

# 試験管内結核菌発育阻止作用並びに殺菌作用に及ぼす TBI・Chloramphenicol 併用の効果に就て

京都大学結核研究所化学療法部（主任 教授 内藤益一）

川 合 日 出 雄

（昭和34年6月30日受付）

## 〔内 容 抄 録〕

SM, PAS, INAH を大量に使用して然も猶臨床的治療に到達し得ない肺結核の治療は現在最も困難な問題と考えられ、著者は先に此の問題の解決の一方法として TBI・Tetracycline 誘導体併用療法を検索したが今回 TBI・Chloramphenicol の併用の試験管内結核菌発育阻止作用を10%牛血清加 Kirchner 培地で検討し、其の結果、両者併用による相乗効果を発見し、従来繁用されている結核化学治療剤 SM, PAS, INAH 各々の耐性結核菌及び3者耐性菌にも感受性菌同様の相乗効果を発揮する事を知った。

又、殺菌作用に於いても、TBI・Chloramphenicol の併用の相乗作用がシリコン被覆スライド培養法、4週間浸漬の実験で認められた。

## 第1章 緒 論

Streptomycin (以下 SM) に続いて P-Amino-salicylic acid (以下 PAS) そして Isonicotinic acid hydrazide (以下 INAH) が発見されて、結核の化学療法は長足の進展を遂げては来たが、結核はやはり慢性疾患であり、化学療法剤に対して程度の差はあれど必須的に耐性を保持するようになるので、SM, PAS, INAH 等の耐性菌に有効な化学治療剤が現段階にては待望され、Kanamycin, Cycloserin, Viomycin、或は著者が先に発表した TBI・Tetracycline 誘導体併用療法<sup>1)</sup> も此の目的に向つて研究されたものである。

本編に於いては同様の意図の下に行なつた TBI・Chloramphenicol 併用の試験管内実験に就て述べたい。

Chloramphenicol は南米ヴェネズエラの土壤中に発見された放線状菌から Ehrlich<sup>2)</sup> (1947) によつて抽出され Bartz 等<sup>3)</sup> (1948) に

よつて構造を決定、Rebstock 等<sup>4)</sup> (1949) によつて合成が成功したものである。

此の Chloramphenicol を結核に対して使用しようと試みた人々も決して無い訳ではない。即ち David, Karlson & Gainer<sup>5)</sup> の試験管内で SM 感受性・耐性の両結核菌の発育を抑制するとの報告は、モルモットに於ける実験結核及び SM 耐性菌による粟粒結核（人体）に対する治療の否定的な結果と共に公けにされた。

又、インドの Gupta & Viswanathan<sup>6)</sup> は PAS と Chloramphenicol の結核菌に対する併用について肯定的な成績を発表している。

著者は現在我国で殆んど捨てられて居る TBI を復活利用せんとする意図の下に Chloramphenicol を取上げた次第である。

## 第2章 一般感受性菌に対する試験管内発育阻止作用（その1）

TBI と Chloramphenicol (以下 CM) の併用が生体内の大部分の結核病巣の pH に於いて併用効果を有するや否やを明かにする目的で無修正 (pH 6.6) 並びに酸性 (pH 5.6) 及びアルカリ性 (pH 7.6) に修正した10%牛血清加 Kirchner 培地で感受性菌 H37Rv の発育阻止を検した。

### 第1節 実験方法

#### 1) 培 地

10%牛血清加 Kirchner 培地

Kirchner 培地の組成は以下の如くである。

Dinatrium phosphat	3.0
Monokalium phosphat	4.0
Magnesium sulfat	0.6
Natrium zitrat	2.5
Asparagin	5.0
Glycerin	20.0
Aq. dest.	1000.0

以上、基礎培地を 100 cc 宛滅菌コルベンに分注し、100°C 30分間3回間歇滅菌の後、予じめ無菌的に採取した牛血清を 10 cc 加え 56°C 30分間之を非動化した後 37°C 恒温器内に収め 48時間後雑菌混入の無きを確認使用した。

尙 pH の修正は 1 規定の塩酸及び苛性曹達を使用し、伊藤<sup>7)</sup>の方法により、pH 試験紙を用いて pH 5.6 及び pH 7.6 に修正して使用した。

