法を行なうことが望ましく考えられた。本実験成績では菌量の比較的少ない感染症ではCort. 併用効果が認められず、却つてPc単独療法より治療効果が劣っている。又Pc 100 u という不完全治療量とコーチゾンを併用した場合も全く併用効果がなかった。これはJAWETZ⁵⁾の実験的亜急性感染症に於いて minimal curative dosis 或は subcurative dosis の抗生物質とコーチゾンを併用すると逆に抗生物質の効果を阻害するという報告と一致するもの

と思われる。以上の点から考慮して感染症にコーチゾンを併用する際には十分な治療量の抗生物質を同時に投与する要がある。

JAHN等⁹⁾はコーチゾンを臨時的に併用する時には短期間使用で1~4日、長期間使用では7日間、1日量 ACTH 20 u, コーチゾン 300 mg を限度として漸減的に併用した。ホルモン使用中又は使用中止後少くとも3日間抗生物質を引続いて投与することは欠くべからずとして強調した。WISSEMAN等¹⁰⁾は腸チフスに2~3日間で総量 500 mg 使用している。

さきにROBINSON等⁶⁾は肺炎球菌の感染実験で併用コーチゾン量に一定の適量があることを指摘したが、JAWETZ等⁵⁾もこの事実を認め、併用効果を上げるには適量の問題のあることを主張している。即ち 1 mg/kg/day 4~5日の併用で最高の効果がみられ、3~12 mg/kg/day の大量では感染を増悪し死亡率を高めている。換言すればその適量は感染症を悪化せしめる最小量の 1/3~1/12 であるという。ROBINSON等⁶⁾によればそれは 1/4~1/8 であるとしている。著者の今回の実験成績ではマウスの体重 1匹 20 g として、その治療効果が認められたのは1日1回量 0.025 mg 併用時であつた点から換算すると 1.25 mg/kg/day のコーチゾン量となる。2.5~5 mg/kg/day の併用では投与Pc量をいかに増加しても併用効果は認められず、反対に死亡率を高める結果を得て、併用コーチゾンには適量があること、又使用期間をなるべく短縮すべきであることを再認識した。

治療成績はJAWETZ⁵⁾の報告によると抗生物質単独治療で生存率 56% の時に併用治療で 96% の成績を発表しているが、本実験成績ではPc単独治療 34%、Pc-Cort. 併用療法時 65% の結果である。これは両者の実験条件が異なるため、このような差があるものと考える。

抗生物質-副腎皮質ホルモン併用療法の治療効果の作

用機転については諸説が唱えられている。その解明には THOMAS¹⁾ が感染個体に対するコーチゾン単独投与時の生体防禦機能低下の機構に関して分析した仮定が参考となる。即ち、(1) 病原体そのものに対する作用 (増殖を刺戟する)、(2) 白血球に対する作用、(3) 抗体産生抑制作用、(4) 抗炎症作用、(5) 血清諸成分に対する作用、(6) 網内系細胞に対する抑制作用、の6つに就いてである。本併用治療効果の作用機転も上記の諸項目に対して適量のコーチゾンがいかなる作用態度を示すかを再検討するのも問題解明の一手段と思われる。JAWETZ 等は (1) 感染時に特に要求されるコーチゾンの補給、(2) 喰菌作用の増強、(3) 抗菌体内毒素作用 (特にグラム陰性菌) を考え、又 JAHN 等は (1) 抗炎症作用 (臨床症状の改善)、(2) 抗体産生抑制作用、(3) 病原菌増殖の抑制、を想定される作用機序の一部の要因として文献にもとづいて討論しているが、要するに諸家の説は未だ一致に到らず問題の解決は今後に残されている。

結 論

1. マウスの実験的急性感染症(肺炎球菌 I 型菌血症)に於いてペニシリン-コーチゾン併用療法を行ない、感染菌量の異なる重症感染の場合にその併用効果を認めた。

2. 併用-コーチゾンには適量があり、その量は1日量 1.25 mg/kg 4日間の使用が最高の効果を示した。過量のコーチゾン投与は却つて治療効果を低下せしめた。

3. 副腎皮質ホルモン併用時は十分な抗生物質の投与が肝要である事を実験成績により確認した。

摺筆するに当り、御指導、御校閲を賜つた恩師 坂本前教授並びに小林教授に深甚の謝意を表し、更に御鞭撻、御協力戴いた中川助教授に感謝する。

(本論文要旨は第5回日本化学療法学会総会に発表した。)

文 献

- 1) THOMAS, L.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 56: 799, 1953; Ann. Rev. Med., 3: 1, 1952.
- 2) SPINK, W. W.: Ann. Int. Med., 43: 685, 1955.
- 3) JAHN, J. P., *et al.*: J. Pediat., 44: 640, 1954.
- 4) GLASER, R. J., *et al.*: J. Lab. & Clin. Med., 38: 363, 1951.
- 5) JAWETZ, E., *et al.*: Antibiotics & Chemotherapy 5: 643, 1955; Arch. Int. Med., 93: 850, 1954; Science, 118: 549, 1953.
- 6) ROBINSON, H. J., *et al.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., 84: 312, 1953.
- 7) KASS, E. H., *et al.*: Ann. Rev. Med., 8: 1, 1957.
- 8) 三方一沢, 等: 日医会誌, 38: 294, 1957.
- 9) 金児克巳: J. Antibiotics, Ser. B 6: 221, 1953.
- 10) WISSEMAN, C. L., *et al.*: J. Clin. Invest., 33: 264, 1954.