Penicillin と Erythromycin の培養細胞に 対する作用の比較検討

永 沼 誠 一
なが ぬま せい いち

日本歯科大学薬理学教室 (指導 真泉平治教授)*

[受付: 昭和45年9月30日]

緒 論

化学療法剤はいわゆる消毒薬にくらべて局所作用が少ないものと考えられてきたが, homosulfamin, sulfathiazol その他のサルファ剤の局所作用が決して無視されるべきものでないことが当教室の金坂等¹⁻⁵⁾によって明らかにされた。

さらに penicillin および streptomycin についても同様の知見が発表され⁵⁾, 抗生物質もまたその例外でないことがわかった。

Penicillin は細胞培養にあたって contamination を防ぐために培養液中に 20~50u/ml⁶⁾ の割合に添加することがあるがこの濃度では培養細胞になんら悪影響を与えることがないということである。

したがって本剤の局所作用は問題にならないように思われがちであるが, 局所に高濃度で適用されることが多く, たとえば penicillin G カリウム塩の注射にあたっての疼痛が甚だしいこと, 度々注射するとその部に神経炎を起こし, 経口投与に際し食思欠乏や悪心が見られることが少なくない⁷⁾。

しかし, penicillin には別の問題としてアレルギーあるいはアナフィラキシーを生ずることがあり⁸⁾⁹⁾, デンタルコーンによって, アナフィラキシーショックをおこした症例も報告されているので¹⁰⁾¹¹⁾, 現在では局所療法に応用されていない。

したがって, 本研究において penicillin をとり

あげたのも, 局所薬物としてこれを見るのではなく, 培養細胞に及ぼす penicillin その他の薬物の作用を, それぞれの作用機転との関連において考察することを目的としているのである。

すなわち, penicillin の作用機転は, 細菌の細胞壁合成を阻害するのであるといわれているが¹²⁾¹⁴⁾, これと対照的に蛋白合成を阻害することにより抗菌作用をあらわすといわれているのが chloramphenicol や erythromycin などである¹⁵⁾。

そこでこの両者を, 当教室で化学療法剤の研究に利用している 2, 3 の方法を用いて実験を行ない, どのような差異が作用面にあらわれるかをしらべることにした。

実 験

1. 浸漬法

まずはじめに penicillin ならびに erythromycin の局所作用を組織単位で観察するために, 当教室の池田¹⁶⁾が考案した浸漬法により実験をおこなった。

この方法の概要は, 一定の大きさの組織片を薬物溶液に一定時間浸漬したのちに, これをよく洗い細切して, それぞれの切片を培養すると, 薬物の作用を強くうけた部の細胞は発育せず, 組織の中心部にあつて作用をあまり強くうけていない細胞は発育するので, それぞれの切片が形成する成

A comparison of the action of penicillin and erythromycin on cultured cells

By S. NAGANUMA (Department of Pharmacology, Nippon Dental College, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo)

* 東京都千代田区富士見 1-9-20 (〒102)

Jap. J. Oral Biol. 12: 373-382, 1970.

表1 浸漬法における penicillin の作用 (37°C 30分間作用)

Pc濃度	比 較 成 長 価					
	最 小	最 大	平 均	標準偏差	変異係数	対照に対 する %
30,000u/ml	0	—	—	—	—	—
20,000 "	0	11.5	4.20	7.46	177.6	494.7
10,000 "	2.7	13.0	6.12	4.54	74.2	206.6
5,000 "	3.5	19.7	10.02	3.40	33.9	94.4
対 照	3.8	17.2	9.05	3.25	35.9	100.0

長帯の様相から、組織全体のこうむった障害の実態を知ろうというのである。

方法：

孵化9日目の鶏胎児の心臓をとり出し、心室を一定の大きさに切り出した。

その大きさは1mm×1mmの組織片が約20個得られる程度である。

これを、penicillin および erythromycin の各濃度の溶液に30分 (37°C) 浸漬後 Gey 液でよく洗い1mm×1mmの組織片に細切した。

