

イソニコチン酸ヒドラジッドメタン スルフォン酸ソーダに関する研究

第2報 本剤に対する結核菌の耐性について

坂 本 立 身

東京大学伝染病研究所臨床研究部 (部長 北本治教授)

受付 昭和32年7月30日

I 緒 言

イソニコチン酸ヒドラジッドメタンスルフォン酸ソーダ (IHMS) の基礎実験および臨床成績等についてはすでに報告したが¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 耐性問題は残されていた。今回は耐性の点について報告する。

II 実験方法

IHMS 授与前および授与後3%小川培地を用いて患者の喀痰から分離した結核菌について Youmans 培地を使用し間接法により IHMS 耐性を測定した。

すなわち IHMS の水溶液を蒸留水で希釈して 100°C 30 分間蒸気滅菌し Youmans 培地 5 cc に 0.1 cc を加え培地中の薬剤濃度をそれぞれ 0, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 25.0 γ /cc とし耐性測定に供した。

接種菌は 3%小川培地によつて患者から分離した結核菌を Dubos Tween Albumin 培地 7~10 日間均等培養し、あらかじめ調製した濃度一定の BCG 浮遊液を基準として比濁法によつて菌量を測定し、Dubos 培地で希釈して Youmans 培地 5 cc に対して各菌株 0.01 mg を接種した。菌接種後孵卵器で 37°C に保ち週 1 回取り出して菌の増殖程度を記載し 6 週間観察したが判定は増殖状態のほぼ固定する 3~4 週に行つた。

判定基準：北本の基準⁷⁾により主動菌、中間菌、別動菌の3つに分けて記載した。すなわち対照と同程度の発育を示すものを主動菌 (いわゆる完全耐性) とし、とび離れて高濃度のところで発育してくる少数の低感受性個体を別動菌 (いわゆる不完全耐性) とし、その中間に位するものを中間菌とした。

III 実験成績

1. IHMS または INAH 治療をうけたことのない患者から分離した結核菌の IHMS 耐性

IHMS または INAH を使用したことのない肺結核患者 24 名 (SM, P A S, T B₁ 等を使用したことのある患者を含む) から分離した結核菌の IHMS に対する耐性は主動菌耐性ではすべて 0.1 γ /cc またはそれ以下であった。そのうち SM 1000 γ /cc 耐性菌が 4 例, P A S 10 γ /cc

耐性菌が 1 例含まれていたが, IHMS に対しては SM, P A S 感性菌と同じく 0.1 γ /cc またはそれ以下の感受性を示した。

これらの例を主動菌, 中間菌, 別動菌の3つに分けてまとめ, INAH について同様な方法でまとめた成績と比較してみると表 1 に示した通りで, IHMS についてみると主動菌耐性は 24 例中 0.1 γ /cc 以下が 8 例, 0.1 γ /cc が 16 例で, それ以上の耐性を示すものはなかつた。中間菌を含めれば 0.1 γ /cc 以下が 5 例, 0.1 γ /cc が 12 例, 0.5 γ /cc が 4 例, 1.0 γ /cc が 3 例で 5.0 γ /cc 以上の耐性を示すものはなかつた。別動菌を含めれば 0.1 γ /cc 以下が 3 例, 0.1 γ /cc が 7 例, 0.5 γ /cc が 7 例, 1.0 γ /cc が 5 例, 10.0 γ /cc および 25.0 γ /cc がそれぞれ 1 例で,

表 1 IHMS および INAH の自然耐性

γ /cc		0.1 >	0.1	0.5	1.0	5.0	10.0	25.0	合計
I H M S	主 動	8	16	0	0	0	0	0	24
	中 間	5	12	4	3	0	0	0	
	別 動	3	7	7	5	0	1	1	
I N A H	主 動	9	11	0	0	0	0	0	20
	中 間	9	11	0	0	0	0	0	
	別 動	3	11	2	1	0	2	1	

別動菌では 10.0 γ /cc 以上で発育する菌が 2 例に認められた。

INAH については主動菌では 20 例中 0.1 γ /cc 以下が 9 例, 0.1 γ /cc が 11 例でそれ以上の耐性を示したものはなかつた。中間菌の存在した例は 20 例中には認められなかつた。別動菌を含めれば 0.1 γ /cc 以下が 3 例, 0.1 γ /cc が 11 例, 0.5 γ /cc が 2 例, 1.0 γ /cc が 1 例, 10.0 γ /cc が 2 例, 25 γ /cc が 1 例で別動菌では 10.0 γ /cc 以上で発育する菌が 3 例認められた。

