

# 各種耐性菌の Streptomycin の力価に 及ぼす影響について

名古屋大学医学部内科第一講座

(主任教授 日比野 進)

水 野 厚 生

(昭和 27 年 11 月 1 日受付)

## 緒 言

結核菌の耐性獲得の現象はこれを化学療法剤の菌物質代謝の面から考察すると極めて興味ある問題で、従来多くの研究報告が行われており、Gale<sup>1)</sup>、Bernheim<sup>2)</sup>、Fitzgerald<sup>3)</sup>、山村<sup>4-5)</sup>、秋葉<sup>6-7)</sup>、柳田<sup>8-9)</sup>等は或いは生化学的に、或いは生物遺伝学的に研究し、その業績を発表しているが、現在われわれが意図した実験観察は、細菌の発育増殖が Streptomycin (以下 S.M. と記す) の力価に及ぼす影響を追求し、その検討を試みたもので、従来のこのような面よりする研究は比較的少なく、僅かに Arquie 館石<sup>10)11)12)</sup>、神原<sup>13)</sup>等の報告があるのみで、われわれは以下の如き実験により、この S.M. 耐性獲得に際して生ずる S.M. の力価減少に関する実験的研究において興味ある知見を得たのでここに報告する。

## 実験方法

実験は培地 100ml に一定量の S.M. を含有せしめ、これに菌を接種し、下記の如き種々の条件下における S.M. の力価の変動を逐日的に 12~16 日間、鳥居・川上<sup>14)15)16)</sup>氏重層法により検討した。

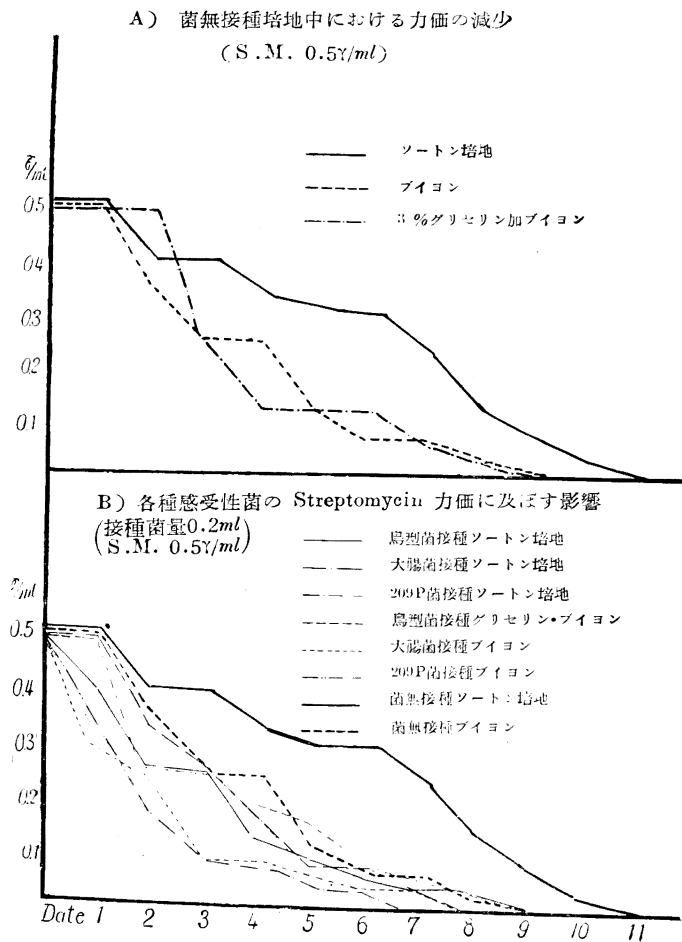
使用菌種； 鳥型結核菌菌叢調株・大腸菌・葡萄球菌・F.D.A 209 P 株、及びそれぞれの S.M. に対する 300% 並びに 1000% 耐性菌を使用す。

使用培地； 大腸菌及び 209 P 菌にはソートン、ブイオン両培地を、鳥型結核菌にはソートン及び 3% グリセリンブイオン培地を使用す。

接種菌液； 鳥型結核菌はグリセリ

ン寒天培地に 4 日培養した菌を 5ml の 3% グリセリンブイオン培地に一標準白金耳接種し、大腸菌及び 209 P 菌は普通寒天培地に、同様一標準白金耳接種し、各菌と

第 1 図



もにそれぞれ 20 時間培養し、その一定量を菌液として使用する。

### 実験成績

#### 1) 菌無接種培地における S.M. の力価について

S.M. は溶液中で時日経過とともに力価の減少することは衆知の事実であるが、菌無接種培地中 37°C で如何に力価が減少するかを、3% グリセリン・ブイオン、ブイオン、及びソートンの各培地に 0.5% ml の S.M. を含有せしめ、37°C に静置して、その力価の変動を観察すると(第1図A)ブイオン培地においては、2日で 0.36% ml、4日で 0.25% ml、6日で 0.065% ml、となり、グリセリン・ブイオン培地においては、2日で 0.5% ml、4日で 0.125% ml、6日で 0.125% ml となり、ソートン培地では、2日で 0.4% ml、4日で 0.34% ml、6日 0.32% ml、8日で 0.13% ml、となり、ブイオン及びグリセリン・ブイオン培地において力価減少速く、9日で消失し、ソートン培地においては明らかに遅く、11日で始めて、0.5% ml の S.M. 力価が完全消失している。すなわち 0.5% ml の S.M. 力価が完全に消失するのに 9~11 日を要し比較的緩徐であり、以上の成績により培地により、明らかな差異が認められる。

