



Title	サルファ剤の抗結核作用及び抗結核剤との併用に関する基礎的研究：第二報
Author(s)	谷脇, 舜; TANIWAKI, Shun
Description	
Citation	結核の研究, 12, 15-22
Issue Date	1960-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26686
Type	departmental bulletin paper
File Information	12_P15-22.pdf



サルファ剤の抗結核作用及び抗結核剤との併用に関する基礎的研究

(第二報)

谷 脇 舜

(北海道大学結核研究所予防部 主任 高橋義夫教授)

(国家共済組合連合会幌南病院 院長 小野純一博士)

(昭和 34 年 11 月 30 日受付)

緒 論

サルファ剤の研究は, Sulfathiazole, Sulfadiazine を頂点として, その後 Sulfisoxazole, Sulfisomidine など所謂高級サルファ剤と称されるものが, アセチル化が少ないこと, 水溶性がすぐれていること, 且副作用が少ないことなどの利点から, 臨牀的に広く応用されるようになった。更に最近持続性サルファ剤として, Sulfamethoxyypyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole 及び Sulfaphenazole 等が現われ, サルファ剤の臨牀応用は大きく転換しようとしている。

一方結核症に対するサルファ剤の研究は古くから行われていたが, 抗菌力或は副作用の点から抗結核剤としては臨牀的に応用されなかつた¹⁾。しかし齊藤²⁾³⁾, 内藤⁴⁾⁵⁾により Sulfisoxazole の結核症に対する基礎及び臨牀的効果が発表されて以来, Sulfisomidine と共に多くの基礎及び臨牀的実験がなされ^{5)~14)}, 現在 Sulfisoxazole, Sulfisomidine の両者は抗結核剤として広く臨牀的に用いられるようになり, 更に持続性サルファ剤も抗結核剤としての価値が注目される傾向にある¹⁵⁾。

前回の実験*で 7 種のサルファ剤について, 試験管内に於ける抗菌力を検討し, Sulfathiazole, Sulfadiazine, Sulfisoxazole, Sulfisomidine 及び持続性サルファ剤である Sulfamethoxyypyridazine の 5 剤が, 70 γ /ml 以下で結核菌の発育を完全阻止し, 又 INH との併用効果を認めた。しかし Homosulfamine には抗菌力が全く認められなかつたことから, サルファ剤の抗結核作用は Sulfanyl 基に関係なく, Sulfanyl 基に結合される他の薬剤により決定されるのではないかと想像された。

以上のことから, 今回更に持続性サルファ剤を含む 8 種のサルファ剤の抗結核作用を検討した。

実験材料ならびに方法

(i) 使用薬剤:

a) サルファ剤; () 内は記載上の略号。

- 1) Sulfamine (S) (第一製薬)
- 2) Sulfamerazine (SR) (田辺製薬)
- 3) Acetosulfamine (AS) (第一製薬)
- 4) Sulfapyridine (SPD) (第一製薬)
- 5) Sulfamethizole (SMZ) (エーザイ)
- 6) Sulfaphenazole (SPH) (大日本製薬)
- 7) Sulfadimethoxine (SIX) (第一製薬)
- 8) Sulfisomezole (SIZ) (塩野義製薬)

b) 抗結核剤;

- 1) Dihydro-SM. (科研)
- 2) INH (第一製薬)

c) 其の他; 前回の実験で Sulfathiazole に抗菌力を認めたことから, Thiazole 核を主体とした薬剤 2 剤**及び Pyridine 核を主体とした薬剤 1 剤**の抗菌力を参考として実験した。

- 1) 2-Aminothiazole-dihydrochloride.
- 2) 2-(3-Amino-4-hydroxy-benzamido)-thiazole.
- 3) 2-Aminopyridine.

