ブドウ球菌のファージ型別及びそれと薬剤 耐性との関係について (第1報)

氏 家 淳 雄 伊 藤 周 治

慶応義塾大学医学部細菌学教室 (主任 牛場大蔵教授)

〔受付: 5月8日・1957年〕

コアグラゼ反応陽性のブドウ球菌を型別する方法として、現在凝集反応による方法とファージによる方法とがある。凝集反応はCowan¹⁾が確立した方法で、その後 Christie & Keogh²⁾, Hobbs³⁾の研究があつたが、最近再び Pillet 等⁴⁾, Vogelsang⁵⁾により行われファージ型別と比較している。Pillet に依ると凝集反応では88.5%が型別可能であるが、ファージでは83.5%が型別可能でファージに依る方が幾分少い。又 Vogelsang はファージ型別よりも凝集反応による型別の方が信頼し得る様に思われると述べている。かくの如く比較すると色々な反論はあるが、これにより、ファージ型別の価値を減ずるものではない。

ブドウ球菌のファージ型別は現在チフス菌の Viファージ型別とならび最も系統的に発達しているものであるが、歴史的にみると Burnet & Lush⁶⁾が或る Staphylococcus aureus はファージ型別が出来るのを見ている。その後 Williams & Timmins⁷⁾が骨髓炎患者より分離した菌株を Burnet の分離した4つのファージを用いて6型に分け、将来の発展を暗示したが、実際に系統的研究をしたのが Fisk 等⁸⁻¹⁰⁾である。

彼等はブドウ球菌より24の異なるファージを分離して型別の方法を確立し、更に疫学との関係について研究した。その後 Wilson & Atkinson¹¹⁾は Fisk の方法で新しいファージを分離し、又 Craigie¹²⁾の Viファージによるチフス菌型別の方法を参考に“test dilution”を定めるなどの改良を加えて現在用いられている方法の基礎をきづいた。為に1945年以後各地において段々ファージ型別が行われる様になつて来た¹³⁻¹⁵⁾。

一方基礎的な方面では Smith^{17,18)}は“phage-carriage”を研究し、型別でファージ抵抗性であるのは菌株が“carriage”となつている為であると説明したが Rountree¹⁹⁾はファージを持つているブドウ球菌はあるが此等のファージは一般に型別用のファージとは区別す

ることが出来るもので“carriage”であるからとて型別用のファージに抵抗であるとは限らないと反論している。

又彼²⁰⁾は型別用のファージをA, Bと抗原的に分けられることを示した。

英国においては1946年以来 Public Health Laboratory Service において Allison²¹⁾の指導で Wilson & Atkinson の方法を改良しながら型別を行い、1948年以後は Williams & Rippon²²⁻²³⁾が引ついで現在広く用いられている方法を確立した。一方フランスにおいても Wahl Lapeyere Mensignac 等^{24,25)}が色々方法を改良して型別を行つている。

型別の改良においては新しいファージを分離するとか²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾新しい菌株にファージを adapt²²⁾させたりして適当なファージの組合せを作り、型別可能の率を高めることが重要である。かくの如く型別の方法が確立されるにつれてファージ型別は色々な方面に広く利用されるに至つた。

即ち食中毒等の流行における菌株の追求²⁹⁾³⁰⁾²¹⁾¹⁶⁾³¹⁾分離菌の型別頻度を疾病別、病巣別又病院外、病院内、及び健康人、看護人、病人別という様に由来別から比較検討して臨床的に観察すること、²³⁾²⁸⁾³²⁾³³⁾²⁷⁾³⁴⁾或は薬剤耐性との関係の研究等が行われる様になつたのである²³⁾³³⁾³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾。

然し直接に薬剤耐性変化と共にファージ型の変化を研究したのは少い。Barbour 等³⁸⁾はストレプトマイシン耐性の自然変異率が菌のファージ型により差があるか否かを夫々比較し、Ⅲ型菌が多く、Ⅱ型菌が少い結果を出し、

UJIIE, Atsuo and ITO, Shuji: Phage-typing of Micrococcus pyogenes var. aureus and its relationship to drug resistance. I. Department of Bacteriology, School of Medicine, Keio University. —Jap. J. of Bact., 12(6), 455-461, 1957.

