

抗菌性物質作用の増強に關する研究

第11報 溶血性連鎖状球菌感染動物に對する二、三 藥物のペニシリン作用増強に就いて

金澤醫科大學日置内科教室(主任日置教授)

紺 田 智 久

(受付昭和24年4月20日)

Tomohisa Konda :--Studies on the Stimulation of Activities of Antibiotica with Chemical Substances.

Report 11. Synergistic Effect of Penicillin and some Drugs in Experimental Streptococcal Infection of Mice.

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

緒 言

著者は曩に溶血性連鎖状球菌に對する Penicillin と各種藥物との相乗作用に關し試験管内實驗を行ひ、Sulfamerazine, Sulfadiazine, Pyrimison に於て見るべき成績を得、殊に Sulfamerazine に於て著しい増強作用を認めて之を前報¹⁾に報告した。

更に今回之等の作用は果して生體內に於ても同様に證せられるか否かを検討するために、該菌の感染マウスに就いて治療實驗を行ひその結果を此處に報告するものである。

而して最近漸く吾々の眼に觸れるようになった海外の業績を眺める時、米國の J. A. Kolmer²⁾ 教授の論著 “The synergistic or additive activity of chemotherapeutic compounds” に於て略同様の問題に就いて述べられてゐるのを見るのである。

即ち同氏の論著を参照すれば氏以外の數氏も亦異つた種類の化學療法劑の併用効果に就いて種々實驗觀察を爲してゐるのを知ることが出来る。就中溶血性連鎖状球菌に關しては1943年 Ungar³⁾ が Sulfapyridine 及び Sulfathiazole が Penicillin の作用を殆んど2倍に増強することを試験管内實驗に依つて報告し、又 Hobby & Dawson⁴⁾ もはじめは Sulfadiazine 或は Sulfapyridine と Penicillin との間に併用効果を認めなかつたが、後になつて Sulfadiazine が Penicillin の作用を増強することを認めてゐる。更に之が生體內實驗に關しては Soo-Hoo & Schnitzer⁵⁾ が Penicillin と Sulfapyridine、及び Penicillin と Sulfanilamide が夫々單獨では効果の認められない量を併用することに依つて著しい協力作用を現したことを報告し、又 Sultan, Jenkins & Cutting⁶⁾ も Penicillin と Sulfadiazine とを各々單獨に使用するよりも兩者を同時に併用の方が僅かではあるが、良好な結果を得たことを報じてゐる。更に Kolmer 自身も Penicillin と Sulfadiazine との併用に依る“協力または相加作用”を認めてゐる。

今著者の行へる實驗方法に依つて得た成績と上記の報告とを比較する時、大體如上の事實を確

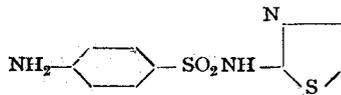
認できるのであるが、就中著者の得た成績では Sulfamerazine, Sulfadiazine, 及び著者教室に於ける合成品 Pyrimison の効果が試験管内試験に於て遙かに Sulfapyridine, Sulfathiazole に優れ、Sulfamilamide にはこの作用を認めることが出来なかつた。

斯くて著者は之等の結果を動物實驗的に検討した成績に就いて本報に之を紹介せんとするものであるが、動物實驗に於ては尙之が Na 鹽その外の水溶性製劑を用いたので、前報に對する補足として特に Sulfamerazine, Sulfadiazine, Sulfathiazole, Sulfapyridine の各 Na 鹽, Pyrimison の水溶性誘導體 Pyrimisol に就き試験管内に於ける Penicillin との相乗作用如何を更めて検討する處があつた。而して「溶連菌感染マウス」に對する治療實驗の結果は大體に於て試験管内試験を裏書きする如き成績を得たのであつて、著者の行へる動物實驗では被檢藥物中 Sulfamerazine, Sulfadiazine, Sulfathiazole を最も効果あるものとして擧げることが出来、就中 Sulfamerazine に於て最良の増強作用を認め得た。

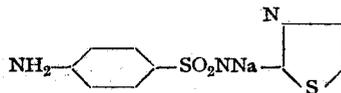
供 試 物 質

本研究に於て使用せる供試藥物は次の10種である。この裡 Pyrimison 及び Pyrimisol は本教室に於て新に合成せられたものである。

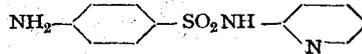
1) Sulfathiazole [S. T.]



