

結核化学療法剤投与時における血液の結核菌 発育阻止力に関する研究——神経体液性 因子の関与の有無についての検討

第 2 報 薬剤連続投与時の阻止力の消長

東京大学医学部冲中内科教室

加 藤 和 市

(受付 昭和 30 年 2 月 25 日)

I 緒 言

著者は第 1 報において、まず準備試験として SM, PAS, Tb₁ および INAH の S.C.C. 法による抗菌力比較実験を行い、その成績を試験管内成績と比較検討し、つぎにこれら 4 薬剤の慣用量を結核患者に 1 回投与した場合の S.C.C. の時間的消長を追求し、その結果を各薬剤の血中濃度、菌体におよぼす影響、生体の神経体液性因子におよぼす影響、生体内における薬剤の消長、濃度測定法に附随する制約因子等の諸点から批判考察した。

本報においては、薬剤連続投与時の阻止力の消長を観

察した成績を報告する。

II 実験方法

S.C.C. は第 1 報において記した如く、Frankfurt 人型結核菌を使用し、菌液 0.04 cc に被検患者血液 0.4 cc を加えて実施し、培養 10 日後に判定した。

対称患者は主として、国立東京療養所入所中の肺結核患者にて、腎障碍の疑いがなく、また本実験前 2 カ月以内には化学療法を受けていない者を選んだ。

採血はすべて、早朝空腹時、すなわちその日は未だ薬剤の投与を受けていない時期を選んで実施した。

表 1 SM 単独および PAS 併用療法前後の S.C.C.

	患者名	投与量	治療前	SM 終了後日数			
S M 単 独 療 法	1. ■■■■	40 g	++	4 日(-), 11 日(±), 18 日(+)	有	臨 床 的 治 療 効 果	
	2. ■■■■	40 g	++	10 日(-), 17 日(+), 25 日(卍)			
	3. ■■■■	40 g	卍	8 日(±), 15 日(+), 22 日(卍)			
	4. ■■■■	40 g		4 日(-), 12 日(±)			
	5. ■■■■	40 g		11 日(-), 18 日(++), 25 日(++)			
	6. ■■■■	30 g	++	6 日(-), 13 日(+), 23 日(卍)			効
	7. ■■■■	30 g	卍	5 日(-), 19 日(++)			
	8. ■■■■	20 g	++	11 日(-), 18 日(++), 25 日(++)			
	9. ■■■■	17 g	++	7 日(-), 14 日(±), 23 日(卍)			
	10. ■■■■	40 g	++	8 日(+), 15 日(++)	不 変		
	11. ■■■■	40 g	卍	5 日(-), 14 日(卍), 27 日(卍)			
	12. ■■■■	30 g	++	4 日(-), 11 日(+), 19 日(++)			
	13. ■■■■	20 g	卍	2 日(±), 9 日(+), 16 日(++)			
	14. ■■■■	20 g	++	7 日(±), 14 日(++), 26 日(++)			
	15. ■■■■	10 g	卍	11 日(+), 18 日(++)			
SM ・ PAS 併 用 療 法	1. ■■■■	SM PAS 40 g+1,000 g	卍	5 日(-), 13 日(±), 27 日(++)	有		
	2. ■■■■	40 g+1,000 g	++	14 日(-), 21 日(+), 28 日(+), 40 日(++)			
	3. ■■■■	40 g+310 g	卍	5 日(±), 13 日(±), 25 日(++)		効	
	4. ■■■■	16 g+300 g	卍	6 日(±), 18 日(+)	不 変		
	5. ■■■■	20 g+720 g		2 日(-), 10 日(±), 32 日(++)			

III 実験成績

1) SM 療法時の成績

SM の投与方法として、1日 1.0 gm を2回に分けて連日筋注し、S.C.C. は1週または10日毎に実施してその阻止力の消長を追求した。また治療期間は10日ないし40日で、30日以上の方が2/3を占めている。その成績は治療前、患者血液は種々の阻止力を示していたが、治療開始後第2週にはほとんど全例において完全阻止を認め、治療期間中はほとんどこの状態が続き、治療終了後も表1の如く、その多くは10日前後の間、完全阻止またはそれに近い状態が続き、その後漸減して20~30日後にて治療前の阻止力に復するものが多い。SM と PAS 1日量 8~12 gm とを併用した群ではこの治療後も阻止力を維持する傾向はさらに著明に認められた。

