

オルトアミノフェノール・メタンサルフォン酸ソーダ (SOM) の試験管内抗結核菌作用に関する研究

〔第1篇〕 SOM 単独の試験管内抗結核菌作用

京都大学結核研究所内科学第1（教授 内藤 益一）

副 手 田 中 健 一

（昭和39年7月31日受付）

緒 言

晩近における結核化学療法の進歩が、かつては不治の疾患として恐れられた結核症の治療と予後とに貢献したところはきわめて大きい。近年わが国の結核死亡率がとみに低下して来た現象の背後には、外科的療法の発展とならんで、化学療法のかがやかしい成果を認めざるを得ない。

しかしながら反面において、これらの化学療法によって所期の目的を達し得ず、また外科的療法にもその適応を求め難い、いわゆる難治肺結核患者の増加が、今日結核治療にたずさわる者にとって重大な問題として提起されて来ていることは周知の通りである。

一方化学療法未施行患者においても、いわゆる耐性菌感染と目される症例が年々その数を増し、その趨勢は重大な社会問題に迄発展する傾向にあることがつとに指摘せられている^{1)~7)}。

結核治療に関するこれら今日の難問題に対処するため、抜本的対策が真剣に講ぜられねばならぬことはいうまでもないが、その手段の一つが強力な再化学療法術式の発見にあるべきことには異論がないと思われる。

さて現在の時点において、前述の再化学療法術式に使用され得る主要な二次抗結核薬としては、Kanamycin (KM), Cycloserine (CS), および Ethionamide (TH) があげられる。しかし

ながら KM の性能は Streptomycin (SM) よりやや劣り、CS は p-Aminosalicylic acid (PAS) 以上のものでなく、TH は Isoniazid (INH) よりもはるかに低い性能しか有しない。しかも対象となるべき患者は SM, INH, PAS による長期の治療にもかかわらず成功しなかった、いわば化学療法の奏効し難い古強者がその大部分をしめているのである。即ち現在可能な再化学療法法の力の限界は理論的にも明らかと言わねばならない。

事実、日結研共同研究⁸⁾による (KM 週 3.0 + CS 毎日 0.5 + TH 毎日 0.5) の 3 者併用 (5 ケ月) の喀痰中菌培養陰転率は C 型で 76.9%, F 型で 33.6%にとどまり、療研の共同研究⁹⁾による (KM 週 4.0 + CS 毎日 0.5 + TH 毎日 0.5) の 3 者併用 (6 ケ月) の同陰転率は全病型を一括して 48.2%に過ぎないのである。

そこで今後の研究方向として、理想的には INH 以上の高性能を有する新抗結核薬を発見することが望ましいが、次善の手段として、たとえ低性能の薬であっても、前記 3 種の 2 次抗結核薬と併用して比較的高性能の術式に推進し得るものを発見することも、試みるに価する努力の一つということが出来よう。

このような目的のためにわれわれは、はやくから抗結核薬の screening test を重ねて来たが、近年にいたって臨床に応用し得ると思われ一検体を見いだした。

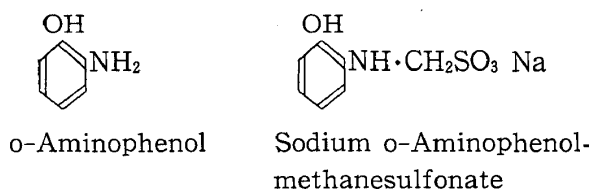
これよりさき、1943年、金沢医科大学結核研究所の岡本¹⁰⁾は、オルトアミノフェノール（以下 OM と略称）が卓越した試験管内抗結核菌作用を有することを発見し、この物質の結核治療に使用し得る可能性のあることを発表した。

当時は今日ひろく臨床に使用せられている、SM, PAS, INH 等の抗結核薬が未だ発見されず、結核化学療法剤としてはまったくみるものがない時期であったためその反響も大きく、この研究は基礎的^{11)~19)}なものから臨床面へと展開されたのであった^{20)~25)}。

