

INH 耐性結核菌に対する 1314 Th と INH 併用効果 についての実験的研究

第 1 報 液体培地内および直立拡散法による併用効果の検討

野 崎 昭 雄

東京医科歯科大学第二内科 (指導 大淵重敬教授)

受付 昭和 39 年 3 月 13 日

EXPERIMENTAL STUDIES ON EFFECT OF COMBINED USE OF 1314 TH AND INH TO INH-RESISTANT TUBERCLE BACILLI

1. Combination effect in liquid medium and in vertical diffusion method

Teruo NOZAKI*

(Received for publication March 13, 1964)

We have repeatedly reported that in our clinical experience combined use of 1314Th and INH for patients having INH-resistant tubercle bacilli is more effective than the use of 1314Th alone.

In the present study, experiments were conducted in order to confirm the combined effect of these drugs in vitro to INH-resistant tubercle bacilli.

1) By using Dubos' liquid medium, a hundred combinations of 1314Th and INH were prepared, each containing different concentrations of these drugs. In these media, H₃₇Rv strain resistant to 50 γ/ml of INH was cultured for two weeks. Consequently, when 2.5 γ/ml and 1 γ/ml of 1314Th were contained in the medium, the favourable effect of the addition of INH was observed (Table 1).

2) A similar effect was observed when Kirchner's medium was employed in place of Dubos' medium (Table 2).

3) Combination effect of 1314Th and INH was examined by using Ogawa's vertical diffusion method. When INH was used in combination with 1314Th in such high concentrations as 25 γ/ml and 50 γ/ml , the resulting inhibitory zones were much higher than those observed when 1314Th was used alone (Fig. 1, Table 3).

* From Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine.

緒 言

相次ぐ抗結核剤の登場によつて、結核症に対する化学療法の結果は著しいものがある。それでもなお、いわゆる難治結核患者はかなり多数に存在しており、これを外科的に、また内科的にいかに治療していくかは結核医の最重要な研究課題の一つとなつている。

中でも、新薬の開発には大きな期待が寄せられるので

あるが、PZA, CS, KM 等の登場したさいにもみられた現象として、これらの第 2 次抗結核剤を使用するような患者はすでにかなり広範な病巣を有し、また陳旧性の結核性病巣を作つてしまつていることなどの生体側の不利な条件のために、一般的に薬剤の有効率は低く、またこれらの第 2 次抗結核剤にも間もなく耐性を生じてしまう場合が多い。

そこで、このような第 2 次抗結核剤を用いる場合には

とくに少しでも有効率を高めるような使用方法を考えなければならぬ。第 2 次抗結核剤の一つとして最近登場した 1314Th (以下 TH) についても全く同様なことがいえる。

この TH は、1956 年パスツール研究所の Libermann¹⁾ によつて合成され、1958 年から 1959 年にかけて、Rist ら²⁾³⁾、Brouet ら⁴⁾⁵⁾ によつて抗結核剤としての効果が発表されてから一躍脚光をあびるにいたつた。

わが国では 1959 年から 1960 年にかけて、戸田ら⁶⁾、林ら⁷⁾ の基礎的実験が発表され、さらに、北本ら⁸⁾⁹⁾、篠原ら¹⁰⁾、山崎ら¹¹⁾、日結研の協同研究¹²⁾¹³⁾、堂野前¹⁴⁾、岡ら (療研)¹⁵⁾¹⁶⁾、大淵ら^{17)~20)}、藤森ら²¹⁾、大貫ら²²⁾²³⁾ のほか多数の研究発表がみられるようになり、第 2 次抗結核剤としての価値も高く評価されるようになってきた。

この場合にも TH の効果を高めるための有利な使用方法について、いろいろの工夫がなされているが、日本では CS, TH あるいは KM, CS, TH の併用がもつとも第 2 次抗結核剤としての有効率が高いという堂野前¹⁴⁾ や療研の報告¹⁵⁾¹⁶⁾ が一般的に支持されている。

