

培地の pH が Cycloserine の結核菌最低発育 阻止濃度におよぼす影響

田 村 昌 敏・高 野 了

国立新潟療養所 (所長 江川三二)

受付 昭和 40 年 3 月 19 日

INFLUENCE OF pH OF MEDIA ON THE MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION OF CYCLOSERINE TO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Masatoshi TAMURA and Satoshi TAKANO

(Received for publication March 19, 1965)

It is said that Cycloserine (CS) is stable chemically in weak alkaline reaction, while *Myc. tuberculosis* grows well in acid media. These two matters seem to involve opposite factors in the resistance test of *Myc. tuberculosis* to CS. Accordingly, studies were made to investigate the influence of pH of media upon the minimal inhibitory concentration of CS to germ.

Media used were 1% Ogawa's egg slant and Kirchner's semi-liquid agar media. The basal media were adjusted to the pH level of 1.8, 3.2, 5.6, 6.6 and 7.0 with either HCl or NaOH, and the egg were added to them so that the pH level of condense water may become 5.6, 6.2, 6.8, 7.4 and 8.0. They incorporated with CS in the concentrations 0, 10, 20, 30, 50 and 100 mcg/ml, respectively. The media were dispensed into test tubes 5 ml each. Prior to use, Kirchner's semi-liquid agar media were kept in an incubator at 37°C for 24 hours to confirm sterility.

The following 5 strains were used for the studies: H₉₇R_v, Aoyama-B, a strain isolated from sputum of a pulmonary tuberculosis patient never treated with CS previously and 2 strains from those treated with CS. From the 3 weeks old cultures of the primary isolation on 1% Ogawa's egg slant, emulsions were made in a concentration of approximately 1 mg/ml employing electric photometer and were diluted 10 times, respectively. Then 0.1 ml each of the emulsions was inoculated into media. Incubation period was 6 weeks at 37°C.

Results revealed that the most suitable pH level for the resistance test to CS was 6.8 in both kinds of media. The bacteriostatic effect of CS against *Myc. tuberculosis* seemed to be stronger in acid media than in alkaline ones. In both media, the minimal inhibitory concentration of CS to the susceptible strain of *Myc. tuberculosis* was shown at the concentration of 20 to 30 mcg/ml at a pH of 6.8.

* From Niigata National Sanatorium, Okubo, Kashiwazaki City, Niigata Prefecture, Japan.

一般に Cycloserine (以下 CS と略す) は、化学的には弱アルカリ性の場合に安定であるといわれている。一方結核菌は培地の pH が酸性に傾いているほうが発育がよいといわれており、この2つの事柄は CS の耐性検査に当たって相反する因子を含んでいるように考えられる。既報の実験観察¹⁾によつて CS の耐性培地としては、

1% 小川培地か Kirchner 半流動培地 (以下それぞれ 1% 小川, K 半流動と略す) が適当であることが判明したので、このたびはこの両培地を用いて、CS 耐性培地の pH が結核菌の最低発育阻止濃度に及ぼす影響について実験し、いささか所見を得たのでその成績を報告する。

実験の方法

1) 使用培地

(a) 1% 小川培地の調製法

予備的実験によつて原液を HCl および NaOH を用いて pH がそれぞれ 1.8, 3.2, 5.6, 6.6, 7.0 になるように修正し, 全卵を加えて調製すると出来上がった培地の凝固水の pH はそれぞれ 5.6, 6.2, 6.8, 7.4, 8.0 となることが判明した。そこで HCl および NaOH を用いて出来上がった培地の pH がそれぞれ 5.6, 6.2, 6.8, 7.4, 8.0 になるように原液を修正し, これにさらに CS の濃度がそれぞれ 0, 10, 20, 30, 50, 100 mcg/ml になるように加えて十分混和した後, 中試験管に 5 ml ずつ分注して調製した。

(b) K半流動培地の調製法

HCl および NaOH を用いて基汁の pH をそれぞれ 5.6, 6.2, 6.8, 7.4, 8.0 に修正滅菌後, アルブミン(栄研)を 10% 加え, これに CS の濃度がそれぞれ 0, 10, 20, 30, 50, 100 mcg/ml になるように加えて十分混和した後, 中試験管に 5 ml ずつ分注調製後, 37°C

Table 1. Influence of pH of 1% Ogawa's Egg Media on the growth of Mycobacterium Tuberculosis

