

薬劑耐性菌感染に関する研究

第3編 INH 高度耐性菌感染に関する実験的研究

大 里 敏 雄・豊 原 希 一
青 木 正 和・羽 鳥 弘

結核予防会結核研究所

受付 昭和43年9月14日

STUDIES ON THE INFECTION OF DRUG RESISTANT
TUBERCLE BACILLI*

Part 3. Experimental Studies on the Infection of
INH Highly-Resistant Tubercle Bacilli

Toshio OHSATO, Mareichi TOYOHARA, Masakazu AOKI
and Hiroshi HATORI

(Received for publication September 14, 1968)

To clarify the reasons why the infection of INH highly-resistant tubercle bacilli is much less frequent than that of SM highly-resistant tubercle bacilli, the following experiments were carried out. The methods and the results of experiments were summarized as follows:

1. First experiment

The proportion of INH resistant bacilli in the strains isolated from 9 patients discharging bacilli completely resistant for 5 mcg INH clinically, was examined by using the proportion method, and 2 out of 9 strains did not show full population of resistance for 5 mcg INH.

2. Second experiment

1) To examine the changes of resistance for INH and SM by successive plantation, 10^{-7} mg or 2×10^{-7} mg of Schacht strain were inoculated into 20 Dubos media, respectively (Schacht strain was obtained from Borstel Institute, and showed high resistance for INH and SM). Their resistance for INH and SM were tested after 4 week incubation. The reading of resistance was made at 4 weeks after the inoculation and no change of the resistant population for INH and SM was observed.

2) Guinea pigs were infected subcutaneously with 1 mg of Schacht strain or $H_{37}R_v$ resistant to INH 50 mcg and mice were infected intravenously with both strains. One or two animals out of them were sacrificed at one, two, three, six, nine and twelve months after the inoculation, and macroscopic findings, weight of the spleen of guinea pig or weight of the lung of mouse, the number of viable bacilli in viscera and the INH resistance of bacilli recovered from viscera were examined. The results are shown in Tables 1 and 2. The bacilli recovered from the lung of mouse showed no decrease of INH resistance. From these experiments, the authors concluded that the reverse mutation did not occur in vivo within 12 months.

3. Third experiment

Guinea pigs were infected subcutaneously with 1 mg of strain isolated from patients which

* From Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

showed complete resistance for 5 mcg of INH. Six strains were examined and six guinea pigs were used for each strain. The virulence of these strains for guinea pigs were markedly different from each other, and generally speaking, these strains showed the attenuated virulence for guinea pigs (Table 3). INH resistance of tubercle bacilli isolated from the viscera of guinea pigs inoculated with KUBO strain showed the marked decrease of resistance for INH (Table 4).

4. Fourth experiment

Subcutaneous and airborne infections with INH 50 mcg resistant $H_{37}Rv$ incubated in 5% CO_2 incubator, and subcutaneous infection with in vivo bacilli-obtained from lung homogenate of mice inoculated with the same strain and sacrificed at 4 weeks were performed for guinea pigs. After 6 weeks, the animals were sacrificed and examined macroscopic findings and the number of viable bacilli in the spleen, INH resistance of bacilli recovered from the spleen was also examined. But, no increase of virulence for guinea pigs was observed.

Guinea pigs and mice were infected with INH highly-resistant strains and treated with prednisolone for 1 to 2 months starting at one month after infection. As shown in Table 1, no marked difference was found in the results between the treated and the untreated guinea pigs. Guinea pigs infected with INH 50 mcg resistant $H_{37}Rv$ and treated with increasing dose of old tuberculin, showed macroscopic lesions in the lung and the liver at 6 weeks after inoculation, whereas no lesions were observed in the viscera of guinea pigs without treatment.

From the above experiments, the authors concluded that the attenuated virulence of INH highly-resistant tubercle bacilli and the decrease of INH resistance in vivo after the infection might be the main factors which give influence on the lower prevalence of the infection with INH highly-resistant tubercle bacilli.

