

原 著

実験的マウス結核症に対する Amikacin の効果

清水辰典・吉田宇角

札幌医科大学第3内科

奥山富三

札幌医科大学病理学教室

受付 昭和 53 年 7 月 8 日

EFFECT OF AMIKACIN ON EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS OF MICE

Tatsunori SHIMIZU*, Usumi YOSHIDA and Tomizo OKUYAMA

(Received for publication July 8, 1978)

Amikacin (AMK) is an aminoglycoside antibiotic possessing broad antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Antibacterial activity of AMK against acidfast bacillus was compared with kanamycin (KM).

In vitro study, antibacterial activity of AMK against *Mycobacterium tuberculosis* was similar to or stronger than KM. *In vitro* study on experimental tuberculosis of mice, quantitative culture of *Mycobacterium tuberculosis* in spleen was made, and the administration of 1 mg AMK was found to be as effective as 2 mg KM.

Curative effect on pathological lesions observed in lung, liver and kidney was obtained by the administration of 1 mg of AMK, and it was almost as same as that of 2 mg KM, while the administration of 0.2 mg AMK was considerably less effective.

The results obtained suggest that AMK is considerably effective as an antituberculosis agent, though the clinically full effective dose with less toxicity must be investigated in the future.

はじめに

アミノ配糖体抗生物質 Kanamycin A の誘導体である 1-N[L-(−)- γ -amino- α -hydroxybutyryl] Kanamycin A (一般名 Amikacin 以下 AMK と略す)は、ブリストル万有研究所の川口らにより研究され、開発された新しいアミノ配糖体抗生物質であり、その細菌学的研究¹⁾²⁾、抗菌力³⁾⁴⁾、臓器内濃度⁵⁾⁶⁾、臓器毒性⁷⁾⁸⁾、臨床使用効果⁹⁾などについて多くの研究成績が報告されているが、この薬剤の抗結核作用に関する報告はほとんどなく、特に実

験結核症に対する治療効果の病理・細菌学的検索に関する報告は見出せない。

そこで著者らは、結核菌および非定型抗酸菌に対する試験管内抗菌力、実験的マウス結核症に対する治療効果について検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

実験材料ならびに実験方法

1. 試験管内抗菌力

1) 使用薬剤: AMK(万有製薬株式会社)。Kanamycin(万有製薬株式会社)。これらを培地に添加使用した。

* From the 3rd Internal Medicine, Sapporo Medical College, Chūo-ku, Sapporo, Hokkaidō 060 Japan.

2) 使用培地

a) 普通培地: 1%小川培地。通常の作製方法に従って作製した。

b) 耐性培地: AMK および Kanamycin (以下 KM と略す) の各薬剤を, 1%小川培地にそれぞれ 1, 5, 12.5, 25, 50, 100, 200, および 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度になるように添加し作製した。各薬剤の濃度は添加濃度で示す。

3) 使用菌株: 5種類の結核菌標準株および8種類の非定型抗酸菌標準株を検定菌として使用し, それぞれの発育阻止濃度を求めた。接種菌量は, 各菌ともに湿菌量 1 mg/ml の滅菌精製水均等浮遊液を手振り法により作製。これを更に 100 倍に希釈して接種菌液とし, この 0.1 ml を培地内に接種した。

4) 判定方法: 判定は 8 週間培養後, 型のごとく行ない, 完全発育阻止濃度および不完全発育阻止濃度を求めた。

2. 実験的マウス結核症に対する効果

1) 動物: D. D. 系マウス, 雄, 体重 20 g 前後のものを使用。

2) 使用培地: 通常の作製方法に従って作製した 1%小川培地を使用。

3) 使用薬剤: 治療効果を目的として, AMK および KM を使用。AMK は 0.2mg および 1mg, KM は 2mg の濃度に調整使用した。ちなみに薬剤の使用基準は, AMK を体重 50 kg の成人に対し 1 日量 100mg 使用すると仮定した場合, マウスへの使用量 1mg は 25倍,

