

実験的結核症における抗結核剤の効果に関する研究

京都大学結核研究所小児特異性研究部（指導 教授 佐川 一郎）

木 口 尙 好

（昭和34年6月30日受付）

〔内 容 抄 録〕

結核症に対する抗結核剤の効果を比較観察するため、モルモットの後肢に人型F株を皮下接種し、SM、INHをそれぞれ単独注射して、菌の定量培養と病理組織学的検索を行い、つぎに同様にモルモットの後肢に人型結核菌 H₃₇Rv 株を皮下接種し、PZAを注射又は経口、INHは注射し、単独若しくは併用投与し、定量培養と病変の組織検索を行い次のような結果を得た。

1) SM、INH 単独治療では菌は培養では早期から陰性となるものが多いが、染色（標本）では長期間にわたって少数ながら認められる。SM と INH とでは培養上菌検出率と組織内の結核菌とに関しては両者ほとんど同様である。

2) PZA に関しては経口投与が注射よりも有効のように思われ、PZA 単独は INH 単独よりも劣り、両者併用は INH 単独より僅かにまさるよう思われた。

1 緒 言

結核症の発病阻止対策については従来より過労の防止、栄養の改善等の消極的対策がとられ、更に近年にいたり積極策として抗結核剤を一定期間投与するところのみが取りあげられ研究され、すでに実行に移されている。

しかし研究の多くは、薬剤による発病阻止か治療かのいずれかの観点からのものが多い。

ここでは予防と治療の二つの観点から（二種の）抗結核剤の効果を比較観察するため次の動物実験を行った。結核菌の定量培養の成績を主として併せて病変所見にもふれてみたい。

2 実 験 方 法

1) SM と INH について

体重300g 前後の Römer 反応陰性のモルモット40匹の左大腿部に培養2週間の人型結核菌 F株 0.1mg/1cc の菌液を作製し、その 1cc を

皮下接種し、菌接種と同時に、また別に接種後3週目より SM 100mg/kg、INH 10mg/kg をそれぞれ単独に連日注射し、3週目毎にエーテル麻酔のもとに屠殺し、脾とリンパ腺の菌数、脾、リンパ腺、肺、肝の病理組織所見を検した。

実験に供した薬剤及び使用量の関係は第1表の如くで薬剤はすべて生理的食塩水で溶解又は稀釈し、左腋窩部皮下注射し対照群には生理的食塩水のみを注射した。薬剤投与期間は前記の通りで、注射は1日1回とした。

臓器組織内結核菌定量培養は、小川の方法に従い、臓器 1mg 中の菌集落数を6週判定で比較観察し、病変部に多数認められるもの(卅)、病変部に中等度証明するもの(卅)、病変部に少数のもの(十)、全視野に辛うじて証明するもの(±)と記載した。

病理組織の検索のためには、10% Formalin 固定、Paraffin 切片とし Haematoxylin-Eosin 染色、Van Gieson 染色で鏡検し、強度の繁殖性病変と広範囲の乾酪化のあるもの(卅)、強度の繁殖性病変あるもの(卅)、中等度病変あるもの(卅)、軽度病変あるもの(十)、極めて軽微な病変あるもの(±)に分けた。

2) PZA と INH について

体重300g、前後の Römer 反応陰性の AD 系モルモット40匹を用いた。これに培養2週の人型結核菌 H₃₇Rv 株 0.1mg を左後肢皮下に接種し、次の三群に大別した。

接種同時治療群

接種3週後治療群

対照群（非治療群）

治療群を更につぎの5群に分けた。

PZA 注射群

PZA 経口投与群

INH 注射群

第1表 薬剤及び使用量, 方法(1)

群	薬品名	使用量 (per kg, perday) 期間, 動物数	直後	3週後	6週後	9週後
DH SM	Dihydro- streptomycin	100mg	3週	3匹	2匹	2匹
			6週	2匹	2匹	2匹
			3週	3匹	2匹	2匹
			6週	3匹	2匹	2匹
INH	Isonicotinic acid hydrazide	10mg	3週	3匹	2匹	2匹
			6週	2匹	2匹	2匹
			3週	3匹	4匹	2匹
			6週	3匹	4匹	2匹
対照	生理的食塩水	1cc	3週	4匹	2匹	2匹
			6週	2匹	2匹	2匹
			3週	2匹	2匹	2匹
			6週	4匹	3匹	3匹

