U.D.C. 615.798/.779-092.254 : 576.852.211.095.18 : 546.4/.6-86

205. 上野高正：抗結核剤の試験管内作用に対する金属イオンの影響と錯塩形成との関連(第1報)
抗結核剤に対する金属イオンの影響Takamasa Ueno: Influence of Metal Ions on the *in vitro* Activity of Antituberculosis Agents and its Relation to Metal Complex Formation.

I. The Influence of Metal Ions on the Activity of Antituberculosis Agents.

(Research Institute for Tuberculosis, Japan Antituberculosis Association*)

The growth inhibiting concentration of *p*-aminosalicylic acid (PAS), isonicotinic acid hydrazide (INAH), thioacetazone (TB-1), streptomycin (SM), and dihydrostreptomycin (DHSM) in a Kirchner medium containing 10% horse serum against human-type tubercle bacilli H37Rv strain and its resistant strains to INAH, TB-1, SM, and DHSM, and PAS, is sometimes affected by the addition of excess of Ca, Cu, Ni, Fe(III), Al, Hg, Mg, Zn, Mn, Cd, and Co(II). The effect is either synergism or antagonism. The difference between synergism, antagonism, and no-effect occurs by the difference in the combination of antitubercular agents, the kind of metal used, and sensitivity or resistance of the bacillus used. The combination effective to sensitive strains may not affect resistant strains or simply remain effective. Sometimes, the combination may affect only the resistant strains. Detailed examination of the synergism-antagonism caused by different concentrations of the metal indicated that higher the concentration of the metal, the stronger was synergism while antagonism was found within a narrow concentration range of a combination of SM or DHSM and aluminum. The molar ratio of the antitubercular agent and metal combination which showed synergism was 5~0.005 : 1 in sensitive strains and 518~5 : 1 in resistant strains. In a combination of SM and mercury, this ratio was 0.5~0.15 : 1 in sensitive strains and 518~168 : 1 in resistant strains. The minimum effective concentration of mercury in such cases was $3.4 \times 10^{-6} M$ and $1.1 \times 10^{-6} M$. The present experimental results would not support the hypothesis that the direct action of a metal on bacillus or a metal complex salt is effective.

(Received December 23, 1955)

近来金属錯塩形成と抗菌作用の關係が注目されてきた。Albert 等¹⁾はモノオキシキノリンの中で非イオン化性錯塩を形成する oxine だけが抗菌力があることを示し、その機作は酵素系中の必須金属を“mask”し或いは金属を奪うためであるとした。Rubbo 等²⁾は oxine の *Staph. aureus* に対する抗菌力は、Co(II) によつて拮抗され、培地中から oxine と錯塩を形成する金属を除くと消滅し、Fe(III)、Fe(II)、Cd 或いは Cu によつて復活することから、抗菌力は菌の必須成分に対する金属錯塩の“destructive oxidation”によるものであり、Co(II)の拮抗はこの作用に対して弱い部分を保護することによると説明した。Albert 等³⁾は *Staph. aureus* に対する oxine の殺菌作用を追究し、Fe(II) 錯塩中 oxine: Fe²⁺=1:1 のものが有効で、2:1 のものは無効であると論じた。氏家^{4,5)}は *E. coli* について過剰金属存在下の合成培地内抗菌力は、テトラサイクリン系物質は Fe(III)、Fe(II)、ペニシリンは Zn、エリスロマイシンは Fe(III)、コリマイシンは Fe(III)、Fe(II) により低下し、コリマイシンは Mg, Mn で増加するが、これらの影響は EDTA の添加によつて消滅すると報告した。結核菌については、Liebermeister⁶⁾は thiourea, thiouracil, thiosemicarbazone の誘導体について抗結核力と Cu 錯塩形成の関連を論じたが、Bönick 等⁷⁾は PAS 及びその誘導体について両者に関連性はないと述べた。Erlenmeyer, Sorkin,

* Kiyose-cho, Kitatama-gun, Tokyo.

