

原 著

ガス曝露下における結核化学療法剤の効果に関する実験的研究

第2編 殺菌効果について

山 鳥 英 世

京都大学結核胸部疾患研究所内科Ⅰ(主任教授:前川暢夫)

国立療養所南京都病院(院長:磯部喜博博士)

受付 昭和 56 年 5 月 2 日

IN VITRO EFFECTS OF SEVERAL KINDS OF GAS EXPOSURE
ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF ANTITUBERCULOUS AGENTS

Chapter II. Bactericidal Effects

Hideyo YAMADORI*

(Received for publication May 2, 1981)

In the previous paper, it was reported that the bacteriostatic effect on tubercle bacilli was observed by using the silicone-coated slide culture method with various concentrations of antituberculous drugs and Kirchner's medium replacing air either with N_2 , CO_2 or O_2 gas.

It is very interesting that these gases influence the bactericidal effects of antituberculous drugs.

In this report, the bactericidal effects were observed according to the length as well as concentrations of drugs used the culture time and the kind of gas.

The conclusions were as follows:

- 1) The bactericidal effects of various gases were minimal even if the experiment was continued for four weeks under drugless environment. And, the bactericidal effects differed greatly depending upon the drugs used.
- 2) Under the conditions using N_2 , CO_2 or O_2 gases, the longer the contact time period with the several kinds of antituberculous drugs, the stronger the bactericidal effects.
- 3) With O_2 gas exposure, the bactericidal effects of several kinds of antituberculous drugs were stronger than with the exposure to N_2 or CO_2 gas.
- 4) With respect to the antituberculous drugs used, RFP showed the strongest bactericidal effects compared with the other drugs even in two week time period. And, the influence by the kinds of gas exposure was least in RFP.
- 5) The bactericidal effects of other antituberculous drugs under various gas exposure did not always show a higher grade bactericidal effects even with a higher drug concentration.

緒 言

第1編ではシリコン被覆スライド培養法¹⁾²⁾を用いて

窒素、炭酸ガス、および酸素等への曝露下における抗結核剤の発育阻止効果を検討した。すなわち抗結核化学療法剤中広く使用されている streptomycin (SM), kana-

* From the First Department of Medicine Chest Disease Research Institute Kyoto University, 53-Kawaramachi Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

mycin(KM), para-aminosalicylic acid(PAS), isoniazid(INH), および rifampicin(RFP) について, それぞれ3段階の薬剤濃度を作り室素, 炭酸ガス, および酸素を流入し液体培地上の空気を置換することにより, 結核菌の発育に不適当と思われる条件下で, 結核菌の発育阻止効果を検討した。その結果, これらのガスを流入することにより結核菌発育阻止効果が認められた。

抗結核剤の試験管内殺菌作用については, 我々の研究室でも多数の報告³⁷⁻⁶⁾があり, 薬剤を選び適当な濃度と十分な時間をかけさえすれば, 結核菌の増殖能を失わせる可能性のあることは確かである。

一方 Hobby⁷⁸⁾以後の多くの報告⁹⁻¹¹⁾によれば薬剤は結核菌の増殖が盛んなときほど, より強い殺菌効果を発揮するといわれる。結核菌の発育に不適当な条件として, 液体培地上の空気を室素, 炭酸ガス, および酸素等の流入で置換することにより発育阻止効果を認めたが, これらのガスが抗結核剤の殺菌効果に及ぼす影響には興味深いものがある。

化学療法剤では一般に発育抑制力が極めて強大であるため殺菌力検査に際して, その薬剤を何らかの方法で確実にとり除かねばならない。前編でもふれたようにシリコン被覆スライド培養法は「スライドに吸着した結核菌およびその集落は普通の試験管内実験的操作ではほとんど脱落しない」という特徴によつて, 上述の条件を満たす実験操作を可能ならしめた。すなわち, 本法によれば, スライドの生菌単位数は実験開始から判定まで一定であるため, 殺菌効果を定量的に判定でき, また薬剤の除去は菌付着スライドを洗浄水中で洗うことにより極めて容易に遂行できる。

