大腸菌を中心とした腸内菌叢の変化に 対する基礎的研究

日本医科大学衛生学教室 (指導 八田貞義教授)

反 町 宏
Hiroshi Sorimati

ま え が き

腸内菌叢と言うのは、腸管内に棲息している種々雑多な細菌群が、共生し、拮抗している一つの統一された綜合体とも言ふべき状態である。従つてその中には、桿菌類もあり、球菌類もあり、グラム陽性菌もあり、グラム陰性菌もあり、又、Candida 属のようにかびに近いものもある。生物学的な性状もそれに従つて様々に異っている。それ等の多種多様な細菌群は、正常な腸管内では一定の秩序の下に或る平衡状態を保っている。その秩序も、腸管の各部位により、その機能に従つて様相を異にして居る。この平衡状態を構成している種々の要因の解明には、既に幾多の先人の報告がある。例えば、菌叢の中心をなす大腸菌については、伊東¹⁾、牛場²⁾、樋口³⁾等があり、福見、中谷⁴⁾、訖摩等⁵⁾は腸管各部の差異について論じている。この平衡状態が、下痢等の場合、或は、外部からの強力な Stress によつて乱されると、そこに所謂 Dysbakterie と言われる状態が起る。Tr. Baumgärtel⁶⁾は、胃腸機能不全の際に起る二次的な Dysbakterie の際に、大腸菌と腸球菌の比率が変化すると報告しているし、又諸橋⁷⁾は、乳児の下痢時の菌叢の変動を、大腸菌と腸球菌について検査して居り、戸田等⁸⁾は、各種疾患時に於ける腸管内各部の大腸菌の分布について報告して居る。この様に腸内菌叢の解明には色々の角度から多種多様な報告がある。

然しながら、この菌叢の変動を論ずる場合、或る菌の増減については、平板培養法により分離せる菌株についての実験が多く、従つて限られたものとなり、全体としての菌数の変動を見るには不十分な様に思われる。又糞便を被検物とする場合、実験に供した糞便量を一定にする事は困難であり、菌数の増減を比較するに不便である。この点を補う為には、大腸菌群試験に際しての、M.P.N. 法を応用して、液体選択培地使用による菌数計算法が適当と考えられる。これによる菌数計算法は、既に本間⁹⁾が提唱し、小兒下痢症につい

て、諸橋⁷⁾、訖摩¹⁰⁾が実施して同一糞便量に於ける菌数の絶対値を論じている。著者もこの方法に則り、成人の腸内菌叢について大腸菌を中心として検討を試みた。

I. 虫垂内の細菌叢について

虫垂内の細菌叢について陳¹¹⁾は内容滲出液の検索で大腸菌その他多種の菌が混合感染の状態で見出されたと述べ、又間野他¹²⁾は虫垂炎患者の尿中大腸菌出現の度合を調べ、虫垂炎の病像と大腸菌との間に関連性を認めている。又小張、山里¹³⁾¹⁴⁾も虫垂内の大腸菌と虫垂炎病原論について論じている。之等は何れも大腸菌の動態について論じているが、場合により病原性を發揮し得ると言われる腸球菌については殆ど省みていない。

著者は18例の摘出虫垂内容物を対象として総菌数、大腸菌数、及び腸球菌数を算出し、分離せる360株の菌についてその性状を検討した。18例の虫垂の性状は、外觀比較的清でカタル性のもの12例、外觀汚で化膿性或は壊疽性のもの6例である。

1. 実験方法

M.P.N法に用いた培養基は、総菌数に対しては、チオグリコレート培地、大腸菌、腸球菌に対しては、選択培地として夫々、desoxycholate 培地、P.E. 培地を使用した。各選択培地の組成は、第1表に示す。摘

第1表 選択培地組成

デスオキシコレート培地	
ペプトン	20.0 g
食 塩	5.0 g
乳 糖	5.0 g
デスオキシコール酸ソーダ	1.5 g
B T B 0.2% 溶液	12 cc
溜 水	1000 cc
pH 7.0	
PE 培地	
ブドー糖	5.0 g

ペプトン	5.0 g
酵母エキス	5.0 g
窒化ソーダ	0.4 g
B T B 0.2% 溶液	12 cc
溜 水	1000 cc
pH	8.0

出虫垂を無菌的に切り開き、内容物を乳鉢に取り、溜水適量を加えよく磨砕し均等な混濁液とし、それを原液として M.P.N. 値を出した。別に原液 10 cc を秤量瓶に採取し、蒸発乾燥せしめ、残渣の重量を秤り乾燥糞便 1 mg についての菌量を算出した。尚総菌数、腸球菌数は、37°C 48 時間培養のものであるが、大腸菌は 45°C 48 時間培養を行つた。これは 45°C に培養する事により、Escherichia と他種大腸菌との鑑別を行う為である。

2. 実験成績

a. 各菌数について

各例の各菌数は第 2 表の如くであり、外観清なる A

第 2 表

種 類	菌 番 号	数	総細菌数 (単位千)	大腸菌数 (")	腸球菌数 (")
A (外観清なるもの)	1		4,500	2,900	0.1
	2		180	100	0.9
	3		800	360	0.1
	4		11,000	4,900	0.1
	5		11,000	4,100	18
	6		15,000	6,330	15
	7		7,700	6,800	4
	8		47,000	22,000	24
	9		2,600	1,600	62
	10		7,500	4,700	21
	11		14,000	6,000	120
	12		9,400	5,000	94
B (外観汚なるもの)	13		2,070	15	16
	14		16,000	710	850
	15		20,000	1,100	5,100
	16		46,000	26	5,200
	17		59,000	21,000	3,400
	18		12,000	100	90

群では何れも Escherichia が約 50% 前後を占めている。之に反し外観汚なる B 群では、1 例を除き何れも Escherichia の数が少く 10% 以下である。特に例 13, 例 16, 例 18 は 1% 以下に過ぎない。腸球菌は A 群では殆どが 1% 以下で、最も多い例 9 でも 2.4%

