移植ヒト上顎洞癌に対する BCG の効果

斎藤 久樹・朴沢 二郎
盛 庸・谷田 次郎

Effect of Oral Administration of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) on Human Maxillary Cancer Transplanted into Nude Mice

Hisaki Saito, Jiro Hozawa,
Isao Mori and Jiro Tanita
(Hirosaki University)

A specimen of human maxillary cancer (MC-Ya) was implanted into an abdominal subcutaneous site of 24 male nude mice at 5 weeks of age. The animals were divided into 6 groups according to the mode of BCG-administration, and the treatment effect was evaluated in each group. BCG (1 mg) was given per orally once a week and the growth of the implanted tumor was measured twice every week for a month. BCG treatment started 3 days before and after the implantation, had the greatest inhibitory effect the level of immunosuppressive acidic protein in the sera. On the other hand, inhibitory effects on the growth of tumor were noted only in the group in which BCG-treatment was started 3 days before the implantation.

Key words: Bacillus Calmette-Guerin, maxillary cancer, nude mouse

はじめに

ヌードマウスに移植したヒト上顎洞癌株に対して Bacillus Calmette Guerin (BCG) 生菌の経口投与による治療実験を施行し、その抗腫瘍効果と作用機序について検討し、報告した。

実験材料および方法

1. 実験動物

ヌードマウスは日本クレア社から同一日時購入した BALB/C nu/nu マウス 5 週齢、雄、24 匹を用いた。

飼育は弘前大学医学部附属動物実験施設の、温度 22~25°C、湿度 60% に保持した specific

pathogen free (SPF) 飼育室に設置した専用のクリンラック内で行い、飼料と水は自由摂取とした。腫瘍移植などの実験操作はクリンベンチで行った。

2. 腫瘍

用いた腫瘍はヌードマウス可移植ヒト上顎洞癌 MC-Ya 株の 10 代目である。MC-Ya 株は弘前大学耳鼻咽喉科で樹立された中分化型扁平上皮癌で、腫瘍の倍加時間は約 190 時間、移植率は 100% である。

3. 移植方法

腫瘍は 1 匹の担癌ヌードマウスより無菌的に

摘出したものを径 2~3 mm 大に細切した後、ヌードマウスの右側腹部皮下に眼科用ハサミを用いて小切開を加え、移植針を用いて24匹のすべてに一粒ずつ移植して実験に供した。

4. 薬剤投与

a. BCG 投与

治療群のマウスには、日本 BCG 研究所製経皮接種用 BCG を生理食塩液に溶解して 5mg/ml の溶液とし、1 mg (0.2 ml) を1回投与量とし、マウス胃ゾンデを用いて胃内へ強制経口投与した。

b. 対 照

対照群のマウスには、同量の生理食塩液を治療群のマウスと同じく胃内へ強制経口投与した。

5. 抗腫瘍効果の判定

腫瘍移植後、同一計測者がノギス (1 mm 単位) を用いて腫瘍の長径 (L) と短径 (D) を週2回計測し、 $L \times D^2 \div 2$ から推定腫瘍重量 (mg) を算出し、平均値より各群の腫瘍増殖曲線を描き、群間比較を行った。また、実験終了時 (腫瘍移植後31日目) に摘出した腫瘍の実測重量から腫瘍抑制率 inhibition rate (I.R.) を次式により算出し、検討するとともに、組織学的変化についても検討した。

$$I.R. = \left(1 - \frac{\text{治療群の平均腫瘍重量}}{\text{対照群の平均腫瘍重量}} \right) \times 100(\%)$$

6. マウス免疫抑制酸性蛋白値の測定

実験終了時にネブタール麻酔下で心臓採血し、遠心分離して得られたマウス血清について、マウス IAP プレートを用いてマウス免疫抑制酸性蛋白 immunosuppressive acidic protein (以下マウス IAP と略称) 値を測定し、各群の平均値の群間比較を行った。

マウス IAP の測定キットはマウス IAP プレートおよびマウス IAP 標準液 200 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ とからなる。測定範囲は 10~300 $\mu\text{g/ml}$ (検体を5倍希釈した場合、50~1,500 $\mu\text{g/ml}$) で、測定方法は、標準液はそのまま、検体は生理食塩液等で適宜希釈して各々正確に 5 μl

