

## 抗生物質併用療法に関する研究

Penicillin, Chlortetracycline 間の拮抗現象について

木村三生夫

慶応義塾大学医学部小児科学教室 (指導教授 中村文弥)

慶応義塾大学医学部臨床細菌研究室 (指導教授 牛場大藏)

(昭和 32 年 1 月 8 日 受付)

### I. 緒 言

一般に 2 種以上の抗生物質を併用することにより相乗, 相加, 拮抗作用或は無影響の結果が示されることは良く知られている処であり, これらに関する多数の研究業績が報告されている。著者等は既にそれ等の紹介を試みたことがあり<sup>89)</sup>, 最近では JAWETZ<sup>32)33)</sup>, GARROD<sup>16)</sup> HOBBY<sup>59)</sup> 等によつて綜説が行われ, 本邦に於ても石山<sup>52-64)</sup> が大要を紹介している。

抗生物質の相乗, 相加作用に関しては *in vitro*<sup>4)5)15)25)35)45)46)52)58)56)</sup>, *in vivo*<sup>14)21)84)87)47)</sup> 並びに臨床成績に於て<sup>11)22)23)44)49)50)51)</sup> 併用が各々単独使用に勝ることが認められているが, 一方拮抗作用に関しては 1949 年既に報告<sup>38)</sup> されていた所であるにもかかわらず, JAWETZ 一派の併用効果に関する広範な研究<sup>12)17)18)19)20)25-33)54)55)</sup> が発表せられる迄はあまり注意をはらわれなかつた。抗生物質併用に関する我々の知識は彼等に負う所が大である。彼等は 1950 年腸球菌に対し *in vitro* で Penicillin (Pc) と Streptomycin (SM) が相乗作用を示し, 又 Chloramphenicol (CM) が Pc の作用を抑制し, 拮抗作用を示すことを見出して<sup>25)</sup> 以来, 多数の抗生物質, 菌株について殺菌速度を規準として併用効果の検討を行い, 当時使用されていた抗生物質を 2 群に分け, 第 I 群 Pc, SM, Fradiomycin (Neomycin (NM)) Bacitracin (Bc), 第 II 群 CM, Chlortetracycline (CT), Oxytetracycline (OT) とし, 両群間の使用効果に関する仮説を発表し, これが動物実験並びに臨床成績と良く一致することを報告した<sup>29-33)</sup>。この仮説のうち, I 群と II 群の薬剤の併用が拮抗作用を示すと述べた点については種々の論議の生じた所であり, 又この仮説に対する例外も認められ, JAWETZ 自身ブドウ球菌性心内膜炎の 1 例に SM と CT が有効であつたと述べている<sup>29)</sup> 以外にも, ARMSTRONG<sup>4)</sup>, HEILMAN<sup>21)</sup>, MAGILL<sup>44)</sup>, SPIES<sup>57)</sup>, AHERN<sup>8)</sup> 等によつて I 群と II 群の組合せの有効なる点が報告されて居り, 又拮抗的な薬剤組合せによつても臨床的に拮抗現象が認められなかつた場合が報告されている<sup>1)88)</sup>。

しかし, これ等の報告にも関わらず, JAWETZ の述べた如き拮抗現象は多くの研究者によつて認められている処

である。BARTEL<sup>7)</sup> は肺炎球菌マウス感染症で CT が Pc の作用を抑制することを見て居り, LEPPER 及び DOWLING<sup>39)</sup> は肺炎球菌性髄膜炎患者に於て Pc 単独治療群に比し, Pc, CT 併用群に著しい死亡率の増加を認めている。又彼等は肺炎球菌マウス感染症に対して Pc, CT 併用治療実験を試み<sup>24)40)48)</sup> その結果拮抗現象も相加作用も認められ, 併用効果の如何は投与薬剤夫々の治療効果の比によるものであると述べている。

本邦に於て石山及び草間<sup>61-65)</sup> は黄色ブドウ球菌を用いて試験管内実験を行い, 略々 JAWETZ と同様の成績を得て居り, その他, 長谷川<sup>60)</sup>, 菊地<sup>66)</sup>, 小林<sup>67-78)</sup>, 宮原<sup>80)81)</sup>, 御簾納<sup>79)</sup>, 中沢<sup>82)</sup>, 中渡瀬<sup>83-86)</sup>, 西村<sup>87)</sup>, 海渡<sup>90)</sup>, 沼田<sup>88)</sup> 等の諸氏により大体同傾向の報告がなされている。抗生物質併用効果は複雑なものであり, 拮抗現象は或る特殊な条件下でのみ起るもの様ではあるが, その機転については殆ど知られていない。著者は肺炎球菌を用いて Pc, CT 間の併用効果につき試験管内及び動物実験を行い, 特に免疫血清を使用し或は Isotope Co<sup>60</sup> を照射せるマウスを使用して拮抗現象の成立に関する検討を加えたので, その結果を茲に報告する。

### II. 実験方法

供試菌株: 慶大医学部細菌学教室保存の肺炎球菌 I 型 100 A 株, 105 株, I 型 R 型 SB 6 株, III 型 301 株。

供試薬剤 標準ヘニシリン(予研), クロールテトラサイクリン (Lederle Aureomycin capsule lot 10595 及び lot 4474) を毎回使用時に秤量, 食塩水をもつて Pc は 10,000 u/ml, CT は 1 mg/ml の原液を作製, これを稀釈して実験に供した。

使用培地 肉水ブイヨン及び肉水寒天培地(pH 7.4)。

使用免疫血清: 100 A 株家兔免疫血清(凝集価 320 倍及び 80 倍)これは石炭酸等による防腐処置は行わずに氷室に保存せるものを使用した。

使用動物: 市販の雑系マウス及び SM 均一系(生後 6 週目)。均一系マウスは Isotope Co<sup>60</sup> 照射実験に使用したが, 飼育はオリエンタル固型飼料を与え, 水は給水瓶より直接摂らせる如くした



