

骨関節結核に於けるストレプトマイシン耐性菌の研究*

京都大学医学部整形外科学教室 (指導 近藤鋭矢教授)

研究生 相馬 秀 臣

(原稿受付 昭和31年9月5日)

STREPTOMYCIN-RESISTANT TUBERCLE BACILLI IN PATIENTS WITH BONE AND JOINT TUBERCULOSIS.

by

HIDEOMI SOHMA

From The Orthopedic Division, Kyoto University Medical School.

(Director: Prof. Dr. EISHI KONDO)

Streptomycin-resistant tubercle bacilli have been encountered frequently in the treatment of pulmonary tuberculosis by many investigators. But there have been few observations on streptomycin-resistant tubercle bacilli in the treatment of bone and joint tuberculosis.

It is the purpose of this communication to report on the in vitro sensitivity of tubercle bacilli isolated from the purulent discharge of 50 patients (70 abscesses); spine tuberculosis 56 abscesses, iliosacral joint tuberculosis 1, spine tuberculosis + hip joint tuberculosis 2, shoulder joint tuberculosis 1, hip joint tuberculosis 7, wrist joint tuberculosis 1, ankle joint tuberculosis 1, and tuberculosis of the ribs 1, a total of 70 abscesses.

Inoculation of tubercle bacilli was done on 1% KH_2PO_4 Media (Ogawa). 0.1 cc of the discharge was inoculated into a series of tubes of the medium containing concentrations of 0, 1.0, 10.0, and 100 γ of streptomycin per cc.

The inoculated tubes were incubated at 37.5°C and were examined on the sixth week.

The sensitivity of a culture was expressed as the lowest concentration of streptomycin which prevented growth for six weeks.

Tubercle bacilli could be recovered from discharge of 51 of 70 abscesses, 72.8%.

But the discharge from some of the patients had become negative for tubercle bacilli at the time streptomycin treatment was instituted.

In Table 1 are presented the culture results of tubercle bacilli isolated from discharge (Table 1).

Tubercle bacilli resistant to 1.0 γ of streptomycin per cc were recovered from 8 of the 51 abscesses. None of these 51 abscesses contained tubercle bacilli resistant to 10 or 100 γ of streptomycin per cc.

In Table 2 are presented the sensitivity of tubercle bacilli isolated from these 51 abscesses (Table 2).

* 本論文の要旨は昭和30年5月京都外科集談会, 昭和30年6月中部日本整形外科災害外科学会及び昭和30年4月日本整形外科学会総会宿題報告「骨関節結核の病巣廓清術成績と適応症の吟味」の中に於て発表した。

In the 8 patients with tubercle bacilli resistant to 1.0γ of streptomycin per cc the number of colonies were less than in the control except for one case (Table 3).

Table 1.

	No. of abscesses from which tubercle bacilli could be recovered.	No. of abscesses from which tubercle bacilli could not be recovered.
No. of abscesses in patients treated with streptomycin.	32	19
No. of abscesses in patients not treated with streptomycin.	19	0
Total	51	19

Table 2.

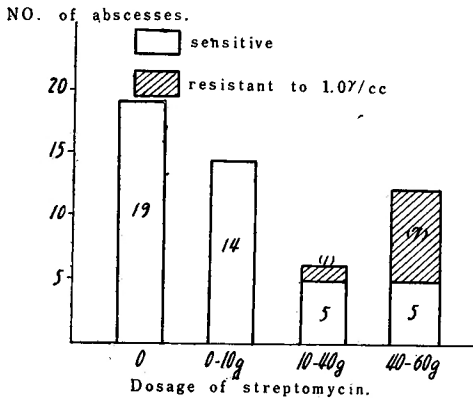


Table 3.