すなわち IHMS, INAH ともに主動菌は 0.1 γ /cc またはそれ以下の感受性を示したが別動菌では両者ともに 10.0 γ /cc またはそれ以上で発育する菌が認められた。

2. INAH 耐性菌に対する IHMS の交叉耐性
既往に INAH を服用したことがありすでに INAH に対す

る耐性が上昇した患者から分離した結核菌および INAH 耐性菌を単個菌培養⁸⁾しこれを増殖せしめて作製した INAH 純耐性菌株 (Rgr 2 および Ggr) の IHMS に対する耐性は表 2 に示した。この場合両者の比較を容易な

表 2 INAH 耐性菌に対する IHMS の交叉耐性

菌株	濃度 (γ/cc)									
	0	1.25	2.5	5.0	10.0	20.0	40.0	80.0	160.0	γ/cc
INAH	9+	0	0	gr+1	0	0	0	0	0	0
IHMS	9+	6+	0	0	0	gr+1	0	0	0	0
INAH	9+	gr+1	0	gr+1	0	0	0	0	0	0
IHMS	9+	4+	0	0	0	0	0	0	0	0
INAH	9+	9+	9+	9+	0	0	0	0	0	0
IHMS	9+	9+	9+	9+	7+	gr+4	0	0	0	0
Rg INAH	8+	8+	8+	8+	8+	8+	8+	0	0	0
r2 IHMS	8+	8+	8	8+	8+	8+	8+	8+	0	0
Gg INAH	9+	9+	9+	9+	9+	9+	9+	g+1	0	0
r IHMS	9+	9+	9+	9+	9+	9+	9+	9+	3+	0

らしめるため薬剤濃度を表に示した如く 2 倍稀釈法で行った。表中の数字は菌の増殖程度を示し最もよく発育したものを 10+ とし 1+ より 10+ まで 10 段階に分けて記載した。または gr 別動菌を示している。表中大田株についてみると INAH に対しては 5.0 γ/cc で 9+ の増殖が認められ 10 γ/cc 以上では全く発育が認められなかったが、IHMS に対しては 5.0 γ/cc で 9+, 10 γ/cc で 7+ の発育が認められた。したがって INAH 耐性菌は IHMS にも耐性であり、等濃度の場合モル濃度では INAH: IHMS はほぼ 2:1 に当るので INAH 5 γ/cc 耐性は同モル濃度すなわち 10 γ/cc の IHMS の耐性に相当し、INAH 耐性菌に対する IHMS の発育阻止力は INAH とおおよそ等モル濃度であることが認められた。この関係は単個菌培養の Rgr 2 株においてはさらに明らかに認められた。

3. IHMS 単独投与例の IHMS 耐性発現

IHMS 単独 1 日 0.5~1.0g を投与した患者のうち菌の陰性化をみなかつた 23 例から分離した結核菌 49 株の IHMS に対する耐性を測定した。最も早く耐性の上昇をみたものは 51 日後に 10.0 γ/cc に耐性が上昇した。経過を追って耐性を測定した例についてみると (表 3) 耐性上昇はおおむね段階的に上昇し、まず別動菌耐性または中間菌耐性が上昇しつつは主動菌耐性が上昇する傾向が認められた。

これらを投与期間別に大別してみると表 4 に示した通りで投与開始 1 カ月以内では 1 γ/cc 以上の耐性菌の出現は認められなかったが 2 カ月では 10 γ/cc 以上の耐性菌が 10 例中 2 例に認められ、3 カ月では 9 例中 3 例に、3 カ月以上では 10 例中 9 例にその出現が認められた。

表 3 IHMS 耐性 (単独例)