第3図 Pn. III 型 301 株に対する Pc, CT の試験管内併用効果  
(B) 8時間 (A) 24時間

|                |       | CT 濃度 $\gamma/ml$ |      |      |      |      |      |      |       |
|----------------|-------|-------------------|------|------|------|------|------|------|-------|
|                |       | 1.2               | 0.6  | 0.3  | 0.15 | 0.08 | 0.04 | 0.02 | 0     |
| Pc 濃度 $\mu/ml$ | 0.06  | 5500              | 3360 | 2590 | 1610 | 1420 | 960  | 580  | 580   |
|                | 0.03  | 5760              | 6330 | 3230 | 2560 | T    | T    | T    | 10000 |
|                | 0.015 | 5570              | 7040 | T    | T    | ++   | ++   | ++   | ++    |
|                | 0.008 | 5920              | 7360 | T    | T    | ++   | ++   | ++   | ++    |
|                | 0.004 | 5830              | 7290 | T    | T    | ++   | ++   | ++   | ++    |
|                | 0     | 5850              | 6880 | T    | T    | ++   | ++   | ++   | ++    |

|                |       | CT 濃度 $T/ml$ |     |     |      |      |      |      |    |
|----------------|-------|--------------|-----|-----|------|------|------|------|----|
|                |       | 1.2          | 0.6 | 0.3 | 0.15 | 0.08 | 0.04 | 0.02 | 0  |
| Pc 濃度 $\mu/ml$ | 0.06  | 0            | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0  |
|                | 0.03  | 0            | 3   | 2   | 110  | ++   | ++   | ++   | ++ |
|                | 0.015 | 130          | T   | ++  | ++   | ++   | ++   | ++   | ++ |
|                | 0.008 | 1580         | ++  | ++  | ++   | ++   | ++   | ++   | ++ |
|                | 0.004 | 4660         | T   | ++  | ++   | ++   | ++   | ++   | ++ |
|                | 0     | 5970         | T   | ++  | ++   | ++   | ++   | ++   | ++ |

註： Tは菌数多く算定不能であったもの

上記の如く感染せるマウスに 10 時間後或は 6 時間後に Pc 或は CT の種々量を夫々単独又は併用して注射又は経口投与を行い、1 週間生死観察を行つた。又拮抗現象成立に関して該菌家兔免疫血清の及ぼす影響についても検討した。

(i) Pc 注射, CT

度附近と、CT の有効濃度以下の組合せで拮抗作用が認められたが、協力作用は明らかには認めることが出来なかつた。

肺炎球菌 III 型 301 株に於ても同様な成績であり、Pc 0.03  $\mu/ml$  と CT 0.08~0.02  $mcg/ml$  の組合せで肉眼的にも拮抗現象が軽度に見られ、又両者の発育阻止濃度附近で協力作用が見られた(第3図A)。この菌株については 8 時間培養後の状態についても検討を行つた。Pc 0.06  $\mu/ml$  との組合せは 24 時間後の成績では拮抗現象が明らかでなかつたのに反し、8 時間後の成績ではある程度の殺菌率の低下が認められた。この場合も協力作用はやはり発育阻止濃度附近に軽度に認められた(第3図B)。

【小括】 Pc, CT 併用試験管内実験に於て、ブイヨン混濁度を指標とせる発育阻止を標準として見た時に拮抗現象が明らかに認められない場合でも、これを 24 時間後の生残菌数を指標とせる殺菌率より見ると拮抗作用が認められる場合がある。

生残菌数より見ると、(イ) Pc が有効濃度以上の場合には組合せた CT の濃度が増加する程 Pc の作用は CT により抑制され、(ロ) Pc の最少有効濃度附近では CT の有効濃度以下と組合せた時に Pc が抑制される部分があり、(ハ) 又 Pc と CT の発育阻止濃度附近の組合せでは小範囲ながら協力作用を示す部分があり、以上 3 つの関係が認められた。

これ等の関係は接種菌量、接種菌株、培養時間等の条件により認め難くなることもある。

2. 肺炎球菌マウス感染症に対する Pc, CT 併用治療実験

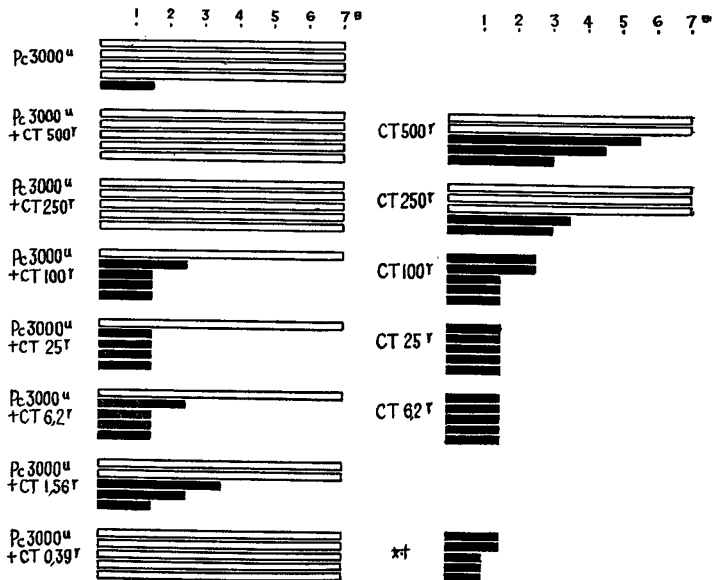
経口 3 時間毎 3 回投与実験

感染 10 時間後より Pc 300  $\mu$  (0.3 ml の食塩水に溶解) 宛 3 時間毎 3 回皮下注射し、同時に CT の種々量 (2,000  $mcg$ ~15.6  $mcg$ ) (0.2 ml の食塩水に溶解) を経口投与した。CT の比較的無効濃度 500  $mcg$ ~15.6  $mcg$  を Pc と併用した場合には Pc 単独の生残に比して死亡せるものが多く、Pc の作用は CT により抑制されることが認められた。

(ii) Pc, CT 各 1 回注射による併用効果

1 回注射の時は上述の関係は更に明らかとなる。感染 6 時間後 Pc 3,000  $\mu$  (0.3 ml の食塩水に溶解) を大腿部に注射し同時に CT の種々量 (0.2 ml の食塩水に溶解) を他側大腿部に注射する時、Pc による救助効果は比較的無効な 100  $mcg$ ~15.6  $mcg$  の CT により抑制さ

第4図 Pn, I 型 100 A 株マウス感染症に対する Pc, CT 併用効果 (感染 6 時間後各 1 回注射)