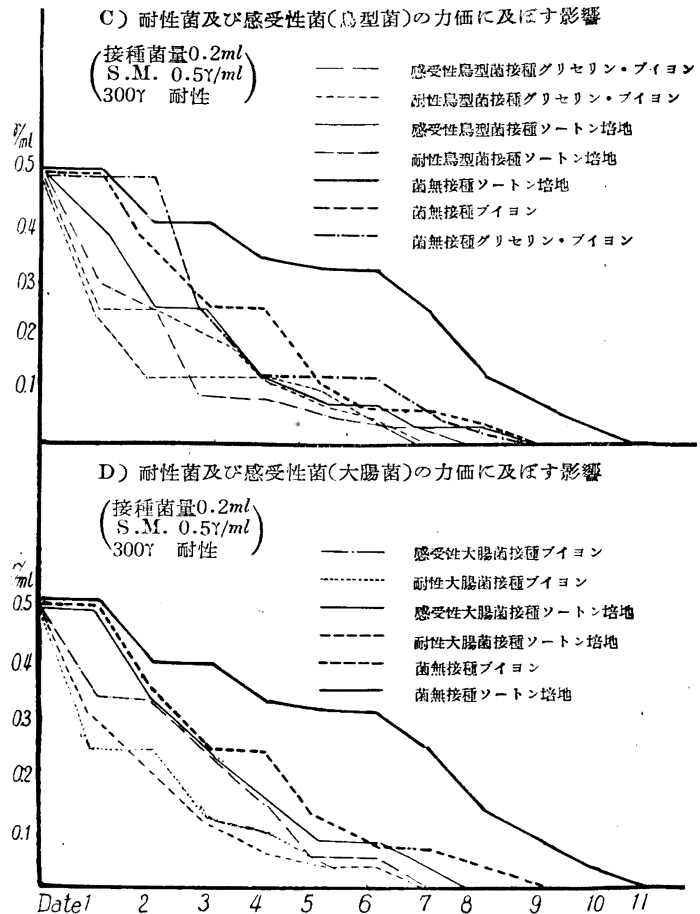
#### 2) S.M. 感受性菌接種培地の S.M. 力価について

鳥型結核菌(本実験に使用せる接種菌量 0.2ml において培地 100ml 中における S.M. の示す発育限界濃度 0.78% ml)、大腸菌(同上濃度 1.56% ml)、209P 菌(同上濃度 0.5% ml) をそれぞれ S.M. 0.5% ml 含有の培地 100ml に接種し、培地における S.M. の力価減少を検討すると(第1図B)鳥型結核菌のグリセリン・ブイオン培地における力価減少状態は、2日で 0.25% ml、4日で 0.09% ml、6日で 0.04% ml となり、8日で消失し、ソートン培地では、2日で 0.25% ml、4日で 0.125% ml、6日で 0.07% ml、8日で 0.04% ml となり 9日で消失す。

大腸菌のブイオン培地では2日で 0.25% ml、4日で 0.17% ml、6日で 0.064% ml、となり、7日で消失し、同菌ソートン培地では2日で 0.35% ml、4日で 0.17% ml、6日で 0.09% ml となり8日で消失する。

209P 菌のブイオン培地では2日で 0.18% ml、4日で 0.09% ml、6日で 0.044% ml、となり、7日で消失し、同菌ソートン培地では2日で 0.25% ml、4日で 0.2

第1図



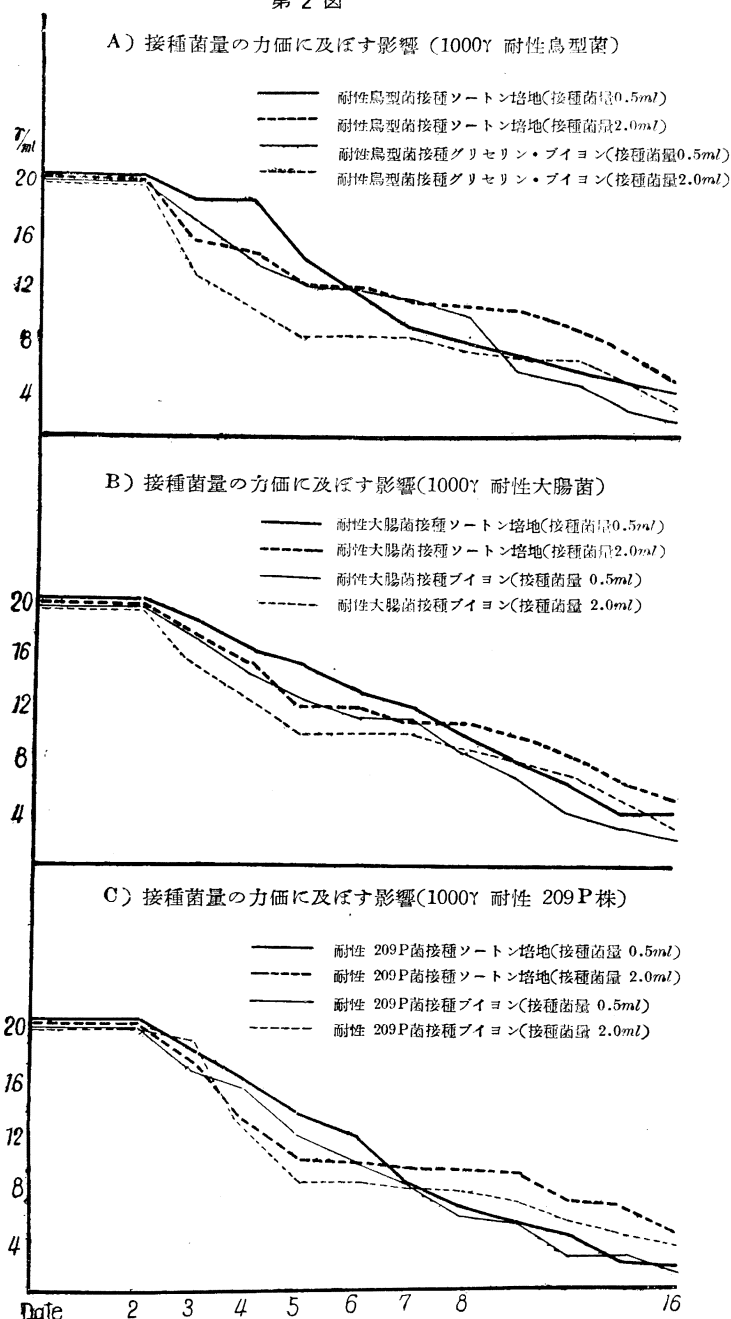
% ml、6日で 0.09% ml、8日で 0.044% ml となり9日で消失している。すなわち鳥型結核菌及び 209P 菌がともに力価減少が著明で、第1~2日で約 50% の力価減少を示し、大腸菌はやや劣る。而していずれも、7~9日ではほぼ 0.5% ml の S.M. が完全に失われる。さらにソートン及びブイオン両培地を比較して見るとブイオン培地における場合がソートン培地に比して1~2日、減少が速やかである。これ等はいずれも菌無接種培地の場合に比較すれば、その力価減少は著明である。

