

組織培養法による HeLa 細胞内結核菌に およぼす抗結核剤の効果に関する研究

〔第3篇〕 HeLa 細胞内結核菌におよぼす抗結核剤の併用効果

京都大学結核研究所小児特異性研究部（主任 教授 佐川一郎）

張 良 治

（昭和34年6月26日受付）

〔内 容 抄 録〕

HeLa 細胞を用い細胞内結核菌におよぼす SM, PAS, INH 相互間の2者および3者併用, Streptohydrazide, PZA と INH および INH と Vitamin B₆, Nicotinamid との併用実験を行い次の結果を得た。

1) SM+PAS, SM+INH および INH+PAS の2者併用は各薬剤の不完全発育阻止濃度の組合せで始めて協同作用が認められ, 3者併用は2者併用よりすぐれた成績を示した。

2) Streptohydrazide の抗菌力は INH 単独の成績とほぼ等しく SM の併用効果は認められなかつた。

3) PZA+INH は INH の不完全阻止濃度を用いた組合せで明らかな併用効果を認めた。

4) Vitamin B₆ および Nicotinamid は INH の抗菌力に影響をおよぼさなかつた。

I 緒 言

SM の出現は結核化学療法に一つの時代を画したと言えるが以後各種抗結核剤がこれに加わり, 結核の治療は長足の進歩をみるに至つた。しかしこれら薬剤を用いてもなお治療効果に限界があり, 薬剤に対する耐性菌の出現が明らかにされ, この問題の解決が化学療法の焦点となっている。すなわち Smith & Mc Closky¹⁾ が SM と Promin の併用を唱えてから, 次々に発見された抗結核剤について薬剤耐性発現の防止, 各薬剤の協同作用による治療効果の増強ならびに中毒作用の軽減を目的として, 2種以上の薬剤による併用療法がひろく用いられている。

SM, PAS, INH 相互間の併用については多くの報告があり, SM+PAS のすぐれた併用効

果は既に認められている²⁾⁻⁵⁾ が INH を用いた併用効果についてはいろいろな見解があり, ことに INH+PAS は併用効果が少い⁶⁾⁻⁹⁾ として軽視される傾向がみられた。しかし近年主に耐性獲得防止の面からこの併用療法を推すものが多い¹⁰⁾⁻¹²⁾。3者併用はいずれの2者併用よりもまさると言われている⁹⁾¹³⁾。

SM と INH の併用による協同作用と, 両剤に対する耐性菌発現の遷延を目的として Streptohydrazide (以下 SH と略す) が作られた。本剤は SM 1g と INH 236mg とが分子結合したもので Streptomycilidene isonycotyl hydrazin の硫酸塩である。本剤の抗菌力は SM, INH 併用とほとんど差を認めないとするものが多い¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。

PZA と INH の併用効果は Schwarz ら¹⁸⁾ Mc Dermott ら¹⁹⁾ がすぐれた臨床成績を発表して以来諸家により確認された。ことに Mc Cune ら²⁰⁾ はマウスを用いた実験的結核症において滅菌的な効果を認めたが, この作用は他の抗結核剤のおよぼないところであり大きな期待がかけられた。しかしその後の諸家の報告では必しも Mc Cune の報告の如き滅菌的效果が得られてはいない²¹⁾⁻²⁵⁾。

薬剤併用による効果を判定し, また作用機序を解明するにあつては関与する諸因子の介入を考慮する必要があるが, 複雑多岐な生体内においてこれを除外することは困難である。そこで生体内の機構を極端に単純化した条件として細胞の組織培養がとりあげられる。抗結核剤の併用効果を細胞内結核菌について行つた報告は少く, SM, PAS, INH に関する Mackness,

第1表 SM と INH との併用効果

SM (γ/cc)	INH (γ/cc)	細胞内菌分布 (%)							
		3 日				5 日			
		1~2	3~5	6~10	<10	1~2	3~5	6~10	<10
0	0	2	11	24	63	2	10	20	68
	0.015	3	17	25	55	1	7	21	71
	0.03	15	20	31	34	5	11	26	58
	0.06	57	26	15	2	64	27	9	0
10	0	5	22	25	48	2	11	20	67
	0.015	6	26	37	31	3	7	25	65
	0.03	40	20	19	21	6	9	24	61
	0.06	70	21	7	2	59	22	16	3
100	0	18	39	17	26	9	23	24	44
	0.015	30	30	10	30	13	19	25	43
	0.03	46	19	17	18	55	30	11	4
	0.06	54	33	8	5	66	23	10	1