0.2mg は 5 倍量に相当する。また KM は成人に対し 1 日量 1.0 g 使用すると仮定した場合, マウスへの使用量 2mg は 5 倍量に相当する。

4) 使用菌株: 感染菌として牛型株 Ravenel 菌を使用。

5) 方法: 牛型株 Ravenel 菌の湿菌量 1 mg/ml の滅菌生理食塩水均等浮遊液を手振り法により作製し, この 0.1ml をマウス尾静脈より接種感染させた。感染 1 週間後より, AMK 0.2mg, AMK 1mg, KM 2mg をマウスの背部皮下にそれぞれ連日注射した。これら 3 群とは別に無治療群を設け, 計 4 群とした。これら 4 群より, 各群 5 匹ずつ無作為抽出し, 1 週間間隔で屠殺, 脾臓内結核菌定量培養, 肺・肝・腎臓の病理組織学的検索を加療 5 週目まで行なつた。結核菌定量培養には 1%小川培地を使用。マウスより摘出した脾臓をガラスホモジナイザーにて臓器乳剤とし, 小川¹⁰⁾の方法に準拠して施行した。判定は 4 週後に行ない, 判定基準は結核菌検査指針に準じている。

実験成績

1. 試験管内抗菌力

試験管内抗菌力試験の結果を表 1 に示す。*M. tbc* H₃₇-Rv は AMK では 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全発育, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 不完全発育を示し, KM では 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全発育, 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 不完全発育を示した。BCG は AMK では 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で完全発育を示したが, それ以上の濃度においては菌の発育は認められず, KM では 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全発育, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 1. Antibacterial Activity of Amikacin and Kanamycin on the Standard Strain (1% Ogawa medium)

Kinds of strains	Amikacin		Kanamycin	
	$\mu\text{g}/\text{ml}$			
	Complete	Incomplete	Complete	Incomplete
<i>M. tbc</i> H ₃₇ Rv	1	5	5	12.5
BCG	1	—	1	5
<i>M. tbc</i> Kuroko	1	—	1	5
<i>M. bovis</i> Ravenel IV-3	1	5	1	5
<i>M. bovis</i> No. 1	1	5	1	5
<i>M. phlei</i>	1	5	12.5	25
<i>M. Kansaii</i> P ₁	12.5	200	12.5	200
<i>M. intracellulare</i> Shimamoto	500	—	500	—
<i>M. xenopi</i> 19276	5	50	5	50
<i>M. fortuitum</i> ATCC 6841	5	12.5	50	200
<i>M. scrofulaceum</i> ATCC 19981	1	5	1	5
<i>M. smegmatis</i>	5	12.5	25	—
<i>M. avium</i> Flamingo	100	500	100	500

(Cultured 8 weeks)

不完全発育を示した。*M. tuberculosis* Kurono は、AMK では $1\mu\text{g/ml}$ で完全発育を示したが、それ以上の濃度では発育は認められず、KM では $1\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $5\mu\text{g/ml}$ 不完全発育を示し、BCG における場合と同様の結果を示した。*M. bovis* Ravenel IV-3 は、AMK における場合および KM における場合ともに同様の結果を示し、 $1\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $5\mu\text{g/ml}$ で不完全発育を示した。*M. bovis* No.1 は AMK $1\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $5\mu\text{g/ml}$ 不完全発育を示し、KM でも同様に $1\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $5\mu\text{g/ml}$ 不完全発育を示した。*M. phlei* は AMK では $1\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $5\mu\text{g/ml}$ 不完全発育を示し、KM では $12.5\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $25\mu\text{g/ml}$ 不完全発育を示した。*M. Kansaii* P₁ は、AMK では $12.5\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $200\mu\text{g/ml}$ 不完全発育であり、KM でも同様に $12.5\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $200\mu\text{g/ml}$ 不完全発育を示した。*M. in-*

