

抗結核剤及び抗アレルギー剤の結核アレルギーに 及ぼす影響に関する実験的研究

第1編 抗結核剤による実験

第1報 SM 及び INAH

新大医学部病理学教室 (主任 伊藤辰治教授)

(指導 藤巻茂夫教授)

高橋文雄

(受付 昭和30年1月29日)

緒言

抗結核剤の作用機序については、菌の発育阻止によることは論をまたないが、この他に抗結核剤に対する生体側の現わす反応能力の変化をも、また当然考慮すべき事実の存することは否めない。化学療法を受けた結核剖検例においては、結節内に細網細胞が毛細管とともに増殖し、これ等細網内皮系細胞の貪食作用の充進が認められ、滝沢¹⁾、塩谷²⁾及び Koch; Buchholz³⁾等は抗結核剤が細網内皮系を刺戟するのではないかといつている。また SM を海狼に投与し一定の経過の後、体内の血中濃度が消失した場合でも、動物に結核菌を感染しても、その生存期間を対照より延長せしめ得るという SM の残存効果が Corper⁴⁾により唱えられている。また Stüper⁵⁾によれば海狼の結核結節は抗結核剤の治療により滲出相が著しく減退する事を認め、この事実に対し、Arthus 現象の欠如乃至 Wurm のヒベルエルギー性細菌性壊死の意味における過敏性反応の欠如であるとし、この状態を個体の変調に帰し、アレルギー相の変化と見なしている。また動物実験においては皮膚のツ反応は抗結核剤療法により減弱する事が認められているが、人体例においてはその成績は一定しておらない⁶⁾⁻²³⁾。著者は結核感作海狼脾の体外培養における増殖細胞に対するツベルクリン(以下ツと略記す)の壊死作用を利用し、これに各種抗結核剤をそれぞれ培地に添加することによりこれ等薬剤の結核アレルギーに及ぼす影響を観察せんとした。しかしてその作用機序の一端を知らんとするのが本研究の目的である。

第1部 流バラ結核死菌による 実験

I 実験方法

結核感作は成熟せる体重約 400~500 g の健康雄海狼を用い、岡²⁷⁾、山田²⁸⁾及び河内²⁹⁾等の流バラ結核死菌ワクチンの方法によつ

た。体外培養に際しては、海狼脾を 1 mm³ 位の細片となし、二重被覆グラス法により、培地としては鶏胎児胚搾液のタイロード 2 倍稀釈液及びヘパリン加鶏血漿を使用した。これを 10% フォルマリン・リングル液で固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、壊死細胞を検索した。SM は三共製薬製品で 10% 水溶液、INAH は日本新薬製品ダイアジッドの 10% 水溶液を使用した。まず予備実験として、Rich³⁰⁾、Aronson³¹⁾の既に行っているように、著者は旧ツ液を感作海狼へパリン加血漿と同時に添加した時は、第 1 表に示す如く旧ツ液のみを添加せるものよりも、壊死細胞数ははるかに高率であることを認めた。よつてすべての実験において、常に結核感作海狼へパリン加血漿を同時に添加した。

II 実験成績

(1) SM の場合

まず培養海狼脾より培養液内に侵入増殖してくる細胞は大多数が淋巴球であり、細網細胞がこれにつき、その他少数の多形核白血球・単球・内皮細胞・線維芽球及び多核巨細胞も見られる。SM 添加群の遊走細胞は対照群と同様であるが、その増殖はかなり抑制されている。ツ液添加群及びその他の群においても壊死に陥つた細胞は、多くは白血球に一致する大きさの細胞であつて、その核は数個乃至十数個の小体に崩壊せられ、又大型不整形

