

ツベルクリン様物質を産生する 一変異菌株 B.O.K. に関する研究

第 4 篇

変異結核菌に関する文献的考察並びに全篇の結論

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下教授）

専攻生 粟津喜久夫

Kikuo Awazu

（受付 昭和29年3月1日）

KIKUO AWAZU : - STUDIES ON VARIANT STRAIN. B. O. K. PRODUCED
TUBERCULIN-LIKE SUBSTANCE. (Report IV)

Summary of all reports.

The Immuno-bacteriological Department of the Tuberculous Research
Institute in Kanazawa University. (Director: Prof. M. Kakishita, M. D.)

(Received for Publication: March, 1, 1954)

緒 言

私は前三篇に亘つて、B. O. K. の諸性状について結核菌及びその他細菌と対比実験を行つて来た。本篇に於ては更に変異結核菌について文

献的考察を加え、彼我照応して全篇の結論に及びたい。

変異結核菌に関する文献的考察

1882年 R. Koch により結核菌が発見せられて以来、染色上形態上培養上又は毒性上の変異菌に関する報告は少くない。特に結核の診断及治療上の見地よりその抗酸性を脱却せしめんとする実験が多々なされている。然らば斯る変異結核菌は如何なる条件の下に於て発現せしめ得たかを、先進諸家の報告によつてみるに、

- (1) 陳旧培地によるもの
- (2) 頻回移植によるもの
- (3) 栄養価低き培地によるもの
- (4) 臓器浸出液及び病的産生物を添加せし培養によるもの
- (5) 微生物滲出物添加培養によるもの

- (6) 化学物質添加培養によるもの
 - (7) 物理的操作によるもの
- 等に大別出来る。茲では本菌発生条件よりして(6)化学物質添加培養による場合について述べる事とする。

古く Kumberg³⁵⁾ はアンモニア及びエチルアルコールを培地に加えて gram 陰性運動性の非抗酸性顆粒状菌を得、Kedrowsky³⁷⁾ は之を追試確認した。Masur³⁶⁾ はメチルアルコールを培地に加えて gram 陽性菌を得たと報告している。Kuhn³⁸⁾ はアンモニアを添加して非抗酸性型を得、その抗酸性復帰は不可能であつたと述べている。Schnieder³⁹⁾ は Cardiazor 或いは

Covamin を, Surany⁴⁰⁾ は塩酸を加えて夫々非抗酸性菌を得ている。Dostal⁴¹⁾ は Saponin を用いて黄色々素産生非抗酸性菌を得, Schnüver⁴²⁾ も之を追試して鮮黄なる色素産生菌を得たが彼は之を迷入菌によるものならんと結論して居る。本邦に於ては矢部⁴³⁾ は無花果 Saponin 添加培地より TY₁, TY₂なる2種の非抗酸性株を得た。同株はグラム陽性桿菌で Much 顆粒に類するものを有し, 抗酸性復帰が可能で有馬⁴⁴⁾等により AO なる名称の下に細菌製剤として市販に供されている事は衆知の事実である。中川⁴⁵⁾等は胆汁酸塩類により非抗酸性菌を得, 該菌も時に黄色, 褐色又は煉瓦色の色素を産生すると述べている。又長谷川⁴⁶⁾は Lysolecithin, Digitalin, Corvallamarin を, 松枝⁴⁷⁾は Lecithin, 鴻上⁴⁸⁾は Squalin を用いて夫々非抗酸性菌を得ている。しかしこれら諸菌はその生物学的性状に於て B. O. K. と可成り懸隔があるようである。

総じてこれら非抗酸性菌は一般に色素産生傾向を有し体内に顆粒を蔵するもの多く且 Koch 菌に比して病原性は著しく弱い。その化薬剤に対する抵抗性, 糖分解能及びツベルクリン様物質産生能に関する記載は見当らない。唯 Rodealin で非抗酸性化する竹内¹⁹⁾氏菌については, 糖分解能は大体似て居るが「ツ」産生能を有しないという。

最近種々抗結核剤の登場により耐性獲得の問題と関係して之による結核菌の変異も盛んに論ぜられる様になつた。是等変異菌は特にその発育阻止濃度附近に於て認めるものが多いようである。九大の知念⁴⁹⁾は S. M. 10⁻⁵の濃度で抗レ酸性を脱却せる赤橙色変素産生変異菌を分離している。又青木及秋田は S. M. 及び PAS (結核菌発育阻止濃度) 加 Kirchner 培地に於て人型結核菌 H₂ 株より赤色及黄色々素産生非抗酸性菌3株を得たと報じて居る。更に又彼等は抗結

