

Title	悪性腫瘍放射線治療患者の抹消血中腫瘍細胞について 第1報 腫瘍細胞の判定について
Author(s)	森谷, 寛
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1961, 21(9), p. 898-904
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16982
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

悪性腫瘍放射線治療患者の末梢血中腫瘍細胞について (第1報) 腫瘍細胞の判定について

東邦大学医学部放射線医学教室 (主任: 黒沢洋教授)

森 谷 寛

(昭和36年12月8日受付)

On Tumor Cells in the Peripheral Blood of Patients with Malignancy under Radiation Therapy I. On the Identification of Tumor cells

By

Hiroshi Moriya

From the Department of Radiology, Toho University School of Medicine, Tokyo
(Director: Prof. H. Kurosawa)

Recently many studies are reported about the rate and significance of appearance of tumor cells in the peripheral blood of patients with malignancy, partly with special reference to surgical procedures. The author is also studying this problem, especially, in cases of patients under radiation therapy. The present report deals mainly with the problem of the identification of tumor cells which has been discussed as very difficult one by many investigators.

The specimens are obtained from the blood of the cubital vein of patients with malignancy of different kinds under radiation therapy and the smears are prepared for microscopic observations by the sedimentation method (Glucose-acasia by Sato and Munekata) after May-Giemsa stain.

Cells to be distinguished from tumor cells are so-called "atypical cells" which can be divided into two categories. These are the cells which are usually seen in the blood or bone marrow (myeloblasts, large sized promyelocytes, large plasma and plasma-like cells, macrophages, megakaryocytes, etc.) and the cells which are not usually seen in the blood or bone marrow (endothelial, epithelial, or fibroplastic cells, etc.). The standards to identify tumor cells were shown by Papanicolaou and are generally accepted. The author also uses the identification modified by Sato and Munekata which is based on discussion by many investigators and on their own experiences about this problem.

Tumor cells identified from the above point of view are seen in some patients with malignancy under radiation therapy and several of them are shown here (Fig. 1-8).

I 緒 言

悪性腫瘍の遠隔転移は血行性又は淋巴行性に行われる。又、腫瘍組織に於ては血管にまで腫瘍浸潤が及んでいたり、血管内に腫瘍細胞栓塞が認められたりすることは一般にしばしば観察されていることである。従つて、循環血液中に腫瘍細胞が存在することは充分に考えられる事実である。併し乍ら、これを実際に証明したという報告は以前はごく少く、且つ一般の注意を惹かなかつた。即ち、古くは癌の末期や死の直前乃至屍の血液中に腫瘍細胞を認めたという報告が若干あり、最近も腫瘍細胞血症を来した例も報告されているが¹⁾²⁾、癌患者について組織立った検査を行つた最初の報告の一つは Pool 及び Dunlop (1934)³⁾によるものである。彼等は乳腺、結腸、胃、直腸及びその他の部位の進展した癌40例の静脈血について検査したところ、その17例に於て「これまで記載されたことのない細胞」を発見し、この細胞の意味と発生母地は決められないとしているが、充分に癌細胞を疑っているようである。

その後、Cole 他⁴⁾、Moore 他⁵⁾、Sandberg 及び Moore⁶⁾、Malmgren 他⁷⁾、Roberts 他⁸⁾、Engel⁹⁾、Sandberg 他¹⁰⁾、Diddle 他¹¹⁾、Moore 他¹²⁾、等数多くの報告がみられる。一方、我国でも最近活発な研究が行われ、宗像及び倉田¹³⁾、宇野¹⁴⁾、佐藤及び宗像¹⁵⁾、田崎他¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、をはじめとして多数の発表がなされている^{19)~48)}。

これらの人々は末梢静脈血乃至腫瘍領域静脈血について腫瘍細胞を検索しているのであるが、同時に手術操作との関連をしらべているものもある。

私は放射線治療を受ける悪性腫瘍患者の末梢肘静脈血中では腫瘍細胞はどうであるかを検索しているので報告したいと思う。

ところで、先人もひとしく述べている如く、末梢血液中に現われる或る種の細胞を腫瘍細胞と決めることは極めてむずかしい問題である。従つて、腫瘍細胞出現を云々する場合には、如何なる細胞を腫瘍細胞と見做すか、が最初の問題となるであろう。本報では先ず主としてこの判定規準、或は、

