

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2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

急性感染症に於ける副腎皮質ホルモンの投与については、SPINK¹⁾、KASS 等²⁾、WORMS³⁾が諸家の臨床並びに動物実験の研究報告をまとめて詳しく論述している。即ち或る限られた重篤な症例に適量の副腎皮質ホルモンを十分な抗生物質と併用した場合のみ治療効果が認められ、一般的に応用することはできないという。著者もさきに動物実験を行ない、マウスにグラム陽性菌である肺炎球菌 I 型を感染せしめた急性菌血症に対して殺菌的な (bacteriocidal) ペニシリンとコーチゾンを併用しその効果を検討し之を報告した⁴⁾。

このコーチゾンの併用治療効果が抗生物質の作用態度 (殺菌的及び静菌的 bacteriostatic)、又感染菌の種類 (グラム陽性及び陰性) による異同の有無を検討することは、その作用機序を考究する上に 1 つの手掛りとなるものと考えられる。前者に対する実験として静菌的な作用を持つテトラサイクリンとコーチゾンの併用治療を前報告した時と同様の実験条件で行ない、後者に対する実験としてグラム陰性菌である *Salmonella enteritidis* をマウスに感染せしめた急性菌血症に静菌的なクロラムフェニコールとコーチゾンの併用治療実験を行なった。

次にその作用機序として SPINK¹⁾によると、感染症の中毒症状の改善、抗炎症作用、抗生物質過敏症に対する作用を挙げ、KASS 及び FINLAND²⁾ は感染時の副腎機能不全、抗菌体内毒素作用、血管系虚脱に対する Vasopressor agents としての作用を考えている。JAWETZ 等⁵⁾ は感染時の副腎機能不全、喰菌作用の増強、抗菌体内毒素作用を論じ、又 JAHN 等⁶⁾ は抗炎症作用、抗体産生抑制作用、病原菌増殖の抑制を想定している。このように作用機序の問題に関して多くの説があるが、コーチゾンの抗毒素作用は最も実際の要因の一部と思われるので、*Salmonella enteritidis* 菌体内毒素を用い、その抗菌体内毒素作用についても動物実験を行なった。

以上の問題について実験を行ない若干の所見を得たのでここに報告する。

実験材料及びに実験方法

1. 菌 株 : 肺炎球菌 I 型, $LD_{50}=10^{-8.5}$ の発病力を有しテトラサイクリン (TC と記す) 感受性は 0.31

mcg/ml のものと *Salmonella enteritidis* (*Salm. enter.* と記す), $LD_{50}=10^{-6.5}$ の発病力を有しクロラムフェニコール (CM と記す) 感受性は 1.56 mcg/cc のものを使用した。菌液は肺炎球菌では 10% 血清ブイオンで、*Salm. enter.* ではブイオン 37°C 18 時間培養の培養液を原培養液 (10° と記す) とし、又それを 10 倍稀釈して 10^{-1} より 10^{-6} までの稀釈液を作製し適宜これを用いた。実験動物は主として雄性マウス DD 系 15~20 g 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. 菌体内毒素 : *Salm. enter.* の菌体から BOIVIN 法により抽出した粗製菌体内毒素を使用した。所要の毒素量が 0.2~0.4 cc に含まれるよう滅菌蒸留水に溶解浮遊し腹腔内に注射した。

3. 治療 実験 :

(1) TC, 市販のアクロマイシン静注用のものを滅菌蒸留水で所要の単位が 0.2~0.4 cc 中に含まれるように溶解し、感染後 4 時間にして治療を開始した。

(2) CM, クロロマイセチン原末を滅菌 20% プロピレングリコール水溶液に所要の単位が 0.2~0.4 cc 中に含まれるように溶解し、感染後 3 時間にして治療開始し毎日 1 回腹腔内に注射 4 日間治療した。20% プロピレングリコール水溶液は 0.4 cc 腹腔内注射で全く毒性のないことを確認した。

(3) コーチゾン (Cort. と記す), 市販の醋酸コーチゾンを所要の量が 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、感染治療実験の時は TC 又は CM 注射後大腿皮下に注射 4 日間併用し、抗菌体内毒素実験では 0.5 mg を毒素注射前 1 時間以内に注射した。

4. 観 察 : 感染治療実験では抗生物質単独治療群には無処置対照群を、抗生物質-Cort. 併用治療群には抗生物質単独治療群, Cort. 単独投与群並びに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救命とみなした。治療効果の判定は生存率と平均生存日数をその指標とした。抗菌体内毒