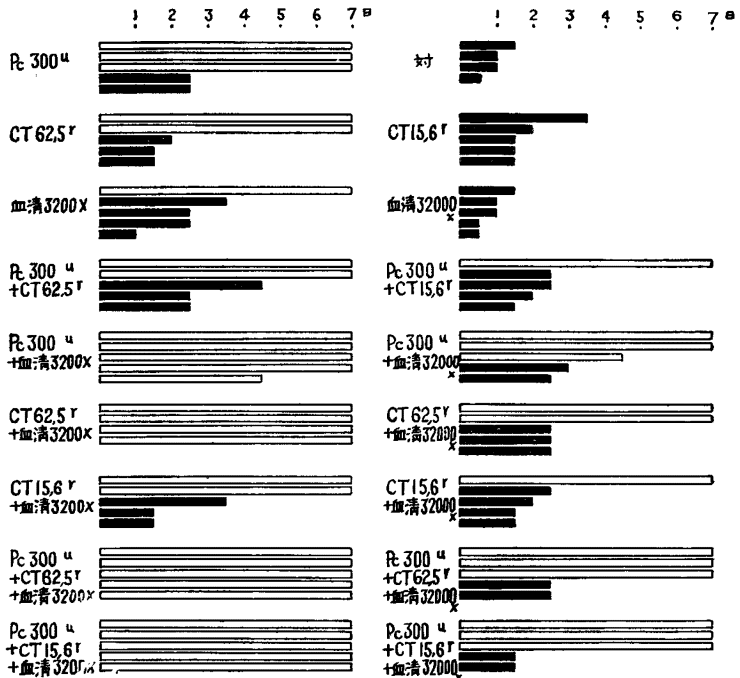


れ拮抗現象が見られたがCTの投与量が250mcg以上又は0.39mcg以下ではかかる拮抗現象は認められなかつた(第4図)。

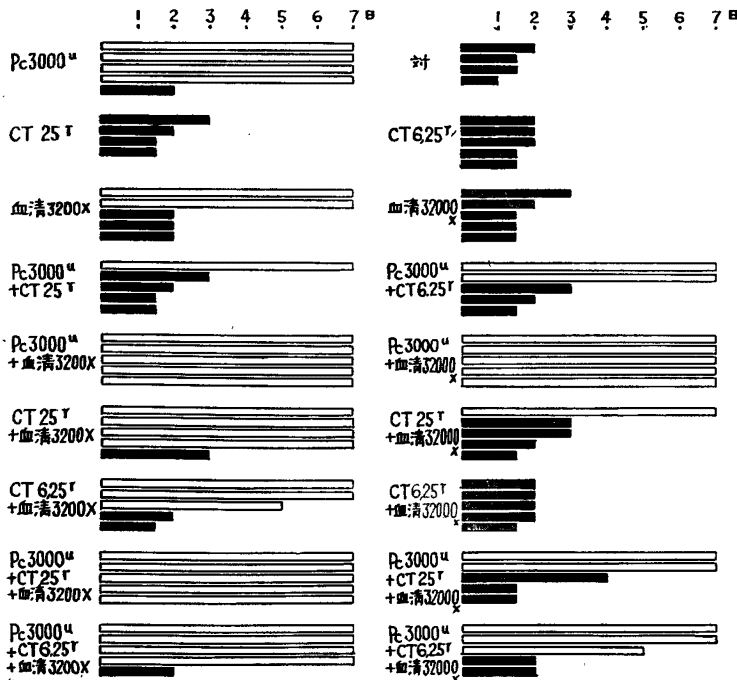
(iii) 拮抗現象に対する免疫血清の影響

以上の如きPc, CT間の拮抗現象成立に対して免疫血清の及ぼす影響について検討を加えた。感染6時間後Pc及びCTは(ii)の如く1回注射で与え、同時に凝集価320倍のI型100A株家兔免疫血清を食塩水にて3,200倍及び32,000倍に稀釈せるもの各0.3mlを皮下注射した。その結果(第5図), PcにCTを加えると拮抗現象が認められ、Pcと血清3,200倍では全例が生残り、CTと血清併用でも相加作用が認められたが、Pc, CT, 血清の3者併用では拮抗現象は認められなかつた。しかし血清32,000倍の如き少量では拮抗作用は完全には打ち

第6図 Pn I型100A株マウス感染症に於けるPc, CT間の拮抗現象に対する免疫血清の効果 (Pc, CT各3回投与 血清1回注射)



第5図 Pn I型100A株マウス感染症に於けるPc, CT間の拮抗現象に対する免疫血清の効果 (Pc, CT血清各1回注射)



消され得ない。

同様の関係はPc, CT各3回投与の場合にも認められた(第6図)。今回はCTをPcよりも早期から投与を開始した。これはPcよりも早期にCTを投与する時拮抗作用が増加するとも言われているため<sup>24)</sup>、その意味に於てCTを感染3時間目より3時間毎3回投与し、Pcは感染6時間目より3時間毎3回投与を行つた。免疫血清は前の実験と同様に感染6時間目に1回だけ投与した。ここに於ても拮抗現象は免疫血清の一定度以上の添加により打ち消される傾向にあることが認められた。

〔小括〕 肺炎球菌マウス感染症に対するPcの効果はCTの有効量以下の添加により一定範囲内で抑制されるが、この拮抗現象は薬剤を各1回注射で投与した時の方が3回投与の場合よりも明らかに

認められる様である。又拮抗現象の成立に対して免疫血清の一定量以上を加えることにより拮抗現象は認め難くなることも観察された。

3. Isotope Co<sup>60</sup> 照射実験

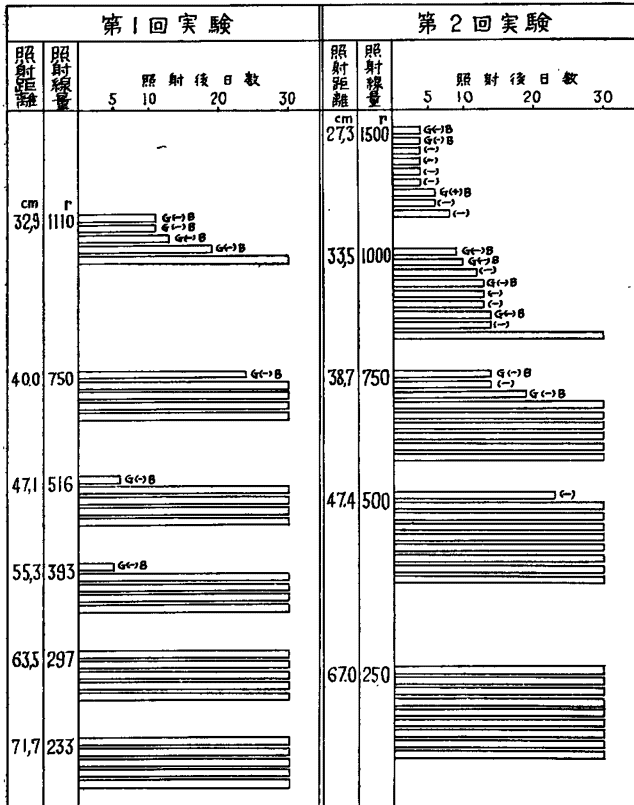
(i) Isotope Co<sup>60</sup> の健常マウスに対する致死効果

