

細菌ノ「ヒスタミン」產生ニ關スル各種 條件ノ實驗的研究

第1報 疫痢様患者糞便直接培養ニヨル 「ヒスタミン」產生ニ就テ

金澤醫科大學小兒科學教室(主任泉教授)

醫學士 館 孔 三

Kôsô Tati

(昭和15年10月4日受附)

(本論文ノ要旨ハ日本小兒科學會第45回總會ニテ發表セリ)

尙本論文ハ昭和14年度文部省科學研究費ノ補助ニヨリテナサレタル研究ノ一部ナリ。

内 容 抄 録

疫痢様患者糞便ヨリ赤痢菌及ビ大腸菌ヲ分離シ、夫等分離菌培養ト、直接糞便培養トニ於ケル「ヒスタミン」產生度ヲ比較研究シ、且對照トシテ健康兒糞便培養モ同時ニ行ヒテ比較セルニ、患者糞便培養ガ最も多

量ニ「ヒスタミン」ヲ產生セルヲ知レリ。之ニ因ツテ疫痢様症狀發現ニ關シテ「ヒスタミン」ガ重大ナル役割ヲ演ズルモノナラントノ說ニ對シテ實驗的根據ノ一端ヲ與ヘタルモノナリト信ズ。

目 次

第1章 緒 言

第2章 文獻概觀

第3章 實驗方法

第4章 實驗成績

第1節 疫痢様患者糞便直接培養ト分離菌培養ト
ノ「ヒスタミン」產生度比較試驗

第2節 疫痢様患者糞便ト健康兒糞便培養トノ
「ヒスタミン」產生度比較試驗

第5章 總括及ビ考按

第6章 結 論

參考文獻

第1章 緒 言

疫痢様症狀發生機轉ニ關シテハ現今尙定説ナキ状態ナルモ、近年ノ著シキ研究ノ結果次第ニ解決ノ曙光見エ始メシハ慶賀ニ堪ヘザル所ナリ。

今日一般ニ疫痢ナル病名ハ一種ノ症候群ト見做ス學者多ク、敢テ獨立セル病原菌ノ存在ヲ必要トセザル傾向ナリ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾。

本教室ニ於テモ多年本問題ニ關シテ泉教授指

導ノ下ニ幾多ノ研究ガ行ハレシ結果、疫痢様症狀發現ハ非特異性細菌毒素タル有毒アミン」殊ニ「ヒスタミン」及ビ「ヒスタミン様物質ニヨル中毒症狀ナリトノ見解ニ到達シ此等ニ關シ已ニ教室員山田⁽⁷⁾、西村⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾氏等諸氏ノ研究業績

發表アリ。

余モ亦本題ニ關聯スル一端トシテ細菌ノ「ヒスタミン」產生ニ關スル各種條件ニ就テ研究スル所アリ。些カ知見ヲ得タルヲ以ツテ此處ニ報告シ、諸賢ノ御批判、御叱正ヲ仰ガントス。

第2章 文 獻 概 観

「ヒスタミン」即チ β -Imidazolyläthylamin ハ 1907年初メテ Windaus und Vogt⁽¹¹⁾ 兩氏ニヨリ人工的ニ合成サレタルガ、當時未ダ一般ノ注意ヲ喚起スルニ至ラザリキ。

1910年 Barger and Dale⁽¹²⁾ 兩氏ハ麥角ノ生理的作用ニ就テノ研究ニ於テ、子宮ノ收縮ヲ惹起スル種々ノ物質中ヨリ「ヒスタミン」ガ最モ強力ナル作用ヲ及ボス事ヲ明ラカニセリ。之ト略ボ同時ニ然シ乍ラ全然無關係ニ Kutscher⁽¹³⁾ 氏モ亦麥角中ヨリ β -Imidazolyläthylamin ト殆ンド同一ナル化學的及ビ生理的作用ヲ有スル物質ノ分離ニ成功セリ。

更ニ興味アル點ハ Barger and Dale⁽¹⁴⁾ 氏等(1911)ハ牡牛ノ小腸粘膜カラ該物質ヲ分離セン結果、該物質ハ消化管ノ粘膜ノ浸出液ノ生理的作用ノ原因ヲナスモノナラント指摘シタリ。

抑々蛋白質ノ腐敗ニヨツテ「インドール」、硫化水素、安門等ノ外ニ各種有毒物質ノ生成サレル事ハ古來周知ノ事實ナリ。

A. Ellinger⁽¹⁵⁾ 氏(1900)ハ「オルニチン」及ビ「リジン」ヲ隣臟ト共ニ腐敗センメテ是等ノ「アミノ酸」ノカルボキシル基脱却ニヨリ「プトメイン」ノ一種ナル「プトレッツン」及ビ「カダヴェリン」ヲ得ル事ニ成功シ、之ヲ以テ細菌ニヨル「アミノ酸」ノ「カルボキシル基」脱却ヲ證明セリ。

而ルニ 1910年 Ackermann⁽¹⁶⁾ 氏ハ「ヒスチジン」モ亦細菌ノ作用ニヨリ「カルボキシル基」ヲ脱却シテ「ヒスタミン」ヲ生ズル事ヲ實驗的ニ證明セリ。

茲ニ於テ「ヒスタミン」ニ關スル研究漸ク世人ノ興味ヲ牽ク所トナリ、以來之ニ關スル各方面

ヨリノ研究業績續出スルニ至レリ。

今日周知ノ如ク「ヒスタミン」ハソノ母體タル「ヒスチジン」ノ炭酸基脱却ニヨリ生成セラル、モノナルコトハ事實ニシテ、從ツテ其ノ炭酸基脱却作用機轉ニ關シテハ大體次ノ3種ニ分類サルベシ。

第1、各種細菌ノ作用

第2、化學的並ビニ物理的作用

第3、組織酵素ノ作用

而シテ自然界ニ於ケル「ヒスタミン」ハ大部分ハ細菌ノ作用ニヨツテ生ズルモノナリト唱セラレ、且醫學上最モ有意義ナルモノナリ。

Berthelot et Bertrand⁽¹⁷⁾ 兩氏(1912)ハ健康者並ニ胃腸疾患患者ノ糞便中ヨリ *Bacillus aminophilus intestinalis* ナル特種ノ菌ヲ分離シ、「ヒスチジン」ヲ含有スル培養液ニ該菌ヲ培養シ、「ヒスタミン」ヲ「ピクラート」トシテ分離シ、同年 Mellanby and Twort⁽¹⁸⁾ 兩氏ハ「ヒスチジン」ヨリ「ヒスタミン」ヲ產生スル菌ヲ分離シ、該菌ハ「チフス大腸菌」ニ屬シ好氣性或ハ嫌氣性何レデモ普通ノ培養基上ニ生ジ、牛乳ヲ凝固スルモ、「ゲラチン」ノ液化ハ行ハズト報告セリ。

更ニ Mutch⁽¹⁹⁾ 氏(1914)モ藥理學的ニ慢性便秘ニ罹レル患者ノ糞便中ヨリ「ヒスタミン」ヲ證明シ、且ツ廻腸カラ「ヒスチジン」ヨリ「ヒスタミン」ヲ生成スル1種ノ大腸菌ヲ分離セリ。

又 O'Brien⁽²⁰⁾ 氏(1915)ハ氏ノ實驗ニ供セル30種ノ細菌ハ何レモ「ヒスタミン」ヲ產生シ、且其ノ產生量ハ菌ノ種類ニヨリテ差異アルコトヲ發表セリ。

細菌ニヨル「ヒスタミン」產生ニ關シテ詳ナル研究ヲナセシハ Hanke und Koessler⁽²¹⁾

氏等ニシテ、兩氏等ニヨレバ 223 種ノ細菌ニ就テ「ヒスタミン」產生ノ有無ヲ檢セシニ「ヒスタミン」ヲ生成セルモノハ 9 種類ノ大腸菌ノミナリト報ゼリ。又 Kendall and Gebauer⁽²²⁾ 氏等ハ糞便中ヨリ *Bacillus Welchii* ヲ分離シ、本菌ガ海猿小腸筋並ニ子宮筋ヲ收縮シ、犬ノ血壓ヲ下降セシムル物質ヲ產生スル事ヲ發見シ、原素分析ノ結果「ヒスタミン」ナル事ヲ證セリ。

本邦ニ於テモ明治 43 年 (1910) ニ吉村⁽²³⁾ 氏ハ大豆ヲ腐敗セシメテ「アミン」ヲ得タリ。大正 14 年山田⁽²⁴⁾ 氏ハ鮮肉ニ腸内細菌ヲ作用セシメ之ヲ嫌氣的ニ腐敗セシムル時ハ、該蛋白ハ著シク速ニ分解シ、試獸ニ對シ毒性ヲ帶ブルニ至リ、2—3 日腐敗セシメタルモノノ毒性最モ強ク、該腐敗毒ハ主トシテ「ヒスタミン」ナリト唱ヘタリ。

山下⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ 氏ハ昭和 7 年疫痢様患者ノ糞便中ヨリ「アミン」ヲ分離シ、「ヒスタミン」或ハ「ヒスタミン」様物質ヲ證明シ、疫痢様症狀ハ有毒「アミン」ノ中毒症狀ナル事ヲ主張シ、後更ニ同氏ハ赤痢菌ヲ葡萄糖加ブイオンニ培養シ、「アミン體」ノ發生ヲ認メタリ。

又飯塚⁽²⁷⁾ 氏モ Kendall 氏等ト同様ニウエルシーフレンケル氏菌ヲ肝片加ブイオンニ培養シ、其ノ培養基ノ濾液ヨリ「ヒスタミン」ヲ分離シ得タリト報告セリ。越エテ昭和 10 年森川⁽²⁸⁾ 氏ハ別出各種臟器組織ニ大腸菌ヲ作用セシメ、殆ンド總テノ臟器ニ「ヒスタミン」ノ增量ヲ認メ、又諸臟器ノ煮沸上清液ニ大腸菌ヲ作用セシムル時モ著シク「ヒスタミン」ノ增量スルヲ認メタリ。

第 3 章 實 驗 方 法

從來此種研究ニ關シテハ、「ヒスタミン」產生菌トシテ純粹培養セル各種別個ノ菌ヲ使用シテノミナサレ、混合菌種ノ培養成績ニ關シテハ Ackermann⁽¹⁶⁾ 氏ガ「ヒスタミン」ノ細菌ニヨル分解ニ關スル研究ニ於テ、種々ノ腐敗菌ノ混合培養ガ最モ「ヒスタミン」產生ニ良好ナリト報告シ居レルノミニテ一般ニ文獻甚ダ少シ。余ハ此處ニ鑑ミル所アリ、上記混合菌種ノ「ヒスタ

