

百日咳菌感染に対する諸解毒剤、 抗生剤併用の効果について

金沢大学医学部第二内科教室(主任 日置教授)

城 村 昌 敏

(昭和32年6月7日受付)

The Combinative Effect of Antidotes and Antibiotics against the Infection with Hemophilus Pertussis

MASATOSHI DJOMURA

Department of Internal Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. Dr. M. Heki)

緒 言

近来諸抗生物質中のある種のものには、百日咳菌に
対しかなりの抗菌作用を示すことが認められている
が、その作用は必ずしも充分といい難く、臨牀的効果
に関しては甚だこれを疑問視するものすら少なからず
存する。

しかるに著者は先に、各種含硫化合物その他の百日
咳菌毒素に対する解毒の効果並びに生菌感染防禦作用
を検し、就中 thiolactic acid の適量を使用すれば、

よく試験をして中毒死乃至感染死から免れしめ得るこ
と、又これに次ぐものとして glycyrrhizine 等にも共
に認むべき効果のあることを報告した¹⁾²⁾。

即ち本稿においては、前記 thiolactic acid とその
他の解毒剤との併用、又諸抗生物質との併用が、主と
して百日咳生菌接種マウスに対し、如何に影響するか
を、詳細に検討せんと欲した。

実験材料並びに実験方法

1. 実験動物： 体重 12~15g のマウスを使用し
た。

2. 百日咳生菌浮游液： 供試百日咳菌株は北里研
究所より凍結乾燥せられた第一相菌の分与を受けた。
即ちこれを一旦生理的食塩水に浮游して後、全血
(人、家兎、牛)を約30%に加えた Bordet et Gengou
培地に接種、37°C、72時間後の集落を再び同培地に
継代培養すること48時間、以て菌の増殖促進を計り、
その 10mg を秤量して 1.0cc の生理的食塩水に浮游
せしめた。

かくして得られた浮游液はその 0.1cc を家兎皮内
に注射するに24~48時間後、該部に出血性の壊死が認
められなければならぬ。又その 0.2cc を腹腔内投
与するに、体重 15g のマウスは5日以内に死亡し、
腹腔内に血性滲出液貯溜、腹膜の血性浸潤、腸管の壊

死を認めしめる。

3. 解毒剤： 次の2剤を使用した。

(1) Thiolactic acid

B.p. 116~118°C の液状をなし、体重 15g のマウス
に対する LD₅₀ は 22.5mg である。溜水 1cc に本剤
100mg を含有せしめ、1/10 N Na₂CO₃ で pH を 7.4
~7.6 として使用した。

(2) Glycyrrhizine

溜水に溶解して使用した。本品 20mg 以上を溜水
に溶解することは困難で、その場合は止むなく懸濁液
として使用した。LD₅₀ は 34.5mg である。

4. 抗生物質： 以下の4種を使用した。

(1) Streptomycin 武田製薬製を使用した。

(2) Aureomycin Lederle 製の純塩酸塩末を 1mol
Na₂CO₃ に 10mg/cc の割に溶解した。

(3) Terramycin Pfizer 製純塩酸塩を用いた。

(4) Chloromycetin Park-Davis 製純末を用いて供し、難溶性のため懸濁液とした。

5. 実験方法： 前述の如くに調製した生菌浮游液の 0.2cc をマウス 1 頭当りの接種量となし、これを腹腔内に注射した。

解毒剤並びに諸抗生物質の投与は、それぞれ以下各

項に示す種々なる条件の下にこれを行つた。

薬液の量は併用療法を行える場合といえども、総量 1.5cc を超ゆることなからしめた。

薬液効果の判定は、菌液接種後 3 週間に涉つてマウスの生死を調査し、生存率の大なるものを以て良しとした。

実験成績

〔I〕 2 種解毒剤 (thiolactic acid, glycyrrhizine) 併用試験

a) Thiolactic acid 単独投与試験

予め thiolactic acid 単独投与の効果の 2 法により検討した。

(1) Ehrlich 氏法

菌浮游液の 0.2cc と thiolactic acid の各供試量とを試験管内に混合、室温に 5 分間放置せる後、マウス

腹腔内にその全量を注入した。

その結果は第 1 表にこれを示した如くで、thiolactic acid 10mg 投与の場合に、最も良好な成績を得た。

即ち供試獣 3 頭中 2 頭までもよく感染から免れることを得たが、同薬物の 5mg 使用では効少なく、15mg 以上を投与せる場合、試獣の生存期間を対照に比して延長せしめるのみで、試獣は遂に倒れざるを得なかつた。投与量が LD₅₀ に近づくためと思われる。

