

p-ethylsulfonylbenzaldehyde thiosemicarbazone (PE)に関する研究

(続報) 人型結核菌 H₃₇Rv 株及びH₃₇RvR-PE 株
の酸素吸収に及ぼす PE の影響

東京大学美甘内科

岡野正光

(昭和29年4月12日受付)

1 緒言

結核菌の発育要素に関する研究は、Proskauer-Beck¹⁾以来数多の研究者によりなされ、その一致した見解として炭素源としてはグリセリン及び葡萄糖が、窒素源としてはアスパラギン及びグルタミン酸ソーダが結核菌の発育を良好ならしめることは周知の如くである。これと共に結核菌の呼吸及び物質代謝の研究が Loebel等²⁾により報ぜられてより諸家の注目するところとなり、この方面の研究業績も次第に報告を増している。

一方ストレプトマイシン (SM)の発見以後、パラアミノサリチル酸 (PAS)・チビオン (Tb₁)・イソニコチン酸ヒドラジッド (INAH) と相次いで抗結核剤が現れ、結核の化学療法が盛んになるに従い、これ等薬剤の作用機序殊に菌の呼吸及び物質代謝に及ぼす影響が検討され、SM に関しては焦性葡萄糖・オキザロ酢酸縮合反応阻害説^{3)~10)}、安息香酸代謝阻害説^{11)~14)}、ジアミン酸化酵素阻害説¹⁵⁾があり、PAS に関しては脱アミノ機転阻害説¹⁶⁾があり、INAH に関しては山村¹⁷⁾、細川¹⁸⁾、海老名等¹⁹⁾は結核菌の内部呼吸を抑制すると述べ、Blankley²⁰⁾は薬剤の菌体透過性の問題を注目しており、またビタミンB₆の関与する酵素系が INAH によつて阻害されるという報告¹⁹⁾、21)~25)もある。

Domagk²⁶⁾の報告以来 Tb₁に関する数多の研究の結果、その基礎的並びに臨床的効果については略々定説を得るに至つたが、作用機序に関しては次の三つの見解²⁷⁾がある。すなわち第一は結核菌に対する直接作用であり、第二は Tb₁によつて生活機能の減弱した結核菌に対する喰細胞殊に組織球の喰菌作用によるとするものである。第三は結核症による交感神経緊張状態から Tb₁の生体的作用により副交感神経緊張の亢進に移行せしめ、この植物神経系の変調により結核症の治療機転を亢進せしめるとなすものである。その後 Hoggarth²⁸⁾²⁹⁾、Donovick³⁰⁾、Hamre³¹⁾、Spinks³²⁾、宮本³³⁾等の研究により、p-ethylsulfonylbenzaldehyde thiosemicarbazone (以下 PE と略称)が基礎的実験において Tb₁に比し毒性が少なく、効果も大であり、Tb₁よりも優れている

と報ぜられている。私は PE 及び Tb₁の基礎的並びに臨床的研究を行い、先に報じた³⁴⁾如く PE が特に Tb₁より優れているという結果は得られなかつたが、PE が諸種結核症に対し有効であることを認め得たので、その作用機序の一端を解明せんものと考え、人型結核菌 H₃₇Rv 株を用い、PE 感受性菌及び耐性菌の酸素吸収及び基質添加による酸素吸収の増加に及ぼす PE の影響を比較検討した。

2 実験方法

1) 供試菌：人型結核菌 H₃₇Rv 株を岡・片倉培地に2週間培養した菌を PE 感受性菌として使用した。この菌の同培地における PE に対する感性は 5 γ/cc であつた。また試験管内にて分離して得た PE 100 γ/cc 含有培地に対照培地と全く同等の発育を示す菌を PE 耐性菌 (H₃₇RvR-PE)として、PE 100 γ/cc 含有岡・片倉培地に2週間培養した菌を使用した。

2) 休止菌液作成法：菌は滅菌蒸溜水にて3回洗滌し、瑪瑙製乳鉢で30分間よりすりませた後、菌の均等懸濁液を作り休止菌液とした。菌量は遠心法により 10 mg/cc (乾燥菌量)として実験に用い、別にその一部を乾燥せしめて実測した。

3) 実験方法：ワールブルグ検圧計を用い、休止菌の酸素吸収量及び諸種基質添加による酸素吸収量を 15~30 分毎に3時間測定した。ワールブルグ容器の内容容は次の如くである。

