

小児の組織内活性 INH 濃度に関する研究

〔第1篇〕 小児の血清中イソニコチン酸ヒドラジド濃度について

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）

寺 村 文 男

（昭和34年6月25日受付）

〔内 容 抄 録〕

54例の小児結核患児に INH 3.3 mg/kg (10mg/kg 1日量の3回分服時1回量)を内服させて2, 4, 6時間後の血清中生物学的活性 INH 濃度を測定した。

1) 全例とも最高値は2時間目にあり、各時間とも個人差が強く、全体に低濃度を示すものが多く、6時間で全例の約80%が 0.2 γ /cc およびそれ以下であった。男女間には大差を認めなかつた。

2) 4時間値について年齢別の分布を検討すると年齢の低い者ほど低値を示す傾向が認められた。

3) 1ないし5カ月後に再び INH 3.3 mg/kg を内服させて4時間値を測定し、前回の値と比較すると24例のうち17例が同値を示し時日の経過および化学療法の継続にもかかわらず比較的動揺が少いと思われた。

I 緒 言

イソニコチン酸ヒドラジド（以下 INH と略す）は有力な抗結核剤の一つとして広く用いられている。特に小児結核患者に対しては他の抗結核剤にくらべて、細胞内への透過性が強いこと、髄液へよく移行すること、内服し易いこと等の長所を具え、賞用されている。INHの生体内変化に関しては数多くの研究報告がなされて来た¹⁾⁻⁶⁾。これらの報告から近年は、生体内において INH が抗結核作用を示すのは INH の種々の結合型、あるいは分解型ではなく遊離の INH そのものであると考えられている。そのため体液中の遊離 INH を測定する多くの化学的方法が発表されているが⁷⁾⁻⁹⁾、真に体内で抗結核作用を示す遊離 INH だけを測定しているかどうか不確実であり、また臨床的な投与量では血清中濃度が低くこれ等の方法では不正確

であることなどから、Middlebrook, Mandel 等¹⁰⁾¹¹⁾ によつて生物学的測定法が考案され用いられるようになった。その結果、血清中生物学的活性 INH 濃度、持続時間等には個人差が強く、無視することの出来ないほどであり、また血清中濃度と治療効果とは関連のあることが報告されるに至つた¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。しかも INH 代謝には個人差があるばかりでなく、人種差もあると報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの報告はほとんど成人についてであつて小児についての報告は少ない¹⁷⁾。私達が通常使用している体重 1kg あたり 10 mg を1日量とし3回に分服させている INH の使用量では成人と異なり旺盛な発育過程にある小児において十分な血清中濃度が得られるかどうかを検討する目的で54例の小児結核患者について血清中生物学的活性 INH 濃度を経時的に測定したので報告する。

II 対象および実験方法

対象は京都大学結核研究所および京都市立桃陽学園に収容されている小児結核患児54例であつて、昭和33年9月より昭和34年2月までの6カ月間に測定した。54例のうち1例は1才の乳児であるが、他は6才ないし15才の男子28例、女子25例である。

被検者は検査2日前の夕方よりすべての投薬注射を中止し、検査当日は午前7時に INH 3.3 mg/kg（一日量 10 mg/kg の3回分服時1回量）を内服させ、午前9時30分に脂肪分の少ない軽い朝食をとらせ、午前9時、午前11時、午後1時の3回すなわち内服後2, 4, 6時間目に無菌的に採血し、昼食は3回の採血が終つてからとらせた。

生物学的測定法には Middlebrook の原法¹⁰⁾ Carrol 等の変法¹¹⁾ その他 2, 3 の方法^{28) 29) 30)} があるが, 河盛の変法^{18) 19)}を採用した。測定は河盛法に準じて以下の如く施行した。Dubos 液体培地 (栄研) (以下D培地と略す) に継代培養して旺盛な発育を示すようになった人型結核菌 H₃₇Rv 株の培養5日目のものを用いた。

