

## 綜 説

## 糖質ステロイドと感染症

竹 内 慎

信州大学医学部小児科学教室

## GLUCOCORTICOSTEROIDS AND INFECTIONS

Shin TAKEUCHI

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

Key words: 糖質ステロイド (glucocorticosteroids)  
感染症 (infections)  
易感染性 (susceptibility to infection)  
感染防御 (host defence)

## はじめに

感染症の治療と予防は、今日なお小児科診療の中で重要な地位を占めている。しかし近年感染症の内容が著しく変化し、それに伴って従来とは異った問題が、提起されていることを見逃すことは出来ない。合成副腎皮質糖質ステロイド剤（以下糖質ス剤）、あるいは免疫抑制剤投与中にみられる感染症もその一つである。糖質ス剤が感染症を誘発、あるいは増悪させ、本剤投与中は感染症を合併する頻度が高いことはよく知られている<sup>1)2)</sup>。しかしその詳細なメカニズムは、なお十分解明されていない<sup>3)4)</sup>。糖質ス剤が、この易感染性の増強とどのように関連しているかは、重要な、また興味ある問題である。

一般に生体が種々の病原微生物の侵入に対して、多くの感染防御因子によって守られていることは、よく知られている。しかしその防御機構は、侵入した病原微生物の種類によって差があるばかりでなく、防御因子の関与の仕方もそれぞれ異っている<sup>5)</sup>。特に炎症の場における好中球、単球・マクロファージなどの細胞因子と、特異的免疫反応は、重要な感染防御因子と考えられる。そこで、まず糖質ス剤投与中にみられた感染症に関する臨床成績について簡単にふれた後、易感染性の増強という観点から感染防御に関与する2, 3の因子に及ぼす糖質ス剤の作用について、若干述べてみたい。

## 合成糖質ステロイド療法と感染症

糖質ス剤が易感染性を増強させ、感染症を誘発・増悪することはよく知られているにもかかわらず<sup>1)2)4)</sup>、本剤投与中明らかに感染症合併頻度が高いことを、臨床的に証明することは、意外に困難である<sup>6)</sup>。熊谷ら<sup>2)</sup>は、糖質ス剤使用群と非使用群について感染症合併の頻度を検討し、使用群の感染症合併は28.0%で、非使用群の17.0%に比べて高く、かつ重篤な感染症についてみると、その差は一層著明で、使用群16.4%に対して、非使用群では僅か1.0%であったと報告している。したがって糖質ス剤投与中の感染症、特に重篤感染症の頻度は、非投与群に比べて確かに高いといえよう。しかし、その原因を必ずしも糖質ス剤にのみ求めることは出来ないことも事実で、治療の対象となった原疾患、他の免疫抑制剤使用の有無などをまず考慮しなければならぬのは当然であろう<sup>4)7)</sup>。われわれが、かつて1962年~1971年の10年間に、糖質ス剤の投与を受けた入院患児の感染症について検討した結果（図1）でも、感染症の合併頻度には、各疾患ごとに明らかな差が認められた<sup>7)</sup>。しかし各疾患ごとに、投与時と非投与時の間で差があるか否かは明らかではなく、糖質ス剤と易感染性の関係は臨床的に極めて重要であるが、決して単純ではなく、多くの複雑な問題を含んでいるといえよう。

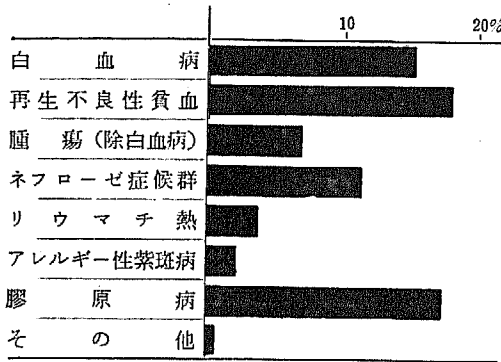


図1 各疾患別の感染症の頻度?  
(1962~1971)

### 非特異的感染防御と糖質ステロイド

近年、種々の好中球機能異常による反復感染症に関する研究の進歩と共に<sup>8)-12)</sup>、感染防御、あるいは合目的炎症反応の場における白血球、マクロファージなどの果たす役割の重要性が、あらためて注目されつつある。一般に感染に対して動員される白血球は、好中球、単球、好酸球などであるが、その主体は勿論好中球である。

#### I 好中球の機能と糖質ステロイド

好中球の機能は、現在、遊走 (chemotaxis)、附着 (attachment, adherence)、貪食 (ingestion, phagocytosis)、殺菌 (killing)、消化 (digestion) などの過程において解析が試みられている<sup>8)</sup>。糖質ス剤がこれらの過程に、どのように作用するか、これまでに検討された成績について若干述べてみたい。

