

## 胃がん術後の免疫化学療法に関する臨床的研究

広島大学原爆放射能医学研究所外科

新本 稔 峠 哲哉 中野 章  
柳川 悦朗 折出 光敏 弘野 正司  
中西 幸造 野宗 義博 山田 吉隆  
服部 孝雄

### ADJUVANT IMMUNOCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Minoru NIIMOTO, Tetsuya TOGE, Akira NAKANO, Etsuro YANAGAWA,  
Mitsutoshi ORIDE, Masashi HIRONO, Kohzo NAKANISHI,  
Yoshihiro NOSOU, Yoshitaka YAMADA and Takao HATTORI

Department of Surgery, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University

早期胃がんを除く胃がん切除例に術当日 Mitomycin C, 20mg, 翌日10mg の one shot 静注後 PS-K (P群, 49例), FT-207 (F群, 28例) または両者を併用する ((P+F)群33例) の3群, 計110例をもうけ randomized controlled trial を行った. 背景因子の均一性の検定では3群間に有意差のないことを示し, stage III+IVの累積生存率では(P+F)群とP群との間には1年および2年目では $p < 0.05$ で有意差がみられ, 5年目では有意の傾向がみとめられた. 免疫学的パラメーターの面からの検討でも(P+F)群において反応が強くでており, 進んだ stage の胃がんでは術後の adjuvant immunochemotherapy を行うことが予後に良い影響を与えることが判った.

索引用語: 胃がん, 補助免疫化学療法, Mitomycin C, FT-207, PS-K

#### はじめに

がんに対する治療として早期発見, 早期治療がさげばれだして長い, 日常の診療においては必ずしも早期のがんばかりではない, 胃がんの症例においても早期胃がんの治療成績は非常に良好であるが, まだ進行期がんが発見され, それらのうちの数例は手術すら施行できない症例もみとめられる. しかしながら近年では胃がんに対する手術々式の向上とともに制がん剤を術後に投与する補助免疫化学療法に目がむけられはじめ, この普及にともない免疫剤, 化学療法剤の種類と投与方法ならびに併用に関する検討がなされつつある. この際に randomized controlled trial を行うことが現在では要求されている. われわれは  $R_2$  の郭清を基本とする胃切除術を施行したのちに Mitomycin C の大量投与とそれにつづく FT-207 (フトラフル®) あるいは PS-K (クレスチン®) の投与を組み合わせ, これを長期間投与する免疫化学療法

の randomized controlled trial を行っており, その成績を報告する.

#### I. 症例と研究方法

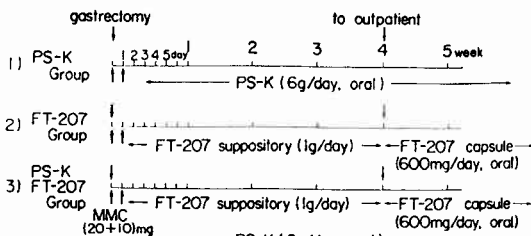
##### 1. 対象症例

対象症例は昭和48年6月より昭和52年8月までに広島大学原医研外科において胃切除術を受けた胃がん患者で, 胃癌取扱い規約<sup>1)</sup>にもとずいて記録され, 次の条件をみたす症例である. すなわち, ① 組織診断で胃がんと診断されかつ早期胃がんでないもの, ② 既往に化学療法あるいは免疫療法のないもの, ③ 年齢が75歳未満であり, ④ 重篤な合併症のあるものは除く, ⑤ 重複がんも除く, ⑥ 治療開始前の臨床検査値が白血球 $\geq 4,000/mm^3$ , 血小板 $\geq 100,000/mm^3$  の条件に適合するものを選んだ. 症例の割付けは各治療群が, 手術施行順に無作為に割付けられるように封筒法によった.

