

新抗生物質テトラサイクリン塩基・オレアンドマイシンカプセル (Sigmamycin) に関する研究

中 沢 昭 三

東大伝染病研究所, 京都薬科大学

久 野 優・岸 紀 江

京都薬科大学微生物学教室

(昭和 34 年 2 月 21 日受付)

本論文の要旨は昭和 33 年 3 月第 109 回日本抗生物質学術協議会研究会及び第 32 回関西支部研究会, 昭和 33 年 7 月第 111 回研究会並びに昭和 33 年 11 月第 6 回日本化学療法学会近畿支部総会の“化学療法併用のシンポジウム”に於て発表した。

緒 言

新抗生物質テトラサイクリン塩基・オレアンドマイシンカプセル (Sigmamycin) は Chas. Pfizer の研究陣によつて完成されたもので, Tetracycline 2 と Oleandomycin 1 の比で配合せられた, 新しい型の抗生物質配合剤で, その特徴は広い範囲に亘つて著明な相乗的な, 併用効果を有している事にあると言われている。さて抗生物質の併用療法を行なう場合, その理論的な根拠としては, 次の様な場合が考えられる。

- (1) 抗菌スペクトラムの拡大
- (2) 併用剤のうちの一方の抗生物質に耐性化せる場合にも有効
- (3) 併用による抗菌力の相乗的増強の期待
- (4) 耐性獲得の防止
- (5) 副作用の軽減

今回私共は Sigmamycin がこれらの諸点について, どの程度の併用効果をあげる事が出来るか, 各方面より検討中であるが, 現在迄に得た成績について報告する。

I. 併用に依る抗菌スペクトラムの拡大

常法の Dilution method により, 各種のグラム陽性菌群並びにグラム陰性菌群, 更に *in vitro* に於て作つた人工耐性菌及び患者より分離した *in vivo* の自然耐性菌に対して Tetracycline (TC), Oleandomycin (OM), Sigmamycin (SiM), 3 者の抗菌スペクトラム (抗菌像), 抗菌力を同一の条件の下に比較検討した。その結果 (第 1 表), SiM は, TC の示す抗菌スペクトラムの場合よりも更に拡大 (TC 耐性ブドウ球菌群に対しても有効), 又各種細菌群に対する抗菌力の相乗的な増強作用は, この方法によつてはあまり著明な成績は得られず, 相加的な併用効果の場合が多かつた。但し *C. diphtheriae* の場合に於ては明らかな相乗的効果が認められている。

II. 試験管内抗菌作用に於ける併用効果

a) 細菌の発育曲線に及ぼす影響

(i) 病原性ブドウ球菌の発育曲線 (Growth Curve)

第 1 表 抗菌スペクトラム

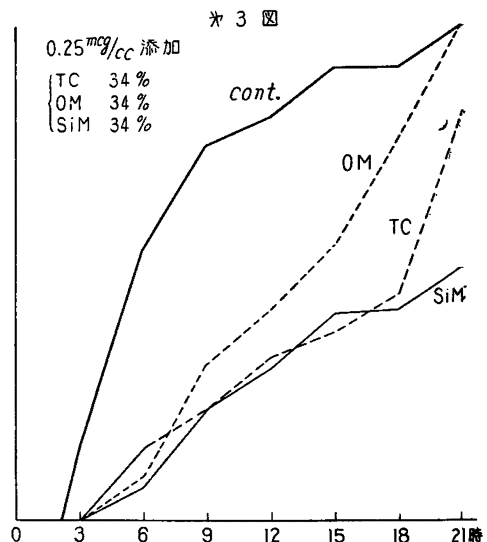
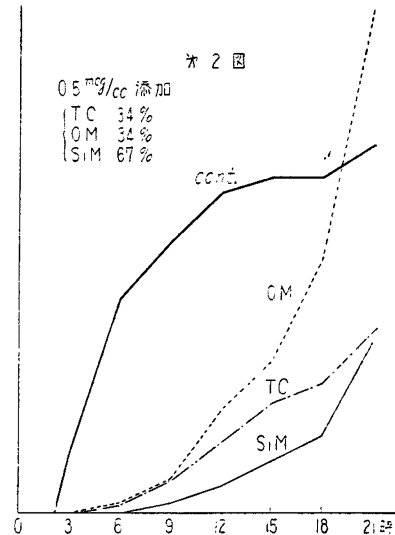
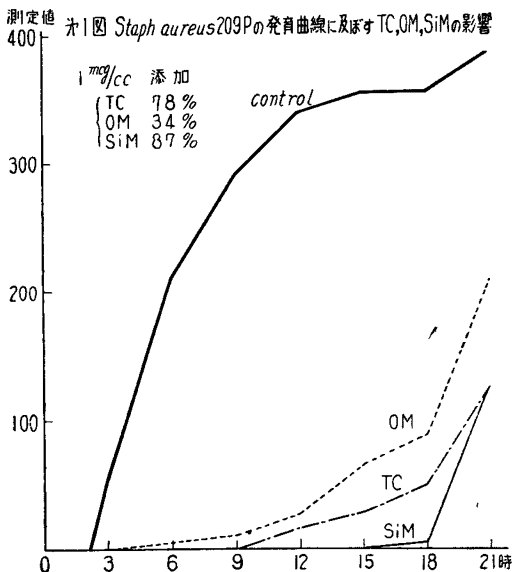
菌 種	薬 剤	TC	OM	SiM
		mcg/cc	mcg/cc	mcg/cc
Gram (+)				
<i>Staph. aur.</i> 209P		0.195 ↑	0.39 ↑	0.195 ↑
<i>alb.</i>		0.195	0.39 ↓	0.195
<i>cit.</i>		1.56	0.195 ↓	0.195
<i>in vitro</i>				
EM-R <i>Staph. aur.</i>		0.195	125	0.75
OM-R "		1.56 ↓	>1,000	6.25
TC-R "		125	0.195 ↑	0.195
<i>in vivo</i>				
TC-R "		800	0.39	0.75
<i>Strept. pyog.</i>		0.195 ↑	0.39	0.195
<i>B. subtilis</i>		0.195	0.195	0.195
<i>B. anthracis</i>		0.195	0.39	0.195
<i>D. pneum.</i> III		0.195	0.195	0.195
<i>C. diphth.</i>		1.56	1.56	0.78
Gram (-)				
<i>N. gono</i>		1.56	3.12	1.56
<i>N. mening.</i>		1.56	1.56 ↓	1.56
<i>E. coli</i>		1.56	>100	1.56
<i>Sal. typhi</i>		0.78	>100	0.78
<i>Sal. paratyphi</i> A		0.78	>100	0.78
" B		0.78	>100	0.78
<i>Sh. flexneri</i> 2 a		1.56 ↓	>100	1.56 ↓
<i>in vivo</i>				
TC-R "		100	>100	100
<i>Sh. sonnei</i>		0.78 ↑	>100	0.78 ↑
<i>Sal. enteri.</i>		0.78 ↓	>100	0.78 ↓
<i>B. proteus.</i>		>100	>100	>100
<i>Ps. aerug.</i>		>100	>100	>100
<i>K. pneumo.</i>		>100	>100	>100
真 菌				
<i>Candida alb.</i>		100	>100	100