一般に炎症反応の初期の段階では、まず局所の細静脈壁へ、流血中に動員された多核白血球——主として好中球——が附着 (sticking) し、ひき続いて多核白血球が細静脈壁内に侵入、通過し、炎症巣に向かって遊走し、時間と共に他の部位からの遊走が始まり、炎症巣への集積がおこるとされている<sup>13)</sup>。1955年 Allison ら<sup>14)</sup>は cortisone 投与中の熱障害では、炎症部位に接する血管内皮への白血球の附着 (sticking) がさまたげられ、その結果炎症巣への白血球の遊走、集積が抑制されることを兎で観察した。MacGregor ら<sup>15)</sup>は人に prednisone 40mg を経口投与し、nylon fiber への顆粒球の附着を投与前のそれと比較し、投与後2、4時間で附着の減少を認めたと報告している。糖質ス剤による附着の減少を推測させる成績である。

遊走に関しては、糖質ス剤が炎症巣への遊走、あるいは滲出を抑制するとする報告が多い<sup>16)-19)</sup>。In vitro, in vivo での動物実験の成績<sup>16)</sup>の他、毛細管法による migration<sup>17)</sup>、炎症部位への滲出液中の細胞を検討した成績<sup>18)</sup>など人白血球でも遊走の抑制が認められている<sup>17)-19)</sup>。さらに製剤により mobilization に差を認めたとの報告もある<sup>18)</sup>。しかし 500 $\mu$ g/ml の hydrocortisone succinate でも顆粒球の遊走能には変化が認められなかったとする報告もある<sup>20)</sup>。最近 Perper ら<sup>21)</sup>は methylprednisolone がラット好中球の炎症巣への遊走能を低下させ、集積を抑制すること、Boyden の変法を用いた in vitro の成績でも遊走能を減少させることを報告している。糖質ス剤によって多核白血球の炎症巣への集積が抑制される原因は、恐らく附着の減少、遊走因子に対する反応性の低下などによるのであろうと思われる。

食食に関しては、糖質ス剤は著しい影響を与えないようである<sup>22)-25)</sup>。兎、多核白血球の貪食能は cortisone の投与で全く影響を受けず、投与量、投与期間にも関係が認められなかったという<sup>22)</sup>。人については prednisolone 40mg、4日間の経口投与で顆粒球の貪食、殺菌能はいずれも正常であったとするもの<sup>23)</sup>、methylprednisolone 1000mg の1回静注で、ラテックス粒子、あるいは細菌の貪食は、いずれも障害されなかった<sup>25)</sup>、などの報告がある。

次に殺菌能についてみると、障害されないとするもの<sup>23)25)</sup>、in vitro で hydrocortisone の添加により、殺菌能の減弱が認められたとする報告<sup>24)</sup>がある。近年、好中球の細胞内殺菌に関連して、 $H_2O_2$  が注目されている。細胞内の殺菌に  $H_2O_2$  が必要なことは、慢性肉芽腫症で観察される事実、myeloperoxidase- $H_2O_2$ -halide ( $I^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ) 殺菌系の存在などから十分推測されるところであり、 $H_2O_2$  の産生には、hexose-monophosphate 系、NADH、NADH-oxidase などが重要な役割を演じていると考えられている<sup>8)10)11)</sup>。NBT (nitroblue tetrazolium dye test) は NADH-oxidase の還元作用を利用して細胞 (好中球) 内の殺菌能を検索する方法として広く用いられている<sup>26)</sup>。糖質ス剤投与中は NBT 還元能が低下することが認められている<sup>24)27)28)</sup>。糖質ス剤は NADH-oxidase の還元作用を阻害し、好中球の殺菌能を低下させると考えられる。Mandell ら<sup>24)</sup>は hydrocortisone 処理多核白血球では、黄色ブドウ球菌貪食後の NADH-oxidase 活性、 $H_2O_2$  産生能の低下することを認めてい

る。また一般に糖質ス剤は lysosome 膜を安定化し、その結果貪食された細菌の消化に必要な lysosome 中の水解酵素の放出を抑制すると思われる<sup>3)</sup>。しかし使用された hydrocortisone の濃度の問題<sup>4)</sup>、細菌貪食後の好中球の脱顆粒が hydrocortisone で阻止されなかったとする報告<sup>24)</sup>など、この点に関しては今後に残された問題ともいえよう。

最近 cyclic nucleotides が種々のホルモン作用の発現に重要な役割を果たすものとして、注目されているが、細胞内の cyclic nucleotides が多核白血球の機能を調節していると考えられる事実が幾つか報告されている<sup>21)29)-32)</sup>。cAMP が好中球の遊走因子に対する反応を抑制する<sup>21)30)</sup>他、細胞内 cAMP 濃度の上昇が好中球の付着<sup>29)</sup>、遊走因子に対する反応<sup>30)</sup>、lysosome 内酵素の分泌<sup>31)32)</sup>を抑制するとする報告がみられる。cAMP は糖質ス剤の second messenger ではないとされているが、cortisol は cAMP を介して働く物質の作用を増強することによって、細胞内 cAMP 濃度を上昇させる<sup>33)34)</sup>ことが推測される。糖質ス剤と cAMP、cAMP と好中球の機能など今後の興味ある問題であろう。

