

結核化学療法の基礎的研究

第 53 報

p-Aminopenzoic acid 並びに L-Methionine
との拮抗現象に基く p-Aminosalicylic acid
の対結核作用の吟味

金沢大学結核研究所診療部 (主任: 鈴木茂一教授)
金沢大学医学部薬理学教室 (主任: 岡本 肇教授)

金 山 早 苗

(受付: 昭和30年2月15日)

Sanae KANAYAMA: FUNDAMENTAL STUDIES IN CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS

Part 53. Comparative Culture Experiments on Solid Medium and on PABA-containing Solid Medium of *Mycobacterium tuberculosis* after Exposure to p-Aminosalicylic Acid

Department of Clinical Research, Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.

(Director: Prof. Moichi SUZUKI)

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kanazawa University.

(Director: Prof. Hajime OKAMOTO)

(Received for publication: Feb. 15, 1955.)

さきに当研究所に於て角谷¹⁾は被検物質の一定濃度液中へ一定時間浸漬せしめた結核菌に対し、一旦食塩水による薬液除去の洗滌操作を施してから固形培地への移植を行い、菌集落の発生如何を観察するという Sasano²⁾ の試験法に準じて、o-Aminophenol, Streptomycin, p-Aminosalicylic acid 及び Tibione 等の抗結核菌性効力を比較実験して得た成績に就て報告した。私は此の角谷の研究に続行して“固形培地への移植実験で、菌集落の発生が無いからとて、果してこれが抗結核剤によつて結核菌が殺滅された為であると簡単に解してよいであろうか?”との問題に対して考査を進める事とした。そして此の間、PABA 並びに L-Methio-

nine 等のPAS³⁾ 拮抗物質⁴⁻⁸⁾ を利用して此の問題を検討している間に、同じく PAS の影響を蒙つた結核菌でありながら、これを岡・片倉培地に移植した場合には全然集落の発生を来さないが、PABA 或いは L-Methionine を加えた岡・片倉培地に移植した場合には、無数の集落が発生する。即ち換言すれば結核菌の生死如何の判定が培地の種類如何によつて異なるという事象に当面した。

即ち此の事象は、結核菌の検出、証明の方法論の問題に関連せしめても、甚だ重要な意義を包蔵していると存するので、茲に其の成績を報告する次第である。

I. 予備実験並びに実験方法

今 Sasano²⁾ が Promin, Diasone, Sulfathiazol, Sulfaguanidine 及び Streptomycin の結核菌 (H-37v) に対する静菌並びに殺菌能を試験した方法を述べると、

(1) 菌発育阻止試験：型の如く Proskauer and Beck 或は Dubos 培地を「メジウム」とする菌発育阻止試験を行ひ、37°C、20日間培養に於ける被検物質の結核菌の発育を阻止する限界濃度を求める。

(2) 殺菌試験：結核菌を被検物質の一定濃度液に浸漬せしめたものから、1、24及び48時間の間隔を以つて1ml宛を採取し、夫々に生理的食塩水 20ml を以つての遠心による洗滌操作を施す。茲に得られた菌沈渣を食塩水 1ml (即ち原容量) に浮游せしめて、

- a) 其の 0.5ml を海鼠に接種すると同時に、
- b) 残りの 0.5ml を卵黄馬鈴薯培地に移植して3週間培養する。

の如くであるが、此の中今回私の実験に關係あるは (2b) のみである。

處で此の Sasano 法に於ける試験管内殺菌試験で問題視すべきは、被検物質の溶液に浸漬せしめた結核菌に対し、単に一回だけ20mlの食塩水を以つてする洗滌操作を施したのみで、果して充分被検物質を除去し得るものであらうか、洗滌操作如何で殺菌試験に影響する處が無いだらうかの点である。

此の間の事を吟味すべく私は先づ p-Aminosalicylic acid, Isonicotinic acid hydrazide 及び o-Aminophenol の三つの抗結核剤を選び、夫々の試験管内殺菌力に関し、次の様な予備実験を行つた。即ち被検抗結核剤の滅菌生理的食塩水による暹下稀釈液の二系列を用意する。而して

