



Title	Nitrogen mustard並びにvitamin Kの動物マラリアに対する作用に就いて
Author(s)	永井, 利承
Citation	長崎大学風土病研究所業績 3. p.962-969, 1954
Issue Date	1954-12-25
URL	http://hdl.handle.net/10069/4863
Right	

This document is downloaded at: 2019-04-22T02:19:29Z

Nitrogen mustard 並びに vitamin K の 動物マラリアに対する作用に就いて

長崎大学風土病研究所病理部 (主任: 登倉登教授)

永 井 利 承
なが い とし つぐ

本編の概要に就いては、長崎医学会第196回例会(昭和28年3月20日・長崎)、日本
寄生虫学会第7回南日本支部大会(昭和29年10月24日・長崎)で講演発表した。

緒 言

Nitrogen mustard (以下 N. M. と略す) は、MEYER (1886) により chloroethylamine の毒性が発見されてより、HALDAN (1917) が第一次大戦のイーブル戦線で殺人瓦斯として悪用し、“Y perit” と呼ばれて怖れられたものであるが、晩近、BERENBLUM (1931), GIELMAN & PHILIPS (1946) 等の研究の結果, mustard gas の N 置換体は、毒性が低く、致死量以下の限界量で、細胞異常増殖に対して抑制的に働く事が動物実験で確認され、悪性腫瘍の化学療法剤として臨牀に供せられるに至った。WILKINSON (1947), BOYLAND (1948) 等の報告によれば、白血病、ホヂキン病、癌腫に対して、X-ray 照射に劣らぬ治療効果が認められるという。HEKTOSEN & CRUPER (1921) は nitrogen mustard が抗体産生に抑制的に働くことを見ている。また、最近、後藤 & 大久保 (1954) は、Bengyl-bis-(β -chloroethyl) amine の N-oxide の狂犬病固定毒に対する影響に於いて、in vitro 及び in vivo (マウス接種) で直接的不活化作用のあることを確かめ、chemotherapeutic の効果は認められなけれども、chemoprophylactic の作用が——生体には重大な障害を与えない低い濃度で——相当著しく見られるということは注目に値すると述べている。しかし、マラリアに

ついては、TARIAFERRO, W. & TARIAFERRO, L. (1947) による N. M. 投与のマラリア感染鶏に及ぼす影響の実験報告があるだけで、それによれば、初期には原虫の増殖が阻止されるが、他面、免疫性の発生も抑制され、結局対照よりも悪い成績に終わっている。

Vitamin K (hydroxy-naphthoquinon) は、DAM (1935) に依り発見され、爾来、抗出血性ビタミン (antihemorrhagic vitamin) として、prothrombin の促成の目的を以つて、肝臓疾患等に対して臨牀上の応用を見ているが、晩近、naphthoquinone の殺菌作用が取り上げられ、COLWELL & MAC, CALL (1945) がグラム陽性菌及び陰性菌に対して有効である事を発表して以来、細菌学的検討が重ねられ、伝染病治療への応用を見るに至った。我邦に於いても這般の業績はすくなくない。山田 (1952) は、V. K₃ 及び V. K₅ は、gram-negative の細菌に対しては合成培地だけで有効であるが、gram-positive の細菌に対しては、培地の如何に拘らず、8~20万稀釈の濃度で抗菌活性を示すことを実証し、V. K₃ 及び V. K₅ の作用は、thioglycol 酸等の還元剤によつて拮抗され、sulfhydryl 化合物と結合して nitroprusside 反応が消失するので、SH化合物との結合によつて不活性化される

