Nitromin 及び Chromomycin A (Toyomycin)

の局所動脈内注射による膀胱腫瘍の治療

教授 高 井 修 道
講師 小 山 達 朗
講師 山 下 源 太 郎
大学院学生 井 川 欣 市

札幌医科大学皮膚泌尿器科教室
(主任：高井修道教授)

TREATMENT OF BLADDER TUMOR BY REGIONAL INTRA-ARTERIAL INJECTION OF NITROMIN AND CHROMOMYCIN A

S. Takai, T. Oyama, G. Yamashita and K. Igawa

Department of Urology & Dermatology, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. S. Takai)

緒 言

現在使用されている抗腫瘍剤は細胞毒であり、腫瘍細胞破壊に有効な程使用すると造血臓器や生殖細胞に著しい障害を与え個体の生存が脅かされる。そこで腫瘍局所の濃度を上昇させるために局所化学療法が試みられてきた (Druckrey)。併し腫瘍巣への直接注入法は解剖学的関係から到達が困難であつたり、腫瘍巣に薬剤が平等に分布しないという欠点がある。1950年 C.T. Klopp 等により腫瘍巣支配動脈内注入法 (regional intra-arterial injection) が始めて試みられ、動物実験及び臨床例に於て腫瘍巣の肉眼的、組織学的改善がみられたといつてゐる。以来 M.B. Shimkin (1950)、白羽 (1956) 等により試みられ臨床的にも組織学的にも静脈内注射 (全身化学療法) より著しく有効であることが認められて来た。吾々は局所動脈内注射を吾々の考案した方法で膀胱腫瘍の治療に試み、その注入法、局所濃度、臨床的ならびに組織学的効果を追求してみた。

動物実験

検査材料及び方法：

先づ注射部位による局所濃度の相違を比較するために犬 (体重 8 kg前後のものを使用) 27頭を使用して次の方法で実験を行つた。即ち下腹部正中線切開で入り A. ilio-aica media に到達しこれに絹糸をかけて引張り、予め P^{32} を $100\mu\text{c}$ 入れた注射器の針をこの動脈内に刺入して注入した (図1)、注入後 5, 15, 30分で膀胱頂部の

図1 犬の骨盤内動脈及び膀胱

組織を切除した。同時に V. femoralis より血液を 2 cc 採取した。又これと同様な方法で Aorta abdominalis, V. cava inferior にも注入して材料 (膀胱頂部組織、血液) を採つた。放射能の測定は G-M 管を用いて行つた。膀胱組織及び血液 (全血) は 1 gr 宛をとり測定し、注入原液の総カウント (稀釈法で行う) に対する比率 ($10^{-3}\%$ であらわす) を出して夫々の濃度とした。

実験結果：

膀胱組織の濃度は静脈内注射の場合には 5, 15, 30分で夫々 22, 19, 14 ($10^{-3}\%$ 以下同断) で Aorta abdomi-

図2 膀胱組織濃度(犬)

nalis 注入の場合は65, 61, 43で, A. iliaca media 注入の場合は 145, 112, 83で最も濃度が高い(図2), 3群における5分, 15分, 30分の濃度比は1:3:6.6, 1:3:5.6, 1:3:6である。つまり膀胱組織の濃度は A. iliaca media より注入する場合には Aorta abdominalis 注入の場合の2倍, 静注の場合の6倍となりしかも注入後30分間に次第に絶対値は低下するが比は低下しない。又何れの注入法でも静脈血の濃度はほぼ同じであった。

以上の実験結果から膀胱組織の濃度は A. iliaca media より注入すれば Aorta abdominalis より注入する場合より約2倍でしかも注入後30分間はこの関係が続く, 血中濃度は両者で殆んど差がないことが分った。

臨床実験

骨盤内臓器腫瘍に対し抗腫瘍剤を局所動脈内注入で治療する試みは Cromer (1952), 白羽(1956)等により行われて来たが, 注入法は A. profunda femoralis より逆行性に Polyethylin 管を Aorta abdominalis に挿入留置して注入するのであり, これでは骨盤内臓器を主として支配している A. iliaca interna(A. hypogastrica)には注入量の半分以下しか入らない。このことは前述の動物実験から明らかである。そこで吾々は後述の吾々の考案した方法で直接に A. hypogastrica に Polyethylen 管を挿入留置して高濃度の薬液を注入することが出来た。そしてこの方法を18例の膀胱腫瘍の症例に施行してその臨床的効果, 組織学的変化を検討した。

