綜 説

新局所麻酔薬「ペルカイン」ノ薬理
作用ニ就テ

Ueber die pharmakologischen Wirkungen des Percain, eines
neuen Lokalanaestheticums. von Dr. Tsuruji Kuroda.

大阪齒科醫學専門學校

黒 田 鶴 治

緒 言

「コカイン」ノ局所麻酔薬トシテ臨牀上應用サルルニ至ツテ間モナク屢々其重キ中毒症ノ現ハルルヲ知り、之ヨリモ安全ナル藥物ノ研究ヲ必要トスルニ至レリ。「コカイン」代用薬ノ研究ハ先ヅ「コカイン」ノ化學構造闡明ヨリ出發シ、「コカイン」ノ分子中ニハ如何ナル原子簇ガ存在シ、而シテ之ガ如何ナル關係ニ於テ知覺神經末端ニ作用スルモノナルカラ攻究セザルベカラズ。

「コカイン」ノ化學構造式ノ確定セザル以前ニ Filehne ハ「コカイン」ノ局所麻酔作用ヲ現ハスハ分子中ノ「ベンツォール」基ニ起因ストナシ又 Poulsson ハ「エクゴニン」ノ「カルボキシール」基ヲ「メチール」化スルコトニ依リテ知覺麻酔作用ヲ現ハスモノナリト發表セリ。其後 Willstätter ガ現在使用シツツアル「コカイン」ノ構造式ヲ決定シ

テ以來化學構造ト知覺麻酔作用トノ關係ニ就テノ研究ニ格段ノ進歩ヲ來セリ、更ニ Ehrlich ハ此「コカイン」ノ分子中窒素ガ第3級「アミン」ノ形ニ於テ存在スルコトガ知覺麻酔作用ヲ現ハ

スニ有要ナリト云ヒ後ニ Fränkel ハ此等諸家ノ説ヲ總合シ「コカイン」ノ知覺麻酔作用ハ「エクゴニン」及ビ此水酸基ニ置換セラレタル「ベンツォール」基竝ニ「カルボキシール」基ト「エステル」トナレル「メチール」基ノ三者ノ共存竝ニ「エクゴニン」核ノ立體化學的構造ニ起因スト結論セリ。

Fourneau ハ「トロバコカイン」及ビ「オイカイン」Bガ「カルボメチール」基ヲ有セザ

ルニカカワラズ、知覺麻酔性ヲ有スル點ヨリ「コカイン」ノ知覺麻酔作用ハ、「カルボキシメチール」基トハ關係ナク第2級或ハ第3級「アミーン」基ト芳香酸基ニヨリテ、置換サレタル第3級「アルコール」基ノ存在トヲ必要トシ、總テ或化合物ガ知覺麻酔性ヲ現ハス爲メニハ「コカイン」ニ於ケル「ピペリデン」核ノ如キ大ナル原子簇ヲ必要トセス、一般ニ「アミノアルコール」ノ酸誘導體ヲ以ツテ足レリトシ、

Benzoylaethyl dimethyl aminopropanol 即チ「ストヴァイン」ヲ製出セリ。

其後 Hofmann ハ Benzoyl 1,3 tetramethyl diamino 2 aethylisopropylalkohol ノ鹽酸鹽即チ

「アリピン」ヲ作り又 Einhorn ハ p-Amidobenzoyl-diethylamido äthanol

即チ「ノヴォカイン」ヲ集成セリ。

是等ノ研究ハ化學者、藥物學者、臨牀家ノ協力ニヨリナサレタルモノニシテ、其後局所麻酔薬ノ集成サルルモノ實ニ多數ニノボレリ。

Merling ノ「オイカイン」列化合物ノ研究ノ結果ヨリスル時ハ「コカイン」ノ局所麻酔性ノ發現ニハ其分子中ノ「オキシピペリデン」核ノ構成ニ參與セザル他ノ炭素環ハ不必要ナレリ。然ラバ「オキシピペリデン」ノ如ク核ニ窒素ヲ有スル化合物ガ、知覺麻酔性發現ニ有效ノ作用アルモノナリヤ？ ノ疑問ハ當然ニ起ラザルベカラズ。

