

Rifampicin による肺結核の再治療

前編 とくに菌陰性化の過程と耐性出現に関連して

馬場 治賢・高橋 竜之助・吾妻 洋

国立療養所中野病院

受付 昭和46年6月2日

RIFAMPICIN IN THE RETREATMENT OF SEVERE
CAVITARY PULMONARY TUBERCULOSIS*Part I. Some Considerations on the Sputum Conversion
Rate and the Emergence of Drug Resistance

Harukata BABA, Ryunosuke TAKAHASHI and Yo AZUMA

(Received for publication June 2, 1971)

Since May 1969, 87 severe cavitary pulmonary tuberculosis with persistent positive bacilli were treated with Rifampicin (RFP). All the cases had already been treated with primary as well as secondary drugs for many years without success and had become resistant to these drugs. The present report is a result of 6 months' RFP treatment, and 8 cases were excluded from the study due to various reasons. The remaining 79 cases were divided into the following 3 groups:

Group I: RFP alone or with resistant drugs.

Group II: RFP with one sensitive drug.

Group III: RFP with two sensitive drugs.

As no difference was found in the bacilli negative conversion rate between RFP alone and RFP with resistant drugs, they were combined in group I. Most of the patients were given 450 mg of RFP daily, but some patients in groups II and III were treated with twice weekly RFP. Various drugs were used in combination with RFP, and in the case of patients in group I, all the drugs had been used in vain and their status was particularly severe.

After 6 months' treatment, X-ray findings showed no change in the majority of cases. Regarding bacteriological examination, 52 cases (66%) out of 79 converted to culture negative for more than 3 months, and another 4 cases showed relapse after conversion for more than 3 months and they were excluded from the converted cases.

The conversion rate was 16%, 78%, and 90% in groups I, II and III, respectively. Confined to cases with the largest cavity of 4~8 cm in diameter, the conversion rate was 11%, 67% and 75% in groups I, II and III, respectively. The results of the group I were obviously worse than the other groups. Marked reduction in the amount of bacilli was seen very fast, namely 1 to 6 weeks after administration of RFP, in 73 out of 79 cases, and the pattern of reduction was similar. Bacilli converted to negative within 3 months after starting RFP treatment, and only one case showed persistent abundant bacilli discharge during RFP treatment.

Emergence of drug resistance was observed among 23 cases failed to convert to negative

* From the National Nakano Chest Hospital, 20-14-3, Egota, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

and 4 cases relapsed. At the time when the amount of bacilli showed re-increase, strains became completely resistant to 50 mcg/ml RFP, while they remained sensitive to the combined drugs. In only one case, a strain became resistant to Ethambutol and remained sensitive to RFP when the amount of bacilli showed re-increase. In other one case showing continuous abundant bacilli discharge during RFP treatment, the strain showed reduced susceptibility to RFP during the period from fourth to seventh month, and became sensitive again after 8th month.

RFP はイタリア Lepetit 社の Sensi ら (1957) により土壌から分離された *Streptomyces mediteranei* の有効成分 Rifamycin SV および Lifamide が in vitro では有効にかかわらず、臨床上内服では吸収が遅いうえに排泄が早く十分の効果をあげることができなかつたところから Füresz ら (1965), 続いて Maggi ら (1966) によつて半合成的に作られたものである¹⁾。

多数の in vitro, in vivo の実験後²⁾³⁾, 1967 年よりイタリアの学者たちにより、抗結核薬としての臨床実験⁴⁾⁵⁾が始められ、続いて各国からの多数の報告⁷⁾⁸⁾がある。各種抗結核剤に耐性となつた例にもきわめて有効である。わが国では 1968 年から発表され始めた⁹⁾¹⁰⁾。

