

諸種砒素化合物の毒性に就て

荻 生 研 究 室

醫學博士 吉 岡 政 七

醫 學 士 大 谷 進

下 井 一 之

緒 言

砒素が疾病治療の目的に使用されたのは古く歴史の物語る所であるが、毒性の最も強い亜砒酸の如き無機砒素化合物から Kakodylsäure の様な毒性の極めて弱い有機砒素化合物更に又毒性並に治效作用上の諸點より現在臨床上に用ひられて居る Arsenobenzol 劑に至る砒素化合物は多數に上つて居るのである。之等製劑の作用機轉並に治效作用に關する研究業績は枚舉に遑なきまでに報告されて居り、又他方諸種砒素化合物の毒性に就ては多くの實驗成績¹⁻²⁰⁾があるが然し實驗者により其報告して居る成績には屢々大きな動搖がある。之れは實驗動物の個性並に氣候、溫度の影響も關係があり、又本劑の製造工程の複雑性、従つて其純度にもより、更に又その酸化され易い性質にも關するであらう。製品の純度を考へる時は砒素含有量が問題となり、従つて本劑の毒性と砒素含有量の問題は諸家検討の對照となつたことは周知の通りである。水口²⁰⁾は本研究所製造の Arsenobenzolnatrium 等のマウスに就ての耐過量の實驗の結果その含有砒素量と毒性との關係は大體平行する事を指摘して居る。然し之は同一所に於て製造された製劑に就ての研究であるが、製造所の異なる時は必ずしも毒性と含有砒素量が平行して居らぬことも稱へられて居る。又化學構造の相違によつて藥物の作用が變化する事は幾多の研究によつて明かなことである。けれ共砒素化合物の様に其の主要因子として存在する元素の量的割合と、化合物の作用との關係は極めて重要な意義のある事を否定出來ぬのは明である。そこで著者等は十一種の砒素化合物に就て、その毒性と砒素の含有量とが如何な相關を示すかを検討して觀る目的に於てこの實驗を行ふてみたのである。

實驗材料及び實驗方法

供試動物は氣候²⁷⁻²⁸⁾、溫度、飼料等一定條件の基で試験室で一週間以上飼育した體重 14 瓦よ

り 18 瓦程度の健康フランスマウスを使用した。砒素化合物は Arsenigesäure, Arsensäure, Kakodylsauresnatrium は Merck の藥品にして他は當研究室にて合成したもので下記の通りである。

	理論砒素量	分析砒素量
1) Arsenigesäure	75.76 %	75.63 %
2) Arsensäure	52.82 %	52.68 %
3) Kakodylsauresnatrium	35.05 %	35.08 %
4) p-Aminophenylarsinsäure	34.52 %	34.38 %
5) p-Oxyphenylarsinsäure	34.40 %	34.10 %
6) p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure	28.52 %	28.67 %
7) p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure	32.19 %	31.98 %
8) p-Oxy-m-aminophenylarsinoxyd	29.07 %	29.06 %
9) Arsenobenzolnatrium	—	19.70 %
10) Neoarsenobenzol	—	19.20 %
11) Myoarsenobenzol	—	19.08 %

以上何れも砒素量(一々定量²⁰⁾によつて得た値であつて計算値ではない)を基準としてマウス體重 10 瓦に就き各藥物中に含有する砒素量を以て注射量を定め、其の溶液は何れも水溶液として注射時の溶液の濃度及び pH は表中に記載した如くで、毎注射量はマウス一匹に對して 1 cc 以下にして、皮下投與の場合は背臀部皮下に注射を行ひ 6 匹を一群とし、靜脈内投與は尾靜脈内に行ひ各々 10 匹を一群として、一週間に互り觀察した。そして數回に互る實驗値を平均した使用動物數に對する斃死動物數百分率を比較検討したのである。

實驗成績

亞砒酸、砒酸の無機化合物より Arsinsäure 及び Arseno-化合物の十一種類の砒素化合物を皮下並に靜脈投與に依る砒素量を基準とした時の動物斃死率を窺つた毒性に就ての成績は第 1 表より第 11 表に掲げた如くである。

第1表 Arsenigesäure の毒性 (0.03%溶液 pH9.0)

