

- ⑥Martin, R. Lehrbuch der Anthropologie. 2. Aufl., Jena. 1928. ⑦Moorrees, C. F. A. and Reed, R. B. Biometrics of crowding and spacing of the teeth in the mandible. Am. J. Phys. Anthrop., 12, 77-88, 1954. ⑧Terra, M. de. Beiträge zu einer Odontographie der Menschenrassen, Berlin. 1905.\*
- ⑨Thompson, H. H. A manual of comparative dental anatomy. ⑩Virchow, H. Zahnbogen und Alveolarbogen, Z. Ethnol. XLVII, 277-295, 1916.\*
- ⑪v. Eickstedt. Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit. 1942. ⑫藤田恒太郎. 歯の人類学. 人類学先史学講座. 第8巻. 東京. 1941.
- ⑬…………… 歯の解剖学. 東京. 1949. ⑭本目欣一. 小川常男. 手塚幸男. 歯牙及び歯列穹の幅径に関する研究. 口腔病雑. 19, 4: 226, 1953. ⑮今村豊. 形質人類学に於ける属性統計. 人類学雑. 62, 2: 77-80, 1951. ⑯加藤信一. 小田切美文. 歯弓曲線形態の解析的研究(1) 歯弓曲線形態の数式表示. 沼田研究所紀要, 3, 2: 1-3, 1950. ⑰沼田久次. 坐標による歯牙の位置及び歯弓計測法並に計測器の考案. 1947.
- ⑱岡田満. 雙生児の顎型. 歯穹形態並に歯牙形態の類似程度比較研究. 歯科学報. 34, 1: 39-54, 1929.
- ⑲大森浅吉. 上条雍彦. 九州日本人下顎骨の研究(各部の観察について). 歯科学報. 53, 4: 541-545, 1953.
- ⑳大西雅郎. 蒙古人支那人朝鮮人頭蓋諸骨の人類学的研究.(第1部). 人類学叢刊甲. 人類学第3冊. 1941.
- ㉑大島新治. 歯弓の形態に就ての研究(其一) 朝鮮人並に露国人歯弓の形態に就て. 満医雑. 22, 1: 129-138, 1935. ㉒…………… 歯弓の形態に就ての研究(其3) 支那人歯弓の形態に就て. 満医雑. 24, 4: 849-460, 1936. ㉓矢崎正方. 下顎運動の解剖学的研究. 特に義歯の咀嚼能率に及ぼす関係に就いて. 歯科学報. 34, 2: 119-141, 1929. ㉔矢吹正吾. 蒙古人歯列に関する生物学的研究. 日本口科学雑. 35, 9: 267-318, 1942. ㉕横山省三. 歯穹形態に就ての家族的研究. 歯科学報. 53, 10: 11 801-808, 847-852, 1953.
- ㉖須藤高文. 本邦人骨口蓋の解剖学的研究. 慈恵解剖学教室業績集8輯. 1952.

\*印は Eickstedt による

## 硫黄泉の研究

第7報 細菌の呼吸を指標とした硫化水素水の抗生物質に及ぼす影響

昭和30年5月18日 受付

信大医学部大島内科(指導 大島教授)

中 島 富 彦

### Studies on Sulfur Springs

(7) Effect of the Sulfur Water on Antibiotics: Studies on Oxygen Consumption of Staphylococci under the Presence of Antibiotics and Hydrogen Sulfide

Tomihiko NAKAJIMA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Y. Oshima)

In the previous papers the author reported that the thermal waters of Kamiyamada Hot Spring, simple sulfur spring, had a promoting effect on the activities of antibiotics both in vitro and in vivo.

By using Warburg's apparatus, suppression of oxygen consumption of staphylococci aurei (Terashima strain) by antibiotics, such as Aureomycin, Terramycin, Chloramphenicol or Streptomycin, proved to be promoted by the addition of hydrogen sulfide. Similar results were obtained with the thermal water of Kamiyamada Hot Spring.

Concerning Penicillin, no promoting effect of its antibiotic activity on staphylococci was proved under the same condition.

緒 言

硫黄泉水の有する防菌力並に抗菌作用に関しては既に認められて居る所であるが、最近 M. Chiray, ① P. Delore ② 等に依り硫黄泉水がスルファミン、ストレプトマイシン、オーレオマイシン等2~3抗生物質の抗菌作用を増強させるとの興味ある報告がなされたので、著者は単純硫黄泉、上山田温泉水を用い、諸種抗生物質に就き、試験管内③及び人体実験④にて検索を進め既報の如き成績を得た。即ち試験管内実験では、ペニシリン、バイシリンを除く諸種抗生物質は、泉水添加に依り著明に黄色葡萄状球菌株発育阻止能増大を来し、人体実験にては温泉飲用が対照水道水飲用に比べ、いずれも被験者血清の菌発育阻止能を増強する事を認めた。此の様な作用を Poignant, ⑤ P. Delore ⑥ 等は含有する H<sub>2</sub>S がその主因をなすものと推論して居るが、その根拠は必ずしも明確ではない。

そこで今回は硫化水素水が抗生物質に如何なる影響を及ぼすかを、細菌の呼吸を指標として観察し、併せて硫化水素水添加の場合との比較を行つたので報告する。

実験材料と実験方法

使用菌種は黄色葡萄状球菌寺島株、使用抗生物質はオーレオマイシン、テラマイシン、クロ、マイセチン、ストレプトマイシン、ペニシリンG各々結晶の五種、硫化水素泉水は上山田温泉水 (pH8.2, 滴定硫黄 5.6mg/l) を使用。酸素消費測定はワールブルグ検圧計⑦⑧⑨を使用。容器内容には主室には 0.9g/dl、食塩水浮遊菌液 (黄色葡萄状球菌株 1日培養 400倍稀釈液) 0.5cc, 5mg/l 硫化水素水又は上山田温泉水, pH7.2 M/10 磷酸緩衝液, 抗生物質溶液各々 0.5cc 宛, 副室には呼吸に依つて生ずる CO<sub>2</sub> 吸収の為 10g/dl KOH 溶液 0.5cc, 側室には呼吸基質溶液として M/10 葡萄糖液 0.5cc。マンメーター容器の気相は空気、恒温槽温度は摂氏 37.5度。

実験方法は容器を恒温槽中にて開脚の儘10分間振盪し、気液相間の温度平衡に達した頃閉脚、側室内容の呼吸基質を主室に注入し測定開始、以後1時間毎に4時間迄の酸素消費量を測定、硫化水素水 (又は上山田温泉水) の及ぼす影響を追求した。先ず予備実験として各抗生物質に就き、試験管③内及び人体実験④より類推した稀釈列、即ちオーレオマイシン、テラマイシ

