

原 著

結核菌におけるアミノグルコシッドおよびポリペプ  
タイド系薬剤相互間の交叉耐性について

稲 掛 英 男

京都大学結核胸部疾患研究所内科 I (主任教授：前川暢夫)

国立療養所南京都病院 (院長：磯部喜博博士)

受付 昭和 55 年 3 月 3 日

THE MUTUAL CROSS-RESISTANCE OF AMINOGLUCOSIDE  
AND POLYPEPTIDE ANTIBIOTICS ON TUBERCLE BACILLI

Hideo INAGAKE, M.D.\*

(Received for publication March 3, 1980)

The variable manifestations of tubercle bacilli on the attitude of cross-resistance among aminoglycoside and polypeptide antibiotics, especially on enviomycin (EVM) and lividomycin (LVM), were evaluated in vitro and reported by our colleagues.

Although there have been many reports on the cross-resistance among aminoglycosides and polypeptides, most of them have only dealt with the tubercle bacilli definitely resistant to some degree, and only a few of them successively evaluated those resistant in various degrees to each drug.

In this paper, the degree of cross-resistance among streptomycin (SM), kanamycin (KM), viomycin (VM), capreomycin (CPM) and enviomycin (EVM) are evaluated in vitro with the bacilli resistant in variable degrees to each drug obtained by the successive transfer of a drug containing medium with a serially increasing concentration method.

The rapidity of acquiring resistance was in the following order of:

$$SM=KM>EVM>CPM>VM$$

These are to be summarized as follows: 1. the rapid appearance of high grade cross-resistance, 2. the rapid appearance of high grade cross-resistance after a certain period of no cross-resistance, 3. the appearance of high grade cross-resistance after a certain period of middle grade cross-resistance, 4. the rapid appearance of middle grade cross-resistance and no changes thereafter, 5. showing middle grade cross-resistance for a certain period of time, then the appearance of high grade cross-resistance, 6. no emergence of cross-resistance throughout.

In conclusion, it can be said that the development of mutual cross-resistance among aminoglycoside and polypeptide antibiotics is influenced by the respective resistance of drug-resistant bacilli and by the combination of each drug for the emergence of the resistant bacilli.

\* From the Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

## 緒 言

1944年に Waksman により Streptomycin (SM) が発見されて以来、今日まで数多くの抗結核剤が開発され、結核の化学療法は驚くべき進歩をとげた。しかし今なお化学療法を含めてあらゆる治療によつても完治しない結核患者が数多く存在するのは周知の事実である。これらの患者の多くは現存するほとんどすべての抗結核剤に耐性化した結核菌を有して、これが治療上の大きな障壁となつてゐる。臨床上抗結核剤が無効となる症例には、結核菌が抗結核剤に細菌学的に耐性が生じた場合と、菌が薬剤感受性菌であつても硬化壁空洞などの主として宿主側の病理解剖的な理由から薬剤と菌との接触が妨げられたり、あるいはその個体の抵抗力を減弱させる要件、例えば免疫学的な理由等で無効となる場合等が含まれると考えられる。ここで我々が問題にするのは細菌学的耐性であり、中でもアミノグルコシッドおよびポリペプチドに属する抗結核剤の交叉耐性についてである。

結核菌に対する交叉耐性についての最初の報告は Hsie and Bryson<sup>1)</sup> によるもので、SM 耐性菌は若干 Neomycin 感受性が低下しているというものである。これ以後類似の現象が数多く報告されているが特に Kanamycin (KM) の出現以後、こういつた交叉耐性の問題が数多く論じられるようになった<sup>2)-6)</sup>。

これらにみられる交叉耐性の成績は報告者によつて必ずしも一致していない。その原因は実験方法、使用した菌株の耐性度の差などによるものと思われる。しかし同一薬剤に対する耐性菌でも、その耐性度の違いにより他剤との交叉耐性に差があるという報告は少ない。著者ら<sup>7)</sup> は試験管内において作製した特定薬剤の耐性菌株で、その耐性度の高低により他剤の発育阻止力に差のあることを、Enviomycin (EVM, Tuberactin) および Lividomycin (LVM) に関する試験管内実験中に偶然見出した。そこで我々は今回、現在臨床で使用されているアミノグルコシッドおよびポリペプチド系薬剤 (SM, KM, VM, CPM, EVM) 相互間の交叉耐性を、試験管内実験的にしかも増量継代法を用い各薬剤の耐性を上昇させながら、連続的に各代についてその変化を追求したので報告する。