培養は小型ペトリ皿の底に置いた凝固血漿の上で培養液を注加して72時間培養した。

72時間後における各移植片周囲における成長帯の面積を計測して、おのおのの比較生長価を算出し、それからさらに算術平均および標準偏差を出した。

標準偏差を100倍したものを算術平均で除した値を変異係数としたが、これは各移植片における比較成長価の「ばらつき」をあらわす。

さらに薬物濃度における変異係数を対照のそれに比較して%であらわした。

結果：

A. Penicillin (表1)

5,000u/ml, 10,000u/ml, 20,000u/ml, 30,000 u/ml の各段階に希釈した penicillin に浸漬した結果を表1に示す。

5,000u/ml では対照とほとんど同じで、影響は表面にあらわれていないが、10,000u/ml になると成長帯が全体に小さくなっており、変異係数も対照の206.6%に達する74.2となっていた。

20,000u/ml では影響はさらに大となって、移

植片のなかには発育を全く阻止されたものもあり、標準偏差が算術平均よりも大となるにいった。

したがって、変異係数は177.6となったが、これは対照の494.7%にあたる。

30,000u/ml ではすべての移植片での発育が完全に阻止されていた。

図1は10,000u/ml を作用させたものと30,000 u/ml をひとつのペトリ皿でいっしょに培養したもので、上段(A)が10,000u/ml で下段(B)が30,000u/ml である。

Penicillin
A 10,000u/ml B 30,000u/ml

図1 浸漬法 (37°C)

B. Erythromycin

a) 37°C の場合(表2)

6.5mg/ml ですでにかなりの影響が見られるようになっており、平均値も対照の11.09に対して7.88となっていた。

したがって標準偏差の値も6.95に達してばらつ

対 照

図2 浸漬法

Penicillin 5,000u/ml

図3 浸漬法 (37°C)

Penicillin 10,000u/ml

図4 浸漬法 (37°C)

きの大きいことが予想されたが、はたして変異係数は対照の244.6%に当たる84.4に達していた。

12.5mg/ml では、成長帯の大きなものは対照よりも大きいものがあったが、これは例外的なものであって一般的傾向としては強い抑制が見られていて、平均値は対照の半分程度であった。

Penicillin 20,000u/ml

図5 浸漬法 (37°C)

Pinicillin 30,000u/ml

図6 浸漬法 (37°C)

したがって変異係数は147.3に達し、これは対照のその427.0%にあっていた。

25mg/ml では、発育が全く抑制された移植片が多く見られ、したがって平均が1.55という低い値となっていた。

変異係数は274.8で、対照の796.5%に当たるばらつきを示していた。

図7は6.5mg/ml, 12.5mg/ml, 25 mg/ml をそれぞれ作用したものをひとつのペトリ皿で培養したもので、発育の抑制はA (25mg/ml) で最も大きく、次いでB (12.5mg/ml), C (6.5mg/ml) の順に障害があらわれている。

b) 20°C の場合(表3)

6.5mg/ml では対照とほとんど差がなく変異係数が対照よりもわずかに大きかった程度である。

12.5mg/ml では成長帯が僅かであるが、小さくなるとともに変異係数が対照の252.2%に当たる79.7になっていた。

表2 浸漬法における erythromycin の作用 (37°C 30分間作用)

EM濃度	比較 成 長 価					
	最 小	最 大	平 均	標準偏差	変異係数	対照に対する %
30.0mg/ml	0	—	—	—	—	—
25.0 "	0	3.95	1.55	4.26	274.8	796.5
12.5 "	1.59	17.0	5.45	8.03	147.3	427.0
6.5 "	2.59	14.56	7.88	6.59	84.4	244.6
対 照	4.05	16.78	11.09	3.83	34.5	100

Erythromycin

A 25.0mg/ml

B 12.5mg/ml

C 6.5mg/ml

図7 浸漬法 (37°C)