26), 川守田²⁷⁾, 小田切²⁸⁾, PZA・INH に関する Mackaness²⁹⁾, 吉武³⁰⁾の報告があるのみで, これらはすべて動物の腹腔内単球を使用している。そこで人体細胞である HL を用いて併用療法の検討を行うために以上の各併用について実験を行った。

近年 INH およびその誘導体の大量投与が用いられる傾向にあるが, これに伴ういろいろな副作用が報告されている。これら INH の中毒症状の発現を防止して大量投与を可能とするため, 副作用の発生機序についての考察がなされ, ことに Nicotinamid (以下 NA と略す), Vitamin B₆ (以下 Vit. B₆ と略す) との関係が重要視されている。INH 投与によりおこるペラグラ様症状, 末梢神経炎に NA³¹⁾, Vit. B₆³²⁾の投与が有効であること, Vit. B₆の投与が INH による中毒症状の出現を防止できること³³⁾³⁴⁾がいわれ, これら Vitamin の併用が一部により推奨されている。しかし INH とこれら Vitamin の併用が INH の不活性化を来す恐れがあり, 両者の拮抗についていろいろな見解がある^{35)~38)}。そこで細胞内結核菌について両者の拮抗の有無を知るため本実験を行った。

II 実験材料および方法

第1篇および第2篇実験Aで述べた通りである。ただし判定は3日および5日後に行い, 喰菌細胞100ヶについて結核菌の分布を求めた。

第2表 SM と INH との併用効果

SM (γ/cc) \ INH (γ/cc)	0	10	100
0	###	###	##
0.015	###	###	##
0.03	###	###	—
0.06	—	—	—

細胞内菌数10以上 (D群) の占める%
 10%以下 (—) 31~40% (++)
 11~20% (±) 41~50% (###)
 21~30% (+) 51%以上 (####)

SH はアイナマイシン (科研), Vit. B₆ はピタヘキシン (三共製薬), NA はナイアマイド (ゾンネボード) を使用した。SM, PAS, INH, PZA は第2篇と同様である。各薬剤の稀釈は第2篇に述べた方法に準じ, 特別な滅菌操作は加えなかつた。

III 実験成績

1) SM・PAS・INH

(以下の併用はすべて同時に行つた。)

(i) SM+INH 第1表に示す通りで SM は 100γ/cc で不完全阻止を認めたが 10γ/cc では阻止効果を全く認めなかつた。INH は 0.06γ/cc で完全阻止, 0.03γ/cc で不完全阻止を認め 0.015γ/cc では無効であつた。第2篇により薬剤の阻止効果と D群即ち細胞内結核菌10ヶ以上を含む細胞数の動きとは比例するように考えら

第3表 INH と PAS との併用効果

PAS (γ/cc)	INH (γ/cc)	細胞内菌分布 (%)							
		3 日				5 日			
		1~2	3~5	6~10	<10	1~2	3~5	6~10	<10
0	0	2	11	24	63	2	10	20	68
	0.015	3	17	25	55	1	7	21	71
	0.03	15	20	31	34	5	11	26	58
	0.06	57	26	15	2	64	27	9	0
3	0	4	32	26	38	6	9	25	60
	0.015	3	11	30	56	2	10	15	73
	0.03	35	31	14	20	7	9	22	62
	0.06	58	21	19	2	57	19	24	0
10	0	10	28	30	32	12	12	31	45
	0.015	4	14	25	57	3	12	29	56
	0.03	20	19	36	25	10	27	27	36
	0.06	56	29	13	2	60	25	14	1

れたので、併用効果を5日後の成績におけるD群の動きで判定すると第2表の如くなる。INH 0.015r/cc と SM, SM 10r/cc と INH の組合せでは併用効果を認めない。SM 100r/cc と INH 0.03r/cc では完全に発育を阻止した。INH 0.06r/cc では単独で完全発育阻止をみているので、その組合せによる完全阻止は当然と考えられる。

