

結核化学療法の基礎的研究

第47報

実験的結核に対する p-Aminosalicylic Acid- 及び
o-Aminophenol- 治療効果に及ぼす Salicylic Acid
並に Folic Acid の影響に就て

金沢大学結核研究所診療部 (主任: 鈴木教授)

出 口 国 夫

Kunio Deguchi

岡 本 淳 一

Junichi Okamoto

辻 口 喜 代 治

Kiyoji Tsujiguchi

匠 勝 則

Katsunori Takumi

(受付 昭和28年11月4日)

K. Deguchi, J. Okamoto, K. Tsujiguchi and K. Takumi:— Fundamental Studies in Chemotherapy of Tuberculosis. Part XXXXVII. On the Influence of Salicylic Acid or Folic Acid upon Therapeutic Effects of p-Aminosalicylic Acid and o-Aminophenol in the Experimental Tuberculosis Guinea Pigs.

(From the Clinical Research Department of the Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.)

(Director: Prof. M. Suzuki)

(Received for publication, Nov. 4, 1953.)

緒 言

曩に第46報に於て著者等の一人、岡本(淳)が o-Aminophenol (O・M) 及び p-Aminosalicylic Acid (PAS) 治療結核海猿に対し、PAS-拮抗物質である p-Aminobenzoic Acid (PABA) 或は L-Methionine を附加投与せしめた場合、PAS 単独投与に比し、PAS 効果は高度に削減せられるが、O・M ではかゝる影響は全く受け

ないことを実証したのである。

今回、更に PAS 拮抗物質とされている *Salicylic Acid 或は Folic Acid の併用が PAS-並に O・M-治療試験に対してその結核治療効果上、如何なる影響を齎すかの実験を試みた処、茲に聊か知見を得たので報告せんとする次第である。

* [註]: Salicylic Acid 並に Folic Acid の PAS 拮抗能に就て当研究所貴志等は、Salicylic Acid も亦——勿論 PABA, L-Methionine には匹敵し得べくもないが—— PAS に拮抗的であり、殊に Folic Acid はそれ自体では PAS に対し些の拮抗作用も示さないが、加水分解によつて高度の PAS 拮抗作用を呈するに至るものであると述べている。

実験方法

実験方法は凡て第35報の場合と同様、之に準拠した。

- (i) 実験動物：成熟海狸(平均体重500g.)—35匹。
- (ii) 結核菌接種法：人型 H₂株の1mg. を海狸の左大腿内側皮下に接種す。
- (iii) 薬物投与法：O・M 100mg., PAS 200mg., Salicylic Acid (S・A) 20mg. (Sodium Salicylate 23.2 mg.), 及び Folic Acid (F・A) 1mg. (Foliamin) 等を何れも1% gelatine 加生理食塩水1 cc. 中に溶解(或は懸濁)せしめ、以て海狸背部皮下に注射す。(併用の場合は別々に略々同時に海狸背部皮下に注射。)
- (iv) 薬物投与期間：菌接種3週後より、連続35日間(1日1回宛)に亘り夫々の薬物を皮下注射した。
- (v) 動物群の編成：1群をば各5匹宛とし、次の7群に編成した。即ち

- (A) O・M群
 - a群：O・M 100mg. 単独投与群
 - b群：O・M 100mg.+S・A 20mg. 併用群
 - c群：O・M 100mg.+F・A 1.0mg. 併用群
- (B) PAS群
 - d群：PAS 200mg. 単独投与群
 - e群：PAS 200mg.+S・A 20mg. 併用群
 - f群：PAS 200mg.+F・A 1.0mg. 併用群
- (C) 対照群 g群： 対照無治療群
(溶媒たる1% gelatine 加生理食塩水のみを毎日1 cc. 宛皮下注射す(薬物投与期間中))。
- (vi) 実験経過中の観察事項：体重測定(1週1回)、菌接種局所並に所属淋巴腺所見に就ての記録。
- (vii) 剖検時に於ける観察事項：菌接種部位、初期変化淋巴腺、並に内臓(脾、肺及び肝臓)等に於ける所見、及び内臓器官に於ける結核菌の定量培養等に就て観察す。