從來其局所麻酔性ヲ認識セラレタル化合物體ノ構造ヲ見ルニ、必ズシモ前記ノ如キ範圍内ニ限ラルルモノニアラズ、例ヘバ「フェノール」、「ピクリン」酸、「バラクロールフェノール」、「メチレンブラウ」等ノ如シ。殊ニ「エステル」類ハ脂肪酸ニ於テハ然ラザルモ芳香酸ニ於テハ頗ル多數知覺麻酔性アルヲ發見ス、其範圍ハ廣ク不飽和酸、「アルコール」酸又ハ置換サレタル酸、更ニ進ンデハ「ヒノリンカルボン」酸ニモ擴ガリ、此等ハ

多少鎮痛作用ヲ有ス。既ニ知ラレタルガ如ク「ヒニン」ハ他ノ種々ノ藥理作用ヲ有スル外ニ局所ノ知覺麻醉作用ヲ有ス。然レドモ此ノモノハ初メ知覺神經末梢ヲ刺激シ後之ヲ麻醉セシム(所謂疼痛性知覺麻醉), 此知覺麻醉作用ハ「オイクピン」, 「ヴツイン」ニ於テ益々強クナルモ一般ニ組織ヲ障碍スル性質アルヲ以テ應用ノ範圍ハ自然限局サル。

Karl Miescher ノ集成ニカカル「ベルカイン」ハ「ヒノリン」ノ誘導體ニシテ組織障碍性ナク, 其知覺麻醉力甚ダ強ク「コカイン」ニ數倍セリ。余ハ此「ベルカイン」ニ就テ知覺麻醉作用, 毒性, 血管ニ對スル作用及煮沸消毒ニ對スル安定度等試験セル結果ヲ報告スベシ, 此「ベルカイン」ノ集成ハ局所麻醉藥ニ於ケル化學構造ト生理的作用トノ關係ニ就テノ知見ニ對シ資スルトコロ少ナカラズト信ズ。

集 成

「ベルカイン」ハ 2-Buthyloxy-4-chinolinecarbonsäure-diäthylaminoäthylamid ノ鹽酸鹽ニシテ左ノ化學構造ヲ有ス。

性 狀

無色ノ結晶ニシテ水, 酒精ニハ溶解シ易ク水溶液中性反應ヲ呈ス。90 度ニ於テ熔融ヲハジメ 97 度ニ於テ完全ニ熔融ス。「ベルカイン」ノ分子中遊離ノ「アミノ」屬ヲ有セザルヲ以テ「アドレナリン」トノ配伍ハ長期ノ保存ニ堪ユ。

「ベルカイン」ノ水溶液ハ「アルカリ」類(「アルカリ」含有ノ「グラス」, 炭酸「アルカリ」土類, 重炭酸鹽)ニヨリ其鹽基ヲ遊離ス。故ニ「ベルカイン」溶液ヲ調製保存セン爲ニハ「アルカリ」ヲ含有セザル「グラス」即チ「エナグラス」製器具ヲ必要トス。

溶媒ハ蒸餾水又ハ生理的食鹽水ニテ製スベシ, 炭酸鹽ヲ含有セルチローデ氏液及リンゲル氏液ハ其使用ヲ避クベシ, 若シ止ムヲ得ズシテ之ヲ使用セザルベカラザル時ハ鹽酸又ハ醋酸ニテ微ニ酸性ヲ呈スル迄中和スルヲ要ス, 過剰ノ酸ハ刺激作用ヲ有スルヲ以テ過度トナルコトヲ避クベシ。

「アルカリ」ヲ含有セザル硝子容器ノナキ時ハ 1 日使用量ヲ常ニ新ニ調製スルヲ可トス。若シ硝子ノ「アルカリ」性ニヨリ溶液中溷濁ヲ生ジタル時ハ, 著シク稀釋セラレタル鹽酸溶液 1 滴ヲ滴下スルコトニ依リ溷濁ヲ除去スルコトヲ得。

知覚機ニ對スル麻醉作用

局所知覺麻醉力ヲ檢スルニハ種々ノ方法アリ、例ヘバ神經筋肉標本試験、角膜反射試験、チュルク氏反射蛙試験、シュライヒ氏ノ皮膚膨疹試験、「モルモット」背部筋肉搖搦試験等之ナリ。

第 1 表
皮膚膨疹試験ニヨル知覺麻醉力

薬 物	皮膚膨疹試験ニヨル限界濃度	知覺麻醉力「コカイン」100ニ對シ
「ヘルカイン」	0.0005	2000
「コカイン」	0.01	100
「ツトカイン」	0.007	142.8
「ノヴォカイン」	0.02	50
「アリピン」	0.007	142.8

