

恙蟲病抗生素治療以及免疫形成問題的研究

于恩庶 林金瑞

(福建省流行病研究所)

恙蟲病病死率自從應用金霉素、氯霉素等抗生素治療以來，已經大大降低，甚至達到消滅的地步。在國外以病死率最高的日本為例，根據原義雄氏的統計^[1]新潟、秋田、山形等三縣恙蟲病病死率原為 28.6—45.3%。但從 1949 年開始應用抗生素治療以後逐漸在減少，至 1952—1954 年三年間總共治療 434 個患者，並無一例死亡。在國內以廣州恙蟲病病死率為最高，該市 1954 年恙蟲病防治與研究工作總結裏談到在解放前及解放初期，根據前方便醫院傳染病隔離室及某些醫院收容患者的不完全統計，病死率佔到 26% 強；但從 1952 年開始用抗生素治療後，到 1954 年病死率已降為 2.89%^[2]。又福建平潭地區恙蟲病病死率原為 10% 強，自 1953 年開始全面使用氯霉素治療後，至 1955 年已完全消滅了死亡現象^[3]。

雖然抗生素對恙蟲病的卓越療效已如上述，但還存在一些問題，沒有得到解決。例如，復發率高，迄未找出一個能克服的滿意方法。又如抗生素的服用劑量和服用方法如何，才能發揮最大的療效，而又能產生強固的免疫也有不同的看法。我們針對以上問題，用動物為實驗材料，進行了研究，現將結果報告在此。

實驗材料和方法

以小白鼠為實驗對象，用恙蟲病立克次氏體“126 株”或“恙 7 株”感染後用抗生素治療。“126 株”為 1955 年從典型恙蟲病患者血液分離，“恙 7 株”為 1956 年從德里恙蟲分離，均係小白鼠腹腔法傳代保存者。此二株經過形態學、生物學和血清學反應鑑定，符合恙蟲病立克次氏體的性狀。

小白鼠接受不同濃度恙蟲病立克次氏體腹水懸液感染後，按不同方法用氯霉素或合霉素治療。抗生素的服用方法，是把抗生素在研鉢內一邊研磨，一邊加蒸餾水，最後按所需濃度加足水量。全部治療都是經口給藥，每天上下午各一次，每次每鼠投藥容量固定為 0.1—0.2 毫升，但其中含有抗生素的濃度不同。經口給藥方法，是用按裝細玻璃管的 1 毫升注射器插入食道後注入的。

治療鼠和對照鼠，分別移於玻璃瓶內飼養，繼續觀察三週，必要時延長至四週。遇有鼠死亡，除腐敗者外，都經過解剖檢查，觀察病理變化，刮取腹壁液塗片，檢查立克次氏體，以確定是否因恙蟲病立克次氏體而死亡。

實驗結果

(一)不同方法服用抗生素的效果比較：首先選擇目前在臨床上採用的服藥方法，進行

比較。最初取“126株”立克次氏體所感染鼠腹水(稀釋為1:1000),用0.2毫升腹腔注射小白鼠60只(體重18—20克),分為10組,每組6只。四組用氯霉素治療,四組用合霉素治療。其治療方法,兩組用大量突擊法,一組用間歇療法,一組用短程連續療法。但抗生素的總劑量相同,即氯霉素治療量,每鼠為14毫克,合霉素為28毫克。均自感染後第三天開始治療。具體的治療方法和結果見表1。以間歇療法的效果為最好,連續療法次之,大量突擊療法不佳。氯霉素和合霉素均得同一結果。

表1 抗生素不同治療方法的效果比較(一)

組別	療法別	抗生素治療時間和劑量	死亡鼠數/治療鼠數
1	大量突擊	氯霉素治療,每鼠每天14毫克,共1天	6/6
2 ¹	大量突擊	氯霉素治療,每鼠每天7毫克,共2天	6/6
3	間歇療法	氯霉素治療,每鼠每天2毫克,4.5天,休4天,再2.5天	2/6
4	短期連續	氯霉素治療,每鼠每天2毫克,共7天	5/6
5	對照	不治療	6/6
6	大量突擊	合霉素治療,每鼠每天28毫克,共1天	6/6
7	大量突擊	合霉素治療,每鼠每天14毫克,共2天	6/6
8	間歇療法	合霉素治療,每鼠每天4毫克,4.5天,休4天,再2.5天	3/6
9	短期連續	合霉素治療,每鼠每天4毫克,共7天	5/6
10	對照	不治療	6/6