Ⅲ型菌に耐性菌の多く、Ⅱ型菌に感受性菌の多い事実と関聯させている。

日本においては1955年から英国の Type Culture Collection より20のファージを入手し、Williams & Rippon の方法を用い、諸所で型別の研究が漸く行われ始めたにすぎない。

吾々も上記の方法を追試して細部条件を吟味すると共に、わが国における型別の現状を知り、特に薬剤耐性との関係を明らかにする目的でこの研究を行った。

実験材料及び方法

吾々はN. C. T. C (National Collection of Type Culture) のファージ 20 種を農林省家畜衛生試験場から分与をうけて使用した。その種類は第1表に示す通りであり、型別のための分類は下記の通りである⁽¹⁾。

群Ⅰ 29, 52, 52A, 79

群Ⅱ 3A, 3B, 3C, 55, 71

群Ⅲ 6, 7, 42E, 47, 53, 54, 70, 73, 75, 77

群Ⅳ 42D

N. C. T. C.ではこの他にさらに多くのファージが用いられている。又Ⅰ～Ⅳ群に属さない雑群 (miscel-

第1表 型別ファージとその増強用菌株

型別ファージ	増強用菌株	ファージの血清型
3 C (8411)	3 C (8327)	A
3 B (8410)	3 B (8321)	A
3 A (8408)	3 A (8319)	A
70 (8425)	70 (8352)	A
42 E (8418)	42 E (8357)	A
6 (8903)	6 (8509)	A
7 (8404)	7 (8510)	A
73 (8430)	73 (8360)	A
47 (8409)	47 (8325)	A
54 (8412)	54 (8329)	A
75 (8427)	75/76 (8354)	A
55 (8429)	55 (8358)	B
71 (9316)	71 (9315)	B
29 (8413)	29 (8331)	B
52 A (8420)	52 A (8363)	B
52 (8401)	52 (8507)	B
79 (8290)	925 (8363)	B
53 (8406)	53 (8511)	B
77 (8428)	77 (8356)	F
42 D (8414)	42 D (8341)	F

() の中は N. C. T. C. の番号

laneous group) のファージを用いているものもある。研究者によつて使用するファージはN. C. T. C.と多少とも異つていものがあるが、これは彼等によつて新しく分離した溶菌頻度の高いファージを追加して型別可能率を高めようとしているもので、重要なファージは大体一致している。国によつて使用ファージの溶菌頻度は異り日本ではその文献がない。吾々の型別における溶菌頻度を第2表に示すと、7, 73, 47, 54等の群Ⅲのファージに溶菌するものが多く、群Ⅱの71, 群Ⅰの29にも多く溶菌している。然し一般に溶菌頻度の高い3C, 6には吾々の場合少く、また42Dに溶菌したものは無かつた。

第2表 ファージ別に依る溶菌頻度 (194株)

		溶 菌 頻 度						計
		冊	冊	冊	冊	冊	冊	
Ⅰ	29	10	8	17	5	4		44
	52A	3	1	8	9	8		29
	52	11	13	13	2	0		39
	79	0	0	8	5	7		20
Ⅱ	3C	4	2	7	1	0		14
	3B	0	3	7	2	0		12
	3A	0	0	3	4	3		10
	55	8	7	11	2	2		30
	71	23	12	11	1	1		48
Ⅲ	70	0	0	1	4	7		12
	42E	0	0	2	7	12		21
	6	2	0	2	3	8		15
	7	9	12	41	12	5		79
	73	0	3	17	12	14		46
	47	2	3	9	12	14		40
	54	2	5	12	10	10		39
	75	8	2	5	4	9		28
	53	5	1	15	5	6		32
	77	1	7	5	4	10		27
Ⅳ	42D	0	0	0	0	0		0

