諸種有機砒素化合物投與ニ際スル臓器 ニ於ケル砒素ノ沈着ニ就テ

京都帝國大學醫學部微生物學教室 (主任 木村教授)

京都帝國大學化學研究所内野研究室 (主任 内野教授)

村 上 廣 子

Hiroko Murakami

京都帝國大學醫學部微生物學教室 (主任 木村教授)

濱 田 逸 夫

Itsuo Hamada

(昭和12年12月7日受付)

【内 容 抄 録】

諸種有機砒素含有物ヲようすニ注射シ24時間後其肝, 脾, 腎臓ヲトリ, 砒素含有量ヲ定量セルニ化合物ノ構造及ビ効力等異ナルニ從ヒテ砒素沈着度モ亦異ナル事ヲ證シ得タリ.

目 次

第1章 緒 言

第2章 實驗材料及ビ實驗方法

1 使用砒素化合物

2 實驗方法

第3章 實驗成績

第4章 總括及ビ考按

第5章 結 論

文 献

第 1 章 緒 言

化學療法ハ古クヨリ企圖サレタル所ナルモ之ヲ實際上大ナル意義アラシメタルハ1907年 Ehrlich 及ビ秦兩氏ニヨル Savlarsan ノ發見ナリ. 氏等ハ Ehrlich u, Bertheim⁽¹⁾ニヨリテ彼ノ有名ナルあときしーノ化學構造明カトナルヤ, 之ガ試験管内ニテハとりばのぞーまニ殆ド全ク効力ヲ表サザルモ動物體內ニテハ之ヲ滅殺スル所謂間接効力ナル事實ヲ動物體ニヨル還元作用ト思惟シ, 且あときしーノ砒素ハ5價ヲ以テ結合スルモ原素ノ親和價ノ全部ガ飽和セル化合物ハ其一部ヲ以テ化合セル者ヨリモ作用弱キヲ常トスル點ヨリ, 諸種砒素化合物ヲ還元シテ多數ノ誘導體ヲ造リ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾終ニ Salvarsan ヲ合成シ以テ Therapia sterilisans magna ヲ完成シテ今日ノ antiluetic Kur ノ基ヲ築クリ. 爾來其卓越セル治効力ヲ確認セラルルト共ニ Salvarsan 及ビ其類似製劑ニ關シ又之等ノ作用機轉ニ關シ, 多數ノ研究行ハレ

タリ。

化學療法殊ニ其代表藥品タル Salvarsan ノ動物體內ニ於ケル作用機轉ニ關シテハ種々ナル説存在ス。其主ナル者ヲ舉グレバ一ハ *Ehrlich* 氏ノ Parasitotrop 説、即チ藥劑ハ Organotrop ナク Parasitotrop ノミナルヲ理想トシ、生體內ニ與ヘラレタル藥物ハ（細胞成分ト反應シテ有効物質ト變ジ）直接病原體ヲ撲滅ストナスモノ、一ハ *Kritschewski* 及ビ其一派^{(6),(7),(8),(9),(10)} ニヨリテ代表セラルル説ニシテ *Morgenroth*⁽¹¹⁾ 等ノ説ケルガ如ク Organotrop モ亦重大ナル意義ヲ有スル事ヲ認メ網狀織内被細胞群ノ作用狀態如何ニヨリ Salvarsan ノ Organotrop 及ビ Parasitotrop ハ影響サレ其治療効果ハ左右サルモノトナス者ナリ。則チ氏等ハ化學藥劑ガ其治効カヲ發揮スルニハ網狀織内被細胞群ノ機能健全ナルヲ要シ、別脾及ビ網狀織内被細胞填塞（墨汁又ハ含糖鐵液投與）又ハ別脾後網狀織内被細胞填塞ヲ行ヒタル時ハ其治療効果ハ著シク減退スル事ヲ公ニセリ。又 *Schlossberger*⁽¹²⁾ (1937) ハ化學療法ノ機轉ヲ一次的ノ藥劑ニヨル病原體ノ障害ト二次的ニ起ル身體ノ防禦力トニヨルモノナリト報告セリ。他方砒素化合物ノ體內沈着及ビ體內注入後ノ運命ニ關スル研究ハ *Ehrlich u. Berthelm*,⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽¹³⁾ *Riebes*,⁽¹⁴⁾ *Stühmer*⁽¹⁵⁾ 等ニヨリ企テラレテ以來多數ノ業績發表セラレタルモ、多クハ Salvarsan, Neo-salvarsan 又ハ之等ト異名ナルモ構造ヲ同ジクセル物ヲ材料トシ且組織化學の方法ヲ用ヒ。化學の方法ヲ用ヒタル者モ砒素ノ定性的證明ノミヲ行ヒ (*Greven*,⁽¹⁶⁾ *Stumpke u. Siegfried*,⁽¹⁷⁾ *Abelin*,⁽¹⁸⁾ *Ritter*,⁽¹⁹⁾ 田村,⁽²⁰⁾ *Borstein*,⁽²¹⁾ *Weichbrodt*,⁽²²⁾ *Bruhns, u. Dittrich*,⁽²³⁾ 細見,⁽²⁴⁾ 大國,⁽²⁵⁾ 平松,⁽²⁶⁾ 黒田,⁽²⁷⁾ 見波,⁽²⁸⁾ 松野,⁽²⁹⁾ 松岡,⁽³⁰⁾ 猪阪,⁽³¹⁾⁽³²⁾ 俵,⁽³³⁾ 村山,⁽³⁴⁾ 市井,⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ 等)