1) A. Albert, S. D. Rubbo, R. Goldacre, B. Balfour: Brit. J. Exptl. Pathol. **28**, 69(1947).2) S. D. Rubbo, A. Albert, M. I. Gibson: Ibid. **31**, 425(1950).3) A. Albert, M. I. Gibson, S. D. Rubbo: Brit J. Exptl. Pathol. **34**, 119(1953).4) 氏家冬深: 日本細菌学雑誌 **10**, 771(1955). 5) 氏家冬深: Ibid. **10**, 823(1955).6) K. Liebermeister: Z. Naturforsch. **5**, 79(1950).7) R. Bönick, W. Reif: Beitr. Klin. Tuberk. **107**, 378(1952).

Roth 等は抗結核力に対する Cu の影響を oxine 及びその誘導体⁸⁻¹¹⁾, PAS¹²⁾, INAH^{13,14)} について検討し, 抗菌力の増加を認めた. 著者は現在最も広く用いられる抗結核剤であるパラアミノサリチル酸 (PAS), イソニアジド (INAH), チオアセタゾン (TB-1), ストレプトマイシン (SM), ジヒドロストレプトマイシン (DHSM) について, その試験管内抗結核作用に対する金属の影響と錯塩形成の有無とを検討し作用機作に考察を加えた.

実験方法 人形結核菌に対する試験管内発育阻止濃度測定法.

1) 使用培地: 10% 馬血清含有 Kirchner 培地を用いた. 培地 pH は 6.5 であった. 但し TB-1 を加へた培地は TBI の溶解に 0.5 N KOH を用いたため, pH は 7.2 であった.

2) 抗結核剤及び金属添加法: PAS はそのナトリウム塩を, SM 及び DHSM は硫酸塩を用い, これらの抗結核剤及び INAH や TB-1 はいずれも局方品を用いた. 金属は硝酸塩の特級品を用いた. 抗結核剤と金属はいずれも水溶液とし目的とする培地内濃度の 50 倍に濃度を調製し, その 0.1 cc を培地 5 cc に加えた. なお TBI のみは溶解度の関係上 0.5 N KOH を用い溶解したが, 0.5 N KOH の使用は阻止濃度測定に支障がない¹⁵⁾. 測定に用いた抗結核剤希釈系列は 100, 33, 10, 3.3, 1.0... γ /cc 即ち約 $\sqrt{10}$ 倍希釈であつて, これらの濃度を mol 濃度で示した. 金属濃度は抗結核剤 mol 濃度の 2 倍の系列を用い, 適宜組合わせて培地内の抗結核剤と金属の mol 比を調整した.

3) 接種菌液の調製: 1%小川培地に 2~3 週培養した菌を湿菌のまま秤量し, 水晶玉と共に硝子フラスコ中ですつて滅菌蒸留水に 5~1 mg/cc に浮遊させ, その 0.1 cc を培地 5 cc に接種した.

4) 判定: パラフィンで培地を封ろうし, よく振盪後 37° に培養し, 3 週後の完全発育阻止濃度を観察した.

5) 使用菌株: 人型結核菌 H 37 Rv, 及びそれを 37° で Kirchner 培地中で INAH, TB-1 及び DHSM に接触させて後分離培養して得た INAH, TB-1, SM, DHSM 耐性株を用い, PAS 耐性株としては喀痰より分離したものをを用いた. これらの諸菌株に対する抗結核剤の阻止力は Table I の通りである.

Table I. Activity of the Agents on the Strains Used

Agent	Sensitive strain			Resistant strain		
	Minimum concentration inhibiting growth (M)	Maximum concentration permitting growth (M)	State of the growth at the maximum concentration	Minimum concentration inhibiting growth (M)	Maximum concentration permitting growth (M)	State of the growth at the maximum concentration
PAS	4.7×10^{-6}	1.6×10^{-6}	+	1.6×10^{-4}	4.7×10^{-5}	+
INAH	2.4×10^{-5}	7.3×10^{-6}	+	7.3×10^{-5}	2.4×10^{-5}	+
TB-1	1.4×10^{-4}	4.2×10^{-5}	+	$> 4.2 \times 10^{-4}$	4.2×10^{-4}	+
SM	5.7×10^{-6}	1.7×10^{-6}	+	1.7×10^{-3}	5.7×10^{-4}	+
DHSM	1.7×10^{-5}	5.7×10^{-6}	+	5.7×10^{-3}	1.7×10^{-3}	+
0			+			+

Media: Kirchner's liquid medium containing 10% horse serum.