Patients	Control	1.0γ/cc	10.0γ/cc	100γ/cc
A. N.	31	18	(-)	(-)
Y. D.	59	13	(-)	(-)
E. D.	25	4	(-)	(-)
J. O.	21	2	(-)	(-)
Y. D.	42	27	(-)	(-)
A. N.	250	10	(-)	(-)
N. S.	(卅)	(卅)	(-)	(-)
C. A.	25	60	(-)	(-)

目

緒言

第1章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

第2節 実験方法

第2章 培養成績

第3章 実験成績

緒言

骨関節結核の手術的療法に関して、昭和26年第24回日本整形外科学会総会に於て、近藤教授及び山田助教が病巣廓清術に就て報告されて以来、この分野に於ける治療に劃期的進歩をもたらした事は既に周知の事実であるが、更に昭和30年第28回日本整形外科学総会に於ても、830例、914病巣に対し各種療法を行つた遠隔成績を比較検討した結果について発表せられ、ストレプトマイシン併用病巣廓清術は他の如何なる療法よ

次

第1節 ストレプトマイシン未使用者と耐性菌

第2節 ストレプトマイシン使用量と耐性の関係

第3節 ストレプトマイシン使用量と菌量の関係

第4節 ストレプトマイシン耐性の変化について

第4章 総括並に考察

第5章 結語

りも優れている事を立証せられた。

併し乍ら近年肺結核の化学療法に際し、長期間抗生物質を使用することにより、結核菌が耐性を獲得するという事実が明かとなり、内外の多くの人々によつて報告され、それに対する種々の予防法が行われる様になつた。

この耐性菌発生の問題は骨関節結核に於ても当然問題となるべき重要な課題と考えられるにも拘らず、この方面の研究については未だ僅かに2・3の報告が見ら

れたに過ぎない。

即ち外国では Hald の 105 例の検査成績と Harris の報告を見るのみである。

一方我国では 1952 年に永井・久保両氏によつて 91 例中 16 例 (17.6%) に 10 γ /cc 以上のストレプトマイシン (以下 SM と略記す) 耐性菌の発生を認めたという報告があり、1956 年には高山氏等は手術時に採取した材料につき結核菌検出を行い、その内培養法で陽性を示した膿汁 31 例、乾酪様物 10 例、肉芽 11 例、結合織 12 例、之等の混合物 16 例、計 80 例について耐性検査を行い、耐性菌の発現率は 62.5% であり、この内、10 γ /cc 完全耐性以上を示せるものは 5 例 6.3% であつた。之を抗結核剤の種類から分類すると SM では 10 γ /cc と 100 γ /cc 完全耐性菌が各々 1.3% で、PAS には全く認めなく、INAH は 2.5% と 1.3% の低率であると述べている。

之等諸氏の報告では何れも肺結核に比較すると骨関節結核に於ては耐性菌発生の率が低い事が指摘されている。

教室に於ける病巣廓清術の成績は先にも述べた如く、SM 併用後著しく治療成績が向上しつゝ、今日に至つてのであるが、教室を訪れる患者は何れも以前に相当量の SM 注射を受けたものが多く、手術の前後に SM を使用する際に、結核菌の SM に対する感受性を知る必要がある事が痛感される様になつた。

この様な見地より著者は之等患者の寒性膿中より術前に結核菌を分離し、その菌の SM に対する感受性を検査した。

尚この際に SM のみならず他の種々の抗生物質の使用が、結核菌培養上種々の影響を及ぼす事実をも知り得たので SM 耐性の問題と共に培養成績についてもいささかの考察を加えてこゝに報告する次第である。

第 1 章 実験材料及び実験方法

第 1 節 実験材料

京都大学医学部付属病院整形外科を訪れた外来患者及び入院患者の中、骨関節結核患者で寒性膿瘍を有する 50 例 70 膿瘍について、膿を無菌的に穿刺し、その一定量を卵培地に塗抹培養し、SM に対する耐性を検査した。

従つて、この 50 例 70 膿瘍中には、全然 SM を使用したことの無いものもあり、SM 以外の抗結核剤を使用中のものも含まれている。之等患者の病名別分類は第

1 表に示す如く腰椎結核が 28 例 34 膿瘍で圧倒的に多く、従つて腸骨窩膿瘍に対する穿刺が大部分であつた。(第 1 表)

第 1 表 病名別分類

病 名	例 数	穿刺回数
腰 椎 結 核	28	34
胸 椎 結 核	7	14
胸 腰 椎 結 核	2	5
腰 仙 椎 結 核	2	3
仙 腸 関 節 結 核	1	1
胸 椎 結 核 + 股 関 節 結 核	1	2
股 関 節 結 核	5	7
肩 関 節 結 核	1	1
手 関 節 結 核	1	1
足 関 節 結 核	1	1
胸 囲 結 核	1	1
計	50	70

