

# 抗菌性物質作用の増強に関する研究

## 第9報 黄色葡萄状球菌感染動物に対する「ペニシリン」と二、三薬物の相乗効果に就て

金澤醫科大學日置内科教室 (主任日置教授)

岡 部 庄 英

(受付昭和24年3月9日)

**Shōei Okabe** :- Studies on the Stimulation of Activities of Antibiotics with Chemical Substances. Report 9. Synergistic Effect of Penicillin and some Drugs in Experimental Staphylococcal Infection of Mice.

(The Laboratory of Medical Clinic, Kanazawa Med. Univ., Director, Prof. Dr. M. Heki.)

### 緒 言

抗菌性物質の作用を何等かの方法により増強せしめんとする吾教室研究の一環として、著者は曩に黄色ブドウ状球菌(寺島株)に対するペニシリンと各種薬物との相乗作用に關し試験管内實驗を行ひ、見るべき成績を得て之を前報<sup>1)</sup>に誌した。

之に次で今之等の作用が果して生体内に於ても立證され得るや否やを究めんとして、該菌の感染マウスに就て本治療實驗を行つた。一方其後海外に於ける業績も漸次吾等に明かとなり、米國の J. A. Kolmer<sup>2)</sup> 教授が略々同様の問題に就てその綜説を述べてゐることを知ることが出来た。即ち氏の論著 “The synergistic or additive activity of chemotherapeutic compounds” を参照する時、氏以外にも猶數氏が2種の化學療法劑を併用して各々の單獨療法より優れた効果を期待し、各種の病原菌による實驗的感染に就て觀察をなしてゐる。此中余の論著と直接關係ある黄色ブドウ状球菌に關する成績を拾へば、試験管内實驗に於て既に Ungar<sup>3)</sup> (1943) が Sulfapyridine 及 Sulfathiazole がペニシリンの作用を殆ど2倍に増強することを報告し、Bigger<sup>4)</sup> (1949) も亦ペニシリン作用を大いに増大するものとして Sulfanilamide, Sulfathiazole 及 Sulfapyridine を擧げてゐる。又 Chain, Duthie<sup>5)</sup> (1945) は Sulfanilamide 及 Sulfamezathine がペニシリン抵抗性のブドウ状球菌に對し協同作用を有するとし、次で Klein, Kalter<sup>6)</sup> (1946) はスルフェミン抵抗性及感受性の菌に對し Sulfathiazole, Sulfadiazine 及 Sulfapyrazine を用ひて實驗し、何れも抵抗性の菌に對してペニシリンとの協同作用を認めしめたことを報告してゐる。更に以上と關聯してペニシリンとストレプトマイシンの相乗乃至相加作用に注目し、Bondy は黄色ブドウ状球菌に對してある程度の効果を認めてゐる。

而うして之が生体内實驗に於ては、Kolmer が同じく黄色ブドウ状球菌に對するペニシリンと Sulfathiazole との併用効果が遙かに單獨療法を凌駕するといふ事實を擧げてゐるが、氏は之を相乗乃至相加作用となし、その何れであるかを明かに述べてゐない。

今余の成績に於ても亦大體如上の事實が確認せられるのであるが、余の研究と實驗方法によれば、Sulfathiazole, Sulfadiazine, Sulfapyridine の作用は明かにペニシリンに對して大いに相乘的にも作用するものなることが知られる。(Sulfanilamide には此作用がない。)

猶前報に於て黄色ブドウ狀球菌(寺島株)に對し確實にペニシリンに相乘的に作用し得べきものは、Sulfamerazine, Pyrimison, Hydroquinone の3種のみであつたが、今回は更に研究方法を擴充し、同じく試験管内試験に於て相乘的効果あるものとして之に Sulfathiazole, Sulfadiazine, Sulfapyridine を加へることが出來た。何故に前回の成績に於て之等藥物の相乘作用が見逃されたかに就ては、前報告では發育阻止的に協力しなかつた藥物は一應その作用なきものとして却けられたのであつて、今回は更に殺菌的協力の有無を検することにより、初めて之等藥物をも除外すべからざることを知つたのであつた。