Strain: Human-type tubercle bacilli H37Rv and its mutant resistant to INAH, TB-1, SM or DHSM and PAS-resistant strain isolated from sputum.

Observation: 3 weeks.

Symbols: — observed no growth, + observed growth in the bottom of the medium, ++ observed growth on the surface of the medium, +++ half of the medium surface was covered with bacillary membrane, ++++ the medium surface covered with bacillary membrane, +++++ full growth.

8) E. Sorkin, W. Roth, H. Erlenmeyer: *Experientia* **7**, 64(1951).

9) E. Sorkin, W. Roth: *Helv. Chim. Acta* **34**, 427(1951).

10) E. Sorkin, W. Roth, H. Erlenmeyer: *Ibid.* **35**, 1736(1952).

11) H. Erlenmeyer: *Ibid.* **36**, 941(1953).

12) W. Roth, F. Zuber, E. Sorkin, H. Erlenmeyer: *Ibid.* **34**, 430(1951).

13) W. Roth, H. Erlenmeyer: *Ibid.* **37**, 95(1954).

14) W. Roth, B. Prijs, H. Erlenmeyer: *Ibid.* **38**, 96(1955).

15) 上野: 本誌 **73**, 407(1953).

実験成績 I. 抗結核剤の 20 及び 2 倍濃度の金属の添加が抗結核力に及ぼす影響 感性及耐性のび人型結核菌に対する 10%馬血清含有 Kirchner 培地における PAS, INAH, TB-1, SM 及び DHSM の完全発育阻止濃度は Table I の通りであるが、この阻止濃度は Ca, Cu, Ni, Fe(III), Al, Hg, Mg, Zn, Mn, Cd 及び Co(II) を抗結核剤 mol 濃度の 20 または 2 倍濃度に加えると、抗結核剤と金属の組合わせの種類によつて増大または減少し或いは無影響に止まる。Table II の通り、影響を認めた多くの組合わせについては阻止濃度が約 $1/\sqrt{10} \sim 1/10$ に減少即ち協力を、一部の組合せについては阻止濃度が約 $\sqrt{10}$ 倍に増大即ち拮抗を認めた。培地製造に用いた蒸留水には $10^{-5} M$ 程度以下ではあるが重金属を含み、久保等¹⁶⁾によれば Fe 及び Cu は約 $10^{-5} M$, Al, Mn 及び Zn は約 $10^{-6} \sim 10^{-7} M$, Ca, Cd 及び Mg は約 $10^{-7} M$ 含有することはありうるし、培地には 10%に馬血清を加えるから Ca, Mg, Fe その他種々の金属も混入すると思われる。即ち培地中に大略 Mg は $10^{-3} M$, Ca は $10^{-4} M$, Fe と Cu は $10^{-5} M$ 存在し、少量ながら他の多くの金属が含有されていると思われる。Table I に示す様に、用いた抗結核剤の阻止濃度は感性菌では $10^{-4} \sim 10^{-6} M$, 耐性菌では $10^{-3} \sim 10^{-5} M$ であるから、Mg, Ca, Fe 及び Cu 等は感性菌における阻止濃度とほぼ同程度に培地中に含有され、従つて殊に感性菌については、これら金属の影響は既に相当程度対照発育中に織込まれているので金属の影響が認め難い場合もあると思われるが、これら金属の錯塩の安定度も関係がある。然しいずれの場合も過剰の金属の影響を示すものと思われる。感性菌について明瞭な金属添加の影響を認めた 26 組合せ中、7 組合せは 20 倍量の金属を加えた方のみ或いはその方により強い影響を、6 組合せは 2 倍量金属添加の方のみ或いはその方により強い影響を、13 組合せは両方共ほぼ同程度の影響を認めたが、これらの中 INAH と Ni, Zn 及び Mn, SM と Al 及び Mg, DHSM と Al の組合せは拮抗を認め、他の組合せの影響はいずれも協力であつた。Ni と Mn は PAS や TB-1 とは協力し、INAH とは拮抗し、SM や DHSM とは無関係であり、また Al は PAS 及び TB-1 と協力し、SM 及び DHSM と拮抗を示しているように、協力、拮抗、無影響の別は全く組合せの種類によつてゐる。耐性菌については、感性菌について金属添加の影響が認められた 26 組合せ中 16 組合せは影響が認められず、8 組合せは同様な影響が認められた。また感性菌では金属添加の影響を全く或いは殆んど認めなかつた 13 組合せについては耐性菌にのみ影響が認められ、その中で INAH と Ca, Fe(III) 及び Mg の各組合せは拮抗であつた。Mg, Ca, Fe(III) 及び Cu は前述の通り対照培地中にかなり含まれているため影響が認め難い場合もあることが考えられるが、耐性菌については抗結核剤の阻止濃度が高くなるため対照培地中のこれら金属の濃度との比に差がついて、金属添加の影響が感性菌についてよりも明瞭となることのあることも考えられる。しかし PAS-Fe(III) や TB-1-Fe(III), SM-Mg, INAH-Cu, TB-1-Cu の各組合せではかえつて耐性菌では影響が認

