

抗結核剤のSCC法による血中抗菌力と試験管内測定値との比較検討

第1報 Streptomycin, Kanamycin, Capreomycin, Viomycin について

永田 彰・松本 光雄・間瀬 南

県立愛知病院 (院長 永坂三夫)

受付 昭和 39 年 8 月 24 日

ACTIVITIES IN BLOOD OF SEVERAL ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS DETERMINED BY THE SLIDE CELL CULTURE METHOD AS COMPARED WITH IN VITRO ACTIVITIES*

I. Concerning Streptomycin, Kanamycin, Capreomycin and Viomycin

Akira NAGATA, Mitsuo MATSUMOTO and Minami MASE

(Received for publication August 24, 1964)

Antimycobacterial activities in blood of streptomycin (SM), kanamycin (KM), capreomycin (CM) and viomycin (VM) were determined by means of the slide cell culture method (SCC method), and they were compared with in vitro activities of these drugs.

Material and method

1) Antimycobacterial activities of the drugs were determined by culturing tubercle bacilli (*H₃₇Rv.* and Frankfurt strain) in Kirchner's liquid media added with albumin in 10%, or in 1% Ogawa's egg media containing the drugs.

2) In the SCC method, the drugs were added in various concentrations to the healthy human blood, and the antimycobacterial activities in the blood were measured by use of Frankfurt strain of tubercle bacilli comparing with those on Kirchner's media and Ogawa's media.

3) Each one gram of the respective drugs was injected intramuscularly to a healthy person, and afterwards the blood was taken at regular intervals and was observed of the changes of its antimycobacterial activity following the lapse of time.

4) Antimycobacterial activities of the blood one hour after the intramuscular administration were determined by the following quantitative SCC method: Before and one hour after the administration of drug, blood was taken, immediately put into an ice-cooled and sterile test tube and was kept cool throughout the whole experiment, in order to prevent the clotting. The blood taken after the drug administration was serially diluted with blood taken before the drug administration. Antimycobacterial activities of the various samples of blood which were supposed to contain the drug in serially different concentrations were evaluated by means of the ordinary SCC method.

Result

1) By the method 2), the complete inhibitory concentration of SM, KM and CM was 10 mcg/ml. Also the growth was intensely inhibited in 5 mcg/ml concentration of SM and KM, but the inhibition by CM was a little weaker. The complete inhibitory concentration of VM was 25 mcg/ml, showing the weakest activity among the 4 drugs.

2) When the antimycobacterial activities measured by different methods, such as, Kirchner's media, Ogawa's media and SCC method, were compared, with all of the drugs tested the activity by Kirchner's media was expressed higher than that by Ogawa's media and SCC method. The

* From Aichi Prefectural Hospital, Kake-machi, Okazaki City, Aichi Prefecture, Japan.

same degree of activity was revealed by Ogawa's media and SCC method in the case of SM, but a marked difference of activity was indicated between both methods in the case of KM, CM and VM, showing an obvious decrease of potency of these drugs in the egg medium.

3) When 1g of the respective drugs was intramuscularly administered, a complete inhibition was recognized till 6 hours afterwards in the case of SM, and till 4 hours afterwards in KM. With the latter drug a very intense inhibition was revealed after 6 hours. In CM and VM, a complete inhibition was revealed till 2 hours afterwards and after 4 hours CM still showed a strong inhibition but VM indicated a little weaker activity.

4) When the antimycobacterial activities of SM and KM in the blood one hour after the intramuscular administration of the drugs was measured quantitatively by SCC method, a complete inhibition was shown at the 4-fold dilution. In SM a strong inhibition was observed at the 8-fold dilution but the activity of KM was a little weaker. CM revealed a complete inhibition at the 2-fold dilution and a strong inhibition at the 4-fold dilution. VM showed a complete inhibition only in the original concentration, and in the 2-fold dilution the inhibition was not complete, although still very strong.

Conclusion

1) Antimycobacterial activities of SM, KM, CM and VM in the blood determined by means of the SCC method did not mostly agree with those evaluated by Kirchner's media or 1% Ogawa's egg media.

2) The activities in the blood by the SCC method were observed to be weaker as compared with those obtained by Kirchner's media.

3) When 1% Ogawa's media were used, the same degree of antimycobacterial activity was revealed as that by the SCC method in the case of SM, but in KM, CM and VM, the decrease of the activity was very marked showing an obvious difference in the expression of the activity between both methods.

