

総 説 (展 望)

結核菌の交叉耐性(第3編)

東 村 道 雄

国立療養所中部病院

受付 昭和 51 年 10 月 26 日

CROSS-RESISTANCE OF TUBERCLE BACILLI (A REVIEW) (III)

Michio TSUKAMURA\*

(Received for publication October 26, 1976)

The nature of cross-resistance is discussed in the present paper. In conclusion, the cross-resistance is a phenomenon in which multi-resistant mutants produced by a mutation are obtained by selection with different drugs. Hence, the cross-resistance, in its nature, should be 'complete cross-resistance'. The phenomenon of 'one-way cross-resistance' (organisms resistant to two drugs, A and B, are selected by drug A, but those are not selected by drug B) is due to the fact that different populations are selected by drugs A and B.

The most marked examples of the cross-resistance in tubercle bacilli are cross-resistance relationships concerning with aminoglycoside antibiotics. In respect to these antibiotics, the following mutants are observed: (1) Mutants resistant to only kanamycin (low level of resistance); (2) mutants triply resistant to viomycin, emviomycin and capreomycin (low levels of resistance); (3) mutants triply resistant to kanamycin, lividomycin and paromomycin (low level of resistance to kanamycin and high levels of resistance to the latter two); (4) mutants quadruply resistant to capreomycin, kanamycin, lividomycin and paromomycin (low level of resistance to capreomycin and high levels of resistance to the latter three); (5) mutants hexuply resistant to viomycin, emviomycin, capreomycin, kanamycin, lividomycin and paromomycin (high levels of resistance to six drugs). The phenomenon that these triply, quadruply and hexuply resistant mutants are selected by each drug is resulted in cross-resistance.

'One-way cross-resistance' is known between kanamycin and capreomycin. Mutants resistant to a high concentration of kanamycin, which is selected by kanamycin, are resistant to a low concentration of capreomycin. On the other hand, mutants resistant to a low concentration of capreomycin, which is selected by capreomycin, are susceptible to kanamycin. This phenomenon is based on the fact that quadruply resistant mutants are selected by kanamycin and triply resistant mutants are selected by capreomycin. This occurs from the fact that the prevalence rate of triply resistant mutants (resistant to viomycin, emviomycin and capreomycin) in the parent H<sub>37</sub>Rv strain is 10<sup>-6</sup> and that of quadruply resistant mutants is 10<sup>-7</sup> to 10<sup>-8</sup>, and the former is more easily selected by capreomycin (the former has a higher chance to be selected by capreomycin). In fact, the present author studied 27 strains derived from single colonies which grew on media containing 200 μg/ml capreomycin. Out of these, 26 were triply resistant mutants and only one belonged to quadruply resistant ones. Hence, if one takes colonies which have grown on media containing capreomycin, the majority of the colonies belong to triply resistant mutants and

\* From the National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan.

these are not resistant to kanamycin. This is observed as 'one-way cross-resistance'.

'One-way cross-resistance' between PAS and 4-acetyl-amino-benzaldehyde-thiosemicarbazone (Tb<sub>1</sub>) and between ethionamide and Tb<sub>1</sub> could also be explained similarly.

交叉耐性の本態

結核菌の交叉耐性の大部分は、aminoglycoside 系抗生物質 (AG 抗生物質) に関するもので、その中でも VM, CPM, EVM, KM, LVM に関する「major 交叉耐性」が最も重要な問題だと思われる。これについて、筆者など<sup>65)66)</sup>が最近に得た知見に基づいて考察を加えてみたい。

問題は「一方向交叉耐性」にある。元来、交叉耐性とは、A 剤によつて A 剤耐性株を選べば、それは AB 両剤耐性株であつたという現象である。この AB 両剤耐性株は元の集団とは異質の集団で、AB 両剤耐性菌の集団である。AB 両剤耐性菌は突然変異によつて生じて、元々原株中に存在していたはずであるから、A 剤のみならず、B 剤によつても選択されてしかるべきものである。すなわち交叉耐性とは本来「完全交叉耐性」であるはずのものである。このように考えると、「一方向交叉耐性」とは、A 剤によつて選択したときは、AB 両剤耐性菌集団が選ばれるが、B 剤で選択したときは、B 剤にのみ耐性の別の菌集団が選ばれる現象であるといわねばならない。なぜ、このような現象が起こりうるのであろうか。