同定 (Identification) の問題を採り上げてみた。

II 研究方法及び研究対象

普通の血液塗沫標本に於ても腫瘍細胞を発見することが出来る筈であるが、実際にはごく少数しか存在しないと考えられる場合が大部分なので極めて困難である。従つて、何等かの方法で腫瘍細胞を収集するやうにしなければならない。その方法はいろいろあり、代表的なものとしては赤沈促進法、浮游法、ヘマトクリット法、溶血法、赤沈促進法+浮游法、などがあり、いづれもその操作の難易、収集の能率などに於て一長一短がある。

こゝに採用した方法は赤沈促進法に属する佐藤及び宗像¹³⁾¹⁵⁾のグルコース・アラビヤゴム法である。即ち、25%グルコース溶液と30%アラビヤゴム溶液の等量混合液を、ヘパリン加血液5ccに対して2ccの割で加えて、泡が立たぬようにしてよく混和する。これを10cc注射器にとり、針のついた方を上にして静置する。約15分で赤血球は大部分沈降するので、折り曲げた注射針をとりつけそのまゝ内筒を押して上清を遠心管に移し、1,000回転5分間遠心する。その沈渣を6-12枚の塗沫標本に作り、May-Giemsa 染色を行つて鏡検した。尚、血液は肘静脈からとるのを原則とした。

研究対象としては私共の科で放射線治療を行っている患者を選んだ。即ち、放射線治療を受ける患者は本来放射線治療の好適応とされている悪性腫瘍、手術を受けて現在外見上治つたと思われるもの、術前照射のもの、手術後の再発乃至転移を認めるもの、転移を伴つた末期癌、などいろいろのものから成り立っているが、これを特に区別することなしに無選擇的に研究の対象とした。そして、照射前乃至照射開始後の出来るだけ早い時期に検査を行い、以後出来る限り照射中と照射終了後とに拘らず2-3カ月に一度づつ検査を行うやうにした。

III 腫瘍細胞判定方法

得られた塗沫標本全部について残るところなく観察するのであるが、腫瘍細胞は普通の血液細胞に較べて大きいのが普通であるので、先ず弱拡大で以て大型細胞を探し、それを発見したら更に強

拡大で検討した。形が大きいという点からみると所謂異型細胞 (Atypical cell¹⁰) も当然含まれてくるので、これを区別しなければならない。腫瘍細胞の判定規準乃至異型細胞との鑑別方法としては佐藤及び宗像の所説¹⁵⁾に従った。その規準も、併し乍ら、必ずしも獨特のものではなく、Papanicolaou 以来の先人の考えと自身の経験を基礎としてまとめたものであつて、大体次の如き内容である。

腫瘍細胞及び異型細胞の判定規準：

1) 細胞全体として：腫瘍細胞は正常範囲をこえて大きく、極端な細長型乃至異常形を示すことあり、しばしば変性又は壊死がみられる。これに対し異型細胞は大きさは大型のものもあり、その形の異常は著明でなく、多くは整然とした単一状を示し、変性又は壊死は著明ではないが時として認められる。

2) 核：腫瘍細胞では核原形質比は増大し、核は異常に大きくその形は不規則であり、クロマチンも増加し (過染色質)、明暗の濃い網状又は斑紋状の構造を示し、核膜は過染色質性のことあり、しばしば多核性で、核分裂像が増加し異常分裂を伴い、且つ、異常空胞形成、染色性の減退消失の如き変性がみられる。一方、異型細胞では核原形質比はそれ程増大せず、大きさもそれほど大きくなく、形もそう不規則ではない。クロマチンは時として多く、二核性のことあり、しばしば核分裂は増加するが異常分裂は少い。

3) 核小体：腫瘍細胞では核小体はその大きさと数とを増し、形は多くは丸いが不整形のこともあり、明瞭な辺縁を示す。異型細胞ではやゝ大きいことがある程度でそう特徴を示さない。

4) 原形質：腫瘍細胞では著明な好塩基性又は好酸性を示し、封入体として色素顆粒 (メラニン)、白血球、細胞破片などを含み、粘液、脂肪、グリコーゲン、アルカリフォスファターゼ等を含んだ巨大空胞を伴うことがあり、中性赤顆粒はやゝ減少して散在し、核との境界が比較的不鮮明のことある。これに対し異型細胞では一般に好塩基性は弱いが少し深青色の原形質をもつことがあ

