

抗結核剤投与による発病防止に関する研究

第 I 報 INAH 間歇投与の結核初感染海獺並びに B.C.G 接種後結核感染海獺に対する発病防止効果について

昭和34年7月28日受付

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導: 戸塚忠政教授)

原 正 剛

Studies on Prevention of Experimental Tuberculosis with Antituberculous Drugs

Report I. The Prevention with Intermittent Isoniazid Regimen Against Primary Tuberculosis of Guinea Pigs and Tuberculosis of Guinea Pigs Vaccinated with B.C.G.

Masatake Hara

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. T. Tozuka)

緒 論

近年抗結核剤を結核初感染者(ツ反応陽転者)に投与してその発病を防止しようと試みられている。室に於ては昭和27年以来戸塚、三村^{①②③}等が学童教及び成人に INAH を投与して明らかな発病防止効果を認めている。同様の試みを植竹^④も提案している。INAH 投与では岡田^⑤、千葉^{⑥⑦}、戸嶋^⑧、宇留野^⑨、九鬼^⑩、Preizler^⑪、Waring^⑫、Meyer^⑬、Zorini^⑭、Ferebee^⑮等の報告があり、IHMS 投与では佐川^⑯、伊藤^⑰、吉岡^⑱、高橋^⑲、山田^⑳、村上^㉑等、PAS 投与では千葉^㉒、佐川^⑳、岡田^㉓、宇留野^⑰等の報告がある。INAH の結核発病予防的見地よりする実験的研究は大西^{㉔②⑥}、三村^㉕、江頭^㉖、柳沢^㉗、堀^㉘、管原^㉙、海老名^㉚、Siebenmann^㉛、Bartmann^{㉜⑤⑨}、Ferebee^⑮、Palmer^㉞、Sher^㉟等によつて行われている。INAH の投与方式としては毎日投与と間歇投与が考えられ、人体の発病予防策として実施するには間歇投与方式の方が毎日投与方式より遙かに容易である。間歇投与方式にて十分な効果をあげうるか否かを検討することは意義が少なくないことと思われるがそれを実験的に検討した報告は少ない。

又現在わが国では法律により BCG 接種を行つてその免疫作用の発現によつて結核菌の自然感染による発病を阻止し、その病変の進展を阻止せしめようとしているが、BCG で免疫された個体に自然感染が起つた際 INAH を投与するとどの様な効果をもつかを検討したので報告する。

実験方法

動物は購入後4週間にわたつて観察飼育し R8mer 反応陰性であることを確かめた体重 500~700g の健康、雄性、白色毛の海獺28匹を実験に供した。実験動物の編成は第1表の通りである。

1) BCG 菌及び感染菌の接種

乾燥 BCG ワクチン(皮内用)を小川固形培地で増菌した3週間培養菌の10mg/cc 生理的食塩水浮游液 0.2cc (菌量 2mg) を右下腹部皮内に接種した。感染は人型結核菌 H₈₇Rv 株小川固形培地14日菌の0.2mg/cc 生理的食塩水浮游液 0.5cc (菌量 0.1mg) を海獺の頸部正中切開で気管を露出し、1/4 針を気管内に挿入し点滴注入によつて経気道性に感染せしめた。感染は BCG 接種4週后に行つた。

2) 使用薬剤及び投与方法

実験に供した INAH の使用量及び使用方法は第1表の通りで INAH 2mg/kg 週2回(2mg 間歇投与と略す)及び毎日投与(2mg 毎日投与と略す)、10mg/kg 週2回(10mg 間歇投与と略す)及び毎日投与(10mg 毎日投与と略す)とした。薬剤はすべて生理的食塩水に溶解し下肢外側皮下に注射した。INAH 投与は人型結核菌感染後24時間より開始し12週間投与し、剖検48時間前に中止した。対照群には生理的食塩水を週2回間歇的に下肢皮下に注射した。

観察事項

① 体重、一般状態及び生存期間

毎週1回可及的一定時間に体重の測定を行い、同時

第 1 表 実 験 方 法

			B.C.G. 后					動物数	
			0	4	8	12	16週		
感 染 投与方式	H ₈₇ R _V 后		H ₈₇ R _V 后						
	Pro Kilo 10mg		0	4	8	12	16週		
H ₈₇ R _V 感 染	週二回投与	2 mg	B.C.G. 接種せず	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	INAH			剖検 48時間	3
		10 mg	B.C.G. 接種せず	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	INAH			剖検 48時間	3
	対 照		B.C.G. 接種せず	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	生理的食塩水			剖検 48時間	4
B.C.G. 接 種 后	週二回投与	2 mg	B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	INAH			剖検 48時間	3
		10 mg	B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	INAH			剖検 48時間	2
	H ₈₇ R _V 感 染	毎日投与	2 mg	B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	INAH			剖検 48時間
10 mg		B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	INAH			剖検 48時間	2	
対 照			B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染 ↓ 24時間	生理的食塩水			剖検 48時間	3
B.C.G. 接 種	週二回投与	2 mg	B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染せず	INAH			剖検 48時間	2
		10 mg	B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染せず	INAH			剖検 48時間	2
	対 照		B.C.G. 接種	H ₈₇ R _V 感染せず	生理的食塩水			剖検 48時間	2

INAH 生理的食塩水

に一般状態も観察した。

② 剖検時肉眼的所見

実験途中で死亡したものはその時に、実験終了時16

週迄生存したものはその時に INAH 投与中止48時間后撲殺し、肺門リン巴腺、肺、肝、脾、腎の肉眼的結核性病変を検索した。肺門リン巴腺はその大きさにより、

全く触知されないものを(-), 漸く触知出来るものを(±), 米粒大を(+), 小豆大を(卍), 大豆大を(卍), 豌豆大以上のものを(卍)とし, 臓器の病変は, 結核結節数個発見出来るものを(+), 10個程度のものを(卍), 20~30個程度のものを(卍), 極めて多数のものを(卍)として記載した。