(ロ) INH+PAS 成績は第3表に示す通りである。INH の単独効果は(イ)と同一である。PAS は 3r/cc で3日後に、10r/cc で5日後に不完全阻止を示した。その併用効果を5日後のD群により判定すると INH 0.015r/cc および PAS 3r/cc との組合せでは併用効果を認めず、INH 0.03r/cc と PAS 10r/cc とで各単独よりややすぐれた併用効果を認めた。INH

第4表 INH と PAS との併用効果

INH (γ/cc)	PAS (γ/cc)		
	0	3	10
0	卍	卍	卍
0.015	卍	卍	卍
0.03	卍	卍	卍
0.06	—	—	—

細胞内菌数10以上 (D群) の占める%
 10%以下 (—) 31~40% (卍)
 11~20% (±) 41~50% (卍)
 21~30% (+) 51%以上 (卍)

0.06r/cc との組合せではいずれも完全阻止を示した (第4表)。

(イ) SM+PAS SM および PAS 単独の成績は(イ)(ロ)と同一である。併用では SM 100r/cc

第5表 SM と PAS との併用効果

PAS (γ/cc)	SM (γ/cc)	細胞内菌分布 (%)							
		3 日				5 日			
		1~2	3~5	6~10	>10	1~2	3~5	6~10	>10
0	0	2	11	24	63	2	10	20	68
	10	5	22	25	48	2	11	20	67
	100	18	39	17	26	9	23	24	44
3	0	4	32	26	38	6	9	25	60
	10	6	12	28	54	3	21	29	47
	100	17	22	24	37	8	23	27	42
10	0	10	28	30	32	12	12	31	45
	10	10	34	21	35	4	20	30	46
	100	50	25	21	4	20	35	30	15

第6表 SM と PAS との併用効果

SM (γ/cc)	PAS (γ/cc)		
	0	3	10
0	卍	卍	卍
10	卍	卍	卍
100	卍	卍	±

細胞内菌数10以上 (D群) の占める%
 10%以下 (-) 31~40% (卍)
 11~20% (±) 41~50% (卍)
 21~30% (+) 51%以上 (卍)

と PAS 10γ/cc でほとんど結核菌の発育を抑制した (第5, 6表)。

(二) SM+PAS+INH 成績は第7表に示す通りで, INH 0.015γ/cc を用いた3者併用の効果は SM+PAS の成績との差が認められず INH の併用効果はみられなかつた。INH 0.03γ/cc を併用した場合には SM 10γ/cc と PAS 3γ/cc との併用で僅かに, SM 100γ/cc と PAS 10γ/cc との併用で著明に協同作用を認め完全に結核菌の発育を阻止した (第8表)。

第7表 SM, PAS, INH の併用効果

SM (γ/cc)	PAS (γ/cc)	INH (γ/cc)	細胞内菌分布 (%)							
			3 日				5 日			
			1~2	3~5	6~10	>10	1~2	3~5	6~10	>10
10 100	3 10	0	6 50	12 25	28 21	54 4	3 20	21 35	29 30	47 15
10 100	3 10	0.015	4 43	25 22	30 23	41 10	5 29	21 35	24 17	50 19
10 100	3 10	0.03	35 55	34 23	17 14	14 8	12 67	29 20	20 11	39 2

第8表 SM, PAS, INH の併用効果

INH (γ/cc)	SM (γ/cc)	
	10	100
PAS (γ/cc)	3	10
	10	10
0	卍	±
0.015	卍	±
0.03	卍	-

細胞内菌数10以上 (D群) の占める%
 10%以下 (-) 31~40% (卍)
 11~20% (±) 41~50% (卍)
 21~30% (+) 51%以上 (卍)

2) SH 成績は第9表, 第1図に示す通りで本剤は 0.25γ/cc で完全阻止, 0.13γ/cc で不完全阻止を示した。これらの濃度中には INH をそれぞれ 0.06γ/cc, 0.03γ/cc を含み, 第2篇実験Aに示した INH の阻止効果とほぼ一致した。