ファージの増強は平板法を用いた。即ち増強用菌株を普通ブイヨンで一夜37℃に培養した菌液を37℃で60～90分間乾かした普通寒天平板に0.2ml滴下し、コンラチ棒で拡げて放置し、10分後に相当するファージの適当な稀釈液0.2mlを滴下してコンラチ棒で拡げ重ねる。この時一部分だけはファージ液を拡げ重ねないで置く。これは増強用の菌株が自己の持つファージを放出して自己溶菌を起すか否かを知るため、若しかゝる自己溶菌

を起しているならば、このファージが混在するために使用することは出来ない。このとき用いるファージの稀釈は血清型Aのファージでは CTD (critical test dilution) の10倍濃度を、血清型Bのファージでは 100倍濃度を使用する様にしている。ファージ価の非常に高いファージ液を用いると菌株が直ぐ溶菌され、以後の増強が行われないことがある。この平板を30°C一夜培養して良く溶菌しているならば、ファージを塗り重ねないで残して置いた処に自己溶菌のないのを確かしてから、この部分の菌苔を白金耳で取り去り、-10°C以下の氷室（通常ドライアイスが入ったエベレストジャーを用いている）に入れて凍結させて後取り出して融解させると、融けるにつれて水分がしぼり出される。この水分を集めて遠心して後にサイツで濾過して滅菌するか、チモールの小片を浮かして飽和させて滅菌するかして、ファージ原液を作る。

ファージ原液の値を定めるには、やはり60~90分間37°Cの孵卵器で乾かした普通肉水寒天平板に相当する増強用菌株の37°C一夜ブイオン培養液 0.2 ml をコンラチ棒で塗り拡げ、暫くの間放置して寒天表面が乾いてから、ファージ原液の10倍段階稀釈で 10^{-6} まで稀めた各種積液を型別の場合と同様に 0.2mm 直径の白金耳で一滴づつ滴下し30°C一夜培養で判読した。判読は完全溶菌を起した最大稀釈即ちCTDを求める。

吾々はこのCTDをRTD (routine test dilution) として型別に使用している。型別にCTDを使用するか更に高濃度を使用するかは議論のあるところであるが³⁹⁾多くの研究者はCTDを用いている。

次にファージが変異しているか否か、即ち溶菌域に変わりがないかを検定するには標準菌株が定っており、例えば英国の *Staphylococcus Reference Laboratory* では22株定められてある⁴⁰⁾。而して各標準菌株に対する溶菌価を各ファージ毎に測って比較をするのであるが、吾々は増強用の菌20株をこれに定め、各ファージのCTDを用いて各々の菌に対する溶菌程度を測って推定している。以上の操作をへて後型別に使用している。

猶ファージを稀釈するには10%ブイオン加生理的食塩水を用い、保存は2~5°Cの氷室を使用している。またファージ力価は測定後1週間は変らないものとして使用するが、これ以上保存せるときは再び力価を測って使用している。

然しRTDのファージ液は2~5°C氷室保存では通常約1カ月間は変らない。

実際の型別は被検ブドウ球菌の一夜37°Cブイオン培養

せる菌液をファージ価測定の場合と同様に60~90分間乾かした普通肉水寒天平板に 0.2ml 滴下し、コンラチ棒で平等に塗り拡げ、暫らく放置して寒天表面が乾いた後に、夫々のファージ滴下後培養するのであるが、滴下までの時間は25°C以上の室温の場合、2時間以上になると被検菌が発育し始めてファージ感受性が悪くなる。この点特に夏は注意すべきことで長くとも1時間半以内に操作を終る様にすべきである。従って滴下するファージの順序は常に一定にすべきである。

型別用及ファージ価測定の培地は肉水から作った普通寒天平板を用いている。通常 Difco の“Bact nutrient broth” が奨められているが、比較して大差はなかった。然し経済的の事情が許せば Difco 製品の如く或る程度一定な製品を使用する方が勿論好ましいであろう。