しかし KM, CS, TH はいずれもかなり副作用の強い薬剤であり、これを数カ月以上併用することは困難な場合がある。さらにまた、この強力な第 2 次 3 者併用でも、重症例に対しては最終的菌陰転率はせいぜい 30%¹⁵⁾ 程度であり、あとの約 70% はその後用うべき薬剤に因るのが実状である。

この意味で著者の教室では早くから、INH 耐性例であつても、TH と INH との併用療法を試み、30% 以上の菌陰転率、X 線所見好転率を得ており^{17)~21)}、その失敗例にあつたため CS や KM を追加する方式をとることによつて、全体としての有効率を一そう高めるように努めている。

そこで INH 耐性菌に対して TH 単独より TH・INH 併用の場合のほうがより有効であるという、われわれの臨床所見の裏付けを得るために、またその作用機序解明

のために、以下に述べる in vitro の実験を行なつた。

実験方法

in vitro の実験としては、Dubos 液体培地を用いる方法、Kirchner 液体培地を用いる方法および小川式直立拡散法²⁴⁾ を応用した方法の 3 つについて行なつた。すなわち、

1) Dubos 液体培地による方法：

10% 牛血清アルブミン加 Dubos 液体培地の中に、TH および INH をそれぞれ 50, 25, 10, 5, 2.5, 1.0, 0.5, 0.25, 0.1, 0 γ/ml の 10 段階の稀釈濃度になるように入れて、表 1 のごとく 100 組の組合せの TH, INH 混合液体培地をそれぞれ 2 本ずつ調製し、これに結核予防会結核研究所から分与された、H₃₇Rv・INH 50 γ/ml 耐性菌を接種し、2 週間孵卵器中で培養した。

このさい、接種菌としてはあらかじめ INH 50 γ/ml 含有小川培地で 2 週間培養した新鮮菌を用い、生理食塩水にてガラスホモジナイザーにより均等に稀釈した菌液を作り、それを 0.1 ml のピペットにて平等に接種した。

しかして 2 週経過後に、肉眼的所見および沈澱物の塗抹標本にチールネルセン染色を施したものの鏡検所見とから、次の基準に従つて判定し、TH・INH 混合の割合の相違による INH 耐性結核菌に対する菌発育阻止力を比較検討した。

- ：塗抹でも菌の増殖を認めない。
- ±：塗抹でわずかに菌の増殖を認める。
- ＋：試験管を振つて糸状の菌の浮游を認め、塗抹で増殖を確認。
- ⊕：＋と⊕の間。
- ⊗：試験管底に菌塊の沈澱著明。

次いで、表 1 の○印を付した菌液から、3% 小川培地を用いて、INH 耐性度の減弱の有無を検討した。このさいの判定基準は

- ：コロニーなし

Table 1. Combination Effect of TH and INH in Dubos' Medium

TH (γ/ml)	INH (γ/ml)										→	INH Resistance of Bacilli from ○ Marked Tubes by Ogawa's Medium					
	50	25	10	5	2.5	1.0	0.5	0.25	0.1	0		INH Concentration (γ/ml)					
												0	1	5	10	25	50
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	⊖	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	⊖	—	—	—	—	⊖	—	—	—	—	—	—
2.5	±	±	±	±	±	⊕	+	+	+	+	→	21	18	7	—	—	—
1.0	+	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	→	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+
0.5	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	→	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
0.25	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	→	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
0.1	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	→	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
0	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	→	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

数字：50コロニー以下
 +：51~100 コロニー
 卍：101 コロニー以上
 卍：融合しているもの

として表わした。

2) Kirchner 液体培地による方法：

10% 牛血清アルブミン加 Kirchner 液体培地を用い、

Table 2. Combination Effect of TH and INH in Kirchner's Medium

TH	INH (γ/ml)									
	50	25	10	5	2.5	1.0	0.5	0.25	0.1	0
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+
2.5	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
1.0	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
0.5	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
0.25	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
0.1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
0	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

