抗生物質の抗菌力に及ぼす各種金属イオンの影響

第3報 傾斜平板法とブイヨン希釈法における検討

氏 家 冬 深

東京大学医学部細菌学教室 (主任 秋葉朝一郎教授)

[受付: 8月6日・1958年]

細菌のメタボリズムにおいて各種金属イオンの存在が必須であることは既に周知の事実である。また一方、細菌のメタボリズムを阻害することによつて効力を発揮するものに各種抗生物質がある。更にこれら両者の一部において特異的な結合や相互作用の存在することも判つている。それ故、抗生物質の抗菌力に及ぼす各種金属イオンの影響を知ることは細菌のメタボリズムの機作を知るためにも非常に興味深いと思う。著者は、先きに本研究の第1報¹⁾、第2報²⁾において抗生物質8種 (Aureomycin, Terramycin, Tetracyclin, Culoromycetin, Dihydrostreptomycin, Penicillin, Ilotycin 及び Colimycin) と金属イオン8種 (Al^{3+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Mu^{2+} 及び Zn^{+2}) を用い、先づ普通寒天培地の水平拡散法 (Cup 法) により、次に培地から2価以上の陽イオンと金属不純物を除いた精製合成培地の希釈法により、夫々この点を検討した。その結果、或種の抗生物質が或種の金属イオンと共存した場合その抗菌性が著しく増減する成績を得、作用機作について多少の考察を加えた。今回は以上の知見を更に広く確認する目的で抗生物質と金属イオンの両者共その種類を増加し、所謂傾斜平板法とブイヨン希釈法とにより夫々同様の影響を検討した。即ち、抗生物質9種 (前記8種に Oleanomycin を加う) と金属イオン20種 (前記8種に、 Ag^{+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Hg^{2+} , Li^{+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Th^{4+} , U^{6+} 及び Zr^{4+} の12種を加う) を用い、新たに前回の実験では認め得なかつた各種金属イオンの影響を多数例につき観察することが出来た。また、Gram 陽性菌 (*Staphylococcus aureus*) と同陰性菌 (*Escherichia coli* 他)、抗生物質に対する感受性菌と耐性菌の各者を用いて菌種乃至菌株による成績の差異を比較した。その結果、特に著明な協力作用を示す金属イオンとして Tetracyclin

系物質に対する Ba, Cd 及び Cr, Dihydrostreptomycin や Colimycin に対する Cd があり、逆に特に著しい拮抗作用を示すものとして Tetracyclin 系物質, Dihydrostreptomycin 及び Colimycin 等に対する Mg, Colimycin に対する U が見出された。更に、これら各系について抗生物質と金属と両者の濃度比による抗菌性変化並に作用機作を検討したが、作用機作に関する成績は次報に述べる。

実 験

〔第1部〕

I. 実験材料

菌株: ① Gram 陽性菌1種4株 (*Staphylococcus aureus* 209 P 株, 同97株の原株及び Penicillin-G 1000 u/ml 人工耐性菌, Penicillinase 産生性の同村松株)。② Gram 陰性菌2種5株 (*Escherichia coli* B-19株, 同 Terramycin 100 mcg/ml 耐性菌, 同 Dihydrostreptomycin 1000 mcg/ml 耐性菌, *Vibrio cholerae* イナバ原株, 同 Dihydrostreptomycin 1000 mcg/ml 耐性菌)

培地: 普通寒天培地 (肉エキス, ポリペプトン各 1.0 %, 寒天 2.0—3.0%)。普通ブイヨン培地 (肉エキス, ポリペプトン各 1.0%)。培地の pH は共に 7.0~7.2。

抗生物質: 各結晶性粉末9種。即ち, Aureomycin-HCl (武田提供, 以下略号 AM)。Terramycin-HCl (田辺提供, 以下略号 TM)。Tetracyclin-HCl (田辺提供,

UJIIE Fuyumi: Studies on influences of metal ion on the action of several antibiotics. III. A comparative study on double gradient agar plates and ordinary dilution method. Department of Bacteriology, Faculty of Medicine, University of Tokyo — Jap. J. of Bact., 14(1), 32-41, 1959.

以下略号 T C)。Dihydrostreptomycin- H_2SO_4 (明治, 以下略号 S M)。Chloromycetin (三共, 以下略号 C M)。Penicillin-GK (日本化薬提供, 以下略号 P c)。Ilotycin (塩野義提供, 以下略号 I t)。Colimycin-HCl (八洲化学, 以下略号 C o l)。Oleandomycin (Pteizer 以下略号 O M)。

金属塩: 各準品又は之に準ずるもの 20 種。AgNO₃, Al(NO₃)₃ · 9 H₂O, BaCl₂ · 2 H₂O, CaCl₂ · 2 H₂O, CdCl₂ · 2 H₂O, CO(NO₃)₂ · 6 H₂O, Cr(NO₃)₃ · 9 H₂O, CuSO₄ · 5 H₂O, FeCl₂, FeCl₃ · 6 H₂O, HgCl₂, LiCl₂, MgSO₄ · 7 H₂O, MnCl₂ · 4 H₂O, NiSO₄ · 7 H₂O, Pb(NO₃)₂, Th(NO₃)₄ · 4 H₂O, UO₂(CH₃COO)₂ · 2 H₂O, ZnSO₄ · 7 H₂O, Zr(NO₃)₄。

Chelating agent: Ethylene diamine tetraacetic acid C₁₀H₁₄ O₈N₂Na₂ · 2 H₂O (和光純薬, 以下略号 EDTA) II. 実験方法

抗生物質の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響を検討するためには当然両者共に成るべく広範囲の濃度について試験する必要がある。又、その際特に注意すべき点は、先ず第一に著しい影響の有無乃至強弱、第二に濃度と影響の各変化が平行するか、第三に両者が或る特定の濃度比において特殊の抗菌性変化を示す場合があるか等の諸点である。もし、以上の諸点に対する検討を液体培地の希釈法で行うとすれば莫大な組合せの試験管系列を要するだろう。しかしこの際、所謂傾斜平板法を利用すれば連続的な濃度変化において両者の相互作用の有無を比較的容易に検討出来る。それ故、本実験では先ず各抗生物質と各金属塩との全組合せ 180 種につき夫々二重傾斜平板 Double gradient agar plates (Weinberg, E. D., 1957⁹⁾) を作成して前記諸点を検討した後、普通ブイヨン希釈法により各種影響に対する細部検討を行った。