用 量 對體重 10 g As mg (Arsenigesäure mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈
0.02 (0.026)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.025(0.033)	—	10	—	30	—	30	—	30	—	30	—	30	—	30
0.03 (0.040)	0	40	0	60	0	60	0	60	0	60	0	60	17	60
0.035(0.046)	—	70	—	90	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—
0.04 (0.053)	0	90	0	100	0	—	0	—	0	—	0	—	17	—
0.045(0.060)	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0.05 (0.066)	0	100	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	17	—
0.06 (0.080)	0	100	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	17	—
0.07 (0.093)	50	100	50	—	50	—	50	—	50	—	50	—	50	—
0.08 (0.106)	83	100	83	—	83	—	83	—	83	—	83	—	83	—
0.09(0.120)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第2表 Arsensäure の毒性 (0.04%溶液 pH9.0)

用 量 對體重 10 g As mg (Arsensäure mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈
0.03(0.06)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.04(0.08)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
0.05(0.10)	0	0	0	10	0	20	0	20	17	20	17	20	17	20
0.07(0.13)	—	10	—	30	—	30	—	30	—	30	—	30	—	30
0.10(0.19)	17	20	33	50	50	60	50	60	50	60	50	60	50	60
0.12(0.23)	—	30	—	50	—	80	—	80	—	80	—	80	—	80
0.15(0.29)	33	50	67	80	83	100	83	—	83	—	83	—	83	—
0.17(0.32)	50	—	67	—	83	—	83	—	82	—	83	—	83	—
0.20(0.38)	83	80	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0.25(0.48)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第3表 Kakodylsäure の毒性 (5.71%溶液 pH8.0)

用 量 對體重 10 g As mg (Kakodylsauresnatrium mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈
3.2(9.12)	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
3.5(9.98)	—	0	—	10	—	10	—	10	—	10	—	10	—	10
4.0(11.40)	—	10	—	10	—	20	—	20	—	20	—	20	—	20
4.5(12.23)	0	10	0	20	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30

5.0(14.25)	0	30	0	50	0	70	0	70	0	70	0	70
5.5(15.68)	33	60	33	80	33	90	50	90	50	90	50	90
6.0(17.10)	33	100	33	—	67	—	67	—	67	—	67	—
6.5(18.53)	50	100	67	—	83	—	83	—	83	—	83	—
7.0(19.95)	83	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7.5(21.38)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第4表 p-Aminophenylarsinsäure の毒性 (5.79%溶液 pH9.0)

用 量 對體重 10 g As mg (p-Aminophenyl- arsinsäure mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈
0.3 (0.87)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.4 (1.16)	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10
0.5 (1.45)	0	0	17	10	17	20	17	30	17	30	17	30	17	30
0.8 (2.33)	0	0	17	20	17	50	17	70	33	70	33	70	33	70
1.0 (2.91)	0	0	17	30	17	50	17	80	33	80	33	80	33	80
2.0 (5.82)	0	40	33	70	67	100	100	—	—	—	—	—	—	—
2.5 (7.27)	17	—	33	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.0 (8.72)	17	60	33	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.5(10.18)	33	—	67	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.0(11.64)	33	100	83	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4.5(13.09)	33	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.0(14.54)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第5表 p-Oxyphenylarsinsäure の毒性 (5.81%溶液 pH9.0)

用 量 對體重 10 g As mg (p-Oxyphenylarsinsäure mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		86時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈	皮下	靜脈
1.0(2.93)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.5(4.40)	0	0	0	0	0	0	0	10	0	20	17	20	17	20
1.8(5.28)	0	0	0	10	0	30	33	40	33	40	33	40	33	40
2.6(5.87)	0	0	0	20	33	40	33	50	33	50	33	50	33	50
2.3(6.75)	33	30	33	50	67	70	67	80	83	80	83	80	83	80
2.5(7.63)	33	30	67	60	67	80	83	100	100	—	—	—	—	—
2.8(8.21)	33	40	67	80	83	100	83	—	100	—	—	—	—	—
2.9(8.80)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第6表 p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure の毒性 (0.70%溶液 pH 9.0)

用 量 對體重 10 g As mg (p-Oxy-m-nitrophenyl- arsinsäure mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		86時間		120時間		144時間		168時間	
	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈
0.3(1.05)	0	10	0	10	0	20	0	20	0	20	0	20	0	20
0.5(1.74)	0	40	0	50	0	50	17	50	17	50	33	50	33	50
0.8(2.79)	0	50	17	60	33	70	33	70	33	70	33	70	33	70
1.0(3.49)	0	70	33	90	50	100	67	—	67	—	67	—	67	—
1.3(4.53)	33	80	50	100	83	—	83	—	100	—	—	—	—	—
1.5(5.23)	50	100	67	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.8(6.28)	50	100	83	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.0(6.99)	50	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.2(7.67)	83	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5(8.72)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第7表 p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure の毒性 (6.25%溶液 pH 9.0)

