

# 胃癌補助療法としての経口制癌剤外来長期投与の 適応に関する検討

弘前大学医学部第1外科  
副 島 清 治

## STUDIES ON TUMOR SENSITIVITY AND LEVEL OF ANTICANCER DRUG IN TUMOR AS THE LONG-TERM CANCER CHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CANCER

Seiji SOEJIMA

Ist Department of Surgery, Hirosaki University, School of Medicine

経口制癌剤外来長期投与の適応について、胃癌の制癌剤に対する感受性、制癌剤の腫瘍到達性の二点から検討した。

胃癌症例140例について観察した胃癌の制癌剤に対する感受性は、Diffusion chamber 法によると、症例の約70%が制癌剤に有効性を示し、約30%は制癌剤に無効であった。組織型別では、高分化型が制癌剤高感受性の傾向を示し、低分化型は低感受性傾向を示した。

経口制癌剤 FT 207 capsule, 5FU dry syrup ともにより胃癌腫瘍内到達性を示し、組織型別では高分化型が高い到達性、低分化型が低い到達性を示した。

胃癌非治癒切除例で外来長期投与が有効と考えられた症例は、組織型高分化、制癌剤高感受性、制癌剤血中高持続性の傾向を示した。

**索引用語** 胃癌補助化学療法、経口制癌剤、制癌剤感受性、制癌剤腫瘍内濃度

### I はじめに

胃癌の治療成績は、1933年三宅<sup>1)</sup>の報告によれば5年生存率は13.8%にすぎなかったが、1974年神前<sup>2)</sup>の報告によれば5年生存率は46.1%と向上を示しており、さらに手術と制癌剤を併用した場合、治癒切除にMMCを併用した中里<sup>3)</sup>の報告は、st. IIの5年生存率75.3%、教室における治癒切除とMMC併用成績<sup>4)</sup>は、64%と5年生存率の向上を示している。このように胃癌の手術成績、手術と制癌剤併用の成績は上昇傾向を呈してはいるものの、勿論未だ満足されるべきものではなく、さらに手術を中心とした入院期間内のみの制癌剤の併用では、その効果の期待はもはや限界ではないかと考えられ、胃癌の治療成績の一層の向上を計るため、制癌剤の併用を入院中のみならず、退院後も継続的に併用を続ける。外来長期化学療法に関して検討中である。

制癌剤の外来長期投与は、患者が常に医師の監視下におかれなければならないため、厳重な適応決定が必要であり、その一手段として、胃癌細胞の各種制癌剤に対する感受性および投与された制癌剤の腫瘍への到達性の面から追究した結果を述べる。

### II 方法

胃癌細胞の制癌剤に対する感受性の判定方法は、Diffusion chamber を用いた、<sup>60</sup>Co 照射異種生体における制癌剤感受性試験であり<sup>5)</sup>、腫瘍を無菌的に摘出後極小細片として Tc 199液と共に Diffusion chamber 内に封入し、<sup>60</sup>Co 照射 Donryu rat に挿入、各種制癌剤を投与後24~48時間に Diffusion chamber を摘出し、腫瘍細胞の組織像、酵素活性、<sup>3</sup>H-Thymidine 標識率の変動を観察した(図1)。

制癌剤の胃癌細胞内到達性の判定は、藤田ら<sup>7)</sup>の制癌

図1 Diffusion chamber 法

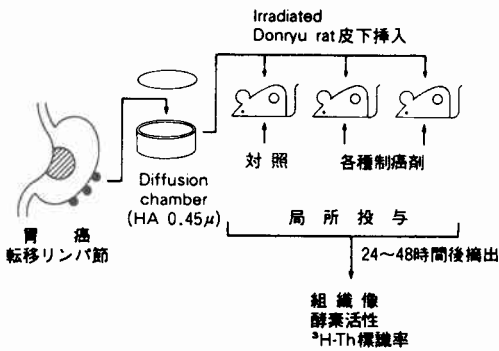
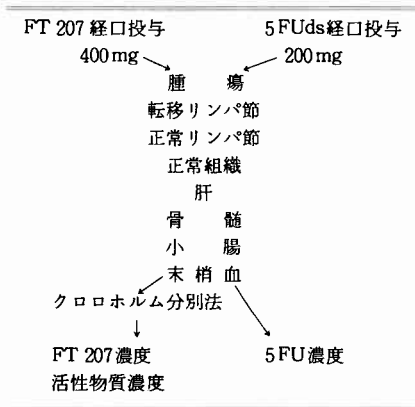