り、又は豊富な淡青色の原形質をもち、時として巨大空胞を伴い、核との境界は鮮明である。

5) 細胞集団をなしている場合：腫瘍細胞では核や原形質の大小不同があり、その構造も不規則で、細胞境界は明確さを欠き、細胞又は核が密集している感じを受ける。又、一つの細胞に他の細胞が封入されたり、特殊な形に集合重積したり多染性がみられたりする。一方、異型細胞では個々のものは均一な形や構造を示し大小不同はあつても割合軽度であつて、細胞境界も割に鮮明である。他に封入されたり重積したりせず、一般に整然とした感じのものである。

尙、こゝで¹⁵⁾いう異型細胞とは Sandberg¹⁰⁾ 他が挙げているものとほぼ同様である (後述)。

IV 結 果

以上の方法によつて腫瘍細胞と判定した例がかなりの率で認められているが、その若干例をこゝにあげる。

第1例 (第1図)：50才、男。1年前より右辜丸腫瘍あり、その後4カ月後別出 (ゼミノーム)。約2カ月前より広汎な後腹膜腔転移と癌性腹膜炎とを認め、検査後間もなく死亡した。腫瘍細胞は相当に大型で、楕円形の塩基性に濃染する核を有し、核小体は大きく数も多い。原形質は比較的多量で多くの空胞を含み、境界は不明瞭である。

第2例 (第2図)：49才、女。約2年前より血

Fig. 1. 50 year old male. Seminoma with retroperitoneal metastasis and carcinomatous peritonitis. May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Tumor cell. Large round nucleus with a few large nucleoli. The cytoplasm has vacuoles.

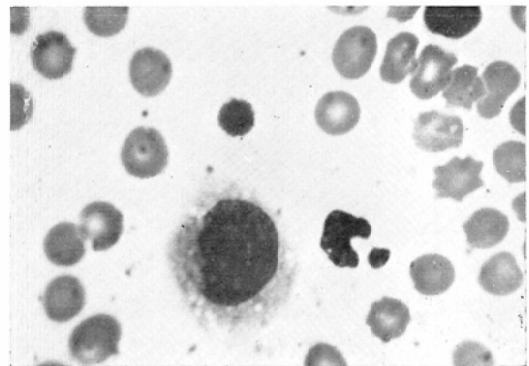


Fig. 2. 49 year old female. Carcinoma of the rectum with metastasis in the left abdominal wall. May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Large tumor cell with densely stained large nucleus, situating eccentrically. The cytoplasm is partly degenerated.

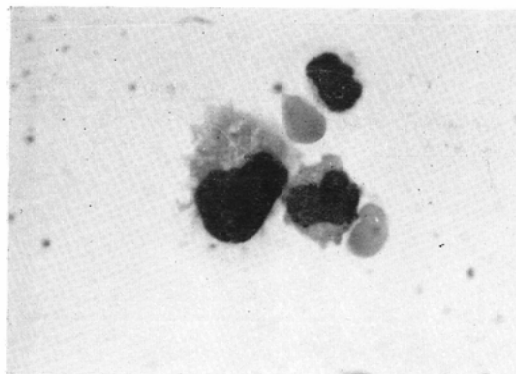


Fig. 3. 56 year old female. Carcinoma of the stomach. May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Large tumor cell with a large vacuole in the cytoplasm. The nucleus lies eccentrically. Ring cell.

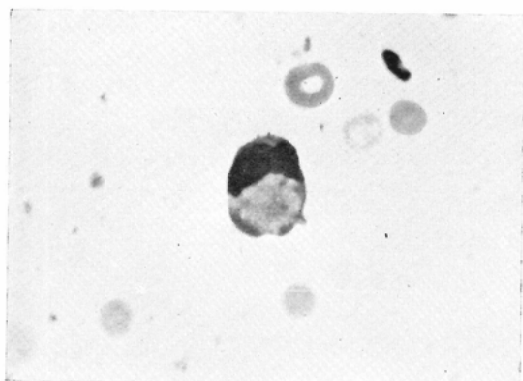


Fig. 4. 49 year old female. Carcinoma of the right breast. May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Large tumor cell with mitosis. Lightly stained cytoplasm.