次に型別する黄色ブドウ球菌の同定であるが吾々は Bergey の分類に従っている。

即ち KNO_3 を還元し、磷酸アンモンを唯一のN源とする合成培地に発育せず、グラーチンを水解し、マンニットを分解するもので、黄金色の色素を産生するグラム陽性ブドウ球菌である。

第3表 albus 及び atypical aureus の型別

	albus		aureus	
	G (+) M (+)	G (-) 又は M (-)	G (+) M (-)	G (-) M (+)
I 型	0	0	0	0
II 型	2	0	2	4
III 型	2	0	1	2
I + III 型	0	0	0	0
II + III 型	0	0	0	1
0 +	1	0	1	0
0	15	15	2	9
計	20	15	6	16

0 + : +以下の溶菌を示し型別不能のもの

0 : 全く溶菌せず型別不能のもの

G : グラチン M : マンニット

(+) : 分解 (-) : 非分解

以上の菌は全てコアグラゼ反応陽性

然し第3表に示す通りグラチンを水解せず、又はマンニットを分解しない菌株 (atypical aureus) で型別し得る菌があり、白色菌株でも型別し得るのがあるが、これ等の菌株が定型的 aureus から変異したものかどうか不明である。然しコアグラゼ陰性の菌株は型別出来なかつた。

夫々のファージに対する溶菌程度の表現には、吾々は下記の如き英国の *Staphylococcus Reference Laboratory* の記号を用いている。

- 冊 完全溶菌で耐性菌の二次集落のないもの
 - 卅 完全溶菌で耐性菌の二次集落のあるもの
 - 卅 溶菌斑が50ヶ以上あり、溶菌斑が互に融合して所謂 *Semi-confluent lysis* を示すもの
 - 十 溶菌斑が50～20ヶ位のもの
 - 士 溶菌斑が20ヶ以下のもの
- 而して卅以上を型別されたものと記載する。

その方法は例えば、ファージ7にのみ卅以上溶菌したものは7， ファージ7及び47に卅以上溶菌したものは7/47， ファージ7及び47に卅以上溶菌し更に別なファージに十以下溶菌せるものは7/47+という如く記載する。而して群Iのファージにのみ卅以上溶菌せるものはI型の菌、同様に夫々群II， 群III， 群IVのファージのみに溶けたものをII型， III型， 及びIV型の菌とする。2つ以上の群に溶けたときは混合型である。

実験成績

検査菌株の型別

菌株は主に吾々の臨床検査室にて分離したもので大部分慶応病院の入院及び外来患者より分離したものであ

り、そのファージ別溶菌頻度はすでに第2表に示した。全菌株のファージ型別を第4表に示すがIII型が最も多いことが知られる。

第4表 分離菌株の型別
(コアグラーゼ反応陽性の *aureus*)

I 型	24	(8.7)
II 型	59	(21.3)
III 型	63	(22.7)
I + III 型	22	(7.9)
II + III 型	1	(0.4)
IV 型	0	(0)
0 +	21	(7.6)
0	87	(31.4)
計	277	

() : per cent

しかしアメリカ、英国等に比較するとII型が割合に多い。混合型においてはI + III型が多くII型と混合するのは少い。又型別可能率は61%で他と比較して少いのは今後方法を改良する余地があることを示すものかも知れない。

薬剤耐性と型別

多くの研究者により耐性菌特にペニシリン耐性菌の型

第5表 薬剤耐性と型別との関係

		I	II	III	I + III	0 +	0	計
PC	R	12 (9.2)	12 (9.2)	40 (30.8)	7 (5.4)	13 (10.0)	46 (35.4)	130
	S	3 (12.0)	8 (32.0)	4 (16.0)	0	1 (4.0)	9 (36.0)	25
TM	R	0	0	4	0	3	3	10
	S	15	20	40	7	11	52	145
EM	R	1	0	1	0	0	3	5
	S	14	20	43	7	14	52	150
CM	R	0	0	3	0	3	2	8
	S	15	20	41	7	11	53	147
SM	R	6 (8.0)	6 (8.0)	24 (32.0)	4 (5.3)	6 (8.0)	29 (38.7)	75
	S	9 (11.3)	14 (17.4)	20 (25.0)	3 (3.7)	8 (10.0)	26 (32.5)	80
計		15 (9.7)	20 (12.9)	44 (28.4)	7 (4.5)	14 (9.0)	55 (35.5)	155