ン、クロ、マイセチン、ストレプトマイシンは 10, 20, 50, 100γ/c.c., ペニシリンは10, 20, 50, 100単位/cc の4種及び対照菌浮遊液につき酸素消費量を測定し、本実験の目的に適當と考えられる各抗生物質の稀釈度を決定。本実験の容器内容は表Aに示す如き5種類を用意、それ等に就き酸素消費量を測定した。

実験成績

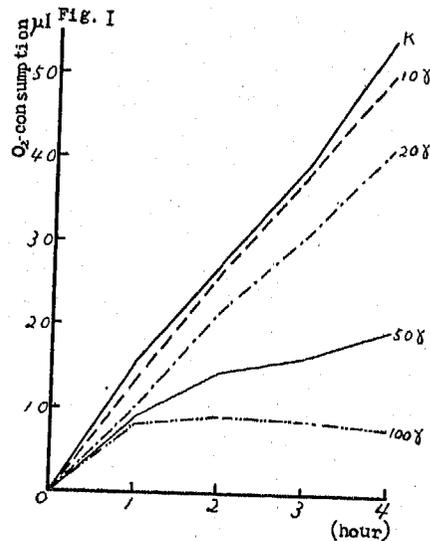
黄色葡萄状球菌寺島株は硫化水素水の添加のみにて或る程度その呼吸が抑制される。オーレオマイシン、テラマイシン、クロ、マイセチン、ストレプトマイシンは硫化水素水の添加にてその呼吸抑制作用がより増強され、その度合は相加的である。以下その各々に就き記す。

(I) オーレオマイシン (以下 A. M. と略)

(A) 予備実験: 稀釈列は 10, 20, 50, 100γ/cc の4段階、其の成績は表I及び図Iに示す如く 10γ/cc では対照試験と殆んど差異を認めず、従つて明らかに菌発育阻止を示す濃度として、20γ/cc を採用。

Table I. Effect of Aureomycin on O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	10γ/cc	20γ/cc	50γ/cc	100γ/cc	control (K)
1	13.2	10.2	9.2	8.2	15.4
2	26.5	21.7	14.4	9.2	27.7
3	38.4	30.7	16.1	8.7	39.1
4	50.3	40.9	19.5	7.7	54.3



(B) 本実験: 表II及び図IIに示す如く A. M. に硫化水素水を加えたものは A. M. 単独より菌発育阻止能増大を認めた。たとえば4時間値に就いて見ると、対照菌液のみによる酸素消費量は 54.8μl 菌液+硫化水素水は51.7μl、其の差は 3.1μl、菌液+A. M. は 40.3μl、

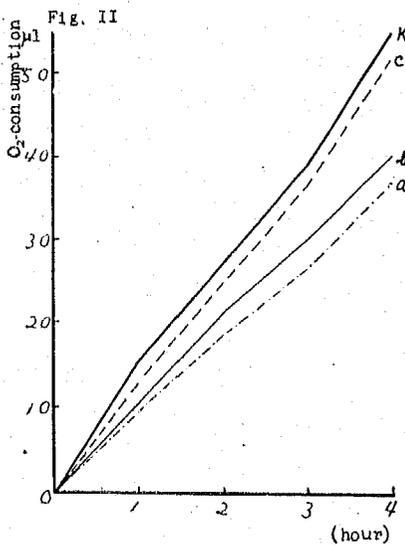
Table A. Contents of Main Chamber

	I	II	III	IV	V
Bacterial suspension	0.5	0.5	0.5	0	0.5
H <sub>2</sub> S solution	0.5	0	0.5	0.5	0
Antibiotic solution	0.5	0.5	0	0	0
Normal saline	0	0.5	0.5	1.0	1.0
Phosphate buffer sol.	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

Table II  
Effect of Aureomycin and/or H<sub>2</sub>S on O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	a	b	c	k
1	9.6	10.7	13.1	15.4
2	18.9	21.6	25.0	27.6
3	26.7	30.2	36.5	39.3
4	37.1	40.3	51.7	54.8

a: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with A. M. (20r/cc) and H<sub>2</sub>S  
 b: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with A. M. (20r/cc)  
 c: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with H<sub>2</sub>S  
 k: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo cocci (control)



対照との差は14.5μl, 菌液+A.M.+H<sub>2</sub>Sは37.1μl, 対照との差は17.7μlで, 前二者の和17.6μlで殆んど一致する。

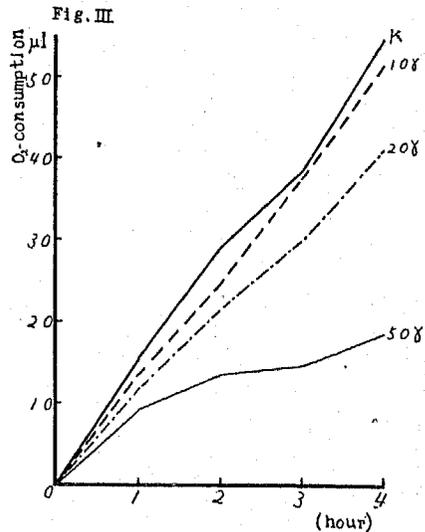
尙本実験の表及び図中 a: 抗生物質+硫化水素水+菌液。b: 抗生物質+菌液。c: 菌液+硫化水素水。k: 対照葡萄球菌々液をそれぞれ示す。

(II) テラマイシン (以下 T. M. と略)

(A) 予備実験: 其の成績は表III及び図IIIに示す如く A. M. と殆んど同様の数値を示す。従つて本実験にはを 20r/cc 採用。

Table III  
Effect of Terramycin on O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	10r/cc	20r/cc	50r/cc	k
1	13.5	11.6	9.2	15.4
2	24.3	21.3	13.2	28.8
3	37.9	29.8	14.4	38.4
4	51.3	40.7	18.3	54.2



