

結核化学療法剤としての オルトアミノフェノール・ メタンスルホン酸ソーダ(SOM)に関する生体実験

〔第5篇〕 家兎の実験的前眼部結核症を対象とせる
SOM の治療効果について

京都大学結核研究所内科学第I (教授 内藤 益一)

副 手 久 世 文 幸

(昭和39年8月3日受付)

第1章 緒 言

結核マウスの生存日数並びに海狸の実験的前眼部結核症を対象とせる SOM の治療実験の成績については、既に著者^{1,2)}が第3篇及び第4篇に於て報告したが、これらの治療実験の成績によると、SOM は単独投与では余り治療効果が期待出来ず、他剤との併用投与では、CS・SOM 2者併用方式及び KM・CS・SOM 3者併用方式に幾許かの期待が持てるということが明らかになった。

本篇に於て著者は実験動物を家兎に変えて、第4篇²⁾での実験と同じく実験的前眼部結核症を対象として、SOM の単独治療効果を再検討してみた。第3篇¹⁾及び第4篇²⁾のマウス及び海狸を用いた治療実験の成績が互に少しく異なるのは惹起病変そのものの差異によることは勿論であろうが、動物の種類異なることによる治療効果の発現の差異が大きい原因をなしたものと思われる。今回家兎の実験的前眼部結核症を対象としたのも出来るだけ多角的な screening test を行なおうという見地からである。

さて、抗結核薬の治療効果を動物実験的に探求する方法として著者の研究室では、海狸の実験的前眼部結核症を対象とした方法^{3,4,5,6)}を多く用いているが、一方家兎の実験的前眼部結核症を対象とした治療実験には Gardner, Rees 及び Robson^{7,8)}、又、G. B. Bietti⁹⁾のものがあり、著者の研究室でも小沢¹⁰⁾の実験があるが、これ

らの実験では、接種結核菌株として有毒性牛型結核菌を用いている。著者もこれに倣い接種菌株には有毒性牛型結核菌 Ravenel 株を用いた。

なお本実験では SOM を耳静脈から投与した時の治療効果についても併せて検討を加えた。

第2章 実験材料及び実験方法

1. 実験材料

A) 実験動物

体重 3kg 前後の健康な白色赤眼の家兎で Römer 反応陰性のものを選び、一定期間実験条件で飼育した後実験に供した。

B) 接種結核菌株

当研究室に於て継代培養して保存している有毒性牛型結核菌 Ravenel 株を 1% 小川培地に培養し、植継後 3 週目の発育良好な菌集塊を釣取使用した。

2. 実験方法

A) 感作接種

前述せる Ravenel 株の菌塊を釣取し、これを滅菌硝子玉入小川氏肉厚丸底コルベンに移し、約 1 分間菌塊を振盪磨砕し、滅菌生理的食塩水を加えて 1.0mg/cc の菌液を調製した。これを実験 1 に於ては家兎 1 匹当り 0.5cc 即ち 0.5mg を、又、実験 2 に於ては 0.2cc 即ち 0.2mg を実験家兎の大腿皮下に感作接種し、凡そ 3 週後 Römer 反応陽転を確かめた後に次に述べる如くにして家兎前眼房内に結核菌接種を行なった。

B) 前眼房結核菌接種

前述の如くに処置した実験家兎の前眼房内に、実験 1 に於ては、右前眼房内に 0.1mg/cc になる如くに調製した同じく Ravenel 株の生理的食塩水菌浮游液の 0.05 cc、即ち凡そ 0.005mg を、又、左前眼房内には

1.0 mg/cc になる如くに調製した菌液の 0.05cc 即ち凡そ 0.05mg を接種した。実験 2 に於ては左眼前房内のみに 0.01mg/cc に調製した生理的食塩水菌浮游液 0.05cc 即ち菌量凡そ 0.0005mg を接種し、右眼は対照の為無処置とした。

