

Alpha-Ethyl-Thioisonicotinamide (1314Th) の 基礎的研究

第 2 篇 1314Th と他種抗結核剤との試験管内併用効果について

京都大学結核研究所内科学第 1 (主任教授 内藤 益一)

副 手 川 合 満

(昭和40年1月15日受付)

第 1 章 緒 言

化学療法に際しては単独投与より 2 剤あるいはそれ以上の薬剤を併用することによって、抗菌作用の増強と耐性化の遅延効果が期待されるので、現在の結核化学療法ではほとんど単独治療はみられなくなっている。既に1945~1950年には Demerec¹⁾ は「細菌の耐性発現を防ぐのに理論的に最も効果のある方法は臨床治療にあたって 2 種の薬剤——同じ病原菌に効果があり、しかも夫々作用の異なった 2 種の薬剤——をまぜて用いることである」と述べており、Smith and McClosky²⁾ の Streptomycin と Promin, Middlebrook and Yegian³⁾ の Streptomycin と Sulfonamide との併用に関する実験的研究があり、1950年頃には所謂 SM-PAS 併用療法が臨床的に用いられ始めた。

著者の研究室に於いても、併用療法に関して多くの研究がなされてきたが、INH-Sulfisoxazole⁴⁾、TBI-CAH⁵⁾、Tetracycline-TBI⁶⁾、Chloramphenicol-TBI⁷⁾、KM-CS⁸⁾、INH-PZA-SI⁹⁾、KM-Tetracycline¹⁰⁾ 最近では、SM-INH-PAS-SI¹¹⁾、SM-INH-PAS-SI-SOM¹²⁾ 等各種の併用化学療法が臨床的に試みられてきた。

さて、Libermann¹³⁾ によって発見された 1314Th については、現在までに広く基礎的臨床的な研究がなされており、著者も第 1 篇において 1314Th の試験管内抗結核作用について詳細に検討した。一方 1314Th は胃腸障害を主とする副作用を来すことが多く^{14~19)}、止むなく投与量を少なくせざるを得ない場合が多いが、又

1314Th 単独では比較的早期に耐性の上昇が認められるので^{14,15,20~22)}、少量投与でも有効ならしめ、かつ出来るだけ耐性化をおくらせるために、適当な薬剤を併用する必要がある。しかるに 1314Th と他剤との併用効果を検討した報告は比較的少ないようである。

そこで著者は本篇に於いて 1314Th に対する適当な併用剤を探究する目的で、SM, PAS, INH, KM, CS, SI, TC, PZA 及び VM の 9 種の薬剤と 1314Th との併用効果を試験管内実験によって検討した。

第 2 章 実 験 材 料

1) 培 地

10%牛血清加キルヒナー培地を用い pH は無修正 (pHca 6.6)で行なった。

2) 使用抗結核剤及び溶媒

1314Th との併用に使用した抗結核剤は SM (dihydro-streptomycin) PAS (sod. p-aminosalicylate) INH, KM (kanamycin), CS (cycloserine), SI (sulfisoxazole), TC (tetracycline), PZA (pyrazinamide), 及び VM (viomycin) の 9 検体で、溶媒は SM, KM, VM は 1g 力価入り vial を滅菌蒸溜水に溶解, PAS, INH, PZA, TC は評量の上 70% ethyl alcohol に溶解滅菌し, SI は注射液を用い, CS は特別に試験管内実験用に製作された vial を滅菌蒸溜水にて実験の直前に溶解し, 1314Th は評量の上 propylene glycol に溶解し, 100°C 30分間滅菌し, 夫々所定の濃度まで滅菌蒸溜水にて希釈して用いた。