総計
40匹

PZA, INH 注射群

PZA 経口投与, INH 注射群

接種同時治療群は接種当日より治療を開始した。

INH は 10mg/kg を左腋下部に毎日注射し, PZA は50%プロピレン, グリコールに 30mg/cc となるように懸濁し, 皮下注射用とし, 又, 5%澱粉液に 60mg/cc となるよう懸濁したものを経口投与用とし, いずれも 100mg/kg を投与した。

治療6週間後に, 対照と共にクロロホルムで屠殺した。

接種3週後治療群は治療開始後6週目にエーテルで屠殺した。

第2表 薬剤及び使用量, 方法(2)

薬品名	投与法, 量 (per kg, perday), 期間, 動物数	直後	3週後	6週後
PZA	Pyramide 100mg	注射	直後6週	3匹
		—	3週後6週	3匹
		—	直後6週	3匹
		経口	3週後6週	3匹
INH	Hycosid 10mg	注射	直後6週	3匹
		—	3週後6週	3匹
PZA + INH	Pyramide 100mg	PZA 注射	直後6週	3匹
		—	3週後6週	3匹
	Hycosid 10mg	PZA 経口	直後6週	3匹
		—	3週後6週	3匹
対照	生理的食塩水 注射 1cc	直後6週	5匹	
		3週後6週	5匹	

総計
40匹

動物の肺, 肝, 脾, 接種側膝淋巴腺の各組織について, 1% KH₂PO₄ 培地を用いて組織乳剤の稀釈定量培養法によつて, 結核菌の分離培養を行い, 同時に前述の各臓器及び淋巴腺の病変所見を観察した。

実験に供した薬剤および投与計画は第2表の如くで 1) と同様 INH の薬量は 10mg/kg である。投薬は前記の通りで1日1回投与した。

定量培養は, 臓器 1mg 中の菌集落数を4週判定 (6週に再判定) で観察し, 病変は肉眼的所見により結核結節極めて多数のもの (卅), 数十個程度のもの (卍), 数個発見し得るもの (+) に分け, 淋巴腺では, そら豆大或いはそれ以上 (卅), 大豆大から豌豆大位 (卍), 米粒大位のもの (+) に分けて観察した。

3 実験成績

1) SM と INH について

接種後直ちに治療3週間群

成績は第3表に示す通りであり, 対照群と治療群を比較すると, 治療群は対照群に比し菌量

第3表 SM と INH 接種後直ちに治療3週間

動物 No.	脾			淋巴腺			肺 肝						
	重量 g	定量培養	菌 病 変	定量培養	菌 病 変	菌 病 変	菌 病 変	菌 病 変					
対 照	K 1	1.2	32.3	卍	卍	114.5	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	K 2	0.8	90	卍	卍	7.5	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	K 3	1.2	300以上	卍	卍	300以上	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	K 4	1.1	300以上	卍	卍	300以上	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
SM	S 1	0.5	0	+	+	8	+	+	+	+	+	+	±
	S 2	0.6	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	±
	S 3	0.5	0	+	+	0	+	+	+	+	+	±	
INH	H 1	0.5	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	±
	H 2	0.6	0	+	+	0	+	+	+	+	+	±	
	H 3	0.4	0.1	+	+	0	+	+	+	+	±	±	

の著減を示しているのは当然として, SM と INH とでは大差は認められない。病変に就いても, SM と INH の差は認められなかつた。検鏡による結核菌の証明も病変と同様な成績を示した。

接種後直ちに治療6週間群

成績は第4表に表示するようであり, 治療群

第4表 SM と INH 接種後直ちに治療6週間

動物 No.	脾			淋巴腺			肺	肝
	重量 g	定量培養	菌 病変	定量培養	菌 病変	菌 病変	菌 病変	菌 病変
対照 K 5	1.0	2.5	卍卍	45	卍卍	卍卍	+	卍
SM	S 4	0.9	0	±+	0	++	±±	±±
	S 5	0.8	0	±±	0.3	-+	±±	±±
INH	H 4	0.7	0	±+	0	++	±±	-±
	H 5	0.6	0	±±	0	+±	±±	±±

の病変結核菌量の点では3週の場合と同程度であり、SM と INH の間にも差異は認められなかつた。

接種3週後より3週間治療

第5表のごとく定量培養では、接種同時治療の時と同様 INH と SM とは、大差なく菌の証明、病変に関しても、SM, INH の間に、差

第5表 SM と INH 接種3週後より3週間治療

動物 No.	脾			淋巴腺			肺	肝
	重量 g	定量培養	菌 病変	定量培養	菌 病変	菌 病変	菌 病変	菌 病変
対照 K 7	1.3	16.5	卍卍	28.8	卍卍	卍卍	±	+
SM	S 6	0.6	0.05	+卍	0	+卍	+卍	±±
	S 7	0.4	0	±+	9.2	+卍	+卍	±±
INH	H 6	0.6	0.5	++	0	+卍	卍卍	+±
	H 7	0.3	0	++	0	++	+卍	±±

