

現行結核菌耐性検査法に就いての吟味

第 2 篇 耐性検査に於ける耐性の高さの判定に影響を 及ぼす諸因子に就いて

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤 益一)

大学院学生 吉 原 宣 方

(38.9.2. 受付)

第 1 章 緒 言

近時、抗結核剤は年毎にその数が増加しつつある反面、SM, PAS, INH の一次抗結核剤には既治療患者は勿論の事、未治療患者の喀痰中にも感受性を示さない所謂耐性菌が増加しつつある事は周知の事実である。しかしながら、耐性検査成績の正確度について著者は常に不安を感じていたので、5種の耐性菌株を12の研究協力施設に送り、各施設の耐性検査成績及び耐性検査術式を第1篇¹⁾に於て詳細に検討した。耐性検査成績で目立った点は施設間の相違が甚だしかった事で、例えば或る施設ではPAS 10 γ /cc 完全耐性に判定された株が他の施設では、PAS 10 γ /cc 感性であった如きである。又耐性検査の術式調査では小川固型培地を用いている点を除くと相違点が割合に多く、厚生省の衛生検査指針²⁾を細目に至るまで忠実に守っている施設は非常に少なかったのである。

肺内活動性病巣の時間的推移と共に、耐性菌のポピュレーションも菌排泄部位も変動し、生菌数も変って行くであろうから、結核患者より分離培養された菌集団がその患者体内に存在している菌の母集団の耐性分布をどの位忠実に表現しているかと云う問題は別に存在するが、少なくとも与えられた被検株の耐性検査ではその耐性度と耐性分布が常に正確に判定される必要がある³⁾⁴⁾⁵⁾。然るに耐性検査の実施に当っては、第1篇¹⁾にも示した如く、検査成績を不安定にする因子が数多く存在しているのである。

そもそも、結核菌の薬剤耐性検査とは被検株

が抗結核剤を含む培地に於て、どれ位の濃度でどの程度に発育するかを生物学的に検査するのである。従って、種々の因子が耐性の高さ及び耐性菌の量的分布の判定に影響する事が予想される。そこで、著者は之等の諸因子について基礎的検討を行なわんとした。

この中、本篇では耐性の高さの判定に影響を与える諸因子に就いて述べる。耐性の高さの判定に影響する因子を検討するに当っては、まず薬剤の結核菌発育抑制力に関係のある因子についての基礎的検討を行なう必要がある。即ち培地の種類、例えば Tween-albumin 培地、卵培地、その他の培地等の間で薬剤の抗菌力が異なって現われ⁶⁾、培地 pH では、酸性に傾くにつれて抗菌力が弱まる薬剤もあれば、逆に強まる薬剤もあると云われる⁷⁾⁸⁾。

卵培地凝固滅菌前後に於ける力価の変動は、Dihydrostreptomycin (以下 DHSM) で $\frac{1}{2}$ 、Streptomycin (以下 SM) で $\frac{1}{4}$ であると云われている。DHSM の力価減弱の原因は加熱ではなく卵培地への吸着によるものであり、SM のそれは加熱による熱解離と卵蛋白への吸着との複合であるという事が多くの人⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾により明らかにされている。又 DHSM の抗菌力は卵培地成分である KH_2PO_4 , NaHPO_4 等の燐酸塩により低下する¹²⁾¹³⁾との報告もある。

PAS, INH の卵培地への吸着は著明でないとされている¹⁰⁾。

又、一般に接種菌量の多少による MIC の変動¹⁴⁾¹⁵⁾、培地保存による力価の低下¹⁰⁾¹¹⁾が報告

され、更に最近では孵卵器内の温度変動の影響¹⁶⁾、培養試験管の通気性の有無の影響⁸⁾も無視出来ないとされている。

これらの中、著者は本篇に於て日常の耐性検査に最も繁用されている小川卵培地に於ける SM, PAS, INH 3 剤に関して培地 pH 接種菌量、培養期間、耐性培地作製時の条件及び培地保存条件が培地内の薬剤抗菌力即ち、耐性の高さの判定に如何に影響するかについて検討した。

第2章 実験方法及び実験成績

第1節 培地 pH と発育阻止最低濃度 (MIC)

1. 実験材料

使用培地：3%小川培地及び1%小川培地

使用薬剤：DHSM, PAS-Na, INH

使用菌株：研究室保存の H37Rv 感性株で1%小川培地に 37°C, 4 週間培養したもの

使用分散媒：生理的食塩水及び4%苛性ソーダ溶液

ここにいう培地 pH とは 3%小川培地及び1%小川培地の各斜面上に生理的食塩水 0.1cc 又は 4% NaOH 溶液 0.1cc を流し、24時間放置後の凝固水を、夫々 pH テストペーパーにて測定した値を示す。

