白血球増多物質にかんする研究

第 4 報

ナイトロミン投與による造血臓器障害家兎における
システイン及びチフスワクチンの白血球動員効果について

大阪学芸大学衛生学研究室（指導 榊原栄一）

高 松 邦 三 郎

STUDIES ON THE LEUCOCYTE-INCREASING-SUBSTANCES

(4) THE LEUCOCYTOSIS PROMOTING EFFECT OF CYSTEINE AND TYPHOID
VACCINE ADMINISTERED TO THE RABBIT WITH
HEMATOPOIETIC ORGANS INJURED BY NITROMIN

BY

Kunisaburo Takamatsu

Hygienic Laboratory of the Ōsaka University of the Liberal Arts and Education

(Director: Dr. Eiichi Sakakibara)

The leucocytosis promoting effects have been studied by the administration of cysteine and typhoid vaccine (T.V.), a kind of typical centrally leucocyte increasing substance, to the rabbits with the hematopoietic organs injured by Nitromin. Cysteine and T.V. were administered at times when the above injury proved strongest and slight. The results obtained were as follows:

1. As in the case of the strongest injury, the promoting effects of cysteine and T.V. were weak and delayed.
2. As in the case of the strongest injury, the first peak of the two-peaked phase never appeared and the second one was remarkably delayed and low. The initial negative phenomenon by the injection of T.V. appeared irrespective of the degree of the injury, but in the case of the strongest injury, the duration of the phenomenon were prolonged.
3. As in the case of the slight injury, both cysteine and T.V. produced a regular marked promoting effect on the leucocyte count.
4. Since the injury of the leucocyte-storing organs was found slight even in the case of the strongest injury (of the hematopoietic organs), the leucocyte mobilizing action of cysteine was not by releasing the stored leucocytes.
5. When the hematopoietic organs were injured, the leucocyte increasing effect of T.V. was more noted than that of cysteine. This difference is induced by the temporary

alteration of the periphere vessels and means that T.V. injection produces a marked retaining action on peripheral leucocytes.

I 緒 言

白血球増多作用発揮に際して主要な役割を演ずるものは①白血球調節中枢並びに調節神経、②腹部臓器殊に肝、及び③造血臓器である。

さて既に報告したようにシステインはこれを健康家兎に投与すると著明な白血球動員作用を発揮

し、その主因は偽好酸球であり、かつ2峰性の増多相を示した¹⁾。そこでシステインの白血球動員機転の特性探求の目的で、先ず頸髄を切断し、中枢との連絡遮断を施行した家兎や白血球生成促進物質の主産生母地であると云われている肝を四塩化炭素で障害した家兎にシステインを投与し、そ

第 1 表
家 兎 No. 84 ♂ 体 重 2200 g

備 考	検 査 日 時	白血球数		白 血 球 百 分 率															
		総 数	増 減 数	偽 好 酸 球						リ ン パ 球				B.	E.	MO.	PL.		
				M.	Met.	St.	Seg.	絶対数	増減数	G.L.	K.L.	絶対数	増減数						
ナイトロミン→ ナイトロミン→ ナイトロミン→	前 値	8050	—	0	0	2.0	13.5	1248	—	2.0	81.0	6681	—	0.5	0	1.0	0		
	第1日	6700	—1350	0	0	0	43.0	2880	1632	2.0	54.5	3786	—2895	0	0	0.5	0		
	第2日	8700	650	0	0	2.5	17.0	1697	449	2.5	76.0	6830	149	1.0	0	1.0	0		
	第3日	4900	—3150	0	0	3.0	43.0	2254	1006	0	47.5	2328	—4353	5.5	0	1.0	0		
	第4日	4500	—3550	0	0	0	5.5	247	—1001	2.0	91.5	4207	—2474	0.5	0	0.5	0		
	第5日	3300	—4750	0	0	0.5	6.5	231	—1017	2.5	90.0	3052	—3629	0	0	0.5	0		
システイン→ 6 mg投与	第6日	4500	—	0	0	0	2.0	80	—	2.5	94.5	4365	—	0	0	1.0	0		
	30分後	4450	— 50	0	0	0	5.5	245	155	2.5	88.5	4049	— 316	0.5	0	3.0	0		
	1時間後	4500	0	0	0	1.5	3.5	225	135	5.0	85.0	4050	— 315	1.0	0	3.5	0.5		
	2 〃	4250	— 250	0	0	2.0	14.0	680	590	2.5	78.0	3421	— 944	0	0	3.5	0		
	3 〃	3500	—1000	0	0	0.5	12.0	438	348	6.0	77.5	2922	—1443	0	0	4.0	0		
	4 〃	2600	—1900	0	0	0	2.0	52	— 38	4.5	91.5	2496	—1869	0	0	2.0	0		
	6 〃	2900	—1600	0	0	1.0	9.5	305	215	6.5	78.5	2465	—1900	0	0	4.5	0		
	8 〃	3700	— 800	0	0	1.0	5.0	222	132	2.5	88.0	3348	—1017	0	0	3.5	0		
	10 〃	3700	— 800	0	0	0.5	8.0	315	225	4.0	85.5	3311	—1054	2.0	0	0	0		
	第7日24 〃	5400	900	0	0	1.0	13.0	756	666	5.5	73.0	4239	— 126	2.0	0	5.5	0		
	第8日48 〃	5100	600	0	0	3.5	16.5	1020	930	1.0	76.0	3927	— 438	1.0	0	2.0	0		
	第9日72 〃	6200	1700	0	0	0.5	17.0	1085	995	1.5	74.5	4712	347	1.5	0	4.5	0.5		
チフスワクチン→ 1 cc静注	第10日	5500	—	0	0	2.0	19.5	1183	—	2.0	75.0	4235	—	0.5	0	1.0	0		
	30分後	5700	200	0	0	0	5.0	285	— 898	1.0	93.5	5386	1151	0.5	0	0	0		
	1時間後	4050	—1450	0	0	4.0	12.0	648	— 535	0.5	83.5	3402	— 833	0	0	0	0		
	2 〃	4300	—1200	0	0	2.0	36.5	1656	473	2.5	59.0	2644	—1591	0	0	0	0		
	3 〃	1950	—3550	0	0	5.5	61.0	1297	114	0	33.5	6532	2297	0	0	0	0		
	4 〃	9300	3800	0	0	5.0	55.5	5627	4444	1.5	38.0	3673	— 562	0	0	0	0		
	6 〃	29900	24400	0	0.5	15.0	73.5	26610	25427	1.5	9.0	3139	—1096	0	0	0.5	0		
	8 〃	35800	30300	0	0	16.0	80.0	34368	33185	0	4.0	1432	—2803	0	0	0	0		
	10 〃	30600	25100	0	0	12.5	80.0	28305	27122	0	7.5	2295	—1940	0	0	0	0		
	24 〃	20700	15200	0	0	4.0	71.5	15628	14445	0.5	24.0	5071	836	0	0	0	0		