3) 菌 液

H37Rv 株を Tween-albumin 培地に約 10 日間

表 1 抗結核剤の試験管内併用比

薬 剤 名	発 育 阻 止 度* (平均)	1 日 の 臨 床 投 与 量 (g)	1314 Th : 他 種 薬 剤 併 用 比	
			発育阻止最低濃度比 (MIC 比)	臨 床 投 与 量 比
1314 Th	0.625 γ /ml.	0.5	—	—
SM	0.625**	1.0	1 : 1	0.5 : 1
PAS-Na	0.313	10.0	1 : 0.5	0.05 : 1
INH	0.0625	0.5	1 : 0.1	1 : 1
KM	1.25	1.0	1 : 2	1 : 2
Cycloserine	12.5	0.5	1 : 20	1 : 1
Sulfisoxazole	62.5	3.0	1 : 100	1 : 6
Tetracycline	12.5	1.0	1 : 20	1 : 2
Pyrazinamide	250.0	2.0	1 : 400	1 : 4
Viomycin	6.25	2.0	1 : 10	1 : 4

* 10%牛血清加キルヒナー培地における MIC を示す (培地 pH 6.6) 4 週判定, 但し INH のみ 2 週判定

** 河田²⁶⁾による

深部培養した培養液を十分に攪拌して菌を分散させた後, Tween-albumin 培地で希釈して ca 2.5mg, 0.5mg, 0.05mg/ml の菌液を作成, 培地 2ml に対してコマゴメピペットで 1~2 滴接種した。最終接種菌量は培地 1ml 当り 0.1, 0.01, 0.001mg である。

第 3 章 実験方法並びに実験成績

1. 実験方法

1314Th と SM, PAS, INH, KM, CS, SI, TC, PZA 及び VM との併用の割合は表 1 に示す如く, (A) 1314Th と各種抗結核剤の Minimum inhibitory concentration の割合により, 及び (B) 各抗結核剤の 1 日の臨床投与量の割合とした。

また, 併用の第 1 管に含まれる薬剤濃度は表 2 にかかげた通りである。各薬剤単独の実験に

おける第 1 管薬剤濃度は INH 1 γ /ml, 1314Th SM, PAS, KM は 10 γ /ml, CS, VM, TC は 100 γ /ml, SI, PZA は 1000 γ /ml である。

実験手技は 10%牛血清加キルヒナー培地を 10 管 1 系列のガラスキャップ付滅菌試験管の第 1 管に, 単独実験では 3.6ml, 併用実験では 3.2ml, 第 2 管以下には 2.0ml ずつ注入し, 上記の濃度になる様に 10 倍濃度の薬剤希釈液 0.4ml を第 1 管に混和し, 以後倍数希釈を型の如く第 9 管目まで行ない, 第 10 管目は薬剤を全く含まない対照とした。

ついで結核菌を接種し, 4 週間 (但し, INH は 2 週間) 37°C の孵卵器にて培養後, 肉眼的に判定した。

2. 実験成績

1) 1314Th-SM (表 3)

1314Th, SM, 各単独及び併用時の発育阻止最低濃度 MIC をあらわした表で, 一番上が 1314Th 単独, 次が SM 単独, 3 行目が 1314Th-SM 併用時の MIC である。

MIC 比に於ける接種菌量 0.1mg のときの第 1 回目の実験では 1314Th 単独の MIC が 1.25 γ /ml, SM 単独の MIC が 2.5 γ /ml, 併用では 1314Th 0.625 γ /ml, SM 0.625 γ /ml で阻止しており, 併用時には各単独の MIC の半分或いはそれ以下となり, わずかながら併用効果をみとめた。

表 2 試験管第 1 管目の併用薬剤濃度

併 用 薬 剤 名	MIC 比*	臨床投与量比
	γ /ml	γ /ml
1314 Th-SM	10- 10	5 -10
1314 Th-PAS	10- 5	0.5-10
1314 Th-INH	10- 1	1 - 1
1314 Th-KM	10- 20	10 -20
1314 Th-CS	10- 200	10 -10
1314 Th-SI	10-1000	10 -60
1314 Th-TC	10- 200	10 -20
1314 Th-PZA	10-4000	10 -40
1314 Th-VM	10- 100	10 -40

