

諸抗結核剤の血液中コカルボキシラーゼ含量に及ぼす影響

中 口 裕

夙沢大学医学部第二内科教室 (主任 日置教授)

受 付 昭 和 31 年 8 月 8 日

中 CoC 量に及ぼす影響を検討し、次の成績を得た。

緒 言

ビタミンB₁(VB₁) 障害として最たるものは無論 VB₁ 欠乏症による脚気症に指を屈する。しかしその他 VB₁ の異常に強く要求せられる甲状腺機能亢進症においても一般に顕著なる VB₁ 欠乏を証する。

しこうして生体におけるVB障害はひとりかかるVB₁ 欠乏によるものばかりとは限らない。あるときは生体内において異常破壊がおこる場合があり、またあるときは体内に移入せられたVB₁ が磷酸結合を行つていわゆるコカルボキシラーゼ (CoC) としての作用を発揮しえない場合がある。

後者の如きはいわゆるB₁ 代謝の内因的障害と目すべきものであるが、かかるもの一つとして肺結核症におけるB₁ 障害もまた今日われわれにもつとも身近なものとして知られているところのものに属する。多くの症例について体液中の CoC 量を直接追求した報告は甚だ稀であるが、先に教室山下^{1,2)} が血液中 CoC 定量法に関して検討を加え、脚気症をはじめ前記肺結核その他において CoC の減少を如実に証したことは既に人の知る如くである。

内因性B₁ 欠乏障害にはいろいろの因子が加わりうるであろうが、日常治療の目的をもつて投与する諸薬剤にもその原因となりうるものがないとは決して言われなからう。また現にかかる点に関する報告はわれわれにとつて決して目新しいことではない(スルフェミン剤、ノボカイン、ロートエキス、塩酸モルヒネ、ミグレン、フェナセチン等³⁾)。

いま肺結核患者に対して INAH 製剤を投与する場合にわれわれが日常経験する副作用としては消化器障害、出血傾向の促進その他があり、またこれはむしろ泰西において多く報告せられるところであるが、多発性神経炎がある。唯でさえ比較的ビタミン欠乏症に陥られる肺結核症においてさらに薬剤の影響が加わつてこれを促進することは容易に考えられうるところである。

なお抗結核剤の有力なものとして SM の VB (主として B₂) 代謝に関する報告も最近において漸く人の注意し始めたところであるので、ここに著者は INAH, P A S, T B₁, S M 4 種の抗結核剤投与時におけるその血

実験方法

(1) 臨床材料

すべて昭和30年4月より同31年6月にかけて国立石川療養所に入所中の肺結核患者を検索の対象とした。総数46名、うち軽症34名、中等症10名、重症2名であつた。

(2) 供試抗結核剤

実験に供した抗結核剤は次の4種である。

INAH 武田薬品工業株式会社製 イソニアジッド。
P A S 第一製薬株式会社製 顆粒状バスカルシウム (バスナール)。

T B₁ 同社製 アテビゾン錠。

S M 明治製菓株式会社製 複合ストレプトマイシン。

(3) 薬剤投与方法

抗結核剤が薬用量の範囲において血液中 CoC 含量に如何なる影響を及ぼすかを直接肺結核患者について追求するのを目的としたのであるが、いきなり INAH 0.4g, P A S 10g といつた量を与えたのではこれら薬剤の直接の副作用のため内服そのものが不能になる恐れがあつたので、少量より開始し、漸増的に前記の量に達するようにした。

すなわち INAH, P A S, T B₁ は下記の量 (g) を 7 日間にわたり連日毎食後 3 回に分服せしめた。

| date | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| INAH | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 |
| P A S | 4.0 | 4.0 | 6.0 | 6.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| T B ₁ | 0.04 | 0.04 | 0.06 | 0.06 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |

S M は 1 日 1 回これを臀筋内に注射した。用量は 1 日 1g を原則としたが、最初の 2 日間のみは 0.5g を投与した。全投与日数は 3 ~ 9 日間、全量は 2 ~ 8g でまちまちであつたが、治療の都合により止むをえなかつた。

(4) 材料の採取

抗結核剤投与前 1 ~ 2 日に 1 回対照としての採血を行つて血液中 CoC 含量および赤血球数を測定しておき、その後前記量の抗結核剤を投与、最終日に 2 回目の採血を行い、同様の測定を繰返した。