⑧ 臓器内結核菌定量培養

肺門淋巴腺, 肺, 肝, 脾, 腎の約0.2gの臓器切片を無菌的にとり, 小川の方法⁴⁹により秤量, 10¹, 10²倍1% NaOH 溶液稀釈組織粥0.1cc宛を各3本の1%小川培地に流注し, 6週後の集落数の平均値を臓器10mgに換算して成績を判定した。

④ 血清蛋白量及び同分層値の測定

東洋濾紙株式会社製濾紙電気泳動器C号, 伊藤超短波研究所製濾紙定量濃度計を用いた。濾紙は東洋濾紙No.50を使用し, B.P.B.にて染色して測定した。測定は実験前, 感染前, 実験終了時に心臓穿刺により採血し血清を分離して実施した。総蛋白量の測定は日立製屈折蛋白計を用いた。

⑤ 臓器内結核菌の INAH 耐性度

定量培養によつて得た集落につき間接法により変法占部山田培地⁴⁹による培地の INAH 含有量を0, 1, 5, 10, 100 γ とし結核菌の発育を示す INAH 含有最高濃度を耐性度とした。

⑥ ツベルクリン反応

北里研究所製旧T原液より調製した100倍稀釈ツベルクリン液0.1ccを海猿の背部皮内に注射し48時間後判定した。注射は毎回部位を変えて行つた。実験前, BCG 接種后, 2, 4週, 感染后2, 4, 6, 8, 10, 12週に実施した。

実験成績

1) 体重, 一般状態及び生存期間

(第2表参照)

人型結核菌 H₈₇Rv 感染後の体重は一時減少するが, H₈₇Rv 感染群及びBCG接種后 H₈₇Rv 感染群共に投薬群は4週迄に恢復する。各投薬群間では H₈₇Rv 感染群及びBCG接種后 H₈₇Rv 感染群の2mg間歇投与は少々体重の恢復が遅延するようにみられるものがあるが明らかではない。然し H₈₇Rv 感染対照群, BCG接種后 H₈₇Rv 感染対照群は明らかに体重恢復の遅延がみられ, 特にBCG接種后 H₈₇Rv 感染対照群の1例, H₈₇Rv 感染対照群の3例は次第に体重が減少して来ている。実験終了時のそれは各投薬群間には著差はみられなく全例共に生存している。然しBCG接種后 H₈₇Rv 感染対照群は体重が少々多く減少するようにみられるが全例生存しており, 又 H₈₇Rv 感染対照群は8週迄に全例死亡している。

第2表 体重及び生存期間

感 染	投与 方式	Pro Kilo 1日量	H ₈₇ Rv感染後の体 重減少の恢復状態					実験終了時の体重増加率 (%)					生 存 期 間					
			減 少 な し	2 週 以 内	3 週 以 内	5 週 以 上	7 週 以 上	恢 復 せ ず	-30	-20	-10	0	+10	+20	4	5	9	終 了 時
H ₈₇ Rv 感 染	週二回 投 与	2 mg	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	3
		10 mg	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	3
	対 照	0	0	0	1	0	3	—	—	—	—	—	—	1	3	0	0	
B C G 接 種 后 H ₈₇ Rv 感 染	週二回 投 与	2 mg	1	1	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3
		10 mg	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	毎 日 投 与	2 mg	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
		10 mg	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
対 照	0	0	2	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3		
B C G 接 種	週二回 投 与	2 mg	—	—	—	—	—	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	
		10 mg	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	
	対 照	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2		

表中の数字は動物例数を示す。 体重増加率 = $\frac{W' - W}{W} \%$ Wは実験開始時体重, W'は実験終了時の体重を示す。

2) 剖検時肉眼的所見 (第3表参照)

H₃₇Rv 感染海狸に於ける対照群の4乃至8週後の諸臓器病変の肉眼的所見は肺には極めて多数の結核結節が存在し、肺門リンパ腺は豌豆大に腫大し、腎には病変が発見出来ないが、肝、脾に多数の結核結節が存在し、病変の進展は短期間で高度に達するに對して、H₃₇Rv 感染48時間後より2mg 間歇投与を行つた群に於ては12週後に前者と比較して肺内病変はあまり差異がないが、肺門リンパ腺は小豆大乃至大豆大にとどまり肝、脾病変は遙かに軽く、結核病変の進展阻止効果は2mg 間歇投与で可成著しいことが認められる。10mg 間歇投与の病変は肺門リンパ腺が米粒大乃至小豆大で肺内病変にも軽いものが存し、肝、脾には病変が発見せられず病変進展阻止効果が顯著であることが認められる。

BCG 接種群については、BCG 接種4週間後 H₃₇Rv 感染の12週間後の病変は肺、肺門リンパ腺の病変は高度であるが、肝、脾の病変が軽く BCG 接種の病変進展阻止効果が認められる。この病変は H₃₇Rv 感染2mg 間歇投与より肺門リンパ腺腫脹が少しく強いほか主病巣をもつ肺及び肝、脾病変は略々同等とみられる。BCG 接種後 H₃₇Rv 感染2mg 間歇投与では肺病変の結節が10ヶ乃至20~30ヶ程度と著明に軽く、肝、脾には病変が発見出来なく、BCG 接種後 H₃₇Rv 感染対照群、H₃₇Rv 感染2mg 間歇投与のものよりも病変が軽い。BCG 接種後 H₃₇Rv 感染10mg 間歇投与では肺結核結節が数個にとどまり肝、脾に病変なく病変が非常に軽いことが認められる。INAH 毎日投与の成績は、BCG 接種後 H₃₇Rv 感染2mg 毎日投与の肺病変、肺門リンパ腺病変は BCG 接種後 H₃₇Rv 感染10mg 間歇投与よりも重い。BCG 接種後 H₃₇Rv 感染10mg 毎日投与では肺結核結節数ヶ、肺門リンパ腺が米粒大で病変が非常に軽い、BCG 接種後 H₃₇Rv 感染10mg 間歇投与と同等である。

BCG 接種16週の病変は肺結核結節数ヶ、肺門リンパ腺も米粒大で病変は軽度であるが、BCG 接種後 INAH を投与したものの病変をこれに比較すると2mg、10mg 間歇投与ともに同等で差が認められない。

3) 臓器内結核菌定量培養成績

(第4表参照)