Erythromycin 6.5mg/ml

図8 浸漬法 (37°C)

影響は25 mg/ml にいたりさらに大きくなり、比較生長価の最大のものは同じであったが、一般に発育がかなり悪くなっており、各移植片のばらつきも大きくなって変異係数は、167.0に達した。

Erythromycin 12.5mg/ml

図9 浸漬法 (37°C)

Erythromycin 25mg/ml

図10 浸漬法 (37°C)

これは対照の528.5%に当たる。

30mg/ml では、完全に発育を抑制された移植片もあり、発育は一般的にさらに不良になっていた。

変異係数は184.7で対照の584.5%であった。

図11は6.5mg/ml, 12.5mg/ml, 25mg/ml を20°Cで、それぞれ作用させたものをひとつのペトリ皿に入れて培養したものである。

表3 浸漬法による erythromycin の作用 (20°C 30分間作用)

E.M濃度	比較 成 長 価					
	最 小	最 大	平 均	標準偏差	変異係数	対照に対 する %
30.0mg/ml	0	12.65	6.58	12.15	184.7	584.5
25.0 "	2.01	15.90	8.85	14.88	167.0	528.5
12.5 "	3.76	15.90	9.98	7.95	79.7	252.5
6.5 "	4.25	16.04	10.24	3.72	36.3	114.9
対 照	4.31	15.95	10.13	3.21	31.6	100

Erythromycin
A 25.0mg/ml
B 12.5mg/ml
C 6.5mg/ml

図11 浸漬法 (20°C)

A (25mg/ml), B (12.5mg/ml), C (6.5mg/ml) ともいずれも 37°C で作用 したものにくらべると発育抑制の程度が少ない。

2. 濾紙法

本法は当教室の池田¹⁶⁾が、抗菌性薬物の作用を観察するために考案した方法であって、薬物と細胞と細菌をひとつの場に置いて、おのおのの間の相関関係を見ようとしたものである。

しかし今回は細菌の接種は行なわれなかった。

方法：

二重カバーグラス法の場合と同じく、カバーグラスの上に鶏凝固血漿を塗るようにしておき、その中心に滅菌小円形濾紙をのせて、さらに濾紙の辺縁から 5mm の距離をおいて移植片を配置した。

この移植片と濾紙の間の距離を近くすれば薬物

の作用が大きく、遠くすれば薬物の作用が弱くあらわれるが、薬物の量が多すぎないように注意すれば、薬物が凝固血漿の上に流れて直接移植片に到達することを防ぐことができる。

したがって薬物は凝固血漿を介して移植片に作用することになり、ある程度深達性という要素も期待し得るのである。

結果：

A. Penicillin (表4)

1,000u/ml および2,000u/ml では、対照とほぼ

表4 濾紙法における Penicillin の作用

PC濃度	抑 制 の 所 見
1,000u/ml	対照とほぼ同じ
2,000 "	" "
4,000 "	抑制の傾向あらわれる
6,000 "	抑制著明
8,000 "	"
10,000 "	ほとんど発育を認めず

同じ発育が認められたが、4,000u/ml にいたると抑制の傾向があらわれはじめており、6,000u/ml および8,000u/ml では成長帯の形成が著明に抑制されていた。

しかしこの段階では線維芽細胞の発育はなお認められていた。

10,000u/ml では、移植片の周囲に少数の細胞のあるのが見られたが、これは発育増殖によるものでなく、組織中から外に移住した細胞であると思われた。

すなわち、10,000u/ml で発育はほとんど完全に抑制されたものと判断した。

B. Erythromycin (表5)

表5 濾紙法における erythromycin の作用

EM 濃 度	抑制の所見
100 μ g/ml	対照とほぼ同じ
500 "	僅かに抑制
1mg/ml	抑制明らかになる
2mg/ml	ほとんど発育を認めず

100 μ g/ml では成長帯形成は盛んであって、対照とほとんど同じに見うけられた。

500 μ g/ml では僅かに抑制が認められるようになり、1 mg/ml にいたって発育の抑制は顕著になっていた。

2 mg/ml では、penicillin の 10,000u/ml と同じく、組織から移住したと思われる細胞が少数認められる程度で、発育はほとんど完全に抑制されていた。

