

尿路進行癌に対する Mitomycin C, Urokinase 併用療法に対する基礎的および臨床的研究

片 海 七 郎*

(昭和50年1月23日受付)

要 旨

尿路進行癌に対して化学療法を行なうに際し制癌剤の効果を高めるための条件を実験的に検討し、併せて臨床的応用を試みた。

実験動物は300g前後の呑龍ラットを用いた。Mitomycin Cを静脈内、腹腔内に one shot で投与した時の血中内 MMC 濃度の推移を測定、ついで MMC 5 mg/kg を静脈内に one shot で投与し、健常の腎、膀胱、睪丸、肝組織の MMC 濃度の経時的变化を検討すると、投与後20分で最高組織内濃度に達した。さらに吉田肉腫を膀胱粘膜下、腎、皮下に移植し、MMC 単独の場合と plasmin と MMC を併用した場合の腫瘍内濃度を測定した結果、併用したほうが単独の場合より MMC の腫瘍内濃度が高値を示した。

以上を基礎実験とし MMC, Urokinase 併用療法を尿路進行癌症例に施行し効果のあることを確めた。

Keywords: Mitomycin C, Urokinase, 尿路系腫瘍, 化学療法, 併用療法, 制癌剤

略語一覧: MMC: Mitomycin C UK: Urokinase

序 文

癌の化学療法は、その応用法の検討により、年々好成績を上げつつあるが、泌尿器科領域の末期癌に対してのその成績は未だ不良である。nitrogen mustard がはじめて癌の化学療法剤として用いられて以来、今日まで多くの制癌剤が報告されてきた。しかし、これらの薬剤はいずれも実験腫瘍に対しては強い制癌力を示し、その発育をいちじるしく抑制するか、あるいは停止させ、あるいは、癌腫を根治させることのできるものもある。しかるに、これ等薬剤を臨床的に応用した場合、その治療効果ははなはだ不満足といわざるを得ない現状であり、動物実験で得たようなすぐれた効果が期待されるとは限らない。すなわち、全身的に制癌剤を投与した場合、強い副作用の発現などにより、実験腫瘍に対し効果をあげ得

る量をそのままヒト癌腫に用いることは不可能であり、したがって、その効果も満足すべき域に達し得ない。また、実験腫瘍をヒトの癌腫と同一視することにも問題があり、実験腫瘍に好成績をおさめた薬剤が必ずしもヒト癌腫に同様な効果をおさめるとは限らないであろう。しかし、投与法を工夫し、薬剤に基づく全身的副作用を軽減し得るならばすぐれた臨床効果も期待できるものもあると思われる。木村¹⁾らは制癌剤投与による腫瘍細胞の変性、崩壊の過程に lysosome が関与していることを明らかにするとともに、制癌剤と lysosome labilizer の併用による制癌効果増強の可能性を論じた。仁井谷²⁾らは、plasmin に lysosome labilizer としての作用のあること、また plasmin と MMC の併用で吉田肉腫細胞の lysosome をさらに labilize させることを証明し、臨床的にも明らかな効果増強の認められることを報告してい

* 千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 百瀬剛一教授)

SHICHIRO KATAUMI: Experimental and Clinical Study on Combination Therapy with Mitomycin C and Urokinase for Advanced Urinary Cancers.

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, January 23, 1975.

る。実験的にも、近田³⁾は、plasmin と 5FU の併用により吉田肉腫細胞内の 5FU 濃度の明らかな増加を証明している。さらに仁井谷⁴⁾らは lysosome が脂質蛋白質の膜構造をもっていることから、lipoprotein lipase にも lysosome を labilize させる作用のあることを明らかにし、臨床的にも血中の lipoprotein lipase を増加させるデキストラン硫酸と制癌剤を併用させることにより制癌効果増強の可能性を論じている。著者も、plasmin と MMC 併用を移植腫瘍を用いて実験的に検討を加えるとともに臨床的にも応用した。

1. 動物実験

1. 実験材料ならびに実験方法

a. 実験材料

実験動物：300 g 前後の雄呑龍ラット

腫瘍：吉田肉腫

使用薬剤：MMC (協和酵酵), plasmin (ミドリ十字)

