

各種細菌に対する胆汁諸成分の態度について

第3編 胆汁並に胆汁酸の各種細菌発育に 及ぼす影響について

広島医科大学細菌学教室
北村直次

〔昭和28年4月1日受稿〕

1. まへがき

微生物特に病原体に対する胆汁及び胆汁酸の作用は種々様々であり、微生物が胆汁に遭遇する生体内例へば輸胆管、腸管内において実際に生ずる作用についての実験の結果は必ずしも常に予測し得ない。

実際宿主の細胞や組織に対する胆汁酸の有害な作用は微生物の毒力を増強する如き印象を与える。かゝる観察が次の如き病原体について報告されている。チフス菌(Lagane 1912, Gratia & Doyle 1926) コレラ菌 (Galoranon 1921, Besredka 1919)

チフス菌は腸チフスの急性期においては規則的に胆嚢内に侵入する。チフス保菌者に見られるチフス菌の頑固な胆嚢内寄生は主として胆汁の成分及び酸度による。従つて保菌者の胆汁は、屢々感染と同時に或は感染以前に起る肝臓の機能障害に基因する不完全な組成のものであると考へられる。又夫々の Bacteriophage に対する胆汁の不活性はチフス菌及びその他の病原菌に対して胆汁が有利に作用することを強調する真の原因の一つと考えられる。^{31,32)} かゝる細菌に対する胆汁の有利な影響は次の如き病原体の増菌培地に全胆汁が用ひられることによつて実用化されている。即ちチフス菌^{2,3,4,5,6,7,8)} コレラ菌 (Kolle & Prigge 1927) Swine erisipelas の病原体 (Paniset & Kolda 1927) 赤痢菌²⁾

他の病原体は発育を停止した状態で胆汁内に留まっているものであるが、又例へば Cattle pest (Kolle 1899) の病原体特に結核菌 (Ser-

gent 1895, Frenkel & Krause 1899) の如く屢々弱つた状態で胆汁内に留まるものもある。Koch bacillus に対する胆汁の弱化作は胆汁含有培地を用ひて B. C. G. を作り出した時 Calmette 及び Gúerin によつて利用された^{10,11,12,13,14,15)} 細菌の胆汁培養における作用を支配する複雑な条件は結核菌の場合には例へば Lominski (1933, 1934) の研究によつて例証されている。Lominski はこの場合に R 型より S 型への変異、増菌現象、最後に類化及び死滅する種々の変化を観察した。かくの如く胆汁の細菌に対する作用は有利のものから不利なものへの段階的な変遷を観察しうる。

胆汁は一般的な防腐剤ということとはできないが、或る種の細菌を全く防腐的にする化学的性質を以て、それらの細菌の発育を停止させ、更にその発育を弱める作用を有する。腸内容は胆汁が存在しないと必ず腐敗する。(Bidder & Schmidt, 1952, Charrin & Roger 1886, Birch & Spong 1887) 胆汁の制腐的作用は単なる殺菌作用ではないことが Strassburger (1902) によつて明らかにされた。

胆汁は或種の細菌発育に対しては有利に作用するか或は無頓着であるが、他のある病原菌に対しては明らかに不利に作用する。このやうな態度をとるために胆汁は防腐剤としての名声を博したのである。¹⁶⁾ 眼の感染の際に胆汁を使用することは薬剤によるアラビヤの治療法の一つであつた。それが17世紀 (Annual Register for 1678) にフランスで応用されて Home (1797) により可なり効果のあることが報告されている。胆汁を治療剤として

用いた効果が胆汁の一般的な消毒作用によるものか、或は球菌感染の際における如き更に特殊な溶解作用によるものであるかはこの資料によつては決定しえない。やがて胆汁酸塩或はそれを含有する商品が作られ、時によつて、鼻、耳等の化膿 (Friedberg 1923) Empyema 及び Meningitis (Castellanos & Gonzales 1920) 或は Vulvovaginitis infantum (Cisi 1931) 等の治療薬として推奨された。胆汁の溶解作用は又喀痰、膿、糞便等の結核性の材料を均一化するために用いられた。(Grysez & B'irard 1920)

Stone (1921) は家兎胆汁の 50 倍稀釈のものが *Streptococcus pyogenes* に対して特殊の殺菌力あること、Kauftheil & Neubauer (1924)¹⁷⁾ は Desoxycholic acid, Cholic acid, Dehydrodesoxycholic acid, Dehydrocholic acid 等の胆汁酸が *Staph. aureus* に対しては毒性あれども、大腸菌、チフス菌に対しては殺菌性著明ならず。然してその殺菌作用は溶血並に蛙心に対する毒作用と並行する点より、その原因は表面張力降下にあるべしと推論した。

