

急性感染症とその化学療法におよぼす非ステロイド性消炎剤の影響についての実験的研究

浅井 俱 和

大阪市立大学医学部第1内科(主任:塩田憲三教授)

(昭和51年2月12日受付)

緒 言

急性感染症の治療は、適切な化学療法によらねばならないことは、改めて言うまでもない。しかしながら、感染に伴う炎症反応が過度に認められる場合には、異常な生体反応を適当に抑えることが治癒を促進させ、また、患者の苦痛をやわらげるためにも必要と認められる場合も存在する。事実、抗生剤と強い抗炎症作用を有する糖質コルチコイドとの併用療法が、臨床的にも、感染症に対してすぐれた効果を認めたとの報告も少なくない¹⁻⁷⁾。

しかしながら、いっぽうにおいて、糖質コルチコイドが宿主生体側に感染防禦機能低下等を惹きおこし、感染の誘発や増悪を招来する危険をもはらんでいる^{8,9)}。

近年非ステロイド性抗炎症剤(以下、消炎剤と略す)が数多く治療に使用されるようになり、急性感染症に対しても、化学療法に併用し、時には消炎剤が単独に投与されることも少なからずおこなわれているのが現状である¹⁰⁻¹⁴⁾。しかしながら、消炎剤投与が急性感染症の経過、ならびにそれに対する抗生剤治療にどのような影響をおよぼすかについての基礎的検討にかんしては、ほとんど知見をみないのが現状であるので、この問題の一部を解明する目的で、抗生剤として penicillin G (以下、PCG と略す) と tetracycline (以下、TC と略す)、消炎剤として bucolome¹⁵⁾ (以下、BCP と略す) と oxyphenbutazone¹⁶⁾ (以下、OPB と略す) を用いて、抗生剤の吸収、排泄、体内分布におよぼす消炎剤の影響、網内系機能および抗体産生能におよぼす影響、ならびに実験的全身および局所感染とそれにたいする抗生剤の効果におよぼす影響について検討を行なった。

I. 抗生剤の吸収、排泄、体内分布におよぼす消炎剤の影響

A 実験対象

体重 150 g 前後の Wistar 系雄性ラットならびに体重 2.0 kg 前後の白色雄性家兎を実験動物として用いた。

B 実験方法

ラットには、以下にのべる方法で背部皮下に granuloma pouch を作製し、その直後から BCP または OPB

を1週間経口投与し、これに PCG または TC を1回筋注して、これらの抗生剤の血清中濃度および granuloma pouch 滲出液中濃度を測定した。いっぽう、granuloma pouch を作製しない未処置のラットに、同じく BCP または OPB を1週間経口投与し、これに PCG または TC を1回筋注して、これらの抗生剤の各臓器内濃度を測定し、抗生剤の吸収、体内分布におよぼす消炎剤の影響を観察した。

家兎には、以下にのべる方法で BCP または OPB を1週間経口投与したのち、PCG または TC を1回静注して、これら抗生剤の吸収、排泄におよぼす消炎剤の影響を観察した。

対照として、上記と同様に granuloma pouch を作製した体重 150 g 前後の Wistar 系雄性ラット、全く無処置の体重 150 g 前後の Wistar 系雄性ラットおよび体重 2.0 kg 前後の白色雄性家兎をそれぞれ消炎剤非投与で用いた。

1. Granuloma pouch 作製法

SELYE¹⁷⁾の方法に準じて、エーテルによる全身麻酔の下に、背部皮下に 2.5 ml の空気を注入し嚢を作製し、この嚢中に 1% にクロトン油を混じたオリーブ油を 1.5 ml 注入したのち、ラットを反転して嚢の内側にクロトン油を充分付着させる。

2. 消炎剤投与方法

BCP または OPB は、0.5% CMC に混じて 0.1 g/ml の懸濁液を作製し、100 mg/kg をラットまたは家兎に食道上部にまで挿入したチューブを用いて、1日1回強制経口投与した。

3. 抗生剤投与方法

ラットには、ほぼ 0.3 ml の滅菌蒸留水に溶解した PCG 15,000 u/kg あるいは TC 50 mg/kg を、pouch 作製後 7 日目に大腿筋肉内に投与した。

家兎には、ほぼ 1 ml の滅菌蒸留水に溶解した PCG 7,500 u/kg あるいは TC 10 mg/kg を、耳静脈から約 2 秒かけて注入した。

4. 資料採取

1) ラット

PCG 投与群では、筋注後1時間目および2時間目に、外腸骨動脈から採血するとともに、pouch を切開して pouch 内容物を採取した。TC 投与群では、筋注後2時間目、6時間目および12時間目に、同様にして血液、pouch 内容物を採取した。

臓器は、PCG 投与群では、PCG 15,000 u/kg 筋注1時間後、TC 投与群では、TC 50 mg/kg 筋注4時間後に、外腸骨動脈から可能なかぎり脱血したのちに開腹し、心、肺、肝、脾、腎を摘出し、同時に抗生剤注射施行と反対側の大腿部の筋肉の一部を採取した。

2) 家 兎

血液はあらかじめ留置した大腿動脈カテーテルから採取した。1回の採血量は約2mlである。PCG 投与群では、抗生剤静注後1/2, 1, 2, 4時間目に、TC 投与群では、抗生剤静注後1, 2, 6, 12時間目に採血した。

採尿は、膀胱内にカテーテルを留置し、流出する尿を採尿ビンに集めた。PCG 投与群では、抗生剤静注直後から2時間後までの尿と、2時間後から4時間後までの尿について、TC 投与群では、抗生剤静注直後から2時間後まで、2時間後から6時間後まで、ならびに6時間後から12時間後までの3つの尿について、抗生剤濃度測定を実施した。

5. 抗生剤力価測定法

抗生剤濃度の測定には、枯草菌 PCI-219 株を検定菌とした重層法¹⁸⁾を用いた。なお本法に用いた培地は pH 7.2 の Heart Infusion Agar (寒天濃度は 0.7%) である。なお標準液は、抗生剤総量を測定するのではなく、その活性値を測定することを目的として、各抗生剤とも pH 7.0 の 1/15 M 磷酸緩衝液にて希釈作製した。

血液は、約2時間室温保存後、2,000回転/分、10分間遠沈し、得た血清を実験終了まで氷室内に保存(最高12時間)し、一括して抗生剤濃度を測定した。なお血清は希釈せず重層した。

尿は、pH 7.0 の 1/15 M 磷酸緩衝液にて20倍および40倍に希釈したのち、重層して前記の抗生剤力価測定法により測定した。

臓器は、被膜、脂肪等をのぞき、濾紙にて軽度圧迫することにより付着血液をなるべく除去したのち、各臓器の4倍量の pH 7.0 の 1/15 M 磷酸緩衝液を加え、ガラスホモジナイザーにて均等に磨砕したのち、約24時間4°Cに放置後、2,000回転/分、10分間遠沈し、上清について抗生剤濃度を測定し、得た値から臓器内抗生剤濃度を計算した。

C 実験成績

1. ラットにおける抗生剤の血清中濃度、granuloma pouch 滲出液中濃度ならびに臓器内濃度におよぼす消

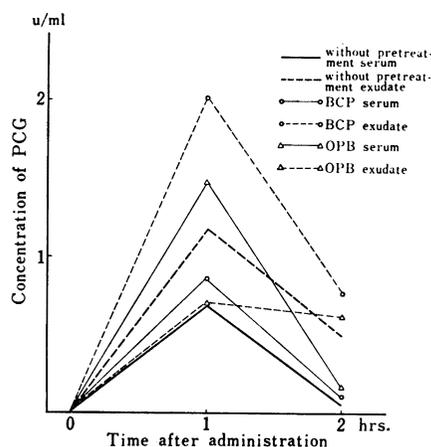
Table 1 Concentration of penicillin G in the serum and granuloma pouch exudate after single intramuscular administration of 15,000 u/kg in rats with or without pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

Time after administration	1 hour		2 hours	
	Serum	Exudate	Serum	Exudate
without	0.56	1.07	0.073	0.44
	0.69	1.47	0.607	0.56
	0.63	1.25	Trace	—
	0.83	1.03		
av.	0.68	1.21	0.047	0.50
BCP	1.52	2.90	0.210	0.72
	1.55	3.90	0.120	0.82
	0.76	1.33	0.114	0.70
	0.36	1.20	0.195	1.00
av.	0.87	2.01	0.128	0.77
OPB	2.95	—	0.420	0.47
	1.78	0.565	0.305	0.78
	0.17	0.58	0.002	0.63
	0.30	0.49	0.080	0.62
av.	1.46	0.696	0.168	0.60

av.: average

(u/ml)

Fig. 1 Concentration of PCG in the serum and granuloma pouch exudate after single intramuscular administration of 15,000 u/kg in rats with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week



炎剤の影響

1) 抗生剤筋注後の血清中濃度および granuloma pouch 滲出液中濃度

Granuloma pouch 作製ラットに抗生剤を投与した場合の血清中濃度と滲出液中濃度を、消炎剤投与ラットと非投与ラットについて測定し、抗生剤の吸収、ならびに滲出液中への移行におよぼす消炎剤の影響を検討した結果、以下の成績を得た。

(i) PCG 15,000 u/kg 筋注後の血清中および granuloma pouch 滲出液濃度

Table 1, Fig. 1 に示すとおり、対照群では、PCG 投与1時間後の血清中濃度は、0.56~0.83 u/ml、平均 0.68 u/ml、granuloma pouch 滲出液中濃度（以下、滲出液中濃度と略す）は 1.03~1.47 u/ml、平均 1.21 u/ml である。2 時間後の血清中濃度は Trace~0.073 u/ml、平均 0.047 u/ml、滲出液中濃度は 0.44~0.56 u/ml、平均 0.50 u/ml である。

BCP 投与群では、Table 1, Fig. 1 に示すとおり、

Table 2 Concentration of tetracycline in the serum and granuloma pouch exudate after single intramuscular administration of 50 mg/kg in rats with or without pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

Time after administration	2 hours		6 hours		12 hours	
	Serum	Exu-date	Serum	Exu-date	Serum	Exu-date
without	4.10	2.33	1.50	4.77	0.47	0.18
	4.28	3.60	1.20	3.18	0.82	1.54
	3.83	2.67	1.54	3.20	0.19	1.26
	3.87	4.10	1.45	1.92	0.18	0.15
	4.27	4.13	1.50	2.10	0.20	0.25
av.	4.07	3.37	1.44	3.03	0.37	0.68
BCP	4.60	1.85	1.50	3.80	1.55	—
	4.97	—	1.21	2.53	0.173	0.80
	3.93	4.27	1.54	3.67	0.182	0.99
	4.50	9.17	1.45	2.75	0.173	1.30
	3.70	—	1.50	4.03	0.209	2.55
av.	4.34	5.10	1.44	3.36	0.457	1.41
OPB	3.15	2.56	2.56	2.20	0.365	0.80
	3.40	—	3.14	2.15	0.310	0.46
	3.60	2.56	1.85	2.40	—	—
	3.25	1.215	1.36	1.96	0.74	0.735
	4.15	1.075	1.94	1.97	0.915	0.79
av.	3.51	1.853	2.17	2.14	0.583	0.696

av.: average

($\mu\text{g/ml}$)

PCG 投与1時間後の血清中濃度は 0.36~1.55 u/ml、平均 0.87 u/ml、滲出液中濃度は 0.71~3.90 u/ml、平均 2.01 u/ml である。2 時間後の血清中濃度は Trace~0.210 u/ml、平均 0.128 u/ml、滲出液中濃度は 0.61~1.00 u/ml、平均 0.77 u/ml である。

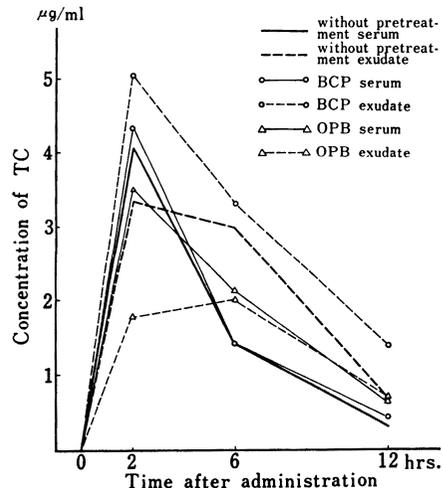
OPB 投与群では、Table 1, Fig. 1 に示すとおり、PCG 投与1時間後の血清中濃度は 0.17~2.95 u/ml、平均 1.46 u/ml、滲出液中濃度は 0.49~1.15 u/ml、平均 0.696 u/ml である。2 時間後の血清中濃度は 0.014~0.420 u/ml、平均 0.168 u/ml、滲出液中濃度は 0.47~0.78 u/ml、平均 0.60 u/ml である。

以上のとおり、PCG 投与1時間では、BCP 投与群、OPB 投与群とも血清中濃度は対照群に比して高値を示した。また滲出液中濃度は BCP 投与群において対照群より高値を示したが、OPB 投与群では、逆に、対照群よりかなり低い値を示した。いっぽう、PCG 投与2時間後では、BCP 投与群、OPB 投与群ともに対照群に比して血清中濃度は高値を示し、滲出液中濃度も対照群より高値を示した。

(ii) TC 50 mg/kg 筋注後の血清中濃度および granuloma pouch 滲出液中濃度

Table 2, Fig. 2 に示すとおり、対照群では TC 投与2時間後の血清中濃度は 3.83~4.28 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 4.07 $\mu\text{g/ml}$ 、滲出液中濃度は 2.33~4.13 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 3.37 $\mu\text{g/ml}$ である。6 時間後の血清中濃度は 1.20~1.54 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 1.44 $\mu\text{g/ml}$ 、滲出液中濃度は 1.92~4.77 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Concentration of tetracycline in the serum and granuloma pouch exudate after single intramuscular administration of 50 mg/kg in rats with or without pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week



ml, 平均 3.03 $\mu\text{g/ml}$ である。12 時間後の血清中濃度は 0.18~0.82 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.37 $\mu\text{g/ml}$, 滲出液中濃度は 0.15~1.54 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.68 $\mu\text{g/ml}$ である。

BCP 投与群では, Table 2, Fig. 2 に示すとおり, TC 投与 2 時間後の血清中濃度は 3.70~4.97 $\mu\text{g/ml}$, 平均 4.34 $\mu\text{g/ml}$, 滲出液中濃度は 1.85~9.17 $\mu\text{g/ml}$, 平均 5.10 $\mu\text{g/ml}$ である。6 時間後の血清中濃度は 1.21~1.54 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.44 $\mu\text{g/ml}$, 滲出液中濃度は 2.53~4.03 $\mu\text{g/ml}$, 平均 3.36 $\mu\text{g/ml}$ である。12 時間後の血清中濃度は 0.173~1.55 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.457 $\mu\text{g/ml}$, 滲出液中濃度は 0.80~2.55 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.41 $\mu\text{g/ml}$ である。

