

結核の化学療法研究

第 9 7 報

各種表面活性物質を抗結核諸劑と併用したる場合のスライド,セル,カルチュア試験

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

三 崎 孝 藏

Kozô Misaki

北 野 善 造

Zensô Kitano

(昭和27年12月24日受附)

緒 言

結核菌の生物学的特長として菌体表面が特に疎水性であることが之に対する化学療法達成を目指すに当り重要な研究対象の一つであるようにも考えられてゐる。

然るに最近 Dubos, R. J. 等¹⁾²⁾³⁾⁴⁾は多くの表面活性物質を用ひて、菌の表面疎水性を除くことに着目し、Sorbitan-ester の polyoxyethylene 誘導体に属する Tween 系の物質を用ひて均等培養をなすことに成功してゐるが、自分達はこの事実から表面活性な物質を諸化学療劑と併用して、藥劑の効果をより高揚せしめ得ないかと云うことを考える。

即ち本編に於て表面活性なる物質として Glycin-cetylester-HCl, Glycin-octylester-HCl, Glycin-laulylester-HCl, Alanin-laulylester-HCl, Cholic acid 及び Dhydrocholic acid を用ひ、之に抗結核劑 PAS, 及び Sulzolin を併用して検討を進めた。

Glycin-cetylester-HCl, Glycin-octylester-HCl, Glycin-laulylester-HCl 及び Alanin-laulylester-HCl は金大理学部化学科野口教授⁵⁾よりその御提供を仰いだ。記して厚くその御好意を謝する。

脚註：野口教授の測定によれば Glycin-octylester-HCl, Glycin-laulylester HCl-及び Glycin-cetylester-HCl の表面活性を示す限界濃度 (%) 及び表面張力は下表の如くである。

| 被 検 物 質 | 表面活性を示す 限界濃度 (%) | 表面張力 (dyne/cm) |
|------------------------|---------------------|----------------|
| Glycin-octylester-HCl | 0.006 | 46.8 |
| Glycin-laulylester-HCl | 0.008 | 30.4 |
| Glycin-cetylester-HCl | 0.002 | 43.2 |

tem, p29°±1

実験方法

(1) 菌液作製

教室保存の人型結核菌 H₂ 株を岡・片倉培地に塗沫し、37°C 3週間培養せる菌苔を採り乾熱滅菌せる濾紙間に挟み乾燥する。その菌を必要量秤量し消毒清拭せる瑪瑙鉢に入れ滅菌生理的食塩水を1滴々下して磨碎する。乾燥すれば更に1滴々下し約30分間磨碎し最後に菌量10mgにつ生理的食塩水1ccの割合になる様に加え、之を乾熱滅菌せるスピッツグラスに入れ3,000回/分10分間遠心する。その上清液を他の乾熱滅菌せるスピッツグラスに移し、3,000回/分7分間遠心し、この上清の1滴をチール・ガベツト法にて染色し菌体個々に分離せるや否やを鏡檢し尙ほ分離不完全なれば更に3,000回/分5分間遠心し、同様の操作を繰返して菌液を作製する。

(2) 被検液作製

1: 被検物質たる Glycin-cetylester-HCl, Glycin-octylester-HCl, Glycin-laulylester-HCl 及び Alanin-laulylester-HCl の夫々 10mg 秤量し、之に滅菌蒸溜水 1.0cc を加え、100°C 30分間滅菌する。此等の溶液を滅菌蒸溜水にて必要倍数に稀釈する。

2: Cholic acid はこの 10mg を秤量し、之は 1.0cc の生理的食塩水を加え、更に N/10 NaOH を 2~3 滴 (1/2注射針) を加え溶解せしめ 100°C 30分間滅菌した。

3: Dihydrocholic acid はその 2% 溶液を使用した。

4: PAS 及び Sulzolin は夫々 10mg を秤量し、之を 60% アルコール 1.0cc に溶解し、溶液作製並に殺菌を期した。この際 PAS は容易に溶解するが Sulzolin は僅かに加温溶解せしめた。Cholic acid, Dihydrocholic acid, PAS 及び Sulzolin 等の稀釈溶液作製は

滅菌生理的食塩水を以てした。尙ほこの際目的稀釈倍数の 1/10 倍容の溶液を作製した。後に血液 0.4cc + 菌液 0.05cc + 薬液 0.05cc を以て培養せねばならなかつたからである。

(3) Slide-cell-culture 法 (以下 S.C.C. 法と略す)

常法の如く小型シャーレ内に菌液 0.05cc を入れ之に被検物質の稀釈溶液 0.05cc を加え (PAS, Sulzolin の併用を檢討する場合は更に此等の溶液 0.05cc を加ふ) 全血 0.4cc (併用の場合は全血 0.35cc) を入れ滅菌せる 2cc の注射筒にて数回吸引圧出を行ひ、この 1 滴宛を紙片を貼付してある清拭乾熱滅菌せる載物硝子の 2ヶ所に滴下し、之に他の乾熱滅菌せる載物硝子を重ね、四辺を溶融せるパラフィンにて封蠟し、37°C 7 日間培養し標本を作製した。詳細は本研究第 62 報⁹⁾ 三崎の論著に記されてゐる。

(4) 成績判定

上記の如く作成せる標本に於いて菌の發育を観察するに際し、次の如き規準に従つて菌發育号数を定めた。

- 1号: 菌体細・短, 個々散在し培養 0 日同様
- 2号: 2~4 個の菌体より成る聚落を形成
- 3号: 5~7 個の菌体より成る聚落を形成
- 4号: 8~10 個の菌体より成る聚落を形成
- 5号: 11~15 個の菌体より成る聚落を形成
- 6号: 16~20 個の菌体より成る聚落を形成
- 7号: 21~25 個の菌体より成る聚落を形成
- 8号: 26~30 個の菌体より成る聚落を形成
- 9号: 31~40 個の菌体より成る聚落を形成
- 10号: 41 個以上の菌体より成る聚落を形成

