動物由来緑膿菌の薬剤感受性と血清型について

大前憲一* 寺門誠致* 小山敬之* 小枝鉄雄* 畦地速見* 清水 健**

(昭和 48 年 9 月 1 日受付)

Drug Sensitivity and Serological Type of *Pseudomonas aeruginosa* of Animal Origin

KENICHI OMAE, N.TERAKADO, N.KOYAMA, T.KOEDA, H.AZECHI and T.SHIMIZU

(National Veterinary Assay Laboratory, Kokubunji, Tokyo, Japan and National Institute of Animal Health, Kodaira, Tokyo, Japan.)

SUMMARY

A total of 118 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were examined for sensitivity to antibacterial drugs by a plate dilution method. Of them, 97 had been isolated from bovine mastitis and 21 from clinical specimens of cattle, dogs, pigs, and snakes.

All the strains showed high sensitivity to colistin, polymyxin-B, and gentamicin (MIC: $1.56 \times 12.5 \mu\text{g/ml}$). More than 80% of them were relatively sensitive to fradiomycin, oxolinic acid, dihydrostreptomycin, streptomycin, oxytetracycline, tetracycline, and flavophospholipol (MIC: $12.5 \sim 50.0 \mu\text{g/ml}$). No strains were sensitive to aminobenzylpenicillin,

Kanamycin, Kasugamycin, erythromycin, oleandomycin, spiramycin, tylosin, chloramphenicol, macarbomycin, nitrofurans, sulfa drugs, or nalidixic acid.

Serological typing was carried out by the agglutination test with 14 antisera. Of 93 strains of bovine mastitis origin, 83 were classified into 8 monoserotypes: 25 into Type 1, 18 into Type 8, 14 into Type 6, and 10 into Type 4.

Of 17 strains isolated from clinical specimens, 16 were classified into 8 serotype: 5 into Type 1, 4 into Type 6, 2 into Type 8, and one each into T-2 $\times$ T-5 and T-10.

はじめに

化学療法剤の普及、使用量の増加にともない、人の細菌感染症の病巣から分離される細菌種にも大きな変動の起こりつつあることが報告されている^{2,19,22,26}。それによれば、病原性の点からみて弱毒菌群に包括されていた各種グラム陰性桿菌、なかでも *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) による感染症が近年増加の傾向にあるといわれる。

緑膿菌は、積極的に健康宿主を攻撃し発症にいたらしめるだけの菌力にはやや欠ける反面、多くの化学療法剤や、さらにある種の消毒剤に対しても強い抵抗性を示すことが知られている¹⁰。したがって、このような菌種による感染症の増加は、基礎ならびに臨床面に大きな問題を提起しているといえよう。

最近わたくしどもは、牛の乳房炎由来の緑膿菌を全国各地から採取する機会を得たので、これら菌株の薬剤感受性を調べ、同時に、本菌感染症の疫学的見地から、本間ら⁹によって開発された血清型別分類を分離菌に対して実施した。なお、少数株ではあるが、実験室保存の各種動物病巣由来株についても、同様な試験を実施したの

で、それらの成績の概要も併せて報告する。

材料および方法

供試菌株：1971 年度中に 1 府 10 県（京都、岩手、新潟、山形、茨城、千葉、埼玉、岐阜、三重、岡山、徳島）から採取された牛乳房炎由来 97 株、および実験室保存の各種動物（犬、豚、牛、ヘビ）の病巣由来 21 株の計 118 株の緑膿菌である。

供試薬剤：現在家畜に應用されている抗生物質を中心に表 1 に示した合計 37 種類の化学療法剤を選択して用いた。抗生物質については常用標準品の純末か、それに準ずる製剤を、また、その他の薬剤はすべて純末精製品を用いた。

感受性試験法：感受性の測定は、日本化学療法学会標準法に準拠して実施した⁹。すなわち、Trypticase soy broth (BBL) の一夜培養菌液を滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈したものを接種菌（菌数約 $10^6/\text{ml}$ ）とし、Heart infusion agar (Difco) を用いた寒天平板希釈法により各薬剤の供試菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。なお、サルファ剤については、寒天培地に Mueller-hinton medium (Difco) を使用した。判定は、平板に菌接種後 37°C で 24 時間培養後に行なった。

