

TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE 及びその 関係化合物の皮膚科的応用に関する実験的研究

第 III 編 TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE 軟膏の 皮膚刺激性および実験的白癬菌感染モルモットの 治療効果について

昭和34年12月28日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

丹 羽 源 之 助

Experimental Studies on Dermatological Application of TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE and Its Related Compounds

III. On the Local Irritability of TETRAETHYLTHIURAMDISULFIDE Ointment and Its Curative Effects on Experimental Trychophytiasis in Guinea Pigs

Genmosuke Niwa

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director; Prof. J. Akabane)

緒 言

著者^{①②}は第 I, II 編において各種白癬菌にたいする, Tetraethylthiuramdisulfide (TETD) の *in vitro* の抗菌作用, TETD の各種膏薬材料との配合における安定性について実験した結果, TETD 軟膏の皮膚科領域への応用に有用性を認めた。

本編においては, 第 I 編で抗菌作用のもつともすぐれた成績を示した, TETD-Polyethylene glycol 軟膏および TETD-Propylene glycol-Polyethylene glycol 軟膏を用いて, ヒトの健康ならびに損傷皮膚にたいする刺激性, さらに経皮的吸収による害作用の有無を, 動物を使用して実験した。さらに TETD 軟膏を治療薬として応用したいための基礎実験として, 実験的白癬菌感染動物にたいする治療効果を実験した。いままで動物の皮膚に, 白癬菌^③あるいは *Candida*^④などを接種することは困難とされていたが, 最近これらのうちある種の菌の接種は可能となった。白癬菌のうちでも接種困難なのは趾間菌とされるが, 星芒状菌は比較的容易であり^{⑤⑥}, またその炎症も比較的著明であるとされる。それゆえ私は星芒状菌をえらび, モルモットの皮膚へ移植感染させ, これにたいする TETD 軟膏の治療効果を目標に実験を行つた。さらに参考までに協同研究者とともに私が信州大学皮膚科教室において試験した, 臨床成績の一部をつけ加えて報告する。

実験材料

被検薬: (I) TETD 1~10g を, Polyethylene glycol 軟膏 99~90g と配合せるもの。(II) TETD 1~10g を, 10%相当の Propylene glycol とよく研和し, Polyethylene glycol 軟膏 89~80g と配合せるもの。

効力比較のために実験した抗白癬菌剤: 5% Undecylenic acid (Und), 3% Alkylbenzyltrimethylammonium chloride (ATMA), 0.1% Thiolutin (粗製), 5% Pentachlorophenol (PCP), 10% Dihydroacetic acid (DHA)。

同じく効力比較のため実験した常用白癬症治療薬: Undecylenic acid 製剤として Andecin (中村澁), Alkylbenzyltrimethylammonium chloride 製剤として Oronine (大塚製薬), Pentachlorophenol 製剤として PoPo (鳥居薬品) および PCP (橋生), Thiolutin 製剤として Aureothricin (万有製薬)。以上市販品の軟膏基剤は親水軟膏。

膏薬材料: Polyethylene glycol 料軟 (PEGO), Propylene glycol (PG), Hydrophilic ointment (HO)。

実験方法および成績

I 小児の健康皮膚にたいする局所刺激性 試験

実験方法: 5~7才の男女5人を1群として, 左右

の両前膊内側部分を70% Alcoholにてふき、それぞれの局所に左腕上部より PEGO (対照)、被検薬 (I) として TETD-PEGO の各 1%, 2%, 3%, 右腕上部より同じく 4%, 5%, 10% の7種の軟膏を塗布した。また被検薬 (II) として TETD-PG-PFGO の上記各%に調製したものを、被検薬 (I) と同様他の5人を1群として塗布した。塗布方法としては、約 1g の被検薬を、直径約 2cm の局所皮膚に、指サックを用いてよく塗擦し、さらにその上へリント布に塗布した軟膏 1g をおおい重ね、ビニール布でその部分をおおいかつ固定した。このようにして被検薬 (I)、(II) を使用した2群の計10人について、経過時間24h および 48h に区別して皮膚刺激性を観察した。対照として PEGO を塗布した。刺激度としては5人のうち、1人でも刺激性症状を訴えた場合は、刺激性陽性 (+) と定めた。