H₃₇Rv 感染海狸に於ける対照群の臓器内結核菌は肺、肺門リンパ腺、肝、脾、腎ともに臓器10mg 当 10⁴~10⁶の多数集落が証明される。H₃₇Rv 感染2mg 間歇投与は腎を除き肺、肺門リンパ腺、肝、脾に集落が証明されているが最高数肺39.7、肺門リンパ腺16.5、肝19.5、脾2.5で対照に比して著しく少ない。H₃₇Rv

第3表 剖検時肉眼的所見

感 染	投 与 式	Pro- kto 14 (mg)	動 番 物 号	肺 門 淋 巴 腺	肺	肝	脾	腎	重 量 (g)	観 察 週 数	
H ₃₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2	28	卅	卅	+	-	-	0.6	12	
		2	29	卅	卅	+	-	-	0.7	12	
		2	30	卅	卅	+	+	-	0.5	12	
		10	31	卅	卅	-	-	-	0.6	12	
		10	32	+	卅	-	-	-	0.6	12	
		10	33	+	卅	-	-	-	0.5	12	
	対 照		43		卅	卅	卅	卅	-	0.8	4
			44		卅	卅	卅	卅	-	7.5	8
			45		卅	卅	卅	卅	-	4.0	6
			46		卅	卅	卅	卅	-	3.1	6
B.C.G 接 種 後 H ₃₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2	5	卅	卅	-	-	-	0.6	16	
		2	6	卅	卅	-	-	-	0.6	16	
		2	7	卅	卅	-	-	-	0.7	16	
		10	8	+	+	-	-	-	0.8	16	
		10	9	+	+	-	-	-	0.6	16	
		毎 日 投 与	2	1		卅	卅	-	-	-	0.7
	2		2		+	卅	-	-	-	0.4	16
	10		3		+	+	-	-	-	0.5	16
	10		4		+	+	-	-	-	0.4	16
	対 照		19		卅	卅	+	+	-	0.7	16
		20		卅	卅	±	+	-	1.0	16	
		21		卅	卅	±	+	-	0.9	16	
B.C.G 接 種	週 二 回 投 与	2	22	+	+	-	-	-	0.7	16	
		2	23	+	+	-	-	-	0.8	16	
		10	24	+	+	-	-	-	0.6	16	
		10	25	+	+	-	-	-	0.7	16	
	対 照	26		+	+	-	-	-	0.8	16	
		27		+	+	-	-	-	0.5	16	

肺門リンパ腺・米粒大(+), 小豆大(卅), 大豆大(卅),
病 変・豌豆大以上(卅)
臓 器 病 変: 結核結節数ヶ(+), 10ヶ程度(卅), 20~
30ヶ程度(卅), 極めて多数(卅)

感染10mg 間歇投与では肺門リンパ腺に3例中2例(No. 32, 33)に少ない集落を証明した外爾余の臓器には集落を証明していない。

BCG 接種後 H₃₇Rv 感染群では、INAH の投与を行わない対照は肺、肺門リンパ腺、肝、脾に集落を証明し、肺門リンパ腺に次で肺の集落数が多く最高数肺門リンパ腺335.0、肺250.0、で肝、脾の集落数は0~1.5、

0~46.5とそれより少ない。H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与のものより肺殊に肺門淋巴腺の菌集落数が BCG 接種后 H₈₇Rv 感染対照群の方が多く、肝、脾は兩者同等である。BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 INAH 投与海痕では 2mg 間歇投与のものに於て肺門淋巴腺に 3.0, 7.0 と少ない集落を証明したのみで他臓器には証明されない。之は BCG 接種后 H₈₇Rv 感染対照群, H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与のものより少ない。BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 10mg 間歇, 同 2mg 毎日, 同 10mg 毎日投与では全く各臓器から集落が証明されない。BCG 接種 INAH 投与海痕の臓器内結核菌証明率は非常に

低い。

BCG 接種海痕の対照群では、肺門淋巴腺に 0.5 と少ない集落を証明したもの (No. 27) があるが他臓器には証明せられず、INAH を投与したものでは全く証明せられていない。

4) 血清蛋白分層値の変動 (第5表参照)

BCG 接種群, BCG 接種后 H₈₇Rv 感染群の海痕について BCG 接種 4 週後の総蛋白量と各分層の変動を BCG 接種前値に比較すると、総蛋白量は 1% 以下の変動が大多数で特に著明な変動が認められない。アルブミンは 18 例中 14 例 (77.7%) に減少が認められ、r-

第4表 臓器内結核菌定量培養成績

感 染	投与方式	Pro Kilo 1日量(mg)	動物 番号	肺 門 淋 巴 腺	肺	肝	脾	腎	観 察 週 数	
H ₈₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2	28	0.5	0	2.0	0.5	0	12	
			29	0	0	19.5	0	12		
			30	16.5	39.7	4.5	1.0	0	12	
		10	31	0	0	0	0	0	12	
			32	3.0	0	0	0	0	12	
			33	7.0	0	0	0	0	12	
	対 照		43	3.5×10 ⁴	6.3×10 ⁴	1.0×10 ⁴	3.0×10 ⁴	2.8	4	
			44	20.0×10 ⁴	10.0×10 ⁴	10.0×10 ⁴	175.0×10 ⁴	0	8	
			45	150.0×10 ⁴	135.0×10 ⁴	19.5×10 ⁴	11.5×10 ⁴	3.0×10 ⁴	6	
			46	101.0×10 ⁴	140.0×10 ⁴	22.5×10 ⁴	14.5×10 ⁴	1.5×10 ⁴	6	
	B.C.G 接 種 后 H ₈₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2	5	0.5	0	0	0	0	16
				6	0	0	0	0	0	16
7				3.5	0	0	0	0	16	
10			8	0	0	0	0	0	16	
			9	0	0	0	0	0	16	
			10	0	0	0	0	0	16	
毎 日 投 与			2	1	0	0	0	0	0	16
			2	2	0	0	0	0	0	16
			10	3	0	0	0	0	0	16
			10	4	0	0	0	0	0	16
対 照			19	243.5	250.0	0	1.5	0	16	
			20	335.0	5.0	0	0	0	16	
	21		146.0	17.0	1.5	46.5	0	16		
B.C.G 接 種	週 二 回 投 与	2	22	0	0	0	0	0	16	
			23	0	0	0	0	0	16	
		10	24	0	0	0	0	0	16	
			25	0	0	0	0	0	16	
	対 照		26	0	0	0	0	0	16	
			27	0.5	0	0	0	0	16	

