Pyrazinamide 副作用에 關한 臨床的 考察

延世大學校 醫科大學 胸廓內科

咸 聖 淑 · 金 炯 德

緒 論

결핵의 화학요법이 始作된지 20 餘年이 경과됨으로 항결핵제의 내성문제가 많이 論議되기 始作했다 특히 一次藥의 내성문제로 여러가지 二次藥의 등장을 보게 됐는데 Phillips, Haapanen, 그리고 Petty 등은 二次藥 투여에 관한 흥미있는 관찰을 보고한 바있다^{1),2),3)}

흔히 pyrazinamide, ethionamide, cycloserine, 그리고 kanamycin, 등의 二次藥이 사용되고 있으며 著者는 其中 pyrazinamide 로 인한 부작용에 관하여 임상적 관찰을 하였고 아울러 문헌을 통하여 이를 비교 고찰한 바 있어 그 결과를 보고하는 바이다.

Pyrazinamide 는 西紀 1952 年에 항결핵제로서 등장하였고 其毒性으로는 간장장해^{2,4)}serun 에 노산이 증가하여 급성 gouty arthritis^{2,5)}를 일으키게 되며 피부에 색소 침착이 심해져서 darkened-skin 을 초래하고 또한 드물게는 혈액학적 독성으로 sideroblastic anemia⁶⁾의 보고도 되어 있다.

Potter 와 Chang⁷⁾은 pyrazinamide 가 각혈을 더 많이 일으키는 경향이 있다고도 지적한 바 있으며 이는 혈액의 凝固因子와 관계가 있다고 한다.

材料 및 方法

1963 年 1 月부터 1967 年 12 月 末까지 과거 5 년간 연세의대 세브란스 병원 흉곽내과에서 가료종이던 활동성 폐결핵 환자중 pyrazinamide 복용의 경험이 있는 환자 391 名을 임의적으로 선택하여 그들의 年齡 및 性別, 一次藥의 투여기간, pyrazinamide 투여기간과 부작용의 관계 또한 간장 기능검사등을 구분하여 관찰하였다.

成 績

1. 分 類

총대상자 수는 391 名으로 남자 261 名 여자는 130 名이었고 年齡別을 보면 30~39 세층이 가장 많은 155 名(39.6 %)이고 다음이 20~29 세층의 120 名(30.7%) 40~49 세층의 69 名(17.6%)의 순위로 되어 있다.(Table 1, 2)

Table 1. Sex Incidence

Age group (Yr.)	Male		Female		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
12-19	10	55.6	8	44.4	18	100.0
20-29	70	58.3	50	41.7	120	100.0
30-39	109	70.3	46	29.7	155	100.0
40-49	50	72.5	19	27.5	69	100.0
50-59	20	76.9	6	23.1	26	100.0
60-	2	66.7	1	33.3	3	100.0
Total	261	66.8	130	33.2	391	100.0

Table 2. Age Incidence

Age group (Yr.)	Male		Female		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
12-19	10	3.8	8	6.2	18	4.6
20-29	70	26.8	50	38.5	120	30.7
30-39	109	41.8	46	35.4	155	39.6
40-49	50	19.2	19	14.6	69	17.6
50-59	20	7.6	6	4.6	26	6.7
60-	2	0.8	1	0.7	3	0.8
Total	261	100.0	130	100.0	391	100.0

二次藥을 복용하기 前 까지의 一次藥의 투여기간을 보면 1 年~2 年 이상에서 피크를 보이고 있으면 二次藥의 併合 分類를 보면 B group 即 pyrazinamide 와 ethionamide 가 198 名(50.6%)으로 가장 많았으며 다음이 A group 의 144 名(36.8%), 그리고 C, E, group 의 순위로 되어있다. (Table 3)

2. Pyrazinamide 의 副作用

총 391 名中 pyrazinamide 복용후 부작용을 가져온 환자수는 남자 31 名 여자 23 名으로 합計 54 名으로 13.8% 에서 볼 수 있었다.

