

第二次化学療法に失敗した重症難治肺結核症に対する
第三次化学療法の成績

永田 彰・松本 光雄

県立愛知病院 (院長 永坂三夫)

山本 正彦・中村 宏雄

名古屋大学医学部内科第一講座 (主任 日比野進)

受付 昭和 41 年 1 月 28 日

A STUDY ON CHEMOTHERAPY USING SO-CALLED TERTIARY DRUGS
FOR SEVERE CAVITARY PULMONARY TUBERCULOSIS
FAILED TO RESPOND TO CHEMOTHERAPY
BY PRIMARY AND SECONDARY
ANTITUBERCULOUS DRUGS*

Akira NAGATA, Mitsuo MATSUMOTO, Masahiko YAMAMOTO
and Hiroo NAKAMURA

(Received for publication January 28, 1966)

Twenty patients with severe cavitory pulmonary tuberculosis who failed to respond to chemotherapy by primary and secondary antituberculous drugs, were treated by triple combination chemotherapy including so-called tertiary drugs.

As shown in Table I, Ethambutol (1 g daily) and Viomycin (1 g twice weekly) were used in the majority of cases, and Kanamycin (2 g twice weekly), Capreomycin (1 g three times weekly), Ethionamide (0.5 g daily), Pyrazinamide (1.5 g daily), Cycloserine (0.5 g daily) and Isoxyl (3 g daily) were used less frequently.

All patients subjected to this study had far advanced cavitory tuberculosis, and failed to respond to previous chemotherapy for longer than five years. All cases were sputum positive for tubercle bacilli, and their disease conditions were contraindication for surgical treatment at the time when they went into the study.

The study was started during the period from October 1964 to January 1965, and all cases were followed up for at least six months.

The regimen of chemotherapy in this study was decided by the results of drug sensitivity tests.

Results of treatment were evaluated mainly by sputum conversion and the course of X-ray findings. Sputum examination was done weekly both by smear and culture.

Results obtained were summarized as follows.

1) During six months' treatment, two (10%) out of twenty patients converted to culture negative consecutively for three months, but one case showed relapse after six months. Thus, nineteen patients failed to respond to the treatment.

2) Only one (5%) out of twenty patients, showed slight improvement in radiographic findings. Cavity closure was not observed in any cavity, but slight improvement of cavity

* From Aichi Prefectural Hospital, Aza-Kuriyado, Kakemachi, Okazaki-city, Aichi-prefecture, Japan.

was observed in three cavities out of thirty eight cavities with sclerotic wall, which occupied the majority of all the cavities included in this study.

Thus, it is concluded that the results of triple combination chemotherapy including so-called tertiary drugs for patients with severe cavitary pulmonary tuberculosis who failed to respond to chemotherapy by primary and secondary drugs are very unsatisfactory.

緒 論

Streptomycin (SM), Isoniazid (INH) および PAS のいわゆる、第一次抗結核剤による化学療法が不成功に終わり、これらの薬剤に耐性を示す場合には、いわゆる第二次抗結核剤の併用療法が行なわれ、本邦においてはそのうち Kanamycin (KM), Ethionamide (TH), および Cycloserine (CS) の3剤併用療法が最もよく検討され高い評価を受けている。

しかしながら KM+TH+CS の3剤併用療法によつてもなお菌陰性化を得られない症例がかなりの率に及んでいるのも周知のごとくであり、その対策の確立が望まれるところである。

われわれは第二次化学療法にも失敗した重症難治肺結核症 20 例に対して Ethambutol (EB), Viomycin (VM) または Capreomycin (CM) を中心とした他に感受性の比較的高い薬剤を組合わせた3剤併用療法を行ない、いわゆる第三次化学療法を試みた。

