

べてみると、眼科の臨床家としては、効果は勿論であるが、その外に、(1) 全身投与によつても眼内移行のよいもの(眼内組織は髄液と同様に移行性が少い)、(2) 局所投与によつて組織障害がなく、(3) 溶液として安定な化学療法剤が特に望ましいのである。なお、各科と共通な希望としては、ウイルスや真菌症、腫瘍、耐性菌等に有効なものの出現が望まれるわけであるが、眼科領域に於ては近年 Adenovirus 8 型による流行性角結膜炎が多発して居るので、このことは特に希望されるのである。幸に角膜ヘルペスに対しては最近の米誌によれば 5 Jod-2-deoxy uridine (IDU) が極めて有効なことが確かめられた由であるから、いずれ遠からず我々の希望は満されることと思われる。殊に、従来も LM, KM, Colistin のような優秀な抗生物質がわが国で創製されるのであるから、今後も更に世界に誇り得る新しい化学療法剤がわが国の研究陣から産み出されることを願つて居る次第である。

最後に、純学問な問題とは離れるが、これらの優秀な化学療法剤のうち、多数のものが眼科に於ては健保使用が許されて居ないのであり、また、たとえ許されているものでも、眼科用製剤の使用が認められずに、眼科医が不完全な設備の下に内服用カプセルから点眼薬を自製しているような、文明国として情ない現状なのである。願くは、1日も早くこれらの規制から脱して、医学的に妥当な使用法が許され、大衆にもその恩恵が及ぼされるようになって欲しいものである。

また、トラコマーに有効な抗生物質がはじめて発見された当時、試験的に行われた集団治療が、その後も旺んに行われ、時には医師の手を離れて施行されることもあるようであるが、学校や一般社会に於ける安易な集団治療の実施はともすれば医療軽視の思想を育てやすいものであるから、今後はあくまで医師の監督の下に行い、社会衛生上止むを得ない場合のみ限るようにしたいものである。

7) 耳鼻咽喉科領域

三辺武右衛門

関東通信病院

サルファ剤及び抗生物質の登場以来、耳鼻咽喉科領域の感染症においても、治癒率は著しく向上し、手術方面においても劃期的な進歩を遂げるに至つた。只今から耳鼻科領域の化学療法法の進歩のあとを、文献及び私共の臨床経験から回顧してみたいと思う。

中耳炎(化膿性)の化学療法

サルファ剤及びその後の抗生物質によつて急性中耳炎

の治癒率は高まり、乳様突起炎併発例は非常に減少し、乳様突起炎を併発した症例においても抗生物質により治癒するものが屢々見られる。

1949 年リスカエルはペニシリンのみによつて 133 例の中耳炎のうち乳様突起炎の削開手術例はなく、対照群では 127 例のうち 11% の削開手術が行われ、その後ゲルベリウスは 366 例のうち削開手術例は 2.5%、対照群では 8.3% になつて居る。私の 1958 年における 596 例の中耳炎では手術例は 1%、6 例であつた。また最近における持続性サルファ剤による急性中耳炎の治療成績は約 77~8% を示している。河田の報告によれば 1936 年代には乳様突起炎症例は毎年 120~30 例を算したものが、サルファ剤の使用と共に 1940 年代頃から年間 70 例以下に減少し、1948 年には 23 例、1951 年には 8 例となり、近年においては遂に年間 3 例にまで減少するに至つて居る。

慢性症においては、サルファ剤や抗生剤の粉末や溶液の局所使用により、また全身投与法を併用することによつて耳内は乾燥し治癒率もより向上を示すに至つたが、鼓膜に穿孔あるため再発の可能性があり、多くは鼓室形成術の対象となるものである。

中耳炎の治療率の向上と共に、耳性頭蓋内合併症の発現頻度も著しく減少を示している。

河田によれば 1936 年以後 10 年間に 93 例あつたものが、1946 年以降 10 年間には 41 例と約半減を示している。頭蓋内合併症のうち化膿性髄膜炎の治癒率をみると、黒住によれば化学療法以前においては治癒困難であつたものが、サルファ剤による治療では 48 例中 16 例治癒し、治癒率 33.3% であつた。私の昭和 23 年以降の 19 例では 4 例が死亡し、治癒率は 78% である。これ等症例の治療にはペニシリン、ストマイを、近年継続した症例においてはクロランフェーコール、コリスチン等の抗生物質を使用した。これら化膿性髄膜炎のうち乳様突起削開術のみで治癒した 2 例の如きは、抗生物質使用以前には見られなかつた抗生物質の卓越した効果を示している。

最近 1 カ年間に急性中耳炎から分離したブドウ球菌 100 株と 57 年度の 55 株の感性をディスク法で比較してみると、サルファ剤やペニシリンに対する耐性の増加が著明である。

ここ半年間に化膿性中耳炎から分離したブドウ球菌約 90 株についてペニシリン及び各種合成ペニシリンに対する感性を見ると、何れの合成ペニシリンもペニシリンより抗菌性が大であり、特に DMP-PC, MPI-PC において著明である。

慢性中耳炎から検出した緑膿菌 28 株の感性はデスク

法ではコリスチンは全株感受性があり、ストマイでは23株、カナマイでは16株に感受性が認められた。

副鼻腔炎の化学療法

特に慢性副鼻腔炎は細菌感染の外アレルギー性素因等も関与して治療をより複雑なものにしている。

局所療法ではサルファ剤や抗生剤溶液を用いた鼻内注入、噴霧、穿刺注入、プレッツ氏法等が行われて、相当の治療効果を収めている。全身投与方法ではペニシリンその他の抗生物質の単独または複合投与方法が行われている。

全身投与方法を行つたものでは小泉の系統的な治療報告がある。その報告によれば4才から8才までの小児副鼻腔炎患者69名について各種の抗生物質の経口投与を行つて経過を観察した。2gと5g投与群に分け1日量400~1,250mg、1日4回4~8日間続けて投与し、対照群と比較観察した。投与群及び対照群における所見の好転したものの頻度をみると、5g投与群では少くとも3カ月までは効果の持続されることを示している。従つて発病1年以内のものにおいては更に投与方法の工夫によつて治癒率の向上が期待されると述べている。

