

抗酸性菌の分類に関する研究

第4編 抗酸性菌の脱水素酵素及びカタラーゼ作用について

札幌医科大学衛生学教室 (主任 金光正次教授)

荒 木 雅

(受付 昭和 30 年 1 月 5 日)

緒 言

わたくしは、さきに¹⁾⁻³⁾、自然界抗酸性菌約 70 株の充結核剤に対する感受性、温熱に対する抵抗力、テルル酸加里感受性および諸種培地上における発育状態を観察し、これ等性状間の関係について記述した。本編では、さらに本菌群の脱水素酵素およびカタラーゼ作用を測定してこれと前記諸性状を対比するとともに、SM, INAH 薬剤に対する耐性獲得と諸種酵素作用ならびに耐熱性との関係について報告する。

実験方法

1) 薬剤感受性、耐性上昇度、耐熱性の測定は、いづれもさき¹⁾⁻³⁾に述べた方法に準じて行つた。

2) 脱水素酵素作用の測定は、Thunberg の方法によつた。すなわち主室には Dubos 培地 2 週間培養の菌を Dubos の培液で per cc 5 mg の濃度に調製し、その 0.5 cc および磷酸緩衝液 (pH 6.9) 0.5 cc を、副室にも、基質 (5% 乳酸, M 5 琥珀酸をいずれも pH 7.2 に修正して用いた) 0.5 cc と、標示色素として M/500 0.6-Dichlorophenol-Indophenol を入れ、管内の真空度が約 4 mm 程度となるまで排気し、30°C において 10 分間おいた後、両室の内容を混じり、色調が対照試験管濃度と同程度まで脱色するに要する時間を測定した。このとき Dubos 浮遊液を使用したのは、できるだけ均等な菌を得るためである。南等^{6),7)}は、Tween 80 自身が結核菌によつてよく利用されることを報告しているが、わたくしは、Dubos 培地に含まれている Tween 80 が自然界抗酸性菌の脱水素酵素作用に如何なる影響を及ぼすか調べるために次の実験を行つた。すなわちまず 6 株の菌について前記方法によつて調製した Dubos 菌浮遊液およびこれを 1 時間 4000 回転遠心して菌体を洗滌後、塩水浮遊液としたものについて、それぞれ乳酸を基質として脱水素酵素の測定を行つた。その結果、第 1 表 A) に示す如く鳥型株を除いた全部の菌において Dubos 浮遊液の還元時間が多少短縮する傾向を示した。そこでさらに鳥型株を用い、種々なる濃度に Tween 80 を含まれた Dubos 培地を使用してその影響について調べたと

A)

Strain	Dehydrogenase activity	
	Dubos media	NaCl suspension
AN I	65 minutes	75 minutes
A M	25	40
AM 2	85	95
BU I	-	-
F I	40	60
Myc. tbc. aviantype	50	50

Tween 80 were added to Dubos media with the concentration of 0.5%

B)

	NaC suspension	Concentration of Tween 80 in Dubos media			
		0.5%	1%	2%	4%
Myc. tbc. avian type	50	50	25	25	29 minutes

Table 1. Influence of Tween 80 on dehydrogenase activities of acid-fast bacteria

ころ、第 1 表 (B) の如く Tween 80 が 1% 以上の濃度となると脱色時間がかなり短縮されることがわかつた。以上の成績から、菌が均等発育を営むのに支障なく、且つ酵素作用に影響を及ぼすことが最も少ないと思われる Tween 80 の濃度を 0.5% とし、この培地に培養した菌液について脱水素酵素の測定を行つた。カタラーゼの測定は、同濃度の菌を生理的食塩水に浮遊したものについて、過マンガン酸加里法^{8),9)}により行つた。