第 1 表 Ehrlich 氏法試験成績

薬物投与量	マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
								1w				2w	3w	
Thiolactic acid 20mg	3	3	3	3	2	2	2	1	0					0/3
〃 〃 15mg	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	0		0/3
〃 〃 10mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2/3
〃 〃 5mg	3	3	3	3	2	1	1	0						0/3
対 照	3	3	3	3	2	0								0/3

(2) Behling 氏法

予め各頭に 0.2cc の生菌を腹腔内注射せる後、5 分間を経て、供試量の thiolactic acid を背部皮下に注射した。その結果は第 2 表に示した如くであつた。こ

の場合無論 Ehrlich 氏法における程の効果は挙げられなかつたが、それでも 15mg, 10mg 投与群において、それぞれ 1/3 の生存率を得た。20mg 投与は多きに過ぎ、5mg 投与は少なきに失した。

第 2 表 Behling 氏法試験成績

薬物投与量	マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
								1w				2w	3w	
Thiolactic acid 20mg	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0			0/3
〃 〃 15mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1/3
〃 〃 10mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1/3
〃 〃 5mg	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0		0/3
対 照	3	3	3	3	2	0								0/3

b) Glycyrrhizine 単独投与試験

Glycyrrhizine 単独使用の効果も亦、前 2 法による。

(1) Ehrlich 氏法による試験

Ehrlich 氏法による結果は第 3 表の如くで、15mg

及び 10mg を投与せる 2 群において、いずれも 1/3 の生存率が得られた。

25mg 及び 5mg を投与した群では殆んど対照と差異なく、20mg 投与せる場合に僅かに生存を延長せし

第 3 表 Ehrlich 氏法試験成績

薬物投与量	マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
								1w				2w	3w	
Glycyrrhizine 25mg	3	3	3	3	1	0								0/3
" " 20mg	3	3	3	3	3	3	3	1	0					0/3
" " 15mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1/3
" " 10mg	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1/3
" " 5mg	3	3	3	3	2	0								0/3
対 照	3	3	3	3	2	0								0/3

め得るに止まつた。

(2) Behling 氏法による試験

Behling 氏法に従つた glycyrrhizine 単独投与の成績は、これを第 4 表に示した。

本剤の 15mg 及び 10mg 投与の 2 群において、そ

れぞれ 3 頭中 1 頭の生存するを認めた。25mg 及び 20mg, 5mg を投与せる場合においては、遂に死よりこれを救い得なかつた。

即ちこの際 glycyrrhizine の効果は大体 thiolactic acid のそれと同等と認められた。

第 4 表 Behling 氏法試験成績

薬物投与量	マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
								1w				2w	3w	
Glycyrrhizine 25mg	3	3	3	2	1	0								0/3
" " 20mg	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0				0/3
" " 15mg	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1/3
" " 10mg	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1/3
" " 5mg	3	3	3	1	0									0/3
対 照	3	3	3	3	2	0								0/3

c) Thiolactic acid と glycyrrhizine 併用試験
2 剤併用の試験は専ら Behling 氏法によつた。予

め生菌浮游液 0.2cc を接種せるマウスに、室温 5 分間を経て thiolactic acid 10mg と glycyrrhizine の

第 5 表 Thiolactic acid と glycyrrhizine 併用試験成績

薬物投与量	マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
								1w				2w	3w	
Glycyrrhizine 25mg	3	3	2	2	2	0								0/3
" 20mg	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0			0/3
" 15mg	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2/3
" 10mg	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2/3
" 5mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1/3
Thiolactic acid 10mg	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1/3
菌液のみ 0.2cc	3	3	3	3	2	0								0/3

