

原 著

外来性再感染によると思われる4症例について

第4部 総括, 討論, 結論

馬場 治賢・吾妻 洋・井樋 六郎

手塚 毅・田島 洋

国立療養所中野病院

受付 昭和56年12月17日

A REPORT OF FOUR CASES CONSIDERED AS CAUSED
BY EXOGENOUS REINFECTION

Part 4. Summary, Discussion and Conclusion

Harukata BABA*, Yo AZUMA, Rokuro IZUCHI, Tsuyoshi TEZUKA, and Yo TAJIMA

(Received for publication December 17, 1981)

This is a report of 4 cases, considered as caused by exogenous reinfection. They were all females, over 48 years old, and had never been treated or treated only for a few days. Bacilli isolated initially from these patients were sensitive to 8-10 drugs, but when relapse occurred bacilli became resistant even to the drugs which had never been used before.

In the 1st case, the change in drug resistance pattern took place between 3rd and 6th month from the start of chemotherapy, when the bacilli were still scarcely positive. In the other 3 cases, relapse was found 1-21 months after the completion of their chemotherapy.

The infection source of drug resistant bacilli was not clear for the 1st and 2nd cases. It was suspected, however, that the 3rd case was probably infected from the 2nd case, and the 4th case from the 3rd case, because their drug resistant pattern was quite similar, and the relapse of each case occurred approximately the same period after they shared the same room.

The prognosis of these cases were as follows: Case 1 had finally a favourable result with cavity closure and bacilli conversion in spite of all the ineffective chemotherapy after relapse. Case 2 is still alive, 2 years and 10 months after relapse, though her general condition is quite poor, discharging large amount of bacilli with extensive bilateral lung lesions. In cases 3 and 4, their initial 6 months chemotherapy was very effective but relapse had occurred. All the drugs were ineffective and died within 12 and 4 months, respectively.

Case 3 had been treated by predonin for scleroderma over 2 years before the onset of pulmonary tuberculosis. This predonin therapy was continued until her death and in her clinical course a good response to the 1st chemotherapy was seen until the occurrence of relapse. In her case, it is suspected that she had some immune depression, but no special investigations about this purpose were done. Only the number of lymphocyte was found to be slightly decreased. According to the findings at autopsy, almost all the lesions were exsudative in their character, necrotic with numerous acid fast bacilli and no tendency of granulom formation. These findings might be a proof of the presence of immune

* From the Clinical Division, National Nakano Chest Hospital, Egota, Nakano-ku, Tokyo 165 Japan.

depression.

Primary and secondary complex could not be found anywhere, although intensive and exhaustive investigations including X-ray photography of the sliced lung were done. In the sinusoid of the hilar lymphnode, agromelation of histiocyte which showed the tendency of necrosis with quite a few acid fast bacilli was found, however, no caseous change or granulom formation was visible there. This finding could not be the direct proof of the exogenous reinfection.

Onset of pulmonary tuberculosis caused by exogenous reinfection is thought to be very rare in Japan, except in such special cases as laboratory workers dealing with tubercle bacilli or the immune depressed patients under haemodialysis, steroid treatment or complicated with some kind of diseases. Old patients could be included in this category, however, the more detailed essential conditions causing the exogenous reinfection are not yet fully clarified.

第1～3報で外来性再感染によると思われる4症例について臨床経過、それらの相違関係を述べた。今回はその総括、討論ならびに結論について述べる。

総括および討論

4例の外来性再感染を思わせる症例を述べた。全例治療開始前8～10種の薬剤に感性であることが確かめられていて治療中または終了後の再発菌が本人の治療に用いたことのない薬剤数種にまで耐性が生じてい、しかも人型菌であることが確かめられた例である。全例女性で年齢は48歳以上であつた。

第1例は入院、初回治療例であり治療開始から2カ月半から6カ月までの間で菌が著明に減少しているときに治療前の菌と異なる菌に入れ変わつていた。ステロイド等の免疫降下剤は用いていない。感染源は不明である。