tracellulare Shimamoto は、AMK および KM ともに $500\mu\text{g/ml}$ の濃度でさえも完全発育を示した。*M. xenopi* 19276 は AMK および KM ともに同様の結果が得られ、 $5\mu\text{g/ml}$ で完全発育、 $50\mu\text{g/ml}$ で不完全発育を示した。*M. fortuitum* ATCC 6841 は、AMK では $5\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 不完全発育であり、KM では $50\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $200\mu\text{g/ml}$ 不完全発育を示した。*M. scrofulaceum* ATCC 19981 は、AMK、KM ともに同様の結果が得られ、 $1\mu\text{g/ml}$ で完全発育、 $5\mu\text{g/ml}$ で不完全発育を示した。*M. smegmatis* は AMK では $5\mu\text{g/ml}$ 完全発育、 $12.5\mu\text{g/ml}$ で不完全発育を示し、KM では $25\mu\text{g/ml}$ で完全発育を示したが、それ以上の濃度では発育は認められなかつた。*M. avium* Flamingo は、AMK でも KM においても、ともに $100\mu\text{g/ml}$ で完全発育を示し、 $500\mu\text{g/ml}$ の濃度で不完全発育を示した。

Table 2. Mycobacterial Growth in the Spleen (1% Ogawa medium)

	1	2	3	4	5w
Control	卍~卍	卍	卍	卍~卍	卍
AMK (1mg)	卍~卍	+	30 c	10 c	-
AMK (0.2 mg)	卍~卍	卍~卍	+	20 c	10 c
KM	卍~卍	卍	20 c	10 c	-

Table 3. 肺病変の組織学的所見

		胞隔肥厚	結節形成	泡滲沫細胞出	好浸中球潤	壊死	気管支炎	気周管囲支炎	血管周囲炎
1週	対照	+	±	-	-~+	-	-~卍	±~卍	±~卍
	AMK 1mg	±	±	-	-	-	-	±	-~±
	AMK 0.2mg	+	+	-	-	-	-	±	+~卍
	KM	干	-	-	-	-	-	±	干
2週	対照	卍~卍	卍~卍	-~±	±~+	-~±	-	+	+~卍
	AMK 1mg	±~+	-~±	-	-	-	-	-~±	±
	AMK 0.2mg	±	+~卍	-	-~干	-	-	±	±~+
	KM	±	干	-	-	-	-	-	±
3週	対照	卍	卍	±~+	±~卍	-~+	-~卍	+~卍	卍~卍
	AMK 1mg	±~卍	+~卍	-	-	-	-	-~±	±~+
	AMK 0.2mg	+~卍	卍	±	干	-	-	±	+~卍
	KM	±	±	-	-	-	-	-~±	-~+
4週	対照	+~卍	卍~卍	-~+	-~干	-	-	卍	卍~卍
	AMK 1mg	±~+	±~+	-	-	-	-	±	±~+
	AMK 0.2mg	卍	卍	±	-~±	-~±	-~±	±~+	+~卍
	KM	±	-~±	-	-	-	-	-	±
5週	対照	±~+	卍	±	-	-	-	±	+~卍
	AMK 1mg	±~+	±	-	-	-	-	±	±
	AMK 0.2mg	±~+	±~+	-	-	-	-	-	±~+
	KM	±	干	-	-	-	-	±	±

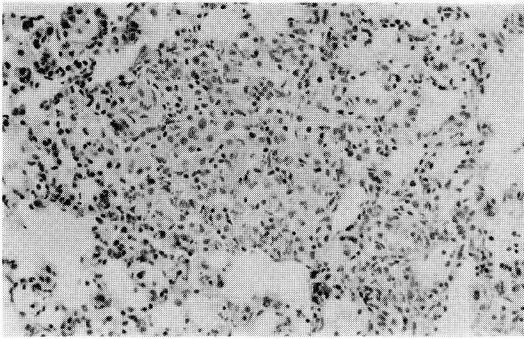


Fig. 1. 対照群 2 週目：胞隔の肥厚，類上皮細胞様細胞で充満する肺胞群が結節を形成する。(×16)