臨床的効果と終了後の阻止力消長との関連としては、全身状態、排菌状態およびX線所見等の総合判定により、明らかに有効と思われた群(1~9)では治療後20日以上阻止力を持続したものが多い。しかし、臨床的に有効とは認め難かつた群(10~15)の中にもかなり長く阻止力が続いた例もあり、したがって阻止力の長く持続したものが臨床的にも有効であつたとは必ずしも云えない。また治療前の阻止力、すなわち患者血液自身の阻止力と SM 療法終了後の阻止力の消長との間には特に密接な関係を認めることは出来なかつたが、有効群の中の3例では服用前に比し、かえつて阻止力の減弱が治療終了後25~28日後に認められた。

2) PAS 療法時の成績

6例の症例について3カ月間、阻止力の消長を追求した。この際の PAS の投与量は1日、8~12 gm を3回または4回に分服せしめた。

表2 PAS 単独療法時の S.C.C.

患者名	服用前	1カ月	2カ月	3カ月
■	卅	卅	卅	卅
■	卅	卅	卅	卅
■	卅	卅		卅
■	卅	卅	卅	卅
■	卅	卅	卅	卅
■	卅		卅	+

著者は第1報において、PAS 3g 1回服用時の S.C.C. では6時間後には PAS 投与の影響を認め難いことを報告したが、PAS 連続長期服用時においても表2の如く、早朝空腹時の血液には明らかな阻止力の増強を認めることが出来ず、3カ月連続投与後において、6例中2例に若干の阻止力増強を認めたのみである。

3) Tb₁ 療法時の成績

Tb₁ の投与方法として、まず1日量 30 mg (3回分服)

より始め、毎週 10 mg 宛増量し、S.C.C. は週の終りに近い日を選んで早朝空腹時に採血して実施した。

Tb₁ 療法開始時の成績は、表3に示す如くであり、第3週目、すなわち1日量 50 mg 服用時より完全阻止を示すものが多く、50 mg に増量時 S.C.C. を実施した20例の中、完全阻止を示したものが13例あり、同じ

表3 Tb₁ 療法開始時の S.C.C.

患者名	服用前	30 mg 服用時	40 mg	50 mg	60 mg	70 mg	80 mg
1. ■	卅	++	±	±		-	
2. ■	卅	++	-	-	-		
3. ■	++		++	-		-	
4. ■	++	++	++	-		-	
5. ■	++		+	-		-	
6. ■	卅	卅	±	-		-	
7. ■	卅	卅	-	-		-	
8. ■	卅		卅	±		-	-
9. ■	++	+		++	-	-	-
10. ■	卅	++		-	-	-	
11. ■	++	++		±	-		
12. ■	++			-		-	
13. ■	++			++	-	-	
14. ■	+	+		±	-	-	
15. ■		++		±	-	-	
16. ■	++			+		-	
17. ■	++			-	-	-	
18. ■	++			±		-	-
19. ■	++	++		++	++	±	-
20. ■	卅			卅	±		-
21. ■	卅			卅		±	-
22. ■	++	+		-		-	
23. ■	卅	卅		±	-	-	
24. ■	卅	卅		-	-		

く完全阻止に近いものすなわち S.C.C. (±) が5例に認められた。60 mg 服用時もお完全阻止を認めなかつたものが2例あり、一方40 mg 服用時すでに完全阻止を認めた者が2例あり、一般に阻止力発現に要する日数、あるいは薬剤量には以上の如く、かなりの個人差が認められた。しかして阻止力と副作用の出現との間には若干の関連性が認められ、1日量 40 mg 服用時、すでに完全阻止を見せた2例中の1例ではその後 60 mg に増量時、発熱および血痰が現われ、服薬を中止せしめて自然に消失した。また 60 mg にてもなお完全阻止を認めなかつた2例は共にその後 100 mg の連続投与にもほとんど副作用を訴えなかつた。

Tb₁ 1日 70~100 mg 持続投与時の S.C.C. は早朝空腹時の血液といえども、いずれも完全阻止を認め、投与中止後も若干の期間は阻止力を維持しているが表4の如く、多くは5日目頃から減弱し、10~15日に治療前

表 4 Tb₁ 療法前後の S.C.C.