1列にガラスキャップ付小試験管を並べ, 第1管に培養5日目の菌液 1 cc とD培地 2.2 cc を加え, 第2管以後はD培地で4倍に希釈した菌液を 2 cc ずつ注入する。まず第1管に無菌的に採取した被検血清 0.8 cc を加え, よく混和後その半量を第2管に移し, 順次このようにして最後の管に至り, その半量を捨てると各管は 5 倍, 10 倍, 20 倍と倍数希釈された血清を含有することとなる。毎回対照として INH を 0.16, 0.08, 0.04, 0.02, 0.01 γ /cc となるように加えた倍数希釈系列を上記のようにつくる。これらの小試験管を 37°C 3日間 (1日1回約2分間振盪) 培養後, 各管から1白金耳をオブエクトグラス上にとり, チールネルセン染色を施し, 対照の INH 既知量を含有した管の抗酸性消失と比較鏡検しつつ測定値を決定した。なお3日目に抗酸性消失から測定値を判定した後, そのまま7日間続けて培養し, 10日目に肉眼で発育阻止を認めて判定した値を前述の測定値と比較して参考に供した。

上記の方法と Carrol 法と同一血清について比較した結果を第1表に示した。Carrol 法で

表1 INH 生物学的測定法の河盛法および Carrol 法の比較

氏名	方法別	測定値 (γ /cc)		
		河盛法	河盛法 肉眼判定	Carrol 法
中	○	1.6	1.6	1.6
木	○	0.4	0.4	0.4
吉	○	0.4	0.4	0.4
下	○	0.4	0.2	0.2
和	○	0.4	0.4	0.2
丹	○	0.2	0.4	0.2
長	○	0.2	0.2	0.2

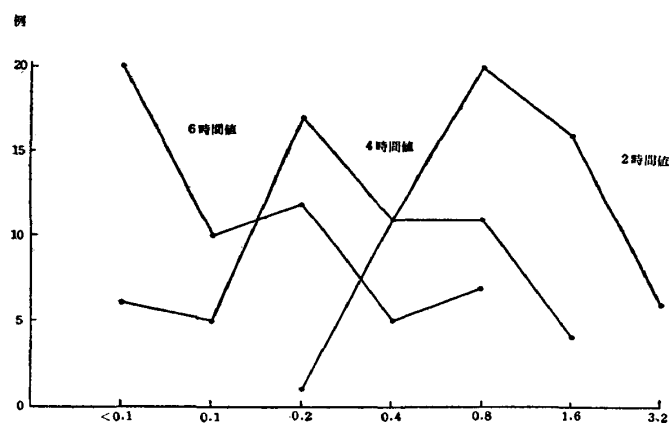
(γ /cc)

は2例に本法より低い値が認められた。この両法において不一致のものについて Carrol 法の場合の菌の抗酸性消失を鏡検したが菌量の少いため本法より抗酸性消失の判定が困難であるように思われた。中央の欄に示したのは上述の方法で10日目に肉眼判定した値である。