#### 3) S.M. 耐性菌接種培地の S.M. の力価について及び感受性菌の場合との比較

前記感受性菌の場合と全く同様にして実験を行った。使用耐性菌は、同株の感受性菌を S.M. 含有培地に継代培養することにより得た 300% ml 耐性菌を使用し、S.M. 0.5% ml 含有各種培地 100ml に接種し、その力価の変動を観察した。

300% ml 耐性鳥型結核菌のグリセリン・ブイオン培地における力価減少状態は、2日で 0.125% ml、4日で 0.125% ml、6日で 0.05% ml、となり7日で消失し、同菌のソートン培地では2日で 0.25% ml、4日で 0.125% ml、

第 2 図



6日で0.065 $\gamma$ /ml, となり7日で消失す(第1図C)。  
 また300 $\gamma$ /ml 耐性大腸菌のブイオン培地では2日  
 0.25 $\gamma$ /ml, 4日で0.1 $\gamma$ /ml, となり6日で消失し, 同菌  
 ソートン培地では2日で0.25 $\gamma$ /ml, 4日で0.065 $\gamma$ /ml,  
 6日で0.032 $\gamma$ /ml, となり7日で消失す(第1図D)。す  
 なわち耐性菌の場合も, 感受性菌におけると同様に第1  
 日より力価の減少が認められ, 第2~4日で約70% 力  
 価は減少する。さらにこの両菌の場合を詳細に比較観察

8日で10 $\gamma$ /ml, 10日で9.3 $\gamma$ /ml, 16日で4 $\gamma$ /ml とな  
 る。

大腸菌(第2図B)及び209P菌(第2図C)について  
 も, ほぼ同様の力価減少が観察される。すなわち各菌と  
 もに第2日より徐々に減少し始め2~9日の培養前半期  
 においては, 菌量の多い場合に力価減少が強く現れるが,  
 以後8~16日の培養後期においては, かえつて力価減少  
 が緩慢な傾向を示す。

して見ると, 鳥型結核菌につい  
 ては, 耐性菌において, 感受性菌に  
 比して減少の傾向が強くと, ソート  
 ン培地と比較してグリセリンブイ  
 オン培地において, 力価減少が2  
 日程速い。

大腸菌に関しては鳥型結核菌の  
 場合よりさらにこの関係は明瞭で  
 あるが, ソートン及びブイオンの  
 両培地における差異は明らかには  
 認められない。

#### 4) 菌量とS.M.力価減少の関 係について

一金耳の各種耐性菌 (1000  
 $\gamma$ /ml)を5mlのブイオン, 及びソ  
 ートン培地に20時間培養し, こ  
 の菌液0.5ml及び2.0mlを100  
 mlの20 $\gamma$ /ml S.M.含有ブイ  
 オン及びソートン培地にそれぞれ接  
 種し, 両菌液の場合の力価減少を  
 比較観察すると, 鳥型菌(第2図  
 A)のグリセリンブイオン培地  
 における力価減少状態は, 菌量0.5  
 ml接種せる場合において, 2日  
 で20 $\gamma$ /ml, 4日で13.3 $\gamma$ /ml, 6  
 日で11.7 $\gamma$ /ml, 8日で9.3 $\gamma$ /ml,  
 10日で5 $\gamma$ /ml, 16日で1 $\gamma$ /ml  
 となり, 菌量2.0ml接種せる場  
 合は2日で20 $\gamma$ /ml, 4日で10 $\gamma$ /ml,  
 6日で8 $\gamma$ /ml, 8日で6.7 $\gamma$ /ml,  
 10日で6 $\gamma$ /ml, 16日で2 $\gamma$ /ml,  
 となる。又鳥型菌ソートン培地  
 における力価減少状態は, 菌量0.5  
 ml接種の場合において, 2日  
 で20 $\gamma$ /ml, 4日で18 $\gamma$ /ml, 6日  
 で10.7 $\gamma$ /ml, 8日で7 $\gamma$ /ml, 10日  
 で6 $\gamma$ /ml, 16日で3 $\gamma$ /ml, とな  
 り, 又ソートン培地で菌量2.0ml  
 接種せる場合は, 2日で20 $\gamma$ /ml,  
 4日で14 $\gamma$ /ml, 6日で11.5 $\gamma$ /ml,

