

Title	<原著>PAS-phenylester 類の抗結核作用知見補遺
Author(s)	前川, 暢夫; 津久間, 俊次; 清水, 明; 川合, 満; 中井, 準; 久世, 文幸; 小沢, 晃
Citation	京都大学結核研究所紀要 (1964), 12(2): 89-96
Issue Date	1964-03
URL	http://hdl.handle.net/2433/51876
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

京 都 大 学

結 核 研 究 所 紀 要

第12巻 第2号

原 著

PAS-phenylester 類の抗結核作用知見補遺

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤 益一)

前川 暢夫・津久間俊次・清水 明・川合 満

中井 準・久世 文幸・小沢 晃

(昭39. 1.13受付)

緒 言

我々の研究室では PAS-ester 類の試験管内結核菌発育阻止作用を検討し、昭和27年来数回に亘ってその研究成績を報告して来たが、これによって次のような事が明らかとなった¹⁻⁶⁾。即ち、(1) PAS の alkylester 類は PAS-Na に比べて制菌力が低いが、制菌力は alkyl 基の炭素数と密接な関係がある。(2) PAS の phenylester 類の制菌力は PAS-Na に比べて著しく強い。殊に p-tolyester 及び p-methoxyphenylester が秀れている。(3)水溶性化を目的として合成した PAS-phenylester 類の NH₂ 基にコハク酸、マレイン酸、又はフタル酸を結合させた化合物は、母体の PAS-phenylester 類に比べて制菌力が減弱するが、フタル酸結合物には PAS-Na より強い制菌力を示すものがある。(4)PAS-phenylester 類投与家兎の血清制菌力持続時間は、PAS-Na 又は PAS-Ca 投与時に比べて多少とも延長される。

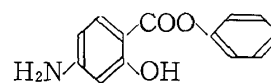
しかし、これら PAS-phenylester 類が PAS よりすぐれているか否かは、単に試験管内制菌力の強弱のみで評価出来ないのは当然であって、血清蛋白との結合、消化管内に於ける安定

性、吸収率、細胞親和性、血中濃度の推移等動物実験を主とした更に詳細な検討が必要である。そこで著者等は、これまでの試験管内実験で比較的有望な PAS 誘導体、即ち PAS-phenylester 類及びそのフタル酸結合物について、血清制菌力持続時間、高濃度血清含有培地に於ける制菌力、実験的動物結核症に対する治療効果を検討して来たが、殆んど著者等の期待を裏切る成績を得た。しかし、今後この方面の研究に対して何らかの参考になれば幸と考え、これらの成績をとりまとめ、PAS-phenylester 類の知見補遺として本論文に記載した次第である。

本実験に使用した PAS-phenylester 類は凡て、京都薬科大学藤川教授により合成、供与されたものである。

実験方法並びに実験成績

1. PAS-phenylester 油性溶液による血清制菌力持続時間の検討



PAS-phenylester

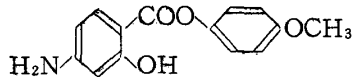
実験方法

体重 3Kg 前後の健常家兎 3 匹を一群とし、これに PAS-phenylester ゴマ油溶液を大腿部筋肉内に注射し、3, 6, 9, 12, 及び24時間後に耳静脈より採血、血清を分離し、これを用いて恒村の方法⁷⁾ (志保田⁹⁾変法) に従って、90%, 50%, 及び10%血清加キルヒナー培地を作成、これに H37Rv 株菌液を接種、37°C 4 週間培養後判定した。対照培地は薬剤投与前の家兎血清を用いて作った。1 試験管の培地量は 2cc 接種菌量は約 0.01mg である。又薬剤投与量は、体重 1Kg 当り 10mg 及び 5mg である。

実験成績

表 1 に示した通り、投与後のいずれの時間に於ても、血清濃度の高低に関係なく、対照培地と殆んど差をみない程度に菌発育を認め、この投与量では、投与家兎血清の制菌作用は全くみられなかった。