KM と CPM の間の交叉耐性について、次のことが知られている。KM 低耐性菌 (耐性上昇度10倍) は、すべての抗結核剤に感受性がある。しかし KM 高耐性菌 (耐性上昇度100倍以上) は CPM 耐性 (耐性上昇度10倍) である。CPM 耐性菌 (耐性上昇度10倍) は VM 耐性 (耐性上昇度10倍) であるが、KM 感受性である<sup>13)53)58)76)77)</sup>。すなわち KM 高耐性と CPM 耐性の間には、「一方向交叉耐性」がある。この現象は、次のように説明できた。

最近、筆者など<sup>65)</sup>は、H<sub>37</sub>Rv 株から one step-selection で得た単個集落由来の菌株の SM, VM, EVM, CPM, KM, LVM, PM に対する耐性をしらべた。この中で、SM で選んだ菌株は SM 耐性を示すのみであつた。一方、VM, EVM, CPM のいずれかで得られた耐性株は通常 VM-EVM-CPM 3 剤耐性株 (3R) であり、KM, LVM, PM のいずれかで得られた耐性株は、KM-LVM-PM 3 剤耐性株 (3R'), CPM-KM-LVM-PM 4 剤耐性株 (4R) または VM-EVM-CPM-KM-LVM-PM 6 剤耐性株 (6R) であつた。6R は EVM, VM, CPM でも得ることができる (表5および6)。

すなわち KM 高濃度で耐性菌を選ぶときは、通常 4R が得られ、まれに 6R が得られる。したがつて、原株中の頻度の高い 4R が選ばれた場合、KM 高耐性、

表5 Aminoglycoside 系抗生物質による one step-selection で H<sub>37</sub>Rv 株から得られた耐性菌の種類

選択に使用した抗生物質	耐性菌の種類**				
SM	SR-1 SR-2 SR-3				
EVM		3R			6R
VM		3R			6R
CPM		3R		4R*	6R
KM		1R	3R'	4R	6R
LVM			3R'	4R	6R
PM			3R'	4R	6R
原株総生菌中の出現率	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-8</sup> 10 <sup>-8</sup>

\* 本文参照。  
\*\* 耐性菌の表現型については表6参照。

表6 M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv 株から one step-selection で得られた種々の耐性菌の耐性表現型 (種々の抗生物質に対する耐性度)

抗生物質	耐性菌								
	SR-1	SR-2	SR-3	1R	3R	3R'	4R	6R	
SM	5	20	>100	1	1	1	1	1	
EVM	1	1	1	1	10	1	1	>100	
VM	1	1	1	1	10	1	1	25~100	
CPM	1	1	1	1	10	1	10	>100	
KM	1	1	1	10	1	10	>100	>100	
LVM	1	1	1	1	1	>100	>100	>100	
PM	1	1	1	1	1	>100	>100	>100	

表中の数字は、感性菌の耐性度を1としたときの、耐性菌の耐性度 (倍率)を示す。

CPM 低耐性が現れる。一方、CPM で選択した場合は通常 3R が得られる。3R は CPM-VM-EVM 3 剤耐性であるが KM 感受性である。すなわち KM で選んだ場合は 4R が得られ、CPM で選んだ場合は 3R が得られることで、上記の「一方向交叉耐性」は説明できる。したがつて KM 使用の場合と CPM 使用の場合とで、別の菌集団をとらえていたわけである。それでは、4R は CPM 耐性であるのに、なぜ CPM で得ることができなかつたのか。4R は CPM 200 μg/ml 耐性であるから、CPM によつてとれてもよいはずである。これは、次のように説明できる。原株中の 3R の出現頻度は 10<sup>-6</sup> ~ 10<sup>-7</sup>, 4R の出現頻度は 10<sup>-8</sup> である。3R も 4R も CPM 耐性度は同じであるから、CPM による選択によつて拾