* 発育阻止最低濃度比

表 3 1314 Th-SM 併用実験成績 (単位: γ /ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回 実験		第 2 回 実験		第 1 回 実験		第 2 回 実験	
		1314 Th	SM	1314 Th	SM	1314Th	SM	1314Th	SM
0.1mg	1314Th	1.25		1.25	1.25	1.25		1.25	
	SM		2.5				2.5		1.25
	1314Th-SM	0.625	0.625	1.25	1.25	0.625	1.25	0.625	1.25
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	SM		1.25		0.625		1.25		0.625
	1314Th-SM	0.625	0.625	0.625	0.625	0.625	1.25	0.625	1.25
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	SM		0.625		0.313		0.625		0.313
	1314Th-SM	0.625	0.625	0.313	0.313	0.625	1.25	0.625	1.25

表 4 1314Th-PAS 併用実験成績 (単位: γ /ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回 実験		第 2 回 実験		第 1 回 実験		第 2 回 実験	
		1314Th	PAS	1314Th	PAS	1314Th	PAS	1314Th	PAS
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	PAS		0.313		0.625		0.313		0.625
	1314Th-PAS	0.313	0.156	1.25	0.625	0.0156	0.313	0.0313	0.625
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	PAS		0.156		0.313		0.156		0.313
	1314Th-PAS	0.156	0.078	0.625	0.135	0.0078	0.156	0.0156	0.313
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	PAS		0.078		0.156		0.078		0.156
	1314Th-PAS	0.156	0.078	0.313	0.156	0.0039	0.078	0.0078	0.156

表 5 1314Th-INH 併用実験成績 (単位 γ /ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回 実験		第 2 回 実験		第 1 回 実験		第 2 回 実験	
		1314Th	INH	1314Th	INH	1314Th	INH	1314Th	INH
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	INH		0.0313		0.25		0.0313		0.0313
	1314Th-INH	0.313	0.0313	0.625	0.0625	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	INH		0.0313		0.125		0.0313		0.125
	1314Th-INH	0.313	0.0313	0.625	0.0625	0.0313	0.0313	0.125	0.125
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	INH		0.0313		0.0625		0.0313		0.0625
	1314Th-INH	0.313	0.0313	0.313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0625	0.0625

表 6 1314Th-KM 併用実験成績 (単位 γ /ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回 実験		第 2 回 実験		第 1 回 実験		第 2 回 実験	
		1314Th	KM	1314Th	KM	1314Th	KM	1314Th	KM
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	KM		1.25		1.25		1.25		1.25
	1314Th-KM	0.313	0.625	0.313	0.625	0.313	0.625	0.313	0.625
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	KM		0.625		0.625		0.625		0.625
	1314Th-KM	0.313	0.625	0.078	0.156	0.313	0.625	0.078	0.156
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	KM		0.156		0.313		0.156		0.313
	1314Th-KM	0.156	0.313	0.078	0.156	0.156	0.313	0.078	0.156

表 7 1314Th-CS 併用実験成績 (単位 γ /ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回 実験		第 2 回 実験		第 1 回 実験		第 2 回 実験	
		1314Th	CS	1314Th	CS	1314Th	CS	1314Th	CS
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	CS		6.25		6.25		6.25		6.25
	1314Th-CS	0.313	6.25	0.313	6.25	0.625	0.625	0.625	0.625
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	CS		6.25		6.25		6.25		6.25
	1314Th-CS	0.313	6.25	0.313	6.25	0.625	0.625	0.625	0.625
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	CS		6.25		3.13		6.25		3.13
	1314Th-CS	0.313	6.25	0.156	3.13	0.625	0.625	0.625	0.625