OPB 投与群では, Table 2, Fig. 2 に示すとおり, TC 投与 2 時間後の血清中濃度は 3.15~4.15 $\mu\text{g/ml}$, 平均 3.51 $\mu\text{g/ml}$, 滲出液中濃度は 1.075~2.56 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.853 $\mu\text{g/ml}$ である。6 時間後の血清中濃度は 1.36~3.14 $\mu\text{g/ml}$, 平均 2.17 $\mu\text{g/ml}$, 滲出液中濃度は 1.96~2.40 $\mu\text{g/ml}$, 平均 2.14 $\mu\text{g/ml}$ である。12 時間後の血清中濃度は 0.310~0.915 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.583 $\mu\text{g/ml}$, 滲出液中濃度は 0.46~0.80 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.696 $\mu\text{g/ml}$ である。

以上のとおり, BCP 投与群, OPB 投与群いずれも血清中濃度は対照群と差を認めなかったが, PCG の場合と同様に TC 筋注 2 時間後で滲出液中濃度は BCP 投与群において, 対照群に比して高値を示し, いっぽう OPB 投与群においては対照群より低値を示した。

2) 抗生剤筋注後の臓器内濃度

対照ラットおよび消炎剤投与ラットに抗生剤を投与した場合の各臓器内濃度を測定し, 抗生剤の生体内分布に

およぼす消炎剤の影響を検討した結果, 以下の成績を得た。

(i) PCG 15,000 u/kg 筋注後の臓器内濃度

対照ラット, BCP 投与ラットおよび OPB 投与ラット各々 3~4 匹の PCG 15,000 u/kg 筋注 1 時間後の各臓器内濃度の平均値は Table 3, Fig. 3 に示すとおり, 血清中濃度は対照ラットの 2.43 u/ml に対して BCP 投与ラットでは 2.7 u/ml とほぼ同様, OPB 投与ラットでは 6.88 u/ml を示し, 肺, 肝, 脾, 腎の各臓器内濃度は, 全て対照ラットに比し, BCP 投与ラット, およ

Fig. 3 Tissue levels of penicillin G 1 hr. after single intramuscular administration of 15,000 u/kg (PCG) in rats with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

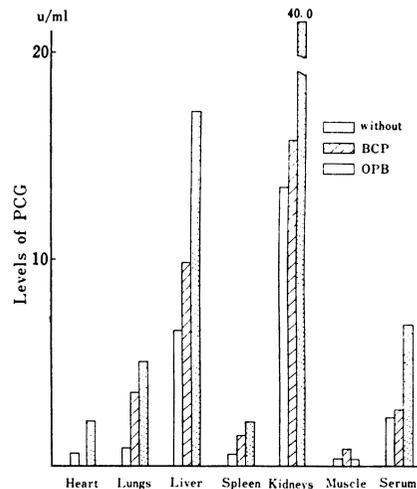


Table 3 Tissue levels of penicillin G 1 hr. or tetracycline 4 hr. after single intramuscular administration of 15,000 u/kg penicillin G or 50 mg/kg tetracycline in rats with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

Antibiotics		Penicillin G			Tetracycline		
Time after administration		1 hour (u/ml)			4 hours ($\mu\text{g/ml}$)		
Pretreatment		without	BCP	OPB	without	BCP	OPB
No. of rats		4	3	3	5	3	3
Tissue or serum	Heart	0.51(1.0)	—	2.20(4.31)	7.97(1)	—	23.1 (2.90)
	Lungs	0.87(1.0)	3.64(4.18)	5.15(5.92)	9.9 (1)	12.3 (1.24)	13.8 (1.39)
	Liver	6.61(1.0)	9.87(1.49)	17.25(2.61)	33.8 (1)	500 (14.79)	61.65(1.82)
	Spleen	0.55(1.0)	1.67(3.04)	2.20(4.0)	11.18(1)	29.0 (2.59)	11.25(1.01)
	Kidneys	13.50(1.0)	15.8 (1.17)	40.0 (2.96)	60.5 (1)	43.7 (0.72)	26.55(0.44)
	Muscle	0.33(1.0)	0.82(2.48)	0.36(1.10)	8.2 (1)	13.5 (1.65)	8.45(1.03)
	Serum	2.43(1.0)	2.7 (1.11)	6.88(2.83)	7.93(1)	4.9 (0.62)	6.12(0.77)

(): ratios of serum and organ levels of antibiotics in animals pretreated with antiinflammatory agents to that of control animals without pretreatment

び OPB 投与ラットで、ほぼ同等あるいは高値を示した。すなわち、肺では対照ラット 0.87 u/ml, BCP 投与ラット 3.64 u/ml, OPB 投与ラット 5.15 u/ml と、対照ラットに比して各々 4.18 倍, 5.92 倍と高値を示した。肝では対照ラット 6.61 u/ml, BCP 投与ラット 9.87 u/ml, OPB 投与ラット 17.25 u/ml と、対照ラットに比して各々 1.49 倍, 2.61 倍と高値を示した。脾では対照ラット 0.55 u/ml, BCP 投与ラット 1.67 u/ml, OPB 投与ラット 2.20 u/ml と、対照ラットに比して各々 3.04 倍, 4.0 倍と高値を示した。腎では対照ラット 13.50 u/ml, BCP 投与ラット 15.8 u/ml, OPB 投与ラット 40.0 u/ml と、対照ラットに比して各々 1.17 倍, 2.96 倍と高値を示した。対照ラットにおける各臓器内濃度は腎が最も高く、次いで、肝, 肺, 脾, 心, 筋の順に低くなるが、この各臓器内濃度の順位は BCP 投与ラット, OPB 投与ラットにおいても同一である。また血清中濃度に対する臓器内濃度の比をみると Table 4 に示すとおり、肺内濃度は対照ラットで 0.36 に対して BCP 投与ラットでは 1.35, OPB 投与ラットでは 0.75 とやや高い値を示した以外、他の臓器では対照ラットと BCP 投与ラット, OPB 投与ラットの間ほとんど差は認められなかった。

(ii) TC 50 mg/kg 筋注後の臓器内濃度

対照ラット, BCP 投与ラットおよび OPB 投与ラット各々 3~5 匹の TC 50 mg/kg 筋注 4 時間後の各臓器内濃度の平均値は Table 3, Fig. 4 に示すとおり、血清中濃度は対照ラットでは 7.93 $\mu\text{g/ml}$, BCP 投与ラット 4.9 $\mu\text{g/ml}$, OPB 投与ラット 6.12 $\mu\text{g/ml}$ と、対照ラットに比して各々 0.62 倍, 0.77 倍とやや低値を示し、肝濃度は BCP 投与ラット, OPB 投与ラットが対照ラ

ットより高値を示し、心, 肺, 脾, 筋の各臓器内濃度は、対照ラットに比して BCP 投与ラットおよび OPB 投与ラットではほぼ同等、あるいはやや高い値を示した。逆に腎内濃度は、対照ラット 60.5 $\mu\text{g/ml}$, BCP 投与ラット 43.7 $\mu\text{g/ml}$, OPB 投与ラット 26.55 $\mu\text{g/ml}$ と対照ラットに比して各々 0.72 倍, 0.44 倍とやや低値を示した。

対照ラットにおける各臓器内濃度は腎が最も高く、次いで、肝, 脾, 肺, 筋, 心の順に低くなるが、BCP 投与ラットおよび OPB 投与ラットでは肝が最も高い値を示した。また血清中濃度に対する臓器内濃度の比をみる

Fig. 4 Tissue levels of tetracycline 4 hr. after single intramuscular administration of 50 mg/kg (TC) in rats with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

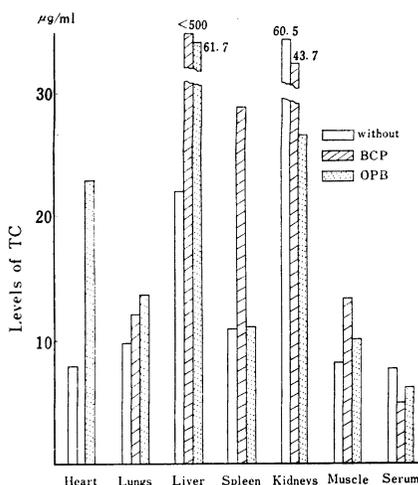


Table 4 Tissue levels of penicillin G 1 hr. or tetracycline 4 hr. after single intramuscular administration of 15,000 u/kg penicillin G or 50 mg/kg tetracycline in rats with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

Antibiotics		Penicillin G			Tetracycline		
		1 hour (u/ml)			4 hours ($\mu\text{g/ml}$)		
Time after administration		without	BCP	OPB	without	BCP	OPB
Pretreatment		without	BCP	OPB	without	BCP	OPB
No. of rats		4	3	3	5	3	3
Tissue or serum	Heart	0.51 (0.21)	—	2.20 (0.32)	7.97 (1.01)	—	23.1 (3.77)
	Lungs	0.87 (0.36)	3.64 (1.35)	5.15 (0.75)	9.9 (1.25)	12.3 (2.52)	13.8 (2.25)
	Liver	6.61 (2.72)	9.87 (3.66)	17.25 (2.51)	33.8 (4.26)	500 (102.0)	61.65 (10.1)
	Spleen	0.55 (0.23)	1.67 (0.62)	2.20 (0.32)	11.18 (1.41)	29.0 (5.92)	11.25 (1.84)
	Kidneys	13.50 (5.56)	15.8 (5.85)	40.0 (5.81)	60.5 (7.63)	43.7 (8.92)	26.55 (4.34)
	Muscle	0.33 (0.14)	0.82 (0.30)	0.36 (0.05)	8.2 (1.03)	13.5 (2.76)	8.45 (1.38)
	Serum	2.43 (1.0)	2.7 (1.0)	6.88 (1.0)	7.93 (1.0)	4.9 (1.0)	6.12 (1.0)

() : Ratios of tissue levels to serum levels

Table 5 Serum levels and urinary excretion of penicillin G after single intravenous administration of 7,500 u/kg in rabbits with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

Time after administration Pretreatment	Serum levels (u/ml)						Urinary excretion				
	1/2 hr.	1 hr.	1 1/2 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	0~2 hr.		2~4 hr.		Total (0~4 hr.)
without	2.45	0.37	0.072	0.037	0.003	Trace	15,960*	101.30**	185.0*	1.20**	**
	5.50	0.82	0.110	0.031	Trace	Trace	14,200	99.60	88.4	0.60	
	2.80	0.92	—	0.095	0.019	Trace	11,070	70.30	86.4	0.50	
	3.58	0.70	0.090	0.054	0.011	Trace	—	—	—	—	
av.	3.58	0.70	0.091	0.054	0.008	Trace		90.40		0.77	91.17
BCP	5.20	1.50	0.510	0.360	0.390	0.156	2,000.0	20.73	—	—	
	3.90	1.05	0.440	0.225	0.112	0.054	3,804.8	29.84	180.0	1.41	
	2.00	0.91	0.450	0.350	0.190	0.150	2,682.0	35.76	1,204.0	16.05	
	2.60	0.87	0.450	0.320	0.105	0.040	4,392.0	36.60	480.0	4.00	
	2.40	0.88	0.410	0.215	0.062	0.037	1,302.0	12.74	744.0	6.84	
av.	3.22	1.04	0.452	0.294	0.172	0.087		27.13		7.08	34.21
OPB	5.80	2.20	1.130	0.670	0.500	—	1,099.2	10.91	198.0	1.97	
	1.30	0.45	0.170	0.072	0.024	—	2,080.0	18.49	966.0	8.59	
	2.70	0.78	0.250	0.130	0.051	Trace	2,945.2	23.10	2,076.4	16.29	
	3.20	0.93	0.490	0.330	0.145	0.150	—	—	192.5	1.47	
	—	0.51	0.190	0.062	0.060	0.045	4,795.2	31.97	1,464.0	9.76	
av.	3.25	0.97	0.446	0.253	0.156	0.065		21.12		7.62	28.74

*: excretion dose(u), **: recovery rate(%), av.: average

と Table 4 に示すとおり、腎は対照ラットでは 7.63, BCP 投与ラット 8.92 に対して、OPB 投与ラットにおいては 4.34 と対照ラット比してやや低い値を示した以外、他の臓器ではいずれも消炎剤投与により対照ラットより多少とも高値を示した。

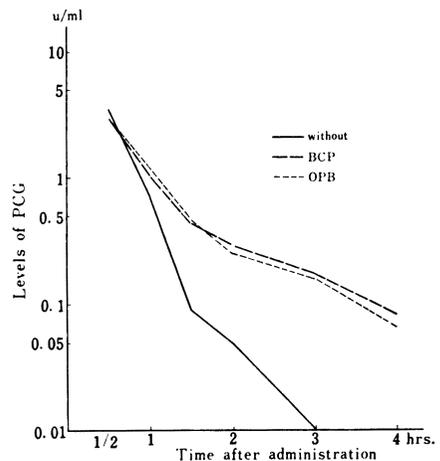
2. 家兎における抗生剤静注後の血清中濃度および尿中濃度におよぼす消炎剤の影響

家兎に抗生剤を静注し、その後の血清中濃度および尿中排泄量を、消炎剤投与群と対照群について比較検討した結果、以下の成績を得た。

1) PCG 7,500 u/kg 静注後の血清中濃度の推移および尿中回収率

Table 5, Fig. 5 に示すとおり、投与 30 分以後 4 時間までの血清中の PCG 濃度の推移は、対照群では 30 分後 2.45~5.50 u/ml, 平均 3.58 u/ml, 1 時間後 0.37~0.92 u/ml, 平均 0.70 u/ml, 90 分後 0.072~0.110 u/ml, 平均 0.091 u/ml, 2 時間後 0.031~0.095 u/ml, 平均 0.054 u/ml, 3 時間後 Trace~0.019 u/ml, 平均 0.008 u/ml, 4 時間後は検査できた 4 例すべて Trace であった。BCP 投与群では 30 分後 2.00~5.20 u/ml, 平均 3.22 u/ml, 1 時間後 0.87~1.50 u/ml, 平均 1.04 u/

Fig. 5 Serum levels of penicillin G after single intravenous administration of 7,500 u/kg in rabbits with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week



ml, 90 分後 0.410~0.510 u/ml, 平均 0.452 u/ml, 2 時間後 0.215~0.360 u/ml, 平均 0.294 u/ml, 3 時間後 0.062~0.390 u/ml, 平均 0.172 u/ml, 4 時間後 0.037