口腔、咽喉頭の感染症に対する化学療法

扁桃炎は連球菌によるものが多く、カナマイシン以外の抗生剤によく奏効し従前に比較し治療期間が短縮しており、扁桃周囲炎でもよく治癒を見るものがある。肺結核症の化学療法の進歩と共に、上気道の結核は近年殆んど見ることができないほど稀な疾患となるに至つた。咽頭ジフテリアも軽度の場合はエリスロマイシン、ロイコマイシン等の投与により菌の消滅治癒が見られるが、中等症以上のものには、ジフテリア血清療法に抗生剤が併用されるべきである。また口腔のキャンディダ症に対してはトリコマイシン溶液の局所塗布や内服によつて良好なる治療効果が見られている。

抗生物質による副作用

特に耳鼻咽喉科に關係の深い副作用の主なるものの2~3について述べれば、次の如くである。

1. 抗生物質による聴器障害
2. 真菌感染症
 - a. 中耳カンジダ症
 - b. 齶口瘡

抗生物質による聴力障害

聴器障害を起す抗生物質にはストレプトマイシン(ストマイ)、カナマイシン、ネオマイシンがある。

硫酸ストマイは前庭障害を起し易く、ジヒドロストマイは聴力障害を起し易いことが報告され、その障害を少くする意味で複合ストマイやデスオキシマイシンが登場するに至つた。

ストマイによる難聴は昭和26年頃から現われ、昭和30年をピークとして減少の傾向を見られるに至つた。殊に結核性髄膜炎の治療においてストマイの髄腔内注入によつて、治癒者の約半数が高度難聴や聾を残したが、ストマイの髄腔内注入がINAHに代えられた昭和28~9年頃からこれも漸次減少し、治癒後の難聴も少なくなり最近においては投与方法の改善によつて難聴の発生頻度も更に減少を見るに至つた。

佐藤によればストマイ難聴の発生頻度は、1,356名のうち潜在性難聴は10%、自覚性難聴は1.6%の頻度であつたと報告している。

ストマイ及びカナマイシン治療を行つた肺結核患者292人について聴力検査を行つた私達の検査成績について述べると、次のようである。投与前と更に投与後3週~1カ月の間隔でオージオメトリーを行い、ある周波数において25db以上聴力が低下したものを聴力障害を起したものとみなした。複合ストマイ使用例161例のうち高音域、主として8,000cpsが25db以上の聴力の損失を起したものの20例、12.4%で、20g以上100gまでの投与症例に発生頻度が高いことを示している。

デスオキシマイシンを使用した22例中3例に聴力損失を起している。このオージオグラムはストマイ48g使用後8,000cpsにおいて両側共に35~55dbの聴力損失を起した症例である。

次にストマイを既に投与され、更にカナマイシン療法を行つた47例のうち8例、17%に聴力障害を起し、そのうち1例は自覚的難聴を起した。この症例においてはストマイ600g注射後、カナマイシン166g追加注射した症例で、2,000及び1,000cpsにおいても7~80dbの聴力損失を起し、会話にも支障を起すに至つた。

カナマイシン投与により潜在性難聴を起したものは62例のうち9例(14.5%)で、21gから50gの投与例で最も発現し易いことを示している。カナマイシン投与形式と難聴損失の発現との關係をみると、連日投与群では33%、混合投与群では18.1%、週2g法では10.8%と減少を示している。このオージオグラムはカナマイシン133g使用後、8,000cpsにおいて両側共40~50dbの聴力損失を見た症例である。

真菌感染症

a) 中耳カンジダ症

急性中耳炎にて治癒困難な経過をとつた耳漏中に新に酵母様真菌を検出し、臨床経過並びに真菌検査成績から、中耳の菌交代症と考えたい2~3の症例を見た。その特長としての穿孔は益々大となり、鼓膜並びに鼓室粘膜は水々しく溼潤性腫脹が見られたことである。

b) 齶口瘡について

また 200 例の急性中耳炎の抗生物質療法中に、3 例の真菌感染症—鷲口瘡を経験し、この 3 例は抗生剤投与と密接な関係があり、菌交代症によるものと考えられる。

さて、耳鼻咽喉科の立場から将来に対する希望を述べたいと思う。まづ第 1 にめまいや難聴の副作用を伴わない抗結核性抗生物質の出現、或は改良されること、またグラム陰性桿菌、特に変形菌等に効果のあるもの、流行性耳下腺炎等のウィールスに有効なるもの、すぐれた抗腫瘍性の抗生物質等の出現を待望している。

聴器障害を起し易いストレプトマイシン、カナマイシン等の抗生物質の使用に当つては、個人差により少量でも聴器障害が起ることに注意しなければならない。特に長期間使用する場合、最近ストレプトマイシンは連日投与の傾向にあるように承つたが、連日投与の場合には特に聴力検査を定期的に行つて難聴の発生を予防しなければならない。

また薬剤の選択使用に当つては感受性に注意し適正なるものを使用して、なるべく耐性菌の発現を抑制すべきものとする。

8) 皮膚科領域

谷 奥 喜 平

岡山大学皮膚科

私は皮膚科領域から、白癬症、癩、梅毒、皮膚結核症、膿皮症に対する化学療法の過去 10 年間の変遷と将来に就て述べることにする。

白 癬 症

抗白癬剤としては、戦前は硫黄剤、ヨード剤、サリチル酸剤、色素剤等が、戦後はウンデシレン酸を始めとする不飽和脂肪酸剤、更に下つてはペンタクロロフェノール等の化学合成剤、更に有機水銀剤、トリコマイシン、バリオチンの抗生物質が現われたが、共に外用薬であつた。ここ数年前からグリセオフルビン (Griseofluvin) と云う経口用の抗生物質が現われ、白癬菌症の治療に 1 つのエポックを作つた。以上の如き抗白癬剤の出現により白癬菌症は如何なる変貌を招いたかを文献より窺つて見ると、頭部白癬は昭和 22~23 年以後漸減したのに対し、汗疱状白癬は漸増している。一方頭癬、斑状小水疱性白癬には著変がない。この様に種々の強力な抗白癬剤が出現したに拘らず、白癬患者が減少しない理由は種々と考えられるが、第 1 には耐性白癬菌の出現である。樋口は耐性白癬菌の発生を認めている。次にグリセオフルビンの白癬菌に対する最小発育阻止濃度は 0.2~7 mcg/cc で、従来の水銀剤に匹敵しているが、この抗生物質の短所は頭痛、胃腸障害、全身倦怠感等の副作用が比較