実施方法:

i) 術式: 下腹部正中線切開又は Cherney の下腹部エプロン型横切開で入り, A. hypogastrica を其の分枝部に於て周囲より剥離して絹糸を2本かけ, 基部に近い1本を先づ結紮し, 末端側の1本を引き上げながら

図3 Polyethylen 管を挿入した持続腰麻針

予め細口径の polyethylen 管を挿入した持続腰麻針(図3)を刺入し, polyethylen 管のみが動脈内に挿入される。残りの絹糸を結紮して polyethylen 管が枝けない様にする。この操作を左右の A. hypogastrica に行う。polyethylen 管内にはクエン酸ソーダーを入れておきコツヘルで止めて創外に出しておく(図4)。膀胱に手術操作を加える前に polyethylen 管より抗腫瘍剤を注入する。polyethylen 管の端をコツヘルで止め創を縫合する。術後も毎日抗腫瘍剤を注入する。

図4 人体に於ける A. iliaca int. 内に polyethylen 管挿入の図

ii) 注入薬剤及び注入量:

注入に使用した抗腫瘍剤は Nitromin, Chromomycin A (Toyomycin) で, 注入量は Nitromin では 30~50 mgを5% glucose 20ccに溶解して左右に夫々10cc宛1日1回, Chromomycin A では 150γを同様にして用いた。注入回数は術中1回のみのものが10例, 2回より25

回迄のものが8例である。

実施症例の臨床的效果及び組織学的変化：15例の膀胱腫瘍に本法を施行した。本法の効果をみるために特に本法のみによる治療を行つたものは5例で、他の治療法（手術、放射線療法）を併用したものは13例である（内2例は単独療法と重複）。

I) 本法のみ施行した症例

第1例：藤原某，63才♀，移行上皮癌，III，B。半年前より血尿，尿意頻数，排尿痛あり来院。尿は赤褐色，中等度混濁，蛋白（++），白血球（+++），赤血球（+），上皮細胞（+），細菌（++），膀胱鏡所見，容量150cc三角部後方に小鶏卵大，半1状に隆起した表面壊死物を附着した広基性腫瘍を認める。なお膀胱頸部に近く小指頭大の乳頭状腫瘍2個を認む。双手触診により腫瘍部に一致して硬結を触知する。膀胱X線撮影で腫瘍像は認められるが壁の変形は認め難い。手術，下腹部正中線切開で両側のA. hypogastricaにpolyethylen管を挿入留置しNitro-min 40mgを注入す，同時に膀胱を開き腫瘍部の全層標本をとる。組織学的には移行上皮癌Ⅲ度，B（筋層迄浸潤が及んでいる）（図5）。術後も毎日Polyethylen管

図5 第1例の治療前組織像

よりNitro-min 40mgを注入し15回に及ぶ。終了時の臨床的所見：尿は黄色混濁，アルカリ性，蛋白（+），赤血球（-），白血球（+），上皮細胞（+），細菌（++），膀胱容量は100cc，膀胱粘膜は一般に蒼白でやや混濁している。三角部後方の腫瘍は約1/3に縮小し示指頭大の半球状，広基性の表面顆粒状の腫瘍をみとめる。膀胱撮影では腫瘍像がみとめられない。併し双手触診では腫瘍部に硬結を触知するが著しく縮小している。組織学的所見：高位切開で膀胱を開き残存腫瘍を全層に亘り切除して標本を作る。腫瘍巢は可成の広範な壊死がみられ残存部に於ても胞体の萎縮，空胞変性，核の濃縮化など退行変性の像が多くみられ，Mitoseも減少していて癌巢の配列もみだれ

図6 第1例の治療後の組織像

図7 図6の強拡大像

ている。併し比較的分化した癌細胞は殆んど変化を受けないで残存している（図6，図7）。副作用：Polyethylen管よりのNitro-minの注入速度が早いと会陰部に疼痛又は熱感を訴えた。併し注入後の局所の変化，たとえば水泡形成，発赤，知覚異常等は15回注入後にもみられなかつた。食慾減退は注入経過中に軽度のみられ，白血球数は注入開始時6500であつたのが次第に減少し15回終了時に4000と減少し，終了10日後には1900に迄減少したが2週間後には5200と増加した。