### 実験材料および実験方法

#### I. 薬剤耐性株作製

(1) 菌株：教室保存の人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株で、1% 小川培地で4週間培養したものを使用した。

(2) 薬剤：実験に用いた薬剤は Streptomycin sulfate (SM), Kanamycin sulfate (KM), Viomycin sulfate (VM), Capreomycin sulfate (CPM) および Enviomycin sulfate (EVM, Tuberactin) である。

(3) 培地：7H9 培地および1%小川培地。

(4) 方法：増量継代法を用いた。すなわちまず各薬剤を培地 7H9 を用い、第1管目を 1 mg/ml とし、第19管まで倍数希釈し、第20管目は対照とする。次に教室保存の人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株の約 1 mg/dl の菌液を、上述の各薬剤希釈列の小試験管に2滴ずつ滴下して37°Cで培養する。3週間後に菌増殖を認めた一番高濃度の薬剤含有培地の2滴宛を新しく作製した各薬剤希釈列の小試験管に滴下し継代培養する。この操作を15代目まで繰り返した。

#### II. 耐性検査

シリコーン被覆スライド培養法<sup>8)9)</sup> (Silicone-coated Slide Culture 法, SSC 法) を用いて行なつた。

##### (1) 培地：キルヒナー培地

(2) 方法：上述の増量継代法で得た1代目から15代目までのそれぞれの耐性菌を1%小川培地上に3週間培養して増菌した後、所要 (0.5 mg/ml) のベンジン菌液を作製する。次いで池田の方法<sup>8)</sup>によつて菌液中に Silicone-coated Slide を同時に数秒間浸漬して結核菌を附着させる。この各薬剤耐性菌附着スライドを、各薬剤培地希釈列 (第1管目を 1 mg/ml とし第19管まで倍数希釈し、第20管目を対照とする) に投入し、37°Cで培養する。

判定は3週間後にスライドに附着した結核菌集落を肉眼的に観察して判定した。菌集落が SS のベンジン菌液附着部分の2/3以上を占める場合を (卍)、同様に2/3~1/3を (卅)、1/3~コロニー数101を (+)、コロニー数100以下のときはおおよその数を記入した。

### 実験成績

#### I. 各薬剤に対する耐性獲得

各薬剤の耐性上昇速度は図1に示すとおりであつた。すなわち SM と KM は2代目に 1,000  $\gamma$ /ml まで耐性が上がり、EVM は3代目で 1,000  $\gamma$ /ml、CPM は少し遅れて6代目で 1,000  $\gamma$ /ml まで耐性が上がった。VM は4代目ころより 62.5  $\gamma$ /ml まで耐性が上がり、11代目ころまで 125  $\gamma$ /ml を中心に上下しながらゆるやかな耐性上昇カーブを描いた後12代目にほぼ 1,000  $\gamma$ /ml まで耐性となつた。最終的には5剤とも 1,000  $\gamma$ /ml 以上の耐性菌を作りえた。耐性上昇速度は SM・KM > EVM > CPM > VM の順であつた。

#### II. 各耐性株の交叉耐性

(1) SM に対する交叉耐性は図2に示すとおりであつた。すなわち KM-R の耐性度は1代目では 0.98  $\gamma$ /ml、2代目では 0.49  $\gamma$ /ml に下がり、その後15代目まで 0.25  $\gamma$ /ml~0.98  $\gamma$ /ml の間にあつた。VM-R は1代目では 0.49  $\gamma$ /ml の耐性度であつた。その後6代目まで全く同様であつたが、7代目より徐々に耐性度が上昇し、10代目では 7.8  $\gamma$ /ml まで上昇し、13代目では 7.8  $\gamma$ /ml であつたのが14代目には 1,000  $\gamma$ /ml の交叉耐性を示し