昭和 12 年和田⁽²⁹⁾ 氏ハ細菌ニヨル「ヒスタミン」產生ニ就テ研究セル結果、使用菌種 13 種 70 株ノ菌ハ凡テ「ヒスタミン」ヲ產生シ且ツソノ產生量ハ各菌種ニヨツテ異ナルハ勿論、同一菌種ニテモ、ソノ菌株ノ異ナルニヨリ差異アルコトヲ知レリ。

更ニ昨年 (昭和 14 年) 當小兒科教室西村⁽⁶⁾ 氏ハ疫痢様症狀發生機轉ニ關スル詳細ナル研究ノ結果、「ヒスタミン」及ビ「ヒスタミン」様物質ガ該症狀發現ニ重大ナル役割ヲ演ズルモノナルコトヲ實驗的ニ證明シ、赤痢異型菌、大原菌、大腸菌等ヲ各種培養液ニ培養ノ結果、該菌等ニヨリ何レモ「ヒスタミン」ノ產生セラル、事ヲ報告セリ。

以上ノ如ク細菌ノ「ヒスタミン」產生ニ關スル研究澎湃トシテ起リ、其ノ業績モ亦續出ノ狀態ナリ。然シ乍ラ「ヒスタチジン」ノ炭酸基脫即チ「ヒスタミン」產生ニ對シ如何ナル菌ガ關與スルヤノ問題ニ關シテハ未ダ一致シタ結論ニ到達セズ。且「ヒスタチジン」ノ產生ニ關スル培養條件等ニ關シテモ今後ノ研究ニ待ツコト大ナルモノアリ。

況ンヤ小兒科領域ニ於テハ之等諸問題ニ關スル研究甚ダ寥々タリト云ハザルベカラズ。余等ハ此處ニ鑑ミルトコロアリ、教室員西村氏ノ研究ヲ更ニ追究セントシ、如何ナル條件ノモトニ (殊ニ培養條件)、各種細菌ガ「ヒスタミン」ヲ最モ多ク產生スルヤニ關シテ 2, 3 實驗的研究ヲ行ヘリ。

以下其ノ實驗方法及ビ實驗成績ニ就テ述ベン。

「ヒスタミン」產生ニ關シテハ如何トイフ考ヘノモトニ、疫痢様患者ノ糞便ヨリ各菌種ヲ分離セルモノノミナラズ、直接糞便粘液部ヲ白金耳ニトリテ之ヲ同一培養液ニ培養ヲ試ミタリ。

培養液トシテハ本教室西村學士研究ノ結果、「ヒスタミン」產生比較的良好ナリト發表セル組成ノ牛肝片加ブイオン」ヲ使用セリ。

使用培養液組成：

- 1% 照内ペプトン
 - 1% ウィットペプトン
 - 10% 牛肝片
- } 加肝ブイオン

製法：

- 細挫牛肉 1000g
 - 浄水 2000g
- 100°C 1時間

濾液ニ下記ノモノヲ加フ

- 食鹽 (0.5%) 10g
- 照内ペプトン (1%) 20g
- ウィットペプトン (1%) 20g
- 新鮮牛肝片 800g

10% NaOH ニテ PH 7.5 トナシ
100°C 1時間

濾 過

濾液ヲ10% NaOH ニテ PH 7.0 トナシ、100cc 宛「コルベン」ニ分注、牛肝片ヲ骰子大ニ細繊シ、水洗セルモノヲ10g宛各「コルベン」ニ加へ、100°C 30分宛3回滅菌、使用ニ際シテハ細菌試験、PH ノ適宜修正ヲ行ヘリ。

「ヒスタミン」検索方法トシテハ主トシテ薬理學的方法 (Guggenheim-Löffler⁽³⁰⁾ 氏法)ニ依リタリ、即チ其ノ方法ヲ簡單ニ述ブレバ次ノ如シ。

前日ヨリ絶食セシメタル海狸ヲ撲殺シ、直チニ開腹シ小腸(主トシテ中央部)ヲ取り出シ、之ヲ豫メ暖メタルタイロード氏液ニトリ來リ、内容ヲヨク洗滌シタル後、約1.5cm位ノ長ザニ切りトリ、兩端ヲ「セルフィン」ヲモツテハサミ、38°Cニ豫メ保温セルタイロード氏液中ニ懸垂シ、其ノ上端ノ「セルフィン」ニ結ベル絲ヨリ積汗ヲ傳ヘシメテ、「キモグラフィオン」ニ貼セル煤紙上ニ該腸管ノ運動ヲ描記セシム。

タイロード氏液ハ 20ccヲ用ヒ、之ニ組織呼吸及ビ注入液ノ混合ヲ目的トスル意味ニテ酸素ヲ通ゼリ。

腸管ノ運動大體一定セル後被檢液ヲ注加ス。注加スベキ被檢液モ豫メ恒温槽中ニテ 38°Cニ加温シオキタルモノヲ隨時「ピペット」ニテ徐々ニ注加ス。若シ被檢液ニ「ヒスタミン」ガ含有サレオレバ腸管ハ直チニ攣縮ヲ起シ特有ナル曲線ヲ描記ス。右收縮度ヲ標準「ヒスタミン」ノ收縮度ト比較シテ含有量ヲ決定ス。(詳細ハ西村氏論文ヲ参照)

第4章 實 驗 成 績

第1節 疫痢様患者糞便直接培養ト分離菌種

培養ト「ヒスタミン」産生度比較試験

實驗 A) 川氏糞便培養試験成績

(第1表並ビニ附圖第1及ビ第2表参照)。

本患兒ハ典型的の疫痢様症狀ヲ呈シ、循環器障碍甚シク、「ペノクリージス」ヲ施シ幸ニ治愈セル例ナルガ、便ハ赤痢様便即チ粘液膿様、血液ヲ混ジ、裏急後重アリ。

先ヅ初期ニ於テ直接新鮮ナル便ノ粘液部ヲ2öseトリ、之ヲ上記培養液 100cc 入「コルベン」ニ植エタリ。他方該便ヲ遠藤氏及ビ普通寒天培養基ニ培養シ赤痢菌トシテ駒込B菌及ビ普通大腸菌ヲ分離シ得タリ。之等分離菌ヲ夫々別個ニ2öse宛、及ビ混合培養トシテ大腸菌ト赤痢菌トヲ1öse宛培養液ニ植エテ上記糞便直接培養ト「ヒスタミン」産生程度ヲ逐日比較検索セリ。

實驗 B) 竹田氏糞便培養試験成績：

本患兒モ前者ト同様ニ疫痢様急激症狀ヲ呈

第1表 (a) 川氏糞便培養成績

菌 種	培養液 番 號	「ヒスタミン」産生度				
		0	3日	7日	12日	24日
糞便粘液部	211號	—	卅	卅	卅	卅
駒込B菌	219號	—	卅	+	+	+
大腸菌	220號	—	卅	+	±	+
駒込B菌及 大腸菌	221號	—	卅	卅	±	+

上記符號説明

干……spur
±……0.1mg
+……0.5mg
卅……1~2mg
卅……3~5mg トス。

第1表 (b) 川氏糞便培養期間中
ノ PH ノ變化

菌 種	培養液 番 號	PH ノ變化				
		0	3日	7日	12日	24日
糞便粘液部	211號	7.5	5.5	6.0	6.8	7.0
駒込B菌	219號	7.5	6.8	6.8	7.0	7.5
大腸菌	220號	7.5	4.8	5.2	6.0	7.0
駒込B菌及 大腸菌	221號	7.5	4.8	5.2	6.0	7.0

シ、意識不明、脈殆ンド觸レズ、嘔吐頻回アリ且珈琲残渣様嘔吐3回アリ。便回数モ頻回ニシテ初日=10回以後毎日10數回アリ。便ノ性状ハ黃色、糜粥様ナルモ殆ンド水様ヲ呈シ、粘液及ビ血液ノ混入ヲ認ム。

川氏便培養ト同様糞便粘液部直接培養及ビ分離菌培養ヲ行ヒ「ヒスタミン」産生檢索ヲ行ヘリ。本糞便ヨリハ駒込A菌ヲ分離シ得タリ。

實驗結果ハ第2表ノ如シ。尙附圖第3、及ビ第4圖ヲ参照セラシ。

第2表 (a) 竹田氏糞便培養成績

菌種	培養液番號	0	2日	5日	7日
粘液部	148號	—	卍	卍	卍
大腸菌	175號	—	±	±	±
駒込A菌	185號	—	+	+	+

符號説明：

「ヒスタミン」産生度
 ±……spur
 ±……0.1mg
 +……0.2~0.5mg
 卍……10mg以上

上記成績ヲ更ニ數字ニテ表ハセバ下表 (b) ノ如シ。

第2表 (b)

菌種	培養液番號	0	2日	5日	7日
粘液部	148號	0	30mg	20mg	15mg
大腸菌	175號	0	0.1mg	0.1mg	spur
駒込A菌	185號	0	0.2mg	0.3mg	0.3mg

第2表 (c) 竹田氏糞便培養期間中ノPHノ變化

菌種	PHノ變化			
	0	2日	5日	7日
粘液部	7.0	6.5	6.5	6.8
大腸菌	7.0	6.8	7.0	7.5
駒込A菌	7.0	6.8	6.5	6.8

上記實驗A及ビBノ成績ニヨリテ明ラカナル如ク、患者糞便直接培養ガ分離菌種培養ニ比シテ「ヒスタミン」産生度著シク勝ルヲ知レリ。即チ實驗Aノ川氏糞便培養ニ於テハ約3~5倍量ノ増加ヲ呈シ、實驗Bニ於テハ實ニ10~30倍量ノ驚嘆スベキ増加成績ヲ呈セリ。

從ツテ以後ノ實驗ニ於テハ總テ患者ノ糞便、殊ニ粘液部ヲ直接植エル事ニ依ツテ各種培養液ノ條件ノ研究ヲ行ヘリ。

尙上ノ2ツノ實驗ニ於ケル培養期間中ノPHノ變化ハ大體同様ニシテ、培養初期ニハ何レモ酸性側ニ移動スルモ次第ニ培養前ノ状態ニ復セリ。

第2節 疫痢様患者糞便培養ト健康兒糞便培養トノ「ヒスタミン」産生度比較試驗

疫痢様患者糞便ヲ上述ノ牛肝片入培養液ニ培

第3表 (a) 疫痢様患者糞便培養ニヨル「ヒスタミン」産生ニ關スル成績

培養液番號	患者姓名	「ヒスタミン」産生度及培養日數													
		0	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日
142	山田	—		100		100		50		50					
143	玉上	—		100		50		50		50					
190	小山	—	10	50	50		50								
191	新井	—	50	500	500										
243	古本	—	50	100	200										
300	花岡	—	10		100						100				100
301	下村	—	10			50		50							
302	細川	—		50		50		10		10		10			
303	佐野	—		100		500		500				500			
304	長山	—		100				100							
313	中村	—		100	100										
319	佐野	—		100	100		100								
321	南	—	50		50		50		100						