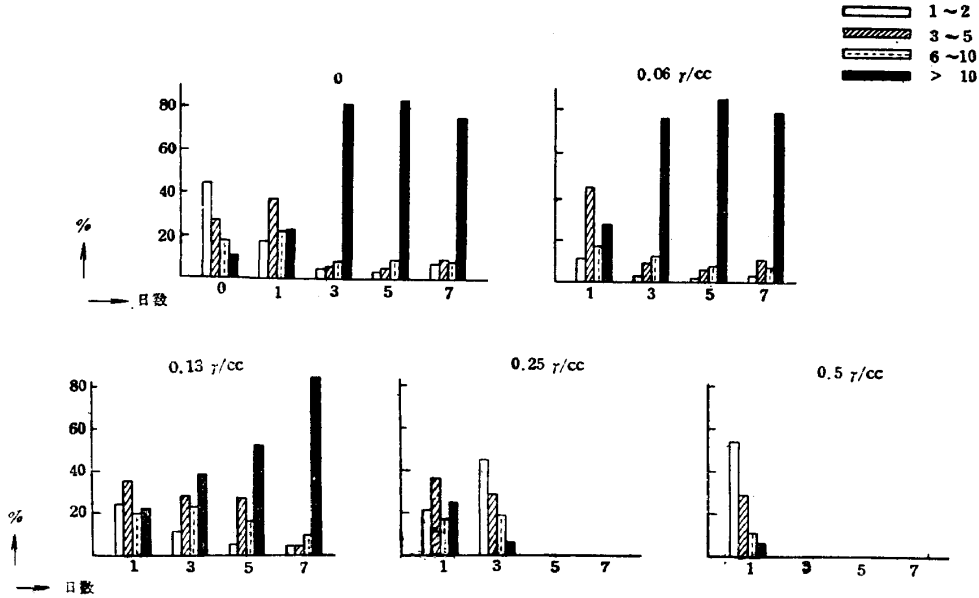
3) PZA+INH 第10表に示す通りで INH は 0.03γ/cc で不完全阻止, 0.06γ/cc で完全阻止を, PZA は 125γ/cc で不完全阻止, 250γ/cc

第9表 SH の効果

SH 濃度 (γ/cc)	日数	細胞内菌分布			
		1~2	3~5	6~10	>10
0	0	44.0	27.0	18.0	11.0
	1	18.0	37.5	22.0	22.5
	3	5.0	5.5	8.5	81.0
	5	3.5	5.0	9.0	82.5
	7	7.0	9.5	8.0	75.5
0.06	1	11.0	44.0	17.5	27.5
	3	2.5	9.0	12.5	76.0
	5	1.0	6.0	8.0	85.0
	7	3.0	10.5	7.0	79.5
0.13	1	24.0	35.0	20.0	21.0
	3	11.0	28.0	23.0	38.0
	5	5.0	27.0	16.0	52.0
	7	4.0	4.0	9.0	83.0
0.25	1	21.5	36.5	17.0	25.0
	3	45.0	29.5	19.0	6.5
	5	※—	—	—	—
	7	※—	—	—	—
0.5	1	54.0	29.0	11.0	6.0
	3	※—	—	—	—
	5	※—	—	—	—
	7	※—	—	—	—

※ 結核菌消失

第1図 SH の効果



第10表 PZA と INH との併用効果

INH (γ/cc)	PZA (γ/cc)	細胞内菌分布 (%)							
		3 日				5 日			
		1~2	3~5	6~10	>10	1~2	3~5	6~10	>10
0	0	11	17	27	45	5	10	17	68
	62.5	18	16	21	45	6	12	14	68
	125.0	38	26	18	18	11	21	32	36
	250.0	46	23	18	13	40	27	16	17
0.015	0	7	17	28	48	2	12	11	75
	62.5	9	26	22	43	3	17	21	59
	125.0	26	19	20	35	16	26	18	40
	250.0	52	22	17	9	40	27	21	12
0.03	0	14	20	27	39	3	23	20	54
	62.5	16	20	33	31	14	17	29	40
	125.0	35	30	15	20	17	19	38	26
	250.0	52	31	16	1	50	28	18	4
0.06	0	54	29	13	4	70	18	12	0
	62.5	53	25	18	4	67	22	8	3
	125.0	50	22	22	6	73	23	4	0
	250.0	58	25	12	5	76	19	5	0

第11表 PZA と INH との併用効果

INH (γ/cc)	PZA (γ/cc)			
	0	62.5	125	250
0	###	###	##	±
0.015	###	###	##	±
0.03	##	##	+	-
0.06	-	-	-	-