表1 濃度検索方法



細菌: St. aureus 209P  
方法: 薄層カップ法による微量定量法

剤濃度測定法にしたがい、手術直前に経口制癌剤を投与、術中摘出した腫瘍内制癌剤濃度を、St. aureus 209 P を用いた Bioassay 法における薄層カップ法およびクロロホルム分別法<sup>8)</sup>により微量定量した(表1)。

III 成績

1. 胃癌の制癌剤感受性

胃癌に対して、一般的に用いられる制癌剤 Mitomycin C (MMC), Cyclophosphamide (Ex), 5-FU, Cytosine arabinoside (CA), FT 207 (FT) などの制癌剤感受性を Diffusion chamber 法により観察すると、胃癌の制癌剤感受性は症例個々によりおのおの異なり、各制癌剤の有効性は、MMC 135例中72例有効(有効率53%)、EX 98例中39例有効(有効率40%)、5-FU 136例中73例有効(有効率54%)、CA 78例中25例有効(有効率32%)、FT 76例中43例有効(有効率57%)を示した。しかし上記のいずれの制癌剤にも効果を示さなかった症例が140例中

表2 感受性成績〔有効%〕

MMC	53%	(72/135例)
EX	40	(39/98)
5FU	54	(73/136)
CA	32	(25/78)
FT	57	(43/76)
無効	27	(38/140)

38例に認められ、無効率27%を示した。

また、上記5種の制癌剤の検討で、1剤のみ有効であった症例は140例中28例(20%)、2剤が有効性を示した症例は140例中31例(22%)、3剤以上が有効性を示した症例は140例中43例(31%)、いずれの薬剤にも無効27%を呈した(表2)。

2. 胃癌組織型と制癌剤感受性

胃癌の各種制癌剤に対する感受性を組織型の面から観察すると、乳頭腺癌の各制癌剤感受性は MMC 67%、EX 62%、5FU 53%、無効20%、管状腺癌の各制癌剤感受性は MMC 55%、EX 42%、5FU 61%、CA 30%、FT 57%、無効25%を示し、低分化腺癌の各制癌剤感受性は MMC 47%、EX 29%、5FU 44%、CA 27%、FT 52%、無効33%を示した(表3)。

表3 組織型と制癌剤感受性(胃癌)

	MMC	EX	5FU	CA	FT	無効
pap	10/15 [67%]	8/13 [62%]	8/15 53%	4/9	2/3	3/15 20%
tub	39/71 [55%]	22/53 42%	42/69 [61%]	14/46 30%	24/42 [57%]	18/72 25%
por	21/45 47%	9/31 29%	21/48 44%	6/22 27%	14/27 52%	16/48 33%
muc	0/2	0/1	0/2		1/2	1/3
sig	2/2		2/2	1/1	2/2	0/2

3. 胃癌に対する FT 207到達性

手術開始直前に FT 207 capsule 400mg を経口投与後、術中摘出材料内の FT 207濃度を観察する、腫瘍内濃度は、きわめて低値例34%、10~19mcg/ml 27%、5~9mcg/ml 21%、2~4mcg/ml 16%、20~29mcg/ml 2%を示した。転移リンパ節内濃度は、きわめて低値例46%、5~9mcg/ml 24%、2~4mcg/ml 15%、20~29mcg/ml および30mcg/ml 以上おのおの6%、10~19mcg/ml

表4 FT207濃度(胃癌)

		FT207 400mg P.O.						
		0<	2<	5<	10<	20<	30<	平均 mcg/ml/例
腫瘍	44例	15	7	9	12	1		6.22/44
転移リンパ節	33例	15	5	8	1	2	2	4.4/31
正常リンパ節	19例	10	2	4		2	1	4.9/18
正常組織	38例	15	4	12	5		1	4.79/37
肝	32例	11		7	9	2	3	7.90/29
骨髄	19例	7	2	3	5	2		7.04/19
小腸	13例	8	2	1	2			3.2/13
末梢血	56例	5	8	17	16	6	4	10.5/52