元来肺結核患者ではV B₁ 代謝障害を起しているものが決して寡くなく、血液中 CoC 含量の既に明らかな低下をきたしている者が甚だ多いために、薬剤の影響を知るには是非このように前後差を知る要がある。

採血時間は就寝前空腹時を原則としたが、少数例において昼食前空腹時にこれを行つたものもある。採血量は約1.5ccとし、ガラス棒による速かな攪拌により脱線維せしめた。

(5) 測定方法

血液中 CoC 含量の定量法は教室の山下の報告せるるところに従つた。(ビタミン, 9, 497, 1955参照)

器具: Warburg 検圧計を使用する。容器としては円錐状のものを用い、検圧計腔はこれを単に空気をもつて充した。

Aetiozymase の調製: 乾燥ビール酵母 1g を M/10 第二磷酸ソーダ 50cc 中に投じ 28°C 恒温槽中で約 7 分間攪拌洗滌 (酵母の洗滌時間は酵母の種類によつて異なるので適当な時間を見出すべきである) すること 2 回、次で 50 cc の蒸溜水を加え目盛付遠心管中で同じく 28°C に保ちて 1 回だけ短時間洗滌し、後遠心する。上澄液を捨て沈澱した酵母に 1cc の Mg Cl₂ · Mn Cl₂ 混合溶液および 1cc の B₁ 溶液を加え、pH6.2 の M/10 磷酸緩衝液を更に加えて全量を 10cc とし、乳鉢中に移して充分に磨砕し、均等な懸濁液とする。

実施: 脱線維血液 1.2cc を内容約 5cc の小ビーカー中に入れ、N/10HCl を加えて pH6.2 に調整する (約 0.6cc を要す)。この塩酸加血液から血液 1cc に相当する量を取り Warburg 容器の主室中に入れ、70°C の温浴中に 2 分間浸漬する。対照用容器主室中には既知濃度の CoC 溶液を入れる。つぎに上記方法により調製した酵母懸濁液 1cc を全容器中に加え N/10HCl で pH6.2 に調整し、pH6.2 の M/10 磷酸緩衝液を加えて全量を 2.7cc とする。側室には 63mmg/3cc の焦性葡萄糖ソーダ溶液 0.3cc を入れる。かくて各容器を検圧計に連絡して 28°C の恒温槽中に浸漬し、予備振盪により温度平衡に達したのち活栓を閉じて側室内容を主室中に混和し、30 分間に発生する CO₂ 量を測定する。

基準曲線: 測定実施ごとに 0.05, 0.1, 0.15 γ CoC 添加容器の示す CO₂ 量から基準曲線を作製した本法によるときは CoC 0.15 γ 以下では全く直線を示した。

CoC 指数: 健康男子 1mm³ 中赤血球数 500 万, CoC 含量 10 γ /dl, 女子 1mm³ 中赤血球数 450 万, CoC 含量 9 γ /dl のときを CoC 指数 1 とし、各例につき該指数を求めた。すなわち被検血液中の CoC 含量 (γ /dl) を C とし、1mm³ 中赤血球数 (万) を R とすれば CoC 指数 = C/R \times 50 で示される。

実験成績

(1) INAH 投与群

表 1 に、肺結核患者に対して INAH を 7 日間にわたり漸増的に投与し、その前後において血液中 CoC 含量を測定した 19 例の成績を示した。患者の症状の程度は軽症 15 例, 中等症 4 例, 性別は男子 15 例, 女子 4 例であつた。

