

## 癌化学療法の研究(第1報)

ヘマトポルフィリン水銀塩(MH)のエルリツヒ癌に対する作用

飯島 登・松浦 潔・藤田吉四郎・相羽達雄・浮島仁也

東京大学木本外科教室

上白土啓一

東京大学衛生学教室

(昭和32年8月27日受付)

悪性腫瘍との血みどろの戦に於いて化学療法の地位が今日程重大にして且つ緊急な関心事である秋はない。何故なれば現在の治療原則である早期発見、早期手術の旗印も種々なる方面の詳細な検討によつて一応その飽和点に到達した感もないではない。現在の常識である早期発見も悪性腫瘍代謝の真の特殊性が未だ確認されていない現在多くを期待することは不可能であろう。

また我々が日常取扱う外科療法に就いても転移を起し易い新生物に対しては広汎な手術は無駄であり、癌に侵されていない淋巴腺を剔出することはその進展を防ぐことではなく逆に促進することになるという報告<sup>1)</sup>も見られる。

事実手術時の癌細胞播種の可能性に対して重大な警告を発する学者<sup>2)</sup>もあり、更に前癌状態の手術療法は癌発生の予防にはならないとまで極言する所見<sup>3)</sup>も報ぜられ、悪性腫瘍の外科療法にも根本的、冷静な反省が一部では注目され初めた現況であろう。

一方、現在使用されている種々の制癌物質も動物実験よりすれば相当な効果を期待し得るにも拘らず臨床应用到に際しては致命的な副作用という大きな障壁に直面している現状である。さて癌に於ける化学療法も悪性腫瘍の神秘的な病態生理への充分なる理解なくしては成立し得ないことは勿論である。

既に中原氏は担癌動物の肝臓に及ぼす重大な影響に注目し癌組織よりトキソホルモンを取出しこれが動物の肝カタラーゼを低下せしめる作用を実証しそして肝臓機能を向上せしめてこそ初めて制癌物質たり得るといわれている。

BLOND<sup>4)</sup>は人間に於ける悪性腫瘍発生の各臓器器官に於ける分布状態より考察を加えた新しい仮説を提称し、全体の98%を占めるメタボリックアクティブな器官の悪性腫瘍は肝臓の不明な機能不全による代謝毒によつて発生すると返っている。

胃癌手術施行患者の生存率は淋巴腺転移の有無に拘らず腫瘍と所属淋巴腺とによる腫瘍一宿主一相関関係に密接な繋りがあるという組織学的所見<sup>5)</sup>も注目せねばならない。

担癌動物に見出される肝臓SHの著明な増加<sup>6)</sup>も生体

のレスポンスの重大な一表現として一考に値しよう。多数の有名な外科医による自然治癒症例も単なる偶然以外の何物かを暗示しているのかも知れない。

癌の拡がり方に於て最も重要な因子である生体の免疫力や抵抗力も種々な型で表現せられているがその根本には肝臓を含んだ細網内皮系の関与なくしては考えられない。事実肝臓障害と並行する全身免疫力の低下の報告<sup>7)</sup>もある。癌の発育に於ける全身の抵抗力こそ癌治療法解決の重要な鍵であると喝破したGERALD<sup>18)</sup>の報告も重視せねばならない。

我々が癌に於ける運命的なメタボリズムの中心を先づ肝臓と腫瘍に置き種々生化学的研索を続けて来たのもこのような考えから出発したのである。さて我々は神前教授<sup>8)</sup>によつて詳細に検討せられた金属ポルフィリンに注目して来た。神前教授は数多の研究の内て亜鉛ポルフィリンに就いてそれらの酸化触媒、酸素運搬貯蔵作用含水炭素の酸化的分解の促進、肝臓の排泄能、代謝能の向上作用、細網内皮系の刺激による細胞機能の亢進を実証している。