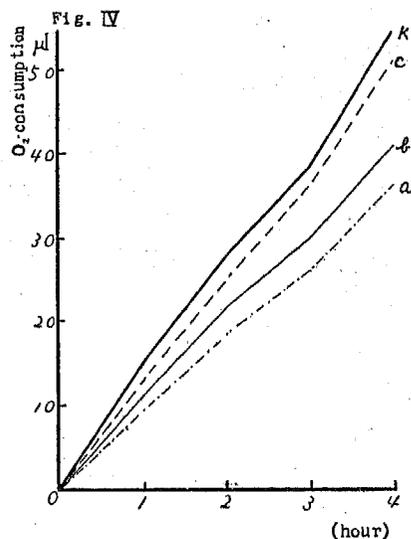
(B) 本実験: 表IV及び図IVに示す如く, A. M. と殆んど類似の成績を示した。即ち4時間値に就いて見ると対照菌液のみの酸素消費 54.5μl 菌液 + H<sub>2</sub>S は

Table IV

Effect of Terramycin and/or H<sub>2</sub>S on O<sub>2</sub>-consumption of staphylococci (Terashima strain)

hour	a	b	c	k
1	9.5	11.1	12.9	15.1
2	18.4	21.5	24.8	27.7
3	26.0	29.8	36.1	38.4
4	36.1	40.9	51.1	54.5

a: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with T. M. (20r/cc) and H<sub>2</sub>S  
 b: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with T. M. (20r/cc)  
 c: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with H<sub>2</sub>S  
 k: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (control)

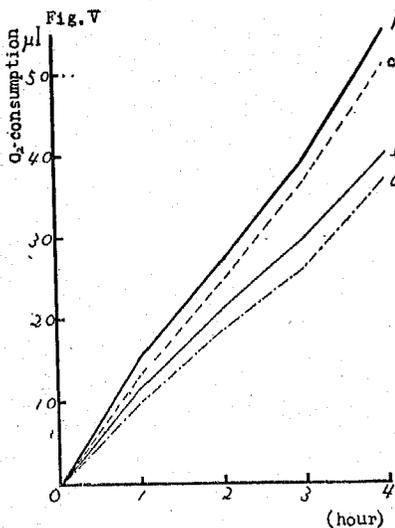


51.μl, 其の差は 4.3μl, 菌液+T. M.は40.9μl, 対照との差 13.6μl, 菌液+T. M.+H<sub>2</sub>Sは 36.μl, 対照との差は 18.4μl, 前二者の和 17.0μlにてやはり殆んど一致, 次に上山田温泉水添加の場合の成績は表 V 及び図 V に示す如く, 硫化水素水添加の場合の成績と殆んど一致を見た。即ち対照菌液のみの酸素消費量 4 時間値は 54.8μl, 菌液+泉水は 51.3μl, 菌液+T. M.は 40.1μl, 菌液+T. M.+泉水は 37.μlであつた。

Table V  
Effect of Terramycin and/or thermal waters of Kamiyamada on O<sub>2</sub>-consumption of staphylococci (Terashima strain)

hour	a	b	c	k
1	9.6	11.2	12.8	15.1
2	18.5	21.1	24.5	27.1
3	26.1	29.6	36.3	39.0
4	37.0	40.1	51.3	54.8

- a: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with T. M. (20r/cc) and thermal waters of Kamiyamada
- b: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with T. M. (20r/cc)
- c: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with thermal waters of Kamiyamada
- k: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (control)



(III) クロ、マイセチン (以下 C. M. と略)

(A) 予備実験: 其の成績は表 VI 及び図 VI に示す如く A. M., T. M. と略々同様の成績であるが前二者よりは僅か効力が劣る如くである。20r/cc を採用。

(B) 本実験: 表 VII 及び図 VII に示す如き成績で前二者とはやゝ異つた態度を示した。即ち 4 時間値の対照が 55.μl に対し, 菌液+H<sub>2</sub>S は 51.7μl, 其の差は 3.3μl, 菌液+C. M. は 46.μl, 対照との差 8.9μl, 菌液+C. M.+H<sub>2</sub>S は 42.μl, 其の差は 12.1μl, 前二者の差の

和 12.2μl にてやはり殆んど一致を見た。

(IV) ストレプトマイシン (以下 S. M. と略)

(A) 予備実験: 表 VIII 及び図 VIII の如く, A. M., T. M., C. M., と異なり 10r/cc にて既に充分な菌發育阻止を示した。従つて 10r/cc を採用。

(B) 本実験: 表 IX 及び図 IX に示す如き成績であつた。即ち 4 時間値の対照菌液は 54.6μl, 菌液+H<sub>2</sub>S 51.0μl, 其の差は 36.μl, 菌液+S. M. は 39.8μl, 対照との差 14.3μl, 菌液+S. M.+H<sub>2</sub>S は 36.2μl, 対照との差 17.9μl で前二者の差の和 17.9μl でこの場合は全く

Table VI  
Effect of Chloromycetin on O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	10r/cc	20r/cc	50r/cc	100r/cc	k
1	14.1	11.5	9.2	8.8	15.4
2	26.4	23.0	12.1	8.8	27.7
3	37.7	34.5	14.9	8.2	39.0
5	52.9	46.0	19.5	6.9	54.3

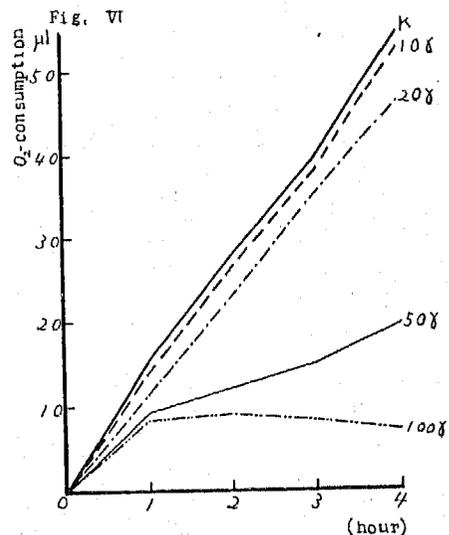


Table VII  
Effect of Chloromycetin and/or H<sub>2</sub>S on O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	a	b	c	k
1	9.6	11.6	12.9	15.6
2	18.9	21.9	24.7	27.5
3	31.8	34.9	36.9	39.4
4	42.9	46.1	51.7	55.0

- a: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with C. M. (20r/cc) and H<sub>2</sub>S
- b: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with C. M. (20r/cc)
- c: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci with H<sub>2</sub>S
- k: O<sub>2</sub>-consumption of staphylo-cocci (control)