부작용의 종류를 구분하여 보면 관절통이 남녀 합하

Table 3. Duration of Primary Drugs & Analysis of Secondary Regimen on Study Population

Duration of primary drugs	Groups of secondary drugs											
	A		B		C		D		E		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
6 months—	30	20.8	14	7.1	4	14.8					48	12.3
1 year—	55	38.2	80	40.4	11	40.7			5	23.8	151	38.6
2 years—	36	25.0	53	26.8	4	14.8	1	100.0	8	38.1	102	26.1
3 // —	15	10.4	31	15.7	5	18.5			1	4.8	52	13.3
4 // —	5	3.5	8	4.0	2	7.4			1	4.8	16	4.1
5 // —	3	2.1	12	6.1	1	3.7			6	28.6	22	5.6
Total	144	36.8	198	50.6	27	6.9	1	0.3	21	5.4	391	100.0
	144	144	198	100.0	100.0	27	1	100.0	21	100.0	391	100.0

- ★ Group A: PZA+one or more primary drugs.
 B: PZA+Ethionamide
 C: PZA+Cycloserine
 D: PZA+Kanamycin
 E: PZA+two or more secondary drugs.

여 44 명으로 부작용중에서 首位를 차지하고 있으며 (86.5%) 피부발진이 5 명(9.3%), 피부색이 검어진 것이 4 명(7.4%), 그리고 1 명은 관절통과 피부색이 검어진 것이 동시에 나타났으며 1 명의 황달이 나타났다. (Table 4)

Table 4. Analysis of Drug Reactions

Type of side-reaction	Male	Female	Total
Total No. of patients	261 (100.0)	130 (100.0)	391 (100.0)
No. of patient resulted in side reaction	31 (11.9)(100.0)	23 (17.7)(100.0)	54 (13.8)(100.0)
Joint p.	25 (80.6)	18 (78.4)	44 (81.5)
Darkened s.	3 (9.7)	1 (4.3)	4 (7.4)
Joint & Darkened		1 (4.3)	1 (1.9)
Rash	3 (9.7)	2 (8.7)	5 (9.3)
Jaundice		1 (4.3)	1 (1.9)

부작용의 종류에 따라 pyrazinamide의 복용기간과의 관계를 보면 최소기간은 二週間이고 최대 三個月間 이 내에 부작용이 나타났으며 관절통이 제일 일찍 나타나는 부작용이었다 (Table 5).

二次藥의 併合 group 과의 관계를 보면 B group이 30 명(54.5%), A group은 14 명(25.5%), 그리고 C group이 7 명(12.7%), E group은 4 명(7.3%)의 순위이었다. (Table 6).

二次藥 各 併合 group 중에서 부작용 별로 구분하여 보면 B group에서 관절통이 24 명(80%)으로 가장 많았고

Table 5. Reaction and Duration of P.Z.A. Administration

Duration	Types of Reaction			
	Joint pain	Darkened s.	Rash	Jaundice
2 weeks—	6(13.6)			
1 month—	11(25.0)	2	1	
2 months—	10(27.7)	1	2	1
3 // —	13(29.5)	1	2	
6 // —	2(4.6)			
1 year —	2(4.6)			
Total	44(100.0)	4	5	1

A group의 관절통이 다음으로 11 명(78.6%)을 차지하였다(Table 7).

장 기능검사

Pyrazinamide의 복용기간과의 관계를 보면 최소 4個月 以上부터 12個月間 사이에 特別한 피크를 볼 수 없었다. 卽 28名에게 BSP 정체와 SGOT 검사를 하여 본 결과 各各 2名은 4個月間에 異常値를 보였고 1名은 12個月間에서 SGOT에서 異常値를 보였다(Table 8).

28名の pyrazinamide 복용전의 간장 기능검사는 전부 正常値이었다.

간장 기능검사를 시행한 28名の 內譯을 보면 24名은 SGOT와 BSP가 다 正常値이었다 1名은 SGOT는 正常値이고 BSP는 異常値이며, 2名은 SGOT는 異常値이며 BSP는 正常, 1名은 兩側이 다 異常値로 나와 있었

Table 6. Drug(P.Z.A.) Reactions

Group	Drug Reactions									
	Joint p,		Darkened s.		Rash		Jaundice		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A	11	25.0	2	40.0	1	20.0			14	25.5
B	24	54.5	2	40.0	3	60.0	1	100.0	30	54.5
C	7	15.9							7	12.7
D										
E	2	4.6	1	20.0	1	20.0			4	7.3
Total	44	100.0	5	100.0	5	100.0	1	100.0	55	100.0