本編では試験管内殺菌効果に及ぼす薬剤濃度, 作用時間, およびガスの影響を主とした観点から検討した成績を報告する。

なお, 本実験では実験の性質上, 細菌がその試験管内増殖能を失うという意味で「殺菌」という語を使用した。

第1章 実験材料および実験方法

第1節 実験材料

試験管: 内径1cm, 高さ12cm のガラスキャップ付小試験管を使用した。

シリコン被覆スライド(以下SSと略す), 菌株, 菌液および菌接種方法, 培地, 被検薬剤等はすべて第1編と同様である。

第2節 実験条件および実験方法

薬剤作用温度: 37℃とした。

実験群の構成: 実験群の構成は第1編と全く同様で表1に示す通りである。化学療法下におけるガス曝露期間を, それぞれのガス単独で, それぞれ2週間, 3週間,

表1 実験群構成

薬 剤	濃 度 (μg/ml)		
SM	1	10	100
KM	1	10	100
PAS	1	10	100
INH	0.1	1	10
RFP	0.1	1	10

および4週間とし殺菌効果の面から比較検討した。

実験操作: 第1編で述べた実験操作にひき続いて行なうのであるが, 第1編の実験では化学療法下でガスを, 2週間, 3週間, および4週間流入した後, 発育阻止効果を判定した。発育阻止効果を判定した後, ガス流入を中止して, 耳鼻科用ピンセットで各コルベンからSSを取り出し, あらかじめ準備しておいた生理的食塩水約4ml の入った小試験管の中へSSを入れ, その後, 新しい生理的食塩水の入った試験管に移してゆく方法で, 各3回洗浄した後, 薬剤非含有培地へ移した。

殺菌効果の判定時期はSSを薬剤含有培地から薬剤非含有培地へ移してから, 更に4週間37℃で培養後とした。判定方法は第1編, すなわち結核菌発育阻止効果判定の場合と同様に, SS上に発育した菌集落を肉眼的に観察し, 菌集落がSS表面の2/3以上を被うとき(卅), 同じく1/3~2/3のとき(卅), 1/3以下のとき(+)とした。なお菌集落が100以下の場合には(+)とせずおおよそその数を記録した。

第2章 実験成績およびその検討

おのおのの薬剤濃度下においてガスを単独で2週間, 3週間, および4週間流入して殺菌効果を判定した成績を総括したのが表2, 3, 4である。

第1節 薬剤作用2週間の場合

1. 薬剤別の検討

SM: 酸素流入では室素流入の場合に比し殺菌効果が強力であつた。室素および酸素流入では薬剤濃度が上昇しても, 殺菌力の増強は認められなかつた。炭酸ガス流入では薬剤濃度が上昇するにつれて殺菌力が増強される傾向が認められた。酸素流入では薬剤濃度に関係なく, 室素および炭酸ガスと比し, 殺菌効果が最も著明であつた。

KM: 室素流入ではKM10, 100 μg/ml で殺菌効果を認めた。炭酸ガス流入では薬剤濃度に関係なく, 殺菌効果を認めなかつた。酸素流入の場合に, 室素および炭酸ガス流入に比し, 殺菌効果が最も著明であつた。しかし薬剤濃度の上昇が殺菌効果を強めることはなかつた。

PAS: 室素および炭酸ガス流入ではすべての薬剤濃度で, 殺菌効果を認めなかつた。酸素流入の場合に, 室素

表2 ガス曝露と化学療法の効果(薬剤作用2週間)

薬剤	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	窒素	炭酸ガス	酸素
SM	1	++ ++ /	++ ++ ++	27 38 /
	10	++ ++ ++	++ ++ ++	50 45 40
	100	++ ++ ++	6 ++ ++	20 25 35
KM	1	++ ++ ++	++ ++ ++	35 40 25
	10	++ ++ ++	++ ++ ++	S S S
	100	++ ++ ++	++ ++ ++	40 50 32
PAS	1	++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++
	10	++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++
	100	++ ++ ++	- ++ ++	++ ++ ++
INH	0.1	++ ++ ++	++ ++ ++	45 50 37
	1	++ ++ /	++ ++ ++	50 30 12
	10	++ ++ 50	++ ++ ++	1 7 3
RFP	0.1	12 18 11	25 15 18	5 17 13
	1	- - -	2 16 30	- - -
	10	- - -	- - -	- - -
K		++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++

注：斜線は判定不能，Sは雑菌，数字は集落数を示す。Kは対照。
以下表3，表4も同様である。

表3 ガス曝露と化学療法の効果(薬剤作用3週間)

