

結核の化学療法研究

第127報

抗結核作用の補強剤について

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

上 田 好 雄

Yoshio Ueda

(昭和30年2月23日受附)

緒 言

二種以上の抗結核剤を併用してその結核菌に対する静菌力を高め、又或いは菌の耐性獲得を遅延せしめ得ることは、今日吾々に既成の事実として認められる所であるが、時にそれ自身の抗結核作用に何ら認むべきものなくして、而も相当な協同効果を呈するものがあるということは漸く最近その実証が得られつつある。

近くは米国において Streptomycin (SM) と Terramycin (Oxytetracycline) の協同効果¹⁾²⁾に関する報告があつたが、後者はそれ自身の結核菌に対する静菌力が約 10 γ /ml であるので、この場合後者の静菌作用が全然皆無に近いという訳ではなかつた。この意味ではこれより先著者教室において提唱せられた Sulzolin と Para-aminosalicylic acid (PAS) との認むべき協同効果³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾も亦、Sulzolin 自身が 5 γ /ml の静菌作用を有するので当然期待される結果に相違なかつた。

然るにその後著者教室において上記静菌作用を有する Sulzolin に、一方殆んど斯る作用を有せざる Nicotinylamide を併用せしめる時は

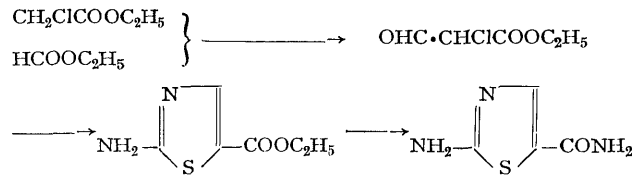
Sulzolin の効果をして SM のそれに近からしめ、且つ斯る協同効果の事実を実験的動物結核症についても実証するに至つた⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。更に米国においても最近マウスの実験において特に Isoniazid (INAH) と Pyrazinamide の著しい協同効果が発表され、これ又臨牀的にこれを裏附ける結果が得られたと報ぜられることは¹³⁾¹⁴⁾、Pyrazinamide それ自身結核菌に対する静菌作用が頗る微弱なる故に¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、斯くの如くして抗結核剤の補強をなすものの存在が愈々明らかにされた訳である。

今 Nicotinylamide といい、Pyrazinamide といい、將又 Oxytetracycline といい、その構造何れも Amide に属する。然らば斯る協同作用を發揮すべく、他にもこれに代るべき適当にして且つ簡単な Amide が得られはしないかということで、ここに一、二のものを合成し、既存の上記 Amide と共に管内実験を試みたのが本報文である。殊に本報告中 2-amino-5-thiazolylamide は今回初めて当教室において合成され、その効果を検討されたものである。

実 験

合 成 の 部

次の道程によつてこれを合成する。

**2-amino-5-carboxythiazole :**

大体津田・中村²⁾の方法に準拠してこれを行う。

無水アルコール 150ml, 金属ナトリウム 15g を加熱溶解後冷却し, これに無水エーテル 150ml, モノクロル醋酸エチルエステル 20ml, 蟻酸エチルエステル 30ml との混液を入れ攪拌, 反応せしめた後, 塩酸で中和溶解, アルコール・エーテル層を分離し, 塩化カルシウムで乾燥後チオ尿素 23g を入れ 40°C 3時間反応せしむ, 後エーテル・アルコールを γ 溜去, 炭酸ソーダで中和し, 析出物をベンゼンから再結晶する。稜柱状晶。

収量 21g, 融点 159°C.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$

2-amino-5-thiazolylamide :

上記物質 3g と 28% アンモニア水 20ml とを封管中に入れ 100°C 10時間反応せしむれば, 一度溶解した後結晶が徐々に析出する。濾取。充分に乾燥した後メタノールで再結晶す。白色葉状結晶。

収量 1.4g, 融点 229°C. ベンゼンに不溶, 水に易溶。

$\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_3\text{S}$ 計算値 N 29.37, 実験値 N 29.82.

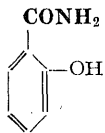
抗結核作用補強に関する各種 Amide の検討**実験材料並びに方法**

1) 供試薬剤 :