研究 方 法

1) 対象の選択

二次剤治療にも失敗した重症難治例のうちより

i) KM, TH, CS のうち2剤以上をすでに使用済み。

ii) 通算既往治療5年以上。

iii) 今回の治療前6カ月以上塗抹培養陽性持続。

iv) 外科療法の適応外。

v) NTA 分類で far advanced。

vi) 学研病型で拡り2以上のF型またはC型で硬化壁多房空洞、巨大空洞または多発空洞を有するもの。

以上 i)~vi) のすべての条件を満足する症例を選んだ。

2) 化学療法方式

表1に示すごとき各薬剤1濃度耐性検査の結果、感受性ありと思われた薬剤を3剤選り3剤併用方式を決定した。この場合この併用方式には KM, CM, VM のうち1剤を必ず加えるように選定した。その併用方式は表1より分かるごとく、20 例中 4 例に KM, 3 例に CM, 13 例に VM, 19 例に EB を使用している。Isoxil (DAT) も1例に用いた。治療期間は6カ月以上である。

3) 耐性検査

上記1濃度耐性検査は Kirchner 半流動培地 (pH6.8) を用い、間接法により接種菌量 10^{-3} mg で3週間後判定。薬剤濃度は SM 2 mcg/ml, KM 5 mcg/ml, CM 10 mcg/ml, VM 5 mcg/ml, INH 0.2 mcg/ml, PAS 3 mcg/ml, PZA 20 mcg/ml, TH 5 mcg/ml, CS 10 mcg/ml, EB 10 mcg/ml, DAT 20 mcg/ml のごとく1剤1濃度のみで行なつた。

4) 臨牀検査

検痰は毎週塗抹培養を行ない、各月ごとにその月の最高の排菌量を基に学研の基準に従つて判定した。

レントゲン検査は3カ月ごとに直接撮影および断層写真を取り、学研の基準に従つて経過判定した。

5) 症例の背景因子

Table 1. Results of Sensitivity Tests for Eleven Drugs

Case No.	Control	Drug concentration (mcg/ml)										
		SM 2	KM 5	CM 10	VM 5	INH 0.2	PAS 3	PZA 20	TH 5	CS 10	EB 10	DAT 20
1	+++	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
2	+++	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
3	+++	+	+	-	-	+	C	+	+	+	+	+
4	+++	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
5	+++	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+
6	+++	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+++	+	-	+	+	C	+	+	+	+	+	+
8	+++	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
9	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+++	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
11	+++	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	+++	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
13	+++	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
14	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	160
16	+++	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	+++	+	+	+	+	C	+	+	+	+	+	+
18	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	+++	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	180	180	-	4	+	170	+	5	150	+	1	160

Notes: 1) Indirect method was used. 2) Kirchner's semi-solid agar media was used. 3) Size of inoculum was 10^{-3} mg. 4) Drugs marked by O were used for treatment as they were sensitive. 5) C indicates contamination.

20例の背景因子をみると、性・年齢では表2のごとく男12例、女8例。年齢は20才代より60才代に及び、50才以上は5例ですべて男であった。%肺活量は60%以下が全体の80%を占め、体重増減率(箕輪¹⁷⁾)でも-10%以下が全体の70%で栄養状態も不良のものが多い。発病時期よりみれば表3のごとく全例が5年以上の療養歴を有し、10年以上にわたる古い例が全体の約半数を占め、通算既往治療歴も表4のごとくで10年以上が3例もある。既往の化療歴は一次剤 SM, INH, PAS は全例使用済であり、二次剤 KM, TH, CS の3剤とも使用済が15例(75%)で、KM, TH, CS のうち2剤以上

Table 2. The Number of Patients by Age and Sex

Age	Male	Female	Total
20 ~	1	2	3
30 ~	4	5	9
40 ~	2	1	3
50 ~	4	0	4
60 ~	1	0	1
Total	12	8	20

Table 3. The Number of Patients by Duration of Illness

Year	Number of cases
5 ~	3
6 ~	2
7 ~	6
8 ~	0
9 ~	0
10 ~	9
Total	20

Table 4. The Number of Patients by Duration of Chemotherapy Prior to this Regimen

Year	Number of cases
5 ~	8
6 ~	4
7 ~	2
8 ~	2
9 ~	1
10 ~	3
Total	20

Table 5. Sputum Bacteriological Findings on Smear and Culture for Each Case at the End of Every Month after Starting Treatment