(A) 才一系列に対する実験操作 (以下 Sasano 準法と呼称する)：

- i) 各暹下稀釈液の 0.5ml に対し、結核菌浮游液 0.5ml 宛を加へて充分振盪混和したものを 37°C の孵卵器中に納める。
- ii) 一定時間後取り出して、之に食塩水 20ml を加へて遠心して上清を棄てる。
- iii) 管底の菌沈渣に対し、食塩水 1 ml を注加して菌を浮游せしめる。
- iv) 此の洗滌菌液の 0.5ml を岡・片倉培地に流注、移植する。

(B) 才二系列に対する実験操作 (以下変法と呼称

する)：

- i) 各暹下稀釈液の 0.5ml に対し、結核菌浮游液 0.5ml 宛を加へて充分振盪混和したものを 37°C の孵卵器中に納める。
- ii) 一定時間後取り出して、之に一回食塩水 60ml 宛を以つてする洗滌操作を 3 回行つた後、
- iii) 茲に得られた最後の菌沈渣に対し食塩水 1 ml を注加して菌を浮游せしめる。
- iv) 此の洗滌菌液の 0.5ml を岡・片倉培地に流注、移植する。

斯くして両系列の菌移植を行つた凡ての岡・片倉培地を室温に傾斜せしめて置く事 1 日、余剰の水分を發散せしめてから、密に封壘して 37°C で培養を続行する。而して培養 3、4、5、7、9 及び 13 週目と菌集落の發生如何の逐次的觀察を行ひ、菌に対する洗滌操作の相違が抗菌成績に反映する處がないかを確める。

尚両系列に共通する其の他の実験術式上の細目に就て記すれば次の様である。

1) 被検抗結核剤の原液の調製：

Sodium p-aminosalicylate では其の 340mg (PAS 300mg に該当) を 60ml の滅菌食塩水に溶解、Isonicotinic acid hydrazide (INAH) 及び o-Aminophenol (OM) では何れも 300mg を滅菌食塩水 60ml に溶解、夫々に 100°C、30 分の処置を施したもの (即ち 1:200 液) を原液とす。

2) 菌浮游液の調製：

人型結核菌 H₂-株の 10% 家兔血清加 Kirchner 培地 (pH=6.8) 6 週間培養の菌膜を採り、濾紙による水分除去を行つた後、型の如く菌体 2 mg 対滅菌食塩水 1 ml の割合の細磨液を作り、此を約 5~6 時間静置、其の上層液を菌浮游液とした。

(3) 移植培地：

- a) 岡・片倉培地
- b) PABA (0.01%~0.05%) 加 岡・片倉培地
- c) L-Methionine (0.02%) 加 岡・片倉培地

(4) 移植培地上に於ける培養成績の判定基準：

- = 菌集落が發生しなかつたもの (即ち普通に殺菌と判定されるもの)
- + = 集落發生が 1~20 個程度のもの、
- ++ = 20~100 個程度のもの、
- +++ = 100~500 個程度のもの、

冊—500個以上のもの、
而して第1表は其の成績を示したものである。即ち Sasano 準法と変法とでは INAH の抗菌成績には全然差異がないが、PASでは浸漬96時間の成績に於て、変法での抗菌効力が Sasano 準法でのそれよりも幾分低下している以外は両法間の成績には差異はない。而して OM では、浸漬48時間では両方法間に成績の差

異はないが、1時間浸漬では Sasano 準法よりも変法の方に幾分抗菌力の低下があるといった場合に——尤も此の程度の差異は或は実験誤差範囲のものかもしれないが——洗滌を充分にした方が確実を期するにはよいという成績が得られたのである。