用 量 對體重 10 g As mg (p-Oxy-m-aminophenyl- arsinsäure mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈	皮 下	靜内 脈
2.5 (7.82)	0	0	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10
3.0 (9.38)	0	0	0	10	0	20	0	20	0	20	0	20	0	20
3.5(10.94)	0	10	0	30	0	40	0	40	0	40	0	40	0	40
4.0(12.51)	0	30	0	40	0	40	0	40	0	40	0	40	0	40
4.5(14.07)	0	30	0	50	0	50	0	50	0	50	0	50	0	50
5.0(15.63)	0	40	0	60	0	70	0	70	0	70	0	70	0	70
5.5(17.20)	0	60	0	70	0	70	0	70	0	70	0	70	0	70
6.0(18.82)	0	90	0	90	0	90	0	90	0	90	0	90	0	90
6.5(20.39)	0	100	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
7.0(21.95)	0	100	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
7.5(23.45)	0	100	0	—	17	—	17	—	17	—	17	—	17	—
8.0(25.08)	33	—	33	—	33	—	33	—	33	—	33	—	33	—
9.0(28.21)	33	100	50	—	50	—	50	—	50	—	50	—	50	—
10.0(31.27)	50	100	67	—	67	—	67	—	67	—	67	—	67	—
10.5(32.83)	50	100	83	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11.3(35.33)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第8表 p-Oxy-m-aminophenylarsinoxyd の毒性 (0.07%溶液 pH9.0)

用 量 對體重 10g As mg (p-Oxy-m-aminophenyl- arsinoxyd mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈
0.05(0.17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.06(0.21)	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10
0.07(0.24)	0	10	17	30	17	30	17	30	17	30	17	30	17	30
0.08(0.28)	17	20	33	50	33	50	33	50	33	50	33	50	33	50
0.09(0.31)	33	40	67	70	67	70	67	70	67	70	67	70	67	70
0.10(0.34)	50	60	83	90	83	90	83	90	83	90	83	90	83	90
0.11(0.38)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第9表 Arsenobenzolnatrium の毒性 (1.01%溶液 pH11.5)

用 量 對體重 10g As mg (Arsenobenzolnatrium mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈
0.4(2.03)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5(2.54)	0	0	0	10	0	10	0	20	0	20	0	20	0	20
0.6(3.05)	0	30	17	30	17	30	17	40	17	40	17	40	17	40
0.7(3.55)	0	30	17	30	33	30	33	50	33	50	33	50	30	50
0.8(4.06)	17	80	33	80	33	100	50	—	50	—	50	—	50	—
0.9(4.57)	67	100	83	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.0(5.08)	83	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.1(5.58)	83	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.2(6.09)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第10表 Neoarsenobenzol の毒性 (1.04%溶液 pH8.1)

用 量 對體重 10g As mg (Neoarsenobenzol mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈
0.2(1.04)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.3(1.56)	0	0	0	0	0	0	17	20	17	20	17	20	17	20
0.4(2.08)	17	0	17	20	33	30	33	40	33	40	33	40	33	40
0.5(2.60)	17	20	33	30	33	30	33	30	33	50	33	50	33	50
0.6(3.13)	17	30	33	30	33	30	33	50	50	60	50	60	50	60
0.7(3.64)	50	80	83	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0.8(4.16)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第11表 Myoarsenobenzol の毒性 (1.05%溶液 pH6.5)

用 量 對體重 10g As mg (Myoarsenobenzol mg)	使用動物數に對する斃死動物數百分率													
	24時間		48時間		72時間		96時間		120時間		144時間		168時間	
	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈	皮下	靜内脈
0.7(3.67)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.8(4.20)	17	10	17	10	17	20	17	20	17	20	17	20	17	20
0.9(4.72)	17	20	33	30	33	30	33	30	33	30	33	30	33	30
1.0(5.24)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
1.1(5.77)	50	80	50	90	50	100	50	—	50	—	50	—	50	—
1.2(6.29)	50	100	67	—	67	—	67	—	67	—	67	—	67	—
1.3(6.81)	83	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.4(7.33)(以上)	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

