

しも真の free 値でなく、今後 intact のス剤の定量に問題をなげる興味ある研究と考える。

〔質問〕 荒谷春恵 (広大薬理)

1) 肝、血中、胃および尿中の SM と SX との比率はどうか。

2) 胃での SX 生成については。

〔回答〕 棚野義博 (大阪市大臼羽外科)

1) 大谷氏に。

Sulfisomezole-glucronide は BRATTON-MARSHALL 法の上では今日までの考えの free 型と同様の態度であるので、BRATTON-MARSHALL 法では分けて測定できない。さらに N_4 の glucronide であるとするとき酸性増地で glucronic acid が遊離してくるはずであるが、本 Sulfisomezole-glucronide ではそのような不安定さはない。

2) 西村氏に。

Sulfisomezole-glucronide が glucronide であるという確証は、この物質を完全な純粋物として抽出できていないのではつきりとは言えないし、また β -glucronidase や酸加水分解で Sulfisomezole となりやすく、むしろ Sulfanil 酸様になるようにも思われるので、Sulfisomezole が一度 metabolite されてから 2 次的に glucronide となる可能性も考えられる。

3) 荒谷氏に。

Sulfisomezole-glucronide の各臓器内の濃度については測定していない。肝で生成されながら血中にはほとんど認められないことは、他の glucronide として尿中に排泄される Sulfa 剤でも同様で、これは Sulfisomezole-glucronide を静注した場合に母体の Sulfa 剤や Acetyl 体とは異なり非常に速やかであるから、肝から血中に移行しても速やかに腎から尿中に排泄されると思う。Glucronide の生成の可能性は充分考えられ、肝臓出動物でも量は少いがやはり glucronide が認められる。

(8) Sulfisomezole 注射液に関する臨床的検討

青河寛次
京府大産婦人科

Sulfa 剤の経皮投与は、血中濃度からみて従来の製剤は理論的根拠に乏しい遺みがあつたが、Long-acting sulfonamide の出現により始めてその合理的な臨床応用が可能となつた。この種の 1 製剤として Sulfisomezole 注射液を使用し、その血中濃度並びに臨床成績を検討した。

I. 血中濃度

Sulfisomezole の血中濃度を、津田氏法により健康婦人 3~4 例宛、(1) 単独 1 回投与、(2) 連続投与 (毎 8~12 時)、(3) 静注 内服併与の各々につき、1 回 0.5~2.0 g の範囲で追求した。

A. 単独注射時の血中濃度

Isoomezole, Isoxazole を Cross over test により検索した。1 回 0.5 g, 1.0 g 宛静注すると、30 分後の Peak level は Isoomezole . 5.6 mg%, 9.0 mg% であり、Isoxazole に比しかなり低い。しかし、2~4 時間値は両者略々等しく、6 時間後より Isoomezole : 4 mg%, 4.9 mg% と Isoxazole に比し prolong する性状を示している。静注時には、急速な血中濃度上昇を来す反面、当然それだけ排泄も早いから、上述の 1 回量はやや不十分と思われる。

そこで、1 回 2.0 g 静注時の推移は、0.5 g, 1.0 g 投与時と略々同様な傾向を示したが、増量による濃度の増加を示す。即ち、30 分値 : 13 mg%, 4 時間値 : 8.5 mg%, 8 時間値 : 5.2 mg% であり、12 時間後 : 3.5 mg% となる。従つて、この 1 回投与時の血中濃度からみると 2.0 g 以上の投与が望ましい。

B. 連続静注時の血中濃度

a) 毎 8 時間隔連続静注時

毎 8 時間隔で、1.0 g, 2.0 g 宛夫々連続静注すると、初回注射 8 時間後 : 2.9 mg%, 4.7 mg% に低下し、このとき前回と同量静注すると、30 分後 : 10.4 mg%, 12.6 mg% と初回に比しやや上昇した値を示す。しかしその後の血中濃度の推移には特記すべき変化が無い。このように、Isoomezole 静注のみで血中濃度を維持するには毎 8 時間隔投与が望ましい。

b) 毎 12 時間隔連続静注時

臨床上簡易な毎 12 時間隔連続 1 回 1.0 g, 2.0 g 静注時の成績をみる。1 回 2.0 g 静注時には、12 時間後 2.6 mg% 迄低下したものが、第 2 回投与で 30 分後 12.0 mg% と初回投与時をやや上廻る値であり、その 16 時間後濃度は初回投与後 12 時間値に等しかつた。

C. 静注・内服併与時の血中濃度

初回 0.5 g, 1.0 g 静注し、6 時間後 1.0 g 内服させた。1 回 1 g 静注 30 分後 : 9.0 mg%, 1 時間後 : 7.9 mg% であり、4 時間後 : 6.7 mg%, 6 時間後 : 5.2 mg% である。6 時間後に 1.0 g 内服させると、内服 4 時間値 : 10 mg% であり、かなりの濃度を一貫して示すことがわかる。

II. 臨床使用成績

昭和 34 年 6 月より 10 月までの間に、吾が教室及び教室関係の諸病院でえた、尿路感染症を主とする 95 例につき述べる。

A. 投与方法からみた治療成績

上述の血中濃度測定成績からみて、種々な投与方法で治療してみた。

a) 静注単独投与群

1~2g 毎 8 時投与群, 2g 毎 12 時投与群が良好な成績をえて居り, 特に 2.0g を 1 日 2 回静注してかなりの効果を取めている点が注目される。

b) 静注 内服を交互反復投与した群

1~2g 静注, 1~2g 内服のいずれの群でもかなりの成果をえて居り,

c) 静注 1 回ののち内服をつづけた群

も同様の好果をえた。

臨床診断からみた治療成績

淋疾, 骨盤結締織炎を除き, いずれもかなりの成果を取め, 全体として 95 例中 69 例 (72.6%) に有効である。就中, 尿路感染 72 例中 58 例 (80.6%) に治効をえた。

この治療効果を臨床症状から追求すると, 尿路感染症では頻尿が 2.6 日, 排尿痛が 3.3 日で回復することがわかる。従つて, 静注療法によるこれら症状改善の効果は, 本剤内服に概ね匹敵する傾向を示した。

C. 投与时, 随伴現象

治療した 95 例並びに血中濃度測定例で, 静注が余りに急速であつたとき, 初回時に 4 例が, その後 1 例が注射直後悪心を来したが, 間もなく寛解した。又, 発疹を来し, 貼付試験陽性の 1 例がある。