実験成績

1) 脱水素酵素作用と諸種培地上における発育状態との関係

A) 脱水素酵素作用と岡・片倉培地上におけるコロニーの色調との関係

第 1 図は、被検菌 70 株に対して琥珀酸および乳酸を基質として脱水素酵素の測定を行い、これと岡・片倉培地上

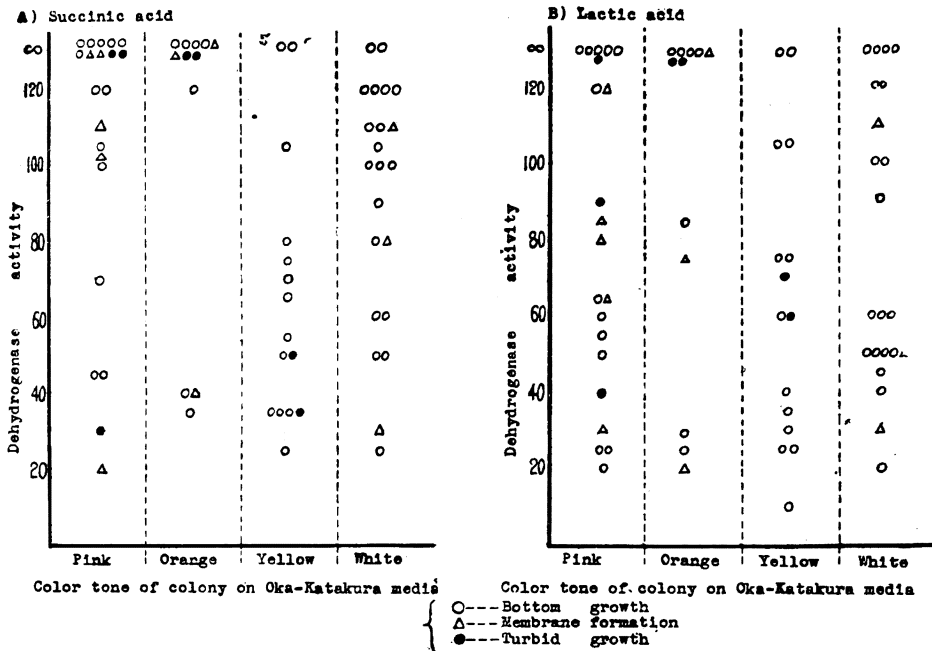


Fig. 1. Relations between dehydrogenase activities of acid-fast bacteria and their growth characteristics on solid and in fluid media

2) カタラーゼ作用と耐熱性との関係

次に被検菌に対してカタラーゼの測定を行い、これと耐熱性との関係を第2図に示した。この場合においてもカタラーゼ作用は、菌株によつてかなりの差異があるが最も強力なものは、256倍迄陽性、最も弱いものは、2倍迄陽性で、他の菌株はその中間の値を示した。つぎにカタラーゼの

におけるコロニーの色調との関係を示したものである。図に明らかなように最も作用の強いものは、琥珀酸では20分乳酸では10分で脱色を完了するが、その他の菌株の活性度は種々である。また、2時間以上経過してもなお脱色しないものは、酵素作用を有しないものと判定したが、これは琥珀酸を基質とした場合は、22株(38.5%)、乳酸を基質とした場合には19株(27.1%)を認めた。さらに酵素作用の程度ないし有無とコロニーの色調との関係を見ると、琥珀酸を基質とした場合には、岡・片倉培地上で紅色のコロニーを生ずるもの21株中10株は全く作用を示さず、橙色系では、12株中8株が酵素作用を有していない。これに対し黄色系および白色系では酵素作用を認めぬものは、それぞれ13株中2株、20株中2株であつて、紅色および橙色株に比べるとその数は極めて僅少である。又白色系の菌株は概してその作用が弱い傾向が認められる。これに対して乳酸脱水素酵素作用の有無と色調との関係は、琥珀酸を基質とした場合に比較すると左程著明でなく、かつ白色系の酵素作用はかえつて強いものが多い。

B) 脱水素酵素作用と Kirchner 培地における発育状態との関係

Kirchner 培地における発育状態を、管底発育、平等濁濁、菌膜形成の3群に大別して、これと脱水素酵素作用との関係を観察したが、第1図(A)および(B)に示すように、琥珀酸あるいは乳酸のいずれを基質とした場合においても両者の間に特別な関係は認められない。

