

実験結核症に対する GLT 透析画分の影響

羽 鳥 弘

結核予防会結核研究所

受付 昭和 34 年 5 月 10 日

緒 言

結核症の特異的治療剤として結核菌培養濃液が R. Koch (1890)¹⁾ によりツベルクリン (ツと省略) と名付けられ用いられたが、これは当初の期待のごとくには成功せず、その後診療面からはかえりみられなかつた。しかるに Pirquet (1906)²⁾、Manthoux (1907)³⁾ が結核人体の皮膚反応を發表して以来、ツによる皮膚反応は結核の診断上新たな重要性をもち、今日にいたつてゐる。

その後貴島 (1930)⁴⁾、Rothschild ら (1934)⁵⁾、Dorrick ら (1935)⁶⁾、Brauch-Knoop (1937)⁷⁾、Higgintham (1937)⁸⁾、Pagel (1937)⁹⁾、磯 (1941)¹⁰⁾、大原 (1952)¹¹⁾、林 (1957)¹²⁾ らは結核感染動物をツによつて脱感作するとこれらの動物において、生存日数の延長、病変の軽減、動物体内生菌数の減少等の防御力増強を認めた。しかしこれらの現象の解釈は彼らの間において必ずしも同一でない。

柳沢、勝山、金井 (1955)¹³⁾ はその「ツ脱感作の結核免疫における意義」において、脱感作のさい、急激に発生する炎症過程が病巣にもたらす物理化学的条件の変化に多くの興味をもち、このような立場からも結核症における感染と免疫 (抵抗性) の現象が説明されることを期待している。

当研究所の湯沢ら (1957)¹⁴⁾ はツ原液と各種アルデヒドとの化合物をラモン法¹⁶⁾ により働かせ、これを用いて結核モルモットの皮内反応を検するに OT¹⁷⁾ と比較して弱い反応を示したことを認めた。ついで (1957)¹⁵⁾ アルデヒド化合物のうち、グルクロン酸を前記の方法によりツに働かせて得た GLT により結核モルモットを脱感作し、対照として GLT 作製のさいに使用したツ原液による脱感作と比較検討した。感染ならびに脱感作方法は林の報告¹²⁾ によつた。この実験成績は、① ツ原液、GLT により脱感作せる場合、ともにツ反応 (100 倍濃度) は減弱または消失することを認めた。② 肉眼的解剖所見：ツ原液および GLT 脱感作群は非脱感作群に比し軽度であつた。また GLT 脱感作群はツ原液脱感作群に比し、さらに病変が軽度であることを認めた。③ 定量培養成績：動物体内の生菌数を肺および脾について検討した。これによると解剖所見に平行して脱

感作群はともに対照群に比し集落数少なく、とくに肺においてその傾向著明であつた。また GLT 群はツ原液群に比しさらに集落数が少なかつた。④ 脱感作処置経過中における実験動物の体重増加およびその他一般症状：GLT 脱感作群がツ原液脱感作群より良好であつた。⑤ 病理組織学的所見：GLT 群の病変は対照群と OT 群との中間のような病変像を示した。

以上みられる諸成績が GLT のいかなる成分に基因するものなりやを解明せんとしてまず GLT を膀胱膜により透析し、分画して、内、外液となした。これらを用いて結核モルモットに頻回皮下注射を施行し、それらがツ皮内反応に及ぼす影響および内臓病変の肉眼的所見ならびに定量培養所見に及ぼす影響について観察した。