3. 成長帯に薬物を作用させる方法

実験1および2はいずれもこれから発育しようとする時点で薬物を作用させるのであって、現在急速な発育を行っていない細胞に対する作用を観察するためには、別の方法を用いなければならない。

そのためには、一定時間培養して成長帯が形成された時点で薬物を作用させるのがよいが、本研究では浸漬法に似た方法により行なった。

方法：

鶏胚心室を浸漬法と同じように切り出してから、これを1 mm $\times$ 1 mm の組織片ができるように細切し、小形ペトリー皿の凝固血漿の上に植えつける。

培養液を注加して72時間培養すると、各移植片の周囲に線維芽細胞が発育して成長帯が形成されるが、この時点で培養液を捨てて薬物の入った培養液を注加し、30分放置した。

30分後薬液を捨てて注意しながら表面を洗滌したのち、薬物を加えない培養液を注加して24時間培養したものを、位相差顕微鏡により観察した。

結果：

A. Penicillin

5,000u/ml の penicillin が作用した細胞は、多少形態が細長くなる傾向はあるが、対照とほとん

対 照

図12 改変浸漬法

ど変わらず細胞の分裂像も正常時のごとく認められた(図13)。

10,000 u/ml では、形態的には5,000u/ml と大差ないが細胞内における顆粒の出現も僅かであり、細胞内諸構造は容易に識別することができた(図14)。

Penicillin 5,000u/ml

図13 改変浸漬法

しかし、有糸分裂像は5,000u/ml にくらべて減少していた。

20,000u/ml では、細胞内に顆粒とともに空胞が多く出現していたが、形態では10,000u/ml と大きな差を認めなかった。

核その他の構造はよく識別できたが、対照にくらべて核の輪郭が異常に鮮明であり、細胞の変性を思わせる所見を呈した(図15)。

有糸分裂像もほとんど認められなかった。

30,000u/ml では、細胞が円形化し、細胞の構造も全く識別不能になっていた。

B. Erythromycin

Penicillin 10,000u/ml

図14 改変浸漬法

Penicillin 20,000u/ml

図15 改変浸漬法

6.5mg/ml では、細胞が多少膨大して、やや単純化し、円形化しようとする傾向を示していた。

核は核膜が明瞭になっているものと、核の大小不揃いとなって、核濃縮をおこなっているように思われるものがあつた。

細胞質には均一に空胞が見られるような網眼様の変性をきたしていた(図16)。

Erythromycin 6.5mg/ml

図16 改変浸漬法

12.5mg/ml では細胞が完全に円形化し、細胞間の連絡はなくなっていた。

しかし、細胞の中には線維芽細胞本来の形態をとるものが少数あつた。

核は認められたが、核濃縮におちいっており、細胞質内の諸構造は全く識別不能となっていた(図17)。

Erythromycin 12.5mg/ml

図17 改変浸漬法

25 mg/ml では、前者よりも変化が一層甚だしく、すべての細胞が円形となり、完全に崩壊して erythromycin の作用が極めて強く作用しているのが見られた(図18)。

Erythromycin 25mg/ml

図18 改変浸漬法

総括ならびに考察

漬浸法、改変浸漬法、濾紙法によって penicillin および erythromycin の作用の検索をおこなったが、それらのデータを極めて簡略な形に集約したものが表6である。

すなわち、浸漬法による完全発育阻止の線、云

表 6 各実験の総括

実験方法	最小発育阻止濃度	
	Penicillin	Erythromycin
浸漬法	30,000u/ml	30.0mg/ml
濾紙法	30,000 "	12.5 "
改変浸漬法	10,000 "	2.0 "

