

尿路性器癌患者の細胞性免疫能に関する研究

第Ⅱ報：尿路性器癌患者リンパ球の PHA による幼若化について

長崎大学医学部泌尿器科教室（主任：近藤 厚教授）

松 尾 栄 之 進

STUDIES ON CELL-MEDIATED IMMUNOCOMPETENCE IN PATIENTS WITH UROGENITAL CANCER

II. PHA INDUCED BLASTOID TRANSFORMATION OF PERIPHERAL LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH UROGENITAL CANCER

Einoshin MATSUO

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

(Director: Prof. Atsushi Kondo), Nagasaki, Japan

It has been reported by many investigators that the cell-mediated immunocompetence is depressed in patients with carcinoma. In this report PHA induced blastoid transformation of peripheral lymphocytes was investigated as a parameter of non-specific immunopotency in patients with renal cell carcinoma (R-C), cancer of renal pelvis or ureter (U-C), bladder carcinoma (B-C) and prostatic carcinoma (P-C).

Quantitative evaluation of the lymphocyte blastogenesis was made by uptake of ^3H -thymidine in blastogenic lymphocytes cultured with PHA and the results were indicated as "stimulation index" (S. I.).

S. I. values in R-C, U-C, B-C and P-C patients were significantly low as compared with those of healthy adults and non-cancer patients. S. I. values in patients with high stage cancer were less than those in cases of low stage.

S. I. in cancer patients tends to increase after the operation, cryosurgery or gestagen therapy.

In patients with R-C, S. I. in cultures with the AB-sera was significantly lower than those in cultures with the autologous sera. It was suggested that the blocking factor may be present in the serum of cancer patients.

The results of delayed skin reaction with PPD and DNCB were seemed to be related to S. I. in cancer patients and their clinical stage, but rosette formation of lymphocytes was not related to S. I. value.

緒 言

著者は PHA によるリンパ球幼若化現象を用いて、尿路性器癌患者の細胞性免疫能を推定することを企画し、まず第Ⅰ報¹⁾で正常人末梢血リンパ球に対する PHA 反応を調べ、その培養条件および測定方法について検討を加えた。今回この方法を用いて尿路性器癌患者 100 例および対照群 60 例について PHA 反応を検

索した。また同時に DNCB 反応、PPD 反応およびリンパ球ロゼット形成能を調べ相互の関係について検討した。

対象および方法

1. 対象

膀胱癌患者 (B-C) 49 名、前立腺癌患者 (P-C) 30 名、腎細胞癌患者 (R-C) 12 名、腎盂尿管癌患者 (U-

Table 1. Control group (healthy adults and non-cancer patients).

Age Sex	11-20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		81-		Total	Age mean (Range)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F			
Control																			
Healthy Adult	2		3	10	4	1		2		1							9	14	29.6 (18-51)
Urolithiasis			2	2	2		1	1	1		1						7	3	38.2 (26-61)
BPH							3		2		6		10		4		25		68.6 (42-86)
Renal Anomaly								1				1					2		55.0 (46-64)
Total	2		5	12	6	1	4	4	3	1	7	1	10		4		41	19	48.1 (18-86)
	2		17		7		8		4		8		10		4		60		

Table 2. Urogenital cancer patients.

Diagnosis \ Age Sex	31-40		41-50		51-60		61-70		71-80		81--		Total		Age mean (Range)
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Bladder ca. (B-C)	3	1	1	1	5	1	18	5	9	3	1	1	37	12	63.7 (34-80)
Prostatic ca. (P-C)					1		7		18		4		30		73.2 (57-82)
Renal cell ca. (R-C)			2		3		4	2	1				10	2	60.0 (44-74)
Pelvic & ureter ca. (U-C)			1		1		2		3	1	1		8	1	68.3 (48-82)
Total	3	1	4	1	10	1	31	7	31	4	6	1	85	15	66.5 (34-82)
	4		5		11		38		35		7		100		

C) 9名の尿路性器癌患者，計100名を対象とした。内訳は Table 1 のごとく，男85名，女15名，平均年齢66.5歳であった。

対象とした尿路性器癌患者の内訳は Table 2 のとおりである。癌の進行度は非浸潤・非転移群を low stage 群，浸潤性・転移群を high stage 群として2群に分けた。

