

硫黄泉の研究

(III) 上山田温泉水の抗生物質に及ぼす影響 (其の一)

昭和29年12月13日 受付

中 島 富 彦

信州大学医学部第二内科 (主任 大島教授)

Studies on Sulfur Springs

(III) In vitro Effect of the Thermal Waters of Kamiyamada on Antibiotics

Tomihiko NAKAJIMA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Y. Oshima)

In 1953 P. Delore et al reported that sulfur waters promote the activity of antibiotics such as Streptomycin and Aureomycin. Using four different thermal waters of Kamiyamada Hot-springs, simple sulfur spring, effects of thermal waters on the activities of Aureomycin, Terramycin, Achromycin, Tetracyclin, Chloromycetin, Penicillin, Bicillin, Streptomycin and Romezin on staphylococci (Terashima strain) were studied in vitro and following results were obtained: thermal waters of Kamiyamada Hot-springs increased the activities of antibiotics except Penicillin and Bicillin. After boiling for 5 minutes or storing for 24 hours, this effect was diminished.

I. 緒 言

硫黄泉の抗菌作用に就いては、つと知られて居る。抗生物質に及ぼす影響に就いては1945年フランスの M. Chiray 等に依り Chales 泉が細菌発育を抑制しスルファミンの作用を助ける事を証明した。降つて1953年 P. Delore 等に依り硫黄泉が、ストレプトマイシン、オーレオマイシン等の抗生物質の殺菌作用を増強するとの報告があつたので、著者は今回単純硫黄泉上山田温泉水の抗生物質に及ぼす影響に就いて検索を進め些か興味ある知見を得たので報告する。

II. 実験材料と実験方法

(i) 使用源泉水は第 I 表に示す四源泉水を使用。当温泉は殆んど類似した泉質に属し、国立長野病院及び名月荘は概ね其の代表的なものと思われ、清風園新源泉及び滝の湯は比較的泉質変化のある物として取り上げてみた。

表 I 各 源 泉 性 状

源泉名	泉 温	湧出量 (1分間l)	pH	滴定硫黄 (mg/l)
国立長野病院	38°C	240	8.8	5.0
清風園新源泉	52°C	270	10.0	9.7
滝 の 湯	30°C	130	7.8	4.8
名 月 荘	48°C	150	9.5	6.5

即ち前者は昨年未新たに掘さくされ、泉温高く、滴定硫黄、湧出量最も多く、pH も最もアルカリ性であり、后者は戦前からの最も古い源泉の一つで、泉温低く、滴定硫黄、湧出量も最少の物である。(ii) 使用菌種は黄色葡萄状球菌寺島株。(iii) 培地は普通ブイヨン。(iv) 使用抗生物質はペニシリン G 結晶、バイシリン結晶、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、クロロマイセチン結晶及びジヒドロストレプトマイシン結晶、ロメジンソーダ結晶の9種。方法は先ず普通寒天培地斜面に保存せる葡萄状球菌をブイヨン5ccに1白金耳の割合に加え、24時間培養后ブイヨンに100倍希釈。次に一列の試験管にブイヨン6cc前記菌液1cc及び泉水2ccを加え、計9ccの培地群に抗生物質を漸次増量して1cc宛に加え、対照は泉水の代りに滅菌水2ccを使用し、フラン器に24時間入れ、次で各試験管の内容を平面寒天培地に植え、菌発育阻止点を比較判定した。次に以上四源泉水の夫々に就き5分間煮沸及び24時間室温放置のものに就き同様に実験した。尚其れ等のpH、滴定硫黄の変化は表Ⅱに示す如く、pHは5分間煮沸した場合、清風園を除きいずれもアルカリ性に傾き、24時間放置泉水は皆中性に近ずいて居る。滴定硫黄は煮沸、放置共著明の減少を示し殆んど皆類似の量を示すに至つた。

表Ⅱ 泉水老化に依る変化

源泉名	pH			滴定硫黄 (mg/l)		
	新鮮泉水	5分間煮沸	24時間放置	新鮮泉水	5分間煮沸	24時間放置
国立長野病院	8.8	9.2	7.9	5.0	1.7	1.6
清風園新源泉	10.0	9.0	8.2	9.7	2.8	2.4
滝の湯	7.8	8.4	7.4	4.8	1.8	1.7
名月荘	9.5	9.6	8.0	6.5	2.0	1.9

500r 既に 50r/cc にて菌発育阻止を示したが、新鮮泉水は、国立長野病院、名月荘では対照の約半量 200r 即ち 20r/cc、清風園は稍々優れ 100r 即ち 10r/cc、滝の湯はやゝ劣り 300r 即ち 30r/cc にて阻止。5分間煮沸泉水は新鮮泉水に比し著しく劣るも、対照よりは僅かに優れ、国立長野病院。名月荘、滝の湯は 400r 即ち 40r/cc に