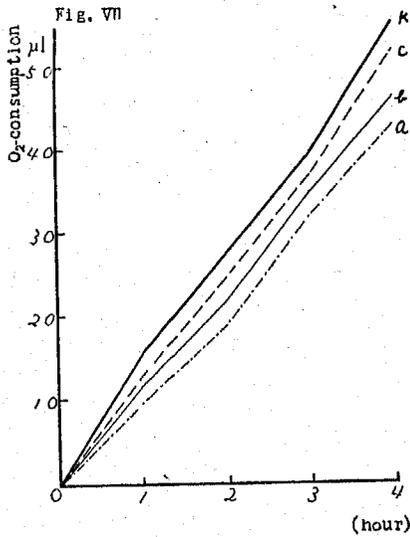
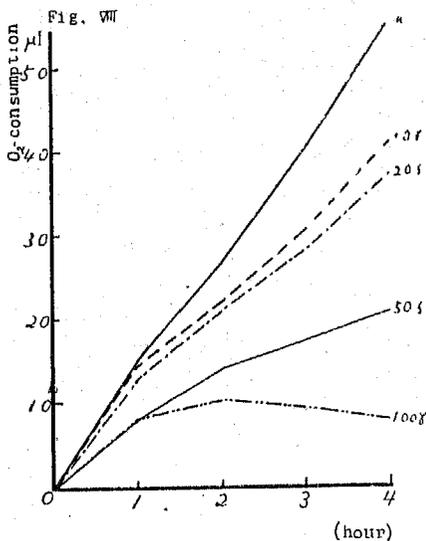


Table VIII

Effect of Streptomycin on  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	10r/cc	20r/cc	50r/cc	100r/cc	k
1	14.6	12.8	8.1	8.2	15.1
2	22.3	21.1	13.8	10.3	26.7
3	30.4	28.1	17.2	9.2	40.3
4	41.0	37.1	20.7	7.7	55.4



一致を見た。尚次に上山田温泉水添加の場合は表 X 及び図 X に示した如く硫化水素水添加の成績と一致を見た。即ち 4 時間値に就いて見ると、対照菌液のみの酸素消費は 54.1  $\mu$ l, 菌液+泉水のそれは 50.2  $\mu$ l, 其の差は 3.9  $\mu$ l, 菌液+S. M. の酸素消費は 39.1  $\mu$ l, 対照との差は 15.0  $\mu$ l, 菌液+S. M.+泉水は 35.5  $\mu$ l, 対照との差は 18.6  $\mu$ l で前二者の差の和は 18.9  $\mu$ l でやはり殆んど一致

の値を示した。

(V) ペニシリン (以下 P. C. と略)

(A) 予備実験: 稀釈列は 10, 20, 50, 100 単位/cc

Table IX

Effect of Streptomycin and/or  $H_2S$  on  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	a	b	c	k
1	11.8	14.2	13.7	15.8
2	20.1	22.3	24.5	27.0
3	27.0	30.4	36.4	39.5
4	36.2	39.8	51.0	54.6

a:  $O_2$ -Consumption of staphylo-cocci with S. M. (10r/cc) and  $H_2S$

b:  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci with S. M. (10 $\mu$ /cc)

c:  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci with  $H_2S$

k:  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci (control)

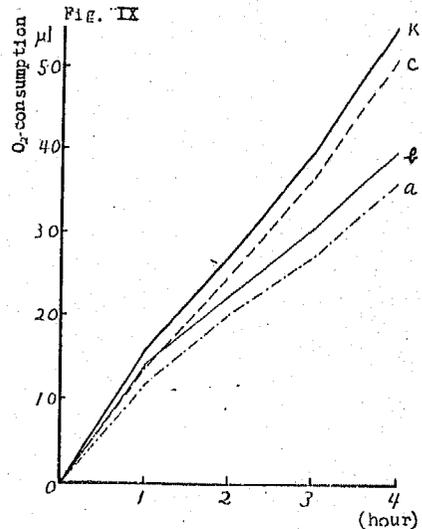


Table X

Effect of Streptomycin and/or thermal waters of Kamiyamada on  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	a	b	c	k
1	11.3	14.1	13.7	15.1
2	20.1	22.0	24.2	26.3
3	27.0	29.6	35.7	38.9
4	35.5	39.1	50.2	54.1

a:  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci with S. M. (10r/cc) and thermal waters of Kamiyamada

b:  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci with S. M. (10r/cc)

c:  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci with thermal waters of Kamiyamada

k:  $O_2$ -consumption of staphylo-cocci (control)

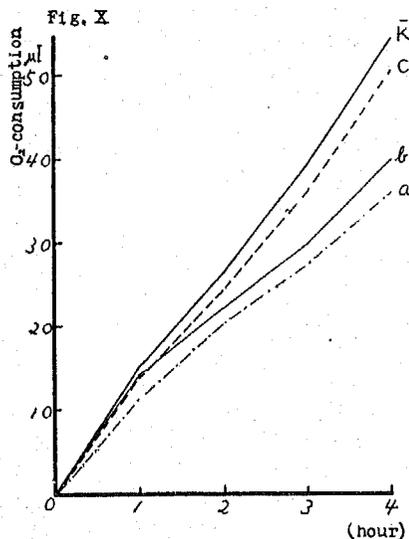
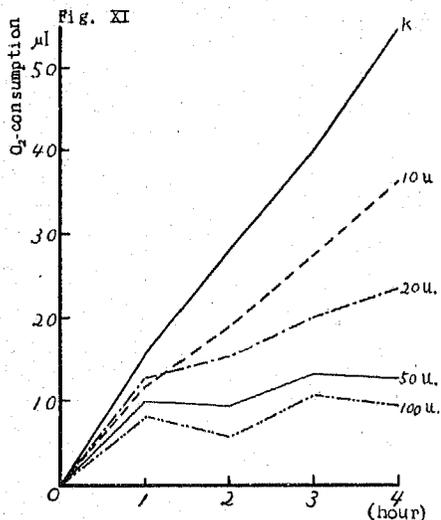


Table XI  
Effect of Penicillin on O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	10u/cc	20u/cc	50u/cc	100u/cc	k
1	12.5	12.9	10.1	10.1	15.2
2	18.7	15.5	9.5	5.7	27.9
3	27.4	20.0	13.1	10.7	39.8
4	36.1	23.2	12.6	9.5	54.4



の4段階表 XI 及び図 XI に示す如く 10 単位/cc にて充分なる阻止を示した。従つて 10 単位/cc を採用。

(B) 本実験: 10 単位/cc 及び 20 単位/cc につき反復実験を行つたが, 硫化水素水添加に依る P. C. の菌発育阻止能増強は全く認められなかつた。その成績は表 XII 及び図 XII の如く (a), (b), (a'), (b'), いずれも殆んど同一の値を示した。即ち 4 時間値に就いて見ると 10 単位/cc では P. C. のみに依る酸素消費量は