強さと耐熱性との関係は図に示す如く両者の間に極めて顕著な関係が認められる。すなわちカタラーゼ作用の強い菌株程耐熱性が弱い。

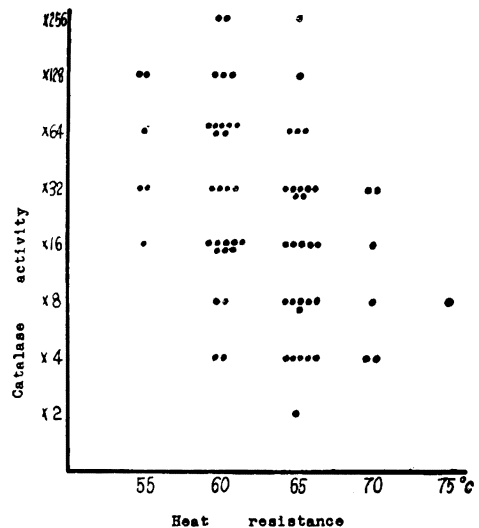


Fig. 2. Relations between catalase activities and heat resistance of acid-fast bacteria

3) カタラーゼ作用と岡・片倉培地上におけるコロニーの色調との関係

第3図は、カタラーゼ作用と岡・片倉培地におけるコロニーの色調との関係を示したもので、紅色系が最も弱く、橙・黄色系は前者に比し適かに強く、白色系ではこ

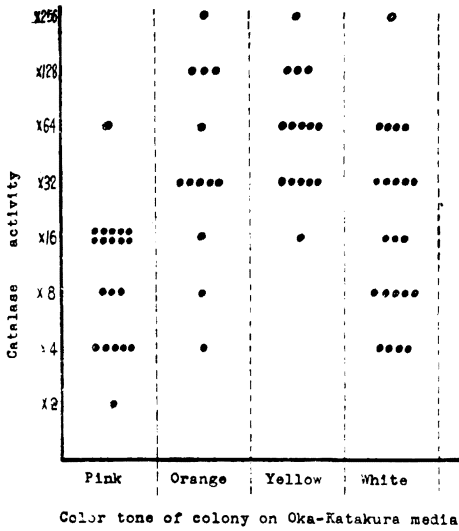


Fig. 3. Relations between catalase activities and color tone of colonies of acid-fast bacteria grown on Oka-Katakura media

れ等の中間に位する傾向がある。

4) 諸種酵素作用とその他の性状との関係

以上述べた如く、自然界抗酸菌においては、脱水素酵素作用と岡・片倉培地上におけるコロニーの色調、カタラーゼ作用と耐熱性および岡・片倉培地上におけるコロニーの色調との間には、それぞれ特異の関連が認められたが、脱水素酵素作用と菌型態・抗煮沸性・薬剤感受性・耐性上昇度・テルル酸加里感受性およびカタラーゼ作用の間には何等特別な関係はない。またカタラーゼ作用の場合においても耐熱性および岡・片倉培地上におけるコロニーの色調以外の諸性状との間には同様関係がない。

5) 薬剤耐性獲得と耐熱性との関係

被検菌 70 株中抗結核剤に対し、比較的高い耐性菌について耐熱性を測定し、これと原株の耐熱性を比較した成績を第 4 図に示した。すなわち SM, INAH に対する耐性上昇度の強弱にしたがい、SM の場合は 100 倍, 1000 倍, 1 万倍, INAH では 100 倍, 1000 倍上昇の各群に分けて、原株と耐性菌間における耐熱性の変動を観察したものである。すなわち耐性菌の耐熱性が原株のそれより低下したものが 34 株中 19 株で過半数を占めているが、一方これとは逆に耐性菌の耐熱性が原株よりも上昇したものが 10 株、さらに全く耐熱性の変化しないものが 5 株である。又原株と耐性菌間の耐熱性の変化と耐性上昇度との関係を見ると、SM に対し 100 倍の耐性を獲得した菌株の耐熱性は、原株のそれに比較して大多数が下降している。これに対して 1000 倍および 1 万倍耐性獲得群の約半数は、かえって耐性菌の耐熱性が上昇している。このように高濃度の SM に発育が可能に

