

生体内に於ける細菌の抗生物質耐性の推移に関する研究 第1篇

各種抗生物質単独投与に関する耐性獲得

星 崎 東 明

京都大学医学部内科第二講座 (主任教授 菊池武彦)

(昭和 31 年 7 月 19 日 受 付)

I. 緒 論

近年我国に於ても、又海外に於ても、広く耐性菌の増加が注目されている。殊に葡萄球菌の Penicillin に対する耐性株の増加に就いては既に各方面から報告がある。葡萄球菌に就ては試験管内に於ける実験でも、各種の抗生物質に対し高度の耐性菌が得られる事は、既に知られている処である。

以上の事実を鑑み、余はかかる耐性獲得が生体内に於ても同様にみられるかを実験的に観察せんとし、動物に菌を接種し、それに諸種抗生物質を投与して、その際の菌の耐性獲得の態度に就き系統的に研究した。以下、本篇に於ては先づ各種抗生物質の単独投与に就ての成績を述べる。

II. 試験管内実験

(1) 実験材料及びに方法

菌は京大微生物学教室より分譲せられた黄色葡萄球菌寺島株を用い、抗生物質としては Penicillin は水溶性 Penicillin G, K (以下 PC), Streptomycin は Dihydrostreptomycin (以下 SM), Chloramphenicol は筋注用 Chloromycetin (以下 CM), Chlortetracycline は Aureomycin (以下 AM), Erythromycin は静注用 Ilotycin (以下 EM) を用いた。各抗生物質は滅菌蒸留水で溶解し、PC は実験の都度、その他の抗生物質は 1 週間毎に更新し、効力の低下のないようにした。原株の抗生物質感受性は、PC に 0.08 μ /ml, SM に 1.2 mcg/ml, CM に 25 mcg/ml, AM に 0.3 mcg/ml, EM に 0.16 mcg/ml である。

実験方法としては、予めブイヨンに 37°C, 24 時間培養した菌浮遊液を、抗生物質のブイヨン倍数希釈系列に

1 白金耳づつ移植し、37°C, 24 時間培養後、その最高濃度に発育したものを更に次代に継代し、これを繰返すことにより菌の抗生物質に対する耐性獲得を観察した。

(2) 実験成績

試験管内に於ける葡萄球菌の抗生物質に対する耐性獲得に就いての成績は第 1 表の如くである。

試験管内に於ける葡萄球菌 (以下葡菌) の各種抗生物質に対する耐性獲得に就いての諸家の報告によれば、先づ PC 耐性に就いては RAMMERKAMP 等¹⁾によれば、54 代で原株の 64 倍の耐性になったと報じ、又 WOLINSKY 等²⁾によれば 39 代で 1,000 倍~5,000 倍の耐性を得たと報じ、又野村等³⁾は 30 代で 40 倍~110 倍の耐性を得たと報じ、又高島⁴⁾によれば 20 代で 30 倍の耐性を得たと報告している。余の実験に於ては最初 0.08 u/ml の感受性であつたものが、10 代継代で 1.0 u/ml となり約 12 倍の耐性獲得があつた。SM 耐性に就いては WOLINSKY 等²⁾は 17 代で最初 1.0~2.0 mcg/ml の感受性のものが、2,500 mcg/ml になったと報じ、CHANDLER 等⁵⁾は最初 8 mcg/ml のものが、12 代継代で、1,000 mcg/ml の耐性になったと報じ、SELIGMAN 等⁶⁾は 7 代で 1.0 mcg/ml から 5,000 mcg/ml になったと報告している。余の実験に於ても最初 1.2 mcg/ml であつたものが 10 代継代で 5,000 mcg/ml となり、約 4,000 位の耐性獲得があり、急速なる耐性上昇が見られた。CM, AM に対する耐性獲得に就いてはチフス菌、赤痢菌等についての諸家の報告があり、その耐性獲得は他の抗生物質に比較し比較的緩慢であるが、余の実験に於ては CM に対しては、最初 2.5 mcg/ml であつたものが 10 代継代で 5 mcg/ml となり 2 倍の耐性獲得があつたに

