

INH 高度耐性結核菌の毒力に関する研究

吸入感染による場合と静脈内感染による場合
の毒力の差について

下出久雄*・豊原希一**

* 国立東京療養所

** 結核予防会結核研究所

受付 昭和 36 年 7 月 11 日

I 緒 言

INH 耐性, カタラーゼ反応陰性人型結核菌のモルモットに対する毒力の低下は従来接種方法の如何にかかわらず等しく認められている。しかし接種方法により多少の差は認められており, とくに気管内感染¹⁾, 吸入感染²⁾では臓器内に比較的長期間生菌が存在し, 病変も比較的強い場合がみられている。われわれは先に H37Rv 株の INH 高度耐性, カタラーゼ陰性株について吸入感染による毒力の検討を行ない, またそのさいの BCG 免疫の効果について報告したのであるが, その結果, 吸入感染においてもモルモットに対する INH 耐性菌の毒力の低下は否定しえないが, 従来考えられていたほどのものではなく, かなりの病原性を保有しているという感を深くした³⁾。よつて今回は前実験の再現性の有無を確かめ, かつ感染直後より経時的に動物を殺し, 病理学的, 細菌学的検索を行なつた。また静脈内菌接種による実験を平行して行ない, 吸入感染群と比較し, INH 高度耐性菌の毒力に関し新知見を得たので報告する。

II 実験方法 (表 1)

使用動物はツベルクリン反応陰性, 体重 340~630 g の雌モルモット 36 匹で, これを 4 群に分ち, 第 1 群は INH 耐性菌静脈内感染群, 第 2 群は INH 感性菌静脈内感染群, 第 3 群は INH 耐性菌吸入感染群, 第 4 群は INH 感性菌吸入感染群とし各群 9 匹を用いた。各群ともに感染 5 時間後, 5 週後, 8 週後に 3 匹ずつ屠殺剖検し, 肺, 肝, 脾の結核菌定量培養を行なつた。肺の培養は第 1~2 群では下葉の一部を培養し, 第 3~4 群では一部分を組織検査にとり, 大気管支をとり去つて大部分をホモジナイザーで均等化して培養した (ただし 8 週剖検群では一側肺を全部ホモジナイザーにかけ, 他側を病理検査に残した)。また肺, 脾の重量を測定し, ツベルクリン反応 (100 倍 O. T. 皮内反応) および体重の測定は感染後 4 週目と 8 週目に行なつた。

使用菌株は H37Rv 株とこれより *in vitro* で INH 50 γ /cc に完全耐性化され, カタラーゼ反応陰性化された菌株を用いた。(使用菌はいずれも Sauton 培地 2 週間培養のものである。)

静脈内感染群には両菌株ともに 0.2 mg を 0.1 cc の蒸留水に懸濁し下肢静脈より接種した。接種菌 1 mg 中の生菌数は INH 耐性株では 19.5×10^5 , INH 感性株では 23.5×10^5 であり, 吸入感染に用いた菌液では 1 cc 中 INH 耐性株は 14.8×10^5 , INH 感性株では 13.1×10^5 であつた。吸入感染の条件は吸入時間がほとんど 10 分, 噴霧菌液量はすべて 8 cc, 噴霧圧は 25 pound/sq. inch で吸入感染中の呼吸数は第 3 群では 30 秒間 34~57, 第 4 群では 38~55 であつた。吸入感染法, 噴霧菌液の作製法はすでに前報^{3)~6)}で述べたので省略する。

III 実験成績

(1) ツベルクリン反応: 各群ともに感染後 4 週, 8 週目にすべて陽性であり, 反応の強さ (発赤, 硬結径の平均値) は表 2 のごとくで, 各群間に著差はなかつたが, 耐性菌感染群は感性菌感染群に比し, また吸入感染群は静脈内感染群に比しそれぞれやや弱いかと思われた。

(2) 体重: 各群ともに増加を示し, 著差は認められなかつた。(表 2)