5) 稀釈培地における S.M. 力価の変動について

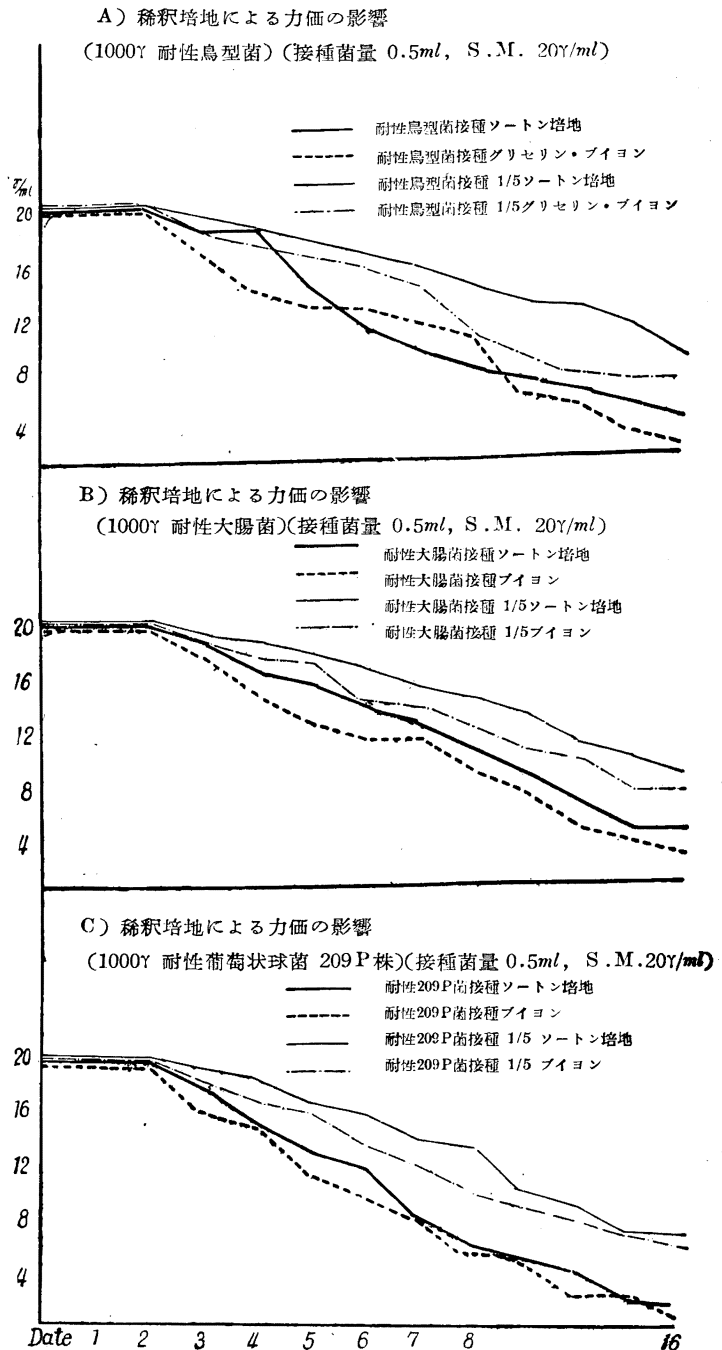
普通のブイオン及びソートン培地を蒸留水を以て5倍に稀釈して(以下 1/5 培地と記す) それぞれに1000 Y 耐性の各菌を接種して培地の S.M. 力価を普通培地に比較すると、鳥型結核菌の普通グリセリンブイオン培地における力価減少は2日で20 Y/ml, 4日で 13.3 Y/ml, 6日で 11.7 Y/ml, 8日で 9.3 Y/ml, 10日で 5 Y/ml, 16日で1 Y/ml, なるに比し 1/5 グリセリンブイオン培地では(第3図A)2日で20 Y/ml, 4日で17 Y/ml, 6日で 15 Y/ml, 8日で 10 Y/ml, 10日で 8 Y/ml, 16日で 6 Y/ml, にして、力価減少が明らかに少ない。又普通ソートン培地では、2日で20 Y/ml, 4日で 18 Y/ml, 6日で 10.7 Y/ml, 8日で 7 Y/ml, 10日で 6 Y/ml, 16日で 3 Y/ml, であるに比して 1/5 ソートン培地では2日で 20 Y/ml, 4日で 18 Y/ml, 6日で 16 Y/ml, 8日で 13.5 Y/ml, 10日で 12 Y/ml, 16日で 8 Y/ml, にして明らかに力価減少が少ない。

大腸菌(第3図B) 209 P 菌(第3図C)においてもほぼ同様の傾向を観察できる。すなわち各菌ともに、1/5 培地において、力価減少は緩慢であり、ソートン培地においては3%グリセリンブイオン及びブイオン培地におけるより明らかに力価減少が少ない。これは1/5 培地における菌の発育の不良に平行し、すなわち力価減少が明らかに各菌の発育増殖の度合に影響するものと思われる。

6) 静止菌と S.M. 力価変動の関係について

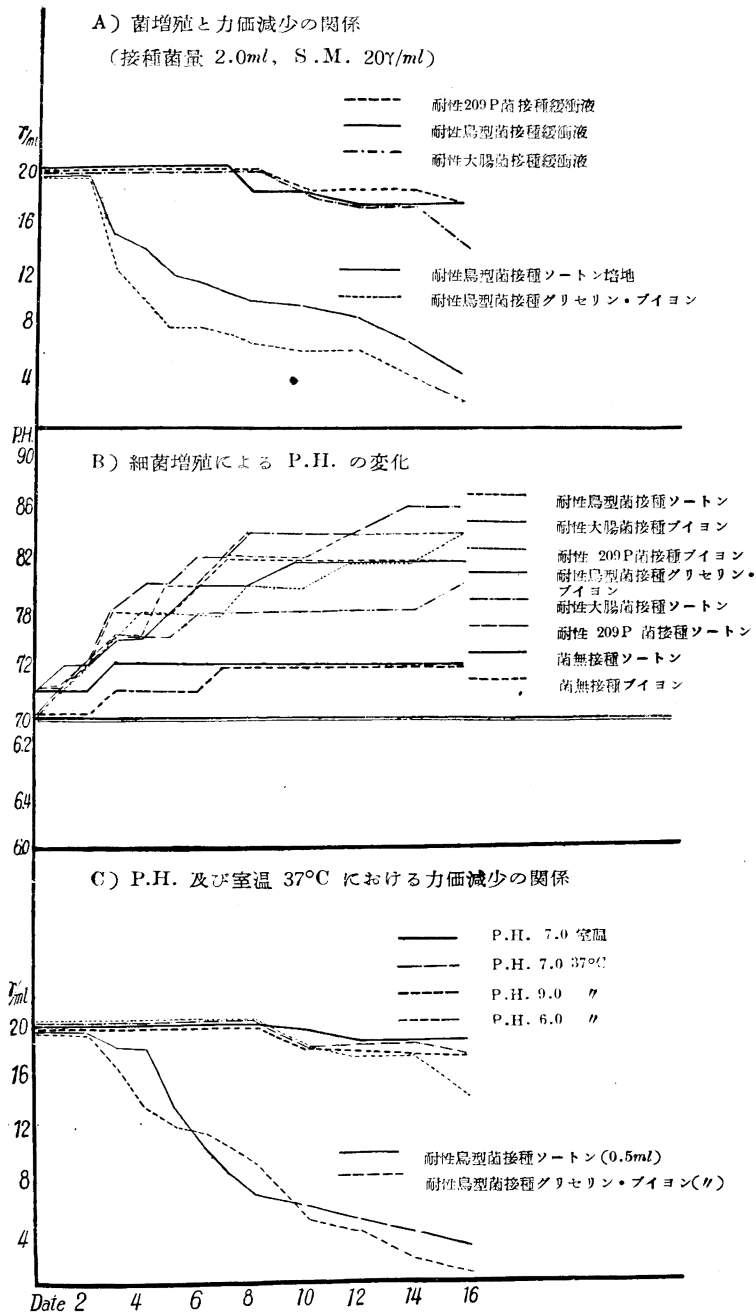
P.H.8.0 の磷酸緩衝液に S.M. を 20 Y/ml, の如く溶解し, 1000 Y 耐性の各菌を混じて(菌は発育増殖しない) 37°C に静置したものについて観察すると(第4図A) 鳥型結核菌は7日より力価減少し始め, 10日で 18 Y/ml, 16日で 17 Y/ml, となり, 大腸菌は8日より減少し始め 10日 18 Y/ml, 16日 14 Y/ml, 209 P 菌は8日より減少し始め, 10日 18 Y/ml, 16日 17 Y/ml, となり, 各菌ともに 16日経過後