緒 言

INH 高度耐性菌による感染発病の少ないことは諸報告の一致した見解である。昭和 41 年に行なわれた療研の初回耐性の成績¹⁾でも SM 100 mcg 完全耐性に比し INH 5 mcg 完全耐性の頻度は著しく低く、また著者らの一人大里ら²⁾の成績でも、成染源が INH 5 mcg 完全耐性を示した場合でも感染を受けた小児においては INH 5 mcg の耐性を示さなかつた。INH 高度耐性菌感染の少ない原因として、実験動物、特にモルモットに対して認められる毒力の減弱から人に対しても毒力の低下があるためであるという考え方がある。INH 耐性菌のモルモットに対する毒力の減弱の報告は 1953 年に Barry³⁾、平野ら⁴⁾、Middlebrook ら⁵⁾ によつてなされ、その後多数の同様な報告がなされているが、INH 高度耐性菌感染の少ない原因は単一なものではないかもしれない。そこで考えうる可能性を想定し、これについて実験的研究を行ない、それらの成績から INH 高度耐性菌感染の問題を検討することにした。

実験方法と成績

実験 1 : INH 5 mcg あるいは SM 100 mcg 完全耐性

患者株の耐性の Population について

臨床上の耐性検査で INH 5 mcg 完全耐性とされた 9 株について Proportion Method によつて、耐性の状況を検討した結果 2 株は INH 5 mcg に Full Population を示さなかつた。また SM 100 mcg 完全耐性とされていた 5 株のうち 1 株は Full Population を示さなかつた。

実験 2 : INH の Reverse Mutation に関する研究

(1) in vitro の実験 : Schacht 株 (Borstel 研究所において分離—東大医科研福原博士より供与された SM 1,000 mcg 完全耐性以上、INH 50 mcg 完全耐性、100 mcg 不完全耐性を示す株) を Dubos 培地に 2 週間培養し、これから 10^{-7} mg (推定 1.4 コ)、 2×10^{-7} mg ずつのおのおの 20 本の Dubos 培地に培養し、4 週後に日立 EPO-B 型光電計で 0.2 以上の Density を示したものからのおのおの 5 本ずつを選び、 10^{-4} 、 10^{-5} mg を接種して SM、INH の耐性を調べたが、耐性低下の認められたものはなかつた。

2) in vivo の実験 : 前記 Schacht 株と INH 50 mcg 完全耐性とした $H_{37}Rv$ の Dubos 培養をモルモットの右下腹部皮下に 1 mg ずつ、マウスには Schacht 株は 0.001 mg (1.4×10^4 コ)、INH 50-R 株は 0.1 mg (4.3

Table 1. Virulence of INH Highly-resistant Tubercle Bacilli for Guinea Pigs treated with/without prednisolone (inoculated 1 mg subcutaneously)—Observation from 1 to 12 months—

Months after inoculation		√ Spleen index*					Viable bacilli isolated from spleen/10 mg									
		1	2	3	6	12	1	2	3	6	12					
Strains INH50mg -R H ₃₇ Rv	Schacht	Control					0.365	0.399	0.38	0.34	0.275	8.8	4	0	0	0
	Treated with prednisolone	10 mg/d (1 month)	—	0.479	—	0.32	0.31	—	0.25	—	0	0	0	0		
		5 mg/d (2 month)	—	—	0.38	0.32	0.30	—	—	0	0	0	0			
	Control	0.435	0.37	—	0.33	0.18	0	0	—	0	0					
Treated with prednisolone 10 mg/d (2 month)		—	0.41	—	0.36	0.29	—	0	—	0	0					

Notes: Prednisolone treatment started at one month after inoculation.

