

産婦人科領域悪性腫瘍の化学療法に関する臨床的研究

—特に、制癌剤効果の増強策と副作用 軽減のための投与法の検討—

順天堂大学医学部産科婦人科学教室（主任：古谷 博教授）

中 野 明

A Clinical Study of Chemotherapy of Malignant Tumors in Gynecology with Particular Reference to Dosage Schedules for Potentiation of Carcinostatic Effect and Amelioration of Adverse Reactions

Akira NAKANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. Hiroshi Furuya)

概要 子宮癌と悪性卵巣腫瘍を対象として、MMC, BLM, 5-FU, FT-207 の4剤につき、各種投与法を用いて、血清、腹水、癌組織への移行濃度を測定し、“如何にして有効組織内濃度を維持するか、如何にして副作用を軽減させるか”、Pharmakokinetics の立場から検討し、制癌剤の投与法、その併用法、組合せ法による制癌効果の増強策を追求した。

1) 制癌剤の血中への移行濃度並びに持続時間は、MMC では1 shot 1回投与量6mg 以上の間歇静注法が、5-FU では1回投与量250mg 以上の1 shot 静注に次いで、持続動注と1回300mg 連日経口投与がすぐれ、BLM では1 shot 動・静注においては、dose dependent な傾向が強いが時間の推移と共に持続動注と、ほぼ同じ傾向を示し、油性 BLM の子宮頸部局注では移行はやゝ遅いが、有効濃度の持続性があり、FT-207 では経口及び静注法より、直腸内投与の方が濃度、持続性の両面で優れていた。また各種制癌剤の腫瘍内投与における血中移行は、やゝ遅れるが長時間にわたる有効血中濃度の維持が可能であつた。2) 癌組織への移行は全身投与の場合には薬剤別並びに投与法別による著明な差は認め難いが、BLM 特に油性 BLM の子宮頸部局注では、癌組織及びリンパ節への移行が他の投与法に比較して最もよく、FT-207 では直腸内投与が優れ、また肝転移への効果も認められた。3) 腹水への移行は、MMC, 5-FU, BLM の全身投与では有効濃度の達成、維持が困難であり、FT-207 でもほぼ同様であつたが、経口及び静注法に比較して、直腸内投与においてやゝ優れている傾向がみられた。MMC と5-FU の腫瘍内注入では、共に投与後4～6時間にわたり有効濃度の維持が可能であり、BLM の子宮頸部局注並びに腹腔内投与においても、全身投与よりも良好な腹水内移行がみられた。4) 以上各種制癌剤の血中、腹水、組織並びに腫瘍内濃度の結果より、有効血中濃度の維持、有効組織内濃度の達成・維持、更には病巣内での制癌効果と副作用の軽減の為の薬剤別投与法及び投与形式の組合せ方策、例えば腺癌に対する5-FU 経口投与とFT-207 直腸内投与；FT-207 経口投与とMMC 大量間歇投与或いは腫瘍内注入；扁平上皮癌に対する油性 BLM の単独子宮頸部局注法で他の投与法の併用を必要としない事などを明らかにしえた。また各種制癌剤の腫瘍内注入は、癌組織内の有効濃度の維持ばかりでなく、副作用の軽減という意味からも今後積極的に癌化学療法への投与法として導入すべきものと思われる。

Synopsis MMC, BLM, 5-FU and FT-207 levels in the serum, ascites and cancer tissue were studied on patients with uterine cancer and malignant ovarian tumors who were treated by various dosage of those medicine in order to find better dosage schedules. 1) MMC by intermittent I.V. injection, BLM by local injection of oil-BLM into the cervix uteri, 5-FU by one-shot I.V. injection, and FT-207 by intrarectal administration proved excellent for achieving high blood levels, respectively, and intratumoral injection of either agent proved a more effective dosage schedule. 2) The intratumoral injection of either agent proved more effective than its systemic administration for achieving a high level in the ascites, and its intra-

peritoneal infusion proved further effective. 3) Of the carcinostatic agents tested, the local infusion of oil-BLM into the cervix uteri proved the most desirable medication for the transfer of the antitumor drug into the cancer tissue and lymph nodes. 4) From the above findings, it may be anticipated that 5-FU orally and FT-207 intrarectally, FT-207 orally and MMC intermittently in large doses or intratumorally, or single local infusion of oil-BLM into the cervix uteri will be the effective therapy.

緒言

癌の化学療法における効果向上の為には癌の発生母地、組織形態、癌細胞の制癌剤感受性などの面から適正制癌剤を選択すべきであるが、多くの制癌剤はなお一般に治療係数が小さく、副作用が強く、しかも組織選択性が明確でない段階にあり⁴⁾¹²⁾、従つて Cell kinetics の面だけでなく、Pharmakokinetics の立場に立つた制癌効果の増強策が検討されなくてはならない¹³⁾。

本研究では産婦人科領域の悪性腫瘍を対象として、制癌剤の生体内動態を薬剤別、投与方法別に比較検討することにより、各制癌剤の組織選択性のある程度明らかにすると共に、組織内濃度と血中濃度との関係を追求して、副作用を抑制しながら制癌効果を高める投与方法、更にその組合せ方法を明らかにしようとした。