ml 3%を示した。正常リンパ節内濃度は、きわめて低値例53%, 5~9mcg/ml 21%, 2~4mcg/ml および20~29mcg/ml おのおの11%, 30mcg/ml 以上5%を示した。胃正常組織内濃度は、きわめて低値例40%, 5~9mcg/ml 32%, 10~19mcg/ml 13%, 2~4mcg/ml 11%, 30mcg/ml 以上3%を示した。肝内濃度は、きわめて低値例34%, 10~19mcg/ml 28%, 5~9mcg/ml 22%, 30mcg/ml 以上9%, 20~29mcg/ml 6%を示した。骨髄内濃度は、きわめて低値例37%, 10~19mcg/ml 26%, 5~9mcg/ml 16%, 2~4mcg/ml および20~29mcg/ml おのおの11%を示した。小腸壁内濃度は、きわめて低値例62%, 2~4mcg/ml および10~19mcg/ml おのおの15%, 5~9mcg/ml 8%を示した。末梢血内濃度は、5~9mcg/ml 30%, 10~19mcg/ml 29%, 2~4mcg/ml 14%, 20~29mcg/ml 11%, きわめて低値例9%, 30mcg/ml 以上7%を示した(表4)。

4. 胃癌に対する FT 207活性物質5-FU 到達性

FT 207経口投与後の各組織内 FT 207活性物質5-FU濃度を観察すると、腫瘍内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 39%, きわめて低値例27%, 0.05~0.09mcg/ml 23%, 0.1~0.19mcg/ml および0.3mcg/ml おのおの5%, 0.2~0.29mcg/ml 2%を示した。転移リンパ節内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 42%, きわめて低値例33%, 0.05~0.09mcg/ml 12%, 0.2~0.29mcg/ml 16%, 0.1~0.19mcg/ml および0.3mcg/ml 以上おのおの3%を示した。正常リンパ節内濃度は、きわめて低値例53%, 0.02~0.04mcg/ml 32%, 0.2~0.29mcg/ml 11%, 0.1~0.19mcg/ml 5%を示した。胃正常組織内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 37%, 極めて低値例34%, 0.05~0.09mcg/ml 18%, 0.1~0.19mcg/ml 5%, 0.2~0.29mcg/ml および0.3mcg/ml 以上おのおの3%を示した。肝内濃度

表5 5FU 濃度(胃癌)

		FT207 400mg P.O.						
		0<	0.02<	0.05<	0.1<	0.2<	0.3<	平均 mcg/ml/例
腫瘍	44例	12	17	10	2	1	2	0.037/42
転移リンパ節	33例	11	14	4	1	2	1	0.042/32
正常リンパ節	19例	10	6		1	2		0.04/19
正常組織	38例	13	14	7	2	1	1	0.038/37
肝	32例	7	8	8	6	3		0.092/32
骨髄	19例	9	3	6	1			0.03/19
小腸	13例	7	3	2	1			0.028/13
末梢血	56例	11	26	10	6	2	1	0.048/55

は0.02~0.04mcg/ml および0.05~0.09mcg/ml おのおの25%, きわめて低値例22%, 0.1~0.19mcg/ml 19%, 0.2~0.29mcg/ml 9%を示した。骨髄内濃度は、きわめて低値例47%, 0.05~0.09mcg/ml 32%, 0.02~0.04mcg/ml 16%, 0.1~0.19mcg/ml 5%を示した。小腸壁内濃度は、きわめて低値例54%, 0.02~0.04mcg/ml 23%, 0.05~0.09mcg/ml 15%, 0.1~0.19mcg/ml 8%を示した。末梢血内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 47%, きわめて低値例20%, 0.05~0.09mcg/ml 18%, 0.1~0.19mcg/ml 11%, 0.2~0.29mcg/ml 4%, 0.3mcg/ml 以上2%を示した(表5)。

