

実験的細菌性心内膜炎に対するペニシリン並に ストレプトマイシン併用効果の研究

三 木 数 三

東京都済生会中央病院 (指導: 三方一沢教授)

(昭和 33 年 12 月 24 日 受 付)

I. 緒 言

亜急性細菌性心内膜炎 (以下, 「亜」) が, SCHOTT-MÜLLER や LIEBMAN 等により, 独立疾患として扱われて以来, 不治の疾患として見放され, 従つてその治療は対症療法に頼つていた。しかし 1943 年ペニシリン (以下, Pc) が発見されて以来, 画期的な原因療法が期待出来る様になり, その治癒率も 60~70% と上昇したが, 今尚 100% とは云えない現状である。

三方教授が, 内科学会並に伝染病学会総会で, 「敗血症の臨床」¹⁾ の演題のもとに, 「亜」に関して宿題報告を担当されて以来, 我々の教室では「亜」の治癒率向上に鋭意努力している。その基礎的研究として, 数年来実験的細菌性心内膜炎 (以下, 「実亜」) に関し, 種々なる研究成果を修めてきた。

今回, 著者は「実亜」の一環の実験的研究のうち, 治療実験として, Pc+ジヒドロストレプトマイシン (以下, SM) の併用効果に関する検討を行ない, 認むべき成果をえた。従来臨床上にも Pc+SM 併用療法は「亜」の極めて重要な治療方式であるが, これに関する「実亜」の基礎的実験の成績の発表は, 寡聞にしてこれを知らない。殊に後述する緑連鎖菌の 1 亜型たる *Streptococcus sanguis* を使用しての「実亜」の治療実験は皆無である。

よつて著者は実験結果をここに報告するものである。

II. 発 症 実 験

1. 実験材料

- (1) 菌種 *St. sanguis* (広野株)
- (2) 家兎 2kg 前後の♀
- (3) 牛心よりの磷脂質酒精液

2. 発症方法²⁾

St. sanguis ブイヨン 24 時間増菌培養液 7cc と磷脂質酒精液 1cc とを混和し, 隔日 4 回耳静脈より徐々に注入し発症せしめた。

III. 治 療 実 験

1. 治療方式

A 群 Pc 10 万単位+SM 125 mg 10 日間

B 群 Pc 10 万単位+SM 250 mg 10 日間

発症終了の翌日より, A, B 2 群に分けて Pc+SM 併用療法を 10 日間施行, 治療前後に血液培養, 血沈値, 白血球数, 血色素量の諸検査を実施し, 疣贅の肉眼的顕微鏡的所見及び臓器培養等から治療効果を判定した。

2. 治療実験成績

A, B 2 群の治療効果を有効例, 比較的有效例, 無効例の 3 種とし, その基準を以下の如く定めた。

有効例: 一般状態佳良で解剖時の血液及び臓器培養

第 1 表 Pc (10 万)+SM (125 mg) 併用群の治療成績

	No.	一般状態		血 沈 値		血液培養		血色素量 (Hb %)		白血球数 (単位千)		臓 器 培 養				疣 贅			
		治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	肝	脾	胆汁	腎	大動脈弁	僧帽弁	三尖弁	肺動脈弁
有 効 例	2	不良	良	28	4	+	—	70	84	10.2	10.6	—	—	—	—	—	+	—	—
	4	"	"	30	4	+	—	68	80	12.6	10.2	—	—	—	—	—	+	—	—
	13	"	"	9	2	+	—	74	82	9.6	9.8	—	—	—	—	±	—	—	—
	14	"	"	11	2	—	—	72	78	8.4	9.6	—	—	—	—	—	—	—	—
比 較 的 有 効 例	3	"	"	15	3	+	—	64	76	12.2	10.2	+	—	+	—	—	—	+	—
	6	"	"	20	2	+	—	66	78	10.6	9.6	+	—	—	—	—	+	+	—
	15	"	"	20	1	+	—	68	76	9.6	11.4	—	—	+	—	—	+	+	—
	16	"	"	22	33	+	—	70	80	10.2	12.4	—	—	+	—	—	±	—	—
無 効 例	1	"	不良	10	1	+	+	62	64	10.6	8.6	+	+	+	+	+	+	+	—
	5	"	"	20	1	+	+	70	70	12.2	13.2	+	+	+	—	+	+	+	—