1) 対象とした症例は、子宮頸癌37例、体癌6例、悪性卵巣腫瘍42例の計85例である。

2) 使用した制癌剤は、Mitomycin-C (MMC), 5-Fluorouracil (5-FU), Bleomycin (BLM), Futraful (FT-207) の4剤で、濃度測定には宮村ら⁶⁾の考案した Bioassay—薄層カップ法を用い、FT-207 とそれから出現する Active form (Ac. F.) の分別には藤田²⁾らの Chloroform 分別法を用いた。なお試験菌は FT-207 と 5-FU では Staphylococcus aureus 209 P 株、MMC では Bacillus subtilis PCI 219, BLM では E. coli BMN を使用した。最小測定可能濃度は、FT-207 は $5 \mu\text{g/ml}$, 5-FU は $0.02 \mu\text{g/ml}$, MMC は $0.002 \mu\text{g/ml}$, BLM は $0.05 \mu\text{g/ml}$ である。

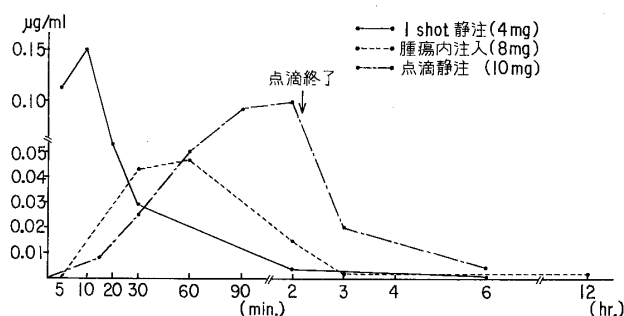
研究成績

I. 各種制癌剤の投与方法別血中濃度の推移

1. MMC (図1)

1) 1 shot 静注 (4mg) では、注入後10分で最高濃度 $0.150 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後急速に減少して半減期は約20分で、40分後には有効血中濃度以下に減少した。

図1 MMC の投与方法別経時的血中濃度



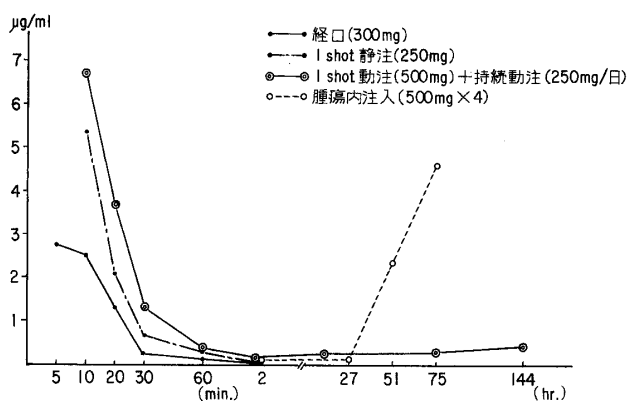
下に減少した。

2) 点滴静注 (10mg) では、次第に上昇して $0.88 \mu\text{g/ml}$ の濃度に達し、点滴終了と共に急速に消失していく傾向がみられた。

3) 卵巣腫瘍内に、2, 4, 8 mg と投与量をかえて局注した場合の血中への移行は、2~4 mg では有効血中濃度にも達しえないが、8 mg まで増量すると注入後1時間で最高濃度 $0.47 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後ややゆるやかに減少した。

2. 5-FU (図2)

図2 5-FU の投与方法別経時的血中濃度



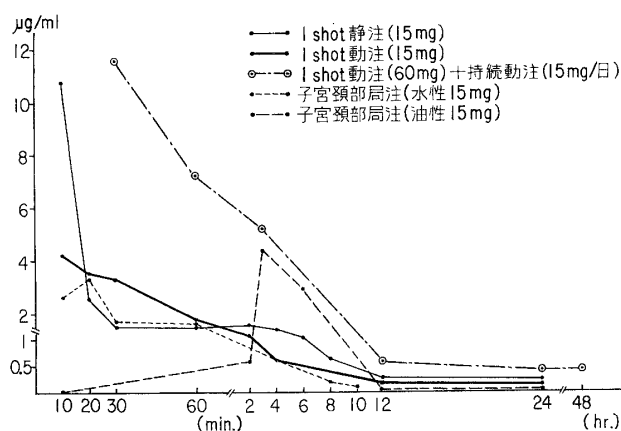
1) 経口投与 (300mg), 1 shot 静注 (250mg) および 1 shot 動注 (500mg) + 持続動注 (250mg/日) の3群における血中濃度の推移を比較すると、経口投与では投与後60分で既に測定不能となり、1 shot 静注では投与後10分で経口投与の2倍

以上を示すが、その減衰傾向は著明で60分でわずかに測定可能であつた。また持続動注での血中濃度の減衰パターンは、1 shot 静注と類似したが、6日後に rebound して $0.03\mu\text{g/ml}$ を示した。

2) 卵巣腫瘍内投与時の血中への移行は、投与量の増加に伴って経時的に上昇し、最終投与後3時間には1 shot 静注、動注の15分値に相当する $4.65\mu\text{g/ml}$ を示した。

3. BLM (図3)

図3 BLM の投与方法別経時的血中濃度



1) 1 shot 静注では10分後に最高血中濃度 $10.8\mu\text{g/ml}$ を示し、30分迄に急速に下降するが、その後約2時間は平坦なカーブを保ちながら8~12時間で $< 0.2\mu\text{g/ml}$ になつた。

2) 1 shot 動注では持続動注と同様に、いわゆる還流濃度を示し、1 shot 静注に比較して最高濃度は約1/2以下であるが、その減少速度はゆるやかにで注入後20~60分では、むしろ1 shot 静注時より高値を示した。

