

尿糖の異常低値と細菌尿のスクリーニング

KAB-1 テストペーパーの診断的意義について

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

中 新 井 邦 夫
水 谷 修 太 郎
桜 井 勲
園 田 孝 夫

SUBCLINICAL URINARY GLUCOSE CONCENTRATION AND
SCREENING TEST FOR SIGNIFICANT BACTERIURIA:
CLINICAL EVALUATION OF KAB-1 TEST PAPER

Kunio NAKAARAI, Syutaro MIZUTANI, Tsutomu SAKURAI and Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Medical School**(Director : Prof. Takao Sonoda, M.D.)*

Eighty-four cases including twenty-nine with significant bacteriuria (colony count over 10^5 /ml) were studied on urinary glucose concentration by hexokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase method and KAB-1 test paper. Significant bacteriurias showed very low glucose concentrations under 2 mg/100 ml and good reliability of KAB-1 test paper for detection of significant bacteriuria was proved. Sensitivity was 93% and specificity was 95% on KAB-1 test paper.

尿路感染症のさいに有意の細菌尿をスクリーニングする方法については Griess nitrate test, および triphenyl tetrazolium test などがあるが、それぞれ欠点があって、完全なものとはいえない。

多数の尿について、細菌の定量培養を直ちに起こせる大病院を直接受診する患者は別にし、第一線の医療機関、保健所、集団検診などで、尿路感染を有する患者を簡単に、迅速に、適確にかつ安価に選別する方法はどうしても必要である。

最近 Scherstén ら (1967, 1968, 1969) はその一連の研究によって、有意の細菌尿では、細菌が糖を消費することにより、生理的に存在する尿の糖量が異常に低値を示す事実を報告し、この事実が有意の細菌尿の発見に役立つこ

とを指摘している。さらにこの事実にもとづいてテストペーパーを開発し、このテストペーパーが有意の細菌尿の発見に有用であることは Zager ら (1969) によっても確かめられている。このような点を参考にして、われわれは尿路感染を有する症例について、尿糖を測定し、テストペーパーの実際の価値について検討したので報告する。

検体尿とその採取法

大阪大学泌尿器科を受診した84例の患者を対象とした。このうち尿細菌の定量培養で colony 数 10^5 /ml 以上の症例は29例、colony 数 10^4 /ml 以下の尿細菌数を有した症例は23例、まったく細菌を認めなかった症例は32例であった。この報告では、colony 数 10^5 /ml 以上の例を有意の細菌尿と定義する。

検体の採取については、前夜就寝前に排尿させ、就

寝後は飲食を禁じ、早朝まで、できるだけ排尿させず、早朝覚醒後直ちに排尿させ、その尿を検体とした。排尿は男子では中間尿を、女子では0.5%ヒビテン液で外陰部を清拭後、中間尿をそれぞれ滅菌試験管に排尿させた。その検体を2分し、その1を尿細菌の定量培養用に、その2をテストペーパーを含めて、尿糖の定量用に供した。各検体は、検査開始まで4°Cの冷蔵庫に保存した。

尿糖はまずテストペーパーにより検査し、ついでhexokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase法で定量した。

テストペーパーについて

このテストペーパーはDahlqvist(1966)によって考案された尿中galactoseの発見のためのテストペーパーをSchersténら(1968)が微量のglucoseを判

定できるように作り直したもので、呈色反応の阻害物質を吸着する部分(5cm)と反応部から成り立っている。吸着部は2-diethylaminoethanol(DEAE)を吸着させた紙を0.5N硫酸で洗い、その上部の呈色反応部分にはglucose-oxidase, peroxidaseおよびorthotoluidineをpH5.5に調整して用いている。それぞれを薄いプラスチックに貼りつけてある(Scherstén et al, 1968; Scherstén, 1969)。使用にあたっては、1mlの検体尿の中に吸着部の端を浸し、尿が吸着部を通り、呈色反応部分に達するのを待ち、6分ないし8分後に白色の背景を置いて呈色を判定する。このテストペーパーは尿糖量1.5mg/100ml以下では発色せず、この場合の判定は(-)である。2.0mg/100ml以上の尿糖量で青緑色に発色する。1.5mg/100ml以上の尿糖量では、それぞれの発色の程度によって(±)(+)(#)(##)に分けて判定した(Fig. 1)。