に過ぎない。B 群では之に反し、腸球菌の割合は 4 例に於て 1% 以上で 2 例は略 1% に近い、又その菌数が大腸菌を凌ぐものが 4 例あり、A 群に比べるとその割合が著しく多いのが認められる。この大腸菌と腸球菌との比率の変動が、虫垂の炎症とどのような関連があるか、例数の少い為明言する事は出来ないにしても、少くとも虫垂炎の病像と菌集の変動との間に何等かの関連があるであろう事を示唆している。更に言えば、腸球菌の比率の増減が炎症の結果であるか、原因であるかと言う点は暫く措くとしても、腸球菌が虫垂炎の経過に或る役割を持つていてのではないかと予想し得る。

b. 分離菌の生物学的性状

大腸菌検索を目的として、虫垂内容をマッコンキー寒天に塗抹して得た 351 株の菌について種々な検査を行つた。

例 5, 例 6 の 2 例に於て 17 株の緑膿菌を検出した。特に例 5 では採取した菌の 6 割は緑膿菌であつたが他の 334 株は総て大腸菌属に属していた。Imvic system により分類すると第 3 表の如く、Escherichia が 235 株で圧倒的に多く、Klebsiella は 14 株、中間型は 7 株、不明型は 78 株であつた。Escherichia の中、

第 3 表

Escherichia		中 間 型		Klebsiella		不 明
I	II	I	II	A I	A II	78
232	3	2	5	9	5	

乳糖分解性なく、運動性のない菌を No. 14 から 8 株分離し、検査の結果 Alkaescens-Dispar と同定した。その生物学的性状は、第 4 表の通りである。

c. 血清学的性状

分離せる Escherichia について 0—25迄の標準血清により O 抗原の分析を行うと同時に、病原大腸菌と言われている 0—26, 0—55, 0—111, の検索を行つた。分布状態は第 5 表に示す通りであるが、これを株別に見ると、第 1 図に示す如く、総数 227 株の中、149 株 65% に標準株 (Standard Strain) を認めた。その中最も多いのは 0—21 で 35 株、次に 0—2, 0—12 が多く、0—8 が最も少い。山里¹³⁾は虫垂穿刺により得た 109 株の大腸菌について検査を行い、Escherichia が 70—80% で、0—25 迄の血清型による検出率は 41% と言つている。著者の実験では検出率はこれに比してやや多く又検出せる O 抗原の分布も幾分異つている。

第 4 表

イン ド ー ル	M ・ R 反 応	V ・ P 反 応	ク エ ン 酸 ソ ー ダ 地	乳 糖	ブ ド ー 糖	マ ン ニ ッ ト	マ ル ト ー ゼ	キ ン ロ ー ゼ	ソ ル ビ ッ ト	ラ フ イ ノ ー ゼ	ザ リ チ ン	サ ツ カ ロ ー ゼ	ア ド ニ ッ ト	イ ノ シ ッ ト	デ キ ス ト リ ン	硫 化 水 素	硝 酸 塩 還 元	尿 素	ゼ ラ チ ン 液 化	運 動
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
+	+	-	-	-	A	A	A	A	A	A	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

表中Aは酸産生，ガス非産生を示す。右肩の数字は分解に要した日数。

第 5 表

0-血清		0-1	0-2	0-4	0-6	0-8	0-11	0-12	0-15	0-21	0-24	不明	計
A 群	1									9		2	11
	2		6							8			14
	3									5		11	16
	4			10				1		3		6	20
	5										2	2	4
	6							6				1	7
	7	1			2					4		3	10
	8				1	2						14	17
	9	6										13	19
	10		13					1				4	18
	11											3	3
	12								8			11	19
B 群	13			13								4	17
	14										5	3	8
	15		4							6			10
	16		6									1	7
	17						7						7
	18							19				1	20
計		7	29	23	3	2	7	27	8	35	7	79	227

出口¹⁵⁾は大腸菌の抗原性は環境条件により変異すると考えられると報告しているが、この場合の免疫血清の作製方法には疑問の点がある。No. 14 より分離せる Alkaescens-Dispar 群の抗原分析を行つた所、Escherichia 0-1 に相当するもの、即ち Type 1 が5株、他の3株は不明であつた。Alkaescens-Dispar については、安斉他¹⁶⁾は健康者の糞便より分離したものは Type 8 が多く、下痢患者よりは Type 1 が80%で

あつたと言つている。又早川他¹⁷⁾は A. D 群による菌血症を報じ、Type 1 が多く分離されたと述べているが、この菌の病原性については未だ余り報告がない。著者が A. D 群を分離した No. 14 は外観非常に汚く、壊疽性で汚臭を放ち分離した大腸菌の20株中8株が本菌であつた事は注目すべき事と思われる。

病原性大腸菌、0-26, 0-55, 0-111 の検索を試みた結果は、0-111 が No. 1, No. 3 より各2株計4株

各型の分布状況
第 1 図

見出されたのみであり、病原性大腸菌と虫垂炎との関連性についてはこの成績からは、求めることは出来ない。

II. 化学療法を施行せる結核患者の糞便菌巢について

抗生物質を投与した場合、その強力なる抗菌作用により腸内菌巢に重大な影響を与える事は早くから注目せられて来た。そして抗生剤投与により起る腸内菌巢の変動に関しては、今日迄非常に多数の業績があるが、何れも抗生剤によつて腸内大腸菌の発育が抑制され菌数が減少する事は一致して認めている。

Streptomycin (以下 SM と略す) もこの例に洩れず、腸結核患者に経口投与した場合大腸菌の極度の減少と他種菌の増加が認められている。例えば柳沢¹⁸⁾は、服薬前 75% を占めた Colicommunis が服薬後 3 日目に消失し、服薬前殆ど見られなかつた Proteus, 酵母菌が出現し、耐性菌も高度に出現したと述べている。久保等¹⁹⁾も同様に報じて居り、又定着菌の交代を同時に認めている。竹本²⁰⁾も同様に大腸菌の激減と菌巢の交代を報じている。更に M.Kludas²¹⁾ は抗生物質を用

いる事により、大腸菌の減少と同時に従来見られなかつたブドウ球菌、溶連菌、Proteus が出現し、Dysbakterie の状態が起ると言っている。これらは何れも腸管内常在菌である大腸菌を中心として論じている。しかし一方同様常在菌である腸球菌については竹上等²²⁾の報告があるが、夫程の注目はしていない。著者はこの点にかんがみ、前と同じ方法により、大腸菌と同時に腸球菌についてもその菌巢の変動を検して見た。対象として、現在 SM の筋注を中心とした化学療法を受けて居る結核患者 22 名について、糞便より菌巢の変動を類推せんとした。尚マッコンキー平板法により大腸菌株を分離し、種々の検査をした。

a. 菌数について

第 6 表は各例の総菌数、Escherichia 数、腸球菌数を示した。これを見ると、例 18, 20, 21, 22, の 4 例を除き総て Escherichia の割合が低い。腸球菌は寧ろ