1) の場合と全く同じ方法による 100 組の組合せの TH・INH 混合培地を作製し、全く同じ INH 耐性菌を接種して、3 週後に菌発育阻止

Table 3. Length of Inhibitory Zone by Ogawa's Diffusion Method

INH	TH (γ/ml)			
	50	25	10	0
50	35	33	28	24 ^{mm}
	37	34	29	26
	36	36	29	25
	34	34	29	24
	(t=13.35)	(t=12.03)	(t=7.41)	
25	27	25	21	20
	25	25	23	20
	26	25	24	19
	27	27	21	16
	(t=7.50)	(t=6.75)	(t=2.94)	
10	16	11	11	7
	13	14	9	7
	12	14	10	5
	14	14	11	7
	(t=7.32)	(t=7.50)	(t=5.34)	
0	0	0	0	0
	0	0	0	0
	0	0	0	0
	0	0	0	0
	0	0	0	0

t: Student-t

力を比較検討した。

3) 小川式直立拡散法による方法：

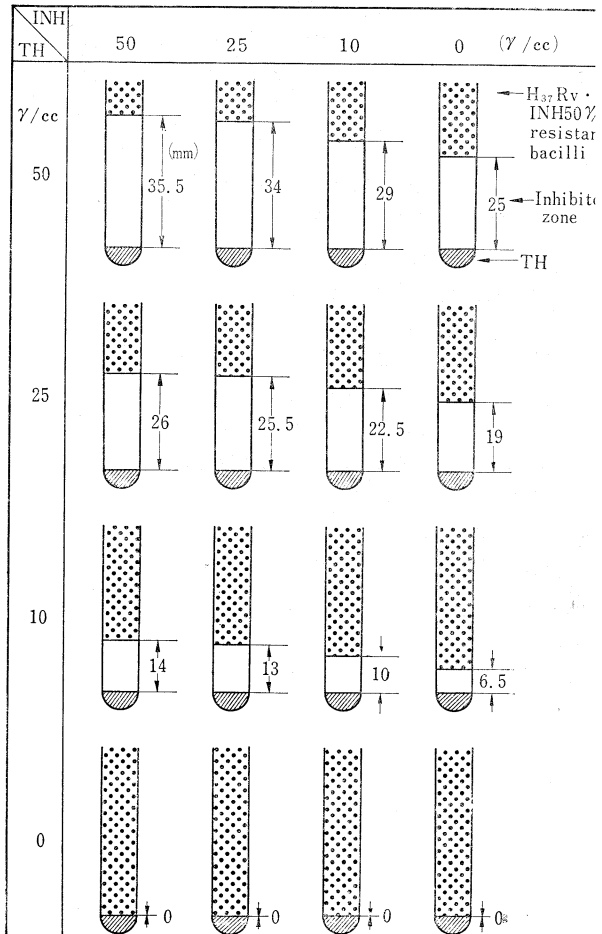
小川式直立拡散培地²⁴⁾中にあらかじめ INH を 0, 10, 25, 50 γ/ml の割合に含有せしめ、1mg (湿菌量)/ml の割合にホモジナイザーにて均等化した H₃₇Rv・INH 50 γ/ml 耐性菌浮遊液を 0.1 ml ずつ、培地表面に均等に接種し、これを水平に保ち、24 時間後に直立せしめて、その試験管底に TH の 0, 10, 25, 50 γ/ml 水溶液をそれぞれ 1 ml ずつ途中の培地に触れないように注入し、表 3、図 1 のごとく 16 組の組合せをそれぞれ 4 本ずつ作り、TH の上昇拡散によつて生ずる菌発育阻止帯の長さを測定して TH と INH の相乗作用の有無を検討した。この小川式直立拡散法の手技の詳細は、小川²¹⁾、大貫¹⁹⁾²⁰⁾の論文を参照されたい。

成 績

1) Dubos 液体培地による方法の成績：

表 1 に示されたごとく TH 0.25 γ/ml 以下の存在では、

Fig. 1. Combination Effect of TH and INH by Ogawa's Diffusion Method



INH is involved in Ogawa's medium.

