

## 原 著

## Enviomycin(EVM) の治療成績ならびに EVM 初回治療例の剖検肺

中 村 善 紀・宮 澤 健・井 口 欽之丞・北 原 昇  
国立松本病院

小 松 康 文  
国立東信病院

若 原 正 男  
国療東長野病院

小岩井 長 雄・上 原 章 平  
国療東松本病院

中 川 昭 三  
国立松本療養所

清 水 卓 造  
山梨県立中央病院

早 川 操 子  
市立甲府病院

千 葉 成 宏  
山梨療養所

古 守 豊 甫  
古 守 病 院

受付 昭和 52 年 11 月 9 日

A CLINICAL STUDY OF ENVIOMYCIN (EVM)  
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS AND A CASE  
REPORT OF LUNG AUTOPSY TREATED  
ORIGINALLY WITH EVM

Yoshinori NAKAMURA\*, Ken MIYAZAWA, Kinnojo IGUCHI, Noboru KITAHARA,  
Yasufumi KOMATSU, Masao WAKAHARA, Nagao KOIWAI, Shohei UEHARA,  
Shozo NAKAGAWA, Takuzo SHIMIZU, Misako HAYAKAWA,  
Shigehiro CHIBA and Toyosuke KOMORI

(Directed by Prof. Hiroshi KAWAI)

(Received for publication November 9, 1977)

The clinical effect of Enviomycin (EVM) for original treatment group (10 cases) and retreatment group (24 cases) of pulmonary tuberculosis was studied.

One gram of EVM was injected intramuscularly for the initial 3 months daily and thereafter twice a week for 3 months.

One to four antituberculous drugs were combined with EVM for both groups.

The results were summarized as follows:

1) X-ray findings:

In all original treatment cases, chest X-ray findings showed improvement; while in retreat-

\* From the National Matsumoto Hospital, Yoshikawamura-cho, Matsumoto-shi, Nagano 399-65 Japan.

ment cases, 50% showed improvement on basic lesions and the remaining 50% unchanged, and 60% of cavities unchanged.

#### 2) Bacteriological findings:

The negative conversion rate of tubercle bacilli in sputum on culture was 100% in original treatment group and 50% in retreatment group.

#### 3) Emergence of EVM resistant strains:

Since all cases of original treatment group showed negative conversion, it was impossible to carry out sensitivity test. Tubercle bacilli isolated from patients in retreatment group during the EVM treatment for 6 months showed either complete resistance to 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  EVM or incomplete resistance to 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  EVM.

#### 4) Side effects:

During the EVM treatment for 6 months, each one case of anorexia, eruption, transient rise of transaminase and zinc sulfate test (ZTT) was observed.

However, no cases were dropped out from the EVM treatment due to these side effects.

#### 5) Case report of lung autopsy:

One male patient in original treatment group died after the chemotherapy for 10 months due to myocardial infarction.

The lung autopsy of this case revealed, a tendency towards the rapid cure, as marked fibrosis and vascularization were found in lung tissue surrounding the new lesions before treatment.

## 緒 言

## 症例の背景因子

1966年永田らは静岡県大仁町の土壌から分離した放線菌の一新変種 *Streptomyces griseovorticillatus* var. *tuberciacicus* の培養液中から単離された水溶性塩基物質が抗結核性抗生物質であることを見出した。更に追及して上記原株を化学変異剤で処理した多数の変異株の中から、原株と異なる抗結核成分を産生する N6-130 株を見つけた。これがツペラクチノマイシン N (TUM-N) すなわち Enviomycin (EVM) である。EVM の試験管抗菌力、実験結核動物に対する治療効果、結核患者に対する臨床治験の報告は多数にある。その多くは再治療患者であるが重症肺結核患者でいわゆる化学療法失敗例である。

今回長野県・山梨県結核研究グループ 9 施設で EVM の治験を行ない、その成績を得たので報告する。併せて EVM 初回治療 10 カ月後に心筋梗塞による死亡例の剖検肺について報告する。