* 表中數字ハ培養液ノ稀釋倍數ヲ表ハス。タトヘバ100トアルハ100倍稀釋ガ鹽酸ヒスタミンノ單位 (1mg/1000cc) ニ相當スルモノナリ。

第3表 (b) 同培養液ニ於ケル PH ノ變化

培養液番號	患者姓名	PH 及 ビ 培養日數													
		0	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日
142	山田	7.0		6.5		7.0		7.0		7.0					
143	玉上	7.0		6.0		6.8		6.8		7.0					
190	小山	7.0	6.0	6.5	6.5		6.5								
191	新井	6.8	5.5	6.0	6.3										
243	古本	6.0	6.0	6.5	6.5										
300	花岡	7.0	5.5		6.0					7.0					7.5
301	下村	7.0	5.5			6.5		6.8							
302	細川	6.5		5.5		6.5		6.5		6.5		6.5			
303	佐野	6.8		6.0		6.0		6.0				6.5			
304	長山	7.0		6.5				7.2							
313	中村	7.0		6.8	6.8										
319	佐野	6.8		5.8	6.0		6.3								
321	南	6.5	6.5		7.3		7.3		7.5						

第4表 (a) 健康兒糞便培養ニヨル「ヒスタミン」産生成績

培養液番號	小兒姓名	「ヒスタミン」産生度				
		0	1日	2日	3日	4日
159	青木	—	10	20		20
230	小泉	—	10	10		10
242	池田	—	20	20	20	

第4表 (b) 同培養液ニ於ケル PH ノ變化

培養番號	小兒姓名	0	1日	2日	3日	4日
159	青木	7.0	4.5	6.0		6.5
230	小泉	6.0	4.8	5.5		6.0
242	池田	6.0	5.5	6.0	7.0	

養スルコトニヨツテ「ヒスタミン」産生度ヲ檢シ、該疾患ガ「ヒスタミン」中毒ニヨルモノナラントノ根據ヲ窺ハントセリ。從ツテ健康小兒(疫癩様疾患ニ非ザル患兒ヲモ含ム)ノ糞便ヲ同時培養シ、以ツテ兩者ノ比較ヲナセリ。

第3表及ビ第4表ニ實驗成績ヲ1括表記セリ。尙附圖5, 6, 7, 8ハ之等成績ノ1部ヲ參考迄ニ掲ゲタリ。

急性重症消化不良症 疫癩様患者 13名ニツキ夫々糞便直接培養ニヨリテ、明カニ對照群ト

シテノ健康兒糞便直接培養ニ比較シテ多量ノ「ヒスタミン」産生スルヲ見タリ。即チ培養液 100cc 中ニ最高 25mg, 最低 3mg 前後ニ「ヒスタミン」産生セラレタルニ反シ、對照健康兒糞便培養液中ヨリハ最大 1mg 程度ニノミ産生セラレタルヲ見タリ。

尙患者糞便ニ就テハ培養ト同時ニ毎回「ヒスタミン」ノ含量ヲ同様 Guggenheim-Löffler 氏法ニヨリテ檢シ、スベテノ糞便中ニ「ヒスタミン」ノ存在ヲ證セリ(附圖, 第9表参照)。

本問題ニ關シテハ本教室西村學士⁽³¹⁾ノ研究アリ。同氏ニヨレバ發病初期ノ糞便ホド多量ニ「ヒスタミン」ガ含有セラレ、症狀ノ輕減ト共ニ減少スルヲ認ムト。余モ亦之ヲ追試シ更ニ症狀發現ニハ如何程ノ「ヒスタミン」ガ必要ナリヤニ關シテ研究シタルトコロアルモ、之ニ關シテハ後日發表ノ豫定ナリ。

次ニ「ヒスタミン」ガ之等培養液中ニ於テ比較的速カニ産生セラレ、早キハ24時間前後ニ已ニ可成リノ量ニ生ジタルヲ見タリ。

培養液ノ PH ハ大凡 7.0, 6.8, 6.5 ノ3種ニ於テ試ミシニ大ナル差違ハ認メラレザリシモ、PH 6.8 ガ細菌ノ發育ニ最モ好適ニシテ且「ヒスタミン」ノ産生度モ亦良好ナリシモノノ如シ。

培養期間中ノ PH ノ移動ニ關シテハ (第3表及ビ第4表ノ何レモ b 表參照) 培養後1乃至2日ハ急激ニ酸度高マルモ漸次輕減シ、培養後1週頃ニハ元ノ PH ニ戻リ、以後ハ次第ニ「アルカリ」性ニ移行ス。

尙培養中300號及ビ301號トニ於テハ、「ヒスタミン」ノ外ニ多量ノ硫化水素ヲ生セル爲メカ、

細菌ノ發育阻止セラレ、300號ニ於テハ13日目ニ、301號ニ於テハ8日目ニ何レモ已ニ培養液中ニ生菌ヲ證明セザルニ至レリ。

爾餘ノ培養液中ニ於テモ菌ノ發育次第ニ惡クナリタルモノニ於テハ輕度乍ラモ硫化水素ノ產生ヲ認メタリ。

第5章 總括及ビ考按

疫痢様症狀發現ノ本態ニ關シテハ今日尙諸説紛々タル現状ナルモ、本疾患ニ特有ナル急激ニシテ重篤ナル症狀ノ發生機轉ニ就テハ、今日中毒症狀ニ依ルモノナラントハ諸家ノ等シク認ムル所ナリ。

伊澤⁽¹⁾氏ハ其ノ著「疫痢」ニ於テ、疫痢ハ病原性細菌ノ腸管感染ニ因ツテ誘發セラレタル中毒性疾患ニシテ、中毒原因トシテ酸毒症、血液「アンモン」ノ増量、及ビ血中「グアニデン」體増加ニヨルモノナリト述ベラレタリ。

石橋⁽²⁾氏モ本態論ニ關シテ次ノ如クニ記述セリ。 “余ハ所謂疫痢ヲ症候群トシテ理解スル。即チ赤痢菌ニヨツテモ、或ハ「パラ赤痢菌、若クハ大原菌ニヨツテモ、或ハ「パラチフス菌ニヨツテモ、或ハ大腸菌ニヨツテモ疫痢ノ症狀ハ現ハレテクルガ、ソノ内デモ赤痢菌乃至ハ所謂疫痢菌ガ最モ多クソノ原因タル事ハ周知ノ事實デアル」ト。

又土橋教授⁽³⁾ハ昨年「疫痢ノ定義問題私議」ト題シテ記述シ疫痢ハ種々ノ病原ニヨル急性傳染性腸炎ノ劇症型ナリ。從ツテ病原菌トシテハ赤痢各型菌、大原箕田菌、「パラチフスB菌」、「パラチフスXY菌」、グルトネル氏菌或ハ常住大腸菌ノ何レニヨリテモ起ルモノナリトテ特種細菌説ニ反對セラレタリ。

更ニ佐野⁽⁴⁾⁽⁵⁾氏ハ曾テ伊藤教授ノ門下タリシガ、氏モ亦症候群説ヲ主張シヨレリ。即チ氏ノ論文ノ1節ニヨレバ、疫痢様中毒症狀ト細菌性腸炎トノ間ニハ切ツテモ切レナイ特別ノ因果關係ガアルニ相違ナイ。此點ニ疫痢トシテノ意義

ト價値トガアルワケデ、此疫痢様中毒症狀ト細菌性腸炎トヲ結合シテ1種ノ症候群トナシ、之ニ特種ノ病名即チ「疫痢」ヲ附シテモ何等ノ不合理ハナカラウト。

斯ノ如ク疫痢ノ本態漸ク闡明トナリ、疫痢ハ重篤ナル中毒症狀ヲ呈スル1種ノ症候群ナリトノ見解ハ諸家ノ漸次認ムル所ナリ。

然シ乍ラ、シカラバ疫痢ニ特有ナル中毒症狀ノ如何ニシテ發現スルヤニ關シテハ未ダ種々議論ノアル所ナルモ、泉教授⁽³²⁾ハ夙ニ之等症狀ハ有毒アミン」殊ニ「ヒスタミン」及ビ「ヒスタミン様物質」ノ中毒ナリト唱ヘラレ、之等ニ關シテハ既ニ本教室ノ西村學士其ノ他ノ詳細ニシテ廣汎ナル研究業績發表アリ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽³¹⁾。之ニヨツテモ疫痢ノ症候群説ハ動カス可カラザル事實ニシテ、且ソノ中毒原因トシテ有毒アミン」殊ニ「ヒスタミン」及ビ「ヒスタミン様物質」ガ重大ナル役割ヲ演ズルモノナルコトハ確カナル事實ト信ジテ可ナルベシ。

翻ツテ「ヒスタミン」ノ產生ニ關シテハ前述セル如ク研究業績少ク、今日尙研究ノ途上ニアル状態ナリ。殊ニ細菌ニヨル「ヒスタミン」產生ニ關シテハソノ文獻甚ダ少シト云ハザルベカラズ。

Hanke u. Koessler⁽³³⁾ 兩氏(1922)等ノ各種細菌ノ「ヒスタミン」產生ニ關スル研究ニヨレバ、大腸菌ノミ「ヒスタミン」ヲ產生シ、而モ大腸菌29株中ノ6株ガ「ヒスタチン」ヨリ「ヒスタミン」ヲ產生シ、爾餘ノモノハ全ク之ヲ作ラズト報告セリ。

又 Berthelot et Bertrand⁽¹⁷⁾ 氏等 (1912) ハ健康者並ニ胃腸疾患患者ノ糞便中ヨリ *Bacillus aminophilus intestinalis* ト命名セル特種菌ヲ分離シ、Mellanby and Twort⁽¹⁸⁾ 氏等 (1912) ハ小腸粘膜ヨリ「チフス」大腸菌族ニ屬スル「グラム」陰性ノ特種桿菌ヲ分離セリ。更ニ Mutch⁽¹⁹⁾ (1914) ハ慢性便秘ニ罹レル患者ノ糞便中ヨリ1種ノ大腸菌ヲ、Zunz⁽²⁴⁾ 氏 (1920) ハ瓦斯壞疽菌ヲ、尙 Kendall u. Gebauer⁽²²⁾ 氏等 (1930) ハ糞便中ヨリ *Bacillus Welchii* ヲ分離シ、何レモ之等菌ガ「ヒスタミン」產生菌ナルコトヲ報告セリ。