A) 予備実験

先ず抗生物質 9 種と金属塩 20 種の全部につき普通寒天培地における単独抗菌性の程度をしらべた。その結果、傾斜平板を作成した場合 (氷室内拡散 18—48 時間), 抗菌性変化を観察するために最も適当な抗生物質濃度は大凡次の如くであった。Tetracyclin 系物質 (AM, TM, TC) では約 10^{-5} モル (以下 M と略す), P c は 10^{-4} M, S M は 3.0×10^{-6} M, C M は 1.5×10^{-5} M, I t は Gram 陽性菌の場合 2.5×10^{-7} M, 同陰性菌の場合 10^{-4} M, O M は 10^{-5} M (同陽性菌のみ使用), C o l は同陽性菌の場合約 10^{-4} M, 同陰性菌の場合約 5.0×10^{-6} M である。また金属塩は使用各菌株に対して全く抗菌性が認められず且つ沈澱形成を示さない最高濃度を使用した。即ち、寒天拡

散法並びにブイヨン希釈法における各金属塩添加濃度は夫々大凡以下の如し。Ag (10^{-5} M, 2.5×10^{-6} M), Al (10^{-3} M, 10^{-4} M), Ba (10^{-3} M, 10^{-3} M), Ca (10^{-3} M, 10^{-3} M), Cd (5.0×10^{-4} M, 2.5×10^{-4} M), CO (10^{-4} M, 10^{-4} M), Cr (10^{-3} M, 2.5×10^{-4} M), Cu (10^{-3} M, 10^{-3} M), Fe²⁺ (10^{-3} M, 10^{-4} M), Fe³⁺ (10^{-3} M, 10^{-4} M), Hg (10^{-5} M, 10^{-6} M), Li (10^{-2} M, 10^{-3} M), Mg (10^{-2} M, 10^{-2} M), Mn (10^{-3} M, 10^{-3} M), Ni (10^{-3} M, 10^{-3} M), Pb (10^{-3} M, 10^{-4} M), Th (10^{-3} M, 10^{-4} M), U (10^{-3} M, 10^{-4} M), Zn (10^{-3} M, 10^{-4} M), Zr (10^{-3} M, 5.0×10^{-4} M)。

B) 寒天拡散法 (二重傾斜平板法)

溶融後 50—60°C に保った寒天培地一定量に適當濃度の各種金属塩 (又は抗生物質) の蒸溜水溶液を添加、良く混和して所要濃度とした後、底が一様に平らなシャーレに流し込み先ず斜位に凝固、冷却後この傾斜平板上に同様に各種抗生物質 (又は金属塩) を混和した寒天培地等量を重ね、今度はシャーレを水平位に凝固させる。この様に作成した二重傾斜平板は氷室 (5°C) 内に適當時間 (18—48 時間) 静置し、試験物質を充分拡散させた後、各試験菌 (37°C 18 時間ブイヨン培養) —白金耳量を平板傾斜軸と平行して数条に塗抹、37°C 培養 16 時間以後数日間にわたり適時試験菌の増殖程度を比較観察した。抗生物質と金属の各組合せについては夫々平板 3 枚以上の平均値をとった。また、対照系と比べて著明な変化が認められた組合せでは添加金属塩濃度を変えて検討し、更に金属塩と同時に EDTA (等モル量) を添加して金属イオンの影響が回復するか否かを確かめた。なお、上記の様な二重傾斜平板上に更に薄い菌寒天層を重ねる三重傾斜平板法や、上下二層中どちらか一方を傾斜層他方を水平層とする各種方法をも併用して試験した。以上の諸実験においては各試験培地の pH はすべて対照培地の pH と可及的等しくある様に修正しつつ実験を進めた。

C) ブイヨン希釈法

濃縮ブイヨン 8 ml に倍数希釈した抗生物質と一定濃度の金属塩の各蒸溜水溶液 1 ml 宛を添加混和、夫々所要濃度のふつうブイヨン溶液とした後、ブイヨン 37°C 18 時間培養の試験菌 1 白金耳を接種、37°C 18 時間培養以後 5 日間にわたり適時菌増殖の有無乃至程度を肉眼的に観察した。各系培地の pH はすべて対照培地の pH と可及的等しくある様に修正した。

III. 実験成績

A. 寒天拡散法 (傾斜平板法) における成績 (表(1) 参照)

1) Tetracyclin 系物質 (AM, TM 及び TC) の抗

表 (1) 傾斜平板法において各種抗生物質の抗菌力に及ぼす各種金属イオンの影響

Metal ions (M)	Antibiotics (M)	AM	TM	TC	Pc	SM	It		CM	OM	Col	
		10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	3.0×10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	2.5×10 ⁻⁷	1.5×10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	5.0×10 ⁻⁶
Ag	6.0×10 ⁻⁶	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Al	7.0×10 ⁻⁵	(↓)	(↓)	(↓)	—	—	(↓)	—	—	—	—	—
Ba	5.0×10 ⁻⁴	(↑)	(↑)	(↑)	—	—	—	—	—	—	—	—
Ca	2.0×10 ⁻⁴	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cd	2.0×10 ⁻⁴	↑	↑	↑	—	—	↑	↑	(↑)	—	↑	↑
Co	10 ⁻⁵	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cr	1.2×10 ⁻⁴	(↑)	(↑)	(↑)	—	—	—	—	—	—	(↑)	—
Cu	2.5×10 ⁻⁴	—	—	—	—	(↑)	↓	(↓)	—	—	—	—
Fe ²⁺	2.0×10 ⁻⁴	↓	↓	↓	—	—	(↓)	—	—	—	(↓)	—
Fe ³⁺	〃	↓	↓	↓	—	—	(↓)	—	—	—	—	—
Hg	7.0×10 ⁻⁶	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Li	1.7×10 ⁻³	(↓)	(↓)	(↓)	—	—	—	—	—	—	—	—
Mg	10 ⁻³	↓	↓	↓	—	↓	↓	—	—	—	—	—
Mn	2.5×10 ⁻⁴	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ni	2.0×10 ⁻⁴	—	—	—	(↑)	(↓)	—	—	—	—	—	—
Pb	6.0×10 ⁻⁴	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Th	5.0×10 ⁻⁴	↓	(↓)	↑	(↑)	—	—	—	—	—	—	—
U	〃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Zn	2.5×〃	—	—	—	↓	—	—	—	—	—	(↑)	—
Zr	〃	—	—	—	—	(↓)	—	—	—	—	(↓)	—