25mg, 20mg, 15mg, 10mg, 5mg の各量を混合してそれぞれ皮下注射した。

その結果は第5表に示した如くで、thiolactic acid 10mg に glycyrrhizine 15mg, 10mg を併用せる群では、共に%の生存率を得て、いずれも単独投与に比して効果の加増を認めることができる。

Glycyrrhizine 5mg を併用せる場合は thiolactic acid 10mg 単独投与の場合と効果において殆んど変わりがなかった。

(II) Thiolactic acid と諸抗生物質併用試験

(1) Thiolactic acid と他抗生物質2者同時腹腔内投与試験

2薬剤が多かれ少なかれ、真に併用効果を有するかわせざるかを知るには、投与量の色々の組合せにおいて、これを為さなければならないが、著者は先に、前記生菌浮游液 0.2cc に thiolactic acid 10mg を配して、漸く $\frac{1}{2}$ の生存率を得たので、何程かの抗生物質併

用がこれ以上の効果を得しむるか否かを、次の如くして検討した。即ち最初生菌浮游液 0.2cc, thiolactic acid 10mg に供試諸抗生物質のそれぞれ 5mg, 1mg とを試験管内に混合の上、室温 5 分間放置せる後、各々マウス腹腔内に注射した。

別に各抗生物質のみ 5mg 及び 1mg を、それぞれ単独に投与して効果を比較した。

a) Thiolactic acid, streptomycin 併用試験

マウス1頭当り 5mg の streptomycin 投与量は決して少なくないが、表示の如く(第6表)対照に比して僅かに生存期間を延長せしめるに止まつたことは、本抗生物質の百日咳菌に対する制菌効果の極めて少ないことを示している。

而うしてその 5mg, 1mg もそれぞれ thiolactic acid 10mg に更に加えて投与せる場合にも、単なる後者の使用以上の結果を与えしめなかつたことは、両剤、併用の多く意味はないものを語るものとしなければなら

第6表 Thiolactic acid, streptomycin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率		
				1w												2w	3w	
菌液 0.2 cc	Streptomycin	1mg	3	3	3	3	3	3	2	2	0					0/3		
		5mg	3	3	3	3	3	3	2	2	0					0/3		
	Thiolactic acid 10mg	S. M. 1mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3	
		S. M. 5mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3	
Thiolactic acid 10mg			3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3		
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3		

ない。

b) Thiolactic acid, aureomycin 併用試験

本試験の結果は第7表に示した如くであつた。

Aureomycin の単独投与においては、5mg 投与で%の生存率を得たが、1mg 投与群においては遂に生存するものを見なかつた。

第7表 Thiolactic acid, aureomycin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率		
				1w												2w	3w	
菌液 0.2 cc	Aureomycin	1mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	0		0/3		
		5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2/3		
	Thiolactic acid 10mg	A. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3	
		A. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3	
Thiolactic acid 10mg			3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3		
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0										

しかしながらこれに thiolactic acid 10mg を併用するに、共に全頭の死を免れしめ得て、thiolactic acid を aureomycin に併用投与 することの 効果の 大なる 成績が得られた。

c) Thiolactic acid, terramycin 併用試験

第8表に本試験の成績を示した。

即ち terramycin 1mg の単独使用では 動物を全頭死から救うことは できなかつたが、5mg 使用において全頭を救い 得たことは、aureomycin 使用時にお

るよりも本物質の 効果は更に大であるといわねばならない。

かくて terramycin の 5mg, thiolactic acid 10mg 併用では全頭を生存せしめ得て、併用の 効果の有無が 判然しなかつたが、terracyclin 1mg, thiolactic acid 10mg 併用においても%の生存率を得しめたことは、後者のみにて生存率%、前者のみにて%なりし故に、これによつて両者併用の 効果を明瞭に認めることができる。

第8表 Thiolactic acid, terramycin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率	
				1w											2w 3w		
菌液 0.2cc	Terra- mycin	1mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	0			0/3	
		5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0/3	
	Thiolactic acid 10mg	T. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3
		T. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3
Thiolactic acid 10mg			3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3	
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3	

d) Thiolactic acid, chloromycetin 併用試験

Chloromycetin 単独使用時にはその 5mg を以てして%の生存率、1mg を以てして 1/3 の生存率を示した故に、本剤にも又前2者同様にかんがりの 効果を得しめるとなざるを得ない。