* √ Spleen index was calculated as follows: $\sqrt{\frac{\text{Spleen weight (g)}}{\text{Body weight (g)}} \times 100}$

Table 2. Virulence of INH Highly-resistant Tubercle Bacilli for Mice treated with/without prednisolone —Observation from 1 to 12 months—

Months after inoculation			Specific lung weight*					Viable bacilli isolated from lung/10 mg (Log.)									
			1	2	3	6	12	1	2	3	6	12					
Strains INH50mg -R H ₃₇ Rv	Schacht	0.001 mg inoculation	Control					91.3	188	85.2	100	157.3	3.36	—	2.99	2.39	3.74
		Treated with prednisolone 0.1 mg/d (2 month)	—	528	—	129	134.3	—	—	3.93	4.30	3.93					
	0.1 mg inoculation	Control	101.2	84.3	—	130	139	3.72	3.87	3.78	3.65	3.94					
		Treated with prednisolone 0.1 mg/d (2 month)	—	90	—	214	152	—	4.17	3.52	3.78	4.12					

* Specific lung weight was calculated as follows: $\frac{\text{Lung weight (mg)}}{\text{Body weight (g)}} \times 10$

×10⁶ コ) を尾静脈より接種し, 1, 2, 3, 6, 9, 12 カ月後に 1~2 匹ずつ剖検し, モルモットの肺, 肝, 脾, マウスの肺を均等化し 1% NaOH 処理後 1% 小川培地に接種して INH の耐性を検査した。その結果は表1および表2に示したように, モルモットに対する毒力は低下し菌はほとんど分離できなかつたが, 多数の菌を分離しえたマウスにおいては INH 耐性の低下は認められなかつた。

実験 3: INH 高度耐性患者株のモルモットに対する毒力と臓器内結核菌の INH 耐性

INH 耐性保存株のモルモットに対する毒力は, 先の表1および次の表3に示したように著明に減弱していることは明らかであるが, 患者から分離した INH 耐性菌のモルモットに対する毒力について検討した成績が同じ表3で, 上から4株はいずれも 50 mcg 完全耐性株であり, 次の2株の耐性は次の表4に示したごとくである。その成績は表3に示したように菌株間の毒力の差が著明であり, KAZAMA 株のようにかなりの毒力を示すものもあるが, 対照としたクロノ株 0.1 mg 接種群に比べて弱く, 特に内臓病変は軽微であつた。

興味のあるのは臓器内の菌の INH 耐性の変動であ

る。表の上から4番目までの株を接種し, 4週で剖検したモルモットでは, 肺, 肝, 脾のいずれの菌も INH 耐性の変動を示さなかつたが, 6週に剖検した2群のうち KUBO 株では表4に示したように, 肺, 肝, 脾から分離した菌の INH 耐性は著明に低下していた。同時に実験した ITAYA 株では耐性の変動は認められなかつた。(この両株の毒力は表3のようにほぼ同程度である)。

実験 4: INH 耐性保存株のモルモットに対する毒力を増強する試み

(1) 菌側の条件を変化させた場合

5% CO₂ Incubator で Dubos 培地に3代培養した INH 50 mcg 耐性 H₃₇Rv 株を用いて次の実験を行なつた。対照として普通の条件で3代 Dubos 培地に培養した INH 50 mcg 耐性 H₃₇Rv 株を用いた。

(a) 皮下感染: 前述の両株をおのおの8匹ずつのモルモットの皮下に 1 mg ずつ (5% CO₂ 培養株—2.7×10⁷, 普通条件培養 2.55×10⁷ 生菌単位) 接種し6週後に剖検したが, √比脾重は両群とも 0.447 を示し, 臓器に肉眼病変を認めず, 臓器内生菌数も両群間に著明な差はなかつた。また臓器内菌の INH 耐性の変動も認められなかつた。

Table 3. Virulence of INH Highly-resistant Tubercle Bacilli Isolated from Patients for Guinea Pigs

