

抗結核剤が結核菌形態に及ぼす影響の Slide Culture Method (SCM) による観察

広 谷 文 雄

慶応義塾大学医学部細菌学教室 (主任 牛場大蔵教授)

受付 昭和 32 年 12 月 15 日

緒 言

抗結核剤の影響下にある結核菌の形態が、どのように変化するかは興味ある問題で Vishwanathan¹⁾ 2) は、ストレプトマイシン (以下 SM), パラアミノサリチル酸 (以下 PAS) およびイソニコチン酸ヒドラジド (以下 INH) を発育増殖しつつある牛型結核菌に作用させ、目を追つてその所見を位相差顕微鏡および電子顕微鏡で観察した結果、SMの影響下では菌はまず伸長し、その中央部にふくらみを生じこれは他の部分にひろがつてゆく。さらに時をへると細胞質の崩壊をきたすが、この時期にも細胞壁は無傷のまま残っている。PASでは、端部にふくらみのある長い菌をみるようになり濃密になるが、細胞質の崩壊はおせい時期に少数にみられたにすぎない。INHでは伸長せず膨らみも少ないが非常に濃密になり、細胞質の崩壊は稀だつたと報告している。Brieger³⁾ も、SMとINHでは形態に差異があると報告している。

私も、薬剤の影響下で増殖した結核菌の形態に、使用した薬剤、さらに同一薬剤でもその濃度によつてどのような差異がみられるか、発育阻止濃度の薬剤の影響下にある菌形態にどのような薬剤差および濃度差がみられるか等の点を SCMで観察したので報告する。なお SCMは卵黄法⁴⁾を用いた。

実 験 方 法

完全発育阻止濃度にいたる諸段階の濃度に抗結核剤を加えた培地に、菌液を塗抹したスライドを浸して培養したものを一定間隔で取出して染色し、多数菌について観察した。

(1) 供試菌株、人型結核菌 H37Rv の原株および耐性株 ① 原株：固型培地で薬剤濃度 0.1, 1, 10, 10², 10³γ/cc につき検査した結果、最高発育濃度は SM, PAS, INH 共に 0.1γ/cc。完全阻止濃度は SM, PAS では 10γ/cc, INH では 1γ/cc であつた。② SM 耐性株：固型培地で薬剤濃度 10, 10², 10³, 10⁴, 10⁵ γ/cc につき検査した結果、10⁴γ/cc 完全耐性を示した。③ PAS 耐性株：同様 10, 10², 10³, 10⁴γ/cc につき検査した結果、10γ/cc 完全耐性、10²γ/cc 不完全耐性を

示した。④ INH 耐性株の耐性は PAS とほぼ同じ。

(2) 上記諸菌の半切スライドへの固着法。4 株の菌をそれぞれ 1% 小川培地で 2 週間培養し、生じた菌苔を使い硝子球入りコルベン手振法で生理的食塩水菌液を作りこれを 1 分間 2,000 廻転で 10 分遠沈し、上清で 5 mg/cc の菌液を調製する。この菌液 2 cc と卵黄 1 cc を硝子球入りコルベンでよく混合し、それを径約 3 mm の白金耳で滅菌半切スライドの一端に長さ約 2 cm, 幅さ約 0.7 cm になるようにぬりひろげふらん器内で乾燥させてから、6% 硫酸水で 6 分間処理後滅菌蒸溜水で 5 回洗い、直ちに次記の各薬剤含有培地に浸す。標本の取扱いは特殊なピンセットを使用した。硫酸処理、水洗等は滅菌シャーレを用いた。

(3) SCM に用いる培地。SM (硫酸ジヒドロストレプトマイシン明治) は生塩水でとかしてそのまま、PAS (パラアミノサリチルサンソーダ武田) および INH (イソニコチン酸ヒドラジド中外) は Kirchner 培液でとかし、Seitz 濾過器で濾過したものを、10% に馬血清、10 万倍にマラカイト緑を加えた Kirchner 培地に加える。菌株と薬剤およびその濃度との組合せは表 1 にしたがう。