2. モルモット前眼部結核症を対照とした PAS-Na, PAS-phenylester 及び PAS-p-methoxyphenylester の治療実験



PAS-p-methoxyphenylester

実験方法

体重 500~600g の健常な成熟海猿 20 匹を用いた。

感作接種：教室保存の H37Rv 株を、10%牛血清加キルヒナー培地で約10日間培養した発育良好な菌膜を、硝子玉入り小川氏丸底コルベンに鈎取し、手振り法にて、1mg/ml の生理的食塩水菌液を調製し、こ

の 0.1ml 即ち約 0.1mg を海猿の大腿皮下に接種した。凡そ 3~4 週後 Römer 反応の陽転を確認した後、前眼房内結核菌接種を施行した。

前眼房内結核菌接種：感作接種後の海猿の右眼前房内に H37Rv 株の 0.4mg/ml 生理的食塩水浮游液 0.05ml (菌量凡そ 0.02mg) を接種した。

観察方法：前眼部に徐々に進展して来る結核病変の観察にあたっては、内藤式手持角膜細隙灯にて詳細に行ない、所見の記録は、Steenken, Wolinsky 及び Heise,¹⁰⁾ G.B.Bietti¹¹⁾ 及び前川¹²⁾, 日根野¹³⁾ 等が提唱し、更に河崎¹⁴⁾, 神頭¹⁵⁾ が改良を加えた前眼部結核病変指数によって 0 度~VI 度の数字をもって表した。観察は毎週 1 回、火曜日に行ない、各実験群の全動物の病変指数の相加平均値をその群の病変指数とした。

群の編成と治療方式：前眼房内菌接種後、病変が III~IV 度に達した時 (凡そ 1 週間後) 各群の構成が出来るだけ等しくなる様に 1 群 5 匹づつ 4 群を編成し、治療を開始した。治療期間は 8 週間で、治療方式は次に示した通りである。

第 I 群 PAS-Na 600mg/kg 毎日経口投与

第 II 群 PAS-phenylester 120mg/kg

毎日経口投与

第 III 群 PAS-p-methoxyphenylester

120mg/kg 毎日経口投与

第 IV 群 Control

菌の定量培養：8 週間上記治療を行なった後約 1 週間無処置のまま放置し、その後一斉に屠殺剖検して内臓諸器官の結核性病変を肉眼的に観察、記録するとともに、肝、脾、眼球の一組織片 (約 0.5g) を滅菌乳鉢内で磨砕し、5%苛性ソーダー液を加えて十分に混和

表 1 PAS-phenylester 油性溶液投与家兎血清制菌作用

血清加キルヒナー培地	時間	家兎番号	90%血清加培地						50%血清加培地						10%血清加培地					
			前	3	6	9	12	24	前	3	6	9	12	24	前	3	6	9	12	24
			投与量																	
10mg/kg	1	1	+++	++	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	+	+++	++	++	++	++	++
	2	2	++	/	+	++	++	++	++	/	++	++	++	++	++	/	++	++	++	++
	3	3	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5mg/kg	4	4	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	5	5	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	6	6	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

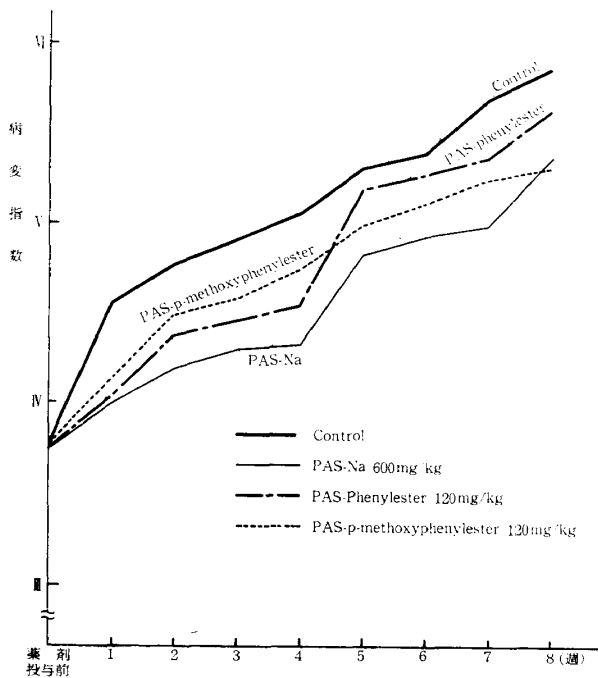


図1 前眼部結核性病変指数経過 (各群平均)