## II 単球及びマクロファージの機能と糖質ステロイド

単球及び組織マクロファージは旺盛な貪食能と、強い壁面付着性を有する単核の遊離細胞であり、好中球と共に細菌の貪食、殺菌など感染防御に重要な役割を果たしている。マクロファージはこの他、免疫反応の最初のステップである抗原の処理にも関与していることも忘れることはできない。

### A 単球と糖質ステロイド

糖質ス剤は、人末梢血中の単球を減少させることが知られている<sup>20)36)</sup>。これはリンパ球の変動とほとんど同時に起こるが、その推移はリンパ球と若干異なるといわれている。Rinehart ら<sup>36)</sup>は人に prednisone 50mg を12時間ごとに6回、合計3日間投与し、末梢血中の単球に及ぼす影響を検討した結果、投与後2時間で単球の減少を認めたが、12時間後にはその数は正常に回復し、糖質ス剤が投与され続けたにもかかわらず24時間後には正常以上に達した。staphylococcus aureus, candida tropicalis の殺菌能はいずれも投与中は低下していたが、中止後48時間で正常に回復した。しかし遊走反応、cryptococci の貪食率、貪食に伴う hexose-monophosphate 系の反応は正常、もしくは亢進しており、電顕像も prednisolone 投

与前後で変化を認めなかったと述べている。同じく hydrocortisone succinate が殺菌能の他に、遊走能も著明に減少させること、methylprednisolone succinate でも同様の現象がみられたが、細胞膜を通過しない hydrocortisone phosphate, cortisone acetate などでは遊走反応に影響を与えなかったとする報告<sup>20)</sup>もみられる。またマウスを用いた動物実験の成績で、hydrocortisone が炎症巣への単球、腹腔マクロファージの集積を抑制するとする報告がある<sup>37)</sup>。

### B マクロファージと糖質ステロイド

糖質ス剤はマクロファージの遊走因子に対する反応を抑制し、運動性を低下させ、炎症巣への集積を抑制すると思われる<sup>37)-40)</sup>。モルモットを用いた in vitro の成績では、hydrocortisone の添加でマクロファージの遊走阻止率の低下、MIF (macrophage migration inhibitory factor) 活性の低下が認められ<sup>40)</sup>、また Weston ら<sup>41)</sup>も cortisol はモルモットマクロファージの集積 (aggregation) を抑制するが、MAF (macrophage aggregation factor) の産生、分泌はマクロファージの集積を抑制する濃度の cortisol でも影響を受けなかったと述べている。恐らく cortisol の作用はマクロファージの MAF 効果に直接抑制的に働くのであって、MAF の産生、分泌抑制を介するものではないと考えられる。

貪食能に関する成績は一致せず<sup>38)-40)42)</sup>、糖質ス剤が抑制的に働くとする報告についても、これは運動性を低下させる結果であるとする意見がある<sup>39)</sup>。しかし大量の糖質ス剤はマクロファージの貪食能を低下させると考えて差しつかえないであろう<sup>42)</sup>。しかし細菌の消化は糖質ス剤によって抑制されないという<sup>42)</sup>。

マクロファージは特異的免疫反応の過程でも重要な役割を果たしている。抗原はまずマクロファージにとり込まれ、処理された抗原はT細胞を活性化し種々のリンフォカイン (マクロファージ遊走因子, macrophage chemotactic factor: MCF, マクロファージ遊走阻止因子 macrophage migration inhibitory factor: MIF など) を分泌し、マクロファージを炎症局所に呼び集め、他部へ遊走することを阻止し、遅延型過敏反応などの細胞性免疫に関与する。したがってマクロファージに対する前述の如き糖質ス剤の作用は、免疫反応の最初のステップであるマクロファージの抗原への接近を阻害し、それに続く貪食の抑制は、間接的に抗原の処理、抗原情報の伝達、その後の細胞性免疫の発現に影響を及ぼすものと考えられる。

Table 1. Effects of Glucocorticosteroids on Isolated Lymphoid Cells

Cell Type	Recognized Effects	Controversial Effects
Monocytes and Macrophages :	Decreased numbers in circulation Decreased bactericidal and fungicidal capacity	Decreased responses to chemotactic factors
Macrophages :	Decreased responses to chemotactic factors Decreased phagocytosis	
Lymphocytes :	Decreased numbers in circulation Altered migration patterns	

(Fauci ら<sup>51</sup>より改変)

単球と各種マクロファージとの相互関係は明らかでない面も多いが、人単球で cortisol が単球からマクロファージへの分化段階を抑制するという報告<sup>49</sup>が最近なされている。血中単球が組織マクロファージの循環血中での precursor で、肺胞、腹腔、あるいは炎症巣に達してその機能を発揮するとすれば、糖質ス剤投与による単球、マクロファージ機能の低下、分化の抑制は、本剤投与中の易感染性の増強と密接な関係をもつものと思われる。