此際筒型の固定器に家兎を固定し、開眼器を用い最大限に開眼して 0.3% 「テーカイン」液を点眼して局所麻酔を行った後、眼球固定用鑷子で眼球を固定し、予め菌浮游液を吸引した「ツベルクリン」用注射器 (mantoux 針) にて成る可く角膜輪部に近い部位で眼軸に直角の方向に角膜を穿刺し、菌浮游液 0.05cc を注入した。

C) 薬剤投与方法

SOM は経口投与では、1錠 250mg 含有の錠剤を乳鉢で磨砕し水に懸濁させたものを使用した。又耳静脈注射には、SOM 純末を用いて作った 200mg/cc の水溶液を Koch 蒸気釜で加熱滅菌し所定量を耳静脈に注射した。PAS-Na は「パスナル」をそのまま水溶液として経口投与した。

D) 観察方法

前眼前房内に結核菌を接種した後、病変指数が約 3 度⁶⁾ に達した時に、各実験群の病変指数の平均値が略等しくなる如く実験群を編成し治療を開始した。前眼部病変の観察には内藤式手持角膜細隙灯を用いて毎週 1 回観察を行い、病変指数を記録し、各実験群内の動物の病変指数値の算術平均値を其の群の其時に於ける病変指数とした。病変指数判定には第 4 篇²⁾で海狸の前眼部結核性病変を判定したと同じく、Steenken, Wolinsky 及び Heise¹¹⁾ 又 Bietti⁹⁾ が用いた前眼部結核性病変指数を当研究室の河崎¹²⁾、神頭⁶⁾ が修正したものを用いた。

E) 剖検及び臓器の結核菌定量培養

治療実験終了後、実験動物を一定の日数無処置にて放置した後各群共屠殺剖検して肺、肝、脾及び腋窩部並びに鼠蹊部淋巴腺の肉眼的結核病変を観察した後、眼球及び肝、脾の一組織片 (約 0.5g) を滅菌せる乳鉢内で磨砕し 5% 苛性ソーダ液を加え充分混和して作成せる臓器の 10 倍稀釈液 0.1cc を 3% 小川培地に注ぎ 37°C で 8 週間培養後、結核菌の発育状態を判定した。

第 3 章 実験成績

実験 1 SOM 単独経口投与の治療効果

表 1 に示す如く、SOM100mg/kg 毎日経口投与と SOM 300mg/kg 毎日経口投与の 2 方式について検討を加えた。なお 1 群中の動物数はい

表 1 実験動物の編成

実験群	治療の種類および投与量	使用動物数
第 1 群	SOM 100mg/kg 毎日経口投与	5
第 2 群	SOM 300mg/kg 毎日経口投与	5
第 3 群	対照 (無処置)	5