に及ぼす TC, OM, SiM の影響 (第1図～第3図)

光電光度計 (日立製) を使用し *Staphylococcus aureus* 209 P 株の正常発育曲線に及ぼす、これ等 3 者の同一条件における各濃度の添加による影響を調べてみた。この場合 log phase (誘導期) の延長を田宮, 柳田, 鈴木氏等による誘導期阻害度 $HA=1-T/TG$ (但し T 及び TG は対照及び薬剤添加の際の誘導期の時間) であらわしてみた。対照の正常発育曲線は図の如く lag phase は 2 時間頃迄で、次で logarithmic phase (対数期) に入り、12 時間頃より Stationary phase (静止期) に近づく様であった。これに対し TC を 1 mcg/cc の割合に菌の接種後直ちに添加した場合、第 1 図の如く lag phase は 9 時間迄延長され、log phase も非常に抑制されながら徐々に発育を始めて行く様で log phase の阻害度は 78% である。OM 1 mcg/cc 添加の場合に於ては TC の場合よりは効果が悪く log phase は対照よりも少し延長したのみで 3 時間より log phase の強い影響を受けながら徐々に発育を開始しているのがみられる。Lag phase の阻害度は 34% である。これら前 2 者に対して SiM 同濃度添加の場合は 15 時間迄延長され、非常に著明な lag phase の延長が認められ、その阻害度は 87% で明らかな相乗的併用効果がこれにより実証された。添加濃度が 0.5 mcg/cc (第 2 図), 0.25 mcg/cc (第 3 図) と減ずるに従つて log phase の延長は弱まるが、SiM の相乗的な効果は明らかに認められている。

(ii) 溶血性連鎖球菌の発育曲線 (Growth curve) に及ぼす TC, OM, SiM の影響

Streptococcus hemolyticus T₁ 株を使用し、同様に 0.5



mcg/cc 添加の場合を例にとると、TC に於ては 12 時間迄 lag phase の延長があり、阻害度は 83%、OM に於ては 15 時間迄延長、阻害度 87% である。これに対し SiM は完全な lag phase の延長 (阻害度 100%) となり、その併用効果が著明な相乗的效果であることが明らかとなった。この場合、ブドウ球菌の場合と異り、TC の効果が OM よりも劣っているのは次の肺炎双球菌の場合と同様で、これは後述する如く、培地中の血清の影響により TC の抗菌力が減弱した為と思われる。

(iii) 肺炎双球菌の発育曲線 (Growth curve) に及ぼす TC, OM, SiM の影響

Diplococcus pneumoniae III 型を使用し 0.25 mcg/cc に添加の場合を例にとると、lag phase の阻害度は TC

78%, OM 83%, SiM 87% となり前者同様 SiM の相乗的效果を認めている。

以上の結果, SiM は特定の細菌のみでなく, 種々の細菌群に対しても同様強い抗菌力の相乗的效果を示すものと思われる。

b) 殺菌力の比較 (第2表)

消毒剤の殺菌力を求める石炭酸係数 (Phenol coefficient) 測定法を応用して, *St. aureus* 209 P に対する殺

第2表 OM, TC, SiM の殺菌作用の比較
St. aureus 209 P

抗生物質 時間(分) 希釈倍数	TC				OM				SiM			
	2.5	5	10	15	2.5	5	10	15	2.5	5	10	15
1,000mcg/cc	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
500mcg/cc	±	±	±	±	+	+	+	+	±	—	—	—
100mcg/cc	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

菌力を比較してみた。即ち, 同じ時間条件で細菌を殺す濃度を求めたものであるが, その成績をみると 1,000 mcg/cc に於ては TC, OM, SiM いずれも 2.5 分で全て死滅殺菌されて居り, 同一成績であるが 500 mcg/cc の濃度に於ては, TC では 2.5 分, 5 分, 10 分, 15 分いずれも弱いながら発育を認めているが, OM に於ては各時間共全く無効で完全な発育を示した。これ等前2者に対し SiM は 2.5 分では弱いながら発育を認めたが, 5 分, 10 分, 15 分では, 完全に殺滅効果が得られ, 殺菌力の上から検討しても, SiM の著明な相乗的效果を観察する事が出来た。

c) 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

(i) 血清の影響 (第3表)