起ス最小濃度ヲ定メ「コカイン」ノソレニ比較ス。此試験ニヨレバ刺戟作用、疼痛、後作用、麻醉ノ持續時間等ヲ甚ダヨク觀察スルコトヲ得ベシ。

此表ニ依レバ知覺麻醉ヲ起ス限界濃度ハ「ヘルカイン」最小ニシテ、「ツトカイン」及「アリピン」ハ同濃度ニ於テ作用シ、「コカイン」ハソレニ次ギ「ノヴォカイン」ノ濃度ハ最大ナリ、即チ知覺麻醉力ハ「ヘルカイン」最も強ク「ツトカイン」及「アリピン」ガ次位ニ、續イテ「コカイン」及「ノヴォカイン」ノ順序ニシテ「ノヴォカイン」ハ最も弱シ。作用ノ持續ハ「ヘルカイン」ニ於テ最も著明ナリ。且ツ「ヘルカイン」ハ注射ニ際シ充血、硬結、壞死等ヲ惹起セズ。

第 2 表
家兎眼角膜ニ於ケル知覺麻醉力

薬 物	濃 度	麻醉ノ持續時間 in Minuten
「ヘルカイン」	1:50000	125'
「コカイン」	1: 1000	55'
「ツトカイン」	1: 1000	35'
「ノヴォカイン」	1: 1000	15'
「アリピン」	1: 1000	35'

濃度ニ於テ角膜反射ヲ消失セシメ、且ツ麻醉ノ持續時間甚ダ長シ。次ニ「コカイン」而

第1表ハシュライヒ氏皮膚膨疹試験ニ依リ得タル成績ニシテ其方法ハ0.85%ノ食鹽水ニ溶解シタル局所麻醉薬ノ種々ノ濃度ノモノヲ0.25 ccヲ人ノ上膊ノ皮内ニ注射シ此際皮膚ハ膨隆シテ蕁麻疹様トナル。之ヲ尖銳ナル針ヲ以テ疼痛ノ有無ヲ檢シ知覺麻痺ヲ

第2表ハ表面麻醉力試験ノ成績ニシテ、種々ノ局所麻醉薬ノ溶液ヲ家兎ノ眼ニ點眼シ馬ノ尾毛ヨリ成ル、所謂刺戟毛ヲ以テ刺戟シ、5分間以内ニ角膜反射ヲ停止セシムル最小濃度ヲ求メ、麻醉ノ持續時間ヲ測定セルモノナリ。此表ニヨレバ「ヘルカイン」ハ最小

シテ「アリピン」及「ツトカイン」,「ノヴォカイン」ト順次其作用減少ス。次ニ Adams, Macht, Anderson, Dailey, Benedict 等ハ局所麻醉薬ノ效力ノ測定ニ金魚ヲ使用セリ, 此方法ハ局所麻醉薬ヲ全身麻醉トシテ作用セシメ, 其麻醉時間ヲ決定スルモノナリ。余ハ赤色單尾ノ金魚及鮒ヲ同一目的ニ使用セリ, 即チ 600 cc 入ノ「ビーカ」ニ試験スベキ薬液 250 cc ヲ取り(此際薬液ノ容量ハ多量ナル程金魚ノ游走自由ニシテ可ナリ), 此中ニ 3 匹ノ金魚ヲ放チ其瞬間ヨリ完全麻醉ノ現ハルルニ至ル時間, 即運動ヲ失ヘル金魚ノ尾部ヲ硝子棒ヲ以テ刺戟スルモ何等反應ナキニ至ル時間ヲ測リ, 麻醉力ノ原基トナシ「コカイン」ノソレニ比較ス, 此際薬液ハ絶対ニ新鮮ナルモノヲ必要トシ, 且温度ハ常ニ一定ニ保タザルベカラズ。金魚及鮒ハ孵化後 6 ヶ月ノモノニシテ 2—4 瓦大ノモノヲ使用セリ。

溶媒ハ蒸餾水ヲ使用シ攝氏 15 度ニ於テ試験セリ。

第 3 表ハ金魚ヲ使用セル際ノ成績ナリ。

コレニ依レバ完全ナル麻醉ヲ起スニ「コカイン」ハ 0.5% ノ液中ニテ 5.2 分「ノヴォカイン」ニアリテハ 1% ニテ 11 分ヲ要ス。

「ツトカイン」ハ「コカイン」ト略同一ニシテ, 「アリピン」ハ「コカイン」ト同濃度ニ於テ 2 分「ベルカイン」ハ 0.1% ニテ既ニ 2 分ニシテ完全ナル麻醉ヲ起ス。