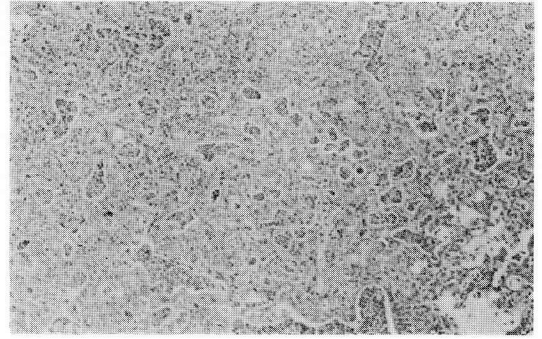


Fig. 2. 対照群 3 週目：広範な病変で，肺胞内，気管支内に好中球の浸潤が著明である。(×6.4)

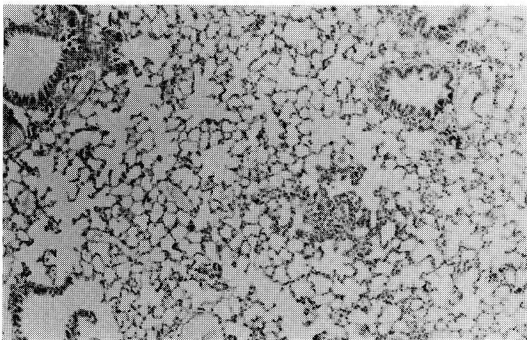


Fig. 3. KM 投与群 3 週目：小結節が 1 個みられるにすぎない。(×6.4)

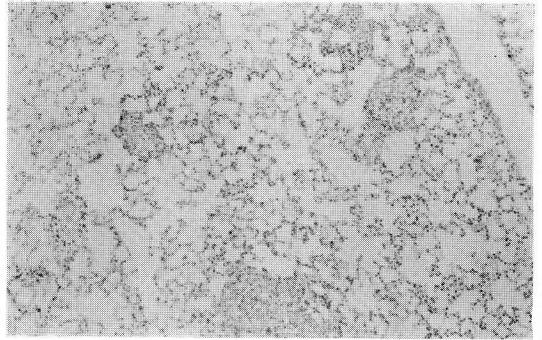


Fig. 4. AMK 1mg 投与群 3 週目：小結節数個形成している。(×6.4)

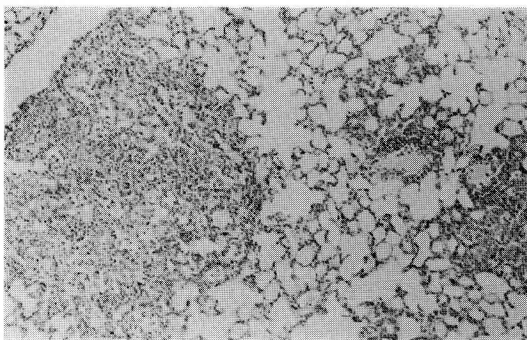


Fig. 5. AMK 0.2mg 投与群 3 週目：胞隔肥厚，小結節，肺胞内単核細胞浸潤から成る，やや大型の病巣を形成している。(×6.4)

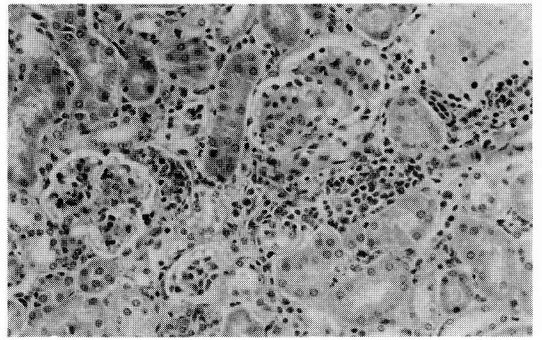


Fig. 6. AMK 0.2mg 投与群 4 週目：糸球体に近接する腎間質における慢性炎症反応と，糸球体のメザンギウムの増加，細胞増生がみられ，糸球体腎炎の像を示している。(×16)