過ぎない。AM に対しては最初 0.3 mcg/ml であつたものが 10 代継代で 5.0 mcg/ml となり 15 倍の耐性獲得があり、耐性獲得態度は PC のそれとほぼ同様であつた。EM 耐性に就いては HAIGTH⁷⁾によれば Ilotycin 感受性葡菌の 1 株を、本剤を加えた寒天培地に継代することによつて極めて速かに耐性を増し、3~5 代で既に 1,000 mcg/ml に達したと報じて居り、こ

第 1 表 葡萄球菌の各種抗生物質に対する試験管内耐性獲得

抗 生 物 質	原 株 感 受 性	継 代 数	
		5 代	10 代
Penicillin	0.08 u/ml	0.16 (2×)	1.0 (12×)
Streptomycin	1.2 mcg/ml	50. (400×)	5000. (4000×)
Chloramphenicol	2.5 mcg/ml	2.5 (1×)	5.0 (2×)
Chlortetracycline	0.3 mcg/ml	1.0 (3.3×)	5.0 (15×)
Erythromycin	0.16 mcg/ml	1.2 (7.5×)	50. (300×)

実数は菌の耐性度 u, mcg/ml, () は耐性獲得倍数

れに対し奥村⁹⁾は EM に対する耐性獲得は比較的緩慢であると述べ、又中沢等⁹⁾は 30 代継代で 10 mcg/ml の耐性を得、他の抗生物質に比較し耐性獲得は緩慢であると報告している。又秋葉等¹⁰⁾は EM に対する耐性の上昇程度は PC に似て居り、8 代継代によつて 5~500 倍の耐性上昇が見られたと述べて居る。即ち、EM に対する耐性の獲得は菌株によつて極めて区々であり、又実験方法によつてもその成績は異なるものと思われる。余の実験に於ては最初 0.16 mcg/ml であつたものが 10 代継代で 50 mcg/ml となり、約 300 倍の耐性獲得があつた。

III. 生体内実験

(1) 実験材料

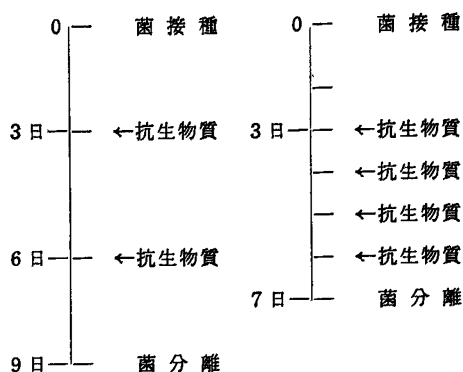
動物は体重約 150 g の健康なラットを用い、その 3 匹を 1 群とし、平均値をとつた。菌及び抗生物質は試験管内実験で用いたものと同様である。

(2) 実験方法

先づ接種菌浮遊液としては生理的食塩水に、膿瘍形成を容易ならしめる為に、ムチンを 3% の割に加え、高圧滅菌の後その 5 cc に菌を 2 白金耳の割に加えた。その際の生菌数は 1 cc に付き約 10^7 である。以上の如く作製した菌液を 1 cc 宛ラットの腹壁皮下に接種し、その後 3 日目に皮下膿瘍の形成を認めてから抗生物質を大腿筋肉内に注射した。抗生物質投与方法としては第 2 表の如く、毎日投与群と、間歇投与群とに分ち、夫々の耐性獲得度を比較検討した。先づ、毎日投与群には抗生物質を 1 日 1 回連続 4

日間投与し、翌日菌を分離培養し、その際の菌の耐性を検査し、再び次群のラットに接種し、同様投与方法をもつて抗生物質を投与した。かくの如くして 4 代継代を行つた。一方間歇投与群には第 1 回抗生物質を投与後、2 日の間隔を置いて再び第 2 回の抗生物質投与を行い、更に 2 日置いて菌を分離した。即ち 5、6 日の中抗生物質を間歇的に 2 回投与し

