

第3表 チビオン (TBI/698) とチビオン服用患者尿中に測定されたチビオンとの抗菌作用の比較

培 地 成 分	水の代りに尿で作った キルヒナー原液 (c.c)		3.6							
	血 清 (c.c)		0.4							
	10%血清加キルヒナー (c.c)			2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	尿 稀 釈 倍 数		1.1×	1.1×2	1.1×4	1.1×8	1.1×16	1.1×32	1.1×64	対 照
チビオン非服 用者尿中に溶 解せるチビオ ン	A 対 照	γ/cc	0	0	0	0	0	0	0	0
		発育度	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	A	γ/cc	60.0	30.0	15.0	7.5	3.8	1.9	1.0	0
		発育度	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅
	B	γ/cc	60.0	30.0	15.0	7.5	3.8	1.9	1.0	0
		発育度	—	—	—	—	+	卅	卅	卅
	C	γ/cc	64.4	32.2	16.1	8.0	4.0	2.0	1.0	0
		発育度	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅
チビオン服用 者尿中のチビ オン測定値	D	γ/cc	42.6	21.3	10.6	5.3	2.6			0
		発育度	—	—	卅	卅	卅			卅

使用菌 青山B株, 最終判定 4 週

内変化物を含む尿中の測定された「チビオン」は、それよりも濃度が大きい 10.6γ/cc, 8.0γ/cc でも発育を阻止して居なかつた。此等「チビオン」の濃度の多少の実験誤差を考慮に入れても、「チビオン」及び「チビオン」変化物の総和としては、「チビオン」より、特に強い抗結核菌作用を持つとは考へ難い。

綜 括 及 結 論

上述の実験に於て、私共は、「チビオン」が生体内に入つて後、抗結核菌力の強い物質に変化すると云ふ証拠を捕える事が出来なかつた。

擧筆に臨んで種々御援助を賜つた研究所前川、滝岡氏、及び大日本製薬齊藤義雄氏に深く感謝する。

文 献

- 1) S. Behnisch; Am. Rev Tbc 61. No. 1. (1951)
- 2) G. Simmons; Am. Rev. Tbc. 62. No. 2 (1951)
- 3) 志保田明; 京都大学結核研究所年報第3号. 昭和26年.
- 4) 齊藤義雄; 昭和25年 業学会西部支会発表, プリント.

結 核 菌 抗 酸 性 の 本 態 に 関 す る 研 究

小 松 知 爾

津 久 間 俊 次

緒 言

抗酸性は、結核菌の最も重要な性質に属するとされているにも拘らず、本菌発見以來約70年を経た今日、この抗酸性の本態が何に由來するかはなお十分明かにされていない。もつともこれに関しては古來幾多の説があり、中でも Anderson 等は菌体中の不鹼化蠟質に抗酸性のある事を明かにし、更に最近ではその不鹼化蠟質を構成する純化学的物質である処のミコール酸自身に抗酸性があり、且つこの

酸の遊離 COOH がこれに関与していると述べている様である。然し、これのみにては、結核菌が磨砕されたのみでその全成分をそのまま保有するにも拘らず抗酸性を消失する事実を説明し得ない。これに関して Long は「メリポイド」の抗酸性を認むると同時に、菌体成分の一部と「リポイド」が物理化学的に結合していて、この結合が磨砕によつて離解すると結核菌は抗酸性を失ふと云ふ説明を試みんとしている。此の Long の仮説の当否はともかくとして、結核菌が磨砕によつて其の抗酸性を失ふと云ふ事実²⁾に就て、我々が結核菌はその「リポイド」の存在によつて菌体内に酸が侵入しにくい²⁾ために脱色されず、菌体を磨砕すると酸が被染物質と接触する爲に脱色されると云ふ想定を我々は樹てて見たのである。この様な考へ方即ち菌体内に酸が侵入しにくいと云ふ考へ方は石炭酸フクシンによる結核菌染色機序と一見矛盾する様であるが、一般に石炭酸は「リポイド」に浸透する化学的性質を有するから此の想定を裏切るものではない。結核菌の「リポイド」が Lipophile であり Hydrophile でないと云ふ事は最近知られて來ている。其処で我々はこの様な因子即ち結核菌が疎水性であるために脱色剤が菌体内に侵入しがたいと云ふ事が結核菌抗酸性の本態ではないかと考へ、之を立証する爲に種々の表面活性剤を併用する事により酸を菌体内に侵入し易くして結核菌脱色に及ぼす影響を観察したのである。その結果我々は甚だ興味ある成績を得たので此処に報告する次第である。