第2表 Pc (10 万)++SM (250 mg) 併用群の治療成績

	No.	一般状態		血沈値		血液培養		血色素量 (Hb%)		白血球数 (単位千)		臓器培養				疣贅			
		治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後	肝	脾	胆汁	腎	大動脈弁	僧帽弁	三尖弁	肺動脈弁
有効例	7	不良	良	20	1	+	-	68	82	11.4	9.2	-	-	-	-	-	+	-	-
	8	"	"	8	1	-	-	62	80	13.8	16.2	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	"	"	28	4	+	-	55	80	9.6	10.6	-	-	-	-	-	-	±	-
	10	"	"	6	1	+	-	77	82	10.1	12.8	-	-	-	-	-	±	-	-
	11	"	"	16	1	-	-	65	86	13.4	8.2	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	"	"	6	1	+	-	61	80	10.2	10.6	-	-	-	-	-	-	±	-

では菌を証明せず、疣贅は肉眼的に表面滑平で、組織学的に器質化あり細胞浸潤及び壊死少なく、治癒傾向の強いもの。

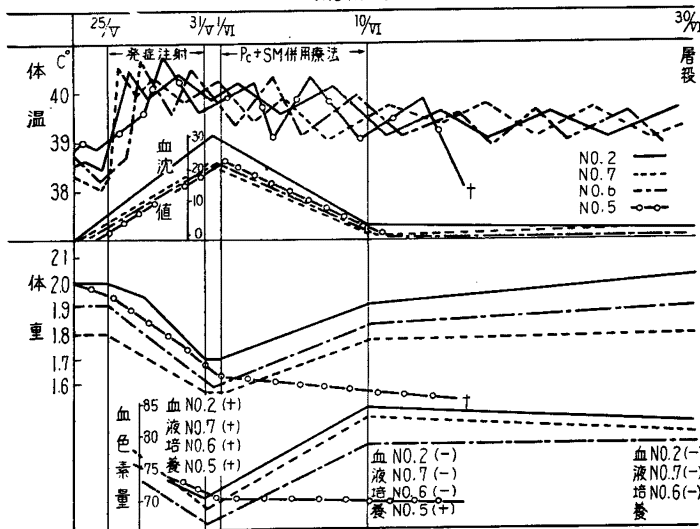
比較的有效例 一般状態の経過及び疣贅の肉眼的、組織学的所見は、有効例の如くであつたが、解剖時、1~2の臓器より少数の菌を検出したもの。

無効例 一般状態不良で途中斃死し、血液及び臓器培養において多数の菌を証明し、疣贅は表面粗で、組織学的に器質化なく、細胞浸潤等の炎症像著明なもの。

尚治療実験中血液培養と共に、血沈値、白血球数、血色素量を測定し、治療経過との相互関係を調べたのであるが、血沈値、白血球数は、表1、表2の如く治療効果と平行せず、白血球数は、有効例においても正常化の傾向を示すものが少く、血沈値は、逆に無効例でも正常値に回復して、経過観察に役立たなかつた。これに反して血色素量は、有効例ではその殆どが80%以上、無効例では70%以下と、治療効果の若干の指針となりえた。

(1) Pc 10 万単位+SM 125 mg 10 日間併用群

オ1図 実験例の一般経過 家兔 NO.2 A群有効例 家兔 NO.6 A群比較的有效例
家兔 NO.7 B群有効例 家兔 NO.5 A群無効例



即ちA群の治療成績をみると表1の如く、10羽中有有効例4羽、比較的有效例4羽、無効例2羽であつた。有効例、比較的有效例、無効例の適例を示すと、以下の如くである。

a. 有効例 No. 2, ♀, 2 kg の白色家兔。(図1)

治療前の血液培養において、集落数6コ、一般状態は不良で、食欲不振、体重減少0.3kgを示した。Pc+SM併用開始後4日目頃より、全身状態次第に好転し、食欲佳良となつた。治療終了後体重旧に復し、血液培養陰性で、30日後に屠殺解剖した。剖検所見として、僧帽弁膜に粟粒大の疣贅が存在していたが、表面滑平で、心、肝、脾の肥大は認められなかつた。臓器培養においても、菌を検出せず治療効果を示した。疣贅の組織学的所見も、写真1の如く、器質化あり、周辺部の細胞浸潤及び中心部の壊死少く、又グラム染色にて菌を証明せず、顕著なる治癒傾向を示した。

b. 比較的有效例 No. 6, ♀, 2 kg の白色家兔。(図1)