~0.156 u/ml, 平均 0.087 u/ml である。OPB 投与群では 30 分後 1.30~5.80 u/ml, 平均 3.25 u/ml, 1 時間後 0.45~2.20 u/ml, 平均 0.97 u/ml, 90 分後 0.170~1.130 u/ml, 平均 0.446 u/ml, 2 時間後 0.062~0.670 u/ml, 平均 0.253 u/ml, 3 時間後 0.024~0.500 u/ml, 平均 0.156 u/ml, 4 時間後 Trace~0.150 u/ml, 平均 0.065 u/ml と, 血清中 PCG 濃度の低下は BCP 投与群, OPB 投与群ともに対照群に比してあきらかに遅延している。PCG 静注後 4 時間までの尿中回収率は, Table 5 に示すとおり, 対照群では, 2 時間後までに平均 90.40%, 2 時間後から 4 時間後までは, 平均 0.77%, 4 時間後までの尿中回収率は平均 91.17% である。BCP 投与群では, 2 時間後までに平均 27.13%, 2 時間後から 4 時間後までは 7.08% と, 4 時間後までの尿中回収率は平均 34.21% である。OPB 投与群では, 2 時間後までに平均 21.12%, 2 時間後から 4 時間後までは平均 7.62% と, 4 時間後までの尿中回収率は平均 28.74% である。以上のとおり, BCP 投与群, OPB 投与群ともに対照群に比して尿中回収率の低下を示した。

2) TC 10 mg/kg 静注後の血清中濃度の推移および尿中回収率

Table 6, Fig. 6 に示すとおり, 投与 1 時間後から 12 時間後までの血清中の TC 濃度の推移は, 対照群では,

1 時間後 1.9~8.2 $\mu\text{g/ml}$, 平均 4.24 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 0.7~5.3 $\mu\text{g/ml}$, 平均 3.0 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 0.44~3.15 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.85 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 0.11~2.1 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.24 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 Trace~0.58 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.34 $\mu\text{g/ml}$ である。BCP 投与群では, 1 時間後 10.5~15.0 $\mu\text{g/ml}$, 平均 12.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 4.9~7.4 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 6 Serum levels of tetracycline after single intravenous administration of 10 mg/kg in rabbits with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

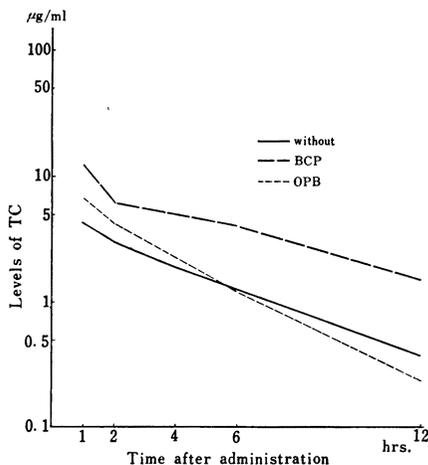


Table 6 Serum levels and urinary excretion of tetracycline after single intravenous administration of 10 mg/kg in rabbits with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day BCP or OPB for 1 week

Time after administration Pretreatment	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion						
	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	12 hr.	0~2 hr.	2~6 hr.	6~12 hr.	Total (0~12hr.)			
without	8.2	5.1	3.1	2.1	0.58	4,656*	22.2**	13,202*	62.9**	7,125*	33.9**	**
	5.4	5.3	3.15	2.05	0.43	4,123	21.3	3,994	20.6	2,560	13.2	
	1.9	1.6	1.05	0.11	Trace	1,026	6.0	3,972	23.4	—	—	
	3.1	2.3	1.5	0.68	—	—	—	—	—	—	—	
	2.6	0.7	0.44	—	—	—	—	—	—	—	—	
av.	4.24	3.0	1.85	1.24	0.34		16.5		35.6		23.6	75.7
BCP	15.0	4.9	—	3.4	0.65	9,120	49.0	10,824	53.2	4,032	21.6	
	10.5	—	—	3.7	2.9	78.4	0.42	10,752	58.2	3,772	20.4	
	10.5	7.4	—	4.9	2.0	4,680	17.4	4,032	14.8	3,328	12.3	
av.	12.0	6.2		4.0	1.55		22.3		42.1		18.1	82.5
OPB	7.7	4.25	2.125	1.245	0.235	3,204	16.2	3,422	17.3	3,710	18.7	
	6.10	3.25	2.05	1.54	0.21	3,400	16.5	5,126	24.9	7,008	34.0	
	7.15	5.55	2.725	0.755	0.28	422	2.8	11,838	56.4	4,302	20.5	
av.	6.98	4.35	2.30	1.18	0.24		11.8		32.9		24.4	69.1

av.: average, *: excretion dose(μg), **: recovery rate(%)

ml, 平均 6.2 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後は 3 例とも資料採取できず, 6 時間後 3.4~4.9 $\mu\text{g/ml}$, 平均 4.0 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 0.65~2.0 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.55 $\mu\text{g/ml}$ である。OPB 投与群では, 1 時間後 6.10~7.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均 6.98 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 3.25~5.55 $\mu\text{g/ml}$, 平均 4.35 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 2.05~2.725 $\mu\text{g/ml}$, 平均 2.30 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 0.755~1.54 $\mu\text{g/ml}$, 平均 1.18 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 0.21~0.28 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.24 $\mu\text{g/ml}$ と, 血清中 TC 濃度の低下は対照群と OPB 投与群との間に差を認めないが, BCP 投与群では対照群に比してやや血清中濃度の低下の遅延を示した。

TC 静注後 12 時間後までの尿中回収率は, Table 6 に示すとおり, 対照群では, 2 時間後までに平均 16.5%, 2 時間後から 6 時間後までは平均 35.6%, 6 時間後から 12 時間後までは平均 23.6% と 12 時間後までの尿中回収率は平均 75.5% である。BCP 投与群では, 2 時間後までに平均 22.3%, 2 時間後から 6 時間後までは平均 42.1%, 6 時間後から 12 時間後までは平均 18.1% と 12 時間後までの尿中回収率は 82.5% である。OPB 投与群では, 2 時間後までに平均 11.8%, 2 時間後から 6 時間後までは平均 32.9%, 6 時間後から 12 時間後までは平均 24.4% と 12 時間後までの尿中回収率は 69.1% である。対照群, BCP 投与群, OPB 投与群の間には, TC 静注後 12 時間までの尿中回収率には大きな差を認めない。

II. 家兔網内系機能におよぼす消炎剤の影響

消炎剤投与が生体の感染防禦力に与える影響の一部を解明するために, BCP, OPB 各々 100 mg/kg/day, 連日 7 日間投与家兔の網内系機能を翁氏鶏血球法により測定し, 正常家兔における成績と比較した。

A. 実験対象

実験対象として消炎剤投与家兔 (BCP 投与家兔および OPB 投与家兔), ならびに正常対照家兔を用いた。消炎剤の投与はいずれも前記の実験方法 I, B, 2 と同条件で実施した。

B. 実験方法

家兔網内系機能検査法 (鶏血球法)

翁氏法¹⁹⁾にもとづいて, 以下のとおり家兔網内系機能検査を行なった。すなわち健康鶏の頸動脈を切断し, 奔出する動脈血を, 奔出中間時, 3.8% のクエン酸ナトリウム液 4 ml を入れた滅菌三角コルベンに約 100 ml 採取し, 2,500~3,000 回転/分, 10 分間遠沈し, 上清をすて, 得た鶏血球を滅菌生理食塩水にて洗浄後, 再び遠心分離する操作を上清が透明になるまで数回くりかえし, 白血球を除去して赤血球だけを得る。

最後の洗浄後, 2,000 回転/分, 10 分間正確に遠沈し

たのちの沈渣を, 滅菌生理食塩水で正確に 3 倍に希釈する。上記の赤血球浮遊液をピペットでよく混和し, 顕微鏡下で赤血球の凝塊のないことをたしかめたのち, 毎 1 mm³ 中の赤血球数を数える。この場合, ほとんど 200 万/mm³ 前後であるが, この差異のはなはだしい時は, さらに適宜修正を加えて 195~205 万/mm³ の赤血球浮遊液を作製する。上記の赤血球浮遊液を 37°C に温め家兔体重 1 kg あたり 5 ml の割に, 1 側耳静脈から約 10 秒間で正確に注射し, 注射後, 3 分, 5 分, 15 分, 以後 15 分毎に他側の耳静脈を穿刺し, 流出する血液の 1 滴を捨て, 次の 1 滴を白血球用メランジュールと Bürker-Türk 型計算盤を用いて, 一般の白血球計算法に従い, 毎 mm³ 中における鶏赤血球数を数える。このさい視野に現われるものは被検家兔の白血球と鶏赤血球核だけであり, 両者は明瞭に区別できる。時間の経過とともに鶏赤血球核が漸次減少し, 毎 mm³ 中 10 個以下となると計算盤の全区画を検査して, その中に 1 個も存在しなくなった時をもって完全消失とみなし, 便宜上その 1 つ手前を消失時間とする (以下鶏赤血球核を鶏血球と略す)。

C. 実験成績

Table 7, Fig. 7 に示すとおり, 正常家兔 4 羽の鶏血球消失時間は 2 時間 30 分~3 時間である。BCP 連日 7 日間投与家兔 2 羽の鶏血球消失時間は 2 時間 30 分~2 時間 45 分を示し, 正常家兔に比してほぼ同じである。OPB 連日 7 日間投与家兔 3 羽では, 鶏血球注入 3 分後すでに鶏血球数は各々 15,000, 10,700, 28,000 と低下し, 15

Fig. 7 Counts of hen's erythrocytes in the blood of rabbits with or without BCP or OPB in oral doses with 100 mg/kg/day for 1 week

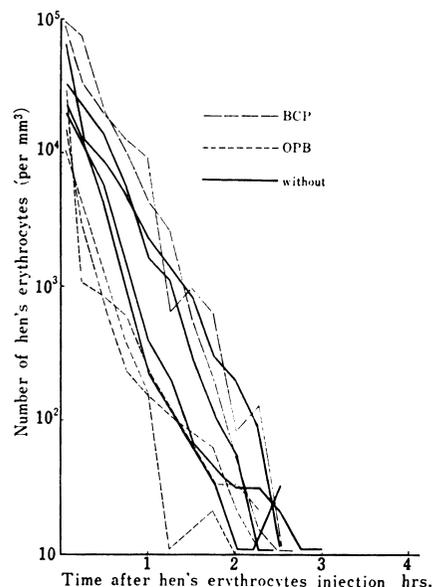


Table 7 RES function in rabbits with or without BCP or OPB in oral doses with 100 mg/kg/day for 1 week—counts of hen's erythrocytes in the blood of rabbits (per mm³)

Pretreatment		without				BCP		OPB		
Time after hen's erythrocytes injection	3'	65,000	32,550	23,853	19,833	87,000	92,666	15,000	10,700	28,700
	15'	13,800	23,000	13,666	12,000	33,933	75,333	3,000	4,000	1,835
	30'	8,430	18,333	3,833	5,200	19,333	19,133	700	244	867
	45'	4,800	5,500	866	1,400	13,200	10,200	244	400	600
	1°00'	2,300	1,666	222	400	9,266	4,400	155	167	244
	15'	1,400	1,100	111	200	666	2,600	111	11	—
	30'	800	300	66	66	1,000	566	—	—	—
	45'	300	111	33	44	566	200	67	22	33
	2°00'	200	55	11	33	83	50	22	11	33
	15'	89	11	11	33	133	16	11	0	22
	30'	11	11	33	22	11	11	0	0	0
	45'	0	0	0	11	0	11	0	0	0
	3°00'				11		0			
	15'				0					
	30'									
	Hen's erythrocytes disappearance time		2°30'	2°30'	2°30'	3°00'	2°30'	2°45'	2°15'	2°00'

分後は 3,000, 4,000, 1,835, 30 分後は 700, 244, 867, 60 分後には 155, 167, 244 と鶏血球の減少の速度が急激であるが、鶏血球消失時間は、正常家兎および BCP 投与家兎とはほぼおなじである。

III. 家兎の赤痢菌に対する抗体産生能におよぼす消炎剤の影響

赤痢菌 *Shigella flexneri* 2a 感作に伴う家兎血清抗体価の変動におよぼす OPB の影響を検討した。

A. 実験対象

1. 消炎剤投与家兎

体重 2.0 kg の白色家兎を用い、消炎剤として OPB を使用し、0.5% CMC に混じて 0.1 g/ml の懸濁液を作製し、100 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した。OPB の投与時期によって次のとおり 3 群に分けた。

- 1) 感作 7 日前から感作終了まで 19 日間連日投与群
 - 2) 感作開始から感作終了まで 12 日間連日投与群
 - 3) 感作終了 6 日後から 7 日間連日投与群
2. 正常対照家兎

体重 2.0 kg 前後の白色家兎を無処置のまま対照として使用した。

B. 実験方法

1. 抗原作製法

抗原は患者分離赤痢菌 *Shigella flexneri* 2a 株を用い、微生物検査必携²⁰⁾にもとづいて以下のとおり作製した。トリプトソーヤ寒天培地 (日水製) 平板に 37°C 1 夜培養し、S 型集落を選択して、5% グリセリン加トリ

プトソーヤ寒天培地にて 38°C, 18 時間培養したのち、平板上の菌集落をかきとり、1 平板あたり 3 ml の滅菌生理食塩水に浮遊させて、100°C, 30 分加熱する。この加熱菌液を 3,000 回転/分, 30 分間遠沈し、上清を捨て、沈渣を滅菌生理食塩水にて洗浄、同様の遠心分離、洗浄操作を 3 回くり返し、最後の遠心分離、洗浄終了後、上清を捨て、沈渣を 1 平板発育菌量に対して 3 ml の滅菌生理食塩水に浮遊し、菌浮遊液と等量の 1% ホルマリン加生理食塩水を添加、よく混和したのち 4°C で保存し、感作用抗原および菌体凝集用抗原として使用した。

2. 感作方法

上記のとおり作製した抗原菌液を滅菌生理食塩水にて適宜希釈し、下記の接種菌量がほぼ 2~4 ml の滅菌生理食塩水に浮遊するように調整して、4 日間隔で 4 回家兎耳静脈内に接種した。接種菌量は湿菌量で第 1 回目 0.5 mg, 第 2 回目 1.0 mg, 第 3 回目 2.0 mg, 第 4 回目 4.0 mg である。

3. 凝集素価測定法

上記のとおり作製した抗原菌液を滅菌生理食塩水にて湿菌量 1 mg/ml に希釈した浮遊液を抗原として用いた。なお菌浮遊液の濃度は光電比色計 (Coleman Model 6D) を用い常に一定になるようにした。凝集素価の測定は、感作開始前にまず採血し、感作開始後は 4 日間隔で採血を行ない、得た血液から分離した血清を 56°C の温浴で 30 分加温、非働化後、滅菌生理食塩水にて最大

Fig. 8 Agglutinin titer in the serum against *Shigella flexneri* 2a in rabbits without OPB

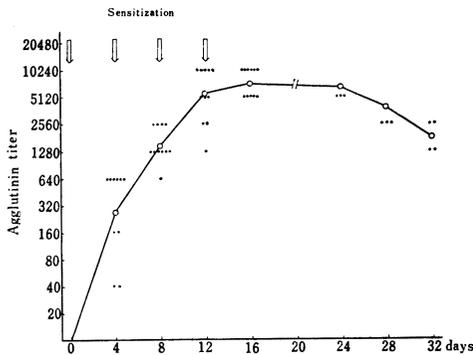
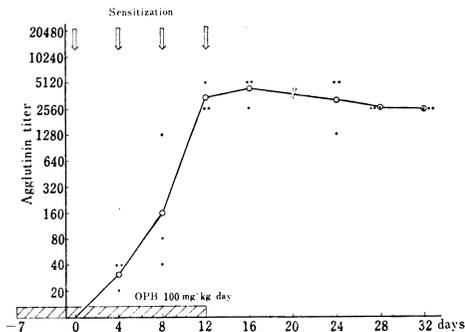


Fig. 9 Influence of OPB on agglutinin titer in the serum against *Shigella flexneri* 2a in rabbits. OPB was administered 100 mg/kg/day orally from 7th day before the onset of sensitization for 19 days.