5. 胃癌に対する5FU 到達性

手術開始直前に5FU dry syrup 200mgを経口投与後、術中摘出材料内の5FU濃度を観察すると、腫瘍内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 33%, 0.05~0.09mcg/ml 26%, きわめて低値例24%, 0.1~0.19mcg/ml 12%, 0.3mcg/ml 5%を示した。転移リンパ節内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 40%, きわめて低値例26%, 0.05~0.09mcg/ml および0.1~0.19mcg/ml おのおの17%を示した。正常リンパ節内濃度は、0.02~0.04mcg/ml および0.05~0.09mcg/ml おのおの31%, きわめて低値例および0.1~0.19mcg/ml おのおの19%を示した。胃正常組織内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 48%, きわめて低値例29%, 0.05~0.09mcg/ml 20%, 0.1~0.19mcg/ml および0.3mcg/ml 以上おのおの2%を示した。肝内濃度は、0.02~0.04mcg/ml および0.05~0.09mcg/ml おのおの25%, きわめて低値例23%, 0.1~0.19mcg/ml 14%, 0.3mcg/ml 以上9%, 0.2~0.29mcg/ml 5%を示した。骨髄内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 35%, 0.05~0.09mcg/ml 29%, きわめて低値例22%, 0.3mcg/ml 以上9%, 0.2~0.29mcg/ml 4%, 0.1~0.19mcg/ml 2%を示した。小

表6 5FU 濃度 (胃癌)

	5FU d.s. 200mg P.O.						平均 mcg/ml/例
	0<	0.02<	0.05<	0.1<	0.2<	0.3<	
腫瘍	16	22	17	8		3	0.045/63
腸 癌	66例						
転移り筋	12	19	8	8			0.047/47
正常り筋	32例						
正常組織	6	10	10	6			0.057/32
肝	16	27	11	1		1	0.032/55
56例							
骨	13	14	14	8	3	5	0.059/52
57例							
小	12	19	16	1	2	5	0.044/50
42例							
末梢血	27	41	29	7	3	1	0.043/107
108例							

腸壁内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 38%，極めて低値例 29%，0.05~0.09mcg/ml 17%，0.1~0.19mcg/ml 10%，0.3mcg/ml 以上7%を示した。末梢血内濃度は、0.02~0.04mcg/ml 38%，0.05~0.09mcg/ml 27%，極めて低値例25%，0.1~0.19mcg/ml 7%，0.2~0.29mcg/ml 3%，0.3mcg/ml 以上1%を示した(表6)。

6. 胃癌組織型と FT 207到達性

胃癌腫瘍内 FT 207濃度を組織型別に観察すると、FT 207 400mg 経口後において、管状腺癌21例では、きわめて低値例7例、5~9mcg/ml および10~19mcg/ml おおの6例、2~4mcg/ml および20~29mcg/ml おおの1例を示し、21例平均7.06mcg/ml であった。低分化腺癌17例では、きわめて低値例7例、2~4mcg/ml 5例、10~19mcg/ml 4例5~9mcg/ml 1例を示し、17例平均5.12mcg/ml であった。

7. 胃癌組織型と FT 207活性物質5FU 到達性

FT 207投与後の活性物質5FU の胃癌腫瘍内濃度を組織型別に観察すると、管状腺癌では、0.02~0.04mcg/ml 9例、0.05~0.9mcg/ml 7例、きわめて低値例3例、0.1~0.19cg/ml および0.2mcg/ml 以上おおの1例を示し、平均0.049mcg/ml であった。低分化腺癌では、極めて低値例および0.02~0.04mcg/ml おおの6例、0.05~0.09mcg/ml および0.2mcg/ml おおの2例、0.1~0.19mcg/ml 1例を示し、平均0.026mcg/ml であった(図2)。

8. 胃癌組織型と5FU 到達性

5FU dry syrup 200mg経口後における胃癌腫瘍内5FU 濃度を組織型別に観察すると、管状腺癌32例では、0.05~0.09mcg/ml 13例、きわめて低値例および0.02~0.04 mcg/ml おおの7例、0.1~0.19mcg/ml 4例、0.2 mcg/ml 以上2例を示し、平均0.053mcg/ml であった。

図2 組織型と FT207・5FU 濃度 (胃癌)