細胞内菌数10以上 (D群) の占める%
 10%以下 (-) 31~40% (##)
 11~20% (±) 41~50% (###)
 21~30% (+) 51%以上 (####)

cc でほぼ完全阻止を示した。両者の併用により INH 0.03γ/cc と PZA との組合せで協同作用を認めたが、INH 0.015γ/cc の低濃度では PZA 単独とほとんど差を認めなかつた (第11表)。

4) INH と NA および Vit. B₆

(イ) INH+NA 成績は第12表に示した。

NA 単独は3日後に 50γ/cc, 5日後に100γ/cc で不完全阻止を認めた。両剤の併用による協同作用ないし拮抗作用は認められなかつた。

(ロ) INH+Vit.B₆ 成績は第13表に示した。

第12表 INH と NA との併用効果

INH (γ/cc)	NA (γ/cc)	細胞内菌分布 (%)							
		3 日				5 日			
		1~2	3~5	6~10	>10	1~2	3~5	6~10	>10
0	0	5	10	23	62	3	8	14	75
	25	5	12	25	58	1	5	9	85
	50	10	22	25	43	3	7	17	73
	100	20	29	25	26	12	30	22	36
0.015	0	2	8	21	69	2	7	12	79
	25	6	14	30	50	1	5	12	82
	50	4	26	21	49	4	10	16	70
	100	16	36	23	25	7	13	28	52
0.03	0	8	16	24	52	5	12	14	69
	25	4	31	34	31	6	12	15	67
	50	9	35	28	28	4	15	17	64
	100	29	31	16	24	8	28	30	34
0.06	0	60	28	9	3	66	22	10	2
	25	58	28	10	4	52	23	17	8
	50	59	27	11	3	54	26	14	6
	100	59	27	9	5	70	24	6	0
0.12	0	88	8	4	0	※—	—	—	—
	25	86	12	2	0	※—	—	—	—
	50	84	13	2	1	※—	—	—	—
	100	86	11	3	0	※—	—	—	—

(※ 細胞内結核菌消失)

第13表 INH と Vit. B₆ との併用効果

INH (γ/cc)	Vit. B ₆ (γ/cc)	細胞内菌分布 (%)							
		3 日				5 日			
		1~2	3~5	6~10	>10	1~2	3~5	6~10	>10
0	0	7	12	20	61	3	8	14	75
	10	1	10	25	64	2	8	11	79
	20	1	8	22	69	3	9	10	78
	40	10	22	34	34	2	16	11	71
0.015	0	2	11	19	68	1	5	9	85
	10	4	9	21	66	2	6	9	83
	20	2	9	18	71	2	6	6	86
	40	2	16	27	55	1	9	10	80
0.03	0	6	18	36	40	3	10	12	75
	10	2	16	32	50	0	2	11	87
	20	4	22	40	34	4	13	13	70
	40	6	32	30	32	6	10	18	66
0.06	0	65	19	11	5	68	24	7	1
	10	61	24	9	6	66	23	9	2
	20	60	22	10	8	51	28	14	7
	40	62	24	8	6	75	15	8	2
0.12	0	82	14	4	0	※—	—	—	—
	10	81	16	3	0	※—	—	—	—
	20	79	15	6	0	※—	—	—	—
	40	84	12	4	0	※—	—	—	—

(※ 細胞内結核菌消失)

Vit. B₆ 単独の抗菌作用はほとんど認められなかつた。また両剤の併用は NA の場合と同様

に全く影響がみられなかつた。

IV 総括および考按

SM, PAS, INH 相互間における2者併用の成績を比較すると, SM+PAS, SM+INH は同程度の併用効果を認めしたが, INH+PAS はやや劣っていた。併用効果の比較は実験方法, 投与方法および量, 判定方法などにより異なると考えられるが, SM を主剤とした場合の併用効果の増強は大体認められている。INH+PAS について中村⁸⁾ は試験管内実験で効果を認めず, 五味⁹⁾, 河野⁷⁾ は併用効果の劣ることを報告しているが, 耐性菌出現の防止の面からこの併用療法が用いられる傾向にある。単球を使用した成績では, Mackaness²⁶⁾ は結核菌を SM, INH それぞれ 10r/cc および 1.0r/cc の各単独と, その併用を含む培地に培養し, 一定期間後薬剤を含まない固形培地に移してコロニー生成の存否によつて菌の生死を見た。その結果 INH 1.0r/cc 又は併用で殺菌効果を認め, 殊に併用による著しい殺菌力の増強を報告している。川守田²⁷⁾ は SM, PAS, INH 各2者の併用に相乗作用を認め, 3者併用は最もすぐれた成績を示し, SM 10r/cc, PAS 10r/cc, INH 0.01r/cc で完全に発育を阻止したことを述べている。小田切²⁸⁾ も SM+PAS, INH+PAS で併用効果を認めた。本実験においても各併用群にて各薬剤の不完全発育阻止濃度以上の組合せで協同作用を認め, 3者併用は2者併用にまさることを確認した。

