

〔第 7 回日本化学療法学会総会特別講演〕

ペニシリン・アナフィラキシーの血清学的研究ならびに
アナフィラキシーにおける血液動態

鳥 居 敏 雄

北海道大学医学部第二内科

1. い と ぐ ち

昭和 30 年第 3 回本会総会に著者はペニシリンアレルギーに関する特別講演を行つたが¹⁾、その後ペニシリン・ショック死が頻発し、各方面の関心をひきおこし多数の研究が発表された。しかしペニシリン・ショックの成り立ちに関して今なお異論が多く、ペニシリン自体の毒性、ショックを起す個体の体質的異常(自律神経内分泌系)を強調されるむきもある。著者はペニシリン・ショックが抗原抗体反応にもとづくアナフィラキシー反応がその基本をなすという立場で研究を進めていたが、この機会に著者の教室で今迄行つた研究業績を中心に、この問題に対する見解を述べてみたい。

2. ペニシリン・アナフィラキシー患者の血中抗体

著者は川上等^{2,3)}とともに白血球溶解現象を利用してペニシリン抗体を研究した。この溶解現象はペニシリン・アレルギー患者に陽性率が高いことは事実だが、即時皮膚反応およびアナフィラキシーとは直接の関係がみられなかつた。吉田はペニシリンを表面に吸着させた赤血球を用いる凝集反応で抗体を見出す2方法を考案したが^{3,4)}、この凝集反応はアナフィラキシーとは直接の関係がなく、むしろそれまでに使用したペニシリンの量との間に相関があることを見出した。

著者はペニシリン・アナフィラキシー患者の約 60%

に即時性皮膚反応が陽性であること、即時反応強度陽性者の血清を PRAUSNITZ-KÜSTNER 法 (P-K 法) によつて健康人皮膚に対して被動的に感作し得ることを述べて来た⁵⁾。この点を更に検討するため 9 例のペニシリン・アナフィラキシー患者の血清を用いて P-K 法を試みたのが第 1 図である。

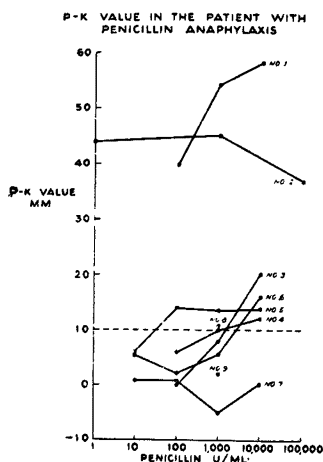
第 1 図の縦軸は〔患者血清前処置部位発赤直径 (15 分値+30 分値) - 健康人血清前処置部位発赤直径 (15 分値+30 分値)〕で表わした P-K 値で、横軸は皮内注射に用いたペニシリンの濃度である。非特異的に起り得る P-K 値の限界¹⁾ 10 mm 以上を示したものが 7 例あり、大部分の症例においてペニシリン濃度を増すことによつて P-K 値が上昇している。56°C 4 時間加熱により P-K 陽性血清の皮膚感作能は失われる。これらの結果から、著者はペニシリンアナフィラキシーの抗体は枯草熱などにみられる Reagin と同様の加熱に対して不安定な皮膚感作抗体が最も本質的なものであろうと推定している。しかし Reagin の検出は現在のところ健康人皮膚への感作能でしか可能でないという方法論的制限があるため今後の研究の発展はあまり望まれないうらみがある。最近 SEHON 等⁶⁾ が花粉エキスを Bis-Diazo benzidine-赤血球を抗原として凝集反応で Reagin を証明しているが、この方面の 1 つの進歩と考えられる。しかしペニシリンではこの方法を用いることが出来ないであろう¹¹⁾。

3. "Blocking Antibody"

COOKE, LOVELESS^{7,8)} 等は花粉エキスを脱感作療法に成功した枯草熱患者、または花粉エキスの大量注射をうけた健康者の血清中に皮膚感作抗体に拮抗する所謂 "Blocking Antibody" を見出した。著者はペニシリンに対してもこのような抗体が存在するのではないかと予想して次のような実験を行つた。