薬剤	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	窒素	炭酸ガス	酸素
SM	1	++ ++ ++	++ ++ ++	21 15 16
	10	++ ++ ++	++ ++ ++	32 34 35
	100	++ ++ ++	++ ++ ++	21 10 18
KM	1	++ ++ ++	++ ++ ++	60 35 45
	10	++ ++ ++	++ ++ ++	16 2 /
	100	++ ++ ++	++ ++ ++	5 12 8
PAS	1	++ ++ ++	++ ++ ++	20 42 32
	10	++ ++ ++	/ ++ ++	7 18 30
	100	- ++ ++	++ ++ ++	1 9 10
INH	0.1	++ ++ ++	++ ++ ++	32 26 22
	1	++ ++ ++	50 50 +	11 7 8
	10	50 50 45	46 + 42	26 16 18
RFP	0.1	++ ++ ++	18 28 16	3 7 2
	1	18 12 21	1 - 2	- - -
	10	- - -	- - -	- - -
K		++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++

および炭酸ガス流入と異なり，殺菌効果が著明であつた。
しかし薬剤濃度の上昇は殺菌効果を強めなかつた。

INH: 窒素流入では INH 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかつたが，INH 10 $\mu\text{g/ml}$ では殺菌効果の増強が認められた。炭酸ガス流入では一定の傾向を認めなかつた。

表4 ガス曝露と化学療法の効果(薬剤作用4週間)

薬剤	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	窒素	炭酸ガス	酸素
SM	1	35 30 25	11 25 20	100 12 8
	10	30 28 22	35 10 7	20 25 12
	100	20 18 30	10 8 12	3 - -
KM	1	+ 80 50	++ ++ ++	S S S
	10	30 40 50	++ ++ ++	+ + +
	100	10 25 20	6 80 +	3 2 2
PAS	1	++ ++ ++	15 5 3	++ ++ ++
	10	++ ++ ++	- - -	30 5 25
	100	++ ++ ++	- - 2	S S S
INH	0.1	22 35 20	1 - -	5 8 1
	1	13 12 15	- - -	1 - 1
	10	30 20 25	- - -	- 1 -
RFP	0.1	12 18 11	- - -	- - -
	1	- - -	- - -	- - -
	10	- - -	- - -	- - -
K		++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++

つた。酸素流入の場合には，窒素および炭酸ガス流入に比し，殺菌効果が最も著明であつた。薬剤濃度が上昇するにつれ殺菌効果も増強の傾向を認めた。

RFP: 窒素，炭酸ガス，および酸素流入とともに強力な殺菌効果を認めた。いずれのガス流入の場合も薬剤濃度の上昇は殺菌効果を強めるようであつた。

被検薬剤の中では RFP，次いで INH の殺菌力が高かつた。

2. ガス別の検討

窒素：窒素流入では KM 1 $\mu\text{g/ml}$ ，PAS，INH 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかつた。SM では殺菌効果を認めたが，薬剤濃度が上昇しても殺菌効果の増強は認めなかつた。KM，INH および RFP では薬剤濃度上昇とともに殺菌効果の増強傾向を認め，特に RFP でその傾向が著明であつた。

炭酸ガス：炭酸ガス流入では SM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ ，KM，PAS，INH 0.1, 10 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかつた。SM では薬剤濃度の上昇とともに殺菌効果も増強傾向を認めた。INH では薬剤濃度との間に一定の傾向を認めなかつた。RFP は著明な殺菌効果を認めたが，RFP 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と 1 $\mu\text{g/ml}$ との間に有意の差を認めなかつた。

酸素：酸素流入では SM，KM，PAS，INH，RFP ともに殺菌効果が認められた。SM，KM，PAS では薬剤濃度が上昇しても殺菌効果が増強することはなかつた。INH，RFP では薬剤濃度上昇とともに殺菌効果も増強される傾向を認めた。

以上の成績から考えると結核菌の発育にとつていずれのガス環境も不都合ではあるが、そのうちでは酸素の場合が最も障害度が少ないのではないかと考えられる。

第2節 薬剤作用3週間の場合

1. 薬剤別の検討

SM: 窒素, 酸素流入では薬剤濃度が上昇しても, 殺菌効果の上昇を認めなかつた。炭酸ガス流入では薬剤濃度上昇とともに, 殺菌効果増強の傾向を認めた。酸素流入では薬剤濃度に関係なく, 窒素および炭酸ガスと比し, 殺菌効果が最も著明であつた。

