

ビタミンKに関する研究

2. 不安定因子に及ぼす影響について

昭和34年6月15日 受付

信州大学医学部松岡内科教室 (指導: 松岡松三教授)

小田多井 邦子

Studies on Vitamin K

2. Effect of Vitamin K upon Labile Factor

Kuniko Kodatai

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. M. Matsuoka)

緒言

プロトロンビンがトロンビンに転化する際に、トロンボプラスチン、カルシウムイオンの他に血漿中の因子の存在が必要である事は、今日一般に認められる所である。こゝにいう不安定因子とはトロンビン形成に必要な血漿因子の一つであつて、Quick^①が1943年に Component A of Prothrombin として始めて提唱し、現在では一般に不安定因子または第V因子の名称で代表せられているものである。

プロトロンビンがビタミンK (以下 V.K と略す) に反応する事は諸家により報告され^{②③④⑤⑥}、著者も前報^⑦において述べたが、一方不安定因子においては V.K に反応しないという報告が多い^{⑧⑨⑩}。

著者は肝疾患、血液疾患及びその他疾患について V.K 50mg を静注し、不安定因子に及ぼす影響を時間的経過に従つて追求し作用発現時間、作用の持続時間等について検討したので報告する。

実験方法

肝疾患、血液疾患及びその他疾患において V.K (カチーフ、K₂ 亜硫酸ソーダ) の 50mg を静注し、注射前と注射後 3, 5, 8, 10, 24, 48, 72, 96 時間における各時間の不安定因子活性度を測定しその変動を追求した。

不安定因子活性度は既に発表した教室の Wolf の変法^{⑪⑫⑬}により測定した。

実験成績

1. 肝疾患について

急性肝炎 9 例、慢性肝炎 2 例、肝硬変 4 例、胆管癌 2 例、肝癌 6 例、閉塞性黄疸、胆石症、胆管胆嚢炎、肝膿瘍、Gilbert 氏病、急性黄色肝萎縮症の各 1 例の計 29 例についての成績は表 1 及び図 1 [全例の平均値を示す] に示した如く、これらの疾患において注射前の不安定因子は最高 150.0%、最低 10.0%、平均 80.2

% で 70% 以下の値を示したものは 12 例で、V.K が有効な場合は注射後 3 時間より上昇し始め、3~24 時間で最高となりその上昇度 (経過時間中の最高値 - 注射前値) は最高 67.0%、最低 2.0%、平均 23.2% で 5~48 時間で注射前値に戻つた。しかし急性肝炎及び胆管癌の各 1 例の計 2 例と肝硬変の 2 例の計 4 例は、低下度 (注射前値 - 経過時間中の最低値) 2.0~40.0% を示し、肝硬変及び肝癌の各 1 例の計 2 例は各々上昇度 1.0% 及び 0.5% を示したため、これら計 6 例は無効とみなした。全 29 例中より無効例を除いた 23 例中 9 例に、注射後の最高値に達する 3~10 時間の間に、1 時的に注射前値より低下を認め、その低下度は最高 40.0%、最低 4.0%、平均 15.1% であつた。

V.K が有効であつた場合の不安定因子の上昇度を各疾患別にみると最高は胆管胆嚢炎 45.0%、次で Gilbert 氏病 40.0%、肝膿瘍 39.0%、急性黄色肝萎縮症 31.0%、急性肝炎 28.5% (9 例の平均)、肝癌 23.0% (6 例の平均)、慢性肝炎 21.0% (2 例の平均)、胆管癌 19.5% (2 例の平均)、肝硬変 9.0% (4 例の平均)、閉塞性黄疸 4.0% の順となり最低は胆石症の 3.0% であつた。

次に注射前の不安定因子と注射後の上昇度並に注射前値に戻る時間との関係を例数別に分けると表 4 に示した如く、注射前の不安定因子が 30% 以下を示した 6 例中 5 例はその上昇度が 10% 以下で最も悪く、前値が 31% 以上を示した 23 例中 17 例は 11~70% の上昇を示し、最もよく V.K に反応した。注射前の値に戻る時間は前値にあまり関係せず、全 29 例中 8 例は 10 時間で 21 例の大多数が 24~48 時間であつた。