之ヲ定量的ニ觀察セル者少シ。僅カニ *Fischer u. Hoppe*⁽³⁸⁾, Atoxyl,

Arsazetin

Aesenchin

ヲ材料トシ且之ヲ定量セル

Jungeblut u. Meginn⁽³⁹⁾, *Abelin* 氏法ヲ改良シ比色ニヨリ砒素ヲ定量セル、*Deidowa*⁽⁴⁰⁾ ガ Germanin ノ臟器沈着度ヲ定量セル及ビ室氏ガ⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ *Bang* 氏法ニヨリ Salvarsan ノ體內殘存量ヲ定量セルヲ見出スノミナリ。且網狀織内被細胞ノ作用ヲ論ゼル者ハ別脾又ハ網狀織内被細胞ノ填塞法ノミニ依レルヲ以テ著者等ハ茲ニ化學構造ヲ異ニシ且スビロヘニ對シテ効力毒カヲ異ニスル9種ノ砒素化合物ヲ注入セル時ノ砒素ノ動物體內沈着度ヲ定量シ之ト

化學構造及ビ効力、毒力トノ關係ヲ比較シテ網狀織内被細胞ノ砒素劑攝取ト化學療法トノ間ニ如何ナル關係アリヤヲ窺ハントシテ本實驗ヲ行ヘリ。(之等諸種化合物ノ効力、毒力ニ關シテハ他ノ砒素化合物ト共ニ著者ノ一人濱田ガ別ニ報告スル所アルベシ)。

第 2 章 實驗材料及ビ實驗方法

1. 使用砒素化合物

次ノ如キすびろヘーた及ビとりばのぞーまニ有効ナル4種(2, 3, 4, 5)ノあるしん酸誘導體、著シク有効ナル3種(7, 8, 9)ノあるぜの化合物及ビ効力ナキ2種(1, 6)ノあるしん酸誘導體ノ9種ノ化合物ヲ使用セリ。

2. 實驗方法

上記化合物ヲN/10 NaOH溶液ヲ以テ中和シ各次章ノ表中ノ濃度ニ稀釋シテ體重20gニ1ccノ割合ニまうすノ尾靜脈ヨリ注射シ24時間後其肝、腎、脾臟ヲトリ乾燥シ其中ノ砒素量ヲ慶松氏法⁽⁴⁴⁾ニヨリテ定量セリ。注射後まうす撲殺ノ時間ヲ24時間トセルハ水口氏⁽⁴⁵⁾ニヨレバ注射後24時間以上ヲ經レバまうす體內ノ砒素含有量ハ減少シテ注射量ノ50%以下トナレルヲ以テナリ。