健康成人23例，尿路結石症10例，前立腺肥大症25例，腎奇形2例を対照とした。またこれらを21～60歳のA群（36例）と61歳以上のB群（22例）に分け，両群の間で加齢による差異を比較した。

治療は膀胱癌，腎細胞癌，腎盂尿管癌の各群に対してはおもに手術療法により原発巣の摘除をおこなった。化学療法または放射線療法のための症例は除いた。前立腺癌患者群についてはさらに2群に分け，そのうちホルモン療法群ではゲスターゲン剤としてクロールマジノンアセテート 100 mg/day 投与（90日間）と除手術の併用療法をおこなった。他は凍結療法を主とした凍結療法群である。

2. 方法

第1報¹⁾に示したごとく，Conray-Ficoll による比重遠沈法を用いて末梢血よりリンパ球を分離し，RPMI 1640 の培養液で $0.5 \times 10^6/0.8$ ml の細胞浮遊液とし，非働化した凍結保存 AB 型血清または自己血清を 0.2 ml 添加した。Mitogen として400倍 PHA-P 0.1 ml 添加または非添加の sample 計4種をガラス製小試験管に作りゴム栓で密栓し duplicated に培養した。

培養はふ卵器で72時間おこない，終了2時間前に ^3H -thymidine 2 $\mu\text{Ci}/\text{tube}$ (5 Ci/mmol: 日本アイソトープ協会) を加えた。リンパ球の幼若化能は ^3H -thymidine の核内取り込みによる放射能活性を filter-disk 法²⁾によって測定し，算出した。すなわち得られた反応値 (C.P.M.) は次のようなリンパ球幼若化率 (stimulation index) として表現した。

$$\text{S.I.} = \frac{\text{PHA 添加培養反応値 (c.p.m.)}}{\text{PHA 非添加培養反応値 (c.p.m.)}}$$

DNCB 反応は田久保の方法³⁾に従ったが，判定は DNCB 感作皮膚炎陽性基準の $++$ 以上を $+$ ，紅斑の微弱なものを $+$ ，変化のないのを $-$ と表現した。

PPD 反応は一般診断用の精製ツベルクリンを用い、その使用および判定基準に従った。

リンパ球ロゼット形成能は池田の方法⁴⁾により測定した。

結 果

AB 型血清添加による成績は次のとおりである。

1. 対照群をその疾患により次の4群に分けたが S.I. は健康成人 50.59 ± 15.96 , 尿路結石症 45.83 ± 17.56 , 前立腺肥大症 42.73 ± 17.11 , 腎奇形 49.24 ± 0.37 と各群の間に有意差はなかった (Fig. 1)。

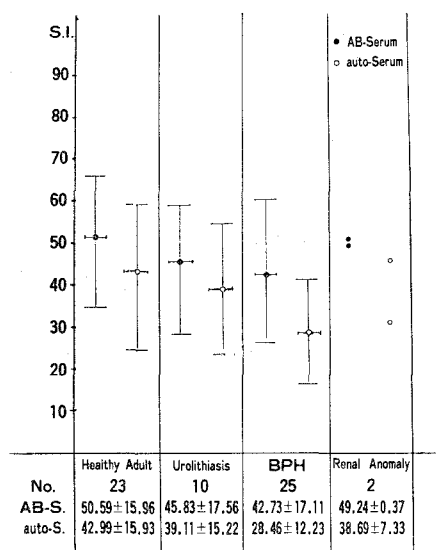


Fig. 1. Stimulation index (S.I.) in control group.

2. 対照群を21~61歳のA群, 61歳以上のB群と2群に分けると S.I. はA群で 49.49 ± 16.38 , B群で 41.28 ± 15.88 と有意ではないがB群は低値を示した (Fig. 2)。

3. 癌患者の S.I. は膀胱癌 21.13 ± 16.42 , 前立腺癌 21.26 ± 16.52 , 腎細胞癌 23.46 ± 14.05 , 腎盂尿管癌 19.94 ± 12.94 でいずれも対照群の S.I. に比し有意に低下していたが, 各癌患者相互の S.I. には有意差はなかった (Fig. 3)。