前項試驗使用鼠數不多,為了進一步確定其效果起見,又用“恙7株”所感染小白鼠腹水1:10,000懸液0.2毫升,行小白鼠腹腔內接種,共用鼠50只,分為5組。一組為對照,餘四組均自感染後第一天即開始用氯霉素治療。但治療方法不同,甲組為小量長期療法,每鼠共用氯霉素的總劑量為4.2毫克,分三週服完。乙、丙、丁三組均為一般劑量,每鼠21毫克,但乙組三週服完,丙組分一週服完,丁組間歇服完。各組療法和結果見表2。

即小量長期療法和一般劑量短期療法效果均不佳,而一般劑量的間歇療法和長期療法較佳。以上兩次試驗均證明間歇療法效果為最好。

表2 抗生素不同治療方法的效果比較(二)

組別	治療方式方法	每鼠共用氯霉素量(毫克)	死亡鼠數/治療鼠數	死亡率(%)
實驗甲組	小量長期療法(每鼠每天0.2毫克,繼續三週)	4.2	9/9	100.0
實驗乙組	一般量長期療法(每鼠每天1.0毫克,繼續三週)	21	6/10	60.0
實驗丙組	一般量短期療法(每鼠每天3.0毫克,繼續一週)	21	10/10	100.0
實驗丁組	一般量間歇療法(每鼠每天2.0毫克一週,休息一週,再每天1.0毫克,繼續一週)	21	6/10	60.0
對照組	不治療	0	10/10	100.0

(二)氯霉素早期和晚期開始治療與免疫形成的關係:抗生素治療後,是能夠形成免疫力的,但是它與抗生素治療早晚之間的關係如何,存有分歧的意見,故有研究的必要。為此我們取健康小白鼠經恙蟲病材料感染後,分別於第1、4、8天等不同時間開始用氯霉素治療,每鼠每天為2毫克,繼續7天,於感染後32天又反覆治療5天,如此治癒的小白鼠,於二個月後進行攻擊(恙蟲病立克次氏體感染鼠腹水1:1000懸液0.2毫升腹腔注射),並繼續觀察28天。結果如表3所示。即對照組8只鼠全部死亡,平均死亡時間為11.1天,

並有顯著的典型病理變化，塗片檢見立克次氏體。而三組實驗組鼠，除有 2 只死亡外，餘鼠全部耐過立克次氏體的攻擊。

為了肯定這一結果，另取“恙 7 株”恙蟲病立克次氏體材料腹腔接種小白鼠一批，分為兩組，一組自感染後第一天即開始治療，二組自第六天開始治療。至第 36 天從每組取治愈鼠各 10 只，用同株立克次氏體攻擊(腹水 10^{-4} 懸液 0.2 毫升，腹腔注射)。結果實驗一組和對照組各有一鼠於早期因其他原因死亡不計在內外，其他實驗組鼠無一只死亡，而對照組鼠則有 8 只死亡，亦見表 3。

表 3 抗生素治療早晚與免疫性產生的關係

次數	組別	開始治療	供試治愈鼠數	再感染時死亡鼠數	死亡率 (%)
I	1	感染後 1 天	10	0	0
	2	感染後 4 天	11	1	9.1
	3	感染後 8 天	11	1	9.1
	對照	不治療	8	8	100.0
II	1	感染後 1 天	9	0	0
	2	感染後 6 天	10	0	0
	對照	不治療	9	8	88.9

以上兩次結果指出，早期治療，即感染後第一天開始治療，同樣可以產生很強的免疫力，能夠耐過再次攻擊。

(三)大量抗生素治療對機體內立克次氏體的抑制作用：取 126 株恙蟲病立克次氏體所感染小白鼠腹水 1:1000 鹽水懸液 0.2 毫升，經腹腔接種健康成年小白鼠，分成五組。其中一組為對照，不治療，餘四組分別用氯霉素自感染後第一天開始治療，但每組鼠每天劑量不同，各為 1.25、2.5、5.0 和 10.0 毫克，均繼續 7 天，並自感染後每週從各組任選 3 只解剖，觀察肉眼病理變化並用腹壁液塗片檢查立克次氏體。