Table 1 有意の細菌尿, colony数 10^5 /ml以上の症例

番号	症 例	性年令	糖 量 mg/100ml	テ ス ト ペ ー パ ー 判 定	細 菌
1	左腎結石	男22	2.0	+	<i>Strept. faecalis</i> 10^5 /ml, <i>Citrobacter. Klebsiella</i> 10^5 /ml
2	前立腺肥大症	男67	0	-	<i>Prot. mirabilis</i> 10^5 /ml
3	前立腺肥大症	男73	0	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml
4	膀胱腫瘍	男66	0.1	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml
5	神経因性膀胱	男28	0.4	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml
6	神経因性膀胱	男8	0.3	-	<i>Staph. epidermidis</i> 10^5 /ml
7	右腎結石	男42	0.1	-	<i>Strept. faecalis</i> 10^5 /ml
8	膀胱腫瘍	男53	0.0	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml, <i>Prot. mirabilis</i> 10^5 /ml
9	膀胱腫瘍	男53	0.1	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml, <i>Pseud. aeruginosa</i> 10^5 /ml
10	膀胱腫瘍	男60	0.1	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml
11	陰嚢水腫	男3	0.2	-	<i>Prot. vulgaris</i> 10^5 /ml
12	膀胱頸部狭窄	男36	0	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml
13	腎盂腎炎	女7	0.7	-	<i>Strept. faecalis</i> 10^5 /ml
14	前立腺肥大症	男71	0.2	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml
15	尿管腔瘻	女50	0.3	-	<i>Citrobacter</i> 10^5 /ml
16	膀胱腫瘍	男69	1.2	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml, <i>Staph. epidermidis</i> 10^4 /ml
17	前立腺肥大症	男62	1.7	±	<i>Strept. faecalis</i> 10^5 /ml
18	左腎結石	男42	0.1	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml
19	膀胱腫瘍	男66	0.7	-	<i>Pseud. aeruginosa</i> 10^5 /ml, <i>Staph. epidermidis</i> 10^5 /ml
20	神経因性膀胱	男7	0	-	<i>Strept. faecalis</i> 10^5 /ml, <i>Staph. epidermidis</i> 10^5 /ml
21	尿管膀胱外開口	女17	0.1	-	<i>Prot. vulgaris</i> 10^5 /ml
22	神経因性膀胱	男28	0.2	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml
23	神経因性膀胱	男28	0.1	-	<i>Klebsiella</i> 10^5 /ml, <i>Prot. mirabilis</i> 10^5 /ml
24	左腎結石	男38	0.1	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml
25	膀胱腫瘍	男39	0.4	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml
26	膀胱腫瘍	男35	0.4	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml
27	左腎結石	男44	0.6	-	<i>E. coli</i> 10^5 /ml
28	前立腺肥大症	男71	0.5	-	<i>Klebsiella</i> 5×10^4 /ml, <i>Pseud. aeruginosa</i> 5×10^4 /ml
29	膀胱腫瘍	男61	0.4	-	Fungus (yeast) 10^5 /ml