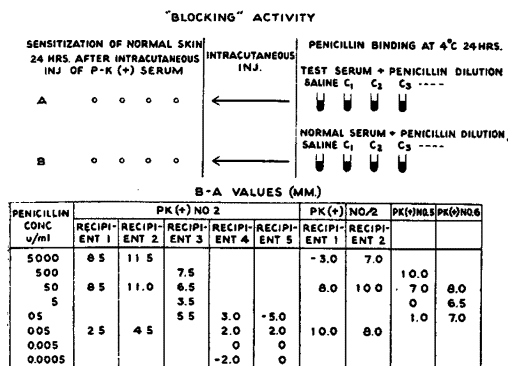
実験方法は第 2 図に示されるように、先ず P-K 陽性血清で予め健康被検者に皮内感作を行つてから、24 時間後に使用する。次に 56°C 4 時間非働化した被検血清〔ペニシリン大量使用例でアレルギー反応 (-)、ペニシリン感作赤血球凝集反応 (-)〕と対照健康非働化血清で 2 列のペニシリン稀釈系列をつくり、4°C 24 時間放置する。夫々を前述の健康人皮膚の P-K 感作部位に皮

第 1 図



内注射する。1時間後にペニシリンの同濃度における被検血清、健康人血清による発赤の大きさを比較する。

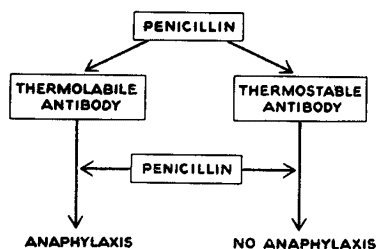
第 2 図



もし被検血清がペニシリンと結合して、P-K 反応を抑制するならば、第2図の B-A 値は正になる筈である。この表にみられるように、どの P-K 陽性血清を用いた場合でも大多数は B-A > 0 である。即ち大量注射例の血清には枯草熱の場合と同様に "Blocking Antibody" が出現するものと考えられる。この抗体は 56°C 4 時間で破壊されず、凝集抗体とは直接の関係はないようである。

以上述べた皮膚感作抗体 (Reagin) と "Blocking Antibody" との関係を模型的に図示すると第3図のようになる。

第 3 図



即ちペニシリン注射によつて易熱性抗体である皮膚感作抗体 (Reagin) が過剰になればアナフィラキシーを起す傾向がつくなり、耐熱性抗体である "Blocking Antibody" が過剰になれば無反応になるという考えである。しかしこれらはまだ作業仮説の域を脱してはいないので、今後更に多くの検討を加えねばならない。

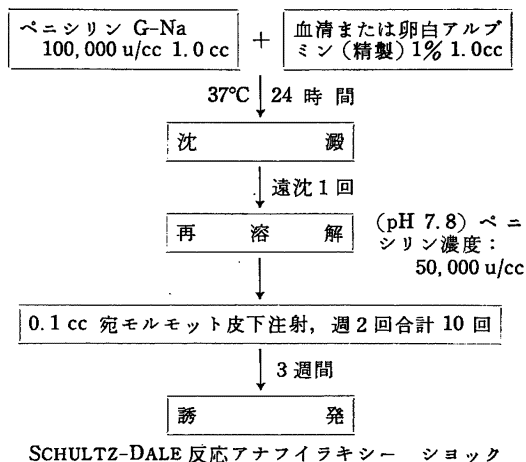
4. アルブミン・ペニシリン複合体によるモル

モット感作

著者は4年前ペニシリン単独ではモルモットを感作す

ることができないことを明らかにし、これに成功するためには適当な Schleppey 又は Adjuvant を用いなければならないことを発表した¹⁾。塩田等はブドー球菌膿瘍中にペニシリンを注射することにより²⁾、堂野前等¹⁰⁾は小麦蛋白による無菌の膿瘍中にペニシリンを注射することによりモルモットを感作し得ると発表した。我々もペニシリンと FREUND's Adjuvant, ブドー球菌とペニシリン, モルモット皮膚ホモジネートとペニシリン, クロトン皮膚炎とペニシリン軟膏等による感作を行つたが、成功率は極めて低く、また感作の途中のモルモットの死亡率が甚だしく大であつた¹¹⁾。そこで種々苦心の末次のように成功率の大で、しかもモルモットに対して毒性の少ない新しい方法を考案した。