第 1 表 対照健康無處置まうす臓器内砒素量

化合物ノ種類	まうす總體重(g)及疋數	注 射 倍 數	全注射量(cc)	全注射量中ノ化合物ノ量 (mg)	全注射量中ノ砒素量 (mg)	肝 臓					脾 臓		腎 臓				
						乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	沈着砒素量 (mg)	砒 素 (%)	乾燥量 = 對スル (%)	乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	沈着砒素量 (mg)	砒 素 (%)	乾燥量 = 對スル (%)
(-)	250 (15疋)	(-)	(-)	(-)	(-)	3.8492	(-)	(-)	(-)	(-)	0.5640	(-)	0.7746	(-)	(-)	(-)	(-)

第 2 表 あるしん酸化合體ノまうす臓器内沈着量 (慶松氏法)

	化合物ノ種類	まうす總體重(g)及疋數	注 射 倍 數	全注射量(cc)	全注射量中ノ化合物ノ量 (mg)	全注射量中ノ砒素量 (mg)	肝 臓					脾 臓		腎 臓				
							乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	沈着砒素量 (mg)	砒 素 (%)	乾燥量 = 對スル (%)	乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	沈着砒素量 (mg)	砒 素 (%)	乾燥量 = 對スル (%)
1	AsO ₃ H ₂	313.8 (21疋)	150	15.6	104	35.36	3.5454	0.04	0.074	0.18	0.002	0.3514	-	1.0762	0.03	0.056	0.15	0.005
2	AsO ₃ H ₂	249.5 (15疋)	70	12.5	178.5	67.12	3.5704	0.07	0.0937	0.19	0.002	0.2354	Spur	1.0104	0.11	0.206	0.36	0.02
3	AsO ₃ H ₂	183 (10疋)	70	9.1	130.0	35.1	2.6051	0.16	0.2998	0.85	0.01	0.2072	Spur	0.6900	0.05	0.093	0.23	0.01
4	AsO ₃ H ₂	233.5 (13疋)	70	11.6	165.7	49.71	3.2528	0.20	0.3748	0.75	0.01	0.2376	Spur	0.8480	0.13	0.243	0.49	0.03
5	AsO ₃ H ₂	228.5 (14疋)	70	11.4	169.1	38.89	4.0294	0.13	0.2436	0.62	0.006	0.3668	Spur	0.9716	0.15	0.281	0.72	0.03
6	AsO ₃ H ₂	262 (14疋)	70	13.1	158.5	42.79	3.706	0.02	0.0187	0.04	0.0006	0.2936	-	0.9313	-	-	-	-

第 3 表 あるぜの化合體ノまうす臓器内沈着量 (慶松氏法)

	化合物ノ種類	まうす總體重(g)及疋數	注 射 倍 數	全注射量(cc)	全注射量中ノ化合物ノ量 (mg)	全注射量中ノ砒素量 (mg)	肝 臓					脾 臓		腎 臓				
							乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	沈着砒素量 (mg)	砒 素 (%)	乾燥量 = 對スル (%)	乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	乾燥量 (g)	N/20BrO ₃ K 液消費量 (cc)	沈着砒素量 (mg)	砒 素 (%)	乾燥量 = 對スル (%)
7	As ₂ O ₃	196.6 (14疋)	700	9.8	14	4.9	2.7426	0.10	0.1874	3.82	0.007	0.3052	Spur	0.7197	0.15	0.281	5.73	0.04
8	As ₂ O ₃	267.5 (16疋)	450	13.3	29	9.86	3.4478	0.25	0.4685	4.74	0.01	0.3008	0.02	0.9700	0.12	0.224	2.27	0.02
8	As ₂ O ₃	102.5 (7疋)	450	5.05	14.4	4.89	1.3310	0.13	0.2436	4.98	0.02	0.0884	Spur	0.3363	0.10	0.1874	3.83	0.06
9	As ₂ O ₃	183 (10疋)	500	9.1	18.2	6.0	2.3110	0.10	0.1874	3.13	0.008	0.2094	Spur	0.6308	0.15	0.281	4.35	0.04