(4) このように SCM を実施することにより原株では SM, PAS, INH による影響、耐性株ではそれぞれに該当する 1 剤のみによる影響を、培養開始後 24 時間毎に 7 日目までの毎日の標本につき観察する。培地から取出した標本は乾燥をまつて火焰固定し、Ziehl の石炭酸フクシン (メルク製のフクシン 11g を純アルコール 100cc にとかしたものを原液とした) を使う、ふらん器内で 12 時間染色し、3% 塩酸アルコールで 100 秒脱色、後染色は 10 倍に稀釈したレフレルのメチレン青で 2 分間とした。染色標本は必要に応じ測微計で菌長を測定しながら、光学顕微鏡 (対物レンズ 100×, 接眼レンズ 5 または 10×) で観察し、標本 1 枚毎に原株では 500 コずつ、耐性株では 200 コずつの菌形態を模写した。

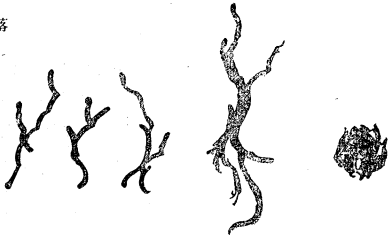
実 験 成 績

模写した 90,300 コの結核菌を大別して次の 3 形に分けおのおのにつき検討した。

- (1) 集落：単個に分離すれば、平均長の菌6 μ 以上になると思われるものを集落とみなした。
- (2) 平均長の菌5 μ 以下に分離可能でしかも、V, T, Y, およびこれに類似した複雑な配列を示しているものを複雑配列菌と呼称する。
- (3) 単個の桿菌、または配列の具合から単個の桿菌だつたと思われるもので、これには、1 均等にそまる桿菌で端部にふくらみのないもの。2 均等にそまる桿菌で屈曲が正規の角のようにはつきりしているもの。3 均等にそまる桿菌で端部にふくらみのあるもの。4 桿状だが染まりかたが不均等で、濃染部が顆粒またはそれに近い状態に見えるもの。5 桿状の一部にそまらないところがあり、ために数 μ に切れたように見えるもの。6, 4と5が組合さつているように見えるもの。7 まめを糸でつないだように見えるもの。8 豆を直線上に数 μ 並べたように見えるものの8形態がみられた。これらは(2)に対して単純配列菌と呼称した。以上を図説すると図1のようになる。

図1 SCMによる結核菌形態分類の模型図

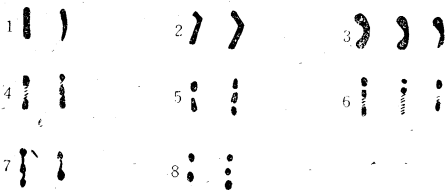
(1)集落



(2)複雑配列菌



(3)単純配列菌



図中 \square の部分は \blacksquare の部分より染色性が弱いことを示す。

〔単純配列菌の検討〕

(1) 1より8のおのおのに分類した菌の合計値を、薬剤別、濃度別および日数別にまとめ、培養6ないし7日目の各数値を培養前および培養早期の各数値と比較して、6ないし7日目に増加または減少の著しいものを見た。それによると ① SMと原株との組合せでは、

4, 7の増加が各濃度に共通し、最高発育濃度までは4の増加が7の増加よりやや勝っているが、完全阻止濃度では、7の方が多くなっていた。5および6の増加は完全阻止濃度でみられた。不完全阻止濃度では、7および4の増加があつた。次に1および3の減少は各濃度に共通で、ことに薬剤があると1の減少が目立つてきた。

表1 菌株と薬剤およびその濃度との組合せ

供試菌株	H 37 R v					
	原 株		S	M	PAS	INH
該当薬剤	SM	PAS	INH	SM	PAS	INH
	薬剤濃度 (γ /cc)	0	0	0	0	0
0.1		0.1	0.1	10	10	10
1		1	1	100	100	100
10		10	10	1000	1000	1000
100		100	100	10000	10000	10000
1000		1000	1000	10000		