第 3 図



において 10~20% の力価減少を認める。これを各種細菌それぞれのソートン, グリセリンブイオン, 或いはブイオン培地において, 増殖せる場合における80~90%の減少と比較して極めて僅少である。この事実により力価減少は菌の“発育増殖”する場合に現わ

第 4 図



れるものである。

7) 培地 P.H. 及び温度と S.M. 力価の関係について  
 前記各種の耐性菌を培養した場合の培地の P.H. (起始 P.H. はブイオン、及びグリセリンブイオン培地 7.0、ソートン培地 7.2) を培養日数を逐つて調べて見ると、各

菌、各培地ともに菌の増殖につれて P.H. 7.0~8.6 の間に変化している(第4図B)。次いで P.H. 6.0, 7.0, 9.0, の三種の蒸留水に S.M. 20Y/ml を溶解せしめて室温、及び 37°C に保存して力価の減少を観察すると(第4図C) 16日後においてもなお減少は比較的少なく20~30%の減少が見られるにすぎず、これに比し各菌接種培養液中では明らかに 80~90% 減少を示している。これらの事実より本実験における力価減少は P.H. に起因するものとは認められない。

8) 培養濾液の S.M. 力価に及ぼす影響について

A) 耐性菌の培養濾液について

1000Y 耐性の鳥型菌・大腸菌及び 209P 菌をブイオン及びソートン 両培地に 2日間培養し(鳥型菌はグリセリンブイオン及びソートン培地に4日間培養)これをザイツ氏濾過器により濾液をつくり、この各濾液 100ml に 20Y/ml の S.M. を混じて 37°C に保存し、力価減少を追求し、同一耐性菌を接種せる場合の培養液中の力価減少と比較すると、鳥型結核菌培養グリセリンブイオン濾液では(第5図A)2日目で 18.5Y/ml, 4日目で 14.7Y/ml, 6日目で 11.9Y/ml, 8日目で 7.3Y/ml, 10日目で 6Y/ml, 16日目で 2.85Y/ml にして、同菌を同一培地に接種した培養液の力価減少(前記)と比較すれば両者ほぼ同一傾向の力価減少状態を示す。又鳥型結核菌培養ソートン濾液では2日目で 18.5Y/ml, 4日

目で 16.5Y/ml, 6日目で 12Y/ml, 8日目で 7Y/ml, 10日目で 7Y/ml, 16日目で 4Y/ml, にして同菌のソートン培養液の力価減少(前記)に比較して両者ほぼ同一程度の力価減少を示す。

大腸菌濾液についても(第5図B), ソートン, ブイオン, 両培地ともに鳥型結核菌濾液におけると同様の状態

が観察され、209P 菌濾液は(第5図C) 両培地においてもほぼ同様であるが同菌培地の力価減少に比し濾液がやや緩慢なるが如く観察せられた。これらのことより力価減少は濾液中にてもおこることが知られる。さらにこの濾液を 100°C に 10 分間煮沸した後 S.M. を 20γ/ml, 含有せしめて、前記非煮沸濾液の力価減少に比較して見ると、鳥型結核菌において(第5図, D) 煮沸グリセリンブイオン濾液では 2日で 18.5γ/ml, 4日で 18γ/ml, 6日で 13γ/ml, 8日で 11γ/ml, 10日で 10γ/ml, 16日で 5γ/ml, となり、煮沸ソートン濾液では 2日で 20γ/ml, 4日で 18γ/ml, 6日で 16γ/ml, 8日で 14.5γ/ml, 10日で 12.6γ/ml, 16日で 5γ/ml, となり、非煮沸濾液の力価減少状態に比較すれば、煮沸濾液の場合の力価減少は緩慢となつている。大腸菌煮沸濾液(第5図E)及び 209P 菌煮沸濾液(第5図F)においても同様の傾向が観察される。すなわち力価減少因子は熱に対して、やや不安定のもの如く考えられる。