表 2

氏名	性	年齢	体重 (kg)	INH 投与量 (mg)	実測値 (γ /cc)		
					2時 間値	4時 間値	6時 間値
1 松上 聡	♂	1	9.8	32	1.6	0.8	< 0.1
2 上長 聡	♂	6	19.0	63	1.6	0.4	0.2
3 長美 子	♀	6	19.5	65	3.2	0.2	0.1
4 駒友 子	♂	6	22.5	75	0.4	0.1	< 0.1
5 玉博 子	♂	7	22.0	73	0.8	0.2	< 0.1
6 本美 子	♀	7	20.0	66	1.6	0.8	0.8
7 竹秀 子	♂	7	20.5	65	1.6	0.4	0.2
8 水勝 子	♀	8	20.0	66	0.8	0.2	0.2
9 山節 子	♀	8	19.5	65	0.8	0.2	0.1
10 山町 子	♀	8	26.0	86	0.8	0.2	< 0.1
11 笹一 子	♂	8	22.0	73	0.8	0.2	0.1
12 室喜 子	♀	8	23.5	78	1.6	0.8	0.8
13 岸代 子	♀	9	24.5	81	0.2	0.1	< 0.1
14 小八 子	♀	9	25.0	83	0.8	0.8	0.4
15 張美 子	♀	9	23.0	76	0.4	0.2	0.1
16 中富 子	♀	9	24.0	80	0.4	< 0.1	< 0.1
17 中恵 子	♀	9	20.5	65	0.8	0.1	0.1
18 立茂 子	♀	9	30.0	100	0.4	< 0.1	< 0.1
19 野村 隆	♂	9	19.5	65	3.2	0.8	0.4
20 西山 隆	♂	9	27.0	90	0.4	< 0.1	< 0.1
21 山一 子	♂	10	24.5	81	0.8	0.8	0.2
22 木豊 子	♂	10	28.0	93	0.4	< 0.1	< 0.1
23 太敬 子	♀	10	27.5	91	1.6	1.6	0.8
24 岩嘉 子	♂	10	41.0	136	0.4	< 0.1	< 0.1
25 上康 子	♂	10	30.5	101	0.8	0.2	0.1
26 丹渡 子	♂	10	27.0	90	1.6	0.4	< 0.1
27 吉潤 子	♂	10	27.5	91	0.4	< 0.1	< 0.1
28 西一 子	♀	11	30.0	100	0.8	0.8	0.4
29 橋耕 子	♂	11	32.0	106	1.6	1.6	0.8
30 丸は 子	♀	11	35.0	116	0.8	0.4	< 0.1
31 尾修 子	♂	11	25.0	83	1.6	0.2	< 0.1
32 門彦 子	♂	11	26.4	88	3.2	0.8	0.8
33 藤俊 子	♂	11	29.5	98	0.4	0.2	< 0.1
34 岡邦 子	♂	11	32.5	108	0.8	0.2	0.1
35 片裕 子	♀	11	24.5	81	0.8	0.1	< 0.1
36 下美 子	♂	11	30.5	101	3.2	0.4	0.1
37 齊謙 子	♂	11	27.0	90	0.8	0.1	0.1
38 林子 子	♂	12	32.0	106	0.4	0.2	< 0.1
39 内猛 子	♂	12	35.0	116	3.2	0.8	0.2
40 森隆 子	♀	13	41.0	136	0.8	0.2	< 0.1
41 吉美 子	♀	13	32.5	108	1.6	0.4	0.2
42 山和 子	♂	13	46.0	153	0.8	0.2	< 0.1
43 水政 子	♀	14	47.5	158	0.8	0.4	0.2
44 佐弘 子	♀	14	40.5	135	1.6	0.4	0.2
45 岡道 子	♀	14	43.0	143	1.6	0.8	0.4
46 小絹 子	♀	14	47.5	158	0.4	0.4	< 0.1
47 田博 子	♂	14	46.0	153	0.8	0.2	0.2
48 中昇 子	♂	14	33.0	110	1.6	1.6	0.8
49 溝清 子	♂	14	42.5	141	3.2	1.6	0.8
50 嶋耕 子	♂	15	52.5	175	0.8	0.4	0.2
51 嶋三 子	♀	15	43.5	145	1.6	0.4	0.4
52 清克 子	♂	15	48.5	161	1.6	0.2	0.1
53 大直 子	♂	15	34.5	115	0.8	0.2	0.2
54 木芳 子	♀	15	48.0	160	1.6	0.8	0.2

図1 小児の血清中生物学的活性INH濃度
(INH 3.3 mg/kg 内服)



Ⅲ 実験成績

第2表に年令順に54例のINH 3.3 mg/kg 内服後2, 4, 6時間目の血清中生物学的活性INH濃度を示した。年令は検査当日の満年令である。第3表および第1図に示すように、全例とも最高値は2時間目にある。2時間値は最高3.2 γ/cc 最低0.2 γ/cc と広い範囲にわたり、個人差の大きいことが知られる。大多数の例は1.6および0.8 γ/cc を占めている。4時間値は1.6ないし<0.1 γ/cc と下降し、大多数の例は0.4および0.2 γ/cc を示し、54例のうち28例(約50%)は0.4 γ/cc に達していない。最高の1.6 γ/cc を示すものは4例(7.4%)である。6時間値は0.8 γ/cc ないし0.1 γ/cc 以下となり、0.4 γ/cc に達しないものは54例のうち42例(約80%)、最高の0.8 γ/cc を示すものは7例(約13%)であった。