② PASと原株との組合せでは、4および3の増加が各濃度に共通してみられたが、完全阻止濃度では7の増加がみられた。1の減少は各濃度に共通していたが、最高発育濃度での減少の程度は発育阻止濃度でのそれより強かつた。③ INHと原株との組合せでは4の増加が各濃度に共通していたが、ことに完全阻止濃度での増加が目立っていた。6の増加も各濃度でみられたが対照では目立たなかつた。3の増加はINH 1 γ /ccまでにみられ、5の増加はINH 10² γ /cc以上でみられた。1の減少は各濃度でみられた。④ SMとSM耐性株との組合せでは、4, 7および5の増加が各濃度に共通していたが、SMの濃度がますます7の増加が4のそれより強くなつた。10⁵ γ /ccでは8の増加がみられた。3および2の減少は各濃度に共通していた。10⁵ γ /ccでは1の減少がみられた。⑤ PASとその耐性株との組合せでは、発育阻止濃度で4および7の増加が目立っていた。8の減少は各濃度に共通しており、完全阻止濃度では3および5の減少がみられた。⑥ INHとその耐性株との組合せでは、8の増加が濃度の増加によつて強くなつていた。1および3の減少は各濃度にみられたが、完全阻止濃度では3の減少が目立つた。以上をまとめ表2に示してある。

(2) 単純配列菌の中にはかなり長大なものが混つていた。そのうち6 μ 以上の長さのものについて検討した。長大なものだけが伸長した菌といえないが、明らかに増長のみられたものは、発育過程にある菌の形態を知るよりどころとなると思われる。① SMと原株との組合

表2 原株および耐性株の薬剤存在下における単純配列菌の各種形態変化

供試菌	薬剤濃度	増		減		
		0	1	0	1	
原株	SM	0				
		0.1				
		1				
		10				
		10 ²				
		10 ³				
	PAS	0				
		0.1				
		1				
		10				
		10 ²				
		10 ³				
	INH	0				
		0.1				
		1				
		10				
		10 ²				
		10 ³				
SM耐性株	SM	0				
		10				
		10 ²				
		10 ³				
		10 ⁴				
		10 ⁵				
	PAS	0				
		10				
		10 ²				
		10 ³				
		10 ⁴				
		10 ⁵				
	INH耐性株	INH	0			
			10			
			10 ²			
			10 ³			
			10 ⁴			
			10 ⁵			

SCM開始前と比較し、培養7日目頃に増加または減少の目立つた単純配列菌の形態を、菌株と薬剤およびその濃度との組合せ別に図示す。原株では500コ、耐性株では200コ中より集落数をよび複雑配列菌数をのぞいた値について比較した。模型型に該当する数字が併記してあるものは、発育阻止濃度の薬剤で増加した形の形のものである。