実験成績：小児の健康皮膚では、第1, 2表に示すごとく、TETD 混和 1~5% までの被検薬 (I) および (II) のいずれにおいても、また経過時間の 24h, 48h のいずれの場合においても、自覚的刺激・痒感・

発赤・局所の隆起・乾燥および皮膚炎などの各刺激症状はいずれもみられなかつた。10% TETD 軟膏では、24h, 48h の経過において、被検薬 (I) に1例のみ痒感を訴えた (第1, 2表)。

II 小児の損傷皮膚にたいする局所刺激性試験

実験方法：損傷皮膚のつくりかた：70% Alcohol で消毒した前膊の局所の表皮に、乱切刃を用いて、わずかに出血を認めるまで数本の切傷をつくり、この局所に実験 I の場合と全く同じ方法と同様実験した。判定方法も同じである。

実験成績：健康皮膚の実験成績同様、TETD 混和 1~5% までの被検薬 (I) および (II) のいずれも、また 24h または 48h の経過時間ののちに、第3, 4表に示すごとく、なんらの刺激性症状を認めなかつた。10% TETD においては、被検薬 (I) および (II) のいずれも軽度の痒感・発赤および局所皮膚の隆起を認めた (第3, 4表)。これらの成績は第5表にまとめて示した (第5表)。

第1表 小児の健康皮膚に対する刺激性試験成績
被検薬 (I) TETD-PEG 軟膏

被検薬	経過時間	自覚的刺激		痒感		発赤		局所の隆起		乾燥状態		皮膚炎	
		24	48	24	28	24	28	24	28	24	28	24	28
対照 PEGO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1~5% TETD		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10% TETD		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

第2表 小児の健康皮膚に対する刺激性試験成績
被検薬 (II) TETD-PG-PEG 軟膏

被検薬	経過時間	自覚的刺激		痒感		発赤		局所の隆起		乾燥状態		皮膚炎	
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
対照 PEGO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1~5% TETD		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10% TETD		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第3表 小児の損傷皮膚に対する刺激性試験成績
被検薬 (I) TETD-PEG 軟膏

被検薬	経過時間	自覚的刺激		痒感		発赤		局所の隆起		乾燥状態		皮膚炎	
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
対照 PEGO		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1~5% TETD		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10% TETD		-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

第4表 小児の損傷皮膚に対する刺激性試験成績
被検薬(Ⅱ) TETD-PG-PEG軟膏

被検薬	経過時間	症状		自覚的刺激		痒痒感		発赤		局所の隆起		乾燥状態		皮膚炎	
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
対照	PEGO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1~5%	TETD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10%	TETD	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

第5表 小児の損傷皮膚に対する刺激性試験における実験例成績
10% TETD軟膏

被検薬	経過時間	痒痒感		発赤		皮膚の隆起	
		24	48	24	48	24	48
I	1	-	+	-	+	-	+
	2	+	-	+	-	+	-
	3	-	+	+	+	-	+
	4	-	+	-	+	-	-
	5	-	-	-	-	-	-
II	1	+	-	+	-	-	-
	2	-	+	-	+	-	+
	3	-	+	-	+	-	-
	4	-	-	-	-	+	-
	5	+	+	+	+	-	+

第6表 小児の健康皮膚にたいする各種白癬症治療薬の刺激性試験比較成績

被検薬	経過時間	痒痒感		発赤		乾燥状態		皮膚の隆起		皮膚の硬化		皮膚炎		刺激度
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48			
対照	PEGO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
10%	TETD	+	(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
3%	ATMA	+	(2)	+	(1)	+	(1)	-	-	-	-	-	-	1
5%	Und	+	(3)	+	(3)	+	(2)	-	+	(1)	-	-	-	2
0.1%	Thiolutin	+	(3)	+	(5)	+	(5)	-	+	(3)	+	(1)	-	3
5%	PCP	+	(3)	+	(4)	+	(5)	-	+	(4)	+	(2)	-	3