しかし, これ以外に, 血管痛, 胸内苦悶, 等々を来した例は全くない。

(9) Erythromycin propionate に関する臨床的検討 特に血中濃度を中心に

青 河 寛 次
京府大産婦人科

Erythromycin の新しい誘導體である Em. propionate の血中濃度及び臨床使用成績を若干検討しえたので, 報告する。

I. 血 中 濃 度

Em. の血中濃度測定は, 18~30 才の成熟健康婦人 50 例に対し, 重層法を用いて検索した。即ち, 空腹時に, Em. propionate 又は Em. base Tablet 250 mg を内服させ, 投与 30 分後より 8 時間迄逐次採血した。重層法は, *Micrococcus pyogenes aureus* 209 P を被検菌とする白羽 酒井氏の方法により, Cross over test を行なつた。その結果は, かなり著しい個体差を認めたと

れども, 血中濃度が Em. base に比し高かつたのは 37 例 (A 群) であり, 両者間に大差なかつたのは 13 例 (B 群) である。

A 群では, Em. base Tablet が大体投与 3 時間後に peak に達し平均 0.93 mcg/cc であり, 2, 4 時間値がほぼ同一であるのに対し, Em. prop. は投与後 2 時間が 1.57 mcg/cc で peak を示し, 1.4 時間値が等しい。

B 群では, 血中濃度の高さに著差を認めなかつたけれども, その peak に達する時間は, やはり Em. prop. が平均 2 時間でやや早い。

これら全例の平均をとると, Em. base Tablet は, 投与 3 時間後 0.86 mcg/cc に peak があり, その存在を証明しえた 8 時間値は 30 分値に等しかつた。これに反し, Em. prop. は, 2 時間後 1.34 mcg/cc が peak level であり, 1, 4 時間値がほぼ同一である。即ち, Em. base Tablet に比し Em. prop. は, 血中濃度の peak 出現時間がやや早く, その高さは 1.5 倍程度であると思われる。

しかしながら, 両者間に著差を認めるものがかなりの例数にあり, 又, Cross over test といえども, 常に完全に個体差を除外できるとは限らないので, 今こころみに, 最初 Em. prop., 次で Em. base を投与し Cross over した 23 症例に対し, 更に Em. prop. を投与して, 個体差による変化の有無を観察した。その結果は, peak の高さ, 出現時間の両者とも, 夫々 19 例が前回同様変化を認めなかつたから, これは Cross over test の結果をこの程度迄は信頼しようとの推定に便利な知見である。

II. 臨床使用成績

産婦人科領域感染症のうち, 本剤に感受性を有する起因菌によると思われる 34 例に 1 日 4 回 (初回倍量, 以後毎 6 時) 内服させた。

投与量別に治療効果をみると, 1 日 500~600 mg 投与群 24 例中 10 例に, 1,000~1,200 mg 投与群 10 例中 6 例に有効である。

臨床診断別に治療効果をみると, 淋疾・単純性下部尿路感染・梅毒・乳腺炎等には著しく良好な成績を示し, 34 例中 24 例 (70.6%) に有効であり, 9 例が著効を示した。

〔追加〕 大久保 滉 (関西医大)

我々も同様の実験を行ない(測定法は異なる), 血中濃度のピークは Base とあまり変らないが, そのピークの出現が演者の成績より更に早いという結果を得た。詳細は演題 25 で述べる。

(10) Alpha-ethyl-thioisonicotinamide の抗結核作用に就いて

西村治雄・中島 清

塩野義製薬・研究所

最近 Pasteur 研究所の RIST 等が Alpha-ethyl-thioisonicotinamide (ETIN と略称する) が *in vitro* 並に *in vivo* に於て強力な抗結核作用を示し、その活性は isoniazid (INAH) の 10 分の 1 で、INAH 及びその他の抗結核剤と交叉耐性を示さず、急性毒性も INAH より遙かに低位であると報告し、現在、その臨床効果の期待されている新抗結核剤であるが、私等の研究所に於てこの ETIN を合成したので INAH と比較しつつ *in vitro* 及び *in vivo* の抗結核作用を検討したところ、人型結核菌 H₃₇RV に対し人血漿加 KIRCHNER 培地で INAH は 0.085 mcg/ml, ETIN は 0.83 mcg/ml, BCG に対し INAH は 0.043 mcg/ml, ETIN は 2.0 mcg/ml という最小阻止濃度をそれぞれ示し、INAH 耐性 BCG (INAH 100 mcg/ml で発育阻止を示すもの) に対して ETIN は原株と同様に 2.0 mcg/ml という最小阻止濃度を示した。一方、黒野株を用いて行なつたマウスの実験的結核感染症に対する抗感染力は日量 2 mcg/g 投与 INAH 群と 20 mcg/g 投与 ETIN 群とはそれぞれ 35 日間の観察で 80% 及び 90% という生存率を示した。

マウスに対する経口投与による LD₅₀ は INAH は 275 mg/kg, ETIN は 1,200 mg/kg をそれぞれ示し、ETIN は INAH より急性毒性が低位なことを認めた。

健康人に経口投与後の血中濃度を血清稀釈倍数法で人型結核菌 H₃₇Rv を被検菌としての抗結核菌力で測定したところ、INAH の最高 peak は投与後 1 時間なのに反し、ETIN は 2 時間後が peak を示し吸収が INAH より稍緩慢なことを認めた。尚、INAH 200 mg 経口投与後の最高 peak 値は 60 倍稀釈 (最小阻止濃度から換算すると 5.4 mcg/ml), ETIN 500 mg 経口投与後の最高 peak 値は 20 倍稀釈 (最小阻止濃度から換算すると 16 mcg/ml) という平均値をそれぞれ示した。

〔質問〕 山本 実 (羽曳野病院)

- 1) *In vitro* の抗結核性を檢した培地は、ETIN をどんな方法で添加したか、加熱したかどうか。
- 2) INH 耐性の BCG 以外の菌についての抗菌力はどうか。
- 3) 加熱による安定性は。
- 4) 化学的定量法はないか。

〔追加〕 津々間俊次 (京大結研第 3 部)

α-Ethyl-thioisonicotinamide (ETNA) の静菌力に

ついて。本物質が INH と交叉耐性をもつかどうか問題となつていたので、私共の成績を追加する。被検菌は H₃₇RvS, H₃₇RvR-INH (カタラーゼ陽性菌 12.5 mcg 耐性) および同 R-INH (カタラーゼ陰性菌 50 mcg 耐性)、培地は 10% 牛血清加培地、培養開始後 2 週間目に判定、結果は ETINA の MIC は INH の約 1/10 で、感受性菌と INH 耐性菌とに対する MIC は殆んど差がなかつた。そこで化学構造上 ETINA は INH と酷似しているが、交叉耐性がないらしいとの演者の結論を支持する成績を得ている。