表3 単純配列菌における長大菌の各種形態変化による集計

(1) 原株とSM										(4) SM1万耐性株とSM													
培養日	濃度	1	2	3	4	5	6	7	8	計	培養日	濃度	1	2	3	4	5	6	7	8	計		
1日目	0	1	2	3	4	5	6	7	8	15	3日目	0	1	2	3	4	5	6	7	8	15		
	0.1	1	2	3	5	2	1	1	8	10		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9		10 ²	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
	10	1	1	1	1	1	1	1	1	9		10 ³	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
	10 ²	1	1	1	1	1	1	1	1	9		10 ⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
	10 ³	1	1	1	1	1	1	1	1	9		10 ⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
2日目	0	1	23	21	4	7	4	1	60	4日目	0	1	1	1	1	1	1	1	1	13			
	0.1	3	17	15	4	4	1	43	10		1	2	1	1	1	1	1	1	1	6			
	1	3	19	2	6	3	8	38	10 ²		1	2	1	1	1	1	1	1	1	6			
	10	3	8	2	2	3	6	19	10 ³		1	2	1	1	1	1	1	1	1	6			
	10 ²	3	8	2	2	3	6	19	10 ⁴		1	4	1	1	1	1	1	1	1	7			
	10 ³	3	8	2	2	3	6	19	10 ⁵		1	1	1	1	1	1	1	1	1	7			
(2) 原株とPAS										(5) PAS100 ⁷ 耐性株とPAS													
日	濃度	1	2	3	4	5	6	7	8	計	日	濃度	1	2	3	4	5	6	7	8	計		
3日目	0	1	4	1	2	1	1	1	8	6日目	0	1	2	3	4	5	6	7	8	11			
	0.1	1	1	2	1	1	1	1	8		10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11		
	1	1	1	1	1	1	1	1	8		10 ²	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11		
	10	1	1	1	1	1	1	1	8		10 ³	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11		
	10 ²	1	1	1	1	1	1	1	8		10 ⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11		
4日目	0	1	4	1	2	7	1	1	14	7日目	0	1	7	5	1	1	1	1	13				
	0.1	1	3	2	1	2	1	1	6		10	1	1	1	1	1	1	1	1	13			
	1	1	7	1	2	2	1	1	11		10 ²	1	1	1	1	1	1	1	1	13			
	10	1	5	3	5	3	1	1	17		10 ³	1	1	1	1	1	1	1	1	13			
	10 ²	1	1	1	1	1	1	1	6		10 ⁴	1	1	1	1	1	1	1	1	13			
(3) 原株とINH										(6) INH100 ⁷ 耐性株とINH													
日	濃度	1	2	3	4	5	6	7	8	計	日	濃度	1	2	3	4	5	6	7	8	計		
2日目	0	1	20	6	1	7	1	1	27	1日目	0	1	3	3	1	1	1	1	3				
	0.1	4	2	1	7	1	1	14	10		1	1	3	3	1	1	1	1	1	7			
	1	1	15	3	1	1	1	20	10 ²		1	1	3	3	1	1	1	1	1	7			
	10	1	15	3	1	1	1	15	10 ³		1	1	3	3	1	1	1	1	1	7			
	10 ²	4	8	1	2	1	1	15	10 ⁴		1	1	3	3	1	1	1	1	1	7			
3日目	0	8	2	15	3	3	1	31	2日目	0	1	1	3	5	1	1	9						
	0.1	4	4	1	6	4	1	16		10	1	1	1	1	4	5	1	11					
	1	4	3	2	3	3	1	14		10 ²	1	1	2	2	3	1	1	8					
	10	3	5	4	2	12	6	35		10 ³	1	1	1	1	1	1	1	8					
	10 ²	3	15	4	7	2	1	31		10 ⁴	1	1	1	1	1	1	1	8					

原株では500コ、耐性株では200コ中の集計値。・印0はとす

せでは、SCM後2日間に著しい増加がみられた。その大部分は3および4に属する形態のもので、その他6, 5, 7もみられた。② PASと原株との組合せでは、SCM開始より3日目ごろに増加が著しくなり6日目まで続いた。形態的には3が多く他に6, 5もみられた。③ INHと原株との組合せでは、SCM開始後4日目までの間に増加が目立ち、形態的には3が多く、5, 7, 6もみられた。①②③に共通して増加する形としては3があり、また長大な菌の増加は集落形成を認めない高濃度の影響下でも一時的に増加がみられた。耐性株では一般に感受性株に比較すると長大な菌の数が少なく、④ SMとその耐性株との組合せでは、SCM開始後3日目から各濃度に少しずつみられ、形態的には4, 6, 5, 3, 2の順に僅少の差で少なくなっている。2および3は $10^2\gamma/cc$ 以下の濃度だけでみられたのに対し4はかえって高濃度で多くなっていた。⑤ PASとその耐性株との組合せでは、SCM開始後4日目から $10^2\gamma/cc$ 以下で増加がみられ、形態的には3および

4が主となっていた。⑥ INHとその耐性株との組合せでは、SCM開始後1日目より4日目までの間に、不完全発育阻止濃度以下の範囲で増加があり、形態的には4, 5, 6がほぼ同数をしめていた。集計値の一部を表3に示した。