Meyerstein (1907. 1906)¹⁸⁾ は各種細菌に対する胆汁酸塩類の影響を検し、大腸菌、チフス菌、緑膿菌に対してはむしろ培養基となり、他の培地中に混在するときはその発育を促進すれども葡萄状球菌に対してはむしろ発育を阻止すると述べている。天谷 (1929)¹⁹⁾ は Na. Glycocholicum について、その表面張力降下と種々の細菌に及ぼす影響を検し、肺炎双球菌、デフテリー菌、連鎖状球菌、葡萄状球菌、志賀赤痢菌、コレラ菌、チフス菌、大腸菌の順に何れもその発育が阻害されることを報告している。由利 (1927)²⁰⁾ は又タウロヒヨール酸塩、クリコヒヨール酸塩の酸性、中性、アルカリ性溶液の各種チフス菌に対する態度を検し、タウロヒヨール酸曹達は常に好影響を有し、グリコヒヨール酸曹達はこれに劣り、殊にアルカリ性溶液においては後者は明らかに殺菌性を有し、又陳旧なる比較的抵抗弱き菌種に対しては殊に殺菌性大なるこ

とを記載している。

Leifson (1935)²⁸⁾ は Sod, desoxycholate を 0.5% の割合に含有する腸内細菌分離培地を提唱した。即ち彼は pH 7.5 以下の肉汁或は寒天培地に 0.1 或はそれ以上の Sod, desoxycholate を含む場合は普通のグラム陽性菌は 24 時間中には認むべき発育を示さざるに、数百種のグラム陰性菌は *S. gallinarum* を除き何れも発育を阻害せられず、而して pH 7.5 以上にては種々のグラム陽性菌の発育を認めうれども、葡萄状菌の如きは pH 8.0 以下にては発育せず、又菌に対する Sod, Desoxycholate の作用は基本培地の性質により可なり変化ありと報告している。中俣 (1943)²⁹⁾ は Leifson 培地は遠藤培地より優秀なりと述べている。

Salter (1919)²¹⁾ は大腸菌に対する胆汁酸塩類の作用をペプトン水を対照として検し、胆汁酸は 0.1% にては発育を促進し 1% にては発育を阻止すると述べている。

辻 (1934)²²⁾ は人及び各種動物胆汁並びに胆汁酸塩類の各種細菌発育に及ぼす影響を検し、胆汁及び胆汁酸塩類に対する感受性の順序は、枯草菌、水 Vibrio、大腸菌、チフス菌、黄色葡萄状球菌、赤痢本型菌、溶血性連鎖状球菌の順であり、其中後 3 者は特に感受性大なることを記載している。

胆汁の殺菌作用は高圧滅菌することにより失はれると考へている学者がある。即ちそれは胆汁酸とある細胞成分との間の単なる化学作用ではなくて、一種の酵素作用であることを指摘している。Maino (1933) は Taurocholic acid は 20 倍乃至 150 倍で *Streptococcus* を、20 倍乃至 50 倍で *Gonococcus* を溶解することを報告した。*Meningococcus* に対する溶解作用は Ficker (1909) がこれを観察している。Morgenroth (1925) 等は *Streptococcus* と *Pneumococcus* とが同一種属のものであるといふ仮設の根拠を多くの点に因るとしているが、その中でこれらの菌は胆汁酸に対して同じやうな態度を取ることによると述べている。

以上述べた如き細菌に対する胆汁酸の作用が本質的に *Diplococcus pneumoniae* の著明な溶解作用と同じ機転によるものであるかどうかはまだ研究されていない。

R. Kraus (1909) Lesiur (1906) は *Lyssa virus* が胆汁或は胆汁酸に 2-3 分間作用させることにより完全に死滅すると報告している。

所謂 Neufeld の現象とは胆汁或は胆汁酸による *Pneumococcus* の溶解をいふ。Neufeld (1900)²³⁾ は胆汁内で *Pneumococcus* が溶解することを発見し、これは 1°C 乃至 38°C の間では如何なる温度でも起りうるが、30分間胆汁を煮沸することにより溶解作用はなくなり、他方煮沸された *Pneumococcus* は胆汁中で溶解されなくなることを観察した。胆汁酸の *Pneumococcus* に対する作用は学者によりその結果は異つている。(Atkin 1926, Downie, Stend und White 1931, Williams 1930a, 1932, Kozłowski 1925, Anderson & D'arcy Hart 1934) 然し最も強い作用を有するのは *Desoxycholic acid* であることが認められている。Neufeld の現象の機転は未だ明らかにされていないが、次の如く結論しうる。即胆汁酸は細胞内膜を溶解するか或は細菌酵素が分離される機構を破壊することによつて作用する。