第 1 表 ツ液に結核感作血漿を添加した予備実験

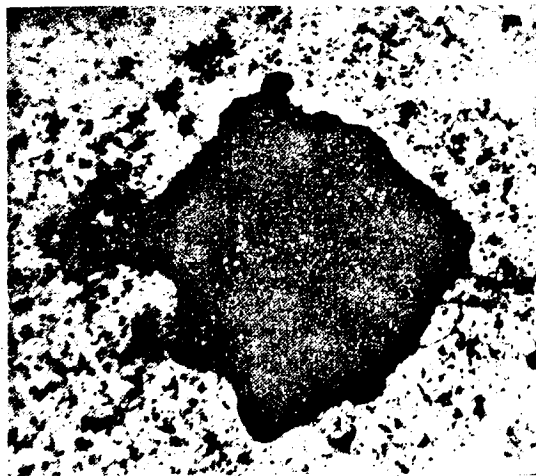
培養より固定迄の時間 成績 添加液	24 時間			48 時間		
	A 壊死細胞数	B 全細胞数	A/B × 100 百分比(%)	A 壊死細胞数	B 全細胞数	A/B × 100 百分比(%)
対 照	9	200	4.5	29	200	14.5
1:60 旧 ツ 液	48	200	24.0	47	200	23.5
結核感作血漿	21	400	5.3	37	400	9.3
1:60 旧ツ液と 結核感作血漿	197	435	45.4	300	425	70.1

注 (イ): A 及び B の細胞数は各群とも 3~6 コの組織片毎に 2~3 回 200~500 コ宛数え、その各平均細胞数である

(ロ): 流バラ死菌は 5.0 mg/cc、接種後 55 日目に実験

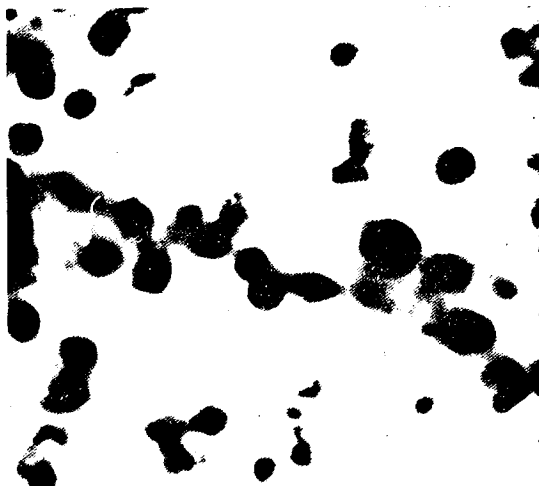
 附 図

第 1 図



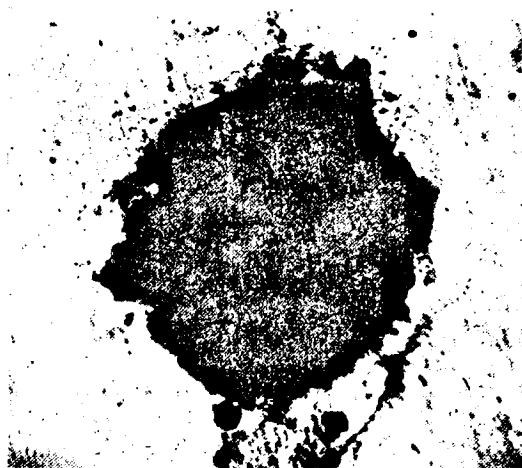
結核生菌接種海猿脾の組織培養(対照)12時間培養,
弱拡大(2×10), 組織片の周囲に遊走細胞が密に増
殖している

第 2 図



同左 強拡大油浸(10×80), 大小リン巴球の多数と多
形核白血球の少量が見られる

第 3 図



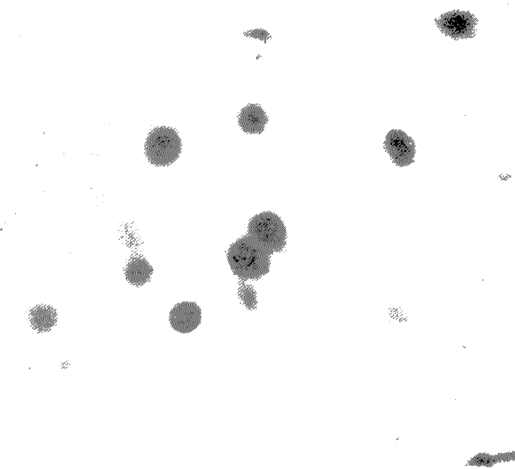
流ベラ結核死菌 2.5 mg 接種海猿脾の組織培養に 1
: 60 旧ツ液添加48時間培養, 弱拡大(2×10), 対照
に比し遊走細胞の増殖は極度に制限せられている