〔質問、追加〕 川俣順一(阪大微研)

使用された INAT 耐性菌は、試験管内で耐性化したものか、それとも患者材料から得たものか。

結核菌の INAH 耐性について、私はよく知らないが、その化学構造から考えると、INAH 耐性菌に ETIN が有効であるというのは、多少理解に困難な点がある。INAH 耐性の機作が、INAH の作用機作に関連したものであるならば、当然 ETIN に対しても耐性化しても良いはずである。しかし、もし事実そのように交叉耐性が認められないならば、もう少し自然耐性菌と、試験管内で人為的に耐性化した菌株について、比較検討する必要があるのではないかと思われる。INAH 耐性菌において、INAH の透過性は低下していても、ETIN はなお透過性を保有し、菌体内に侵入すれば、INAH と同様の作用機作で抗結核菌作用を現わすということも考えられるのではなからうか。

〔回答〕 西村治雄(塩野義研)

1) 山本氏に (溶解法について)

ETIN の一定量をアセトンで溶解し、これを更に滅菌蒸留水で稀釈して人血漿加 KIRCHNER 培地に加え所要濃度とした。安定性については検討していない。

2) 川俣氏に (交叉耐性について)

BCG 株を人工的に INAH 耐性にした BCG 株で、この耐性株は阪大 3 内、伊藤博士から分与を得たものである。交叉耐性を有するかどうかは興味ある問題と考えているが、現在行なつたこの INAH 耐性 BCG 株に対してのみは感受性を示したということ報告したに過ぎない。RIST 等は多くの菌株を用いて交叉耐性を INAH と示さないと報告している。

(11) 環状ヒドロキサム酸関連化合物の抗結核菌作用について

谷山兵三・安井凡平

大阪大学薬学部

内田 誉・奥田良雄

国立療養所刀根山病院

最近天然有機化合物のうちで環状ヒドロキサム酸型原子団を、化学構造のうちにもつものが、続々と発見されている。これは高等植物に存在せず、多くはカビ、酵母、*Nocardia*等の菌類から発見されて、その多くのものは抗菌性を有している。即ち、*Penicillium griseofulvum* から Mycelianamide [ANSLOW, RAISTRICK・Biochem. J. 25, 39 (1931); OXFORD, RAISTRICK: *ibid* 42, 328 (1948)] が、Yeast, *Candida pulcherrima* から鉄塩で Pulchermin [KLUYVER, VAN TRIET, VAN DER WALT: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 39, 583 (1953); COOK, SLATER: J. Chem. Soc. 1956, 4130] がとり出され、構造決定され、*Asperigillus flavus* から Asperigillic acid [WHITE: Science 92, 127 (1940) J. Bact. 45, 433 (1943), NEWBOLD, SPRING: J. Chem. Soc. 1947, 373; 1951, 2679] が同様得られ、合成された。これら3種の抗生物質は何れもピラジン誘導体であり、またいずれも細菌の発育を阻止する作用があり、SHAW [J. Am. Chem. Soc. 71, 67 (1949)] は Asperigillic acid のキレート力と抗菌力の関係を追求し、このヒドロキサム酸部位の水酸基を還元し、Doxy asperigillic acid とすれば、キレート力および抗菌力はともに無くなることを述べている。

次に *Nocardia* の1菌株から産生する Nocardamin [STOLL, BRACK, RENZ: Schweiz. Z. Path. Bakt. 34, 862 (1951); Helv. Chim. Acta 34, 862 (1951)] も抗結核菌性の抗生物質である。演者らはこれらの諸報告に基づき環状ヒドロキサム酸型のキレート試薬が細菌の発育を抑制する作用があることに着目し、この原子団を有する化合物の合成を企図し、まずスクリーニングの意味で、以下述べる3系統のヒドロキサム酸型原子団を有する 2-methyl-4-quinazolinone, 2,4-quinazolinone および 2-phenyl-5-benzylidene-4-imidazolinone 誘導体を合成し、これとヒドロキサム酸の水素原子をベンジル基に、またその水酸基がなく、H, CH₃, C₆H₅ および NH₂ で置換したキレート試薬としての能力を失った関連化合物も合成し、抗菌性の発現は、果してヒドロキサム酸のケレート形成に基因するや否やを比較検討した。以下 2-methyl-4-quinazolinone 誘導体ではケレート力のある OH 基をもつたものと、然らざるものとの差違は明らかでなく、また 2-methyl-7-nitro-4-quinazolinone の場合も同様である。次に 2,4-quinazolinone 誘導体ではかなり OH 基の抑制作用が表われている。次ぎの 2-phenyl-4-benzylidene-5-imidazolinone のときは、かなり発育阻止作用が顕著に表われている。これは OH 基に基づくと考えるよりは、以上3系列の化合物になかった >C=O に共役する二重結合が分子中に存在す

ることの方が大きい影響であろう。

以上の合成し得た化合物でヒドロキサム酸原子団を有しているものと、然らざるものとの比較は、前者がややまさる程度で、極めてすぐれているとは言い切れないので、今後はさらに被験化合物の数を増して検討する必要がある。

(12) *p*-Aminosalicyloyl hydrazone 及びその誘導体の抗結核菌作用 に関する研究

前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次
神田瑞雄・清水明・川合満
吉原宣方

京大結研化学療法部

PAS は抗結核剤として今日尙重要な地位を占めているが、PAS には服用量の多い事 *in vitro* の静菌力が強い割合に *in vivo* の効果が低い事等の欠点がある。そこで我々の研究室ではより優れた PAS 誘導体の探究を試みているが、今回は *p*-Aminosalicylic acid, 即ち PAS の静菌力を増強する目的で合成された para-Aminosalicyloyl-hydrazone 系化合物 45 種の試験管内静菌力及びその母体である *p*-Aminosalicyloyl hydrazone (PASH) について 2, 3 の基礎的検討を行なつたので、その成績を報告する。

まず、PASH 誘導体の静菌力試験について報告する。実験方法は H₃₇Rv 株を被検菌とし、10% 牛血清加 KIRCHNER 培地を用いて行なつた。又検体は Propylen-glycole 又は Pyridin で 0.1% に溶解し必要濃度まで蒸留水で稀釈したが、何れの場合にも実験成績に溶媒の影響が考えられる場合には、その発育阻止濃度 (MIC) を不等号で表示した。

