

肺結核病巣内 PAS 濃度について

第 1 編

— 静注 PAS-Na 濃度の時間的推移 I —

橋 本 卓

結核予防会保生園 (園長 御園生圭輔)

受付 昭和 34 年 7 月 22 日

I 緒 論

ある化学療法剤の生体内における効果を問題とする場合、まずその血中濃度について論議される場合が多いが、薬剤の菌に対する有効な作用は菌の存在する病巣部において現われるのであり、したがって病巣内薬剤濃度がどの程度に達し、かついかに推移するかを知ることは薬剤の投与方法および投与量の決定ないしは臨床的效果との関係を知るうえに重要なことである。とくに結核性病巣では病変が単一でなく、ごく初期の滲出性炎症の時期には壊死あるいは特異的肉芽を欠くが、多くの場合は凝固壊死をおこした乾酪巣を有し、また類上皮細胞性肉芽を有する。また乾酪質が軟化崩壊して排除されると空洞となるが、その壁も様々で柔らかい肉芽性のももあり、また種々の硬さおよび厚さに線維性増殖をきたしているものもある。かかる変化は結核性病巣に特徴的な所見であつて薬剤の滲透に対しても一般的な炎症性組織の場合とは異なつた態度をとるものと考えられる。これまでも動物または人体の結核病巣内薬剤濃度について述べた報告は相当みられ、乾酪性病巣の内部にも有効濃度以上に滲透することがあきらかとなつている。これを薬剤別にみると SM については岩崎¹⁾、日比野²⁾、大沢³⁾、山下⁴⁾、Pierre⁵⁾ らの人肺病巣内 SM 濃度の報告があり、INAH では相沢⁶⁾、Alfred⁷⁾ の C¹⁴ INAH による海猿実験の報告、Pierre⁵⁾ の人肺病巣内 INAH 濃度についての報告がある。また PAS については Alfred⁷⁾ の C¹⁴ PAS による海猿実験および中村⁸⁾ の家兎肺実験の結核性空洞についての報告がみられる。しかし人肺病巣内薬剤濃度の時間的推移および病巣の性状との関係について追究したものはあまりみられない。それゆゑ今回は肺結核の切除例を対象とし、まず PAS について病巣、健康肺 (以下肺と略称) および血漿内濃度の時間的推移ならびに肺部位別にみた濃度の関係を諸種比較検討した。

II 対象および実験材料

本実験の対象は全身麻酔のもとに行なつた肺切除例 41 例で、その性別は男 36 例、女 5 例である。そのうち病巣被検例は 35 例、44 病巣、53 コ、肺被検例は 41 例、64 コである。被検症例は術前 3 日間および術中に PAS および PAS 類似構造を有する薬剤を使用していないことを確認した。PAS の投与は静注法によつた。その方法は静注用 PAS-Na (パスナール) 2 g を 20 cc の蒸溜水に溶解し、大体予想される切除終了時間より一定所要時間前に肘静脈または一側の足背の静脈から約 5 分間かけて全量を注射した。静注直前、静注後 5 分、15 分、30 分、1 時間およびその後は 30 分ごとに切除終了後まで静注の反対側の足背静脈から約 2 cc ずつ採血し、蔞酸塩で凝固を防ぎ、遠沈器で血漿を分離して血漿の被検材料とした。病巣、肺の場合、採血に相当する時間は諸種検討の結果、切除終了時間とし静注から切除終了までの時間を静注から材料採取までの経過時間とした。この経過時間を以後単に時間と称する。実験の性質上この時間は各例不定となるため、30 分ごとまたは 1 時間ごとに区切つてこれを時間区域とし、全症例を諸時間区域群に分けて観察した。ある時間区域内の各例の時間の平均値を平均時間と称してその時間区域の代表時間とし、またその時間区域内の被検材料の平均濃度を平均時間におけるその材料の代表濃度とした。原則としてある時間区域を 1 分でもこえたものは次の時間区域に含めたが症例の時間的分布のうゑからみて 3 時間 0 分と 3 時間 42 分の 2 例は 3~3.5 時間区に含め、また 5 時間 36 分の 1 例は 4~5.5 時間区に含めて計算した。