又本報に於て之等藥物に關する試験の特徴として擧ぐべきは、水溶性 Na 鹽として之が檢索を改めて行つた點である。(猶 Pyrimison に就ては同藥物の Na 鹽が得られない爲に別にその水溶性誘導體 Pyrimisol が作製せられた。)今その成績を按ずるに、之等水溶性物質中 Sulfathiazole, Sulfapyridine の夫は原物質同様菌に對する發育阻止の上に協力作用を認めることが比較的少かつたが、Sulfadiazine の Na 鹽は若干ペニシリンの作用を増強してゐる。而うして殺菌作用に關しては何れも大いにその効果を發揮し得ることが認められた。之に反し Pyrimison は水溶性となせる場合に却つてその力を大いに減殺した。

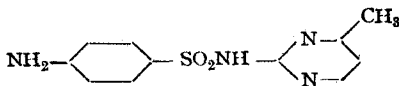
斯くて著者は本報に於て黄色ブドウ狀球菌(寺島株)感染動物に對するペニシリン作用の増強を検するに當り、之等の結果を加味して結局前回報告の Sulfamerazine, Pyrimison, Hydroquinone に加へ Sulfathiazole, Sulfadiazine, Sulfapyridine, Pyrimisol の効力如何を觀察したのであるが、斯かる廣汎域に關する實驗は Kolmer の夫にも未だ見出されない處である。

而うして試験の結果は之等藥物は何れも多少共試験管内成績を裏書きするが如き結果を得しめたが、夫等の中でも最も効果を示したものは Sulfamerazine, Sulfadiazine, Sulfathiazole で、就中 Sulfamerazine に於てその最たるものを觀察し得たのである。

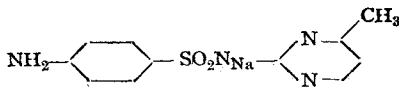
以上成績は從來の知見を更に擴充し補足し、又實地診療上重大なる資料を提供するものと信ずる。

猶本篇に於ける 供試藥物は次の8種に屬する。中 Pyrimisol [Sodium Pyrimison-NN'-di (p-hydroxy-phenyl-methan-sulfonate)] は本教室に於ける合成品である。

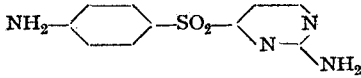
1) Sulfamerazine [S. M.]



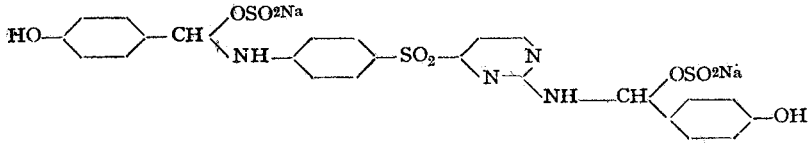
2) Sulfamerazine (Sodium salt) [S. M. Na]



3) Pyrimison [P. son]



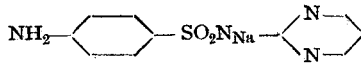
4) Pyrimisol [P. sol]



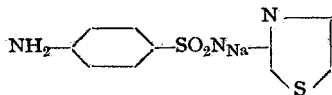
5) Hydroquinone [H.]



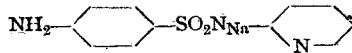
6) Sulfadiazine (Sodium salt) [S. D. Na]



7) Sulfathiazole (Sodium salt) [S. T. Na]



8) Sulfapyridine (Sodium salt) [S. P. Na]



[ ] は略號を示す。以下藥品名は略號に依る。

## 實 験

[A] 水溶性スルファミン剤及 Pyrimisol のペニシリン作用試験管内増強現象に就て

### 實 験 方 法

實驗方法並に判定方法は前報に詳述した。

### 實 験 成 績

前報に於ては S.M., P.son, H. がペニシリンに對し特に強大なる増強作用を示し, S.D., S.T. S.P. 等に認むべき作用が無かつたのであるが, 今回之が Na 鹽を作製し水溶性となし, 黄色ブドウ状球菌(寺島株)に對する試験管内實驗を行へる處では第 I 表に示す如く何れも多いか少いか増強作用の出現を認めた。即ち48時間の阻止力は藥物の 5.000 倍稀釋培地でペニシリンのみに比し, S.M.Na 8 倍, P.sol 2 倍, S.D.Na 4 倍, S.T.Na 2 倍, S.P.Na 2 倍となり, 10.000 倍稀釋培地では, S.M.Na 4 倍, P.sol 2 倍, S.D.Na 4 倍, S.T.Na 2 倍, S.P.Na 2 倍なる價を示し, 就中 S.M.Na, S.D.Na に於て共に優れてゐる。48時間後の殺菌作用は 5.000 倍稀釋培地では, 對照(ペニシリン