SM 均一系 6 週目のマウスをアクリル樹脂容器に入れ 40 キュリー Co<sup>60</sup> を用い、第 1 回実験では容器を重ねて同時に照射し、第 2 回実験では 1 群宛別々に照射し、距離を調節することにより一定時間に所要線量を照射した。照射後 30 日間生死観察を行い、死亡マウスは剖検、心血の培養を行つた。1,000 r 以上の照射を受けたマウスは大部分が死亡したが、750 r では第 1 回実験では 5 匹中 1 匹、第 2 回実験では 9 匹中 3 匹が死亡した。又約 300 r 以下の線量では死亡を認めなかつた。死亡マウスの心血よりは多くの例に於てグラム陰性桿菌が培養された (第 7 図)。

(ii) Isotope Co<sup>60</sup> 照射による血液像の変化

同様に Co<sup>60</sup> 500 r 及び 250 r を照射せるマウスの白

第 7 図 Isotope Co<sup>60</sup> のマウスに対する致死効果 (30 日間観察)



註： 第 1 回実験射入量 7.4 r/min (30 cm)  
 第 2 回実験射入量 6.92 r/min (30 cm)  
 G(-)B グラム陰性桿菌心血より培養す  
 (-) 心血培養陰性

血球数及び白血球百分率の推移を見た。尾より採血し、同一のメランジュールを用いて白血球数を測定、同時に塗抹標本を作り白血球百分率を検討した。白血球数は照射後第 2 日目に最低となり、比較的淋巴细胞減少好中球増加が認められたが間もなく回復を見ている (第 8 図)。この結果より照射後 2 日目に感染治療実験を行うことにした。

(iii) Isotope Co<sup>60</sup> 照射マウスに於ける拮抗現象

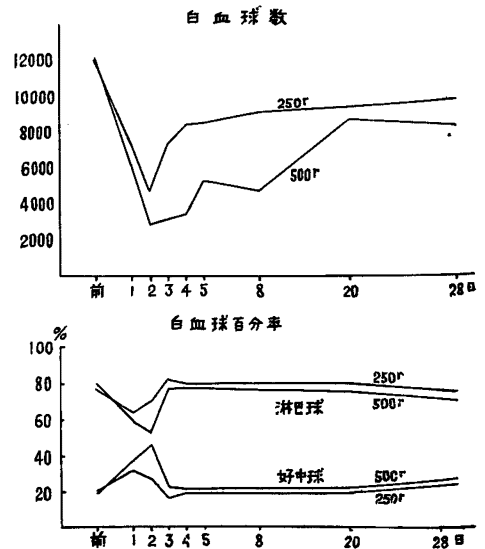
SM 均一系 6 週目のマウスに Co<sup>60</sup> 500 r を照射し、2 日後肺炎球菌 I 型 100 A 株を前述の如く腹腔内注射により感染せしめ、6 時間後 Pc 3,000 u 及び CT の種々量を同時に注射して併用効果を見た。非照射群に於ては Pc, CT 併用の際に同様に拮抗現象が認められたが、この拮抗現象は Co<sup>60</sup> 照射群に於て特に増強された様には思われなかつた。

次に Co<sup>60</sup> 照射量を増加し、750 r を照射して同様の実験を行つたが、照射群に死亡マウスが多い傾向ではあつたがやはり拮抗現象が増強された様には思われなかつた (第 9 図)。

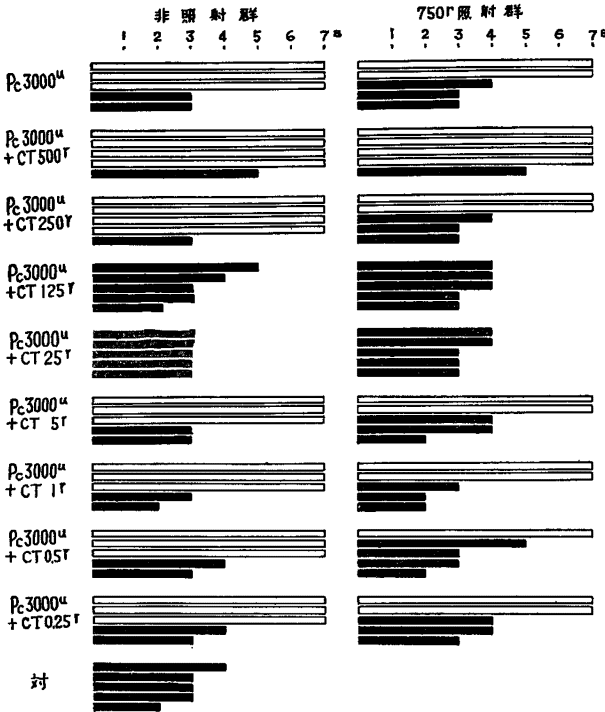
(iv) Isotope Co<sup>60</sup> 照射群に於ける拮抗現象に対する免疫血清の影響

Co<sup>60</sup> 750 r を照射せるマウスに対し、感染 6 時間目に同様に Pc, CT 併用を行うと拮抗現象が認められたがこれに I 型 100 A 株家兎免疫血清 (凝集価 80 倍) の 800 倍希釈 0.2 ml を Pc, CT と同時に注射すると拮抗現象は認められなくなり、前述の非照射群に於けると同様に Co<sup>60</sup> 照射群に於ける拮抗現象も免疫血清によ

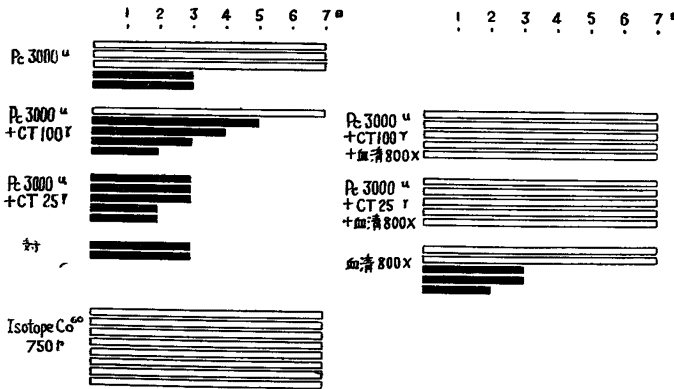
第 8 図 Isotope Co<sup>60</sup> 照射後マウス白血球数及百分率の変動