III 実験方法

1) 被検材料採取

切除された肺は速やかに実験に供した。まず病巣材料の採取には剃刀の刃で病巣を十分露出したのち必要部分を切り取り、肺材料の採取には可及的病巣と同区域および場合により他区域からも健康肺を肋膜などを含めぬように鋏刀または剃刀の刃で切取つた。被検材料 1 コの採

取量は 0.5~1.0 g で、これを感量 10 mg の毒薬天秤で秤量したのち除蛋白操作に移す。血漿採取については既述した。

2) 前処理

秤量した病巣、肺は乳鉢にとり十分磨砕したのち蒸溜水 2.0 cc および 20% トリクロール 醋酸 3.0 cc を加えて除蛋白濾過し、その透明濾液を被検液とした。血漿は 0.5 cc を試験管にとり蒸溜水 2.0 cc と 20% トリクロール 醋酸 3.0 cc で前者同様に処理した。除蛋白濾過には東洋濾紙 No. 6 標準定量用を使用した。

3) 呈色反応および測定

生体内 PAS の定量には比色法^{9)~14)}、C¹⁴ PAS 計測法^{7) 15)}、生物学的定量法^{2) 16)} など多数の方法があるが、本実験では根来氏¹²⁾ および小西井氏¹³⁾ の方法に準拠し津田氏試薬による呈色反応を利用し、また比色には ZEISS 製 Pulfrich 分光光度計を使用した。使用 Filter は S₅₂ 緑色である。

なお本反応と同時に毎回盲検 2 本および 10 γ/cc PAS-Na 液 2 本について同じ反応を行ない、本反応の正確さを確認するとともにこれを基準液として使用した。本法は被検液濃度約 15 γ/cc 以下では Lambert Beer の法則によくしたがうため被検液の PAS-Na 濃度は次の公式で求められる。

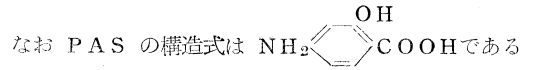
$$\text{被検液濃度 } (\gamma/cc) = 10\gamma \times \frac{\text{被検液吸光度}}{10\gamma/cc \text{液吸光度}}$$

4) 被検液濃度より被検材料内濃度への換算

本実験では血漿、20% トリクロール 醋酸、被検液その他諸試薬の比重はすべて水同様 1 とみなし被検材料内濃度は γ/g (以下 γ と略称) で表わすこととした。

換算の公式は次のごとくである。

$$\text{被検材料内濃度 } (\gamma/g) = \frac{(\text{被検液濃度 } \gamma/g) \times (\text{被検材料重量 } g + \text{前処理液全重量 } g)}{(\text{被検材料重量 } g)}$$



が本法はこの NH₂ 基と津田氏試薬がチアゾ結合して呈色するもので、NH₂ 基がアセチル化され遊離のアミノ基を失ったアセチル化 PAS は定量されない。目比野²⁾ によれば OH 基、COOH 基も生体内ではグルクロン酸、グリシンなどと結合する可能性があるが、これらの化合物は本法でも定量されうる。

IV 実験成績

1. 病巣・肺・血漿内濃度の時間的推移 (表 1, 2, 図 1)

本節の平均濃度は血漿では各例の経時的測定値を各時間ごとに平均して求め、病巣、肺では 1 症例 2 コ以上測定したものは症例内平均値を求めてその代表値とし、

表 1 血漿内濃度の時間的推移

静注後の時間	濃度		被検数
	平均	標偏	
5分	129.7	44.2	14
15	94.8	34.7	15
30	69.6	23.7	13
1時間	60.2	20.8	10
1.5	53.7	16.6	9
2	38.0	17.0	7
2.5	20.8	2.4	3
3	26.7	7.4	4
3.5	13.6	9.4	4
4	8.4	4.3	3
4.5	8.3	4.7	2
5時間 15分	6.5	6.5	2