St. aureus 209 P に対する抗菌力を調べる場合, 培地のブイヨンの中に各種濃度の血清を含有させて, その抗菌力に及ぼす影響を調べてみた。非常に面白い結果が得られ, 即ち TC に於ては血清濃度が 2.5%, 5%, 10%, 25%, 50% と増加するに従つて抗菌力は 1/2, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 と順次著明に減少し, これに反し OM に於ては血清濃度は 50% 含有されても, 血清を含まない場合と同一の抗菌力を示し, 血清によつては, ほとんど抗菌力に影響を受けない事が明らかである。これ等前2者に対し SiM になると, TC に比し明らかに血清の影響は少く, 25~50% になつて始めて 1/2 に抗菌力が半減するのみであつた。これは SiM の中に含まれている OM の抗菌力と TC, OM の併用効果による相乗的抗菌力の現われだと思ふ。

(ii) pH の影響 (第4表)

今度はブイヨンの pH を 5, 6, 7, 8, 9 と変化せしめ

第3表 血清の抗菌力に及ぼす影響

	血清濃度	感受性
TC	50%	5.00 mcg/cc
	25	2.50
	10	1.25
	5	0.625
	2.5	0.625
	対 照	0.3125
OM	50%	0.156 mcg/cc
	25	0.156
	10	0.156
	5	0.156
	2.5	0.156
	対 照	0.156
SiM	50%	0.625 mcg/cc
	25	0.625
	10	0.3125
	5	0.3125
	2.5	0.3125
	対 照	0.3125

第4表 培地 pH の抗菌力に及ぼす影響

	培地 pH	感受性
TC	5	0.1560 mcg/cc
	6	0.1560
	7	0.3125
	8	0.3125
	9	0.3125
OM	5	0.6250 mcg/cc
	6	0.6250
	7	0.3125
	8	0.3125
	9	0.1560
SiM	5	0.078 mcg/cc
	6	0.078
	7	0.078
	8	0.078
	9	0.078

て抗菌力に如何なる影響が表われるか調べてみた。TC に於ては pH が 5~6 の酸性側では pH 7~9 のアルカリ性側よりも抗菌力が増強され, OM の場合は逆に pH 5~6 の酸性側よりは pH 7, 8, 9 とアルカリ性側に傾くに従い, 抗菌力は著明に増強されている。これ等前2者に対し SiM になると pH が 5~9 の間, 全く抗菌力に影響なく不動であつた事は, 血清の場合と同様興味深い。

感染は 100 LD₅₀ i. p. 注射，治療は感染 2 時間，8 時間後 i. p. 注射，死亡マウス臓器の逆培養は何れも陽性

St. hemolyticus T₁ 株を使用し、その 100 LD₅₀ を、純系マウス（体重 17 g 内外）の腹腔内に感染させ、その後 2 時間目及び 8 時間目に TC, OM, SiM 各々 1 mg, 0.5 mg の 2 群を腹腔内に投与し以後 10 日間観察し斃死せるマウスについては、各臓器の逆培養を行ない感染菌を証明した。その結果は第 6 表に示す如くである。即ち、対照群は 1~2 日の間に全群感染したが、TC, SiM OM, いずれの投与群共全部生存し、3 者間に差を見出す事は出来なかつた。

次に 3 者間の差異を見つける為に今度は感染は同様に 100 LD₅₀ を腹腔内に注射し、治療は感染後 2 時間目と 8 時間後及び 24 時間後の各々に各 0.5 mg, 0.25 mg を静脈内に投与した。その成績は第 7 表の如く、対照群は 1~2 日に全部感染したが、これに対し 0.5 mg 投与群に於ては、各抗生物質いずれも全部生存し、比較は出来なかつたが、0.25 mg 投与群に於ては、OM の場合約 1~5 日間の延命効果が見られたのみで、全マウスは感染死亡した。TC 群に於ては、1 匹が 2 日程の延命で死亡した外、他のマウスは完全に生存し、そのマウスの屠殺逆培養の結果も陰性であつた。これに対し SiM の場合は、全マウス 3 日間の延命効果が認められたのみで、この実験に於ては、試験管内に於て認められた様な著明な併用効果はみられなかつた。そこで私共は臨床的な治療法に最も近い経口投与によつてこれ等の関係を追求してみた。即ち、同様に 100 LD₅₀ を腹腔内に感染し、次で 1 時間、

5 時間後の 2 回に亘つて各抗生物質を計 1 mg, 0.5 mg, 0.25 mg をマウス経口ゾンデで投与し、以後 8 日間観察を行なつた。その成績は第 8 表に示される如くで、各抗生物質の各投与群共に同一の生存率を示し、これ等 3 者間に著明な差異を認めることが出来ず、この場合の SiM の併用効果は相加平均的な成績であつた。

b) 肺炎双球菌感染マウスに於ける実験

Di. pneumoniae III 型菌を使用し、その 100 LD₅₀ を腹腔内に注射し、2 時間、8 時間内に同じく腹腔内に各抗生物質を投与、以後 10 日間観察した。その結果、第 9 表に示す如く、各々 1 mg 投与群及び 0.5 mg 投与群共に TC に於ては約 2~5 日の延命効果、OM に於ては対照群に比し約 1 日の延命効果、SiM にあつては約 1~2 日の延命効果を示すのみで、全マウスは死亡したが、この成績からみると SiM の併用効果は認められない。次に同様に感染を行ない 2 時間後、4 時間後、次で 24 時間後、静脈内投与により行なつたが、その成績は第 10 表に示す如く、やはり TC 群が 2~5 日の延命、OM は 1~2 日の延命効果、SiM においては 2~3 日の延命で TC 単独治療群の方が SiM の場合よりも効果的であつた。

