

結核動物に対するツベルクリン脱感作および化学療法 との併用処置の影響 (第2報)

林 久 子

国立予防衛生研究所結核部 (部長 柳沢 謙)

受付 昭和32年9月5日

緒 言

結核の治療剤として近時種々の化学療法剤が発見され旧来の物理的治療, 外科的治療に併せて長足の進歩を示した。しかし, これらの化学療法にも, たしかに限界が感じられてきたようである。

結核の治療剤として1890年頃 R. Koch¹⁾はツベルクリン (以下「ツ」と略) を Heilmittel として結核患者の治療に用いることを提唱したが, その後, 治療剤としての「ツ」の利用に関しては一般にあまり顧みられなかった。しかし, 「ツ」または結核死菌の注射による結核動物の「ツ」反応, ひいては病巣に対する影響に関しては多くの実験が重ねられ, 結核病巣に良い結果をもたらすという報告も見られる。^{2)~12)}

一方, 岩崎¹³⁾, Ballou¹⁴⁾はストレプトマイシン (以下 SM と略) と「ツ」との併用処置について報告し, 若井^{15)~18)}は SM およびヒドラジット (以下 INH と略) と「ツ」とを併用し, いずれも併用処置の優れていることを病理組織学的に認めている。河崎¹⁹⁾はモルモットの実験の前眼部結核症に SM 10mg を毎日注射し, それに100倍稀釈旧「ツ」液 0.5cc を週2回皮下注射して SM 単独処置と比較し, 毎週の病変および感染13週後の肉眼的剖検所見では特に旧「ツ」の併用効果で好影響が得られなかったと述べている。かように, 結核治療の一部として結核感染の個体に対して, 結核菌に対する抵抗性の増加を廻る「ツ」の研究に接することは, 今後の結核治療方針の1つの道程を得た感がある。

著者はさきに, モルモットの実験的結核症に対する「ツ」脱感作の影響を観察し²⁰⁾, ついで化学療法 (SM および INH) と「ツ」注射とを併用して結核動物に対する影響を肉眼的所見および細菌学的検査により観察し, 報告を行ったが²¹⁾, 化学療法の単独効果があまりに著明であったためか「ツ」併用効果の明らかな差が見られなかった。それ故, 今回は INH の量を Karlson の実験²²⁾に示されたように1日 0.25mg の経口投与とし, SM も前の実験¹⁹⁾の1/10量, すなわち1日 1mg を使用し, かつそれぞれの単独効果をより少なくする目的で, 感染後治療開始までの期間を3週間として実験を行い, 以下に報告する成績を得た。

実験方法

体重 350~450g の10倍稀釈「ツ」液をもつて検査した「ツ」反応陰性のモルモット60匹を使用した。感染は人型有毒結核菌株 H₂ の凍結乾燥菌 0.1mg (生菌単位 14×10⁻⁷) を 0.5cc の生理食塩水に浮遊させて右下腹部皮下に注射して行つた。感染2週後, すべての動物が100倍稀釈「ツ」液に陽性を示してからさらに1週を経て, 動物10匹宛を次の如く6群にわけ, 実験を行つた。

- 1) 対照群: 感染後無処置
- 2) 「ツ」群: 旧「ツ」10倍稀釈液 0.1cc より始め, 2倍液 0.5cc に至るまで漸次増量しつつ週6日間, 腋窩皮下に左右交互に注射した。
- 3) SM 群: SM 1日 1mg を水溶液として週6日腋窩皮下に注射した。
- 4) SM+「ツ」群: 2) および 3) の併用処置
- 5) INH 群: 1日 INH 0.25mg を小麦粉の団子に混ぜて経口的に週6日投与
- 6) INH+「ツ」群: 2) および 5) の併用

実験中は動物の体重, 感染局所, および所属リンパ腺, 「ツ」反応の推移について観察し, 感染後9週, および14週 (治療開始6週および11週) で各群の半数ずつを致死解剖し, 各臓器の肉眼的所見の観察と共に, 肺, 肝, 脾中の結核菌定量培養を小川法によって行つた。