PASH 系化合物は種々の Aldehyde 及び Keton 類を PASH に反応させて一般構造式を示すものである。而して試験管内静菌力は、構造と MIC との間に一定の傾向は認め難い様である。之等の中赤印のついたもの、即ち Methyl ethyl keton, Acetoacetic acid ethylester, *o*-Oxybenzal aceton, Di-methyl amino benzaldehyde 及び Cuminaldehyde の para-Aminosalicyl hydrazone は 0.313~0.625 mcg/cc という強い静菌作用を示したが、母体である PAS 又は PASH の阻止力より明らかに勝つているというものはなく、概ね分子量の増大と共にその阻止力も減弱する様である。猶、之等の化合物の中、2, 3 のものについて PAS 耐性菌に対する静菌力を調べたが、いずれも PAS と交叉耐性を示した。

次に PASH の INH 耐性菌に対する静菌力試験を行

なつた。その成績は、この実験では、PAS は Katalase (+) にのみ、PASH は Katalase (+) (-) とともに感性菌より強い感受性を示した。

さて、教室 山下等は PAS-INH 併用効果の作用機転の1つとして、PAS が INH の Acetylation に対して competitive に働き生体内の INH 不活性化を抑制する事を実験的に証明したが、Acetylation の点からみれば PAS より PASH の方が優れている筈である。この様な考えのもとに INH に対する PASH の併用効果を実験してみた。先ず *in vitro* の併用実験では INH+PAS の併用効果が殆んどみられなかつたのに反し、INH+PASH の併用効果は明らかに認められ、且少量併用の場合でも併用効果が認められた。

PASH と SM の併用効果の研究は感受性菌の他に PAS 又は PASH の静菌力を除外する為に PAS 耐性菌を対照として夫々実験を行なつた。その成績は、併用効果については両者の間に殆んど差を認めなかつた。血中静菌力持続時間は薬剤投与家兎より経時的に採血し、その血清の静菌作用の有無により判定した。また併用実験での薬剤併用比は INH と PAS については1日の臨床投与量比により、INH と PASH もこれにならつて行なつた。

PASH の血中静菌力は、PAS-Na に比し劣つている。

併用実験では INH+PAS, INH+PASH とともに INH 単独よりやや優れ、INH+PAS, INH+PASH の間では INH+PASH の方がやや優れているように思われる。

急性毒性実験は純系 dS Mouse を対象として PASH のアラビヤゴム添加懸濁液を腹腔内に注入し、72 時間後まで観察し、その LD₅₀ は LITCHFIELD and WILCOXON 氏法により計算した。それによると PASH の LD₅₀ は 275 (224~338)mg/kg で対照として同時に行なつた INH の LD₅₀ 197(170~229) mg/kg より毒性はやや弱く、PAS-Na の LD₅₀ 6,000(5,504~6,540)mg/kg より遙かに強い毒性を示した。尙これらは危険率 5% である。

総 括

(1) PASH 系化合物 45 種の試験管内静菌作用を検したが対照の PAS 又は PASH より明らかに優れた静菌力を示したものは認められなかつた。

(2) PASH の静菌力はほぼ PAS-Na と同程度であるが、INH 耐性株には感性菌より強い静菌作用を示した。

(3) PASH の INH に対する試験管内併用効果は PAS-Na より優れているが SM との併用効果は PAS-Na と差を認めなかつた。

(4) PASH の血中静菌力は PAS-Na に比して劣る。

INH との併用時の血中静菌力は PAS との併用より PASH との併用の方がやや優れているようである。

(5) PASH の LD₅₀ は 275(224~338)mg/kg で対照として同時に行なつた INH の LD₅₀ 197 (170~229) mg/kg より毒性はやや弱く、PAS-Na の LD₅₀ 6,000 (5,504~6,540)mg/kg より遙かに強い毒性を示した。

以上のことより特に急性毒性の実験の結果を参考として考えると、PASH そのものは PAS の代りとなり難いのではないかと考えられる。

(13) SM, PAS, INH 無効肺結核に対する INH・SI・PZA 併用療法

内藤益一・前川暢夫・津久間俊次

清水 明・川合 満・池田宣昭

中井 準・吉原宣方

京大結研化学療法部

金森正子・大橋三与治

関ヶ原病院

林 劫

甲賀病院

近年、結核化学療法の進展に伴ない、従来の概念での症候的な重症例や、X線の肺内病変のひろがりからする重症例、即ち NTA の分類による“far advanced case”等の中でも現在の化学療法で相当な程度に改善を認める例の多い事は周知の通りであるが、その反面種々の原因によつて SM, PAS 及び INH の3剤に対して相当高度な耐性を有し、とも角長期間これら3剤による治療を行なつても喀痰中結核菌が陰性化せず、勿論外科的療法の適応もない症例が次第に増加しつつある事は見逃し得ない事実であつて、結核の臨牀に携わる者にとつてこの様な症例に対する対策は今日の重要な課題の1つである。

この点に関する研究の一部として教室の川合(日)は TB1・Tetracycline誘導体併用療法を、又藤井は TB1・Cyan acetic acid hydrazide 併用療法を報告して、これ等が SM, PAS, INH 無効肺結核症例に利用する価値のある方法である事を述べている。

今回、我々は SM, PAS 及び INH の3剤による従来組合せ及び用量による化学療法が無効となつた症例に対して、INH 0.6g, Sulfisoxazole 2.0g, Pyrazinamide 1.5g の各毎日投与による3剤併用療法を行なつた成績について報告するのであるが、これは単に INH を従来用量より増量して、それに何れも INH と併用効果を

有する事が知られている Sulfisoxazole 及び Pyrazinamide を同時に併用する為の臨牀的な副作用を考慮に入れやや減量して併用したと言うばかりではなくて、我々の研究室に於ける次の様な試験管内実験の成績に基づくものである。

即ち、Sulfisoxazole 及び Pyrazinamide の両者共、単独の結核菌発育阻止力は pH を変え、或は菌量を変えて検討した結果、感受性株 (H₃₇Rv-S) に対するよりも INH 耐性株 (H₃₇Rv-RINH) に対する場合の方が阻止力が 2~4 倍、極端な場合は 16 倍も強く出る成績が得られている。つまり Sulfisoxazole 及び Pyrazinamide は何れも感受性株に対するよりも INH 耐性株に対して試験管内発育阻止力が強く出る傾向が認められたのであつて、この事が今回の臨牀試験の 1 つの実験的な根拠となっている。