しかしながら OM はかなり副作用が強く^{26) 27)}、また臨床的にも最初期待されたほどの効果をあげ得なかったため、その後にはなばなく登場した前記抗結核薬の印象が強烈であったこととあいともない、いつしか忘却された感があった。

しかし再化学療法強化という新しい目的の下に、われわれはこの物質を今一度吟味してみたいと計画するに至ったのである。

図1 OM, SOM の化学構造式



即ち1959年、われわれは、われわれの依頼により京都薬科大学藤川研究室において合成された OM 誘導体約50検体について screening test を行なったが、その際 OM のメタンスルホン酸ナトリウムが水溶性であり、その毒性が OM に比して弱いことを発見した。この物質はその化学名に因んで SOM と命名されたが、種々の基礎的実験の結果、肺結核の初回並びに再化学療法の強化に際して、その一翼をにない得るとの想定にもとずいて臨床実験に進むに至っている。

著者はこれら一連の研究の中で、主として試験管内抗結核菌作用についての系統的な研究を担当したので、ここにその成績を報告する。

SOM は無色無味無臭の柱状結晶であって水に易溶であるが有機溶媒には難溶であり、その分解点は350°C 以上である。空气中においては

酸化されて褐色化する。その化学構造式は図1に示す通りであり、分子量は225で OM の109に対し2.06倍に相当する。

まず本篇においては SOM 単独の試験管内抗結核菌作用について述べる。

実験材料

1. 培地

本実験において使用した培地は、10%牛血清加キルヒナー培地、Tween-albumin 培地、1%小川培地、10%牛血清加キルヒナー寒天培地の4種類であり、いずれも成書に記載の方法にしたがって作成した。

この他高濃度血清加キルヒナー培地作成のため、キルヒナー原液の組成中、水分量を1/10として調整された10倍濃厚キルヒナー原液、並びに牛血清を用意した。

2. 菌株

保存株として Tween-albumin 培地、1%小川培地に継代培養した H37Rv 感受性株、並びに10%牛血清加キルヒナー培地に継代培養した H37Rv 感受性株、本株から試験管内で作成された SM, PAS, INH, KM, CS, Viomycin (VM), TH, Ethambutol DL 体 (EB) 各耐性株を使用した。

患者分離株として京都大学結核研究所、並びに関係諸施設へ入院中の肺結核患者喀痰より分離された菌株50株を使用した。

3. 検体

SOM, OM を秤量後、70%エタノールで溶解と同時に滅菌し、これを滅菌蒸留水で適宜稀釈して所定濃度の水溶液を作成した。

4. シリコン被覆スライド

東²⁸⁾の方法によって作成した。

即ち普通のスライドガラスを縦に3切したものをクロム硫酸中に24時間浸漬後、流水中で数時間洗滌してから乾燥、更に石油ベンジンで洗滌した後室温で乾燥させ、ついでこれを粘度350~500 centistokes の Dimethyl-silicone の2%クロロホルム溶液に約1分間浸漬後、室温で1乃至2時間風乾し、300°C 1時間熱処理したものを用いた。

実験方法

1. 各種培地における SOM 制菌作用の検討

ガラスキャップ付小試験管10本を試験管立に併列し、10%牛血清加キルヒナー培地を第1管へ3.6ml,

第2管以下へ2ml ずつ分注, 第1管へ1,000 γ /ml のSOM 溶液 0.4ml を加えてよく攪拌し, その2ml を第2管へ移し, 順次倍数希釈を行ない, 第10管は薬剤を含まない対照培地とした。Tween-albumin培地についても同様の操作を加えることにより, SOM 倍数希釈列を作成した。

ついで Tween-albumin 培地に約2週間培養したH37Rv 株培養液を同培地で希釈することにより, 約0.5mg/ml の菌液を作成し, 2ml 駒込ピペットでその1滴ずつをこの倍数希釈列に滴下し, 菌接種後孵卵器内で37°C に4週間培養した。菌液濃度の判定は硫酸バリウム溶液との比濁によった。接種菌量は培地1ml あたり約0.01mg, 10⁶生菌単位である。