Autopsy	Strain (Inoculum size)	Macroscopic indices		Spleen index	Viable bacilli /10mg (Log.)	
		2	4 6 8 10 12		Spleen	Liver
*1 4 weeks	AKAZAWA (2.9×10^7)	2.5	3.3	0.61	2.43	2.40
	SATO (6.8×10^6)	2.0	3.0	0.61	2.45	2.34
	SHIRAKAWA (6.5×10^6)	0.8	1.3	0.46	2.30	0.69
	KAZAMA (2.88×10^7)	8.5	12	0.61	2.99	1.78
*2 6 weeks	ITAYA (6.25×10^6)	6.5	10.7	0.63	2.97	2.05
	KUBO (3.25×10^7)	6.9	10.5	0.62	2.08	2.21
*2 4 weeks	Schacht (1.4×10^7)	1.0		0.36	0.9031	0.9074
	INH-50R (4.3×10^7)	1.5		0.43	(-0.284)	0
	KURONO (2.35×10^6)	18.0	9	0.75	3.02	2

Notes: 6 guinea pigs were inoculated, 1 mg subcutaneously, for each strain (0.1 mg for KURONO strain).

- * 1. Bacillary suspension was made from culture on 1% Ogawa media.
- * 2. Bacillary suspension was made from culture of Dubos media.

Table 4. Proportion of INH Resistant Bacilli Isolated from Viscera of Guinea Pigs Inoculated with INH Highly-resistant Strains Isolated from Patients (6 weeks' reading)

Strains	Viscera from which bacilli were isolated	Viable unit on control Media (/10 mg)	Proportion of INH resistant bacilli			
			0 mcg	1 mcg	5 mcg	50 mcg
ITAYA	Inoculum	—	100	77.2	66.3	66.3
	Lung	65.7	100	108	108	71.7
	Liver	946.7	100	98	79	80
	Spleen	112.5	100	115	96	75
KUBO	Inoculum	—	100	106.4	74	7.8
	Lung	33.5	100	0.4	0.2	0
	Liver	122.5	100	15.4	13.2	2
	Spleen	163.7	100	0.2	0.2	0

Notes: Virulence of these strains is shown in table 3.

(b) 吸入感染・両菌株をそれぞれ 16 匹のモルモットに吸入感染を行ない — 菌液は 5% CO₂ 菌で 4.2×10⁶/ml, 普通培養菌で 6.7×10⁶/ml, 吸入時間は 30 分—5 週および 10 週後に剖検した。肉眼病変, $\sqrt{\text{比脾重}}$, 肺および脾内生菌数は両菌株間に特に差は認められず, 菌の INH 耐性の変動も認められなかつた。ただ, この場合皮下感染とは多少異なる様相を示し, 感染局所の肺にはかなりの病変が認められた。しかし脾など他臓器への進展を認めず, $\sqrt{\text{比脾重}}$ は正常モルモットの値に近い値を示した。

(c) in vivo 菌の感染: 上記両菌株 1 mg ずつをそれぞれ 10 匹のマウスの尾静脈より接種し, 4 週後に剖検して肺をホモディナイズして濾過し, 濾液を 6 匹ずつのモルモットの皮下に接種し — 5% CO₂ 菌は 7.9×10⁸, 普通培養菌は 2.35×10⁸ 生菌単位 — 6 週後に剖検した。その結果, いずれのモルモットにおいても肉眼病変を認めず, 肝からごく少数の菌を分離したのみで, 肺, 脾からは菌を分離しえなかつた。

以上 INH 耐性菌を 5% CO₂ 条件下に培養し, 皮下および吸入感染, あるいはマウス通過後の in vivo 菌の感染をモルモットに対して実施したが, 菌の毒力を増強させることはできなかつた。