2. 血液疾患について

慢性骨髄性白血病 3 例、家族性溶血性黄疸 2 例、脾性貧血 2 例、急性骨髄性白血病、急性赤白血病、慢性赤白血病、急性形質細胞腫、慢性形質細胞腫、再生不

表 1 肝疾患に於けるビタミンK 50mg 投与の場合の不安定因子の変化

症 例	病 名	注不 射子 安量 前定 の因	注射後の経過時間に於ける不安定因子量									上 昇 度	注値る 射に時 前戻間 時間
			3	5	8	1Q	24	48	72	96時間			
1 桜○ 32 ♂	急性肝炎	38.0	40.0	38.0	27.0	34.0	37.5	36.0	35.0	37.0	2.0	5	
2 大○ 30 ♂	"	97.0	140.0	150.0	145.0	145.0	140.0	95.0	90.0	93.0	53.0	48	
3 大○ 29 ♂	"	66.0	95.0	88.0	85.0	85.0	68.0	56.0	48.0	51.0	29.0	24	
4 松○ 31 ♂	"	150.0	137.0	110.0	140.0	140.0	102.0	138.0	140.0	110.0	0	0	
5 鶴○ 25 ♂	"	132.0	140.0	115.0	140.0	150.0	85.0	95.0	100	120.0	18.0	24	
6 古○ 24 ♀	"	140.0	150.0	150.0	132.0	160.0	127.0	130.0	125.0	138.0	20.0	24	
7 西○ 40 ♀	"	36.0	38.0	40.0	76.0	68.0	37.0	39.0	32.0	36.0	40.0	24	
8 宮○ 54 ♂	"	25.0	25.0	67.0	92.0	54.0	38.0	23.0	21.0	26.0	67.0	48	
9 丸○ 64 ♀	"	122.0	103.0	130.0	140.0	150.0	120.0	100	110.0	115.0	28.0	24	
10 小○ 53 ♂	慢性肝炎	140.0	125.0	120.0	145.0	132.0	88.0	135.0	130.0	118.0	5.0	10	
11 山○ 55 ♀	"	108.0	145.0	140.0	120.0	107.0	97.0	98.0	106.0	100	37.0	10	
12 若○ 56 ♂	肝硬変	46.0	42.0	34.0	45.0	47.0	38.0	31.0	38.0	45.0	1.0	24	
13 中○ 58 ♂	"	25.0	25.0	23.0	23.0	25.0	23.0	17.0	25.0	24.0	0	0	
14 金○ 14 ♂	"	28.0	24.0	15.0	28.0	28.0	28.0	27.0	25.0	28.0	0	0	
15 大○ 46 ♂	"	55.0	50.0	65.0	90.0	80.0	65.0	43.0	47.0	46.0	35.0	48	
16 百○ 60 ♂	閉塞性黄疸	12.0	10.0	8.0	10.0	10.0	16.0	8.0	10.0	9.5	4.0	48	
17 古○ 65 ♂	胆石症	100	90.0	90.0	85.0	103.0	98.0	92.0	90.0	100	3.0	24	
18 齊○ 30 ♀	胆管胆嚢炎	95.0	108.0	105.0	135.0	140.0	87.0	93.0	88.0	92.0	45.0	24	
19 高○ 68 ♂	胆管癌	128.0	120.0	135.0	135.0	167.0	126.0	105.0	110.0	100	39.0	24	
20 三○ 65 ♂	"	108.0	90.0	102.0	92.0	106.0	100	105.0	98.0	96.0	0	0	
21 中○ 52 ♂	肝癌	126.0	126.0	142.0	136.0	150.0	112.0	108.0	90.0	86.0	24.0	24	
22 一○ 66 ♂	"	115.0	130.0	140.0	139.0	158.0	113.0	108.0	98.0	102.0	43.0	24	
23 長○ 48 ♂	"	98.0	135.0	140.0	132.0	130.0	132.0	96.0	100	95.0	42.0	48	
24 峯○ 37 ♂	"	80.0	88.0	100	70.0	94.0	80.0	90.0	91.0	86.0	20.0	24	
25 上○ 41 ♂	"	18.0	16.0	10.0	10.0	10.0	18.5	17.5	18.0	17.0	0.5	48	
26 村○ 48 ♂	"	10.0	10.0	13.0	10.0	10.0	18.5	10.0	10.5	11.0	8.5	48	
27 金○ 57 ♂	肝膿瘍	83.0	98.0	110.0	87.0	122.0	55.0	90.0	105.0	48.0	39.0	24	
28 恩○ 30 ♀	Gilbert 氏病	110.0	102.0	140.0	70.0	150.0	100	80.0	115.0	110.0	40.0	24	
29 上○ 54 ♂	急性黄色肝萎縮症	36.0	36.0	67.0	36.0	35.0	37.0	死亡			31.0	8	