(註) () 内の数字は実験例における刺激性を訴えた例数5人を1群とし、1人でも刺激性を訴えた場合(+)で示した

Ⅲ TETD軟膏と各種外用白癬症治療薬の皮膚刺激性比較試験

実験方法：被検薬は薬局方の製剤方法にしたがつて製剤した。TETDのみはPGを10%含有、その他の被検薬は5%を含有し、基剤としてPEGOを用いた。塗布方法は実験Ⅰ、Ⅱの場合と同じである。

小児の健康ならびに損傷皮膚の場合：右前膊上部よりTETD, UndおよびATMA, 左前膊上部よりPCP, ThiolutinおよびPEGOの順に塗布。成人の損傷皮膚の場合：右前膊上部より10% TETD-PG-HO, Andecin, OronineおよびPoPo, 左前膊上部よりPCP, Aureothricin, DHA-HOおよびHOの順に塗布した。成績は24h経過後、つぎの刺激度によつて観察した。0度は発赤・皮膚面の隆起・硬化および皮膚炎がいずれも陰性(-)の場合である。1度は発赤のみ；2度は発赤と皮膚面の隆起；3度は発赤・皮膚面の隆起および硬化；4度は全症状発現(+)の場合である。

実験成績：各被検薬の成績を第6~8表に示す(第6, 7, 8表)。つぎに薬剤による刺激度を示すと、第9表に示すごとく、対照としてのPEGO, HOは0度である。10% TETDはいずれの場合も1度である。3% ATMAは小児の健康および成人の損傷皮膚にたいし

第7表 小児の損傷皮膚にたいする各種白癬症治療薬の刺激性試験比較成績

被検薬	経過時間	痒痒感		発赤		乾燥状態		皮膚の隆起		皮膚の硬化		皮膚炎		刺激度
		24	48	24	48	24	48	24	48	24	48			
対照	PEGO	+	(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
10%	TETD	-	-	+	(1)	+	(1)	-	-	-	-	-	-	1
5%	Und	+	(4)	+	(3)	+	(5)	-	+	(3)	-	-	-	2
3%	ATMA	+	(3)	+	(3)	+	(5)	-	+	(2)	-	-	-	2
0.1%	Thiolutin	+	(5)	+	(5)	+	(5)	+	(1)	+	(4)	+	(3)	3
5%	PCP	+	(4)	+	(5)	+	(5)	+	(1)	+	(5)	+	(4)	3

(註) () 内の数字は実験例における刺激性を訴えた例数5人を1群とし、1人でも刺激性を訴えた場合(+)で示した

ては1度、小児の損傷皮膚には2度であつた。5% Undは小児の健康および損傷皮膚では2度、成人の損傷皮膚では1度を示した。0.1% Thiolutinは、いずれの場合においても3度を認めた。5% PCPは小児の健康、損傷の皮膚に3度を示し、成人の場合は、PoPoは2度、PCPは3度を示した。DHAは、2度を示した(第9表)。

第8表 大人の損傷皮膚にたいする各種白癬症治療薬の刺激性試験比較成績

被検薬	対照	症状	自刺	痒	発	乾状	皮隆	皮の	皮膚	刺激度
			覚的	感	赤	燥	起	硬	面	
HO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
TETD	-	-	+(2)	-	-	-	-	-	-	1
Andecin	+(3)	+(1)	+(3)	-	-	-	-	-	-	1
Oronine	+(2)	-	+(2)	-	-	-	-	-	-	1
PoPo	+(3)	+(3)	+(5)	-	+(4)	-	-	-	-	2
DHA	+(1)	+(3)	+(3)	-	+(4)	-	-	-	-	2
PCP	+(5)	+(2)	+(5)	+(2)	+(4)	+(3)	-	-	-	3
Aureothricin	+(5)	+(1)	+(5)	-	+(4)	+(2)	-	-	-	3

(註) () 内の数字は実験例における刺激性を訴えた例数5人を1群とし、1人でも刺激性を訴えた場合(+)で示した

第9表 常用抗白癬菌剤の刺激性比較成績 (刺激度)

被検薬物名	小児の皮膚		成人の皮膚損傷
	健康	損傷	
対照 PEGO	0	0	0
対照 H O	-	-	0
10% TETD	1	1	1
3% ATMA	1	2	1
5% Und	2	2	1
0.1% Thiolutin	3	3	3
5% PCP	3	3	PoPo 2 PCP 3
10% DHA	-	-	2