本論文の表においては濃度の単位はすべて γ/g で示した。また標準偏差はすべて標準標準偏差である。

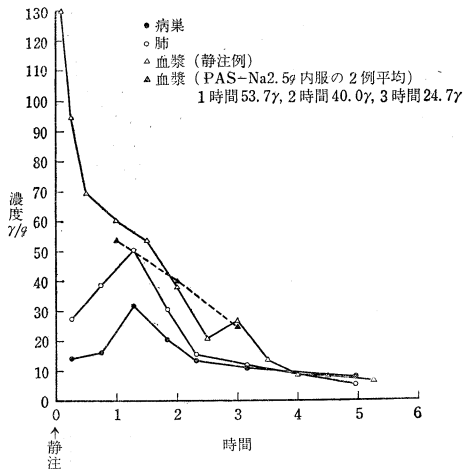
表 2 病巣および肺内濃度の時間的推移

時 間 区 域	平均	症例数	病 巣			肺			病巣=肺とした ときの危険率
			濃 度		被検数	濃 度		被検数	
			平均	標偏		平均	標偏		
0~30分	時 分 .16	5	14.1	7.5	9	27.5	22.2	11	20% 弱
30~60	.45	7	16.0	9.1	9	38.5	10.8	14	0.1% 以下
1~1.5時間	1.17	7	31.6	10.9	11	50.3	14.5	10	2% 以下
1.5~2	1.50	6	20.3	12.9	10	30.3	13.3	8	20% 強
2~2.5	2.19	4	13.6	5.3	7	15.3	7.8	4	50% 強
3~3.5	3.10	3	11.2	6.1	4	11.5	6.8	4	80% 弱
4~5.5	4.58	3	7.8	2.0	3	5.6	1.9	3	30% 強

各時間区域ごとに症例代表値の平均値を求めて、その時間的推移を観察した。

まず血漿についてみると、その濃度推移はほぼ 4 相に分かつことができ、静注後 5 分ですでに最高値の

図1 病巣・肺および血漿内濃度の時間的推移



130 γ に達し、30 分までは急激に低下し、30 分～1.5 時間ではやや緩徐となり、1.5～2.5 時間ではふたたびやや急速となり、2.5 時間以降はもつとも緩やかに低下してゆく。

肺内濃度は静注後 16 分で 28 γ を示し、以後漸増して 1 時間 17 分で最高値 50 γ となり、血漿内濃度に達せぬまま血漿とほぼ同じ速度で低下しはじめ、約 2 時間 20 分以後は一層緩徐となり、ほぼ 4 時間で血漿内濃度と交叉し以後両者はほとんど等濃度で推移する。

病巣内濃度は静注後 16 分で 14 γ を示し、以後漸増して肺と同様 1 時間 17 分で最高値 32 γ に達し、肺内濃度より約 20 γ 低い状態から肺よりやや緩慢な速度で低下しはじめ、約 2 時間 20 分で両者はきわめて接近し、また約 4 時間、ほぼ 9 γ の濃度で血漿と交叉し、その後 3 者はほとんど等濃度で推移してゆく。

各時間区域における病巣と肺の濃度差を推計学的に検定すると表 2 のごとく 30～60 分区および 1～1.5 時間区ではあきらかに有意差をもつて肺のほうが高く、0～30 分区、1.5～2 時間区では肺のほうが高い傾向はみられるが 5% の危険率では有意差を認めない。2 時間以後は濃度差の傾向もまったくみられなくなる。

2. 病巣・肺・血漿内濃度間の相関関係 (表 3)

前節により病巣、肺および血漿内平均濃度の推移の関係はあきらかとなつたが 3 者間の相関関係は不明なので、それぞれ 2 者ずつの相関係数を求め、その点を検討した。

各症例の代表値には病巣、肺は前節同様それぞれ症例内平均値をとり、血漿は各症例の経時的実測濃度から補間法により切除終了時に該当する濃度を求め使用した。

また病巣および肺内濃度は静注後 1 時間 20 分の前と後では増減の方向が逆となるため相関係数も 0～1.5 時間群と 1.5～5.5 時間群の 2 群に分けて考察した。

