



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	炭酸ガス環境下における抗結核剤の作用について
Author(s)	永山, 能為; NAGAYAMA, Yoshitame
Description	
Citation	結核の研究, 9, 23-37
Issue Date	1958-10
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26654
Type	departmental bulletin paper
File Information	9_P23-37.pdf



炭酸ガス環境下における抗結核剤の作用について

永山 能為

(北海道大学結核研究所予防部 主任 高橋 義夫教授)

(国立北海道第二療養所 所長 近藤角五郎博士)

(昭和 33 年 7 月 28 日受付)

緒 言

近年、肺結核の外科的療法の発達に伴い、切除肺病巣の細菌学的研究が種々な角度より行われ、その結果、同一症例において空洞と被包乾酪巣とでは、見出される結核菌の形態、染色性、増殖力、および抗結核剤に対する耐性度が可成り異なることが多くの研究者により指摘されている^{1)~16)}。この現象は病巣内の色々な因子の作用に基くものと思われるが、なかでも病巣内の O₂ および CO₂ の濃度の変化もその主要因子の 1 つであろうと推察される。従つて、CO₂ 環境下における菌の發育状態、形態、染色性および抗結核剤に対する感受性、あるいはまた薬剤耐性菌の発現状況などを追及することは、上記の現象を解明する 1 つの手掛りとなり、ひいては肺結核治療上に有力な示唆を与える極めて興味深い問題といえよう。

外気環境中の色々な濃度の CO₂ の結核菌の發育に及ぼす作用に関する研究^{17)~20)}は、可成り以前より多くの人々により行われて来たが、この条件下の菌の染色性および形態の変化を詳しくしらべたものは殆ど見られないようである。また CO₂ 中の菌の抗結核剤に対する感受性および抗結核剤耐性菌の発現に関する実験報告も極めて少数である²¹⁾。

著者は前回の実験²²⁾で、CO₂ の結核菌の増殖および INH 感受性、ならびに INH 耐性菌の発現に及ぼす作用をしらべ、CO₂ は菌の増殖を明かに阻止し、その作用はむしろ静菌的であること、また INH の抗菌作用も静菌的であり、かつその効果は対照の空气中より CO₂ 中で強く見られること、および INH 加 CO₂ 中培養では INH 耐性菌は全く増加せず、逆に INH に接触以前すでに接種菌の集団内に混在していた耐性菌が消失することを明かにした。そこで今回は、前回とほぼ同様な実験を INH のみならず SM についても行い、CO₂ 環境下での結核菌に対する両薬剤の効果をも、とくに菌の形態

の点から電子顕微鏡学的に、さらに細胞化学的にしらべ、同時に両薬剤に対する感受性、および耐性菌の発現状態についても比較検討を試みた。

実験材料ならびに方法

使用菌株：人型毒力菌 H₃₇Rv 株。

使用培地：Dubos-Tween-Albumin 液体培地および小川酸性培地（生菌数測定および耐性検査）。

使用薬剤：INH（第一製薬）および Dihydro-SM（科研）。

菌を Dubos 培地に接種し、37°C で 10 日間培養し、良好な發育を確かめた後、これらの培地を 3 群に分け、第 1 群はそのまま、第 2 群および第 3 群には INH および SM を 10 γ /ml になるように培地にそれぞれ添加し、さらにこれら 3 群をそれぞれ 2 分し、一方は空气中で、他方は CO₂ 中で 37°C に培養した。CO₂ 環境はデシケーターに培地を入れ密封し、真空ポンプで容器中の空気を 10 mmHg まで引きついで CO₂ を常圧になるまで充填し、この操作を 3 回くり返して作成した。培養後、経過を追つて各培地につき、つぎの項目について検査した。

1) 菌増殖：光電比色計（ERMA 型、 λ : 550 m μ ）により培地の混濁度を測定し、得られた値をもつて菌の増殖度を表わした。

2) 生菌数：各培養液をそれぞれ遠心沈澱（3000 r.p.m. 15 分）して上清をすて、沈澱に 0.05% Tween 水を加え、この操作を 4 回くり返して菌を洗滌した後、その菌液の含有する生菌数を小川酸性培地を用いて定量的に培養測定した。判定は培養 3 週目に行つた。なお、培養操作前の菌液の混濁度を前記の光電比色計（ λ : 550 m μ ）で測定し、その値で上述の生菌数を補正した。

3) 耐性菌数：両薬剤を加えて培養した場合には、総生菌数を上述の方法で測定すると同時に、培養経過中に発現する耐性菌を、それぞれ INH 5 γ /ml および SM

10 γ /ml を含む小川酸性培地を用いて、定量的に培養測定した。

4) 菌抗酸性：前述の洗滌した菌液について Ziehl-Neelsen 染色法を行つた。なおこの場合、毎回の染色条件を可及的に同一にするため、カルボルフクシン染色を 60°C 3 分間、塩酸アルコール脱色を 30 秒間およびメチレン青後染色を 1 分間ずつ正確に行つた。成績は塗抹標本につき約 200~400 個の菌体についてしらべ、抗酸性を有するものを比率 (%) で表わした。

5) 電子顕微鏡的検査：日本電子光学製 JEM-5L 型を使用し、加速電圧 50~80 kV、直接倍率 3000~5000 倍で撮影し、菌体の透過性の変化、融解の有無、ならびに電子不透過性小体 (Knaysi の所謂 A-body) の消長についてしらべた。

6) 細胞化学的検査：Toluidin-blue 染色および Janus-green B 染色を行い、それぞれメタホスフェートおよびミトコンドリア小体の検出を試みた。これらの染色法は高橋ら²³⁾の記載している方法に従つた。成績はそれぞれ 200~400 個の菌体についてしらべ、染色顆粒を有するものを比率 (%) で表わした。

実験成績

1) 菌増殖 (図 1, 図 2)：対照の空气中培養では培養経過とともに培地の混濁度は増加し、明かに菌の増殖が認められたが、CO₂ 中培養では混濁度は漸減する傾向を示し、菌増殖は著明に阻止された。