主室	休止菌液	1.0 cc
	M ₁₅ 磷酸緩衝液 (pH 7.2)	2.0 cc
中央小室	20%苛性加里液	0.2 cc
側室	M ₁₀ ~M ₅₀ 基質液 (pH は中和補正)	0.1~0.3 cc
ガス腔	空気	

これに滅菌蒸溜水を加えて容器内容を総量 4.0 cc とした。

以上の如く用意した容器をマンメーターに連結し、37.5°C の恒温槽中にて 20~30 分間、毎分 80 振動にて振盪せしめたる後測定を開始した。

3 実験成績

1) 休止菌の酸素吸収(呼吸)

感受性菌の Q_{O_2} ($cmm O_2$ 吸収量/mg 乾燥菌量/時間) は第 1~5 表の如く、2.0~2.6 で、PE 60 γ/cc 附加により 2.0~2.7 となり殆んど変化を認めない。PE 耐性菌の Q_{O_2} は 2.3~2.9 で感受性菌に比べ稍大であるが、PE 附加により 2.6~2.9 となりこれも殆んど変化しない。

2) 炭水化物及びアルコール

第 1 表及び第 1, 2 図に示す如く、グリセリン及び乳酸の添加による Q_{O_2} の増加は感受性菌にてそれぞれ 2.2, 1.6, 耐性菌にて 1.6, 1.3 と著明である。而してその増加は耐性菌よりも感受性菌の方が稍大である。次に PE を 60 γ/cc 加え Q_{O_2} の増加に及ぼす PE の影響をみるに、感受性菌にては両基質による Q_{O_2} の増加はそれぞれ 0.3, 0.1 となり高度の阻害を受けるが、耐性菌においては 1.1, 1.4 にて乳酸添加による Q_{O_2} の増加は全く阻害されず、グリセリンの場合も PE による阻害は感受性菌に比し遙かに弱い。

葡萄糖, エチルアルコール, メチルアルコールの添加は菌の O_2 吸収に対し殆んど影響を認めないか、増加を

第 1 表 炭水化物及びアルコール添加の場合の O_2 吸収

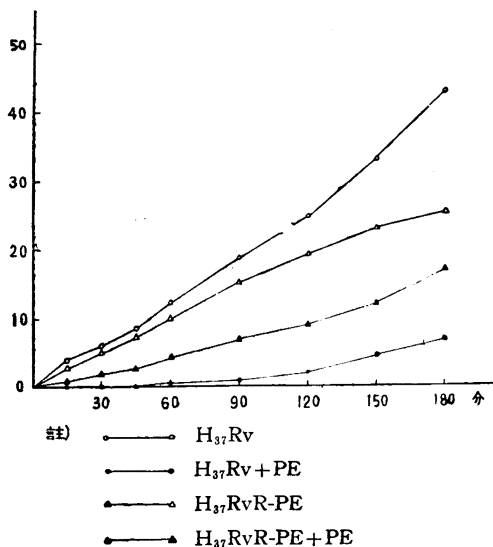
基 質	基 質 添加量 (μM)		$H_{37}Rv$		$H_{37}RvR-PE$	
			PE(-)	PE(+)	PE(-)	PE(+)
グリセリン	10	基質(-)	2.0	2.1	2.7	2.8
		基質(+)	4.2	2.4	4.3	3.9
		Q_{O_2} 増加	2.2	0.3	1.6	1.1
葡萄糖	10	基質(-)	2.0	2.0	2.6	2.8
		基質(+)	2.1	2.1	2.6	2.8
		Q_{O_2} 増加	0.1	0.1	0	0
乳 酸	10	基質(-)	2.3	2.4	2.6	2.7
		基質(+)	3.9	2.5	3.9	4.1
		Q_{O_2} 増加	1.6	0.1	1.3	1.4
エチルアルコール	10	基質(-)	2.0	2.1	2.7	2.8
		基質(+)	2.7	2.4	2.8	2.9
		Q_{O_2} 増加	0.7	0.3	0.1	0.1
メチルアルコール	10	基質(-)	2.0			
		基質(+)	2.0			
		Q_{O_2} 増加	0			

註) 1) 表中酸素吸収量は Q_{O_2} で表わす

- 2) 基質(-): 基質を添加しない場合
- 基質(+): 基質を添加した場合
- PE (-): PE を附加しない場合
- PE (+): PE を附加した場合