治療前の血液培養において、集落数3コ、一般状態その他は有効例 No. 2 の如くで、Pc+SM併用5~6日目頃より次第に全身状態は好転し、治療後の血液培養陰性で、佳良と思われたが、屠殺時、肝より少数の菌を検出した。剖検所見として、僧帽及び三尖部位に、肉眼的に滑平で、組織学的にも、殆ど有効例と同様な治癒傾向の強い疣贅を認めた。(写真2)

c. 無効例 No. 5, ♀, 2 kg の白色家兔。(図1)

治療前の血液培養は集落数100コ以上、一般状態はPc+SM併用するも好転せず、体重次第に減少し、行動不活発で呼吸困難を認め、治療終了後4日目に斃死した。剖検所見上、大動脈弁、僧帽弁、三尖弁の各々に、粟粒大1コ、米粒大4コ、粟粒大2コの比較的表面粗なる疣贅及び心、肝、脾

写真 1 A 群有効例 家兎 No. 2 の僧帽弁の疣贅 (H-E 染色)

a 細胞浸潤 b 壊死巣
器質化あり細胞浸潤並に壊死少く、グラム染色にて菌陰性、即ち治癒傾向顕著である。

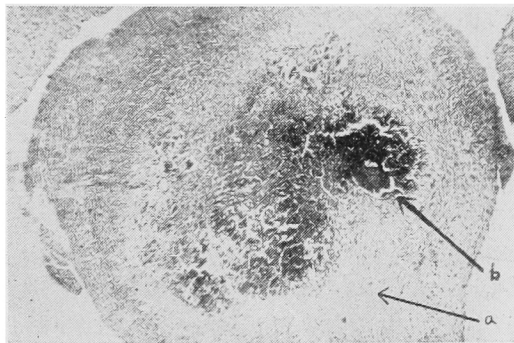


写真 2 A 群比較的有效例 家兎 No. 6 の三尖弁の疣贅 (H-E 染色)

a 細胞浸潤 b 壊死巣
器質化あり細胞浸潤及壊死少く、グラム染色にて菌陰性、即ち殆ど有効例と同様で治癒傾向強し。

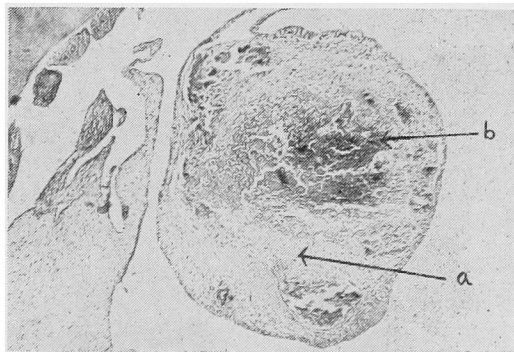


写真 3 A 群無効例 家兎 No. 5 の僧帽弁の疣贅 (H-E 染色)

a 細胞浸潤 b 壊死巣 c 菌塊
器質化なく細胞浸潤及壊死顯著、グラム染色にて菌塊を多数認む。即ち炎症像著明である。

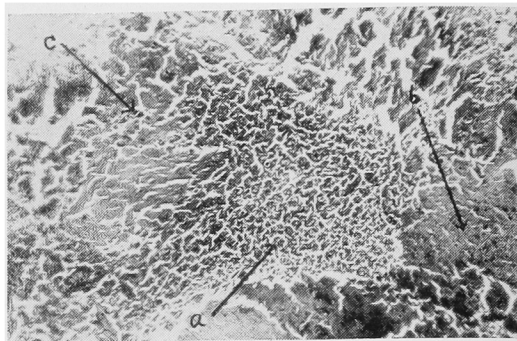
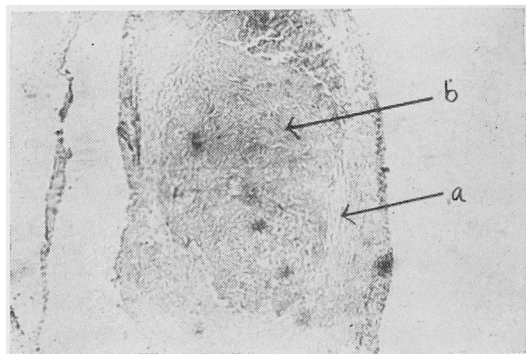