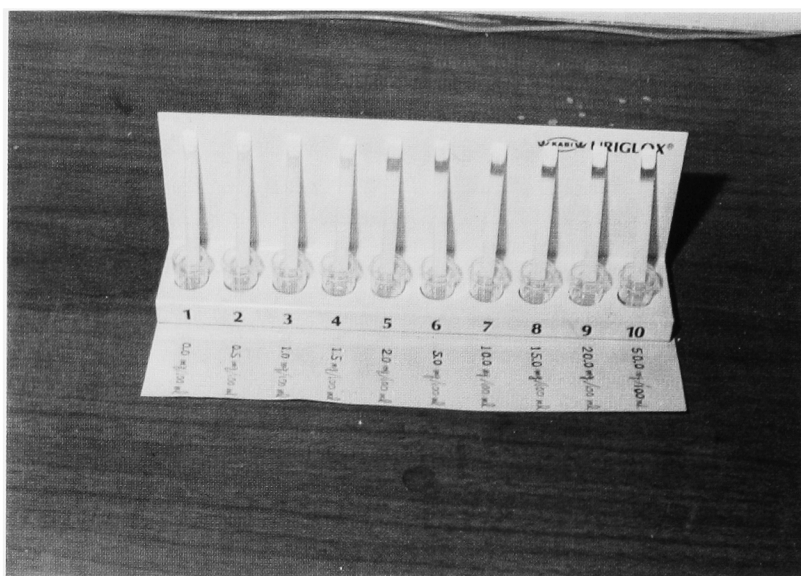


Fig. 1 テストペーパーの色調とその判定
左から No. 4 まで判定 (-), No. 5 判定 (+), No. 6, 7 判定 (⊕), No. 8~10 判定 (⊕⊕)