核剤 (TBI, PAS, S. M., OM) の結核菌発育阻止限界濃度の溶液及び変異菌培養濾液を Kirchner 培地に加えて恒常的に色素産生或いは非産生変異株を認めている。

又最近の研究によれば, 培地に安息香酸を加え, 結核菌をして之に適應を得せしむれば, 菌は変形を来して, Ziehl-Neelsen 法にて全く抗酸性を失い, 且菌苔は著明な橙色を呈し, その色調度は添加安息香酸量の増減に應ずるといふ。之と同様に Mayer⁵¹⁾ (1944) も人型結核菌をパラミノ安息香酸添加培地に増殖せしめると同様の色素を産生し, プロカイン存在の下においても同じ現象を認め, この色素は培地にスルファミンを加える事によつて阻害せられることを観察して居る。これらの報告は結核菌と PAS との関係に於て, 又耐性の問題から見ても興味深い事実である。

更に生体内に於いては, Tarshis and Frish⁵²⁾は SM 治療中或いは治療後の患者より 19% 以上に色素産生菌を得て居る。同様の事は又 Pinner⁵³⁾, Winkeland⁵⁴⁾等に依つても報告せられている。彼等は更にそれが常に病状の良好な時期に分離されると述べて色素産生と病原性との関係について示唆している。

尚その他, 1932年 F. R. Miller⁵⁵⁾は H₃₇ 株の二ヶ月培養より橙黄色の非抗酸性色素産生菌を分離している。同様に Tarshis⁵²⁾も又 Corper-Cohn と, Löwenstein 培地に於て人型結核菌 H₃₇RV 株が異常染色性と病原性を示す橙色変異株を分離した。この色素産生菌の腹腔内接種海猿は PPD 及変異菌の「ツ」に強く反応した。然し之は第三代目の動物通過で原株に復帰したという。

以上の文献的考察よりして, 結核菌の変異は複雑多岐にして, B. O. K. の如き変異の可能性も容認し得るものと推う。

結 論

本菌はその発育形式, 形態的類似性, 微弱抗

酸性の残存, 接種動物臓器の病理的所見, 「ツ」

アレルギー附与能及び「ツ」産生能等の知見より勘案して、結核菌の PAS による生活環境悪化に伴う退行性突然変異に由来せるものであると推定される。しかし猶本菌の発生が偶発的で、その後同一条件に於ても本菌類似のものの発生を見ない事及び復帰試験が今日まで不成功

である事並に迷入菌を否定し得る確証の無い事等の点より明確な説明を与える事は困難である。今後この点について更に検索を加えその正鵠を期する所存である。

撰筆するに臨み、終始御懇篤なる御指導並に御校閲の労を辱りせる恩師柿下教授に満腔の感謝を捧げる。

Summary

A non acid-fast and morphologically myc. tbc.-like strain, named B. O. K., was isolated incidentally at our institute in 1949 from a test-tube of 1.5 γ /ml PAS containing Kirchner's culture fluid inoculated with a virulent human type strain

of myc. thc. "Kawakami".

The biological properties of B. O. K. were compared with those of other several bacilli of myc.-group, and results obtained in a series of previous works were reported.