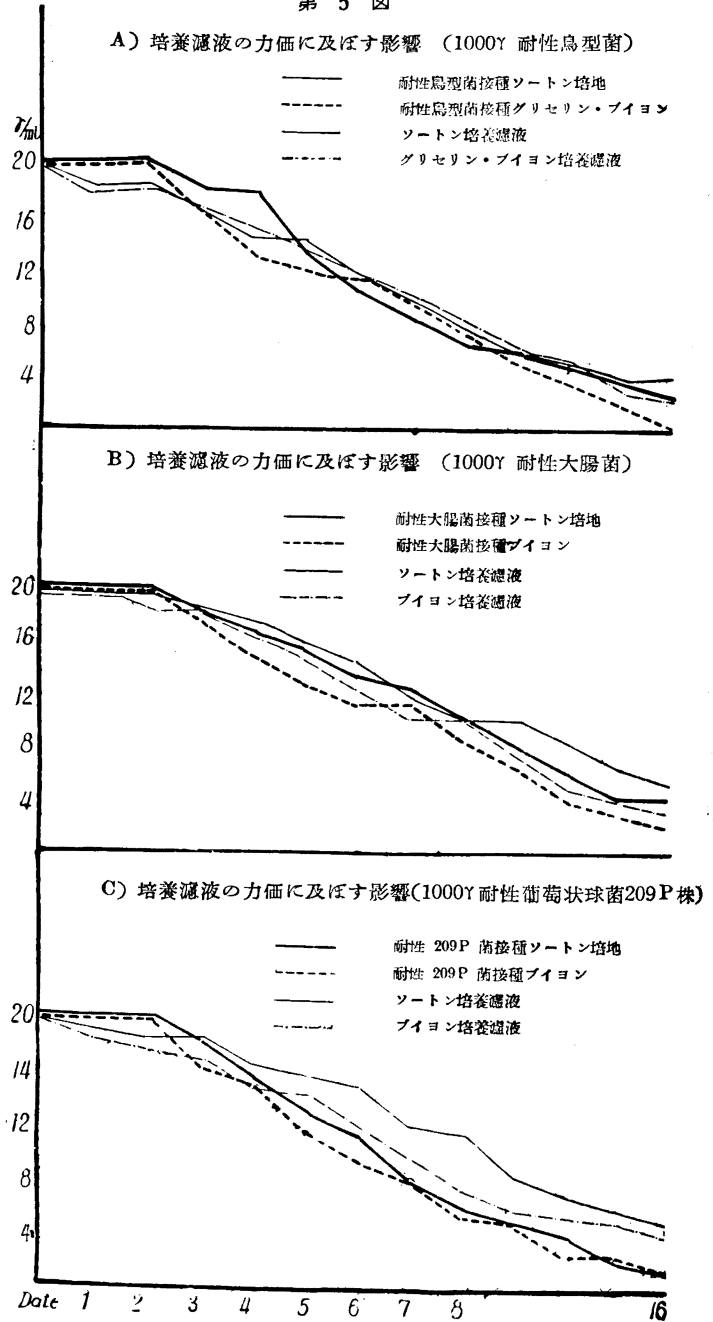
#### B) 感受性菌の培養濾液について

感受性菌培養濾液について上述と同様の実験を試みた。感受性鳥型菌(第5図G) のグリセリンブイオン培養濾液においては 2日で 19γ/ml, 4日で 17.8γ/ml, 6日で 16.8γ/ml, 8日で 14γ/ml, 10日で 11γ/ml, 16日で 7γ/ml, であり、同ソートン培養濾液における力価減少状態は、2日で 19γ/ml, 4日で 18γ/ml, 6日で 17.4γ/ml, 8日で 16γ/ml, 10日で 12γ/ml, 16日で 9γ/ml, にして前記の 1000γ 耐性菌濾液における力価減少に比し、明らかに緩慢である。感受性大腸菌濾液(第5図H)及び感受性 209P 菌濾液(第5図I)においても同様、同一 1000γ 耐性菌濾液に比し力価減少は緩慢である。すなわち感受性菌濾液は耐性菌濾液に比し明らかに力価減少は少ないが、菌無接種培地の S.M. 力価減少に比較すれば力価減少は著明である。これらのことより力価減少は感受性菌の培養濾液中にてもおこることが知られる。

#### 総括及び考察

以上の実験によりわれわれは供試各種細菌の増殖と、培地における S.M. の力価変動との関係を追求し、明

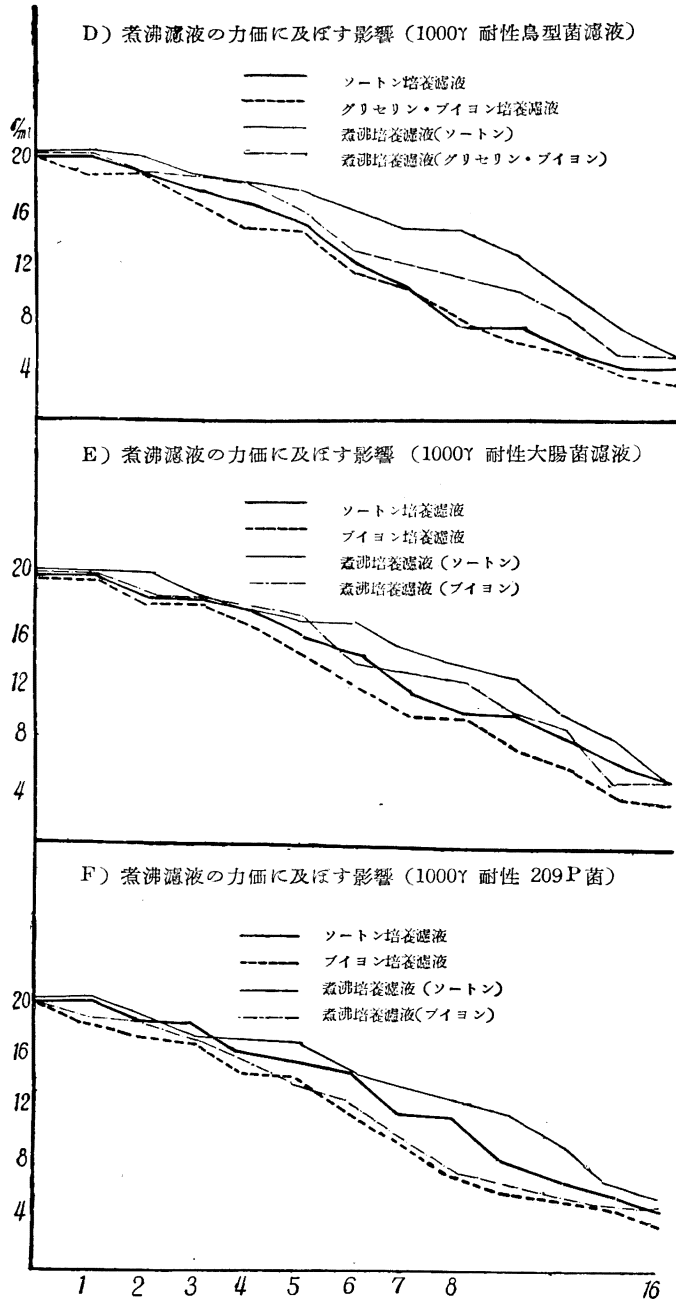
第 5 図



らかに細菌の増殖することにより、S.M. 力価の減少の促進せられることを確認した。

すなわち水溶液中の S.M. の力価減少は、小川<sup>17)</sup>及び中村<sup>18)</sup>の報告があるがわれわれの成績もこれとほぼ同様で P.H. 7.0 室温では 16 日後に約 10% の力価が減少するのみであり、又温度と力価減少の関係も諸家<sup>17)18)</sup>の報告と一致し、37°C では力価減少にあまり関係していないものと考えられる。菌無接種の各種培地中において 37°C で力価減少を観察した場合は、0.5γ/ml の

第 5 図



S.M.が完全に消失するのに9~11日を要し、さらに精細に観察すると培地の種類により、その間に明らかに差が認められる。すなわちバイオン及びグリセリンバイオン培地で力価減少が速く、ソートン培地では若干遅い。さらにこれらの培地に各種感受性菌を接種すれば菌無接種培地に比し力価減少が明らかに強く、さらにこの場合もバイオン培地で殊に著明である。これらのことより明らかに各種感受性菌の増殖に際して、S.M.の力価