第4図 ペニシリンアルブミン複合体の製法および感作法

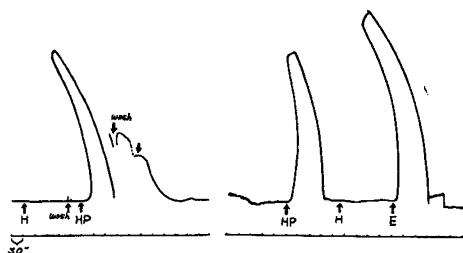


SCHULTZ-DALE 反応アナフィラキシー ショック

第4図のようにアルブミン・ペニシリン複合体を作製し、これでモルモットを感作する。

第 5 図

SENSITIZATION EGG ALBUMIN - PENICILLIN COMPLEX
H: HORSE SERUM ALBUMIN
HP: HORSE SERUM ALBUMIN - PENICILLIN COMPLEX
E: EGG ALBUMIN



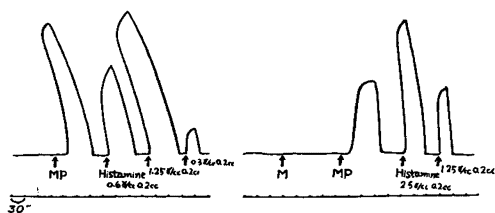
第5図に示したように、卵白アルブミン・ペニシリン複合体で感作すると、馬血清アルブミン・ペニシリン複合体でモルモット腸管は収縮し、馬血清単独では収縮せ

ず、卵白アルブミン単独では収縮する。

次の第6図にはモルモット血清アルブミン・ペニシリン複合体でモルモットを感作した場合モルモット血清アルブミン単独では収縮しないが、ペニシリンとの複合体で収縮することがしめされている。これはペニシリンが自己の蛋白と結合すれば抗原性を獲得することができるという1つの証明である。

第6図

SENSITIZATION GUINEA PIG SERUM ALBUMIN - PENICILLIN COMPLEX
M GUINEA PIG SERUM ALBUMIN
MP GUINEA PIG SERUM ALBUMIN - PENICILLIN COMPLEX

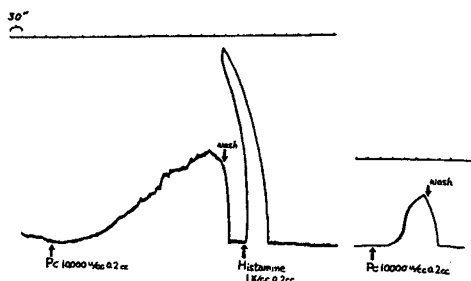


アルブミン・ペニシリン複合体で感作して、ペニシリン単独誘発では収縮しない場合がかなりある。第7図は

卵白アルブミン・ペニシリンで感作して、ペニシリン単独で収縮させたのであるが、アルブミン複合体の場合と異なつて非常に緩慢な収縮である。おそらく腸管の蛋白とペニシリンが結合してはじめてアナフィラキシー性収縮を起すのではないかと考えられる。

第7図

SENSITIZATION: EGG ALBUMIN - PENICILLIN COMPLEX
PC PENICILLIN



以上述べた SCHULTZ-DALE 反応の結果をまとめると第1表のようになる。

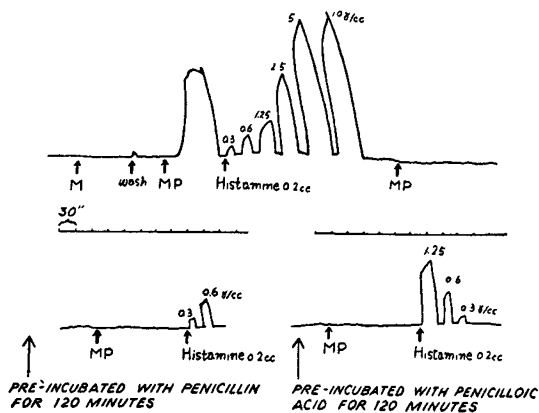
第1表

誘発抗原	ペニシリン馬血清アルブミン複合体	ペニシリン卵白アルブミン複合体	ペニシリンモルモット血清アルブミン複合体	馬血清卵白アルブミン	モルモット血清アルブミン	ペニシリン
感作抗原						
ペニシリン卵白アルブミン複合体	+	+	+	-	+	-
ペニシリンモルモット血清アルブミン複合体	+	+	+	-	-	-