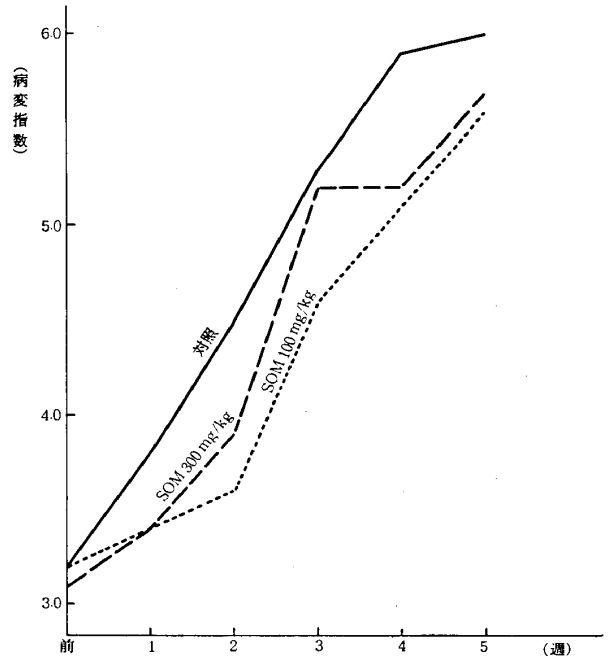


図 1 右前眼部病変指数の経過 (各群平均) 接種菌量 0.005mg

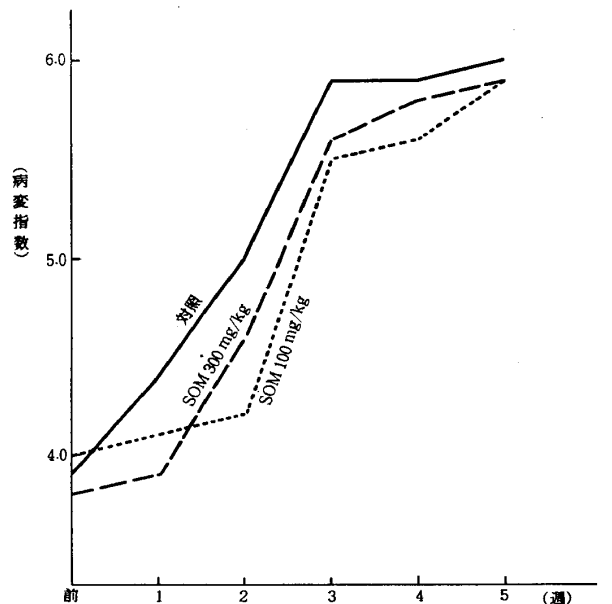


図 2 左前眼部病変指数の経過 (各群平均) 接種菌量 0.05mg

ずれも 5 匹である。

各群の平均前眼部結核性病変指数値の経過は表 2 と図 1 及び 2 に示した如くで、SOM 投与

表 2 前眼部結核性病変指数の経過 (各群平均)

治療実験群	観察眼	接種菌量 (mg)	治療期間 (週)					
			前	1	2	3	4	5
第1群 SOM 100mg/kg	右	0.005	3.2	3.4	3.6	4.6	5.1	5.6
	左	0.05	4.0	4.1	4.2	5.5	5.6	5.9
第2群 SOM 300mg/kg	右	0.005	3.1	3.4	3.9	5.2	5.2	5.7
	左	0.05	3.8	3.9	4.6	5.6	5.8	5.9
第3群 対 照	右	0.005	3.2	3.8	4.5	5.3	5.9	6.0
	左	0.05	3.9	4.4	5.0	5.9	5.9	6.0

表 3 体 重 経 過 (各群平均, 単位kg)

治療期間(週)	前	1	2	3	4	5
実験群						
第1群 SOM 100mg/kg	3.1	3.1	3.0	3.1	2.9	3.1
第2群 SOM 300mg/kg	3.0	3.1	3.1	3.2	3.2	3.2
第3群 対 照	2.4	2.5	2.5	2.6	2.6	2.6

群はいずれも無処置対照群に比べて軽度ながら治療効果が認められる。

本実験では、家兎の右眼と左眼にそれぞれ異なる菌量の Ravenel 株を接種して、右眼の経過と左眼と経過とを別個に観察したのであるが成績は両眼共同傾向を示していた。ただ 0.05mg を接種した左眼の病変経過は 0.005mg を接種した右眼の病変経過に比べて進行が早く、SOM の治療効果も右眼に比べると少しく劣っていた。又、SOM の投与量別にみると、SOM 100mg/kg 毎日経口投与の方がむしろ SOM 300mg/kg 毎日経口投与よりもごくわずかながら良好な成績を示したのが注目された。体重経過は表 3 及び図 3 に示したが、各群共その平均体重は治療前と余り差はなく、各治療群相互の間に於ける体重経過の差異も殆どなかった。