(2) 宿主 (モルモット) 側の条件を変えた場合

(a) プレドニゾロン投与: Schacht 株および INH 50 mcg 耐性 H₃₇Rv 株を接種したモルモットおよびマウスに, 感染後 1 カ月あるいは 2 カ月間プレドニゾロンを投与し—5~10 mg/モルモット, 0.1 mg/マウス—, その後の剖検成績を無処置群と比較した。その成績は初めの表 1 および表 2 に示したが, モルモットにおいては本処置によつても臓器に肉眼病変を形成することなく, また臓器内生菌数も増加しなかつた。

(b) ツベルクリン (OT) 処置: INH 50 mcg 耐性 H₃₇Rv 株を 1 mg ずつ皮下に接種したモルモットに OT を漸増的に注射し, 病変の進展状況を検査した。

実験群は第 1 群: OT 処置 3 週後に感染し, OT 処置を続行, 感染 3, 6 週後に剖検。第 2 群: OT 処置 3 週後に感染し, その後無処置で 3, 6 週後に剖検。第 3 群: OT 処置 1 週後に感染し, OT 処置を続行し 3 週, 6 週後に剖検。第 4 群: 1 週間 OT 処置後感染し, その後無処置で 3 週, 6 週後に剖検。第 5 群: 感染と同時に OT 処置を開始し, 3 週, 6 週後に剖検。第 6 群: 感染無処置群。

OT 処置は 100 倍 OT 0.2→0.4→0.6→0.8→1.0 ml, ついで 50 倍 OT 0.2→0.2 ml ずつ漸増, ついで 25 倍 OT を 0.2 から漸増, 最後に 10 倍 OT で漸増して 1 ml に達したらこれを継続する方法を行なつた。

上記実験群はおのおの 12 匹ずつのモルモットを使用し, 3 週に 6 匹, 6 週に 6 匹を剖検した。第 6 群の対照例

で内臓に肉眼病変を認めたものがなかつたことは前述の本菌株を用いた実験成績と同様であつたが, OT 処置群では肺あるいは肝に明らかに病変の認められたものがあつた。すなわち第 1 群 3 週剖検で 6 匹中 2 匹の肺に, 2 群では 6 週剖検で 5 匹中 1 匹の肺, 4 匹の肝に, 3 群では 6 週剖検で 5 匹中 1 匹の肺に, 4 群では 6 週剖検で 4 匹中 1 匹の肝に, 5 群では 6 週剖検で 4 匹中 3 匹の肝にそれぞれ病変を認めた。以上のように OT 処置一特に 6 週の処置一によつて肺あるいは肝に病変を作ることができたが, 脾に病変を認めることはできなかつた。これらの点を更に確実にするための再実験として, 感染後 100 倍 OT からの漸増投与を行なつて, 6 週, 9 週に剖検したところ, 6 週で 12 匹中 3 匹の肺, 2 匹の肝に病変を認めたが, 9 週では 12 匹のうち病変を認めたものはなかつた。

これら一連の実験においては, 脾内菌の直接法による耐性検査を行なつた結果, 対照群では生菌は 0 であつたが, OT 処置群ではいずれも生菌を分離しえた。しかし菌量は 10 乗のオーダーであり, また INH 耐性の変動は認められなかつた。

以上の結果からみると, INH 耐性菌の毒力を増強させる試みは, 成功したとはいへなかつた。

実験成績の総括と考案

既治療例においては INH 5 mcg 完全耐性の頻度は SM 100 mcg 完全耐性の頻度に比して低くないが, 初回耐性においては INH 5 mcg 完全耐性の頻度は著しく低い。昭和 41 年の療研の成績¹⁾でも未治療例と既治療例における SM 100 mcg 完全耐性の頻度の ratio は 0.24 であるが, INH mcg 完全耐性ではこの ratio は 0.033 となり, INH 5 mcg 完全耐性菌の感染頻度の著しく低いことが分かる。その原因となる因子を解明する目的で幾つかの仮説をたて, これに基づいて実験を行なつた。その仮説とは次のごとくである。