実験成績

[A] アミノ酸エステル類に関する実験

[I] Glycin-cetylester-HCl を以つてせる試験。第 1 表にその成績を掲げる。

(1) 第 1 回試験

Glycin-cetylester-HCl の 1:2,000, 1:4,000, 1:8,000, 1:10,000, 1:100,000 の各稀釈溶液が人型結核菌 H₂ に如何なる作用を呈するかを S.-

C.C.法により檢した成績であつて、1:4,000迄の稀釈溶液は相当強力な結核菌發育阻止力を有してゐるが、1:10,000 以上の稀釈溶液は対照と殆んど同程度に結核菌集落發生を許してゐる。

(2) 第 2 回試験

Glycin-cetylester-HCl の 1:2,000 稀釈溶液を Sulzolin 1:200,000 稀釈溶液及び PAS 1:4

00,000稀釈溶液に混じてS.C.C.法によりその併用作用を見た所, Sulzolin 1:200,000+Glycin-cetylester-HCl 1:2,000 の所で1号100%と云う成績が得られたが, Glycin-cetylester-HCl の1:2,000 稀釈溶液のみでも相当強力なる発育抑

制作用を呈するが爲に, 之丈の成績で直ちに相乗効果の有無は断定出来ない. 又 PAS 1:400,000+Glycin cetylester HCl 1:2,000 の成績に於いても同様のことが言へると思う.

第 1 表

| 第 1 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 培養日数 | 0日 | 7 日 | | | | | | | | | | 平号 | 聚数 |
| 菌発育号数 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 均数 | 落比 |
| 薬剂稀釈度 | | | | | | | | | | | | | |
| 1: 2,000 | 100 | 98.5 | 1.5 | | | | | | | | | 1.01 | 98 |
| 1: 4,000 | " | 66.7 | 20.0 | 5.0 | 8.3 | | | | | | | 1.54 | 98 |
| 1: 8,000 | " | 31.0 | 17.0 | 12.0 | 12.0 | 14.0 | 8.0 | 6.0 | | | | 3.09 | 98 |
| 1: 10,000 | " | | | | 24.0 | 11.0 | 18.0 | 11.0 | 2.0 | 10.0 | 14.0 | 5.82 | 98 |
| 1:100,000 | " | | | | 9.21 | 2.3 | 16.9 | 18.5 | 15.4 | 12.3 | 15.4 | 6.37 | 100 |
| Control | " | | | | | 6.1 | 12.1 | 19.7 | 19.7 | 19.7 | 22.7 | 8.03 | 100 |
| 第 2 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | |
| Sulzolin 1:200,000 | 100 | 51.6 | 16.7 | 21.6 | 8.4 | .17 | | | | | | 1.91 | 90 |
| PAS 1:400,000 | " | 79.7 | 13.5 | 5.1 | 1.7 | | | | | | | 1.29 | 93 |
| 1:2,000 | — | " | 98.0 | 2.0 | | | | | | | | 1.02 | 95 |
| | Sulzolin + 1:200,000 | " | 100 | | | | | | | | | 1.00 | 90 |
| | PAS + 1:400,000 | " | 98.3 | 1.7 | | | | | | | | 1.01 | 93 |
| Control | " | | | | | 4.3 | 5.7 | 10.0 | 22.0 | 66.0 | | 9.25 | 100 |
| 第 3 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | |
| PAS 1:1,000,000 | 100 | 3.6 | | | 10.7 | 12.5 | 19.6 | 21.4 | 12.5 | 8.9 | 10.8 | 6.69 | 93 |
| 1:2,000 | — | " | 97.5 | 2.5 | | | | | | | | 6.95 | 93 |
| | PAS + 1:1,000,000 | " | 100 | | | | | | | | | 1.00 | 95 |
| 1:4,000 | — | " | 72.6 | 13.0 | 4.4 | 10.0 | | | | | | 1.52 | 97 |
| | PAS + 1:1,000,000 | " | 85.0 | 15.0 | | | | | | | | 1.15 | 93 |
| Control | " | | | 3.5 | 5.0 | 6.7 | 8.3 | 16.7 | 20.0 | 26.6 | 13.4 | 7.63 | 100 |
| 第 4 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | |
| Sulzolin 1:200,000 | 100 | 28.5 | 19.6 | 19.9 | 15.1 | 16.9 | | | | | | 2.72 | 91 |
| PAS 1:400,000 | " | 51.0 | 31.1 | 13.4 | 4.5 | | | | | | | 1.71 | 91 |
| PAS 1:800,000 | " | 28.2 | 32.6 | 10.9 | 21.8 | 6.5 | | | | | | 2.45 | 93 |

| | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------------------|-----|------|------|------|--------------|-----------|-----------------------------|------|-----|
| 1:50,000 | Sulzolin + 1:200,000 | 〃 | 45.8 | 32.5 | 10.8 | 8.7 | 2.2 | | 1.88 | 91 |
| | PAS + 1:400,000 | 〃 | 78.0 | 20.0 | 2.0 | | | | 1.24 | 91 |
| | PAS + 1:800,000 | 〃 | 35.0 | 37.2 | 20.9 | 6.9 | | | 1.99 | 93 |
| 1:500,000 | Sulzolin + 1:200,000 | 〃 | 40.2 | 24.0 | 16.9 | 13.3 | 5.7 | | 2.20 | 91 |
| | PAS + 1:400,000 | 〃 | 62.2 | 19.3 | 11.3 | 7.2 | | | 1.63 | 91 |
| | PAS + 1:800,000 | 〃 | 30.0 | 42.0 | 22.0 | 6.0 | | | 1.68 | 98 |
| Control | | 〃 | | | | | | 5.4 7.3 14.5 21.8 20.0 31.0 | 8.87 | 100 |
| 第 5 回 試 験 | | | | | | | | | | |
| Sulzolin | 1: 50,000 | 100 | 73.8 | 20.0 | 6.2 | | | | 1.32 | 90 |
| 〃 | 1:100,000 | 〃 | 49.2 | 20.4 | 18.6 | 11.8 | | | 1.93 | 90 |
| 〃 | 1:200,000 | 〃 | 23.5 | 5.0 | 13.3 | 16.7 | 25.0 16.7 | | 3.65 | 94 |
| 1:10,000 | Sulzolin + 1: 50,000 | 〃 | 88.8 | 9.3 | 1.9 | | | | 1.13 | 90 |
| | 〃 + 1:100,000 | 〃 | 70.6 | 22.4 | 7.0 | | | | 1.36 | 90 |
| | 〃 + 1:200,000 | 〃 | 45.0 | 20.0 | 23.4 | 11.6 | | | 1.88 | 92 |
| 1:100,000 | Sulzolin + 1: 50,000 | 〃 | 85.8 | 11.1 | 3.1 | | | | 1.20 | 90 |
| | 〃 + 1:100,000 | 〃 | 66.1 | 20.0 | 8.5 | 3.4 | | | 1.40 | 90 |
| | 〃 + 1:200,000 | 〃 | 37.1 | 21.0 | 25.8 | 11.3 4.8 | | | 2.25 | 92 |
| 1:1,000,000 | Sulzolin + 1: 50,000 | 〃 | 81.0 | 14.3 | 4.7 | | | | 1.27 | 90 |
| | 〃 + 1:100,000 | 〃 | 52.6 | 26.4 | 17.5 | 3.5 | | | 1.72 | 90 |
| | 〃 + 1:200,000 | 〃 | 30.0 | 16.7 | 20.1 | 25.0 6.6 1.6 | | | 2.66 | 94 |
| Control | | 〃 | | | | | | 6.2 7.8 12.5 37.5 36.0 | 8.89 | 100 |

(3) 第3回試験

PAS の 1:1,000,000 稀釈溶液に Glycin-cetyl-ester-HCl の 1:2,000 及び 1:4,000 の各稀釈溶液を加えた場合の成績で、PAS 1:1,000,000 に Glycin-cetyl-ester-HCl 1:4,000 稀釈溶液を加えたものは夫々単独のものより軽度ではあるが発育阻止力が増強された様である。

(4) 第4回試験

Glycin-cetyl-ester-HCl の 1:50,000 及び 1:500,000 稀釈溶液を PAS 1:800,000, PAS 1:40

0,000 及び Sulzolin 1:200,000 の各稀釈溶液に加えた場合の成績である。Glycin-cetyl-ester-HCl 1:50,000 稀釈溶液を加えたものは、各薬剤単独の場合よりその結核菌発育阻止力が少しく優れてゐる様である。

(5) 第5回試験

Glycin-cetyl-ester-HCl の 1:1,000,000, 1:100,000 及び 1:10,000 稀釈溶液を Sulzolin の 1:200,000, 1:100,000 及び 1:50,000 稀釈溶液に夫々加えた成績であつて、Glycin-cetyl-ester-HCl

1:10,000の稀釈溶液を加えた場合は夫等薬剤単独の発育阻止力を些か増強してゐる様に思はれる。

尙各試験成績から聚落数比の著しい変動は之

を見出し得なかつた。

(II) Glycin-octylester-HCl を以つてせる試験。

第2表にその成績を掲げる。

第 2 表

| 第 1 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 培養日数 | | 0日 | 7 日 | | | | | | | | 平均 | 聚落 | | |
| 菌発育号数 | | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 号数 | 数比 |
| 薬剤稀釈度 | 1 : 2,000 | 100 | 33.4 | 14.1 | 14.0 | 17.5 | 12.3 | 7.0 | 1.7 | | | | 2.89 | 98 |
| | 1 : 4,000 | // | 10.0 | 20.0 | 11.6 | 16.7 | 13.4 | 13.3 | 15.0 | | | | 4.03 | 98 |
| | 1 : 8,000 | // | | | | 15.0 | 8.4 | 20.0 | 8.3 | 10.0 | 8.3 | 10.0 | 6.04 | 100 |
| | 1 : 10,000 | // | | | | | 13.6 | 15.1 | 24.3 | 21.2 | 13.6 | 12.1 | 8.01 | 100 |
| | 1 : 100,000 | // | | | | | 7.6 | 13.6 | 18.2 | 19.7 | 19.7 | 21.2 | 8.07 | 100 |
| | Control | // | | | | | 6.1 | 12.1 | 19.7 | 19.7 | 19.7 | 22.7 | 8.03 | 100 |
| 第 2 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | | |
| Sulzolin | 1:200,000 | 100 | 51.6 | 16.7 | 21.6 | 8.4 | 1.7 | | | | | | 1.91 | 90 |
| PAS | 1:400,000 | // | 79.7 | 13.5 | 5.1 | 1.7 | | | | | | | 1.29 | 93 |
| 1:2,000 | — | // | 30.0 | 22.0 | 16.0 | 6.0 | 14.0 | 12.0 | | | | | 2.88 | 98 |
| | + Sulzolin 1:200,000 | // | 77.3 | 11.3 | 11.4 | | | | | | | | 1.34 | 90 |
| | + PAS 1:400,000 | // | 83.4 | 16.6 | | | | | | | | | 1.17 | 93 |
| Control | // | | | | | 4.3 | 5.7 | 10.0 | 20.0 | 60.0 | | 9.25 | 100 | |
| 第 3 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | | |
| Sulzolin | 1:200,000 | 100 | 28.5 | 19.6 | 19.9 | 15.1 | 16.9 | | | | | | 2.72 | 90 |
| PAS | 1:400,000 | // | 51.0 | 31.1 | 13.4 | 4.5 | | | | | | | 1.70 | 91 |
| PAS | 1:800,000 | // | 28.2 | 32.6 | 10.9 | 21.8 | 6.5 | | | | | | 2.44 | 93 |
| 1:50,000 | + Sulzolin 1:200,000 | // | 43.5 | 18.4 | 22.6 | 12.9 | 1.6 | | | | | | 2.07 | 90 |
| | + PAS 1:400,000 | // | 57.5 | 32.6 | 6.3 | | | | | | | | 1.49 | 90 |
| | + PAS 1:800,000 | // | 31.2 | 33.4 | 17.7 | 17.7 | | | | | | | 2.22 | 93 |
| 1:500,000 | + Sulzolin 1:200,000 | // | 41.2 | 27.0 | 17.5 | 12.7 | 1.6 | | | | | | 2.06 | 90 |
| | + PAS 1:400,000 | // | 54.3 | 29.4 | 13.2 | 3.1 | | | | | | | 1.65 | 91 |
| | + PAS 1:800,000 | // | 30.0 | 22.0 | 36.0 | 8.0 | 4.0 | | | | | | 2.34 | 93 |
| Control | // | | | | | 5.4 | 7.3 | 14.5 | 21.8 | 20.0 | 31.0 | 8.87 | 100 | |

