

# 緑色連鎖状球菌感染に対する 実験治療学的研究

## 第 3 報

### 緑色連鎖状球菌感染「マウス」に対する 二、三抗生物質の治療効果に就て

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

中 込 弘

*Hiroshi Nakagome*

(昭和26年 8月 6日受附)

#### 緒 言

著者は本実験の第1報に於て Guanofuracine-HCl が Penicillin の緑色連鎖状球菌の試験管内発育阻止作用並に殺菌作用を強力に増強するを見出し、第2報に於て緑色連鎖状球菌感染「マウス」に対する両剤の併用効果に就き検討を加へ、生体内に於ても両剤の併用が有効なることを確認したのであつたが、猶且感染試獣体内より完全に菌を消滅せしめ得なかつた。然るにその後抗生物質の研究愈々拍車をかけて進展するにつれ、Streptomycin の出ずるあり、又 Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin 等之に続き、就中 Aureomycin に関しては既に Spink 等

に依る亜急性心内膜炎の治療に極めて希望ありとの報告に接するに至つた。

茲に於て現今の知識に於て是等抗生物質療法 of 孰れが果して最優秀であるかに關し、著者は更に比較研究を進め、以て日常の診療上緊切事たる本問題の解決に寄与せんことを欲した。

本実験に於ける供試物質は Streptomycin, Chloromycetin, Aureomycin, Terramycin, No.4 製剤 (吾が教室の坂戸 (1947) が *Actinomyces griseoflavus* の一株である No.4 株を分離し、之より得た抗生物質<sup>2)</sup>), Usnic acid 及 Guanofuracine HCl である。

#### 実 験

##### (A) 緑色連鎖状球菌に対する 諸種抗生物質の管内作用比較

#### 実 験 方 法

1) 菌株 ; 第1報と同じく本学細菌学教室より分与せられた緑色連鎖状球菌にて、Penicillin に対する

感受性は倍々稀釈法に依り檢し、3.9u/cc を示した。

2) 培養基 ; 普通 Bouillon (pH 7.4)

3) 菌液 ; 第1報と同じく同上菌の Bouillon 24 時間培養液を使用す。

4) 被検物質 ; Streptomycin, Chloromycetin, Terramycin, Aureomycin, No. 4 製剤, Usnic acid, Guanofuracine-HCl の7種。

5) 試験方法 ; 被検物質の試験管内発育阻止並に殺菌試験は第1報と全く同様に之を行つた。即ち Streptomycin, Chloromycetin, Terramycin, Guanofuracine-HCl, は夫々滅菌蒸留水を以て, Aureomycin

は  $\frac{N}{100}$  HCl を以て Usnic acid は  $\frac{N}{10}$  NaOH を以て 100 倍溶液を調製し, 試験管系列中にて型の如く倍々稀釈を行ひ, 各管に前記菌液 1 滴づゝを滴下し, 24 時間, 37°C の孵卵器内に納めて成績を按じ, 殺菌作用に関しては, 阻止試験に於て24時間及48時間培養し観察を終了せる後各試験管よりその1白金耳を採り, 新しい培養液 20cc の中に移し, 更に24時間培養せる結果に従つてその力を知つた。

### 実 験 成 績

各種抗生物質単独の発育阻止並に殺菌作用は第1表に掲げる如くである。即ち発育阻止作用に於て最も強力なるものは Aureomycin (1: 1,024,000) であり Terramycin, Chloromycetin, Penicillin が之に続いた(孰れも 1: 256,000)。然るに殺菌作用に就て見るに Penicillin では発育阻止作用と同一の値を示した様な強力なものもあつたが, 時に殺菌力の甚だ微弱な場合 (1: 2,000) もあつて標本により成績著しく不定なるを遺憾とした。而して Aureomycin の如きは上