実験方法

- 1) 実験動物：100 倍ツ反応陰性、体重 750 g 前後の白色モルモットを合計 30 匹を使用した。
- 2) 使用菌株および接種方法：20 日間培養した清 H₁ 型菌を滅菌蒸溜水均等浮游液 0.02 mg/ml として、その 0.5 ml を右下腹部皮下に接種した。
- 3) 注射薬剤：GLT¹⁸⁾ 原液 10 ml を膀胱膜に入れ、蒸溜水 1,000 ml、10°C にて 24 時間透析し、再び新蒸溜水 1,000 ml にて同様に透析する。透析膜外液のすべてと透析内液をおのおの凍結乾燥し、(凍結乾燥条件：①凍結温度、-23°C~-35°C で 1 時間 50 分、②乾燥時間、8 時間 40 分、③加温温度、最高 31°C で 7 時間、④総乾燥液量、150 ml、1 Amp に 10 ml 分注、⑤トラップ温度、-35°C、⑥ポンプ排気量、600 l/min、真空度 10⁻¹~10⁻² mmHg Gei-ler、⑦室温 20°C。) これらを各 10 ml の生理食塩液で溶解して原液の濃度とした。さらに同液をもつて 10 倍、5 倍、2 倍稀釈液を作製した。
- 4) 実験方式：結核モルモットを対照群、内液注射群、外液注射群各 10 匹ずつに分け、菌接種後 6 週目より両液をそれぞれ隔日に両腋窩に交互に注射した。その量ははじめ 10 倍稀釈液を 0.4, 0.6, 0.6, 0.6 ml 宛、5 倍稀釈液を 0.6, 0.6, 0.6, 0.6 ml 宛、2 倍稀釈液を 0.4, 0.4, 0.4 ml 宛、原液を 0.4, 0.4, 0.4, 0.5 ml 宛、計 5 週間にわたつて施行した。
- 5) 観察方法

体重測定：菌接種後毎週1回全動物の体重測定を行なった。

ツ皮内反応の施行と測定¹⁹⁾：菌接種後5週目と注射開始後3週目および5週目に100倍ツ皮内反応を施行した。測定は硬結によった。

剖検：注射後6週目に行なった。剖検時に内臓所見の観察を行なうとともに脾の重量測定を行なう。

臓器定量培養：肺、脾の結核菌定量培養を小川²⁰⁾の方法に準拠して行なった。

実験成績

1) 透析内液および外液の凍結乾燥後の性状

内液：黒褐色で管壁に固着し、吸湿性、乾燥重量 216 mg である。蒸留水 10 ml によく溶解し、溶液は褐色透明で pH 5, Sulfosalicyl 酸反応陽性, Heller 反応弱陽性, Biuret 反応弱陽性, Molisch 反応陽性, Fehling 反応陽性であった。なお Phenylhydrazin を働かすとき、非結晶性沈澱を形成した。

外液：茶褐色粘稠な液状を呈し、乾燥重量 311mg である。蒸留水 10 ml によく溶解し、溶液は黄褐色透明で pH 4.6~4.8, Sulfosalicyl 酸反応陰性, Heller 反応陰性, Biuret 反応弱陽性, Molisch 反応弱陽性, Fehling 反応陽性であった。なお Phenylhydrazin を働かすとき非結晶性沈澱を形成した。

2) 実験動物体重の変動：図 1 に示すごとく、感染時の全動物平均体重は 751 g, 1 週目は平均 752 g,

2 週目平均 732 g で減少しはじめ、3 週目はもつとも減少して平均 667 g になったが、4 週目より増加して平均 696 g, 5 週目平均 717 g, 6 週目すなわち注射開始時は平均 736 g であつた。

