

後長らく累代され人型菌同様の旺盛な發育をする様になつていたためであろう。抗酸性菌の分裂形式或は發育環を研究した者は多いがその時できる小集落形態に言及した者は少い。Wyckoff<sup>(5)</sup>、占部<sup>(6)</sup>は非病原性菌のR株とS株との差をのべ植田<sup>(7)</sup>は主として液體培地上の初期菌膜構造をのべている。非病原性菌の分類は幾多の先人<sup>(8)</sup>により試みられており分類のより所も色々であるが小集落形態に論及した者はない。然し乍ら高崎95、106XX 920株の3株は集合集落では區別できないがSCCを行えば全く別種の小集落を形成して全く異なつた菌株である事が明かとなる。勿論これだけで分類を企てる事は不可能であるが小集落形態はR、Sの變化により殆んど影響をうけないので病原性菌と非病原性菌と、或は哺乳動物型と鳥型と場合によつては非病原性菌相互の鑑別に有効な参考所見といえよう。更に想像を進めれば非病原性菌中小集落が毬型のものは鳥型菌に、紐型のものは哺乳動物結核菌に夫々より近い類縁関係にあるものではないかと思われる。

### 結 論

1 SCCの際哺乳動物結核菌は紐型の、鳥型結核菌は毬型の小集落を形成するが人型菌と牛型菌

との間には顯著な差はない。

2 非病原性抗酸性菌は少數の例外を除き鳥型菌と同種類に屬する毬型の小集落を形成するが、鳥型菌とは發育の遲速、抗酸酒精性、脫水素作用等の相違で區別する事ができる。

3 SCCは各種抗酸性菌の小集落形態、菌體の長短、抗酸酒精性、脫水素作用の強弱等を同時に觀察でき抗酸性菌の一補助鑑別法である。

稿を終るにあたり御懇篤な御指導御校閲を賜つた恩師戸田忠雄教授並びに御鞭撻を賜つた恩師操坦道教授に感謝の誠をささげる。

### 文 献

- 1) 長崎たき、市原鶴雄: レブラ、5: 531、昭9
- 2) 農野昇菘: 結核、17: 746、昭14
- 3) 戸田忠雄: 結核菌とB.C.G、144頁、昭19、南山堂
- 4) Ninni, C. & Bretey, J.: Compt. rend. Soc. de. biol., 113: 572, 1933.
- 5) Wyckoff, R.: Amer. Rev. Tuberc. 29: 389, 1934.
- 6) 占部 薫: 福岡醫科大學雜誌、29: 2893, 昭11.
- 7) 植田三郎: 日本醫學、2423號: 176, 昭23.
- 8) 戸田忠雄: 結核菌とB.C.G、344頁、昭19、南山堂

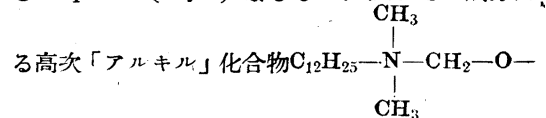
## 逆性石鹼竝に高次「アルキル」化合物の結核菌に及ぼす影響に就いて (結核の化學療法に關する基礎實驗)

細 沼 榮 一

### 第一章 緒 言

結核の化學療法に關しては、Robert Kochの「シアン」化金以來實に枚擧に遑の無い程の研究がある。然しながら結核菌に對し、充分強力なる發育阻止作用を有する物質の未だ發見せられざること、病竈にこれを強力に作用せしむる方法の不備のために、未だ何等見るべき成果を擧げていない現状である。著者は種々の點から結核菌に對する油脂、脂肪酸の作用に興味を持ち研究する中に油脂中最も結核菌の發育を阻止する作用の強い、椰

子油から作られる逆性石鹼(Invertseife)の一種たる Zephinol (Bayer) なるもの、及びその成分た



$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$  について、結核菌に對する影響について實驗を行つたので、その成績についてここに報告する。

