

貼附反応に用いる新しいツベルクリン軟膏について

室 橋 豊 穂 ・ 池 田 絹 子 ・ 浅 見 望

三 浦 馨

国立予防衛生研究所結核部（部長 室橋豊穂）

受付 昭和35年7月27日

緒 言

1908年 Moro¹⁾ がいわゆる patch-test を発表して以来、多くの研究者や実地医家^{2)~5)} によつて追試が行なわれ、疼痛を全く与えないために、現在でも欧米では10才、時に15才以下の小児に対するツベルクリン反応検査に主としてこの方法が用いられている。しかし、この方法は皮内法に比して鋭敏度が劣り、かつ判定基準がきわめて曖昧なために、一般的には小児におけるスクリーニング・テスト用としての意義しか認められていない。ITC (International Tuberculosis Campaign) によつて行なわれたポーランドの検診成績によると、10才以下の小児ではほぼ PPD 1 TU に相当する陽性率を示すが、それ以上の年齢では陽性率の著しく低いことが報告されている⁶⁾。また、Gray⁷⁾ は多数の学童集団について、Hiltz⁸⁾ も約2,000名の結核患者について検査したが、いずれも Mantoux 法による皮内反応に劣る成績しか得られなかつた。わが国においても第二次大戦前に小児科方面でこの研究が行なわれ、笠原⁹⁾、野津・大坪¹⁰⁾、弘¹¹⁾ らによる報告がある。とくに後者によつて、ツベルクリンを滲みこませた濾紙片を貼附する方法が考案されたが、反応の不確実性のためにその後一般的に広く用いられるにはいたらなかつた。

このように、これまでいろいろ考案された貼附ツベルクリン反応検査の方法が皮内法に比して、小児においてさえ確実性を欠き、また年令的に著しく鋭敏度を異にすることは、年令的にあるいは個人的に異なる皮膚性状に基づいて、ツベルクリンの皮膚透過の程度に差があるためと考えられる。したがつて、もし貼附剤自体に改良が加えられて、透過度を高めうるとすれば、従来不確実視されていたこの方法を確実化することができ、陽性反応を呈しがたいとされている成人においてさえも反応を呈せしめ、したがつて広く実用化する道を拓きうるのではあるまいか。

健康な皮膚は皮脂で被われているために液体の浸入に対して抵抗するが、脂肪類に溶解された物質は角質層を通して吸収されうるといふ皮膚科学の知見に従えば、水剤そのままの形とみなしうる濾紙片貼附法では、ツベル

クリンの皮膚透過を期待することのきわめてむずかしいことが理解できる。そこで、ツベルクリン軟膏の形態を用いることとし、軟膏を構成する基剤について検討を加えることにした。

デンマークで現在使用されている Tuberculin Jelly の処方¹²⁾ を考慮にいれて、基剤としての軟膏の種類を種々変えて検討した結果、2,000倍稀釈旧ツベルクリンを用いる皮内反応にほぼ匹敵する反応を示しうることきツベルクリン軟膏を新しく製作することができた。本報告には、軟膏の処方ならびに動物を用いる反応検査の方法について述べようと思う。

実験材料ならびに方法

1. 使用動物

体重450~500gの健康モルモットを、生物学的製剤基準¹³⁾ に従つて感作し、7~10過後に用いた。貼附反応を行なうには、皮膚面積の広いものがよいので、なるべく体重の多い大きい動物を選んだ。

2. 使用ツベルクリン

貼附用には予研製ツベルクリン原液 No. 17 を、皮内用には標準ツベルクリン 2,000倍稀釈液を用いた。

3. 貼附法

a) 皮膚の清拭：モルモット横背部の毛を十分広く抜き取り、アルコールでよく拭き、皮膚の脂垢を除いた。

b) 布片の大きさ：フランネル布を直径15mmの円形に切り、軟膏を平等に塗布した。

c) 貼附：貼附皮膚面が水平になるように動物を保持し、横背部の適当な部位に上記軟膏布片を密着させ、その上から15mmビニール・テープを十字にしっかりと貼つた。このさい、ビニール・テープの附着部に毛があると剥がれやすいから、毛をよく除去しておく必要がある。