第 2 節 実験方法

(1) 培養基：1% KH₂PO₄ 培地 (小川氏) を使用した。その作成法については第 2 表に示す通りである。

(第 2 表) この培地を血清凝固器で固める前に、培地

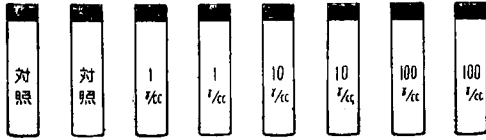
第 2 表 1% KH₂PO₄ 培地 (小川氏)

第 1 液	第 1 磷酸加里	1g
	味の素	1g
	蒸溜水	100cc
第 2 液	第 1 液	100cc
	グリセリン	6cc
	2% マラカッタグリーン	6cc
	卵液	200cc

1cc につき SM を各々 100 γ /cc, 10 γ /cc, 1 γ /cc, 0 γ /cc, になる様に加え、90°C 1 時間加熱凝固せしめる。この際 SM は加熱凝固により約 1/3 に力価が減少するから、あらかじめ所定量の 3 倍量を加えて作つた。以上の 4 種類の培地を各症例に各々 2 本づつ即ち計 8 本の培地を用いて検査を行つた。(第 3 表)

(2) 前処置：無菌的にとつた寒性膿を試験材料にした。乾酪様物質を多量に含有して濃厚な膿は生理的食塩水で約 2 倍に稀釈し、そうでない稀薄なるものはそのまま用い、何れも 0.1cc をピペットにとり、各培地に塗抹培養した。その際苛性ソーダ、硫酸等による前処置は加えなかつた。

第 3 表



(3) 判定:

(a) 期間 最初菌塗抹培養後 4 週と 6 週の 2 回にわたり判定を行い、両者の間の成績を比較検討してみた。対照培地のものは殆んどが 4 週間で発育を見、6 週間のものとの間に発育集落数の差はなかつたのに反し、SM 含有培地のものは 4 週間目では全然発育を見ないものでも、6 週目には発育するものが見られた。以上の様な事実より判定は全て 6 週目に行つた。

(b) 判定規準 判定は次の如き規準により行つた。

- 卍 培地表面全体に菌の発育を見るもの。
- 卍 培地表面 2/3~1/2 に菌の発育を見るもの。集落数にして 200 個以上。
- 卍 集落数 100~200 個内外。
- 卍 集落数 10~100 個迄のもの。
- ÷ 集落数 10 個以下のもの。

第2章 培養成績

70 例の膿瘍から得た膿の培養により、SM を含有していない対照培地に菌発育を見たのは 51 例であつて、他の 19 例は全然発育を見ず、その培養陽性率は 72.8% であつた。先人による従来の寒性膿の培養成績は何れも 95% 内外の高率を示しているが、本検査に於ける陽性率は之等に比較すると遙かに低率である。

併しながら培養陰性であつた 19 例は何れも前日或は当日に確かに抗結核剤 (SM, PAS, INAH 等) を使用したか、或は以前に抗結核剤を使用していたものであつた。そして培養が陰性であつた者の中、抗結核剤を全然使用していないものは 1 例もなかつた。

抗結核剤未使用者 10 例の培養陽性率は 100% 陽性であつた。(第 4 表)

第 4 表 培養陽性率

	培養陽性	培養陰性
ストマイ未使用者	19	0
ストマイ使用者	32	19
計	51	19

培養陰性者 16 名延 19 例中、抗結核剤最終投与日不明の 5 例を除き、他の 14 例の SM 使用状況は第 5 表に示

第 5 表 培養成績陰性者抗生物質投与法

患者名	使用抗生物質名及用量	最終投与時間
阿部	SM 1 週 2g PAS 1 日 10g	4 時間前 PAS 3g 内服
阿部	SM 1 週 1g PAS 1 日 10g	4 時間前 PAS 3g 内服
木戸	SM 1 日 1g	1 時間前 SM 1g 筋注
細川	SM 1 日 1g	24 時間前 SM 1g 筋注
細川	SM 1 日 1g	24 時間前 SM 1g 筋注
大光寺	SM 1 日 1g	1 時間前 SM 0.5g 筋注
吉原	SM 1 日 1g	4 日前 SM 1g 筋注
田村	SM 1 日 1g	1 週間前 SM 1g 筋注
岡田	SM 1 日 1g	2 日前 SM 1g 筋注
沖原	SM 1 日 0.25g	24 時間前 SM 0.25g 筋注
酒井	SM 1 日 1g	4 ヶ月前 SM 1g 筋注
高橋	SM 1 日 1g	4 日前 SM 1g 筋注
伊佐田	SM 1 日 1g	10 時間前 SM 1g 筋注
大河	SM 1 日 1g	8 時間前 SM 0.5g 筋注

