

ストレプトマイシン耐性結核菌の被喰燻性に関する実験的観察 (その1)

丸 野 秀 親

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導 青柳安誠教授)

国立兵庫療養所 (所長 小川吾七郎博士)

受付 昭和35年1月15日

結 言

1943年ストレプトマイシン (以下 SM と略) が S. A. Wacksman によって発見され、結核化学療法剤として結核治療界に登場して以来、わが国においても広く臨床的に使用され、その治療効果は画期的なものと思われたが、反面、結核菌が SM に対して耐性を獲得し、治療効果を減弱ないし無効にするという事実が臨床的に1つの隘路となつている。そこで、臨床家は SM の使用にさいし耐性株の出現防止に留意して、治療効果を挙げるべく鋭意努力をはらつてはいるが、しかし、もし不幸にして治療中に生体内に耐性獲得株を生じた場合、あるいは耐性株が侵入した場合、個体のもつ各種の喰細胞は、これに対してどのような喰燻作用を営むものであるかということも、ぜひ吟味しておかねばならない問題である。

薬剤に対する耐性獲得菌株の被喰燻性に関する研究は、黄色葡萄球菌寺島株のペニシリン耐性獲得菌について中山¹⁾、島田²⁾の、および黄色葡萄球菌寺島株ならびに大腸菌 (京大微生物教室株 No. 11) のフルラン耐性獲得菌について小野³⁾の報告があるのみで、SM耐性結核菌についてはこれをみない。よつて、われわれはこれを検討する意味で次の実験を行つた。

I 弱毒人型結核菌フランクフルト株のSM耐性獲得ならびにSM耐性復元

1) 結核菌均等浮游液の作成

従来、結核菌を液体培地内に均等に発育せしめること、すなわち Homogeneous Culture を行うことは古くから試みられたが、非常に困難とされてきた⁴⁾。1946年 R. J. Dubos ら^{5) 6)}は Polyoxyethylene Sorbitan monooleate すなわち Tween 80 を用いて結核菌の均等培養に成功したが、われわれも Tween 80 を入手したので、等々力⁷⁾、原⁸⁾に準じて次のごとき Dubos変法培地を作成し、結核菌の均等浮游液をえんと試みた。

(実験材料ならびに方法)

i) 被検菌：1% 小川培地 4 週間培養の弱毒人型結核菌フランクフルト株 (以下人 F株と略、京大結研より

分譲)。

ii) 使用培地：Dubos 変法培地。

第1 磷酸加里	1.0 g
第2 磷酸ソーダ	6.3 g
アスパラギン (Merk)	1.0 g

以上を少量の蒸留水に加温溶解し全量を 850 cc にする。次に

ペプトン	2.0 g
枸橼酸鉄アンモン	0.05 g
1% 硫酸マグネシウム	1.0 cc
0.05% 塩化カルシウム	1.0 cc
0.01% 硫酸亜鉛	1.0 cc
0.01% 硫酸銅	1.0 cc

を加え、pH 6.5~6.8 に修正してのちに 10% Tween 80 溶液 5 cc を加え、これを 15 ポンド 20 分間高圧滅菌し、ついで無菌的に血清を 1% の割合に、さらに 50% 葡萄糖液 10 cc を加え振盪混和して培地とし、24 時間無菌試験を行つたうえで使用した。添加血清には乾燥血漿、人血清、家兔血清、山羊血清などを試用したこともあるが、発育が良好でなかつたり、操作中に雑菌の混入が多かつたりするので、のちには日本栄養化学の培地用アルブミン⁹⁾を用いた。この液体培地を以後 Dubos 培地と略称する。

iii) 培養法：1% 小川培地 4 週間培養の人 F株菌膜を瑪瑙乳鉢で充分磨碎してのち Dubos 培地に移し、毎日朝夕 2 回振盪 3 週間及び、以後はこの菌液を Dubos 培地に振盪しながら継代培養し、用に臨みさらにガラス玉入り三角コルベンに移し、振盪機に 60 分間かけて完全均等なる結核菌液をえた。そして、その菌量を一定にするために、故鳥瀧名譽教授考案になる洗濃計 (以下鳥瀧洗濃計) を用いて、3,000 回転30分間遠洗し、その度目 (1度目は約 0.0007 cc) を読み、Dubos 培地にて適当にうすめて菌量を調整した。