このようにして、片側3コずつ、計6コを貼附することができた。

d) 貼附後の飼育：動物はよく動きまわるので、寝糞を短切するか、または木屑を用い、貼附した小布片が剥がれないよう注意した。

e) 剝離：貼附18~24時間後（多くは翌朝）に剝がした。このときまでにすでに剝がれていたために反応の

不十分なものは除外した。

4. 皮内反応

横背部左側最前方（貼附位置より約 15 mm 前方）に常法に従って皮内注射した。

5. 判定

両法とも 24 時間および 48 時間後に行なった。

6. 反応の区分

予備的に行なった小実験の結果、皮内反応と貼附反応とでは反応の様態が全く異なることが分かった。すなわち、皮内反応では周知のように硬結を伴う発赤を生じ、反応程度に応じて大きさを異にする隆起を生ずるが、貼附反応の場合には、貼附面積にはほぼ限られた皮膚反応を呈するので、前者の場合のように反応の大きさをもつて区分することができない。反応の強く現われる場合には、貼附面全体が鮮紅色となり、うすい平板状の硬結を呈し、帽針頭大の赤い小丘疹が密集して、さながら猩紅熱の発疹部位をみるごとくである。反応の弱い場合にはこれに対して、貼附面にほとんど発赤や硬結はなく、赤い小丘疹が散在する。そして、この 2 つの程度の間に種々の段階がみられる。そこで、反応程度を比較するための目安として、反応の程度を次のように区分することにした。

貼附反応	反応の区分・点数	皮内反応
全く反応のないもの ○	— 0	硬結 0 ~ 4 mm
点状小丘疹 2 ~ 3 コ ☺	± 0.5	" 5 ~ 9 "
点状小丘疹数コ以上 ☻	+	" 10 ~ 14 "
点状小丘疹一部融合 ☼	± 2.0	" 15 ~ 19 "
点状小丘疹融合し全体が鮮紅色を呈するもの ●	≡ 3.0	" 20 mm 以上
≡ で小水泡、壊死、二重発赤などを伴うもの ●	≡ 4.0	≡ で二重発赤、水泡壊死などを伴うもの

7. 使用軟膏

基剤としては、脂肪性基剤（単軟膏）、吸水性基剤（脱水ラノリン）、乳剤性基剤（親水軟膏）、水溶性基剤（ポリエチレン・グリコール）、グリセリンの 5 種類を選び、これらの基剤にトラガント末を適宜加えた。

調剤はすべて無菌箱内で行ない、ツベルクリンの飛散を受けないよう注意を払った。まず使用する軟膏基剤とトラガント末とを乳鉢でよく混和し、ついでツベルクリン原液を少量ずつ加えながら所要量を添加研和する。最後に水を少量ずつ加え、よく混和したのちチューブに入れて氷室に保存した。

実験成績

実験 I. 基剤としての親水軟膏とグリセリンとの比較
デンマークの Tuberculin Jelly* はグリセリンを基剤としているので、グリセリンを用いたものと親水軟膏を用いたものを作った。とくに親水軟膏を用いた理由は、これが水溶液とよく混和しかつ皮膚に密着するので近時わが国においては皮膚科領域でしばしば用いられて

いることに着目したところにある。それらの基剤に対する添加ツベルクリン量は、デンマークの Tuberculin Jelly 中のそれ（約 64 %）を基準にして、次の処方のごとき数段階とし、それらの軟膏相互の比較、ならびにデンマーク製 Jelly（有効期限 1960 年）との比較を行なった。

a) 処方：

	A	B	C
(1) 親水軟膏	5.0	5.0	5.0
ツベルクリン	10.0	2.0	0.4
浄 水	—	8.0	9.6
トラガント末	0.2	0.2	0.2
計	15.2	15.2	15.2
ツベルクリン濃度	66 %	13 %	2.6 %
	A	B	
(2) グリセリン	2.2	2.2	
ツベルクリン	10.8	2.0	
アルコール	0.6	0.6	
トラガント末	0.5	0.5	
浄 水	—	8.0	
計	14.1	13.3	
ツベルクリン濃度	76.6 %	15 %	