す通りである。(第 5 表)

之によると 14 例中 10 例は穿刺前 1~24 時間に抗結核剤を使用している。吉原、高橋の 2 例は SM 投与中であつたが、耐性度検査の為何れも 4 日間 SM 投与を中止して検査した。それにも拘らず培養陰性であつた。又田村例は 1 週間前、酒井例は 4 ヶ月前に SM 1g 使用したのみで以後は全然 SM その他の抗結核剤の投与を中止しているにも拘らず、培養に際して菌の発育は全然認められなかつた。

教室の藤田及び近藤茂氏等の研究によると骨関節病巣内及び寒性膿内の SM 濃度は極く微量であつて、平均 0.1~1.0y/cc 内外の値を示しているに過ぎない。従つてこの培養陰性の原因として膿瘍内に残れる SM の作用はさほど重要な役割を演じているとは考えられない。教室の藤田及び堤両氏の研究による所の寒性膿内の結核菌発育阻止作用も SM の作用と相俟つて培養陰性の一原因をなしているのかもしれない。

何れにもせよ抗結核剤の使用が盛んになるに従い、寒性膿よりの結核菌培養陽性率が従来のそれに比し漸次低下を示す様になるのは当然と考えられる。

第3章 実験成績

第 1 節 ストレプトマイシン未使用者と耐性菌

今迄に全然 SM を使用していないものは 19 例あつた。之等 19 例は全て SM に対して感受性菌であつて、耐性菌は 1 例も証明されなかつた。

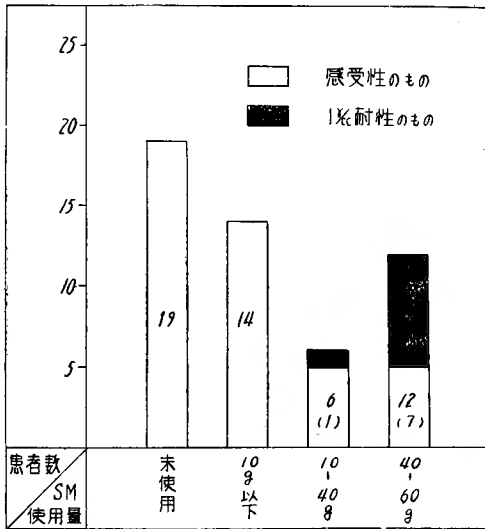
肺結核の患者の場合には SM 未使用者の咯痰中より

相当数の耐性菌を証明する事があるが、この場合と比較して特記すべき事と思われる。

第2節 ストレプトマイシン使用量と耐性の関係

全例70例中培養陽性のもの51例、その中SM未使用者19例を除いた32例のSM使用量は10g以下が14例、10g以上40g以下のものが6例、40g~60g迄のものが12例であつた。(第6表)

第6表 SM使用量と耐性



この51例中、耐性菌の発生を見たのは6名8例のみであつて、何れも1γ/cc含有培地に発育したものであつて、10γ/cc, 100γ/cc, 含有培地に発育したものは1例も見られなかつた。

第7表に示す如く20g使用者1例を除いた他の7例は何れも40~60g使用者に見られた。即ち、40~60g使用者12例の中、7例に於て1γ/ccの耐性菌を認めた。

第7表は1γ/cc耐性菌を認めたものの結核菌集落数を各培地毎に比較して示したものであるが、荒木例を除いた他の7例は何れもSM 1γ/cc含有培地の集落数は対照培地の集落数よりも圧倒的に少く何れも1γ/cc不完全耐性を示した。只例外的に荒木例では1γ/cc含有培地の菌集落数が対照培地のほぼ3倍の値を示し完全耐性であつた。(第7表)