Case No.	Regimen	Smear (month)							Culture (month)						
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7-9th	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7-9th
1	KM · EB · CS	3	3	3	1	1	1	3	3	3	3	3	2	2	3
2	KM · EB · CS	1	1	1	2	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3
3	KM · EB · PZA	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2
4	KM · EB · DAT	3	3	1	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
5	CM · EB · TH	3	3	2	3	2	2	3	3	3	2	1	1	3	3
6	CM · EB · CS	3	1	1	1	2	1	1	3	1	1	2	2	2	2
*7	CM · EB · PZA	3	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1
8	VM · EB · TH	3	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
9	VM · EB · TH	1	1	1	1	1	3	3	1	1	2	2	1	3	3
10	VM · EB · TH	3	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3
11	VM · EB · TH	3	1	1	1	1	3	3	3	2	2	2	2	3	3
12	VM · EB · TH	3	1	1	1	1	1	2	3	2	3	2	1	1	2
13	VM · EB · CS	3	3	3	1	1	1	2	3	2	2	2	2	3	3
14	VM · EB · PAS	1	1	1	1	1	1	3	2	2	2	2	2	3	3
15	VM · EB · PAS	1	2	1	3	1	1	3	3	3	2	2	2	3	3
16	VM · EB · PZA	1	3	3	1	1	1	2	3	3	2	3	3	2	3
17	VM · EB · PZA	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
18	VM · EB · PZA	3	3	2	2	1	3	3	3	3	2	2	2	2	3
19	VM · EB · PZA	3	1	1	1	1	1	3	3	3	1	1	2	3	3
20	VM · CS · PAS	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Note: i) Figures in the columns of "Smear" and "Culture" indicate the course of bacteriological findings according to "GAKKEN" classification.

1. Converted to negative. 2. Decreased. 3. Unchanged.

ii) * The indicated regimen of chemotherapy was interrupted in this case because of visual disturbance in 3rd month, and all the other cases were treated with the indicated regimen of chemotherapy for longer than 6 months.

Table 6. Weekly Bacteriological Findings of Sputum on Culture

Case No.	Regimen	Pre-treatment	1st month	2nd month	3rd month	4th month	5th month	6th month
1	KM. EB. CS	#	## # # #	## # # 70	## # 150 #	100 50 6 #	50 - 20 -	- - 3 100 2
2	KM. EB. CS	#	## # 80 26	65 2 -	- - 21	10 100 # #	+ 8 #	10 - 100 #
3	KM. EB. PZA	#	- 19 - 3	- - - - -	- - - - -	- - 14 - -	- - - 17 -	- - - - -
4	KM. EB. DAT	#	## # # 190	## # 100	17 # 3	5 # -	100 # - #	# # #
5	CM. EB. TH	+	3 4 1 9	2 3 - 1	- 1 - -	- - - - -	- - - - -	- + - - -
6	CM. EB. CS	#	## - # - 100	- - - - -	- - - - -	2 - - - -	- - - 11	- 3 - +
7	CM. EB. PZA	#	## # # #	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
8	VM. EB. TH	#	## # # #	## #	## # # #	#	## 45 +	## + # #
9	VM. EB. TH	#	- - - - -	- - - - -	2 - - 4	- 4 - -	- - - - -	- 150 - 54 #
10	VM. EB. TH	#	## # # #	+ + # 16	10 44 17	+ + # # #	+ # # #	# # # # #
11	VM. EB. TH	#	## # 36 #	- - 15 -	1 1 1 7	- - 60 -	50 - 10 10	## 22 20 3 #
12	VM. EB. TH	#	100 #	- 40 - 40	- # 20 4	- - - - 1	- - - - -	- - - - -
13	VM. EB. CS	#	100 # # #	- - 3 -	- - 8 31 60	150 - - -	1 - - 4	# 70 70 60 #
14	VM. EB. PAS	#	35 40 17 -	- - 1	- - 3 34 200	10 15 9 2	1 - 3	- 20 - # 8
15	VM. EB. PAS	#	## # #	## 150 6 8	- 1 15 20	8 4 18 4	- 10 3 10	- 15 - # 100
16	VM. EB. PZA	#	## # 36 #	## # 58 8	4 - 38 10	# 68 8 -	4 4 51 #	3 7 - 6 1
17	VM. EB. PZA	#	## # # 5 11 5	## # 4 14	5 3 # #	# # + +	+ + + + #	+ + # - 8
18	VM. EB. PZA	#	## # # #	13 # # #	1 1 - 2	+ - - - -	6 1 - +	1 - 1 - #
19	VM. EB. PZA	#	## # # # - 3	## # 15 -	- - - - -	- - - - -	- 1 - - 19 -	3 15 # -
20	VM. CS. PAS	#	## # # #	##	## # # #	## # # #	- # 4 #	# # # # #