(ii) 実験方法: 使用菌株, 培地及び培養方法は前回の実験と同様に行つた。

- 1) 菌株; 患者より分離した薬剤感性株, SM 10 γ 耐性株及び INH 10 γ 耐性株の 3 株
- 2) 培地; 1% 小川培地
- 3) 培養方法; 小川培地で 3 週培養の集落より水晶球入りコルベンによる手振り法で, 1 mg/ml の菌浮遊液を作り, これを 10⁻¹~10⁻⁵ に稀釈し, その 0.1 ml ずつ

* 前報, 本誌, 11, 15, (1959)

** これらの薬剤は, 特に第一製薬に依頼, 合成していただいたものである。ここに謝意を表する (高橋)

つ接種し、37°Cで6週培養して集落数を算定した。

実験ならびに成績

実験 I. 各薬剤の試験管内抗菌力

各薬剤の培地中濃度は、前回と同様に、5, 10, 20, 30, 40, 50, 70 γ /ml の7段階とした。

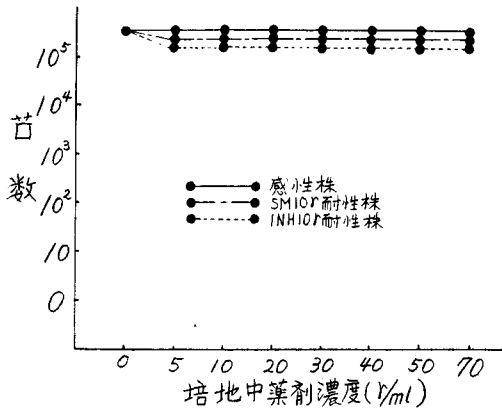


図 1 Sulfamine

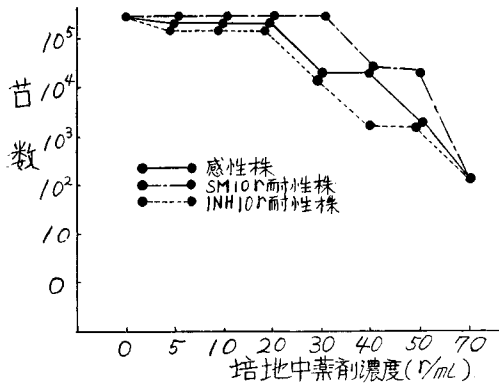


図 2 Sulfamerazine

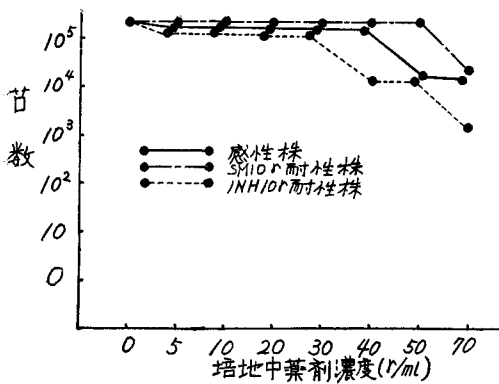


図 3 Acetosulfamine

実験成績：(図 1~8)

Sulfamine (図 1) は 70 γ /ml でも菌の発育阻止は全く認められず、Sulfamerazine (図 2), Acetosulfamine (図 3), Sulfapyridine (図 4) は 70 γ /ml でも部分発育阻止にとどまつたが、Sulfamethizole (図 5) は 20 γ /ml で部分阻止、40 γ /ml で完全発育阻止を認めた。又持続