第 2 表 抗生物質投与方法
間歇投与群 毎日投与群



た。かくの如くして 3 代継代を行つた。而て何れの場合にも菌を分離する毎に雑菌の混入がない事を確めた。抗生物質は投与量を種々変えて投与し、投与量による耐性獲得度に差があるや否やを検討した。又抗生物質の血中濃度を測定し、耐性獲得度との関係を観察した。耐性検査法としては、予め分離菌をブイオンに 37°C、24 時間培養して菌浮遊液を作り、これを 1 白金耳づつ抗生物質のブイオン倍数希釈系列に移植し、37°C 24 時間培養後、その最高濃度に発育したものを肉眼的に判定し、その菌の耐性度とした。又血中濃度測定は枯草菌による帯培養法に依つた。

(3) 実験成績

第 3 表 生体内に於ける葡萄球菌の抗生物質毎日投与による耐性獲得 (3 例平均)

抗生物質	原株感受性	投与量	継代数			
			1 代	2 代	3 代	4 代
Penicillin	0.08	10 u	0.1 (1.2×)	0.18(2.2×)	0.25(3×)	0.25(3×)
	0.08	100	0.08(1×)	0.16(2×)	0.1 (1.2×)	0.16(2×)
	0.08	1000	0.1 (1.2×)	0.2 (2.5×)	0.16(2×)	0.2 (2.5×)
Streptomycin	1.2	10 mcg	1.2 (1×)	2.1 (1.7×)	2.1 (1.7×)	1.5 (1.2×)
	1.2	100	5.4 (4.5×)	12.5(10×)	8.0 (6.6×)	12.5(10×)
	1.2	1000	31.2(26×)	125 (104×)	250 (208×)	
Chloramphenicol	2.5	10 mcg	2.5 (1×)	2.5 (1×)	2.5 (1×)	3.3 (1.4×)
	2.5	100	2.5 (1×)	2.5 (1×)	2.5 (1×)	3.3 (1.4×)
	2.5	1000	2.5 (1×)	2.5 (1×)	3.3 (1.4×)	5.0 (2×)
Chlortetracycline	0.3	10 mcg	0.5 (1.7×)	0.5 (1.7×)	2.0 (7×)	1.6 (5×)
	0.3	100	0.7 (2.3×)	0.9 (3×)	2.5 (8×)	2.5 (8×)
	0.3	1000	0.7 (2.3×)	0.9 (3×)	0.8 (2.7×)	1.6 (5×)
Erythromycin	0.16	10 mcg	0.3 (2×)	0.6 (4×)	0.6 (4×)	0.6 (4×)
	0.16	100	0.16(1×)	0.6 (4×)	0.6 (4×)	0.4 (2.5×)
	0.16	1000	0.16(1×)	0.16(1×)	0.3 (2×)	0.5 (3×)

実数は菌の耐性度 u, mcg/ml, () は耐性獲得倍数

第4表 生体内に於ける葡萄球菌の抗生物質間歇投与による耐性獲得 (3例平均)

抗生物質	原株感受性	投与量	継代数		
			1代	2代	3代
Penicillin	0.08	10 u	0.16(2×)	0.16(2×)	0.1 (1.2×)
	0.08	100	0.1 (1.2×)	0.12(1.5×)	0.12(1.5×)
	0.08	1000	0.1 (1.2×)	0.12(1.5×)	0.12(1.5×)
Streptomycin	1.2	10 mcg	1.2 (1×)	1.2 (1×)	1.2 (1×)
	1.2	100	1.2 (1×)	6.3 (5×)	12.5(10×)
	1.2	1000	7.8 (6×)	125 (104×)	83. (70×)
Chloramphenicol	2.5	10 mcg	2.5 (1×)	2.5 (1×)	2.5 (1×)
	2.5	100	2.5 (1×)	2.5 (1×)	2.5 (1×)
	2.5	1000	2.5 (1×)	2.5 (1×)	2.5 (1×)
Chlortetracycline	0.3	10 mcg	0.3 (1×)	0.3 (1×)	0.5 (1.7)
	0.3	100	0.8 (2.7)	2.5 (8×)	2.5 (8×)
	0.3	1000	0.4 (1.3×)	0.5 (1.7)	0.5 (1.7)
Erythromycin	0.16	10 mcg	0.3 (2×)	0.3 (2×)	0.25(1.5×)
	0.16	100	0.3 (2×)	0.6 (4×)	0.6 (4×)
	0.16	1000	0.2 (1.2×)	0.2 (1.2×)	0.3 (2×)