写真 4 B 群有効例 家兎 No. 7 の僧帽弁の疣贅 (H-E 染色)

a 細胞浸潤 b 壊死巣
器質化あり細胞浸潤及壊死少く、グラム染色にて菌陰性、即ち治癒傾向顕著である。



の肥大を認めた。しかし結膜，耳，脚には浮腫を認めなかつた。臓器培養においても多数の菌を検出し，抗生剤が無効で心不全の外，炎症所見が存在している事を示した。疣贅の組織学的所見は，器質化なく細胞浸潤著明にして，菌塊多数を認め，治癒傾向は認められなかつた。(写真 3)

(2) Pc 10 万単位+SM 250 mg 10 日間併用群

B 群の併用治療成績をみると，表 2 の如く，6 羽全例有効で，比較的有效例，無効例はなかつた。B 群の発生率は，限局性肥厚を入れて，4/6 と A 群に比し低かつたことにもよるが，有効なる治療成績を示した。治療開始後 A 群の有効例と異つた一般経過は，一兩日早く全身状態が改善され，従つて治療効果の出現がやや早い様に思われたが，熱型等に留意すべき差異は認められなかつた。

B 群の有効例としての適例 No. 7，♀，1.8 kg の白色

家兎。(図 1)

治療前の血液培養は集落数 40 コ，一般状態は不良であつたが，治療開始後 2~3 日目より改善され，治療終了時の血液培養陰性で，30 日後屠殺した。剖検所見として僧帽弁に粟粒大の表面滑平なる疣贅 1 コを認め，臓器培養陰性にして治癒傾向を示した。疣贅の組織学的所見は，A 群の No. 2 の如く，器質化あり細胞浸潤及び壊死少く，消炎像顕著であつた。(写真 4)

以上 4 症例は図 1 にまとめたが，残りの諸症例も治療効果に従つて，前述のいずれかに属する類似の経過を示した。従つてこの図表より本実験の体重は，血液培養，血色素量と共に，治療効果に平行したが，体温は血沈値，白血球の如く，治療効果の判定基準になりえなかつた。

(3) 対照群との比較

Pc+SM 併用群の対照として，Pc 及び SM 10 日間単独使用群と比較してみると，表 3 の如くである。即ち

Pc+SM 併用群は、体重減少率、臓器培養率共に、SM 単独群は勿論、Pc 単独群に比しても優れた成績を示し、従つて死亡率、平均生存日数も有意の差を表している。尚この対照群の成績は、SM 単独群は著者が、Pc 単独群は、教室の同僚³⁾の成績に著者の成績を追加集計したものである。

3. 小 括

(1) A, B 2 群とも Pc+SM 併用が有効に働いており、Pc 単独 (30 万×10 日間)、SM 単独 (100 mg×10 日間) と比較しても、表 3 の如く良好なる成績をえた。殊に Pc 10 万単位+SM 250 mg 併用群では、臓器培養率、死亡率共に極めて良好なる治療成績を収めた。

(2) 表 3 は疣贅 (+) 群+疣贅 (-) 群の総計であるが、疣贅 (+) 群のみを取出して、純粋な意味での「実亜」に対する Pc 及び SM 単独療法と、Pc+SM 併用療法を比較してみると、表 4 の如くなり、臓器培養率、死亡率等は表 3 に比較して、更に顕著な差となつて現れた。

(3) Pc+SM 併用療法における菌の検出率の消長と、疣贅の肉眼的、組織学的所見とは大体平行した。

(4) 疣贅が大きく多発性の場合は治癒しがたいが、これに該当する Pc 10 万単位+SM 125 mg 併用群の 2 羽は共に斃死した。又この際、程度の差はあつても、心、肝、脾の肥大を認めたが、疣贅の小さな症例には、かかる現象はみられなかつた。

