

## 肺結核初回治療における SM・EB・INH 併用療法の評価

### 第1報 臨床例における SM・EB・INH と SM・PAS・INH 治療の比較

牧 山 弘 孝

長崎大学医学部内科学第二教室 (指導 飯島四郎教授)

受付 昭和 44 年 4 月 1 日

## EVALUATION OF INITIAL COMBINED CHEMOTHERAPY WITH SM, INH AND EB FOR PULMONARY TUBERCULOSIS\*

### Report I. Clinical Comparison of SM, INH and EB Regimen with SM, INH and PAS Regimen

Hiroataka MAKIYAMA

(Received for publication April 1, 1969)

A study was made to intensify the clinical effects of initial chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Since side effects of PAS such as gastrointestinal disturbance and allergic reaction are frequently seen, and its anti-tuberculous effect in vivo is less than that in vitro, a trial was made to substitute PAS by EB as one of the primary drugs in the initial combined treatment with SM and INH.

One hundred and thirty patients with newly found active pulmonary tuberculosis were divided at random into two groups; 66 cases treated with SM, INH and EB (Group I) and 64 cases treated with SM, INH and PAS (Group II). The dose of the drugs was as follows: 1 gm SM per day twice a week, 400 mg INH divided in two doses daily, 10 gm PAS divided in four doses daily and 1 gm EB daily.

No significant difference was found in the background factors of patients before starting chemotherapy between both groups, and the details are presented in Fig. 1. The sputum positivity was 48.4% in group I and 26.5% in group II by smear, and about 70% in both groups by culture.

Roentgenographic examinations of the chest by routine PA films and tomograms were made in each case before and every month after starting treatment. Bacteriologic examinations were done every month for three consecutive days with sputum or specimens collected by gastric lavage if sputum was not available. Clinical signs and symptoms were checked monthly in respect of body weight, temperature, erythrocyte sedimentation rate, cough, sputum and appetite.

During the treatment, all the cases were subjected to laboratory examinations once or twice a month to detect any toxic side effect of drugs on liver, kidney, eye and other organs by means of hematologic examinations, liver function test by protein fractionation, routine test of urine and faeces. In addition to these tests, ophthalmologic examinations including determination of visual acuity, visual field, color vision and funduscopy were conducted for patients in

\* From the Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Sakamoto-cho, Nagasaki-shi, Nagasaki-ken 852 Japan.

group I.

All of the 130 cases in this study group were observed for at least six months. At the end of 3 month after starting treatment, the negative conversion rate was 84.3% in group I and 82.3% in group II by smear, and 85.1% in group I and 83.3% in group II by culture. At the end of six month, it was 100% in group I both by smear and culture, and 94.1% by smear and 92.8% by culture in group II.

The proportion of patients showing significant improvement on basic lesions was 39.9% in group I and 39.6% in group II at the end of three month, and 81.5% in group I and 70% in group II at the end of six month. The proportion of patients showing significant improvement on cavity was 32.6% in group I and 21.7% in group II at the end of three month, and 58.1% and 49.0%, respectively, at the end of six month.

The summarized evaluation of response to each treatment revealed that the rate of significant improvement was 36.3% in group I and 23.4% in group II at the end of three month, and 65.1% and 51.5%, respectively, at the end of six month.

The laboratory examinations showed no abnormality during the treatment. Side effects were observed in 9% of the cases in group I; 2 were hyperaemia of conjunctiva, 2 were asthenopia with pain of eyes, 1 was itchy skin and 1 was numbness of legs. Side effects occurred in 18% of the cases in group II, and the majority was gastrointestinal disturbance.

These results indicate that EB could be used as a first line drug, more preferable than PAS, for the initial treatment combined with SM and INH.