実数は菌の耐性度 u, mcg/ml, () は耐性獲得倍数

1. PC 投与による耐性獲得

1) PC 10u 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の3倍の耐性獲得があり, 間歇投与群では3代継代で原株の1.2倍の耐性獲得があつた。

2) PC 100u 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の2倍の耐性獲得があり, 間歇投与群は3代継代で原株の1.5倍の耐性獲得があつた。

3) PC 1,000u 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の2.5倍の耐性獲得があり, 間歇投与群は3代継代で原株の1.5倍の耐性獲得があつた。

以上の如く, PC 投与の場合は, 殊に間歇投与群の場合に於て耐性獲得が緩慢であり, 10u 毎日投与群に於て耐性獲得が比較的最も高かつた。

2. SM 投与による耐性獲得

1) SM 10mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の1.2倍の耐性獲得があり間歇投与群では3代継代で耐性獲得は認められなかつた。

2) SM 10mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の10倍の耐性獲得があり, 間歇投与群は3代継代で原株の10倍の耐性獲得があつた。

3) SM 1,000mcg 投与の場合: 毎日投与群では3代継代で原株の208倍の耐性獲得があり, 間歇投与群は3代継代で原株の70倍の耐性獲得があつた。

以上の如く, SM 投与の場合は投与量が多くなるにつ

れて耐性獲得度が大きであり, 殊に1,000mcg 投与の場合には毎日投与群でも, 間歇投与群でも, 耐性獲得が著しく急速であつた。しかし一般に, 間歇投与群の方が, 毎日投与群よりも, 耐性獲得が緩慢な傾向にある。

3. CM 投与による耐性獲得

1) CM 10mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の1.4倍の耐性獲得があり, 間歇投与群では3代継代で耐性獲得に認められなかつた。

2) CM 100mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の1.4倍の耐性獲得があり, 間歇投与群では3代継代で耐性獲得が認められなかつた。

3) CM 1,000mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の2倍の耐性獲得があり, 間歇投与群は3代継代で耐性獲得が認められなかつた。

以上の如く, CM 投与では耐性獲得が, 間歇投与群では認められず, 毎日投与群では非常に緩慢であつた。

4. AM 投与による耐性獲得

1) AM 10mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の5倍の耐性獲得があり, 間歇投与群では3代継代で原株の1.7倍の耐性獲得があつた。

2) AM 100mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の8倍の耐性獲得があり, 間歇投与群では3代継代で原株の8倍の耐性獲得があつた。

3) AM 1,000mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の5倍の耐性獲得があり, 間歇投与群は3代継代で原株の1.7倍の耐性獲得があつた。

以上の如く, AM 投与の場合にはかなりの耐性獲得があつた。その中でも100mcg 投与の場合に最も耐性獲得が大で, 而もこの場合には, 毎日投与群と間歇投与群とで差が認められなかつた。その他の投与量では間歇投与群の方が耐性獲得が緩慢であつた。