2) 人 F株の接種菌量による SM感受性の相違 (実験材料)

i) 被検菌：前記により作成した均等性人 F株。

ii) 使用培地：Dubos 培地。

iii) SM：明治製菓製 Dyhydro streptomycin。

(実験方法ならびに成績)

人F株均等液の接種菌量を鳥潟沈澱計により種々の段階に調整し、SMの系統的稀釈培養法により3週間培養した場合、SM感受性は表1のごとく、接種菌量により相違を示した。すなわち、菌量が多ければ感受性は低く、菌量が少ないほど感受性は高く発現する。いいかえれば、SMの完全発育阻止濃度は菌量が多いほど高く、菌量が少ないほど低いといえる。

表1 接種菌量による感受性の相違

含有SM量	量	対照	0.05	0.1	0.5	1.0	2.0	5.0	10.0	100 (単位%)
0.2度目	0.1cc	⊕	⊕	+	-	-	-	-	-	-
2度目	0.1cc	⊕	⊕	⊕	+	+	-	-	-	-
2度目	0.2cc	⊕	⊕	⊕	+	+	-	-	-	-
8度目	0.1cc	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	-	-	-

3) SM 耐性獲得株の作成

前記の実験より接種菌量によつて感受性に差のあることが判明したが、菌量が少ないほど耐性獲得の経過が明瞭に観察しうると考えて0.2度目液を使用することにした。

(実験材料)

i) 結核菌均等浮游液: Dubos 培地 3 週間培養人F

株の菌量 0.2 度目液。

ii) 系統的 SM 稀釈培地: SM を 0.02, 0.03, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 5, 10, 25, 50, 100, 500, 1,000 γ/cc の割合に含む一連の Dubos 培地。(培地の pH は B.T.B. 試験紙法により 6.5~6.8 を示し、混入せる SM の濃度による特別の変動は認められなかつた。)

(実験方法)

菌量 0.2 度目の人 F 株均等浮游液 0.1 cc 宛を前記系統的 SM 稀釈培地に接種、3 週間 37°C にて培養し、発育のみられた SM 最高濃度の菌液をとり、その 0.2 度目液 0.1 cc を次回の系統的 SM 稀釈培地に接種培養する。かかる操作を繰り返す。

(実験成績ならびに考察)

表2に示すように急速に耐性を獲得し、継代5代にして100 γ/cc 以上 1,000 γ/cc SM 含有培地にも対照と同程度に発育しうる高耐性株をえた。Demerec 10) は細菌の薬剤に対する耐性獲得の型をペニシリン型と SM 型とに分けており、SMは細菌が耐性を獲得しやすい代表的な薬剤であるとされている 11)~14)。われわれの場合においても容易に人F株の高度耐性株がえられた。

4) SM 耐性獲得株の耐性の変化

a) 復元期耐性株の変化

(実験方法)

表2 SM 含有 Dubos 培地に継代培養した場合の耐性上昇過程

継代	SM量	0	0.02	0.03	0.05	0.1	0.2	0.5	1	2	3	5	10	25	50	100	500	1,000
1		⊕	⊕	⊕	⊕	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	⊕	+	+	+	-	-	-	-	-	-
4		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+
5		⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

○は次代に継代接種したもの -...発育を認めないもの +...わずかに発育を認めるもの +...軽度の発育 ⊕...中等度の発育
 ⊕...高度の発育 ⊕...高度の発育を示し菌塊を認めるもの ⊕...高度の発育を示し菌塊多数なるもの

SM 通増継代培養法にて5代継代することによりえた1,000γの高度SM耐性株を、以後SMを含まないDubos培地に37°C3週間ごとに継代培養した。(以下この期間を復元期と仮称し、復元期の菌株を復元第何代株と仮称する。)一方、復元期各代のをSM含有1%小川培地に接種して、その耐性の推移を観察した。