3) 持続動注では24時間以後の経日的測定においても $0.2\sim 0.4\mu\text{g/ml}$ の濃度が維持されていた。

4) 水性 BLM と Depot type にした油性 BLM を夫々子宮頸部に1回15mg 局注した場合の血中濃度の推移は、水性では注入後約20分で $3\sim 4\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、以後1時間までは平坦な推移をつづけ、10時間では $< 0.2\mu\text{g/ml}$ まで低下した。一方油性の場合には3時間で最高血中濃度 $4.4\mu\text{g/ml}$ に達し、6時間値では水性の4~5倍を示し、以後次第に減少するが、長く血中へ停留する傾向があり、また反復投与によりその傾向は

図4-a FT-207 の投与方法別経時的血中濃度

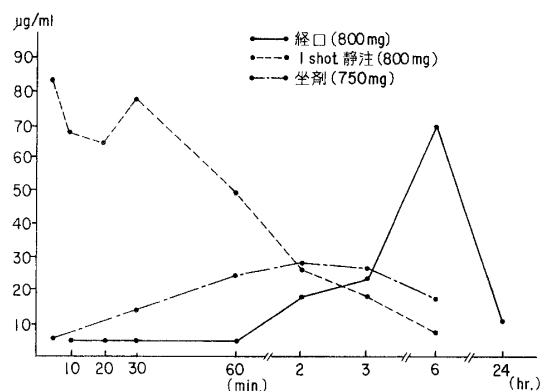
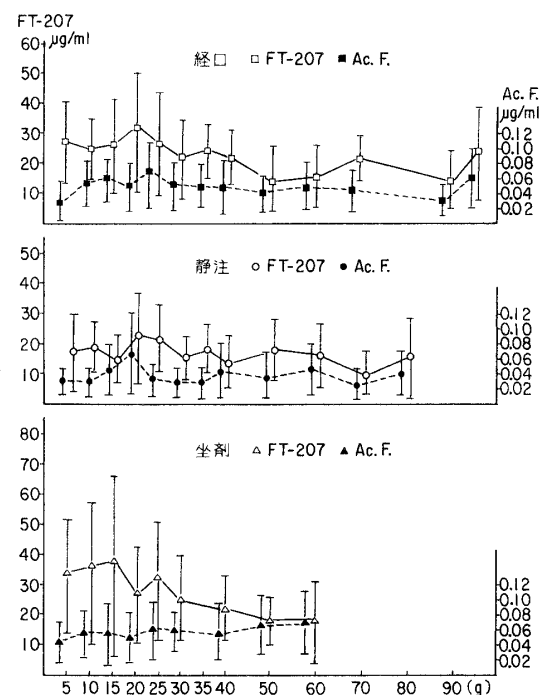


図4-b FT-207 の投与方法別による投与量増加に伴う血中濃度の推移 ($\bar{m} \pm \text{SD}$)



さらに増強された。

4. FT-207 (図4-a, b)

1) 1 shot 静注 800mg では投与後30分迄は $60\sim 80\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に減少し6時間では $7.6\mu\text{g/ml}$ を示した。

2) 経口 800mg 投与では、60分後から次第に血中濃度は上昇し、6時間で $69.2\mu\text{g/ml}$ と静注法と同程度のピークに達し以後漸時減少はするが、24時間後にも $11.0\mu\text{g/ml}$ と高い値を示した。

3) 坐剤 750mg を直腸内投与した場合の血中濃度は経時的にゆるやかに上昇し、投与後2~6

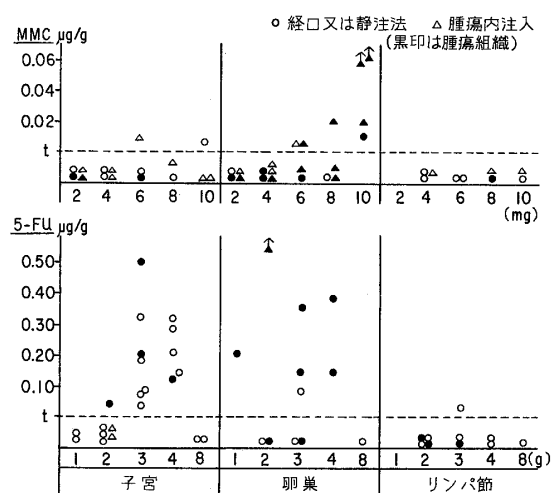
時間にわたり20~30 $\mu\text{g/ml}$ と安定した濃度を維持して、その減少速度も比較的ゆるやかであった。

4) 経日的投与量増加に伴う、FT-207とAc. F.の血中濃度の推移を図4-bに示した。経口及び静注でのパターンはほぼ同様であり、累積投与量40g以後では、FT-207濃度で15~20 $\mu\text{g/ml}$ 、Ac. F.濃度で0.040 $\mu\text{g/ml}$ と安定していた。一方直腸内投与でのFT-207濃度は、投与量20~30gの時点から20 $\mu\text{g/ml}$ となり、Ac. F.濃度は徐々に上昇し0.05~0.07 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

II. 各種制癌剤の投与方法別組織内濃度

1. MMC (図5)

図5 組織内濃度



投与量を次第に増加していくと、静注法では10mg、卵巢腫瘍内局注では少なくとも6mg以上で癌組織内濃度が有効濃度近くに達するが、リンパ節内濃度は測定不能であった。