述の如き強力な阻止作用を呈せしにかゝはらず, 殺菌作用は 1: 16,000 を示したに過ぎず, Streptomycin 1: 8,000, No. 4 製剤, Chloromycetin 1: 4,000, Terramycin 1: 2,000, Guanofuracine 1: 8,000, Usnic acid 1: 40,000 は孰れも殺菌力と云ふ点では甚だしく微力なるを免れなかつた。之を諸種抗生物質の一般化膿菌に対する作用, 即ち阻止, 殺菌作用の相接近せるに比較すれば, 本菌の如何に既知抗生物質に対して抵抗の大なるかを思はしむるものがある。

#### (B) 緑色連鎖状球菌に対する 諸種抗生物質の作用に関する管内試験

次に著者は前報に於て Penicillin と Guanofuracine-HCl との併用が緑色連鎖状球菌に対し最も強力に作用すると云ふ結果を得たので, 試みにこの報告でも各種抗生物質に Guanofuracine-HCl を併用し, 或は更に Usnic acid をも併用せしめた場合の協同効果につき検討する処があつた。その実験方法の詳細に就ては第2報に述べた処であるから詳細を省略する。その結果は第2, 3, 4, 5表に示す如く, 或は阻止作用に於て若干優れた協同作用を呈するものもあつたが, 殺菌作用と云ふ点では相協力する事殆んど弱く, 僅かに Streptomycin に於

て Guanofuracine-HCl を 16,000 の濃度に併用せし場合24時間, 48時間共に8倍, 同1: 32,000 の濃度に併用せし場合に於て24時間, 48時間共に2倍の増強作用を呈し, Terramycin に於ては第4表に示す如く, 濃度に 16,000 の Guanofuracine-HCl との併用に於て 1: 2,000 が 1: 8,000 に, 濃度 1: 32,000 の Guanofuracine-HCl との併用に於ては 1: 2,000 が 1: 8,000 に, 濃度 1: 160,000 の Usnic acid との併用に於ては 2,000 が 1: 8,000 に, 濃度 1: 320,000 の Usnic acid の併用に於ては 1: 2,000 が 1: 4,000 に増強せられたに過ぎない。

第 1 表

抗 生 物 質	時 間	1000	2000	4000	8000	16000	32000	64000	128000	256000	512000	1024000	2048000	対 照
Penicillin (W)	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Streptomycin (W)	24	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
NO. 4 製 劑 (W)	24	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Chloromycetin (W)	24	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Terramycin (W)	24	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Aureomycin ( $\frac{N}{100}$ HCl)	24	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Guanofuracine-HCl	24	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Usnic acid ( $\frac{N}{10}$ NaOH)	24	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	48	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

第 2 表

番 号	藥 物 (溶媒)	24時間 發育阻 止限 界濃度	試 驗 種 類	藥 物 添 加濃度	千倍單位 時 間	Streptomycin 濃 度											対 照	増 強 倍 數									
						1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024			2048	4096	8192	16384					
1	Streptomycin		阻 止		24																						
					48	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
					24																						
					48	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

2	Guanofuracine-HCl (W)	8,000	阻止	16000	24																		
			殺菌		48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	88	
			32000	阻止	24																		
				殺菌	48	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	22	
				殺菌	24																		
					48	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	00
3	Usnic acid (N/100 NaOH)	80000	阻止	160000	24																		
			殺菌		48	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	42		
			320000	阻止	24																		
				殺菌	48	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	00	
				殺菌	24																		
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42
殺菌	24																						
	48	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	00				

第 3 表

番号	薬物 (溶媒)	24時間 発育阻 止限界 濃度	試験種 類	薬物添 加濃度	千倍單位 時間	Chloromycetin 濃 度											対 照	増 強 倍 数						
						1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024			2048	4096	8192	16384		
1	Chloromycetin (W)		阻止		24																			
						48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+		
					殺菌	24																		
						48	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	Guanofuracine-HCl (W)	8000	阻止	16000	24																			
			殺菌		48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	44		
			32000	阻止	24																			
				殺菌	48	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	00		
				殺菌	24																			
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	24	
殺菌	24																							
	48	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	00					

3	Usnic acid ( $\frac{N}{100} NaOH$ )	80000	阻止	16000	24																+	0			
			殺菌		48	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	2	
			殺菌	320000	24																			+	0
					48																				+
			阻止	320000	24																			+	0
			殺菌		48																			+	0