## 研究対象

初回治療群 10 例と再治療群 24 例を選んだ。初回治療群は初めて肺結核が発見されて治療を開始したものが大部分であるが、少数例は 1 カ月ほどの短期間 EVM を除く治療をした準初回例も含まれている。再治療群は化学療法失敗例で 10 年以上の病歴をもっているものも含まれている。

治療前の背景因子は表 1 に示す通りである。男女比はほぼ 3 : 1 で治療群別でもほぼ同じ傾向である。年齢構成は初回群では 39 歳以下の若年層が 50% で、再治療群では 40 歳以上が 87.5% で高年齢層が多かった。

胸部レ線像からみると、NTA 分類では初回群は軽度と中等度進展とが 80%、再治療群では中等度進展と高度進展とが 95.8% であった。両群では病巣の振り自体相反していた。学研分類の基本病変からみると初回群では B 型 (浸潤乾酪型) 7 例、C 型 2 例、F 型 1 例であった。再治療群では B、C 型 (線維乾酪型) はそれぞれ 8 例、7 例で、F 型 (重症混合型) が 9 例含まれている。空洞の性質からみると初回群は全例 9 個とも非硬化壁空洞であるが、再治療群では 34 個中 13 個は非硬化壁で 20 個は硬化壁空洞であった。

治療前の喀痰中の結核菌塗抹陽性は初回群で半数の 5 例、再治療群で 13 例であり、ガフキー号数も後者の方が高かった。培養陽性は初回群 6 例、再治療群 12 例であった。薬剤耐性の成績では初回群 5 例中いずれの薬剤にも感性であったものは 1 例のみで、2 剤耐性 1 例、3 剤耐性 1 例、5 剤耐性 1 例、8 剤耐性 1 例と多剤耐性例が高率を占めたが、その背景等是不明である。再治療群では 1 ~ 3 剤耐性 4 例、4 ~ 7 剤耐性 8 例であった。

## 治療方式

EVM 1 日 1 g 毎日 3 カ月間筋肉注射、以後週 2 日 1 g

表1 背景因子

区 分		初 療 回 群	再治療群	計		
性 別	男	7	18	25		
	女	3	6	9		
計		10	24	34		
年 齢	～39歳	5	3	8		
	40～59	3	12	15		
	60歳～	2	9	11		
既 往 の 化 療 期 間	～5年		11			
	6～10		6			
	11年～		7			
胸 部 レ 線 像	N. T. A. 分 類	軽	4	1	5	
		中	4	13	17	
		高	2	10	12	
	学 分 類	基 本 型	B	7	8	15
			C	2	7	9
			F	1	9	10
		空 洞	Ka	4	3	
			Kb	4	4	
			Kc	1	5	
			Kd		1	
Kx		12				
Ky		4				
Kz		4				
咯 痰 中 結 核 菌	ガ フ キー 号 数	0	5	10	陽性 18	
		1～2	4	0		
		3～6	1	9		
		7～10	5	13		
				4		
	培 養	—	4	10	陽性 18	
+		3	1			
++		2	1			
+++		1	10			
未実施			2			
治 療 前 薬 剤 耐 性 (完全耐性)	0	1		1		
	1～3剤	2	4	6		
	4～7	1	8	9		
	8剤～	1		1		
不 明	5	12	17			

表2 併用薬剤

薬 剤	初回治療群	再治療群	計
INH	9	8	17
PAS	1	3	4
EB	6	14	20
RFP	8	16	24
TH		2	2
CS		5	5
PZA		1	1
4剤+EVM		1	1
3剤+EVM	4	1	5
2剤+EVM	6	21	27
1剤+EVM		1	1
計	10	24	34