KM: 窒素流入では薬剤濃度が上昇しても, はつきりとした殺菌効果の増強は認められなかつた。炭酸ガス流入ではいずれの薬剤濃度でも, やや殺菌効果を認めた。酸素流入では薬剤濃度に関係なく, 窒素および炭酸ガスと比し, 殺菌効果が最も著明であつた。

PAS: 窒素および炭酸ガス流入ではいずれの薬剤濃度でも殺菌効果は認められなかつた。酸素流入では, 窒素および炭酸ガスと比し, 殺菌効果が最も著明であつた。薬剤濃度が上昇するにつれ殺菌効果増強の傾向を認めた。

INH: 窒素流入では INH 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果増強を認めなかつたが, INH 10 $\mu\text{g/ml}$ では殺菌効果増強を認めた。炭酸ガス流入では INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかつたが, 薬剤濃度が INH 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ では殺菌効果も増強した。酸素流入では, 窒素および炭酸ガスと比し, 殺菌効果が最も著明であつた。しかし薬剤濃度の上昇は殺菌効果を強めなかつた。

RFP: 窒素流入では, 薬剤濃度上昇とともに, 殺菌効果増強を認めた。炭酸ガス流入でも著明な殺菌効果を認めた。酸素流入では, 窒素および炭酸ガスと比し, 殺菌効果が最も著明であつた。

被検薬剤の中では RFP, 次いで INH の殺菌力が高かつた。

2. ガス別の検討

窒素: 窒素流入では SM, KM, PAS, INH 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ でほとんど殺菌効果を認めなかつた。INH 10 $\mu\text{g/ml}$, RFP では殺菌効果を認めた。RFP は薬剤濃度が上昇するにつれて殺菌効果増強を認めた。

炭酸ガス: 炭酸ガス流入では SM 1 $\mu\text{g/ml}$, PAS, INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかつた。SM, KM では薬剤濃度が上昇するにつれて殺菌効果の上昇を認めた。INH 1, 10 $\mu\text{g/ml}$, RFP では殺菌効果を認め薬剤濃度が上昇するにつれて殺菌効果も増強した。

酸素: 酸素流入では SM, KM, PAS, INH, RFP ともに著明な殺菌効果を認めた。SM, KM, INH では薬剤濃度が上昇しても, 薬剤濃度に比例した殺菌効果の増強は認められなかつた。PAS は薬剤濃度が上昇するにつれ殺菌効果増強の傾向を認めた。RFP は薬剤濃度が上昇す

るにつれて殺菌効果増強を認めた。

以上の成績から考えると結核菌の発育にとつていずれのガス環境も不都合ではあるが, そのうちでは酸素の場合が最も障害度が少ないのではないかと考えられる。

第3節 薬剤作用4週間の場合

1. 薬剤別の検討

SM: 窒素, 炭酸ガス, および酸素流入で, いずれの場合でも著明な殺菌効果を認めた。窒素, 炭酸ガス流入では薬剤濃度の上昇と殺菌効果との間に一定の傾向を認めなかつた。酸素流入では SM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ の間では差を認めなかつたが, SM 100 $\mu\text{g/ml}$ では殺菌効果が増強される傾向を認めた。

KM: 窒素流入ではいずれの薬剤濃度でも殺菌効果を認めたが, 薬剤濃度の上昇とともに殺菌効果も上昇する傾向は認めなかつた。炭酸ガス流入では KM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかつたが, KM 100 $\mu\text{g/ml}$ では殺菌効果が認められた。酸素流入ではいずれの薬剤濃度でも殺菌効果を認め, 薬剤濃度の上昇とともに殺菌効果も上昇する傾向を認めた。

PAS: 窒素流入で殺菌効果を認めたが, 薬剤濃度が上昇しても殺菌効果の増強は認められなかつた。炭酸ガス流入で, 酸素および窒素と比し, 最も著明な殺菌効果を認めた。薬剤濃度が上昇するにつれて殺菌効果も著明となる傾向が認められた。酸素流入では PAS 1 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかつたが, 薬剤濃度上昇とともに殺菌効果も著明となつた。

INH: 窒素, 炭酸ガス, および酸素流入でいずれの場合でも殺菌効果が著明であつた。窒素流入では薬剤濃度の上昇による殺菌効果の増強を認めなかつた。炭酸ガス, 酸素流入では薬剤濃度が上昇するにつれて, 殺菌効果もやや強くなる傾向が認められた。