素実験の治療効果の判定は生存率と死亡マウスの平均生存時間とをその指標として行なつた。

菌体内毒素実験では Cort. 使用群には必ず菌体内毒素注射群を対照として置いた。効果の判定は生存率及び死亡マウスの平均生存時間を以つてその指標とした。

実験成績

1. 肺炎球菌I型感染症に於ける TC-Cort. 併用治療実験

(1) 各種の菌量感染に於ける TC 単独療法

10⁰~10⁻⁶ の各種菌量感染群に於いて TC 1 日量 5, 3, 2, 1, 0.5 及び 0.25 mg の 6 段階で単独治療した各群の結果は表 1, 図 1 に示すように, 10⁻¹ の菌量感染で 5 mg, 10⁻² の場合 3 mg, 10⁻³~10⁻⁶ の場合には TC 夫

夫 1 日量 2~0.5 mg の投与によつて十分救命生存せしめ得る治療成績を挙げた。菌量の極めて大なる 10⁰-感染の場合には 5 mg の TC を投与するも生存率 4/6, 平均生存日数 7.3 日の成績で単独療法のみではその効果に限界があることを示す。次に 10⁻¹, 10⁻² の感染菌量に対しては TC 2~1 mg 10⁻³, 10⁻⁴ の場合には 0.25 mg の TC 投与では不完全な治療量という結果になつた。

(2) 肺炎球菌I型感染症に於ける TC-Cort. 併用療法。

各種菌量接種の感染症に 3, 2 及び 0.25 mg の TC と Cort. 1 日量 0.025 mg を 4 日間併用した治療成績は表 2, 図 2 に示すように, 10⁰~10⁻² の極めて大なる菌量を以つて感染せしめた重症感染症では対照群に比して明らかに生存率が高く平均生存日数が延長している。10⁻³, 10⁻⁴ の菌量を以つて感染せしめた場合には併用効果は認められなかつた。

2. *Salm. enter.* 感染症に於ける CM-Cort. 併用治療実験

(1) CM 単独療法

10⁰ 及び 10⁻⁴ の菌量を以つて感染せしめ, 夫々 5, 3, 2, 1, 0.5 及び 0.25 mg

表 1 肺炎球菌I型各種菌量感染時の TC 単独療法

菌量	TC (1日量) (mg)	効 果			菌量	TC (1日量) (mg)	効 果			
		生存数	死亡数	平均生存日数			生存数	死亡数	平均生存日数	
10 ⁰	5	4	2	7.3	10 ⁻⁸	2	5	1	8.6	
	3	2	4	6		1	4	2	7.8	
	2	1	5	5.2		0.5	3	3	6.7	
	1	0	6	2.4		0.25	2	4	5.2	
	0.5	0	6	1.5		0	0	6	1.8	
	0	0	6	<1						
10 ⁻¹	5	5	1	8.8	10 ⁻⁴	2	6	0	10	
	3	4	2	7.8		1	5	1	8.8	
	2	2	4	6.1		0.5	4	2	7.8	
	1	1	5	5.1		0.25	3	3	6.4	
	0.5	0	6	2.5		0	0	6	2	
	0	0	6	1.3						
10 ⁻²	5	6	0	10	10 ⁻⁵	1	6	0	10	
	3	5	1	9		0.5	5	1	9.1	
	2	4	2	7.8		0.25	4	2	8	
	1	3	3	6.3		0	0	6	2.1	
	0.5	1	5	4		10 ⁻⁶	0.5	6	0	10
	0	0	6	1.6			0.25	5	1	9.2
					0	0	6	2.3		

表 2 肺炎球菌I型感染症に於ける TC-Cort. 併用療法

感染菌量	治療法 TC mg	効 果	TC+Cort. 0.025 mg			TC		
			生存数	死亡数	平均生存日数	生存数	死亡数	平均生存日数
10 ⁰	3		5	1	8.5	2	4	6
	2		4	2	7.5	1	5	5.2
10 ⁻¹	2		5	1	8.8	2	4	6.1
10 ⁻²	2		5	1	8.4	4	2	7.8
10 ⁻³	0.25		2	4	5.6	2	4	5.2
10 ⁻⁴	0.25		3	3	6.3	3	3	6.4