細菌発育抑制作用及び溶菌作用に加ふるに、胆汁はその解毒作用によつて微生物の感染を防ぐ作用を有する。Clement & de Gaetani (1928) は *Tetanotoxin* 及び *Diphtheria toxin* は胆汁を加へることによつてその毒力を軽減され弱化されることを見出した。Vincent (1907) は人類、家兎、或は犬の胆汁の 1cc は、17°C で 1 乃至 2 時間、38°C で 30 分間、48°C で 15 分間作用させることによつて 20 乃至 25 M. L. D. の *Tetanotoxin* を試験管内で中和しうると報告している。

Vincent (1926) は 50 乃至 100 M. L. D. の *Tetanotoxin* を 1cc の胆汁性 "Cryptotoxin" と呼んでいる。August (1933) は 5M. L. D. の *Dysenterytoxin* を 10 mgm の胆汁酸塩で中和している。細谷、谷、田中 (1932)²⁴⁾ は

デフテリア予防液に関する研究において *Desoxycholic acid* をデフテリア毒素に加へることによりそれを無毒化することを報告した。(橘、金沢、1940,²⁵⁾ Dietrich (1923) は *Besredka* の経口ワクチン説 (1919) に従つて胆汁が *Tetanotoxin* の経口的毒性を腸管における吸収を増すことにより非常に増強することを認めた。

中川 (1930)²⁶⁾ は胆汁は稀釈せるものにては蛔虫卵の発育を抑制し、0.5% に至れば完全に発育を阻止し、而してその主成分は *Glycocholic acid* なること及び 12 指腸虫卵、東洋毛様線虫卵、鞭虫卵に対しても抑制作用あることを明らかにした。

Blanc (1936) は鼠型発疹チフスの生病毒に胆汁を加へた胆汁加生菌ワクチンを創製して、これを使用し、その結果海猿におけると同様に人においても熱性病を生ぜしめずして免疫の出現を明らかにした。川村、長野等 (1944)²⁷⁾ は *Ricketzia mooseri* の胆汁加生菌ワクチンを作り、動物実験、人体実験を行ひ、胆汁を加へない生菌ワクチンの場合よりは副作用が遙に少いと報告している。

Evelyn m. witkin (1949)²⁸⁾ は *Sodium Desoxycholate* を大腸菌に作用させ変種ができることを報告している。

以上の如く胆汁諸成分の微生物に及ぼす作用については数多くの研究がなされてをり、その成績は種々様々である。筆者は細菌発育に及ぼす胆汁並に胆汁酸の影響について実験したのでその結果を茲に報告し度い。

2. 胆汁並に胆汁酸の細菌発育に及ぼす影響

(4) 胆汁並に胆汁酸の細菌発育阻止作用。

(1) 実験方法

供試材料：

供試胆汁は無菌的に採取した牛胆汁、豚胆汁を用いた。胆汁酸は *Cholic acid*, *Dehydrocholic acid*, *Taurocholic acid* のナトリウム塩を無菌的にして用ひた。

供試菌株は岡山大学医学部細菌学教室より

分譲を受けた下記の菌株を用いた。

1. コレラ菌 (原型菌, 異型菌, 中間型菌)
2. チフス菌.
3. パラチフス A 菌, パラチフス B 菌.
4. 赤痢菌 (駒込 A 菌, 駒込 B 菌, 川瀬菌, 西貢菌)
5. 枯草菌.
6. 葡萄状球菌 (寺島株, F. D. A. 209 P 株, Staph. aureus, Staph. albus, Staph. citreus)
7. 連鎖状球菌 (Str. viridans, Str. haemolyticus)
8. 肺炎双球菌 (Type I 株, Type II 株)

実験方法 :

コレラ菌は pH 7.8 チフス菌, パラチフス A, B 菌, 赤痢菌, 枯草菌, 葡萄状球菌は pH 7.4 の普通寒天を用いた. 連鎖状球菌, 肺炎双球菌は pH 7.8 の普通寒天に 10% の山羊血液を入れた血液寒天を用いた. 左記の培地を用いて Cup 法により型の如く各菌を平板培養となし, Cup 中に胆汁及び胆汁液を 10 倍, 20 倍, 40 倍, 80 倍, 160 倍, 320 倍の生理的食塩水稀釈液, 対照として生理的食塩水を入れ, 37°C 24 時間培養して阻止帯の長さを計測した.

(2) 実験成績

実験成績は第 1 表に示した.