() : per cent R: 耐性菌 S: 感受性菌 Pc: ペニシリン TM: テラマイシン
EM: , エリスロマイシン CM: クロラムフェニコール SM: ストレプトマイシン

第6表 薬剤耐性化と型別の変化

型 別 の 変 化	PC	TM	EM	CM	SM	ブイヨン 継代(13代)
全く同じ	1	2	3	1	4	14
溶菌程度の差のみ			1	1		6
弱反応 (+, ±) のみ消失又は附加されたもの			4	3	1	11
強反応 (++) 以上が唯一つ消失又は附加されたもの	4		3 (2)	2 (1)	2	2
強反応が2つ以上消失又は附加されたもの	1	1	5 (3)	2 (1)	3	4 (3)
計	6	3	16 (5)	9 (2)	10	37 (3)
共に全く溶菌を示さぬもの			2	2	1	12
総 計			49 (7)			49 (3)

() 他型に変化せる菌数 Pc, TM, EM, CM, SM の記号は第5表と同じ

別が行われたが、全て耐性菌にはⅢ型の菌が多くⅡ型が少い結果を出している。

他の薬剤耐性菌においても大体この様な傾向が見られている。特に病院内で分離した菌にはペニシリン耐性でⅢ型の菌が多く“hospital Staphylococci³⁷⁾”という名がある位である。

吾々の処でも耐性菌にはⅢ型が多くⅡ型が少い結果である。反対に感受性菌はⅡ型が多くⅢ型が少い。(第5表)

猶本研究で薬剤感受性は平板法を用いて行ない、最高発育濃度がペニシリン、エリスロマイシンでは0.1r/ml以下、テラマイシン、クロラムフェニコール、ストレプ

トマイシンでは1r/ml以下を感受性菌とし、夫々の10倍濃度以上を耐性菌としている。ペニシリン、クロラムフェニコール及びストレプトマイシンは予研で検定せるものを使用した。

次に薬剤耐性となることによりファージ型が変わるか否かについて検討した。

即ち Szybalski の gradient plate technic によって感受性菌を薬剤含有平板に増量継代して耐性菌(原株の100~1,000倍抵抗性)の集落を取り、その結果を第6表に示した。49株中7株において他の型にvariety又他型に変わらないまでも相当の変化のあるものが多く見られた。対照として単にブイヨン継代(13代)せるものの型別の変

第7表 薬剤耐性化と同時に他型に変化せる例

耐 性 株	I 型	II 型	III 型	IV 型
	29 52A 52 79	3C 3B 3A 55 71	70 42E 6 7 73 47 54 75 53 77	42 D
EM 38			± + ++ ++ ± ++ ++ (+)	
EM 203	++ ###	(###)		
EM 142	+ ++ +		### (###) ## ## ## ## ++ ++ (###) (###) (###) (###) (++) (++)	
EM 176	++		++ (±)	
EM 165	## (##)		+ ++ ++ ## ++ ##	
CM 35	++ ###	(++) (++) (###)		
CM 176	+ ±		± ± ± ++ ± + ± ± (±)	

() 同時に型別せる感受性原株の判定

化を示してある。これは継代方法が異なるので厳格な意味での対照と云えないかも知れないが、薬剤加培地継代群と比較すると、強反応(++)の一つ以上変化したものが対照の $\frac{1}{10}$ に比して薬剤継代群では $\frac{13}{10}$ であり、明らかに後者に多数であると云える。

他の型に変わった菌株についてその型別を第7表に示すと、エリスロマイシン耐性となつたEM 203とクロラムフェニコール耐性となつたCM35がⅡ型よりⅠ型に判然と変つている。これは耐性菌にⅡ型が少いという事実を思い起す様な変化である。数が少いのであるが一般にⅠ+Ⅲ型に変化する様な結果である。