4) Either in the in vitro results by Kirchner's media, 1% Ogawa's media and by the SCC method, or in the in vivo results by the SCC method, the antimycobacterial activity was highest with SM, and next with KM and CM in that order, and the lowest with VM. But the complete inhibition in the blood by the SCC method was observed in either of these drugs after the intramuscular administration of 1g.

5) The antimycobacterial activity expressed in Kirchner's media and Ogawa's media can not be accepted as indicating directly that of the blood. The activity obtained by the SCC method is considered to express a value nearer to that in vivo.

緒 言

結核菌に対する各抗結核剤の試験管内での抗菌力の測定値が、用いる培地によつて異なつた値を示し、また同一培地においても接種菌量、培養期間によつて値の異なることは衆知のことであつて、人工培地で得られた抗菌力は必ずしも生体の血中における抗菌力を示すとは限らない。もつとも血中抗菌力も、実際に抗菌作用の働くべき場である病巣での抗菌関係を示すものとは限らず、そこには、血中より病巣へ、さらに結核菌が喰食処理されるべき単球内への薬剤の移行の問題があり、また血中濃度そのものが時間的経過を追つて変動する等のこともあ

つて、問題はそれほど簡単には考えられない。しかし、血中抗菌力の測定が、病巣内における薬剤の抗菌力をうかがい知るために有力な手段の一つであつて、試験管内測定よりは、臨床的にはより意義をもつものであることは間違いないものと考えられる。私たちはこのような考えのもとに、試験管内測定値の、測定方法による相違、および血中抗菌値との相違を明らかにする目的をもつて、若干の実験を行なつたので報告する。血中抗菌力の測定は Slide Cell Culture 法 (SCC 法) によつた。本報告では、Streptomyces より分離され、筋注により投与される抗生物質の Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Capreomycin (CM), Viomycin (VM) につい

ての成績を述べる。

実験方法

1) 10% アルブミン加 Kirchner 液体培地による抗菌力検査

pH 6.8 の Kirchner 液体培地に各種の薬剤を種々の濃度に添加し、人型結核菌 H₃₇Rv 株および Frankfurt 株を Dubos 液体培地に2週間培養し、比濁法により 1 mcg/ml の菌液を作成し、その 0.1 ml, すなわち 10⁻¹ mg を接種した。

判定は小川¹⁾の方法を少し変法した。

一：死菌対照に同じ。

±：試験管を振盪して死菌対照より少し沈渣が増量している。

＋：試験管底にのみ発育し、振盪して菌塊の形成を認める。

≡：さらに培地表面に発育するが、菌膜は表面全体に及ばない。

≡≡：培地表面全体に菌膜の広がったもの。

≡≡≡：菌膜が試験管の管壁にまではい上がったもの。

2) 1% 小川培地による抗菌力検査

各薬剤を培地凝固前に添加し、そのままの量をもつて各培地の薬剤濃度とした。使用菌液は前述の Kirchner 液体培地の場合と同時に作成した H₃₇Rv 株と Frankfurt 株の菌液をそのまま用い、接種菌量は 1 mg/ml の菌液 0.1 ml (10⁻¹ mg) 接種と、さらにその菌液を 10,000 倍稀釈した 0.1 ml (10⁻⁵ mg) 接種の2通り行なつた。

判定は衛生検査指針を参考とし次のごとく判定した。

培地2本のコロニー数を平均した。

計数：コロニー数の平均、200 コ以下。

±：コロニー数200 コを越し、かつ大半は孤立している。

≡：コロニーがかなり融合している。

≡≡：コロニーが一面に融合している。

3) SCC による抗菌力検査

a) 菌液の作成：1% 小川培地に3週間培養の人型結核菌 Frankfurt 株を用い、生理食塩水をもつて 10 mg/ml の割合に瓊瑤乳鉢で磨砕し、2,000 rpm, 10 分間遠心沈澱し、その上清液を用いた。

b) 標本作成：人血 0.5 ml に前記菌液 0.025 ml 薬液 0.025 ml を混和し、その1滴を両端に厚さ 0.08 mm の細い紙テープを貼つた滅菌載物ガラス上の2カ所に置き、他の載物ガラスで被覆し、血液層の直径が約 10 mm の円盤になるようにし、合わせた2枚の載物ガラスの周囲をパラフィンで封蠟し、8日間培養後、2枚の載物ガラスをはがし、0.1% 氷醋酸水で溶血、10% ホルマリン水で固定、Ziel-Neelsen 染色し、検鏡判定した。判定は戸田²⁾に従う。