一方ポルフィリンは1942年にAULER<sup>9)</sup>、FIGGE等によつて癌細胞に集積することが知られ、更にヘマトポルフィリンはFIGGE<sup>10)</sup>等によつて更に検索され癌組織への親和性が屢々強調され、マウスに於いては自然発生と移植癌とを問わず全ての型の腫瘍に親和性があると報じている。そして淋巴腺とのこの親和性をも利用して癌手術時に淋巴腺廓清の目的でヘマトポルフィリンの蛍光をも利用している。淋巴腺との親和性に関しては我々もラットを用いて追試確認し得た。

さて水銀は亜鉛とその化学的性質が類似しているが、核酸に関するリボスクレアーゼ障害作用が鉄、銅に比較して顕著な事実も三浦・中村氏<sup>11)</sup>によつて明らかにされている。そして微量水銀化合物の癌治療剤としての卓越せる効果は既に宮地博士<sup>12)</sup>により度々報告せられている。癌組織に於ては金属ポルフィリンはポルフィリンに変化する傾向にあることは神前教授<sup>8)</sup>、佐藤教授<sup>13)</sup>の実験に指摘せられ金属ポルフィリン注入に際する腫瘍に於ける金属イオンの作用が期待される。

また神前教授による亜鉛ポルフィリンは胃癌細胞外、

即ち間質の部分に親和性があり、腹水肝癌の腹水中では液体成分に著明に見出されるという報告も、癌細胞そのもののみに完全なる選択性を有する物質が見出されない以上、金属ポルフィリン投与に際して正常細胞への障碍は皆無ではなくてもかなり緩和せられると考える。

この所見に関しては後述する正常マウスに対する本物質 (MH) の肝カタラーゼへの影響に於いては極めて微力ながら上昇せしめるのではないかと見られる事実さえも窺われる。

殊にヘマトポルフィリンには血色素の増加、含水炭素の分解促進作用があることは HINSBERG<sup>14)</sup>, FERRARI<sup>15)</sup> によつて夫々指示されている。

ここで我々がヘマトポルフィリン水銀が何等か癌治療物質として使用し得るのではないかと考えるのも当然の成行であらう。

そこで我々は初めてヘマトポルフィリン水銀塩を試作し、エーリツヒ癌に対する作用を種々の方面から検討した。

#### 試験管内及び動物実験

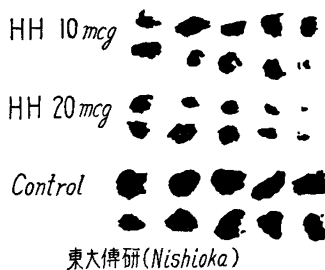
(1) いま山本氏法<sup>16)</sup> による Cap 法にてエーリツヒ癌に対する抑制効果が確認せられた。

(2) 西岡氏<sup>17)</sup> による Ink 法によつて人癌スクリーニングテストを行うと、表 1 の如く、24 時間の成績に於いても各種制癌物質と略々同様な態度を示すのが窺われる。

(3) 杉浦氏エーリツヒと固型癌スクリーニングテストは図 1 の如く、対照 20 匹の平均腫瘍重量 416 mg に対して 10 mcg 注入続けた 10 匹の平均腫瘍重量は 241 mg となり 20 mcg 注射では同じく平均腫瘍重量は 96 mg を示している。この注射量に於いては動物の体重の減少、下痢等は全く見られない。即ち 10 mcg に於いては (±) であり、20 mcg の使用量では (++) と考えられる。

(4) さてこの様なスクリーニングテストの結果、更にエーリツヒ皮下腫瘍、即

図 1 杉浦氏固型癌スクリーニングテスト  
24-T: Ehrlich Ca.