われる確率は10~100倍多く存在する 3R の方が多いのは当然である。このような理由で、CPM を使用すると通常 3R がとれるのだと思われる。しかし 4R も低率ではあるが CPM によつてとれるはずである。そこで、CPM 200 $\mu$ g/ml による one step-selection によつて得られた集落27 $\square$ の耐性をしらべてみた。その結果、26 $\square$ は 3R であつたが、1 $\square$ は 4R であつた。CPM 使用によつてまれに KM 耐性が現れるのは、このような機作によると思われる。

以上に述べた Tsukamura & Mizuno<sup>65)</sup>の研究により、交叉耐性の本態は次のごとくであると考えられる。突然変異によつて生じた菌の性質の変化により、多剤耐性菌が生じる。交叉耐性は薬剤によつて、この多剤耐性菌が選択される現象である。A 剤と B 剤とで同一の多剤耐性菌を選べば、「完全交叉耐性」がみられるし、一方で多剤耐性菌、他方で 1 剤耐性菌または別の多剤耐性菌を選べば、「一方向交叉耐性」の現象がみられる。

例をあげれば、CPM, VM, EVM 間の「完全交叉耐性」は、いずれによつても 3R を選んでいる現象であると思われる。また KM と CPM との間の「一方向交叉耐性」は、KM により 4R を、CPM により 3R を選んでいる現象である。

更に説明を要するのは、表 2 の「minor 交叉耐性」の現象である。(1)~(3)は類似の例であるから、(3)を例にとつて考える。KM 耐性菌は耐性度にかかわらず、若干 SM 感受性が低い。これは KM 耐性を示すような変異は同時に SM 感受性の低下を起こすものと思われる。このような耐性菌がなぜ SM によつてとれないのか。耐性株の出現速度は、原株中に存在する突然変異耐性菌の比率と薬剤中の耐性菌の発育速度によつて決まる<sup>42)</sup>。ところで上記の KM 耐性菌の出現率は 10<sup>-6</sup> (KM 低耐性菌)、一方 SM 耐性菌の出現率も 10<sup>-6</sup> (SM 低耐性菌)であるから、問題は SM 中での発育速度のみに関係する。SM 中での発育速度は、SM 耐性菌の方が速いので、結局 SM 耐性菌のみが選ばれてしまうのだと思われる。

(4) の PAS 高耐性菌が Tb<sub>1</sub> 耐性度上昇を示すが、Tb<sub>1</sub> 耐性菌は PAS 感性である現象および (5) の TH 高耐性菌が Tb<sub>1</sub> 耐性度上昇を示すが、Tb<sub>1</sub> 耐性菌は TH 感性である現象の説明は容易である。これは PAS 高耐性または TH 高耐性への突然変異による形質の変化が Tb<sub>1</sub> 感受性の低下をもたらしたものである。厳密には、ある突然変異(この場合は 2 つの突然変異の重複<sup>42)</sup>)が上記のごとき形質の変化をもたらし、この菌が PAS または TH によつて選択されたというべきである。それでは、逆に Tb<sub>1</sub> によつてなぜ、上記の耐性菌が得られないのか。その理由は簡単である。Tb<sub>1</sub> 耐性菌は原株の中に 10<sup>-5</sup> の頻度に存在するから、この菌が容易に選択されてしまう。したがつて Tb<sub>1</sub> 使用によつては Tb<sub>1</sub> 耐

性菌(交叉耐性を示さない)がとれてしまう。PAS 高耐性菌または TH 高耐性菌は、Tb<sub>1</sub> 耐性であつても、原株中には存在せず(推定出現頻度は 10<sup>-13</sup>)、two step-selection によつてのみ、とれる菌であるから、Tb<sub>1</sub> を使用しても、とれるはずがない。

