結核菌の Virulence に関する研究

I. INH 耐性菌の Virulence について

高 橋 正 雄

国立公衆衛生院衛生微生物学部 (部長 染谷四郎)

[受付: 3月4日 1957年]

I. 緒 言

Virulence という言葉は、人々により色々な意味に解釈されており、その意味する内容も極めて複雑である。結核菌の virulence とは一応次の如く定義することが出来る。即ち「生体に感染し、結核症をひき起す能力」しかしこれをさらに分析すると、菌の生体への侵入力、生体内での増殖力、生体に惹起する各種の異常反応等の各因子を考えなければならない。このような観点から、従来多くの研究者によつて研究が行なわれた¹⁻¹¹⁾。

結核菌の生体に対する特異反応の主要なものとしては結核結節がある。しかし結核結節は結核死菌又は菌体成分、さらに合成された或る種の脂肪酸によつても作られ、無毒株といわれている結核菌によつても結核結節を作ることが出来る。そこで結核菌が生体内で進行性の結核結節を作つて行くためには、結核菌が生体内で長期間に亘り生存し増殖し続けるということが必要条件である。この結核菌の生体内での増殖する能力が virulence の最も重要な要素であるということについては、Rich¹⁾も指摘しているところである。染谷等¹²⁻¹³⁾はマウス、モルモットに強毒、弱毒結核菌を接種し、各臓器、淋巴腺における生菌の推移から、強毒菌は生体内における増殖力が明に強いことを認めた。Bloch¹⁴⁾もマウスの腹腔内接種における喰細胞の結核菌喰菌現象を観察し、結核菌の virulence は主として生体内における増殖力によつて決定されると結論した。最近 INH 耐性菌の virulence の問題が、Middlebrook¹⁵⁻¹⁷⁾、Steenken¹⁸⁾、Barnett¹⁹⁾、Mitchison²⁰⁾、Bloch²¹⁾、Karlson²²⁾、Barry²³⁾、Pantnode²⁴⁾、Conalty²⁴⁾、Meissner²⁵⁾、またわが国では、平野²⁶⁾、金井²⁷⁾、佐藤²⁸⁾等によりとりあげられて以来、この方面の研究が各方面で行われている。しかしながらこれ等の報告のうち、モルモットの実験は主として皮下接種法によつており、金井²⁷⁾は皮下、静脈、脳内接種法を、Middlebrook¹⁵⁻¹⁷⁾、Karlson²²⁾等は皮下腹腔、静脈等の

感染方法を用いているが、感性菌、試験管内耐性菌及び INH 未使用の患者により分離した耐性菌について、種々の接種法によつて同時に感染させた動物群を、経過を追つて比較検討した実験はないようである。

著者は、モルモットを実験動物として、皮下及び腹腔内感染、さらに気管内接種法による経気道感染を起させ、感染後経過を追つて一定時期に数回に亘り屠殺剖検し、INH 感性菌接種群と、INH 耐性菌接種群とについて、内臓及び淋巴腺の定量培養検査による各臓器内における生菌数の推移を観察し、また病理組織学的検査を行つて、臓器内の生菌の推移と病変との関係を比較し、INH 耐性菌の virulence について検討を行つた。その成績の概要を報告する。

II. 実験方法

(1) 使用動物。体重 300 g 前後の白色雄性モルモット 88 匹で、予め 100 倍旧ツベルクリンにて陰性であることを確かめ使用した。

(2) 使用菌株。H₃₇Rv 株と、これを試験管内で INH 耐性としたもの、及び北大高橋教授が INH 未使用の患者より分離して、INH 耐菌で、モルモットに有毒であるという菌株の 3 菌株を使用した。

(3) 接種菌量及び接種方法。Dubos 変法培地 7 日培養を生理的食塩水で optical density (650 mμ) 0.23 ~ 0.24 に稀釈し、この 0.25 cc を気管に、さらに 2 倍に稀釈した 0.5 cc ずつを皮下、腹腔に接種した。なお気管内接種方法は、動物をエーテル麻酔して、前頸部を約 1 cm 切開し気管を露出して 1/2 注射針で菌液を注入して後縫合したが、何等の後胎症も異常も認めなかった。各菌

TAKAHASHI Masao: Study on the virulence of the tubercle bacilli, I. On the virulence of the INH-resistant tubercle bacilli, Institute of Public Health, Dept. of Microbiology. — Jap. J. of Bact., 12 (4) 315-320, 1957.