(実験成績ならびに考察)

表3、写真1に示すように、1,000 γ SM 耐性株を復元期30代、1年4ヵ月以上SMから絶縁しても、SM高含有培地においては、対照の無SM含有培地、あるいは低SM含有培地にくらべ発育集落数が多少減少するのを認めたが、なお高度の耐性を維持しており、

一たん獲得した耐性はなかなか復元しにくいことを知つた。高度のSM耐性結核菌は、その耐性が非常に安定しているといわれているが 15)~18)、なかには中等度耐性菌は継代によつて耐性が減弱する株もあるという報告がある 19) 20)。われわれも、SM高耐性人F株の耐性は比較的安定であるが、なかに耐性が減弱ないし復元する菌株も混在していると察知しうるような所見をえた。

b) 耐性期耐性株の変化

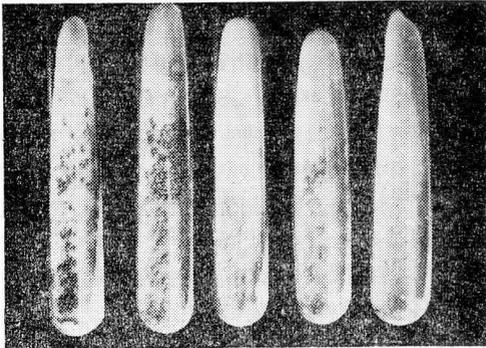
(実験方法)

SM 通増継代培養法にて5代継代することによりえた1,000 γ 高耐性株を保存すべく、100 γ 含有 Dubos 培地に接種し、37°C 3 週間ごとに継代培養し (以下通

表3 耐性の持続 (小川培地上の所見)

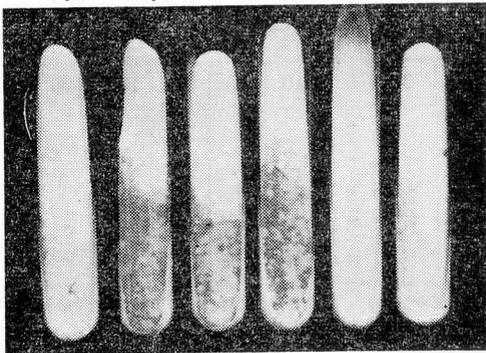
復元期	SM濃度					
	0	10	50	100	500	1,000 γ
復元1代	卍	卍	卍	卍	卍	卍
〃 5代	卍	卍	卍	卍	卍	卍
〃 10代	卍	卍	卍	卍	卍	卍
〃 15代	卍	卍	卍	卍	卍	卍
〃 19代	卍	卍	卍	卍	卍	+
〃 30代	卍	卍	卍	卍	卍	+

写真1 復元30代株の小川培地発育状態



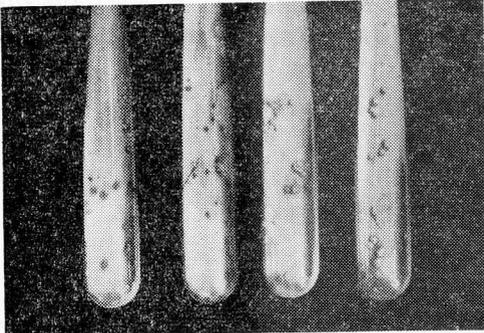
対照 10 γ 100 γ 500 γ 1,000 γ

写真2 耐性35代株の小川培地発育状態



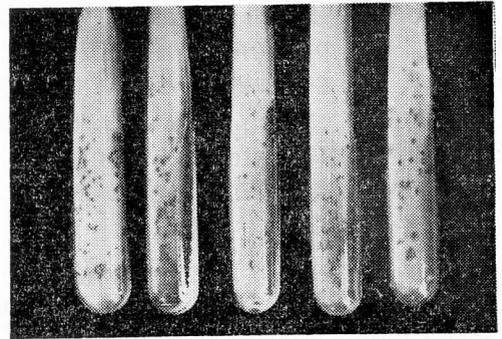
対照 10 γ 50 γ 100 γ 500 γ 1,000 γ

写真3 耐性35代株の復元過程に入った場合の培養状態



対照 10 γ 100 γ 1,000 γ

写真4 耐性35代株の家兎通過後の培養状態



対照 10 γ 100 γ 500 γ 1,000 γ

増進代培養期5代も含めて耐性期と仮称し、耐性期の菌株を耐性第何代株と仮称する。)一方、耐性期各代のものでSM含有1%小川培地に接種、その耐性の状態を観察した。

(実験成績ならびに考察)