第 4 図



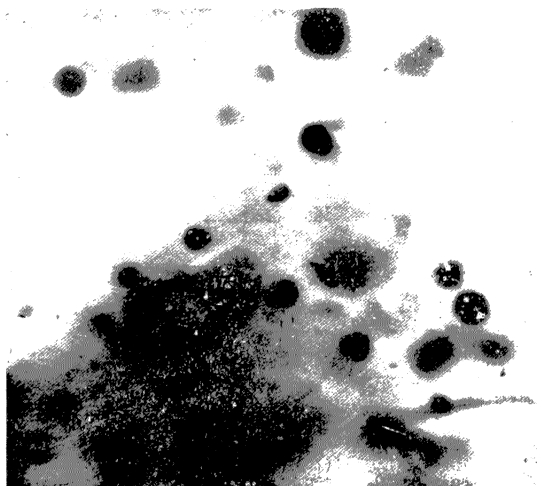
同左 強拡大油浸(10×80), 細胞核の破壊せる所を
示す

第 5 図



結核生菌接種海狸脾の組織培養に 1:60 旧ツ液及び 10% SM 液を同時に添加し 6 時間培養せるもの強拡大, 油浸, (10×80), ツによる壊死は抑制せられている

第 6 図



流バラ結核死菌 3.3 mg 接種海狸脾の組織培養に 1:60 旧ツ液と 10% I N A H を等量混和し 3 日間室温に放置した液を添加し 24 時間培養せるもの, 強拡大, 油浸, (10×80), ツによる壊死は抑制せられている

の細網細胞に一致する細胞の核崩壊像や、その他核の全く消失した大型細胞の陰影のみも認められる。培養細胞の壊死状態を各群において比較すると第2表に見る如く、壊死は一般に時間の経過とともに増加する。また旧ツ液添加群における壊死細胞は、対照群の24時間12.5%、48時間16.7%に比し極めて高度であり、それ

ぞれ45.4%、70.1%を示した。しかるにSMを添加した(iv)群では48時間22.6%、72時間で30.5%と低値である。なお3日間旧ツ液に薬剤を作用せしめた液を添加した(v)群においては42時間で14%であり、(iv)群よりさらに低率を示している。

第2表 SM添加によるツ壊死作用の影響(流バラ結核死菌による実験)

培養より 固定迄の時間	24 時間			42 時間			72 時間		
	A 壊死細胞数	B 全細胞数	A/B × 100 百分比(%)	A 壊死細胞数	B 全細胞数	A/B × 100 百分比(%)	A 壊死細胞数	B 全細胞数	A/B × 100 百分比(%)
追加液									
(i) 対 照	43	343	12.5	60	360	16.7			
(ii) 1:60 旧ツ液	197	435	45.4	300	425	70.1			
(iii) 10% SM 液	55	400	12.3						
(iv) 10% SM 液添加 24時間培養後旧ツ液 添加				117	517	22.6	116	366	30.5
(v) 10% SM 液と旧 ツ液等量混和3日間 室温放置液				56	400	14.0			

注 (イ): A 及び B の細胞数は各群とも 3~6 コの組織片毎に 2~3 回 200~500 コ宛数え、
その各平均細胞数である

(ロ): 流バラ死菌は 2.5 mg/cc, 接種後 24 日目に実験

(2) INAH の場合

SM と同様に 10% INAH 添加により細胞の増殖はかなり抑制されている。遊走細胞は SM の場合と同様白血球が大部分を占め、その他 SM と殆んど同様である。壊死に陥つた細胞も又 SM の時と殆んど変りない。壊死細胞数と培養時間との関係は第 3 表に見る如く SM の場合と同様である。旧ツ液添加群の壊死細胞数は 24 時間、36.1%、48 時間、42.1% であり、対照群はそれぞれ

6.7%、10.8% であるに比し高度である。10% INAH を添加した群では 3.8% 及び 11.5% であり、10% INAH と 1:60 旧ツ液を添加した群のそれは、24 時間で 14.9% と低率を示しており、さらに予め両液を混和し 3 日間放置した液を添加した (vi) 群では 24 時間で 9.8% を示し (iv) 群よりさらに低率を示している。