第 3 表
麻 醉 力 (金 魚)

薬 物	濃 度	麻醉ノ現ハルル時間
「ベルカイン」	1:1000	2.0min.
「コカイン」	1: 200	5.2 ,,
「ツトカイン」	1: 200	5.5 ,,
「ノヴォカイン」	1: 100	11.0 ,,
「アリピン」	1: 200	2.0 ,,

第 4 表
麻 醉 力 (鮒)

薬 物	濃 度	麻醉ノ現ハルル時間
「ベルカイン」	1:1000	4min.
「コカイン」	1: 200	6 ,,
「ツトカイン」	1: 200	10 ,,
「ノヴォカイン」	1: 100	13.6 ,,
「アリピン」	1: 200	7 ,,

第 4 表ハ鮒ニ對スル成績ニシテ一般ニ金魚ニ對スルヨリモ, 麻醉ヲ起スニ稍々長時間ヲ要ス, 殊ニ「アリピン」ニアリテハ鮒ハ金魚ヨリモ感受性甚ダ弱シ。

總ジテ金魚ハ鮒ヨリモ局所麻醉薬ニ對シ鋭敏ナリ。

以上ノ成績ヨリスル時ハ「ベルカイン」ハ甚ダ強キ麻醉力ヲ有スルコトヲ知ル。

毒 性

局所麻醉薬ノ試験ニアタリ必要ナルコトハ, 知覺麻醉力試験ノ外ニ毒性ヲ檢スルコトナリ。

第 5 表
毒 力 (「モ ル モ ッ ト」)

薬 物	致 死 量			
	静 脈 注 射 mg pro Kg	「コ カ イ ン」 100 ニ 對 シ	皮 下 注 射 mg pro Kg	「コ カ イ ン」 100 ニ 對 シ
「ベルカイン」	5	400	25	200
コ カ イ ン	20	100	50	100
「ツトカイン」	30	66.6	270	18.5
「ノヴォカイン」	50	40.0	550	9.0
「アリピン」	15	133.3	70	71.0

試験動物トシテ「マウス」ハ餘リニ小ニ過ギ、家兎ハ大キク「モルモット」最モ適當セルモノノ如シ。第5表ハ「モルモット」ノ皮下及ビ静脈内適用ノ際ノ成績ナリ。

「モルモット」ハ 180 瓦ヨリ 250 瓦ノモノヲ使用セリ。

毒力試験(致死量ノ測定)ニ際シ注意セザルベカラザルハ、液ノ濃度及注射速度ニシテ出来得ル限り條件ヲ一致セシムルヲ要ス。此表ニ依レバ「ベルカイン」ハ静脈内適用ニ於テハ「コカイン」ヨリ 4 倍、皮下ニ於テハ 1 倍ノ毒性ヲ有ス。

一般中毒現象トシテ最初呼吸速迫、次イデ痙攣ヲ起シ呼吸、心臟麻痺ニテ斃ル。

血管ニ對スル作用

血管ニ對スル作用ハレヴィン、トレンデレンブルヒ氏ノ蛙下肢灌流法ニヨレリ。此試験ニヨレバ「ベルカイン」ハ血管擴張作用ヲ有ス。

第6表ハ血管ニ對シ收縮作用或ハ擴張作用ヲ呈スルヤ其總括ナリ。

第 6 表
血管ニ對スル作用

薬 物	收縮作用	擴張作用
「ベルカイン」	—	アリ
「コカイン」	アリ	—
「ツトカイン」	—	アリ
「ノヴォカイン」	—	アリ
「アリピン」	—	アリ

第 7 表
「アドレナリン」配伍ニヨル作用

薬 物	血管收縮作用	麻酔作用ノ協力
「ベルカイン」	アリ	アリ
「コカイン」	アリ	—
「ツトカイン」	アリ	—
「ノヴォカイン」	アリ	—
「アリピン」	アリ	—

