

原 著

## Kirchner 半流動培地における結核菌の Rifampicin に対する臨床耐性の境界値と耐性獲得形式について

新潟県 RFP 共同研究耐性検査班

田村 昌敏・山崎 彰・田村 敏行  
高野 了・山崎 将宏・桑山 芳子

受付 昭和 48 年 3 月 30 日

### THE CRITICAL CONCENTRATION OF CLINICAL RIFAMPICIN RESISTANCE FOR TUBERCLE BACILLI AND THE ACQUIREMENT PATTERN OF RIFAMPICIN RESISTANCE OF TUBERCLE BACILLI ON KIRCHNER'S SEMI-LIQUID AGAR MEDIA\*

Cooperative Study Unit on Rifampicin in Niigata Prefecture,  
Subcommittee on Sensitivity Test

Masatoshi TAMURA, Akira YAMAZAKI, Toshiyuki TAMURA,  
Satoshi TAKANO, Masahiro YAMAZAKI  
and Yoshiko KUWAYAMA

(Received for publication March 30, 1973)

Far advanced severe pulmonary tuberculosis patients were treated by the intermittent administration of rifampicin, and their sputa findings were observed. The critical concentration of clinical rifampicin resistance and the acquisition pattern of rifampicin resistance were studied in 47 cases; and the resistance test was done by using Kirchner's semi-liquid agar media with 10% albumin.

Following results were obtained.

1) Tubercle bacilli became resistant to rifampicin in a short period.

If the concentration of clinical rifampicin resistance for tubercle bacilli on Kirchner's semi-liquid agar media was defined as 1 mcg/ml complete resistance, the rate of cases acquired resistance to rifampicin by the intermittent administration was 11.6% at 1 month, 25.0% at 2 months, 37.2% at 3 months, 30.8% at 4 months, 42.4% at 5 months and 48.6% at 6 months.

2) It would be safe to say that the critical concentration of clinical rifampicin resistance for tubercle bacilli is 1 mcg/ml complete resistance.

3) The acquisition pattern of rifampicin resistance of tubercle bacilli in rifampicin treated patients was mainly the multi step-pattern and in a few cases single step-pattern on Kirchner's semi-liquid agar media.

\* From the Niigata National Sanatorium, Akasakacho, Kashiwazaki City, Niigata Prefecture 945 Japan.

重症難治肺結核症に対する Rifampicin (以下 RFP と略) 隔日投与法の臨床成績は、既報<sup>1)</sup>のごとくである。本共同研究においては略痰中結核菌培養陽性の場合、毎月 1 回耐性検査を行った。その際治療開始前後の菌の感受性の推移を観察し、臨床耐性の境界値と耐性獲得形式を検討した結果、いささか知見を得たのでその成績を報告する。

研究 方法

1) 対 象

既報のごとく、RFP を除くほとんどの抗結核剤を使用した重症難治肺結核症に対して、RFP を隔日 0.45g に主治医が適当と考えたもので、だいたい従来使用中の薬剤を併用した 68 例の中から、毎月耐性検査を行い、その推移を観察することのできた 47 例について検討を加えた。

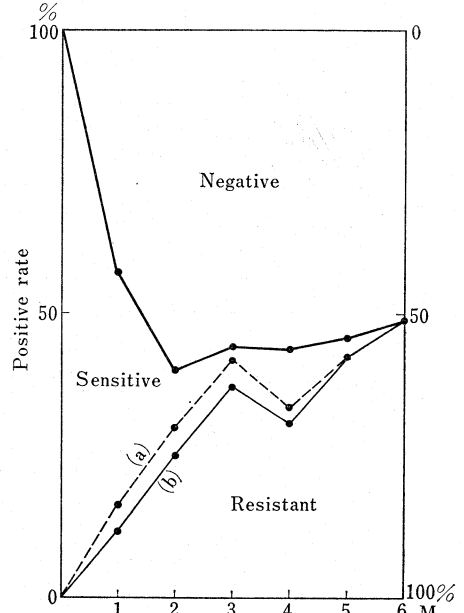
2) 使用培地

対象例よりの分離培養は、参加した各施設において小川培地を用いて行った。培養陽性の場合毎月 1 回菌株を新潟療養所に集めて耐性検査を行った。

耐性検査には 10% Albumin 加 Kirchner 半流動培地 (以下 K 半流動と略) を用いた。K 半流動は H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて基汁の pH を 6.8 に修正したあと、10% の割合に Albumin (栄研) を加えた。一方、Methanol (関東化学、特級品) 10 ml に RFP 純末 100 mg を溶解して原液を作り、この原液に滅菌蒸留水を加