### 交叉耐性からみた Aminoglycoside (AG) 系抗生物質の分類

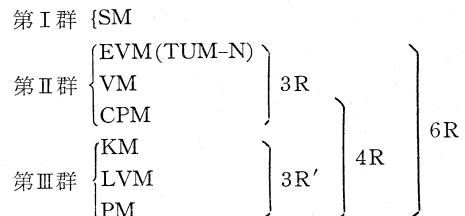
一つの突然変異によつて生じた形質の変化によつて、構造が類似する抗生物質に対する耐性が生じうことは上述したとおりである。このような見地から、AG 系抗生物質の群別が可能であろう。SM は、他の抗生物質と交叉耐性をもたないから、他と区別できる。VM, EVM, CPM の 3 者は、3R の存在によつて 1 群にまとめられ、また KM, LVM, PM の 3 者も 3R' の存在によつておのおの 1 群にまとめられる。すなわち図 3 に示すような 3 群に分類できる。そして EVM, VM, CPM, KM, LVM, PM の 6 者は、6R の存在によりまとめられ、SM とは区別できる。更に第 II 群 (VM, EVM, CPM) の中で、CPM は 4R の存在によつて、第 III 群 (KM, LVM, PM) と結ばれるので、第 II 群でも比較的第 III 群に近い関係にあると思われる。

### 交叉耐性と臨床

交叉耐性の存在は、化学療法の臨床効果と関係があるから重要な問題である。しかし PAS→Tb<sub>1</sub>, TH→Tb<sub>1</sub> の交叉耐性は、Tb<sub>1</sub> が日本では使用されないので、ここには問題にしない。問題は、AG 系抗生物質の「major 交叉耐性」である。臨床観察によつて得られた AG 系抗生物質の交叉耐性関係をまとめれば、次のとおりである。耐性度は 1% 小川培地の耐性度を示す<sup>33) 53) 66) 77)</sup>。

(1) KM 低耐性菌 (100~200  $\mu$ g/ml 耐性) は、他の抗生物質と交叉耐性を示さない。SM 耐性菌も耐性度

図 3 Aminoglycoside 系抗生物質の分類



7 種の aminoglycoside 系抗生物質は、交叉耐性からみて 3 群に分類される。

第 I 群: SM は他と交叉耐性がない。

第 II 群: EVM, VM, CPM は、3 重耐性菌 3R の存在により互いに密接な関係をもつことが知られる。

第 III 群: KM, LVM, PM は、3 重耐性菌 3R' の存在により互いに密接な関係をもつことが知られる。

4R の存在は、第 II 群の CPM と第 III 群の 3 種とが密接な関係にあることを示す。CPM は第 II 群と第 III 群の中間型であるともいえる。

6R の存在は、第 II 群と第 III 群とが関連性があることを示す。

にかかわらず交叉耐性がない。

(2) CPM, VM, EVM の低耐性菌 (100~200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性) は同時に他の2者に耐性である。

(3) KM 高耐性菌 (500~1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上耐性) と LVM, PM 耐性菌 (1種のみしかない。200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に耐性であれば, 1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にも耐性) とは共通で, これは同時に CPM 耐性 (100~200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  耐性) である。

(4) 基礎実験では, SM を除く AG 系抗生物質全部に高耐性の 6R の存在が知られるが, 臨床的には, まだ分離されていない。

これらの結果を考えて, 過去には次の化学療法が有利だと示唆された<sup>33)53)77)</sup>。

(a) SM は交叉耐性がないから, 使用順位の第1位となることは疑いない。

(b) KM 低耐性菌も交叉耐性がないから, KM を第2に使用してよい。しかし3カ月後には KM 低耐性株が現れて KM が無効になり<sup>61)</sup>, すぐひき続いて KM 高耐性株が出現する (4~5カ月後)<sup>49)63)</sup>。KM 高耐性菌が生じると CPM, LVM も効かなくなる。したがって KM 高耐性株が出現する前の3カ月で KM を打ち切つて, EVM, CPM (または LVM) に変えた方がよい。

(c) EVM, VM, CPM を使用して, これらの薬剤に対する耐性菌が出現しても KM 感性であるから, むしろ EVM, CPM を第2位に使用して, KM を第3位にした方がよいとも考えられる。