4. 癌患者を stage 別にみた S.I. では, low stage 群および high stage 群のそれはそれぞれ膀胱癌 25.65 ± 20.35 , 15.45 ± 7.32 , 前立腺癌 30.85 ± 11.90 , 20.57 ± 17.52 , 腎細胞癌 24.21 ± 15.92 , 22.71 ± 13.75 , 腎盂尿管癌 20.13 ± 15.02 , 11.61 ± 8.45 で high stage 群は low stage 群に比しいずれも平均値で低値を示しており, とくに膀胱癌では有意に低下していた (Fig. 4)。

5. 手術療法前後の S.I. はそれぞれ膀胱癌 $23.48 \pm$

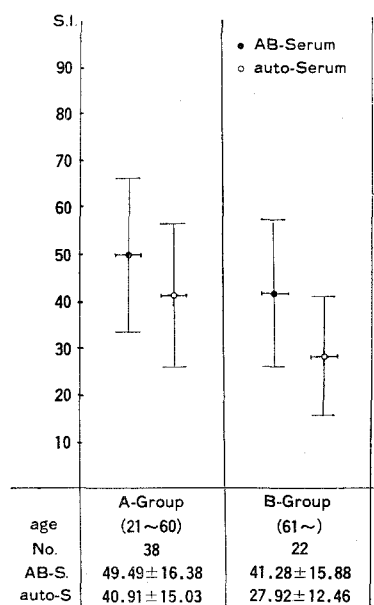


Fig. 2. Comparison of S.I. between young and old aged group.

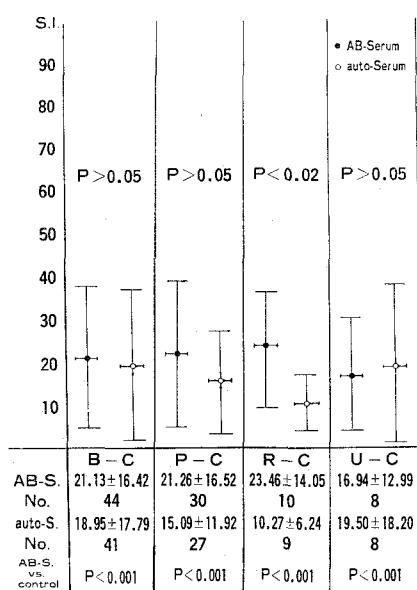


Fig. 3. S.I. in urogenital cancer patients.

16.30, 34.12 ± 19.85 , 腎細胞癌 21.85 ± 12.86 , 30.98 ± 12.43 , 腎盂尿管癌 13.24 ± 8.25 , 20.91 ± 15.13 といずれも術後 S.I. のは上昇しており, 膀胱癌では有意に上昇を示した (Fig. 5)。

6. 前立腺癌ではホルモン治療群 (low stage 2例, high stage 7例) と凍結手術群 (low stage 2例, high stage 14例) に分けて S.I. をみるとホルモン治療群

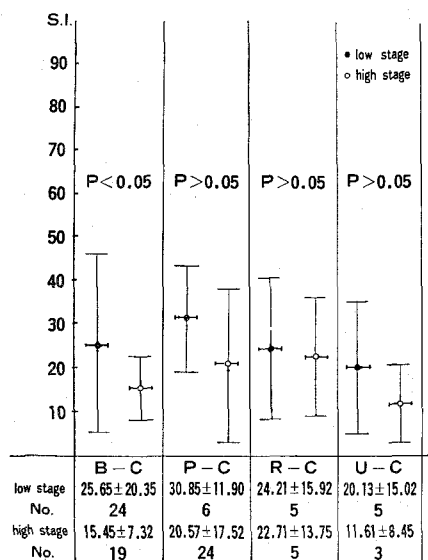


Fig. 4. Comparison of S.I. between low and high stage group.

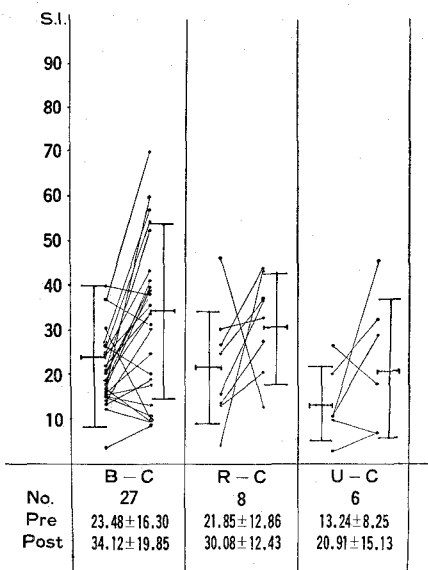


Fig. 5. Comparison of S.I. between pre-and post-operation.

