

抗結核剤併用効果に関する基礎的研究

第1編 数種抗結核剤の試験管内併用効果

広島医科大学細菌学教室 (主任 占部 教授)

水 野 護

(昭和27年3月15日受付)

(この研究は文部省科学研究費によつた。占部)

緒 言

最近抗結核剤として Streptomycin (SM), p-Aminosalicylic acid (PAS) Tibione (Tb1) などの出現が結核の化学療法に長足の進歩を促したが、これら一連の抗結核剤もそれら単独ではなお充分なる化学療法効果の期待できない場合のあることがわかつた。そのために、これら抗結核剤の併用の企てが急速に関心を高めつつあり、例えば Smith & McClosky¹⁾ は SM, Sulfamin 併用の有効性を認め、又 SM と PAS との併用効果に関しては Willston & Youmans²⁾, Karlson, Gainer & Feldman³⁾ 等の否定的報告もあるが、他方 Vennessland, Ebert & Block⁴⁾ Yegian & Vanderlinde⁵⁾, 日置⁶⁾, Hobby⁷⁾, Graessle 等⁸⁾ 及び Karlson 等⁹⁾ は管内実験においてこれをみとめ、Bloch, Vennessland, Ebert & Gomori¹⁰⁾ 及び柳沢等¹¹⁾ は実験モルモット結核において両剤の併用効果及び両剤併用が結核菌の SM 耐性獲得を遅延せしめる旨報告した。SM と Vitamin K₃ (VK₃) との併用効果については占部・弓削¹²⁾, 弓削¹³⁾, 占部¹⁴⁾, 猪野¹⁵⁾ が管内実験及び実験モルモット結核において有効であることを報告し、Tb1 と PAS との併用に関しては日置⁶⁾ は管内実験で著しい殺菌作用の増強を認めたが Domagk¹⁶⁾ は実験モルモット結核において著しい併用効果は認められないが、両剤の作用機転を追求して各剤がそれぞれ攻撃点を異にすることより Tb1 と SM 或いはその他の抗結核剤との併用は更に検討の余地ありと指摘した。Tb1 と SM との併用効果は Spain¹⁷⁾ が実験モルモット結核においてこれを認めている。また Tb1 と PAS 又は VK₃ と及び PAS と VK₃ との併用効果についても日置⁶⁾ は管内実験で殺菌作用の増強を認めた。

このような観点から私はこれら一連の抗結核剤 SM, PAS, Tb1 及び VK₃ のほかに Cepharanthin (CP) をも併用しそれらを相互に種々組合せて実験的に試験管内及び生体内における各剤の併用効果、耐性菌発現抑制などの点について追求してみた。以下まず順序として試験管内における併用効果について系統的検索を試みた成績について報告する。

第1章 実験要領

第1節 供試抗結核剤—(1) Vitamin K₃ (VK₃) : 武田薬品工業の Kativ (1cc 中 VK₃ 5mg 含有), (2) Streptomycin (SM) : Merck の Calcium Chloride Complex Lot. No. 2184, (3) Sodium p-Aminosalicylate (PAS) : 武田薬品工業試製の白色粉末で Lot. (25.2.16)4, (4) 4-Acetylaminobenzaldehyde-Thiosemicarbazone (Tb1) : 武田薬品工業試製の黄白色粉末で Lot. (K.25.410.200) W, (5) Cepharanthin (CP) : 化研生薬の CP 注射液 (1cc 中 CP 10mg 含有)。

〔なお以上のほかに抗結核剤ではないが供試抗結核剤の管内殺菌作用に及ぼす他の薬剤の影響についての知見を得る目的で邦産万年青の成分である Rodearin (RO) 及び p-Aminobenzoic Acid (PABA) をも時に用いた。〕

第2節 供試菌株並びに菌液—岡・片倉培地上に24時間培養の非病原性抗酸菌スメグマ1号株と同2週間培養の鳥型結核菌調株及び同4週間培養の人型結核菌 Frankfurt 株 (人F株) 並びに SM 耐性人型結核菌安マ株 (安マ株) より法に従つてつくられた 1mg/cc の生塩水均等浮遊液。