(3) 肉眼的剖検所見 (表 3)

(i) 感染 5 時間後: 各群ともに肉眼的病変なく, 肺および脾の重量は耐性菌静脈内感染群ではそれぞれ平均 4.4 g, 0.6 g, 感性菌静脈内感染群は平均 4 g, 0.75 g, 耐性菌吸入感染群では平均 4.2 g, 0.55 g, 感性菌吸入感染群では平均 4.75 g, 0.68 g であつた。

(ii) 感染 5 週間後: 耐性菌静脈内感染群では肺に肉眼的変化の全くないものが 2 匹, 微小な結節が比較的多数認められたものが 1 匹であつた。しかし結節の数および大きさは耐性菌吸入感染群に比しはるかに少なくか

Table 2
Changes in Tuberculin Reaction and Body Weight

Time after infection Experimental group	Average diameter of (induration) tuberculin reaction (redness)			Mean body weight		
	0	4 weeks	8 weeks	0	4 weeks	8 weeks
Infected with INH-resistant strain by the intravenous route	$\frac{1.8 \text{ mm}}{1.8 \text{ mm}}$	$\frac{20.2}{21.6}$	$\frac{19}{19.7}$	397 g	492	553
Infected with INH-sensitive strain by the intravenous route	$\frac{2.1}{2.1}$	$\frac{19.7}{19.9}$	$\frac{23.8}{23.8}$	492	590	598
Infected with INH-resistant strain by the airborne route	$\frac{1.6}{2.2}$	$\frac{18.6}{20.7}$	$\frac{17.7}{17.7}$	418	545	563
Infected with INH-sensitive strain by the airborne route	$\frac{1.9}{1.9}$	$\frac{17.8}{17.8}$	$\frac{20.9}{23.5}$	452	592	652

つ小さかった。その他肝にわずかに結節の認められるものがあり、気管リンパ節は中等度の腫脹を示し、門脈および膝蓋リンパ節に軽度の腫脹がみられた。

脾には結節を認めなかつた。これに対し感性菌静脈内感染群では肺病変は高度で壊死を認める結節が多く、肝にも多数の結節を認め、気管リンパ節も強く腫脹し、壊死のみられるものもあり、後胸骨、腸間膜、門脈、膝蓋、鼠蹊部等のリンパ節にも軽度ないし中等度の腫脹がみられた。脾には結節を認めなかつた。

耐性菌吸入感染群では肺および気管リンパ節に高度の病変を認め、肺の結節には壊死を認めるものが多かつた。肝、脾その他のリンパ節にはほとんど病変を認めなかつた。感性菌吸入感染群でも肺および気管リンパ節のみに高度の病変を認め、他臓器、リンパ節には病変を認めなかつた。

以上のごとく肺病変は感性菌静脈内感染群、耐性菌吸入感染群、感性菌吸入感染群の間には著明な差異は認められなかつたが、ひとり耐性菌静脈内感染群のみは、はるかに病変が軽度であつた。また肺、気管リンパ節以外の病変はほとんど静脈内感染群のみにみられた。肺および脾重量平均値は耐性菌静脈内感染群では肺は検査せず、脾は 1.4 g、感性菌静脈内感染群では 10 g、2.55 g、耐性菌吸入感染群では 6.55 g、0.92 g、感性菌吸入感染群では 6.08 g、0.77 g であり、脾の腫脹は感性菌静脈内感染群がもつとも強く、耐性菌静脈内感染群はこれに比しかなり軽度であり、吸入感染群はともにきわめて軽度であつた。肺重量も感性菌静脈内感染群がもつとも大であり、吸入感染の 2 群の間には差がみられなかつた。