処方(1)と(2)とでは総量が異なるので、ツベルクリンの濃度も多少異なっている。デンマークの Tuberculin Jelly には PPD をも加えてあるが、PPD は溶解後力価を著しく減ずることが知られているので、われわれの処方にはこれを加えなかつた。

b) 貼附成績：

成績は表 1 および図 1 のごとくである。図中棒グラフは、反応区分表に記した点数を軟膏ごとに集計した 1 疋当りの値である。

まず、親水軟膏を用いたものについてみると、ツベルクリン濃度に比例して反応の度合いが強いことが分かる。すなわち、(1)—A (66 %) では反応がきわめて強く、2,000 倍液皮内反応に匹敵する反応を与える軟膏中のツベルクリン濃度は (1)—B (13 %) と (1)—C (2.6 %) とのほぼ中間に相当することが推察された。これに対して、グリセリンを用いたものでは、(2)—A (76.6 %) が皮内反応よりやや弱く、(1)—C よりやや強い程度であつた。また、対照として用いたデンマーク製 Jelly は (2)—B すなわちグリセリンを基剤とする ツベルクリン 15 % のものよりも弱かつた。これは、使用期限内とはいえ、保存に伴う経時的な力価減弱によるのかも知れな

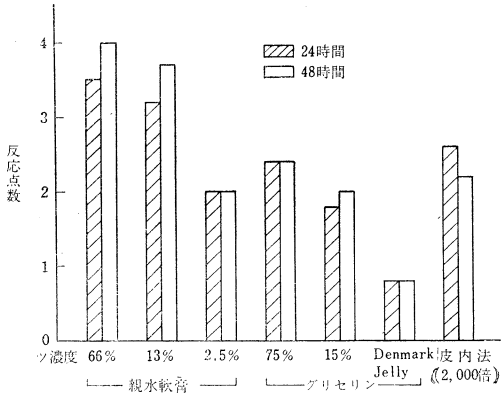
* デンマーク Tuberculin Jelly 処方：

旧ツベルクリン原液	10,800 cc
PPD 液	2,800 "
グリセリン	2,160 "
アルコール	576 "
トラガントゴム	421 g

表 1 親水軟膏とグリセリンとをそれぞれ基剤とするツベルクリン軟膏反応の比較 (48 時間)

モル No.	貼			附			皮 内 法 2,000 倍 ッ 液
	親 水 軟 膏			グ リ セ リ ン			
	66 %	13 %	2.5 %	75 %	15 %	Denmark Jelly	
1	■	■	+	+	+	+	$\frac{16 \times 14}{16 \times 14}$ (十)
2	■	■	+	+	+	+	$\frac{20 \times 20}{20 \times 20}$ (■)
3	■	■	■	■	+	■	$\frac{20 \times 21}{20 \times 21}$ (■)
4	■	■	+	+	+	+	$\frac{17 \times 17}{17 \times 17}$ (十)
5	■	■	+	■	+	-	$\frac{17 \times 17}{17 \times 17}$ (十)
6	■	■	+	+	+	-	$\frac{15 \times 15}{15 \times 15}$ (十)
7	■	■	+	+	■	-	$\frac{16 \times 16}{16 \times 16}$ (十)
総 点 数	28	26	14	17	14	7	16
平 均 点 数	4.0	3.7	2.1	2.4	2.0	1.0	2.2

図 1 親水軟膏とグリセリンとをそれぞれ基剤とするツベルクリン軟膏反応の比較



い。
以上の成績からみると、親水軟膏を用いる場合には、
混和するツベルクリン量が少ないにもかかわらず、グリセ
リンを用いたものよりも明らかに強い反応を呈することが
分かる。

これらのツベルクリン軟膏は、未感作動物には全く反
応を呈せしめず、また、感作動物に対してツベルクリン
を含まない基剤はなんらの反応をも呈せしめなかつた。
したがって、このツベルクリン軟膏による反応は、ツベ
ルクリン皮内反応と同様に特異反応であるということが
できる。