良性貧血, PTA 欠乏症の各1例の計14例についての成績は表2及び図1 [全例の平均値を示す] に示した如く, これらの疾患において注射前の不安定因子は最高122.0%, 最低20.0%, 平均65.6%で70%以下の値を示したものは7例でV. K が有効な場合は注射後3時間より上昇し始め, 3~24時間で最高となりその上昇度は最高48.0%, 最低4.0%, 平均26.3%で5~72時間で注射前値に戻った。しかし家族性溶血性黄疸の1例は低下度29.0%を示し, 無効であった。全14例より無効例を除いた13例中5例に, 注射後の最高値に達する3~10時間の間に, 一時的に注射前値より低下を認め, その低下度は最高39.0%, 最低6.5%, 平均15.5%であった。

V. K が有効であった場合の不安定因子の上昇度を各疾患別にみると最高は慢性骨髄性白血病37.3% (3例の平均), 次で再生不良性貧血35.0%, 急性形質細胞腫28.0%, 家族性溶血性黄疸24.0% (2例の平均), 慢性赤白血病22.0%, PTA 欠乏症21.0%, 急性骨髄性白血病及び急性赤白血病の20.0%, 慢性形質細胞腫18.0%の順となり最低は脾性貧血4.0% (2例の平均) であった。

次に注射前の不安定因子と注射後の上昇度並に注射前値に戻る時間との関係を, 例数別に分けると表4に示した如く, 全14例において注射前値が30%以下を示した2例中1例と, 71%以上を示した7例中1例の計2例を除く12例は, 注射前値にあまり関係せずその上

表 2 血液疾患に於けるビタミン K 50mg 投与の場合の不安定因子の変化

症 例	病 名	注不子 射安量 前定 の因	注射後の経過時間に於ける不安定因子量									上 昇 度	注値る 射に時 前戻間
			3	5	8	10	24	48	72	96時間			
1 中○ 13 ♂	急性骨髓性白血病	44.0	36.0	64.0	42.0	38.0	44.0	43.0	42.0	43.0	20.0	時間 8	
2 " "	慢性骨髓性白血病	23.0	30.0	42.0	37.0	65.0	21.0	37.0	30.0	26.5	42.0	24	
3 大○ 22 ♀	"	60.0	92.0	64.0	75.0	80.0	68.0	60.0	65.0	67.5	32.0	48	
4 百○ 65 ♀	"	92.0	117.0	53.0	117.0	130.0	60.0	65.0	87.0	90.0	38.0	24	
5 横○ 22 ♀	急性赤白血病	80.0	90.0	92.0	100	86.0	88.0	100	80.5	81.5	20.0	72	
6 " "	慢性赤白血病	40.0	40.0	31.0	46.0	62.0	44.0	41.0	39.0	43.0	22.0	48	
7 坂○ 42 ♂	急性形質細胞腫	122.0	125.0	133.0	126.0	150.0	135.0	115.0	97.5	100	28.0	48	
8 " "	慢性形質細胞腫	70.0	87.0	87.0	78.0	88.0	82.0	70.5	72.0	70.5	18.0	48	
9 塩○ 46 ♂	家族性溶血性黄疸	72.0	125.0	77.0	109.0	110.0	120.0	73.0	72.0	85.0	48.0	48	
10 塩○ 16 ♀	"	90.0	90.0	90.0	75.0	61.0	67.0	48.0	58.0	65.0	0	0	
11 佐○ 48 ♀	再生不良性貧血	78.0	100	109.0	90.0	113.0	50.0	65.0	95.0	37.0	35.0	24	
12 小○ 20 ♂	PTA 欠乏症	52.0	37.0	68.0	73.0	65.0	40.0	30.0	41.0	38.0	21.0	24	
13 小○ 43 ♀	脾性貧血	76.0	108.0	117.0	117.0	90.0	88.0	74.0	82.0	70.0	41.0	48	
14 西○ 28 ♂	"	20.0	13.5	22.0	20.0	24.0	20.0	34.0	47.0	70.0	4.0	24	