2. 実験方法

3%小川培地及び1%小川培地の第1管目、即ち最高濃度が DHSM 10 γ /cc (20 γ /cc), PAS 5 γ /cc (PAS-Na 6.9 γ /cc), INH 1 γ /cc とし9管目まで倍数希釈を行ない、10管目は薬剤を含まぬ対照とした3系列の培地を作り、90°C, 1時間凝固滅菌し、3日間室温に保存したものを用いた。次に上記の菌株より白金耳にて目分量で約 10mg の菌量を採り2箇の、ガラス玉入りコルベンに入れ、正味1分間手振りをして菌塊の磨砕を行なった後、一方のガラス玉入りコルベン

には生理的食塩水を約5cc、今一方のそれには4%苛性ソーダ溶液を約5cc 加え菌液を作った。次いで 0.15mg/cc の硫酸バリウム液の濁度と肉眼的に比濁し、更に Bausch & Lomb の Spectrocolorimeter で per cent transmission を測定し、正確に 1mg/cc の菌液を作った。然る後上記の培地に1本あたり 0.001mg 宛の菌量を接種し、37°C の孵卵器内に4週間培養後判定を行なった。

3. 実験成績

表1に示す如く、2つの使用培地での菌液分散媒とのコンビネーションによって、凝固水が pH 6.2, 6.4, 6.8, 7.8 の4種類の培養環境を作って、SM, PAS, INH の MIC を測定した。その結果、先ず SM は pH 6.2 では 2.5 γ /cc, pH 6.4 では 1.25 γ /cc, pH 6.8 では 0.625 γ /cc, pH 7.8 では 0.078 γ /cc を示し、酸性側で抗菌力は低下した。PAS では培地 pH の変化による差が認められず、MIC は 0.313 γ /cc であった。INH でも pH の変化による差は割合少なく、大体 0.0313 γ /cc であり pH 7.8 の場合に 0.0156 γ /cc を示した。

第2節 接種菌量・判定時期と発育阻止最低濃度

1. 実験材料

使用培地：1%小川培地

使用薬剤：DHSM, PAS-Na, INH

使用菌株：研究室保存の H37Rv 感受性株で Dubos 培地に2週間 37°C の孵卵器に培養したもの

使用分散媒：生理的食塩水

2. 実験方法

1%小川培地に第1管目即ち最高濃度が DH SM 20 γ /cc (40 γ /cc), PAS 5 γ /cc (PAS-Na 6.9 γ /cc), INH 1 γ /cc とし9管目まで倍数希釈を行

表 1 使用培地・菌液分散媒と MIC, 接種菌量 0.001mg, 4 週判定

培地	菌液分散媒	接種量	培地 pH	SM	PAS	INH
3%小川培地	生理的食塩水	0.1cc	6.2	2.5 γ /cc	0.313 γ /cc	0.0313 γ /cc
3%小川培地	4% NaOH	0.1cc	6.4	1.25	0.313	0.0313
1%小川培地	生理的食塩水	0.1cc	6.8	0.625	0.313	0.0313
1%小川培地	4% NaOH	0.1cc	7.8	0.078	0.313	0.0156