今本剤 5mg と thiolactic acid 10mg 併用にお

て%の生存率を得しめたるは、chloromycetin のみを以てしても同様の成績であつた故、両者併用の 効果を認め難い。又 chloromycetin 1mg を以て thiolactic acid 10mg に配した場合は、同じく%の生存率を得たるは、前者のみにては 1/3 の生存率しか得られなかつたとはいえ、後者併用時同様の 効果を挙げ得られた故、

第9表 Thiolactic acid, chloromycetin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率	
				1w											2w 3w		
菌液 0.2cc	Chloro- mycetin	1mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1/3	
		5mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3	
	Thiolactic acid 10mg	C. M. 1mg	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3
		C. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2/3	
Thiolactic acid 10mg			3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3	
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3	

これ又、特に2者併用の 効果を認め得ない。

(2) 生菌投与5分後に thiolactic acid, 抗生物質 同時腹腔内投与試験

予め生菌浮游液 0.2cc を腹腔内に接種し、室温に試験 獣を5分間放置して後、試験管内にて混合した thio-

lactic acid 10mg と諸抗生物質の各々 5mg, 1mg とを更に腹腔内に注射した。

別に抗生物質のみを単独に生菌接種5分後に、同様に腹腔内投与せる群を設けた。

a) Thiolactic acid, streptomycin 併用試験

本試験の成績を第10表に示した。
Streptomycin 単独では 5mg 及び 1mg を投与せるも、いずれもマウスの死を遂に救い得ず、これに thiolactic acid 10mg を併用せる場合においても、

後者単独投与群と大差なき生存率を得しめるのみであった。

即ち streptomycin にはこの条件においても、認むべき併用効果を殆んど示さざるものとなし得る。

第10表 Thiolactic acid, streptomycin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
										1w				2w	3w	
菌	Streptomycin	1mg	3	3	3	3	3	2	2	0						0/3
		5mg	3	3	3	3	3	3	2	2	1	0				0/3
液 0.2 cc	Thiolactic acid 10mg	S. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1/3
		S. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1/3
	Thiolactic acid 10mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1/3
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3

b) Thiolactic acid, aureomycin 併用試験

菌液腹腔内注射後に、aureomycin, thiolactic acid をそれぞれ合せて腹腔内に投与した。

本条件においても、共に菌液、抗生剤、解毒剤3者を同時に腹腔内に接種した場合と、結果において殆ん

ど異なる所はなかつた。

Aureomycin 5mg, 1mg をそれぞれ thiolactic acid 10mg に配して、各単独投与時におけるよりも遙かに生存率を向上せしめ得たので、両者併用の効果はここに歴然たるものがある。

第11表 Thiolactic acid, aureomycin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
										1w				2w	3w	
菌	Aureomycin	1mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	0			0/3
		5mg	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2/3
液 0.2 cc	Thiolactic acid 10mg	A. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2/3
		A. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3
	Thiolactic acid 10mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1/3
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3

c) Thiolactic acid, terramycin 併用試験

Terramycin 単独では 5mg で1/3, 1mg では生存率0であつたが、同時に thiolactic acid 10mg を併用することにより、1mg 投与群で1/3, 5mg 投与群では試験全頭の生存を得た。

この場合 thiolactic acid 10mg 単独使用では1/3の生存率を得るに過ぎなかつたので、両者併用の効果は明らかに認められ、この成績は前回3者同時使用時と同様に2薬剤併用の効果向上を示すものに他ならぬ。

d) Thiolactic acid, chloromycetin 併用試験

Chloromycetin のみ皮下注射せる群では 5mg で1/3, 1mg では%の生存率を示し、それぞれに thiolactic acid 10mg を併用せる場合前者においては生存率%を得て併用、効果を認め得たるも、後者においては同じく%の生存率を示すに止まつた。

但し後者の場合といえども平均的に生存期間は延長しており、これを要するに本条件では薬物両者併用による成績向上が認められる。

(3) 生菌投与5分後に thiolactic acid, 抗生物質2者同時皮下注射試験

本試験においては試験に 0.2cc の生菌を腹腔内に

第12表 Thiolactic acid, terramycin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率		
				1w												2w	3w	
菌液 0.2 cc	Terra- mycin	1mg	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0				0/3		
		5mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1/3		
	Thiolactic acid 10mg	T. M. 1mg	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1		1/3	
		T. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3	
	Thiolactic acid 10mg		3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1		1/3	
菌液のみ 0.2cc		3	3	3	3	2	0									0/3		