えて希釈し、さらに培地内の RFP の濃度がそれぞれ 0.25, 0.5, 1, 2 および 10 mcg/ml になるように加えて良く攪拌したあと、中試験管に 5 ml ずつ分注した。

Fig. Transition of Tubercle Bacilli in Sputum Culture of Pulmonary Tuberculosis Patients and its Sensitivity before and after Rifampicin Treatment



Note. Same as Table 1.

Table 1. Transition of Tubercle Bacilli in Sputum Culture of Pulmonary Tuberculosis Patients and its Sensitivity before and after Rifampicin Treatment

		Culture result before and after Rifampicin administration							
		0	1	2	3	4	5	6	
Dropping	Sensitive	(a)	47 (100%)	16/43 (37.2%)	4/40 (10.0%)	1/43 (2.3%)	4/39 (10.3%)	2/33 (6.1%)	0/35
		(b)		18/43 (41.9%)	6/40 (15.0%)	3/43 (7.0%)	5/39 (12.6%)	2/33 (6.1%)	0/35
	Negative		19/43 (42.8%)	24/40 (60.0%)	24/43 (55.8%)	22/39 (56.4%)	18/33 (54.5%)	18/35 (51.4%)	
	Resistant	(a)		7/43 (16.3%)	12/40 (30.0%)	18/43 (41.9%)	13/39 (33.3%)	14/33 (42.4%)	17/35 (48.6%)
(b)			5/43 (11.6%)	10/40 (25.0%)	16/43 (37.2%)	12/39 (30.8%)	14/33 (42.4%)	17/35 (48.6%)	
Dropping	No growth		1	2	1		1	1	
	Drug changed			1	1	3	5	6	
	Not examined		3	4	1	4	6	4	
	Death				1	1	1	1	

(a) : The concentration of rifampicin resistance of tubercle bacilli is defined as 0.5 mcg/ml complete resistance or 0.5 mcg/ml and 1 mcg/ml incomplete resistance.

(b) : The concentration of rifampicin resistance of tubercle bacilli is defined as 1.0 mcg/ml complete resistance or 1.0 mcg/ml and 2.0 mcg/ml incomplete resistance.

これに对照として RFP を含まない培地を加えて1系列とした。ここに出来上つた培地は 37°C 孵卵器内に1昼夜納めて、雑菌混入のないことを確かめたるえ検査に使用した。

### 3) 接種菌量ならびに判定

患者の喀痰から培養によつて分離されて新潟療養所へ届けられた菌株は、いつたん -20°C の Deepfreezer に納めて凍結保存し、耐性検査の際1% 小川培地に植え継ぎ 37°C 孵卵器に納めて3週後、比濁法によつて各培地に  $10^{-8}$  mg ずつ接種した。菌株接種後 37°C 孵卵器に納め、原則として3週後に観察して、集落の發育状況ならびに程度を記載して成績を判定検査した。

### 4) 共同研究参加施設および担当医

信楽園病院 (橋本正・高橋昭二・笠井久司), 国療村松病院 (中川保男), 国療新潟 (田村昌敏・山田正雄), 県立三条結核病院 (岩井昭一), 国療西新潟病院 (荻野秀夫・高頭正長), 水原郷病院 (山崎雅司), 聖園病院 (真部義雄), 県立新発田病院 (川井和夫), 巻町国保病院 (松浦徳雄), 上越総合病院 (青木正作), 長岡中央病院 (亀山宏平), 佐渡総合病院 (安積俊則), 県立十日町病院 (村田徹), 新潟健康保健病院 (佐々木雄幹・富樫和夫)