第2例は治療により菌が陰性化し治療終了後1年10カ月目に再排菌が始まつた。この例もステロイド等は使用していない。また感染源も不明である。

第3例は強皮症のためステロイド使用中発病し、治療により菌は陰性化した。ステロイドを使用しながら入院していた。そこへ再排菌した第2例が入院してきて同室となつた。その同室から4～5カ月目で、治療終了からは1年3カ月目に再排菌が始まつた。

また第4例は治療中止後18日目でまだ入院中に、第3例と同室してから4カ半月目に再排菌が始まつた。

なお互いに接触が密であつた第2, 3, 4例の耐性のパターンは全く同じであつたが、これら3例と接触の機会が全くなかつた第1例は異なつた耐性のパターンを示した。なお第2, 3, 4例の入院中に同じ病棟に入院した181人中耐性を示した5例は上記第2, 3, 4例とは異なつた耐性のパターンを示した。

従来外来性再感染を証明する方法として3方面から検討されている。

1. 疫学的方法

確実に初感染を経過したもので排菌源と接触しているものと然らざるものとの間に発病率の差をしらべる方法である。

Opie⁷⁾は1,000家族について感染源と接触開始から10年間各家族の発病関係を追求した。年齢別、X線上小児型、成人型の区別を行ない、殊に15歳以上のものについては接触期間が長いほど発病率、死亡率が高いことから外来性再感染のためとしている。「ツ」反応陽転の時期は記載していない。

Stead⁸⁾は世界中の文献中から青年男女で、環境、時代が同一、「ツ」反応、発病の経過、死亡等の資料が整つている3編を選び、「ツ」既陽性者で高度の感染源にさらされているものは発病率が7.6%、然らざるものは4.3%で、これは症例数が極めて多いので統計的には充分有意であつたが、これは感染源に曝露されたためではなく、前者が過労と疲労のためであろうとしている。Romeyn⁹⁾はアメリカやカナダのような感染の機会の少ない国では外来性再感染は極めてまれというSteadの説には賛成であるが、Steadの引用した文献に関する限り感染度(同じ文献で「ツ」陰性者の陽転率からみて)の強さ別に分けると(80%から5%にわたっている)、「ツ」陽性者で強い感染にさらされた者ほど発病率が高いので外来性再感染を認めざるをえないと述べている。

Sutherland¹⁰⁾¹¹⁾はBCGが殆んど行なわれず「ツ」反応、発病、死亡等の資料が古くから整つているオランダの資料をもととして10歳間隔に cohort について感染危険度の減り方を推計学的に検討して図示した。その際ある年度の感染危険度は1)年齢によつて左右されぬ、2)「ツ」反応の陽性、陰性で左右されぬ、という2つの前提をもととしている。次に陽転から5年以内の発病を初感染発病、5年以上したもので感染源に接触するものを外来性再感染発病、接触せぬものを内因性再燃の3群に分け、これについても計算式を作つた。彼は1922年から1962年までの17歳と37歳のものにこの計算値を当てはめ

率としては初感染発病が最も多く次いで外来性再感染で、内因性再燃は極めて小さい。しかし感染源が減るに従い初感染発病率は同じだが再感染発病率は著明に減つてゆく。Svandova¹²⁾は1952年から62年度にわたり45歳から49歳のものについて Sutherland らの TSRU の式を当てはめ人口10万について計算すると初感染発病は3.78%、外来性再感染発病は1.34%、内因性再燃は0.015%で、その計算した発病者全数と実際にその期間に発病した全数は極めてよく一致したという。また1952年から67年までの間に外来性再感染は50~70%から15~20%に減り、初感染発病率は不変だが実数が少ないため結局内因性再燃による発病が大部分になるという。