第 3 章 實 驗 成 績

上記 9 種ノ砒素化合物ヲ注射セルまうす及び對照トシテ處置セザルまうすノ肝, 脾, 腎臟ヲトリ其中ニ沈着セル砒素量ヲ定量セル結果ハ次ノ如シ。

第 1 表ニ示ス如ク對照まうすニテハ各臟器共著者等ノ方法ニヨリテハ砒素ヲ證明シ得サルニ反シ, 第 2 表, 第 3 表ノ如ク砒素化合物注射まうすニテハ概ネ定量的ニ砒素ヲ檢出シ得タリ。只僅カニ 2) 及 3) ノモノノミ砒素ヲ證明シ得ザリキ。砒素ノ臟器乾燥量ニ對スル百分率ハ何レモ甚ダ小ニシテ (最大 0.07%) 各化合物間ノ關係ヲ充分ニ知ルヲ得ザリシモ沈着砒素量ノ全注射液中ノ砒素量ニ對スル百分率ヲ計算セバ表中ニ見ル如ク肝臟 0.04% ヨリ 4.98% ニ及ベル差アリ。脾臟ハ何レモ (一) 又ハ砒素ヲ痕跡ニ證明シ得タルノミ。腎臟ハ (一) ヨリ 5.73% ニ及ベル差ヲ示セリ。而シテ動物ノ個性ニヨル動搖ハ動物十數正ヲ 1 群トシテ實驗セルヲ以テ考慮ノ外ニオクラ得ベシ。即チ砒素劑ハ化合物ノ種類ニヨリテ沈着度ニ大ナル差アリ。且肝, 腎臟ニ於ケル沈着度ハ肝臟ニ多量ニ沈着セル者ハ腎臟ニモ多量ニ存シ, 其沈着度平行セリ。3 臟器中ニテハ概ネ肝臟ニ最モ多ク腎臟之ニ次ギ脾臟最モ少シ。化合物ノ種類ニヨル沈着度ノ差ニツキテハ次章ニ於テ詳述ス可キモあるぜの化合物ハあるしん酸化合物ニ比シ數倍乃至十數倍ノ沈着度ヲ示セリ。

第 4 章 總 括 及 ビ 考 按

著者等ガ 9 種ノ有機砒素化合物ヲまうすニ注射シ 24 時間後其肝, 脾, 腎臟ニ沈着セル砒素量ヲ定量セルニ前章ノ如キ結果ヲ得タリ。即チまうすノ肝脾腎ノ 3 臟器中概ネ肝臟最モ沈着度 (注射砒素量ニ對スル) 大ニシテ腎臟之ニ次ギ, 脾臟最モ小ナルモ臟器乾燥量ニ對スル沈着度ハ何レノ臟器モ同様ニ 0.05% 以下ニシテ之ヲ充分ニ比較スルヲ得ズ。肝臟ハノ沈着大ナルハ肝臟ノ乾燥量他臟器ノソレニ比シテ大ナルニ依ル可ク, 即チ肝臟全體トシテ見ル時沈着量大ナルノミナリ。又 1 臟器ニ多量ニ沈着セル物ハ他臟器ニモ多量ニ沈着シ, 各臟器間ノ沈着度ハ略平行セルガ如シ。

化合物ノ種類ニヨリテハ既ニ前章ニ記セルガ如ク沈着度ニ大ナル差アリ。即チあるぜの化合物ノ沈着度ハあるしん酸化合物ノ約 10 倍ヲ示シ, あるぜの化合物ハ分子中ニ 2 ケ, あるしん酸化合物ハ 1 ケノ砒素原子ヲ有スルヲ以テ兩者同數ノ分子ガ臟器中ニ攝取サレタリトセバ前者ノ砒素沈着度ハ後者ノソレノ 2 倍ヲ示ス可キヲ以テ假リニ第 3 表中あるぜの化合物ノ砒素沈着度ノ半ヲあるしん酸化合物ノ砒素沈着度ト比スルモ尙數倍ノ差ヲ見出す可シ。あるしん酸誘導體ノ側鎖ノ種類及ビ位置ヨリハ實驗數少ク且何レモ沈着度小ナルヲ以テヨク觀察シ得ザリシモばらノ位置ニ NH_2 ノ存スル者ヨリモ OH ヲ有スル者ノ方沈着度大ナル如ク, OH