(iii) 感染 8 週間後：耐性菌静脈内感染群では肺に結核性病変を全く認めえず、1 例に非結核性と思われる微小結節が認められたのみであつた。その他気管リンパ節、腸間膜、門脈等のリンパ節にわずかな腫脹がみられるものがあつたにすぎない。感性菌静脈内感染群では耐性菌静脈内感染群よりはるかに高度の病変が肺にみられ、肝には 2 例に多数の結節が認められ、脾の著しい腫脹と結節のみられるものがあつた。気管リンパ節病変は 5 週後剖検群に比しかなり軽度であつたが、腸間膜、門脈リンパ節には軽度ないし中等度の腫脹が認められた。耐性菌吸入感染群では肺病変は 5 週後剖検の同群とほぼ等しく、気管リンパ節病変は 5 週後剖検群よりかなり軽度であつた。肝、脾には著変を認めなかつた。

感性菌吸入感染群でも肺病変は 5 週後剖検の同群と差はなく、耐性菌吸入感染群との間にも著差はなかつた。気管リンパ節病変は他の群と同様に 5 週後剖検群よりかなり軽度であり、肝には病変なく、脾にはわずかな結節のみられたものがあつた。

以上のごとく感染 8 週間後においても耐性菌吸入感染群と感性菌吸入感染群の間には各臓器とも病変に差が認められず、これに対し耐性菌静脈内感染群にはほとんど病変が認めがたくなり、感性菌静脈内感染群との間に著明な差が認められた。また肺および脾重量の平均値は耐性菌静脈内感染群では 5.38 g、0.96 g、感性菌静脈内感染群では 7.1 g、3.7 g、耐性菌吸入感染群では 6.18 g、0.91 g、感性菌吸入感染群では 6.7 g、0.93 g であり、感性菌静脈内感染群が肺、脾ともにもつとも大きく、耐性菌静脈内感染群との差は著明であつたが、吸入感染の

Table 3
Macroscopic Findings and Weight of the Lungs and Spleens

Experimental group	The first group : infected with INH-resistant strain by the intravenous route						The second group : infected with INH-sensitive strain by the intravenous route						The third group : infected with INH-resistant strain by the airborne route						The fourth group : infected with INH-sensitive strain by the airborne route														
	5 hours		5 weeks		8 weeks		5 hours		5 weeks		8 weeks		5 hours		5 weeks		8 weeks		5 hours		5 weeks		8 weeks										
	1	2	3	13	14	15	19	20	21	31	32	33	4	5	6	16	17	18	28	29	30	10	11	12	22	23	24	34	35	36			
Organ	NO. of animal																																
Lung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	-	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕			
Liver	-	-	-	+	-	-	-	-	-	#	#	#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-			
Spleen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+			
Tracheal	-	-	-	+	+	#	-	-	-	⊕	#	+	-	-	-	#	+	⊕	⊕	-	+	⊕	-	-	⊕	+	+	+	+	⊕			
Retrosternal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-			
Mesenterial	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Portal	-	-	-	±	±	+	-	-	-	⊕	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Kneefold	-	-	-	+	-	-	-	-	-	⊕	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Inguinal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Weight of lung (g)	3.8	5.2	4.3				4.1	3.85	4.1	6.7	11.0	12.4	7.9	5.9	7.6	4.3	5.1	3.1	5.6	6.45	7.6	8.3	4.25	6.0	4.3	4.5	5.45	6.25	5.75	6.25	6.6	5.0	8.6
Weight of spleen (g)	0.6	0.65	0.65	1.35	0.55	2.3	0.7	0.9	0.65	1.65	4.25	1.75	8.6	0.9	1.6	0.6	0.65	0.4	0.85	0.85	1.05	1.02	0.7	1.02	0.8	0.55	0.7	0.95	0.75	0.6	1.1	0.9	0.8

Degree of swelling of the lymph nodes : + Rice grain size
 ++ Green-pea size
 # Forse-bean size
 Degree of tubercles on the organs : + 1 ~ 10
 ++ 11 ~ 20
 # 20 <
 ○ Necrosis