第13表 Thiolactic acid, chloromycetin 併用腹腔内投与試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率		
				1w												2w	3w	
菌液 0.2 cc	Chloro- mycetin	1mg	3	3	3	3	2	2	2	2	0					0/3		
		5mg	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1		1/3		
	Thiolactic acid 10mg	C. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0		0/3		
		C. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2		2/3		
	Thiolactic acid 10mg		3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1		1/3		
菌液のみ 0.2cc		3	3	3	3	2	0									0/3		

接種し、その後5分間を経て thiolactic acid 10mg と諸抗生物質 5mg, 1mg とを混合して、該試験皮下に注射した。

併せて抗生物質のみそれぞれ 5mg, 1mg を生菌接種後に皮下に注射せる群を設け対照とした。

a) Thiolactic acid, streptomycin 併用試験

第14表 Thiolactic acid, streptomycin 併用皮下注射試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率		
				1w												2w	3w	
菌液 0.2 cc	Strepto- mycin	1mg	3	3	3	2	0									0/3		
		5mg	3	3	3	3	2	2	0							0/3		
	Thiolactic acid 10mg	S. M. 1mg	3	3	3	3	2	2	2	1	0					0/3		
		S. M. 5mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1		1/3		
	Thiolactic acid 10mg		3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1		1/3		
菌液のみ 0.2cc		3	3	3	3	2	0									0/3		

生菌投与5分後に thiolactic acid 10mg と streptomycin 5mg 及び 1mg を同時皮下注射せる成績は第14表にこれを示した。

Streptomycin 1mg, thiolactic acid 10mg 併用試験では、試験獣の生存するもの既に第2週にして全くなく、前者の 5mg を併用せる時に $\frac{1}{3}$ の生存率を得しむ

るに止まつた。後者の成績は thiolactic acid 10mg 単独皮下注射群においても得られるので、streptomycin 併用の効果はこれを認めることが出来ない。

b) Thiolactic acid, aureomycin 併用試験

この場合 aureomycin 5mg 及び 1mg の単独投与ではいずれも生存率 % であつたが、これに thiolactic

第15表 Thiolactic acid, aureomycin 併用皮下注射試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率	
				1w											2w	3w	
菌液 0.2cc	Aureomycin	1mg	3	3	3	3	2	2	2	0							0/3
		5mg	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	0			0/3
	Thiolactic acid 10mg	A. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2		2/3
		A. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2		2/3
	Thiolactic acid 10mg		3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1		1/3
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3	

acid 10mg を併用することにより、1mg 投与群では生存率 1/3、5mg 投与群では 2/3に向上せしめることが出来た。

Thiolactic acid 単独では生存率 1/3を挙げしめるのみであったから、両剤併用の効果はここにも明瞭に認められてよい。(第15表)

c) Thiolactic acid, terramycin 併用試験

本実験では terramycin 5mg 単独使用によつてかなり良好な成績を示している。しかしこれに thiolactic

acid 10mg を配して、terramycin 5mg 単独使用成績に優る結果を得しめなかつたことは、両者併用の実効を疑わしめるような結果である。

Terramycin 1mg 使用では試験の生存期間を延長せしめる能わず、遂にこれを救い得なかつたが、今これに thiolactic acid 10mg を配して若干生存期間を延長せしめることが出来たといへば、遂に thiolactic acid 単独使用そのものの成績を凌ぐことが出来なかつたことは、これ又両者併用の効果をこの場合疑問視

第16表 Thiolactic acid, terramycin 併用皮下注射試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率	
				1w											2w	3w	
菌液 0.2cc	Terramycin	1mg	3	3	3	3	2	2	0								0/3
		5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2		2/3
	Thiolactic acid 10mg	T. M. 1mg	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0				0/3
		T. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2			2/3
	Thiolactic acid 10mg		3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1		1/3
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3	