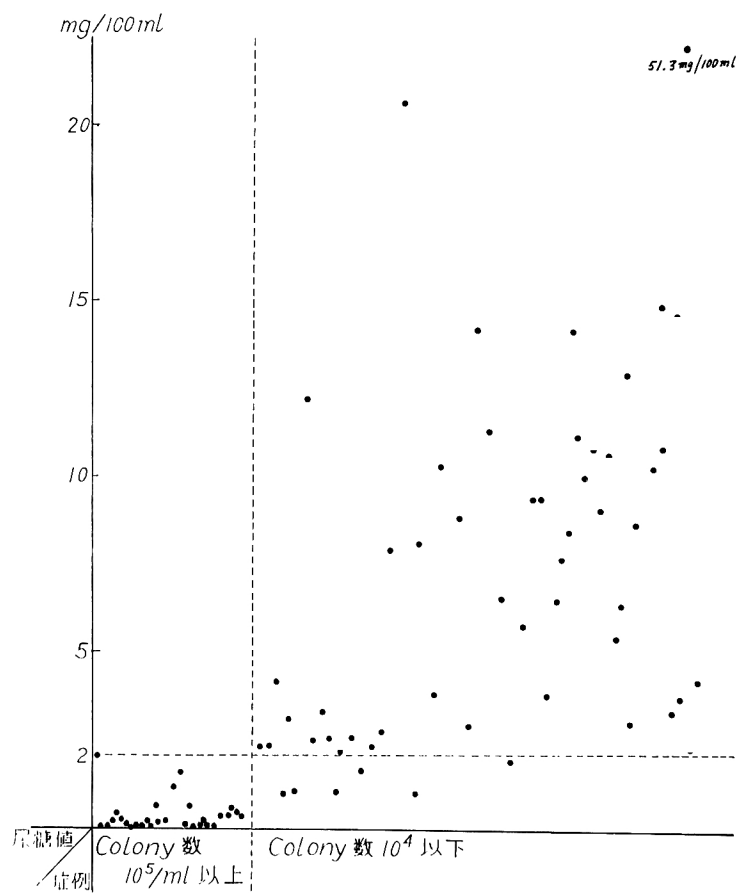


Fig. 2 尿糖値と細菌数の関係

Table 2 Colony 数 10⁴/ml 以下の症例

症例番号	性年齢	糖量 mg/100ml	テストペーパー判定	菌
1	男13	2.4	卅	<i>Strept. faecalis</i> 1500/ml
2	男29	2.4	+	<i>Staph. epidermidis</i> 100/ml
3	男 3	4.2	卅	<i>Klebsiella</i> 500/ml
4	男40	1.0	-	<i>Staph. epidermidis</i> 3000/ml
5	男38	3.1	卅	<i>Staph. epidermidis</i> 200/ml
6	男33	1.1	-	<i>Klebsiella</i> 3×10 ⁴ /ml
7	男62	12.2	卅	<i>Staph. epidermidis</i> 400/ml
8	男30	2.5	+	<i>Klebsiella</i> 1000/ml
9	男77	3.2	卅	<i>Staph. epidermidis</i> 400/ml
10	男44	2.5	+	<i>Pseud. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml
11	男85	2.5	+	<i>Klebsiella</i> 10 ³ /ml
12	男75	2.0	+	<i>Colynebacterium</i> 400/ml
13	男54	1.9	+	<i>Colynebacterium</i> 3000/ml
14	男28	1.5	±	α-haemolytic strept. 5000/ml, <i>Staph. epidermidis</i> 600/ml
15	男66	2.2	+	Yeast 200/ml
16	男49	2.6	+	<i>Pseud. aeruginosa</i> 400/ml
17	男51	7.8	卅	<i>Staph. epidermidis</i> 3500/ml
18	女 2	20.5	卅	<i>Prot. mirabilis</i> 100/ml, <i>Morganella</i> 1400/ml
19	男77	0.8	-	<i>Klebsiella</i> 2×10 ⁴ /ml
20	女21	8.0	卅	<i>Strept. faecalis</i> 300/ml, <i>Staph. epidermidis</i> 100/ml
21	女30	3.7	+	グラム陰性桿菌 4000/ml
22	男 2	10.1	卅	<i>Morganella</i> 10 ⁴ /ml
23	男20	8.6	卅	α-haemolytic strept. 10 ⁴ /ml
24	男28	2.8	+	細菌認めず
25	女40	14.1	卅	〃
26	男65	11.1	卅	〃
27	女66	6.4	卅	〃
28	女61	1.9	+	〃
29	女30	5.6	卅	〃
30	男71	9.2	卅	〃
31	男62	9.2	卅	〃
32	女21	3.6	+	〃
33	男31	6.3	+	〃
34	男73	7.5	卅	〃
35	男 3	8.3	卅	〃
36	男66	14.0	卅	〃
37	男 4	11.0	卅	〃
38	男 5	9.8	卅	〃
39	男32	10.6	卅	〃
40	男26	8.9	卅	〃
41	男60	10.5	卅	〃
42	男 9	5.2	+	〃
43	男31	6.2	卅	〃
44	男50	12.7	卅	〃
45	女55	2.8	+	〃
46	男18	7.5	卅	〃
47	男28	10.1	卅	〃
48	男42	14.8	卅	〃

49	男54	10.8	卍	細菌認めず
50	女21	14.6	卍	〃
51	女31	3.2	卍	〃
52	女20	3.7	+	〃
53	男51	51.3	卍	〃
54	男43	2.3	+	〃
55	男20	4.1	+	〃

このテストペーパーは日本商事株式会社より提供を受けた KAB-1 である。

結 果

Table 1, Fig. 2 のように、尿細菌定量培養で 10^4 /ml 以上の colony 数を有した症例29例では、尿糖値が 2.0 mg/100 ml を示した症例が1例で、その他はすべて 2.0 mg/100 ml 以下の尿糖値を有していた。これらのうちテストペーパーで発色を見て、(+)と判定された症例は1例で 2.0 mg/100 ml の尿糖値を有し、(±)と判定された症例は1例で 1.7 mg/100 ml の尿糖値を有していた。その他はすべて (-)と判定された。

この結果を Scherstén et al (1969) の sensitivity であらわすと、

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{true positive}}{\text{total diseased}} \times 100$$

で、この場合テストペーパーの判定 (-) が有意の細菌尿をあらわすから、実際の有意の細菌尿の中から、テストペーパーによって判定できる率、sensitivity は、われわれの成績では93%となる。

尿細菌の定量培養で 10^4 /ml 以下の colony 数を有する症例と尿細菌を認めない症例とをあわせて検討すると Table 2, Fig. 2 のようになる。

尿糖値が 2.0 mg/100 ml 以下を示した症例は6例である。その内容は Staphylococcus epidermidis 3000/ml の尿細菌に対して尿糖 1.0 mg/100 ml のもの、Klebsiella 3×10^4 /ml の尿細菌に対して、尿糖 1.1 mg/dl のもの、Corynebacterium 3000/ml の尿細菌に対して、尿糖 1.9 mg/100 mg のもの、Staphylococcus epidermidis 600/ml および α -haemolytic streptococcus 5000/ml の尿細菌に対して、尿糖 1.5 mg/100 ml のもの、Corynebacterium 400/ml の尿細菌に対して、尿糖 2.0 mg/100 ml のもの、尿細菌を認めず尿糖が 1.9 mg/100 ml のものなどの6例である。その他の症例ではすべて 2.0 mg/100 ml 以上の尿糖値を有していた。このうち実際にテストペーパーで発色せず、有意の細菌尿を疑わせた症例は3例(55例中3例)である。