表 1 INAH 投与前後における血中 CoC 含量およびその指数の比較

| 番号 | 姓 名 | 年令性 | 投 与 前 | | INAH 投与後 | | 症状 |
|------|-----|------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|----|
| | | | CoC γ /dl | CoC 指数 | CoC γ /dl | CoC 指数 | |
| 1 | ■ | 30 男 | 9.7 | 1.1 | 7.0 | 0.65 | * |
| 2 | ■ | 33 " | 7.0 | 0.84 | 5.3 | 0.51 | * |
| 3 | ■ | 24 " | 12.7 | 1.29 | 5.6 | 0.65 | * |
| 4 | ■ | 42 " | 11.5 | 1.32 | 7.5 | 0.95 | ** |
| 5 | ■ | 26 " | 10.2 | 1.15 | 5.7 | 0.74 | * |
| 6 | ■ | 53 " | 7.5 | 1.1 | 5.4 | 0.7 | ** |
| 7 | ■ | 41 " | 6.9 | 0.86 | 4.0 | 0.43 | * |
| 8 | ■ | 51 " | 10.7 | 1.72 | 4.5 | 0.49 | * |
| 9 | ■ | 20 " | 8.7 | 1.36 | 6.7 | 0.79 | * |
| 10 | ■ | 50 " | 9.1 | 1.27 | 5.5 | 0.62 | * |
| 11 | ■ | 26 " | 12.9 | 1.37 | 8.2 | 0.79 | * |
| 12 | ■ | 36 " | 3.6 | 0.5 | 3.0 | 0.4 | ** |
| 13 | ■ | 29 " | 8.6 | 0.98 | 7.0 | 0.69 | ** |
| 14 | ■ | 47 " | 12.5 | 1.33 | 7.9 | 0.85 | * |
| 15 | ■ | 22 " | 3.4 | 0.26 | 8.2 | 0.76 | * |
| 16 | ■ | 45 女 | 3.3 | 0.47 | 5.7 | 0.66 | * |
| 17 | ■ | 21 " | 7.1 | 0.8 | 4.7 | 0.54 | * |
| 18 | ■ | 42 " | 7.7 | 1.32 | 5.7 | 0.81 | * |
| 19 | ■ | 55 " | 8.9 | 1.02 | 4.2 | 0.49 | * |
| 平均 値 | | | 8.5 | 1.06 | 5.9 | 0.66 | |

±信頼限界値 ± 0.18 ± 0.07
(危険率 5%)
*軽症 **中等症 ***重症

INAH 投与前の平均値は CoC 含量 8.5 γ /dl, CoC 指数 1.06 \pm 0.18 であつた。これに対し INAH 投与後の平均値は CoC 含量 5.9 γ /dl, CoC 指数 0.66 \pm 0.07 であり, INAH 投与により血液中 CoC 含量は平均正常時の約 30% 方低下を示している。

推計学的に、両者の差に関する ts は 2.966 で、自由度 18 に対する F 1% の値は 2.878 故に、1% の危険率でも有意と認められる。

なお患者のうちには予め V B₁ 剤を内服せしめていた者もあつたので、始めのうちは実験開始 1 週間前よりすべて V B₁ を含有する薬剤の投与を停止したが、その後 V B₁ 剤をそのまま服用せしめつつ実験を行い、同様 INAH 服用中 CoC 含量の低下を証しえた (5 例中 4 例, No. 11~15)。後者のうちただ 1 例に INAH 投与後逆に CoC 含量の増加をきたせるものを出したが、これは貧血

があつたためVB₁剤の他に肝末(ヘパトーゼ)を内服せしめていたもので、その関係であつたかも知れない。

INAH投与期間中副作用を訴えたものは19例中5例で、すなわち全身倦怠No.1, No.3, 睡気No.2, 咳嗽の増加No.5, No.6がそれぞれあつたが、特に脚気症状と覚しきものの発来はこれを認めなかつた。

(2) PAS投与群

表2に、肺結核および膿胸併発患者に対してPASを7日間漸増的に投与し、その前後において血液中CoC含量を測定した10例の成績を示した。患者の症状の程度は軽症6例、中等症4例で、全例とも男子であつた。