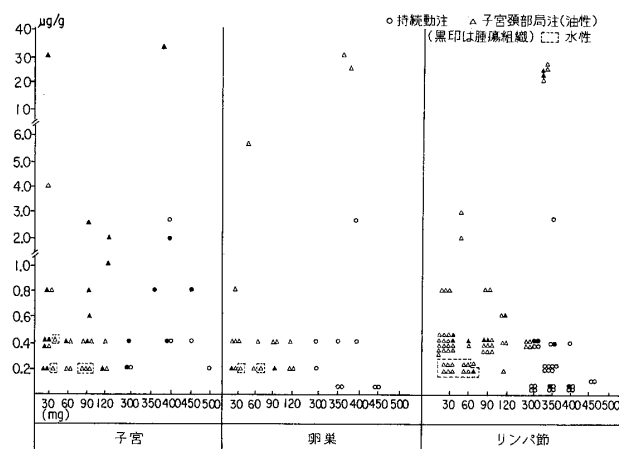
2. 5-FU (図5)

経口及び静注では投与量が3g以上になると子宮及び卵巢の組織内濃度は明らかに上昇し、ことに卵巢では腫瘍組織への取込みが顕著であった。腫瘍内投与では全身投与よりはるかに高い癌組織内濃度が得られたが、リンパ節では殆ど測定不能で、正常組織と腫瘍組織間の濃度差は認められなかった。

3. BLM (図6)

持続動注では300mg以上500mg迄を対象として

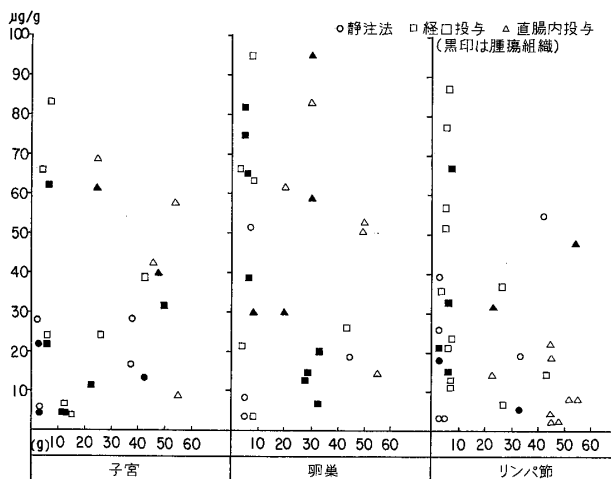
図6 BLMの組織内濃度



検討したが、卵巢より子宮での取込みが良好で、かつ正常組織よりも癌組織内濃度が高値を示した。本法によるリンパ節内濃度は殆どが0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。子宮頸部局注法での癌組織内濃度は水性より油性の方がすぐれ、リンパ節でも10倍以上の高値が測定されたが、水性BLMでは持続動注法とほぼ同様の傾向を示した。

4. FT-207 (図7)

図7 FT-207の組織内濃度

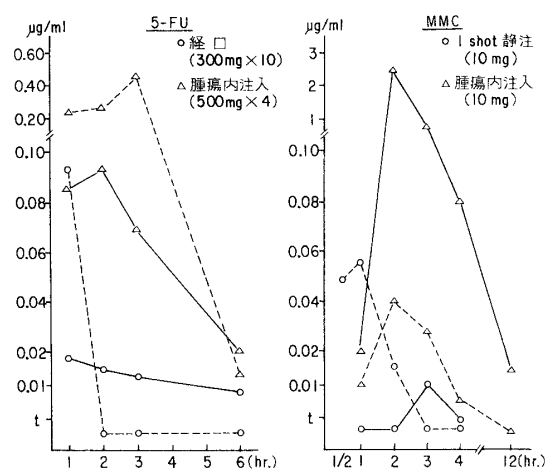


経口、静注にくらべて直腸内投与において子宮、卵巢ともにやや高値を示す傾向がみられた。また投与量増加に伴ってかなり安定した組織内濃度がえられた。

III. 各種制癌剤の腹水内濃度

1. MMC (図8)

図8 腹水および血中濃度の推移 (実線は腹水濃度, 点線は血中濃度)



静注時の腹水内濃度は投与後3時間ではじめて $0.01\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられたが,以後は測定不能であり,一方腫瘍内注入時の腹水内濃度は $2.60\mu\text{g/ml}$ と極めて高く,その際の血中濃度は腹水内濃度の $1/65$ で静注時の濃度とほぼ同様であり,投与後12時間の腹水内濃度は静注時の最高値を上まわっていた。

2. 5-FU (図8)

経口投与時の腹水内濃度は,血中濃度の急速な下降にもかかわらず,ゆるやかに減少し6時間後も約 $1/2$ の $0.01\mu\text{g/ml}$ を示した.一方腫瘍内注入では血中及び腹水内への移行は良好で,それぞれ $0.4\mu\text{g/ml}$, $0.1\mu\text{g/ml}$ であったが,減少傾向もかなり急激で,6時間後には経口投与時の約2倍の濃度にすぎなかった。

3. BLM (図9)

静注時の腹水内濃度は全く測定不能であったが,腹腔内投与では投与後6時間を経過しても $1.0\mu\text{g/ml}$ と高値を示した.また油性BLMの子宮頸部局注ではその吸収速度の持続性から投与後2—8時間でも $0.8\sim 0.6\mu\text{g/ml}$ と腹腔内投与よりも比較的安定した濃度が得られた。