希釈倍数 10240 倍まで倍数希釈し、それぞれに 1 mg/ml の抗原菌液を加え、50°C 18 時間保温後、肉眼で菌体凝集を認めた最終血清希釈倍数をもって凝集素価とした。

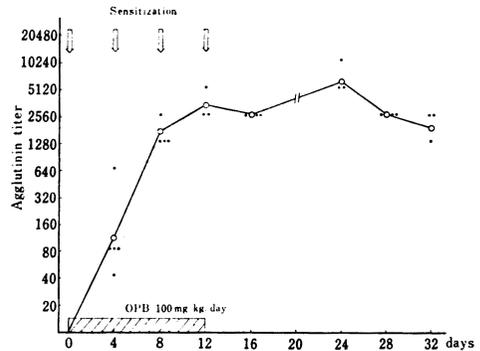
なお凝集素価の平均は個々の家兎の凝集素価について凝集素価 (D) = 10×2^x の変換を行ない、 x の平均値を算出し、その値を凝集素価に換算して平均凝集素価とした。

C. 実験成績

1. 正常対照家兎

Fig. 8 に示すとおり、正常家兎血清の凝集素価は、感作前 0、感作開始 4 日後、40 倍 2 羽、160 倍 2 羽、320 倍 1 羽、604 倍 6 羽、平均 278 倍である。8 日後、640 倍 1 羽、1280 倍 6 羽、2560 倍 4 羽、平均 1575 倍である。12 日後、1280 倍 1 羽、2560 倍 2 羽、5120 倍 3 羽、10240 倍 5 羽、平均 5487 倍である。16 日後、5120 倍 5 羽、10240 倍 6 羽、平均 7240 倍と凝集素価は最高

Fig. 10 Influence of OPB on agglutinin titer in the serum against *Shigella flexneri* 2a in rabbits. OPB was administered 100 mg/kg/day orally from the onset of sensitization for 12 days.



値に達する。24 日後、5120 倍 3 羽、10240 倍 1 羽、平均 6303 倍である。その後、凝集素価は徐々に下降して、28 日後には、2560 倍 3 羽、10240 倍 1 羽、平均 3620 倍となり、32 日後、1280 倍 2 羽、2560 倍 2 羽、平均 1810 倍である。

2. 感作 7 日前から感作終了まで 19 日間連日 OPB 100 mg/kg 投与家兎

Fig. 9 に示すとおり、血清凝集素価は感作前 0、感作開始 4 日後、20 倍 1 羽、40 倍 2 羽、平均 32 倍である。8 日後、40 倍 1 羽、80 倍 1 羽、1280 倍 1 羽、平均 160 倍である。12 日後、2560 倍 2 羽、5120 倍 1 羽、平均 3151 倍である。16 日後、2560 倍 1 羽、5120 倍 2 羽、平均 4158 倍である。24 日後、1280 倍 1 羽、5120 倍 2 羽、平均 3151 倍と 12 日後～24 日後に凝集素価は最高値に達し、以後徐々に低下し 32 日後、2560 倍 3 羽、平均 2560 倍を示す。以上のとおり、OPB 投与家兎では感作開始 4 日後および 8 日後の凝集素価の上昇、ならびに最高凝集素価が低く、正常対照群との間に有意水準 95% で有意差を認めた。

3. 感作開始から感作終了まで 12 日間連日 OPB 100 mg/kg 投与家兎

Fig. 10 に示すとおり、血清凝集素価は感作前 0、感作開始 4 日後、40 倍 1 羽、80 倍 3 羽、640 倍 1 羽、平均 105 倍である。8 日後、1280 倍 3 羽、2560 倍 1 羽、平均 1575 倍と、正常対照群の平均値 4 日後、278 倍、8 日後、1575 倍に比して、凝集素価の上昇が 4 日後でやや低い傾向を示す。最高値は 12 日後～24 日後に認められ、12 日後、2560 倍 2 羽、5120 倍 1 羽、平均 3151 倍である。16 日後は 3 羽とも 2560 倍、平均 2560 倍である。24 日後は 5120 倍 2 羽、10240 倍 1 羽、平均 6303 倍である。28 日後、3 羽とも 2560 倍、平均 2560 倍と

低下し、32日後、1280倍1羽、2560倍2羽、平均2079倍である。以上のとおり、正常対照群の12日後、5487倍、16日後、7240倍に比してやや低い傾向を示すが、28日後、32日後は正常対照群に比してほとんど差を認めない。

4. 感作終了6日後から7日間連日 OPB 100 mg/kg 投与家兎

Fig. 11 に示すとおり、血清凝集素価は感作前0、感作開始4日後、320倍1羽、640倍6羽、平均597倍である。8日後、1280倍5羽、2560倍2羽、平均1575倍である。12日後、5120倍2羽、10240倍5羽、平均8317倍である。16日後、5120倍1羽、10240倍6羽、平均9554倍と OPB 投与までの凝集素価の上昇は正常対照群とほぼ同じである。OPB 投与後、感作開始24日後には、1280倍1羽、2560倍1羽、5120倍5羽、平均3880倍である。28日後、7羽とも2560倍、平均2560倍である。32日後、1280倍1羽、2560倍6羽、平均2388倍と正常対照群の平均値、24日後6303倍、28日後3620倍、32日後1810倍に比して、上昇した凝集素価が、OPB 投与後やや速く低下しはじめる傾向を認める。

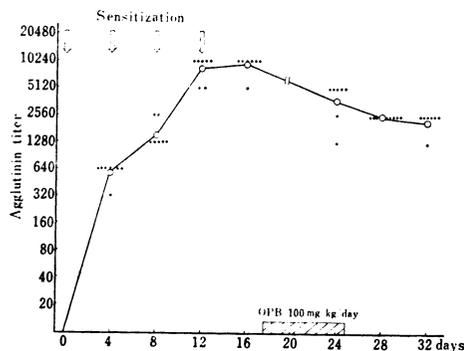
IV. マウス実験的敗血症およびそれに対する 抗生剤の効果におよぼす消炎剤の影響

LD₅₀ 菌量の肺炎球菌をマウス腹腔内に接種したのちの生存率を消炎剤投与群と正常対照群について比較検討し、いっぽう、50×LD₅₀ 菌量の肺炎球菌をマウス腹腔内に接種し、その直後に PCG をマウス皮下に投与した場合の PCG の延命効果におよぼす消炎剤の影響を検討した。

A. 実験対象

1. 消炎剤投与マウス

Fig. 11 Influence of OPB on agglutinin titer in the serum against *Shigella flexneri* 2a in rabbits. OPB was administered 100 mg/kg/day orally for 7 days from the 6th day after the last day of sensitization.



体重 16 g 前後の dd 系マウスを使用し、消炎剤として BCP, OPB を使用し、それぞれ 1 回投与群と連日投与群について検討した。なお各群とも 8 匹のマウスをもって 1 群とした。

1) BCP 投与マウス

(i) BCP 1 回投与マウス

BCP-Na 塩 2 mg/mouse を菌接種 1 時間前に 1 回大腿筋肉内に投与した。

(ii) BCP 1 週間連日投与マウス

BCP-Na 塩 2 mg/mouse/day, 4 mg/mouse/day を菌接種 1 週間前から連日 7 日間大腿筋肉内に投与した。

2) OPB 投与マウス

(i) OPB 1 回投与マウス

OPB 1 mg/mouse, 2 mg/mouse を菌接種 1 時間前に 1 回大腿筋肉内に投与した (OPB 原末を 1% NaOH で溶解し、1/5 N HCl により pH を 7.0 に修正したのち Seitz 型濾過器で濾過し注射に供した)。

(ii) OPB 1 週間連日投与マウス

OPB 1 mg/mouse/day, 2 mg/mouse/day を菌接種 1 週間前から連日 7 日間大腿筋肉内に投与した。

2. 正常対照マウス

体重 16 g 前後の dd 系マウスを無処置のまま対照として使用した。

B. 実験方法

1. マウス敗血症の作製ならびに生存率の観察

患者分離肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* type III をマウス通過により毒力を上昇させたのち、5% 血液加 HIA にて 37°C 20 時間培養し、培地上の集落をかきとり、滅菌生理食塩水に浮遊させ、抗生剤非投与実験では LD₅₀ 菌量、抗生剤投与実験では 50×LD₅₀ 菌量をマウス腹腔内に接種した。

これら各実験マウスは同一条件にて飼育しながら、菌接種後 8 日間経日的にその死亡数をかぞえて生存率をもとめた。なお敗血症マウスの一部については、菌接種 24 時間後に、無菌的に開胸し、心臓血培養を施行して、接種した菌の発育することを確認した。

2. 抗生剤投与方法

抗生剤として PCG を使用し、菌接種直後にマウス皮下に投与した。PCG 投与量は、BCP 投与群では 2,000 u/mouse, OPB 投与群では 10,000 u/mouse, 5,000 u/mouse, 2,000 u/mouse, および 1,000 u/mouse の 4 段階とした。

C. 実験成績

1. 抗生剤非投与実験

1) 実験的マウス肺炎球菌敗血症におよぼす BCP の影響

Fig. 12 Influence of pretreatment with BCP-Na on the survival rate of mice with sepsis induced by intraperitoneal challenge of *Streptococcus pneumoniae*, type III

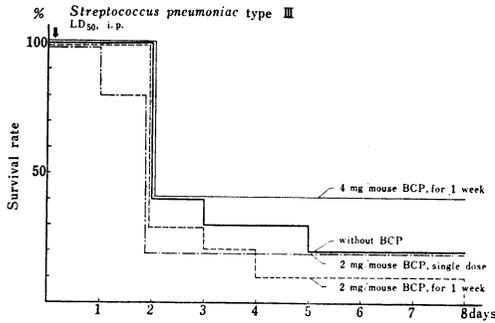


Fig. 13 Influence of pretreatment with OPB on the survival rate of mice with sepsis induced by intraperitoneal challenge of *Streptococcus pneumoniae* type III

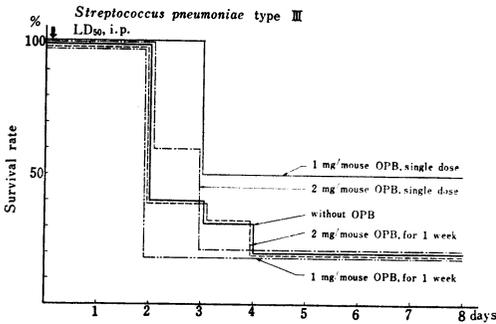


Fig. 12 に示すとおり、正常対照群では、菌接種 2 日後に 40%、3 日後 30%、5 日以後 8 日まで 20% の生存率を示す。BCP 2 mg/mouse 1 回前投与群では、菌接種 1 日後 80%、2 日以後 8 日まで 20% の生存率を示す。BCP 2 mg/mouse 1 週間連日投与群では、菌接種 2 日後 30%、3 日後 20%、4 日以後 7 日まで 10% の生存率を示し、8 日後には全例死亡した。BCP 4 mg/mouse 1 週間連日投与群では、菌接種 2 日以後 8 日まで、40% の生存率を示す。

2) 実験的マウス肺炎球菌敗血症におよぼす OPB の影響

Fig. 13 に示すとおり、正常対照群では、菌接種 2 日後に 40%、3 日後 30%、4 日以後 8 日まで 20% の生存率を示す。OPB 1 mg/mouse 1 回前投与群では、菌接種 3 日以後 8 日まで 50% の生存率を示す。OPB 2 mg/mouse 1 回前投与群では、菌接種 2 日後 60%、3 日以後 8 日まで 20% の生存率を示す。OPB 1 mg/mouse 1 週間連日投与群では、菌接種 2 日以後 8 日まで 20% の

Fig. 14 Influence of BCP pretreatment on the effect of penicillin G therapy in mice with sepsis induced by intraperitoneal challenge of *Streptococcus pneumoniae* type III

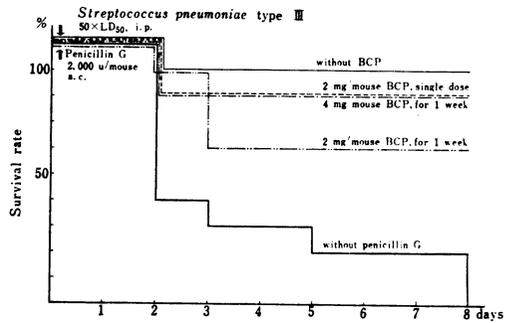
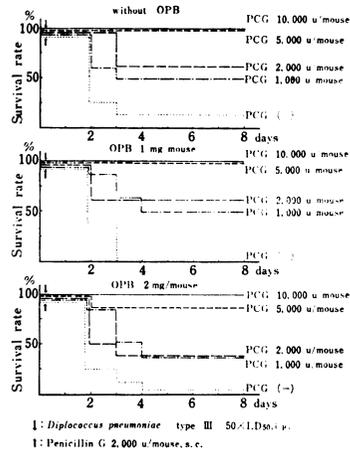


Fig. 15 Influence of OPB pretreatment (single dose) on the effect of penicillin G therapy in mice with sepsis induced by intraperitoneal challenge of *Streptococcus pneumoniae* type III



生存率を示す。OPB 2 mg/mouse 1 週間連日投与群では、菌接種 2 日後 40%、3 日後 30%、4 日以後 8 日まで 20% の生存率を示す。

以上のとおり、BCP 投与群、OPB 投与群いずれも正常対照群に比して生存率に大差を認めなかった。

2. 抗生剤投与と実験

1) 実験的マウス肺炎球菌敗血症に対する PCG の延命効果におよぼす BCP の影響

Fig. 14 に示すとおり、正常対照群では、PCG 非投与の場合、菌接種 2 日後 40%、3 日後 30%、5 日以後 7 日まで 20% の生存率を示し、8 日後には全例死亡したが、PCG 2,000 u/mouse 投与した場合には、菌接種 2 日以後 8 日まで 90% の生存率を示した。BCP 2 mg/mouse 1 回前投与群に PCG 2,000 u/mouse を投与した