註：↑は協力作用，↓は拮抗作用，太枠は作用が特に強いもの，()内は弱いもの

菌力に及ぼす金属イオンの影響。

協力金属イオン：Ba, Cd 及び Cr の3種，特に Cd の協力作用が著しい。

拮抗金属イオン：Al, Fe²⁺, Fe³⁺, Li, Mg 及び Th の6種，特に Fe²⁺, Fe³⁺, Mg 及び Th が顕著。

一般に Tetracyclin 系物質に対する金属イオンの作用は Gram 陽性菌と同陰性菌との間で差異が少い。又，AM, TM 及び TC の3者に対する各金属イオンの影響は大体一致平行するが，その程度には多少の強弱が認められた。

2) Pc の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響。

協力金属イオン：Ni 及び Th，但し不顕著。

拮抗金属イオン：Zn (*E. coli* の場合のみ)。

Pc の抗菌力に対する金属イオンの作用は一般に不顕著で且つ Gram 陰性菌の場合にのみ認められた。

3) SMの抗菌力に及ぼす金属イオンの影響。

協力金属イオン：Cu (*St. aureus* 209Pの薬剤感受性菌の場合のみ)

拮抗金属イオン：Mg, Ni 及び Zr (*V. cholerae* の場合のみ), Mg の拮抗作用は顕著。

4) It の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響。

③ Gram 陽性菌の場合 (It 濃度約 2.5×10⁻⁷ M)

表 (2) ブイヨン希釈法において各種抗生物質の抗菌力に及ぼす各種金属イオンの影響

Metal ions (M)	Antibiotics (M)	AM		TM		TC		Pc		SM		It		CM		OM	Col	
		E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	S	E	S
		10^{-4} 10^{-6}	"	"	"	"	"	10^{-3} 10^{-6}	10^{-6} 10^{-7}	10^{-5} 10^{-5}	10^{-5} 10^{-7}	10^{-3} 10^{-6}	10^{-6} 10^{-8}	10^{-4} 10^{-5}	10^{-4} 10^{-5}	10^{-5} 10^{-7}	10^{-5} 10^{-7}	10^{-4} 10^{-6}
Ag	1.5×10^{-6}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↓)	—
Al	$7.0 \times "$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↓)
Ba	5.0×10^{-4}	(↑)	(↑)	↑	↑	↑	↑	—	—	—	(↑)	—	—	—	—	—	—	—
Ca	$3.0 \times "$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↓)	—	—	—	—	(↓)	—
Cd	10^{-4}	↑	(↑)	↑	(↑)	↑	(↑)	—	—	(↑)	↑	(↑)	—	—	—	—	↑	—
Co	2.0×10^{-5}	(↓)	—	(↓)	—	(↓)	—	—	—	—	—	—	—	(↓)	—	—	—	—
Cr	$3.0 \times "$	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	↑	(↑)	(↑)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cu	2.5×10^{-4}	(↓)	—	(↓)	—	(↓)	—	—	—	(↑)	(↑)	(↓)	—	(↓)	—	—	(↓)	—
Fe ²⁺	2.0×10^{-5}	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	—	—	—	—	(↓)	—	—	—	—	—	(↓)
Fe ³⁺	"	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↓)	—	—	—	—	—	(↓)
Hg	7.0×10^{-7}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Li	2.0×10^{-4}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↓)	—
Mg	10^{-3}	↓	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	(↓)	—	—	(↓)	↓	(↓)	—	—	—	—	(↓)	↓
Mn	2.5×10^{-4}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↑)	—	—	—	(↓)	—	—
Ni	$2.0 \times "$	(↓)	—	(↓)	—	(↓)	(↓)	—	—	—	(↑)	(↑)	—	—	—	(↓)	—	(↓)
Pb	6.0×10^{-5}	—	(↑)	—	(↑)	—	(↑)	—	(↓)	—	—	(↑)	—	—	—	—	—	(↓)
Th	$4.0 \times "$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↑)	—	—	—	—	—	—
U	$5.0 \times "$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↑)	—	—	—	—	(↓)	↓
Zn	$2.5 \times "$	—	—	—	—	—	—	(↓)	(↓)	(↓)	—	(↑)	—	—	—	(↑)	(↓)	—
Zr	10^{-4}	—	—	—	—	—	—	(↑)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(↓)

註: ↑は協力作用, ↓は拮抗作用, 太枠は作用が特に強いもの, ()内は弱いもの

協力金属イオン: Cd 作用が顕著

拮抗金属イオン: Cu

⑤ Gram 陰性菌の場合 (It 濃度約 10^{-4} M)

協力金属イオン: Cd の作用が顕著。

拮抗金属イオン: Al, Cu, Fe²⁺, Fe³⁺ 及び Mg, 特に Cu と Mg の作用が顕著。Gram 陽性菌の場合は Mg 其他の拮抗作用が認められなかったが之は It 濃度が低いためと考えられる。

5) CMの抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

協力金属イオン: Cd (*E. coli* の薬剤感受性菌の場合

のみ)

拮抗金属イオン: なし。

6) OMの抗菌力に及ぼす金属イオンの影響。

Gram 陰性菌は一般に OM 感受性が低いため Gram 陽性菌のみを用いた。

協力金属イオン: なし

拮抗金属イオン: なし

7) Colの抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

⑧ Gram 陽性菌の場合 (Col 濃度約 10^{-4} M)