この方法での SCHULTZ-DALE 反応はペニシリンに特異性があり、感作と誘発の際の Schlepper が異なつて

第8図

SENSITIZATION GUINEA PIG SERUM ALBUMIN - PENICILLIN COMPLEX
M GUINEA PIG SERUM ALBUMIN
MP GUINEA PIG SERUM ALBUMIN - PENICILLIN COMPLEX



も反応が起る。Schlepper と結合していない単独のペニシリンでは反応が起りにくい。即ちこの実験ではペニシリンは単純 Hapten として作用していることが明らかになつた。

次に脱感作実験によつてもこの反応の特異性をたしかめることができる。

第8図にあるようにモルモット血清アルブミン・ペニシリン複合体で感作した場合、同じ抗原を加えて十分に収縮させた後は新たに抗原を加えても再び収縮は起らない。しかしペニシリン単独を最初の誘発に用いた場合には直ちには脱感作現象は起らない。この図にあるように脱感作させるのに 37°C 120 分間作用させておかねばならない。

同様の脱感作現象をペニシリン分解物で試みて、相互の免疫学的交叉反応の有無を検討したが、Pencilloic Acid (2 時間陽性)、Penicillic Acid (2 時間陽性)、Penillic Acid (1 時間陰性) というようにかんりの程度に交叉反応をしめした。

次に感作モルモットに抗原を静注して、全身性ショックを誘発し得るか否かを検討した。

第 2 表

感 作 方 法	誘 発 抗 原	使用 数	シ ョ ク 症 状 十	一	肺 気 腫	シ ョ ク 死
卵白アルブミンベ ニシリン複合体	馬血清アルブミン	5	0	5	0	0
	ペニシリン	5	0	5	0	0
	馬血清アルブミン ペニシリン複合体	5	3	2	3	2
モルモット血清ア ルブミンベニシリ ン複合体	モルモット血清	3	0	0	0	0
	アルブミン	3	0	0	0	0
	ペニシリン	3	0	0	0	0
	モルモット血清アルブ ミンベニシリン複合体	3	2	1	2	0

第2表にこの結果をしめした。SCHULTZ-DALE 反応と同じく、アルブミンベニシリン複合体でのみアナフィラキシーショックが誘発され、Schlepper の交換性があり、ショックを起したモルモットには定型的肺気腫がみとめられた。ペニシリン単独ではアナフィラキシーショックを起さない。

以上、SCHULTZ-DALE 反応、全身アナフィラキシー反応の結果からみるとペニシリンは単純 Hapten として明らかな抗原性が証明されたが、人のペニシリンアナフィラキシーのように単独で即時性アレルギー反応を誘発させることは極めて困難である。尚著者等のペニシリンアルブミン複合体の抗原性については阪大野前内科の追試によつて立証された¹²⁾。

5. Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA)

によるペニシリン抗原性の実験

FISHER & COOKE¹³⁾ の方法に従つて、PCA を用いてペニシリンの抗原性を検討した。

抗血清の作製は先ず前述の方法でペニシリン卵白アルブミン複合体をつくり、これに FREUND's Adjuvant を加え、家兎足蹠皮内に 0.05 cc 4 箇所 1 回注射、1 週間後背部皮下に 1.0 cc 宛週 1 回を 4 週間注射し、終了後 3 週で全採血を行つた。ペニシリンに対する凝集価（ペニシリン感作赤血球凝集反応）は家兎 No. 1 は $<2\times$ 、No. 2 は $32\times$ 陽性であつた。

PCA の手技は先ずモルモット腹部を広範に剃毛して、皮内に抗血清 0.1 cc を注射、6 時間後に頸静脈よりペニシリンアルブミン複合体 1.0 cc と 0.5% EVAN'S Blue 1.0 cc を相次いで注射する。反応陽性の場合、誘発後 20~30 分で血管外漏出現象のため皮内注射部位に広範な着色がみられる。

モルモット腹部は 3~4 箇所皮内注射に使用できる。対照としては正常家兎血清を用いる。

第4表に PCA の結果を示した。PCA はきわめて敏感

な反応で抗血清を 1,000 倍稀釈しても陽性であり、また SCHULTZ-DALE と同じく、Schlepper の変換性があり、ペニシリン単独では起らない。またこの PCA 抗体は 56 °C 4 時間加熱に対して安定な耐熱性抗体である。