b. 実験方法

1) MMC 1 mg/kg を尾静脈内および腹腔内に one shot で投与した場合の心室内血中濃度を測定。

2) MMC 5 mg/kg を one shot で尾静脈内に投与して腎、膀胱、辜丸、肝の組織内濃度を経時的に測定。

3) あらかじめ腹水腫瘍を継代しているラットより、腹腔内移植後 5—7 日目の腹水を採取し、原液のまま腎実質内、膀胱粘膜下、皮下に移植し、移植後 10 日目に実験に供した。膀胱粘膜下への移植方法は、まずラットをエチルエーテル麻酔した後、下腹部正中切開を加え、膀胱を創外に露出し、腹水腫瘍が腹腔内および膀胱内に入らぬよう十分に注意をし、膀胱前壁の粘膜下に 0.01 ml を移植した。腎への移植は左背部切開にて後腹膜腔より腎に達し、腎実質内に 0.02 ml を移植した。この際にも、腹水腫瘍が腎盂や腎周囲へ漏れないよう注意をした。皮下へは背部の皮下へ直接 0.1 ml を注入移植した。MMC 5 mg/kg を尾静脈内に one shot で投与し腫瘍内濃度を経時的に測定した。

4) 吉田肉腫細胞を、3) と同様の方法で膀胱粘膜下、腎、皮下に移植し、plasmin 200 cu/kg を腹腔内に投与し、投与直後、10 分、20 分、30 分、60 分後にそれぞれ MMC 5 mg/kg を尾静脈内に one shot で投与し、20 分後の腫瘍内濃度を測定。

MMC 濃度の定量は、E. coli B を使用する薄層カッパ法⁵⁾により行なった。

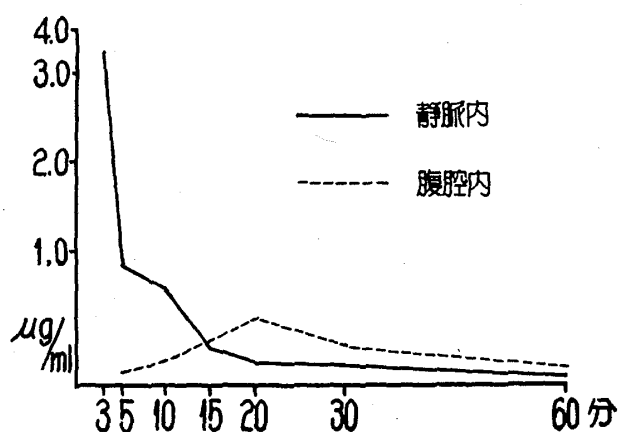


図 1. MMC 1 mg/kg 静脈内および腹腔内投与後の経時的左心室内 MMC 濃度。

2. 実験成績

1) MMC 1 mg/kg を尾静脈内に投与した場合の血中濃度は、図 1 のごとく、3 分後で 3.40 $\mu\text{g/ml}$ 、5 分後で、0.96 $\mu\text{g/ml}$ と短時間で急峻な曲線を描いて減少する。腹腔内投与では、3 分後 0.12 $\mu\text{g/ml}$ と低値であるが、20 分後では、2.45 $\mu\text{g/ml}$ と最高血中濃度を示し、その前後の増減はゆるやかである。さらに 10 分、20 分、30 分後における腎、膀胱、肝、辜丸の組織内濃度を測定したが、静脈内、腹腔内投与とも測定不能であった。

2) MMC 5 mg/kg を静脈内に one shot にて投与し、投与後 10 分、20 分、30 分後の臓器内濃度を測定してみると、表 1 のごとく、20 分後に最高組織内濃度を示し、腎では 0.080 $\mu\text{g/g}$ 、膀胱 4.747 $\mu\text{g/g}$ 、辜丸 0.139 $\mu\text{g/g}$ である。膀胱組織は摘出後十分に生食水で洗滌した後測定したが、他の臓器に比し 40—50 倍の高濃度であった。

3) 吉田肉腫細胞をラットの腹腔内へ移植し、この腹水を腎実質内、膀胱粘膜下、皮下に移植し、移植後 10 日目に実験に供した。この吉田肉腫移植ラットに MMC 5 mg/kg を静脈に one shot にて注入し、腫瘍内 MMC

表 1. MMC 5 mg/kg 投与時の組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$)

	10 分	20 分	30 分
腎	0.071	0.080	0.067
腎 移 植 腫 瘍		0.130	
肝	—	—	—
膀 胱	4.695	4.747	3.330
膀胱 移 植 腫 瘍		7.318	
辜 丸	0.059	0.139	—
皮下 移 植 腫 瘍		0.142	

濃度を測定した。2) の実験にて、20 分後に臓器内濃度が最高値を示すことを確かめてあるので、この群については注入後 20 分の MMC 濃度を測定した。表 1 のごとく、皮下移植腫瘍 0.142 $\mu\text{g/g}$ 、腎移植腫瘍 0.130 $\mu\text{g/g}$ 、膀胱移植腫瘍 7.318 $\mu\text{g/g}$ であり、健常組織に比し腎は 1.6 倍、膀胱は 1.5 倍の濃度を示した。