實 験

実験に使用した脱色剤は 5% H_2SO_4 , 1% NDS (「ドデチルアルコール」硫酸「エステル」Na塩) + H_2SO_4 (5%の割), 1%NDS, 1% AMP (「アルキルメチルピリジン」塩酸塩) + H_2SO_4 (5%の割), 1%AMP, の5種である。即ち H_2SO_4 , 1%NOS, 1%AMP, は夫々対照としての意味をも有するものである。供試菌は結核菌としては鳥型2~3日培養菌(キルヒナー培地), 人型3週間培養菌(卵培地), 人型陳旧培養菌(数ヶ月間培養)の3種, 非抗酸性菌としては葡萄狀球菌, 大腸菌を用ひ。これ等の普通寒天培地上の2~3時間培養菌, 24時間培養菌, 陳旧(数日間)培養菌の計6種の菌を用ひた。脱色試験は供試菌を石炭酸「フクシン」で2分微加過染色後実施し, 染色時間, 温度等染色脱色時の條件は可及的全供試菌とも同一になる様努めた。

菌種	脱色剤	5% H_2SO_4	1% NDS 5% H_2SO_4	1% NDS	1% AMP 5% H_2SO_4	1% AMP
	培養時間					
結核菌	2~3日 培養菌 (鳥型)	$\left\{ \begin{array}{l} 5\text{時間 (+)} \\ \text{(大部分)} \\ 10\text{分 (-)} \\ \text{(一部分)} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} 5\text{分 (-)} \\ \text{(大部分)} \\ 30\text{分 (±)} \\ \text{(一部分)} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} 5\text{時間 (-)} \\ 5\text{時間 (+)} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} 5\text{分 (-)} \\ \text{(大部分)} \\ 20\text{分 (±)} \\ \text{(一部分)} \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{l} 5\text{時間 (-)} \\ 5\text{時間 (+)} \end{array} \right\}$
	3週間 培養菌 (人型)	5時間 (+)	5分 (-)	$\left\{ \begin{array}{l} 3\text{時間 (-)} \\ \text{(大部分)} \\ 3\text{時間 (+)} \\ \text{(一部分)} \end{array} \right\}$	5分 (-)	$\left\{ \begin{array}{l} 5\text{時間 (-)} \\ \text{(大部分)} \\ 5\text{時間 (+)} \\ \text{(一部分)} \end{array} \right\}$
	陳旧 培養菌 (人型)	$\left\{ \begin{array}{l} 10\text{分 (-)} \\ \text{(大部分)} \\ 30\text{分 (-)} \\ \text{(一部分)} \end{array} \right\}$	5分 (-)	3時間 (-)	5分 (-)	3時間 (-)
葡萄狀球菌	2~3時間培養菌	10~30分 (±)	20~40分 (±)	5時間 (+)	10~30分 (±)	5時間 (+)
	24時間 培養菌	5分 (±)	10分 (±)	5時間 (+)	5分 (±)	5時間 (+)
	陳旧 培養菌	5分 (-)	5分 (-)	3時間 (-)	5分 (-)	5時間 (-)
大腸菌	2~3時間培養菌	10~20分 (±)	15~30分 (±)	5時間 (+)	10~20分 (±)	5時間 (+)
	24時間 培養菌	5分 (±)	10分 (±)	5時間 (+)	5分 (±)	5時間 (+)
	陳旧 培養菌	5分 (-)	5分 (-)	3時間 (-)	5分 (-)	3時間 (-)