図 1 実験動物群の平均体重変動

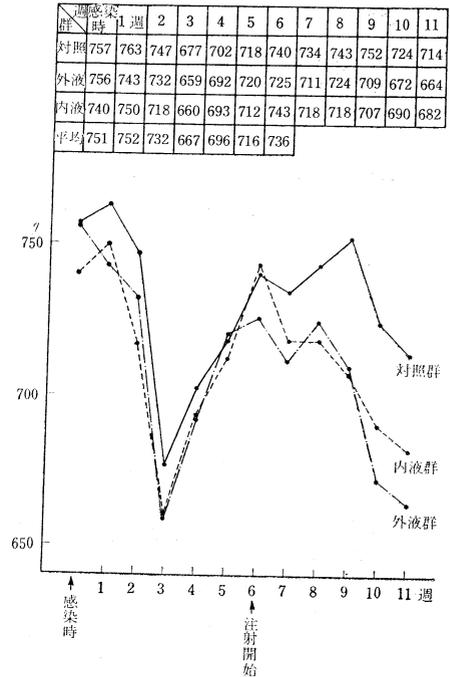


表 1 100倍ツベルクリン皮内反応の変動

対 照 群			外 液 群			内 液 群					
番 号	感染後 5 週	感染後 9 週	感染後 11 週	番 号	感染後 5 週	注射後 3 週	注射後 5 週	番 号	感染後 5 週	注射後 3 週	注射後 5 週
32	15×13	9×10	12×10	⊕ 1	12×13	0	0	28	14×13	0	0
⊕ 3	10×10	13×14	14×12	⊕ 穴	12×13	0	0	⊕ 耳切	9×8	0	0
50	15×12	13×14	17×14	⊕ 19	18×14	0	0	63	13. 13	0	0
60	15×15	14×16	13×11	34	16×13	0	0	赤 7	10×10	0	0
3	15×14	14×15	14×12	⊕ 31	13×15	0	0	35	16×11	0	0
⊕ 10	18×13	10×10	2. 11	50	16 16	0	0	⊕ 1	13×12	0	0
62	16×13	15×14	12×11	耳切	12×11	0	0	⊕ 11	10×10	0	0
⊕ 12	13×12	/	12×11	26	16×11	0	0	7	10×10	0	0
6	14. 13	15×15	15×12	22	16× 3	0	0	52	14×13	0	0
				15	12× 0	0	/				
平均	14.3×12.8	13×13.5	13.4×11.5	平均	14.3×12.9	0	0	平均	12.1×11.1	0	0

注射後は両注射群とも体重減少が対照群に比して著しく、7 週目で平均 20 g 少なく、8 週目も同様、9 週目には平均 40 g も減少した。10 週目には内液注射群の体重減少はやや少なく、外液注射群よりも平均 20 g 多いが対照群よりはなお平均 30 g 少なかった。11 週目も 10 週目と同じ傾向であつた。

3) ツ皮内反応の変動：表 1 に示すごとく、感染後 5 週目の 100 倍ツ皮内反応の硬結の平均は対照群 14.3×12.8 mm, 外液群 14.3×12.8 mm, 内液群 12.1×11.1 mm で各群ともすべて陽性であつた。感染後 9 週目すなわち注射後 3 週目では対照群は平均硬結 13×13.5 mm で陽性であるが両注射群では硬結は全く

表2 解剖肉眼的所見

実験群	海 狸 番 号	局 所 変 化 大 き さ	リ ン パ 腺										内 臓					
			左膝 髌腺	右膝 髌腺	左鼠 蹊腺	右鼠 蹊腺	左腋 窩腺	右腋 窩腺	後胸 骨腺	後腹 膜腺	門脈 腺	気管 腺	肺	肝	脾	脾 重量		
対 照	32	G 7×7	⊕	⊕	+	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	5.6
	♂3	G 20×10	+	⊕	-	⊕	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	7.5
	50	G 13×9	-	⊕	-	⊕	+	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.8
	60	G 7×7	-	⊕	-	⊕	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	⊕	3.2
	3	G 20×8	+	⊕	-	⊕	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	7.5
	♂10	G 7×10	⊕	⊕	-	+	-	+	+	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.7
	62	A	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	-	⊕	-	⊕	6.8
	♂12	G 3×3	-	⊕	-	+	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	-	1.7
	6	G 6×6	-	⊕	-	+	-	-	-	-	-	⊕	⊕	+	⊕	-	-	2.7
	平均																	4.6
外 液 群	♂1	G 25×10	+	⊕	-	+	+	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.0
	♂穴	G 20×15	⊕	⊕	⊕	⊕	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	4.6
	15	G 7×7	⊕	⊕	-	+	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	4.2
	♂19	G 7×7	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	8.9
	34	G 12×5	+	⊕	-	⊕	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	8.2
	♂31	G 15×10	-	⊕	-	+	+	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.9
	50	G 4×5	⊕	⊕	-	⊕	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	7.0
	耳切	G 10×14	-	⊕	-	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	-	3.0
	26	G 10×5	-	⊕	-	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	1.6
	22	G 3×3	-	⊕	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	⊕	+	-	3.9
平均																	4.7	
内 液 群	28	G 8×8	-	⊕	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	2.9
	♂切	G 15×10	+	⊕	-	-	-	+	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	7.3
	63	G 13×10	-	⊕	+	⊕	-	-	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.0
	赤7	G 13×10	-	⊕	-	⊕	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.6
	35	G 8×8	+	⊕	-	+	-	+	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.3
	♂1	G 12×13	-	⊕	-	+	-	-	-	-	⊕	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	2.9
	♂11	G 10×10	-	⊕	-	+	-	+	-	+	⊕	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	2.2
	7	G 12×10	-	⊕	-	+	-	⊕	-	+	⊕	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	2.0
52	N	-	⊕	-	-	+	⊕	⊕	-	-	+	-	+	-	⊕	⊕	2.8	
平均																	3.2	