表 3 病巣・肺・血漿間の相関係数

時間 区域	病巣・肺	病巣・血漿	肺・血漿	症例数		
				病・肺	病・血	肺・血
時間 0～1.5	+0.74 0.1%以下	+0.069 80%弱	+0.28 20%強	19	18	21
1.5～ 5.5	+0.38 10%強 (+0.97 0.1%以下)	+0.39 10%強 (+0.71 1%以下)	+0.80 0.1%以下	16	17	17
				(15)	(16)	

() は異常例を除外した場合
% は推計学的検定危険率

まず肺・血漿間相関係数は 0～1.5 時間区では +0.28 (危険率 20% 強) であまり相関はみられないが 1.5～5.5 時間区では +0.80 (危険率 0.1% 以下) で相当高い相関を示すようになる。つぎに病巣・血漿間は 0～1.5 時間区では +0.069 (危険率 80% 弱) でまったく相関を認めず 1.5～5.5 時間区でも +0.39 (危険率 10% 強) で顕著な相関はみられない。

病巣・肺間では 0～1.5 時間区ですでに +0.74 (危険率 0.1% 以下) を示すが 1.5～5.5 時間区では逆に +0.38 (危険率 10% 強) に低下する。

なぜ病巣・肺間のみ相関が低下するかを検討した結果、この群に属する 16 例中 1 例の異常例を発見した。本例は病巣 0 γ 、肺 47 γ 、血漿 56 γ で病巣と肺、血漿間には非常に差がある。そこでこの 1 例を除外した 15 例について相関係数を求めたところ +0.97 (危険率 0.1% 以下) というもつとも高い相関を示すようになった。これと同様に病巣・血漿間 1.5～5.5 時間区についても本例を除いた 16 例について相関係数を求めると +0.71 (危険率 1% 以下) となり前述の +0.39 よりはるかに高くなる。ゆえにこの異常例についてはのちに再検討することとし一応本例を除いた場合の各相関関係を要約すると、すべての関係に正の相関がみられ、かつ 0～1.5 時間区より 1.5～5.5 時間区のほうが高い。また両時間区を通じ病巣・肺間ももつとも高く、肺・血漿間がこれにつき、病巣・血漿間ももつとも低い。

以上の結果より、個々の例において、血漿内濃度が高くても病巣内ではかならずしも高くない場合があり、とくに 0～1.5 時間区では前者から後者を推定することはほとんど不可能であることがわかる。

3. 肺部位別にみた病巣および肺内濃度

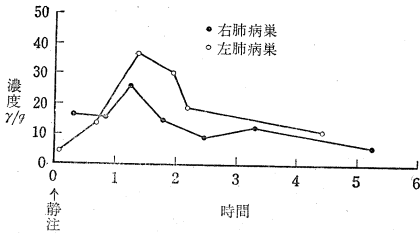
1) 左右肺別病巣内濃度の時間的推移 (表 4, 図 2)

病巣を左右肺別に分け、その濃度の時間的推移を観察した。その結果は表 4 および図 2 のごとく全般的に左側のほうが右側より高く、とくに 1～2.5 時間区において顕著である。のちに第 2 編において述べるごとく病巣においては性状の異なる場合に濃度差がみられるが、左右

表4 左右肺別病巣内濃度の時間的推移

時間 区域	右肺病巣			左肺病巣				
	平均 時間	濃 度		被検 数	平均 時間	濃 度		被検 数
		平均	標偏			平均	標偏	
0~30分	.19	16.5	10.5	8	.5	4.2	0	1
30~60分	.50	15.6	9.5	7	.41	13.8	7.2	2
1~1.5時間	1.14	25.8	10.5	6	1.22	36.6	9.9	5
1.5~2時間	1.47	14.6	11.9	6	1.57	30.0	8.2	4
2~2.5時間	2.28	8.8	5.4	4	2.11	18.7	6.1	3
3~3.5時間	3.19	12.4	7.1	4				0
4~5.5時間	5.14	5.8	2.0	2	4.25	11.0	0	1

