腸内細菌殊に赤痢菌に對する甘汞の抗菌作用

(赤痢の甘汞療法に就いての基礎實驗)

Antibacterial Action of Calomel to Intestinal Pathogenes,
Particularly to Schigella

日本醫科大學臨牀検査所

日本科醫大學衛生學教室

蓑 茂 上・宮 崎 繁

Minomo Takasi Miyazaki Sigeru

宮 本 晴 夫・橋 本 泰 男

Miyamoto Haruo Hasimoto Yasuo

まえがき

スルフォンアミド劑が創製された事に依つて、細菌性赤痢の化學療法に飛躍的な進歩を來した事は周知の事實であり、スルファチアゾール、スルファグイヤジン、メチールグイヤジン、メチールオキシグイヤジン等が特に卓效を著わす様に言はれている。⁽¹⁾併し實際にスルフォンアミド劑を使用してみると、色々な缺點のある事に氣が付くのである。

例えば第一に困ることはスルフォンアミド劑に依る副作用であり、次ぎには四時間おきに大量の藥劑を反覆内服させるといふ繁雜さである。この事は小兒殊に疫痢の様に嘔吐のある場合には最も厄介な事である。第三にはスルフォンアミド劑が可なり高價であり又耐性菌が出現し易いことである。

そこで當然これ等の藥劑に代るべきものの出現が望まれる譯である。さて甘汞は古來下劑として可なり廣く用ひられて來たのであるが、現今では餘り使用されていないようである。⁽²⁾過般龜卦川⁽³⁾は甘汞に依る赤痢及び疫痢の傾挫療法なるものを日本醫事新報誌上に於て提唱した。即ち同氏の方法というのは大人 1.5—3.0 g, 2—3 歳の小兒 0.2—0.5g, 4—5 歳 0.5—1.0g の甘汞を唯一回頓服せしめ、それに依つて腸管の殺菌解毒の目的を達成し、同時に病勢を傾挫せしめるといふのである。一方赤痢の甘汞療法なるものも、以前は可なり行はれて居た様に聞いている。併し龜卦川の様に一舉に大量の甘汞が赤痢療法として使用された文献はないように思う。そこで私達は赤痢の甘汞療法の

基礎實驗として次の事を行つた。

實驗成績

(1) 普通寒天平板培地を以ての發育阻止實驗

普通寒天培地 (pH=7.2) 20cc に夫々所定の濃度の藥劑が含まれる様に調製し、これをペトリーシャーレに流して凝固せしめる。次に培地面を 6 區劃に區分し、これに 2mg/1cc の各菌浮游液 (供試菌種 6 種) を一白金耳宛塗抹し、翌日迄孵卵器に置いて結果を判定した。その成績は第 1 表の通りである。即ち甘汞の $1:5 \times 10^3$ で發育の完全に阻止されるものは供試菌中大腸菌、大原菌、ゲルトネル菌で $1:10^4$ では志賀菌、駒込 B III, チフス菌である。なお發育抑制は大腸菌、大原菌、ゲルトネル菌は $1:10^4$ 、志賀菌、チフス菌は $1:2 \times 10^4$ であつた。即ち各腸内細菌は普通寒天平板培地に於て甘汞の $1:5 \times 10^3$ に於て完全にその發育が阻止されることを知つた。一方代表的なしかも強力な消毒藥であり、又甘汞と同様に水銀誘導體である昇汞との比較實驗を試みた。

即ち昇汞の $1:2 \times 10^4$ に於ては大腸菌、大原菌、ゲルトネル菌、 $1:5 \times 10^4$ に於ては志賀菌、駒込 B III, チフス菌が夫々完全に發育阻止された。なお $1:5 \times 10^4$ に於ては大原菌、ゲルトネル菌が發育を抑制された。これを要するに昇汞の $1:2 \times 10^4$ は各腸内細菌の發育を完全に阻止し、甘汞の發育阻止力は昇汞の $1/4$ の強さであることが判つた。一方赤痢の代表的な化學療法劑であるスルファチアゾールを以て同じ様な實驗をやつてみると、これは完全阻止濃度が

1:10²或はそれ以下であることが判つた。即ち 1:10² で阻止されるものは志賀菌、駒込BⅢ、チフス菌であり、大腸菌、大原菌、ゲルトネル菌はこれ以下である。しかし發育抑制作用は可

なり強く大原菌は1:5×10³、大腸菌、駒込BⅢ、チフス菌、ゲルトネル菌は1:10⁴、志賀菌は1:2×10⁴であつた。

第 1 表(1)