尿細菌定量培養の成績で colony 数 10^4 /ml 以下の尿細菌を証明する場合でも、病的に意義がある場合があるので (Brady and Little, 1963), 10^4 /ml 以下の細菌数のものをすべて一括することには問題があるが、このテストペーパーの判定結果を Scherstén et al (1969) の specificity の定義に従ってあらわすと

$$\text{Specificity} = \frac{\text{true negative}}{\text{total non-diseased}} \times 100$$

で、実際に有意の細菌尿でない症例の中から、テストペーパーで、これを判定できる率、specificity は、われわれの成績では95%となる。

なお尿細菌をまったく認めない症例についてのみの成績では、レントゲンの腎盂腎炎と診断されている尿糖 1.9 mg/100 ml の例を除き他はすべて 2.0 mg/100 ml 以上の尿糖値を有し、その平均値は、9.6 mg/100 ml であった。

考 按

1) 尿中の糖の量と尿路感染について

正常人が生理的に有する尿糖の量について、諸家の報告を検討すると、Nagasaki (1915) は174例について 2~33 mg/100ml, Haller (1962) は早朝尿で 3.1~12.5 mg/100 ml 以下の範囲、Fine (1965) は740例について 1~15 mg/100 ml, Reschler ら (1965) は上限 30 mg/100 ml の範囲内、Scherstén and Fritz (1967) は 2~20 mg/100 ml の範囲内にあることなどを報告している。

Renschler ら (1965) は上記尿糖量の報告の中で、異常に低い尿糖量を示す測定値の原因として、尿中への細菌の混入を考えたが、尿路感染をその原因として考えることはなかった。細菌感染があるとき脊髄液中の糖量が減少することは Lichtheim (1893), Perkins (1966) らにより報告されている。これとの対比で、Scherstén and Fritz (1967) は、尿路に有意の細菌感染があるとき、生理的に存在する尿糖が細菌に消費されることにより、異常に低い糖の値が得られる事実を報告した。20例の有意の細菌尿のうち19例が 2 mg/100 ml 以下の尿糖値を有し、1例が 3 mg/100 ml 以

上の尿糖値を有していた。また有意の細菌尿をもたない304例中297例が2 mg/100 ml以上の尿糖を有していたが、他の7例は2 mg/100 ml以下の尿糖値を示したと報告している。この結果、前述の定義にしたがって、尿糖値の2 mg/100 mlを中心にして、尿糖値から有意の細菌尿を判定する場合 sensitivity は95%、specificity は98%であると報告した。その後 Scherstén (1969) は、有意の細菌尿97例を含む3,911例について尿糖量および KAB-1 テストペーパーによる検査をおこない、尿糖量が1.0 mg/100 ml以下の症例は常に尿路感染を有すること、尿糖値が2.0~1.0 mg/100 mlの範囲の値は細菌尿の場合にも起こり、またもし摂取水分量を制限しなければ、正常者でも認められることを指摘するとともに、4時間ないし6時間膀胱に尿をためた後に絶食状態で排尿した尿の尿糖値が2.0 mg/ml以上のものは有意の細菌尿を持たぬことを報告した。この結果 KAB-1 テストペーパーによる sensitivity は96%、specificity は96%であった。

これらの成績に対して Zager, Kalman and Guze (1969) は、82例の有意の細菌尿、288例の非細菌尿について KAB-1 テストペーパーを用いて検討し、82例の細菌尿中16%の false negative、288例の非細菌尿中10%の false positive の結果を得ていて、この方法による細菌尿のスクリーニングが、tetrazolium test, nitrate test および disc floating test に比し、すぐれたスクリーニングテストであることを認めている。