であろうと述べている。笠原, 上林, 村井 & 田川 (1952), 上林 & 村井 (1952) の研究によれば, V. K₃ の抗菌力は, 抗生物質のそれには劣るけれども, sulfa 剤のそれに優り, 赤痢菌に対しては, 5000倍稀釈以上で発育を抑制し, 500倍稀釈以下で殺菌作用を示し, 重症赤痢に応用して好結果を得たという。米沢, 帆足 & 鷺頭 (1952) は, V. K₃ の歯牙脱灰菌及び歯牙溶解菌に対する作用を見, それぞれ, 50~100mg% 及び 250~500mg% で発育を阻止し, 糖酸酵が抑制されることを報告している。占部 (1951) は, in vitro で V. K₃ の結核菌に対する作用を検し, 10⁻⁵ 程度では静菌的に働くに過ぎないが, 2×10⁻⁴ 濃度では殺菌性を発揮することを知り, また, in vivo で V. K₃ と streptomycin と併用すれば, streptomycin 耐性株の発現が抑制されると述べている。古森, 弓削 & 古森 (1951)

の V. K₃ の諸種結核症に対する治療効果の報告もある。V. K の実験マラリアに及ぼす効果に関しては, RICHARDSON (1943) が *Pl. lophurae* に使用したのが最初の報告であつて, GINGRICH, S. F. O'H, S. LEWALB & SHEPHERD (1947) は *Pl. cathemerium* で, CLARKE & THEILER (1948) は *Pl. gallinaceum* について実験を行い, それぞれ好成績を得ている (後述)。

年来動物マラリアの研究に掌つている著者は, 上述の報告に興味を刺戟され, 鶏マラリア (*Pl. gallinaceum*), 鳥マラリア (*Pl. cathemerium*), 鼠マラリア (*Pl. berghei*) について, TALIAFERRO & TALIAFERRO (1947) 及び CLARKE & THEILER (1948) の実験を追試し (実験方法には多少の変更を施したが), 若干の所見を得たので, 此処に報告する。

実験材料と方法

実験に供した動物マラリア原虫は次の3種3株である:-

鶏マラリア (*Pl. gallinaceum*) は, AFRICA (1940) がフィリッピンで野鶏より分離した株であつて, 大阪帝国大学微生物病研究所, 台北帝国大学熱帯医学研究所, 台湾大学公共衛生研究所を経, 昭和28年4月以来, 長崎大学風土病研究所に保存されているものである。

鳥マラリア (*Pl. cathemerium*) は, 著者が昭和27年3月ミヤマホホジロから分離し, カナリアに累代接種保存するものである。

鼠マラリア (*Pl. berghei*) は, VINCKE & LIPS (1948) がベルギー領コンゴで木鼠から分離したもので, 昭和29年5月東京大学伝染病研究所より譲を受け, 爾来当研究室に保存されているものである。

Pl. gallinaceum については, 同時に孵化した生後30日の体重200g 前後の白色レグホンの雄雛を択び, 感染鶏の血液を生理的食塩水で適宜に稀釈し, 各鶏, 概算に於いて, 1×10⁶ の原虫を胸筋内に接種した。

Pl. cathemerium については, 15~20g の市販の雌カナリアに, 感染鳥の血液を上述の如く処理し, 1×10⁶ 前後の原虫を胸筋内に接種した。

Pl. berghei については, 廿日鼠を以つて実験し, 感染鼠の血液を適宜に稀釈し, 各鼠, 1×10⁶ 前後の原虫を皮下に接種した。

供試薬剤 N. M. は, 日本薬化学工業会社製, tris (β -chloroethyl) amine hydrochloride の5mg アンプル入を生理的食塩水1ccに溶解し, さらにそれを1cc中 0.05mg, 0.005mg, 0.0005mg 含有する如く稀釈し, アンプルに封入, 氷室に保有して静脈内注射によつて使用した。

V. K は武田薬品工業会社の製品を用いた。実験Ⅲ及び実験Ⅳには, V. K₃, 1, 4-naphthoquinone (menadiol) sodium bisulfite を, 実験Ⅴには, V. K₄, Tetrasodium 2-methyl-1, 4-naphthoquinone diphosphate を使用し, それぞれ生理的食塩水を以つて所要量に稀釈して筋肉内に注射した。

対照群としては, 無処置と quinine 処置の2群を作つたが, 実験ⅠとⅢ, 実験ⅡとⅣは, 供試薬剤が異なるだけで他の条件は全く同じであつたので, それぞれの対照群は共通とした。Quinine は Bagnon "Takeda" を食塩水で稀釈して適量を取り, ROEHL (1926) の標準方法に準拠し, 接種当日から6日間筋肉内に注射した。