血清型別試験法：本間ら⁹の方法に準拠し、Micro-titer 法により凝集反応を実施した。

* 農林省動物医薬品検査所（東京都国分寺市戸倉 1-15-1） ** 農林省家畜衛生試験場（東京都小平市上水本町 1500）

表1 供試化学療法剤

薬 剤 名	略符号
コリスチン・硫酸塩	: CL-S
コリスチン・メタンスルホン酸塩	: CL-M
ポリミキシン-B	: PM-B
ゲンタマイシン	: GM
フラジオマイシン	: FM
ストレプトマイシン	: SM
ジヒドロストレプトマイシン	: DSM
カナマイシン	: KM
カスガマイシン	: KSM
テトラサイクリン	: TC
オキシテトラサイクリン	: OTC
クロルテトラサイクリン	: CTC
クロラムフェニコール	: CP
エリスロマイシン	: EM
キタサマイシン	: KT
オレアンドマイシン	: OM
スピラマイシン	: SP
タイロシン	: TS
ベンジールペニシリン	: PC-G
フェノキシエチルペニシリン	: PE-PC
メチルフェニールイソキサゾリールペニシリン	: MPI-PC
メチルクロロフェニールイソキサゾリールペニシリン	: MCI-PC
アミノベンジールペニシリン	: AB-PC
ミカマイシン	: MK
マカルボマイシン	: MC
フラボフォスフォリポール	: FV
スルファモノメトキシン	: SMM
スルファメトキシビリダジン	: SMP
スルファメチルフェナゾール	: SMF
スルファドキシシン	: SD
ニトロフラントイン	: NFI
フラトリジン	: FT
フラゾリドン	: FZ
パナゾン	: PZ
トリメトブリン	: TM
ナリジキシン酸	: NA
オキシロニン酸	: OA

すなわち、抗原は普通寒天平板上で La 型 (大型コロニー) を示した緑膿菌を釣菌し、リン酸緩衝液 (pH. 7.2. 以下 PBS) に懸濁したのち 120°C 90~120 分加熱処理した。ついで、加熱液を、3,000 rpm 20 分遠心し、得られた沈渣を同 PBS に再浮遊させ、凝集反応用抗原とした。いっぽう、抗血清は、本間から、氏らの標準抗血清の分与を受けて使用した。

実験成績

牛乳房炎由来緑膿菌 97 株および各種動物由来 21 株に対する各種化学療法剤の MIC は表 2, 3 に示すとおり

表2 牛乳房炎由来緑膿菌に対する各種化学療法剤の最小発育阻止濃度 (MIC)

薬 剤	MIC $\mu\text{g/ml}$										合計
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200		
CL-M	1	45	52	2	.	.	.	.	.	100	
PM-B	4	33	62	1	.	.	.	.	.	//	
GM	1	41	52	4	2	.	.	.	.	//	
FM	.	3	7	39	33	18	9	1	.	//	
SM	.	.	7	.	47	43	1	.	2	//	
KM	.	.	.	.	.	8	46	45	1	//	
KSM	.	.	.	.	.	5	12	52	31	//	
OTC	.	15	.	75	10	.	.	.	.	//	
CP	.	.	.	.	3	.	52	41	4	//	
EM	.	.	.	.	.	.	18	42	40	//	
MCI-PC	.	.	.	.	.	.	.	1	99	//	
MC	.	.	.	.	.	9	66	24	1	//	
SD	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
FT	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
TM	.	.	.	.	.	.	.	11	89	//	
NA	.	.	.	.	.	2	47	40	11	//	
OA	.	.	4	24	56	15	1	.	.	//	

注) 供試株数: 97 株 表中の数字は%を示す。

りである。牛乳房炎由来株および各種動物由来株の大部分は、CL-S, CL-M, PM-B などのポリペプチド系抗生物質 (MIC 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$)、およびアミノグリコシッド系抗生物質の GM (MIC 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$) に高い感受性を示した。