千葉¹³⁾は国鉄職員の「ツ」反応陽転者1,192人を30年にわたって追求し外来性再感染説を否定している。彼の症例では陽転後初めの1年間の発病率は16%で、5年以後は1%から0.1%と次第に減少していった。これらの例で感染源と接触したものの発病率は0.25%、接触なかつたものは0.2%でその差はなかつた。また1951~72年の間に発病した72人と性、年齢、職業等を等しくした健康者の対照を作つて検討したが感染源と接触して発病したものは4.6%、対照で接触したものは5%でその差はなかつた。岩崎¹⁴⁾は結核療養所に勤務する職員の結核発病率は一般事務職場の勤務員の発病率との間に殆んど差がなかつた。ただし前者のうち化療時代前にツ反応陽性が確認されていて発病後の菌が耐性であつた例を認めたところから外来性再感染発病はあるにはあるがその数は極めてまれであろうと言つている。鳥尾¹⁵⁾は結核予防会傘下の結核療養所勤務者を長年観察した結果、ツ反応既陽性者で結核患者と常に接触している医師・看護婦と一般職員との間には発病率の差はなかつたが、結核菌を常に取り扱つている細菌技術者には発病者が著明に多かつたところから、ツ反応既陽性者には通常の条件下では外来性再感染は存在しない。ただ特殊の条件下、例えば菌を常に取り扱つている細菌技術者や特殊の免疫低下者には外来性再感染による発病もあるかもしれない。そのような条件はまれであると述べている。

Rich¹⁶⁾はこの問題に関し「初感染が確実に停止しているものに菌に曝露されている群が対照群より進行性結核にかかる率が高いことを証明する必要がある。その際両群は、性、年齢、人種、経済状態、生活条件、妊娠、ストレス等が同一であること、さらに血族関係がないことが必要である」。また「内因性再燃による発病とすると、それまでそこに persist していた菌は極めて微量に違いない。その微量菌が何らかの機会に増殖して初めて発病するのである。そのような微量菌は外来からも侵入しうるはずである」という。

2. 病理学的検討

初期変化群が確実に治癒し、そこからの転移がないか、

あるいはそれと関係がなく新たに二次変化群が現れた場合外来性再感染と言え。Terplan¹⁷⁾は170頁にわたる膨大な論文で化療時代以前の症例245例中29例に真の外来性再感染例を認めた。しかし彼の症例は肺の破壊の強いものは証明が困難のため除外している。真の統計ではない。そのほかに外来性再感染による進行性肺結核(主として血行性)や腸結核で死亡した例も報告している。また肺病変が比較的軽い例でX線を含む極めて綿密な検査にかかわらず初感染巣が肺のみにあるいは所属リンパ腺のみにしか見つけることのできない場合も多数報告していて、これらの場合は二次変化群を初期変化群と誤る可能性があることも指摘している。彼の資料のかかりのものが他疾患で死亡し詳細な病理学的検討で初めて発見されたものであるが、このことは外来性再感染が起こつてもそのまま治癒しうるものも相当にあることを物語つていると思われる。Canetti¹⁸⁾は石灰化巣が綿密な検査でも見つからないものを初感染巣とし石灰化巣があり再燃の所見がないものを外来性再感染、所見あるものを内因性再燃とし、1940~44年間にパリで剖検した140例中30歳以下には40%、以上には60%外来性再感染があつたという。

岩崎¹⁹⁾はTerplanの言う二次変化群類似病巣を150例中7例に認めたが、多くの場合2つ以上の異なつた臓器に同時に存在した。当該個体の肺結核が二次変化群類似病巣成立前から以後まで連続的に成立していた点、組織学的に初期変化群と異なる点、年齢が1例以外は20歳代であつた点等から真の外来性再感染でなかつたと述べている。

田島ら²⁰⁾は、老人で食道癌や肝硬変を伴い、免疫低下が考えられる例に外来性再感染を来したと思われる2症例を報告している。組織学的に共に肺には石灰化した初感染巣があつたが、完全に被包され排菌源としての所見はない。また、その1例では二次変化群を見出され、他の例はリンパ節に新しい乾酪巣がみられている。なお、共に乾酪巣周辺の肉芽形成が極めて貧弱で、このことは免疫低下のためと思われる。

