(2) 結核性淋巴腺並に対照淋巴腺よりの輸出淋巴清の「カ」分解値も前項同様僅微であつて、両者間に量的差異を認め難く、前項同様血清値の約半値を示した（1例を挙げると血清値 0.018mg, 接種例淋巴清 0.011mg, 対照側 0.009mg）。

この（1）の事実は血清「トリプターゼ」の源が淋巴系統乃至四肢の軟部組織に存在しない事を示唆するものであり、（2）の事実と第1, 第2篇の事実とを綜合して考へると、少くとも軟化融解に至らない結核性淋巴組織は、その含有する「トリプターゼ」をその組織を流れる淋巴中に放出しないか、若くは家兎淋巴腺に生じた結核病竈が余りに小なる爲、その放出する「トリプターゼ」量が少く、余の測定方法を以てしては差を生ずるに至らなかつたかの孰れかであろうと推測せられる。因に余の得たる結核性淋巴腺標本に於ては病竈の軟化融解は全く認められなかつた。

（第2篇以下は結核研究第6巻に掲載の豫定。）

〔本研究には文部省科學研究費の補助を受けた。記して謝意を表する。〕

# 諸種有機化合物の蒸氣の結核菌に對する抗菌作用及毒性に關する實驗的研究

第1篇　諸種有機溶劑の蒸氣の結核菌に對する抗菌作用に就て
第2篇　高重合性有機化合物及其他の有機化合物の蒸氣の結核菌に對する抗菌作用に就て
第3篇　諸種有機化合物の蒸氣の毒性に就て

米　津　徹　也

## 第1篇

**緒言**　諸種揮発性物質の蒸氣体を吸入せしめて空洞及氣管支潰瘍面の淨化作用を促進せしめんとする辻[1]の所謂「ガステラピー」の研究の第一歩として余は諸種揮発性物質蒸氣の試驗管内結核菌発育阻止作用に関する実驗を企図した。蒸氣体の結核菌発育阻止に関する研究は古くは Koch Villmen を初めとし、P. Allweip[2] W. A Collier u Y. Nitta,[3] Herman Stadler[4] 佐藤,[5] 遠藤,[6][7][8] 米沢,[9] 水野,[10] 八谷等,[11] 北本等,[12] 中尾[13]の研究等があるが、其等の実驗に於ける使用物質に就ても又実驗方法に関しても、未だ尚多くの考究吟味の余地を残していると考える。そこで余は從來余り実驗の対象とならなかつた所の一般に溶剤と称せられてゐる有機化合物のうち28種類のものに就てその蒸氣の抗菌性を検した。

**実驗方法**　使用菌株としては人型F株30日培養のもの、鳥型鳥京株7日培養のもの、普通大腸菌及葡萄狀球菌寺島株24時間培養のものを用ひた。培地としては人型菌は岡・片倉培地、鳥型菌は4%「グリセリン」加普通寒天培地、大腸菌、葡萄狀球菌は普通寒天培地を使用す。実驗手技は次の如し。

1。「デツキグラス」法。　人及鳥型菌の1mg1c.c.の均等浮遊液を作り、滅菌せる「デツキグラス」に一白金耳づつ平等に塗布し孵卵器内で乾燥せしめる。一方被検有機化合物の一定量を滅菌綿花に濕し、之を滅菌「シヤーレ」中に靜置して「シヤーレ」中に被検化合物の室溫飽和蒸氣を充滿せしむ。