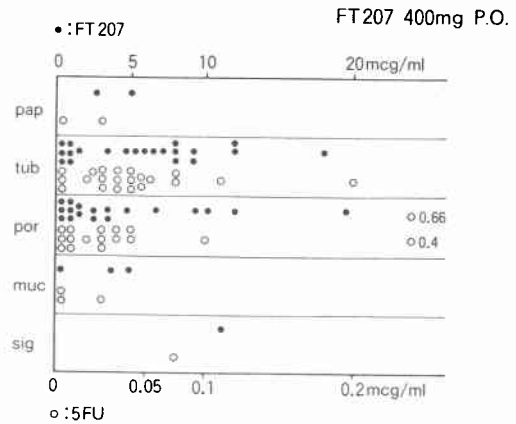
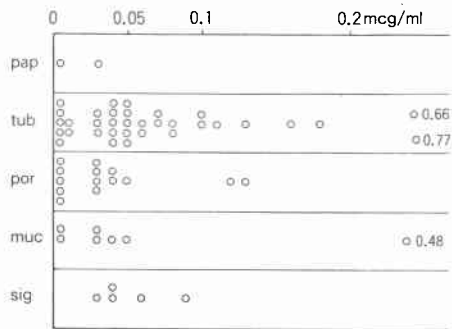


図3 組織型と 5FU 濃度 (胃癌)

5FU d.s. 200mg P.O



低分化腺癌14例では、0.02~0.04mcg/ml 6例、きわめて低値例5例、0.1~0.19mcg/ml 2例を示し、平均0.036mcg/ml であった(図3)。

9. 経口制癌剤外来長期投与有効例

胃癌非治療手術症例の術後 FT 207 capsule または 5FU dry syrup 長期投与例のうち、効果を示したと考えられる6例を得た。FT 207 capsule 投与例では、非治療切除3例、切除不能11例、計14例のうち、3例(No. 1, 3, 6)に腫瘍の縮少がみられ、切除不能3例(No. 2, 3, 6)に1年以上の延命がみられ、非治療切除1例(No. 4)は2年ではあるが再発の徴を示していない。5FU dry syrup 投与例では、非治療切除1例、切除不能4例計5例のうち、4例は7カ月以内に死亡したが、切除不能1例(No. 5)に1年以上の延命がみられた(表7)。

表7 外来長期投与有効例

症例	手術	組織型	有効量	効果	経過	感受性	血中濃度
31	女	低分化腺癌	FT 36g	腫管再開通	6か月死亡	FT	18-0.07
53	男	低分化腺癌			FT 95g 1年1か月死亡	FT	18-0.04
40	女	内膵汁嚢 管状腺癌	FT 30g	腫瘍縮小	FT 100g 1年3か月死亡	FT	3.4-0.04
51	男	非治切 乳頭腺癌		再発なし	FT 278g 1年10か月投与中		4.8-0.03
54	女	単開腹 管状腺癌			5FU 65g 1年2か月死亡	5FU	0.06
56	女	単開腹 管状腺癌	FT 100g	腫瘍縮小	FT 200g 1年6か月投与中		14-0.08

#### IV 考 察

胃癌における補助療法としての化学療法併用の成績は手術成績に比して明らかに向上を示しており、術前化学療法併用に関する東<sup>9)</sup>の報告では、st III症例の5生率が対照群21.4%に対して化療群41.4%を示しており、術中化学療法併用に関する服部<sup>10)</sup>の報告でも、st III症例に対照群と化療群との間に有意の差を認め、術後化学療法併用に関する報告は非常に多いが、なかでも厚生省一式を集計した中里<sup>11)</sup>の報告では、st II症例に対照群と化療群との間に明らかな有意の差を示すなど、胃癌の補助療法としての癌化学療法の意義を示している。しかしこれらの成績は手術を中心とした入院期間中の癌化学療法の併用であり、従って入院期間中のみの癌化学療法の併用では、その成績の向上はもはや限界ではないかと考えられる。

さらに胃癌に対する癌化学療法の成績を向上させるための対策として、制癌剤の投与を入院期間中のみならず、退院後も外来において長期にわたって継続することも一法ではないかと考えられるが、外来患者は常に医師の監視下にある状態ではないので、外来長期癌化学療法は入院時にも増して厳重な適応決定を計ることが有効かつ安全な癌化学療法と考える。その適応決定に関しては多くの因子が関与することが考えられるが、基本的な問題として、第1に腫瘍の制癌剤に対する感受性の面から、第2に制癌剤の腫瘍到達性の面からの適応決定の可能性を検討した。