上記 4 薬剤以外で供試菌株が比較的感受性を示した薬剤としては FM が挙げられる。すなわち、FM の MIC 域をみると 3.13~200 $\mu\text{g/ml}$ と広範囲にわたっていたが、牛乳房炎由来株にあっては、全供試株の 72% にあたるものが、また、動物病巣由来株でも 90% が MIC で 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ を示しており、その結果感受性株と判定された。同様に MIC 値からみて、供試菌株が中等度の感受性を示した薬剤としては、抗生物質群で OTC, TC, CM, DSM, FV が、また、合成抗菌剤の OA などがある。しかしながら、前述の CL, PM-B および GM に比べると、これら薬剤は抗菌力において明らかに劣っており、また、SM および DSM については、供試株中に MIC が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上といった高度耐性株も少数存在していた。

ペニシリン系抗生物質 (MIC > 200 $\mu\text{g/ml}$ または、> 200 $\mu\text{g/ml}$)、マクロライド系抗生物質 (MIC 200 $\mu\text{g/ml}$ または > 200 $\mu\text{g/ml}$)、各種サルファ剤 (MIC > 800 $\mu\text{g/ml}$)、ニトロフラン剤 (MIC > 400 $\mu\text{g/ml}$) などの薬剤に対しては、その MIC から見て供試菌はいずれも耐性と判定された。なお、今回供試した牛乳房炎由来株と各種動物病巣由来株との間には感受性の差はとくに認められなかった。

表3 各種動物由来緑膿菌に対する各種化学療法剤の最小発育阻止濃度 (MIC)

薬 剤	MIC					$\mu\text{g}\cdot\text{unit/ml}$					合計
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200		
CL-S	5	95	.	.	.	.	.	.	.	100	
CL-M	.	25	70	5	.	.	.	.	.	//	
PM-B	.	60	40	.	.	.	.	.	.	//	
GM	.	25	50	25	.	.	.	.	.	//	
FM	.	10	10	35	35	10	.	.	.	//	
SM	.	.	.	5	5	70	10	.	10	//	
DSM	.	.	.	.	65	15	5	5	10	//	
KM	.	.	.	.	15	15	35	35	.	//	
KSM	.	.	.	.	.	.	10	50	40	//	
TC	.	.	.	5	15	70	10	.	.	//	
OTC	.	.	.	.	65	30	5	.	.	//	
CTC	.	.	.	.	15	35	50	.	.	//	
CP	.	.	.	.	.	.	25	65	10	//	
EM	.	.	.	.	.	.	5	90	5	//	
KT	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
OM	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
SP	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
TS	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
PC-G*	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
PE-PC*	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
MPI-PC	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
MCI-PC	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
AB-PC	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
MK	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
MC	.	.	.	.	5	10	85	.	.	//	
FV	.	.	.	.	20	75	5	.	.	//	
SMM	.	.	.	.	.	.	5	.	95	//	
SMP	.	.	.	.	.	.	.	5	95	//	
SMF	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
SD	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
NFI	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
FZ	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
PZ	.	.	.	.	.	.	.	.	100	//	
NA	.	.	.	.	.	.	20	75	5	//	
OA	.	.	.	5	85	5	5	.	.	//	

注) *: unit/ml, その他は $\mu\text{g/ml}$ 表示. 表中の数字は%を示す.

供試株数 (犬, 豚, 牛, ヘビ由来): 21株

次に, 牛乳房炎由来株および各種動物病原由来株についての血清型別成績は表4, 5に示すとおりである.

牛乳房炎由来 93 株中 83 株 (88%) は, 単一の抗血清で凝集し, 合計 8 種類の単一血清型に型別された (表4). 供試菌株の血清型別にみた検出頻度は, type 1 に属したものが 25 株 (30.1%) と多く, ついで type 8 が 18 株 (21.6%), type 6, 14 株 (16.8%), type 4, 10 株 (12%) および type 2, 3, 5 および 10 がそれぞれ少数株ずつ検出された. いっぽう, 供試菌株中には少数株であったが, 2 種類の抗血清に対して同時に凝集した株

や, 反面 14 種類の標準抗血清のいずれに対しても凝集しない型別不能株も, それぞれ数株ずつ検出された.

次に, 実験室保存の各種動物病原由来株についてみると, 表5から明らかなように, 14種類のいずれの抗血清に対しても凝集を示さない1株を除き, 他の16株は合計8種類の単一血清型に型別された. なお, 今回の供試株にあっては, type 7, 9, 11, 12, 13, および FT-1 に型別されるものは乳房炎由来および各種動物由来株ともに1株も検出されなかった.

