

Sulfobenzylpenicillin の効果におよぼす抗血清の影響

伊藤昌子・本間 遜

東京大学医科学研究所細菌研究部

緑膿菌の感染防禦に内毒素およびその抗血清が非常に有効であることは、私共を初めとして数々の報告がある^{1)~5)}。一般に化学療法の効果は最終的には宿主側のさまざまな因子、殊に免疫に強く依存していることは明らかであるが、従来は抗生剤の細菌に対する著しい直接作用のみ注目されて、生体側の防禦機構が決定的に重要な因子であることが、ともすれば忘れられ勝ちであった。このことは白血病や悪性腫瘍の末期にみられる緑膿菌敗血症、免疫機構不全の小児の緑膿菌敗血症に化学療法が全く無力であることでも明らかである。そこで今回は化学療法剤の効果に抗血清がどの程度影響を及ぼしているかについて調べ、生体の防禦機構が重要であることの一端を伺うことにした。従つて使用菌株としては化学療法剤に自然耐性である緑膿菌を特に用いた次第である。緑膿菌は比較的感受性、中等度耐性、高度耐性の3株を用いた。一方、抗生剤としては最近緑膿菌に効力があるとされている合成ペニシリン *sulfobenzylpenicillin* を用いた。

材料および方法

感染に使用した菌株：

Pseudomonas aeruginosa N-18株（血清型3，MIC 25 mcg/ml），P1-Ⅲ株（血清型7，MIC 50 mcg/ml），C-5株（血清型5，MIC >100 mcg/ml）を用い普通寒天培地 37°C，18時間培養したものを PBS で菌浮遊液とし，5% mucin に 1/10 容の割で混ぜ，マウス 1 匹当り 0.5ml 腹腔に接種した。菌接種後 1 週間観察の生死をもつて判定した。

使用抗血清：

緑膿菌加熱死菌をウサギに免疫して，凝集素価が 400 倍以上に上昇したものを採血した。これを吸収し型特異血清としたものである。マウス 1 匹に 0.1 ml 注射し，凝集素価で抗体価を示した。緑膿菌接種の 6 ~ 8 時間あるいは 1 日前に 1 回皮下注射した。

化学療法剤：

Sulfobenzylpenicillin (SB-PC) を用い，生理食塩水に溶かし，緑膿菌接種と同時にマウス 1 匹当り 0.1 ml 1 回皮下注射した。

使用マウス：

ddY/静岡，No. 10，♀，4 ~ 6 週令を用いた。

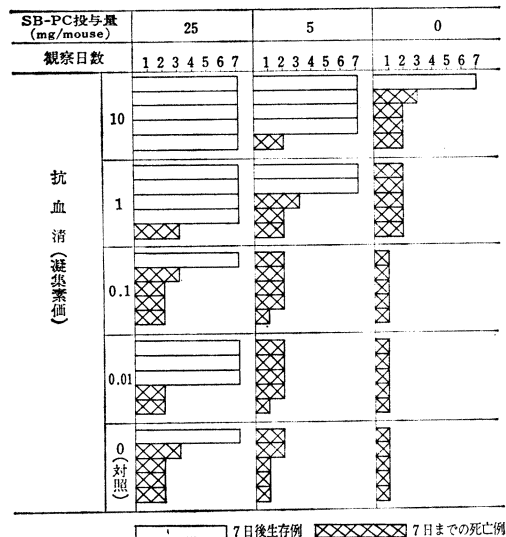
結 果

始めに SB-PC に中等度耐性の株，P1-Ⅲ 株を用い，抗血清と SB-PC の併用効果の有無を調べた。抗血清量は抗血清 7 型を 10 凝集素価投与群，1 凝集素価投与群，0.1 凝集素価投与群，0.01 凝集素価投与群，対照として生理食塩水投与群に分けた。SB-PC 量は 25 mg 投与群，5 mg 投与群，生理食塩水投与群に分けた。接種菌量としては P1-Ⅲ 株の生菌 10^6 個を用いた。

抗血清をそれぞれ皮下注射し，7 時間後に生菌を腹腔接種し，同時に SB-PC を皮下に注射した。なお SB-PC 単独 1 回注射の場合は，P1-Ⅲ 株 10^6 個の菌接種でマウスの感染防禦に要する SB-PC 量は 75 mg であつた。

上記の SB-PC を 25 mg，5 mg を投与した結果は図 1 に示した。抗血清も SB-PC も投与しない群の 5 匹

図 1 SB-PC の効果に及ぼす抗血清の影響
抗血清の投与：感染 7 時間前，皮下注射
感染 株：P1-Ⅲ 株
感染 菌 数： 6×10^6



中生残数 0 に対して，抗血清および SB-PC それぞれの単独投与では効果がない量でも，両者を併用すれば効果がみられた。

次に抗血清投与時間を菌接種の 18 時間前にした。抗血

清7型投与約18時間後にP1-Ⅲ株 10^6 個を接種し、同時にSB-PCを投与した。その結果は図2-1、2-2に示した。抗血清およびSB-PC単独投与より、やはり両者を併用したほうが効果が著しかった。