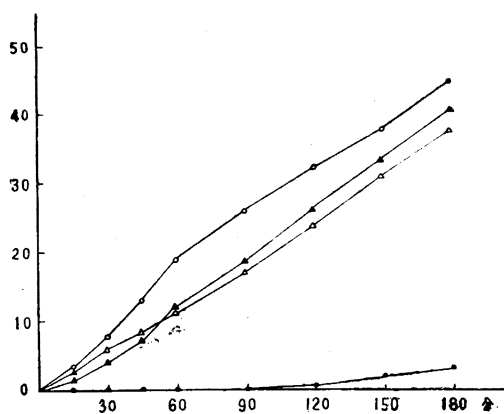
第 1 図 グリセリン

O_2 吸収 (cmm)



第 2 図 乳 酸

O_2 吸収 (cmm)



認めるにしても極めて軽度である。また PE 附加の影響も殆んど認められない。

3) Tricarboxylic Acid Cycle (T.C.A.C.)

第 2 表の如く T.C.A.C. を形成する各脂肪酸を基質として添加しても Q_{O_2} の増加は極めて軽度でクエン酸及びコハク酸は Q_{O_2} の増加を示さない。而してこれ等基質の添加による Q_{O_2} の増加に対し、PE の影響は殆んど認められない。また第 3 図の如く焦性葡萄糖とオキザロ酢酸の同時添加による Q_{O_2} の増加に対しても PE は阻害作用を示さない。

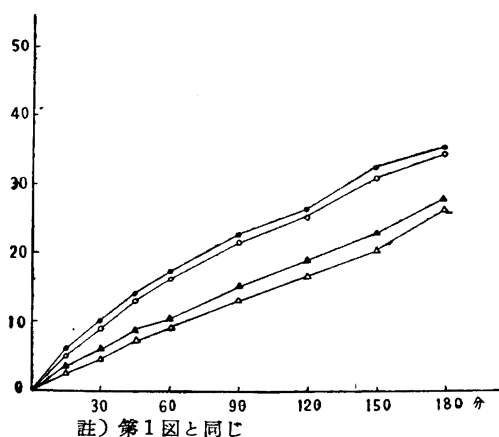
第2表 T.C.A.C. を形成する脂肪酸添加の場合の Q_{O_2} 吸収

基質	基質添加量 (μM)		$H_{37}Rv$		$H_{37}RvR-PE$	
			PE(-)	PE(+)	PE(-)	PE(+)
蔗糖葡萄糖酸	10	基質(-)	2.5	2.5	2.7	2.9
		基質(+)	2.9	2.9	3.0	3.3
		Q_{O_2} 増加	0.4	0.4	0.3	0.4
クエン酸	10	基質(-)	2.6	2.7	2.5	2.6
		基質(+)	2.3	2.4	2.5	2.6
		Q_{O_2} 増加	-0.3	-0.3	0	0
α -ケトグルタル酸	10	基質(-)	2.5	2.5	2.7	2.9
		基質(+)	2.8	2.6	3.3	3.6
		Q_{O_2} 増加	0.3	0.1	0.6	0.7
コハク酸	10	基質(-)	2.6	2.7	2.8	2.9
		基質(+)	2.6	2.5	2.8	2.8
		Q_{O_2} 増加	0	-0.2	0	-0.1
フマル酸	10	基質(-)	2.1	2.1	2.9	2.9
		基質(+)	2.3	2.3	3.4	3.4
		Q_{O_2} 増加	0.2	0.2	0.5	0.5
リンゴ酸	10	基質(-)	2.1	2.1	2.5	2.6
		基質(+)	2.4	2.3	2.8	2.9
		Q_{O_2} 増加	0.3	0.2	0.3	0.3
オキザロ酢酸	10	基質(-)	2.4	2.6	2.8	2.9
		基質(+)	2.8	2.9	3.3	3.5
		Q_{O_2} 増加	0.4	0.3	0.5	0.6
蔗糖葡萄糖酸 + オキザロ酢酸	10	基質(-)	2.0	2.1	2.8	2.9
		基質(+)	2.7	2.9	3.7	3.8
	10	Q_{O_2} 増加	0.7	0.8	0.9	0.9