(註) 0度; いずれの症状も陰性, 1度: 発赤のみ, 2度: 発赤皮膚面の隆起, 3度: 発赤・皮膚面の隆起・硬化, 4度: 発赤・皮膚面の隆起・硬化・乾燥状態・皮膚炎

IV マウスおよびウサギの皮膚にたいする刺激性

実験方法: 体重25kgぐらいのマウス10匹を, ウサギは体重2.6kgぐらいの雄5匹を, それぞれ1群となし, マウスは背部に直径約1cmの円形, ウサギは背部と腹部に約7×10cmの, それぞれの局所を Evacream にて脱毛し, Cream がのこることはないようにふきとり, 5% 被検薬(II)を, 前者は1日1回1g, 後者は1日朝, 夕の2回10gを20日間塗布した。ウサギの場合は塗布部分をビニール布でおおいその上を木綿の腹帯で固定した。しかるのちそれぞれ屠殺し, 表皮, 深皮を病理学的に組織の刺激性を検査した。対照としては PG-PEGO のみを塗布した5匹の

マウスを用いた。

実験成績: 実験の結果いずれにおいてもほとんど著しい変化を示さなかつた。ただしマウスの1例のみ表皮にたいし小膿瘍を認めた。その他の症状はまったく認められなかつた。しかし他の例にはかかる変化のみ認められないことからみると, 脱毛時の Evacream または, 外傷による刺激作用ではないかと考える。ウサギの場合においても, 病理組織学的所見は背部, 腹部の表, 深部の皮膚のいずれにも病変を認められなかつた。

V マウスおよびウサギの肝・腎・心および肺の各臓器にたいする刺激性

実験方法: 実験VIにおけるマウス, ウサギの臓器を用いて, 病理組織標本を作成して, 変化の有無を検した。ウサギの尿検査は, 被検薬塗布後5日, 10日, 15日および20日目ごとにカテーテルにて採尿し, 尿定性試験を行つた。対照としては, 被検薬塗布前10日および5日, さらに薬物の塗布中止後の5日目, 10日の尿検査と比較した。尿定性検査として Urobilinogen (Ehrlich の Aldehyde 反応)・Bilirubin 反応・蛋白 (Sulfosalicylic acid 試験) および糖 (Benedict 試験) を行い, さらに赤血球, 尿円柱など病的有形成分の有無を検した。

実験成績: マウスおよびウサギの肝・腎・心および肺の臓器には異常のない所見をえた。ウサギの尿定性試験の結果においても, Urobilinogen・Bilirubin, 糖・蛋白の各反応および遠心沈査有形成分のいずれも病的変化を認めなかつた。

VI 実験的白癬菌感染モルモットにたいする治療試験

実験方法: 500g 前後のモルモットを7匹使用した。それぞれの背部4ヶ所の毛を剃り, 直径約3cmの円形に Evacream にて脱毛し, ぬるま湯にてよくふきとり, 10% Benzalkonium chloride 液の1,000倍溶液にて消毒を行つたのち, No.6紙ヤスリにて軽く表皮をこすり, 軽度の傷面をつくつた。実験は Bushcy aad Shella[®]らが試みた方法に準じて行つた。原法では星芒状菌の芽胞懸濁液1mm³中に, 芽胞を約3700含有していることがもつとも適しているとされる。しかし著者はあらかじめ試験管内実験に使用した星芒状菌3gを秤取し, 滅菌メノウ乳鉢内でよくすりつぶし, 滅菌蒸留水1mlをもつて稀釈したものを前記の局所に接種し, しかるのち48h経過せしめ, わずかに発赤を認めたところで, 3ヶ所の接種部位に5%被検薬IIを1日1回塗布し, 第10日目に屠殺した。屠殺した動物の接種部位の表皮から4切片をつくり, それぞれの切片を4% Sabouraud glucose agar の純分離培養の

斜面培地に移植し、28°Cで7日間培養し、のち菌の生存の有無を検した。対照として被検薬を用いない接種部位の切片を用い、同様な操作を行った。

実験成績：前記のごとくして、星芒状菌感染モルモットの局所へ、5% TETD-PG-PEGO 塗布による実験の結果を第10表に示す(第10表)。対照はいずれも培養陽性(+)であった。治療成績は、7例中5例の治療率(71%)を示し試験部位にたいする成績は21部位中16部位の治療率(76%)を認めた。