のみ使用)に比し, S.M.<sub>Na</sub> 16倍, P.sol 8倍, S.D.<sub>Na</sub> 16倍, S.T.<sub>Na</sub> 8倍, S.P.<sub>Na</sub> 16倍, 10,000倍稀釋培地にては, S.M.<sub>Na</sub> 16倍, P.sol 4倍, S.D.<sub>Na</sub> 16倍, S.T.<sub>Na</sub> 16倍, S.P.<sub>Na</sub> 16倍となり, P.solが水難溶性原物質たる P.sol<sub>1</sub> に比し劣るのみで, 他の4種は何れも優れた成績を示し, 相互の著明な差異を認め難い。

第I表 水溶性スルファミン劑及 P. sol のペニシリン作用增強現象

薬物	菌阻界發止濃育限度	作濃時 用度間	抗 菌 價											増倍 強數				
			10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	5120	10240		對照			
對照ペニシリン (三洋) Na <sub>2</sub> 鹽			24	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+		
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
Sulfamerazine (Sodium salt)	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	8
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	8
		1:10000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	8
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	4
Pyrimisol	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	4
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
		1:10000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
Sulfadiazine (Sodium salt)	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	4
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	4
		1:10000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	4
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	4
Sulfathiazole (Sodium salt)	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	0
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
		1:10000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	0
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
Sulfapyridine (Sodium salt)	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
		1:10000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2
對照ペニシリン			24	-	-	-	+	+	+	+								
			48	-	-	-	+	+	+	+								
Sulfamerazine (Sodium salt)	1: 5000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+				16
			48	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+				16
		1:10000	24	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+					8
			48	-	-	-	-	-	-	-	+	+						16

殺	Pyrimisol	1: 5000	24	-	-	-	-	++	++	++	++	++					2	
			48	-	-	-	-	-	-	-	++	++						8
		1:10000	24	-	-	-	-	++	++	++	++							2
			48	-	-	-	-	-	++	++	++							4
菌	Sulfadiazine	1: 5000	24	-	-	-	-	-	++	++	++						8	
			48	-	-	-	-	-	-	-	++	++						16
	(Sodium salt)	1:10000	24	-	-	-	-	-	++	++	++						8	
			48	-	-	-	-	-	-	-	++	++						16
作	Sulfathiazole	1: 5000	24	-	-	-	-	-	++								8	
			48	-	-	-	-	-	-	++	++						8	
	(Sodium salt)	1:10000	24	-	-	-	-	-	++								8	
			48	-	-	-	-	-	-	-	++						16	
用	Sulfapyridine	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	++							16	
			48	-	-	-	-	-	-	-	++						16	
	(Sodium salt)	1:10000	24	-	-	-	-	-	++	++							8	
			48	-	-	-	-	-	-	-	++						16	

〔B〕 黄色ブドウ状球菌(寺島株) 感染動物に於けるペニシリンに對する薬物の相乗作用に就て

實驗方法

1) 試獸 試獸としては體重 13~16g を有する雄性マウスを用いた。

2) 菌株及接種法 名古屋大學細菌學教室より分譲を受けた黄色ブドウ状球菌(寺島株)を用いた。今之を10代前後マウスを通過して毒力を高めた後、10%血清加ブイオンにて 37°C 24時間培養し、最小致死量の5倍量即ち10倍稀釋液 0.5cc を毎回腹腔内に注射した。猶最小致死量はブイオンに於ける24時間培養液50倍稀釋 0.5cc であり、本菌株に於ては凡ゆる努力にも不拘、之以上毒力を高めることは不可能であつた。マウスは之によつて極めて急激なる経過を辿り、概ね18時間以内に斃死した。

3) 薬物投與法 ペニシリンは LILLY Co. (U.S.A.) 製 G.K 鹽、並に三洋化學製 Na 鹽の兩者を用ひ、0.1cc に下記用量を含む如く調製し、背部皮下に注射した。薬物投與は皮下注射と經口投與の二法により、皮下注射はペニシリンと同時に下記用量の 0.1cc を背部皮下に注射し、經口投與の場合には所要量を夫々10%ゴム漿 0.2cc 中に含有せしめたるものを金屬性ゾンデを以て食道内深く注入した。