表 8 1314Th-SI 併用実験成績 (単位 γ /ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回 実験		第 2 回 実験		第 1 回 実験		第 2 回 実験	
		1314Th	SI	1314Th	SI	1314Th	SI	1314Th	SI
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	SI		125.		125.		125.		125.
	1314Th-SI	0.625	62.5	1.25	125.	1.25	7.5	1.25	7.5
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	SI		31.3		15.6		31.3		15.6
	1314Th-SI	0.313	31.3	0.156	15.6	0.625	3.75	1.25	7.5
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	SI		15.6		7.8		15.6		7.8
	1314Th-SI	0.156	15.6	0.156	15.6	0.625	3.75	1.25	7.5

表 9 1314Th-TC 併用実験成績 (単位: γ/ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回実験		第 2 回実験		第 1 回実験		第 2 回実験	
		1314Th	TC	1314Th	TC	1314Th	TC	1314Th	TC
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	TC		6.25		3.13		6.25		3.13
	1314Th- TC	0.313	6.25	0.156	3.13	0.313	0.625	0.625	1.25
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	TC		3.13		1.56		3.13		1.56
	1314Th- TC	0.156	3.13	0.078	1.56	0.313	0.625	0.625	1.25
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	TC		1.56		1.56		1.56		1.56
	1314Th- TC	0.078	1.56	<0.039	<0.78	0.156	0.313	0.313	0.625

表 10 1314Th-PZA 併用実験成績 (単位: γ/ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回実験		第 2 回実験		第 1 回実験		第 2 回実験	
		1314Th	PZA	1314Th	PZA	1314Th	PZA	1314Th	PZA
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	PZA		1000.		1000.		1000.		1000.
	1314Th-PZA	0.313	125.	0.313	125.	0.625	2.5	1.25	5.
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	PZA		125.		500.		125.		500.
	1314Th-PZA	0.313	125.	0.313	125.	0.313	1.25	0.625	2.5
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	PZA		62.5		250.		62.5		250.
	1314Th-PZA	0.313	125.	0.313	125.	0.313	1.25	0.625	2.5

表 11 1314Th-VM 併用実験成績 (単位: γ/ml)

接種菌量 (培地 1.0ml 当り)	抗結核剤	MIC 比				臨床投与量比			
		第 1 回実験		第 2 回実験		第 1 回実験		第 2 回実験	
		1314Th	VM	1314Th	VM	1314Th	VM	1314Th	VM
0.1mg	1314Th	1.25		1.25		1.25		1.25	
	VM		12.5		6.25		12.5		6.25
	1314Th- VM	0.313	3.13	0.625	6.25	0.313	1.25	1.25	5.0
0.01mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	VM		12.5		3.13		12.5		3.13
	1314Th- VM	0.313	3.13	0.313	3.13	0.313	1.25	0.625	2.5
0.001mg	1314Th	0.625		0.625		0.625		0.625	
	VM		6.25		3.13		6.25		3.13
	1314Th- VM	0.313	3.13	0.313	3.13	0.313	1.25	0.625	2.5

しかし第2回目の実験では、1314Th 単独で 1.25 γ /ml, SM 単独で 1.25 γ /ml 両者の併用で 1314Th 1.25 γ /ml SM 1.25 γ /ml で併用により協力作用が認められなかった。以下同様にしてみてゆくと、併用効果をみとめたのは接種菌量 0.01mg 及び 0.001mg のときにはなく、結局接種菌量 0.1mg のとき2回の実験のうち1回にのみ併用効果をみとめたことになる。

臨床投与量比でも接種菌量 0.1mg のときに2回の実験のうち1回に併用効果をみとめた。

2) 1314Th-PAS (表4)

MIC 比では、0.1mg 及び 0.01mg のとき2回中1回に併用効果を認めた。

臨床投与量比ではいずれの菌量においても併用効果を認めなかった。

3) 1314Th-INH (表5)

MIC 比では 0.1mg 及び 0.001mg のとき2回中1回に併用効果を認めた。

臨床投与量比ではいずれの菌量においても併用効果を認めなかった。

4) 1314Th-KM (表6)