第2例：沢田某，78才♂，移行上皮癌，III D。

2年前より血尿を認め，3カ月前からは更に尿意頻数，排尿痛が加わつて来て血尿も著明となり血塊を排出する様になり来院，尿所見：黄褐色，混濁，酸性，蛋白（+），赤血球（+++），上皮細胞（+），細菌（-），膀胱鏡所見：容量100cc，膀胱右半に広基性，表面顆粒状所によつては乳頭状の鳩卵大乃至小鶏卵大以上の腫瘍が数個認められる。左尿管口部は左側壁より膀胱頸部に及ぶ乳頭状腫瘍のため不明である。健康粘膜の認められるのは三角部の中心部及び頂部のやや左よりの部のみである。双手触診により超鶏卵大の硬固な浸潤を触知し移動性を

欠く、膀胱X線撮影により膀胱の右半を占める腫瘍の陰影ならびに右壁の変形、欠損を認める。臨床的に膀胱腫瘍で深層浸潤性のものと診断が確定したので、試切採取による影響を考え膀胱には直接手を加ないで *A. hypogastrica* に Polyethylen 管を挿入留置し、同時に左尿管瘻術を施行した。Polyethylen管より Chromomycin A を1回 150 γ 、1日1回宛、計12回、次いで Nitromin 1回50mg計13回注入した。注入終了時の臨床所見：尿は黄褐色、酸性、蛋白(++)、白血球(少数)、赤血球(極めて少数)、細菌(+),膀胱鏡所見：容量 100cc, 右側壁に数個の拇指頭大迄の半球状広基性の腫瘍がみとめられる。膀胱頸部に近く左側壁には小指頭大の腫瘍が残存している。腫瘍は全体として小さくなっている。双手触診では膀胱の左半に小鶏卵大の浸潤を認むるも、術前に比し可成縮小している。経尿道的に異物鉗子で組織切片を採取した。組織所見：移行上皮癌の像を呈するが癌細胞は細胞体の空泡変性、核の濃縮化がみられ、間質の浮腫と出血がみとめられる(図8)。試切施行後13日で全

図8 第2例の治療後組織像

身衰弱のため死亡した。副作用：白血球数は Chromomycin 注入中は減少せず、Nitromin 注入開始時8200であったのが4600に減少した。剖検所見：右腎盂腫瘍の腎実質内への広汎な浸潤、腹膜後腔淋巴腺、両肺、肝への転移を認む。膀胱所見：右半部に3~4個の拇指頭大の半球状の腫瘍、膀胱頸部左側に小指頭大の腫瘍の残存を認む。膀胱の腫瘍の組織学的所見：癌細胞の空泡変性や核の濃縮化はみられるが健存癌細胞の増殖浸潤がみられる(図8)。

Polyethylen 管を挿入留置せる *A. hypogastrica* の所見：

絹糸にて結紮せる部では動脈は周囲組織と強く癒着していた。結紮部間(約1cm離る)の動脈内腔に血栓形成

図9 第2例の剖検で得た *A. ilica int.*

がみられ、これは末端部内腔にも1cm延びていた(図9)。

第3例：吉田某、69才♀、移行上皮癌、III B₂。

1年前より血尿、10カ月前から排尿痛、排尿頻数が現れた。尿所見：黄褐色混濁、赤血球(++)、白血球(++)、上皮細胞(-)、細菌(+),血液所見：白血球数5200、赤血球数 420万、Hb(Sahli)80%,膀胱鏡所見：容量80cc, 左尿管口より膀胱頸部左側にわたり小鶏卵大の球状に隆起した広基性腫瘍あり、表面は壊死物及び塩類沈着を認む、双手触診所見：膀胱の左側よりの部に小鶏卵大の硬固な浸潤性硬結を触知する。膀胱X線像：腫瘍部に一致して膀胱壁の欠損変形を認む。両側の *A. hypogastrica* に Polyethylen 管を挿入留置し Nitromin (50mg $\times$ 1+30mg $\times$ 8) 及び Chromomycin A (150 γ $\times$ 15) を施行した。

終了時臨床所見：尿は黄褐色混濁、酸性、蛋白(++)、白血球(++)、赤血球(+),細菌(++),膀胱鏡所見：容量 100cc, 左尿管口附近に拇指頭大の広基性腫瘍あり、表面顆粒状を呈す、双手触診所見：膀胱の左側で頸部に近く鳩卵大の硬固な腫瘤を触知す。膀胱X線像：腫瘍部に腫瘍の陰影を認む。壁の変形あり。