Note: Growth of tubercle bacilli on Ogawa's egg media was shown according to the following criteria.

Number: Average counts of colonies (200 or less).

+: Colonies almost distinct (more than 200).

: Moderately confluent growth.

: Partially confluent growth.

: Completely confluent growth.

は全例使用している。

成績

1) 検痰成績

各例における経過は表5のごとくで、塗抹で3カ月以上連続陰性化を示した例は20例中11例であるが、ほとんどの例が再陽転を来たしており、再陽転の時期は6カ月以内同一薬剤使用中が3例、6カ月以後同一薬剤使用中が5例、6カ月以後薬剤変更後が2例で、陰性化11例中10例が再陽転を来たしている。

培養についてはさらに悪く、3カ月以上陰性持続したのはわずか2例で、うち1例(症例3)は治療開始後6カ月目より培養陰性化し3カ月間陰性持続したが同一薬剤使用中再陽転し、他の1例(症例7)は2カ月目より陰性化し塗抹培養ともに9カ月以上陰性持続して現在にいたっている。各症例について6カ月間の培養検査結果の詳細を示すと表6のごとくで、喀痰中結核菌に対する治療効果を伺わせる。

全例の各月における喀痰中結核菌検査成績の経過は表7のごとくで、塗抹ではかなり高率に陰性化し、月を追って陰性例が増加し5カ月後が最高で20例中13例(65%)であり、さらに陰性化、減少を合わせると5カ月後が最高で17例(85%)であるが、6カ月後は再び治療開始前の状態にもどる例が増加する。

培養検査も同様であるが、塗抹に比較して陰性化例は少なく2~6カ月の間は20例中3~4例(15~20%)である。しかし菌の減少は3~5カ月は顕著で、陰性化および減少を合わせると全症例の約2/3、最高70%に達する。しかし6カ月後より再び治療開始前の状態にもどる例が増加する。

2) 胸部レントゲンの変化

表8のごとくで、基本病変はほとんど不変で、3カ月

Table 8. Course of X-ray Finding

i) Basic lesion

	3rd month	6th month
Slightly improved	1	1
Unchanged	18	19
Worsend	1	0
Total	20	20

ii) Cavity

Cavity with non-sclerotic wall

	3rd month	6th month	
Slightly improved	Diminished in size	0	2
	Cyst-like change-b	1	0
Unchanged	2	1	
Total	3	3	

iii) Cavity with sclerotic wall

	3rd month	6th month	
Slightly improved	Filled-in	1	1
	Cyst-like change-b	0	2
Unchanged	37	35	
Total	38	38	

後の悪化の1例は咯血による例であつたが6カ月後は元に復した。軽度改善をみたのが1例のみである。

空洞は観察した41コのうち非硬化壁空洞3コ中2コはともに軽度改善(縮小)を示したが、38コの硬化壁空洞はほとんど不変で、軽度改善は3コ(8%)に認められそのうち2コは壁の菲薄化であつた。