Table II. Effect of Metals on the Inhibition by Antituberculosis Agents

Agent Strain	PAS			INAH			TB-1			SM			DHSM		
	Sensitive		Resistant	Sensitive		Resistant	Sensitive		Resistant	Sensitive		Resistant	Sensitive		Resistant
	20	2	2	20	2	2	20	2	2	20	2	2	20	2	2
Metal	Ca	±	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0
	Cu	+	+	+	+	+	0	+	0	±	0	+	0	0	+
	Ni	+	0	0	-	0	+	+	0	0	0	0	0	0	+
	Fe(III)	+	0	0	0	0	+	+	0	±	0	±	0	0	±
	Al	0	+	0	±	0	+	+	+	-	-	+	0	-	±
	Hg	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0
	Mg	0	0	+	0	0	-	0	0	-	-	0	0	0	±
	Zn	0	0	0	-	-	-	+	0	0	0	±	0	0	±
	Mn	0	+	0	-	-	0	+	0	0	0	±	0	0	0
	Cd	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+
Co(II)	0	0	0	+	+	-	+	+	+	0	0	+	0	0	+

0 no effect

± weak synergism

+ ca. three-fold synergism

++ ten fold synergism

- ca. three-fold antagonism

16) 久保, 金久保: 薬剤部長年報 (日本薬剤師協会雑誌薬剤学特集号) 15, 2, 19(1955).

められなくなっているの、上述の原因によつて耐性菌についてのみ影響が認められるようになった組合せは少いものと思われる。また INAH について、殊に耐性菌の場合に殆んどの組合せが拮抗的であることには特別の原因があるのかもしれない。SM-AI は感性菌について拮抗を、耐性菌について協力を認め、INAH-Co(II) は感性菌について協力を耐性について拮抗を認めたことは興味深い。