臨牀試験の成績を述べると、対象とした症例は先にも述べた如く入院中の肺結核患者で、SM, PAS 及び INH を長期間使用して然も喀痰中結核菌が培養陰性とならなかつた 62 例で、X 線的には NTA の分類による中等症以上、学研の肺結核病型分類による C 型及び F 型が大部分を占めている。

薬剤投与は INH 0.6 g, Sulfisoxazole 2.0 g, Pyrazinamide 1.5 g を 1 日量とし各毎日 3 分服とし、効果の判定は学研の基準により、治療 3 カ月及び 6 カ月の成績を示す。

先ず一般臨牀症状に対する効果を見ると、体温では 3 カ月 20.6%, 6 カ月 25% に平温化を認め、3 カ月 11.8%, 6 カ月 21.4% に下降を認めたが、3 カ月では逆に上昇を示したものが 7 例ありまた 6 カ月では 2 例あつた。

血沈は 3 カ月 23.7%, 6 カ月 25.8% が正常値となり、3 カ月 21.1%, 6 カ月 9.7% が遅延を来した。

食欲は余り好転せず、却つて食欲不振を訴える例もあつて 3 カ月 81.0%, 6 カ月 70.6% が不変であつた。

体重も従つて著明に増加する者は少なく、6 カ月で約 30% の例に増加を認めた程度である。

咳嗽は 3 カ月 11.6%, 6 カ月 13.5% に消失し、3 カ月 9.3%, 6 カ月 18.9% に減少を見ているし、喀痰でも 3 カ月 12.0%, 6 カ月 16.7% に消失を、又 3 カ月 34.0%, 6 カ月 40.5% に減少を認めたので、この 2 つの症状には明らかにすぐれた好影響が観察されたと言える。

胸部 X 線所見の経過は当然予期された事であるが、基本病変、空洞の何れにも著明な変化は見られなかつた。

扱つて問題となるのは喀痰中結核菌の成績であるが、治療開始時塗抹陽性であつた症例の塗抹所見は 3 カ月では

54.8% が陰性化し、3.2% は減少を示して不変は 32.3% であつたが、6 カ月では陰性化は 26.3%, 減少は 5.3%, 不変は 57.9% となつている。

治療開始時に塗抹陰性で培養のみ陽性であつた症例の培養所見では 3 カ月で 51.7% が陰性化、20.7% が減少、27.6% が不変であり、6 カ月では 50% が陰性化、19.2% が減少、30.8% が不変で、これを見るとかなり陰性化している様である。

然し乍ら治療開始時塗抹陽性であつた例の培養による所見を見ると、陰性化は 3 カ月で 18.8%, 6 カ月で 10% に止まり、減少も 3 カ月 6.3%, 6 カ月 15% という成績で、この様な症例に対する治療がいかに困難であるかを感じさせられる。又、この結核菌の所見からこの様な症例に対して新しい化学療法を施行して効果を判定する場合には、治療開始時塗抹・培養共に陽性であつた例と塗抹陰性で培養のみ陽性であつた例とに分けて観察する事が成績の比較をより正確にするものと考えられる。

治療期間中の副作用は、食欲不振、関節痛、不眠等が多かつたが何れも軽い程度のものであつた。

以上、我々は長期にわたり SM, PAS 及び INH を使用して然も喀痰中結核菌が陰性化しない、入院中の肺結核患者 62 例に INH 0.6 g, Sulfisoxazole 2.0 g 及び Pyrazinamide 1.5 g 各毎日投与による治療を施行した結果、X 線所見には殆んど影響が見られなかつたが、一般臨牀症状には相当な改善が認められ、目標とした喀痰中結核菌を陰性化させる点でもかなりの成績を取める事を知つたので、この様な症例に対して試みる価値のある 1 つの治療手段と考える。

[質問] 山本 実 (羽曳野病院)

咳嗽、喀痰の改善した症例で、混合感染の有無を調べたか。

[質問] 大久保 滉 (関西医大)

対象とした症例は、INH 耐性のものか。治療前後における耐性の変動はないか。

[回答] 前川暢夫 (京大結研)

1) 山本氏に。

咳嗽および喀痰に対する好影響のうちには使用した Sulfa 剤によるものも勿論あり得ると考えられるが、とくに各症例について混合感染の有無を検査して、その成績と効果とを比較してはいない。

2) 大久保氏に。

併用治療後の耐性検査の成績が揃つていないため、前後の耐性度を比較しそれと効果との関係を検討していない。

(14) 結核化学療法施行中の副作用に対するパントテン酸カルシウム投与の経験

前川暢夫・清水 明・川合 満
池田宣昭・中井 準・吉原宣方
京大結研化学療法部

河崎 弘
那賀病院

金森正子・大橋三与治
関ヶ原病院

林 劫
甲賀病院

SM はすぐれた抗結核剤ではあるが、第8神経に対して障害性に作用して難聴、耳鳴等の副作用を来す事が欠点であり、最近発見された KM についても同様の傾向が認められている。又結核化学療法に於て併用療法が主として行なわれる上に、近時特に多剤同時併用療法や交互療法等が多く見られる様になつたので TB1, PAS, PZA 等の如く、明らかに肝臓に障害性に作用する場合のある薬剤が使用される事他に、潜在的な肝障害が多量からの僅かの負荷によつても明らかに発症して来る場合も多いであろう。従つて必然的に長期にわたる結核化学療法の過程では、この様な副作用を予防しながら治療を継続する為何らかの補助的な手段を必要とする場合が多い様に思われる。

1933年 WILLIAMS によつて発見された「パントテン酸」は栄養に必須なビタミンと認められ、更に 1953年 LIPMANN が「パントテン酸」に関する研究業績によりノーベル賞を受賞するに至り、その生理作用の研究が華々しい脚光を浴びつつある。「パントテン酸」の作用に関しては現在尙十分に解明されていない点もあるが、Co-enzym-A の基本成分として糖質、脂質、蛋白質の各代謝に関与し、更に生体必須物質の合成、又解毒、神経刺激伝導などの生体内の基本的な諸機能にも関係しているといわれていて、1957年 PENMAN 等は SM の副作用による前庭機能障害に本剤を使用して著効を収めたと報告している。我が国にも山田等、段原等の同様の報告がある。我々は結核化学療法施行中の副作用に対して「パントテン酸カルシウム」を投与して若干の経験を待たので、その成績を報告する。

症例は京都大学結核研究所及び関係諸施設に入院中の慢性肺結核患者で結核化学療法施行中に耳鳴及び難聴を

訴えた 17 例、又化学療法開始前から慢性的な肝機能障害を来たした 21 例、計 38 例について「パントテン酸カルシウム」を 1 日 100 mg 連日経口投与し、その成績を観察した。