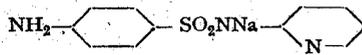
2) Sulfathiazole (Sodium salt) [S. T. Na]



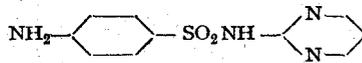
3) Sulfapyridine [S. P.]



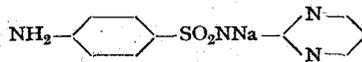
4) Sulfapyridine (Sodium salt) [S. P. Na]



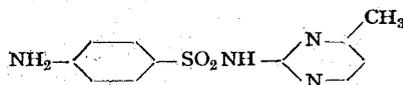
5) Sulfadiazine [S. D.]



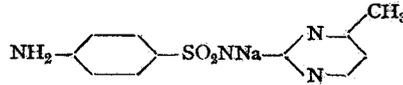
6) Sulfadiazine (Sodium salt) [S. D. Na]



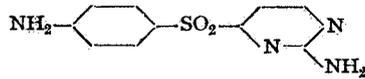
7) Sulfamerazine [S. M.]



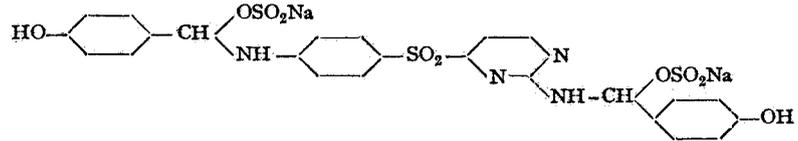
8) Sulfamerazine (Sodium salt) [S. M. Na]



9) Pyrimison [P. son]



10) Pyrimisol [P. sol]



註 [] 内は略號を示し、以下藥物名は略號に擴る。

實 驗

〔A〕水溶性スルファミン劑及び Pyrimisol の「ペニシリン作用試験管内増強現象に就いて

實 驗 方 法

實驗方法並びに判定方法に就いては前報に詳述した。(但し菌株は名古屋大學細菌學教室より分譲されたものを使用す。)

實 驗 成 績

實驗成績は第I表に示す通りである。前報に於ては S.M., S.D., P.son が Penicillin に對して特に著しい増強作用を示し、就中 S.M. が特に強大な増強作用を現したことを報告したが、今回は前二者の Na 鹽の外、Pyrimison の水溶性誘導體である P.sol 及び前報に於て5000倍稀釋培地では多少とも増強作用を認めた藥物の中、S.P., S.T. の Na 鹽を作製して水溶性となし溶連菌に對する試験管内實驗を行つた。

その結果 S.T. Na を除き他の藥物に於ては多かれ少かれ増強作用の出現を認めた。即ち48時間の阻止力は藥物の5000倍稀釋培地に於ては Penicillin のみの作用に比べて、S.P. Na 4倍、S.D. Na 4倍、S.M. Na 4倍、P.sol 2倍となり、10000倍稀釋培地では S.D. Na 2倍、S.M. Na 4倍、P.sol 2倍なる價を示し、S.M. Na が比較的優れた増強作用を現してゐる。更に48時間後の殺菌作用は5000倍稀釋培地では Penicillin のみの作用に比して S.P. Na 2倍、S.D. Na 2倍、S.M. Na 4倍、P.sol 4倍、10000倍稀釋培地では S.D. Na 2倍、S.M. Na 2倍、P.sol 2倍となり、矢張り S.M. Na が多少優れた成績を示してゐる。之に反して S.T. Na の作用は遙かに劣るものがある。尙前報に於て報告せる如き S.M., S.D., P.son そのものゝ示した特別に強大な増強作用は之等を Na 鹽とした場合には認めることが出来なかつた。