5. EM 投与による耐性獲得

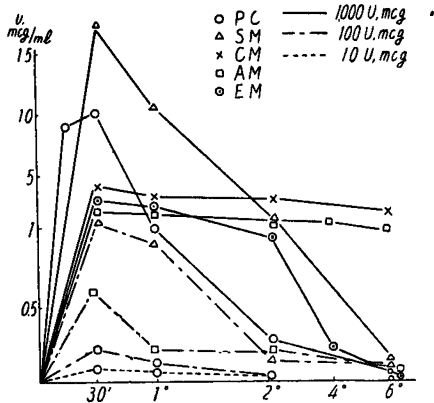
1) EM 10mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の4倍の耐性獲得があり, 間歇投与群では3代継代で原株の1.5倍の耐性獲得があつた。

2) EM 100mcg 投与の場合: 毎日投与群では4代継代で原株の2.5倍の耐性獲得があり, 間歇投与群は

3代継代で原株の1.5倍の耐性獲得があつた。

3) EM 1,000 mcg 投与の場合：毎日投与群では4代継代で原株の3倍の耐性獲得があり、間歇投与群では3代継代で原株の2倍の耐性獲得があつた。

第1図 各抗生物質投与時の血中濃度



以上の如く、投与の場合一般に耐性獲得が緩慢である。その中でも10 mcg 毎日投与群及び100 mcg 間歇投与群が最も耐性獲得が大であり、又10 mcg 間歇投与群では著しい耐性獲得は認められなかつた。各抗生物質投与時の血中濃度は第1図の通りである。EM 10 mcg, CM 100 mcg 及び10 mcg, AM 10 mcg, EM 100 mcg 及び10 mcg は低濃度の為測定不能であつた。

IV. 総括並びに考案

以上を総括した成績は第3表、第4表の通りである。即ち試験管内に於ては耐性獲得度はSMが最も著しく、次いでEM, AM, PC, CMの順である。これに対し生体内に於ては耐性獲得度は一般にSMが最も著しく、次でAM, EM, PC, CMの順である。試験管内実験は増量継代法により菌を耐性獲得させたのに対し、生体内実験では、一定量の抗生物質を投与して菌を耐性獲得させたのであるから、厳密には両者を比較出来ず、単に各抗生物質につき両者の耐性獲得態度の傾向を比較するに過ぎないが、SMに対しては生体内に於て試験管内と同様急速に耐性を獲得した。これに対しCMに対しては生体内に於て試験管内に於けると同様に、極めて耐性獲得が緩慢である。PC, AMに対する生体内に於ける菌の耐性獲得も試験管内のそれとほぼ一致している。EMには試験管内より生体内が耐性獲得は非常に緩慢であつた。

投与量による耐性獲得の差異については、PC及EMは10 mcg 投与に於て、AMは100 mcg 投与に於て、又CM, SMは1,000 mcg 投与に於て最も耐性獲得が大であつた。即ち、血中濃度からみて、その投与量が菌を十分に抑制し得ない場合に於て最も耐性獲得が大であると思われる。これに対し投与量が大きくある場合、又極

めて小である場合には耐性獲得度は小であつた。

毎日投与と間歇投与による耐性獲得の差異については一般に間歇投与の方が、毎日投与よりも、耐性獲得が遅延する傾向がみられたが、SM 100 mcg 及び1,000 mcg, AM 100 mcg, EM 100 mcg 間歇投与に於て、毎日投与に劣らぬ程の耐性獲得を認めた。間歇投与の場合は、抗生物質を大量に投与すると一時的には高い血中濃度が得られるけれども、投与が間歇的であるために血中濃度が低下した状態が永く続き、ために菌を十分に抑制し得ない事になり、菌の耐性獲得が、不十分な量の毎日投与に於けると同様に著明に認められる場合があり得るのではないかと思われる。葡萄菌の抗生物質に対する感受性についての諸家の報告をみると、矢野(1954)¹¹⁾は化膿性疾患、鼻腔等より分離した葡萄菌150株の感受性をしらべ、PCに60.7%, SMに50.3%, CMに11.1%, Tetracyclineに28.1~28.6%, EMに3.3%の耐性菌があつたと報じ、細谷(1955)¹²⁾は膿より分離した葡萄菌48株につきしらべ、耐性菌はPCには42株、SMには45株、CMには7株、AMには42株であつたが、EMに対する耐性株は1株もなかつたと報じ、又石井等¹³⁾(1955)は外科的感染症より分離した葡萄菌132株につき、PCに45.5%, SMに23.2%, AMに3.8%の耐性菌があつたが、CM, EMには見出し得なかつた。