(1) 第1回試験

Glycin-octylester-HCl の 1:2,000, 1:4,000,

1:8,000, 1:10,000 及び 1:100,000 の各稀釈溶

液を全血に加え S.C.C. 法によつてその人型結

核菌 H₂ に対する作用を検したるに、1:2,000 及び 1:4,000 稀釈溶液は Glycin-cetylester-HCl に遙かに劣るが、軽度の抗結核作用を呈することが認められた。

(2) 第 2 回試験

Glycin-octylester-HCl の 1:2,000 稀釈溶液を Sulzolin 1:200,000 及び PAS 1:400,000 稀釈溶液の夫々に加えた成績である。即ち Glycin-octylester-HCl を加えた場合、甚だ軽度であるが夫等薬剤単独の場合より発育阻止力が強い様に思はれる。

(3) 第 3 回試験

Glycin-octylester-HCl の 1:500,000 及び 1:

50,000 稀釈溶液を PAS 1:800,000, 1:400,000 及び Sulzolin 1:200,000 の各稀釈溶液に混入した成績である。Glycin-octylester-HCl の 1:500,000 稀釈溶液を加えた場合は夫等薬剤単独のものとの発育阻止力は殆んど変動はないが、Glycin-octylester-HCl 1:50,000 稀釈溶液を加えたものではその発育阻止力が少しく増強されてゐる。

尙聚落数比の変化は特別なものは見出し得ない。

〔III〕 Glycin-laulylester-HCl を以つてせる試験。

第 3 表にその成績を掲げる。

第 3 表

| 第 1 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|----------|
| 培 養 日 数 | | 0 日 | 7 日 | | | | | | | | | | 平均 号数 | 聚落 数比 |
| 菌発育号数 | | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | |
| 薬剤稀釈度 | 1 : 2,000 | 100 | 91.9 | 6.1 | 2.0 | | | | | | | | 1.01 | 98 |
| | 1 : 4,000 | " | 65.1 | 18.5 | 6.4 | 10.0 | | | | | | | 1.61 | 98 |
| | 1 : 8,000 | " | 12.0 | 2.0 | 8.0 | 20.0 | 16.0 | 14.0 | 10.0 | 8.0 | 4.0 | 6.0 | 5.14 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | | | | 10.7 | 13.8 | 18.5 | 16.9 | 15.4 | 12.4 | 12.8 | 6.98 | 100 |
| | 1 : 100,000 | " | | | | 6.2 | 10.7 | 18.5 | 16.9 | 16.9 | 15.4 | 15.4 | 7.35 | 100 |
| | Control | " | | | | | 6.1 | 12.1 | 19.7 | 19.7 | 19.7 | 22.7 | 8.03 | 100 |
| 第 2 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | | |
| Sulzolin 1:200,000 | | 100 | 51.6 | 16.7 | 21.6 | 8.4 | 1.7 | | | | | | 1.91 | 90 |
| PAS 1:400,000 | | " | 79.7 | 13.5 | 5.1 | 1.7 | | | | | | | 1.28 | 93 |
| 1:2,000 | — | " | 93.0 | 5.7 | 1.3 | | | | | | | | 1.18 | 98 |
| | + Sulzolin 1:200,000 | " | 96.6 | 3.4 | | | | | | | | | 1.03 | 90 |
| | + PAS 1:400,000 | " | 96.2 | 3.8 | | | | | | | | | 1.03 | 93 |
| Control | | " | | | | | | 4.3 | 5.5 | 10.0 | 20.0 | 60.0 | 9.25 | 100 |
| 第 3 回 試 験 | | | | | | | | | | | | | | |
| PAS 1:1,000,000 | | 100 | 3.6 | | | 10.7 | 12.5 | 19.6 | 21.4 | 12.5 | 8.9 | 10.8 | 6.64 | 97 |
| 1:2,000 | — | " | 80.0 | 8.0 | 6.0 | 4.0 | 2.0 | | | | | | 1.40 | 98 |
| | + PAS 1:1,000,000 | " | 86.5 | 9.0 | 4.5 | | | | | | | | 1.18 | 97 |
| 1:4,000 | — | " | 56.1 | 17.5 | 10.5 | 8.8 | 7.1 | | | | | | 1.93 | 98 |
| | + PAS 1:1,000,000 | " | 62.5 | 20.8 | 12.5 | 4.2 | | | | | | | 1.58 | 97 |
| Control | | " | | | 3.3 | 5.0 | 6.7 | 8.3 | 16.7 | 20.0 | 26.6 | 13.4 | 7.63 | 100 |

(1) 第1回試験

Glycin-laulylester-HCl 単独の人型結核菌 H₂ に対する作用を S.C.C. 法により検した成績である。その 1:2,000 及び 1:4,000 稀釈溶液は相当強度の発育阻止力を示すが、1:10,000以上の稀釈溶液では対照同様の結核菌集落の発生を見た。

(2) 第2回試験

Glycin-laulylester-HCl の 1:2,000 稀釈溶液を Sulzolin 1:200,000 及び PAS 1:400,000 の各稀釈溶液に加えた場合の成績で、その併用し