実験Ⅱ. ツベルクリン添加量の検討

基礎軟膏に加えるツベルクリン量によって反応の強さ
に差のあることが実験Ⅰで示されたので、親水軟膏のみ
を基剤に用いて、添加ツベルクリンの濃度を 0.6~33%

の 5 段階とした場合について調べた。

a) 処方：

親水軟膏	5.0
トラガント末	0.2
旧ツベルクリン原液	10.0
浄 水	

ツベルクリンと水との合計が 10 cc となるようにす
る。すなわち、ツベルクリンを 5 cc (33 %), 2 cc (13
) , 1 cc (6.6 %), 0.5 cc (3.3 %) および 0.1 cc
(0.6 %) 加え、不足分を水で補った。

b) 貼附成績：

成績は表 2 および図 2 のごとくである。軟膏中のツ
ベルクリン量の差は、明らかに反応の強さの差として示
された。2,000 倍稀釈ツベルクリンによる皮内反応にほ
ぼ匹敵する反応を与える軟膏中のツベルクリン量は、前
記の条件による感作動物の場合、6.6 % であることを
知った。

実験Ⅲ. 各種軟膏基剤の検討

実験Ⅰにおいてグリセリンと親水軟膏との比較を行な
つたが、さらに、単軟膏、脱水ラノリン、ポリエチレン
・グリコール等も加え、それぞれを基剤として貼附剤を
作つた。ツベルクリン濃度としては、実験Ⅱの成績を参
照して 6.6 % を選び、次の実験を行なつた。

a) 処方：

各種軟膏	5.0 g
旧ツベルクリン原液	1.0 cc
浄 水	9.0 cc
トラガント末	0.2 g

b) 貼附成績：

皮内反応と比較した成績は表 3 および図 3 のごとく

表2 親水軟膏を基剤とする場合のツベルクリン添加量と反応程度との関係 (48 時間)

モル No.	貼附法(基剤：親水軟膏)					皮 内 法 2,000倍ツ液
	33%	13%	6.6%	3.3%	0.6%	
1	冊	冊	冊	冊	±	$\frac{17 \times 18}{17 \times 18}$ (冊)
2	冊	冊	冊	冊	±	$\frac{15 \times 15}{15 \times 15}$ (冊)
3	冊	冊	冊	冊	+	$\frac{20 \times 21}{20 \times 21}$ (冊)
4	冊	冊	冊	冊	±	$\frac{15 \times 15}{15 \times 15}$ (冊)
総 点 数	16	13	12	8.0	2.5	9.0
平均点数	4.0	3.2	3.0	2.0	0.6	2.2

図2 親水軟膏を基剤とする場合のツベルクリン添加量と反応程度との関係

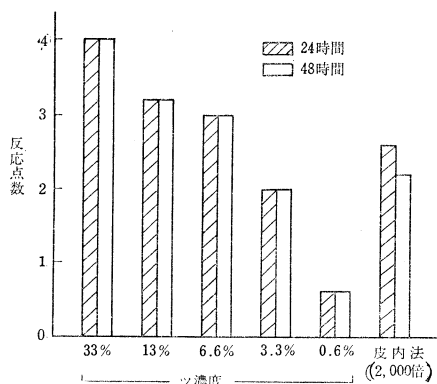
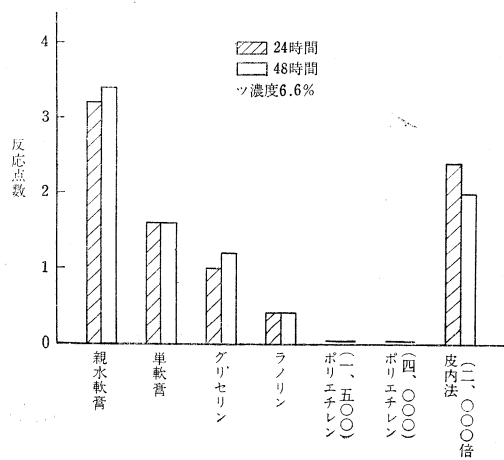


表3 各種軟膏基剤を用いた場合の反応の比較 (48 時間)