Lurie²¹⁾は家兎にあらかじめ人型菌を接種し免疫が生じた後牛型菌を接種すると抵抗力の強い家兎では乾酪巣は急速に空洞化し治癒の方向をとるが抵抗力の弱い家兎では軟化融解せず肺炎の形をとり、また肺以外の多数の臓器に散布し、いずれも肉芽形成の少ない進行性病変を作るといふ。また²²⁾抵抗力の強い家兎はBCGにより免疫効果が得られるが、抵抗力の弱い家兎では免疫効果が少ないことを美事に証明した。

BCG接種後の自然感染はある意味での外来性再感染と言つてよからう。その理由は臨牀的に肺門リンパ腺腫脹はBCGを接種するようになってから著減した。これはBCGにより免疫が得られたためその後の自然感染

に対し所属リンパ腺の反応が減弱または消失したためと思われるからである。

病理学的手法で考える場合、確実に治癒した初感染巣があり、このうえに更に、確実な二次変化群が認められるときのみ外来性再感染があると言える。初感染巣が肺のみ、あるいは所属リンパ腺のみにある場合があるとすれば、外来性再感染の場合も二次変化群を作らないこともあるのでなからうか。

我々の1例は肺および肺門部を5mmくらいに裁片しX線撮影を行なう等して綿密に検索したが、初期変化群も二次変化群も見出だせなかつた。一つは肺野については破壊が高度で肺実質が失われていたためでもあつた。ただ肺門リンパ腺は小指頭大から拇指頭大に腫脹していたが、乾酪化はみられず肉芽形成もなかつた。しかし Sinusoid の中に組織球がみられ一部集団を作り壊死の傾向を示し、なかに極く僅かだが抗酸菌が認められた。ただこの所見は外来性再感染によるという証拠とは言い難い。なお免疫低下を思わせる所見としては、病巣は主に滲出性で進行性の乾酪性肺炎像を示し組織学的には肉芽形成が極めて貧弱であつた。

3. 標識菌による証明

1) Lurie²³⁾があげた人型と牛型菌が同一個体にあつたという3つの文献中、Besche²⁴⁾の1例は人型と牛型がまじっているらしく見えたが確認したのは牛型菌のみであつた。また Park²⁵⁾の10例は患者の年齢と臓器の記載のみで残りの1報告は原著が入手できなかつた。いずれにしても確実に2種の菌が同一個体にあればどちらかの菌は外来性再感染による可能性がある。

2) phage typing

Mankiewicz²⁶⁾によれば濃厚感染の多いカナダのエスキモーでは233例中33例(14%)に2つの異なつた phage type の菌を同時に持つていたという。同時に調査した150人の白人には1人もなかつた。彼の調査法は患者からの分離菌からおのおの3個宛の集落をとり、おのおのについて phage typing と薬剤耐性試験を行なつたのであるが基本型で異なつたのは2例のみで、Aの亜型の相違4例、一方の型不明2例、亜型も同じでただその感受度の差のみが24例であつた。もつとも後者24例中14例は薬剤耐性が異なつていた。

Raleigh²⁷⁾は治療の始めと途中および再発後の3回の菌に phage typing を行ない再発菌のみ基本型で異なる例を26例中9例(34%)に認めたがこれは外来性再感染のためとは考えにくいと言つている。その理由として「大部分のものはまだ入院中だつたので確かに感染に曝露されていたとは思われるが、9人中8人は治療中であつたし、うち7人は変つた phage type の菌に対しても全剤感性であつた。残りの2例も治療に用いられていた3剤中の1剤のみが耐性であつた。また使用してい