本邦ニ於テハ飯塚⁽²⁷⁾ 氏 (昭和9年) ハウエルシー、フレンケル氏菌ガ本物質產生スルコトヲ證明セリ。更ニ昭和12年和田⁽²⁸⁾ 氏ノ詳細ナ研究アリ。同氏ノ研究ニヨレバ13菌種、70株ハ凡テ「ヒスタミン」ヲ產生シ、且其ノ產生量ハ各菌種ニヨツテ異ナルハ勿論、同一菌種ニアリテモソノ菌株ノ異ナルニヨリ差異アルコトヲ知レリ。即チ赤痢菌、「チフス」菌中ニハ極メテ多量ニ本物質ヲ產生シ得ル菌株アルト同時ニ僅ニ之ヲ產生スル菌株モ亦存スル事ヲ知レリ。「パラチフス」A菌及ビB菌、葡萄狀球菌、「コレラ」菌ニ於テモ或ル菌株ハ前2者ノ如ク大量ニハ之ヲ產生セザルモ尙ホ可成產生シタルニ反シ、又或ル菌株ハソノ產生僅微ナルヲ知レリ。而シテ之等以外ノ菌ニ在テハ比較的本物質產生能平均セリト。

又山下⁽²⁵⁾ 氏 (昭和7年) ハ赤痢菌ヲ葡萄糖加「ブイオン」ニ培養シ、「アミン體」ノ產生ヲ證明セリ。

本教室ニテモ昨年 (昭和14年) 西村⁽²⁶⁾ 氏ハ各種培養液ニ赤痢異型菌、大原菌、大腸菌等ヲ培養スルコトニヨツテ、何レモ「ヒスタミン」ノ產生セラル、事ヲ報告セリ。

上述ノ如ク「ヒスタミン」產生菌ハ特種ナル菌ニ非ズシテ、各種細菌ガ之ニ關與スルハ事實ニシテ、之ガ各種條件殊ニ培養條件等ニヨリテ其ノ產生度ニ差異アリ、且同一菌種ニテモ、菌株ニヨリテソノ程度ニ相違ヲ來スコトハ當然考ヘラル可キ事柄ナリ。

余ハ先ヅ培養液トシテハ「ヒスタミン」產生度比較的大ナリト知ラレタル10%牛肝片加肝ブイオン」ヲ使用シ、之ニ疫痢様患兒ヨリ分離セル各種菌並ビニ患者糞便ヲ直接培養スルコトニヨツテ、何レモ程度ノ差コソアレ「ヒスタミン」ノ產生ヲ證明シ得タリ。即チ先ヅ第1ニ疫痢様患者糞便ヨリ菌ヲ分離シ、各分離菌ト、患者糞便ヲ直接培養セルモノトニ就テ「ヒスタミン」產生度ヲ比較セリ。實驗Aニ於テハ更ニ分離兩菌種ノ混合培養ヲモ行ヒ三者比較實驗セリ。

實驗Aニ於テハ川氏糞便ヨリ赤痢菌トシテ駒込B菌ヲ、又實驗Bニ於テハ竹田氏糞便ヨリ駒込A菌ヲ分離セルヲ以ツテ夫々使用シ、大腸菌ニ就テハ詳細ナル分類ヲ行ハザリキ。

實驗結果ニヨレバ、患者糞便培養ガ單獨分離菌及ビ混合分離菌培養ニ比シテ何レモ多量ニ「ヒスタミン」ノ產生ノ増加ヲ見タリ。即チ實驗Aニ於テハ3乃至5倍量ニ、實驗Bニ於テハ實ニ10乃至30倍量ノ產生増加度ヲ呈セリ。

抑々混合培養ガ單獨菌培養ヨリモ「ヒスタミン」產生度大ナリトハ首肯サレル事實ニシテ、己ニ之ニ關シテハ Ackermann⁽¹⁶⁾ 氏 (1910) ノ業績アリ。余ノ場合ニ於テ實驗Aニ於テハ赤痢菌、大腸菌ノ混合培養ニ於テ大シタ増加ヲ認メズ、獨リ糞便直接培養ニ於テノミ產生度ノ増大ヲ認メタル事實ニ關シテハ、尙議論ノ餘地アルナランモ、一面分離菌株ニ於テハ、細菌ノ生活狀態ガ分離操作ニヨル培地ニヨツテ妨ゲラレ、事實分離セル菌ノ累代培養ニ於テ赤痢菌「パラ赤痢菌」ハ殊ニソノ變性ノ甚シク、他方糞便直接培養ニ於テハ菌ガ全ク元氣旺盛ナルガ爲ナリトモ考ヘラル。

要之「ヒスタミン」產生ニ關シテハ單獨分離菌ヨリモ患者糞便直接培養ガ遙カニ產生度大ナリトハ動カス可カラザル事實ナリ。

第2ニ疫痢様患兒及ビ健康兒10數例ニ關シテ、何レモ其ノ糞便ヲ、特ニ粘液膿汁ノ混入スルモノハソノ部位ヨリ Zöse 宛ヲ上述培養液ニ培養シ、「ヒスタミン」ノ產生度ヲ實驗セリ。

本實驗ニヨル時ハ明カニ疫痢様患兒糞便培養

ニハ健康兒糞便培養ニ比シテ多大ノ「ヒスタミン」ガ產生サレ、而モ該「ヒスタミン」ガ僅カ1晝夜前後ノ期間ニテ產生セラル、ヲ認メタリ。即チ患者糞便培養液中ニテハ、培養液中100cc最高25mg、最小3mg前後ノ程度ニシテ、反之健康兒糞便培養液中ニテハ其ノ產生度遙カニ僅少ニシテ最大1mg前後ナリキ。

即チ疫痢様患兒糞便中ニハ「ヒスタミン」產生菌ノアル事ハ明白ニシテ、之等各種細菌ガ腸管内ニテ蛋白質異常分解ヲナシ、「ヒスタミン」及ビ「ヒスタミン様物質」ヲ產生シ、ソレガ中毒的ニ作用スルモノナラント思考サレ、且之等物質ガ培養液中ニテ短日中ニ、裕ニ中毒量ニ相當スルダケノ大量ニ產生セラル、事ヲ併セ考フルナラバ、彼ノ急激ニシテ重篤ナル疫痢様症狀ガ此ノ有毒「アミン」ニ因スルモノナラントハ當然ノ事實ナラン。

尙之等患兒ノ糞便ヨリ菌檢索セルモノニ於テハ大腸菌以外ニ殆ンド大多數ニ於テ赤痢菌(赤痢異型菌ヲモ含ム)、「パラ赤痢菌」ヲ證明シタルモ、大腸菌ノミノ感染ト思ハレタル例モアリキ(南氏菌)。

疫痢ノ病原菌ニ關シテハ今日尙箕田、大原兩教授ノ論争アリ。箕田教授⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ハ病原菌トシテハ特種ノ大腸菌ヲ分離シ、此ノ大腸菌性大腸炎コソハ眞性疫痢ナリト主張セラレ、反之大原教授⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾ハ大原菌説ヲ主張シオラレルハ周知ノ事實ナリ。

疫痢病原菌問題ニ關シテハ此處ニテハ觸レズ、唯疫痢様中毒症狀ヲ呈セル患兒糞便ヲ直接培養スル事ニ依ツテ、多量ノ「ヒスタミン」產生ヲ認メタル事實、及ビ同患兒等ノ糞便中ヨリハ大腸菌以外ニ殆ンド每常赤痢菌、「パラ赤痢菌」ヲ證明シ得タル點ヲ述べ、併セテ疫痢様中毒症狀ガ該菌等ニヨリ產生セラル、「ヒスタミン」及ビ「ヒスタミン様物質」ニヨルモノナラントノ實驗的根據ヲ與ヘタリト信ズル次第ナリ。

尙培養條件ノ1ツナル培養液ノPHニ關シテハ詳細ナル檢索ヲ試ミザリシモ、和田⁽²⁹⁾氏ハPHガ6.6ニ於テ最も好適ニシテ6.2, 7.0, 5.8, 7.4ノ順ニ低下シ、一般ニ「アルカリ」性ヨリモ酸性ニ於テ產生度良好ナリト述ベタルニ反シ、Mellanby and Twort⁽¹⁸⁾兩氏ハ菌ハ酸性培養液中ニテハ非常ニヨク發育スレドモ、「ヒスタミン」ハ「ヒスチデン」カラ產生セラレナイトテ培地ノ「アルカリ」性ナル事ガ絶對必要條件ナリト唱ヘタリ。

今余ノ實驗ニヨルニPHノ影響ハ「ヒスタミン」產生ニ左程嚴密ナル影響ナキモノノ如シ。然シ乍ラ培地ノ強度ノ酸性、或ハ滴性ハ勿論不適ニシテ、PH6.8ガ細菌ノ發育及ビ「ヒスタミン」產生ニ好適ナリキ。

而シテ培養期間中ノPHノ移動ニ關シテハ特ニ注意ヲ拂ヒ、毎回實驗毎ニ檢ベタリ。大體ニ於テPHハ培養翌日即チ第1日目ニ急激ニ酸性ニ傾クモ漸次輕減シ大凡1週間ニシテ再び培養前ノPHニモドリ、以後ハ反對ニ「アルカリ」側ニ移行ス。

一般ニ產生セラレタル「ヒスタミン」モ培養液中ニテハPHニ比例シテ變性減少スルモノノ如シ。然シ乍ラ或ルモノニ於テハ比較的長ク効力ヲ失セズニ存續サル、場合モアリ。

最後ニ一言スベキハ培養液300號及ビ301號ニ於テ、前者ハ13日目、後者ハ8日目ニ夫々菌ノ消失ヲ見タリ。檢索ノ結果之等兩培養液中ニ硫化水素ノ多量產生セラレタリシヲ證セリ。尙他ノ培養液中ニハ多少乍ラモ硫化水素ノ產生ヲ認メタリ(培養液303號、304號等)。

一般ニ蛋白ガ細菌ニヨリテ分解セラル、時ニハ各種「アミン」ノミナラズ、「インドール」硫化水素、安門、乳酸等ガ產生セラル、ハ已知ノ事柄ニシテ敢テ不思議トスルニ足ラザルモ併セテ報告スル次第ナリ。

第6章 結 論

1) 疫痢様患者糞便ヨリ分離セル各種菌ノ單獨並ビニ混合培養ヲ行ヒ、之ト糞便ヲ直接培養液ニ培養スル事ニヨリテ、各培養液ノ「ヒスタミン」産生度ヲ比較檢索シ、糞便直接培養ガ遙カニ産生度大ナル事ヲ知レリ。

2) 上記培養液トシテ10%牛肝片加肝ブイオンヲ使用セルガ、培養後短時日即チ1晝夜前後ニシテ已ニ多量ノ「ヒスタミン」産生ヲ認メタリ。之ノ事實ハ疫痢ノ急激ナル症状發生ト關聯シテ興味アル所ナリ。

3) 疫痢様患者糞便ト健康兒糞便トヲ夫々培養液ニ培養シ比較シタルニ、前者ニ於テハ多量ノ「ヒスタミン」産生セルヲ認メタリ。而シテ患者糞便中ヨリハ大腸菌以外ニ大多數ニ於テ、赤痢菌、赤痢異型菌、「パラ赤痢菌」ヲ證明セリ。