註) 第1表と同じ

第3図 蔗糖葡萄糖酸 + オキザロ酢酸

O_2 吸収
(cm^3)



註) 第1図と同じ

4) アミノ酸及び酸アミド

第3表及び第4図の如くである。すなわち種々のアミノ酸の添加による感受性菌の Q_{O_2} 増加はアスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、アルギニン、グリシンにおいて認められるが、グルタミン酸・アラニン及びグリシンの 0.8, 0.7, 1.2 を除いては一般に軽度であり、ロイシン及びトリプトファンは Q_{O_2} の増加をみない。

しかしアスパラギン添加による Q_{O_2} の増加は著明で、感受性菌(2.1)の方が耐性菌(1.5)よりも Q_{O_2} の増加が大であることは、グリセリン及び乳酸の場合と同様である。

第3表 アミノ酸添加の場合の Q_{O_2} 吸収

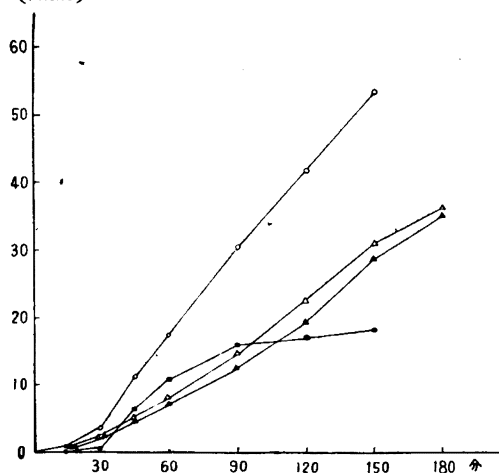
基質	基質添加量 (μM)		$H_{37}Rv$		$H_{37}RvR-PE$	
			PE(-)	PE(+)	PE(-)	PE(+)
アスパラギン酸	6	基質(-)	2.3	2.3	2.3	2.6
		基質(+)	2.8	2.4	2.8	2.9
		Q_{O_2} 増加	0.5	0.1	0.5	0.3
グルタミン酸	6	基質(-)	2.4	2.5	2.3	2.6
		基質(+)	3.2	2.6	2.9	2.8
		Q_{O_2} 増加	0.8	0.1	0.6	0.2
アラニン	10	基質(-)	2.4	2.5	2.4	2.7
		基質(+)	3.1	2.6	3.5	3.6
		Q_{O_2} 増加	0.7	0.1	1.1	0.9
アルギニン	10	基質(-)	2.3	2.2	2.4	2.7
		基質(+)	2.8	2.3	3.0	2.9
		Q_{O_2} 増加	0.5	0.1	0.6	0.2
ロイシン	6	基質(-)	2.2		2.4	
		基質(+)	2.2		2.4	
		Q_{O_2} 増加	0		0	
グリシン	10	基質(-)	2.1	2.2	2.8	2.9
		基質(+)	3.3	2.9	3.6	3.5
		Q_{O_2} 増加	1.2	0.7	0.8	0.6
トリプトファン	6	基質(-)	2.3		2.7	
		基質(+)	2.2		2.7	
		Q_{O_2} 増加	-0.1		0	
アスパラギン	10	基質(-)	2.3	2.4	2.7	2.7
		基質(+)	4.4	3.1	4.2	4.2
		Q_{O_2} 増加	2.1	0.7	1.5	1.5

註) 第1表と同じ

PE のこれ等基質の添加による Q_{O_2} の増加に及ぼす影響は表図の如くで、アスパラギンによる Q_{O_2} の増加は PE 附加により感受性菌では 0.7 となり PE の阻害を受けるが、耐性菌は 1.5 で阻害されない。また Q_{O_2} の増加をみた他のアミノ酸も一般に耐性菌に比し感受性菌の方が強く阻害される傾向を認める。

第4図 アスパラギン

O₂ 吸収
(cmm)



註) 第1図と同じ

5) 脂肪酸

第4表の如く醋酸, 酪酸, ステアリン酸, パルミチン酸, オレイン酸は感受性菌の Q_{o2} を増加するが, PEの影響を殆んど認めない。耐性菌のこれ等脂肪酸の添加による Q_{o2} の増加及び PE の影響は感受性菌と著明な差異を認めない。またこれ等脂肪酸の添加による Q_{o2} の増加