ずつプレートの試料穴に注入し、湿潤箱内で 37°C, 48時間反応させた後、沈降輪の直径を測定し、標準液の2点を測定用グラフ用紙にプロットし、この2点を結んで検量線として各検体の IAP 濃度を求め、さらに検体希釈倍数を乗じて検体血清の IAP 濃度を求めるようになっている。

今回の実験とは別に、正常ヌードマウスの血清中マウス IAP 値を測定したので以下にその対象動物、測定方法ならびに測定結果を記す。

a. 対象動物: 日本クレア社から購入した5~6週齢の正常ヌードマウス雌16匹、雄8匹計24匹を用いた。

b. 測定方法: ヌードマウスの尾静脈を注射針にて穿刺し、刺傷より漏出した血液をマイクロディスペンサーを用いて5 μl 採血し、全血のまま直接マウス IAP プレートの試料穴に注入して反応させた後の沈降輪の直径 (外縁) を 0.1 mm 単位で測定し、得られた値を2倍して測定値を求めた。この値は、血清中のマウス IAP 値とほぼ等しい値を示すとされている。

c. 測定結果: 正常ヌードマウス24匹のマウス IAP の平均値および標準偏差は $356 \pm 81 \mu\text{g/ml}$ であった。この値は、ヒト IAP プレート説明書に記載されている正常人325例の血清中 IAP 値の平均値および標準偏差 $365 \pm 80 \mu\text{g/ml}$ とほぼ同じである。ヒト IAP 値の正常上限は 500 $\mu\text{g/ml}$ とされているが、上記の結果より、血清中マウス IAP 値の正常上限もヒト IAP 値と同じく 500 $\mu\text{g/ml}$ とした。

7. 副作用

薬剤投与開始後、週2回測定した体重について比較し、副作用を検討した。

成 績

ヌードマウスは、24匹を4匹ずつ6つの群に分け、I群は対照群とし、II~VI群はBCGによる治療群とした。

BCG 治療群は、初回投与時期を変化させてBCGの投与開始時期が腫瘍増殖およびマウス IAP 値に与える影響について検討した。すなわ

ち、Ⅱ群（投与法 A）は腫瘍移植の 5 日前に初回投与を行い、引き続き移植 3 日後から実験終了まで週 1 回の投与を継続した。Ⅲ群（投与法 B）は移植 3 日前に初回投与し、移植 3 日後から週 1 回の投与を継続した。Ⅳ群（投与法 C）は移植当日に初回投与し、移植 3 日後から週 1 回の投与を継続した。Ⅴ群（投与法 D）は移植 3 日後に初回投与し、引き続き週 1 回の投与を継続した。Ⅵ群（投与法 E）は移植 10 日後に初回投与し、引き続き週 1 回の投与を継続した。

図 1 に BCG の投与スケジュールと腫瘍増殖曲線とを記した（縦軸は対数目盛で示してある）。

腫瘍移植後 30 日目の各群の推定腫瘍重量の平均値および標準偏差は、対照群が $1,025 \pm 416$ mg, BCG 治療群の投与法 A が 852 ± 206 mg, B が 517 ± 222 mg, C が $1,269 \pm 235$ mg, D が 954 ± 300 mg, E が $1,338 \pm 587$ mg であった。各群の推定腫瘍重量を継続的に比較検討した結果、投与法 B において、腫瘍移植後 23 日目および 26 日目に対照群に比して腫瘍増殖の抑制傾向（t 検定, $P < 0.1$ ）を認めた。

各群の実測腫瘍重量の平均値および標準偏差は、対照群が 875 ± 400 mg, BCG 治療群の投与法 A が 775 ± 284 mg, B が 363 ± 139 mg, C が $1,150 \pm 290$ mg, D が 575 ± 202 mg, E が 963 ± 385 mg であった。BCG 治療群の腫瘍抑制率は、投与法 A が 11.4%, B が 58.5%, C が -31.4%, D が 34.3%, E が -10.1% であり、各群の腫瘍抑制率を近藤ら¹⁾ のヌードマウスを用いた制癌剤感受性試験の効果判定基準（有効：腫瘍抑制率 58% 以上）を準用して検討してみると、有効と判定されたのは投与法 B のみであった。