第 2 表
家 兎 No. 86 の 体 重 2440 g

備 考	検 査 日 時	白血球数		白 血 球 百 分 率													
		総 数	増 減 数	偽 好 酸 球						リ ン パ 球				B.	E.	MO.	PL.
				M.	Met.	St.	Seg.	絶対数	増減数	G.L.	K.L.	絶対数	増減数				
ナイトロミン→ ナイトロミン→ ナイトロミン→	前 値	11800	—	0	0	1.0	38.0	4600	—	1.0	59.5	7139	—	0	0	0.5	0
	第 1 日	17500	5700	0	0	4.5	68.0	12687	8087	2.5	20.5	4025	—3114	1.5	0	3.0	0
	第 2 日	10100	—1700	0	0	0.5	48.5	4949	349	3.5	47.0	5100	—2039	0	0	0.5	0
	第 3 日	4800	—7000	0	0	5.0	44.5	2376	—2224	0	50.0	2400	—4739	0	0	0	0.5
	第 4 日	4200	—7600	0	0	2.5	34.5	1554	—3046	2.5	60.5	2646	—4473	0	0	0	0
	第 5 日	4300	—7500	0	0	2.0	29.0	1333	—3267	1.5	67.0	2945	—4194	0	0	0.5	0
システイン→ 6 mg投与	第 6 日	2600	—	0	0	1.5	9.0	273	—	2.5	87.0	2327	—	0	0	0	0
	30分後	2600	0	0	0	4.0	11.0	390	117	2.0	81.5	2171	—156	0	0	1.5	0
	1時間後	2700	100	0	0	4.0	12.5	446	169	3.5	78.5	2214	—113	0	0	1.5	0
	2 〃	3050	450	0	0	0	11.0	336	63	3.0	84.0	2653	326	0	0	2.0	0
	3 〃	2750	150	0	0	1.5	13.0	399	126	0	84.5	2324	—3	0	0	1.0	0
	4 〃	2200	—400	0	0	0	8.0	176	—97	2.0	90.0	2024	—303	0	0	0	0
	6 〃	3450	850	0	0	2.0	14.0	552	279	2.0	80.5	2846	519	0	0	1.5	0
	8 〃	2400	—200	0	0	1.5	9.5	264	—9	1.0	88.0	2136	—191	0	0	0	0
	10 〃	3150	550	0	0	0	10.0	315	42	3.5	86.0	2819	492	0	0	0.5	0
	第 7 日 24 〃	2150	—450	0	0	0.5	5.5	129	—144	3.0	88.5	1967	—360	0.5	0	2.0	0
	第 8 日 48 〃	3600	1000	0	0	1.5	11.0	450	177	2.0	85.0	3132	805	0.5	0	0	0
第 9 日 72 〃	4350	1750	0	0	2.5	13.5	696	423	0.5	82.0	3589	1262	1.5	0	0	0	
チフスワクチン 1 cc静注	第10日	4300	—	0	0	1.5	12.0	580	—	0	85.5	3677	—	0	0	1.0	0
	30分後	2500	—1800	0	0	2.0	2.0	100	—480	1.5	94.5	2400	—1277	0	0	0	0
	1時間後	1600	—2700	0	0	0	13.5	226	—354	1.5	83.0	1352	—2325	0.5	0	1.5	0
	2 〃	1000	—3300	0	0	3.5	4.5	80	—500	2.0	88.0	900	—2777	0	0	2.0	0
	3 〃	1500	—2800	0	0	2.5	16.5	285	—295	3.0	76.0	1185	—2492	0	0	1.0	1.0
	4 〃	1500	—2800	0	0	12.0	12.5	367	—213	0	74.0	1110	—2567	0	0	1.5	0
	6 〃	13400	9100	0	0.5	20.0	62.0	11050	10470	0	17.5	2345	—1332	0	0	0	0
	8 〃	20600	16300	0	0	18.5	64.0	16995	16415	0	12.5	2575	—1102	0	0	0	0
	10 〃	20400	16100	0	0.5	20.0	66.5	17740	17160	1.0	11.0	2448	—1229	0	0	1.0	0
	24 〃	12800	8500	0	0	14.0	66.5	10304	9724	1.5	15.5	2176	—1501	1.0	0	1.5	0

の動員効果を検討した結果、頸髄切断家兎では第2の増多峰が消失した。肝障害家兎では不完全さをまねがれぬためか健常家兎に於けると殆ど同様に2峰性の増多相をあらわしたことも既に第3報²⁾として報告した。

これらの現象は上述白血球増多機構に關与する①②とシステイン作用との關係が明瞭になつたものであるが、ここで更に③との関連性を解明しなければシステイン作用の本質は把握出来ないわけである。

そこで今回は抗癌物質の一種であるMethylbis-(B-Chloroethyl)-amine-N-oxide hydrochloride 即ち Nitrogen Mustard N-oxide (以下 N.M.O. と略す) の副作用を応用して、白血球の生成母地である造血臓器の障害を施行した家兎にシステイン並びに代表的な中枢性白血球増多剤である腸チフスワクチン (以下 T.V. と略す) の一定量を投与し、その白血球動員状況を比較検討した結果、システイン作用の特性發揮の様相を更に一層詳しく理解出来ると思われる所見を得たので、そ