表2 PAS投与前後における血中CoC含量およびその指数の比較

| 番号 | 姓 名 | 年令性 | 投 与 前 | | PAS投与後 | | 症状 |
|------|-----|-----|-------------|-----------|-------------|-----------|-----|
| | | | CoC γ/dl | CoC 指数 | CoC γ/dl | CoC 指数 | |
| 1 | ■ | 41♂ | 13.0 | 1.71 | 6.1 | 0.73 | * |
| 2 | ■ | 31" | 10.9 | 1.11 | 11.0 | 1.22 | * |
| 3 | ■ | 32" | 8.7 | 0.97 | 7.9 | 0.88 | * |
| 4 | ■ | 28" | 7.4 | 0.78 | 4.7 | 0.46 | ** |
| 5 | ■ | 32" | 6.4 | 0.85 | 7.4 | 0.75 | ** |
| 6 | ■ | 33" | 6.5 | 0.84 | 8.1 | 0.89 | * |
| 7 | ■ | 27" | 5.9 | 0.59 | 10.8 | 1.19 | * |
| 8 | ■ | 18" | 3.5 | 0.44 | 4.6 | 0.48 | ** |
| 9 | ■ | 34" | 9.8 | 1.12 | 11.7 | 1.38 | 膿胸* |
| 10 | ■ | 38" | 7.0 | 0.76 | 5.7 | 0.63 | "** |
| 平均 値 | | | 7.9 | 0.92 | 7.8 | 0.86 | |

±信頼限界値 (危険率5%) ±0.26 ±0.24
*軽症 **中等症 ***重症

PAS投与前の平均値はCoC含量7.9γ/dl, CoC指数0.92±0.26で、これに対しPAS投与後の平均値はCoC含量7.8γ/dl, CoC指数0.86±0.24であつた。今前後値を比較するに、推計学的にも有意の差が見出されない。

副作用を訴えたものは全例10例中1例No.7のみ、3日目に下半身蟻走感、4日目に下肢倦怠を訴えたが、本例は元来PASに対しアレルギーを有するものであつた。

(3) TB₁投与群

表3に、肺結核患者に対してTB₁を7日間漸増的に投与し、その前後において血液中CoC含量を測定した7例の成績を示した。患者の症状の程度は軽症6例、中等症1例、全例とも男子であつた。

TB₁投与前の平均値はCoC含量7.67γ/dl, CoC指数0.92±0.31であつた。これに対してTB₁投与後の平均値はCoC含量7.7γ/dl, CoC指数0.9±0.32であつた。

前後の値を比較するにほとんど差がなく、推計学的にも有意性を見出しえない。

表3 TB₁投与前後における血中CoC含量およびその指数の比較

| 番号 | 姓 名 | 年令性 | 投 与 前 | | TB ₁ 投与後 | | 症状 |
|------|-----|-----|-------------|-----------|---------------------|-----------|----|
| | | | CoC γ/dl | CoC 指数 | CoC γ/dl | CoC 指数 | |
| 1 | ■ | 37♂ | 10.2 | 1.04 | 8.9 | 1.02 | * |
| 2 | ■ | 24" | 9.3 | 1.41 | 7.6 | 0.9 | * |
| 3 | ■ | 27" | 9.0 | 1.0 | 5.8 | 0.58 | * |
| 4 | ■ | 24" | 8.4 | 1.09 | 10.8 | 1.55 | * |
| 5 | ■ | 37" | 7.0 | 0.74 | 7.3 | 0.72 | * |
| 6 | ■ | 31" | 5.8 | 0.58 | 7.6 | 0.87 | ** |
| 7 | ■ | 39" | 4.0 | 0.55 | 5.9 | 0.68 | * |
| 平均 値 | | | 7.67 | 0.92 | 7.7 | 0.9 | |

±信頼限界値 (危険率5%) ±0.31 ±0.32
*軽症 **中等症 ***重症

副作用を訴えたものは全例7例中3例で、食慾不振No.2, No.7, 頭痛No.5であつた。他にも食慾不振甚しく、投与を中止し、したがって実験の継続を許さなかつた例が3あつた。

(4) SM投与群

表4に、肺結核患者に対してSMを3~9日間投与し、その前後において血液中CoC含量を測定した10例の成績を示した。患者の症状の程度は軽症7例、中等症2例、重症1例で、全例とも男子であつた。