図2 左右肺別病巣内濃度の時間的推移



別比較において性状別分布の異なる時間区としては1~1.5時間区があり、この時間区では左側に空洞、とくに薄壁空洞例が多いため高くなっていると思われる。しかし1.5~2.5時間区では病巣の性状別分布は左右相等しく、性状の相違による濃度差は考えられない。この時間区の左右間濃度差が偶然的なものか、一定の原因にもとづくものかは不明であるが、推移曲線も比較的不規則な点より、個体差による偶然的なものではないかと考える。

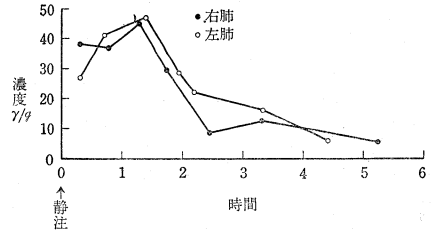
2) 左右肺別肺内濃度の時間的推移 (表5, 図3)

左右肺別にみた肺内濃度の時間的推移は両側とも全肺の場合とほとんど同型であるが、左が全般的にわずかに高い。しかしその差には有意性はないと思われる。また

表5 左右肺別肺内濃度の時間的推移

時間 区域	右 肺			左 肺				
	平均 時間	濃 度		被検 数	平均 時間	濃 度		被検 数
		平均	標偏			平均	標偏	
0~30分	.19	38.0	20.6	11	.19	26.7	27.6	7
30~60分	.47	36.8	16.7	12	.43	41.0	2.9	3
1~1.5時間	1.17	45.0	8.4	5	1.23	46.8	16.8	6
1.5~2時間	1.44	29.2	17.3	5	1.56	28.3	8.1	3
2~2.5時間	2.27	8.5	2.5	2	2.11	22.0	5.0	2
3~3.5時間	3.19	12.5	6.4	4	3.20	16.0	0	1
4~5.5時間	5.14	5.4	2.3	2	4.25	6.0	0	1

図3 左右肺別肺内濃度の時間的推移



病巣と比較すると右では約2.5時間、左では約2時間で両者ほぼ等濃度となるが、それ以前では常に肺のほうが高濃度を示す。同側の肺と病巣はそれぞれ類似の型の推移曲線を描いているが、これは同側の病巣と肺は症例の対応している場合が多いからであろう。

3) 肺区域別肺内濃度比較

病巣を区域別に分けることは被検材料数の関係上困難であり、かつ病巣内濃度は異常例を除けば肺内濃度と終始高い相関関係にあるから本実験では肺内濃度のみについて区域別比較を行なった。

① 上葉内区域間濃度比較 (表6~9)

表6 右 S₁・S₂ の濃度比較

	時 間	濃 度	
		S ₁	S ₂
各被検例	.17	71.0	47.5/2
	.33	12.0	14.0
	.51	50.0	38.5/2
	1.00	16.0	46.0
	1.50	9.5	7.6
平均	.54	31.7	30.7

/2……の欄は同一区域被検肺2コノ平均濃度を示す。以下同じ

表7 右 S₂・S₃ の濃度比較

	時 間	濃 度	
		S ₂	S ₃
各被検例	.17	47.5/2	30.0
	.26	14.0	26.0
	.33	14.0	27.0
	.51	38.5/2	32.0
平均	.32	28.5	28.8

上葉の区域別比較の方法は両側ともとくに時間区域に抱泥せず、同一肺内の2~3区域から同時に被検材料を採取した症例のみを対象とし2区域ずつ比較検討した。左肺ではS₄、S₅の症例がないためS₁₊₂とS₃のみである。