以上に鑑みて、私は以下記載の本実験ではすべて変法の術式によつて行う事とした。

II. 実験成績

A) p-Aminosalicylic acid に於ける実験

第2表は前項記載の変法術式に従い結核菌を

a) 先ず PAS 溶液に浸漬せしめた後、洗滌による薬液除去の操作を施して、普通の岡・片倉培地に移植培養した場合と、

b) 先ず [PAS+PABA (0.01%)] 混液に浸漬せしめた後、洗滌による薬液除去の操作を施して普通の岡・片倉培地に移植培養した場合

に得られた抗菌試験の成績を対比したものである。

即ち本表を一瞥して、結核菌が PAS 単独の溶液で処置された実験列IIに於ては、洗滌による薬液除去の操作が施されているに不拘、後培地上では PAS の抗菌効果が集落発生の阻止として現われており、而もその効果の程度は浸漬時間の長いもの程顕著であるに對し、結核菌が [PAS+PABA]混液で処置された実験列Iでは浸漬時間の長短(1, 24, 48及び96時間)の如何に不拘、PAS の効果が全然現われていない所見、即ち PABA 0.01%が同時に存在したために PAS の抗結核菌効果の解消が招来されている事に着目されよう。

尚 [PAS+PABA] 混液で PABA を0.02%並に0.05%に増量せしめた実験でも、成績は全く同様であり、此の間 PABA 自体が結核菌の發育に對して影響(促進或は抑制)するという様な処は認められなかつた。

而して PAS に對する拮抗剤として L-Methionine を選んだ場合でも成績は同様であつた。即ち第3表は [PAS+Methionine (0.02

%)] 混液に於ける成績を示したものである。

以上の実験で少くとも結核菌が一旦 PAS に接触した以上は、之に洗滌操作を施しても容易には PAS の抗菌的影響から免れしめ得ないものである事、及び結核菌の PAS への接触が PABA 又は L-Methionine の共存下で行われると、PAS-拮抗剤の影響が洗滌後も依然として存続するものである事が知られよう。而して私は此の両実験成績を相照合考察して、若し此の間に於て PAS の結核菌に對する侵襲性が完全なる殺菌的(Bactericidal)のものでなく、増殖阻止的(Bacteriostatic)のものがあるならば、PAS 作用を受けた結核菌を移植する培地として PABA 或は L-Methionine 加培地を選ぶならば、普通の培地に移植した場合とは自ら異つた成績が現出すべき筈であるとなし、次に上記の様に最初から結核菌を [PAS+PABA 或は L-Methionine] 混液に浸漬せる様な事をしないで、先ず結核菌の PAS 溶液中への浸漬を行い、然る後菌に對し洗滌操作を施して、PABA 或は L-Methionine 加固形培地に移植した場合如何の考查に移つた訳である。

此の考查では第4表提示の様に同じく PAS 溶液に浸漬された結核菌でありながら、これを普通の固形培地に移植した場合(実験列II)と0.01% PABA 加固形培地に移植した場合(実験列I)とでは抗菌試験の成績が全く異り、前者では PAS の抗菌効果が菌集落の不発生として現われるに對し、後者では1, 24, 48及び96時間と浸漬時間の長短如何は問題でなく、PAS の効果が全然現われない——恰も結核菌を当初

より〔PAS+PABA (0.01%)〕混液に浸漬せしめた場合と同様に——という甚だ截然たる結果が得られた。

而して第5表提示の様に、同様の結果は亦結核菌をPAS溶液に浸漬、次で洗滌してから0.02% L-Methionine 加固形培地に移植した実験でも得られた。

尚結核菌を1:800 PAS溶液 3ml に48時間浸漬→洗滌→菌沈渣を食塩水3ml に浮游の順に処置した菌浮游液を夫々 0.5ml 宛、岡・片倉培地、0.01% PABA 加 岡・片倉培地及び0.02% L-Methionine 加 岡・片倉培地の3種の後培地に移植し、37°C、5週間培養した実験では

後培地の種類 集落の発生

- 1) 岡・片倉培地———→—
 2) PABA加 岡・片倉培地———→+
 3) L-Methionine加 岡・片倉培地→+

の成績が得られた。

処で、此の様な PAS の結核菌に対する抗菌試験で移植培地として、単なる岡・片倉培地を使用した場合には殺菌的と判定される成績が得られるに対し、PABA 或は L-Methionine を加えた移植培地を使用した場合には、無効果（即ち菌生存）と判定される成績が得られる事から、少くとも此の場合結核菌は PAS によつて殺滅的打撃を蒙つて居らず、尚保生状態にあつた事を認めない訳には行かない。而して其の PABA 或は L-Methionine 加固形培地に旺盛に増殖した事に関しては、菌体には此のまゝでは普通の培地上では増殖し得ない程度に PAS が吸着或は浸潤（勿論このため菌の代謝系に変化が起つていよう）しており、此の残存 PAS が移植培地に於ける PABA 或は L-Methionine で拮抗無害化され、茲に結核菌の再起増殖が起るに至ると解するが妥当であらう。