われわれの結果では、29例の有意の細菌尿のうち、2.0 mg/100 mlの尿糖値を有していたものは1例、またテストペーパーで発色を見たものは2例で、テストペーパーによって、細菌尿を見いだす率は93%である。有意の細菌尿をもたぬ55例中、尿糖値が2 mg/100 ml以下の値を呈した症例は6例であり、テストペーパーで発色をみないものは3例である。そこで、テストペーパーで有意の細菌尿を否定できる率は95%となる。Scherstén (1969) の成績よりやや劣り、Zager ら (1969) の成績より良好な結果となっている。これらの結果から尿糖値の減少とともに KAB-1 テストペーパーが発色しないことは、有意の細菌尿の簡単に迅速なスクリーニングにじゅうぶん役立つものと考えられる。

2) 採尿条件を一定にすることについて

15 mg/100 mlの尿糖値を有する尿に 10^8 /mlの *E. coli* を混じたもの、および25, 75, 100 mg/100 mlの尿糖値を有する尿に 10^8 /mlの *E. coli* または coli-

form bacteria を混入した *in vitro* の実験で、それぞれの尿が、尿糖 0.2 mg/100 ml の値となるには、37°C で4ないし6時間の incubation を要すること、水分摂取を制限しない場合は、正常者でも、尿糖値 2.0~1.0 mg/100 ml の範囲内のことがありうるということが報告されているから (Scherstén, 1969)、採尿は就寝後検体採取までの飲食を禁じ、できるかぎり夜間の排尿を禁止して、細菌がじゅうぶんに糖を消費する時間をおいた早朝尿について検査しなければならない。前回の排尿から4時間以内に排尿された尿について検査する場合には、KAB-1 テストペーパーが発色しても、有意の細菌尿でない結論することができない。

尿中の微量の糖についての検査であるから、もちろん糖尿病患者は検査の対象にはならない。テストペーパーの性質上 glucose oxidase の阻害剤を含む尿ではテストペーパーの感受性が低下する。したがって検査に先だて、ビタミンCの投薬などは中止しておくべきである。

3) 細菌が糖を消費する能力について

Scherstén (1969) によれば *E. coli*, *E. coli* の L-form, coliform, *Enterococci*, *Bacterium antratum*, *Achromobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* は糖を消費するために、これらの有意の細菌尿については、上述のグルコース法による細菌尿のスクリーニングが可能であるが *Pseudomonas* 属については、糖を消費する速度が遅いゆえ *Pseudomonas aeruginosa* の細菌尿についてはスクリーニングができるとは限らないと報告されている。Zager ら (1969) の成績でも KAB-1 テストペーパーで *Pseudomonas aeruginosa* の有意の細菌尿を発見できなかった例が多いが、発見できた場合もあり、*Pseudomonas aeruginosa* に関する成績は一定していない。

われわれの成績では、*Pseudomonas aeruginosa* の 10^4 /mlの細菌尿では尿糖量 2.5 mg/100 ml を有し、テストペーパーで発色を認めているが、*Pseudomonas aeruginosa* 10^5 /ml, *Staphylococcus epidermidis* 10^8 /ml の細菌尿では尿糖値 0.7 mg/100 ml で、テストペーパーで発色は認めなかった。

4) 有意の細菌尿発見のための、その他のスクリーニングテストとの比較

a) triphenyl tetrazolium chloride test (T.T.C. test) との比較

triphenyl tetrazolium chloride が細菌により還元されて triphenylformazan になり赤色沈殿が生ずることにもとづくこの方法は、次のような欠点を持っている。T.T.C. の存在下では、細菌の細胞膜による