次で此の「シヤーレ」内へ手早く前の「デツキグラス」を菌附着面を上にして投入し一定時間蒸氣を作用せしめた後白金耳を用ひ滅菌食塩水を以て「デツキグラス」に附着する菌をこすり落し之をそのまま培地に植える。即ち此の方法によつて被檢物の殺菌力を蒸氣の作用時間を指標として比較する事が出來る。 2。二重試驗管法。結核菌は夫々1mg1c.c.の均等浮遊液を作製し此菌液一白金耳づつを培地に塗布し、綿栓を施さずに之を大試驗管及大「コルベン」中に入れ、次いであらかじめ一滴が0.03c.c.になる如く作製した「ピペツト」を用い、被檢物質を大試驗管乃至「コルベン」中に滴下したる後、「ゴム」栓及「パラフイン」にて密閉し孵溫にて発育を觀察する。尙大腸菌、葡萄狀球菌に就ては「ブイヨン」24時間培養のものより直接一白金耳づつ採つて実驗に供した。即ち此の方法によれば蒸氣の作用時間を一定にした場合の種々なる蒸氣密度に於ける発育阻止作用を比較することが出來る。尙1,2両実驗共対象としては蒸氣作用を除いて其他同様に取扱つたものを用いた。

**実驗成績**　先づ「デツキグラス」法に依れば「クロロホルム」、「エチールエーテル」、「蟻酸エチル」、「エチレンクロールヒドリン」、「ピリジン」の蒸氣は人型菌に対し非常に強力な殺菌作用があり、「醋酸エチル」、「醋酸メチル」、「イソプロピルアルコール」、「ブロムベンゾール」が之れに次ぐ。爾余の物質の蒸氣もいづれも多少の殺菌作用を示してゐる。鳥型菌に対しても「クロロホルム」、「蟻酸エチル」が最強力で「ピリジン」、「ヂオキサン」、「クロルベンゾール」、「ブロムベンゾール」、「ヨードベンゾール」、臭化「エチル」、醋酸「メチル」、二塩化「エチレン」、四塩化炭素、「ニトロメタン」、醋酸「エチル」の順となるが爾余の物質にも多少の殺菌作用は認められる。二重試驗管法で人型菌に関しては実驗例少いが、「ブチルアルコール」に発育阻止作用を認めた。鳥型菌に対しては、「ニトロメタン」、「ピリジン」の発育阻止作用強く、之に反し「クロロホルム」、「エーテル」は割に弱い。此の結果は「デツキグラス」法による殺菌力試驗の結果とは一致しない。大腸菌、葡萄狀球菌に対する抗菌作用は二重試驗管法のみを行つたが、使用せる12種類の溶剤のうち「エピクロルヒドリン」に顯著な発育阻止作用を認める。之に反し結核菌に対し強力な発育阻止作用を発揮した「ピリジン」、「ニトロメタン」等が大腸菌や葡萄狀球菌には余り強い発育阻止作用を示してゐない。即ち溶剤の蒸氣の抗菌作用は被檢菌の種類により異ることが分る。

**考　察**　人型鳥型両結核菌に対する「デツキグラス」法による殺菌作用は大体よく一致し、一方に強い物質は他方にも強い様な結果が得られた。しかるに二重試驗管法によつて鳥型結核菌に対する発育阻止作用を檢した結果は、殺菌作用の強い物質の蒸氣は発育阻止作用も強力な場合もあるが、又必ずしも然らざる物もあることが知られた。更に結核菌以外の大腸菌、葡萄狀球菌を用いて檢査してみると、此の関係は更に明瞭になり、結核菌に対し強力なものが必ずしも大腸菌や葡萄狀球菌に対し強力であるとは云へない事を知つた。抑々「デツキグラス」法による殺菌作用檢査は室溫飽和蒸氣を用うるのであるから蒸氣圧の著しく高い「エーテル」や「クロロホルム」が強力に現はれるのは或は当然かも知れない。一方左程蒸氣圧の高くないのに殺菌力の強い「ピリジン」や「ニトロメタン」は其物本來の抗菌力が強いことを示すと考へられる。此の事実は二重試驗管法によつて「ピリジン」や「ニトロメタン」が矢張り強力であることによつて裏書される。

## 第2篇

**緒　言**　從來揮発性物質蒸氣の殺菌作用に関する研究は第1篇緒言に述べた如く必ずしも少くはないが極めて活性な二重結合を有する高重合性化合物に関する研究は皆無である。最近アメリカのGeiger and Conn[14]は各種抗菌性物質の研究から O=C−C=C− なる原子團が抗菌作用の本態なりと類推した。この原子團と高重合性物質たる「ヴイニル・ヴイニリデン」系單量体$\left(CH_2=C<^{X}_{Y}\right)$の構造を比較すると活性な二重結合を存する点に於て一致してゐる。かくの如く高重合性物質の中には優れた