a. 各種 Amide : 各抗結核剤と併用効果を検討せ

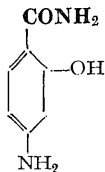
る諸 Amide は次の如くである。

Salicylamide 融点 138°C



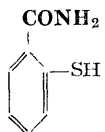
純品

Para-aminosalicylamide 融点 161°C



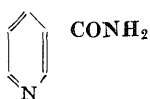
当教室合成

Thiosalicylamide 融点 95°C



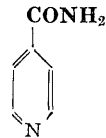
当教室合成

Nicotinylamide 融点 121°C



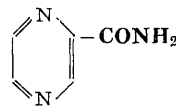
純品

Isonicotinylamide 融点 155°C



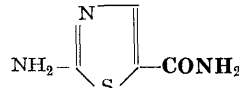
純品

Pyrazinamide 融点 189°C



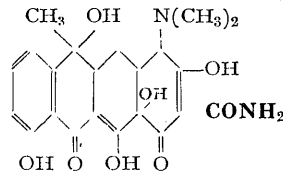
純品

2-amino-5-thiazolylamide 融点 229°C

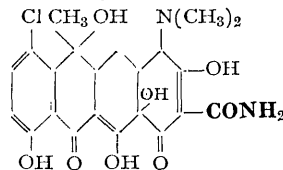


当教室合成

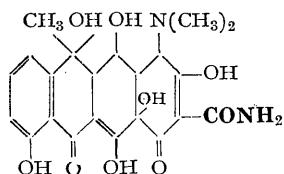
Tetracycline 塩酸塩 純品



Chlortetracycline 塩酸塩 純品



Oxytetracycline 塩酸塩 純品



Para-aminosalicylamide, Thiosalicylamide, 2-amino-5-thiazolylamide (前掲) は何れも当教室においてこれを合成す。又 Pyrazinamide は本学薬学部水野教授より, Tetracycline 系諸物質中 Chlortetracycline, Tetracycline は Lederle 社, Oxytetracycline は Chas. Pfizer 社より提供されしもので, ここに厚く謝意を表す。

b. 抗結核剤：

Isoniazid (INAH) 第一製薬市販
Sodium para-aminosalicylate (PAS)..... 田辺製薬市販
Dihydrostreptomycin sulfate (DHSM)..... 塩野義製薬市販
Sulzolin 当教室製
Sulfathiazole 日曹提供

以上の5剤を使用す。

これらの諸剤は実験に際し各々所定量秤量し70%アルコールにて溶解, 数時間放置し 10000 γ /ml の無菌的原液を調製した。但し DHSM のみは滅菌蒸溜水にて溶解した。

2) 試験培地： Kirchner 培地を使用した。

3) 試験菌株： 人型結核菌 H₃₇Rv 株 (予研柳沢博士より分譲)。本菌を培地に接種するに当りては, 岡・片倉培地 3 乃至 4 週培養の発育旺盛なコロニーを 2 白金耳 (約 20mg 相当) 釣菌し, 予めガラス球と滅菌生理的食塩水を入れた中試験管にとり, 十二分に振盪して濃厚懸濁液を製し, 更に滅菌生理的食塩水を追加全量を 10ml となし, 2 乃至 3 時間静置, その上澄を使用した。

4) 実験方法： 各薬剤は夫々単独に, 又協同効果の検討の場合は, 予め 100 γ /ml, 10 γ /ml, 5 γ /ml, 1 γ /ml に諸 Amide を含有せしめたる Kirchner 培地原液にて, 抗結核剤を型の如く逐次的に希釈し, ザイツ濾過器を通過せしめた人血清を規定量添加, 更に上記菌液 1 滴 (菌量 0.05mg 乃至 0.1mg) を接種し, 管口封臘後 37°C に 4 週に渉り観察した。

実験成績

本実験において得たる結果を先づ一括して第 I 表に掲げる。(4 週判定)

1) 各薬剤単独静菌力

各薬剤種々の組合せにおける協同効果を検討するに先立ち, 一応それらの単独静菌力を知る必要がある。

a. 抗結核剤： 供試されし 5 種の抗結核剤中, 各々の管内静菌作用は周知の如く矢張り INAH のそれが最も強力で, その濃度は 0.1 γ /ml を示し, PAS, DHSM の両者これに次ぎ共に 1 γ /ml であつた。Sulzolin の静菌作用はこれら前述三者に比し幾分劣るとはいうもの

第 1 表

番号	諸 Amide 名	Amide 単独静菌濃度 γ /ml	培地中 Amid 含有濃度 γ /ml	Amide の補強による抗結核剤静菌濃度 γ /ml				
				INAH	PAS	DHSM	Sulzolin	Sulfa-thiazole
1	Salicylamide	500.	100.	0.05	0.125	0.5	2.5	12.5
			10.	0.05	0.25	0.5	2.5	12.5
			5.	0.1	0.5	1.	5.	12.5
			1.	0.1	1.	1.	5.	25.
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.
2	Para-aminosalicylamide	50.	100.	0.	0.	0.	0.	0.
			10.	0.0125	0.125	0.125	1.25	5.
			5.	0.05	0.25	0.25	2.5	10.
			1.	0.05	0.5	0.5	2.5	12.5
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.