INH濃度の如何にかかわらず菌は一様に充分発育していた。また TH 0.5 r/ml 存在の培地では、軽度に発育が抑制されていたが、INHとの併用効果は認められなかつた。

TH 1.0 r/ml および 2.5 r/ml の存在下においては、菌発育阻止に対し、INHとの併用効果が認められた。すなわち、TH 1.0 r/ml の場合は、INH 5 r/ml 以下の共存より、INH 10 r/ml 以上の共存のほうが発育阻止力が強かつた。また TH 2.5 r/ml の場合には、INH 1.0 r/ml 以上共存すればほとんど菌の発育を抑えるが、INH 0.5 r/ml 以下の共存では、TH 単独 (INH 0 r/ml) の場合と差がなかつた。

TH 5 r/ml 以上存在する場合には INH 0 r/ml でも全く菌の発育は阻止された。

一方これらの菌の中で、○印の試験管から3%小川培地を用いて INH 耐性度の検査をした結果、表3の右にみるように、TH 2.5 r/ml , INH 1.0 r/ml 混合培地中の菌においては INH 5 r/ml に耐性、10 r/ml に感性となっており、はじめの INH 50 r/ml 耐性よりかなり減弱していることが認められた。

また TH 1.0 r/ml , INH 5 r/ml 混合培地中の菌は、INH 50 r/ml 不完全耐性を示していた。

TH 0.5 r/ml 以下の培地からの菌は、はじめと同様、INH 50 r/ml 完全耐性を保持していた。

2) Kirchner 液体培地による方法の成績：

この場合も表2に示したごとく Dubos 培地による方法とほぼ類似の成績であつた。

TH による完全発育阻止は TH 10 r/ml 以上存在の場合にみられた。

TH 5 r/ml 存在の場合には、Dubos 培地を用いたときと同様に、INH 1 r/ml 以上共存の場合に併用効果の現われることを認めた。

TH 2.5 r/ml 以下の場合には、INH 混在による併用効果は認められなかつた。

3) 直立拡散法による方法の成績：

表3、図1のごとく、TH 0 r/ml の場合には、INH 50 r/ml 混入培地でも、INH 0 r/ml の培地と同様の菌発育を示し、この菌が INH 50 r/ml 完全耐性菌であることを示していた。しかし、TH 10, 25, 50 r/ml を試験管底に注入した場合には、いずれの場合にも INH 0 r/ml の培地よりは INH 10, 25, 50 r/ml 混入培地のほうが発育阻止帯の長さが高かつた。

この点を、Student の t 分布を用いて推計学的に検討したが、表3の括弧内の数字のごとくであつた。この場合、自由度 $4+4-2=6$ における、0.1, 1, 2, 5% の t 表はそれぞれ、5.959, 3.707, 3.143, 2.447 であり、この数値より大なる t を示した場合には、両者の母集団の平均値に有意差ありといえることになる。したがつて

表3の成績から、INH 10 r/ml 混在しているときは5%ないし0.1%以下の危険率で、また INH 25 および 50 r/ml 混在しているときはすべて0.1%以下の危険率で発育阻止帯が高いと断定してよく、したがつて両剤の併用効果があると認められる。

考 察

療研¹⁵⁾¹⁶⁾の成績によれば、KM, CS, TH の3者併用は、第2次抗結核剤の組合せの中でもつとも成績がよくその最終的菌陰転率は重症例では約30%と報告されている。しかし、それでも効果の得られなかつた患者に対しては、その後手段に窮するのが現状である。また後に手術を考慮する患者の場合には、手術前後に用うべき有効な抗結核剤として、KM または CS を残しておきたい場合も多い。その点からいつて、KM, CS 併用以外の手段で、TH の効果を高めうれば、その後の治療にきわめて有利となつてくるわけである。