3) 副作用

VM+EB+TH 投与の1症例に肝機能障害を認めた。

Table 7. The Course of Sputum Bacteriological Findings

Smear

	1st month	2nd month	3rd month	4th month	5th month	6th month
Converted to negative	6 (30%)	9 (45%)	11 (55%)	11 (55%)	13 (65%)	10 (50%)
Decreased	0	1 (5%)	3 (15%)	4 (20%)	4 (20%)	2 (10%)
Unchanged	14 (70%)	10 (50%)	6 (30%)	5 (25%)	3 (15%)	8 (40%)
Total	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Culture

	1st month	2nd month	3rd month	4th month	5th month	6th month
Converted to negative	1 (5%)	4 (20%)	4 (20%)	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)
Decreased	2 (10%)	5 (25%)	10 (50%)	9 (45%)	9 (45%)	4 (20%)
Unchanged	17 (85%)	11 (55%)	6 (30%)	8 (40%)	7 (35%)	13 (65%)
Total	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)

Note: Numerals indicate numbers of cases.

CM+EB+PZA 投与の1症例に肝機能障害についてEB開始後2カ月半で視力障害を生じEBを中止した。本症例はEB中止およびビタミンB₆、高単位B₁₂投与によつて視力障害は次第に回復した。その他腎機能、聴力検査等の結果ではとくに認むべき副作用はなかつた。

考 案

SM+INH+PAS 併用初回治療の成績はきわめてすぐれており、療研¹⁾の報告では12カ月後95.2%の菌陰性化を認め、空洞の改善を認めないものは3.3%となっている。

再治療例に対してもKM+TH+CSの3剤併用を行なつた療研²⁾の成績によれば、12カ月で菌陰性化は63%、空洞の改善は24%となつている。日結研³⁾の成績でもKM+TH+CS併用6カ月後の菌陰性化は70%、胸部レントゲン所見でもC型にもかなりの効果がみられており、一次剤について二次剤を系統的に併用すれば高率に治療の成功が望まれるところである。

一方再治療例中重症難治例に対してはKM+TH+CS 3剤併用を行なつても、われわれ⁴⁾の成績によれば1年以上菌陰性持続例は30%にすぎず、すでに難治化した症例のうちには、第一次治療、第二次治療のいずれによつてもなお菌陰性化しない場合があり、これらに対してはいかなる治療方式がよいかを定めることはきわめて重要な問題である。

われわれはかかる症例に対しては未使用またはなおも感受性を有する薬剤の3剤併用療法を試みた。しかしその薬剤の選択にはDye⁵⁾に従つて1剤1濃度の耐性検査を行ない、感性ありと思われる薬剤を選択し組み合わせ使用した。その結果まだ一般的には使用されてないEB, VM, CMが主力となつた。

EBについては再治療の場合もかなりすぐれた効果をあげることは諸家^{6)~13)}の報告どおりであるが、EBを第三次治療薬として使用した報告は比較的少ない。小林¹⁴⁾はSM, INHに耐性を有しTH+CS+INHの第二次治療6カ月行ない、なお菌陰性化しない例に対してKM+EBの第三次治療を行なつている。その結果第二次治療で菌減少の傾向のない場合はKM+EBでも菌陰性化はきわめて困難であるが、第二次治療で菌量減少し間欠的な陽性となつたものではKM+EBにより高率の菌陰性化を得ている。すなわち第三次治療の場合の成績は使用前排菌状態により大きく左右されると報告している。杉山¹⁵⁾は難治型肺結核にEBを第三次治療薬として使用したが、2~3カ月後に30%菌陰性化するが6カ月後全例再陽転しており、EBを第三次治療に使用するより第二次(または第一次)治療の強化剤として使用すべきであり、またEBにより菌の減少がみられる2~3カ月の間に次の方法を考えるべきであると述べている。

われわれの対象とした症例はすべて超重症難治例であり、このような症例に対してはEB, VM, CMなどを主軸とした強力と考えられる3剤併用でも治療目的を達することはきわめて困難であろうと考えられる。しかし長期間大量排菌が継続し陰性化の傾向のなかつた症例の70%に菌の減少がみられたことは、今後にかなりの希望をつなぐもので、さらに強力な薬剤の出現による次の治療の開発が望まれるところである。いずれにしても初回治療、第二次治療、第三次治療となるに従つてその成功率は次第に低下することはさげられず、現段階では第三次治療まで治療をもちこさないように初回治療、第二次治療を強化すべきであると考えられる。