協力金属イオン: Cd, Cr 及び Zn, 特に Cd の作用

が顕著。

拮抗金属イオン： Fe^{2+} 及び Zr (Pc 人工耐性菌の場合のみ)

⑤ Gram 陰性菌の場合 (Col 濃度約 5.0×10^{-6} M)

協力金属イオン： Cd の作用が著しい。

拮抗金属イオン：なし

Gram 陰性菌で金属イオンの影響が少数なのは Col 濃度が低いためと考えられる。

以上、各抗生物質の抗菌力に及ぼす各金属イオンの影響 (協力又は拮抗) はすべて両者の連続的濃度変化について観察された。そして其の際、協力作用にせよ拮抗作用にせよ抗生物質と金属イオンの濃度比に関して、飛び離れた抗菌性変化を示す様な特別な組合せは 1 例も認められなかった。即ち、各系の菌増殖阻止帯の増減はすべて対照系のそれと連続的に認められ、それ故各金属イオンの影響は原則として濃度の増減と平行すると推定された。

B) プイヨン稀釈法における成績 (表 (2) 参照)

傾斜平板法の成績から、各抗生物質—金属系には著しい抗菌性変化を示す特殊な濃度比領域が存在せず、従って各金属イオンの影響は濃度が高い程著しいと考えられた。そこで、プイヨン稀釈法における各金属の添加濃度は一般に夫々単独抗菌性も沈澱形成も認められない範囲で最高の濃度を使用した。また、Gram 陽性菌と同陰性菌とで金属イオンの影響が異なることが判つたので、前者の代表として *St. aureus* 209 P 株、後者の代表として *E. coli* B-19 株を用いた。

1) Tetracyclin 系物質 (AM, TM 及び TC) の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

④ *St. aureus* 使用の場合 (各物質共濃度 10^{-4} — 10^{-6} M)

協力金属イオン： Ba (37°C 18 時間培養時の最小菌増殖阻止濃度による協力程度は TM と TC では約 10 倍、AM では約 2 倍)、 Cd (いずれも約 2 倍)、 Cr (約 2 倍)、 Pb (約 2 倍)

拮抗金属イオン： Fe^{2+} (上記同様の条件で拮抗程度は約 2 倍)、 Mg (約 2 倍)、 Ni (TC の場合のみ、約 2 倍)。

⑤ *E. coli* 使用の場合 (同上)

協力金属イオン： Ba (TM と TC では約 8 倍、AM では約 2 倍)、 Cd (AM と TM では約 10 倍、TC では約 5 倍) Cr (AM と TM では約 2 倍、TC では約 8 倍)

拮抗金属イオン： Co (いずれも約 2 倍)、 Cu (約 2 倍)、 Fe^{2+} (約 2 倍)、 Mg (AM では約 4 倍、TM と TC では約 2 倍)、 Ni (約 2 倍)

以上の如く、Tetracyclin 系物質に対する各種金属イオンの影響は AM, TM 及び TC の三者につき、又 *St.*

aureus と *E. coli* 両者につき大体において同一傾向を示すが、作用程度の強弱に関しては夫々可成り著しい差異が認められた。

2) Pc の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

④ *S. aureus* 使用の場合 (Pc 濃度 10^{-6} — 10^{-7} M)

協力金属イオン：なし

拮抗金属イオン： Pb (約 2 倍)、 Zn (約 2 倍)

⑤ *E. coli* 使用の場合 (Pc 濃度 10^{-3} — 10^{-4} M)

協力金属イオン： Cr (約 2 倍)、 Zr (約 2 倍)

拮抗金属イオン： Zn (約 2 倍)

以上の如く Pc の抗菌力に影響する金属イオンは少数で且つ作用が弱い。

3) SM の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

④ *St. aureus* 使用の場合 (SM 濃度 10^{-5} — 10^{-7} M)

協力金属イオン： Ba (約 2 倍)、 Cd (約 4 倍) Cu (約 2 倍)、 Ni (約 2 倍)

拮抗金属イオン： Mg (約 5 倍)

⑤ *E. coli* 使用の場合 (SM 濃度 10^{-5} — 10^{-6} M)

協力金属イオン： Cd (約 2 倍)、 Cu (約 2 倍)

拮抗金属イオン： Mg (約 2 倍)、 Zu (約 2 倍)

以上の如く SM の抗菌性に対しては Cd の協力作用も Mg の拮抗作用も共に *St. aureus* 使用の場合の方が著明であつた。

4) It の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

④ *St. aureus* 使用の場合 (It 濃度 5.0×10^{-7} — 5.0×10^{-8} M)

協力金属イオン：なし

拮抗金属イオン：なし

⑤ *E. coli* 使用の場合 (It 濃度 5.0×10^{-4} M— 5.0×10^{-6} M)

協力金属イオン： Cd , Mn , Ni , Pb , Th , U , Zn (以上すべて約 2 倍)

拮抗金属イオン： Ca , Cu , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mg (以上すべて約 2 倍)

St. aureus 使用の場合に金属イオンの影響が認められないのは It 濃度が低いためと考えられる。

5) CM の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

④ *St. aureus* 使用の場合 (CM 濃度 5.0×10^{-5} — 10^{-5} M)

協力金属イオン：なし

拮抗金属イオン：なし

⑤ *E. coli* 使用の場合 (CM 濃度 2.5×10^{-5} — 10^{-6} M)

協力金属イオン：なし

拮抗金属イオン： Co , Cu (両者共約 2 倍)

以上の如く CM の抗菌性は一般に金属イオンの作用を

受け難いものと考えられる。

- 6) OMの抗菌力に及ぼす金属イオンの影響
(*St. aureus* のみ使用)

協力金属イオン：なし

拮抗金属イオン：Mn, Ni (両者共約2倍)

OMの抗菌性も一般に金属イオンの作用を受け難いものと考えられる。

- 7) Col の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響

④ *St. aureus* 使用の場合 (Col 濃度 10^{-4} — 5.0×10^{-6} M)

協力金属イオン：なし

拮抗金属イオン：Al, Fe^{2+} , Fe^{3+} (以上すべて約2倍), Mg (約8倍), Ni, Pb (両者共に約2倍), U (約8倍), Zr (約2倍)