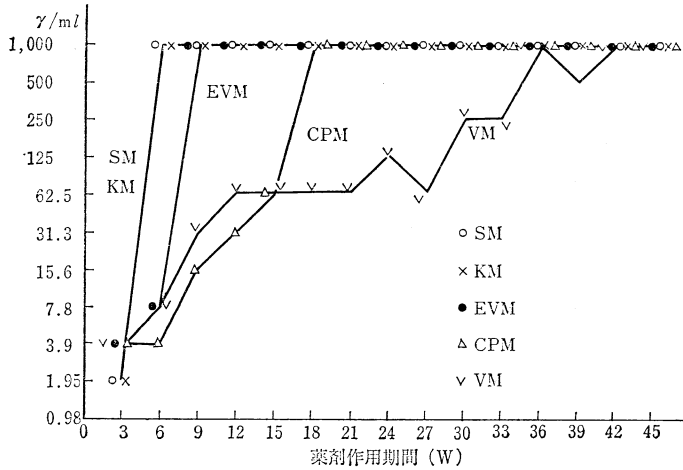


図1 耐性上昇と薬剤作用日数との関係

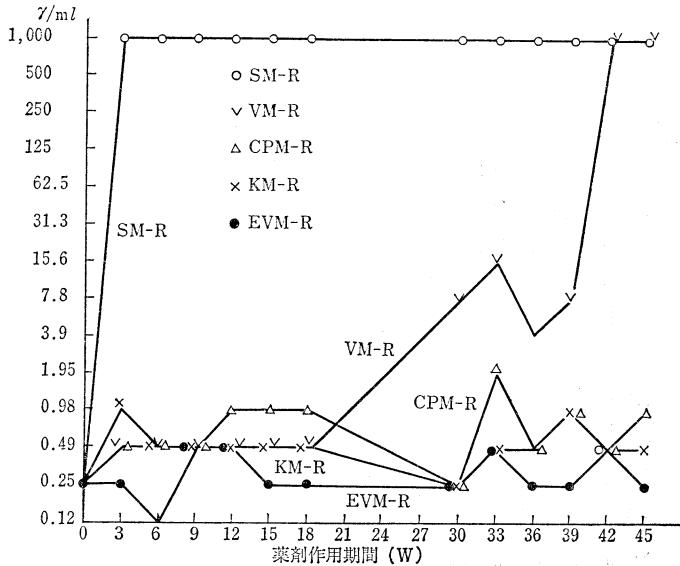


図2 SMに対する交叉耐性

た。CPM-R<sub>1</sub>の耐性度は最高11代目に1.95γ/mlに達したが、15代目まではほぼ0.25γ/ml~0.98γ/mlの間にあつた。EVM-Rの耐性度は1代目から15代目まではほぼ0.25γ/ml~0.49γ/mlの間にあつた。

(2) KMに対する交叉耐性は図3に示すとおりであつた。すなわちSM-Rの耐性度は1代目より10代目まで0.12γ/mlで、11代目に0.25γ/mlとなるが、それ以後15代目までを通じて同様であつた。VM-Rは1代目から3代目までは0.25γ/mlであつたが、4代目0.49γ/ml、5代目15.6γ/mlと急速に上昇し、6代目で1,000γ/mlの交叉耐性を示した。CPM-Rは1代目より1,000γ/mlの交叉耐性を示し、KMに対するKM-R

と同じ速度で1,000γ/mlに達した。EVM-Rは3代目では3.9γ/mlとなり、14代目には7.8γ/mlまで耐性が上昇するが、15代目では3.9γ/mlであつた。

(3) VMに対する交叉耐性は図4に示すとおりであつた。すなわちSM-Rは15代目まで0.98γ/ml~1.95γ/mlの間にあつた。KM-Rは13代目および15代目では3.9γ/mlに達したが、それ以上の耐性上昇は認めなかつた。CPM-Rは15代目までを通して交叉耐性は15.6γ/ml~125γ/mlの間にあつた。EVM-Rの交叉耐性は15代目では125γ/mlであつた。