は治療前 13.41 ± 9.08 , 治療後 18.68 ± 8.35 とやや上昇しているがその値はいずれも低かった。

一方凍結手術群では治療前が 23.87 ± 19.25 とホルモン治療群に比して高値であったが治療後 38.22 ± 26.16 とさらに上昇を示した (Fig. 6)。

7. DNCB 反応と S.I. を low stage 群と high stage 群に分けて較べると, low stage 群では陽性群 33 例の S.I. は 24.71 ± 18.42 , 陰性群 5 例の S.I. は 24.62 ± 15.04 であった。High stage 群では陽性群 23

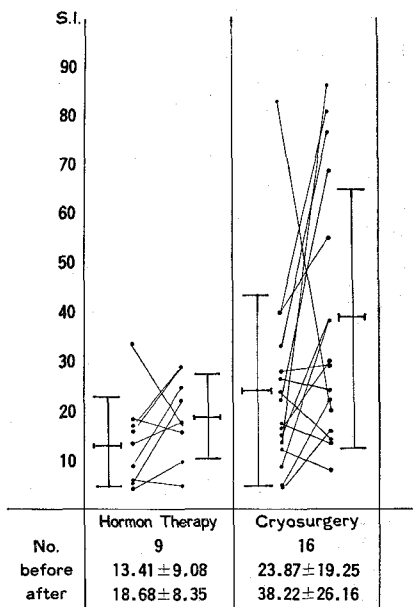


Fig. 6. Comparison of S.I. between pre-and post-therapy in prostatic carcinoma patients.

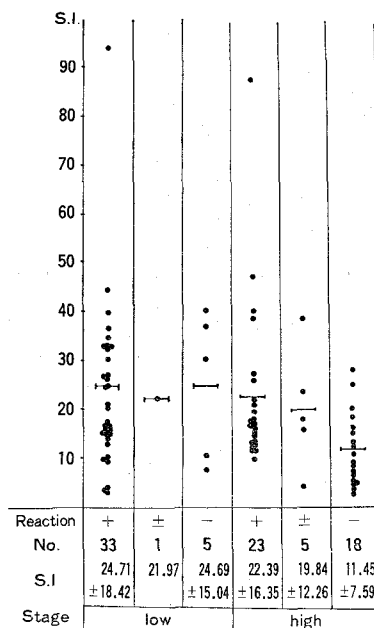


Fig. 7. Correlation between S.I. and DNCB reaction.

例の S.I. は 22.39 ± 16.35 で陰性群 18 例の S.I. は 11.45 ± 7.59 であった。

High stage 群の陰性群の S.I. は high stage 群の陽性群および low stage 群の陽性および陰性群の S.I. に比し有意に低値を示した (Fig. 7)。

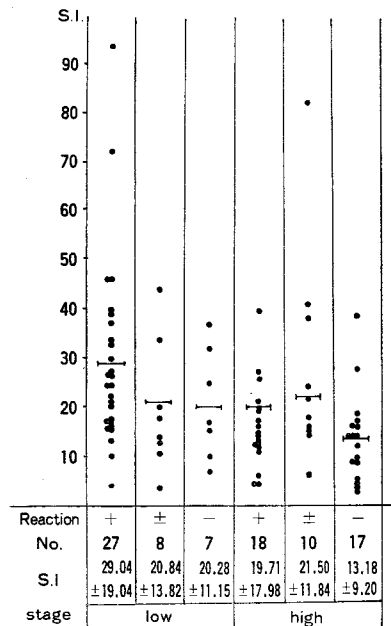


Fig. 8. Correlation between S.I. and PPD reaction.