上述のようにしてSM含有Dubos培地に継代していると、表4、写真2にみるように、無SM培地よりもSM含有培地の方にかえつて発育が旺盛となり、とくに一定濃度SM含有培地での発育が一層良好で、しかも耐性期が長くなるにつれてかかる傾向が強くなるようになった。そして同様の状態はSM含有Dubos培地で検した場合にも観察した。

以上の所見はSMに接触しつづけたための変異であると考えられるが、一方、かかる菌株を無SM培地に1度でも継代培養するか、試験を通過させると、写真3、4にみられるように、前述したような傾向は認められなくなった。このことはSMが存在することにより発育し、あるいは発育が増強する菌株、つまり Spendloveら21)、Yegianら22)のいういわゆる依存株の出現混在したためとも思惟せられる。

表4 耐性期耐性株の小川培地上の発育状態

耐性期	SM濃度					
	0	10	50	100	500	1,000 γ
耐性10代	卍	卍	卍	卍	卍	卍
〃 20代	卍	卍	卍	卍	卍	卍
〃 25代	卍	卍	卍	卍	卍	卍
〃 35代	+	卍	卍	卍	卍	卍

II SM耐性弱毒人型結核菌フランクフルト株の性状

1) SM耐性獲得株の形態的变化

われわれの実験においては、菌量を一定にするために鳥潟沈澱計を使用したのが、そのさい、菌の大きさが問題となつてくるので次の検討を加えてみた。

(実験方法)

SM 通増継代培養法によつて作成した SM 耐性期耐性株、復元期耐性株、および同世代継代した母菌株を対照として使用し(継代培地はいずれも Dubos 培地)、Ziehl-Neelsen 染色を行い、長径を微測法で測定し、菌数 100 個について百分比をだし比較した。

(実験成績ならびに考察)

表5に示すごとく、耐性期初期に縮小型がいくらか多いようにみうけられたが、全般的にはほぼ同様の大きさの分布を示し、耐性の強弱による差も特別には見出しえ

表 5 SM 耐性結核菌の直径の百分比

直径	継代									
	耐性4代 10 ⁷ 耐性	耐性5代 1,000 ⁷ 耐性	耐性10代	耐性20代	耐性30代	復元2代	復元5代	復元15代	復元25代	対照 母菌株
1.6 μ 以下	10	7	8	6	5	5	3	5	6	3~6
1.6 ~ 2.5 μ	75	84	81	81	80	79	80	75	76	75~80
2.5 ~ 3.3 μ	12	8	10	12	13	14	16	17	17	12~18
3.3 μ 以上	3	1	1	1	2	2	1	3	1	1~7

るか否かが問題となるので、この点につき吟味を行った。

(実験方法)

1 cc 中、鳥瀉沈澱計 0.2 度目の被検菌(耐性 10 代株、復元 5 代株)および対照菌(継代 10 代母菌株)浮游液を、0.1 cc 宛 5 cc の Dubos 培地に接種し、37°C 朝夕 2 回振盪培養する。所定日数ごとに各群の 1 本宛を取り出し、振盪機で 60 分間振盪したのち、その 1 cc 宛を 4 本の鳥瀉沈澱計に分注し、毎分 3,000 回転 30 分間遠心沈澱して沈澱の度目をよみ、その 4 本の度目の平均値をもつて全体の菌量の指標とし、菌量の増加程度より発育状態を推察した。

(実験成績)