第9図 Isotope Co<sup>60</sup> 照射群及び非照射群に於ける拮抗現象



第10図 Isotope Co<sup>60</sup> 照射マウスに於ける拮抗現象に対する免疫血清の影響



り消失することが観察された(第10図)。

【小括】肺炎球菌マウス感染症に対する Pc, CT 間の拮抗現象は、あらかじめマウスに Isotope Co<sup>60</sup> の全身照射を行うことによりその自然抵抗性を低下せしめても特に増強される様には思われなかつた。又照射マウスに於ける拮抗現象も非照射群に於けると同様に免疫血清の添加により打ち消されることが観察された。

IV. 考 按

試験管内で併用効果を論ずる時、発育阻止を指標とす

る場合、生残菌数測定により殺菌効果を見る場合、混濁度の測定或は重層法等による阻止帯を見る場合等、諸家により各種の方式が取られており、同一菌株に於ても方法により成績に差が見られることは良く知られていることである。著者の方法は Pc, CT 両薬剤の発育阻止濃度附近を中心として広範囲の濃度の組合せを作り、これに比較的大量の菌を接種し、24 時間培養後の発育阻止を見ると同時に生残菌数を測定し、殺菌効果をも検し得る方法である。BIGGER<sup>9)</sup> も類似の方法をとっているが、接種菌量が少ないために殺菌効果を明瞭に知り得ない憾みがある。著者の実験成績に於て、発育阻止を目標に見た時に拮抗作用が認められない場合にも菌数測定を行うと Pc の殺菌効果が CT の一定量の添加により抑制され明らかに拮抗作用を認め得ることが観察された。しかもこの拮抗現象は JAWETZ 等の述べる如く一方的のものであり、CT が Pc の効果を抑制すると言う形をとっている。又一方、拮抗作用の認められている組合せに於ても、両薬剤の発育阻止濃度附近の組合せでは同時に協力作用の認められる部分があることも観察された。JAWETZ 等は 1952 年<sup>30)</sup> 抗生物質を 2 群に分け第 I 群 Pc, SM, NM,

Bc, 第 II 群 CM, CT, OT とし両群間の併用効果に関する仮説を発表し、第 I 群の薬剤同志の併用は菌が組合せの何れかの薬剤に感受性があるならば屢々相乗的に作用し、且つ相互に拮抗的になることはない。第 II 群の薬剤は相乗作用も拮抗作用も示さないが単なる相加作用を示すことがある。菌が第 I 群の薬剤に高度の感受性を有する時は第 II 群の薬剤の添加は拮抗的な結果となるが、逆に第 I 群の薬剤に比較的耐性があり、第 II 群の薬剤に幾分感受性がある場合にはその併用は相乗的な効果を示す様になる。第 I 群の薬剤は

第 II 群の薬剤を抑制しない。Polymixin B は何れの群にも属さない様に思われる。以上の如く発表した。又彼等は Erythromycin, Carbomycin についても同様な実験を行い、これ等が第 II 群に属するものであるとの見解を発表した<sup>12)</sup>。その後彼等は I 群の薬剤に対する菌の感受性如何が I 群 II 群の併用効果に影響すると言う点を検討し、I 群の薬剤に対する種々段階の耐性菌を作つて実験を行つた結果、抵抗力が上昇しても感受性菌で認められた拮抗作用は相乗作用とはなり得ず、抵抗力の程度によ

り拮抗作用を示す薬剤濃度が変化するのみで、併用効果の型式は変化せず、本質的に一定のものであり、且つ、拮抗作用を示す組合せに於てもその薬剤濃度を細かく分けて検討すると屢々狭い範囲ではあるが相加作用を示す部分があり、これは両薬剤の夫々静菌効果を示す濃度の組合せに於て認められると述べている<sup>20)</sup>。著者の実験に於て拮抗作用と同時に協力作用の認められた点はこれと一致するものであろう。これは又 LEPPER, JACKSON 等<sup>24)40)48)</sup>が肺炎球菌マウス感染症に対する Pc, CT 併用治療実験に於て、投与薬剤量の変化により拮抗作用も相加作用も認められたと言う成績を裏書きするものであろう。著者も肺炎球菌 I 型 100 A 株感染マウスに於て Pc の効果が比較的低い場合に CT と併用して協力作用を認めている。かくの如く 2 種薬剤併用効果はその薬剤濃度により大きく変化するものであり、試験管内実験で併用効果を検する時注意すべき点であると思われる。

肺炎球菌マウス感染症に対する Pc, CT 併用治療実験に於て、著者は Pc の投与量をほぼ最低有効量に一定し、これに CT の種々量を添加し 7 日間の生死観察より併用効果を見たものである。この際 1 回注射に於ける場合も、3 回投与の場合も有効量以下の CT を Pc に添加する時は一定範囲内で CT の Pc に対する抑制効果が認められ、JAWETZ 等<sup>29)</sup>が肺炎桿菌、連鎖球菌等で認めた成績に一致する。又 1 回投与時に拮抗現象が出易い様に認められたが、これは 1 回注射時に体液濃度が拮抗現象を引き起すに適当な量になるが 3 回投与に於ては第 1 回投与後成立する 2 薬剤の最適比が次の注射により打ち消されることもあり、又最後の注射によつて生ずる最適比の組合せが成立する頃は既に感染菌が消失してしまうか、或は少数菌となつて拮抗現象が認め難くなるためであるとも考えられる。

JAWETZ 等の拮抗現象を示す成績に対して AHERN 等<sup>9)</sup>は A 群溶連菌マウス感染症に於て Pc と CM を頻回に投与してその血中濃度を長期間維持せしむる如くする時は 1 回投与で認められた Pc に対する CM の抑制効果は認められなくなつたと述べ、その説明として CM は Pc の早期殺菌作用を抑制するが両薬剤の存在下では殺菌作用はゆつくりと進行し最後には無菌にもなると言う JAWETZ 等の試験管内成績を引用し、試験管内では最後まで一定量の薬剤が存在するのに反し、マウス体内では 1 回の注射だけでは血中濃度が短時間しか維持されず、CM の Pc に対する抑制効果のみが出て死亡率の上昇を招くのであろうが、頻回投与の際には試験管内に於ける如く効果的なのであろうと述べている。これに反して SPECK 等<sup>85)</sup>は長期治療に於いても拮抗現象は認められると言ひ、LEPPER 等<sup>24)40)48)</sup>も肺炎球菌マウス感染症