第10表 5% TETD-PG 軟膏の実験的芒状菌感染モルモット治療成績

動物 No.	11	12	13	14	15	16	17
培 養	+	-	-	-	+	-	-
判 定	+	-	-	-	+	-	-
治 癒 率	5/7			71%			

(註) 対照はいずれも培養陽性(+)である

Ⅶ 臨床試験成績

これまでの各基礎実験の結果、一応治療薬としての利用性を認めたので、臨床試験に供したところ、その結果各種白癬菌症にほぼ期待したとき効果をえた。

本成績は信州大学医学部皮膚科教室において、協同研究者中平・斉田とともに実験したもので、さきに報告^⑥したものであるが、ここにはその大略を記述する。外来患者につき、5% TETD-PG-PEGO を1日1~2回患部に塗布した結果、第11表に示すごとく浅在性白癬症における有効例は、汗疱状白癬23例中17

第11表 5% TETD-PG-PEG 軟膏の白癬菌症臨床治療成績

疾 患	例数	著効	良効	有効	無効	増悪	不明
汗 症 状 白 癬	23	6	11	3	0	2	1
頭 部 白 癬	9	5	1	2	0	0	1
顔 面 白 癬	3	0	3	0	0	0	0
斑状小水疱小白癬	8	4	3	1	0	0	0
頭 白 癬	5	2	2	0	0	0	1
爪 白 癬	3	0	0	1	2	0	0
計	51	17	20	7	2	2	3
百分比(%)		33.3	39.2	13.7	3.9	3.9	5.9
有 効 率		44/48		91.7%			

信州大学医学部皮膚科教室
(中平・斉田・丹羽 昭和33年)

例(73.9%)、頭部白癬9例中6例(66.6%)、顔面白癬3例中3例(100%)、斑状小水疱性白癬8例中7例(87.5%)、頭癬5例中4例(80%)、爪白癬3例中0例(0%)であった。爪白癬にたいして無効であったが、そのほかの症例にたいしては、明らかな治療効果を与えた。これらの有効率は全例中91.7%である。深在性白癬は3例中著効、有効、無効の各1例であった(第11表)。また培養により患部から検出できた菌種別の効果についてみると、第12表に示すごとく、猩紅色菌12例、趾間菌5例、星芒状菌5例の3種で、22例中著効9例、良好11例、有効0例で無効は2例であった(第12表)。

第12表 白癬菌種別治療成績

菌種名	例数	著効	良効	有効	無効
猩紅色菌	12	4	7	0	1
趾間菌	5	3	2	0	0
星芒状菌	5	2	2	0	1
計	22	9	11	0	2

信州大学医学部皮膚科教室
(中平・斉田・丹羽 昭和33年)

考 察

以上の結果からして in vitroにおける抗菌作用、軟膏基剤中における安定性および刺激性からみて、TE TD 軟膏の有効濃度は3~5%が最適であり、必要に応じては10%まで使用が可能であることを知りえた。

TDTDと各種白癬症治療薬の刺激性試験の比較については、実際に繁用されている抗白癬菌剤の刺激性と比較した結果、刺激性を示した10% TETD 軟膏でも、他の薬剤の刺激性と比較すると、きわめて弱いことを認めた。健康ならびに損傷皮膚にたいする繁用抗白癬症治療薬剤の刺激性は、10% TETD、3% ATMA がもつとも弱く、5% Undecylenic acid、0.1% Thiolutin と5% PCP の順に強い刺激性を示した。もつとも強い刺激性はPCPであり、健康と損傷の相違による差異はほとんど認められなかつた。成人の損傷皮膚にたいする作用は、上記主薬を含有する市販品をそのまま使用したが、小児の皮膚にたいするより弱い刺激性を認めた。PCPの製剤中、PoPoとPCPでは後者の方が刺激性が強かつたが、これは Cresolの誘導体が配合されているためではないかと考えられる。