菌液を Dubos 培地に接種すると、24 時間目には早くも均等性に濁濁してくるのが認められ、5~6 日目ごろより急激に濁濁度を増し、表6に示すような増殖状態を示した。すなわち、耐性期 10 代株群が他菌株群にくらべ増殖状態が劣性を示しはしたが、3 株群とも同一の発育過程にあることが観察せられた。

表 6 増殖状態

菌株	培養日数				
	3日	6日	10日	14日	21日
耐性10代株	0.6	1.3	2.1	2.7	3.1
復元5代株	0.8	2.1	2.9	3.5	4.3
母菌株継代10代	0.9	2.3	3.0	3.8	4.6

3) SM 耐性獲得株とツベルクリン反応の推移

(実験材料)

- i) 被検菌：耐性 10 代株および復元 5 代株。
- ii) 対照株：10 代継代せる母菌株。
- iii) 試 獣：ツベルクリン反応陰性の体重 280 g 前

なかつた。SM 耐性獲得の強弱と形態との間に一定の関係はみられないという点は、岡田²³、橋本ら¹⁵の報告と一致している。継代が長くなるにしたがつて、いくらか染色性の減弱傾向が認められたが、これは母菌株においても認められることであり、Dubos 培地に長期間継代培養したためと思われる。

2) SM 耐性獲得株の増殖状態

われわれの実験は、すべて Dubos 培地 3 週間培養の被検菌と対照菌とを比較することによつて行つていますが、そのさい、被検菌と対照菌との発育過程が同一であ

後の健常海狸。

iv) 10 倍稀釈旧ツベルクリン液。

(実験方法)

上記の菌液をそれぞれ生理的食塩水(生食)で 2 回充分洗浄し、0.2 度目菌液になるように生食を用いて調整し、その 0.1 cc 宛を海狸の左大腿皮下に接種、その後

表 7 海狸皮下接種後のツベルクリン反応の推移

菌株	試 獣	日 数									
		6日	11日	16日	20日	27日	35日	44日	48日	56日	
耐性10代株	No.64	-	±	+	±	±	±	±	±	±	
	No.71	-	±	+	+	+	±	±	±	+	
	No.77	-	±	+	+	+	±	+	+	+	
復元5代株	No.74	-	±	+	+	±	±	±	±	±	
	No.75	-	±	+	+	+	±	±	±	+	
	No.76	-	±	+	+	+	±	±	±	±	
母10代株継代	No.72	-	±	+	±	±	±	+	±	±	
	No.73	-	±	+	±	±	±	+	+	+	
	No.70	-	±	+	±	+	+	+	±	+	

ツベルクリン皮内反応標準
 発赤 0 mm (-) 1~4 mm (±) 5~9 mm (±)
 10~14 mm (+) 15~19 mm (±) 20~30 mm (±)

10 倍ツベルクリン液 0.1 cc 皮内注射によつて 56 日にわたりツベルクリンアレルギーの出現の時期ならびにその推移を追求した。

(実験成績ならびに考察)

表7に示すごとく 3 群とも同様に 11 日以後から発赤

するのが認められ、発赤の程度も同様の推移を示した。橋本・関根ら²⁴⁾も同じような所見を報告し、SM 耐性獲得株も強いツベルクリンアレルギーを与えることを述べている。

4) SM 耐性獲得株の毒性

(実験材料)

- i) SM 耐性期株：耐性5代, 10代, 20代株。
- ii) 復元期耐性株：復元5代, 15代, 20代株。
- iii) 対照株：被検菌と同世代継代した母菌F株。
- iv) 試験：体重 350 g 前後のツベルクリン反応陰性の健康海猿。

(実験方法)

上記菌液を2回生食で充分洗滌のち、生食にて1cc中2度目に菌量を調整し、その0.1cc宛を渡辺²⁵⁾にしたがって海猿の脳内に接種し、接種後の生存日数により毒力を判定した。

(実験成績ならびに考察)

表8(その1~2)に示すような成績をえた。すなわち、耐性期株は同世代継代せる対照母菌株に比し毒力の弱体化が認められ、耐性20代株においては、被接種試験は接種後120日を経過するもなお生存し、一般状態も著変なく、対照株接種の全例斃死せるものとくらべ、明らかに弱毒化が観察された。一方、復元期耐性株と対照