表 2 接種菌量及び培養期間と完全・不完全発育阻止濃度

抗結核剤	接種菌量 (mg)	培 養 期 間							
		3 週		4 週		6 週		8 週	
		不完全阻止	完全阻止	不完全阻止	完全阻止	不完全阻止	完全阻止	不完全阻止	完全阻止
SM	10^{-1}	γ/cc 0.625	γ/cc 2.5	γ/cc 0.625	γ/cc 2.5	γ/cc 0.625	γ/cc 5.0	γ/cc 0.625	γ/cc 5.0
	10^{-2}	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	1.25	0.625	5.0
	10^{-3}	0.313	0.625	0.313	0.625	0.625	1.25	0.625	1.25
	10^{-4}	0.313	0.625	0.313	0.625	0.313	1.25	0.625	1.25
	10^{-5}	0.157	0.625	0.313	0.625	0.313	0.625	0.625	1.25
	10^{-6}	0.157	0.625	0.313	0.625	0.313	0.625	0.313	0.625
PAS	10^{-1}	γ/cc 0.156	γ/cc 1.25	γ/cc 0.156	γ/cc 1.25	γ/cc 0.156	γ/cc 1.25	γ/cc 0.313	γ/cc 1.25
	10^{-2}	0.078	0.625	0.156	0.625	0.156	0.625	0.156	1.25
	10^{-3}	0.078	0.078	0.156	0.156	0.156	0.313	0.156	0.625
	10^{-4}	0.078	0.078	0.078	0.156	0.078	0.156	0.156	0.156
	10^{-5}	0.039	0.078	0.078	0.156	0.078	0.156	0.078	0.156
	10^{-6}	0.020	0.039	0.039	0.078	0.039	0.078	0.078	0.156
INH	10^{-1}	γ/cc 0.0313	γ/cc 0.0625	γ/cc 0.0313	γ/cc 0.125	γ/cc 0.0313	γ/cc 0.125	γ/cc 0.0313	γ/cc 0.25
	10^{-2}	0.0313	0.0625	0.0313	0.0625	0.0313	0.0625	0.0313	0.125
	10^{-3}	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0625	0.0313	0.0625
	10^{-4}	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313
	10^{-5}	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313
	10^{-6}	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313

ない、10管目を対照培地とした3系列の培地を作った。上記菌株を滅菌生理的食塩水で希釈し、培地1本あたり0.1mg, 0.01mg, 0.001mg, 0.0001mg, 0.00001mg, 0.000001mgの6段階の菌量を接種し、37°Cの孵卵器内に培養し、3週、4週、6週、8週目に判定を行なった。

3. 実験成績

表2に示す如く、接種菌量の多少によって発育阻止濃度は異なる事が判った。即ちSMでは不完全阻止濃度は0.625 γ/cc ~0.313 γ/cc で、完全阻止濃度は2.5 γ/cc ~0.625 γ/cc であった。又PASでは不完全阻止濃度は0.156 γ/cc ~0.039 γ/cc で、完全阻止濃度は1.25 γ/cc ~0.078 γ/cc であった。INHでは不完全阻止濃度は菌量の多少に左右されず総べて0.0313 γ/cc を示し、完全阻止濃度では0.125 γ/cc ~0.0313 γ/cc であった。一般に接種菌量の影響は不完全発育阻止濃度に対するよりも完全発育阻止濃度に対する方が大で、特にPASでは16倍の差を示し、

SM, INH では4倍の差であった。

又、培養期間の長短によって表2の如く発育阻止濃度は異なったが一般に培養期間が長くなるとMICは大きくなり、見かけ上阻止力低下の傾向がみられた。

第3節 耐性培地の保存条件と培地力価との関係

1. 実験材料

使用培地：1%小川培地

使用薬剤：DHSM, PAS-Na, INH

使用菌株：研究室保存のH37Rv感性株でDubos培地に10日間37°Cの孵卵器に培養したもの

使用分散媒：生理的食塩水

2. 実験方法

上記培地の第1管目即ち最高濃度が、夫々DHSM 25 γ/cc (50 γ/cc), PAS 5 γ/cc (PAS-Na 6.9 γ/cc), INH 1 γ/cc としたものを10管目まで倍数希釈を行なって11管目を対照培地とした3

系列の培地を作った。次いで 37°C の孵卵器内、室温(約25°C)、0°C の氷室中に60日、45日、30日、15日、3日間の5通りの期間保存したものを作った。次に上記の菌株を用いて生理的食塩水にて菌液を作り、培地 1 本あたり 10^{-3} mg の菌量を接種し、37°C の孵卵器内に3週、4週、6週間培養した後判定を行なった。(表3には4週間判定の成績のみを記した。)

3. 実験成績

表3に示す如く、0°C 氷室保存では SM, PAS, INH とともに60日まで培地力価の低下なく MIC はそれぞれ 0.78 γ /cc, 0.078 γ /cc, 0.0313 γ /cc を保持していた。

表3 耐性培地保存とMIC (1%小川培地)
接種菌量 0.001mg, 4週間判定

	保存温度	保存日数				
		3日	15日	30日	45日	60日
SM	0°C	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
	25°C	0.78	0.78	0.78	0.78	1.56
	37°C	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56
PAS	0°C	0.078	0.078	0.078	0.078	0.078
	25°C	0.156	0.156	0.156	0.313	0.313
	37°C	0.156	0.156	0.156	0.313	0.313
INH	0°C	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313
	25°C	0.0313	0.0625	0.0625	0.125	0.125
	37°C	0.0313	0.125	0.125	0.25	0.5