⑤ *E. coli* 使用の場合 (Col 濃度 10^{-5} — 10^{-7} M)

協力金属イオン：Cd (約40倍), Zn (約2倍)

拮抗金属イオン：Ag, Ca, Cu, Li, Mg, U (以上すべて約2倍)

以上の如く Col の抗菌性に対する金属イオンの影響は *St. aureus* 使用の場合と *E. coli* 使用の場合とで著しい差異が認められた。

小 括

1) 傾斜平板法では、抗生物質9種と金属イオン20種との全組合せ 180系中から、協力作用系17種 拮抗作用系29種、総計46種の存在を認めた。特に顕著なものは Tetracyclin 系物質 (AM, TM 及び TC) に対する Cd の協力、 Fe^{2+} と Mg の拮抗、It に対する Cd の協力と Mg の拮抗、Col に対する Cd の協力等であつた。

2) ブイヨン希釈法では同様の全組合せ 180系中から、協力作用系27種、拮抗作用系40種、総計67種の存在を認めた。特に著しいものは Tetracyclin 系物質に対する Ba, Cd, Cr の各協力、Mg の拮抗、SM に対する Cd の協力 Mg の拮抗、Col に対する Cd の協力、Mg 及び U の拮抗等であつた。

3) 傾斜平板法とブイヨン希釈法の両成績を比較すると両者間には多くの差異が認められた。即ち、両者の協力作用系合計44種中、両者共通のものは12種に過ぎずどちらか一方においてのみ認められたものが22種あつた。同様に拮抗作用系合計69種中、両者共通のものは僅か13種であり非共通のものが42種であつた。また、拡散法で認められた希釈法では認められなかつたものは協力作用系7種、拮抗作用系16種であり、逆に希釈法で認められ拡散法では認められなかつたものは協力作用系16種、拮

抗作用系29種の多きを数えた。それ故、抗生物質の抗菌力に及ぼす金属イオンの影響は拡散法よりも希釈法において敏感に出現すると考えられた。

4) 抗生物質と金属イオンの協力乃至拮抗作用は、各種使用菌株 (*St. aureus*, *E. coli*, *V. cholerae*, 各種抗生物質感受性又は耐性菌等) に対し共通に認められる場合と然らざる場合とがあつた。また一方数種の抗生物質に対する或種金属の影響について或程度使用菌種による共通性が認められる場合があつた。

〔第2部〕

第1部の実験成績から特に顕著な抗菌性変化が認められた抗生物質—金属系9種を選び、抗生物質の抗菌力変化と添加金属イオン濃度との相互関係について細部検討を試みた。

I. 実験材料

最も著しい協力作用系5種 (① AM-Cd 系, ② TM-Ba 系, ③ TC-Cr 系, ④ SM-Cd 系, ⑤ Col-Cd 系) と最も著しい拮抗作用系4種 (⑥ AM-Mg 系, ⑦ SM-Mg 系, ⑧ Col-Mg 系, ⑨ Col-U 系) である。また、実験菌株は各系につき夫々最も敏感に反応した菌種を使用した。従つて、①, ③, ⑤, ⑥の4系では *E. coli* B-19 株, ②, ④, ⑦, ⑧, ⑨の5系に対しては *St. aureus* 209P 株の各薬剤感受性菌を選んだ。

II. 実験方法

第1部のブイヨン希釈法と同じ。但し各金属はふつうブイヨン (pH 6.8—7.2) 中で肉眼的沈澱を生じない最高濃度附近から順次倍数希釈して添加した。成績判定は37°C 24時間培養後、菌増殖による培地の混濁を肉眼的に比較観察して行つた。

III. 実験成績

A. 協力作用を示す抗生物質—金属系

① AM-Cd 系 (*E. coli* B-19 株使用)：協用作用における AM と Cd の濃度比の関係は表(3)の如くである。

② TM-Ba 系 (*St. aureus* 209P 株使用)：協力作用における TM と Ba の濃度比の関係は表(4)の如くである。

③ TC-Cr 系 (*E. coli* B-19 株使用)：協力作用における TC と Cr の濃度比の関係は表(5)の如くである。

④ SM-Cd 系 (*St. aureus* 209P 株使用)：協力作用における SM と Cd の濃度比の関係は表(6)の如くである。

⑤ Col-Cd 系 (*E. coli* B-19 株使用)：協力作用における Col と Cd の濃度比の関係は表(7)の如くである。

B. 拮抗作用を示す抗生物質—金属系

表 (3) 協力作用における AM と Cd^{2+} の濃度比の関係

AM (M) \ Cd^{2+} (M)	5.0×10^{-5}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-6}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-7}	0
5.0×10^{-4}	 (沈 澱)							
$2.0 \times //$	—	—	—	—	—	—	+	++
$1.0 \times //$	—	—	—	—	—	—	++	++
5.0×10^{-5}	—	—	—	—	++	++	++	++
$2.5 \times //$	—	—	—	—	++	++	++	++
$1.0 \times //$	—	—	+	++	++	++	++	++
5.0×10^{-6}	—	—	+	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	—	++	++	++	++	++	++	++
0	—	++	++	++	++	++	++	++

表 (4) 協力作用における TM と Ba^{2+} の濃度比の関係

TM (M) \ Ba^{2+} (M)	1.0×10^{-4}	5.0×10^{-5}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-6}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-7}	0
5.0×10^{-3}	++	++	++	++	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	—	—	—	++	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	—	—	—	—	—	—	+	++	++
5.0×10^{-4}	—	—	—	—	—	—	++	++	++
$2.5 \times //$	—	—	—	—	—	+	++	++	++
$1.0 \times //$	—	—	—	—	—	+	++	++	++
5.0×10^{-5}	—	—	—	+	+	++	++	++	++
$2.5 \times //$	—	—	—	+	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	—	—	—	++	++	++	++	++	++
5.0×10^{-6}	—	—	+	++	++	++	++	++	++
0	—	—	+	++	++	++	++	++	++