(4) CPMに対する交叉耐性は図5に示すとおりであつた。すなわちSM-Rの交叉耐性は2代目では0.98γ

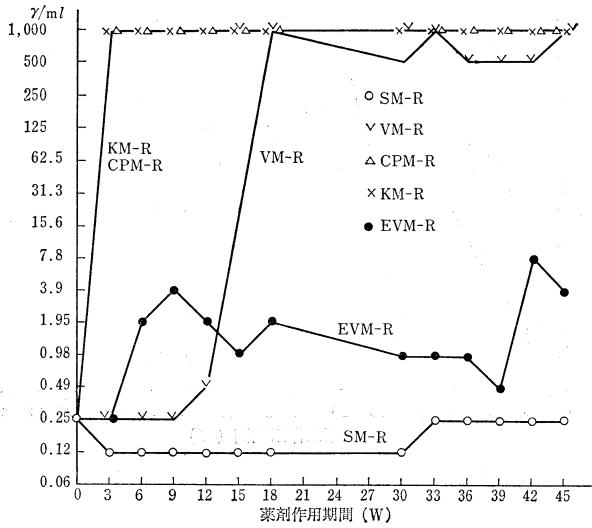


図 3 KM に対する交叉耐性

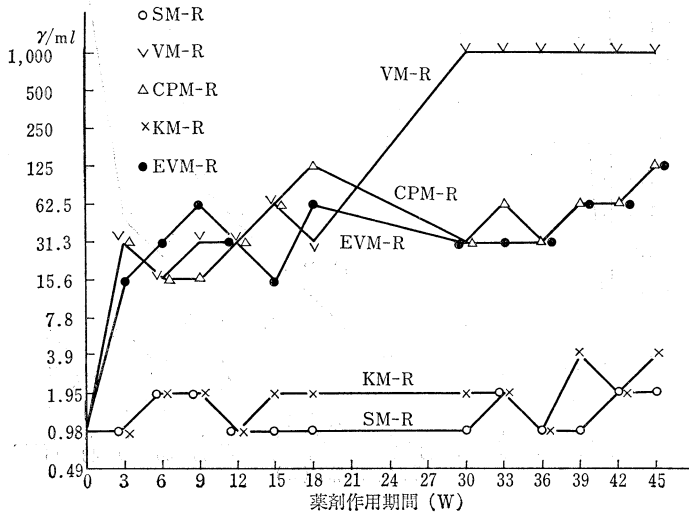


図 4 VM に対する交叉耐性

/ml で、それ以上の耐性上昇は認められなかつた。KM-R の交叉耐性は 3 代目以後 15 代目まで 7.8 γ/ml ~ 15.6 γ/ml の交叉耐性を示し、それ以上の耐性は示さなかつた。VM-R の交叉耐性は 5 代目で 1,000 γ/ml に達した。これは CPM 自体の耐性上昇よりも早く 1,000 γ/ml に達したことを示している。EVM-R の交叉耐性は 5 代目には 500 γ/ml まで上昇し、以後 11 代目について 1,000 γ/ml に達した。

(5) EVM に対する交叉耐性は図 6 に示すとおりであつた。すなわち SM-R の交叉耐性は 15 代目まで 0.98 γ/ml までであつた。KM-R の交叉耐性は 15 代目まで大

差なく 0.49 γ/ml ~ 1.95 γ/ml の間であつた。VM-R の交叉耐性は 10 代目で 1,000 γ/ml の交叉耐性を示し 15 代目まで同様であつた。CPM-R の交叉耐性は 6 代目には 1,000 γ/ml に達し、以後 15 代目まで同様であつた。