##### 2. 投与方法

群の設定は次の3群にわけられる。すなわち胃がん切除術当日 Mitomycin C (MMC) 20mg, 翌日10mg の one shot 静注<sup>2)</sup>を行ったのちに, 1) 経口摂取可能となった時期より PS-K を1日 6g 長期間投与する群 (以下 P 群と略す), 2) 術翌日より FT-207坐薬1日 1g を入院中は投与し, 退院後は FT-207カプセル1日 600mg を長期間にわたり投与する群 (以下 F 群と略す), 3) これら P 群および F 群の両者を併用する群 (以下 (P+F) 群と略す) の3群とした (図1)。ただし, 複雑な合併切除を行った, 症例, 体重が40kg 以下の症例では術当日の MMC 20mg のみにとどめ, 術翌日の MMC 10mg は施行していない。

図1 胃がん切除術の補助免疫化学療法



[早期胃がん症例はのぞく]

3. 臨床効果の評価

3群間における背景因子のカテゴリー分布の検定を  $\chi^2$  検定をもちいて行い, さらにこれら3群の間の累積生存率をもとめて<sup>1)</sup>, 一般化 Wilcoxon test および標準誤差にもとづく検定を行った。また免疫学的パラメーターについても検討を加えた。

II. 成績

1. 症例の集積および対象症例

昭和48年6月より昭和52年8月までの4年3カ月間に封筒法により集積した症例数は P 群60例, F 群46例, (P+F) 群49例の計155例である。これらのうちで除外例となったものは P 群11例, F 群18例, (P+F) 群16例の計45例である (表1)。その内訳は absolute non-curative 切除例に対して 残存病巣に大量 OK-432 の 100K.E. 腫瘍内投与<sup>3)</sup>を行った18例と, ダグラス窩などの腹膜播種に対して Adriamycin (ADM) 40mg を patch した症例の7例である。さらに PS-K の総投与量が500g 以下の症例や, FT-207総投与量が60g 以下の症例は投与量不足として, 今回の検討から除外した。術後1カ月以内の死亡症例は F 群, (P+F) 群ともにおの

表1 症例

群	P	F	P+F	計	
集積症例数	60	46	49	155	
除外症例数	11	18	16	45	
内訳	OK-432大量投与	5	7	6	18
	ADM使用	3	2	2	7
	投与量不足	3	8	7	18
	術直死	0	1	1	2
解析対象症例数	49	28	33	110	

表2 3群の stage 別症例数

Group	stage				Total
	I	II	III	IV	
MMC+PS-K	7	14	16	12	49
MMC+FT-207	4	5	9	10	28
MMC+PS-K+FT-207	4	8	10	11	33
Total	15	27	35	33	110

の1例ずつあった。このようにして各群の stage の分布をみると表2のようになる。

2. 背景因子カテゴリー分布の検定

背景因子カテゴリーの分布の群間差を  $\chi^2$  検定を行って検討した (表3)。いずれのカテゴリーにおいても有意差のないことが判明した。治療に関する背景因子としての薬剤投与量の群間差は, 化学療法剤の MMC が術当日および術翌日の大量投与法を行っているため間歇投与にみられるような drop out はみられず, それにつづく長期間の免疫化学療法も術後少くとも3カ月以上投与された症例のみを対象とした。

3. 累積生存率

3群についての遠隔成績をもとめてみると, stage I ~IVの全症例については, 5年生存率は P 群で41.9%, F 群38.2%, (P+F) 群53.2%となっているが標準誤差にもとづく検定を行ったが有意の差はみとめていない。1年生存率のところでは (P+F) 群と P 群との間に  $p < 0.1$  で有意の傾向がみとめられた (図2)。stage III と IV とを一諾にして生存率を求めてみると, 標準誤差に基づく検定では (P+F) 群と P 群との間に1年目と2年目では  $p < 0.05$  で有意差がみとめられた。5年目では有意傾向にとどまった。また (P+F) 群と F 群との間にも1