減少因子の生ずることが認められる。ことに大腸菌及び葡萄状球菌の感受性菌については館石<sup>10)11)12)</sup>の報告があるが、これと大体一致した成績を得ている。

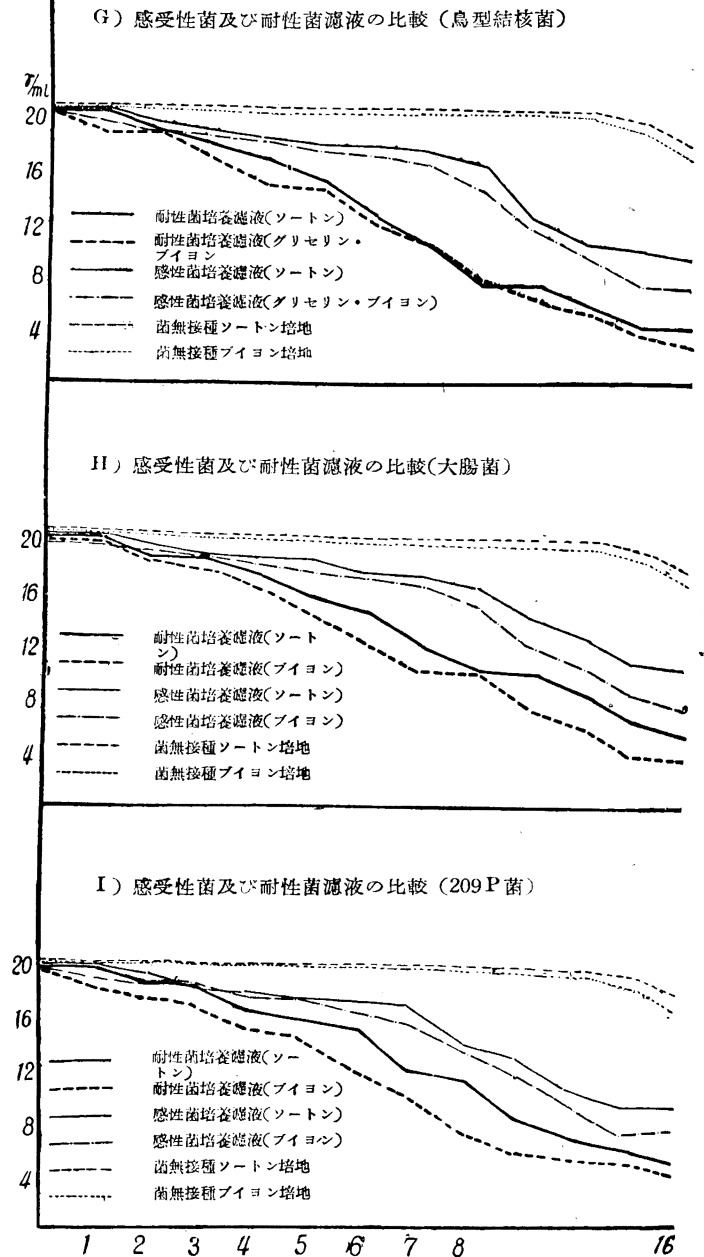
次に各種の耐性菌と感受性菌の力価減少を比較すると、耐性菌において力価減少の強いことが認められる。これにより感受性菌の場合においても力価減少因子は生ずるが、特に耐性菌の場合において、その力価減少因子の現出が増強されるものと考えられる。さらに力価減少と菌の増殖との関係を見るに、燐酸緩衝液中の静止菌について観察したが、この場合は力価減少極めて緩慢にして、菌の増殖に伴って始めて力価減少因子が生ずるものと考えられる。なお培地接種菌量と力価減少の関係を観察すれば、各菌各培地ともに、接種菌量の多い程、力価減少は強い。又各菌を接種する培地を稀釈した稀釈培地においては力価減少度は弱い。これらのことにより明らかに菌の発育増殖の盛んな程、力価減少の強いことが認められる。次に培地中のP.H.の変化による、S.M.の力価の影響は、培地のP.H.を逐日調査することにより検討したが各菌各培地ともにP.H.7.0~8.6の間の変動であり、又P.H.6.0,7.0,9.0のS.M.水溶液におけるS.M.力価変動の僅少なことからP.H.と余り関係のないことが知られ、又各種菌の培養濾液について菌培養液と比較して見ると、両者の力価はほぼ同様に減少し、濾液中にもS.M.の力価減少因子の含まれるが、さらに100°C加熱についての濾液の実験において濾液中の力価減少因子は熱にやや不安定なることが認められる。なお耐性菌濾液に比し、軽度であるが感受性菌の濾液にもS.M.の力価減少因子が存在する。

従来館石<sup>10)11)12)</sup>は大腸菌及び葡萄状球菌の感受性菌について Streptomycinase とも称すべき S.M. 破壊物質を想定して、S.M.耐性獲得機作を考究し、榊原<sup>13)</sup>もまた S.M.耐性寺嶋株についてその発育に要する炭素源を、S.M.に依存し、S.M.の崩解を考え、S.M.の構造式から一種の Glicosidase として Streptomycinase を想定しており、われわれはわれわれの以上の実