MIC 比では 0.1mg のときは2回共、0.01mg 及び 0.001mg のときは夫々2回中1回に併用効果を認めた。

臨床投与量比は、MIC 比と全く同じ割合になるので実験を行わず MIC 比と同じ成績を表6に示した。

5) 1314Th-CS (表7)

MIC 比では 0.1mg 0.01mg 0.001mg いずれの場合にも併用効果を認めなかった。

臨床投与量比では 0.1mg のときは2回共に併用効果を認めたが、0.01mg 0.001mg のときは併用効果を認めなかった。

6) 1314Th-SI (表8)

MIC 比では 0.1mg のとき2回中1回に併用効果を認めたが、0.01mg 0.001mg のときは2回共に併用効果を認めなかった。

臨床投与量比では 0.1mg 0.01mg 0.001mg いずれの場合にも併用効果を認めなかった。

7) 1314Th-TC (表9)

MIC 比では 0.1mg 0.01mg のときは併用効果を認めなかったが 0.001mg のとき2回中1

回に併用効果を認めた。

臨床投与量比では、0.1mg のとき2回共に併用効果を認め、0.01mg では2回中1回、0.001mg のときは2回共に夫々併用効果を認めた。

8) 1314Th-PZA (表10)

MIC 比では 0.1mg のときは2回共に併用効果を認め、0.01mg のときは2回中1回、0.001mg のときも2回中1回に併用効果を認めた。

臨床投与量比では 0.1mg 0.01mg 0.001mg のときいずれの場合も、2回中1回に併用効果を認めた。

9) 1314Th-VM (表11)

MIC 比では 0.1mg, 0.01mg, 0.001mg のとき、共に2回中1回に併用効果を認めた。

臨床投与量比でも、0.1mg, 0.01mg, 0.001mg のとき、共に2回中1回に併用効果を認めた。

第4章 総括並びに考按

以上の実験成績を総括してみると、MIC 比では図1、臨床投与量比では図2の如くになった。この図は併用時の MIC が単独時の MIC の夫々1/2になったとき、併用効果を $\times 2$ としたのは当然であるが、片方が1/2、他剤が1/4又はそれ以下になったときも1/2の方をとって併用効果も $\times 2$ とした。同様に一方の薬剤の MIC が1/2になっても他剤の MIC が単独時の MIC と変化なかった時は $\times 1$ 、即ち併用効果はないものとして画いたものである。