兎に角此の知見は、結核菌の検出、証明の方法論の問題に関連せしめて、甚だ重要な意義を包蔵している処があると存する次第である。今次の一、二に就いて論述せば、

1) 由来化学療法剤の抗菌試験では被検物質含有の「メジウム」で菌発育が起らなかった事を以つて菌発育阻止性(或は静菌性)があるとし、又この培地から好適「メジウム」への移植で菌発育が起らない場合を以つて殺菌性があると判定している事は周知の如くである。然し一步退いて移植培地で菌が増殖しなかつたからとて直ちに以つて菌が完全に死滅していた（即ち殺菌効果があつた）と断じ去つてよいか否かのつきつめた点に考慮をめぐらすならば、こゝには甚だ迷いなきを得ざるものがあり、而も未だ此の間の消息に関し顕著、確實且つ直接的に検証した事例がないといつても過言でない現状であることに想到し得よう。即ちこの点上述の知見は示唆する処亦大なるものがあると存する次第である。

2) 而して此の様な抗菌成績に於ける異変は後述の如く INAH 及び OM の何れを対象とした場合でも起らなかつた事に徴しても、此の事は少くとも普遍性ではなく、一律以つて凡ての場合に適用し得ない事は明白である。然し今結核腫或は空洞内容物に就いての結核菌の染色検出成績と培養（或は動物接種）成績との間に不一致のある事に⁹⁾10)想到するに於ては、若し培地さえ優秀・至適ならば此の不一致の程度は之を更に圧縮せしめ得べき筈のものがあるといふべく、此の点叙上の知見は亦吾人に対し結核菌に対する培養基の改良も強ち不可能でない事を示唆しているといえよう。

因に第6表は48時間浸漬実験の成績を抽出表示したものである。

B) Isonicotinic acid hydrazide 並びに o-Aminophenol に於ける実験

INAH 及び OM の両結核剤に対しては、PAS に対する PABA 或いは L-Methionine の様な拮抗物質はない。私は前項の PAS に於ける実験の補足として、INAH 及び OM の夫々に就いて

- i) 結核菌の〔抗結核剤+PABA (0.01%)
或は L-Methionine (0.02%)〕混液への
浸漬→洗滌→岡・片倉培地移植
- ii) 結核菌の抗結核剤溶液への浸漬→洗滌
→岡・片倉培地移植
- iii) 結核菌の抗結核剤溶液への浸漬→洗滌
→0.01% PABA 或は0.02% L-Methioni-
ne加 岡・片倉培地移植

の三様の抗菌実験を行った。

即ち第7 a 及び b 表は48時間浸漬に於ける実験成績の概括である。今此の中 INAH 及び OM の夫々に就いて ii) 及び iii) の方式による抗菌成績を示せば第8表及び第9表の如くである。

即ち

- 1) 実験方式が i) たる と ii) たる と 將亦 iii) たる とを不問, INAH の 抗菌成績は同様不変であつて, 何れに於ても INAH の 抗菌効果 (後培地に於ける菌集落発生の阻止) は 1:25,600 の濃度液迄現われている。

- 2) 実験方式の相違によつて 抗菌効果に差異が招来されない事は OM に於ける実験でも同様である。唯此の場合は OM が 1:1,600 液迄効果的である点で INAH に於けると異なる処があるだけである。

此の様に PAS に於けるとは大いに趣が異り, INAH 並びに OM を対象とした場合では移植培地に於ける PABA 或は L-Methionine の存・否によつて抗菌成績に差異が現われるという様な事は無かつたのであつて, これは INAH 並びに OM 何れに対しても PABA 並びに L-Methionine が拮抗的でないのであるから, 寧ろ当然の結果と云えよう。