的多いこと (15~20%) と、治療費が高い点であつた。この欠点を除去するために、グリセオフルビンを超微粒子 (ultra-fine) として血中濃度を高めんとする試みが企てられた。我々は Griseofluvin ultra-fine 0.5 g と Griseofluvin standard 1.0 g の夫々 1 回服用時の血中濃度を cross-over-study で比較したところ、超微粒子の Griseofluvin ultra-fine の方が血中濃度は遙かに高い。又連続投与時の夫々は 1.7~3.5 mcg/cc である。突際臨床上 Griseofluvin standard 1.0 g の代りに Griseofluvin ultra-fine 0.5 g を与えても充分な臨床効果を挙げ得るが、頭痛等の副作用が多発するから、ultra-fine 0.375~0.250 g 投与時の血中濃度並びにその臨床効果を検討中である。

尚、この Griseofluvin で注目すべき点は、白癬菌の棲息部位である角質層 (ケラチン) に親和性があることが Recovery test で証明されていることである。

兎に角 Griseofluvin ultra-fine の出現は抗生物質療法の上に 1 つの新しい方向を示したものと云い得る。

癩

癩の化学療法は、癩菌の動物実験並びに培養が成功しない今日では、臨床上で治癩効果があるとされた D.D.S. (Diamino-diphenyl-sulfone) 並びにその誘導体のプロミン、ダイアゾン等の薬理学的研究に重点が置かれていた。その結果として、D.D.S. の誘導体には体内で、D.D.S. に分解するもの (プロミン、ダイアゾン) とが分解しない (プロエチール、プロマセン) のとがあり、D.D.S. それ自身は生体内でグルクロン酸と結合し、D.D.S. -N-glucuronide (monosubstituted) の型で存在し、炎症部位の如く pH が酸性の局所では D.D.S. に分解して作用すると想像され、D.D.S. の monosubstituted derivatives の研究が旺んに行われたが、プロエチール、プロマセン以上の治癩剤は見出されていない。次に癩の好発部位の末梢神経、皮膚に親和性のある治癩剤が探索されたが、D.D.S. 並びにその誘導体以上のものは見出し得なかつた。次に癩菌は癩細胞に寄生しているが如き状態にあるため、細胞膜に吸着し易いものが良いと考え、細胞膜又は蛋白との結合率の高い治癩剤が探索され、持続性サルファ剤の Sulfamethoxypyridazine に治癩効果があることが認められた。近年に至り癩菌の性状から結核菌、白癬菌の両方に有効な薬剤に抗癩菌作用があるとの想定の下にチオ尿素誘導体の 4-Butoxy-4'-dimethylaminodiphenyl-thiourea 等が旺んに試用されている。尚これ以外に抗結核作用の高い INAH, SM, KM も試みられているが、今日の所、D.D.S. 系治癩剤以上のものは見出されていない。しかし D.D.S. 等のスルファオン剤に対しても、近年は臨床上耐性菌の出現も考えら

れているので、現在では D. D. S. 系薬剤, チオ尿素誘導体, SM, KM 等の抗生物質の3つの異なる系統の, 即ち作用機序の異なる治癒剤を種々と配合したり, 併用したり, 又変換して行く方法が考えられている。

梅毒

梅毒に対する PC の使用は, アメリカ医学の世界に誇る一大発見であった。我国に於ても PC 使用後梅毒は急速に減退し, 特に近年は顕症梅毒は稀有な疾患とされていた。PC 以後, テトラサイクリン系抗生物質, カルボマイシン系抗生物質等の抗スピロヘータ作用が認められたが, 今日では PC 以上の駆梅毒剤は見出されていない。今日では駆梅毒療法の対象となるものは血清抵抗性梅毒である。これに対する治療法は, 各種駆梅毒剤の種々の組合せを繰返し投与することである。しかしこれによるワッセルマン氏反応の陰転率は 10% 以下とされている現在では, 十分な駆梅毒療法を行うと同時に 50% 溶血法を用いた定量補体結合反応を 3~6 カ月毎に施行し, 抗体価が 40~80 倍に固定すれば一応治療を中止して, その後の経過を観察することにしてている。既に述べた如く我国の梅毒は, 特に第 1, 第 2 期顕症梅毒は極めて稀れとなつていたが, 1, 2 年来横浜, 神戸, 四日市, 瀬戸内海の港町では新鮮梅毒患者が増加しつつあると報告され, 我々も, ここ 10 年間診たことのない第四性病を 1 例経験している。幸にもこれ等梅毒, 第四性病は PC, CP で全治する場合が多いようである。

皮膚結核

皮膚結核は次の如く分類されている。

1) 真正皮膚結核群, 2) 結核疹群, 3) ザルコイド群又はアレルギー性病類, 4) 結核菌も病因となり得るアレルギー性病類, の 4 群に分けられ, 真正皮膚結核では皮膚病巣で結核菌が証明され, 局所病巣は進行性であるのに対し, 結核疹では皮膚局所では結核菌を証明し得ず, 又皮膚病巣は進行性でなく, 比較的一過性のことが多い。第 3 のザルコイド群は組織学的にザルコイドの像を呈し, ツベルクリン反応は陰性で, アレルギー状態を示している。近年抗結核性の高い INAH, SM, Tb1 が発見使用されて以来, 皮膚結核総数は戦前より減少し, 特に真正皮膚結核の夫れが著しい。これに反しザルコイド群アレルギー性病類(類狼瘡, 凍瘡状類狼瘡, 血管類狼瘡)とツベルクリン反応が弱い又はアレルギーを示す顔面播種状粟粒性狼瘡(結核疹)が共に増加していることが注目すべき点である。抗結核剤の臨床効果を見ると, 真正皮膚結核には試験管内で抗結核性の高い INAH が最も良く, 次は SM と続き, その抗結核性に並行するが, 結核疹では抗アレルギー性の高い Tb1, PAS の方が有効な場合が多い。

膿皮症

本項目に就ては最近, 診断と治療, 49, 1944, 昭 36, Medical Corner, 15 号, 2 頁等に詳しく述べたから茲では省略する。

結論

以上 5 項目に就ての過去 10 年間の化学療法の変遷を述べたが, ここに将来に対する私の希望を述べて結論としたい。

1) 新抗生物質の探索: 特に Griseofluvin, D. D. S. の場合の如く, 特定臓器に親和性のある抗生物質が我々皮膚科医には必要である。

2) 既知抗生物質の改良: 既知抗生物質の誘導体又は混合剤を作り, 又は投与法の改良によつて血中濃度を高めることは, 既に試みられ, 実用化されているが, Griseofluvin の如く粒子を超微粒化して血中濃度を高め, 胃腸障害を減少せしめ, 更に治療費を低下せしめる法を, 他の抗生物質に試みたい。