各時間の平均値は2時間で1.2 γ/cc 4時間で0.4 γ/cc 6時間で0.2 γ/cc であった。男女の間では、各時間の平均値もほぼ等しく大差を認めなかった。

第2図に2時間値が最高の3.2 γ/cc であった6例と最低の0.2 γ/cc であった1例および0.4 γ/cc であった11例の4時間値、6時間値を示した。全例とも4時間、6時間は低くなっているが2時間値の高値であった群は、低値であった群に比べて6時間後も高値を示すものが多い。低値群は6時間後12例のうち11例までが0.1 γ/cc 以下であったのに、高値群は0.1 γ/cc

以下のものは1例もなかった。2時間値が1.6 γ/cc および0.8 γ/cc であったものはこれらの中間の値をとって分布していた。

2時間値、6時間値に比して同一個人では一定期間安定しているといわれている4時間値について以下の如き検討を加えてみた。まず54例のうち1例は1才の乳児であるためこれを除き、残り53例の4時間値を年令別に第4表に示した。6~9才19例、10~12才19例、13~15才15例の3群に分けると、各群平均値はそれぞれ0.30, 0.46, 0.55 γ/cc であつて年令の低いものほど低い値を示す傾向を認めた。この点に関して、6~9才群と、13~15才群とを推計学的に検討すると第5表から $\chi^2=4.14$ となり、 $0.05>P>0.02$, 5%の危険率で有意である。

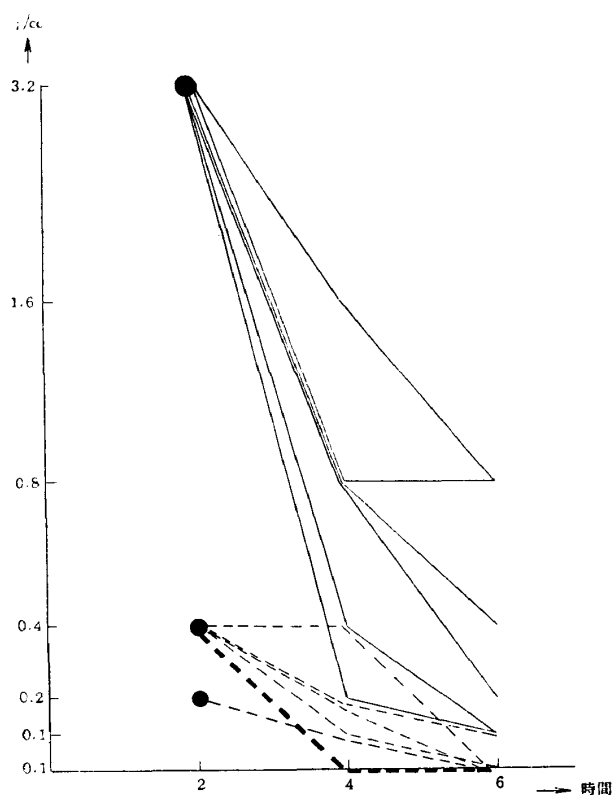
第3表 小児の血清中生物学的活性INH濃度
(INH 3.3 mg/kg 内服)

時間 INH γ/cc	2時間		4時間		6時間	
	男	女	男	女	男	女
3.2	4	2				
1.6	8	8	3	1		
0.8	11	9	5	6	4	3
0.4	6	5	5	6	1	4
0.2		1	9	8	7	5
0.1			3	2	5	5
<0.1			4	2	12	8
計	29	25	29	25	29	25 (例)
平均 (γ/cc)	1.26	1.14	0.44	0.42	0.18	0.22
	1.21		0.43		0.20	

INH を主体とした結核化学療法を継続しつつ(但し2例は化学療法を施行していない)約1カ月ないし5カ月後に再び同量のINH 3.3 mg/kg 内服させ4時間値を測定し、前回の値と比較した。第6表に示すごとく、24例のうち17例が同値を示し、7例が試験管1本ないし2本(2本は1例のみ)の動揺を示した。ここに差としてあらわした数値は0が不変、+1は試

第4表 年令別4時間値の分布(1) (INH 3.3 mg/kg 内服)