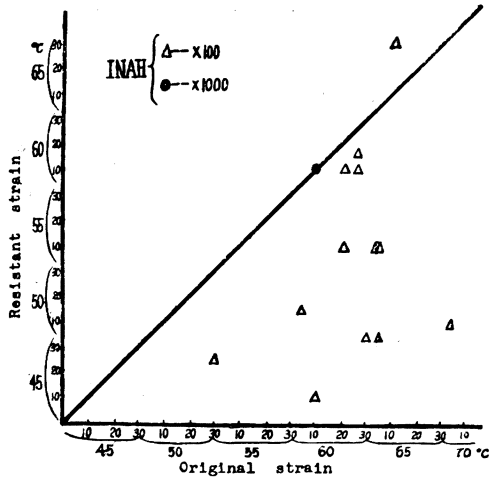
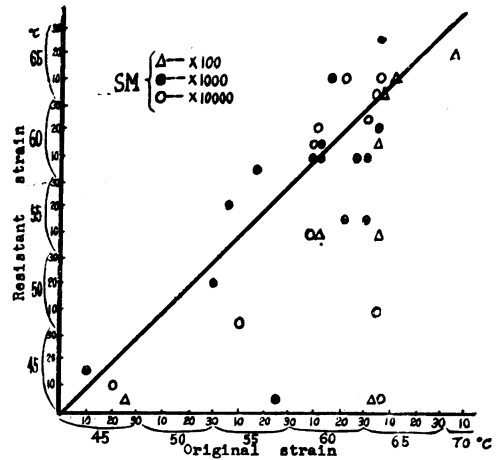


Fig. 4. Change in thermal resistance of strains by means of the acquisition of drug resistance

なつた耐性菌の耐熱性が原株より増大したことは注目すべき事実と思う。他方 INAH では 100 倍以上耐性となつた 14 株中 13 株迄が原株よりも耐熱性が下降しており、SM の場合とはかなり異つている。

6) 耐性菌と原株間における耐熱性と酵素作用との関係

前述の如く自然界抗酸菌に SM に対する耐性を与えると、その耐熱性において原株より下降するもの、上昇するものおよび変化のないものの 3 群が区別されるが、INAH 耐性株ではほとんどすべてが原株よりも耐熱性が下降した。さらに耐性菌とその原株について琥珀酸および乳酸脱水素酵素作用とカタラーゼ作用を測定し、薬剤耐性の獲得とこれ等の酵素作用、および耐熱性との関係を観察したところ、次の成績を得た。

A) SM 耐性菌と原株間における耐熱性と酵素作用との関係

a) 耐性菌の耐熱性が原株よりも低下した場合

第2表は、SM耐性菌の耐熱性が原株と比較して低下したもの中、さらにその下降の度合が比較的著明なもの14株を選び、各菌株について耐性菌と原株の脱水素酵素作用およびカタラーゼ作用の変動の状態を観察したものである。これを例示するとCB2株は原株が65°C5分間、耐性菌が60°C15分間でそれぞれ殺菌され、耐性菌の耐熱性が遙かに低い。さらに同耐性菌の琥珀酸脱

水素酵素は原株よりも増強し、乳酸脱水素酵素は原株よりも減弱し、カタラーゼ作用は原株と耐性菌の間に変化がない事を示している。本表においてSM耐性菌の耐熱性が著しく下降した菌株中、琥珀酸脱水素酵素作用が原株より減弱したものは4株、全く消失したものは5株で、両者を合わせると過半数に達している。これに対し耐性菌の琥珀酸脱水素酵素作用が原株に比べて上昇したも

Rise in resistance	Temp. Minutes	50°C					55°C					60°C					65°C					70°C		Dehydrogenase		Catalase								
		5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30		5	10	Succinic acid	Lactic acid				
×100	CB2	OR											###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###						
	U1	OR											###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###					
	A30	OR											##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##						
	EB1	OR											+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
×1000	DY	OR											##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##						
	AK1	OR																																
	DU	OR																																
	FA2	OR																																
	DE	OR																																
	CU1	OR																																
	Pg1	OR																																
×10000	AN1	OR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
	FG2	OR																																
	T.B	OR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						