成績の判定は鏡検を主とし, Giemsa 染色薄層標

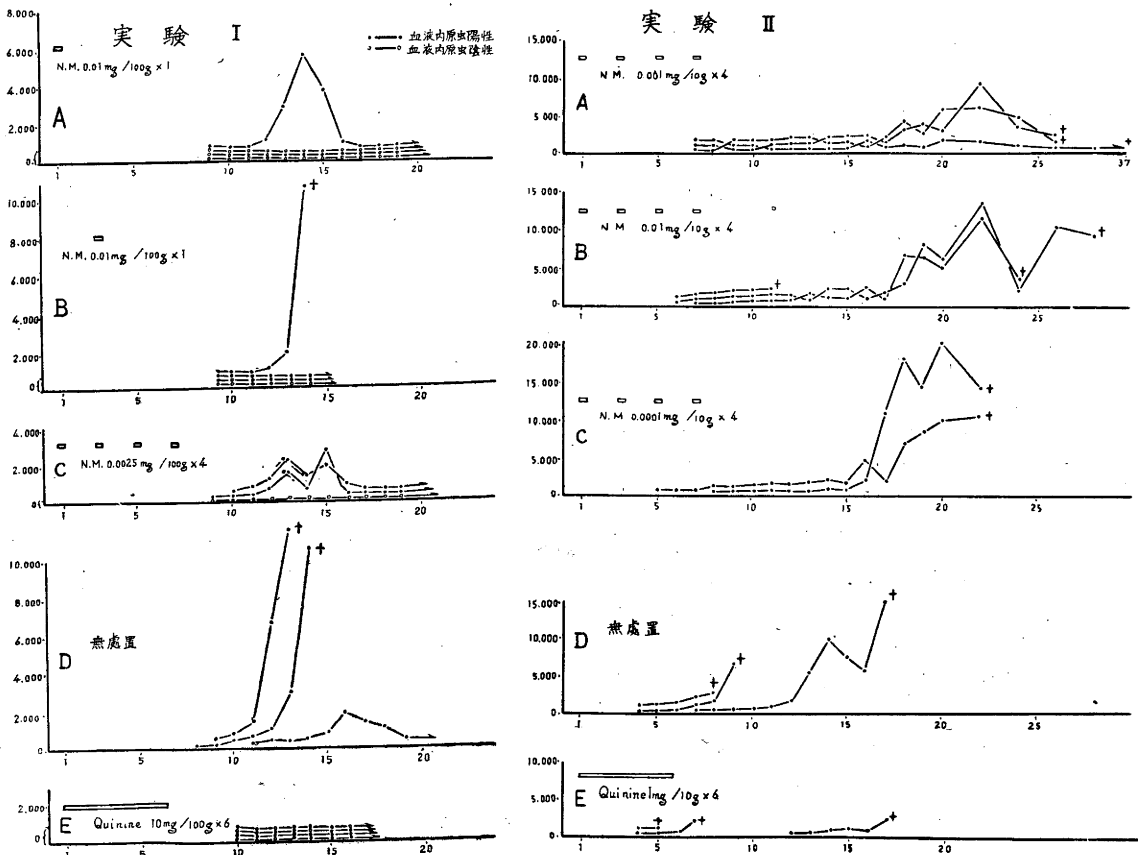
本の赤血球10,000に対する原虫数（重複感染は各々の寄生原虫を1として）を算え、感染状況の消長を観察し、効果の判定については、発病率、潜伏期の延長、原虫増殖最高値、生存日数、転帰を総合的に

見て考察を下した。無感染例に就いては、それが自然免疫又は獲得免疫によるのではないことを証明し、そして薬剤効果を確認するために、再接種試験を行った。

実験成績並びに考察

(a) Nitrogen mustard の実験

第1圖 N. M. の作用



【実験 I】: Pl. gallinaceum 接種鶏を N. M. の総量 0.01mg / 100g を以て処置したものであるが、A群は接種直後、B群は3日目に、それぞれ1回に注射、C群は接種直後より隔日四回に分割注射した。D群は無処置対照、E群は quinine 処置対照であつて、その成績は図1及び表1によつて示した。効果判定の準拠となつたすべての項を通覧すると、