第 3 表
家 兎 No. 88. ♂ 体 重 2510 g

備 考	検 査 日 時	白血球数		白 血 球 百 分 率													
		総 数	増 減 数	偽 好 酸 球						リ ン パ 球				B.	E.	MO.	PL.
				M.	Met.	St.	Seg.	絶対数	増減数	G.L.	K.L.	絶対 数	増減数				
前 値		12100	—	0	0	1.5	33.0	4175	—	1.0	63.5	7805	—	0	0	1.0	0
ナイトロミン→	第 1 日	11000	—1100	0	0	5.5	53.0	6435	2260	2.0	34.5	4015	—3790	1.5	0.5	3.0	0
ナイトロミン→	第 2 日	7500	—4600	0	0	3.0	55.5	4388	213	1.5	38.0	2963	—4842	0	0	2.0	0
ナイトロミン→	第 3 日	5100	—7000	0	0	3.5	29.0	1658	—2517	2.5	64.5	3417	—4388	0.5	0	0	0
	第 4 日	3600	—8500	0	0	1.0	32.5	1206	—2911	2.5	61.5	2304	—5501	0	0.5	1.5	0.5
	第 5 日	3600	—8500	0	0	3.5	14.0	630	—3487	1.0	80.5	2934	—4871	0	0	0.5	0.5
	第 6 日	3500	—	0	0	1.0	11.5	438	—	1.5	85.0	3028	—	0	0	1.0	0
システイン→ 6 mg投与	30分後	3400	— 100	0	0	0	10.0	340	— 98	2.5	86.0	3009	— 19	0.5	0	1.0	0
	1時間後	3800	300	0	0	2.5	22.5	950	512	3.0	68.5	2717	— 311	0	0	3.0	0.5
	2 "	3050	— 450	0	0	2.0	15.0	519	81	1.0	80.5	2486	— 542	0	0	1.5	0
	3 "	3050	— 450	0	0	0.5	20.0	625	187	1.5	77.5	2410	— 618	0	0	0.5	0
	4 "	3550	50	0	0	4.5	15.5	710	272	1.0	78.0	2805	— 223	1.0	0	0	0
	6 "	2800	— 700	0	0	2.0	11.5	378	— 60	0	85.5	2394	— 634	0	0	1.0	0
	8 "	3100	— 400	0	0	3.5	4.5	248	— 190	0.5	90.0	2806	— 222	0	0	1.5	0
	10 "	4300	800	0	0	0	12.0	516	78	0	85.5	3677	649	0.5	0	2.0	0
	第 7 日 24 "	3200	300	0	0	2.5	6.5	288	— 150	1.0	90.0	2912	— 116	0	0	0	0
	第 8 日 48 "	4850	1350	0	0	4.0	17.0	1019	581	0	77.5	3759	731	0.5	0	1.0	0
	第 9 日 72 "	8400	4900	0	0	6.5	22.0	2394	1956	0.5	68.5	5796	2768	1.0	0	1.5	0

の概要を報告する。

II 実験方法

1. 供試動物は 2 kg～ 2.5kg 前後の雄性健常家兎を使用した。

2. N.M.O. は市販のものをを用い、使用直前に生理的食塩水にて 1 cc 中に 2 mg 含有する溶液を作成し、各家兎体重 kg 当り 10 mg を耳静脈内に徐々に注入する方法で、3 日間連日投与し、その後、休薬して白血球数が 2000～4000 に減少し、ほぼ安定した時期、即ち第 1 回投与後第 6 日目より実験を開始した。

3. システインはその Na 塩を用い、6 mg/1 cc 溶液を家兎 1 羽の 1 回量として静脈内に投与した。腸チフスワクチン (1 mg/1 cc 濃度の市販品) は家兎 1 羽につき 1 cc を静脈内に投与した。

4. 先ず第 1 実験として第 6 日目にシステインを投与し、次いでシステインの薬効が消失したと思われる時期即ち第 10 日目に T.V. を投与した。

5. 第 2 実験は第 6 日目に T.V. を投与、次いで第 11 日目にシステインを投与し、各々について投与後の白血球像の変動を逐時的に検討した。

6. 血液検査並びに其の他の条件は第 1 報¹⁾ と同様に施行した。

III 実験成績

〔A〕N.M.O. 投与による造血臓器障害家兎にまずシステイン、次に T.V. を投与した場合における白血球像の変動 (第 1, 2, 3 表及び第 1, 2, 3 図参照)。

(1) N.M.O. 投与後の白血球像

N.M.O. 注射による造血臓器障害の程度を観察するに、第 1 例 (No. 84) においては投与前白血球総数は 8050, N.M.O. 投与第 3 日目に 4900 と減少しはじめ第 5 日目は 3300 となり、第 6 日目は 4500 であった。その白血球像を観察するに偽好酸球数は第 3 日目迄は増多し、その後は急に減少し第 6 日目は前値の約 $\frac{1}{3}$ となつた。又リンパ球は第 3 日

第1図 ナイトロミン注射家兎におけるシステイン, T.V. の白血球動員効果 (白血球総数)

第2図 ナイトロミン注射家兎におけるシステイン, T.V. の白血球動員効果 (偽好酸球数)

目より減少し、第6日目は前値の $\frac{1}{2}$ となった。次に第2例 (No. 86) は前値 11800, N.M.O. 投与後24時間 (第1日目) には 17500と一時増多し、その後は減少し第6日目は2600に激減した。この第1日目の増多の主因は偽好酸球であり、前値 4600に対して 12687と増多したが、その後は減少し第6日目は 273となった。しかしリンパ球は第1日目より減少し第6日目は前値の $\frac{1}{3}$ となった。

第3図 ナイトロミン注射家兎におけるシステイン, T.V. の白血球動員効果 (リンパ球数)

第3例 (No. 88) は前値 12100, その後次第に減少し、第6日目は3500となった。しかし偽好酸球はやはり第1日目には前値より2260増多したが、その後は漸減し第6日目は前値の約 $\frac{1}{9}$ に減少した。リンパ球は第1日目より減少し第6日目は前値の約 $\frac{1}{2}$ となった。

以上3例の白血球の形態的变化は N.M.O. 投与後第3日目以後に認められた。即ち主として偽好酸球に空胞形成、中毒性顆粒の出現、核の変形及び過分節、原形質の破壊等が認められ、リンパ球では核濃縮、空胞を認めたものがあつた。

(2) N.M.O. 投与後第6日目にシステインを静脈注射した場合における白血球像の変動

No. 84においては白血球総数は殆ど変動なく、3時間後よりやや減少し4時間後は1900減少して2600と最低値をとり、その後は前値に近づき24時間後より48時間後は前値と殆ど同値を示した。しかし偽好酸球数は増多傾向を辿り、特に24時間後より約10倍となりその百分率も増加した。リンパ球は反対に百分率、絶対数共に減少した。