番号	氏名	年齢	性別	病型	病状	服用日数	服用量	IHMS 耐性		
								主動	中間	別動
1	[redacted]	55	♂	VII	重	0	0	0.1	0.5	
						18	3.6	0.1	0.5	
						130	45.0	1.0	10.0	
						178	63.5	5.0		10.0
						193	71.5	10.0		25.0 ≤
2	[redacted]	46	♂	VII	重	0	0	0.1		
						29	29.0	0.5	5.0	25.0 ≤
						32	32.0	1.0		
						60	60.0	5.0		
						70	70.0	25.0 ≤		
						91	91.0	25.0 ≤		
3	[redacted]	42	♀	VII	中	0	0	0.1 >	0.1	
						20	3.7	0.1		
						66	9.0	1.0		
						87	13.5	5.0	10.0	
						110	18.5	10.0		25.0 ≤
						130	23.5	10.0		25.0 ≤
4	[redacted]	33	♀	VII	重	0	0	0.1 >		
						35	35.0	1.0		
						49	49.0	1.0	5.0	10.0
						56	56.0	1.0		
						105	114.0	25.0 ≤		
5	[redacted]	26	♂	IV	Ba1	0	0	0.1		0.5
						35	19.5	0.1		1.0
						65	45.5	0.5	1.0	
6	[redacted]	68	♂	IV	Aa1	0	0	0.1 >	1.0	
						85	68.0	10.0		25.0 ≤
						113	94.4	10.0		
7	[redacted]	28	♀	V	Aa1	35	16.7	0.1	0.5	
						71	31.2	0.5		10.0
						123	86.0	10.0	25.0	
8	[redacted]	46	♂	VII	重	0	0	0.1	0.5	
						90	45.0	0.1	0.5	1.0
9	[redacted]	14	♀	VII	中	0	0	0.1 >	0.1	
						60	30.0	25.0 ≤		

4. PAS または SM との併用例の IHMS 耐性発現

PAS または SM と併用して治療した症例中喀痰中結核菌の陰性化しなかつた例の IHMS 耐性は表 5 に示した通りで、治療法別にみると IHMS 毎日 PAS 毎日併用が 6 例、IHMS 毎日 PAS 週 2 日併用が 1 例、IHMS 毎日 SM 週 2 日併用が 1 例、IHMS 週 3 日 SM 週 2 日 PAS

毎日併用が1例で合計9例である。そのうち IHMS 投与前に INAH を服用していた例が3例あつた。

まず INAH を服用した事のない6例についてみると IHMS 毎日 P A S 週2日併用の1例で 53 日後に 0.1 γ/cc から 5.0 γ/cc に IHMS 耐性が上昇したがその他の例では 2~4 カ月の治療で 1.0 γ/cc 以上に耐性の上昇をきたしたものはなかつた。INAH を服用した事のある3例では IHMS 投与前すでに IHMS に軽度耐性を示したがその後の経過をみると三者併用を行つた1例では 129 日後に全く耐性の上昇を認めず、IHMS 毎日 P A S 毎日併用を行つた他の1例では 61 日後に 1.0 γ/cc から 5.0 γ/cc に、また他の1例では 39 日後に 0.5 γ/cc から

表4 IHMS 耐性発現と治療期間との関係 (単独例)

γ/cc	期間				
	前	1 カ月	2 カ月	3 カ月	3 カ月以上
25.0			1	2	4
10.0			1	1	5
5.0			1	1	
1.0			2		1
0.5		1		2	
0.1	4	3	5	3	
0.1>	4				
合計	8	4	10	9	10

表5 IHMS 耐性 (併用例)

番号	氏名	性	年齢	治療方法	病型	病状	服日数	服用量	IHMS 耐性			備考	
									主	中	別		
1	■	♂	35	IHMS 毎日 PAS 毎日	IVAa1	中	0 42	0 20.0	0.1 0.1		10.0 0.5		
2	■	♂	19	IHMS 毎日 PAS 週2日	IVAa1	中	0 53	0 24.2	0.1 5.0		1.0 10.0		
3	■	♂	36	IHMS 毎日 PAS 毎日	IVAa1	中	18 63	9.0 31.5	0.5 0.5		1.0		
4	■	♀	25	IHMS 毎日 P S 毎日	VII	重	120	60.0	0.1				
5	■	♂	34	IHMS 毎日 PAS 毎日	IVAa1	中	86	41.2	0.1		1.0		
6	■	♂	41	IHMS 毎日 SM 週2日	VII	重	120	60.0	0.5		10.0		
7	■	♂	48	IHMS 毎日 PAS 毎日	VII	重	0 15 61 85	0 3.9 24.4 42.0	1.0 1.0 5.0 5.0		25.0 10.0 10.0 25.0	IHMS 投与前 INAH 6 カ月 服用	
8	■	♂	61	IHMS 週3日 SM 週2日 PAS 毎日	VII	重	0 63 89 129	0 11.2 15.9 26.5	1.0 1.0 1.0 1.0		10.0 25.0 25.0 10.0	IHMS 投与前 INAH 3 カ月 服用	
9	■	♂	34	IHMS 毎日 PAS 毎日	VII	重	0 39	0 45.0	0.5 1.0		1.0 10.0	5.0	IHMS 投与前 INAH 2 カ月 服用