2 群間には著差は認められなかつた。また脾重量は感性菌静脈内感染群のみ著明な増加を示し、他の3群はほぼ等しくわずかな増加を示したにすぎない。

(4) 組織学的所見

(i) 感染 5 時間後：変化なし。

(ii) 感染 5 週間後：耐性菌静脈内感染群では肺に小円形細胞浸潤とわずかな類上皮細胞の集りかみられ肺胞隔壁の肥厚が認められたにすぎず、肝には全く病変が認められないか、小さな類上皮細胞結節が比較的少数認められるものがあり、脾でも大体肝と同様な所見であつた。気管リンパ節、鼠蹊、膝裏部のリンパ節にも軽度の類上皮細胞の増殖が認められるものもあり、門脈リンパ節には一部に壊死のみられる比較的広範囲の類上皮細胞増殖が認められた。結核菌は全く認められなかつた。

感性菌静脈内感染群では肺に多数の類上皮細胞の増殖が認められ、壊死はあまりみられなかつたが比較的多数の抗酸菌が認められたものもあり、肺胞隔壁の肥厚が著しかつた。肝、脾にも多数の大きな類上皮細胞結節が認められ、抗酸菌が認められるものも多く、気管リンパ節、門脈リンパ節には著明な類上皮細胞増殖と壊死を認めるものも多く、かなり多数の菌を認めたものもあつた。これら静脈内感染群に対し耐性菌吸入感染群では肺に比較的大きな境界の比較的鮮鋭な類上皮細胞結節が認められ、中心は壊死に陥り、かなりの抗酸菌が認められた。気管リンパ節には広範な類上皮細胞の増殖が認められ種々の程度の壊死かみられ、抗酸菌が認められた。肝には全く病変がみられないが、微小な結節をわずかに認め、脾ではかなり多くの結節のみられるものもあつた。感性菌吸入感染群は耐性菌吸入感染群に比し、やや病変が強いと思われる程度で各臓器、リンパ節病変ともに明らかな差異を認めえなかつた。

(iii) 感染 8 週間後：耐性菌静脈内感染群では肺に5 週後剖検の同群に比しさらに微小な結節を少数認めたにすぎず、肉眼的に多数の小結節の認められた No. 26 では多数の小円形細胞の集簇が認められ、類上皮細胞結節はみられなかつた。気管リンパ節、肝、脾等にもほとんど病変のないものも多かつた。これに対し感性菌静脈内感染群では肺では5 週後剖検の同群とほぼ同様な病変を認め、1 例では吸入感染群にみられたような壊死を伴つた大きな類上皮細胞結節もみられ、やや多数の抗酸菌を認めた。肝、脾、気管リンパ節等の病変も5 週後剖検群とほぼ同様であつたか、1 例では各臓器ともにきわめて軽度の病変しか認められなかつた。

次に耐性菌吸入感染群では肺病変は5 週後剖検の同群とほぼ同様で、治癒の傾向はとくに認められず、壊死集中にはかなり多数の抗酸菌が認められるものもあつた (No. 28)。気管リンパ節病変は感染 5 週後に比し軽度であつたが、No. 28 では壊死集中にかなり多数の抗酸