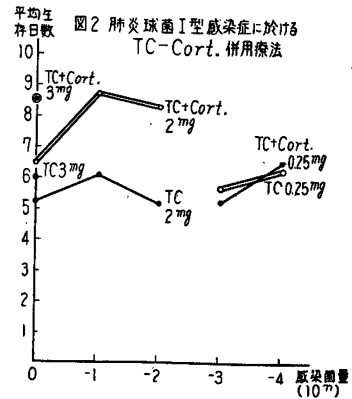
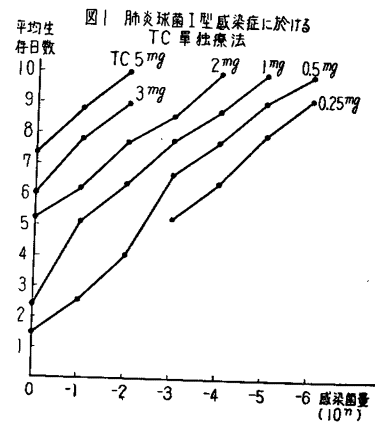
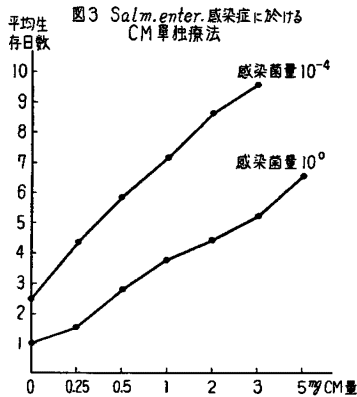


表 3 *Salm. enter.* 感染症に於ける CM 単独療法

菌量	CM (1日量) (mg)	効 果		菌量	CM (1日量) (mg)	効 果	
		生存率	平均生存日数			生存率	平均生存日数
10°	5	6/12	6.5	10 ⁻⁴	3	11/12	9.5
	3	5/12	5.2		2	9/12	8.6
	2	3/12	4.4		1	7/12	7.1
	1	2/12	3.8		0.5	4/12	5.8
	0.5	1/12	2.8		0.25	2/12	4.3
	0.25	0/12	1.5		0	0/6	2.5
	0	0/6	<1				



の CM 単独で治療を行なった成績は表 3, 図 3 にみられるように, 感染菌量が極めて大なる 10° の場合には 1 日量 5 mg の CM の投与によつても生存率 6/12, 平均生存日数 6.5 日で, 単独療法のみでは完全な救命効果をあげることにはできない。10⁻⁴ の菌量を以つて感染せしめた場合は 3 mg の CM の投与により生存率 11/12 の成績で単独投与によつても十分な治療効果を期待出来る結果を得た。

(2) CM-Cort. 併用療法

上記 CM 単独療法の実験成績から CM 投与量を 10° の菌量接種感染時には 3 mg, 10⁻⁴ の菌量の場合は 1 mg とし, これに Cort. 0.05 mg を併用し, 治療効果を検討した結果は表 4, 図 4 に示すようである。10° の菌量を以つて感染, CM-Cort. 療法を行なうと, CM 単独療法では生存率 5/12, 平均生存日数 5.2 日であるが, 併用療法では生存率 9/12, 平均生存日数 8 日となり Cort. 併用効果が認められる。10⁻⁴ の菌量の感染ではその効果は明らかでない。

(3) CM-Cort. 併用時の血中細菌の消長

菌量 10⁻¹ を以つて感染したマウスに CM 2 mg, Cort. 0.05 mg の単独及び併用療法を行い, 無菌操作により心臓穿刺して得た 3% チトラート加血液 0.2 cc を平板寒天に培養し菌数計算を実施した。その結果は図 5 に示す

ようである。即ち Cort. 単独使用時にはやや細菌数が増加する傾向があるが, CM-Cort. 併用時には CM 単独治療の場合に較べて特に細菌数が減少する結果は得られなかつた。

3. *Salm. enter.* 菌体内毒素と Cort. の交互作用
(1) *Salm. enter.* 菌体内毒素の毒力

表 4 *Salm. enter.* 感染症に於ける CM-Cort. 併用療法

菌量	治療 効果	CM		Cort. 0.05 mg	CM + Cort.	対照
		1 mg	3 mg			
10°	生存率		5/12	0/12	9/10	0/10
	平均生存日数		5.2	<1	8.0	<1
10 ⁻⁴	生存率	7/12		0/10	6/12	0/10
	平均生存日数	7.4		1.8	6.7	2.5