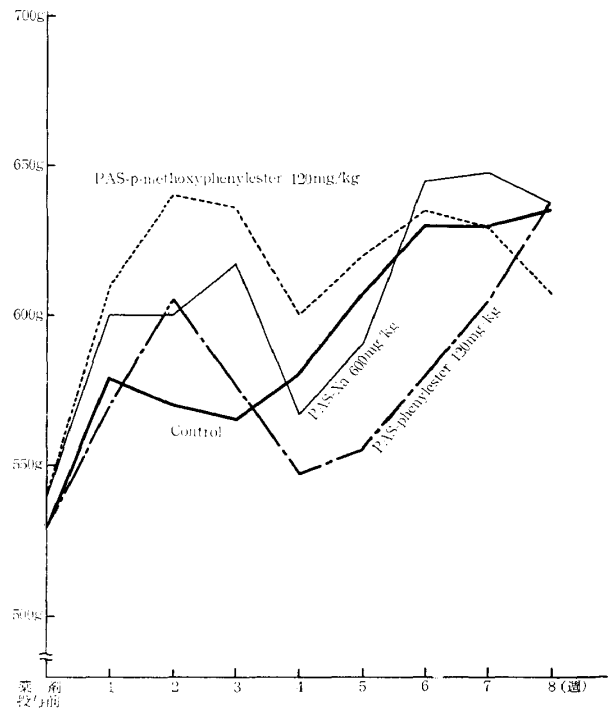


図2 体重経過 (各群平均)

し一定時間静置して、雑菌処理と同時に各臓器の10倍稀釈液を作製し、この0.1mlを3%小川培地に流し、37°Cの孵卵器内で8週間培養して結核菌集落発生を観察した。尚判定は4週後及び8週後に行なった。

実験成績

前眼部結核性病変の経過：前眼房内に結核菌を接種して一週後より治療を開始したが、治療開始時の前眼部病変は病変指数値に従って凡そ3.8度であり、角膜周擁充血、角膜辺縁よりの血管新生を認め、角膜の濁濁もやや強く、虹彩の充血、浮腫を来し、紋理不整も認められた。

これらの病変は、無処置群においては日数の経過とともに漸次悪化し、遂には高度の実質性角膜炎をおこし、又、壊死、穿孔等をきたしたものもある。

治療群においても、漸時病変は悪化して行き、遂には無処置群におけると同様の病変をおこしたものもあるが、平均すると図1の如くPAS-Na, PAS-p-methoxyphenylester, PAS-phenylesterともに、非常に僅かではあるが病変悪化の阻止が認められた。

体重の経過：全身状態を窺う一つの資料として体重の経過をみたが、図2に示す如く各群

ともに動揺を示しているが、いずれの群も治療開始時に比して約100gの体重の増加を認め、治療群と無処置群との間に差を認めなかった。

剖検及び臓器の肉眼的所見：治療8週目の前眼部病変判定後、7日間の休薬期間において、全動物を剖検し、肝脾の重量測定と共に、肺、肝、脾、淋巴腺の各臓器について、肉眼的所見を可及的詳細に調べた。

無処置群、治療群共に、結核結節を伴うかなり高度の病変を認めたものが多く、表2の如く各群の間に著明な差を認めなかった。

臓器の結核菌定量培養成績：各臓器の肉眼的結核性病変を検した後、臓器内結核菌定量培養を行った。その成績は表3に示す如くで、各治療群の間に、発育して来たコロニー数の差は殆ど認められず、又、無処置群と治療群との間にも著明な差を認めなかった。

3. 結核マウス生存日数を指標とせる PAS-Na, PAS-phenylester, PAS-tolyester, PAS-methoxyphenylester 類の治療効果