第 4 表

番号	薬物 (溶媒)	24時間 発育阻 止濃度	試験種 類	薬物添 加濃度	千倍單位 時間	Terramycin 濃度													対 照	増 強 倍 数					
						1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	4096			8192	16384			
1	Terramycin (W)	8000	阻止	16000	24																	+			
			殺菌		48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	
			殺菌	32000	24																			+	4
					48																			+	4
			阻止	32000	24																			+	4
			殺菌		48																			+	4
2	Usnic acid ( $\frac{N}{100} NaOH$ )	80000	阻止	160000	24																	+	8		
			殺菌		48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	4	
			殺菌	320000	24																			+	4
					48																			+	4
			阻止	320000	24																			+	4
			殺菌		48																			+	2

第 5 表

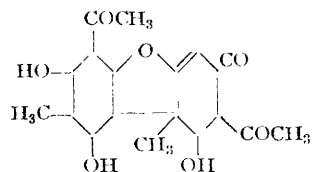
番 号	薬 物 (溶媒)	24時間 発育阻 限濃度	試験種 類	薬物添 加濃度	千倍單位 時 間	Aureomycin 濃 度											対 照	増 強 倍 数									
						1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024			2024	4096	8192	16384					
1	Aureomycin (N-HCl) (100)	8000	阻 止 殺 菌	16000	24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		
					24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	8
					24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	4
2	Usnic acid (N-NaOH) (100)	80000	阻 止 殺 菌	160000	24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	0	
					24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	0
					24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	0
2	Usnic acid (N-NaOH) (100)	80000	阻 止 殺 菌	320000	24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	0	
					24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	0
					24																						
					48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	0

(C) 緑色連鎖状球菌感染「マウス」に対する諸種抗生物質、その他物質の効果比較

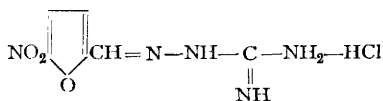
実 験 方 法

- 1) 実験動物  
試獣としては凡て15~20gの成熟健康「マウス」を使用した。
- 2) 菌株  
第1報並に第2報に同じ。
- 3) 菌接種方法  
第2報と同様に本菌の10%血清加 Bouillon 24時間、37°C 培養液を用いた。菌量は第2報と異り0.2ccとなし、第2報と同様に之を「マウス」腹腔内に注射した。

- 4) 供試物質
  - 1. Streptomycin
  - 2. No.4 製剤
  - 3. Chloromycetin
  - 4. Terramycin
  - 5. Aureomycin
  - 6. α- Usnic acid [Fp 203°C [a]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+49.18 (溶媒クロロホルム)]



7. Guanofuracine (Fp 233°C)



8. Penicillin

供試物質の毒性

(イ) Streptomycin

Moliter<sup>30</sup> に依るとその耐量は「マウス」で1日に200,000u/kg となつて居る。即ち20gの「マウス」に全量1日4,000u/20gである。吾が教室の丹保<sup>4)</sup>の行つた毒性試験に於ては、10mgを6時間毎に15~18gの「マウス」の背部皮下に1日4回に分割投与せる場合には全頭死亡するも、5mg(5,000単位)を同様にして投与せる場合には全頭生存し、体重減少その他の副作用を認めなかつた。

(ロ) No. 4 製剤

丹保<sup>4)</sup>に依ると600「チフス」単位(丹保に依る Bouillon 1cc に之を溶解せし液中24時間後「チフス」菌発育の完全停止を認める量3mg)を15~18gの「マウス」の背部皮下に6時間毎に1日4回に分割注射せる場合5頭中2頭は第8日目に、更に1頭は第10日目に死亡し、生存率は40%であり、「500チフス」単位を同様にして投与せる場合には投与後10日に至るも全頭生存し、