すなわち、ヌードマウスに移植したヒト上顎洞癌 MC-Ya 株に対する BCG 経口投与において、腫瘍増殖抑制効果を示したのは腫瘍移植の 3 日前に BCG 投与を開始した投与法 B のみであった。

なお、各群とも治療による組織学的変化は認められなかった。

図 2 に前述の正常（非担癌）ヌードマウスのマウス IAP 値および今回の実験で得られた担癌ヌードマウスの血清中マウス IAP 値を記した。

図 1 BCG 投与スケジュールと腫瘍増殖曲線

図2 マウス IAP 値

各群のマウス IAP 値の平均値および標準偏差は、対照群が $1,860 \pm 585 \mu\text{g/ml}$, BCG 治療群の投与方法 A が $810 \pm 506 \mu\text{g/ml}$, B が $195 \pm 120 \mu\text{g/ml}$, C が $895 \pm 98 \mu\text{g/ml}$, D が $220 \pm 177 \mu\text{g/ml}$, E が $985 \pm 372 \mu\text{g/ml}$ であり, BCG 治療群の中でも投与方法 B と投与方法 D は対照群に比して有意に ($P < 0.01$) 低値を示し, その他の群においても低値を示す傾向 ($P < 0.1$) が認められた。

すなわち, ヒト上顎洞癌 MC-Ya 株を移植したヌードマウスにおいて, 血清中マウス IAP 値は腫瘍の増殖につれて次第に上昇するが, BCG の経口投与によりその上昇は抑制された。また, その抑制の程度は BCG の初回投与時期が影響し, 腫瘍移植の 3 日前に初回投与を開始した投与方法 B が最大で, 移植 3 日後に初回投与を開始した投与方法 D が続いた。

各群のマウスの腫瘍移植後 30 日目の体重の平均値および標準偏差は, 対照群が $26.0 \pm 0.8 \text{ g}$, BCG 治療群の投与方法 A が $26.5 \pm 0.5 \text{ g}$, B が $26.1 \pm 0.5 \text{ g}$, C が $26.2 \pm 0.7 \text{ g}$, D が $26.1 \pm 1.7 \text{ g}$, E が $26.5 \pm 1.4 \text{ g}$ と, 対照群と BCG 治療群との間にほとんど差がなかった。また, 各群の体重を継続的に比較検討した結果, BCG 治療群と対照群との間に有意差はなく, BCG 1 mg/mouse の経口投与はヌードマウスに体重減少などの副作用を来さない安全な投与量と考えられた。

考 察

1. BCG による癌の免疫療法について

BCG 生菌による癌の免疫療法は, Mathe ら²⁾ による白血病の治療, Morton ら³⁾ による悪性黒色腫の治療を契機に, 世界的に広く行われるようになった。

BCG の臨床的な投与方法には, 患者の正常皮膚へ接種する方法, 固形腫瘍内へ注射する方法, 腫瘍細胞と BCG との混液を皮内接種する方法, 経口投与方法など各種の方法があり⁴⁾, その抗腫瘍効果は, 投与経路, 投与量, 投与のタイミング, 各国で使用されている菌株, BCG 菌の生死などの諸条件の相違により異なる。

2. BCG の経口投与について

癌患者に対する BCG の経口投与については, Falk ら⁵⁾, MacDonald ら⁶⁾, 石原ら⁷⁾, 池田ら⁸⁾ など多く報告があり, 著者ら⁹⁾ も鼻副鼻腔悪性黒色腫を中心に臨床応用し, 既に報告した。

BCG の経口投与方法は, 消化管附属リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue, 以下 GALT と略称) の賦活を目的としたもので, 室橋¹⁰⁾ は, 癌に対する BCG 経口投与の有利な点として, 消化管の特色である防衛, 選択, 消化, 吸収, 排除などの巧妙な機能を利用してきわめて自然に GALT に BCG を直接送りこむことができ, しかも, 非経口投与とは違って, 皮膚への損傷や発熱その他の全身的副作用を与えることなしに反復投与できることをあげている。