4) SCC 法による生体における検査

a) 薬剤投与後の血中抗菌力の時間的消長：健康人に各薬剤を 1g 筋注により投与し、投与前より投与後時間的経過を追つて採血し、その血液で SCC 法を行ない、抗菌力の時間的経過を判定した。

b) SCC 法による血液の定量的抗菌力測定：抗結核剤投与前に数 ml 採血し、ただちに氷水中に浸し、冷却してある滅菌綿栓試験管に入れ、そのまま冷却して血液の凝固を防止する。抗結核剤投与1時間後に採血した血液も同様にする。氷水中に試験管立ごと浸した試験管内で操作して血液の凝固を防止しつつ、下記のごとく投与後血液を投与前血液により倍数稀釈を行ない、そのおのおのについて型のごとく SCC 法を行ない、何倍稀釈まで発育阻止するか判定する。

稀釈倍数	投与前 1×	2×	4×	8×	16×	32×
投与前血液 (ml)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
投与後血液 (ml)	0.5	0.5				

実験成績

1) Kirchner 液体培地の成績 (表 1)

Kirchner 液体培地内での抗菌力は、完全阻止濃度は SM, KM はともに 2.5 mcg/ml, CM は 5 mcg/ml, VM は 10 mcg/ml である。H₃₇Rv 株と Frankfurt 株との

Table 1. Antimycobacterial Activities of the Drugs against Tubercle Bacilli in Kirchner's Liquid Media
Size of Inoculum: 10⁻¹ mg

Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)								
		0	0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25
H ₃₇ Rv	SM	≡≡	≡≡	≡≡	≡	+	-	-	-	-
	KM	≡≡	≡≡	≡	≡	+	-	-	-	-
	CM	≡≡	≡≡	≡≡	≡≡	≡	+	-	-	-
	VM	≡≡	≡≡	≡≡	≡≡	≡≡	≡	+	-	-
Frankfurt	SM	≡≡	≡≡	≡≡	≡	+	-	-	-	-
	KM	≡≡	≡≡	≡≡	≡	+	-	-	-	-
	CM	≡≡	≡≡	≡≡	≡	≡	+	-	-	-
	VM	≡≡	≡≡	≡≡	≡	≡	≡	+	-	-

After 2 weeks' incubation

Note: Growth of tubercle bacilli in culture was evaluated using following symbols.

-: The same as control (resting).

±: Slight increase of sediment observed on shaking the test tube in comparison with control (resting).

+: Growth observed only at the bottom of test tube.

≡: The above mentioned plus growth observed on the top of medium but not covering entire surface of the top.

≡≡: Essentially the same as ≡ but growth covering whole surface of the top.

≡≡≡: Growth covering not only the whole surface but also climbing on adjacent walls of test tube.

間に感受性の差はほとんどない。Kirchner 液体培地の成績と比較すると、SM, KM はほぼ同様の抗菌力を示し、ついで CM, VM の順である。

2) 1% 小川培地による抗菌力 (表 2, 表 3)

小川培地による耐性検査は、衛生検査指針²⁾によると SM は 2 倍量加えることになっており、KM, VM は鶏卵培地は吸着による力価の減弱ははなはだしいので、寒天培地を用いるように指示されている。1% 小川培地による抗菌力の現れ方をみるために、SM はじめすべて培地に加えたそのままの量をもつて培地薬剤濃度とした。大量菌接種 (10^{-1} mg) の場合ではかなりの高濃度までコロニーの発生を認めたが、コロニー数の 50 コ以下の濃度の限界と、少量菌接種 (10^{-5} mg) の完全阻止濃度の限界を比較すると、SM の H₃₇Rv 株の例を除ききわめてよく一致する。これらの成績を総合すれば、阻止力は SM がもつとも強く、ついで KM, CM, VM の順であるが、KM, CM, VM の抗菌力は Kirchner 培地での成績と比較してははなはだしく弱く現われ、鶏卵培地による力価の減弱のはなはだしいことを示す。1% 小川培地の場合、H₃₇Rv 株と Frankfurt 株の間に感受性に若干の差があり、Frankfurt 株の完全阻止濃度は H₃₇Rv 株の約 2 倍の濃度であった。