さらにマウス、ウサギの皮膚にたいする刺激性はほとんどなく、TETD軟膏塗布によつて、マウスにおい

てはなめるために、また経皮的吸収によつて、各臓器の障害が考えられるので、その影響をウサギにおいて尿検査により、さらに各臓器の病理組織学的所見において検査したが、異常と認めるべき所見を示さなかつた。これは赤羽^⑦、伊古美^⑧らの TETD の単独投与による毒性は、ごく低いことを報告している点からも考えられることである。したがつて経皮的吸収による障害は低いのではないかと考えられる。

また治療薬として応用が可能であるか否かの基礎実験として、白癬菌感染動物にたいする治療実験を行った成績からして、試験部位成績は21部位中16部位(76%)において菌を認めなかつた。また7例中5例の治療成績から判定すると、治療率は約71%であつた。この成績を他の常用白癬菌症治療薬と比較すると、同じような実験による薬剤の成績の報告が少ないため決定はできないが、堀江^⑨らの Bis-ethylmercuric sulfide の成績で、7例中6例で85%を示している。た SA-KAI^⑩らが種々の薬物について発表した結果では、約20種類の薬物のうちもつとも低い値は5%であり、もつともすぐれた値を示した80%までのうち、70%以上の有効率を示したのは3種のみであつた。

臨床成績の結果示された有効率91.7%は、現在の抗白癬菌剤のうちではすぐれた薬剤に属すると考えられる。高橋^⑪らの新しい抗白癬菌剤の効果について発表した有効率をみると、ペンタマイシンでは52%、Zinc diethyldithiocarbamate+Diethyl phthalate では71%、 α -Brom-cinnamic aldehyde-acetal では71%、n-Octylmercurithiobutan では68%、n-Butyl-n-amymercurithiosalicylate では76%、2, 2'-bis (3, 3'-phenylmercuric sulfonate)-naphthylmethane+2, 2'-bis (3, 3'-potassium sulfonate)-naphthylmethane では69%、Pentachlorophenol+Natrium ethylmercurithiosalicylicum では75%、Bis-ethylmercuric sulfide では82%であり、いずれもすぐれた有効率を示している。Bis-ethylmercuric sulfide をもつともすぐれた薬剤としてA級に定めるならば、TETD もA級に属する薬剤と考えられる。

総 括

5% TETD-Polyethylene glycol 軟膏または5% TETD-Propylene glycol-polyethylene glycol 軟膏を用いて、人体または動物の皮膚にたいする刺激性について実験した。さらに常用抗白癬菌剤との比較試験をした。

1) 小児の健康および損傷皮膚にたいしてはほとんど刺激性を認めなかつた。

2) 常用各種白癬菌症治療薬と比較して、皮膚刺激性のもつとも少ない薬物に属することを知りえた。

3) マウスおよびウサギの皮膚に20日間連続塗布して、皮膚刺激性あるいは経皮吸収による内臓諸器管にたいする障害性を試験したところ、ほとんど異常を認めなかつた。

4) 星芒状菌感染モルモットに塗布して、71%の治療成績をえた。

5) 5% TETD-PG-PEG 軟膏の臨床試験の結果、有効率91.7%の高率を示し、白癬菌症治療薬としてはA級に属することを認めた。

参 考 文 献

- ①丹羽源之助; 信州医誌, 9:45, 1960 ②丹羽源之助; 信州医誌, 9:58, 1960 ③Bushby, S. R. M. and Shella, M. S.; The Brit. J. of Derm. & Syph., 61: 317, 1949 ④黒田和夫; 皮膚科性病科誌, 65: 249, 1955 ⑤高橋・黒田・堀江; 皮膚科性病科誌, 66: 399, 1956 ⑥中平・斉田・丹羽; 臨床皮泌, 11: 92, 昭和32年 ⑦赤羽治郎; 生体の科学, 6: 219, 昭和30年 ⑧伊古美文雄; Med. J. Shinshu Univ., 1: 233, 1956 ⑨堀江・楡山・堀江; 山之内文献 第68号: 1, 昭和31年7月 ⑩SA-KAI, S. KADA, T. SAITŌ, G. MURAOKA, N. and TAKAHASHI, Y.; J. S. R. I., 46: 113, 1952 ⑪高橋・田沼・黒田・堀江; 日皮会誌, 67: 70, 昭和32年