に対する詳細な併用実験を行い、1 回注射でも頻回注射でも Pc と CT との間には拮抗作用も相加作用も認められ、Pc 単独の効果と CT 単独の効果との比が大であれば拮抗作用が、小であれば相加作用が起り易くなると述べている。著者の実験でも比較的無効な CT を加えた時に拮抗現象が起つて居り、これ等の点より考えると AHERN 等の実験条件は拮抗現象の出現に必ずしも好適なものではなかつたのであろうと思われる。

拮抗現象が臨床的意義を有するかどうかは軽率には答えられない問題であろうが、LEPPER 及び DOWLING の髄膜炎患者に於ける治療成績<sup>89)42)</sup>は注目すべき事実であろう。即ち肺炎球菌性髄膜炎 57 例中、CT, CT 併用群は 14 例中 11 例が死亡し(死亡率 79%)、Pc 単独治療群 43 例の死亡率は 13 例(30%)であつた。又髄膜炎菌による髄膜炎の患者に於ても、死亡率には差を認めないが Pc, CT 併用群が臨床症状軽快迄の日数に於て Pc 単独群に劣つていたと述べている。しかし、かかる JAWETZ の第 I 群、第 II 群の薬剤併用による拮抗現象が認められなかつたと言う臨床報告もなされて居り、WALKER<sup>88)</sup>は連鎖球菌性咽頭炎患者の治療に当り Pc と CM との間に拮抗現象が認められなかつたと述べ、AHERN 等<sup>1)</sup>は肺炎球菌性肺炎患者の治療に Pc, CT 併用群は Pc 単独群と同じ効果を示したと述べて居り、髄膜炎の如き特殊な環境に於ては拮抗現象が臨床的に起り易いが、その他の部分の感染症では起りにくい様に思われる。又実験的な条件下で拮抗現象を起させる如き抗生物質の適当な濃度の組合せが実際に宿主体液や組織内で達せられる如き機会は稀なものとも考えられる。更にかかる組合せが起つた際にも宿主の防禦機転その他の条件により拮抗現象の臨床的出現が左右されることもあると思われる。

拮抗現象の出現する条件は複雑であり、その根本的な機転は未だ知られていない。著者はこの点を解明する 1 つの手がかりとして拮抗現象に及ぼす免疫血清の影響と、放射線により自然防禦性を低下せしめた動物に於ける拮抗現象と言う 2 つの点に注目して実験を試みた。

既に Pc と免疫血清の併用効果については報告されている処であるが<sup>19)</sup>、著者の実験成績でも Pc と免疫血清は有効であり、CT と免疫血清との併用効果も各単独効果を上廻つていた。そして免疫血清の一定量以上の添加により拮抗現象は殆ど完全に打ち消される事が認められたが、これは免疫血清が Pc, CT 拮抗現象の本質に影響を及ぼすものか、或は Pc と免疫血清、CT と免疫血清との併用効果が拮抗作用を上廻るものか、或は微量の血清が生体の防禦機転を向上させて拮抗現象による殺菌率の低下に打勝つているものか、或は又他の作用によるも

のであるかは明らかではない。

次に Isotope Co<sup>60</sup> を用いて予めマウスの全身照射を行い、その自然抵抗性を低下せしめた後に同一の条件で実験を反覆した。致死量以下の X 線照射によつて生体の感染に対する感受性が上昇する点については既に多くの報告がある<sup>92-103</sup>。著者は Co<sup>60</sup> 照射後の白血球数の変動より照射後 2 日目に感染治療実験を行つた。感受性の上昇が顆粒球の減少と言う面からは説明されない事は既に述べられている点ではあるが、生体の機能障害を示す一応の目標として最も白血球数の低下した時期を選んで実験を行つたものである。そして非照射マウスで認められた拮抗現象が生体防禦機転の障害と言う点より増強され得るか否かを検討したが、照射群に死亡例が多い傾向にはあつても、特に拮抗作用が増強した様には思われなかつた。この事は Co<sup>60</sup> の照射によつて生体の自然防禦性は低下せしめられるではあるが、拮抗現象の成立に関与する生体の作用はこの照射によつてもあまり影響を受けないものであるか、或は拮抗現象が 2 薬剤の至適濃度の組合せに於て起るのみで、これに対する生体の関与は少ないものであろうかと考えられる。

感染の経過に伴い、可成り早期から免疫は成立し始めるものであるが、X 線の照射によつて免疫体の産生が抑制されることは良く知られていることである<sup>104-106</sup>。この免疫の成立を抗体生産と言う面から見ると、この種の抗体生産は Co<sup>60</sup> 照射によつて完全に阻止せられるものであり、一方免疫血清の他働的な投与が拮抗現象を阻止するものである以上、Co<sup>60</sup> の照射が拮抗現象の成立を助長するかも知れないと言う作業仮説も成立するが、これを実験成績は否定している。それならば、血清の作用点は如何なる点に求むべきであるかは幾多の疑問を残しているが、最も考え易いことの 1 つは菌体表面に於ける血清の働きで、これが作り出す 1 つの環境が両薬剤の菌体内或は菌体表面に於ける作用に影響を与え、その結果が拮抗現象成立を阻害するかも知れないと言う考え方であろう。いずれにもせよ、Co<sup>60</sup> 照射群に於ける拮抗現象も又免疫血清によつて消失し、非照射群に於けると同様の成績が得られたことは、生体の関与が拮抗現象それ自体に関してはそれ程の影響を持つものでなく、生体内に於ける薬剤の至適濃度比が重要な役割を果すものであり、且つ免疫血清の補助により生体は支持を受けて拮抗現象を打ち消し得る様になるが、この生体防禦機転の血清による賦活化は Co<sup>60</sup> 照射の如き放射線の影響を受け難いものであると思われる。