実験成績

- 1) 体重 (図1): 各群に著しい差はなく, 大体におい

図1 体重の推移 (各週における平均体重)

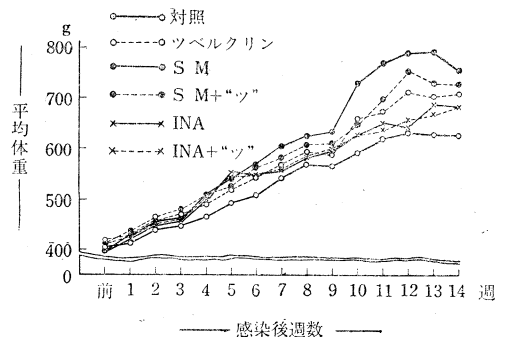
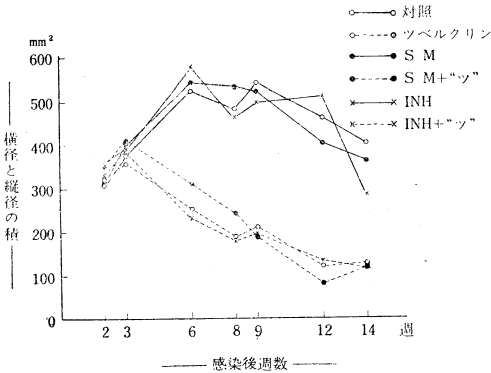


図2 ツベルクリン反応の大きさの推移



て図に示すように、対照群が体重の増加率が最も少ない。処置群においては、特に「ツ」注射併用群が劣るということは認められなかった。

2) 「ツ」反応(図2): 感染6週以後の「ツ」反応で、「ツ」単独注射、および「ツ」とSMまたはINHの併用処置を行った群では一途皮膚アレルギーの低下がみられた。しかし、「ツ」反応の大きさが $10 \times 10 \text{mm}$ 以下になったのはごく僅かであった。一方、対照群およびSMまたはINHのそれぞれ単独処置群では、皮膚アレルギーの増強が著明にみられており、特に感染後6~9週が最も強く、それより次第にやや減弱の傾向を示した。

3) 感染局所の変化: 6群を通じて、最も変化の軽度なのはSM、およびSM+「ツ」群で、両者の間にはあまり差が認められなかった。あとの4群は「ツ」群およびINH+「ツ」群がややINH群より軽度で、対照群が少しの差ではあったが、これらより変化が強かった。

4) 所属リンパ腺(膝蓋腺)の変化: この変化でも、やはりSM群とSM+「ツ」群が他群に比して変化が軽度

表1 感染9週後の剖検所見

群別	動物番号	局所	リンパ腺										内臓						
			膝蓋		鼠蹊		腋窩		後腹		門脈	気管		後胸骨	肺		肝	脾	脾の重さ
			左	右	左	右	左	右	左	右		左	右	左	右				
対照	1	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	1.5
	31	A6×6	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5
	32	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5
	35	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.6
	34	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3.0
ツベルクリン	27	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	1.5
	28	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5
	29	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	1.1
	30	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	1.5
	35	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.9
SM	7	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	1.2
	13	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	1.8
	14	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	1.3	
	15	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	1.6
	16	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	1.5
SM+「ツ」	17	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1.5
	18	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1.5
	19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2
	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1.2
	26	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1.2
INH	51	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5
	52	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	2.2
	53	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	1.5
	54	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5
	55	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.5
INH+「ツ」	41	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	1.5
	42	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	1.0
	43	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	1.0
	49	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	2.0
	50	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	1.7

注: 局所欄A...膿瘍 G...潰瘍形式 リンパ腺変化 +...米粒大 卍...小豆大 卍...大豆大 ○...乾酪化 内臓変化 +...結節極めて少数 卍...結節数個 卍...結節中等度 卍...結節高度 ○...乾酪化