4) 培養條件トシテノ PH ハ 6.8 ガ好適ナリ

キ。

5) 培養期間中ノ PH ハ培養後短時日ハ酸性側ニ移行スルモ、1週後ニハ漸次培養前ニ復シ以後ハ次第ニ「アルカリ」性ニ移行ス。

6) 培養液ヨリ他ノ培養液ヘノ菌ノ移植可能ナルヲ知レリ。

7) 培養期間中菌ノ死滅セルモノニテハ、「ヒスタミン」以外ニ多量ノ硫化水素ノ産生ヲ認メタリ。

擱筆スルニ臨ミ、終始御懇篤ナル御指導ト御鞭撻並ビニ御校閲ノ勞ヲ賜ハリタル恩師泉教授ニ滿腔ノ謝意ヲ表ス。

尙研究ノ爲メ患者糞便ヲ提供下サレタル茶谷、横井兩博士ノ御厚意ヲ深謝スルト共ニ、絶エズ御助言、御援助下サレシ當教室西村氏ニ厚ク謝意ヲ表ス。

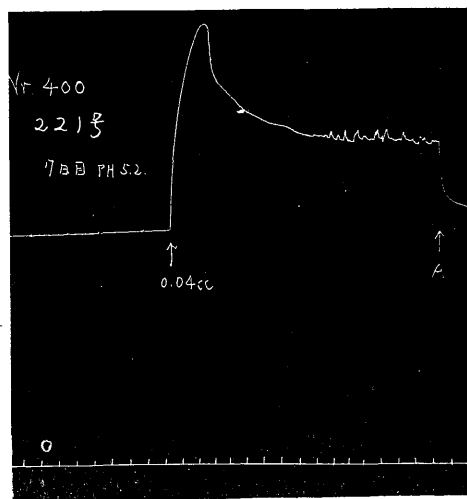
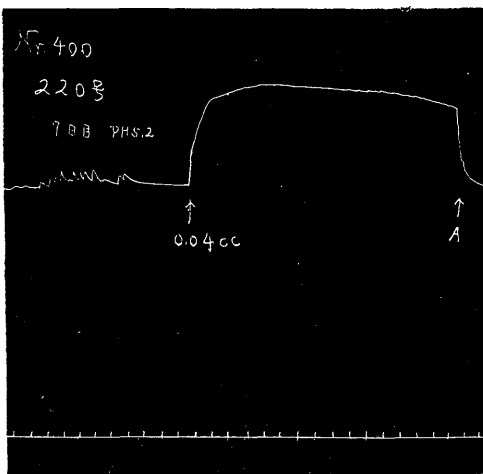
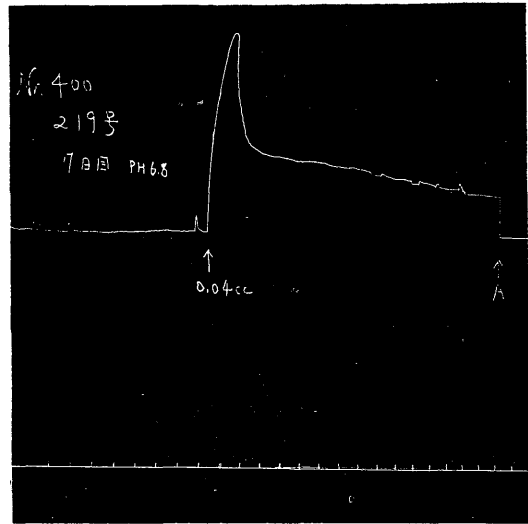
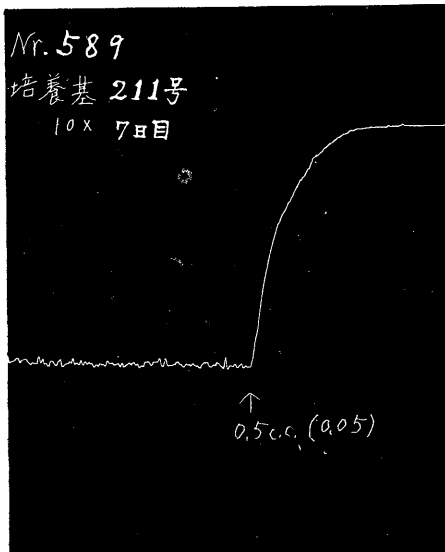
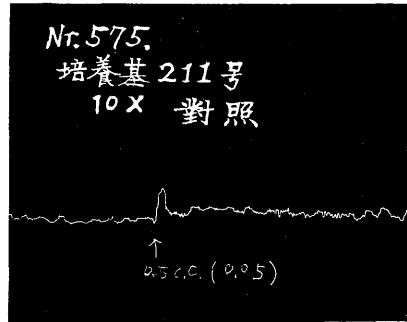
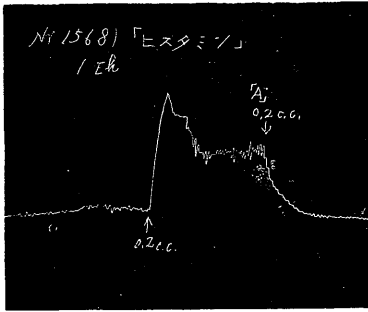
参 考 文 獻

- 1) 伊澤爲吉, 疫痢. 第5篇, 本應論, 102頁.
- 2) 石橋長英, 疫痢. (疫痢ノ本態), 3頁. 3) 土橋光太郎, 疫痢ノ定義問題私議. 診療ト經驗, 第3卷, 第3册, 第22號, 268頁—269頁, 昭和14年. 4) 佐野寅一, 疫痢問題ニ就テ. 兒科診療, 第3卷, 第2號, 132頁, 昭和12年. 5) 同人, 伊東先生ノ疫痢ニ就テ. 同誌, 第6卷, 第4號, 21頁, 昭和15年. 6) 原實, 疫痢病名論. 同誌, 第3卷, 第2號, 136頁, 昭和12年. 7) 山田義孝, 疫痢様症状ニ對スル治療試驗, 第1報, 細菌融解毒素ニヨル疫痢様症状發現ニ就テ. 兒科雜誌, 第43卷, 第11號. 8) 西村忠恕, 疫痢様症状發生機轉ニ關スル研究, 第1報, 細菌培養液ニヨル實驗ノ疫痢様症状ノ發現ニ就イテ. 十全會雜誌, 第44卷, 第5號, 昭和14年. 9) 同人, 同研究, 第2報, 實驗ノ疫痢毒素分離試驗. 同卷, 第6號, 昭和14年. 10) 同人, 同研究, 第3報, 細菌培養液中ニ於ケル「ヒスタミン」量. 同誌, 同卷, 第7號, 昭和14年. 11) Windaus, A. and W. Vogt: Synthese des Imidazolyläthylamins.

- Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. Bd. 40, S. 3691—3695, 1907. 12) G. Barger and H. H. Dale: The Presence in ergot and physiological activity of β -imidazolylethylamine. The Journ. of Physiol. Vol. XL. (Proceedings of The Physiological Society, June 18, P. xxxix, 1910). 13) Fr. Kutscher: Die Physiologische Wirkung einer Seealebase und des Imidazolyläthylamins. Zentralblatt für Physiologie. Bd. XXIV, Nr. 5, S. 163, 1910. 14) G. Barger and H. H. Dale: β -Imidazolylethylamine a Depressor constituent of intestinal Mucosa. The Journal of Physiol. Vol. XLI, P. 499, 1911. 15) A. Ellinger: Die Constitution des Ornithins und des Lysins. Zugleich ein Beitrag zur Chemie der Eiweissfäulniss. Zeitsch. of Physiol. Chemie. Bd. 29, S. 334, 1900. 16) D. Ackermann: Über den bakteriellen Abbau des Histidins. Hoppe-Seyler's Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 65, S. 504, 1910. 17) A. Berthelot et D. M.

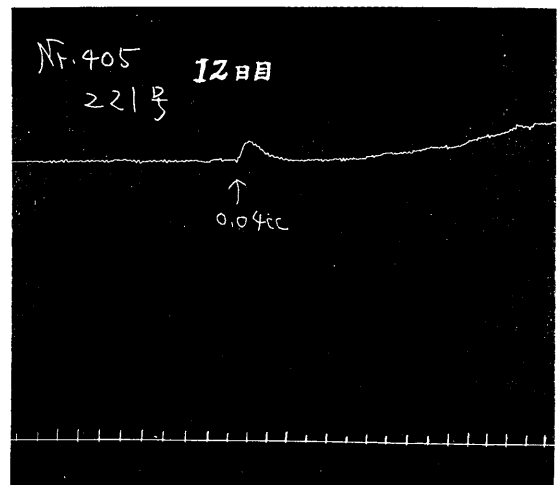
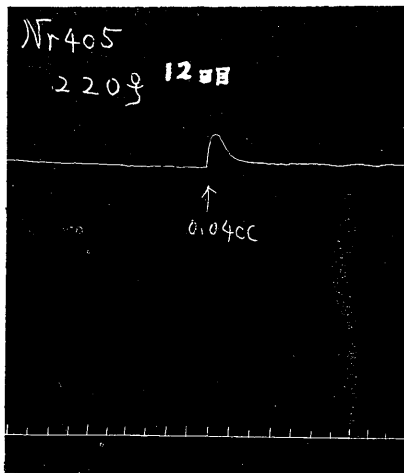
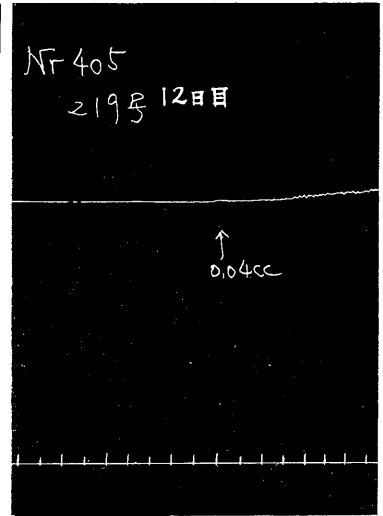
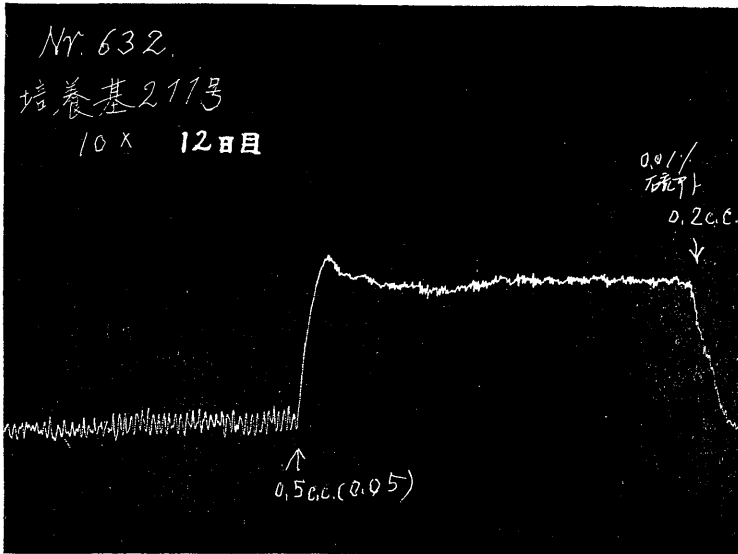
館 論 文 附 圖 (第1表)

