



Title	X線照射抗腫瘍性物質投与時の Orotic Acid 使用
Author(s)	本永, 勲
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(4), p. 897-903
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19582
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

X線照射抗腫瘍性物質投与時の Orotic Acid 使用

滝川市立病院内科・放射線科（院長 吉川俊二）

本 永 勲

（昭和35年4月5日受付）

緒 言

悪性腫瘍の治療としてX線照射・放射線性物質の使用・抗腫瘍性物質の投与が臨床上広く応用されている。それに伴って種々なる障害が出現している。就中造血臓器の障害が最も重要であり、その治療として多くの薬物療法^{1)~8)}及び輸血が行われているが、その効果は一時的であり、大量を持続的に行うほかは殆んど無効に終り、ことに白血球数を増加させる作用は認められ難いといわれている。

X線照射例・抗腫瘍性物質投与例にOrotic Acid 1日量 600mg宛の連日経口投与を使用して、血液所見、特に白血球数の推移を観察したので報告する。

臨 床 例

I. X線照射と Orotic Acid との併用

症例1 岡〇〇ヨ 16才 ♀

昭和32年12月より子宮癌として下腹部・腰部にX線照射総量30000rを行い、昭和34年3月16日より再発のため第4回目の照射を開始した。4門照射で総量 10000r（管電圧 160kVp管電圧 3mA、濾過板 0.5mmCu + 0.5mmAl、照射野 10×10 cm²、焦点・皮膚間距離30cm、線強度32.4r/min、1回の照射線量は篩照射で 500r 宛、孔の比2:1）を4月23日終了した。4月8日まで24日間 Orotic Acid の経口投与を行つたが、白血球数の著明な増加、赤血球数・血色素量の改善をみた。軽い疲労感を訴えたほかは、何等の自覚症状も起らなかった。その後X線照射は4回2000rを行つたが、治療終了時にはなお白血球数は術前値より減少することはなかった（第1表）。

症例2 平〇〇ツ 60才 ♀

第1表 症例1 岡〇

月 日		16/Ⅱ	23/Ⅲ	1/Ⅳ	23/Ⅳ
血液所見					
赤血球数（万）		407		431	
血色素量（ザーリー %）		68		79	
色 素 指 数		0.84		0.95	
白 血 球 数		3200	5500	6300	3500
白血球百分率	好 酸 球	1.5	1.5	0.5	1.5
	中 性 桿 状 核	11.0	15.5	29.0	15.5
	分 葉 核	58.0	48.0	62.5	63.5
	リンパ球	21.0	25.5	4.0	24.5
	単 球	8.0	9.5	4.0	5.5

第2表 症例2 平〇

月 日		16/Ⅲ	23/Ⅲ	1/Ⅳ
血液所見				
赤血球数（万）		397		361
血色素量（ザーリー %）		70		74
色 素 指 数		0.88		1.02
白 血 球 数		4200	4800	4700
白血球百分率	好 酸 球	0.5	1.5	1.0
	中 性 桿 状 核	6.5	8.5	8.0
	分 葉 核	57.5	45.5	68.5
	リンパ球	31.5	37.0	16.5
	単 球	4.0	8.0	6.0

第3表 症例3 田〇

月 日		10/Ⅲ	23/Ⅲ	5/Ⅳ	22/Ⅳ	1/V
血液所見						
赤血球数（万）		436				309
血色素量（ザーリー %）		70				76
色 素 指 数		0.92				1.21
白 血 球 数		7500	7500	8400	5300	7100
白血球百分率	好 酸 球	1.0	2.0	3.0	1.5	15.5
	中 性 桿 状 核	16.0	21.0	15.0	10.5	9.0
	分 葉 核	68.0	57.5	70.0	75.0	59.5
	リンパ球	11.0	11.5	8.0	9.5	16.0
	単 球	4.0	8.0	4.0	3.5	0

第4表 症例4 エ○

血液所見	月 日	7/IX	14/IX	22/IX
赤血球数(万)		371	375	362
血色素量(パーセント)		62	69	62
色素指数		0.84	0.92	0.86
白血球数		5500	4500	7600
白血球百分率	好酸球	2.0	2.0	1.5
	桿状核	8.5	10.0	12.0
	中性分葉核	65.5	69.5	63.0
	リンパ球	17.0	14.0	20.5
	単球	7.0	4.5	3.0