(表中数字は γ /cc を示す)

25°C の室温保存では SM は45日まで力価に低下なく60日目で MIC が 1.56 γ /cc となり力価は $\frac{1}{2}$ に低下した。PAS では30日まで力価の低下はなく、45日～60日では MIC が 0.313 γ /cc を示し、力価は $\frac{1}{2}$ に低下した。INH は3日目までは 0.0313 γ /cc, 15～30日では MIC は 0.0625 γ /cc を示し力価は $\frac{1}{2}$ に、45日～60日では 0.125 γ /cc を示し更に力価は $\frac{1}{2}$ に低下してもとの力価の $\frac{1}{4}$ となった。

37°C の孵卵器内保存では SM は3日～15日では MIC 0.78 γ /cc を示し、30日～45日～60日では 1.56 γ /cc を示し力価は $\frac{1}{2}$ に低下した。PAS は3日～30日まで MIC は 0.156 γ /cc, 45日～60日で 0.313 γ /cc を示し力価は $\frac{1}{2}$ に低下した。INH は3日目は MIC 0.0313 γ /cc, 15日

～30日までは 0.125 γ /cc で力価は $\frac{1}{2}$ に、45日では 0.25 γ /cc で更に $\frac{1}{2}$ 低下し、60日目には 0.5 γ /cc を示し力価は更にその $\frac{1}{2}$ に低下した。

要するに、耐性培地内の薬剤の力価は 0°C 氷室保存では60日まで保持されていたが、一般に保存温度が高い程、又保存期間が長くなる程、低下する傾向がみられ、特に INH に著明であって、SM, PAS は余り著明でなかった。

第4節 不良条件下にて作製した薬剤含有培地と発育阻止最低濃度

1. 実験材料

使用培地：3%小川培地及び1%小川培地

使用薬剤：DHSM, Combined SM (CSM)

PAS-Na, INH

使用菌株：研究室保存の H37Rv 感性株で Dubos 培地に10日間 37°C の孵卵器内に培養したもの

使用分散媒：生理的食塩水

表4 不良培地における MIC
接種菌量 0.001mg, 4週間判定

薬剤	発育阻止	標準培地	不良培地	不良条件
SM	不完全	0.39	3.13	3%小川培地に複合 SM 2倍量添加作製後 37°C の孵卵器内に8週間保存
	完全	1.56	6.25	
PAS	不完全	0.156	0.313	1%小川培地に PAS-Na 1倍量添加作製後 37°C の孵卵器内に8週間保存
	完全	0.156	0.313	
INH	不完全	0.0313	0.25	1%小川培地に INH 1倍量添加作製後 37°C の孵卵器内に8週間保存
	完全	0.125	0.5	

(表中数字は γ /cc を示す)

2. 実験方法

表4の如く、3%小川培地を用いて、第1管目即ち最高濃度が CSM 100 γ /cc (200 γ /cc), 1%小川培地を用い第1管が PAS 5 γ /cc (PAS-Na 5 γ /cc), INH 1 γ /cc となり、10管目まで倍数希釈を行なって、11管目を対照となる様にした。凝固器の温度が 85°C に上ってから入れるのではなく、初めから入れておき 85°C に上ってから1時間凝固滅菌し、更に 37°C の孵卵器内に8週間保存した培地を“不良培地”とした。

他方、1%小川培地を用いて第1管目が DH SM 100 γ /cc (200 γ /cc), PAS 5 γ /cc (PAS-Na

6.9 γ /cc), INH 1 γ /cc になり10管目まで倍数希釈を行ない, 11管目を薬の含まれない対照培地とし, 凝固器の温度を予め 90°C に上げてから 1 時間加熱凝固滅菌して作って室温に 3 日間保存した培地を標準培地とした。両方の培地に, 上記の菌株を用いて菌液を作り培地 1 本あたり 10⁻³mg の菌量を接種し, 37°C の孵卵器内に 3 週, 4 週, 6 週, 8 週間培養後判定を行なった。(表 4 には 4 週判定の成績のみを記した。)

3. 実験成績

表 4 に示した如く, 標準培地と不良培地における MIC は異なるものがあり, SM の不完全発育阻止濃度は 0.39 γ /cc と 3.13 γ /cc で 8 倍の差を示し, 完全発育阻止濃度は 1.56 γ /cc と 6.25 γ /cc で 4 倍の差を示した。PAS の不完全発育阻止濃度は 0.156 γ /cc と 0.313 γ /cc, 完全発育阻止濃度も 0.156 γ /cc と 0.313 γ /cc でいずれも 2 倍の差であった。INH の不完全発育阻止濃度は 0.0313 γ /cc と 0.25 γ /cc で 8 倍の差を示し, 完全発育阻止濃度は 0.125 γ /cc と 0.5 γ /cc であって 4 倍の差があった。