表中の数字は 臓器 10mg 中の結核菌集落数を示す。

第 5 表 血清蛋白分層値の変動

感 染	投与 方式	Pro Kilo 1日量(mg)	動物 番号	比 較	T. P.	A 1	α_{1+2} -G1	β -G1	γ -G1	A. /G.	観 察 週 数	
H ₃₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2	28	② - ①	- 0.4	-15.9	- 5.1	+13.5	+ 7.5	- 0.44	12	
		2	29	③ - ①	- 0.1	- 7.5	- 9.1	+10.4	+ 6.3	- 0.22	12	
		2	30	④ - ①	± 0	- 5.9	- 4.4	+ 7.7	+ 2.6	- 0.14	12	
	週 二 回 投 与	10	31	② - ①	- 0.4	- 6.5	- 0.9	+ 3.0	+ 4.4	- 0.16	12	
		10	32	③ - ①	+ 0.3	- 3.0	- 2.3	+ 8.9	- 5.4	- 0.08	12	
		10	33	④ - ①	+ 0.1	- 0.8	- 5.5	+ 2.7	+ 3.0	- 0.02	12	
	対 照		44	③ - ①	- 1.3	-14.2	+ 5.2	- 6.5	+15.3	- 0.30	8	
	B.C.G 接 種 后 H ₃₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2	5	② - ①	± 0	+ 1.3	- 5.7	+ 0.5	+ 4.9	+ 0.03	16
			2	6	③ - ①	+ 0.1	± 0	- 8.5	+ 1.0	+ 7.5	± 0	16
			2	7	④ - ①	+ 0.2	- 9.1	- 5.1	+ 6.6	+ 7.5	- 0.26	16
週 二 回 投 与		10	8	② - ①	+ 0.3	- 3.9	- 4.9	+ 5.9	+ 3.2	- 0.12	16	
		10	9	③ - ①	± 0	- 0.4	-13.9	+12.5	+ 0.8	- 0.01	16	
		10	9	④ - ①	+ 0.3	- 9.9	- 4.6	+14.1	+ 0.4	- 0.26	16	
毎 日 投 与		2	1	② - ①	- 0.3	- 1.2	- 3.0	- 0.5	+ 2.7	- 0.03	16	
		2	2	③ - ①	+ 0.5	+ 1.8	- 5.2	- 1.1	+ 2.5	+ 0.06	16	
		2	2	④ - ①	- 0.6	- 7.0	+ 5.3	- 6.5	+ 8.2	- 0.21	16	
毎 日 投 与		10	3	② - ①	+ 0.2	- 2.8	- 6.9	+ 7.9	+ 1.8	- 0.09	16	
	10	3	③ - ①	- 1.3	- 3.5	- 7.5	+ 8.5	+ 2.4	- 0.09	16		
	10	3	④ - ①	- 0.6	+ 1.5	- 4.0	- 6.2	+ 0.8	+ 0.04	16		
毎 日 投 与	2	2	② - ①	- 1.8	- 2.5	- 6.0	+ 6.6	+ 1.9	- 0.07	16		
	2	2	③ - ①	- 1.7	+ 2.5	- 3.7	+ 0.3	- 0.3	+ 0.06	16		
	10	3	④ - ①	- 0.2	- 5.6	- 9.1	+ 6.8	+ 7.9	- 0.15	16		
毎 日 投 与	10	4	② - ①	+ 0.4	+ 0.3	- 8.1	+ 8.3	- 0.5	+ 0.02	16		
	10	4	③ - ①	- 0.4	+ 0.9	+ 2.3	- 5.2	+ 2.0	+ 0.03	16		
	10	4	④ - ①	- 0.9	+ 7.8	-10.0	+ 7.2	- 5.0	+ 0.17	16		
対 照		19	② - ①	- 0.4	- 5.3	- 4.2	+ 4.3	+ 5.2	- 0.15	16		
		20	③ - ①	+ 0.4	-12.7	- 6.2	+ 4.4	+14.5	- 0.34	16		
		20	④ - ①	- 0.7	- 6.0	-13.8	+ 9.1	+10.7	- 0.15	16		
対 照		21	② - ①	+ 0.1	-13.1	- 2.5	+ 6.7	+ 8.9	- 0.30	16		
		21	③ - ①	- 0.2	- 1.0	-10.6	+ 7.8	+ 3.8	- 0.03	16		
		21	④ - ①	+ 0.6	- 4.2	- 8.5	- 1.2	+14.0	- 0.12	16		
B.C.G 接 種	週 二 回 投 与	2	22	② - ①	± 0	- 0.2	- 6.9	+ 9.8	+ 0.8	± 0	16	
		2	23	③ - ①	- 0.6	+ 5.4	- 0.7	+ 5.9	+ 1.2	+ 0.17	16	
		2	23	④ - ①	- 0.5	- 0.4	+ 2.7	- 3.2	+ 0.9	- 0.01	16	
	週 二 回 投 与	10	24	② - ①	- 0.1	+ 3.2	- 9.0	+ 5.4	+ 0.4	+ 0.09	16	
		10	24	③ - ①	± 0	- 2.5	+ 2.9	- 2.4	+ 2.0	- 0.07	16	
		10	24	④ - ①	± 0	+ 1.5	-14.2	+10.3	+ 2.1	+ 0.04	16	
	週 二 回 投 与	10	25	② - ①	- 0.4	- 6.0	- 3.8	+ 5.8	+ 4.1	- 0.19	16	
		10	25	③ - ①	± 0	+ 6.4	-18.1	+ 7.8	+ 3.9	+ 0.26	16	
		10	25	④ - ①	± 0	+ 6.4	-18.1	+ 7.8	+ 3.9	+ 0.26	16	
	対 照		26	② - ①	- 0.1	+ 1.8	+ 5.2	- 7.6	+ 0.4	+ 0.05	16	
		26	③ - ①	+ 0.3	+ 1.9	- 6.8	+ 1.8	+ 2.9	+ 0.05	16		
		27	④ - ①	- 0.2	+ 3.0	+ 6.6	- 8.9	- 0.7	+ 0.08	16		
対 照		27	② - ①	± 0	- 1.2	- 0.4	+ 1.3	+ 0.3	- 0.03	16		
		27	③ - ①	± 0	- 1.2	- 0.4	+ 1.3	+ 0.3	- 0.03	16		
		27	④ - ①	± 0	- 1.2	- 0.4	+ 1.3	+ 0.3	- 0.03	16		