4) 腎、膀胱粘膜下、皮下への吉田肉腫移植ラットに plasmin 200 cu/kg を腹腔内に注入し、注入直後、10 分、20 分、30 分、60 分後のそれぞれに MMC 5 mg/kg を one shot で尾静脈内に投与し、投与後 20 分の腫瘍内濃度を測定した。表 2 のごとく、経時的にみて、腎、皮下の場合には差が見られなかったが、膀胱の場合には、30 分、60 分後にかなり高濃度に測定されている。

3. 小 括

舌嚕ラットを用いて、経静脈内に one shot で MMC 5 mg/kg 注入した場合、健常の腎と膀胱、皮下移植腫瘍、

表 2. Plasmin 200 cu/kg+MMC 5 mg/kg 投与時の組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$)

Plasmin 投与後	直後	10分	20分	30分	60分
腎 移 植 腫 瘍	0.137	0.141	0.172	0.132	0.179
膀胱 移 植 腫 瘍	14.65	14.26	14.68	56.10	39.39
皮下 移 植 腫 瘍	0.199	0.246	0.969	0.147	0.303

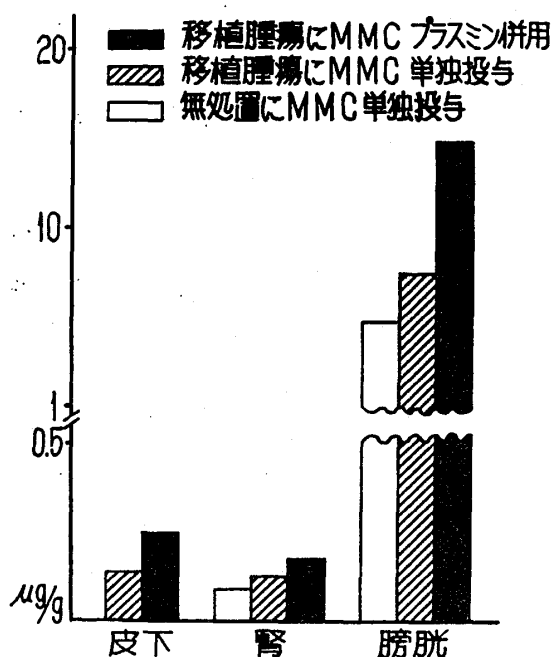


図 2. 各臓器内 MMC 濃度の比較。皮下、腎、膀胱共に MMC 単独よりも Plasmin と MMC 併用のほうが高濃度になることを示している。

腎移植腫瘍、膀胱移植腫瘍の MMC 濃度は、図 2 のごとく健常の組織より腫瘍組織に大量に集中する傾向があり、腎では、健常腎 0.080 $\mu\text{g/g}$ 、移植腎腫瘍では 0.130 $\mu\text{g/g}$ と約 62% の増加を示し、膀胱では、4.747 $\mu\text{g/g}$ に対し 7.318 $\mu\text{g/g}$ と約 54% の増加を示している。膀胱の場合には MMC 測定に際して、尿中に排泄された MMC が摘出された腫瘍に附着していないよう十分に洗滌したにもかかわらず他臓器にくらべ高値を示したことは、上記の操作にもかかわらず排泄された MMC の一部も測定している可能性は否定できず、さらに尿中 MMC が直接腫瘍内に浸潤吸収される可能性も十分考えられる。さらに、移植腫瘍においては、MMC 単独のみを投与した場合と、plasmin と MMC を併用した場合の MMC 組織内濃度を比較してみると、皮下腫瘍組織では単独のみの場合は 0.142 $\mu\text{g/g}$ 、併用の場合は 0.373 $\mu\text{g/g}$ で、約 163% の増加、腎腫瘍組織では 0.130 $\mu\text{g/g}$ に対し 0.152 $\mu\text{g/g}$ と約 17% の増加、膀胱腫瘍組織では 7.318 $\mu\text{g/g}$ に対し 14.530 $\mu\text{g/g}$ と約 99% の増加を示している。したがって、MMC を単独で投与するよりも、plasmin と併用して投与したほうが腫瘍組織内の MMC 濃度が高まり、制癌剤効果の増強の立場からみれば有効な方法と思われる。

II. 臨 床 的 研 究

手術不能癌、転移性癌、手術後再発癌に対する化学療法については多くの議論がなされている。著者は、動物実験において、制癌剤の効果を高めるという目的で lysosome labilizer である plasmin と MMC 併用が腫瘍内 MMC 濃度を高めることを確かめたので、臨床的にも血中の plasminogen に働いてこれを plasmin に活性化せしめる UK と MMC 併用療法を主に尿路進行癌に対して試みた。