4. FT-207 (図10)

経口,静注,直腸内投与時の腹水内濃度を比較すると,直腸内投与において相対的に高値持続性があり,投与量の増加に伴う上昇傾向が多少うかがわれた。

図9 BLM の腹水及び血中濃度の推移

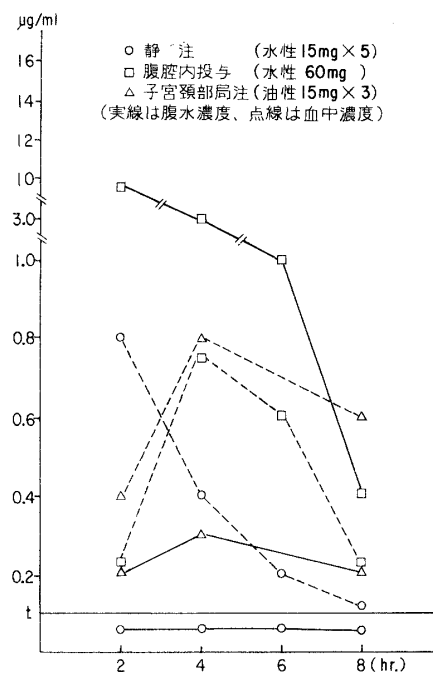
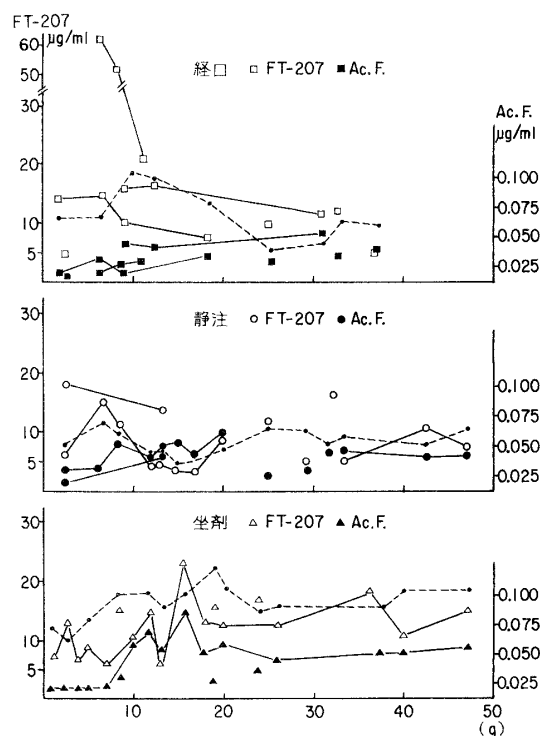


図10 FT-207 の腹水及び血中濃度の推移 (実線は腹水濃度, 点線は血中濃度)



IV. 各種制癌剤の血中濃度と腫瘍内濃度におよぼす投与方法と投与量について

1. MMC (図11)

図11 血中濃度と腫瘍内濃度の関係

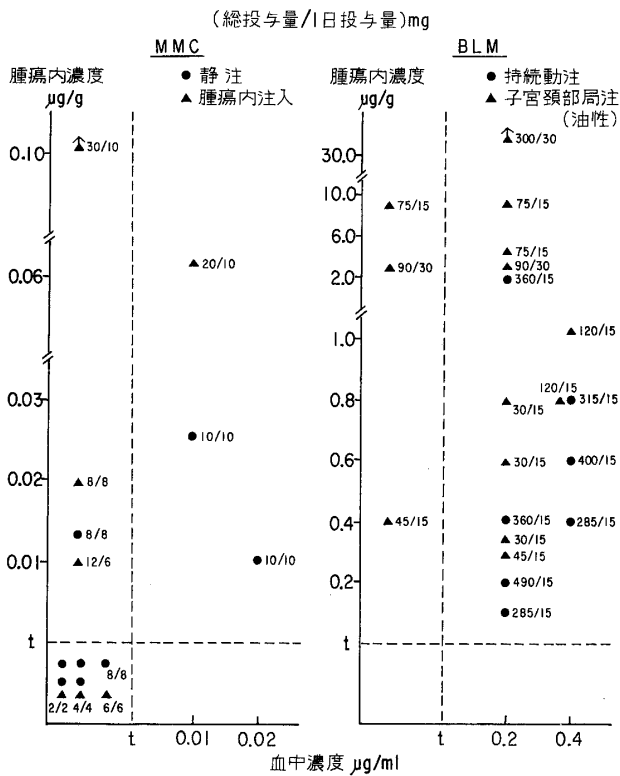
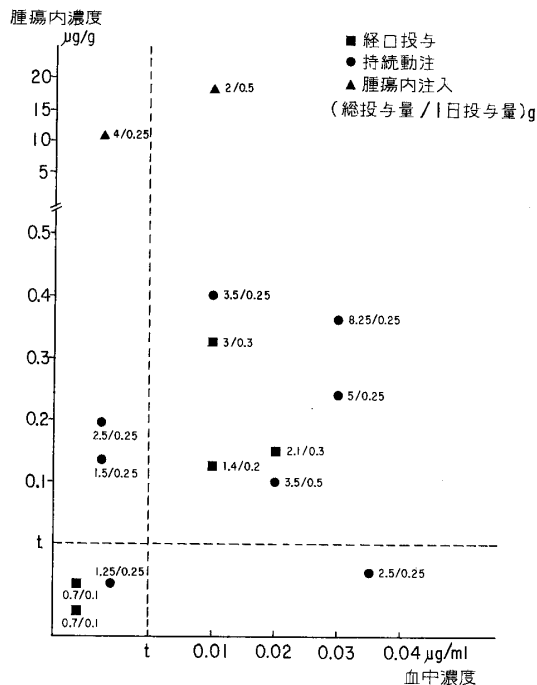