N.M.処置群は、quinine 処置群には及ばないが、無処置対照例に比較して、7:11の感染防禦が見られた点と、3:4の感染耐過が見られた点とで、N.M.の効果が認められる。N.M. 処置群では、慢性期に入つたいつれの例も、3ヶ月を経過する今日まで死亡を見ないが、無処置対照の1例は、急性期に於いて死亡を免かれたが、2ヶ月以内に再燃死亡した。

第 1 表 N. M. の 作 用

実験群	投 薬 量 (法)	感 染 防 禦 率	潜 伏 期	赤 血 球 感 染 最 高 値 日 及 び 数	生 存 日 数	
実験 I <i>Pl. gallinaceum</i>	A (0.01mg/100g×1) 接種直後	3/4	8	14	5.700	∞
	B (0.01mg/100g×1) 接種3日後	3/4	8	14	11.500	14
	C (0.0025mg/100g×4) 接種直後より隔日	1/3	8	13	1.800	∞
			9	15	2.500	∞
	平均		8.5	14	2.150	∞
	D 無 処 置	0/3	7	14	10.000	14
8			13	12.500	13	
10			16	1.800	54	
平均		8.3	14.3	8.100	27	
E quinine(10mg/100g×6)接種直後より連日	4/4				∞	
実験 II <i>Pl. berghei</i>	A (0.001mg/10g×4) 接種直後より隔日	0/3	6	22	1.800	37
			6	22	6.200	26
			6	22	8.200	26
			平均		6	22
	B (0.01mg/10g×4) 接種直後より隔日	0/3	6	22	12.000	24
			6	22	13.700	28
			6	11	1.100	11
	平均		5.7	18.3	8.933	21
	C (0.0001mg/10g×4) 接種直後より隔日	0/2	6	22	10.600	22
			4	20	20.000	22
	平均		5	21	15.300	22
	D 無 処 置	0/3	6	18	15.000	18
			3	9	7.060	9
			3	8	1.200	8
	平均		4	11.7	7.730	11.7
E quinine (1mg/10g×6) 接種直後より連日	0/3	10	18	2.500	18	
		3	5	30	5	
		3	7	500	7	
		平均		5.3	10	1.010

【実験 II】: *Pl. berghei* 接種鼠を接種直後から隔日4日に亘つて N. M. を以つて処置した実験である。1回注射量は、それぞれ、0.001mg/10g (A群)、

0.01mg/10g (B群)、0.0001mg/10g (C群) とし、対照試験としては、無処置のD群と quinine 処置のE群を加え、その成績は図1及び表1に示した。*Pl.*

berghei に対しては、quinine 処置と無処置対照の間に大差は認められないのであるが、元来、Pl. berghei は、HILL (1950) の報告に示されているように、Pl. knowlesi に似て、Pl. gallinaceum 等に較べると、quinine に対する感受性は遙に弱いのであつて、むしろ、quinine の¹/2000の薬量の sulfadiazine 効果を受けるといふ特性を有つていのである。しかるに、N. M. 処置群に於いては、生存期間の延長という点で多少の効果が認められているのは注目し得る。

【考 察】：Pl. gallinaceum 感染鶏に N. M. を使用した TALIAFERRO & TALIAFERRO (1947) は、著者の実験の約 8～20 倍の大量を用いているが、接種後数日にして或程度感染鶏が免疫を得たと思はれる各々の時期に、1～2 回投与すると、一時原虫の増殖を抑制するかに見えるけれども、他面、宿主の細網内被系統を障碍して免疫体の産生を低下させ、結局原虫出現を促進することになるのは、SIMMON (1945) が Pl. gallinaceum 感染鶏に X-ray 大量照射して得た成績と同様であると述べている。然し、X-ray 照射と言へども、量的関係で必ずしもこの様な結果のみ生ずるのでなく、RIGDON & RUDISELL (1945) の如く生体並びに試験管内に於いて Plasmodium に対し抑制効果を収めている報告も見られるのである。N. M. が X-ray 照射の如く増殖性幼若細胞分裂に対して抑制、破壊的に働くとするれば、マラリア原虫を生体内の悪性腫瘍に擬えて考える時、N. M. の適量使用は、寄生原虫に直接作用すると同時に、宿主の細網内被系統を障碍するよりむしろ刺激して免疫抗体の産生を良好ならしめ、マラリアの