〔複雑配列菌の検討〕

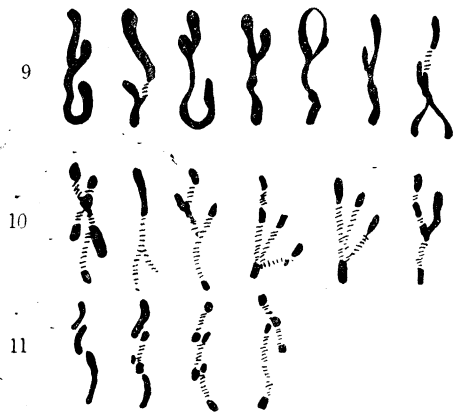
これに属するものには、V, T, Y等の比較的複雑さの少ない配列のもの、さらに複雑なものがみられた。後者の多くは増長を伴っていた。形態的には図2に示すようなものがみられた。① SMと原株との組合せでは、複雑配列菌は $10\gamma/cc$ 以下の範囲で3日目まで増数がみられその後減少したのに対し、 $100\gamma/cc$ 以上ではこのような増加はなく日を追って少なくなる。6日以後には各濃度ともほぼ同数になっていた(図3の(1)参照)。 $1\gamma/cc$ 以下の範囲では形態も4日目ごろまでの間

図2 複雑配列菌の模型図

(1) 増長複雑化のないもの。



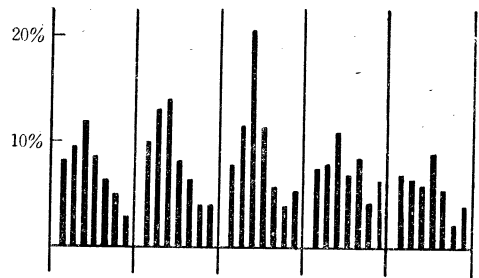
(2) 増長複雑化しているもの。



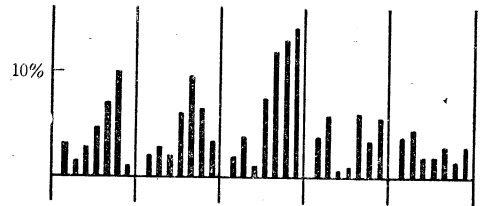
影部は■に比して染色性が弱い。

図3 複雑配列菌の薬剤による増減 (H37Rv原株)

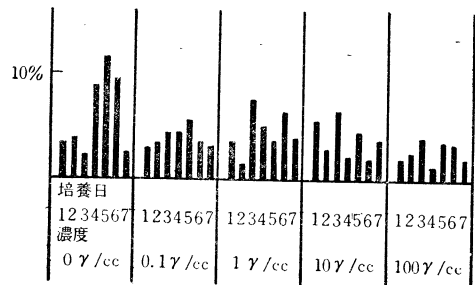
(1) H37Rv原株とSMとの組合せ。



(2) H37Rv原株とPASとの組合せ。



(3) H37Rv原株とINHとの組合せ。



(1) (2) (3)とも、培養1日目より7日目までの各日毎に $\frac{\text{複配菌}}{500} \times 100$ の値を濃度別に示した。1000 γ/cc は省略した。(1) (2)では1 γ/cc 、(3)では0(対照)での増加が目立つ。

次第に複雑増長化したものが多くなり、10ついで9が目立ち11は少なかった。なお複雑配列菌の数の最も多くなったのは濃度1γ/ccで培養日数3日の場合であつた。

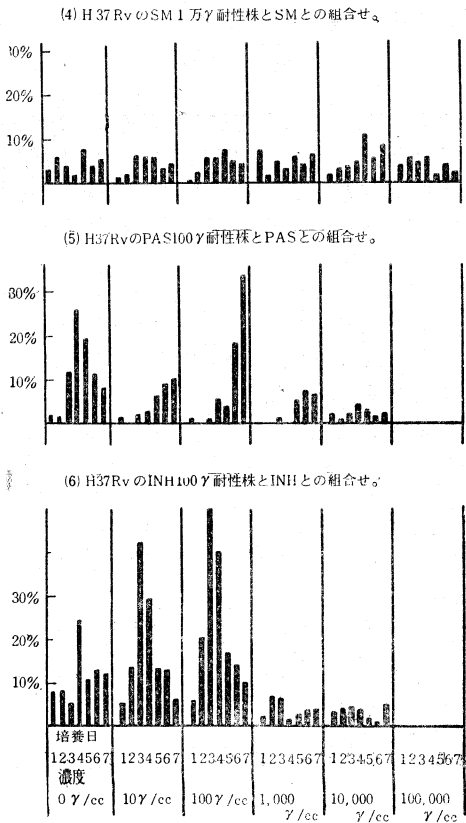
② PASと原株との組合せでは、複雑配列菌の増加を10γ/cc以下の濃度範囲でみた。その最も著しいのは1γ/cc7日目であつた。100γ/cc以上では増加がみられなかつた(図3の(2)参照)。1γ/cc以下の範囲では6日目ごろまでの間次第に複雑増長化したもの多くなり、その多くは10および9で11は少なかった。③ INHと原株との組合せで複雑配列菌が最も多かつたのは0γ/cc5日目で、1γ/cc以下の濃度範囲では6日目まで増加がみられその後少なくなつたが、10γ/cc以上ではこうした経過日数途中での増加はなく日と共に減少した(図3の(3)参照)。複雑増長化したもの多くは9および10で、11は少なかった。④ SMとその耐性株との組合せで、複雑配列菌が最も多かつたのは10⁴γ/cc5日目で、それ以下の濃度範囲では5日目までの間軽度ながら漸増しその後少なくなるが、10⁵γ/ccではかかる所見はなく(図4の(4)参照)、10⁴/cc以下でみられた増長複