表 3 その他疾患に於けるビタミン K 50mg 投与の場合の不安定因子の変化

症 例	病 名	注不子 射安量 前定 の因	注射後の経過時間に於ける不安定因子量									上 昇 度	注値る 射に時 前戻間
			3	5	8	10	24	48	72	96時間			
1 竹○ 16 ♀	急性関節リウマチ	75.0	70.0	130.0	140.0	145.0	75.0	43.0	56.0	68.0	70.0	時間 24	
2 森○ 30 ♂	"	85.0	100	125.0	135.0	140.0	75.0	49.0	57.0	78.0	55.0	24	
3 林○ 41 ♀	胃 肉 腫	88.0	96.0	120.0	140.0	46.0	87.0	110.0	88.0	75.0	52.0	10	
4 中○ 66 ♂	胃 癌	50.0	50.0	50.0	50.0	60.0	60.0	48.0	50.5	50.0	10.0	48	
5 下○ 56 ♂	癌性腹膜炎	83.0	120.0	50.0	79.0	28.0	79.0	69.0	88.0	95.0	37.0	5	
6 百○ 72 ♀	"	80.0	—	98.0	100	100	80.0	96.0	90.0	81.0	20.0	24	
7 山○ 78 ♂	"	50.0	63.0	83.0	70.0	50.0	49.0	48.0	49.5	52.0	33.0	10	
8 笹○ 54 ♂	胃 潰 瘍	27.0	26.0	47.0	44.0	27.5	26.0	28.0	27.0	27.5	20.0	10	
9 西○ 50 ♂	腎 腫 瘍	30.0	40.5	41.0	37.0	32.5	30.0	32.0	32.5	29.5	11.0	24	
10 山○ 19 ♂	急性気管枝肺炎	10.0	30.0	36.0	34.0	34.0	22.0	22.0	10.0	11.5	26.0	72	
11 平○ 34 ♀	僧帽弁膜症	47.0	47.0	14.0	47.0	47.0	62.0	58.0	41.0	48.0	15.0	72	
12 上○ 51 ♂	"	98.0	81.0	78.0	84.0	100	100	96.0	93.0	95.0	2.0	48	

昇度は11~50%を示し V. K によく反応した。注射前値に戻る時間も注射前値にあまり関係せず24~48時間であり、注射前値71%以上を示した7例中1例は72時間を示し長かつた。

3. その他疾患について

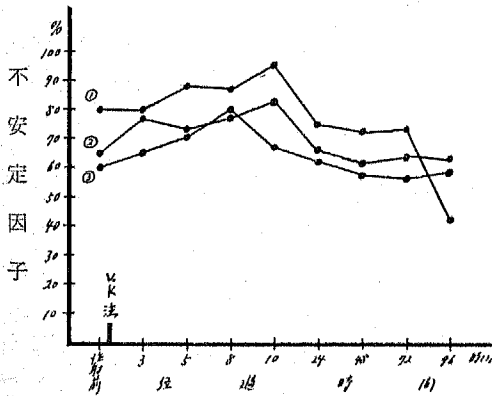
急性関節リウマチ2例、癌性腹膜炎3例、僧帽弁膜症2例、胃肉腫、胃癌、胃潰瘍、腎腫瘍、急性気管枝肺炎の各1例の計12例についての成績は表3及び図1〔全例の平均値を示す〕に示した如く、これらの疾患において注射前の不安定因子は最高98.0%、最低10.0%、平均60.2%で70%以下の値を示したものは6

例で V. K が有効な場合は、注射後3時間より上昇し始め3~24時間で最高となり、その上昇度は最高70.0%、最低2.0%、平均29.2%で5~72時間で注射前値に戻つた。無効例はなかつた。全12例中4例において注射後最高値に達する3~5時間の間に、1時的に注射前値より低下を認め、その低下度は最高33.0%、最低1.0%、平均14.7%であつた。

V. K が有効であつた場合の不安定因子の上昇度を各疾患別にみると、最高は急性関節リウマチ62.5% (2例の平均)、次で胃肉腫52.5%、癌性腹膜炎30.0%、急性気管枝肺炎26.0%、胃潰瘍20.0%、腎腫瘍

図1 各種疾患に於けるビタミン K 50mg 投与の場合の各経過時間中の平均不安定因子の変化

疾 患 名	注前 射値	注射後の経過時間に於ける値								上昇 度
		3	5	8	10	24	48	72	96時間	
① 肝 疾 患	80.2	80.6	89.2	88.7	96.2	75.3	73.7	74.8	42.7	23.2
② 血 液 疾 患	65.6	77.8	74.9	78.9	83.0	66.2	61.1	61.8	63.3	26.3
③ その他疾患	60.2	65.7	72.6	80.0	67.5	62.0	58.2	56.8	59.2	29.2