第 1 表 モルモット接種菌液の INH 耐性分布成績

菌 株 INH 濃度 培養菌量	H 37 Rv	H 37 Rv・INH 耐性				水木 INH 耐性			
	0 τ /cc	0 τ /cc	10 τ /cc	50 τ /cc	100 τ /cc	0 τ /cc	10 τ /cc	50 τ /cc	100 τ /cc
10 ⁻⁵ mg	99.0	28.3	26.6	30.3	6.3	36.0	26.5	30.3	32.3
10 ⁻⁶ mg	/	7.7	5.3	6.5	—	5.8	5.8	4.3	4.5

註：培地 3～4 本の平均集落数，判定は培養 5 週後

株の接種生菌単位は次の如くである。

H₃₇Rv 株 (H-S) 495 × 10⁵

H₃₇Rv INH耐性株 (H-R) 142 × 10⁵

水木 INH耐性株 (水木) 180 × 10⁵

なお H-R 及び水木両耐性株の各 50 集落について，発泡法によるカタラーゼテストを行つたが，すべて陰性であつた。

組織学的検査は，ヘマトキシリン-エオジン染色標本，鍍銀標本，チールネルゼン染色標本について行つた。

(4) 観察，接種後動物は毎週体重を測定，皮下接種群は接種局所及び局所淋巴腺をも観察した。2～3 週毎に 100 倍稀釈液によるツベルクリン反応を行つた。自然斃死したものは直ちに，また接種 3，5，8 週後に各菌株，各群共各々 3 匹宛を屠殺，内臓及び淋巴腺の結核病変を肉眼的に観察し，肺，肝，脾及び皮下接種群は局所淋巴腺を小川の方法により定量培養を行つた。なお肺，肝，脾及び皮下接種群の接種局所について，病理組織学的検査を行つた。

III. 成績

1) 使用菌株の INH 耐性分布成績，第 1 表に示す如く，H-R 株は 50 τ 耐性菌は殆んど 100%，100 τ 耐性菌は約 20%，水木株は 50 τ 耐性菌が約 85%，100 τ 耐性菌が殆んど 90% の割合に分布した。

2) 体重の推移，各接種群共に一様に，1 週後体重の減少を見た。皮下接種群においては，各群共体重増加は 5 週後より始めて著明となつたが，H-S 群のみは 8 週後に体重の減少が見られた。腹腔接種群も 5 週後著明な体重増加を見た。H-S 群も著しい体重の増減なく，5 週迄に 5 匹斃死，残る 2 匹は 5 週に屠殺剖検した。気管接種群は H-R 群は 2 週以後，水木群は 5 週以後，共に著明な体重増加を来したが，H-S 群はその後体重増加せず，5 週迄に 3 匹斃死，残る 3 匹も 5 週に剖検した。

3) 3 週後の剖検成績 (第 1 図その 1，第 2 表)

内臓及び淋巴腺における結核性病変は，各群に著しい

第 2 表 感染 3 週後の臓器定量培養成績

菌 株	接種方法	臓 器 モル番号	局 淋 肺 肝 脾				感染 8 週後迄に自然斃死した匹数
			1 mg	1 mg	10 mg	1 mg	
H 37 Rv	皮下	1	+	—	10	39	0
		2	+	—	40	89	
		3	+	13	+	+	
	腹腔	4		+	+	+	5
		5		64	+	+	
		6		+	+	+	
	気管	7		+	++	+	5
		8		+++	+	+	
		9		+	+	+	
H 37 Rv INH 耐性	皮下	10	+	—	5	26	0
		11	+	—	3	65	
		12	+	—	3	39	
	腹腔	13		14	+	69	1
		14		41	+	64	
		15		3	+	28	
	気管	16		+	41	42	0
		17		19	72	40	
		18		61	+	9	
水 木 INH 耐性	皮下	19	+	3	+	51	1
		20	+	1	+	41	
		21	+	1	+	95	
	腹腔	22		19	+	77	2
		23		3	+	81	
		24		3	+	+	
	気管	25		+	+	94	0
		26		++	+	+	
		27		+	+++	+	

+++ 集落数が培地全面を覆い融合するもの。++ 集落数が培地全面にあるもの。+ 集落数が培地全面に及ばないが可成り多いもの。+ 集落数が百個以上のもの。数字は集落数