3. BCG 経口投与と非経口投与との免疫賦活の違いについて

BCG 経口投与の基礎実験を行った Müller-Schoop ら¹¹⁾ は, モルモットに BCG を経口投与すると purified protein derivative (PPD) 皮膚反応が陽性になり, GALT の PPD に対する反応も増強されたが, BCG を足蹠に注射すると PPD 皮膚反応は陽転しても, GALT の PPD に対する反応には変化がみられなかったと報告した。このことは, 経口免疫はパイエル板や腸間膜リンパ節を中心とした腸管免疫, 脾

臓や軀幹の末梢リンパ節を中心とした全身免疫の双方を惹起するが、他経路からの免疫刺激では腸管免疫を成立させることが困難であることを示しており、BCG 経口投与が他経路からの投与に比べて免疫賦活療法としての有利な点を示したものである。

相川¹²⁾ は、正常モルモットを用いて BCG 経口投与による PPD 皮膚反応、白血球、マクロファージ遊走阻止率、PPD および PHA によるリンパ球幼若化率などの動態を検討し、BCG 経口投与は、PPD が弱い反応を示したのを除いて何れの試験においても皮下投与と同様に細胞性免疫能の増強効果が得られたと報告した。また、経口投与の場合には、投与を中止すると注射法に較べて反応の低下が速く、投与量は少量頻回投与が大量投与よりもその効果が増大する傾向が認められたとしており、いずれも、臨床応用において留意すべき点と考えられる。

4. BCG 経口投与の抗腫瘍作用について

徳永¹³⁾ は、マウスとモルモットの同種・同系腫瘍を用いて BCG 経口投与の抗腫瘍作用を検討し、病理学的にはパイエル板における T、B リンパ球の強い増殖とマクロファージの著明な浸潤が特色であり、抗原性の強い皮下腫瘍の退縮促進傾向や延命傾向を認めたが、効果が認められないものも多く、一概に効果を論じられないとしている。

田中¹⁴⁾ は、マウス同系癌である B16メラノーマと C3H/HeN 同系乳癌の実験において BCG 経口投与 3 回だけで両腫瘍系にそれぞれ 54%、46%の腫瘍抑制がみられたと報告し、人への臨床応用を考える時有意な効果であろうと述べている。

5. ヌードマウスにおける BCG 療法の抗腫瘍効果について

ヌードマウスを用いた免疫療法の治療実験においては T 細胞機能の働かない機序を検討しており、その抗腫瘍効果は、T 細胞機能の働いた場合の反応に比べて小さいことが推定される。

徳永¹³⁾ は、ヌードマウスを用いて BCG

による抗腫瘍性の増強効果を検討し、癌細胞と BCG とを混じて皮内接種した場合には、T 細胞機能のないヌードマウスにおいても癌細胞の生着が完全に抑制されること、しかしすでに増殖しつつある固形腫瘍中に BCG を注射した場合には、胸腺を有するヘテロマウスとは異なり腫瘍退縮が認められないことを報告した。そして、一般に、少数の腫瘍細胞が存在する場合、その局所で BCG に対する一次応答としての炎症が起こると、それは十分に腫瘍細胞を巻きこみ破壊することができるが、他方、多数の腫瘍細胞が増殖しつつある場合、それを拒絶するには T リンパ球機能の関与する反応が発動しなければならないようであると述べている。

著者ら¹⁵⁾ は、ヒト上顎洞癌 MC-Ya 株を移植したヌードマウスに対して BCG 1 mg/mouse、週 1 回の経口投与とフッ化ピリミジン系薬剤 Tegafur (FT) に Uracil を配合した経口抗癌剤である UFT 15 mg/kg、連日の経口投与とを併用した免疫化学療法の治療実験を行い、既に報告した。その際、腫瘍移植後 10 日目、すなわち、今回の BCG 投与方法 E と同じ時期に BCG、UFT の投与を開始したが、BCG 単独投与では今回の結果と同じく腫瘍増殖の抑制は認められず、UFT 単独投与では腫瘍増殖の抑制傾向をみるものの明らかではなく、BCG と UFT とを併用することによってはじめて有意な腫瘍増殖の抑制効果が認められ、BCG と UFT 併用による免疫化学療法の有用性が示唆された。

今回の実験結果において、BCG の初回投与を腫瘍移植の 3 日前とした場合に腫瘍増殖の抑制効果が認められ、BCG 単独投与によっても腫瘍増殖の抑制される可能性が示唆されたが、仁尾¹⁶⁾ はマウス同系癌を用いた OK-432 経口投与の治療実験において、OK-432 投与の 3 日後に natural killer (NK) 細胞活性が最も増強したと報告している。弱毒ウシ型結核菌である BCG は、不活化生菌である OK-432 と同じ細菌性粒子状抗原であり、OK-432 と類似の