11.0%,胃痛10.0%の順となり最低は僧帽弁膜症8.5% (2例の平均)であった。

次に注射前の不安定因子と注射後の上昇度並に注射前値に戻る時間との関係を例数別に分けると、表4に示した如く、注射前値31%以上を示した9例中7例は上昇度11~70%を示しV.K.によく反応したが、注射前値30%以下を示した3例もその上昇度は11~50%を示した。注射前値に戻るまでの時間は前値が70%以下を示した6例中4例が24~72時間で比較的長いのに対し、注射前値が71%以上を示した6例中5例は24時間以内で短かった。

考按並に総括

血液凝固因子の中プロトロンビンが肝実質細胞で生成される事は、既に諸家により報告され認められている所である。

不安定因子においてはこの欠乏症はまれな疾患で、独立した疾患として来る場合はOwrenにより始めて報告され、Owren病と云われ先天性である。しかし2次的の欠乏は松岡^④によれば急性白血病、実質性肝疾患にみられ、更に大手術のあと3日目位にも減少すると云われている事より、手術時における減少は一時的の肝障害と密接な関係を有するものであると報ぜられ、また荻原^⑩が肝疾患特に肝硬変、肝癌において不安定因子の著明な減少を認め、更に最近臨床的実験

表4 各種疾患に於ける注射前の不安定因子と注射後の上昇度並に注射前値に戻る時間との関係

疾患名	注不子 射安量 前定 の因 % ①	上昇度(%)			注射前値に戻る 時間 (時間)			
		<10	11~50	51~70	<10	24	48	72
肝 疾 患	<30	5例	1例	1例	2例	4例	4例	例
	31~70	2	4	2	3	1		
	>71	4	12	1	4	11	2	
血 液 疾 患	<30	1	1			2		
	31~70		5		1	1	3	
	>71	1	6		1	2	3	1
そ の 他 疾 患	<30		3		1	1		1
	31~70	1	2		1		1	1
	>71	1	2	3	2	3	1	

において肝障害時に減少を認める事より、不安定因子の生成には肝臓が重要な関係を有するものであると考えられているが^{⑩⑪⑫}、詳しい事は明でない。著者の実験でも肝疾患において、注射前の不安定因子が70%以下を示したものは全29例中12例で比較的多かった。

一方、前報^⑦においても述べた如く、最近プロトロンビン、不安定因子、安定因子は骨髄並に網内系でも生成されるのではないかと想像されて来ている^{⑬⑭⑮⑯}。著者もこの点血液疾患において注射前の不安定因子が70%以下を示したものは全14例中7例に認め、肝疾患より多かつた事よりしてもこれは血液疾患における2次的肝障害のみによるものでなく、これら諸説を関聯させて考えるべきものと思われる。

従来よりV.K.がプロトロンビンを上昇させる事は諸家により報告され、著者の前報^⑦においても認めしたが、不安定因子に及ぼすV.K.の影響についてはQuick^⑧、松岡^④及び山中^④によれば不安定因子はV.K.には反応しないと云い、一方Owren^⑤、Stefanini^⑥によれば反応するが重症の肝疾患においてはV.K.を投与しても正常化させる事は不可能であると云い、更に不安定因子の生成にはV.K.は関与しないである

うと報じている。

著者の実験では不安定因子は V. K 注射後 3 時間より上昇しはじめ作用時間は 5~72 時間であり、肝疾患では不安定因子の注射前値 70% 以下を示した 12 例中無効例 4 例を除く 8 例のうち 5 例は正常化せず、血液疾患では注射前値 70% 以下を示した 7 例中 5 例は正常化せず、その他疾患では注射前値 70% 以下を示した 6 例中 5 例は正常化せず、前報^⑦のプロトロンビンにおいては非正常化例は少かつたのに対し、不安定因子においてはこのように全疾患を通じ多数を認めた。この事より不安定因子に対する V. K の影響はプロトロンビンに対するより遙かに悪いと考えられる。

V. K 注射後の不安定因子をみると前報^⑦のプロトロンビンと同様に肝疾患 29 例中 9 例、血液疾患 14 例中 5 例、その他疾患 12 例中 4 例に注射後 3~10 時間において、注射前値より平均 15.0% 前後の一時的低下を認めた。この低下は疾患、注射前値及び上昇度の間に相関々係なく、いかなる原因によるものか不明であり今後究明するべき問題と考えられる。