3) SCC 法による抗菌力 (表 4)

完全阻止濃度は SM, KM, CM いずれも 10 mcg/ml であるが、5 mcg/ml では SM, KM は \pm , CM は \equiv の成績を示すので、やはり SM, KM は血中においても CM より阻止力は強いと思われる。VM は 25 mcg/ml で完全阻止で、4 剤中もつとも阻止力は弱い。

4) 各薬剤の培地別阻止濃度限界の比較 (表 5)

以上の結果を一表にまとめると表 5 のごとくである。これをみると Kirchner 液体培地での抗菌力は、各薬剤とも 1% 小川培地、および SCC 法の成績と比較して強く現われる。1% 小川培地と SCC 法の間の比較では SM ではほぼ同じであるが、KM, CM, VM では 1% 小川での抗菌力と、SCC 法の抗菌力とははなはだしく差があり、鶏卵培地中での力価の減弱ははなはだしい。

5) 各薬剤投与後の血中抗菌力の時間的経過 (表 6)

これら薬剤を実際に人体に投与した場合、SM が 6 時

Table 2. Antimycobacterial Activities of the Drugs against Tubercle Bacilli in 1% Ogawa's Egg Media
Size of inoculum: 10^{-1} mg

Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)									
		0	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	100
H ₃₇ Rv	SM	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\pm	2.5	1	0.5	—	—
	KM	\equiv			\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	7.5	1	—
	CM	\equiv			\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\pm	17.5	1.5
	VM	\equiv			\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\pm	\pm	16.5
Frankfurt	SM	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\pm	19	—	—	—
	KM	\equiv			\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\pm	29	0.5
	CM	\equiv			\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\pm	\pm	39.5
	VM	\equiv			\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\pm

After 4 weeks' incubation

Note: Growth of tubercle bacilli in culture was evaluated using following symbols.

Number: Average counts of colonies (200 or less).

\pm : Colonies innumerable but almost distinct (more than 200).

\equiv : Moderately confluent growth

\equiv : Completely confluent growth

Table 3. Antimycobacterial Activities of the Drugs against Tubercle Bacilli in 1% Ogawa's Egg Media
Size of inoculum: 10^{-5} mg

Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)									
		0	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	100
H ₃₇ Rv	SM	121	181	179	61	—	—	—	—	—	—
	KM	121			103	132	99	37.5	—	—	—
	CM	121			105.5	119	130	102	1	—	—
	VM	121			162	130	122.5	105.5	22	0.5	—
Frankfurt	SM	170	165	187.5	151	105	0.5	—	—	—	—
	KM	170			197.5	207.5	180	187.5	3.5	—	—
	CM	170			207	195	147	160	6	2.5	—
	VM	170			175	158	157.5	164.5	131.5	3	0.5

After 4 weeks' incubation

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 2.

間後まで完全阻止、KM は 4 時間後まで完全阻止で、6 時間後 \pm となり、CM, VM は 2 時間後まで完全阻止であるが、4 時間後は CM は \pm , VM は \pm とやや CM が強い阻止力を示した。すなわち血中抗菌力の時間的経過をみても、やはり SM がもつとも長く、ついで KM, CM, VM の順で短くなる。

6) 各薬剤筋注 1 時間後の血中抗菌力の SCC 法による定量的測定 (表 7)

各薬剤の筋注 1 時間後の血液は、SCC 法ではいずれも完全阻止を示すが、Dye, Kass⁴⁾ の血清総合抗菌力測定法 (SSAAT) と同様のことを、SCC 法を応用して行なつた。すなわち抗結核剤投与後の全血の抗菌力を定量的に測定した。表 7 のごとく、SM, KM は 4 倍まで完全阻止であるが、8 倍では SM は \pm , KM は \pm でも対照の \equiv に比較して強い阻止力を示すが、SM が

Table 4. Antimycobacterial Activities of the Drugs against Frankfurt Strain Determined by Means of the SCC Method

Drug	Drug concentration (mcg/ml)							
	0	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25
SM	###	###	###	##	++	±	-	-
KM	###	###	###	##	++	±	-	-
CM	###	###	###	###	###	+	-	-
VM	###	###	###	###	###	##	+	-

After 8 days' incubation

Note: Multiplication of tubercle bacilli in culture was evaluated using following symbols.