第I表 水溶性スルファミン劑及び Pyrimisol のペニシリン作用増強現象

薬 物	菌發育 阻止限 界濃度	作 用 濃 度	時 間	抗 菌 價										増強 倍數
				10	20	40	80	160	320	640	1280	2560	對照	
照 對 Penicillin (三洋) Na 鹽			24	-	-	-	-	-	-	-	+	+	++	
				(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)				
			48	-	-	-	-	-	++	++	++	++	++	
				(-)	(-)	(-)	(-)	(+)						
Sulfathiazole (Sodium salt)	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	±	+	++	++	++	
				(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)					
		48	-	-	-	-	-	±	++	++	++	++		
			(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)						
1:10000	24	-	-	-	-	-	-	±	+	++	++			
		(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)						
48	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	2			
	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)								
Sulfapyridine (Sodium salt)	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	±	+	++	2	
				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)			
		48	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++	4	
			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)				2	
1:10000	24	-	-	-	-	-	±	+	+	++	++			
		(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)							
48	-	-	-	-	-	+	++	++	++	++				
	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)									
Sulfadiazine (Sodium salt)	<1000	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	+	+	++	2	
				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)				
		48	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	4	
			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)				2	
1:10000	24	-	-	-	-	-	-	±	++	++	++			
		(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)						
48	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	2			
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)				2			
Sulfamerazine (Sodium salt)	1: 5000	24	-	-	-	-	-	-	-	+	+	++	8	
			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
48	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++	4			
	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)				4			

	<1000		24	-	-	-	-	-	-	+	++	++	2
		1:10000		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)			2
			48	-	-	-	-	-	-	+	++	++	4
				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)			2
Pyrimisol			24	-	-	-	-	-	-	-	+	++	2
				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)		2
			48	-	-	-	-	-	-	+	+	++	2
				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)				4
		<1000		24	-	-	-	-	-	-	+	++	2
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	2
			1:10000		-	-	-	-	-	+	+	++	2
					(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)			2

註) : () 内は殺菌作用を示す。

(B) 溶血性連鎖球菌感染動物に於ける「ペニシリン」に對する藥物の相乗作用に就いて

實驗方法

1) 試獸: 體重 13~17g. の成熟雄性マウス」を使用した。

2) 菌株: 名古屋大學細菌學教室より分譲を受けた溶血性連鎖球菌を使用した。之を「マウス」に10代前後通過してその最小致死量を本菌の10%血清加ブイオン」24時間, 37°C 培養の百萬倍稀釋液 0.3c.c. を「マウス」の腹腔内注射することに依り試獸を24時間~48時間に於て感染斃死せしめる迄に高めた。

3) 接種菌量: 本實驗にはこの菌の10%血清加ブイオン」24時間, 37°C 培養の千倍稀釋液 0.3c.c. を「マウス」の腹腔内に注射した。即ちこの接種菌量は最小致死量の千倍に相當する。

4) 藥物投與法: 藥物投與は菌接種後2時間を経てから開始した。

Penicillin は三洋化學製の Na 鹽を使用し, 實驗の都度新しくその力價を検討し定容量に所要の用量を含むように調整して使用に供した。即ち毎回所要量を生理的食鹽水 0.1c.c. 中に含む如く調製したものを試獸の背部皮下に注射した。

藥物投與は Na 鹽は皮下注射に依り, 他は經口的に投與した。即ち皮下注射の場合は Penicillin と同様に夫々 0.1c.c. に所要量を含む如く調製せるものを背部皮下に注射し, 經口投與の際は所要量を夫々10%ゴム漿 0.2c.c. 中に含有せしめたものを金屬性ゾンデ」を以て食道内深く注入した。

Penicillin と藥物の同時投與の場合には藥物の經口投與の際は先づ「ゾンデ」にて藥物を與へし續き Penicillin を注射し, 非經口的なる際は藥物と Penicillin を注射筒内でよく混和して後注射した。