Table 4
Viable Units of Bacilli per 10 mg
of Each Organ

No. of Exper. group	Organ of ani- mal	Lung	Liver	Spleen
		Group infected with INH-resistant strain by the intravenous route		
1 a	1	5.5	16.5	43
	2	11.5	36.5	46
	3	17.5	26	54
1 b	13	0	133.5	48
	14	0	0	0
	15	3.5	105.6	94.5
1 c	25	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	26	0 (0)	3 (2)	0 (0)
	27	0.5 (0)	105 (89.5)	0.5 (0.5)
Group infected with INH-sensitive strain by the intravenous route				
2 a	7	0	1.5	2.5
	8	3	14	23.5
	9	3	22.5	18.5
2 b	19	605	375	62
	20	9650	1610	1410
	21	1495	180	345
2 c	31	57.5	855	315
	32	0	0	0
	33	15.5	390	1
Group infected with INH-resistant strain by the airborne route				
3 a	4	2	0	0
	5	2.5	0	0
	6	2	0	0
3 b	16	92	33	13
	17	72	4.5	8
	18	18.5	38.5	26.5
3 c	28	390 (310)	14.5 (9)	0 (0)
	29	30.5 (52)	1 (0.5)	0 (0)
	30	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
Group infected with INH-sensitive strain by the airborne route				
4 a	10	0	0	0
	11	0.5	0	0
	12	1	0	0
4 b	22	8	8	6.5
	23	62	9.5	46
	24	11.5	0	3.5
4 c	34	47.5	3	3
	35	20	1	0
	36	14.5	52	2.5

(): The results of cultures by the medium containing 50 γ /ml of INH.

Group 1-4 a: Sacrificed at 5 hours after infection.
" 1-4 b: Sacrificed at 5 weeks after infection.
" 1-4 c: Sacrificed at 8 weeks after infection.

菌を認めた。肝、脾にはほとんど病変がなかつた。感性菌吸入感染群は各臓器、リンパ節病変ともに耐性菌吸入感染群との間に明らかな差を認めえなかつた。

(5) 臓器定量培養成績 (表 4, 図 1~3)

(i) 感染 5 時間後: 各臓器 10 mg 中生菌数の平均値は耐性菌静脈内感染群では肺 11.5, 肝 26.3, 脾 47.6, 感性菌静脈内感染群では肺 2, 肝 12.6, 脾 14.8, 耐性菌吸入感染群では肺 2.2, 肝, 脾 はともに 0, 感性菌吸入感染群では肺 0.5, 肝, 脾 はともに 0 であつた。すなわち肺, 肝, 脾ともに耐性菌静脈内感染群がもつとも多かつた。

(ii) 感染 5 週間後: 耐性菌静脈内感染群では肺 1.2, 肝 79.7, 脾 47.5, 感性菌静脈内感染群では肺 3,917, 肝 722, 脾 606, 耐性菌吸入感染群では肺 60.8, 肝 25.3, 脾 15.8, 感性菌吸入感染群では肺 27.2, 肝 5.8, 脾 18.7

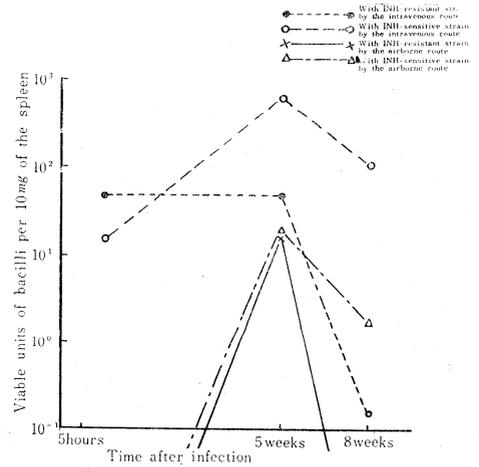


Fig. 3. Changes in viable units of bacilli in the spleen.

であつた。すなわち耐性菌静脈内感染群には肝を除き増加は認められないが, 他の 3 群では各臓器ともに増加が顕著であつた。

(iii) 感染 8 週間後: 耐性菌静脈内感染群では肺 0.16, 肝 36, 脾 0.16, 感性菌静脈内感染群では肺 24.3, 肝 415, 脾 105, 耐性菌吸入感染群では肺 140.5, 肝 5.2, 脾 0, 感性菌吸入感染群では肺 27, 肝 18.7, 脾 1.8 であつた。すなわち耐性菌静脈内感染群では肝を除き著明な減少がみられ, 感性菌静脈内感染群との間に著明な差が認められるが, 耐性菌吸入感染群では肺内生菌数は漸増の傾向にあり, 感性菌吸入感染群と著差を認めなかつた。

