

〔日本化学療法学会近畿支部第6回総会特別講演〕

抗生物質作用菌の形態変化と耐性獲得機序に関する研究

鈴木 成 美

京都府立医科大学微生物学教室

抗生物質の作用機序の研究は、これを作用菌の形態学的研究と生化学的検討とに分けることが出来る。E.D. De LAMATER は広スペクトルの抗生物質は細菌細胞の核分裂阻止作用をもつものといひ、VENDRELY (1948) は Penicillin (PC) の作用は菌のリボ核酸代謝阻害作用が主であるといひ、L.S. PRESTRIDGE & A.B. PARDEE (1957) は PC による菌の形態変化と生化学的作用の関連性を追究し、PC の初期作用により細胞膜が破壊せられ、細胞質の溶出と透過性の変化を来すものと推論しているが、これが事実の確認は今後の研究にまたなければならぬ。

われわれは抗生物質の中主として PC 作用菌の形態変化を光顕、位相差顕微鏡を用い観察すると共に電顕の観察、特に Carbon replica 法又は超薄切片法を用い研究し、菌の形態変化なかならず核装置などの細胞オルガネレに及ぼす変化を追究した。

例えば PC に感受性の強い *B. thiaminolyticus* MM, *B. anthracis* を各濃度の PC を含む培地に培養した後経時的にその形態変化を追究するに、0.00625 u/ml の PC 添加ブイオンに培養した菌では Cross septa の形成が阻害され、菌は snake form となり、Carbon replica 法では菌体中央部に nuclear site に相当すると思われる長い糸状の depression の存在を認め、超薄切片像では nuclear material の構造が対照に比し less dense となり、fibrous string 状をなし、更に dense granule の存在が確認せられた。0.0125~0.025 u/ml の PC 添加培地では菌の著明な形態変化が認められ、細胞の分裂阻止像時に溶菌像、細胞質顆粒の granulation がみられた。又 nuclear site は不規則な形となり存在するが、核内の nuclear element は崩壊するためかその存在を明かにすることが出来なかつた。

次に 20~100 u/ml の PC 添加培地に培養した *Proteus vulgaris* は 4 時間後には菌体延長して snake form となり、又菌体の中央が膨大化して紡錘状となり、内部に多数の小顆粒を含むが、時間の経過と共に内部が空胞化するのみみられた。その他球状化した large body の他 L 型菌も多数混在するのが認められた。

なおわれわれが病的材料から別に分離した PPLO の培養経過中の L cycle について述べ、PC により誘導さ

れた *Proteus* 菌の多形態性の形態変化と比較観察した。又中沢が赤痢患者から分離した高度耐性菌は定型的な snake form を示したが、*in vitro* で作った獲得耐性赤痢菌の一部に菌の偏平化ないし ghost 化が認められた他は著明な形態変化はみられなかつた。

次に菌の薬剤耐性獲得機序としては今日誘導変異説が有力のように思われる。すなわち薬剤に対する感性菌の gene ないし enzyme に対する直接作用、たとえば生化学的作用が重要視されている。われわれもこれについて些か検討を試みた。すなわち、 Co^{++} 耐性を指標としての菌の薬剤耐性に対する考察を試み、 Co^{++} イオンを抗菌剤としての大腸菌に対する作用と、 Co^{++} 耐性大腸菌を分離し、その性質を検討した。

Co^{++} はアミノ酸を含みぬ合成培地で *E. coli* に対して $10^{-5}M$ 以上の濃度で静菌的に働き、高濃度では殺菌的に働く。今 *E. coli* K 12 株を用い合成培地で $Co^{++} 5 \times 10^{-4} M$ 耐性菌を分離し、感受性菌と耐性菌との Co^{++} に対する態度を中心に観察し、合成培地での培養では Co^{++} 耐性菌が Co^{++} を細胞内に培地の濃度以上に積極的に摂取するのに反して、原株の菌は培地濃度の 50~80% にしか摂取しないのみをみた。すなわち本耐性株においては、細胞膜の透過性を変えることにより、抗菌剤 Co^{++} を細胞内に impermeable にすることによつて耐性機構を維持しているという仮説は成り立たず、原に細胞内の解毒機構ないし代謝径路の転換を考慮に入れる必要がある。

次に細胞内の Co^{++} receptor を検討したが、 Co^{++} の receptor は Cu^{++} 及び Ni^{++} に対してより強力に結合し、また receptor の量は飢餓操作によつて著しく減少する。このことから、細菌内の reserved amino acid pool を主にした。非特異的な Co^{++} , Ni^{++} 及び C^{++} への receptor site の存在が考えられる。なお、receptor と Co^{++} との結合は Co^{++} イオン相互間では互に自由に Co^{++} 分子間で交換しうることが $^{60}Co^{++}$ を用いての実験で確かめられた。

Co^{++} 耐性の維持、伝達についても検討したが、 Co^{++} 耐性は Co^{++} -free medium に数十代継代後も耐性を維持しているが、 Co^{++} 耐性の K 12 株において、 Co^{++} 耐性が λ -phage によつて運ばれるのみをみた。このことは、耐性の支配が細胞核の DNA によつて行われ、この

DNA の存在が λ -phage と近縁の関係にあることを示すものとみられる。なおこの transduction に際して 1 段階で高度の耐性を獲得することは、 Co^{++} 耐性につい

ては multiple gene の考えと反するものと考えられるが真の解析は今後の研究にまたなければならぬ。

〔日本化学療法学会近畿支部第 6 回総会特別講演〕

体液的にみた駆梅毒療法における Jarisch Herxheimer 反応について

岩 下 健 三

京都府立医科大学教授

各期梅毒、といつても大部分は潜伏梅毒であるが、154 例にペニシリン、砒素剤、蒼鉛剤の 3 種駆梅毒剤の治療量をそれぞれ別々に 1 回注射し、その後、髄液では庄、細胞数、総蛋白量 (Dittenbrandt 比色法)、蛋白商 (Kafka-Samson 法)、Pandy 反応、Nonn-Apelt 反応、高田・荒反応、梅毒反応 (Browning 法及び村田法) の 8 つの変動を、又血液では血清蛋白の総量、Albumin、 α -、 β -、 γ -Globulin の 5 つの変動を、注射後 3~120 時間に亘り 3~6 時間毎に追究した。その結果、髄液では 41 % に、又血清蛋白では 36 % に何等かの一過性変動を見出した。変動は、髄液では細胞数増加、血清蛋白で

は γ -Globulin 増加、Albumin 減少を主体とし、且つ大多数では軽度であつたが、極く少数の高度な変動例には、同時に髄液では梅毒反応陽転、血清蛋白では β -Globulin 増加を伴つていたものがみられた。そしてかかる一過性の変動をいろいろの角度から検討し、これ等変動が明かに髄液並に血清蛋白に現れた Jarisch-Herxheimer 反応の 1 表現であると看做して差支ない所以を結論し、その発生機転を MILIAN の所謂 Biotropisme の概念を以て説明した。詳細は日本医事新報第 1819 号 (昭和 34 年 3 月) を参照されたい。