表3 3群間の背景因子カテゴリーの分布の検定

背景因子カテゴリー	$\chi^2$ 検定*	
1. 性 男・女	NS	
2. 年齢 (10~30) (31~50) (51~70) (70~)	NS	
3. 切除範囲 亜全摘 全摘	NS	
4. 最大径 (~4.9) (5.0~9.9) (10~14.9) (15.0~)	NS	
5. 肉眼分類 0, 1, 2, 3, 4, 5	NS	
6. 切除度 (治癒切除) (非治癒切除)	NS	
7. n. (n <sub>0</sub> ) (n <sub>1</sub> , n <sub>2</sub> ) (n <sub>3</sub> , n <sub>4</sub> )	NS	
8. s (ps (-)) (ps (+))	NS	
9. H. (H (-)) (H (+))	NS	
10. P. (P <sub>0</sub> ) (P <sub>1</sub> ) (P <sub>2</sub> ) (P <sub>3</sub> )	NS	
11. stage I, II, III, IV	NS	
12. 組織型 (分化型) (低分化型)	NS	
13. 皮フ反応	PTD (縦径+横径) mm	NS
	PHA	NS
	DNCB (-) (+)	NS
14. 末梢リンパ球反応	PHA (~9999) (10,000~)	NS
	PWM (~17,999) (18,000~)	NS

\* NS: not significant

図3 生存率曲線 (stage III & IV)

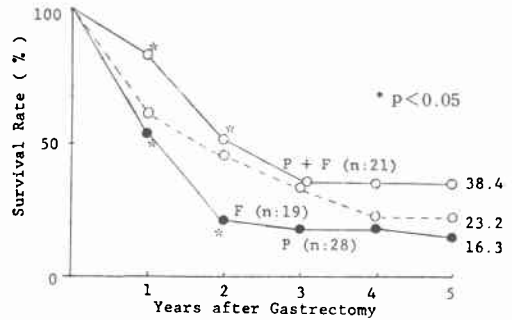
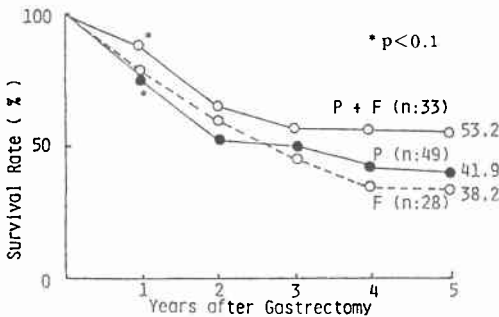


表4 漿膜面深達度 ps (+) からみた累積生存率

年	群	P	F	P+F
1		63.6*	69.5	87.5
2		33.3	55.9	58.3
3		30.3	41.9	45.8
4		27.1	31.3	45.8
5		23.7	31.3	45.8
(症例数)		(33)	(23)	(24)

\* :  $p < 0.05$

図2 生存率曲線 (stage I—IV)



年目で有意傾向がみとめられた。さらに(P+F)群とP群との間には一般化 Wilcoxon test でも有意傾向がみとめられた(図3)。深達度のみについてみるとps (+)の症例では1年目に(P+F)群とP群との間には  $p < 0.05$  で(P+F)群に生存率が高くなっており、2年目でも(P+F)群とP群との間に  $p = 0.06$ 、5年目で  $p = 0.08$  で(P+F)群に生存率は高くなっていった。進行した症例では長期間にわたる免疫化学療法の有効性が発揮されると考えられる成績を得た(表4)。リンパ節転移度と漿膜面深達度の両因子による各群の累積生存率を求めてみた。ps (+) n (+) の両因子ともに (+) の症

例では1年目の(P+F)群とP群との間に  $p < 0.05$  の有意差で(P+F)群の生存率が高くなっていった。また、4年目においてもこれら両群の間には  $p = 0.06$  で有意の傾向がみとめられた(表5)。

根治度別に累積生存率をみた。治癒切除例では(P+F)群に5年目まで生存率の向上がうかがわれ、とくに1年目では  $p < 0.05$  で(P+F)群とP群との間には有意差がみとめられた(表6)。

4. 免疫学的パラメーター

皮膚反応の PPD と PHA はともに術前値を100としてそれに対する百分率で反応の推移をあらわし変化率をもとめた。stage III+IVにおける PPD 皮内反応をみると術後3カ月までは下降線をたどり、P群では6カ月目までさがりそれから反応は上向きとなるが、(P+F)群では1年目に術前値以上にまでもどっていた(図4)。同じようにして PHA 皮膚反応をみると全体に術後反応値はさがっておりP群では1年目でもさがる傾向にあったが、F群、(P+F)群では1年目には上昇していた。しかし術前値以上になることはなかった(図4)。DNCB 反応では stage III+IVでみると初め反応が陰性