表2 感染14週後の剖検所見

群別	動物番号	局所	リンパ腺												内臓				
			膝襞		鼠蹊		腋窩		後腹		門脈	気管		後胸骨	肺		肝	脾	脾の重さ
			左	右	左	右	左	右	左	右		左	右		左	右			
対照	2	-	⊕	⊕	+	+	-	-	+	⊕	+	⊕	⊕	+	⊕	⊕	+	⊕	2.0
	3	-	⊕	⊕	-	+	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.2
	4	-	⊕	⊕	-	⊕	-	-	+	⊕	+	⊕	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	1.3
	5	-	+	⊕	-	+	-	-	+	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	2.0
	6	G	⊕	⊕	-	+	-	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.3
ツベルクリン	36	-	⊕	⊕	-	+	-	-	-	⊕	+	+	+	+	+	+	-	⊕	2.3
	37	G	⊕	⊕	-	+	-	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	4.6
	38	-	⊕	⊕	-	+	-	-	-	+	+	⊕	⊕	+	+	+	-	+	2.0
	39	-	+	⊕	-	+	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.8
	40	-	⊕	⊕	-	⊕	-	-	+	⊕	+	+	+	⊕	⊕	⊕	-	⊕	2.0
S	8	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	1.7
	9	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	1.7
	10	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	1.5
M	11	-	+	+	-	+	-	-	-	⊕	+	+	+	⊕	+	+	-	⊕	1.8
	12	-	+	⊕	-	+	-	-	-	+	+	⊕	⊕	+	+	+	⊕	⊕	3.5
SM+ツ	20	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	2.0
	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	1.7
	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	1.6
	23	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	1.8
	24	-	+	⊕	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1.6
INH	56	-											+	⊕	⊕	⊕	⊕		
	57	-	⊕	⊕	⊕	⊕	-	-	+	⊕	⊕	+	+	+	+	+	-	⊕	1.9
	58	-	⊕	⊕	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1.6
	59	-	⊕	⊕	-	+	-	-	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	4.0
60	-	⊕	⊕	-	+	-	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.8	
INH+ツ	44	-	+	⊕	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	⊕	1.4
	45	-	⊕	⊕	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	1.5
	46	-	⊕	⊕	-	-	-	-	-	+	+	⊕	⊕	+	⊕	⊕	-	⊕	1.8
	47	-	-	⊕	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	1.5
	48	-	⊕	⊕	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0

であった。また、この両者を比較すればSM+「ツ」群がやや軽いようであった。対照群とINH群とはほとんど差がない程度で最も強く、「ツ」および「ツ」+INH群が大体同じ程度でこれに次いでいた。

5) 肉眼的剖検所見(表1, 表2): 感染9週後の肉眼所見(表1)では対照群およびINH単独群が最も変化強く、「ツ」群はややこれより病変が少なかった。これらに比較するとSM群およびSM+「ツ」群は著しく変化が軽度であり、特にSM+「ツ」群は各臓器に結節をほとんど認めぬほどであった。脾の重量では対照群 No. 34 が3.0gで特に大きく、それ以外は明らかな差として認められなかった。

感染14週後の肉眼所見(表2)では前の成績の場合と同様に対照群が最も病変強く、「ツ」群とINH群はこれとほとんど差がない程度であり、INH+「ツ」群はこれらより変化が軽く、SM群およびSM+「ツ」群はこの場合もやはり最も変化が少なく、とくに後者は著しく病変

が少なかった。脾の重量は各群にほとんど差が認められなかった。実験の途中で死亡したNo.56(INH群)の動物では、肉眼的にかなり高度の結核性変化が認められたが、腹腔内に出血が多く、おそらく外傷が直接の死因になったと考えられた。リンパ腺その他の変化は、死体が腐敗したため明らかでなかった。