第6表 SM と INH 接種3週後より6週治療

動物 No.	脾			淋巴腺			肺	肝
	重量 g	定量培養	菌 病変	定量培養	菌 病変	菌 病変	菌 病変	菌 病変
対照	K 8	1.0	0	+卍	5.4	卍卍	卍卍	卍卍
	K 9	1.8	93	+卍	0.7	卍卍	+卍	+卍
	K 10	0.8	0	+卍	9.6	卍卍	卍卍	±+
	K 11	0.7	24.5	+卍	0	+卍	卍卍	±+
SM	S 8	0.8	0	++	0	-+	±+	±±
	S 9	0.6	0	++	0	+卍	+卍	-±
	S 10	0.6	0.1	++	0	卍卍	+卍	+卍
INH	H 8	0.9	0	±+	0	++	+卍	-±
	H 9	0.4	0	+±	0	++	+卍	±±
	H 10	0.7	0	+±	0	++	+卍	±±
	H 11	0.6	0	++	0	+卍	+卍	+±

異は殆ど認められなかつた。

接種3週後より6週治療群

第6表のごとく前と同様の成績である。

第7表 SM と INH 接種3週後より9週治療

動物 No.	脾			淋巴腺		肺	肝	
	重量 g	定量培養	菌 病変	定量培養	菌 病変	菌 病変	菌 病変	
対照	K 12	3.0	300以上	卍卍	35.5	卍卍	+卍	+卍
	K 13	1.2	0	+卍	0	卍卍	卍卍	+卍
	K 14	0.7	0	+卍	7.9	卍卍	卍卍	+卍
SM	S 11	0.5	0	±+	0	+卍	+卍	-±
	S 12	0.6	0	±+	0.6	+卍	+卍	±±
INH	H 12	0.8	0	++	0	+卍	+卍	±±
	H 13	1.2	0	++	0	+卍	+卍	-±

接種3週後より9週治療群

第7表のごとくで、定量培養による菌量と菌の証明は、SM と INH との差異は認められないが、病変は INH のほうがやや軽度であつた。

2) PZA と INH について

接種後直ちに治療6週間

第8表に表示するごとく定量培養では、治療

第8表 PZA と INH 接種後直ちに治療6週間

動物 No.	脾		淋巴腺	肺	肝		
	重量 g	定量培養	菌 病変	定量培養	菌 病変		
対照	T 1	5.0	6200卍	6100卍	19000卍	900卍	
PZA	注射	P 1	3.2	560+	660卍	1500卍	560卍
		P 2	1.7	2800卍	卍卍	卍	230卍
		P 3	1.2	4卍	23卍	0卍	6卍
	経口	P 4	1.2	0+	0+	0+	0卍
INH		N 1	0.6	0卍	0-	0-	0+
		N 2	0.7	0卍	0+	0-	0+
		N 3	1.0	0+	0-	0-	0+
PZA + INH	PZA注射	Z 1	0.8	0-	0-	0-	0卍
		Z 2	0.8	0+	0-	0-	0+
		Z 3	0.7	0+	0-	0-	0+
	PZA経口	Z 4	0.7	0+	0-	0-	0+

群のうち PZA 注射群の菌量が多い。病変でも相当の病変を呈し、PZA 経口投与は、それよりも軽いが、なおある程度の病変を認めた。他の三群は肉眼的には殆んど病変を認めなかつた。

接種 3 週後より治療 6 週間群

第 9 表のごとく治療群では、接種同時治療の

第 9 表 PZA と INH 接種 3 週後より治療 6 週間

動物 No.		脾		淋巴腺		肺		肝			
		重量 g	定量病 培養変	定量病 培養変	定量病 培養変	定量病 培養変	定量病 培養変	定量病 培養変			
P Z A	注射	P 7	0.8	0	+	0	+	0	+	0	+
		P 8	3.5	0	+	0	+	0	+	0	+
		P 9	4.7	0	+	0	+	0	+	0	+
	経口	P 10	1.2	2.8	+	72	+	0	+	0.7	+
		P 11	2.9	12	+	33	+	37	+	3.9	+
	I N H	N	N 4	0.6	0	+	6	+	0	-	0
N 5			0.8	0	+	0	+	0	-	0	-
N 6			1.1	0	+	5	+	0	-	0	+
P Z A +	PZA 注射	Z 7	0.3	0.2	+	14	+	0.3	-	0.5	-
		Z 8	0.6	0.2	-	1.6	+	0	-	0	+
		Z 9	0.7	1.4	-	11	+	0	-	0	-
I N H	PZA 経口	Z 10	0.8	0	-	0	+	0	-	0	-
		Z 11	0.7	0	-	5	-	0	-	0.1	-