第3節 ストレプトマイシン使用量と菌量との関係

一般にSM使用者は未使用者に比較して、膿中の結核菌の菌量が著しく少く、SM投与を中止すると漸次菌量が増加すると云われている。

本検査に於ては同一患者にSM治療を継続しつゝ、

第7表 1γ/cc耐性患者結核菌発育状況

	結核菌集落数	SM使用量			判定
		K	1γ/cc	10γ/cc	
西村(1)	31	18	(-)	(-)	60g 1γ/cc 不完全耐性
大光寺(1)	59	13	(-)	(-)	40g 1γ/cc 不完全耐性
大光寺(2)	42	27	(-)	(-)	45g 1γ/cc 不完全耐性
岸本	25	4	(-)	(-)	20g 1γ/cc 不完全耐性
伴	21	2	(-)	(-)	60g 1γ/cc 不完全耐性
西村(2)	250	10	(-)	(-)	60g 1γ/cc 不完全耐性
千田	(卅)	(卅)	(-)	(-)	60g 1γ/cc 不完全耐性
荒木	25	60	(-)	(-)	52g 1γ/cc 完全耐性

その菌量を観察するという様な事は出来なかつたが、第8表に示す鬚部例はSM 1日0.5g連日投与中にも拘らず、菌培養は何時も陽性であつたもので、幸い、治療中に2回検査し得たが、2回共対照培地に相当数の菌の発育を見たものである。又大光寺例もSM治療中に3回検査を行つたが、1,2回目には同程度の菌発育を対照培地に見たが、3回目では全然陰性であつた例である。反対にSMを全然使用していないにも拘らず、対照培地に10個内外の少数の集落の発生を見たに過ぎない例もあつて、SM治療中のものが必ずしも菌量が少いとは云えなかつた。

尚菌量について、片山教授は比較的旺盛期と思われる濃厚な膿汁は鎮静期に見られる稀薄な膿汁に比較して明かに菌数が多いとのべているが、著者の実験では稀薄な膿でも培地一面に発育を見たものもあり、濃厚な膿でも2,3のコロニーしか見られなかつた例もあつて、片山教授の説と一致せぬ場合もあることを知つた。

又同一患者で2回培養を行つた場合、各菌数の間にも左程大なる差異がなかつた事は第8表に示す通りである。(第8表)

第4節 ストレプトマイシン耐性の変化について

一度SM耐性となつた菌は再び感受性菌に復帰するかどうか、亦復帰するとすればどの位の期間後に復帰するかという問題については、一般に高度耐性菌は比較的安定しているが、中等度或は低度耐性菌は耐性が感受性に復帰しやすいと云われている。本実験に於ても1γ/cc耐性菌を証明した西村例は3回、大光寺例は

第8表 同一患者に於ける菌数の変化

	第1回	第2回	第1回目より 第2回目迄の 期間	SM 使用状況	SM 全 使用量
園部	卅	卅	26日	第1回穿刺後 12g使用	15g
勝本	+	+	16日	第1回穿刺後 全然使用せず	5g
山雄	+	+	48日	//	2g
大光寺	+	+	53日	第1回穿刺後 40g使用	45g
丹波	+	+	32日	第1回穿刺後 全然使用せず	11g
西村	+	卅	195日	//	60g

第9表 ストマイ耐性の変化

1 西村例

	集 落 数				穿刺年月日
	K	1 γ /cc	10 γ /cc	100 γ /cc	
第1回	31 〇〇--	18 〇〇--	(-)	(-)	1954. 6. 4.
第2回	150 〇〇--	(-)	(-)	(-)	1954.11.15.
第3回	250 〇〇--	10 〇〇--	(-)	(-)	1955. 8. 8.

2 大光寺例

	集 落 数				穿刺年月日
	K	1 γ /cc	10 γ /cc	100 γ /cc	
第1回	59 〇〇--	13 〇〇--	(-)	(-)	1954. 9. 6.
第2回	42 〇〇--	27 〇〇--	(-)	(-)	1954.11.29.