い薬に耐性となつたものは1例もなかつた。」それでは始めから2種の phage type の菌が混つていたとも考えにくい。更に薬剤剤に RFP の作用や免疫の関係で phage type が変わることも考えられるという。Bates²⁸⁾は87例中3例に尿と痰に phage type の基本型が異なる菌を確認した。この説明として外来性再感染以外にどのような説明が可能かを検討しその1つとして初感染直後で免疫成立以前の重感染を考えている。phage type は動物通過や *in vitro* また RFP 以前の化療剤の影響では不変であるがまだ未知の点があると述べている。

phage type が異なつていれば異なつた菌による感染と言えるが同じ phage type の場合は異なつた菌でなかつたということしかできない。我々の3例も異なつた菌でなかつたということとはできる。

3) 耐性菌

治療時代前にツ反応の自然陽転あるいは確実な結核発病があり、一旦治癒または排菌中で治療が全く行なわれないのに耐性菌が見出だされた場合は外来性再感染による言つてよからう。このような発表は少なくない^{29)~34)}。Proportion method で耐性検査を行なえば耐性のパターンがよりよく表現できる。

治療が全く行なわれないで感染菌が耐性になることはいままで知られていない。菌が分裂する際 10^6 に1個の割合で突然変異による耐性菌が生ずることは衆知の事実であるが、耐性菌の発育速度は遅く治療による選択が行なわれない限り自然のまま耐性菌に変わることはない。もつとも *in vitro* で Replica 法を行なえば薬剤を用いなくても耐性菌を作ることはできる。いずれにしても感染菌を *in vitro* で何代植え継ごうと感性菌のままである。したがつて初め確実に感性であつたものが治療なしに耐性となつた場合は外来性再感染によると思われる。外来性再感染が耐性菌によつても証明されるなら感性菌によつても起こつているに違いない。ただその証明は極めて困難で、あらかじめ phage type を決めていてそれが経過の後異なつた type になつていた場合のみ可能である。

以上長々と述べたように外来性再感染を確実に証明することは統計学的にも病理学的にも極めて困難である。ただ標識菌による場合殊に初めにその菌の標識が確認されその経過中治療等の特別の影響なしにその菌の標識が変つた場合には、いまのところ最も確実な証明法ではなからうか。これとて phage type の項で述べたように問題なしとしない。

従来発表は我々の今回の発表のようにあらかじめ耐性検査が行なわれ、その再発菌が本人に全く使用されなかつた薬剤にも耐性になつていたというものは皆無である。

次に菌側の要因についても一言ふれておきたい。初感染を毒力の弱い菌で受けた場合、再感染が起こるとすれば毒力の強い菌によるのが最も考えやすい。ところが我々の第1例は治療中しかも菌が完全に消失しないうちに耐性菌に入れ替わっていたのであるが、この菌はINH 5 mcg に50~70%耐性があり、あるいは人にも毒力低下の可能性(モルモットには低下していると言われている)が考えられている菌である。その臨床経過では各種治療には全く反応せず、菌を多量に排出しながら症状はほとんどなく体重も増し長い経過の後空洞は閉じ菌も陰性化して社会復帰することができた。ところが初め INH 0.2 mcg に完全耐性、後に 1 mcg にも10%前後の耐性を生じカタラーゼは極めて微弱であった。第2例は再発より2年10カ月の現在生存しているに反し、INH 0.2 mcg に完全耐性 1 mcg に4%以下の耐性を生じたがカタラーゼ陽性の第3例は再発より1年目、INH 0.2 mcg 完全耐性で、1 mcg 陰性、カタラーゼ陽性の第4例は4カ月目に死亡した。

もつとも患者の予後を支配している最大の要因は菌の毒力如何より患者個体の抵抗力殊に免疫力であろう。腎透析時、ステロイド剤使用時、その他免疫低下時には発病、再発がしばしば報告されているがそのうちには外来性再感染によるものも含まれているに違いない。田島の発表の老人の場合もこの範疇に属するものと思われる。培養できた1例は強皮症のため結核の発病前から死亡時までプレドニン療法が続けられていた例であった。

自然感染やBCGにより免疫が与えられることは厳然たる事実であり、BCGによりある程度予防が得られることも一般に知られているところであるが(最近発表された南インドでの極めて広範な研究³⁵⁾では全く無効とのことであつた)さればと言つて免疫の程度は皆一様に与えられるものではなからうし、また一度与えられた免疫は一生不動のものでもなからう。