1. 研 究 対 象

研究対象例は表 3 のごとく、膀胱癌 20 例、直腸癌の膀胱への浸潤 1 例、前立腺癌の膀胱への浸潤 1 例、腎癌の肺転移 1 例、腎盂尿管癌術後肺転移 1 例、睪丸腫瘍の肺転移 1 例の計 25 例である。膀胱腫瘍 20 例についてみると、膀胱全摘除術 8 例、膀胱部分切除術 5 例、手術不能 7 例である。手術不能例について述べると、症例 11、12 は転移のため一般状態悪く、症例 15 は腹部大動脈瘤と糖尿病とを合併、症例 13 は手術拒否、症例 22 は心疾患、症例 19 は術後再発のため膀胱全摘不能にて尿路変更のみ施行、症例 20 は重症糖尿病である。なお、手術

表 3. 臨 床 例

症 例	年	性	手 術 法	病理組織診	Stage	副作用
1 N.O.	59	♀	膀胱全摘	移行上皮癌	C	—
2 S.O.	68	♂	〃	〃	B	—
3 T.I.	58	♂	〃	〃	D	—
4 Y.T.	72	♀	〃	〃	C	—
5 A.K.	37	♂	〃	腺 癌	C	—
6 K.H.	71	♂	〃	〃	C	—
7 T.M.	71	♂	部分切除	移行上皮癌	B	—
8 Y.K.	81	♂	〃	〃	B	—
9 S.K.	61	♂	〃	〃	D	—
10 Y.K.	47	♂	〃	腺 癌	C	—
11 T.Y.	59	♀	不 能	移行上皮癌	D	—
12 T.I.	70	♀	〃	〃	D	—
13 T.H.	78	♀	〃	〃	C	—
14 S.S.	42	♂	膀胱全摘	〃	B	—
15 R.K.	60	♀	冷 凍	乳 頭 腫	A	—
16 T.S.	62	♂	部分切除	〃	B	—
17 T.I.	64	♂	膀胱全摘	〃	B	—
18 M.O.	64	♂	不 能	前立腺腺癌	—	—
19 S.U.	68	♀	〃	移行上皮癌	C	—
20 T.S.	71	♀	〃	〃	D	+
21 S.S.	57	♂	〃	直 腸 癌	+	+
22 E.K.	74	♂	〃	移行上皮癌	B	—
23 K.Y.	57	♂	〃	腎 癌	—	—
24 H.Y.	70	♂	腎 摘 除	移行上皮癌	D	+
25 Z.S.	49	♂	除 辜 術	胎 児 性 癌	—	—

不能症例 15, 22 はさらに transurethral cryosurgery を施行した。病理組織学的には移行上皮癌 15 例, 腺癌 2 例, 乳頭腫 3 例である。stage では, A 2 例, B 5 例, C 7 例, D 6 例である。転移のみられたものは 5 例で, 症例 11 は肺, 症例 9 は骨, 症例 3, 12, 20 はリンパ節転移であった。

膀胱腫瘍以外の腫瘍 4 例についてみると症例 21 は直腸癌の膀胱および骨盤内への浸潤があり手術不能である。症例 23 は腎癌ですでに腹水の貯溜, 肺転移のため呼吸困難のある症例であり, 症例 18 は前立腺癌の膀胱への浸潤が高度で, 除辜術を施行後ホルモン療法を施行している症例であり, 症例 25 は辜丸胎児性癌で除辜術を施行したがすでに肺転移のあった症例である。

2. 薬剤の投与方法

5%ブドウ糖液 500 ml に UK 5000 単位 (ミドリ十字) を加え, 約 2 時間かけて点滴静注し, 終了直後に, MMC 0.15 mg/kg を生食水 20 ml に溶解させ, これを

one shot にて静注した。投与回数は転移がなく腫瘍の全摘除が可能な場合には, 手術による治療効果を高め, 再発を予防する目的で, 手術の 7~10 日前に 1 回のみ施行。転移, 周囲への浸潤がある場合, 又, 手術を施行しても腫瘍摘出が不能である場合には, 術後 (週 1~2 回) 5 回を 1 クールとして行ない, 副作用の有無, 一般状態等を考慮してさらに追加投与した。手術不能例に対してはこれに準じておこなった。