2回にわたり検査したのでその結果を次にのべる。
(第9表)

西村例は第1回目の検査の際明かに1 γ /cc耐性菌を認めたと拘らず、約5ヵ月後の第2回目の検査の際には1 γ /cc耐性菌は全然証明されなかつた。併しそれから更に7ヵ月後の第3回には再び1 γ /cc耐性菌の発生を見ている。一方大光寺例は第1回目と第2回目との検査の間に大なる差異はなく、何れも1 γ /cc耐性菌を証明した。尚この患者は多発性の骨関節結核の患者で全身的に衰弱も強く、勿論病巣廓清術の適応とならなかつた例である。

以上の2例だけで結論づけるのは無理であるが、少くとも1度耐性になった菌はSM治療を中止しても、

1年位では感受性に復帰し得ないのではないかと考えられる。

第4章 総括並びに考察

SM併用下に病巣廓清術を行わんとする際に、あらかじめその患者の結核菌のSM耐性度を知ることは重要な事と考える。しかもこの手術は病巣限局化の現れた比較的鎮静期を選んで行うべきであるとされているので、手術の適応となる患者は発病より相当長い日時を経過せるものが大部分である。故に手術を行う迄に相当量の抗結核剤が使用され、手術の際には結核菌が之等薬剤、特にSMに対して既に耐性となつているものが多いのではなからうかと想像され、この考えの下に著者は骨関節結核に於ける結核菌のSM耐性度を検査したのであるが、以上の様な危惧は最初予想したよりは遙かに少く、従来報告されている肺結核に於ける耐性菌発生率に比べるとずっと低率を示し、特に著者の扱つた症例では10 γ /cc以上の耐性菌が1例も証明されなかつた事は肺結核に於ける耐性の研究には全く見られなかつた所である。

結核菌の耐性獲得に関する原因としては、生体内の菌と生体の組織細胞との間に於ける複雑なる関係によつて惹起されるものであつて、その間の関係については未だ不明の点が多い。併し臨床、肺や腎臓に空洞を有するものは耐性菌が発生し易く、特に肺結核においては空洞を有する患者は有しない患者よりもSM耐性になり易い事は既に早くから知られた事実であり、Howlett (1949)によると空洞を有する患者57例中SM治療後10 γ /cc以上の耐性を示したものは33例(59%)に対し、空洞を有しなかつた31例からは耐性のものは1例も発見されなかつたと報告され、中村(1952)によるとSM30g以上使用した38例について、空洞のあるものは65.5%、空洞のないものは16.9%に耐性を認め、空洞は耐性菌産生の温床であるとのべられている。その他にも同様の報告が多くの人々によりなされている。

之は空洞に於ては菌の発育が旺盛である上に、それ程高濃度のSMが滲入せず、幸じて菌の発育を阻止する程度の薬剤が滲透するに過ぎない為、薬剤に対する耐性変異株が選択的に残り、之が増殖する為におこると考えられる。

寒性膿瘍は肺結核に於けるこの空洞とよく似た条件で、膿瘍内にて菌が増殖し易くSM滲透により耐性菌が出来易いのではないかと考えられる。

片山教授は寒性膿瘍内の結核菌は従来の実験成績から、耐性になり易いのではないかと考え、骨関節結核に対する投与期間を6週を限度としているとのべている。

この様な予想に反し、著者の実験では、寒性膿瘍内のSM耐性菌の発生は少なかつたのであるが、その理由として先づ第一に考えられるのは膿瘍内へのSM滲透性の問題が考えられる。

即ち藤田及び近藤茂氏等の研究によると膿瘍内のSM濃度は平均0.1~1 γ /cc程度で、10 γ /cc以上を示したものは殆んどなかつた。肺結核に於ては空洞のSM濃度が10 γ /cc内外を示しているのと比較してこの点に大きな差異が見られる。膿瘍壁が比較的SMの滲透を阻止している事が濃度の低い原因となり、その為SM耐性になり難いのではないかと考えられる。

その他比較的SM使用量が少なかつた事も原因と考えられる。

次に培養成績については、従来寒性膿瘍よりの結核菌培養陽性率は、Hohn (1930) の70.2%, Tschmark (1930) の71%を始め、我国では市村 (昭7) の97.3%, 三宅 (昭14) の85%, 加藤 (昭14) の96.6%, 側見 (昭24) の84%, 永井の98.1%, 教室の児玉博士によると93%と何れも90%内外の陽性率を示している。本実験に於ては之等より遙かに下廻る72.8%という成績であつた。この原因としては先にものべた如く、従来の良好な成績は何れも抗結核剤出現以前の成績であつて、抗結核剤使用の盛んな今日に於ける成績が之等の成績より下廻るのは当然と考えられる。今後之等培養成績の報告に注目する次第である。