図2-1 SB-PCの効果に及ぼす抗血清の影響

抗血清の投与：感染18時間前、皮下注射

感染株：P1-Ⅲ株

感染菌数： 3×10^6

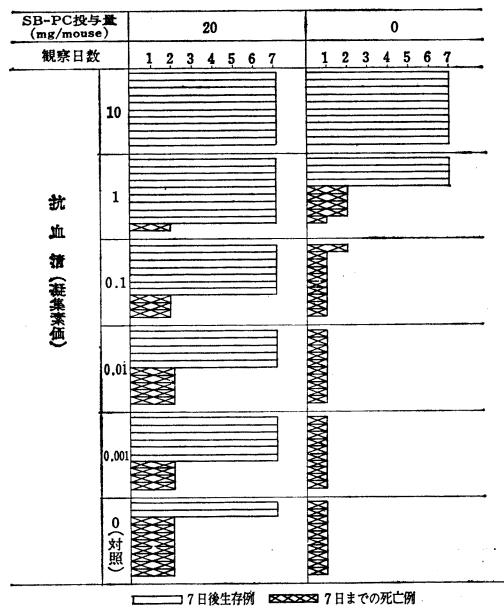
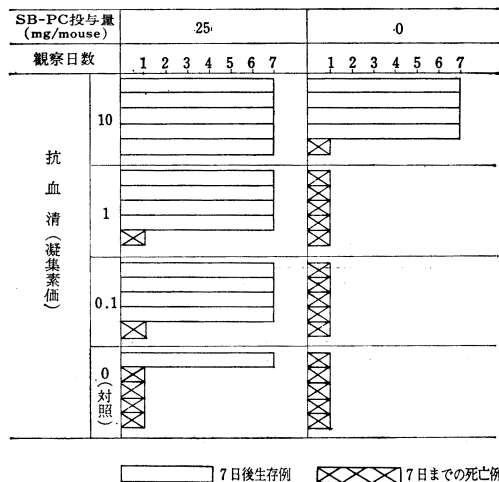


図2-2 SB-PCの効果に及ぼす抗血清の影響

抗血清の投与：感染18時間前、皮下注射

感染株：P1-Ⅲ株

感染菌数： 4.5×10^6



次には使用菌株を加え、緑膿菌としては、SB-PCに比較的感受性のあるN-18株(血清型3)を用いてSB-PCと抗血清の併用効果を調べた。

抗血清3型投与18時間後にN-18株 10^6 個を接種し、同時にSB-PCを投与した。その結果は図3に示した。N-18株はSB-PCに比較的感受性なため、P1-Ⅲ株の場合と等量の抗血清投与に対して、より少量のSB-PC投与で併用効果を得た。

図3 SB-PCの効果に及ぼす抗血清の影響

抗血清の投与：感染18時間前、皮下注射

感染株：N-18株

感染菌数： 6×10^6

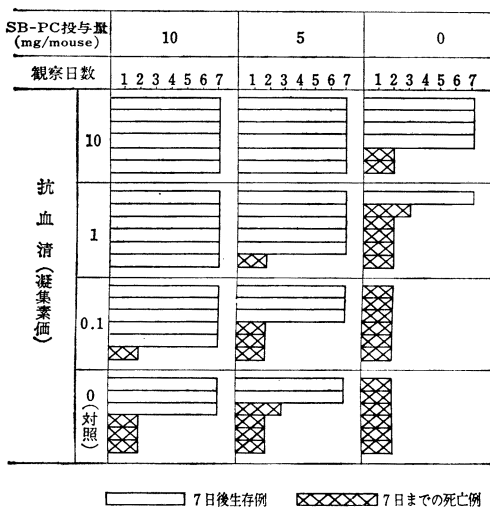
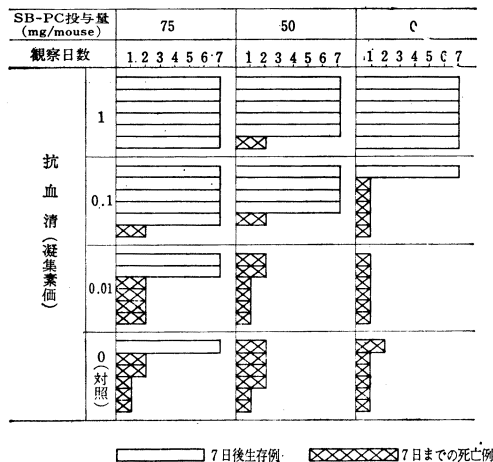