東大傳研(Nishioka)

ち 100 万個のエーリツヒ癌細胞をマウス皮下に移植して生ずる腫瘍に対して移植後 6 日目から毎日連続 10 mcg の MH を注入すると上白土氏によれば 7 匹中 3 匹に、また我々は 8 匹中 4 匹に腫瘍の脱落とその癒着治癒を認めた。

表 1 人癌に於ける Ink 法 (藤井)

番 号	姓 名	診 断	TESPA	Sark M	NMO	Azaserin	6-M-P	8 AG	CPH	MH	ED-V	対 照
1		乳-Ca	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2		リンパ腫瘍	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3		胃-Ca	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
4		胃-Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5		転移リンパ腺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6		胃-Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7		胃-Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8		胃-Ca	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
9		胃-Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10		細網肉腫	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
11		胃-Ca	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12		耳下腺腫瘍	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
13		腹部腫瘍	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
14		直腸-Ca	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
15		胃-Ca 転移	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
16		リンパ腺	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
17		胃-Ca	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
18		細網肉腫	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19		胃-Ca	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
20		正常胃粘膜	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21		直腸-Ca リンパ腺	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
22		胃-Ca	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-

Sark M: ザルコマイシン, 6-M-P: 6-Mercaptopurine

8-AG: 8-Azaguanine, CPH: カルチノフィリン

MH: ヘマトポルフィリン水銀, EDV: ED-Virus

図 2 MH の抗癌性 (エーリツヒ腹水癌皮下接種マウス)

移植日	対 照	MH 200 mcg	MH 100 mcg	MH 50 mcg
10 日				
15 日				
20 日		19 日脱落 	20 日脱落 	20 日脱落 
25 日		25 日脱落 	25 日脱落 	25 日脱落 
30 日		26 日脱落 	26 日脱落 	26 日脱落 
腫瘍脱落	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○
発育抑制	++ + + +	++ + + +	++ + + +	++ + + +

(5) 体内に入つた金属ポルフィリンは相当長期間体内に存在することが想像されている。そこで一時に大量の本物質を投与することを試みた。我々は後述する肝カタラーゼの面とまた1カ月観察したLD<sub>50</sub>の成績から考えて200 mcg, 100 mcg, 50 mcgを移植後5日目のマウス腹腔内に1回注入した。この際の腫瘍に及ぼす影響は、図2に示すように、脱落するものもあり、そのまま縮小するものもあり抑制効果を現わしている。

この動物実験成績に就いては何か偶発事項を考慮する必要は勿論あるが一応事実のままを述べる。

即ちこれらの実験事実を総合して本物質はエールリツヒ固型癌に対して制癌作用があるのではないかと考えられる。

#### 作用機序への考察

以上のような試験管内並びに動物実験の成績について本物質の作用機序は如何なるものであろうか。

中原氏は既にカタラーゼが充分に存在すれば癌の発生はないのではないかと仮説を立てている。そして担癌動物の生化学の中心は肝カタラーゼに存することは言うまでもない。

そこで本物質は正常マウス肝カタラーゼに如何なる変化を与えるか。

肝カタラーゼはBATTERI-STERN氏装置を用いてガス容量測定法を行い、発生した酸素量をもつて中原氏<sup>19)</sup>に倣い肝カタラーゼ活性度とした。生物に於ける肝カタ

ラーゼの如く変動の著しい酵素に対してはその成績判定は極めて慎重でなければならない。

我々は最も変動の少いと云われる冬期に於て可及的同一飼育条件に留意し、測定時間、測定条件を一定にした。しかも毎日同一群より同一条件に於て飼育した対照を必ず実験比較することに留意した。

#### (1) MHの正常マウス肝カタラーゼに及ぼす影響

表に示したようにMH 40, 80, 120, 160, 200 mcgをそれぞれ注入した正常マウスに就いて5日毎に25日間観察した。各群の平均を見ると160及び200 mcgに於ては最高74~76%の肝カタラーゼの上昇を認める(表2)。更に厳密に検討するために各々の活性度を点に見わして比較すると、第5~

20日間に亘つてMHの注入量に応じて肝カタラーゼの値が高くなっていることは平均と同様な傾向である(図3)。

そこで今平均値を100として仮に“ぐらふ”にしてみると図の如くであり、MHの肝カタラーゼ上昇作用がかなり長期間存するのではないかと考えられる(図4)。

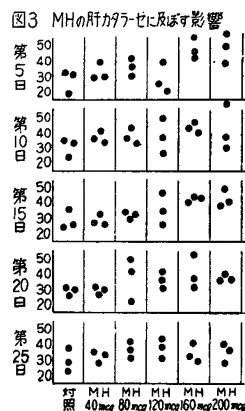
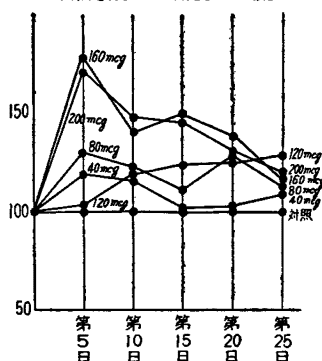