抗菌作用を有する物質の存在することが想像せられる。一方辻等はかかる研究とは全く無関係に空洞充塞術なる治療法を実施中、合成樹脂單量体に可成りの抗菌作用の存する如き所見に遭遇した。之が「ヒント」となつてさきに安平[15]等は高重合性物質数種類に就てその蒸氣体としての各種細菌に対する抗菌力を検討しいづれも可成り著明な抗菌作用の存することを認めた。余は前篇と同様の目的を以て主として結核菌に対する抗菌作用を更に各種（11種類）の高重合性化合物及有機溶剤ならざる9種類の有機化合物に就ての蒸氣の抗菌性を検査した。

**実験方法**　前篇と同じ。

**実験成績**　結核菌に対する「デツキグラス」法による実験成績は附加的重合を起し得る有機化合物はいづれも人型鳥型両菌に対し非常に強力な殺菌性を示して居る。「アクリル」酸誘導体に比しそのHが$CH_3$に置換された「メタアクリル」系のものはやや作用が劣ることが認められる。併し此の「メタアクリル」系化合物にしても却々強力である。醋酸「ヴイニール」、「メチルイソプロペニルケトン」の鳥型菌に対する作用はむしろ驚異的である。重合性はないが「デイエチルアミン」の強力な事も興味がある。二重試験管法では、醋酸「ヴイニール」、「メチルヴイニールケトン」、「アクリルニトリル」最強力にして「アクリル」酸「メチル」之に次ぐ。「メチルイソプロペニルケトン」も強力である。「アリルアルコール」も非常に強力であるが之は重合性を有する「アクロレイン」を混じて居つた爲であるかも知れないが尚吟味を要する。「デイエチルアミン」は二重試験管法でも強力である。大腸菌、葡萄狀球菌に対しては結核菌に対するより作用が弱い様に見うけられる。殊に醋酸「ヴイニール」、「メチルヴイニールケトン」の如き結核菌に対し甚だ強力であつた物質が極めて弱い抗菌作用しか示さなかつたが之は「アクリルニトリル」が依然として強力であつたことと対比して甚だ興味深い。

**考　察**　高重合性物質の蒸氣は「デツキグラス」法、二重試験管法の両実験方法に依り結核菌に対する強い抗菌力があることを証明した。但し此処に考慮しなければならないのは二重試験法の際の蒸氣の培地に対する影響である。之を吟味する爲余は次の実験を行つた。即ち一度二重試験管法で菌の発育を見なかつた岡・片倉及「グリセリン」培地に再度菌を植えたところ菌の発育が非常に阻止される事を認めた。次に培地に此等の蒸氣のみを数時間作用させた後菌を植えてみても菌の発育が制限され遅延することが判つた。而して此等の場合強力な蒸氣に接した培地など菌の発育も悪い様である。即ち蒸氣が培地に作用して変質せしめたであろう事は想像されるが、同時に菌にも作用した事は「デツキグラス」法の成績を参照して疑を入れない。ただ此爲に之等高重合性物質の眞の抗菌作用を正確に知る事を得ないのは遺憾である。尚此等の場合に於ても第1篇に認めたと同様に同一物質でも被検菌種の異なるに從ひ必ずしも同様の抗菌作用を示さない事が、例へば醋酸「ヴイニール」や「メチルヴイニールケトン」の如き結核菌に対し甚だ強力な物質が大腸菌や葡萄狀球菌には左程でない事によつて知られた。