3	Thiosalicylamide	500.	100.	0.025	0.25	0.5	1.	10.
			10.	0.05	0.5	0.5	1.25	12.5
			5.	0.05	0.5	1.	2.5	12.5
			1.	0.1	1.	1.	2.5	25.
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.
4	Nicotinylamide	250.	100.	0.025	0.25	0.25	0.125	1.25
			10.	0.05	0.25	0.25	1.25	12.5
			5.	0.05	0.5	0.5	1.25	12.5
			1.	0.05	0.5	0.5	2.5	12.5
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.
5	Isonicotinylamide	500.	100.	0.1	0.125	0.5	2.5	12.5
			10.	0.1	0.25	0.5	5.	25.
			5.	0.1	0.25	0.5	5.	25.
			1.	0.1	0.5	1.	5.	25.
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.
6	Pyrazinamide	100.	100.	0.	0.	0.	0.	
			10.	0.025	0.5	0.25	5.	
			5.	0.05	1.	0.5	5.	
			1.	0.05	1.	1.	5.	
			0.	0.1	1.	1.	5.	
7	2-amino-5-thiazolylamide	500.	100.	0.0125	0.125	0.125	2.5	12.5
			10.	0.05	0.5	1.	5.	25.
			5.	0.05	0.5	1.	5.	25.
			1.	0.05	1.	1.	5.	25.
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.
8	Tetracycline	5.	100.	0.	0.	0.	0.	0.
			10.	0.	0.	0.	0.	0.
			5.	0.	0.	0.	0.	0.
			1.	0.1	1.	1.	5.	25.
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.
9	Chlortetracycline	2.5	100.	0.	0.	0.	0.	0.
			10.	0.	0.	0.	0.	0.
			5.	0.	0.	0.	0.	0.
			1.	0.05	0.5	0.5	5.	25.
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.
10	Oxytetracycline	10.	100.	0.	0.	0.	0.	0.
			10.	0.	0.	0.	0.	0.
			5.	0.05	0.05	0.25	5.	25.
			1.	0.1	1.	0.5	5.	25.
			0.	0.1	1.	1.	5.	25.

註：4週判定成績。

の、その濃度 5 γ /ml では全然菌の発育を見せしめず、Sulfathiazole のそれが 25 γ /ml であつたに比ぶれば、なお 5 倍の強力さを示している。

b. 諸 Amide : 前掲10種の Amide は、何れもが結核菌に対して管内静菌作用が皆無だといふ訳ではない。例えば Tetracycline 系の三剤の如く、Chlortetracycline 2.5 γ /ml, Tetracycline 5 γ /ml, Oxytetracycline 10 γ /ml の濃度で夫々菌の発育を阻止し、略々 Sulzolin と同程度の静菌力を有するものがあつた。しかし残りの七剤は菌の発育阻止濃度が 50 γ /ml 乃至 500 γ /ml の範囲であつて、これだけでは何れも静菌力があるといえるものではない。

2) 両者併用による協同効果

Amide の中でも 5 γ /ml 前後の濃度で静菌作用を示したものが存したとはいえ、これら10種のものを互いに比較せんがため、抗結核剤を稀釈せる Amide 含有培地は、一応すべて 100 γ /ml, 10 γ /ml, 5 γ /ml, 及び 1 γ /ml の四濃度に

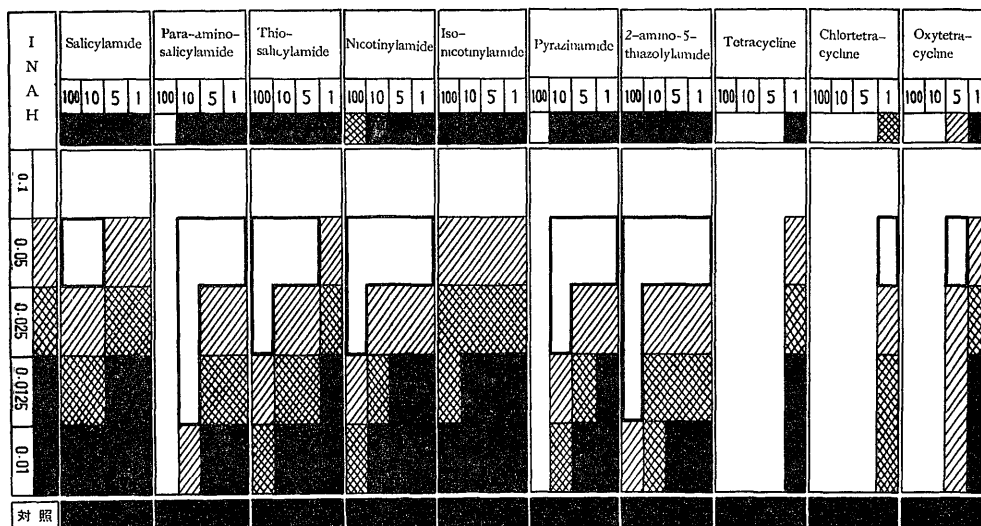
これを一定して本実験を施行した。前掲第 I 表中ゴシック数字を以て表わせるは協同効果顯著にして、抗結核剤単独稀釈の場合に比し略々 4 倍以上の補強が窺えたものである。又表中 0 を以て表わせるは全く菌の発育が観察されなかつたことを示している。