第3節 供試培地—10% 牛血清加 Kirchner 培液 (PH 6.8)

第4節 実験方法—各種抗結核剤をそれぞれ通減の所要濃度に含む Kirchner 培液 5cc に前記供試菌液を1滴 (1/4 針) ずつ移植し管口を蠟封後 37°C に、スメグマ株は2週間、鳥型調株は4週間、人F及び安マ両株は8週間それぞれ培養しその間毎週移植菌の発育状況乃至程度を対照たる薬剤非添加 Kirchner 培液におけるそれと対比観察し実験終了後は弓削¹³⁾ の行つたように菌発育臨界濃度附近の管底より毛細ピペットで釣出しその形態並びに被染性を検査すると同時にそれよりの薬剤非添加 Kirchner 培液への還元培養をも行つて菌の生死を確め薬剤の作用が殺菌的か静菌的かを検討した。

第5節 成績判定法—Kirchner 培液の管底及び液面における移植菌の発育の有無乃至程度を—++###であらわし管底の所見は母母に、また液面の所見は分子に

の菌長の平均値から推して SM は人 F 及びアマ両株に対して MIC 附近では菌長伸延長の傾向を示したが、SM 以外の供試薬剤によっては反対にすべて両株ともに菌長は短縮せしめられた。菌体内顆粒数は一般にすべての薬剤においてその濃度のますにつれて増加したようであった。抗煮沸性及び抗酸性は一般にすべての薬剤においてその濃度の増加に従って微弱化した。

なお CP のみは如上の所見のほかには発育阻止濃度域においてしばしば著明な非抗酸性型菌の出現を促した。

3) Tb1 の溶剤差による結核菌形態の蒙る影響：Anilin 溶剤 Tb1 に添加の岡・片倉培地上の人 F 株菌形態は辻岡¹⁹⁾に倣った螢光顕微鏡の所見では Tb1 の濃度が 2×10^{-5} 以下では菌体は正桿菌状を示したが、より高濃度になると菌体は微細球菌状を示したが、Aceton 溶剤 Tb1 加同種培地上では Tb1 の濃度が 4×10^{-4} においても菌形はなお細長い正桿菌状を示した。

なお Anilin 溶剤 Tb1 2×10^{-4} 加岡・片倉培地上でメグマ株に色調変異並びに集落解離が見られ同種 Tb1 加 Kirchner 培液中では発育阻止臨界濃度 (2×10^{-4}) 附近でやはり色調変異を生じ黄色原株より白色株が出現した。

4) RO の結核菌に及ぼす影響：RO 自身には 5×10^{-3} でも抗結核菌作用はなく、却つて人 F 株でその発育が促進された(表略)。なおこの場合竹内²⁰⁾のいうように RO の結核菌に対する著しい抗酸性脱却作用は認められなかつた。

5) 各抗結核剤の抗菌性に及ぼす PABA の影響：供試抗結核剤を種々の濃度に含有する Kirchner 培液 5cc に 10^{-4} の濃度に PABA 溶液を添加して人 F 株の発育に及ぼす影響を検討した結果 PAS の抗菌力は Domagk¹⁶⁾のいうように PABA によつて拮抗されたが、PAS 以外の SM, VK₃, Tb1 及び CP は全然又はほとんど拮抗されなかつた(表略)。

第3章 鳥型結核菌に対する SM, PAS, VK₃ 及び RO の試験管内併用効果

鳥型獸調株に対する SM, PAS, VK₃ 及び RO の各単独の MIC は前述の如くそれぞれ 10^{-3} , 10^{-2} , 2×10^{-4} 及び $> 5 \times 10^{-3}$ であつたがそれらの2剤ずつ又は3剤ずつを併用したところ次のような併用効果を示した。