場合、菌接種2日以後8日まで80%の生存率を示した。BCP 2 mg/mouse 1週間連日投与群に PCG 2,000 u/mouse を投与した場合、菌接種2日後90%，3日以後8日まで60%の生存率を示した。BCP 4 mg/mouse 1週間連日投与群に PCG 2,000 u/mouse を投与した場合、菌接種2日以後8日まで80%の生存率を示し、PCGの併用により正常対照群に比してPCGの延命効果に軽度の減弱が認められた。

2) 実験的マウス肺炎球菌敗血症に対するPCGの延命効果におよぼすOPBの影響

(i) OPB 1回前投与の影響

OPB 1 mg/mouse および 2 mg/mouse 投与の成績ならびに OPB 非投与対照マウスでの成績は Fig. 15 に示すとおりである。OPB 非投与対照群では、PCG 10,000 u/mouse, 5,000 u/mouse 投与により、8日後各々100%生存し、PCG 2,000 u/mouse 投与では、2日以後8日まで62.5%の生存率を、PCG 1,000 u/mouse 投与では、2日後62.5%，3日以後8日まで50%の生存率を、また PCG 非投与では、2日後25%，3日以後8日まで12.5%の生存率を示した。この場合のPCGのED₅₀は1,169 u, 95%信頼限界は254~1,871 uである。

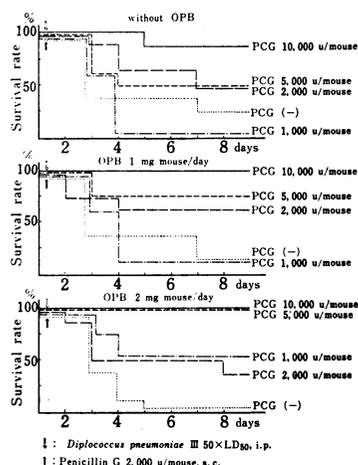
OPB 1 mg/mouse 投与群では、PCG 10,000 u/mouse, 5,000 u/mouse 投与により、8日後各々100%生存し、PCG 2,000 u/mouse 投与では、2日以後8日まで62.5%の生存率を、PCG 1,000 u/mouse 投与では、2日後87.5%，3日後62.5%，4日以後8日まで50%の生存率を、また PCG 非投与では、2日後37.5%の生存率を示すが、3日以後全例死亡した。この場合のPCGのED₅₀は1,169 u, 95%信頼限界は254~1,871 uである。

OPB 2 mg/mouse 投与群では、PCG 10,000 u/mouse 投与により8日後100%の生存率を、PCG 5,000 u/mouse 投与では、2日以後8日までの87.5%生存率を、PCG 2,000 u/mouse 投与では、2日後50%，3日以後8日まで37.5%の生存率を、PCG 1,000 u/mouse 投与では、2日後87.5%，3日後50%，4日以後8日まで37.5%の生存率を、また PCG 非投与では、2日後25%，3日後12.5%，4日以後全例死亡した。この場合のPCGのED₅₀は1,801 u, 95%信頼限界は776~2,929 uである。

(ii) OPB 1週間連日投与の影響

OPB 1 mg/mouse および 2 mg/mouse 投与の成績ならびに OPB 非投与対照マウスでの成績は Fig. 16 に示すとおりである。OPB 非投与対照群では、PCG 10,000 u/mouse 投与により4日以後8日まで87.5%の生存率

Fig. 16 Influence of OPB pretreatment (for 1 week) on the effect of penicillin G therapy in mice with sepsis induced by intraperitoneal challenge of *Streptococcus pneumoniae* type III



を、PCG 5,000 u/mouse 投与では、2日後62.5%，3日以後8日まで50%の生存率を、PCG 2,000 u/mouse 投与では、2日後87.5%，3日以後5日まで62.5%，6日以後8日まで50%の生存率を、PCG 1,000 u/mouse 投与では、2日後62.5%の生存率を示すが、3日以後全例死亡した。また PCG 非投与では、2日以後5日まで37.5%，6日以後8日まで25%の生存率を示した。この場合のPCGのED₅₀は3,555 u, 95%信頼限界は2,019~6,823 uである。

OPB 1 mg/mouse/day 投与群では、PCG 10,000 u/mouse 投与により8日後100%の生存率を、PCG 5,000 u/mouse 投与では、2日以後8日まで75%の生存率を、PCG 2,000 u/mouse 投与では、1日後75%，3日以後8日まで62.5%の生存率を、PCG 1,000 u/mouse 投与では、2日後62.5%，3日以後8日まで12.5%の生存率を、また PCG 非投与では、2日以後5日まで37.5%，6日以後8日まで12.5%の生存率を示した。PCGのED₅₀は2,090 u, 95%信頼限界は1,115~3,370 uである。

OPB 2 mg/mouse/day 投与群では、PCG 10,000 u/mouse, 5,000 u/mouse 投与により8日後、各々100%生存し、PCG 2,000 u/mouse 投与では、1日後87.5%，2日以後6日まで50%，7日以後8日まで37.5%の生存率を、PCG 1,000 u/mouse 投与では、2日後75%，3日以後8日まで50%の生存率を、また PCG 非投与では、2日後37.5%，3日後12.5%の生存率を示すが、4日以後全例死亡した。この場合のPCGのED₅₀は計

算不可能であった。

V. 局所感染に対する抗生剤の効果におよぼす消炎剤の影響

急性局所感染に対する抗生剤の効果におよぼす消炎剤の影響を検討するために、マウスおよび家兎にブドウ球菌性皮下膿瘍を作製し、抗生剤と消炎剤の併用治療実験を行なった。

[1] マウス皮下膿瘍治療実験

A. 実験対象

1. 消炎剤投与マウス

体重 16g 前後の dd 系マウスを使用し、消炎剤として BCP, OPB を用い、それぞれ 1 回投与群と連日投与群について検討した。なお各群とも 10 匹のマウスをもって 1 群とした。

1) BCP 投与マウス

(i) BCP 1 回投与マウス

BCP-Na 塩 2 mg/mouse を菌接種 1 時間前に 1 回大腿筋肉内に投与した。

(ii) BCP 1 週間連日投与マウス

BCP-Na 塩 2 mg/mouse を菌接種 1 週間前から 1 日 1 回、7 日間大腿筋肉内に投与した。

2) OPB 投与マウス

(i) OPB 1 回投与マウス

OPB 2 mg/mouse を菌接種 1 時間前に 1 回大腿筋肉内に投与した。

(ii) OPB 1 週間連日投与マウス

OPB 1 mg/mouse を菌接種 1 時間前から 1 日 1 回、7 日間大腿筋肉内に投与した。

2. 正常対照マウス

体重 16g 前後の dd 系マウスを無処置のまま対照として使用した。

B. 実験方法

1. ブドウ球菌皮下感染 (田所氏法)

田所氏の方法²¹⁾にもとづいて、病巣分離黄色ブドウ球菌をマウス通過により毒力を上昇させたのち、5% 血清添加 HIB にて 37°C 18 時間培養し、その培養液を滅菌生理食塩水を用いて 10 倍希釈し、その 0.1 ml をマウス背部皮下に接種した。なお本実験に用いた接種菌の抗生剤に対する感受性は PCG 0.2 u/ml, TC 1.56 µg/ml である。

菌接種後、同一条件のもとで飼育し、菌接種 48 時間後、エーテル麻酔下にマウス背部皮膚を下層の筋肉層から剝離して開き、皮膚面に形成された膿瘍の有無、大きさ、性状を皮膚裏面から観察し、下記の基準により評価した。

菌接種部位の変化の全くみられない時には評点を 0 と

Table 8 The effect of antibiotics therapy in the experimental staphylococcal subcutaneous abscess in mice with or without single intramuscular pretreatment with 2 mg/mouse BCP or OPB—TADOKORO's score

antibiotics	Pretreatment		BCP		OPB		without	
	score*	No. of mouse	score*	No. of mouse	score*	No. of mouse	score*	No. of mouse
PCG	4	2	4	1	4	0	3	5
	3	4	3	8	3	5	2	5
	2	2	2	1	2	5	1	0
	1	0	1	0	1	0	0	0
	0	2	0	0	0	0	0	0
	av.	2.4	av.	3.0	av.	2.5		
TC	4	0	4	0	4	0	3	3
	3	0	3	6	3	3	2	5
	2	3	2	0	2	5	1	0
	1	0	1	0	1	0	0	2
	0	7	0	4	0	2		
	av.	0.6	av.	1.8	av.	1.9		
without	4	0	4	0	4	1	3	7
	3	7	3	5	3	7	2	1
	2	3	2	4	2	1	1	0
	1	0	1	0	1	0	0	1
	0	0	0	1	0	1		
	av.	2.7	av.	2.3	av.	2.7		

(av.: average of score)

*: TADOKORO's score

し、膿瘍の形成はないが、出血あるいは充血を認める時には評点を 1 とし、膿瘍を形成して、その径が 5 mm × 5 mm 未満のものを評点 2、膿瘍の径が 5 mm × 5 mm 以上のものを評点 3、壊死を形成しているものを評点 4、とした。

2. 抗生剤投与方法

PCG 2,000 u/mouse, TC 0.1 mg/mouse を菌接種と同時に 1 回マウス大腿筋肉内に投与した。

C. 実験成績

1. 消炎剤 1 回投与群

Table 8 に示すとおり、田所氏法評点では、抗生剤、消炎剤とも投与しない正常対照群平均 2.7 に対して、PCG 単独投与群平均 2.5、PCG・BCP 併用群でも平均 2.4、PCG・OPB 併用群では平均 3.0 である。TC 単独投与群では平均 1.9、TC・BCP 併用群では平均 0.6、TC・OPB 併用群では平均 1.8 である。また BCP 単独投与群では平均 2.7、OPB 単独投与群では平均 2.3 である。

Table 9 The effect of antibiotics therapy in the experimental staphylococcal subcutaneous abscess in mice with or without intramuscular pretreatment with 2 mg/mouse/day BCP or 1 mg/mouse/day OPB for 1 week—TADOKORO's score

Pretreatment antibiotics	BCP		OPB		without	
	score*	No. of mouse	score*	No. of mouse	score*	No. of mouse
PCG	4	0	4	1	4	0
	3	6	3	2	3	6
	2	4	2	6	2	4
	1	0	1	0	1	0
	0	0	0	1	0	0
	av.	2.6	av.	2.2	av.	2.6
TC	4	0	4	0	4	0
	3	0	3	0	3	1
	2	2	2	2	2	6
	1	0	1	0	1	0
	0	8	0	8	0	3
	av.	0.4	av.	0.4	av.	1.5
without	4	2	4	0	4	0
	3	6	3	10	3	8
	2	1	2	0	2	1
	1	0	1	0	1	0
	0	0	0	0	0	1
	av.	3.1	av.	3.0	av.	2.6

(av.: average of score)

*: TADOKORO's score

以上のとおり、田所氏法評点でみると、正常対照群、PCG 単独投与群、PCG・BCP 併用群、PCG・OPB 併用群の間に大差を認めない。

いっぽう、TC 単独投与群は正常対照群に比して治療効果が認められ、TC・BCP 併用群では、TC 単独投与群よりもさらに治療効果が強く認められた。TC・OPB 併用群では、TC 単独投与群とほぼ同等の治療効果が認められた。

BCP 単独投与群、OPB 単独投与群では、正常対照群ととくに差は認められなかった。

2. 消炎剤 1 週間連日投与群

Table 9 に示すとおり、田所氏法評点は、抗生剤、消炎剤とも投与しない正常対照群では平均 2.6 である。PCG 単独投与群では平均 2.6、PCG・BCP 併用群では平均 2.6、PCG・OPB 併用群では平均 2.2 である。TC 単独投与群では平均 1.5、TC・BCP 併用群では平均 0.4、TC・OPB 併用群では平均 0.4 である。BCP 単独投与群では平均 3.1、OPB 単独投与群では平均 3.0 である。

以上のとおり、田所氏法評点でみると、正常対照群、PCG 単独投与群、PCG・BCP 併用群、PCG・OPB 併用群の間に大差を認めない。

TC 投与群は正常対照群に比して治療効果が認められ、さらに TC に消炎剤を併用することにより治療効果の増強が認められた。

BCP 単独投与群および OPB 単独投与群では、正常対照群に比しやや悪化の傾向が認められた。

消炎剤 1 週間連日投与マウスにおける膿瘍周辺組織の出血は Table 10 に示すとおり、PCG 単独投与群および PCG・BCP 併用群では、正常対照群とほぼ同等であるが PCG・OPB 併用群においては、正常対照群より軽度

Table 10 The effect of antibiotics therapy in the experimental staphylococcal subcutaneous abscess in mice with or without intramuscular pretreatment with 2 mg/mouse/day BCP or 1 mg/mouse/day OPB for 1 week—findings in the surrounding tissue of abscess

Pretreatment	Findings in the surrounding tissue of abscess						
	Subcutaneous hemorrhage			Hyperemia			
	BCP	OPB	without	BCP	OPB	without	
Antibiotics	PCG	●● ○ ×××××× ×	○ ×××××× ×××	● ○○○○○○ ○ ××	○○○○○○ ××××	○○○○○○ ××××	●●●●●●●● ● ○ ××
	TC	×××××× ××××	×××××× ××××	○ ×××××× ×××	×××××× ××××	○ ×××××× ×××	○○○ ×××××× ×
	without	○○○○○ ××××	● ○○○○○ ×××××	●●●● ○○○ ××××	●●●● ○○○○○ ×	●● ○○○○○○ ○ ×	●●●● ○○○○○○ ×

●: (+), ○: (+), ×: (-)

Table 11 The effect of antibiotics therapy in the experimental staphylococcal subcutaneous abscess in rabbits with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day OPB for 1 week

Pretreatment		Size of abscess (mm)		Findings in the surrounding tissue of abscess			
				Subcutaneous hemorrhage		Hyperemia	
		OPB	without	OPB	without	OPB	without
Antibiotics	PCG	34.3×23.7	41.0×35.7	○ ××	×××	○○ ×	×××
	TC	19.3×18.3	38.7×32.7	×××	×××	×××	×××
	without	46.7×37.7	58.3×51.3	● ○ ×	○ ×	○ ×	○○ ×

●: (H), ○: (+), ×: (-)