及ビ NH_2 ヲ有スル者ハソノ H ガ置換サレズシテ 全部又ハ一部其儘ニ殘レル者ハ比較的沈着度大ナルガ如シ。即チ OH 或ハ NH_2 ノ H ガ其物質ノ組織内攝取ニ何等カノ關係ヲ有セザルヤト考ヘラル。既ニばらノ位置ニ NH_2 存スル化合物ヨリモ OH ノ存スル者ノ方効力大ナルハ明カナル事實⁽⁴⁶⁾ニシテ此事實ハ効力ト沈着度トノ間ニ大ナル關係ノ存在スルヲ示セルモノニハ非ラザルカ。

又前章ノ結果ヲ各化合物ノ効力並ニ耐過量ト比スルニ(濱田,⁽⁴⁷⁾ 第4表)すびろヘーた及

ビとりばのぞーまニ全然効力無キ(6)。 ハ肝臓ヘノ沈着度 0.04% ニシテ肝臓沈着度中ノ最低ヲ示シ、脾臓及ビ腎臓ニテハ定量シ得ザリキ。すびろヘーたニ効力無クとりば

のぞーまニノミ効力アル(1)。 モ亦肝臓 0.18%, 脾臓(一)腎臓 0.15% ニシテ(6)ニ次

グ最小値ヲ示ス。とりばのぞーまニ効力無クするびヘーたニノミ効力アル(5)

ハ肝臓 0.62, 脾臓痕跡, 腎臓 0.72% ノ沈着ヲ示セリ。爾他ノあるしん酸誘導體ハ何レモ肝臓 0.19 乃至 0.85%, 腎臓 0.23 乃至 0.75% ノ沈着度ヲ示セリ。然ルニあるぜの化合物トナリテ効力ノ前者ヨリ約 10 倍前後ヲ示ス者トナルヤ砒素沈着度亦増大シ 10 倍前後トナリ肝 3.13 乃至 4.98%, 脾痕跡乃至 0.02, 腎 2.27 乃至 5.73 % ヲ示スニ至レリ。即チ砒素ノ動物體內沈着度ハ化合物ノ異ナルニ從ヒテ異ナリ、シカモすびろヘーたニ對スル効力强キ程沈着度大ニシテ効力ナキモノハ沈着セザルカ又ハ沈着量僅少ナリ。然ルニとりばのぞーまニ對スル効力ト沈着度トノ間ニハ何等ノ關係ヲ見出し得ザリキ。即チ砒素臓器沈着度ハ化合物ノすびろヘーたニ對スル効力ト平行ストノ結果ヲ得タリ。既ニ *Kritschewski*⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ 等ニヨレバ網狀織内被細胞ノ健否ト *Salvarsan* ノ効力トノ間ニハ大ナル關係アリトセラル。著者等ノ實驗ノ結果モ亦上記ノ如クすびろヘーたニ對スル効力ト砒毒劑ノ沈着度トノ關係ニ就テ以上ノ如キ結果ヲ得タリ。即チ之ヨリ考フレバ砒素劑ト網狀織内被細胞トノ間ニハ何等カノ關係存ス可ク、効力無キ者ハ網狀織内被細胞ニ indifferent ニ體內ヲ速カニ通過シ排泄サルルニハ非ザルカ、砒素劑ハ網狀織内被細胞ニ攝取サレテ後ハジメテ完全ニ驅逐ノ目的ヲ達スルニハ非ザルカ。氏等ノ言ヘル如ク網狀織内被細胞ガ砒素劑ノ賦活ニ大ナル關係ヲ有スルニハ非ザルヤ。一方室氏⁽⁴¹⁾ハ *Kritschewski* 等ニ反シ「脾剔出動物モ *Salvarsan* ノ血中殘存、臓器沈着等略正常動物ニ等シキヲ以テ剔脾ガ *Salvarsan* ノ *Spirochaetocidie* ヲ減ゼシムル理由ヲ *Kritschewski* 氏