尚序でながら叙上の PABA 或は L-Methionine を併用しない各実験成績を通じて, 抗菌効果に於て INAH は最強力, OM 之に次ぎ PAS が最劣弱の関係にある事も副所見として注目に値する事であろう。

結

PABA 或は L-Methionine との拮抗現象に基き PAS の抗結核菌作用に対し吟味検討を加えた実験に於て, 「一定時間結核菌を PAS 溶液に浸漬せしめると, たとえ洗滌操作を施しても PAS の影響は完全には除去されず, 此の洗滌した菌の移植された固形培地上では PAS の抗菌効果は菌集落発生の阻止として検証される。然し洗滌した菌を移植する固形培地に PABA 或は L-Methionine を含有せしめると PAS の抗菌効果は全く現出せず, 菌増殖が起る」とい

論

う結果が得られた。これは移植培養法による抗菌試験で菌発育が起らない成績が必ずしも殺菌を意味しない事を明示する好個の事例であると存ずる。

然し, 結核菌の生・死如何の判定が後培地の如何によつて異なるという PABA 或は L-Methionine との拮抗関係から PAS を対象として得られた叙上の様な抗菌成果に於ける異変は, INAH 及び OM の何れを対象とした場合でも起らなかつた。

文

- 1) 角谷修夫: 金大結研年報, 9 (下), 188, 1950; 同誌, 10 (下), 221, 1952. 2) Sasano, K. T.: Am. Rev. Tuberc., 59, 461, 1949. 3) Rogan, E., Loomis, R. N. and Will, D. W.: Am. Rev. Tuberc., 61, 266, 1950. 4) Hurni, E.: S. Chem. Abst., 43, 5824, 1949. 5) Yamazaki, H.: Jap. Med. J., 3, 299, 1950. 6) 貴志精義: 金大結研年報,

献

- 10 (下), 125, 1952. 7) 白崎哲郎: 金大結研年報, 11 (下), 7, 1953. 8) 岡本淳一: 金大結研年報, 12 (上), 3, 1954. 9) Hobby, G. L. et al.: Am. Rev. Tuberc., 70, 191, 1954. 10) 芳賀敏彦: 日本臨床結核, 14, 55, 1955; 植田: 同誌, 14, 123, 1955.

Summary

At twenty-four, forty-eight and ninety-six hour intervals after the tubercle bacilli were brought in contact with sodium p-aminosalicylate (in concentrations ranging from 1:400~1:1,600), one ml of the bacillary suspension was removed and washed by centrifugation three times, using 60 ml of normal saline solution each time. The centrifuged sediment thus obtained was resuspended in one ml of normal saline. Of this suspension, 0.5 ml was inoculated into a test-tube containing Oka-Katakura's solid medium, and the remaining 0.5 ml into a test-tube containing the same medium to which had been added either 0.01 per cent PABA or 0.02 per cent L-methionine. The growth of the bacilli was determined after 3, 5 and 13 weeks of incubation at 37° C.

In this kind of comparative bactericidal experiment with p-aminosalicylic acid (PAS), it was observed that many colonies of tubercle bacilli have appeared on the PABA (or L-methionine) containing solid medium, whereas no growth has occurred on the simple solid medium.

Thus evidence has been presented to show that tubercle bacilli in PAS solution behave as if they are dead.

The result obtained in the present work seems to be of interest, when considered in combination with the controversial data of bacteriologic examinations of resected lung specimens that although necrotic tuberculous lesions contain acid-fast bacilli which are visible on microscopy, the organisms can not always be recovered by cultivation on artificial media or by guinea-pig inoculation.