ペニシリン及薬物の同時投與に際して、薬物の經口的なる場合は先づゾンデにて薬物を與へ、引續きペニシリンを注射し、非經口的なる場合は薬物とペニシリンとを注射筒内にて混じ與へた。

ペニシリン及薬物投與は本菌感染経過の速かなるに鑑み、第1日は第1回を菌接種後2時間目に開始し、第2、第3、第4回を更に4時間、6時間、8時間の間隔に於て行つた。斯くて18時間後に第2日に入り、毎8時間分割して1日量を投與した。而も初期に血中濃度を高める意味で、

第1日の初回量を同日1日量の%となし、第2、第3回は残餘量を等分して與へた。

使用量の決定は實驗成績中豫備試験に於て之を記述する。

4) 効果判定 觀察期間は菌接種日より10日間とし、感染後の生存頭數と平均生存日數とを以て効果判定の基準とした。斃死せるものゝ中疑はしきものはその心血の塗抹標本を作つて檢鏡し、或は心血培養によつて敗血症による死であるか否かを確めた。又10日間恙なく生存せるものに於ては其中一部を屠殺解剖、化膿巢の有無を檢し、同時に心血、肝、脾、腎等の壓汁より1白金耳を得て之を寒天平板に塗抹培養し、マウス體内の菌の消長を檢した。

## 實 驗 成 績

### (I) 豫 備 實 驗

先づペニシリンの有効單位を決定する爲數段階に分ち與へ、有効量と、單獨にては効力不充分なる單位の限界を定めた。之はペニシリン製剤によつて種々なる成績を示したのでその都度檢し、之を下記本試驗成績の條に各々記した。(第II表、第IV表)

又ペニシリンと同時に使用するべき藥物量に關しては、非經口的には試獸1頭(概ね15g)に就き1日量0.2~1.0mgの範圍を採り、經口的には1日量10.0mgを與へた。従つて總量是非經口的には0.6~2.0mg、經口的には20.0mgとなつた。投與法の詳細に就ては前記實驗方法の項、又は下記成績表に之を示してゐる。

猶上記藥物用量を選定した大體の根據は凡そ次の如くである。今前記投與量を人體(60Kg)に換算すれば、マウスに於ける1日量0.2、0.5、1.0mg(皮注)及10.0mg(經口的)は夫々人體の0.8、2.0、4.0及40.0gに相當する。非經口的投與の4.0g、經口的投與の40.0gは無論類る大量であるが、凡そ之以下の量でも血中濃度を10.0mg%程度に保つことは容易であり、此濃度に於てペニシリン相乗作用を生ずることは既に實證済みである。

而うして此使用量に於ける藥物の毒性に就ては、凡ての供試スルファミン劑及P.solは皮注10.0mgにては毒性を示さないが、H.は3.0mg以上では痙攣を發して斃れ、2.0mgにて一時衰へを見せるが間もなく回復する。經口的には7.0mgが致死量である。従つてH.には實用價値は多くないが、試験管内の成績が優れてゐたので有毒量以下で一應治療實驗を試みた次第である。

### (II) S.M., S.M<sub>Na</sub>, P.son, P.sol, H. に關する實驗

#### 1) ペニシリン G (K 鹽) 使用實驗

##### a) ペニシリン有効量決定(第II表)

ペニシリンの有効單位を定めた處、1日量50單位3日間で5匹中4匹、20單位3日間で5匹中2匹、15單位3日では5匹中僅かに1頭の生存を見たのみであつた。依つてペニシリンの投與量を15單位に定め、夫々の量の藥物を作用せしめて相乗作用を觀察することゝした。

##### b) 藥物1日量0.2mg皮下注射(第II表)

S.M<sub>Na</sub>, P.sol, H. のみの對照群は凡て2日内に死亡し、ペニシリン併用群はS.M<sub>Na</sub>にて5匹中3頭を救命し、ペニシリンのみの20%生存率よりも遙かに成績が良い。P.sol, H. は5匹中2頭生存し、對照に比し幾分好結果を示してゐる。

c) 薬物1日量 0.5mg 皮下注射(第III表)

