

宿題報告 1

切除不能肝癌に対する targeting cancer chemotherapy の研究

千葉大学医学部第1外科
藤 本 茂

STUDIES ON TARGETING CANCER CHEMOTHERAPY FOR INOPERABLE HEPATIC CANCER

Shigeru FUJIMOTO

The First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University

切除不能肝癌に対して targeting chemotherapy を行うために mitomycin C (MMC) を5%の割合で含有する小球体を作成した。小球体は in vitro で72時間に含有する MMC の20%を放出し、VX-2腫瘍移植(右下肢)家兎の右大腿動脈に MMC 小球体を投与した場合、VX-2組織の MMC 濃度は市販 MMC の10~20倍であり、VX-2腫瘍は約3週間後に完全に消失したが、市販 MMC 投与では腫瘍縮小は見られなかった。大腸癌由来の切除不能肝転移6例に対する MMC 小球体を用いた targeting chemotherapy により、CEA は $26.1 \pm 12.9 \text{ ng/ml} \rightarrow 8.0 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ へと下降し 14.8 ± 7.1 月間生存したのに対し、従来の肝動注療法では CEA の下降は $30.5 \pm 8.3 \text{ ng/ml} \rightarrow 21.9 \pm 9.0 \text{ ng/ml}$ であり、平均生存期間は 8.3 ± 2.7 月であった。MMC 小球体を用いた標的指向化学療法の副作用は一過性であった。

索引用語 : targeting cancer chemotherapy, 切除不能肝癌, mitomycin C 小球体

緒 言

消化器外科領域の悪性腫瘍の内、切除率の最も低いのは肝悪性腫瘍であり、転移性肝癌の内、切除率の最も良い大腸癌の場合においても Adson¹⁾は症例総数の2.5%に満たないと報告している。一方、1978年に本邦で肝切除を受けた原発性肝癌は319例であり²⁾、同年に死亡した本邦の原発性肝癌総数は約14,000名である³⁾ので、約2.3%の切除率である。以上の統計より肝癌は原発性、転移性のいかなを問わず肝切除の対象となる症例は極めて少なく、大多数は姑息的に治療されており、これらの症例は病巣が肝両葉にまたがっているため制癌剤の投与以外に治療の方法はなく、病巣内薬剤濃度を考慮して現在迄肝動脈内への制癌剤投与が行われて来た。しかし、心拍出血流量の1/4量が肝を通過し、その血流量は1,000~1,500ml/分であるため制癌剤との接触時間は短く、さらに、ほとんどの制癌剤は肝細胞によって不活性化されるという不利な条件を有

する。

一方、制癌剤は therapeutic index が極めて低い薬剤である。すなわち、正常細胞と癌細胞に対しての殺細胞濃度が近似しているため、制癌剤の効果を最大限に発揮させるためには、癌病巣に制癌剤を選択的に集め、かつ癌細胞と長時間接触させる必要がある。この理想とするすなわち targeting の条件が満たされるならば、既存の薬剤を用いてもその制癌効果は飛躍的に向上すると考えられる。そのための手段として毛細血管より稍中枢側の細動脈内に制癌剤の depot を作ることが出来て、その depot が薬剤を徐々に放出すれば、depot より毛細血管に至るまでの部分だけの薬剤濃度が長期間高濃度に保たれるため、非常に効果的な治療が行えるはずである。著者らは以上の targeting cancer chemotherapy を行う目的で、mitomycin C (MMC) を含有する直径45 μm の小球体を作成し、その基礎と臨床について検討した。

研究方法

1. MMC 小球体の作製

ヒト血清アルブミン溶液内に MMC を5%の割合に加え、emulsion 重合法により平均直径 \pm 標準偏差

※第25回日消外会総会

<1985年5月15日受理> 別刷請求先 : 藤本 茂

〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第1外科

45±8μmのMMC小球体(microsphere—MS)を作製する(図1)。MMC MSの強固安定化は高温による蛋白変性とglutaraldehydeによる交叉結合により行い、MMC MSの直径はemulsionの段階において添加する界面活性剤のhydrophil-lipophil-balance valueを調整することにより決定した。MMC MS内のMMC含量は約5%である。