INH γ/cc	年令	小学校低学年				小学校高学年			中学生		
		6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 (才)
1.6						1	1			2	
0.8			1	1	2	1	2	1		1	1
0.4		1	1			1	2		1	3	2
0.2		1	1	4	1	1	3	1	2	1	2
0.1		1			2		2				
< 0.1					3	3					
計		3	3	5	8	7	10	2	3	7	5 (例)
平均 (γ/cc)	均	0.23	0.46	0.32	0.23	0.42	0.48	0.50	0.26	0.77	0.40
		0.30				0.46			0.54		

図2 小児の血清中生物学的活性INH濃度
(INH 3.3 mg/kg 内服)

試験管1本高い値すなわち2倍に上昇, -1 は試験管1本低い値すなわち1/2に低下したことを意味している。この表より, 4時間値は同一個人について時間の経過, 化学療法の継続にもかかわらず比較的安定していると思われる。

表5 年令別4時間値の分布(2)

INH γ/cc	年令		計
	6~9才	13~15才	
0.4以上	6	10	16
0.2以下	13	5	18
計	19	15	34

 $\chi^2=4.14$

(例)

IV 考 按

生物学的測定法は倍数希釈であるために測定値が1.6, 0.8, 0.4, …… γ/cc となり, たとえば1.6と0.8 γ/cc の間の値はすべて0.8 γ/cc と判定されてしまうこと, 判定までに日数を要すること, そして培地内でHydrazone型INHがINHを解離して実際より高い値を示す危険がある⁵⁾こと等の欠点を有してはいるが, 臨床的な低濃度では, 化学的測定法に比べて十分に鋭敏な方法であると認められている。生物学的測定法のうち河盛の変法^{18) 19)}に準じたのは, この方法が他の方法に比べて以下の如き利点を有しているからである。すなわち判定までの所要日数が短い, 菌量が多いために抗酸性消失の判定が容易である, Dubos 液体培地(栄研)を使用している等であり, 生物学的測定法が臨床

表6 INN 3.3 mg/kg 内服時の血清中4時間値の動揺

症例	氏名	第 1 回 (γ/cc)	第 2 回 (γ/cc)	差	期 間 (月)	治 療 の 種 類
41	吉	○	0.4	0	1	INH+PAS
14	小	○	0.8	-1	1.5	INH+PAS
23	太	○	1.6	0	1.5	SM+PAS+INH
26	丹	○	0.4	-1	1.5	SM+PAS
51	嶋	○	0.4	0	1.5	SM+PAS+INH
54	木	○	0.8	-1	1.5	PAS+INH
28	西	○	0.4	0	2	な し
36	下	○	0.4	0	2	PAS+INH
39	内	○	0.8	-2	2	SM+PAS+INH
8	水	○	0.2	0	2.5	な し
30	丸	○	0.4	-1	2.5	PAS+INH
42	山	○	0.2	0	2.5	INH 単独
48	中	○	1.6	0	2.5	SM +PAS+INH
9	山	○	0.2	0	3	SM+PAS+INH
19	野	○	0.8	-1	3	INH 単独
24	岩	○	< 0.1	< 0.1	3	SM+PAS+INH
33	藤	○	0.2	0	3	SM+PAS+INH
35	片	○	0.1	0	3	SM+PAS
40	森	○	0.2	0	3	SM+PAS
43	水	○	0.4	+1	3	SM+PAS+INH
50	和	○	0.4	0	3	KM+PAS+INH
53	大	○	0.2	0	3	PAS+INHG
20	西	○	< 0.1	0	3.5	な し
44	佐	○	0.4	0	5.5	INH 単独

的に日常諸検査の一つとして利用出来る簡単な方法であることが望ましいと考えたからである。

Middlebrook 等は INH 代謝型を 4 mg/kg 内服後6時間値が 0.8 γ/cc 以上である遅延排泄者 (slow inactivator), 0.8~0.4 γ/cc である中間型排泄者 (intermediate inactivator) 0.4 γ/cc 以下である迅速排泄者 (rapid inactivator), に分け, 遅延排泄者は迅速排泄者にくらべてX線改善率, 喀痰中結核菌陰転率がすぐれ, 耐性菌も早く, かつ高率に出現しやすいと報告している^{14) 20) -25)}。したがって, 血清濃度を測定してその個人の代謝型を知り, その型に応じて INH 投与量を決め, 治療を開始することが行われている。たとえば Mitchell²⁴⁾ 等は INH 服用後2時間で 3.2 γ/cc , 6時間で 0.8 γ/cc という濃度を維持出来るように INH 投与量または他の薬剤との併用方法を決めるべ