ところが, 最近の AG 系抗生物質の交叉耐性の本態に関する研究の結果<sup>65)66)</sup>, 若干の問題点が生じた。それによれば, EVM, VM, CPM のいずれの使用によつても生じる耐性菌は同一の 3R であり, KM 高耐性菌と LVM 耐性菌とは, 同一の 4R であると考えられる。これに基づくと, 次のように考えられる。

(a) SM が使用順位の第1位であることは変わらない。

(b) EVM, VM, CPM は一括して考えるべきで, いずれを使用しても, これら3剤に耐性の 3R が生じる。しかし KM, LVM はこの 3R に対して有効である。したがって, これらの薬剤が, 使用順位の第2位にくる。

(c) KM を第2に使用してもよい。ただし, この場合は, 3カ月で EVM, CPM または LVM に切り替えるべきである。

KM を6カ月使用するよりは, LVM を6カ月使用する方が有利である。その理由は, KM を使用すると, 3~4カ月で KM 低耐性株が生じて無効になってしまう。しかし LVM 耐性菌は KM 高耐性菌と同一で, この耐性菌の出現率は感性株 $10^{-8}$ で, KM 低耐性菌のそれ( $10^{-6}$ )より遙かに少ない。したがって LVM は LVM 耐性株が出現するまで有効であり, LVM 耐性株の出現は, KM 低耐性株の出現より遅いはずである<sup>42)</sup>。実際に, これを

示唆する成績もある<sup>33)</sup>。したがって KM を6カ月使用するよりも, LVM を6カ月使用する方が, 有効期間が長く, その間に菌陰転の機会もあるかもしれない。すなわち臨床に使用して, LVM の方が KM より有効であると考えられる。なお, この考察は, 生体内での KM の抗菌力と LVM の抗菌力とが同一と考えた場合である。以上のように, LVM は臨床に興味ある薬剤であるが, 現在, 市場に出る見込みがないのは惜しまれる。

## 総 括

- 1) 交叉耐性の研究業績を概括した。
- 2) 交叉耐性の研究には, (a) 単個集落由来の菌株を使用する, (b) 耐性度の違う菌株を使用する, (c) 測定方法の誤差を考慮するなどのことが必要である。
- 3) 交叉耐性とは, 一つの突然変異によつて生じた1種の多剤耐性菌を, 種々の薬剤によつて選択している現象である。
- 4) 交叉耐性は本質的には, 「完全交叉耐性」であるべきものである。「一方交叉耐性」は, A 薬剤と B 薬剤とで別個の菌集団を選択している現象である。
- 5) 交叉耐性の関係から, aminoglycosid 系抗生物質を3群に分類することが可能である。第I群: SM。第II群: EVM, VM, CPM。第III群: KM, LVM, PM。

## 文 献

- 1) Abraham, E. P.: Tubercle, 31: 146, 1950.
- 2) 青柳昭雄・河合健・山田幸寛・藤野忠彦・金子クニ子・相沢好治: 結核, 50: 295, 1975.
- 3) Akiba, T., Yokota, T. and Tamura, N.: Jap. J. Microbiol., 1: 197, 1957.
- 4) Bartmann, K.: Tuberkulosearzt, 14: 525, 1960.
- 5) Bryson, V. and Szybalski, W.: Advances in Genetics, 7: 1, 1955 (Academic Press, New York).
- 6) Bycroft, B. W., Cameron, D., Croft, L. R., Hassanal-Walji, A., Johnson, A. W. and Webb, T.: Nature, 231: 301, 1971.
- 7) Canetti, G., Armstrong, A. R., Bartmann, K., Cetrangolo, A., Hobby, G. L., Lucchesi, M., Stewart, S. M., Sula, L., Tsukamura, M. and Schiedel, A.: Bull. Inter. Union Tuberc., 37: 185, 1966.
- 8) Coletsos, P. J. and Oriot, E.: Revue Tuberc. Pneumol., 28: 413, 1964.
- 9) Demerec, M.: J. Bacteriol., 56: 63, 1949.
- 10) 堂野前維摩郷・井上幾之進: 胸部疾患, 8: 1080, 1964.
- 11) Hinshelwood, C.: Brit. Med. Bull., 9: 150, 1953.
- 12) Hsie, J. Y. and Bryson, V.: Amer. Rev. Tuberc., 62: 286, 1950.
- 13) Koseki, Y. and Okamoto, S.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 16: 31, 1963.
- 14) 小関勇一・岡本茂広・室橋豊穂: 結核, 48: 189, 1973.
- 15) Luria, S. E. and Delbrück, M.: Genetics, 28: 491,