(A) 2剤併用の場合(第2表-A 参照)——(1) SM, PAS 併用の場合：もともと両剤の単独の MIC は第1表でわかるように SM は 10^{-3} , PAS は 10^{-2} であるのに今両剤を併用すると MIC は第2表-A のように SM では 10^{-4} , PAS では 2×10^{-4} となつた。従つて両剤併用により各剤単独の時に比して SM は 10 倍に PAS は 2 倍にそれぞれの抗菌作用を増強したことになる。もつとも PAS 濃度 $10^{-3} \sim 10^{-4}$ に対して SM 濃度 $10^{-4} \sim 10^{-7}$ との間にもよく見れば協力が多少ながらあつたことにな

るが、発育完全阻止域のみを協力域と考えこのようなのはとり上げないことにした。

以下すべてこれに倣つて各剤単独の場合に比較した併用効果倍数を算出することをここに断つておく。

2) SM, VK₃ 併用の場合：このさいの MIC は SM では 10^{-4} , VK₃ では 4×10^{-4} となり、従つて両剤併用により各剤単独に使用したさいに比して SM は 10 倍に VK₃ は 2 倍にそれぞれの抗菌作用を相互的に増強したことになり上記 SM と PAS との併用の場合と同程度の併用効果を示した。

3) SM, RO 併用の場合：SM の如何なる濃度に対しても RO は協力しなかつたのみならず、むしろ菌の発育状況より推定すれば SM に対して幾分 RO が拮抗したように思われた。

第2表-A 鳥型結核菌に対する薬剤併用効果(その1)

SM, PAS, VK₃ 及び RO のうち2剤ずつの併用成績

SM + PAS							SM + RO						
PAS	10^0	2×10^{-1}	10^{-2}	2×10^{-3}	10^{-4}	0	RO	5×10^{-3}	10^{-2}	2×10^{-3}	4×10^{-4}	8×10^{-5}	0
10^0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10^{-1}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10^{-2}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10^{-3}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10^{-4}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
備考	併用効果 SM-PAS $\rightarrow 10 \times 2 \times$						備考 SM+RO に協力作用なし						
SM + VK ₃							註：太線内は協力作用の見られた部分を示す(以下これに倣う)各薬剤単独の MIC に基いて併用効果倍数を算出した(以下の表においても同様)。						
VK ₃	2×10^{-4}	4×10^{-4}	8×10^{-5}	10^{-5}	2×10^{-6}	0							
10^{-3}	+	+	+	+	+	+							
10^{-4}	+	+	+	+	+	+							
10^{-5}	+	+	+	+	+	+							
10^{-6}	+	+	+	+	+	+							
0	+	+	+	+	+	+							
備考	併用効果 SM-VK ₃ $\rightarrow 10 \times 2 \times$												

(B) 3剤併用の場合(第2表-B 参照)——(1) SM, PAS, VK₃ 併用の場合： 1.2×10^{-5} の濃度の VK₃ (単独 MIC の約 1/3 の濃度)を一様に加えた Kirchner 培液に SM と PAS とを更に第2表-B のようなそれぞれの濃度に加えて検討した結果 SM の MIC は $> 10^{-7}$ に PAS のそれは 2×10^{-2} となつた。すなわちこの場合には SM は 1 万倍以上に、また PAS は 2 倍にそれぞれの抗菌作用が増強された。

2) SM, PAS, RO 併用の場合：RO の 10^{-5} を一率に加えた Kirchner 培液に SM と PAS とを更に種々

第2表-B 鳥型結核菌に対する薬剤併用効果(その2)

SM, PAS, VK₃ 及び RO
のうち3剤ずつの併用成績

SM+VK ₃ +PAS										SM+PAS+RO											
菌株	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10 ¹	0	対照	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10 ¹	0	対照	
鳥型結核菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
人型F株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM耐性人型安マ株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0対照	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
備考	併用効果SM:VK ₃ +PAS→10000×2×6x										併用効果SM:RAS:RO→10×10×100x										