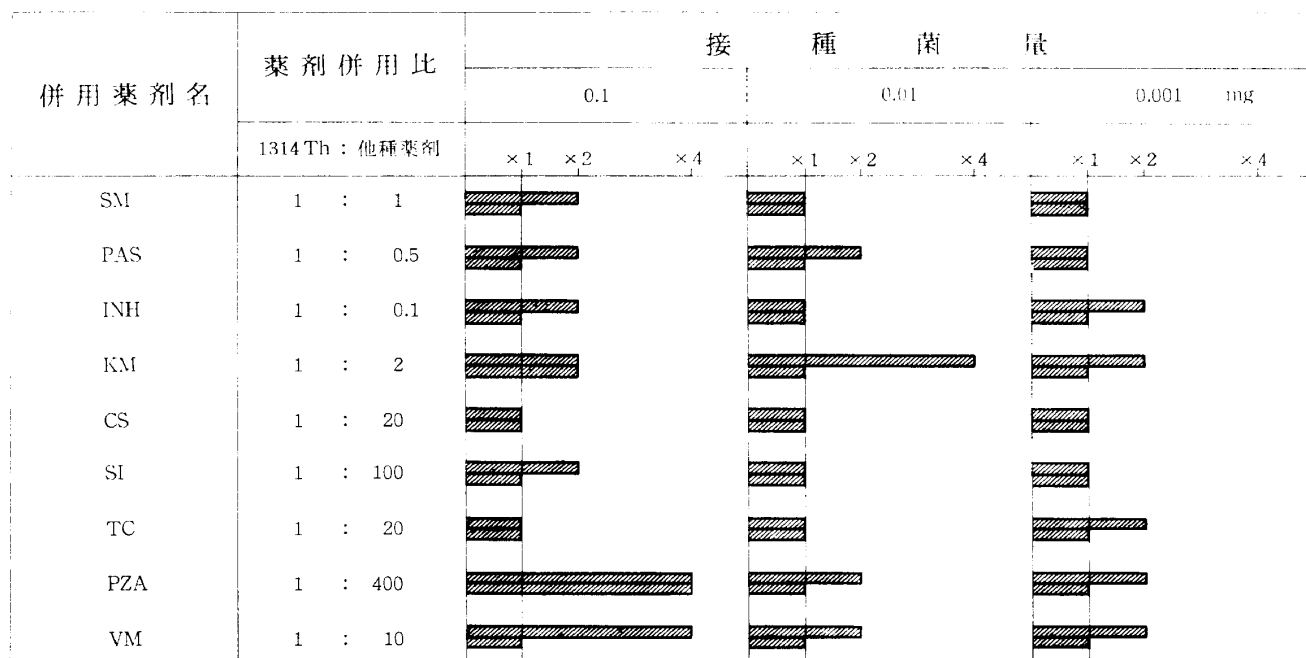
図の如く MIC 比で併用効果の比較的明らかに認められたのは KM, PZA, VM であり、臨床投与量比で併用効果の比較的明らかなものは KM, TC, PZA, VM であって、その他の薬剤は特記すべき併用効果を示さなかった。尚、拮抗作用を示すものは認められなかった。即ち、1314Th と既存の抗結核剤との併用は意味があり、特に MIC 比臨床投与量比共に併用効果を示した KM, VM, PZA, については、副作用の有無を充分検討しさえすれば併用薬剤として好ましいものと考えられるのである。

さて、1314Th の試験管内の併用効果に関する報告は比較的少なく^{23,24,25)}、その結論も研究者によってやや異なっている。大平²⁴⁾らは10%

Albumin 加キルヒナー培地及び1%小川培地を用いて検討し、KM, CS, SM, PAS, Sulfisoxazole, Sulfisomezole, PZA, の中 PZA を除いて併用効果をみとめたと報告し、東村²³⁾は actual