Strain	Culture week	pH of condense water				
		5.6	6.2	6.8	7.4	8.0
H ₃₇ Rv	III	++	+++	+++	—	—
	IV	++	+++	+++	3	—
	V	+++	+++	+++	+	—
	VI	+++	+++	+++	+	—
Aoyama-B	III	+++	+++	+++	6	—
	IV	+++	+++	+++	+++	—
	V	+++	+++	+++	+++	—
	VI	+++	+++	+++	+++	—
Kaneko*	III	—	—	14	—	—
	IV	—	+	+	—	—
	V	—	++	++	+	—
	VI	—	++	+++	+	—
Inoue**	III	—	25	+	—	—
	IV	—	36	++	—	—
	V	—	50	+++	+	—
	VI	11	50	+++	+	—
Shirakawa**	III	—	+	++	—	—
	IV	—	+	++	+	—
	V	—	++	+++	+++	—
	VI	78	++	+++	+++	—

* A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient untreated with Cycloserine.
 ** A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient treated with Cycloserine.

孵卵器内に 24 時間おさめ, 雑菌の混入のないことを確かめたものを使用した。

2) 供試菌株ならびに判定

人型結核菌 H₃₇Rv 株, 青山-B 株, CS 未使用肺結核患者の喀痰より分離した 1 株および CS 既使用患者の喀痰より分離した 2 株の 5 菌株について, 1% 小川に 3 週間継代培養後, 比濁法によつて 10⁻² 倍希釈して均等化した菌液の 0.1 ml をそれぞれの培地に接種し, 37°C 孵卵器におさめて, 2 週より 6 週まで毎週観察し, 集落の発生状況ならびに程度を記載して成績を判定比較した。

実験の成績

1) 結核菌の発育に及ぼす培地 pH の影響

(a) 1% 小川培地

表 1 に示すごとく, 1% 小川においては 5 供試菌株とも pH 6.8 で集落の発育がもつともよく, 4 週判定においては H₃₇Rv 株と青山-B 株とは 卅, CS 未使用株は +, CS 既使用 2 株は 卅 であつた。pH 6.2 においては H₃₇Rv 株は 卅, 青山-B 株は 卅, 分離 3 菌株はいずれも + であつた。pH 5.6 における H₃₇Rv 株は 卅, 青

Table 2. Influence of pH of Kirchner's Semi-liquid Agar Media on the growth of Mycobacterium Tuberculosis

Strain	Culture week	pH of base				
		5.6	6.2	6.8	7.4	8.0
H ₃₇ Rv	III	++	+	+++	++	—
	IV	+++	++	+++	+++	—
	V	+++	++	+++	+++	9
	VI	+++	+++	+++	+++	12
Aoyama-B	III	+++	+++	+++	+++	50
	IV	+++	+++	+++	+++	+++
	V	+++	+++	+++	+++	+++
	VI	+++	+++	+++	+++	+++
Kaneko*	III	—	—	14	16	—
	IV	—	—	+	+	—
	V	—	—	+++	+++	5
	VI	—	—	+++	+++	5
Inoue**	III	—	25	+	—	—
	IV	—	36	++	—	—
	V	—	50	+++	+	—
	VI	11	50	+++	+	—
Shirakawa**	III	—	+	++	—	—
	IV	—	+	++	+	—
	V	—	++	+++	+++	—
	VI	78	++	+++	+++	—

* A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient untreated with Cycloserine.
 ** A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient treated with Cycloserine.

山-B株は 卍, 分離3菌株はいずれも4週には集落の発育を認めず, 6週にいたつて辛うじてCS既使用2菌株に少数集落の発育を認めた。次にアルカリ性側のpH7.4においては, H₃₇Rv株は3集落, 青山-B株は卍, 3分離菌株中CS既使用1株は+, 他の2株は5週にいたつて+を認め, いずれの菌株も集落の発育が遅くかつ悪くなっている。さらにpH8.0となると全供試菌株とも6週後にいたつても集落の発育を認めなかつた。