(5) 体温、血沈値、白血球数は、概して症状経過の指針となりえなかつたが、体重、血液培養、血色素量は、可成り治癒傾向と平行した様に思われた。

IV. 考 按

「亜」の原因菌としての緑連鎖菌は、昭和 21 年以降、三方、勝の集計で 78%、西欧でも BLUMER, CHRISTIE

第 3 表 Pc+SM 併用成績と Pc 単独及 SM 単独成績の比較
(疣贅 (+) 群+疣贅 (-) 群)

	家兔数	発 生 率	体 重 臓 器 減少率 培養率	死亡率	平均生 存日数	
Pc (10 万)+SM (125 mg) 10 日間	10	9/10(2)	20%	24%	20%	27
Pc (10 万)+SM (250 mg) 10 日間	6	4/6 (3)	0%	0%	0%	30
計	16	13/16(5)	13%	15%	13%	28
Pc 30 万 10 日間	26	12/26	30%	38%	62%	22
SM 100 mg 10 日間	4	3/4	75%	85%	75%	22

() 内は限局肥厚数

が 70~80% を検出している。処が緑連鎖菌の 1 亜型である *St. sanguis* は、WHITE, LOEWE 等により初めて報告され、次いで WASHBURN 等による血清学的に独立した型としての報告があり、本邦では、三方等が初めて「亜」より検出報告している。

当教室では以来、*St. sanguis* を「亜」の原因菌として重視し、生物学的には勝⁴⁾が、血清学的には川村⁶⁾が、その他の諸症状に関しては三方等⁶⁾が、変異に関しては藤森⁷⁾が報告し、又治療上注目すべきこの菌の耐性獲得及び交叉耐性については大貫⁸⁾が発表している。本菌の「亜」から検出される頻度は比較的大で、「亜」の緑連鎖菌中、本邦では三方等が 11%、欧米では LOEWE⁹⁾, SCHNEIERSON¹⁰⁾ が各々 45%, 39% を発表している。*St. sanguis* による「亜」の治療上最も隘路となる特徴は、本菌が生体外では各種抗生剤に感性であるにもかかわらず、生体内では治療に著しく抵抗性を示すことである。

従つて本菌による「亜」の治療は、Pc 難治のものとして、Pc 高濃度単独療法^{11,12,13)}を必要とするのである。しかしこの治療方法のみでは解決しえない症例も出現してきて、Pc 以外の抗生剤や、Pc と他の薬剤の併用投与が、種々検討され考案されてきた。

その中で Pc+SM 併用療法が治癒率高く、HUNTER の推奨する bactericidal^{14,15)} の薬剤であり、しかも両者耐性の場合にも菌により効果¹⁶⁾がある等、又現在では一般にその臨床効果の面より、*St. sanguis* による「亜」に対しては、Pc+SM 併用が最も多く使用されている。

Pc+SM 併用効果に関する実験的研究としては、HUNTER による Pc の殺菌力の増強、EAGLE & MUSSELMAN¹⁷⁾ の *St. faecalis* を使つた実験による Pc の所謂 "zone phenomenon" 消失説、並に Pc で残存菌に SM が殺菌的に働くとなす仮説等ある。しかし乍ら Pc+SM が常に有効に働くか否かについて

第 4 表 Pc+SM 併用成績と Pc 単独及 SM 単独成績の比較 (疣贅 (+) 群のみ)

	家兎数	体 重 減少率	臓 器 培養率	死亡率	平均生 存日数
Pc (10 万)+SM (125 mg) 10 日間	9	22%	31%	22%	26
Pc (10 万)+SM (250 mg) 20 日間	4	0%	0%	0%	30
計	13	15%	21%	15%	28
Pc 30 万 10 日間	12	25%	62%	83%	20
SM 100 mg 10 日間	3	100%	100%	100%	20

は、諸学者間に必ずしも意見の一致をみていない。即ち、HUNTER, JAWETZ¹⁸⁾、石山¹⁹⁾、PILKINGTON²⁰⁾等の協力説に対して、教室の長谷川²¹⁾、斎藤²²⁾は菌種や両者の併用濃度及び実験方法の相違により、必ずしも協力的でない場合のあることを報告し、Pc+SM 併用療法における作用機序の複雑性を示唆している。