S.M.Na のみの投與では20%の生存率であつたに不拘、之とペニシリンを同時に與へた場合には60%の生存率を得た。大體前回同様の結果を得てゐる。P.sol, H. では對照との間に確實な差異を見出し得ず従つて相乗作用を認めない。

第II表 ペニシリンG有効量並に薬物1日量0.2mg 皮下注射

ペニシリンG 1日量 (u.)	薬物 1日量 (mg)	一與 日回 投數	日回 得數	試 獸 數	各日斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平 存 均 日 生 數	
					1	2	3	4	5	6	7-10				
50		3	3	5	1	0	0	0	0	0	0	0	4	80	8.2
20		3	3	5	2	1	0	0	0	0	0	0	2	40	4.8
15		3	3	5	3	1	0	0	0	0	0	0	1	20	3.0
15	S.M.Na 0.2	3	3	5	2	0	0	0	0	0	0	0	3	60	6.4
15	P. sol 0.2	3	3	5	2	1	0	0	0	0	0	0	2	40	4.8
15	H. 0.2	3	3	5	2	1	0	0	0	0	0	0	2	40	4.8
	S.M.Na 0.2	3	3	5	5								0	0	1.0
	P. sol 0.2	3	3	5	4	1							0	0	1.2
	H. 0.2	3	3	5	4	1							0	0	1.2
對 照				5	5								0	0	1.0

第III表 薬物1日量0.5mg 皮下注射

ペニシリン 1日量 (u.)	薬物 1日量 (mg)	一與 日回 投數	日回 得數	試 獸 數	各日斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平 存 均 日 生 數	
					1	2	3	4	5	6	7-10				
15		3	3	5	2	2	0	0	0	0	0	0	1	20	3.2
15	S.M.Na 0.5	3	3	5	1	0	1	0	0	0	0	0	3	60	6.8
15	P. sol 0.5	3	3	5	3	1	0	0	0	0	0	0	1	20	3.0
15	H. 0.5	3	3	5	2	1	0	0	0	0	0	0	2	40	4.8
	S.M.Na 0.5	3	3	5	3	1	0	0	0	0	0	0	1	20	3.0
	P. sol 0.5	3	3	5	4	1							0	0	1.2
	H. 0.5	3	3	5	3	2							0	0	1.4
				5	4	1							0	0	1.2

2) 三洋ペニシリン (Na.鹽) 使用實驗

a) ペニシリン有効量決定(第IV表)

今回の實驗はペニシリン使用を2日間に止めた爲か、前回のペニシリンGに比し遙かに大量を要し、1日量100單位では効なく、160單位で20%~40%の感染マウス生存率を得、100%の生存率を得る爲には1日量320單位を要した。依つてペニシリンの使用量を160單位に一定し、之に薬物を併用した。ペニシリン使用期間を2日間に短縮したのは、前回の試験により2日間生存し得れば其後斃死するものを出さなかつたからである。

b) 薬物1日量10.0mg 経口投與(第V表)

ペニシリンのみの對照群は5匹中2頭 S.M. のみは1頭生存し、兩者併用群は5頭共生存し得

第IV表 三洋ペニシリン有効量

ペニシリン 1日量 (u.)	一與 日回 投數	投日 與數	試 獸 數	各日斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
				1	2	3	4	5	6-10				
320	3	2	5	0	0	0	0	0	0	0	5	100	10.0
270	3	2	5	0	1	0	0	0	0	0	4	80	8.4
160	3	2	5	1	2	0	0	0	0	0	2	40	5.0
100	3	2	5	2	2	1					0	0	1.8
對 照			3	3							0	0	1.0

第V表 藥物1日量 10.0mg 經口投與

ペニシリン 1日量 (u.)	藥 物		一與 日回 投數	投日 與數	試 獸 數	各日斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
	1日量 (mg)					1	2	3	4	5	6	7-10			
160			3	2	5	2	0	1	0	0	0	0	2	40	5.0
160	S. M.	10.0	3	2	5	0	0	0	0	0	0	0	5	100	10.0
160	P. son	10.0	3	2	5	1	1	0	0	0	0	0	3	60	6.6
	S. M.	10.0	3	2	5	2	2	0	0	0	0	0	1	20	3.2
	P. son	10.0	3	2	5	3	2					0	0	1.4	
					5	4	1					0	0	1.2	

