

# Isonicotyl-hydrazone glucuro lactone に関する研究

小林 和 夫

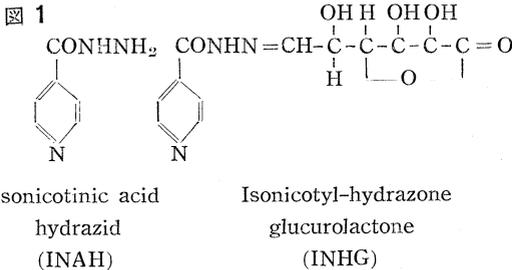
東京大学伝染病研究所臨床研究部一部長 北本治教授

受付 昭和31年1月10日

## I 緒 言

先に私共(北本ら<sup>1)</sup>および坂本<sup>2)</sup>は Isonicotinic acid hydrazid (以下 INAH と略) のメタンスルホン酸誘導体すなわち Isonicotinyl hydrazide methansulfonate (Na-塩) (以下 IHMS と略) について, その動物実験上毒性少なく大量使用が可能で, 治療効果も INAH に優るとも劣らないことを報告したが, 今回は Passetouetら<sup>3)</sup>によつて合成され, Brouetら<sup>4,5)</sup>により動物実験および臨床的研究が行われた INAH のグルクロラクトン誘導体すなわち Isonicotyl-hydrazone glucuro lactone (以下 INHG と略) について試験管内および動物実験による基礎的実験を施行し, IHMS および INAH と比較検討した。

本薬剤は融点 153~155°C, 水および氷醋酸に易溶, メタノール, エタノール, ベンゼン, エーテルおよびアセトンには難溶であり, わずかに苦甘味を有する帯黄白色粉末で, 構造式は図1の如くである。



## II 試験管内結核菌阻止作用

### 1. 実験方法

人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株および患者から分離した INAH 耐性株(森株)について, Youmans 培地を用い INAH と INHG の阻止力を比較した。Youmans 培地 5cc に滅菌せる INAH および Seitz 濾過器で濾過滅菌せる INHG 溶液を加え, 培地濃度が 0, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 50.0, 100.0, 250.0, 500.0 γ/cc になるようにし, これに Dubos-Tween Albumin 培地に 1 週間均等培養した各菌株 0.01mg を接種した。

### 2. 実験成績

菌接種後孵卵器内に 37°C に保ち, 4 週後の成績(最

小阻止濃度)を私共の常用している法に従い主動菌, 中間菌および別動菌に分類して記載すると表1の如くである。すなわち H<sub>37</sub>Rv 株に対する INAH および INHG の阻止力はほとんど差異はなく, 主動菌に対する最小阻止濃度はともに 0.1 γ/cc であり, また主動菌 100.0 γ/cc を示す INAH 耐性株(森株)に対しては, INHG の最小阻止濃度は主動菌 100.0 γ/cc, 中間菌 250 γ/cc で, INAH 耐性菌は INHG に同程度の耐性を示した。

表 1 INHG の H<sub>37</sub>Rv 株および INAH 耐性株に対する最小阻止濃度

	INAH γ/cc			INHG γ/cc		
	主動菌	中間菌	別動菌	主動菌	中間菌	別動菌
H <sub>37</sub> Rv 株	0.1	0.5	10.0	0.1	1.0	10.0
森株 (INAH 耐性株)	100.0			100.0	250.0	

## III Slide Cell Culture における結核菌阻止作用

### 1. 実験方法

A.E. Wright の変法である本間の方法<sup>6)</sup>に従い, 人型結核菌は Frankfurt 株を, 血液はツベルクリン反応陽性で静菌力の弱い健康成人の血液を用いた。薬剤溶液は滅菌せる INAH および IHMS を用い, INHG は Seitz 濾過器で滅菌し, 菌液, 薬液および血液混和後の最終濃度がそれぞれ 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0, 100.0 γ/cc となる如くした。