結果如表 4 所示，即每天用氯霉素 5.0 毫克以下治療的小白鼠呈明顯的病理變化，如脾腫大充血，粘糊性的腹腔液，有時或可發現肺充血和胸水等，從這些鼠腹壁液塗片，可檢見細胞內有大量的立克次氏體。從第一週至第三週都是如此，至第四週才見減弱，僅脾臟腫大，立克次氏體已不能檢見。而每天用氯霉素 10 毫克治療鼠，第一、二兩週無明顯病理改變，至第三週時則發現有胸水和脾腫大，但未發現立克次氏體，至第四週變化又見減輕。這個結果可以說明恙蟲病立克次氏體感染鼠雖在病的早期(感染後第一天)開始用氯霉素治療，每天劑量在 5 毫克以下時，尚不能抑制立克次氏體在機體內的繁殖，及其引起的病理改變。而在大劑量(每鼠每天 10 毫克約合每公斤 500 毫克)治療時，雖見有抑制作用，但在停藥後，經過一定時間又能引起病變，以後才轉癒。

表 4 氯霉素大劑量治療對機體內立克次氏體活動的抑制作用

檢查時	1.25 毫克		2.5 毫克		5.0 毫克		10.0 毫克		對 照	
	病變	R.	病變	R.	病變	R.	病變	R.	病變	R.
感染後 1 週	+	(+)	+	(+)	+	(+)	-	(-)	+	(+)
感染後 2 週	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(-)	+	(+)
感染後 3 週	0	0	±	(+)	+	(+)	+	(-)	0	0
感染後 4 週	0	0	±	(-)	±	(-)	±	(-)	0	0

註：+代表有病變，-代表無明顯肉眼病變；

(+)代表檢見立克次氏體，(-)代表未檢見立克次氏體。

(四)抗生素治療與機體內立克次氏體的保菌狀況：從上述各項治療實驗中，抽選一部未死的小白鼠，分不同時間解剖觀察，並取肝、脾、腎或腦等混合懸液再接種小白鼠，觀察體

內立克次氏體的消長。結果證明，經過抗生素治療的感染鼠在感染後 122 天(氯霉素)，80 天(金士霉素)和 49 天(合霉素)，仍能從體內分離出立克次氏體。從這個初步結果可以認為機體內立克次氏體的存留，受抗生素治療的影響不大。同時也說明機體免疫性的出現，並不能消滅機體器官的立克次氏體。

討 論

按抗生素治療恙蟲病的劑量方面，一般多用首次量 0.5—1.0 克，以後每 4 小時 0.25 克，退熱後延長服藥間隔時間，總量為 5—10 克，最少亦在 3 克以上；這樣雖然可以迅速退熱，但不能避免復發。近來日本桂重鴻氏^[4-5]提倡小量長期治療方法，即最初每人每天為 100 毫克，分上下午兩次服藥，待熱退至 37.2°C 以下 3 天後，劑量減半，其總劑量為 1.5 克，整個療程大約需要三個星期，退熱約需一週左右。該著者相信這個方法可以避免或減少復發，並節約抗生素用量。我們認為這種療法的缺點是治療時間太長，退熱時間慢，形成自然痊癒，難為廣大農村患者所接受。我們這次證明間歇療法的效果好，即用一般劑量使患者迅速退熱和病狀改善，間隔一定時間如有復發，再用小量短期治療。這種療法使用劑量不大，並能迅速退熱，對免疫的產生又不致受到影響。

在我們的另一些試驗裏，同時也證明了如果治療時間短的話，在病的中期開始治療較過早或過慢治療的效果都好，這種結果是可以解釋的。因為過早開始治療，如果治療時間過短就停藥，這時機體的免疫改造尚未完成，暫時受抑制的立克次氏體又活動起見，而使病情又轉為惡化。如果過晚治療，因病情已發展相當嚴重，則不易挽救。至於中期治療者，在治療期中，立克次氏體活動受到抑制，等到停藥時，機體的免疫機能已經發揮了作用，故效果較佳。在臨床上也有人指出，治療前病程與復發有關，即開始治療時間愈早者，復發率愈高。這和我們動物試驗結果可說是相符合的。但對這個問題的解決辦法，不能讓病人發熱數天後再給予治療，而應採用間歇療法或早期療法求得解決。