(b) Kirchner 半流動培地

表2に示すごとく, K半流動においてはpH6.8と7.4の場合に集落の発育がもつともよく, 3週判定におけるpH6.8ではH₃₇Rv株と青山-B株とは卍, 分離3株は+であつた。pH6.2ではH₃₇Rv株は+, 青山-B株は卍であつたが, 分離株では1株に1集落の発育をみたのみで, 他の2株には集落の発育を認めなかつた。pH5.6ではH₃₇Rv株は+, 青山-B株は卍であつたが, 分離した3株はいずれも集落の発育を認めなかつた。pH7.4ではH₃₇Rv株卍, 青山-B株卍, 3分離株は+であつて, pH6.8の場合と大体同程度の集落を数えることができたが, pH8.0ではいずれの菌株も発育は遅くかつ悪くなつて, 青山-B株を除いては3週後に集落の発育を認めなかつた。

2) CS耐性培地のpHが結核菌最低発育阻止濃度に及ぼす影響

(a) 1% 小川培地

表3および図1に示すごとく, 1% 小川4週判定におけるCSの最低発育阻止濃度は, 培地のpH6.8ではH₃₇Rv株は20mcg/ml, 青山-B株とCS未使用株は

Fig. 1. Minimal Inhibitory Concentration of Cycloserine on 1% Ogawa's Egg Media to Mycobacterium Tuberculosis after 4 Weeks' cultivation

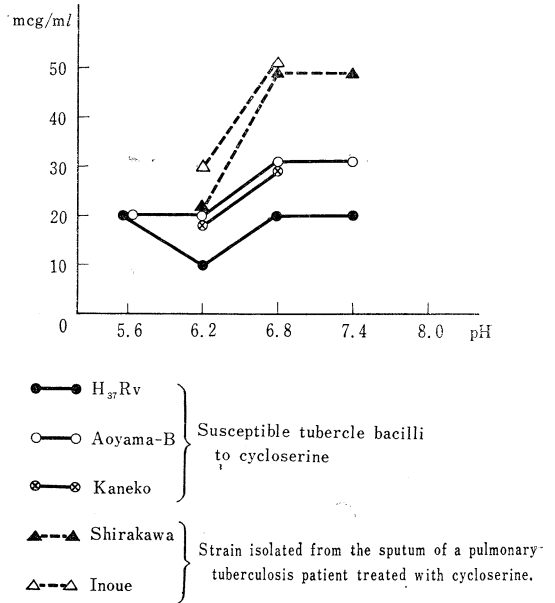


Table 3. Influence of pH of 1% Ogawa's Egg Media on the Minimal Inhibitory Concentration of Cycloserine to Mycobacterium Tuberculosis

Strain	Culture week	pH of condense water																								
		5.6					6.2					6.8					7.4					8.0				
		0	10	20	30	mcg/ml 50 100	0	10	20	30	mcg/ml 50 100	0	10	20	30	mcg/ml 50 100	0	10	20	30	mcg/ml 50 100	0	10	20	30	mcg/ml 50 100
H ₃₇ Rv	III	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	IV	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	V	卍	卍	卍	69	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	15	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
Aoyama-B	III	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	IV	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	V	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
Kaneko*	III	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	IV	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	V	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
Inoue**	III	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	IV	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	V	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
Shirakawa**	III	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	IV	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	V	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

* A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient untreated with Cycloserine.
 ** A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient treated with Cycloserine.

30 mcg/ml, CS 既使用 2 株は 50 mcg/ml であるが, pH 6.2 では H₃₇Rv 株は 10 mcg/ml, 青山-B 株, CS 未使用株および既使用 1 株は 20 mcg/ml, 既使用の他の 1 株は 30 mcg/ml であつて, pH 6.8 の場合より 1~2 段階低い発育阻止濃度を示した。pH 5.6 では H₃₇Rv 株と青山-B 株とは 20 mcg/ml であるが, 分離株では集落の発育をみないか, あるいは遅いため 4 週では発育阻止濃度を検べることはできなかつた。pH 7.4 においてはいずれの菌株も集落の発育が遅くかつ悪くなり, 4 週判定の最低発育阻止濃度は H₃₇Rv 株, 青山-B 株および CS 既使用の 1 株では pH 6.8 と同様であつたが, 分離 2 株では集落の発育を認めることができなかつた。さらに pH 8.0 ではいずれの菌株も 6 週にいたつても集落が全然発育してこなかつた。