第 6 表

例	菌数 総菌数 (単位千)	Escheri- chia 数 (")	腸球菌数 (")	抗生物質 使用法
1	7300	46	1800	SM 50 Pas 2530 1 NAH 6.8
2	804	1	13	SM 31 Pas 1724 1 NAH 6.8
3	1200	12	47	SM 5 Pas 2600 1 NAH 15
4	2700	108	40	SM 70 Pas 5300 1 NAH 30
5	3700	93	55	SM 45 Pas 3400 1 NAH 18
6	6900	270	690	SM 30 Pas 2500 1 NAH 15
7	3700	120	2100	SM 40 Pas 2600 1 NAH 30
8	1700	6	1100	SM 40 Pas 280 1 NAH 28
9	5600	56	220	SM 115 Pas 2300 1 NAH 45
10	5400	22	990	SM 20 Pas 700 1 NAH 6
11	28000	640	640	SM 25 Pas 2700 1 NAH 15
12	2300	170	120	SM 107 Pas 4700
13	12000	1200	2500	SM 45 Pas 5000 1 NAH 45

14	8700	28	210	SM Pas 1 NAH	50 1400 15
15	1100	170	110	SM Pas 1 NAH	45 1800 15
16	520	1	2	SM Pas 1 NAH	45 2100 36
17	1000	1	3	SM Pas 1 NAH	60 2100 36
18	2900	1500	300	SM Pas 1 NAH	30 1500 6
19	1900	86	190	SM Pas	40 1200
20	5200	2000	910	Pas 1 NAH	3900 27
21	6600	2500	660	Pas 1 NAH	1400 7
22	11000	7700	12	Pas	680

増加の傾向が見られ、大腸菌と相拮抗する勢力となるか、寧ろこれを遙に凌加しているのも多く見られる。他の4例は、何れも *Escherichia* が50% 前後を占め、腸球菌はこれに比し遙に少い。この4例の中、例20, 21, 22, の3例は SM を使用せず、1 NAH 又は、Pas を使用せし患者であるのは興味ある事である。竹上他²²⁾は、SM の皮下投与により腸球菌の菌数の変化は認められないと言っているが、著者の実験では何れも増加が認められた。

b. 分離大腸菌の生物学的性状

220 株の大腸菌を Imvic system により分類すると、第7表(a)の如く、*Escherichia* が205株で圧倒的に多い。又之等の大腸菌について、感受性ディスク(栄研)により SM に対する抵抗性を検して見る

第 7 表

(a) 大腸菌の Imvic による分類

Escherichia		中間型		Klebsiella
I	II	I	II	
200	5	15	0	0

(b) 各型の SM 耐性

	感受性	1 MCG 耐性	10 MCG	100 MCG
Escherichia	164(80%)	28(13.7)	3(1.5)	10(4.8)
中間型	14(93.7)	1(6.6)	0	0

と、第7表(b)の如く、*Escherichia* では20% に耐性株が見られる。耐性の程度は、1 MCG が最も多く、13.7%, 100 MCG が次いで、4.8% 10 MCG が最も少く、1.5% となつている。中間型では、耐性菌は1株(6.6%)で耐性の程度も1 MCG で僅かである。この *Escherichia* と中間型との耐性菌出現の度合は、 χ^2 テストにより有意の差を認める事が出来る。この成績は中西²³⁾が SM により耐性化する菌は *Escherichia* が大部分で、中間型、*Klebsiella* は極めて少ないと言っているのに一致する。これ等耐性菌の出現の様相を個人別に分析して見ると、耐性菌が各例に一樣に出現している訳ではなく、耐性菌の出で居る例では殆どが耐性菌、耐性菌の出でない例では殆ど感受性菌のみと言う現象が見られる。SM の使用量は各例に差があるが、各例とも相当大量を長期に亘つて使用して居り、而も使用量と耐性菌出現との間には特別の関係を見出す事は出来なかつた。それ故耐性菌出現の個人差は SM 使用量による差とは認められない。SM が胆汁中に排泄される点、又教室の光永²⁴⁾が胆汁酸加培地によつて大腸菌間に態度の差が見られると言っている点から、其処に何か問題が含まれているのではないだろうかと考え、光永²⁴⁾の検討した普通寒天培地にデスオキシコール酸ソーダ、0.5%, クエン酸ソーダ1.5%, チオ硫酸ソーダ0.45%, を加えた培地によつて、SM 耐性株と、感受性株との間に何か発育態度に差があるか否かを検査して見た。結果は、この培地によつて抑制され、或は増殖する態度は、耐性菌、感受性菌ともまちまちで、両者の間に特別な関係を見出す事は出来なかつた。

c. 血清学的性状

205 株の *Escherichia* について 0—1, 0—25 迄の血清型を検べた。僅に 0—1 5 株、0—4 3 株、計8株を検出したに止まつた。これは虫垂に比し著しく低率で、如何なる原因によるものであるか不明である。

d. 分離せる大腸菌相互間の拮抗作用について。

以上の様に抗生剤によつて受ける影響は大腸菌々株により差異があるが、この差異が何によつて起るものであるかは未だ不明の点が多い。著者は大腸菌菌株間の拮抗現象の角度からこの点を検べて見た。実験方法は、安斉、早川等²⁵⁾の実施した方法に準じて行つた。即ち普通寒天平板に能動株の18時間ブイオン培養を移植 37°C 24 時間培養集落を形成せしめその後デシケータ中にクロロホルム液と共に収め減圧し2時間放置殺菌後、取出し、37°C 2 時間放置、充分にクロロホル

ムガスを発散させ、ブイヨン 18 時間培養の被働株を噴霧して 37°C 24 時間培養し、さきの集落周囲に阻止帯が生ずるか否かを見た。結果は、例 6, 例 9, 例 16, 及び例 17 から 1 株ずつ計 4 株の所謂能動株を検