### 2. 実験成績

37°C 孵卵器中に 10 日間培養後, 型の如く処理して染色鏡検し, 判定は一つの集落を形成する菌数を数え, 80 個の集落の平均を求めこれを次の 6 段階に分けた。すなわち対照と同じく菌増殖をみず個々に散在するものを(-), 2~5 個の菌体よりなれるものを(±), 以下同様に 6~10 個を(+), 11~20 個を(H), 21~40 個を(H<sub>2</sub>), 41 個以上の菌体よりなれるものを(H<sub>3</sub>)とした。表 2 に示す如く INHG はその 1.0 γ/cc の濃度においても著明に菌増殖が認められ, INAH および IHMS に僅かに劣るようであるが, Streptomycin (以下 SM と略) と同じ阻止力を示している。

表 2 S.C.C.における INHG の阻止効果

薬劑 γ/cc	S M	INAH	IHMS	INHG
100.0	—	—	—	—
50.0	—	—	—	—
25.0	—	—	—	—
10.0	—	—	—	—
5.0	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—
1.0	卅	—	—	卅
0.5	卅	—	—	卅
0.25	卅	—	—	卅
0.1	卅	卅	—	卅
0	卅	卅	卅	卅

IV マウスにおける急性毒性試験

1. 実験方法

体重 15g ± 1g のマウス (純系dd) を 1 群 8 匹宛 5 群となし、薬劑は公比 1.3 の等比級数的漸増法にて 414, 538, 700, 910, 1,183 mg/kg の 5 段階とし、予め濾過滅菌せるものをマウスの大腿部皮下に注射し、5 時間観察による死亡数を求めた。

2. 実験成績

表 3 に示す如く 414 mg/kg では全部生存し、濃度の増加とともに死亡数は増し、1,183 mg/kg では全部死亡している。この成績より Behrens-Kärber 法により LD<sub>50</sub> 値を算出すると 699.8 mg/kg である。

表 3 INHG のマウスにおける急性毒性試験 (皮下注射)

投与量 mg/kg	414	538	700	910	1,183	LD <sub>50</sub>
死亡数	0	3	5	4	8	699.8
使用マウス数	8	8	8	8	8	mg/kg

表 4 3 週間治療せるマウスの剖検肉眼的所見

	SM 100 mg/kg			IHMS 250 mg/kg			INHG 250 mg/kg			対 照		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	+
	—	—	—	—	—	—	±	—	—	卅	—	—
	250	1000	150	150	1200	100	200	900	150	200	1500	250
2	—	—	—	—	—	±	—	—	—	+	±	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	—	—
	150	1000	100	150	1500	150	200	1250	100	200	1600	200
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	+
	±	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
	200	1200	150	200	1250	150	200	1200	100	200	1200	150
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	卅
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
	250	1050	150	200	1300	200	200	1350	150	200	1500	250

上段：臓器の腫脹，中段：結節の多少，下段：臓器の重量 (mg)

V マウスの実験的結核症に対する INHG の治療実験

1. 実験方法

体重 15g 前後のマウス (純系dd) 64匹を 1 群16匹宛 4 群に分ち、第 1 群は SM 100mg/kg, 第 2 群は IHMS 250 mg/kg, 第 3 群は INHG 250 mg/kg, 第 4 群は無治療対照群とした。

結核菌は Dubos-Tween Albumin 培地に 10 日間均等培養した人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を用い、その 0.1mg (0.2cc) (8 × 10<sup>6</sup>v.u./cc) をマウスの尾静脈より接種し、2 週後より毎日薬劑の上記所要量を皮下注射した。

治療 3 週および 9 週後に各群より 4 匹宛を、また 18 週後に残余マウス全部を剖検に付し、肺、肝および脾の肉眼的所見 (腫脹および結節の多少) を検した後、各臓器定量培養を施した。

2. 実験成績

(a) 臓器肉眼的所見

3 週間治療せるマウスの肺、肝および脾の肉眼的所見は表 4 の如くで、無治療群には臓器の腫脹および結節が認められるが、治療群では 3 群ともほとんど肉眼的病変が認められなかつた。