IV 総括ならびに考案

本実験において第一に問題にされねばならないことは吸入感染法が結核菌の毒力の検討にとつて適当な方法であるかどうかということである。感染経路としては他の感染法に比し自然の感染形式にもつとも近いのであるから, 自然の感染性, 病原性を検討するためにはもつとも適しているであろう。また感染菌量が比較的少ないことも自然の感染性, 病原性を検討するために適当と思われる。(健康モルモットの肺重量は 4~5 g であるから吸入感染後 5 時間目の肺 10 mg 中生菌数から推測すると 200~1,110 コの生菌が肺全体に分散して定着したと思われる。)

しかし単に異なつた菌株間の性状の差異を明らかにするためには必ずしも適していない場合もある。次に感染菌量の定量化の点で吸入感染には絶対的定量化が困難な不利がある。しかし今回の実験において各群内の個体間には培養成績にかなりの差があるが, 吸入感染においてとくに差が大きいわけではなく静脈内感染に比し定量的でないとはいえないと思う。

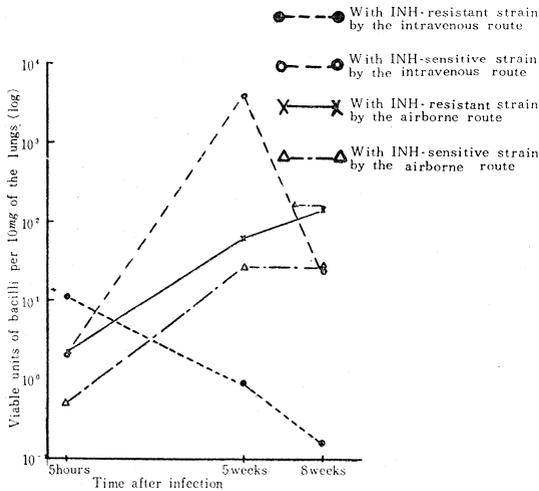


Fig. 1. Changes in viable units of bacilli in the Lung.

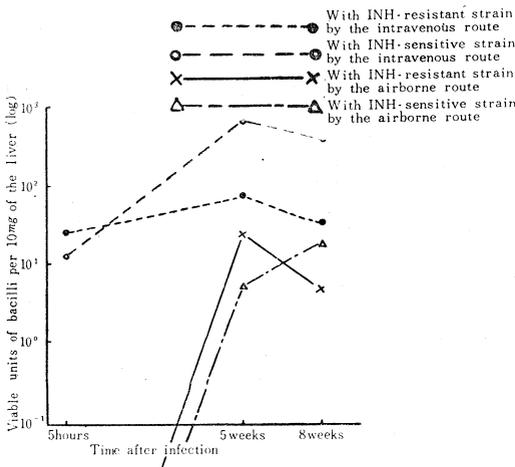


Fig. 2. Changes in viable units of bacilli in the liver.

次に実験成績についてであるが、INH 耐性カタラーゼ陰性菌の静脈内感染では従来報告と同様にモルモットに対する毒力の低下が著明であつた。すなわち各臓器内の生菌数はほとんど増殖を示さず、肺、脾では感染 8 週後にはほとんど認められなくなつた。ただし肝では感染 5 週後生菌数がやや増加し、8 週後にも著しい減少がみられなかつたが、これは Meissner⁷⁾の実験にもみられるように特異な現象かもしれない。また肉眼的に認めうる病変はほとんどなく、肺には胞隔の肥厚と小円形細胞浸潤が主であり類上皮細胞はわずかに認められたにすぎない。

そのほか門脈腺に比較的広範な類上皮細胞増殖が認められ、リンパ節、肝、脾に微小な類上皮細胞結節が認められるものもあつたが、多くは全く病変なく、抗酸菌は認められなかつた。このような所見は 8 週後にはさらに軽度となつた。これに対して INH 感性菌静脈内感染では各臓器内生菌数は感染 5 週後著明な増加を示し、8 週後にもかなり多数であり、肺には多数の結節が肉眼的にも認められ、中心に壊死が認められた。感染 8 週後にも病変の退行は認められなかつた。また気管リンパ節、肝、脾でも同様に多数の類上皮細胞結節が認められたが感染 8 週後には 5 週後に比して軽度となつた。