1) INH 5 mcg 完全耐性菌を排菌しているとされている患者の菌は詳細に調べると Full Population でない場合が多いのではないかと, 一特に SM 100 mcg 完全耐性とされている菌と比べて一。

2) たとえ INH 高度耐性菌で感染しても, 発病し排菌の起こる時期までの間に人の体内で Reverse Mutation が起こつており, 低耐性あるいは感性和表現されるのではないかと。

3) INH 高度耐性菌に感染した場合, 発病に至るのはいわずかに含まれているかもしれない感性菌によるものではないかと。

4) この前提としては INH 高度耐性菌は人に対して毒力が低下していることが必要となる。

毒力が低下しているとすれば, INH 高度耐性菌によ

る感染発病は宿主側に特殊な条件が必要なのではないだろうか。

以上のごとき仮説を考えたのであるが、第1のINH耐性菌の Population については十分な菌株数の検査を実施できなかつたこともあろうが、INH 5mcg 完全耐性例に Full Population が少ないということはいえないようである。

第2の感染後の Reverse Mutation については実験に用いた菌株の Homogeneity が問題になる。Schmidtら⁹⁾の猿を用いた気道感染実験では、homogeneousな菌が Reverse Mutation を起こしたと報告され、Leuffard-Guy-Loeら⁷⁾は同じ菌株を接種したモルモットに14ヵ月後初めて進展性病変が認められ、この時に菌の耐性低下、すなわち Reverse Mutation が起こつたと報告している。しかし著者らのモルモットの実験では1年までの間にこのような所見は認められなかつたが、なお観察を継続中である。また高度の病変を認めたマウスでは耐性の低下は認められなかつた。

第3の耐性菌に含まれる感性菌による発病の可能性の問題である。感性菌と耐性菌を混合した菌は *in vitro*^{9)~11)}, *in vivo*^{12)~14)} の実験では耐性菌の Population の減少を認めた報告が多く、また患者株を感染した場合も同様の成績が得られている¹⁵⁾¹⁶⁾。我々の実験でも KUBO株のINH耐性はモルモット体内で明らかに低下を示した。したがって heterogenousな耐性菌では、感染後に耐性菌の Population が変化し、低耐性あるいは感性と表現される可能性は大いにありうると思われる。

第4はINH高度耐性菌の毒力低下の問題である。モルモットに対する毒力の低下は、Barryら⁹⁾、平野ら⁴⁾、Middlebrookら⁵⁾、Meissner¹⁷⁾、Morseら¹⁸⁾、以来多数の報告がある。しかし患者株の中にはかなりの毒力を保有するものがあることも報告されている。またINH耐性菌はマウスに対しては十分な毒力を示すことも事実である。これらの動物に対する成績を人に対する毒力と結びつけることはできないが、人を感染実験に用いえない以上最終的な結論は得られない。臨床的にINH耐性例でも悪化がかなりしばしば認められることから人に対する毒力は低下していないとするもの¹⁹⁾と、高度耐性例程悪化が少ない²⁰⁾とするものとある。しかし非定型抗酸菌症のように毒力の弱いと考えられている菌による感染例でもその経過中にかなりしばしば悪化が認められることから考えると、悪化が起こるからといって菌の毒力が低下していないとはいえない。INH高度耐性菌の人に対する毒力が低下しているとも、していないとも結論することはできないが、もし低下しているとすれば、その感染発病には生体側の条件がかなり関与しているものと考えられる。Steenkenら²¹⁾はモルモットを珪肺にすることによって、INH高度耐性菌による結核症を発症させ

ているが、これは生体側の条件がかなりの役割を演じていることを示している。

著者らはプレドニゾロン投与、OT処置などによつてINH耐性菌による発症を意図したが、必ずしも成功したとは言えなかつた。ただしOT処置によつてある時期モルモットの内臓に肉眼病変を作らせることができた。またたとえ、INH耐性菌の毒力が低下しているとしても、人の肺胞内では毒力の復帰する可能性を考慮し²²⁾、人の肺胞内CO₂分圧に近い5%CO₂Incubatorで培養したINH耐性菌を用いて実験を行なつたが、それを肯定する成績は得られなかつた。