剖検時各臓器の肉眼的結核性病変は表 4 に示した。いずれの群に於ても高度の肺病変が観察されたが、両治療群共対照群に比べて余り明らかな差異はなかった。

各臓器の定量培養の成績は表 5 に示したが両治療群共対照群との間に明らかな差を認めなかった。

実験 2 SOM 静脈注射の治療効果

SOM 純末を用いて SOM 水溶液を作り、こ

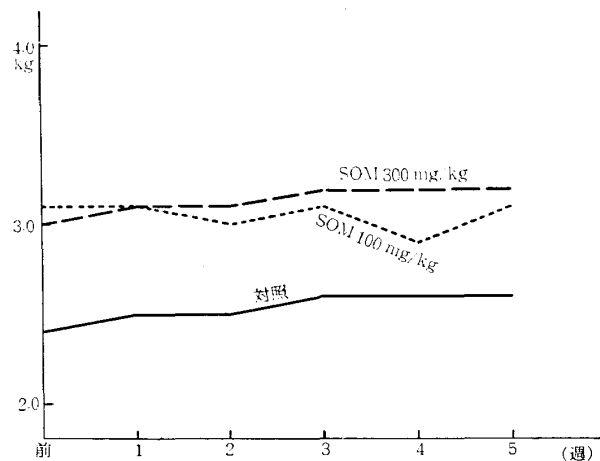


図 3 体 重 経 過 (各群平均)

れを耳静脈内に投与し、SOM 静注投与の可能性を検討し、又、投与方法を変更したことによって SOM の治療効果を高めることが出来るかどうかを検討したのが本実験である。即ち、表 6 に示す如く、SOM 200mg/kg 耳静脈投与群 (静注群)、SOM 200mg/kg 経口投与群、SOM 100mg/kg 経口投与群の 3 群に、比較の意味で PAS-Na 200mg/kg 経口投与群を加えた 4 群に更に無処置対照群を加えた 5 実験群を編成した。

今回は菌接種は左眼にのみ行い、右眼は対照観察用とした。又、接種菌量は 0.0005mg を用いたが、これは前回の SOM 単独経口投与の治

第4 各臓器の肉眼的結核性病変

実験群	動物番号	肺病変		肝		脾		リンパ腺			
		右	左	重量(g)	病変	重量(g)	病変	右腋下	右鼠蹊	左腋下	左鼠蹊
第1群 SOM 100mg/kg	3	卅	卅	63	÷	5.0	÷	—	—	—	—
	7	卅	卅	19	÷	4.0	÷	—	—	—	—
	11	卅	卅	52	÷	2.5	÷	—	—	—	—
	12	+	+	17	÷	2.5	÷	—	—	—	—
	16	++	++	20	÷	3.0	÷	—	—	—	—
第2群 SOM 300mg/kg	9	卅	卅	95	÷	2.7	÷	—	—	—	—
	6	++	++	55	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	4	+	+	100	÷	1.5	÷	—	—	—	—
	13	++	++	53	÷	2.1	÷	—	—	—	—
	17	卅	卅	114	÷	3.7	÷	—	—	—	—
第3群 対 照	8	卅	卅	86	÷	2.5	÷	—	—	—	—
	15	卅	卅	74	÷	2.0	÷	—	—	—	—
	10	卅	卅	90	÷	2.0	÷	—	—	—	—
	14	卅	卅	98	÷	2.1	÷	—	—	—	—

注：—：肉眼的に病変のないもの
 ÷：結核性病変と思われるが明瞭でないもの
 +：軽度ながら病変の明瞭に認められるもの
 ++：かなり広範囲に病変のあるもの
 卅：臓器のほとんど全部に病変のあるもの
 卅：臓器のほとんど全部に極めて強い病変のあるもの

表5 各臓器内結核菌定量培養成績

実験群	動物番号	眼 球		肝		脾	
第1群 SOM 100mg/kg	3	—	C 3	—	—	—	—
	7	—	—	—	—	—	—
	11	+	+	—	—	—	—
	12	+	+	—	—	—	—
第2群 SOM 300mg/kg	9	+	+	—	—	—	—
	6	—	+	—	—	—	—
	4	—	C 6	—	—	—	—
	13	—	—	—	—	—	—
	17	—	—	—	—	—	—
第3群 対 照	8	—	—	—	—	—	—
	15	+	+	—	—	—	—
	10	+	+	—	—	—	—
	14	+	+	—	—	—	—

注：—：菌発育を認めず
 +：培地 1/4 以内に菌発育を認めるもの
 ++：培地 1/4 以上 1/2 以内に菌発育を認めるもの
 卅：培地 1/2 以上に菌発育を認めるもの
 表中の数値は集落数を示す。