図12 5-FU の血中濃度と腫瘍内濃度の関係



腫瘍内濃度を高める為には、静注法で1回投与量が8mg以上を必要とし、10mg投与では血中濃度の上昇も同時にみられた。腫瘍内注入では少

なくとも6mg以上の投与量で明らかに腫瘍内濃度が上昇し、10mg投与では血中濃度が0.01μg/ml程度でも腫瘍内濃度は極めて高い値を示した。

2. 5-FU (図12)

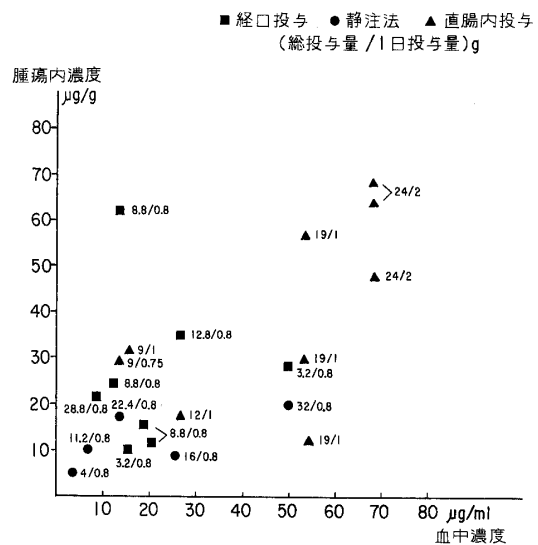
腫瘍内濃度を高めるには、いずれの投与方法でも1回投与量および総投与量を増加する必要があり、腫瘍内注入が最も優れ、ついで持続動注、経口投与であつたが、血中濃度では逆に持続動注、経口投与、腫瘍内注入の順であつた。

3. BLM (図11)

持続動注法、反復局注のいずれにしても、血中濃度は大体0.2~0.4μg/mlが維持されるが、腫瘍内濃度は局注法による100mg以下投与群が持続動注による300~500mg投与群を上まわつていた。

4. FT-207 (図13)

図13 FT-207 の血中濃度と腫瘍内濃度の関係



直腸内投与では血中濃度、腫瘍内濃度ともに高値を示し、経口投与では総投与量と必ずしも平行せず、時には直腸内投与と同程度、大多数は静注法と大差ない30~40μg/mlの血中および腫瘍内濃度が得られた。

考案

抗癌剤の殺腫瘍細胞効果 (Cytocidal effect) については、in vitro の実験が数多く報告されてきた。癌細胞それぞれの Cell cycle と抗癌剤の

作用機序に関連して Bruce et al.¹⁴⁾ は、Spleen colony method による Cytocidal effect のパターンから制癌剤を分類し、Skipper et al.¹⁶⁾ は、in vivo で培養された細胞及び細菌に対する制癌剤の殺細胞作用の cell cycle specificity によつて制癌剤を分類した。即ちその制癌効果を作用機序から分類して、1. DNA を合成しつつある細胞周期上の S 期の細胞に特異的に殺細胞作用を示す“S-phase specific” 2. S 期において DNA 合成を阻害して殺細胞作用を示すが、G₂, M, G₁ 期における RNA および蛋白合成も阻害する為に、G₁ 期より S 期への移行を遅延せしめる、いわゆる“S-phase specific with self-limitation” 3. Cell cycle のあらゆる phase 上にある細胞に致死効果を示す“Cycle phase nonspecific” の3群とした。これらは各種制癌剤効果発現のための Schedule dependency の有無に関連し、至適投与スケジュールが各薬剤によつて決して一律でないことを示唆するものである。一方 in vitro における制癌剤の殺細胞作用の定量法は、Himmelfarbe et al.¹⁵⁾ や下山ら⁷⁾ により開発されたが、下山ら⁸⁾⁹⁾ は各種制癌剤の殺細胞作用様式を Type I と Type II の2型に分類し、Type I の制癌剤は薬剤と細胞の接触時間の長短に関係なく、殺細胞性 (Cytocidal) であり、一般的に接触時間が短い場合は高濃度で、長い場合は低濃度で作用し concentration dependent に作用するもので、更にこれを接触時間の長短により作用濃度差が少ない Type I a 群と、大きい Type I b 群に細分している。また Type II は短時間接触の場合には、殺細胞作用はわずかにしか発揮されないが (Cytostatic)、低濃度で長時間接触することにより殺細胞作用が増強されるもので、これも作用時間が長くなると殺細胞作用の効率が低下する Type II a 群と、全く time dependent に作用する Type II b 群とに区分している。

この分類によれば、MMC と BLM は Type I であり、5-FU と FT-207 は Type II に属する制癌剤である。これら制癌剤の特性をふまえて臨床例における各制癌剤の生体内分布を検索した本実験