以上の溶血性連鎖球菌、肺炎双球菌以外にブドウ球菌についても更に検討を行なつてゐるが、現在迄得たこれ等の成績から考按すると、*in vitro* の場合と異り、動物実験に於いては菌、対、薬剤の因子の外に、血中、尿中、

第 7 表 *S. hemolyticus* に対する感染防禦実験（その 2）

抗生物質	投与量	感染死亡する迄の日数												生存率	
		↓	2	8	1日後	2	3	4	5	6	7	8	9		10
OM	2.8 24 時間 各 0.5mg i. v	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4/4
	0.25 mg i. v	○	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1~5日の 延命効果
TC	0.5 mg i. v	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4/4
	0.25 mg i. v	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	3/4
SiM	0.5 mg i. v	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4/4
	0.25 mg i. v	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	約3日の 延命効果
対 照 群		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

感染は 100 LD₅₀ i. p. 注射、治療は感染 2 時間、8 時間後 i. v. 注射

第 8 表 経口投与実験 (その3)

薬 劑	投 与 量	感 染 死 する 迄 の 日 数										生 存 率	
		ip ↓	1 ↓	5 ↓	1 ↓	2	3	4	5	6	7		8
Oleandomycin OM	計 1 mg	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	3/6 1～4日の延命 2/6 0
	0.5 mg	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	
	0.25 mg	○○○	○○○	●●●									
Tetracycline TC	計 1 mg	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	3/6 2～3日の延命 2/6 0
	0.5 mg	○○○	○○○	●●●	○○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○	○○	
	0.25 mg	○○○	○○○	●●●	●●○	●							
Sigmamycin SiM	計 1 mg	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	3/6 2～4日の延命 2/6 0
	0.5 mg	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	○○○	
	0.25 mg	○○○	○○○	●●●	●●●								
Control	無 処 置	○○○	●●●										0

感染は 100 LD₅₀ i. d. D, ED₅₀=58.8 mg/kg第 9 表 *D. pneumoniae* III 型に対する感染防禦実験 (その1)

抗 生 物 質	投 与 量	感 染 死 する 迄 の 日 数												生 存 率
		2 ↓	8 ↓	1 日後 ↓	2 ↓	3 ↓	4 ↓	5 ↓	6 ↓	7 ↓	8 ↓	9 ↓	10 ↓	
Oleandomycin OM	2.8 時間 各 1mgip	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0% 対照群に 比し約1 日の延命 効果あり
	0.5mgip	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Tetracycline TC	1mgip	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0% 約2~5日 の延命効 果
	0.5mgip	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Sigmamycin SiM	1mgip	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0% 約1~2日 の延命効 果
	0.5mgip	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
対 照 群		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	0%

感染は 100 LD₅₀ i. p. 注射

第 10 表 *D. pneumoniae* III 型に対する感染防禦実験 (その 2)

抗 生 物 質	投 与 量	感 染 死 す る 迄 の 日 数												生存率
		2	4	1日後	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
OM	2.8 24時間 各 0.5 mg iv	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	● ● ● ○	● ○							0% 1~2 日 延命効果
TC	0.5 mg iv	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	● ● ○ ○				0% 2~5 日 延命効果
SiM	0.5 mg iv	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○	● ● ● ○	● ● ○ ○						0% 2~3 日 延命効果
対 照 群		○ ○ ○ ○	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○	● ○ ○ ○									0%

臓器内における吸収、排泄の問題、即ち吸収された SiM が、はたしていつまでも *in vitro* 実験の如く 2:1 の比で存在するかが問題である。或は生体の防禦反応の関係その他種々な因子が加わつて、抗菌力の上に大きな変化が現われて来るのは当然であり、併用の効果の判定は非常にむづかしく、臨床的な治療効果については更に困難を伴つて来るものと思われる。

IV. 耐性獲得に対する併用効果

a) ブドウ球菌の耐性獲得に及ぼす併用効果

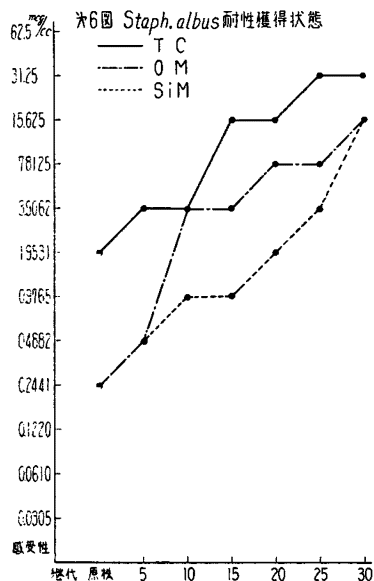
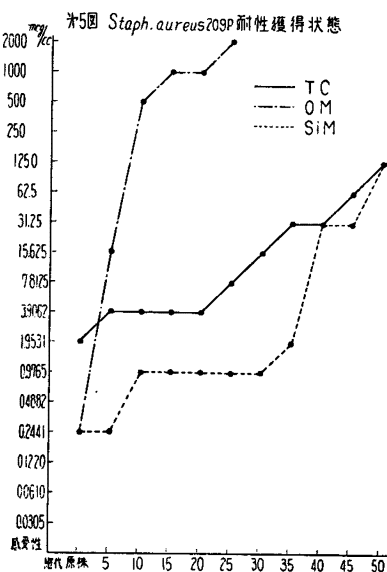
(i) *St. aureus* 209 P の耐性獲得について