RFP: 窒素流入では薬剤濃度が上昇するにつれて, 殺菌効果も増強する傾向を認めた。炭酸ガス, 酸素流入では殺菌効果が著明で, いずれの薬剤濃度でも肉眼的に菌の発育を認めなかつた。

被検薬剤の中では RFP, 次いで INH の殺菌力が高かつた。

2. ガス別の検討

窒素: 窒素流入では SM, KM, PAS, INH, RFP ともに殺菌効果を認めた。SM, KM, PAS, INH では薬剤濃度が上昇しても殺菌効果は増強しなかつた。RFP は薬剤濃度の上昇とともに, 殺菌効果も強くなる傾向を認めた。

炭酸ガス: 炭酸ガス流入では SM, KM 100 $\mu\text{g/ml}$, PAS, INH, RFP ともに殺菌効果が著明であつた。SM では薬剤濃度が上昇しても殺菌効果の増強は認められなかつた。KM では KM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果が認められなかつたが, KM 100 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果が認められ

た。PAS, INH, RFP では著明な殺菌効果を示し、肉眼的な菌発育陰性が多くなった。

酸素：酸素流入では PAS 1 $\mu\text{g/ml}$ を除いて、SM, KM, PAS, INH, RFP とともに全薬剤濃度で著明な殺菌効果を認めた。SM, KM, PAS, INH で薬剤濃度が上昇するにつれて、殺菌効果の増強傾向を認めた。RFP はいずれの薬剤濃度でも肉眼的に菌の発育は認められなかった。

第4節 薬剤作用2週間、3週間および4週間の成績の比較

1. 薬剤別の検討

SM：窒素流入で2週間よりも、3週間で菌の発育が増した。炭酸ガス流入では2週間と3週間で差がなかった。酸素流入の場合では2週間と3週間でほとんど差がなかった。窒素、炭酸ガスの4週間流入の場合には、2週間および3週間と比較しても、菌発育数の減少傾向を認めた。酸素流入を4週間続けた場合は SM 100 $\mu\text{g/ml}$ において菌発育数減少傾向を認めた。

KM：窒素流入で2週間よりも、3週間で菌の発育がわずかに増す傾向にあった。炭酸ガス流入では KM 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ で2週間よりも3週間で菌の発育数減少傾向を認めた。酸素流入の場合には2週間と3週間では差がなかった。4週間の場合には酸素流入で KM 10 $\mu\text{g/ml}$ と炭酸ガス流入で KM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育数減少は認めなかったが、その他の場合には、2週間および3週間と比較し、菌発育数の減少傾向を認めた。

PAS：窒素、炭酸ガス流入において2週間と3週間では、いずれも殺菌効果を認めなかった。酸素流入では2週間よりも3週間で菌発育数の減少を認めた。4週間の場合は酸素流入の PAS 1 $\mu\text{g/ml}$ を除き、2週間および3週間と同様の菌発育数であった。

INH：窒素流入で INH 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ では2週間と3週間で、いずれも殺菌効果を認めなかった。INH 10 $\mu\text{g/ml}$ では3週間でやや菌発育数の減少を認めた。炭酸ガス流入では INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で2週間と3週間で、いずれも殺菌効果を認めなかった。INH 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ では3週間で菌発育数の減少を認めた。4週間の場合は窒素、炭酸ガス、および酸素流入群とともに、2週間および3週間に比し、菌発育数の減少傾向を認めた。

RFP：窒素、酸素流入では、薬剤濃度上昇に伴う殺菌効果に、2週間と3週間で差がなかった。炭酸ガス流入では3週間でやや菌発育数の減少傾向を認めた。4週間の場合には、窒素流入の RFP 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を除き、いずれのガス流入でも菌発育数の減少を認めた。

各薬剤においては薬剤作用期間が2週間と3週間とでは、大差のないことが多かった。薬剤作用期間が4週間になれば殺菌効果も増強する傾向にあった。RFP は薬剤作用期間が2週間でも著明な殺菌効果を示した。

2. ガス別の検討

窒素：窒素流入では SM, KM 10, 100 $\mu\text{g/ml}$ で2週間よりも3週間で菌発育が増加した可能性がある。PAS, INH 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ では2週間および3週間ともに、殺菌効果を認めなかった。INH 10 $\mu\text{g/ml}$ では2週間より3週間で菌の発育が減少した。4週間では SM, KM, PAS, INH とともに、2週間および3週間と比し、菌発育が減少した。RFP の場合は2週間、3週間、および4週間ともに殺菌効果が著明で、薬剤作用期間による明らかな差は認められなかった。