O: Original strain, R: Resistant strain. ⊙=Appeared, ○=Rised, △=Not changed, ×=Decreased, * =Vanished

Table 2. Comparisons of thermal resistance and enzyme activities between original and SM-resistant strains

Rise in resistance	Temp. Minutes	50°C					55°C					60°C					65°C					70°C		Dehydrogenase		Catalase								
		5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30		5	10	Succinic acid	Lactic acid				
×1.000	BE2	OR	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##						
	K4	OR																																
	DK	OR																																
	FG1	OR																																
×10.000	FL	OR																																
	Cc	OR																																
	CU2	OR																																

O: Original strain R: Resistant strain ⊙=Appeared, ○=Rised, △=Not changed, ×=Decreased

Table 3. Comparisons of thermal resistance and enzyme activities between original and SM-resistant strains

Rise in resistance	Temp. / Minutes	50°C		55°C		60°C		65°C		70°C		Dehydrogenase		Catalase					
		Strain		Strain		Strain		Strain		Strain		Succinic acid	Lactic acid						
		5	10	15	20	25	30	5	10	15	20	25	30		5	10			
×10C	DM 2	O						+	+	+	+	+	+	+					
		R						+	+	+	+	+	+	+					
	U 1	O	+																
		R																	
	Cc	O																	
		R																	
	DY	O																	
		R																	
	Pg 1	O																	
		R																	
avian type	O																		
	R																		
BD 1	O																		
	R																		
AT	O																		
	R																		
T ₇ B	O																		
	R																		

O: Original strain R: Resistant strain ⊕=Appeared, ○=Rised, △=Not changed, ×=Decreased, =Vanished

Table 4. Comparisons of thermal resistance and enzyme activities between original and INAH-resistant strains

の、および原株にこの酵素作用が認められなかつたものが耐性菌において新たに出現したものが4株である。さらに乳酸を基質とした場合においてもほとんど同様の成績がみられる。一方カタラーゼにおいては、耐性菌の作用が原株よりも増強したものは全くみられず、耐性菌と原株との間に変化がないか、あるいは減弱している。

b) 耐性菌の耐熱性が原株よりも上昇した場合

第4図にも示した如く、SM耐性菌において、耐熱性が原株よりも上昇した菌株があつたが、この中から耐性上昇度が比較的高い7株を選び、前項と同じ方法で酵素作用と耐熱性との関係を観察した。その結果は第3表の如く、脱水素酵素作用は、ほとんどが耐性菌において新たに出現するか、あるいは増強している。特に琥珀酸を基質とした場合では7株中4株が、原株において全く認められなかつた脱水素酵素作用が出現した。しかし耐性菌のカタラーゼ作用は、前述の耐性菌の耐熱性が下降した群と同様、減弱するか、又は不変の傾向を認めた。

B) INAH耐性菌と原株間における耐熱性と酵素作用との関係

前記SMの場合と同様、INAHに対して比較的高い耐性を獲得した耐性菌と原株間の耐熱性と酵素作用との関係を第4表に示した。すなわち耐性菌の耐熱性が比較的高い8株と、逆に耐性菌の耐熱性が原株よりも上昇した1株について観察すると、AT株は、原株、耐性菌共に脱水素酵素作用が認められない。又Cc株は、耐性菌の耐熱性が、明らかに下降しているにもかかわらず乳酸、琥珀酸に対する作用はかえつて原株よりも増大している。他の7株においては、原株と耐性株との間において、耐熱性と酵素作用がおよそ平行して昇降してい

る。このことは前述したSM耐性菌にもみられた現象であつて、本菌群の耐熱性と脱水素酵素作用との間には密接な関連のあることが想像される。しかし、INAH耐性菌のカタラーゼ作用は、SMの場合と同様、原株よりも低下するかあるいは不変である。