牛乳房炎由来株の分離地区 (農家) と血清型との関係は表6に示すとおりである. 本表から明らかなように, 菌株の分離地区によっては特定血清型が高率に検出される例の多いことがわかる. すなわち, 茨城のA農家の乳牛から分離された菌株は, 血清型において大部分がtype 1に型別され, また, 岐阜由来株のそれはいずれもtype 6に属していた. このような例は, 岡山のA農家由来株, また, 徳島由来株においても認められた.

次に, 供試菌株の血清型と薬剤感受性, すなわち, 血清型によっては特定薬剤に対して耐性化しやすいものがあるかどうかなどを調べてみた. しかしながら, 両者間には特別な関係は認められなかった.

考 察

近年, 獣医学の分野においても, 緑膿菌感染症の発生病例が各種動物において散見されるようになった^{12,18,20)}. はじめにも述べたように, 緑膿菌は多くの化学療法剤に自然耐性を示すことが知られており, 加うるに最近に至っては, 腸内細菌の場合と同様, 本菌における伝達性薬剤耐性因子 (R 因子) の存在も報告されている^{4,10,11,17)}. したがって本菌感染症に対する有効薬剤の選択には, きわめて困難が伴うことが当然予想される.

今回実施した 37 種類の化学療法剤に対する感受性試験成績からも, 供試菌株は大部分の薬剤に耐性を示しており, 反面全供試株が高い感受性を示した薬剤は, GM, CL (-S および -M) および PM-B のわずか3薬剤のみであった.

ところで上記3薬剤のうち, ポリペプチド系抗生物質の CL および PM-B はすでに家畜に対しても野外で応用されている. また, これら薬剤に対しては, きわめて耐性菌の出現し難いことが知られており²⁴⁾, 今回の成績からみても, 家畜の緑膿菌感染症に対する有効薬剤のひとつとして期待される. いっぽう, GM は上記2薬剤同様にすでに医学の分野で本菌感染症に対する有効薬剤として繁用されている^{23,25,26)}. しかしながら獣医学分野においては, 本薬剤は現在のところ, 承認許可されておらず, 今後の検討が待たれる. なお, 人の病原からはすでに GM 高度耐性株が分離されており^{3,15,21)}, また, R 因子による GM 耐性株の出現を指摘している報告¹³⁾

表4 牛乳房炎由来緑膿菌の血清型

血 清 型														N*	P**	合計
T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	FT-1			
25	3	4	10	5	14	0	18	0	4	0	0	0	0	5	5	93
83														5	5	93

注) *:すべての抗血清に凝集しなかった株 **:2つの抗血清に同時に凝集した株
表中の数字は株数を示す。

表5 各種動物由来緑膿菌の血清型

血 清 型														N*	P**	合計
T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	FT-1			
5	1	1	1	1	4	0	2	0	1	0	0	0	0	1	0	17
16														1	0	17

注) *:すべての抗血清に凝集しなかった株 **:2つ以上の抗血清に同時に凝集した株
表中の数字は株数を示す。

表6 分離地区別にみた牛乳房炎由来株の血清型

菌株分離地区 (農家)		血 清 型													N*	P**	合計
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13			
茨	城(A)	24	・	・	1	・	・	・	・	・	・	・	・	・	1	・	26
岐	阜(A)	・	・	・	・	・	6	・	・	・	・	・	・	・	・	・	6
岡	山(A)	・	・	1	・	・	・	5	・	1	・	・	・	・	・	・	7
	(B)	・	2	・	2	4	・	2	・	・	・	・	・	・	・	・	10
徳	島(A)	・	・	・	・	・	2	・	1	・	・	・	・	・	・	・	3
	(B)	・	・	・	・	・	5	・	1	・	・	・	・	・	・	・	6
そ の 他		1	1	3	7	1	1	・	9	・	3	・	・	・	4	5	35