なお以上の成績の中で第 7 代目、8 代目および 9 代目の耐性検査は失敗したので欠落している。

考 案

相互交叉耐性について

今日臨床で使用されているアミノグルコシッドおよびポリペプチド系抗結核剤(SM, KM, VM, CPM, EVM

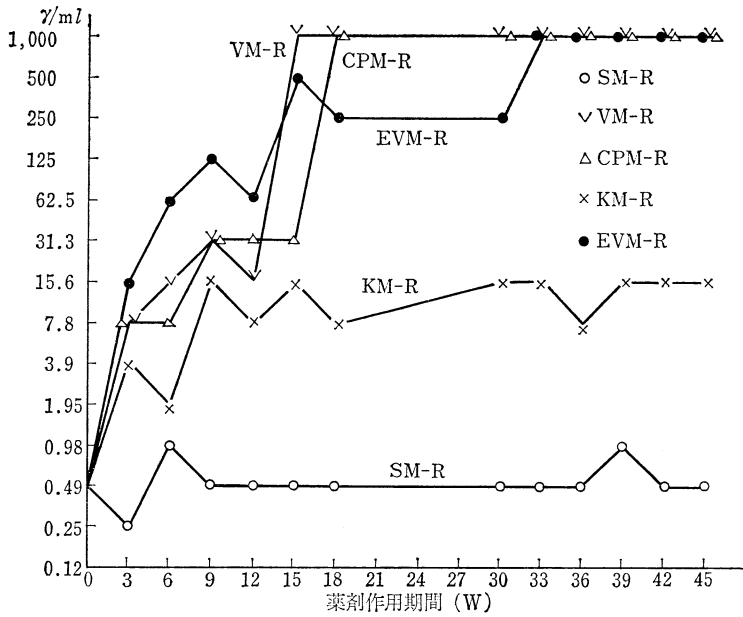


図5 CPMに対する交叉耐性

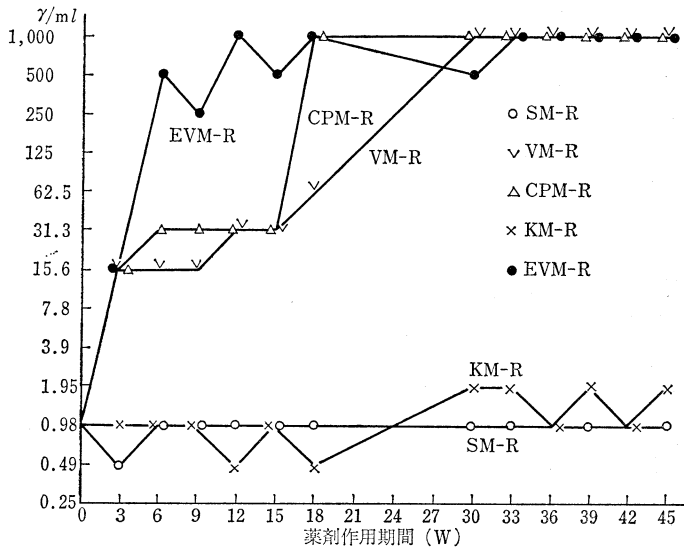


図6 EVMに対する交叉耐性

の5剤) 相互間の交叉耐性に関する今日までの諸家の報告は数多くある<sup>2)~7)10)~20)</sup>。

そこで各薬剤ごとに整理してみると次のようになる。

(1) SM に対する交叉耐性について

東村ら<sup>10)</sup>は KM 耐性菌 (1,000 γ/ml) の SM 耐性はあつても2倍~3倍程度の耐性度上昇を示す軽微な変化であると報告した。

更に東村ら<sup>5)</sup>ならびに永田ら<sup>14)</sup>によれば SM に対して KM, VM, CPM 各耐性菌 (50~100 γ/ml) には著明な交叉耐性の現象はない。あつても2倍程度の軽微な変

化にとどまると報告した。

また小関ら<sup>16)</sup>ならびに著者ら<sup>7)</sup>は EVM 耐性菌が SM に対して耐性度にかかわらず交叉耐性がないことを報告した。

今回の著者の実験成績においては、図2で示したように9代目ころまでは SM に対して KM-R, VM-R, CPM-R, EVM-R は交叉耐性がなく、前述の東村ら<sup>5)10)</sup>、永田ら<sup>14)</sup>ならびに小関ら<sup>16)</sup>と同様の成績であつた。しかし10代目ころから SM に対して VM-R の耐性度が少し上昇し、11代目では SM に対して VM-R は 15.6

$\gamma/ml$  の交叉耐性を示し、14代目では  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示した。これは東村ら<sup>5)</sup>ならびに永田ら<sup>14)</sup>の成績と一致しなかつた。この不一致の原因は東村ら<sup>5)</sup>の耐性菌の耐性度は  $VM 100 \gamma/ml$  の耐性菌であり、永田ら<sup>14)</sup>の  $VM$  耐性菌もその耐性度は  $100 \gamma/ml$  前後のものを使用しているのに対して、著者は  $1,000 \gamma/ml$  の耐性菌を使用した点によると思われる。

#### (2) KM に対する交叉耐性について

東村ら<sup>2)10)</sup>は  $VM$  耐性菌 (約  $100 \gamma/ml$ ) は  $KM$  耐性であると報告した。また Steenken ら<sup>3)</sup>は  $H_{37}Rv$  株を使用した基礎実験で  $VM$  高度耐性菌 ( $1,000 \gamma/ml$ ) が  $KM$  耐性であることを見出した。吉田<sup>13)</sup>は  $KM 1,000 \gamma/ml$  耐性菌と  $VM$  間、 $VM 100 \gamma/ml$  耐性菌と  $KM$  間には交叉耐性はないと報告した。

Koseki and Okamoto<sup>4)</sup>は  $CPM-R (250 \gamma/ml)$  は通常  $KM$  感性であると報告し、Coletso and Oriot<sup>12)</sup>は  $CPM-R$  は  $KM$  耐性であると報告した。

また小関ら<sup>16)</sup>は  $EVM-R (1,000 \gamma/ml)$  は  $KM$  耐性であると報告している。

このように  $KM$  に対する交叉耐性についても諸家の成績にかなり不一致がみられているが、著者の成績では、図3に示したように  $KM$  に対して  $SM-R$  は全く交叉耐性を示さず、 $VM-R$  は6代目で  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示し、 $CPM-R$  は1代目で  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示し、 $EVM-R$  はほとんど交叉耐性を示さなかつた。これにも実験に用いられた菌株の耐性度の差が関与していると考えられる。