生存率は100%であり、320「チフス」単位を同様にして投与せる場合にも100%の生存率を示したとなして居る。

(ハ) Chloromycetin

O.M. Gruhzeit<sup>5)</sup>等に依ると20gの「マウス」に対する毒性は急性中毒の場合は、最大耐量(100%に生存する最大量)静脈内注射では25~28% Propylene glycol に溶かしたものは50mg/kg、水に溶かしたものは125mg/kg、腹腔内に注射した場合には Acacia water に浮遊せしめたものは750mg/kg、水に溶解したものは625mg/kg、経口投与の場合には Acacia water に浮遊せしめたもの1500mg/kg となつて居り、慢性中毒の場合として、1日2回、2~4週間連続に投与して何等の反応を起す事なく、而も動物の体重増加には全然影響はないが、極く僅かの影響を与へるのみの量を最大量となす時、1日量は経口投与にては425mg/kg、Propylene glycol に溶かして皮下注射せる時は100mg/kg、水に溶かして皮下注射する時は250mg/kg となつて居る。

(ニ) Terramycin

G.L. Hobby<sup>6)</sup>に依ると本剤の毒性は次表の如くである。

1回注射量 mg 体重20g 当り	1日投与 回数	投与日数	投与方法	動物数	生存%
7.45	2	5	経口	10	100
3.72	2	5	経口	10	100
1.86	2	5	経口	10	100
11.18	2	5	皮下	10	60
7.45	2	5	皮下	10	90
3.72	2	5	皮下	10	100
11.18	1	5	皮下	10	60
7.45	1	5	皮下	10	80
3.72	1	5	皮下	10	100

即ち20gの「マウス」に対して7.45mgを1日2回にわたり5日間連続して皮下に投与せる場合にも90%の生存率を示す。著者は5mgを1日2回5日間投与せるに100%の生存率を示した。

(ホ) Aureomycin

Morton<sup>7)</sup>等に依ると「マウス」の急性の毒性は50mg/kgの静脈内1回投与にては100%の生存率を示

し、100mg/kgの静脈内1回投与にては14%の生存率を示し、皮下注射では遙かに毒性少く、3,000mg/kgの1回投与にては7日間の観察期間中77%が生存し、4,000mg/kgの1回投与にては全頭死亡したと云つて居る。

(ヘ) Guanofuracine-HCl

その毒性は本研究の第2報に示す如くである。

## (ト) Usnic acid

Usnic acid の「マウス」に対する毒性は既に御子柴<sup>9)</sup>及吾が教室佐々木<sup>10)</sup>に依り報告されて居る。即ち御子柴では最少致死量は Usnic acid の 0.9%食塩水に浮遊せしめた液の皮下注射では、体重 10g につき 7mg, 同 Na 塩の静脈内注射では体重 10g につき 0.25mg

であり、佐々木に依ると同 Na 塩の皮下注射は 1 回投与で最大耐量は体重 10g 当り 0.35mg となつて居る。

著者の行つた Na 塩の皮下注射では 1 回投与で最大耐量体重 10g 当り 0.5mg であつた。今之を 1 日 2 回、5 日投与を行つた場合の成績は次表の如くである。

	投 与 量 (体重 10g に対する mg)							
	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45
試 獣 数	5	5	5	5	5	5	5	5
死 亡 数	0	0	0	1	1	2	4	5
百 分 率	100	100	100	80	80	60	20	0

## (チ) Penicillin

第 2 報に触れた如くである。

## 5) 薬物の投与

薬物の投与は凡そ皮下注射法に依つた。即ち所要量を夫々 0.2cc の夫々の溶媒に溶かして、試獣背部皮下に局部を酒精消毒せる後注射した。

溶媒としては Streptomycin, No.4 製剤, Guanofuracine-HCl 及 Penicillin の諸剤に於ては 滅菌蒸留水を以て Chloromycetin 及 Terramycin に於ては 滅菌せる 30% Propylene glycol を以て, Usnic acid は適當の苛性ソーダを以て溶解後、滅菌蒸留水を以て所要濃度に希釈, Aureomycin は n/100HCl を以て約 500 倍に温時溶解して之を注射した。即ち菌接種後 1 時間後初回の注射を行ひ、次で 6 時間後に第 2 回注射を、更に 12 時間毎に第 3 回、第 4 回及第 5 回の注射を施行した。