3) 治癒剤の D. D. S. 並びにその誘導体に於けるが如く, その生体内に於ける代謝の研究は地味で, 困難な道ではあるが, 新しい化学療法剤を探す 1 つの方法であるから, この方面の研究が旺んになることが望ましい。尚この研究は抗生物質, 化学療法剤のアレルギーの研究にも必要である。

9) 泌尿器科領域

新島端夫

東京大学泌尿器科

1. 緒言

戦後における化学療法の進歩が, 泌尿器科の領域に於て果たした役割は誠に偉大なものといわねばならない。即ちその 1 つに淋疾, 又結核に与えた大打撃があり, 更には且つての不可能を可能ならしむるに至つた泌尿器外科的分野への貢献がある。言換えれば泌尿器科学, 特に泌尿器外科学が今日の発展を見, 更に前進せんとする体面を整え得るに至つた要因として, 麻酔, 輸血等の進歩もさる事ながら, この化学療法の進歩をこそ, 特に強調せねばならぬのである。この意味で, 本邦泌尿器科領域においてつとにこの問題に着目され, これと取組まれて多くの業績をあげられた恩師 市川教授の慧眼にあらためて敬服せざるを得ぬのである。即ち今より 11 年前の昭和 26 年 4 月東京で開催された第 39 回日本泌尿器科学会総会における宿題報告として“泌尿器科における化学療法の進歩”をとりあげられ, 当時のサルファ剤から, PC, SM, 更には新薬として登場した CM, TM その他各種化学療法剤につき, 基礎医学的検索に立脚した治療術

式、臨床成績、或は各薬剤間の比較、特徴の検討等多くの成績をまとめて発表されたのである。今、泌尿器科領域における化学療法の 10 年を回顧するに当り、約 10 年前の状況につきまづ検討する必要があるが、以下、この資料を主な参考に引続く約 10 年の変遷を回顧することにする。

2. 化学療法剤について

10 年前我々の領域で使用され、且つ研究の対象となつた薬剤は、サルファ剤としてサルファピリジン、サルファダイアジン、サルファサイアゾール、サルファイソキサゾール等があり、抗生物質として Penicillin, Streptomycin, 新薬として Chloramphenicol, Terramycin, Aureomycin 等で、曲性 Pyrimidine penicillin G, 又水溶性 Butylthiomethyl penicillin が新しいペニシリンとしてとりあげられており、抗結核剤としては、チビオンが SM と共に脚光をあびていた。その後今日迄、新薬或は改良薬が次々に登場したわけであるが、中でも昭和 32 年国産品として登場した Kanamycin は、いち早く我が領域において市川教授等により追求検討され、その強力な抗菌力、広範囲なスペクトラム等優れた新抗生物質として推賞され、今日に至っているのである。

一方、サルファ剤に関しては、10 年前既にサルファイソキサゾールが登場して居り、それ迄屢々みられたスルファミン無尿症の如き重篤な副作用は、重曹等の併用なく避け得る趨勢にあつたが、その後いよいよ少量投与にて有効なものが追求され、最近の各種持続性サルファ剤を生み、又、一方尿中に短時間内に大量排泄される事を特徴とするサルファメチゾールも、ニトロフラントインと共に尿路感染症への効果が注目された。この間、抗結核剤としては Tibion が姿を消し、INH、そして前述の KM, 又ピラジナマイド、1314 TH 等が出現、今や化学療法は、手術の有無にかかわらず、尿路結核の治療に不可欠なものとして確立している。

3. 基礎医学的諸問題について

(1) 細菌学的問題

化学療法が最も効果的に行われるためには言う迄もなく、各種細菌に対する薬剤それぞれの特徴を究明する事が前提となるが、約 10 年前の宿題報告では、1948~51 年の 3 年間の尿路感染症よりの分離菌を対象に、頻回に見出されるものについて抗菌スペクトラムが作成報告され、その後その詳細は黒川の業績として掲載された。又最近、教室の西村は、丁度 10 年後の 1958~61 年の 3 年間における分離菌株を対象に同様な実験を施行発表しているため、これを比較してみる。

(a) 頻回に見出される尿路感染症菌の種類

10 年前と後では大腸菌及び葡萄球菌がその過半を占

める事に変わりはないが、10 年後 (1958~61) に緑膿菌、変形菌の頻度がやや高い。

(b) 各薬剤間 (SM, PC, CM, TM, AM, KM, SI) の抗菌力の比較

i) 大腸菌：10 年後で KM が加わり最高の抗菌力を示す外、その順序に特に目立つた変動はない。

ii) 葡萄球菌：10 年前で最高の PC が 10 年後で最低に下つているのが目立つ。

iii) 緑膿菌：10 年前最高の SM が 10 年後の後者で最低であるのが目立つ。

iv) 変形菌：10 年後では KM が加わり、最高の発育阻止率を示し、SM の順位が降下している。

v) エロゲネス菌：10 年後で CM の順位がおちているのが目立つ。

vi) 淋菌：症例の減少で最近における十分な資料を得難く比較が困難であるが、前者 (黒川) の成績では PC が圧倒的に感受性菌多く有利であつた。その後淋菌の PC 感受性低下について欧米では時に報告されたが、本邦では殆どこの PC-G 耐性淋菌に関する報告もないまま今日に至り、少くも我々の教室における現状では、淋疾はむしろ稀な疾患とされる迄衰微したかにみえる。猶 1958 年市川・新嶋等の発表した“カナマイシンによる淋疾の治療”の中に掲載した時の成績でも、やはり PC は最も強力な抗菌力を示していた。

(c) 薬剤それぞれの感受性の変動を、尿路感染菌として大半を占める大腸菌及び葡萄球菌につき検討すると、大腸菌では SM, CP, TC 共に感受性は 10 年後に低下して居り、特にサルファイソキサゾールに於て著しい。又葡萄球菌でも SM, CP, TC 共に低下を示すが、特に PC の低下は顕著である。