#### 特異的感染防御と糖質ステロイド

特異的感染防御——免疫反応——は、マクロファージに処理された抗原情報に対するリンパ球の反応が基本となる。したがってリンパ球の動態、あるいはリンパ球の分化、リンパ球同志の相互作用などに対して糖質ス剤がどのように関与するかが問題となる。

##### I リンパ球の動態と糖質ステロイド

リンパ球は、その由来から T 細胞 (thymus derived cell) と B 細胞 (bone marrow derived cell) に、また機能の上から抗体産生細胞に分化するもの (B 細胞)、B 細胞の抗体産生に補助的に働くもの (helper T 細胞)、B 細胞の抗体産生を抑制するもの (suppressor T 細胞)、リンフォカインを産生して遅延型過敏反応をおこすもの (DH initiator T 細胞)、その他が知られている。また糖質ステロイドに対するリンパ球の反応には種属差があり、ラット、マウス、兎は感受性が高く、人、猿、モルモットは抵抗性を示す<sup>44</sup>。しかし人に糖質ス剤を投与すると、末梢血中リンパ球は、感受性動物に投与した場合と同様に減少する<sup>25)45)-48)</sup>。hydrocortisone 100mg、あるいは 400mg を 1 回静注後<sup>46)</sup>、prednisone 80mg、dexamethasone 12mg

を 1 回経口投与後<sup>47)</sup>、4~6 時間で一過性の著明なリンパ球の減少が認められる。いずれも 24 時間後には正常に回復する。さらにこのリンパ球の減少は、T 細胞、B 細胞のいずれの population にもみられたが、T 細胞の減少が一層著明であり<sup>51)45)</sup>、null-cell (T 細胞の形質も、B 細胞の形質ももたないもの) にはほとんど変化がみられなかったという<sup>51)</sup>。また人に prednisolone 20mg を 1 回静注し、ひき続き 1 日 40mg を 7 日間経口投与し、静注後 4 時間、24 時間、7 日目、14 日目 (中止後 7 日目) にリンパ球の絶対数、E (ヒツジ赤血球)、EA (IgG 抗体感作赤血球)、EAC (IgM 抗体感作赤血球に補体を結合させたもの) ロゼット形成細胞、表面免疫グロブリン陽性細胞の変動をみた Clarke ら<sup>48)</sup>の成績でも、絶対数は 4 時間で著減し、24 時間でほぼ投与前値に回復することが認められているが、表面免疫グロブリン陽性細胞、E、EA、EAC ロゼット形成細胞は同程度に抑制されたと述べている。このようなリンパ球の絶対数の減少のメカニズムは十分解明されていないが、主な原因は、少なくとも人においては感受性動物にみられる如き細胞融解によるものではなく、生体内分布の変化によるものと思われる<sup>51)49)</sup>。しかし糖質ス剤によるこのようなリンパ球の一過性の減少、population による反応の差などが、感染防御能の低下、もしくは易感染性の増強という臨床的な問題とどのように関連するかはなお不明といわざるをえない。

##### II 細胞性免疫と糖質ステロイド

細胞性免疫を簡単に知る方法として、ツ反、あるいは真菌、SK-SD (streptokinase-streptodornase) などに対する遅延型皮膚反応がしばしば用いられる。糖質ス剤はこの遅延型皮膚反応を減弱させることが知られているが<sup>50)-52)</sup>糖質ス剤投与中、ツ反が抑制される

Table 2. Effects of Glucocorticosteroids on Cell-Mediated Immunologic Processes\*

Process	Recognized Effects	Controversial Effects
Delayed hypersensitivity	Decreased expression of lymphocyte function	
Lymphocyte proliferation	Decreased antigen blastogenesis	Mitogen blastogenesis
Mediator production	Normal release of MIF and MAF	
Response to mediators	Decreased effect of MIF and MAF on macrophage	Effect on activity of MCTF

\*MIF=macrophage migration inhibitory factor

(Fauci ら<sup>5)</sup>より改変)