1.0 γ/cc に耐性が上昇したが著明な耐性上昇は認められなかつた。

5. IHMS 投与前中止後の IHMS 耐性の推移

IHMS 単独投与前により主動菌耐性が 10.0 γ/cc 以上に上昇したので他の化学療法にきりかえたところ IHMS 耐性が 1.0 γ/cc 以下に低下した例が4例認められた。すなわち表6に示したように第1例は SM 週2日 P A S 毎日併用にきりかえて 20 日後に 10.0 γ/cc から 0.5 γ/cc

に低下し、第2例は26日後に 25.0 γ/cc から 1.0 γ/cc に低下し、第3例は 31 日後に 10.0 γ/cc から 0.5 γ/cc に低下した。第4例は IHMS 週2日 P A S 毎日併用にきりかえて 78 日後に 10.0 γ/cc から 1.0 γ/cc に IHMS 耐性が低下した。

IV 考 案

INAH の結核菌に対する抗菌力は一般に 0.1 γ/cc ま

表 6 IHMS 治療中止後の IHMS 耐性の推移

番号	氏名	性	年齢	病型	病状	治日	療数	服用量	治療中止後期間	IHMS 耐性			IHMS 投与中止後の治療
										主	中	別	
1	■	♂	68	VII	重	85		68.0	20	10.0 0.5	25.0 1.0	SM 週 2 日 PAS 毎日	
2	■	♀	33	VII	重	105		114.0	26	25.0 1.0		SM 週 2 日 PAS 毎日	
3	■	♀	20	VII	重	91		83.0	31	10.0 0.5	1.0	SM 週 2 日 PAS 毎日	
4	■	♀	42	VII	中	130		23.5	78	10.0 1.0	25.0 25.0	IHMS 週 2 日 PAS 毎日	

たはそれ以下と報告されているがまた一方菌株を構成する多数の菌群中には極めて少数の自然耐性菌が存在することが知られている。

Middlebrook⁹⁾は人型結核菌 R₁ R_v 株, 牛型結核菌 Valle 株について 2 γ /cc 耐性菌は 1:10⁷ の比率で分離されることを報告しており, Karlson¹⁰⁾らは人型結核菌 H₃₇R_v 株の INAH 10 γ /cc 以上の耐性菌は 1:3 \times 10⁸ の比率で分離されるといつている。また高橋¹¹⁾も INAH 10 γ /cc 自然耐性菌は 10⁶~10⁸ に 1 γ 位存在すると報告している。これらの少数の自然耐性菌が分離される頻度については Hobby¹²⁾は 37例の人型結核菌の中 1 γ /cc 耐性菌が 9例, 10 γ /cc 耐性菌が 4例, 50 γ /cc 耐性菌が 2例, 100 γ /cc 耐性菌が 2例に認められたと報告している。また柳沢¹⁵⁾は療研の協同研究の成績をまとめ 1 γ /cc 以上の耐性菌が 7%, 10 γ /cc 以上の耐性菌が 1.7%に認められたと報告している。われわれの成績でも主動菌についてはすべて 0.1 γ /cc またはそれ以下の感受性を示したが別動菌では 10 γ /cc 以上の耐性菌が 20例中 3例に認められた。また IHMS についても同じ現象がみられ主動菌ではすべて 0.1 γ /cc またはそれ以下の感受性を示したが別動菌では 10 γ /cc 以上耐性菌が 24例中 2例に認められた。われわれの実験ではこれらの極く少数の耐性菌を別動菌と記載したが耐性測定の際接種した菌量は 0.01mg で定量培養の結果およそ 10⁶ の結核菌が接種されているので, 自然耐性菌の認められた菌株ではおよそ 10⁶ に 1~2 の割合で存在していたと考えられる。

IHMS が INAH 耐性菌に対して交叉耐性を示すことはすでに報告³⁾⁴⁾⁵⁾したがわれわれが詳細に実験した結果では IHMS の INAH 耐性菌発育阻止力は等モル濃度であることが認められた。したがって IHMS 耐性は INAH をもって測定することも可能と思われその場合 INAH 耐性は IHMS 耐性のおよそ 1/2 の値となる。しか