- 1943.
- 16) More, W. C., Sproat, E. F., Arrington, C. W. and Hawkins, J. A.: *Ann. New York Acad. Sci.*, 135 : 983, 1966.
- 17) 永田彰・間瀬南・山本正彦・中村宏雄: *結核*, 44 : 173, 1969.
- 18) Newcombe, H. B. and Hawirko, R.: *J. Bacteriol.*, 57 : 565, 1949.
- 19) Newcombe, H. B. and McGregor, J.: *J. Bacteriol.*, 62 : 539, 1951.
- 20) 大里敏雄・清水久子: *結核*, 41 : 297, 1966.
- 21) Rist, N., Grumbach, F. and Libermann, D.: *Amer. Rev. Tuberc.*, 79 : 1, 1959.
- 22) Saito, T.: *Jap. J. Tuberc.*, 18 : 7, 1972.
- 23) 齋藤健利・福原徳光: *結核*, 49 : 57, 1974.
- 24) 齋藤健利・福原徳光: *結核*, 49 : 91, 1974.
- 25) Sevag, M. G. and Rosanoff, E. I.: *J. Bacteriol.*, 63 : 243, 1952.
- 26) Steenken, W., Jr., Montalbine, V. and Thurston, J. R.: *Amer. Rev. Tuberc.*, 79 : 66, 1959.
- 27) Sutton, W. B., Gordee, R. S., Wick, W. E. and Stanfield, L. V.: *Ann. New York Acad. Sci.*, 135 : 947, 1966.
- 28) Szybalski, W.: *Giorn. Microbiol.*, 3 : 203, 1957.
- 29) Szybalski, W. and Bryson, V.: *Amer. Rev. Tuberc.*, 69 : 267, 1954.
- 30) Torii, F., Yamamoto, M., Hayashi, M., Noda, Y. and Tsukamura, M.: *J. Antibiotics, A*, 12 : 103, 1959.
- 31) Toyohara, H., Nagata, A., Hayano, K. and Abe, J.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 100 : 228, 1969.
- 32) Trnka, L., Kuška, J. and Havel, A.: *Praxis Pneumol.*, 18 : 798, 1964.
- 33) 東海北陸地方国立療養所 LVM 共同研究班 (東村道雄・真島武・安藤良輝・谷井淑夫・三輪太郎): *日本胸部臨床*, 33 : 75, 1974.
- 34) 東村道雄: *医学と生物学*, 45 : 150, 1957.
- 35) 東村道雄: *結核*, 33 : 815, 1958.
- 36) 東村道雄: *医学と生物学*, 49 : 87, 1958.
- 37) 東村道雄: *結核研究の進歩*, 27 : 185, 1959 (医学書院, 東京).
- 38) 東村道雄: *日本細菌学雑誌*, 14 : 119, 1959.
- 39) Tsukamura, M.: *Jap. J. Genetics*, 34 : 268, 1959.
- 40) Tsukamura, M.: *Jap. J. Genetics*, 34 : 275, 1959.
- 41) Tsukamura, M.: *J. Antibiotics, A*, 12 : 105, 1959.
- 42) Tsukamura, M.: *Chemotherapy (Tokyo)*, 7 : 157, 1959.
- 43) 東村道雄: *日本細菌学雑誌*, 15 : 597, 1960.
- 44) 東村道雄: *Chemotherapy*, 8 : 354, 1960.
- 45) 東村道雄: *医療*, 15 : 616, 1961.
- 46) 東村道雄: *結核*, 36 : 733, 1961.
- 47) Tsukamura, M.: *Jap. J. Tuberc.*, 9 : 43, 1961.
- 48) 東村道雄: *結核*, 37 : 103, 1962.
- 49) 東村道雄: *日本胸部臨床*, 21 : 533, 1962.
- 50) Tsukamura, M.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 85 : 584, 1962.