図4 SB-PCの効果に及ぼす抗血清の影響

抗血清の投与：感染18時間前、皮下注射

感染株：C-5株

感染菌数： 1×10^7



更に SB-PC に耐性株 C-5 (血清型 5) を用いて、前記同様の実験を試みた。

抗 5 型血清投与 18 時間後に 菌接種および SB-PC を投与した。C-5 株は菌力が強いので 10^2 個接種した。結果は図 4 に示した。この場合 10^2 個の菌接種で、SB-PC 量は、はるかに多量投与を必要とした。これは C-5 株が耐性であることによると思われる。しかし抗血清はわずかに 1 凝集素価の投与で著しい感染防御効果を示した。従つて抗血清と SB-PC の併用効果は前 2 者ほど著しくはなかつたが、その併用効果は認められた。

考 察

今回の実験で SB-PC の投与を 1 回に限つたが、山崎、土屋⁹⁾等の感染防御実験結果によれば、SB-PC の体外排泄を考慮し、投与回数を 3 回にすればその量は 4 分の 1 になることが示されている。

従つて私共の SB-PC の使用量も 3 回にわけて投与することによつて著しく少なくなることは容易に推測できる。

P1-III 株、N-18 株の菌力は C-5 株にくらべて著しく弱い。また前 2 者にくらべて C-5 株は著しく耐性である。前 2 株の場合 10^6 個の菌を用いたがこの菌量では抗血清 10 凝集素価以上でないとマウスを感染死から防ぐことはむずかしかつた。しかし C-5 株の場合 10^2 個を用いたが、この場合 1 凝集素価で感染防御が成立した。前 2 者の場合 SB-PC と抗血清の併用効果が著しかつたが C-5 株の場合は前者ほど著明でなかつた。これは C-5 株が高度耐性のためかもしれない。

結 論

緑膿菌の感染防御に抗血清が有効であることは私共および他の多くの人々によつて報告されている。しかしこ

れが抗生剤の効果にどの程度影響を及ぼしているかについての実験はない。今回は SB-PC を用い、緑膿菌は MIC が 25 mcg/ml, 50 mcg/ml, >100 mcg/ml の 3 種の株を用いた。マウスの皮下に抗血清の一定量を注射し、1 日後或は 6 時間後に生菌を 5% mucin にまぜて腹腔内に注射した。その直後に SB-PC を 1 回皮下に注射した。その結果 SB-PC 単独投与でも、抗血清単独投与でも感染死を防げない量でも、両者を同時に投与することによつて、著しい感染防御効果をあげることが証明することができた。このことから試験管内で耐性といわれている株でも宿主側の特異抗体の微量の存在によつて抗生剤の効果が現われることが予測される。

C-5 株は小林富二男博士 (興和株式会社東京研究所) より分与されたもので茲に厚く謝意を表する。

文 献

- 1) 細谷省吾, 本間 遜, 林 喬義: 緑膿菌抗原の研究。基礎と臨床 1: 52~58, 1947
- 2) HOSOYA, S.: Y. HOMMA, F. EGAMI & Y. YAGI: On the isolation of antigenic substances from *Pseudomonas aeruginosa*. Japan. J. Exp. Med. 20: 55~68, 1949
- 3) 本間 遜: 緑膿菌々体成分と感染との諸問題。日本臨床 23: 2408~2416, 1965
- 4) MILLICAN, R. C.: *Pseudomonas aeruginosa* infection and its effects in non-radiation stress. Lab. Animal Care 13: 11~19, 1961
- 5) 本間 遜: 緑膿菌に関する最近の知見。総合臨床 19: 2338~2347, 1970
- 6) 山崎俊幸, 土屋皖司: 半合成ペニシリン SB-PC の実験的マウス感染症に対する治療効果について。(私信)

EFFECT OF ANTISERUM ON THE ACTION OF SULFOBENZYL PENICILLIN

MASAKO ITO and YUZURU HOMMA

Department of Bacteriology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

It is known that antiserum is effective for prevention of *Pseudomonas* infection. Studies have been done on the effect of antiserum on the antibacterial activity of SB-PC using 3 strains of *Pseudomonas aeruginosa* against which MIC of SB-PC was 25, 50 and over 100 mcg/ml, respectively.

Mice received antiserum subcutaneously and were challenged intraperitoneally with the live or-

ganism suspended in 5% mucin one day or 6 hours after the administration of antiserum. Immediately after the challenge, SB-PC was given to the mice by the subcutaneous route in a single dose. A significant antiinfectious effect was evidenced by the concomitant administration of antiserum and SB-PC at such doses as do not prevent the death due to the infection in each single use. This indicates a possibility that the antibiotic might be effective *in vivo* against strains resistant *in vitro* if a trace amount of specific antibody is present in the host.