であることが認められた。

いっぽう、TC 単独投与群、TC・BCP 併用群、および TC・OPB 併用群では、いずれも正常対照群に比して出血の減少が認められた。

また BCP 単独投与群、OPB 単独投与群では、ともに正常対照群に比して出血の減少が認められた。

膿瘍周辺組織の充血は Table 10 に示すとおり、PCG 単独投与群では正常対照群より充血の増強が認められたが、PCG・BCP 併用群、PCG・OPB 併用群では、いずれも正常対照群に比して充血の減少が認められた。

いっぽう、TC 単独投与群、TC・BCP 併用群、および TC・OPB 併用群では、いずれも正常対照群に比して充血の減少が認められた。

BCP 単独投与群、OPB 単独投与群では、ともに正常対照群と大差が認められない。

[2] 家兎皮下膿瘍治療実験

A. 実験対象

1. 消炎剤投与家兎

体重 2.0 kg 前後の白色家兎を使用し、消炎剤として OPB を用い、0.5% CMC に混じて 0.1 g/ml の懸濁液を作製し、菌接種 1 週間前から連日 7 日間 100 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与した。

2. 正常対照家兎

体重 2.0 kg 前後の白色家兎を無処置のまま対照として使用した。

B. 実験方法

1. ブドウ球菌皮下感染

病原分離黄色ブドウ球菌を、マウス通過により毒力を上昇させたのち、5% 血清添加 HIB にて 37°C 18 時間培養し、その培養菌液 0.5 ml を剃毛した家兎腹壁皮下に接種した。

菌接種後、同一条件のもとで飼育し、菌接種 48 時間後に、当該皮膚表面から形成された膿瘍の発赤、あるいは硬結の大きさ、ならびに出血、充血の有無を観察し

た。また被検家兎の腹壁を切開して、膿瘍の組織を採取し、ヘマトキシリン・エオジン(以下 H.E と略す)染色を行ない、炎症像の組織学的観察を行なった。

2. 抗生剤投与方法

PCG 2,000 u/kg, TC 5 mg/kg を菌接種と同時に 1 回大腿筋肉内に投与した。

C. 実験成績

1. 肉眼的所見

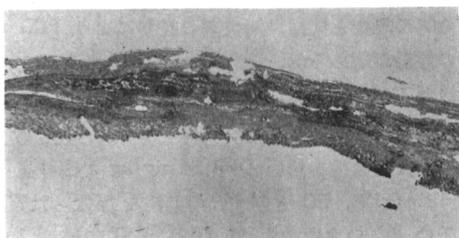
Table 11 に示すとおり、正常対照群 3 羽の膿瘍の大きさの平均値は 58.3×51.3 mm で、膿瘍周辺には 1 羽に軽度の出血、2 羽に軽度の充血を認める。OPB 単独投与群では膿瘍の大きさの平均値は 46.7×37.7 mm で、著明な壊死を伴った膿瘍形成を認め、膿瘍周辺には 1 羽には著しい出血、他の 1 羽には軽度の出血、1 羽には軽度の充血を認める。PCG 単独投与群の膿瘍の大きさの平均値は 41.0×35.7 mm で、膿瘍周辺には出血、充血を認めない。PCG・OPB 併用群の膿瘍の大きさの平均値は 34.3×23.7 mm で、膿瘍周辺には 1 羽に出血、2 羽に充血を認める。TC 単独投与群の膿瘍の大きさの平均値は 38.7×32.7 mm で、TC・OPB 併用群の平均値は 19.3×18.3 mm である。TC 投与群では OPB 併用の有無にかかわらず膿瘍周辺には全く出血、充血を認めない。

2. 組織学的所見

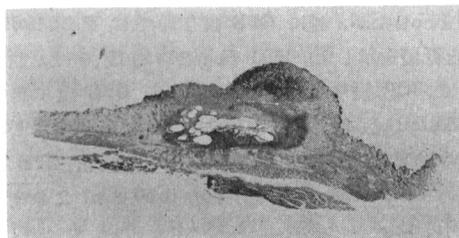
H.E 染色による組織像は Fig. 17 に示すとおり、正常対照群では、偽好酸球を主とする比較的大きな境界不鮮明な膿瘍が認められ、膿瘍の一部では壊死に陥っているところもみられる。細胞浸潤は真皮、皮下脂肪織にわたって広範囲にびまん性に認められ、一部筋層にまでおよび、また毛細血管拡張も認められる。

OPB 単独投与群では、局所の腫脹が著明で表皮、真皮層には出血、壊死を伴い、ほぼ限局性の膿瘍形成が認められ、偽好酸球を主とする細胞浸潤が真皮、皮下脂肪織にまでおよんでいる。

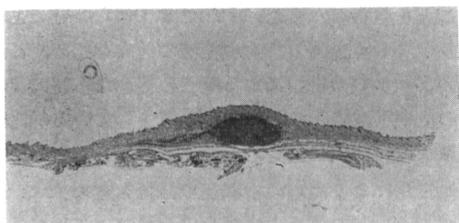
Fig. 17 The effect of antibiotics therapy in the experimental staphylococcal subcutaneous abscess in rabbits with or without oral pretreatment with 100 mg/kg/day OPB for 1 week—microscopic findings 48 hrs. after challenge (stained H. E., 2×)



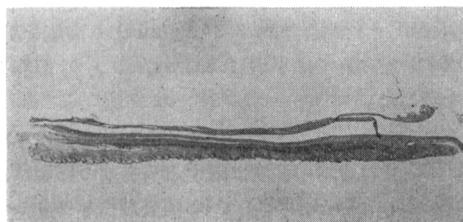
without antibiotics and without OPB



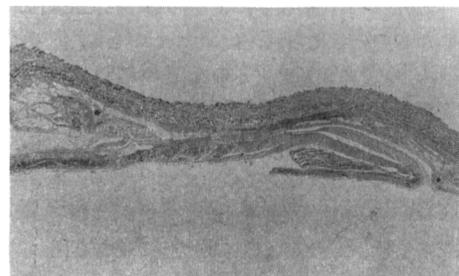
OPB alone



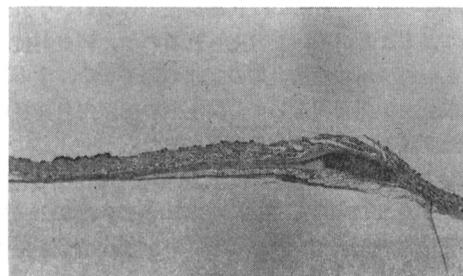
PCG alone



PCG+OPB



TC alone



TC+OPB

PCG 単独投与群では、真皮層に極めて限局した膿瘍形成が認められ、膿瘍周辺部でも出血を伴った偽好酸球の細胞浸潤がびまん性にみられる。

PCG・OPB 併用群では、膿瘍形成が認められず、真皮層に帯状の細胞浸潤巣および毛細血管の充血がみられるが、細胞浸潤の程度は PCG 単独投与群より軽度である。

TC 単独投与群では、膿瘍形成が認められず、真皮、皮下組織内に主として偽好酸球によるびまん性の細胞浸潤が認められ、一部筋層にまでおよび、また毛細血管の充血が軽度に認められる。

TC・OPB 併用群では、皮下組織内に限局した膿瘍形

成が認められ、周囲皮下組織に偽好酸球によるびまん性の細胞浸潤がいちじるしく、また筋層に一部出血巣が認められる。

総括ならびに考按

消炎剤の投与が、急性感染症の経過ならびにそれに対する抗生剤治療に、どのような影響をおよぼすかについて、2, 3の基礎的検討を行なった。

まず、抗生剤の吸収、排泄、体内分布におよぼす消炎剤の影響を検討するために、抗生剤筋注後の血清中濃度と granuloma pouch 滲出液中濃度の推移、ならびに各臓器内抗生剤濃度を、対照ラットと消炎剤投与ラットについて比較した結果、PCG 15,000 u/kg 投与1時間後

の血清中濃度は、対照群の平均 0.68 u/ml に比して、BCP 投与群は平均 0.87 u/ml, OPB 投与群は平均 1.46 u/ml とともに高値を示した。滲出液中濃度は、BCP 投与群で平均 2.01 u/ml と対照群の平均 1.21 u/ml より高値を示したが、逆に OPB 投与群では平均 0.696 u/ml と低値を示した。PCG 投与 2 時間後では、血清中濃度は BCP 投与群平均 0.128 u/ml, OPB 投与群平均 0.168 u/ml と対照群 0.047 u/ml より高値を示し、滲出液中濃度も BCP 投与群平均 0.77 u/ml, OPB 投与群平均 0.60 u/ml と対照群平均 0.50 u/ml よりやや高値を示した。

いっぽう、TC 50 mg/kg 筋注後の血清中濃度は、BCP 投与群、OPB 投与群いずれも対照群と大差を認めず、投与 2 時間後の滲出液中濃度は、BCP 投与群では平均 5.10 μ g/ml と対照群平均 3.37 μ g/ml より高値を示し、逆に OPB 投与群では平均 1.853 μ g/ml と対照群より低値を示した。

以上のとおり、ラットにおける抗生剤筋肉内投与に際して、TC では血清中濃度に対する消炎剤の影響はほとんど認められないが、PCG では消炎剤投与ラットで血清中濃度の上昇を示し、とくに BCP 投与ラットでは granuloma pouch 滲出液中濃度の上昇も認められた。

抗生剤の血清中濃度が高値をとるのは、投与局所からの吸収性の増大、あるいは代謝排泄の抑制のいずれかの因子によることが多いと考えられるので、消炎剤投与による注射局所からの抗生剤の吸収の因子を除外する目的で、家兎を対照動物として、抗生剤の静脈内負荷後の血清中濃度および尿中排泄量を測定した。

PCG 7,500 u/kg 静脈内投与 30 分後の血清中濃度は、対照群平均 3.58 u/ml, BCP 投与群では平均 3.22 u/ml, OPB 投与群では平均 3.25 u/ml と 3 群の間にはほとんど差を認めないが、血清中濃度の低下速度には差が認められ、投与 4 時間後の血清中濃度は、対照群では Trace であるのに反して、BCP 投与群では平均 0.087 u/ml, OPB 投与群では平均 0.065 u/ml と、対照群に比して明らかに血清中濃度の低下の遅延を認めた。また PCG 静注後 4 時間までの尿中回収率は、対照群平均 91.17% に対して、BCP 投与群では平均 34.21%, OPB 投与群でも平均 28.74% と尿中回収率の低下が認められた。

いっぽう、TC 10 mg/kg 静脈内投与 1 時間後の血清中濃度は、対照群平均 4.24 μ g/ml に対して BCP 投与群では平均 12.0 μ g/ml, OPB 投与群では平均 6.98 μ g/ml とやや高値を示したが、その後の血清中濃度の低下速度は 3 群間で大差がなく、投与 12 時間後の血清中濃度は対照群平均 0.34 μ g/ml, BCP 投与群では平均 1.55 μ g/ml, OPB 投与群では平均 0.24 μ g/ml を示した。

また、TC 静注後 12 時間までの尿中回収率は、対照群平均 75.7%, BCP 投与群では平均 82.5%, OPB 投与群では平均 69.1% と 3 群間に大差を認めなかった。

以上のとおり、抗生剤の静脈内投与においても、前述の筋注時の場合と同様、消炎剤の投与により PCG の血中での停滞が認められ、それに一致して PCG の尿中への排泄低下が認められ、いっぽう TC においては消炎剤投与の影響はほとんど認められなかった。

真下²⁷⁾は、家兎を用い OPB 50 mg/kg 1 回静注後に Penicillin(以下、PC と略す)の筋注を行なった際、1 時間後の PC の血中濃度は、OPB 非投与時 3.1 u/ml に対して、OPB 併用群では 5.6 u/ml と上昇するが、3 時間後には反対に OPB 非投与時 0.17 u/ml に対して OPB 併用では 0.05 u/ml と、速やかに血中濃度が低下することを報告し、また、TC では OPB 併用により血中濃度は著しく上昇し、血中停滞の傾向を認め、これらの原因が消炎剤の併用による吸収の促進ならびに PC と TC の血中半減時間の差によると報告しているが、今回の成績では、家兎に PCG を静注した場合においても、消炎剤併用により高い血中濃度の持続を認めたことから、消炎剤投与に伴う血中濃度の上昇は、注射局所からの抗生剤の吸収促進によるものでなく、むしろ尿中排泄量の低下と血清中濃度の低下遅延の成績から、腎からの PCG の排泄が消炎剤投与により抑制されたためにもたらされたものと考えられ、probenecid との併用に際して、PCG の腎クリアランスの低下の結果 PCG の血清中濃度が高値をとる事実^{23,24)}と同様の影響が消炎剤においても認められると考えられ、TC ではこの影響がほとんどないと考えられる。この点について OPB が家兎での MCIPC の血清中濃度を上昇させ、MCIPC の腎クリアランスを低下させるとの村川²⁵⁾らの報告と同傾向の成績である。

PCG 筋注 1 時間後の各臓器内濃度は、対照群に対して、BCP 投与ラット、OPB 投与ラットで、血清中濃度が高値をとるのに伴って高値を示すものが多いが、血清中濃度に対する比率からみると、対照群と大差を認めなかった。いっぽう、TC 筋注 4 時間後の血清中濃度は、対照ラットに対して、BCP 投与ラット 0.62 倍、OPB 投与ラット 0.77 倍と、やや低値を示したが、他の各臓器内濃度では、消炎剤投与ラットは、対照ラットに対して、ほぼ同等かあるいはやや高値を示した。血清中濃度に対する比率をみると、腎濃度が対照ラットより OPB 投与ラットでやや低い値を示した以外、他の臓器では、消炎剤投与により、対照ラットより多少とも高値を示した。

抗生剤に糖質コルチコイドを併用することの血清中濃

度、および臓器内濃度への影響について、真下^{22,26)}は、ラット皮下膿瘍内への PC の移行が prednisolone の併用により膿瘍壁を軟らかくする結果良好となると報告し、また大葉性肺炎を惹起させた家兎において、prednisolone の併用により、蛋白結合度の大きい PC では炎症病巣、および他の臓器への移行が抑制され、TC ではこの影響が認められないことを報告している。

いっぽう、消炎剤の抗生剤臓器内濃度への影響については、真下^{22,27)}は、ラットの皮下膿瘍内への PCG の移行が、OPB 前投与により抑制されると報告している。今回の実験においても、OPB 併用によっては、対照に比べて滲出液中濃度は低値をとったが、BCP 併用群では血清中濃度の上昇に伴い、滲出液中濃度も対照に比べて高値をとることが認められた。また TC 投与に際しても滲出液中濃度は、OPB 併用で低値をとり、いっぽう BCP 併用ではほとんど影響が認められなかった。この BCP と OPB の滲出液中への抗生剤移行性への影響の差は BCP の滲出抑制作用が OPB よりやや弱いことも¹⁵⁾その一因ではないかと考えられる。