9 週間治療せるマウスにおいても表 5 に記したように、対照群には肉眼的病変が認められるが、治療群では軽微でありことに IHMS 250mg/kg および INHG 250 mg/kg 治療群では病変はほとんど認められなかつた。

18 週治療せるマウスの成績は表 6 に示した。治療群では同程度に軽度の肉眼的病変が見られるが、対照群と比較すると、軽微であつた。

(b) 臓器定量培養成績

表 5 9週間治療せるマウスの剖検肉眼的所見

	SM 100 mg/kg			IHMS 250 mg/kg			INHG 250 mg/kg			対 照		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+
	150	1400	120	200	1150	150	170	1400	130	180	1450	360
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	±	+
	220	1300	130	150	1250	100	200	950	100	180	1400	200
3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+
	270	1400	150	200	1100	100	250	1200	120	200	1400	200
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
	200	1350	150	200	1100	200	250	950	150	250	1200	150

表 6 18週間治療せるマウスの剖検肉眼的所見

	SM 100 mg/kg			IHMS 250 mg/kg			INHG 250 mg/kg			対 照		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	+	+	+	-	-	-	-	-	±	+	-	-
	200	1500	150	250	1300	200	250	1250	300	200	1200	150
2	±	+	-	-	+	+	±	±	-	+	+	+
	200	1350	100	200	1400	250	300	2100	200	250	1300	200
3	-	+	-	-	-	-	-	-	±	+	+	±
	200	1350	100	200	1300	100	200	1150	200	250	1550	150
4	-	+	-	-	-	±	-	-	-	±	+	-
	250	1700	150	200	1800	200	250	1300	200	200	1450	150
5	-	-	±	-	-	±	-	-	-	+	-	-
	200	1500	100	250	1300	200	200	1100	100	150	1100	100
6	-	+	-				-	-	-	+	+	+
	200	1500	100				200	1000	150	250	1000	150
7							-	-	-			
							250	1300	100			
8							-	-	-			
							200	1200	100			

表 7 3週間治療せるマウスの臓器定量培養成績 (1,000倍稀釈, 5週判定)

	SM 100 mg/kg			IHMS 250 mg/kg			INHG 250 mg/kg			対 照		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	0 0	2 2	2 0	0 0	10 4	0 2	0 1	1 0	0 0	0 2	31 C	15 7
2	0 0	1 5	3 3	0 0	16 1	1 0	0 0	0 0	0 0	17 16	8 0	19 61
3	0 1	1 0	0 5	0 0	3 0	0 0	0 0	6 7	0 0	0 0	24 38	65 9
4	0 0	2 1	7 10	0 0	23 9	1 1	0 0	11 13	1 3	0 0	12 6	2 0

数字：集落数, C：雑菌混入

表 8 9週間治療せるマウスの臓器定量培養成績 (100倍稀釈, 6週判定)

	SM 100 mg/kg			IHMS 250 mg/kg			INHG 250 mg/kg			対 照		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0
2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	+	0 1
3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0
4	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	2 2	6 0

数字：集落数, (+)：集落数 100~200

(+)：集落数 200 以上

表 9 18週治療せるマウスの臓器定量培養成績 (100倍稀釈, 7週判定)

	SM 100 mg/kg			IHMS 250 mg/kg			INHG 250 mg/kg			対 照		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0	0 30
2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 33	0 0
3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	+	45 0	90 +
4	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	7 0	4 1	7 9
5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 17	4 6	4 9
6	0 0	0 0	0 0				0 0	0 0	0 0	+	1 5	30 0
7							0 0	0 0	0 0			
8							0 0	0 0	0 0			

表 10 18週治療せるマウスの臓器定量培養成績 (10倍稀釈, 6週判定)