実験成績

[I] 経過観察時に於ける所見(第1~3図参照)

(1) 体重の変遷：(第1図)

O・M 投与群ではその単独或は併用投与等の何れの場合にあつても PAS 投与群に比し体重の増加を招いたものが多かつた。

今、体重増加順に配列すれば、

O・M 単独群—対照群—O・M+F・A 併用群
—PAS 単独群—O・M+S・A 併用群—PAS
+F・A 併用群—PAS+S・A 併用群

となつている。

(2) 菌接種局所の所見(第2図)

菌接種後3週目より各薬物を投与したのであるが、菌接種局所の良転傾向は、何れの場合でも菌接種5~6週目頃より看取せられ、殊に O・M 投与群では、単独たると併用たるとを問わず、PAS 群に比し良転傾向遙かに大であつた。而も剖検時に於て、菌接種部処に尚瘻孔開存するものは、O・M 群の1例(c群)に対し、PAS 群では4例(d群及びe群各1例、f群2例)存したのである。

(3) 初期変化群淋巴腺所見(第3図)

菌接種部位である左鼠蹊部淋巴腺の病変度は O・M 単独投与群が最も僅微、次に O・M+S・A

群、O・M+F・A 群の順となつているが、之等三者間の病変差異は極めて僅微であつた。然るに PAS 群では、単独投与群に比し S・A 或は F・A を併用した場合の病変度は遙か大であつた。

[II] 剖検時に於ける所見

(1) 菌接種部位(第1表)

菌接種部位に於ける膿瘍、乾酪巣、瘻孔、潰瘍形成等を精査した処、O・M 群では S・A 或は F・A 併用の有無に拘らず、膿瘍又は瘻孔の残存するものは少いが、PAS の場合は単独投与群に比し、PAS+S・A 並に PAS+F・A 群の病変度は著るしく、癩痕形成を見た例は尠い。

(2) 所属淋巴腺

菌接種局所々見と略々同様、所属淋巴腺群の乾酪性変化は PAS 単独投与群に比し PAS+F・A 及び PAS+S・A の併用群では著明であつた。

(3) 臓器に於ける病変度(第2, 3及び4表)

臓器病変度をば、特に脾、肺及び肝臓に重点をおいて観察した。(対照群の病変度を100%とす。)

最も病変の軽度なものは、O・M 単独投与群

であり、次に O・M+S・A 及び O・M + F・A の両群であるが、何れも PAS 単独投与群 (200 mg.) に比し、臓器病変度は軽微であり、更に PAS+S・A 及び PAS+F・A 併用群では PAS 単独投与群に比し遙か高度の病変所見を呈した。

(4) その他; 腹膜、腸間膜、肋膜等の所見は之を第4表に示した。

(5) 臓器内結核菌の培養成績 (第5表)

結 論

実験的結核海猿に対し PAS 並に o-Aminophenol (O・M) 治療が PAS 拮抗物質たる Salicylic Acid (S・A) 及び Folic Acid (F・A) の併用によつて如何なる影響が治療上に齎されるかに就て検索を行つた。その結果を集約すれば次の如くである。

O・M 100mg. 群と PAS 200mg. 群との臓器内の結核菌は略々同程度か、或は O・M 群の方が稍々発来菌集落数が少い様であつた。又、O・M と S・A 或は F・A とを併用した場合 O・M 単独投与群に比し、殆ど差異を認めなかつた。之に反し PAS 群では PAS+S・A 及び PAS+F・A 群の発来菌集落数は PAS 単独群に比し遙かに大であつた。

即ち、PAS と同時に S・A 或は F・A を併用した場合、PAS による効果は削減せられ、而も F・A 1mg. に比し S・A 20mg. の影響は稍々著明であつた。然るに O・M にあつては S・A、或は F・A を併用しても病変程度には何等影響を受けなかつたのである。

Summary

The influence of salicylic acid (S・A) and folic acid (F・A) upon the antituberculosis efficacy in experimental tuberculosis guinea-pigs of p-aminosalicylic acid and o-aminophenol, were tested with following results, namely.