第5表 症例5 片○

血液所見	月 日	18/II	7/III	19/III	30/III
赤血球数(万)		348			362
血色素量(パーセント)		71			64
色素指数		1.01			0.88
白血球数		9500	4700	9500	9800
白血球百分率	好酸球	2.5	1.5	3.5	0
	桿状核	18.5	30.0	29.5	16.5
	中性分葉核	63.5	47.0	52.5	63.5
	リンパ球	5.5	10.5	6.0	8.5
	単球	10.0	11.0	8.5	11.5

子宮癌として昭和32年1月よりラザウム照射265ミリキュリー時、X線照射総量31500r施行。昭和34年3月16日より4月4日まで再発のために4門照射で総量8000r(条件症例1と同じ)を照射した。その間20日間 Orotic Acid を投与したが、リンパ球の減少が認められたが、白血球数の減少は現われなかった(第2表)。

症例3 田○エ 45才 女

血痰・胸痛・心悸亢進を訴えて昭和33年11月13日入院した。他医にて肺結核として化学療法をうけていたという。胸部X線直接撮影にて左肺上中野に均等濃厚陰影を認め、下縁鮮明にして、他肺野に病巣を認めない。安静・対症的治療にて経過を観察したが、自他覚的症状の増悪・X線写真所見の増強もなく、結核菌は塗抹・培養をくりかえしたが陰性であった。肺腫瘍として昭和34年3月12日よりX線照射(照射野8×8cm²、他の条件は症例1に同じ)を開始すると同時に Orotic

Acidの内服(52日間)を行つた。左胸部・背面よりのX線照射総量16000rを4月25日に終了したが、白血球数の著明な減少はみられなかった(第3表)。

症例4 エ○太○ 60才 男

昭和34年5月右上顎骨癌にて手術、その後⁶⁰Co Tele 照射、8月左季肋部に腫瘤出現したので切除(病理組織学的に扁平上皮癌)したが、都合により9月7日当院に転医入院した。耳鼻咽喉科的診察にて頭蓋骨・眼窩への転移を認め、右頬部膨隆・右眼瞼浮腫・開口障害が存する。9月7日より左上腹部の手術痕痕部にX線照射(管電圧120kVp、管電流3mA、濾過板0.3mmCu+0.5mmAl、照射野5×6cm² 焦点・皮膚間距離23cm、線強度22.6r/min. 1回の照射線量300r宛)を行い、同時に Orotic Acid の投与を行つた。総量2100r照射後の9月15日に白血球の著明な減少をみないので退院した。更に1週間 Orotic Acid を投与した後は白血球が照射前値より著明に増加した。(第4表)。

症例5 片○ヨ 53才 女

縦隔竇腫瘍(病理組織学的に細網肉腫)にて昭和33年2月よりX線照射総量30000r、テスバミン注射総量300mg、右肉腫性肋膜炎に対する³²P 5mc注入を試みて軽快したが、左肺転移巣の増悪のため昭和34年2月18日再入院した。左胸部へのX線照射(照射野10×8cm²、他の条件は症例1と同じ)と週1回テスバミン5mg宛注射とを併用した。3月7日X線照射16回、総量8000r、テスバミン総量20mg使用後白血球数の減少傾向を示したので、Orotic Acid 投与24日間を行いながら、更にX線照射をつづけ、7回、3500rを追加し、肺転移巣の縮小をみて退院した。白血球数も再入院時の状態まで回復した(第5表)。

II. 抗腫瘍性物質投与後の Orotic Acid の併用

症例6 ○坂○行 37才 男

昭和34年1月24日、嘔吐・腹痛を訴えて入院。上腹部に腫瘤をふれ、胃癌として2月3日胃切除術を施行し、病理組織学的にCalcinoma solidum

第6表 症例6 ○坂

月 日		28/ I	11/ III	16/ III	24/ III	31/ III	7/ IV	17/ IV	25/ IV
血液所見									
赤血球数(万)		350	378	359		329			
血色素量(ザリー %)		64	78	75		73			
色 素 指 数		0.90	1.03	1.04		1.14			
白 血 球 数		6600	1600	1500	2000	3000	4100	5900	6200
白血球 百分率	好 酸 球	0	1.0	0.5	1.5	0.5	0	1.0	2.5
	中 性 桿状核	6.0	16.5	7.5	11.5	16.0	12.5	2.0	4.0
	分葉核	60.0	30.0	33.5	32.0	30.0	41.0	51.0	67.0
	リンパ球	25.0	41.5	58.5	41.0	38.5	36.5	37.5	18.0
	単 球	9.0	11.0	8.0	14.0	16.0	10.0	8.5	8.5