(2) 薬剤の吸収・排泄等について

この問題については、化学療法の臨床効果の検討上不可欠な要素として各分野で研究されてきたわけであるが、泌尿器科領域ではサ剤に関して岩崎、岸本、馬場、各抗生物質については、川井、石山、清島等により、次にその実験成績が報告された。即ち川井は 10 年前、PC 錠剤の内服実験を行い胃液の影響を退かし、又組織内濃度を各臓器について測定し、腎皮質、前立腺に長く高濃度を保つ事、又実験的家兎辜丸炎では病巣に正常辜丸より濃度が高くなる事等を認め、水溶性或は水性 PC が病巣濃度の点で油性 PC より有利であると報告した。サルファ剤については演者等が第 8 回本学会総会シンポジウムに於て各種持続性サ剤及び Sulfamethysol につき排泄尿の抗菌力を追求し、尿路感染症の場合は血中活性サ剤の実態、分布、病巣濃度等の問題と共に尿中活性濃度についても考慮の必要がある事を強調した。

結核菌については、堀内が各抗結核剤の最少発育阻止濃度を測定比較し、又、化学療法を施行された腎結核症例について臨床的及び病理組織学的検討を行った。その後 KM 等が SM 等と交叉耐性のない新抗結核剤として登場し、尿路結核の化学療法も、種々な組合せによる長期継続が可能となり、その治療方針は徐々に変革する傾向を示すに至った。

4. 臨床的見地よりの回顧

次に泌尿器科領域における化学療法の影響を次の各項について概観してみる。

1. 非特殊性炎症と化学療法
2. 淋疾及び結核と化学療法
3. 泌尿器科的手術(内視鏡的手術を含む)と化学療法

1. 非特殊性尿路感染症：単純な急性膀胱炎或は急性腎盂腎炎は、現在の各種化学療法を活用すれば、さして困難なく治癒する事が多い。問題は、複雑な疾患の合併症として存続する慢性尿路感染症の治療にあり、昔ながらの局所的洗滌療法がより臨床効果をあげ得る事もある。即ちこの面では、今一步徹底的に強力な殺菌力をもつ新化学療法剤の登場が待たれるのであるが、一方消炎剤その他補助的手段の検討も必要であろう。

2. 淋疾：淋菌については、前述の如く Penicillin が卓効を奏し、第2次大戦直後、我々の教室の外来患者の30%を占めた淋疾関係症例、又20%を越えた淋菌検出例数が1949年以降急減し、1952年で淋疾関係(淋菌検査希望者を含む)例数13%余、淋菌検出例4%に減少となり、以後減少したまま今日に至って居る。Penicillin 耐性の淋菌に関しては、我々は未だ確実なものを経験して居らず、本邦では未だその確実な報告は殆どない。しかし、英米、或は東南アジア等では時にその報告がみられ、特に英国では最近淋疾が増加して大きな問題となつている様である。この PC 耐性淋菌とされている感染についても、それが真に淋菌であるか否か更に検討の要ありと考えるが、本邦でも化学療法の乱用、素人療法、特にその予防的使用が我々の目のとどかぬ所で可成行われている事も推察されるし、今後数年間の本疾患の疫学的動向には相当の注意を払うべきであろう。いずれにしても化学療法の立場から将来の1つの問題点となる可能性は保留されていると考えられる。

尿路結核：尿路結核は戦後しばらくは、外来患者のほぼ20%を占めたが、1952年前後には13%前後に減少、以後淋疾ほどではないがその軽減傾向は明かである。勿論、環境の改善、体位の向上といった要素も大きな影響を及ぼしているが、初期病巣より泌尿生殖器系への蔓延を抑えるという点で、この症例漸減への化学療法の貢献は高く評価すべきであろう。しかし一方、依然可

成の新症例をみる事、又減少してはいるが、初診時既に腎切除術の適応となる程進行した腎結核症例もみられる事は結核の化学療法の現況が薬剤、そしてその普及という点で猶満足すべきものでない事を物語る。

次に尿路結核の外科的治療について、例えば我々の教室に於ける腎結核の腎切除術適用症例は、外来結核患者の減少率を遙かに上廻る減少を示す。勿論この傾向がそのまま化学療法依存の反映ではないにしても、可成著しい減少である。LATTIMER は、化学療法の進歩により今や尿路結核の外科的治療は不用となつたと迄述べているが、これがそのまま本邦に概当するわけではないにしても往年腎結核と診断が下るや速かに剔除する事をもつて最上の策とされた時代に較べれば隔世の感がある。即ち化学療法のみにより治療し、治癒し得る尿路結核が徐々に増加している事は、最近、市川・新島が腎膀胱結核の1314 TH 及びこれと KM との併用療法に関する報告の中で述べた通りである。又最近腎結核に部分的腎切除術が時に適用されるが、これも化学療法の併用によつてはじめて可能な手段であり又且つて外科的治療の適応がなかつた残腎或は高度両側腎結核症例にも「空洞切開術と化学療法剤による洗滌」の如き手段を加える事が可能となつたわけである。

3. 一般泌尿器科的手術と化学療法：一般に尿路の外科的侵襲では、多少共創内への尿の漏出を伴い、術後の感染、瘻孔形成等はこの分野の開拓に大きな障害の1つとなつていた。しかし現在では、充分なドレナージが保たれる限り、化学療法を駆使する事により是等にさして顧慮する事なく各種の複雑な手術を施行する事が可能となつている。もし化学療法の将来が感染に関し全く配慮する必要のない時代をもたらし得るならば、手術、特に形成術ないし保存的手術の限界は遙かに拡げ得るものと想像される。又最近我々の領域では、尿路変更術の適応症がふえて居り、尿路の一部に腸管を代用する事も多い。この場合腸内菌叢と腎感染の惹起が問題となる。黒川は尿管腸吻合術前後の腸内細菌叢に与える化学療法の影響を検討報告しているが、少くも今日の化学療法なくしては、この様な手術の発展は到底望み得ないものであつたと言えよう。

以上の如く、我々の領域においても化学療法の恩恵にあづかる所は誠に多いのであるが、次々に登場する新薬の試用に際し、我々が常に最大級の注意を払つて来たのはその副作用についてである。今その個々について詳述する時間もなく、又必要もないと思うが、ここで我々の立場が多少他と異なる所は、その対象の多くが種々な程度の腎機能障害の存在を考慮されねばならぬ事で、SM、KM 等はこの意味でその使用に充分な監視が必要である

事は、市川教授も屢々指摘されたわけであり、ストマイつんばの多くが腎結核であるという事からも、この副作用への格段の注意、そして対策等の研究検討の手をゆるめる事は出来ない。