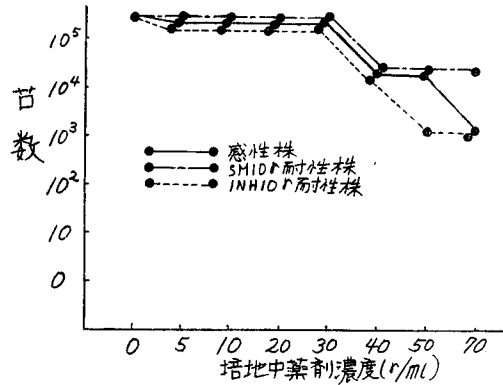


図 4 Sulfapyridine

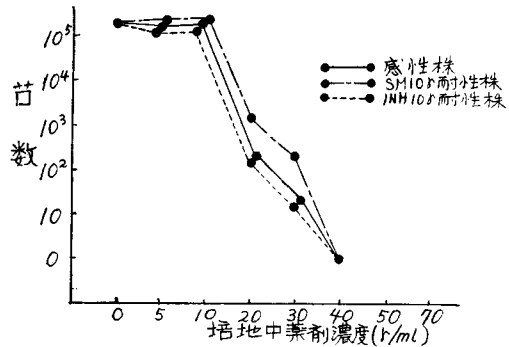


図 5 Sulfamethizole

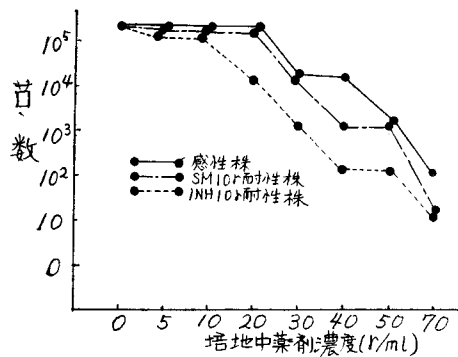


図 6 Sulfaphenazole

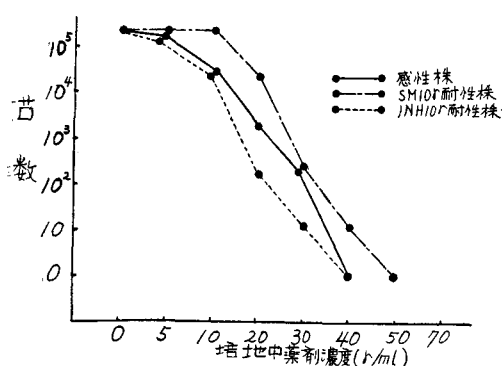


図 7 Sulfadimethoxine

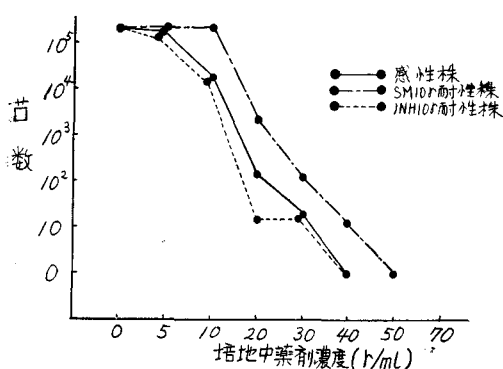


図 8 Sulfisomezole

性サルファ剤では、Sulfaphenazole (図 6) が $70 \gamma/\text{ml}$ で部分発育阻止であったが、Sulfadimethoxine (図 7) 及び Sulfisomezole (図 8) は、 $10 \sim 20 \gamma/\text{ml}$ で部分発育阻止を認め、薬剤感性株及び INH 耐性株に対しては $40 \gamma/\text{ml}$ 、SM 耐性株に対しては $50 \gamma/\text{ml}$ で完全発育阻止を認めた。即ち、今回の実験に使用したサルファ剤は、全く抗菌力を認めなかつた Sulfamine は別として、他の 7 剤ともに、一般に SM 耐性株に対する抗菌力は薬剤感性株及び INH 耐性株に対するより若干劣っている傾向はあつたが、各菌株に対して抗菌力に著名の差は認められなかつた。各サルファ剤の抗菌力の強さは $\text{SMZ} > \text{SIX} = \text{SIZ} > \text{SPH} > \text{SR} > \text{SPD} > \text{AS} > \text{S}$ の順であり、Sulfamethizole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の 3 剤は、前回実験した Sulfathiazole, Sulfisoxazole とほぼ同程度の抗菌力をしめた。又、参考実験した 2-Aminothiazole-dihydrochloride, 2-(3-Amino-4-hydroxy-benzamido)-thiazole, 2-Aminopyridine の 3 剤は、各菌株に対して $70 \gamma/\text{ml}$ に於ても全く抗菌力は認められなかつた。

実験 II. サルファ剤と SM 及び INH との試験管内に於ける併用効果:

前回の実験で、各サルファ剤ともに SM との併用効果は認められず、又 INH との併用では、抗菌力が弱かつた Sulfanilylxylamide 及び Homosulfamine には併用効果がなく、 $70 \gamma/\text{ml}$ 以下で菌の発育を完全阻止した他の 5 剤はそれぞれ併用効果を認めたので、今回はこの再検討の意味で、実験 I に於て、全く菌の発育阻止を認めなかつた Sulfamine, $70 \gamma/\text{ml}$ で部分阻止程度であつた Sulfamerazine, $40 \gamma \sim 50 \gamma/\text{ml}$ で完全発育阻止を認めた Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole の 4 剤について、SM 及び INH との併用効果を試験管内に於て観察した。実験に用いたサルファ剤の濃度及び抗結核剤との組合せは表 1 にしめた。猶培地中の SM 及び INH の濃度は、 $0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 5, 10, 100 \gamma/\text{ml}$ の 9 段階とした。