総括および考案

広く細菌の脱水素酵素作用に関しては Quastel, Wetham¹⁰⁾ が Bact. coli について行つたのを始めとし、その後数多くの報告があるが、抗酸性菌については、川畑¹¹⁾、大林等¹²⁾⁻¹⁴⁾、有馬¹⁵⁾が結核菌ないしBCGを用いてそれぞれ詳細な研究を行い、さらに自然界抗酸性菌に関しては、井田¹⁶⁾が乳酸脱水素酵素作用と本菌群の自然界における所在との関係を報告している。またカタラーゼ作用に関しては、戸田¹⁷⁾、占部¹⁸⁾、広木⁹⁾が各型結核菌および自然界抗酸性菌における本作用の差異を明かにしてこれ等菌群の鑑別が可能であることを報告し、大川¹⁹⁾、草場²⁰⁾は、本菌群のカタラーゼ作用と培養性状との関係を観察している。わたくしは、70株の自然界抗酸性菌について琥珀酸および乳酸脱水素酵素作用の有無ないしその程度を観察すると共にカタラーゼ作用を測定し、これと前編¹⁾⁻³⁾に報告した諸性状、すなわち菌型態・抗煮沸性・薬剤感受性・耐性上昇度・耐熱性・テルル酸加里感受性および諸種培地上における発育状態との関係を観察した。まず脱水素酵素作用の有無の状態をみると、琥珀酸を基質とした場合に陽性を呈したものは、70株中48株(68.5%)で、乳酸を基質とした場合には、70株中51株(72.9%)であり、乳酸脱水素反応の陽性率がよく認められた。井田¹⁶⁾は、乳酸を基質とした際の脱水素反応の陽性率

は約 82% といっているが、私の成績と比較すると 10% 内外の差異が認められるが、これは還元時間の測定がそれぞれ異なる標準で行われたためと考えられる。次に脱水素酵素作用と他の諸性状とを比較すると、岡・片倉培地におけるコロニーの色調との間に特異な関連のあることを知った。すなわち橙色系・紅色系の菌株は、脱水素酵素を全く欠くものが多く、黄・白色系においては少なく、この傾向は、琥珀酸を基質とした際により明らかに認められた。又脱水素酵素作用と菌型態・耐熱性・薬剤感受性・テルル酸加里感受性およびカタラーゼ作用との間には関係がない。以上の如く本菌群には脱水素酵素作用を有するものと、これを欠くものがあるが、カタラーゼは、作用の強弱はあるが全菌株に証明された。つぎに本実験において最もカタラーゼ作用の強かつたものは、256 倍迄陽性の 3 株 (4.3%)、最も弱かつたものは 2 倍迄陽性の 1 株 (1.4%) で、4 倍~128 倍迄陽性の菌株が最も多い。戸田⁹⁾は、最も強いものは 128 倍、広木⁹⁾は、68 倍としている。すなわち私の成績の方がやや高いようであるが、これは私の場合とは使用した菌の濃度が違うので、その成績には大差ないものと思う。さらにカタラーゼ作用と菌の培養性状との関係について、占部¹⁸⁾は、コロニーの色調ならびに乾湿性との間に関係は認め難いといひ、草場²⁰⁾は、本作用の強いものは、すべて橙色系に属する旨を報告している。私の成績では、紅色系においては最もカタラーゼ作用が弱く、橙・黄色系は強く、白色系はこれ等の中間に位しており、これは草場の成績に類似している。つぎにカタラーゼ作用と他の諸性状とを比較したところ、耐熱性の高い菌株程カタラーゼ作用の弱いことを知った。Edwards, Rettger²¹⁾は、*B. mycoides*, *B. subtilis* その他多数の細菌を用い、これ等の細菌の Indo-phenol Oxidase, Catalase, Succinodihydrogenase の最底破壊温度と最高発育温度とを測定して、細菌の呼吸酵素と温度に対する抵抗性との間に密接な関係のあることを明らかにしている。私の実験では、酵素活性と殺菌温度との関係を観察したので、Edwards 等の成績と直接比較することは困難と思われるが、抗酸菌においてカタラーゼ作用と耐熱性との間に一定の関係が認められたことは、氏等の成績と考え合せると極めて興味ある現象と思われる。