患者名	服用量 (服用日数)	前	Tb ₁ 中止後日数	有効	臨床的効果
1. []	10.9g 146日		5日(-), 12日(+), 20日(++)	有効	臨 床 的 効 果
2. []	23.4 288		9日(-), 16日(++)		
3. []	4.2 64	++	6日(++), 13日(++)		
4. []	4.8 65	++	5日(+), 12日(++)		
5. []	5.8 70	++	6日(±), 14日(++)		
6. []	4.2 83	+++	7日(++), 14日(++)		
7. []	22.8 318	+++	9日(+), 15日(++)	不 変	
8. []	9.5 195	++	6日(±), 15日(++)		
9. []	11.5 150	+++	4日(-), 8日(+), 22日(++)		
10. []	10.0 141	+++	4日(+), 11日(++)		
11. []	4.2 83	++	6日(+), 13日(++)		
12. []	2.6 37	+	3日(±), 10日(±), 18日(+)	副 作 用 中 止	
13. []	2.6 45	+++	6日(++), 13日(++)		
14. []	1.9 35	++	3日(-), 10日(++), 16日(++)		
15. []	1.3 28	+++	4日(-), 10日(+), 17日(++)		

4) INAH

INAH 1日量 200mg を2回または3回に分服せしめ、連続投与4カ月に及んだ16例のS.C.C.の成績は表5の如くであり、著者は第1報にて、INAH 100mg 1回内服時、6時間後にはその阻止力は全く服用前に復していることを報告したが、長期連続投与時の成績でも、治療時といえども早朝空腹時の血液には著明な阻止力の増強は認められず、4カ月または2カ月後の成績にて、治療前に比し、軽度増強6

の阻止力に復した。中止後の阻止力の消長と服用量との関係は著者の実験使用量の範囲では特別密接な傾向は認められないが150日間、総量11.5g服用した1例では20日以上阻止力増強を残存した。

臨床的効果との関連としては、全身状態、排菌およびX線所見等から総合して、明らかに有効と思われた群(1~6)および不変群(7~12)、また副作用のため投与を中止した群(13~15)の3群の間には治療中止後の阻止力の消長に関して明らかな差は認められなかつた。なお、治療中止後、服用前に比してかえつて阻止力の減弱を示した例が有効群の中に1例認められた。

例、却つて減弱の傾向を示したもの3例、不変7例なる結果を示し、臨床的効果との相関も明らかでなかつた。

小括および考察

著者は本報において、各薬剤連続投与時のS.C.C.の消長を早朝空腹時、したがつて当日は未だ薬剤の投与を受けていない患者血液について実施し、その成績を報告した。

SM療法では連日SM 1.0gmの投与にて治療期間中は早朝空腹時といえども明らかに完全阻止が全例に認められ、治療終了後も10.日前後、ほぼその状態が続き、以後漸次阻止力は減弱して、20~30日に治療前の阻止力に復する傾向を認めた。またPASを併用した群では特にこの傾向が著明であつた。SMの作用として、その抗菌力の外に生体への作用が注目されており、Corper⁸⁷⁾の動物実験観察に始まり、白血球機能、抗体産生、自律神経機能、あるいは代謝面などいわゆる神経体液性機構への影響を検討した研究が種々報告されており、その主なものは第1報において触れたが最近、岡⁸⁸⁾等はSM使用患者の剖検所見として、結核菌が細網細胞に貪喰された像を認め、この貪喰像はSM中止後20日間位見られると報告している。また各種の結核化学療法剤を投与した患者の喀痰中結核菌の形態的変化を観察した石田⁸⁹⁾等の成績ではSM使用群にてその変化が最も著明であり、治療終了後、多くは2~4週目から菌の形態が治療前に復し始め、6~8週目にはほとんど治療前と変わらない形態を示したと述べ、PASおよびTb₁による喀痰中の結核菌の形態的変化はSMに比し軽度であつたと報告している。また微量排菌患者の化学療法による影響を研究した東京療養所長沢⁹⁰⁾の成績では、その中の一時有

表 5 INAH 療法時の S.C.C.