薬剤加培地では、両薬剤ともに著明な増殖阻止が見られ、いずれの場合も空气中培養と CO₂ 中培養の成績間に大差は認められなかつた。

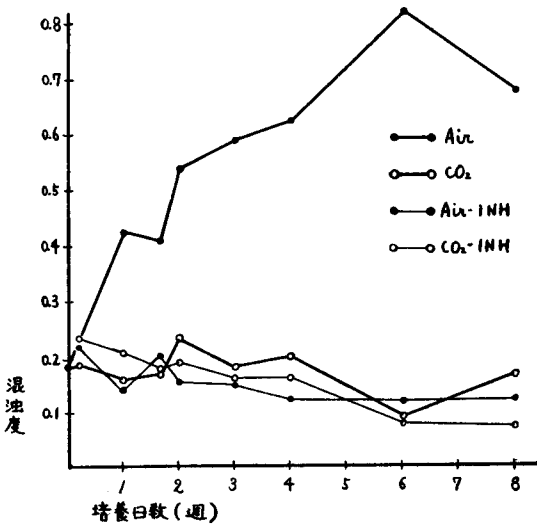


図 1 CO₂ 及び INH の菌増殖に及ぼす効果

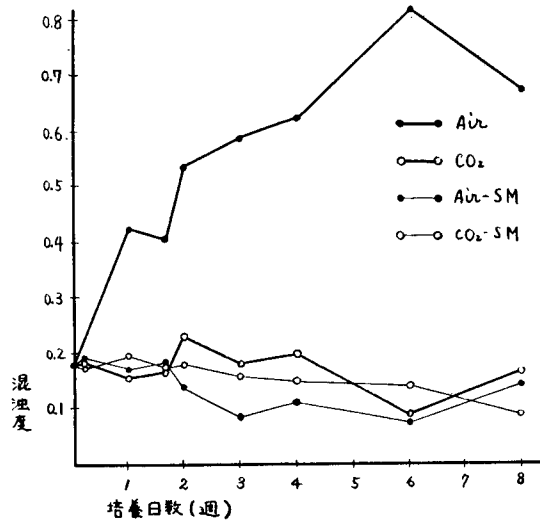


図 2 CO₂ 及び SM の菌増殖に及ぼす効果

2) 生菌数 (図 3, 図 4)：対照の空气中培養では、培養経過中ほとんど変化が見られなかつたが、CO₂ 中培養では漸次生菌数は減少し、第 8 週では、はじめの値の約 1/100 に減じた。

INH 加空气中培養では、培養初期に生菌数は漸減し、第 2 週に至りはじめの値の約 1/500 になつたが、以後増加する傾向が見られ、第 8 週では、はじめの値の約 1/10 に復帰した。これに反し、INH 加 CO₂ 中培養では、生菌数は漸減の一途をたどり、第 8 週では、はじめの値の約 1/1000 に減じた。

つぎに、SM 添加の場合も INH とほぼ同じ傾向が

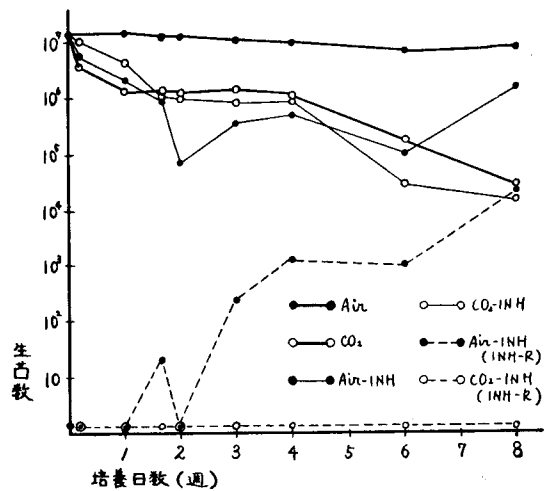


図 3 CO₂ および INH 作用下の生菌数の推移と耐性菌の消長

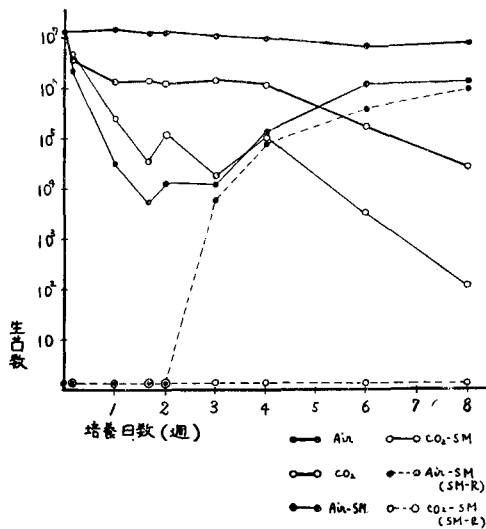


図4 CO₂ および SM 作用下の生菌数の推移と耐性菌の消長

見られ、空气中培養では初期に生菌数は漸減し、10日目でははじめの値の約 1/1000 になつたが、以後生菌数は漸増し、第8週では約 1/10 に復帰した。SM 加 CO₂ 中培養では生菌数は漸減し、第8週では、はじめの値の約 10 万分の 1 に減じた。

以上の薬剤加培養について、空气中と CO₂ 中培養の生菌数の推移を比較してみると、両薬剤ともに同一の傾向が見られ、薬剤添加後、培養初期の生菌数の減少は空气中培養の場合の方が CO₂ 中培養の場合よりも著明

であり、また培養後期(第4週以後)の生菌数の増加は、空气中培養の場合にのみ著明で、CO₂ 中培養では、むしろ生菌数は減少し続ける傾向が認められた。これらの所見のうち、培養初期の生菌数減少からは、空气中培養の菌が CO₂ 中培養の菌よりも薬剤に対する感受性が高いことがうかがわれ、また空气中培養で培養後期に見られる生菌数増加の傾向は、後述の薬剤耐性菌の発現、増加に関係しているものと思われる。

3) 耐性菌(図3, 図4): あらかじめ、今回の実験に使用した H₂₇Rv 株の薬剤未接触の菌液について耐性菌の有無をしらべたが、今回の方法では 5 γ /ml 以上の INH 耐性菌および 10 γ /ml 以上の SM 耐性菌は全く見出し得なかつた。

このような菌からの両薬剤に対する耐性菌の発現を見ると、INH 耐性菌は、INH 加空气中培養では、第3週より漸増し、第8週では全生菌数の約 1/100 を占めており、一方 INH 加 CO₂ 中培養では、全培養期間を通じて耐性菌は全く見出し得なかつた。