以上の結果から標準培地と不良培地で MIC の差が最も甚だしかったのは SM の不完全発育阻止濃度と INH の不完全発育阻止濃度であった。その場合いずれも不良培地の MIC が弱く 8 倍の差が認められた。次に差が比較的大きかったのは SM 及び INH の完全発育阻止濃度であって不良培地の MIC が 4 倍弱い事が判った。PAS は不良培地の MIC が 2 倍弱く出たのみであって, PAS に於ては完全発育阻止も不完全発育阻止も濃度に於て差がない事が判った。

第3章 総括及び考按

著者が感性菌と耐性菌とを一定の割合に混合した結核菌株を12の研究協力施設に送り, 各施設の耐性検査の実態を調査したところ, 各施設の耐性検査成績は耐性の高さの点でも耐性菌分布の点でも予想される成績と異なるものがあり, 又各施設の耐性検査術式の間には意外に大きい相違が見られた¹⁾。この様な事実から著者は耐性検査をどの様に行なえば信頼できる

成績が得られるかを目標に, 常用耐性検査に關する諸因子の影響を本篇に於ては耐性の高さの判定について検討した。

先ず, 著者は小川培地の pH が変わると発育阻止最低濃度 (MIC) がどの様に変化するかをみたが, 表 1 にみる如く pH 6.8 の小川培地での SM の制菌作用は, pH 6.2 の小川培地に比べて 4 倍強く, pH 7.8 の小川培地では pH 6.8 の小川培地に比べて更に 8 倍増強された。従って SM の場合には 3 %小川培地に生理的食塩水菌液を接種すれば, 同じく 1 %小川培地の場合に比して耐性度は高く現われる事が判った。一方, PAS, INH の制菌作用は培地 pH によって余り影響を受けなかった。

次に結核剤の制菌力と接種菌量に關しては Seré¹⁴⁾ 河田¹⁵⁾ は接種菌量が大となると薬剤の制菌力は弱くなると述べ, 河盛¹⁷⁾らは同一耐性培地を使用した耐性検査の技術差では接種菌量の差による事が著明であり, 接種菌量の大小と耐性培地の阻止力との間には逆相関に近い関係がある事を指摘している。又, 一般に耐性検査の直接法と間接法では耐性値は直接法に高く, 間接法に低いと云われており¹²⁾, 佐藤(直)¹⁹⁾らによる INH 耐性菌の直接法及び間接法での測定値の比較実験成績では一致したものが 61.5 %, 直接法が高い場合が 25.4 %, 低い場合が 13.1 %であり, この不一致の原因は接種菌量の多少及び感性菌と耐性菌の混合率の変動によるとしている。著者の行なった 1 %小川培地に於ける実験成績では表 2 に示す如く SM, PAS, INH の不完全阻止濃度に対する接種菌量は僅かであったが完全阻止濃度は接種菌量の多少 (10⁻¹mg ~ 10⁻⁶mg) によってかなり強い影響をうけその差は 4 週判定で PAS では 16 倍, INH, SM では 4 倍の差を示した。従って耐性検査に於て接種菌量が多い場合では少い場合に比べて耐性度は強く現われる事が判った。

次に耐性培地保存の問題に關して 工藤¹⁰⁾ は, PAS は 5°C 以下の保存では 12 週目から僅かに力価の低下がみられ, 28°C 保存では 12 週目から僅かに力価の低下がみられ, INH は室温 8 週間保存で 10 γ が 5 γ に低下し, 6 週

間保存で 1γ が $\frac{1}{8}\gamma$ に低下し、室温よりも 37°C 保存の方が力価の低下が更に著明であると報告している。又阿部²⁰⁾ は INH 耐性培地の化学的検索を試みた結果、活性 INH は調製後5日で70%、10日で50%、15日で40%以下であったので INH 培地は調製直後のものを使用する事が理想で少なくとも5日以内に使用すべきであると云う。