第4表 脂肪酸添加の場合の O₂ 吸収

基質	基質添加量 (μM)		H ₃₇ Rv		H ₃₇ RvR-PE	
			PE(-)	PE(+)	PE(-)	PE(+)
醋酸	10	基質(-)	2.4	2.5	2.7	2.9
		基質(+)	4.1	4.3	3.5	3.6
		Q _{o2} 増加	1.7	1.8	0.8	0.7
酪酸	10	基質(-)	2.5	2.5	2.7	2.8
		基質(+)	4.1	4.1	4.2	4.3
		Q _{o2} 増加	1.6	1.6	1.5	1.5
ステアリン酸	6	基質(-)	2.4	2.5	2.7	2.8
		基質(+)	3.4	3.4	3.5	3.5
		Q _{o2} 増加	1.0	0.9	0.8	0.7
パルミチン酸	6	基質(-)	2.4	2.5	2.7	2.8
		基質(+)	3.3	3.3	3.6	3.6
		Q _{o2} 増加	0.9	0.8	0.9	0.8
オレイン酸	10	基質(-)	2.2	2.2	2.7	2.8
		基質(+)	4.2	3.9	4.1	4.3
		Q _{o2} 増加	2.0	1.7	1.4	1.5
蔞酸	10	基質(-)	2.4		2.6	
		基質(+)	2.3		2.5	
		Q _{o2} 増加	-0.1		-0.1	

註) 第1表と同じ

も感受性菌の方が耐性菌よりも大である。

蔞酸は感受性菌, 耐性菌共 Q_{o2} の増加を示さない。

6) 安息香酸及びサリチル酸

安息香酸及びサリチル酸は第5表及び第5, 6図の如く感受性菌はそれぞれ 2.2, 1.1, 耐性菌は 3.0, 1.9と Q_{o2} の著明な増加を認める。而して感受性菌においては PE の附加により Q_{o2} の増加はそれぞれ 0.8, 0.2 と著明に阻害されるが, 耐性菌においては 2.8, 2.1 となり, 安息香酸の場合は感受性菌に比して遙かに阻害度は少なく, サリチル酸の場合はむしろ Q_{o2} が多少増加している。

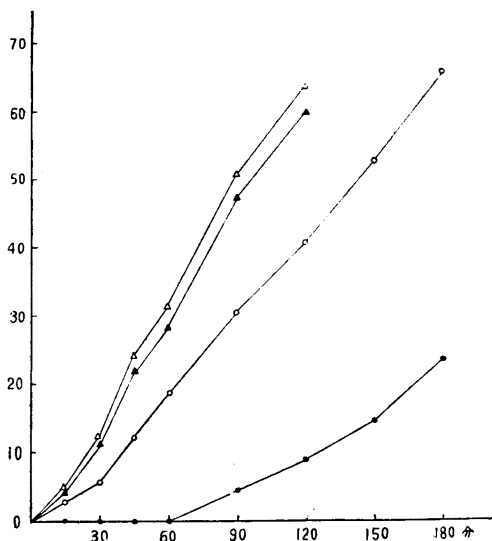
第5表 安息香酸及びサリチル酸添加の場合の O₂ 吸収

基質	基質添加量 (μM)		H ₃₇ Rv		H ₃₇ RvR-PE	
			PE(-)	PE(+)	PE(-)	PE(+)
安息香酸	10	基質(-)	2.3	2.3	2.7	2.8
		基質(+)	4.5	3.1	5.7	5.6
		Q _{o2} 増加	2.2	0.8	3.0	2.8
サリチル酸	10	基質(-)	2.2	2.3	2.4	2.6
		基質(+)	3.3	2.5	4.3	4.7
		Q _{o2} 増加	1.1	0.2	1.9	2.1

註) 第1表と同じ

第5図 安息香酸

O₂ 吸収
(cmm)