MAF=macrophage aggregating factor

MCTF=monocyte chemotactic factor

ことは古くから知られた事実である<sup>51)52)</sup>。

種々の非特異的 mitogen, あるいは特異的抗原刺激に対するリンパ球の幼若化現象は, 遅延型皮膚反応とよく相関するといわれている。したがってこの幼若化現象は遅延型皮膚反応と共に, 細胞性免疫機能を知る有力な手段である。非特異的 mitogen には PHA (phytohaemagglutinin), Con A (concanavalin A), PWM (poke weed mitogen), LPS (lipopolysaccharide) などが知られている。このうち PHA, Con A はいずれも T 細胞を刺激するが, 刺激する mitogen によって T 細胞の中でもそれぞれ幼若化しやすい population が異なり, PHA は suppressor T 細胞をあまり刺激しないが, helper T 細胞, killer T 細胞は幼若化し, Con A は suppressor T 細胞も刺激するという。また LPS は B 細胞を, PWM は T 細胞, B 細胞の両方を刺激するが, PWM は低濃度では B 細胞のみを刺激するといわれる<sup>53)</sup>。これまでに非特異的 mitogen に対するリンパ球の幼若化に及ぼす糖質ステロイドの影響を検討した成績は少ない。糖質ステロイドはこのリンパ球の幼若化現象を一般に抑制し<sup>25)46)54)-56)</sup>, 特異抗原に対する反応は, 非特異的 mitogen に対するよりも容易に抑制されるという<sup>46)54)</sup>。たとえば PHA, あるいは Con A による人リンパ球の幼若化現象を cortisol, あるいは prednisolone が抑制したとするもの<sup>47)54)55)</sup>, hydrocortisone 400mg 1 回投与後の PHA に対する反応には変化が認められなかったが, Con A, PWM には著明に抑制されたとするもの<sup>46)</sup>の他, hydrocortisone 100mg 1 回投与では PWM に対する幼若化反応を抑制しなかったが, 400mg では著明に抑制したなど糖質ステロイドの濃度の違い<sup>46)</sup>, あるいは製剤<sup>47)</sup>による反応の差を報告しているものもある。しかし糖質ステロイドに対するリンパ球の population によ

る感受性の相違や, mitogen の違いによる反応性の差などを十分考慮すべきであり, 今後さらに詳細な検討が必要であろう。

### Ⅲ 抗体産生と糖質ステロイド

血中抗体は, 抗原と反応した B 細胞が分裂, 増殖し, 抗体産生細胞に分化して産生される。その分化過程には, マクロファージ, helper T 細胞, suppressor T 細胞などが関与し, 抗体産生を調節していると考えられている。

人において抗体産生が糖質ステロイドによって抑制されるか否かについては, まだ結論がえられていないといえよう。しかし糖質ステロイド感受性動物については, 抗体産生を抑制するという報告は少なくない<sup>2)57)-60)</sup>。たとえば兎を用いて血中抗体価に及ぼす cortisone の影響を検討した成績では<sup>2)</sup>, cortisone 5mg/kg/日 を免疫の初期から10日間投与すると, 血中抗体価はほとんど上昇せず, また二次免疫に合わせて, 抗原と同時に投与すると, 二次免疫反応もおこらないこと, cortisone の投与により血中抗体価の一時的低下がみられ,  $\gamma$ -グロブリンの低下が, この抗体価の変動と平行することが認められている。また Elliott ら<sup>59)</sup>は cortisone acetate の投与によりマウスの 19S, 7S ヘモジン抗体価の減少の他, 抗体総量, 及び 19S 抗体と循環血中のリンパ球数との間に強い相関が認められたと報告している。しかし Rusu ら<sup>61)</sup>は, ニワトリ B 細胞の in vitro での抗体産生に及ぼす cortisone の影響を検討し, 体重 100g 当り 5mg, あるいは 10mg の cortisone 1 回投与では免疫グロブリンの産生を増強させることを報告している。人については, 糖質ステロイドが抗体産生を明らかに抑制する考えに否定的な成績も少なくない<sup>28)62)-65)</sup>, 丹羽<sup>65)</sup>は糖質ステロイドを長期間内服した患者でも, 血清  $\gamma$ -グロ

ブリン、及び IgM を除く他の免疫グロブリン (IgG, IgA) 値への影響は軽度であり、ジフテリアトキソイドに対する抗体産生はほとんど影響を受けなかったと述べている。しかし正常人に methylprednisolone 96 mg を 3~5 日間投与して血中免疫グロブリンについて検討した Butler<sup>66)</sup>らは、IgG の減少を認めたものが多く、その原因は恐らく糖質ス剤による異化の亢進と、中止後にまで及ぶ合成障害によるものであろうとしている。このような糖質ス剤による免疫グロブリンの低下は糖質ス剤投与中には経験することがあるが、抗体産生の抑制というよりは、異化の亢進によるものと考えるのが妥当のように思われる。また in vitro における人末梢リンパ球の Ig 合成について検討した Smith ら<sup>67)</sup>は hydrocortisone succinate が  $10^{-10}$ ~ $10^{-6}$ M の低濃度では Ig は上昇するが、 $10^{-3}$ M の濃度では Ig 合成は抑制され、Ig は減少するとしている。最近 Fauci ら<sup>68)</sup>は生理的、薬理的濃度の hydrocortisone が in vitro で正常人の末梢血 B 細胞の PWM による PFC (plaque-forming cell) 反応を著しく増強することを報告している。そして、この増強作用は hydrocortisone が培養の 24 時間以内に添加され、かつ PWM が同時に存在することが必要であり、しかも培養初期の B 細胞の PWM による活性化は、 $10^{-9}$ M という大量の hydrocortisone で抑制しえなすぎず、この濃度でも培養後期の抗体産生、分泌を抑制できなかつたとしている。しかし hydrocortisone 400 mg の静注を 1 回受けた人の末梢血 B 細胞を用いて、PWM に対する PFC 反応を検討した結果では、in vitro で hydrocortisone を添加した際にみられたような増強作用は示さなかつたとし、このような相違のみられた理由として、hydrocortisone の血中濃度、リンパ球の処理方法、実験条件などについて考慮する必要があろうと述べている。糖質ス剤と抗体産生の抑制との関係については、今後さらに検討すべき問題であらう。