⑥ AM-Mg 系 (*E. coli* B-19株使用): 拮抗作用におけるAMとMgの濃度比の関係は表(8)の如くである。

⑦ SM-Mg 系 (*St. aureus* 209 P株使用): 拮抗作用におけるSMとMgの濃度比の関係は表(9)の如くである。

⑧ Col-Mg 系 (*St. aureus* 209 P株使用): 拮抗作用におけるColとMgの濃度比の関係は表(10)の如くである。

⑨ Col-U 系 (*St. aureus* 209 P株使用): 拮抗作用におけるColとUの濃度比の関係は表(11)の如くである。

以上の諸成績から、①—⑨の各系について協力又は拮抗作用を示す各抗生物質と各金属イオンとの最小濃度

表 (5) 協力作用における TC と Cr^{3+} の濃度比の関係

TC (M) \ Cr^{3+} (M)	5.0×10^{-5}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-6}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-7}	0
2.5×10^{-4}	 (沈 澱)							
$1.0 \times //$	—	—	—	—	+	++	++	++
5.0×10^{-5}	—	—	—	—	+	++	++	++
$2.5 \times //$	—	—	—	+	++	++	++	++
$1.0 \times //$	—	—	+	++	++	++	++	++
5.0×10^{-6}	—	—	+	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	—	+	++	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	—	++	++	++	++	++	++	++
0	—	++	++	++	++	++	++	++

表 (6) 協力作用における SM と Cd^{2+} の濃度比の関係

SM (M) \ Cd^{2+} (M)	1.0×10^{-6}	5.0×10^{-7}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-8}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	0
5.0×10^{-4}	 (沈 澱)							
$2.5 \times //$	—	—	—	+	+	+	++	++
$1.0 \times //$	—	—	—	+	+	++	++	++
5.0×10^{-5}	—	—	—	+	++	++	++	++
$2.5 \times //$	—	—	—	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	—	—	+	++	++	++	++	++
5.0×10^{-6}	—	—	++	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	—	—	++	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	—	—	++	++	++	++	++	++
0	—	+	++	++	++	++	++	++

(M) 比をしらべると大体次の様な関係が認められた。即ち、協力作用系で

A) 協力作用系 濃度比

- ① AM(2.5×10^{-5} M) : Cd^{2+} (5.0×10^{-6} M) 5
- ② TM(2.5×10^{-5} M) : Ba^{2+} (1.0×10^{-6} M) 2.5
- ③ TC(2.5×10^{-6} M) : Cr^{3+} (2.5×10^{-6} M) 1
- ④ SM(5.0×10^{-7} M) : Cd^{2+} (1.0×10^{-6} M) 0.5
- ⑤ Col(5.0×10^{-6} M) : Cd^{2+} (2.5×10^{-6} M) 2

B) 拮抗作用系

- ⑥ AM(5.0×10^{-5} M) : Mg^{2+} (1.0×10^{-4} M) 0.5
- ⑦ SM(5.0×10^{-7} M) : Mg^{2+} (5.0×10^{-5} M) 0.01
- ⑧ Col(4.0×10^{-5} M) : Mg^{2+} (5.0×10^{-5} M) 0.8
- ⑨ Col(4.0×10^{-5} M) : U^{6+} (5.0×10^{-6} M) 8

表 (7) 協力作用における Col と Cd^{2+} の濃度比の関係

Col (M) \ Cd^{2+} (M)	1.0×10^{-5}	5.0×10^{-6}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-7}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-8}	0
5.0×10^{-4}	 (沈 澱)								
$2.5 \times //$	-	-	-	-	-	-	-	-	++
$1.0 \times //$	-	-	-	-	-	-	+	++	++
5.0×10^{-5}	-	-	-	-	-	-	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	-	-	-	+	++	++	++
$1.0 \times //$	-	-	-	-	++	++	++	++	++
5.0×10^{-6}	-	-	+	++	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	-	+	++	++	++	++	++	++	++
0	-	++	++	++	++	++	++	++	++

表 (8) 拮抗作用における AM と Mg^{2+} の濃度比の関係

AM (M) \ Mg^{2+} (M)	2.0×10^{-4}	$1.0 \times //$	5.0×10^{-5}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-6}	0
1.0×10^{-3}	-	++	++	++	++	++	++
5.0×10^{-4}	-	+	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	-	-	++	++	++	++	++
5.0×10^{-5}	-	-	-	++	++	++	++
0	-	-	-	++	++	++	++

表 (9) 拮抗作用における SM と Mg^{2+} の濃度比の関係

SM (M) \ Mg^{2+} (M)	5.0×10^{-6}	$2.5 \times //$	$1.0 \times //$	5.0×10^{-7}	$2.5 \times //$	0
1.0×10^{-3}	-	++	++	++	++	++
5.0×10^{-4}	-	+	++	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	++	++	++	++
$1.0 \times //$	-	-	+	++	++	++
5.0×10^{-5}	-	-	-	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	-	+	++	++
0	-	-	-	+	++	++

は両者の最小濃度比は 0.5—5 の範囲にあり大体等モル量附近で作用すると考えられる。一方、拮抗作用系では SM-Mg 系の 0.01 の如く両者の比率が著しく相違する場合が含まれていた。協力作用系と拮抗作用系との各最小作用濃度を比較すると一般に前者の方がやや小さい。ま

表 (10) 拮抗作用における Col と Mg^{2+} の濃度比の関係

Col (M) \ Mg^{2+} (M)	6.4×10^{-4}	$3.2 \times //$	$1.6 \times //$	8.0×10^{-5}	$4.0 \times //$	$2.0 \times //$	$1.0 \times //$	0
1.0×10^{-2}	++	++	++	++	++	++	++	++
5.0×10^{-3}	+	++	++	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	+	++	++	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	-	-	+	++	++	++	++	++
5.0×10^{-4}	-	-	-	-	++	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	-	-	++	++	++	++
$1.0 \times //$	-	-	-	-	++	++	++	++
5.0×10^{-5}	-	-	-	-	+	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	-	-	-	+	++	++
0	-	-	-	-	-	+	++	++