## 2) 供試検体

CM と TBI は溶媒をプロピレングライコールにて、同様に単独では2000倍稀釈液、等量併用では1000倍稀釈液の各々を等量混和、臨床投与量比併用 1/10 TBI+CM は TBI 10000倍稀釈液と CM 1000 倍液の等量を混和し、各々を被検液とした。

## 3) 菌 液

当研究室保存の有毒人型結核菌 H37Rv を予じめ10%牛血清加 Kirchner 培地に約 1 週間表面培養しておき、発育の盛んな菌膜が管壁に沿って 5 mm ほど生え上つた時その菌膜を火焰滅菌せる白金耳にて滅菌ずみのガラス玉約20ヶを入れた肉厚丸底コルベン内に無菌的に採取し菌塊を振盪磨砕せる後、滅菌生理食塩水で漸次稀釈し比濁により菌量が 0.1 mg/cc になるように結核菌平等浮游液を作成し実験に供した。

## 4) 実施方法

先づ無菌箱内に於いて『ガラスキャップ』を附せる滅菌小試験管を 2 列に10本づつを併列し「ガラスキャップ」を除いた後、第 1 列第 1 管に pH を修正した10%牛血清加 Kirchner 培地 3.6 cc 被検液 0.4 cc を入れ第 2 管以下に

は培地のみ各々 2 cc ずつ入れ、第10管は 1cc 入れ対照とする。次いで第 1 管の内容を滅菌せる検定済の 2 cc 駒込ピペットにて良く混和し、その 2 cc を取り第 2 管へ移し混和後第 3 管にその 2 cc を送り同様に倍数稀釈する。此のようにして第 9 管に至る。尙前記の如く第 1 列第10管は対照で薬剤を含まない培地 1 cc のみである。

さて第 1 列第 1 管より 0.5 cc 取り第 2 列第 1 管へ移し次いで第 1 列第 2 管より 1 cc とり第 2 列第 1 管と第 2 管に 0.5 cc ずつ分注し、此の如く次々で行なつて第 1 列第 9 管に及ぶと第 2 列第 8 管迄、第 1 列の中間稀釈が出来る。尙第 1 列第 1 管より 0.5 cc 第 1 列第 9 管より 1.5 cc を捨てる時、すべて培地は 1 cc ずつ分注出来たことになる。

之によつて第 1 列第 1 管は 50 r 単独或いは併用、(臨床投与量比併用による TBI が 1/10 の時は CM 50 r と TBI 5 r) を含有し、第 2 列第 1 管は 37.5 r を含むことになる。(臨床投与量比併用では CM 37.5r と TBI 3.75r)

次に 1 cc 約20滴となる駒込ピペットにて各管に菌液を 1 滴ずつ滴下する。かくして接種菌量約 0.005 mg/cc となる。これに「ガラスキャップ」を施し無菌箱より取り出して 37°C 恒温器に収める。

## 5) 判 定

37°C 恒温器に収めた培地の菌発育の状態は 4 週間後に肉眼で判定した。

判定の基準は

- (-) 全く菌発育を認めない場合
- (+) 軽度に発育し細かい菌塊を認むる場合
- (++) 中等度発育し菌塊を認むる場合
- (+++) 高度に発育し菌塊のみならず菌膜を形成する場合

とした。

## 第 2 節 実験成績並びに小括

成績の全表を示す事は繁雑にすぎ、本実験の目的たる併用の優劣を比べるのにあまり意義を持たないので発育阻止最低濃度を第 1 表に示した。なお、伊藤<sup>8)</sup>、河田<sup>9)</sup>によれば TBI は塩

第1表 TB1 と CM の併用による発育阻止最低濃度 (その1)

(単位はすべて  $\gamma$ /cc)

培地 pH 5.6

	CM 含有量	TB1 含有量
CM 単 独	9.3	/
TB1 単 独	/	25
TB1+CM (等量併用)	4.7	4.7
1/10 TB1+CM (臨床投与量比併用)	6.25	0.63

培地 pH 6.6

	CM 含有量	TB1 含有量
CM 単 独	9.3	/
TB1 単 独	/	25
TB1+CM (等量併用)	4.7	4.7
1/10 TB1+CM (臨床投与量比併用)	6.25	0.63

培地 pH 7.6

	CM 含有量	TB1 含有量
CM 単 独	6.25	/
TB1 単 独	/	25
TB1+CM (等量併用)	4.7	4.7
1/10 TB1+CM (臨床投与量比併用)	6.25	0.63