使用藥劑	試験管 番號 稀釋 倍數 菌種	1	2	3	4	5	6	7	8
		1:10 ³	1:2×10 ³	1:5×10 ³	1:10 ⁴	1:2×10 ⁴	1:5×10 ⁴	1:10 ⁵	對 照
甘汞 (鹽化第一水銀)	大 腸 菌	—	—	—	+	冊	冊	冊	冊
	志 賀 菌 (花房)	—	—	—	—	+	冊	冊	冊
	駒 込 B Ⅲ	—	—	—	—	冊	冊	冊	冊
	大 原 菌	—	—	—	+	冊	冊	冊	冊
	チフス菌 (S57)	—	—	—	—	冊	冊	冊	冊
	ゲルトネル菌	—	—	—	+	冊	冊	冊	冊
昇汞 (鹽化第二水銀)	大 腸 菌	—	—	—	—	—	冊	冊	冊
	志 賀 菌 (花房)	—	—	—	—	—	—	冊	冊
	駒 込 B Ⅲ	—	—	—	—	—	—	冊	冊
	大 原 菌	—	—	—	—	—	冊	冊	冊
	チフス菌 (S57)	—	—	—	—	—	—	冊	冊
	ゲルトネル菌	—	—	—	—	—	冊	冊	冊

カルバミジンに就いての實驗の結果は1:10²に於て大腸菌、1:2×10²に於て志賀菌、駒込BⅢ、大原菌、チフス菌、ゲルトネル菌が夫々完全に阻止された。

(2) 普通ブイオンを以ての發育阻止實驗

普通ブイオン (PH=7.0) 3cc 宛を夫々小試験管に分注し、これに夫々所定の濃度の藥劑が含有される様に稀釋し 2mg/1cc の各菌液 1 滴宛をこれに添加し、1 日培養せる結果は第 2 表の通りである。甘汞はブイオンに溶解されないで管底に沈澱するため良く振盪しながら懸濁液として稀釋した。使用菌株は(1)の實驗の 6 菌種の他にコレラ菌を加え 7 菌種を用いた。結果は甘汞の 1:2×10⁴に於て大腸菌、ゲルトネル菌、1:5×10⁴では志賀菌、駒込BⅢ、大原菌、チフス菌、コレラ菌の 5 種が夫々完全に發育が阻止された。次に發育阻止された各試験管より

1 白金耳を採り、これを後培養してみると 1:5×10⁴ のチフス菌のみが發育し、他は總て殺菌されていることが判つた。これに依つて發育阻止と殺菌作用とが大體平行していると言える。即ちブイオン培養に於て甘汞は 1:2×10⁴ で腸内細菌 7 種の發育を完全に阻止する。次に昇汞に就いても同様な實驗を試みた。昇汞の 1:10⁵に於ては大腸菌、ゲルトネル菌、コレラ菌。又 1:2×10⁵に於ては志賀菌、駒込BⅢ、大原菌、チフス菌の 4 種が夫々完全に發育が阻止された。この方の後培養の結果は 1:10⁵のゲルトネル菌、1:2×10⁵のチフス菌に於て菌の發育が觀られ他は總べて殺菌されて居る事が判つた。

(3) 甘汞の殺菌作用に就ての實驗

甘汞の殺菌作用を知るために第 3 表の如く、1:10³より 1:5×10⁴に至る各段階に生理的食鹽水を以て甘汞を稀釋し、(甘汞は食鹽水にも

第 1 表 (2)

使用薬劑	試験管 番號 稀釋 倍數		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	〔註〕
	菌種	菌種	1:10 ²	1:2×10 ²	1:5×10 ²	1:10 ³	1:2×10 ³	1:5×10 ³	1:10 ⁴	1:2×10 ⁴	1:5×10 ⁴	對照	
アズノール チ (サルゾール)	大腸菌		+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	〔註〕 厚い菌苔を形成するもの 塗抹面の菌苔が菲薄なもの 塗抹面の一部に菲薄な菌苔を形成するもの 数個の集落を形成するもの 集落の全く發生しないもの
	志賀菌 (花房)		—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
	駒込 B Ⅲ		—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
	大原菌		+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
	チフス菌 (S57)		—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
	ゲルトネル菌		+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
カルバ ミ ジン	大腸菌		—	+	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
	志賀菌 (花房)		—	—	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
	駒込 B Ⅲ		—	—	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
	大原菌		—	—	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
	チフス菌 (S57)		—	—	卅	卅	卅	卅	卅			卅	
	ゲルトネル菌		—	—	卅	卅	卅	卅	卅			卅	