常法の Dilution method を繰り返す事により TC, OM, SiM 3 者間の耐性獲得状態を調べてみた。その成

績は第 5 図に示される如くで、OM の耐性上昇は非常に速かで、5 代継代する事により既に原株の 65 倍達し、10 代に於ては約 2,000 倍の耐性を得てしまった。これに反し TC においては既に多くの文献により報告されている如く、耐性の上昇は極めて緩慢で、25 代継代する事により約 4 倍の耐性を得たのにすぎない。SiM の場合においては TC に非常に近い耐性上昇を示したが、TC 単独よりも更に耐性獲得が抑制せられる様な結果は得られなかつた。

(ii) *St. albus* の耐性獲得について

同様に病原性のブドウ球菌たる本菌について耐性獲得状態を調べてみた。その成績は第 6 図に示される如くで



ある。即ち, *St. aureus* の場合に較べて OM の耐性獲得はやや急激ではないが前菌同様その耐性獲得は早く 10 代において原株の 16 倍, 20 代において 32 倍となり, これに反し TC, SiM はほとんど同様上昇を示した。この場合においても SiM は TC 単独の場合よりも更に耐性獲得が抑制されると言う結果にはならなかつた。

(iii) *St. citreus* の耐性獲得について

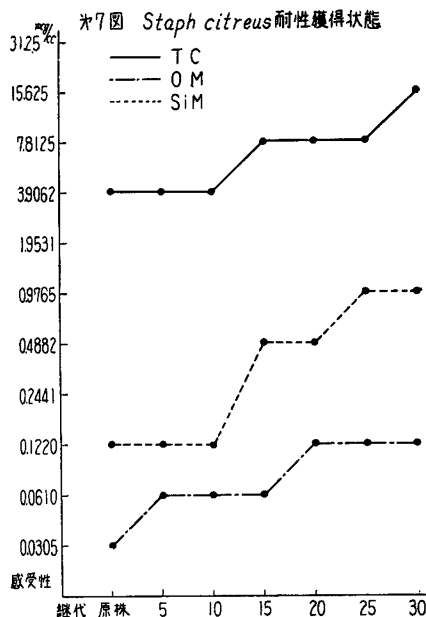
同様に非病原性のブドウ球菌と言われている *St. citreus* について実験を行なつた。その成績は第 7 図に示される如くで、本菌は前 2 者に比して、非常に耐性の獲得し難い菌で、この TC, OM, SiM 間に著明な差異を認める事が出来なかつた。

以上の 3 種のブドウ球菌の結果から、病原性ブドウ球菌に対する耐性獲得は OM が最も著明で TC, SiM では両者ほとんど同様、耐性獲得は極めて緩慢であつた。非病原性のブドウ球菌 *St. citreus* はこれ等の抗生物質に対して非常に耐性を獲得し難い事が明かにされた。

b) 交叉耐性

上記の如くして得られた TC, OM, SiM の *in vitro* 最終耐性菌について、これら 3 者間の交互の交叉耐性 (Cross resistance) について更にこれ等 3 者以外の抗生物質, Erythromycin (EM), Leucomycin (LM), Novobiocin (Novo) との交叉, 更にこれ等抗生物質耐性菌との関係についても検討を行なつた。その結果は第 8 図に示される如くである。特に興味ある事は TC 耐性菌に対して OM, SiM 共に TC 原株と同様に抗菌作用を示した事、及び OM 耐性株に対しては TC は OM 原株とほとんど同様に抗菌作用を発揮した。SiM に於ては原株の場合よりはやや抗菌力は弱まるが充分な効果を有している事である。SiM はその内に 2/3 の TC を含有して居り、今 TC 耐性菌に対して考えた場合、ほとんど無効と考えられるのが常識であるが、私共の実験結果から非常に有効であつたのは 1/3 含有されている OM の抗菌力のみでは結論づける事は出来ない。これは明らかに TC, OM 両者の併用による相乗的な抗菌力の増強に他ならないと思われる。

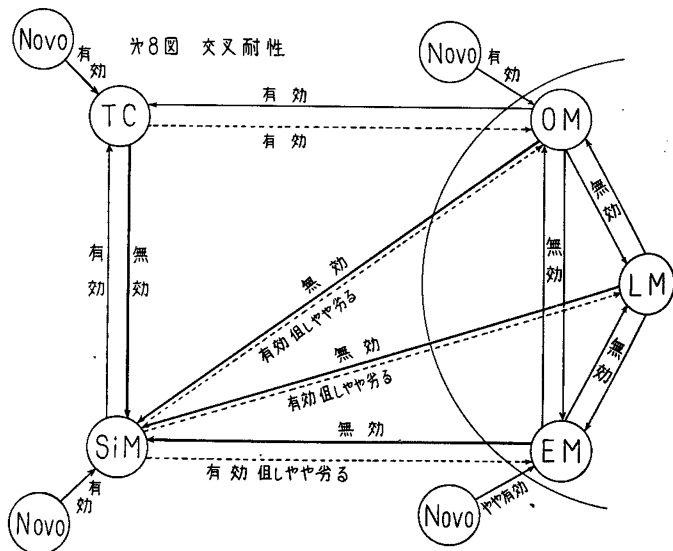
次に将来の問題として非常に重要な事として SiM に対してブドウ球菌が耐性を獲得した場合、この SiM 耐性菌に対しては、最早 TC は全く無効、又 OM 及び OM と同一グループに属する EM, LM 等のエリスロマイシン系抗生物質も、全くこの SiM 耐性菌には無効となつてしまう事で SiM の乱用は他の抗生物質以上にいましめられなければならない問題だと思う。