免疫反応を惹起している可能性が考えられる。すなわち、今回の実験においては、BCG 投与の3日後という、宿主であるヌードマウスのNK細胞活性が最も増強した時期に腫瘍を移植したことが、最大の腫瘍増殖抑制効果を示した理由であろうと推定される。このことについては今後さらに検討が必要である。

6. ヌードマウスにおける BCG 経口投与の免疫担当細胞について

消化管附属リンパ組織はパイエル板、孤立リンパ濾胞、腸間膜リンパ節、虫垂、および腸管の上皮細胞間リンパ球や粘膜固有層に分布するリンパ球、マクロファージ、好中球、好酸球、mast cell, plasma cell を含めた広汎なリンパ組織の総称であり¹⁶⁾、また、最近、腸管の上皮組織内に特定のリンパ濾胞とは無関係に NK 細胞が散在性に広く分布していることが知られてきた¹⁷⁾。

ヌードマウスには胸腺が欠損しているため T 細胞機能がなく、癌細胞を攻撃する特異的な免疫担当細胞としての細胞傷害性 T リンパ球、遅延型アレルギーの T リンパ球などの働きがない。しかし、非特異的な免疫担当細胞としての NK 細胞による NK 活性は正常マウスより高く、免疫不全であるヌードマウスの重要な抗腫瘍因子の1つと考えられている。BCG には NK 細胞を直接活性化作用のあることが知られており、BCG 経口投与による抗腫瘍活性の免疫担当細胞の主力の1つとして NK 細胞が想定される。

一方、BCG は、マクロファージを活性化して強い癌細胞傷害性を示すことが知られている。今回の実験において、BCG 治療群は血清中マウス IAP 値の上昇が抑制されたが、柴田ら¹⁸⁾により血清中 IAP の増加はサブレッサーマクロファージの出現時期と一致するとされており、BCG 経口投与による抗腫瘍活性に関与するもう1つの重要な免疫担当細胞としてマクロファージが想定される。

徳永らによれば、生体内での細胞傷害性マク

ロファージの作用の特徴の1つは、その活性が多くの場合、局所に限局されることであるとしている。BCG 経口投与による抗腫瘍効果は、マクロファージが直接腫瘍を攻撃するのではなく BCG の刺激を受け活性化したマクロファージが各種のモノカインを産出して NK 細胞を活性化するなどの宿主介在性の効果であろうと推定されるが、これらについてはさらに検討が必要である。

7. マウス IAP 値について

IAP は1977年に石田ら¹⁹⁾によって報告された蛋白分画の1つで、肝細胞と白血球により産生され、特に、担癌患者血清中に増量し、癌患者の免疫能の低下を監視するパラメーターとして広く使用されている。

IAP はその発見がマウスを用いてなされており、発見当初よりヒト IAP とともにマウス IAP の測定が行われていた。田村ら²⁰⁾によれば、マウスとヒトの IAP は物質的にはよく似ているが、免疫学的には交差せず、ヒト IAP プレートを用いてマウス IAP 値を測定することはできない。近年、田村らの努力により、マウス IAP プレートが作成され、マウス IAP 値を測定することが容易になった。

今回の実験において、BCG 治療群はいずれの群においても対照群に比べてマウス IAP 値上昇の抑制がみられたが、特に腫瘍移植の3日前に BCG 投与を開始した群の抑制が著明であった。BCG 投与の3日後は、前述のごとくマウスの NK 細胞活性の最も増強する時期と推定され、その時期に腫瘍を移植すると腫瘍増殖が抑制され、同時にマウス IAP 値上昇の抑制も最大になることが推定された。