#### (3) VM に対する交叉耐性について

東村ら<sup>18)19)</sup>は  $VM$  に対して  $SM-R (200 \gamma/ml)$  および  $KM-R (200 \gamma/ml)$  は交叉耐性がないと報告したが、著者の成績においても全く同様の傾向を示している。

1963年に Koseki and Okamoto<sup>4)</sup>が  $VM$  に対して  $CPM-R (250 \gamma/ml)$  は交叉耐性があると報告して以来、1966年に Sutton ら<sup>6)</sup> (耐性度  $2,000 \gamma/ml$ ) がこれを否定した以外はほとんどの研究者が  $VM$  と  $CPM$  との間には交叉耐性があると報告している。

著者の成績においても、 $VM$  に対して  $CPM-R$  は1代目より中等度 ( $31.5 \gamma/ml \sim 125 \gamma/ml$ ) の交叉耐性を示した。しかしそれ以上の耐性上昇は15代目まで認められなかつた。

$EVM-R (100 \gamma/ml \sim 1,000 \gamma/ml)$  は、Saito<sup>15)</sup>、小関ら<sup>16)</sup>、斎藤・福原<sup>17)</sup>、東村ら<sup>18)19)</sup>は交叉耐性があると報告したが、著者の成績においても同様で1代目より15代目まで中等度 ( $15.6 \gamma/ml \sim 125 \gamma/ml$ ) の交叉耐性を示した。

#### (4) CPM に対する交叉耐性について

$CPM$  に対して  $SM-R$  は、Koseki and Okamoto<sup>4)</sup> (耐性度  $500 \gamma/ml$ )、東村ら<sup>18)19)</sup> (耐性度  $20 \gamma/ml \sim 1,000 \gamma/ml$ ) の報告と同様に、著者の成績においても全く交叉

耐性を示さなかつた。

Koseki and Okamoto<sup>4)</sup>は  $KM-R (1,000 \gamma/ml)$  は交叉耐性があると報告したのに対して、Coletso and Oriot<sup>12)</sup>は  $KM-R$  は交叉耐性がないと報告した。しかし後に、Saito<sup>15)</sup>、斎藤・福原<sup>17)</sup>が  $KM$  高度耐性菌は  $CPM$  耐性であると報告し、東村ら<sup>18)19)</sup>は  $KM$  高度耐性菌 ( $500 \gamma/ml$  以上) は交叉耐性があるが、 $KM$  低度耐性菌 ( $200 \gamma/ml$ ) は  $CPM$  感性であると報告している。

著者の実験においては、 $KM-R$  は3代目ころより15代目までを通して中等度 ( $7.8 \gamma/ml \sim 15.6 \gamma/ml$ ) の交叉耐性を示した。

1966年に Sutton ら<sup>6)</sup>は  $2,000 \gamma/ml$  の耐性度を有する耐性菌を使用して  $VM$  と  $CPM$  との間には両方向性の交叉耐性がないと報告した。

著者の成績においては、 $VM-R$  は2～3代目ころは  $15.6 \gamma/ml \sim 31.3 \gamma/ml$  の中等度の交叉耐性を示し、5代目より  $1,000 \gamma/ml$  の高度の交叉耐性を示した。

次に Saito<sup>15)</sup>、小関ら<sup>16)</sup>、斎藤・福原<sup>17)</sup>、東村ら<sup>18)19)</sup>、青柳ら<sup>20)</sup>は  $EVM-R (50 \gamma/ml \sim 1,000 \gamma/ml)$  は交叉耐性があると報告した。

著者の成績においては  $EVM-R$  は1代目より4代目ころまでは、 $15.6 \gamma/ml \sim 125 \gamma/ml$  の中等度の交叉耐性を示し、その後耐性度が漸次上昇し、最終的には11代目より  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示した。

#### (5) EVM に対する交叉耐性について

$EVM$  に対して  $SM-R$  は、小関ら<sup>16)</sup> および東村ら<sup>18)19)</sup>の報告と同様に、著者の成績においても全く交叉耐性を認めなかつた。

小関ら<sup>16)</sup> および東村ら<sup>18)19)</sup>は  $KM-R (200 \gamma/ml \sim 1,000 \gamma/ml)$  は耐性度にかかわらず交叉耐性がないと報告したが、著者の成績においても同様であつた。

Saito<sup>15)</sup>、小関ら<sup>16)</sup>、斎藤・福原<sup>17)</sup>、東村ら<sup>18)19)</sup>は  $VM-R (10 \gamma/ml \sim 200 \gamma/ml)$  は交叉耐性があると報告した。