(b) Kirchner 半流動培地

表 4 および図 2 に示すごとく, K 半流動 3 週判定における CS の最低発育阻止濃度は, 培地の pH 6.8 では H₃₇Rv 株, 青山-B 株および CS 未使用株と既使用の 1 株は 20 mcg/ml, CS 既使用の他の 1 株は 30 mcg/ml。pH 6.2 と 5.6 とでは H₃₇Rv 株と青山-B 株とは pH 6.8 と同様それぞれ 10 mcg/ml と 20 mcg/ml であつたが, 分離株は pH 6.2 で CS 既使用の 1 株に 1 集落の発育をみるのみで他の 2 株には集落の発育を認めず, また pH 5.6 では分離株はいずれも集落が発育してこなかつた。pH 7.4 における最低発育阻止濃度は, H₃₇Rv 株は

30 mcg/ml で pH 6.8 の場合より 1 段階高く, 青山-B 株と分離 3 株とは 20 mcg/ml で pH 6.8 の場合と同様であつた。pH 8.0 では集落の発育が遅くかつ悪くなり, 青山-B 株は 20 mcg/ml であつたが, 他の菌株は 3 週に集落の発育を認めなかつた。

考 案

Steenken ら²⁾によれば CS は, pH 6.4~7.0 の Proskauer and Beck の液体合成培地 14 日において 5 mcg/ml で H₃₇Rv 株の発育を阻止するが, pH 7.8 では 10 mcg/ml が必要であり, pH 5.8 では 20 mcg/ml が必要である。Nishimura ら³⁾は Kirchner 培地における B. subtilis と M. avium の CS に対する感受性は, 培地の酸度の増加とともに次第に増し, 増加の程度は pH 1 単位ごとに約 2~4 倍になる。しかし M. tuberculosis H₃₇Rv 株に対する CS の活性は, 培地の pH の変化に対しては大した変化を現わさないが, これは延長された培養期間における薬剤の変化によるものであつて, 100 mcg/ml のような濃度の小さい CS の活性は, 37°C 7 日後に酸性溶液では 75~90% 失われるが, 37°C 16 日後アルカリ性溶液においては 15% 失われるだけであると報告している。五味ら⁴⁾によれば CS の H₃₇Rv 株に対する最低発育阻止濃度に及ぼす Dubos 液体培地の pH の影響は, pH 6.0 では 10 mcg/ml, pH 7.0 では 15 mcg/ml, pH 8.0 では 25 mcg/ml であつて, 酸性培地

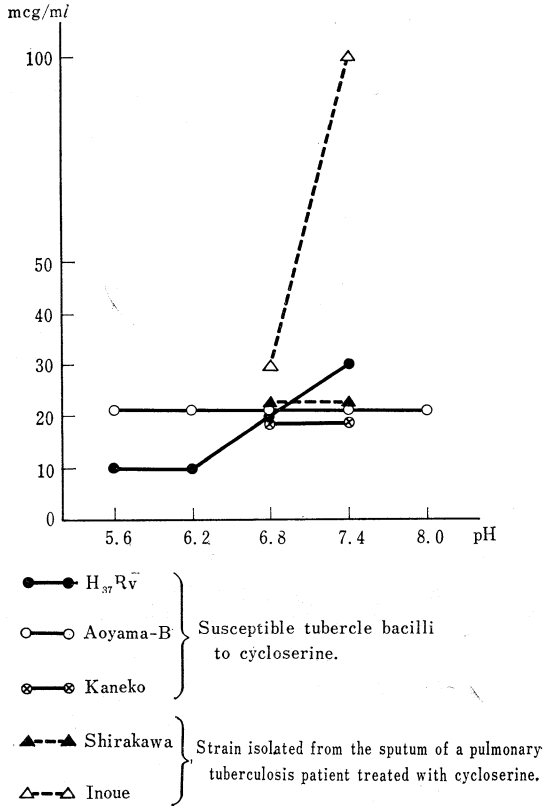
Table 4. Influence of pH of Kirchner's Semi-liquid Agar Media on the Minimal Inhibitory Concentration of Cycloserine to Mycobacterium Tuberculosis