次に吸入感染では INH 耐性菌は肺内で次第に増殖し、8 週後にもなお減少を示さず、感染 5 週後、8 週後ともに肺には中心に壊死の認められる大きな類上皮細胞結節が多数認められ、気管リンパ節にも強い腫脹と壊死が認められた。また INH 感性菌吸入感染群は各臓器内生菌数においても肉眼的、組織学的所見においても耐性菌吸入感染群と著差は認められなかつた。

この点は先に報告した実験においてわれわれが予想したところであり、INH 高度耐性菌は吸入感染においては毒力の低下が著しくないことが確認された。このような現象の原因としてわれわれは次のようなことを考えている。すなわち静脈内感染と吸入感染との相違は第一に前者では感染後早期に肝、脾等に大多数の菌が定着し、後者ではほとんどすべての菌が肺胞内に定着しているという点であり、また前者の感染菌量は後者よりはるかに多量であるが、このような相違から静脈内感染では吸入感染に比し、より早期に獲得抵抗性が生じ、したがつて静脈内感染で肺に定着した比較的少数の菌は増殖を阻止され、速やかに処理され、一方吸入感染で肺に定着した少数の菌は次第に増殖し比較的高度の病変を形成しうるのではないかと考える。

また感染初期の菌の生存環境が吸入感染の場合は酸素

の豊富な肺胞内であることは比較的弱毒化された菌にとつて有利な条件ではなからうか。

これらの原因を明らかにするためにさらに長期の観察を現在行なつており、また静脈内感染等では病原性を示さない他の菌株についての吸入感染実験を行ないたいと考えている。また種々の程度に感作された動物に対する感染や細網内皮系を block した場合の感染等の検討も必要と思われる。

V 結 論

INH 高度耐性カタラーゼ陰性人型結核菌と同株 INH 感性菌のモルモットに対する毒力について静脈内感染と吸入感染によつて比較検討し次の結論を得た。

- 1) 静脈内感染では接種直後、菌は大多数肝、脾に定着するが、吸入感染ではほとんど肺のみに定着する。
- 2) 静脈内感染では INH 耐性菌は INH 感性菌に比し著明な毒力の低下を示し、耐性菌は肉眼的病変を形成しえず、感染 8 週後には肺、脾ではほとんど生菌を認めえなくなる。
- 3) 吸入感染では INH 耐性菌の毒力は静脈内感染による場合のごとき著明な低下は認められず、感性菌同様、壊死病巣が認められ、耐性、感性両菌株ともに肺内生菌数は次第に増加し、感染 8 週後なお減少を示さない。なお病変ならびに臓器内結核菌はほとんど肺と気管リンパ節にのみ認められた。

終りに本研究の御指導を賜りました結核予防会結核研究所所長岩崎竜郎先生に厚く御礼申し上げます。また本研究に終始御協力下さつた結核研究所細菌研究室の塚越兼吉、高橋テル両技師に感謝いたします。

文 献

- 1) 高橋正雄：日細誌，12：315，昭32。
 - 2) Cohn, M. L. et al. : Amer. Rev. Tuberc., 70 : 641, 1954.
 - 3) 下出・豊原：結核，36：727，昭36。
 - 4) 下出：呼吸器診療，13：848，昭33。
 - 5) 下出：結核，35：570，昭35。
 - 6) 下出：結核，35：789，昭35。
 - 7) Meissner, G. : Diseases of the Chest, 26 : 15, 1954.
- (経気道感染以外の方法による INH 耐性菌の毒力に関する文献は前回の報告に掲載したので省略する。)