た場合の特別な変動は見出し得ない。

(3) 第3回試験

Glycin-laulylester-HCl の 1:2,000 及び 1:4,000 稀釈溶液を PAS 1:1,000,000 稀釈溶液に加えた場合の成績で、Glycin-laulylester-HCl 1:4,000 + PAS 1:1,000,000 の成績は夫々単独のものより些か発育阻止力が強い様である。尙各試験共に聚落数比の変化は見出されない。

〔IV〕 Alanin-laulylester-HCl を以つてせる試験。

第4表にその成績を掲げる。

第 4 表

| | | 第 1 回 試 験 | | | | | | | | | | 平均 号数 | 聚落 数比 |
|--------------------|----------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|----------|
| 培養日数 | 菌発育号数 | 7 日 | | | | | | | | | | | |
| 薬剤稀釈度 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | |
| 1: 2,000 | 100 | 47.2 | 34.0 | 11.3 | 5.7 | 1.8 | | | | | | 1.80 | 98 |
| 1: 4,000 | " | 12.5 | 18.6 | 20.3 | 13.4 | 5.2 | 5.8 | 4.2 | 3.7 | 6.3 | | 3.51 | 98 |
| 1: 8,000 | " | | | 5.0 | 10.0 | 23.3 | 21.7 | 16.7 | 16.7 | 5.0 | 11.6 | 6.33 | 100 |
| 1: 10,000 | " | | | | 16.6 | 25.0 | 20.0 | 18.3 | 6.8 | 3.3 | 10.0 | 6.73 | 100 |
| 1: 100,000 | " | | | | | 11.7 | 21.7 | 25.0 | 20.0 | 16.0 | 66. | 7.33 | 100 |
| Control | " | | | | | 6.1 | 12.1 | 19.7 | 19.7 | 19.7 | 22.7 | 8.03 | 100 |
| | | 第 2 回 試 験 | | | | | | | | | | 平均 号数 | 聚落 数比 |
| 薬剤稀釈度 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | |
| Sulzolin 1:200,000 | 100 | 51.6 | 16.7 | 21.6 | 8.4 | 1.7 | | | | | | 1.91 | 90 |
| PAS 1:400,000 | " | 79.7 | 13.5 | 5.1 | 1.7 | | | | | | | 1.29 | 93 |
| 1:2,000 | — | " | 55.3 | 13.3 | 13.3 | 1.6 | 3.4 | 13.1 | | | | 2.23 | 98 |
| | + Sulzolin 1:200,000 | " | 79.6 | 10.4 | 6.4 | 3.6 | | | | | | 1.34 | 90 |
| | + PAS 1:400,000 | " | 90.0 | 10.0 | | | | | | | | 1.10 | 93 |
| Control | " | | | | | 4.3 | 5.7 | 10.0 | 20.0 | 60.0 | | 9.25 | 100 |

(1) 第1回試験

Alanin-laulylester-HCl 単独の人型結核菌 H₂ に対する作用を S.C.C. 法により検した成績である。1:2,000 及び 1:4,000 の各稀釈溶液では軽度の発育阻止力のあることが見出されたが、1:8,000 以上の稀釈溶液では対照同様の結核菌集落の発生を許してゐる。

(2) 第2回試験

Alanin-laulylester-HCl 1:2,000 の稀釈溶液を Sulzolin 1:200,000 及び PAS 1:400,000 の各稀釈

溶液に加えた成績である。この場合顕著な併用効果は見出し得なかつた。

〔B〕胆汁酸に関する実験

〔I〕Cholic acid を以つてせる試験。

第5表及び第6表にその成績を掲げる。

Cholic acid 単独では 1:2,500 及び 1:5,000 稀釈溶液が軽度ではあるが結核菌発育阻止力を呈した。PAS 及び Sulzolin と Cholic acid との併用効果の顕著なものは認め得ないが、Cholic acid の 1:2,500 及び 1:5,000 稀釈溶液と PAS