表6 実験動物の編成

実験群	治療の種類および投与量	使用動物数
第1群	SOM 200mg/kg 毎日耳静脈注射	5
第2群	SOM 100mg/kg 毎日経口投与	5
第3群	SOM 200mg/kg 毎日経口投与	5
第4群	PAS-Na 200mg/kg 毎日経口投与	5
第5群	対 照 (無処置)	5

療実験で、病変の進行が急激に過ぎ観察期間が充分でなかつたことから、前眼房内接種菌量を少くしてより長期間治療効果を観察したいと考えたからである。

各群別の病変指数値の経過は表7及び図4に示した。これによるとPAS-Na 200mg/kg 経口投与は治療効果を殆ど示さず対照と余り差はなかつたが、SOM 投与群はいずれも対照に比して軽度ではあるが治療効果を認めている。治療

実験が終りに近づくにつれ SOM 200mg/kg 静注群, SOM 100mg/kg 経口投与群及び SOM 200mg/kg 経口投与群の3群の間にはその治療効果の差異が殆どなくなっているが、治療開始後3週目迄は SOM 200mg/kg 静注群の病変が最も軽く、SOM 100mg/kg 経口投与群がこれにつき、SOM 200mg/kg 経口投与群の病変が最も重かつた。

SOM 200mg/kg 静注群には加熱滅菌した 200 mg/cc の SOM 水溶液を用いた。液量にして家兎 1 匹当り 3~4cc の耳静脈注射になる。

耳静脈注射による副作用に関しては、静注最中にも又全静注期間を通じても特に全身的な副作用と思われるものは何ら観察出来なかつたが、治療開始後2週間前後から静注局所の耳静脈及びその周囲に硬化、壊死を認め、治療開始後3週間余りで耳朶の周辺部組織の壊死脱落が起り

表7 前眼部結核性病変指数の経過 (各群平均)

治療実験群	治療期間(週)	前	1	2	3	4	5	6
第1群 SOM 200mg/kg 静注		3.2	3.2	3.7	4.0	4.7	4.9	5.5
第2群 SOM 100mg/kg 経口		3.2	3.4	3.9	4.1	4.5	4.8	5.4
第3群 SOM 200mg/kg 経口		3.3	3.6	4.0	4.5	4.7	5.1	5.5
第4群 PAS-Na 200mg/kg 経口		3.3	3.8	4.3	4.8	5.2	5.5	5.5
第5群 対 照		3.3	3.7	4.7	5.0	5.5	5.5	5.8

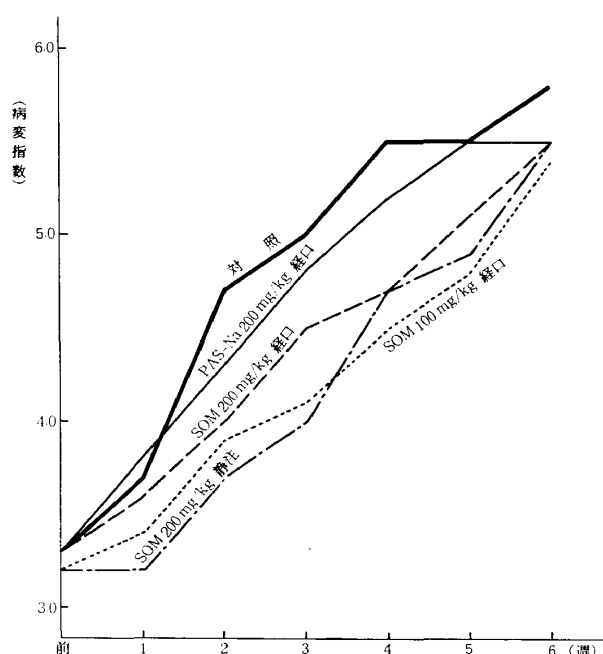


図4 前眼部病変指数の経過 (各群平均)

耳静脈投与を続けることは不可能になった。それ故、SOM 200mg/kg 静注群は、治療開始後3週間で静注を中止し、治療術式をSOM 200mg/kg 毎日経口投与に変更した。