孰れの場合も下記載全量を 5 回に等分して 1 回の注射量となした。

## (6) 効果判定

薬物の最終投与より 36 時間を経てその充分なる排泄

を期したる後至頭屠殺した。O.M. Gruhzeit<sup>11)</sup>等に依れば、Chloromycetin 大体 12~16 時間にて血中より消失し、G.L. Hobby<sup>10)</sup>等に依れば Terramycin は大体 24 時間後に血中より消失し、Herrel<sup>11)</sup>に依れば Aureomycin は投与後大体 30 時間にて血中より消失すると云はれる。

屠殺後全臓器を無菌的に取出し、乱切を加へて 10% 血清加 Bouillon 中にて 24 時間 37°C に増菌後、血液寒天平板上に塗つて全く聚落を認めないものを菌陰性 (-) となし、相当数の聚落の発生を見たものを菌陽性 (+) となした。然るにこの場合に 24 時間の増菌操作を行ふも、尙完全に消失せず極めて少数に聚落の検出されるに止まつた場合、之を(±)となした。この際対照獣に於ては、心血を除き各臓器に 100% に菌を証し得た。又肝臓に於ては屢々肉眼的に膿瘍の存在を認めた。心血に多く菌を証し得なかつたのは、材料の採り方の相違で、僅かに血液 1 白金耳を Bouillon 中に採つた爲かと思はれるが、夫程菌の存在の僅少であつた事は事實である。

## 実 験 成 績

1) No. 4 製剤, Streptomycin 及 Penicillin 単独及併用試験成績

No. 4 製剤の毎頭 1 回投与量を 150 「チフス」単位とし、Streptomycin は 1 回 1,250 単位を、Penicillin は 1 回 8,000 単位を用ひた。成績は第 7 表に示す如くであり、夫々を単独に用ふる

も、併用するも余り見るべき効果は認められなかつた。

2) Streptomycin, Guanofuracine-HCl 及 Usnic acid 併用試験成績

Streptomycin と Guanofuracine-HCl の併用、Streptomycin と Usnic acid との併用共に試験



第 6 表

群	投 与 薬 剤	1 回投与量	投 与 方 法	投与期間 並 回 数	H. I. M. rN. IN.
1	対 照				- + + + + - + + + + - + + + +
2	Penicillin	8000單位	第1回と第2回との間6時間 間他は12時間 毎皮注	計5回 2日半	- + + + - - + + + + - + + + +
3	No. 4 製 剤	150 T.u.	同 上	同 上	+ + + + + + + + + + + + + + +
4	No. 4 製 剤 + Penicillin	150 T.u. 8000單位	同 上	同 上	- + + + + - + + + + - + + + +
5	Streptomycin	1250單位	同 上	同 上	- + - + + - + - + + - + + + +
6	Streptomycin + Penicillin	1250單位 8000單位	同 上	同 上	- + + + + - + - + - - + - + -

(備考) H. I. M. rN. IN. は夫々心、肝、脾、右腎、左腎を示す。

第 7 表

群	投 与 薬 剤	1 回投与量	投 与 方 法	投与期間 並 回 数	H. I. M. IN. IN.
1	対 照				- + + + + - + + + + - + + + +
2	Streptomycin	3000單位	第1回と第2回との間6時間 以向2時間毎 皮注	2日半 5 回	- + + + + - + + + + - + + + +
3	Guanofuracine-HCl	0.1mg	同 上	同 上	- + + + + - + + + + - + + + +
4	Streptomycin + Guanofuracine-HCl	3000單位 0.1mg	同 上	同 上	- - + + + - + + + + - + ± ± +
5	Guanofuracine-HCl	0.3mg	同 上	同 上	- + + + + - + + + + - + + + +
6	Streptomycin + Guanofuracine-HCl	3000單位 0.3mg	同 上	同 上	- + + + + - + + + + - + + + +