2. in vitroにおける薬剤放出能

図2のような透析法を用いた。37℃の恒温槽内にmagnetic stirrerを入れ、その上に47mlの磷酸緩衝液(pH 7.2)を入れたガラス容器を置き、そのガラス容器内にさらにMMC MS 100mg(重量)を含む磷酸緩衝液3.0mlを入れたcellulose tube (Visking Co., Chicago, Ill., U.S.A.)を47mlの磷酸緩衝液内に懸吊

図1 MMC小球体

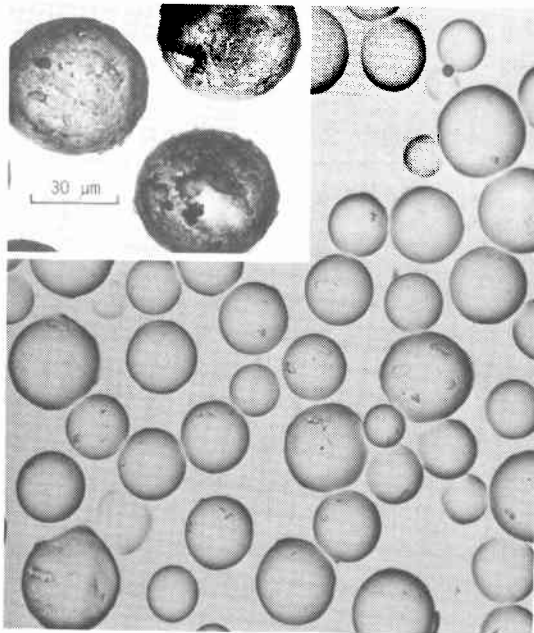
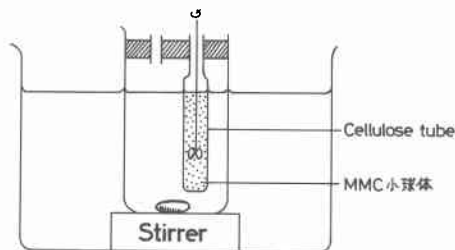


図2 平衡透析法によるMMC MSよりのin vitro release test



する。図2のようにMMC MSを含む緩衝液も常時攪拌する。経時的に47mlの磷酸緩衝液より1mlづつ取り出し(その度に新しい磷酸緩衝液を1ml追加)、その吸光度を360nmで測定して含有するMMC量を測定した。

3. in vivoにおける薬剤放出能

雄性家兎2.5~3.0kgの右後肢筋肉内にVX-2腫瘍を移植後、腫瘍直径が約2cmに達した時点においてpentobarbital-Na 20mg/kgの静注による麻酔下に、右大腿動脈に市販MMC 1.2mg/kg, MMC MS 1.2mg/kg (MMCにして1.2mg/kg), MMCを含まないplacebo MS 70mgあるいは生食水を直接注入した。MMC MSと市販MMCを注入した家兎においては左大腿静脈よりの末梢血, 右大腿静脈血を経時的に採血し、さらにVX-2腫瘍組織と左右下肢筋肉組織を経時的に採取した。採血した血液の血清と摘出組織のhomogenate上清に含まれるMMC量をEscherichia coli B株を用いたbioassay法により測定した⁴⁾。

4. VX-2腫瘍の増殖とその組織学的検索

前記のように治療した3群と対照群のVX-2腫瘍の増殖をBattelle's Columbus Institute protocol⁵⁾により検討すると同時に、MMC MSを投与した家兎の2週後のVX-2腫瘍の組織像をHE染色により検討した。

5. 切除不能肝癌症例における検討

切除不能大腸癌12例中MMC MSの肝動脈内投与は6例, MMCと5-FUによる持続肝動注を6例に対して行った。投与前と投与後経時的に肝CT像, echographyにより肝腫瘍の大きさを検討し、癌化学療法による固形癌直接効果判定基準⁶⁾により, complete response (CR): 腫瘍縮小100%, partial response (PR): 腫瘍縮小50~100%, minor response (MR): 腫瘍縮小30~50%, no change (NC): 腫瘍縮小0~30%, progression disease (PD)により評価するとともに, tumor markerとしてCEAを測定した。