## I. 緒 言

1961年 Wilkinson および Shepherd ら<sup>1)</sup>によつて発見され、登場した Ethambutol (以下 EB と略記)は、再治療肺結核に対しては二次薬として使用され、優れた治療成績が報告されている<sup>2)~13)</sup>。特にその菌陰性化については、従来の二次薬より優れ、その抗結核作用は高く評価されている。

一方周知のごとく肺結核初回治療の要諦は、初回治療時にできるだけ強力な化学療法を行なつて完全に治癒させ、再発、再燃を防ぐことにある。現在最も強力な初回治療の組合せは SM・PAS・INH 3 者併用療法とされている。このうち PAS は併用剤としてはよい薬剤であるが、それ自体の抗菌作用は *in vivo* では十分に期待できないこと<sup>14)</sup>、連日大量を服用せねばならぬこと、胃腸障害を主とする副作用のために、長期間の確実な服薬が困難なことなどがある。

そこで EB が PAS に代つて、十分一次抗結核剤としての役割を果たしうるかどうかを定めるために、初回治療例に EB を使用し、SM・EB・INH と SM・PAS・INH 3 者との両者で、特に治療効果、他剤の耐性獲得阻止作用および副作用の面を主として検討を試みた。またマウスの実験結核症に対しても、同様の組合せによる実験を行なつたが、この成績については第2報において述べることとする。

## II. 研究対象および方法

研究対象は、長崎大学箴島内科、県立佐々療養所、市立長崎病院、国立長崎療養所に入院中の肺結核初回治療例 130 例である。原則として糖尿病その他の合併症のあるものは避けたが、必ずしも有空洞、排菌患者のみを対象としていない。これら 130 例を無作為割当法により SM・EB・INH 治療群 (66 名) (以下 EB 群と略記) と SM・PAS・INH 治療群 (64 名) (以下 PAS 群と略記) と

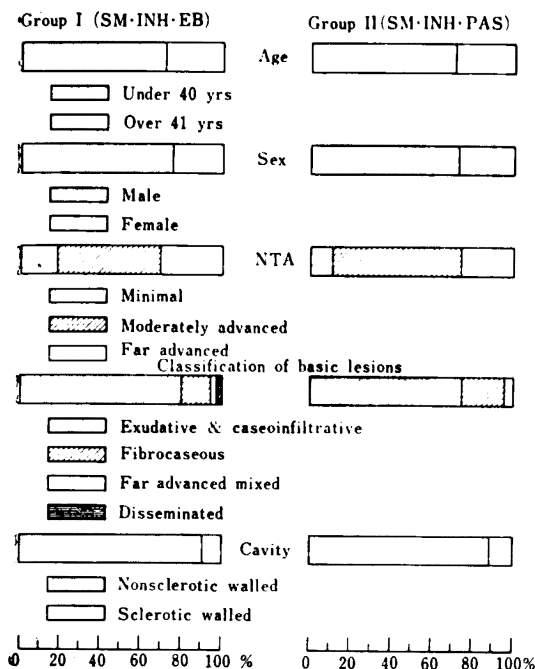
Table 1. Causes of Patients Dropped Out from Treatment

	Group I (SM・INH・EB)	Group II (SM・INH・PAS)
Increase of S-GOT, S-GPT	2	0
Surgical operation	0	1
Irregular discharge	0	2
Total	2	3

### Details:

- 40 yrs. Male SM, INH, EB. At 2 months. Increase of GOT, GPT.
- 20 yrs. Male SM, INH, EB. At 20 days. Increase of GOT, GPT.
- 35 yrs. Male SM, INH, PAS. At 4 months. Surgical operation.
- 24 yrs. Male SM, INH, PAS. At 2 months. Irregular discharge.
- 30 yrs. Male SM, INH, PAS. At 3 months. Irregular discharge.

Fig. 1. Background Factors of Both Groups



に分けた。

投薬方式および期間：SM・EB・INH 群では SM 1g 週 2 回，EB 1g 毎日 1 回，INH 0.4g 毎日 2 回投与とし，SM・PAS・INH 群では SM 1g 週 2 回，PAS 10g 毎日 4 回，INH 0.4g 毎日 2 回投与として，おのおの 6 カ月以上投薬を続けた。

脱落例数とその理由：治療期間中の脱落例数と脱落理由を表 1 に示した。EB 群 2 例と PAS 群 3 例であったが，直接 EB, PAS の副作用による脱落例はみられなかった。EB 群で GOT, GPT の上昇を認めた 2 例ともに，その後の経過で INH によつて惹起されたものと推定された。