の濃度に加えて実験した成績では SMの MIC は 10⁻⁴ に PAS のそれは 10⁻³ となつた。すなわちこのさいには SM 及び PAS の抗菌力はいずれも 10 倍に増強されたわけである。もつとも前述 A (1) SM と PAS との併用の項にあるように RO を加えないで SM と PAS との併用のみでもそれらの MIC が SM は 10 倍に、PAS は 2 倍にそれぞれ増強されることがわかっているのだから考えると SM と PAS との併用に更に RO が追加されても SM と PAS との協力作用に対して大した意義はなかつたのではないかと思われる。

第3表 人型菌に対する PAS と SM 又は VK₃ との併用効果

PAS+SM						PAS+VK ₃						
菌株	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	
人型F株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
SM耐性人型安マ株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
0対照	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
備考	併用効果 PAS:SM=6x:2x						併用効果 PAS:VK ₃ =8x:75x					

第4章 人型結核菌に対する各種薬剤の試験管内併用効果

A) PAS と SM 又は VK₃ との併用効果 (第3表参照)

(1) PAS, SM 併用の場合: このさいの MIC は人F株に対して PAS では 5×10⁻⁶, SM では 10⁻⁶ となり PAS は約6倍に SM は2倍にそれぞれ抗菌作用が増強された。

安マ株に対しても MIC は PAS では 5×10⁻⁶. SMでは >8×10⁻³ となり PAS は約6倍にSMは約8倍又はそれ以上にそれぞれの力価がつよめられた。

(2) PAS, VK₃ 併用の場合: このさいの MIC は人 F 及び SM耐性安マ両株に対してともに PAS では 6.4×10⁻⁶ 以下にまた VK₃ では 3×10⁻⁵ 以下になり PASは8倍以上に VK₃ は7.5倍以上にそれぞれの力価がつよめられた。

第4表 人型菌に対する Tb1 と SM又はPAS との併用効果

Tb1 + SM												Tb1 + PAS												
菌株	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10 ¹	0	対照	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10 ¹	0	対照				
人型F株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
SM耐性人型安マ株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
0対照	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
備考	併用効果 Tb1:SM=16x:20x												併用効果 Tb1:RAS=64x:25x											

B) Tb1 と SM又は PAS との併用効果(第4表参照)

(1) Tb1, SM併用の場合: このさいの MIC は人F株に対して Tb1 は 1.6×10⁻⁵ に SMは 10⁻⁷ となりTb1 は 16 倍に SMは 20 倍以上に相互に増強しあつた。しかるに安マ株に対しては MIC は Tb1 は 2×10⁻⁴, SM は >10⁻³ となり両剤間の併用効果はみられずして、むしろ SM の濃度 10⁻³~10⁻⁴ では 8×10⁻⁴~3.2×10⁻⁵ の濃度の Tb1 の抗菌作用に多少とも拮抗しているようであつたことは興味ある所見である。

(2) Tb1, PAS 併用の場合: このさいの MIC は人F株に対して Tb1 は 6.4×10⁻⁵, PAS は 10⁻⁶ となりそれぞれ Tb1 は 64 倍に PAS は 1.25 倍に力価がつよめられた。ところが安マ株に対しては、これと全く趣を異にして両剤間に協力作用は全然みられないのみか却つて Tb1 濃度 2×10⁻⁴~3.2×10⁻⁵ と PAS 濃度 10⁻⁶ 及び Tb1 の 1.6×10⁻⁵~3.2×10⁻⁵ と PAS の 5×10⁻⁶ とでは相互に完全に拮抗し、又 PAS の 5×10⁻⁶ は Tb1 の 2×10⁻⁴~8×10⁻⁴ の範囲に対し、更に PAS 10⁻⁷~5×10⁻⁴ は Tb1 の 2×10⁻⁴~3.2×10⁻⁵ というかなりの

広範囲に対してそれぞれ一方的に拮抗したことは注目すべきことであろう。

C) CP と SM, PAS, Tbl 又は VK₃ との併用効果 (表略)