6) 臓器の定量培養成績(表3): 感染9週後の成績では、対照群、INH群の間ではほとんど差がない。SM群とSM+「ツ」群のうちでは、SM群の肺に1例集落1個を認めたのみであるが、SM+「ツ」群では全例に集落発生を認めず、肝ではSM群が2例集落を認めたのに「ツ」の併用群では1例に集落発生を認めたが、やはり明らかな差とはいえなかった。しかし他の群に比べると、その集落数は著明に少ない。

感染14週の成績でも、INH群では対照群と差が認められず、「ツ」群とINH+「ツ」群はこれらよりやや集落が少ないようではあるが明らかな差ではない。SM群と

表3 定量培養成績

群別	感染後 9 週			感染後 14 週				
	動物番号	臓器			動物番号	臓器		
		肺	肝	脾		肺	肝	脾
対照	1	20	3	11	2	490	55	290
	31	2	127	290	3	43	0	80
	32	10	1	1	4	80	37	50
	33	4	3	18	5	62	1	1
	34	350	310	26	6	81	460	200
ツベルクリン	27	10	1	20	36	1	3	80
	28	1	2	71	37	670	2510	770
	29	0	0	0	38	6	—	59
	30	1	1	4	39	1180	430	690
	35	425	94	1760	40	10	0	10
SM	7	0	1	3	8	0	0	7
	13	1	2	79	9	0	0	0
	14	0	0	3	10	0	0	1
	15	0	0	6	11	0	0	15
	16	0	0	72	12	0	10	360
SM+ツ	17	0	0	8	20	0	0	4
	18	0	0	8	21	0	0	16
	19	0	0	33	22	0	0	0
	25	0	0	3	23	0	1	14
	26	0	1	1	24	0	0	26
INH	51	155	3	25	57	36	11	60
	52	6	20	92	58	14	13	3
	53	1	0	12	59	3	50	950
	54	78	18	35	60	380	190	350
	55	287	51	8				
INH+ツ	41	417	5	28	44	8	280	120
	42	1	0	2	45	0	0	16
	45	2	122	33	46	790	2	50
	49	1	5	52	47	1	29	55
	50	9	2	46	48	0	0	5

注：数字は臓器 10mg 中における平均集落数

SM+「ツ」群は 9 週後の成績と同様にいずれも集落数は他群より著しく少なかったが、両者の間には各臓器とも明らかな差が認められなかった。

総括および考案

人型結核菌感染モルモットに、感染 3 週後より「ツ」脱感作と SM (1日 1mg) および INH (1日 0.25mg) との併用処置を行い、無処置対照群およびそれぞれの薬剤単独処置群とにつき次の如き比較を行った。

すなわち、体重では各群の間にほとんど差が認められず、「ツ」反応は「ツ」群および「ツ」と SM、あるいは INH との併用群が皮膚アレルギーの著明な減弱を認めたがこれらの群の間では反応の程度に著明な差はない。また「ツ」注射を行わない対照群と他の化学療法単独群はいずれも強度の皮膚アレルギーを終始示したが、これらの各群間にはほとんど差がみられなかった。感染 9 週および

14 週後に行つた剖検所見では、対照群と比較して「ツ」群と INH 群は内臓およびリンパ腺ともやや軽いかほぼ同程度であり、INH+「ツ」群が対照群より明らかに軽く、SM 群と SM+「ツ」群は最も著明に病変が軽度であった。とくに SM+「ツ」群では、SM の単独治療に比してその併用効果が著しかった。臓器の定量培養の成績では、INH 群と「ツ」併用群は対照群とあまり差がなく、同時に「ツ」群もこの実験では対照群との間にとくに差がなかった。肉眼的所見と同様に、SM および SM+「ツ」群は培養の結果、著明に集落数が少ないが、両群の間には肉眼的所見の場合の如き著しい差はみられなかった。

著者はさきに²⁰⁾、結核モルモットを「ツ」の連続皮下注射で脱感作し、主要臓器における剖検所見および結核菌の消長状態を観察した。著者は、脱感作による皮膚過敏性の減弱は、結節形成その他の抗菌性反応を低下させ、肉眼的に結節の形成は減少しても、生体内の生菌数は逆に増加するものではないかと考えた。しかし実験の結果は予想は反し、結核結節の減少と共に生菌数の著明な減少を認めたのである。