川氏糞便及ビ分離菌培養成績(1)



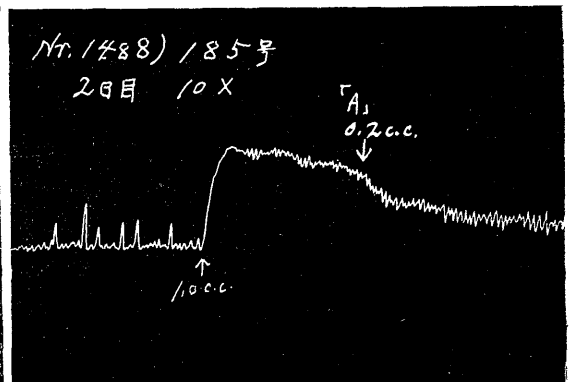
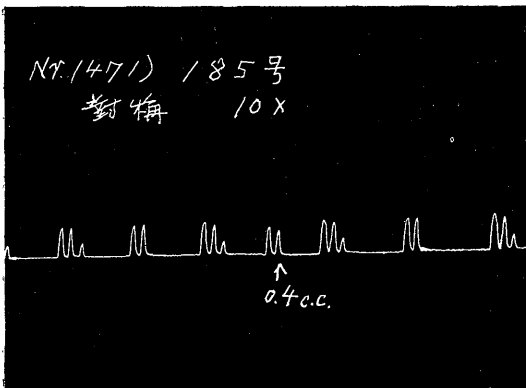
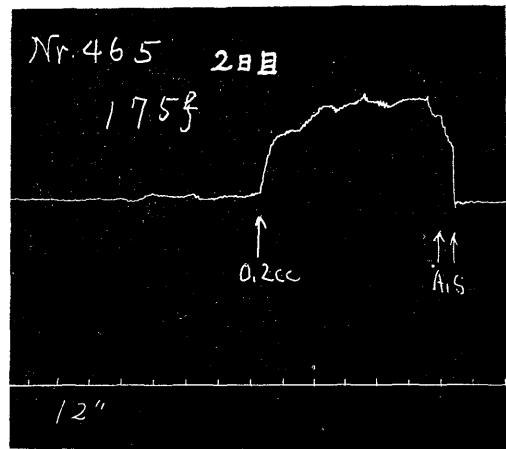
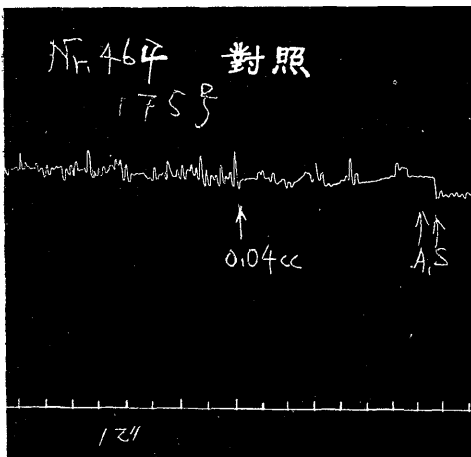
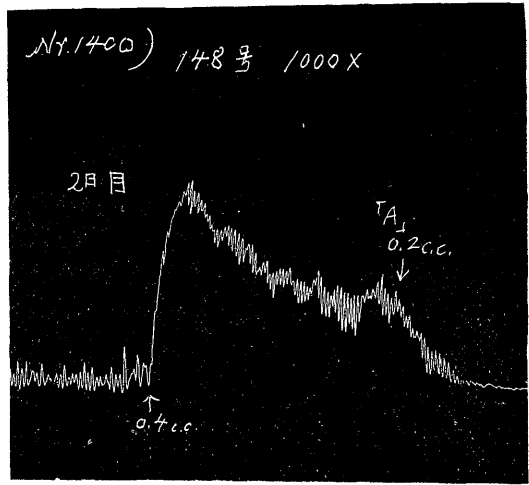
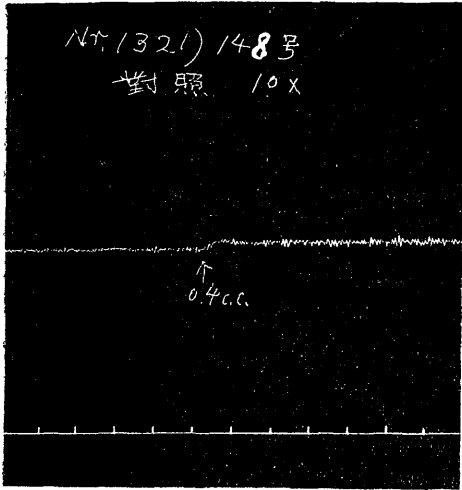
館 論 文 附 圖 (第2表)

川氏糞便及ビ分離菌培養成績(2)



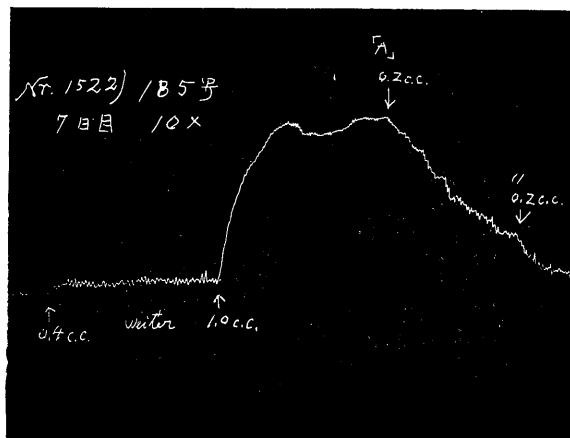
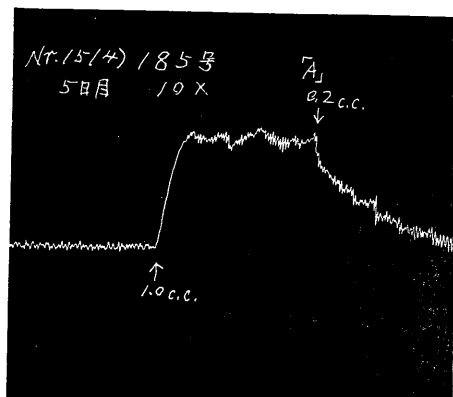
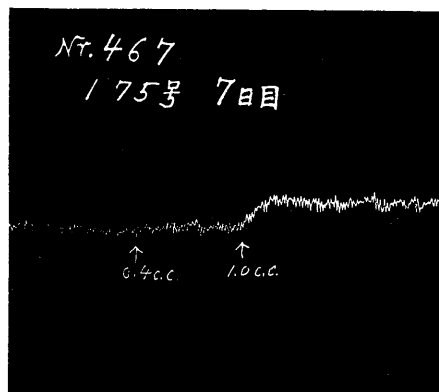
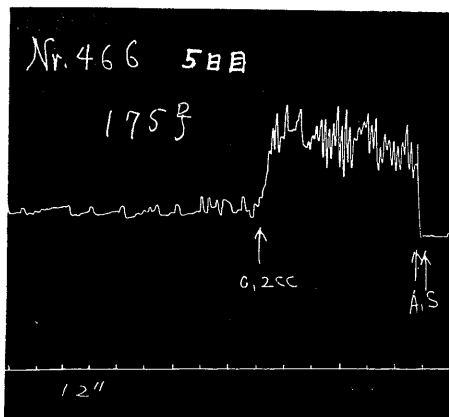
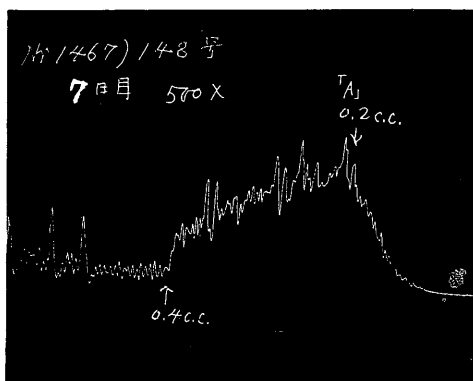
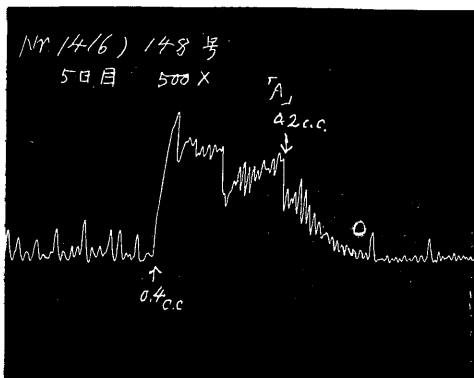
館 論 文 附 圖 (第3表)

竹田氏糞便及ビ分離菌培養成績 (1)