第 1 表 胆汁並に胆汁酸の細菌発育阻止作用

番号	菌種	胆汁酸	牛胆汁		豚胆汁		Cholic acid		Dehydrocholic acid		Taurocholic acid	
			稀釈 倍数	阻止帯の 幅 mm	稀釈 倍数	阻止帯の 幅 mm	稀釈 倍数	阻止帯の 幅 mm	稀釈 倍数	阻止帯の 幅 mm	稀釈 倍数	阻止帯の 幅 mm
1	コレラ菌	原型菌									40	1
2		異型菌										
3		中間型菌									10	1
4	チフス菌											
5	パラチフス A 菌											
6	パラチフス B 菌											
7	赤痢菌	駒込 A 菌	40	10			40	12				
8		駒込 B 菌										
9		川瀬菌										
10		西貢菌										
11	枯草菌		40	12	40	2	200	12				
12	葡萄状球菌	寺島株	20	13	40	1	20	10				
13		F. D. A. 209 P	40	2	20	3	80	1			10	1
14		Staph. aureus	20	2	20	2	10	3				
15		Staph. albus	40	1	20	3	20	2				
16		Staph. citreus	20	1	20	3	20	2				
17	連鎖状球菌	Strept. viridans	20	10	20	5	20	10			10	2
18		Strept. haemolyticus	20	1	20	4	10	2			40	2
19	肺炎双球菌	Pneum I	20	10	10	4	20	10				
20		Pneum II	40	10	20	2	10	10				

コレラ菌, チフス菌, パラチフス A B 菌, 赤痢菌は胆汁及び胆汁酸によつて発育を阻止されていない. 唯例外として, コレラ原型菌, 中間型菌が Taurocholic acid にて夫々 40 倍

1mm, 10 倍 1mm 駒込 A 菌が牛胆汁, Cholic acid にて夫々 40 倍 10mm, 40 倍 12mm の阻止帯が表はれている.

枯草菌, 葡萄状球菌, 連鎖状球菌, 肺炎双

球菌は牛胆汁，豚胆汁，Cholic acid によりすべて発育が阻止される。

Dehydrocholic acid は使用菌種すべてに阻止作用がない。

Taurocholic acid はコレラ原型菌，中間型菌，F. D. A. 209 P 株，Str. viridans, Str. haemolyticus において僅かに発育阻止作用が認められた。

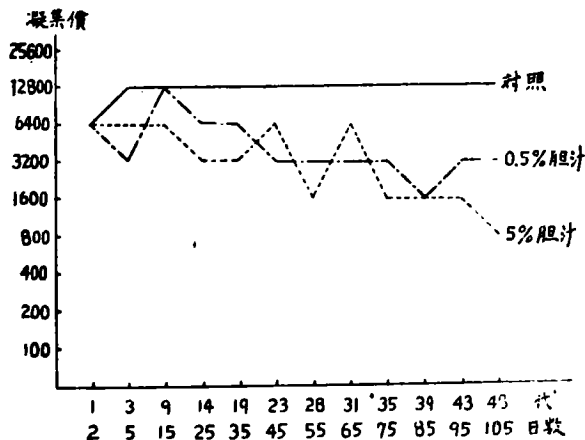
(c) 胆汁加培地に継代培養せる細菌の凝集反応について

供試材料：

胆汁は無菌的に採取した牛胆汁を用ひた。供試菌株は下記のものを用ひた。

1. コレラ菌（原型菌，異型菌，中間型菌）
2. チフス菌
3. パラチフス A 菌，パラチフス B 菌
4. 赤痢菌（駒込 A 菌，駒込 B 菌，川瀬

第1図 コレラ原型菌の胆汁加培地培養による凝集反応



菌，西貢菌)

実験方法：

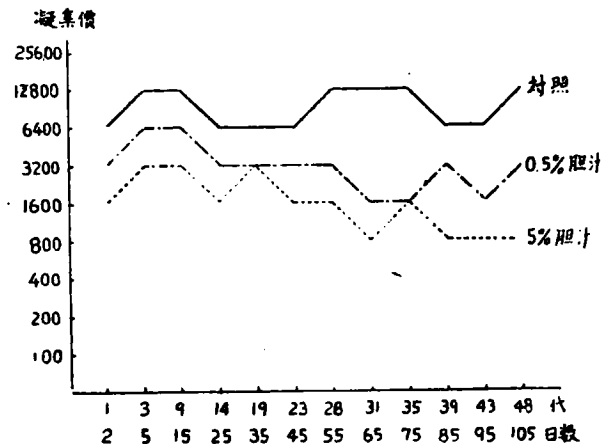
コレラ菌は pH 7.8, チフス菌，パラチフス A, B 菌，赤痢菌，は pH 7.4 の普通寒天を用ひた。右培地に 5%，0.5%になる如く胆汁を加へ斜面となし，これに菌を培養した。これを 3 日目毎に植継いだ。植継ぎの度毎に Colony, 菌の性状を観察し，かくて 48 代 105 日に至つた。その間最初は 2 日，3 日目次いで 10 日目毎に凝集反応を観察した。