The effect of PAS in the tuberculosis animals were reduced by the simultaneous administration of salicylic acid or folic acid, but in the o-aminophenol was found to be not effected either by S・A or F・A under the same experimental conditions.

参 考 論 文

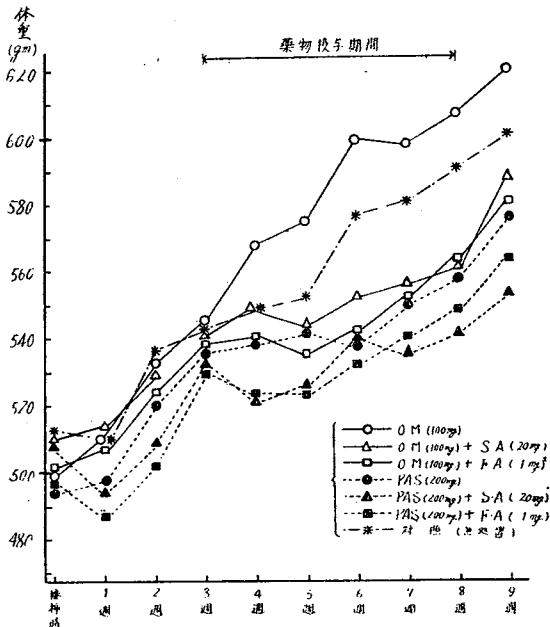
1) Bernstein, J., Lott, W. A., Steinberg, B. A. and Yale, H. L.: Chemotherapy of experimental tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, **65**, 357, 1952. 2) Bönicke, R.: Ernährung und tuberkulostatische Aktivität der PAS in vivo, *Beitrage zur Klinik der Tuberkulose.*, **105**, 535, 1951. 3) Gladys, H., Tulita, L., Zina, R., Mary, D. and Daria, P.: In vitro and in vivo activity of streptomycin and isoniazid singly and in combination, *Am. Rev. Tuberc.*, **67**, 808, 1953. 4) Hurni, H.: Quantitative relationships in the antagonism between p-aminosalicylic acid (PAS) and p-aminobenzoic acid (PABA), *Schweiz. z. Path. u. Bakt.*, **12**, 282, 1949. (s. *Chem. Abst.*, **43**, 5824, 1949).

5) Ivanovics, G.: Antagonism between effects of PAS and salicylic acid on growth of *M. tuberculosis*, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **70**, 462, 1949. (s. *Am. Rev. Tuberc.*, **60**, Abst. 45, 1949). 6) Kobayashi, K., Takemura, S. and Shirasaki, T.: Some notes on the antitubercular activity of o-aminophenol in experimental tuberculosis, *Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University, Japan.*, **9** (II), 1951. 7) Lutz, A.: Mode of action of salicylic and p-aminosalicylic acid in the inhibition of tubercle bacilli, *Ann. inst. Pasteur.*, **76**, 150, 1949. (S. *Chem. Abst.*, **45**, 703, 1951). 8) Okamoto, H.: Experimental studies in chemo-