## 研究成績

### 1) 喀痰中結核菌の推移と菌の耐性獲得の推移

RFP 治療開始後の喀痰中結核菌培養陰性化率の推移は、表1, 図に示すごとく、1ヵ月後 19/43 例 (42.8%), 2ヵ月後 24/40 例 (60.0%), 3ヵ月後 24/43 例 (55.8%), 4ヵ月後 22/39 例 (56.4%), 5ヵ月後 14/33 例 (42.4%), 6ヵ月後 17/35 例 (48.6%) であつた。すなわち陰性化率は2ヵ月後に最も高く、その後次第に低下してゆくことが認められた。

既報<sup>2)</sup>の試験管内実験の成績を基にして、K半流動における RFP の臨床耐性を一応 0.5 mcg/ml 完全耐性ないし 0.5 mcg/ml・1 mcg/ml 不完全耐性以上と仮定して、耐性獲得の推移を観察すると、表1の(a), 図の(a)のごとくである。すなわち治療開始1ヵ月後 7/43 例 (16.4%), 2ヵ月後 12/40 例 (30.0%), 3ヵ月後 18/43 例 (41.9%), 4ヵ月後 13/39 例 (33.3%), 5ヵ月後 14/33 例 (42.4%), 6ヵ月後 17/35 例 (48.6%) であつて、感受性持続例は1ヵ月後 16/43 例 (37.2%), 2ヵ月後 4/40 例 (10.0%), 3ヵ月後 1/43 例 (2.3%), 4ヵ月後 4/39 例 (10.3%), 5ヵ月後 2/33 例 (6.1%), 6ヵ月後 0/35 例であつた。

しかし、後述の成績に従つて、1 mcg/ml 完全耐性ないし 1 mcg/ml・2 mcg/ml 不完全耐性以上を臨床耐性とすれば、耐性獲得の推移は、表1の(b), 図の(b)のごとく、1ヵ月後 5/43 例 (11.6%), 2ヵ月後 10/40 例 (25.0%), 3ヵ月後 16/43 例 (37.2%), 4ヵ月後 12/39

例 (30.8%), 5ヵ月後 14/33 例 (42.4%), 6ヵ月後 17/35 例 (48.6%) となり、感受性持続例は、1ヵ月後 18/43 例 (41.9%), 2ヵ月後 6/40 例 (15.0%), 3ヵ月後 3/43 例 (7.0%), 4ヵ月後 5/39 例 (12.6%), 5ヵ月後 2/33 例 (6.1%), 6ヵ月後 0/35 例であつた。

### 2) 喀痰中結核菌の推移形式と耐性値の推移

RFP 治療開始後の喀痰中結核菌培養成績の推移の形式別に、各症例における耐性値の推移を観察すると、表2に示すごとくである。

すなわちAは治療開始後喀痰中の結核菌が早期に陰性化した群。Bはいつたん陰性化したすが再び陽性となり、その後また陰性化した群。Cは一時陰性化したすが、その後再陽性となつた群。Dは一時菌量が減少したが、再び大量排菌にもどつた群。Eは排菌状態になら影響の認められなかつた群である。

A群の No.12 は治療開始前 0 mcg/ml であるが、1ヵ月後 0.5 mcg/ml 完全耐性、1 mcg/ml 不完全耐性となつた。しかし3ヵ月以降陰性化している。B群の No.9 は一時 0.25 mcg/ml 完全耐性、0.5 mcg/ml 不完全耐性となつた後に、また No.29 は 2, 3ヵ月後 0.5 mcg/ml 完全耐性となつたが、4ヵ月以降陰性化している。

しかしC群の No.13, 65, D群の No.5, 16, 32, E群の No.14, 71 のごとく一たび 1 mcg/ml 完全耐性を獲得した例では1例 (C群 No.35, ただしこの例は 1 mcg/ml 完全耐性獲得の翌月陰性化したすが、その翌月には 2 mcg/ml, さらに 10 mcg/ml と段階的に耐性を獲得している)を除き、その後陰性化しているものはない。またC群の No.20, 66, D群の No.23 のごとく、2 mcg/ml 完全耐性獲得後に陰性化した症例は1例も認められなかつた。