第 2 表

使用薬劑	試験管 番號 稀釋 倍數		1	2	3	4	5	6	7
	菌種	菌種	1:10 ⁴	1:2×10 ⁴	1:5×10 ⁴	1:10 ⁵	1:2×10 ⁵	1:5×10 ⁵	對照
甘 汞	大腸菌		—	—	+	+	+	+	+
	志賀菌		—	—	—	+	+	+	+
	駒込 B Ⅲ		—	—	—	+	+	+	+
	大原菌		—	—	—	+	+	+	+
	チフス菌 (S57)		—	—	—	+	+	+	+
	ゲルトネル菌		—	—	+	+	+	+	+
	コレラ菌 (柳原)		—	—	—	+	+	+	+
昇 汞	大腸菌		—	—	—	—	+	+	+
	志賀菌		—	—	—	—	—	+	+
	駒込 B Ⅲ		—	—	—	—	—	+	+
	大原菌		—	—	—	—	—	+	+
	チフス菌 (S57)		—	—	—	—	—	+	+
	ゲルトネル菌		—	—	—	—	+	+	+
	コレラ菌 (柳原)		—	—	—	—	+	+	+

第 3 表

作用時間	試験管		1	2	3	4	5	6	7
	菌種	稀釋倍數							
			1:10 ³	1:2×10 ³	1:5×10 ³	1:10 ⁴	1:2×10 ⁴	1:5×10 ⁴	對 照
三 分	大腸菌		—	—	—	—	+	+	+
	駒込 B III		—	—	—	—	+	+	+
	チフス菌		—	—	—	—	+	+	+
	コレラ菌		—	—	—	—	—	—	+
一 時 間	大腸菌		—	—	—	—	—	+	+
	駒込 B III		—	—	—	—	—	+	+
	チフス菌		—	—	—	—	—	—	+
	コレラ菌		—	—	—	—	—	—	+
二 時 間	大腸菌		—	—	—	—	—	—	+
	駒込 B III		—	—	—	—	—	—	+
	チフス菌		—	—	—	—	—	—	+
	コレラ菌		—	—	—	—	—	—	+

〔註〕 チフス菌 (S57), コレラ菌 (柳原)

不溶性であるから懸濁液として用いた) 對照は食鹽水だけとし各管の内容を 2 cc とした。これに生理的食鹽水 1mg/1cc の大腸菌, 赤痢菌 (駒込 B III), チフス菌, コレラ菌の菌液 1 滴宛を各管に夫々添加する。次いで孵卵器に入れ 30 分, 1 時間, 2 時間後に各管より夫々 1 白金耳を普通ブイヨンに移植培養し, これを 48 時間孵卵器に置いて結果を判定した。その結果は 3 表の通りであつて, 30 分では大腸菌, 駒込 B III, チフス菌は 1:10⁴, コレラ菌は 1:5×10⁴ に於て殺菌され, 1 時間で大腸菌, 駒込 B III は 1:2×10⁴ チフス菌, コレラ菌は 1:5×10⁴ で殺菌され, 2 時間作用のものは各菌とも 1:5×10⁴ で殺菌されている。即ち甘汞の殺菌作用は相當に強いと言える。

(4) マウスの大腸菌群に及ぼす甘汞の影響

スルファグアニジンは比較的水溶性が大であるにも拘らず腸管より血液内に吸収されにくいという点より Marshall 等はこれを腸管傳染病殊に赤痢の治療に推奨した。そしてスルファグ

アニジンを含む食物を健康マウスに與へ, その糞便中に於ける乳糖分解菌数の減少を擧げている。私たちもこの Marshall の方法⁽⁴⁾に倣つて甘汞につき同様の實驗を試みた。

豫め一定の食餌を以て飼ひ馴した健康マウスの糞便 0.05g を秤量し, これにブイヨン 5 cc を加へてよく磨碎, 均等な浮游液をつくる。これを原液として生理的食鹽水で 10 倍稀釋法によつて所要稀釋液を作り Most Probable Number 法 (M. P. N) によつて投藥前の大腸菌群の菌数を計算した。次ぎに 0.5 及 1.0 mg の甘汞を徑口的に Magensonde を以て 1 日 1 回宛 3 日間連續投與し, 最終投與 3 時間後に, 再び同一マウスの糞便中の菌数を M. P. N 法により計算し, 投與前のそれと比較した。成績は第 4 表に示す通り 1.0 mg の時も 0.5 mg の時も投與前に比較し可なりの減少を示した。各群のマウスの数は 2 頭宛であり斷定的な事は言えないけれども 0.5 mg の場合よりも 1 mg 投與の方が良い成績を示したものと思ふ。