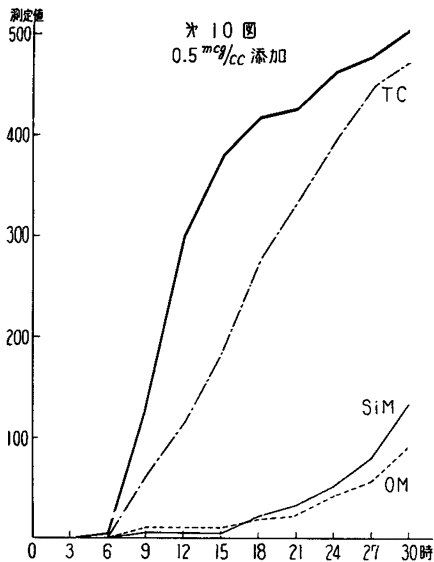
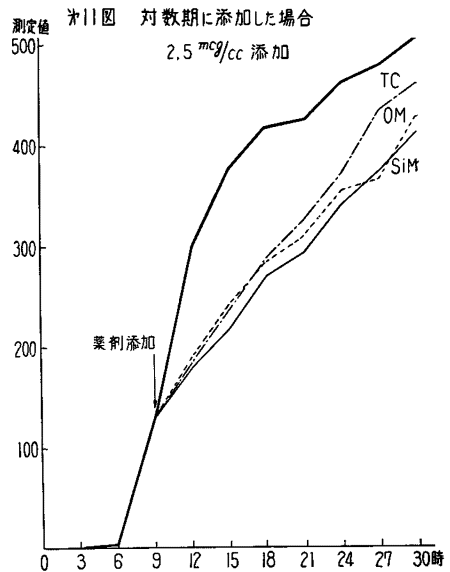
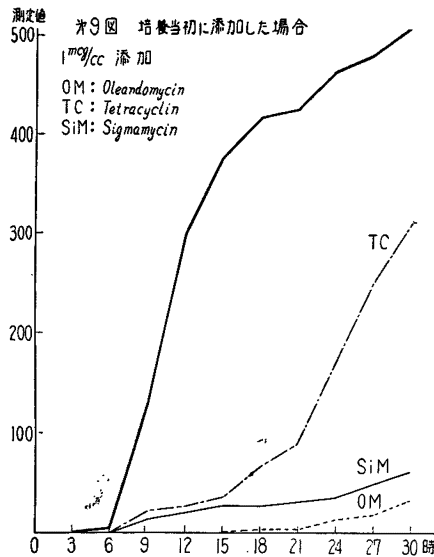


V. 併用剤の内一方の抗生物質に耐性化せる場合に於る併用効果

a) TC 耐性ブドウ球菌に対する SiM の効果

患者から分離した TC 耐性の *St. aureus* について、この發育曲線に及ぼす SiM の効果を OM, TC と比較検討した。その成績は第 9~11 図に示される如くである。即ち、培養の当初に各抗生物質を 1 mcg/cc, 0.5 mcg/cc, 0.25 mcg/cc, 0.125 mcg/cc 添加してその誘導期及び対数期の抑制状態を見ると TC に耐性のブドウ球菌に対して、OM は非常に著明な抑制効果を示して居り、SiM に於ては SiM 中の 2/3 の TC に耐性化して





も 1/3 含有の OM の効果と共に OM+TC に依る併用効果（抗菌力の増強）により充分な抑制作用が認められた。即ち、交叉耐性の項で認めた成績を発育曲線により更に詳細に裏付ける事が出来た。次に薬剤を対数期に添加した場合、その効果はあまり著明ではないが、同様に認める事が出来た。

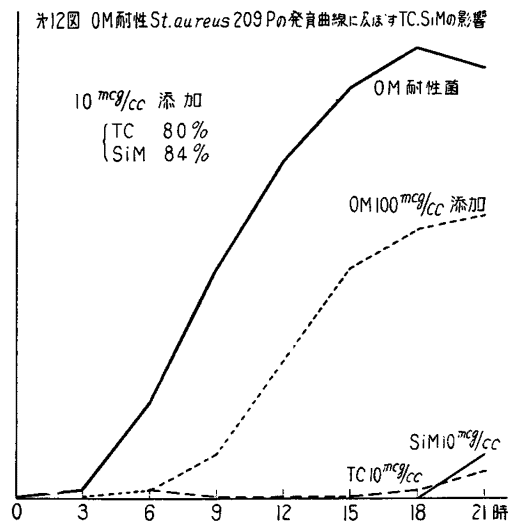
b) OM 耐性ブドウ球菌に対する SiM の効果

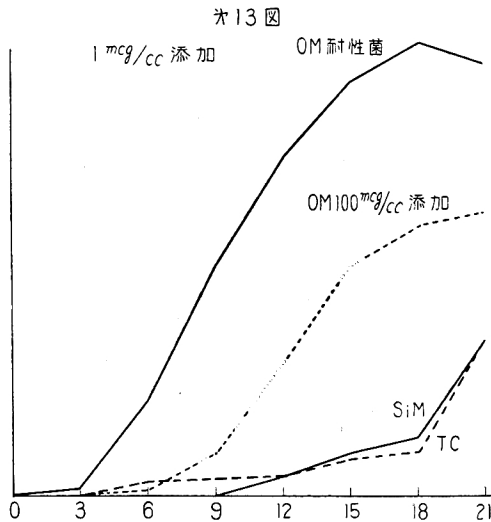
St. aureus 209 P を使用し、OM に対して *in vitro* に於て順次耐性を上昇せしめ OM 耐性のブドウ球菌を作り、これに対する TC, SiM の影響を調べた。今、その成績の 1 例を挙げると第 12~13 図に示される如くである。即ち、TC, SiM 各々 10 mcg/cc, 1 mcg/cc を各