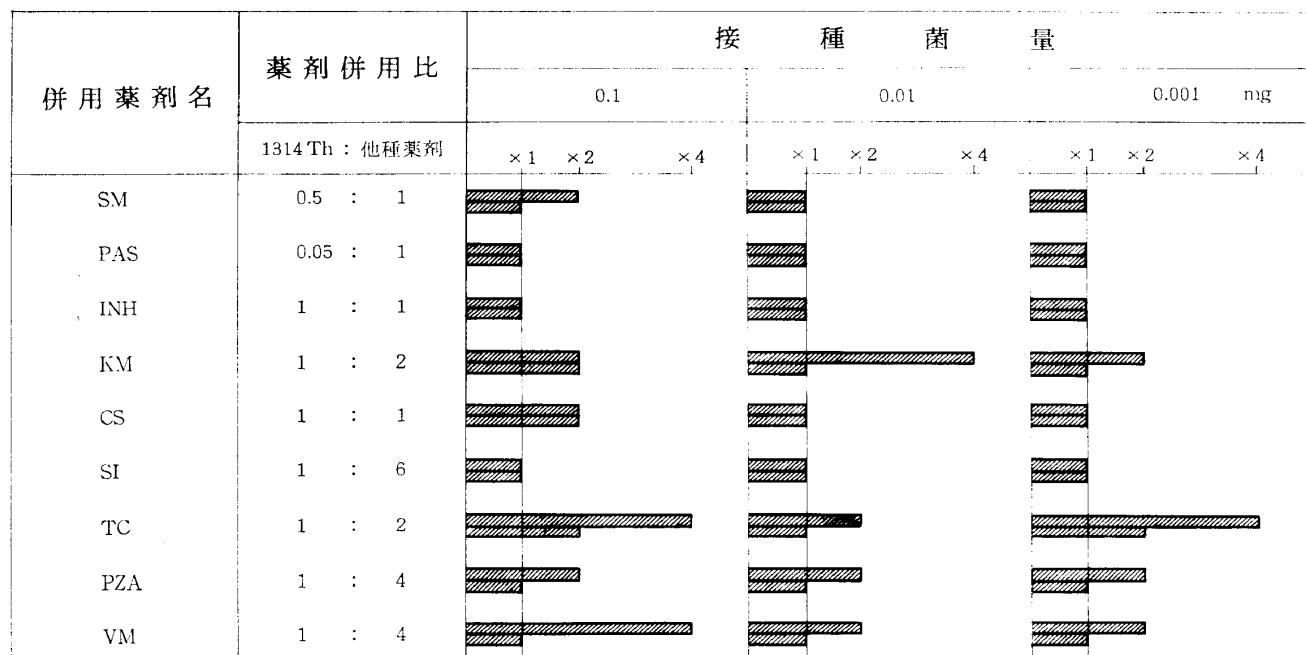
count 法で 1314Th に無効と有効との境界限界の濃度に他剤を添加したときの効果を検討し、PAS, KM, VM の3剤は併用効果があり、SM, INH, TBI, CS, Sulfa 剤はほとんど影響なく、

図 1 1314Th を中心とした他種抗結核剤との併用成績
MIC 比の併用効果模式図



註： ■ は1回の実験をあらわし
 ■ は併用効果を認めず
 ■ 及び ■ は併用効果を認めたことを示す。

図 2 1314Th を中心とした他種抗結核剤との併用成績
臨床投与量比の併用効果模式図



註：図1参照

又拮抗作用を示したものはなかったと報告している。

ところで試験管内で薬剤の併用効果を検討する場合、実験条件によって異なった成績が得られることもあると思われる。図1, 2, に於いて MIC 比及び臨床投与量比いずれの場合でも接種菌量が 0.1mg のときに併用効果を認める場合が比較的多い。このことは教室の河田²⁶⁾が指摘しているごとく、薬剤の試験管内併用効果は接種菌量が大なときに現われやすいことを示している。言い換えると薬剤とくに主剤の制菌作用が減弱するような実験条件では併用効果が現われ易く、反対に主剤の制菌作用が強くあらわれるような実験条件では、併用剤の作用がそれにかくされてしまうために併用効果を示さない場合が多いことを意味している。このことは試験管内で併用効果をみる場合にとくに留意すべきことと思われる。

第2に併用のしかたである。他の報告では主剤に対する併用剤の併用濃度を MIC よりやや低い濃度に一定している場合が多い。著者は研究室が常用している臨床投与量比及び MIC 比の割合に併用して実験した。かかる方法に対して異論もあらうと思われるが一つには臨床的に生体内に於ける薬剤濃度は、投与量の割合に近い濃度比で分布しているのであろうから、かかる臨床投与量の比で併用効果をみるのが実際的ではないかと云う考えによっている。しかし、この方法では制菌作用に於いて主役を演ずる薬剤の割合が高いときには、併用剤の制菌作用はそのかげにかくれてしまい併用効果の存在をみがすおそれがある。このため両剤を個々の MIC の比に併用した実験についてもおこなった次第であるが、併用剤の制菌力がよわいとき、たとえば 1314Th : PZA では 1 : 400 の割合となり、生体内に於ける濃度比を考慮するといかにも不自然である。かかる意味から著者は各々の欠点をおぎなうべく MIC 比及び臨床投与量比の 2 種の割合で実験した次第である。