最近之について片山教授は化学療法以前には冷膿瘍或は瘻孔からの菌培養成績が82%であつたが、近時は49.5%となり、化学療法を行つたものでは39%であり、斯くの如き外来患者の陽性率低下は自家療法としての化学療法が行われた為であると解している。

第5章 結 語

骨関節結核患者の寒性膿瘍中より結核菌を分離培養し、そのSM耐性を検査して次の如き結果を得た。

1) 全検査対象70例中対照培地に結核菌の発育を見たのは51例で、培養陽性率は72.8%であつた。

2) 培養陽性者51例の中、1 γ /cc SM耐性菌の発生を認めたのは8例 (15.7%)であつて、10 γ /cc以上の耐性菌は1例も認めなかつた。

3) 1 γ /cc耐性のもは、8例中1例を除き他の7例の結核菌の発生集落数は、対照培地の集落数よりも遙かに少い値を示し、不完全耐性であつた。但し1例のみはSM 1 γ /cc含有培地の集落数が対照培地のそれよりも遙かに多く、完全耐性を示した。

4) 1 γ /cc耐性菌発生を見た患者のSM使用量は20g 1例、他の7例は全て40~60g迄の使用例であつた。

5) SMを全然使用した事のない19例は全て感受性であつて、自然耐性菌は全然認められなかつた。

6) SM耐性の変化については、2回検査を行つたもの1例、3回行つたものが1例あるが、何れも1年位では一度耐性になつた菌は容易に感受性に復帰し得ない様である。

稿を終るに臨み御指導御校閲を賜つた恩師近藤教授に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Owen, C. R., Adcock, J., Stow, R. M., Staut, L. W., and Davey, W. N.: Susceptible, Resistant, and Dependent Tubercle Bacilli Isolated from Patients Treated with Streptomycin. *Am. Rev. Tuberc.*, **61**; 705, 1950.
- 2) Bernstein, S., D'Esopo, N. D., and Steenken, W. Jr.: Streptomycin Resistant Tubercle Bacilli. *Am. Rev. Tuberc.*, **58**; 344, 1948.
- 3) Wolinsky, E., and Steenken, W. Jr.: Infrequent Appearance of Drug Resistance Strains of Tubercle Bacilli in Experimental Animals Treated with Streptomycin and p-Amino-Salicylic Acid. *J. Bact.*, **66**; 229, 1953.
- 4) Feldman, W. H., Karlson, A. G., and Hinshaw, H. C.: Streptomycin-Resistant Tubercle Bacilli. *Am. Rev. Tuberc.*, **57**; 162, 1948.
- 5) Karlson, A. G., Feldman, W. H., and Hinshaw, H. C.: Persistence of Resistance of Tubercle Bacilli to Streptomycin During Passage through Guinea Pigs. *Proc. Socie. for Exper. Biol. and Med.*, **64**; 6, 1949.
- 6) Youmans, G. P., Ibarahim, A., Sweamy, J., and Sweamy, H. C.: A Direct Method for the Determination of the Sensitivity of Tubercle Bacilli to Streptomycin. *Am. Rev. Tuberc.*, **61**; 719, 1950.
- 7) Dye, W. E.: Streptomycin-Resistant Tubercle Bacilli. *Am. Rev. Tuberc.*, **61**; 719, 1950.
- 8) Steeken, W. Jr., and Wolinsky, E.: Streptomycin in Experimental Tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **58**; 353, 1948.
- 9) Feldman, W. H., Hinshaw, H. C., and Mann, F. C.: Streptomycin in Experimental Tuberculosis. *Am.*