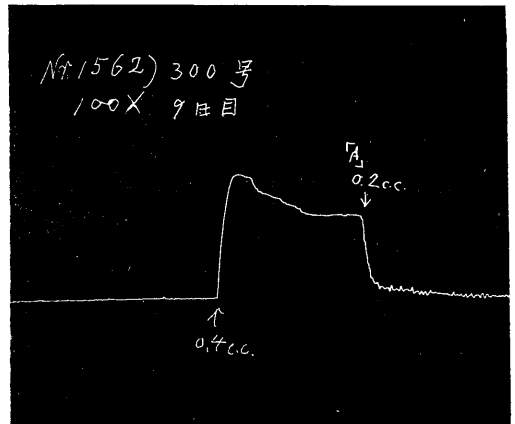
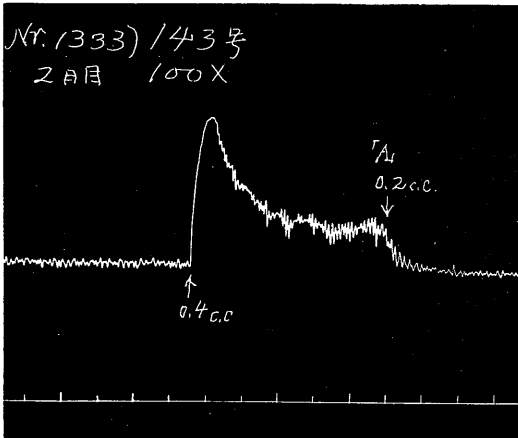
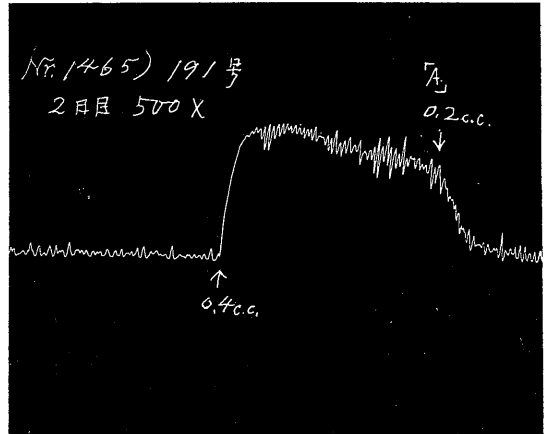
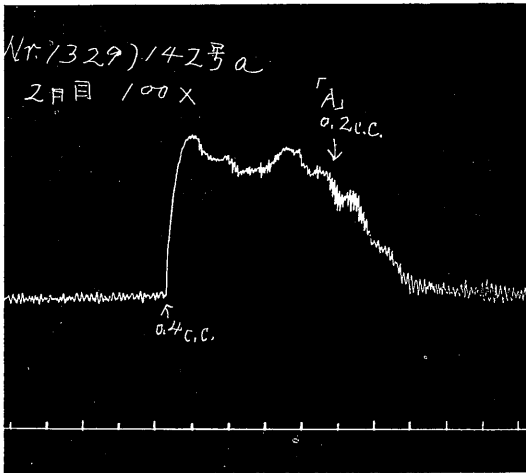
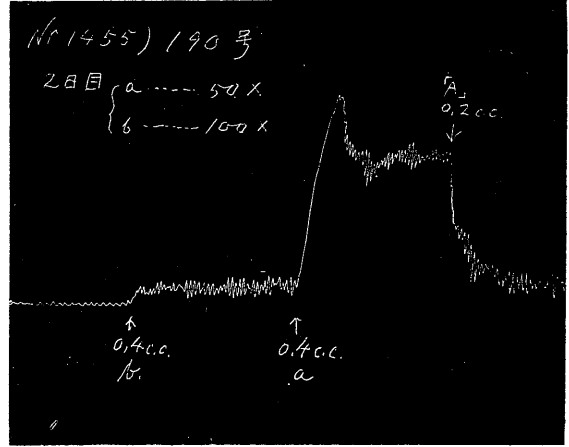
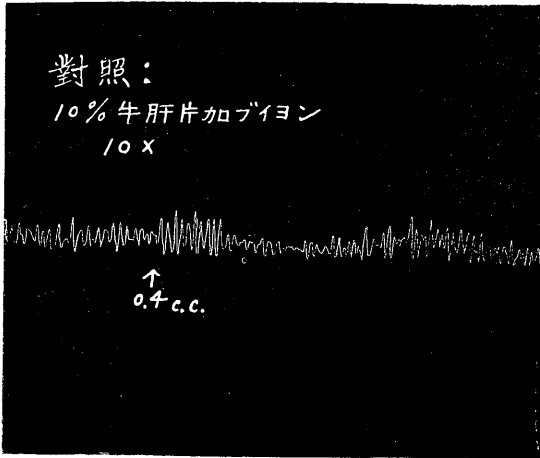
館 論 文 附 圖 (第4表)

竹田氏糞便及ビ分離菌培養成績 (2)



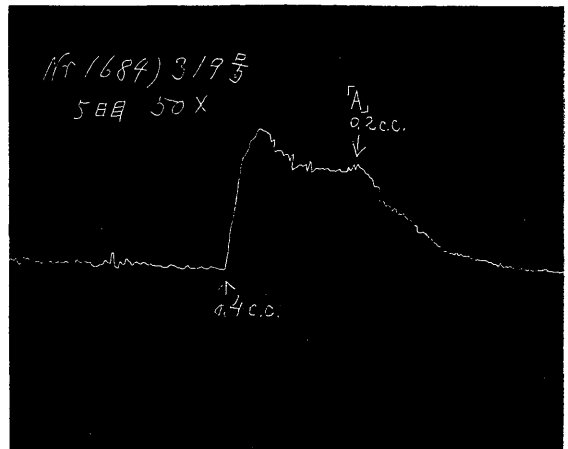
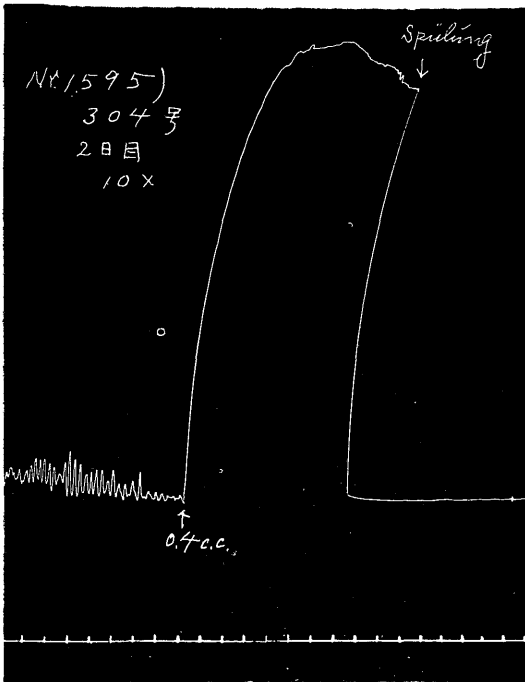
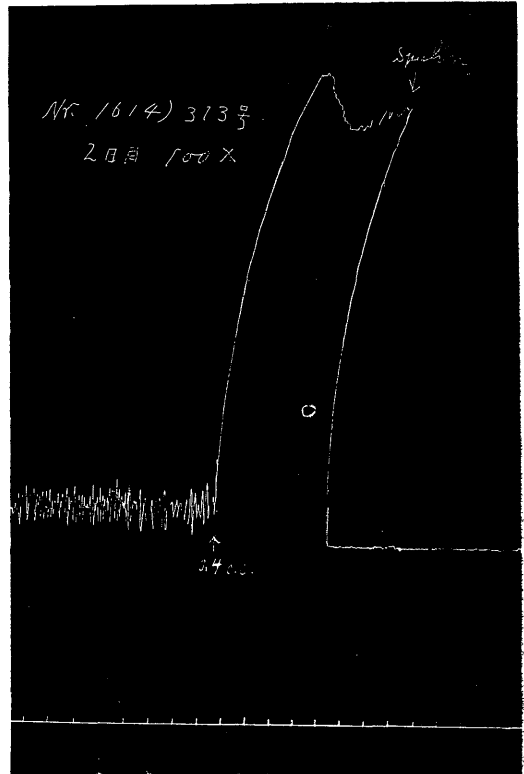
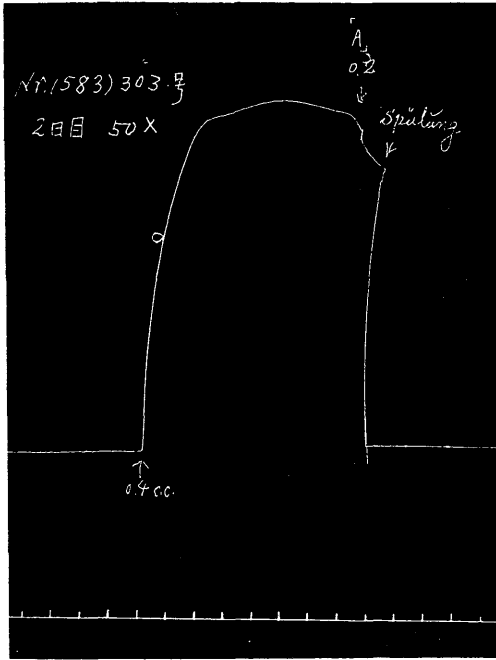
館 論 文 附 圖 (第5表)

疫痢様患者糞便培養成績(1)



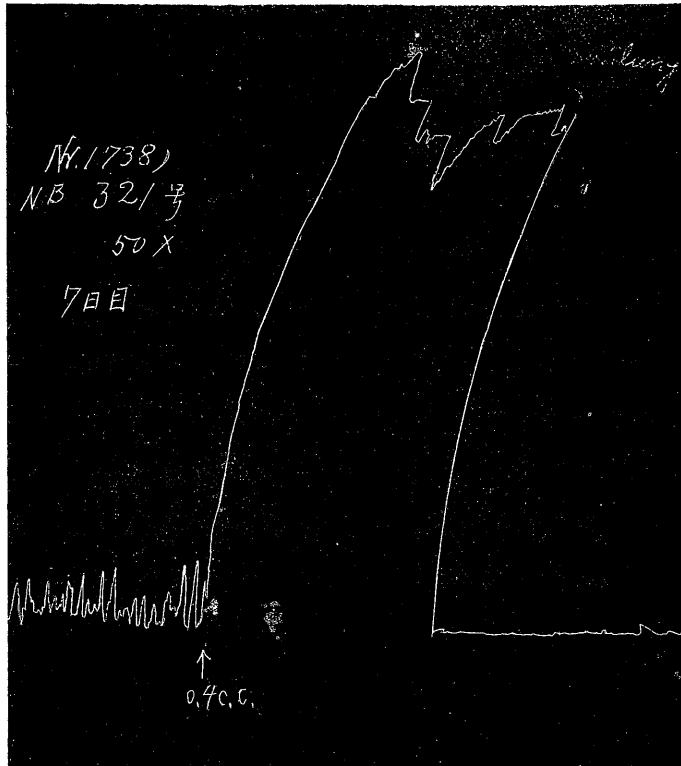
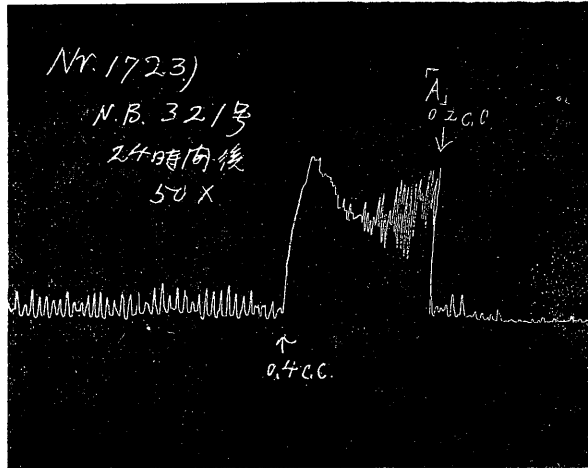
館 論 文 附 圖 (第6表)

疫痢樣患者糞便培養成績(2)