患者名	服用前	1カ月	2カ月	4カ月
[]	+++	++	++	+++
[]	+++	+++	+++	+++
[]	+++	+++	++	++
[]	++	+++		+
[]	++	++		++
[]	+++	++	+++	+++
[]	++	++	+++	+++
[]	++	+		+
[]	+++	++	+++	
[]	+++	+++	++	
[]	+	++	+	+
[]	++		++	+++
[]	+++		++	+++
[]	+++	+++	++	+++
[]	+++	+++	+++	+++
[]	+++	+++	+++	+++

効群において SM 使用患者では治療終了後 7~8 週目から、SM 療法により陰転していた喀痰中の結核菌培養成績が再び陽性化する例が多く、一方 Tb₁ 使用患者では治療後 10~20 日目にしてすでに喀痰中結核菌の再陽転をみるものが多いことを報告している。以上の観察と関連して、著者の S.C.C. の成績を考える時、SM 療法においては治療終了後も若干のずれはあるが大体 1 カ月位は SM 使用による好影響が生体に残るものと思われる。また著者の成績にて臨床的に有効と思われた群の中に SM 終了後、かえつて治療前よりも弱い阻止力を示した症例を観察した。結核患者の S.C.C. の成績として、重症になるに従つてその阻止力が増強することは今村、渋川⁴⁾ の報告その他により一般に認められている事実である。著者の症例では治療期間中および終了後も一定期間中は SM の作用により阻止力が増強していたが、終了後 SM の影響の消失と共にかえつて治療前に比して阻止力の減弱を示したのはその臨床症状の軽快と考え合せ、重症より軽症の方向に転じたことを示す好所見とも考えられるが、上述の菌体におよぼす変化をも考慮すべきであり、ここで明確な判定は下し難い。

PAS 8~12 gm 連日投与群では 3 カ月の観察にても早朝空腹時の患者血液には明らかな阻止力の増強は全く認められなかつた。PAS の吸収、排泄は速やかであり、また第 1 報にて述べた如く、血液中でその一部は非動化され、したがつて報告されている血中濃度よりは、はるかに低い阻止力しか示さず、3 g 経口投与時も 6 時間後には全くその影響を認めず、長期連続投与時も若干の阻止力の動揺を示す程度であり、S.C.C. による血液の菌発育阻止の面からみるとすくなくとも SM、あるいは Tb₁ に比し、生体への作用は乏しいものといひ得る。

Tb₁ 療法では漸増服用法による開始時の成績は多くは第 3 週目、すなわち 1 日量 50 mg 投与時より著明な阻止力を示し、70~100 mg 連日服用治療時は早朝空腹時の血液にても確実に全例に完全阻止が認められた。治療中止後の阻止力の消長は SM 療法の場合に比し、その減弱は早く、多くは 5 日目頃から復旧の傾向を示し、10~15 日位にて治療前の阻止力に復した。Tb₁ の吸収排泄は極めて緩徐であり、連日投与の場合はかなり蓄積されるものと想像され、その血中濃度を研究した楠⁴³⁾等の報告では 200 mg 1 回投与時最高 4~5 r/cc であるが 1 日量 200 mg を 3 回に分服した連続投与時にも 1 日の最低 1.5~2.0 r/cc、最高 3.5~4.0 r/cc なる濃度の範囲に達するといひ、また全血を用いた木下⁴⁵⁾の成績では長期投与時の Tb₁ の血中濃度は著しい動揺を示さず、200 mg 連用時、0.46~0.96 mg/dl なる最高濃度を示している。しかして著者の S.C.C. の成績からみても 1 日量 70~100 mg の少量長期連用にてよく完全阻止の状態を維持しており、また臨床的効果も期待し得るものと思われ