われわれも 1969 年 4 月から 1971 年 3 月末までに 87 例を経験した。

1. 対象症例

全例すでに一次薬を使い尽くし、二次薬も使用しているものが 2/3 に及んでいる。1 例を除いては一次薬 3 剤ともに耐性となつたもので、中には今までのすべての薬剤に耐性となつているものも少なくない。この 1 例は 10 年近くの間 INH や KM も含めすべての抗結核剤が使用され菌は常に陽性であつたが、1968 年 2 月当院入院以来 10 回の検査中 INH には 0.1 mcg/ml には不完全耐性であつたが、0.2 mcg/ml には 1 回のみ不完全耐性で、最近には常に感性であつた。また KM には 20 mcg/ml に常に感性であつた。

今回の報告は、以上の 87 例より次の 8 例を除外した 79 例についての 6 カ月目の成績である。すなわち治療開始より 6 カ月未満の 6 例、治療開始より 3 カ月以内に切除した 2 例、RFP・EB 併用例で治療 5 カ月目の初め退院

Table 1. Back Ground of 79 Cases

Group		I	II	III	Total
Total		19	40	20	79
NTA	Far ad.	16 (84%)	31 (78%)	14 (70%)	61 (77%)
	Mod ad.	3	9	6	18
Diameter of the largest cavity	4cm >	5	17	12	34
	4~8cm	9	18	8	35
	8cm <	5 (74%)	5 (58%)	0 (40%)	10 (57%)
Sex	Male	6	24	13	43 (53.7%)
	Female	13	16	7	36
Age	25~50	14	22	13	49
	51~80	5	18	7	30 (37.5%)
Duration of disease	1 year >	0	3	5	8 (10%)
	1~5 years	1	9	1	11
	5 years <	18 (95%)	28 (70%)	14 (70%)	60 (75%)
Secondary drugs	Not used	0	10	9	19
	Olready used	19 (100%)	30 (75%)	11 (58%)	60 (76%)

Note. I : RFP alone or with 1-2 resistant drugs.

II : RFP with one sensitive drug.

III : RFP with two sensitive drugs.

しその後消息不明の1例（この例は3ヵ月目の4回の検査は皆陰性、4ヵ月目の4回の検査中1回だけ1コロニー陽性、その耐性検査はRFP, EBとも感性であった）、およびRFP・EB・KM・PZAの4剤併用で陰性化した1例である。4剤併用例は1例のみであったから、除外例とした。

治療開始は1例を除き全例入院中に行なつた。RFPは450mgを1回に内服させた。併用の内服薬も原則として全例RFPと同時に1回に内服させた。すなわちEBは1g, THは0.5g, CSは0.5g, INHは0.3g, PZAは2gである。また注射は内服より1時間以内に行なつた。

表1は上述の79例の病状を示すものであるが、大部分のものは陳旧性で、NTA分類、総合空洞や単個最大空洞の大きさ（長径+短径/2）等からみられる通り、かなりの重症例である。年齢は1.3以上は50歳以上であった。また表のI, II, IIIは薬剤の併用し方である。Iはすべての抗結核剤を使い尽くしRFPを単独に使つたものと、耐性になつた薬剤を1~2剤併用した群であるIIはRFPと感性剤1剤を併用した群、IIIはRFPと感性2剤を併用した群である。耐性剤は併用しても、併用しないこととして取扱つた。

2. X線経過

RFP開始後6ヵ月目のX線上の経過は表2の通りであつて、X線の陰影は不変が大部分で、空洞も同様であつた。陳旧性病変のため当然の帰結である。ただ空洞壁が高度に菲薄化したものは拡大しても改善とした。悪化は今まで病巣がなかつた所に空洞が新たに出現し拡大した1例である。この例は菌量が初めから大量でRFPによる影響を全く受けなかつた唯一の例であつた。

3. 菌経過

菌検査はすべて培養の成績で示した。塗抹陽性培養陰性については後で述べる。少なくとも3ヵ月までは大部分の例は毎週1回行ない、以後も86%は毎週行なつた。1回でも陽性であればその月は陽性として取扱つた。また3ヵ月以上陰性が続いたものを陰性化したとした。