改変浸漬法の場合は最小発育阻止濃度でなく著明な障害を生ぜしめる最小濃度

いかえれば組織片の深奥にある細胞までが増殖力を失ってしまった所の濃度を見ると penicillin は 30,000u/ml, erythromycin は 30mg/ml である。

また濾紙法での最小発育阻止濃度は Penicillin においては 10,000 u/ml で、浸漬法の $\frac{1}{3}$ であるのに対し、erythromycin では浸漬法での最小発育阻止濃度の $\frac{1}{15}$ となっており、penicillin との間の差は極めて顕著である。

また改変浸漬法の欄では細胞に強度の障害を与える最小の薬物濃度をあらわしてあるが、その値が、penicillin では、浸漬法での最小発育阻止濃度と同じ 30,000u/ml であるのに対し、erythromycin では 30mg の $\frac{1}{24}$ に当たる 12.5mg/ml となっていた。

この浸漬法と改変浸漬法の相違は、前者が細胞の集団である組織単位で薬物の作用をうけるのに対し、後者は成長帯を形成している細胞に直接薬物が作用する。

もっと端的に云えば、前者の場合は薬物に直接接触する細胞もあれば（表層の細胞）、間接にまたは薬物の浸透の結果はじめてその作用をうける細胞（深層の細胞）もあるのに対し、後者はどの細胞も同じように薬物の直接の作用にさらされるのである。

このような条件の相違から両薬剤の作用の差異を考えると、penicillin の場合は、条件の相違にあまり影響されないが erythromycin は大いに影響されるといえるであろう。

そのような違いが見られる理由として、浸透性がまずはじめに考えられよう。

すなわち、推測がもしも許されるならば、penicillin は浸透性がすぐれているので深層の細胞

までも作用をうけたのに対し、erythromycin は浸透性が劣っていたために、深層の細胞はなおも生活力を保持していた、ということが考えられる。

この推測の正否はさておき、薬物の作用する時間が30分であるということが、結果の解析をかなり複雑なものにしていることは考えられるところである。

すなわち、両薬剤の作用機転の差異と作用速度や可逆性の問題までも考慮に入れなければいけないので、著者が実験から得た資料のみでは、この理由を説明することができない。

一方浸漬法と濾紙法の実験結果の差異については、両薬剤の作用機転の差異から考察することができる。

Penicillin の作用をうけた細菌に protoplast や L 型のものが出現することは多くの学者の観察しているところであり¹⁷⁾、PORK 等¹⁷⁾は細菌が penicillin の影響を受けると、細胞壁合成のための中間体である UDP-MNAc-pentopeptide が菌体内に蓄積してくることを報告し、現在では penicillin の抗菌作用の本体が細菌の細胞壁合成阻害にあることは定説となっている。

本実験に使用した鶏胚線維芽細胞をふくめ、動物細胞は細胞壁を保有していないので細菌とちがって penicillin による障害をうけにくく、penicillin は細菌に対し選択毒性を有することになる。

Erythromycin の作用機転は微生物の蛋白合成を阻害することにあることは定説となっている¹⁹⁾¹⁵⁾。

この蛋白合成阻害が細部において異なるために、penicillin の場合と同じく細菌に対する選択毒性が見られるのであろう。

THEYER 等は HeLa 細胞に貪食された淋菌が、細胞の中に封入されたために、最小発育阻止濃度以上の抗生物質の溶液の中で生存し得ることを認め発表した²⁰⁾。

それによると、淋菌に対する erythromycin の最小発育阻止作用は、菌が細胞外に在るときには

0.1 μ g/ml であるが、HeLa 細胞の中にあるときには、5.0 μ g/ml の濃度に遭遇しても十分生活力を保持していた。

一方 penicillin の最小発育阻止濃度は0.2u/ml であるが、HeLa の細胞内に封入された細菌は、2.0 u/ml の濃度の中でも生きており 30u/ml の penicillin によってようやく殺すことができた。