モル No.	貼 附 法 (ツ 濃 度 6.6 %)						皮 内 法 2,000 倍ツ液
	親水軟膏	単 軟 膏	グリセリン	ラノリン	P・G I	P・G II	
1	冊	冊	冊	-	-	-	$\frac{18 \times 17}{18 \times 17}$ (冊)
2	冊	+	-	-	-	-	$\frac{15 \times 16}{15 \times 16}$ (冊)
3	冊	冊	冊	+	-	-	$\frac{17 \times 17}{17 \times 17}$ (冊)
4	冊	+	-	-	-	-	$\frac{15 \times 15}{15 \times 15}$ (冊)
5	冊	冊	冊	+	-	-	$\frac{16 \times 14}{16 \times 14}$ (冊)
総 点 数	17	8.0	6.0	2.0	0	0	10
平 均 点 数	3.4	1.6	1.2	0.4	0	0	2.0

注：P・G I…ポリエチレン・グリコール 1,500
P・G II… " " " 4,000

図3 各種軟膏基剤を用いた場合の反応の比較



である。すなわち親水軟膏を用いたもののもっとも強い、鮮紅色の、明瞭な反応を呈し、皮内反応の程度よりもむしろやや強いように思われた。単軟膏を用いたものはこれに次ぐが、皮内反応に比べれば反応程度は明らかに弱い。グリセリン使用のものはさらに反応が弱く、また、Moroの原法である脱水ラノリンを用いたものはさらに弱かった。なお、近時軟膏基剤としてしばしば用いられるポリエチレン・グリコールを基剤とするものは、このツベルクリン添加濃度においては無反応であった。

次に、親水軟膏を基剤とするツベルクリン軟膏貼附の場合と、皮内法の場合とについて、24時間および48時間後の反応を比較したところ、皮内法では24時間値が大きく現われているが、貼附法では両者ほぼ等しいか、むしろ多くの場合に48時間以後のほうが強く鮮明な反応を呈した。これは貼附反応と皮内反応における反応の現れ方の差を示すもので、前者では剝離直後には発赤

が多くの場合不十分であるが、時間の経過とともに次第に発赤を増し、明瞭な反応を呈するにいたるのである。

なお、これらの基剤のみでは感作動物になんらの反応も生ぜしめず、またツベルクリンを含む軟膏は、未感作動物に対してなんらの反応も生ぜしめないことを繰り返して確かめた。

実験Ⅳ. 諸種界面活性剤添加の影響

軟膏基剤と水剤とを親和させるために界面活性剤はしばしば用いられる。そこで、Tween 80 (Atlas), Span (Atlas) および拡散因子 Hyaluronidase として Spla-cuta 5,000 単位 (塩野義) 等を次のごとく軟膏に加え

て、反応に及ぼす影響を調べた。

- a) 処方：
- 親水軟膏

旧ツベルクリン原液

浄 水

界面活性剤

トラガント末
- 5.0 g

1.0 cc

9.0 cc

0.2 g

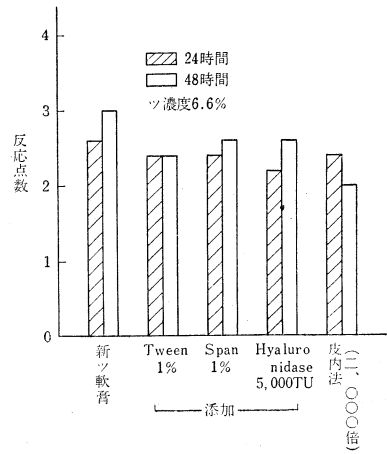
Tween 80 と Span はそれぞれ 1 % 液、1.5 cc を、Hyaluronidase は 1 cc をそれぞれ旧ツベルクリンに加え、ついで基剤と混和した。

b) 貼附成績：

表 4 界面活性剤および Hyaluronidase 添加ツベルクリン軟膏による反応の比較 (48 時間)