6ヵ月目の成績は全例では陰性化52例（66%）、一応陰性化4例で残りは陰性化していない。ただし一応陰性化の4例はいずれも3ヵ月以上連続陰性化した後3例は再陽転、1例は4ヵ月目と5ヵ月目に各1回ずつ微量排菌をみたものとともにRFPに耐性となつていたが、6ヵ月目は4回の検査とも陰性、さらにその後現在まで7ヵ月間陰性が続いている。しかし6ヵ月目の成績では陰性化群にはいれていない。この例は併用のEBには2mcg/mlにも感性であつた。

Table 2. Course of X-ray-Findings at 6th Month

1. Improvement of shadow						
	Marked	Moderate	Slight	No change	Worsened	Total
I		1		18 (95%)		19
II		4	9	27 (68%)		40
III		2	6	12 (60%)		20

2. Improvement of cavity						
	Marked	Moderate	Slight	No change	Worsened	Total
I			2	16 (86%)	1 (5%)	19
II		1	13	26 (65%)		40
III		3	5	12 (60%)		20

Table 3. Sputum Conversion* during 6 Months' Treatment with RFP

Group	Sub group	Converted All cases	Converted Subgroup	Converted All cases
I	1) Alone	2/10		3/19
	2) With resistant drugs	1/9		(16%)
II	1) With out EB	3/7		
	2) With EB	a) RFP daily	23/27	31/40 (78%)
		b) RFP twice weekly	5/6	
III	1) With out EB	4/4		
	2) With EB	a) RFP every day	11/12	18/20 (90%)
		b) RFP twice weekly	3/4	

* Conversion means negative culture for at least 3 months.

** Out of 79 cases, 52 (66%) converted to negative. Among 27 cases failed to convert, there were 4 cases who converted for 3 months or longer, but later until 6th month, became positive again. Three of them continuously and one temporarily with resistance to RFP. These 4 cases were excluded from converted cases.

4. 陰性化に関する諸因子

1. 併用剤との関係

われわれの症例はすでに各種抗結核剤に耐性となつていたものが大部分で、また療研、国療化研等に組み入れられた症例も含まれていたため併用薬剤の種類、毎日が間欠かの使用法等が区々であつたばかりでなく、例数も少ないため各薬剤組合せ別の効果比較は困難であつたが、だいたい単独群、2剤併用群、3剤併用群に分けて検討した。

表3の通り陰性化は単独群では19例中3例（16%）、2剤併用群では40例中31例（78%）、3剤群では20例中18例（90%）であつた。

ここにいう耐性とはすべて1%小川培地、コルク粒を

Table 4. Criteria of Resistance (Proportion method)

Drug concentrat. mcg/ml		Criteria of resistance %	Drug concentration mcg/ml		Criteria of resist- ance %
SM	10	1	TH	10	10
INH	0.2	1		20	1
PAS	0.5	1			
EB	2	20	CS	20	30
	3	1		30	1
KM	20	20	CPM	20	20
	50	1		50	1

1% Ogawa media with Corketop was used.

Table 5. Conversion Rate among Cases with Largest Cavities 4~8 cm in Diameter

	Number of cases	Converted	%
I	9	1	11
II	18	12	67
III	8	6	75

用いた Proportion method によるもので、表4の基準に従った。濃度はすべて添加濃度である。また判定は原則として4週であつたが、対照の菌が微小のため判定不能のときは6週判定とした。また対照の集落数が100コ以下のときは再検査した。

RFP 治療開始直前の併用剤についてみると CPM は全部未使用のものであつたが、11例中6例にはすでに耐性が生じていた。また既使用 EB 9例中1例が EB 耐性になつていた。

さて各群の症例構成は表1でみられる通り単独群ほど重い傾向がみられたので、この意味でも各群間の効果を比較することはかなり無理があつた。そこで単個最大空洞の直径が4~8cmの例のみについて比較したところ表5の通り、単個群では陰性化が9例中1例(11%)、2剤併用群では18例中12例(67%)、3剤併用群では8例中6例(75%)で統計的には有意であつた。0.01 > P > 0.005。