の成績を総括すると次の様である。

1) MMC: 全身投与法としての静注法、局所投与法としての腫瘍内注入の両者を血中、組織、病巣内濃度から比較検討してみると、静注時の血中濃度は投与直後は高値を示すが、短時間で消失し投与量が少ない程その傾向が急激である。これを組織内、腫瘍内濃度の比較でみると、投与量 6 mg までは子宮、卵巣、リンパ節ともに正常組織と腫瘍組織間に差はないが、1 回投与量 8 mg 以上になると両者間の濃度差がみられ、かつ腫瘍内濃度は投与回数を重ねる度に血中濃度の上昇と共に増加傾向が認められた。神前ら⁵⁾、藤田ら¹²⁾ によれば、静注の場合の血中濃度は一般に低く、MMC 30mg を 1 shot 静注しても最高血中濃度は 2.4 μg/ml で、その後急速に低下するとしている。一方腫瘍内注入では投与量を静注時の 2 倍にしても、最高血中濃度は静注時の 1/3 を示すにすぎず、また 6 mg 以上を注入すると、組織内及び腫瘍内濃度は有効濃度以上となり、10mg 投与では静注時の 5~6 倍の腫瘍内濃度が得られた。藤田らの正常マウス及び Sarcoma 180 担癌マウスを使用した実験によれば、MMC では組織内濃度は低いが、癌組織濃度は比較的高いとしており、今回の実験によれば、組織および人癌組織内濃度では、更にその傾向が顕著であつた。腹水内濃度の経時的動態を血中濃度の推移と比較した報告は少ないが、腹水内移行は静注法より腫瘍内注入の方が優れ、かつ長時間停まることが示唆された。これらの成績から concentration dependent な本剤の作用機序にかなり投与法は、大量間歇投与又は中等量持続投与である。更に局所投与では血中濃度はそれ程上昇しなくても、局所や腫瘍内濃度が著しく高くなるから、本剤の作用機序さらに副作用の軽減という立場からみて、優れた投与法であると考えられる。

2) 5-FU: 本剤の生体内動態について経口投与、持続動注法、腫瘍内注入の3法を比較すると、全身投与の場合、経口、静注とも血中濃度の下降速度はほぼ同じパターンを示し、2 時間では測定不能となる。これを腫瘍内濃度において比較

してみると、持続動注法で長期間投与した場合には1回投与量は同程度でも経口投与法より腫瘍内移行が優れている。しかしいずれにしても *time dependent* な本剤の全身投与には最低血中濃度の維持において難点がある。これに対して腫瘍内投与においては、時間の経過と共に濃度曲線は著しく上昇し、腫瘍内での停留時間も長く、*time dependent* な本剤の最低血中濃度の維持及び作用機序によく適合した組織内移行が得られており、この投与法は今後さらに導入されるべきものと考えられる。また腹水内には腫瘍内注入で経口投与の5倍程度の最高濃度が得られたことも注目すべきである。

3) FT-207: 本剤は5-FUと同様にピリミジン代謝拮抗剤ではあるが、藤田ら¹⁾、著者ら¹⁰⁾の報告にもみられるように、5-FUとは生体内動態がかなり異なっている。本剤は5-FUの *masked compound* として合成されたもので、それ自体では不活性であるが生体内で主に5-FUおよび2, 3の活性物質に転換されてはじめて制癌性を発揮する製剤である。本剤の血中濃度の推移は、藤田ら²⁾によれば静注、経口のいずれにしても、5-FUのような血中濃度の早期の急激な下降はみられず、かなりの高濃度が血中に安定して数時間にわたって持続する。さらに連日経口あるいは静注による加算投与量増加に伴うFT-207とAc. F.の血中濃度は、他の制癌剤や同類である5-FUにみられない安定性、長時間停滞を示す。直腸内投与での血中濃度は前2者の投与法よりさらに優れ、活性型5-FUの放出も投与量増加と共に緩徐ではあるが確実に上昇する傾向がみられる。また投与量の関係からは累積投与量20~30g投与の時期から、血中濃度、腫瘍組織内濃度と共に、30 $\mu\text{g/ml}$ (g)前後で安定する傾向がある。従ってそれ以上の腫瘍内濃度を望むとき、また副作用の発現を防止する立場からは、直腸内投与が優れていることが示唆される。更にリンパ節内濃度はいかなる投与法においても、MMC、5-FUとは比較にならない高濃度が測定され、腹水内濃度は経口、静注、経直腸投与間に著差はみられず、投与量15g前後までは

上昇傾向を示すが、その後は血中濃度と同様に低濃度で安定化している。いずれにしても直腸内投与は本剤の作用機序からみても、経口投与と共に今後さらに導入されるべき投与法であり、長期持続投与による緩徐な制癌効果を目的とする、いわゆる寛解療法としての意義があるものと考えられる。