基性に傾くと著るしく効果を示すと云うが、本実験では、その傾向は不完全阻止帯の中の広い点より読みとれた程度であつた。

成績は第1表の如く3種のいづれの pH に於いても同量併用では相乗的に作用しており、臨床投与量比併用でも充分効力が認められる。pH 7.6 では CM 単独が 6.25  $\gamma$ /cc と増強されているので臨床投与量比併用の効果は覆われた如く見える。

尚、プロピレングライコールの結核菌発育阻止に影響を示すのは40倍迄で、本実験に著るしい影響を与えていない点を附記しておく。

### 第3章 一般感受性菌に対する試験管内発育阻止 (その2)

東<sup>10)</sup>のシリコン被覆スライド培養法を用いて感受性菌が TB1 と CM の併用によつて如何なる発育阻止作用を受けるかを実験した。

#### 第1節 実験方法

##### 1) 培 地

無修正 (pH 6.6) の10%牛血清加 Kirchner 培地を使用した。組成は第2章第1節 1) の如し。

##### 2) 供試検体

TB1 及び CM をプロピレングライコールを溶媒として 125倍液を作り、単独は之を各々10%牛血清加 Kirchner 培地で倍量にして250倍液とし、等量併用は 125倍液の各々を等量混和し、臨床量比併用は TB1 125 倍液を10%牛血清加 Kirchner 培地で10倍に稀釈し、1250倍液として CM 125 倍液と等量混和し、各々の被検液とした。

##### 3) 菌附着シリコンスライド

東<sup>10)</sup>のシリコン被覆スライドガラスを先に行なつた著者の実験の条件(註1)\*で作成し滅菌しておき、一方第2章第1節3) に準じた方法で菌量 1 mg/cc [第2章第1節 3) の10倍の菌量] の有毒人型結核菌 H37Rv 平等浮游液を大量作成して、スライドの下端 1.5 cm を30秒間浸漬し、スライド表面に菌を附着させて実験に用いた。

\* (註1) 東<sup>10)</sup>のシリコン被覆スライド作成法は、東<sup>10)</sup>の論文に色々と検討が行なわれているが、著者のシリコン被覆スライドは、東<sup>10)</sup>の原法の如く巾 8 mm 長さ 70 mm 厚さ 0.5 mm の通常の上質スライドガラスを縦に3切したものをを用いた。

シリコン被覆操作は、次の条件で行つた。

A) Slide の清浄化 (表面の油脂類除去)

上記スライドをクローム硫酸液に3昼夜漬した後、流水中で2昼夜洗滌し、室温で乾燥後、ベンゾールにて再洗滌し、乾燥させる。

B) 被 覆

洗滌乾燥の操作が終了したスライドを、2% (v/v) Dimethyl Silicone (Dow Corning 社製 "DC200 Fluid" 350 centistokes) の四塩化炭素溶液に1分間浸漬した後、室温で1~2時間風乾する。

C) 被覆焼附

被覆の終わったスライドは、300°C の高熱で熱処理を1時間行ないシリコン被覆スライドは完成する。

4) 実施方法

先づ無菌箱内に於いて「ガラスキャップ」を附せる滅菌小試験管を試験管立に1列に10本宛立て「ガラスキャップ」を除いた後、第1管に10%牛血清加 Kirchner 培地 6.4 cc 第2管以下各々 4 cc 宛分注し第10管に及ぶ。その後、被検液を第1管に 1.6 cc 入れ、良く混合して第2管に 4 cc 入れ、倍数稀釈して第9管に及び、第9管混和後の 4 cc は捨てる。第10管は薬剤を含まない対照である。(第1管は、単独は 800 r/cc, 等量併用各々 800 r/cc 臨床投与量比併用 CM 800 r/cc TBI 80r/cc を含む。)

この調製された培地に3)のスライドを入れると菌の附着部が完全に没する。然る後、「ガラスキャップ」をなし、37°C 恒温器に収める。

5) 判 定

実験を施行して4週間目に判定を行なつた。肉眼的に菌塊の全く附着せぬものの最低濃度をもつて発育阻止最低濃度とした。

第2節 実験成績並びに小括

成績は第2表の如くである。

即ち CM 単独なら発育阻止に要する最低濃度が 25 r/cc であり TBI 単独なら 200 r/cc

第2表 TBI と CM の併用による発育阻止最低濃度 (その2) (SSC 法による)