2) 菌陰性化と病型その他との関係

NTA 分類, 学会分類, 最大空洞, 総合空洞の直径, 年齢, 病巣の古さ等と菌の陰性化との関係を求めたが、同一群の中でも RFP の使い方, 併用薬剤の種類が異なるので比較はかなり無理であつた。しかし全体としてみると病状が軽いほど、病巣が新しいほど菌の陰性化率は高かつた。年齢はあまり大きな影響はなかつた。

3) 治療開始前の菌量との関係

表6に示す通り菌数が少ないほど陰性化率は高い。また菌量が多いものだけで比較すると I < II < III の順に陰性化率が高い。

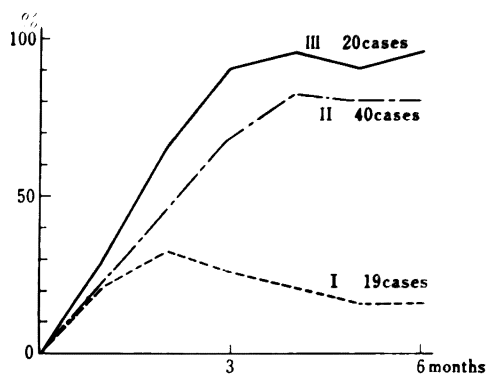
4) 菌陰性化の速度

Table 6. Pre-treatment Bacilli Amount and Conversion Rate

Pre-treatment bacilli	I		II		III	
	Cases	Converted	Cases	Converted	Cases	Converted
+	1	1	3(1)	2	3	3
++	1(1)	0	4	4	0	0
+++	2	0	5	3	2	2
++++	15	2 (13%)	28(1)	22 (79%)	15(1)	13 (87%)

Case in the parenthesis once converted for more than 3 months but later relapsed.

Fig. 1. Bacilli Conversion Rate



各群の菌陰性化率は図1の通りで、I群の陰性化率に比し、II群、III群は著明に高い。また陰性化するものは3カ月以内に全例陰性化している。陰性化した52例についてみると、1カ月以内に54%、2カ月以内に81%で残りは全例3カ月以内に陰性化している。このさい菌の減少速度はきわめて速やかで培養コロニー数が10コ以下に達するのに大部分は1カ月以内、遅くも1カ月半以内であつた。

培養陰性化前に塗抹陰性化した例は15例で、胃液培養のため塗抹検査を行なわなかつた1例を除いた36例でみると94%は6カ月以内に塗抹も陰性化した。残りの2例は7カ月および11カ月の現在なお塗抹陽性である。

一応陰性化の4例については前述したので省略する。

菌陰性化をみながつた23例についてみると前述の菌が+++に終始した1例を除くといずれも1カ月、遅くも1カ月半の間に少なくとも1回は陰性または10コ以下の集落数まで著減し、以後急激に菌量の増加をみている。“Fall and Rise”の現象¹⁾といわれている所見である。この菌量の増加と時を同じくして RFP に耐性が出現することはきわめて特異的であつた。しかも耐性となつた例は次の例外を除いて全例5mcgも50mcgも同時に完全耐性になつていた。

例1 35歳, 女

昭36.10より各種抗結核剤が使用され, 昭40.11左成形が行なわれたが排菌とまらず。昭41.12当院入院時左遺残空洞(2×2cm)と右肺尖空洞(1×1cm)あり, 菌大量, 入院前INH(5年), CS(4年2ヵ月), KM(9ヵ月), TH(11ヵ月), 入院後EB(1年), KM(9ヵ月), PZA(9ヵ月), PAS(1年3ヵ月)で, 入院後の喀痰成績はEB使用時1ヵ月間菌陰性になったことがあるのみである, にもかかわらずRFP使用直前の耐性検査ではKM, PASは感性であつた。なおINHは0.2mcg/mlには完全耐性であつたが1mcg/mlは感性であつた。

RFP・INH・SFが開始されたが菌は常に卍であつた。RFPならびにINHの耐性の経過は表7の通りで2ヵ月以後から10~50mcg/mlにわずかながら菌がみられる。ただわれわれの耐性基準からすれば5ヵ月と6ヵ月目のみが耐性で7ヵ月目から感性, 8ヵ月目(中止後2週目)およびさらにその8ヵ月目は10mcg/mlにも完全に感性となつていた。感性と耐性の区別がつきにくかつた唯一の例であつた。なおこの例の血中濃度は2時間4mcg/ml, 6時間2.6mcg/mlであつた。