実験方法

当教室の浜田¹⁰⁾の方法に準じて行った。即ち均一系

表 2 臓器の肉眼的所見

	動物番号	肺		肝		脾		淋 巴 腺				
		右	左	重量	肉所 眼的見	重量	肉所 眼的見	右腋窩	右鼠径	左腋窩	左鼠径	
I	PAS-phenylester 120mg/kg	25	+	+	29.0	++	2.5	++	+	+	+	+
		24	+	+	29.0	+	1.0	-	+	+	-	-
		14	+++	+++	65.0	+++	9.0	+++	+	+	+	+
		11	+	+	30.0	+++	2.5	+	+	+	-	-
		8	+++	+++	47.5	++	6.5	+++	-	-	+	-
II	PAS-p-methoxy phenylester 120mg/kg	5	+	+	29.0	±	1.0	±	+	+	-	-
		32	++	++	42.5	+	10.0	+++	-	-	-	-
		16	±	±	21.0	+	4.0	++	-	-	-	-
		17	+	+	31.0	++	4.0	+++	-	+	-	-
		31	++	++	42.0	++	8.0	+++	-	-	-	++
III	PAS-Na 600mg/kg	4	+	+	27.0	+	2.0	+	-	-	-	+
		12	±	±	31.0	++	3.0	±	-	-	-	-
		19	++	++	44.0	+++	7.0	+++	+	-	-	+
		30	+++	+++	49.0	+++	7.0	+++	-	+	-	-
		3	+++	+++	80.0	+++	8.0	+++	+	+	+	-
IV	Control	28	+	+	34.0	+	1.0	+	-	-	-	-
		6	±	±	28.0	++	2.0	++	-	-	-	+
		9	++	++	36.5	+++	11.0	+++	±	+	+	+
		27	±	±	25.0	+	2.0	±	+	-	+	+
		7	+	+	45.0	++	2.0	+	+	+	+	+

dd 雌性マウスを用い、実験室内で約3週間飼育して、体重が18g前後になるのをまって実験に供した。

接種結核菌株：教室保存の人型結核菌黒野株を、グリセリンブイヨンに約3週間培養した菌膜を用いた。

接種方法：上記菌膜を滅菌濾紙上にとり、濾紙を二つ折にして、菌の水分を十分に除去した後、秤量し、めのうの乳鉢で磨砕し、約倍量の乾燥人血漿及び適量の滅菌生理的食塩水を加えて、1ml中に約5mgの菌が浮遊するように調製し、この0.1mlをマウス尾静脈内に接種した。

薬剤投与方法：薬剤は全て体重に比例した量を1日

1回、ツベルクリン用注射器とマウス用ゾンデとを使用して、胃内に強制的に注入した。

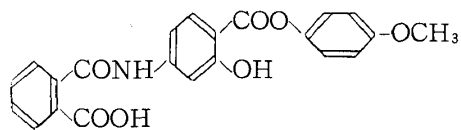
治療効果の判定：効果の判定は、生存率曲線と平均生存日数との総合判定により行なった。観察期間は、全実験マウスの死亡までとし、薬剤投与は、治療群のいずれか1群の半数が死亡するまで行ない、それ以後はすべての群の治療を中止した。

実験成績

(1) PAS-phenylester, PAS-p-methoxyphenylester, 及び 4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoesäure-p-methoxyphenylester (No.51) についての実験

表3 定量培養成績

		動物番号	肝	脾	眼
I	PAS-phenylester 120mg/kg	25	卅	卅	卅
		24	—	—	+
		14	+	卅	卅
		11	+	—	卅
		18	—	+	卅
II	PAS-p-methoxy phenylester 120mg/kg	5	+	+	卅
		32	+	+	卅
		16	—	+	卅
		17	—	卅	+
		31	+	+	卅
III	PAS-Na 600mg/kg	4	—	—	卅
		12	+	+	卅
		19	+	+	卅
		30	+	卅	卅
		3	+	+	卅
IV	Control	28	+	+	卅
		6	+	—	卅
		9	+	+	+
		27	+	—	卅
		7	+	+	卅



4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoessäure-p-methoxyphenylester (No.51)