Penicillin 及び藥物の投與は最初に速かに血中濃度を高める意味を以て, 第1日の初回量を爾後の1回の投與量の1.5倍乃至2倍となし, 爾餘の第2, 第3回及び第2日目の3回は殘餘量を等分して與へた。

投與時間は菌接種後2時間目より開始し8時間間隔にて1日3回、治療日數2日間とし合計6回の投與で治療を終つた。

5) 効果判定：菌接種日より10日間に涉つて試獸の状態を観察し、その間斃死せるものに就いては心血の塗抹標本及び培養に依つて果して感染死であつたか否かを確めた。かくして10日間後も尙生存せる試獸の匹數より生存率を、生存日數の和を試獸數で除して平均生存日數を夫々算出して効果判定の基準とした。

而して10日間無事生存せるものに就いては更に各試獸群より一定數をとり、それを屠殺解剖して化膿竈の有無を検し、心血及び肝、脾、腎の壓汁より一白金耳を採つて之を血液寒天平板に塗抹培養して「マウス」體内の菌の消長を検査したが、いずれの場合に於ても溶連菌の聚落を認めることはなかつた。

實 驗 成 績

〔I〕豫 備 實 驗

先づ溶連菌に感染せる「マウス」を救ひ得る Penicillin の最小有効單位を決定する爲夫々の量を色々を用ひて實驗し、結局1日3回に分ち、2日間連用することとした。(第II表)

而して Penicillin 投與總量30單位迄は試獸は悉く救はれ、投與總量20單位、15單位でも尙60%の治癒率、10單位に迄下げて漸く40%の生存率と云ふ成績を得た。投與總量5單位を以てして遂に全頭を救ひ得ない。即ち本實驗に際しては恒にこの量を用ひて試験することとした。

次で投與藥物の量は試みに試獸1匹に就き非經口的には總量1.0mg、2.0mgを與へ、經口的には10mg及び20mgを與へた。尙この量を人體に換算すれば(「マウス」1匹概ね15g、人體60kgとして)、「マウス」に於ける2日間の投與總量1.0mg、2.0mg(非經口的)は夫々人體に於ては4.0g及び8.0gに相當し、經口投與の10mg及び20mgは40g及び80gに當る。即ち1日量にして前者は略2.0g及び4.0g、後者は20g及び40gに相當する。而もこの量に於て藥物のみを投與せる場合に感染マウス」は殆んど救はれることがないので(尙この使用量に於て何れの藥物も何等毒性を呈することがなかつた)、今藥物と Penicillin の協同効果を見んとするに際して前記量を使用して之を Penicillin 5單位に配すると云ふ方途を採ることとした。

第II表 Penicillin 有効量

Penicillin 投與總量 (u.)	一與 日回 投數	投日 與數	試 獸 數	各日斃死マウス數										生匹 存數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
				1	2	3	4	5	6	7	8-10					
50	3	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	100	10.0	
30	3	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	100	10.0	
20	3	2	5	0	0	0	0	0	0	1	1	3	60	9.4		
15	3	2	5	1	0	0	0	1	0	0	0	3	60	7.2		
10	3	2	5	1	2	0	0	0	0	0	0	2	40	5.0		
5	3	2	5	5	0	0	1.0		
對 照			3	3	0	0	1.0		

〔II〕 S.D., S.D.Na, S.M., S.M.Na, P.son, P.sol に関する実験

a) : 薬物投與總量 1.0mg 皮下注射(第III表)

Penicillin (以下P.と略す)のみ、及び P.sol, S.M.Na のみの對照群は2日以内に死亡し、S.D.Na の試獸群も3日以内に斃死した。P.併用群では P.sol のみが第1日に全部斃れた外は S.D.Na では5匹中3匹、S.M.Na では5匹中2匹が生存し、P.のみでは1匹も救命し得ないのに比べて遙かに良い成績を示してゐる。