III 小 括

流動パラフィンに包埋した結核加熱死菌を傘丸内に接種せる海狸脾の体外培養を行い、これに旧ツ液を添加することにより、増殖する細胞が高度に壊死に陥ることを観察した。しかして壊死に陥つた細胞は、多くは白血球に一致する大きさの細胞であり、その他少数の細網細胞及び大型細胞の崩壊像も見られた。これに抗結核剤たる SM 及び INAH の 10% 液と旧ツ液とを同時に添加する時には壊死細胞数ははるかに減少した。なお抗結核剤の作用機序がツ液を直接中和するものであるかを知るため、あらかじめツ液とこれ等抗結核剤を混和し、3 日間室温に放置した液を作製し、これを添加する場合の壊死細胞数を検査した。その結果、SM 及び INAH ともその壊死細胞数は前者よりさらに低率であつた。またこれ等抗結核剤を添加した際における脾臓細胞の増殖は相当高度に抑制せられた。しかし壊死に陥

第3表 INAH添加によるツ壊死作用の影響(流バラ結核死菌による実験)

培養より固 定迄の時間	24 時間			48 時間		
	A 壊死細胞数	B 全細胞数	A/B × 100 百分比(%)	A 壊死細胞数	B 全細胞数	A/B × 100 百分比(%)
追加液						
(i) 対 照	26	409	6.7	45	415	10.8
(ii) 1:60 旧ツ液	125	346	36.1	119	301	42.1
(iii) 10% INAH 液	10	316	3.8	33	287	11.5
(iv) 10% INAH 液と旧ツ液	58	388	14.9			
(v) 10% INAH 添加 24時間培養後旧ツ液添加				62	273	21.9
(vi) 10% INAH と旧ツ液等量混 和3日間室温放置液	36	348	9.8			

注 (イ): A 及び B の細胞数は各群とも 3~6 コの組織片毎に 2~3 回 200~500 コ宛数え、その各平均細胞数である

(ロ): 流バラ死菌は 3.3 mg/cc, 接種後 106 日目に実験

つた細胞数はそれぞれ対照群と殆んど差が見られなかつた。また壊死細胞数は一般に時間の経過とともに増加する傾向が見られた。

第2部 結核菌を接種した海狸による実験

第1部においては結核感作を流バラ死菌法によつたのであるが、つぎにこれと結核菌による感作状態の間に差異があるかを検討してみようと思う。

I 実験方法

実験に供した動物は体重約 400 g の成熟した健康海狸で、これに人型相沢株結核菌を小川培地に培養し、これの 0.1 mg を右大腿外側筋肉内に接種した。動物は3週目には1:10 旧ツ液により 48 時間判定にて強陽性を示した。接種後 28 日目に解剖し実験に供した。培養方法は第1部とは培地が異なるだけであり、培地として健康家兎脾を圧搾した液をタイロード液で約5倍に稀釈したものを作製し、さらにこれに家兎へパリン加心血漿及び第1部と同様結核菌へパリン加心血漿を添加したものをを用いた。その他はすべて第1部と同じである。使用した抗結核剤も第1部と同一の製品であるが INAH では 1% 溶液を使用した。

II 実験成績

(1) SM の場合

SM 添加群では対照に比し細胞の増殖はかなり抑制されている。なお本群で遊走してくる細胞は淋巴球が尤も

第4表 SM 及び INAH 添加によるツ壊死作用の影響 (生菌実験)

培養より固 定迄の時間	6 時 間			12 時 間		
	A 壊死細胞 数	B 全 細 胞 数	A ×100 B 百分比(%)	A 壊死細胞 数	B 全 細 胞 数	A ×100 B 百分比(%)
対 照	23	349	6.6	61	347	17.5
1:60 旧 ツ 液	113	346	32.8	185	367	50.5
10% SM 液	39	321	12.2	65	347	18.7
10% SM と旧ツ液	145	527	27.5	109	346	31.5
10% SM 添加培養 6 時間後ツ液添加 更に 6 時間培養				89	386	23.0
10% SM と旧ツ液 等量混和 3 日間室 温に放置せる液	67	308	21.8	96	346	27.4
1% INAH 液	40	406	9.9	52	302	17.2
1% INAH と旧ツ 液	88	326	27.5	103	356	29.0
1% INAH 添加培養 6 時間後ツ液添 加更に 6 時間培養				83	318	26.1
1% INAH と旧ツ 液等量混和 3 日間 室温に放置せる液	59	344	17.1	76	360	21.1