つぎに、SM 耐性菌の消長は INH の場合とほぼ同様な傾向が見られ、SM 加空气中培養では、第3週より著明に耐性菌は増加し、その菌数は第4週以後は対照にほぼ等しい値を示し、生菌数のほとんど全部が SM 耐性菌であるかの如き観を呈した。これに反し、SM 加 CO₂ 中培養では、全培養期間を通じて SM 耐性菌は全く見出し得なかつた。

4) 菌抗酸性(図5~図7): 対照の空气中培養では、ほとんど毎回の検査で菌は 100% 抗酸性を示し、第

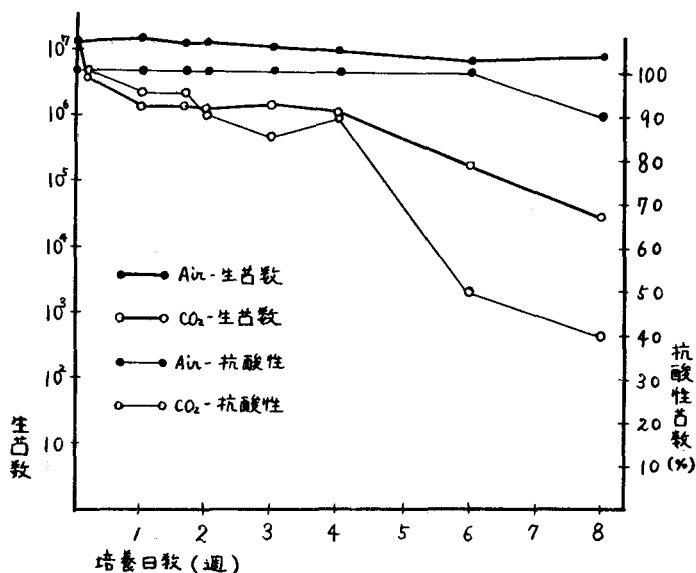


図5 空气中および CO₂ 中培養における菌抗酸性の変動と生菌数の推移

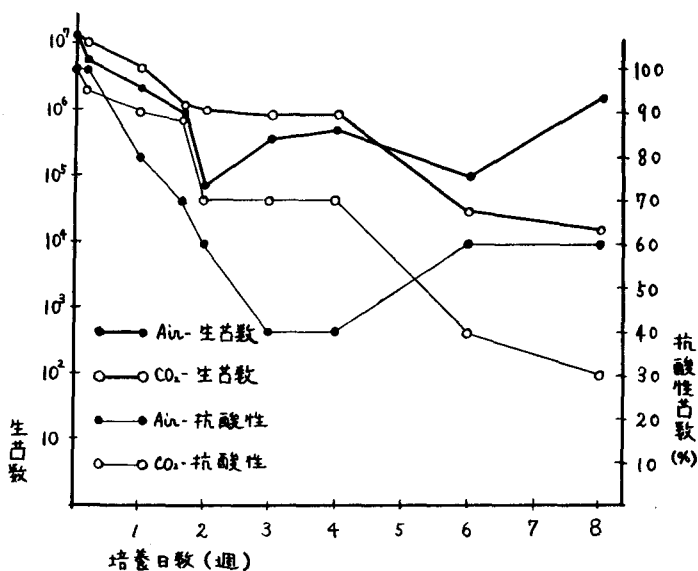


図 6 INH 加空气中および CO₂ 中培養における菌抗酸性の変動と生菌数の推移

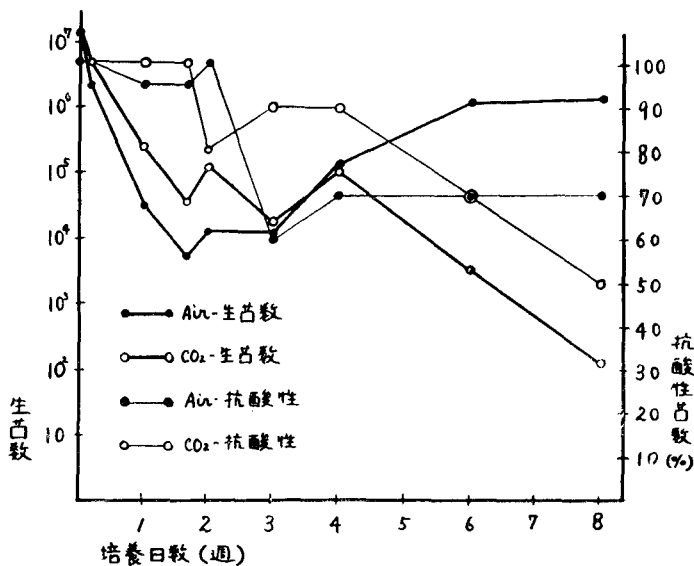


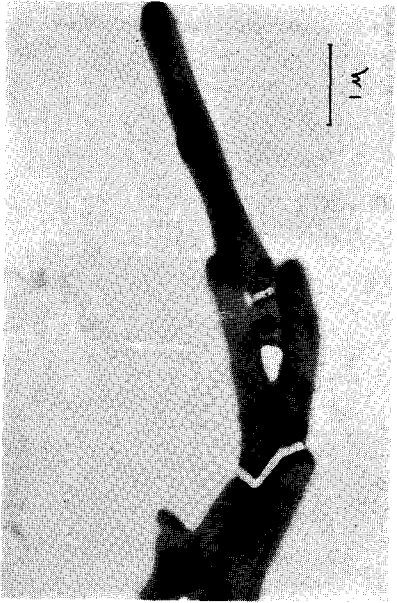
図 7 SM 加空气中および CO₂ 中培養における菌抗酸性の変動と生菌数の推移

8週に至つてその比率は90%に低下したにすぎないが、CO₂中培養では、培養経過とともに漸次抗酸性の比率が低下する傾向が見られ、第2週では90%、第6週で50%、さらに第8週では40%を示した。