第17表 Thiolactic acid, chloromycetin 併用皮下注射試験成績

薬物投与量			マウス数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率	
				1w											2w	3w	
菌液 0.2cc	Chloromycetin	1mg	3	3	3	3	3	2	1	1	0						0/3
		5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1	0			0/3
	Thiolactic acid 10mg	C. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1			1/3
		C. M. 5mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2		2/3
	Thiolactic acid 10mg		3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1		1/3
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	3	2	0								0/3	

せしめるものの如くである。(第16表)

d) Thiolactic acid, chloromycetin 併用試験

Behling 氏法による thiolactic acid と chloromycetin 併用投与試験の結果は第17表に示した如くであった。

Chloromycetin の 5mg を thiolactic acid 10mg と併用して投与せる場合、それぞれの単独投与に比して生存率が大きであったことは、両者併用の効果増強を漸く肯定せしめるものがある。

4) Thiolactic acid 1 回投与後抗生物質連続投与試験

第1回目に菌浮游液と thiolactic acid 10mg を同時に腹腔内注射し、第2回以降は24時間毎に抗生物質の各々 1mg 宛を連続的に皮下注射して第6回に及んだ。同時に対照として第1回に生菌のみ接種し、以後同様に抗生物質を連続して皮下注射せる群を設けた。

第18表 Streptomycin 連続投与試験成績

薬物投与量			マウ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
一回投与量	連続投与量		ス数	↓	↓	↓	↓	↓	1w				2w	3w		
菌液 0.2 cc	—	S. M. 1mg	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0				1/3
	Thiolactic acid 10mg	S. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1/3
	Thiolactic acid 10mg	—	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1/3
	菌液のみ	0.2cc	3	3	3	3	2	0								0/3

a) Streptomycin 連続投与試験

Streptomycin 1mg のみを連日投与するもやはり試験獣をして遂には生存せしめ得ず、第1回に thiolactic acid 10mg を注射せる群にあつては $\frac{1}{3}$ の生存率を示したが、それは後者単独1回使用時におけると同様の

成績で、かくの如く streptomycin を連続注射しても、少しも併用効果を認め得ないことを物語っている。(第18表)

b) Aureomycin 連続投与試験

Aureomycin 1mg のみ連続投与して総量 5mg に

第19表 Aureomycin 連続投与試験成績

薬物投与量			マウ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
一回投与量	連続投与量		ス数	↓	↓	↓	↓	↓	1w				2w	3w		
菌液 0.2 cc	—	A. M. 1mg	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1/3
	Thiolactic acid 10mg	A. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3
	Thiolactic acid 10mg	—	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1/3
	菌液のみ	0.2cc	3	3	3	3	2	0								0/3

及んでも生存率は $\frac{1}{3}$ であつたが、初回に菌液と thiolactic acid を投与せる後、aureomycin を連続投与せる試験においては試験全頭の死を免れしめ得た。(第19表)

しかし先に aureomycin を用いて全頭が救助せられた成績はその 5mg と thiolactic acid 10mg を早期に腹腔内に併用して初めて得られたのであつて、皮下注射ではそれ程の生存率(%)に達しなかつたのであるから、この方法による両剤併用の効果は aureomycin の 5mg を一時に投与せるより分割投与して効果がより大きであつたとする。

c) Terramycin 連続投与試験

Terramycin 1mg の単独連日投与、全量 5mg においては、先に1回に全量 5mg を皮下注射した場合と結果は同一である(生存率%)。

しかし terramycin 分割投与に更に thiolactic acid 10mg を併用することにより、動物を完全に死より免れしめる結果(第20表)を得たことは、初回に解毒剤と terramycin の同全量を1回に与えた場合(生存率%)よりも明らかに好成績であつた。

d) Chloromycetin 連続投与試験

結果は第21表に示す如くであつた。

第20表 Terramycin 連続投与試験成績

薬物投与量		マウ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
一回投与量	連続投与量	ス数	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1w				2w	3w	
菌液 0.2 cc	—	T. M. 1mg	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2/3
	Thiolactic acid 10mg	T. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3/3
	Thiolactic acid 10mg	—	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1/3
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	2	0								0/3