第 5 表

| 培養日数 | | 0日 | 7 日 | | | | | | | | | | 平均 号数 | 聚 落 数 比 | |
|-------------------------|--------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|------------------|-----|
| 結核菌発育 号数 | | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | | |
| 薬剤希釈度 | | | | | | | | | | | | | | | |
| P A S | 1 : 200,000 | 100 | 57.4 | 21.3 | 16.0 | 5.5 | | | | | | | | 1.69 | 100 |
| | 1 : 400,000 | " | 29.3 | 33.3 | 20.0 | 10.7 | 6.7 | | | | | | | 2.32 | 100 |
| | 1 : 800,000 | " | | | | 10.4 | 23.4 | 26.0 | 22.1 | 12.9 | 5.2 | | | 6.19 | 100 |
| Sulzolin | 1 : 200,000 | " | 38.1 | 17.4 | 19.0 | 14.3 | 6.4 | 4.8 | | | | | | 2.48 | 84 |
| | 1 : 400,000 | " | 16.9 | 21.5 | 27.7 | 23.1 | 7.7 | 3.1 | | | | | | 2.93 | 87 |
| | 1 : 800,000 | " | | | 7.6 | 12.1 | 13.6 | 13.6 | 18.2 | 15.2 | 12.1 | 7.6 | | 6.65 | 87 |
| Cholic acid | 1 : 5,000 | " | 5.0 | 16.7 | 25.0 | 26.7 | 18.3 | 5.0 | 3.3 | | | | | 3.65 | 86 |
| | 1 : 10,000 | " | | 8.9 | 17.1 | 22.9 | 25.7 | 18.6 | 7.1 | | | | | 4.50 | 100 |
| | 1 : 20,000 | " | | | | 8.6 | 18.6 | 22.8 | 27.1 | 15.7 | 4.3 | 2.9 | | 6.47 | 100 |
| PAS 1:200,000 | Cholic acid 1 : 5,000 | " | 77.9 | 18.2 | 3.9 | | | | | | | | | 1.26 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | 54.7 | 32.0 | 9.3 | 4.0 | | | | | | | | 1.63 | 100 |
| | 1 : 20,000 | " | 44.0 | 29.3 | 16.0 | 10.7 | | | | | | | | 1.93 | 100 |
| PAS 1:400,000 | Cholic acid 1 : 5,000 | " | 38.9 | 32.4 | 17.0 | 7.8 | 3.9 | | | | | | | 2.05 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | 9.3 | 36.0 | 22.7 | 13.3 | 8.0 | 4.0 | 4.0 | 2.7 | | | | 3.16 | 100 |
| | 1 : 20,000 | " | 4.0 | 12.0 | 17.3 | 21.3 | 28.0 | 10.7 | 6.7 | | | | | 4.16 | 100 |
| PAS 1:800,000 | Cholic acid 1 : 5,000 | " | 13.3 | 42.7 | 37.3 | 6.7 | | | | | | | | 2.37 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | | 11.4 | 24.3 | 24.3 | 28.6 | 5.7 | 2.9 | 2.8 | | | | 4.13 | 93 |
| | 1 : 20,000 | " | | | 6.7 | 14.7 | 30.7 | 18.6 | 13.3 | 9.3 | 6.7 | | | 5.72 | 100 |
| Sulzolin 1 : 200,000 | Cholic acid 1 : 5,000 | " | 50.8 | 30.7 | 9.2 | 6.2 | 3.1 | | | | | | | 1.80 | 87 |
| | 1 : 10,000 | " | 46.8 | 30.6 | 11.3 | 6.5 | 4.8 | | | | | | | 1.92 | 83 |
| | 1 : 20,000 | " | 48.5 | 25.8 | 12.1 | 9.1 | 4.5 | | | | | | | 1.95 | 88 |
| Sulzolin 1 : 400,000 | Cholic acid 1 : 5,000 | " | 26.9 | 38.8 | 17.9 | 9.0 | 7.4 | | | | | | | 2.31 | 91 |
| | 1 : 10,000 | " | | 30.7 | 22.6 | 16.1 | 11.3 | 4.8 | 1.6 | | | | | 3.03 | 83 |
| | 1 : 20,000 | " | | 11.8 | 33.8 | 23.5 | 17.6 | 10.3 | 3.0 | | | | | 3.90 | 90 |
| Sulzolin 1 : 800,000 | Cholic acid 1 : 5,000 | " | 30.3 | 36.4 | 15.2 | 12.1 | 6.0 | | | | | | | 2.27 | 88 |
| | 1 : 10,000 | " | 24.2 | 27.3 | 21.2 | 12.1 | 13.7 | 1.5 | | | | | | 2.68 | 88 |
| | 1 : 20,000 | " | | 14.3 | 22.2 | 25.4 | 17.4 | 12.7 | 6.4 | 1.6 | | | | 4.18 | 84 |
| Control | | " | | | | 4.3 | 10.0 | 17.1 | 25.8 | 17.1 | 17.7 | 10.0 | | 7.29 | 100 |

第 6 表

| 培養日数 | | 0日 | 7日 | | | | | | | | | | 平均 | 聚落 | |
|-------------------------|--------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| 薬剂稀釈度 | | 菌発育号数 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 号数 | 数比 |
| P.A.S | 1 : 200,000 | 100 | 58.9 | 23.5 | 11.7 | 5.9 | | | | | | | | 1.65 | 100 |
| | 1 : 400,000 | " | 22.3 | 30.6 | 22.3 | 13.3 | 7.1 | 2.4 | | | | | | 2.65 | 100 |
| | 1 : 800,000 | " | | | | 5.9 | 11.7 | 27.1 | 28.2 | 15.3 | 5.9 | 5.9 | | 6.77 | 100 |
| Sulzolin | 1 : 200,000 | " | 28.8 | 27.8 | 21.2 | 12.5 | 6.2 | 3.8 | | | | | | 2.51 | 100 |
| | 1 : 400,000 | " | 12.5 | 17.5 | 17.5 | 21.2 | 17.5 | 10.0 | 3.8 | | | | | 3.59 | 100 |
| | 1 : 800,000 | " | | | 8.7 | 11.3 | 17.5 | 18.8 | 18.8 | 8.7 | 7.5 | 8.7 | | 6.27 | 100 |
| Cholic acid | 1 : 2,500 | " | 51.3 | 26.3 | 15.0 | 6.2 | 1.2 | | | | | | | 1.80 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | 38.8 | 15.0 | 10.0 | 16.3 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 2.5 | 1.2 | 1.2 | | 3.03 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | | | 15.0 | 22.5 | 28.8 | 15.0 | 11.2 | 5.0 | 2.5 | | | 5.10 | 100 |
| P.A.S 1 : 200,000 | Cholic acid 1 : 2,500 | " | 92.2 | 7.8 | | | | | | | | | | 1.08 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | 78.4 | 17.1 | 4.4 | | | | | | | | | 1.26 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | 78.4 | 19.3 | 2.3 | | | | | | | | | 1.24 | 100 |
| P.A.S 1 : 400,000 | Cholic acid 1 : 2,500 | " | 90.9 | 9.1 | | | | | | | | | | 1.09 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | 70.5 | 19.3 | 6.8 | 2.3 | 11.1 | | | | | | | 1.44 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | 55.6 | 22.2 | 12.2 | 6.7 | 3.3 | | | | | | | 1.80 | 100 |
| P.A.S 1 : 800,000 | Cholic acid 1 : 2,500 | " | 72.2 | 16.7 | 8.9 | 2.2 | | | | | | | | 1.41 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | 65.6 | 23.3 | 6.7 | 4.4 | | | | | | | | 1.50 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | 51.1 | 22.8 | 12.5 | 8.0 | 5.6 | | | | | | | 1.94 | 100 |
| Sulzolin 1 : 200,000 | Cholic acid 1 : 2,500 | " | 73.3 | 17.3 | 8.0 | 1.4 | | | | | | | | 1.38 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | 45.0 | 25.0 | 17.5 | 12.5 | | | | | | | | 1.97 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | 38.8 | 21.2 | 14.1 | 15.3 | 8.2 | 2.4 | | | | | | 2.40 | 100 |
| Sulzolin 1 : 400,000 | Cholic acid 1 : 2,500 | " | 31.8 | 26.1 | 20.5 | 17.1 | 4.5 | | | | | | | 2.36 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | 20.0 | 21.1 | 23.3 | 18.9 | 12.2 | 4.5 | | | | | | 2.96 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | 12.5 | 16.3 | 30.0 | 22.5 | 10.0 | 6.2 | 2.5 | | | | | 3.30 | 100 |
| Sulzolin 1 : 800,000 | Cholic acid 1 : 2,500 | " | 58.8 | 20.0 | 10.0 | 7.5 | 3.7 | | | | | | | 1.77 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | 12.9 | 15.3 | 18.8 | 25.9 | 17.7 | 4.7 | 4.7 | | | | | 3.53 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | | 7.5 | 16.3 | 30.0 | 21.2 | 12.5 | 8.8 | 3.7 | | | | 4.56 | 100 |
| Control | | " | | | | | | | | 8.7 | 18.8 | 28.8 | 43.7 | 9.03 | 100 |