またシリコン被覆スライド培養法²⁸⁾の場合は1%小川培地に約3週間培養したH37Rv菌集落を白金耳で釣取し, 約5ml の石油ベンジンを入れた試験管にこれに移し, 石油ベンジン表面に近い試験管壁で菌塊を白金耳で磨砕しつつ, 徐々に石油ベンジン中に分散させた。このような方法で硫酸バリウム溶液と比濁することにより, 約1mg/ml 石油ベンジン菌液を作成し, その2ml を小試験管に移し, これに瞬時浸漬させて結核菌を附着させたシリコン被覆スライドを, 10%牛血清加キルヒナー培地を使用したSOM の倍数希釈列に移し, 同様にして培養を行なった。1スライドあたりの附着生菌単位数はおおよそ10⁶程度である。

次に固形培地使用の際は大型試験管10本を試験管立に併列し, まず1%小川培地を第1管に9ml, 第2管以下には5ml 分注した。第1管へ1,000 γ /ml SOM 溶液1ml を注加攪拌し, その5ml を第2管へ移し, 以下同様にして倍数希釈を行ない, 第10管は薬液を含まない対照とした。

10%牛血清加キルヒナー寒天培地についても同様の操作を行なうことにより, SOM の倍数希釈列を作成した。

この後, 1%小川培地では血清凝固器で90°C 1時間加熱により, 10%牛血清加キルヒナー寒天培地では室温で凝固させ, ついで液体培地と同様の菌接種を行ない, 37°C の孵卵器内で4週間培養した。培地1本につき接種菌量は約0.02mg である。

2. 接種菌量および培地 pH の変化にともなうSOM 制菌作用の検討

10%牛血清加キルヒナー培地のpH を, 1規定塩酸および1規定苛性ソーダでそれぞれ5.5, 6.5, 7.5に修正した²⁹⁾。pH の測定はガラス電極pH メーターで誤差を調べた東洋沔紙製pH 試験紙によった。

この3種の培地を用いて前項において述べたと同様の方法により, 第1管濃度が100 γ /ml となるSOM の倍数希釈列を, おのおのについて各3系列作成した。

ついでTween-albumin培地によく発育したH37Rv株より, 同培地で希釈することにより約2.5mg/ml, 0.5mg/ml, 0.05 γ /ml の各菌液を作成し, 2ml 駒込ピペットで前述した倍数希釈列に, 2.5mg/ml の菌液は2滴, 0.5mg/ml, 0.05mg/ml の菌液は各1滴を滴下した。接種菌量は培地1ml につき, それぞれ約0.1mg, 0.01mg, 0.001mg となっている。

菌接種を行なった各希釈列は前項と同様, 孵卵器内で4週間培養した。

3. キルヒナー培地血清濃度の変化にともなうSOM 制菌作用の検討

10倍濃厚キルヒナー原液, および牛血清を用い, 志保田³⁰⁾の方法による10%, 30%, 50%, 70%, 90%血清加キルヒナー培地, および牛血清に7mg/ml の割合に第1燐酸カリを加えpH を約6.8に修正した全血清培地を作成した。各培地について第1管濃度がSOM 100 γ /ml, OM 100 γ /ml となる, SOM, OM の倍数希釈列を作成し, 培地1ml あたり0.01mg の菌接種を行ない, 37°C 4週間の培養を行なった。

4. SOM 溶液加熱及び孵卵器内長期保存にともなうSOM 制菌作用の検討

第1実験では1,000 γ /ml SOM 水溶液を100°C で10分, 20分, 30分, 60分加熱した直後にその制菌作用が低下するかどうかを検討した。第2実験では1,000 γ /ml SOM 水溶液を孵卵器内で37°C に保存, 保存後4週間, 各週毎にこの水溶液を用い, 制菌作用の低下が出現するかどうかを検討した。培地は10%牛血清加キルヒナー培地を使用, 菌接種は前項と同様である。

5. 患者分離株に対するSOM 制菌作用の検討

3%小川培地斜面に発育した患者分離株菌集落を白金耳で釣取し小川氏ガラス玉コルベンに移し, 生理食塩水を少量づつ加えながら振盪して菌懸濁液を作り, 20分乃至30分間静置, 上清を希釈することにより約0.5mg/ml の菌液を作成し, 10%牛血清加キルヒナー培地を用いてSOM の制菌作用を検討した。