著者の成績においては、 $VM-R$  は1代目から6代目ころまでは  $15.6 \gamma/ml \sim 62.5 \gamma/ml$  の中等度の交叉耐性を示し、それから漸次耐性度が上昇し、10代目で  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示した。

Saito<sup>15)</sup>、斎藤・福原<sup>17)</sup>は  $CPM-R (100 \gamma/ml)$  は交叉耐性がないと報告したのに対して、東村ら<sup>18)19)</sup>は  $CPM-R (200 \gamma/ml)$  は交叉耐性があると報告した。

また小関ら<sup>16)</sup>も  $CPM$  と  $EVM$  (耐性度  $100 \gamma/ml \sim 1,000 \gamma/ml$ ) との間には両方向性の完全交叉耐性があると報告した。

著者の成績においては  $CPM-R$  は1代目から5代目までは  $15.6 \gamma/ml \sim 31.3 \gamma/ml$  の中等度の交叉耐性を示し、6代目には  $1,000 \gamma/ml$  の高度の交叉耐性を示した。

さて以上のように  $SM, KM, VM, CPM$  および  $EVM$

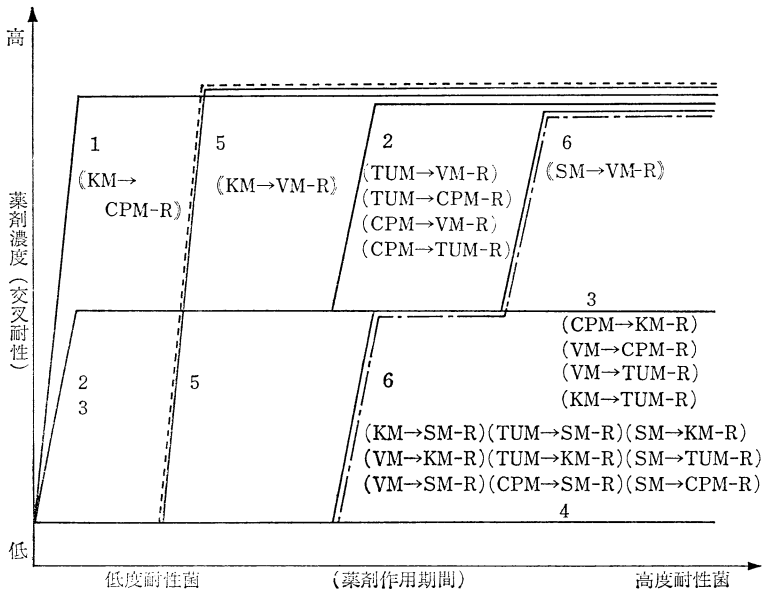


図7 結核菌におけるアミノグリコシッドおよびポリペプチド系薬剤の相互交叉耐性

の各耐性菌は、それぞれ他の薬剤に対して必ずしも同じようなパターンで交叉耐性を示すものではない。各薬剤耐性菌の耐性度に応じて交叉耐性度も変化するもの、高度交叉耐性のみを示すもの、中等度交叉耐性のみを示すもの、更には全く交叉耐性を示さないもの、などさまざまであることは著者の成績から明らかである。

図7は図2～図6を模式図化したものである。すなわち[1]のカーブはKMに対するCPM-Rの交叉耐性の場合にのみみられ、交叉耐性は急速に上昇し、 $1,000 \gamma/ml$ に達した。[2]のカーブはEVMに対するCPM-Rなどにみられ、いつたん中等度の交叉耐性を示した後で高度交叉耐性を示した。[3]のカーブはCPMに対するKM-Rなどにみられ、中等度の交叉耐性を急速に獲得し、その後全く変化を示さないものである。[4]のカーブはSMに対するKM-Rなどにみられるごとく全く交叉耐性を認めないものである。[5]のカーブはKMに対するVM-Rの交叉耐性の場合にのみみられ、一定時間は全く交叉耐性を認めないが、その後急速に高度交叉耐性を示すものである。[6]のカーブはSMに対するVM-Rにのみみられ、一定時間は全く交叉耐性を示さないが、その後中等度交叉耐性を示し、更に一定時間後に高度交叉耐性を示すものである。