第 8 表

(a) 例 6

被働株 能動株	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	×	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	×	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	×	-	-	-	-	-	-	-
④	-	+	-	×	-	-	-	-	+	-
5	-	-	-	-	×	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	×	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	×	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	×	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	×	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	×

(b) 例 9

被働株 能動株	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
①	×	+	-	-	+	-	+	-	-	-
2	-	×	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	×	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	×	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	×	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	×	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	×	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	×	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	×	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	×

(c) 例 16

被働株 能動株	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	×	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	×	-	-	-	-	-	-	-	-
③	-	+	×	+	-	-	+	-	+	-
4	-	-	-	×	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	×	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	×	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	×	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	×	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	×	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	×

(d) 例 17

被働株 能動株	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	×	-	-	-	-	-	-	-	-	-
②	+	×	-	-	-	-	+	-	-	-
3	-	-	×	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	×	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	×	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	×	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	×	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	×	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	×	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	×

出したに過ぎなかつた。その拮抗現象は第 8 表 (a) (b)(c)(d) に示す通りである。尙これ等能動株の SM 耐性は、1 MCG が 3 株、10 MCG が 1 株であり、デスオキシコーレート加寒天には何れも良く増殖した。血清学的性状は 0—4 が 3 株、不明が 1 株であつた。

III. *Escherichia* 標準株 0—1 より 0—25 迄の相互の拮抗現象について

或る種の大腸菌が、或る種の腸内病原菌に対して拮抗作用を有する事は、すでに 1916 年 Nissle²⁶⁾ により報告され、爾来幾多の業績があるが、その多くが大腸菌の腸内病原菌特に赤痢菌に対する作用についてであり、大腸菌同士の拮抗現象についての報告はあまりない。大腸菌同士の拮抗現象については、竹内²⁷⁾は大腸菌間での拮抗作用の様相は複雑多岐と言つて居り、久保²⁸⁾も大腸菌群間に特別の関係を認めないと言つて居る。これ等は何れも、抗原分析によらないで大腸菌の相互関係を明らかにする事の困難さを物語っている。上記二種の実験で分離された *Escherichia* は何れも標準血清によつて O 血清型の分析を行つたが、O 抗原の判明した菌株が複雑な腸内細菌の間でどのような位置を占めているのか、言いかえれば、或る血清型の株が検出されたと言う事は何を意味するのかと云うことである。O 血清型の拮抗作用については、Halbert, Swick²⁹⁾ が、赤痢、サルモネラに対し抗生物質を産生する能力が O 血清型により差異のある事を報じている。この問題解明の一手段として次の実験を行つた。即ち、0—1 より 0—25 迄の標準株をブイヨン中に互に共存せしめその間の力関係を検討した。実験方法は、5 株づつを 1 群として 5 群に分け、各株の普通ブイヨン 18 時間培養 0.2 cc づつを 10 cc の普通ブイヨン中に 1 群として移植し 37°C に培養、24 時間目、72 時間

目、1週間目の3回、よく振盪混和した後、1白金耳を普通寒天に劃線培養し、集落 30 ケを任意にとり、試験管内凝集反応によつてO血清型の決定をした。

各群の組合せは、

A群 0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5,

B群 0-6, 0-7, 0-8, 0-9, 0-10,

C群 0-11, 0-12, 0-13, 0-14, 0-15,

D群 0-16, 0-17, 0-18, 0-19, 0-20,

E群 0-21, 0-22, 0-23, 0-24, 0-25,

である。成績は第9表～第13表に示す。第9表の

A群を見ると、24時間では、0-1:3, 0-2:9, 0-3:9, 0-4:7, 0-5:2, となつて居り、0-2, 0-3, 0-4, が僅に優位にある様であるが、0-1, 0-5, も出て居る。72時間になると、0-1:13, 0-2:4, 0-3:5, 0-4:5, 0-5:1 となり、0-1 が幾分優勢の様である。1週間になると、0-1, 0-2, 0-3, 0-5, の何れも現われず、0-4 のみが圧倒的優位に立っている。この結果からA群では、最初優位に立つものもあり、後刻優位に立つものもあるが、0-4 が最終的には優位を示す様である。

第 9 表

24 時間						72 時間						1 週間					
O 血清						O 血清						O 血清					
株	1	2	3	4	5	株	1	2	3	4	5	株	1	2	3	4	5
1	-	-	+	-	-	1	+	-	-	-	-	1	-	-	-	+	-
2	-	-	-	+	-	2	+	-	-	-	-	2	-	-	-	+	-
3	-	-	+	-	-	3	-	+	-	-	-	③	+	+	+	+	+
4	-	-	+	-	-	4	-	-	-	+	-	4	-	-	-	+	-
5	-	+	-	-	-	5	-	+	-	-	-	5	-	-	-	+	-
6	-	+	-	-	-	6	+	-	-	-	-	6	-	-	-	+	-
7	-	-	-	+	-	7	+	-	-	-	-	7	-	-	-	+	-
8	-	+	-	-	-	⑧	+	+	+	+	+	8	-	-	-	+	-
9	-	-	-	+	-	9	+	-	-	-	-	9	-	-	-	+	-
10	-	-	+	-	-	10	-	-	-	+	-	10	-	-	-	+	-
11	-	-	+	-	-	11	+	-	-	-	-	11	-	-	-	+	-
12	-	+	-	-	-	⑫	+	+	+	+	+	12	-	-	-	+	-
13	-	+	-	-	-	13	-	-	+	-	-	13	-	-	-	+	-
14	-	-	+	-	-	14	-	-	+	-	-	14	-	-	-	+	-
15	-	-	+	-	-	15	-	-	-	+	-	15	-	-	-	+	-
16	-	-	-	+	-	16	-	-	+	-	-	16	-	-	-	+	-
17	-	+	-	-	-	17	+	-	-	-	-	17	-	-	-	+	-
18	-	-	-	+	-	18	-	-	+	-	-	18	-	-	-	+	-
19	-	+	-	-	-	19	+	-	-	-	-	19	-	-	-	+	-
20	+	-	-	-	-	20	+	-	-	-	-	20	-	-	-	+	-
21	-	-	-	-	+	21	-	-	-	+	-	21	-	-	-	+	-
22	+	-	-	-	-	22	-	+	-	-	-	22	-	-	-	+	-
23	-	+	-	-	-	23	-	-	+	-	-	23	-	-	-	+	-
24	-	-	+	-	-	24	+	-	-	-	-	24	-	-	-	+	-
25	+	-	-	-	-	25	-	+	-	-	-	25	-	-	-	+	-
26	-	-	-	+	-	26	+	-	-	-	-	26	-	-	-	+	-
27	-	-	-	-	+	27	-	-	-	-	+	27	-	-	-	+	-
28	-	-	-	+	-	28	+	-	-	-	-	28	-	-	-	+	-
29	-	+	-	-	-	29	-	-	-	+	-	⑳	+	+	+	+	+
30	-	-	+	-	-	30	+	-	-	-	-	30	-	-	-	+	-
計	3	9	9	7	2	計	13	4	5	5	1	計	0	0	0	28	0