表 2 MHの肝カタラーゼに及ぼす影響 (第5, 10, 20, 25日)

実験番号	対照	MH 40 mcg			MH 80 mcg			MH 120 mcg			MH 160 mcg			MH 200 mcg		
		体重	K	平均	体重	K	平均	体重	K	平均	体重	K	平均	体重	K	平均
第5日	1	16	32.3		17	39.2		17	41.2		19	39.1		21	57.0	
	2	14	31.7	27.60 (100)	16	29.9	32.97 (120)	18	35.9	35.77 (130)	20	45.3	48.70 (176)	20	48.8	48.03 (174)
	3	15	18.8		17	29.8		15	30.2		15	21.3		22	38.3	
第10日	4	16	34.1		15	40.2		19	42.5		17	45.2		18	66.6	
	5	12	33.6	30.50 (100)	16	35.5	36.33 (119)	13	35.7	37.13 (122)	17	35.0	42.53 (140)	21	37.6	44.73 (147)
	6	15	23.8		14	33.3		12	33.2		19	26.0		18	30.0	
第15日	7	14	36.5		17	32.1		18	33.0		19	46.3		22	47.8	
	8	15	25.5	28.73 (100)	16	28.3	28.93 (101)	13	32.5	31.83 (111)	15	34.5	42.80 (149)	22	39.6	42.03 (146)
	9	18	24.2		17	26.4		19	30.0		18	25.6		23	38.7	
第20日	10	15	30.6		15	31.0		13	49.5		19	40.4		21	38.4	
	11	17	29.5	28.70 (100)	18	29.5	29.27 (102)	16	41.5	37.67 (131)	14	35.8	39.63 (138)	20	37.2	37.47 (131)
	12	15	26.0		17	27.3		17	22.0		15	31.0		19	36.8	
第25日	13	14	37.0		12	35.5		15	41.3		16	43.5		18	39.7	
	14	14	28.2	29.43 (100)	14	33.2	32.23 (110)	17	36.0	36.03 (123)	17	38.5	34.47 (117)	19	37.3	34.67 (118)
	15	15	23.1		15	28.0		16	30.8		16	30.4		16	27.0	

MH: ヘマトポルフィリン水銀, K: 肝カタラーゼ活性度

図4 MHの肝カタラーゼに及ぼす影響  
対照を100とした時の25日間の変動



しかしこれは何れも1群3匹の実験であり、この昇カタラーゼ作用を確かめ、且つ水銀とヘマトポルフィリンの何れの部分にこの作用があるかを知る目的で次の実験を行った。

## (2) MH, MP, H, M の肝カタラーゼに及ぼす影響

これはプロトポルフィリンに MH と同様に水銀を結合せしめた MP とヘマトポルフィリン及び水銀の単純な化合物としてオキシアン水銀を同量に相当する水銀に換算して注射し隔日に1週間比較測定した。

表は第1, 3日と第5, 7日の測定値を示している。第1日に於ては MH, M に明白なる肝カタラーゼの低下を認める。第3日には MH, MP, M の低下と H の上昇が見られる。第5日には MH にやや回復が見られるのみで略々同様の傾向を示している。第7日に於ては MP, M の著明な低下に対して今まで対照より低下していた MH がそれを超えて上昇するのが見られる。勿論ヘマトポルフィリンは上昇を示す。