Strain	Cul- ture week	pH of base																													
		5.6						6.2						6.8						7.4						8.0					
		mcg/ml						mcg/ml						mcg/ml						mcg/ml						mcg/ml					
0	10	20	30	50	100	0	10	20	30	50	100	0	10	20	30	50	100	0	10	20	30	50	100	0	10	20	30	50	100		
H ₃₇ Rv	III	++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	IV	+++	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+++	++	-	-	-	-	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	V	+++	2	-	-	-	++	-	-	-	-	-	+++	+++	30	-	-	-	+++	+++	+++	+	-	-	-	9	6	8	12	10	
Aoya- ma-B	III	+++	++	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	+++	+++	-	-	-	-	+++	+++	-	-	-	-	50	30	-	-	-		
	IV	+++	+++	-	-	-	+++	+++	5	-	-	-	+++	+++	+	-	-	-	+++	+++	+++	+	+	-	+++	+++	++	-	-		
	V	+++	+++	-	-	-	+++	+++	+++	-	-	-	+++	+++	+++	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+	+		
Kaneko*	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	1	-	-	-	-	16	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	60	-	-	-	-	+	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	++	+	-	-	-	+++	++	+	32	-	-	5	4	5	-	-		
Inoue**	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	50	10	-	-	-	+	+	60	33	28	-	-	-	-	-	-		
	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	58	45	-	-	++	++	++	+	+	-	30	-	-	-	-		
	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	++	+	-	-	+++	+++	+++	+	+	-	+	60	+	+	72	18	
Shira- kawa**	III	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	8	7	-	-	-	-	24	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	IV	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	27	20	6	-	-	-	+	8	7	-	-	-	26	20	-	-	-		
	V	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	++	++	10	-	-	-	+++	+	50	-	-	-	++	+	62	33	-		

* A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient untreated with Cycloserine.

** A strain isolated from the sputum of a pulmonary tuberculosis patient treated with Cycloserine.

Fig. 2. Minimal Inhibitory Concentration of Cycloserine in Kirchner's Semi-liquid Agar Media to Mycobacterium Tuberculosis after 3 Weeks' Cultivation



において抗菌力の増強を、またアルカリ性培地においては抗菌力の減弱がみられた。また津久間⁵⁾は培地の pH を 5.5~7.5 に修正した Kirchner 液体培地を用いて静菌力の差を比較し、CS は pH の影響をほとんど受けなかつたと述べている。

一般に CS は化学的には弱アルカリ性の場合に安定であつて、CS の水溶液は 100°C 30 分で pH 8.0 ではほとんど変化がないが、pH 6.4 では約 1/2 に低下する⁶⁾。しかし一方結核菌の発育に影響を及ぼすものの一つは培地の pH であつて、中性より酸性に傾いているほうが結核菌の発育がよいといわれており⁷⁾、この 2 点は CS の最低発育阻止濃度に相反する影響を与える因子を含んでいるように考えられるので、1% 小川と K 半流動とを用いて、培地の pH が CS の最低発育阻止濃度に及ぼす影響を実験して、上述のごとき成績を得た。

すなわち 1% 小川における集落の発育は、H₉₇Rv 株と青山-B 株とは pH 6.8 においてもつともよく、次が 6.2, 5.6, 7.4, 8.0 の順であり、分離 3 株では pH 6.8, 6.2, 7.4, 5.6, 8.0 の順であつて、8.0 では 5 供試菌株いずれも集落の発育をみなかつた。K 半流動における

集落の発育は、H₉₇Rv 株と青山-B 株とは pH 6.8≒7.4 がもつともよく、次が 6.2≒5.6≒7.4, 8.0 の順であり、分離 3 株では pH 6.8≒7.4, 次が 8.0, 6.2, 5.6 の順であつて、分離菌株では pH 6.2 で 2 株に、また pH 5.6 では 3 株全部に集落の発育を認めなかつた。

すなわち結核菌の発育は 1% 小川では pH 6.8 において、また K 半流動では pH 6.8≒7.4 においてもつともよかつた。しかし 1% 小川にあつては pH が 6.8 より酸性に傾いた側において結核菌の発育に対する影響が少なく、K 半流動にあつては pH が 6.8 よりむしろわずかにアルカリ性に傾いた側において、結核菌の発育に対する影響が少なかつた。また H₉₇Rv 株や青山-B 株に比して分離株は、培地の pH が 6.8 より酸性あるいはアルカリ性に傾くと、急速に集落が発育しにくくなつてくるが、これは化学療法によつて菌がいためつけられ生活力の減弱を来し、その一環として培地の pH に対して耐えうる限界がせまめられるためと考えられる。

次に 1% 小川 4 週判定における CS の最低発育阻止濃度は、pH 6.8 では H₉₇Rv 株は 20 mcg/ml、青山-B 株と CS 未使用株は 30 mcg/ml、CS 既使用の 2 株は 50 mcg/ml であつて、pH 6.2 では各菌株とも pH 6.8 の場合よりも 1~2 段階低い濃度で発育が阻止されるが、pH 5.6 においてはことに分離株の発育をみる事ができないか、集落の発育がきわめて遅くかつ悪いので、耐性検査には不適當と考えられる。また pH 7.4 では集落の発育が遅く悪くなつて、最高発育阻止濃度は高く表現される傾向がうかがわれるが、pH 8.0 ではいずれの供試菌株も発育してこないで、最低発育阻止濃度の検査はまったく不能となる。