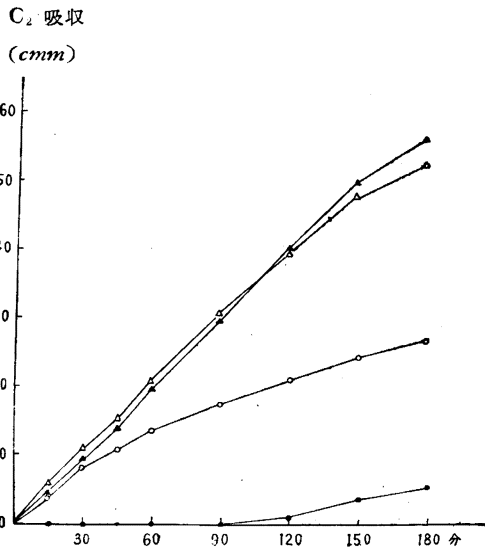
註) 第1図と同じ

これ等の基質添加による Q_{o2} の増加は耐性菌の方が大である。

4 総括並びに考按

ワールブルグ検圧法により人型結核菌 H₃₇Rv 株の PE

第6図 サリチル酸



註) 第1図と同じ。

感受性菌及び 100% 耐性菌の酸素吸収及び基質添加による酸素吸収の増加に及ぼす PE の影響を比較検討し、上述の如き成績を得たのでこれを総括し、些か考按を加えてみる。

結核菌の呼吸に就いては、Loebel²⁾、Novy³⁵⁾、Aksjanzew³⁶⁾、海老名³⁷⁾、瀬川³⁸⁾等により研究され、Loebel 等²⁾が H₃₇Rv 株で行つた実験では Q_{o2} は 1.5~2.5 と報じている。抗結核剤の結核菌に及ぼす影響に関し山村³⁹⁾、⁴⁰⁾は SM 及び PAS は影響を認めないと述べ、佐々木⁴¹⁾は T_{b1} が僅かに呼吸を増加すると報じている。一方北本⁴²⁾は 20 mg の附加により T_{b1} 及び PE は共に 5 時間目頃から H₃₇Rv 株の呼吸を阻害し、T_{b1} の方が PE よりもその阻害が強いと述べている。INAH については山村⁴⁷⁾、細川¹⁸⁾、海老名¹⁹⁾により結核菌の内部呼吸が阻害されることが認められている。

私の得た成績では PE は H₃₇Rv 株の酸素吸収には殆んど影響を認めなかつた。また PE 耐性菌の酸素吸収は感受性菌の Q_{o2} が 2.0~2.6 であるのに対し 2.6~2.9 で稍大であるが、PE は感受性菌同様殆んど影響を認めない。

炭素源としては Loebel²⁾、Aksjanzew³⁶⁾、中村⁴³⁾、海老名³⁷⁾、Bernheim⁴⁴⁾、⁴⁵⁾、Edson⁴⁶⁾、Fitzgerald¹¹⁾、¹²⁾等により報ぜられている如く、グリセリン及び乳酸の添加は結核菌の Q_{o2} を著明に増加するが、葡萄糖、エチルアルコール、メチルアルコールの添加による Q_{o2} の増加は認めないか、認めるにしても軽微である。飯田⁹⁾は SM が人型結核菌のグリセリン及び乳酸の酸化を阻害しないと報じているが、私の実験による H₃₇Rv 株のグリセリン及び乳酸の添加による Q_{o2} の増加は PE により高度の阻害を受け、PE の結核菌に対する作用は SM と異なる

ものと考えられる。しかも PE 耐性菌においてはグリセリン添加による Q_{o2} の増加に対する PE の阻害は感受性菌に対する阻害に比し極めて僅かであり、乳酸の場合は全く阻害されない。

結核菌の Tricarboxylic Acid Cycle に関する研究は Oginsky¹⁰⁾、Youmans⁴⁷⁾、山村⁴⁸⁾、楠瀬⁴⁹⁾等により活潑に行われており、Oginsky¹⁰⁾、Youmans⁴⁷⁾ はそれぞれ鳥型菌及び人型菌にて T.C.A.C. の存在を確認し得ずと報じているが、楠瀬⁴⁹⁾は鳥型菌より T.C.A.C. を形成する各基質の酵素を抽出し、その存在を認めている。

私はこの Cycle を形成する脂肪酸を基質として添加し、Q_{o2} の増加に及ぼす PE の影響をみたが、いずれも Q_{o2} の増加は極めて少なく、クエン酸及びコハク酸は Q_{o2} の増加を認めない。而してこの Cycle 中の脂肪酸の添加による Q_{o2} の増加を PE は阻害しない。また Umbreit³⁾—⁸⁾、飯田⁹⁾が SM で認めたような焦性葡萄糖・オキザロ酢酸縮合反応の阻害も PE は示さない。以上の T.C.A.C. に関する成績は PE 耐性菌にても略同様である。