Table 7. Drug(P.Z.A.) Reactions

Group	Drug reactions									
	Joint p.		Darkened s.		Rash		Jaundice		Total.	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A	11	78.6	2	14.3	1	7.1			14	100.0
B	24	80.0	2	6.7	3	10.0	1	3.3	30	100.0
C	7								7	
D										
E	2	50.0	1	25.0	1	9.1	1		4	100.0
Total	44	80.0	5	9.1	5	9.1	1	1.8	55	100.0

Table 8. Analysis of Hepatic Tests

Duration (P.Z.A.)	BSP		SGOT	
	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal
4 months	16	2	16	2
8 //	7		7	
12 //	3		2	2
Total	26	2	25	3

Table 9. Analysis of Hepatic Tests

BSP	SGOT		
	Normal	Abnormal	Total
Normal	24	2	26(92.9%)
Abnormal	1	1 (3.5%)	2(7.1%)
Total	25(89.3%)	3(10.7%)	28(100.0%)

고 이는 육안으로도 볼 수 있는 고도의 황달을 가지고 왔다.

결국 BSP는 26명(92.9%)이 정상값였고 2명(7.1%)이異常值였으며 SGOT는 25명(89.3%)이 정상값 3명(10.7%)이異常值였다. (Table 9)

考 察

항결핵제가 사용된지 20餘年이 지난후의 論議되는 문제는 菌의 耐性과 항결핵제의 선택에 있어서 감수성 검사⁸⁾를 중요시 하여야 된다고 보며 근래에는 一次藥 耐性에 관한 여러 의견도⁹⁾ 동시에 생각할 수 있는 것이라고 말할 수 있다.

1952년에 pyrazinamide가 二次藥으로 등장한 후 이어서 ethionamide, cycloserine, 그리고 kanamycin 등이 나왔으며 一次藥에 耐性이 생긴 환자^{1,2,3)} 또는 외과적 처치가 필요로 하는 환자에게 수술을 전후하여^{10,11)} 사용되는 二次藥의 효력에 관한 평가도 보고 되었다.

著者は 1963년 1월부터 1967년 12월 末까지 과거 5年間 연세대의 세브란스 병원 흉과내과에서 가료중이던 활동성 폐결핵 환자 중 pyrazinamide 복용의 경험에 있는 391명을 임의적으로 선택하여 임상적 고찰을 하였다. Pyrazinamide의 감수성에 관하여도 Perry¹²⁾, Konno¹³⁾ 등이 INH 耐性菌에 대한 실험적 보고를 한 바 있었다.

대상자 총 391名中 남자가 여자의 배를 차지 하였고 대부분이 20代 부터 30代의 젊은이 이었음은 결핵이 청년층에 많이 온다는 또하나의 立證이다. 환자의 대부분은 1年~2年以上의 一次藥 치료를 받았었고 期間이 6個月

内外인 환자는 一次藥의 부작용등으로 투약을 계속할 수 없었던 환자들이 포함되어 있다. Pyrazinamide의 一日 용량은 25mg~40mg/kg 이었고 대부분이 1日 1.5gm~2.0g 式 복용하였다.

Middlebrook¹⁴⁾의 의견과 같이 Haapanen²⁾, Petty¹⁾등도 二次藥 併合요법에 INH를 계속 복용시켰으며 著者也 이 의견을 따랐다. 그러나 菌의 back mutation를 방지하기 위하여 INH를 계속한다는 이說은 근래 異見도 나오고 있다⁹⁾

二次藥의 併合을 group으로 구분하여 보면 B. A. C.의 순위이었고 이는 特別한 근거없이 우연의 配列順이었다.

Petty et al¹⁾은 INH와 streptomycin에 耐性이 생긴 환자 70名에게 B group과 같이 即 INH ethionamide와 pyrazinamide로 3~18個月間의 併合치료를 함으로서 43名(53.4%)에서 菌음전을 보았고 ethionamide의 위장 장애는 약간 있었고 pyrazinamide의 간장장애는 대단한 것이 못 된다고 하였다. Haapanen과 Rivera^{2, 15)}등은 그들의 보고에서 C group 即 pyrazinamide와 cycloserine 併合요법이 가장 우수한 二次藥의 併合法이라고 말하였으며 D group 即 pyrazinamide와 kanamycin 併合요법은 높은 음에서 kanamycin에 의한 청신경의 장애가 온다고 말한 것과 비교하여 著者の 二次藥 併合法의 순위는 그들의 것과 우연한 접근을 보이고 있지 않나 생각된다.