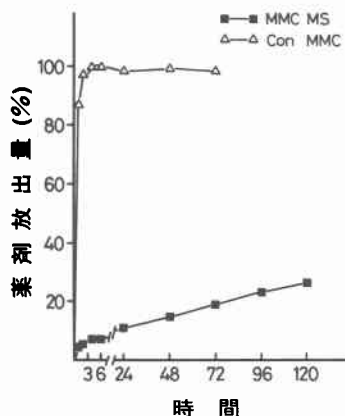
前記の肝動注療法を受けた2種類の治療群間の背景因子(年齢, H因子, performance status⁹⁾)には有意差は認められなかった。

成績

1. in vitroにおける薬剤放出能

cellulose tubeを利用した透析法によるMMC MSよりの薬剤放出は24時間において含有するMMCの約10%を放出し、72時間に約20%を放出した(図3)。一方、市販MMCは1時間後には約100%のMMCの

図3 in vitroにおけるMMC MSよりのMMCの放出。MMC MS: MMC microsphere, Con MMC: conventional (市販) MMC



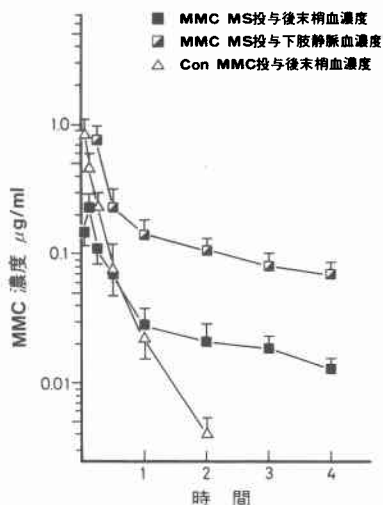
放出を認めた。

2. in vivoにおける薬剤放出能

MMC MSを家兎大腿動脈に投与した場合、投与直後の末梢血中MMC濃度は、市販MMC投与時の約1/5である(図4)。市販MMC投与後の血中MMC濃度の減衰が、7~10分の半減時間であるのに対して、MMC MSの場合は投与60分までが約20分の半減時間であり、次いで、170分の半減時間をもって減衰した。また、MMC MSを投与した右側の大腿静脈血中のMMC濃度は、反対側大腿静脈血中濃度の約10倍を示し、その半減時間は約170分であった。

MMC MSの右大腿動脈投与時の右下肢筋肉内

図4 MMC MS, 市販MMC投与後の末梢血MMC濃度。Con MMC: 市販MMC



MMC濃度は、投与4時間後まで高濃度を示したが(図5)、市販MMC投与では投与1時間後が検出限界値を示し、以後は検出限界以下の濃度であった。VX-2腫瘍組織内薬剤濃度(図6)はMMC MS投与の場合、投与後6時間においても0.007μg/g前後であるが、市販MMCでは投与2~4時間後0.002~0.003μg/gであり、MMC MS投与時の1/20~1/10の濃度である。