る。Tb₁ 療法開始時の菌発育阻止力発現にはかなりの個人差が認められ、その副作用出現との関連については、Simmons⁴⁴⁾ は血中濃度の高く現われる患者に副作用が多いことを述べているが、著者の症例の一部にもそれを裏書きするような所見を示した。Tb₁ の非特異作用に関しては主としてドイツの臨床学者等により指摘されており、著者も第 1 報においてこれに触れたが Tb₁ 療法中止後の阻止力の復旧は SM 療法の場合に比して明らかに早く、10~15 日後にはほとんどの症例が治療前の阻止力に復していた。この点、前記、長沢の微量排菌患者に関する研究は興味ある関連を見せて居り、又著者の症例(表 4, 第 1 例, 田○, 27 歳 女)にても Tb₁ 服用約 2 カ月頃頃から縮小軽快していた頸部リンパ腺腫脹が約 5 カ月間の Tb₁ 治療終了後、20 日目頃から再び腫脹し始めてきた、興味ある臨床経過を示した点、Tb₁ の生体内における効果の持続性についての一面を現わすものと考えられる。なお、治療中止後 17 日において治療前に比しかえつて阻止力の減弱を示した 1 例が臨床的有効群の中に認められた。

INAH 1 日 200 mg 連続投与の 16 例、4 カ月の経過観察では若干の阻止力の動揺を見せたのみで著大な阻止力の増強を示したものは 1 例もなかつた。INAH の吸収排泄は極めて速やかであり、長期投与時も翌朝の服用時にはほとんど血液の阻止力は旧に復しているものと考えられ、PAS 同様、すくなくとも血液の結核菌発育阻止の面では生体への作用は乏しいものと思われる。

IV 総括および結論

現今、結核化学療法剤として最も広く使用されている SM、PAS、Tb₁、および INAH の 4 薬剤につき、慣用量 1 回投与時および連続投与時の各々の結核菌発育阻止力を S.C.C. (Frankfurt 株人型結核菌 10 日培養) を用いて比較研究した。

まず準備試験として各薬剤の抗菌力を測定したが血液中にて菌の発育を完全に阻止するためには SM および PAS では 5~10 r/cc、Tb₁ では 2.5~5 r/cc、INAH では 0.25~0.5 r/cc 以上を必要とし、これを Kirchner 培地による試験管内成績と比較する時、PAS では 40 倍の高濃度を、また他の 3 薬剤では約 10 倍の濃度が血液中では必要であることを知つた。その際の菌の形態的变化を考慮しても INAH の抗菌力が最も強力であるという印象を受けた。しかしてこの成績は著者の実施した倍数稀釈の係列においては健康人血液にても結核患者血液にてもほとんど差を認め難かつた。

つぎに各薬剤の慣用量 1 回を結核患者に投与し、S.C.C. の時間的消長をそれぞれの抗菌力および血中濃度との関連において観察報告したが、SM ではほとんど血中濃度に相応する阻止力をみせ、時に阻止時間の延長

する症例を観察した。Tb₁ 投与群では 30 mg 1 回投与にてよく完全阻止を認め、報告されている血中濃度以上の阻止力を示す成績を得たが PAS および INAH では報告されている血中濃度よりはるかに低い阻止力しか示さず、Benemid は若干ながらも、PAS の阻止力を延長させる作用を明らかに認め得た。

第 2 報では、各薬剤の連続投与治療時の S.C.C. の消長を早朝空腹時の患者血液について観察した。SM および Tb₁ では治療中ほとんど確実に完全阻止を認め、治療終了後も若干の期間は阻止力を持続したが、SM では 20~30 日後に、Tb₁ では 10~15 日後にその多くは治療前の阻止力に復す傾向を示した。PAS および INAH では治療中も早朝空腹時の血液には著明な阻止力を認め得ず、3~4 カ月の観察にて若干の動揺を時に認めたのみである。このことは両剤の吸収排泄が極めて迅速であることを裏書きするが同時に、すくなくとも血液の結核菌発育阻止力の面のみからみると生体への作用は乏しいものと思われる。