それに先だつて、逆性石鹼なるものを概説すると普通石鹼は、その「アルキル」基が陰「イオン」

として作用するに反し、 $R \cdot N + \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2C_6H_5 \end{matrix} X -$  又はそれに類似した構造を有し、しかも「アルキル」基が陽「イオン」として働く一群の表面活性の物質の總稱で、その非常に強力なる殺菌作用により近來頃に注目を惹いている物質である。今その歴史について略述すれば、M. Nartmann 及び H. Kaegi(1928)が  $R \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2CH_2 N + \begin{matrix} R_1 \\ | \\ R_2 \\ | \\ R_3 \end{matrix} X -$  ( $R =$  脂肪酸基、 $R_1, R_2, R_3 =$  任意の「アルキル」基、 $X =$  任意の陰「イオン」) の型の Invertseife を合成し、Basel の Doerr (1928) はこれが殺菌剤として新しい群に属するものであることを指摘した。更に G. Domagk によつて疎水性の強い置換基を持つた第四「アムモニウム」鹽は強力なる殺菌性のあることが判明し、炭素原子 8、10、12、14、16、18 を含む自然の脂肪酸鹽の混合物の「アルキルデメチルベンヂルアンモニウムクロリッド」が、Zephinol なる商品名で世に出るに及び、漸く世入の注目を惹くに到つた。R. Kulm はこれに注目して、その作用と分子構造の關係に就て研究し見事な成果を収めた。今その一般的性質を概説すると

1) 「テトラアルキルアンモニウムヨード」は、水及び他の溶媒中で強電解質と同じ位の大きさの透電率 (D. K.) を有し、沃化「カリウム」に比せられる位解離し、又比較的小さい D. K. の溶媒にも溶け、而も解離しないという著しい性質を持つ、即ち「ベンゾール」、四鹽化炭素、「シクロヘキサン」等のように D. K. が 2.5~3 を越えない溶媒の中では強く會合し、分子として存在し、従つて溶液は膠質的性状を示すが、水中では色素や普通石鹼と異なり、正常電解質として Ostwald の稀釋率に従う。

2) 「テトラアルキルアンモニウム」鹽は溶液中で二種の組成を有し、互に平衡状態にある。水、「アルコール」等の中では無色な  $\begin{bmatrix} R & R \\ | & | \\ R & R \end{bmatrix}$  なる眞の鹽となり、他の溶媒例えば「デオキサン」、四鹽化炭素「クロロフォルム」中では黄色又は紅色の擬鹽 (Pseudosalz)  $\begin{matrix} R \\ | \\ R \end{matrix} > \begin{matrix} N \\ | \\ J \end{matrix} < \begin{matrix} R \\ | \\ R \end{matrix}$  となつている。

3) 「テトラアルキルアンモニウム」鹽は「ベン

ゾール」中で著しい膨潤を示す。

4) 結合體 (Symplex)、純粹なる蛋白質、色素蛋白質體、酵素、「ゲン」に對する作用を述べれば、結合體の補缺分子簇は逆性石鹼により分離することが出来、この分解は一定の PH 範圍に於てのみ行われ、色素の遊離は蛋白質成分の沈澱とは無關係である。色素蛋白質體はどうかというと、眞の色素蛋白質體では逆性石鹼によつては補缺分子簇と擔體とは分離されない。酵素では「カタラーゼ」について見ると弱「アルカリ」性 (PH 8.2) では沈澱を生じ、酵素作用は阻害される。次に蛋白質に對する作用はというに大部分は陰「イオン」の形に於てのみ沈澱するしかして、蛋白質の沈澱に要する濃度は細菌の殺菌に要する濃度と略一致すると考えられている。然しながらこれはなお多少疑問を存する點なので、その Traktrin たる高次「アルキル」化合物の各々についてその發育阻止作用と沈澱に要する濃度との相關關係を比較せんとしたのである。