第7表 症例7 松○

月 日		23/ III	30/ III	8/ IV	20/ IV	8/ IV	18/ IV	25/ IV	2/ X	9/ X	16/ X	23/ X	30/ X
血液所見													
赤血球数(万)		209	272		279	223	311	333	389	303	303	297	346
血色素量(ザリー %)		27	53		54	50	43	63	50	57	58	59	52
色 素 指 数		0.65	0.97		0.97	1.12	0.69	0.95	0.64	0.94	0.96	0.99	0.75
白 血 球 数		6500	9300	8100	8800	4000	5300	7400	6800	7300	7500	7900	7800
白血球 百分率	好 酸 球	1.5	0.5	3.0	1.5	0.5	1.5	1.5	3.5	2.0	0.5	2.5	1.5
	中 性 桿状核	18.0	15.5	13.0	19.5	8.0	16.0	8.5	9.5	6.5	11.5	14.5	7.5
	分葉核	57.5	59.0	59.0	60.5	71.0	64.5	73.5	70.0	73.5	75.5	65.0	74.5
	リンパ球	16.0	18.0	18.0	15.5	20.0	16.0	15.0	11.5	12.5	8.0	9.0	11.0
	単 球	7.0	7.0	7.0	3.0	0.5	2.0	1.5	5.5	5.5	4.5	9.0	5.5

であつた。術後2月15日より3月11日までナイトロミン注射50mg宛連用24回、総量1200mgにて白血球数1600となり、次いで黄疸が出現した。血清黄疸指数20、高田反応陰性、尿ウロビリノーゲン反応弱陽性、ビリルビン反応強陽性、BSP試験45分後35%を示した。3月11日より Orotic Acid を49日間(4月28日まで)投与した。白血球数は漸次増加し、38日目には正常値に復した。また尿所見も消失し、皮膚の黄疸も軽減し、血清黄疸指数も6となり、BSP試験も45分後0%と正常となつた。疲労感・食思不振も消失し、4月25日退院した(第6表)。

Ⅲ. 抗腫瘍性物質と Orotic Acid との併用

症例7 松○○歳 59才 ♂

昭和34年2月23日、嘔吐・腹痛を訴えて入院。全身浮腫性、結膜に高度の貧血を認め、上腹部に抵抗感・圧痛を証明し、胃X線透視にて胃体部に

陰影欠損・悪性粘膜像を認めた。胃癌として3月17日開腹するに、腫瘤は超手拳大で後壁に存し、前壁にも広範囲に浸潤し、かつ浮腫性を示し、肝・小網膜・周囲リンパ腺・結腸への転移を認め、胃腸吻合術不能のため、そのまゝ手術を終つた。

4月1日よりナイトロミン錠30mg宛5日間、50mg宛15日間投与を行い、同時に Orotic Acid を併用(20日間)したところ、血液所見には特別な変化が認められなかつた。次いで6月10日よりテストバミン5mg宛注射連用7回を行つたのち、週1回の間歇投与をつづけ、9月8日(19回、総量95mg)に白血球数4000を示したので、再び Orotic Acid の併用を行い、白血球数の推移について観察中であるが、漸次増加して正常値に復した。テストバミン使用量は現在27回、総量135mgである(第7表)。

症例8 ○田○江 65才 ♀

第8表 症例8 ○田

月 日		11/XI/33	2/IV/34	13/V	7/IX	18/IX	25/IX	2/X	12/X
血液所見									
赤血球数(万)		297	319		195	199	179	186	160
血色素量(ザリー %)		54	64		47	40	38	39	34
色 素 指 数		0.91	1.00		1.24	1.01	1.06	1.05	1.07
白 血 球 数		6100	4100	6600	3700	4200	4400	4400	3800
白血球 百分率	好 酸 球	1.0	1.0	3.0	2.0	8.0	10.0	4.0	2.0
	桿状後 中性	19.0	5.5	9.0	1.0	2.0	9.5	16.5	22.0
	分葉核	63.5	58.0	61.0	78.5	54.0	53.5	54.0	57.5
	リンパ球	11.5	26.0	24.0	18.0	21.0	21.5	20.0	15.5
	単 球	5.0	9.5	3.0	0.5	5.0	5.5	5.5	3.0