観察は、耳鳴は本人の自覚所見により、難聴は自覚症の他に Audiometer による聴力検査を施行し、肝機能検査は、主として B. S. P., Co 反応, Cd 反応及び Meulengracht 値によつた。投与期間は区々で 1 カ月半から 5 カ月にわたつている。

成績を概括的に述べると、最初に耳鳴及び難聴を訴えた 17 例の内訳は耳鳴を訴えたもの 10 例、耳鳴と難聴を訴えたもの 6 例、難聴のみを訴えたもの 1 例であつたが、症状別に見ると耳鳴を訴えた 16 例の中で、不変は 3 例 (18.7%)、好転したが消失しなかつたもの 2 例 (12.5%) で、他の 11 例はすべて 1 カ月半～2 カ月目で耳鳴は全く消失したが、この内 1 例は KM 投与中のものであり、他はすべて SM 使用中のものである。尚 SM 或は KM の使用量と症状及び効果との関係は不定であつた。難聴を訴えた 7 例についてはいずれも 2 カ月以上投与を継続したが 1 例の軽度好転を認めた他は、6 例共自覚的にも又 Audiometer による聴力検査にても殆んど変化を見なかつた。

次に諸種の結核化学療法を行なつている間に肝機能の低下を来した 19 例、化学療法施行前に肝機能障害を見出されていた 2 例、計 21 例についてなるべく結核化学療法を中止せずに継続したい希望から「パントテン酸カルシウム」を投与した成績では黄疸を併用した 4 例中 2 例では 1～2 カ月間結核化学療法を中止したが、自覚所見とも 1 カ月後にはかなり著明に好転を示す例が多く、食欲不振、胃部膨満感、悪心、嘔吐等は消失し、B. S. P., Meulengracht 値等は正常となり Co 反応, Cd 反応も正常に近づく例が多かつた。例えば症例は 48 才男で投与前黄疸、食欲不振、嘔気を訴え、B. S. P. 25%, Meulengracht 値 36, Co 反応 R₆, Cd 反応 R₅, 尿中 Urobilinogen 陽性であつたが、投与後 1 カ月目には黄疸、食欲不振は著明に改善を認め、嘔気消失し、B. S. P. 12.5%, Meulengracht 値 14, Co 反応 R₅, Cd 反応 R₆, 尿中 Urobilinogen 陰性となつた。2 カ月目には黄疸、食欲不振、全く消失、B. S. P. 2.5%, Meulengracht 値 6, Co 反応 R₅, Cd 反応 R₇, 更に 3 カ月目には B. S. P. 0, Meulengracht 値 5, Co 反応 R₅, Cd 反応 R₇ となり、投与を中止す。之等を例数で示すと、著明に改善されたもの 14 例 (66.6%)、軽度改善を見たもの 4 例 (19.0%)、全く改善を見なかつたもの 3 例 (14.3%) にすぎなかつた。

SM 副作用に対する「パントテン酸カルシウム」投与

効果は、先に報告された PENMAN 等は31例中消失例 26例、著効例 4例、無効例 1例、山田等では 10例中有効例 7例、やや有効例 2例、無効例 1例であり、段原等では 4例中有効例 3例、やや有効例 1例で、私達の投与成績、即ち 17例中有効例 11例、やや有効例 2例、無効例 4例とでは余り大差を認めなかつた。結核化学療法施行中の肝機能障害に対する「パントテン酸カルシウム」投与効果は比較し得る報告を見つけ得なかつたので比較できなかつた。

以上の諸成績から「パントテン酸カルシウム」は肺結核化学療法の臨床に於いて有用な薬剤であり、今後諸種の抗結核剤が同時に併用投与される機会の肝庇護の目的にも利用の価値あるものと考えらる。

〔質問〕 山本 実 (羽曳野病院)

- 1) 化学療法実施中に肝機能低下を認めた症例で、その原因になると思われる薬剤はどうか。
- 2) 他の肝庇護剤 (例えばメチオニン、グロンサン、ブドー糖) 等とパンカルと比較した成績はあるか。
- 3) 肝機能の低下した患者に対して化学療法を行なわねばならないとき、どのような方法がよいか。

〔回答〕 清水 明 (京大結研)

肝機能障害の発現に関係の深い薬剤はとくに分析していないが、PAS, PZA, TB1 等を使用した例に多かつたようである。

潜在性の肝機能障害が結核化学療法によつて manifest になつた症例については、これと適当な肝庇護剤を併用して原症の治療を続けることが出来れば目的に沿うものと考えらる。

他の肝庇護剤の効果との比較は行なつていない。

(15) 骨関節結核に於ける混合感染菌に対する Sigmamycin の効果について

佐藤 二郎

国立広島療養所整形外科

骨関節結核の混合感染の治療法は、整形外科に於て 1つの大きな課題とされていたが、化学療法の発達した現今では比較的容易なものになつて来た。然し、最近吾々の関心事となつて来た事は、骨関節結核に於ける混合感染菌の中には各種化学療法剤に耐性もつたものが多くなり、然も、屢々治療の甚だ困難な難治性瘻孔に遭遇するという事である。

慈恵医大整形外科教室に於て、昭和 29 年以来、細菌感染症の感受性を検索した成績では、逐年的に抵抗性を獲得した菌が、多数現われ、特に Pc、及び Su に於ては

甚だ高い耐性菌の発現率を示している。これに反し、当所・整形外科の成績は、34 年度 (1 月～10 月迄) では Pc 57.3%, Su 37%, SM 23.4% であり、SM 以外、総べて低率であり、都心に較べ Pc は 4/5, Su は 2/3 の発現率であつたが、やはり当所に於ても、逐年的に各種化学療法剤に対して発現率が高くなつてゆく傾向にある。抵抗性を獲得した菌に対して、抗菌スペクトルの広い抗生物質の必要を痛感するわけである。

演者は、日本化学療法学会及び日本抗生物質学術協議会臨床部会等に於て、整形外科領域に於ける Tetracycline の効果につき再三報告した。今回は Sigmamycin (SgM) の効果につき 2, 3 の知見を得たので報告する。