きであるといっている。Mandel²²⁾ は 1/2日量で6時間値が 0.4 γ/cc を維持出来る量が望ましいと成人結核患者の耐性菌喀出率から割り出している。Middlebrook²⁷⁾ 等は 4 mg/kg 内服後, 6時間値が 1.6 γ/cc では1日量を 4 mg/kg に, 0.8 γ/cc では 8 mg/kg に, 0.4 γ/cc では 16 mg/kg に, 0.4 γ/cc 以下のものでは 16 mg/kg の INH と PAS または PABA を併用するという基本的な線を出している。いまだいずれも研究途上にあつて一致していないが, 大体 0.4 γ/cc の濃度が有効濃度の最低限界と考えられているように思われる。新陳代謝の旺盛な発育しつつある小児について成人と同じような投与方法では十分な血清中濃度が得られるかどうかは疑問であると推察される。上述の実験成績をみると, 3.3 mg/kg の投与であつて 4 mg/kg より少量であるが6時間値で 0.4 γ/cc に達しないものは54例のうち

42例で約77%を占めている。すなわち 0.8 r/cc が12.9%, 0.4 r/cc が9.3%, 0.2 r/cc およびそれ以下が77.8%であつて全体に低濃度を示す例が多い。この成績を我国における河盛¹⁴⁾, 貝田²⁰⁾等の成人についての報告と比較すると投与量が異なるので断定は差控えるが, やはり低濃度の傾向があると思われる。成人と小児の値を比較した文献は少い。Lanier¹⁷⁾によれば 4 mg/kg 内服後6時間値を 0.4 r/cc 以下, $0.4 \sim 0.8 \text{ r/cc}$ および 0.8 r/cc 以上を示した3群に分け, 成人と小児の例数を比較するとほぼ同率であつた。また体表面積換算量で投与すると成人よりも小児のほうが高濃度を示すものの割合が多かつたが有意の差ではなかつたと報告している。また Mitchell²⁵⁾ は INH 代謝型は年齢および性に関係しないと述べている。しかし私の成績では4時間値について年齢別に分けてみると若年令者ほど低い傾向がありこのことが推計学的にも有意であつたのは興味あることと思われる。

一方 INH 代謝の型には個人差だけでなく人種差もあると報告されている。Morse¹⁶⁾ は日本人女子が欧米人にくらべて低濃度を示すものが多いと述べ, また Harris¹⁵⁾ は日本人と欧米人25例について 4 mg/kg 内服後2, 4, 6時間値を比較し, 推計学的に有意の差で日本人が低濃度を示すものの多いことを報告している。その原因については不明である。

以上のことを勘案すると, 私の成績から小児では1日量 10 mg/kg 3回分服というかなりの大量でも十分な血清中 INH 濃度の得られないものが多く, さらに大量を投与する必要があると思われる。しかし体重 kg あたりの換算で投与量を決めるには個人差が強く, あるいは人種差もあるといわれているので, 内服後一定時間の血清中濃度を測定し, その値を指標とすべきであると考えられる。

INH 代謝の型は同一個人については少なくとも数カ月間は不変であると報告されている^{12) 14) 25)}。そして内服後2, 4, 6時間値について検討した河盛¹⁴⁾の報告では4時間値が他の時間値に比して最も安定していると述べている。すな

わち3週間のあいだに繰返して測定した結果, 24例のうち3例に1段階の動揺を示したのみであつたと述べている。この点について検討を加え INH を主とした化学療法を継続していても1~5カ月後では24例のうち17例が同値であり, 6例は試験管1本, 1例だけに試験管2本の差を認めた。試験管1本は実験上の誤差とも考えられ, 4時間値は比較的動揺が少く, 治療開始当初に測定した値は少くとも数カ月間は不変であると考えられる。