表中○印はR型変性せるもの

第 10 表

24 時間						72 時間						1 週間					
O 血清 株	6	7	8	9	10	O 血清 株	6	7	8	9	10	O 血清 株	6	7	8	9	10
①	+	+	+	+	+	1	-	-	-	+	-	1	-	-	-	-	+
2	-	-	-	-	+	2	-	-	-	-	+	2	+	-	-	-	-
3	-	-	-	+	-	3	-	-	-	+	-	3	+	-	-	-	-
4	-	-	-	-	+	4	-	-	-	+	-	4	+	-	-	-	-
5	-	-	-	+	-	5	-	-	-	-	+	5	+	-	-	-	-
6	-	-	-	+	-	6	-	-	-	+	-	6	+	-	-	-	-
7	-	-	-	+	-	7	-	-	-	+	-	7	+	-	-	-	-
8	-	-	-	+	-	8	-	-	-	+	-	8	+	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-	9	-	-	-	+	-	9	+	-	-	-	-
10	-	-	+	-	-	10	-	-	-	+	-	10	+	-	-	-	-
11	-	-	-	+	-	11	-	-	-	+	-	11	+	-	-	-	-
12	+	-	-	-	-	12	-	-	-	+	-	12	+	-	-	-	-
13	+	-	-	-	-	13	-	-	-	+	-	13	+	-	-	-	-
14	-	-	+	-	-	14	-	-	-	+	-	14	+	-	-	-	-
15	-	-	-	+	-	15	-	-	-	-	+	15	+	-	-	-	-
16	-	-	-	+	-	16	-	-	-	+	-	16	+	-	-	-	-
17	-	-	-	+	-	17	-	-	-	+	-	17	+	-	-	-	-
18	+	-	-	-	-	18	+	-	-	-	-	18	+	-	-	-	-
19	-	-	-	+	-	19	-	-	-	-	+	19	+	-	-	-	-
20	-	-	-	+	-	20	+	-	-	-	-	20	+	-	-	-	-
21	-	+	-	-	-	21	-	-	-	+	-	21	+	-	-	-	-
22	+	-	-	-	-	22	-	-	-	+	-	22	+	-	-	-	-
23	-	-	-	+	-	23	-	-	-	-	+	23	+	-	-	-	-
24	-	-	-	-	+	24	-	+	-	-	-	24	+	-	-	-	-
25	-	-	-	+	-	25	-	-	+	-	-	25	+	-	-	-	-
26	+	-	-	-	-	26	-	-	-	+	-	26	+	-	-	-	-
27	-	-	-	+	-	27	+	-	-	-	-	27	+	-	-	-	-
28	-	-	-	-	+	28	-	+	-	-	-	28	+	-	-	-	-
29	-	-	+	-	-	29	-	-	+	-	-	29	+	-	-	-	-
30	-	-	+	-	-	30	-	-	-	+	-	30	+	-	-	-	-
計	6	1	4	14	4	計	3	2	2	18	5	計	29	0	0	0	1

第 11 表

24 時間						72 時間						1 週間					
O 血清 株	11	12	13	14	15	O 血清 株	11	12	13	14	15	O 血清 株	11	12	13	14	15
1	-	-	-	+	-	1	-	-	-	+	-	1	-	-	+	-	-
2	-	-	-	+	-	2	-	-	+	-	-	2	-	-	+	-	-
3	-	-	-	+	-	3	-	-	-	+	-	3	-	-	+	-	-
4	+	-	-	-	-	4	-	-	-	+	-	4	-	-	+	-	-
5	-	-	-	+	-	5	-	-	-	+	-	5	-	-	+	-	-
6	-	-	-	+	-	6	-	-	+	-	-	6	-	-	-	+	-

7	-	-	-	+	-	7	-	-	+	-	-	7	-	-	+	-	-
8	-	+	-	-	-	8	-	-	-	+	-	8	-	-	-	+	-
9	-	+	-	-	-	⑨	+	+	+	+	+	9	-	-	+	-	-
10	-	-	-	+	-	10	-	-	-	+	-	10	-	-	+	-	-
11	-	+	-	-	-	11	-	-	+	-	-	11	-	-	+	-	-
12	-	-	-	+	-	12	-	-	-	+	-	12	-	-	+	-	-
⑬	+	+	+	+	+	13	-	-	-	+	-	13	-	-	+	-	-
14	+	-	-	-	-	14	-	-	-	+	-	14	-	-	+	-	-
15	-	+	-	-	-	15	-	-	-	+	-	15	-	-	+	-	-
16	-	-	-	+	-	16	-	-	+	-	-	16	-	-	+	-	-
17	+	-	-	-	-	17	-	-	-	+	-	17	-	-	+	-	-
18	-	-	-	+	-	18	-	-	-	+	-	18	-	-	+	-	-
19	-	-	+	-	-	19	-	-	+	-	-	19	-	-	+	-	-
20	-	-	-	+	-	20	-	-	+	-	-	20	-	-	-	+	-
21	-	-	-	+	-	21	-	-	-	+	-	21	-	-	-	+	-
22	-	-	+	-	-	22	-	-	-	+	-	22	-	-	+	-	-
23	-	-	+	-	-	23	-	-	-	+	-	23	-	-	+	-	-
24	-	-	-	+	-	24	-	-	+	-	-	24	-	-	+	-	-
25	-	-	-	+	-	25	-	-	-	+	-	25	-	-	+	-	-
26	-	-	+	-	-	26	-	-	+	-	-	26	-	-	-	+	-
27	-	-	+	-	-	27	-	-	+	-	-	27	-	-	+	-	-
28	-	-	+	-	-	28	-	-	-	+	-	28	-	-	+	-	-
29	-	-	-	+	-	29	-	-	-	+	-	29	-	-	+	-	-
30	-	-	-	+	-	30	-	-	+	-	-	30	-	-	+	-	-
計	3	4	6	16	0	計	0	0	11	18	0	計	0	0	25	5	0