さて化学療法の将来という事になると、それが如何に発展或は変貌するか、到底私の予測し得るものではないが、一応将来への希望の 1, 2 をあげてみると、まづ、既往の薬剤と交叉耐性がない、というより、細菌が耐性を獲得し得ない強力な殺菌力を撰択的にもち、副作用のない新物質の出現が理想である事はいふ迄もないのであるが、これが無理とすれば、如何にして化学療法と細菌の“いたちごっこ”に終止符をうたしめ得るか種々の面から追求検討すべきであり、補助剤の研究、或は外科領域に於ては、全身投与では考えられぬ強力な局所専用化学療法剤等についての研究も行わねばなるべきであろう。いづれにしても過去 10 数年多くの化学療法剤が挑んでしかも猶頑強に繁殖をつづける細菌群はそれが化学療法以前のものと同一視出来ぬだけに、ある意味で一層危険且つ重大であり、化学療法の今後の研究、発展は人類にとつてますますその重要性をまじつつあるといえよう。

10) 獣医科領域

渡 辺 守 松

家畜衛生試験場

畜産は経済を離れては成立しない。それで家畜や家禽は、人間と異つて生命の絶対性がなく、いかに良薬でも高価であれば利用されない。競争馬や愛玩動物は例外で、治療費は問題とならない。しかし、ここには、産業上莫大な利益を上げたものに限定し、しかも日本あるいは世界の獣医学領域において始めて行なわれたものに限定して話をすすめることにする。

1. 抗原性物質 Trichocidin の発見

獣医学領域において、日本の近代化学療法は Trichocidin の研究に始る。

1 種の青かびから、ペニシリン (PC) と時期をづらして、*Trichomonas foetus* を殺虫、または發育阻止する物質が産生されることを渡辺ら¹⁾(1946) が発見し、これを Trichocidin と命名した。

T. foetus は、牛の子宮内膜あるいは早期流産の原因となり、大損害を与えていたので、ルゴール液あるいはホルマリン石けん液で治療されていた。しかし、治療期間も長く、治癒率も低かつた。

Trichocidin の *T. foetus* 殺虫および發育効果を他の薬剤や抗生剤と比較すると、断然すぐれていたため野外試験を行なつた。青かび培養ろ液、あるいは粗製品で、

ただ 1 回の治療で殆ど全治したので、武田研究所で精製して頂いた。精製品は結晶とはならなかつたが、*in vitro* では、精製後新しくても古くても同じ効果を示したのに、*in vivo* では、古くなると何の理由かわからないが効果が一定しなかつたので商品とはしなかつた。しかし、これがシゲキとなつて獣医学領域において抗生剤の治療の研究が行なわれるようになったといえるだろう。

2. 牛子宮内膜炎の原因と治療

従来、牛の子宮内膜炎の診断は、直腸からの触診による臨床診断法であつたが、渡辺ら²⁾(1950) や、桐沢ら³⁾(1950) は、目で見える診断法に変えた。生理食塩液で子宮洗浄し、流出液について検査すると、健康子宮の場合は洗浄液は清澄で無菌であり、子宮内膜炎の場合は、洗浄液は白濁するか膿を含み、原因菌が培養で分離される。分離菌は、いわゆる非病原菌であり、PC、サルファ剤あるいはフラシン剤の 1 回の治療で殆ど全治することがわかつた。

これにより、従来、長い期間、何回も治療しても全治率が低かつたのが簡単に治せるようになり、現在では、第 1 線では日常業務となり、毎年 10 数億円の損害がすくわれている。

その後、日大の常包教授⁴⁾(1955) は、他の抗生剤で卓効をあげた。その使用量決定の基礎試験として、PC 20 万単位を乳牛の子宮内に注入し、20 時間後の子宮内濃度を測定した。

非病原菌による子宮内膜炎は、私共と前後して TERPSTRA (1950) が報告している。

非病原菌による子宮内膜炎の発生は性周期と密接な関係があり、卵胞期には病原菌を子宮内に注入しても子宮内膜炎とならないのに、黄体期には非病原菌で容易に子宮内膜炎となる。卵巣割去した牛やウサギに黄体ホルモンや卵胞ホルモンを注射しても同様の成績が得られる。丸山ら^{5,7)}(1957, 1958) によると、子宮内上皮の代謝は性周期によつて異り、アルカリホスファターゼの活性は黄体期に極めて強く、卵胞期には殆ど陰性となる。グリコーゲン、この逆の関係となる。それで、内膜炎の発生と内膜の代謝とは関係がありそうなので、常包⁸⁾はこの考え方で研究を進めている。

いづれにしても、牛の子宮内膜炎は、卵胞期には発生し難く、黄体期には発生し易いので、卵胞期に治療すべきであり、Stilbestrol の注射をすすめる学者すらある。

3. *Candida* による子宮内膜炎の出現

子宮内膜炎治療に抗生剤が普及したためか、後述の精液希釈液に抗生剤を加えるようになったためか、1961年に至り、*Candida guilliermondi* による子宮内膜炎の出現を、橋本ら⁹⁾は見つけた。PC、ストレプトマイシン、

クロランフェニコール、テトラサイクリンでは治らず、トリコマイシンでは、2頭中1頭が治つた。この *Candida* 感染は、一次感染か菌交代症か途中からの検査のため不明だとおべている。

4. 抗生剤添加精液希釈錠

牛精液中には細菌が多く混入し、これによる繁殖障害を防ぐために、精液希釈液に PC とストレプトマイシンを混入する方法が試験的に内外で行なわれていたが、野外応用の際、希釈液に加えた抗生剤の活力を如何にして保つかが問題であつた。

京大の西川¹⁰⁾(1958)は、農林省の試験場に居た時にいろいろ研究し、結局は錠剤にしておき、人工授精を行なう時に希釈液に混入するようほかに方法がないことを知り、PC 7,500 u/ml とストマイ 7,500 γ /ml になるように抗生剤を含む錠剤をつくつた。同じ年に外国でも同じ考えで錠剤がつけられた。これは現在広く応用されている。

5. 牛精液中の細菌と PC 耐性菌および *Candida* 菌の検出

橋本¹¹⁾(1960)によると、精液中には細菌が非常に多く混入し、PC とストマイを精液希釈液に加えて保存しても、なお 50% には生菌が検出され、その中に *Candida* 属の菌が非常に多く、また PC 耐性菌が検出されたことは注目される。このことは抗生剤添加精液希釈剤に今後検討すべき問題を呈出したことになる。