以上の成績を総合して、著者は次の興味ある 2 点を指摘したい。1) 全血に現われる抗菌力の消長からみると SM と Tb₁ および PAS と INAH はそれぞれ共通した成績を示すが、この 2 組の間には作用機序の上で明らかな相違があるものと考え得る。すなわち SM および Tb₁ は投与期間を通じ全血を介して抗菌力を持続的に発揮するが、PAS および INAH はこれと対照的である。また SM および Tb₁ は投与終了後も漸時抗菌力を維持するが、PAS および INAH の場合にはこのような現象はほとんどみられない。この事実は SM および Tb₁ は直接的な抗菌作用の他に生体の防禦力にすくなくならず影響をおよぼすが、PAS および INAH にはこの間接的な作用がほとんどないものと考えられる。すなわち作用機序を異にするものといえよう。2) かつて行われたように、薬剤の投与方法や治療効果を血中濃度のみから判定し、または規定することは往々誤りに導く可能性のあることを知り得たこと。すなわち、血中濃度の他に、生体内における薬剤の消長、菌体に生ずる変化、生体の神経体液性因子、薬剤の病巣部への侵透性、病巣部の化学的性状、濃度測定法の検討等が考慮に入れられなければならない。全血の抗菌力の持続性からみると INAH は左程強力なものとは見えないが、本剤が実験臨床で、SM について効力を示すことは多数の臨床的観察で認められている所である。このようにみると、同じ結核治療剤であつても SM, PAS, Tb₁, INAH はそれぞれその作用機序を異にするものであることが推定される。

欄筆するに当り、御懇切なる御指導と御校閲を賜つた恩師沖中教授、北本教授、ならびに本間博士に深甚の謝意を捧げるとともに長沢博士を始め研究室諸兄の御協

力を感謝する。また種々実験の便宜を計り、かつ御教示をいただいた国立東京療養所砂原所長、植村医務課長、沼田内科医長、野口博士等東療の方々の御厚意を深謝する。

(本論文の要旨は第 28 回日本結核病学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Wright A. E.: Lancet 24, 365, 1923.
- 2) Wright A. E.: Lancet 25, 218, 1924.
- 3) 佐藤: 実験医学雑誌 10, 871, 1926.
- 4) 今村, 沢川: 結核 11, 209, 1933.
- 5) 高橋, 芦村: 結核 8, 312, 1930.
- 6) 沢川, 緒方: 結核 10, 247, 1932.
- 7) 緒方: 結核 10, 117, 1932.
- 8) 沢川: 結核 11, 67, 1933.
- 9) 西村: 結核 13, 970, 1935.
- 10) 西川: 結核 14, 671, 1936.
- 11) 宝来: 結核 17, 621, 1937.
- 12) 宮坂: 東北医学雑誌 26, 143, 1940.
- 13) 清水: 実験医学雑誌 24, 924 及 1070, 1940.
- 14) 大塚: 医学と生物学 13, 403, 1948.
- 15) 本多: 抗酸菌病研究雑誌 5~2, 48, 1948.
- 16) 本間: 結核 26, 617, 1951, 27, 1, 1952.
- 17) 鶴見, 不破: 東京医事新報 68~4, 3, 1951.
- 18) 須永: 東京医事新報 68~10, 23, 1951.
- 19) 坂口等: ヒドラジドの臨床 40 頁, 中外医学社, 昭 27 年.
- 20) 小川: 結核菌検索の基礎と応用 p. 240 保健同人社, 昭 26 年.
- 21) Russel, M.: Am. Rev. Tbc. 62, 6, 1950.
- 22) Kitamoto, O.: Rev. de la Tbc. 15, 950, 1951.
- 23) Kitamoto, O.: Annales de l'Institute Pasteur 81, 328, 1951.
- 24) Kolmer, J. A.: Penicillin Therapy including SM, Appleton-Century, 1947.
- 25) 北本: 最新医学 4, 494, 1949.
- 26) 鳥居: J. antibiotics 3, 8, 1949.
- 27) 堂野前: 結核 4, 414, 1950.
- 28) 中村: 日本臨床結核 9, 604, 1950.
- 29) Simmonds, F. A. H.: Tubercle 33, 139, 1952.
- 30) Duncan, D. K.: Dis. of chest 19, 138, 1951.
- 31) 北本: 臨床 3, 223, 1950.
- 32) 中村: 新薬と臨床 1, 39, 1952.
- 33) 三上: 日本臨床結核 11, 585, 1952.
- 34) 白井: 結核 28, 708, 1953.
- 35) Fischer, B. M.: Am. Rev. Tbc. 64, 557, 1951.
- 36) 篠井: 日本医事新報 1457, 1021, 1952.