II. 協力と拮抗の細部検討 感性菌について PAS と Cu 及び Hg, TB-1 と Cu, Al, Hg 及び Cd, SM と Al, Hg 及び Cd, DHSM と Al 及び Hg の組合せを、耐性菌について SM 及び DHSM と Hg, Cu 及び Cd の組合せを、添加金属の濃度を変化させて影響の増減を検討し Table III~VII の結果を得た。Cd 及び Hg は単独阻止力の強い金属であるが、感性菌について TB-1 や SM と Cd との組合せ、耐性菌について DHSM-Hg でいずれも殆んど無影響であつて、併存する金属または抗結核剤のいずれかが各単独阻止濃度に達すると発育阻止が認められる。併用により影響の認められる他の組合せでは、いずれも或る濃度範囲内で併用する抗結核剤と金属の各単独阻止濃度以下で発育阻止が認められ、併用する金属濃度の高い程協力の程度が高い。Table II で併用金属濃度の低い方のみ或いはその方により強い影響が認められた 6 組合せは、その中の TB-1 と

Table III. Effect of Metals on the Inhibition by PAS (Sensitive strain)

Metal		Cu						Hg				No metal	
Concentration of metal (<i>M</i>)		3.2×10^{-4}	9.4×10^{-5}	3.2×10^{-5}	9.4×10^{-6}	3.2×10^{-6}	9.4×10^{-7}	3.2×10^{-5}	9.4×10^{-6}	3.2×10^{-6}	9.4×10^{-7}	3.2×10^{-7}	0
Concentration of PAS (<i>M</i>)	4.7×10^{-6}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1.6×10^{-6}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
	4.7×10^{-7}	—	—	—	≡	≡	≡	≡	+	+	+	≡	≡
No PAS	0	—	≡	≡	≡	≡	≡	—	≡	≡	≡	≡	≡

Symbols: same as Table I.

Table IV. Effect of Metals on the Inhibition by TB-1 (Sensitive strain)

Metal		Cu			Al			Hg			Cd		No metal
Concentration of metal (M)		2.8×10^{-4}	8.4×10^{-5}	2.8×10^{-5}	2.8×10^{-4}	8.4×10^{-5}	2.8×10^{-5}	8.4×10^{-5}	2.8×10^{-5}	2.8×10^{-6}	8.4×10^{-5}	2.8×10^{-5}	
Concentration of TB-1 (M)	1.4×10^{-4}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4.2×10^{-5}	—	—	+	—	—	+	—	—	+	—	+	—
	1.4×10^{-5}	—	—	+	+	—	—	—	—	+	—	+	—
	4.2×10^{-6}	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	+	—
	1.4×10^{-6}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4.2×10^{-7}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
No TB-1	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Symbols: same as Table I.

Table V. Effect of Metals on the Inhibition by SM (Sensitive strain)

Metal		Al		Hg			Cd		No metal
Concentration of metal (M)		1.1×10^{-4}	3.4×10^{-5}	3.4×10^{-5}	1.1×10^{-5}	3.4×10^{-6}	1.1×10^{-4}	3.4×10^{-5}	
Concentration of SM (M)	1.7×10^{-5}	—	—	—	—	—	—	—	—
	5.7×10^{-6}	+	—	—	—	—	—	—	—
	1.7×10^{-6}	+	+	—	—	—	—	—	—
	5.7×10^{-7}	—	—	—	—	—	—	—	—
No SM	0	—	—	—	—	—	—	—	—

Symbols: same as Table I.

Table VI. Effect of Metals on the Inhibition by DHSM (Sensitive Strain)

Metal		Al		Hg				No metal
Concentration of metal (M)		3.4×10^{-5}	1.1×10^{-5}	3.4×10^{-5}	1.1×10^{-5}	3.4×10^{-5}	1.1×10^{-5}	0
Concentration of DHSM (M)	5.7×10^{-5}	—	—	—	—	—	—	—
	1.7×10^{-5}	+	—	—	—	—	—	—
	5.7×10^{-6}	++	+	—	—	—	+	+
	1.7×10^{-6}	+++	+++	—	—	+	+++	+++
	5.7×10^{-7}	+++	+++	—	—	++	+++	+++
No DHSM	0	+++	+++	—	++	+++	+++	+++

Symbols: Same as Table I.