高位切開で膀胱の腫瘍を全層に亘り切除し標本を採取す、同時に Ta¹⁸² Wire 4 mc 3本を縫込み 120時間後に抜去した。試切標本の組織学的所見(Ta¹⁸²wire 縫込み前のもの)：広汎なる壊死と炎症性細胞浸潤がみられ残

存せる癌細胞も胞体の変性と核の濃縮化がみられる（図10）。

以上は抗腫瘍剤を何回も注入した場合であるが手術時に1回のみ注入したものが2例ある。1例は Chorion-epitheliomaの膀胱転移の症例で高度の血尿のため失血、血塊タンポンを来していた。左右の A. hypogastricaを結紮し Nitromin 50mg を左右に分注した。血尿は次第に止つたが全身転移で1カ月後に死亡した。フリードマン反応は注入前 200倍陽性であつたが、術後もやはり 200倍陽性で変化なく、剖検で得られた膀胱の転移巣は組織検査の結果殆んど影響を受けていなかった。他の1

図10 第3例の治療後組織像

表1 動脈内注射療法を1回のみ施行した症例

	症 例	組 織	併用療法	治療後の癌細胞の残存	予 後
動脈内注射 単独療法例	1	絨毛上皮癌の膀胱転移	(一)	(十)	死亡
	2	膀胱肉腫	(一)	(十)	死亡
併用療法例	1	移行上皮癌Ⅰ.A.	手術	(一)	生存
	2	" Ⅲ.A.	放射線	(一)	死亡
	3	" Ⅲ.B ₁ .	"	(一)	生存
	4	" Ⅲ.B ₂ .	"	(十)	死亡
	5	" Ⅲ.C.	"	(一)	生存
	6	" Ⅲ.C.	手術, 放射線	(一)	生存
	7	" Ⅲ.C.	放射線	(一)	死亡
	8	横紋筋肉腫	手術, 放射線	(十)	死亡

表2 動脈内注射を数回施行した症例

	症 例	組 織	注射薬及び量	併用療法	治療後の癌細胞の残存	予 後
動脈内注射 単独療法例	1	移行上皮癌Ⅲ.B ₁ .	Nit. 40mg×15	(一)	(十)	生存
	2	" Ⅲ.D.	Chr. 150γ×12 Nit. 50mg×13	(一)	(十)	死亡
	3	" Ⅲ.B ₂ .	Nit. 30mg×10 Chr. 150γ×15	(一)	(十)	生存
併 用 療 法	1	移行上皮癌Ⅱ.A.	Nit. 50mg×7	放射線	(一)	生存
	2	" Ⅲ.B ₁ .	Nit. 50mg×7	"	(一)	生存
	3	" Ⅲ.B ₁ .	Nit. 40mg×15	"	(一)	生存
	4	" Ⅲ.B ₂ .	Nit. 30mg×10 Chr. 150γ×15	"	(一)	生存