Pines¹⁰⁾는 그의 보고에서 一次藥의 耐性을 가진 폐결핵 환자 치료에서 二次藥의 투여방법은 E group과 같이 三者 또는 그 이상의 併合요법으로 좋은 성적을 얻었다고 말하였으며 그는 tetracycline을 겸한 치료성적에 대해서도 언급하였다. pyrazinamide를 복용한 391名中 부작용을 가져온 환자는 54名으로 13.8%를 차지하고 있었으며 Haapanen은 pyrazinamide 사용후 3~6個月에서 65名中 7名(10.7%)의 부작용을 보았다고 보고하였다. 종류를 구분하여 보면 54名の 부작용을 가지고 온 환자중 관절통이 首位로 44名(81.5%)에서 있었고 안색이 검어지든지 기미가 생긴 환자가 4名이고 1名은 上 兩者가 겸해서 왔었고 발진이 나온것은 5名이었다 1名에서는 고도의 황달을 볼 수 있었으며 Haapanen은 7名中 5名(71.41%)에서 관절통이 있었고 각 1名에서 안색이 검어지고 황달이 나타났다고 말하였다. 著者の 統計로는 모든 부작용의 대부분은 pyrazinamide 복용후 2週日~3個月에서 나타났으며 최대期間 1年에서 관절통이 온 것이 2名 있었고 황달이 온 1名은 pyrazinamide 복용후 2個月 만이었다.

Pyrazinamide 부작용으로 가장 많이 온 관절통은 환자가 관절을 움직일 때 더 심했고 대부분 兩側 그리고

여러 관절에 동시에 나타났었다.

Pyrazinamide를 사용함으로 hyperuricemia를 일으켜 급성 gouty arthritis를 일으킨다는 보고는 여러 학자에 의해 발표 되었다. 16, 17, 18, 19, 20) 即 hyperuricemia는 urate의 신배설 저하로 일어나며 이는 tubular urate의 재흡수가 증가하는 결과 올 수 있다고도 하며 또는 이 두 기전이 겹쳐서 오는 것이라고도 설명하고 있다. Petty⁵⁾등은 pyrazinamide를 복용하고 있는 폐결핵 환자에게 一日 용량 2.4g의 acetylsalicylic acid를 같이 투여 함으로서 노산의 혈중농도를 조절할 수 있었고 동시에 관절통을 막아줄 수 있었다는 사실을 보고 하였다. Chang²¹⁾이 그의 연구에서 一日量 3.0g의 salicylate는 pyrazinamide 一日量 2.0g으로서의 노산배설 감수의 효과로 억제하나 一日量 2.0g 이하의 salicylate는 그 효과를 억제 못한다고 말한것은 좋은 추가 보고가 될 수 있는것이라고 본다.

二次藥의 併合群과 pyrazinamide 부작용의 관계를 보면 B group에서 가장 많았고 A. C의 순으로 되어 있는데 이것은 연구 대상환자의 配列에 따르는 一致에 불과하며 二次藥 併合에 따르는 特別한 pyrazinamide의 부작용은 아니라고 본다. pyrazinamide를 복용한 환자 중 28名에 대한 간장 기능검사 소견을 보면 pyrazinamide 사용후 4個月에서 BSP와 SGOT 異常値가 各各 2名에서 있었고 12個月이 지난 후 1名에서 SGOT의 異常値를 보였다 4個月 以內속에는 황달을 일으킨 1名の 환자가 포함되어 있으며 이는 pyrazinamide 사용후 2個月 만에 나타났으며 BSP가 40% SGOT는 260 unit이었고 곧 pyrazinamide의 투약을 중지하고 약 1個月 후에 황달은 소실 됐고 3個月 후에 다시 간장 기능검사를 하여 본 결과는 BSP 4%의 SGOT 46 unit의 正常値로 돌아왔다. 全員 28名の pyrazinamide 사용전의 간장 기능검사는 正常値였으며 BSP 정체는 10% 이상과 SGOT 40 unit 이상을 異常値로 보았다. Chang²¹⁾은 그의 보고에서 1例가 pyrazinamide 사용후 20週에서 고도의 황달이 출현하였고 BSP는 51%였으며 투약을 중지한지 4週에는 황달의 소퇴와 함께 BSP 정체는 18%로 급격히 감소 되었으며 8週후에는 7.5%로 감소되었다고 하여 이는 著者の 경험과도 근사한 例 이었다고 본다.