投与方法：難治性瘻孔を有する骨関節結核 13 例 (そのうち瘻孔数 16 個) につき SgM 1 日 1,000mg を 3 週間に亘つて投薬する。

検査法：臨床症状、及び瘻孔の縮小と閉鎖状態、膿の量、及び性状等を詳細に検索し、且つ、細菌学的所見混合感染菌は好気性培養では普通培地、血液寒天培地、スタヒロ培地を用いた。嫌気性培養は V.F ブイヨン、また、真菌類には Sabouraud 培地を用い、週 2 回検査し、各培地に培養された菌についてコアグラエーゼ、及びマンニット分解の有無を調査した。同時に感応錠により感性検査を行なつた。又、結核菌は蛍光法 (矢崎・津金氏法) 及び培養法 (1% KH_2PO_4 培地) を行なつた。

成績：13 例はいずれも SgM 投与前使用された化学療法剤は大量、且つ長期に亘り、中には数年ないし 10 数年に及ぶものもあつた。尚、混合感染菌の感性は各種化学療法剤に対して、殆ど抵抗性を獲得していた。菌種は好気性菌については白色ブドウ球菌 9 株、黄色ブドウ球菌は 3 株、嫌気性では通性嫌気性菌 4 株であつた。SgM 3 週間投与後混合感染菌の陰性化しないものは、白色ブドウ球菌、及び通性嫌気性菌 2 株に過ぎない。尙コラグラエーゼ陽性菌は 9 株で SgM 投与後 7 株陰性化している。更にコアグラエーゼ陽性菌でマンニット分解せるものは 7 株で、SgM 投与後は 5 株陰性化した。

次で、瘻孔の状態：13 例中瘻孔数 16 個について、Sig 投与後 1 週間で 1 個、2 週間で 3 個、3 週間で 1 個、計 5 個の瘻孔の閉鎖を認め、且つ、縮小傾向にあつたものは 5 個を示した。又、SgM 3 週間投与したにも拘らず、瘻孔の状態の著変をみなかつたものは 6 個に及んでいる。尙、この不変例 (田○村○, ♀ 45 才、第 3/5 腰椎カリエス兼瘻孔及び混合感染) について、瘻孔は腰三角部と左大腿に 2 個あり 4 週間に亘り EM、及び Sulfisoxazol の投与に拘らず、高熱と一般症状が悪かつたが、SgM 投与するに、投与後 2 日目より、漸次下熱し、一般症状も改善され、且つ、大腿部の瘻孔はやや縮小し、

混合感染菌は2個共陰性化した。以上の如く SgM 投与3週間で混合感染菌の陰性化したものの中で、瘻孔の閉鎖5個、好転したもの3個を示す。尙、無効と思われるもつ5個を認めた。然し、菌が全経過陽性3個中、SgM投与後好転したもの2個を認めた。次で、菌陰性化した8個のうち SgM 投与後直ちに瘻孔剔出術を行ない、その材料について、細菌学的に詳細に検索した所、混合感染菌と証明したものは3個で、菌種は総べて通性嫌気性菌である。又、瘻孔が閉鎖した5個中で SgM 投与終了後、現在迄8週近くなるが、1個再開したのみで、他は一期癒合を営んでいる。Tetracyclineの単独投与に較べ、その効果は優るとも劣らない。尙 SgM 3週間使用したにも拘らず全経過陽性のもので感受性に变化を認めなかつた。これ又、Oleandomycin の併用効果の1つと伺われる。

(16) Variotin の薬理学的研究補遺

中塚正行・荒谷春恵・建石英樹

美川ヒサエ・美川重穂

広島大薬理

先にわれわれは Variotin の薬理作用、主として皮膚刺激性、自律神経系に及ぼす影響を中心に、1, 2 の検討を加え、外用時皮膚にみとむべき局所作用はなく、自律神経系に対しては、低濃度では Cholinergic な作用をしめし、連続適用時には自律神経系の緊張がやや低下することをみとめた。また、高濃度では筋麻痺作用：抗 Ba 作用のあることを報告した。その後入手した製品 (200 mg/ml 液) について、薬理作用を比較検討した結果、毒性等のあきらかな低下をみとめたので、それらについて報告する。

毒性は 50 mg/ml 液に較べ、200 mg/ml 液では腹腔内及び皮下投与のいずれも LD₅₀ は約 10 倍となり、毒性が 1/10 となつた。また、経口投与の場合、腹腔内及び皮下投与の中間値をしめた。つぎに、摘出臓器に及ぼす影響は、50 mg/ml 液 10⁻⁴ による心臓抑制作用と 200 mg/ml 液 10⁻⁵ のそれはほとんど同一程度であつた。しかしながら、Atropine の前処置による抑制作用の減弱度は同一程度であり、したがつて、Cholinergic な作用は同様にみられた。

摘出腸管に対する作用も、50 mg/ml 液 10⁻⁵ と 200 mg/ml 液 10⁻⁴ とはほとんど同一程度であり、この場合も作用が 1/10 に低下した。

つぎに、家兎の尿中 17-Ketosteroid 排泄量並びに血清蛋白分画像に及ぼす影響を検討した。

Variotin 20,000 u/日7日間塗布及び皮下注射群のいずれにおいても、体重、尿量及び 17-Ketosteroid 排泄量に著明な変化はみとめられなかつた。また、血清蛋白

分画像では、Albumin が一過性に増加し、 γ -globulin は一過性に減少、 α 及び β -globulin ではほとんど変化をみなかつた。

したがつて Variotin を連続適用した場合副腎機能にはほとんど影響を与えないものと考えられる。

(17) 抗かび性抗生物質 Variotin に関する研究 第2報

鈴木成美・岸田綱太郎

京府大微生物

中沢昭三・岸 紀江

京都薬大微生物

前報は本年6月東京に於ける日本化学療法学会総会に於て発表したが、その後私共は更に基礎的な諸問題について研究を続けて来たので、その成績について報告する。

1. *Trichophyton* 及び *Cryptococcus* の Variotin に対する耐性獲得状態

15~20 代継代を続けて来たが、2~4 倍の耐性を得るには 15 代以上の継代が必要なことが解つた。非常に耐性化が困難である。

2. *Candida albicans* 感染マウスに対する効果

In vitro で Variotin は *Candida* に対しあまり感受性がないが、*in vivo* での効果を期待して実験を行なつたが、全く無効であつた。

3. Variotin の抗かび作用機序に関して

殺菌的試験として石炭酸係数測定法を応用して *Trichophyton* 及び *Cryptococcus* について測定したが、その殺菌的作用は非常に弱いことが解つた。又 *Cryptococcus* の発育曲線に及ぼす影響より検討すると従来の抗生物質と同様、誘導期の延長並びに対数期の抑制が見られた。