尚、試験管内実験に於いては試験管 1 ~ 2 管 (2 ~ 4 倍) の実験誤差を確実にさけることは甚だ困難である。したがって TBI-CAH, INH-

CAH の如く著明な協力又は拮抗作用を示す場合は別として 2 ~ 4 倍の併用効果の有無を判定するには十分慎重であらねばならない。

著者の実験でも同じ実験を 2 回くりかえしておこない、2 回とも同じ傾向を示した場合及びいずれの接種菌量でも同じ傾向を示した場合にのみ併用効果ありと判定した。しかし、併用効果が 2 倍あるとか 4 倍であったとかの数値そのものは常に再現性があるものとは云えないことを、おことわりしておきたい。

第5章 結 論

抗結核剤 1314Th と SM, PAS, INH, KM, CS, SI (slufisoxazole), TC (tetracycline), PZA (pyrazinamide), 及び VM (viomycin) との試験管内の併用効果を H37Rv 株, 10%牛血清加キルヒナー培地を用い Minimum inhibitory concentration 比及び臨床投与量比の割合に併用して実験した。

その結果 Minimum inhibitory concentration 比で明らかに併用効果の認められたものは KM, PZA, VM, であり、臨床投与量比で併用効果の認められたものは KM, TC, PZA, VM, であって、その他の薬剤は特記すべき併用効果を認められなかった。尚、拮抗作用を示すものは認められなかった。

(欄筆に臨み始終御指導を頂きました前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたします。)

文 献

- 1) Demerec, M. : J. Bact., 56 : 63, 1948
- 2) Smith, H.I., and Mc Closky, W.T. : Pub. Health. Rep., 60 : 1129, 1945
- 3) Middlebrook and Yegian. : Am. Rev. Tuberc., 54 : 553, 1946
- 4) 内藤益一 : 結核の臨牀, 3 : 458, 1955
- 5) 藤井義明 : 京大結研紀要, 8 (1) 増刊 2 号 : 642, 1959. 8 (2) 増刊号 : 670, 1959. 8 (3) : 128, 1960
- 6) 川合日出雄 : 京大結研紀要, 8 (1) 増刊 1 号 : 78, 1959
- 7) 川合日出雄 : 京大結研紀要, 8 (2) 増刊号 : 651, 1959
- 8) Masukazu Naito., et al : Acta Tuberc. Jap., 12 : 1 1962

- 9) 内藤益一, 他: 京大結研紀要, 9 : 136, 1961
- 10) 内藤益一, 他: 第34回日本結核病学会総会, 1959, 第35回日本結核病学会総会, 1960, 第8回日本化学療法学会総会, 1960
- 11) 内藤益一: 臨牀と研究, 40 : 182, 1963
- 12) 内藤益一: 未発表
- 13) Libermann, D., et al : Bull. Soc. chim. biol., 38 : 231, 1956
- 14) Brouet. G., et al : Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis., 79 : 6, 1959
- 15) Daddi, G., et al : Amer. Rev. Resp. Dis., 81 : 303, 1960
- 16) 堂野前維摩郷: 日本医事新報, 1897号 : 9, 1960
- 17) 堂野前維摩郷: 日本医事新報, 1911号 : 8, 1960
- 18) 北本治, 他: 日本胸部臨床, 19 : 758, 1960
- 19) 内藤益一, 他: 日本胸部臨床, 20 : 665, 1961
- 20) Veran, P., et al : Presse Méd., 67 : 1597, 1959
- 21) 束村道雄, 他: 結核, 36 : 361, 1961
- 22) 川合満: 京大結研紀要, 13 : 184, 1964
- 23) 束村道雄, 他: 結核, 36 : 733, 1961
- 24) 大平一郎, 他: Chemotherapy, 8 : 461, 1960
- 25) 土持隆彦: 結核, 38 : 230, 1963
- 26) 河田利延: 京大結研紀要, 7 (3)増刊 2号 : 31, 1959