- 37) 内藤: 診療之実際 3, 532, 1952.
- 38) Boger, W. P.: Am. Rev. Tbc. 61, 826, 1950.
- 39) Rieber, C. W.: Am. Rev. Tbc. 64, 443, 1951.
- 40) Israel, H. L. Am. Rev. Tbc. 64, 453, 1951.
- 41) Breitenhucher, R. B.: Am. Rev. Tbc. 66, 228, 1952.
- 42) Heilmeyer, L.: Klin. Wschr. 27, 790, 1949.
- 43) 楠: 最新医学 6, 913, 1951.
- 44) Simmons, G.: Am. Rev. Tbc. 62, 128, 1950.
- 45) 木下: 結核 27, 190, 1952.
- 46) 藤井: 東京医事新誌 68~5, 7, 1951.
- 47) Rubin, S. H.: Dis. of chest 21, 439, 1952.
- 48) Kelly, J. M.: Am. Rev. Tbc. 65, 484, 1952.
- 49) 沼田: 新薬と臨床 1, 149, 1952.
- 50) 堂野前: 最新医学 7, 643, 1952.
- 51) 久保: J. Antibiotics 3, 534, 1950.
- 52) 岡: 日本臨床 11, 169, 1953.
- 53) 尾関: 結核 27, 185, 219, 273, 348, 1952.
- 54) 飯塚: 日本臨床結核 10, 599, 1951.
- 55) 石田: 日本医事新報 1404, 747, 1951.
- 56) 伊藤: 日本医事新報 1516, 1890, 1953.
- 57) 渡辺: 結核 25, 568, 1950.
- 58) 奥山: 医療 6, 154, 1952.
- 59) 佐保: 医療 6, 5, 1952.
- 60) Way, E. L.: J. pharma & Exper. Therapy 15, 368, 1948.
- 61) Klyne, W.: Lancet 254, 611, 1948.
- 62) Madigan: Lancet 258, 239, 1950.
- 63) Erdei: Lancet 254, 791, 1948.
- 64) Heilmeyer, L.: Klin. Wschr. 28, 254, 1950.
- 65) Klee, P.: Beitr. Kl. Tbk. 102, 583, 1950.
- 66) Trautwein: Dtsch. med. Wschr. 76, 705, 1951.
- 67) Birk, G.: Dtsch. med. Wschr. 76, 866, 1951.
- 68) Koch, O.: Arch. exper. Path. 210, 409, 1950.
- 69) Liebermeister, K.: Dtsch. med. Wschr. 75, 621, 1950.
- 70) Sturm, A.: Dtsch. med. Wschr. 76, 705, 1951.
- 71) Wunderly, ch.: Dtsch. med. Wschr. 76, 139, 1951.
- 72) Almássy, A.: Z. Tbk. 102, 22, 1953.
- 73) Domagk, G.: Am. Rev. Tbc. 61, 8, 1950.
- 74) 沼田: 日本内科学会雑誌 41, 287, 1952.
- 75) 中村: 最新医学 6, 47, 1951.
- 76) Selikoff, I. J.: Dis. of chest 21, 385, 1952.
- 77) Klee, P.: Dtsch. med. Wschr. 77, 578, 1952.
- 78) Grumberg, E.: Quart. Bull. Sea. View. Hosp. 13, 3, 1952.
- 79) Scharnke, J.: Tbk-Arzt 7, 350, 1953.
- 80) Corper, H. J.: J. A. M. A. 137, 357, 1948.
- 81) 岡: 日本医事新報 1503, 3, 1953.
- 82) 石田: 診断と治療
- 83) 長沢: 結核病学会関東地方会 昭 26 年 11 月.