V 結 論

1) 54例の小児結核患児に 3.3 mg/kg の INH を内服させて2, 4, 6時間後の血清中生物学的活性 INH 濃度を測定した。

2) 全例とも最高値は2時間目にあつた。各測定時間値とも個人差が強く, また全体に低濃度を示す例が多く, 6時間で全例の約80%が 0.2 r/cc およびそれ以下であつた。男女間には大差を認めなかつた。

3) 4時間値について年齢別の分布を検討すると年齢の低いものほど低値を示す傾向が認められた。

4) 以上の点から INH 投与に際し, 十分な血清中濃度を得るために, 血清中濃度を測定しその値を指標として INH 投与量または他の薬剤との併用方法を決めねばならないことを示唆していると考えられる。

5) 第1回血清中濃度測定後, INH その他の抗結核剤を約1カ月ないし5カ月間投与した後再び同量の INH 3.3 mg/kg を内服させて, 4時間値を測定し, 第1回の値と比較し, 時日の経過および抗結核剤の投与によつても血清中濃度は比較的動揺の少いことを認めた。

(終りに臨み, 御指導と御校閲の労を賜つた恩師佐川一郎教授に深く感謝致します。また御協力下さいました桃陽学園杉山茂園長および福井先生はじめ学園の諸先生および教室員各位に深謝致します。)

主 要 文 献

- 1) De Ritter, E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79, 654 (1952).
- 2) Hughes H.B. : J. Pharmacol. & Exper.

- Therap., 109, 444 (1953).
- 3) Hughes H.B. : Am. Rev. Tuberc., 70, 266 (1954).
 - 4) 堂野前他 : 最新医学, 7, 643 (昭27) .
 - 5) 伊藤他 : 同上, 12, 1434 (昭32) .
 - 6) 五味 : 同上, 12, 1149 (昭32) .
 - 7) Scott P.G.W. : J. Pharm. & Pharmacol., 4, 681 (1952).
 - 8) Johnson W. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92, 446 (1956).
 - 9) 掛見 : 薬剤部長会年報, 12, 75 (昭28) .
 - 10) Mandel et al : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 409 (1956).
 - 11) Bell J.C. et al : Am. Rev. Tuberc., 75, 992 (1957).
 - 12) Bell J.C. et al : Am. Rev. Tuberc., 75, 995 (1957).
 - 13) 河盛 : 日本臨床結核, 15, 647 (昭31) .
 - 14) 河盛他 : 結核研究の進歩, 24, 51 (昭34) .
 - 15) Harris H.W. : Am. Rev. Tuberc. ; 78, 944 (1958).
 - 16) Morse W.C. et al : 結核, 33, 増刊, 258 (昭33.)
 - 17) Lanier V.S. : Pediatrics, 21, 910 (1958).
 - 18) 河盛 : 熊本医学会雑誌, 32, 367 (昭32) .
 - 19) 河盛他 : 日本医事新報, 1790, 25 (昭33) .
 - 20) Biehl J.P. : Tr. 15th. Conf. Chemoth. Tbc. VAAN, 279 (1956).
 - 21) Kass I. et al : Ann. Int. Med., 47, 744 (1957).
 - 22) Mandel et al. : Am J. M. Sc., 233, 66 (1957).
 - 23) Mitchell R.S. : New. Engl. J. M., 257, 1066 (1957).
 - 24) Mitchell R.S. : Tr. 16th. Conf. Chemoth. Tbc. VAAN, 100 (1957).
 - 25) Mitchell R.S. : Tr. 17th. Conf. Chemoth. Tbc. VAAN. 71 (1958).
 - 26) 貝田他 : 結核研究の進歩, 24, 1 (昭34) .
 - 27) Middlebrook G. 他 : 日本臨床結核, 17, 451 (昭33) .
 - 28) Schmiedel, A. : Beitr. Klin. Tub., 119 ; 206 (1958).
 - 29) Grosset, J. et al. : Ann. Inst. Pasteur, 92; 752 (1957).
 - 30) 小川 : 日本臨床結核, 16 ; 417 (昭32) .
第34回結核病学会総会 (昭34) .