(2) 実験成績：

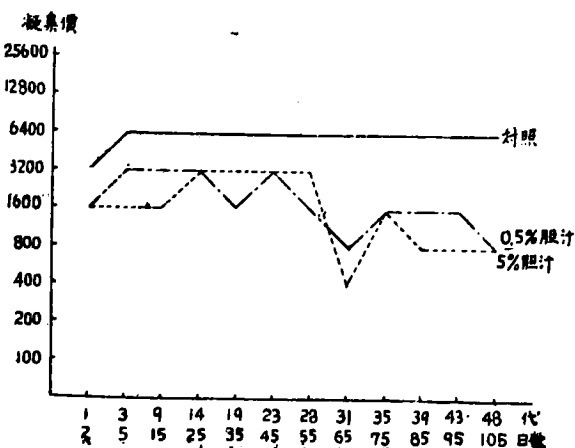
実験成績は第 2 図乃至第 11 図に示した。

図に見る如く胆汁加培地に継代培養せる菌の夫々の免疫血清に対する凝集価は一般に最初は少し高くなるか或は余り対照に比べて変わらないが次第に低下する。低下の程度は 5%，0.5%胆汁によつて著差は認められない。

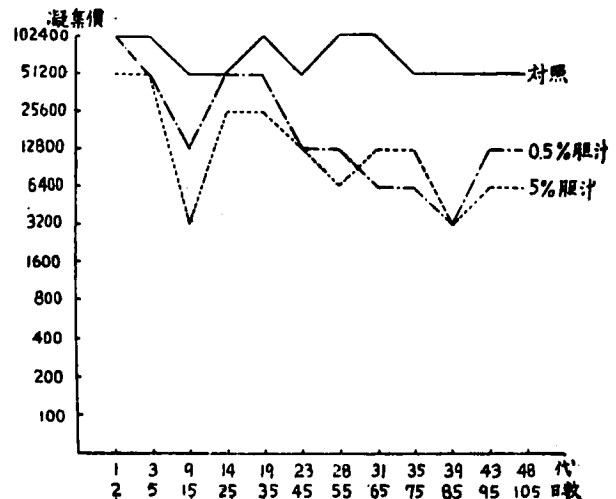
第2図 コレラ異型菌の胆汁加培地培養による凝集反応



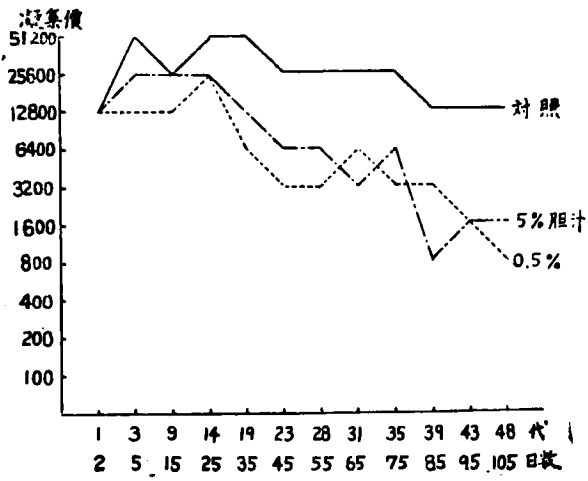
第3図 コレラ中間型菌の胆汁加培地培養による凝集反応



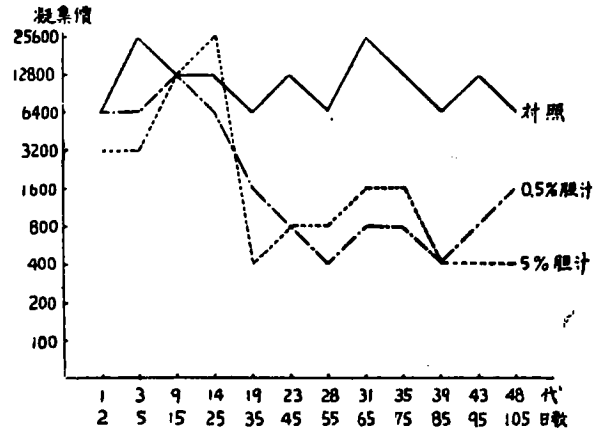
第4図 チフス菌の胆汁加培地培養による凝集反応



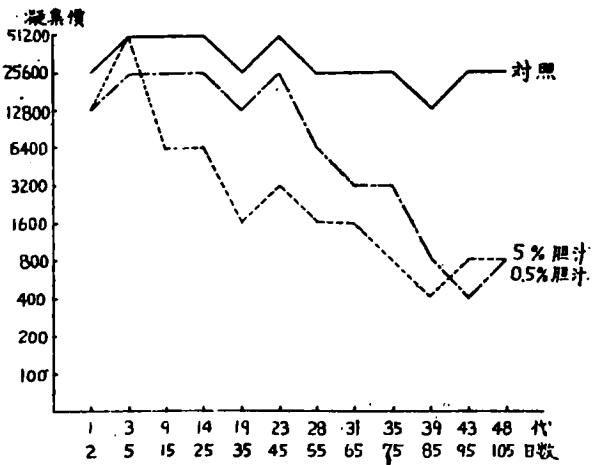
第5図 パラチフスA菌の胆汁加培地培養による凝集反応



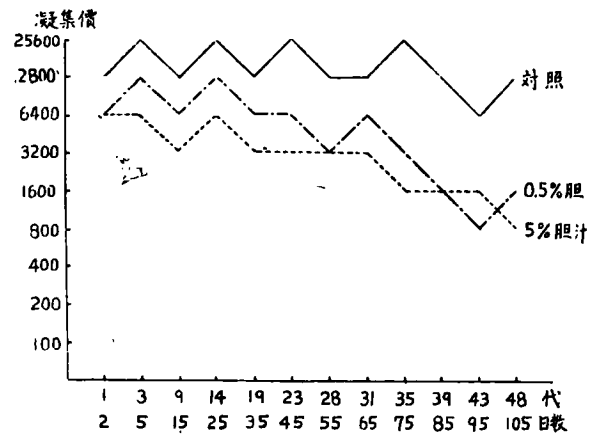
第6図 パラチフスB菌の胆汁加培地培養による凝集反応