表5 漿膜面深達度とリンパ節転移度からみた累積生存率

ps·n	年	群	P	F	P+F
			1	87.5 (7)	100 (1)
ps (+) n (-)	2	50.0	100	75.0	
	3	50.0	100	75.0	
	4	50.0	100	75.0	
	5	37.5	100	75.0	
	ps (+) n (+)	1	*57.6 (26)	66.7 (21)	*85.0 (20)
2		30.7	52.3	55.0	
3		26.9	38.1	45.0	
4		**18.8	28.2	**45.0	
5		**18.8	28.2	**45.0	
ps (-) n (+)	1	87.5 (8)	100 (2)	85.7 (7)	
	2	87.5	50.0	71.4	
	3	87.5	50.0	57.1	
	4	62.5	50.0	57.1	
	5	62.5	50.0	57.1	
ps (-) n (-)	1	100 (8)	100 (4)	100 (2)	
	2	100	100	100	
	3	100	75.0	100	
	4	100	75.0	100	
	5	100	75.0	100	

\* : p<0.05, \*\* : p=0.06, ( ) 内は症例数

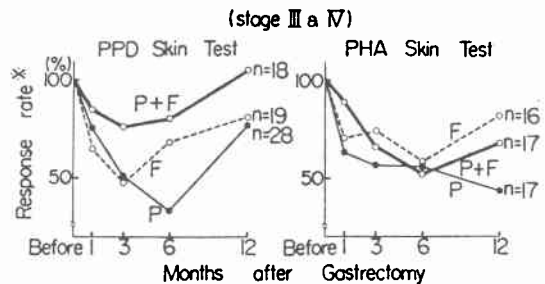
表6 治癒切除例における3群の累積生存率

年	群	P	F	P+F
1		89.6	78.5*	100.0*
2		72.4	71.4	84.2
3		72.4	64.2	73.6
4		61.4	64.2	73.6
5		61.4	64.2	73.6
(症例数)		(29)	(14)	(19)

\* : p<0.05

にており、後に陽性に変化した陽転例をみると、P群では20例中9例(45.0%)、F群では14例中5例(35.7%)、(P+F)群では12例中7例(58.3%)となっており陽転率は(P+F)群にもっとも高くでいた(表7)。in vitroにおける末梢リンパ球のPHA刺激による幼若化反応は、(P+F)群では術後も術前

図4 皮膚反応の推移



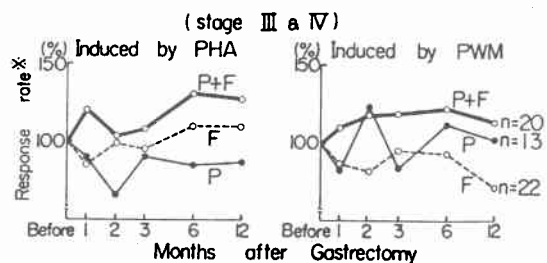
\*: Response rate was expressed as percentage to pre-gastrectomy value.

表7 DNCB 皮膚反応の推移 (stage III & IV)

DNCB Skin Test		Exper. group		
Before	After	P	F	P+F
Positive	Positive	5	1	3
	Negative	4	2	3
Negative	Positive	9	5	7
	Negative	11	9	5
Rate of Negative to Positive (%)		9/20 (45.0)	5/14 (35.7)	7/12 (58.3)

値よりも高い値を示していた。F群では3カ月以降では術前値程度にもどっていたがP群では1年目でも術前値以下の値を示していた(図5)。また in vitro における末梢リンパ球の PWM 刺激による幼若化反応ではP群においては1年目によりやく術前値にもどっているが、F群ではその傾向がみとめられない。(P+F)群の反応値は高くなっている(図5)。in vitro において PHA 刺激によりリンパ球幼若化反応が起る際に、血漿中にこの反応を阻止する因子が存在するという考えのもとに<sup>6)</sup>、われわれは幼若化反応をみる際、必ず患者自身の

図5 末梢リンパ球幼若化反応の推移



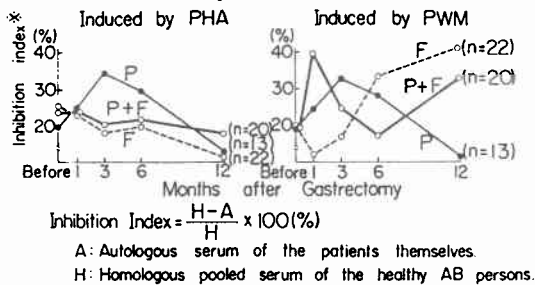
\*: Response rate was expressed as percentage to pre-gastrectomy value.