治療群の編成及びその平均生存日数は次の通りである。

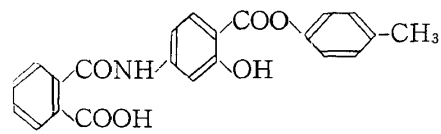
	被 検 薬 剤	投 与 量 投与方法	平均生 存日数
第1群	PAS-P-methoxyphenylester	120γ/g 経口投与 (毎日)	15.4日
第2群	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoessäure-p-methoxyphenylester	120γ/g 経口投与 (毎日)	15.3日

第3群	PAS-phenylester	120γ/g 経口投与16.1日 (毎日)
第4群	PAS-Na	600γ/g 経口投与18.8日 (毎日)
第5群	INH	1γ/g 経口投与21.9日 (毎日)
第6群	Control	14.0日

使用動物数は各群の10匹である。

生存率曲線は図3の如くいずれも上記の投与量では、対照の無処置群よりいくらか良いが、あまり効果は認められず、対照薬剤の PAS-Na 600γ/g, INH 1γ/g よりかなり治療効果が劣った成績を示した。

(2) 4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoessäure-p-tolylyester (No.58) についての実験



4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoessäure-p-tolylyester (No.58)s

治療群の編成及びその平均生存日数は次の通りである。

	被 検 薬 剤	投 与 量 投与方法	平均生 存日数
第1群	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoessäure-p-tolylyester Kalium 塩 (No.58)	120γ/g 経口投与 (毎日)	14.7日
第2群	4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benzoessäure-p-tolylyester Kalium 塩 (No.58)	600γ/g 経口投与 (毎日)	14.5日
第3群	PAS-Na	600γ/g 経口投与 (毎日)	20.0日
第4群	INH	1γ/g 経口投与 (毎日)	25.3日
第5群	Control		13.5日

使用動物数は各群10匹である。

生存率曲線は図4に示した如く、PAS-tolylyester は 120γ/g でも、又、その5倍量の 600γ/g でも対照の無処置群よりいくらか良いが、いずれもあまり効果は認められず、対照薬剤の PAS-Na 600γ/g 及び INH 1γ/g より相当治療効果が劣った。

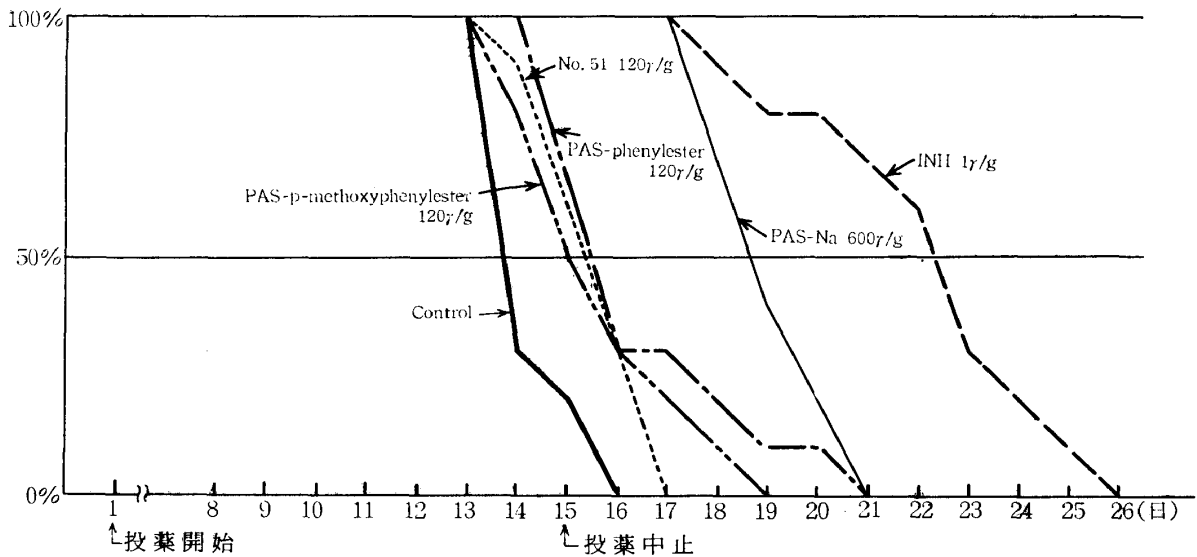


図 3 結核マウス生存日数による PAS-phenylester, PAS-p-methoxyphenylester 及び 4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benesäure-p-methoxyphenylester (No.51) の治療効果