(1) CP, SM 併用の場合: このさいの MIC は人 F 株に対して CP は 1.28×10^{-5} に SM は $< 10^{-7}$ となり従つて CP は 8 倍に SM は 20 倍以上に力価がつよめられた。安マ株に対しても MIC は CP は 2.56×10^{-5} に SM は $< 10^{-7}$ となり CP は 16 倍に SM は実に 1 万倍以上にも増強せられたことは注目に値する。

(2) CP と PAS との併用の場合: このさいの MIC は人 F 株に対して CP は 2.56×10^{-5} に PAS は $< 5 \times 10^{-7}$ になり CP は 16 倍に PAS は 63 倍以上に力価がつよめられた。安マ株に対しても MIC は CP は $< 5.12 \times 10^{-5}$, PAS は $< 5 \times 10^{-7}$ となり CP は 32 倍以上に PAS は 63 倍以上に力価がつよめられた。

(3) CP, Tbl 併用の場合: このさいの MIC は人 F 株に対して CP は 3.2×10^{-4} に Tbl は $10^{-4} \sim 10^{-5}$ となりこの濃度域においてのみ併用効果がみられ、従つてこのさいには CP は 2 倍に Tbl は 10 倍にそれぞれ力価がつよめられた。ところが $2 \times 10^{-5} \sim 8 \times 10^{-5}$ の Tbl は 1.6×10^{-4} の CP に対して一方的に拮抗するのがみられた。すなわち CP と Tbl との併用の場合には両剤間に濃度の如何により協力と拮抗の両作用がみられたことになる。また安マ株に対しても MIC は CP は 3.2×10^{-4} , Tbl は 2×10^{-5} となり人 F 株に対すると同様に CP は 2 倍に Tbl は 10 倍にそれぞれ力価がつよめられた。

(4) CP と VK₃ との併用の場合: このさいの MIC は人 F 株に対して CP は 2.56×10^{-5} 以下に VK₃ は 10^{-6} になり従つて CP は 16 倍以上に VK₃ は 25 倍にそれぞれ力価がつよめられた。しかし CP が 1.6×10^{-4} , VK₃ が $5 \times 10^{-6} \sim 10^{-7}$ においては上記 CP と Tbl との併用の場合と同様に一方的に拮抗作用を示した。すなわちこの場合にも又両剤間に濃度の如何により協力と拮抗との両作用がみられた。また安マ株に対しては MIC は CP は 1.28×10^{-5} , VK₃ は 10^{-6} となり従つて CP は 8 倍に VK₃ は 25 倍にそれぞれ力価がつよめられた。

D) VK₃ と SM 又は Tbl との併用効果 (表略)

(1) VK₃, SM 併用の場合: 弓削¹³⁾ や猪野¹⁵⁾ 等の報告しているように私の実験でもこの両剤間にはかなりの併用効果がみられた。

すなわちこのさいの MIC は人 F 株に対して VK₃ は 1.5×10^{-5} に SM は 6×10^{-6} になり従つて VK₃ は 3.75 倍に SM は 12 倍にそれぞれ力価がつよめられた。さらに安マ株に対しては MIC は VK₃ は 10^{-5} に SM は $< 10^{-6}$ となり従つて VK₃ は 2.5 倍に SM は 1,000 倍以上にそれぞれ力価がつよめられたことは興味深い。

(2) VK₃, Tbl 併用の場合: このさいの MIC は人 F 株に対して VK₃ は 5×10^{-5} , Tbl は 2×10^{-4} となり従つて VK₃ は 12.5 倍に Tbl は 2 倍に相互にそれぞれ力価がつよめられた。

総括並びに考按

1) 一般に抗結核剤により抗酸菌の菌長は短縮したが、たゞ SM によつては反対に猪野¹⁵⁾ の主張するように延長するように思われた。又 CP により発育阻止濃度域において菌はしばしば非抗酸性を示した。