表4 SM投与前後における血中CoC含量およびその指数の比較

| 番号 | 姓 名 | 年令性 | 投 与 前 | | SM投与後 | | 症状 |
|------|-----|-----|-------------|-----------|-------------|-----------|-----|
| | | | CoC γ/dl | CoC 指数 | CoC γ/dl | CoC 指数 | |
| 1 | ■ | 29♂ | 8.5 | 0.92 | 7.2 | 0.73 | * |
| 2 | ■ | 33" | 5.2 | 0.68 | 6.3 | 0.6 | * |
| 3 | ■ | 27" | 7.7 | 0.9 | 9.2 | 0.93 | * |
| 4 | ■ | 48" | 7.7 | 0.88 | 6.7 | 0.95 | *** |
| 5 | ■ | 25" | 12.1 | 2.5 | 5.9 | 0.8 | *** |
| 6 | ■ | 42" | 11.9 | 1.58 | 5.4 | 0.82 | ** |
| 7 | ■ | 41" | 11.5 | 1.56 | 6.5 | 0.68 | * |
| 8 | ■ | 45" | 8.5 | 0.89 | 3.2 | 0.46 | * |
| 9 | ■ | 29" | 11.9 | 1.11 | 9.0 | 0.95 | * |
| 10 | ■ | 38" | 10.2 | 1.1 | 5.2 | 0.55 | * |
| 平均 値 | | | 9.5 | 1.17 | 6.46 | 0.75 | |

±信頼限界値 (危険率5%) ±0.34 ±0.13
*軽症 **中等症 ***重症

成績はSM投与全量2~3gまで(No.1~5)はCoC含量の低下が少なく(No.1, No.4)中にはかえつて上昇を示すもの(No.2, No.3)もあつたが、SM投与全量4~8gに至るに及んでかなり顕著に低下を示した(No.

6~10)。

SM投与前の平均値はCoC含量 $9.5\gamma/dl$, CoC指数 1.17 ± 0.34 であり、これに対して投与最終日の平均値はCoC含量 $6.46\gamma/dl$, CoC指数 0.75 ± 0.13 であった。すなわちSM投与により血液中CoC含量は正常時の約30%の低下を平均値において示している。これを推計学的に計算するとtsが2.218となり、自由度9に対するF5%の値は2.262, F10%の値は1.833であるので、約5.5%の危険率で有意である。すなわち例数の今少し多いことを要したが、とにかく両者の差異はこれを認むべきであると考えられる。

ただ1例であるがSM連続投与により血液中CoC含量がどのような推移を辿るかについて検討した。すなわちSM1gの注射を連日施行しながらその間回数採血を行った成績によれば、表5の如くであつて、全量5gを超えるに及んで真に顕著な低下を招来している。その2日後に肺葉切除術を施行しているが、8g投与時さらにCoC

表5 SM投与後日を追うてCoCを測定せる成績(表4中谷例)

| SM投与量 g | CoC含量 γ/dl | CoC 指数 |
|---------|-------------------|--------|
| 0 | 8.5 | 0.89 |
| 2 | 7.9 | 0.84 |
| 5 | 4.4 | 0.46 |
| 8 | 3.2 | 0.46 |

含量の低下しているのは手術による貧血のためで、CoC指数は全量5g投与時の値と変わらない。表4, No.8の例である。

副作用は全例10例中3例、頭痛No.6, 顔面麻痺感, 舌尖しびれ感, 耳鳴No.7, 口開しびれ感No.9等であつた。

総括および考案

著者はINAH, PAS, TB₁, SM, 4種の抗結核剤の肺結核患者血液中CoC含量に及ぼす影響について験し、上記の如く、INAH, SM投与により血中CoC量の減少することを証した。

いま文献に徴するに、化学療法剤のVB₁代謝に及ぼす障害については、すでに柴田・張⁴⁾のスルファミン投与が人尿中B₁排泄量を明らかに減少せしめたという報告がまず注目せられる。しかも臨床的にスルフォン剤投与によりVB₁欠乏の副作用が認められたと述べている。ス剤中スルファピリジンが最も著しいVB₁障害を起した事実はINAHがピリジン環を有することとあわせて興味深い。

しこうして抗生物質のVB₁代謝に及ぼす障害については近來久保⁶⁾, 青山⁷⁾ならびにその共同研究者がこれ

に着目し、aureomycin (AM) 系物質による結合型VB₁の減少を証したと報じており、また二宮⁸⁾はSMをシロネズミに注射した場合、脳のB₁が著明に減少することを見たが、肝、腎ではそのような減少を証しなかつたと報告した。