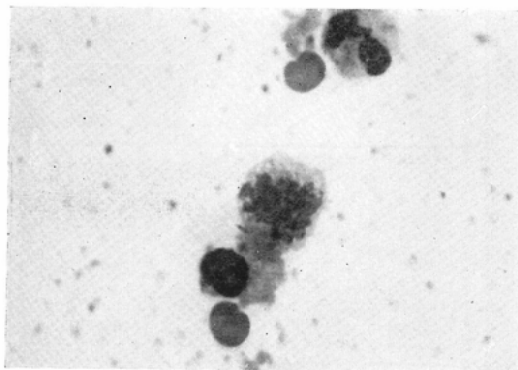
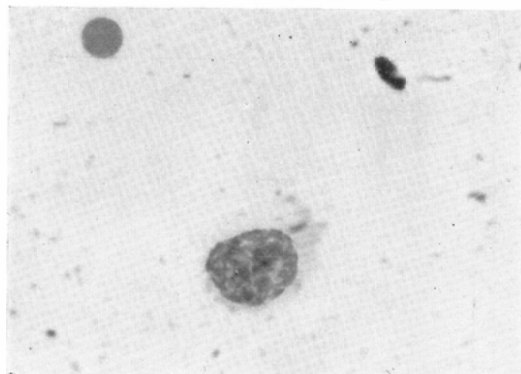


Fig. 5. 51 year old female. Carcinoma of the cervix (Stage III). May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Large tumor cell. The nucleus shows an irregular network-like structure with dense nucleoli. The cytoplasm is partly degenerated.



便あり、直腸癌として手術及びX線照射施行。1年前より左下腹部に腫瘤を生じ漸次崩壊し、これに対してX線治療を行つている例。腫瘍細胞では大きな核が濃染し偏心的に存在し、核小体は明瞭で、原形質は不明瞭な境界を示し且つ小さな空胞を含んでいる。

第3例(第3図)：56才、女。約1年半の上腹部不快感及び疼痛の後、X線検査で噴門より体部へかけて広汎な胃癌を診断され、X線照射を開始した例。細胞は大きく、核は端へと押しつぶされ、原形質には大きな空胞が生じている。印環細

胞と考えられる。

第4例(第4図)：49才、女。約半年前右乳房腫瘤を發見、1カ月前手術(單純癌)。術後照射を開始する前のもの。細胞は全体としてやゝ大きく、淡染している。核は不規則絮状で核分裂を示している。原形質には小さな空胞がみられる。

第5例(第5図)：51才、女。約2カ月前より性器出血あり、2週間前に子宮癌第3度で手術。術後照射開始前の標本。細胞は全体としてはかなり大きく淡染し、核も大きく明暗のある斑紋状の構造を示し、やゝ偏心的に存在し、明らかな核小体が見られる。原形質は変性に陥り境界明らかで

Fig. 6. 54 year old female. Carcinoma of the cervix(Stage III). May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Tumor cell with a densely stained large irregular nucleus. The cytoplasm is ill-defined and has vacuoles.

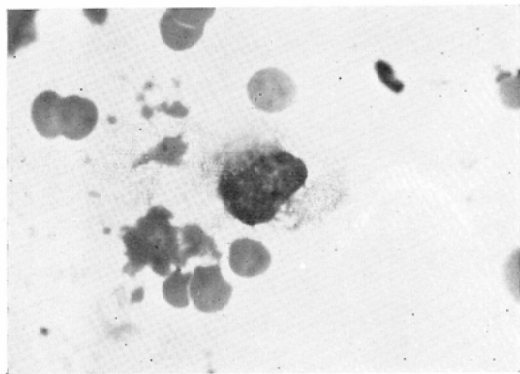
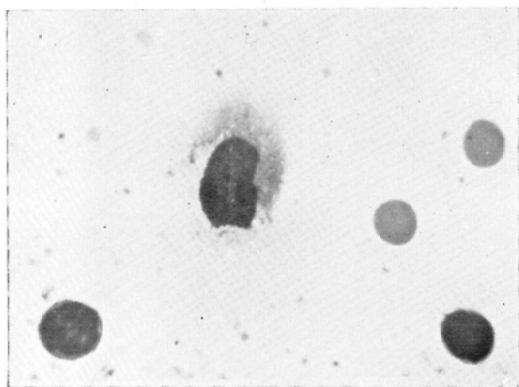


Fig. 7. 65 year old female. Carcinoma of the cervix (Stage IV). May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Tumor cell with an irregular large nucleus lying eccentrically. The cytoplasm is ill-defined and degenerated.