6. 各種抗結核薬耐性菌に対するSOM 制菌作用の検討

10%牛血清加キルヒナー培地に約2週間培養したH37Rv 感受性株, 及び本株に由来するSM, PAS, INH, KM, CS, VM, TH, EB 各耐性株の表面菌膜を白金耳でガラス玉コルベンにとり, 前項と同様の方法により約0.5mg/ml の各菌液を作成し, この菌液を

用いて10%牛血清加キルヒナー培地により SOM の制菌作用を検討した。

7. SOMの殺菌作用の検討

10%牛血清加キルヒナー培地を用い、第1管のSOM濃度が200 γ /mlとなるようなSOMの倍数希釈列4系列を作成した。

ついで1%小川培地に約3週間培養したH37Rv株菌集落より約1mg/mlの石油ベンジン菌液を作り、これにシリコン被覆スライドを瞬時浸漬させて結核菌を附着させた後各試験管にいれ、37°Cの孵卵器内で培養した。

培養後1週、2週、3週、4週毎に各1系列をとり出し、シリコン被覆スライドを生理食塩水で2回洗滌した後、SOMを含まない10%牛血清加キルヒナー培地に移しかえ、再び孵卵器内で4週間培養した。

実験成績並びに考按

第1項より第6項迄の各実験においては、培養開始後4週間、各週毎に実験成績の判定を行なった。4週後において、肉眼的に旺盛な菌発育の認められない、最小の薬剤濃度を発育阻止最低濃度(MIC)として表1より表6迄にこれを示した。また第7項の実験ではシリコン被覆スライドを薬剤非含有培地に移してから4週後に、菌のスライド上への発育状態を肉眼的に観察し、菌発育のほとんど認められないものは殺菌効果があったものと判定し、そのような効果をあげるのに要した最小の薬剤濃度を殺菌最低濃度と表現、これを表7に示した。

新しい抗結核薬のscreening testが施行される際まず試験管内結核菌発育阻止作用が検討され、成績のすぐれたものについて動物実験の行なわれるのが普通である。試験管内結核菌発育

阻止作用は通常、発育阻止最低濃度として表現せられることが多い。この値が培地の種類³¹⁾や接種菌量³²⁾、培地のpH、キルヒナー培地に含まれる血清量³⁰⁾³³⁾の変化等によりかなりの変動を示すことは、われわれの研究室同人が従来よりしばしば指摘して来たところであり、したがってSOMのMICについて論議する際、それがいかなる条件の下に行なわれたものであるかがまず明確にされねばならないと思われる。

本篇において著者は、これらさまざまな条件下においてSOMのMICがどのように表現せられるかを検討したのであるが、そのような多方面にわたる検索の必要性は、生体内結核病巣の物理化学的性状が決して単一ではなく、複雑多岐にわたっているという事実からも当然首肯されてよいであろう。

まず培地差によるSOMのMICを観察すると(表1)、実験により多少の相違は認められるが、液体培地および10%牛血清加キルヒナー寒天培地でSOMのMICは3.13 γ /ml乃至6.25 γ /mlを示した。1%小川培地では12.5 γ /ml乃至25 γ /mlであり、他の培地に比しやや制菌作用の低下が認められるようである。

抗結核薬の抗菌作用に及ぼす接種菌量の影響に関して、近年特にその重要性が指摘せられていることは周知の通りであるが、本実験においては表2より明らかなごとく、接種菌量0.001mg/mlと0.1mg/mlとの間で、第1実験においては16倍、第2実験においては32倍の差が認められており、かなりの影響のあることが察知せられる。