Table XII  
Effect of Penicillin and/or H<sub>2</sub>S on O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	a	b	a'	b'	c	k
1	12.8	12.6	11.9	12.3	13.3	15.4
2	18.6	18.9	15.0	15.9	24.6	27.2
3	27.5	27.0	20.3	19.8	36.4	39.0
4	35.9	35.0	22.7	22.6	48.2	52.6

- a: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with P. C. (10u/cc) and H<sub>2</sub>S
- b: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with P. C. (10u/cc)
- c: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with H<sub>2</sub>S
- a': O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with P. C. (20u/cc) and H<sub>2</sub>S
- b': O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with P. C. (20u/cc)
- k: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci (control)

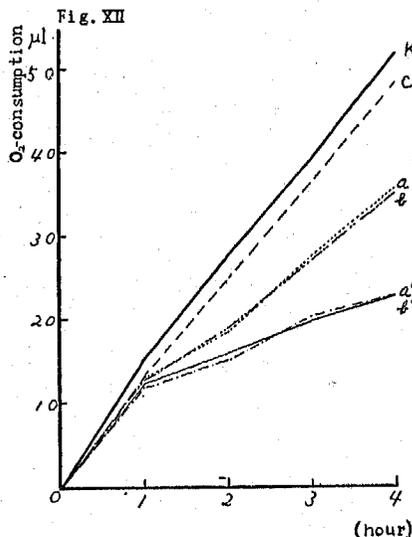
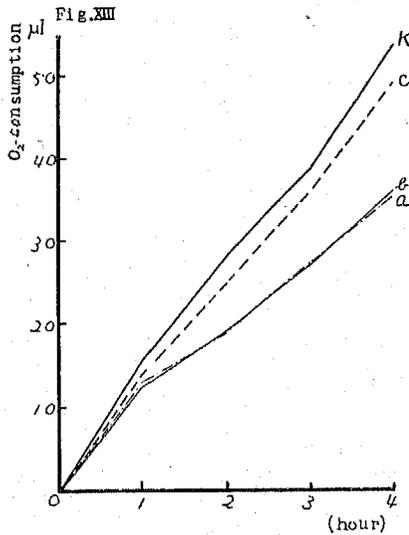


Table XIII  
Effect of Penicillin and/or thermal waters of Kamiyamada on O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci (Terashima strain)

hour	a	b	c	k
1	12.6	12.3	13.6	15.3
2	18.9	19.0	24.7	27.8
3	27.1	26.8	35.6	38.4
4	35.3	35.7	48.5	53.0

- a: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with P. C. (10u/cc) and thermal waters of Kamiyamada
- b: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with P. C. (10u/cc)
- c: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci with thermal waters of Kamiyamada
- k: O<sub>2</sub> consumption of staphylo-cocci (control)



35.0 $\mu$ l, P. C. + 硫化水素水のそれは 35.9 $\mu$ l, 20単位/cc では P. C. のみの場合は 22.6 $\mu$ l, P. C. + 硫化水素水は 22.7 $\mu$ l である。次に上山田温泉水を用いた成績は表 XIII 及び図 XIII に示す如く前回の硫化水素水に依る実験と同一の成績を示した。即ち対照菌液のみの酸素消費量の 4 時間値は 53.1 $\mu$ l, 菌液 + P. C. のそれは 35.7 $\mu$ l, これに対し菌液 + P. C. + H<sub>2</sub>S のそれは 35.3 $\mu$ l で全く差を認めなかつた。

#### 考 按

著者は P. Delore 等の研究にもとづき、先ず 10 数種の抗生物質に就き試験管内で単純硫黄泉上山田泉水添加がその黄色葡萄状球菌株に対する抗菌作用に如何なる影響を及ぼすかを検索し、ペニシリン、バイシリンを除く凡てに P. Delore 等の成績と一致する増強結果を得た。尚 5 分間煮沸及び 24 時間室温放置泉水(滴定硫黄はいずれも新鮮泉水の 1/2 ~ 1/3)の影響を追究し、温泉水の老化により抗生物質の抗菌作用増強効果が減弱する事を証明した。更に人体実験で諸種抗生物質服用に際して泉水同時飲用が血清の菌発育阻止能に及ぼす影響を追究し、試験管内実験と同じく硫黄泉水の抗生物質の作用増強効果を証明した。以上の成績より類推して使用泉水中 H<sub>2</sub>S が其の効果に主役を演ずるものではないかとの想定のもとに本実験を試みた。

#### 硫黄泉の研究 (第 1 報 ~ 第 7 報) 全篇の総括、考按並びに結論

我が国は世界屈指の温泉国であり、硫黄泉も多数存在する。<sup>①</sup> 硫黄泉は狭義の硫黄泉と硫化水素泉とに分けられる。<sup>②</sup> 厚生省の療養泉に関する定義に従えば、<sup>③</sup> 硫黄泉とは泉水 1kg 中滴定硫黄総量 2mg 以上を含むものを意味する。Valedinski<sup>④</sup> は硫化水素含有量 60 mg/kg を境として強硫化水素泉と、しからざるものと

実験成績から明らかな如く硫化水素水の添加はオーレオマイシン、テラマイシン、ストレプトマイシン、クロマイセチンの菌呼吸阻止能増大を来し、比較対照試験として試みた上山田温泉水添加の増含も殆んど同様の成績を得た。このことは H<sub>2</sub>S が硫黄泉の抗菌作用に重要な役割を占めている事を裏書きするものであり、著者ならびに P. Delore 等が得た成績を細菌呼吸の面から更に確めえたものと云い得る。但しペニシリンに関しては試験管内実験で硫黄泉水の菌発育阻止能に及ぼす影響を全く認め得なかつたが、本実験に於ても硫化水素水及び硫黄泉水添加に依り菌呼吸阻止能に何ら影響を及ぼさなかつた。

#### 結 論

著者は先に硫黄泉水の抗生物質に対する試験管内及び人体実験で得た抗菌作用増強の成績に検討を加えるべくワールブルグ検圧計を用い、黄色葡萄状球菌株の呼吸を指標として、硫化水素水の抗生物質に及ぼす影響を検索し次の結果を得た。