最後にもし治療がもつと長く続けられていたら外来性再感染は防ぎえたであろうかの疑問が残る。外来性の菌が現在治療中の薬剤に感性であれば可能であろうが、耐性の場合には不可能に違いない。現に第1例は治療中であつたが不可能であつた。のみならずその同じ薬剤あるいは他のいろいろの薬剤で治療したが全例無効であつた。我々の例に関する限り治療が長く行なわれていたとて外来性再感染を防げなかつたことは明らかである。

結 論

1. 結核の治療の初めにあらかじめ8~10種の抗結核剤に耐性検査を行ない感性であることを確かめ、治療中排菌がまだ完全に消失せぬうち(1例)、あるいは菌が陰性化し治療終了後1~15カ月以内に(3例)再排菌が始まり、しかもそれらの菌は治療したことの無い薬剤数種

に耐性があつた例について述べた。

2. 再発菌の耐性のパターンをみると第1例と第2, 3, 4例とは異なつていたが、互いに接触が密であつた後者の3例は極めて類似していた。また感染源と思われる例と接触してから再排菌までの期間は2人とも4~5カ月であつた。

3. これら再排菌は全例ナイアシン陽性で更に第2, 3, 4例ではその他各種の検査により人型菌であるとの確証を強めた。

4. これら各症例について治癒まで、あるいは現在までまたは死亡までの臨床経過を追求した。その際、INH 耐性やカタラーゼと予後との関係も考察した。

5. 以上4例は全例女性で年齢は40歳以上であつた。

6. プレドニンを長期投与していた1例は剖検することができた。病理所見は主として浸出性で大部分が壊死に陥つていて乾酪性肺炎の像を呈しその中に多数の抗酸菌が認められた。類上皮細胞や巨細胞よりなる肉芽形成はほとんどなく、乾酪巣もほとんど被包されていない。この所見は免疫低下を示すものと思われる。

初期変化群や二次変化群は特に注意深く検索したがどこにも見当たらなかつた。ただ肺門腺は小指頭大から拇指頭大に腫大しその sinus のなかに組織球がみられ、一部集団をなしていた。これらは変性壊死の傾向を示し、なかに極くわずかの抗酸菌が認められた。乾酪性変化や肉芽は全く認められなかつた。

7. 外来性再感染発病に関する文献を推計学的、病理学的、細菌学的方面から述べた。外来性再感染発病の存在は多くのものが認めているがその頻度については一致していない。我が国では特殊の環境下例えば結核菌を常に取り扱っている細菌技術者のような特に濃厚感染に曝露されているものや特別の免疫低下者(これらの場合もまれとされているが)以外は極めてまれと考えられている。しかしながら外来性再感染発病の更に詳細な基本的条件については未だ充分には解明されていない。

追記：この文を脱稿した後間もなく第2例も死亡した。

稿を終るに臨み種々御教授頂いた国立予防衛生研究所結核部佐藤直行博士、丸山米夫氏、島根医大教授齋藤肇博士ならびに渡辺隆司博士に深甚の感謝を捧げる。なお長年にわたり面倒な proportion method による耐性検査を行なつていただいた当院齋藤千別技官に心より感謝する。

文 献

- 1) Harold, J.T.: Spread of infection by streptomycin resistant bacilli, *Lancet*, 2: 658, 1951.
- 2) Youman, G.P.: *Tuberculosis*, p. 236, 1979.