次に消炎剤投与が生体の感染防禦力に与える影響の一部を解明するために、家兎網内系機能および抗体産生能におよぼす消炎剤の影響を検討した。家兎静脈内に鶏血球を注入した場合、約1時間後までの鶏血球の消失速度は OPB 投与群で促進する傾向が認められるが、鶏血球消失時間は正常家兎の2時間30分～3時間に対して、BCP 投与家兎では2時間30分～2時間45分、OPB 投与家兎では2時間～2時間15分と3群間に大差を認めず、鶏血球処理能からみた家兎網内系機能に対して、消炎剤は、ほとんど影響をおよぼさないと考えられる。

糖質コルチコイドが網内系機能におよぼす影響について、一般的にその機能を抑制するという業績²⁸⁾が多い。梅原²⁹⁾、井関³⁰⁾らは cortisone 12.5 mg/kg 筋注家兎で網内系機能が明らかに抑制されることを鶏血球法により認め、HELLER³¹⁾は Cr⁵²PO₄ の血中消失時間が cortisone 投与により遅延することをマウスおよびラットで認め、真下²⁶⁾らはウサギに prednisolone を投与した場合 congo 赤法では網内系機能の促進を、肺炎球菌 I 型静注法では網内系機能の抑制を認めている。

いっぽう、消炎剤の網内系機能におよぼす影響について、真下²²⁾はウサギに OPB 50 mg/kg の静注を行ない、静注した溶連菌の血中からの消失の程度から、網内系機能に対してやや抑制的に作用するとの、今回得られた成績と相反する成績を報告しているが、網内系機能検査法の差がこの成績の差をもたらしたとも考えられる。

次に、赤痢菌 *Shigella flexneri* 2a の死菌感作による家兎血清中抗体価の上昇は、正常対照では、感作開始

4日後 278 倍、8日後 1575 倍、12日後 5487 倍、16日後 7240 倍、24日後 6303 倍、28日後 3620 倍、32日後 1810 倍に対して、感作開始と同時に OPB を投与した場合は、感作開始 12 日後 3151 倍、16 日後 2560 倍と、凝集素価の上昇がやや低くなる傾向を認め、さらに感作開始7日前から感作終了まで OPB を投与した場合には、感作開始4日後 32 倍、8日後 160 倍と凝集素価の上昇が低く、また凝集素価の最高値も低く、正常対照群との間に有意差を認めた。さらに感作終了6日後から7日間 OPB を投与すると、24 日後 3880 倍、28 日後 2560 倍、32 日後 2388 倍と、上昇した凝集素価が正常対照群に比してややはやく低下しはじめる傾向を認めた。

糖質コルチコイドが抗体産生におよぼす影響については数多くの研究がなされている。DOUGHERTY and WHITE^{32,33)} は抗ヒツジ赤血球抗体を産生させたウサギに cortisone を投与すると、流血中の抗体価が一過性に上昇することを認めているが、BJØRNEBOE and FISCHER³⁴⁾ はウサギでの多価の肺炎菌の死菌ワクチンに対する抗体産生が cortisone 10 mg/day 14 日間投与にて抑制されることを認め、また FISCHER³⁵⁾ らはウサギで cortisone 25 mg の長期投与が卵白感作による抗体産生を抑制することを報告し、また KASS and FINLAND³⁶⁾ の総説においても、さらにその後報告された FOLEY, MORGAN and GRECO³⁷⁾、FISCHER³⁸⁾、小川、一戸³⁹⁾らの成績においても、いずれも糖質コルチコイドが抗体産生を抑制することを指摘している。いっぽう、消炎剤の抗体産生におよぼす影響についてはあまり多くの報告をみない。近藤、土屋⁴⁰⁾はマウスを用いて、ヒツジ赤血球に対する溶血素産生を指標として、BCP 4 mg/mouse, 8 mg/mouse を抗原接種3日前から接種当日まで、接種当日から接種後3日まで、あるいは接種3日後から接種6日後まで、いずれも1日1回4日間連日皮下に注射して影響をみた結果、接種3日後から BCP を投与した群で対照群よりやや低い抗体価を認めたが、その他では抗体価の抑制を認めないと報告している。また真下^{22,27)}は、ウサギでの *Shigella flexneri* 2a に対する抗体価の上昇は、OPB を抗原接種 12 日後から 10 日間連日投与しても影響が認められないと報告しているが、今回の実験で、感作と同時に OPB を投与した場合と、感作終了後凝集素価が上昇したのちに OPB を投与した場合には、軽度の抑制が認められ、感作開始7日前から OPB を投与した場合、著明な抑制効果が認められたことから、OPB を長期にわたり投与されている際には、生体側に感染防禦機能としての抗体産生能の低下を来たすものと考えられる。

以上のとおり、消炎剤は抗生剤の体液内濃度あるいは

尿中排泄に影響を与え、また生体の感染防禦力の一部に影響を与えるので、実際の感染症、あるいはそれに対する化学療法にどのような影響をおよぼすかを検討する目的で、動物に実験的に急性感染症を惹起させ、消炎剤がどのような影響を与えるか、また抗生剤の効果に消炎剤が影響を与えるか否かについて検討を加えた。

まず LD₅₀ 菌量の肺炎球菌をマウス腹腔内に接種し、惹起した敗血症におよぼす消炎剤の影響を検討した。正常対照群の生存率 20% に対して、BCP 2 mg/mouse 1 回前投与群では 20%、BCP 2 mg/mouse 1 週間連日投与群では全例死亡、BCP 4 mg/mouse 1 週間連日投与群では 40% と、各群間に大差を認めなかった。また、OPB では 1 mg/mouse 1 回前投与群だけが 50% の生存率を示したが、OPB 1 mg/mouse 1 週間連日投与群でも、OPB 2 mg/mouse 1 回前投与群でも、OPB 2 mg/mouse 1 週間連日投与群でも、正常対照群でもすべて生存率 20% で、OPB 投与の影響に dose response が全く認められず、OPB の影響はないと考えられる。

次に 50×LD₅₀ 菌量の肺炎球菌をマウス腹腔内に接種し、その直後に皮下投与した PCG の延命効果におよぼす消炎剤の影響を検討した。

BCP 非投与対照群では、PCG 非投与の場合全例死亡し、PCG 2,000 u/mouse 投与を行なうと、BCP 非投与対照群では 90% の生存率を示したが、BCP 2 mg/mouse 1 回前投与群では 80%、BCP 2 mg/mouse 1 週間連日投与群では 60%、BCP 4 mg/mouse 1 週間連日投与群では 80% と BCP の併用により、対照群に比して PCG の延命効果に軽度の減弱が認められた。

OPB 投与群では、PCG の投与量を、1,000 u/mouse, 5,000 u/mouse, 2,000 u/mouse, 1,000 u/mouse, PCG 非投与にわけて OPB の影響を詳細に観察した結果、OPB 非投与対照群では、PCG 10,000 u/mouse および 5,000 u/mouse 投与で 100%、2,000 u/mouse 投与で 62.5%、1,000 u/mouse 投与で 50%、PCG 非投与で 12.5% の生存率を示し、PCG の ED₅₀ は 1,169 u であった。OPB 1 mg/mouse 1 回前投与群では、PCG 10,000 u/mouse および 5,000 u/mouse 投与で 100%、2,000 u/mouse 投与で 62.5%、1,000 u/mouse 投与で 50% の生存率を示し、PCG 非投与で全例死亡を認め、PCG の ED₅₀ は 1,169 u であった。OPB 2 mg/mouse 1 回前投与群では、PCG 10,000 u/mouse 投与で 100%、5,000 u/mouse 投与で 87.5%、2,000 u/mouse 投与で 37.5%、1,000 u/mouse 投与で 37.5% の生存率を示し、PCG 非投与で全例死亡を認め、PCG の ED₅₀ は 1,801 u であった。すなわち、OPB 1 mg/mouse 1 回前投与群では、OPB 非投与群と PCG の延命効果に差を

認めず、OPB 2 mg/mouse 1 回前投与群では、PCG の延命効果がやや減弱することを認めた。

OPB の 1 週間連日投与実験において、OPB 非投与対照群では、PCG 10,000 u/mouse 投与で 87.5%、5,000 u/mouse 投与で 50%、2,000 u/mouse 投与で 50%、1,000 u/mouse 投与で全例死亡し、PCG 非投与では 25% の生存率を示し、PCG の ED₅₀ は 3,555 u であった。OPB 1 mg/mouse 1 週間連日投与群では、PCG 10,000 u/mouse 投与で 100%、5,000 u/mouse 投与で 75%、2,000 u/mouse 投与で 62.5%、1,000 u/mouse 投与で 12.5%、PCG 非投与で 12.5% の生存率を示し、PCG の ED₅₀ は 2,090 u であった。OPB 2 mg/mouse 1 週間連日投与群では、PCG 10,000 u/mouse 投与および 5,000 u/mouse 投与で 100%、2,000 u/mouse 投与では 37.5% と生存率は低く、1,000 u/mouse 投与で逆に 50% と生存率は上昇し、PCG 非投与で全例死亡を認めた。このため ED₅₀ は計算不可能であるが、OPB 1 週間連日投与により、PCG の延命効果が増強することを認めた。

次に、急性局所感染に対する消炎剤投与の影響ならびに急性局所感染に対する抗生剤の効果、消炎剤によりどのような影響をうけるかについて検討した。

マウス黄色ブドウ球菌皮下膿瘍治療実験の成績をみると、消炎剤 1 回前投与実験で、田所氏法評点は抗生剤および消炎剤非投与対照群では 2.7 であるのに対して、PCG 単独投与でも PCG 投与量が過少のためか 2.5 と大差がなく、これに BCP あるいは OPB を併用しても影響は認められず、また消炎剤単独投与でも評点に対照と大差はみられなかった。いっぽう、TC 単独投与群は正常対照群に比して治療効果が認められ、TC・OPB 併用群では TC 単独投与群と同等で、TC・BCP 併用群では TC 単独投与群よりさらに治療効果の増強が認められた。

消炎剤 1 週間連日投与実験では、抗生剤および消炎剤非投与の正常対照群では田所氏評点が 2.6 であるのに対し、BCP 単独投与群では 3.1、OPB 単独投与群では 3.0 とやや悪化の傾向を認め、PCG 単独投与でも 2.6 と正常対照群と同じで、これに OPB を併用しても影響はみられなかった。いっぽう、TC 投与群では正常対照群に比して治療効果が認められ、TC に BCP および OPB を併用することにより治療効果の増強が認められた。

またこの消炎剤 1 週間連日投与実験において、膿瘍周辺組織の肉眼的出血の程度は、BCP 単独投与群、OPB 単独投与群ではともに正常対照群より軽度であり、PCG 単独投与群および PCG・BCP 併用群では正常対照群とは

ほ同等であるが、PCG・OPB 併用群では正常対照群より軽度であった。いっぽう、TC 単独投与群、TC・BCP 併用群、および TC・OPB 併用群では正常対照群より軽度であった。また膿瘍周辺組織の充血の程度は、BCP 単独投与群、OPB 単独投与群ではともに正常対照群と大差を認めず、PCG 単独投与群では正常対照群より充血の増強が認められたが、PCG・BCP 併用群、PCG・OPB 併用群では、いずれも正常対照群より充血の減少が認められた。

次に、家兎腹壁皮下に黄色ブドウ球菌を接種し作製した膿瘍は、OPB 単独投与群では、膿瘍の大きさは消炎剤および抗生剤投与の正常対照群に比してやや縮少の傾向を認めるが、著明な壊死を伴い、組織像でも著明な出血、壊死がみられ、細胞浸潤も皮下脂肪織にまで広汎に波及し、病変の程度の増強することが認められた。PCG 単独投与群では、膿瘍の大きさは正常対照群に比して縮少の傾向を認め、また膿瘍周辺部の肉眼的な出血、充血もみられず、治療効果が認められ、組織像でも炎症像の範囲はかなり小さく、明瞭に境界されているが、なお膿瘍周囲への細胞浸潤が認められた。PCG・OPB 併用群では、膿瘍の大きさは、PCG 単独投与群に比して縮少の傾向を認め、膿瘍周辺部に肉眼的に出血、充血を認めるが、組織像では、膿瘍形成は認められず、細胞浸潤の程度は PCG 単独投与群より軽度であるが、炎症像が広がり、炎症巣の限局性の低下が認められた。TC 単独投与群では、膿瘍の大きさは正常対照群に比して縮少の傾向を認め、また膿瘍周辺部の肉眼的な出血、充血も認められず、また組織像でも炎症像は軽度で細胞浸潤を認めるだけである。いっぽう、TC・OPB 併用群では、膿瘍の大きさは TC 単独投与群に比して縮少の傾向を認め、また膿瘍周辺部の肉眼的な出血、充血を認めないが、組織像では TC 単独投与群に比してやや明らかな膿瘍形成が認められ、皮下組織内への細胞浸潤が強く、筋層にも一部出血巣がみられ、病変の程度の増強する傾向が認められた。

糖質コルチコイドの細菌感染におよぼす影響についての動物実験成績は数多く報告されている。MOGABGAB⁴¹⁾らは cortisone を4日間前投与したウサギにA群溶連菌を皮内に接種し、抗生剤非投与で全例に敗血症を認めたと報告している。また糖質コルチコイドが種々の化学療法剤の治療効果を減少させることが THOMAS⁴²⁾、KASS and FINLAND^{38, 43)}らの総説に記載されており、勝¹⁾はマウス肺炎球菌敗血症を作製し、抗生剤と cortisone 大量を併用した場合、抗生剤単独よりもその治療に大量の抗生剤を必要とすることを認めている。また、権田⁴⁴⁾は家兎皮下肺炎球菌感染実験において、cortisone 投与によ

り局所所見は軽快するようにみえるが、感染病巣の限局性はおとり菌血症が助長される傾向を認めている。また真下⁹⁾はウサギにおける実験的大葉性肺炎治療実験で prednisolone 併用時に敗血症がおこりやすいと報告している。

このように動物実験において糖質コルチコイドが細菌感染を増悪させ、抗生剤の効果も減弱させることは明らかにされているが、これに反して、消炎剤が細菌感染にどのような影響をおよぼすかについての基礎的検討成績に関しては、ほとんど知見をみないのが現状である。近藤⁴⁶⁾らは、肺炎桿菌あるいは黄色ブドウ球菌をマウス尾静脈に接種した敗血症において、肺炎桿菌を接種後、cortisone 0.5 mg および 1 mg 1回投与により生存率の低下すること、BCP 2 mg および 4 mg 1回投与では生存率に影響を与えないことを認め、また cortisone 0.2 mg または 0.4 mg を菌接種直後と、その後3日間連日1回の計4回投与した場合、生存率は低下し BCP 2 mg および 4 mg の同様4日間投与では生存率の上昇を認めている。いっぽう、黄色ブドウ球菌接種後、cortisone 1 mg および 2 mg 1回投与で生存率の低下を、BCP 2 mg および 4 mg 1回投与では逆に生存率の上昇を認め、cortisone 4日間投与では、0.2 mg 投与で生存率に影響を認めず 0.5 mg 投与では生存率の低下を認め、BCP 4日間投与では、2 mg 投与で生存率の上昇を、4 mg 投与で生存率の低下を認めたと報告している。