表 1 サルファ剤の使用濃度及び抗結核剤との組合せ

サルファ剤	サルファ剤の濃度及び抗結核剤との組合せ	使用菌株		
		感性株	SM 10γ 耐性株	INH 10γ 耐性株
S	$70 \gamma + \text{SM}$ $70 \gamma + \text{INH}$	10	11	12
SR	$40 \gamma + \text{SM}$ $70 \gamma + \text{SM}$ $40 \gamma + \text{INH}$ $70 \gamma + \text{INH}$	13	14	15
SIX	$10 \gamma + \text{SM}$ $30 \gamma + \text{SM}$ $10 \gamma + \text{INH}$ $30 \gamma + \text{INH}$	16	17	18
SIZ	$20 \gamma + \text{SM}$ $30 \gamma + \text{SM}$ $20 \gamma + \text{INH}$ $30 \gamma + \text{INH}$	19	20	21

[註] 表中の数字は、図の番号をしめす。

実験成績: 併用効果を相加、無関心、拮抗にわけて検討した。

感性株に対して; (図 10, 13, 16, 19) SM との併用効果は全く無関心であり相加作用は認められなかつた。これに反して INH との併用に於ては、Sulfamine を除く他の 3 剤はともにそれぞれ相加作用を認めた。特に単独抗菌力が比較的劣つていた Sulfamerazine に於ても併用効果を認めた。これは前回実験を行つた Sulfanilylxylamide が Sulfamerazine と同程度の抗菌力をしめたにもかかわらず、INH との併用効果を認めなかつた成績と比較して対照的である。

SM 10γ 耐性株に対して; (図 11, 14, 17, 20) SM との併用は各サルファ剤の一方的作用のみであり、INH との併用に於ては、薬剤感性株に対すると同様に相加作

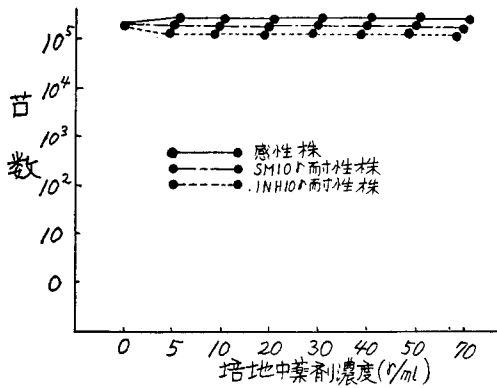


图 9 2-Aminothiazole-dihydrochloride. 2-(3-Amino-4-hydroxy-benzamido)-thiazole 及び 2-Aminopyridine

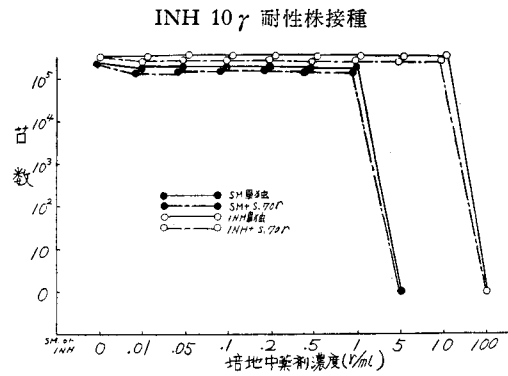


图 12 Sulfamine (S)

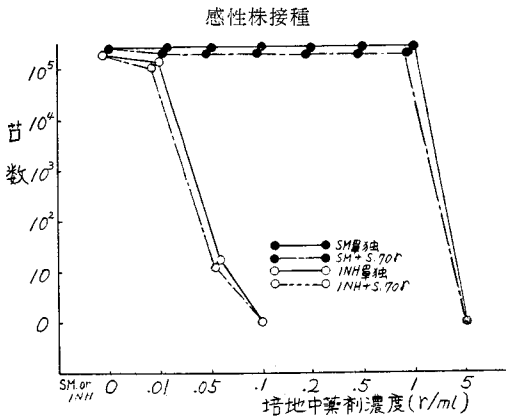


图 10 Sulfamine (S)

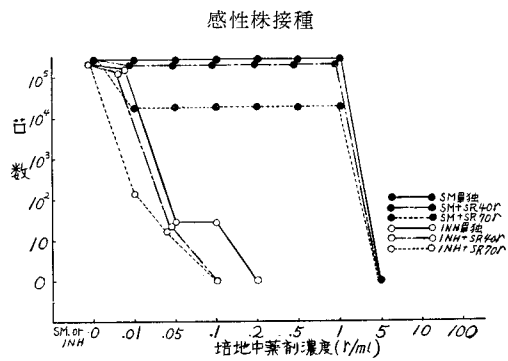


图 13 Sulfamerazine (SR)