ただし、わたくしの場合では、琥珀酸および乳酸脱水素酵素作用と耐熱性との間に特別な関係はなかつた。近時、化学療法剤の細菌に対する作用機序を解明する為、これ等薬剤が菌の生物学的性状、物質代謝ないしは酵素系に与える影響について数多くの研究が行われている。特に SM は、抗菌スペクトルが広い為各種の菌について研究されており²²⁾⁻²⁸⁾、INAH においては、結核菌に対して特異な抗菌力を示す関係から、主として結核菌について行われている²⁹⁾⁻³³⁾。しかしながら自然界抗酸菌

を多数使用してこの種の研究を行つた報告は、未だみないようである。わたくしは、SM, INAH に対し、比較的耐性度の高い数種の菌について、原株と耐性菌の耐熱性および酵素作用の異同を比較観察した。その結果、前述の如く、INAH の場合では殆んどの菌株において耐性菌の耐熱性が原株よりも低下したが、SM 耐性菌においては、1) 原株よりも下降するもの、2) 原株との間に変化のないもの、3) 原株よりも上昇するもの 3 通りの場合がみられた。Clapper³⁴⁾によると *Streptococcus mitis* を Sulfathiazole をもつて耐性とした際、原株になかつた種々の性状が新たに出現し、特に耐性菌のみが 10°C および 45°C においても発育したという報告は、わたくしの成績にみられた SM 耐性菌の耐熱性増強という事実とともに、化学療法剤の耐性獲得の機序を研究する上に、注目すべき現象と思われる。堂野前³²⁾は、INAH が鳥型結核菌の脱水素酵素作用を抑制することを報告している。私の成績においても INAH を用いた場合、耐性菌の脱水素酵素作用は、殆んどの菌株において原株よりも減弱するか或いは全く消失した。これに対し SM の場合では、1) 原株に本作用があるにもかかわらず耐性菌において消失したもの、2) 原株よりも耐性菌の作用が減弱したもの、3) 原株と耐性菌との間に差がなかつたもの、4) 原株よりも耐性菌の作用が減弱したもの、5) 原株になかつた作用が耐性菌において新たに出現したものの 5 通りの場合がみられ、INAH の場合とはかなり違つた成績を示した。北村²⁵⁾は、人型結核菌および BCG を用いて SM が乳酸脱水素酵素作用を阻害することを報告しているが、楠原²⁶⁾は、*Staphyrococcus aureus Terasima* を SM で耐性となし、その耐性株の特性の 1 つとして、1 次的に Streptomycinase を産生して SM を分解し、2 次的に酸産生および脱水素酵素を産生すると述べているが、かような見解からすれば、本菌群において、或種の菌の脱水素酵素作用が原株よりも増強ないし新たに出現することは容易に想像される。Aronson²⁹⁾は、人型結核菌と BCG とについて INAH がそれらのカタラーゼ作用を減弱せしめることを報告している。私の成績によれば、SM および INAH に対して耐性を獲得した抗酸菌のカタラーゼ活性は、大多数が原株と同様か、又は原株よりも減弱し、脱水素酵素の如く、原株よりも作用が増強するものは認められない。つぎに極めて興味あることは、薬剤耐性獲得に伴う耐熱性および脱水素酵素作用の変化である。すなわち、まず SM の場合、耐性菌の耐熱性が原株よりも上昇した群では、ほとんど菌株において脱水素酵素作用が増強、あるいは新たに出現し逆に耐熱性が原株よりも下降した群では、大部分の菌株において耐性菌の脱水素酵素作用が減弱ないし消失し、さらに INAH の場合においても、耐性菌と原株間における耐熱性の変動の状態と脱水素酵素作用の変動が

平行して昇降する傾向がみられた。すなわち本菌群において耐熱性と脱水素酵素作用との間には極めて顕著な関係のあることを知った。

結 論

自然界抗酸性菌の琥珀酸および乳酸脱水素酵素作用とカタラーゼ作用を測定し、これと他の種々なる生物学的ないし細菌学的性状とを対比し、更に SM, INAH に対する耐性獲得と耐熱性および諸種の酵素作用との関係を観察してつぎの如き成績を得た。