これを仮に対照を100とした平均値の推移を「ぐらふ」によつて眺めると次のことが判明する。

先づ M 即ち水銀を有するものは何れも肝カタラーゼ低下作用を示し、水銀はカタラーゼ毒という従来の定説を現わすものであろう。MH を除きこれは1週間以上持続するように思われる。またヘマトポルフィリンにはカタラーゼを低下せしめる作用はなくて第5日頃よりこれを上昇せしめる如く思われる。また MH に就いてはその中間即ち最初は水銀の作用で低下を示すが、ヘマトポルフィリンの昇カタラーゼ作用が著明になる7日目には明かな肝カタラーゼ上昇作用を認める。換言すると MH の昇カタラーゼ作用はヘマトポルフィリンにあると想像される。

そこでヘマトポルフィリンの作用をその量的な関係と共に検討する。

## (3) ヘマトポルフィリンの正常マウス肝カタラーゼに及ぼす影響

ヘマトポルフィリンを 60, 120, 240, 480 mcg を腹腔内へ注入し隔日に1週間の観察を行った。

第1, 3日には殆ど対照と差を認めないが第5日、更に第7日になると120 mcg 以上殊に240 mcg に於て著明な肝カタラーゼの上昇を認め得る。これによつて前の実験と同様にヘマトポルフィリンの量は240 mcg 前後であろうと推定し得た。猶 MH の内でヘマトポルフィリンは約3/4を占めるので MH の160 mcg 中にはヘマトポルフィリンは120 mcg 存在するものである。この量に於てもヘマトポルフィリンの昇カタラーゼ作用が認め得る。

最後にもう一度確認する目的で MH と H とを長期間に亘つて比較した。

## (4) MH と H の正常マウス肝カタラーゼに及ぼす影響

MH 160 mcg と H 120 mcg とを1週間毎に4週間観

察した結果は図5の如くである。これに就いて注目されるのは動物の体重である。全く無撰別的に行われたこの実験に於て、第4週の MH 注入マウスの体重は対照より減少しないのみならずむしろ明かに増加している。この事実は LD<sub>50</sub> の実験に際しても注意されたことである。

さて肝カタラーゼに就

いては図に示す如く2~3週に亘りその上昇を示すことはこれまでの実験と略々同様である。

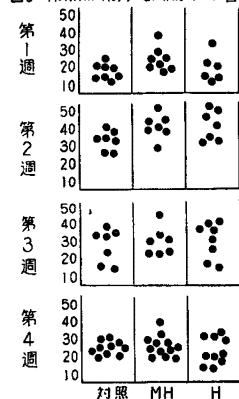
即ち以上の様に正常マウスに対して MH はヘマトポルフィリンに主として由来すると考えられる肝カタラーゼ上昇作用を微力ながら有するものと思う。

いま後述するトキソホルモンに関する実験を含めた5回の MH の正常マウスに対する実験に於いて最高上昇率を平均すると43%を5日~7日目に算することが出来る。

この所見は先に述べた金属ポルフィリンの肝臓機能亢進作用、また HINSBERG によるヘマトポルフィリンの血色素増多作用を考え併せ誠に興味ある所見であろう。

金属ポルフィリンとしての全身新陳代謝向上が神前教授によつて確認せられる以上、本物質の正常マウスに対するこのような肝カタラーゼ上昇作用もその一表現と見

図5 MH, Hの肝カタラーゼに及ぼす影響



なしてよいであろう。

さて癌細胞が遊離した状態にあるエールリツヒ腹水癌及び吉田肉腫に於ける腹腔内注入によつて肝カタラーゼは如何なる変化を示すであろうか。種々の制癌物質によつて腹水系担癌動物は対照に比較して肝カタラーゼの低下が防止される。

いまエールリツヒ癌細胞 100 万個を正常マウス腹腔内に移植し、3 日後に本物質を注入すれば 1 週後には肝カタラーゼは対照に比して明かな上昇が見られる。この所

見は吉田肉腫にも同様な傾向として認められるがエールリツヒ癌に於ける実験ではそれ以後の肝カタラーゼは対照と著変がない(図6)。

この事実は固型移植エールリツヒ癌に著明な効果を示すことと比較し、間質の重要性を示唆するものと考え度い。

さて悪性腫瘍悪液質の本態といわれるトキソホルモンに対しては本物質の肝カタラーゼ上昇期にも効果を示さぬことが図7に見

られる。

勿論 MH はトキソホルモン注入の 1 週以前に注入してあり、MH のみの注入では明かに対照以上に肝カタラーゼは上昇している。またヘマトポルフィリンも同様にトキソホル