例は膀胱肉腫の症例で同様に Nitromin50mgを1回注射したが20日後に死亡し剖検の結果組織学的にも変化がみとめられなかった。

Ⅱ) 本法に他の療法（手術，放射線）を併用したもの：

動脈注射を手術時に1回だけ行つたものが8例あり腫

瘍の残存したものが2例あり。数回行つたものが4例あり全例組織学的に腫瘍の残存をみない（表1，2）。

考 按

1. 注入方法：悪性腫瘍の化学療法の効果は薬剤の局所濃度，均等分布，作用時間等に左右される。そして副作用は血中濃度が高い程大になる。従つて血中濃度を一

定にして局所濃度を高くするには局所注入法 (regional infusion method) によらねばならない。併し局所に直接注入 (direct infusion) したのでは均等分布が困難であるから局所動脈内注入法 (regional intraarterial injection method) が望ましい。動脈内に polyethylen 管を挿入留置して分割注入 (fractionate injecton) を行えば作用時間も長くなる。この原理を応用したのが癌の支配動脈内注入法による化学療法 (fractionate intraarterial cancer chemotherapy) であり Klopp (1950), Shimkin (1951), Cromer (1952), 白羽 (1953), 中村卓 (1953) 等により行われている。Klopp は本法は腫瘍が主として1つの動脈によつて支配されている場合に有効であるといい、Shimkin は腫瘍の支配動脈より Fluorescein を注入して腫瘍が蛍光を示す度の高いものほど有効であるといっている。Klopp, Cromer, Shimkin, 白羽は骨盤内腫瘍の治療に股動脈より逆行性に腹部大動脈迄 Polyethylen 管を挿入留置して行っている。私は先づ動物実験により腹部大動脈内注入より A. hypogastrica に直接注入する方が局所濃度が遙かに高いことが証明された。更に臨床例では polyethylen 管を A. hypogastrica に挿入留置して注入する方法を考案し、これによつて抗腫瘍剤を高濃度に、均等に又持続的に作用させることが出来前述の如く臨地的、組織学的効果を得た。polyethylen 管の抜去は比較的容易で何等副作用を認めない。

ii) 注入薬液及び量: Klopp (1950) は Methyl-bis-(B-chlorethyl)-Amine Hydrochloride を 0.025mg/kg 体重 8 時間間隔で 10~22 日間使用, Berferio (1953) は Aureomycin と nitrogen mustard の併用を行い、前者を 2~6 gr, 後者を 6 mg を 1 日量として 6, 8, 12 時間間隔で注入し総量は夫々 15gr~109gr 及び 32mg~105mg に及んでいる。Shimkin (1951) 等は nitrogen mustard を 0.1~1.0mg/kg 体重 1 回に投与し総量 5~80mg に及んでいる。吾々は Nitromin (Methyl-bis- β -chloroethyl)-amine-N-oxide-hydrochloride と Chromomycin A (推定分子式 C_{22-23} , H_{32-34} , C_{11}) を単独又は併用した。前者は 1mg/kg 体重を 1 日 1 回、左右の Polyethylen 管より分注した。後者では 1 日 1 回宛 150 γ (体重の如何に拘らず) を左右に分注した。注入総量は Nitromin では 50mg~650mg, Chromomycin A では 1500 γ ~2500 γ に及んだ。

iii) 臨床効果: Cromer 等 (1952) は 16 例の陰及び子宮癌の患者に応用して 2 例では劇的效果を収め、他の 14

例では総て腫瘍の縮小及び浸潤の減退をみた。そして効果は 5 週目に最も著明であつたといっている。Shimkin (1951) は 27 例に応用して全例に於て局所の疼痛消失をみ、大部分の症例に於て腫瘍が 2 週後に縮小したといっている。白羽 (1956) は 14 例の各種腫瘍に応用し、半数例で臨床的效果をみたといい、中村 (卓) (1953) は 28 例に応用して腫瘍の縮小は 9 例に、疼痛の消失又は減退をみたものは 9 例であつたと報告している。

吾々の症例では動脈内注射法のみ行つたものが 5 例あり中 2 例は 1 回だけ注入したので臨床効果は認められなかつたが、他の 3 例では夫々に 15~20 回分割注入して全例腫瘍の縮小をみ、尿所見の改善をみたが、腫瘍の消失したものは 1 例もなかつた。

iv) 組織学的変化: Cromer は本法を施行した陰及び子宮の扁平上皮癌の患者で度々試験切片を採取して組織検査を行つた結果、最初の変化は注射第 4 日目に現れ間質内浮腫、腫瘍細胞の膨化 (swelling), 歪曲 (distortion) と核のクロマチン濃縮化がみられ、第 6 日目には腫瘍細胞数の減少が起り角化傾向を示し、第 13 日目には腫瘍細胞の著明な破壊がみられたといっている。併し本法のみ施行した症例で腫瘍細胞の消失をみたものは 1 例もなく、16~27 回注入後全例放射線療法を併用している。Klopp も本法を施行した症例では総て組織学的変化がみられ、早いものでは注入 2 日目には細胞内外に於ける浮腫、次いで腫瘍細胞の変性、核構造の消失、形質の水疱変性、細胞膜の厚化、Mitosis の減少がみられたといっている。吾々の症例では組織学的に相当広汎に亘る壊死と癌巢の配列の乱れ、癌細胞の変性、核の濃縮化、間質組織の浮腫、出血等もみられるが比較的分化した腫瘍細胞は余り影響を受けていない。