10%牛血清加キルヒナー培地におけるpHの差

表 1 各種培地における SOM の発育阻止最低濃度

培 地	MIC (γ /ml)			
	実験 1	実験 2	実験 3	実験 4
10%牛血清加キルヒナー培地	6.25	3.13	6.25	6.25
10%牛血清加キルヒナー培地 (シリコン被覆スライド培養法)	3.13	3.13	3.13	
Tween-albumin 培 地	3.13	6.25	6.25	
1 % 小 川 培 地	25	25	12.5	12.5
10%牛血清加キルヒナー寒天培地			6.25	6.25

表 2 SOM の制菌作用に及ぼす接種菌量並びに培地 pH の影響

実験 1 SOM の MIC (γ /ml)

pH 菌量 (mg/ml)	5.5	6.5	7.5
0.1	12.5	25	25
0.01	3.13	6.25	6.25
0.001	0.78	1.56	1.56

異による MIC の変化は、抗結核薬の作用機序と深いつながりがあり、かつまた生体内結核病巣の pH が酸性からアルカリ性迄広汎に及んでいるという事実³⁴⁾³⁵⁾からも興味をもたれるのであるが、本実験においては表 2 に示すように、5.5 から 7.5 迄の pH の変動によって SOM の MIC には顕著な変化が認められない。第 1 実験においては pH 5.5 の培地で、他の培地に比し MIC が $\frac{1}{2}$ 、即ち試験管 1 本の差だけ低く現われているが第 2 実験においてはこのような傾向が認められず、これは酸性度の高い培地において結核菌の発育が不良であるためと解してよいものと思われる。

表 3 SOM 並びに OM の制菌作用に及ぼすキルヒナー培地血清濃度の影響

培 地	MIC (γ /ml)	
	SOM	OM
10%牛血清加キルヒナー培地	3.13	0.78
30%牛血清加キルヒナー培地	6.25	1.56
50%牛血清加キルヒナー培地	6.25	3.13
70%牛血清加キルヒナー培地	12.5	6.25
90%牛血清加キルヒナー培地	12.5	6.25
全牛血清培地	12.5	12.5

次にキルヒナー培地に加えられる血清濃度の差が MIC に及ぼす影響を OM と対比しつつ検討した成績を概観すると、SOM, OM いずれも血清量の増加にともなう制菌作用の低下が認められる。表 3 より明らかなごとく、SOM では 90% 血清加キルヒナー培地及び全血清培地で MIC が 10% 血清加キルヒナー培地に比し 4 倍の値を示しているが、OM ではそれぞれ 8 倍、16 倍であって、OM の制菌作用が SOM に比し血清濃度

実験 2 SOM の MIC (γ /ml)

pH 菌量 (mg/ml)	5.5	6.5	7.5
0.1	50	50	50
0.01	6.25	6.25	6.25
0.001	1.56	1.56	1.56

の影響をより強くうけることが示されている。この現象は生体内における SOM の効果が OM よりも必ずしも不利ではないとの示唆をあたえるものとして注目される。

表 4 SOM の制菌作用に及ぼす加熱並びに孵卵器内保存の影響

実験 1		実験 2	
	MIC (γ /ml)		MIC (γ /ml)
対 照	6.25	対 照	6.25
100°C 10分加熱	6.25	1 週間保存	6.25
100°C 20分加熱	6.25	2 週間保存	6.25
100°C 30分加熱	6.25	3 週間保存	6.25
100°C 60分加熱	6.25	4 週間保存	6.25

SOM の制菌作用に及ぼす加熱および孵卵器内保存の影響は表 4 にこれを示した。表より明らかなごとく 100°C 60 分の加熱によっても SOM の MIC はこのような操作の加えられない対照と同値の 6.25 γ /ml である。また孵卵器内で 37°C に保存した場合、SOM 水溶液はしだいに黒褐色に変化して行くが、4 週保存した場合も MIC は 6.25 γ /ml で対照と変らぬことが示された。これらの現象はこの薬剤のすぐれた利点とみなしてよいであろう。