- Rev. Tuberc., 58, 353, 1948. 10) Feldman, W. H., and Hinshaw, H. C.: Streptomycin in Experimental Tuberculosis. Am. Rev. Tuberc., 55, 428, 1947. 11) Harris, R. L., Coulthard, H. S., and Dewav, F. P.: Streptomycin in the Treatment of Bone and Joint Tuberculosis. J. Bone and Joint Surg., 34-A, No. 2. 279. 1952. 12) Wolinsky, E., Resister, A., and Steenken, W. Jr.: Drug-Resistant Tubercle Bacilli in Patients under Treatment with Streptomycin. Am. Rev. Tuberc., 58; 335, 1948. 13) Muschenheim, C., Mc Dermott, W., Hardley S. J., Hull-smith, H., and Tracy, A.: Streptomycin in the Treatment in Humans. Ann. Int. Med., 27; 989, 1947. 14) 小酒井望: 菌の耐性医学叢書 152, 1953. 15) 山田憲吾: 骨関節結核症に於ける結核菌及びアレルギーの問題 結核新論 医学春秋第II集 145, 1952. 16) 片山良亮: 結核の化学療法 1952. 17) 永井三郎・久保幸之助: 骨関節結核のストレプトマイシン療法 日整会誌 26: 294, 1952. 18) 梅沢浜夫: 化学療法剤と耐性. 日本臨床結核 12; 73, 1953. 19) 芳賀敏彦: ストレプトマイシン耐性の臨床. 日本臨床結核 12; 89, 1953. 20) 中村善紀: ストレプトマイシンの耐性出現と病型並びに結核菌の消長について. 結核 27; 181, 1952. 21) 高山登・佐藤二郎・大戸輝也・三好邦達: 骨関節結核に於ける結核菌の耐性に就て. 臨床外科 11; 153, 1956. 22) 玉置哲夫: 冷性膿について 日本臨床結核 13; 551, 1954. 23) 出口登: ストレプトマイシン感受性結核菌によつて感作されたモルモットに対する抵抗性結核菌の病原性. 医学と生物学 30; 103, 1954. 24) Paul Bordet: 抗生物質に対する細菌の耐性の問題. 医学のあゆみ 14; 243, 1952. 25) 中村善紀: 喀痰中のPASの濃度と之が結核菌培養に及ぼす影響. 結核診療 8; 45, 1955. 26) 小川辰次: 抗結核薬に対する結核菌の耐性(抵抗性)検査の方法とその臨床的意義. 最新医学 6; 181, 1951. 27) 館石叔: ストレプトマイシン耐性(抵抗性)をめぐるいろいろな問題 最新医学 6; 192, 1951. 28) 小酒井望: 結核菌の化学療法剤に対する耐性 結核研究の進歩 1; 171, 1953. 29) 片山良亮: 整形外科領域に於ける化学療法. 医学 10; 260, 1951. 30) 日比野進・田中伸一: 結核菌, 殊にストレプトマイシン耐性菌の代謝について. 現代医学 4; 20, 1954. 31) 君野徹三: 耐性阻止の方法. 最新医学 9; 167, 1954. 32) 田中伸一・杉山正雄・黒沢武正・山名弘哉: 核酸(DNA)とStreptomycin 耐性菌の遺伝. 総合医学 11; 548, 1954. 33) 永井隆: 閉鎖性冷膿瘍の細菌学的検査成績特に他種菌の共存に就いて. 日整会誌 24; 151, 1950. 34) 加藤銀次郎: 関節液及び寒性膿汁の細菌学的研究. 日整会誌. 14; 675, 昭15. 35) 側見鶴彦: 脊椎カリエス冷膿瘍内の共存菌. 外科. 11; 196, 昭24. 36) 市村平八郎: 骨竇に關節結核患者に於ける結核菌分離培養成績. 東京医事新誌 56; 2769, 1932. 37) 児玉得: 骨関節結核症に於ける結核菌の生態 整形外科 3; 16, 1951. 38) 児玉得: 骨関節結核症に於ける結核菌の研究補遺 整形外科 2; 90, 1951. 39) 藤田栄隆: 寒性膿の結核菌発育阻止作用に就て 京都大学結核研究所年報 第3号. 40) 藤田栄隆: 骨関節結核主病巣内ストレプトマイシン濃度に就て 日本外科宝函 24; 201, 1955. 41) 近藤茂: 骨関節結核病巣内ストレプトマイシン濃度に就て. 京都大学結核研究所紀要 2; 171, 201, 1954. 42) 近藤鋭矢・山田憲吾: 骨関節結核の観血的療法 日整会誌. 25; 241, 1951. 43) 近藤鋭矢・山田憲吾: 骨関節結核と「ストレプトマイシン」治療. 34; 279, 1952. 44) 永井三郎: 化学療法時の膿内結核菌の消長と変形 日医新報 1385~1388 1950.