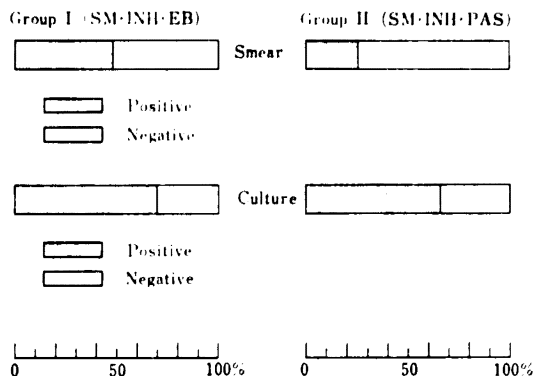
対象患者の背景因子：その構成を図 1 に示した。

年齢は 40 歳以上が両群共に約 30% を占め，性別では EB 群で男 51 例，女 15 例，PAS 群では，男 46 例，女 18 例といずれも男が多かった。

NTA 分類では中等度進展例が両群共に最も多く 60% 内外を占めたが，次いで高度進展例が 30% 前後を占め，軽度進展例は 10% 内外であった。基本病変では両群共にそのほとんどが滲出型または浸潤乾酪型で 70~80% を占め，線維乾酪型がこれに次いで，そのほとんどをこの両型で占めた。空洞は両群共にその 90% 内外が非硬化壁空洞であった。

対象患者の排菌状況：前にも述べたように，対象患者の約 70% 前後が培養にて陽性の患者であり，他は排菌を認めなかった。塗抹では更に陽性率は低く，EB 群で 48.4%，PAS 群で 26.5% となつていた (図 2 参照)。

Fig. 2. Bacteriological Status of Patients Before Starting Treatment



以上のように，年齢，性，NTA 分類，基本病変，空洞，結核菌の塗抹，培養等の諸因子を比較してみると，いずれもほぼ同様であり，その間にほとんど差異を認めなかつたので，両群の治療成績を比較することによつて，両群の治療法の効果を臨床的に正当に評価できると考えた。

### III. 治療効果の判定

治療効果を判定するための各種検査は，治療前 1 回，治療開始後は次のように行なつた。

X線検査：胸部背腹写真および断層撮影は毎月 1 回行ない，X線の判定は個人差を避けるために釧路内科関係者全員が協議決定した。

判定は学研肺結核病状経過判定基準に基づいて行ない，この法にて記載を行なつた。

喀痰検査および耐性検査：毎月 3 日間連続して行ない，その中の 1 度でも陽性であった場合，陽性と判定した。培養陽性例については EB および他剤の耐性についても毎月観察した。

臨床症状の観察：体温，体重，赤沈，咳嗽，咯痰，食欲について詳細に観察した。臨床検査としては，血液一般検査，肝機能検査を毎月 1 回必ず施行した。

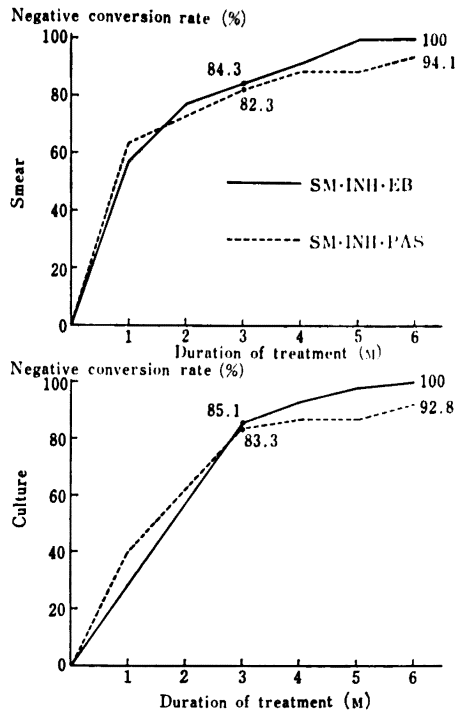
副作用の観察：EB の副作用に関しては眼症状の発現を特に重視して，視力，色神検査は 2 週間毎に 1 回，視野検査は毎月 1 回，眼底検査は必要に応じて行なつた。その他上記の検査，肝機能検査のほか，聴力検査 (オーディオグラム)，検尿，検便等を毎月施行した。