No. 86も白血球総数は全般に変動少なく、1000以内の増減にとどまり、又偽好酸球及びリンパ球の百分率、絶対数も共に意義ある変動を認めなかつた。

第 4 表
家 兎 No. 91. ♂ 体 重 2680 g

備 考	検 査 日 時	白血球数		白 血 球 百 分 率													
		総 数	増 減 数	偽 好 酸 球						リンパ球				B.	E.	MO.	PL.
				M.	Met.	St.	Seg.	絶対数	増減数	G.L.	K.L.	絶対 数	増減数				
前 値		5500	—	0	0	0	34.5	1898	—	1.5	64.0	3603	—	0	0	0	0
ナイトロミン→	第1日	6150	650	0	0	5.5	54.0	3659	1761	1.0	37.0	2337	—1266	1.5	0	1.0	0
ナイトロミン→	第2日	3950	—1550	0	0	7.5	42.5	1975	77	1.0	46.5	1876	—1727	2.0	0	0.5	0
ナイトロミン→	第3日	5800	300	0	0	4.0	29.0	1914	16	1.0	64.5	3799	196	1.0	0	0.5	0
	第4日	3700	—1800	0	0	1.5	24.0	944	—954	0.5	74.0	2923	—670	0	0	0	0
	第5日	3900	—1600	0	0	0	15.5	605	—1293	0	83.0	3237	—366	1.0	0	0	0.5
チフスワクチン 1 cc 静注	第6日前	2750	—	0	0	1.0	8.5	261	—	0	90.5	2489	—	0	0	0	0
	30分後	2800	50	0	0	0.5	4.5	140	—121	1.5	93.5	2660	171	0	0	0	0
	1時間後	2400	—350	0	0	1.0	0.5	36	—225	1.5	97.0	2364	—125	0	0	0	0
	2 "	1400	—1350	0	0	1.0	5.0	84	—177	2.0	92.0	1316	—1173	0	0	0	0
	3 "	1100	—1650	0	0	0	2.0	22	—239	0	98.0	1078	—1411	0	0	0	0
	4 "	1700	—1050	0	0	0	3.0	51	—210	1.0	96.0	1649	—840	0	0	0	0
	6 "	900	—1850	0	0	1.0	14.0	135	—126	1.0	83.0	756	—1733	0	0	1.0	0
	8 "	1650	—1100	0	0	3.0	13.0	264	3	3.0	79.0	1353	—1136	0	0	1.0	1.0
	10 "	2000	—750	0	0	2.5	10.5	240	—21	3.0	83.0	1720	—769	0	0	0.5	0.5
	第7日24 "	4800	2050	0	0	4.5	11.0	744	483	2.0	76.5	3768	1279	2.5	0	3.5	0
	第8日48 "	13250	10500	0	0	2.0	16.5	2451	2190	0	80.0	10600	8111	0	0	1.5	0
システイン 6 mg 投与	第9日72 "	12600	9850	0	0	1.5	35.0	4599	4338	0	62.5	7875	5386	0.5	0	0.5	0
	第11日前	4400	—	0	0	3.0	32.5	1562	—	0	64.5	2838	—	0	0	0	0
	30分後	3850	—550	0	0	4.0	35.5	1521	—41	2.5	55.5	2233	—605	1.5	0	1.0	0
	1時間後	6000	1600	0	0.5	9.5	21.0	1860	298	3.0	66.0	3900	1062	0	0	0	0
	2 "	4000	—400	0	0	3.5	35.5	1560	—2	2.0	58.0	2400	—438	0.5	0	0	0.5
	3 "	9550	5150	0	0	10.0	41.0	4871	3309	2.0	45.0	4489	1651	0.5	0	1.5	0
	4 "	5100	700	0	0	4.5	31.5	1836	274	0	63.5	3239	401	0.5	0	0	0
	6 "	7050	2650	0	0	9.0	31.5	2856	1294	0	59.5	4195	1357	0	0	0	0
	8 "	7450	3050	0	0	5.0	31.5	2384	822	1.0	62.0	4694	1856	0	0	0.5	0
	10 "	8200	3800	0	0	5.0	40.0	3690	2128	1.5	53.0	4469	1631	0.5	0	0	0
	24 "	5650	1250	0	0	6.5	12.0	1045	—517	1.5	80.0	4605	1767	0	0	0	0

No. 88においては24時間迄の総数の変動は1000以内の増減にとどまつたが、48時間後に1350増多し、72時間後には4900増多し前値の2倍以上となつた。偽好酸球、リンパ球共に24時間後迄は変動なく、48時間以後は共に増多した。

以上3例共に好塩基球、好酸球、単球、プラスマ細胞には有意義な変動はみられなかつた。

(3) N.M.O. 投与後システインを投与し、その後 T.V. を静脈注射した場合における白血球

像の変動

No. 88は第9日において8400まで回復し、造血臓器障害が相当回復しているものと思われたので T.V. 投与の実験を中止した。その他の2例においても百分率にそのような傾向を認めたが実験を行なつた。