表 (11) 拮抗作用における Col と U^{6+} の濃度比の関係

Col (M) \ U^{6+} (M)	6.4×10^{-4}	$3.2 \times //$	$1.6 \times //$	8.0×10^{-5}	$4.0 \times //$	$2.0 \times //$	$1.0 \times //$	0
5.0×10^{-4}	 (沈 澱)							
$2.5 \times //$	(沈)	++	++	++	++	++	++	++
$1.0 \times //$	++	++	++	++	++	++	++	++
5.0×10^{-5}	-	-	+	++	++	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	+	+	++	++	++	++
$1.0 \times //$	-	-	-	-	+	++	++	++
5.0×10^{-6}	-	-	-	-	+	++	++	++
$2.5 \times //$	-	-	-	-	-	++	++	++
0	-	-	-	-	-	++	++	++

た各系の金属イオンにつき、抗生物質と共存した場合の最小作用濃度を夫々の単独作用濃度と比較すると、AM-Cd 系では $1/50$ 、TM-Ba 系では $1/250$ 以下、TC-Cr 系では $1/10$ 以下、SM-Cd 系では $1/250$ 以下、Col-Cd 系では $1/100$ であった。但し拮抗作用系 (Mg 及び U) では著しい単独作用濃度は認められなかった。さて各系における金属イオンの影響は、先きに傾斜平板法の成績から推定された通り原則として金属イオン濃度の増減と平行関係を示した。しかし、TM-Ba 系の協力作用に関してのみは、Ba 濃度 10^{-3} M の場合に協力作用が最大であり Ba 濃度が 2.5×10^{-3} M 以上に増加すると却つて非協力的となる事実が認められた。また各系の協力又は拮抗作用に関し、金属イオンの影響が濃度の変化につれ比較的段階的に増減する場合 (AM-Cd 系、TC-Cr 系、Col-Cd 系、

AM-Mg 系及び SM-Mg 系)と或濃度で比較的飛躍的に増減する場合(TM-Ba 系, SM-Cd 系, Col-Mg 系及び Col-U 系)とが区別された。

考 察

今回の諸実験で得られた各成績について、まとめて考察するといくつかの注目すべき問題が挙げられる。

1. 抗生物質の種類による差異(錯塩形成の可能性): 使用抗生物質 9 種中で各種金属イオンの影響を最も敏感に受けたのは, Tetracyclin 系物質(AM, TM 及び TC)と Col であり, SM と It は中等度, Pc, CM 及び OM の三者は著しい影響を受けなかった。この様な成績から、各抗生物質についてその化学構造や抗菌作用点の異同が或程度推定出来た。即ち、先ず Tetracyclin 系物質 3 種は各種金属イオンの影響に関してもやはり互に殆ど同様の傾向を示した。しかし個々の金属イオンの影響程度には 3 種の間にも可成り差異があり、一般に $TC > TM > AM$ の順序で安定した成績が得られた。之は 3 者の化学構造や抗菌作用点の差異の他に培地中の安定度とも関連するものであろう。さて既に第 1 報¹⁾で報告した様に、AM は多数の金属 (Al^{3+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Th^{4+} , U^{6+} 及び Zr^{4+} 等)と錯塩形成を行うと推定され、石館・坂口⁴⁾の研究によれば更に Bi^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} 等との錯塩形成も認められた。故に、Tetracyclin 系物質と各種金属イオンの協力乃至拮抗作用中には両者の錯塩(金属キレート化合物)形成に由来するものが相当数含まれていると考えられる。その裏づけの意味で注目すべきは TM-Ba 系の協力作用における Ba 濃度と抗菌性変化の関係であろう。本系では Ba 濃度が 10^{-3} M の場合に抗菌性が最大であり、之が 2.5×10^{-3} M に高まると協力効果は急激に減少し更に 5.0×10^{-3} M に増加すると逆に著しい拮抗作用が認められた。この際、高濃度の Ba イオンによる TM の分解は否定されたから、この様な抗菌性変化様式は単に TM と Ba の各単独作用の相加では説明出来ない。従つて TM と Da が共存することにより新しい第三の抗菌性物質が生ずること即ち両者の結合による錯塩形成が強く推定される。Albert 等¹¹⁾は *St. aureus* や *Str. pyogenes* に対する 8-Oxychinolin-Fe 錯塩の抗菌性につき、両者が 1 : 1 で結合する場合は強い抗菌力を発揮するが、薬剤濃度が増して 2 : 1 で結合する様になると全く無効になる事実を報告している。上述の TM-Ba 系の錯塩形成と抗菌性変化に関しても之とほぼ同様の関係が存在するのではあるまいか。しかし、水溶液中における錯塩形成の可能性の有無乃至強弱と実際

における抗菌性変化の有無乃至強弱とは必ずしも皆一致平行するわけではない。これは勿論、生ずる錯塩の抗菌性が原物質のそれから著しく変化するか否かの問題であるが、同時に考えられることは後述する如く培地中の諸成分特に元来含有されている各種金属イオンの干渉作用であろう。なお他方、各系の金属イオンについて前述の如く、抗生物質と共存した場合の最小作用濃度が夫々の単独作用濃度に比べて数十乃至数百分の一の微量である点や単独作用濃度が比較的低い Cd の場合も抗生物質の種類により全く影響が認められない点、更に単独作用濃度が Cd よりも高い Ba や Cr の影響濃度が逆に Cd より低い点等の諸成績からも、各抗菌作用点の変化や細菌に対する金属の直接作用以外の機作の存在が推定される。結局、抗生物質の抗菌性に及ぼす金属イオンの影響の有無乃至程度は全く両者の組合せの種類如何に依存するわけである。従つて、Tetracyclin 系物質のみならず Col や SM 等に関しても夫々各種金属錯塩形成の可能性が強いだろう。