Pc+SM 併用の「亜」に対する効果に関しては報告が多く、Pc 感受性菌については短期併用療法として、GERACI²³⁾、HALL²⁴⁾、三方、HUNTER 等が報告し、Pc 耐性菌に対しても、三方、HUNTER, JAWETZ, LOWE²⁵⁾、HAMBURGER²⁶⁾等は、かなり良好なる成績を発表している。殊に *St. sanguis* による難治の「亜」に対しても、ROBBINS²⁷⁾ や 三方等は注目すべき成果をえている。

著者は *St. sanguis* による「実亜」に対して、Pc+SM 併用療法が、臨床上の「亜」に対する如く、有効に作用するか否かを、Pc 単独及び SM 単独療法と比較しながら、治療実験を施行した。「実亜」に対する Pc 単独療法については、先に三方より 1 日 30 万単位以上が必要であると報告されているが、この Pc 有効量を基礎として、試験管内における、長谷川、斎藤の実験と、三方等の「実亜」における Pc 単独療法の治療成績とを参考として、Pc の 1 日投与単位を Pc 単独療法としては稍々不足と思わる 10 万単位とし、これに SM 125 mg 及び SM 250 mg の併用方法を試みた。結果は Pc+SM 125 mg 群及び Pc+SM 250 mg 群共に、有効なる治療結果を得、*St. sanguis* を原因菌とする「実亜」に、Pc と SM が極めて有効に働いていることが解つた。即ち、Pc 30 万単位単独群及び SM 100 mg 単独群と比較してみても、平均生存日数、死亡率、臓器培養率において、併用療法が好成績を示し、殊に疣贅(+)群のみの比較においては、明瞭なる差異を表している。Pc+SM 125 mg 群の中には、同じ治療方法であり乍ら、比較的有効例と無効例が一部に存在したが、比較的有効例は疣贅が小さかつたにかかわらず臓器より菌を検出した。これは宿主側の原因のためか、併用投与量の不足か、研究すべき課題を与えている。無効例では疣贅が大で心不全が存在し、全臓器より菌を検出しているので、心不全+敗血症が死因と思われた。

Pc+SM 250 mg 群では、全例良好なる治療成績をえたが、発生率 4/6 と、Pc+SM 125 mg 群の 9/10 に比較して低く、同条件でないので、簡単に両者を比較することは出来ないが、Pc+SM 250 mg 群の方に、心臓血及び各臓器より菌検出をみなかつたことは、注目すべき効果であろう。

以上の事実より、*St. sanguis* を原因菌とする「実亜」

に対して、Pc+SM 併用が有効に作用した。即ち、Pc 10 万単位、SM 125 mg 及び SM 250 mg の量的関係において、両者の併用は極めて有効に働いており、「亜」に対する臨床上の、Pc+SM 併用療法の有効性を、動物実験において裏付けえたものと信じる。

次に巨大疣贅を有する「実亜」に、Pc+SM 併用療法、殊に大量療法が如何なる効果をもたらすかについて、検討を行なつたが、目的に適合した例が少く結論的な事は差控えるが、Pc+SM 併用療法においても、Pc 単独の場合と同様著明な効果を示さず、死亡時の解剖所見において、心不全著明且つ全臓器より菌を多数検出した。

これらの成績を通覧すると、「実亜」においても、疣贅が一定程度以上の大きさに達した場合は、Pc+SM 併用の如き強力なる化学療法と雖も、充分なる奏功は期し難く、臨床上の「亜」の際にも恐らく全く同様の機転が考えられ、早期治療開始の重要性を示唆するものである。

V. 結 語

1. *St. sanguis* により「実亜」に対する Pc+SM 併用療法は、極めて有効であり、Pc 単独療法より優れた成績を納めた。

即ち、同菌を原因菌とする「実亜」に対する Pc+SM 併用療法の優れた効果を実験的に確認しえた。

2. 「実亜」においては、疣贅の大きさが一定程度以上に達すると、Pc+SM 併用療法の如き強力な化学療法によつても、敗血症並に心不全により斃れ、疣贅中に無数の菌を認めた。即ち、「実亜」における早期治療開始の必要性を裏付けた。