扱て大体の実験成績は表で示したが表中の(+)は脱色後の染色状態を示すもので脱色度を表すものではない。例へば5時間(+)とは脱色5時間にして尙明らかに菌を認め得ると云ふ事である。(±)は可成脱色はされて居るが尙菌影を認め得る場合であり(-)は殆んど完全に脱色されて菌を認めがたい場合である。結核菌の脱色時間に2種書いてあるのは、結核菌が他の細菌と異り種々の古さの菌を同一培地中に有して居る爲其の脱色時間に差が存する故である。例へば $\begin{cases} 5\text{時間}(+) \\ 10\text{分}(-) \end{cases}$ とあるは5時間脱色して尙明らかに菌を認め得るものと、脱色10分で既に菌影を認めがたいものの2種あると云ふ事である。勿論移行型も存在する訳である。又其の何れか一方が圧倒的に多数である場合はそのみを記載した。非抗酸性菌は分裂菌故斯る現象は生じない。本表に於て判明する重要な事項は

(1)結核菌の大部分は5% H_2SO_4 のみでは5時間を経過するも脱色されない、即ち強い抗酸性を示すが、非抗酸性菌では速かに脱色される。但し結核菌の2~3日培養菌の一部及び陳旧培養菌は結核菌の所謂非抗酸性型に属するもので比較的速かに脱色される。この型の結核菌は論外である。

(2)然るに5% H_2SO_4 に NDS 或は AMP の如き表面活性剤を加へたもので脱色すると結核菌の大部分のものは5分以内に完全に脱色されてしまう。即ち結核菌脱色に際しては表面活性剤の存在意義が甚だ大なる事が分る。

(3)葡萄状球菌及大腸菌の場合は5% N_2SO_4 のみで脱色しても、酸に表面活性剤を添加してもその脱色時間に差を見ない。寧ろ酸-NDS 如きは常に酸のみによる場合よりも脱色に要する時間は延長して居る。即ち非抗酸性菌の脱色時には表面活性剤は其の意義を有しない事が明らかである。

(4)次に「酸+表面活性剤」による脱色を結核菌と非抗酸性菌とについて比較して見ると結核菌の大部分は、2~3時間培養非抗酸性菌は勿論24時間培養のものよりも速かに略々5分以内に完全に脱色され、丁度陳旧培養の非抗酸性菌と大略等しい脱色時間を示して居る事が分る。即ち表面活性剤の存在下では結核菌の大部分のものは陳旧培養非抗酸性菌と略々同一脱色状態を示す。

(5)鳥型結核菌の2~3日培養菌の中「酸+表面活性剤」で脱色しても20~30分を要した最難脱色性を示す一部の菌は丁度2~3時間培養非抗酸性菌が矢張り脱色に10~40分を要したのと略々同じ脱色時間である。これは丁度両菌の発育相が等しいものと思われる。(非抗酸性菌の2~3時間培養菌の脱色時間は少々不定の氣味がある。これは僅かの培養上の手技や其の時の菌の性情等が微妙に作用するものと思われ、表に掲げた10~40分と云ふ脱色時間は数回の実験による最低最高の数値を示したものであるが多くは30分程度である。又培養時間も2時間の方がよい事もあり、3時間の方がよい事もある故2~3時間培養菌としたものである)。

(6) NDS, AMP にはそれ自体殆んど脱色能が存しない事は非抗酸性菌の脱色時に酸-NDS 或は酸-AMP による脱色も、酸のみによる脱色も殆んど差を見ない事で分るが、更に NDS 或は AMP のみで脱色を行つた成績を見ると非抗酸性菌の2~3時間及び24時間培養菌、更に結核菌中の一部のものは数時間で尙殆んど脱色を認めない。然し3週間培養の大部分の結核菌及陳旧培養結核菌は本剤のみにて長時間経過すれば脱色される。この現象は陳旧培養非抗酸性菌の場合も同様で單に色素を洗ひ落すためと考へられるのであつて、結核菌も斯る物質によつて菌体内までよく洗滌される事を意味すると思われるのである。何れにしても表面活性剤自体は著明な脱色能を有しない事は陳旧面のみが非常な長時間を経過して漸く脱色される事より明からである。