管内に於ては或程度の協同作用を認め得たので、生体内に於ける効果を期待したのであつたが、予期に反して両方の場合孰れも殆んど無効に終つた。Streptomycin は1回投与量を前回の実験成績に鑑み3,000単位となし、Guanofuracine-HCl 1回 0.1mg 及 0.3mg を夫々作用せしめ、又 Usnic acid は之を Streptomycin と併用する場合、1回 0.1mg 及び 0.3mg を用ひた。然しながら Usnic acid は単独に用ひた場合、0.1mg を用ひた場合にはあまり効力はないが、0.3mg を用ひた場合3頭中1頭は全く無菌となり、他の頭は肝のみに菌を証するに過ぎなくなる如き好成績を得たが、Streptomycin と併用すると却つて効果がなくなつた。

3) Terramycin, Guanofuracine-HCl 及び Usnic acid 併用試験成績。

第4表に示した如く試験管内に於ては Guanofuracine も Usnic acid も共に若干 Terramycin の作用を増強することを認め得たので、第1

回試験には(第9表) Guanofuracine-HCl 1回投与量 0.2mg, Usnic acid のそれを 0.3mg として、Terramycin 1回投与量 5mg に併用せしめた。而して Terramycin は30% Propylene glycol にて100倍稀釈液(温時)を製したが、その 0.5cc を皮下注射した。

(対照として 30% Propylene glycol を 0.5cc 宛同様に皮下注射して毒性なきを確た。)

試験は Terramycin と Guanofuracine との併用に於ても若干菌の減少を認め得たが、Usnic acid との併用に於ては、3頭中2頭に於て全く菌の消失を認め得た。第2回試験(第10表)では Usnic acid 0.3mg 若しくは 0.4mg との併用試験を行つてゐるが、0.3mg との併用に於ては4頭中1頭は完全なる菌の消滅を認め、菌の残存を証した場合も、多くは脾に於て少数に之を認むるに過ぎなかつた。

4) Aureomycin, Guanofuracine-HCl, Usnic acid 併用試験成績。

第 8 表

群	投 与 薬 剤	1回投与量	投与方法	投与期間 並回数	II· L. M. IN. rN.
1	対 照				- + + + + - + + + + - + + + +
2	Streptomycin	3000単位	第1回と第2 回との間6時 間以後12時間 毎皮注	2日半 計5回	- + + + + - + + + + - + + + +
3	Usnic acid	0.1mg	同 上	同 上	- + + + + - + + + - - + + - -
4	Streptomycin + Usnic acid	3000単位 + 0.1mg	同 上	同 上	- + ± ± + - ± + - - - - + + +
5	Usnic acid	0.3mg	同 上	同 上	- + + ± - - + - - - - - - - -
6	Streptomycin + Usnic acid	3000単位 + 0.3mg	同 上	同 上	- - + + + - + + + + - + + + +

第 9 表

群	投 与 製 剤	1回投与量	投 与 方 法	投与期間 並 回 数	H. I. M. IN. rN.
1	対 照				- + + + + - + + + + - + + + +
2	Terramycin	5mg	12時間毎に皮 下注射	2日半 計5回	- - + + + - - + - + - + + ± ±
3	Guanofuracine-HCl	0.2mg	同 上	同 上	- + + + + + + + + + - + + + +
4	Terramycin + Guanofuracine-HCl	5mg 0.2mg	同 上	同 上	- + + ± ± - - + + + - - ± ± ±
5	Usnic acid	0.2mg	同 上	同 上	- + + + + - - + - - - + + - +
6	Terramycin + Usnic acid	5mg 0.2mg	同 上	同 上	- + + - - - - - - - - - - - -

第 10 表

群	投 与 薬 剤	1回投与量	投 与 方 法	投与期間 並 回 数	H. I. M. rN. IN.
1	対 照				- + + + + - + + + + - + + + + - + + + +
2	Terramycin	5mg	12時間毎に皮 注	2日半 計5回	- - + + + - - + - + - + + - - - + + + +
3	Usnic acid	0.3mg	同 上	同 上	- + + + + - ± + ± + - + + - + - + + + +
4	Terramycin + Usnic acid	5mg 0.3mg	同 上	同 上	- - + + + - - - - - - - + - - - - - - -