ATP の形成が減少し、細菌に対して毒性的に働き、上記の還元作用を阻害する (Bullen and Kincaid-Smith, 1967)。さらに *Staphylococci* およびある種の *Proteus* および *Pseudomonas* は T. T. C. を還元しない (Thyssel, 1969)。報告例を検討すると、Neter (1965)によれば33.3~43.7%の false negative, Guze and Kalmanson (1963)によれば35%の false negative, Kincaid-Smithら (1964)によれば14%の false negative の成績がある。さらにこの方法では試薬を溶解した後、37°C で4時間 incubate せねばならないことはすこし不便である。

b) Griess nitrate test

尿中の nitrate が、細菌によって nitrite に還元されて、テストペーパーが赤に発色することによって有意の細菌尿を見いだすこのテストには、つぎのような欠点がある。尿中に、細菌によってじゅうぶん還元されるべき nitrate がない場合がある。Thyssel (1969)は、18.6%にこのような場合があることを報告している。またごく特殊な場合、ある種の細菌は nitrate reductase を産生せず、nitrate を nitrite にすることができない場合がある。

このテストの成績を検討すると、有意の細菌尿を発見する率は77% (Finnerty and Johnson, 1968), 84% (Wallmark et al, 1968) などの報告がある。

以上のように、もっともよくおこなわれているこれらの方法にも、それぞれ欠点があって完全なものとはいえない。尿中 glucose 量を基礎にする KAB-1 テストペーパーによって尿細菌を発見する方法は、われわれの成績では有意の細菌尿を発見する率 sensitivity が93%であり、細菌尿を否定する率 specificity が95%である。この成績は、T. T. C. test や Griess nitrate test に比し、まさるとも劣らぬ成績であり、有意の細菌尿の発見に有意義なテストであり、とくに集団検診の目的などには至適のものと考えられる。

結 語

84例 (うち29例は colony 数 10^5 /ml 以上の細菌尿) について、尿中の糖の量を hexokinase, glucose-6-phosphate dehydrogenase 法および KAB-1 テストペーパーによって定量し、有意の細菌尿の糖の値が異常に低い値を呈し、2 mg/100 ml 以下の値を示すこと、またこの事実にもとづく KAB-1 テストペーパーが、有意の細菌尿のスクリーニングにとくに役立つことを確認した。この方法は T. T. C. test, nit-

rate test よりすぐれた成績を示し、sensitivity 93%, specificity 95% であった。

文 献

- 1) Brady, J. M. and Little, P. J.: Brit. Med. J., 1: 361, 1963.
- 2) Bullen, M. and Kincaid-Smith, P.: Triangle, 8: 49, 1967.
- 3) Dahlqvist, A.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 18 (Suppl. 92): 101, 1966.
- 4) Fine, J.: Brit. Med. J., 1: 1209, 1965.
- 5) Finnerty, F. A. and Johnson, A. C.: Am. J. Obst. Gynec., 101: 238, 1968.
- 6) Guze, L. B. and Kalmanson, G. M.: Amer. J. Med. Sci., 246: 691, 1963.
- 7) Haller, H.: Deutsche Ztschr. Verdauungskr., 22: 229, 1962.
- 8) Kincaid-Smith, P., Bullen, M., Mills, J., Fussell, U. and Huston, N.: Lancet, 2: 61, 1964.
- 9) Lichtheim, L.: Deutsche Med. Wschr., 19: 1234, 1893.
- 10) Nagasaki, S.: Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem., 95: 61, 1915.
- 11) Neter, E.: J. A. M. A., 192: 769, 1965.
- 12) Perkins, R. L.: New Eng. J. Med., 274: 286, 1966.
- 13) Renschler, H. E., Neicker, H. and von Baeyer, H.: Deutsche Med. Wschr., 90: 2349, 1965.
- 14) Scherstén, B. and Fritz, H.: J. A. M. A., 201: 949, 1967.
- 15) Scherstén, B., Dahlqvist, A., Fritz, H., Köhler, L. and Westlund, L.: J. A. M. A., 204: 205, 1968.
- 16) Scherstén, B.: Subnormal fasting urinary glucose as an indicator of urinary tract infection, Studentlitterature, Lund, 1969.
- 17) Thyssel, H.: Acta Med. Scand., 185: 393, 1969.
- 18) Wallmark, G., Öst, C. R. and Sallmander, U.: Acta path. microbiol. Scand., 72: 462, 1968.
- 19) Zager, J., Kalmanson, G. M. and Guze, L. B.: Amer. J. Med. Sci., 258: 214, 1969.

(1971年2月19日受付)