真を撮影し、読影は各主治医が行なった。問題となる写真については共同研究者が集まって読影を行なった。

2) 菌検査 治療開始後は毎月1回以上塗抹培養を実施した。結核菌陽性のものについてはEVM耐性検査を間接法で行なった。

副作用発見のための検査としては聴力検査、検尿、血中尿素窒素値、GOT、GPT検査を行ない、腎、肝への障害の有無をみた。これらの検査は少なくとも月1回は必ず行なった。自覚症状としては耳鳴り、発熱、発疹、食欲不振などに注意した。

治療成績

1) 胸部レ線像の経過

初回群B型7例は3カ月後には全例2b(軽度改善)以上に移り、C型1例が1(著明改善)、1例が3(不変)に止まっていた。F型も2bに進んでいる。6カ月後にはB型は1, 2a, 2bに2例ずつ改善された。うち1例は治療4カ月目に胃癌にて死亡した。F型は更に2aに進んでいる。胸膜炎合併例では胸水の著明改善を来した。空洞についてはKaが3カ月後2bに、6カ月後2aに進んだ。Kbは6カ月後も2b程度の改善で、Kcが著明改善している。

再治療群についてみるとB型8例は3カ月後までは全例不変であつたが6カ月後2bは2例、不変は6例であつた。C型7例は3カ月および6カ月後とも2b3例、不変は4例に止まっている。F型9例は3カ月後不変5例、2b4例、6カ月後には不変5例、2b3例、悪化1例となつた。非硬化壁空洞の約半数が同時点において不変で約半数が2bであつた。硬化壁空洞では3カ月後20個中17個が不変で、6カ月後16個が不変であつた。

2) 咯痰中結核菌の推移

表5に示すように塗抹陰性化率を初回群について月を追つてみると1カ月、2カ月では60%、3カ月後には80

宛注射を3カ月続けた。これに経口剤を併用投与した。しかしVM, CPMは投与しなかつた。本治験には既使用の経口剤も投与しており、その併用剤の種類および投与方法は表2に示す通りである。

研究方法

1) レ線検査 3カ月と6カ月後に平面写真と断層写

表3 初回治療群レ線推移

	病型	治療前症例数	3カ月後				6カ月後							
			0	1	2a	2b	3	4	0	1	2a	2b	3	4
基本病変	B	7		1	2	4*				2	2	2		
	C	2		1			1			1			1	
	F	1				1					1			
	Ple	(1)			(1)					(1)				
空洞	Ka	4				4					4			
	Kb	4				4						4		
	Kc	1		1						1				
	Kd													
	Kx													
	Ky													
	Kz													

\* 4カ月目に1名死亡。

表4 再治療群レ線推移

	病型	治療前症例数	3カ月後				6カ月後						
			0	1	2a	2b	3	4	0	1	2a	2b	3
基本病変	B	8					8					2	6
	C	7				3	4					3	4
	F	9				4	5					3	5
空洞	Ka	3				2		1				2	1
	Kb	4				2	2					3	1
	Kc	5				2	3			1	1	3	
	Kd	1				1					1		
	Kx	12				2	10				2	10	
	Ky	4					4					4	
	Kz	4				1	3				2	2	

表5 菌陰性化率

	治療群	治療前	治療後					
			1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月
塗抹	初回	5/5	2/5 (60)	2/5 (60)	1/5 (80)	0/4 (100)	0/4 (100)	1/4 (75)
	再	13/13	6/13 (53.8)	8/13 (38.5)	8/13 (38.5)	8/13 (38.5)	8/13 (38.5)	8/13 (38.5)
培養	初回	6/6	3/6 (50)	2/6 (66.7)	0/6 (100)	0/6 (100)	0/6 (100)	0/6 (100)
	再	12/12	7/12 (41.7)	7/12 (41.7)	6/12 (50)	5/12 (58.3)	6/12 (50)	6/12 (50)