血漿を添加した場合と健康人の血漿を添加した場合を併行して行うことをルチンとしている。これらの反応値の差から血漿の Inhibition Index (阻止率) を下記の式により算出し、免疫学的パラメーターのひとつとして検討してきている。その算出式は、

$$\text{阻止率} = \frac{\text{健康人血漿添加群} - \text{自己血漿添加群}}{\text{健康人血漿添加群}} \times 100 (\%)$$

として表わした。なお健康人血漿としては AB 型健康人の血漿を用いた。PHA による反応でみると、P 群では術後に上昇する傾向にあったが 1 年後では 3 群はほぼ同じ阻止率を示していた。また PWM による反応では (P+F) 群は術後 1 カ月で一過性に上昇していた。F 群では術後いったん下降するが 6 カ月、1 年目と上昇していた。P 群では 3 カ月目までは上昇傾向があったが、1 年目ではさがっていた (図 6)。

図 6 Inhibition Index の推移  
(stage III & IV)



### III. 考 察

かつては胃がんの切除術のみが、治療の主流を占め、合併切除のみその力がそそがれてきたが、制がん剤の働きもみなおされ、胃がん切除例に対する術後 adjuvant chemotherapy が主流を占めるようになってきた。そのなかでも Mitomycin C (MMC) の術当日 20mg, 翌日 10mg の one shot 静注投与法がすぐれていることが明らかになり<sup>27)</sup>、これによって手術とそれにつづく制がん剤の投与が 1 つのプロトコルとしてできあがったことはまだ記憶に新しいことである。MMC (20+10) mg 方式は大量投与のために、当初は MMC の副作用をあやぶむ声も多かったが、体重 40kg 未満、年齢 70 歳以上、あるいは胃全摘術に合併切除を行ったような手術例に対しては、術当日の MMC 20mg の 1 回投与にとどめ、翌日の 10mg の投与はしないという例外事項を厳守すれば、その副作用は術後間歇投与法よりもむしろ少な

いことが明らかにされるとともに、その有用性が示され現在わが国で広く行われている胃切除術後の adjuvant chemotherapy の代表的なプロトコルとなっている。その理由の 1 つとしては術直後に MMC の大量投与を行うことにより、症例の脱落例がなくなることをあげることができよう。MMC が dose dependent な制がん剤であることから考えると、なるべく手術に近接して安全なギリギリの量を一挙に投与することは誠に理にかなっており、adjuvant chemotherapy のベースとして MMC (20+10) mg 投与法が広く行われることが期待される。そこで、このような MMC の投与法をベースにして、さらにどのような化学療法を長期間かさねていくかということが次の問題になってくると考えられる<sup>8)</sup>。術後長期間の化学療法を行うためには、術後患者が退院し、外来通院時にも投与できる安全な薬であることが必要となってくる。幸いに丁度この目的に適し、骨髄抑制や消化器系の副作用の少ない経口投与可能な制がん剤が近年いろいろと開発されてきた。この目的にあった制がん剤として 5-Fluorouracil (5-FU) の誘導体 FT-207 をあげることができよう。FT-207 は肝で活性化されて 5-FU の形で効果がでるといわれており、骨髄抑制もほとんどなく、消化器系の副作用も少ないことより、長期間の維持療法としてはまことに適当な制がん剤であると考えられる。宿主の免疫能を賦活するような非特異的な免疫療法といわれるものとともに、術後の長期間にわたる adjuvant chemotherapy のプロトコルに組み込むことができる。このような目的で長期間経口投与可能である免疫賦活剤としては、担子菌類サルノコシカケ科に属するカワラタケの菌子体より抽出された糖蛋白質体である PS-K (クレスチン<sup>®</sup>) を用いている。ただし胃がん術後の患者では術直後から経口投与ができないために FT-207 は坐薬をもちい、これを入院中は使用し、外来通院時よりカプセルの形で経口投与した。こうすることにより術直後より維持療法が開始できるものとする。PS-K の投与量は現在では 3g/日が普通となっているが、この trial を開始した当時は、まだ治験の段階で PS-K を連日 6g 投与していたので、この randomized controlled trial では、当初 PS-K の投与は連日 6g と定められた。途中から 3g に変更することができなため、そのままの形で、trial を終了したことになった。このようにして胃切除術後 MMC (20+10) mg 投与後に FT-207 あるいは PS-K を、さらにはこの両者を長期間使用する adjuvant chemotherapy が臨床試用からその