株との間にはSM感受性に明らかな差があるにもかかわらず、認むべき毒力の差は観察しえなかつた。このさい、耐性期株の弱毒化を認めたのは、本実験に供した耐性期株は、SM含有培地に发育せる菌株をそのまま洗滌だけして使用しているの、SMに浸漬せられたための直接的な影響が大きいのではないかと考えたので、次の実験を行った。すなわち、明らかに弱毒化が認められた耐性20代株を無SM Dubos培地に1代接種培養し、それを被検菌として、同世代(21代)継代した対照母菌株との毒力を前実験同様に比較してみた。その結果は表8(その3)のごとく両者間に有意の差は認めがたかつた。橋本¹⁵⁾はBCGを用い、感受性菌、耐性菌の毒力を比較し、この間に一定の関係はないと言い、小酒井ら²⁶⁾も海猿脳内接種法により、両者に毒力の差はないと報告し、村田²⁷⁾は耐性獲得と同時に毒力が変化したが、その方向は一定でなく、あるいは強く、あるいは弱くなっており、その程度は軽度であつたと述べている。われわれの実験成績からみると、SMと接触している耐性期株の毒力は、あたかも弱毒化したかに思われたが、1度でも無SM培地を経た耐性株では、橋本、小酒井らの報告と同様、母菌株との間に著明に感受性の差がみられるにもかかわらず、毒力において有意の差は認めがたかつた。

表 8 S M 耐性菌の毒力

その 1

菌 株		耐性 5 代株			継代 5 代 対照母菌株			耐性 10 代株			復元 5 代株			継代 10 代 対照母菌株		
海 猿 番 号		No. 21	No. 22	No. 23	No. 25	No. 27	No. 28	No. 43	No. 45	No. 46	No. 50	No. 51	No. 52	No. 47	No. 42	No. 49
体 重	接 種 時	330	330	340	350	340	330	320	340	370	330	350	320	350	360	320
	斃死時または 120 日 後 殺	240	220	240	210	220	240	410	260	220	210	200	190	200	230	160
	増 減	-90	-110	-100	-140	-120	-90	+90	-80	-150	-120	-150	-130	-150	-130	-160
生 存 日 数		47	52	55	33	42	50	生存	65	78	51	48	56	52	46	50
同 平 均		51.3			45.3			生存	70.5		51.6			49.3		

その 2

菌 株		耐性 20 代株			復元 15 代株			継代 20 代 対照母菌株			復元 20 代株			継代 25 代 対照母菌株		
海 猿 番 号		No. 31	No. 32	No. 35	No. 61	No. 68	No. 69	No. 96	No. 97	No. 98	No. 84	No. 86	No. 89	No. 80	No. 82	No. 85
体 重	接 種 時	350	380	350	380	360	360	370	350	370	390	430	420	420	400	420
	斃死時または 120 日 後 殺	510	480	560	310	270	310	370	300	330	220	320	200	260	210	250
	増 減	+180	+100	+210	-70	-90	-50	-70	-50	+10	-170	-110	-220	-160	-190	-170
生 存 日 数		生存	生存	生存	56	62	53	67	61	55	81	69	65	84	62	52
同 平 均		生存			58.6			61			71			67.6		

その3

菌株		耐性20代の 復元1代株			継代21代 対照母菌株		
海猿番号		No. 81	No. 83	No. 88	No. 90	No. 92	No. 95
体	接種時	350	393	360	380	370	390
	斃死時	210	280	290	250	260	250
重	増減	-150	-110	-70	-130	-110	-140
	生存日数	55	65	72	81	64	49
同平均		63.3			64.6		