SOM 200mg/kg 静注群の成績をみると、治療開始後3週目迄は SOM 経口投与群に比べて病変は軽く、静注が不可能となり治療術式を経口投与に変更した3週目を境としてそれ以後はかなり速かに病変は悪化している。これからみると SOM 静脈注射は経口投与に比して、より期待される SOM の投与方法であると思われるが、注射局所の組織障害は極めて高度であり、実用化するにはなお多くの工夫が必要であろう。

なお今回の実験成績に於ても、SOM 経口投与の成績だけについて言えば、SOM 200mg/kg 投与よりも SOM 100mg/kg 投与の方がわづかに良好な成績を示したのが注目された。

表 8 体 重 経 過 (各群平均, 単位 kg)

治療期間(週)		前	1	2	3	4	5	6
治療実験群								
第1群	SOM 200mg/kg 静注	3.6	3.8	3.5	3.5	3.5	3.4	3.4
第2群	SOM 100mg/kg 経口	3.5	3.5	3.5	3.4	3.3	2.9	2.9
第3群	SOM 200mg/kg 経口	3.5	3.5	3.4	3.3	3.2	3.1	3.0
第4群	PAS-Na 200mg/kg 経口	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
第5群	対 照	3.7	3.8	3.2	3.6	3.6	3.3	2.9

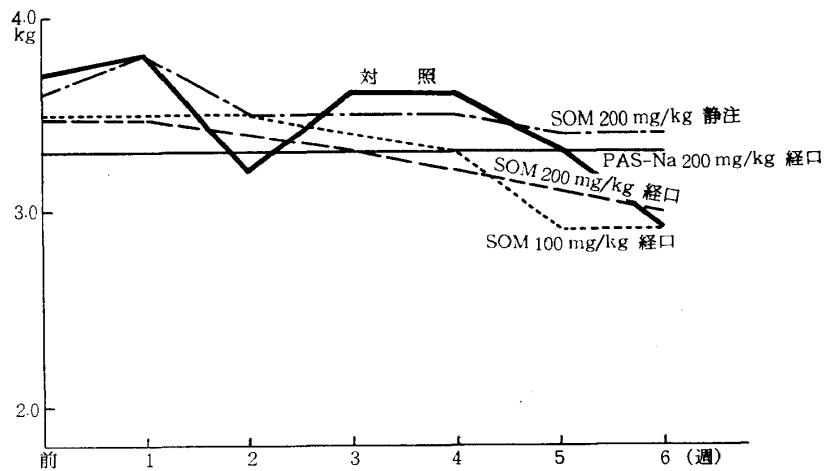


図5 体 重 経 過 (各群平均)

体重経過は表8及び図5に示したが、対照群、SOM 200mg/kg経口投与群及びSOM 100mg/kg経口投与群の3群に於てはかなりの体重減少がみられるが、PAS-Na 200mg/kg 経口投与群とSOM 200mg/kg 静注群では殆ど体重の減少が認められなかった。

剖検時の肉眼的結核性病変及び各臓器内結核菌の定量培養成績は表9及び表10に示したが、肉眼的結核性病変は治療群に比べると対照群の病変がやや高度であったが、この傾向は定量培養の成績では明らかでなかった。なお各治療群の間にも殆ど差はなかった。

第4章 総括及び考按

第4篇²⁾に引続き同じく実験的前眼部結核症を対象としてSOMの単独治療効果を再検討すると共にSOMの静脈注射の可能性とその治療効果を検討したのが本篇の実験である。この実験のために、実験動物は家兎を用い、感作接種と前眼房内接種とに用いる結核菌はいずれも有毒性牛型結核菌Ravenel株を用いた。人型結