6. 牛乳由来ブドウ球菌の *in vitro* における多剤耐性株の作出

牛乳から分離したブ球菌を *in vitro* で薬剤耐性株をつくる実験を鈴木¹²⁾は 1950 年に発表している。すなわち、モノフラシン耐性株をつくるのは極めて困難であり、PC 耐性株は最も容易につくられ、グアノフラシンはこの中間であつた。

特に興味深いのは、PC 耐性度が極めて高くなつた株は、同時にグアノフラシンやモノフラシンに耐性を示すように変つたことである。近年多剤耐性株がいろいろ論議されているが、*in vitro* でこれをつくつた鈴木らの報告は最初のものではないだろうか。

近時論議されている多剤耐性株の定義を私はよく理解していないが、ここに紹介したような業績をも含むとすれば、鈴木らの報告は最初のものであることになる。この点において学界から教えられれば幸である。

7. 注射ルート別による PC 乳中濃度

牛の乳房炎からは、レンサ球菌、ブドウ球菌、あるいは大腸菌が分離され、近年抗生剤がこの治療に広く用いられている。しかし、1950 年以前には、PC は *in vitro* では球菌の発育を完全に阻止するのに、筋肉内注射では

卓効を示さないことが理解できなかつた。それで吉田¹³⁾(1950)は、基礎試験として、PC を牛の筋肉内、乳房実質内あるいは乳嚢内注入を行い、乳汁中の PC 濃度を比較したところ、筋肉内に注射では乳汁中に殆ど移行せず、乳嚢内に注入すれば、乳汁中に高濃度に長く保たれることがわかつた。

その後¹⁴⁾、オーレオマイシンを 420 mg 乳嚢内に注入しても、長く乳汁中に検出されることがわかつた。しかし、血液中では、短時間低濃度に検出されるにすぎない。

以上の基礎試験から、乳房炎の治療に抗生剤を用いる場合には、乳嚢内に注入しなければならないことがわかり、またこの方法で卓効をあげることができた。

8. 各種薬剤による乳房炎の治療

前述の基礎試験から、乳嚢内注入法が乳房炎治療によいことがわかつたので、吉田¹⁵⁾はさらに、10 種の抗生剤と他の薬剤を単用あるいは、2~4 種混合して卓効をあげ、この基礎試験成績から、種々の乳房炎治療剤が発売されるようになり、年々 10 数億円の損害を防いでいる。

9. 乳房炎原因菌の交叉耐性株の出現

乳房炎の治療に、抗生剤、サルファ剤、フラシン剤が非常に多く用いられるようになった結果、野外例において耐性菌がみられるようになった。吉田¹⁶⁾(1953)は、ブドウ球菌性乳房炎の 42 分房を、オーレオマイシンまたはマイシリンで治効してすぐれた効果をおさめたが、中に、オーレオマイシンが無効のものがあり、これはマイシリンの治療に切りかえても無効であつた。この逆の例もあつた。すなわち、オーレオマイシンとマイシリンとに交叉耐性を示すブドウ球菌を乳房炎から証明した。それで前項でのべたように、フラシン系薬剤などと抗生剤とを 2~4 種混合して試験して卓効をあげた。

10. 鶏コクシチウム症のフラシン治療試験

ひながコクシチウムに感染すると殆ど 100% 死亡し、毎年数億から 10 数億円の損害があつた。1939~40 年に、サルファ剤がコクシチウム症に有効であることが偶然外国で発見されてから、コクシチウム症も治療しうる病気であることがわかり、各国でいろいろの研究が行なわれるようになった。

大久保¹⁷⁾(1951)は、日令 13~90 日のひなに、フラシンを 1:9,000 の割合に飼料に混じ、3 日投薬、2 日休み、さらに 3 日投薬する方法で長期間投薬したところ、対照の死亡率が 42%、試験群では 10% 弱であつた。しかし、治療には無効であつたと報告している。

11. 各種サルファ剤の *Eimeria tenella* に対する効果

角田¹⁸⁾ら (1952~62) は、16種のサルファ剤について *E. tenella* に対する効果を試験した結果、Sulfa-pyridine 系が有効であり、その中でも Dimethoxy-pyridine 系化合物 (Sulfadimethoxine) が最も有効であることがわかった。

従来、外国では、サルファ剤はコクシジウムの如何なる発育期にも有効と考え、飼料に混じて投与していたが先にのべた大久保の成績で明らかなように治病には役立たない。それで角田¹⁹⁾は 1954~7 年にわたる詳細な試験を行なった結果、感染前に投薬しても無効であり、またガメトゴニー期に投薬しても無効である。ただ、シゾゴニー期に投薬すれば卓効があることがわかった。それで実際には、何万羽の群でも、血便を出すものが数羽出た場合にオオチストを検出すれば、他の多くの鳥はシゾゴニー期にあることが想像されるので、3日間投薬し2日休んでから今1回3日間投薬すれば殆ど損害を出さなくてすむ。この方法により、毎年数億円の損害をすくつている。

12. 各種抗生剤とサルファ剤のオーム病に対する効果

サルファ剤やストレプトマイシン、あるいはクロランフェニコールは有効でないが、その他の抗生剤は有効である。

大森ら²¹⁾ (1959) によれば、アクロマイシンは、オーム病ウイルス (*Miyagawanella*) による山羊の肺炎や鳥の Ornithosis に基だ卓効がある。

以上、産業上特に損害の多い牛子宮内膜、乳房炎、鶏コクシジウム症およびウイルス病であるオーム病についてのべたが、次には耐性菌の利用についてのべる。

13. PC による炭疽菌変異株の性質と利用

炭そは人獣共通の感染症で、PASTEUR が原因菌を分離し、*Bac. anthracis* と名づけた。I 苗と II 苗の弱毒変異株をつくりワクチンとした。その後広く長くワクチンとして II 苗が用いられたが、毒力が一定せず時には注射事故があるので、主として英国でワクチン改良の研究が行なわれている。

私の所で、森谷 (1961) は、PC 0.2 u/ml から始めて 20 u/ml でも発育する菌株をつくつた。この菌株は、PC 加培地に数日間放置するか、普通寒天培地を1度通過すると PC 加培地に発育しなくなる。すなわち、PC 耐性は子孫に伝わらない。しかし、その他の変化した性質は子孫に伝わる。

カプセルを形成しなくなり、強毒株は芽胞形成能が残存するが、II 苗では芽胞も形成しなくなる。また、20 u/ml で発育するようになった菌株は急に毒力が減少し、I 苗より弱毒となる。この性質は子孫に伝わる。I 苗は PASTEUR のような免疫能が証明されないが、