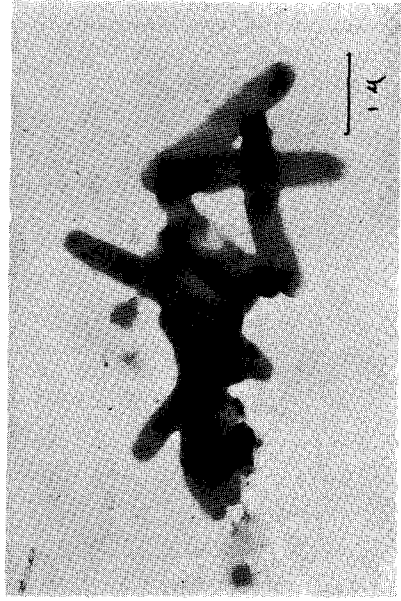
つぎにINH作用の場合、抗酸性の減少は最も著しく、空气中培養では第1週に80%、10日目に70%と漸減し、第3週および第4週には40%となり最低を示し、以後上昇して第6週および第8週には60%になった。一方CO₂中培養では、菌抗酸性の減少はそれ程著

明でなく、第1週および10日目には90%、第2週より第4週までは70%を示し、以後上昇することなく、第6週には40%、第8週には30%と漸減した。

つぎにSM作用の場合、培養初期には抗酸性に著しい変動は見られなかつたが、後期に至つて減少する傾向が認められた。即ち、空气中培養では、第2週まで抗酸性の減少はあまり見られなかつたが、第3週では60%を示し、以後少しく上昇し、第4週～第8週では70%となつた。CO₂中培養では、培養後期に至り抗酸性が