(1) オーレオマイシン、テラマイシン、クロマイセチン、ストレプトマイシンの菌呼吸抑制作用は硫化水素水を加える事に依り相加的に増強される。

この作用は上山田温泉水添加の場合にも全く同様に認められる。

(2) ペニシリンに対しては硫化水素水及び上山田温泉水添加のいずれに際しても菌呼吸抑制作用増強は認められなかつた。

#### 文 献

- ① M. Chiray, L. Justin-Besançon et M. Dubost: Sulfamide, antisulfamide, eau sulfureuse. Semaine Hôp. Paris, p. 175 1945.
- ② P. Delore, A. Polgi et M. Milhaud: Presse thermale et climatique 90, 1: 26, 1953.
- ③ 中島富彦: 信州医誌, 4, 2: 202, 1955
- ④ 中島富彦: 信州医誌, 4, 2: 205, 1955
- ⑤ Poignant: Le traitement des plaies de guerre par l'eau sulfureuse de Challes-les-Eaux. Thèse Médecine, Lyon, 1922.
- ⑥ 吉川政己: 日新医学, 34, 4, 205, 昭22.
- ⑦ 宇佐見正一郎: 櫻準生化学実験, 文光堂.
- ⑧ 宇佐見正一郎: 化学の領域増刊, 13: 136, 昭29. 南山堂.
- ⑨ 軍司良一: 信州医誌, 4, 1: 111, 1955.

を区別し、前者に就いてのみ炭酸泉同様の血管作用が認められるという。本邦に於ても硫黄泉に関する研究は少くないが、硫化水素の含有量に着目して或は硫化水素と硫黄泉作用との因果関係を明確にした研究は稀である。そこで著者は硫黄成分以外の副成分に乏しい単純硫黄泉の医学的作用に就き、この様な見地から研

究を行つた。即ち著者は弱アルカリ性の単純硫黄泉である上山田温泉水を用いて以下の実験を行つた。

- (1) 泉浴の血液ヨード酸値に及ぼす影響<sup>⑤</sup>
- (2) 温泉飲用の食餌性過血糖に及ぼす影響<sup>⑥</sup>
- (3) 温泉飲用の胆汁分泌に及ぼす影響<sup>⑦</sup>
- (4) 温泉飲用の便通に及ぼす影響<sup>⑧</sup>
- (5) 抗生物質に及ぼす影響<sup>⑨⑩⑪</sup>

上山田温泉水のpHは7.8~9.5, 滴定硫黄は4.7mg/l~9.7mg/lで戦前から存在する温泉のそれは6.5mg/l以下, 固形成分含有量は0.412g/kgで主要陽イオンはNa, 主要陰イオンはCl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-</sup>である。<sup>⑤</sup>

硫黄泉の還元力が強い事は周知の事実であるが, 本邦では関教授並に其の門下が<sup>⑫</sup>硫黄泉の酸化還元電位を測定して最低rH-2の値を得て居り, 硫黄泉の内でもアルカリ性の強いものの方が酸化還元電位が低い傾向にある。上山田温泉中著者が主として実験に使用した国立長野病院温泉水のpHは8.2, rH8.0であつた。硫黄泉入浴は血液の還元グルタチオンや, 還元型アスコルビン酸値を増大させる事<sup>⑬</sup>が知られて居るので, 著者は泉浴の血液ヨード酸値に及ぼす影響を人体にて観察した。11例の成績は, 全例浴後(浴温42°C, 6~10分2回入浴)血液ヨード酸値の上昇を認め, 30分後に最高値(平均0.192)を示し, 2時間後には大体浴前値に戻る事を知つた。血液ヨード酸値は血液の無蛋白濾液中に於けるヨード酸還元物質の總和を示すから, その上昇は体内の酸化還元機軸の一つの目安となる。関教授<sup>⑫</sup>は硫化ナトリウムの注射後に家兎の血液ヨード酸値が上昇する事を認め, 外圍<sup>⑭</sup>は組織呼吸抑制的に働くラドンを含有する放射能泉入浴が血液ヨード酸値を上昇せしむる傾向を有する事を明かにして居る。著者の入浴条件では不感温度に近い浴温が使用されて居るにもかかわらず, 浴後血液ヨード酸値の上昇を来した事実は硫黄泉が生体の酸化還元電位低下的に作用する事を示すものであると思われる。

硫黄泉飲用が肝機能の好転を来し, 過血糖を抑制する事実は, つとに知られて居る所であり,<sup>⑮⑯⑰⑱</sup>従つて昔から糖尿病治療に入浴, 飲用共応用されて居る。<sup>⑲⑳㉑</sup>著者は硫黄泉飲用の食餌性過血糖に及ぼす影響を肝並びに腎機能正常なる8例にて検索を進め, 泉水飲用の場合は対照水道水飲用に比し, 全般的に飲用後の血糖値低く(30分, 1時間値では平均10mg/dl低下)2時間値で略々飲用前値に戻る事を認めた。Rouzaud<sup>㉒</sup>に依ると温泉に依る過血抑制作用は肝機能不全のある場合には認められぬと云う。肝障害に際し糖処理機能が障害せられる事実は, その機能検査に応用せられる所であるから, 硫黄泉に依る食餌性過血糖の抑制には, 硫黄泉に依る肝機能の改善が関

与して居るのかも知れない。又島津<sup>㉓</sup>は飲泉の肝糖原に及ぼす影響及び血糖との関係に就き, 飲泉に依る血糖増加は対照(無処置, 又は水道水飲用)に比し, 著明でなく, 肝糖原は対照とは逆に寧ろ増加すると述べ, 温泉の過血糖抑制作用と同時に肝臓のグリコーゲン増加を指摘して居る。尙一ヶ月毎日一回入浴例に就き, 浴前並びに連浴終了後の同様実験にて連浴前後で其の過血糖抑制効果に差異を認めなかつた。