### 3) 臨床例における RFP の耐性値の推移

表2にみるごとく、実際治療を続行している重症難治肺結核症例の喀痰より分離した結核菌について、K半流動における RFP の耐性値の推移を観察してゆくと、C群の No.25, 39, 61, D群の No.4, 36, 43, 64 のごとく、確かに Single step-pattern の症例も認められる。しかしC群の No.13, 20, 35, 46, 65, 66, D群の No.5, 23, 44, 47, 62, 68, E群の No.14, 71 のごとく、臨床上では一段一段と高度の耐性を獲得してゆく Multi step-pattern のほうが、むしろ多く認められた。

## 考案

RFP 隔日投与法における重症難治肺結核症の喀痰中結核菌陰性化率の推移は、治療開始2ヵ月後が最も高く、その後漸次低下してゆくことが認められた。この陰性化曲線は、療研<sup>3)</sup>および日結研<sup>4)</sup>のそれぞれ RFP 毎日投与法における準単独治療法とほぼ同じ形を呈している。

Table 2. Transition of Tubercle Bacilli in Sputum Culture and Drug Sensitivity Test of Pulmonary Tuberculosis Patients Treated with Rifampicin

Group	Case No.	Sputum culture and drug sensitivity test before, and after Rifampicin administration						Note	
		0	1	2	3	4	5		6 *
A	6	3 0γ	—	—	—	—	—	—	
	7	+++ 0γ	1 0γ	—	—	—	—	—	
	10	12 0γ	## (0.25γ)	2	—	—	—	—	
	11	+++ 0γ	—	—	—	—	—	—	
	12	## 0γ	## 0.5γ(1γ)	+++ (0.25~0.5γ)	—	—	—	—	
	15	## 0γ	—	—	—	—	—	—	
	21	+ (0.25γ)	—	—	—	—	—	—	
	30	## 0γ	2 0γ	4 0γ	—	—	—	—	
	34	+++ 0γ	—	—	—	—	—	—	
	37	+++ 0γ	1 NG	—	—	—	—	—	
	38	## (0.25γ)	—	—	—	—	—	—	
	41	2 0γ	—	—	—	—	—	—	
	42	6 0γ	—	—	—	—	—	—	
	52	## 0γ	—	—	—	—	—	—	
	67	## 0γ	+ 0γ	—	—	—	—	—	
	70	+++ 0γ	—	—	—	—	—	—	
B	3	## 0γ	—	—	—	—	4	—	
	9	## 0γ	## (0.25~0.5γ)	—	3	1 0.25γ(0.5γ)	65	—	
	24	+ 0γ	—	+ NG	+ NG	—	—	—	
	29	+ 0γ	—	50 0.5γ	100 0.5γ	—	—	—	
C	8	## 0γ	20	1 0γ	—	10 0.25γ(0.5γ)	6 (0.5γ)	51	7* +++ 10γ
	13	## 0γ	—	—	—	—	10 (0.25γ)	## 1γ(2γ)	
	20	## 0γ	—	—	## 2γ(10γ)	## 10γ	## 10γ	## 10γ	
	25	+ 0.25γ	—	—	## 10γ	—	—	—	
	35	10 0γ	—	—	—	2 1γ	—	## 2γ	7* 1 10γ
	39	## (0.25γ)	—	—	—	—	+ 10γ	+ 10γ	
40	## 0γ	+ 0γ	—	—	—	+ ##	+ 1γ		