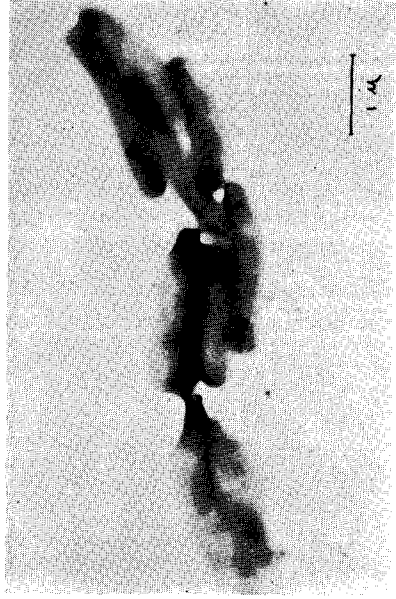
a



b

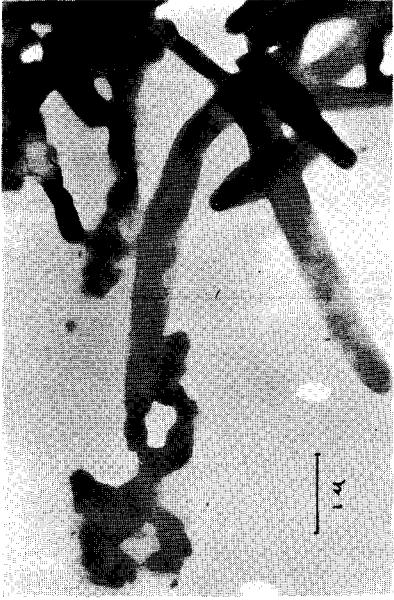


c



d

图 8



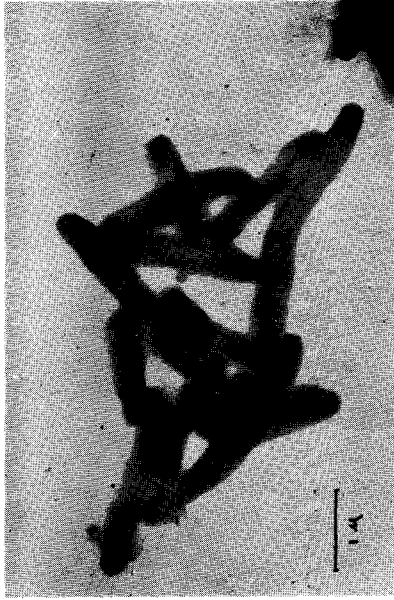
c



d



a



b

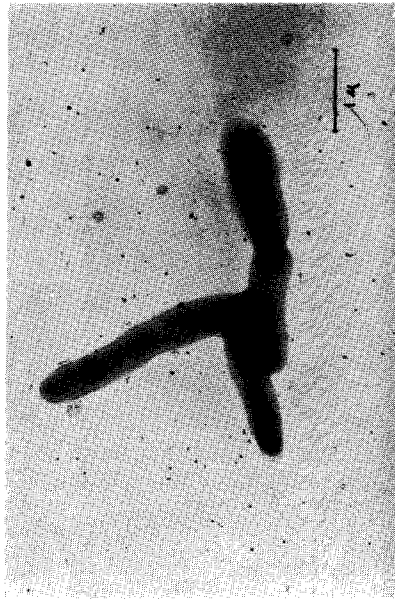
图 9



图 10



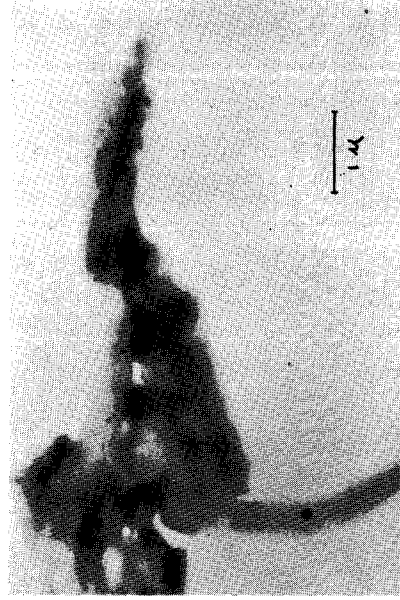
a



b



c



d

图 II



c



d

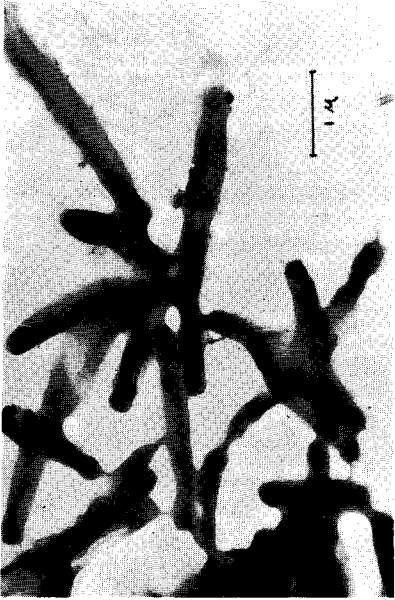


a

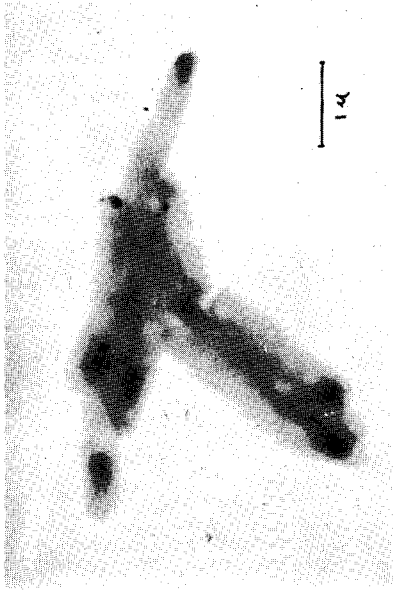


b

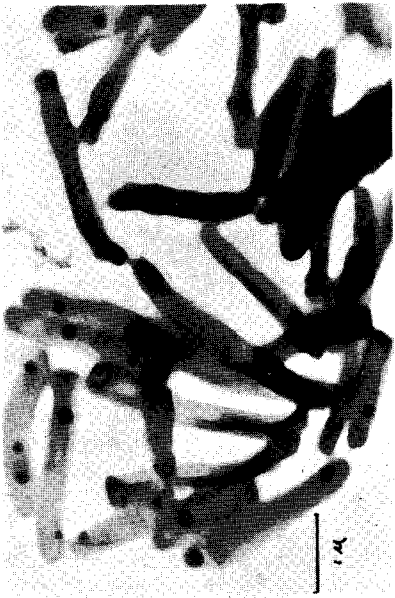
图 12



c



d



a



b

图 13

低下する傾向を示し、第6週では70%、第8週では50%となつた。

5) 菌の形態(図8~図13):それぞれ各条件下の培養菌について、その形態の変化を電子顕微鏡写真によりまとめて図示した。

対照の空气中培養(図8)では、第3週まではほとんど変化が見られず、各菌体の輪廓は明確で中に2~3個のA-bodyを有していたが、第4週にはA-bodyを失つた輪廓不明な菌体も少数現れ、以後大体不変に経過した。CO₂中培養(図9)では、1日後には形態の変化は全く見られず、A-bodyも明かに見出されたが、第1週では大多数の菌はA-bodyを失い、その透過性も増大した。第2週以後では、菌体は更に透過性を増し、輪廓不明の菌が次第に増加し、明らかに菌体の融解する傾向が見られた。

つぎにINH加空气中培養(図10)では、1日後には大多数の菌は正常形であり、中にごく少数のA-bodyを失つた菌が見出されたにすぎない。しかし第1週では、A-bodyを有する正常形の菌体はほとんど見られず、大多数は細胞質の透過性を増した輪廓の明らかな菌であり、中に少数の融解した菌体が見出された。この菌体融解の傾向は、INH作用時間の延びるにつれてさらに著明になつた。INH加CO₂中培養(図11)では、INH加空气中培養の場合と同じく、1日目にはあまり変化が見られず、第1週では細胞質の透過性を増した菌体が大多数で、中に少数の輪廓不明の菌が見出された。しかしこの場合、菌体の異常に膨化、伸長したものが多く見られたことが注目に値する。以後、培養経過に従い輪廓不明の菌体が増加する傾向が見られた。

つぎにSM加空气中培養(図12)では、作用1日後にはINHの場合のように、大多数の菌は正常形であり、中にごく少数のA-bodyを失つた菌が見出されたにすぎない。第1週では、A-bodyを有する正常形の菌体はごく少数となり、A-bodyを失つた多数の正常菌体と少数の輪廓不明の菌で占められていた。さらに培養経過が進むにつれ融解した菌体が次第に増加する傾向が見られた。SM加CO₂中培養(図13)では、INHの場合とほぼ同様の経過を示し、1週後よりA-bodyを失い、異常に膨化、伸長した菌体が多く見出され、以後経過と共に輪廓不明の菌体が次第に増加する傾向が見られた。

6) A-bodyと各種染色顆粒との比較(図14~図19):各条件下の菌につき、電子顕微鏡像に見られるA-bodyと、Toluidin-blue染色顆粒およびJanus-green B染色顆粒の推移を、これら顆粒が確実に認められる菌

数の比率で表示した。

これらの図表より明らかなことは、A-bodyの消長と2つの染色顆粒のそれが著しく異つていたことである。このことは対照の空气中培養にも見られるが、むしろそれ以外の場合、たとえばCO₂中培養、あるいは空气中、CO₂中でINH、SMをそれぞれ作用させた場合に極めて顕著で、いずれの場合も、A-bodyは第1週以後かなり急激に減少したが、Toluidin-blue顆粒、Janus-green顆粒はともに減少はあまり著明でなかつた。以上の事実より、A-bodyはこれら染色顆粒と本質的に全く異つたものであると考えられる。