胆汁分泌促進作用に就いては硫酸塩泉, 重曹泉などに関しては良く知られて居るが,<sup>㉔㉕㉖</sup>杉山博士<sup>㉗</sup>に依れば硫黄泉は胆汁分泌量を著しく促進するが, 胆汁色素排泄増加に関しては硫酸塩泉に劣ると云う。著者は硫黄泉水飲用が胆汁分泌に如何なる影響を及ぼすかを新鮮泉水及び煮沸泉水を用い, 肝, 腎機能正常なる10例にて検索を進め, 新鮮泉水は試験飲料(33%硫黄菌液)注入の成績よりは僅かに劣るが明かな分泌量増加及びB胆汁の排泄促進を認め, これに反し煮沸泉水は全くこの様な作用見られず, 対照水道水注入の場合と同一の成績を示した。成分々拆表<sup>㉘</sup>より明かな如く著者の使用した泉水は, アルカリ性の単純硫黄泉であり又泉水を煮沸する事に依り利胆作用が殆んど消失した所からして, 本泉の場合に認められる胆汁分泌促進作用並に胆汁排泄作用に対する主因は硫化水素が占めるものと思ふされる。小野寺<sup>㉙</sup>は温泉の作用機序を窺う目的にてこれに対する自律神経機能の態度を検索し, ピロカルピン注射は胆汁分泌増加を, アドレナリン, アトロピンでは抑制されるが, 胆汁色素総量の点から見ると, アドレナリン, アトロピンに増加が見られ, 従つて副交感神経末端を刺戟した結果の促進作用のみとは云えず, 其の作用機軸に対しては今後の究明を要すると云う。

次に硫黄泉飲用はその含有する硫化水素が腸管内にて大部分アルカリと化合し硫化アルカリとなり, これは刺戟性が強く硫化水素と共に蠕動運動を亢進させ排便を促すとして広く下剤として利用されて居るが,<sup>㉚</sup>その作用機序に就いて本学薬理学教室軍司<sup>㉛</sup>の研究に依れば硫化水素が直接腸壁に作用して腸運動を亢進させると考えるべきでなく, 容易に吸収された硫化水素が中枢神経に作用し, その結果腸運動を亢進せしめると云う。飲用に際して硫化水素の含有量並びに副成分の如何に依り適応症も異なるものと考えられる。故に比較的硫黄含有量少なく, しかも水温が体温と著しく異ならない当上山田泉水の飲用は便通に如何なる影響を及ぼすかを, 便秘程度に依り分類した以下3グループに就き運用せしめた所, 第一グループ(便秘3日以上)の頑症)には著明な瀉下作用としての効果は認められなかつたが, 第二グループ(隔日排便又は毎日あるも非常に硬便)には非常に良好な結果を得, 規則正し

い排便を見た。第三グループ(便通略々毎日あるも時に下痢、時に便秘に傾く型)は寧ろ下痢に傾く便通異常型であるが、かゝる型にも非常に好結果が得られた事は温泉の整調作用の現れと解釈する事が出来よう。尚飲用に際して泉温が不感温度にある事は、温泉刺激を緩和ならしめるに役立つものと考えられる。

硫黄泉の抗生物質に及ぼす影響に関しては近年 M. Chiray,<sup>(26)</sup> P. Delore,<sup>(27)</sup> 等に依り数種の抗生物質に対する試験管内助長効果が発表された。そこで著者は先ず十数種の抗生物質に就き試験管内実験にて、単純硫黄泉水添加が黄色葡萄球菌寺島株に対する抗菌作用に如何なる影響を及ぼすかを検索し、ペニシリン、バイシリンを除く、オーレオマイシン、テラマイシン、アクロマイシン、テトラシン、クロ、マイセチン、ストレプトマイシンの凡てに菌発育阻止能増大的に作用する事を認めた。尚5分間煮沸及び時間室温放置泉水(滴定硫黄はいずれも新鮮泉水の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ )につき同様の実験を行い、泉水の老化により抗生物質に対する助長効果の減減する事を証明した。<sup>(28)</sup>次に人体にて種諸抗生物質服用に際しての温泉水同時飲用が血液の菌発育阻止能に如何なる影響を及ぼすかを追求し、試験管内実験と符合する成績を得た。即ち温泉水飲用がオーレオマイシン、テラマイシン、アクロマイシン、クロ、マイセチンの凡てに於て、対照水道水飲用に比べ、いずれも被験者血清の菌発育阻止能を増強する事を認めた。<sup>(29)</sup>そこでワールブルグ検圧計を用い、細菌(黄色葡萄球菌寺島株)の呼吸を指標として硫黄泉並びに硫化水素水の諸種抗生物質作用に及ぼす影響を比較検索し、抗生物質や硫化水素は元来、そのみにて菌の酸素消費を抑制するが、硫化水素水添加は、オーレオマイシン、テラマイシン、クロ、マイセチン、ストレプトマイシンに対し其の細菌呼吸抑制を相加的に増強する事を認めた。上山田温泉水添加の場合も全く同様の成績を示した。ペニシリンに対しては硫化水素水及び上山田温泉水相加に依る細菌呼吸抑制作用増強は全く認められなかつた。即ち細菌の発育阻止を目安とした試験管内並びに人体実験に依る硫黄泉の抗生物質の抗菌作用増強効果と細菌の酸素消費を指標とした硫黄泉の抗生物質作用に及ぼす影響とは完全に一致し、かゝる意味に於ける硫黄泉効果は硫化水素が主として関与している事が明かになつた。この際硫化水素水乃至硫黄泉の添加は共に抗生物質作用に対し全く相加的に作用し、相乗的作用は認められなかつたから、硫化水素以外の成分の作用はこの場合あまり問題にならないと思われる。然し温泉の内外用に際しては白血球の喰菌作用や血液の殺菌力自体が増強する事は古くから知られて居るので、<sup>(30)(31)</sup>実際の硫黄泉应用到当つては硫化水素と抗生物質との相加作用以外の因子が作

用する事が当然考慮されなければならない。

### 結 論

(A) 単純硫黄泉上山田温泉入浴(pH8.2, rH8.0, 滴定硫黄 4.6mg/l, 41°C 6~10分間2回)は人体の血液ヨード酸値を一過性に上昇させる。

(B) 上山田温泉水の飲用は人体に於て

(1) 対照水道水飲用に比し、食餌性過血糖を抑制する。此の抑制効果は1ヶ月間の連泉浴後に於いても同程度に認められた。

(2) 新鮮泉水飲用は試験飲料(33%硫黄液)よりは僅かに劣るが対照水道水に比し明かに胆汁分泌量並に胆汁色素排泄量を増加せしめ、B胆汁の排泄を促す事を認めた。煮沸泉水には水道水と同様、全くこれ等の作用が認められなかつた。

(3) 当泉水の連用は頑固な三日以上の便秘に対しては著明な瀉下作用を認めない。然し1~2日程度の便秘患者に対しては規則正しい排便をもたらした。時に下痢、時に便秘に傾く便通異常型に対しては整調作用が認められた。