3. 治療実験中の一般経過と、疣贅の肉眼的、顕微鏡的所見は、大体平行した。

御指導御校閲を賜つた恩師慶大 三方教授、御援助を頂いた長谷川講師、勝講師、堀内講師に感謝する。尚本研究の要旨の一部は第7回日本循環器学会関東地方会において発表した。

文 献

- 1) 三方一沢：敗血症の臨床、日本内科学会雑誌、41、1952。
- 2) 佐藤省三：実験的細菌性心内膜炎の研究、慶応医学、29、8、昭和 27。
- 3) 三方一沢：Experimental bacterial endocarditis with special reference to clinical aspects. The Japanese Circulat. J. 21, 6, 1957。
- 4) 勝 正孝：亜の原因菌の検出とその性状、日本医事新報、1456、昭和 27。
- 5) 川村達男：亜の原因菌の研究、慶応医学、31、427、1954。
- 6) 三方一沢・勝正孝、等：*St. sanguis* の研究、日本細菌学雑誌、11、578、1956。

- 7) 藤森一平: 継代培養法による緑連菌の諸性状に関する研究, 日本伝染病学会誌, 30, 841, 1956.
- 8) 大貫寿衛: *St. sanguis* の研究 実験的耐性獲得株に交叉耐性について, 日本伝染病学会誌, 32, 3, 114, 1958.
- 9) LOEWE, L., *et al.*: Streptococcus s. b. c. in subacute bacterial endocarditis. J. A. M. A., 130, 257, 1946.
- 10) SCHNEIERSON, S. S. Serological and biological characteristics and Pc resistance of nonhemolytic streptococci isolated from subacute bacterial endocarditis. J. Bact. 55, 393, 1948.
- 11) 三方一沢: 亜の臨床, 南山堂, 昭 30.
- 12) 三方一沢, 等: 細菌性心疾患とその治療, 40, 2, 104, 昭 33.
- 13) HAMBURGER, M., *et al.* *Streptococcus viridans* subacute bacterial endocarditis to week treatment schedule with Pc. J. A. M. A., 149, 542, 1952.
- 14) HUNTER, T. H.: Speculation of the mechanism of cure of bacterial endocarditis. J. A. M. A., 144, 524, 1950.
- 15) JAWETZ, E.: The determination of sensitivity to Pc and SM of enterococci of the viridans group. J. Lab. Clin. Med., 35 (3) 488, 1950.
- 16) HUNTER, T. H.: Bacterial endocarditis. Am. Heart. J., 42, 472, 1951.
- 17) EAGLE, H., *et al.*: The rate of bactericidal action of Pc *in vitro* as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. J. exp. Med., 88, 99, 1948.
- 18) JAWETZ, E.: Antibiotic synergism and antagonism review of experimental evidence. Arch. Int. Med., 90 (3), 1952.
- 19) 石山俊次: 抗生物質併用療法の臨床, 最新医学, 9, 4, 425, 昭 29.
- 20) PILKINGTON, T. R. E., *et al.*: The action of six antibiotics singly and in combination on enterococci isolated from cases of subacute bacterial endocarditis. J. Lab. Clin. Med., 47, 4, 1956.
- 21) 長谷川弥人, 等: 抗生剤の併用療法の検討, 最新医学, 5, 613, 1953.
- 22) 斎藤研司: 亜急性心内膜炎の原因菌の研究, 日本内科学会誌, 42, 4, 昭 28.
- 23) GERACI, J. E., *et al.* Further experiences with short term (2 weeks) combined Pc-SM therapy for bacterial endocarditis caused by Pc-sensitive streptococci. Proc. Mayo Clin., 30, 192, 1955.
- 24) HALL, B., *et al.*: Successful short-term therapy of streptococcal endocarditis with Pc and SM. Amer. J. Med. Sci., 230, 1, 1955.
- 25) LOEWE, L., *et al.*: Therapy of subacute enterococcus endocarditis. Ann. Int. Med., 34, 717, 1951.
- 26) HAMBURGER, M.: The management of bacterial endocarditis. Amer. Pract., 7, 7, 1956.
- 27) ROBBINS, W. C., *et al.*: Chronic recurrent non hemolytic streptococci endocarditis. Report of a patient treated concurrently with Pc and dihydrostreptomycin. Arch. Int. Med., 86 (5), 1950.