表中 {②-①はBCG接種第4週と実験前対照との差} を示す
 {③-①は実験終了時と実験前対照との差}

グロブリンは17例(94.4%)に増加が認められる。
 $\alpha_1 + \alpha_2$ -グロブリン、 β -グロブリンは変動が少々不定
 で特に一定の変動が認められない。アルブミンの減少
 は5.0%以下のものが8例、10.0%以下のものが6例
 で5.0%以下のものが過半数を占め、 γ -グロブリンの
 増加は5.0%以下12例、5.0%以上4例、10%以上1例

で5.0%以下の増加が大部分を占めている。BCG接種
 4週間後の分層変動はアルブミンが減少し、 γ -グロ
 ブリンが増加するがその程度が著しくないことが認めら
 れる。

H₃₇Rv感染海鯊に於ける対照群1例(No.44)の8
 週間の蛋白像はアルブミン減少(14.2%)、 γ -グロブ

リン増加 (15.3%) が著しい。H₃₇Rv 感染 2mg 間歇投与12週後のもののアルブミンの減少 (15.9%, 7.5%, 5.9%), γ-グロブリンの増加 (7.5%, 6.3%, 2.6%) は著しくない。H₃₇Rv 感染 10mg 間歇投与のもののアルブミンの減少 (6.5%, 3.0%, 0.8%), γ-グロブリン増加 (4.4%, -5.4%, 3.0%) の程度は一層軽度である。

BCG 接種後 H₃₇Rv 感染 INAH を投与したもののアルブミン減少と、γ-グロブリン増加は 2mg 間歇投与ではアルブミン減少 ±0, 3.9, 9.9%, γ-グロブリン増加 7.5%, 3.2%, 0.4% と軽度で、10mg 間歇投与ではアルブミン値が減少を示したもの No. 9 と、増加したもの No. 8 があるがその程度は -2.8%, +1.8% と僅かで、γ-グロブリンの増加は 2.5%, 1.8% と僅少である。2mg 毎日, 10mg 毎日投与のものの変動は僅少であり、数値の上でアルブミンの増加と γ-グロブリンの減少があらわれている。他群にみられるアルブミンの減少, γ-グロブリンの増加の傾向があらわれない。

BCG 接種による血清蛋白分層値の変動について、金上⁴⁸は家兎に BCG 0.05mg~50mg 接種して 0.1mg 以上接種の場合に菌量の多い程アルブミン、α-グロブリンの減少、β-グロブリン、γ-グロブリンの増加が著明であり、総蛋白量も増加を示したと云っており、著者の成績はアルブミンの減少、γ-グロブリンの増加の点で一致している。又人型結核菌を感染して INAH 投与後の変動をみると、一般に抗結核剤投与後の総蛋白量、β-グロブリンは見解区々で、アルブミンの増加及び α-グロブリンの減少することは一致しており、γ-グロブリンは一樣に正常値に近づくとしているが、近藤⁴⁹、大西⁵⁰等も同様の成績を報告しており、著者の実験に於ても INAH 投与量の多い程アルブミンの減少が少なくなり、γ-グロブリンの増加も少なく実験前と大差を示さなく諸家の成績と一致している。

5) 臓器内結核菌の薬剤耐性度

(第6表参照)

BCG 接種後 H₃₇Rv 感染群の 2mg 間歇投与, H₃₇Rv 感染の 2mg 間歇投与及び 10mg 間歇投与の肺門淋巴腺, 肺, 肝, 脾より発生した結核菌はすべて INAH に感性であり, 耐性菌は全く認められない。

6) ツベルクリン反応の推移 (第7表参照)

H₃₇Rv 感染海狸のツ反応の推移は、感染だけ行つた対照, 感染後 2mg 間歇, 10mg 間歇投与を行つたもの、ともに凡そ 4~6 週で平均値 11.0 乃至 16.6mm の最高に達し、爾后 INAH 投与海狸は少々低下の傾向がみられるようである。BCG 接種海狸の観察では 4

第6表 臓器内結核菌の INAH 耐性度

感染	投与方式	Pro-Kilo 1日量 (mg)	動物番号	臓器	0r	1r	5r	10r	100r
H ₃₇ Rv 感染	週一回投与	2	28	肺門淋巴腺	+	-	-	-	-
				肝	+	-	-	-	-
				脾	+	-	-	-	-
	2	29	肝	+	-	-	-	-	
			脾	+	-	-	-	-	
			肺門淋巴腺	+	-	-	-	-	
	10	30	肺門淋巴腺	+	-	-	-	-	
			肝	+	-	-	-	-	
			脾	+	-	-	-	-	
			肺門淋巴腺	+	-	-	-	-	
B.C.G + H ₃₇ Rv	週一回投与	2	5	肺門淋巴腺	+	-	-	-	-
				7	肺門淋巴腺	+	-	-	-

培養 6 週后迄観察

週后凡そ平均値 12.5~15.5mm の値に達し、爾后は BCG 接種だけで経過をみた対照, 2mg 間歇, 10mg 間歇ともに少々低下の傾向があるが三者の推移の間に差はないようである。

BCG 接種後 H₃₇Rv 感染海狸の観察では、BCG 接種 4 週后平均値 14.5~16.8mm に上昇し、更に H₃₇Rv 感染 INAH 投与後の推移は INAH を投与しない対照が更に一段と上昇して漸次下降し、INAH 投与群は上昇することなく下降の傾向を示すようであるが、2mg 間歇, 10mg 間歇, 2mg 毎日, 10mg 毎日投与及び対照との間にはつきりとした差がないようである。