5	Usnic acid	0.4mg	同 上	同 上	- + + ± + - + + + + - + ± + + - + + + +
6	Terramycin + Usnic acid	5mg 0.4mg	同 上	同 上	- - - - - - - + - - - - ± - - - - - - +

第 11 表

群	投 与 薬 劑	1 回投与量	投 与 方 法	投与期間 並 回 数	H. L. M. rN. IN.
对 照					- + + + + - + + + + - + + + + - + + + + - + + + +
1	Aureomycin	0.5mg	12時間毎に皮 注	2 日半 計 5 回	- - + + + - + + + + - + + + + - + + + + - + + + +
2	Aureomycin	1mg	同 上	同 上	- - + - + - - ± ± ± - ± ± ± - - - - - - - + + + -
3	Aureomycin	2mg	同 上	同 上	- - (±) - - - - + - - - - ± - - - - (±) - - - - + - -
4	Aureomycin	3mg	同 上	同 上	- - - - - - - - - - - - ± - - - - ± - - - ± ± - -
5	Aureomycin	4mg	同 上	同 上	- - - - - - - - - - - - + - - - - - - - - - - - -

6	Aureomycin	5mg	同 上	同 上 5頭中1頭は5回投与後死亡	- -
---	------------	-----	-----	----------------------	---

第 12 表

群	投 与 薬 剤	1回投与量	投 与 方 法	投与期間 前 回 数	H. L. M. rN. JN.
1	対 照				+ + + + + - + + + + - + + + + + + + + + - + + + +
2	Aureomycin	2mg	第1回と第2回との間6時間以後12時間毎に皮注	計5回 2日半	- - ± - - - - ± - - - - - - ± - - - - - - - + - -
3	Guanofuracine-HCl	0.3mg	同 上	同 上	- + + + + - + + + + - + + + + + + + + + - + + + +
4	Guanofuracine-HCl + Aureomycin	0.3mg 2mg	同 上	同 上	- - ± - ± - - - - - - - - - - - + ± - - - - + - -
5	Usnic acid	0.4mg	同 上	同 上	- + + + + - + + + + - + + + + + + + + + - + + + +
6	Usnic acid + Aureomycin	0.4mg 2mg	同 上	同 上 死亡1頭	- ± ± - - - - + - - - - - - - - - - - - + + + - -

Aureomycin は本菌に対する殺菌作用はそれ程でなかつた、発育阻止作用は、供試物質中最も強大 (1:1,024,000 以上の力価) であつたので、生体内に於ても、以上成績に於けるよりも

その向上が予め期待された。即ちその試験は第11表に示す如くで Aureomycin を単独で使用せる場合、1回投与量 0.5mg には凡んど無効であるが、1回投与量 2mg 以上になると急激に効

力を増大して、僅かに脾臓内に極めて少数の菌の存するのみとなり、4mg となると5頭中4頭迄全く無菌となり、5mg になると全頭共全く無菌となると云ふ驚くべき効力を有する事が判明した。

而して Aureomycin と Guanofuracine-HCl 及び Usnic acid との併用試験に於ては、(試験管内に於ては Guanofuracine-HCl は Aureomycin

の作用を若干増強した) 第12表に示す如く特に有効な力を發揮するに至らなかつた。若し認むべき協同効果があれば Aureomycin 1回量 2mg を用ひて、4mg 或は 5mg に匹敵する効果が得られなければならない。1回 4mg~5mg では完全消毒に近いので、Aureomycin 2mg を用ひて協同効果が認められなければ、斯の如き両者併用の要はないと云つて宜い。