今上記の表に就て藥物注射後72時間後に於ての動物の斃死を全く來さぬ最大量(假に絶體耐過量と名づく)斃死率30—33%以下の最大量(耐過量と名づく)及全動物の死を招來する最少量(假に絶對致量と名づく)を以て表を作つて觀ると第12表及第13表となる。

第12表 皮下注射に依る毒性の比較

砒 素 化 合 物	注射後72時間内に於ける斃死動物百分率		
	Pro 10g 0% As mg (各藥物 mg)	Pro 10g 33% As mg (各藥物 mg)	Pro 10g 100% As mg (各藥物 mg)
p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure	7.00(21.95)	8.00(25.08)	10.50(32.83)
Kakodylsäure	5.00(14.25)	5.50(15.68)	7.00(19.95)
p-Oxyphenylarsinsäure	1.80 (5.28)	2.00 (5.87)	2.90 (8.80)
Myoarsenobenzol	0.70 (3.67)	0.90 (4.72)	1.30 (6.81)
p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure	0.50 (1.74)	0.80 (2.79)	1.50 (5.23)
Arsenobenzolnatrium	0.50 (2.54)	0.80 (4.06)	0.90 (4.57)
p-Aminophenylarsinsäure	0.3 (0.87)	1.50 (4.36)	2.50 (7.27)
Neoarsenobenzol	0.3 (1.56)	0.60 (3.13)	0.70 (3.64)
Phenylarsinoxyd	0.06 (0.21)	0.08 (0.28)	0.11 (0.38)
Arsensäure	0.05 (0.10)	0.10 (0.19)	0.20 (0.38)
Arsenigesäure	0.06 (0.080)	0.07 (0.093)	0.09 (0.120)

第13表 靜脈注射に依る毒性の比較

砒 素 化 合 物	注射後72時間内に於ける斃死動物百分率		
	Pro 10g 0% As mg (各藥物 mg)	Pro 10g 30% As mg (各藥物 mg)	Pro 10g 100% As mg (各藥物 mg)
Kakodylsäure	3.20(9.12)	4.50(12.23)	5.80(16.53)
p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure	2.00(6.25)	3.00—3.50(10.94)	6.50(20.39)
p-Oxyphenylarsinsäure	1.50(4.40)	1.80 (5.28)	2.80 (8.21)

Myoarsenobenzol	0.70(3.67)	0.90 (4.72)	1.10 (5.76)
Arsenobenzolnatrium	0.40(2.03)	0.70 (3.55)	0.80 (4.06)
p-Aminophenylarsinsäure	0.30(0.87)	0.70 (2.04)	2.00 (5.82)
Neoarsenobenzol	0.30(1.56)	0.60 (3.13)	0.70 (3.64)
p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure	0.10(0.35)	0.30-0.50 (1.78)	1.00 (3.49)
Phenylarsinoxyd	0.05(0.17)	0.07 (0.24)	0.11 (0.38)
Arsensäure	0.03(0.06)	0.07 (0.13)	0.15 (0.29)
Arsenigesäure	0.02(0.026)	0.025(0.033)	0.035(0.046)

以上の成績から觀ると砒素化合物は其構造如何によつて砒素量とは全く關係のない毒性を示すものであることが明で、靜脈注射の場合及皮下注射の場合を通じて砒素量から判定した場合に Kakodylsäure 及 p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure が最も毒性弱く、p-Oxyphenylarsinsäure 之に次いで弱い毒性を示し、次に Arsenobenzolnatrium, Neo, Myo, 及 p-Aminophenylarsinsäure, p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure, 等が作用が弱い。そして他の三者即 Phenylarsinoxyd 及 Arsensäure 並に Arsenigesäure は斷然強い毒性のある事を知る事が出来るのである。毒性は靜脈注射の場合と皮下注射の場合とを個々のものに就て比較すれば前者の場合強い毒性の認めらるゝは當然の事であるが、各化合物の毒性強度の順序を仔細に定める場合に化合物の種類によつては皮下に與へた場合と靜脈に與へた場合とに於て其の順位が逆になることがある。即ち最も毒性の弱い Kakodylsäure と p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure の兩者に就ても皮下注射の場合には後者の毒性前者に劣り靜脈の場合には其の逆となる。又 Arsenobenzol 體相互の間にも同様關係が認められる。其理由に關しては尙多くを云ふべき實驗的根據を持たぬ故事實をのみ記した。