第9表 症例9 ○川

月 日		29/VII	19/VII	31/VII	7/IX	11/IX	17/IX	25/IX	2/X	9/X	16/X	23/X	30/X
血液所見													
赤血球数(万)		412					384	349		436	356	322	394
血色素量(ザリー %)		81					67	49		53	66	55	58
色 素 指 数		0.98					0.87	0.70		0.61	0.86	0.85	0.84
白 血 球 数		7300	4300	4000	2500	3100	5200	5700	6600	6700	6000	5700	6600
白血球 百分率	好 酸 球	6.0	7.0	6.5	8.5	8.0	5.5	0.70	6.5	10.5	13.0	8.5	10.0
	桿状核 中 性	3.5	2.5	6.0	7.0	8.5	13.0	10.5	10.0	3.0	6.5	4.0	7.5
	分葉核	59.0	56.0	61.5	43.5	31.5	41.5	59.5	60.0	69.0	66.5	71.0	63.5
	リンパ球	25.0	26.5	18.5	35.5	42.0	28.5	17.0	16.5	9.0	9.5	9.0	13.0
	単 球	2.5	7.0	7.5	5.5	10.0	11.5	6.0	7.0	8.5	4.5	7.5	6.0

子宮体部癌として X線照射総量 28000r, ラヂウム照射3000ミリキューリー時を実施したが, 血便・腹痛・食思不振の増強のために昭和33年11月8日入院した. 対症的治療を行つたが, 12月10日より34年3月27日までテスパミン総量 200mg使用(1日5mg宛注射連用30回後に白血球数3000と減少したので, その後は週1回5mg宛の間歇投与を行つた)した. 終了時には白血球数4100となり, 百分率には特記所見はなかつた. 白血球数の正常に復した5月13日より再びテスパミン5mg宛注射7日間連用後, 週1回の間歇投与に移り, 21回総量 105mgにて白血球数3700となつたので, 9月11日より Orotic Acid の併用を行い, 白血球数の推移を観察した. 白血球数は Orotic Acid 投与前値より減少を示さなかつたが, テスパミン25回投与総量 125mgにて9月30日中止した. 赤血球数・血色素量は極く僅かに減少を示している. その後 Orotic Acid の単独投与を1週間づつ

たが, 癌悪液質高度となり, 下血による貧血は増悪の傾向を示し, 白血球数も稍と減少した. 併用中止後の12日目, 10月24日死亡した(第8表).

症例9 ○川○○郎 74才 男

昭和34年7月6日腹痛・上腹部不快感を訴えて来院した. 体格・栄養共に中等度, 上腹部圧痛を証明, 赤沈1時間値32mm, 血清スベルミン反応陽性, 糞便潜血反応陰性, 胃部X線透視にて, 胃角から体上部にわたり大彎側辺縁不整, 圧迫により悪性粘膜像, 中心部に小豆大癌性潰瘍像を認め, この部に平らな感じの抵抗感をふれ, 十二指腸曲拡大を認めた. 胃癌として7月29日よりテスパミン錠1日6mg宛内服を開始した. 8月19日白血球数4300を示したので Orotic Acid を併用した. 9月6日テスパミン錠総量 234mgにて中止したが, 白血球数は2500まで減少した. しかしOrotic Acid の内服により白血球数が正常値に近く回復した9月18日(5200)より, テスパミン注射週1

回5mg宛の間歇使用を開始した。Orotic Acidとの継続併用により白血球数は漸次増加の傾向を示しているが、テストバミン使用量は現在7回、総量35mgであり、なお経過観察中である。Orotic Acid 投与時胃部膨満感の増加を訴えたがまもなく消失した(第9表)。

症例10 長〇〇作 61才 3

1カ月前より食思不振・左腹痛・腰痛・背痛が増悪したので昭和34年9月3日入院した。体格・栄養共に中等度、結膜に貧血を認めない。舌は稍々乾燥し、淡い白苔を示す。腹部陥凹し、緊張正常にして、臍左方に軽圧痛を証明するも、腫瘍をふれ難い。リンパ腺腫脹をふれない。糞便潜血反応強陽性、胃部X線透視にて胃角上部より幽門前部小彎側にわたり陰影欠損、中央に拇指頭大をこえる潰瘍像を伴い、悪性粘膜像を示す鶏卵大腫瘍を触れ、硬靱・軽い圧痛を示し、触診による移動性並に固定可能で、呼吸性移動が容易である。赤沈1時間値11mm、血清スベルミン反応陽性。胃液は遊離塩酸欠如し、総酸度8~14で低く、潜血反応・ニンヒドリン反応・ウツフェルマン氏乳酸証明法共に陽性。9月30日開腹術を行うに胃角前壁に鶏卵大腫瘍を認め、漿膜迄浸潤巣をみる。腫瘍部より幽門輪をこえ十二指腸にいたるまで大彎側に多数にリンパ腺腫脹をみる。小彎には胃角より噴門の近くまでリンパ腺腫脹が少数存する。肝・脾に異常なく、胃切除術を完了した。病理組織学的には円柱上皮癌であつた。10月7日よりテストバ