抗結核剤治療の場合も薬剤感受性がきわめて重要な指標となることはいうをまたない。したがつて現在使用中の抗結核剤はもちろん他の薬剤の感受性も頻りに検査し、その治療方針をつねに検討する必要がある。しかしながら十数種類以上にのぼる全抗結核剤を現行の希釈法で検査することはかなり繁雑であり、われわれは1濃度による耐性検査法で代用したが、この方法は適当な検査濃度を得ることに多少の問題があり、近年開発されつつあるDisk¹⁶⁾による直立拡散法は今後試みるべき方法と考えられる。

結 論

すでに第一次および第二次化学療法に失敗し菌陰性化の傾向のみられない重症難治肺結核症20例に対して、いわゆる第三次化学療法としてEB, VM, CMを主力とする3剤併用療法を6カ月行なつた。

薬剤の選定は1剤1濃度耐性検査によつた。

1) 喀痰中の結核菌は塗抹では治療開始後3~5カ月目に60%前後に、培養では最高20%に菌陰性化が認められたが、ほとんどの例が再陽転を来し、9カ月以上塗抹培養ともに陰性持続して再陽転のないのは1例(5%)のみである。

2) 胸部レントゲン所見の改善はきわめて軽微である。すなわち学研基本型では改善はほとんど認められず、空洞の大部分を占める硬化壁空洞のうち約8%に軽度改善を認めたにすぎない。軽度改善のうち半数は軽度の菲薄化であつた。

われわれの試みた第三次治療の成績は以上のごとく1例を除き全例再陽転または排菌持続のままでありきわめて不良であつた。この成績は第三次治療の限界を示すものとして認識せざるをえない事実である。ただ治療目的達成への道標として治療開始後2~5カ月間における排菌陰性化ないし減少時における第四次の治療方式の開発が残された方策であろう。

ご指導いただいた県立愛知病院院長永坂三夫博士、ご校

いただいた名古屋大学医学部日比野進教授に深謝する。
なお本研究にご協力下された広瀬久雄博士（名古屋第二赤十字病院），堀田釘一博士（愛知県立尾張病院），岸本競博士（国立高山荘）に深甚なる謝意を表す。

本論文の概要は第40回日本結核病学会総会で発表した。

引用文献

- 1) 岡治道 他：結核療法研究協議会：日本医事新報，2052：3，1963.
- 2) 岡治道 他：結核療法研究協議会：日本医事新報，1997：3，1962.
- 3) 堂野前維摩郷 他：日本化学療法研究会：日本医事新報，1953：9，1961.
- 4) 東海胸部疾患研究会：結核，41：39，1966.
- 5) Dye, W. E., Middlebrook, G.: Meeting of Tuberculosis Control Officers and Sanatorium Directors, Miami Beach, Florida, May 20, 1962.
- 6) 山本和男 他：日本胸部臨牀，22：797，1963.
- 7) 岡捨己 他：日本胸部臨牀，23：30，1964.
- 8) 馬場真 他：日本胸部臨牀，23：478，1964.
- 9) 山村雄一 他：日本胸部臨牀，23：474，1964.
- 10) 馬場治賢 他：日本胸部臨牀，23：862，1964.
- 11) 桜井宏 他：日本胸部臨牀，24：216，1965.
- 12) 副島林造：結核，40：403，1965.
- 13) Corpe, R. F. et al.: Dis. Chest, 48：305, 1965.
- 14) 小林栄二：結核，40：392，1965.
- 15) 杉山浩太郎：学研「二次剤」班報告，1965.
- 16) 小川政敏：日本胸部疾患学会雑誌，2：51，1964.
- 17) 箕輪真一 他：日本医事新報，1988：24，1962.