今この補強作用を更に説明の便宜のため、抗結核剤毎に図示すれば第 I ~ V 図となる。(図中□を以て囲める部がその補強域たるを示す)。

a. INAH に対する補強作用 (第 I 図)

図に見る如く Para-aminosalicylamide 10 γ /ml, 或いは 2-amino-5-thiazolylamide 100 γ /ml の濃度で、INAH の管内静菌力を 8 倍に高め、Thiosalicylamide, Nicotinylamide の夫々 100 γ /ml, 及び Pyrazinamide 10 γ /dl でも矢張り INAH のそれを 4 倍に迄補強し得た。これら五剤は上記以下の濃度でも夫々 INAH の作用を倍加したが、しかし Thiosalicylamide のみ、その 1 γ /ml を以てしては補強作用が認められなかつた。

第 I 図



註 : □ = (-) ▨ = (+) ▩ = (++) ■ = (+++)

Salicylamide の 100 γ /ml 並びに 10 γ /ml, Chlortetracycline の 1 γ /ml 及び Oxytetracycline

の 5 γ /ml で、なお INAH を倍加せしめたが、一方 INAH に構造の類似せる Isonicotinylamide

では 100γ/ml の高濃度を以てしても補強作用は全然窺えず、Tetracycline 1γ/ml でも同様であった。

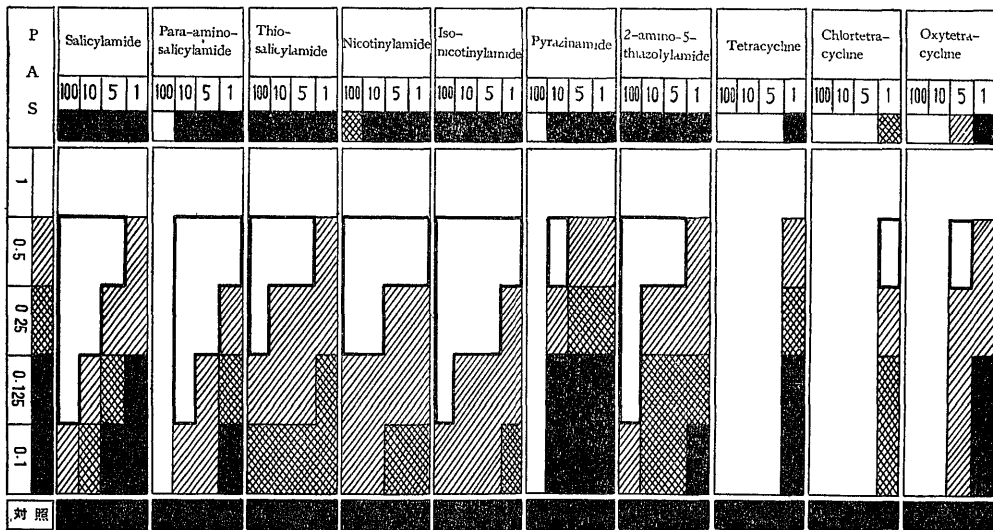
b. PAS に対する補強作用 (第 II 図)

PAS の補強作用については、前述 INAH における Isonicotinylamide の場合と異なり、Para-aminosalicylamide の構造が甚だ PAS に類似せるに拘わらず、その 10γ/ml の濃度で PAS の静菌力を 8 倍に高め、又 Salicylamide, Isonicotinylamide 及び 2-amino-5-thiazolylamide の夫

々 100γ/ml にても矢張り 8 倍に補強し得た。而もこれらの中 2-amino-5-thiazolylamide 以外の三剤は、より低濃度たる 10γ/ml, 5γ/ml において、加うるに Thiosalicylamide 100γ/ml, Nicotinylamide の 100γ/ml 及び 10γ/ml の濃度においてもなお 4 倍に迄補強している。これらの諸 Amide も更に低濃度となるに従い補強作用減弱化するは否めない。

一方 INAH に対し比較的有効に協力したる Pyrazinamide は、この場合 10γ/ml の濃度での

第 II 図



註：□ = (-) ▨ = (+) ▩ = (++) ■ = (+++)

み僅かに PAS の静菌力を倍加したに過ぎず、又 Tetracycline 系物質の補強作用も極く僅少であった。

c. DHSM に対する補強作用 (第 III 図)