4) BLM: 本剤は特異な体内分布と組織選択性が立証された製剤であり、婦人科領域においても、子宮頸癌は勿論、ある種の悪性卵巣腫瘍にも有効性が認められている¹¹⁾。本剤の生体内濃度の分布状態からみると、本剤の臨床投与量は15~30mgと考えられる。しかも本剤は *concentration dependent* の性格と同時に *time dependent* な性格を併せ持っているから、一定投与量でいかに有効血中濃度を維持し腫瘍内濃度を高めうるか、更に副作用を軽減しうるかといった投与量の検討が治療理論の確立に最も重要である。1shot動・静注による血中濃度は他の薬剤より高いのが特長であり、持続動注では血中濃度上昇の時間的推移は極めて緩徐であるにも拘らず、子宮・癌組織・リンパ節転移組織においては、加算投与量増加と共に移行濃度が上昇する傾向がみられる。これは本剤の癌組織親和性が高いという特性によるもので、扁平上皮癌の治療上すぐれた特性と考えられる。更に本剤を子宮頸部に局注すると、投与後1~2時間の血中濃度は水性BLMの方が高いが、それ以後になると油性BLMの方が血中及び組織内濃度ともに高値を示し、血中濃度は0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ と他の投与法と大差がないにもかかわらず、癌組織、リンパ節内へは他の投与法では全く考えられない良好な移行を示し、投与量30~100mg未満で持続動注法の300~500mg投与量に匹敵もしくはそれ以上の腫瘍内濃度が得られる。このことは肺線維症などの副作用が他の投与法に比較して遙かに少ない利点と併せて、術前投与さらに手術不能癌、再発癌に対する投与法として極めて優れていることを意味している。また腹腔内投与法には及ばないが、全身投与法よりも高濃度の腹水内濃度が得られることは、すでに高田ら¹¹⁾が報

告している。腹水貯溜抑制作用との関連においても治療効果の期待できる投与方法といえる。

以上各種制癌剤を産婦人科領域悪性腫瘍に使用し、その制癌剤効果の増強と副作用の軽減を目的とした投与方法の検討を行つたが、これらの成績は癌の臨床治療理論に多くの示唆を与えるもので、例えば、直接腫瘍に対しては FT-207 の直腸内投与と 5-FU の経口投与の併用、さらに MMC の間歇的大量腫瘍内あるいは静脈内投与の併用、子宮頸部の扁平上皮癌ならびにそのリンパ節転移に対しては、油性 BLM の単独子宮頸部局注の有用性が明らかにされたと考えられ、今後、正常および癌組織の薬剤感受性あるいは他の臓器組織内分布との関連などの基本的問題の解決が期待される。

稿を終るに当り、御懇篤な御指導御校閲を賜った古谷博教授に深甚なる謝意を表すと共に終始直接御指導をいただいた高田道夫助教授ならびに御協力頂いた教室員各位に深謝します。

尚、本論文の要旨は第13回日本癌治療学会総会、第24回日本化学療法学会総会及び第28回日産婦学会学術講演会において発表した。

文 献

1. 藤田 浩, 木村禧代二: Mitomycin-C の血中組織内濃度. 癌の臨床別冊, 癌化学療法, 80, 1966.
2. 藤田 浩, 小川カツイ, 沢部孝昭, 木村禧代二: N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の体内分布. 癌の臨床, 18 (12), 1972.
3. 藤田 浩, 鳥山和壮: 制癌剤の体内分布—測定法 (第2部). 癌と化学療法, 1 (4), 683, 1974.
4. 古谷 博, 中野 明: 悪性卵巣腫瘍に対する化学療法の現況と今後の展望. 産婦人科の世界, 1977, 投稿中.
5. 神前五郎, 青木行俊, 日下部 博: 制癌剤主として Endoxan ならびに Mitomycin-C の血

中および臓器内濃度について. 癌の臨床別冊, 癌化学療法, 73, 1966.

6. 宮村定男, 庭山清八郎, 重野直也: Mitomycin-C の体液中濃度測定. J. Antibiotics. Ser. B (Tokyo), 14: 251, 1961.
7. 下山正徳, 木村禧代二: 抗癌剤の殺細胞作用の定量法— Mitomycin-C の殺細胞作用について— Chemotherapy (日本化学療法学会雑誌), 20: 787, 1972.
8. 下山正徳: 抗がん剤の殺細胞作用の様式からみた適切な投与方法. 最新医学, 28, 850, 1973.
9. 下山正徳, 木村禧代二: 各種抗がん剤の in vitro における殺細胞作用について— L-1210 細胞を中心に—. 最新医学, 28, 1024, 1973.
10. 高田道夫, 中野 明, 長沢 敢, 湯川澄江, 石和久: 婦人科領域悪性腫瘍の化学療法—FT-207 の応用—特に, 生体内動態と臨床効果について. 癌と化学療法, 3 (1), 93, 1976.
11. 高田道夫, 亀森英武: 悪性卵巣腫瘍の病態改善に対する Bleomycin の応用. 産婦人科の実際, 25 (5), 447, 1976.
12. 高田道夫, 小泉邦夫: 悪性卵巣腫瘍の化学療法. 産婦の世界, 26 (7): 787, 1974.
13. 高田道夫: 卵巣癌をめぐって—化学療法の現状. 日産婦東京会報, 24 (4), 150, 1975.
14. Bruce, W.R., Meeker, B.E. and Valeriote, F.A.: Comparison of the sensitivity of Normal Hematopoietic and Transplanted Lymphoma Colony-Forming Cells to Chemotherapeutic Agents Administered In Vivo. J. Nat. Cancer Inst., 37: 233, 1966.
15. Himmelfarb, P., Thayer, P.S. and Martin, H.: Growth of colonies of murine leukemia L-1210 in vitro. Cancer Chemotherapy Rept., 51: 451, 1967.
16. Skipper, H.E., Schabel, F.M., Mellett, L.B., Montgomery, J.A., Wilkoff, L.J., Lloyd, H.H. and Brockman, R.W.: Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relations in the design of optimal therapeutic schedules. Cancer Chemother. Rept., Part 1, 54: 431, 1970.

(特別掲載 No. 4127 昭52・2・15受付)