て100%の生存率を示した。P.son に於ても比較的好影響を示してゐるが、S.M. には及ばない。

c) 藥物1日量 1.0mg 皮下注射(第VI表)

前回皮下注射によるよりも藥物量を増大してより大なる治効率を期待し、1日量を1.0mgとした。S.M.<sub>Na</sub> の効果は愈々現れ生存率は80%に上昇してゐる。P.sol の効果は藥物増量により此場合多くの變化を示してゐない。

第VI表 藥物1日量 1.0mg 皮下注射

ペニシリン 1日量 (u.)	藥 物		一與 日回 投數	投日 與數	試 獸 數	各日斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
	1日量 (mg)					1	2	3	4	5	6	7-10			
160			3	2	5	2	2	0	0	0	0	0	1	20	3.2
160	S.M. <sub>Na</sub>	1.0	3	2	5	0	1	0	0	0	0	0	4	80	5.0
160	P. sol	1.0	3	2	5	1	2	0	0	0	0	0	2	40	5.0
160	H.	1.0	3	2	5	2	1	0	0	0	0	0	2	40	4.8
	S.M. <sub>Na</sub>	1.0	3	2	5	3	2					0	0	1.4	
	P. sol	1.0	3	2	5	4	1					0	0	1.2	
	H.	1.0	3	2	5	4	1					0	0	1.2	
對 照					5	5						0	0	1.0	

〔III〕 S.M.<sub>Na</sub>, S.D.<sub>Na</sub>, S.T.<sub>Na</sub>, S.P.<sub>Na</sub>, P.sol に関する實驗(第VII表, 第VIII表)

此實驗に於けるペニシリンは三洋ペニシリンを用ひ、各種スルファミン劑、P.sol は何れも1日量 1.0mg を皮下に注射した。夫々の藥物を使用して2回の實驗を繰り返してゐる。



兩實驗を通じて考察するときは、S.D.<sub>Na</sub>, S.M.<sub>Na</sub>, S.T.<sub>Na</sub> 何れも優秀なる成績を示し、S.P.<sub>Na</sub> 之に次ぎ、P.sol は遙かに之に及ばない。

第VII表 S. M.<sub>Na</sub>, S. D. <sub>Na</sub>, S. T.<sub>Na</sub>, S. P. <sub>Na</sub>, P. sol に関する實驗 (1)

ペニシリン 1日量 (u.)	薬物 1日量 (mg)	一回 投回数	投日 回数	試 獣 数	各日斃死マウス數							生 存 數	百 分 率	平 均 日 生 數
					1	2	3	4	5	6	7-10			
160		3	2	5	2	1	0	0	0	0	0	2	40	4.8
160	S.M. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	5	0	1	0	0	0	0	0	4	80	8.4
160	S.D. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	5	0	0	0	0	0	1*	0	4	80	9.2
160	S.T. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	5	1	0	0	0	0	0	0	4	80	8.4
160	S.P. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	5	0	1	1	0	0	0	0	3	60	7.0
160	P.sol 1.0	3	2	5	1	2	0	0	0	0	0	2	40	4.6
	S.D. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	5	2	2	1					0	0	1.8
	S.T. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	5	1	3	0	0	0	0	0	1	20	3.4
	S.P. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	5	1	2	2					0	0	2.2
	S.M. <sub>Na</sub> : P.sol 1.0				第VI表 参照							0	0	
對 照				5								0	0	1.0

註 \*事故死亡

第VIII表 同 上 實 驗 (2)

ペニシリン 1日量 (u.)	薬物 1日量 (mg)	一回 投回数	投日 回数	試 獣 数	各日斃死マウス數							生 存 率	百 分 率	平 均 日 生 數
					1	2	3	4	5	6	7-10			
160	S.M. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0	3	100	10.0
160	S.D. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	3	0	1	0	0	0	0	0	2	67	7.3
160	S.T. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	3	1	0	0	0	0	0	0	2	67	7.0
160	S.P. <sub>Na</sub> 1.0	3	2	3	1	0	0	0	0	0	0	2	67	7.0
對 照				2	2							0	0	1.0

〔IV〕 同上試験に於て遂に生存せるマウス体内菌の消長(第IX表)