図 4 *Salm. enter.* 感染症に於ける CM-Cort. 併用療法

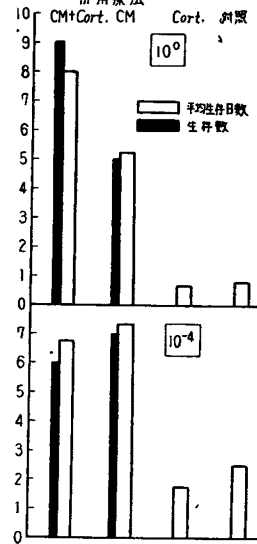


図 5 *Salm. enter.* 菌体内毒素の毒力

毒素量	4 mg	2	1	0.75	0.5
生存率	0/5	0/5	1/5	3/5	5/5
死亡マウスの平均生存時間	10時	15	21	25	-

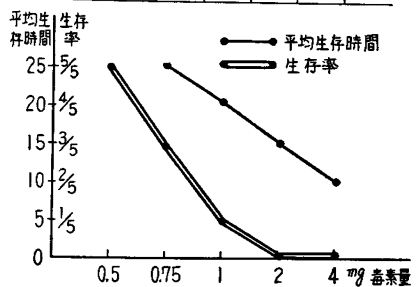


表 5 CM 単独及び CM-Cort. 併用療法に於ける
心山中細菌数

菌量	治療	感染後			治療期間					5	6	10
		1時	2	3	12	24	2日	3	4			
		10 ⁻¹	CM CM+ Cort. 対 照	0	3	50	30	40	10			
					40	45	15	5	0	0	0	0

表 5 に示すように毒素 2mg の腹腔内注射で 100% の致命率、死亡マウスの平均生存時間は 15 時間で、注射後 3~4 時間後よりマウスの毛なみが乱れ、眼瞼より分泌物を出し、目を閉じ、呼吸が促迫し、下痢を来し、動作が鈍くなる。次にチアノーゼが現われ、体温が低下し死亡する。

(2) 菌体内毒素の致命作用に対する Cort. の効果

毒素の腹腔内注射量を 2mg 及び 4mg とし、その致命作用に対し Cort. を 0.25, 0.5, 1 及び 2mg を投与して前処置した場合の効果を観察した結果は表 6, 図 6 に示すようである。0.5mg の Cort. で前処置すると最高の救命効果をあげる。2mg の毒素を注射した時は生存率 14/25, 死亡マウスの平均生存時間 22 時間で 4mg の毒素を注射した時は生存率 4/10, 平均生存時間 18 時間であった。0.25mg, 1mg の Cort. 投与による前処置ではやはり救命並びに延命効果は見られるが、0.5

表 6 菌体内毒素の致命作用に対するコーチゾンの効果

毒素量 効果	2mg		4mg	
	生存率	平均生存時間	生存率	平均生存時間
2mg	0/5	10	0/5	6
1	1/5	19	0/5	12
0.5	14/25	22	4/10	18
0.25	8/25	20	2/10	14
対 照	0/5	15	0/5	10

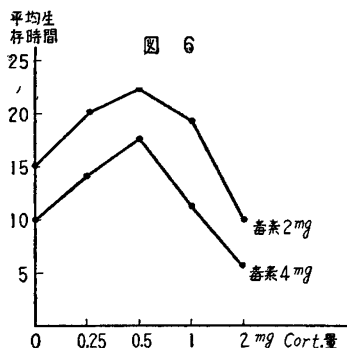
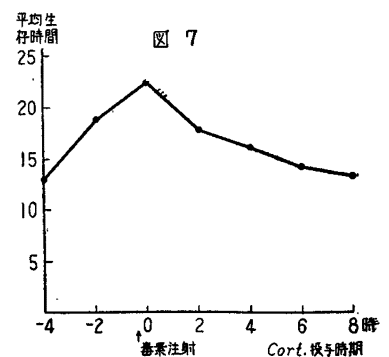


表 7 コーチゾン投与時期と
抗毒素作用

Cort. 投与時期	効果	
	生存率	平均生存時間
毒素 注 射	前 4 時	0/5
	2	1/5
	1~0	14/25
	後 2	3/10
	4	1/5
	6	0/5
	8	0/5
対 照	0/5	15



mg Cort. 投与に較べて著明に低下している。2mg の場合は対照無処置群より更に平均生存時間が短縮している。

(3) Cort. 投与時期と抗毒素作用

Salm. enter. 菌体内毒素 2mg の致命作用に対する Cort. の抗毒素作用とその投与時期との関係について検討した結果は表 7, 図 7 に示すようである。毒素注射前 1 時間又は同時に Cort. を以つて処置した場合に最も強く抗毒素作用が見られ、毒素注射前後 2 時間以上を過ぎるとその作用は殆んど又は全く認められない。