	SM 100 mg/kg			IHMS 250 mg/kg			INHG 250 mg/kg			対 照		
	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
1	1 0	0 0	0 0	0 0	30 1	0 0	0 0	0 0	0 1	1 +	75 0	0 90
2	0 0	0 0	C C	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 +	0 0	0 0
3	0 0	0 0	0 3	0 0	0 0	1 0	0 0	1 0	0 4	++ +	++ ++	++ ++
4	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	1 0	3 10	0 11	0 25	++ +
5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	1 1	0 1	0 1	30 50	40 44	30 90
6	0 0	0 0	0 0					0 0	11 9	++ +	70 70	++ +
7								0 0	0 0			
8								0 0	0 6			

3週間治療せるマウスの臓器結核菌定量培養成績は表7に記した。治療群では対照群に比して少なかつたが、大体同じ位集落が認められた。

9週間治療せるマウスにおける成績は表8の如くで、100倍稀釈乳剤の培養であるが、治療群では集落の発生はみられなかつた。

18週治療群では表9および表10の通りで100倍稀釈では治療群にはほとんど集落の発生はなく、10倍稀釈では治療群にも僅かに集落の発生が見られた。対照群では集落の発生は著明であつた。

(c) 18週治療のマウスより分離せる菌の INHG 感受性

18週治療群のうち、INHG 治療群から分離した結核菌8株に対して行つた INHG 感受性試験の成績を表11に示した。主動菌の感受性は大部分 0.5  $\gamma/cc$  以下で、ほとんど変化が認められなかつたが、8株のうち3株は 0.75, 1.0, および 2.5  $\gamma/cc$  を示した。

表 11 18週治療のマウスより分離した菌の INHG 感受性 ( $\gamma/cc$ )

	主 動 菌	中 間 菌	別 動 菌
1	0.25		0.75
2	0.1	2.5	
3	0.25	5.0	
4	0.25	7.5	7.5
5	0.75		
6	0.5	2.5	
7	2.5	7.5	
8	1.0	2.5	

別動菌および中間菌では 2.5  $\gamma$  のもの3例、5.0  $\gamma$  のもの1例、7.5  $\gamma$  のもの3例を認めた。要するに18週の動物実験では耐性の出現は軽微であつた。

VI INAH および IHMS の毒性に対するグルクロン酸の効果

マウスに INAH あるいは IHMS の致死量を注射するとともに、これにグルクロン酸 (以下G酸と略) を種々なる方法で併用してG酸の INAH あるいは IHMS 毒性減弱効果を観察した。

1. 実験方法

体重平均 15g のマウス (純系 dd) を I 群 5 匹宛用い、表 12 の如く 11 群に分けた。すなわち I 群は INAH 注射 (INAH はすべて 400mg/kg を大腿部に皮下注射) と同時に G酸 560mg/kg を注射した群、II 群は 30 分前に G酸 560mg/kg 注射群、III 群は 30 分前に G酸 1,120mg/kg 注射群、IV 群は 30 分前および同時に G酸 1,120mg/kg 注射群、V 群は G酸 2,240mg/kg を 30 分前および同時に注射した群、VI 群は対照として G酸を用いない群である。IHMS 注射群は 3 群で IHMS 2,000mg/kg を皮注した。VII 群は 30 分前および IHMS 注射と同時に G酸 2,240mg/kg 皮注した群、VIII 群は 1 時間前に G酸 2,240mg/kg 皮注した群、IX 群は対照として IHMS のみを皮注した群である。X 群は INHG 溶液のみを 960mg/kg (INAH として 400mg/kg) 皮注した群で、INHG 溶液は中外製薬の注射薬を用いた。XI 群は対照として G酸のみを用い 2,240mg/kg を 30 分間隔で 2 回皮注した群である。