10日間の觀察期間生存し、治癒せりと思はれるマウスを各實驗中より2頭宛屠殺解剖し、体内臓器に於ける菌を培養した處、豫期に反し猶菌の存在を證明し、所謂保菌者であり完全治癒と見る做されるものが少かつた。唯ペニシリン1日量160單位と S.M.<sub>Na</sub> 1.0mg, S.T.<sub>Na</sub> 1.0mg とを2日間併用せる群に於ては各々1頭に全く菌を證明せず、S.M.<sub>Na</sub>, S.D.<sub>Na</sub>, S.T.<sub>Na</sub> に於て菌を證明し得た場合でも、對照に比し菌數頗る少く、此點より見ても此三者に優れたるペニシリン増強作用が看取せられる。

斯かる治療によるも猶菌の体内温存を見ると云ふことは、豫備實驗にも見られた通り、使用ブドウ狀球菌のペニシリンに對する可成りの抵抗性によるものかと思はれる。

第X表 10日間生存マウス体内菌消長

ペニシリン 1日量 (u.)	薬 物 1日量 (mg)	心 血	肝	脾	腎	ペニシリン 1日量 (u.)	薬 物 1日量 (mg)	心 血	肝	脾	腎
C50		-	-	-	-	三洋 320		-	-	-	-
50		+	+	+	+	270		-	-	++	-
20		-	++	+	++	270		-	+	++	-
20		+	+++	+	++	160		++	+++	++	+
15		+	++	+	++	160	S.M.Na 1.0(皮注)	-	+	-	-
15	S.M.Na 0.5(皮注)	+	++	+	+	160	" 1.0(〃)	-	-	-	-
15	" 0.5(〃)	+	++	+	-	160	P. sol 1.0(〃)	+	+	-	+
15	P. sol 0.5(〃)	+	-	-	++	160	S.D.Na 1.0(〃)	+	+	-	-
15	" 0.5(〃)	-	++	-	+	160	" 1.0(〃)	+	-	-	+
15	H. 0.5(〃)	+	+++	-	+	160	S.T.Na 1.0(〃)	-	+	-	+
15	" 0.5(〃)	+	++	++	++	160	" 1.0(〃)	-	-	-	-
	S.M.Na 0.5(〃)	+	++	+	++	160	S.P.Na 1.0(〃)	+	+++	++	+
						160	" 1.0(〃)	+	++	+	++
						160	S. M. 10.0(経口)	-	++	-	-
						160	" 10.0(〃)	+	++	-	-
						160	P. son 10.0(〃)	-	+	+	+
						160	S. M. 10.0(〃)	++	++	-	+

註 菌集落 (-): なし  
 (+): 數個  
 (++) : 10~20個  
 (+++) : 20~50個

考 按

以上成績に於て黄色ブドウ球菌に對するペニシリン作用の藥物による協同効果は、動物實驗的にも確認せられるに至つた。今此協同効果が additive effect であるか、synergistic effect であるかに関しては、前者を否定し得ざると共に後者の存在をも併せ認めることが妥當と思はれる。之は試験管内實驗に於ける成績が一つの實證をなすと共に、動物實驗に於てもペニシリン單獨、藥劑單獨治療よりも兩者を併用せる場合、感染動物の生存率により以上の効果が現れてゐることが屢々であつたことから之亦充分なる根據が得られると思惟せられる。

而うして此結果は臨床上にも極めて興味多く且重要であり、今後機會あらば更に實際の症例に就て重ねて検討すべき好問題を提供するものである。

結 論

著者は本篇に於て黄色ブドウ球菌感染に於けるペニシリン作用の Sulfamerazine, Sulfadiazine, Sulfathiazole による良好なる相乘的效果を動物實驗的にも確認した。

文 獻

- 1) 岡部 : 本年報, 6, 107, 1948.
- 2) Kolmer, J. A. : Am. J. Med. Sci., 215 (2), 136, 1948.
- 3) Ungar, J. : Nature, 152, 245, 1943.
- 4) Bigger, J. W. : Lancet, 1, 81, 1946.
- 5) Chasin, E., and Duthie, E.S. : Lancet, 1, 652, 1945.
- 6) Klein, M., and Kalter, S.S. : J. Bact., 51, 125, 1946. (3), (4), (5), (6) : Kolmer より引用.