Table VII. Effect of Metals on the Inhibition by SM and DHSM (Resistant Strain)

Metal		Hg			Cu			Cd			No metal
Concentration of metal (M)		1.1×10^{-5}	3.4×10^{-6}	1.1×10^{-6}	1.1×10^{-4}	3.4×10^{-5}	1.1×10^{-5}	1.1×10^{-4}	3.4×10^{-5}	1.1×10^{-5}	0
Concentration of SM (M)	1.7×10^{-3}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5.7×10^{-4}	—	—	—	—	—	+	—	—	+	++
	1.7×10^{-4}	—	++	+++	—	+	+++	—	—	+++	+++
Concentration of DHSM (M)	5.7×10^{-3}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1.7×10^{-3}	—	+	+	—	—	+	—	—	+	++
	5.7×10^{-4}	—	+	+++	—	—	++	—	—	+++	+++
	1.7×10^{-4}	—	++	+++	—	+	+++	—	—	+++	+++
No agent	0	—	+++	+++	—	+++	+++	—	++	+++	+++

Symbols: Same as Table I.

Cu 及び Hg について Table IV に示すように TB-1: Cu が $4.2 \times 10^{-5} M$: $8.4 \times 10^{-5} M$ で発育阻止を, $4.2 \times 10^{-6} M$: $8.4 \times 10^{-6} M$ で発育を認め, TB-1-Hg についても同様の関係が認められることで明瞭のように, Table II の実験の濃度系列の位置と, 協力を示す濃度範囲との相対関係によるもので, 恐らく他の各組合せも併用金属濃度の高い程影響の程度は強いものと思われる. Table V, Table VI の通り感性菌について SM: Al= $5.7 \times 10^{-6} M$: $1.1 \times 10^{-4} M$ =1: 19, DHSM: Al= $1.7 \times 10^{-5} M$: $3.4 \times 10^{-5} M$ =2: 1 に拮抗が認められたが, 別の実験では SM: Al= $1.7 \times 10^{-6} M$: $3.4 \times 10^{-4} M$ =1: 200, SM: Al= $1.7 \times 10^{-6} M$: $1.1 \times 10^{-4} M$ =1: 65, DHSM: Al= $5.7 \times 10^{-6} M$: $1.1 \times 10^{-4} M$ =1: 19 に拮抗が認められた. 然しあまり著明ではない.

考 察 Sorkin 等¹⁷⁾ は PAS について Cu による協力が Kirchner 培地による深部培養では認められるが, Lockeman 培地による表面培養では認められないことを指摘した. 前述の結果も他の培地では異なるかもしれないが, Kirchner 培地については協力, 拮抗及び無影響の別は前述の通りである.

拮抗の原因には金属による抗結核剤の分解促進も考えられるが, それでは SM-Al, DHSM-Al に認められるように添加金属濃度が高くなりすぎると再び拮抗が認められない点の説明が困難である. 前述の影響を示す金属添加濃度は, 単独阻止濃度の 1/3 の場合もあるが, PAS-Cu では 1/1000 以下, PAS-Hg は 1/100 以下, TB-1-Al では 1/100 でも有効である. Cu の単独阻止濃度は Al の約 1/100 であるが, 共に $8.4 \times 10^{-5} M$ で TB-1 と協力する. 単独阻止濃度の低い Cd や Hg も組合せの種類により無影響であり, 協力拮抗及び無影響の別は全く組合せの種類による. これらの事実は金属の菌に対する直接作用が影響の発現に関与しているとしては説明が困難である. Table VII に示すように Table III~VII の実験において金属添加の影響があつた培地中における抗結核剤と金属の mol 比が, 感性菌について 5~0.05: 1 の広い範囲内にあり, 耐性菌について 518~5: 1 と抗結核剤の比率が高くなること, Table VIII の SM-Hg において認められるように, 耐性菌については SM の比率が感性菌の場合の 1000 倍に達しているが, Hg の最小有効濃度はわずか 3 倍にしかならなかつたこと, 及び耐

17) E. Sorkin, W. Roth, V. Kocher, H. Erlenmeyer: *Experientia* 7, 257(1954).