次の例は菌がいつたん減少し, 増加し始めたときEBには耐性が生じたが, RFPは感性であつた。

例2 57歳, 男

昭40.7より2年半の間にSM(1年), INH・PAS

(2年), EB(1ヵ月)が使用されている。昭42.12入院時両肺尖に大空洞があり大量の排菌あり。入院後KM・TH・CSを1年5ヵ月, 続いてKM・CSを8ヵ月使用したが全く無効であつた。RFP使用前の耐性試験はKM(20mcg/ml 1%, 50mcg/ml 0%), TH(10mcg/ml, 3%, 20mcg/ml 0%)ともに感性, CSは耐性であつた。またEBは入院前1ヵ月使用したのみで感性であつた。RFP・EB開始後の耐性の経過は表8の通りである。

この例はRFP・EB開始後4週目に菌は10コ以下の集落数となり, 4ヵ月半より増加し始めている。治療開始3ヵ月目にEBに耐性生じたがRFPは最後まで感性にとどまつた。なおこの例の血中濃度は2時間7mcg/ml, 6時間7.5mcg/mlであつた。

図2は以上のRFPによる菌の経過を模式的に示したものである。

併用剤についてはRFPに耐性出現後かなり長い間感性のままのことが多かつた。菌が最低に減少したときから再び出現または増加し始めた月を0として各薬剤に対する耐性出現の時間的關係をみると図3のようになる。この間耐性検査は菌が陽性な限り少なくともRFP開始から6ヵ月までは毎月行なつた。この図では耐性となつた月の前月までは毎月検査し感性であつたことを確かめてある。

RFP・EB併用例では6例中4例はRFPのみ耐性となり, EBは今のところ感性である。1例はRFP耐性と

Table 7. Course of Drug Resistance to RFP and EB (Case No. 1).

Number of colonies (Viable unit)	Before	After treatment (Month)								
		1	2	3	4	5	6	7	8*	
0	5.6×10 ⁸	1×10 ⁴	2.6×10 ⁴	5×10 ⁸	3.9×10 ⁴	9.3×10 ⁸	2.4×10 ⁴	3.9×10 ⁸	7×10 ⁸	
RFP	5 mcg/ml	0	0.6%	0.3%	0.8%	0.2%	1.5%	3%	0.3%	0.9%
	10 mcg/ml	0	0	0.3%	0.2%	0.06%	2.2%	3%	0.1%	0
	50 mcg/ml	0	0	0.3%	0	0.05%	1.5%	2%	0.2%	0
INH	0.2 mcg/ml	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	1 mcg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* 2 weeks after cessation of RFP.

Table 8. Course of Drug Resistance to RFP and EB (Case No. 2)

Number of colonies (Viable unit)	Before	After treatment (Month)						
		1	2	3	4	5	6	
0	6×10 ⁸	2.3×10 ⁸	5.2×10 ⁸	1.9×10 ⁴	1.3×10 ⁴	1.1×10 ⁵	1.4×10 ⁴	
RFP	5 mcg/ml	6%	0	10%	1%	4%	0.5%	3%
	50 mcg/ml	0	0	0	0	0	0	0
EB	2 mcg/ml	17%	11%	100%	100%	100%	100%	100%
	3 mcg/ml	0	0	40%	100%	100%	100%	100%
	4 mcg/ml	0	0	40%	100%	100%	100%	100%

なつてから5カ月まではEBは感性で6カ月目に耐性となつた。残りの1例は前述のEBに耐性生じRFPには感性の例である。

CPM との併用では菌陰性化しない3例中1例はRFP耐性と同時にCPM 50mcg/ml に完全耐性となつたが、他の1例は3カ月遅れていつたん CPM 20mcg/ml に不完全耐性となり、これが2カ月続いてまた感性となる。現在RFP耐性となつてから10カ月してなおCPM 20mcg/ml にも感性である。また残りの1例はRFP耐性化後7カ月目なおCPM感性である。