雑化したもの多くは10と11に属し9は少なかった。
 ⑤ PASとその耐性株との組合せで複雑配列菌数が最も多かつたのは100γ/cc7日目で、10³γ/cc以下では7日目まで増加がみられたが、10⁴γ/ccでは増加がみられなかつた(図4の(5)参照)。複雑増大化したものは10²γ/cc以下で多くみられ、形態的には10について11が多かつた。⑥ INHとその耐性株との組合せで複雑配列菌が最も多かつたのは10²γ/cc3日目で、10²γ/cc以下では4日目まで増加したが、10³γ/ccではこれがなかつた(図4の(6)参照)。増大複雑化したもの多くは11で、これに比較すると10および9は少なかった。

〔集落の検討〕

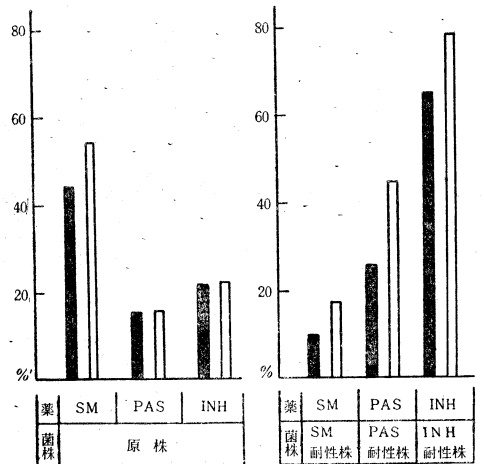
原株が形成する集落の形態には、薬剤およびその濃度差による影響がみられず、いずれの場合も蛇行しながら日と共にその長さや幅をましたもの多くなり、かつ染色性も強かつた。不完全阻止濃度影響下での集落の増大ならびに増数は最高発育濃度ならびに対照の場合に比較して弱く少なかった。SM耐性株の集落は原株のものに形は似ていたが染色性は弱かつた。PAS耐性株では他に少数の円形集落(図1の(1)参照)がみられた。INH耐性株では円形の集落がPAS耐性株の場合よりさらに

図4 複雑配列菌の薬剤による増減(H37Rv耐性株)



(4) (5) (6)とも、培養1日目より7日目までの各日毎の $\frac{\text{複配菌}}{200} \times 100$ の値を、濃度別に示した。(5) (6)の100,000γ/ccはない。(4)では10,000γ/cc、(5) (6)では100γ/ccでの増加が目立つ。

図5 各組合せにおける、集落形成率および「集落+複雑配列菌」数表



■: 耐性株では $\frac{\text{集落数}}{200} \times 100$, 原株では $\frac{\text{集落数}}{500} \times 100$
 □: 耐性株では $\frac{\text{集落+複配菌}}{200} \times 100$
 原株では $\frac{\text{集落+複配菌}}{500} \times 100$