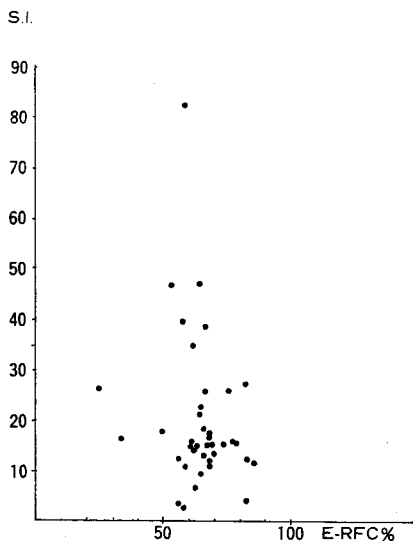


Fig. 9. Correlation between S.I. and E-RFC%.

8. PPD 反応と S.I. の関係を見ると、high stage 群の陰性群 17 例の S.I. は 13.12 ± 9.10 であり、low stage 群の陽性群 27 例の S.I. 29.04 ± 19.04 に比して有意に低値を示したが、high stage 群の陽性群 18 例の S.I. 19.71 ± 17.98 と較べると有意差がなかった (Fig. 8).

9. PHA 反応とロゼット形成能との相関をみたが明らかな関係を見出すことはできなかった (Fig. 9).

次に自己血清を添加した場合の PHA 反応の成績は次の通りであった。

1. 対照群での S.I. は健康成人で 42.99 ± 15.93 、尿路結石症 39.11 ± 15.22 、前立腺肥大症 28.46 ± 12.23 、腎奇形 38.67 ± 7.33 といずれも AB 型血清添加による S.I. に較べ低値を示したが、とくに前立腺肥大症では有意に低値を示した (Fig. 1).

2. 対照群の AB 型血清添加による S.I. は高齢者群と若齢者群との間に有意差はなかったが、自己血清添加の場合には若齢者群 (21~60 歳) の S.I. は 40.91 ± 15.03 で、高齢者群 (61 歳以上) の S.I. は 27.92 ± 12.46 であり、高齢者群は有意に低値を示した (Fig. 2).

3. 癌患者群の S.I. は膀胱癌 18.95 ± 17.79 、前立腺癌 15.09 ± 11.92 、腎細胞癌 10.27 ± 6.24 、腎盂尿管癌 19.50 ± 18.20 で AB 型血清添加による S.I. に較べ腎盂尿管癌以外は低値を示し、とくに腎細胞癌では有意に低値を示した (Fig. 3).

考 察

担癌生体の細胞性免疫能を評価する方法には特異的検査法と非特異的検査法がある。前者は腫瘍特異抗原を認識し、これと反応する免疫担当細胞の機能を検索する方法であり、その腫瘍に特異的な免疫能を知る手段として最も価値あるものである。しかしながら、現在腫瘍特異抗原の抽出が困難であり、また検査法が確立されていないために実施臨床に応用するには至っていない。後者は非特定の抗原に対する生体の細胞性免疫能を測定するものであり、PPD, DNCB 皮内反応、リンパ球の subpopulation, mitogen による幼若化反応、マクロファージないし白血球の遊走阻止試験、その他多くの parameter が用いられている。

尿路性器患者における末梢血リンパ球の PHA 反応に関しては、外国では Mclaughlin ら⁵⁾、Catalona ら⁶⁾、Ablin ら⁷⁾、国内では香川ら⁸⁾、西尾⁹⁾、島田¹⁰⁾の報告がある。また尿路性器癌患者の細胞性免疫能に関しては、さきに教室の池田がリンパ球のロゼット形成能について報告したが、著者はこれに並行して PHA によるリンパ球の幼若化反応 (PHA 反応) を検索し、PPD, DNCB 反応およびリンパ球ロゼット形成能の成績と比較検討した。

健康成人または非腫瘍患者における PHA 反応の成績を S.I. で表わし、諸家の報告と比較すると、Mclaughlin ら 37.7 ± 4.3 (63 名)⁵⁾、Ablin ら 83 (range 50~110) (16 名)⁷⁾、西尾 29.8 ± 1.6 (17 名)⁹⁾、著者 46.48 ± 10.65 (60 名) であった。

対象となる癌患者は高齢者が多く、免疫能の加齢による影響について考慮を払わなければならない。Pisciotta ら¹¹⁾は加齢により PHA 反応性は低下すると報告しているが、この原因として T-cell 自身の反応性の低下、T-cell population の減少、PHA 反応抑制物質の出現などがあげられている。著者が対象とした61歳以上の高齢者群（B 群）では、それ以下の若齢者（A 群）に比べ、AB 型血清添加群では PHA 反応性に有意差はないが、自己血清添加群では明らかに有意差が認められた。池田⁴⁾によれば、リンパ球ロゼット形成率は高齢者群と若齢者群との間に差がなかったという。したがって T-cell の比率が減少するのではなく、T-cell 機能の低下あるいは血清中の抑制因子が関与していると考えられる。高齢者では健康人と癌患者の比較は慎重でなければならない。