## 第二章 實驗方法

結核生菌 (人型 F 株、H<sub>2</sub> 株、青山 B 株、牛型傳研牛株、B.C.G 株いずれも 5% 馬鈴薯「グリセリン・ブイオン」培地に二週間培養せるもの) の内前四者を瑪腦乳鉢中にとり、充分に細挫し、0.5% 「ゲラチン」加生理的食鹽水 1cc. 中に 2mg の菌體を含むような浮遊液となし、これら毎分 1000 廻轉の遠心沈澱機にて 5 分間遠心沈澱し、その上清及び超音波製の B.C.G 浮遊液 (超音波によりて製した 1cc. 中の 2mg. の B.C.G を含む 0.5% 滅菌「ゲラチン」加生理的食鹽水浮遊液で、製造の條件は久保田超音波發生装置で 2400V, 260mA, 10 分である) をとり、更に 0.5% 滅菌「ゲラチン」加生理的食鹽水にて「メス・コルベン」を用いて 10<sup>3</sup> 倍に稀釋したものに同量の Zephinol 溶液 Zn (但し n=0, 1, 2, …… 6 で Zn=10<sup>n</sup> 位即ち稀釋度を示すものとす) を加え、數回振盪したものを「メス・ビベット」を用いてその 1cc. 宛を凝結水を除いた岡一片倉の培地 5 本宛に植え、對照として上記菌液を夫々同量の 0.5% 「ゲラチン」加滅菌生理的食鹽水にて稀釋し、即ち被檢液も對照もいずれもその 1cc. 中に 0.01mg × 10<sup>-3</sup> の菌體

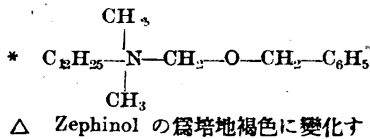
を含むようにし、この 1cc. 宛を「メス・ピペット」を用いて凝結水を除いた岡一片倉の培地 5 本宛に植え、これを 38°C は孵卵器中に液が培地全面を均等に濡すように斜に置いて培養し、液の乾くを待つて封蠟し、培養後 1 週より 4 週に到る迄は毎日、4 週より 10 週に到る迄は週に一回宛観察し、これを定性的並びに定量的に検し、これらの物質の結核菌の發育に及ぼす影響について検した。定量的培養法について、既に述べたので此處には定性的培養法について一言する。菌の發育状況を検するに菌数を目標とせる定量的の他に、菌自體の性質の受くる影響を検せんとしたのがこの方法で、集落について下の如き観點より觀察記載する方法をいうのである。

- 1、集落の形狀
- 2、集落の色彩
- 3、集落の大きさ
- 4、集落表面の粗滑
- 5、集落相互間の融合の有無
- 6、還元性の有無
- 7、集落の乾燥度
- 8、雜菌の有無

なお色彩については番に相互間の差異のみでなく、British Colour Standard に依り各々の絶對色をも記載する方法をとつた。本實驗に於ては定性的には全く差違を認めなかつたので、これについては略し、定量的方法にのみついて述べる(第 1、2、3 表参照)

第 1 表 培養後二週目に於ける集落數

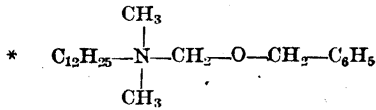
結核菌株		Z <sub>0</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	Z <sub>6</sub>	高次「アルキル」化合物* 1000倍溶液	0.5%「カプリン」酸加椰子油	對	照
		Δ	Δ									
人型菌	F 株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,3,2 2,1	1,3,0 3,4	0,1,0 0,0	0,0,5 0,0	5,5,7 4,10	
	H <sub>2</sub> 株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	4,0,5 1,0	1,1,1 1,1	0,0,0 0,0	0,2,0 0,3	3,8,4 2,9	
	青山B株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,2,0 0,0	4,6,7 5,1	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	5,12,8 6,3	
牛型菌	傳研牛株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	1,2,1 3,3	3,5,3 8,4	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	3,5,10 8,8	
	BCG 株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 5,0	1,1,3 5,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	8,8,10 11,11	