2. 脾臓内結核菌定量培養

脾臓内結核菌定量培養の結果を表2に示す。対照群(無治療群)においては、1週目(菌接種後2週目)の時点で、すでに他の群と比較してもつとも菌の発育数が多く、2週目で菌数は最大に達し、以後漸減傾向を示しているが、5週目の時点に至つてもなおかなり多数の菌発育が認められ、いずれの時点においても4群の中で、発育菌数は最高を示していた。AMK 0.2mg 投与群においては、加療1週目の時点においては発育菌数はかなり多く、対照群と比較してほぼ同程度の菌発育が認められた。加療2週目の時点でもなおかなり多数の菌発育が認められ、AMK 1mg 投与群およびKM 投与群と比較して発育菌数はかなり多い。しかし加療3週目より漸減傾向を示し、加療5週目の時点では僅少(平均 10 colony)の菌発育を認めるのみであつた。AMK 1mg 投与群では、加療1週目の時点において、すでに対照群およびAMK 0.2mg 投与群と比較して、著しい発育菌数の減少が認められ、KM 2mg 投与群とほぼ同程度の発育菌数であつた。加療2週目になると更に急激な発育菌数の減少が認められ、この時点において、4群中、最も発育菌数は抑制されていた。この急激な菌減少傾向は更に持続し、加療3週目の時点では平均 30 colony、加療4週目の時点では、わずかに平均 10 colony の菌発育が認められるのみであり、加療5週目の時点では、すでに菌の発育は全く認められなかつた。

KM 2mg 投与群では、AMK 1mg 投与群とほぼ同様の結果が得られ、加療1週目の時点ですでに発育菌数の抑制が認められ、以後加療2週、3週、4週目と、比較的急激な発育菌数の減少傾向を示し、加療5週目の時点では、菌の発育は認められなかつた。

3. 肺病変の病理組織学的所見

所見の概要を表3に一括して示す。対照群では、感染後1週目で肺胞道に近い胞隔が、単核細胞の軽度の増生により肥厚するが、更に単核細胞の肺胞内浸潤が始まる。しかし、まだ肺胞単位程度である。ある部位では気管支内好中球浸潤および気管支周囲炎、立方性上皮増生がみられ、これは経気道炎症反応であると考えられる。2週目では胞隔肥厚が進展し、広範になるとともに、結節も融合し、肺胞10個以上の大きさとなる。結節は腫大した単核細胞(淡エオジンに染まる細胞質を持つ類上皮細胞

様)から成つている(Fig.1)。それに泡沫細胞、好中球浸潤が加わつている。好中球の変性・壊死もみられるところがある。3週目では、結節形成は2週目と異ならないが、乾酪壊死もごくわずかであるが認められる。また気管支炎が著明となり、この好中球集団が上皮様細胞、類上皮様細胞、線維芽細胞に似た細胞から成る充実巣の中に点在しているのがみられる(Fig.2)。これは結核病巣に経気道感染が加わつて、大きい病巣を形成しているものと考えられる。4週目では、結節形成程度は3週目と同程度で、小型のものが融合している形であり、5週目では軽減し、結節を形成する細胞も疎に配列している。3,4週目の病変が強い時期においても、広範な病変の乾酪壊死例はなかつた。血管炎ないし血管周囲炎は、3,4週目に円形細胞浸潤が著明にみられ、細血管や更に大きい静脈系にみられるが、筋型小動脈では壁内炎症細胞浸潤の動脈炎が4週目にみられる。治療群では、最も治療効果の高かつたのはKM 投与群で、5週にわたつて、軽度の胞隔肥厚と、ごく軽度の結節形成にすぎなかつた(Fig.3)。AMK 1mg 投与群では、3~4週目に結節形成がみられるが、その程度は対照群とKM 投与群との中間程度であり、治療効果がみられる(Fig.4)。AMK 0.2mg 投与群では、対照群程度ではないが、かなりの結節形成がみられ(Fig.5)、好中球・泡沫細胞の浸潤、また好中球の小壊死もみられるところがあり、その治療効果は充分ではなかつた。肺病変の各項目に取り上げた病変程度は、結節形成の程度に比例しているのので、それを中心に各群の肺病変の程度をまとめ、表4に示す。この表から、最も治療効果のあつたものはKM 投与群であり、次いでAMK 1mg 投与群であり、AMK 0.2mg 投与群では不十分であつた。しかし治療群では、気管支炎に基づく病変は認められなかつた。