各培養の当初に添加して誘導期、対数期の阻害状況を見ると対照の OM 100 mcg/cc 添加の場合と比較して TC, SiM の著明な阻害作用が認められた。この場合、SiM 中の OM が無効であつても一方の TC と OM+TC の併用効果によつて充分な効果をあげている事が明らかとなった。

VI. マウスに於ける急性毒性の比較

体重 19 g 内外の dd.D 系マウスを使用して、静脈内注射による急性中毒について検討してみた。各投与群のマウスは 6 匹しか使用しなかつたが大体の傾向は見る事が出来た。その成績は OM 群に於て、その LD₅₀ は約 550 mg/kg, TC に於て LD₅₀ は約 165 mg/kg,





SiM に於ては LD_{50} は約 300 mg/kg であった。即ち、TC 単独の場合よりも遙に毒性は減少している事がわかった。これ等の毒性実験よりして、直ちに臨床に於ける安全性を吟味する事は出来ないが、SiM の様な配合剤では、その中の各抗生物質（即ち TC, OM）はそれぞれの単独投与の場合に於ける必要な用量に較べてかなり少ない用量で有効であるので、その安全性は著しく高くなると言う事は或る程度考えられるであろう。

VII. 電子顕微鏡的観察によるブドウ球菌の形態変化に及ぼす Sigamycin の影響

細菌が化学療法剤の作用を受けると菌種とか、薬剤の濃度によつて相異があるが、形態に種々な変化が起ることは、Pc を始め Tetracycline 系の抗生物質、或は CM について沢山の報告がなされている。これ等の報告はいずれも *in vitro* で観察されたものであつて、これ等の形態変化がそのまま *in vivo* に於ても当てはまるかどうかは疑問である。

今回私共は *St. aureus* 209 P 株を使用して、これに対する SiM の発育阻止限界に於ける形態変化を TC 単独の場合、或いは OM 単独の場合に於けるそれと比較してみた。その結果は、SiM, OM, TC 3 者

第 11 表 OM, SiM, TC のマウス急性毒性

薬 剤	OM	SiM	TC
投与量			
10 mg/mice	●●●○○	●●●●●●	●●●●●●
9	○○○○○○	●●●●●●	●●●●●●
8	○○○○○○	●●●●●●	●●●●●●
7	○○○○○○	●●●●●●	●●●●●●
6	○○○○○○	●●●●●●	●●●●●●
5	○○○○○○	○○○○○○	●●●●●●
4	○○○○○○	○○○○○○	●●●●●●
3	○○○○○○	○○○○○○	●●●○○○
2	○○○○○○	○○○○○○	○○○○○○
	$LD_{50} \approx 550 \text{ mg/kg}$	$LD_{50} \approx 300 \text{ mg/kg}$	$LD_{50} \approx 165 \text{ mg/kg}$

i. v. injection mice $\approx 19 \text{ g}$

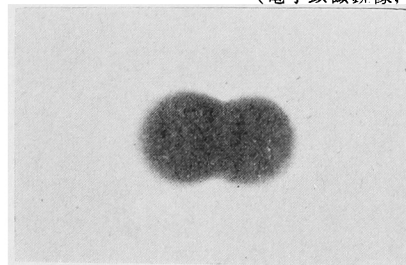
間に明瞭な差異を認める事が出来なかつたが、ここでは SiM の成績を報告する。

即ち、正常なブドウ球菌に対し明らかに膨化膨大、その分裂の状態は多種多様な様相を示した。電子線の透過部と、非透過部の観察から明らかに菌体細胞質内に著明な変化が起きている事は想像される。

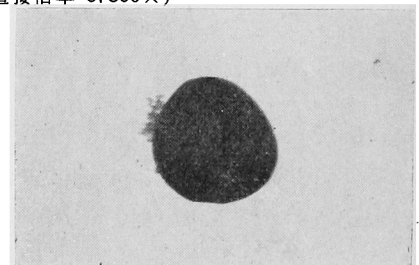
総括並びに考案

混合感染の場合の併用療法は別として、1 種の病原菌による感染の際に、2 剤以上の併用を行なうと、単独使用の場合と較べて、非常に著明な効果を認める場合がある。例えば腸球菌性心内膜炎は Pc だけではほとんど無効であり、又 SM のみによる治療でもその効果は、ほとんどまれである。しかしこれ等 Pc と SM を一緒に投

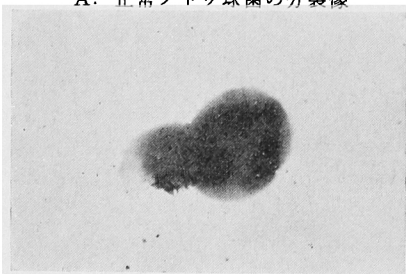
写真 1 Sigamycin によるブドウ球菌の形態変化
(電子顕微鏡像、直接倍率 5,300 $\times$)



A. 正常ブドウ球菌の分裂像



B. SiM の影響による膨化膨大せる変形像



C. SiM の影響による変化せる分裂像



D. SiM の影響による変化せる分裂像

与すると多くの場合、この致命的な感染症は治癒する。この様に Pc と SM、或いは Pc と Sulfa 剤の併用が協同効果を有する事は、臨床的にも明らかに認められた所で、抗生物質の組合わせ如何によつて、協同の効果(相乗、或いは相加の併用効果)或いは拮抗現象が認められている。薬剤同志の併用効果は、菌種、菌株により異り、一概には論じられないが、従来多く引用されているものに JAWETZ 一門の有名な説がある。即ち、化学療法剤を次の2群に分けている。