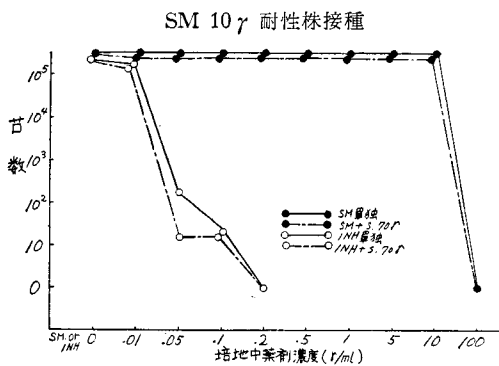


图 11 Sulfamine (S)

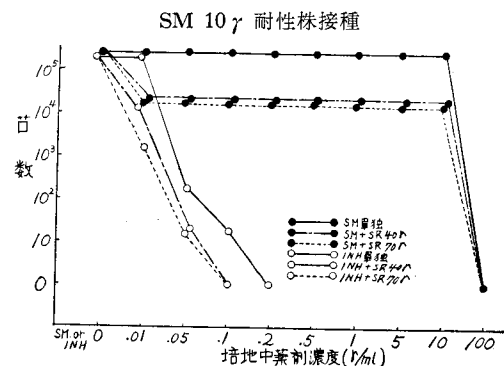


图 14 Sulfamerazine (SR)

INH 10 γ 耐性株接種

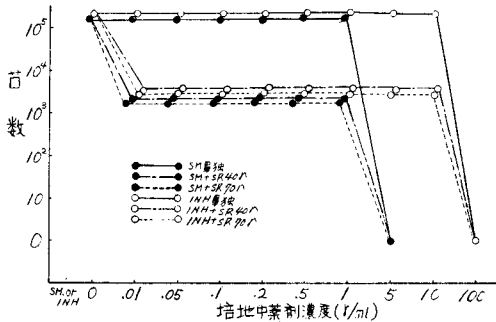


图 15 Sulfamerazine (SR)

INH 10 γ 耐性株接種

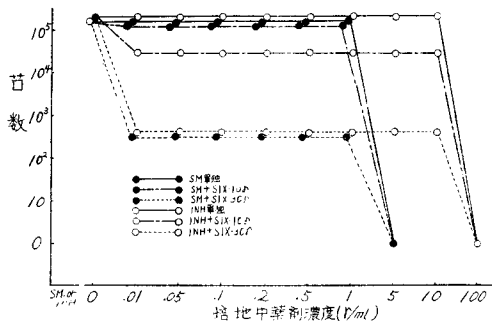


图 18 Sulfadimethoxine (SIX)

感性株接種

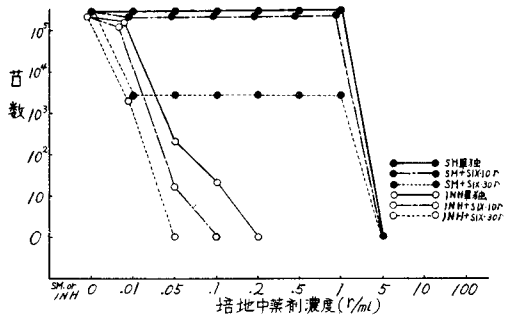


图 16 Sulfadimethoxine (SIX)

感性株接種

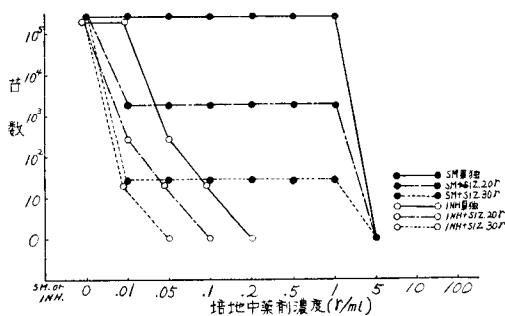


图 19 Sulfisomezole (SIZ)