Catalona ら^{5,12,13)}は尿路性器癌患者に対し一連の細胞性免疫能検査をおこないその低下を指摘しているが、PHA 反応に関してはリンパ球そのものの機能低下によるものであり、血清中の抑制因子については否定的な見解をとっている。Erich ら¹⁴⁾もその因子を否定しているが、Silk¹⁵⁾、Ablin ら¹⁶⁾はその存在を主張し、McLaughlin ら¹⁷⁾、漆崎¹⁸⁾はその因子を α_2 -globulin であろうとしている。

われわれの対象とした癌患者群での PHA 反応は、対照に比べ有意に低下しているが、担癌臓器による相違はみられなかった。また AB 型血清添加群と自己血清添加群のリンパ球の反応は膀胱癌、前立腺癌においては自己血清添加群に低下の傾向がみられ、とくに腎細胞癌では有意に低下しており抑制因子の存在が推測された。しかし腎細胞癌患者10例の治療前 α_2 -globulin 値は 10.43 ± 2.49 (low stage 5 例 10.4 ± 1.85 , high stage 5 例 10.46 ± 3.24) ととくに高値を示さなかった。また、術前後の α_2 -globulin 値と PHA 反応値 (S.I.) との間には相関は認められなかった。

癌の進行度と PHA 反応については、Catalona ら⁶⁾は進行癌 早期癌に比べ低下すると報告しているが、McLaughlin ら⁶⁾は対照と癌患者との差はあっても進行度による差は明らかではなかったとしている。著者の結果は進行度により低下の傾向は認められたが有意の差はなかった。

腫瘍の切除は単に原発巣の切除のみならず病巣からの過剰な抗原の放出が除かれて生体の免疫機能が回復し、残存腫瘍がある場合に術後の進行が抑制される可能性がある。したがって担癌生体の免疫予備能力が術後の予後に影響を与えているといえよう。折田¹⁹⁾は胃癌患者において術前 PHA によるリンパ球幼若化率

が40%以上あれば治癒切除可能で、30%以下では姑息的手術に終わる可能性が高いとしている。また Eilber ら²⁰⁾によれば、DNCB 反応が陰性であった各種癌患者の93%が手術不能または術後早期に再発し、陽性の場合92%が術後6カ月間 tumor free であったという。治療前後における PHA 反応は、膀胱癌では術後有意に上昇し、腎細胞癌、腎盂尿管癌については上昇の傾向がみられた。

前立腺癌患者9例 (low stage 2 例, high stage 7 例) に対して除睾術とゲスターゲン療法をおこなったが、PHA 反応は治療前後いずれも低く、4 例は治療後18カ月以内に死亡した。一方16例 (low stage 2 例, high stage 14 例) に対し凍結療法をおこなったが、これらは術前より PHA 反応が高く、治療によりさらに上昇した。術後12カ月間に死亡したのは1例のみであった。Ablin ら²¹⁾は女性ホルモン剤の投与中は PHA 反応が抑制されており、凍結療法により血清中の α_2 -globulin が低下すると PHA 反応に対する抑制が減少して反応は上昇し、臨床症状は改善すると報告している。教室の金武²²⁾は前立腺癌患者18例に対し凍結療法をおこない、臨床症状の改善をみており、この後にホルモン治療をおこなうのが有効であるとしている。しかし、凍結療法後の血中の α_2 -globulin の変動 PHA と反応との間には何ら相関は認められなかった。

Catalona ら¹²⁾は64人の尿路性器癌患者に対して DNCB 反応をおこない著明な低下を認めたが、術前後の差異はないとしている。また Decenzo ら²³⁾、Huus ら²⁴⁾は DNCB 反応と尿路性器癌の進行度とは平行すると報告している。著者の例では、陽性群の62%が low stage で、陰性群の78%が high stage であった。