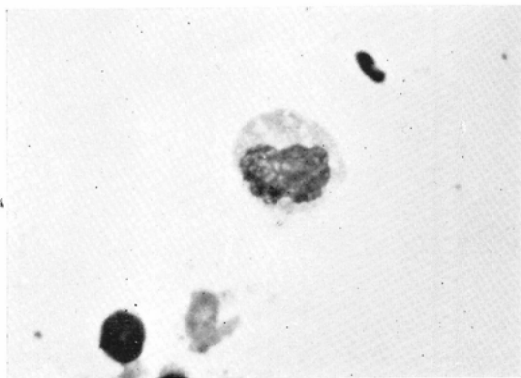


ない。

第6例(第6図): 54才, 女. 3カ月前性器出血あり, 子宮癌第3度で手術. 術後照射開始後間もない例で, 約半年後腰椎転移を来したもの. 細胞はかなり大きい, 原形質は変性に陥り境界不明瞭. 核は濃染し, 明暗の構造がみられ, やゝ不規則な形を示している.

第7例(第7図): 65才, 女. 約2年前より性器出血あり, 子宮癌として某病院で放射線治療を受け, 2カ月前より当院婦人科で子宮癌第4度と

Fig. 8. 47 year old female. Carcinoma of the left breast with radiation pneumonitis. May-Giemsa stain, $\times 1,000$. Large light tumor cell. The nucleus shows an elongated irregular form and network-like structure. The cytoplasm has small vacuoles.



してラチウム照射を受け, 更にX線治療のため受診した例. 受診当時の標本で, 前例と同じく不規則な形の濃染大型核がみられ, 原形質は変性に陥りつゝある.

第8例(第8図): 47才, 女. 約1年半前に左乳房腫瘍を認め, その1カ月後剔出(単純癌). その後間もなくX線照射を開始し, 終了後放射線肺炎を起し経過観察中の例. 大型細胞に不規則な形をした細長い核があり, 濃淡斑紋状に染まっている. 原形質には多数の空胞がみられる.

V 考 按

流血中のある一つの細胞を腫瘍細胞と判定することは極めて困難である場合が多い. このことは流血中の腫瘍細胞に関する研究の初期から全ての研究者によつて指摘されているところである. 即ち, Pool 及び Dunlop³⁾はこの研究を組織的に行つた最初の人達であるが, その際に認められた異常な細胞は必ずしも癌細胞と決めている訳ではなく, 円形, 楕円形, 或は軽度に彎曲した濃染核をもつ大きな球形の細胞で, 大単核球の2-10倍の大きさをもち, しばしば核膜は不規則であるものについて, これが特に1-2ヶ分離して存在する場合には, これを癌細胞と決定するには多くの困難があると述べている.

一方、近來の Papanicolaou の業績によつて次の如き癌細胞判定基準があげられ広く用いられている。即ち、

1. 細胞体の大型化
2. 核対原形質比及び核小体対核比の増加
3. 核小体の増大及び増加
4. 核色質の不整及び過染色性
5. 核膜の肥厚
6. 核形の不整化
7. 胞体縁の不鮮明化
8. 異常核分裂像の出現

Sandberg 及び Moore⁶⁾ は腫瘍細胞の完全な定義は決め難く、一般に腫瘍細胞は血液に含まれる細胞の中で最大で、その原形質はしばしば濃染し泡立つた如き外観を呈し、時として微細なアザール顆粒をもち、核は非常に大きく、数個の淡染する大きな核小体を含むものであつて、これらが塊状をなして集合しているときには容易に腫瘍細胞と判定出来ると述べ、更に腫瘍細胞と判定出来ず又正常血液成分とも考えられないものを“atypical cell”としている。又、同じく彼等¹⁰⁾はこの“atypical cell”は2群に分けられるとなし、その1つは普通に血液又は骨髄に認められる細胞で、骨髄芽球、大型前骨髄球、いろいろの成熟期の大型形質及び形質様細胞、巨大喰細胞、骨髄巨大細胞、骨芽球、などであり、もう1つのは血液又は骨髄中に普通には認められない細胞で、内皮性細胞、上皮性細胞、線維芽細胞などであり、第1群は腫瘍細胞との区別が比較的容易であるが、第2群は相当に困難であると述べている。更に彼等⁵⁾¹²⁾は腫瘍細胞の大きさを好中球のそれと比較し、同時にその形態及び染色性の意義を強調している。