及び Sulzolin の 1:800,000 稀釈溶液 とでは 相 当の 併用 効果 の ある こと が 知 ら れ た。

〔II〕 Dihydrocholic acid を 以 つ て せ る 試 験。 第 7 表 及 び 第 8 表 に そ の 成 績 を 掲 げ る。

第 7 表

| 培 養 日 数 | | 0 日 | 7 日 | | | | | | | | 平均 号数 | 聚 落 数 比 | | |
|-------------------------|-------------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|---------|------|-----|
| 菌 発 育 号 数 | | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | | 9 | 10 |
| 薬 剤 稀 釈 度 | | | | | | | | | | | | | | |
| Sulzolin | 1 : 100,000 | 100 | 86.0 | 14.0 | | | | | | | | | 1.14 | 66 |
| | 1 : 500,000 | " | | | 5.0 | 7.5 | 7.5 | 12.5 | 15.0 | 20.0 | 17.5 | 15.0 | 7.44 | 66 |
| Dihydro- cholic acid | 1 : 2,500 | " | 37.5 | 15.6 | 22.0 | 15.6 | 6.2 | 3.1 | | | | | 2.46 | 100 |
| | 1 : 5,000 | " | | | | 2.0 | 2.0 | 12.0 | 8.0 | 16.0 | 20.0 | 40.0 | 8.54 | 100 |
| | 1 : 10,000 | " | | | | 3.3 | 3.3 | 8.3 | 15.0 | 15.0 | 16.7 | 38.4 | 8.39 | 100 |
| Sulzolin 1 : 100,000 | Dih. cholic acid 1 : 2,500 | " | 90.0 | 10.0 | | | | | | | | | 1.10 | 100 |
| | " 1 : 5,000 | " | 88.0 | 12.0 | | | | | | | | | 1.12 | 70 |
| | " 1 : 10,000 | " | 87.4 | 12.6 | | | | | | | | | 1.13 | 70 |
| Sulzolin 1 : 500,000 | 1 : 2,500 | " | 45.0 | 14.0 | 12.5 | 12.5 | 10.0 | 6.0 | | | | | 2.47 | 68 |
| | 1 : 5,000 | " | 47.5 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 10.0 | 5.0 | | | | | 2.40 | 68 |
| | 1 : 10,000 | " | 45.0 | 22.0 | 12.5 | 10.0 | 7.5 | 5.0 | | | | | 2.30 | 68 |
| Control | | " | | | | | 5.0 | 6.4 | 6.5 | 11.4 | 22.8 | 47.9 | 8.84 | 100 |

第 8 表

| 培 養 日 数 | | 0 日 | 7 日 | | | | | | | | 平均 号数 | 聚 落 数 比 | | |
|-------------------------|--------------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|---------|------|-----|
| 菌 発 育 号 数 | | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | | 9 | 10 |
| 薬 剤 稀 釈 度 | | | | | | | | | | | | | | |
| P A S | 1 : 200,000 | 100 | 57.4 | 21.3 | 16.0 | 5.3 | | | | | | | 1.69 | 100 |
| | 1 : 400,000 | " | 29.3 | 33.3 | 20.0 | 10.7 | 6.7 | | | | | | 2.32 | 100 |
| | 1 : 800,000 | " | | | | 10.4 | 23.4 | 26.0 | 22.1 | 12.9 | 5.2 | | 6.19 | 100 |
| Sulzolin | 1 : 200,000 | " | 38.1 | 17.4 | 19.0 | 14.3 | 6.4 | 4.8 | | | | | 2.48 | 84 |
| | 1 : 400,000 | " | 16.9 | 21.5 | 27.7 | 23.1 | 7.7 | 3.1 | | | | | 2.93 | 87 |
| | 1 : 800,000 | " | | | 7.6 | 12.1 | 13.6 | 13.6 | 18.2 | 15.2 | 12.1 | 7.6 | 6.55 | 88 |
| Dihydro- cholic acid | 1 : 5,000 | " | | | 4.3 | 10.0 | 14.3 | 27.1 | 24.3 | 20.0 | | | 6.14 | 93 |
| | 1 : 10,000 | " | | | | | | 6.1 | 15.4 | 20.0 | 23.1 | 35.4 | 8.66 | 87 |
| P A S 1 : 200,000 | Dihy. cholic acid 1 : 5,000 | " | 57.5 | 27.5 | 12.5 | 2.5 | | | | | | | 1.60 | 100 |
| | " 1 : 10,000 | " | 46.7 | 26.6 | 16.0 | 8.0 | 2.7 | | | | | | 1.93 | 100 |
| P A S 1 : 400,000 | Dihy. cholic acid 1 : 5,000 | " | 44.0 | 36.0 | 13.3 | 4.0 | 2.7 | | | | | | 1.85 | 93 |
| | " 1 : 10,000 | " | 20.0 | 30.0 | 27.2 | 15.5 | 7.1 | | | | | | 2.60 | 100 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| P A S 1 : 800,000 | Dihy. cholic acid 1 : 5,000 | " | 21.3 | 20.0 | 20.0 | 20.0 | 12.0 | 4.0 | 2.7 | | 4.04 | 100 | | |
| | " 1 : 10,000 | " | 16.0 | 22.7 | 22.7 | 20.0 | 10.6 | 4.0 | 4.0 | | 4.15 | 100 | | |
| Sulzolin 1 : 200,000 | Dihy. cholic acid 1 : 5,000 | " | 23.1 | 26.2 | 20.0 | 9.2 | 1.5 | | | | 2.42 | 87 | | |
| | " 1 : 10,000 | " | 27.3 | 37.9 | 15.1 | 9.1 | 6.1 | 4.5 | | | 2.42 | 88 | | |
| Sulzolin 1 : 400,000 | Dihy. cholic acid 1 : 5,000 | " | 25.7 | 32.9 | 20.0 | 14.3 | 7.1 | | | | 2.44 | 93 | | |
| | " 1 : 10,000 | " | 22.7 | 27.3 | 16.7 | 16.7 | 10.6 | 4.5 | 1.5 | | 2.85 | 88 | | |
| Sulzolin 1 : 800,000 | Dihy. cholic acid 1 : 5,000 | " | | | | 6.7 | 10.7 | 12.2 | 14.7 | 17.3 | 17.3 | 21.3 | 7.62 | 100 |
| | " 1 : 10,000 | " | | | | 9.2 | 17.0 | 20.0 | 20.0 | 12.3 | 12.3 | 9.2 | 6.83 | 87 |
| | Control | " | | | | 4.3 | 10.0 | 17.1 | 25.8 | 17.1 | 15.7 | 10.0 | 8.66 | 87 |