v) 副作用: 局所の副作用として Cromer は Nitrogen mustard を使用した 16 例中 2 例に於て Polyethylen 管挿入部の血液滲出をみ、2 例に於て感染をみたといっている。Shimkin は同様に Nitrogen mustard を使用したが注射時の疼痛もしとめられず他の局所副作用はなかつたし、剖検の結果局所動脈にも何等認むべき変化もなかつたといっている。Klopp は局所動脈支配域の脱毛、皮膚の水疱形成をみたといっている。自験 15 例に於ては Nitromin 注射の際注入速度が早いと会陰部に疼痛を感じたものが 1 例、Polyethylen 管抜去後瘻孔形成し治療に 10 日を要したものが 1 例あつた。其他の局所副作用はなく Polyethylen 管抜去も容易に出来、後出血もみられなかつた。剖検を行つた 1 例では A. hypoga-

strica の結紮部に血栓がみられたが生前そのための副作用はなかった。

全身副作用として悪心、嘔吐、食慾減退は一般に静注の場合に比較して軽度であるといわれ、白血球減少は Shimkin によると静注の場合より軽く又回復も早いといっている。白羽も同様なことを述べている。吾々の症例では静注の場合と比較してはみなかったが Nitromin の場合には悪心、嘔吐、食思不振は個人差があるが回数を重ねると多少とも全例にみられた。併し Chromomycin A では吾々の使用した量の範囲では全然みられなかった。白血球減少は Nitromin では全例みられたが起り方が比較のおそく中止後 5~7 日で最も著明になった。つまり反応が遅くなったと解される。Chromomycin A では白血球減少は起らなくむしろ増加する傾向がみられたので Nitromin で白血球減少した場合休業しないいで Chromomycin A を注入する方法をとった。

vi) 併用療法：前述の如く本法を単独に行つた場合全例に著しい臨床効果はみられ組織学的変化も静注の場合より遥かに著明であつたが、完全治癒をみたものは 1 例もなかった。Cromer 等も本法のみでは不完全であつて手術療法、放射線療法を併用すれば更に有効であると云っている。吾々も併用療法を行つたものが 12 例あり、この中 8 例は局所動注を 1 回のみ行つたが 4 例死亡し、腫瘍の残存をみたものは 2 例であつた。又 4 例は 2~25 回注入を行い全例組織検査でも残存を認めなかった。従つて膀胱腫瘍の手術療法、放射線療法に局所動脈内注射によると化学療法を併用すれば、腫瘍の再発、転移をよりよく防止出来ると考える。

結 論

1) 先づ動物実験で P^{32} を使用して静注、大動脈内注

射、A. hypogastrica 内注射の場合の膀胱組織濃度を時間の経過を追つて測定した結果注射後 30 分間は 1 : 3 : 6 であることが分つた。

2) A. hypogastrica に細口径 polyethylen 管を挿入留置して抗腫瘍剤を注入する局所動脈内注入法を考案しその術式を記述した。

3) 15 例の膀胱腫瘍に吾々の考案した局所動脈内注入法で Nitromin, Chromomycin A を注入して其の臨床的、組織学的効果を検討した。

4) 本法のみでも臨床効果、組織学的変化は著明であるが癌細胞の完全破壊は不可能であり尚不完全な治療法と云わざるを得ない。

5) 本法を手術療法、放射線療法と併用した場合には臨床的にも組織学的にも極めて有効な成績を挙げ得る。

(本論文の要旨は第 15 回日本医学総会に於て発表された。又 Chromomycin A は武田薬品工業株式会社の好意により提供されたものである記して深謝する)。

文 献

- 1) Bateman, J.C.: Cancer, 6, 275, 1953.
- 2) Bierman, H.R.: J. Nat. Cancer Inst., 11, 877, 1952.
- 3) Cromer, J.K.: Am. J. Obst. & Gynec., 63, 538, 1952.
- 4) Druckrey: Klin. Wschr., 30, 882, 1952.
- 5) Klopp, C.T.: Ann. Surg., 132, 811, 1950.
- 6) Klopp, C.T.: Cancer, 6, 280, 1953.
- 7) 中村貞次: 日本外科学会誌, 55, 4, 1956.
- 8) 白羽弥右衛門: Chemotherapy, 4, 341, 1956.
- 9) Shimkin, M.B.: J. Nat. Cancer Inst., 11, 891, 1951.
- 10) Trams, E.G.: Antibiotics & Chemotherapy, 5, 67, 1955.