表 5 患者分離株に対する SOM の制菌作用

患者分離株数	MIC (γ /ml)
4	1.56
24	3.13
19	6.25
3	12.5
合計 50	

以上の SOM 制菌作用に関する検討はことごとく、研究室保存の H37Rv 株によってなされ

たものであるが、一方患者分離株を使用した場合のSOMのMICは表5に示すように、3.13 γ /mlもしくは6.25 γ /mlを示す場合が圧倒的に多く、それぞれ50例中24例、19例であり、保存株による実験成績と同様の傾向を示すことが明らかにされた。もとより本実験においては症例数が少なく、したがってSOM自然耐性菌の分布について迄論及することは不可能である。

以上多くの角度から検討されたSOMの制菌作用について総括すれば、SOMのMICは実験条件の相違により多少の変動を示すけれども、液体培地における標準条件では5 γ /ml前後であって、CS、VM、EB等とはほぼ同程度の制菌作用を有するものと思われる。

表6 各種抗結核薬耐性菌に対するSOMの制菌作用

耐性株	耐性度(γ /ml)	MIC(γ /ml)
H37RvS		3.13
H37RvSM-R	10,000	3.13
H37RvPAS-R	25	3.13
H37RvINH-R Catalase(+)	6.25	3.13
H37RvINH-R Catalase(-)	25	3.13
H37RvKM-R	10,000	3.13
H37RvCS-R	25	3.13
H37RvVM-R	25	3.13
H37RvTH-R	25	3.13
H37RvEB-R	25	3.13

次に各種抗結核薬耐性菌に対するSOMの制菌作用をみると、その実験成績は一括して表6に示したが、SOMのMICは各耐性菌に対していずれも3.13 γ /mlであって、感受性菌に対すると変らぬSOMの制菌作用が明示されている。

今日新しい抗結核薬の出現に際してまず要望されることは既存の抗結核薬と交叉耐性を有しないことであるが、SOM抗菌作用のこのような性格は、新しい結核化学療法剤としての資格のあることを示すものとして注目される。

近年、切除肺病巣の細菌学的検索において抗酸性菌が多数発見されながら通常の培養法によっては発育を認めず^{36)~42)}、また臨床喀痰検査の面でもいわゆる塗抹陽性培養陰性という症例が多数報告され、これらの現象が抗結核薬による

殺菌作用という問題と関連して検討されて来ていることは周知の通りである^{43)~47)}。

もとよりここにいう殺菌とは、菌体を瞬時にして物理的・化学的に破壊死滅させるといった性質のものでなく、結核菌の代謝過程を長期にわたって阻害することの結果として惹起される、発育能力の喪失といった程度に解せられるべきものではあるけれども、そのような効果が期待し得るとすれば、このことは化学療法の理想に向って一步を進めたものとして理解してよいであろう。

表7 SOMの殺菌作用

SOMの作用期間	殺菌最低濃度(γ /ml)
1週間	100
2週間	25
3週間	12.5
4週間	6.25

いわゆる殺菌作用を検討する手段として、われわれがさきに発表した、シリコン被覆スライド培養法はその手技の簡便さ、雑菌汚染の少ない点等、数々のすぐれた利点をもっているもので、この方法を応用してSOMの殺菌作用を検討した結果が表7に示された実験成績である。即ちSOMと菌の接触期間が1週間の場合、殺菌最低濃度は100 γ /mlで非常に大きい値であるが、SOMの作用期間が延長するにつれて殺菌効果は著明に増加し、4週作用の系列では発育阻止最低濃度の6.25 γ /mlですでに殺菌効果が認められている。

以上を要するにSOMの試験管内抗結核菌作用は、INH等とはもとより比肩すべくもないが、minor drugとしては充分通用するものと思われる、毒性や動物実験での治療効果の如何によっては臨床への適用が充分可能であることが示唆された次第である。