Group	Case No.	Sputum culture and drug sensitivity test before and after Rifampicin administration						Note	
		0	1	2	3	4	5		6 *
C	46	30 (0.25γ)	4 0.25γ(0.5γ)	—	15 10γ	5			
	61	++ (0.25γ)	—	—	—	—	+	++ N G	
	65	+++ 0γ	+	—	—	—	+	+	
	66	+++ 0γ	—	70 2γ(10γ)	++ 10γ	+	+	+	
D	4	+++ 0γ	++ 0γ	4	++ 10γ	+++ 2γ(10γ)	+++	8* +++ 10γ	
	5	+++ 0γ	++ (0.25~0.5γ)	14 0.25(0.5~2γ)	+++ 1γ	6 0.5γ(1γ)	++ 1γ(2γ)		
	16	+++ 0γ	++	+	++ 1γ	+++ (0.25γ)	+++	7* +++ 0.25γ (0.5γ)	
	23	+++ 0γ	++ 2γ(10γ)	++ 10γ	++ 10γ	+	+	++ 10γ	
	32	+++ (0.25γ)	++ 10γ	++ 2γ(10γ)	+++ 10γ	+++ 1γ(2γ)	+++ 1γ(2~10γ)	+++ 1γ(2~10γ)	
	33	+++ (0.25~0.5γ)	+++ (0.25γ)		+++ 10γ	+++ 50	+++ 10γ	+++ 10γ	
	36	+++ 0γ	+++ 0γ	+++ 0γ	+++ N G	+++ 150	+++ 10γ	+++ 10γ	
	43	+++ 0γ	+++ 0γ	+++ 10γ	+++ 10γ	+++ 2γ(10γ)	+++ 10γ	+++ 10γ	
	44	+++ (0.25γ)	+++ +	+++ +	+++ 0.25γ(0.5~10γ)	+++ ++	+++ —	+++ 2γ(10γ)	
	47	+++ (0.25γ)	+++ 10	+++ 0γ	+++ N G	+++ 0.5γ	+++ 0.25γ	+++ 2γ	
	62	+++ 0γ	+++ 40	+++ 0.5γ(1~10γ)	+++ 10γ	+++ 10γ	+++ 10γ	+++ 10γ	
	63	+++ (0.25γ)	+++ (0.25γ)	+++ 10γ	+++ 10γ	+++ 10γ	+++ 10γ	+++ 10γ	
	64	+++ 0γ	+++ 10γ	+++ 10γ					
	68	+++ 0γ	+++ (0.25γ)	+++ 5	+++ 0γ	+++ 7	+++ (0.25γ)	+++ 10γ	
	E	14	+++ (0.25~0.5γ)	+++ 2γ	+++ 1γ(2~10γ)	+++ 10γ	+++ 10γ	+++ 10γ	
		71	+++ 0γ	+++ (0.25~2γ)	+++ 1γ(2γ)	+++ 2γ(10γ)			

Group A : Bacilli converted to negative after Rifampicin treatment.  
 Group B : Bacilli once converted to negative and returned to positive and again converted to negative after Rifampicin treatment .  
 Group C : Bacilli once negative converted and again became positive after Rifampicin treatment.  
 Group D : Amount of tubercle bacilli in sputum once decreased and again increased after Rifampicin treatment.  
 Group E : Amount of bacilli unchanged after Rifampicin treatment.  
 \* : Rifampicin administration period in month.  
 γ : Completely resistant, ( γ ) : Incompletely resistant.  
 N G : No growth.

治療開始後の耐性獲得の推移は、図に示すごとく、K半流動における RFP の臨床耐性の基準を、既報<sup>2)</sup>の未治療肺結核患者の喀痰から分離した菌株について行つた試験管内実験の成績から 0.5 mcg/ml 完全耐性および 0.5 mcg/ml・1 mcg/ml 不完全耐性以上とした場合 (a) も、このたびの臨床成績に基づき 1 mcg/ml 完全耐性および 1 mcg/ml・2 mcg/ml 不完全耐性以上とした場合

(b) も、3カ月後まではそれぞれ直線的に急上昇曲線を描き、その後ゆるやかとなり、5、6カ月後には (a) (b) の両曲線は一致して、6カ月後には陰性化するが、耐性を獲得してしまふことが認められた。

各種培地における RFP の結核菌最低発育阻止濃度 (以下 MIC と略) に関する報告<sup>5)~25)2)</sup>は枚挙にいとまがないが、東村<sup>26)</sup>が指摘しているごとく、実際に RFP を

Table 3. Minimal Inhibitory Concentration of Rifampicin to Mycobacterium Tuberculosis on 1% Ogawa's Egg Media and Kirchner's Semi-liquid Agar Media

Species of media	mcg/ml	Kirchner's semi-liquid agar media (Incubation period : for 3 weeks)			Total
		0.1	0.25	0.5	
1% Ogawa's egg media (Incubation period : for 4 weeks)	2.5				10
	5				
	10	5	5		
Total		5	5		10