注(イ): A 及び B は各群とも 3~6 コ組織片毎に 2~3 回 200~500 コ宛数え、その各平均細胞数である

(ロ): 0.1 mg/cc 人型結核菌、接種後 28 日目に実験

多く、ついでには細網細胞、その他少数の組織球、多核白血球、単球及び線維芽球である。ツ液添加により破壊される細胞は流バラ死菌の際と同様である。一般に時間の経過とともに壊死細胞数は第4表に見る如く増加する。旧ツ液添加によりその壊死細胞は 6 時間で 32.8%, 12 時間で 50.5% を示し、対照に比し著しく高率である。また SM 及び旧ツ液添加群の壊死細胞数は旧ツ液のみを添加した群に比し、6 時間で 27.2%, 12 時間で 31.5% であつて低率を示す。なお SM と旧ツ液をあらかじめ 3 日間混和した液を加えた群ではさらにこれがそれぞれ 21.8%, 27.4% であつて前者よりやや低率を示している。またあらかじめ SM 添加培養後旧ツ液を添加したのもまた 12 時間において 23.0% であつてさらに低率である。

(2) INAH の場合

1% INAH 液添加により細胞の増殖はかなり強く抑制されている。しかし壊死細胞数は対照と殆んど差はない。遊走細胞の種数も前記 SM 添加群と著変はない。ツ液添加群における壊死細胞数は 6 時間 32.8%, 12 時間で 50.5% であるに比し、1% INAH とツ液添加群にありてはそれぞれ 27.5%, 29.0% とはるかに低率である。さらにまたあらかじめ 3 日前に混和された INAH ツ液添加群では 17.1%, 21.1% と低率を示している。

III 小 括

結核菌で感作した海狸脾を体外培養し、これにツ液を添加することにより、増殖細胞が高度に壊死に陥ることを観察した。壊死に陥つた細胞は多くは白血球に一致する大きさの細胞であり、その他少数の細網細胞及び大型細胞の崩壊像も見られた。これに抗結核剤たる SM 及び INAH を 10%, 1% の溶液として旧ツ液と同時に添加した際の成績は、前回の第1部における実験とほぼ同様、細胞壊死を抑制する能力を示している。なお予め旧ツ液とこれ等抗結核剤を混和し、3 日間室温に放置した液を添加した際には両抗結核剤とも細胞の壊死を抑制する能力はさらに大きい。

文 献 的 概 観

抗結核剤の実験的結核症及び人体結核症における効果に関する報告は枚挙に暇ない位実に夥しい数にのぼつており、またこれ等薬剤の結核アレルギーに対する影響に関するものも少なくない。著者は以下主として抗結核剤とツ・アレルギー (以下ツ・アと略記) の関係を中心として論じている文献を蒐集してみることにする。