DHSM の静菌力は Para-aminosalicylamide 及び 2-amino-5-thiazolylamide の夫々 10γ/ml, 100γ/ml の濃度で 8 倍に増強したが、しかし濃度を減ずるに従い、前者の 5γ/ml では 4 倍に、1γ/ml では 2 倍にと段階的にその作用微弱化するに反し、後者の 10γ/ml 以下の濃度では全然協同効果が認められなかつた。

Nicotinylamide 100γ/ml と 10γ/ml, 並びに

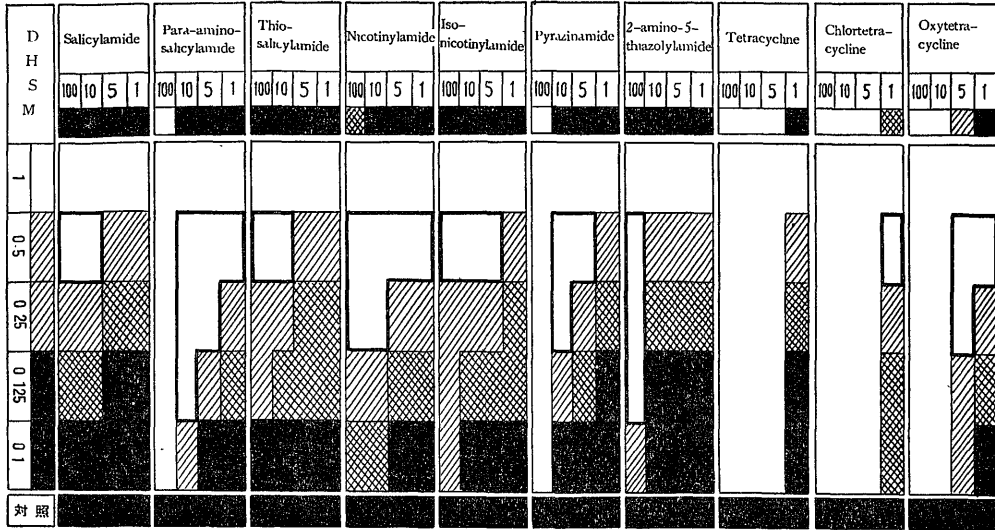
Pyrazinamide の 10γ/ml においても DHSM は 4 倍に補強され得たが、就中 Tetracycline 系物質中 Oxytetracycline において 5γ/ml の濃度で 4 倍に、1γ/ml の濃度では 2 倍の補強作用が窺えたことは注目に値する。

なお Salicylamide, Thiosalicylamide, Isonicotinylamide 及び Chlortetracycline の各濃度で微弱ながら補強作用を認めることが出来た。

d. Sulzolin に対する補強作用 (第 IV 図)

Sulzolin に対する補強作用は Nicotinylamide において頗る顕著であつた。即ちその 100γ/ml では静菌力が 0.125γ/ml と略々 INAH のそれ

第 III 図



註：□ = (-) ▨ = (+) ▩ = (++) ■ = (###)

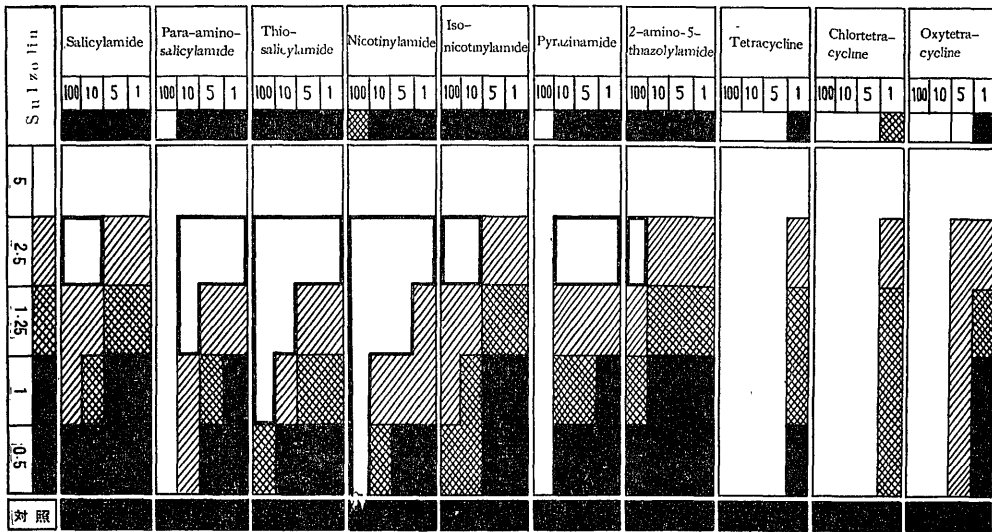
に匹敵したが、10γ/ml, 5γ/ml と濃度を減ずる場合協力の低下は否めず、4倍に相当する1.25γ/ml と PAS, DHSM の静菌力程度に迄減力した。