1区域で2コ以上測定した場合はその平均値を求めてその区域の代表値とし、全平均値について比較すると

表 8 右 $S_1 \cdot S_3$ の濃度比較

	時 間	濃 度	
		S_1	S_3
各 被 検 例	時分 .15	18.0	40.0
	.17	71.0	30.0
	.33	12.0	27.0
	.51	50.0	32.0
	1.39	46.0	36.0
平 均	.43	39.4	33.0

表 9 左 $S_{1+2} \cdot S_3$ の濃度比較

	時 間	濃 度	
		S_{1+2}	S_3
各 被 例	時分 .05	2.3	2.3
	1.27	31.0/2	42.0
平 均	.46	16.7	22.2

もに症例ごとの区域間比較も行なつた。その結果は表6～9のごとく平均値では右 $S_1 \cdot S_2$ 間, $S_2 \cdot S_3$ 間にはまったく濃度差を認めず, また右 $S_1 \cdot S_3$ 間, 左 $S_{1+2} \cdot S_3$ 間には若干濃度差がみられるが推計学的検定により有意差を認めなかつた。

また個々症例別比較においては右 $S_1 \cdot S_2$ 間では $S_1 > S_2$ 3例, $S_1 < S_2$ 2例, 右 $S_2 \cdot S_3$ 間では $S_2 > S_3$ 2例, $S_2 < S_3$ 2例, 右 $S_1 \cdot S_3$ 間では $S_1 > S_3$ 3例, $S_1 < S_3$ 2例, 左 $S_{1+2} \cdot S_3$ 間では $S_{1+2} = S_3$ 1例, $S_{1+2} < S_3$ 1例で各区域間にはやはり一定の傾向を認めなかつた。

以上の結果より左右とも上葉区域内 (左では S_{1+2} と S_3 のみ) では区域間濃度差は存在しないものと考えられる。

②上葉と S_6 の間の濃度比較 (表 10~11)

上葉と S_6 を同時に切除した症例は 1 例のみで同一症例内比較は不可能のため, 上葉と S_6 の被検材料の諸条件が可及的等しくなるような時間区域を選び比較検討した。なおここでいう上葉例の上葉内の区域は不定である。

まず右側は 1~1.5 時間区を選び比較したが, 表 10のごとく上葉では平均 1 時間 14 分で 44 γ , S_6 では平均 1 時間 22 分で 47 γ を示し, 時間差を考慮しても両者間には判然とした濃度差を認めない。次に左側は 1~2 時間区を選び比較したが, 表 11のごとく上葉では平均 1 時間 32 分で 42 γ , S_6 では 1 時間 44 分で 37 γ を示し, 両者は時間差のため直接比較することはできないが, 全肺内濃度の時間的推移 (図 1) と比較すると両者ともにほとんど推移曲線に一致し, やはり両者

表 10 右上葉と S_6 の濃度比較

	上 葉		S_6	
	時 間	濃 度	時 間	濃 度
各 被 検 例	時分 1.09	38.0	時分 1.20	47.0
	1.14	35.0	1.24	46.0
	1.18	59.0		
平 均	1.14	44.0	1.22	46.5

表 11 左上葉と S_6 の濃度比較

	上 葉		S_6	
	時 間	濃 度	時 間	濃 度
各 被 検 例	時分 1.05	77.0	時分 1.27	40.0
	1.26	60.0	2.00	34.0
	1.27	28.0		
	1.27	34.0		
	1.27	42.0		
	1.49	34.0		
2.00	17.0			
平 均	1.32	41.7	1.44	37.0

間には判然たる濃度差はないと考えるのが妥当である。

以上左右肺および諸区域別濃度比較を行なつたが肺諸部位の間には判然とした濃度差を認めなかつた。

4) 肺内濃度の不均等性

前項で述べたごとく平均値および症例数の比較では肺諸部位の間に濃度差を認めなかつたが, 同一肺内でもかなり不均等な分布を示す場合がみられたのでこの点を検討した。

検討の方法としては各時間区域ごとに同一肺で 2 コ以上測定した症例の最高値と最低値の濃度差の平均および最大濃度差例 (括弧内に示す) を求め, その時間的推移をみた。