局所麻酔薬トシテ必要ナルコトハ、タトヘ血管ノ收縮性ヲ有セズトモ、「アドレナリン」ト配伍スルモ「アドレナリン」ノ血管收縮作用ハ拮抗セザルコトナリ。

第7表ニ依レバ「ペルカイン」, 「ツトカイン」, 「ノヴォカイン」, 「コカイン」, 「アリピン」ハ「アドレナリン」作用ニ拮抗セザルコトヲ知ル。

「コカイン」ハ「アドレナリン」ト伍用スル時ハ麻醉作用ヲ増大シ, 且麻醉ノ持続時間ヲ延長シ間接的ニ毒性ヲ軽減ス。

「ツトカイン」, 「ノヴォカイン」, 「アリピン」モ「アドレナリン」ヲ配伍スル時ハ, 其麻醉ノ持続ヲ延長スルコトヲ得。

「ペルカイン」ニ於テハ血管擴張性ヲ消失スルモ作用ノ持続ハ増大セズ, サレド「ペルカイン」ノ麻醉作用ノ持続ハ他ノモノヨリモ甚ダ長シ。

煮沸消毒ニ對スル安定度

局所麻醉薬ハ煮沸消毒ニ堪ヘ分解セザルモノナラザルベカラズ。

第8表ハ煮沸消毒ニ對スル安定度ノ試験ナリ。

其試験方法トシテ一定ノ濃度ノ藥液ヲ500 cc作り250ヲ10分間煮沸シ, 金魚ヲ以テ其麻醉力ヲ測定シ煮沸前ノモノニ比較セリ, 煮沸ニ際シ蒸發消失セル部分ハ冷後蒸餾水ヲ以テ之ヲ補ヘリ。

第 8 表
煮沸消毒ニ對スル安定度

藥 物	濃 度	麻 醉 力	
		煮沸前 in min.	煮沸後 in min.
「ペルカノン」	1:1000	2 min.	2 min.
「コカイン」	1: 200	5.6,,	12.8,,
「ツトカイン」	1: 200	5.5,,	5.5,,
「ノヴォカイン」	1: 100	11.0,,	11.0,,
「アリピン」	1: 200	2.0,,	5.3,,

第 9 表

藥 物	知覺麻醉力皮膚膨疹試験ニヨル限界濃度	致死量「モルモット」皮下注射 mg	$W = \frac{L}{K}$
「ペルカイン」	0.0005	25	50
「コカイン」	0.01	50	5.0
「ツトカイン」	0.007	270	38.5
「ノヴォカイン」	0.02	550	27.5
「アリピン」	0.007	70	10.0

第一圖

其成績ハ「コカイン」, 「アリピン」ヲ除ク他ノモノハ煮沸消毒ニ對シ安定ニシテ分解ヲ來サズ。

即チ「ペルカイン」ハ煮沸消毒ヲ行フモ, 分解セズ, 「ノヴォカイン」, 「ツトカイン」亦然リ。

コホマン氏局所麻醉薬價值決定法

Kochmann ニ依レバ局所麻醉薬ノ價值決定ノ標準ヲ知覺麻醉力ト毒性ヲ以テセリ、
即チ

$$W = \frac{L}{K}$$

Wハ價值 Kハ知覺麻醉力(皮膚膨疹試験ニ依ル限界濃度) Lハ毒性(致死量)

此式ニ依リ試験シタル結果ハ、第9表第1圖ニ示スガ如シ。

之ニ依レバ「コカイン」代用薬タル「ベルカイン」、「ツトカイン」、「ノヴォカイン」、
「アリピン」等ハ「コカイン」ニ優ル。殊ニ「ベルカイン」、「ツトカイン」、「ノヴォカイン」
ニ於テ著明ナリ。