排菌陽性者/患者数, ( ): 陰性化率

表6 EVM 耐性検査推移

治療群	患者	治療前後	EVM			備 考
			0 $\mu$ g	25 $\mu$ g	100 $\mu$ g	
初 回	■	前	卍	0	0	2カ月後陰性化 塗抹(-)
		後12日	卍	0	0	
		後1カ月	卍	+(1)	0	
	■	前	卍	0	0	1カ月後陰性化
後5日		卍	0	0		
■	前	卍	+	0	4カ月後陰性化 塗抹(-)	
	後1カ月	卍	卍	0		
	2カ月	卍	+	0		
	23カ月	卍	+	0		
再	■	後2カ月	卍	0	0	3カ月後陰性化 塗抹(+)
		後3カ月	卍	卍	0	
	■	6カ月	卍	卍	+	陰性化せず
		前	卍	卍	0	
		後1カ月	卍	卍	0	
		2カ月	卍	卍	+	
		3カ月	卍	卍	+	
		4カ月	卍	+	0	
	■	5カ月	卍	+	0	陰性化せず 塗抹も陰性化せず
		6カ月	卍	卍	+	
後1カ月		卍	0	0		
■	2カ月	卍	0	0	陰性化せず 塗抹陰性化せず	
	4カ月	卍	0	0		
	前	卍	0	0		
■	後1カ月	卍	0	0	陰性化せず 塗抹陰性化せず	
	2カ月	卍	0	0		
	3カ月	卍	卍	+		
	4カ月	卍	卍	0		
	5カ月	卍	卍	0		
	6カ月	卍	卍	0		
■	前	卍	+	0	2カ月後陰性化するも塗抹6カ月G1	
	後1カ月	卍	+	0		

%, 4カ月, 5カ月後 100%であつたが, 6カ月後1例陽性となり75%となつた。再治療群では1カ月後53.8%, 以後6カ月まで38.5%と陰性化率は極端に悪い。

次に培養陰性化率をみると初回群では3カ月以降 100%となつている。しかし再治療群では6カ月後も50%に止まつているが, 半数が陰性化することはEVMの効果を示すものと思われる。

### 3) EVM 治療後における EVM 耐性菌

治療開始後培養陽性で耐性試験を行なつたものは初回群4例, 再治療群5例であつた。その耐性菌出現状況は表6の通りである。初回群では治療前 EVM 25 $\mu$ g では発育阻止がみられ, 1例だけ 25 $\mu$ g 不完全耐性であつた。

EVM 耐性菌が出現しないうちすなわち3カ月後には陰性化している。再治療群では治療前 EVM 25 $\mu$ g 不完全耐性が5例中3例あつた。6カ月後まで培養陽性なのは 25 $\mu$ g 完全耐性か, 100 $\mu$ g 不完全耐性となつている。再治療群で6カ月の菌の持続するものは他剤併用(これにも耐性であるから)をしても EVM 耐性出現を阻止することはできない。

### 4) 副作用

EVM 6カ月の投与の間には食欲不振1例, ZTTの上昇1例, GOT, GPT 上昇1例を認めたが治療前よりすでに上昇しており, 特に治療によつて悪化はしていない。1例は皮疹を認め, その後これが慢性湿疹に移行した。

これはEVMのアレルギーとは考えられなかつた。難聴を訴えたものもあつたが元来老人性難聴のあつたものでEVMの影響は考えられない。

**EVM 初回治療例の剖検肺**

次に初回治療患者に EVM, RFP, INH, EB の併用を行ない、良好な経過を辿つたので6カ月後に退院し、その後外来で RFP, INH, EB 3者併用を続けていたが、10カ月後心筋梗塞による急性心不全で死亡した症例の肺剖検所見を報告する。

症例：■■■■ ♂ 48歳

主訴：高熱

既往歴：3年前右肺の異常を指摘されたが放置していた。

職業：機械販売業

経過：昭和51年6月23日高熱があつたが翌日より微熱が続いた。6月26日再び高熱となり外来を訪れた。抗生物質投与により解熱するも肺癌または肺結核の鑑別のため入院する。