K 半流動 3 週判定における CS の最低発育阻止濃度は、pH 6.8 では H₉₇Rv 株、青山-B 株および CS 未使用株と既使用の 1 株は 20 mcg/ml、他の既使用 1 株は 30 mcg/ml であつて、pH 6.2 では H₉₇Rv 株は 10 mcg/ml、青山-B 株と辛じて 1 集落の発育をみた CS 既使用 1 株は 20 mcg/ml、他の分離株は集落の発育をみなかつた。pH 5.6 においては H₉₇Rv 株と青山-B 株とは、pH 6.2 と発育阻止濃度は同様であつたが、3 分離株はいずれも集落の発育をみなかつた。pH 7.4 では 6.8 と集落の発育はほぼ同程度であつたが、発育阻止濃度は H₉₇Rv 株では 1 段階、CS 既使用の 1 株は 2 段階高い値を示し、他の 3 菌株は同じであつた。pH 8.0 では集落の発育は遅くかつ悪くなり、青山-B 株を除いた 4 菌株は 3 週に集落の発育を認めなかつた。

すなわち CS 感性結核菌に対する CS の最低発育阻止濃度は、培地の pH が 6.8 の場合には 1% 小川 4 週判定においては 20~30 mcg/ml であり、また K 半流動 3 週判定においては 20 mcg/ml であつて、バラツキがもつとも少なかつた。また CS の結核菌に対する抗菌力

は、両培地とも酸性側において強く、アルカリ性側において弱く表現される傾向が認められるが、これは培地の pH の条件によつて、CS が化学的变化を受ける影響よりも、結核菌の発育に及ぼす影響のほうが、より大きいことを示しているのではないかと考えられる。

上述のごとき CS の化学的安定性と結核菌の発育状況および最低発育阻止濃度等の成績より勘案すると、CS の耐性検査に用いる培地の pH は、1% 小川においては凝固水の pH が 6.8 になるように、また K 半流動においては基汁の pH を 6.8 に調製した場合がもつとも適当のように考えられる。

結 論

H₃₇Rv 株、青山-B 株、CS 未使用肺結核患者の喀痰より分離した 1 株および CS 既使用患者の喀痰より分離した 2 株の 5 菌株を用いて、1% 小川培地と Kirchner 半流動培地の pH が、結核菌の最低発育阻止濃度に及ぼす影響について実験して次の成績を得た。

1) CS の耐性検査に用いる培地は、1% 小川培地においては凝固水の pH が 6.8 になるように、また Kirchner 半流動培地においては基汁の pH を 6.8 に調製した場合がもつとも適当と考えられる。

2) CS の結核菌に対する抗菌力は、両培地とも酸性側において強く、アルカリ性側において弱く表現される

傾向がある。

3) CS 感性結核菌に対する CS の最低発育阻止濃度は、凝固水の pH 6.8 の 1% 小川培地 4 週判定および基汁の pH 6.8 の Kirchner 半流動培地 3 週判定においては 20~30 mcg/ml であつた。

本論文の要旨は、昭和 39 年 10 月 7 日第 19 回国立病院療養所総合医学会において報告した。

擲筆に当たりご懇篤なご指導とご校閲を賜つた所長江川三博士に深謝するとともに、本研究は厚生省一般研究費と塩野義製薬株式会社より Cycloserine の純末の供与を受けて行なわれたことを記して謝意を表明する。

文 献

- 1) 田村昌敏・井貝宗吉・高野了：医療に掲載の予定。
- 2) William Steenken・Emanuel Wolinsky：Am. Rev. Tuberc., 72：539, 1955.
- 3) Haruo Nishimura・Masafumi Shimohira：Annual Reports of Shionogi Research Laboratory, No. 7, 435, 1957.
- 4) 五味二郎他：最新医学, 18：1644, 1963.
- 5) 津久間俊次：結核, 38：73, 1963.
- 6) 工藤祐是・吉川澄子：結核, 38：78, 1963.
- 7) 小川辰次：結核菌検索の基礎と応用, 保健同人社, 1951.