一派ノ唱フル如キ藥劑ノ體內殘存ノ量ノ關係ヲ以テ説明スルニハ反對ス」ト説ケルモ著者等ノ實驗ノ結果ハ砒素劑ノ効無効ト體內殘存量トハ明ニ關係アリ。又氏ハ第3編⁽⁴³⁾ニ於テ氏ノ所謂「殺すびろへー」性特殊物質ハ脾臓及ビ網狀織内被細胞ヨリ産出セラルレモノニシテ正常體ニモ存スルモ藥劑ノ注入ニヨリテ増量シ, 別脾, 網狀織内被細胞ノ機能不全ニヨリ減量

第 4 表 : 効力, 耐過量其他

	化合物ノ種類	効 力	耐過量	分子量	含有砒素 100分率
		(濱田)●	(47)		
1)		Sp. (-) Tr. 700×	100×	217	34%
2)		Sp. 60×	30×	233	32%
3)		Sp. 40×	40×	275	27%
4)		Sp. 50×	30×	249	30%
5)		Sp. 50×	40×	333	23%
6)		Sp. (-) Tr. (-)	20×	275	27%
7)		Sp. 700×	400×	450	35%
8)		Sp. 600×	350×	438	34%
9)		Sp. 600×	325×	454	33%

シ藥劑注入ニヨルモ増量セズ」ト述べラレタルガ、此ノすびろヘーた性物質ノ產生ニハ細胞内ニ砒素劑ノ攝取サレ或期間體內ニ殘存スルヲ必要トスルニハ非ラザルヤ。又前記ノ如ク効力ナキ者ハ網狀織内被細胞ト indifferentニ速カニ排泄サルルニ非ザルカトノ點ニ就キテハ *Fischer u. Hoppe*⁽³⁸⁾ノ *Arsenophenylglycin*, *Atoxyl*, *Arsazetin*ヲ動物ニ注射シ其尿中排泄ヲ定量セルニ *Arsenophenylglycin*ハ6—8日, *Atoxyl*ハ3日, *Arsazetin*ハ2時間尿中ニ排泄サレ、シカモ後者ハ前2者ニ比シ其排泄速カニシテ且完全ナリトノ報告アリ。即チ最も効力アル *Arsenophenylglycin*ハ他藥劑ヨリモ長ク體內ニ殘存セル事ヲ示シ著者等ノ臓器沈着度定量ノ結果モ亦之ト同様ニ結論スル事ヲ得タリ。即チ著者等ハ砒毒化合物ガ *Spirochaetocidie*ヲ發揮スルニハ細胞(網狀織内被細胞)内ニ該藥劑ノ攝取サレ一定時間內ニ殘存スル事ヲ必要トナスモノト考フ。實驗ニ用ヒタル各種砒素劑ノ排泄狀態如何ニ就キテハ別ニ報告スル事トス。

第5章 結 論

1). 實驗ニ用ヒタル9種ノ砒素化合物ノ動物臓器肝腎脾内沈着度ハ其化合物ノすびろヘーたニ對スル効力ト平行シ、注射後24時間ニテハ効力大ナル程沈着度大ニシテ効力無キモノハ殆ト沈着セズ。