使用した際の耐性発現に関する報告はきわめて少ない。Nitti et al.<sup>27)</sup>、日結研<sup>4)</sup>、療研<sup>22)</sup>、岡ら<sup>24)</sup>などの報告はあるが、どの程度の耐性をもつて臨床耐性とするか、という臨床家にとって喫緊な問題を解明した報告はさらに少ない。療研の細菌部会<sup>22)</sup>によれば1%小川培地におけるRFPの臨床耐性の基準は、10 mcg/ml 完全耐性および10 mcg/ml・50 mcg/ml 不完全耐性以上とすることが適当である。東村<sup>26)</sup><sup>28)</sup>によればRFPの臨床耐性の境界値は1%小川培地、間接法4週判定では25 mcg/mlである。また桜井ら<sup>29)</sup>はRFPの臨床耐性はK半流動では10 mcg/ml とするのが妥当であると報告している。

Amino 配糖体系の抗結核剤は、卵培地内では卵黄中の燐蛋白質に結合吸着され抗菌力が減弱することが認められている<sup>30)</sup>。一方、各種抗結核剤の耐性検査の成績は、小川培地におけるよりもK半流動において安定していることも認められている<sup>31)</sup>。そこで実際にRFPで治療を続行している患者の喀痰中結核菌の推移と、喀痰より分離した結核菌株について毎月K半流動を用いて耐性検査を行い、その耐性値の推移を観察して、RFPの臨床耐性の境界値の検討を試みた。

すなわちRFP治療開始前後の喀痰中結核菌培養成績の推移形式別に、各症例の耐性獲得の推移を観察すると、A・B群20例中菌が陰性化した4では、最高耐性値が0.5 mcg/ml 完全耐性、1 mcg/ml 不完全耐性に止まっている。しかしC・D・E群27例では一たび1 mcg/ml 完全耐性を獲得したものは、C群の1 mcg/ml 完全耐性を獲得後いつたん陰性化して翌月より漸次高度の耐性を獲得した1例を除き、7例はその後陰性化しないばかりか、さらに高度の耐性を獲得してゆくことが認められた。またC・D群25例中2 mcg/ml 完全耐性を獲得した3では、その後陰性化しているものは1例も認められなかった。

既報<sup>3)</sup>の未治療肺結核患者の喀痰より分離した菌株を用いて行つた実験におけるRFPの1%小川培地4週判定と、K半流動3週判定のMICを相関表として比較す

ると、表3に示すごとく、RFPのMICは小川培地では10 mcg/mlであり、K半流動では0.1~0.25 mcg/mlである。したがって、K半流動における1 mcg/mlは小川培地における40~100 mcg/mlに相当するものと推定される。

上述の臨床成績ならびに実験成績から勘案して、K半流動におけるRFPの臨床耐性の境界値は、1 mcg/mlと考へて大過ないものと思われる。

次にTsukamura, S. et al.<sup>32)</sup>は小川培地におけるRifamycin SVの耐性獲得形式は、H<sub>37</sub>Rv株ではSingle step-patternであると報告した。RFPについてはCanetti, G. et al.<sup>33)</sup>はLöwenstein-Jensen培地で、東村<sup>26)</sup><sup>28)</sup>は1%小川培地で同様な耐性獲得形式が認められた。そしてRFPがRifamycin SVの誘導体である以上当然であると述べ、さらに患者から分離された菌株についても同じ所見が得られた<sup>26)</sup>と報告している。

しかし、実際にRFPで治療を続行している患者の喀痰より毎月分離した結核菌株について、K半流動を用いて耐性検査を行い、RFPの耐性獲得の推移を観察してゆくと、Single step-patternの症例も少数は認められたが、Multi step-patternの症例のほうがより多く認められた。

このようにRFPの耐性獲得形式に相違が認められるのは、抗結核剤のMICに影響を及ぼす諸因子、就中、使用培地、接種菌量、接種菌株の生活力、培養期間、培地調製後の保存法と保存期間等の相違によるものと考えられる。

## 結 論

重症難治肺結核症に対して、RFP隔日投与法を行い、Kirchner半流動培地における耐性検査の推移を観察することのできた47例について、喀痰中結核菌の推移と耐性獲得の推移を観察して、RFPの臨床耐性の境界値および耐性獲得形式を検討し、次の成績を得た。