第 3 表

抗 体	抗 原	ペニシリン モルモット 血清アルブ ミン複合体	ペニシ リン	卵白アル ブミン	モルモッ ト血清ア ルブミン
原液 0.1 cc		卅	—	卅	—
10 倍稀釈 "		卅			
100倍稀釈 "		卅			
1,000倍稀釈 "		+			

註 1) 抗原 モルモット静脈内誘発

2) 抗体：抗ペニシリン・卵白アルブミン複合体
家兎血清、モルモット皮内前処置

ペニシリンとペニシリン分解物との間の交叉抗原性の有無をしらべるため、抗血清とペニシリン分解物を 4°C 12 時間放置した後、これでモルモットの皮内前処置を行い、6 時間後にペニシリンアルブミン複合体で静脈内誘発を行つた。この結果を第4表に示したが PCA は著明に弱化される。おそらくペニシリンに対する抗体はペニシリン分解物とも結合し、PCA 力価が弱化されるのではないかと考えられる。

第 4 表

脱 感 作 物 質	PCA陽性をしめす抗血 清最高稀釈度		脱感作の 判 定
	対 照 (食塩水)	脱 感 作 試 験	
Penicillin	$> 1,000 \times$	$10 \times$	+
Penicilloic Acid	$> 1,000 \times$	$1 \times$	+
Penillic Acid	$> 1,000 \times$	$10 \times$	+
Penicillenic Acid	$> 1,000 \times$	$10 \times$	+
Penilloic Acid	$> 10 \times^*$	$> 10 \times^*$	?

* 100× 稀釈以上の実験を行っていない。

この結果は SCHULTZ-DALE 反応と略同じである。ペニシリンアルブミン複合体で感作した場合かなり広範囲に交叉抗原性がみられる。決定子群の主体はペニシリン分子の Thiazolidin 環にあると思われるが、環の開いた Penicillenic Acid に対しても交叉反応を示している。

6. 人と動物のアナフィラキシー抗体の差異

人のペニシリンアナフィラキシーの抗体が SCHULTZ-DALE または PCA で証明される抗体と異なることを 4. 5. の項で述べた。FISHER & COOKE¹³⁾ は人および動物の即時反応性アレルギー抗体を第5表のように分類している。

FISHER & COOKE 等によると人がペニシリンに対して即時性アレルギー反応をしめす場合は人の即時皮膚反

第5表 人および動物における抗体の免疫学的特性

		即時性アレルギー型	皮膚直接反応	P-K反応(人)	受身モルモット	受身モルモット	受身モルモット	沈降反応(寒)	P-C-A(モル)
人	花馬豚落卵 血清 粉清肉生白	自然発生	+	+	-	-	-	-	-
人	ペニシリン	人工的	+	+	-	-	-	-	-
破傷風血清 ジフテリヤトキソイド 肺炎菌 SSS III		人工的	+	+	+	+	+	+	+
花粉		"blocking"	-	-	-	-	-	-	-
うさぎ 花粉 牛、卵白アルブミン 肺炎菌 T III		人工的	Arthus	+	+	+	+	+	+
人、アルブミン		人工的	Arthus	+	-	+	+	+	+
モルモット 牛、馬アルブミン 結核菌多糖類		人工的	Arthus	+	-	+	+	+	+

応陽性、人の P-K 反応陽性、モルモットの受身ショックおよび受身 SCHULTZ-DALE 反応陰性、沈降反応陰性等の特徴をしめしており、これは人の粘草熱、自然発生的蛋白アレルギー等のいわゆる Atopy 抗体と非常によく類似していることを指摘して居る。これは著者の得た結果と全く一致している。これに反し血清、トキソイド、肺炎菌多糖類を人に注射して人工的に起した即時性アレルギーはモルモットに対する受身感作能、沈降反応、PCA 等の態度で前者と異なり、うさぎ、モルモットの即時性アレルギー抗体と類似している。著者がモルモット、うさぎで得たペニシリンに対する抗体はむしろ後者の群に入るべきものだと考えられる。

7. アナフィラキシーショックにおける循環動態および抗ショック剤のこれに対する影響 (犬の血清アナフィラキシー)