### IV. 治療成績

治療効果の判定は 6 カ月以上治療した症例について行ない，成績は  $\chi^2$  検定により推計学的に検討を行なつた。

1. 菌陰性化率：塗抹および培養における菌陰性化率を月を追つて，グラフ状にして図 3 に示した。

Fig. 3. Sputum Negative Conversion Rate during the First Six Month Treatment



塗抹ではEB群では3カ月後32例中27例(84.3%)、6カ月後全例(100%)に(5カ月目より)菌陰性化をみ、PAS群ではこれに対し、3カ月後17例中14例(82.3%)、6カ月後17例中16例(94.1%)の菌陰性化率であった。培養ではEB群では3カ月後47例中40例(85.1%)、6カ月後47例中全例(100%)に菌陰性化を認め、これに反し、PAS群では3カ月後42例中35例

Fig. 4. Course of Roentgenographic Findings during the First Six Month Treatment

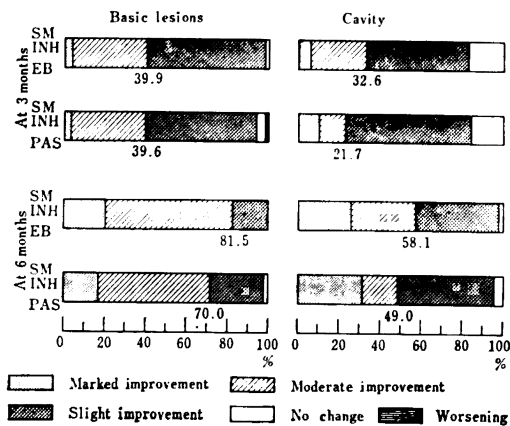


Table 2. The Course of Total X-ray Findings

		At 3month	At 6 month
No. of cases		66 (%)	66 (%)
Group I SM-INH-EB	Marked improvement	3 (4.5)	15(22.7)
	Moderate improvement	21(31.8)	28(42.4)
	Slight improvement	34(51.5)	22(33.3)
	No change	8(12.1)	1 (1.5)
	Worsening		
No. of cases		64 (%)	64 (%)
Group II SM-INH-PAS	Marked improvement	5 (7.8)	18(28.1)
	Moderate improvement	10(15.6)	15(23.4)
	Slight improvement	38(59.3)	26(40.6)
	No change	10(15.6)	5 (8.5)
	Worsening	1 (1.5)	

(83.3%)、6カ月後42例中39例(92.8%)に菌陰性化をみた。このように塗抹、培養共にEB群が、菌陰性化率では優れた傾向を認めたが、推計学的には有意差を認めなかった。

2. 胸部X線所見

基本病変：図4に示すように、治療3カ月目に中等度改善以上を示したものは、EB群で65例中25例(39.9%)、PAS群では63例中29例(39.6%)であった。6カ月後の中等度改善以上を示したものは、EB群では65例中53例(81.5%)、PAS群で63例中44例(70%)であった。

空洞：3カ月後に中等度改善以上をみたものはEB群では55コ中18コ(32.6%)、PAS群では55コ中12コ(21.7%)であった。6カ月後の中等度改善以上をみると、EB群では55コ中32コ(58.1%)、PAS群では55コ中27コ(49.0%)であった。

基本病変、空洞共にEB群で、やや優れた傾向を認めたが、この場合にも推計学的には有意差を認めなかった。

全X線経過：表2に示したように、3カ月後に中等度改善以上を認めたものはEB群では66例中24例(36.3%)、PAS群では64例中15例(23.4%)であり、6カ月後に中等度改善以上を認めたものは、EB群では66例中43例(65.1%)、PAS群では64例中33例(51.5%)であった。EB群が、確かに上位を占めたが、推計学的には有意差はなかった。

3. 総合判定

全X線所見と菌所見とを合わせた総合経過判定では、中等度改善以上を認めたものが、EB群では3カ月で36.3%、6カ月目には65.1%に及んだが、PAS群では3カ月で23.4%、6カ