しわれわれが INAH 耐性をもつて代用しなかつたことについて一言すれば, もともと IHMS が簡単に INAH に分解するものであれば IHMS 投与後といえども INAH 耐性を測定すればこと足るわけである。しかし IHMS における INAH とメタンサルホン酸の結合は相当強固なものといわれる一方, INAH と IHMS とを識別しうる呈色反応が確立されていない今日では生体内の呈色物質が INAH であるか IHMS であるかその両者であるかを詳にすることができない。したがって IHMS が必ず INAH に分解しなければ作用しないのか IHMS 自体が作用するのか, またはそれ自体と分解した INAH と双方で作用するのかは未だいずれとも断定しえぬ現状である。また経口ならびに皮下注射時の IHMS の毒性が著明に小さく IHMS の LD₅₀ 値が 1106mg/kg で INAH の 6~7倍であるという事実も興味がある。もしも IHMS が経口または皮下注射時の場合直ちに INAH に分解するものなれば IHMS の LD₅₀ 値は INAH との分子量に比例するのみですなわち約 2倍でよいはずである。事実はこれよりはるかに大きく 6~7倍を示すのであるから少なくとも LD₅₀ 値の測定時間以内には完全分解はしないものと考えざるをえないのである。すなわち IHMS 投与後の耐性を単に INAH 耐性のみでわりきるにはなお若干の実証の事実が必要であり, 著者は現段階上 IHMS それ自体で耐性を測定する方針をとつた次第である。後日 INAH と IHMS とを分別しうるなんらかの反応が確立され IHMS の生体内運命が明瞭になった場合にも換算等によつて事実の解釈が可能と考えられる。

われわれが IHMS 単独投与例について IHMS で耐性測定を行つた結果では 1カ月以内ではほとんど耐性の上昇は認められず, 2カ月より耐性菌の出現が認められ, 3カ月後には菌陽性例 9例中 3例 (33.3%) に 10 γ /cc 以上の耐性上昇が認められた。INAH 単独投与による耐性発現についてはイギリスの Medical Research

Council の報告によれば3カ月後に $5\gamma/cc$ 以上の耐性菌は48%にみられたといい、Bergら¹⁵⁾はINAH単独3カ月投与により50例中28例(56%)に $10\gamma/cc$ 耐性菌の出現を認め、Bernardら¹⁵⁾はINAH単独3カ月後 $5\gamma/cc$ 以上の耐性菌を52%に認めている。わが国では小川¹⁷⁾は療研の協同研究をまとめ、INAH単独投与による耐性出現は1カ月より現われその後段階的に上昇し3カ月後には $10\gamma/cc$ 以上耐性菌は61.1%に認められたと報告している。結核菌の耐性発現は空洞の大きさ、排菌量等によつても影響され¹⁸⁾、また直接法で測定した場合と間接法で測定した場合とで測定値にかなりの不一致がみられる¹⁹⁾のでIHMS耐性発現とINAH耐性発現とを比較して論ずることは相当困難である。しかしIHMS投与量がINAHのおよそ2~5倍であるにもかかわらず両者ともに治療開始後2~3カ月から耐性発現をみ、徐々に段階的に上昇するのでIHMSおよびINAH耐性発現は1日の服用量には余り関係なく服用期間に関係して上昇すると思われる。

INAHにPASまたはSMを併用し、または三者を併用して治療すればその耐性発現が著明に遅延することは実験的にも臨床的にも多くの研究^{20, 21, 22)}によつて認められているが、種々な点でINAHと類似しているIHMSの場合にも併用療法によつてその耐性発現が阻止されあるいは遅延することは当然考えられることであり、実際にわれわれが種々な併用療法を行つた患者から分離した結核菌の耐性を測定した結果でもその耐性発現が著明に遅延することが認められた。