第 2 表 培養後四週目に於ける集落數

結核菌株		Z <sub>0</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	Z <sub>6</sub>	高次「アルキル」化合物* 1000倍溶液	0.5%「カプリン」酸加椰子油	對	照
		Δ	Δ									
人型菌	F 株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,8,10 9,11	2,4,1 8,9	0,6,0 0,0	5,0,10 0,0	11,15,20 13,28	
	H <sub>2</sub> 株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	8,0,11 3,0	4,8,11 3,1	0,0,0 0,0	0,8,0 0,9	10,12,8 15,24	
	青山B株	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	0,8,0 0,0	8,11,19 25,7	0,0,0 0,0	0,0,0 0,0	11,18,10 9,7	

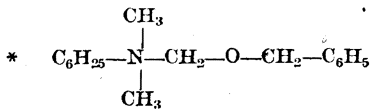
牛 型 菌	傳研牛型	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	10, 11, 13 9, 12	16, 14, 10 15, 19	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	20, 18, 24 19, 18
	BCG 株	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 9, 0	8, 9, 11 19, 24	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	18, 17, 21 23, 16



△ Zephinol のため培地褐色に変化す

第3表 培養後十週目に於ける集落數

結核菌株		Z <sub>0</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	Z <sub>4</sub>	Z <sub>5</sub>	Z <sub>6</sub>	高次「アルキル」化合物* 1000倍溶液	0.5%「カプリン」 酸加椰子油	對 照
人 型 菌	F 株	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	1, 8, 10 9, 12	6, 5, 3 10, 16	0, 8, 0 5, 0	7, 8, 19 0, 1	20, 24, 27 18, 30
	H <sub>2</sub> 株	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	8, 7, 16 5, 2	5, 9, 11 10, 8	0, 0, 0 0, 0	0, 8, 0 0, 9	13, 12, 8 15, 26
	青山B株	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 8, 0 0, 0	8, 11, 19 25, 7	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	11, 18, 10 9, 8
牛 型 菌	傳研牛型	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	10, 11, 13 9, 12	16, 14, 10 15, 19	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	20, 18, 24 20, 18
	BCG 株	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 9, 0	8, 9, 11 19, 24	0, 0, 0 0, 0	0, 0, 0 0, 0	18, 18, 22 23, 16



△ Zephinol のため培地褐色に変化す

### 第三章 實驗成績

Zephinol (Z<sub>0</sub>-Z<sub>5</sub>) 迄及び高次「アルキル」化合物の 1000 倍稀釋液はいずれも著明なる發育阻止作用を示すが、0.5%「カプリン」酸加椰子油と對照に比すれば可成りの發育阻止作用あるも前二者に比すれば遙に劣る。

### 第四章 考 案

油脂脂肪酸その Derivat なる Invertseife 及び高次「アルキル」化合物はいずれも結核菌に對し、發育阻止の作用を持つ、而して in vivo に於ては如何なる影響を及ぼすやは知るに由ないことであり、且つ Invertseife や、高次「アルキル」化合物は毒物であるから、在來の方法でこれを臨床的に用うることは不可能であるし、又生体内でどのような變化を受くるやも計りがたく、又結核病

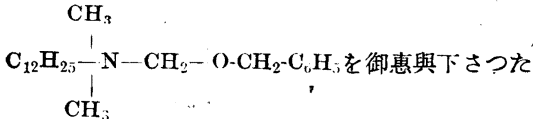
竈の構造上からもあまり策を得たものではないと考えられる。余の化學療法研究の最初よりの眼目は極めて強力なる結核菌の發育阻止作用を有する物質を見出し、まず in vitro でこれを確め、次いで喀痰中の結核菌にも同様の作用ありやを検し、一方 Invertseife の菌の發育阻止作用がその蛋白質凝固作用と如何なる關係にあるかを検し、一面にはその作用機轉を明らかにする一助となすと共に、その Trarktım 中の最も強い殺菌力のある高次「アルキル」化合物を發見せんとした。而るに此處に述べたところ迄を終つた時に御召に與り、中絶するの止むなきに到つた。又今迄藥劑の菌に對する作用を検する場合は 1、2、6、24 時間浸漬の方法によるのを常としたが、表面活性の物質でもあり又固體培地であるから作用時間を規定