験成績から直ちにこのような酵素の存在を認めることはなお追求を要する問題であるが、一応酵素の存在も暗示されるものであろう。

また一方 Cohen<sup>19</sup>、Mascourt<sup>20</sup>、Bichowsky<sup>21</sup>は全く別の立場から、S.M. は D.N.A., R.N.A., に対して複合体をつくり沈澱するといひ、Euler<sup>22</sup>、Jaarma<sup>23</sup> は溶血性連鎖球菌や、葡萄球菌の発育を 4~6% ml で抑制している時、R.N.A.を加えるとその抑制が除かれて、菌が増殖してることが報告せられ、同様 Pandalai<sup>24</sup>も、R.N.A., D.N.A. が S.M. と拮抗する事実を述べている。これらの事実から S.M. は D.N.A., R.N.A. の存在により、力価の減少を示すことは十分に考慮すべき問題であり、われわれはわれわれの力価減少と核酸の関係を追求し Schneider 氏方法<sup>25</sup>により、1000Y 耐性菌濾液中の核酸を定量せるも、この方法では S.M. と拮抗する程の核酸を証明することができなかつた<sup>26</sup>。その他 Donovich<sup>27</sup> は S.M. の拮抗物質として陰イオン(磷酸塩その他)及び2価の陽イオンなどあげており、Geiger<sup>28</sup>、Van Dolah<sup>29</sup>、Denkelwater<sup>30</sup>、Donovich<sup>27</sup>などは、アスコルビン酸、チステイン、チオグリコレートなどの S.H. 基をもつものの拮抗作用を証明しており、川上<sup>31</sup>は Streptomycin の構造式中の -CHO 基が結合基として重要であり、酸化還元機構が力価減少に大きな役割を演じていると暗示し、L-チステイン、L-アルギニンをあげている。又 Cavallito<sup>32</sup> はアミノ基から一定距離にある S.H. 基に S.M. は不可逆的に結合すると記載している。われわれはわれわれの実験成績において、培地の種類により、力価の減少に差異を生ずることは、極めて興味あることと思うが、われわれの教室の片山等<sup>33</sup>はペーパークロマトグラフ法による成績において、ブイオン及びグリセリンブイオン培地において、L-チステイン、L-アルギニンが含まれることを報告しており、このことも両培地の力価減少の差異の一因をなしているのかも知れないと考えられる。これらの事実はなお追求すべき多くの問題があり、さらに検討中である。

第 5 図



## 結 論

われわれは鳥型結核菌菌株・大腸菌及び葡萄球菌 209P 株を 3% グリセリンブイオン、ブイオン、及びソートンの各培地に接種し、且つその培地に一定量の S.M. を加え、S.M. の力価変動について観察した。

1) 細菌無接種のブイオン培地、3% グリセリンブイオン培地、及びソートン培地においても S.M. の力価は減少する。その状況は、ソートン培地において力価減少



が少なく、ブイオン培地、3%グリセリンブイオン培地において、力価減少がやや強い傾向を示すが、菌接種培地の力価減少に比較すれば僅少である。

2) 鳥型結核菌調株・大腸菌・葡萄球菌 F.D.A. 209P 株ともに S.M. の力価を減少せしめ、鳥型結核菌及び 209P 菌でやや強く、大腸菌で多少弱く、いずれの菌も 3%グリセリンブイオン、及びブイオン培地において力価減少強く、ソートン培地で弱い。

3) 各菌ともに感受性菌より耐性菌において力価減少強く、いずれの耐性菌も 3%グリセリンブイオン及びブイオン培地で力価減少強く、ソートン培地で弱い、殊に大腸菌においてこの関係は明瞭である。

4) 各菌ともに接種菌量に影響せられ菌量の多い程、力価減少が強く、接種菌量 0.5ml より 2.0ml 接種せる場合に力価減少は強い傾向を示す。

5) 正常培地における力価減少と 5 倍稀釈培地の力価減少を比較すれば、各菌ともに 5 倍稀釈培地において力価減少が弱い。

6) 菌の増殖しない磷酸緩衝液中の力価減少は菌接種培地中の力価減少に比して弱い。すなわち力価減少因子は菌の増殖によつて生ずるものと考えられる。

7) 各種耐性菌接種の培地の P.H. は 7.0~8.6 に変動し S.M. の力価減少は培地の P.H. 変化により起因していないものと考えられる。

8) 各種菌の培養濾液中にも力価減少因子は存在し、感受性菌濾液よりも耐性菌濾液において力価減少が強く、培地では 3%グリセリンブイオン、及びブイオン培地の濾液において強くソートン培地濾液において弱い。なおこの因子は、煮沸濾液中においては力価減少の少ないことから熱にやや不安定のものと考えられる。

#### 主要文献

- 1) Gale et al: J. Bact. 55 (2); 161, 1948.
- 2) Bernheim: Science 92; 204, 1940.
- 3) Fitzgerald et al: J. Bact. 54; 671, 1947.
- 4) 山村雄一: 日本医事新報 1933; 2832~2837, 昭 26.
- 5) 山村雄一: 酵素化学の進歩 第 2 輯; 1950.
- 6) 秋葉朝一郎: 日本細菌学会第 25 回総会 (於福岡) 発表
- 7) 秋葉朝一郎: 医学と生物学 24; 55~58, 1952.
- 8) 柳田友道: 自然 6; 18~25, 1952.
- 9) 柳田友道: 自然 6; 27~35, 1951.
- 10) 館石 叔: 最新医学 6; 192~205, 昭 26.
- 11) 館石 叔: 医学 11; 293~301, 昭 26.
- 12) 館石 叔: J. Antibioticus 3(5); 171, 1952.
- 13) 榊原栄一: 医学と生物学 18; 336~339, 1952.
- 14) Torii, T. Y. Kawakami: J. Penicillin 1(5); 281~291, 1947.
- 15) Kawakami et al: J. Penicillin 1(7); 445~457, 1948.
- 16) Kawakami & Tamagawa: J. Antibioticus 2(11); 780~782, 1949.
- 17) 小川辰次等: 結核 25; 490~496, 1950.
- 18) 中村善紀等: 日本臨床結核 9; 604~609, 昭 25
- 19) Cohen, S. S.: J. Biol. Chem. 168; 511~526, 1947.
- 20) Mascart. et al: Experimentia. 3; 289, 1947.
- 21) Bichowsky et al: J. Bact. 55; 27, 1943.
- 22) Euler. H.V, Jaarma: Arkiv, Kemi. Mineral. Geol. 25A; 2, 1947.
- 23) Euler. H. V, Jaarma: Arkiv.Kemi.Mineral. Geol. 25A; 1, 1947.
- 24) Pandalai, M.G. et al: J.Sci. Ind. Reserch. 8 B; 57, 1949.
- 25) W. C. Schneider: J. Biol. Chem. 161; 293, 1945.
- 26) 磯江・石井・水野: 未発表
- 27) Donovich et al: J. Bact. 56; 125~137, 1947.
- 28) Geiger. W. D. et al: Proc. Soc. exp. Biol. Chem. 61; 187~192, 1945.
- 29) Von Dolah et al: Arch. Bio chem. 12; 7~12, 1947.
- 30) Denkelwater et al: Science, 102; 12, 1945.
- 31) 川上・足立等: J. Antibioticus 4(B); 49~50, 1951.
- 32) Cavallito, C. J: J. Biol. Chem. 164: 29~34, 1946.
- 33) 片山富男等: 日本結核病学会東海地方会第 3 回総会発表.