2) 供試抗結核剤にはそれぞれ相当程度の抗菌作用があつたが、SM は試験管内では菌発育阻止能において PAS に劣つていた。もつとも SM は動物実験では PAS にまさる成績を与える²¹⁾ というが、これは岡本²²⁾ のように SM の分子量が PAS のそれよりも大きく (約 5 倍) 従つて排泄がより緩徐であるために血液内抗菌力持続時間が長いことに起因しているものであろうか。

3) 抗結核剤の抗菌作用は供試培地の種類によりその MIC に差異を生ずることは海老名²³⁾, 内田²⁴⁾, 弓削¹³⁾ 等多くの研究者によつて認められているが、Tbl については溶剤の種類により MIC に差異を生ずるのみでなく屢々菌の形態にも変化を与えるようであつた。すなわち Russel, Bash, Hurwitz²⁵⁾ は Tbl の溶剤として Popyren glycol を、また Domagk¹⁶⁾ は Formamid と Formamid 及び Glycol との混液を使用して 2×10^{-5} の MIC を得ているが、私の実験では Tbl の溶剤として Aceton, Anilin, Formamid を使用してそれぞれ 10^{-4} , 8×10^{-4} , 2×10^{-4} の MIC を得た。この際 Aceton 以外のものはそれ自身相当程度の抗菌作用があるのに反し、Aceton のみはそれ自身で抗菌作用はほとんどなく従つて Tbl の試験管内実験における溶剤として最も適当であることを自験した。

4) Tbl のみは、比較的簡単にスメグマ及び鳥型狀調兩株に発育臨界濃度附近において著明な色素産生減退の変異や集落解離を招来することがあつたし、又 Tbl により菌長は著しく短縮せしめられた。よつてこれ等のことより Domagk¹⁶⁾ のように Tbl の抗酸菌に対する強い直接的攻撃作用が想像された。

5) 供試した各種抗結核剤は 2 剤ずつの併用により相互に多少にかゝらずその抗菌作用が強められたが時として拮抗的に働いた場合もあつた。

すなわち供試剤相互の協力作用は人 F 株に対してはすべての組合せで見られたが、たゞ CP と Tbl 及び CP と VK₃ との各組合せの場合協力作用のほかに併用濃度の如何によつては拮抗作用を示したことは注目に値する。SM 耐性安マ株に対し協力作用を示したものは SM と PAS, SM と CP, SM と VK₃, PAS と CP, PAS と VK₃, Tbl と CP 及び CP と VK₃ との併用の 7 つの場合であり、就中 CP 及び VK₃ はこれを SM に配

した場合 SM 耐性株に対する SM の抗菌力をそれぞれ 10,000 倍以上及び 1,000 倍以上に増強したが、反対に全く協力作用を認めず却つて拮抗作用を示したのは SM と Tb1 及び PAS と Tb1 との 2 つの場合であつた。

Bigger²⁶⁾ が大腸菌に対して SM と Chloromycetin 等を併用して得た実験成績と同様に私の場合にも人 F 株に対して CP と Tb1 又は CP と VK₃ の併用濃度の如何により協力と拮抗の両作用がみられたことは注目すべきことであろう。

6) 抗結核剤併用により併用効果を示さなかつたものは一応つぎの 3 型式に分類できるように思われた。

a: 抗結核剤を併用した場合一般には協力作用を示すが併用濃度比の如何によつては一方的に拮抗作用を示すもの——人 F 株に対する CP と VK₃ 及び CP と Tb1 との各併用の場合。

b: 抗結核剤を併用しても全く協力作用を示さず一方が他方に拮抗したと思われるもの——SM 耐性安マ株に対する Tb1 の抗菌作用に SM が拮抗(第 4 表)。

o: 併用濃度比の如何により或いは一方が他方に拮抗し、或いは相互に拮抗し合うと思われるもの——SM 耐性安マ株に対する Tb1 と PAS との併用の場合(第 4 表)。

以上の試験管内拮抗作用は Wyss, Wood²⁷⁾ の述べるように両剤間の争奪的抑制であり 1 つの薬剤の過剰が他の薬剤の作用を閉塞するからではなからうか。特に併用薬剤が VK₃ のように低濃度では却つて発育促進的に働く物質である場合には顕著に争奪的抑制が行われて相互に拮抗作用を呈するのではなからうか。