以上の如く現在分離されている葡萄菌はPC及SMに対する耐性菌が最も多く、次でTetracyclineに対してであり、CMには少数の耐性菌が見出されるが、EMには極めて少数の耐性しか報告されていない。

耐性菌は抗生物質の使用量の多いこと及び菌の生体内での耐性獲得の容易であることに依り出現することは明らかであるが、PC耐性菌及びSM耐性菌が高率に分離されるのは、前者はPC使用量の多い為と思われ、後者はSM使用量の多いことも考えられるが、それよりも寧ろ菌が容易にSM耐性になる為であると思われる。又AM耐性菌がこれに次いで多いのは、その使用量の最近増加していることもあるであろうが、余の実験からみて、菌が生体内で比較的容易に耐性になることも考えられる。これに対しCM, EM耐性菌が現在未だ少数しか検出されないのは、その使用量の少ないことも考えられるが、余の実験からみて、生体内に於て此等抗生物質に対する耐性菌が出来にくい為であることも考えられる。

生体内に於ける菌の耐性獲得に関する報告に就いては、RAMMELKAMP¹⁴⁾等は治療中の化膿性疾患患者から分離した葡萄の中、PC耐性菌4例を得、その中1例は2日間のPC投与で16倍の耐性となり、もう1例は18日間の投与で64倍の耐性になつたと報じ、SPINK¹⁵⁾は小児の血液から分離した菌で0.04 u/mlのものが、200

万単位の2回分割投与後に0.8u/mlに耐性が上昇したと報告している。SM耐性獲得については、結核菌に於て既に諸家の報告があり、よく知られている処である。小酒井¹⁶⁾は腸チフスの患者にCMを使用した例について報告し、始め10mcg/mlの感受性であつたものが、CM 28g使用後再発して、血中より分離した菌の感受性が20mcg/mlの耐性を有することを見出したと述べている。WALLACE等¹⁷⁾は敗血症の患者8例にEM投与による治療を行い、その6例に著効を認めたが、2例は治療中に急速にEM耐性となつたと報告している。臨床上生体内で菌が耐性を獲得することは明らかである。

動物を用いての実験に関しては、SCHMIDT等¹⁸⁾は肺炎双球菌をマウスに注射し、PCを投与し、これを繰返すことにより7回通過させ、4倍の耐性菌を得たと報告し、MILLER等¹⁹⁾は脳脊髄膜炎菌をマウスに注射し、PCを投与して170倍の耐性を得たと報告し、又森川²⁰⁾は家兎の静脈より葡萄菌を注射し、24, 48時間の2回にPCを注射し、翌日撲殺し、各臓器より葡萄菌を分離し、同様方法を繰返すことにより耐性獲得を観察し、原株は0.012u/mlであつたが、PC投与後は代を追つて耐性を増し、10代目には80u/mlの耐性となり、耐性上昇はかなり迅速であつた。又秋葉等²¹⁾はチフス菌或は腸炎菌をマウスに接種し、CM或はSMを5日間投与後、更に5日間耐過生存したものより菌を分離し、更に次のマウスに接種し、薬剤を投与する方法を繰返して耐性獲得を観察し、SMの場合は4~5代で100倍以上、CM投与群は16~17代で20~40倍の耐性を獲得した。