第 12 表

24 時間						72 時間						1 週間								
O 血清		16	17	18	19	20	O 血清		16	17	18	19	20	O 血清		16	17	18	19	20
株							株							株						
1		-	-	+	-	-	1		-	+	-	-	-	1		-	-	-	+	-
2		-	-	+	-	-	2		-	-	-	+	-	2		-	-	-	+	-
③		+	+	+	+	+	3		-	-	+	-	-	3		-	+	-	-	-
4		-	-	-	+	-	4		-	+	-	-	-	4		-	-	-	+	-
⑤		+	+	+	+	+	5		-	-	-	-	+	5		-	-	-	+	-
6		-	+	-	-	-	6		-	-	-	-	+	6		-	-	-	+	-
7		-	-	-	-	+	7		-	+	-	-	-	7		-	-	-	+	-
8		-	+	-	-	-	8		-	-	-	-	+	8		-	+	-	-	-
⑨		+	+	+	+	+	9		-	-	-	+	-	9		-	-	-	+	-
10		+	-	-	-	-	10		-	+	-	-	-	10		-	-	-	+	-
11		-	-	-	-	+	11		-	+	-	-	-	11		-	-	-	+	-
12		-	-	-	+	-	12		-	+	-	-	-	12		-	-	-	+	-
13		-	-	-	+	-	13		-	+	-	-	-	⑬		+	+	-	+	+
14		+	-	-	-	-	⑭		+	+	+	+	+	14		-	-	+	-	+
15		-	-	-	-	+	⑮		+	+	+	+	+	15		-	+	-	-	-
16		-	-	-	-	+	16		-	+	-	-	-	16		-	-	-	+	-
17		-	-	+	-	-	17		-	-	+	-	-	17		-	-	-	+	-

18	-	-	-	+	-	18	-	-	-	+	-	18	-	-	-	+	-
19	-	+	-	-	-	19	-	-	-	+	-	19	-	-	-	+	-
20	+	-	-	-	-	20	-	-	-	+	-	20	-	-	-	+	-
21	-	+	-	-	-	21	-	+	-	-	-	21	-	+	-	-	-
22	-	+	-	-	-	22	-	-	+	-	-	22	-	-	-	+	-
23	-	-	+	-	-	23	-	-	-	-	+	23	-	-	-	+	-
24	-	+	-	-	-	24	-	+	-	-	-	24	-	+	-	-	-
25	-	+	-	-	-	25	-	+	-	-	-	25	-	-	-	+	-
26	-	+	-	-	-	26	-	-	-	+	-	26	-	-	-	+	-
27	-	-	-	+	-	27	-	-	-	-	+	27	-	-	-	+	-
28	-	+	-	-	-	28	-	+	-	-	-	28	-	-	-	+	-
29	-	+	-	-	-	29	-	-	+	-	-	29	-	+	-	-	-
30	+	+	+	+	+	30	+	-	-	-	-	30	-	-	-	+	-
計	3	10	4	5	4	計	1	12	4	6	5	計	0	5	0	22	1

第 13 表

24 時間						72 時間						1 週間								
O血清		21	22	23	24	25	O血清		21	22	23	24	25	O血清		21	22	23	24	25
株							株							株						
1		-	-	+	-	-	1		-	+	-	-	-	1		-	-	+	-	-
2		-	-	+	-	-	②		+	+	+	+	+	2		-	-	+	-	-
3		-	-	-	+	-	3		-	+	-	-	-	3		-	-	+	-	-
4		+	-	-	-	-	4		-	-	+	-	-	④		+	+	+	+	+
5		-	-	-	+	-	5		-	+	-	-	-	5		-	-	+	-	-
6		-	+	-	-	-	6		-	-	-	+	-	6		-	-	+	-	-
7		-	-	+	-	-	7		-	+	-	-	-	7		-	+	-	-	-
8		-	-	-	+	-	8		-	+	-	-	-	8		-	-	+	-	-
9		-	-	-	-	+	9		-	+	-	-	-	9		-	-	-	+	-
10		-	+	-	-	-	10		-	+	-	-	-	10		-	-	+	-	-
11		-	-	+	-	-	11		-	+	-	-	-	11		-	-	+	-	-
12		-	+	-	-	-	⑬		+	+	+	+	+	12		-	-	+	-	-
13		-	-	-	+	-	13		-	-	-	+	-	13		-	-	+	-	-
14		+	-	-	-	-	14		-	+	-	-	-	14		-	-	-	+	-
15		-	-	+	-	-	15		-	-	+	-	-	15		-	-	+	-	-
16		-	-	-	+	-	16		-	+	-	-	-	16		-	-	+	-	-
17		-	-	+	-	-	17		-	+	-	-	-	17		-	+	-	-	-
18		-	+	-	-	-	18		-	-	+	-	-	18		-	-	+	-	-
19		-	+	-	-	-	19		-	-	+	-	-	19		-	-	+	-	-
20		-	+	-	-	-	20		-	-	+	-	-	20		-	-	+	-	-
21		-	-	-	+	-	21		+	-	-	-	-	21		-	-	+	-	-
22		-	+	-	-	-	22		-	-	-	-	+	22		-	-	-	+	-
23		-	-	+	-	-	23		-	-	-	+	-	23		-	-	+	-	-
24		-	-	+	-	-	24		-	-	+	-	-	②④		+	+	+	+	+
25		-	-	+	-	-	25		-	+	-	-	-	25		-	-	+	-	-
26		-	+	-	-	-	26		+	-	-	-	-	②⑥		+	+	+	+	+
27		-	-	+	-	-	27		-	+	-	-	-	27		-	-	-	+	-
28		-	-	+	-	-	28		-	-	-	-	+	28		-	-	+	-	-
29		-	-	-	+	-	29		-	-	-	+	-	29		-	-	+	-	-
30		-	+	-	-	-	30		-	-	+	-	-	30		-	-	+	-	-
計		2	9	11	7	1	計		2	13	7	4	2	計		0	2	21	4	0