- : No multiplication of tubercle bacilli
- ± : Bacilli of 2 to 4 multiplication dominating
- +
- ++ : Bacilli of 5 to 10 multiplication dominating
- ### : Bacilli of 11 to 30 multiplication dominating
- ## : Bacilli of 31 to 50 multiplication dominating
- ### : Bacilli of over 51 multiplication dominating

Table 5. The Minimal Inhibitory Concentration (M. I. C.) of the Drugs Compared among the Different Types of Media Employed

Strain	Media	Size of inoculum	M. I. C. (mcg/ml)			
			SM	KM	CM	VM
H ₃₇ Rv	Kirchner 1% Ogawa	10 ⁻¹ mg	2.5	2.5	5	10
		10 ⁻¹ mg	5	25	50	100
		10 ⁻⁵ mg	2.5	25	50	100
Frankfurt	Kirchner 1% Ogawa S C C	10 ⁻¹ mg	2.5	2.5	5	10
		10 ⁻¹ mg	10	50	100	100<
		10 ⁻⁵ mg	10	50	100	100<
			10	10	10	25

若干勝っている。CM は2倍まで完全阻止，4倍で+でSM, KM に劣り，VM はさらに弱く，1倍は完全阻止，2倍は±で強い阻止力を示すが，4倍は##となり対照とほとんど差はなくなる。この結果でも，やはりSM, KM は勝れ，ついでCM, VM の順で抗菌力は弱くなる。

総括ならびに考案

Kirchner 液体培地，1% 小川培地，SCC 法の間では，抗菌力の表現は必ずしも一致しないのは，以上の実験結果より明らかである。各薬剤とも Kirchner 液体培地で抗菌力はもつとも強く表現され，SM, KM では SCC 法で完全阻止を示す濃度は，Kirchner 培地で完全阻止を示す濃度の4倍を要し，CM, VM では2倍の濃度を要した。SM は1% 小川培地と SCC 法とでは，完全阻止濃度はほぼ同じであるが，KM, CM, VM は小川培地では力価の減弱がはなはだしく，SCC 法よりさらに抗菌力は弱く表現された。

SM, KM, CM, VM の4者の間の抗菌力は in vitro においては，Kirchner 液体培地，1% 小川培地，SCC

Table 6. Changes with Time of Antibacterial Activities in Blood against Frankfurt Strain, Determined by the SCC Method, after Intramuscular Administration of the Drugs (1 g)

Drug	Be-fore	After administration (hour)						
		1	2	4	6	8	10	12
SM	###	-	-	-	-	##	###	###
KM	###	-	-	-	±	##	###	###
CM	###	-	-	±	++	###	###	###
VM	###	-	-	+	++	##	###	###

After 8 days' incubation.

Subject : Age 41 Male Body weight 54 kg

Note : Symbols in this table are the same as those in Table 4.

Table 7. Quantitative Determination of Antimycobacterial Activities of Blood against Frankfurt Strain by Means of the SCC Method One Hour after Intramuscular Administrations of Drugs (1 g)

Drug	Before	One hour after administration					
		Dilution of the blood					
		1 ×	2 ×	4 ×	8 ×	16 ×	32 ×
SM	###	-	-	-	±	##	###
KM	###	-	-	-	+	##	###
CM	###	-	-	+	###	###	###
VM	###	-	±	##	###	###	###

After 8 days' incubation.

Subject : Age 41 Male Body weight 54 kg

Note : Symbols in this table are the same as those in Table 4.

法を通じて，SM, KM がもつとも優れ，ついでCM, VM の順である。生体内においては薬剤投与後の抗菌力の時間的経過からも，また1時間後の抗菌力の強さの比較でも，SM がもつとも優れ，KM はほぼSM と同じであるがやや劣る傾向であり，ついでCM で，VM がもつとも劣る。しかし4剤ともに1g 筋注後は血中に結核菌に対する完全阻止力を認めえた。