入院後の経過：昭和51年7月27日入院。入院時咳嗽、軽度胸痛、倦怠感を訴える。胸部レ線写真では右肺門部より外側に向け濃厚な浸潤影を主病巣とし、右肺尖の病巣は葉門結合像を呈する。肺尖部には小空洞を認める。病型は B, Kb<sub>1</sub>(写真1) 喀痰連続培養で G1, 培養冊,

その他 *Klebsiella*, *Pseudomonas* を検出する。喀痰細胞診では悪性腫瘍細胞陰性, RBC 484×10<sup>4</sup>, WBC 5800, Ht 48.5%, Baso 2, Band 5, Seg 41, Lymph. 46, Mono 6, CRP4(+), 寒冷凝集反応 4×, 血沈(1時間値)18mm。8月中旬より EVM 1g/日, 毎日4カ月その後 2×/W 投与した。併用剤として RFP 450mg/日, INH 0.3g/日, EB 1.0g/日を用いた。6カ月後 EVM を中止し RFP, INH, EB 3者併用を続けた。昭和52年3月12日退院し外来治療を行なつていた。6カ月後の写真で CB<sub>1</sub>(写真2)となつた。経過は図1に示す。

昭和52年6月28日午前3時ごろより狭心痛、体動時の呼吸困難があつた。午後6時30分入院。ECGにて心筋梗塞(後壁)と診断し、その治療を行なつた。7月1日には左片麻痺、顔面麻痺出現し、脳血栓を併発し午後11時48分死亡。

臨床診断：①後側壁心筋梗塞による急性心不全, ②脳血栓。

剖検所見：主題の関係上、肺の所見のみを記す。

右上葉 S<sup>1</sup> に大豆大の被包乾酪巣1個と小豆大の被包乾酪巣数個が認められた。その辺囲の肺尖部および外側部に肺気腫が多数散布している。S<sup>6</sup> の肺門部の近くに放線状線維化を思わせる像が認められる。組織学的にはこの部分の中心には十数個の結節が発生しており、その周辺には著明な線維化と毛細血管の新生がみられる。線

(発病 昭和51年6月23日)