3. VX-2腫瘍の増殖と組織像

VX-2腫瘍の増殖は市販MMC, placebo MS投与によっても抑制されず(図7)、生食水投与の対照群の増

図5 MMC MS, 市販MMC投与後の下肢筋肉内MMC濃度。Con MMC: 市販MMC

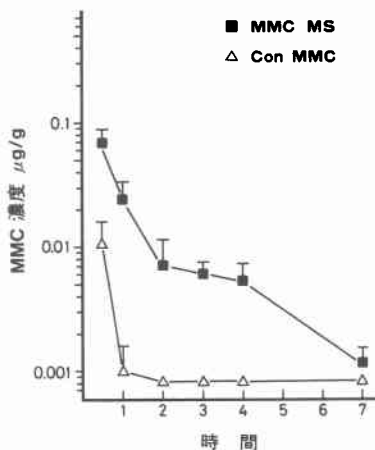


図6 MMC MS, 市販MMC投与後のVX-2腫瘍組織内MMC濃度。Con MMC: 市販MMC

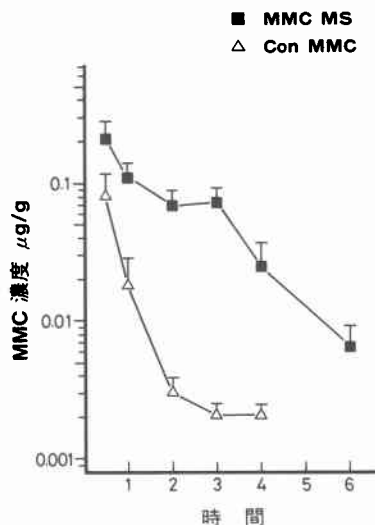
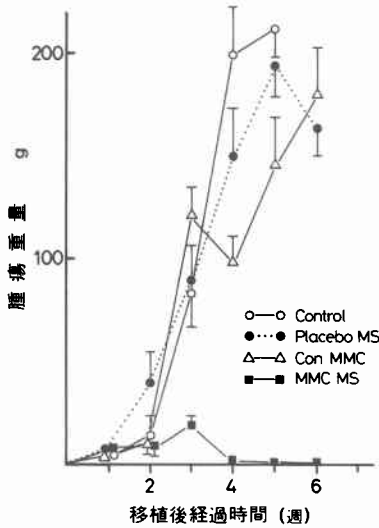


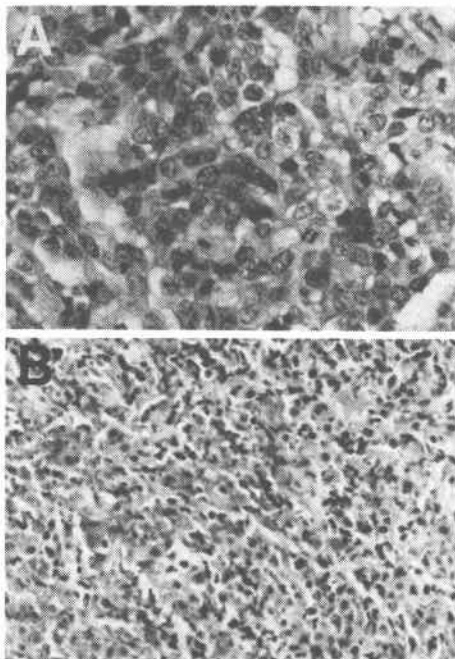
図7 VX-2腫瘍の増殖に及ぼす各種治療の影響



殖曲線と略同様に経過した。MMC MS の場合は投与1週間後より腫瘍増殖が著しく抑制され、投与3～4週間後にはほとんど触知不能となった。

図8-AはVX-2腫瘍の組織像であり、市販MMCの投与2週間後の組織像との間に差を認めなかった。こ

図8 VX-2腫瘍の組織像(A)とMMC MS投与2週間後の組織像(B) (HE, ×100)



れに対して図8-BはMMC MSの投与2週間後の組織像である。VX-2腫瘍細胞は完全な変性壊死に陥っており、残存腫瘍細胞は認められない。図9はMMC MS投与2週間後のVX-2腫瘍とその細動脈内に残存しているMMC MSを示している。最も大きいMMC MSの直後が20～25μmに縮小しているため、大部分のMMC MSは動脈内において血中のproteaseの作用を受けて、外側より徐々に溶解するものと推定された。

4. VX-2腫瘍移植家兔の生存率

placebo MS, 市販MMC投与群は対照群とともにすべて移植後8～9週以内に腫瘍死したが、MMC MS群は5/10匹(50%)が遠隔転移により腫瘍死した(移植部の腫瘍は完全消失)が、他は腫瘍の完全治癒を示した。

5. 切除不能大腸癌症例の治療成績

両治療群の背景因子には差を認めず、前治療も差はない。また、肝転移以外の転移巣は両群ともに1例ずつ肺転移を認めた。治療前のCEA値(Sandwich法)はMMC MS群26.1±4.6ng/ml, 対照群30.5±8.3ng/mlであり、差を認めない(表1)。薬剤の平均投与量はMMC MS群がMMC MS 13.3±9.0mg (MMCとして)であり、対照群はMMC 38.3±21.1mg, 5-FU 16.1±5.9gである。治療期間は対照群はMMC MS群の3.6倍であり、治療開始以降の平均生存期間はMMC