引用文献

- 1) 中山：ペニシリン耐性獲得菌の被喰燻性について，抗菌物質研究，3：1，昭25。
- 2) 島田：ペニシリン耐性菌に関する実験的研究，抗菌物質研究，6：24，昭28。
- 3) 小野：フルラン耐性獲得菌の被喰燻性に関する研究，抗菌物質研究，5：57，昭27。
- 4) 戸田：結核菌とBCG, 144, 南山堂, 東京, 昭22。
- 5) Dubos, R.J. & Davis, B.D. : Factors affecting the growth of Tubercle Bacilli in Liquid Media, Jour. Exper. Med., 83 : 409, 1946.
- 6) Davis, B.D. & Dubos, R.J. : The Binding of Fatty acid by Serum albumin, A protective Growth Factor in Bacteriologica! Media, Jour. Exper. Med., 86 : 215, 1947.
- 7) 等々力：Dubos 培地，現代医学，1：43，昭26。
- 8) 原：SCCを以ての抗結核菌感染力についての研究，名古屋市大医学，3：196，昭28。
- 9) デュボス液体培地「栄研」詳説（第一輯），日栄ダイジェスト，15，昭30。
- 10) Demerec, D. : Origin of Bacterial Resistance to antibiotics, Jour. Bact., 56 : 63, 1948.
- 11) 秋葉：化学療法における細菌の耐性，医学のあゆみ，13：250，昭27。
- 12) Gocke, J.M. & Finland, M. : Cross-resistance to antibiotics. Effect of repeated exposure of bacteria to aureomycin, terramycin, chloramphenicol or neomycin on the resistance to all of these antibiotics and to streptomycin and penicillin, Jour. Lab. Clin. Med., 38 : 719, 1951.
- 13) Haight, T.H., Wilcox, C. & Finland, M. : Cross-resistance to antibiotics. Effect of repeated exposure of bacteria to streptomycin or neomycin on the resistance to both these and to six other antibiotics, Jour. Lab. Clin. Med., 39 : 637, 1952.

- 14) Wright, S.S., Purcell, E.M., Wilcox, C., Broderick, M.K. & Finland, M. : Antibiotic combinations and resistance to antibiotics. Development of resistance during repeated subcultures of staphylococci and certain streptococci on media containing penicillin, streptomycin, erythromycin, terramycin, and chloramphenicol used singly and in pairs, Jour. Lab. Clin. Med., 42 : 877, 1953.
- 15) 橋本：SM抵抗株に関する研究，結核，26：238，昭26。
- 16) Wolinsky, E., Reginster, A., & Steenken, W. : Drug-Resistant tubercle bacilli in patients under treatment with streptomycin, Am. Rev. Tbc., 58 : 335, 1948.
- 17) Karlson, A.G., Feldman, W.H., & Hinshaw, H.C. : Persistence of resistance of tubercle bacilli to streptomycin during passage through guinea pigs, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 64 : 6, 1947.
- 18) Canada, R.O., Allison, S.T., D'Esopo, N.D., Dunner, E., Moyer, R.E., Shamaskina., Tempel, E.W., & Charter, W.V. : Three-year Follow-up Study on 202 Cases of Pulmonary Tuberculosis treated with Streptomycin, Am. Rev. Tbc., 62 : 563, 1950.
- 19) 北本・藤田：結核の化学療法，医学書院，東京，昭28。
- 20) 芦野：結核菌のSM耐性に就て，抗研誌，7：242，昭26。
- 21) Spendlove, G.A., Cummings, M.M., Fackler, Wm. B., & Michael, M. : Enhancement of Growth of a Strain of M. tuberculosis (Var. Hominis) by Streptomycin, Public Health Reports, 63 : 1177, 1948.
- 22) Yegian, D. & Vanderlinde, R.J. : The Biological Characteristics of Streptomycin-Dependent Mycobacterium Ranae, Jour. Bact., 57 : 169, 1949.
- 23) 岡田：SM耐性結核菌に対する抗結核剤併用効果に関する研究，結核，29：47，昭29。
- 24) 橋本・関根：SM耐性変異菌の選択による結核菌の菌力の分析，結核，29：383，昭29。
- 25) 渡辺：結核菌の「ビルレンツ」に関する研究，結核，18：101，昭15。
- 26) 小酒井・坂口：SM耐性結核菌の毒力について，医学と生物学，19：93，昭26。
- 27) 村田：SM耐性結核菌の毒力に関する研究，結核，28：453，昭28。