3. 臨床成績

膀胱腫瘍 20 例中手術可能であったものは 13 例で, 症例 9 を除き術前併用療法を 1 回のみ行なったただであるが, 手術の際に腫瘍の縮小と組織学的に変性崩壊像を認めた。症例 9 は腰椎に転移があり強度の疼痛を訴えたため併用療法を 2 クール行なったところ疼痛はほとんど消失した。手術不能症例においては, 併用療法を 1 クール施行したが, 膀胱鏡的に腫瘍の縮小と同時に血尿, 排尿痛, 頻尿等の自覚症状の軽快消失をみた。

膀胱以外の症例についてみると, 症例 18 は前立腺癌の膀胱浸潤による強度の膀胱炎症状の軽快を見, 症例 21 は直腸癌の膀胱への浸潤の軽減がみられた。症例 23 においては肺転移および腹水のための呼吸困難の軽減を見, 症例 24 においては肺転移の縮小がみられ症例 25 においては肺転移の完全な消失がみられた。

予後については症例も少なく経過観察期間も短いため効果の判定を下すまでにはいたっていない。つぎに有効と思われた症例を提示する。

症例: 68 才 女

血尿と頻尿を主訴として来院した。膀胱鏡所見では, 右側壁にくるみ大の腫瘍がある。腫瘍生検の病理組織診断では transitional cell carcinoma, grade III, stage C であった 図 3。心疾患, 気管枝拡張症があり根治的治療が不可能であったため, UK, MMC 併用を 1 ケ月間に 5 回施行した。副作用は軽度の食欲不振を訴えたのみで, 血液検査には異常を認めなかった。5 回終了後の膀胱鏡所見では腫瘍は拇指頭大になっており明らかな縮小を示した。その際の腫瘍生検の病理組織所見にても明らかな腫瘍細胞の変性壊死像がみられる 図 4。この残存せる腫瘍に対しては transurethral cryosurgery を施行し腫瘍の完全な消失をみた。

症例: 70 才 男

無症候性血尿にて来院。膀胱鏡的所見にて右尿管口部に小指頭大の有茎性の腫瘍がある。諸検査の結果, 腎盂尿管腫瘍の診断にて右腎摘出術を施行するも尿管下部は摘出不能で腫瘍を残したまま手術を終る。術後腫瘍部に

8000 R. の放射線療法を施行し退院、外来通院中肺転移をきたす 図 5。外来通院にて 1 ヶ月間に 3 回の併用療法を行なった。しかし、食欲不振、嘔気、全身倦怠感等の副作用強く中止せざるを得なかった。3 回終了の胸部所見では明らかに転移巣の縮小がみられた 図 6。しかし、その後悪液質にて死亡す。

症例：49 才 男

左睪丸腫瘍、病理組織学的には胎児性癌であった。初診時すでに肺への転移あり 図 7。除睪術後に併用療法を 1 クール行なったところ、転移巣は縮小し、さらに 1 クールを追加したところ転移巣は完全に消失した 図 8。副作用は軽度の貧血と白血球減少が見られたが自然回復している。

副作用をみてみると、25 例中 3 例に食欲不振、貧血、白血球減少が現われたにすぎず、これらは一般状態が悪化しているときに行なったものであり、一般状態があまり悪化していない場合には重篤な副作用はおこさないものと思われる。

4. 小 括

Plasminogen を plasmin に活性化せしめる UK と MMC 併用療法を膀胱癌 20 例、直腸癌の膀胱への浸潤 1 例、腎癌 1 例、腎盂尿管癌 1 例、前立腺癌の膀胱への浸潤 1 例、睪丸腫瘍の 1 例、計 25 例に対して行ない組織学的にも、臨床的にも、本治療によると思われる効果が認められた。

副作用は末期癌で一般状態の悪い症例に発現の可能性が高く、注意を要する。

考 察

悪性腫瘍の化学療法においては、薬剤を病巣部にのみ強力に作用させることが理想的である。Klopp⁶⁾ らが悪性腫瘍の主幹動脈内に薬剤を注入しようと試みて以来、その手技、効果などにつき多数の報告がなされてきた。Sullivan⁷⁾ らは、動脈注入用ポンプを用いる制癌剤の動脈内注入法を発表した。その意図するところは、動脈内に注入することにより制癌剤の生体内濃度を全身と局所間に隔差を生ぜしめ、副作用の軽減をはかるとともに、長時間持続的に作用せしめ、癌組織のすべての stage の細胞に有効に薬剤が接触する機会を与えようとするものであり、本邦においても、臨床的に白羽⁸⁾ により試みられて以来多くの研究がある。