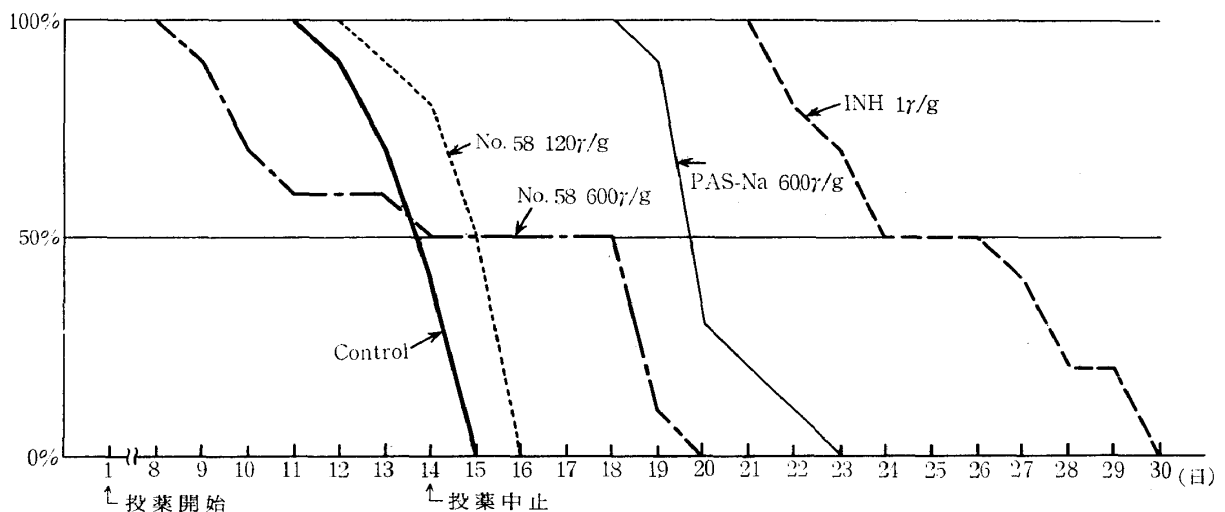


図 4 結核マウス生存日数による 4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-benesäure-p-Aorylester (No.58) の治療効果

4. PAS-Na PAS-phenylester, PAS-p-methoxyphenylester の試験管内制菌力に及ぼす培地内血清濃度の影響

実験方法

10倍濃厚キルヒナー原液1に対して、牛血清を1, 3, 5, 又は7加え、これに蒸留水を加えて全量10とし、それぞれ10%, 30%, 50%, 及び70%血清加キルナー培地を作成した。又、別に牛血清に 140mg/ml の KH_2PO_4 溶液を 0.5% の割合に加えて pH を ca 6.8 に修正したものを100%血清培地として使用した。これ等の培地を用いて常法の如く PAS-Na, PAS-

phenylester, 及び PAS-p-methoxyphenylester の倍数稀釈列を作り、H37Rv 株を接種、37°C に培養、2週及び4週間後に発育状態を判定した。

菌は、Tween-Albumin 培地に10日前後培養した H37Rv 株培養液を10倍に稀釈し、各試験管(培地量 2cc)に駒込ピペットで1滴ずつ接種した。接種菌量は培地 1ml 当り約 0.01mg である。

実験成績

表4に示した。PAS-Na の発育阻止最低濃度は、培地内血清濃度が10%のとき 0.156γ/ml, 30% では 0.313γ/ml, 50%以上では 0.625γ/ml

表 4 PAS-phenylester 類の制菌力と培地内血清濃度

培地	培養期間(週)	PAS-Na	PAS-phenylester	PAS-p-methoxy-phenylester
10%血清加キルヒナー培地	2	0.156	0.0625	0.0625
	4	0.156	0.0625	0.0625
30%血清加キルヒナー培地	2	0.313	0.125	0.125
	4	0.313	0.125	0.125
50%血清加キルヒナー培地	2	0.625	0.25	0.25
	4	0.625	0.25	0.25
70%血清加キルヒナー培地	2	0.625	0.5	0.5
	4	0.625	0.5	0.5
100%血清培地	2	0.625	0.5	0.5
	4	0.625	1.0	1.0