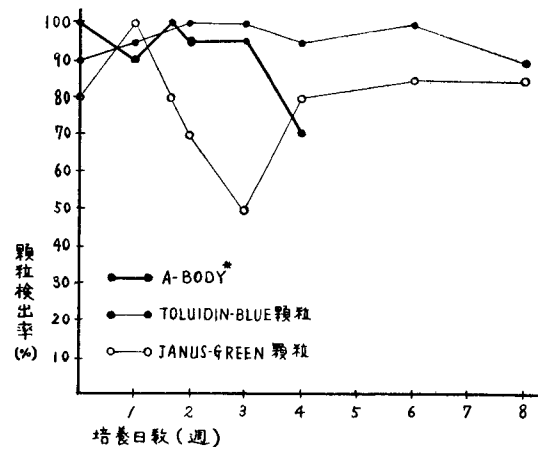


図14 対照培養における菌の電子不透過小体と染色顆粒の推移

* 第6週及び第8週は判定困難につき省略

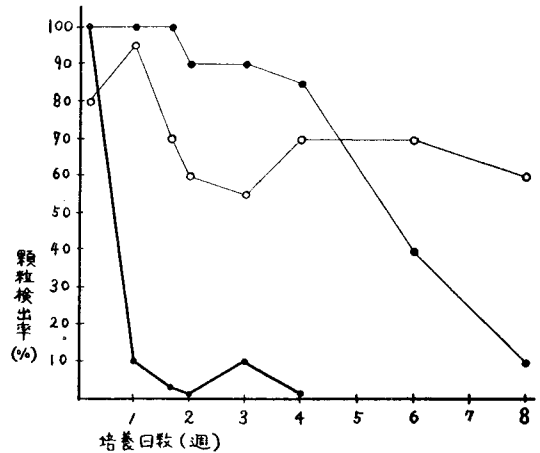


図15 CO₂中培養における菌の電子不透過小体と染色顆粒の推移

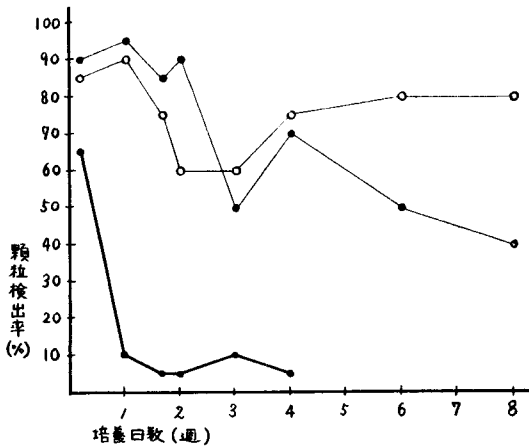


図 16 INH 加空气中培養における菌の電子不透過小体と染色顆粒の推移

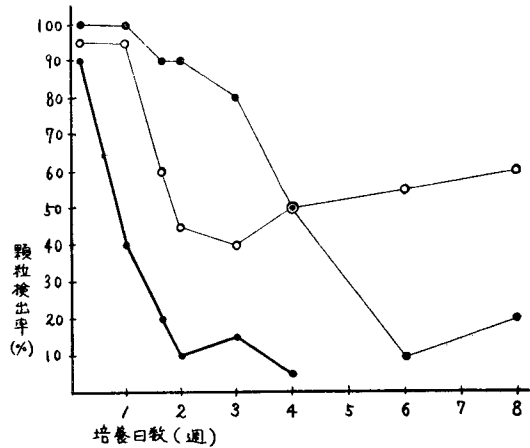


図 19 SM 加 CO₂ 中培養における菌の電子不透過小体と染色顆粒の推移

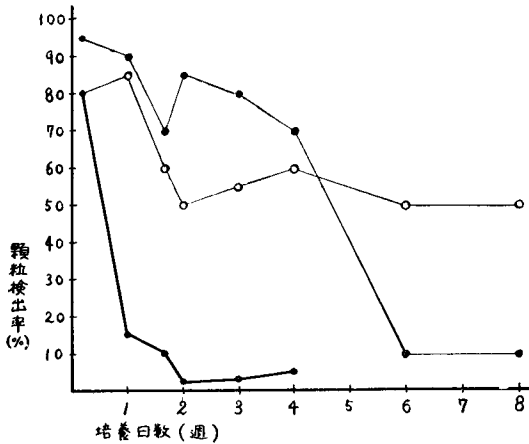


図 17 INH 加 CO₂ 中培養における菌の電子不透過小体と染色顆粒の推移

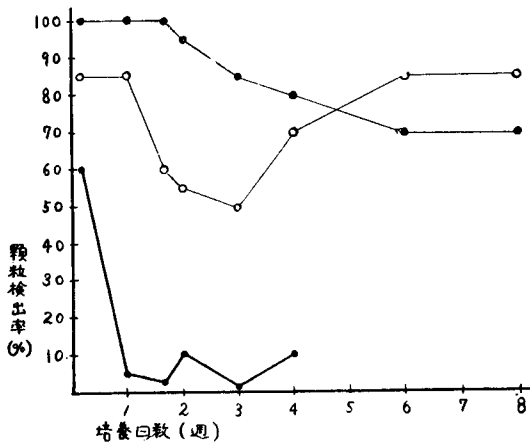


図 18 SM 加空气中培養における菌の電子不透過小体と染色顆粒の推移

総括ならびに考察

上述の成績より、まず空气中で増殖中の結核菌を CO₂ 中に移して培養を続けると、培地の混濁度の増加が著しく阻止されることから、著明な菌の増殖阻止の起ることが明らかに認められた。また、生菌数がガス置換後漸減し、培養第 8 週では、はじめの値の約 1/100 に減少した。さらに電子顕微鏡像にて、培養経過に従い、次第に A-body を失い、細胞質の透過性を増し、輪廓不明となった菌体が増加する傾向が認められた。これらのことより、今回の実験条件では、CO₂ が菌に対し、ごく軽度ではあるが、殺菌効果を有していることがうかがわれる。しかし本実験では、無酸素状態にすると共に CO₂ を充填したので、かかる条件下に見られる菌の増殖阻止乃至死滅が、単に O₂ 欠乏によつたのか、あるいは O₂ 欠乏に CO₂ 濃度増加が加わつたことによつたのかは明らかにし得ない。結核菌の発育に O₂ が必須なことは、すでに多くの研究者により認められており、一方、高濃度の CO₂ の作用については、Novy et al¹⁷⁾ は O₂ の供給が充分であれば、かなり高濃度に CO₂ が存在していても菌発育に無影響であると云い、Ebina et al¹⁸⁾ は菌発育を阻止すると云い、Dubos et al²⁰⁾ はむしろ殺菌的に働くとして述べている。また、著者は前回²²⁾において、人型毒力菌 H₂ 株を用いて本実験と同じ条件下で実験を試みたが、CO₂ がむしろ静菌的に作用する結果を得た。このような成績の不一致は、断定的なことはいい得ないが、恐らくは使用菌株の高濃度の CO₂ に対する抵抗性の相違によるものと思われる。

つぎに、空气中と CO₂ 中における抗結核剤の抗菌作用についてであるが、まず空气中培養において、INH

と SM は増殖中の結核菌に対して或程度殺菌的に作用することが認められた。即ち、薬剤添加により、培地混濁度の増加は全く見られず、逆に減少し、菌の増殖は著明に阻止された。さらにまた、生菌数が薬剤添加後漸減し、INH では第2週にはじめの値の約 1/500 に、SM では 10 日目に約 1/1000 になつたのである。さらに電子顕微鏡検査でも、両薬剤添加の場合には、培養経過に従い融解した菌体の増加する傾向が認められた。INH と SM が結核菌に対し殺菌的に作用することについては、すでに有馬²⁴⁾、Middlebrook²⁵⁾、Koch-weser²⁶⁾、金井²⁷⁾らが報じている。これに対し、Barclay ら²⁸⁾は INH の結核菌に対する作用は静菌的であると云い、また、著者も前回の実験²⁹⁾で、INH が人型毒力菌 H₂ 株に対し静菌的に作用することを認めている。このような成績の不一致は、恐らく実験条件、ことに使用菌株の薬剤に対する抵抗性の相違によるものと思われる。