モル No.	貼 附 法				皮 内 法 2,000 倍ツ液
	新 ツ 軟 膏	新 ツ 軟 膏 + Tw. 80	新 ツ 軟 膏 + Span	新 ツ 軟 膏 + Hyaluronidase	
1	冊	冊	冊	冊	$\frac{17 \times 17}{17 \times 17}$ (H)
2	冊	冊	冊	冊	$\frac{16 \times 16}{16 \times 16}$ (H)
3	冊	冊	冊	冊	$\frac{18 \times 18}{18 \times 18}$ (H)
4	冊	冊	冊	冊	$\frac{15 \times 15}{15 \times 15}$ (H)
5	冊	冊	冊	冊	$\frac{14 \times 16}{14 \times 16}$ (H)
総 点 数	15	12	13	13	10
平 均 点 数	3.0	2.4	2.6	2.6	2.0

図 4 界面活性剤および Hyaluronidase 添加ツベルクリン軟膏による反応の比較



成績は表 4 および図 4 のごとくである。すなわち、本実験のツベルクリン添加濃度では Tween 80, Span, Hyaluronidase を添加しても、反応になんら影響を与えるとは思われなかった。これらの影響を調べるには、さらにツベルクリン濃度の低い軟膏について検討する必要

があろう。

総 括 ・ 考 案

ツベルクリン貼附反応は、乳幼児に対する無痛の検査法として発案され、ある程度の反応を呈すれば事足りると考えられて、スクリーニング・テスト用としてのみ用いられてきた。そのために、軟膏基剤や添加ツベルクリン量に関する検討は全くなく、したがって、その方法の改良は企てられず、きわめて精度の低い補助的な方法とみなされていた。しかし、小児においてさえも反応の現れ方に相当の個体差のあることや、年令的に小児以外のものでは反応がきわめて現われにくいという事実を目を留めれば、皮膚性状の個体差ないし年令差に対する軟膏基剤の種類、性質という組合せにおいて考察すべき点があり、改良しうる余地が残されているのではないかと考えられる。おそらく、軟膏基剤になんらかの工夫を加えれば、ツベルクリンの皮膚透過度を増し、したがって、反応の鋭敏度を上げるのではないかと推察が生まれる。この考えのもとに、欧米で現在用いられている貼附用 Tuberculin Jelly の処方を調べ、基剤を変えて、ツベルクリンの皮膚への透過を増そうと考えた。ツベルク

リンと基剤との混和をよくし、貼附のさい十分皮膚面に密着されることのできるものであればその目的を達しうると考えられるので、近時わが国の皮膚科領域でしばしば用いられている親水軟膏を基剤に用いることにした。実験成績に述べたように、親水軟膏を用いた場合、他の数種の基剤を用いたものはもちろん、グリセリンを基剤とする Tuberculin Jelly よりもはるかに明瞭な強い反応を示し、2,000 倍稀釈液による皮内反応にほぼ匹敵する貼附反応用濃度を推定することができた。この場合、われわれの処方では、Tuberculin Jelly のように PPD を用いなかつたが、それは、水に溶解された場合に PPD は急速に力価を減弱するので、その添加を無意味と考えたからである。また、界面活性剤や拡散因子の添加は、前述の実験条件では反応になんらの影響も与えず、未感作のツベルクリン反応陰性動物では 24 時間以上貼附しても全く反応を呈さぬこと、さらに基剤自体では感作動物に全く反応を生ぜしめないことを再三確認した。したがって、この軟膏による反応は皮内反応同様、特異的なものと考えてよい訳である。

貼附反応を人体に行なう場合、欧米では陽性の下限を小丘疹 3 コと定めている。しかしこの基準の拠る所は明らかでない。上に述べたように、この反応では皮内反応とは全然様態を異にし、ツベルクリンの濃度や、アレルギーの強さに従って反応の大きさを増すのではなく、貼附面積の範囲内に生ずる小丘疹数とこれに伴う皮膚の発赤・硬結の程度を異にするのであるから、反応の質的な面への考慮なしに、皮内反応で慣用されている発赤部位の大きさの計測によつて反応を評価する訳にはゆかない。