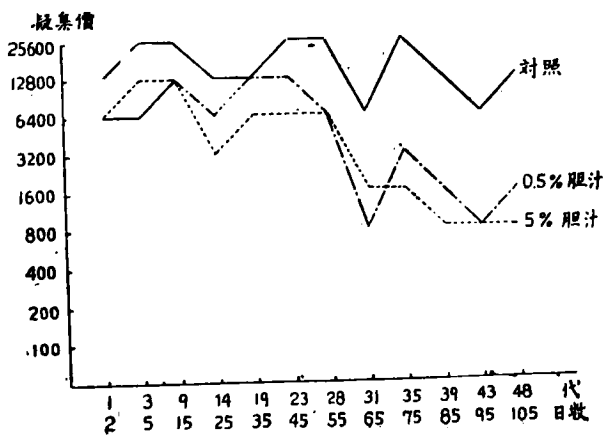
第7図 駒込A菌の胆汁加培地培養による凝集反応



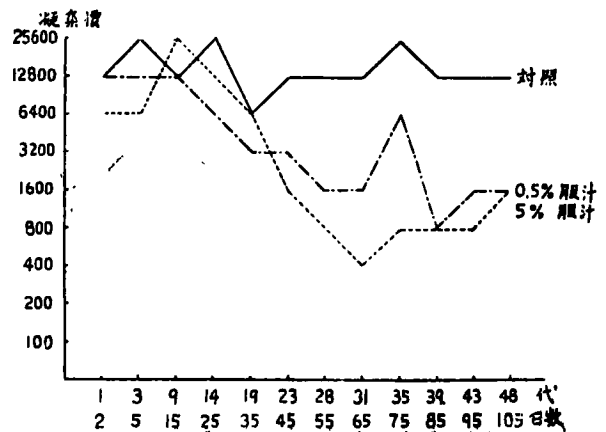
第8図 駒込B菌の胆汁加培地培養による凝集反応



第9図 川瀬菌の胆汁加培地培養による凝集反応



第10図 西貢菌の胆汁加培地培養による凝集反応



菌株による凝集価の低下の相違はコレラ原型，異型菌にて5%の方が0.5%に比べて著しく低い。中間型菌ではその間に相違は認められない。

チフス菌にては5%の方が0.5%より僅か低い。

パラチフスA菌にては5%の方が稍々高く，パラチフスB菌は5%の方が逆に著しく低い。

駒込A菌，西貢菌は5%，0.5%の間に差が認められず，駒込B菌，川瀬菌は5%の方が稍々低い。

胆汁加寒天に48代105日間継代培養した菌の集落は一般に小且菲薄であつた。メチレン青にて染色し検鏡した。チフス菌は菌体多くは膨大し。又甚しく短縮したものに屈曲せるものを認めた。コレラ菌は著しく多形態性を示し，多くはやゝ膨大し，短桿菌状長桿菌状等種々の形態を認めた。赤痢菌は他の菌に比べて著しく変異し，両端鈍円のやゝ膨大したものを多数に認めた。