その結果, 0~30 分区では 7 例で 15.3 γ (41 γ), 30~60 分区では 4 例で 16.8 γ (30 γ), 1~1.5 時間区は 1 例で 14 γ (14 γ), 1.5~2 時間区は 2 例で 6.0 γ (10 γ), 3~3.5 時間区は 1 例で 5.0 γ (5.0 γ) を示した。結局平均では 0~1.5 時間の間は約 15 γ , 1.5~3.5 時間の間は約 5 γ の不均等性を示し, 時間的な影響は顕著ではないが, 最大濃度差は時間とともに減少し, 肺内各部の均等化には時間を要することがわかる。

V 小 括

1) 血漿内濃度は静注後 5 分ですでに最高濃度に達し, 以後ほぼ 4 相を経て, 最初は急速に, 2.5 時間以降は非常に緩慢に低下してゆく。病巣および肺内濃度は約 1 時間 20 分で最高となり, その後は血漿とほぼ平行の状態

で低くなり、約4時間で3者の濃度は一致する。それ以前では常に血漿がもつとも高く、肺がこれにつぎ、病巣はもつとも低い。

2) 病巣、肺および血漿の間の濃度の相関関係はすべて正の相関を示し、1例の異常例を除けば静注後の時間に関係なく病巣・肺間がもつとも高く、肺・血漿間がこれにつぎ、病巣・血漿間がもつとも低い。またいずれの関係も静注後0~1.5時間区より1.5~5.5時間区のほうがはるかに高い相関を示す。0~1.5時間区では病巣・血漿間にはまったく相関を認めない。

3) 左右肺別に比較した場合、病巣では全般的に左側が高い傾向がみられるが、これはたまたま検査に用いた病巣が第2編で述べるごとく左側に濃度の高くなるようなものが含まれることにも原因し、また一部は偶然的なものと考えられる。

肺においては左右ほとんど等濃度で推移する。また右S₁、S₂、S₃、S₆の各区域間および左S₁₊₂、S₃、S₆の各区域間にはとくに濃度差を認めなかつた。

ただし同一肺内でもかなり不均等な分布を示す場合がみられた。

稿を終るにあたり御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった結核研究所研究部長岩崎龍郎博士、保生園長御園生圭輔博士、日本医科大学教授村上勝美博士に心から感謝の意を表し、あわせて本研究に御協力いただいた保生園医局員諸氏ならびに西川(旧姓引間)悦子女史に感謝します。

文 献

- 1) 岩崎龍郎：結核，30(増刊号)：1，昭30.
 - 2) 日比野進 他：結核の化学療法，医学書院，175，昭28.
 - 3) Yoshinobu Osawa et al. : J. Antibiotics ser. A, 9 : 118, 1956.
 - 4) 山下豊：東北医学雑誌，54 : 607, 昭31.
 - 5) Pierre Bourgeois et al. : Sem. Hôp., 33 : 1541, 1957.
 - 6) 相沢慎吉：抗酸菌病研究雑誌，11 : 256, 昭30.
 - 7) Alfred Heller et al. : Am. Rev. Tuberc., 75 : 71, 1957.
 - 8) 中村滋 他：胸部疾患，1 : 232, 昭32.
 - 9) Alin et al. : Nord. Med., 33 : 151, 1947.
 - 10) Klyne : Lancet, 611, 1948-10.
 - 11) E.K. Marshall : Proc. Soc. Exp. Biol., 68 : 471, 1948.
 - 12) 根来玄忠：薬学雑誌，71 : 209, 昭26.
 - 13) 小酒井望：結核の臨床，2 : 446, 昭29.
 - 14) P.A. Caccia : Am. Rev. Tuberc., 76 : 1071, 1957.
 - 15) 関誠一郎 他：胸部疾患，1 : 240, 昭32.
 - 16) 小川政敏：日本臨牀結核，16 : 417, 昭32.
- 9) 10) は佐藤彦次郎著「パスとチピオンの臨床」より、11) は 12) よりそれぞれ引用した。