番号のみは ♀, A:膿瘍, G:潰瘍, N:線痕, ⊕:壊死の存在を示す

認められず、ツ反応陰性であり、また感染後 11 週目すなわち注射後 5 週目においても対照群の平均硬結は 13.5×11.5 mm で陽性であるが、両注射群は 3 週目と同様に硬結は全く認められずツ反応陰性であった。

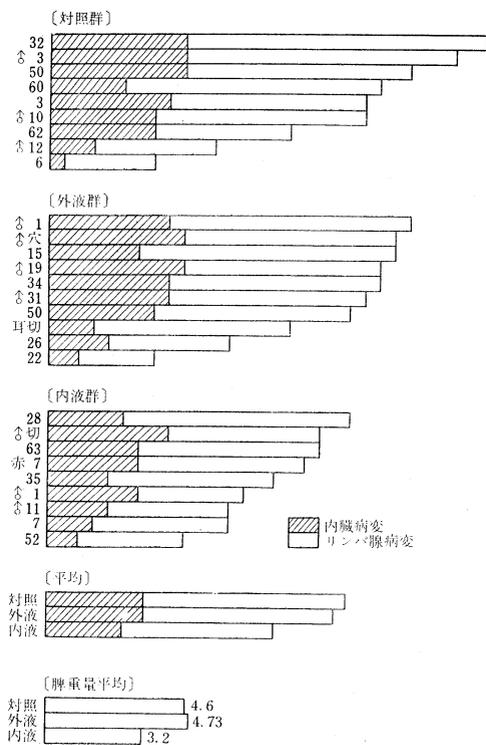
4) 剖検:表 2 に示すごとく、感染後 11 週の解剖所見では、対照群は ♂ No. 12, ♀ No. 6 を除いていずれも相当高度の病変を示しているのに対し、外液注射群も ♀ No. 22, 26 を除いて対照群と同様な高度病変を示し、内液注射群は前 2 者よりも軽度な病変を示している。

脾の重量を比較すると対照群の平均重量 4.6 g、外液群平均 4.7 g でほぼ等しく、内液群は 3.2 g でやや軽くなっている。

実験中、対照、内液群におのおの 1 匹宛死亡があった。対照には相当高度な結核病変が認められた。

各群の臓器およびリンパ腺病変のヒストグラムは図 2 に示すごとく、対照群と外液群ではほぼ同様な病変を示し、平均してリンパ腺病変が外液群でやや軽いのが、臓器病変は等しかつた。内液群は前 2 者に比して、臓器、リンパ腺病変ともに軽度であった。

図2 剖検所見の Histogram



5) 臓器内結核菌定量培養成績：表3に示すごとく、肉眼的所見と平行して、対照群と外液群は集落数が非常に多く、肺、脾のコロニー数の総平均は対照群 1,693 コ、外液群 1,735 コでほぼ同じような成績であり、内液群は前2者に比して集落数が非常に少なく、総平均 506 コで劣る増殖であつた。