ミン注射1日5mg宛連用とともに Orotic Acid の併用を行ない、軽度の白血球数の減少が出現しているが、治療上支障がなく、現在テストバミン23回、総量115mgまで使用し、なお経過観察中である(第10表)。

考 按

Orotic Acidを再生不良性貧血に使用して白血球数その他の血液所見の改善を認めた症例⁹⁾¹⁰⁾が報告されており、就中骨髓像ではその投与前後を比較すると、Erythropoese が Leucopoese に比して初め増加していたものが、正常化される所見を認めている¹⁰⁾。また春名ら¹¹⁾は1日1200mg使用にて放射性貧血に有効であり、白血球数増加作用を有しているという。阪田もX線照射後の白血球数減少に用いて著効をえている。若林ら¹²⁾はOrotic Acid をX線照射前に投与した場合に著明な防護効果を有することを動物実験で証明している。

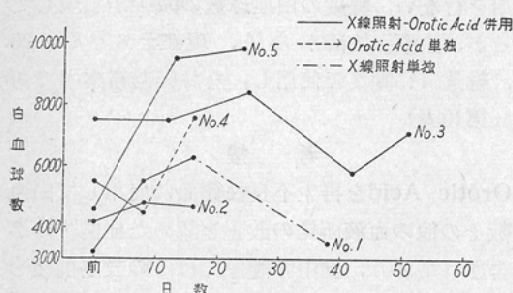
私もOrotic Acid 1日600mg宛の投与により、X線照射中の白血球数減少を予防しえたと思われる成績を5例にえた。即ちⅠ型：併用後白血球数が増加した場合は症例1、5。Ⅱ型：殆んど減少しなかつた場合は症例2。Ⅳ型：減少の傾向を若干示したが、治療上支障なかつた場合は症例3、4であつた。しかしⅢ型：しばらく減少したが後に回復した場合。Ⅴ型：強い減少傾向を示し治療中断のやむなきに至つた場合の症例はなかつた。また症例1は併用による白血球数増加後、X線照射単独により白血球数は減少傾向を示しており、症例4は併用後に Orotic Acid 単独使用を試みて、逆に減少した白血球数は増加の傾向を示していた。症例5はX線照射・テストバミン注射併用にて白血球数の減少したときに、X線照射とOrotic Acidとの併用を行つて著効をえたものである(第1図)。

更に抗腫瘍性物質の投与中に Orotic Acid を併用した4例にも同様な結果が認められた。即ちⅠ型は症例9、7(テストバミンとの併用)、Ⅱ型は症例8、Ⅳ型は症例10、7(ナイトロミンとの併用)であり、Ⅲ型、Ⅴ型はなかつた。また症例

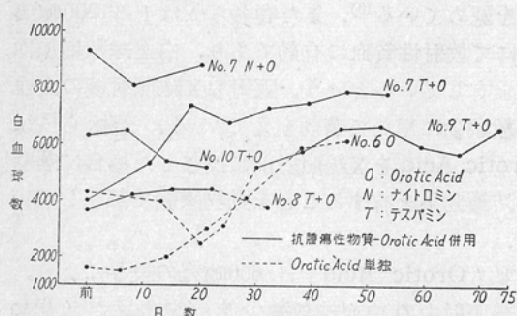
第10表 症例10 長〇

月日		9/X	7/X	14/X	21/X	28/X
血液所見						
赤血球数(万)		406	523	540	485	509
血色素量(ザ-リ%)		80	81	98	91	85
色素指数		0.99	0.77	0.91	0.94	0.72
白血球数		8600	6300	6500	5400	5200
白血球百分率	好酸球	1.0	2.0	0.5	4.0	5.0
	桿状核	3.5	7.5	9.0	3.5	3.5
	分葉核	56.5	59.5	64.5	61.5	40.0
	リンパ球	35.0	26.5	22.0	25.0	54.0
	単球	4.0	4.5	14.0	6.0	5.5