場合とほぼ同様な所見を呈し、PZA 単独群は注射、経口投与ともに、対照よりは軽いが、かなりの病変を呈し、他の三群は淋巴腺腫脹を除いては軽度であつた。

4 総括及び考按

1) SM と INH について

実験方法の体系について、岡、柳沢¹⁾らの方法に準じ薬剤による結核病変の発展阻止もしくは治療効果の程度を肉眼的乃至組織学的変化、菌の定量培養所見等を指針として判断した。従来までの抗結核剤の動物実験的研究は SM については Feldman et al²⁾⁻⁶⁾ Steenken et al,⁷⁾ Corper et al,⁸⁾ Edison et al,⁹⁾ Smith et al¹⁰⁾ 柳沢他¹¹⁾、日置¹²⁾、Kolmer,¹³⁾ Karlson et al¹⁴⁾ 等、INH については Grunberg et al,¹⁵⁾ Bernstein et al¹⁶⁾ Steenken et al¹⁷⁾ Lewis et al¹⁸⁾ 北本他¹⁹⁾柳沢他²⁰⁾、岩崎他²¹⁾、

堂野前他²²⁾、岡他²³⁾、の研究があり、発病阻止の観点からは大西²⁴⁾、柳沢²⁵⁾、江頭²⁶⁾等の SM、PAS、INH、TB₁ 等を使用した実験的研究、岡田²⁷⁾、千葉²⁸⁾、戸塚²⁹⁾、岡田他³⁰⁾等の臨床的研究がある。結核菌感染と投薬開始時期との関係は各研究とも区々で一定の規準によつてゐるわけではない。動物の実験的結核をもつて人間の自然感染になぞらえることはもちろん不可能であり、感染前日から投薬を開始しているもの (Youmans et al³¹⁾) もある。結核菌の感染方法も脳内 (Steenken et al)³²⁾ (野上)³³⁾ 膝関節腔内 (片山他)³⁴⁾ に各々特殊の目的で接種したり、腹部皮下、静脈内に感染せしめたものが多い。私は膝淋巴腺病変を観察する目的のために後肢皮下に接種した。対照群は実験途中で死亡したものもあつたが投薬群は実験終了時まで生存した。(この関係は接種後直ちに治療群の場合にみられた。)

抗結核剤投与後の病理組織学的研究には宮川他³⁵⁾³⁶⁾、岡³⁷⁾、岩崎³⁸⁾等の SM についての研究、INH について武内他³⁹⁾、等の研究があるが私の成績では接種後 3 週後治療の場合は SM 群は病巣の数及び程度が軽く、被包化、線維化をみるものがあり、治癒傾向を示し、INH 群はさらに病巣が少なく程度も軽かつたが全般に膠原化がみられ、宮川⁴⁰⁾、田嶋⁴¹⁾等の述べている病巣形成後に薬剤が作用した治癒像の特色がみられ、接種後直ちに治療では病巣がみられず病巣の発生が抑制されたものがあり、病巣がみられても非定型的な結核結節で小さく、線維化を伴い自然治癒に近い所見がみられた。

Djourichitch et al⁴²⁾ は菌感染後直ちに 120 日間 INH を投与した場合は菌の伝播は明らかに不能となり剖検でも結核性変化をみとめなかつたといひ、V. Monradi⁴³⁾ もやはり INH について動物に菌を接種すると同時に薬剤投与を開始すれば病巣は全くできないが ある日時を経てから投薬を開始する時は病変の停止はおこらないと述べ、Grunberg et al⁴⁴⁾ も INH を菌感染と同時に投与した場合、菌の伝播を阻止し、病巣は全く出来なかつたといつてゐる。私の実験でも接種 3 週後治療の場合は結核病巣