胆汁加寒天に継代培養せる各菌を夫々普通寒天斜面培地に移植して，37°C 24時間孵卵器内にて培養したものにつき，ブイヨン，ペプトン水，ラクムス乳精，牛乳培地等に移植してその培地上の性質を検査したが対照に比して著しい変化は認められなかつた。

3. 總括並に考按

微生物特に病原体に対する胆汁並に胆汁酸の作用は生体内，生体外において種々様々である。これを以下総括的に述べて見たい。

1. 或種の病原体は全く胆汁によつて影響を受けない。而し実際に當つて宿主の細胞や歯織に対する胆汁酸の有害な作用は，微生物の毒力を増強する如き印象を与へる。即ち次の如き病原体についてかゝる観察がなされている。

大腸菌，コレラ菌，チフス菌，Herpes Virus.

2. 胆汁が有利に作用する病原体は次の如きものが挙げられる。

チフス菌，コレラ菌，Swine erisipelas の病

原体。

3. 病原体が発育を停止した状態で胆汁内に留まつている場合，

Cattle plague virus, 結核菌, Spirochaete ickterohaemorrhagica. Pocken virus, Ricketzia, Hoof and mouth disease virus.

4. 細菌の発育を阻止させ，更にその発育を弱める作用を有する。即防腐剤，消毒剤更に殺菌剤としての作用を有する場合。

Streptoc. pyogenes, Staphyloc. aureus, Gonococcus, Meningococcus, Pneumococcus.

5. 細菌を溶解する作用ある場合

Pneumococcus, Streptococcus, Gonococcus, Meningococcus.

6. 胆汁はその解毒作用によつて病原体の感染を防ぐ作用を有する。

Tetanotoxin. Diphtheriatoxin, Dysenterytoxin, Ricketzia mooseri.

7. 原形質，核に作用して変種を生ぜしめる場合。

結核菌，大腸菌。

以上の諸作用は胆汁及び胆汁酸の種類，状態，濃度等によつて支配される。又胆汁の場合には胆汁酸以外の不飽和石鹼，ムチン等の共同作用があること勿論である。胆汁中の不飽和石鹼は胆汁酸塩より高い溶菌作用のあることが Kozlowski により観察されている。又 Williams (1930) は Sodium citrate は特異的に胆汁酸塩に対する Pneumococcus の敏感度を増すと述べている。又 pH，酵素なども胆汁の細菌に対する作用を支配するやうである。

Neufeld の現象の機転は未だ明らかにされていないが，細胞内膜を溶解するか或は細菌酵素が分離される機構を破壊することによつて作用するとされている。

又胆汁及び胆汁酸の滲透圧，及び表面張力降下作用等も細菌に対する作用を支配するものと考へられる。

里見，平川²⁰⁾はチフス菌，パラチフス A, B 菌，大腸菌を牛胆汁培地に継代培養を行ひたるものにつき実験し，それらの菌は何れも形

態上に変化を来し就中著しく形態の不定を認めたるに反し、これら各菌の各種培地における培養上の性質は対照菌のそれと比べて特に認むべき変化を表はし来らず、且つこれら所謂胆汁菌を用ひて当該免疫血清との間に凝集反応を検したのに、何れもその凝集価の減弱を認めると述べている。信太、井尻(1928)³⁰⁾によれば胆汁を以て処置したチフス菌はその形態において大小不同を来し、無処置菌に比して太きもの或は細きものを認め、又その普通培地上における集落は一般に小且菲薄なれども、その他の特殊培地における発育状態には変化を来さず、又その凝集反応は無処置菌に比して凝集価稍々低下するがその程度は僅微にして強て区別を設け難いと報告している。

以上諸家の実験成績は筆者の得た成績と比較すれば一般に概ね一致している。然し細部に亘つてこれを比較して論ずることはできない。何となれば従来の成績と筆者の成績とは胆汁及び胆汁酸の処理方法或は実験方法が異なっているからである。

4. む す び

筆者は胆汁並に胆汁酸の細菌発育に及ぼす影響を検して次の結論を得た。

1. 牛豚汁、豚胆汁、Cholic acid, Dehydrocholic acid, Taurocholic acid は何れもコレラ菌、チフス菌、パラチフス A, B 菌、赤痢菌(駒込 A 菌、駒込 B 菌、川瀬菌、西貢菌)に対して発育阻止作用を認めなかつた。(例外として牛胆汁が駒込 A 菌、Cholic acid が駒込 A 菌、Taurocholic acid がコレラ原型菌、

中間型菌の発育を僅に阻止することが認められた。)