多くみられた。各実験毎の集落数の百分率は図5に示した。

総括ならびに考案

SCMに用いた菌液はできるだけ単純配列菌のみを含

むように調製した。したがって培養早期および培養後日数をへたものでも完全阻止濃度の影響下にある標本では、培養前のそのように単純配列菌が大部分を占めている。この単純配列菌には8つの形態がみられた。そのうちの1, 2, 3は, Topley⁵の「真直か屈曲した均等に染色される桿菌」, 4は Yegian⁶らのいわゆる granular form, 5はその染色状態から単個の菌が横分裂したようにみえるもの, 6は4と5が混じり合っているようにみえるもの, 7は Yegian⁶らのいわゆる beaded form, 8は戸田⁸の「不染色部と染色部とがあり球菌の連続のようにみえるもの」に相当する。培養前にみられた単純配列菌の中には生死両菌があると考えられる。これが発育阻止濃度の薬剤の影響下におかれた場合、生菌がある薬剤のために特異な形態変化をすれば、そのような形態の菌群がみられるようになると考えられる。7日間の観察では原株の場合 SM, INHの影響下でみられた5, PASの影響下でみられた7がこれに相当する。耐性株の場合 SMの影響下でみられた8, PAS, INHの影響下でみられた7がこれに相当する。この他に薬剤の種類や濃度と余り関係のない変化として、均等に染まる桿菌の減少と顆粒状にそまる桿菌の増加がみられた。Smith and Waksman¹⁰)は, tween 80を含んだ Dubos Medium を使って SMが結核菌形態に及ぼす影響を Alexander-Jakson の Ziehl-Neelsen 法変法で染色観察し, (1) 抗酸性の減弱, (2) granulation の増加, (3) bacteriocidal の濃度で特異な rod の shortening をみたと報告している。これは SCMの成績とほぼ一致したものとえよう。Röhr¹¹)は病原菌について類似の所見を報告している。

不完全阻止以下の薬剤濃度影響下で発育増殖した菌の形態の検討には、明らかに増長のみみられた単純配列菌、明らかに増長と配列の複雑さに増強のみみられた複雑配列菌、各段階に増大した集落を対照とした。増長した単純配列菌の形態は対照のものと同様で、原株では各薬剤ともに3が目立ち、耐性株では各薬剤に共通して4が目立った。なお各薬剤とも高濃度の影響下でも培養経過中に少数ながら増長した単純配列菌がみられた。また単純配列菌の増長型が目立つのは集落形成前日ごろであった。以上の所見は3および4が増殖過程にある結核菌の早期における1形態であることを示しているように思われる。

不完全阻止濃度の各薬剤の影響下でみられた明らかに増長と配列の複雑さに増強のみみられた複雑配列菌の形態も対照のそれと同じであった。そうして原株では各薬剤に共通して全体がつながっているように染まっている形のものが目立ち、その大部分のものは種々の程度で不均等な染色状態を示していたが均等にそまっているものもみられた。耐性株ではちぎれてバラバラになっているよ

うにみえるものが比較的多くなっていた。ことに INH 耐性株では原株の場合と逆に大部分がこの形のものであり、バラバラになっているもの1つ1つをみるといわゆる granular form のものであつた。発育過程について中村¹²)が細側枝形成を主とし横分裂を副としたのに対し、戸田⁷)⁸)は横分裂が主だといっているがこれは菌株の違いによるのではないであろうか。複雑配列菌の増加が不完全発育濃度の影響下で比較の後期に著しいことは薬剤によつて発育増殖が後れたためと考えられる。不完全阻止濃度の各薬剤影響下でみられた集落の形態は対照のそれと差異がなかった。ただ対照の方が集落の大きなものが多かつた。原株の集落は薬剤の種類に関係なく蛇行した紐状の形態を示したが耐性株ではその他に円形のものが見られ、これは INH耐性株について PAS耐性株で目立つた。耐性株でみられた集落の被染性は原株の同じ大きさのものそれと比較して弱いように思われた。なお培養日数の僅かの違いで可検集落数はかなり変動し、ほぼ同一条件での実験も算出集落数を近似した値にすることはできなかつた。菌群を対照とした本実験と別に、単個の菌につき観察することによつて、薬剤による結核菌の形態変化の追求はより確実なものとなると思われる。

結 論

SCMを応用し、抗結核剤 SM, PAS, INHの人型結核菌 H37Rvの原株、SM耐性株、PAS耐性株および INH耐性株の形態に及ぼす影響を Ziehl の石炭酸フクシンによるふるん器内染色法で、7日間にわたつて毎日観察し次の成績をえた。