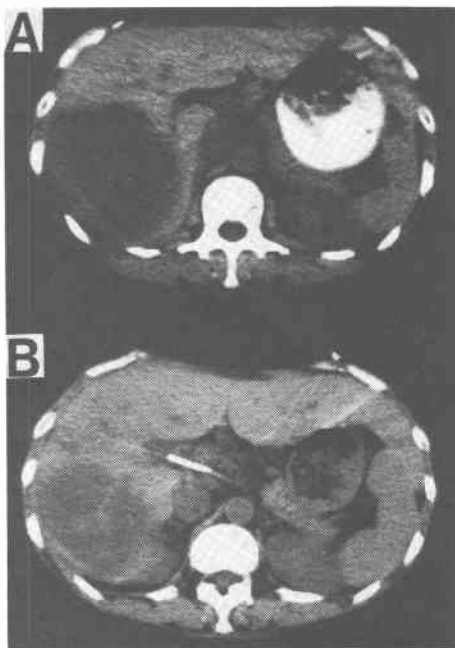
図9 MMC MS投与2週間後のVX-2腫瘍と細動脈内に残存しているMMC MS (HE, ×40)



表1 2つの治療群間における背景因子, 使用薬剤, 生存期間の比較

	MMC MS による 標的指向化学療法	MMC, 5-FU による 持続肝動注療法
年齢	60.5 ± 9.6歳	63.6 ± 9.0歳
H 分子	2.67 ± 0.47	2.83 ± 0.34
肝転移以外の 転移巣	肺転移(1/6例)	肺転移(1/6例)
CEA	治療前 26.1 ± 12.9ng/ml	30.5 ± 8.3ng/ml
	治療後 8.0 ± 4.6ng/ml	21.9 ± 9.0ng/ml
Performance status	2.67 ± 0.74	1.83 ± 0.69
使用 薬剤	MMC MS 13.3 ± 9.0mg (MMCとして)	—
	MMC	38.3 ± 21.1mg
	5-FU	16.1 ± 5.9g
平均生存期間	14.8 ± 7.2月	8.3 ± 2.7月

図10 MMC MS 25mg の投与による肝 CT 像の
変化。A: 投与前, B: 投与後 4 週



MS 群の方が6.5月延長しているが, 対照群との間の有意差検定では $p < 0.1$ である。

図10は上行結腸癌に対しての右半結腸切除例の29月後に肝転移を発見した症例(52歳, 女性)の肝 CT 像である。治療前の右葉の大きな転移巣は MMC MS 15+10mg の投与により投与前の31%に縮小し, また, 転移巣全体が線維化の傾向を示している。腫瘍効果は MMC MS 群が PR: 4, MR: 1, NC: 1であり, 対照群

図11 MMC MS を用いての標的指向癌化学療法後の
血清 GOT と総ビリルビン値の変動, おのおのは平
均値 ± 標準偏差

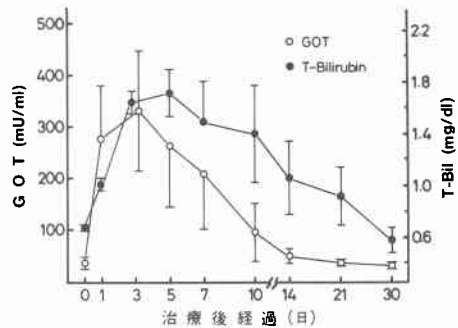
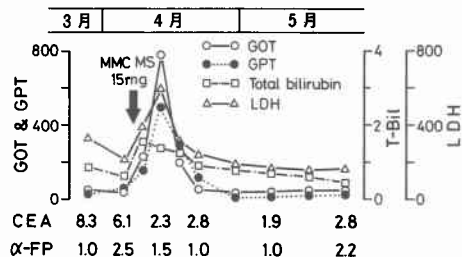