H. Pestalozzi^②と De Nicola^③、中山^④の実験によれば単なる胆管閉塞の際には不安定因子の減少を来さないが、これに肝障害が加わると始めて減少を来すと報じている。これについて De Nicola と中山の両氏は、不安定因子は V. K の影響をうけないためであると云っている。著者においては胆道疾患として閉塞性黄疸、胆石症、胆管胆嚢炎、胆管癌の計 5 例中閉塞性黄疸 1 例に著明な低値をみたが他は何れも正常値を示し、肝実質細胞障害の最も強い肝硬変及び肝萎縮症は全例とも低値を示した。

また H. Pestalozzi^②によれば不安定因子より肝機能障害の予後判定が可能であるといふ、不安定因子が肝炎及び肝硬変において 30% 以下の場合には予後不良であると云っている。この点著者においては急性肝炎 9 例中 1 例、肝硬変 4 例中 2 例に認めこれらは何れも長期間高度の肝機能障害を示した。

結 論

肝疾患、血液疾患及びその他疾患に V. K 50mg を静注し不安定因子に及ぼす影響について検索し、次の結論を得た。

1) 肝疾患 29 例に V. K 50mg を静注すると、不安定因子は注射後 3~24 時間で最高となりその上昇度は最高 67.0%、最低 2.0%、平均 23.2% で注射前値 31% 以上を示したものでは 11~70% の上昇を示したが、前値 30% 以下のものは 10% 以下であり略々 5~48 時間で注射前値に復した。

2) 血液疾患 14 例では注射後 3~24 時間で最高とな

りその上昇度は最高 48.0%、最低 4.0%、平均 26.3% で 5~72 時間で注射前値に復した。

3) その他疾患 12 例では注射後 3~24 時間で最高となりその上昇度は最高 70.0%、最低 2.0%、平均 29.2% で 5~72 時間で注射前値に復した。

稿を終るに当り御指導と御校閲を頂いた恩師松岡松三教授に深甚の謝意を捧げます。

本論文の要旨は第 43 回日本消化機病学会総会において発表した。

文 献

- ① Quick, A. J.: Am. J. Physiol., 140: 212, 1943.
 ② Stefanini, M., Damshek, W.: The hemorrhagic disorder, Grune & Stratton, New York, 1955, 175 頁より引用。③ Witte, S.: Dtsch. Zschr. Verdauungskrrh., 11: 209, 1952。④ 山中 学: 診療, 10: 470, 昭 32。⑤ Owren, P. A.: Scand. J. Clin. Lab. & Invest., 1: 311, 1949。⑥ Stefanini, M.: Proc. 111rd congress Intern. Soc. Hematology, N. Y. Grune & Stratton, 484, 1951。⑦ 小田多井邦子: 信州医誌, 8: 1033, 昭 34。⑧ Quick, A. J., Stefanini, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 72: 232, 1949。⑨ 松岡松三・他: 臨床内科小児科, 7: 300, 昭 27。⑩ 松岡松三: 治療, 40: 1087, 昭 33。⑪ 松岡松三・他: 日血会誌, 19: 495, 昭 31。⑫ 萩原洋三: 信州医誌, 6: 252, 昭 32。⑬ 松岡松三: 内科の領域, 5: 1-1, 昭 32。⑭ 松岡松三: 日新医学, 43: 531, 昭 31。⑮ 萩原洋三: 信州医誌, 6: 485, 昭 32。⑯ Hartman, F. & Langer, H. Dtsch. Arch. Klin. Med., 197: 438, 1950。⑰ Linke, A.: Verhandlg. ges. Verd.-u. Stoffw. Krankh., 15. Tag., 1950。⑱ Witte, S. & Dirnberger, P.: Klin. Wchschr., 31: 936, 1953。⑲ Jürgens, S.: Schweiz. med. Wchschr., 1119, 1952。⑳ Schmid, J.: Die Blutgerinnung, Wien, Wilhelm, Mandrich 1951。㉑ Heppich, E. & Schmid, J.: Wien. Z. inn. Med., 197: 438, 1948。㉒ H. Pestalozzi: Schweiz. med. Wchschr., 17: 402, 1958。㉓ De Nicola, P.: Texas Rep. Biol. & Med., 1: 3, 1953。