2. 使用菌株の種類による差異: 同一の抗生物質—金属系の成績においても、*E. coli* を使用した場合と *St. aureus* を使用した場合とて、又同一菌株でも薬剤感受性菌と同耐性菌とのどちらを使用するかで可成りの差異が認められた。例えば同じ Cd の影響でも、Tetracyclin 系物質や Col では *E. coli* に対して著しく SM では逆に *St. aureus* に対して著しかった。また拡散法の成績において、*E. coli* の薬剤感受性菌と SM 耐性菌や TM 耐性菌等の相互間で程度の差異が認められた。上野の報告⁵⁾によれば人型結核菌(H 37 Rv)でも原株と INAH, TB-1, SM 等の各耐性菌との間で金属イオンの影響に相当の差異が認められている。赤沢⁶⁾は大腸菌やブドウ球菌等を緩衝液で洗滌し、洗滌菌体の呼吸低下が菌体金属イオンの損失に原因すること、その呼吸低下の程度や金属イオン添加による呼吸賦活効果が菌種により著しく異なることを報告した。

以上の様な諸成績から、菌種の相違や薬剤感受性の変化により細菌のメタボリズム即ち酵素系に差異があり、従つて之に作用する抗生物質—金属系の影響も必然的に異なると考えられる。しかし、Gram 陽性菌と Gram 陰性菌との間に金属イオン感受性の点で共通の差異が存在するかどうか、更に細菌の抗生物質耐性の獲得と金属イオン感受性の変化との間に特種な相互関係があるか否か等の諸問題は更に今後の検討に待ちたい。

3. 其他の実験条件による差異: 第 1 報¹⁾ 及び第 2 報²⁾ の成績と今回の成績とを比較すると同一の抗生物質

一金属系についても明らかに相当の差異があり、これは多く抗生物質や菌株以外の各種実験条件の差異に由来するものと考えられた。例えば同じ拡散法でも Cup 法のように抗生物質と金属イオンを蒸留水中で接触させた前回と、今回の傾斜平板法の如く両者を寒天培地中で拡散を介して接触させた場合とは当然条件が異なる。また同じ液体培地の稀釈法でも、前回の様な精製合成培地と今回のふつうブイヨン培地ではやはり条件が異なる。添加金属イオンの影響を検討する場合、最も問題になるものは之と反応する培地中に含まれる各種金属イオンの影響であろう。従来の諸報告^{7,8)}によればペプトン、肉エキス、寒天、蒸留水等の中には既に多くの金属 (Al, Cu, Fe, Mg, Mo, Mn, Ni, Sn 及び Zn 等) が或程度 (約 10^{-7} — 10^{-6} M 位) 含有されている。従つて、培地中で観察された添加金属イオンの影響は一般に各種培地諸成分特に培地金属イオンとの競争の結果出現したものと思うべきであらう。

結 論

St. aureus, *E. coli*, *Vibrio cholerae* 等を用いて、抗生物質 9 種 (Aureomycin, Terramycin, Tetracyclin, Penicillin, Dihydrostreptomycin, Ilotycin, Chloromycetin, Oleandomycin, Colimycin) の各抗菌力に及ぼす各種金属イオン 20 種 (Ag, Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe^{2+} , Fe^{3+} , Hg, Li, Mg, Mn, Ni, Pb, Th, U, Zn, Zr) の影響を夫々寒天拡散法 (二重傾斜平板法) とブイヨン稀釈法により比較検討した。その結果、

1) 傾斜平板法により、抗生物質—金属系 46 種 (協力作用 17 種, 拮抗作用 29 種) において夫々抗菌性の変化を認めた。特に、Tetracyclin 系三物質、Ilotycin 及び Colimycin に対する Cd の各協力作用、Tetracyclin 系三物質に対する Fe^{2+} と Mg の各拮抗作用、Dihydrostreptomycin と Ilotycin に対する Mg の各拮抗作用 (但し特に *St. aureus* 使用の場合) 等が著しかった。

2) ブイヨン稀釈法により、抗生物質—金属系 67 種 (協力作用 27 種, 拮抗作用 40 種) において夫々抗菌性の

変化を認めた。特に、Tetracyclin 系三物質に対する Ba, Cd 及び Cr の各協力作用と Mg の拮抗作用、Dihydrostreptomycin (特に *St. aureus* 使用の場合) に対する Cd の協力作用と Mg の拮抗作用、Colimycin に対する Cd の協力作用 (特に *E. coli* 使用の場合) と Mg や U の各拮抗作用 (共に *St. aureus* 使用の場合) 等が顕著であつた。

3) 特に顕著な協力又は拮抗作用を示した上記の抗生物質—金属系 9 種につき、夫々両者の濃度比と抗菌性変化との関係を検討した。

4) 抗生物質の抗菌力に及ぼす各種金属イオンの影響が、抗生物質の種類、使用菌株の差異 (菌種又は抗生物質感受性の差異等)、更に其他の実験条件により著しく変化する事実を知り各機作に関して夫々考察を加えた。

本研究の実施に当り終始御指導を賜つた秋葉朝一郎教授に深謝致します。また有益なる御助言を賜つた千葉大学薬学部坂口武一教授、東大薬学部田村善三助教授、結核予防会結核研究所上野高正部長、田辺製薬鶴岡正夫博士の各御好意に深謝致します。

文 献

- 1) 氏家: 日本細菌学雑誌, 10 (9), 771, 1955.
- 2) 氏家: 日本細菌学雑誌, 10 (10), 823, 1955.
- 3) Weinberg, E. D.: Science, 125 (263), 196, 1957.
- 4) Ishidate, M. & Sakaguchi, T.: Pharm. Bull. (Japan), 3 (2), 147, 1955.
- 5) 上野: 薬学雑誌, 76 (7), 825, 1956.
- 6) 赤沢: 岡山医学会雑誌, 66 (5), 1009, 1954.
- 7) 久保, 金久保: 薬剤部長年報 (日本薬剤師協会雑誌 薬剤学特集号) 15, 2: 19, 1955.
- 8) Albert, A.: Selective Toxicity with Special Reference to Chemotherapy, Methuen & Co., London, 1951.
- 9) 坂口, 真下: 日本化学療法学会雑誌, 4 (1), 41, 1956.
- 10) Kämmerer, H. et al.: Klin. Wochenschr., 30, 1083, 1952.
- 11) Albert, A., Gibson, M. I. & Rubbo, S. D.: Brit. J. Exptl. Pathol., 34, 119, 1953.