そこでわれわれは、小丘疹の数に従つて反応程度を区分することにした。この区分によれば、硬結を指標とする場合（動物の場合には常に硬結を指標とする）の皮内反応とはほぼよく相関する反応段階を示すことができる。おそらく人体の場合にも、この方式で判定区分を定めうるであろう。判定にあたり、欧米で決められている小丘疹 3 コというのは、時に観察が難しくきわめて曖昧になりやすいので、数コ以上小丘疹のある場合を一応（+）としたが、この点は人体について皮内反応との相関を検討したうえで定めたいと考えている。以上述べたようにして作られた軟膏を診断用として実用化するためには、まだ改良の余地が多いと思われるが、現段階においては、親水軟膏を基剤とするわれわれの処方によつて、十分貼附反応の目的を達しうるツベルクリン軟膏をひとまず作ろうと考えている。

混和すべきツベルクリン原液量についてみると、Moro は 50 %、デンマークでは 64 % をそれぞれ用いているが、われわれの実験条件における感作モルモットに関するかぎり、6.6 % にツベルクリン原液を含む軟膏が、ほぼ 2,000 倍稀釈液皮内反応に匹敵する反応を呈せ

しめうることを、添加量を増せばさらに反応を強めうることを等を知った。すなわち、軟膏基剤をこのように選んだ結果として、従来欧米で慣用されているものの約 1/10 のツベルクリン添加量で、しかも一層鋭敏な反応を呈せしめることができるようになった訳である。ただし、感作動物の場合には、貼附直前に毛を十分抜去するという特殊な機械的条件が皮膚に加わっているのであるから、この動物実験のみからただちに人体使用濃度を推定することには無理がある。人体に好適なツベルクリン濃度については、別に検討を加える必要があろう。

動物を用いて貼附軟膏による反応を検討するにあたり、実験開始当初は種々の障害のために好ましい成績が得られなかつた。しかし、体表面積の広い大きい動物を用い、毛を十分抜去し皮膚の脂垢をよく清拭して除き、貼附のさい皮膚面をあまり緊張させぬよう注意し、さらに貼附後摩擦による剝離を防ぐために寝薬を短く切る等の諸注意を払うことによつて、再現性ある基礎研究を行なうことができた。このような注意は動物実験を行なううえにきわめて大切であると思う。なお軟膏の作り方、硬度等の調製条件、保存の力価に及ぼす影響、貼附条件等についての検討は、稿を改めて報告したい。

結 論

欧米においてもつばら小児に用いられている貼附ツベルクリン反応を再検討するために基礎的研究を行ない、確実な反応を呈せしめるツベルクリン軟膏を新しく製作することができた。

貼附用軟膏の基剤としては、親水軟膏がもつとも適切である。

また感作モルモットにおいて、2,000 倍稀釈ツベルクリン皮内注射による反応に匹敵する反応を呈せしめる貼附軟膏中のツベルクリン濃度はほぼ 6.6 % であることが分かつた。

本稿の要旨は第 55 回日本結核病学会関東地方会において報告した。

文 献

- 1) Moro, E. : Münch. Med. Wschr., 55 : 216, 1908.
- 2) Lignieres, J. : Ztbl. f. Bakt. u. Parasit., Orig., 46 : 373, 1908.
- 3) Blumenau, N. : Ztschr. f. Tuberk., 22 : 157, 1914.
- 4) Feer, E. : Münch. Med. Wschr., 68 : 1050, 1921.
- 5) Habetin, P. : Wien. Klin. Wschr., 41 : 703, 1928.

- 6) Ustvedt, H.J. : Bull. World Hlth Org., 2 : 393, 1950.
- 7) Gray, C. Walter : Dis. Chest, 35 : 155, 1959.
- 8) Hiltz, E.J. : Canad. Med. Assoc. J., 76 : 718, 1957.
- 9) 笠原道夫 : 児科雑誌, 136 : 659, 明44.
- 10) 野津謙・大坪佑二 : 児科雑誌, 423 : 1105, 昭1 .
- 11) 弘好文 : 児科診療, 4 : 102, 昭13.
- 12) 室橋豊穂 : 結核の臨床, 2 : 322, 昭29.
- 13) 生物学的製剤基準 : 厚生省, 153, 昭35.