尙 P.sol は試験管内実験では併用効果を認めたと、本実験では之を認め得なかつた。

第III表 薬物投與總量 1.0mg 皮下注射

Penicillin 投與總量 (u.)	薬 物 投 與 總 量 (mg.)	一 日 回 投 數	投 日 數	試 獸 數	各日斃死マウス數								生 匹 存 數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
					1	2	3	4	5	6	7	8-10			
5.0		3	2	5	5	0	0	1.0
5.0	S.D.Na 1.0	3	2	5	0	0	1	0	0	1	0	0	3	60	7.8
5.0	S.M.Na 1.0	3	2	5	1	2	0	0	0	0	0	0	2	40	5.0
5.0	P. sol 1.0	3	2	5	5	0	0	1.0
	S.D.Na 1.0	3	2	5	2	1	2	0	0	2.0
	S.M.Na 1.0	3	2	5	2	3	0	0	1.6
	P. sol 1.0	3	2	5	5	0	0	1.0
對 照				3	3	0	0	1.0

b) : 薬物投與總量 2.0mg 皮下注射(第IV表)

上記実験に用ひた薬物の投與量を更に2倍にして実験した所、今回は S.D.Na, S.M.Na のみの投與では夫々20%の生存率であつたが、この兩者と P.との併用群に於ては S.D.Na と P.との併用では5匹中3匹、S.M.Na と P.との併用では100%の生存率を見、S.D.Na の併用群に於ては薬物の投與量を2倍に増加しても前回と同様60%の生存率であるのに反し、S.M.Na の併用群に於ては前回40%の生存率が一躍100%の生存率となり、S.D.Na に比して遙かに優れた効果を現してゐる。更に平均生存日數より見る時は S.D.Na の併用群では投與量が倍加すると却て悪い結果と

第IV表 薬物投與總量 2.0mg 皮下注射

Penicillin 投與總量 (u.)	薬 物 投 與 總 量 (mg.)	一 日 回 投 數	投 日 數	試 獸 數	各日斃死マウス數								生 匹 存 數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
					1	2	3	4	5	6	7	8-10			
5.0		3	2	5	2	2	0	1	0	0	2.0
5.0	S.D.Na 2.0	3	2	5	0	2	0	0	0	0	0	0	3	60	6.8
5.0	S.M.Na 2.0	3	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5	100	10.0
5.0	P. sol 2.0	3	2	5	2	2	0	1	0	0	2.0
	S.D.Na 2.0	3	2	5	3	1	0	0	0	0	0	0	1	20	3.0
	S.M.Na 2.0	3	2	5	3	0	0	0	1	0	0	0	1	20	3.6
	P. sol 2.0	3	2	5	3	2	0	0	1.4
對 照				3	2	1	0	0	1.3

なつてゐる。

P.sol に於ては前回同様對照との間に明かな差を認めず相乗作用を見出し得なかつた。

c) : 藥物投與總量 10.0mg 經口投與(第V表)

總量 10.0mg 經口投與の場合には先づ藥物のみの試獸群では S.D. に於て20%の生存率を見たのみで他は2日以内に全部斃死した。之等を P. と併用する時は S.D. に於ては5匹中3匹, S.M. 及び P.son に於ては夫々5匹中2匹の生存を見、大體三者の間に餘り著しい優劣は認められなかつた。而して皮下注射の場合に効果の現れなかつた P.son に於ても或程度の併用効果を認めることが出来た。

第V表 藥物投與總量 10.0mg 經口投與

Penicillin 投與總量 (u.)	藥 物 投與總量 (mg.)	一與投日 日回 投數 與數	試 獸 數	各日斃死マウス數										生 匹 存數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
				1	2	3	4	5	6	7	8-10					
5.0		3	2	5	5	0	0	1.0	
5.0	S. D. 10.0	3	2	5	2	0	0	0	0	0	0	0	3	60	6.4	
5.0	S. M. 10.0	3	2	5	1	1	0	0	0	1	0	0	2	40	5.8	
5.0	P. son 10.0	3	2	5	2	1	0	0	0	0	0	0	2	40	4.8	
	S. D. 10.0	3	2	5	1	2	0	0	0	1	0	0	1	20	4.2	
	S. M. 10.0	3	2	5	5	0	0	1.0	
	P. son 10.0	3	2	5	4	1	0	0	1.2	
對 照				3	3	0	0	1.0	

d) : 藥物投與總量 20.0mg 經口投與(第VI表)