I. Pc, SM, Bacitracin, Fradiomycin (Neomycin), Polymyxin B

II. CM, Tetracycline 系薬剤, Sulfa 剤, Erythromycin 系抗生剤

第I群抗生剤は殺菌的に、第II群の抗生剤は静菌的に作用し、これ等各群の中の同志の併用或いは、I群とII群の組合わせにより相乗的、或いは相加的、或いは無関心、拮抗と種々の態度を示す事を報告している。その後併用療法に関する研究が進むにつれて次々と出現する新抗生物質を加えて JAWETZ 説の追試、或いは補充が行なわれ、我国では石山により更に新しい説が提出されている。しかしこれ等の実験結果は同じ薬剤の組合わせでも菌種により、又同一の菌種でも、菌株によつて更に静菌的作用を目標として行なつた場合と、殺菌作用を目標として行なつたものとは異なる場合があり、動物実験では使用する動物の種類、攻撃する菌、攻撃方法、薬剤の投与法によつて異なる結果が得られることがある。人体に対する併用効果は、*in vitro* 又は *in vivo* によつて如何に伺いえるかが問題である。

さて、SiM (TC2: OM1) は広範囲に亘る真の相乗の作用を示す事が報告されているが、今回私共はこのSiMについて、細菌学的な各方面より、この併用効果を検討してみた結果、

a) 各種の細菌群に対する *in vitro* の併用効果においては発育曲線の上より、又殺菌力その他の面より著明な抗菌力の相乗的な増強を認めた。

b) これ等の相乗的併用効果に関して現在の処、*in vivo* (動物実験) に於ては未だ確実に認めるまでに至っていないが、相加的な効果は認めており、更に検討を必要とする問題である。

c) 耐性の獲得防止に関しては OM の耐性獲得は SiM によつて抑制されるが、TC の耐性獲得を更に抑制するが如き成績は得られなかつた。

d) 交叉耐性に於て、SiM は TC 系薬剤耐性菌に対しても、EM 系抗生剤耐性菌 (OM 耐性菌も含む) に対しても有効である。しかし SiM に耐性になると、この場合 TC、或いは EM 系抗生剤 (OM も含む)、共に最

早や全く無効となる事は重視すべきである。

e) マウス急性毒性に於ては SiM は TC と OM の中間の位置に位し、現在更に詳細に検討中である。

稿を終るに臨み御懇篤な御指導、御鞭撻を賜つた東京大学伝染病研究所 山本郁夫教授並びに京都府立医科大学微生物学教室 鈴木成美教授、更に研究に協力された京都薬科大学微生物学教室の皆様にも厚く御礼申上げる、

参考文献

- 1) HOBBS, GLADYS; in WELCH, H.: Principles and Practices of Antibiotic Therapy. New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1954, p. 263.
- 2) JAWETZ, E., and GUNNISON, J. B.: J. A. M. A., 150: 693 (Oct. 18) 1952.
- 3) JAWETZ, E., GUNNISON, J. B. and SPECK, R. S. (1951) Studies on antibiotic synergism and antagonism: the interference of aureomycin, chloramphenicol and terramycin with the action of streptomycin. Am. J. Med. Sci., 222, 404.
- 4) JAWETZ, E. (1952): Antibiotic synergism and antagonism. Review of experimental evidence. Arch. Int. Med., 90, 301.
- 5) GUNNISON, J. B., SPECK, R. S., JAWETZ, E. and BRUFF, J. A. (1951): Studies on antibiotic synergism and antagonism. The effect of sulfadiazine on the action of penicillin *in vitro* and *in vivo*. Antibiotics and Chemotherapy, 1, 259.
- 6) GUNNISON, J. B. and JAWETZ, E. (1953 a): Dynamics of antibiotic synergism and antagonism. Symposium "Growth inhibition and chemotherapy" (第6回国際微生物学会記録).
- 7) GUNNISON, J. B., SHEVY, M. C., BRUFF, J. A., COLEMAN, V. R. and JAWETZ, E. (1953 b): Studies on antibiotic synergism and antagonism: the effect *in vitro* of combinations of antibiotics of bacteria of varying resistance to single antibiotics. J. Bact., 66, 150.
- 8) JAWETZ, E.: Antibiotics Annual 1953-54, New York, Medical Encyclopedia Inc., 1953, p. 41.
- 9) WINTON, S. S., and CHESROW, E.: Antibiotics Annual 1956-1957, In Press.
- 10) BUTTLE, G. A. H.: Proc. Roy. Soc. Med., 49: 873 (Nov.) 1956.
- 11) COLLIER, H. O. J.: Proc. Roy. Soc. Med., 49: 880 (Nov.) 1956.
- 12) GARROD, L. P.: Proc. Roy. Soc. Med., 49: 881 (Nov.) 1956.
- 13) HOWE, C. W.: New England J. Med., 225: 787 (Oct. 25) 1956.
- 14) ENGLISH, A. R.; MCBRIDE, T. J.; VAN HALSEMA, G., and CARLOZZI, M.: Biologic studies on PA 775, a combination of tetracycline and oleandomycin with synergistic activity. Antib. & Chemo. 6: 511-522, Aug., 1956.
- 15) 真下啓明 内科, 第1巻3号 (1958).
- 16) 石山俊次: 最新医学, 9巻4号 (1954).
- 17) 小酒井望: 細菌の薬剤耐性, 医学書院.
- 18) 美甘義夫, 等: 医学の動向 (抗生物質の半面), 金原書店.