4. 肝病変の病理組織学的所見

表5に示す。対照群の1週目の肉芽腫形成をみると、肉芽腫は単球と腫大した単核細胞から成つている。腫大した細胞の核は類円形、核クロマチンに乏しく、細胞質は淡染して境界不鮮明であり、互いに密に接している。肉芽腫は、その大きさは、肝細胞の8~10個大のもので、小葉内、血管(中心静脈、グリソン鞘)周囲に一様に散在する。2週目では若干大きくなるが、3週目以降では小型となり、リンパ球、単球が多くなり、数も漸減し、

Table 4. 肺病変の程度

	1	2	3	4	5 週
対 照	±~+	++~++	++	++~++	++
AMK 1mg	±	±	+~++	±~+	±
AMK 0.2mg	+	+~++	++	++	±~+
KM	±	±	±	±	±

Table 5. 肝病変の組織学的所見

	肉芽腫形成					類洞内単球浸潤					肝細胞の変化				
	1	2	3	4	5週	1	2	3	4	5週	1	2	3	4	5週
対 照	+	++ ~++	+	+	± ~+	+	+	± ~+	±	±	+	+	±	±	±
AMK 1mg	+	± ~+	+	± ~+	± ~+	± ~+	± ~+	± ~+	±	±	± ~+	±	±	-	+
AMK 0.2mg	± ~+	+	+	± ~+	± ~+	+	+	+	± ~+	± ~+	± ~+	+	±	±	±
KM	± ~+	+	± ~+	±	~±	± ~+	±	±	- ~±	±	±	±	+	-	-

Table 6. 腎病変の組織学的所見

	炎症反応					糸球体病変					尿細管変性				
	1	2	3	4	5週	1	2	3	4	5週	1	2	3	4	5週
対 照	± ~+	+	±	± ~+	±	-	±	-	-	-	-	-	±	-	-
AMK 1mg	±	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AMK 0.2mg	± ~+	± ~+	± ~+	+	±	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-
KM	±	+	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5週目では3~5個大程度の大きさの結節が少数散在している。AMK 1mg 投与群では、1週目で小型の肉芽腫がみられ、2週目ではリンパ球、単核細胞が腫大細胞にとって代わっており、以後漸減するが、5週目でも少数ながら認められる。AMK 0.2mg 投与群では対照群に近い像をとっている。KM 投与群では病変は小さく、数は少なかつた。2~3週目の例のやや大きい結節では、細胞は粗に配列し、また一見、線維化様にみえるところがある。5週目でも3~4個の細胞群がごく少数みられた。以上のように、肉芽腫形成はいずれの群においても2週目がピークであり、それ以降縮小し、数も減少するが、KM 投与群の治療効果が最も著明であつた。AMK 1mg 投与群では、KM 投与群ほどではないが、それに近い治療効果が得られた。しかし AMK 0.2mg 投与群では対照群に近い結果であり、治療効果は劣つていた。

類洞内の単球の浸潤は、肉芽腫の各群の消長にほぼ一致している。クッパー星細胞の活性化は単球ほどではないが、やはり同様の経過をたどっている。肝細胞の好酸性増強と、濃縮核などの変性を示す像は、対照群1・2週目と、AMK 0.2mg 投与群2週目にみられるが、これらの例では同時に、二核肝細胞の出現、また分裂像さえも認められている。また AMK 0.2mg 投与群4・5週目では、粗になつた肉芽腫の中に肝細胞が再生しているのがみられる。

5. 腎病変の病理組織学的所見

表6に示す。間質の炎症反応は軽度であるが、しかし対照群および AMK 0.2mg 投与群の、主として腎皮質に認められる。皮質の糸球体に近接して、また小血管(細動静脈管)周囲に、単球と、これよりやや大きい淡明核を有する細胞小群がある。また尿細管の周囲をとりまいて炎症細胞の浸潤がみられるところもある。この細胞浸潤はあるが、このために尿細管の変性が惹起されるというような所見は認められなかつた。しかし対照群2週目では皮質に接する髓質の炎症反応があり、それに接する尿細管上皮の萎縮、脱落、空胞形成の変性がみられた。糸球体はほとんど変化がないといつてよいが、対照群2週目および AMK 0.2mg 投与群2週目の例の中に、糸球体周囲に細胞浸潤のある糸球体の中で、細胞増生はみられないが、メザンギウムの基質の増加しているのがみられた。また AMK 0.2mg 投与群4週目に、糸球体の係蹄の一部に細胞の増生しているのがみられた(Fig. 6)。この糸球体病変は結核感染と関係があるかのようにみえるが、その数は少なく、発生意義については明らかではない。