つぎに、薬剤加 CO₂ 中培養において、INH および SM は、空气中培養の場合のように、ある程度殺菌的に作用することが認められた。即ち、培地混濁度の増加は全く認められず、一方、生菌数は漸減し、さらにまた、電子顕微鏡検査でも、融解した菌体が漸増する傾向が認められた。しかし、空气中培養と CO₂ 中培養の場合について、INH および SM の抗菌作用を比較してみると、両薬剤ともに、生菌数の減少は空气中培養の方により著しく見られた。このことは、云い換えると、菌の両薬剤に対する感受性が、CO₂ 中の場合に空气中の場合よりも低下することを示しているといえる。同様なことは Bekierkunst²¹⁾ が candle jar 中で培養した場合、結核菌の SM に対する感受性が低下すると報じている。このような薬剤に対する感受性の低下は色々な原因によつて起るものと思われるが、CO₂ 環境下で菌の発育が抑制されていることもその原因の1つではないかと推察される。即ち、Hobby et al²⁹⁾ が SM および INH の抗菌力は、増殖中の菌に対しては大きい、休止菌に対しては極めて小さいと述べているが、本実験でも、CO₂ 中では菌の発育が著明に阻止され、この為に薬剤に対する感受性が低下したのであらうと思われる。ともあれ、このような実験結果は、被包乾酪巣など O₂ 含有量のかかなり少い肺病巣内の結核菌が、抗結核剤の作用を受けた場合の菌の運命をある程度示唆するものと考えられる。

つぎに薬剤加培養における耐性菌の発現についてであるが、INH および SM ともにほぼ同様な傾向が見出された。即ち、空气中培養では、第3週以後耐性菌が出現し、漸次その数を増し、とくに SM 加培地では、第6週および第8週には生菌数の殆どすべてが耐性菌に置

き換つたかの如き成績が得られた。これに反し、CO₂ 中で薬剤を作用させた場合には、両薬剤ともに、培養期間中耐性菌は全く出現しなかつた。このことについて思ひ出されるのは、人型菌 H₂ 株を用いて行つた前回の実験²⁹⁾で、INH 加 CO₂ 中培養では、INH 耐性菌は増加しないばかりでなく、INH に接触以前すでに混在していた極く少数の INH 耐性菌も、培養中に消失したことである。このような現象は、O₂ 濃度の低い被包乾酪巣のような病巣内の結核菌に、薬剤耐性菌が出現し難いという事実と多少とも関連しているものと思う。

つぎに、空气中および CO₂ 中で培養されている菌に抗結核剤を作用させた場合の、菌の抗酸性の変化について考察しよう。まず INH 加培地内の菌は、空气中培養の場合でも CO₂ 中培養の場合でも、かなり高率に抗酸性を失い、INH 添加後第4週で、抗酸性を有する菌は空气中培養では 40%、CO₂ 中培養では 70% に減じた。薬剤不加 CO₂ 中培養、および SM 加空气中ならびに CO₂ 中培養では、培養初期には著しくはないが、後期に至つてかなり高率に非抗酸性菌が見出された。INH に結核菌の非抗酸性化作用のあること、一方、SM にはこの作用のないことは近年 Middlebrook²⁵⁾、Koch-weser²⁶⁾、Schaefer³⁰⁾ らにより述べられており、本実験でも INH 添加による菌の著明な非抗酸性化が見られたが、上記諸家の成績と異なる点は、SM によつても菌の非抗酸性化が明らかに見られたことである。このような SM の効果については、すでに有馬²⁴⁾が指摘しているが、この現象は、有馬らの述べている如く、用いた菌株の不安定な抗酸性によるものであり、このため INH では勿論、高濃度の CO₂ および SM でも菌体構造に強い変化を来し、この結果生じたのであらうと推察される。このような菌株による非抗酸性化の相違は、H₂ 株を用いて行つた前回の著者の実験で、SM は勿論、INH によつても全く非抗酸性菌を見出し得なかつた事実からも想像し得る。

つぎに、各培養条件下における菌の電子顕微鏡像について吟味しよう。本実験において、まず CO₂ 中培養の菌、および薬剤加空气中ならびに CO₂ 中培養の菌は、培養第1週より菌体の透過性の増大、A-body の消失、さらに菌体の融解を示し、それらの程度は培養経過とともに増大する傾向にあること、ついで、薬剤加 CO₂ 中培養では、菌体が異常に膨化、伸長する傾向にあることを見出した。武谷³¹⁾は、結核菌の A-body は本質的にはメタホスフェートであり、その生成は SM によつて強く阻止され、従つて SM 感性菌では SM によりこの顆粒は消失するが、耐性菌では消失しないと述べてい

る。しかし、本実験で、A-body の消失は SM によるばかりでなく、INH によつても、さらに CO₂ によつても見られた。このことから、A-body の消失は SM に特異的な現象ではないものと考えられる。つぎに指摘すべき点は、上述の如く、INH および SM 加 CO₂ 中培養にて、細胞質に変化を来した多数の菌も、A-body を有している極く少数になつた菌も、その菌体が異常に膨化、伸長したことである。かかる現象が CO₂ 中で見られることは、空気含有量の少い肺病巣内の結核菌が、抗結核剤の作用を受けた場合の菌の態度を知る上に1つの示唆を与えるものであろう。

最後に、各条件下における A-body と種々染色顆粒との比較についてであるが、本実験条件下にては、いずれの場合にも A-body、Toluidin-blue 顆粒および Janus-green 顆粒の消長は一致しなかつた。A-body の本態について、Knaysi et al³²⁾ は核であると云い、mudd et al³³⁾ はミトコンドリア、武谷³¹⁾ はメタホスフェートであると述べ、また、高橋³³⁾ は最近、リポイドおよび多糖体を主成分とする reserve material と考えている。本実験結果より、A-body の本態については何とも云い得ないが、少くとも A-body の消長が、Toluidin-blue 顆粒および Janus-green 顆粒のいずれの消長とも一致しないことより、A-body はメタホスフェートともミトコンドリアとも見做し得ないといえよう。