人のペニシリンアナフィラキシーショックのときの循環動態を知ることは治療上重大な問題である。しかしもともこの現象は予期しない時に起るため実際には十分な検査のいとまもなく、また文献に発表されたものも断片的な分析にすぎない。著者の教室では数年来アナフィラキシーショックの病態生理を実験的に多方面から研究しているが、ここでは循環機能に関して重要な部分についてここに述べる。

実験動物として犬を用い、馬血清を連続 10 日間、静注 1.0 cc/kg、皮下注 0.2 cc/kg を交互に行い、3 週間

の後に 2.5~5.0 cc/kg 静注によりショックを誘発させた。

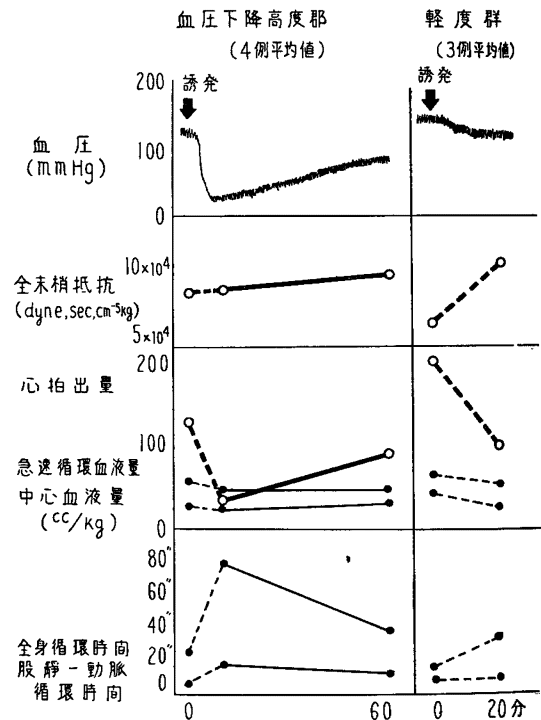
実験方法として股動脈を切断してその間をビニル管のループで結合して、これにより血液試料の採取と血圧の測定を行つた。

P³² で標識した犬赤血球を反対側の股動脈に注入して、2 秒毎に血液を採取して放射能を GM 管で測定した。

アナフィラキシー誘発前後に P³² 標識赤血球を注入し稀釈曲線をつくり、STEWART-HAMILTON の計算式に従い心搏出量、急速循環時間、循環血液量および中心血液量を算出した。

第 9 図に犬のアナフィラキシーショックの循環動態分析をしめた。

第 9 図



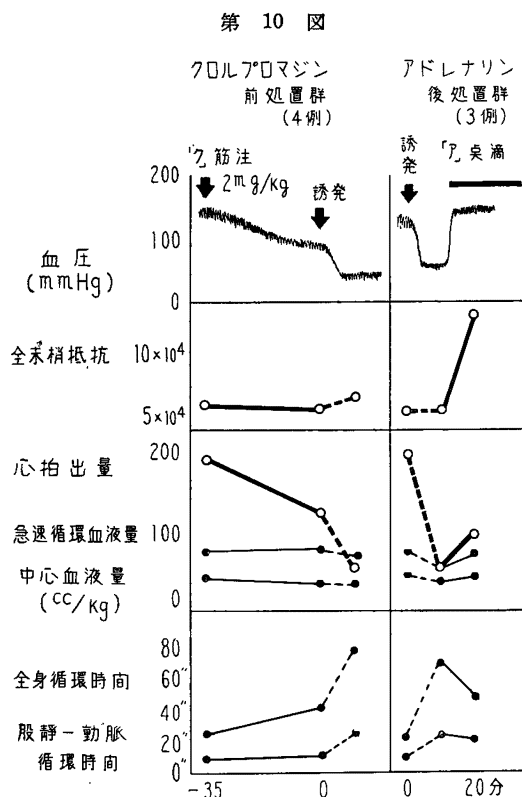
血圧高度下降群では誘発直後に血圧が急激に下降し、これと同時に心搏出量の激減、股静脈循環時間、全身循環時間の著明な延長が認められた。血圧の回復と共にこれらの諸量は次第に改善されるが、60 分では前値に復さない。全末梢抵抗は漸増する。血圧下降の著明でない例でも心搏出量は激減し、末梢抵抗は著明に上昇する。