核菌では惹起した前眼部病変が比較的軽く、対照病変がすべて一様に悪化しない場合があると思われたからである。

前眼部病変の判定基準としては神頭⁶⁾の病変指数を用いたが、前篇での海狸の前眼部病変と比較してみると、特に家兎のみに特徴的な病変経過はない様である。しかしながら一般的に云って、Ravenel株を用いた場合の家兎前眼部結核性病変は、H37Rv株を用いた場合の海狸前眼部結核性病変に比して病変の進行が速かであり、比較的早期に病変指数5乃至6に達する様である。本篇では実験2に於て接種菌量をかなり減量したが、やはりこの様な傾向がみられた。

さて、SOM単独経口投与の成績であるが、2つの実験を通じて、或程度の治療効果を示したと云える様である。特に治療開始後2週目迄はかなりよく病変の進行を抑えている。しかし治療期間の終りに近づくと、対照群との差はごく少くなる所をみると、その治療効果は極めて弱いものと云わざるを得ない。又、実験1では

表 9 各臓器の肉眼的結核性病変

実 験 群	動物番号	肺		肝		脾		リンパ腺			
		重量 (g)	病変	重量 (g)	病変	重量 (g)	病変	右腋下	右鼠蹊	左腋下	左鼠蹊
第1群 SOM 200mg/kg 静注	1	20	++	109	÷	2.6	÷	-	-	-	-
	2	48	###	125	÷	5.0	÷	-	-	-	-
	3	30	++	124	÷	5.2	÷	-	-	-	-
	4	98	###	94	÷	4.5	÷	-	-	-	-
第2群 SOM 100mg/kg 経口	6	35	###	95	÷	7.0	÷	-	-	-	-
	9	52	###	105	÷	7.0	÷	-	-	-	-
	25	43	++	98	÷	6.5	÷	-	-	-	-
第3群 SOM 200mg/kg 経口	15	84	###	84	÷	6.5	÷	-	-	-	-
	16	45	##	130	÷	4.0	÷	-	-	-	-
	17	29	++	83	÷	4.5	÷	-	-	-	-
	20	91	###	115	÷	3.0	÷	-	-	-	-
第4群 PAS-Na 200mg/kg 経口	10	19	+	97	÷	5.0	÷	-	-	-	-
	11	85	###	101	÷	4.5	÷	-	-	-	-
	12	15	+	72	÷	2.5	÷	-	-	-	-
	14	31	++	145	÷	4.0	÷	-	-	-	-
第5群 対 照	24	64	###	108	+	10.5	+	-	-	-	-
	26	45	###	103	+	2.5	+	-	-	-	##
	13	39	###	104	+	4.6	++	-	-	-	-

表 10 各臓器内結核菌定量培養成績

実 験 群	動物番号	眼 球		肝		脾	
第1群 SOM 200mg/kg 静注	1	-	C 8	C 2	C 3	C 1	-
	2	C 30	C 40	C 9	C 8	C 4	C 18
	3	-	-	C 6	C 7	C 4	C 6
	4	+	+	C 22	-	+	+
第2群 SOM 100mg/kg 経口	6	+	++	+	+	C 23	C 30
	9	++	++	C 2	C 7	C 1	C 10
	25	+	++	C 40	C 20	C 20	C 40
第3群 SOM 200mg/kg 経口	15	++	++	+	-	+	+
	16	C 20	-	C 4	-	C 14	C 21
	17	C 16	+	C 20	C 25	+	+
	20	C 10	+	C 23	C 20	+	+
第4群 PAS-Na 200mg/kg 経口	10	-	-	-	-	-	-
	11	+	++	C 23	C 20	+	++
	12	C 2	-	C 1	-	C 3	-
	14	C 20	C 50	C 1	C 1	C 5	C 7
第5群 対 照	24	++	++	C 20	C 20	+	+
	26	C 10	C 20	C 30	C 40	C 15	C 25
	13	+	++	+	+	C 10	C 20

投与量として 100mg/kg と 300mg/kg を、実験 2 では 100mg/kg と 200mg/kg とを検討したが、その成績は、SOM 100mg/kg 投与の方が SOM 200mg/kg や SOM 300mg/kg 投与よりもごく僅かではあるが勝っていると云う結果であったが、この理由は詳かではない。投与量を多くしても治療効果は増さないという成績はすでに、マウス生存日数を対象とした実験¹⁾ 及び海猿の前眼部結核症を対象とした実験²⁾ で報告した所と一致している。