PPD 反応は高齢者で陰性が多く、また健康人、良性疾患患者でも20~30%は陰性であるといわれており、DNCB 反応ほど免疫能を反映していない。しかし折田¹⁹⁾はある程度、進行度と平行していると報告しており、著者の成績でも陽性群の77%が low stage、陰性群の71%が high stage で DNCB 反応とそれ程の差異はなかった。

池田⁴⁾は膀胱癌、前立腺癌患者のリンパ球ロゼット形成率 (RFC %) は有意に低下しており、治療により上昇したと報告している。著者は対象とした癌患者のうち42例の RFC % と PHA 反応を比較したが、明らかな相関は認められなかった。

結 語

尿路性器癌患者の細胞性免疫能を調べる目的で PHA に対する末梢リンパ球幼若化反応 (S.I.), DNCB 反応, PPD 反応, リンパ球 ロゼット 形成能を検索し, 健康成人および良性泌尿器疾患例を対照として比較検討した。

1 AB 型血清添加による S.I.

対照群 60 例の S.I. は 46.48 ± 10.65 であった。このうち若齢者群 (60 歳以下) 38 例は 49.49 ± 16.38 で高齢者群 (61 以上) 22 例は 41.28 ± 15.88 であった。

癌患者群の S.I. は膀胱癌 (44 例) で 21.13 ± 16.42 , 前立腺癌 (30 例) で 21.26 ± 16.52 , 腎細胞癌 (10 例) で 23.46 ± 14.05 , 腎盂尿管癌 (8 例) で 16.94 ± 12.99 であった。各癌患者群は対照に比し有意に低下しているが, 担癌臓器による相違はみられなかった。

Stage 別の S.I. をみると, low stage 群では膀胱癌 (24 例) で 25.65 ± 20.35 , 前立腺癌 (6 例) 30.85 ± 11.90 , 腎細胞癌 (5 例) 24.21 ± 15.92 , 腎盂尿管癌 (5 例) 20.13 ± 15.02 であった。high stage 群では膀胱癌 (19 例) で 15.45 ± 7.32 , 前立腺癌 (24 例) 20.57 ± 17.52 , 腎細胞癌 (5 例) で 22.71 ± 13.75 , 腎盂尿管癌 (3 例) で 11.61 ± 8.45 であり進行度に従って低下する傾向がみられたが有意差はなかった。

手術療法前後の S.I. は膀胱癌 (27 例) で術前 23.48 ± 16.30 , 術後 34.12 ± 19.85 , 腎細胞癌 (8 例) は術前 21.35 ± 12.86 , 術後 30.98 ± 12.43 腎盂尿管癌 (6 例) は術前 13.24 ± 8.25 , 術後 20.91 ± 15.13 であり, 膀胱癌では術後有意の上昇がみられた。前立腺癌患者ではゲスターゲン療法群 (9 例) の治療前は 13.41 ± 9.08 , 治療後は 18.68 ± 8.35 とやや上昇の傾向があった。凍結手術療法群 (16 例) では術前 23.87 ± 19.25 , 術後 38.22 ± 16.16 と上昇した。

2 自己血清添加による S.I.

対照群 60 例の S.I. は 36.15 ± 15.39 であった。このうち若齢者群 (60 歳以下) 38 例は 40.91 ± 15.03 , 高齢者群 (61 歳以上) 22 例は 27.92 ± 12.46 と高齢者群の S.I. は有意に低下を示した。

癌患者群の S.I. は膀胱癌 (41 例) 18.95 ± 17.79 , 前立腺癌 (27 例) 15.09 ± 11.92 , 腎細胞癌 (9 例) 10.27 ± 6.24 , 腎盂尿管癌 (8 例) 19.50 ± 18.20 であった。各癌患者は対照群に比し有意に低下していた。また腎細胞癌では AB 型血清添加による S.I. に比し有意に低値を示した。

3 DNCB 反応 PPD 反応およびロゼット形成能との関係

DNCB 反応は low stage で陽性群 33 例 (62%), high stage で陰性群 18 例 (78%) であった。PPD 反応は low stage で陽性群 27 例 (77%), high stage では陰性群 17 例 (71%) であった。DNCB 反応と PPD 反応の陽性群と陰性群の S.I. を比較すると同じ stage では有意差はないが, low stage の陽性群と high stage の陰性群の S.I. は明らかに有意差があった。