第 1 表

Sasano 準法と変法とによる PAS, INAH 及び OM の人型結核菌に対する殺菌的影響の比較考査

抗結核剤	抗菌試験法	後培地に現はれた抗結核剤の結核菌に対する殺菌的影響： 集落発生を見なかつた限界濃度				
		結核菌の 浸漬時間 培養週	1 時間	24 時間	48 時間	96 時間
PAS	S 準法	3 週 13 週	[1 : 400] [1 : 400]	1 : 800 1 : 400	1 : 1,600 1 : 400	1 : 1,600 1 : 800
	変法	3 週 13 週	[1 : 400] [1 : 400]	1 : 800 1 : 400	1 : 1,600 1 : 400	1 : 1,600 1 : 400
INAH	S 準法	3 週 13 週	1 : 6,400 1 : 6,400	1 : 25,600 1 : 25,600	1 : 25,600 1 : 25,600	1 : 25,600 1 : 25,600
	変法	3 週 13 週	1 : 6,400 1 : 6,400	1 : 25,600 1 : 25,600	1 : 25,600 1 : 25,600	1 : 25,600 1 : 25,600
O M	S 準法	3 週 13 週	1 : 800 1 : 400	1 : 800 1 : 800	1 : 1,600 1 : 800	1 : 6,400 1 : 1,600
	変法	3 週 13 週	1 : 400 [1 : 400]	1 : 800 1 : 400	1 : 1,600 1 : 800	1 : 3,200 1 : 1,600

[1 : 400]=抗結核剤の1 : 400溶液中への結核菌の浸漬が無効であつた事を意味する。

第 2 表

〔PAS+PABA〕混液に浸漬した結核菌を固形培地に移植した場合の抗菌成績

実験 列	結核菌を 浸漬せし めた溶液 の種類	各浸漬液に於ける PAS並にPABAの濃度		固形 培地 の種類	固 形 培 地 へ の 移 植 成 績																							
					浸漬時間 培養週	1 時 間					2 4 時 間					4 8 時 間					9 6 時 間							
		3	4			5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	
																												P A S
I	〔PAS+PABA〕 混 液	1: 400	0.01%	岡・片倉培地	+	+	++	++	+++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	+	++	+++	-	-	+	++	+++	+++
		1: 800	0.01%		+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	++	+++	+	+	+	+	++	+++	+	+	+	+	++	+++	
		1: 1,600	0.01%		+	++	++	+++	+++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++
		1: 3,200	0.01%		+	++	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	
		1: 6,400	0.01%		++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	
		1: 12,800	0.01%		++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	
		1: 25,600	0.01%		++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	
		1: 51,200	0.01%		++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++		
II	PAS 溶液 (対 照)	1: 400	0	岡・片倉培地	+	+	+	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1: 800	0		+	+	+	+	++	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	
		1: 1,600	0		+	+	+	+	++	+	+	+	++	++	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+		
		1: 3,200	0		+	+	+	+	++	+	+	++	++	++	-	-	+	+	+	++	++	++	++	++	++			
		1: 6,400	0		+	+	++	++	+++	+	+	++	++	+++	+	+	+	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++			
		1: 12,800	0		++	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++			
		1: 25,600	0		++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++			
		1: 51,200	0		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++		

注： - = 菌集落が発生しなかつたもの（即ち普通に殺菌と判定されるもの）。

++ = 20~100個程度のもの。

+++ = 100~500個程度のもの。

+ = 集落発生が1~20個程度のもの。

+++ = 500個以上のもの。

第 3 表

[PAS+L-Methionine] 混液に浸漬した結核菌を固形培地に移植した場合の抗菌成績

実験 列	結核菌を 浸漬せし めた溶液 の種類	各浸漬液に於ける PAS並に L-Meth ionineの濃度		固形 培地 の種類	固 形 培 地 へ の 移 植 成 績																								
		P A S	L-Meth- ionine		浸漬時間 培養週	1 時 間						2 4 時 間						4 8 時 間						9 6 時 間					
						3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13
						3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13
I	[PAS+ L-Methionine] 混 液	1: 400	0.02%	岡・片倉培地	+	+	++	++	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+	+	+	++	+++	+++	-	+	+	++	++	++	
		1: 800	0.02%		+	+	++	++	+++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+	+	+	++	++	++	
		1: 1,600	0.02%		+	+	++	++	+++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+	+	+	++	++	++	
		1: 3,200	0.02%		+	+	++	++	+++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	
		1: 6,400	0.02%		+	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	
		1: 12,800	0.02%		+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	
		1: 25,600	0.02%		+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	
		1: 51,200	0.02%		++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	
II	PAS 溶液 (対 照)	1: 400	0	岡・片倉培地	+	+	+	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1: 800	0		+	+	+	+	++	-	-	-	+	+	++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+		
		1: 1,600	0		+	+	+	+	++	-	-	-	++	++	++	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+		
		1: 3,200	0		+	+	+	++	++	-	-	++	++	++	++	-	-	+	++	++	++	-	+	+	+	++	++		
		1: 6,400	0		+	+	+	++	++	-	++	++	++	+++	+++	+	+	+	++	++	++	-	+	+	++	+++	+++		
		1: 12,800	0		+	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++		
		1: 25,600	0		++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++		
		1: 51,200	0		++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++		