他方、Duve⁹⁾ らにより lysosome の概念が導入され、食作用、分泌作用、融解壊死機構の解明に多くの知見がも

たらされた。なかでも、いろいろな病的状態、あるいは細胞障害を起す実験条件下で lysosome の関与によって招来される細胞の autolysis に仁井谷らは着目し、制癌剤投与による腫瘍細胞の変性崩壊の過程に lysosome が関与していることを明らかにするとともに、臨床的には制癌剤による腫瘍細胞の崩壊促進の具体的な方法として lysosome labilizer 併用の可能性とその効果について検討を加えた。

Friderick¹⁰⁾ ら、Lichtenauer¹¹⁾ らはハムスターに移植したヒト膀胱腫瘍は MMC に対し最も強い感受性を示したと報告しており、長山¹²⁾ もヒト膀胱腫瘍が MMC に対して感受性を有していることを証明している。したがって、著者も制癌剤として MMC を選び諸実験に供した理由である。

MMC の吸収、分布、排泄に関しては、Schwarz¹³⁾ らは MMC の血中濃度と腎よりの排泄を検討し、静脈内に投与した MMC は腎より速やかに、しかもその大部分が最初の数時間内に排泄され、その回収率は投与量の 30% 程度であると報告した。藤田¹⁴⁾ らも MMC の種々の投与法における血中濃度を観察している。すなわち、one shot 静注投与後の血中濃度は比較的急峻な曲線を描いて減少し、10 分後には最高血中濃度の $\frac{1}{2}$ の値になると報告し、MMC 投与量が少ないほどより速く血中より消失する。長山はイヌを用いた腹大動脈血中の MMC 濃度を測定し、諸家の報告にみられる静脈血中の濃度の約 2 倍の高濃度を検出している。著者もラットの左心室より採血した動脈血の MMC 濃度を測定しほぼ同様の結果を得た。

近田は実験的に吉田肉腫細胞を用いて制癌剤と lysosome labilizer を併用させることにより腫瘍細胞内の制癌剤濃度が高まり、かつ、制癌剤単独投与より延命効果のあることを証明した。著者は吉田肉腫細胞を膀胱、腎、皮下にそれぞれ移植し、MMC 単独のみの場合と、plasmin と MMC を併用した場合の移植腫瘍内濃度を比較したが、皮下 160%、腎で 17%、膀胱で 99% と明らかな増加を示し、plasmin 併用が殺腫瘍効果を高めることが期待された。

仁井谷らは、臨床的に再発、転移癌に対して plasminogen を plasmin に活性化せしめる UK と MMC の併用療法を行ない効果のあることを報告し、さらに、血中の lipoprotein lipase を活性化せしめるデキストラン硫酸と MMC 併用を、MMC 単独の場合には有効率 29% であるのに比し、併用の場合には 42% の有効率を得たと報告している。

著者は泌尿器科領域の主に進行癌に対して MMC,

UK 併用療法を行なった。手術可能な膀胱癌に対しては術前1回のみ行なっただけであるが腫瘍の縮小、細胞の変性崩壊を認めた。鈴木¹⁵⁾らは、膀胱全摘除術施行例における5年生存率は、high stage では1例もなく予後の悪いことを示している。著者の今回の臨床的実験では症例も少なく、観察期間も短いため予後の判定を下すまでにはいたらないが、手術不能の膀胱癌症例においては腫瘍の縮小と同時に血尿、排尿痛、頻尿等の軽快消失をみ、臨床的には優れた結果を得た。また、膀胱以外の癌においても腫瘍の縮小、肺転移の消失、縮小を認めた。

lysosome labilizer と制癌剤との併用療法は、投与方法に関しては今後検討の余地があると思われるが、生体に無害で、腫瘍を根治させる制癌剤が開発されていない現在、進展癌に対してはかなり有効な方法であると思われる。

本論文の要旨は第9回日本癌治療学会において発表した。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を頂いた百瀬剛一教授に深謝いたすとともに、ご協力くださった教室員諸兄に謝意を表します。

本論文は審査学位論文である。

SUMMARY

In order to carry out the combination therapy of MMC and Urokinase (one of the lysosome labilizers), experiments were carried out using rats and Yoshida ascites sarcoma cells. Combined administration of MMC with Urokinase elevated the MMC concentration in normal tissues and transplanted tumors compared with single administration of MMC.

Combination therapy of MMC with Urokinase was carried out for 25 cases with advanced urological cancers. After treatment, reduction of tumors, relief of pain, stop of bleeding, and improvement of other symptoms were observed.

In one case, metastatic tumors were disappeared after combination therapy.

文 献

- 1) 木村禧代二, 仁井谷久暢, 鈴木 明, 下山正徳:
Lysosome を巡る最近の展望とその癌治療への応

用の試み. 最新医学 21, 2268-2280, 1966.