治療機転を助長し得る可能性があるものではなからうかとの意図の下に以上の実験を行つた。

TALIAFERRO は、接種直前に N. M. を投与して置くと、原虫出現率は増加するが、死亡率は減少するという矛盾する例もあり、また、一過性の原虫分裂抑制作用が見られるが、結局、parasitemia の上昇を来す例が多いので、“Nitrogen mustard produced two antagonistic effects: a short-lived antiplasmodial action and a pronounced lowering of the host's immunity” と述べている。“antimalarial effect” は、急性感染上昇期に薬剤を投与すると、原虫細胞の退行と分裂阻止、parasitemia の抑制として最顯著に見られるという。著者の実験Ⅱに於ける N. M. 処置例は、原虫増加に比して、生存日数が延長していることが見られる。又、別個の実験で、接種後初めて 10% の寄生率を見る日より N. M. 処置を行つた 6 例に於いて、治療効果は見られなかつたが、TALIAFERRO の報告と類似の成績を観察した。

薬剤投与に適當な時期を実験Ⅰの成績から窺うと、接種直後 1 回注射の A 群は、同量を 3 日後 1 回注射した B 群より有効で、前述の如く、発病後は使用しても治療的な作用は見られない。又、隔日 4 回注射の総量が A 群と同量になる様に分割注射した C 群は、接種直後の第 1 回量が少いためか、効果が低い様に思われる。要するに、感染直後に適量を使用する事が最有効であり、この実験成績から適量の判定は困難であるが、Pl. gallinaceum 感染鶏では 0.01mg/100g、Pl. Pl.berghei 感染鼠では 0.001mg/10g を標準と考えてよいであろう。

(b) Vitamin K の 實 験

【実験Ⅲ】：Pl. gallinaceum 接種鶏に V. K₃ を 1 日量 5～3mg/100g 及び 0.25mg/100g を Roehl 法に準じて接種当日から連続 6 日投与した A 群及び B 群に分け、実験Ⅰの D 群及び E 群と対照した。成績は図 2 及び表 2 に示した。A 群の 4 例中 2 例は薬剤投与 4 日目に死亡したので、これは V. K 過量に因るものと推定し、以後 ³/₅量に減じ投与を続けたが、残りの 2 例は何れも完全に感染を免かれ、quinine 処置群と同様の効果が見られたが、B 群は無処置と大差は認められなかつたのは、投与薬量が過少のためであろう。

【実験Ⅳ】：Pl. berghei 接種鼠に対して、V. K₃

を Roehl 法に準じて投与した成績であるが、1 日量を 0.5mg/10g 及び 0.1mg/10g 注射した A 群及び B 群に分けてある(図 2 及び表 2)。A 群に於いて、生存日数の延長という点で或程度の効果は認められるが、B 群は対照と大差はなかつた。