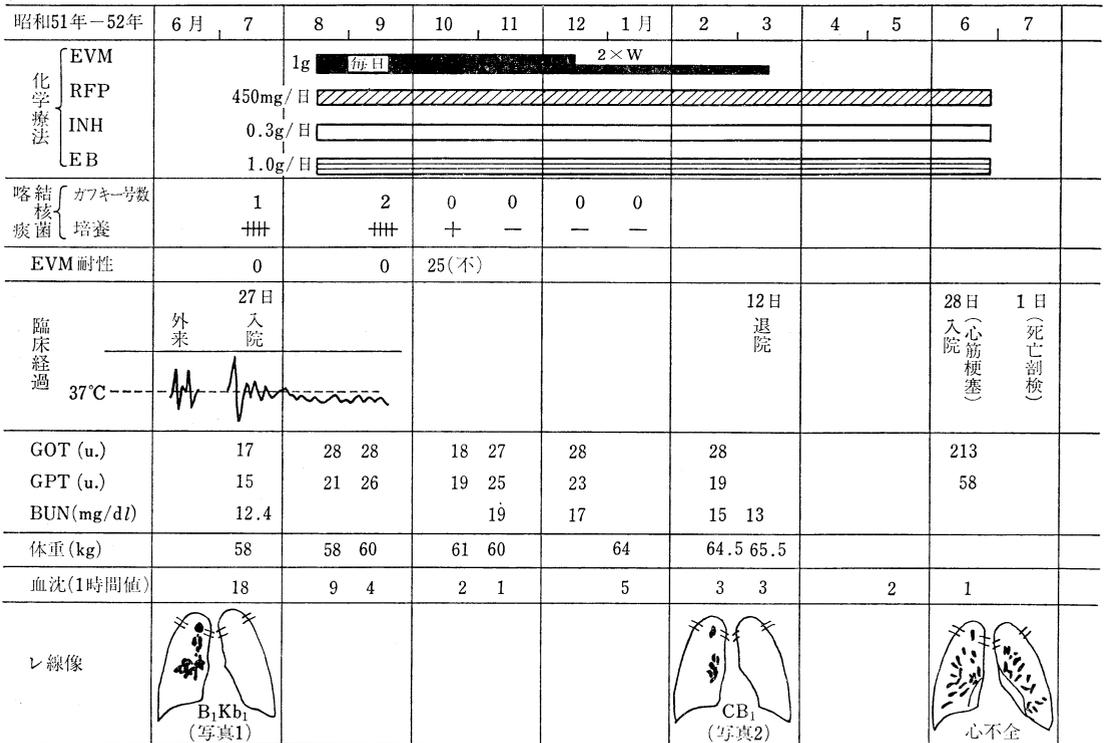


図1 ■■■■ ♂ 48歳

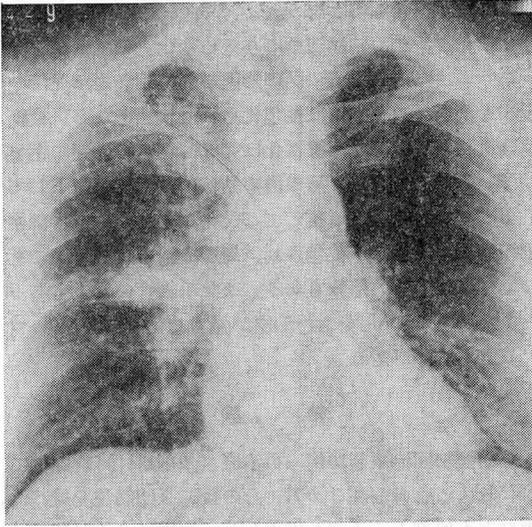


写真1 入院時(昭51.6.30)のレ線像 病型 B<sub>1</sub>Kb<sub>1</sub>

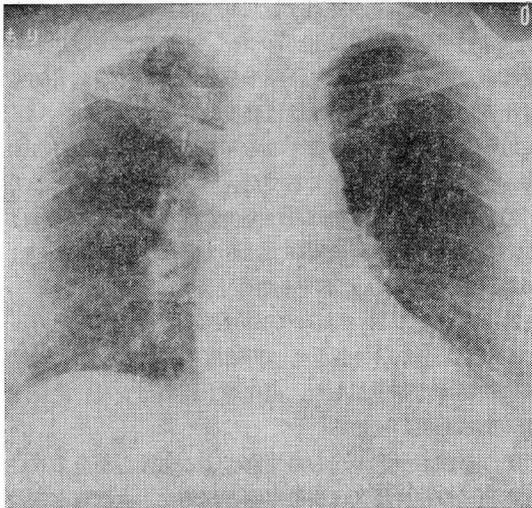


写真2 6カ月後(昭52.2.21)のレ線像 病型 CB<sub>1</sub>

維化は膠原化の強い部分もある。この間の肺実質は無気肺性である。以上のような線維化と血管新生のあることはかなり急な治癒傾向を示すものとみなされる。

上記の病理組織学的所見から、EVM、INH、EB、RFPの併用療法は肺結核、殊に初回例には強力な化学療法と考える。

### 考 案

Tuberactinomycin-N(Enviomycin)はVM、CPMと交叉耐性があるがVMとほぼ同じ程度の抗結核作用があるとされている。われわれの患者から分離した結核菌に対してもEVM 25 $\mu$ gで発育を阻止している。