(単位はすべて r/cc)

	CM 含有量	TBI 含有量
CM 単 独	25	/
TBI 単 独	/	200
TBI+CM (等量併用)	12.5	12.5
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	12.5	1.25

であるが、TBI と CM を等量併用するならば 12.5 r/cc ずつ併用することにより発育阻止が可能であり、臨床投与量比併用でも明らかな相乗作用を認める。

第4章 各種耐性菌に対する試験管内発育阻止作用

上述の如く TBI・CM 併用は SM・PAS 及び INAH に感受性の菌に対して試験管内発育阻止作用に於いて併用効果を充分認めたが、従来より繁用されている SM・PAS・INAH 等化学治療剤の耐性菌について同様の併用効果を示すなれば、本併用は交叉耐性を有しない化学療法として臨床的にも大きな意義を持つことになる。又、TBI の耐性菌に対する本併用の効果を検討することも意味のない事でない。

第1節 実験方法

1) 培 地

10%牛血清加 Kirchner 培地。(pH 無修正)

第2章第1節1)の pH 無修正培地に準ず

2) 供試検体

第2章第1節2)に準ず。

3) 菌 液

有毒人型結核菌 H37Rv の SM 100 r 耐性菌, PAS 100 r 耐性菌, INAH 100 r 耐性菌, TBI 200 r 耐性菌, 及び3者耐性菌 (SM100r 耐性, PAS 25 r 耐性, INAH 12.5 r 耐性を

使用。

菌液調製方法は、第2章第1節3)に準じ、菌液の菌量は 0.1 mg/cc

4) 実施方法

第2章第1節4)の無修正10%牛血清加Kirchner培地の操作に同じ。

5) 判定

37°C 4週間判定。

第2章第1節5)に準ず。

第2節 実験成績並びに小括

実験成績は、第2章や第3章と同様に、繁雑を避けて、発育阻止最低濃度をもつて示した。

第3表 SM 100 γ 耐性菌による発育阻止濃度 (単位はすべて γ/cc)

	CM 含有量	TBI 含有量
CM 単 独	9.3	/
TBI 単 独	/	50
TBI+CM (等量併用)	3.13	3.13
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	9.3	0.93

1) SM 耐性菌が、100 γ 耐性菌である事を確認した後、単独並びに併用実験を行なった結果は第3表の如くである。即ち CM 単独の発育阻止最低濃度は 9.3 γ/cc TBI 単独では50γcc だが、等量併用で 3.13 γ/cc と著るしく発育

第4表 PAS 100 γ 耐性菌による発育阻止最低濃度 (単位はすべて γ/cc)

	CM 含有量	TBI 含有量
CM 単 独	12.5	/
TBI 単 独	/	50
TBI+CM (等量併用)	6.25	6.25
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	9.3	0.93

阻止最低濃度を引下げて充分相乗効果を有し、臨床投与量比併用では一応 CM 単独と同じであつたが、いづれにしても第1表の感受性菌の成績と大差がない。

2) PAS 耐性菌が 100 γ 耐性菌である事を確認した後実験、第4表の如く PAS 耐性菌に対しても感受性菌と大差なく充分併用効果を認めた。

第5表 INAH 100 γ 耐性菌による発育阻止最低濃度 (単位はすべて γ/cc)

	CM 含有量	TBI 含有量
CM 単 独	6.25	/
TBI 単 独	/	9.3
TBI+CM (等量併用)	1.56	1.56
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	3.13	0.31

3) INAH 耐性菌が 100 γ 耐性菌である事を確認した後実験、第5表の如く相乗効果を認めるのみならず、むしろ感受性菌よりも有効なぐらゐの感じを受けた。

第6表 TBI 200γ 耐性菌による発育阻止最低濃度 (単位はすべて γ/cc)

	CM 含有量	TBI 含有量
CM 単 独	12.5	/
TBI 単 独	/	> 200
TBI+CM (等量併用)	9.3	9.3
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	12.5	1.25

4) TBI 耐性菌が 200 γ 耐性菌である事を確認した後実験、第6表の如く、TBI の効力が消失しているのに近い結果である。等量併用で僅かに単独の CM より優るが有意の差と断定する事を躊躇する。従つて TBI の耐性菌に対して本併用の効果を期待する事は出来ない。