次に種々の抗ショック剤がアナフィラキシーショックの循環動態にどんな影響を与えるかを検討した。

クロールプロマジンショック誘発 30 分前に 2 mg/kg 筋注した。

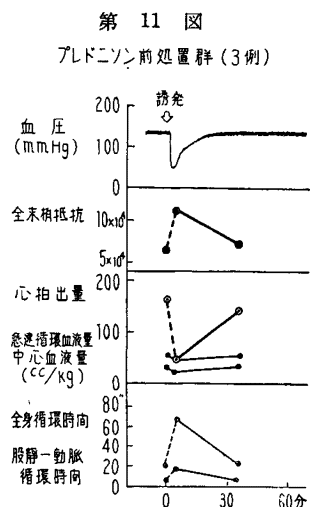
第 10 図左にみられるようにクロールプロマジンだけで血圧下降に心拍出量は低下する。ショックを誘発させると血圧下降は著しくないが、心拍出量は急速に減少し、循環時間は延長する。末梢抵抗は僅かに増加する。

アドレナリンをショック誘発後直ちに点滴により 2~3 mg 投与すると血圧下降は直ちに恢復する。しかし低下した心拍出量の恢復は悪く、末梢抵抗の上昇は著しい(第 10 図右)。



次にプレドニソロン 3 mg/kg をアルコールに溶解し、誘発前 24 時間、8 時間、直前の 3 回に分割し筋注した場合に第 11 図のようになる。誘発後血圧は直ちに下がるが、恢復が著しく 60 分後には前値にもどる。心拍出量も直後に著減するが 30 分で殆ど前値にもどる。その他末梢抵抗、循環血量、循環時間等も誘発直後に夫々ショックに特有な変化をしめすが、30 分後には殆ど前値にまで恢復する。

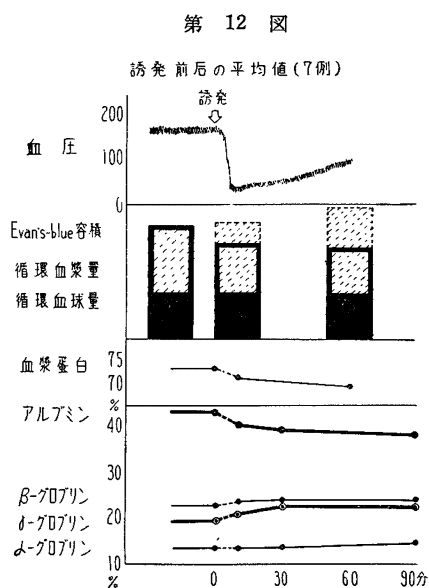
犬の血清アナフィラキシーショックの場合の生存率は無治療群で 3/16, クロールプロマジン前処置群では 2/5, アドレナリン点滴治療群では 0/4, プレドニソロン前処置群では 6/7 で、プレドニソロン群が最もよかった。この主なる理由は次に述べるアナフィラキシーショックの際の血管外漏出現象がプレドニソロン前処置に



よつて防止されたことによると考えられる。

8. 犬のアナフィラキシーショック時の血管外漏出現象

最初犬のアナフィラキシーショックの実験で EVAN'S Blue を用いて循環血液量を測定したとき、ショックによりかえつて循環血液量が増加するという奇異な現象に疑問をいだいた。おそらく EVAN'S Blue が血漿アルブミンと結合して血管外漏出を起すため、EVAN'S Blue 容積が増大するのではないかと予想した。そこで先に述べたように P³² 標識赤血球を用いて実験をやりなおし、更に血漿蛋白分割の変動を観察した結果、この予想の正しいことが立証された。



第 12 図の第 2 段にしめされるように、P³² 標識赤血

球を用いると、ショック前後の循環血球量は不変であるが、循環血漿量、従つて循環血液量が減少する。これと EVAN's Blue 容積との差が血漿の血管外漏出であると推定することができる。またこのとき血漿グロブリンは不変または増加するが血漿アルブミン減少し、従つて血漿蛋白量も減少する。即ち血管外漏出の大部分はアルブミンであると考えることができ、これと結合している EVAN's Blue の容積が増加することが説明できたのである。

第6表 犬のアナフィラキシーショック時の血漿アルブミン

	例数	前	直後	30分	60分
対 照 例 (無治療)	6	43.9	40.8	39.4	39.2%
クロールプロマジン 処 置 群	4	36.1	34.1	34.0	34.9
アドレナリン点滴 治 療 群	2	32.1	29.1	26.2	26.3
プレドニソロン 前 処 置 群	6	39.6	39.2	38.7	39.1