図7 MH,Hの肝カタラーゼに及ぼす影響  
トキソホルモン

図6 MHの肝カタラーゼに及ぼす影響  
エールリツヒ腹水癌

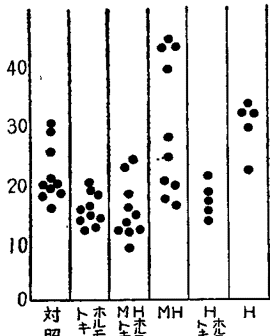
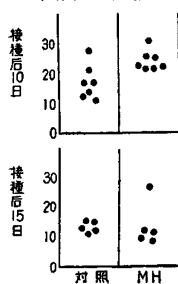


図8 ヘマトポルフィリン $Hg^{203}$ 注射時の  
 $Hg^{203}$ の肝・腎・腫瘍に於ける消長

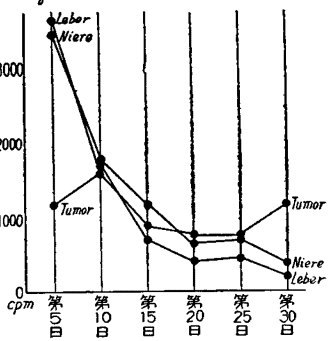


表 3 ヘマトポルフィリン  $Hg^{203}$  注射時の  $Hg^{203}$  の体内分布及びその消長

実験番号	腫瘍	肝臓			腎臓			リンパ腺			血液			計	
		g	cpm	平均	g	cpm	平均	g	cpm	平均	g	cpm	平均	cpm	平均
第5日	1	0.56	1,655		0.75	3,195		0.23	2,435		0.03	65		7,500	
	2	0.21	665	1,185	0.81	5,365	3,685	0.26	5,365	3,473	0.03	35	105	11,585	8,493
	3	1.28	1,235		1.20	2,495		0.21	2,620		0.03	5		6,395	
第10日	4	0.70	1,900		0.92	1,690		0.22	1,180		0.04	55		4,905	
	5	0.56	1,200	1,635	1.01	1,750	1,688	0.23	2,485	1,738	0.03	30	95	5,440	5,137
	6	2.67	1,805		1.12	1,625		0.21	1,550		0.04	10		5,015	
第15日	7	1.06	930		1.20	560		0.30	515		0.04	—		2,020	
	8	1.71	1,280	868	0.97	1,050	692	0.21	1,800	1,167	0.03	20	18	4,175	2,765
	9	0.85	395		1.18	465		0.27	1,185		0.02	35		2,100	
第20日	10	4.20	1,220		2.19	210		0.41	615		0.07	5		2,055	
	11	0.51	465	718	1.58	475	405	0.27	670	643	0.07	20	23	1,650	1,815
	12	0.54	470		1.18	530		0.29	645		0.05	45		1,740	
第25日	13	1.55	680		1.31	415		0.29	760		0.07	15		1,875	
	14	5.88	1,205	725	1.27	635	462	0.24	565	707	0.04	5	8	2,425	1,908
	15	1.11	290		1.17	335		0.25	795		0.02	5		1,425	
第30日	16	4.16	990		1.46	235		0.27	340		0.04	5		1,570	
	17	12.63	955	1,175	1.74	80	207	0.35	125	348	0.03	—	5	1,165	1,737
	18	6.63	1,580		1.08	305		0.24	580		0.02	10		2,475	

エールリツヒ腹水癌皮下接種後 10 日にヘマトポルフィリン  $Hg^{203}$  160 mcg 腫腔内注 (マウス)

g: 臓器重量, cpm: 1 分間カウント数

ぜ低下作用に影響を与え得ないように思われる。この事実は末期癌には MH のこの使用量では大きな期待は得られぬと考えられるが前述した間質の重要性を想像すれば猶多くの検討が必要と思う。