第7表 三者耐性菌 (SM 100  $\gamma$  耐性 / PAS 25  $\gamma$  耐性 / INAH 12.5  $\gamma$  耐性) による発育阻止最低濃度 (単位はすべて  $\gamma$ /cc)

	CM 含有量	TBI 含有量
CM 単 独	9.3	/
TBI 単 独	/	9.3
TBI+CM (等量併用)	4.7	4.7
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	4.7	0.47

5) 第7表の如く3者耐性菌にも感受性菌と同様の効果を期待し得る。勿論3者耐性菌の発育阻止最低濃度は SM, PAS, INAH 各々について確認された。

### 第5章 試験管内結核菌殺菌作用

結核菌に対して SM が殺菌作用を有する事を Waksman<sup>11)12)</sup> が認めてから抗結核剤の殺菌力に関する研究が数多くなされているが、TBI は水に難溶で高濃度のプロピレングライコール中に於ける殺菌作用を検するより他なく、その為問題にならなかった。本実験に於いては殺菌作用の影響の少ない低濃度のプロピレングライコール水溶液中で TBI・CM 併用の殺菌作用を検索した。

方法は東<sup>10)</sup>のシリコン被覆スライド培養法を用いたが、本法にても使用菌株、菌の状態、薬剤の溶媒、被検液中の菌の分布、或は浸漬時間、及び温度によつても区々の成績が得られようし、もつと大切な問題として生死判別の為に使用する培地の種類並びに培養期間<sup>13)</sup>によつても著明な差を生ずる事は既に知られている問題である。又その培養が陰性であつたとしても、それが結核菌の死を意味しているか或いは発育能力の一時的停止のみなのかを決定する事は極めて困難な事である。

本実験は、東<sup>10)</sup>の方法を利用した伊藤<sup>14)</sup>の実験による DHSM, PAS, INAH 等の殺菌作用の効果検定と近い条件で調べて比較する目的も持つものであつて、絶対的な殺菌力を調べたもの

と言うより、一定条件下に於ける発育能力の停止を目標として実験を行なつたものである事を断つておきたい。

### 第1節 実験方法

#### 1) 培 地

10%血清加 Kirchner 培地を pH 無修正で用いた。(pH 6.6) 生死判定培地も同じ。

(第3章第1節 1) に準ず。

#### 2) 供試検体

第3章第1節 2) に準ず。

#### 3) 菌附着シリコンスライド

H37Rv 1 mg/cc の結核菌平等浮游液に東<sup>10)</sup>のシリコン被覆スライドの下端 1.5 cm を30秒間浸漬して風乾したものを用いた。

第3章第1節 3) に準ず。

#### 4) 実施方法

第3章第1節 4) に準じて同じものを2組作成して、37°C 恒温器に收容せる後、1組を24時間後に、他の1組を4週間後に取出し直ちに各々3回新しい滅菌生理食塩水中に浸し軽く振り洗滌、スライド表面に残る培養液を除去し、此のスライドを後培養の10%牛血清加 Kirchner 培地に入れ、6週間並びに6ヶ月後に肉眼的にスライド表面のコロニー発生の有無を調べ、肉眼的にコロニーを全く発見出来ぬものについては6ヶ月後に顕微鏡下に一応結核菌発育の有無を調べた。勿論対照として薬剤を全く含まない第10管を、第3章第1節 4) の如く作成し同様の操作を行なつた他、プロピレングライコールを TBI と CM の併用の溶媒と同じ量入れた検液も作り、第3章第1節 4) の如き2組を同様に作り盲験対照として同操作を行なつた。

即ち、

浸漬時間	24時間	及び	4週間
浸漬温度	37°C		
後培養	6週間	及び	6ヶ月

となる。

5) 判定

6週間後に肉眼をもつて検しスライドにコロニーを有しない最低の濃度をもつて一応伊藤<sup>14)</sup>の従来繁用せる薬剤の殺菌力との比較の為に6週間目の所謂殺菌力とした。

第2節 実験成績並びに小括

1) 24時間浸漬による殺菌効果

第8表の如く800  $\gamma$ /ccの単独薬剤或いはTBI 80  $\gamma$ /cc+CM 800  $\gamma$ /ccを含有したKirchner培地に24時間浸漬したものでは殺菌効果を全く認められなかつた。

第8表 24時間浸漬の殺菌最低濃度 (SSC法による) (単位はすべて  $\gamma$ /cc)