今回は、肺炎球菌によるマウス敗血症について消炎剤投与の影響を検討したが、PCG の延命効果がやや増強される場合はあるが、消炎剤単独投与では、BCP 投与でも、また OPB 投与でもマウスの生存率は低下し、糖質コルチコイドについての報告と同様に消炎剤投与により感染症の悪化する事実を認めた。また黄色ブドウ球菌による局所感染においても、消炎剤を単独に投与した場合には炎症は激烈化し、抗生剤に消炎剤を併用した場合にも、いっけん局所の炎症所見は、軽快するかのような様相を呈するが、糖質コルチコイド投与の場合と同様に多少とも炎症の限局化が阻害される成績を得た。

消炎剤の投与により TC の体液内濃度および尿中排泄は影響をうけず、PCG は腎からの排泄が抑制される結果、体液内濃度の上昇を来し、いっぽう生体の感染防禦力についてみると、網内系機能に対しては、とくに影響が認められないが抗体産生能が低下することは前述のとおりである。これらの消炎剤の作用により、実験的感染症に対して消炎剤を投与した場合、PCG 投与例では、消炎剤投与による PCG の体液内濃度の上昇のためか PCG 単独投与に比して治療効果の増強が認められる

場合があるが、消炎剤単独投与では、全身感染症は明らかに重症化し、局所感染症においても炎症の限局化が阻害される事実を認めた。

感染性炎症の治療の原則は、感染症の起炎菌を目標として効果的な化学療法を行なうことであるが、炎症に伴う滲出性反応の異常に強い場合、病原体の産生する毒素あるいは炎症性産物によると考えられる中毒症状が強く認められる場合、あるいは投与の必要な抗生剤に対して宿主が過敏性を示す場合、このような場合には、糖質コルチコイドを化学療法に併用することにより、宿主の過剰反応を抑制することが必要となる場合が存在する。糖質コルチコイドを急性感染症に投与すると、感染症に伴う諸種の自覚症状を陰蔽し、いっけん感染症が軽快したかにみえるが、糖質コルチコイドによる宿主の感染防禦力の低下に伴って感染症はかえって重症化する場合がすくなくないのは周知の事実である。消炎剤は糖質コルチコイドに比べてその抗炎症作用はおとるが、その滲出抑制作用を期待して滲出性反応の強い感染性炎症に糖質コルチコイドと同様に使用しうると考えられる。また消炎剤のもつ解熱鎮痛作用を期待して急性感染症に投与されている場合も多いことも事実である。しかしながら消炎剤といえども、本研究で得られた成績のとおり、宿主の感染防禦力を低下させ感染症を重症化する可能性は充分認められるので、急性感染症に安易に投与することは厳に慎むべきであり、もしも臨床的にその投与の必要な場合は、感染症に対する化学療法の効果を確実にするために充分考慮を払うべきである。

結 語

急性感染症ならびにそれに対する化学療法に対して非ステロイド性消炎剤がどのような影響を与えるかを、消炎剤として BCP および OPB を用いて検討を加え、以下の成績を得た。

1) PCG は BCP および OPB により腎からの排泄が抑制され、その結果、高い血中濃度を示し、それに伴い各臓器内濃度および炎症巣内濃度も高値をとるが、TC の体液内濃度および尿中排泄は消炎剤により影響をうけない。

2) 翁氏鶏血球法により測定した家兎網内系機能は、消炎剤投与によりとくに影響をうけない。

3) 家兎の赤痢菌に対する抗体産生能は、消炎剤投与により低下する。

4) マウス肺炎球菌性敗血症は消炎剤により重症化するが、PCG の延命効果は消炎剤の併用により増強される場合も存在する。

5) マウスおよび家兎皮下ブドウ球菌性膿瘍は、消炎剤投与により肉眼的に軽快したようにみられる場合にお

いても、炎症の限局化が阻害され、PCG および TC の治療効果も消炎剤の併用により減弱することが多い。

本論文の要旨は、6th International Congress of Chemotherapy, 第 16 回日本化学療法学会総会, 第 20 回日本化学療法学会西日本支部総会, 第 21 回日本化学療法学会西日本支部総会, および大阪市医学会第 158 回例会において発表した。

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なご指導とご校閲を賜りました恩師 塩田憲三教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また、種々ご教示、ご助言を賜りました三木文雄助教授に深謝し、ご協力をいただいた尾崎達郎博士他化学療法グループ諸氏に感謝いたします。

さらに、病理組織学的検討に際し、ご懇篤なご教示を賜りました本学附属病院中央検査室病理 長浜万蔵講師に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 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 6：265～273, 1958
- 2) 勝 正孝, 柳沢松男, 入交昭一郎：感染症における副腎皮質ホルモンの適応と使用法。日本臨牀 18：639～644, 1960
- 3) 勝 正孝, 藤森一平：感染症と化学療法。内科 15：87～95, 1965
- 4) 勝 正孝, 大管久夫：感染症の副腎皮質ホルモン療法。臨床と研究 43：1277～1283, 1966
- 5) 中川圭一：急性感染症治療における ACTH および副腎皮質ホルモンの役割。日本臨牀 17：1～16, 1959
- 6) 北本 治：シンポジウム 化学療法と内科臨床, III, 化学療法と副腎ホルモンならびに化学療法の 2 3 の問題。日内会誌 49：939～959, 1960
- 7) 北本 治：感染症における化学療法と副腎皮質ホルモンの併用。診断と治療 52：1843～1846, 1964
- 8) 勝 正孝：感染症の副腎皮質ホルモン療法——副作用及び 2, 3 の検討。日伝染会誌 35：52～70, 1961
- 9) 真下啓明：抗生物質・抗炎症ホルモン併用の意義。Chemotherapy 6：259～264, 1958
- 10) 勝 正孝, 榎本新市, 中山昇二, 武田 宏, 大越新一, 入交昭一郎：感染症に対する抗生剤とフェニールブタゾン (ブタゾリジン) の併用療法。日伝染会誌 36：1～7, 1962
- 11) 鶴見 等, 山田隆一郎, 石尾典久, 前田謙次, 黒川達也, 簡 景春, 竹川茂彦, 土肥 泉, 勝 正孝, 藤森一平, 長田 信, 中川 浩, 小川順一, 大迫六郎, 伊藤周治, 島田佐伸, 安倍 達, 大管久夫：オキシフェンブタゾン (タンデリール) の感染症に対する抗生剤との併用療法。診断と治療 58：496～504, 1970
- 12) 興石義晴, 老岐洋子, 助川東一, 渋谷栄一, 伊藤久雄, 林 徹, 鍋島靖人：急性感染症に対するインダシンの効果。診断と治療 60：555～560, 1972

- 13) 菊地博通, 岡部良哲, 大谷 博, 妹尾博文, 卜部幸和, 宗盛敏雄, 吉川昭三, 田坂 勝: 感染症に対する抗生物質とイルガピリンとの併用療法について。治療 43: 104~107, 1961
- 14) 谷口 昇, 荻間 勇, 荒井弘弘, 三上英夫, 井内正彦: 急性感染症に対する抗生物質とイルガピリンの併用効果について。日伝染会誌 34: 688~689, 1960
- 15) 藤村 一, 鶴見介登, 林 元英, 牛島美帆子, 江崎俊治, 鈴木良雄, 伊藤幹雄: 一新抗炎症剤としての5-n-Butyl-cyclohexyl-2, 4, 6-trioxoperhydropyrimidine (BCP) に関する薬理学的研究。日薬理誌 63: 43~86, 1967
- 16) WILHELM, G.: Die pharmakologischen Eigenschaften der Metaboliten von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin. Arzneimittel-Forschung 10: 129~133, 1960
- 17) SELYE, H.: On the mechanism through which hydrocortisone affects the resistance of tissues to injury. An experimental study with the granuloma pouch technique. JAMA 152: 1207~1213, 1953
- 18) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小嶋碩夫: 重層法 (一次元拡散法) によるペニシリン定量法に就て, 第1報。J. Penicillin 1: 281~291, 1947
- 19) 翁 延俊: 鶏血球法に依る網状織内被細胞系機能の実験的研究, 前編, 鶏血球に依る一改良網内系機能検査法に就て。台湾医学会誌 42: 345~368, 1943
- 20) 坂崎利一: 微生物検査必携。財団法人日本公衆衛生協会発行 677~688, 1966
- 21) 田所一郎: ブドウ球菌のマウス皮下感染実験法。モダンメディア 13: 110~118, 1967
- 22) 真下啓明: 感染症の治療。とくに消炎剤と化学療法剤との併用に関する研究。第1回新薬物治療研究会総会タンデリアル講演内容集, 藤沢薬品発行 14~22, 1964
- 23) BOGER, W. P.; J. O. BEATTY, F. W. PITTS & H. F. FLIPPIN: The influence of a new benzoic acid derivative on the metabolism of para-aminosalicylic acid (PAS) and penicillin. Ann. Int. Med. 33: 18~31, 1950
- 24) TUANO, S. B.; L. D. JOHNSON, J. L. BRODIE & W. M. M. KIRBY: Comparative blood levels of hetacillin, ampicillin and penicillin G. New Engl. J. Med. 275: 635~639, 1966
- 25) 村川武雄, 若井芳美, 横田好子, 西田 実: 抗生物質と消炎剤, とくにタンデリアルとの併用に関する基礎的研究。Chemotherapy 19: 1086~1093, 1971
- 26) 真下啓明, 黒田善雄, 原田敏雄, 清水喜八郎, 大河内一雄, 高橋健一, 畠山正巳, 国井乙彦, 古賀久治, 加納寛一, 日向野見一, 岩瀬恭子: 抗生物質療法における Prednisolone 併用の意義。最新医学 14: 208~244, 1959
- 27) 真下啓明: ステロイドと非ステロイド性抗炎症剤との選択適応基準。日本臨牀 26: 96~100, 1968
- 28) 梅原千治, 佐藤武雄: ステロイドホルモンV, 糖質副腎皮質ホルモン, 南江堂 158~159, 1967
- 29) 梅原千治, 井関敏之: 下垂体-副腎系の細網内皮系機能に及ぼす影響について, 第1報, コーチゾンと DOCA の影響について。医学と生物学 26: 111~114, 1953
- 30) 井関敏之: 下垂体並びに副腎皮質ホルモンの細網内皮系機能に及ぼす影響について, 第1編, 異種血球処理能よりみたる下垂体副腎皮質ホルモンの細網内皮系機能に及ぼす影響。日内会誌 44: 1155~1166, 1956
- 31) HELLER, J. H.: Cortisone and phagocytosis. Endocrinology 56: 80~85, 1955
- 32) DOUGHERTY, T. F. & A. WHITE: Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenotropic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood. Endocrinology 35: 1~14, 1944
- 33) WHITE, A. & T. F. DOUGHERTY: Influence of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue structure in relation to serum proteins. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 56: 26~27, 1944
- 34) BJØRNEBOE, M.; E. E. FISCHER & H. D. STØERK: The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody. J. Exp. Med. 93: 37~49, 1951
- 35) FISCHER, E. E.; J. H. VAUGHAN & C. PHOTOPOULOS: Inhibition of rapid production of antibody by cortisone. Study of secondary response. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 81: 344~348, 1952
- 36) KASS, E. H. & M. FINLAND: Adrenocortical hormones in infection and immunity. Ann. Rev. Microbiol. 7: 361~388, 1953
- 37) FOLEY, E. J.; W. A. MORGAN & G. GRECO: Effect of prednisone and prednisolone on antibody formation in mice. Antibiotic & Chemotherapy 7: 70~73, 1957
- 38) FISCHER, E. E.: Inhibition of antibody production by cortisone. Inflammation and disease of connective tissue. Saunders Co., Philadelphia & London 472~477, 1961
- 39) 小川亥一, 一戸喜兵衛: ホルモンの抗体産生に及ぼす作用の癌免疫に対する適用。ホルモンと臨床 11: 1052~1063, 1963
- 40) 近藤正照, 土屋院司: 5-n-Butyl-1-Cyclohexyl-2, 4, 6-Trioxoperhydropyrimidine (PCP) の抗体産生に及ぼす影響。日細菌誌 21: 629~632, 1966
- 41) MOGABGAB, W. J. & L. THOMAS: The effects of cortisone on experimental infection with group A streptococci in rabbits. J. Lab. & Clin. Med. 36: 968, 1951
- 42) THOMAS, L.: The effects of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on infection. Ann. Rev. Med. 3: 1~24, 1952

- 43) KASS, E. H. & M. FINLAND : Adrenocortical hormones and the management of infection. *Ann. Rev. Med.* 8 : 1~18, 1957
- 44) 権田信之 : 家兎皮内肺炎球菌感染実験における副腎ステロイド剤の全身的ならびに局所的影響について。日伝染会誌 47 : 181~194, 1973
- 45) 近藤正照, 山崎俊幸, 土屋院司 : 5-n-Butyl-1-cyclohexyl-2, 4, 6-Trioxoperhydropyrimidine (BCP) の細菌感染に及ぼす影響。日細菌誌 21 : 715~718, 1966

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE INFLUENCE OF NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS ON CHEMOTHERAPY FOR ACUTE INFECTIOUS DISEASES

TOMOKAZU ASAI

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
(Director : Prof. KENZO SHIOTA)

Influences of antiinflammatory agents on acute infections and the chemotherapy for them were studied. In these studies BCP(bucolome) and OPB(oxyphenbutazone) were used as antiinflammatory agents. The results obtained were as follows.

1) As the result of decrease of urinary excretion of PCG in animals pretreated with BCP or OPB, serum levels, tissue levels and exudate levels of PCG in these animals are higher than in those without BCP or OPB administration. Urinary excretion, serum levels, tissue levels and exudate levels of TC in animals are not influenced by pretreatment with antiinflammatory agents.

2) RES function in rabbits measured by hen's erythrocytes method is hardly influenced by administration of antiinflammatory agents.

3) Antibody formation against *Shigella flexneri* 2a in rabbits is inhibited by administration of OPB.

4) Pretreatment with antiinflammatory agents seems to aggravate pneumococcal septicemia in mice. However, the pretreatment with antiinflammatory agents sometimes seems to increase the curative effect of PCG to pneumococcal septicemia in mice.

5) In rabbits and mice, the localization of subcutaneous abscess caused by *Staphylococcus aureus* is suppressed histologically, even when the abscess macroscopically seems to be milder by combined administration of antibiotics (PCG or TC) and antiinflammatory agents.