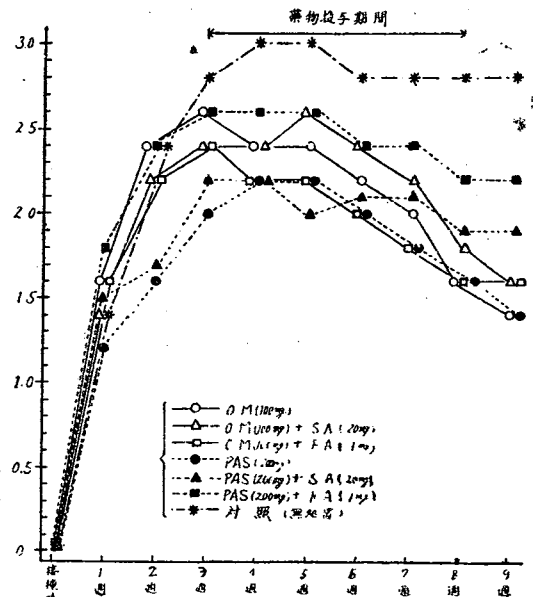
therapy of tuberculosis, Part 1 and Part, Annual Report of Research Institute of Tuberculosis, Kanazawa University, Japan., 4, 165, 1946 and 6, 183, 1948. 9) Okamoto, H.: Experiments on the chemotherapeutic effect of o-aminophenol upon tubercle bacilli, Japan. Med. J., 1, 422, 1948. 10) Tobie, W. C. and Jones, N. T.: p-Aminosalicylic acid in the metabolism of bacteria, J. Bact., 57, 573, 1949. 11) Yamasaki, H.: In vitro experiments on the tuberculo-bacteriostatic activity of o-aminophenol, p-aminosalicylic acid, streptomycin and tibione in the presence of p-aminobenzoic acid, Japan. Med. J., 2, 299, 1950. 12) 岡本淳一: 結核化学療法の基礎的研究, 第46報, p-Aminosalicylic Acid と o-Aminophenol の抗結核効果に対する p-Aminobenzoic Acid 並に Methionine の影響性に就ての実験的研究, 金沢大学結核研究所年報, 第12巻上, (本誌). 3) 角谷, 塩谷, 岡本: 結核化学療法の臨床的研究, 第14報, o-Aminophenol 或は p-Aminosalicylic Acid 投与生体流血中の抗結核菌性に及ぼす p-

Aminobenzoic Acid の影響に就て, 金沢大学結核研究所年報, 第10年下巻, 213頁 (昭和27年). 14) 貴志精義: 結核化学療法の基礎的研究, 第40報, p-Aminosalicylic Acid, o-Aminophenol 並に 3-Aminophenoxazone-(2) の結核菌発育阻止力に対する諸種生体物質の影響性に就ての検索, 金沢大学結核研究所年報, 第10年下巻, 125頁 (昭和27年). 15) 小林, 白崎, 竹村: 結核化学療法の基礎的研究, 第35報, Streptomycin, PAS, Tibione 及び o-Aminophenol の実験的結核症に対する治療効果(其の1), 金沢大学結核研究所年報, 第9年下巻, 166頁 (昭和26年). 16) 小林, 角谷, 白崎, 竹村, 鎌木, 毛辻: 結核化学療法の基礎的研究, 第39報, Streptomycin, PAS, Tibione 及び o-Aminophenol 等の実験的結核症に対する治療効果(其の2), 金沢大学結核研究所年報, 第10年上巻, 193頁 (昭和26年). 17) 白崎哲郎: 結核化学療法の基礎的研究, 第44報, p-Aminosalicylic Acid 及び o-Aminophenol による流血抗菌に及ぼす Methionine の影響に関する研究, 金沢大学結核研究所年報, 第11年下巻, 7頁 (昭和28年).

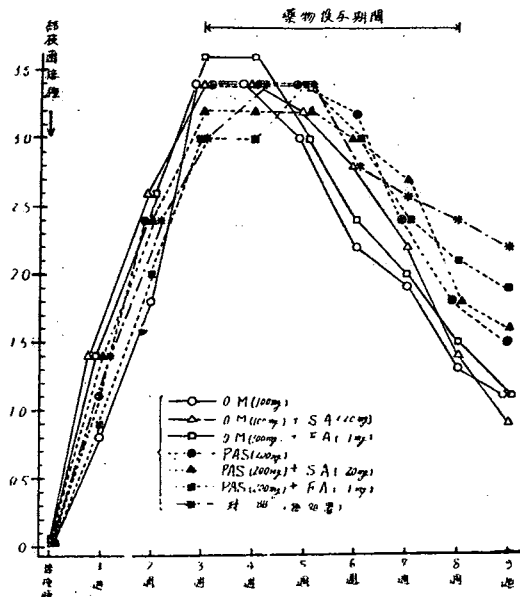
第1図 平均体重の推移



第2図 初感染淋巴腺の平均病変度



第3図 菌接種局所の平均病変度



第1表 初期変化群の剖検時所見

(人型結核菌 H₂-株 1.0mg, 左大腿内側皮下接種)