最後にKM・THとの併用1例では、THには初めから耐性であつたが、RFP耐性化後6カ月目の現在KMはなお感性である。

5. 考 案

RFP は多数の in vitro, in vivo の実験および臨床経験よりきわめて優れた抗結核剤として知られている。ことに Grumbach 氏¹²⁾ のマウスの実験では今までの抗結核剤についての長年の実験でいまだかつてみながつたほどの殺菌効果をあげたと述べている。また既知の抗結核剤に交叉耐性がないのみならず、M. kansasii の全部 Scotochromogen の半数、non photochromogen や rapid grower の一部にも有効という¹³⁾¹⁴⁾。

Gyselen¹⁵⁾ は初回例でEB, INH との2剤ずつの組合せを比較することにより、INH・RFP はEB・RFP に優り、またEB・RFP はINH・EB より優れているところから効果の順序は RFP>INH>EB であるという。

われわれの症例は過去に種々の化療が行なわれ無効であつたもののみで、これを単独群、2剤群、3剤群に大別したが、各群間の病巣の古さ、性質、排菌状態、過去の化療の種類、程度したがつて未治療で残つている薬剤の種類もかなり異なつていた。概して単独群はより重症であり、併用群は比較的新しくまた軽いものが多かつた。またこの回の治療法の割当ても1つの群内だけでも同一でなかつた。RFP の使用し方も毎日と週2回があり、併用剤もEB, CPM, KM, CS, PZA 等であり、また同じEBでも毎日あるいは週2回があつた。したがつて各治療方式間の効果を比較するには適当でなかつた。それにもかかわらずRFP 単独とこれに耐性剤併用はほとんど差がなく、ともに最も劣つていて少なくとも有効な感性剤1剤の追加は絶対必要と思われた。

このさいRFPによる菌陰性化の経過にやや特長的と思われる点にふれてみたい。第1にRFPによる菌の減

Fig. 2. Pattern of Negative Conversion and Emergence of Resistance

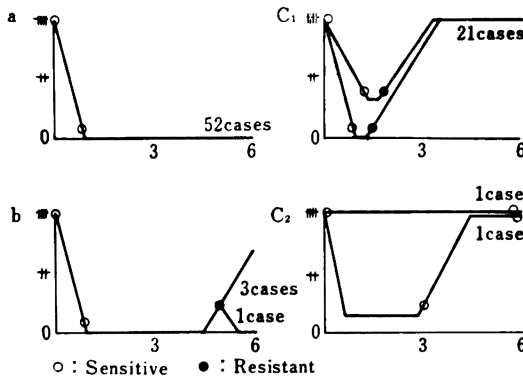


Fig. 3. Relapse of Bacilli and Appearance of Resistance to RFP, EB, CPM and KM

Months after relapses	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RFP	●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●●	●●●●●		○			○x				
EB	● ○	○		○			●				
CPM	●							○			○xx
KM							○				

Notice. Resistance test was made once a month. Relapse means bacilli increase or reappearance after their decrease or disappearance.
 ● Resistant
 ○ Sensitive (Result of latest test available)
 x Only one exceptional pattern of RFP resistance
 xx Partial resistance to 20mcg/ml of CPM 3 and 4 month after relapse but later it became sensitive again.

少する速度が速やかな点である。単独群でも1例以外は全例1回は著減または陰性になつているが、早いものは1週間以内、遅くも1カ月半であつて、感性剤併用の場合と全く同じパターンを示した。しかも菌がいつたん減少し再出現または増加するときは一度に高い濃度まで完全耐性になつていた。このことは体内でRFPと接触する菌のうち感性の部分全部陰性化し、自然耐性菌のみが残るといふ仮説¹⁰⁾に最も適合した所見である。このさいも1コ⁹⁾の耐性菌が残つたとして、その耐性菌が毎日1回分裂するとすれば21日後には 10^8 コに増殖する計算になる。