2). 肝、腎、脾臓ノ中肝臓ニ沈着スル量最も大ナリ。

3). あるぜの化合物ハあるしん酸化合物ニ比シ其沈着度約10倍大ナリ。

4). 以上ノ結果ヨリ砒素劑ノ細胞内攝取ト砒素劑ノ *Spirochaetocidie*トノ間ニハ密接ナル關係ヲアルモノト思ハル。

終ニ終ニ臨ミ終始御懇篤ナル御指導ト御校閲トヲ賜ハレル恩師木村教授、内野教授及ビ種々御助力ヲ賜ハレル化研萩原講師ニ深謝ヲ捧グ。

文 献

- 1) Ehrlich u. Bertheim, Ber. d. dtsh chem. Ges. Bd. 40, 3292 (1907).
- 2) Ehrlich u. Bertheim, Ber. d. dtsh chem. Ges. Bd. 43, 917 (1910).
- 3) Ehrlich u. Bertheim, Ber. d. dtsh chem. Ges. Bd. 44, 126 (1911).
- 4) Ehrlich u. Bertheim, Ber. d. dtsh chem. Ges. Bd. 45, 756 (1912).
- 5) Ehrlich, P., Ber. d. dtsh chem. Ges., Bd. 42, 17, (1909).
- 6) Kritschewski, I. L., u. Meersohn, I. S., Zschr. Immunitätsforsch. Bd. 47, 407 (1926).
- 7) Kritschewski, I. L., Zschr. Immunitätsforsch. Bd. 53, 506, (1927).
- 8) Kritschewski, I. L., Cbl. Bakt. Bd. 104, 214 (1927).
- 9) Kritschewski, I. L., Zschr. Immunitätsforsch. Bd. 59, 1, 1923.
- 10) Kritschewski, I. L., Zschr. Immunitätsforsch. Bd. 73, 66 (1931).
- 11) Mo-

- rgenroth**, Dtsch. Med. Wochenschr. Nr. 35 u. 36, (1918). 12) **Schlossberger**, Klin. Wochenschr. Jg. 16, Nr. 3, 73 (1937). 13) **Ehrlich** u. **Berthelm**, Ber. d. dtsh. chem. Ges. Jg. 42, 17 (1909). 14) **Riebes**, Arch. f. Derm. u. Syph. 118, 757 (1913). 15) **Stühmer**, Münch. med. Wochenschr. Jg. 61, 745, 1101, 2338 (1914). 16) **Greven**, Münch. med. Wochenschr. Jg. 57, 2079 (1910). 17) **Stumpke** u. **Siegfried**, Dtsch. med. Wochenschr. 1793 (1911). 18) **Abelin**, münch. med. Wochenschr. 1771(1911), 81, (1912). 19) **Ritter**, Dtsch. med. Wochenschr. 163 1912. 20) **西村**, 皮膚科泌尿器科雜誌, 15卷, 5號, 大正4年. 21) **Borstein**, Dtsch. med. Wochr. 113, (1911). 22) **Weichbrodt**, Dtsch. med. Wschr. 69 (1921). 23) **Bruhns** u. **Dittrich**, Dtsch. med. Wschr. 1082, (1923). 24) **細見**, 神經學雜誌, 36卷, 104頁, 昭和8年. 25) **大國**, 兒科雜誌, 276號, 51頁, 大正12年. 26) **平松**, 成醫會雜誌, 48卷, 122頁, 昭和4年. 27) **黒田**, 皮膚科紀要, 16卷, 4號, 398頁, 昭和5年. 28) **見波**, 皮膚科紀要, 21卷, 371頁, 昭和8年. 29) **松野**, 日本內科學會雜誌, 19卷, 473頁, 昭和6年. 30) **松岡**, 京都府醫大誌, 9卷, 1046頁, 昭和8年. 31) **猪阪**, 十全會誌, 42卷, 1145頁, 昭和12年. 32) **猪阪**, 十全會誌, 42卷, 1360頁, 昭和2年. 33) **俵**, 海軍軍醫會雜誌, 25卷, 196頁, 昭和11年. 34) **村山**, 岡山醫會誌, 43卷, 2349頁, 昭和6年. 35) **市井**, 大阪日赤醫學, 1卷, 1號, (1937). 36) **市井**, 大阪日赤醫學, 1卷, 3號, 19頁, (1937). 37) **市井**, 大阪日赤醫學, 1卷, 4號, 24頁, (1937). 38) **Fischer** u. **Hoppe**, Münch. med. Wschr. Jg. 57, 1531 (1910). 39) **Mcgin** Jour. exp. Med., Vol. 51, 5 (1930). 40) **Deidowa** Z. f. Immunitätsforsch. Bd. 71, 511 (1931). 41) **室**, 朝鮮醫會, 23卷, 1138頁, 1933年. 42) **室**, 朝鮮醫會, 23卷, 1297頁, 1933年. 43) **室**, 朝鮮醫會, 23卷, 1382頁, 1933年. 44) **慶松**, 藥學雜誌, 51卷, 2號. 45) **水口**, 日本微生物學病理學雜誌, 29卷, 666頁, 昭和10年. 46) **秦**, 化學療法ノ研究, 90頁. 47) **濱田**, 日本微生物學病理學雜誌ニ發表ノ豫定.