考 察

AMK についての研究は種々の方面からされている¹¹⁻¹²⁾が、この薬剤の抗結核菌作用についてはほとんど研究されておらず、特に動物を用いての実験結核症に対する AMK の治療効果、病理学的・細菌学的検索

に基づく報告は、著者らの調べた範囲内では見出せない。それで著者らは、マウスを用いて実験的に結核症を発症させ、AMKを投与した場合の効果につき、KM投与と比較しながら検討を加えたのであるが、著者らの実験結果から、AMKに抗結核菌作用があることが認められた。つまり、*in vitro*における抗菌力は、AMKはKMと同程度あるいはそれを上回る抗結核菌力が認められ、また *in vivo* の実験においても、AMK 1mg 投与は KM 2mg 投与とほぼ同じ程度の抗結核菌作用が認められた。肺、肝、腎の各臓器における結核病変の形成に関してもやはり同様で、AMK 1mg 投与群と KM 2mg 投与群とでは、病理組織学的にはほぼ同程度の治療効果がみられた。したがって以上の結果より、AMKが抗結核菌作用を有する、つまり抗結核剤として有効な薬剤であるということは明らかであるものと思われる。しかし一方、*in vivo* における実験で、AMK 0.2mg 投与群では臓器内発育生菌数、病理組織学的検索のいずれにおいても、治療効果という点からみると、AMK 1mg 投与群はもちろんのこと、KM 2mg 投与群と比較しても著しくその効果が劣っていた。しかし無治療の対照群と比較しては、治療効果がある程度認められていたことはもちろんである。

これらのことより、AMKには抗結核菌作用は充分認められるが、しかし、この際、その使用量（投与量）が問題であり、ごく少量投与の場合には、その効果は得られず、ある一定量以上の投与で、初めて良い治療効果が得られるものと思われる。

したがって、AMKの使用（特に結核症に対して）に際しては、その使用量について、より一層の配慮が必要

であろうと考えられ、この使用量（投与量）に関する問題点が明確化されたならば、AMKの抗結核剤としての有効性が大いに期待しうるものと考えられる。

また、今回の実験では、この薬剤の持つ毒性や、代謝などについては検索しなかつたのであるが、これらの点に関しては、今後機会を得て更に検討する予定である。

本論文の要旨は、第51回日本結核病学会総会において発表した。

参考文献

- 1) 三橋進：第1回 BB-K8 研究会報告集，1973.
- 2) 三橋進：第2回 BB-K8 研究会報告集，1973.
- 3) 中沢昭三・西野武志・大槻雅子：第2回 BB-K8 研究会報告集，1973.
- 4) 松本慶蔵・木村久男：第2回 BB-K8 研究会報告集，1973.
- 5) Cabana, B. E. and Taggart, J. G.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 3. 1973.
- 6) 真下啓明・深谷一太・国井乙彦・鈴木誠：第2回 BB-K8 研究会報告集，1973.
- 7) Toxicological Studies on BB-K8: Bristol Laboratories.
- 8) 秋吉正豊：第1回 BB-K8 研究会報告集，1973.
- 9) 山作房之輔・武田元・関根理：第2回 BB-K8 研究会報告集，1973.
- 10) 小川辰次：結核，vol. 24. 1949.
- 11) Matsuzaki, M.: Pharmacological Studies・Absorption, Excretion and Metabolites., Teratological Studies・Subacute and Chronic Toxicity.
- 12) 秋吉正豊・佐藤喜一・岸本勝次：第2回 BB-K8 研究会報告集，1973.