	浸漬液中 CM 含有量	浸漬液中 TBI 含有量
CM 単 独	> 800	
TBI 単 独		> 800
TBI+CM (等量併用)	> 800	> 800
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	> 800	> 80

2) 4週間浸漬による殺菌効果

後培養6週間の結果は第9表の如くでCM単独なら100  $\gamma$ /ccで所謂殺菌効果を一応認める。TBI単独は400  $\gamma$ /ccで効果を認めるが之に対照するプロピレングライコールのスライドにも幾分の阻止状態を認めるのでTBIのみの殺菌効果とするに若干の疑義がある。

所が、TBIとCMを併用すると等量併用では各々50  $\gamma$ /ccで投与量比ではTBI 5 $\gamma$ /cc+CM 50  $\gamma$ /ccで所謂殺菌効果に於いても併用の効果を認める。

伊藤<sup>14)</sup>の報告と比較するとDHSMの15.63  $\gamma$ /ccよりも、勿論INAHの6.25  $\gamma$ /ccよりも劣るのは言うまでもないが、1000  $\gamma$ /ccで殆んど殺菌力を有しないPASより明らかに強力であると考えられる。

第10表の4週間浸漬分を6カ月間後培養したものでは、CM単独200  $\gamma$ /cc、等量併用各々

第9表 4週間浸漬の所謂殺菌最低濃度 (その1) (後培養6週間, SSC法による)

(単位はすべて  $\gamma$ /cc)

	浸漬液中 CM 含有量	浸漬液中 TBI 含有量
CM 単 独	100	
TBI 単 独		400
TBI+CM (等量併用)	50	50
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	50	5

100  $\gamma$ /ccと、所謂殺菌効果の最低濃度は高くはなつて来ているが、併用の効果は明らかに存し、後培養6週間よりも、之の6カ月間の後培養の方が、殺菌力と呼ぶにふさわしいと考えられる。

いずれにしても併用効果が明らかに認められたのである。

第10表 4週間浸漬の所謂殺菌最低濃度 (その2) (後培養6カ月 SSC法による)

(単位はすべて  $\gamma$ /cc)

	CM 含有量	TBI 含有量
CM 単 独	200	
TBI 単 独		> 800
TBI+CM (等量併用)	100	100
1/10 TBI+CM (臨床投与量比併用)	100	10

第6章 総括並びに結論

TBI・CM併用の試験管内結核菌発育阻止効果に就て実験を行なつた結果

1) 大体病巣の有する範囲のpHの10%牛血清加Kirchner培地に於ける通常培養法にて、菌発育阻止に併用効果を認めた。

2) シリコン被覆スライド培養法による静菌効果に於いても併用効果を認めた。

3) SM, PAS, INAHの耐性菌に対しても殆んど感受性菌同様の効果を有し、TBI耐性菌

には、併用効果がなく、CM の単独の効果のみを示した。

4) 所謂殺菌力に於いても 4 週間浸漬実験に於いては併用の効果を認めた。

(擱筆に臨み、御援助を賜わつた渡辺博士に深甚の謝意を表す。)

## 文 献

- 1) 川合；京大結研紀要に掲載予定。日本結核病学会 第33回総会に於て発表。
- 2) Ehrlich, Bartz et al ; Science 106巻 419 頁 (1947)
- 3) Bartz; J. Biol. Chem. 172巻 445頁 (1948)
- 4) Rebstock, Crook et al J. Am. Chem. Soc. 71巻 2458頁 (1949)
- 5) David, Karlson, & Gainer ; Proc. Staff

Meet. Mayo Clin. 25 (12) 316頁 (June 7, 1950)

- 6) Gupta & Viswanathan ; Dis. of Chest 27 (3) 330頁 (March, 1955)
- 7) 伊藤；京大結研紀要 7巻 1号, 143頁 (昭33年 8月)
- 8) 伊藤；京大結研紀要 7巻 1号, 152頁 (昭33年 8月)
- 9) 河田；京大結研紀要に掲載予定
- 10) 東；京大結研紀要 7巻 3号増刊 1号, 461頁 (昭34年 3月)
- 11) Waksman; Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 55巻 66頁 (1944)
- 12) Waksman; J. Bakt. 54巻 253頁 (1947)
- 13) 川村；医学と生物学 28巻 33頁 (1953)
- 14) 伊藤；京大結研紀要 7巻 1号 181頁 (昭33年 8月)