#### おわりに

糖質ス剤と、易感染性の問題をとりあげて、2, 3 の感染防御因子に及ぼす糖質ス剤の影響について、手許の文献を中心に述べた。幾多の研究にもかかわらず、現在なお一定の結論のえられていない問題も少なくない。恐らく対象、使用製剤、投与期間、投与量、検討方法などの違いが一つの原因であらう。糖質ス剤を正しく、より有効に使うためにも、新しい手技を駆

使した研究によって、糖質ス剤の作用機序に関する更に多くの知見が得られることを期待したい。

#### 文 献

- 1) Kass, E. H., Lundgren, M. M. and Finland, M.: The effect of adrenal steroids, corticotropin, and growth hormone on resistance to experimental infections. *J. Exp. Med.*, 99: 89-104, 1954
- 2) 熊谷 朗: 副腎皮質ホルモン剤使用と感染症. *小児科臨床*, 26: 1127-1134, 1973
- 3) Zurier, R. B. and Weissmann, G.: Anti-immunologic and anti-inflammatory effects of steroid therapy. *Med. Clin. North Am.*, 57: 1295-1307, 1973
- 4) Dale, D. C. and Petersdorf, R. G.: Corticosteroids and infectious diseases. *Med. Clin. North Am.*, 57: 1277-1287, 1973
- 5) Fauci, A. S., Dale, D. C. and Balow, J. E.: Glucocorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. *Ann. Int. Med.*, 84: 304-315, 1976
- 6) 矢田純一: 免疫不全と感染防御の機序. *小児科*, 17: 769-775, 1976
- 7) 竹内 慎, 坂井昭彦: 副腎皮質ステロイド剤投与小児にみられた感染症に関する臨床的観察. *小児科*, 16: 487-492, 1975
- 8) Baehner, R. L.: Disorders of leukocytes leading to recurrent infection. *Pediat. Clin. North Am.*, 19: 935-956, 1972
- 9) Winkelstein, J. A. and Drachman, R. H.: Phagocytosis. The normal process and its clinically significant abnormalities. *Pediat. Clin. North Am.*, 21: 551-569, 1974
- 10) 河合 忠: 白血球機能不全症. *臨床科学*, 10: 143-149, 1974
- 11) 白井朋包: 貪食細胞機能不全症について. *小児科臨床*, 26: 1154-1162, 1973
- 12) Snyderman, R. and Pike, M. C.: Disorders of leukocyte chemotaxis. *Pediat. Clin. North Am.* 24: 377-393, 1977
- 13) 青木隆一, 新中 徹: 炎症における白血球の役割. *臨床科学*, 10: 207-216, 1974
- 14) Allison, Jr. F., Smith, M. R. and Wood, W.