(C) 上山田温泉水の抗生物質に及ぼす影響に就き

(1) 試験管内実験では当泉水はペニシリン、バイシリンを除き、オーレオマイシン、テラマイシン、アクロマイシン、テトラシン、ストレプトマイシン、クロ、マイセチンの抗菌作用を増強する事を認め、泉水の老化(煮沸及び放置)により助長効果の減弱する事を証明した。

(2) 人体実験ではオーレオマイシン、テラマイシン、アクロマイシン、クロ、マイセチン服用に際し泉水同時飲用は対照水道水同時飲用に比し被験者血清の菌発育阻止能を増強する事を認めた。

(3) ワールブルグ検圧計を用い、黄色葡萄球菌寺島株の呼吸を指標として検索した結果、硫化水素水添加はオーレオマイシン、テラマイシン、クロ、マイセチン、ストレプトマイシンの菌呼吸阻止作用を相加的に増強するが、ペニシリンに対しては菌呼吸阻止作用増強を認めなかつた。硫黄泉の添加はこれ等の抗生物質の葡萄球菌呼吸阻止作用に関し、硫化水素水添加と全く同様に作用した。

終りに本研究を行うに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた大島教授及び検圧計を中心に御懇切な御指導賜つた佐竹助教に衷心より感謝の意を表します。

### 文 献

- ①温泉大鑑：日本温泉協会編，博文館，昭16 ②大島良雄：温泉療法，医学書院，昭26 ③衛生検査指針VI：厚生省編，協同医書，昭28 ④Valedinski: Presse thermale et climatique, 3309, 1936 ⑤中島富彦：信州医誌，3, 3: 168, 1954 ⑥中島富彦：信

州医誌, 3, 3: 170, 1954 ⑦中島富彦: 信州医誌, 4, 3: 255, 1955 ⑧中島富彦: 信州医誌, 4, 3: 253, 1955 ⑨中島富彦: 信州医誌, 4, 2: 202, 1955  
 ⑩中島富彦: 信州医誌, 4, 2: 205, 1955 ⑪中島富彦: 信州医誌, 4 巻本号掲載 ⑫関正次 他: 日本温泉気候会誌, 15: 1, 昭24 ⑬関正次 他: 日本温泉気候会誌, 17, 3: 43, 昭24 ⑭外園正純: 放射能泉研究所報告, 3, 昭26 ⑮E. Bürg: Deut. med. Wochenschr. 35, 6: 222, 1927 ⑯神林美治: 温泉, 7, 2: 昭11 ⑰H. Vogt: Einführung in die Balneologie und Medizinische Klimatologie, Springer, Berlin 1952 ⑱三沢敬義: 温泉療法, 南山堂, 昭22 ⑲酒井谷平: 温泉の医学, 医学書院, 昭27 ⑳P. Carnot, M. Villaret et R. Cachera: Therapeutique Hydro-

climatique des Maladies du Foie et des Voies Biliaires, Maason et Cie, 1935 ㉑島津利造: 日本温泉気候学会第18回總會講演 ㉒杉山尚: 最新医学, 7, 2: 83 昭28 ㉓横田, 上田: 日本温泉気候会誌, 17, 3: 42, 昭28 ㉔小野寺淳次郎: 第17回日本温泉気候学会總會講演 ㉕軍司良一: 信州医誌, 1: 91 昭30 ㉖M. Chiray, L. Justin-Besansçon et M. Dubost: Sulfamide, antisulfamide, eau sulfureuse. Semaine Hôp. Paris, p. 175. 1945 ㉗P. Delore, A. Polgi et M. Milhaud: Presse thermale et climatique 90, 1: 26, 1953 ㉘清水五郎: 日本温泉気候会誌, 6, 1: 50 昭15 ㉙A. Laoueur: Physikalische Therapie, Springer, 1937

## 人工放射性同位元素による温泉作用の研究 (6)

連浴のイオン吸収に及ぼす影響

昭和30年5月25日受付

信州大学医学部第二内科 信大温泉研究所

大 島 良 雄

## Balneologische Studien mit radioaktiven Isotopen (6)

Einfluss der Wiederholung der Bäder auf die Resorptionsfähigkeit der Haut

Yoshio OSHIMA

Balneologisches Institut und 2te Medizinische Klinik der Universität Shinshu

Oshima, Satake, und Yokota hatten tierexperimentell nachgewiesen, dass die Wiederholung der Bäder in Kalzium Chlorid beziehungsweise Natrium Sulfat Lösung während ein oder zwei Wochen eine Hemmung auf die perkutane Resorption der Kalzium-beziehungsweise Sulfationen hervorbringt.

Durch die Wiederholung der Bäder in Natrium Chlorid oder Magnesium Chlorid Lösung konnte der Verfasser auch nachweisen, dass diese Hemmung der Kalziumresorption durch die Haut nicht spezifisch stattfinden kann.

先に著者は佐竹<sup>①</sup>並に横田<sup>②③</sup>と共に人工放射性同位元素  $Ca^{45}$  乃至  $S^{35}$  を使用し, 連日の 1g/l 塩化カルシウム水溶液乃至は 1g/l 硫酸ナトリウム水溶液入浴の反復により, 浴水中の  $Ca$  イオン乃至  $SO_4$  イオンの経皮膚体内進入が抑制せられることを明にした。これは少くも結果からみて, 浴水中のイオンの体内進入に対する皮膚の“慣れ”の現象と考えてもよいであろう。かかる事実は温泉浴に対する生体反応の“慣れ”の現象に対して, 生体が浴により体内に入る物質に対する感受性を変えるのみか, 既に浴水中の成分の体内進入自身を皮膚に於て防衛することにより適応する可能性があることを示したものと考えられる。

それならばこの様な浴水中のイオンの体内進入抑制

は如何なる機構の下に成立するか? かかる抑制は特異的であるか非特異的であるか? これ等の疑問を解決する為に次の如き実験を行った。

### 実験材料と実験方法

体重 10g 前後のハツカネズミを 1g/l の食塩水溶液又は 1g/l の塩化マグネシウム溶液に毎日一回 37°C 10分間の下半身浴をとらせる。一週乃至二週間後に  $Ca^{45}$  で標識をつけた 1g/l の塩化カルシウム水溶液に 37°C 30分間入浴せしめ, 浴直後断頭により失血死せしめ, 血液及び筋骨をルツボ内で灰化, 前報<sup>①</sup>と同様にカルシウムを尿酸カルシウムとして沈澱せしめた後, ステインレス皿上で乾燥, Lauritsen 検電計で放射能を測定した。(浴水 0.1cc の放射能は 8.24 目盛/分) 対照は