4. 新鮮分離株に対する Variotin の感受性

患者より分離した *Tr. interdigitale* 31 株、*T. rubrum* 26 株、*Tr. mentagrophytes* 12 株、計 69 株を教室保存の各種 *Trichophyton* 6 株と比較してみた結果、全株標準株と同様 0.25~0.5 u/cc の範囲内にあつた。

(18) 化学療法剤とガンマー・グロブリンとの併用効果に関する研究 第3報

実験的百日咳感染における成績並びに併用効果の機序に関するその後の検討

栗村 徹・竹原 学・大山昭夫

堀田 進

神戸医大微生物

我々はマウスの肺炎双球菌感染に対しヒト・ガンマー・グロブリン (γ G) とサルファダイアジン (SD) 或いはクロロマイセチン (CM) とが相乗的な併用効果を示すことを知り、併せてその作用機序の本態についても検討し、それらの成績の概要についてはすでに第6回日本化学療法学会近畿支部総会及び第7回日本化学療法学会総会で発表した (Chemotherapy, 7, 190, 217, 1959)。今回はさらに実験的百日咳感染における観察成績を述べ、作用機序の本態に関しその後検討した結果についても報告する。

百日咳感染に用いた菌は1相菌 18,323 株であつて Bordet-Gengou 培地に培養したものをマウス脳内接種により継代したものである。13~15g のマウスの脳内接種を10代以上繰返えして感染マウス脳乳剤の $LD_{50}/0.02$ ml が大よ 10^8 前後に安定したものをを用いた。 $10^4 \sim 10^8 \times LD_{50}$ の菌を脳内接種したマウスについて前報同様の併用実験を行なつた。 γ G 並びに CM は前報同様であるが、特に γ G と CM とを混合して凍結乾燥をほどこした γ G-C もを使用した。成績は次の通りである。

(1) 百日咳菌を脳内接種されたマウスについて、(a) γ G 10 倍稀釈液 0.1 ml 単独投与群、(b) CM 0.4 mg 単独投与群、(c) γ G 10 倍稀釈液 0.1 ml と CM 0.4 mg の併用群並びに (d) 対照無処置群の4群に分けて10日間観察した。その死亡率及び死亡マウスの平均生存日数は $1,800 \times LD_{50}$ の菌を接種した場合、(a) 18/20 (5.3 日)、(b) 20/20 (5.2 日)、(c) 13/20 (5.4 日)、(d) 20/20 (4.8 日) であり、又 $180 \times LD_{50}$ の菌を接種した場合、(a) 17/20 (5.1 日)、(b) 20/20 (5.2 日)、(c) 11/20 (5.2 日)、 γ G-C 10/20 (5.1 日); (d) 20/20 (4.7 日) であつた。 γ G と CM とを別々に投与した群と γ G-C を投与した群との間に特に差は認められなかつた。すなわち γ G と CM の併用投与がマウス脳内接種による百日咳感染に対して一定の効果を及ぼすことを知つた。この際対照として用いた CM の単独投与は全く効果を示さず、 γ G 単独もごくわずかの効果しなかつた。

(2) 上記の実験は菌の接種後1時間内に薬剤を1回投与した場合であつたが、次に菌接種後1, 12, 24 時間後に夫々1~3回薬剤を投与した実験群について比較観察を行なつた。接種菌量は $15 \times LD_{50}$ であり、各回の薬剤投与量は上記と同量であつた。成績 (死亡率及び死亡マウスの平均生存日数) は1回投与群 (a) 17/20 (5.2 日)、(b) 20/20 (5.3 日)、(c) 11/20 (5.1 日)、2回投与群 (a) 15/20 (5.6 日)、(b) 17/20 (5.3 日)、(c) 10/20 (5.5 日)、3回投与群 (a) 13/20 (5.7 日)、(b) 15/20 (5.7 日)、(c) 7/20 (5.4 日)、(d) 20/20 (4.4

日) であつた。すなわち投与回数の増加と共に効果の増大する成績が得られたが、特に3回併用投与群が優秀な成績を示した。

(3) 併用効果の機序について引続き検討をつづけた。

(i) 集落数計算による試験管内殺菌作用の検査においては肺炎双球菌浮游液に一定の割合に CM, γ G+CM, ウサギ免疫血清 (IRS)+CM を加え、4°C に保ち、一定時間毎に 0.1 ml 宛を取り出し、これを 10 ml の血液寒天に加えて平板に固め、37°C 24 時間培養して発生した集落数を数えた。供試肺炎菌に対し γ G+CM は IRS+CM の作用に比較して特に認むべき効果を示さなかつた。

(ii) γ G と CM とが何か特殊の結合を営むのではなからうかという予想の下に γ G 及び γ G-C について濾紙電気泳動実験を行なつた。しかしこの結果も特別な結論をもたらさなかつた。

(iii) *In vitro* でアスパラギン酸 (As) 又はセリン (Sr) が CM と協同的に作用して菌の発育を抑制するという成績 (MENTZER, *et al.*, 1950) にかんがみ同様のことを *in vivo* で検討した。実験方法は前報同様である。適宜濃度の肺炎双球菌浮游液を 10~13g のマウス腹腔内接種し、菌接種後1時間以内に薬剤を投与し、Sr, As, CM の各々単独投与群、Sr+CM, As+CM の併用群並びに対照無処置群について比較観察した。成績によれば対照無処置群に比して単独、併用群共に効果の増大は認められなかつた。又 As+CM+PVP (平均分子量=700,000) の3者併用も特別な効果を示さなかつた。

(iv) ヒト血漿中に含まれる Plasminogen (PLG) が特殊の生理作用を有することが最近知られてきているので、 γ G の上記の如き作用が PLG と関係があるのではなからうかという予想の下にヒト血漿より PLG を抽出してそれについて検討を行なつた。PLG 原液 0.1 ml 単独投与群、CM 0.4 mg 単独投与群、PLG+CM 併用群並びに対照無処置群の4群についての死亡率及び死亡マウスの平均生存日数は夫々 20/20 (2.1 日)、20/20 (1.9 日)、18/20 (2.7 日)、20/20 (1.5 日) であつた。すなわち PLG は単独でも又 CM と併用しても特に著しい感染抑制の効果を示さなかつた。従つて茲に論じている γ G の効力は PLG と直接の関係があるとは認められなかつた。

以上述べた成績と前回に報告した成績を総合した結果、 γ G は諸種の抗生物質、特に CM と併用投与される場合にマウスの肺炎双球菌感染に対し相乗的な治療効果を示すことが確実となつた。脳内接種による百日咳感染に対しても γ G と CM とは併用効果を示した。ただし