これら薬剤の in vitro の成績は多く発表されている。しかし SCC 法による血中抗菌力の検討は，SM における日比野⁵⁾，松島⁶⁾，加藤⁷⁾，小林⁸⁾，永田⁹⁾らの他はほとんどない。Dye Kass の血清総合抗菌力測定法については，日本でも村田¹⁰⁾，下村¹¹⁾らにより追試されている。しかし Dye Kass 法による抗菌力が，血中における抗菌力そのままを表現するとはいえない。たとえば，SM 1.0 g 筋注1時間後の Dye Kass 法による抗菌力は，H₃₇Rv 株に対しては32倍の阻止力ありと述べているが，私の SCC 法による成績では4倍まで完全阻止で，8倍できわめて強い阻止力を示し，16倍よりほとんど阻止力はなくなる。私の行なつた実験では，SM は Kirchner 培地の最小発育阻止濃度は2.5 mcg/ml であるに

かわらず、SCC法では10 mcg/mlを要し、その差は4倍である。Dye Kassの法はDubos培地を用いての判定であり、私の成績はSCC法によるので、同じSM 1.0 g筋注であるにもかかわらず、Dye Kassの法による成績より低く表現されるのが当然である。すなわちKirchnerまたはDubos培地での抗菌力はそのま血中においては当たらない。このことは加藤⁷⁾も認めるところである。加藤はSMのSCC法による最小発育阻止濃度とKirchner液体培地による成績と比較すると、10倍の差があると述べているが、私の実験では4倍の差であった。

下村¹¹⁾はSM, KM, VM等使用の肺結核患者で、患者自家菌を用いたDye Kassの法の血清抗菌力で、4倍以下の阻止力では菌陰性化は1例もないと述べているが、Dye Kassの法はDubos培地を用いて行なうので、Kirchner培地とSCC法とによる差はそのまま当てはまらぬが、たとえDye Kassの法で4倍の阻止力を示しても、これはDubos培地内での抗菌力なので、血中においては前述のごとく抗菌力は減弱されることを考えれば、この場合おそらく血中においては自家菌に対する抗菌力は認められなかつたであろうと想像される。要するに培養法によつて抗菌力の表現は異なるということであり、SCC法により得られた抗菌力が、生体内抗菌力より近い値であろう。

結 論

- 1) SCC法により得られる血中におけるSM, KM, CM, VMの抗菌力はKirchnerまたは1%小川培地で得られた成績と一致しない場合が多い。
- 2) Kirchner液体培地で得られた抗菌力に比較すると、SCC法による血中における抗菌力は4剤とも減弱される。
- 3) 1%小川培地の成績では、SMはSCC法による

抗菌力とほぼ一致するが、KM, CM, VMは抗菌力の減弱が著明で、1%小川培地ではSCC法による抗菌力より弱く表現され、はなはだしい差がある。

4) Kirchner培地、1%小川培地、SCC法によるin vitroの成績でも、また人体に薬剤投与して行なつたSCC法による成績でも、SMがもつとも抗菌力が優れ、KMがSMにほぼ近く、ついでCMで、VMがこの4剤の中でもつとも弱い。しかしいずれも1.0 g筋注により、SCC法で血中に結核菌に対し完全阻止力を認めた。

終りに臨み、ご校閲いただいた名古屋大学医学部、日比野進教授、ご指導いただいた県立愛知病院長、永坂三夫博士に深謝する。

本論文の要旨は、第39回日本結核病学会で発表した。

文 献

- 1) 小川辰次：結核菌検索の基礎と応用，保健同人社，3版，239，1952.
- 2) 衛生検査指針：167，1957.
- 3) 戸田忠雄：結核菌とBCG，南山堂書店，3版，146，1947.
- 4) Dye, W. E., Kass, I., Gill, R.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 20, May, 1961.
- 5) 日比野進：結核研究の進歩，1：158，1953.
- 6) 松島六郎：結核，28：86，1958.
- 7) 加藤和市：結核，30：390，1955.
- 8) 小林和夫：結核，34：139，1959.
- 9) 永田彰：名古屋医学，73：115，1957.
- 10) 村田彰^他：胸部疾患，7：654，1963.
- 11) 下村康夫^他：胸部疾患，8：250，1964.
- 12) 賀来隆二：結核，38：517，1963.
- 13) 室橋豊穂：結核研究の進歩，35：69，1963.
- 14) 東村道雄^他：日本胸部臨牀，22：844，1963.
- 15) 五味二郎^他：日本胸部臨牀，23：77，1964.