考 察

抗生物質の抗菌作用は発育度と成長の 2 点から殺菌的と静菌的に分類されるが、殺菌的とは抗菌物質の作用を受けた細菌が分裂増殖できず生存能力を失つた場合、静菌的とは再生力の一時的な喪失または再生率の非常に低下を起す場合と定義している⁷⁾。そして両者の相違は質的というよりも量的な性質を持つたものようであるという⁸⁾。

今回の実験で静菌的な TC と Cort. の併用治療効果をマウスの肺炎球菌 I 型感染症に於いて確めた。著者は同様な実験条件で殺菌的な Pc と Cort. の併用効果を認め既に報告した。JAWETZ⁹⁾ は実験的感染症に於いて Cort. が抗生物質の作用を阻害することを観察し、静菌的な抗生物質 (例えば TC, CM 等) の最少治療量又は不完全治療量を Cort. と併用するとこの現象が出現し易いが、殺菌的な抗生物質 (例えば Pc) との併用ではそう顕著ではないという。しかし静菌的な抗生物質でも大量を Cort. と併用すればその阻害作用は受けないという。結局、殺菌的作用といい静菌的作用といい、抗生物質の投与量の問題で本質的な差はないと考えられる。著者の肺炎球菌 I 型の感染実験に於ける Pc 及び TC-Cort. 療法の成績からみると両者の併用効果に著明な差は認められなかつたのは、抗生物質の投与量が相当大量に使用

されている為であると考えられる。

次にグラム陰性菌である *Salm. enter.* をマウス腹腔内に接種，急性菌血症を惹起せしめ抗生物質-Cort. 併用治療実験を行なった結果，明かに Cort. の併用効果が認められた。

臨床的にはグラム陰性菌感染症（腸チフス，ブルセラ症，流行性髄膜炎）に抗生物質と Cort. を併用して有効であった症例は，JAHM⁶⁾，WISSEMAN¹⁰⁾，ROBINSON¹¹⁾，BULKEY¹²⁾等によつて報告されている。グラム陽性菌の感染症に Cort. 併用療法が応用された症例は少なく，ブドウ球菌の心内膜炎¹³⁾，肺結核¹⁴⁻¹⁷⁾等に用いられた報告があるのみであるが，本実験に於いてはグラム陽性である肺炎球菌重症感染症に併用効果が見られた。

WORMS⁹⁾は一般に感染症に対する Cort. 併用の適応として第1に中毒症状のある場合，第2に重篤を意味する限局された炎症のある場合（例えば肋膜炎，腹膜炎，髄膜炎），第3に敗血症性病果のある場合を挙げている。中毒症状改善に Cort. が著効のあることは言を俟たないが，抗生物質-Cort. 併用効果の作用機転の1つとして，抗毒素作用が最も考えられ易い。

まず Cort. が個体に侵入した細菌そのものに作用するのではないことは今回の心臓中細菌の検索の結果によつて確められた。これは CHEDID¹⁶⁾の実験成績と一致する。

云うまでもなく細菌毒素には菌体内毒素と菌体外毒素とがあるが，菌体外毒素に対する Cort. の作用についてはデフテリア菌，ボトリヌス菌，タタヌス菌，ウェルシュ菌，赤痢菌について報告¹⁹⁻²⁴⁾されており，明かな効果は認められていない。

菌体内毒素の致命作用に対して Cort. のよく奏効することは CHEDID 等²⁵⁾，JAWETZ²⁶⁾，THOMAS²⁷⁾，SPINK²⁸⁾等の文献がある。本実験では毒素に対する実験動物の感受性を考慮しなければならないが，犬やモルモットではその効果が認められなかつたという²⁹⁻³¹⁾。毒素の致命量が家兎では余りに多すぎるので感受性のあるマウスを撰んだとする報告もある²⁸⁾。マウスは 15~20 g のものを使用し菌体内毒素の致命量は 0.5~2 mg のものが大部分である。毒素抽出法は明記してある文献は少く，本実験では BOIVIN 法によつて抽出された粗製菌体内毒素を使用した。その成分は細菌表面の liposaccharide と考えられる³²⁾。