われわれは長野県と山梨県の9施設の肺結核患者34例についてEVM治療を行なった。初めて肺結核が発見

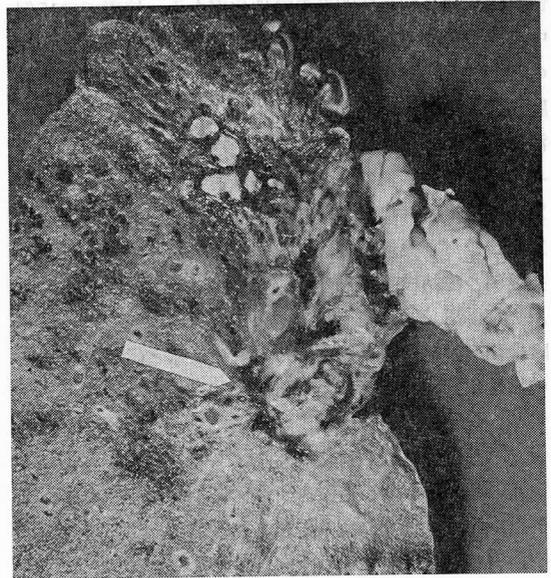


写真3 S<sup>6</sup> 肺門部の所見像

されたいわゆる初回群10例、すでに長期間各種の抗結核剤を使用し耐性菌をもつた再治療群24例、計34例が対象である。治療法はすでに記載したようにEVMと他剤1~4者併用であった。

胸部レ線像の経過をみると初回群ではB型が多かつたので3カ月ですでに2a、2b、1に改善され、不変は1例であった。6カ月には更に改善度が進んだ。殊に胸膜炎は6カ月で著明改善となつた。空洞は非硬化壁であつたので9個とも2a、2b、1と好結果となつている。初回群であるので当然かもしれない。再治療群では基本病変がB、C、Fがほぼ同数であつたため3カ月で不変70.8%、6カ月で62.5%、悪化例も1例あつた。改善も2b止まりであつた。空洞は硬化壁が多かつたので3カ月では2b10個、不変22個、1例悪化している。6カ月後でも不変21個、2b11個、2aに進んだものは1個であつた。多剤耐性難治肺結核の効果判定ではレ線像の変化をつかむことは困難なことがある。レ線写真の出来、不出来、断層の撮り方、読影力などがあり、殊に細かい点になると判定に迷うことがある。これに反し結核菌培養成績は最も客観性があり効果判定も行ないやすい。

結核菌の陰性率が治療効果を決めるのに確実性がある。塗抹検査では初回群は5カ月で100%陰性化した。しかし再治療群では6カ月後でも38.5%しか陰性化しなかつた。EVMによつて約40%が陰性化したことは意義があることを証明したものである。培養成績では初回群は1カ月で50%、3カ月以降100%陰性化している。再治療群では6カ月で50%陰性化したことは効果はかなり高かつたものと思つた。

大里ら<sup>2)</sup>はEVMと未使用薬剤1~2剤併用した17

例では6カ月で塗抹80%の陰性化率をみ、培養では15例中6カ月後100%の陰性化率をみていることはわれわれの初回群と同じ成績である。山本ら<sup>3)</sup>は多剤耐性有空洞肺結核41例を対象として新たにEVMを加えて6カ月治療をしている。併用薬剤に感受性がなくEVM単独投与とみなされる14例における培養陰性化率は1カ月42.9%、その後の再陽性となつたものも含め6カ月には28.6%となつたと報告している。結核療法研究協議会<sup>4)</sup>では多数例の肺結核に本剤の治療を行ない、①EVM+未使用2剤併用、⑤既使用耐性剤併用群(準単独群)の培養陰性化率の推移をみている。それによると①群は87.5%の陰性化率、⑤群では最も低率で30.8%の陰性化率であつた。佐藤俊二ら<sup>5)</sup>は難治肺結核に対するEVM治療で6カ月後菌培養陰性化率38%であると学会で報告している。われわれの再治療群では50%の陰性化率であるが例数が少ないための結果と思われる。

治療中のEVM耐性出現は初回例では3カ月以内で陰性化するので耐性検査を実施した範囲内では耐性菌は出現しなかつた。再治療群では6カ月後までの菌陽性例において25 $\mu$ gあるいは100 $\mu$ g不完全耐性が出現している。山本らは40例について追跡し、EVM 100 $\mu$ g不完全以上の耐性は3カ月30%以下、4カ月で60%になると述べている。佐藤らは3カ月後18.1%に耐性の上昇をみている。