- 2) 仁井谷久暢, 鈴木 明, 近田千尋, 谷田 猛, 稲垣治郎, 木村禧代二: Lysosome labilizer と抗癌剤の併用効果 Plasmin による Mitomycin C の効果増強について. 最新医学 23, 2168-2172, 1968.
- 3) 近田千尋: 癌の化学療法に関する臨床的並びに実験的研究, マイトマイシンC並びにその併用療法をめぐって. 日癌治 3, 259-288, 1968.
- 4) 仁井谷久暢, 谷口 猛, 近田千尋, 鈴木 明, 木村禧代二: デキストラン硫酸によるマイトマイシンCの効果増強について. 癌の臨床 17, 700-703, 1971.
- 5) 宮村定男: 簿層カップ法による低濃度定量法, 芝茂, 田口鉄男編マイトマイシンの基礎と臨床, pp. 25-32, 医学書院. 東京, 1968.
- 6) Klop, C. T., Alford, T. C., Bateman, J., Berry, G. N. and Winship, T.: Fractionated intra-arterial cancer. Chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride. Ann. Surg. 132, 811-832, 1950.
- 7) Sullivan, R. D., Wood, A. M., Clifford, P., Duff, J. K., Trussel, R., Nary, D. K. and Burchenal, J. H.: Continuous intra-arterial methotrexate with simultaneous, intermittent, intramuscular citovorum factor therapy in carcinoma of the cervix. Cancer Chemother. Rep. 8, 1-6, 1960.
- 8) 白羽弥右衛門: 制癌剤の動脈内挿管投与. 癌の臨床 2, 534-543, 1956.
- 9) de Duve, C., Pressmans, B. C., Gianetto, R., Wattiaux, R. and Applemans, F.: Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of rat-liver tissue. Biochem. J. 60, 604-617, 1955.
- 10) Frederick, X. B., Michele, P. M., John, W. H. and Joseph, J. K.: Heterotransplantation of bladder cancer in the hamster check pouch: in vivo testing of cancer chemotherapeutic agents. J. Urol. 95, 51-57, 1966.
- 11) Lichtenauer, P. und Kaufmann, J. J.: Aus der Grundlagenforschung über das Wachstum von Blasen-Krebs-heterotransplantaten unter experimenteller chemotherapie (5-Fluouracil und mitomycin C). Der Urologe. 6, 93-99, 1967.
- 12) 長山忠雄: 膀胱癌の治療法に関する研究, 第一篇, 膀胱に対する内腸骨動脈内持続注入法についての基礎的研究. 日泌尿会誌 61, 271-283, 1970.

- 13) Schwarz, H. S. and Philips, F. S.: Pharmacology of Mitomycin C. II. Renal excretion and metabolism by homogenates. J. Pharmacol. Exp. Ther. 133, 335-342, 1961.
- 14) 藤田 浩, 木村禧代二: Mitomycin C の血中組織内濃度 石川七郎, 梅垣洋一郎, 太田邦夫, 落合京一郎, 梶谷 鏗, 木村禧代二, 小山善之, 藤森正雄,

増淵一正, 山下久雄: 癌の臨床別冊, 癌の化学療法, 80-94, 医歯薬出版, 東京, 1966.

- 15) 鈴木騏一, 杉田篤生, 三浦忠雄, 加藤正和, 小野寺豊, 加藤輝彦: 膀胱癌に対する根治的膀胱全摘除術の臨床的ならびに病理組織学的研究, 第 I 報, 根治的膀胱全摘除術施行例の臨床像ならびに遠隔成績 日泌尿会誌 58, 404-416, 1967.