(1) SMおよび INHが人型結核菌 H37Rvの原株の発育を完全に阻止すると思われる濃度の影響下では、培養日数が長くなると均等にそまる桿菌が減少し顆粒状にそまる桿菌が増加すると共に、1 \times の桿菌が2 \times または3 \times 程度の短い桿菌に分れたようにみえる染色状態のものが増加した。PASの影響下では均等にそまる端部に膨らみのない桿菌が減少し顆粒状にそまる桿菌が増加すると共に、球を糸で繫いだようにみえる染色状態のものが増加した。また SM, INHの場合と違って均等にそまる端部に膨らみのある桿菌の増加がみられた。次ぎに SM耐性株が SM, INH耐性株が INHの影響下にある場合には、不染色部と染色部があり球菌の連続のようにみえるもの、ならびに球を糸で繫いだようにみえるものの増加が目立つた。PAS耐性株が PASの影響下にある場合には、球を糸で繫いだようにみえるものの増加が目立つた。

(2) 不完全阻止以下の低濃度の SM, PAS, INHの影響下でみられた、明らかに長きのましている桿菌としては、均等に染まった端部に膨らみのある桿菌ならび

に顆粒状にそまつた桿菌が目立つた。そうして一般に、原株では前者、耐性株では後者の増加が目立つた。なお単個の桿菌および配列状態からみて単個の桿菌だつたと思われる菌は、その形態や染色性だけで、増殖過程のものかあるいは崩壊過程のものかを区別することはできなかった。

(3) 不完全阻止以下の低濃度のSM, PAS, INHの影響下でみられた、集落へ移行する前段階にあると思われる複雑な配列をした菌の形態には、バラバラにちぎれたようにそまつてみえるものと、全体が切目なく繋つていのようにそまつてみえるものがあった。原株では後者が目立ち、しかもその多くは、全体が種々な程度で顆粒状にそまつたものであつたが、他に全体が均等にそまつたものも少数ながらみられた。耐性株では前者すなわちバラバラにちぎれてみえる形態が目立つようになり、ことにINH耐性株ではほとんどがこの形態のもので、しかもそのちぎれた1コずつをみると、顆粒状にそまつている場合が多かつた。しかしいずれの場合も薬剤の影響下でない対照のものと比較して形態に差はみられなかつた。

(4) 不完全阻止以下の低濃度のSM, PAS, INHの影響下でみられた集落には、種々の大きさの蛇行した紐状の形のもの、円形のものがあった。前者は原株でも耐性株でもみられたが、後者は耐性株のうちINHで最も多く、次いでPAS耐性株で目立つた。そうして同じ大きさの集落を比較すると、INH耐性株は他の耐性株より、また耐性株は原株より被染性が弱かつた。

稿を終るに当り、御指導御校閲を頂いた牛場大蔵教授に深く感謝致します。併せて御指導御鞭撻下さつた佐々木正吾助教授ならびに教室員各位に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) R. Vishwanathan et al. : Am. Rev. Tbc., 70 : 328, 1954.
- 2) R. Vishwanathan et al. : Am. Rev. Tbc., 73 : 296, 1956.
- 3) E. M. Brieger et al. : Nature, 171 : 211, 1953.
- 4) 広谷文雄 : 医学と生物学, 45 (6) : 241, 昭32.
- 5) G.S. Wilson and A.A. Miles : Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity, Fourth Edition, 1 : 491, 1953.
- 6) D. Yegian and J. Kurung : Am. Rev. Tbc., 56 : 36, 1947.
- 7) 戸田忠雄 : 結核菌とBCG (抗酸菌学), 3版, 11頁, 昭22.
- 8) 戸田忠雄 : 戸田新細菌学, 5版, 291頁, 昭19.
- 9) 戸田忠雄 : 戸田新細菌学, 11版, 435頁, 昭29.
- 10) D.G. Smith and S.A. Waksman : Journ. Bact., 54 : 253, 1947.
- 11) E. Röhr : Tbk-arzt., 54 : 20530, 1951.
- 12) 中村敬三 : 東京医事新誌, 2936 : 5 (1713), 昭10.