又 Thiosalicylamide との組合せでは、100γ/

ml で 8 倍、10γ/ml で 4 倍に、Para-aminosalicylamide の 10γ/ml においても同様 4 倍の補強作用が認められた。これらもその濃度を更に減ずれば補強作用は微弱化する。

Salicylamide, Isonicotinylamide, Pyrazinamide

第 IV 図



註：□ = (-) ▨ = (+) ▩ = (++) ■ = (###)

においても僅かながら補強作用が窺えはしたものの、Tetracycline 系物質の協力作用は皆無であつた。

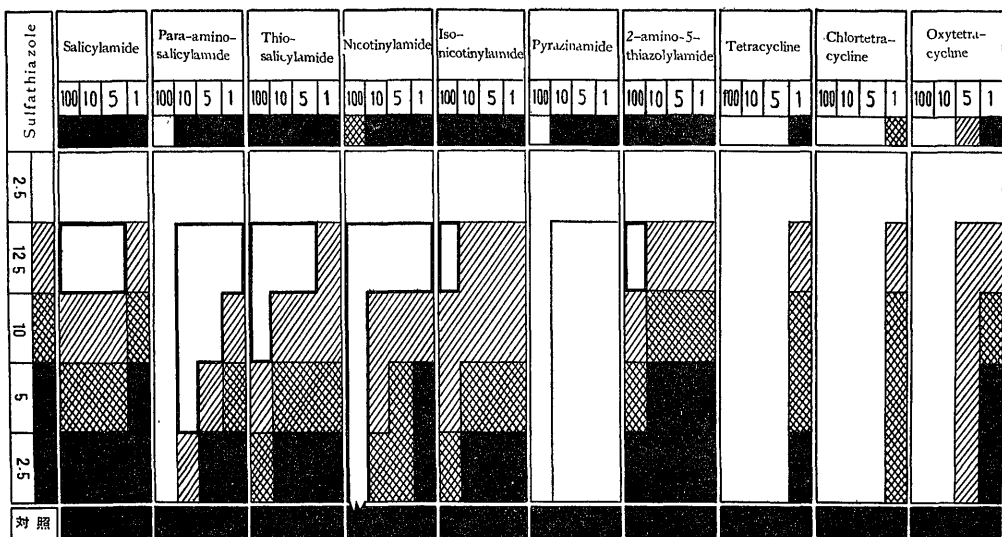
e. Sulfathiazole に対する補強作用 (第V図)

Sulfathiazole に対しても前述 Sulzolin における場合と同様に Nicotinylamide の補強作用は顕著で、その 100γ/ml では矢張り20倍に静菌力を高め得た。しかし一方その濃度を減ずれば協力作用は著減した。

Para-aminosalicylamide の 10γ/ml において8倍に、又その 5γ/ml 及び Thiosalicylamide の 100γ/ml では4倍の補強作用が認められたが、他の物質では協同作用は極く僅微に過ぎず、Tetracycline 系物質では補強作用は矢張り皆無であつた。

Pyrazinamide との組合せにおける実験はこれを施行しなかつた。

第 V 図



註： □ = (-) ▨ = (+) ▩ = (++) ■ = (+++)

考按並びに総括

前記諸試験により各種の抗結核剤に対して諸種 Amide が夫々各様に協力し得ることを知り得たが、就中 Sulzolin と Nicotinylamide の併用において、後者 100γ/ml の濃度を以て Sulzolin の作用を40倍に増さしめ、 INAH の作用に近からしめる迄補強し、その濃度を減ずる場合は補強作用も又減弱するとはいうものの、なお DHSM, PAS の作用程度に迄至らしめ得た。このことに関しては当教室において、或いは坂井¹⁰⁾¹²⁾が管内試験、スライド・セル・カルチュア

一試験によつて報告し、又或いは牛村⁹⁾¹¹⁾が結核菌の保存呼吸に及ぼす影響及び実験動物結核症に対する治効力を検した成績により、既に証明済みであるが、今再び本実験においてもこれを追認し得た。