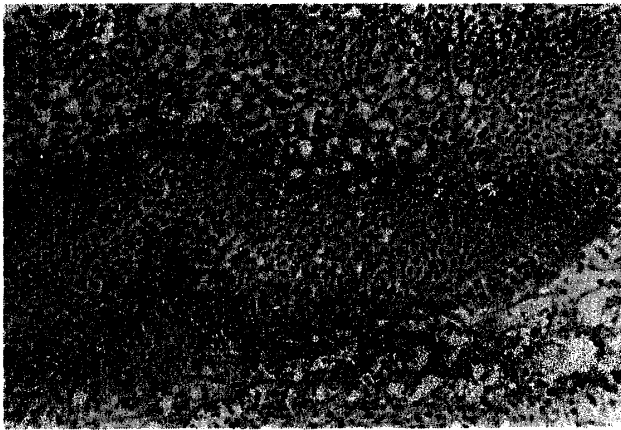


図 3. 併用療法施行前の膀胱腫瘍生検による病理組織所見。Transitional cell carcinoma grade III, stage C



図 4. 併用療法 5 回施行後の膀胱腫瘍生検の病理組織所見。明らかな腫瘍細胞の変性壊死像がみられる。

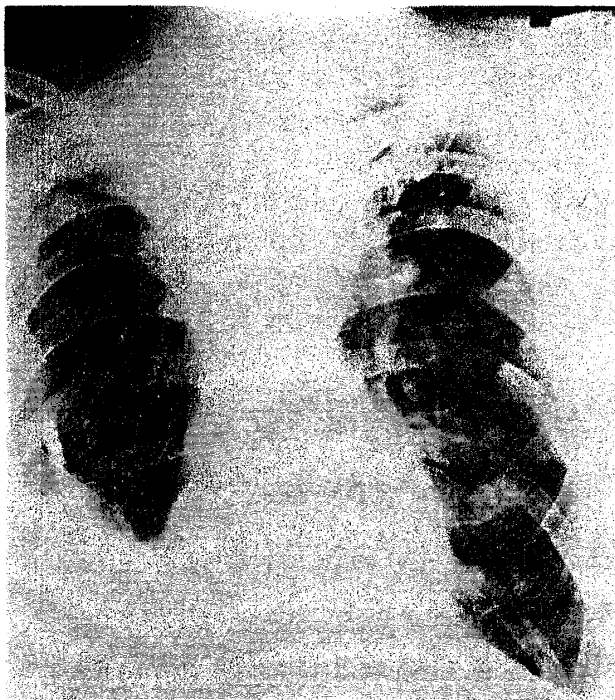


図 5. 併用療法施行前。両側肺に大小種々の円形陰影が認められる。



図 6. 併用療法 3 回施行後。陰影の明らかな縮小がみられる。

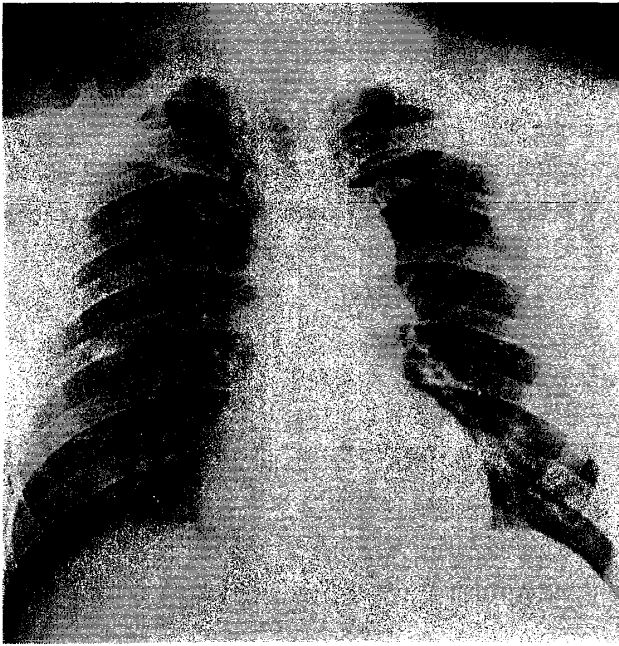


図 7. 併用療法開始前。両側肺に数個の円形陰影を認める。

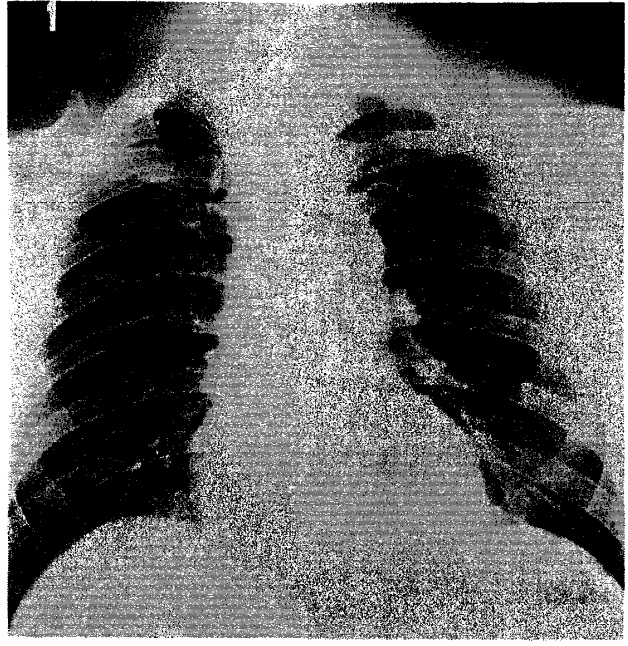


図 8. 併用療法 2 クール施行後。両側肺の転移巣は完全に消失している。