Table VIII. Molar Ratio of Agents and Metals at Synergism or Antagonism

Sensitivity of Strain	Agent : Metal	Molar ratio Agent : Metal	Minimum Effective concentration of metals ($\times 10^{-6} M$)	Minimum inhibiting concentration of metals ($\times 10^{-4} M$)
Sensitive	PAS : Hg	5~0.16 : 1	0.32 >	0.32
	: Cu	5~0.005 : 1	" >	2.8
	: Hg	5~0.15 : 1	8.4	0.32
	TB-1 : Cu	0.5~0.17 : 1	84	2.8
	: Al	0.5~0.15 : 1	"	100
	SM : Hg	0.5~0.15 : 1	3.4	0.32
	: Al	0.053 : 1	110	100
	DHSM : Hg	1.7~0.053 : 1	3.4	0.32
	: Al	0.5 : 1	34	100
	: Hg	518~168 : 1	1.1 >	0.11
Resistants	SM : Cu	168 : 1	34	1.1
	: Cd	5 : 1	"	"
	DHSM : Cu	50~16.8 : 1	34	1.1
	: Cd	50~5 : 1	"	"

性菌について新たな金属との組合わせに影響が認められることは、金属錯塩が有効であると考えられることを困難にしている。

結 論 PAS, INAH, TB-1, SM 及び DHSM の 10%馬血清含有 Kirchner 培地における感性及び耐性の人型結核菌に対する阻止力は、過剰の Ca, Cu, Ni, Fe(III), Al, Hg, Mg, Zn, Mn, Cd 及び Co(II) の添加によつて影響をうける場合とうけない場合とある。影響には協力と拮抗があり、協力、拮抗、無影響の別は組合わせる抗結核剤と金属の種類によつて異なる。また感性菌と耐性菌についても異なる。感性菌については PAS と Cu, Ni, Fe(III), Al, Hg, Mn, INAH と Cu, Hg, Co(II), TB-1 と Ca, Cu, Ni, Fe(III), Al, Hg, Zn, Mn, Co(II), SM と Hg, DHSM と Hg の各組合わせには協力を、INAH と Ni, Zn, Mn, SM と Al, Mg, DHSM と Al には拮抗を認めた。耐性菌については、PAS と Cu, Hg, Mg, Cd, INAN と Al, TB-1 と Ca, Al, Zn, Cd, Co(II), SM と Cu, Al, Hg, Cd, Co(II), DHSM と Cn, Ni, Cd, Co(II) には協力を、INAH と Ca, Fe(III), Mg, Zn, Co(II) には拮抗を認めた。一般には併用する金属の濃度の高い程影響は強いが、協力を示すために必要な金属の最小有効濃度は、感性菌について PAS との組合わせでは Cu, Hg いずれも $3.2 \times 10^{-7} M$ 以下、TB-1 との組合わせでは Cu と Al が $8.4 \times 10^{-5} M$, Hg は $8.4 \times 10^{-6} M$, SM との組合わせでは Hg が $3.4 \times 10^{-6} M$, DHSM との組合わせでは Hg が $3.4 \times 10^{-6} M$ であつた。耐性菌については SM との組合わせでは Hg が $1.1 \times 10^{-6} M$ 以下, Cu と Cd が $3.4 \times 10^{-5} M$, DHSM との組合わせでは Cu と Cd が $3.4 \times 10^{-5} M$ であつた。拮抗は感性菌について例えば SM : Al = $5.7 \times 10^{-6} M : 1.1 \times 10^{-4} M = 1 : 19$, DHSM : Al = $1.7 \times 10^{-5} M : 3.4 \times 10^{-5} M = 1 : 2$ で認められたが、この比は一定しない。協力を認めた培地中における抗結核剤と金属の mol 比は、SM と Hg の組合わせでは、感性菌について 0.5~0.15 : 1, 耐性菌について 518~168 : 1 であつて、両者間に著明な差が認められる。

終りに臨み本研究に対し終始御指導を賜つた東京大学石館守三教授に深謝する。

財団法人結核予防会結核研究所