著者の教室ではそのような意味で、早くから TH と INH の併用を臨床的に試みてきた^{17)~23)}。すでに INH に耐性を獲得した患者に TH の併用剤としてあえて INH を用いた。その理由は、かつて INH 耐性患者に PZA を使用したさいに、INH 耐性が減弱したという大貫²⁵⁾²⁶⁾の報告がある。また一方、INH 感性菌に対しては、TH と INH の併用は、TH 単独の場合より TH に対する菌の耐性獲得を明らかにみせ、しかも、長く有効であるという Rist²⁷⁾²⁸⁾らの動物実験成績もあるので、TH の存在によつて INH 耐性菌が再び感受性に復帰すれば、TH と INH の併用は TH 単独より効果が高く、かつ長期に有効性を持続するであろうと考えたからである。

そして臨床的には、このような使用法は、教室から再三報告したとおり、たしかに併用効果を示し、菌陰転率、X線所見好転率とも約30%の成績を示した。さらにこの併用療法で無効と思われた症例に対して、あらためて CS または KM を追加して、2者または3者の第2次抗結核剤の組合せによる治療を行なつて、TH と INH 併用で無効だつた約70%の患者の中から、その約30%の有効例を引き出すことに成功している。この全有効率は約50%に達し、はじめから KM, CS, TH の3者で行なつたさいの療研の報告よりはすぐれており、また、副作用の高いこれらの薬剤を必要以上に併用することも避けられることになる。

そこで著者はこのような臨床的事実を、実験的に裏付ける自的で、前述のような in vitro の実験を行なつたのであるが、その結果、Dubos 液体培地でも、Kirchner 液体培地でも、また小川式直立拡散法を用いた方法のいずれの場合でも、INH 50 r/ml 完全耐性の H₃₇Rv 株に対して、ある濃度以上の INH の存在は TH の効果を増強するという一致した成績を得た。

この場合、Dubos および Kirchner 液体培地では INH 1r/ml 以上のときに併用効果を認め、小川式直立拡散培地では INH 25r/ml 以上のときは著明な併用効果を認め、INH 10r/ml のときは軽度であつた。この点は卵固形培地中では TH の効果が約 $1/3^{40)}$ ないし $1/5^{12)28)}$ くらいに減弱されるという事実に関係があるものとも思われる。

いずれにしても、INH 50r/ml 完全耐性菌でありながら、それより低い濃度 ($1\sim 10\text{r/ml}$) の INH の存在が、他の薬剤である TH の、この菌に対する効果を高めたことは確かであつた。その作用機序として、TH の存在によつて、INH の耐性度が減弱し、再び INH が有効になつたとも考えられる。そこで、Dubos 培地による実験に引続いて、INH 耐性度の減弱の有無を測定したところ、併用効果のみられた TH $2.5\cdot$ INH 1.0r/ml の試験管においてははじめ INH 50r/ml 耐性であつた菌が 5r/ml 耐性にまで減弱していることが認められた。

すなわち、TH に接触したことによつて、INH への耐性度が減弱し、INH の存在が再びいく分でも菌の発育条件に不利に働いて、TH との併用効果を生み出したと考えられる成績であつた。

ところで一般的にいつて、結核菌の抗結核剤に対する耐性発現の様式としては、梅沢²⁷⁾、柳沢²⁸⁾、牛場²⁹⁾、小酒井³⁰⁾、堀³¹⁾、横田³²⁾らも述べているように、適応説と突然変異説に大別される。前者は酵素系に関する適応を背景としたもので、遺伝子的変化を考慮しにくいものである。後者は、さらに突然変異選択説と、薬剤自身に変異原的効果を認める誘導変異説とに分けられるものであるが、牛場²⁹⁾は突然変異選択説を強く主張しており、横田³²⁾は SM 耐性菌に関しては誘導変異説がもつとも考えられると述べている。