ま と め

ヒト上顎洞癌を移植したヌードマウスに BCG 経口投与による免疫療法の治療実験を施行し、以下の結果を得た。

1. 腫瘍移植の3日前に BCG の初回投与を開始した群に腫瘍増殖の抑制をみた。
2. BCG 経口投与は担癌マウスのマウス

IAP 値上昇を抑制し、特に、腫瘍移植の3日前および3日後に初回投与を開始した群に著明であった。

3. BCG 経口投与の主な免疫担当細胞として、活性化された NK 細胞と マクロファージの2つを想定した。

本論文の要旨は第89回日本耳鼻咽喉科学会総会において発表した。マウス IAP プレートは細菌化学研究所田村啓二氏より、BCG は日本 BCG 研究所沢田哲治氏より供与を受けた。ここに、深く感謝いたします。

文 献

- 1) 近藤達平, 今泉宗久, 田口鐵男, 他: スードマウスを用いた制癌剤感受性試験の効果判定基準に関する研究. 癌と化学療法 14: 680~686, 1987.
- 2) Mathe G, Aniel L, Schwarzenberg L, et al: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet 1: 697~699, 1969.
- 3) Morton DL, Eilber FR, Malgren RA, et al: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery 68: 158~164, 1970.
- 4) 徳永 徹: BCG による活動免疫療法. 腫瘍免疫学 (小林 博, 橘 武彦編). 455~460頁, 朝倉書店, 東京, 1974.
- 5) Falk RE, Mann P and Langer B: Cell-mediated immunity to human tumors. Abrogation by serum factors and nonspecific of oral BCG therapy. Arch Surg 107: 261~265, 1973.
- 6) MacDonald AS, Norvell ST and Bodurtha AJ: Effects of oral BCG in solid tumors. BCG in cancer immunotherapy (ed by Lamoureux G, et al). pp 133~138, Grune & Stratton, New York, 1976.
- 7) 石原和之, 清原祥夫, 山崎直也, 他: BCG 生菌 (内服) の Phase I Study. BCG 免疫療法誌 11: 35~39, 1987.
- 8) 池田重雄, 鈴木 正, 石原和之, 他: Stage Ib, II の悪性黒色腫に対する BCG カプセルの第Ⅲ相比較臨床試験. BCG 免疫療法誌 10: 95~101, 1986.
- 9) 斎藤久樹, 朴沢二郎, 盛 庸, 他: 鼻副鼻腔悪性黒色腫の集学的治療—特に BCG 腸溶カプセル内服療法について—. 癌と化学療法 9: 1555~1561, 1982.
- 10) 室橋豊穂: BCG を用いる癌の免疫療法. 最新医学 33: 1505~1506, 1978.
- 11) Müller-Schoop JW and Good RA: Functional studies of Peyer's patches; evidence for their participation in intestinal immune responses. J Immunol 114: 1757~1760, 1975.
- 12) 相川真理: BCG の基礎的検討. BCG 免疫療法誌 6: 17~21, 1982.
- 13) 徳永 徹: BCG の抗腫瘍作用のメカニズム. 最新医学 33: 1513~1520, 1978.
- 14) 田中富子, 新田和男: マウス同系癌の免疫化学療法—BCG, cyclophosphamide (CY), forphenicol (FPL) の使用. BCG 免疫療法誌 8: 25~30, 1984.
- 15) 斎藤久樹, 朴沢二郎, 盛 庸, 他: スードマウス移植ヒト上顎洞癌に対する BCG と UFT による免疫化学療法の検討. 癌と化学療法 15: 2751~2755, 1988.
- 16) 仁尾義則, 稲本 俊, 菅 典道, 他: OK-432 (Picibanil) 経口投与の試み (第3報). 日癌治 19: 803~810, 1984.
- 17) 湊 長博: NK 細胞. 免疫担当細胞. 免疫化学 3 (岸本忠三, 渡辺 武編). 151~180頁, 岩波書店, 東京, 1986.
- 18) Shibata Y, Tamura K and Ishida N: In vivo analysis of the suppressive effects of immunosuppressive acidic protein, a type of α_1 -acid glycoprotein, in connection with its high level in tumor-bearing mice. Cancer Research 43: 2889~2896, 1983.
- 19) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. 医学のあゆみ 115: 423~433, 1980.
- 20) 田村啓二, 柴田芳実, 松田真人, 他: 等電点電気泳動法による免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の分析. 臨床化学 11: 1; 1~12, 1982.

(原稿採択: 平成元年3月29日
別刷請求先: 斎藤久樹
〒030 青森市大字造道字磯野33-2
青森県立中央病院耳鼻咽喉科)