で結局高濃度血清加培地で制菌作用は 1/4 に減弱した。これに比し PAS-phenylester 類では、10%のとき 0.0625 γ /ml であるが、30%で 0.125 γ /ml, 50%で 0.25 γ /ml, 70%で 0.5 γ /ml, 100%では 1.0 γ /ml となり、結局全血清培地では制菌力が約1/16に減弱した。したがって高濃度血清培地では PAS-phenylester 類の制菌力は対照の PAS-Na と同等若しくはむしろ弱いと云う結果を得た。

総括並びに考按

PAS-phenylester 類はいづれも水に難溶なため、経口投与された場合、消化管からの吸収がよくないかも知れない。又 Frederiksen¹⁷⁾ は PAS-phenylester は内服後徐々に phenol と PAS とに分解するという。そこで PAS-phenylester の油性溶液を作り、非経口的に投与すれば、より強い、或はより長く持続する血清制菌力が得られるかも知れないと考え、PAS-phenylester をゴマ油溶液として 10mg/kg 及び 5mg/kg の割合で家兎筋肉内に注射、血清制菌力の消長を観察した。その結果、投与24時間後までの血清には、全く制菌作用を認めなかった。PAS-phenylester の結核菌に対する試験管内発育阻止最低濃度は、0.05 γ /ml 前後⁸⁾ であって、INH のそれに匹敵する。又、谷¹⁸⁾ の成績によっても INH 10mg/kg を家兎に投与すると、血清制菌力は投与後7時間以上持続している。したがって、本実験に於て PAS-phenylester 筋注投与家兎血清に制菌力が認められなかった現象を、投与量の過少のみによって説明

することは困難であろう。

ともあれ、治療効果を期待するには、投与量を増加する必要があるが、多量の油性溶液を連日非経口投与することは實際上困難であり、一方 PAS-phenylester 50mg/kg 経口投与で PAS-Ca 投与時よりも血清制菌力が長く持続したという谷⁹⁾ の成績があるので、経口投与による治療実験を試みた。即ち、モルモット前眼部結核症を対象とし、PAS-phenylester, PAS-p-methoxyphenylester を 120mg/kg の割合で連日経口投与し、8週間にわたって経過を観察したが、明らかな治療効果を見出せなかった。対照の PAS-Na 600mg/kg 投与群では或程度の治療効果が認められた。このことは、PAS-phenylester は PAS-Na に比べて、in vitro の制菌力は著しく強いが in vivo の治療効果は5分の1以下であることを示している。即ち PAS-phenylester の in vitro に於けるすぐれた制菌力が、治療効果に反映されないのである。

この原因が、Frederiksen¹⁷⁾ の報告した消化管内に於て PAS-phenylester が徐々に PAS と Phenol とに分解するためかも知れないが、それのみでは、非経口投与時の血清制菌力の皆無を説明することが出来ない。このようなことから著者等は PAS-phenylester が水に難溶のため消化管から充分吸収されないのが重要な原因ではないかと考えた。そこで水溶性化を目的として合成した PAS-phenylester 類の中、対照の PAS-Na よりすぐれた制菌力を示した PAS-phenylester の NH₂ 基にフタル酸アミドを結合させた化合物(4-Phthalsäure-monoamido-2-

oxy-benzoësäure-phenylester) を選び、これと PAS-phenylester, PAS-p-methoxyphenylester を用いて、前回同様 120mg/kg の投与量で治療実験を行なってみたのである。但しこの実験には試験動物の薬剤感受性を顧慮してマウスを用い、その実験的結核症に於ける生存日数の延長を指標として実験した。しかし実験結果は、いずれの薬剤治療群にも生存日数の延長を殆んど認めず、対照の PAS-Na 600mg/kg 投与群より明らかに治療効果が劣っていた。