文 献

- | | | | |
|--|--|--|--|
| 1) 戸田：東京医事新誌, 3064, 昭12. | 2) | (上), 昭24. | 28) Ito and Koshimura : J. M. |
| 占部：実地医家と臨床, 18, 昭12. | 3) | J., 1 (5), 1948. | 29) 伊藤・越村：十全医学 |
| Johanson : Zbl. f. Bakt., Bd. 141, 1938. | 4) | 会雑誌, 51, 昭23. | 30) 紺田：金大結研年報, |
| 笹島：金大結研年報, 10 (上), 昭26. | 5) | 10 (下), 昭27. | 31) 紺田：同上. |
| 岡・片倉：東北医学雑誌, 12, 21, 昭14. | 6) | 柿下：東京医事新誌, 70 (I), 1953. | 32) |
| 柿下：治療, 28, 3, 昭21. | 7) Corper and Cohn : | 小市：金大結研年報, 10 (下), 昭27. | 33) |
| Am. J. Hyg., 18, 1933. | 8) Kirchner : | 柳沢謙：結核, 27 (6), 1952. | 34) |
| Zbl. f. Bakt., 124, 1932. | 9) Sauton : | 35) Kumberg : | 35) |
| Comp. rend. Soc. de Biol., 86, 1096, 1922. | 10) 林等：日本細菌学雑誌, 5 (6), 1950. | Zbl. f. Bakt., Reb., 48, 1911. | 36) Masur : Zbl. |
| 11) Walter : Am. Rev. Tuberc., 58, 1933. | 11) Walter : Am. Rev. Tuberc., 58, 1933. | f. Bakt., Orig., 112, 1929. | 37) Kedrowsky : |
| 12) 岡本等：金大結研年報, 12 (上), 昭29. | 12) 岡本等：金大結研年報, 12 (上), 昭29. | K. Hyg., Bakt., 37, 1901, 66, 1901. | 38) |
| 13) Hahn : Münch. Med. Wschr., 14, 1897. | 13) Hahn : Münch. Med. Wschr., 14, 1897. | Kuhn : Z. f. Imm-forsch., 74, 1938. | 39) |
| 14) Long : Am. Rev. Tuberc., 3, 1919. | 14) Long : Am. Rev. Tuberc., 3, 1919. | Schnieder : Z. f. Bakt., 58, 1930. | 40) Surang : |
| 15) 戸田：日本微生物誌, 20, 大15. | 15) 戸田：日本微生物誌, 20, 大15. | Monat. schr. ung. med., 5, 1931. | 41) Dostal : |
| 占部：日本微生物誌, 27, 昭28. | 16) 戸田・ | Frankfurt Zeitschr. f. Path., 19, 1916. | 42) |
| 「結核菌とBCG」南山堂, 昭22. | 17) 戸田・ | Schnurer : Zbl. f. Bakt., 89, 1923. | 43) 矢部 : |
| 18) 廣木：満洲医学雑誌, 23, 昭11. | 18) 廣木：満洲医学雑誌, 23, 昭11. | 結核, 2, 1927. | 44) 有馬等：結核, 1, 1927. |
| 19) 竹内：東京医 | 19) 竹内：東京医 | 45) 中泉：結核, 13, 1935. | 45) 中泉：結核, 13, 1935. |
| 事新誌, 66, 昭24. | 20) 永井：J. Antikiotics, | 46) 長谷川等：東京医事新誌, 2931, 昭10. | 46) 長谷川等：東京医事新誌, 2931, 昭10. |
| 20) 永井：J. Antikiotics, | 4 (8), 1951. | 47) 松枝：結核, | 47) 松枝：結核, |
| 4 (8), 1951. | 21) Abraham and Chain : Nature., | 18, 昭15. | 48) 鴻上：結核, 14, 1936. |
| 146 (837), 1940. | 22) Woodruff and F. W. | 49) 知念：結核, 25, 昭24. | 49) 知念：結核, 25, 昭24. |
| 22) Woodruff and F. W. | Foster : J. Bakt., 52, 1946. | 50) 秋田・青木：医療, 6 (下), 昭27. | 50) 秋田・青木：医療, 6 (下), 昭27. |
| Foster : J. Bakt., 52, 1946. | 23) 岡本・松田：金大結研年報, 2, 昭19. | 51) 赤堀等篇：酵素化学の進歩, II (共立出版社). | 51) 赤堀等篇：酵素化学の進歩, II (共立出版社). |
| 23) 岡本・松田：金大結研年報, 2, 昭19. | 24) 小林：金大結研年報, 10, 昭27. | 52) Tarshis and Frish : Northwest Med., 49, 1950. | 52) Tarshis and Frish : Northwest Med., 49, 1950. |
| 24) 小林：金大結研年報, 10, 昭27. | 25) Pirquet : Allergie, Berlin, 1910. | 53) Pinner : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 30, 1932. | 53) Pinner : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 30, 1932. |
| 25) Pirquet : Allergie, Berlin, 1910. | 26) R. Koch : D. m. Wschr. J.g., 16, 1890. | 54) Winkeland : Am. Rev. Tuberc., 57, 1948. | 54) Winkeland : Am. Rev. Tuberc., 57, 1948. |
| 26) R. Koch : D. m. Wschr. J.g., 16, 1890. | 27) 由利：金大結研年報, 8 | 55) Miller : Science, 74, 1931. | 55) Miller : Science, 74, 1931. |
| 27) 由利：金大結研年報, 8 | | | |