經口投與の總量を前回の倍量 20.0mg とすると, S.D. のみの投與群では前回は5匹中1匹生存したのに反して今回は1匹も救助し得ず全部斃れて却て悪い結果となつた。(但しS.D. とP.をこの量に於て併用した場合には少量使用した場合より生存率が少くて上昇してゐる。)それと同様に P.son と P.との併用群に於ても前回の5匹中2匹といふ生存に比べて全部斃死し、藥物の量を増加すると却て悪くなつてゐる。

第VI表 藥物投與總量 20.0mg 經口投與

Penicillin 投與總量 (u.)	藥 物 投與總量 (mg.)	一與投日 日回 投數 與數	試 獸 數	各日斃死マウス數										生 匹 存數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
				1	2	3	4	5	6	7	8-10					
5.0		3	2	5	5	0	0	1.0	
5.0	S. D. 20.0	3	2	5	1	0	0	0	0	0	0	0	4	80	8.2	
5.0	S. M. 20.0	3	2	4	0	0	0	0	0	0	0	1	3	7.5	9.5	
5.0	P. son 20.0	3	2	5	3	2	0	0	1.4	
	S. D. 20.0	3	2	5	1	2	1	0	0	1	.	.	0	0	2.8	
	S. M. 20.0	3	2	5	5	0	0	1.0	
	P. son 20.0	3	2	5	3	2	0	0	1.4	
對 照				3	3	0	0	1.0	

然るに S.M. と P. との併用群では前回は 5 匹中 2 匹生存し、その平均生存日数は 5.8 日であつたのに對し藥物を倍加せる場合 4 匹中 3 匹が生存し、その平均生存日数は 9.5 日となり、生存日数では S.D. の併用群を遙かに凌ぐ結果 (生存率では略同等) を得たのである。即ち大體 S.M. は使用量を増しても些の憂ひなく愈々優れた成績を發揮し得るやうである。

〔III〕 S.T., S.T.Na, S.P., S.P.Na に関する實驗

a) : 藥物投與總量 20.0mg 經口投與(第VII表)

藥物のみの投與群では S.T. に於て 5 匹中 1 匹生存し、S.P. に於ては全部第 1 日目に斃死してゐる。今之を P. と併用する時は S.T. に於ては 4 匹生存し、S.P. の 2 匹生存に比べて優れた効果を現してゐる。試験管内實驗では S.P. の方が優れた成績を示したのであるが、生体内では反對に S.T. の方が好結果を示し、S.D. と略同様な成績となつてゐる。

第 VII 表 藥物投與總量 20.0mg 經口投與

Penicillin 投與總量 (u.)	藥 物 投與總量 (mg.)	一與 日回 投數	投日 數	試 獸 數	各日斃死マウス數										生匹 存數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
					1	2	3	4	5	6	7	8-10					
5.0		3	2	5	5	0	0	1.0	
5.0	S. T. 20.0	3	2	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	80	8.2	
5.0	S. P. 20.0	3	2	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	40	4.6	
	S. T. 20.0	3	2	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	20	3.0	
	S. P. 20.0	3	2	5	5	0	0	1.0	
對 照				3	3	0	0	1.0	

b) : 藥物投與總量 2.0mg 皮下注射(第VIII表)

藥物のみの投與群では兩者共に救助されたものはなかつた。P. との併用群では S.T.Na に於ては殆んどその併用効果を認め得なかつたが、S.P.Na に於ては 5 匹中 2 匹が斃死して 60% の生存率を示し、略 S.D.Na と匹敵する成績を示した。この事實は試験管内實驗の成績と略一致するもので、生体内に於ても Na 鹽の場合には試験管内と略同様の結果を示すものと見ることが出来よう。