以上、INH高度耐性菌感染について実験的に検討した結果からみると、人においてINH高度耐性菌感染の少ない原因としては人に対する毒力の低下—したがって感染発病が少ない—、および人の体内におけるINH耐性の低下が主なものであろうと考えられる。

結 論

INH高度耐性菌感染の少ない原因を解明するため、INH高度耐性保存株2株をモルモットおよびマウスに接種し、1年まで経時的に剖検した。またINH高度耐性患者株6株のモルモットに対する毒力と臓器内菌のINH耐性を検討し、更にINH耐性菌によりモルモットに進展性病変を作らせるための実験を行なつた。その結果次のごとき結果を得た。

1) INH高度耐性保存株はモルモットに対して、著しく弱毒となつていたが、マウスに対しては相当の毒力を示した。

2) INH高度耐性患者株のモルモットに対する毒力は、著しく弱いものから、かなりの毒力を示すものまであり、株による差が著明であつた。

3) 患者株を接種したモルモットのうち臓器内の菌のINH耐性が著しく低下を示した株があつた。

4) 1年間の観察では、保存株を接種したモルモットでは全く病変を認めず、マウスの肺内菌のINH耐性は変動なく、Reverse Mutation はみられなかつた。

5) INH耐性菌の培養条件を変えたり *in vivo* 菌を用いたりしたが、毒力の増強を認めることはできなかつた。モルモットのプレドニゾロン処置によつては病変を作りえなかつたが、OT処置によつて肺、肝に病変を発生させることが出来た。

以上の結果から、毒力の低下（したがって感染発病には生体側の条件が関与する）、体内におけるINH耐性の低下の因子が関連した結果として、INH高度耐性菌の感染頻度が低く表現されているものと考えられる。

岩崎所長のご校閲を感謝致します。

本報告の一部は第43回日本結核病学会「薬剤耐性菌感染」のシンポジウムにおいて大里が報告した。

文 献

- 1) 療研：昭和42年療研研究報告書。
- 2) 大里敏雄 他：結核，43：431，昭43。
- 3) Barry, V. C. et al. : Lancet No. 6768 : 978, 1953.
- 4) 平野憲正 他：東京医事新誌 70：19，昭28。
- 5) Middlebrook, G. et al. : Science, 118 : 297, 1953.
- 6) Schmidt, L. H. et al. : Trans. 17th Conf. Chem. Tbc., 264, 1958.
- 7) Noufflard-Guy-Loe et al. : Ame. Rev. Resp. Dis., 94 : 540, 1966.
- 8) 久世彰彦：結核の研究，3：39，昭31。
- 9) 大藤真 他：日結，19：585，昭35。
- 10) 中野昭 他：結核，36：170，昭36。
- 11) 中谷照：岡山医誌，74：317，昭38。
- 12) Meissner, G. : Beit. Klin. Tbk., 113 : 62, 1955.
- 13) 高原誠：日胸，21：122，昭37。
- 14) 八木淳：大阪大医誌，118：2105，昭34。
- 15) Meissner, G. . Beit. Klin. Tbk., 113 : 280, 1955.
- 16) 佐藤直行：結核，30：247，昭30。
- 17) Meissner, G. : Beit. Klin. Tbk., 110 : 219, 1953.
- 18) Morse, W. C. et al. : Ame. Rev. Tbc., 69 : 464, 1954.
- 19) Bernard, Et. et al. : Rev. de Tbc., 21 : 429, 1957.
- 20) 中泉直正 他：呼吸器診療，14：163，昭34。
- 21) Steenken, W. et al. . Ame. Rev. Resp. Dis., 83 : 208, 1961.
- 22) 佐藤龍也：医療，20：27，昭41。