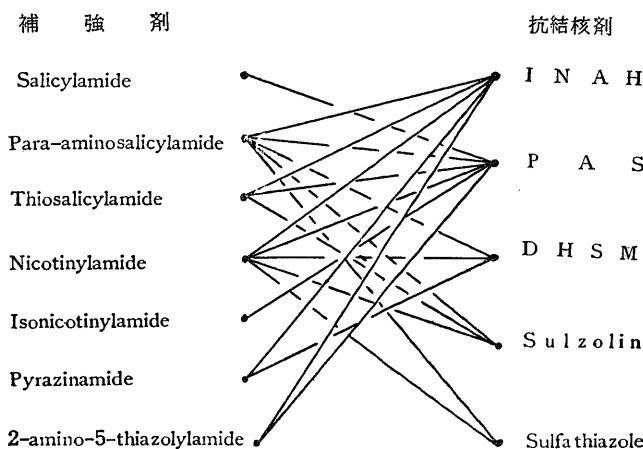
Pyrazinamide に関しては、McDermott 等¹³⁾ 或いは Compagna 等¹⁴⁾ は臨牀上 INAH との協力が甚だ顕著なりしこと、及び動物結核症においても INAH, SM と能く協力すること報じたが、管内において所謂特異な協同作用を認め

難かつたとしている。しかしながら著者の実験ではその 10γ/ml の濃度を以てして INAH の力を更に 4 倍し、換言すれば 1/40,000,000 の微量を以てしても菌の発育を認めしめず、DHSM において矢張りその力を 4 倍せしめ得たので、上記研究者が臨床上將又動物実験において認めた事実は根拠あることとして承認すべきであろう。

Tetracycline 系諸物質はそれ自身結核菌に対する静菌作用が他の諸 Amide に比し比較的強力であつたにも拘わらず、抗結核剤に対する協力は一般に微弱であつた。しかしこれら三剤中、ひとり Oxytetracycline のみ DHSM との間に若干協同作用の窺われたことは、Hobby¹⁾等の既報の如くであり、又 Miller 等²⁾によつて臨牀的にも承認されている所に一致する成績

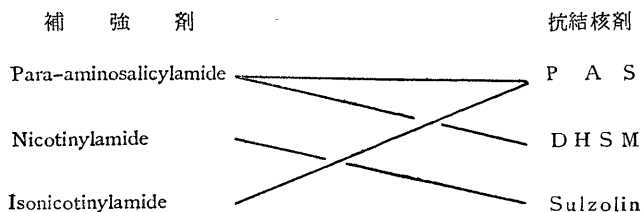
である。一方斯くの如く DHSM との間に協同効果が観察出来た Oxytetracycline も、INAH との共存において寧ろその作用をして抑制せしめると Mackaness 等²¹⁾は報じているが、著者の試験においてはその場合極めて微弱ながら矢張り協同効果が認められた。しかし何れにしても Chlortetracycline 或いは Tetracycline は、特記に値する協同効果を認めしめなかつたとい得る。

寧ろこれらよりその構造の遙かに簡單なる Amide において、なお興味ある成績が得られるのであつて、今これら諸 Amide 中、その 10γ/ml 或いは 100γ/ml を培地に投入することにより、抗結核剤の補強作用を 4 倍以上に迄達せしめたものの組合せを挙げれば次の如くである。



即ち上記の如く INAH に対して五剤、PAS に対しては六剤にも及び、DHSM に四剤、Sulzolin, Sulfa thiazole には夫々三乃至二剤とな

り得る。更にこれの投入量を減じ 5γ/ml とするとき、



となり、PAS に対して Para-aminosalicylamide 及び Isonicotinylamide、DHSM に対し

て Para-aminosalicylamide, Sulzolin に対して Nicotinylamide の四組合せで 4 倍以上の強力な

補強作用を見ることが出来る。しかしこの濃度を以てして他の組合せで全く補強作用が見られなかつた訳ではない。4倍以上の顯著なる補強は見られなかつたとはいえ、その濃度が更に1 γ /mlの極めて微量な場合でも、なお抗結核剤の力をして倍加せしめるものが存した。以下にそれを列記する。

組合せの 静菌濃度 γ /ml	補強剤 (総て1 γ /ml)	抗結核剤 + (単独静菌濃度 γ /ml)
0.05	Para-aminosalicylamide	+ INAH (0.1)
	Nicotinylamide	
	Pyrazinamide	
	2-amino-5-thiazolylamide	
	Chlortetracycline	
0.5	Para-aminosalicylamide	+ PAS (1.0)
	Nicotinylamide	
	Isonicotinylamide	
	Chlortetracycline	
0.5	Para-aminosalicylamide	+ DHSM (1.0)
	Nicotinylamide	
	Chlortetracycline	
	Oxytetracycline	
2.5	Para-aminosalicylamide	+ Sulzolin (5.0)
	Thiosalicylamide	
	Nicotinylamide	
12.5	Para-aminosalicylamide	+ Sulfathiazole (25.0)

これを要するに就中 INAH の場合はそれ自身の静菌力が強いために、これら5種の Amide を1 γ /ml 培地に投入することにより、管内補強作用では0.05 γ /ml という他抗結核剤には見