しかし、柳沢²⁸⁾、堀³¹⁾も指摘しているとおり、耐性菌から逆に感性菌に変異する現象も認められており、臨床的にそのような事実を教室でも経験している¹⁷⁾²⁵⁾²⁶⁾。

この現象の説明には、適応説も否定はできないであろう。

一方、耐性発現の様式とは別に、結核菌が薬剤に耐性を示す機序としては、梅沢²⁷⁾、堀³¹⁾らによれば、一般的にいつて、細胞膜透過性の変化などによる、被作用要素と薬剤との結合の変化、薬剤分解酵素あるいは拮抗物質の増強、他の酵素系の利用、細菌の発育素生産性の増強などがあげられているが、INH に対する耐性の機序に関しては、Barclay ら³³⁾³⁴⁾、江田^{35)~37)}、東村ら³⁸⁾は ^{14}C -INH を用いて、結核菌と INH との結合能が INH の感受性と相関を有し、INH 耐性の強い菌ほど、INH と菌体との結合が少ないことを一致して認めている。

とくに Barclay は、INH の菌体との結合は、いわゆる物理化学的吸着であることを主張し、吸着された INH

が菌に有毒な物質を蓄積せしめるか、または酵素系を持続的に妨害するのであろうと述べている。

またさらに、Barclay および江田は、 ^{14}C -INH を吸着することの少ない INH 耐性菌でも、他薬剤の存在や寒冷などの菌に対して不利な環境を与えることによつて、 ^{14}C -INH の吸着が再び増加し、INH 耐性度が減弱するという成績を示している。TH 耐性菌に対しても、 ^{14}C -あるいは ^{35}S -TH を用いて菌体の吸着が減少している事実を堂野前¹⁴⁾は認めており、INH と TH の作用機序の類似性も考えられる。

著者の実験において、INH 耐性菌に対し、ある濃度の TH の存在は、それだけでは発育を完全に阻止しない程度の濃度であつても、その菌の生活には、かなり不利な状態にまで追い込んだ場合 (たとえば Dubos 培地における TH $1.0\sim 2.5\text{r/ml}$ のごとく)、その INH 耐性菌が再び INH を菌体に吸着するように変化して、そこに TH と INH が共存していれば、TH 単独以上の効果が現われるという作用の機序が十分考えられ、INH 耐性の機序もこれらの点から解明していけるのではないかと思われる。

この問題に関してはさらに教室において実験をすすめている。

このように、INH に対する耐性度の減弱が TH と INH の併用効果をもたらす一つの原因と思われるが、このほかに菌に対する作用の異なる 2 種以上の薬剤は、それぞれ単独では無効と思われる濃度であつても、それが共存することによつて菌の代謝の阻害に有利に働きかける可能性も考えられる。

外間ら³⁹⁾は、各種抗結核剤の結合せにおいてそのような現象を実験的に認めているが、著者の Dubos 液体培地での実験においても、表 1 のごとく INH 5r/ml 耐性にまで耐性度の減弱した菌が、それより低い INH 1r/ml の共存で TH との併用効果をあげていることは、単に耐性減弱以外に、このような機序も考慮しなければならぬものと思われ、今後追求すべき問題点と考えている。

結 語

INH 50r/ml 耐性の H_{37}Rv 株を用い、INH 耐性結核菌に対する、TH と INH の併用効果の有無およびその作用機序を、Dubos 液体培地、Kirchner 液体培地および小川式直立拡散法の 3 つの方法を用いて検討した結果次の結論を得た。

1) *in vitro* における 3 つの方法のいずれの場合にも一致して、INH 耐性菌であつても、TH と INH の併用は、TH 単独より一そう有効であることを認めた。

2) 液体培地においては INH 1r/ml 以上共存する場合に TH との併用効果が認められ、直立拡散法においては、INH 10r/ml の共存では併用効果が軽度に認められ、