關於抗生素治療立克次氏體病時，對免疫形成的影響問題，已引起廣泛的注意。一些學者指出抗生素的應用，能抑制免疫力的形成。Кекчева 氏^[6]研究小白鼠立克次氏體痘的實驗感染時指出，治療組小白鼠血清中出現補體結合抗體，較對照組為晚。又免疫力的產生也隨抗生素治療條件不同而異，一般用低於最小有效劑量治療時，產生免疫。用近於有效劑量治療時，也產生免疫，但不完全。可以推論免疫力是在動物受到明顯疾病的情況下產生，而有效的治療防止了疾病的發展，抑制立克次氏體的生活機能，因而影響了免疫力的產生。Лобан 氏^[7]指出用生霉素和合霉素治療斑疹傷寒時，最好從第六天開始，這樣不會妨害機體的免疫改造和抗體的形成。在恙蟲病方面，桂氏^[8]指出，在發熱後第 3—7 天開始抗生素治療的病人，其血清平均凝集價，比從發熱後第 1—2 天就開始治療者要高得多。中村氏^[9]也指出，發熱長者凝集價高，發熱短者凝集價低。最近中村氏(1956 年)^[9]對抗生素早期治癒後所形成的免疫性問題，進行了研究。利用發熱療法(用恙蟲病立克次氏體注射，使發熱)治療各種神經梅毒和先天性梅毒等患者的機會，在早期給予抗生素治療，以觀察免疫的形成程度和持續時間。觀察結果認為在病早期用抗生素治療，亦可產生強固的免疫，並能持續至二年後。我們這次實驗結果也證明，在病早期(感染後第一天)用特效的抗生素治癒的鼠，可以產生強固的免疫。

小白鼠受立克次氏體感染後，用大量抗生素治療，雖能防止病的發展，但機體立克次氏體消失很慢。Кекчева 氏^[6]報告，當用立克次氏體痘材料感染小白鼠時，在感染後 36 天仍能分離出立克次氏體。我們這次證明恙蟲病材料感染小白鼠臟器內立克次氏體能生活 122 天。

結 語

(一)使用動物為實驗材料，研究了恙蟲病的氯霉素及合霉素療效與治療方法之間的關係。結果證明間歇療法較小量長期療法和大量突擊療法為佳。

(二)在恙蟲病感染早期即開始用抗生素治療並迅速治癒的小白鼠，亦能形成強固的免疫。

(三)恙蟲病感染小白鼠，經氯霉素治療後，立克次氏體並不消失，最少可在機體內存在 122 天。

(四)大量抗生素治療，亦不能使機體內立克次氏體消失。

參 考 文 獻

- [1] 原義雄、阿部俊雄：新潟醫學會雜誌，第 70 年第 4 號，昭和 30 年 4 月。
- [2] 廣州市恙蟲病乙型腦炎防治委員會：廣州市 1954 年恙蟲病防治與研究工作總結。
- [3] 福建省衛生防疫站：福建恙蟲病調查研究總結，1953—1956。
- [4] 桂重鴻：新潟醫學會雜誌，第 70 年第 11 號，昭和 31 年 10 月。
- [5] 桂重鴻等：中華內科雜誌，4 (10)，1956 (張孝秩譯)。
- [6] Н. Г. Кекчева：微生物學譯報，3 (4)：65，1956 (劉純英、周鴻清摘譯)。
- [7] Лобан, К. М. и Савникая, Е. М.: Журнал микроб, эвзем. и имму., (8)：102—107, 1956.
- [8] 中村清：Virus, 4：198—203, 1954.
- [9] 中村清：Virus, 6：330—337, 1956.
- [10] Smadel, J. E., Jackson, E. B. and H. L. Ley: Annals, New York Academy Sciences, 53: 375—384, 1950.

STUDIES ON THE ANTIBIOTIC TREATMENT OF TSUTSUGAMUSHI FEVER AND ITS INFLUENCE ON THE FORMATION OF IMMUNITY

YU EN-SHU and LIN CHIN-JUI

Fukien Provincial Epidemiological Institute, Foochow

Since the employment of various antibiotics in the treatment of tsutsugamushi fever, the case fatality rate has been greatly reduced, and in some cases almost to zero. However, relapses are frequent, and methods for its reduction are still being searched. Recently, question as to the possible suppressive effect of early antibiotic therapy on the development of immunity has also been raised. For this reason, studies have been carried out in white mice, and the following conclusions were reached:

1. The response of the interrupted type of antibiotic therapy has been found to be better than those of intensive but short regime or of small dosage spreading over long periods of time.

2. The early institution of antibiotic therapy does not suppress the development of solid immunity in experimental infection in white mice.