SM 10 γ 耐性株接種

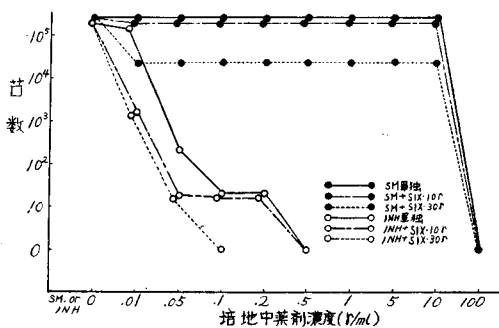


图 17 Sulfadimethoxine (SIX)

SM 10 γ 耐性株接種

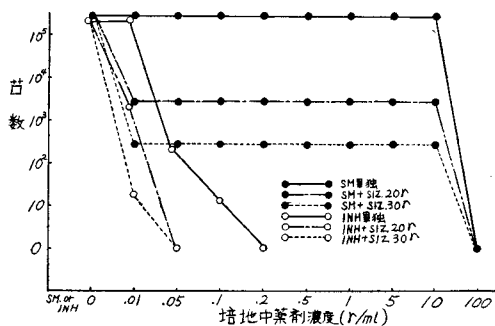


图 20 Sulfisomezole (SIZ)

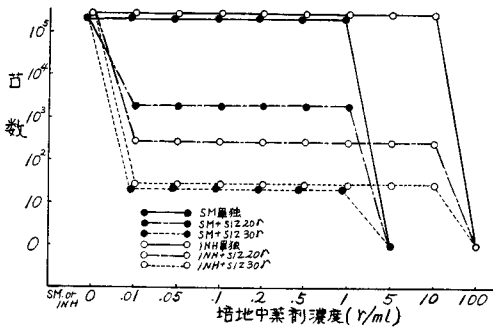
INH 10 γ 耐性株接種

図 21 Sulfisomezole (SIZ)

用をしめす成績をえた。

INH 10 γ 耐性株に対して; (図 12, 15, 18, 21) SM との併用及び INH との併用ともに無関係で, 各サルファ剤の一方的作用のみで, 相加作用は全く認められなかつた。

以上のように INH との併用は, 薬剤感性株及び SM 耐性株, 即ち INH 感性株に対しては, 単独抗菌力が全く認められなかつた Sulfamine を除いては, Sulfame-thizole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole とともに相加的に作用し, 又 SM との併用では各菌株に対して併用効果は全く認められなかつた。

総括ならびに考按

一般にサルファ剤, 特に現在迄最も多く報告されている Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine は, SM, PAS, INH 等の抗結核剤耐性菌に対しても, 感性菌に対すると同様に抗菌力を認めると報告され^{3), 10)}, 前報に於ても同様な成績を得た。今回の実験に於てもサルファ剤含有培地上の INH 耐性株の発育は, SM 耐性株と比較して多少劣る傾向にあつたが, 石上¹⁷⁾の Sulfisoxazole についての実験報告のごとく, INH 耐性菌に対しては, INH 感性菌に対するより顕著にその発育を阻止するような成績は得られなかつた。即ち完全発育阻止濃度を得た 3 種のサルファ剤の抗菌力を検討してみると, Sulfamethizole は各菌株に対して 40 γ /ml, 又 Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole は薬剤感性株, INH 耐性株に対しては 40 γ /ml, SM 耐性株に対しては 50 γ /ml で菌の発育を完全に阻止した。以上の成績からサルファ剤の抗菌力は, SM 及び INH 耐性の有無に影響されなないものと思われる。

次にサルファ剤と SM との併用試験に於ては, Sulfisoxazole では拮抗^{3), 5)}, 相加^{15), 19)}の両論があるが, 今回の実験に用いた Sulfamerazine, Sulfadimethoxine,

Sulfisomezole の各剤とともに, 前回の Sulfisoxazole を含む 7 種のサルファ剤と同様に全く併用効果は認められなかつた。この成績から SM とサルファ剤との併用は臨牀的にも期待出来ないものと思われる。