動物群	海狸数	投薬 与物	投与 量	菌接種局所				領域淋 巴腺の 乾酪化
				硬 結	膿 瘍	潰 瘍	瘻 管	
a	5	O・M	100mg. × 35	0	2	0	0	3
b	5	O・M + S・A	100mg. × 35 20mg.	1	1	0	0	3
c	5	O・M + F・A	100mg. × 35 1mg.	0	2	1	0	2
d	5	PAS	200mg. × 35	0	2	1	0	2
e	5	PAS + S・A	200mg. × 35 20mg.	0	3	1	0	1
f	5	PAS + F・A	200mg. × 35 1mg.	0	2	2	0	1
g	5	・	・	0	2	1	1	1

第2表 各臓器の平均病変度比較

(対照群の平均病変度を100%とす)

動物群	海狸数	投与薬物	一日量 (mg.)	投与日数	病 変 度			注射部の硬結	投与時の状態
					脾 臓	肺 臓	肝 臓		
a	5	O・M	100	35	50.0%	57.1%	553.0%	++	半懸濁液
b	5	O・M	100	35	50.0%	71.4%	63.2%	++	半懸濁液
		S・A	20						完全溶液
c	5	O・M	100	35	42.9%	71.4%	63.2%	++	半懸濁液
		F・A	1						完全溶液
d	5	PAS	200	35	64.3%	57.1%	68.4%	+	完全溶液
e	5	PAS	200	35	71.6%	85.7%	73.7%	++	完全溶液
		S・A	20						完全溶液
f	5	PAS	200	35	57.2%	78.6%	78.9%	+	完全溶液
		F・A	1						完全溶液
g	5	対 照	・	・	100.0%	100.0%	100.0%	・	・

第 3 表 結核の感染指数

(薬物投与法；接種後22日目より所定量を毎日1回宛35日間背部皮下注射)

動物群	海狸数	投与薬物 (1日量)	脾臓 〔最大35〕	肺臓 〔最大30〕	肝臓 〔最大25〕	左膵腺 〔最大10〕	感染指数〔最大100〕				対照群に 対する各 群の比率
							20	40	60	80	
a	5	O・M 100mg.	12.3	6.0	13.1	3.5	████████			34.9	54.3%
b	5	O・M 100mg. S・A 20mg.	12.3	7.5	15.0	4.5	████████			39.3	59.7%
c	5	O・M 100mg. F・A 1mg.	10.5	7.5	15.0	4.0	████████			37.0	56.2%
d	5	P A S 200mg.	15.8	6.0	16.3	3.5	████████			41.5	63.0%
e	5	P A S 200mg. S・A 20mg.	17.5	9.0	17.5	5.3	████████			49.3	74.9%
f	5	P A S 200mg. F・A 1mg.	14.0	8.3	18.8	5.5	████████			46.6	71.5%
g	5	対 照	24.5	10.5	23.8	7.0	████████			65.8	100.0%

第 4 表 各動物の肉眼的所見並に秤量成績

- 1) 被検薬物：(1) o-Aminophenol (O・M, 金大結研)
 (2) Sodium p-Aminosalicylate (P A S, 武田薬品)
 (3) Salicylic Acid (S・A, 武田薬品)
 (4) Folic Acid (F・A, 武田薬品)
- 2) 菌 接 種：人型結核菌H₂-株 1.0mg, 左大腿内側皮下接種.
- 3) 薬物投与：菌接種後3週間無処置, 以後5週間に亘り毎日1回宛背部皮下に注射.
- 4) 剖 検：菌接種より9週後(投薬終了後1週)に全動物を屠殺剖検.