No. 84においては第10日目には総数5500となつたが、この際 T.V. 投与により逐次減少し、いわゆる初期陰性現象をあらわし、3時間後には1950

第 5 表
家 兎 No. 92. ♂ 体 重 2700 g

備 考	検 査 日 時	白血球数		白 血 球 百 分 率												B.	E.	MO.	PL.
		総 数	増 減 数	偽 好 酸 球						リ ン パ 球									
				M.	Met.	St.	Seg.	絶対数	増減数	G.L.	K.L.	絶対数	増減数						
前 値 ナイトロミン→ ナイトロミン→ ナイトロミン→		7550	—	0	0	2.5	28.5	2341	—	0.5	68.0	5512	—	0	0	0.5	0		
	第 1 日	7100	— 450	0	0	4.0	28.5	2308	— 33	2.5	65.0	4793	— 719	0	0	0	0		
	第 2 日	5350	—2200	0	0	2.0	52.0	2889	548	0.5	45.0	2675	—2837	0	0	0.5	0		
	第 3 日	9800	2250	0	0	2.0	46.5	4753	2412	0	51.5	5047	— 465	0	0	0	0		
	第 4 日	8350	800	0	0	2.5	32.0	2881	540	1.0	64.5	5469	— 43	0	0	0	0		
	第 5 日	3250	—4300	0	0	0	14.5	471	—1870	1.5	82.0	2714	—2798	2.0	0	0	0		
チフスワク チン 1 cc 静注	第 6 日前	3700	—	0	0	0.5	7.5	296	—	1.0	91.0	3404	—	0	0	0	0		
	30分後	4300	600	0	0	2.0	10.0	516	220	2.0	85.5	3763	359	0	0	0	0.5		
	1時間後	3400	— 300	0	0	0	4.5	153	— 143	0	95.5	3247	— 157	0	0	0	0		
	2 〃	1650	—2050	0	0	0.5	5.0	91	— 205	1.5	92.5	1551	—1853	0.5	0	0	0		
	3 〃	1100	—2600	0	0	0	2.0	22	— 274	2.0	96.0	1078	—2326	0	0	0	0		
	4 〃	900	—2800	0	0	2.0	6.0	72	— 224	2.0	90.0	828	—2516	0	0	0	0		
	6 〃	1150	—2550	0	0	10.0	18.0	322	26	6.0	63.0	794	—2610	2.0	0	1.0	0		
	8 〃	950	—2750	0	0	7.0	26.0	314	18	3.0	60.0	599	—2805	2.0	0	2.0	0		
	10 〃	1650	—2050	0	0	7.5	12.5	330	34	5.0	73.0	1287	—2117	0	0	2.0	0		
	第 7 日 24 〃	6200	2500	0	0	4.0	41.5	2821	2525	1.5	46.0	2945	— 459	3.5	0	3.5	0		
	第 8 日 48 〃	15800	12100	0	0.5	6.5	23.0	4740	4444	4.0	64.5	10823	7419	0	0	1.5	0		
第 9 日 72 〃	12600	8900	0	0	5.0	49.5	6867	6571	1.5	43.5	5670	2266	0	0	0.5	0			
システイン 6 mg 投与	第 11 日前	5500	—	0	0	6.5	45.5	2860	—	0	48.0	2640	—	0	0	0	0		
	30分後	10250	4750	0	0	4.0	52.0	5740	2880	0.5	43.0	4920	2280	0	0	0.5	0		
	1時間後	13750	8250	0	0	3.5	23.0	3644	784	0.5	73.0	10725	8085	0	0	0	0		
	2 〃	15400	9900	0	0	4.0	53.5	8855	5995	1.5	40.5	6468	3828	0	0	0.5	0		
	3 〃	21550	16050	0	0.5	7.0	34.5	9051	3191	2.5	55.0	12391	9951	0.5	0	0	0		
	4 〃	19150	13650	0	0	10.5	56.0	12735	9975	0	33.5	6415	3875	0	0	0	0		
	6 〃	19450	13950	0	0	4.0	50.5	10600	7740	0	45.5	8850	6210	0	0	0	0		
	8 〃	14800	9300	0	0.5	7.0	58.0	10360	7500	0	24.5	3626	986	0	0	0	0		
	10 〃	11650	6150	0	0	7.5	52.5	6990	4130	1.5	37.5	4544	1904	0.5	0	0.5	0		
	24 〃	9600	4100	0	0	4.0	37.5	3984	1124	1.0	56.0	5472	2832	0.5	0	1.0	0		

と激減したが4時間後より逐次増多しはじめ、8時間後には35800と顕著な増多を示し、24時間後においても20700と前値の約4倍の増多を継続した。

No. 86においても同様に初期陰性現象を示し、6時間後より急に増多しはじめ、8～10時間後には20600、20400とそれぞれ最高値を示し前値の約5倍となつた。又24時間においても、12800であり前値の約3倍の血中維持を認めた。

以上2例の白血球像を観察するに、第2図及び第3図にあきらかに示されたように全く偽好酸球が増多の主役を演じ、百分率及び絶対数共に増多し、かつ核左方移動も著明に認められたが、リンパ球は変動少なく軽度の減少傾向をみとめた。

その他、好塩基球、好酸球、単球、プラスマ細胞には変動はみられなかつた。

〔B〕N.M.O. 投与による造血臓器障害家兎にまずT.V., 次にシステインを投与した場合にお

第 6 表
家 兎 No. 93. ♂ 体 重 2550 g

備 考	検 査 日 時	白血球数		白 血 球 百 分 率													
		総 数	増 減 数	偽 好 酸 球						リンパ球				B.	E.	MO.	PL.
				M.	Meg.	St.	Seg.	絶対数	増減数	G.L.	K.L.	絶対数	増減数				
前 値 ナイトロミン→ ナイトロミン→ ナイトロミン→		11400	—	0	0	4.5	31.0	4047	—	2.5	61.5	7296	—	0.5	0	0	0
	第 1 日	10000	—1400	0	0	4.0	39.0	4300	253	0.5	56.5	6150	—1146	0	0	0	0
	第 2 日	8400	—3000	0	0	3.0	32.5	2982	—1065	1.0	63.5	5418	—1878	0	0	0	0
	第 3 日	4400	—7000	0	0	2.5	43.5	2024	—2023	0	53.0	2332	—4964	0.5	0	0.5	0
	第 4 日	4500	—6900	0	0	1.0	17.5	833	—3214	2.0	79.5	3668	—3628	0	0	0	0
	第 5 日	4450	—6950	0	0	0.5	16.0	734	—3313	1.5	81.0	3671	—3625	0	0	1.0	0
チフスワクチン 1 cc 静注	第 6 日前	3800	—	0	0	1.0	13.5	532	—	1.5	84.5	3268	—	0	0	0	0
	30分後	3150	— 650	0	0	0	1.0	32	— 500	1.0	97.5	3103	— 165	0.5	0	0	0
	1時間後	1500	—2300	0	0	0	3.5	53	— 479	1.5	92.5	1410	—1858	2.5	0	0	0
	2 "	1400	—2400	0	0	0	8.0	110	— 422	4.0	86.0	1260	—2008	1.0	0	1.0	0
	3 "	1150	—2650	0	0	3.0	9.0	138	— 394	0	87.0	1001	—2267	0	0	1.0	0
	4 "	1100	—2700	0	0	4.0	29.0	363	— 169	0	64.0	704	—2564	1.0	0	2.0	0
	6 "	1600	—2200	0	0	5.0	19.0	384	— 148	2.0	73.0	1200	—2068	0	0	1.0	0
	8 "	3100	— 700	0	0	8.5	20.5	899	367	3.5	63.0	2062	—1206	0	0	4.5	0
	10 "	5250	1450	0	0	10.0	28.0	1995	1463	4.5	54.0	3071	— 197	0.5	0	3.0	0
	第 7 日 24 "	10500	6700	0	0.5	4.5	35.5	4253	3721	1.5	57.0	6143	2875	0	0	1.0	0
	第 8 日 48 "	13100	9300	0	0	4.5	49.0	7009	6477	2.5	42.5	5895	2627	0.5	0	1.0	0
	第 9 日 72 "	11900	8100	0	0	0	43.5	5177	4645	0.5	54.0	6486	3218	1.0	0	1.0	0
システイン 6 mg 投与	第11日前	5200	—	0	0	3.5	34.0	1950	—	0.5	61.5	3224	—	0	0	0	0.5
	30分後	4900	— 300	0	0.5	2.0	40.0	2083	133	0	57.0	2793	— 431	0.5	0	0	0
	1時間後	9050	3850	0	0	7.5	48.5	5068	3118	1.0	41.0	3801	577	1.0	0	1.0	0
	2 "	7500	2300	0	0	5.0	44.5	3713	1763	0	49.0	3675	451	0	0	1.5	0
	3 "	10700	5500	0	0	3.5	34.0	4013	2063	0.5	61.5	6634	3410	0.5	0	0	0
	4 "	19950	14750	0	0	2.0	60.0	12369	10419	0.5	37.5	7581	4357	0	0	0	0
	6 "	18000	12800	0	1.0	4.5	72.5	14040	12090	1.0	20.0	3780	556	0.5	0	0.5	0
	8 "	11200	6000	0	1.5	9.5	50.0	6832	4882	4.0	34.5	4312	1088	0	0	0.5	0
	10 "	19000	13800	0	1.0	14.0	44.5	11305	9355	0	40.0	7600	4376	0.5	0	0	0
	24 "	6300	1100	0	0	7.0	25.5	2048	498	2.0	65.5	4253	1029	0	0	0	0