抗菌体内毒素作用を示す Cort. 量には適量のあることは本実験によつて確められた。今回は 0.5 mg の Cort. を毒素注射1時間以内に注射した場合に最高の効果をみたが，投与 Cort. 量について検討した文献は見られなかつたが，CHEDID の *Salm. enter.*，SPINK のブルセラの抗毒素実験では夫々 2, 0.5 mg を使用している。

又 Cort. 投与時間の検討を行なった結果，毒素注射前又は同時に Cort. を注射しなければ抗毒素作用が認められなかつたが，これは CHEDID¹⁶⁾，JAWETZ²⁶⁾，SPINK²⁸⁾，KASS⁸⁾等の説と一致する。毒素注射時の Corticosteroid の血中濃度の上昇によつて抗毒素作用があらわれると説明している。

結 語

(1) 肺炎球菌 I 型の実験的重症感染症に於いて，テトラサイクリンコーチゾンの併用治療効果を認めた。

(2) *Salmonella enteritidis* の実験的重症感染症に於いてクロラムフェニコール-コーチゾンの併用治療効果を認めた。

(3) *Salmonella enteritidis* 菌体内毒素のマウスに於ける致命作用に対し適量のコーチゾンが抗毒素作用を示すことを認めた。

(4) 感染症に於けるコーチゾン併用の適応について言及し，その作用機序の点からその抗菌体内毒素作用について考案した。

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6回日本化学療法学会総会に発表した。)

文 献

- 1) SPINK, W. W.: Ann. Int. Med., 43: 685, 1955.
- 2) KASS, E. H., et al.: Ann. Rev. Med., 8: 1, 1957.
- 3) WORMS, R.: Münch. Med. Wschr., 35/1957: 1224.
- 4) 佐藤義雄 本論文第1報。
- 5) JAWETZ, E., et al.: Antibiotics & Chemotherapy, 5: 643, 1955.
- 6) JAHN, J., et al.: J. Pediat., 44: 640, 1954.
- 7) LAMANNA, C., et al.: Basic Bacteriology, 1952.
- 8) DUBOS, R. J.: The Bacterial Cell, 1953.
- 9) JAWETZ, E.: Arch. Int. Med., 93: 850, 1954.
- 10) WISSEMAN, C. L., et al.: J. Clin. Invest., 33: 264, 1954.
- 11) ROBINSON, H. J.: J. Pediat., 47: 770, 1956.
- 12) BULKEY, W.: Brit. Med. J., II: 1122, 1956.
- 13) PHILLIPS, L. V., et al.: Antibiotic Med., 1: 254, 1955.
- 14) DAVIDSON, A. G., et al.: Ann. Int. Med., 38: 852, 1953.
- 15) GOLDING, J. M., et al.: New Engl. J. Med., 254: 1026, 1956.
- 16) HILL, H. M., et al.: Ann. Int. Med., 44: 781, 1956.

- 17) LOVELOCK, F. J., *et al.*: Ann. J. Med., 15 : 477, 1953.
- 18) CHEDID, L., *et al.*: Ann. Institut. Pasteur, 86 : 347, 1954.
- 19) CHEDID, L., *et al.*. *ibid* 84 : 453, 1953.
- 20) BRAINERD, H., *et al.*: Antibiotics & Chemotherapy, 3 : 693, 1953.
- 21) GREENE, H. E., *et al.*: *ibid* 3 : 1121, 1953.
- 22) PARKER, R. T., *et al.*: Amer. J. Med., 14 : 753, 1953.
- 23) ROSENBAUM, P., *et al.*. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 83 : 502, 1953.
- 24) GANLEY, O. H., *et al.*: *ibid.*, 89 : 485, 1955.
- 25) CHEDID, L., *et al.*: Compt. rend., 233 : 713, 1951.
- 26) JAWETZ, E., *et al.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 86 : 716, 1954.
- 27) THOMAS, L., *et al.*. *ibid.*, 86 : 810, 1954.
- 28) SPINK, W. *et al.*. J. Clin. Invest., 33 : 540, 1954.
- 29) BORDEN, C. W., *et al.*: J. Lab. Clin. Med., 42 : 787, 1953.
- 30) BORDEN, C. W., *et al.*: Circulation Res., 3 : 378, 1955.
- 31) REILLY, J., *et al.*: Ann. Méd. 55 : 5, 1954.
- 32) SPOONER, E. T. C.. The Nature of Bacterial Surfaces Symposium of the Society for General Microbiology, 1949.
- 33) KASS, E. H., *et al.*: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 91 : 503, 1956.