Ⅲ. 実験成績

第Ⅲ表に示す如く、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は新鮮泉水を加えた場合、明かに抗生物質の菌発育阻止能増大を認めた。5分間煮沸、24時間放置泉水に於ても前者には劣るが軽度の菌発育阻止能増大を認めた。ペニシリンは四源泉いずれも新鮮泉水でさえ対照に比べ何ら差異を認めなかつた。

(i) オーレオマイシン

900r から 100r 迄 100r 間隔の 9 本。対照滅菌水は

て阻止。清風園は滝の湯新鮮泉水の場合と同様 30r/cc にて阻止。24時間放置泉水は煮沸泉水の場合とほぼ同様僅かの阻止能優位を示す。国立長野病院、名月荘、清風園は 400r 即ち 40r/cc にて阻止。然し滝の湯は対照滅菌水と変わりなく 500r 即ち 50r/cc にて阻止を見た。

(ii) テラマイシン

これは總ての場合全くオーレオマイシンと同様の成績を示した。

(iii) アクロマイシン

表Ⅲ 試験管内葡萄状球菌(寺島株)発育阻止に要する抗生物質濃度

抗生物質	源泉名	培地条件				抗生物質	源泉名	培地条件				備考
		新鮮泉水	五煮沸分間水	二煮沸四置時水	対照			新鮮泉水	五煮沸分間水	二煮沸四置時水	対照	
オーレオマイシン (r/cc)	国立長野病院	20	40	40	50	クロマイセチン (r/cc)	国立長野病院	10	40	40	50	培地内容 ブイヨン 6cc 菌液 1cc 計 10cc 泉水(或は滅菌水) 2cc
	名月荘	20	40	40	50		名月荘	10	40	40	50	
	清風園	10	30	40	50		清風園	10	30	40	50	
	滝の湯	30	40	40	50		滝の湯	20	40	40	50	
テラマイシン (r/cc)	国立長野病院	20	40	40	50	ストレプトマイシン (r/cc)	国立長野病院	5	7	7	9	
	名月荘	20	40	40	50		名月荘	5	7	7	9	
	清風園	10	30	40	50		清風園	4	7	7	9	
	滝の湯	30	40	40	50		滝の湯	6	8	7	9	
アクロマイシン (r/cc)	国立長野病院	10	40	40	50	ペニシリン (単位/cc)	国立長野病院	0.04	0.04	0.04	0.04	
	名月荘	10	40	40	50		名月荘	0.04	0.04	0.04	0.04	
	清風園	10	40	40	50		清風園	0.04	0.04	0.04	0.04	
	滝の湯	20	50	40	50		滝の湯	0.04	0.04	0.04	0.04	
テトラシン (r/cc)	国立長野病院	10	40	40	50	バイシリン (単位/cc)	国立長野病院	0.03	0.03	0.03	0.03	
	名月荘						名月荘	0.03	0.03	0.03	0.03	
	清風園	10	40	40	50		清風園	0.03	0.03	0.03	0.03	
	滝の湯						滝の湯	0.33	0.03	0.03	0.03	

900r から 100r 迄 100r 間隔の 10 本, 対照水は 500r 即ち 50r/cc にて菌発育阻止を示すのに対し, 新鮮泉水は国立長野病院, 名月荘, 清風園は 100r 即ち 10r/cc, 滝の湯は稍々劣り 200r 即ち 20r/cc にて阻止。5 分間煮沸泉水は対照より僅かに優れ, 国立長野病院, 名月荘, 清風園は 400r 即ち 40r/cc 滝の湯は対照と変りなく 50r/cc にて阻止。24 時間放置泉水は煮沸泉水と略々同様僅かの阻止能優位を示す。即ち四源泉水いづれも 400r 即ち 40r/cc にて阻止を見た。

(iv) テトラシン

入手薬少量の為, 国立長野病院, 清風園二源泉のみの結果は, アクロマイシンと全く同様の成績を示した。

(v) クロ、マイセチン

900r から 100r 迄 100r 間隔の 10 本。対照水は 500r 即ち 50r/cc ちにて阻止を示すのに対し, 新鮮泉水は国立長野病院, 名月荘, 清風園は 100r 即ち 10r/cc, 滝の湯は稍々劣り 200r 即ち 20r/cc にて阻止。5 分間煮沸泉水は新鮮泉水に比し阻止能甚しく劣るが, 対照よりは僅かに優れ, 国立長野病院, 名月荘, 滝の湯は 400r 即ち 40r/cc, 清風園は僅かに優れ 300r 即ち 30r/cc にて阻止。24 時間放置泉水は煮沸泉水と同様僅かに阻止能優位を示す。即ち, 国立長野病院, 名月荘, 清風園は 400r 即ち 40r/cc にて阻止。滝の湯は対照水と変りなく 500r 即ち 50r/cc にて阻止を示した。