効果がたしかめられつつあることを報告してきたが<sup>9)</sup>、臨床効果を生存率の面から判定するためには、対象症例の選択ならびに、それぞれの症例の背景因子が均一化しているかどうかである。randomized controlled trial のために術前では75歳以上の高齢者、臨床検査の結果の悪いもの、さらに術中の肉眼判定で早期胃癌症例は除外するとともに、総投与量が PS-K では500g 以下、FT-207では60g 以下のものと、OK-432の大量投与あるいは Adriamycin (ADM) の投与された症例はのぞいている。したがって累積生存率により求められる効果判定に影響を及ぼすと考えられる患者の全身症状、治療開始時の胃癌の進行程度を表現する諸要因、手術方法、肉眼的・組織学的分類ならびに免疫学的パラメーターにおいても  $\chi^2$  検定を行うと各カテゴリーの間に有意差のないことがみとめられ、今回の randomized controlled trial の正当性が示された。

胃癌切除術後にどのような adjuvant immunotherapy を行うかという事についての検討は今後ますますさかんになると考えられる。服部らは国立がんセンターで controlled trial を施行し、MMC 術当日20mg、翌日10mg を one shot 静注する投与方法のすぐれていることを安全性の面と生存率の上でみている<sup>2)</sup>。controlled trial を行う上で、多数の施設でおこなうか、単独の施設で行うかという問題は今後ともつきまとうことであるが、それぞれの長所と短所があると思われる。すなわち多数の施設で controlled trial を行うときには、手術々式、胃癌取扱い規約上の解釈の違いなどからくる不均一性が問題になるが、短期間に症例を相当数集めて検討するにはこの方法がよい。一方単独の施設で controlled trial を行うときには症例数をあつめるために長い年月がかかるが、術式や胃癌取扱い規約上の問題点が均一化してくるために、それはそれなりに密度の濃い検討といえよう。今回のわれわれの検討では stage III と IV を合わせた症例では (P+F) 群と P 群との間に1年目・2年目では  $p < 0.05$  で有意差があり、5年目では  $p = 0.08$  と有意差には至らなかったが、有意の傾向を示しており、多数の施設で多くの症例を集めれば十分に有意差が得られるものと考えている。

経口投与による長期間化学療法の期間に関しては井口ら<sup>10)</sup>は術後4週以後3ヵ月毎の MMC の投与と、術後1週目より2年間にわたる PS-K、FT-207経口投与による PLCC を提唱しており、stage IV胃癌術後の2年生存率ではかかる投与を行った群では34.4%と、ほぼわ

れわれの成績と似かよっていた。われわれも PS-K、FT-207の投与期間に関してははっきりしたデータがないので非治癒切除症例ではできるだけ長期間、また治癒切除症例でも少なくとも1年間は投与するように外来通院時心がけている。