25 r/ml 以上の共存では著明であつた。

3) INH 耐性菌に対する TH と INH の併用効果発現の機序の一つとして、TH の存在によつて、INH 耐性度が減弱することが認められたが、そのほかにも、それぞれ単独では静菌効果の低い濃度の TH と INH が、共存することによつてより強い静菌作用を示す可能性も認められた。

稿を終わるに当たり、終始御懇切な御指導校閲を賜りました東京医科大学第二内科、大淵重敬教授、藤森岳夫助教授、大貫稔講師に深甚な謝意を表します。また御協力頂いた大淵内科医局員ならびに霞ヶ浦分院中央検査室各位に深く感謝致します。

文 献

- 1) Libermann, D. et al. : Compt. Rend. Acad. Sci., 242 : 2187, 1956.
- 2) Rist, N. : Bull. Intern. Union. Tuberc., 28 : 208, 1958.
- 3) Rist, N. et al. : Am. Rev. Tuberc., 79 : 1, 1959.
- 4) Brouet, G. : Bull. Intern. Union. Tuberc., 28 : 216, 1958.
- 5) Brouet, G. et al. : Am. Rev. Tuberc., 79 : 6, 1959.
- 6) 戸田他 : 日本臨床結核, 18 : 862, 1959.
- 7) 林他 : 日結研, (1960. 4)
- 8) 北本他 : 最新医学, 15 : 170, 1960.
- 9) 北本他 : 日本胸部臨床, 19 : 758, 1960.
- 10) 篠原他 : 日本胸部臨床, 20 : 243, 1961.
- 11) 山崎他 : 日本医事新報, 1911 : 14, 1960.
- 12) 堂野前他(日結研) : 日本医事新報, 1897 : 9, 1960.
- 13) 堂野前他(日結研) : 日本医事新報, 1911 : 8, 1960.
- 14) 堂野前 : 結核, 37 : 349, 1962.
- 15) 岡他(療研) : 日本医事新報, 1993 : 3, 1962.
- 16) 岡他(療研) : 日本医事新報, 2061 : 14, 1963.
- 17) 大淵他 : 日本胸部臨床, 20 : 682, 1961.
- 18) 大淵他 : 日本胸部臨床, 20 : 817, 1961.
- 19) 大淵他 : 治療, 44, 2217, 1962.
- 20) 大淵他, 診断と治療, 51 : 1945, 1963.
- 21) 藤森他 : 化研彙報, 15 : 65, 1961.
- 22) 大貫他 : 日本胸部臨床, 20 : 881, 1961.
- 23) 大貫他 : 日本胸部臨床, 21 : 624, 1962.
- 24) 小川 : 日本臨床結核, 16 : 417, 1957.
- 25) 大貫 : 呼吸器診療, 12 : 495, 1957.
- 26) 大貫他 : 呼吸器診療, 13 : 865, 1958.
- 27) 梅沢 : 日本臨床結核, 12 : 73, 1953.
- 28) 柳沢 : 診断と治療, 41 : 5, 1953.
- 29) 牛場 : 結核研究の進歩, 22 : 1, 1958.
- 30) 小酒井 : 日本臨床結核, 14 : 569, 1955.
- 31) 堀 : 日本結核全書, 2 : 53, 1957.
- 32) 横田 : 日本細菌学雑誌, 10 : 419, 1955.
- 33) Barclay, W.R. et al. : Am. Rev. Tuberc., 67 : 490, 1953.
- 34) Barclay, W.R. et al. : Am. Rev. Tuberc., 70 : 784, 1954.
- 35) 江田 : 結核, 38 : 37, 1963.
- 36) 江田 : 結核, 38 : 107, 1963.
- 37) 江田 : 結核, 38 : 395, 1963.
- 38) 東村 : 医学と生物学, 63 : 125, 1962.
- 39) 外間他 : 結核, 38 : 194, 1963.
- 40) 工藤他 : 結核, 38 : 78, 1963.