第 VIII 表 藥物投與總量 2.0mg. 皮下注射

Penicillin 投與總量 (u.)	藥 物 投與總量 (mg.)	一與 日回 投數	投日 數	試 獸 數	各日斃死マウス數										生匹 存數	百 分 率	平 存 均 日 生 數
					1	2	3	4	5	6	7	8-10					
5.0		3	2	5	5	0	0	1.0	
5.0	S. T. Na 2.0	3	2	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20	2.8	
5.0	S. P. Na 2.0	3	2	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	60	6.4	
	S. T. Na 2.0	3	2	5	4	0	0	0	0	1	.	.	.	0	0	2.0	
	S. P. Na 2.0	3	2	5	3	1	0	1	0	0	1.8	
對 照				3	3	0	0	1.0	

考 按

以上の成績を總括して考へる時に、經口投與に於ても、又皮下注射の場合にも Sulfamerazine が最も優れた成績を現してゐる。

之に次で經口投與に於ては Sulfadiazine, Sulfathiazole が認むべき成績を示し、皮下注射に於ては Sulfamerazine-Na に次で Sulfadiazine-Na, Sulfapyridine-Na に併用効果が擧げられる。

Sulfathiazole と Sulfapyridine とでは皮下注射の場合に Sulfapyridine の方が優れ、經口投與では Sulfapyridine は Sulfathiazole に及ばない。

生體實驗で Sulfathiazole が Sulfamerazine, Sulfadiazine に匹敵する好成绩を示すといつたやうな試験管内實驗と生體內實驗との成績の不一致に關しては、夫々藥劑の吸収、排泄速度の相違、從つて體液中維持濃度の高低、當該藥物の生體內に於ける醋化率等が之に關與し、一致しないのが當然であつて之は何等怪しむに足りない。試験管内成績は大なる参考となり得るも、吾人が直接臨牀に必要とする所のものは寧ろ動物實驗の正しき判定に據るべきである。Sulfamerazine と Sulfadiazine とを比較して、投與量の少い時には比較的 Diazine の方が効果が良いが、投與量を多くする時には却て Merazine の方が優れた効果を擧げ、Diazine では逆に劣つた成績を示すと云ふことも、之は生體に對する藥物の毒性の相違に依るもので、この事實は前川⁷⁾が囊に肺炎双球菌 (I型) 感染試驗に於ける藥物の効果を論じた際、既に之を實證してゐる所である。

結 論

1) 溶血性連鎖狀菌感染マウス¹⁾の治療實驗を行ひ、Penicillin の作用を増強するものとして第一に Sulfamerazine を推し、之に次で Sulfadiazine, Sulfathiazole, Sulfapyridine-Na の相乗作用を認める。

2) 但し之等藥物はそのものとして經口的に用ひるか、Na 鹽として皮下に注射せられるかに從つて夫々力價を異にし、殊に Sulfathiazole は内用の場合 Sulfadiazine にも劣らぬ成績を呈するが、皮下注射では左程でなく、Sulfapyridine は皮下注射に際してのみ比較的良好的成績を認めしめた。

拙筆に當り終始御懇篤なる御指導を賜つた日置教授に深甚の謝意を表する。

文 獻

- 1) 紺田：金結核研年報，7 (1)，85，1948.
- 2) J. A. Kolmer：Am. J. Med. Sci.，215 (2)，136，1948.
- 3) Ungar, J.：Nature, 152, 245, 1943.
- 4) Hobby, G. L. & Dawson, M. H.：Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 56, 184, 1944.；J. Bact., 51, 447, 1946.
- 5) Soo-Hoo, G. & Schnitzer, R. J.：Arch. Biochem., 5, 99, 1944.
- 6) Sultan, E. H., Jenkins, D. W. & Cutting, W. C.：Arch. Int. Med., 76, 161, 1945.
- 7) 前川：十全會雜誌，51, 250, 1949.

註)：3), 4), 5), 6), は Komler より引用。