以上吾々の観察からすれば、INAH 投与は BCG 接種及び H₃₇Rv 感染後のツ反応の大きさ、推移にみるべき変動を与えるものでないようである。

考案

抗結核剤を結核初感染時に投与する場合、INAH の最も優れていることは教室の戸塚・三村^{1)③)④)}等を初め大西^{2)⑤)⑥)}、柳沢^{3)⑦)}、Ferebee^{4)⑧)}、Palmer^{5)⑨)}、Bartmann^{6)⑩)}等によつて報告せられている処であり、これが使用にあつては投与量、投与方式、投与期間が問題となる。投与方式としての間歇的投与方法については、結核発病予防の見地より Palmer^{5)⑨)}等は人型結核菌 H₃₇Rv 株を動物の腹腔内に感染せしめ感染前48時間より INAH 5, 4, 3, 2mg/kg 毎日, 10, 5, 4, 3 mg/kg 週 3 日, 5mg 週 1 日 22 週間飲料水に入れて投

第7表 「ツ」アレルギーの推移

感 染	投与方式	Pro Kilo 1日量 (mg)	動物 番号	B.C.G		2		4		6		8		10		12		14		16週					
				H ₈₇ Rv		2	4	2	4	6	8	10	12	14	16週										
H ₈₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2 2 2	28																						
			29																						
			30																						
			平均																						
	週 二 回 投 与	10 10 10	31 32 33																						
				平均																					
	対 照		43 44 45 46																						
				平均																					
B.C.G 接 種 后 H ₈₇ Rv 感 染	週 二 回 投 与	2 2 2	5	-	10.5	17.0	16.5	10.0	17.0	11.0	13.0	12.5	15.0	15.0	14.0	17.0	11.5	13.0	15.0	15.0	15.0	15.0			
			6	-	11.5	12.5	15.0	14.0	17.0	11.5	13.0	15.0	15.0	14.0	17.0	11.5	13.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0			
			7	-	12.0	18.0	15.0	12.0	16.0	19.0	13.0	15.0	15.0	14.0	17.0	11.5	13.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0		
			平均																						
	週 二 回 投 与	10 10	8 9		-	12.0	11.5	14.5	12.0	13.0	12.0	9.5	10.5	13.0	18.0	11.0	10.0	13.0	15.0	11.0	11.0	11.0	11.0		
					-	13.0	18.0	11.0	10.0	13.0	15.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0		
					-	13.0	18.0	11.0	10.0	13.0	15.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	
				平均																					
	毎 日 投 与	2 2	1 2		-	10.5	20.0	13.0	15.0	7.0	13.0	10.5	9.0	13.0	10.5	9.0	13.0	10.5	9.0	13.0	10.5	9.0	9.0		
					-	10.0	9.0	12.0	10.5	7.0	8.0	6.5	6.0	10.5	9.0	13.0	10.5	9.0	13.0	10.5	9.0	9.0	9.0		
					-	10.0	9.0	12.0	10.5	7.0	8.0	6.5	6.0	10.5	9.0	13.0	10.5	9.0	13.0	10.5	9.0	9.0	9.0		
				平均																					
週 二 回 投 与	10 10	3 4		-	12.0	15.5	21.5	11.0	13.0	7.5	16.0	12.0	12.0	15.5	12.0	9.0	8.0	12.0	6.0	5.0	5.0	5.0			
				-	9.5	15.5	12.0	9.0	8.0	12.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0			
				-	9.5	15.5	12.0	9.0	8.0	12.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0		
			平均																						
対 照		19 20 21		-	13.0	24.5	21.0	13.0	15.0	16.0	11.0	16.0	11.0	16.0	11.0	16.0	11.0	16.0	11.0	16.0	11.0	16.0			
				-	9.0	13.0	17.0	13.0	15.5	18.5	12.0	16.5	12.0	16.5	12.0	16.5	12.0	16.5	12.0	16.5	12.0	16.5			
				-	8.0	13.0	19.5	13.0	16.5	16.0	12.5	19.0	12.5	19.0	12.5	19.0	12.5	19.0	12.5	19.0	12.5	19.0	12.5		
			平均																						
B.C.G 接 種	週 二 回 投 与	2 2	22	-	12.5	15.5	14.0	10.0	13.5	22.0	7.0	14.0	14.0	15.5	18.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.5			
			23	-	11.0	25.5	13.0	10.0	15.5	18.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5			
				-	11.0	25.5	13.0	10.0	15.5	18.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5	13.0	13.5			
			平均																						
	週 二 回 投 与	10 10	24 25		-	15.0	18.5	14.5	9.0	16.0	16.0	11.0	10.0	13.0	18.0	14.0	9.0	14.0	13.0	9.0	6.5	6.5	6.5		
					-	11.0	13.0	14.0	9.0	14.0	13.0	9.0	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5			
					-	11.0	13.0	14.0	9.0	14.0	13.0	9.0	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5			
				平均																					
	対 照		26 27		-	9.0	11.0	11.5	10.0	13.0	13.0	9.0	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5		
					-	8.5	14.0	23.0	7.0	12.0	14.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0		
					-	8.5	14.0	23.0	7.0	12.0	14.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0	9.0	12.0		
				平均																					