1) RFPは治療開始後短期間に耐性を獲得することが

認められた。すなわち Kirchner 半流動培地における臨床耐性を 1 mcg/ml 完全耐性および 1 mcg/ml・2 mcg/ml 不完全耐性以上とした場合の、隔日投与方法における耐性獲得率の推移は、治療開始1ヵ月後 11.6%、2ヵ月後 25.0%、3ヵ月後 37.2%、4ヵ月後 30.8%、5ヵ月後 42.4%、6ヵ月後 48.6% であつた。

2) Kirchner 半流動培地における RFP の臨床耐性の境界値は 1 mcg/ml 完全耐性および 1 mcg/ml・2 mcg/ml 不完全耐性以上と考えて大過ないものと思われる。

3) 臨床例の Kirchner 半流動培地における RFP の耐性獲得形式には、Single step-pattern の症例も少数に認められるが、Multi step-pattern で高度の耐性を獲得してゆく症例のほうがより多く認められた。

本論文の要旨は昭和 47 年 11 月 12 日第 19 回日本結核病学会地方学会・第 8 回日本胸部疾患学会地方学会合同学会において報告した。

擱筆に当たり、ご指導、ご校閲を賜わつた所長江川三二博士ならびに共同研究参加施設の担当者に感謝する。なお、本研究は第一製薬株式会社より Rifampicin の純末の供与と参加施設からの菌株蒐集の協力を受けて行われたことを記して謝意を表明する。

#### 文 献

- 1) 橋本正・中川保男・田村昌敏 他：結核，47：273，1972.
- 2) 田村昌敏 他：日本胸部臨床，30：931，1971.
- 3) 結核療法研究協議会：結核，45：227，1970.
- 4) 日本結核化学療法研究会：結核，45：251，1970.
- 5) Pallanza, R. et al. : *Arzneim. Forsch. (Drug. Res.)*, 17 : 523, 1967.
- 6) Zubiani, M. et al. : *Rev. Tuberc.*, 16 : 225, 1968.
- 7) Delli Vener, et al. : *Arch. Tisiol.*, 23 : 387, 1968.
- 8) Verbist, L. et al. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 98 : 923, 1968.
- 9) Nitti, V. et al. : *Arch. Tisiol.*, 23 : 979, 1968.
- 10) Hobby, G. L. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131 : 323, 1969.
- 11) McClatchy, J. K. et al. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 100 : 234, 1969.
- 12) 堂野前維摩郷 他：日本胸部臨床，28：140，1969.
- 13) 立花暉夫 他：Chemotherapy, 17：473，1969.
- 14) 岡捨己 他：Chemotherapy, 17：474，1969.
- 15) 河盛勇造 他：Chemotherapy, 17：475，1969.
- 16) Verbist, L. : *Transaction of the 27th VA-Armed Forces, Pulm. Dis. Res. Conference*, 1969.
- 17) 副島林造 他：結核，45：50，1970.
- 18) 丸谷竜司 他：結核，45：79，1970.
- 19) 河盛勇造 他：結核，45：40，1970.
- 20) 山本和男 他：結核，23：1292，1970.
- 21) 遠藤浩一 他：診療，23：1300，1970.
- 22) 結核療法研究協議会：結核，45：317，1970.
- 23) Thibault, Ph. : *Presse Méd.*, 78 : 501, 1970.
- 24) 岡捨己 他：日本胸部臨床，30：79，1971.
- 25) 高橋欽一 他：日本胸部臨床，30：98，1971.
- 26) 東村道雄：結核，47：113，1972.
- 27) Nitti, V. et al. : *Arch. Tisiol.*, 22 : 417, 1967.
- 28) 東村道雄：医療，26：60，1972.
- 29) 桜井宏 他：結核，47：475，1972.
- 30) 梅沢浜夫：カナマイシン明治，1～11，1959.
- 31) 賀来隆二：結核，38：517，1963.
- 32) Tsukamura, S. et al. : *Japan. J. Microb.*, 5 : 457, 1961.
- 33) Canetti, G. et al. : *Tuberc.*, 47, 367, 1968.