菌がいつたん減少し再び増加を始めたときRFPには耐性を生ずるが併用剤は必ずしも耐性となつていない。併用している薬剤が感性なら有効なはずである。ことにEB, KM, CPM等通常なら有効とされている薬剤が、感性であるのに菌はかえつて増加するというのはなぜであろうか。われわれの耐性の基準が高すぎるのであろうか(指針よりはるかに低くとつてある)。それとも個体側の未知の因子のためであろうか。われわれの“Fall and Rise”現象を示した症例で感性剤を併用したのはCPM, EB, KMに限られていたので、他の薬剤ではどのような態度を示すか種々の角度から検討してみたい。

もつともRFPについても耐性すれすれのものとなつていられないものがあつた。この2例を検討してみると長期間使用した他の薬剤に対しても一部は耐性となり他は耐性になつていない。ただ入院前は主として問診によつたので薬剤の種類、使用期間、菌の消長等不確かな点が多い。

いずれにしてもある1人の個体で効果がなく長期使用している薬剤に対し、一部は耐性となり他は感性のままであるという事実はきわめて興味深い。

6. 結 論

1. 一次薬その他を使用し失敗した空洞性肺結核で、各種薬剤に耐性を有する肺結核患者79例について単独群、2剤群、3剤群の3群に分けRFP6カ月目の治療成績を述べた。

2. X線の変化は大部分のものが不変であつた。

3. 菌陰性化率では単独またはこれに耐性剤を加えたものは最も劣つていた。

4. 菌の陰性化速度はきわめて早く、われわれの例で

は陰性化するものは全例3カ月以内に陰性化した。

5. 陰性化できなかつた23例中1例を除き陰性化例と同じ速さで菌はいつたん減少した後再び増加した。この菌量の増加と時を同じくしてRFPに耐性が生じた。菌量1度の1例は耐性値がぎりぎりの線をさまよつた。

6. 他の併用剤には耐性が生じないものが多かつた。例外としてRFP・EBの1例ではEBに耐性出現しRFPは感性であつた。

7. 同一個体で長期の化療にかかわらずある薬には耐性となり他にはならない場合について考察した。

稿を終るにおよび自然耐性菌、血中濃度等細菌学的諸検査を担当していただいた二村久技官、および終始面倒な耐性検査を一手に引受けていただいた斎藤千別技官に深く感謝する。

なおRFPの試供品を多量ご恵与いただいたチバガイギーおよび第一製薬に深く感謝する。

文 献

- 1) Jouhar, A. J.: J. Therap. and Clin. Resear., No. 1, Vol. 2, 17, 1968.
- 2) Nitti, V. et al.: Arch. Tisiol. Mal. App. Resp., 21: 867, 1966.
- 3) Zubiani, M. et al.: Riv. Tuberc., 16: 225, 1968.
- 4) Pallanza, R. et al.: Arzneimittel-Forsch., 17: 529, 1967.
- 5) Lucchesi, M. et al.: Riv. Tuberc., 16: 260, 1968.
- 6) Monaca, A.: Riv. Tuberc., 16: 273, 1968.
- 7) Pines, A. et al.: Tubercle, 48: 281, 1967.
- 8) Verbist, L. et al.: Vth. int. Congr. Chemotherap. Wien. 2, 2-259, 1967.
- 9) 堂野前維摩郷 他: 日胸, 28: 140, 昭44.
- 10) 結核療法研究協議会: 結核, 45: 227, 昭45.
- 11) Crofton, J.: Bull. int. Union against Tuberc., 27: 220, 1957.
- 12) Grumbach, F. et al.: Rev. tuberc. et Pneumol., 31: 749, 1967.
- 13) Stottmeier: Applied Microbiol., 17: 861, 1969.
- 14) McClatchy: Amer. Rev. Resp. Dis., 100: 234, 1969.
- 15) Gyselen: Zeits. f. Erkr. der Atmungsorgan, 133: 451, 1970.
- 16) Canetti, G.: Poumon et Coeur, 15: 1035, 1959.