第3表 感染5週後の臓器定量培養成績

菌株	接種方法	臓器 モル番号	脾 (1 mg)					
			局淋		肺	肝	脾 (1 mg)	
			1 mg	1 mg	10mg	対照 培地	INH 50 γ /cc 培地	INH 100 γ /cc 培地
H 37 Rv	皮下	40	+	+	+	++		
		41	+	3	54	+		
		42	++	65	++	+		
	腹腔	43		++	++	+		
		44		++	++	++		
	気管	45		++	++	++		
		46		+++	++	++		
		47		++	+++	+		
H 37 Rv INH 耐性	皮下	48	49	0	0	8	2	0
		49	69	2	0	11		
		50	41	8	9	10	3	0
	腹腔	51		0	4	1	0	0
		52		11	3	1	1	0
		53		5	4	6	3	0
	管管	54		2	33	11	3	0
		55		19	20	6	2	0
		56		+	46	34	11	0
水木 INH 耐性	皮下	57	+	17	18	0	0	0
		58	+	0	+	3	2	1
		59	++	+	+	+	+	87
	腹腔	60		+	+	45	37	18
		61		99	++	92	77	61
		62		11	++	92	77	81
	気管	63		+	++	57	60	53
		64		63	++	+	+	+
		65		+	++	+	+	55

耐性培地の集落数は各3本の平均数なり

差を認めなかったが、H-S 群は他の2群より病変が強いように思われた。臓器定量培養成績も、H-S 群の集落数が最も多く、次いで水木、H-R 群の順であった。H-R 群の皮下接種群の肺には、培養上菌を証明出来なかった。

4) 5週後の剖検成績(第1図その2, 第3表)

内臓及びリンパ腺における結核性病変は、3週同様 H-S 群は他の2群より病変が強いようであった。臓器定量培養成績は、H-S 群の集落数が著明に多く、大部分100

第4表 感染8週後の臓器定量培養成績

菌株	接種方法	臓器 モル番号	局淋	肺	肝	脾		
						対照 培地	INH 50 γ /cc 培地	INH 100 γ /cc 培地
H 37 Rv	皮下	67	++	+	++	+		
		68	++	+	+	+		
		69	++	+	+	+		
H 37 Rv INH 耐性	皮下	70	2	0	0	2	1	0
		71	5	0	0	0	0	0
		72	3	0	0	0	0	0
	腹腔	73		1	0	0	0	0
		74		0	1	1	0	0
	気管	75		2	0	0	1	0
		76		3	2	9	5	2
水木 INH 耐性	皮下	77	+	0	13	0	1	1
		78	+	0	85	1	3	1
		79	+	0	14	1	1	1
	腹腔	80		++	++	++		
		81		0	29	3	2	2
	気管	82		+	3	0	0	0
		83		+	2	+	+	+
		84		+	+	27	27	25

註 臓器稀釈度は H 37 Rv 株及び水木 INH 耐性株は 1 mg H 37 Rv INH 耐性株は 10 mg における生菌数なり

個以上を数え得たのに反し、H-R 群は大部分が20個以下であった。水木群は両者の中間に位した。

5) 8週後の剖検成績(第1図その3及び第4表)

内臓の結核病変は、皮下接種群で H-S 群が最も強く、次いで水木、H-R 群の順であったが H-R 群と他の2群との差は著明であった。リンパ腺の結核性変化及び脾臓重量も、H-S 群が最も強く、水木、H-R 群の順で、各菌群間の差は著明であった。腹腔、気管両群においては、H-S 群には生存動物がなかったため比較出来なかったが、水木群に比し H-R 群の変化は著しく軽度で、脾臓重量も小さかった。なお H-R の腹腔群の1匹は、病的に腫大したリンパ腺を見ることが出来なかった。臓器定量培養成績も、H-S、水木、H-R 群の順に著明な差が見られた。即ち、皮下接種の3群の局所リンパ腺を比較すると、H-S 群では 1 mg 中で集落が培地全面を覆っていたのに反し、H-R 群では 10 mg 中で数個しか数えられな

第1図(その1) 内臓及びリンパ腺における
結核病変のヒストグラム
感染3週後の成績

(その2) 感染5週後の成績

註 病変はいづれも3匹の平均成績なり

(その3) 感染8週後の成績

かった。内臓においても H-R 群が 10mg 中で多くは菌が証明出来なかったのに、H-S 群では 1mg 中ですべて 100 個以上を数えられた。水木群は両者の中間の成績を示した。