この I 苗よりさらに減毒したこの変異株は、免疫原性が非常に高い。

ウサギ、モルモット、マウスでは、0.5% にサポニン を菌液に混じて接種しないと免疫しないが、山羊では、サポニンを加えなくてもよく免疫する。現在、家畜衛生試験場で安藤を中心として実用化の試験を行なっているが、近い将来実用化の見通しである。

炭そワクチンの注射反応で各国が困っている時に、PC 耐性炭そ菌により一時期が画せそうである。

耐性菌は、治療面から見れば困った存在であるが、用いようによつてはこのように非常な利用面があることを主張したい。

14. 各種抗生剤の山羊体内分布

血中、乳汁中、子宮内の PC などの滞留時間の検査はあるが、各臓器や体液内の各種抗生剤の分布濃度を系統的に検査したものは殆どないので、二宮ら (1960) はこれを行なった。

1) PC 50 万 u を山羊 (20 kg) の筋肉内に注射した場合では、脳、肝に特に少なく、これについて脾が少ない。肝に少ないのに胆汁に多いのが注目される。

2) SM 500 mg を山羊 (20 kg) の筋肉内に注射した場合には、脳、肝では検出されないか特に少ない。脾も少ないが、肝脾とも PC よりおくらせて検出される。肺、子宮、卵巣、リンパ節も高濃度になるのは PC よりおそい。

3) KM 1.5 g を山羊 (20 kg) の筋肉内に注射した場合には、脳には検出されず、肝脾に少なく、脾では6時間ですでに検出されなくなる。肝は SM より高濃度であるが、胆汁への排泄は SM 同様少ない。筋肉には SM 同様少ないが、子宮には SM と異り少くない。肺と心では初期ほど高濃度で SM と逆である。

4) CTC 1.0 g を山羊 (20 kg) の筋肉内に注射した場合には、脳には検出されず、尿や胆汁への排泄は他剤よりおそい。肝は他剤に比し高濃度であるのに、胆汁は低濃度で、しかも6時間目から始めて検出された。脾も比較的高濃度である。

5) CF 2.0 g を山羊 (20 kg) の筋肉内に注射した場合には、脳には検出されない。肝では比較的低濃度であるのに、胆汁には非常に高濃度に排泄される。脾、子宮、筋肉では CTC と異り、比較的高濃度である。

6) LM 20 g を山羊 (20 kg) の筋肉内に注射した場合には、脳脊髄には殆ど検出されず、6時間以後にわずかに検出された。脳に、わずかながら検出できたのは PC と LM だけであつた。

肝と胆汁はともに高濃度で、尿より胆汁に高濃度であるのは注目される。筋肉、子宮、睾丸では低濃度であるが心には多い。

以上各抗生剤は、脳には全く検出されないか、されても極めて少ない。肝と胆汁は種類により高低が著しい。その他はおよそ同じ傾向を示すが、種類により多少の差がある。

15. 抗生剤の発育促進剤としての利用

戦後、家畜や家禽の生理学に一つの革命をもたらしたものは、抗生剤が豚や鶏の発育を極めて促進することであり、日本でも発育促進剤として飼料に混じて投与されその量は極めて多いが、本日は時間の都合でこれ以上言及できない。

16. 将来の問題

1) 耐性菌出現により、子宮内膜炎や乳房炎の治療に一つの問題を呈出した。獣医学領域においては抗生剤を乱用したきらいがあり、この点について将来考える必要がある。

2) 抗生剤の耐性菌の利用について、炭そ菌で一つの面が開拓された。耐性菌の利用について将来さらに考えるべきである。

3) 小さいウイルスによる伝染病は家畜や家禽には非常に多く損害も多いが、その治療剤の発見よりは、予防に重点をおくべきである。畜産は経済をはなれては成立しないからである。

4) 鶏には Lymphomatosis が非常に多く、その損害は莫大であるので、これの予防治療剤の出現が期待される。

以上、産業上特に損害の多いもの、新は基礎的に始めて発見された2, 3の事実のみを紹介し、時間の関係で、その他のことは全て省略した。これについては機を求めて紹介したい。

終りに、この講演の機会を与えて頂いた学会に厚く感謝の意を表したい。

11) 基礎

(B) 一般化学療法剤

水野 伝 一

東京大学薬学部

化学療法剤作用機作研究 10年の回顧において、なお未解決の大問題は2つあると考えられる。1つは、撰択毒性が化学療法剤において如何にして得られるかという問題、もう1つは、細胞レベルで得られる化学療法剤の毒性濃度が酵素レベルでの阻害濃度とどれだけ一致するかという問題である。

撰択毒性には、まず耐性菌と感性菌との撰択毒性が考えられる。DAVIES のあげる耐性菌の作用機作7つの可能性は、同時に撰択毒性の可能性をも示唆する。そのうち透過性は、細胞膜以内の構造の場合も含めて、あり得べき可能性の1つである。また核酸アナログ制癌剤の耐性癌細胞における場合の如く、宿主細胞に酵素がないために撰択毒性の得られる場合もあり得る。この実例としては、スルファミン剤の葉酸合成過程における阻害が知られている。また同じような意味で、哺乳動物にはない細菌の cell wall 合成酵素は、penicillin によつて阻害をうけている。

細胞レベルでは低い濃度の薬剤で生長阻害をうける細菌が、細胞を破壊されて酵素レベルとなると、その阻害に高い濃度を要するのがふつうである。その理由として、まだ完全な作用機作が見出されていないためと考えるのもふつうである。しかし作用機作はほぼ解つているのだが、つぎのような理由で、それが解らないというように考えても、さしつかえないであろう。その1つは、特殊物質表面へ薬剤の局部的濃度がたかまる場合である。たとえば streptomycin と大腸菌リボゾームとの結合力における場合である。細胞外の濃度が低くとも作用濃度は高まることになる。もう1つは、細胞が完全な代謝をいとなんでいる時にのみ、特異物質を薬剤が特異的に破壊する場合である。Mitomycin の作用がこれに当る。細胞が死んでいれば、Mitomycin は無作用に見える。最後に、もつとも考えられ易いのは、1物質が多面的な酵素阻害を行い、その作用が相乗的に作用し、結果として、低濃度で、細胞の生長が阻止されるという場合である。証明としては、phenol でさえすくなくとも2つ以上の作用点があることが示されている。