表中の数字は発赤の直径の平均値 (mm) を示す

与し、動物の体重の推移、生存率を観察して5, 4, 3mg/kg 毎日と10, 5mg/kg 週3日投与は正常群と同等であり、2mg/kg 毎日, 4, 3mg/kg 週3日, 5mg/kg 週1日投与は前者に劣る成績であつたと報告している。Bartmann^⑧等は中等度毒力ワシントン1株¹/₁₀₀mgを海狸の腹腔内に感染せしめて感染前2時間より INAH 10, 5, 2.5, 1, 0.25mg/kg 週2回3ヶ月皮下注射により投与して剖検時肉眼所見、臓器内結核菌定量培養成績より検討して10mg/kg 投与は結核症の完全な抑制をしたと云い、2.5, 1mg/kg 投与では一般結核症が発展していたが対照群より著明でなかつたと報告している。著者の経気道感染海狸では INAH の投与量及び投与方式の差異による体重の推移には著差は認められなく、2mg 間歇投与で肺内病変には著しい阻止効果は認められないが肺門淋巴腺の腫脹少なく肝、脾病変少なく、臓器内結核菌定量培養において肺門淋巴腺、肺、肝、脾内集落数が著しく減少している。血清蛋白像ではアルブミンの低下、 α -グロブリンの増加がみられるがその程度が軽い。病変の進展阻止効果が著明にみられる。10mg 間歇投与では病変、定量培養、蛋白像における変化が一層軽く、発病予防の見地からすれば以上の成績により病勢の進展せんとする或はしつつある病巣に対して間歇投与で相当の進展阻止効果を期待してよいと思われる。

BCG 接種に INAH 投与を併用した H₃₇Rv 感染海狸をみると、BCG 接種後 H₃₇Rv 感染対照群、H₃₇Rv 感染 INAH 投与群の夫々よりも臓器病変、臓器内結核菌が遙かに少なく、蛋白像の変動も少なく、相乘的效果があるようにみられる。之の場合 2mg 間歇投与より 10mg 間歇投与の方が病変が少ないのは当然の事として、10mg 間歇投与と 2mg 毎日投与とを比較すると 10mg 間歇投与の方が肺門淋巴腺、肺の病変が少ないことは注目すべきことである。発病予防の見地からすれば BCG の免疫効果は一定程度にとどまり、発病を抑制し得ない症例があるが、かかる症例に対して INAH の投与を行えば発病予防の目的を一層良好に達することが出来ると考えられ、その場合間歇投与方式をもつても相当の効果をあげることが予想せられる。江頭^⑨は BCG 5mg 接種 4 週後に人型結核菌 H₂ 株 0.5mg を静脈内に感染し感染後 12 日目から SM 10 mg/kg, INAH 5mg/kg を 20 日間毎日投与して剖検し、臓器内結核菌定量培養を行った処、薬剤投与群は非投与群に比し生菌数が多かつたと一見矛盾した結果から兎に角抗結核剤が結核菌に対する作用以外に生体の免疫に対して可成の影響をもつものであると考えられると報告しているが、柳沢^⑩は BCG 1.0mg 接種 6 週

后人型結核菌 H₂ 株 0.02mg 皮下感染し感染後 3, 10, 21 日後より INAH 4mg/kg 毎日経口投与 4 週間治療し感染後 10 及び 15 週目に剖検して肉眼的所見、脾中結核菌定量培養成績を検討して INAH 非投与群に比し病変が軽度であつたと、著者の成績と一致した成績を発表しており、之は江頭^⑨の成績と全く反対の成績であり BCG 接種量の差異、結核菌の感染の時期及び感染方法の差異によるものと考えられると述べている。

発病予防としての INAH 投与の場合考慮しなければならない問題として耐性菌の発生をあげなければならないであろう。INAH 投与後の耐菌性度についてみると、Wolinsky^⑪等は動物実験では耐性の出現は極めて稀であるとしているが、大西^⑫は INAH 10 mg/kg 週 6 回 21 週間投与して 10⁷ 耐性菌を報告している。教室の三村^⑬は INAH 1mg/kg 毎日 8 週間投与にて耐性菌の出現をみながつたと述べている。本実験に於ても耐性菌の出現は見られない。

結核の免疫に関連してツ反応は重要である。動物に結核菌を感染せしめて INAH を投与して柳沢^⑩、菅原^⑭、Palmer^⑮等、Steenken^{⑯⑰}等は INAH 投与中に減弱を認め、投与中止后再び強く現われて来ると云い、大西^{⑫⑱}、三村^⑲等は減弱しないと報告しているが、本実験では INAH 投与群は非投与群に比して明らかな減弱はみられないようである。又 BCG 接種後 H₃₇Rv 株を感染せしめて INAH を投与して、柳沢^⑩は減弱はみられなく、菅原^⑭は一般に INAH 投与群は非投与群に比して弱かつたと述べているが、本実験に於ては INAH 投与群と非投与群との間にはつきりとした差はみられないようである。

以上の海狸感染実験より推定して、人体の場合結核初感染を発見した時 BCG 接種をしてない場合直ちに INAH の間歇投与をすることによつて発病阻止効果を期待出来るものと思われる。次に BCG 接種をしている場合その免疫が相当負荷されている時期に INAH の投与をすると協力的に結核発病を阻止するものと考えられる。此の際 INAH の投与量は 2mg/kg 程度の少量間歇投与でも相当な効果をあげうるものと思われる。

結 論

INAH 投与の結核発病防止効果を検討する為に入人型結核菌 H₃₇Rv 感染海狸並びに BCG 接種後 H₃₇Rv 感染海狸に INAH を投与し結核病変進展の状態を観察して次の結果を得た。

1) 体重及び生存期間: H₃₇Rv 感染群及び BCG 接種後 H₃₇Rv 感染群共に INAH 投与群は各投与群間

に体重の増減の推移に著明な差がなく全例実験終了迄生存した。H₈₇Rv 感染対照群は体重が減少して全例死亡し、BCG 接種后 H₈₇Rv 感染対照群は感染后体重が減少し、この恢復が遅延するが全例生存していた。

2) 肉眼的所見：H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与群は H₈₇Rv 感染対照群に比して著しく肉眼的病変が軽い。H₈₇Rv 感染 10mg 間歇投与群ではそれが 2mg 間歇投与群よりも一層顕著である。BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与群は H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与群よりも病変は軽い。BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 10mg 間歇投与群の病変は H₈₇Rv 感染 10mg 間歇投与群、BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与群、同 2mg 毎日投与群よりも軽く、同 10mg 毎日投与群と同等である。

3) 臓器内結核菌定量培養成績：H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与群は各臓器共集落の発生が少なく、10mg 間歇投与群では肺門淋巴腺に僅かに集落を証明するのみである。BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与群は肺門淋巴腺に僅かに集落を証明したのみであり、H₈₇Rv 感染 2mg 間歇投与群よりも少ない。BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 10mg 間歇投与群は BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 2mg 毎日投与群、同 10mg 毎日投与群と共に全く各臓器に集落が証明せられない。