単独では見るべき抗結核作用は見出し得なかつたが、Sulzolin 1: 500,000 及び PAS 1: 800,000 稀釈溶液と Dihydrocholic acid の 1: 2,500, 及び 1: 5,000 稀釈溶液とでは或程度併用効

果のあることが見出された。

尚両者共に聚落数比に関しては特別な変化は見出し得ない。

考 按

以上の実験成績よりこゝに使用した4種の表面活性アミノ酸エステルは何れもが、その 1: 4,000 迄の稀釈溶液では可成り強度に人型結核菌 H₂ の発育を抑制することが知られた。今野口教授に依れば此等物質の表面活性を呈する限界濃度は Glycin-cetyler-HCl は 0.02%, Glycin-octylester-HCl は 0.006%, Glycin-laulyler-HCl は 0.008% であると云うが、此等物質の斯る濃度では殆んど対照同様に結核菌集落の発生を許してゐるのである。然るに今後者の稀釈溶液を薬剤に併用した場合の成績は、此等表面活性物質を加えない場合に比し、軽度ではあるが結核菌発育阻止力を夫々増強した。この様な成績から見れば如何にも此等 Ester の表面活性が両剤の併用効果に与つて力あるものの如くにも見えるが、一般に2種の薬剤が併用効果を現す場合、表面活性物質たると

否とに関せず単独に使用せる場合より遙かに低い濃度で作用を呈するので、斯る解説の当否は速かに之を断定し難い。Dubos, R. J.⁷⁾等は表面活性物質を加えて菌の疎水性を取り除くとトリフェニルメタン系色素、パラアミノサリチル酸、ストレプトマイシン、スチブリン、ペニシリン等の抗菌力は一層増強されると云つてゐる。

又 Cholic acid 及び Dihydrocholic acid の胆汁酸類の所謂表面活性物質に就ても同様のことが云ひ得るものと思はれる。

孰れにせよ、著者達の最初の構想は若干之を事実として認めることが出来たようではあるが、教室に於ける在來の研究に於て既に化学物質のみの効果に依つて、之を服用せしめた場合増殖号数1号100%に及ぶ成績が得られて居り⁸⁾、今更に何等かの特殊な意義が見出されざる

限り仮に此等表面活性剤の併用が今少しより強力な効果を呈したとしても夫丈では今迄の成績

の墨を摩する程のものではないようである。

結 論

アミノ酸エステル4種, 胆汁酸2種, 計6種の所謂表面活性物質を用ひて S. C. C. 法により人型結核菌 H_2 の発育に及ぼす影響を検討した。

1) その結果 Glycin-cetylester-HCl 及び Glycin-laulylester-HCl の 1: 4, 000 迄の稀釈溶液は相当強力に結核菌の発育を抑制, し他の Glycin-octylester-HCl 及び Alanin-laulylester-HCl は前二者には及ばないが軽度の抗結核作用を示す事象が見出された。

2) 而して此等物質の表面活性を示す限界濃度の溶液を PAS 及び Sulzolin の稀釈溶液に加えた所, 夫等薬剤単独のものより或程度発育阻

止力の増強が認められた。

3) Cholic acid ナトリウム及び Dehydrocholic acid ナトリウムはその 1: 2, 500 乃至 1: 5, 000 稀釈溶液が軽度に結核菌の発育を抑制してゐる。

4) 此等物質と PAS 及び Sulzolin の稀釈溶液の併用ではその 1: 500, 000 乃至 1: 800, 000 稀釈溶液に於て軽度の併用効果のあることが見出された。

稿を終るに当り, 終始御指導御鞭撻を賜はつた恩師日置教授に衷心より感謝す。

文

- 1) Dubos, R. J., Davis, B. D., Middlebrook, G., and Pierce, C. P. : Am. Rev. Tuberc., 54, 204, 1948.
- 2) Dubos, R. J., and Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 56, 334, 1947.
- 3) Sattler, T. H., and Youmans, G. P. : J. Bact., 56, 235, 1948.
- 4) Youmans, A., and Youmans, G. P. : J.

献

- Bact., 56, 245, 1948.
- 5) 野口順藏: 纖維科学研究所年報, 6, 64, 1952.
- 6) 三崎孝藏: 金大結研年報, 9, II, 69, 1950.
- 7) Dubos, R. J. : Bact. Rev., 12, 173, 1948.
- 8) Kirby, W. M. M. & Dubos, R. J. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 66, 120, 1947.
- 9) 北野善造: 日内会誌, 41, 477, 1952.