結核マウスの生存日数や海猿前眼部結核症を対象とした SOM 単独経口投与の成績と比較すると、家兎前眼部結核症を対象とした治療実験の成績は、ごく軽度であるがこれらに勝れている。かように対象病変とか、実験動物によって薬剤の治療効果が異なることは注意すべきことであって、一つの検体について動物実験的に screening test を行うとき、いかなる病変を対象とし、いかなる実験動物を用いるかは極めて考慮を要することであろう。

実験 2 に於ては、比較の目的で PAS-Na 200 mg/kg 経口投与群も含めて検討しているが、これによると PAS-Na 200mg/kg 経口投与よりは SOM 100mg 及至 200mg/kg 経口投与の方が治療効果に於て勝れていた。又、実験 2 では SOM の耳静脈投与群も編成して、SOM 静脈内投与の可能性とその治療効果を検討した。治療開始後 3 週余りで、静注局所の組織壊死のため耳静脈投与を続けることが出来ず投与方法変更のやむなきに到ったが、静脈内投与の可能であった治療開始後 3 週目迄は経口投与に比べて軽度ではあるが勝れた成績を示しており、SOM の静脈内投与については今後更に検討する価値がある。

以上、第 3 篇¹⁾、第 4 篇²⁾ 及び本篇に於て、マウス、海猿及び家兎の諸実験動物を用いての SOM の単独治療効果及び他剤との併用治療効果を報告したが、要約すれば次の如くである。

- 1) SOM 単独投与では治療効果は認められないか、又、時に認められても極めて弱い。
- 2) 他種抗結核薬との併用では、2 者併用では CS・SOM 2 者併用方式、3 者併用では KM・

CS・SOM 3 者併用方式に幾許かの併用効果が期待出来る。

即ち、SOM は抗結核薬として主剤たり得るものではなく、併用補助剤としてはじめて幾許かの期待が持てると思われる。

第 5 章 結 論

家兎の実験的前眼部結核症を対象として、主として SOM の単独投与の治療効果を検討して次の結果を得た。

SOM 100mg/kg 経口投与は軽度ながら治療効果が認められた。しかしこの治療効果は SOM 投与量を 200mg/kg から 300mg/kg へと増加しても高めることは出来なかった。又、SOM 200mg/kg 耳静脈注射を試みたが、注射局所組織の壊死を生じたため、治療開始後 3 週間で静注不能となった。しかし治療開始後 3 週迄の治療成績は SOM 経口投与に比べてわずかに勝っていた。

又、PAS-Na 200mg/kg 経口投与よりも SOM 100乃至 200mg/kg 経口投与の方が勝っていた。

欄筆にあたり終始御指導を頂きました前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士をはじめ当研究室の各位に深謝いたしますと共に、薬剤の合成を受け持たれた京都薬科大学藤川福二郎教授、平井邦夫助教授、並びに本研究に御協力下さいました住友化学工業株式会社の方々に深甚の謝意を捧げます。

文 献

- 1) 久世：京大結研紀要，13 (1)：74，昭和39年
- 2) 久世：京大結研紀要，13 (1)：80，昭和39年
- 3) 内藤他：京大結研年報，2：1，昭和26年
- 4) 前川：京大結研紀要，1 (1)：29，昭和28年
- 5) 日根野：京大結研紀要，4 (1)：130，昭和30年
- 6) 神頭：胸部疾患，1：250，昭和32年
- 7) Gardner, Rees and Robson : Amer. Rev. Tuberc., 61 : Abst. 22 より引用，1950
- 8) Rees and Robson : Brit. J. Pharmacol., 5 : 77, 1950
- 9) G.B. Bietti : Arch. Oph., 43 : 431, 1950
- 10) 小沢：未発表
- 11) Steenken, Wolinsky and Heise : Amer. Rev. Tuberc., 53 : 175, 1946
- 12) 河崎：京大結研紀要，5 (2)：129，昭和32年