- 3) 日本結核病学会抗酸菌分類委員会：臨床検査材料に見出される抗酸菌とその鑑別同定法，結核，51：247，1976.
- 4) Murohashi, T.: Summary and analysis of the co-operative study results, Proceeding on the 6th meeting of the working group on phage typing of mycobacteria, Sept, 1973.
- 5) 水口康雄他：日本，オランダおよびセイロン由来の人型結核菌のフェージ感受性，結核，48：219，1973.
- 6) Kreis, R.: Resistance et survivance du bacille tuberculeux, p. 419, 1966.
- 7) Opie, E. et al.: The fate of persons in contact with tuberculosis, The exogenous infection of children and adults, Studies on Tuberculosis III, 22: p. 644, 1935.
- 8) Stead, W.: Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection, Amer Rev Resp Dis, 95: 729, 1967.
- 9) Romeyn, J.A.: Exogenous reinfection in tuberculosis, Amer Rev Resp Dis, 101, 923, 1970.
- 10) Sutherland: Endogenous reactivation and exogenous reinfection, Bull IUAT, 47: 123, 1972.
- 11) Tuberculosis Surveillance Research Unit: The Transmission of tubercle bacilli, Bull IUAT, 42: 5, 1969.
- 12) Svandova: Endogenous reactivation and exogenous reinfection, Bull IUAT, 47: 129, 1972.
- 13) Chiba, Y.: Significance of endogenous reactivation, Bull IUAT, 49: 321, 1974.
- 14) 岩崎龍郎：結核療養所従業員の結核新発生状況ならびに Primary resistance (耐性菌感染)に関する研究，日胸，19：832，1960.
- 15) Shima, T. et al.: Pathogenesis of pulmonary tuberculosis in adults, Bull IUAT, 49: 331, 1974.
- 16) Rich, A.: Pathogenesis of tuberculosis 2nd Edition, p. 794, 1951.
- 17) Terplan, K.: Anatomical studies on tuberculosis, Amer Rev Tuberc, 42: Suppl 2, 1940.
- 18) Canetti, G.: Endogenous reactivation and exogenous reinfection, Bull IUAT, 47: 116, 1972.
- 19) 岩崎龍郎：所謂第二次変化群について，日結，7：115，1948.
- 20) 田島洋他：外来性再感染によると思われる老人肺結核の2剖検例，日胸，34：313，1975.
- 21) Lurie: Resistance to tuberculosis, p. 125, 1964.
- 22) Lurie: Resistance to tuberculosis, p. 225, 1964.
- 23) Lurie: Resistance to tuberculosis, p. 112, 1964.
- 24) Arent de Besche: Untersuchungen über die tuberkulose Infektion im Kindesalter, Deutsch med Wochenshr, 39: 452, 1913.
- 25) Park, Wm. H. et al.: The relative importance of the bovine and human types of tubercle bacilli in the different forms of tuberculosis, J med research, 27: 109, 1912.
- 26) Mankiewicz, E. et al.: Phage type of mycobacterium tuberculosis in cultures isolated from Eskimo patients, Amer Rev Resp Dis, 111: 307, 1975.
- 27) Raleigh, J.W. et al.: Evidence for infection by two distinct strains of mycobacterium tuberculosis in pulmonary tuberculosis. Report of 9 cases, Amer Rev Resp Dis, 112: 497, 1975.
- 28) Bates, J.H. et al.: Phage type of tubercle bacilli isolated from patients with two or more sites of organ involvement, Amer Rev Resp Dis, 114: 353, 1976.
- 29) Thomas, O.F. et al.: Infection with drug resistant tubercle bacilli, Lancet, 266: 1308, 1954.
- 30) Neuman, K.: Beitrag zur tuberkulöser Superinfektion beim Menschen, Beitr Klin Tuberk, 116: 295, 1956.
- 31) Finkler, E.: Exogenous, Superinfektion mit chemo-resistenten Bazillen. Schweiz Zschr Tuberk, 14: 372, 1957.
- 32) 伊藤忠雄：薬剤耐性結核菌による感染について，診断と治療，45：1089，1957.
- 33) 中原直正：結核菌による耐性菌感染に関する研究，結核研究の進歩，22：94，1958.
- 34) 大里敏雄：未治療肺結核患者の耐性検査成績，結核，34：720，1959.
- 35) Tuberculosis prevention trial: Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention, Bull IUAT, 55: 14, 1980.