4) 血清蛋白分層値：BCG 接種 4 週後の蛋白像の変化はアルブミンの減少、γ-グロブリンの増加が認められるがその程度は著しくない。H₈₇Rv 感染対照群、BCG 接種后 H₈₇Rv 感染対照群の蛋白像はアルブミンの減少と γ-グロブリンの増加が著明である。H₈₇Rv 感染 INAH 投与群はその程度が軽く、之は 2mg 間歇投与群でも認められ、10mg 間歇投与群では一層軽度である。BCG 接種后 H₈₇Rv 感染 INAH 投与群は 2mg 間歇投与群でアルブミンの減少と γ-グロブリンの増加が少なく、10mg 間歇投与群ではアルブミンの減少、γ-グロブリンの増加は僅少であり、2mg 毎日投与群、10mg 毎日投与群ではアルブミンの減少、γ-グロブリンの増加の傾向は認められない。

5) 臓器内結核菌の INAH 耐性度：臓器内結核菌は INAH 投与によつて耐性の獲得を認めずすべて感菌である。

6) 「ツ」反応：H₈₇Rv 感染群、BCG 接種后 H₈₇Rv 感染群、BCG 接種群共に INAH 投与によりツ反応の大きさ、推移に明らかな変動は認められない。

以上 H₈₇Rv 感染群に INAH 投与して 2mg/kg の少量間歇投与で可成の程度病変を阻止する効果のあることが認められ、BCG 接種后 H₈₇Rv 株を感染し IN

AH を投与した群の病変は更に軽く、BCG 接種と INAH 投与とは相乗的に作用することが認められた。

稿を終るに当り、本研究の御指導並びに御御覧を賜わつた恩師戸塚忠政教授に深謝の意を捧げ、終始御援助下さいました松岡正俊助教授に感謝致します。

文 献

- ①戸塚忠政・他：結核診療 6: 214, 昭和29.
- ②戸塚忠政・他：呼吸器診療 11: 129, 昭和31.
- ③Tozuka, T. et al: Med. J. Shinshu. Univ. 2: 61, 1957.
- ④植竹久雄：綜合医学 7: 578, 昭和25.
- ⑤岡田藤助：小児科臨床 6: 657, 昭和28.
- ⑥千葉保之・他：結核 30: 増刊号, 200, 昭和30.
- ⑦千葉保之・他：日本臨床結核 15: 34, 昭和31.
- ⑧戸嶋寛年・他：綜合臨床 4: 40, 昭和30.
- ⑨宇留野勝正：小児科診療 18: 971, 昭和30.
- ⑩九鬼信正・他：小児科診療 19: 722, 昭和31.
- ⑪Preizler, J.: 日本臨床結核 13: 711, 1954.
- ⑫Waring, J. J.: Dis. of Chest 25: 361, 1954.
- ⑬Meyer, M, et al: J. Ped. 46: 398, 1955.
- ⑭Zorini, A. O. et al: Riv. Tuberc. App. Resp. 4: 511, 1956.
- ⑮Ferebee, S. H. et al: Am. Rev. Tuberc. 76: 942, 1957.
- ⑯佐川一郎：呼吸器診療 12: 385, 昭和32.
- ⑰伊藤和彦：呼吸器診療 12: 506, 昭和32.
- ⑱吉岡武雄・他：呼吸器診療 12: 503, 昭和32.
- ⑲高橋文雄・他：結核 33: 特別号, 80, 昭和33.
- ⑳山田善郎：結核 33: 特別号, 81, 昭和33.
- ㉑村上忠美：結核 33: 特別号, 81, 昭和33.
- ㉒千葉保之・他：結核 29: 増刊号, 280, 昭和29.
- ㉓岡田博：日本公衆衛生雑誌 2: 増刊号, 444, 昭和30.
- ㉔大西積守：結核 30: 64, 昭和30.
- ㉕大西積守：結核 30: 105, 昭和30.
- ㉖大西積守：結核 31: 145, 昭和31.
- ㉗三村大八郎：信州医学雑誌 5: 392, 昭和31.
- ㉘江頭靖之：結核診療 6: 150, 昭和29.
- ㉙柳沢 謙・他：日本公衆衛生雑誌 2: 増刊号, 446, 昭和30.
- ㉚柳沢 謙・他：結核の臨床 3: 321, 昭和30.
- ㉛堀三津夫：最新医学 13: 93, 昭和33.
- ㉜菅原庸雄：抗酸菌病研究雑誌 11: 24, 昭和30.
- ㉝海老名昭昌：抗酸菌病研究雑誌 12: 244, 昭和31.
- ㉞Siebenmann, C. O.: J. Immunol. 67: 137, 1951.
- ㉟Bartmann, K. et al: Beitr. Klin.-Tub. 115: 79, 1955.
- ㊱Bartmann, K. et al: Beitr. Klin. Tub. 116: 687, 1957.
- ㊲Bartmann, K. et al: Beitr. Klin. Tub. 117: 344, 1957.
- ㊳Bartmann, K. et al: Beitr. Klin. Tub. 118: 87, 1958.

⑩Ferebee, S. H. et al: Am. Rev. Tuberc. 73:1, 1956. ⑪Palmer, C. E. et al: Am. Rev. Tuberc. 74: 919, 1956. ⑫Sher, B. C. et al: Am. Rev. Tuberc. 75: 295, 1957. ⑬小川辰次: 結核菌検索の基礎と応用, 保健同人社, 195. 昭和25. ⑭小酒井望: 結核 25: 317, 昭和25. ⑮金上晴夫・他: 抗

酸菌病研究雑誌 9: 124, 昭和28. ⑯近藤正義・他: 名古屋医学 66: 321, 昭和27. ⑰Wolinsky et al: J. Bact. 66: 229, 1953. ⑱Steenken, W. et al: Am. Rev. Tuberc. 56: 227, 1947. ⑲Steenken, W. et al: Am. Rev. Tuberc. 65: 365, 1952.