炭酸ガス：炭酸ガス流入では SM 1, 100 $\mu\text{g/ml}$, KM 1 $\mu\text{g/ml}$, PAS, INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で2週間と3週間で菌発育にほとんど差がなかった。SM 10 $\mu\text{g/ml}$, KM 10, 100 $\mu\text{g/ml}$, INH 1, 10 $\mu\text{g/ml}$, RFP 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ では2週間よりも3週間で菌の発育が減少した。4週間の場合は KM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ を除き、いずれの薬剤でも菌の発育が減少した。

酸素：酸素流入では4週間の PAS 1 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌効果を認めなかった以外には、すべて殺菌効果を認めた。SM, KM, INH では2週間と3週間ではほとんど差がなかった。PAS は2週間よりも3週間で菌発育減少の傾向を認めた。SM では4週間の SM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ で、2週間と3週間に比し、殺菌効果の上昇を認めなかったが、SM 100 $\mu\text{g/ml}$ では殺菌効果が著明となつた。KM, PAS では2週間と3週間に比し、4週間でも菌発育数の減少は認められなかった。INH, RFP では4週間で、2週間と3週間に比し、殺菌効果が最も著明であった。

以上の成績から考えると結核菌の発育にとっていずれのガス環境も不都合であるが、ガスそのものによる殺菌効果は少なく、ガス曝露下においても、薬剤作用期間の長い方が、殺菌効果も著明となる傾向にあった。

第3章 考 案

1) 窒素流入では薬剤作用期間が2週間の場合、INH 10 $\mu\text{g/ml}$, RFP を除き、殺菌効果は弱く、KM 1 $\mu\text{g/ml}$, PAS, INH 0.1, 1 $\mu\text{g/ml}$ では殺菌効果を認めなかった。薬剤作用期間が3週間の場合は INH 10 $\mu\text{g/ml}$, RFP を除き、ほとんど他の薬剤では殺菌効果を認めなかった。薬剤作用期間が4週間になると、すべての薬剤において、殺菌効果が著明となつた。薬剤作用3週間の場合において PAS 100 $\mu\text{g/ml}$ の SS で1枚の肉肉眼的菌発育陰性を認めたが、これは実験操作上最初より何らかの原因で菌付着がなかったものと考えられる。窒素流入下における化学療法でも、薬剤作用期間2週間および3週間に比し、4週間では殺菌効果も強くなる傾向にあった。薬剤においては、薬剤作用2週間の KM および INH, 薬剤作用3週間の INH, 全薬剤作用期間を通じての RFP を除き、薬剤濃度が上昇しても殺菌効果の増強を認めな

かつた。今回の実験では窒素流入を4週間続行しても、薬剤作用のない場合は殺菌効果も少なかった。

2) 炭酸ガス流入では薬剤作用期間が2週間の場合、RFPを除き殺菌効果は弱く、薬剤作用3週間の場合もINH, RFPを除き、殺菌効果が弱く、薬剤濃度が上昇しても殺菌効果の増強を認めない傾向にあった。薬剤作用4週間の場合ではKM 1, 10 $\mu\text{g/ml}$ を除き、いずれの薬剤でも殺菌効果が著明となつてきた。薬剤作用2週間の場合でPAS 100 $\mu\text{g/ml}$ のSSで1枚のみ肉眼的菌発育陰性を認めたが、これは実験操作上最初より何らかの原因で菌付着がなかつたものと考えられる。炭酸ガス流入下における化学療法でも、薬剤作用期間が長くなる方が殺菌効果も著明となつた。Dubos¹²⁾は結核菌は好気性条件下より嫌気性条件下の方が早く死滅し、嫌気性条件下では炭酸ガス分圧の上昇に伴い死滅が増すと報告している。しかし、今回の実験では炭酸ガス流入を4週間続行しても、薬剤作用のない場合は殺菌効果も少なかった。