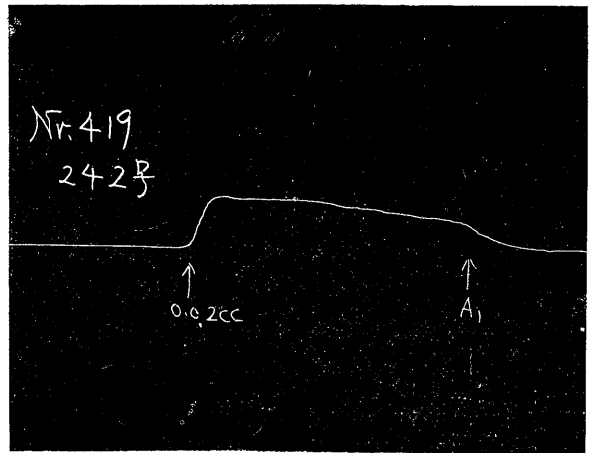
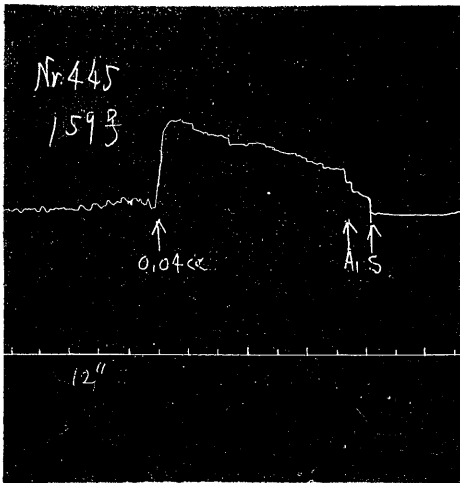
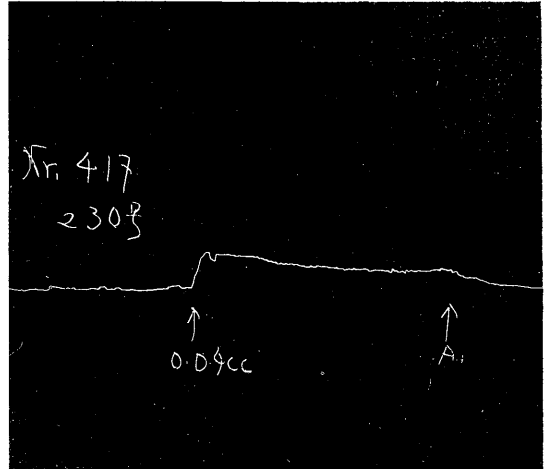
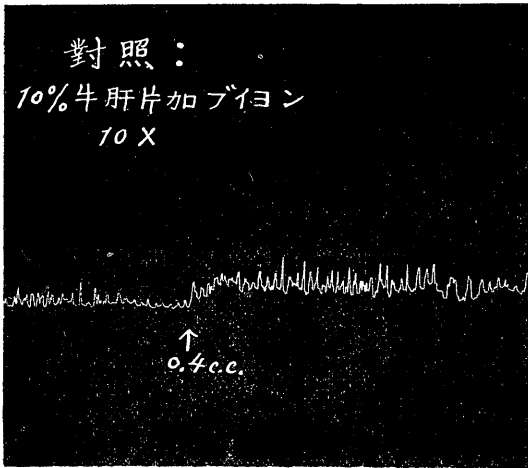
館 論 文 附 圖 (第7表)

疫痢樣患者糞便培養成績 (3)



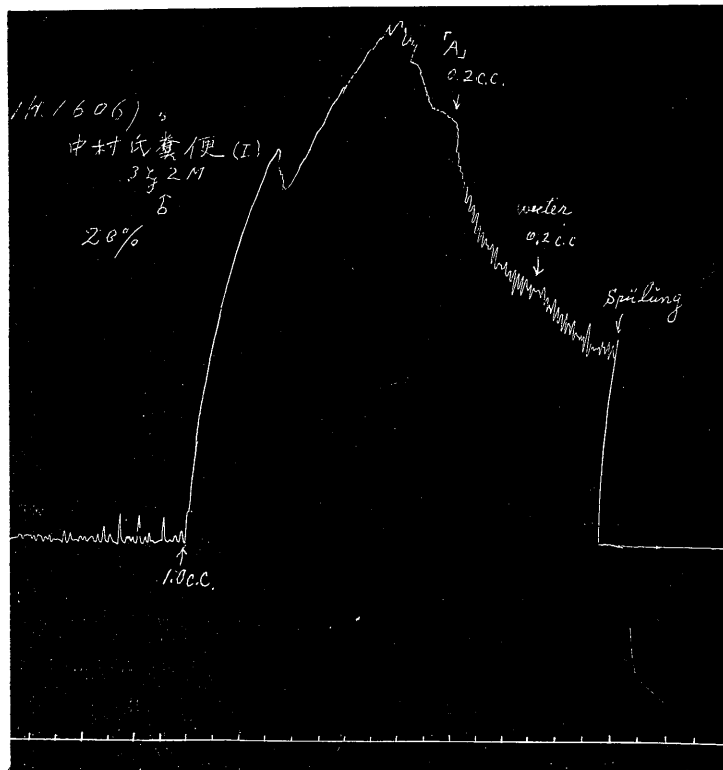
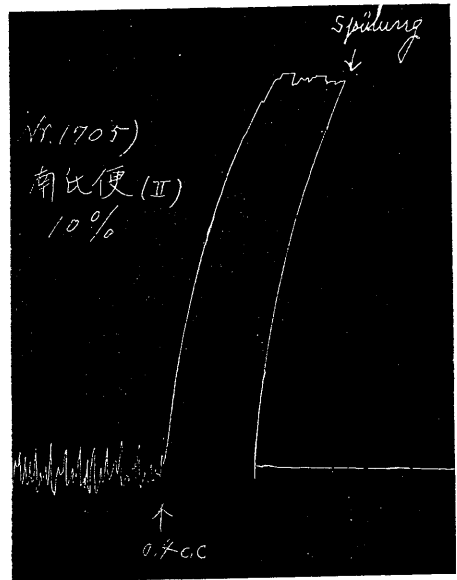
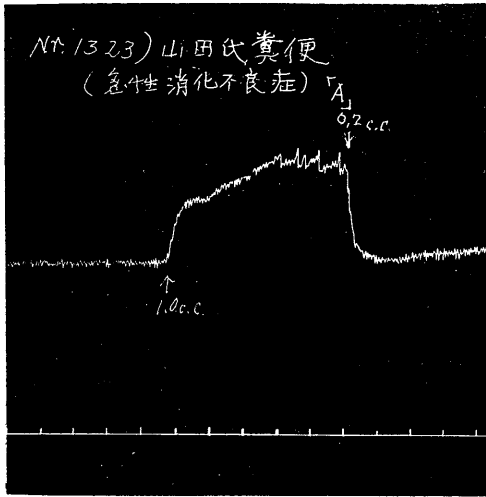
館 論 文 附 圖 (第8表)

健康兒糞便培養成績



館 論 文 附 圖 (第9表)

疫痢様患者糞便中ノ「ヒスタミン」



- Bertrand:** Isolement d'un microbe capable de produire de la β -imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. Comptes Rendus De L'academie des Sciences. 154, P. 1643, 1912. 18) **E. Mellanby and F. W. Twort:** On the presence of β -imidazolylethylamine in the intestinal wall: with a method of isolating a bacillus from the alimentary canal which converts histidine into this substance. Journ. of physiol. Vol. 45, P. 53—60, 1912. 19) **N. Mutch:** The formation of β -imidazolylethylethylamine in the ileum of certain constipated subjects. Quart. Journ. of Med. Vol. 7, P. 427, 1914. 20) **O' Brien:** Abderhaldens Handb. d. Biochem. Arbeitsmethoden. Bd. VIII, S. 266, 1915. 21) **K. K. Koessler, M. T. Hanke and M. S. Sheppard:** Production of Histamine, Tgramine, Bronchospastic and arteriospastic substances in Blood Broth by pure cultures of microorganisms. Journ. of Infect. Dis. Vol. 43, P. 363, 1928. 22) **I. Kendall and E. Gebauer:** The Production of Histamine by certain strains of The Ges Bacillus. The Journ. of Infest. Dis. Vol. 47, P. 261, 1930. 23) **Kiyohisa, Yoshimura:** Über Fäulnis-Basen (Ptomaine) aus gefaulten Sojabohnen (Glycine hispida). Bioch. Zeitschr. Bd. 28, S. 16, 1910. 24) **山田平七,** 腐敗毒ニ關スル研究. 國民衛生, 第3卷, 205頁, 大正14年. 25) **山下秀雄,** 赤痢及ビ疫痢糞便ノ研究. 乳兒學雜誌, 第11卷, 第1號, 73頁, 昭和7年. 26) **同人,** 赤痢菌毒素ノ本態ニ關スル研究(第1回報告). 倉敷中央病院年報, 第7年, 45頁, 昭和7年. 27) **飯塚安喜雄,** 「ヴェルシー菌」及「ヴェルシー類似菌」ノ產生毒物ニ就テ. 中央獸醫學雜誌, 第47年, 第1號, 1頁, 昭和9年. 28) **森川廣吉,** 體「ヒスタミン」生成ノ要約ニ關スル實驗的並ビニ臨床的知見補遺. 大阪醫事新誌原著版, 第6卷, 第3號, 247頁, 昭和10年. 29) **和田嗣章,** 細菌ニヨル「ヒスタミン」產生ニ就テ. 熊本醫學會雜誌, 第13卷, 第10號, 1833頁, 昭和12年. 30) **Guggenheim, M. und W. Löffler:** Biologischer Nachweiss proteinogener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten. Biochem. Zeitschr. Bd. 72, S. 303—324, 1915. 31) **西村忠恕,** 疫痢様症狀發生機轉ニ關スル研究. 第4報, 疫痢様患者糞便中ニ於ケル「ヒスタミン」ノ分離定量試験. 十全會雜誌, 第45卷, 第9號, 2596頁, 昭和15年. 32) **泉仙助, 月原正夫, 西村忠恕,** 實驗的疫痢毒素分離試験成績ニ就テ. 兒科雜誌, 44卷, 10號, 179頁, 昭和13年. 33) **Hanke & Koessler:** Studies on Protheinogenes Amines (The Production of Histamine and other imidazoles from Histidine by the Action of Microorganisms). Journ. of biol. Chem. P. 190, 1922. 34) **Zunz, E.:** Sur la présence d'histamine dans les muscles atteints de gangrène gazeuse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 82, P. 1078—1079, 1920. 35) **箕田貢,** 眞正疫痢, 兒科診療. 第3卷, 第2號, 92頁, 昭和12年. 36) **同人,** 小兒赤痢及類似症ノ病原及病理. 兒科雜誌總會號, 第46卷, 第8號, 978頁, 昭和15年. 37) **大原清之助,** 九州ニ於ケル疫痢, 特ニ其病原體ニ就テ. 日新醫學, 第12卷, 第10號, 1753—1799頁, 大正12年. 38) **同人,** 疫痢ノ病原ニ就テ. 兒科診療, 第4卷, 第5號, 323頁, 昭和13年.