してもこれを作用後取除くことは不可能であり、且つ実際には常時作用する如くあるを常とするので、上述の如き実験方法を採用した。大方御諸賢の御批判御指導を希望する次第である。

### 第五章 結論

結核菌に對する逆性石鹼並びに高次「アルキル」化合物の及ぼす影響について培養実験を行い、これを定性的並びに定量的に観察し、いずれも著名なる發育阻止作用を有することを知つた。

稿を終るに當り、高次「アルキル」化合物



東大薬理学石館守三教授に満腔の謝意を表する。

### 文 献

醫學ノ進歩第一輯

Wo. Ostwald ü. H. Roederer: Kolloid-Z. 82 (1938), 174.

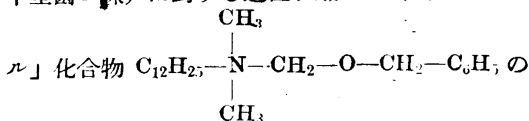
- R. Kuhn u. H. J. Bielig: Beuchte 73 (1940), 1080.  
 A. Lottemoser ü. R. Steudel: Kolloid-Z. 82 (1938), 319; 83 (1938, 37).  
 R. Kuhn u. O. Dann: Berichte 73 (1940), 1095.  
 R. Kuhn, D. Jerchel u. O. Westphal; Berichte 73 (1940), 1095.  
 R. Kuhn u. D. Jerchel: Berichte 73 (1940), 1100.  
 R. Kuhn ü. O. Westphal: Berichte 73 (1940), 1105.  
 R. Kuhn ü. O. Westphal: Berichte 73 (1940), 1109.  
 R. Kuhn ü. D. Jerchel: Berichte 74 (1941), 941, 949.  
 O. Westphal ü. D. Jerchel: Berichte 73 (1940), 1002  
 O. Westphal: Berichte 74 (1941) 759.  
 佐藤弘一: 科學 11(13)403—407, 昭18.  
 細沼榮一: 醫學と生物學 2 (12): 618—620: 昭17.

## 逆性石鹼並びに高次「アルキル」化合物の喀痰中の結核菌に及ぼす影響に就いて

細 沼 榮 一

### 第一章 序 説

油脂及び脂肪酸の結核菌に及ぼす影響については、従来多數の學者により實驗せられ程度の差こそはあれ、結核菌に對して發育阻止作用を有するということに見解が一致している。而して油脂中では椰子油が最もその作用が強い。その椰子油を原料とする逆性石鹼(Invertseife)が強力なる殺菌作用を有することが知られている現在、その結核菌に及ぼす作用を検することは、一には結核の化學療法に寄與すると共に、結核菌體に對する表面活性物質の作用機序の究明の一助ともならんと考え、さきに著者は結核菌の純培養(人型菌3株、牛型菌2株)に對する逆性石鹼並びに高次「アルキル」化合物



作用について檢し、著明なる發育阻止作用を有することを明らかにしたが、今回は更に一步を進めて多少とも體內にある状態に近い結核菌に對し、之等の藥物の影響並びに親和性の有無を檢せんとして、先ず喀痰中の結核菌に對する影響について檢し、以下に述べるような成績を獲たので、此處に報告する次第である。本實驗に先だつて嚴密なる對照をおく必要を感じたので、次に述べるような方法により喀痰中の結核菌を均等に喀痰なる媒質中に分散せしめてこれを2分し、双方に果して菌の均等に分散せしめられたりや否やを檢し、その然るを待つて同様に處理せる喀痰を5等分し、その一つを對照群として本實驗を行つたのである。

### 第二章 實驗方法

〔基礎實驗〕 先ず基礎實驗について述べる。100例の開放性肺結核患者の早朝起床時に喀出せ