それでは、非特異的に結核個体の過敏性を減弱した場合、病変と生菌数とはどのように影響されるであろうか。この点については、例えば結核動物にコーチゾン注射をすることにより病変の増悪が認められるということは多くの先人により報告されているところであり^{22)~27)} 同様に著者²⁸⁾がさきに報告した実験でも、コーチゾン注射によつて皮膚アレルギーの減弱と結核病巣の悪化を平行的に認め、体内の生菌数も増加した。かくの如く、結核動物に対する「ツ」による脱感作と、コーチゾンによる脱感作とは、皮膚アレルギーに対しては見かけ上同作用のようにみえるけれども、結核病巣に対する影響または体内抗菌作用は著しく異なることを知り得た。また、Heilman²⁹⁾によると、ある種の非特異性物質の感作(例えばジフテリアトキシン)によつて「ツ」反応が減弱するが、それが「ツ」過敏性の真の消失を意味しないで、むしろ皮膚血管反応性の変化によるという。柳沢、勝山³⁰⁾は、「ツ」脱感作により既感染菌の減少と、病変の軽減をもたらすと報告したが、これは著者²⁰⁾の、さきの報告と全く同じであるが、再感染菌に対する防禦力を示さないことから、脱感作された状態そのものと、抗菌免疫は直接的な関係はなさそうであるという。そして脱感作に至る動的な過程に注目している。すなわち、結核動物への「ツ」注射は病巣反応を惹起し、結節を中心としてそこに一種の急性炎症を起すのであろうと。そしてさらに金井³¹⁾は、この病巣反応そのものが抗菌的意義をもつと考えている。

結核感染の場合、菌の侵入をうけた生体の反応としてのアレルギーは、たしかに適量であれば菌の散布を防ぎ、菌の増殖を防ぐ大きな手段となろうが¹⁰⁾、あまりに

強度であると、激しい組織の壊死をおこし、これが生体をたおす結果になる。それ故に、あまり炎症症状の強い結核症の場合、コーチゾンを使用して一時的に炎症を制する方法で生命を救うことにもなる事実が臨床的に知られている。もしもかかる場合に「ツ」脱感作処置が適当に行われるならば、過剰の結核個体の過敏性をコーチゾン投与の場合の如く沈静し、さらにコーチゾン投与の場合と異なつて、結核菌の増殖を阻止して、病巣を治癒に向けることにならうとも考えられる。それと、脱感作の初期におこる病巣反応は、化学療法剤と併用することにより薬剤を病巣部に富化局在化し、同時に脱感作処置による効果の相乗がみられるであろう。したがつて「ツ」の適量を治療に併用することは、治療効果の点からみて極めて意義あるものと思われる。Koch が「ツ」を結核治療剤(Heilmittel)として使用を思い立つたことは当を得ていたであろう。使用量や使用の適用に関して検討を重ねれば、立派な化学療法の補助手段として用いられるように思われる。しかし、その場合、著者の実験ではINHと「ツ」との併用は、SMと「ツ」との併用に比して極めて劣る成績になつたが、若井¹⁸⁾もINHでは「ツ」との併用処置はあまり効果が著明でないと述べ、これはINHと「ツ」との作用機序が類似しているためであろうといっている。すなわち若井¹⁷⁾およびその他の研究³²⁾において、INHは臓器に充出血を惹起し「ツ」の反応としておこる炎症症状に機序が似るためであろうと述べている。