窒素源の酸化についての報告は極めて少なく、Fitzgerald¹¹⁾、近藤⁵⁰⁾、中村⁴³⁾、Andrejew⁵¹⁾、Frankes⁵²⁾等によりアスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アラニンが結核菌の Q_{o2} を僅かに増加すると云われている。抗結核剤中飯田⁹⁾は SM が結核菌の蛋白代謝を阻害することを認め、海老名¹⁹⁾及び伊藤²⁴⁾は INAH がアスパラギナーゼ、トランスアミナーゼを阻害することを認めている。

私の実験成績では用いた窒素源中 Q_{o2} の著明な増加を示すのはアスパラギン、グルタミン酸、アラニン、グリシンのみで、殊にアスパラギンが顕著であつた。他のアミノ酸中アスパラギン酸、アルギニンは僅かに Q_{o2} を増加するが、ロイシン及びトリプトファンは Q_{o2} を増加しない。而してこれらの Q_{o2} の増加は一般に PE により阻害される。

結核菌により醋酸、酪酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸が酸化されることは Loebel²⁾、Bernheim⁴⁴⁾、Fitzgerald¹¹⁾、等により認められており、飯田⁹⁾はこれ等脂肪酸の酸化が SM により阻害されないことを認めている。

H₃₇Rv 株はこれ等の脂肪酸の添加により Q_{o2} は著明に増加するが、PE による阻害は認めず、耐性菌においても大略同様である。また蔭酸添加は Q_{o2} の増加を認めない。

安息香酸及びサリチル酸に関しては Bernheim⁴⁴⁾、⁴⁵⁾、Fitzgerald¹¹⁾、Lehmann⁵⁴⁾等が結核菌の酸素吸収を増加することを認め、Fitzgerald¹¹⁾、¹²⁾、Eadie¹³⁾、山村¹⁴⁾により SM が安息香酸の酸化を阻害することが確

認されている。

私の実験にても $H_{37}Rv$ 株は安息香酸及びサリチル酸の添加により Q_{O_2} は著明に増加し、しかも PE の阻害を受ける。しかし耐性菌においてはその阻害は感受性菌に比し遙かに弱いか又は全く阻害されない。

以上述べ来たところから PE の抗結核作用は、酸素化学的に結核菌の炭水化物(グリセリン, 乳酸), 窒素源就中アスパラギン, 芳香有機酸(安息香酸, サリチル酸)添加による酸素吸収を阻害し、以つて直接に結核菌自身に作用する機転が考えられる。しかも耐性菌においてはその阻害が感受性菌に比し遙かに弱いか或いは全く認められないことからこの機転は更にその可能性を深めるものである。また PE のこれ等の機転は他の抗結核剤に就いて認められている処と異なる面があり、他の薬剤との併用による効果が実地上期待される。しかし抗結核剤の作用機序を結核菌自身に及ぼす直接作用の面からのみ論ずることは当を得ず、緒言に述べた如く薬剤が生体に及ぼす影響からの間接効果の面についても併せ考慮する要があろう。

5 結 論

PE 感受性並びに耐性人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株の酸素吸収及び諸種基質添加による酸素吸収に及ぼす PE の影響をワールブルグ検圧法により測定して、PE の抗結核作用機序を検討し、PE は感受性菌のグリセリン, 乳酸, 諸種アミノ酸殊にその酸アミドであるアスパラギン, 安息香酸, サリチル酸を基質として添加した場合の酸素吸収を阻害するが、耐性菌に対しては全く阻害しないか或いは阻害作用が感受性菌に比し軽度であることを認めた。その他の基質を添加した場合の酸素吸収に及ぼす PE の影響は、感受性菌と耐性菌の間に有意の差を認めなかつた。

稿を終るに当り恩師美甘教授の御指導、御校閲を深謝し、美甘内科教室村尾・旗野両学兄の御協力に感謝する。また国際聖路加病院日野原博士の御援助を謝す。

(本稿の要旨は昭和29年4月第29回日本結核病学会にて発表した)

文 献

- 1) Proskauer, B. & M. Beck: Z. Hyg. Infek. 18: 128, 1894.
- 2) Loebel, R.O., et al.: J. Bact. 26: 139, 1933.
- 3) Oginsky, E.L., et al.: J. Bact. 58: 747, 1949.
- 4) Oginsky, E.L., et al.: J. Bact. 58: 761, 1949.
- 5) Oginsky, E.L., et al.: J. Bact. 58: 769, 1949.
- 6) Umbreit, W. W.: J. Biol. Chem. 177: 703, 1949.
- 7) Umbreit, W. W. & E. L. Oginsky: J. Bact. 61: 595, 1951.
- 8) Umbreit, W. W.: J. Bact. 66: 74, 1953.