図12 MMC MS 15mg 投与後の肝機能, CEA 値の経
時変動



PR: 3, MR: 1, PD: 2であり, χ^2 検定で両群間に有意差を認めなかった。

MMC MS 肝動脈内投与 6 例の投与後の血清 GOT, 総ビリルビンの経過は図11のようである。GOT は投与 1~3 日後に高値を示したが, 14日以降は投与前値に戻った。総ビリルビン量の最高値は 3~5 日後であり, その後の減少は GOT のように速やかではなく, 21~30 日後に投与前値に戻った。これに対して対照群の GOT, 総ビリルビン量は肝動注の前後において有意の変動を示さなかった。

図12は MMC MS 15mg 注入後の GOT, GPT, 総ビリルビン, LDH の変動の経過を示している。この症例は MMC MS 投与後の総ビリルビンの最高値が GOT, GPT のそれより先行しているが, GOT, GPT は 2 週間後に, 総ビリルビン値は 3 週間後に投与前値に復した。また CEA 値は投与 7 日後には正常値にまで下降した。

考 察

悪性腫瘍の最良の治療が根治手術にあることは言をまたないが, 冒頭で述べたように肝癌の根治手術例は極めて少なく, 大多数の症例は姑息的に治療されてい

る。姑息的治療として最も多く用いられているのは制癌剤投与であるが、その全身投与は生存期間の有意の延長を望みえない⁷⁾。一方、肝に流入する血流は門脈と肝動脈の2つがあり、ともに終末血管である。その血流量は前者はるかに大であるが、肝癌は主に肝動脈によって支配されている⁸⁾⁹⁾ために、肝動脈内制癌剤投与、肝動脈結紮術が20年前より行われ、近くは肝動脈塞栓療法も施行されるようになった。

肝動脈結紮術は手技が簡単であるが、結紮後比較的早期に副側血行路や変異動脈よりの血流の流入を認め、その効果は一過性である¹⁰⁾¹¹⁾。また、肝動脈塞栓術は標的腫瘍の近傍において動脈を閉塞するために、その抗腫瘍作用は著しいが、肝癌の血流支配が100%肝動脈に依存してはいない⁸⁾⁹⁾ので、その抗腫瘍性には一定の限界があると同時に肝内に多発する腫瘍に対しての治療としては不適当といわざるを得ない¹²⁾¹³⁾。

これに対して肝動注療法は肝内の薬剤濃度を選択的に高めるとともに、全身血流による稀釈と肝、腎における代謝、分解、排泄により肝以外の全身諸臓器には低濃度の薬剤が到達するという利点を有する。この場合標的腫瘍の血管床における制癌剤濃度を長時間にわたって、さらに高めることが可能であれば一層強力な制癌効果を期待することができる。標的腫瘍に対してのより良い薬剤の到達を目的として、fibrin clot¹⁴⁾、polyacrylamide 小球体¹⁵⁾、albumin 小球体¹⁶⁾を制癌剤の担体として用いる試みが行われ、小球体を担体とする場合は1 μ m前後の直径の小球体を用いられた。しかし、肝内の悪性腫瘍を標的とする場合、肝内の動静脈瘻と圧倒的に流量の大きい門脈血流量を考慮して、小球体の直径を50 μ m前後とし、さらに直径に大きな変動のないことが不可欠の条件となる¹⁷⁾。

この目的に対して著者らは直径土標準偏差が45 \pm 8 μ mのMMC MSを作製したので、肝動脈内に投与したMMC MSの99.7%は21~69 μ mの直径を有しており、悪性腫瘍に存在することの多い動静脈瘻を介しての全身血流への流出は皆無と想定している¹⁸⁾。図9は40倍拡大であるので細動脈内のMMC MSの直径は大きい小球体で15~30 μ mであり、これが投与2週後であることを考えれば、全身血流への流出、すなわち肺塞栓などの恐れは皆無と考えられる。また、in vitroにおける薬剤放出の成績(図3)と図9のMMC MSの直径の縮小はほぼ一致していると言える。