- B.: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. II The action of cortisone on inflammatory response to thermal injury. *J. Exp. Med.*, 102: 669-676, 1955
- 15) MacGregor, R. R., Spagnuolo, P. J. and Lentnek, A. L.: Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirine, measured with an assay system. *New Engl. J. Med.*, 291: 642-646, 1974
- 16) Ward, P. A.: The chemosuppression of chemotaxis. *J. Exp. Med.*, 124: 209-225, 1966
- 17) Ketchel, M. M., Favour, C. B. and Sturgis, S. H.: The in vitro action of hydrocortisone on leucocyte migration. *J. Exp. Med.*, 107: 211-218, 1958
- 18) Peters, W. P., Holland, J. F., Senn, H., Rhomberg, W. and Banerjee, T.: Corticosteroid administration and localized leukocyte mobilization in man. *New Engl. J. Med.*, 286: 342-345, 1972
- 19) Boggs, D. R., Athens, J. W., Cartwright, G. E. and Wintrobe, M. M.: The effect of adrenal glucocorticosteroids upon the cellular composition of inflammatory exsudates. *Am. J. Pathol.*, 44: 763-773, 1964
- 20) Rinehart, J. J., Balcerzak, S. P., Sagone, A. L. and LoBuglio, A. F.: Effects of corticosteroids on human monocyte function. *J. Clin. Invest.*, 54: 1337-1343, 1974
- 21) Perper, R. J., Sanda, M., Chinea, G. and Oronsky, A. L.: Leucocyte chemotaxis in vivo. II Analysis of the selective inhibition of neutrophil or mononuclear cell accumulation. *J. Lab. Clin. Med.*, 84: 394-406, 1974
- 22) Hirsch, J. G. and Church, A. B.: Adrenal steroids and infection: The effect of cortisone administration on polymorphonuclear leukocytic functions and on serum opsonins and bactericidins. *J. Clin. Invest.* 40: 794-798, 1961
- 23) Allison, Jr. F. and Adcock, M. H.: Failure of pretreatment with glucocorticoids to modify the phagocytic and bactericidal capacity of human leukocytes for encapsulated type I pneumococcus. *J. Bacteriol.*, 89: 1256-1261, 1965
- 24) Mandell, G. L., Rubin, W. and Hook, E. W.: The effect of an NADH oxidase inhibitor (hydrocortisone) on polymorphonuclear leukocyte bactericidal activity. *J. Clin. Invest.*, 49: 1381-1388, 1970
- 25) Webel, M. L., Ritts, Jr. R. E., Taswell, H. F., Donadio, Jr. J. V. and Woods, J. E.: Cellular immunity after intravenous administration of methylprednisolone. *J. Lab. Clin. Med.*, 83: 383-392, 1974
- 26) 河野 均也: 白血球機能検査の実際. *臨床科学*, 10: 150-157, 1974
- 27) Miller, D. R. and Kaplan, H. G.: Decreased nitroblue tetrazolium dye reduction in the phagocytes of patients receiving prednisone. *Pediatrics*, 45: 861-865, 1970
- 28) Clemmensen, O., Andersen, V., Hansen, N. E., Karle, H., Koch, C., Sjøberg, M. and Weeke, B.: Sequential studies of lymphocytes, neutrophils and serum proteins during prednisone treatment. *Acta Med. Scand.*, 199: 105-111, 1976
- 29) Bryant, R. E. and Sutcliffe, M. C.: The effect of 3', 5'-adenosine monophosphate on granulocyte adhesion. *J. Clin. Invest.*, 54: 1241-1244, 1974
- 30) Hill, H. R., Estensen, R. D., Quie, P. G., Hogan, N. A. and Goldberg, N. D.: Modulation of human neutrophil chemotactic responses by cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate and cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate. *Metabolism*, 24: 447-456, 1975
- 31) Weissmann, G., Dukor, P. and Zurier, R. B.: Effect of cyclic AMP on release of lysosomal enzymes from phagocytes. *Nature New Biol.*, 231: 131-135, 1971
- 32) Zurier, R. B., Weissmann, G., Hoffstein, S., Kammerman, S. and Tai, H. H.: Mechanisms of lysosomal enzyme release from human leukocytes. II Effects of cAMP and cGMP, autonomic agonists, and agents which affect microtubule function. *J. Clin. Invest.*,

- 53 : 297-309, 1974
- 33) Baxter, J. D. and Forsham, P. H. : Tissue effects of glucocorticoids. *Am. J. Med.*, 53 : 573-589, 1972
- 34) Thompson, E. B. and Lippman, M. E. : Mechanism of action of glucocorticoids. *Metabolism*, 23 : 159-202, 1974
- 35) Mendelsohn, J., Multer, M. M. and Boone, R. F. : Enhanced effects of prostaglandin  $E_1$  and dibutyryl cyclic AMP upon human lymphocytes in the presence of cortisol. *J. Clin. Invest.*, 52 : 2129-2137, 1973
- 36) Rinehart, J. J., Sagone, A. L., Balcerzak, S. P., Ackerman, G. A. and LoBuglio, A. F. : Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. *New Engl. J. Med.*, 292 : 236-241, 1975
- 37) Thompson, J. and van Furth, R. : The effect of glucocorticosteroids on the kinetics of mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.*, 131 : 429-442, 1970
- 38) North, R. J. : The action of cortisone acetate on cell-mediated immunity to infection. Suppression of host cell proliferation and alteration of cellular composition of infective foci. *J. Exp. Med.*, 134 : 1485-1500, 1971
- 39) Spain, D. M., Molomut, N. and Haber, A. : Biological studies on cortisone in mice. *Science*, 112 : 335-337, 1950
- 40) Balow, J. E. and Rosenthal, A. S. : Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. *J. Exp. Med.*, 137 : 1031-1041, 1973
- 41) Weston, W. L., Claman, H. N. and Krueger, G. G. : Site of action of cortisol in cellular immunity. *J. Immunol.* 110 : 880-883, 1973
- 42) Wiener, E., Marmary, Y. and Curelaru, Z. : The in vitro effect of hydrocortisone on the uptake and intracellular digestion of particulate matter by macrophages in culture. *Lab. Invest.*, 26 : 220-226, 1972
- 43) Viken, K. E. : The effect of steroids on differentiation and function of cultured, mononuclear cells. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, Sect. C, 84 : 13-22, 1976
- 44) Claman, H. N. : Corticosteroids and lymphoid cells. *New Engl. J. Med.*, 287 : 388-397, 1972
- 45) Yu, D. T. Y., Clements, P. J., Paulus, H. E., Peter, J. B., Levy, J. and Barnett, E. V. : Human lymphocyte subpopulations. Effect of corticosteroids. *J. Clin. Invest.*, 53 : 565-571, 1974
- 46) Fauci, A. S. and Dale, D. C. : The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J. Clin. Invest.*, 53 : 240-246, 1974
- 47) Fauci, A. S. : Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. II. Differential effects of in vivo hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on in vitro expression of lymphocyte function. *Clin. Exp. Immunol.* 24 : 54-62, 1976
- 48) Clarke, J. R., Gagnon, R. F., Gotch, F. M., Heyworth, M. R., MacLennan, I. C. M., Truelove, S. C. and Waller, C. A. : The effect of prednisolone on leucocyte function in man. A double blind controlled study. *Clin. Exp. Immunol.*, 28 : 292-301, 1977
- 49) Fauci, A. S. and Dale, D. C. : The effect of hydrocortisone on the kinetics of normal human lymphocytes. *Blood*, 46 : 235-243, 1975
- 50) Casey, W. J. and McCall, C. E. : Suppression of the cellular interactions of delayed hypersensitivity by corticosteroid. *Immunology*, 21 : 225-231, 1971
- 51) Vollmer, H. : The local effect of cortisone on the tuberculin reaction. *J. Pediat.*, 39 : 22-32, 1951
- 52) Bovornkitti, S., Kangsadal, P., Sathirapat, P. and Oonsombatti, P. : Reversion and reversion rate of tuberculin skin reactions in correlation with the use of prednisone. *Dis. Chest.*, 38 : 51-55, 1960
- 53) 矢田純一 : 免疫不全症, III 免疫臓器ならびに免疫細胞, 1. 免疫担当細胞と免疫組織. *小児科臨床*, 30 : 938-947, 1977
- 54) Folb, P. I. and Trounce, J. R. : Selective