ける白血球像の変動 (第4, 5, 6表及び第4, 5, 6図参照)

(1) N.M.O. 投与後の白血球像

第4例 (No. 91) は前値5500, N.M.O. 投与後24時間にやゝ増加して6150, となりその後は次第に減少し, 第6日目は2750と約 $\frac{1}{2}$ に減少した。第5例 (No. 92) は前値7550, 第3日目に2250増多して9800となつたが, その後は減少し, 第6日目は前値の $\frac{1}{2}$ の3700と減少した。

又第6例 (No. 93) は前値 11400, N.M.O. 投与後次第に減少し, 第6日目は3800と $\frac{1}{3}$ に減少した。

以上3例の白血球像は偽好酸球は N.M.O. 投与後24時間~72時間に百分率及び絶対数共に一時増多し, その後減少したが, リンパ球絶対数は直ちに減少傾向をとり, 百分率は第4日目以後は比較的増加した。又形態学的変化は〔A〕の場合と同様であつた。

(2) N.M.O. 投与後第6日目に T.V. を静

第4図 ナイトロミン注射家兎における T.V.,
システインの白血球動員効果
(白血球総数)

第5図 ナイトロミン注射家兎における T.V., シ
ステインの白血球動員効果 (偽好酸球数)

脈注射した場合における白血球像の変動

No. 91においては第6日目 T.V. 注射前は2750であつたが、注射後1時間目より漸減し、6時間後最低値 900となり、その後10時間後においてもなお2000であり前値にくらべ 750の減少を示した。24時間後は2050増多し4800となり、48時間後は最高値 13250となり72時間後においてもなお12600と前値の約 4.6倍であつた。

No. 92も同様に初期陰性現象をあらわし、4～8時間後に最低値を示し、900～950となり、10時間後においても1650と前値にくらべ2050の減少

第6図 ナイトロミン注射家兎における T.V.,
システインの白血球動員効果
(リンパ球数)

であつた。24時間後やゝ増多し、48時間後は最高値 15800、72時間後においても 12600と前値の 3.4倍の増多であつた。

No. 93も同様の傾向を辿つたが、本例では増多時間がやゝ早く、10時間後に5250で前値より1450増多し、その後次第に増加し48時間後に最高値 13100となり、72時間後においてもなお 11900と前値の約 3倍であつた。

次にこれらの白血球像を観察するに偽好酸球百分率は4～6時間後より増加したが、核左方移動は著明でなく、その絶対数は総数の増多した24時間後より増多した。即ち総数の最高値を示した48時間後の偽好酸球数を前値と比較すると、No. 91, 前値 261, に対し2451, No. 92, 前値 296, に対し4740, No. 93, 前値 532, に対し7009であつた。

又リンパ球をみるに、百分率は漸次減少し同時に絶対数も減少して、総数減少の主因をなしたと思われるが、24時間後より絶対数はやゝ増加し、それぞれ前値の2～4倍の増加を示した。その他の細胞では単球が6時間後よりやゝ増加の傾向を示したのみであつた。

(3) N.M.O. 投与後 T.V. を投与し、その後システインを静脈注射した場合における白血球

像の変動

総数の変動は各例共に注射による減少はみられず、いずれも1時間後より増多した。即ち No.91 は3時間後及び8時間～10時間後に前値の約2倍となり、又 No.93も4時間後及び10時間後に前値の3～4倍に増多し、それぞれ2峰性の増多相を示した。No. 92は定型的な2峰性を示さず、前値5500注射後30分にて約2倍となり、その後も漸次増加し3時間後21550と最高値を示し前値の約4倍、その後4～6時間後も3.5倍の増多を示し、24時間後においても前値より4100増多し9600であった。

白血球像においては、偽好酸球百分率は時間と共に増加し、かつ著明な核左方移動をみとめ絶対数においても総数増多時には増多した。即ち No. 91は前値1562、3時間後4871と約3倍、10時間後3690と約2.4倍と増多した。No. 92は前値2860、4時間後12735と約4.4倍と増多し、No. 93は前値1950、4時間後12369と約6.3倍、10時間後も11305と約6倍に増多した。

リンパ球は、No. 91にては殆ど変動を認めなかったが他の2例において相当変動し、それぞれ総数の増多に影響を与えた。

好塩基球、好酸球、単球、プラズマ細胞等には意義ある変動をみとめなかつた。

IV 總括並びに考案

1942年 Gielman³⁾によつて Nitrogen Mustard (以下 N.M. と略す) が実験的に Mouse の移植性リンパ肉腫に用いられ、臨床的には Goodman, Gielman⁴⁾等がリンパ肉腫の患者に使用して以来、種々の悪性腫瘍や白血病に応用されるに至り、その誘導体 Nitromin (N.M.O.) が石館、吉田^{5,6)}等により発見された。N.M. や N.M.O. の作用機作は腫瘍細胞核分裂の過程に障害を与えて、腫瘍を縮小変成するにある。ところがこのような破壊作用は同時に正常リンパ組織、骨髓組織、消化器粘膜等にも機能抑制的或は形質破壊的な作用を及ぼすことが認められている。