著者による1%小川培地での実験成績では、表3に示す如くであって、SM及びPASは最大 $\frac{1}{2}$ の低下、INHは最大 $\frac{1}{4}$ の低下を来たしている事が判った。一般に培地内の薬剤は保存温度が高い程、保存期間が長い程力価の低下する傾向がみられ、特にINHに著明であった。従って耐性培地は作製してからSM、PASは 0°C 保存では約2ヶ月、 25°C 保存ではおよそ30日まで、 37°C ではおよそ15日まで、INHは 0°C 保存では約2ヶ月、 $25^{\circ}\text{C}\sim 37^{\circ}\text{C}$ では力価の低下が著明であったので、氷室内に保存したものを使用する必要があると考えられる。

又、培養期間とMICとの関係では著者による1%小川耐性培地を用いた多くの実験では3週判定と4週判定とでMICの差が2倍以上あったものが全体の10~30%、4週判定と6週判定では50~70%あり、この傾向は、SM、PAS、INH 3剤の中ではPASに最も著しかった。河盛らは判定日数が延びる程高い耐性度として判定されるものが増加し、特に接種菌量の多い場合にこの傾向が著明であったと報告している。之は要するに、培養日数が長くなればそれだけ孵卵器内保存による培地力価の自然的減弱が考えられ²⁾、又長期間培養している間に試験管内で耐性を獲得する可能性がある²¹⁾から、SM、PAS、INHについては1ヶ月以内に判定した方が良いと思われる。

次に著者が行なった不良条件が重なった場合（即ち培地作成条件及び保存条件で薬剤の力価がかなり低下したと考えられる不良培地を用い、しかも培養期間が長くMICが弱く出る様な条件下の場合）と厚生省の指針²⁾に従って作った標準培地でのH37Rv感性株に関するMICの比較実験ではSM、INHは4~8倍の差、

PASは2倍の差を示した。従って不良条件下で耐性検査を行なった場合には接種菌量の多少の影響も加わるのでSM、PAS、INHの耐性度は16~32倍高く出る可能性があると考えられる。

第4章 結 語

耐性検査に於ける耐性の高さの判定に影響する諸因子の中、培地pHの変動によるものはSMに於て最も著明であって酸性側で耐性の高さは2~4倍高く表現される事を知ったが、INH、PASは殆ど変化を認めなかった。接種菌量の多い場合は少ない場合に比してPASでは耐性の高さは16倍高く表現され、SM、INHは4倍高く表現された。

耐性培地は保存期間が長い程、保存温度が高い程力価の低下が著明であり、特にINH耐性培地に於て甚だしかった。耐性培地作製後の使用安全期間は、氷室保存ではSM、PAS、INH共におよそ60日間、室温（約 25°C ）保存ではSMはおよそ45日間、PASは30日間、 37°C 保存ではSMはおよそ15日間、PASは30日間であって、INHは $25^{\circ}\text{C}\sim 37^{\circ}\text{C}$ に保存すると割合早期に力価が低下するので、氷室に保存したものを使用するべきである。

“不良培地”を用いて接種菌量 10^{-3}mg の条件で耐性検査を行なった場合はSM及びINHの耐性度は8倍高く表現され、PASは2倍高く表現された。

欄筆にあたり御指導頂きました研究室の前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士に、又本実験に際し援助下さった研究室各位に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 吉原：京大結研紀要，11—1：44，昭37
- 2) 厚生省衛生検査指針，1—(6)，昭34
- 3) 林(光)：名古屋医学，78—3：558，昭34
- 4) H. Hackel：Tbk-Arzt，9-8：472，1955
- 5) 小酒井：治療，44—12：151，1962
- 6) 津久間他：胸部疾患，2：522，1958
- 7) 伊藤(篤)：京大結研紀要，7：143，1958
- 8) 林(治)：Modern Media，9：131，1963
- 9) 小川(政)他：結核研究の進歩，5：241，昭29
- 10) 工藤(祐)：結核，36—7・8：480，1961
- 11) 中村(彰)：京大結研紀要，5—2：146，昭32

- 12) 亀崎：結核, 35—3 : 153, 1960
- 13) 大川：結核, 36—12 : 753, 1961
- 14) I. Seré: Acta tuberc., et pneumo. scand., 43-3: 173, 1962
- 15) 河田：京大結研紀要, 7—3, 増刊第Ⅲ号 : 13, 1959
- 16) 植村：結核, 38—8・9 : 372, 1963
- 17) 河盛他：結核, 37—3 : 160, 1962
- 18) 石川：医療, 8—4 : 17, 昭29
- 19) 佐藤(直)他：結核の臨床, 2—5 : 430, 昭29
- 20) 阿部他：結核, 37—5 : 264, 1962
- 21) 小川(辰)：結核研究の進歩, 30 : 4, 昭36