간장 기능검사를 한 28名の 내역을 보면 24名은 BSP와 SGOT가 正常値였고 1名은 BSP는 비正常値이며 SGOT는 正常値, 2名은 BSP는 正常値이고 SGOT는 非正常値, 1名은 兩者가 동시에 非正常値이었으며 황달을 일으킨 例 이었다. 即 SGOT는 25例(89.3%)에서 正常値이고 BSP는 26例(92.9%)에서 正常値인 것으로 보아 pyrazinamide로 인한 간장 기능 장애는 그다지 심각한 문제는 안된다고 말한 Petty, Haapanen^{1, 2)}등

의 의견과 비슷한 결과라고 말할 수 있다.

Yoo²²⁾ 등은 pyrazinamide 투여 환자 22 例 중에서 1 例가 5 個月만에 황달을 일으켰다고 하였고 Mount et al 을 2 ~3%에서 간장 장애를 pyrazinamide 一日量 25mg/kg 을 12 週間 투여한 群에서 보았고 pyrazinamide 一日量 40mg /kg 을 24 週間 사용하면 6% 以上の 장애를 보았다고 보고 하였다.

著者の 경험으로는 혈액학적 독성은 볼 수 없었으며 pyrazinamide 를 투여한 환자에서 가장 많은 부작용은 관절통으로 총 391 名中 44 名 即 11.2% 에서 볼 수 있었고 1 例에서 가역적인 황달이 온것을 보아 2.5%의 간장 장애로는 pyrazinamide 의 사용으로 간장에 미치는 영향은 그다지 심각한 문제는 아니된다고 생각한다.

結 論

1963 年 1 月 부터 1967 年 12 月 末까지 過去 5 年間

—Abstract—

延世醫大 세브란스病院 胸廓內科에서 一次藥의 治療를 받은 任意的으로 選擇한 391 名의 活動性 肺結核 患者에게 pyrazinamide 를 包含한 二次藥의 併合療法을 實施하여 그에 따르는 pyrazinamide 의 副作用에 對하여 臨床的 考察을 하였다.

二次藥의 併合法으로는 hydrazid 에다 pyrazinamide 와 ethionamide 를 併合한 것이 가장 많았으며 pyrazinamide 의 使用期間은 2 週日 ~1 年 以上이었다.

副作用은 pyrazinamide 使用後 2 週間 ~3 個月 後에 大部分이 나타났으며 391 名中 54 名(13.8%)에서 있었고 關節痛이 首位로 44 名(11.2%)을 차지하고 있었다.

肝臟障礙로는 1 名의 심한 황달이 prazinamide 使用後 2 個月만에 나타났으며, 이는 투약을 中止 함으로서 正常으로 돌아온 可逆的 變化 이었다.

CLINICAL STUDIES ON THE SIDE REACTION OF PYRAZINAMIDE

Sung Sook Ham M.D., Hyung Duk Kim M.D.

Department of Chest Medicine,
Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea

Clinical research in the combined therapy of the secondary Anti-Tb. drugs, containing pyrazinamide, and its untoward side effects among the 391 active pulmonary Tb. patients, chosen at random and who were previously on the primary drugs, was done by the Chest Clinic at Severance Hospital of Yonsei University, from January 1963 to December 1967.

The combination usually used was pyrazinamide and ethionamide with hydrazid. And the duration of using these drugs varied from two months to over one year.

Untoward reactions occurred in 54 patients (13.8%) out of 391, and generally two to three months after the employment of pyrazinamide. Arthralgia was the most frequent symptom in 44 patients(11.2%).