第1図 X線照射と Orotic Acid との併用



第2図 抗腫瘍性物質と Orotic Acid との併用



7, 8ともにテストバミンの使用により著明な白血球数減少が起つたときに, Orotic Acid を併用してテストバミン投与を継続した例である. 症例9はテストバミン錠内服にて白血球数減少を示したので中止して Orotic Acid の単独使用を開始したが, 白血球数は更に一時減少したが, のちに増加したので(Ⅲ型), テストバミンの再投与と Orotic Acid との併用を行ない, 白血球数の増加がおり, 正常値に復した例である. 症例7のナイトロミン錠と Orotic Acid の併用時に白血球数の減少を示しているが, 正常値の範囲であつた. 症例8はテストバミン注射中止後, なお, Orotic Acid を継続投与したにかかわらず白血球数の減少傾向を示しているのは, 癌悪液質の高度に進展しているためと思われる(第2図).

症例6はナイトロミン注射により高度の白血球数減少(1600)を惹起し黄疸を伴つが, 注射中止後 Orotic Acid の投与により正常値に復し, 黄疸も消失した例である.

症例が少ないので, 断定できないが, Orotic

Acid は何等かの白血球数増多作用を有するものと推定される. この点は放射線取扱者に常用させることにより, 放射線障害の予防にかなり効果をあげうる薬剤であろうと推定される.

赤血球数・血色素量は軽度の減少を示すものが一部にあり, 著明な増加の傾向は認められなかった. 白血球百分率は正常化の傾向を示すものが多かった. 今後多数の症例について追及していくつもりである.

なお大量長期投与によつても何等副作用がないといわれているので¹³⁾, 更に大量を長期間にわたり使用すれば, 一層よい成績をあげうると思われる. 10例中著明な副作用を認めたものは1例もなかった.

核酸前駆物質として注目されている Orotic Acid は投与された蛋白・アミノ酸の利用を亢進したり¹⁴⁾, Orotic Acid から合成されるウリジン2 磷酸グルクロン酸が肝内で有毒物と結合して, グルクロン酸抱合解毒に役立つといわれていることより¹⁵⁾¹⁶⁾, 放射線障害や抗腫瘍性物質投与時の障害の過程に対して, 解毒の乃至は造血臓器の機能低下の改善に役立つものと推定される.

結 語

X線照射例5例, 抗腫瘍性物質使用例4例に Orotic Acid 投与を併用して, 白血球数減少に対して防衛的に作用することを認めた. また何等かの白血球数増加作用を有するものと推定される.

ナイトロミン投与後白血球数1600に減少した症例に Orotic Acid を投与して著効を認めた.

放射線照射並に抗腫瘍性物質使用時に早期より投与することによる副作用の予防, 更に放射線取扱者に常用して放射線障害の予防に効果をあげうる薬剤と考えられる.

拙筆するにあたり 終始御懇篤なる御指導と御校閲とを賜つた滝川市立病院長吉川俊二博士に衷心より感謝の意を表します. また Orotic Acid の御提供, その他種々の御便宜をいただいた小野薬品工業株式会社に厚く御礼申します.

文 献

- 1) 豊原: 新薬と臨床, 6, 171 (昭32). —2) 斎藤

: 臨床, 6 (1) (昭28). —3) 若林: 医療, 10, 251 (昭31). —4) 一宮ら: 臨床婦人科産科, 11, 249 (昭32). —5) 徳山ら: 治療, 40, , 1044 (昭33). —6) 春名ら: 治療, 38, 541 (昭31). —7) 本山ら: 新薬と臨床, 8, 512 (昭34). —8) 倉光ら 第1回原子力シンポジウム報文集, 850—9) 山田ら: オロトンサン文献抄録集 I, 42 (昭34). —10) 山崎ら: オロトンサン文献抄録集 I, 21 (昭34). —11) 春名ら: オロトンサン文献, 放射線領域に於ける Orotic Acid の使用経験 (昭34). —12)

若林ら: オロトンサン文献, ハツカネズミの放射線致死過程に及ぼすオロチン酸の影響 (昭34). —13) Randles, R.W., Brewer, S.S. Jr.: Blood, 13, 99 (1953). —14) Moruzzi, D.G., Marchetti, M., Viviani, A.: Internat. Zschr. Vitamin Forschg. 26, 328 (1956). —15) Dutton, G.J., Storey, I.D. E.: J. Am. Chem. Soc., 79, 5325, (1957). —16) Isselbacher, K. J., Anderson, E. P., Kurahashi, K., Kalcker, H. M.: Science, 123, 635 (1956).