の発生抑制効果は顕著でなかつたが、接種同時治療の場合は明らかに結核病変の出現が阻止される傾向があつた。

結核化学療法（動物実験の）一判定指針として臓器中の結核菌数を比較することは岡・柳沢⁴¹⁾、Feldman and Hinshaw⁴⁶⁾ がとりあげている。小川他⁴⁶⁾は臓器中の菌数は病変の差のみられない時期にも既に差を現わすとしている。私の実験では接種後直ちに3週間治療群では菌量（減少）の点でINHがSMよりすぐれているように思われ、接種後直ちに6週間治療でもSMとINHではやはりINHがやや菌量減少度が高いようであつた。一般に病変の程度と臓器中の菌数とは必ずしも平行しない感があつた。

総括的には、治療により菌は著減し培養基上では早期から陰性となるものが多いが、菌染色標本では長期間にわたつて少数ながら認められた。これは、既に弱つた菌で、培養基の条件では発育出来ないためか、又は治療により組織内に浸出していたSMあるいはINHが培養基上に菌とともに入り、菌の発育を悪くしていることも考えられる。SMとINHとでは培養による菌検出率はSMのほうが高いようであり、組織内結核菌の有無に関してはSM、INHいずれも同様であるように思えた。以上により発病阻止、治療効果両方の面でINH投与、特に早期投与が最も意図に沿い得るものと考えられる。

2) PZA と INH について

最近 Mc Cune⁴⁷⁾ らによつて PZA と INH を併用したマウスの実験的結核症の治療成績では、感染動物の脾より結核菌が証明されず、**eradivative chemotherapy** といわれる効果を示すときもあると報告されている。さらに PZA の試験管内抗菌力の弱いことからして、本剤の作用機序は他の化学療法剤のそれとは異なり、宿主側への影響に求められると考察されている。

わが国においても PZA の作用の検討が行われ本剤の実験的結核症に対する効果の報告が多数ある⁴⁸⁻⁵²⁾が一致した結果を得ていない。

Mc Cune らの成績によると、結核病巣が成

立し、組織内の結核菌数が非常に多くなつている感染3週間後から INH・PZA 併用治療を行った場合8週間治療以後、脾の分離培養が陰性に終り、さらに PZA 単独治療でも INH 単独治療にまさる効果がみられ、脾からの分離培養も同様に陰性の例もみられたと述べている。この現象の解釈として PZA は酸性環境にある病巣内の結核菌に対して、より有効に作用するものであると考察している。

しかし Mc Cune らは INH・PZA 併用療法がマウスの実験的結核症に対し、必ず完全に根絶的に作用するとはいつていないが、明白なのは他の化学療法剤の作用機序と PZA のそれとが相違している点であること、また INH・PZA の併用療法に際し、マウスに対して少なくとも per kg 1g の PZA を8週投与して、初めて PZA の効果が認められることを述べている。

私の実験成績では接種3週間後治療で PZA 注射群に相当の病変あるにもかかわらず菌培養がすべて陰性となつたのは、理由が明らかでないが、全般をとおしては PZA の経口投与群の培養菌検出率は低い。また INH・PZA 併用群が INH 単独群より菌量は多かつたが、前述した通り Mc Dermott, Mc Cune 等の PZA 療法は少くとも8週以上行わなければ効果がないとの発表もあり、更に検討を要するものと考えている。以上を総合すると、PZA 単独は INH 単独より劣り、両者併用は INH 単独より僅かに優り、PZA については、経口投与が注射よりも有効であるように思えた。

5 結 論

モルモットの後肢に人型 F 株を皮下接種し SM, INH を単独注射し、さらにモルモットの後肢に人型結核菌 H₃₇Rv 株を皮下接種し、PZA を注射又は経口、INH 注射により単独もしくは併用投与し次のような結果を得た。

1) 接種後直ちに SM, INH 単独治療3週間では、（対照群と治療群を比較すると著しい差異を示し）、定量培養では（治療群は菌量が明かに少なく）SM と INH とでは大差がない。病変についても、両者の間に差は認められ

なかつた。

2) 接種後直ちに SM, INH 単独治療6週間では, SM と INH の間には差がない。

3) SM, INH 単独治療では, 菌は早期から培養陰性となるものが多いが, 染色標本では長期間にわたつて少数ながら認められる。SM と INH とでは, 培養上菌検出率は差がなく, 組織内の結核菌も, 両者同様である。

4) 接種後直ちに PZA, INH 単独及び併用治療6週間, 接種3週後より PZA, INH 単独および併用治療6週間の実験から PZA は経口投与が注射よりも有効であり PZA 単独は INH 単独よりも劣り, 両者併用は INH 単独より僅かにまさるよう思われた。