また薬剤の中ではエリスロマイシンに耐性化することにより他型に変化するものが多かったが、これについては更に今後の検討を要しよう。

耐性菌にⅢ型が多くⅡ型が少いと云う事は、Barbour等の実験の如くⅢ型の菌は薬剤耐性になり易く、Ⅱ型の菌は耐性になり難いことも考えられるが、別に耐性となるとⅢ型のフェージに溶け易くⅡ型のフェージに溶け難

くなると云うことも考えられる。吾々の実験では薬剤耐性になると一般に溶菌域が広くなり、溶菌程度も著明になる傾向が見られた。これはフェージに溶け易い population と溶け 難い population とが混在していて薬剤がこの population 構成を変化させるのではないと云う事を考えさせる。一方耐性菌と云えども全ての population が完全耐性であるとは云い切れず感受性の population が混在している場合が考えられる。

それでは感受性の population を除外すれば、耐性化による型別変化が更に著明となるのではないかと思ひその発育最高濃度の $\frac{1}{10}$ 濃度の薬剤を含むブイヨンに培養した菌液を用いて型別を行つて見た。(第8表)

実験した耐性菌は原株に比し他型に変わらないまでも溶菌域及び程度に著明な差を認めたものを選んだ。猶対照として、感受性原株及び耐性菌の普通ブイヨン培養菌液を同時に型別をして比較した。表を見ると薬剤含有ブイヨン培養菌液を型別しても変化のない菌株もあるが、溶菌域が広くなり溶菌程度も強くなつているのが相当

第8表 薬剤耐性株の型別と Population との関係

耐性株	I 型	II 型	III 型												IV 型 42 D
	29 52A 52 79	3C 3B 3A 55 71	70 42E 6 7 73 47 54 75 53 77												
PC 83	±		± +	++	+	++	+	+	++	++	++	+	(+) (++)		
EM 38			± ± ++	++	± ++	++	± ++	+	++	++	++	+	(+)		
EM 112			+	(++)	++	++	± ++	± ++	± ++	± ++	± ++	± ++	(±)		
EM 142	+ ++ + ++ ++		+	+	(++)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
EM 165	(++) ++ ++	± ± ±	++ ++ +	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
CM 176	+ ++ + ± ++		± ± ± ++	(±)	++	± ++	± ++	± ++	± ++	± ++	± ++	± ++	± ++	++	
SM 83			± +	++	+	++	+	+	++	++	++	++	(+) (++)		
SM 175	+		± +	(++)	++	++	(±)	(±)	++	++	++	±			

上段 () は感受性原株, 中段は耐性菌, 下段は薬剤含有ブイヨン培養の耐性菌の型別

る。然しながらかかる菌株には果してファージ感受性の低い薬剤感受性 *population* が混在しているのかと云うことは、この実験からだけでは不明であり、この点については目下追求中である。

総 括

吾々はコアグララーゼ陽性ブドウ球菌 277 株につき Williams and Rippon の方法に準じてファージ型別を行ったが、患者由来の菌株 277 株中 61% が型別可能であり、Ⅲ型に分類されるもの最も多く、ついてⅡ型が多数を占めた。その際型別の術式に関し、細部条件について若干の検討を行った。

また薬剤耐性との関係についてはペニシリン耐性その他にⅢ型菌が多かったが、感受性菌を *in vitro* で耐性化した場合、普通ブイヨン継代時に比して一般に溶菌域の変化する場合が多く、かつ特にエリスロマイシン、クロラムフェニコール耐性化と同時にファージ型をも変化する現象が数株において認められた。これらの原因ないし機序については将来の検討にまたねばならない。