(vi) ペニシリン

ペニシリンの場合は温泉水による効果は全く認められず, 四源泉水及び対照滅菌水, いずれも 0.4 単位即ち 0.04 単位/cc にて阻止を示して居る。

(vii) バイシリン

2 基性ペニシリン, バイシリンに就き試みた結果はペニシリン同様, 対照に比し全く有意の差を認め得なかつた。即ち 1 単位から 0.01 単位迄 0.1 単位間隔の 10 本。新鮮泉水, 対照水共いづれも 0.3 単位即ち 0.03 単位/cc にて阻止を示した。

(viii) ストレプトマイシン

100r から 10r 迄 10 間隔の 10 本, 対照滅菌水は 90r 即ち 9r/cc にて阻止を見るのに対し, 新鮮泉水は約半量にて阻止を示した。国立長野病院, 名月荘は 50r 即ち 5r/cc, 清風園はやゝ優れ 40r 即ち 4r/cc, 滝の湯はやゝ劣り 6r/cc にて阻止。次に 5 分間煮沸泉水は全般にやゝ煮り, 国立長野病院, 名月荘, 清風園は 70r 即ち 7r/cc, 滝の湯は 80r 即ち 8r/cc にて阻止を示し, いずれも対照よりは優位を示している。次に 24 時間放置泉水は煮沸泉水と殆んど同様 70r 即ち 7r/cc にて阻止。対照に比し僅かの優位を示して居る。

最後にロメヂンソーダの場合は培地としてのブイヨンに欠陥がある為か非常に大量を要し, 成績を得なかつた。

考 察

以上の成績より新鮮泉水の場合はオーレオマイシン, 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いづれも著明に黄色葡萄状球菌等島株に対する菌発育阻止能増大を認め, 一方ペニシリンに対しては対照水に比し有意の差を認めず, P. Delore 等の成績と一致する。尚清風園新源泉の如く泉温も高く, 滴定硫黄の多いものは明かに他の三源泉水より有意の差を認めた。これに反し滝の湯の如く泉温低く, 滴定硫黄, 湧出量も最も少ないものは菌発育阻止能増大の程度も劣つて居る事が認められた。次に 5 分間煮沸した場合は四源泉水共, 硫化水素の減少著明で新鮮泉水に見られる様な源泉に依る相違も殆んど消失している。然しながらこれ等の場合, いずれも対照水に比し僅かながら菌発育阻止能増大を認めた。24 時間放置の場合は煮沸の場合と殆んど変りなく, 滴定硫黄もほゞ前者と一致し, 菌発育阻止能も前者同様僅かの優位を示した。ペニシリンの場合は泉水に依る差は全く見られなかつた。最後にロメヂンソーダの場合は培地としてのブイヨンが不適の為, 発育阻止に非常に大量を要し認むべき成績を得ず培地を検討中である。

尚抗生物質を使用せず四源泉水のみでは著者の実験条件の下に於て, ブドウ球菌等島株の発育を阻止し得なかつた。又四源泉水及び対照水自身はいずれも細菌培養の結果陰性であつた。

結 論

著者は今回単純硫黄泉, 上山田温泉につき比較的泉質の異なる四源泉水を用い, ペニシリン, バイシリン, 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, ロメヂンソーダ, 九抗生物質の黄色葡萄状球菌等島株に対する抗菌作用に及ぼす影響を試験管内で検索し, 泉水がペニシリン, バイシリン, ロメヂンソーダを除く六抗生物質の作用を明かに増強する事を認めた。更にこれ等の源泉水につき, 煮沸及び 24 時間放置の影響を追究し, 温泉水の老化により, その抗生物質に対する助長効果が減弱する事を証明した。

本論文の要旨は, ペニシリン, オーレオマイシン, テラマイシ, ストレプトマイシンに関してしは昭和 29 年 7 月 19 日, 第七回日本温泉科学總會, テトラシン, アクロマイシン, クロ、マイセチン, ロメヂンソーダ, バイシリンに関しては, 昭和 29 年 10 月 30 日, 第 15 回日本内科学会信越地方会に於て発表した。

文 献

- ①宮坂, 猪股, 菅野: 日本温泉気候学会雑誌 6 卷 1 号 64 頁, 昭和 15 年 6 月 ②P. Delore, A. Polgi et M. Milhaud: La Presse Thermale et Climatologique, 90 Année, No. 1-2 p. 26 1953.