此他前述セル血管ニ對スル作用及ビ「アドレナリン」トノ拮抗性ノ有無、煮沸消毒ニ
對スル安定度、組織ニ對スル障礙性等ノ試験モ合セ考慮批判スルコト肝要ナリ。

總 括

1. 「ベルカイン」ニ就テ知覺麻醉力及ビ毒性血管ニ對スル作用、「アドレナリン」トノ
拮抗性煮沸消毒ニ對スル安定度等ヲ試験シ、「コカイン」、「ノヴォカイン」、「ツトカ
イン」、「アリピン」等ニ比較セリ。
2. 「ベルカイン」ノ皮膚膨疹試験ニヨル知覺麻醉力ハ「コカイン」、「ノヴォカイン」、「ツ
トカイン」、「アリピン」ニ優ル。
3. 「ベルカイン」ハ家兎ノ角膜反射試験ニ於テ、知覺麻醉力最モ強ク其作用ノ持續甚
ダ長シ。
4. 「ベルカイン」ハ金魚及鮒ノ麻醉力試験ニ於テ其作用最モ強シ。
5. 「ベルカイン」ノ毒性ハ「コカイン」、「ツトカイン」、「ノヴォカイン」、「アリピン」
ヨリ強ク「モルモット」皮下注射時ニ於ケル致死量ハ「プロキログラム」ニ對シ、25「ミ
リグラム」ニシテ靜脈内注射ニ於テハ5「ミリグラム」ナリ。
6. 「ベルカイン」ハ血管收縮性ヲ有セス擴張作用アリ。
7. 「ベルカイン」ハ「アドレナリン」ト伍用スルモ、「アドレナリン」ノ血管收縮作用ニ
拮抗セズ。
8. 「ベルカイン」ハ煮沸消毒ヲ行フモ安定ニシテ分解セズ。
9. コホマン氏局所麻醉薬價值決定法ニヨレバ「ベルカイン」、「ツトカイン」、「ノヴォ
カイン」、「アリピン」、「コカイン」ノ順序ナリ。

以上ノ實驗ヨリ見ルトキハ「ベルカイン」ハ知覺麻醉力甚ダ強ク、煮沸消毒ニ對シ安
定ニシテ、且ツ組織ノ障礙性ナク血管擴張性アルモ、「アドレナリン」ノ混和ニヨリ其

缺點ヲ補フコトヲ得。シカモ臨牀上甚ダ稀薄溶液 (0.1—0.05 %) ニ於テモ有效ニシテ注射, 表面兩麻醉ニ適シ麻醉ノ持續大ナルヲ以テ今後臨牀の研究ノ興味アルモノト思考ス, サレド注意セザルベカラザルハ毒性ノ甚ダ強キコトナリ。

(「ペルカイン」ノ知覺麻痺ヲ誘起スル濃度ト同一ノ知覺麻痺ヲ起ス「コカイン」ノ濃度トヲ比較スル時ハ, 「ペルカイン」ハ「コカイン」ヨリ毒性少シ, 一般ニ局所麻醉薬ハ稀薄溶液ヲ用ユル時ハ, 其中毒作用少ナク濃厚溶液ヲ使用スル場合ヨリ大量ヲ用フルコトヲ得)。

文 獻

- 1) Uhlmann, Narkose u. Anaesthesie Nr. 6. 1929. 2) Höfer, Klin. Wschr. 1929. Nr. 27 S. 1249. 3) W. Lipschitz u. W. Laubender, Klin. Wschr. 1929. Nr. 31 S. 1438. 4) Amersbach, Zschr. f. Hals-Nasen-Ohrenhkl. 1925, 9 H. 4 S. 464. 5) A. Bier, Zschr. f. Chir. 1899, 51 S. 361. 6) H. Braun, Die örtliche Betäubung (1¹). 1921. 7) R. Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, 97 S. 111. 8) Hirsch, D. m. W. 1924. S. 1540. 9) M. Kochmann, D. m. W. 1912. Nr. 34. 10) M. Kochmann u. Zorn, Zschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913, 12. S. 529. 11) O. Gros u. M. Kochmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, 98. S. 129. 12) C. L. Schleich, Schmerzlose Operationen, Berlin. 1894. 13) M. Kochmann, D. m. W. 1926. S. 1691. 14) Poulson, in Heffters Handb. d. exper. Pharm. 15) Hatcher and Eggleston, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 8, 405, 1916. 16) T. Kuroda, Biochem. Zschr. Bd. 181, S. 172. 1927, 17) 黒田鶴治, 日獨治療. 第三年. 第十號. 262 頁. 18) Dailey and Benedict, Dental. Cosmos. 1929. 19) Benedict, Dental Cosmos. 1929. 20) Benedict, Dailey and Arnim, Dental Cosmon. 1929. 21) Dailey, Dental Cosmos 1929. 22) Gros, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 80. 1912. Bd. 67. S. 126. 23) 桑波田, 落合, 貫田. 日本藥物學雜誌. 第七卷. 第一號. 24) Fränkel, Die Arzneimittel Synthese IV Aufl., 1919, Berlin. 25) Poulsson, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 27, S. 301, 1890. 26) Filehne, Berl. Klin. Wschr. 1887, S. 107. 27) Oswald, Chemische Konstitution n. Pharmakologische Wirkung, 1924, Berlin. 28) 高瀬豐吉, 化學構造ト生理作用. 1925.