しかし、元来 PAS-phenylester のフタル酸化合物の制菌力は PAS-Na の2倍程度である⁹⁾から、上記実験の投与量は PAS-Na のそれに比して少なすぎたかも知れない。そこで、次の実験として、PAS-phenylester のフタル酸化合物と同程度の制菌力を示した PAS-p-tolyester のフタル酸化合物(4-Phthalsäure-monoamido-2-oxy-beuzoesäure-p-Aolyester) の Kalium 塩を合成し、これを 120mg/kg 及び 600mg/kg の割合に経口的に投与し、結核マウスの生存日数に及ぼす影響を検討した。その結果は、600 mg/kg 投与群でも殆んど治療効果を認めず、対照の PAS-Na 600mg/kg 投与群の成績より明らかに劣っていた。

以上の検討によって、PAS-phenylester 類が強大な *in vitro* の制菌力にも拘らず、治療効果が思わしくない原因は、消化管内に於ける分解や、水に難溶な点だけでは説明出来ないのではないかと考えられた。

そこで著者等は、PAS-phenylester 及び -p-methoxyphenylester について、制菌力と血清濃度との関係を追求した。即ちキルヒナー培地中の血清濃度を普通の10%のものから、30%、50%、70%に増加させた高濃度血清加キルヒナー培地、及び pH を弱酸性に修正した全血清培地を用いて、これら薬剤の制菌力を検討した。その結果、10%血清加キルヒナー培地での制菌力に比べて、70%血清加キルヒナー培地又は100%血清培地では、PAS-Na は 1/4, PAS-phenylester, 及び -p-methoxyphenylester は 1/16に低下し、これら PAS-phenylester 類は血清濃度の増加による制菌力の低下が著しく、

高濃度に血清が存在するような環境では、その制菌力はむしろ PAS-Na に劣るような成績を示したのである。この現象は、極めて重要であって、PAS-phenylester 類が普通の試験管内実験で強大な制菌力を示すにも拘らず、動物実験では治療効果が乏しい原因の一つを説明出来るかも知れない。

結 論

試験管内で強力な結核菌発育阻止作用を示した二、三の PAS-phenylester 類; PAS-phenylester, PAS-p-methoxyphenylester 及び水溶性化を目的として合成した 4-Phthalsäure-monoamido-2-oxybenzoësäure-phenylester, 同一 p-tolyester について、投与後の血中制菌力の消長、実験的動物結核症に対する治療効果、試験管内制菌力に与える培地内血清濃度の影響を検討した。その結果、これら PAS-phenylester 類は、殆んど治療効果を示さなかった。この原因は、これらの薬剤が高濃度に血清の存在する環境にあっては制菌力が著明に減弱することと深い関係があるものと推察される。

(稿を終るに臨み、薬剤の合成、供与をうけた京都薬科大学藤川教授に深甚の謝意を捧げます。)

文 献

- 1) 内藤益一、ほか：薬学雑誌、72：1047, 1952.
- 2) 内藤益一、ほか：薬学雑誌、73：433, 1953.
- 3) 内藤益一、ほか：薬学雑誌、73：911, 1953.
- 4) 吉村百助：胸部疾患、2：359, 1958.
- 5) 内藤益一、ほか：薬学雑誌、78：682, 1958.
- 6) 谷辰二：京大結研紀要、5：100, 1956.
- 7) 恒村俊郎：京大結研紀要、7：3号増刊3, 342, 1959
- 8) 津久間俊次、ほか：京大結研紀要、12：59, 1963.
- 9) 志保田明：京大結研紀要、1：135, 1953.
- 10) Steenken, Wolinsky and Heise : Amer. Rev. Tuberc., 53: 175, 1946.
- 11) G.B. Bietti : Arch. Oph., 43:431, 1950.
- 12) 前川暢夫：京大結研紀要、1：1, 1953.
- 13) 日根野吉彦：京大結研紀要、4：1, 1955.
- 14) 河崎弘：京大結研紀要、5：2, 1957.
- 15) 神頭勝太：胸部疾患、1：250, 1957.
- 16) 浜田浩司：京大結研紀要、7：2, 1959.
- 17) Frederiksen, E., et al : Acta Pharmacol. Toxicol., 14:58, (1957), Chem. Abst., 53: 18284, (1959) より引用
- 18) 谷辰二：京大結研紀要、5：83, 1956.