6) 皮下接種群における接種局所及び局所リンパ腺変化とツベルクリン反応。

1 週及び 2 週後における接種局所及び局所リンパ腺変化は、各群に差を認めなかったが、H-S の 1 匹に既に局所の潰瘍を生じたものがあつた。3 週後には、H-S 株はすべて潰瘍を生じたが、H-R 株には癒着化したものもあつた。水木株では 1 匹に潰瘍を見た。H-S 株の潰瘍はその後治癒傾向なく、局所リンパ腺もすべて著明に腫大し、全経過中縮小傾向を見られなかった。しかるに、INH 耐性の 2 株群においては、局所はすべて治癒傾向を示し、癒着化し、局所リンパ腺も稍縮小傾向を示した。8 週後屠殺の日にも、H-S 群は皮膚局所に潰瘍と蚕豆大の局所リンパ腺を触れたのに対し、INH 耐性群はすべて癒着化し、局所リンパ腺は小豆大迄を触れ、H-R 群の一匹ではリンパ腺を触れ得なかった。

ツベルクリン反応は、全経過中菌株及び感染方法に著明な差なく陽性反応を示した。

7) 病理組織学的所見

皮膚接種局所の病変、肉眼的には、3 週以後に INH 耐性の 2 株では癒着化—治療の傾向が見られ、一方 H-S 株では潰瘍が持続しているが、組織学的には、5 週目に H-S 群はいう迄もなく、INH 耐性群においても、膿瘍或は壊死巣とこれの周囲に著明な肉芽組織の形成が見られ、質的に 3 者の間に著しい差が認められない。しかし 5 週後には H-R 群の病巣は増殖した皮下結合織によつて置換えられ、僅かな癒着を残して治癒している場合が多いが、H-S 群では依然進行性の病変が持続している。水木群は両者の中間に位し、壊死巣の濃縮—石灰化、肉芽組織の縮小が見られる。

内臓主要臓器の病変、3 週目の肺、肝、脾の結核性病変には何れの感染方法においても感染菌株による大きな差は認められない。しかし以後の病巣の経過は感染菌株によつて異なり、8 週後病変の強さは、H-S、水木、H-R の順に明かな差を示している。即ち、皮下感染では H-S 群では各臓器に古い退行性の病巣と若い進行性の転移病巣が混在しているが、水木群では若い転移病巣が殆んどなく、非進行性の或は治癒傾向の病巣が多い。又 H-R 群では肝臓に萎縮性の治癒型結節が極く少数存在しているに過ぎない。腹腔内感染でもこれとほぼ同様の所見が得られた。気管感染では水木群の肺に可成り大きい石灰化巣が多数認められ、又肝臓に治癒型結節と同時に定型の若い病巣が可成り多い。脾臓には病巣は少く、多くは消失過程のものである。H-R 群では、肺に消失過程の小結節が僅かに残存しているほかは結核病巣は認められない。なお上述のように、H-S 腹腔及び気道感染群は、5 週以後生存したのではないので観察できなかった。

IV 考 按

Cohn 及び Middlebrook¹⁵⁻¹⁷⁾等は試験管内で 10 r I NH耐性にした牛型及び人型結核菌で virulence の低下したことを報告した。その後患者分離菌においても同様の成績を報告している。さらに Steenken は耐性度と virulence は必ずしも一致しないと報告した。その後 Barnett¹⁹⁾, Mitchson²⁰⁾, Peizer²¹⁾, Karlson²²⁾, Barry²³⁾等, わが国では平野²⁴⁾, 金井²⁷⁾, 佐藤²⁸⁾等により, 試験管内又は患者より分離した I NH耐性菌の virulence の検討がなされたが, これらの研究の結果は, I NH耐性菌はモルモットに対して virulence が弱かったが, マウスではあまり virulence の低下が認められないということである。しかしながら金井²⁷⁾, 佐藤²⁸⁾, 久世³⁰⁾等は耐性菌の中にもかなり強い virulence のものがあることを報告している。Morse³¹⁾等は患者より分離した 50 r I NH耐性菌をモルモットの皮下に注射して弱毒化を認めているが, 同時に行った 100 r I NH耐性の患者分離菌に相当毒力のあることを証明し, この菌株中にはおそらく耐性菌のみでなく感性菌も含んでいたと想像し, 耐性菌の virulence について相反する報告のあるのは, 使用菌株中の菌の耐性度の不均一性に関係あるものと述べている。著者は今回 H 37 Rv I NH耐性株で, 感性方法の如何に関係なく, モルモットの臓器の病変及び生菌数の推移からみて virulence は減弱していることが見られたが, 患者分離菌である水木 I NH耐性株では, 臓器の病変及び生菌数からみて, H 37 Rv I NH感性株及び耐性株の中間の成績を示し, なおこの場合, 感染 5 週後の脾臓における耐性菌の耐性度の分布 (第 3 表) は, 感染時に行った成績 (第 1 表) とほぼ同程度の結果が得られており, 生体内で耐性菌の分布が変っていないことが明らかである。このように I NH耐性株にも相当の virulence のあるものもあることを知った。