稿を終るに当り、御指導及び御校閲を賜った牛場教授に深甚なる謝意を表します。

なおファージ及び標準菌株の分与を受けた農林省家畜衛生試験場及びその際御尽力下さった予研福見部長に感謝する。

本文の要旨は第11回日本細菌学会関東支部総会（昭和31年11月16日、東京）で発表した。

文 献

- Cowan, S. T.: J. Path. Bact., 48; 169, 1939.
- Christie, R. & Keogh, E. V.: J. Path. Bact. 51; 189, 1940.
- Hobbs, B. C.: J. Hyg., Camb., 46; 222, 1948.
- Pillet, J., Calmels, J., Orta, B. & Chabanier, G.: Ann. Inst. Pasteur, 86; 309, 1954.
- Vogelsang, Th. M.: Acta Path. Microbiol. Scand., 34; 47, 1954.
- Burnet, F. M. & Lush, D.: J. Path. Bact., 40; 455, 1935.
- Williams, S. & Timmins, C.: Med. J. Aust. ii, 687, 1938.
- Fisk, R. T.: J. infect. Dis., 71; 153, 1942.
- Fisk, R. T.: J. infect. Dis., 71; 161, 1942.
- Fisk, R. T. & Mordvin, O. E.: Amer. J. Hyg., 40; 232, 1944.
- Wilson, G. S. & Atkinson, J. D.: Lancet, i; 647, 1945.
- Craigie, J. & Felix, A.: Lancet, i; 823, 1947.
- Barber, Mary, Hayhoe, F. G. J. & Whitehead, J. E. M.: Lancet, ii; 1120, 1949.
- Rountree, P. M. & Thomson, E. E.: Lancet, ii, 501, 1949.
- Wallmark, G.: Nord. med., 41; 806, 1949.
- Denton, G. D., Kalz, G. & Foley, A. R.: Canad. med. Ass. J., 62; 219, 1950.
- Smith, H. W.: J. Hyg., Camb., 46; 74, 1948.
- Smith, H. W.: J. Hyg., Camb., 46; 82, 1948.
- Rountree, P. M.: J. gen. Microbiol., 3; 153, 1949.
- Rountree, P. M.: J. gen. Microbiol., 3; 164, 1949.
- Allison, V. D., Hobbs, B. C. & Martin, P. H.: Mon. Bull. Minist. Hlth., Lond., 8; 38, 1949.
- Williams, R. E. O. & Rippon, J. E.: J. Hyg., 50; 320, 1952.
- Williams, R. E. O., Rippon, J. E. & Dowsett, L. M.: Lancet, i; 510, 1953.
- Wahl, R. & Lapeyre-Mensignac, P.: Ann. Inst. Pasteur, 78; 353, 1950.
- Wahl, R. & Lapeyre-Mensignac, P. Ann. Inst. Pasteur, 78; 765, 1950.
- Wahl, R. & Fouace, J.: Ann. Inst. Pasteur, 86; 161, 1954.
- Jackson, G. G., Dowling, H. F. & Lepper, M. H.: J. Lab. Cl. Med., 44; 14, 1954.
- Blair, J. E. & Carr, M.: J. infect. Dis., 93; 1, 1953.
- Oddy, J. G. & Clegg, H. W.: Brit. med. J., i; 442, 1947.
- Smith, H. W.: J. com. Path., 58; 180, 1948.
- Millar, E. L. M. & Pownall, M.: Brit. med. J., ii, 551, 1950.
- Vogelsang, Th. M.: Acta Path. Microbiol. Scand. 33; 294, 1953.
- Rountree, P. M.: Lancet, i; 514, 1953.
- Jackson, G. G., Cowling, H. F. & Lepper, M. H.: J. Lab. Cl. Med., 44; 29, 1954.
- Fusillo, M. H., Roerig, R. N., Metzger, J. F. & Erust, K. E.: Amer. J. Publ. Hlth., 44; 317, 1954.
- Jackson, G. G., Dowling, H. F. & Lepper, M. H.: J. Lab. Cl. Med., 44; 41, 1954.
- Knight, V. & Holzer, A. R.: J. clin. Investigation, 33; 1190, 1954.
- Barbour, R. G. H. & Edwards, A.: Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 31; 561, 1953.
- Wahl, R. & Fouace, J.: Ann. Inst. Pasteur, 87; 279, 1954.
- 福見秀雄: 臨床病理, 特集2, 68, 1955.