- 9) 飯田: 日本細菌学会雑誌 6: 473, 昭26.
- 10) Oginsky, E.L., et al.: J. Bact. 59: 29, 1950.
- 11) Fitzgerald, R.J. & F. Bernheim: J. Bact. 54: 671, 1947.
- 12) Fitzgerald, R. J., et al.: J. Biol. Chem. 175: 195, 1948.
- 13) Eadie, G.S., et al.: J. Biol. Chem. 176: 857, 1948.
- 14) 山村: 酵素化学の進歩 第2集: 269, 昭25.
- 15) Zeller, E.A., et al.: J. Biol. Chem. 188: 623, 1951.
- 16) Lehmann, J.: Lancet 1: 15, 1946.
- 17) 山村: 綜合臨床 1: 510, 昭27.
- 18) 細川: 日本内科学会雑誌 41: 425, 昭27.
- 19) 海老名: 日本医事新報 1459号, 1186, 昭27.
- 20) Blankley, R.L.: J. Bact. 64: 609, 1953.
- 21) Yoneda, M.: Nature 170: 803, 1952.
- 22) 堂野前他: 最新医学 7: 124, 昭27.
- 23) 米田: 生体の科学 4: 176, 昭28.
- 24) 伊藤・酒井: 第25回日本生化学会総会 昭和28年4月.
- 25) Pope, H.: Amer. Rev. Tbc., 68: 938, 1953.
- 26) Domagk, G.: Amer. Rev. Tbc., 61: 8, 1950.
- 27) Malluche, H.: Ftschr. Tbk. forsch. 5: 153, 1952.
- 28) Hoggarth, E., et al.: Brit. J. Pharmacol. 4: 248, 1949.
- 29) Hoggarth, E. & A.R. Martin: Brit. J. Pharmacol. 5: 183, 1950.
- 30) Donovan, R., et al.: The Chemotherapy of Experimental Tuberculosis: I., The Squibb Institute for Medical Research, Feb. 1, 1950.
- 31) Hamre, D., et al.: ibid. II.
- 32) Spinks, A.: Brit J. Pharmacol. 4: 254, 1949.
- 33) 宮本・三浦: 臨床 4: 493, 昭26.
- 34) 岡野: 結核 28: 276, 昭28.
- 35) Novy, F.G. & M.H. Soule: J. infect. Dis. 36: 168, 1925.
- 36) Aksjanzew, M.: Z. Imm. exp. Therap. 79: 205, 1933.
- 37) 海老名・中村: 結核 14: 359, 昭11.
- 38) 瀬川: 臨床と研究 26: 39, 昭24.
- 39) 山村他: 医療 3: 8, 17, 昭24.
- 40) 山村・安立: 結核 26: 227, 昭26.
- 41) 佐々木: 日本内科学会雑誌 41: 25, 昭27.
- 42) 北本: 治療 33: 275, 昭26.
- 43) Nakamura, T.: Tohoku J. exper. Med. 34: 231, 1938.

- 44) Bernheim, F. : J. Bact. 41 : 387, 1941.
45) Bernheim, F., et al. : J. Bact. 65 : 544, 1953.
46) Edson, N.L. & G.J.E. Hunter : Biochem. J. 37 : 563, 1943.
47) Youmans, A.S. & G.P. Youmans : J. Bact. 65 : 96, 1953.
48) 山村 : 日本医事新報 1474号, 2471, 昭27.
49) 楠瀬(正)・楠瀬(恵) : 結核 28 : 34, 昭28.
- 50) Kondo, S. : Biochem. Z. 155 : 148, 1925.
51) Andrejew, A. : Ann. Inst. Pasteur Par. 74 : 464, 1948.
52) Franke, W. & A. Schillinger : Biochem. Z. 316 : 313, 1944.
53) Bernheim, F. : J. Biol. Chem. 143 : 383, 1942.
54) Lehmann, J. : Lancet 250 : 15, 1946.