Karlson²²⁾等はモルモットを用い, 感染後その経過を追求し, 2~4 週後には感性, 耐性両群間に有意の差を認め得なかったが, 7~14 週後において感性群の結核病変が進展したのに対し, 耐性群では退行性変化を認めている。著者の実験でも, 皮下接種後 1 週及び 2 週の局所反応の推移及び内臓, 淋巴腺の 3 週後の成績では, H 37 Rv I NH耐性皮下接種群は臓器の病変及び生菌単位の何れから見ても, 他の 2 菌株及び各接種法の間の差異は僅かであった。即ち感染初期においては, I NH感性菌と耐性菌の間に病変, 生菌単位において差異は極めて少ないようである。さらに 3 週の皮下接種群につい

て, 3 菌株接種群の臓器内定量培養成績を比較すると, 局所淋巴腺では同程度の生菌単位を示したにもかゝらず, 内臓特に肺, 肝の生菌単位が, H 37 Rv I NH耐性群において著しく少数であるのは, この菌株の生体内への侵入力の低下が起っていることも予想されるが, しかし感染早期の観察が行われていないので, この点に関しては今後さらに検討したいと考えている。

さて 5 週になると, H 37 Rv I NH耐性群と感性群との差はやゝ著明となり, 8 週後においてはさらに明瞭な差が顕われ, 感性菌株群は臓器内の生菌数多く, 臓器の肉眼的変化及び病理組織学的変化も著明である反面, 試験管内 I NH耐性菌株群(H-R)においては肉眼的にも変化少なく, 病理組織学的変化も治癒傾向を示し, 日を追って結核病変が消退しつつあるものと考えられる結果を得た。これに反し, 患者分離菌である水木株は, 特に内臓内の生菌単位の推移からみると, かなりの virulence のあることを示した。

感染方法では, 皮下に比し腹腔, 気道両群は病変著しく, H 37 Rv I NH感性株の腹腔及び気道群は 5 週迄に斃死するものが多かった。とにかく如何なる感染経路によつても, H 37 Rv I NH感性及び耐性群間の virulence 差は顕著であり, 水木群はその中間に位した。

なお H 37 Rv I NH感性株の斃死例は, 腹腔群 5 例 (30, 30, 30, 31 及び 33 日) 気道群 5 例 (31, 31, 31, 32 及び 33 日) 水木株の斃死例は, 皮下群 1 例 (31 日) 気道群 2 例 (31 及び 32 日) で, そのすべてに内臓の病変強く, 臓器定量培養においても, いずれも菌集落数極めて多く, 結核菌感染による死亡であることが確認出来た。

従来からカタラーゼ活性と virulence との関係については, 活性を失つたものは virulence の減少ないしは消失を認めるというものと, 一方相当強い virulence を示す菌株が存在することから I NH耐性菌によるカタラーゼ活性と virulence の関係は相互に無関係の因子によつて支配されると主張する報告がある。著者の実験に用いた H 37 Rv I NH耐性株及び水木 I NH耐性株の何れもカタラーゼ反応陰性でありながら, virulence についてみるに, 接種方法の如何に関係なく, H 37 Rv I NH耐性株ではその減弱が著しく, 水木株ではかなりの Virulence を保持していることから考えると, カタラーゼ活性と virulence との間には直接の平行関係はないものと思われる。

今回行った著者の実験の臓器内生菌の推移は, さきに染谷¹²⁻¹³⁾等が強毒及び弱毒結核菌について行ったモルモット及びマウスの実験成績と同様の傾向が認められ,

H 37 Rv I NH 耐性菌は、H 37 Rv I NH 感性菌に比較して、生体内で増殖力が著しく低下しており、その傾向は感染初期よりも時間の経過と共に著しくなるように考えられる。このような増殖能低下の本態が何かという問題は結核菌の *virulence* の解明上極めて重要な研究課題である。