表 12 マウスの編成とグルクロン酸の併用方法

注射薬剤	群		投与時期	投与量mg/kg
INAH 400mg/kg	I	グル クロ ン 酸	同 時	560
	II		30 分 前	560
	III		30 分 前	1,120
	IV		30分前および 同 時	1,120
			30分前および 同 時	2,240
	V	同 時	2,240	
VI	対 照			
IHMS 2,000mg/kg	VII	グル クロ ン 酸	30分前および 同 時	2,240
	VIII		同 時	2,240
	IX	対 照		
INHG	X			
グルクロン酸	XI			2,240 2,240

注射後7時間まで10分毎に観察しその後48時間まで観察を続けた。

2. 実験成績

薬剤注射後の死亡マウス数の時間的経過を表13に示した。INAH 400 mg/kg 皮下注射と同時あるいは30分前に1回だけG酸 560 mg/kg を与えたIおよびII群では、INAH 400 mg/kg 皮注のみの対照群すなわちVI群と同様 INAH 注射後60分以内に全例死亡した。III群すなわちG酸 1,120 mg/kg を30分前にのみ1回注射した群では対照群に比し著明な差は認められないが、同量を30分前および同時の2回にわたって注射したIV群ではマウス生存時間は僅かながら延長し、2時間後では全例死亡した。G酸 2,240 mg/kg を30分前および同時の2回注射したV群では著明に生存時間が延長し、4時間ないし18時間で死亡している。

IHMS 2,000 mg/kg 注射群では IHMS のみの場合 (IX群) では60~70分で全部死亡しているが、G酸 2,240 mg/kgを30分前および同時の2回注射のVII群では著しく生存時間が延長し4時間までは死亡例なく、1例は48時間までに死亡した。G酸 2,240 mg/kg を1時間前のみ1回注射のVIII群では対照群に比し僅かに生存時間が延長し、80分~2時間30分で4例死亡、1例は死亡しなかつた。

表 13 グルクロン酸の INAH および IHMS 毒性減弱効果

	~20'	~30'	~40'	~50'	~60'	~70'	~80'	~90'	~120'	~2° 30'	~3°	~4°	~5°	~6°	~7°	~18°	~24°	~48°	生 マウス 数
I		●●	●	●	●														
II			●●	●●●	●●														
III			●	●●●	●●			●											
IV				●	●●●	●			●										
V												●	●●●	●			●		
VI		●●	●	●	●														
VII												●●	●					●	
VIII							●		●●	●									○
IX					●●	●●													
X																			○○○
XI																			○○○

● : 死亡マウス, ○ : 生存マウス

X群すなわち INHG 注射液 960 mg/kg 注射群では1例の死亡も見出されなかつた。

XI群は対照としてG酸 2,240 mg/kg を30分間隔で皮下注射した群で全例死亡しなかつた。

## VII 総括ならびに考案

INAH の臨床的応用とともにその副作用として中枢および末梢神経障害あるいは出血性素因その他種々のものが報告されている。私共は先に INAH に比しこれらの毒性が極めて少なくしかもその抗結核作用も優秀なる IHMS について報告したが、今回はグルクロラクトン誘導体すなわち INHG につき *in vitro*, *in vivo* で, INAH および IHMS と比較検討した。

*in vitro* の抗結核菌作用については, Brouet ら<sup>4,5)</sup> によると INAH 耐性菌のなかに, INAH よりも僅かに低濃度の INHG で阻止する少数例があるが, ほぼ INAH と一致した成績である。私共の成績でも INHG の試験管内結核菌阻止濃度は INAH とほとんど同程度であり, かつ 100  $\gamma$ /cc INAH 耐性菌は INHG に対しても同等の耐性を示した。また S.C.C. における結核菌阻止実験では SM と同程度であるが INAH および IHMS より僅かながら阻止力が弱い結果を得た。

マウスにおける急性毒性試験については Brouet らによるその LD<sub>50</sub> は腹腔内注射で 1,500 mg/kg, 胃内注入で 1,250 mg/kg を示し, INAH の同条件による LD<sub>50</sub> は前者が 200~250 mg/kg, 後者が 300 mg/kg と報告されているが, 私共の施行した皮下注射による LD<sub>50</sub> は 699.8 mg/kg である。これは INAH の皮下注射による LD<sub>50</sub> として今日まで種々報告されている値すなわち 150~200 mg/kg, および IHMS の LD<sub>50</sub> 1,106 mg/kg と比較すると, INHG の急性毒性は INAH の  $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{5}$  で, INAH と IHMS との中間に位するものと考えられる。