総論および考案

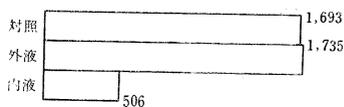
ツの透過性について R. Koch²⁾ はツ発見当時、これに透過性のあることを述べている。Zieler (1908)²²⁾, Danielopolu (1909)²³⁾, Löwenstein (1913)²⁴⁾, Guyon, J. Albert-Weil (1930)²⁵⁾, 青山 (1935)²⁶⁾ にも同様な意見を述べているが、Marie, Tiffeneau (1909)²⁷⁾, Selter u. Tancre²⁸⁾ は非透過性なりと反対し、Seibert (1926)²⁹⁾ もまた魚囊を用いて透析性なしと述べ、Ruppel (1913)³⁰⁾ はツを熱したのちならば透過すると述べている。元来ツは種々なる分子量の物質の混合物であるから、一部の物質は透析するであろうし、また他方透析しない物質もあろう、このことはツ有効因子が単一でないことを示唆している。

Dorset, Henley & Moskey (1927)³⁾ によればツの透析外液は結核モルモットに致死作用を有し、皮内反応を呈さない。透析内液は致死作用をも皮内反応をも呈す

表3 臓器培養成績 (4週目観察)

対 照 群			外 液 群			内 液 群		
番 号	肺	脾	番 号	肺	脾	番 号	肺	脾
62	3,633 冊	3,420 冊	31	5,622 冊	3,801 冊	切	1,812 冊	2,466 冊
50	3,125 冊	3,256 冊	1	3,983 冊	3,150 冊	赤 7	933 冊	321 冊
32	2,215 冊	2,418 冊	19	3,191 冊	3,318 冊	1	212 冊	176 冊
3	612 冊	3,592 冊	26	2,503 冊	61 冊	11	157 冊	560 冊
10	715 冊	3,314 冊	15	766 冊	813 冊	52	3 冊	803 冊
3	395 冊	2,520 冊	50	603 冊	1,851 冊	63	56 冊	452 冊
10	13 冊	1,230 冊	穴	1,121 冊	1,265 冊	35	404 冊	95 冊
6	18 冊	8 冊	34	383 冊	884 冊	28	2 冊	135 冊
12	0 冊	6 冊	切	322 冊	16 冊	7	3 冊	123 冊
			22	0 冊	0 冊			
平均	1,92	2,194	平均	1,95	1,520	平均	398	615
総平均	1,693		1,735			506		

臓器 10 mg 中のコロニー数、培養 3 本の平均値



る。Küstner & Maschman (1930)³²⁾ は透析後 Kaolin により分画し、ツ有効物質をとりだし、これの致死作用をみて、Tod stuff と名付け、これを除いたツを Haut

tuberculin と称している。糟谷 (1936)³³⁾ はツ有効物質の半透膜透過性について限外濾過の成績より、またこの成績に基づきとりだしたる皮膚特異反応物質の生物学的³⁴⁾、生化学的性状³⁵⁾ よりみて、いずれも一元性のものでなく、多元性なることを認めた。石田 (1935)³⁶⁾ も小児におけるツと分画ツの皮内反応の出現の遅速はツ構成成分の多元性によることを示している。

村田(1939)³⁷⁾はツを K stner 法により分画し、各画分の物理化学的性質ならびに結核モルモットにおける皮内反応、致死反応等について報告した。すなわち、①透析性を有する物質は結核海狸に対し致死作用を有するし、また皮内反応を呈するが、透析性を有せざる物質は致死作用を起こさず、皮内反応のみを呈する。②脱感作実験においては、内液(Ha-stoff と称している)が強く作用し、外液(To-stoff と称している)は脱感作が前者よりおくれた。③ツ各画分による感染防御力については Ha-stoff にある程度の抗感染能力を有し、かつ結核個体に対し、多少の治療効果を有する。

物理化学的研究によれば Ha-stoff は多糖体、To-stoff は蛋白体とみられ、武田、渡辺(1940)³⁸⁾は三塩化酢酸、アルコール沈澱および透析により7画分を得、各画分の化学的的特性が上記の2種のいずれかに類することを認めた。さらに白石(1951)³⁹⁾はコロジウム限外濾過により、また小谷ら(1953)⁴⁾はセロファン透析によりその画分について論じている。これらの画分の化学的性状ならびに生物学的性状は使用された透析膜の性状とともに今後なお詳細に検討するべきものと考えられる。