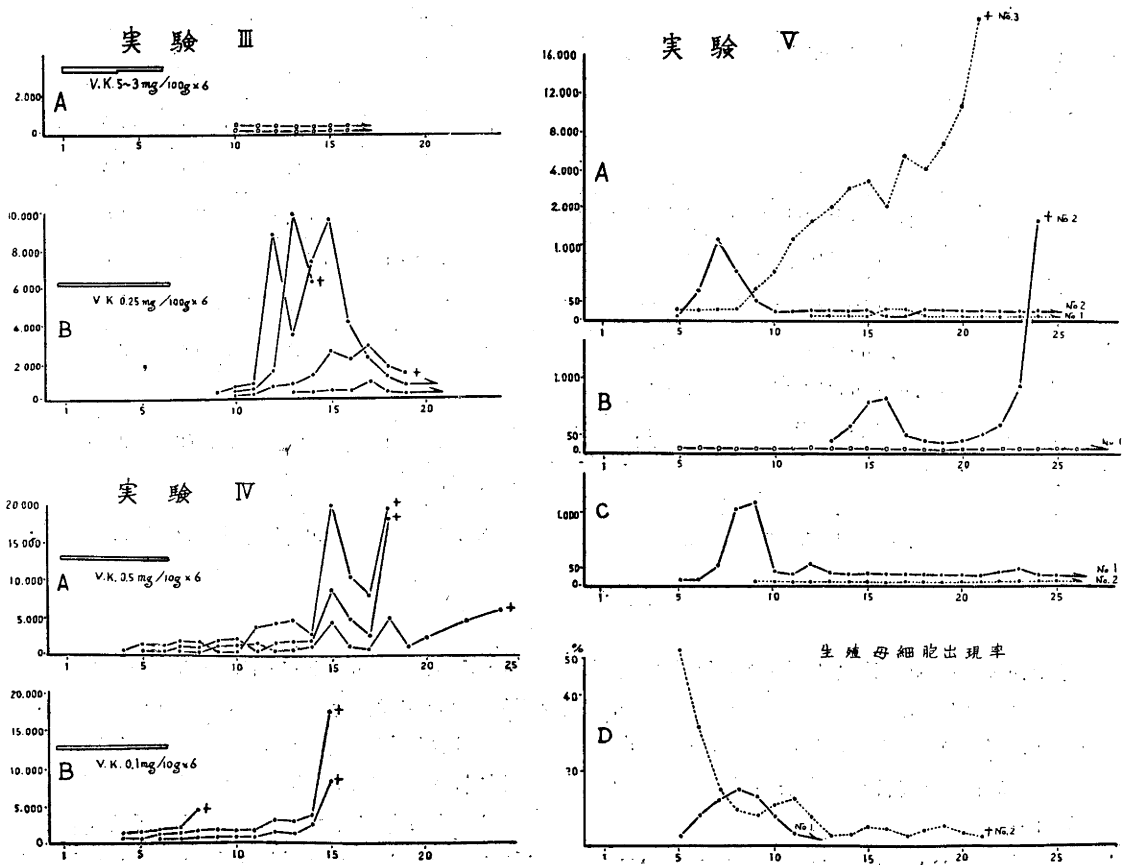
【実験Ⅴ】：Pl. cathemerium 種カナリアに V. K₄ を以つて処置した成績である(図 2 及び表 2)。A 群、No. 1 は、0.5mg/10g、No. 2 は、0.025mg/10g、No. 3 は 0.0025mg/10g を 1 日量とし接種当日から 3 週間連続注射。B 群、No. 1 は 0.5mg/10g、No. 2 は 0.025mg/10g のそれぞれに quinine 1mg/10g を併用して 1 日量とし、Roehl 法に準じて使用。C

群は無処置の No. 1 と quinine 1mg/10g を Roehl 法で投与した No. 2 との対照群である。D 図は生殖母細胞の出現を無処置対照 No. 1 と過量処置 A 群 No. 3 とに就いて比較した像である。いずれも図、表の繁雑を避けるため代表的な 1 例宛を示した。A 群 No. 1 は quinine 処置と同様な効果を示し、No. 2 は無処置対照に比し大差なく、No. 3 は漸次著明な原虫の増加を呈し、210% という parasitemia の下に死亡したのは注目に値する。B 群 No. 1 は完全に感染を阻止されたが、No. 2 は無処置対照より潜伏期に 7 日の延長を見、対照鳥同様の感染経過をたどり慢性に移行するように見えたが、再燃して原虫の急激な増加を示し、120% の parasitemia の下に死亡した。D 群 No. 2 の生殖母細胞の出現状況を No. 1 のそれに比較すると、原虫出現当初に高率を示し、3~4 日間に急減し、以後 No. 1 と同様に多少の起伏の波を描きつつ約 15% に到り次第に減少している。これは V. K. が生殖母細胞出現機序に対