3) 酸素流入では抗結核剤の殺菌効果が、その作用期間に関係なく、窒素および炭酸ガス流入群に比し、各薬剤ともに強力な傾向にあった。薬剤作用期間2週間の場合はINH, RFPを除き、薬剤濃度が上昇しても殺菌効果の増強は認めなかつた。薬剤作用3週間の場合はPAS, RFPを除き、薬剤濃度が上昇しても殺菌効果の増強は認めなかつた。薬剤作用期間4週間ではKM 10 $\mu\text{g/ml}$, PAS 1 $\mu\text{g/ml}$ を除き、薬剤作用2週間および3週間に比し、殺菌効果が著明となる傾向を認めた。岩井¹³⁾は低酸素状態下では結核菌は長く生き残るが、高濃度下での酸素曝露状態下では、pHや他の栄養状態が悪くなり、結核菌は傷害を受け次第に死滅すると報告している。しかし今回の実験では酸素流入を4週間続行しても、薬剤作用のない場合は殺菌効果も少なかった。

第4章 結 語

試験管内実験的に、液体培地上の空気を窒素、炭酸ガス、および酸素で置換し、それぞれ単独に流入させることにより、抗結核剤の殺菌効果に及ぼす影響を薬剤作用2週間、3週間、および4週間の成績について比較検討した。

1) 窒素、炭酸ガス、および酸素の流入は、少なくとも本研究に用いた方法における限り、4週間流入を続行してもガスそのものによる殺菌効果は少なかった。

2) 窒素、炭酸ガス、および酸素の流入下においても、薬剤作用期間の長い方が、殺菌効果も著明となる傾向にあった。

3) 酸素流入下での抗結核剤の殺菌効果が、その作用期間に関係なく、窒素および炭酸ガス流入群に比し、各薬剤とも強力な傾向にあった。

4) 薬剤の面からみれば、RFPの殺菌効果は流入ガスの種類による影響が最も少なく、かつ最も強い殺菌効果を示した。ガス流入下の薬剤作用期間が2週間でも著明な殺菌効果を示した。

5) ガス流入下の薬剤作用では、RFPを除き、他の薬剤は、その濃度の上昇は、必ずしも殺菌効果を高めるとは限らなかつた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導 御鞭撻を賜わつた池田宣昭講師に深甚なる謝意を表する。また終始御協力頂いた研究室の西尾貞子、本間トキエ、細木春世の各氏に心から感謝する。

なお、本論文の要旨は第46回日本結核病学会近畿支部学会で発表した。

文 献

- 1) 東向一郎：結核菌の Silicone-coated Slide Culture Method(SSC), 京大結研紀要, 7: 増刊1号, 461, 1959.
- 2) 東向一郎：結核菌の Silicone-coated Slide Culture Method(SSC), 京大結研紀要, 7: 増刊2号, 22, 1959.
- 3) 津久間俊次：試験管内に於ける表面活性剤の結核菌及び結核菌の薬物感受性に及ぼす影響に関する研究 I. 表面活性剤の結核菌発育に及ぼす影響及び其の殺菌力に関する研究, 京大結研紀要, 4: 156, 1956.
- 4) 津久間俊次：試験管内に於ける表面活性剤の結核菌及び結核菌の薬物感受性に及ぼす影響に関する研究 IV. 抗結核剤の結核菌殺菌力に及ぼす表面活性剤の影響, 京大結研紀要, 4: 177, 1956.
- 5) 伊庭一男：試験管内に於ける結核菌に及ぼす INAH・「スルフィソキサゾール」の併用効果, 京大結研紀要, 6: 18, 1957.
- 6) 伊藤 篤：抗結核剤の結核菌殺菌力に及ぼす pH の影響に就て, 京大結研紀要, 7: 181, 1958.
- 7) Hobby, G. L.: Observations on the mechanism of action of penicillin, Proc Soc Exper Biol & Med, 50: 281, 1942.
- 8) Hobby, G. L.: The in vitro action of antituberculous agents against multiplying and non-multiplying microbial cells, Am Rev Tuberc, 76: 1031, 1957.
- 9) 森下昭三：結核菌の培養日数と抗結核剤感受性, 胸部疾患, 4: 585, 1960.
- 10) 稲津舜介：結核菌に対する INAH の抗菌作用に関する研究, 鹿児島大学医学雑誌, 11: 2732, 1960.
- 11) 鈴木鏖三郎：Mycobacteria の Growth phase と INAH の殺菌作用との関係, 結核, 30: 567, 1955.
- 12) Dubos, R. J.: Effect of the composition of the gaseous and aqueous environments on the survival of tubercle bacilli in vitro, J Exp Med, 97: 357, 1953.
- 13) Iwai, K.: Morphological observation on tubercle bacilli cultivated under hypoxemic condition for many years, Res Med Res Probl JATA, 25: 11, 1977.