【 8 】

第 4 表

PAS 溶液に浸漬した結核菌を PABA 含有固形培地に移植した場合の抗菌成績

実験列	結核菌を浸漬せしめた溶液の種類	各浸漬液に於ける PAS の濃度	固形培地の種類	固形培地への移植成績																							
				浸漬時間 培養週	1 時間					2 4 時間					4 8 時間					9 6 時間							
					3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9
I	PAS 溶液	1 : 400	0.01% PABA 加 岡・片倉培地	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	+	+++	+++
		1 : 800		+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+	+	+	+	+++	+++
		1 : 1,600		+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
		1 : 3,200		++	++	++	++	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
		1 : 6,400		++	++	++	++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
		1 : 12,800		+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
		1 : 25,600		+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
		1 : 51,200		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
II	PAS 溶液 (対照)	1 : 400	岡・片倉培地	+	+	+	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1 : 800		+	+	+	+	+	++	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+
		1 : 1,600		+	+	+	+	+	++	+	+	+	++	++	++	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	++
		1 : 3,200		+	+	+	++	++	+++	+	+	++	++	++	++	-	-	+	++	++	++	-	-	+	++	++	++
		1 : 6,400		+	+	+	++	+++	+++	+	+	++	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++	-	+	++	++	++	+++
		1 : 12,800		+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++
		1 : 25,600		++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
		1 : 51,200		+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

【 9 】

第 5 表
PAS 溶液に浸漬した結核菌を L-Methionine 含有固形培地に移植した場合の抗菌成績

実験 列	結核菌を 浸漬せし めた溶液 の種類	各 浸 漬 液 に 於 ける PAS の 濃 度	固形 培地 の種類	固 形 培 地 へ の 移 植 成 績																													
				浸漬時間 培養週	1 時 間						2 4 時 間						4 8 時 間						9 6 時 間										
					3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13					
I	PAS 溶液	1 : 400	0.02% L-Methionine 加 岡・片倉培地	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	+	++	++	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++
		1 : 800		+	+	+	+++	+++	+++	+	+	+	++	+++	+++	+	++	++	++	+++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++
		1 : 1,600		+	+	+	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	++	+++	
		1 : 3,200		+	+	+	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	++	+++	
		1 : 6,400		+	+	++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	++	+++	
		1 : 12,800		+	+	++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	
		1 : 25,600		+	++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	
		1 : 51,200		+	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	
II	PAS 溶液 (対 照)	1 : 400	岡・片倉培地	+	+	+	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		1 : 800		+	+	+	+	+	++	-	-	-	+	+	++	-	-	-	+	++	++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	
		1 : 1,600		+	+	+	+	++	++	+	+	+	++	++	++	-	+	+	+	++	++	-	+	+	+	++	++	-	+	+	++	++	
		1 : 3,200		+	+	+	++	++	+++	+	+	++	++	++	++	+	+	+	+	++	++	-	+	+	+	++	++	-	+	+	++	++	
		1 : 6,400		+	+	+	++	+++	+++	+	++	++	++	+++	+++	+	+	+	++	++	+++	-	+	+	++	++	+++	-	+	+	++	++	
		1 : 12,800		+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	++	+++	
		1 : 25,600		+	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	++	+++	+++	
		1 : 51,200		++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	

第 6 表

結核菌を48時間浸漬せしめた溶液の種類	結核菌を充分洗滌する	転 培	
		固形培地の種類	抗 菌 成 績 (5 週 間 培 養)
		岡・片倉培地	1 : 1,600
P A S - 水 溶 液	結核菌を充分洗滌する	PABA或はL-Methionineを加へた岡・片倉培地	[1 : 400] [*]
[PAS+PABA或はL-Methionine] 混液		岡・片倉培地	[1 : 400]