SH の細胞内結核菌発育阻止濃度は 0.25r/cc であつて, これは Dubos 培地における Hobby¹⁴⁾, Kirchner 培地における内藤¹⁶⁾, 江見¹⁷⁾ の 0.12~0.25r/cc とほぼ一致する。SH と SM1g 及び INH 236mg を加えた混合物との最小発育阻止濃度を比較して内藤は SH がややすぐれた効果を示すことを報告しているが, 江見は両者間に差を認めていない。SH の最小発育阻止濃度 0.25r/cc 中には INH を 0.06r/cc 含んでおり, これは第2篇で述べた INH の最小発育阻止濃度と一致する。このような低濃度の SH は培地中でほとんど完全に遊離の SM と INH に分解する。SH 0.25r/cc 中の SM は 0.25r/

cc であつて先に述べた如く SM 10r/cc でも併用効果を認めないことから SH の作用は遊離 INH の作用であつて, SM の併用効果が認められないことは当然であろう。

PZA+INH に関して単球を使用した成績によると Mackaness²⁹⁾ は PZA 12.5r/cc, INH 10r/cc の併用を各単独と比較し, 併用による著明な効果を認め Mc Cune の報告を支持している。これに反し吉武³⁰⁾ は本併用は INH 単独の成績とほぼ等しく, PZA 併用による増殖阻止作用を認めていない。本実験では INH の不完全阻止濃度で PZA との併用効果を認めた。Mackaness の用いた PZA 濃度は彼の実験における完全発育阻止濃度であり, 吉武の併用した PZA の 100r/cc 以下の濃度は, 単独で全く抗菌作用を認めなかつた濃度である。本実験で明らかに併用効果を認めた PZA 125r/cc は不完全阻止, 250r/cc はほぼ完全阻止を示した濃度である。このことから併用する PZA に認められる抗菌作用の程度によつて併用効果が異なり, 実験成績に不一致が見られたものと考えられる。

NA は試験管内で抗結核作用を欠くが, Chlorine³⁹⁾, Mc Kenzie⁴⁰⁾ らによつて実験的結核症において病変の進展を抑制することが報告され, Mackaness²⁹⁾ は本剤が試験管内で抗菌力を示さず, 単球内結核菌に対して 12.5r/cc でその発育を阻止したことを報告した。また Lehmann⁴¹⁾ は臨床上本剤が僅かに効果のあつたことを述べている。INH と NA の併用について堀本³⁶⁾, 江見³⁷⁾ は試験管内で拮抗作用を認めないといひ, 川田³⁸⁾ は試験管内で拮抗の認められる場合があり, またマウスの実験的結核症においても INH の少量投与群で軽い拮抗をみている。本実験では NA は単独で3日後に 50r/cc, 5日後に 100r/cc で細胞内結核菌に対し不完全発育阻止を示し軽度の抗結核作用を認めた。しかし INH との併用では, NA の INH の抗菌力にあたる影響は認められなかつた。

Vit. B₆ と INH の併用に関し堀本, 江見は試験管内で拮抗を認めていないが Pope³⁵⁾, 川田³⁸⁾ はこれを認めている。また川田は実験的結

核症においてモルモットを使つたときは INH の効果に悪影響を与えないが、マウスの場合 NA と同様軽い拮抗を認めたことを報告している。本実験では Vit. B₆ は細胞内結核菌に対して抗菌作用を認めず、また INH との併用においても NA と同様に協同ないし拮抗のいずれの作用をも認めなかつた。

V 結 論

HeLa 細胞を用い細胞内結核菌におよぼす SM, PAS, INH 相互間の 2 者および 3 者併用, SH, PZA と INH, INH と NA, INH と Vit. B₆ の併用実験を行い次の結果を得た。