7) 一般に PAS, VK₃, CP 及び Tb1 のような抗結核剤には人 F 株に対する場合と SM 耐性安マ株に対する場合との間に著しい抗菌力の差は認められなかつた。また Venesland 等⁴⁾ は SM 耐性菌に対して PAS に SM を併用しても SM の協力作用はみられなかつたと述べているが、私の実験では人型 F 株に対してのみならず SM 耐性安マ株に対してもかなり PAS の抗菌力の向上に SM が寄与した。しかし彼等が観察したと同じような現象は SM 耐性安マ株に対して Tb1 と SM とを併用した場合には観察せられた。すなわちこの場合 SM の添加は Tb1 の抗菌性に著しい好影響をみせなかつたのである。

結 論

抗結核剤として SM, Tb1, PAS, CP 及び VK₃ をとりあげこれらの試験管内併用効果について系統的に検討を試みた結果、多くの場合単独使用の場合よりも 2 剤ずつ併用の場合には相互にその抗菌作用を強めあうことが実証できたと考える。しかしながら時として薬剤の種類により又使用濃度の如何により拮抗作用を示すものもあるので、抗結核剤を併用する際には併用薬剤の種類を

選択することの必要であることは勿論のこと、併用薬剤の使用濃度特に両剤の濃度比を充分検討する必要がある。

撰筆するに当り、終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師占部教授に感謝すると同時に SM 耐性安マ株の御分与を頂いた伝研細谷教授に謝意を表する。なお頻回にわたり供試剤の御分与を受けた武田薬工並びに化研生薬の両会社にも感謝する。

主要文献

- 1) Smith & McClosky: Pub. Health Rep., 60, 1129, 1945.
- 2) Willston & Youmans: Am. Rev. Tbc., 62, 156, 1950.
- 3) Karlson, Gainer & Feldman: Am. Rev. Tbc., 62, 149, 1950.
- 4) Venesland, Ebert & Bloch: Proc. Soc. Exptl. Bio. & Med., 68, 250, 1948.
- 5) Yegian & Venesland: Am. Rev. Tbc., 61, 483, 1950.
- 6) 日置: 結核, 25, 28, 1950.
- 7) Hobby et al: Am. Rev. Tbc., 60, 808, 1940.
- 8) Graessle et al: 医学集録, 29, 6, 1950.
- 9) Karlson et al: 医学集録, 29, 6, 1950.
- 10) Bloch, Venesland, Ebert & Gomori: Am. Rev. Tbc., 59, 554, 1949.
- 11) 柳沢外: 第25回日本結核病学会演説要旨, 昭25.
- 12) 占部・弓削: 実験治療, 245, 39, 昭24.
- 13) 弓削: 久留米医学会雑誌, 13, 505, 昭25.
- 14) 占部: 総合医学, 8, 313, 昭26.
- 15) 猪野: 新潟衛生試験所報告, 13 輯.
- 16) Domagk: Am. Rev. Tbc., 61, 8, 1950.
- 17) Spain: Am. Rev. Tbc., 62, 144, 1950.
- 18) 柳沢: 第24回日本細菌学会演説要旨, 昭25.
- 19) 辻岡: 日本臨床結核, 2, 1941.
- 20) 竹内: 化学療法研究所彙報, 1, 1, 昭22.
- 21) 水野: 近く「結核」へ投稿の予定
- 22) 岡本: 第25回日本結核病学会演説要旨, 昭25.
- 23) 海老名: 同上
- 24) 内田: 第25回日本結核病学会演説要旨, 昭25.
- 25) Russell, Bash, Hurwitz: Am. Rev. Tbc., 62, 638, 1950.
- 26) Bigger: The Lancet, ccIX, 46, 1950.
- 27) Wyss, Wood: 季刊薬学(代謝拮抗物質特別号) 1, 昭24.