以上要するに本実験に於て我々は表面活性剤と酸を同時に作用さす事によつて結核菌の大部分が約5分以内に完全に脱色されるのは丁度陳旧培養非抗酸性菌の脱色時間に匹適し、更に又結核菌の最難脱色性を示すものは2~3時間培養非抗酸性菌の脱色時間に匹適する事を知つたのである。

考 按

我々は今回の実験に於て表面活性剤と酸を同時に作用さす事によつて結核菌は速かに脱色され、非抗

酸性菌の脱色状態と全く同一なる事実を明かにしたのである。然らば表面活性剤は脱色に際して如何なる作用をなしたか？ (1)酸と共存しなければ十分な結核菌脱色能を発揮しない事、(2)非抗酸性菌に於ては表面活性剤の存否はその脱色に何等影響を與へない事、(3)2つの異系列の活性剤で略々同様の効果を得た事、(4)活性剤使用により一旦脱色された結核菌を再染色すれば尙抗酸性が証明される事、此等の事実より今回の実験に於ける結核菌脱色時の活性剤の作用は單に酸を菌体内に導入する役割を演じたに過ぎないと考へられるのである。そこで我々は結核菌抗酸性の本態は、菌体内被染物質の問題は暫く措き、菌体内に存する「リポイド」に由来する結核菌の疎水性によつて脱色剤たる酸の菌体内浸潤阻止と云ふ物理学的機序に求められるものと考察する。斯る結核菌の疎水性と本菌の染色機序とが矛盾しない事は緒言に於て既述せる所である。尙2~3時間培養非抗酸性菌が可成りの難脱色性を有している事は既に小松が結核菌の抗酒精性を詳細検討した際発表した処であるが、斯る培養時間の菌はその核酸含量が多く従つてそれと結合する色素の量が多いために難脱色性（抗酸性）を示すものと思われ、従つて斯かる非抗酸性菌の抗酸性は自ら結核菌の抗酸性と其の本態を異にするものであると考へられる。即ち斯かる2~3時間培養非抗酸性菌は抗酸性ではあるが結核菌が通常の色素で染りにくいに反し非常に染まりやすい換言すれば斯る菌は結核菌と同様に酸で脱色しないが後染色をすると、その後染色の色素をよく取ると云ふ点が結核菌と異なる特徴である。勿論斯る發育相に相当する結核菌が存在する事は実験によつて明かである。

結 論

- (1)表面活性剤と酸との共存下では結核菌は速かに脱色され、非抗酸性菌と同程度の脱色性を示す。
- (2)非抗酸性菌に於ては表面活性剤の存在はその脱色性に殆んど影響を與へない。
- (3)表面活性剤自体には著明な脱色能を認めない。
- (4)従つて結核菌抗酸性の本態は本菌の疎水性により菌体内に酸が浸潤しがたいと云ふ物理学的機序にあるものと考へる。

主 要 文 献

- 1) Anderson: Journ Biol. Chem. vol 83 1929 Physiol Review vol 12 1932
- 2) Long: Wellsand Long The Chemistgoy Yufesculoars 1932
- 3) 小松: 京都大学結核研究所年報 2巻. 昭 25

肺 結 核 に 対 す る 「バ ス」 静 脈 内 注 射 成 績

内 藤 益 一

徳 島 肇

「ストマイ」に続いて現れた「バス」の内服療法は、「ストマイ」に相当劣りはするが確かに効く、但食欲不振が何としても大なる欠点である。ロンドンのナグレー及ロソグの1日量20瓦使つた「データ」は非常に宜しいが、迷惑な事に食欲不振が強くて体重が増加してゐないのである。其処で「バス」を注射して見たらと云ふのは素人でも思ひ付く事である。処が外國の文献にも余り此の問題がとりあげられて居ない。排泄が速いから注射は不利だとする考へもあつたのだらうか、其よりも副作用が強くて駄目だといふ事になつて居る。尤も中には無理に強行してゐる人もあつて、スイスの文献に等張に近い4%液にして500ccを数時間点滴静注してやつと使へると言つて居る。排泄が速くて不利だろうと云ふ考へは私共も初めは持つて居たのであるが、此処に私共の頭を切替える動機が起つた。