このような耐性獲得の様式と程度の経過に関する認識が今日までの交叉耐性に関する諸報告を比較する場合に最も注意すべき点であろう。

## 結 語

試験管内実験で、SM, KM, VM, CPM および EVM 相互間の交叉耐性を、増量継代法を用いて、各薬剤の低

度耐性菌から高度耐性菌まで各代について15代まで連続的に追求した結果は下記のとおりであつた。すなわち、

1. 各薬剤の耐性上昇速度は  $SM \cdot KM > EVM > CPM > VM$  の順であつて、5剤とも  $1,000 \gamma/ml$  以上の耐性菌を作りえた。

2. SM に対して VM-R ( $1,000 \gamma/ml$ ) は  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示したが、KM-R, CPM-R および EVM-R は交叉耐性を示さなかつた。

3. KM に対して SM-R は交叉耐性を示さなかつた。VM-R は6代目から、CPM-R は1代目から  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示した。EVM-R は2代目より15代目まで  $0.98 \sim 7.8 \gamma/ml$  の交叉耐性を示した。

4. VM に対して SM-R および KM-R は交叉耐性を示さなかつた。CPM-R および EVM-R は2代目より(おおよそ  $15 \sim 125 \gamma/ml$ ) の中等度交叉耐性を示した。

5. CPM に対して KM-R は3代目より15代目まで ( $7.8 \sim 15.6 \gamma/ml$ ) の中等度交叉耐性を示した。VM-R は5代目より、EVM-R は11代目より  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示した。

6. EVM に対して SM-R および KM-R は交叉耐性を示さなかつた。VM-R は10代目より、CPM-R は6代目より  $1,000 \gamma/ml$  の交叉耐性を示した。

7. 以上の成績から、アミノグリコシッドおよびポリペプチド系抗生物質の相互交叉耐性は次の6つの型に區別できると考えられる。①急速に上昇し高度交叉耐性を示す。②いつたん中等度交叉耐性を示した後で高度交叉耐性を示す。③急速に中等度交叉耐性を示し、以後変化しないもの。④全く交叉耐性を示さないもの。⑤一定期間交叉耐性を示さず、その後急速に高度交叉耐性を示す。

すもの。⑥一定期間交叉耐性を示さず、その後中等度交叉耐性を示し、更に一定期間後に高度交叉耐性を示すもの。

稿を終わるにあたり、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜わった池田宣昭講師に深甚なる謝意を表す。また終始御協力頂いた研究室の西尾貞子、本間トキエ、細木春世の各氏に心から感謝する。

なお、本論文の要旨は第54回日本結核病学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) Hsie, J. Y. and Bryson, V.: Amer. Rev. Tuberc., 62: 286, 1950.
- 2) 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.
- 3) Steenken, W., Jr., Montalbino, V. and Thurston, J. R.: Amer. Rev. Tuberc., 79: 66, 1959.
- 4) Koseki, Y. and Okamoto, S.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 16: 31, 1963.
- 5) 東村道雄・外山春雄・水野松司・東村純雄: 結核, 42: 399, 1967.
- 6) Sutton, W. B., Gordee, R. S., Wick, W. E. and Stanfield, L. V.: Ann. New York Acad. Sci., 135: 947, 1966.
- 7) 前川暢夫・池田宣昭・小田芳郎・裏辻康秀・稲掛英男: 結核, 52: 211, 1977.
- 8) 池田宣昭: 京大結研紀要, 12-1, 21, 1963.
- 9) 東向一郎: 京大結研紀要, 7-3, 増刊1号, 461, 1959.
- 10) 東村道雄・山本昌邦・林光男・鳥居太・野田用: 結核, 36: 233, 1961.
- 11) Von Trnka, L., Kuska, J., and Havel, A.: Praxis Pneumol., 18: 798, 1964.
- 12) Coletsos, P. J. and Oriot, E.: Revue Tuberc. Pneumol., 28: 413, 1964.
- 13) 吉田誠: 長崎医学会雑誌, 42: 458, 1967.
- 14) 永田彰・間瀬南・山本正彦・中村宏雄: 結核, 44: 173, 1969.
- 15) Saito, Taketoshi: Jap. J. Tuberc., 18: 7, 1972.
- 16) 小関勇一・岡本茂広・室橋豊穂: 結核, 48: 189, 1973.
- 17) 斎藤健利・福原徳光: 結核, 49: 91, 1974.
- 18) Tsukamura, Michio: Chemotherapy, 22: 1115, 1974.
- 19) 東村道雄: 医学と生物学, 89: 201, 1974.
- 20) 青柳昭雄・河合健・山田幸寛・藤野忠彦・金子クニ子・相沢好治: 核結, 50: 295, 1975.