結 論

新しい抗結核薬SOMについてその試験管内抗菌作用を種々の角度から検討し、次の結論を得た。

1. SOMの発育阻止最低濃度は培地の種類、接種菌量の差等により多少の変動はあるが、液

体培地における標準条件で約5 γ /ml 程度の値を示す。

2. SOM の発育阻止最低濃度は 10%牛血清加キルヒナー培地の pH の変化によって大きい影響をうけない。

3. キルヒナー培地に含まれる血清濃度の増加にともない、その制菌作用は幾分低下するがその程度は OM ほど顕著でない。

4. SOM 水溶液の制菌作用は 100°C 1 時間の加熱、37°C 4 週間の保存によっても低下しない。

5. 患者分離株に対する SOM の制菌作用は、H37Rv 株に対する場合と大きい変化を示さない。

6. 各種抗結核薬耐性株に対して SOM は、感受性株に対すると同程度の制菌作用を有する。

7. SOM の殺菌最低濃度は薬剤作用期間が 4 週間の場合発育阻止最低濃度と変わりなく、したがって強力な殺菌効果が期待される。

擧筆に際し御指導を賜った前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士、並びに SOM を合成された京都薬科大学藤川福二郎教授、平井邦夫助教授、御協力いただいた住友化学工業株式会社関係者各位に深甚の謝意を表明する。

文 献

- 1) 中泉：結核研究の進歩，22：94，1958.
- 2) 熊谷：日本医事新報，1900：3，1960.
- 3) 内藤他：京大結研紀要，9：129，1961.
- 4) Chaves, A. D. et al: Amer. Rev. Resp. Dis., 84：647，1961.
- 5) 熊谷：日本医事新報，1979：3，1962.
- 6) 内藤他：京大結研紀要，11：38，1962.
- 7) 岩崎：綜合臨床，12：1108，1963.
- 8) 堂野前他：日本医事新報，1953：9，1961.
- 9) 熊谷他：日本医事新報，1953：3，1961.
- 10) 岡本：金沢医大結研年報，2：93，1943.
- 11) 国保：金沢医大結研年報，3：57，1944.
- 12) 高森：金沢医大結研年報，6：137，1948.
- 13) 小林：金沢医大結研年報，6：161，1948.
- 14) 相良：金沢大学結研年報，8：33，1949.
- 15) 小林：金沢大学結研年報，9：166，1951.
- 16) 角谷：金沢大学結研年報，9：188，1951.
- 17) 村沢：金沢大学結研年報，11：1，1953.
- 18) 岡本：金沢大学結研年報，12：3，1954.
- 19) 松田：金沢大学結研年報，12：17，1954.
- 20) 東野：金沢大学結研年報，8：170，1950.
- 21) 東野：金沢大学結研年報，10：214，1951.
- 22) 東野：金沢大学結研年報，10：221，1951.
- 23) 直江：金沢大学結研年報，11：125，1953.
- 24) 辻口：金沢大学結研年報，13：73，1955.
- 25) 高野：金沢大学結研年報，13：165，1955.
- 26) 小林：金沢大学結研年報，14：113，1956.
- 27) 小林：金沢大学結研年報，14：199，1956.
- 28) 東：京大結研紀要，7(3)：461(増刊第1号)，1959.
- 29) 伊藤：京大結研紀要，7(1)：143，1958.
- 30) 志保田：京大結研紀要，1：135，1953.
- 31) 津久間他：胸部疾患，2：522，1958.
- 32) 河田：京大結研紀要，7(3)：13(増刊第3号)，1959.
- 33) 山下：京大結研紀要，8：5，1959.
- 34) 安平：日本血液学雑誌，18：568，1955.
- 35) 永井他：結核，32：609，1957.
- 36) Medlar, E. M. et al : Amer. Rev. Tuberc., 66：36，1952.
- 37) Beck, F. et al : Amer. Rev. Tuberc., 66:44，1952.
- 38) Yegian, D. : Amer. Rev. Tuberc., 66:629，1952.
- 39) Steele, J. D. et al : J. Thor. Surg., 26:459，1953.
- 40) Granville, G. E. et al : Amer. Rev. Tuberc., 68：727，1953.
- 41) 芳賀：日本臨床結核，12：652，1953.
- 42) 赤倉他：日本臨床結核，13：867，1954.
- 43) Hobby, G. L. et al : Amer. Rev. Tuberc., 70：191，1954.
- 44) 伊藤他：結核，29：138，1954.
- 45) 岡他：結核診療，8：127，1955.
- 46) 牛場他：日新医学，42：381，1955.
- 47) 伊藤他：日本臨床結核，14：612，1955.