腫瘍の制癌剤に対する感受性の検討に関しては、昭和43年に制癌剤適応研究会が結成され、以来制癌剤感受性試験に関する多くの行績が報告され<sup>12)~22)</sup>近藤のSDI法、東のINAS法など臨床的に検討されており、著者もDiffusion chamberを用いた方法に関して検討を続けて来た。Diffusion chamber法により胃癌の通常用いられている制癌剤に対する感受性は、MMC、5FU、FT 207など約60%有効であり、また多剤併用により有効率

が高まること、いずれの制癌剤にも無効の症例が約30%認められた。これらの成績は、前述の諸家の報告にみられるごとく、胃癌治療切除と制癌剤併用の成績がst II、IIIにおいて40%70%であること、制癌剤は単独投与に比して多剤併用が有効性が高いことと一致した。

胃癌の組織型別に制癌剤の有効性を観察すると、乳頭腺癌はMMC、EX、5FUに有効性が高く、管状腺癌はMMC、5FU、FT 207に有効性が高い。低分化腺癌は一般に有効性が低いがFT 207 MMCが幾分有効性を示した。また制癌剤無効例は低分化腺癌に多く、ついで管状腺癌、乳頭腺癌の順であった。以上のごとく胃癌に対してはMMC、EX、5FU、FT 207などが有効性を期待しうるが約60%の有効性であること、多剤併用は単独投与に比して有効性が高まること、いずれの制癌剤にも無効例が約30%を示したこと、組織像から高分化型は制癌剤感受性が高く、MMC、EX、5FU、FT 207などの有効性が期待しうるが、低分化型は制癌剤感受性が低く、MMC、FT 207に期待をかける程度であることなど、胃癌の制癌剤に対する感受性は症例個々によって異なり、従って制癌剤の併用は画一的な投与方法では十分な治療効果は期待出来ず、症例個々に検討して最も適した制癌剤を選択し併用しなければならない。

第2の制癌剤の腫瘍到達性に関しては、腫瘍に有効であると判定された制癌剤を選択できたとしても、薬剤の吸収、活性化、非活性化、分解、排泄の程度が個人によって異なることが考えられるので、制癌剤の血中持続性、腫瘍到達性、他組織への到達性などを各個人ごとに検討する必要がある。外来長期に経口的に用いるFT 207、5FUは藤田ら<sup>23)24)</sup>の研究により、血中濃度の高濃度持続性、腫瘍組織への高濃度分布、その他脾、腎、肝、胃、肺等への高濃分布を示すことが実験的に明らかにされている。

胃癌臨床例における経口制癌剤の腫瘍その他組織への到達性を検討するため、FT 207は外来長期投与量の1回量の最大量又は1日量と考えられる400mgをテスト量として、術前投与の意味をかねて術直前に投与し、術中摘出した各組織および末梢血中の濃度を各症例ごとに測定した。5FUは200mgを投与した。

FT 207の組織到達性をみると、各症例ごとにおのおの異なり、腫瘍内到達性はよく到達する症例は全体の39%、比較的到達する症例は27%で、到達性の低い症例は34%を示し60%強の症例に到達が期待でき、平均値も6.22mcg/mlとよく到達した。他組織への到達性は、転

移リンパ節内へも50%強の症例により到達が期待され、また肝、骨髄内到達性が高く、正常リンパ節、正常胃組織内へもよく到達したが、小腸へはあまり到達していない。

FT 207活性物質5FU の組織到達性は、腫瘍では到達性のよい症例34%、比較的良好到達性を示す症例39%、到達性の低い症例27%で、全体の70%強の症例により到達性が期待出来た。転移リンパ節への到達性は全体の60%強の症例により到達性が期待され、また肝への到達性は高く、正常リンパ節、正常胃組織内へもよく到達したが、小腸への到達性はやや低かった。

5FU を経口投与した場合の組織到達性では、腫瘍へはよい到達性を示す症例43%、比較的良好到達性の症例33%到達性の低い症例24%で、全体の70%強の症例により到達性が期待された。転移リンパ節への到達性は、全体の70%強により到達性が期待された。また肝、正常リンパ節、骨髄、小腸内もよく到達性を示した。

胃癌の組織型からみた経口制癌剤の腫瘍到達性は、管状腺癌においては FT 207, FT 207活性物質5FU, 5FU の到達性がよい症例が67%, 86%, 78%といずれもよい到達性を示したのに反して、低分化腺癌においては FT 207, FT 207活性物質5FU, 5FU の到達性のよい症例は59%, 71%, 64%と管状腺癌に比して全般的に制癌剤の到達性は低い傾向を示し、平均値も管状腺癌が低分化腺癌に比して明らかに高い傾向を示した。