1) 脱水素酵素作用およびカタラーゼ作用と岡・片倉培地におけるコロニーの色調との間には一定の関係が認められる。

2) カタラーゼ作用の強い菌株程耐熱性の弱い傾向がある。

3) 脱水素酵素作用, カタラーゼ作用と薬剤感受性, 耐性上昇度, テルル酸加里感受性, 菌の型態および抗煮沸性との間に特異な関係はない。

4) SM 耐性菌の耐熱性は原株に比し, 増強するもの, 不変のものおよび減弱するものがある。これに対し, INAH 耐性菌では, ほとんどの菌株において原株よりも耐熱性が下降する。

5) SM, INAH 耐性株と原株の脱水素酵素作用および耐性菌と原株の耐熱性の昇降はおおよそ平行する。ただしカタラーゼ作用においては, このような関係はない。

脱稿するに際し, 恩師金光正次教授の終始御懇篤なる御指導に対し, 衷心から感謝の意を表する。

本論文の要旨は, 第 29 回日本結核病学会総会において, またその一部は第 4 回日本結核病学会北海道地方会においてそれぞれ演述した。

文 献

- 1) 荒木 : 結核, 30, 19, 昭 30.
- 2) 荒木 : 結核, 30, 81, 昭 30.
- 3) 荒木 : 結核, 30, 220, 昭 30.
- 4) G. Middlebrock: Bacterial and Mycotic Infections of Man, 295, 1948.
- 5) R. J. Dubos & G. Middlebrook: Ame. Rev. Tbc., 56, 334, 1947.
- 6) 南他 : 福島医学雑誌, 3, 77, 昭 28.
- 7) 山根他: 福島医学雑誌, 3, 87, 昭 28.
- 8) 戸田 : 日本微生物学会雑誌, 20, 2655, 昭 15.
- 9) 広木 : 満洲医学雑誌, 23, 769, 昭 10.
- 10) J. H. Quastel & M. D. Wetham: Biochem. J., 18, 519, 1924.
- 11) 川畑 : 福岡医科大学雑誌, 27, 833, 昭 9.
- 12) 大林他: 医学と生物学, 10, 311, 昭 22.
- 13) 大林他: 医学と生物学, 10, 314, 昭 22.
- 14) 大林他: 医学と生物学, 10, 317, 昭 22.
- 15) 有馬 : 結核, 25, 105, 昭 25.
- 16) 井田 : 実験医学雑誌, 23, 467, 昭 14.
- 17) 戸田 : 満洲医学雑誌, 7, 67, 昭 2.
- 18) 占部 : 福岡医科大学雑誌, 29, 2879, 昭 11.
- 19) 大川他: 熊本医学会雑誌, 10, 1203, 昭 9.
- 20) 草場 : レブラ, 9, 149, 昭 13.
- 21) O. F. Edwards & L. F. Rettger: J. Bact., 24, 489, 1937.
- 22) J. W. Klimek, C. J. Cavallito & J. H. Bailey: J. Bact., 55, 139, 1948.
- 23) A. R. English & E. Mc Coy: J. Bact., 62, 19, 1951.
- 24) M. G. Sevag & E. I. Rosanoff: J. Bact., 63, 243, 1952.
- 25) 北村 : 抗酸菌病研究雑誌, 6, 191, 昭 25.
- 26) 楠原 : 医学と生物学, 18, 336, 昭 26.
- 27) 岡村 : 福岡医学雑誌, 42, 926, 昭 26.
- 28) 石井 : 大阪市立医科大学雑誌, 2, 214, 昭 28.
- 29) J. D. Aronson, S. L. Ehrlich & W. Flagg: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 80, 259, 1952.
- 30) W. R. Barclay, R. H. Ebert & D. Koch-Wester: Ame. Rev. Tbc., 67, 490, 1953.
- 31) 海老名 : 日本医事新報, 1459, 1187, 昭 27.
- 32) 堂野前他: 最新医学, 7, 950, 昭 27.
- 33) 米田 : 生体の科学, 4, 176, 昭 27.
- 34) W. E. Clapper & M. E. Hetherman: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 73, 153, 1950.