またさらに、I NH耐性株の多くは、その *virulence* が低下していることが考えられるが、一部には相当の *virulence* を有する I NH 耐性菌が患者から分離されることも明かであるし、*virulence* の低下した H 37 Rv I NH 耐性菌を接種したモルモットの内臓の病変は極めて軽度であるにも拘らず、結核菌は相当長期間に亘り証明し得ること等を考慮すると、I NH耐性菌の問題は結核治療上忽にすることの出来ないところであろう。

V 結 論

1) 試験管内で獲得した H 37 Rv I NH 耐性株は、モルモットに対し、接種方法の如何を問わず、原株より *virulence* が弱まっていた。しかしながら、患者喀痰より分離した I NH耐性株（水木株）はなお相当の *virulence* を維持していた。

2) カタラーゼ反応陰性の I NH耐性株は、必ずしも *virulence* が弱いということはいえない。

3) 接種方法による差は、気管内接種法が病変の肉眼的所見、病理組織学所見或は培養成績からみても最も強く、ついで腹腔内接種法、皮下接種法の順であった。

終りに臨み、終始御懇切なる御指導と御校閲を賜った恩師染谷部長並に林 治博士に深甚なる謝意を表すると共に、病理組織学的検査に御尽力をいただいた予防衛生研究所病理部長江頭博士及び小河技官に感謝の意を表します。

文 献

- Rich, A. R.: The Pathogenesis of Tuberculosis (IInd), 1951.
- Holmgren, N. B. et al: Am. Rev. Tuberc., 66, 416-435, 1952.
- Randall, H. M. et al.: Am. Rev. Tuberc., 65, 477-480, 1952.
- Bloch, H.: Ann. Rev. Microbiol., 7, 19-46, 1953.
- Morse, W. C. et al: Am. J. Public-Health, 43, 36-39, 1953.
- Bloch, H. and Noll. H.: J. Exp. Med., 97, 1-16, 1953.
- Pantnode, R. A. et al: Am. Rev. Tuberc., 69, 599-603, 1954.
- Segal, W. and Bloch, H.: Am. Rev. Tuberc., 71, 112-125, 1955.
- Middlebrook, G. et al: J. Exp. Med., 86, 175-184, 1947.
- Bloch, H. et al: Am. Rev. Tuberc., 67, 629-643, 1953.
- Bloch, H. and Noll H.: Brit. J. Exp. Path., 36, 8-17, 1955.
- 染谷四郎, 他: 結核, 26, 24-29, 1951.
- 染谷四郎, 他: 結核, 26, 74-78, 1951.
- Bloch, H.: Am. Rev. Tuberc., 58, 662-670, 1948.
- Middlebrook, G. et al: Science, 118, 297-299, 1953.
- Middlebrook, G. et al: Am. Rev. Tuberc., 69, 471-472, 1954.
- Middlebrook, G. et al: Am. Rev. Tuberc., 70, 641-664, 1954.
- Steenken, W. et al: Am. Rev. Tuberc., 68, 548-556, 1953.
- Barnett, M. et al: Brit. J. Exp. Path., 34, 568-581, 1953.
- Mitchison, D. A.: Brit. Med. J., 4854, 128-130, 1954.
- Bloch, H.: Am. Rev. Tuberc., 68, 734-738, 1953.
- Karlson, A. G.: Am. Rev. Tuberc., 70, 531-532, 1954.
- Barry, V. C. et al: Lancet, 978-979, 1953.
- Conalty, M. L. et al: Am. Rev. Tuberc., 71, 799-809, 1954.
- Meissner, G.: Dis. of Chest, 26-1, 15-26, 1954.
- 平野憲正, 他: 東京医事新誌, 70, 371, 1953.
- 金井興美: 医学と生物学, 34, 154-157, 1955; 34, 248-251, 1955; 35, 105-109, 1955.
- 佐藤直行: 結核, 30, 247-251, 1955.
- Peizer, L. et al: Am. Rev. Tuberc., 70, 728-733, 1954.
- 久世彰彦: 結核の研究, 3, 39-49, 1956.
- Morse, W. C. et al: Am. Rev. Tuberc., 69, 464-468, 1954.