月で51.5%であつた(表3参照)。EB群が上位は占め

Table 3. The Summarized Evaluation of Response to each Treatment

		At 3 month	At 6 month
No. of cases		66 (%)	66 (%)
Group I SM· INH· EB	Marked improvement	3 (4.5)	15(22.7)
	Moderate improvement	21(31.8)	28(42.4)
	Slight improvement	31(46.6)	23(34.9)
	No change	11(16.5)	
	Worsening		
No. of cases		64 (%)	64 (%)
Group II SM· INH· PAS	Marked improvement	5 (7.8)	18(28.1)
	Moderate improvement	10(15.6)	15(23.4)
	Slight improvement	38(59.3)	26(40.6)
	No change	10(15.6)	5 (8.5)
	Worsening	1 (1.5)	

たが、推計学的には有意の差は認めなかつた。

#### 4. 臨床症状に対する効果

治療開始前、無症状または正常例であつたものは除外し、有症状患者について検討を加えた。表4に示すよう

Table 5. Side Effects

	Group I (SM·INH·EB)	Group II (SM·INH·PAS)
Total No. of cases	66	64
Hyperamia of conjunctiva	2	
Asthenopia, pain of the eyes	2	
Itchy skin	1	
Loss of appetite		4
Abdominal pain		3
Diarrhea		2
Rash		1
Numbness of legs	1	
Total	6 (9.0%)	12(18.7%)

Table 4. Effect of Treatment on Clinical Signs and Symptoms

No. of cases		Group I (SM·INH·EB)		Group II (SM·INH·PAS)	
		66		64	
		At 3m.	At 6m.	At 3m.	At 6m.
Temperature	Converted to normal	22 (100%)	22 (100%)	16 (84.2%)	18 (94.7%)
	Dropped	0	0	2 (10.5)	1 (5.2)
	Unchanged	0	0	1 (5.2)	0
	Risen	0	0	0	0
Body weight	Markedly increased	3 (4.6)	8 (12.2)	5 (8)	15 (24.2)
	Increased	33 (51.5)	36 (56.5)	35 (56.4)	35 (56.4)
	Unchanged	28 (43.7)	18 (28.1)	22 (35.4)	12 (19.3)
	Decreased	0	2 (3.1)	0	0
ESR	Converted to normal	18 (43.9)	31 (75.6)	14 (36.8)	24 (63.1)
	Delayed	18 (43.9)	8 (19.2)	17 (44.7)	10 (26.3)
	Unchanged	5 (12.1)	2 (4.8)	7 (18.4)	4 (10.5)
	Accelerated	0	0	0	0
Cough	Disappeared	27 (58.6)	37 (80.4)	22 (48.8)	32 (71.1)
	Decreased	9 (19.5)	8 (19.3)	11 (24.4)	10 (22.2)
	Unchanged	10 (21.7)	1 (2.1)	11 (24.4)	3 (6.6)
	Increased	0	0	1 (2.2)	0
Sputum	Disappeared	27 (62.7)	32 (74.4)	25 (56.8)	29 (65.9)
	Decreased	7 (16.2)	8 (18.6)	9 (20.4)	10 (22.7)
	Unchanged	6 (13.9)	2 (4.6)	10 (22.7)	5 (11.3)
	Increased	3 (6.9)	1 (2.0)	0	0
Appetite	Markedly increased	1 (50)	2 (100)	2 (28.5)	2 (28.5)
	Increased	1 (50)	0	1 (14.3)	3 (42.8)
	Unchanged	0	0	4 (57.1)	2 (28.5)
	Decreased	0	0	0	0

Note: Asymptomatic cases were excluded.

に治療3カ月目では両群に差を認めないが、治療6カ月後の臨床症状に対する効果は、体温、血沈、咳嗽、喀痰ともに過半数例において改善がみられ、そのいずれもEB群の方がPAS群より優れた傾向を認めた。

#### V. 副作用

治療6カ月間の両群の副作用を表5に示した。EB群では6例に副作用がみられたが、これらの副作用は全例ともに投薬を中止する程のものではなく、このうち眼に対する副作用の4例（結膜充血2、眼精疲労、眼痛2）は一時減量すると短期間に症状が消退し、再び投薬可能となつた。一方PAS群では食欲不振4、腹痛3、下痢4、発疹1と胃腸障害が大部分を占めたが、その出現率はEB群よりやや高い傾向を認めた。私の例では、EB群での重篤な眼科的副作用はみられなかつた。