本論文の要旨は日本抗生物質学術協議会関西支部第30回研究会第31回臨床部会において発表した。

摺筆するにあたり御指導御校閲を賜つた佐川教授, 御指導御援助下さつた野上博士に謝意を表する。

主 要 文 献

- 1) 岡・柳沢他：日本臨床結核，7，47（昭23）
- 2) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 52, 269 (1945).
- 3) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 55, 428 (1947).
- 4) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 55, 435 (1947).
- 5) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 56, 346 (1947).
- 6) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 58, 49 (1948).
- 7) Steenken, W. JR. et al. : Science. 106, 638 (1947).
- 8) Corper, H. J. et al. : J. A. M. A. 137, 357 (1948).
- 9) Edison, A. D. et al. : Am. Rev. Tbc., 58, 487 (1948).
- 10) Smith, M. I. et al.: Am. Rev. Tbc., 60, 1 (1949).
- 11) 柳沢他：臨床，2，419（昭24），臨床，2，554（昭24），臨床，3，412（昭25）
- 12) 日置：結核，25，388（昭25）
- 13) Kolmer, A. : Am. Rev. Tbc. 64, 102 (1951).
- 14) Karlson, A. G. et al. : Dis. of Chest, 20, 469 (1951).
- 15) Grunberg, E. et al.: Am. Rev. Tbc. 65, 692 (1952).
- 16) Bernstein, J. et al.: Am. Rev. Tbc. 65, 357 (1952).
- 17) Steenken, W. JR. and Wolinsky, E. : Am. Rev. Tbc., 65, 365 (1952).
- 18) Lewis, R. A. and Zieper, I. : Dis. of Chest. 21, 378 (1952).
- 19) 北本他：日本臨床結核，11，408（昭27）
- 20) 柳沢他：臨床，5，682（昭27）
- 21) 岩崎他：日本臨床結核，11，430（昭27）
- 22) 堂野前他：最新医学，7，950（昭27）
- 23) 岡他：治療，34，749（昭27）
- 24) 大西：結核，30，64，（昭30）結核，30，105（昭30）結核，31，145（昭31）
- 25) 柳沢他：日本公衆衛生雑誌，2，（特別号）446（昭30）
- 26) 江頭：結核診療，6，150（昭29）
- 27) 岡田：小児科臨床，6，659（昭29）
- 28) 千葉他：結核，29，（特別号）35（昭29）
- 29) 戸塚他：結核診療，6，214（昭29）
- 30) 岡田他：日本公衆衛生雑誌，2，（増刊号）444（昭30）
- 31) Youmans, G. P. et al.: J. Bact. 54, 409 (1947).
- 32) Steenken, W. et al.: Am. Rev. Tbc. 64, 87 (1951).
- 33) 野上：京大結研紀要，6，147（昭32）
- 34) 片山他：日本臨床，9，1092（昭26）
- 35) 宮川他：日病理誌，39，275（昭25）
- 36) 宮川：日本臨床結核，9，572（昭25）
- 37) 岡：綜合医学，9，2（昭27）
- 38) 岩崎：臨床，4，410（昭26）
- 39) 武内他：東京医事新誌，69—11，11（昭27）
- 40) 宮川他：日本病理学会々誌，39，275（昭25）
- 41) 田嶋：結核，28，182（昭28）
- 42) Djourichitch et al. : Presse méd. 61-5, 82 (1953).
- 43) V. Monardi : Arch. di Tisiol. 7, 343 (1952). （結核文献の抄録速報，4，176（昭28）より引用）
- 44) E. Gruneberg et al. : Dis. of Chest, 21, 369 (1952).

- 45) Feldman, W. H. and Hinshaw, H. C. :
Am. Rev. Tbc. 51, 582 (1945)
- 46) 小川他 : 結核, 26, 219 (昭26)
- 47) Mc Cune, R. M., Tompsett, R.: J. Exp.
Med. 104, 737 (1956).
- 48) Steenken, W. Jr. & Wolinsky, E. : Am.
Rev. Tbc. 70, 367 (1954).
- 49) 長沢他 : 最新医学, 10, 897 (昭30) .
- 50) 高階他 : 綜合医学, 12, 631 (昭30) .
- 51) Malone, L. et al. : Am. Rev. Tbc. 65,
511 (1952).
- 52) Solutorovsky, M. et al. : Proc. Soc.
Exp. Biol. & Med. 79, 563 (1952).