Roberts 他⁸⁾は Sandberg 及び Moore⁶⁾ と同じく腫瘍の剖面から直接に塗沫標本を作つて比較し乍ら Papanicolaou の規準に従つて判定するとしている。この方法は最近広く支持されているものである。

一方、我国に於ても最近は前述の如き佐藤及び宗像¹⁵⁾の詳しい判定規準が挙げられているが、田

崎等¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾⁴²⁾も亦、主として Papanicolaou の規準を主軸としているいろいろの角度より検討している。そして癌細胞と断定出来ず、既知の如何なる細胞にも類型を求め得ないような或種の異型細胞を一応疑陽性として取扱つているが、これは非癌患者血液について充分検討すれば腫瘍細胞でないという判定に到るのであろうと述べている。又、他の人々と同じく集塊をなして存在する場合には腫瘍細胞の判定が容易になると言つている。

宇野¹⁴⁾¹⁹⁾は血液中に現われる腫瘍細胞を単核細胞型、多核細胞型、封入細胞型、対細胞型、連繫細胞型、連繫及び島の7型に分け、この中、封入細胞型、対細胞型及び島に特に注意して判定すべきであると述べ、更に⁴³⁾、腫瘍細胞の原形質、核、核小体などについての計測的な検討及び細胞化学的な検索を行い、その同定の問題を研究している。これらの点で、或は放射性アイソトープでも用いて、腫瘍細胞の確実な目安が把握出来れば大変好都合であらう。

一方、小野等²⁵⁾は腫瘍細胞と最も紛らわしいものの一つは恐らく異型リンパ球と称される細胞群であるとなし、実際に302例の癌患者で厳格にみて癌細胞と考えられたのは僅かに5例であつたと言ひ、極めて低い陽性率を挙げている。又、この癌細胞と極めて紛らわしい所謂巨細胞は健康者、非癌患者にも相当高率に発見されるもので、これを以て癌細胞と考えている報告が多いのではないかと批判している。

これに対して竹内等³⁰⁾は小野等の見解を認め、癌細胞でないものを癌細胞と判定する(over-estimation)可能性があり、従つて、異型細胞につきその異型性のズレの強さの程度によつて1点から5点までに採点し、5点細胞は癌細胞以外に考え難いものと決め、陽性率を云々する場合には何点以上何%とあらわすようにすれば合理的であらうと提唱している。

その他、いろいろの議論²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³²⁾³⁴⁾³⁶⁾⁴⁸⁾があるが、いづれも腫瘍細胞の判定の困難を強調している。私の行つた今回の検索に関しても例外ではな

い。殊に放射線治療患者では腫瘍剖面からの塗抹標本と比較判定する機会も殆んど得られないので、このすぐれた判定法も残念乍ら実施出来ない。

これを要するに、一応の判定規準は挙げられるにしても、個々の細胞に関しては決め手となるべきものがないことに因るものであつて、腫瘍細胞一般について特殊染色の如きものがない現在、これもやむを得ないことであろう。Papanicolaouの優れた業績によつても流血中の個々の細胞についての判定は全く困難であるし、小野等の厳しい批判も或は正しいかもしれないし、又、竹内等の考え方も合理的ではあるが、それも結局同じ困難に戻る。結局のところは癌細胞の本来の形態学的な特徴に基づくより他ないのであつて、何れを主にして判定しても同じ結果に落ち着くべきものである。従つて、Papanicolaouの説を中心とし、これにいろいろの人の意見を加え、更に自身の経験を加えた基準であり、比較的詳細な判定基準を分り易く解説した佐藤らの見解に従つて判定することにした訳である。同時に、常に経験に富む細胞形態学者の意見をきゝ乍ら熟練した眼で以て観察することがもつとも肝要なことゝ考える。

VI 結 論

1. 放射線治療を行つている患者について末梢流血中の腫瘍細胞を赤沈促進法（佐藤及び宗像氏グルコース・アラビヤゴム法）によつて検索し、陽性に証明した例を認めている。