このような作用を有することから N.M.O. の

血液像に及ぼす影響についても、つとに研究の鉦先が向けられ、清水、市原⁷⁾等の家兎白血球にかんする詳細な報告がある。即ち家兎に N.M. を毎kg 2mgあるいは、N.M.O. 0.1mgを投与すると、白血球総数は減少したが、N.M.O. の方が軽度であり回復も早い、又偽好酸球実数は N.M. では一過性の増多後減少したが、N.M.O. は最初から減少し、リンパ球実数では N.M. では偽好酸球と同様であるが、N.M.O. では減少途中一過性増多をみたという。又片平、佐々木⁸⁾等は末梢血では同じく白血球減少と変性破壊像をみとめ、骨髓では造血像の減弱消失がおり、有核細胞は著明に減少し障害が著明であるが、赤芽球系には軽度であり、肝、脾、リンパ節には障害は軽度であると報告している。その他島内、永井⁹⁾等の報告も N.M.O. 連続注射により白血球減少し、骨髓においても顆粒球の減少、骨髓細胞 Mitochondria は著減し、Pyronin 顆粒増加し、骨髓造血巣 QO₂ は低下するといわれている。又殊に柏原¹⁰⁾は家兎に N.M.O. 毎kg30mg静注し、その血液像をしらべ第1日目は著明に増加し、2日目より急激に減少し3～4日目に最低値を示し10～20日後に前値に復し、その骨髓像の変動もよく末梢血と一致していると報告している。

これらの結果から各臓器中、骨髓が最も早く、しかも強くおかされることが明らかである。

本性質を利用して、造血臓器骨髓を優先的に侵し、他の臓器を比較的侵さない時期を選ぶことが出来れば本実験の主旨に副うわけである。そこでこれが条件探求の目的で実験に先だつて私は N.M.O. を使用して、本物質の家兎末梢血に及ぼす影響と変化について観察した。即ち実験家兎に N.M.O. を毎kg30mgずつ3日間連続投与したところ、白血球総数は6例中2例は第1日乃至第3日目に一過性の増多を示したが、その他は漸次減少し、第6日目に最低値を示した。しかし偽好酸球は第1日目に一過性の増多を示し、その後減少し、又リンパ球は全例において第1日目より減少し、第5～第6日目には共に最減少を示した。即

ち毎kg30mg 1回投与の場合と異なり、毎kg20mg連続3日間投与によれば最減少時期もやゝ遅れ、障害期間もながびき、したがって回復もおくれるものと推察できる。いずれにしても第5～第6日目が造血臓器障害が最も顕著であり、爾後漸次回復へ向うが、第10～11日目においても未だ完全に回復されているものとは思われない。そこで私は前者の場合を強度障害、後者の場合を軽度障害とし、そのような条件下を本実験に選び観察を行なつた。

(1) N.M.系薬物とシステインとの相関性については既に種々の実験的或は臨床的研究が行われている。即ち大島¹¹⁾、岩田、北村¹²⁾、桜井、松井¹³⁾等のシステインのN.M.副作用防止にかんする特性、又殊に興味あるのはWeisberger, Heinle¹⁴⁾¹⁵⁾等及び清水¹⁶⁾等の報告にみる、L-cysteineがN.M.投与前に使用されると白血球減少を防止するが、N.M.投与後では防止する効果がないという実験的並びに臨床的報告である。

このようなN.M.系薬物に対するシステイン効果の影響力とその発現機作は暫くおき、私は本題に掲げた目的と機作探究のため骨髓が最も顕著に障害されていると思われる第6日目にシステイン及びT.V.を投与し、その白血球動員効果を検討した。この時におけるシステインの作用は著明でなく、僅かに偽好酸球増多作用が健常家兎の場合よりも遅れて24時間及び48時間後にあらわれ、リンパ球も同様であつた。これらの成績は前述の文献を併せ考えると、N.M.O.により白血球の産生母地である造血臓器が強く障害され、産生能の著しく低下しているような場合にはシステインもその本来の動員効果を充分に発揮出来ないものであらうと考えられる。

又前記の如くN.M.O.により骨髓の障害が著明なときにも、肝、脾等の障害は軽度であるといわれているから、システインの第2増多峰即ち中枢性増多は起るかも知れぬと考え、詳細に追究した結果、可成り時間の遅延のずれがあり、軽度ではあつたが、T.V.と同傾向が認められた。

即ちT.V.を投与した場合には健常家兎における場合と異なり、初期陰性現象が4～6時間遅延し、8～10時間迄持続する如く長期にわたり、24時間後より増多した。しかも白血球増多の程度は健常家兎における程顕著なものでなかつた。

さて度々用いたごとくT.V.注射による初期陰性現象の発生機転を考えるに、宇原¹⁷⁾、佐伯¹⁸⁾、木村¹⁹⁾等の報告に詳しく述べられており、いずれも本現象は肺、肝、脾、骨髓等の臓器に白血球が一時抑留される期間であるといわれている。

本実験に際してはT.V.注射による初期陰性現象が延長し、かつその後の白血球増多が健常家兎における程顕著でなく、又偽好酸球の核左方移動も著明でなく、リンパ球も増多した事等の事実を現象的にのみ観察するならば、末梢白血球が上述の臓器に抑留される時間が延長し、その後それらの白血球が末梢血中へ漸次遊出してくるものと考えられよう。

本実験に際してシステインは末梢性動員効果はなく、しかも白血球の動揺も少なく、核左方移動も殆ど認められないことは、システインの注射はT.V.注射にみるような血管の機能変動を与えないことを思わせる。即ち血球抑留現象を誘発する能力のないことを意味し、又N.M.O.作用により骨髓の白血球産生能は低下し、短時間内の被動員血球の僅少なことを意味している。ところが24時間、48時間になるにつれて白血球総数も上昇傾向をたどり、殊に偽好酸球数の可成りの増加はT.V.注射による特異変動を思わせるものであり、正に第2峰性増多の遅延と思われる。しかもこの時は多少の核左方移動を呈している所から軽度ではあるが、骨髓機能回復に促進的に働いていることもうかがえる。