THEYER がここで示した Penicillin と Erythromycin における作用の差は、本実験での浸漬法であらわれた両薬剤の作用の差と関連があるように思われる。

THEYER は淋疾の治療で、尿道の細胞内に入りこんだ菌を殺すために、何をどのくらいの量使用したらよいかを知ることが目的としたのであるが、この場合は少なくとも作用の面での深達性は penicillin がすぐれていた。

また、浸漬法と濾紙法の成績を比較するとき、erythromycin では、前者における最小発育阻止濃度が30mg/ml、後者のそれが2 mg/ml で、実験方法による差が大きかったが、これは erythromycin の作用機転が蛋白質合成障害であるために、新たに発育をとげようとする細胞の動態をしらべる濾紙法で強い発育阻止作用があらわれたのであろう。

SHLAES 等は、erythromycin によって消化器粘膜が障害されやすい理由を次のように説明している²¹⁾。

小腸粘膜は日夜高度の新陳代謝を行なわねばならず、したがって急速に蛋白を合成したり、新しい細胞を産生する必要に迫られているので、erythromycin の作用をうけやすい。

このような作用機転が、いろいろの実験を通して penicillin との間に大きな差を生じる理由の第一にあげられる。

なお臨床応用の面から見ると、両薬剤とも本実験で使用した濃度に近い濃度で使われている。

たとえば NATAF 等²²⁾は trachome の治療に1 mg/g の erythromycin の軟膏を使用し、CAARRE 等²³⁾は火傷その他の治療に2 mg/ml の erythromycin 溶液を使用している。

報告によればいずれも臨床的に好結果を得ているが、これらの局所応用について今少し考慮してみ必要があるように思われる。

教室の笠島²⁴⁾は単層培養法を用いて、鶏胚線維芽細胞に対する penicillin の作用をしらべ、1,000u/ml では細胞は死なないが、ガラス面に附着する能力のなくなるものが多くあらわれることを報告していた。

中川氏等は penicillin の1,000 ないし 10,000 単位が線維芽細胞の発育を著明に促進するから手術創の治療に良い影響を与えると報告しているが²⁵⁾、この場合見られる発育促進作用は異常な発育刺激作用であって、好ましいものでない。

島田氏は実験動物の実験的腹膜炎で、penicillin 局所使用による腹膜の癒着をしらべ、1,000u/ml は10,000u/ml よりも癒着の傾向が少ないと報告した²⁶⁾。

アレルギーその他のことを除外しても、抗生物質の局所使用にあたり濃度に関して、一層の注意が必要であることは本実験の結果から明らかである。

結 論

Penicillin ならびに erythromycin の培養細胞に対する影響をしらべ次の知見を得た。

1. 浸漬法における最小発育阻止濃度は、penicillin が30,000u/ml、erythromycin は30mg/ml であった。
2. 改変浸漬法において、細胞に対して強い障害をあらわした最小濃度は、penicillin で30,000 単位、erythromycin で12.5 mg/ml であった。
3. 濾紙法における最小発育阻止濃度は、penicillin で10,000 u/ml、erythromycin で2 mg/ml であった。
4. 薬物の影響を組織を単位としてうけた場合と単離した細胞としてうけた場合、penicillin は実験方法にかかわらず一定の作用をあらわしたが、erythromycin は単離した細胞に対し、また発育しつつある細胞に対し強く作用した。
5. この現象は、両薬剤の作用機転の相違からある程度、説明することができる。