## 第 3 篇

**緒　言**　辻の所謂「ガステラピー」に使用する爲には藥物の蒸氣に抗菌作用あることと同時に出來る丈け生体に対する毒性の少いものを選ぶ必要がある。余は前2篇に於て諸種有機化合物の蒸氣の抗菌力に就て検査し可成り強力なる抗菌作用を有する数種の化合物を見出した。本篇に於ては其等の毒性実験の結果を報告する。抑々有機溶剤の蒸氣の毒性に関しては古來幾多の実験があり、K. B. Lehmann und F. Flury[16]の著書には略其全貌が明かにされてあるので省略する。次に高重合性物質に就てであるが近來合成樹脂工業が盛となつて來たにも拘らず之等高重合性物質の毒性に関する研究は余り行はれて居らず僅に森田[17]，辻[18]等の研究があるのみである。余は此処に数種の有機溶剤及一部の高重合性

物質の蒸氣の毒性実驗を行つた。

**実驗方法**　第1に流動「ガス」吸入実驗は図示さる如き装置により行つた。供試動物としては体重10瓦の「マウス」を用ひ一実驗5匹の中の死亡動物の数を以て毒性判定の指標とし更にそれらの動物の諸臓器の組織学的検査を併せ行つて毒性を判定した。此の方法では「ガス」濃度は室溫に依り左右されて一定に爲し難いが辻の提唱する「ガステラピー」の追究の爲には此の方法が最も目的に合致するわけである。第2に靜止「ガス」吸入実驗は内容約5立の「ガラス」容器の中に「マウス」を入れ「ピペツト」より被検物を一定量滴下して密閉し容器の底を溫めて被検物を揮発せしめた後観察する。第3実驗としては「ガス」吸入によるのでなく被検物の一定量の「マウス」腹腔内注射により生存日数を指標とする毒性判定を行つた。

**実驗成績**　流動「ガス」実驗に依れば一般に「マウス」は初め幾分運動興奮するが漸次靜止蹲踞し一時呼吸速進し後、漸次呼吸数減少して死す。「アクリルニトリル」、「メタアクリルニトリル」では四肢の搐搦性痙攣及强直性痙攣を起し「スチロール」では前肢或ひは後肢麻痺が見られる。靜止「ガス」の場合の症狀も大体流動「ガス」の際のそれと略同様であり、成績も大体平行し醋酸「ヴイニール」、「メチルヴイニールケトン」、「アクリルニトリル」の順に强力である。腹腔内注射による毒性実驗の結果は「メチルヴイニールケトン」の毒性最も强く、「アクリル」酸「メチル」、醋酸「ヴイニール」の如き「ガス」吸入の際に毒性の甚だしかつたものが本実驗では左程でないといふ注目すべき結果を得た。組織学的所見では供試薬品の種類の如何に拘らず組織学的所見には大差が認められなかつた。すべて毒物の侵入門戸たる肺臓に最も著明な変化を示して居るが其他の臓器の変化は一般に軽微である。肺臓の変化も血管充盈が主たるもので細胞浸潤や肺胞内滲出又は氣管支上皮脱落の如きは殆んど無いか或ひは甚だ軽度に認めたにすぎなかつた。

**考　察**　流動及靜止「ガス」吸入実驗を通覽して醋酸「ヴイニール」、「メチルヴイニールケトン」、「アクリルニトリル」の「マウス」に対す毒性の甚だ强度なことを知り得る。之を「エチルエーテル」と比較すれば遙に毒性が强いことになる。かかる强度の毒性は溶液の腹腔内注射によつても証明せられたが唯「ガス」吸入による致死作用と腹腔内注射によるそれとが必ずしも平行するものでない事を知つたのは之等の毒物の生体に対する作用機轉の解明に一つの手掛りを與えるものと考える。又本実驗の結果一般に高重合性物質は可なりの毒性を有するものなることを知つた。然も毒性と第2篇に報告した高重合性物質の抗菌作用の强さとを比較して見ると両者の間に或程度の平行関係が認められる。例へば醋酸「ヴイニール」、「アクリルニトリル」、「メチルヴイニールケトン」の如きは毒性最も强く「スチロール」の如き又「メタアクリル」酸「エチル」の如きは毒性も亦少い。