#### V. 結 語

肺炎球菌に対する Penicillin, Chlortetracycline の併用効果に関し、試験管内及び動物実験を行い、次の結

果を得た。

試験管内併用効果を見るに、発育阻止を規準とした時に拮抗現象が認められない場合でも殺菌効果を規準とすると拮抗現象が認められることがある。

拮抗現象は Pc が有効濃度以上の場合には CT の濃度が増加する程、Pc の効果は抑制を受け又、Pc の最少有効濃度附近で有効濃度以下の CT と組合せる時にも Pc が抑制されることがある。Pc と CT 両者の最少発育阻止濃度附近の組合せでは小範囲ではあるが協合作用を認める部分がある。

これ等の試験管内実験で認められた関係は移植菌量、使用菌株その他の条件によつて認め難くなることもある。

動物実験に於て、肺炎球菌マウス感染症に対する Pc の救助効果は、有効量以下の CT の添加により一定範囲内で抑制を受ける。

この拮抗現象は各薬剤の 1 回投与実験に於ても、3 回投与実験に際しても認められた。

予め致死量以下の Isotope Co<sup>60</sup> の全身照射を行い、生体の自然抵抗性を低下せしめたマウスに於ても、拮抗現象は特に増強された様には認められなかつた。

拮抗現象成立に関して免疫血清の一定量以上を加えることにより拮抗現象は殆ど完全に打ち消されることが認められたが、これは Isotope Co<sup>60</sup> 照射マウスに於ても同様に打ち消されることが認められた。

稿を終えるに当り、終始御懇切なる御指導、御校閲を賜つた牛場教授、中村教室、佐々木助教に深甚の謝意を表す。

#### 文 献

- 1) AHERN, J. J. & KIRBY, W. M. M.: Arch. Int. Med. 91 (2) 197~203, 1953.
- 3) AHERN, J. J., BURNELL, J. M. & KIRBY, W. M. M.: PSEBM. 79 (4) 568~571, 1952.
- 4) ARMSTRONG, C. W. J. & LARNER, A. E.: J. Lab. Clin. Med. 37, 584~592, 1951.
- 5) BACHMAN, M. C.: J. Clin. Invest. 28, 864~866, 1949.
- 7) BARTELL, E.: J. Inf. Dis. 90 (3) 1952.
- 9) BIGGER, J. W.: Lancet 2, 46~57, 1950.
- 11) CATES, J. E., CHRISTIE, R. V. & GARROD, L. P.: Brit. Med. J. 1, 653~656, 1951.
- 12) COLEMAN, V. R., GUNNISON, J. B. & JAWETZ, E.: PSEBM. 83, 668~670, 1953.
- 14) EAGLE, H. & FLEISHMAN, R.: PSEBM. 68, 415, 1948.
- 15) FOLEY, E. J. & LEE, S. W.: J. Immunol. 58, 203, 1948.
- 16) GARROD, L. P.: Brit. Med. J. 4817, 953~957, 1953.

- 17) GUNNISON, J. B., COLEMAN, V. R. & JAWETZ, E.: PSEBM. 75, 549~552, 1950.
- 18) GUNNISON, J. B., JAWETZ, E. & COLEMAN, V. R.: J. Lab. Clin. Med. 36, 900~911, 1950.
- 19) GUNNISON, J. B., SPECK, R. S., JAWETZ, E. & BRUFF, J. A.: Ant. Chem. 1, 259~266, 1951.
- 20) GUNNISON, J. B. T., SHEVKY, M. C., BRUFF, J. A., COLEMAN, V. R. & JAWETZ, E.: J. Bact. 66, 150~158, 1953.
- 21) HEILMAN, F. R.: Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 24, 133, 1949.
- 22) HERRELL, W. E. & BARBER, T. E.: J. A. M. A. 144, 519, 1950.
- 23) HUNTER, T. H.: J. A. M. A. 144 (7) 524, 1950.
- 24) JACKSON, G. G., LEPPER, M. H., SETO, J. & DOWLING, F.: Am. J. Med. Sci. 225, 525~534, 1953.
- 25) JAWETZ, E., GUNNISON, J. B. & COLEMAN, V. R.: Science 111, 254, 1950.
- 26) JAWETZ, E. & SPECK, R. S.: PSEBM. 74, 93~96, 1950.
- 27) JAWETZ, E., GUNNISON, J. B. & SPECK, R. S.: Am. J. Med. Sci. 222, 404~412, 1951.
- 28) JAWETZ, E., GUNNISON, J. B., SPECK, R. S. & COLEMAN, V. R.: Arch. Int. Med. 87, 349~359, 1951.
- 29) JAWETZ, E., GUNNISON, J. B. & SPECK, R. S.: New. Engl. J. Med. 245, 966~968, 1951.
- 30) JAWETZ, E., GUNNISON, J. B., BRUFF, J. B. & COLEMAN, V. R.: J. Bact. 64, 29~39, 1952.
- 31) JAWETZ, E. & GUNNISON, J. B.: J. A. M. A. 150, 693~695, 1952.
- 32) JAWETZ, E. & GUNNISON, J. B.: Ant. Chem. 2, 243~248, 1952.
- 33) JAWETZ, E.: Arch. Int. Med. 90, 301~309, 1952.
- 34) JOHNSON, B. A. & MELENEY, F. L.: Ann. New York Acad. Sci. 53, 42, 1950.
- 35) KLEIN, M. & KIMMELMAN, L. J.: J. Bact. 54, 363, 1947.
- 37) LAMENSANS, A. BOUYER & VILLEMEN, P.: C. R. Acad. Sci. (Paris) 234, 766~768, 1952.
- 38) LANKFORD, C. E. & LACY, H.: Texas Reports Biol. & Med. 7, 111~124, 1949.
- 39) LEPPER, M. H. & DOWLING, H. F.: Arch. Int. Med. 88, 489~494, 1951.
- 40) LEPPER, M. H., JACKSON, G. G. & DOWLING, H. F.: J. Lab. Clin. Med. 40, 820~821, 1952.
- 42) LEPPER, M. H., DOWLING, H. F., WERHLE, P. F., BLATT, N. H., SPIES, H. W. & BROWN, M.: J. Lab. Clin. Med. 40, 891, 1952.
- 43) LEPPER, M. H., JACKSON, G. G., DOWLING, H. F. & SETO, J.: Am. J. Med. Sci. 225, 648, 1953.
- 44) MAGILL, G. B. & KILLOUGH, J. H.: Arch. Med. 91, 204, 1953.
- 45) MILES, C. P., COLEMAN, V. R., GUNNISON, J. B. & JAWETZ, E.: PSEBM. 78, 738~741, 1951.
- 46) NICHOLS, A. C.: PSEBM. 69, 477, 1948.
- 47) POWELL, H. M., CUBERTSON, C. G., BONIECE, W. S., STREIGHTOFF, F., BAKER, L. A. & METCALF, H. B.: Ant. Chem. 3, 701~708, 1953.
- 49) ROBBINS, W. C.: J. Clin. Invest. 28, 806, 1953.
- 50) ROBBINS, W. C. & TOMPSETT, R.: J. Clin. Invest. 28, 1043, 1949.
- 51) ROBBINS, W. C. & TOMPSETT, R.: Am. J. Med. 10, 278~299, 1951.
- 52) ROMANSKY, M. J., FUSILO, M. & LEVY, M.: Am. J. Med. 10, 237, 1951.
- 53) SOUS, H.: Z. f. h. u. Infekt. Krrh. 137, 28~34, 1953.
- 54) SPECK, R. S., JAWETZ, E. & GUNNISON, J. B.: Arch. Int. Med. 88, 168~174, 1951.
- 55) SPECK, R. S., JAWETZ, E.: Am. J. Med. Sci. 223, 280, 1952.
- 56) SOPLIE, S.: J. Lab. Clin. Med. 36, 183~191, 1950.
- 57) SPIES, H. W., DOWLING, H. F., LEPPER, M. H., WOLFE, C. K. & CALDWELL, R.: Arch. Int. Med. 87, 66~78, 1951.
- 58) WALKER, S. H.: Ant. Chem. 3, 677~680, 1953.
- 59) WELCH: Antibiotic Therapy
- 60) 長谷川, 浅野, 星野, 斎藤, 川村, 海渡: 最新医学, 8 (5) 613~619, 昭 28.
- 62) 石山: 日本臨床, 10, 637~643, 昭 27.
- 63) 石山: 日本医師会雑誌, 30, 513, 昭 28.
- 64) 石山: 日本医事新報, 1533 号, 35, 1953.
- 65) 草間: J. Antibiotics, 5 (12) 643, 1952.
- 66) 菊池: 日本衛生学雑誌, 7 (2) 124~139, 昭 27.
- 67) 小林: 京大結核研究所紀要, 2 (1) 52, 昭 28.
- 68) " : J. Antibiotics 7 (4) 118, 1954.
- 69) " : " 8 (2) 48, 1955.
- 70) " : " 8 (3) 82, 1955.
- 71) " : " 8 (3) 85, 1955.
- 72) " : " 8 (4) 135, 1955.
- 73) " : " 8 (6) 237, 1955.
- 74) " : " 8 (6) 240, 1955.
- 75) " : " 8 (7) 283, 1955.
- 76) " : " 8 (7) 286, 1956.
- 77) 小林, 元村, 小林, 高谷, 金子: J. Antibiotics 8 (3) 79, 1955.
- 78) 小林, 元村, 小林, 高谷, 金子: Chemotherapy 3 (2) 33, 1955.
- 79) 御簾納, 小諸: Chemotherapy 1 (2) 66, 1953.
- 80) 宮原: J. Antibiotics 6 (6) 298~301, 昭 28.
- 81) の 1 " 日本細菌学雑誌, 9 (8) 596, 昭 29.
- 81) の 2 " " 11 (1) 17, 昭 31.
- 82) 中沢, 中山, 竹上, 三宅: 京都府立医大雑誌 52 (2) 280~286, 昭 27.