又以上の實驗成績値を Behrens³⁰⁾ の L. D. 50 測定法によつてマウス體重 Pro 10 瓦に對する 50%致死量を計算すれば第 14 表の如き結果となる。

第 14 表 皮下並に靜脈投與による注射後 72 時間に於ける L. D. 50 As mg 數

砒素化合物	皮下注射	靜脈内注射
Arsenigesäure	0.072	0.028
Arsensäure	0.117	0.097
Kakodylsäure	5.83	5.06
p-Aminophenylarsinsäure	2.07	1.08
p-Oxyphenylarsinsäure	2.31	2.09
p-Oxy-m-nitrophenylarsinsäure	0.81	0.52
p-Oxy-m-aminophenylarsinsäure	8.02	4.82
Phenylarsinoxyd	0.088	0.085

Arsenobenzolnatrium	0.81	0.63
Neoarsenobenzol	0.53	0.41
Myoarsenobenzol	1.08	1.00

上記の各種砒素劑に就て得られた結果から判定すると砒素化合物に於ては其の毒性が含有せられる砒素の多寡のみにならず其能動性如何と大いに關係ある事を重要視せねばならぬと思ふ。

文 獻

- 1) Morishima: Arch. internat. de Pharmacodyn et de Therap. **7**, 65 (1900).
- 2) Ehrlich: Handbuch d. Chemotherapie. 381 (1934).
- 3) 宮寺: 千葉醫學會雜誌 **7**, 1294 (1929).
- 4) 濱田: 日本微生物病理學雜誌 **32**, 879 (1938).
- 5) 富田: 日本藥物學雜誌 **27**, 205 (1939).
- 6) Ehrlich u. Hata: Die exper. Chemotherap. der Spirillosen **19** (1910).
- 7) Fourneau: Ann. Inst. Past. **35**, 571 (1921). u. **37**, (1923). u. **40**, 933 (1926).
- 8) Ehrlich u. Bertheim: Berichte der deutsch. chem. Gesel. **43**, 917 (1910). u. **44**, 1260 (1911) u. **45**, 756 (1912).
- 9) Ehrlich: Abhandlung über Salvarsan von Ehrlich **2**, 594 (1912). u. **3**, 561 (1913).
- 10) 秦, 平野: 細菌學雜誌 **244**, 321 (1916).
- 11) Pearce and Brown: Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **9**, 354 (1917).
- 12) Schamberg, Kolmer und Raiziss: Proc. of pathol. Soc. of Philadelphia. **40**, 69 (1920) and Journ. of Amer. Med. Assoc. **76**, 1823 (1921).
- 13) Raiziss and Falkov: Journ. of biol. Chem. **46**, 209 (1921).
- 14) Macallum and Douglas: Journ. of Amer. Chem. Soc. **44**, 2578 (1922).
- 15) Castelli: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **36**, 97 (1923).
- 16) Bauer u. Benda: Handbuch der Salvarsantherapie von Kalle u. Zieter **1**, 409 (1924).
- 17) Kaber: Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **25**, 154 (1925).
- 18) Kolle: Deutsch. Med. Wochenschr. **53**, 475 (1927).
- 19) 秦, 小松: 東京醫事新誌 **2504**, 78 (1927).
- 20) Ullman: Klin. Wochenschr. **7**, 650 (1928).
- 21) Schlassberg: Zentralb. f. Bakt. **110**, 210 (1929).
- 22) Böhm: Arch. f. Dermat. u. Syph. **165**, 365 (1932).
- 23) Schamberg, Kolmer and Madden: Journ. of Amer. Med. Assoc. **100**, 180 (1933).
- 24) 久世: 日本藥物學雜誌 **17**, 21 (1933).
- 25) Raiziss and Senerac: Amer. Journ. of Syph. and Neurol. **19**, 473 (1935).
- 26) 水口: 日本微生物病理學雜誌 **29**, 273 (1935).
- 27) 山本俊: 皮膚科紀要 **12**, 361 (1928).
- 28) 山本成: 細菌學雜誌 **491**, 1 (1937).
- 29) 慶松, 和田: 藥學雜誌 **588**, 65 (1931).
- 30) Behrens: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **140**, 237 (1929).