#### VI. 総括および考案

肺結核初回治療においては、失敗例を生ぜしめない強力な組合せによる療法が望ましい。

初回治療例から難治肺結核を生ぜしめた因子の中には、その病型にも関係するが、「治療不十分」「発見の遅れ」と共に重要な因子を占めている。したがって初回治療時に十分な治療を行なつて難治肺結核への移行を防止することは、肺結核治療の最も大切な事項であると考えられる。

私は現在行なわれているSM・PAS・INH3者併用のうち、*in vitro*の抗菌力は強いものの、*in vivo*での効果は弱く<sup>14)</sup>、副作用の多いPASに変えて、EBを使用する事を試みた。

EBの初回治療に対する治療効果について検討を行なつたものは数少ない。Pyleら<sup>15)</sup>はEB・INH2者あるいはEB・SM・INH3者治療で95例に治療を行なつたところ6カ月以内に100%の菌陰性化を認め、レ線にも93%に改善をみたと報告している。Bobrowitzら<sup>16)</sup>はEB・INH2者とPAS・INH2者で治療効果を比較的詳しく追求し、菌陰性化および胸部X線改善ともにEB群が優れ、初回治療にINHの併用薬剤としてEBを使用すべきであると報告している。すなわち総計248名の未治療例（15日以下の治療例は一応未治療としている）をI群（89名）、II群（85名）、III群（74名）に分け、I群はEB 25mg/kg 60日間、後15mg/kgをINH 0.3と使用したもの、II群はEB 15mg/kgをINH 0.3と併用のもの、III群はPAS 4g 3回/日をINH 0.3と併用したものとして治療を行なつている。背景因子はほぼ一定しているが、治療成績は、I群で94.6%、II群で88.5%、III群で82.3%の菌陰性化率を3カ月以上において認めた。レントゲンの改善率はI群97%、II群95%、III群94%と大差を認めていない。しかし副作用は、I

群で7.8%、II群で10.5%とEB使用群で低いのに対し、PASを使用したIII群では33.7%に認めている。本邦においては堂野前<sup>17)</sup>が、EB・INH治療により菌陰性化は6カ月後で97.4%、対照としたPAS・INHで87.5%であり、胸部X線および臨床症状の改善についてもPAS群より優れ、初回治療例にEBはPASに変えて十分使用できる薬剤であると報告した。また国際化研<sup>18)</sup>では初回治療強化の目的でSM・EB・INH3者併用療法を行ない、その治療効果は従来の3者併用療法よりやや優れていると報告している。

私は初回治療例にSM・EB・INH3者およびSM・PAS・INH3者で治療を行ない、その治療効果について検討を行なつた。6カ月後の菌陰性化率はEB群100%、PAS群92.8%であり、胸部X線の改善率も6カ月後には軽度改善を含めるとEB群で98.5%、PAS群で91.5%であつた。また副作用はEB群9.0%に対し、PAS群18.7%に認められた。

私の成績はSMを加えた3者治療であるため、Pyle<sup>15)</sup>の成績と極めて近似しているが、Bobrowitz<sup>16)</sup>、堂野前<sup>17)</sup>らの成績とは治療法が異なるので比較しにくい。しかし、そのいずれにおいても、菌陰性化、胸部X線および臨床症状の改善とともに、数字のうえではEB群の方がPAS群より優れている傾向がみられ、副作用はPAS群の方が多くみられている。

私の成績は、推計学的には有意の差が両群の間に認められなかつたが、これはSM・INHの強力な抗結核作用により、PASとEB自体の効果を比較することにも無理があつたであろう。同様の欠点は、EBがPASと比べて他剤の耐性発現に及ぼす影響を高度の菌陰性化率のために比較できなかつたことにもみられる（PASが一次薬として使われている理由の一つには、PASの他剤の耐性発現に及ぼす影響が重要視されているので）。

岩崎ら<sup>19)</sup>は、現在行なわれているSM・PAS・INHの3者併用療法は極めてよい組合せであり、あえてPASをEBに変える理由はないと述べている。

私が試みた初回治療例に対するSM・EB・INH併用の6カ月間の治療成績から直ちに結論を引出すことはいささか困難であるが、初回治療をより強化するという観点に立つならば、その臨床効果の成績と、この量ではEBの一般に恐れられている重篤な副作用<sup>20)~22)</sup>も認められなかつたことから考えて、EBを加える方がPASを加えた従来の併用療法より、より強力な組合せではないかと考える。