1) SM: 結核患者のツ・アが SM 治療により減弱するという人々に, Wetterwald⁶⁾, 阿部⁷⁾, 疋田⁸⁾ 等があり, 又 Feldman⁹⁾, Steenken¹⁰⁾, Weimer¹¹⁾ 及び本宿¹²⁾等は結核動物のツ・アが SM で減少することを認めている。又 Woodruff¹³⁾, 大中¹⁴⁾, 小山¹⁵⁾ 及び八竹¹⁶⁾等のように人体結核症でツ・アは SM により逆に増強するといっているものすらみられ, Wessing¹⁷⁾, Allison¹⁸⁾ 等, Canada¹⁹⁾, Dermott²⁰⁾ 及び Korb²¹⁾等は人体結核症に SM を使用し, ツ・アは不定であつたと報告している。結核患者のツ・アが SM により減弱することを主張している Wetterwald⁶⁾ はツ・アの判定に際しては硬結が 7 mm 以上を陽性とし, 79 名中ツ感受性の低下したものの 52 名 (65.82%), 増強したものの 16 名 (20.25%) であり, 3 名 (3.8%) は不変であつたという。注目すべきはこのツ感受性の減弱は, SM を 50 g 使用の時見られ, 以後 SM を増量投与しても不変であつた点であり, 又ツ・アの減弱した患者は臨床上及びレ線上好転して来ている者が多いのに反し, ツ・アの増強せる 3 名には臨床的改善は何等見られなかつたといっている。なお SM とツの 1:20 稀釈液を等量混和した液で患者のツ反応を検査し, この反応が減弱する傾向はなく, 寧ろ増強している点より, SM の効力はその血中濃度とは無関係であり, SM によるツ・アの減弱は結核病巣の治癒に帰すべきであろうと結論している。つぎに SM により結核動物のツ・アが減弱すると主張する Feldman 及び Hinshaw⁹⁾ 等及び Steenken¹⁰⁾ 等はいずれも結核海狸を用い, 前者は SM を毎日 3000~6000 単位宛注射し, 5% の旧ツ液を用いてツ反応を検し, 23 匹中 9 匹 (39%) は全く陰性化し, 残りの陽性の 14 匹も 1 匹を除いて反応は皆弱かつたとし, また Steenken 等は SM の 24000 単位を毎日注射した 34 匹につき, SM 投与後 2 カ月目或いは SM 125 日治療後 34 日において, ただ 2 匹を除き, 他は全部減弱したといっている。つぎにツ感受性が SM 治療で上昇するという成績については Woodruff¹³⁾ 等は SM 療法がよく奏効したと思われるものではツ反応が上昇したことを認めている。

2) INAH: INAH 投与によりツ・アの減弱するという人々に Heuwell²²⁾等, Steenken²³⁾等, 及び Segarra²⁴⁾等があり, Schuster²⁵⁾ はツ・アが一時的に上昇した後減弱するといひ, 又 Criepe²⁶⁾等は不変であるとしている。Heuwell²²⁾ 等は種々の濃度の P. P. D. を用い, 結核患者につき INAH 治療経過中のツ感受性を調査した。すなわち 2 カ月の INAH 療法を受けた場合, ツ感受性の低下せる者 62 名中 30 名 (50%), 増強した者 16 名 (25%), 不変 16 名 (25%) である。またこの減弱した 30 名の中 28 名につきさらに 3~5 カ月 INAH 投与を続けたところ, 17 名はツ感受性は上昇し, 11 名は低下の儘であつた。よつて最初の 2 週~2 カ月の間にツ感受

性は低下の傾向にありさらに投与を続けるとまた復原して来るらしく思われると結論している。Segarra²⁴⁾ 等は未だ INAH 治療を受けたことのない 72 名の肺結核患者中ツ反応が強陽性の者は 74.28% であつたが, ツ液及び 5% INAH を等量混和し, これを室温に 3 日間放置した液でツ反応を行つて見たところ, 陽性者は僅か 15.15% にしか過ぎなかつた事を観察した。これにより INAH にはツ液に対する感受性を阻止する作用があり, あらかじめ 3 日間ツ液と作用させておけばツ液の皮膚に対する感受性を殆んど除去するのであらうと考えた。そして INAH の作用機序は果してそれがツを中和してうのか, 或いは皮膚におけるアレルギーの発生を抑制するためであるかは不明であるが少なくとも INAH が結核菌の増殖に阻制的に働くこと及び結核患者の免疫状態を変化させることは可能であると結論している。Schuster²⁵⁾は INAH の増量的単独療法を行つた際, P. P. D. によるツ感受性の刺激閾値は重症の急性進行性滲出性病変では 10^{-4} すなわち 1 T. E. 以下であり, 慢性増殖性病変ではその値は高く 1 T. E. 以上であるとした, さらに治療前の大多数は 1 T. E. にあるが INAH 治療により徐々に 0.1 T. E. 0.01 T. E. 値を示し, 平均 69 日目に最高ツ感受性たる最低値に達し, 尔後再び低下の方向に向う傾向があるとしている。なお大部分の患者に見られた初期におけるツ感受性の増強の原因としては, INAH 治療により菌体の破壊が増加し, その結果毒素が多量に遊離するためであるとしている。またこの遊離せる毒素があまり過剰になつた場合には個体の抵抗力は寧ろ減弱し却つて局所アレルギーは低下してくると結論している。