### 考 按

以上成績を總括するに、本菌感染に於て、第2報に於ける Penicillin と Guanofuracine との併用、本報に於ける Terramycin と Usnic acid との併用及び Aureomycin 単独投与の三者が有効であつたことになる。但し第2報に於ける Penicillin と Guanofuracine-HCl との併用に於ては、菌接種後24時間を経て薬剤の投与を行つて居るとは云へ、8時間毎に1日3回づつ一週間に亘り總計21回の投与を行つて居り、今仮りに Penicillin の毒性を論外とするも Guanofuracine-HCl の1回投与量 0.1mg を以てしても總計 2.1mg となり、これは三浦<sup>19)</sup>等に依る Guanofuracine-HCl 1回投与の際の最大耐量 20mg/20g を越へる事になり、それ自体が既に本併用療法の実際に不利なるを示すものであるが、又本報に於ける菌接種1時間にて薬剤の投与を開始し、第2回目投与を第1回目の6時間後に、第3回、第4回及び第5回は夫々12時間毎に投与して、前後5回にて投与を打切る方法による Terramycin と Usnic acid の併用及び Aureomycin 単独投与との直接比較は困難なので、Penicillin と Guanofuracine-HCl との併用を今一回本報に於けると同様の投与方法にて試験したが、遺憾ながらその成績(実験成績の掲載を略する)は、第2報所載の成績に比して著しく劣る結果を示し、茲に於て本併用療法は殆んど問

題とならないのである。

次に Terramycin, Usnic acid の併用と Aureomycin 単独投与の比較であるが、前者に於て Usnic acid が1回投与量 0.2mg 以上になる時は、投与總量が Usnic acid の1回投与に於ける際の最少致死量 1.0mg を越へる事になる。尤も Usnic acid の分割投与に於ては、1回 0.4mg 或は 0.5mg を与へるも試獣は死亡する事がなく、体重の減少等も認められないのであるが、兎も角も、余り有利な方法とは云ひ得ない。之以上の量を用ひたならば、より成績の向上が得られそうで出来ないのが遺憾である。然るに Aureomycin は Terramycin と略々同量を単独投与して稍々優勢な力を發揮してゐるのであるが、之又毒性と云ふ点では極量に近いので決して満足すべきものとは云ひ得ない。

唯吾々はこの事に依つて Terramycin, Usnic acid との併用乃至 Aureomycin そのものの力が Streptococcus viridans に対して現今最も強力な武器であると云ふ事實のみは之を認め得た。吾々の Penicillin 耐性 Streptococcus viridans 感染の完全克服に対する曙光も間近にあり得るように思はれると共に、少なくとも耐性度の稍々低いものに対しては Aureomycin のみを以てしても既に相当有効な事が推察されると云ふものである。

### 結 論

1. 著者は本篇に就て、Streptomycin, No. 4 製

剤, Chloromycetin, Terramycin, Aureomycin,

Guanofuracine-HCl 並に Usnic acid の単独投与及びその相互併用に対する緑色連鎖状球菌感染「マウス」に対する影響を検した。

2. 而してその最も有効な方法として Terra-mycin, Usnic acid の併用及び Aureomycin 単独使用を挙げる事が出来た。就中後者の方が前者に稍々 優り、その比較大量を以てすれば、本菌感染「マウス」の全頭に於て全臓器より菌の完

全消失を見た。

3. 本実験に際しては Penicillin 耐性 3.9u/cc の菌が使用されたが、之より以下の耐性を有するものに対しては既に実際に相当に有効なることが推察される。

撰筆するに臨み終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師日置教授に深甚の謝意を表す。

## 文

- 1) Spink et al : J. A. M. A., 141, 964, 1949.      2) 坂戸 : 金結, 6, 81, 1947.  
 3) Moliter : 梅沢 “ストレプトマイシン”, 薬事新書.      4) 丹保 : 十全会雑誌, 52, 477, 1950.      5) O. M. Gruhzeit : J. of Clinical Investigation, 28, 443, 1949.      6) G L. Hobby et al : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 73, 503, 1950.      7) Morton, S. Bryer et

## 献

- al : J. A. M. A., 138, 117, 1948.      8)  
 御子柴 : 東京医学会雑誌, 47, 1429, 1933.      9)  
 佐々木 : 十全会雑誌, 52, 379, 1950.      10) G. L. Hobby et al : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 73, 111, 1950.      11) Herrel et al : 実験治療, 250, 2, 1950, 白羽の総説より,      12)  
 三浦 : 十全会雑誌, 51, 473, 1949.