制癌剤として消化器癌に感受性を有するものは弗化ピリミジン、MMC、アドリアマイシン(ADM)、シス

プラチン、ACNUなどである。ACNU、シスプラチンはその化学的性質と安定性などより考えて、小球体に含有させることにやや問題がある。弗化ピリミジンは時間依存性の薬剤であるので、小球体に含有させることはその作用機作に合致している。しかし、5-FU 250 mg/日の持続投与の場合の肝内5-FU濃度は0.17 μ g/mlであり、7~15日間の持続投与により消化器癌細胞の殺細胞作用を期待しうるので、5-FU含有小球体を作成する必要性は低い。小球体の目的は前述のように局所的に薬剤の持続的高濃度を期待するのであるから、可能であれば濃度依存性の制癌剤の使用がその目的に合致しているので、ADM、MMCは利用すべき薬剤である。両剤は製剤として安定性に優れていると同時に加熱による活性低下がなく、小球体作製に合致した性質を有している。消化器癌に対する両薬剤の感受性についてはMMCの方が優れており¹⁹⁾、胃癌、大腸癌、膵癌に有効であるとともに肝細胞で代謝分解されて、全身投与の際に半減時間は7~10分と短い、大量投与においては造血器障害を招来するため、5-FUのように静脈内・動脈内への長期間の持続投与は不可能である。以上の理由によりMMCを薬剤として選択した。

MMC MSよりのMMCのin vitroにおける徐放性については図3より明らかであるが、家兎大腿動脈内への投与においてはin vitroの成績と較べて、その徐放性が低下している。これは、(1)血液中にはproteaseが存在するためMMC MSが外周より消化を受ける。(2)動脈内に投与されたMMC MSは投与前に比べて稍膨潤し、(3)細動脈の拍動により破壊されて細片化する、ことが原因と考えられる。図4においてMMC MS投与後60分迄の20分の半減時間とその後の170分の半減時間は、前者がMMC MSの動脈内における非酵素的作用によりMMCを放出するのに対して、後者は前述のように酵素的作用に基づくMMC MS本来の半減時間である。家兎に対してMMC MSと市販MMCを同量(1.2mg/kg)投与した際の末梢血濃度曲線をextra-polateして投与直後の血中MMC濃度を算出すると、MMC MSが約0.2 μ g/mlであるのに対して市販MMCの場合は約1.0 μ g/mlであり、この相違よりMMC MSの約20%が酵素的作用によらないでMMCを放出するものと推定している²⁰⁾。

MMC MS投与後の筋肉内とVX-2腫瘍内薬剤濃度(図5, 6)が、高く保たれていることと、MMC MS投

与側の大静脈血中MMC濃度が高いことは良く一致している。現在一般に行われている動注療法では薬剤注入の個所より、その drainage vein までの広い範囲が同一薬剤濃度であるのに対して、小球体による targeting chemotherapy の場合は、小球体が塞栓している細動脈の周辺部分の薬剤濃度だけが長時間にわたって非常に高いことが特長であり²¹⁾、これが VX-2 腫瘍の完全消失と家兎の生存率の上昇をもたらしていると言える。

大腸癌由来の切除不能肝転移6例に対してMMC MSによる targeting chemotherapy が行われ、MMC, 5-FUを使用した従来の肝動注療法を他の6例に行った。この2つの治療群間には背景因子に差はないが、生存期間はMMC MS群の14.8±7.2月に対して従来の肝動注群は8.3±2.7月であり、MMC MS群の生存期間の延長傾向を認めている。また、CEAの下降もMMC MSを使用した標的指向治療群の方が優れている。制癌作用は以上のようにMMC MS療法の方が強力であるが、MMC投与総量は従来の肝動注群の38.3 mgに対してMMC MS群は13.3mgであり、約1/3に過ぎない。これは前述のようにMMC MS群では高濃度のMMCの範囲が小範囲である targeting chemotherapy の特長に依存していると言うべきであろう。