- 51) Tsukamura, M.: *Jap. J. Tuberc.*, 12 : 46, 1964.
- 52) Tsukamura, M.: *Acta Tuberc. Pneumol. Scand.*, 46 : 89, 1965.
- 53) Tsukamura, M.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 99 : 780, 1969.
- 54) Tsukamura, M.: In "Les thioamides, leur place actuelle dans le traitement de la tuberculose", edited by E. Jancik, p. 90, 1970, Girandier, Paris.
- 55) Tsukamura, M.: *Tubercle*, 53 : 47, 1972.
- 56) Tsukamura, M.: *Chemotherapy*, 20 : 687, 1972.
- 57) Tsukamura, M.: *Tubercle*, 53 : 111, 1972.
- 58) Tsukamura, M.: *Chemotherapy*, 22 : 1115, 1974.
- 59) 東村道雄・安保孝: *結核*, 36 : 361, 1961.
- 60) 東村道雄・安保孝・河西栄文: *結核*, 37 : 141, 1962.
- 61) 東村道雄・安保孝・勝沼六郎: *結核*, 34 : 625, 1959.
- 62) 東村道雄・河西栄文: *日本胸部臨床*, 20 : 671, 1961.
- 63) Tsukamura, M., Kasai, E. and Tsukamura, S.: *Jap. J. Tuberc.*, 12 : 27, 1963.
- 64) 東村道雄・三浦幸二: *日本細菌学雑誌*, 13 : 1154, 1958.
- 65) Tsukamura, M. and Mizuno, S.: *J. Gen. Microbiol.*, 88 : 269, 1975.
- 66) 東村道雄・水野松司・村田浩・大島つな子: *結核*, 50 : 123, 1975.
- 67) 東村道雄・水野松司・山本正彦: *結核*, 45 : 263, 1970.
- 68) 東村道雄・中村栄一: *日本細菌学雑誌*, 13 : 916, 1958.
- 69) 東村道雄・野田用: *結核*, 32 : 639, 1957.
- 70) 東村道雄・野田用: *日本細菌学雑誌*, 14 : 834, 1959.
- 71) Tsukamura, M., Noda, Y. and Guidi, V.: *J. Antibiotics, A*, 11 : 156, 1958.
- 72) 東村道雄・野田用・中村栄一: *結核*, 33 : 43, 1958.
- 73) Tsukamura, M., Noda, Y. and Yamamoto, M.: *J. Antibiotics, A*, 12 : 323, 1959.
- 74) Tsukamura, M., Noda, Y., Yamamoto, M., Hayashi, M. and Torii, F.: *J. Antibiotics, A*, 12 : 314, 1959.
- 75) 東村道雄・野田用・山本昌邦・林光男・鳥居太: *医学と生物学*, 50 : 4, 1959.
- 76) 東村道雄・外山春雄・水野松司・東村純雄: *結核*, 42 : 399, 1967.
- 77) 東村道雄・外山春雄・東村純雄: *日本胸部臨床*, 27 : 778, 1968.
- 78) Tsukamura, M., Toyama, H. and Tsukamura, S.: *Jap. J. Tuberc.*, 11 : 36, 1963.
- 79) 東村道雄・山本昌邦・林光男・鳥居太・野田用: *結核*, 36 : 233, 1961.
- 80) Tsukamura, S. and Tsukamura, M.: *Jap. J. Tuberc.*, 5 : 457, 1961.
- 81) Verbist, L. and Gyselen, A.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 90 : 640, 1964.
- 82) 和田退蔵: *結核*, 40 : 283, 1965.
- 83) Watanabe, T.: *Keio J. Med.*, 3 : 193, 1954.
- 84) 渡辺 力: *最新医学*, 15 : 18, 1960.
- 85) 山本和男・桜井宏・井上幾之進・山上清: *結核*, 47 : 135, 1972.
- 86) 吉田誠: *長崎医学会雑誌*, 42 : 458, 1967.
- 87) Yudkin, J.: *Nature*, 171 : 541, 1953.