* [1:400]は結核菌をPAS 1:400液中に浸漬した場合でも、其の固形培地への移植実験で多数の菌集落が ϕ 生し、PASの抗菌的影響が全く認められない事を意味する。

第 7 a 表

結核菌を48時間浸漬せしめた溶液の種類	結核菌を充分洗滌する	転 培	
		固形培地の種類	抗 菌 成 績 (5 週 間 培 養)
		岡・片倉培地	1 : 25,600
I N A H - 水 溶 液	結核菌を充分洗滌する	PABA或はL-Methionineを加へた岡・片倉培地	1 : 25,600
[INAH+PABA或はL-Methionine] 混液		岡・片倉培地	1 : 25,600

第 7 b 表

結核菌を48時間浸漬せしめた溶液の種類	結核菌を充分洗滌する	転 培	
		固形培地の種類	抗 菌 成 績 (5 週 間 培 養)
		岡・片倉培地	1 : 1,600
O M - 水 溶 液	結核菌を充分洗滌する	PABA或はL-Methionineを加へた岡・片倉培地	1 : 1,600
[OM+PABA或はL-Methionine] 混液		岡・片倉培地	1 : 1,600

第 8 表
 INAH 溶液に浸漬した結核菌を PABA 含有固形培地に移植した場合の抗菌成績

実験 列	結核菌を 浸漬せし めた溶液 の種類	各浸漬液 に於ける INAHの濃度	固形 培地 の種類	固 形 培 地 へ の 移 植 成 績																								
				浸漬時間 培養週	1 時 間						2 4 時 間						4 8 時 間						9 6 時 間					
					3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13
I	INAH 溶液	1 : 400	0.01 %PABA 加 岡・片倉培地	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		1 : 800		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1 : 1,600		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 3,200		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 6,400		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 12,800		+	+	+	+	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 25,600		+	+	+	+	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 51,200		+	+	+	+	++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		1 : 102,400		+	+	+	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++	+	+	++	++	++	++	++	+	+	+	++	++	++
		1 : 204,800		+	+	++	++	++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++	+++
II	INAH 溶液 (対 照)	1 : 400	岡・片倉培地	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		1 : 800		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1 : 1,600		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 3,200		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 6,400		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 12,800		+	+	+	+	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 25,600		+	+	+	+	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1 : 51,200		+	+	+	+	++	++	+	+	+	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		1 : 102,400		+	+	+	++	++	++	+	+	+	++	++	+++	+	+	++	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++	+++
		1 : 204,800		+	+	++	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+	+	++	++	++	+++	+	+	+	++	++	+++	+++

【 12 】

第 9 表

OM 溶液に浸漬した結核菌を PABA 含有培地に移植した場合の抗菌成績

実験 列	結核菌を 浸漬せし めた溶液 の種類	各浸漬液 に於ける OM の濃度	固形 培地 の種類	固 形 培 地 へ の 移 植 成 績																								
				浸漬時間		1 時 間					2 4 時 間					4 8 時 間					9 6 時 間							
				培養週	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13	3	4	5	7	9	13
I	OM 溶液	1 : 400	0.01% PABA 加 岡・片倉培地	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		1 : 800		+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		1 : 1,600		+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-		
		1 : 3,200		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	
		1 : 6,400		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	
		1 : 12,800		+	+	+	++	++	++	+	+	++	++	++	++	-	+	+	++	++	++	-	+	+	+	+	+	
		1 : 25,600		+	+	++	++	+++	+++	+	++	++	++	++	++	+	++	++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	
		1 : 51,200		++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	
II	OM 溶液 (対 照)	1 : 400	岡・片倉培地	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
		1 : 800		+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		1 : 1,600		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-		
		1 : 3,200		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+		
		1 : 6,400		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+		
		1 : 12,800		+	+	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	-	+	++	++	++	+++	-	+	++	++	++	++	
		1 : 25,600		+	+	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++	++	++	++	
		1 : 51,200		++	++	++	++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+	++	++	++	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	