結 論

人型結核菌 H₃₇Rv 株を用い、空气中および CO₂ 環境中で培養し、両者における菌の増殖、染色性、形態、抗結核剤に対する感受性の差異、ならびに抗結核剤耐性菌の発現につきしらべ、さらに菌の電子不透過性小体 (A-body) と細胞化学的に見出される染色顆粒との関係について比較し、つぎの結果を得た。

1) CO₂ 環境は菌の増殖を明らかに阻止し、その作用はむしろ殺菌的であつた。

2) INH および SM の作用はある程度殺菌的であつた。

3) 菌の INH および SM に対する感受性は、CO₂ 環境下では明らかに低下した。

4) INH および SM 耐性菌は、薬剤添加後 2~3 週目に出現したが、CO₂ 中培養では全経過中全く見出されなかつた。

5) 菌の非抗酸性化は、ガス環境の如何に拘らず、INH 添加により著明に見られた。さらにまた、このことは INH のみならず、SM の添加、あるいは CO₂ 環境下でもある程度認められた。従つて、結核菌に対する

抗酸性脱却作用は INH の特異的作用ではない。

6) 電子顕微鏡像にて、菌体の透過性の増大、A-body の消失および菌体の融解が、INH および SM の添加、ならびに CO₂ 中培養で見出された。

7) さらにまた、菌体の異常に膨化、伸長する傾向が、両薬剤加 CO₂ 中培養にて見出された。

8) 各条件下において、A-body、Toluidin-blue 染色顆粒および Janus-green 染色顆粒の消長は一致しなかつた。即ち、A-body はメタホスフェート顆粒ともミトコンドリアそのものとも考えられない。

終りに、実験の御指導と御校閲をいただいた高橋教授、近藤所長ならびに有馬助教授に満腔の謝意を表するとともに、実験の御援助をいただいた山本講師に深謝致します。

文 献

- 1) Medlar et al : Am. Rev. Tuberc. 66, 36, 1952.
- 2) Beck et al : Am. Rev. Tuberc. 66, 44, 1952.
- 3) Steele et al : J. Thoracic Surg. 26, 459, 1953.
- 4) Panel discussion : Am. Rev. Tuberc. 68, 477, 1953.
- 5) 伊藤他 : 結核, 28, 442, 1953.
- 6) 芳賀, 日本臨牀結核, 19, 652, 1953.
- 7) Bernstein et al : Am. Rev. Tuberc. 70, 370, 1954.
- 8) 伊藤他 : 結核, 29, 138, 1954.
- 9) 岡他 : 結核診療, 8, 127, 1955.
- 10) 貝田他 : 結核診療, 8, 215, 1955.
- 11) 望月他 : 結核の研究, 3, 23, 1956.
- 12) McDermott et al : Ann. Inst. Med. 27, 769, 1947.
- 13) 山本他 : 結核の研究, 2, 310, 1954.
- 14) Stewart : Am. Rev. Tuberc. 69, 641, 1954.
- 15) 小酒井 : 細菌の薬剤耐性, 1955 (医学書院).
- 16) 永山他 : 結核の研究, 3, 17, 1956.
- 17) Novy et al : Am. Rev. Tuberc. 36, 168, 1925.
- 18) Rockwell et al : J. Inf. Dis. 38, 92, 1926.
- 19) Ebina : Tohoku J. Exp. Med. 32, 1, 1938.
- 20) Dubos : J. Exp. Med. 97, 357, 1953.
- 21) Bekierkunst : Schweiz. Z. Path. Bakt. 20, 316, 1957.
- 22) 永山 : 医学と生物学, 47, 224, 1958.
- 23) 高橋他 : 結核の研究, 8, 19, 1957.
- 24) 有馬他 : 結核の研究, 8, 9, 1957.

- 25) Middlebrook : Am. Rev. Tuberc. 65, 765, 1952.
 26) Koch-weser et al : Am. Rev. Tuberc. 71.
 27) 金井 : 日本細菌学雑誌, 9, 181, 1954.
 28) Barclay et al : J. Lab. Clin. Med. 42, 779, 1953.
 29) Hobby et al : Am. Rev. Tuberc. 76, 1031, 1957.
 30) Schaefer : Am. Rev. Tuberc. 69, 125, 1954.
 31) 武谷 : 日本臨牀結核, 16, 528, 1957.
 32) Knaysi et al : J. Bact. 60, 423, 1950.
 33) Mudd et al : J. Bact. 62, 459, 1951.

写真説明

図 8 Dubos 培地空气中培養の人型結核菌 H₃₇Rv 株
(×10,000)

- a 薬剤添加 1 日後の対照の菌 (培養日数 11 日)
 b 同じく 1 週後の菌 (// 17 日)
 c 同じく 2 週後の菌 (// 24 日)
 d 同じく 4 週後の菌 (// 38 日)

図 9 培養 10 日目に CO₂ 中に入れ培養した場合
(×10,000)

- a CO₂ 中 1 日後の菌
 b 同じく 1 週後の菌
 c 同じく 2 週後の菌
 d 同じく 4 週後の菌

図 10 培養 10 日目に INH 10 γ /ml を添加し空气中
培養した場合 (×10,000)

- a INH 添加空气中培養 1 日後の菌
 b 同じく 1 週後の菌
 c 同じく 2 週後の菌
 d 同じく 4 週後の菌

図 11 培養 10 日目に INH 10 γ /ml を添加し CO₂ 中
培養した場合 (×10,000)

- a INH 添加 CO₂ 中培養 1 日後の菌
 b 同じく 1 週後の菌
 c 同じく 2 週後の菌
 d 同じく 4 週後の菌

図 12 培養 10 日目に SM 10 γ /ml を添加し空气中培
養した場合 (×10,000)

- a SM 添加空气中培養 1 日後の菌
 b 同じく 1 週後の菌
 c 同じく 2 週後の菌
 d 同じく 4 週後の菌

図 13 培養 10 日目に SM 10 γ /ml を添加し CO₂ 中
培養した場合

- a SM 添加 CO₂ 中培養 1 日後の菌
 b 同じく 1 週後の菌
 c 同じく 2 週後の菌
 d 同じく 4 週後の菌