総括及び考案

1) SM, INAH のツに対する壊死作用を抑制する能力について: 第 2 表及び第 4 表に示すように動物を結核菌で感作せしめるに, たとえ流バラ死菌にせよ或いはまた結核生菌にせよ体外培養した結核性海狸の脾細胞に対するツの壊死作用は SM の添加により明かに抑制される。Rich²⁰⁾ もすでに述べているように結核組織に対するツ液の抗原抗体反応は細胞の壊死で表現されるわけであるが, SM がツの壊死作用を阻止する能を有するという事実より, これは明らかに SM にはこの抗原抗体反応を阻止する能力があるといえる。しかしこの SM 能力が培養組織になん等かの変化を与えるものか或いはツの抗原性を直接中和することによるものであるかは不明である。そこで著者はあらかじめツ液に SM を作用せしめた混和液を添加して見たのであるが, 細胞の壊死は更に抑制されることを認めたのである。この事実より SM が抗原としてのツ液に働いてその抗原性を抑制していることが明らかである。INAH については第 3, 第 4 表に

示したように、ツ液と INAH を添加した群の細胞の壊死作用は SM の場合と同様に、ツ液のみを添加した対照群に比し著しく抑制されており、またあらかじめ両液を混和した液を添加した場合はさらに強く抑制されることも SM の場合と全く同様である。この事実より INAH の生体に対する作用機序は SM と極めて類似していることが認められるのである。すなわち INAH には抗原抗体反応を抑制するというよりも寧ろ抗原としてのツに直接働き、ツの抗原性を抑制するものと解してよいであろう。またこの結果は Segarra²⁴⁾がツ液と INAH を混和した液で皮膚ツ反応を検した結果と本質的には全く同じであった。Pinner³²⁾もいつているように結核個体における他の臓器のツ抗原抗体反応も皮膚のツによる抗原抗体反応と全く同様であり、これ等はいずれも本質的にはアレルギーの表現であるからである。

2) 培養細胞の増殖帯に対する SM, INAH の影響: SM を添加した場合、体外培養における脾組織の増殖帯は対照に比して軽度抑制されている。然しツ液添加群の如く甚しくはない。飯塚³³⁾並びに大石³⁴⁾は鶏胎児心臓片の組織培養に SM 及びツ液を加えた場合、これが少量ならば細胞の増殖を促し、濃度が高くなれば抑制されるといつているが、著者の実験における 10% SM は相当高い濃度であり、そのため増殖を抑制している点は飯塚等の成績に符号するところである。

INAH を添加した場合この増殖帯は勿論対照に比しては著しく狭小で、SM より抑制度は強いようである。第 1 部では 10% INAH を、第 2 部では 1% INAH を用いたが、後者の方が前者より増殖は優つている。このことより INAH の濃度と増殖抑制作用とは密接な関係があるといえる。Bucher³⁵⁾は鶏胎児心臓の体外培養と INAH との関係について報告しているが、組織の増殖と INAH の濃度とは密接な関係があり 1% 以上の濃度に達すると増殖も極度に抑制され、且つ細胞は本質的に障害を受けるといつている。著者の使用せる INAH 液が培地に添加された際に何 % になるかは測定出来ないが第 3、第 4 表に見る如く INAH のみを添加した群の壊死細胞数は極めて少なく対照と大差なかつた。

3) 脾組織片を体外培養した際の増殖細胞について: SM 添加群では対照群と同様大部分が淋巴球であり、ついで細網細胞、その他であり特に SM 添加により細網細胞が多数出現するというようなことはなく、滝沢¹⁾、塩谷²⁾及び Koch³⁾等が結核屍の組織標本で細網細胞が内皮細胞とともに増殖しているという所見は見ることができなかつた。INAH を添加した場合も SM と殆んど差はない。

4) 培養時間と培養細胞の変化について: 脾の培養淋巴球は Bisceglie³⁶⁾によれば 12 時間以内で、又 Rich 及び Levis³⁷⁾は結核感作海狸脾にツを添加すれば 24 時