注) *:すべての抗血清に凝集しなかった株 **:2つの抗血清に同時に凝集した株
表中の数字は株数を示す。

もあることから、本薬剤を家畜に応用する際にはこれらの点を考慮に入れて検討する必要がある。

つぎに、供試菌株が比較的感受性を示した薬剤としては、FMをはじめ SM, TC, OTC および OA などが挙げられる。しかし、前述の CL, PM-B, および GM に比べると、いずれの薬剤の場合にも本菌に対する抗菌力は劣っており、また、あるものについては、すでに高度耐性株の出現が認められるなど、本菌感染症に対する有効薬剤としてはやや期待し難いものと思われる。

本間らによって開発された緑膿菌の血清型別は、本菌感染症の疫学における有効な一手段としてすでに医学の分野では多くの成果を挙げている^{6,7,8)}。今回の牛乳房炎および各種動物病巣由来株においても、全供試菌株の約90%が単独血清型として型別され、本術式の信頼性がきわめて高いことを裏付けている。したがって、獣医学分野においても血清型別法が本菌感染症の汚染源追求など疫学面でその効果を発揮するであろうと予想される。ところで、人の病巣から高率に検出される血清型としては、

type 8, type 5 および type 1 などが報告されている^{6,7,8)}。いっぽう、今回の牛乳房炎および各種動物病巣からも、上記血清型が比較的多数検出されており、このことは人と家畜間における緑膿菌伝播の観点からみて興味深い。しかし、今回の供試菌株からは、type 7, type 9, type 11~13 および FT-1 の血清型は1株も検出されなかった。この成績が果たして本菌血清型におけるいわゆる宿主特異性の存在を示唆するものかどうかについては、今後さらに家畜由来菌についての型別成績を積み重ねることによって明らかにしてゆきたい。

これとは別に、今回の牛乳房炎由来株で認められた事例、すなわち供試株の分離地区（農家）ごとに特定血清型が高率に検出されている例は、いわゆる特定菌株による牛舎内汚染の結果を示唆したものとして注目される。医学の分野においても、特定菌株による病院内汚染とそれに派生した院内感染の発生例が多数報告されている^{14,27,29)}。それによればひとたび本菌による院内汚染が生じると、その清浄化はきわめて困難であるといわれ

る。いっぽう、本菌汚染の清浄化のむずかしさについては、化学療法剤のみならず各種消毒剤に対する本菌の強い抵抗性とその理由のひとつとして指摘されている。すなわち、薬剤使用頻度の高い病院などにおいては、本菌が有する各種化学療法剤に対しての強い抵抗性は、反面院内汚染の機会を与えるとともにそれを助長させているともいえる。

周知のごとく乳房炎の治療には、現在多種類の化学療法剤が繁用され、また、各種の消毒剤が搾乳器具の消毒、乳房の清拭および手指の消毒などに用いられている。したがって、これら特定菌株による牛舎内汚染と薬剤使用との関連性、なかでも各種消毒剤に対する本菌の抵抗性に関する検討はきわめて重要と考えられる。なお、消毒剤に対する本菌の抵抗性に関しては、現在試験中であり、その成績は別の機会に報告する予定である。

まとめ

わたくしどもは、家畜に応用されている抗生物質を中心に、37種類の化学療法剤に対する牛乳房炎など各種動物病巣由来緑膿菌の *in vitro* における感受性の比較ならびに該供試菌の血清型別を試みたところ次の成績を得た。

1) 供試菌株は、ポリペプチド系抗生物質の CL-S, CL-M, PM-B およびアミノグリコシッド系抗生物質の GM などに高い感受性(薬剤の MIC 1.56~12.5 μ g/ml)を示した。また、これら薬剤に対する耐性株も認められなかった。

2) 供試菌株の約 80% は、FM, SM, DSM, TC, OTC, FV および OA などの薬剤のほぼ 12.5~50 μ g/ml 濃度で発育が抑制された。いっぽう、SM, DSM に対する耐性株が供試菌の 2~10%に検出された。

3) 上記以外の薬剤に対する感受性は全供試株ともきわめて低く、その多くは自然耐性と思われた。

4) 供試菌株の約 90% は、単一の抗血清で凝集し、合計 8 種類の単一血清型に型別された。血清型においては、14 血清型のうち牛乳房炎および動物病巣由来株ともに、type 1 に属するものが多く、ついで type 8, type 6 また type 4 の血清型が比較的多数検出された。