先人のごとく、著者は GLT を牛膀胱膜をもつて透析し、その透析膜内外両画分を一定条件下に凍結乾燥した。それらの性状は、内液：黒褐色、吸湿性で蒸留水によく溶解し、溶液の色は褐色透明であり、pH 5, Sulfosalicyl 酸反応陽性、Heller 反応弱陽性、Biuret 反応弱陽性、Molisch 反応陽性、Fehling 反応陽性であつた。外液：茶褐色粘濁な液状を呈し、蒸留水によく溶解し、溶液の色は黄褐色透明で、pH 4.6~4.8, Sulfosalicyl 酸反応陰性、Heller 反応陰性、Biuret 反応弱陽性、Molisch 反応弱陽性、Fehling 反応陽性であつた。なお、Phenylhydrazin によつて内、外液ともに非結晶性沈澱を生じた。

以上の生化学的性状を有する透析膜内外の両画分をもつて脱感作用注射薬をつくつた。ツ反応陰性モルモット30匹を使用し、感染6週目より脱感作を開始し、脱感作注射には両画分を原液濃度の10倍液0.4mlより原液濃度0.5mlにいたるまで濃度および量を増加しつつ感染後11週まで隔日皮下注射を続けた。その間、対照群、内液注射群、外液注射群の3群を比較観察した。

脱感作動物2群においては注射後体重が減少し、一時回復したが、再び減少し、遂に対照群に及ばなかつた。皮膚ツ反応は両注射群と対照群との間に感染後9週目から差異を生じ、注射群には陽性例を認めなくなつた。また感染後11週においても同様であつた。

剖検所見：肉眼的所見は外液注射群は対照群の病変と同様な成績で、内液注射群は前2者よりも軽度であつた。

同時に行なつた結核菌の臓器定量培養成績においても同様な傾向が認められた。実験中、対照、内液群で各1匹が死亡した。

以上の実験から GLT の透析膜内液による脱感作群は外液による脱感作群および対照群よりも結核病変が軽く、個体内の生菌数も少ないことが認められた。今後著者は内液注射群にみられる前記の効果がその画分のいかなる物質によるかを追究せんと計画中である。

結 論

GLT を牛膀胱膜をもつて透析し、その透析膜内、外両画分を一定条件下に凍結乾燥せる性状は、内液：黒褐色、吸湿性で蒸留水によく溶解し、溶液の色は褐色透明であり、pH 5, Sulfosalicyl 酸反応陽性、Heller 反応弱陽性、Biuret 反応弱陽性、Molisch 反応陽性、Fehling 反応陽性であつた。外液：茶褐色粘濁な液状を呈し、蒸留水によく溶解し、溶液の色は黄褐色透明であり、pH 4.6~4.8, Sulfosalicyl 酸反応陰性、Heller 反応陰性、Biuret 反応弱陽性、Molisch 反応弱陽性、Fehling 反応陽性であつた。なお Phenylhydrazin によつて内外液とも非結晶性沈澱を生じた。

以上の生化学的性状を有する両画分により結核モルモットを脱感作した結果、

- 1) 皮膚におけるツ反応は一定期間注射後両液群ともに消失するのを認めた。
- 2) 剖検肉眼的所見は内液注射群において軽度な病変を示し、対照と外液群とに差異を認めなかつた。
- 3) 臓器内結核菌定量培養成績は内液群に生菌数が少なかつたが、対照と外液群には差異を認めなかつた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜つた湯沢副所長、御校閲を賜つた隈部所長、岩崎部長、大林副部長、細菌検索に御援助を賜つた続木科長、齊藤悦子氏、病理検索に御援助を賜つた青木、松崎、工藤賢諸先生、凍結乾燥に御援助を賜つた張先生、野口徳次郎氏、ならびに終始御協力を賜つた横山元子氏に心からの感謝を捧げます。