Hepatic damage, as evidenced by severe jaundice appeared in one patient about two months after taking pyrazinamide, though it was reversible and subsided with the discontinuance of the drug.

References:

- 1) Thomas L. Petty and Roger S. Mitchell: *Successful treatment of advanced isoniazid and streptomycin resistant pulm. tbc. with ethionamide, and pyrazinamide, and isonizid*, *Amer. Rev. resp. diseases*, 86:503-12, 1962.
- 2) Jaakko Haapanen, Riaz Gill, William F. Russell, JR., and Irving kass: *Retreatment of pulm. tbc.*,

Amer. Rev. resp. diseases, 82:843-52, 1960.

- 3) Samuel Phillips and Glenn E. Horton: *Pyrazinamide-INH*, *Amer. Rev. Tuberc.* 73:704, 1956.
- 4) Frank W. Mount et al.: *Hepatic toxicity of pyrazinamide used with INH in tbc. pts.*, *Amer. Rev. of resp. diseases*, 80:371, 1959.
- 4) Thomas L. Petty and Glenn V. Dalrymple: *Inhibition of PZA hyperuricemia by small doses of acetyl salicylic acid*, *Ann. Int. Med.*, 50:898-900, 1964.

- 6) Paul R. McCurdy, Robert F. Donohoe, and Malcolm Magovern: *Reversible sideroblastic anemia caused by PZA*, *Ann. Int. Med.*, 64:1280, 1966.
- 7) Mc Dermott, w. et al.: *Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis*, *Am. Rev. Tuberc.*, 69:319, 1954.
- 8) H.K.Lee: *Chemotherapy of tuberculosis*, *J. of Korean Modern Medicine*, 6:147, 1967.
- 9) K. H. Kim: *The recent trends on tuberculosis*, *J. of Korean Med. Ass.*, 8:783, 1965.
- 10) Arnold Pines: *The fate of pt. with drug-resistant tubercle bacilli and pulm.tbc.*, *Brit. J. of diseases of the chest*, 56:163-70, 1962.
- 11) Victor M. Kimel: *Resectional therapy for pulm. tbc. under viomycin and PZA coverage*, *Diseases of the chest*, 39:249-50, 1961.
- 12) C.R. Perry and W.C. Morse: *the pyrazinamide susceptibility of INH resistant mutant of tubercle bacilli*, *Amer. Rev. tuberc.* 72:840, 1955.
- 13) Kiyoshi Konno, Floyd M. Feldmann, and Walsh McDermott: *PZA susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli*, *Amer.Rev. resp. diseases*, 95:461-9, 1967.
- 14) Middlebrook, G. et al.: *Microbiologic prcedures of value in tuberculosis*, *Acta Tuberc. Scand*, 38:66, 1960.
- 15) E. Rivera and R. H. Browing: *Retreatment therapy with cycloserine-PZA*, *Amer. Rev. of resp. diseases*, 86:937, 1962.
- 16) Shapiro, M. and Hyde, L.: *Hyperuricemia due to pyrazinamide*, *Amer. J. Med.* 23:596, 1957.
- 17) Gleason, D. F., Street, J. P. and Kahn, K. A.: *Effects of pyrazinamide on serum and urine uric acid*. *Transactions, VA-Armed forces conference on chemotherapy of tuberculosis*, 16:239, 1957.
- 18) Cullen, J. H., Levine, M. and Fiore, J. M.: *Studies of hyperuricemia produced by pyrazinamide*, *Amer. J. Med.* 23:587, 1957.
- 19) Jutman, A. B., Yu, T.F. and Berger, L.: *Tubular secretion of urate in Man*, *J. Clin. Invest.*, 38:1778, 1959.
- 20) Kanner, O. and Jacobs, P.: *Elevation of blood serum uric acid levels with chemotherapy*. *Transactions, VA-armed Forces Conference on Chemotherapy of Tuberculosis*, 16:244, 1957.
- 21) Chang, P. H.: *Pyrazinamide on the Renal Excretion of Urate and on the Bromsulfalein Excretory Function of the Liver*, *J. of Korean tuberculosis*, 11: 106, 1961.
- 22) K.H. You, P. H. Chang, and P. M. Oh: *J. of Korean tuberculosis*, 9:38, 1960.