ロゼット形成能と S.I. との間には相関が認められなかった。

以上により尿路性器癌患者の細胞性免疫能は一般に低下しており, 進行度に応じて低下の度が高い。そして治療により回復する傾向がみられた。

膀胱癌, 前立腺癌, 腎細胞癌の PHA 反応は自己血清添加群では AB 型血清添加群に比して低い値を示した。これらの患者の血清中に PHA 反応を抑制する因子が存在する可能性について検討を加えた。

本論文の要旨は, 昭和 51 年 11 月 6 日第 28 回日本泌尿器科学会西日本連合地方会および昭和 52 年 5 月 13 日第 65 回日本泌尿器科学会総会において発表した。なお本研究の一部は昭和 52 年度文部省科学研究費補助金, 総合研究 (A), 尿路癌の免疫学的研究の援助によるものでここに謝意を表する。

稿を終るにあたり, 御懇篤な御指導と御校閲を賜った教室の近藤厚教授に心から感謝の意を表するとともに, この研究に多大な協力を頂いた研究補助員の岩見春輔君に深謝する。

文 献

- 1) 松尾榮之進：泌尿紀要, 24: 639, 1978.
- 2) 森本剛史・高木 弘・森田敏照：医学のあゆみ, 85: 369, 1973.
- 3) 田久保 潔：臨床皮膚科, 24: 1, 165, 1970.
- 4) 池田 稔：日泌尿会誌, 68: 665, 1977.
- 5) McLaughlin, A. P., Kessler, W. O., Triman, K. and Gittes, R. F.: J. Urol., 111: 233, 1974.
- 6) Catalona, W. J., Tarpley, J. L., Chretien, P. B. and Castle, J. R.: J. Urol., 112: 373, 1974.
- 7) Ablin, R. J., Bruns, G. R., Guinan, P. D. and Bush, I. M.: Urol. int., 31: 374, 1976.
- 8) 香川 征・矢野五月・野田益弘：西日泌尿, 36: 402, 1974.
- 9) 西尾正一：日泌尿会誌, 67: 589, 1976.
- 10) 島田宏一郎：日泌尿会誌, 68: 517, 1977.
- 11) Pisciotto, A. V., Westring, D. W., DePrey, C. and Walsh, B.: Nature, 215: 193, 1967.
- 12) Catalona, W. J., Chretien, P. E. and Trahan, E. E.: J. Urol., 111: 229, 1974.

- 13) Catalona, W. J.: J. Urol., **112**: 802, 1974.
- 14) Erich, K., Israsena, T., Quatrala, A. C. and Becker, K. L.: Cancer, **23**: 306, 1969.
- 15) Silk, M.: Cancer, **20**: 2,088, 1967.
- 16) Ablin, R. J.: Low Temp. Med., **2**: 121, 1976.
- 17) McLaughlin, A. P. and Brooks, J. D.: J. Urol., **112**: 366, 1974.
- 18) 漆崎一郎・後町洋一・長井忠則：医学のあゆみ, **91**: 418, 1974.
- 19) 折田薫三・林 茂夫・湯村正二・三輪恕昭・万波徹也・田中早苗：手術, **29**: 949, 1975.
- 20) Eilber, F. R. and Morton, D. L.: Cancer, **25**: 362, 1970.
- 21) Ablin, R. J., Guinan, P. D., Bruns, G. R., Alsheik, H. I., Sadoughi, N. and Bush, I. M.: Urol. int., **31**: 383, 1976.
- 22) 金武 洋：低温医学, **3**: 155, 1977.
- 23) Decenzo, J. M., Allison, R. and Lead better, G. W.: J. Urol., **114**: 271, 1975.
- 24) Huus, J. C., Kursh, E. D., Poor, P. and Persky, L.: J. Urol., **114**: 86, 1975.

(1978年5月30日受付)

アレルギー疾患に...

M-5083



▶ グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンC

 健保略称
強ミノC

 包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
健保適用

●適応症 肝炎、肝機能障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、
ストロフルス、湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、円形脱毛
症、口内炎、薬物過敏症。

グリチロン錠二号

包装 100錠, 1,000錠, 5,000錠

健保適用



文御申越先

ミノファーゲン製薬学術部〔〒107〕東京都港区赤坂8の10の22(ニュー新坂ビル)