(5) 甘汞内服者糞便の發育阻止實驗

驗

私たちは甘汞内服者糞便の抗菌作用を知るため鳥居等⁽⁵⁾に依つて提案されたペニシリンの力價定量法(重層法)に倣つて次の實驗を行つた。健康なる成人男子(體重 62.8 kg)に 1g の甘汞を内服させ、その下痢便を便器に集めこれを良く混和した後ガーゼで濾過し、30分煮沸滅菌する。一方ラッセル培地(1.5%寒天)を溶解し、これを 45°C に保ち、この 20 cc にチフス菌 4 mg が含まれる様に調製したものを村田氏試験管に一定量づつ分注する。更に甘汞を 1:10³, 1:2×10³, 1:5×10³…… 1:10⁵ に蒸留水を以て稀釋して置きこれを前記の試験管に各 2 本宛重層する。一方糞便濾液も同様に重層しこれ等を一夜冷蔵庫に静置した後更に 1 日孵卵器に置き、チフス菌の發育阻止帯の幅を測定する。以上の方法に依つて甘汞を内服せる成人下痢便を調べてみると明らかに發育阻止作用がみられ甘汞の 1:10⁴ 稀釋液と大體同じ程度であつた。

あ と が き

赤痢に對して甘汞療法が果して有效であるかを否かを判定するために私たちは先ずこれの基礎實驗を行つた。即ち今回の實驗に據れば、甘汞は試験管内に於ても生體內に於ても各腸内細菌に對して可なり強力な殺菌作用及び發育阻止作用を表はす事を確證し得たのである。

以上の様に甘汞が強力な抗菌作用を呈するのは、重金屬であるところの水銀がイオン状態で示すオリゴディナミー作用であると考へる⁽⁶⁾。甘汞は内服後アルカリ性の腸液に遇ひ、可溶性の水銀鹽に變化すると言はれているが、この様な状態で生體內に於てもオリゴディナミー作用を現わし、腸管内での殺菌作用を示すのであらう。一方代表的な赤痢の化學療法劑であるスルファチアゾールは甘汞よりも發育阻止作用が弱く福見の實驗⁽⁷⁾によると駒込 B ■ に對し 1:8×10³である。更に傳研第 8 研究部及び豫研第 2 細菌部の報告⁽⁸⁾では赤痢菌を證明した 19 例の

第 4 表

使 用 マ ウ ス	1	2	3	4
1日投薬量(mg)	1.0	1.0	0.5	0.5
投薬前の菌数	7×10 ⁹	9×10 ¹²	125×10 ⁹	1×10 ⁵
投薬後の菌数	4×10 ⁷	<1×10 ⁶	125×10 ⁷	15×10 ³

〔註〕 菌数は糞便 0.05g 中の数とす

患者をスルファチアゾール又はフタリールスルファチアゾールで治療を行つた處が、9 例は 4～23 日間も菌の検出が出来たと言ふことである。以上私達の實驗成績より細菌性赤痢に對する甘汞療法は十分な根據があるから、これを臨牀上に應用するならば龜卦川の言う様に治療だけでなく防疫上の見地からもまことに好都合であらうと思はれる。なお甘汞の使用に當つて次の様な諸注意を守るならば一般に恐れられて居る程甘汞の中毒を惹き起すことはない様である。即ち甘汞は日光に接觸すれば除々に水銀を析出して昇汞に變じ灰色を呈するようになり、又糖等の様な有機質に接觸し、殊に水分の存在する時は漸次上記の分解を受けるからこれ等の配伍品を用ひない方が宜しい。又鹽化物、ヨード化物、炭酸、アルカリ、アンチピリン等と同時に使用すると甘汞を可溶性とし、或は有毒なる化合物を生成すると言はれているから注意を要する。終りに八田貞義教授の御指導御校閲を衷心より感謝する。

文 献

- (1) 學研特別委員會傳染性腸炎患科化學療法研究班：日本醫事新報，1208，59 (昭22)，1245, 135 (昭23) 傳研附屬醫院第 4 研究部：日本醫事新報，1213，139 (昭22)，傳研第 8 研究部，豫研第 2 細菌部：日本醫事新報，1264，791 (昭23)，福見秀雄：日本醫事新報 1226，390 (昭22)，1227，416 (昭22)。(2) 朝比奈泰彦他 3 名：第 5 改正日本藥局法註解 (1936) 南江堂發行 (3) 龜卦川英吉：日本醫事新報，1322, 1728 (昭24) 1323, 1789 (昭24) 1304, 774 (24)。(4) Marshall 等：Ball. Johns. Hopkins Hosp., 67, 163 (1940) (5) 鳥居敏雄他 2 名：ペニシリン，1, 281 (昭23) 川上保雄：ペニシリン，1, 445 (昭23) (6) 阿部敏雄：日本醫科大學雜誌，12，555 (昭6)，本多修三郎他 2 名：十全會雜誌，48, 1064 (昭18) (7) 福見秀雄：日本醫事新報，1228，441 (昭22) (8) 傳研第 8 研究部，豫研第 2 細菌部：日本醫事新報，1264, 791 (昭23)