- pharmacological inhibition of lymphocyte stimulation. *Lancet*, 2 : 221-222, 1971
- 55) Nowell, P. C. : Inhibition of human leukocyte mitosis by prednisolone in vitro. *Cancer Res.*, 21 : 1518-1521, 1961
- 56) Mendelsohn, J., Multer, M. M. and Bernheim, J. L. : Inhibition of human lymphocyte stimulation by steroid hormones : cytokinetic mechanisms. *Clin. Exp. Immunol.*, 27 : 127-134, 1977
- 57) Bjørneboe, M., Fischel, E. E. and Stoerk, H. C. : The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody. *J. Exp. Med.*, 93 : 37-48, 1951
- 58) McMaster, D. D. and Franzl, R. E. : The effects of adrenocortical steroids upon antibody formation. *Metabolism*, 10 : 990-1005, 1961
- 59) Elliott, E. V. and Sinclair, H. R. St. C. : Effect of cortisone acetate on 19S and 7S hemolysin antibody. A time course study. *Immunology*, 15 : 643-652, 1968
- 60) Wigzell, H. : Antibody synthesis at the cellular level. Antibody-induced suppression of 7S antibody synthesis. *J. Exp. Med.*, 124 : 953-969, 1966
- 61) Rusu, V. M. and Cooper, M. D. : In vivo effects of cortisone on the B cell line in chickens. *J. Immunol.*, 115 : 1370-1374, 1975
- 62) Larson, D. L., and Tomlinson, L. T. : Quantitative antibody studies in man. I. The effect of adrenal insufficiency and of cortisone on the level of circulating antibodies. *J. Clin. Invest.*, 30 : 1451-1455, 1951
- 63) Eichman, P. L. and Havens Jr. W. P. : The effect of ACTH and cortisone on the concentration of circulating antibody in patients with acute hepatitis. *J. Clin. Endocrinol.*, 13 : 648-657, 1953
- 64) Friedman, H. T. and Calif. B. H. : The influence of cortisone and hydrocortisone on the production of circulating antibody in human beings. *J. Allergy*, 24 : 342-347, 1953
- 65) 丹羽 勲負 : 副腎皮質ホルモン長期投与の免疫機構に及ぼす影響について. *アレルギー*, 25 : 714-726, 1976
- 66) Butler, W. T. and Rossen, R. D. : Effects of corticosteroids on immunity in man. I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J. Clin. Invest.*, 52 : 2629-2640, 1973
- 67) Smith, R. S., Sherman, N. A. and Middleton, Jr. E. : Effect of hydrocortisone on immunoglobulin synthesis and secretion by human peripheral lymphocytes in vitro. *Int. Arch. Allergy*, 43 : 859-870, 1972
- 68) Fauci, A. S., Pratt, K. R. and Whalen, G. : Activation of human B lymphocytes. IV. Regulatory effects of corticosteroids on the triggering signal in the plaque-forming cell response of human peripheral blood B cell lymphocytes to polyclonal activation. *J. Immunol.*, 119 : 598-603, 1977

(52. 10. 30 受稿)