次にサルファ剤と INH との併用試験に於て, INH 耐性株に対しては前回実験と同様にサルファ剤の一方的作用に終り, 併用効果は特に認められず, もしも試験管内に於ける併用効果が生体内に於ても適用されとの推論が可能ならば, INH 高度耐性菌排菌患者に対するサルファ剤の臨牀的応用は, サルファ剤と SM との併用効果も期待出来ないと同様, サルファ剤の単独抗菌力から推しても意味がないものと思われる。しかし, INH 感性株 (SM に耐性を有していても) に対しては, Sulfamine を除く Sulfamerazine, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の 3 剤は, 菌の部分発育阻止濃度に於ても INH との併用効果を認めた。このことからサルファ剤と INH との試験管内に於ける併用効果は, 単独抗菌力を有するサルファ剤にのみ認められるように思われた。しかし, 前回に実験を行つた Sulfanilylxylamide は Sulfamerazine と同程度の抗菌力をしめしながら, INH との併用効果を認めなかつたことから, 前回の実験を含む 15 種のサルファ剤を化学構造式によつて分類し, その抗結核作用及び INH との併用効果について考察してみた (表 2)。即ち, サルファ剤の基体は, P-Amino-benzen-Sulfonamide であり, あらゆるサルファ剤はこの基体から誘導される。通常, Sulfonamide 基の N を 1(N¹), Amino 基の N を 4(N⁴) と

区別される。

即ち, サルファ剤の中, 結核菌に対する抗菌力を認めたものは N¹ 置換体である。N¹ 置換体の中, 異項環残基置換体である Sulfamerazine と酸残基置換体である Sulfanilylxylamide の抗結核作用を比較してみると, 同程度の単独抗菌力を有しながら, Sulfamerazine は INH との併用効果を認めるに反して, Sulfanilylxylamide には併用効果を認めない。この成績から, 酸残基置換体には INH との併用効果は期待出来ないように思われ, 又実験に使用した 11 種の異項環残基置換体に類するサルファ剤は強弱の差はあるがある程度の抗菌力を認め, 更に INH との併用試験を行つた 8 種のサルファ剤の総てが INH との併用効果を認めた。このことから異項環残基置換体に類するサルファ剤は, INH との併用効果を充分期待出来るものと思われる。

又前回の実験に於て, サルファ剤の結核菌に対する抗菌力は Sulfanyl 基に無関係で, それに化学結合する他

表 2 実験に使用したサルファ剤の分類及び抗菌力

分類	化学構造式	抗菌力	INH との併用効果 (in vitro)	
Sulfamine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}_2$	0	無	
N ¹ 置換体	a) 異項環残基置換体 1) Sulfathiazole	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \end{array}$	部分: 10~20 γ 完全: 40 γ	有
	2) Sulfadiazine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	部分: 20~30 γ 完全: 70 γ	有
	3) Sulfisoxazole	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}_3 \end{array}$	部分: 10~20 γ 完全: 40 γ	有
	4) Sulfisomidine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	部分: 10~20 γ 完全: 50 γ	有
	5) Sulfamerazine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	部分: 30~40 γ 完全: 70 γ	有
	6) Sulfapyridine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\langle \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \rangle$	部分: 40 γ 完全: 70 γ 以上	
	7) Sulfamethizole	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	部分: 20 γ 完全: 40 γ	
	8) Sulfamethoxy-pyridazine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\langle \text{N}=\text{N} \rangle-\text{OCH}_3$	部分: 20~30 γ 完全: 70 γ	有
	9) Sulfaphenazole	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	部分: 20~30 γ 完全: 70 γ 以上	
	10) Sulfisomezole	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	部分: 10~20 γ 完全: 40~50 γ	有
	11) Sulfadimethoxine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{N} \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	部分: 10~20 γ 完全: 40~50 γ	有
b) 酸残基置換体	1) Sulfanilylxylamide	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{CH}_3$	部分: 40~50 γ 完全: 70 γ 以上	無
	2) Acetosulfamine	$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{COCH}_3$	部分: 50~70 γ 完全: 70 γ 以上	
其 の 他	Homosulfamine	$\text{H}_2\text{N}-\text{H}_2\text{C}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2-\text{NH}_2$	0	無

の薬剤に存在するように思われたので、この点を確めるために、40 γ /ml で結核菌の完全発育阻止を認めた Sulfathiazole 及び 70 γ /ml で不完全阻止を認めた Sulfapyridine の結合体である Thiazole 核及び Pyridine 核を持つサルファ剤以外の化合物、即ち 2-Aminothiazole-dihydrochloride, 2-(3-Amino-4-hydroxy-benzamido)-thiazole 及び 2-Aminopyridine の3剤を合成して、結核菌に対する抗菌力をしらべた所、抗菌力は殆んど認められなかつた。このことから、サルファ剤の抗菌力は、Sulfanyl 基に抗菌力がなくても Sulfanyl 基の N¹ の位置に他の薬剤が結合して、始めて発揮されるものと思われる。