B群を見ると(第10表), 24時間目では, 0-9が14, 0-6, 0-8, 0-10, は略同程度で 0-7は少い。72時間目になると, 0-9が多くなり他は略同程度になっている。1週間になると, 0-6が圧倒的に優位を占めて来る。

C群(第11表)では, 24時間目には 0-14が優勢を示し, 0-11, 0-12, 0-13, が多くはないが略相拮抗し, 0-15は見られない。72時間になると, 0-13, 0-14, を除いて早くも見られなくなり, 両者間には著しい差はない。1週間になると, 0-13が圧倒的に優勢で, 0-14は著しく劣勢となる。

D群ではどうか。第12表によると, 24時間では 0-17が僅に優勢の様ではあるが略相拮抗している。72時間になると 0-16が劣勢になる以外他株には大した変化はない。1週間になると 0-17, 0-20は僅に残り, 0-19が圧倒的勢力となつて来る。

E群の成績を見ると(第13表), 24時間で 0-21, 0-25が少いけれども全株見出されている。72時間でもやはり5株とも見出され, その間に著しい差は認め難い。然しながら1週間になると, 0-21, 0-25は見出されず, 0-22, 0-24, は見出されるにしても数は少く, 0-23のみが強い優位を保っている。

第 14 表

24 時間						72 時間						1 週間								
O血清		4	6	13	19	23	O血清		4	6	13	19	23	O血清		4	6	13	19	23
株							株							株						
1	—	—	—	—	+		1	+	—	—	—	—		1	—	—	—	—	+	
2	—	—	+	—	—		2	—	—	—	+	—		2	—	—	+	—	—	
3	—	—	+	—	—		3	—	+	—	—	—		3	—	—	—	—	+	
4	—	—	+	—	—		4	—	—	+	—	—		4	—	—	+	—	—	
5	—	—	—	+	—		5	—	—	—	+	—		5	+	—	—	—	—	
6	—	—	—	—	+		6	—	+	—	—	—		⑥	+	+	+	+	+	
7	—	—	+	—	—		7	—	—	+	—	—		7	—	+	—	—	—	
8	—	—	—	+	—		8	—	—	+	—	—		8	—	—	+	—	—	
9	—	—	+	—	—		9	—	—	—	—	+		9	—	—	+	—	—	
10	—	—	+	—	—		10	—	—	—	—	+		10	—	—	—	—	+	
11	—	—	+	—	—		11	—	—	+	—	—		11	—	—	+	—	—	
12	—	—	—	+	—		12	—	+	—	—	—		12	—	+	—	—	—	
13	+	—	—	—	—		13	—	—	+	—	—		13	—	—	—	+	—	
14	—	—	—	—	+		14	—	—	+	—	—		14	—	—	—	+	—	
15	—	—	—	—	+		15	+	—	—	—	—		15	—	+	—	—	—	
16	—	—	+	—	—		16	—	—	—	—	+		16	—	—	+	—	—	
17	+	—	—	—	—		17	—	—	—	+	—		17	—	—	+	—	—	
18	—	—	—	—	+		18	—	+	—	—	—		18	—	—	—	+	—	
19	—	—	—	+	—		19	—	—	+	—	—		19	—	—	—	—	+	
20	—	—	+	—	—		20	—	—	—	—	+		20	—	—	—	+	—	
21	—	—	+	—	—		21	—	+	—	—	—		21	—	—	+	—	—	
22	—	+	—	—	—		22	—	—	+	—	—		22	—	—	—	+	—	
23	+	—	—	—	—		23	—	+	—	—	—		23	—	—	+	—	—	
24	—	—	—	+	—		24	—	—	+	—	—		24	—	—	+	—	—	
25	—	+	—	—	—		25	—	+	—	—	—		25	—	—	+	—	—	
26	+	—	—	—	—		26	—	—	—	—	+		26	—	+	—	—	—	
27	—	—	—	—	+		27	—	+	—	—	—		27	—	—	+	—	—	
28	—	—	—	—	+		28	+	—	—	—	—		②⑧	+	+	+	+	+	
29	—	—	—	—	+		29	—	—	+	—	—		29	—	—	+	—	—	
30	—	—	—	+	—		30	—	—	—	—	+		③⑩	+	+	+	+	+	
計		4	2	10	6	8	計		3	8	10	4	5	計		1	4	13	5	4

以上の5株ずつの実験で、各群とも偶然1株ずつが1週間目に優位に立つ事が分つたので、次にこの各群中の優位株同士を共存せしめて同様に経過を見た。結果は第14表の通りで24時間目、72時間目では特に強勢なもの、特に弱勢なものが現われない様である。1週間目では、0-4が1株だけ認められ、0-13が13株認められている。0-4が幾分弱勢と言え相であるが、圧倒的に弱いとは言えない。同様に0-13が幾分優位の様ではあるが圧倒的とは言えない。結局この5株の間には大程著明な差は認められず、略相拮抗していると言え相である。

考 察

極めて複雑な様相を持つ腸内菌叢の一端を解明せんとして、著者は先づ、人間の腸管系に於て退化器官とされ消化吸収に与らない特殊な位置を占めている虫垂内の菌叢について検査して見た。正常大腸では圧倒的多数を占めている大腸菌と、僅少にしか存しないとされている腸球菌との比率は、少数例の成績ではあるが、単純炎症性虫垂と、化膿性或は壊疽性虫垂とでは差がある様であつた。又壊疽性の虫垂から *Alkaliescens-Dispar* 群を多く分離した。A-D 群は場合によつては病原性を発揮し得ると言われているので、これは尚追求する必要があると思われる。分離した各株について標準血清により血清型の分類を試みたが227株の中148株、65%が分類可能であつた。更に精しく分析すると、外観清なるA群では158株中88株、55.7%であり、B群では96株中60株、66.9%に検出された。山里¹³⁾の成績でも正常或はカタル性より蓄膿性或は壊疽性の方が検出率が高くなっている。近時大腸菌の抗原分析が進むにつれ、或る種の抗原構造と病原性との関連が問題になつている。著者の実験だけではこの間の関連性に就てはつきりとした成績は得られなかつたが、虫垂炎の病型と大腸菌の抗原構造との間に何かの関連を示唆している。次に化学療法患者糞便菌叢では、大腸菌の著減と腸球菌の増加が見られ、又SMの筋注によつても高度の耐性株が得られた。だがこの耐性獲得には著しい個人差があり、SMの使用量に平行しない。又同一患者より得た菌株の間にも著しい差がある。この差をもたらし要因を知ろうとして胆汁酸に対する抵抗度を調べて見たが、胆汁酸に対する抵抗度とSMの耐性度との間に特別な関係を見つける事は出来なかつた。耐性獲得の個人差が何によつて起るかは未だ今後の問題であろう。標準血清によるO-血清型の分類も、分類可能なものは非常に少