- 83) 中渡瀬 J. Antibiotics 6 (2) 83~85, 28.  
 84) " : " 7 (9) 333, 昭 29.  
 85) " : " 7 (9) 339, 昭 29.  
 86) " : " 6 (7) 363, 昭 28.  
 87) 西村, 下平 : " 7 (1) 18, 1954.  
 88) 沼田, 富谷 : 診療, 6 (12) 968~971, 昭 28.  
 89) 中村, 木村 : 小児科臨床, 6 (1) 1, 昭 28.  
 90) 海渡 : J. Antibiotics 6 (1) 50, 1953.  
 91)の1 佐々木 J. Antibiotics 3, 475, 1950.  
 91)の2 西尾 慶応医学, 28 (8) 361, 昭 26.  
 91)の3 西尾 : " 29 (2) 100, 昭 27.  
 91)の4 牛場, 佐々木 臨床医学, 34, 5, 1949.  
 92) ADLER, F. L. & SCHECKMEISTER, J. L. : PSEBM. 80, 660~664, 1952.  
 93) GOWEN, J. W. & ZELLE, M. R. . J. Inf. Dis. 77, 85~91, 1945.  
 94) GOLDON, L. E., MILLER, C. P., RUM, L. D. & HAHNE, H. J. : J. Exp. Med. 102 (4) 413~424, 1955.  
 95) HAMOND, C. W., MILLER, C. P., RUM, L. D., & COOPER, D. B. : J. Exp. Med. 102 (4) 403~412, 1955.  
 96) KAPLAN, H. S., SPECK, R. S. & GAWETZ, E. . J. Lab. Clin. Med. 40, 682~691, 1952.  
 97) MARSTON, R. Q., GONSHERY, L., ALDERMAN, I. M. & SMITH, W. W. . Am. J. Physiol. 172 365~371, 1953.  
 98) MARCUS, S., DONALDSON, D. M. & ESPLIN, D. W. : J. Immunol. 74 (6) 494~497, 1955.  
 99) MARCUS, S. & DONALDSON, D. M. : PSEBM. 83, 184~187, 1953.  
 100) SILVERMAN, M. S., CHIN, P. H., GREENMAN, V. & YOUNG, J. C. . J. Inf. Dis. 94, 47, 1954.  
 101) SCHECKMEISTER, I. L. & BOND, V. P. : PSEBM. 77, 77~80, 1951.  
 102) SCHECKMEISTER, I. L., PAULISSEN, L. J. & FISHMAN, M. : PSEBM. 83, 205~209, 1953.  
 103) 牛場, 佐々木, 湯本, 大野, 北里 日本細菌学雑誌, 9 1069, 1954.  
 104) HALE, W. M. & STOMER, R. D. Radiation Res. 1 (5) 459~467, 1954.  
 105) SCHWAB, L. : J. Exp. Med. 91, 505~526, 1950.  
 106) MAURER, P. H., DIXON, F. J. & TALMAGE, D. W. : PSEBM. 83, 163~166, 1953.