余の実験に於ては、生体内でのPC耐性獲得は文献にみられるような高度耐性菌は得られず耐性上昇は緩慢であつた。SM耐性獲得は迅速で、諸家の報告と一致している。CM耐性獲得は、文献にみられると同様、余の実験に於ても耐性獲得は緩慢であつた。AMに対する菌の耐性獲得についての動物実験の報告はみられないが、余の実験では耐性獲得は比較的迅速であつた。EM耐性菌については、臨床上迅速に耐性化したという文献があるが、余の実験では比較的緩慢で、試験管内でみられる如き迅速なる耐性獲得はみられなかつた。

V. 結 論

余は生体内に於ける葡萄菌の抗生物質単独投与による耐性獲得をラットの腹壁に膿瘍を作ることにより行い、試験管内の菌の耐性獲得と比較検討した。

生体内での耐性獲得は、EMを除きPC, SM, CM, AMに対する耐性獲得は試験管内のそれとほぼ一致している。即ち、PCは大體2~3倍の耐性獲得があり、比較的緩慢であつた。SMには非常に迅速で10~200倍の耐性獲得がみられた。CMには極めて緩慢で、1.5~2倍

の耐性獲得があつた。AMには比較的耐性獲得が速く、5~8倍の耐性獲得がみられた。これに対しEM耐性獲得は試験管内では迅速であるに拘らず、生体内では比較的緩慢で、3~4倍の耐性獲得がみられた。

毎日投与群と間歇投与群では、後者が前者より耐性獲得が遅延する傾向がみられた。然しSM 100mcg及1,000mcg, AM 100mcg, EM 100mcg 間歇投与群に於て毎日投与群に劣らぬ程の耐性獲得が認められた。

投与量による耐性獲得の差異についてはPCでは10u, SMでは1,000mcg, CMでは1,000mcg, AMでは100mcg, EMでは10mcgの投与量、殊に毎日投与に於て耐性獲得が大であつた。即ち、投与量が菌を充分に抑制し得ない場合に於て最も耐性獲得が大であり、投与量がこれより大であるか、又はこれより少である場合は耐性獲得が少ないと思われた。

本論文の要旨は日本化学療法学会第3回総会並びに日本化学療法学会近畿支部第3回総会に於て発表した。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師 菊池教授、並びに京都大学講師兼関西医大 大久保博士に深甚なる感謝の意を捧げる。

文 献

- 1) RAMMELKAMP, C.H. & MAXON, T. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 51, 386 (1942).
- 2) WOLINSKY, E. & STEENKEN, W.: *ibid.* 62, 162 (1946).
- 3) 野村: J. Penicillin 1, 244 (1947).
- 4) 高島: *ibid.* 1, 245 (1947).
- 5) CHANDLER, C. A. & SCHOENBACH, E. B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64, 203 (1947).
- 6) SELIGMAN, E. & WASSERMANN, E.: J. Imm. 57, 351 (1947).
- 7) HAIGHT, T. M.: New Eng. J. Med. 247, 227 (1952).
- 8) 奥村: J. Antibiotics 7, 20 (1945).
- 9) 中沢, 他 Chemotherapy 1, 22 (1953).
- 10) 秋葉 最新医学 8, 195 (1953).
- 11) 矢野: Chemotherapy 2, 213 (1954).
- 12) 細谷: J. Antibiotics 8, 33 (1955).
- 13) 石井, 他 Chemotherapy 3, 67 (1955).
- 14) RAMMELKAMP, C. H. & MAXON, T.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 51, 386 (1942).
- 15) SPINK, W. W., FERRIS, V. & VIRRINO, T. T. *ibid.* 55, 207 (1943).
- 16) 小酒井: 菌の耐性 Every Doctor's Library 152. 25. (医学書院 1953)
- 17) WALLACE, E. H.: J. A. M. A. 152. 1601 (1953)
- 18) SCHMIDT, L. H. & SESLER, C. L.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 52, 353 (1943).
- 19) MILLER, C. M. & BOHNHOFF, M.: J. Inf. Diseases. 83. 256 (1949).
- 20) 森川: 医学研究 21, 51 (1950).
- 21) 秋葉: 日本細菌学雑誌 6, 197 (1950)