られざる頗る強大な結果を得るのである。

斯くてもし Pyrazinamide が INAH の作用を補強し、かの米国において Mc Dermott¹³⁾等のいうが如き驚異的成果を得さしめたとするならば、略々これと同等の上記成績を観察することが出来得た Para-aminosalicylamide, Nicotinylamide, 或いは今回新合成を行える 2-amino-

5-thiazolylamide 等も、その毒性さへ僅微ならば実際生体結核症に使用して、前者を凌駕せざる迄も略々同様の効果を期待することは強ち無理なことではないと思われるのである。

因に INAH-Pyrazinamide 併用に関する Mc Dermott 等¹³⁾の記載を述べれば、前者 5mg/kg/day, 後者 50mg/kg/day の3カ月以上の服用にて、対象の90%に菌陰転化、75%にX線所見の實質的改善、その中有空洞例の60%に閉鎖を見たが、又対象の10%に副作用として肝炎が認められたという。(これに先立ち Malon 等¹⁷⁾は Pyrazinamide の毒性を検討し、マウスでは 4g/kg/day にて何ら変化を見ないとしたが)。

今回新合成を見た 2-amino-5-thiazolylamide はマウスの経口的投与において、>3g/kg/day を以てするも何ら毒性という程のことが認められなかつたので、兎も角今後検討を要すべき薬剤たるを失わないと思う。

結 論

著者は各種の抗結核剤と Amide 系諸化合物との併用が、結核菌に対し如何に作用するかを管内静菌試験を以て検討し、次の如き結果を得た。

1) INAH に対する Pyrazinamide の強力な協同効果は本実験においても観察せられたが、2-amino-5-thiazolylamide, Para-aminosalicylamide, 及び Nicotinylamide も亦 INAH に対

し Pyrazinamide に勝るとも劣らざる補強作用を認めしめた。

2) なお PAS に対しては Isonicotinylamide, Nicotinylamide, 及び Para-aminosalicylamide の補強作用が強大で、2-amino-5-thiazolylamide はこれらに比しその作用は稍々劣るようであった。

3) DHSM と Oxytetracycline の協同効果は

著者もこれを追認し得たが、Para-aminosalicylamide 及び Nicotinylamide も亦 DHSM に対し Oxytetracycline と同等の補強作用を営み得た。2-amino-5-thiazolylamide はこの際高濃度を以て初めてその補強作用を認めしめた。

4) 又 Sulzolin に対しては Nicotinylamide の協同効果を再び追認し得たが、その他 Para-aminosalicylamide 及び Thiosalicylamide におい

ても微弱ながら Sulzolin の作用を補強し得るを観察した。

5) Sulfathiazole に対しては Nicotinylamide 及び Para-aminosalicylamide が幾分その作用を強化したのみであつた。

擱筆するに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を囁らせる恩師日置教授に深甚なる射意を表す。

文 献

- 1) Hobby et al. : Am. Rev. Tuberc., 63, 4, 434, 1951. 2) Miller et al. : Am. Rev. Tuberc. 66, 5, 534, 1952. 3) 北川 : 金大結研年報, 9, 1, 7, 1950. 4) 寺内 : 金大結研年報, 9, 2, 49, 1951.
- 5) 西野 : 金大結研年報, 10, 1, 44, 1951.
- 6) 山下 : 金大結研年報, 10, 2, 89, 1952.
- 7) 日置・北川 : 治療, 34, 9, 851, 昭27.
- 8) 上田 : 臨牀, 6, 8, 2, 昭28. 9) 牛村 : 十全医学会雑誌, 55, 4, 566, 昭28.
- 10) 坂井 : 金大結研年報, 12, 1, 67, 1953.
- 11) 牛村 : 金大結研年報, 12, 2, 13, 1954.
- 12) 坂井 : 金大結研年報, 12, 2, 23, 1954.
- 13) McDermott et al. : Am. Rev. Tuberc., 69, 3, 319, 1954. 14) Compagna et al. : Am. Rev. Tuberc., 69, 3, 348, 1954.
- 15) Dessau et al. : Am. Rev. Tuberc., 65, 5, 635, 1952. 16) Tarshis et al. : Am. Rev. Tuberc., 67, 3, 391, 1953.
- 17) Malon et al. : Am. Rev. Tuberc., 65, 5, 511, 1952. 18) Dessau et al. : Am. Rev. Tuberc., 65, 5, 519, 1952. 19) Yeager et al. : Am. Rev. Tuberc., 65, 5, 523, 1952. 20) 津田・小川 : 薬学雑誌, 68, 3~4, 101, 昭23. 21) Machaness et al. : Am. Rev. Tuberc., 67, 3, 322, 1953.