要するに第2峰性増多の遅延や、中枢性刺激の初期陰性現象の遅延は同時に軽度ながら血球生成促進物質産生臓器がN.M.O.による障害をも受けているために、その産生が遅延され、加うるに骨髓障害のため造血機能が減弱している。これらの諸条件のために核左方移動の著明でない小量の

偽好酸球や、又抑留されていた偽好酸球の動員及びリンパ球の再出動のための増多、遅発しかつ中等度の白血球増多が発現されたと理解するのが妥当と考えられる。

(2) このような強度障害を過ぎ、機能回復へ向っているが、未だ不完全な(N.M.O. 投与により造血臓器が強度に障害された第6日目にシステイン或は T.V. を投与し、これらの薬物の効果が消失したと思われる時期) 第10～第11日目に T.V. 或はシステインを投与し白血球像を検討した結果、それぞれ著明な白血球動員効果を発揮した。

即ちシステイン投与後 T.V. を投与した場合には健常家兎における場合と殆ど同様に動員効果を発揮し、偽好酸球増多がその主因をなし、かつその核左方移動も顕著であつた。

飯田、田村²⁰⁾等によるとシステイン、葉酸、V.B₁₂ 等には N.M. による白血球減少を阻止する事は出来ないが、其の後の再生機転を促進するという報告、及び既述の文献等より考えるに第6日目に投与したシステインにより N.M.O. 投与による造血臓器障害が著明に回復促進へ傾いていたために、次に投与した T.V. が充分にその動員効果を発揮し得たものと考えられる。又逆に先ず T.V. を投与したことによつて造血臓器障害の回復が促進されたのか、自然回復なのか明らかになし得なかつたが、何れにしても、T.V. の中枢性とシステインの第2峰にみる白血球動員作用は現象論的には健常家兎の場合と同一視出来たわけである。

以上の成績からシステインと T.V. の間には内容的には本質的の差が存在するようである。

即ち一面からみれば、T.V. とシステイン刺激によつて発現する Neutrophilin (Neutropoetin) 自体が完全に同一のものであるかどうか不明である。

V 結 論

白血球動員に際して、生体側の条件として種々の臓器、即ち白血球調節中枢、調節神経、腹部臓

器殊に肝、脾、副腎、等が重要な役割を演ずるものとされているが、なかならず根本的に最も主要なるものは血球生成母地の造血臓器殊に骨髓である。私は今回 N.M.O. の副作用を利用して骨髓を障害し、その強度及び軽度障害時に代表的な中枢性白血球増多剤である T.V. 及び末梢性並びに中枢性の両作用を有すると思われる増多剤システインを投与し、その末梢血白血球像を逐時的に検討した結果、次のような成績を得た。

1. N.M.O. 毎kg20mg 3日間連続家兎に投与した結果、白血球総数並びにリンパ球はおおむね第1日目より減少傾向を辿つたが、偽好酸球のみは第1日目増多し、その後減少し、最も著明な減少を示したのは第6日目であつた。

その形態学的変化とを併せ考えるに第5～第6日目が造血臓器の障害が最も顕著であつた。

2. 造血臓器の強度障害時には、システイン並びに T.V. の白血球動員効果は共に遷延して発現し、その程度も健常家兎にくらべて著明に減弱した。即ちシステインは本来の2峰性の増多相を示さず、総数の変動も著明でなく偽好酸球のみが24時間以後に増多傾向を辿つたが、T.V. は初期陰性現象を発現し、かつ遷延し、したがつて白血球増多の時間も24時間以後であり、総数増多にリンパ球数の増多が相当影響を与えた。即ちシステイン作用は強度の造血臓器障害においては第1峰は全く現われず、極めて軽度ではあるが第2峰は発現し、T.V. 様変化を示していることをみとめた。

3. 造血臓器障害が軽度の時には、システイン、T.V. 共に本来の顕著な動員効果を発揮した。

4. T.V. 注射による初期陰性現象は造血臓器の障害の程度とは関係なく発現する。但し強度障害時にはその期間は延長する。

5. システインの白血球動員作用は抑留貯蔵白血球の驅出によるものではない。

6. T.V. とシステインの白血球動員機転は明らかに相違するものであるが、造血臓器障害時に

おける動員効果は T.V. の方がシステインよりも著明である。それは末梢血管の一時的變調誘發による相違で、T.V. 注射は末梢血の白血球の抑留貯蔵作用が著明であることを意味する。

(なお本論文の要旨は第19回日本血液学会総会の席上発表した。)

主要文献

1) 高松邦三郎：通信医学。— 2) 高松邦三郎：日内会誌：46, 1429, (1958)。— 3) Gielman, A.: Science.: 103, 409—415 (1946)。— 4) Goodman, L.S., Gielman, A.: J.A.M.A.: 132, 126—132 (1946)。— 5) M. Ishidate, K. Kocayashi, Y. Sakurai, H. Sato, and T. Yoshida.: Proceeding of the Japan Academy: 27, 493 (1951)。— 6) 石館守三, 吉田富三：癌：43, 171 (1952)。— 7) 清水富生, 市原三千穂, 森戸道夫：金沢医理学叢書：23, 268 (1953)。— 8) 片平保, 佐々木栄一, 杉

本顕俊：癌：45, 519. (1954)。— 9) 島内俊雄, 永井清保, 常俊章, 佐藤理, 目連英一郎, 堺敏昭：日本血液学会雑誌：16, 270 (1953)。— 10) 柏原喜久蔵：内科の領域：3, 358 (1955)。— 11) 大島敏美：日本医学放射線学会雑誌：15, 843, (1954) — 12) 岩田平太郎, 北村武久, 山岡正幸, 日本薬理学雑誌：50, 169, (1954) — 13) 桜井欽夫, 松井英一：癌：45, 539 (1954)。— 14) Weisberger, A.S. and Heinle, R.W.: J. Lab. & Clin. Med., 36, 872 (1950)。— 15) Weisberger, A.S., Heinle, R.W., Bennett Levine, Am. G.M. Sci.: 224, 201 (1952)。— 16) 清水健太郎, 三浦巖, 中村晃一, 北条進, 大羽喜雄：外科：14, 479 (1952)。— 17) 宇原正国：日本病理学会々誌：30, 93 (1940)。京城医専紀要：11, 1, (1941), 13, 87, (1943)。— 18) 佐伯穆：京城医専紀要：11, 442 (1941)。— 19) 木村隆義：日内会誌：40, 205 (1951)。— 20) 飯田正一, 田村俊二, 稲田正：日本薬学雑誌：50, 197 (1954)。