すなわちSMによるB₁障害の報告は既に見られないでないが、いま著者の如くINAHのそれに関してこれを報告した文献は寡聞にしてこれを知らざるところである。

なお諸治療薬剤のVB₂代謝に及ぼす影響に関してはこれは比較的古くから報告がある。すなわち諸種の抗生物質投与中VB₂障害の一種としてペラグラ様症状をきたすことが早くから注目されており、そうした文献に決して乏しくはない。しこうしてかかるVB₂障害の発生機序について、在来の文献、特に米国のそれでは、抗生物質が腸内菌叢、ことに乳酸菌や大腸菌の繁殖を抑える結果、菌のVB₂合成作用が減じ、ためにB₂欠乏が起るとされたのであるが、岸川⁹⁾は犬を使用してSMおよびAMを連続投与し、尿、尿、血液中B₂のすべて減少を証すると共に(6日目に最低値を示し、以後低値を続けた)、さらにマウスを使用して実験を進め、ペニシリン, SM, AM等抗生物質は総B₂を減少せしむるよりはB₂のエステル化を障害すること、なかんずくFMN (flavin mononucleotide) からFAD (flavin adenin dinucleotide)の合成を阻害することが腸内細菌のB₂合成を抑制するよりはむしろ大であるとの見解を開陳するに至つた。

INAHではMc Connell¹⁰⁾らが腹膜結核患者に同剤投与中、次第に下痢が増加し、2週間目に鬱状態となり、両手背が赤く粗糙になり、急速に精神状態の悪化をきたしたので、INAHを中止、ニコチン酸とVB₂群を大量投与せるところ、5日目に精神症状が、13日目にペラグラが全快した例を報告しているが、塩崎¹¹⁾らはこれに対しINAHがamine-oxidaseを不活性化してニコチン酸アミドを酵素系から駆逐する作用があるであろうと述べている。

いまこの間にあつて、著者のINAH, SM投与により血中CoC量の減少を証せるは、両製剤のVB₁代謝に及ぼす影響をVB₁附隣作用の減力という形で示したものである。

附隣されたVB₁すなわちCoCの減少は、B₁の減少これを言いかえればB₁の供給不足またはその破壊によつて招来せられるとともに、一面附隣化そのもの、すなわち附隣に必要なATP, その他の因子に関する異常に帰因すべきことを省みる要がある。

いまINAH, SMの影響するところがそのいずれにおいてするかを知らねばならぬが、これに関し未だ充分な成績をわれわれが有しているわけではない。ただ少なく

ともSMに関し最近根石¹²⁾が同剤の家兎血中VB₁消長に及ぼす影響を検したところでは、正常時ならびにVB₁負荷時とも、総VB₁量に著明な影響はなく、結合型に減少傾向を認めたとしており、はたしてそうとすれば、これは附隣作用そのものの減力としなければならぬ。いずれにせよその詳細な検討に関して著者は更めてこれを将来の研究に委ねることとし、いま事実のみの記載にこれを止める。

結 論

肺結核患者にINAH, PAS, TB₁, SM等の抗結核剤を投与し、その前後における血液中CoC含量の測定を行つた。

INAH, SM投与はいずれも血液のCoC指数を明らかに低下せしめたが、TB₁, PASにはこれが認められなかつた。

これら薬剤のVB₁代謝に及ぼす作用機転については将来更に検討が加えられねばならぬ。

撰筆するに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を辱う

せる恩師日置教授に深甚の謝意を表す。また御便宜を賜つた国立石川療養所長河合益男博士ならびに実験用圧搾酵母の呈供を受けた大日本ビタミン製薬株式会社に対し衷心より謝意を表す。

文 献

- 1) 山下晋：ビタミン，9：487，昭30.
- 2) 山下晋：ビタミン，10：102，昭31.
- 3) 柴用経一郎・本間栄次：ビタミン，1：316，昭23.
- 4) 柴田経一郎・張寿海：ビタミン，1：140，昭23.
- 5) 柴田経一郎・張寿海：ビタミン，1：317，昭23.
- 6) 久保郁哉：医学の動向第1集抗生物質の半面：61，昭30.
- 7) 青山進午：日本医事新報，1606：648，昭30.
- 8) 二宮春忠：ビタミン，7：304，昭29.
- 9) 岸川基明：総合医学，12：321，昭30.
- 10) Mc Connell, R.B. a, Cheetham, H.D.: Lancet, 263:959, 1952.
- 11) 塩崎正勝・他：医療，8：505，昭29.
- 12) 根石二誠：広島医学，原著，3：1109，昭30.