終りにのぞみ、御指導下さった薬理学教室真泉平治教授、池田作助教授に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 金坂正成：ホモスルファミン局所応用の再検討。歯学, 54 : 55-74, 1967.
- 2) 関 善也：化学療法剤局所応用に関する基礎的研究。II Sulfathiazole, Sulfamerazine, Sulfisomidine, Sulfisoxazole および Sulfadiazine について。歯学, 55 : 6-22, 1967.
- 3) 六川善夫：化学療法剤局所応用に関する基礎的研究。III Sulfadimethoxine および sulfisomazole。歯学, 55 : 23-42, 1967.
- 4) 大森 武：化学療法剤局所応用に関する基礎的研究。(4) 各種サルファ剤の局所用薬物としての知見補遺。歯学, 55 : 167-176, 1967.
- 5) 深津保夫：化学療法剤局所応用に関する基礎的研究。第6報 Penicillin 及 Streptomycin の鶏胚諸臓器の細胞に対する作用。歯学, 57 : 593-609, 1969.
- 6) PAUL, J.: *Cell and tissue culture*, p. 129, Livingstone, Edinburgh and London, 1965.
- 7) BUSCH, H. and LANE, M.: *Chemotherapy*, pp. 43-44, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1967.
- 8) 近藤 賢：ペニシリンアレルギー(文献的考察) 日本ブリストラボラトリーズ, 1968.
- 9) LEVINE, M. L. et al.: A fatal and anaphylactic reaction to oral penicillin. *J. Allergy*, 31 : 489-491, 1960.
- 10) 白山任男：抜髄後抗生物質デンタルコーン挿入の問題。歯界展望, 21 : 1044-1047, 1963.
- 11) 坪井清一, 駒田 進：ペニシリンデンタルコーンに因るとされるアナフィラキシーショックの一症例について。歯科学報, 56 : 492-494, 1956.
- 12) 大橋 昭, 柴田寛一：ペニシリンデンタルコーンによるアナフィラキシー様ショックの1例。歯科学報, 58 : 562-564, 1958.
- 13) LEDERBERG, J.: Mechanism of action of penicillin. *J. Bacteriol.*, 73 : 144, 1957.
- 14) 田中信男, 中村昭四郎：抗生物質大要。178-189頁, 東京大学出版会, 1967.
- 15) WOLFE, A. D. and HAIN, F. E.: Erythromycin mode of action. *Science*, 143 : 1445-1446, 1964.
- 16) 池田 作：抗菌性薬物の作用を研究するための新実験方法について。歯学, 54 : 335-342, 1967.
- 17) LIEBERMEISTER, KELLENBERGER. *Naturforsch.*, 11 : 200, 1956. 13) より引用.
- 18) PARK, J. T., STRONINGER, J. L.: Mode of action of penicillin. *Science*, 125 : 99-101, 1957.
- 19) TAUBSON, S. B. et al.: Effect of erythromycin on protein biosynthesis in bacillus subtilis. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 395-401, 1963.
- 20) THAYER, I. D. et al.: Failure of penicillin, Chloramphenicol, erythromycin and novobiocin to kill phagocytized gonococci in tissue culture. *Antibiotics Annual*, 513-517, 1956. 1957.
- 21) SHLAES, W. H. et al.: Antibiotic diarrhea: Effect of folic acid on erythromycin-induced diarrhea. *Antibiotics Annual*, 654-657, 1957. 1958.
- 22) NATAF, R. et al.: Rev. Intern. *Trachome*, (*Advance in Pharmacol. & Chemother.* Vol. 7, 278, 1969より引用.)
- 23) CAARRE, E. et al.: Topical use of antibiotics in the treatment of chronic skin ulcers. *Antibiotics Annual*, 262-264, 1958. 1959.
- 24) 笠島信也：化学療法剤局所応用に関する基礎的研究 第5報 単層培養法による homosulfamin, sulfisomezole, sulfadimethoxine, sulfisomidine, penicillin および streptomycin の細胞毒性について。歯学, 57 : 545-569, 1967.
- 25) 中川三与三, 立岩邦彦：ペニシリンの結締組織母細胞に及ぼす影響について。外科, 15 : 441-442, 1953.
- 26) 島田信勝：ペニシリンの局所使用と癒着。Chemothrapy, 3 : 151-159, 1955.