以上のごとく、胃癌補助療法としての経口制癌剤外来長期投与は、胃癌の制癌剤に対する感受性の面からみても、制癌剤の胃癌への到達性の面からみても、症例の70%以上に効果が期待される。しかしその有効性は症例個々によりおのおの異なるので、補助化学療法は画一的方法ではなく、症例個々に適した補助化学療法の方法が成績の向上を期待しうることが示唆された。

## V おわりに

胃癌補助療法としての経口制癌剤外来長期投与の適応に関して、胃癌細胞の制癌剤に対する感受性および制癌剤の胃癌細胞への到達性の二点から検討し、次の結果を得た。

1) Diffusion chamber 法により胃癌の制癌剤に対する感受性を観察すると、一般に用いられている制癌剤の有効性は約40~60%であり、多剤併用により有効性は約70%に高められるが、いづれの制癌剤にも無効の症例が約30%を示した。

2) 組織型別に有効性を観察すると、高分化型は感受

性が高く、低分化型は感受性が低い傾向を示した。

3) FT 207 400mg 経口後の腫瘍到達性は、44例平均6.22mcg/ml を示し、活性物質5FU の腫瘍到達性は、44例平均0.037mcg/ml を示した。胃癌組織型別にみると、高分化型への到達性は高く、低分化型への到達性は低い傾向を示した。

4) 5FU dry syrup 200mg 経口後の腫瘍到達性は、66例平均0.045mcg/ml を示した。胃癌組織型別の観察では、FT 207と同様に高分化型への到達性は高く、低分化型への到達性は低い傾向を示した。

5) 胃癌非治癒切除例で少数の経口制癌剤外来長期投与有効例を得たが、有効性としては、組織高分化型、制癌剤高感受性、制癌剤高血中持続性が関与する傾向を示した。

本論文要旨の一部は、第11回日本消化器外科学会総会において報告した。

## 文 献

- 1) 三宅 速：胃癌切除の遠隔成績。グレンツゲビート，7：84~94，1933。
- 2) 神前五郎ほか：胃癌。外科治療，30：59~63，1974。
- 3) 中里博昭：胃癌の Adjuvant chemotherapy，日消外会誌，8：398~403，1975。
- 4) 石川義信ほか：胃癌治癒手術と MMC 併用効果の期待しうる因子。臨床と研究，50：3254~3261，1973。
- 5) 副島清治：Diffusion chamber を用いた制癌剤感受性試験について。最新医学，24：1775~1778，1969。
- 6) 副島清治ほか：生体内における腫瘍細胞の制癌剤に対する感受性試験に関する研究。Chemotherapy，19：147~152，1971。
- 7) 藤田 浩ほか：抗癌剤の Bioassay について。メディヤサークル，92：1~12，1967。
- 8) 藤田 浩ほか：FT 207 の体出其内分布。癌の臨床，18：911~916，1972。
- 9) 東 弘ほか：制癌剤の術前投与について。手術，30：167~174，1976。
- 10) 服部孝雄ほか：胃癌の術中マイトマイシン大量投与の遠隔成績。癌の臨床，19：241~248，1973。
- 11) 中里博昭：胃癌の Surgical adjuvant chemotherapy，手術，30：127~136，1976。
- 12) 副島清治ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，24：1774~1803，1969。
- 13) 副島清治ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，25：2001~2026，1970。
- 14) 副島清治ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，26：989~1021，1971。

- 15) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
27：1430～1458，1972。
- 16) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
28：1628～1660，1973。
- 17) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
29：1837～1875，1974。
- 18) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
30：1463～1495，1975。
- 19) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
31：1610～1650，1976。
- 20) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
32：1397～1436，1977。
- 21) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
33：1454～1502，1978。
- 22) 副島清治 ほか：制癌剤適応研究会。最新医学，  
34：(7)，1979，予定。
- 23) 藤田 浩：Bioassay 法による抗癌剤の体内分  
布，排泄，不活性化の特性について。総合臨床，  
20：1350～1359，1971。
- 24) 藤田 浩ほか：FT 207の体内分布。癌の臨床，  
18：911～916，1972。