Chloromycetin 1mg のみ連日投与（全量 5mg）しても、結局同物質を1回に投与せる場合と差異がなかった。今これに thiolactic acid 10mg を初回に併用して生存率%を挙げ得たことは、恰かも成績の向上を致したようであるが、この場合も先に第8表に示した

通り thiolactic acid 10mg, chloromycetin 5mg 唯1回の併用成績を凌ぐものでなかつたから、この投与形成によつても結局成績向上は得られなかつたと為さざるを得ない。

第21表 Chloromycetin 連続投与試験成績

薬物投与量		マウ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	21	生存率
一回投与量	連続投与量	ス数	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1w				2w	3w	
菌液 0.2 cc	—	C. M. 1mg	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1/3
	Thiolactic acid 10mg	C. M. 1mg	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2/3
	Thiolactic acid 10mg	—	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	1/3
菌液のみ 0.2cc			3	3	3	2	0								0/3

総 括

以上著者は実験的に百日咳菌に感染せしめたるマウスに対し、thiolactic acid, glycyrrhizine 両解毒剤を併用し、又 thiolactic acid と諸抗生物質とを各種の条件の下に併用してその効果を検討する所があつた。

先ず thiolactic acid, glycyrrhizine 2剤のそれぞれ適当量を併用することにより、各々単独投与の場合におけるよりも効果を相加えることが出来たことは、両者均しく解毒剤であるとはいえ、その作用機構を異にするであろうから意義深いものがある。

次に thiolactic acid に諸抗生物質を配せる場合には、両者の併用効果は無論供試抗生物質自身の百日咳菌に対する効力の如何と併行した。即ち streptomycin は少なくとも使用百日咳菌株に対して、aureomycin, terramycin, chloromycetin に比しその効果が頗る微弱であつたがために、解毒剤との併用に際しても認むべき成績の向上を得しめなかつた。

Aureomycin, terramycin, chloromycetin 3者中その薬効作用においていずれが最も強力であるかは簡単に断じ難い。

何となればその時の条件によつて、或いは甲が、或いは乙と共に有効であつたからである。しかも3者共これを thiolactic acid と併用して明らかに治療成績を向上せしめた。

就中抗生物質と解毒剤唯1回の早期併用においては、腹腔内投与により aureomycin, terramycin のそれぞれと thiolactic acid が感染獣全頭を救出し、皮下注射においては aureomycin, terramycin, chloromycetin のそれぞれと thiolactic acid 併用によつていずれも%の生存率を確保し得た。

更に最初 thiolactic acid を与えて後、比較的少量の抗生剤を連続皮下注射せる場合、aureomycin, terramycin 併用において全頭を感染から免れしめ得た。そこで以上の成績を以てすれば、thiolactic acid

を併用せしめるには **aureomycin, terramycin** が最も有効であるかの如く見える。

なおこれより先著者は本研究の第1報において、**thiolactic acid** も亦これを連続的に投与すれば成績の向上を期待しうることを既に示しておるので、解毒剤、抗生剤を分割して連続投与することが無論望ましいことであろうことは今や贅言を要しない。

とも角も本研究を通じて著者は、従来如く単に抗生物質によつてのみ百日咳征服の効果を期待することなく、かかる解毒剤の併用によつて効果の拡大を計りうる根拠を実験的に確立し得たことを敢て主張した

結 論

著者は本研究において百日咳菌感染に対し、**thiolactic acid, glycyrrhizine** の併用、更にこれら解毒剤に配するに **aureomycin, terramycin** 等抗生剤の併

終りに百日咳菌株分譲を受けた北里研究所の御厚意を謝し、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師日置教授に深甚の謝意を

い。

有効な抗生剤といえども或いはこれを十分に使用し得なかつたがために、期待しうる効果が従来得られなかつたのかも知れない。著者等が見出した解毒剤といえども実験的に用いた量は必ずしも少なくなかつた。或いはそのために、それのみを以てしては充分な臨牀的成果を挙げることを期し難いものがあるやも知れない。もしかかることが仮にあるとすればここに解毒剤、抗生剤併用の臨牀的意義は愈々大なるものがあるとなさねばならない。

用が、その効果をして愈々大ならしめることを実験的に示した。

表します。

文 献

1) 城村： 十全医学会誌雑，59，602，1957.

2) 城村： 十全医学会雑誌，59，685，1957.