PS-K を併用していることより各種の免疫学的パラメーターについての変動を検討した。とくに累積生存率で1年目と2年目に有意差があり、さらに5年目に有意傾向のみとめられた stage III+IVについてみると、皮膚反応ではいずれも (P+F) 群で高い反応を示していた。in vitro における PHA、PWM 刺激によるリンパ球幼若化率においても (P+F) 群で高くなっており、宿主に対して有利な働きがあると考えられる。進行した時期の胃癌症例に対しては PS-K のみの投与では免疫能をあげるのに困難であり、適当な cytotoxic または cytostatic な制がん剤との組み合わせが adjuvant immunotherapy としてはもっとも適当なプロトコールとおもわれる。また、われわれはかねてより in vitro における PHA、PWM 刺激によるリンパ球幼若化反応をみる際に、自己血漿添加群の値と、AB型健康人血漿添加群とによる値の検討をしており、健康人血漿添加群の反応値が自己血漿添加群の値よりも高くでていることに注目し、胃癌患者自身の血漿中に免疫抑制因子があり<sup>6)</sup>、これが強くリンパ球の幼若化を抑制しているのではないかと考え、阻止率を算出し、これが免疫学的パラメーターのひとつとして使用できないかと検討を加えてみた。その結果 stage III+IV の P 群では阻止率が高くでており、この面からも進んだ stage の胃癌症例では PS-K の単独長期投与だけでは効果が少し弱いのではないかと考えられる結果を得た。

#### おわりに

早期胃癌をのぞく胃癌切除例に術後長期間の adjuvant immunotherapy を施行した。プロトコールとしては胃癌切除術当日 MMC 20mg 翌日10mg の one shot 静注後、PS-K の長期間投与群 (P群)、FT-207長期投与群 (F群)、これら両者を併用した (P+F) 群の3群についての成績を検討した。背景因子の均一性については各要因カテゴリーを  $\chi^2$  検定でおこない3群間に有意差のないことを示した。累積生存率を用いた効果の判定では stage III+IV において標準誤差にもとづく検定では (P+F) 群と P 群との間に1年目と2年目では  $p < 0.05$  で有意差がみとめられ、5年目では有意の傾向があらわれており、さらに症例数を増した検討では有意

差があらわれるものと期待できる成績が得られた。さら一般化に Wilcoxon test においても (P+F) 群と P 群との間に有意の傾向がみとめられ、生存率では (P+F) 群が最も高くなっていた。また免疫学的パラメーターの検討では皮膚反応、および in vitro における PHA, PWM 刺激によるリンパ球幼若化反応でも (P+F) 群において増強されていることが示された。さらに胃がん患者自身の血漿中にある免疫抑制因子をあらわすものとして in vitro における PHA, PWM 反応を健康人血漿添加群 (AB 型) と、自己血漿添加群とに分けてこれより阻止率を求めてみたが、(P+F) 群ではやはり阻止率が低くあらわれていた。以上より、進んだ stage の胃がんでは胃切除術後に MMC (20+10) mg の投与をおこなったのちに、副作用が少なく長期間投与できる制がん剤 FT-207 と免疫賦活剤 PS-K を投与する adjuvant immunochemotherapy を行うことが予後に良い影響を与えることが判った。

#### 文 献

- 1) 胃癌取扱い規約。胃癌研究会編 (改訂第9版), 東京, 金原出版, 1978.
- 2) 服部孝雄ほか: マイトマイシンの術中大量投与。癌の臨床, 10: 96—105, 1964.
- 3) 服部孝雄ほか: OK-432 腫瘍内大量投与の臨床経験について。癌と化学療法, 1: 985—989, 1975.
- 4) 新本 稔ほか: 私の好んで行う癌免疫療法—OK-432 腫瘍内大量投与。手術, 31: 159—170, 1977.
- 5) 新本 稔ほか: がん性腹膜炎の治療。癌の臨床, 26: 718—723, 1980.
- 6) Toge, T., et al.: Lymphocyte responsiveness to phytohemagglutinin (PHA) and serum inhibitory effect in patients with gastric cancer. Jpn. J. Surg., 6: 159—163, 1976.
- 7) 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.
- 8) 服部孝雄: 胃がん術後の合併療法。外科診療, 20: 799—804, 1978.
- 9) 服部孝雄ほか: PS-K と FT-207 を用いた胃がん手術後の長期間の adjuvant chemotherapy. 癌と化学療法, 4: 587—596, 1977.
- 10) 井口 潔: 生物学的特性からみた胃癌治療に関する考察。臨床と研究, 53: 2908—2912, 1976.