元来患者が老齢化しているので結核以外の合併症をもっているものが多い。われわれの症例でも高血圧、糖尿病、慢性肺心性、慢性胃炎、慢性肝炎、老人性難聴などをもっており全身性疾患は当然肺結核化学療法の効果や副作用に影響がある。しかし今回は合併症は除外してEVMの効果と副作用について観察した。

副作用としては食欲不振1例、皮疹1例、ZTT上昇1例、GOT、GPT上昇1例であつたがEVM投与中止例はなかつた。一般に副作用として報告されているものに発熱、頭痛、食欲不振、嘔気、発疹、むねやけ、不眠、いらいら感、耳鳴りなどがあげられている。聴力低下は最も注意された副作用であるが、大里らは聴力低下は1例もなかつたといひ、五味らは聴力低下はTUM-Nで2.2%、佐藤らも1例、山本らは耳鳴り、難聴、頭痛をそれぞれ7例にみている。抗結核剤によつてすでに耳鳴り、難聴を有しているものもあり、また併用によつて増強されることも予想される。われわれの例ではEVMによる聴力低下は認められなかつた。

今日多種類の抗結核剤があるが難治性肺結核ではこれらの薬剤に耐性をもっているものが多い。よつて新しい抗結核剤の出現によつて落ちこぼれそうな患者を救うことは結核医の勤めである。しかも副作用の少ない薬は直

ちに使用すべきものと思う。

結核化学療法で結核病巣に与える変化としては菌を減少あるいは陰性化する。病理形態学的には病変は周囲の浸出を消退し、乾酪巣は被包化された状態となる。被膜は線維化あるいはまだ線維化は完成しないで肉芽に止まつていることもある。病巣内の結核菌は代謝が低下しているので培養しても増殖してこないことが多い。本剖検肺の病巣は乾酪巣が被包され、周辺は線維化が著明であり、膠原化の強い部分もある。また毛細管の新生もあるところからEVMを含む治療が強力な化学療法であつたことがうかがえる。

## 結 論

肺結核初回治療群10例、再治療(多剤耐性)群24例にEVM、1g 毎日筋注3カ月、その後週2回筋注を続けた。両群とも他剤1~4剤を併用した。治療は6カ月間続けてその成績をみた。

1) 胸部レ線像の経過は初回群では基本病変および空洞はすべて軽度改善以上であつた。再治療群では基本病変は軽度改善と不変とがほぼ半分であつた。空洞も60%は不変に止まつていた。他は軽度改善であつた。

2) 菌陰性化率を培養でみると初回群では6カ月100%、再治療群では50%であつた。

3) 耐性菌出現は初回群は全例陰性化したので耐性はみられなかつた。再治療群では6カ月まで陽性のものは25 $\mu$ g完全か100 $\mu$ g不完全耐性となつた。

4) 副作用は2、3みられたが投薬中止例はなかつた。

EVMは多剤耐性菌をもつ再治療患者あるいは難治結核に使用する価値があり、副作用も極めて少ない使いやすい結核治療剤である。

5) 初回治療群中、心筋梗塞による急性心不全で死亡した患者の剖検肺では病巣周囲の線維化、血管新生等の急激な回復傾向を認めた。

(剖検所見および組織学的所見について、信州大学第1病理学教室河合博教授のご教示を頂いたことを厚く感謝する。)

## 文 献

- 1) 東洋醸造(株)学術調査部: 医薬ジャーナル, 11: 1, 1975.
- 2) 大里敏雄・豊原希一: 結核, 47: 117, 1972.
- 3) 山本和男・相沢春海・藤田一誠・直江弘昭・津田定成: 結核, 48: 23, 1973.
- 4) 結核療法研究協議会: 結核, 49: 207, 1974.
- 5) 第52回日本結核病学会総会講演集: 結核, 52: 163, 1977.