結核菌のINAHに耐する耐性はINAHとの接触を断たれることにより感性に復帰し易い傾向がある。これはPansy²³⁾、Barnett²⁴⁾らのin vitroの実験で早くから認められているが臨床的にもINAH投与中止後感性に復帰する場合がしばしばあることが熊谷²⁰⁾、堂野前²⁵⁾を始めとして多くの諸氏^{26, 27, 28)}により報告されている。われわれがIHMSについてIHMS投与中止後その耐性の推移を観察したところ4例において著明な耐性の減少が認められた。われわれの例ではIHMS耐性の復帰傾向を示したものはすべてIHMS投与中止後SM、PAS等の他の化学療法剤を使用したものばかりであつたので、抗結核剤を使用することなしに同様な傾向を示すものか否かは判定できなかつた。しかし菊地²⁷⁾はINAH耐性の消失はINAH中止後に他の化学療法剤を使用したと否にかかわらずみられたと報告しているのでIHMSの場合にもIHMS投与中止後他の化学療法剤を使用しなくてもその耐性の消失ないし減少を見る場合があると思われる。

V 結 語

IHMS投与前および後に患者から分離した結核菌につ

いてIHMS耐性を測定し次のような結果を得た。

1. IHMS または INAH の治療をうけたことのない患者の菌においても、IHMS に対して INAH に対すると同様、 $10\gamma/cc$ 以上で発育する耐性菌(別動菌)が存在する。
2. IHMS は INAH と交叉耐性を示し、IHMS の INAH 耐性菌に対する発育阻止力は INAH とほぼ等モル濃度である。
3. IHMS 1日 0.5~1.0 g 単独投与により2~3カ月で大多数において主動菌耐性が $10\gamma/cc$ 以上に上昇する。
4. IHMS 耐性発現の様式は INAH と同様段階的であつて、その1日の投与量には余り関係せず投与期間に関係して耐性が上昇する。
5. IHMS の耐性発現はPASまたはSMと併用された場合著明に遅延される。
6. IHMS 耐性は IHMS 投与中止後低下することがある。

(終りに臨み御指導と御校閲を賜つた北本教授に衷心より感謝の意を表し絶えざる援助と協力を下さつた芦刈、松宮、深谷氏を始め医局の各位ならびに小原療養所の諸氏に深謝する。)

(本論文の要旨は第30回日本結核病学会総会において報告した。)

文 献

- 1) 北本 治他: Jap. J. Tbc., 1(1): 92, 1953.
- 2) 北本 治他: 日本臨床結核, 11(7): 408, 昭27.
- 3) 北本 治他: 日本化学療法学会雑誌, 1(1), 36, 昭28.
- 4) 北本 治: 最新医学, 9(4): 20, 昭29.
- 5) 坂本立身: 結核, 30(1): 24, 昭30.
- 6) 北本 治他: 呼吸器診療, 11(4): 283, 昭31.
- 7) 北本 治: 臨床, 6: 334, 昭28.
- 8) 柴田一郎: 結核, 32(1): 17, 昭32.
- 9) G. Middlebrook: Am. Rev. Tuberc., 65(6): 765, 1952.
- 10) A.G. Karlson et al.: Proc. Mayo. Clin., 27(1): 239, 1952.
- 11) 高橋義夫: 結核の臨床, 2(11): 810, 昭29.
- 12) G.L. Hobby et al.: Am. Rev. Tuberc., 65(6): 771, 1952.
- 13) 柳沢 謙: 日本医事新報, 1516, 3, 昭28.
- 14) Medical Research Council: Lancet, 2(5): 217, 1953.
- 15) G. Berg und K. Schlicht: Beitr. Klin. Tub.,

- 111 (6): 533, 1954.
- 16) Et. Bernard et al.: Rev. de la tuberc., 17 (3): 237, 1953.
- 17) 小川辰次: 日本医事新報, 1495, 4275, 昭 27.
- 18) 芳賀敏彦: 結核研究の進歩, 8: 187, 昭 29.
- 19) 佐藤直行他: 結核の臨床, 2 (5): 430, 昭 29.
- 20) 熊谷岱藏他: 日本臨床結核, 12 (9): 609, 昭 28.
- 21) Geoffrey Marshall et al.: Brit. Med. J., 4809, 521, 1953.
- 22) 小川政敏他: 日本医事新報, 1509, 9, 昭 28.
- 23) Pansy, F. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65: 761, 1952.
- 24) Barnett, M. et al.: Lancet, (i), 314, 1953.
- 25) 堂野前維摩郷他: 最新医学, 8: 976, 昭 28.
- 26) R. N. Johnston et al.: Am. Rev. Tuberc., 70 (3): 442, 1954.
- 27) 菊地一郎他: 結核の臨床, 2 (9): 723, 昭 29.
- 28) 宝来善次他: 日本臨床結核, 13 (9): 672, 昭 29.