動物群	投与薬物 (1日量)	海狸番 号	投与日 数	生存日 数	肉 眼 的 所 見							重 量 (g)			*体(増 減 重)	
					胸水・ 腹水	内 臓			淋 巴 腺			接 種 局 所	内 臓			
						脾 臓	肺 臓	肝 臓	腸 間 膜 腺	脾 門 腺	左 膵 腺		脾 臓	肺 臓		肝 臓
a	O・M (100mg.)	1	35	63	-	++	+	+++	++	+	++	++	2.2	5.9	43.1	+ 90
		2	35	63	-	+	±	+	±	±	+	±	1.9	4.9	32.1	+220
		3	35	63	-	++	+	+++	++	+	++	±	2.2	6.3	41.6	+160
		4	35	63	-	+	±	±	+	±	+	-	2.0	5.9	30.9	+ 35
		5	35	63	-	+	+	+++	++	+	+	+	2.1	7.2	46.0	+245
		平均			0	1.4	0.8	2.1	1.5	0.8	1.4	0.8	2.08	6.04	38.74	+150

b	O・M (100mg.) + S・A (20mg.)	1	35	63	-	+	+	卅	卅	+	卅	-	1.9	6.7	36.6	+ 55
		2	35	63	-	+	卅	卅	+	±	卅	+	2.2	5.2	42.5	+125
		3	35	63	-	+	±	卅	+	-	卅	±	3.2	6.2	42.4	+100
		4	35	63	-	卅	+	卅	+	±	+	±	4.9	4.6	42.9	+ 40
		5	35	63	-	+	±	卅	卅	±	卅	+	1.1	4.4	29.4	+ 85
	平均	0	1.4	1.0	2.4	1.4	0.5	1.8	0.6	2.76	5.42	38.76	+ 81			
c	O・M (100mg.) + F・A (1mg.)	1	35	63	-	卅	±	卅	+	±	卅	±	2.4	6.2	50.6	+ 25
		2	35	63	-	+	卅	卅	卅	+	卅	卅	2.4	4.7	30.6	+ 20
		3	35	63	-	+	+	+	+	±	卅	+	2.2	5.7	43.9	+ 90
		4	35	63	-	+	+	+	±	±	+	±	1.7	3.7	31.8	+ 60
		5	35	63	-	+	±	卅	卅	+	+	+	1.9	5.2	40.9	+140
	平均	0	1.2	1.0	2.4	1.3	0.7	1.6	1.0	2.12	5.10	39.56	+ 67			
d	PAS (200mg.)	1	35	63	-	卅	+	卅	+	±	卅	卅	1.4	3.9	28.4	+ 25
		2	35	63	-	卅	±	卅	卅	+	+	±	1.4	5.2	40.2	+ 70
		3	35	63	-	卅	+	卅	卅	±	+	+	1.6	4.3	35.6	+130
		4	35	63	-	卅	±	卅	卅	+	+	+	1.4	4.7	32.8	+ 80
		5	35	63	-	+	+	卅	卅	+	+	卅	1.2	4.7	32.1	+150
	平均	0	1.8	0.8	2.6	2.0	0.8	1.4	1.5	1.40	4.56	33.82	+ 91			
e	PAS (200mg.) + S・A (20mg.)	1	35	63	-	卅	+	卅	卅	+	卅	+	1.7	4.6	48.2	+ 95
		2	35	63	-	卅	+	卅	卅	±	卅	卅	1.3	4.7	27.7	+ 40
		3	35	63	-	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	1.3	4.2	28.3	+ 45
		4	35	63	-	+	卅	+	+	±	±	-	1.3	4.1	30.3	+ 60
		5	35	63	-	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	1.2	4.2	27.1	+ 85
	平均	0	2.0	1.2	2.8	2.0	0.8	2.1	1.6	1.36	4.36	32.32	+ 65			
f	PAS (200mg.) + F・A (1mg.)	1	35	63	-	卅	+	卅	卅	+	卅	+	1.5	4.4	36.5	- 10
		2	35	63	-	+	+	卅	卅	+	卅	卅	1.3	6.9	42.3	+ 30
		3	35	63	-	+	+	卅	卅	+	+	卅	0.9	4.8	29.2	+ 65
		4	35	63	-	卅	±	卅	卅	+	卅	卅	1.5	3.9	33.2	+ 85
		5	35	63	-	+	卅	卅	+	±	卅	卅	1.5	4.8	22.3	+135
	平均	0	1.6	1.1	3.0	2.2	0.9	2.2	2.0	1.34	4.96	32.70	+ 61			
g	対 照 (無処置)	1	•	63	-	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	3.0	5.4	43.8	+ 25
		2	•	63	-	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	1.4	5.3	36.6	+ 50
		3	•	63	-	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	1.5	5.8	38.7	+145
		4	•	63	-	+	+	卅	卅	+	+	+	1.7	5.4	31.4	+125
		5	•	63	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	3.0	9.9	54.7	+ 25
	平均	0	2.8	1.4	3.8	2.6	1.4	2.8	2.0	2.12	6.36	41.04	+ 74			