第6表にアナフィラキシーショック時の血漿アルブミンを各処置別にしめた。無治療の対照群ではショック誘発直後より激減し、その後も僅かに減少の傾向をしめす。クロールプロマジン、アドレナリン処置群はともに時間とともに対照群と同様に減少をしめす。しかしプレドニソロン処置群では殆んど変化がみられない。

ここにプレドニソロンの効果の意義が存在するのではないかと考える。

次に犬の血清アナフィラキシーにおける死亡までの時間と種々の因子との相関をしらべた。ショック直後の血圧下降最低値と死亡時間の間には何等の相関がみられなかつた (図略)。誘発 1 時間後の血圧とは明らかな相関がある。即ち 1 時間後に血圧の回復のよいものほど生存期間が大である (図略)。

EVAN's Blue 漏出量 (誘発後 1 時間) とも有意の相関がある。即ち漏出量が大いほど死亡までの時間がはやくなる (図略)。

またショックによる血漿アルブミンの減少が著しいほど早く死亡する傾向があつた (図略)。

人のペニシリンアナフィラキシーにおいてもこのような血管外漏出現象がみられることは充分予想できる。例えばペニシリンショック剖検例で著者が以前に指摘したように上気道、肺その他の諸臓器に浮腫性変化がみられる場合が多い。また臨床的には MANZINI¹⁴⁾ は経口ペニシリンによるショック例に著明な血液濃縮を見ており、これに大量のアルブミンを点滴静注して救つた例を報告している。

従つて人のペニシリンアナフィラキシーの救急治療として、昇圧剤とともに副腎皮質ホルモンが重要な意味をもっていることを示唆するものである。ただしこの場合 Hydrocortisone hemisuccinate または phosphate, Prednisolone phosphate のような可溶性で急速に静脈内に投与し得るような製品でなければならない。

9. む す び

今まで述べてきたことを総括して結論として述べると、

a) 人のペニシリンアナフィラキシーは血清学的にみて、動物の実験的アナフィラキシーとは異つた位置をしめている。実験的アナフィラキシーの抗体には見られない人に特有な易熱性皮膚感作抗体 Reagin が主役を演じていると推定される。

b) モルモットにペニシリンアナフィラキシーを起し得るが、ペニシリンは単独 Hapten としての役割をしてにすぎない。

c) アナフィラキシーにおける循環不全および予後において、血漿アルブミンの血管外漏出が重大な意味をもっている。従つて治療はこの方向に対してもむけられなければならない。

この研究は北大第二内科の多数の教室員の共同研究の結果であり、個々の問題に関しては夫々の専門誌に発表の予定である。尚この研究費の一部は文部省科学研究費によるものである。

文 献

- 1) 鳥居敏雄: Chemotherapy 3 (4), 134, 1955
- 2) 下条順: アレルギー 6 (1), 11, 1957
- 3) 吉田赴夫, 洲之内倭雄: 臨床の日本 2 (9), 657, 昭 31
- 4) 洲之内倭雄: アレルギー 5 (6), 409, 1957
- 5) 鳥居敏雄: 日本医師会雑誌 36 (11/12), 15, 昭 31
- 6) SEHON, A. H.: Proceedings presented at the IIIrd International Congress of Allergology, Paris, 1958, p. 209
- 7) LOVELESS, M. H.: J. Immunology 38, 25, 1940. *Ibid.*, 44, 1, 1942
- 8) COOKE, R. A., et al.: J. Exp. Med., 62, 733, 1936, *Ibid.*, 66, 689, 1937
- 9) 塩田憲三, 他: Chemotherapy 3, 146, 1955
- 10) 堂野前維摩郷, 他: 日本臨床 14, 1590, 1956
日本臨床 15, 66, 1957
- 11) 鳥居敏雄, 堀内淑彦, 谷本晋一: 日本臨床 16, 1901, 1958
- 12) 堂野前維摩郷, 他: Medical Journal of Osaka University 9, 1, 1958
- 13) FISHER, J. P. and R. A. COOKE: J. Allergy 28, 150, 1957
- 14) MANZINI, H. C.: New England J. of Medicine. 256, 52, 1957