#### VII. 結 語

肺結核初回治療130例を無作為割当法で2群に分け、SM・EB・INH（66名）とSM・PAS・INH（64名）で6カ月以上治療を行ない、次の結果を得た。

1. 菌陰性化率は6カ月後 SM·EB·INH 群で100%、SM·PAS·INH 群で92.8% にみられた。

2. 胸部X線の中重度改善以上をとると、6カ月後、SM·EB·INH 群で 65.1%、SM·PAS·INH 群で 51.5% に認められた。

3. 副作用は SM·PAS·INH 群の 18.7% に対し SM·EB·INH 群の 9.0% と後者に少なかった。

以上の成績から、EB を一次薬として、PAS に変えて十分使用する価値はあると考えた。

稿を終わるにあたりご指導、ご校閲を賜わった恩師篠島四郎教授および原耕平助教授に深く感謝の意を表する。また本研究に種々ご協力下さった中野正心講師および篠島内科教室員と、患者の選択にあたりご協力いただいた県立佐々療養所、市立長崎病院、国立長崎療養所の諸先生に感謝の意を捧げる。

#### VIII. 文 献

- 1) Wilkinson, R. G., Shepherd, R. G. et al. : J. Ann. Chem. Soc., 83 : 2212, 1961.
- 2) 原耕平 他 : 日胸, 27 : 786, 昭 43.
- 3) 堂野前維摩郷 他 : 日胸, 22 : 404, 昭 38.
- 4) 山本和男 他 : 日胸, 22 : 797, 昭 38.
- 5) 馬場治賢 他 : 日胸, 23 : 862, 昭 39.
- 6) 五味二郎 他 : 日胸, 23 : 77, 昭 39.
- 7) 山村雄一 他 : 日胸, 23 : 474, 昭 39.
- 8) Chemotherapy of Tuberculosis of the National Sanatoria in Japan ; Tubercle, 47 : 349, 1966.
- 9) 岩崎龍郎 他 : 結核, 40 : 541, 昭 40.
- 10) 馬場真 他 : 日胸, 27 : 37, 昭 43.
- 11) 高橋欽一 : 日胸, 26 : 614, 昭 42.
- 12) 藤岡万雄 他 : 結核, 41 : 84, 昭 41.
- 13) 桜井宏 他 : 日胸, 24 : 216, 昭 40.
- 14) McClosky, W. W. et al. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 92 : 447, 1948.
- 15) Pyle, M. H. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 835, 1966.
- 16) Bobrowitz, I. D. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 921, 1966.
- 17) 堂野前維摩郷 他 : 日胸, 25 : 747, 昭 41.
- 18) 国療化研・長沢誠司 他 : 結核, 41 : 83, 昭 41.
- 19) 結核予防会研究委員会 : 日胸, 26 : 70, 昭 42.
- 20) 馬場治賢 他 : 日胸, 23 : 862, 昭 39.
- 21) 堂野前維摩郷 他 : 結核, 40 : 541, 昭 40.
- 22) Carr, R. E. and Henkind, P. : Arch. Ophthalmol., 67 : 566, 1962.
- 23) Leibold, J. E. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 904, 1966.
- 24) 山本和男 他 : 胸部疾患, 8 : 1070, 昭 39.
- 25) 馬場治賢 他 : 結核, 41 : 581, 昭 41.
- 26) 岡捨己 他 : 結核, 41 : 86, 昭 41.
- 27) 北本治 他 : 結核, 40 : 540, 昭 40.
- 28) Schmidt, L. H. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 747, 1966.
- 29) Pyle, M. M., Pfuetze, K. H. et al. : Amer. Rev. Resp. Dis., 93 : 428, 1966.
- 30) Ferebee, S. H. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 910, 1966.
- 31) Corpe, R. F. and Blalock, F. A. : Amer. Rev. Resp. Dis., 90 : 957, 1964.
- 32) Corpe, R. F. and Blalock, F. A. : Dis. Chest, 48 : 305, 1965.
- 33) Corpe, R. F. and Blalock, F. A. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 823, 1966.
- 34) Johnston, R. F. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 831, 1966.
- 35) Kass, I. : Tubercle, 46 : 166, 1965.