文 献

- 1) R. Koch : Deut. med. Wschr., 16 : 1029, 1890 ; 17 : 101, 1891.
- 2) Pirquet : Münch. med. Wschr., 1014 : 1497, 1907.
- 3) Manthoux : Compt. rend. Acad. Sci., 147 : 502, 1908.
- 4) 貴島 : 結核, 8 : 1399, 1411, 1450, 1459, 昭5.
- 5) Rothschild, H. et al. : Bull. Johns. Hopk. Hosp., 54 : 232, 1934.
- 6) Derick, C.L. et al. : Am. Rev. Tbc., 32 : 218,

- 1935.
- 7) Brauch, A. & Knoop, G.V. : Am. Rev. Tbc., 35 : 247, 1937.
- 8) Higgintham : Am. Jour. Hyg., 26 : 197, 1937.
- 9) Pagel, W. : Jour. Path. & Bact., 44 : 643, 1937.
- 10) 磯 : 東京医学会雑誌, 55 : 70, 昭16.
- 11) 大原 : アレルギー, 1 : 29, 昭27.
- 12) 林 : 結核, 31 : 477, 昭31.
- 13) 柳沢・勝山・金井 : 日本細菌学雑誌, 10 : 839, 昭30.
- 14) 湯沢 他 : 第41回日本結核病学会関東地方会, 昭32 ; 第30回日本生化学会総会, 昭32.
- 15) 湯沢 他 : 第45, 47回日本結核病学会関東地方会, 昭33.
- 16) G. Ramon : Compt. rend. Soc. d. Biol., 86 : 661, 711, 813, 1922.
- 17) 厚生省 : 生物学的製剤基準, 139, 昭33.
- 18) 羽鳥 : 結核, 34 : 411, 昭34.
- 19) 柳沢 他 : ツベルクリン反応, 120, 昭30.
- 20) 小川辰 : 結核, 24 : 19, 昭24.
- 21) R. Koch : Deut. med. Wschr., 43 : 1189, 1891.
- 22) K. Zieler : Münch. med. Wschr., 55 : 1685, 1908.
- 23) D. Danielopolu : Compt. rend. Soc. d. Biol., 66 : 334, 1909.
- 24) E. Löwenstein : Zbl. f. Bak., 68 : 591, 1913.
- 25) Guyon, J. Albert-Weil : Compt. rend. Soc. d. Biol., 104 : 1327, 1930.
- 26) 青山 : 結核, 13 : 355, 昭10.
- 27) A. Marie & M. Tiffeneau : Compt. rend. Soc. d. Biol., 66 : 206, 1909.
- 28) Selter & Tancreé : Beit. Z. Kl. d. Tbk., 53 : 82, 1922.
- 29) E. Seibert & E. Long : Am. Rev. Tbc., 13 : 404, 1926.
- 30) W.G. Ruppel : Deut. med. Wschr., 50 : 2462, 1913.
- 31) Dorset, Henley & Moskey : J. Amer. Veter. Med. Assoc., 72 : 363, 1927.
- 32) E. Küstner & E. Maschman : Hoppe-Seylers. Zschr., 193 : 215, 1930.
- 33) 糟谷 : 結核病学会総会, 昭11.
- 34) 糟谷 : 東京医事新誌, 2946 : 2313, 昭11.
- 35) 糟谷 : " , 2971 : 661 ; 2973 : 787 ; 2976 : 323, 昭11.
- 36) 石田 : 結核, 13 : 358, 昭10.
- 37) 村田 : 結核, 17 : 150, 174, 209, 昭14.
- 38) Takeda & Watanabe : J. of Biochemistry, 34 : 385, 1941.
- 武田 : 日本細菌学雑誌, 6 : 43, 昭26.
- 39) 白石 : 結核, 26 : 367, 昭26 ; 27 : 92, 128, 昭27.
- 仙場 : 札医大紀要, 2 : 235, 昭26 ; 3 : 177, 昭27.
- 40) 小谷 他 : 大阪大医誌, 6 : 13, 昭28.