して潜伏期中既に或作用を及ぼし得ることを示している。

〔考 察〕：CLARKE & THEILER (1948) は、V. K. の *Pl. gallinaceum* 感染鶏に対する作用を各期相について広範に実験し、それが効果的な優秀な抗マラリア剤である事を報告している。著者は、上述の実験成績の如く、*Pl. gallinaceum* 及び *Pl. cathemerium* に対して、V. K₃ 及び V. K₄ の quinine 同様に有効である事を追認した。しかし、V. K. が過量に用いられると、V. K. 単独使用の場合は勿論、quinine と併用されてすら感染を増悪せしめる事を観察した。畢竟、V. K. は、原虫自体に直接作用を有する他、細網内被系統に対して、適量では刺戟し、過量では遮断するように働くためではなかろうかと考えられるが、V. K. の過量投与によつて quinine の作用まで拮抗されるという事実は再検討に附せられるべき重要な問題である。

第 2 圖 V. K. の作用



第 2 表 V. K の 作 用

実験群	投 薬 量 (法)	感 染 防 禦 率	潜 伏 期	赤 血 球 感 染 最 高 値 日 及 び 数	生 存 日 数	
実験Ⅲ <i>Pl. gallinaceum</i>	A (5~3mg/100g×6) 接種直後より連日	2/2			∞	
	B (0.25mg/100g×6) 接種直後より連日	0/4	12	17	200	∞
			9	17	3.200	19
			9	13	10.000	14
			8	15	9.500	∞
	平均	9.5	15.5	5.725	∞	
対照	無 処 置	0/3	8.3	14.3	8.100	27
	quinine(10mg/100g×6)接種直後より連日	4/4				∞
実験Ⅳ <i>Pl. berghei</i>	A (0.5mg/10g×6) 接種直後より連日	0/3	6	24	5.700	24
			4	18	20.000	18
			3	15	20.000	18
			平均	4.3	19	15.333
	B (0.1mg/10g×6) 接種直後より連日	0/3	5	15	17.500	15
			3	15	8.000	15
			3	8	4.000	8
			平均	3.7	12.7	9.833
対照	無 処 置	0/3	4	11.5	7.730	11.7
	quinine(1mg/10g×6) 接種直後より連日	0/3	5.3	10.0	1.010	10
実験Ⅴ <i>Pl. cathemerium</i>	A (0.025mg/10g×21) 接種直後より連日 (0.0025mg/10g×21) 接種直後より連日 (0.5mg/10g×21) 接種直後より連日	No. 1 No. 2 No. 3	11	50内外を上下す		∞
			4	7	1.100	∞
			4	21	21.000	21
	B (0.025mg/10g+quinine 1mg/10g)×6 接種直後より連日 (0.5mg/10g+quinine 1mg/10mg)×6 接種直後より連日	No. 1 No. 2				∞
			12	24	12.500	24
	C 無 処 置 quinine(1mg/10g×6) 接種直後より連日	No. 1 No. 2	4	9	1.250	∞
			8	20内外を上下す		∞

結 語

Nitrogen mustard 並びに vitaminK の鶏マラリア (*Pl. gallinaceum*), 鳥マラリア (*Pl. cathemerium*) 及び鼠マラリア (*Pl. berghei*) に対する作用を実験的に観察して次の知見を得た: -

1) Nitrogen mustard, の tris - (beta-

chloroethyl) amine hydrochloride は *Pl. gallinaceum* 接種鶏に対して, (0.01mg/100g) × 1 回接種直後注射によつて, 感染防禦並びに死亡率の低下という点で, chemophylactic の効果は或程度認められる。 *Pl. berghei* 接種鼠に対しては, (0.0001~0.01mg/10g) × 4

回接種直後より隔日注射により、潜伏期及び生存期間の若干延長を認るが、chemotherapeutic の効果は期待されない。然し、使用方法が当を得るならば、マラリア治癒機転に対して助長的に働くという可能性は考えられる。