2. 最も困難な問題は或る異常と思われる細胞を腫瘍細胞と判定することであり、いろいろの人の説があるが、結局のところ決め手となるべきものがなく、熟練した細胞学的観察眼が必要である。

3. 腫瘍細胞と思われるもの若干例を示した。

（本論文の要旨は第20回日本医学放射線学会総会（昭和36年4月、大阪）、第20回日本癌学会総会（昭和36年10月、仙台）、及び、主として第134回日本医学放射線学会関東部会（昭和36年12月、東京）に於て発表した。）

（本研究の一部は文部省科学研究費によつた。謝意を表する）。

VII 文 献

- 1) 黒田愨一郎、島山茂：日病会誌，45巻，581頁，昭和31年。
- 2) 景山正典他：癌の臨床，4巻，26頁，昭和33年。
- 3) Pool, E.H., and Dunlop, G.R.: Am. J. Cancer, 21: 99, 1934.
- 4) Cole, W.H., et al.: J.A.M.A., 155: 1549, 1954.
- 5) Moore, G.E., et al.: Ann. Surg., 146: 580, 1957.
- 6) Sandberg, A.A. and Moore, G.E.: J. Nat. Cancer Inst., 19: 1, 1957.
- 7) Malmgren, R.A., et al.: J. Nat. Cancer Inst., 20: 1203, 1958.
- 8) Roberts, S., et al.: A.M.A. Arch. Surg., 76: 334, 1958.
- 9) Engell, H.C.: Ann. Surg., 149: 457, 1959.
- 10) Sandberg, A.A., et al.: J. Nat. Cancer Inst., 22: 555, 1959.
- 11) Diddle, A.W., et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 78: 582, 1959.
- 12) Moore, G.E., et al.: J.A.M.A., 172: 1729, 1960.
- 13) 宗像秀夫，倉田当助：日病会誌，47巻，541頁，昭和33年。
- 14) 宇野広治：最新医学，13巻，2641頁，昭和33年。
- 15) 佐藤春郎，宗像秀夫：癌の臨床，6巻，1頁，昭和35年。
- 16) 田崎勇三：日消誌，57巻，1031頁，昭和35年。
- 17) 田崎勇三他：内科，5巻，729頁，昭和35年。
- 18) 田崎勇三他：日本医事報，1890号，3頁，昭和35年7月16日。
- 19) 宇野広治：第18回日本癌学会総会記事，Gann, Vol. 50, Suppl., 194頁，昭和34年。
- 20) 田崎勇三他：同上，195頁。
- 21) 斎藤宏：同上，197頁。
- 22) 吉田弘一，渡辺久：同上，199頁。
- 23) 若狭一夫：同上，199頁。
- 24) 相馬広明，鈴木二郎：同上，200頁。
- 25) 小野三郎：日本癌学会第3回癌シンポジウム，癌の臨床，6巻，471頁，昭和35年。
- 26) 田崎勇三他：同上，472頁。
- 27) 鈴木千賀志他：同上，474頁。
- 28) 小林健次他：同上，476頁。
- 29) 中西勉，大口善市：同上，477頁。
- 30) 竹内正七他：同上，478頁。
- 31) 林源信他：第1回肺癌研究会総会，昭和35年。
- 32) 宗像秀夫他：第19回日本癌学会総会記事，Gann, Vol. 51, Suppl., 256頁，昭和35年。
- 33) 間島進他：同上，257頁。
- 34) 大西盛光他：同上，257頁。
- 35) 若狭一夫他：同上，258頁。
- 36) 小林隆他：同上，259頁。
- 37) 長谷川俊治，和田義夫：同上，260頁。
- 38) 斎藤宏，大森幸夫：同上，261頁。
- 39) 佐藤博他：同上，262頁。
- 40) 鈴木千賀志他：第8回東北癌集談会，癌の臨床，6巻，709頁，昭和35年。
- 41) 間島進他：同上。
- 42) 田崎勇三他：日本癌学会第4回癌シンポジウム，癌の臨床，7巻，116頁，昭和36年。
- 43) 宇野広治：第20回日本癌学会総会，昭和36年。
- 44) 林源信：同上。
- 45) 山形徹一他：同上。
- 46) 間島進他：同上。
- 47) 遠藤辰一郎他：同上。
- 48) 竹内正七他：最新医学，15巻，1358頁，昭和35年。