1) SM, PAS, INH 相互間の 2 者併用では各薬剤の不完全発育阻止濃度の組合せで協同作用を示した。3 者併用は 2 者併用よりすぐれた成績を示した。

2) SH の効果は INH 単独とほぼ等しく、SM の併用効果は認められなかつた。

3) PZA・INH 併用は INH を不完全阻止濃度以上に用いた場合に明らかな併用効果を認めた。

4) Vit. B₆ および NA は INH の抗菌力に影響をおよぼさなかつた。

5) いずれの併用においても拮抗は認めなかつた。

(終りに臨み終始懇篤なる御指導と御校閲の労を賜つた恩師佐川一郎教授に深い感謝の意を表します。)

参 考 文 献

- 1) Smith, H.I. : Pub. Health. Rep., 60, 1129 (1945)
- 2) Vennesland, K. : Proc. Soc. Exptl. Biol. med., 68, 250 (1948)
- 3) Graessle, O.E. : J. Bact., 57, 459 (1949)
- 4) Bloch, R.G. : Amer. Rev. Tuberc., 59, 554 (1949)
- 5) Yegian, D. : Amer. Rev. Tuberc., 61, 483 (1950)
- 6) Martisching, K.M. : Tubercle, 34, 14 (1953)
- 7) 河野 : 結核研究の進歩, 1, 77 (昭28)
- 8) 中村 : 九州大学結核 研究所 紀要, 1, 121

- (昭29)
- 9) 五味 : 結核, 32, 増刊号, 1 (昭32)
- 10) Collins, D.M. : Tubercle, 34, 8 (1953)
- 11) Claus, H. : Beitr. Klin. Tub., 114, 289 (1955)
- 12) 沼田 : 日本臨床結核, 13, 659 (昭29)
- 13) Wier, J.A. : Amer. Rev. Tuberc., 73, 117 (1956)
- 14) Hobby, G.L. : Amer. Rev. Tuberc., 67, 808 (1953)
- 15) 橋本 : 最新医学, 9, 852 (昭29)
- 16) 内藤 : 新薬と臨床, 4, 661 (昭30)
- 17) 江見 : 京都大学結核 研究所 紀要, 7, 101 (昭33)
- 18) Schwarz, W.S. : Amer. Rev. Tuberc., 70, 413 (1954)
- 19) Mc Dermott, W. : Amer. Rev. Tuberc., 69, 319 (1954)
- 20) Mc Cune, R. : Tr. Thirteenth Conference on The Chemotherapy of Tuberculosis, St. Louis, Missouri, Feb., 8, 168 (1954)
- 21) 熊谷 : 日本臨床結核, 14, 839 (昭30)
- 22) 堂野前 : 日本臨床結核, 15, 59 (昭31)
- 23) 染谷 : 第32回日本結核病学会発表 (昭32)
- 24) 美甘 : 第32回日本結核病学会発表 (昭32)
- 25) 佐川 : 第32回日本結核病学会発表 (昭32)
- 26) Mackaness, G.B. : Amer. Rev. Tuberc., 67, 322 (1953)
- 27) 川守田 : 抗酸菌病研究雑誌, 11, 76 (昭30)
- 28) 小田切 : 医療, 11, 38 (昭31)
- 29) Mackaness, G.B. : Amer. Rev. Tuberc., 74, 718 (1956)
- 30) 吉武 : 結核, 31, 228 (昭31)
- 31) Buchegger, G. : Klin. Wschr., 31, 788 (1953)
- 32) Biehl, J.P. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 85, 389 (1954)
- 33) 川田 : 京都大学結核 研究所 紀要, 6, 294 (昭33)
- 34) 佐川 : 第34回結核病学会総会発表 (昭34)
- 35) Pope, H. : Amer. Rev. Tuberc., 68, 938 (1953)
- 36) 堀本 : 結核, 29, 166 (昭29)
- 37) 江見 : 京都大学結核研究所紀要, 7, 81 (昭33)
- 38) 川田 : 京都大学結核研究所紀要, 7, 40 (昭34)
- 39) Chorine, M.V. : Compt. rend. Acad. d. Se., 220, 150 (1945) (29) より転)
- 40) Mc Kenzie, D. : J. Lab. & Clin. Med., 33, 1249 (1948)
- 41) Lehmann, E. : Dsch. Med. Wschr., 77, 1480 (1952)