2. 牛胆汁、豚胆汁、Cholic acid は枯草菌、葡萄状球菌、連鎖状球菌、肺炎双球菌の発育を阻止する。

3. Dehydrocholic acid は上記何れの菌にも発育阻止作用は認められなかつた。

4. Taurocholic acid はコレラ原型菌、中間型菌、葡萄状球菌 (F. D. A. 209 P 株)、連鎖状球菌に対する発育阻止作用が認められた。

5. 胆汁加普通寒天に継代培養せるコレラ菌、チフス菌、パラチフス A, B 菌、赤痢菌(駒込 A 菌、駒込 B 菌、川瀬菌、西貢菌)の形態、培養上の性質は多少変化しているが、他の特殊培地に培養した性質は変化を見なかつた。

6. 胆汁加培地に培養した上記の菌と当該免疫血清との間の凝集価は最初やゝ上昇するが漸次低下する。その程度は菌種或は培地に加へた胆汁の濃度との間に特別の関聯は認められなかつた。

1950, 5, 25.

(本研究に対しては文部省科学研究費の補助を得た)

(本研究の要旨は昭和 24 年 12 月 18 日第 5 回広島医科大学研究会において発表した。)

拙筆するに当り終始御懇篤なる御指導及び御校閲を賜つた恩師清水教授に対し衷心より感謝の意を表す。尙実験に当り種々御便宜を賜つた教野教授、適切なる御助言を賜つた岡山大学医学部細菌学教室村上教授に謝意を表す。

文 献

- 1) Conradi : (1906) Münch. med. Wschr., 34, 1654.
- 2) Kauffmann : (1930) Z. f. Path., Orig. 119, 148.
- 3) Müller : (1924) Zhl. gesamte Hyg., 6, 215.
- 4) Killion : (1924) Zeitschr. f. Hyg., 103, 193.
- 5) 津田 : (1933) 長崎医学会雑誌, 11, 668.
- 6) 青木, 津田, 高橋, : (1924) 日本伝染病学雜

- 誌, 8, 816.
- 7) 英 : (1935) 東京医事新誌, 2621, 684.
- 8) 遠山 : (1949) 日本伝染病学会雑誌, 18, 225.
- 9) Lentz, O. u, Prigge, R : (1931) "Handh. d. path. mikroorg" 3te Aufl.
- 10) Guerin, A. : (1928) Wien. Kl. Wschr. 41, 725.
- 11) Calmette, A. : (1928) ehenda, 41, 731.

- 12) 今村, 吉井 : (1943) 大阪医事新誌, **14**, 312.
 - 13) 中川, 中川 : (1934) 東京医事新誌, 2862. ;
(1935) 結核 ; **13**, 198.
 - 14) 今村 : (1947) 最新医学, **2**, 541.
 - 15) 有馬, 青山, 太繩 : (1920) 佐多博士在職25年
記念祝賀論文集.
 - 16) Bible. Tobias (V, 2~6 ; IX, 11~13).
 - 17) Kauftheil u. Neubauer : (1924) Kl. Wschr.,
30, 1623.
 - 18) Meyerstein : (1907) Z. f. Bakt., I Aht.
orig. **44**, 435 ; (1906) Münch. m. Wschr.,
38 u. 44.
 - 19) 天谷 : (1929) 衛生学伝染病学会雑誌, **25**, 602.
 - 20) 由利 : (1927) 日本微生物学雑誌, **21**, 2749.
 - 21) Salter. R. C. : (1919) J. of Inf. dis, **24**,
260.
 - 22) 辻 : (1934) 日本微生物学病理学雑誌, **28**,
1971.
 - 23) Neufeld, g. : (1900) Z. f. Hyg., **34**, 454.
 - 24) 細谷, 谷, 田中 : (1932) 実験医学雑誌, **16**,
1502.
 - 25) 橋, 金沢 : (1940) 日本微生物学病理学雑誌,
34, 577.
 - 26) 中川 : (1930) 慶応医学, **10**, 2013.
 - 27) 川村, 長野他 : (1944) 日本医学 3389.
 - 28) Evelyn. M. Witkin : (1949) Cold Spring
Harber Symposia on Quantitative Biology.
XI, 256.
 - 29) 里見, 平川 : (1925) 日本微生物学雑誌, **19**,
445.
 - 30) 信太, 井尻 : (1928) 京都府立医科大学雑誌,
2, 1116.
 - 31) 小栗 : (1938) 実験医学雑誌, **22**, 152.
 - 32) Handuroy : (1923) C. R. Soc. Biol., **87**,
791 et 875.
 - 33) Leifson : (1935) J. Path & Bact., **40**, 581.
 - 34) 中俣 : (1973) 日本微生物病理学雑誌, **37**, 45.
-