Brouet らはモルモットおよび兎における実験的結核症に対する INHG の効果を検討して INAH と同等であると述べている。私共のマウスを用いた実験においても, その剖検(肉眼的所見)および臓器定量培養成績からの観察では, IHMS あるいは INAH とほぼ同等の治療効果を示した。また18週治療せるマウスより分離した結核菌についてその感受性の変動を測定したが, 特に顕著に感受性の低下せるものは認めなかつた。

なお INHG は INAH と G 酸の縮合物であるので先の急性毒性試験におけるその毒性減弱については, G 酸が関与しているのではないかと考えられる。私共は INAH および IHMS の急性毒性に対する G 酸の影響をマウスにおいて観察した。すなわちマウスに対する INAH および IHMS の致死量(皮下注射)それぞれ 400 mg/kg および 2,000 mg/kg の注射前30分および同時の2回にわたり大量の G 酸を併用した群では, G 酸非併用群あるいは

少量併用群に比し明らかに生存時間の延長がみられた。すなわち G 酸は肝機能の増強とともに, 有毒物質を抱合し解毒作用を呈するといわれているが, この私共の実験からも G 酸が何らかの形で INAH および IHMS の毒性をある程度減弱化していることは明らかである。このことは Gompertz ら<sup>7)</sup> が言っている如く, INHG の副作用の少ないのは体内において G 酸を遊離するためであろうという考えと一脈相通するものがある。

以上, 私共は INAH と G 酸の縮合物である INHG につき基礎的実験を施行したが, *in vitro*, *in vivo* の成績は INAH あるいは IHMS とほぼ同程度で, その毒性においても, IHMS よりは強いが, INAH よりは遙かに弱く, 優秀な結核化学療法剤と考える。

## VIII 結 語

INHG について試験管内および動物実験による基礎的研究を行い, INAH および IHMS と比較検討した。

1. INHG の試験管内結核菌阻止作用は H<sub>27</sub>Rv 株および INAH 耐性株に対し, INAH と同等であつた。また, S.C.C. による結核菌阻止作用は INAH および IHMS よりも僅かながら弱い効果を示した。

2. INHG のマウス皮下注射による LD<sub>50</sub> は 699.8 mg/kg で INAH と IHMS の中間に位すると考えられる。

3. マウスの実験的結核症に対する INHG の治療効果は IHMS あるいは INAH とほぼ同等であつた。また, INHG で 18 週治療したマウスから分離した結核菌中には特に感受性の低いものは認めなかつた。

4. マウスについて, INAH および IHMS の致死量にグルクロン酸を予めまたは同時に与えると生存時間の延長をみとめた。INHG が INAH に比し毒性が低いことはグルクロン酸が重要な役割を演ずるものと考えられる。

本論文の要旨は昭和30年4月, 日本化学療法学会総会において発表した。稿を終るに臨み, 御指導と御校閲を賜つた北本教授ならびに福原博士に深謝し, 御援助, 御協力下さつた研究室諸兄に感謝致します。

## 文 献

- 1) Kitamoto, O. et al. : Jap. J. of Tuberc., 1 : 92, 1953.
- 2) 坂本 : 結核, 30 : 24, 1955.
- 3) Passedouet, H. et al. : Rev. de la Tuberc., 17 : 784, 1953.
- 4) Brouet, G. et al. : Rev. de la Tuberc., 17 : 789, 1953.
- 5) Brouet, G. et al. : La presse médicale, 61 : 863, 1953.
- 6) 本間 : 結核, 26 : 617, 1951.
- 7) Gompertz, J.L. : 結核抄速, 5 : 940, 1954.