*: 体重の増減は薬物投与開始時(接種後3週)と薬物投与終了時(接種後8週)との差を以て示した。

第 5 表 臓器 (0.1g.) 内の結核菌定量培養成績

成績判定: 培養5週後の菌発育集落数.

菌接種: 人型H₂-株 1.0mg. 左大腿内側皮下接種.

薬物投与: 接種後15日目より毎日1回宛35日間皮下注射.

動物群	臓器名 投与薬物 (1日量) 動物番号 試験管番号	脾 臓				肺 臓				肝 臓				
		I	II	III	合計	I	II	III	合計	I	II	III	合計	
a	O.M 100mg.	1	15	14	21	50	0	0	0	0	0	3	0	3
		2	0	0	0	0	C	0	0	0C	0	0	0	0
		3	100>	100>	C	∞	0	0	0	0	9	21	18	48
		4	0	4	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	29	18	33	80	2	10	7	19	11	58	10	79
b	O.M 100mg. + S.A 20mg.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	13	5	0	18	C	C	0	0C	2	C	3	5C
		3	22	C	26	48C	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	100>	100>	100>	∞	25	100>	68	∞	100>	100>	100>	∞
		5	100>	28	61	∞	0	0	0	0	9	0	2	11
c	O.M 100mg. + F.A 1mg.	1	100>	100>	100>	∞	0	0	0	0	7	2	10	19
		2	3	5	20	28	9	25	20	54	27	15	10	52
		3	25	25	27	77	C	1	2	3C	0	0	0	0
		4	4	5	6	15	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	69	38	100>	∞
d	PAS 200mg.	1	28	27	C	55C	100>	100>	100>	∞	0	C	C	0C
		2	5	0	2	7	0	0	0	0	19	12	26	57
		3	100>	73	85	∞	3	5	0	8	25	39	32	96
		4	15	2	7	24	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	1	0	1	100>	53	100>	∞
e	PAS 200mg. + S.A 20mg.	1	64	22	18	104	4	6	13	23	100>	100>	100>	∞
		2	4	6	0	10	0	0	0	0	14	18	5	27
		3	22	13	35	70	6	0	2	8	21	5	11	37
		4	100>	64	100>	∞	100>	37	100>	∞	6	7	6	19
		5	2	14	10	26	1	0	3	4	100>	100>	100>	∞
f	PAS 200mg. + F.A 1mg.	1	45	23	17	85	17	25	10	52	100>	100>	100>	∞
		2	5	C	0	5C	8	4	0	12	2	3	6	11
		3	C	0	0	0C	0	0	0	0	47	16	28	91
		4	100>	100>	100>	∞	0	0	0	0	1	8	13	22
		5	24	15	31	70	12	10	26	48	0	C	0	0C
g	対 照 (無治療)	1	100>	100>	100>	∞	35	18	100>	∞	25	80	71	176
		2	65	54	100>	∞	9	21	16	46	38	24	C	62C
		3	26	C	72	98C	0	0	0	0	5	C	35	40C
		4	4	10	9	23	10	C	3	13C	100>	100>	100>	∞
		5	100>	100>	100>	∞	100>	51	100>	∞	42	100>	68	∞

100>……菌発育集落数100個以上. ∞……100>+x. C……雑菌混入.