さて作用機序究明の1つとして  $MHg^{203}$  によつて体内分布状態及びその消長を追求すると表 3, 図 8 の如き成績を示す。

即ち極めて小さな臓器である淋巴腺は別として血液中には多量の水銀は認め得ないし次第に減少してゆく。肝臓及び腎臓に於ては最初は大量に認めるが急速な減少を示す。これに対して腫瘍は初めから約 1 カ月の間殆んど差を示さぬことが判明する。この事実は腫瘍に於いてはヘマトポルフィリンは 12 日～15 日間存在するという FIGGE<sup>10)</sup> 等の報告と略々同様であり、むしろそれ以上の残存性を示すと考えられる。

### 結 論

肝臓機能亢進という点より出発した本物質はエールリツヒ固型癌に対して効果を示すと考ええる。そしてその作用機序の一端を窺ひ得た。

ここで特に強調し度い点は本物質は決して従来の所謂制癌物質ではない。この意味は本物質が腹水系の癌細胞に対する直接の制癌作用から出発したものではなくて肝臓機能、新陳代謝の向上という面から出発し併せてエールリツヒ固型移植癌に対しての抑制作用を認め得たものである。

宮地博士<sup>12)</sup>は水銀剤の微量長期連用を行つた悪性腫瘍臨床例に於いて、腫瘍の消失、腸狭窄の軽快、体重の増加、悪液質の消失等、顕著な臨床的效果を報じているが、このような事実の根底には水銀ポルフィリンの存在を無視し得ないかもしれない。

現在は臨床的效果を批判する時期ではないが我々の試作したヘマトポルフィリン水銀塩の臨床面に於けるある程度の期待が許されるかもしれない。

(本論文の要旨は昭和 32 年 5 月 11 日日本生化学会関東部会に於て口演した。)

御指導を戴いた木本誠二教授並に原子力研究所木村健二郎博士に感謝し、御協力を賜つた東大伝染病研究所西岡久寿弥博士、当教室 藤井源七郎学士に深謝す。なお本物質の試作に当られた第一製薬株式会社並びに同研究室 長谷川賢治博士に感謝する。

神前教授、宮地博士の輝しい御業績に深甚なる敬意を表す。

### 文 献

- 1) G. GRILE: S. G. O. 103, 342, 1956.
- 2) COLE, W. H.: Am. Surgeon, 17, 660, 1951. Arch. Surg. 65, 264, 1952.
- 3) GROSSE HANS: Münch. med. Wschr. 1773, 1956.
- 4) K. BLOND: Liver and Cancer 1956.
- 5) MAURICE, M. BLACK: S. G. O. 102, 5, 1956.
- 6) 杉村: Gann, 47, 3, 270, 1956.
- 7) 盛田: 第 81 回東海科学会春季総会報告, 昭 31 年 6 月.
- 8) 神前: ポルフィリン及び金属ポルフィリン, 臨床医学文庫 145, 昭 29 年.
- 9) AULER, H.: Ztschr. f. Krebsforsch. 53, 65, 1942.
- 10) FIGGE: Pro. Soc. Exper. Biol. & Med. 86, 640, 1948.
- 11) 三浦, 中村: 日新医学, 250, 1951.
- 12) 宮治: Gann, 47, 3, 4, 406, 1956.
- 13) 佐藤: 綜合臨床, 6, 8, 71, 1957.
- 14) K. HINSBERG: Bioch. Z. 299, 137, 1938.
- 15) R. FERRARI: Arch. disibiol. 17, 25, 1932.
- 16), 17) T. YAMAMOTO, K. NISHIOKA: Gann, Vol. 47, No. 3, 4, 424, 1957.
- 18) GERALD, O. McDONALD: Ann. of Surg. Vol. 145, No. 624, 1957.
- 19) WARO NAKAHARA and FUMIKO HUKUOKA: The Japanese Medical Journal, 1:4, 271, 1948.