即ち、(1) 一般に高重合性物質の蒸氣は可成り强い毒性を有する。(2) 吸入実驗による毒性と腹腔内注射による毒性とは必ずしも平行しない。(3) 吸入実驗による死亡「マウス」の組織学的検査に依り肺に高度の其他の臓器にも多少の血管充盈のある事以外に著明な変化を認めなかつた。(4) 高重合性物質の抗菌作用は其毒性と平行する事を知つた（**※圖は杉本論文參照**）。

**主要文献**


(1) 辻周介　結核研究　4巻　5号　23　(昭23)
(2) P. Allweiss. Z. f. Hyg 122 384 (1940)
(3) W. A. Collier ,u Y. Nitta. Z. f. Hyg 111 20 (1930)
(4) Hermau Stadler. Arch. f. Hyg 73 193 (1911)
(5) 佐藤不二夫　細菌学雜誌　392巻　705　393巻　816　(昭3)
(6) 遠藤繁清　結核　18巻　761　(昭15)
(7) 遠藤繁清　結核　4巻　595　(大15)

(8) 遠藤繁清　滿洲医学會雜誌　29巻　5号　(1449)
(9) 米澤隆三　大阪医事雜誌　3巻　1581　(昭7)
(10) 水野宗雄　千葉医学會雜誌　18巻　8号　1295　(昭15)
(11) 八谷等　結核　6巻　12号　1407　(昭3)
(12) 北本等　日本内科学雜誌　36巻　8,9,10号　(昭23)
(13) 中尾満雄　医学研究　17巻　5号　(昭8)
(14) Geiger u Conn J. A. C. S. 67 112 (1945)
(15) 安平等　抗菌性物質研究　2巻　1号　(昭23)
(16) K. B. Lelimann u. F. Flury 1938 Beilin
(17) 森田　第18回結核研究會講演會
(18) 辻等　未発表

# 肺及氣道疾患殊に肺結核に對する「ガステラピー」の研究

## 第2報告「メチール及エチールメタクリレートガス」吸入療法の臨牀成績

辻　周介
並河　靖
安平公夫
故 藤田四郎
米津徹也
杉本幾久雄
齋藤慶子

我々はさきに昭和23年初めより同年6月迄の期間に「メチールメタクリレートガス」吸入療法を実施した30名の開放性肺結核患者の臨床成績に就き報告し、30名中8名に喀痰中結核菌の消失、12名に於て著明な減少、10名は不変、増加は皆無という成績を得た。即ち30例中20例(67%)に於て明かに「ガス」吸入療法の效果を認めたのである。但し之等はいづれも喀痰結核菌の檢索が通常の「ガフキー」檢査によつたものであり、眞に定量的とは云い難い点にやゝ難点があつた。

そこで我々は、喀痰中結核菌の定量的檢査方法を吟味し、之によつて本療法の效果を確認する目的で5例の患者に就て約4ヵ月に亘つて連日喀痰檢査を実施した。此結果5例の中3例に於て喀痰中結核菌の消失を、1例に於て著明な減少を認めた。尙此実驗の結果定量的喀痰檢査は概ね週1回施行すれば、結核菌の消長を窮うに足ることを知つた。

本報告に於ては、定量的喀痰檢査を行いつゝ実施した「ガス」療法の其後の成績に就て述べたい。

昭和23年7月より昭和24年4月迄に「メチールメタクリレート」19例及び「エチールメタクリレート」7例の臨床觀察を実施した。

その前に「エチールメタクリレート」に関して少しく述べてをきたい。此物質は次式の様な構造を

$$CH_2=C(CH_3)\cdot COOC_2H_5$$

有する無色の液体で、一種の芳香を発する。沸点は114°Cで「メチール」より大分高く、從つて揮発度も「メチール」よりは大分低い。

抗菌力の詳細は米津の実驗報告に讓るが、「カバーグラス」法による人型菌鳥型菌に対する殺菌作用は「メチールメタクリレート」よりやゝ弱く、二重試驗管法による発育阻止作用は「メチール」よりも大分劣る。毒性は京大藥理学教室森田学士の実驗によれば「メチールメタクリレート」に略等し