また、著者の実験で、SMおよび「ツ」の併用効果が、肉眼的観察では著明の差、すなわち併用群の効果が著しかったのに、培養成績では著明でなかつた。これに関しては次の可能性が考えられる。まず感染個体内の菌がSMあるいは「ツ」との併用効果により発育が阻止されるのでその結果として病巣が少なくなるのである。したがつて時期的にみて、生体内の生菌数の減少は病巣の軽減の前段階である。著者の実験において、感染後9週よりもさらに早期に臓器内結核菌の定量培養を行つたならば、病巣の軽減よりも臓器内菌の減少がより著明に表示されたのではなからうか。要するにさらに治療開始後早期より経時的にみてゆけば単独群と併用群との間に培養成績の上でも併用効果の優れている時期があつたものと思う。

「ツ」単独注射が先の実験²⁰⁾のように効果がみられなかつたのは、感染の程度、治療開始の時期のずれ、「ツ」の力価の違いなどの諸点が総合的に考慮せられねばならない。

結 論

結核菌感染 モルモットに「ツ」脱感作と、SMおよびINHによる併用療法、およびこれらの単独処置との治療効果を比較し、次の成績を得た。

1) SMと「ツ」の併用処置は、SMあるいは「ツ」の単独処置に優れていたが、臓器内結核菌の定量培養ではS

M単独処置と明らかな差がなかつた。

2) INHと「ツ」の併用処置は肉眼的にも臓器の定量培養の成績でも「ツ」およびINH単独処置と差がなかつた。

稿を終るに当たり、御懇篤な御指導を賜つた柳沢部長ならびに御協力、御指導をいただいた金井博士に深謝いたします。

引用文献

- 1) Koch, R.: Deutsch. Med. Woch., 16: 1029, 1890.
- 2) 貴島定和: 結核, 8: 1399~1459, 1950.
- 3) 磯俊六: 東京医学会雑誌, 55: 70, 1941.
- 4) Rothschild, H. et al.: Bull. Johns. Hopk. Hosp., 54: 232, 1934.
- 5) Branch, A. et al.: Am. Rev. Tuberc., 35: 247, 1937.
- 6) Higginbotham, M.W.: Am. J. Hyg., 26: 197, 1937.
- 7) Derick, C.L. et al.: Am. Rev. Tuberc., 32: 218, 1935.
- 8) Rich, A.R.: Arch. Intern. Med., 43: 691, 1929.
- 9) Rich, A.R.: Bull. Johns. Hopk. Hosp., 44: 274, 1929.
- 10) 新保幸太郎: 結核, 22: 13, 1947.
- 11) 大原達: アレルギー, 1: 29, 1952.
- 12) 柳沢謙他: 日本細菌学雑誌, 10: 839, 1955.
- 13) 岩崎龍郎: 日本臨床結核, 12: 413, 1953.
- 14) Ballou, H.C. et al.: J. Thoracic Surg., 23: 176, 1952.
- 15) 若井喜久哉: 札幌医誌, 7: 247, 1955.
- 16) " " " 7: 253, 1955.
- 17) " " " 8: 231, 1955.
- 18) " " " 9: 30, 1955.
- 19) 河崎弘: 胸部疾患, 1: 160, 1957.
- 20) 林久子: 結核, 31: 477, 1955.
- 21) " " " 32: 378, 1957.
- 22) Lurie, M.B. et al.: Science, 113: 2931, 1950, 234, 1951.
- 23) Bourgeois, P. et al.: Rev. de la Tuberc., 16: 912, 1952.
- 24) Bloch, R.G. et al.: Lab. Clin. Med., 38: 133, 1951.
- 25) Karlson A.G.: Mayo. Clinic., 27: 465, 1952.
- 26) Spain, D.M. et al.: Am. Rev. Tuberc., 62: 337, 1950.
- 27) Solotorosky M. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76: 286, 1951.
- 28) 林久子: 結核, 30: 631, 1956.
- 29) Heilman, D.H. et al.: Am. Rev. Tuberc., 54: 312, 1946.
- 30) 柳沢謙他: 日本細菌学雑誌, 10: 839, 1955.
- 31) 金井興美: 日本細菌学雑誌, 10: 851, 1955.
- 32) 佐藤: 日病理誌, 41: 172, 1952.