間以内に大部分の細胞が自然変性崩壊するといつているが、著者の第 2、第 3 表に示す如く 24 時間の数値と 48 時間のそれとにかなりの差が見られた。なお作用機序と結論は第 2 報にゆずる。

文 献

- 1) 滝沢延次郎: 日本病理学雑誌, 39, 271, 1950.
- 2) 塩谷一雄: 十全医誌, 55, 646, 1953.
- 3) Koch. O. u. Buchholz. R.: Beitr. Path. Anat, 111, 329, 1951.
- 4) Corper: J. A. M. A., 137, 357, 1948.
- 5) Stürper. P. u. Koch. R.: Beitr. Klin. Tbk., 104, 245, 1950.
- 6) Wetterwald. O.: Beitr. Klin. Tbk., 105, 301, 1951.
- 7) 阿部清博・富田治海, 医療, 4, 547, 1950.
- 8) 正田善平・清水増子: 医学と生物学, 18, 36, 1951.
- 9) Feldman, W. H.; Hinshaw, H. C. and Mann, F. C.: Am. Rev. Tuberc., 52, 269, 1945.
- 10) Steenken, W. and Wollinsky. E.: Am. Rev. Tuberc., 56, 227, 1947.
- 11) Weimer. H. E. et al.: Am. Rev. Tuberc., 68, 31, 1953.
- 12) 本宿 尙: 福島医学, 3, 291, 1953.
- 13) Woodruff. C. E; Steininger. W. J. et al.: Am. Rev. Tuberc., 67, 286, 1953.
- 14) 大中節雄: 広島医学, 4, 273, 1951.
- 15) 小山善之: 日本医事新報, No. 1355, 920, 1950.
- 16) 八竹正義: J. Antibiot, 4, 48, 1951.
- 17) Wessing. L.: Beitr. Klin. Tbk: 106, 66, 1951~52.
- 18) Allison. S. T. & Nilson. J. M. N.: Am. Rev. Tuberc., 56, 579, 1947.
- 19) Canada. R. O.: Am. Rev. Tuberc., 56, 508, 1947.
- 20) Dermott. W. Mc & Mushenheim. C. et al.: Ann. Int. Med., 27, 769, 1947. Zit. Am. Rev. Tuberc., 57, Abstract (5), 77, 1948.
- 21) Korb. G.: Beitr. Klin. Tbk: 104, 295, 1950. et ibid 108, 353, 1953.
- 22) Hewell. B. & Suyemoto. D.: Am. Rev. Tubers., 69, 733, 1954.
- 23) Steenken. W. & Wollinsky. E.: Am. Rev. Tuberc., 65, 365, 1952.
- 24) Segarra. J. G.; Riquelme. A. P. and Quiles. E. M.: Rev. Clin. Esp. Mad: 47, 285, 1952. Zit. J. A. M. A: 152, 237, 1953.
- 25) Schuster. G.: Tbk-Arzt., 7, 1, 1954.
- 26) Crip. L. H. & Levine. M. I.: Am. Rev.

- Tuberc., 67, 535, 1953.
- 27) 岡 捨己: 抗研誌, 1:25, 昭 21 及同 2,1, 昭 22.
- 28) 山田俊一郎: 抗研誌, 5,25, 昭 24 及同 6, 106, 昭 25.
- 29) 河内重三: 新潟医学, 68, 38, 1954.
- 30) Rich. A. R. et Lewis. M. R.: Bull. J. H. Hosp. 47, 189, 1930.
- 31) Aronson. J. D.: J. Exp. Med. 54, 387, 1931.
- 32) Pinner. M.: Pulm. Tub. in the Adult. Illinois, 1947.
- 33) 飯塚直彦: 日本臨床, 8, 893, 1950.
- 34) 大石雄二: 第六回日本病理学会東部地方会演説. 1954.
- 35) Bucher. O.: Schweiz. Med. Wschr., 83, 1206, 1953.
- 36) Bisceglie. F. et al.: Die Gewebszüchtung in vitro: Berlin. Julius. Springer. 95, 1928.
- 37) 高橋文雄・藤卷茂夫: 日病会誌, 42, 地方会誌, 292, 1953.