かつた。虫垂炎の場合には予想外に多く分類出来たに反し、この例では非常に少なかつたのは何故であるか。この問題もまた今後に残された問題である。分離せる株間の拮抗作用では、他株の發育を抑制する所謂能動株を4株得た。そのO抗原が何れも0-4であつた事は、次の実験に照して興味のある問題である。

腸管内で種々雑多な菌が、一つの統一された状態にある事は既に述べたが、この統一状態と密接な関係にあるものに定着菌がある。或る菌が無菌状態の所に入る場合は別として、既に存在する菌を駆逐して、或は駆逐しない迄も同時に共存して行く為には、生活力或は毒力のようなものが先住菌より強力であるか、少くとも劣るものでない事が必要である。そこで同じ生物学的性状を持つ *Escherichia* の中、最も頻繁に人腸管より検出される0-1より0-25迄の間の力関係を調べて見た。実験の結果は、25株の中5株が他に比して強い事が分つた。之は定着菌の問題を論ずる場合に意味のある事と思う。

結 論

1. 虫垂内の菌叢について

(イ) 外観清なるカタル性と、外観汚なる化膿性或は壊疽性とを比較すると、後者は *Escherichia* が少く、腸球菌の比率が多い様である。

(ロ) 大腸菌の *Imvic system* による分類では、*Escherichia* が圧倒的に多かつた。

(ハ) 分離せる大腸菌の血清型は、標準株血清で分類可能なものは65%であつた。その内訳は、0-21が最も多く35株、0-2が29株、0-12:27株、0-4:23株、0-15:8株、0-1、0-11、0-24が同数で7株、0-6:3株、0-8:2株の順であつた。

O-血清型の検出率は、カタル性のものは、55.7%、化膿性、壊疽性のもの、86.9%で後者に多い様である。

(ニ) 病原性大腸菌は、0-111が2株検出されたのみであつた。

(ホ) 1例より *Alkaliescens-Dispar* 8株が分離され、中5株は0-1であつた。

2. 化学療法を受けている患者の菌叢

(イ) 大腸菌の減少と腸球菌の増加が認められた。

(ロ) 分離せる大腸菌は *Escherichia* が圧倒的に多かつた。

(ハ) SMの非経口投与によつても強度の耐性株が出現する。然しその出現状況には特別な法則を見出せなかつた。

SM 耐性株出現は、Escherichia に多く、中間型は少い。

(ニ) 0-25迄の標準血清によって分類し得た株は非常に少なかった。

(ホ) 分離せる大腸菌の中、他株を抑制する作用を有するのは4株で、血清型は 0-4 であった。

3. 標準大腸菌株同士を共存せしめた場合には、0-4, 0-6, 0-13, 0-19, 0-23 が優位に立つ様である。この優位に立つ株同士の間には著しい差はない様である。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導並に御校閲を賜つた恩師八田貞義教授に深謝し、同時に種々適切な御教示を載いた乗木助教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) 伊東義人：日本細菌学雑誌，7 卷（特別号）433 (1952)
- 2) 牛場大蔵。小島正典：学術月報別冊資料 32, 115 (1953)
- 3) 樋口俊則：大阪府立衛研報告，3, 450 (1953)
- 4) 福見秀雄中谷林太郎他：日本伝染病学会雑誌，28 (4) 196 (1954)
- 5) 訖摩武人，市橋治雄：小児科臨床，5 (5), 55 (1952)
- 6) Baumgärtel Tr.: Med. Klin. Jg. 50. S. 1713 ~1715 (1955)
- 7) 諸橋武雄：日本小児科学会雑誌，57 (9), 748 (1953)
- 8) 戸田繁久他：日本伝染病学会雑誌，29 (5) 237 (1955)
- 9) 本間道他：日本小児科学会雑誌 56 (7), 389 (1952)
- 10) 訖摩武人，諸橋武雄：小児科臨床，5 (12), 58 (1952)
- 11) 陳茂棠：通信医学，5 (1), 79, (1953)
- 12) 間野清志，山谷壽：日本外科学会雑誌，54 (9) 838 (1953)
- 13) 山里将剛：日本消化器病学会雑誌，51 (12), 533 (1954)
- 14) 小張一峯，山里将剛：綜合研究報告集録医学及び薬学篇，昭. 28 年版 30
- 15) 出口喜男：長崎医学会雑誌，27(4), 416(1952)
- 16) 安斎博，滝田之男他：日本伝染病学雑誌，26 (1~3), 33 (1951)
- 17) 早川 武，今園義盛：日本伝染病学会雑誌，27 (3~4) 94 (1953)
- 18) 柳沢文徳，中島三之丞：臨床内科小児科，6(4) 163 (1951)
- 19) 久保郁哉他：日本消化器病学会雑誌，50 (2), 21 (1952)
- 20) 竹本忠良：日本内科学会雑誌，44, (6) 546 (1955)
- 21) Kludas, Martin: Med. Klin. Jg. 50 1777~1779 (1955)
- 22) 竹上省吾他：京都府立医大誌，54 (1), 157 (1953)
- 23) 中西良：日本伝染病学会雑誌，27 (11~12), 418 (1954)
- 24) 光永弥蔵：日医大誌，22 (11), 1018 (1955)
- 25) 安斎博他：日本細菌学雑誌，4 (4), 166(1949)
- 26) Nissle. A : Dtsch. Med. Wsch, 42, 1181, (1916)
- 27) 竹内利夫：京都府立医大誌 52 (2), 233 (1952)
- 28) 久保郁哉他：日本消化器病学会雑誌，50 (2), 21 (1952)
- 29) Halbert. S.P. and Swick, L.S.: J. of Immunol. 6, 675 (1950)