5) 牛乳房炎由来については、供試株の分離地区(農家)ごとに特定血清型が高率に検出されており、この成績から、特定菌株による牛舎内汚染が示唆された。

終わりに臨み、型別用血清ならびに、標準菌株を分与していただいた東京大学医科学研究所本間 遜教授に感謝します。

なお、本論文の要旨は第 73 回日本獣医学会 (1972) において発表した。

文 献

1) FARMER, L.H. & FARMER, J.J. : *Lancet*, Bo. 7766,

38~40 (1972). 2) FINLAND, M. : *J. Infect. Dis.*, 122, 419~433 (1970). 3) 原, 斉藤, 猿渡, 林, 餅田 : *Jap. J. Antibiot.*, 25, 347 (1972). 4) 蓮田, 布施, 伊予部 : 第 29 回日本細菌学会関東支部総会抄録 (1973). 5) 本間, 金, 伊藤, 山田, 塩野谷, 河野 : 細菌学誌, 25, 379~389 (1970). 6) 本間 遜 : 総合臨床, 19, 23 38~2347 (1970). 7) 本間 遜 : 細菌学誌, 25, 379~389. (1970). 8) 本間 遜 : 感染症学誌, 46, 189~200 (1972). 9) 石山, 上田, 桑原, 小酒井, 古屋, 紺野, 藤井 : *Chemotherapy (Tokyo)*, 16, 98~99 (1968). 10) 伊予部, 布施, 蓮田, 三橋 : 細菌学誌, 28, 81 (1973).

11) KAWAKAMI, T., MIKOSHIBA, F., NAGASAKI, S. & MATUMOTO, H. : *J. Antibiot.*, 15, 607~609 (1972). 12) 菊地, 稲田, 大田原 : 日獣会誌, 26, 409~410 (1973). 13) KNOTHE, H., KRCMÉRY, V., SIETZEN, W. & BORST, J. : *Chemotherapy (Switzerland)*, 18, 229~234 (1973). 14) KOMINOS, S.D., COPELAND, C.E., GROSIK, B. & POSTIC, B. : *Appl. Microbiol.*, 24, 567~570 (1972). 15) 小酒井, 小栗 : *Jap. J. Antibiot.*, 25, 343 (1972). 16) 桑原, 五島 : 総合臨床, 19, 2332~2339 (1970). 17) LOWBURY, E.J.L., & BABB, J. R. : *Lancet*, No.7784, 941~945 (1972). 18) LUSIS, P. I. & SOLTYS, M. A. : *Vet. Bull.*, 41, 169~177 (1971). 19) 三橋 進 : 総合臨床, 19, 2367 (1970). 20) 野宮, 河原条, 渡辺, 田村 : 細菌学誌, 27, 641~645 (1972).

21) 小栗, 小酒井 : *Jap. J. Antibiot.*, 24, 121~125 (1971). 22) 大久保, 藤本, 古川, 岡本, 東田 : *Chemotherapy (Tokyo)*, 17, 1895~1899 (1969). 23) 小沢, 森, 後藤 : *Jap. J. Antibiot.*, 24, 126~129 (1971). 24) SCHWARTZ, B.S. : *Exp. Chemotherapy*, vol. 3, 236~237, New York, Academic Press (1964). 25) 清水喜八郎 : 総合臨床, 19, 2359~2366 (1970). 26) 白羽, 中尾 : 総合臨床, 14, 2289~2294 (1965). 27) TERES, D., SCHWEEERS, P., BUSHNELL, L.S. & WHYTE, J.H. : *Lancet*, No. 7800, 415~417 (1973). 28) 上田, 松本, 古屋 : 新薬治療, 134, 21, (1970). 29) WHITBY, J.L. & RAMPLING, A. : *Lancet*, No.7740, 15~17 (1972).

日獣新刊図書案内

E. J. CATCOTT 編 臼井・友田(東大)監訳
翻 訳 図 書

犬 の 内 科 学

第 2 版

小動物臨床の決定版, どうぞご利用ください。

頒 価 13,000 円 (送料 400 円)

申込は日本獣医師会または地方所属獣医師会へ

— 発 行 日 本 獣 医 師 会 —