結核の治療には、副作用が少なく、且長期間連用に耐える薬剤が望ましい。若しも持続性サルファ剤に抗結核剤としての臨牀効果が認められれば、その服用量及び副作用を考慮して理想的な薬剤といえよう。現在までの所持続性サルファ剤の結核症に対する臨牀効果は未だ発表されていないが、同じ Sulfanyl 基の N¹, 異項環残基置換体に類する Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine が、INH との併用に於て、INH と PAS の併用と比較して劣らぬ臨牀効果が認められている現在、その臨牀効果は充分期待出来るものと思われる。

結 論

前報に於て7種のサルファ剤について、薬剤感性株、SM 10 γ 耐性株及び INH 10 γ 耐性株に対する抗菌力及び抗結核剤 (SM, INH) との併用効果を試験管内に於て検討したが、今回更に8種のサルファ剤の抗結核作用を、前回実験と同一条件下で検討した。

1) 試験管内抗菌力;

Sulfamethizole は各菌株に対して 40 γ /ml でその発育を完全阻止し、Sulfisomezole, Sulfadimethoxine は薬剤感性株及び INH 10 γ 耐性株に対しては 40 γ /ml, SM 10 γ 耐性株に対しては 50 γ /ml で完全発育阻止を認めた。又 Sulfapyridine, Sulfamerazine, Acetosulfamine 及び Sulfaphenazole は、各菌株共その発育を 70 γ /ml で部分阻止したにとどまり、Sulfamine には抗菌力を認めなかつた。

2) サルファ剤と SM 及び INH との併用効果;

Sulfamine, Sulfamerazine, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の4剤について実験を行つたが、SM との併用効果は各サルファ剤ともに全く認められず、INH との併用では、Sulfamine を除く3剤に併用効果を認めた。

3) 前回実験を含む15種のサルファ剤を化学構造式から分類して、抗結核作用を考察した結果、結核菌に対する抗菌力は Sulfanyl 基の N¹ 置換体のみ認め、又 INH との併用効果を期待出来るものは、その異項環残基置換体に類するものであつた。

4) Sulfathiazole 及び Sulfapyridine の結合体である Thiazole 核及び Pyridine 核を持つたサルファ剤以外の化合物を合成して、結核菌に対する抗菌力を調べたが、抗菌力は認められなかつたことから、サルファ剤の抗菌力は、Sulfanyl 基に抗菌力がなくても、Sulfanyl 基の N¹ の位置に他の薬剤が結合して、始めて発揮されるものと推定された。

摺筆に当り、御指導及び御校閲を戴いた高橋教授に深甚の謝意を表すると共に、研究に多大の御援助を戴いた小野院長に感謝します。

(本論文の要旨は、昭和34年11月、第10回日本結核病学会北海道地方会に発表した)

文 献

- 1) 三浦: 薬学, 2, 59, 1948.
- 2) 齊藤: 日本臨牀外科医会誌, 15, 147, 1954.
- 3) 齊藤: 日本臨牀結核, 15, 694, 1956.
- 4) 内藤: 総合臨牀, 3-4, 1954.
- 5) 内藤: 日本臨牀結核, 15, 674, 1956.
- 6) 牛場: 日本臨牀結核, 15, 664, 1956.
- 7) 伊藤: 日本臨牀結核, 15, 775, 1956.
- 8) 池田: 呼吸器診療, 12, 80, 1957.
- 9) 額田: 新薬と治療, 34, 18, 1957.
- 10) 桑田: 呼吸器診療, 13, 759, 1958.
- 11) 東海林: 呼吸器診療, 13, 510, 1958.
- 12) 武田: 呼吸器診療, 13, 505, 1958.
- 13) 中川: 呼吸器診療, 13, 653, 1958.
- 14) 中川: 呼吸器診療, 13, 954, 1958.
- 15) 小川: 新薬と治療, 46, 15, 1959.
- 16) 中川: 新薬と臨牀, 6, 43, 1957.
- 17) 石上: 京都結核研究所紀要, 6, 233, 1958.
- 18) 小酒井: 日本臨牀結核, 15, 770, 1956.
- 19) 小川: 日本臨牀結核, 15, 778, 1956.