2) Vitamin K₃は、Pl. gallinaceum 接種鶏に対しては(5~3mg/10g)×6回注射により、Pl. cathemerium 感染鳥に対しては(0.025mg/

10g)×6回注射により、quinine (1.0mg/10g×6)同様の効果を發揮するが、過量に用いると、感染を増悪させ、quinine の作用を無効にさえする一面を持つている。

Pl. berghei 感染鼠に対しては、quinine も奏効しないが、V. K₃ の(0.5mg/10g)×6回注射による処置は、生存期間が幾分延長されるという多少の効果を示すに止まる。

欄筆するに当たり、終始懇切なる御指導と御校閲を頂いた
恩師登倉教授に対して、深甚な感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) **Chen, G.** : The effect of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine on Trypanosoma equiperdum. J. Inf. Dis., 82 : 133-137, 1948.
- 2) **占部 露** : Streptomycin と vitamin K₃ との実験的併用効果。総合医学, 8 (8) : 313, 1951.
- 3) **Clarke, D. H. & Theiler, M.** : Studies on parasite-host interplay between Pl. gallinaceum and the chicken as influenced by hydroxynaphthoquinones. J. Inf. Dis., 82:138-162, 1948.
- 4) **古森善五郎, 弓削静彦, 古森 實** : Vitamin K (Kativ) に依る結核症の治療。実験治療, 254 : 28, 1951.
- 5) **Gingrich, W., Schoch, E.W., Schwarb, M. & Sheperd, C. C.** : Radical cure of avian malaria (Pl. cathemerium) with SN. 8557, a naphthoquinone derivative. Am. J. Trop. Med., 27 : 147, 1947.
- 6) **後藤正勝, 大久保新也** : Nitrogen mustard 及びその化合物の狂犬病固定毒に対する影響。日本細菌学雑誌, 8 (特) : 510, 1953.
- 7) **後藤七郎** : ビタミンと臨牀。第1版, 大坂, 1950.
- 8) **Hewitt, R.** : Bird Malaria. Baltimore, 1940.
- 9) **笠原道夫, 上林平三, 村井一男, 四川悦郎** : Vitamin K₃ の細菌阻止作用(会)。日本小児科医学学会雑誌, 56 (10) : 574, 1952.
- 10) **Robson, J. M. & Keele, C. H.** : Recent advances in pharmacology. Philadelphia, 1950.
- 11) **Sollmann, T.** : A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 7. edition, Philadelphia, 1949.
- 12) **Taliaferro, W. H., Taliaferro, L. G. & Simmons, E. L.** : Increased parasitemia in chicken malaria (Pl. gallinaceum and Pl. lophurae) following X-irradiation. J. Inf. Dis., 77 : 158-176, 1945.
- 13) **Taliaferro, W. H. & Taliaferro, L. G.** : Reduction in immunity in chicken malaria following treatment with nitrogenmustard. J. Inf. Dis., 82 : 5-30, 1948.
- 14) **田中 寛, 神田鍊藏** : ネズミマラリア Pl. berghei Vincke et Lips, 1948 の研究 (1) : マウス及びラツテに対する血液感染の経過。寄生虫学, 3 (2) : 51-55, 1954.
- 15) **Thurston, J. P.** : Parasitological reviews. Plasmodium berghei. Exp. Paras., 11 (3) : 311-332, 1953.
- 16) **山田 寛司** : 合成 V. K₃ 並びに其類似化合物の細菌学的基礎研究 (1)。日本医科大学雑誌, 19 (5) : 650, 1952.
- 17) **弓削静彦** : 結核化学療法におけるビタミン K の検討。久米米医学会雑誌, 13 (9)(10)(11)(12) : 1950.
- 18) **上林平三, 村井一男** : Vitamin K₃ の抗菌性特に赤痢菌に対して(会)。通信医学, 4 (4) : 327, 1952.
- 19) **米澤和一, 帆足 望, 鷲頭直明** : 齧齧細菌の発育並びに酸産生に対する V. B₁ 及び V. K₃ 相互の拮抗性(会)。日本細菌学雑誌, 7 (特) : 378, 1952.