MMC MSは腫瘍に対する指向性がないため、その投与に際しては可及的に転移巣に近い動脈内にMMC MSを注入すべきである²³⁾が、転移巣の周辺の正常肝組織もMMC MSによって障害される。肝内転移巣がほとんど肝動脈の支配を受けているのに対して、正常肝組織は肝動脈と門脈の二重の支配を受けているので、同じ条件であれば、その障害度は正常肝組織の方が軽度と考えられる。しかし、MMC MS投与後にはGOT, GPT, 総ビリルビンなどが図11, 12のように上昇しており、従来の肝動注においては認められない副作用と言える。これは既報¹⁸⁾²³⁾²⁴⁾のようにMMC MSによる正常肝組織の壊死に基づいており、強力な制癌作用を発揮する故の副作用である。また、一過性の発熱も認められるが、多発転移巣あるいは大きな転移巣を有する症例程顕著である²⁵⁾ので、主に腫瘍組織の壊死に由来するものと推定している。

結 語

切除不能肝癌に対する治療は、動脈結紮術、動注治療、塞栓術などがあり、これらの組合せにより成績は向上しているが、現在では一層の成績向上が望まれて

いる。albuminをdrug carrierとしたMMC MSを用いた標的指向癌化学療法は、基礎の成績と臨床成績からその制癌効果の増大は明らかであるが、その効果の客観的評価は症例の増加を待って行いたい。

文 献

- 1) Adson MA, van Heerden JA: Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 191: 576-583, 1980
- 2) The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 54: 1747-1755, 1984
- 3) 成人病の疫学分布研究協議会: 市町村別肺・肝疾患死亡率の分布図—肺がん・結核・肝がん・肝硬変—社会保険社, 1980, p1-26
- 4) 藤田 浩: 制癌剤の体内分布—測定法(1), 癌と治療 1: 497-503, 1974
- 5) Ovejera AA, Houchens DP, Barker AD: Chemotherapy of tumor xenografts in genetically athymic mice. *Ann Clin Lab Sci* 8: 50-56, 1978
- 6) 小山善之: 癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発. サイエンスフォーラム社, 東京, 1981, p28-39
- 7) Fujimoto S, Miyazaki M, Kitsukawa Y et al: Comparative efficacy of antitumor treatment for liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Surg* 11: 167-174, 1981
- 8) Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 145: 969-977, 1954
- 9) Ackerman NB: The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery* 75: 589-596, 1974
- 10) Almersjö O, Bengmark S, Rudenstam CM et al: Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver. *Am J Surg* 124: 5-9, 1972
- 11) Fortner JG, Mulcare RJ, Solis A et al: Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy. *Ann Surg* 178: 162-172, 1973
- 12) Chuang VP, Wallace S: Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 140: 51-58, 1981
- 13) Carlsson G, Ekelund L, Hafström L et al: Effects of hepatic artery ligation and intraarterial embolization on liver tumor growth—An experimental study in rats. *J Surg Oncol* 17: 249-261, 1981
- 14) Wade R, Whisson ME, Szekerke M: Some

- serum protein nitrogen mustard complexes with high chemotherapeutic selectivity. *Nature* 215 : 1303—1304, 1967
- 15) Edman P, Sjöholm I: Acrylic microspheres in vivo. II. The effect in rat of L-asparaginase given in microparticles of polyacrylamide. *J Pharm Exp Ther* 211 : 663—667, 1979
 - 16) Sugibayashi K, Morimoto Y, Nadai T et al: Drug-carrier property of albumin microspheres in chemotherapy. II. Preparation and tissue distribution in mice of microsphere-entrapped 5-fluorouracil. *Chem Pharm Bull* 27 : 204—209, 1979
 - 17) Fujimoto S, Endoh F, Kitsukawa Y et al: Continued in vitro and in vivo release of an antitumor drug from albumin microspheres. *Experientia* 39 : 913—916, 1983
 - 18) Fujimoto S, Miyazaki M, Endoh F et al: Effects of intra-arterially infused biodegradable microspheres containing mitomycin C. *Cancer* 55 : 522—527, 1985
 - 19) Fujimoto S, Akao T, Itoh B et al: In vitro sensitivity test of stomach cancer tissues by the use of metal grid method. *Jpn J Surg* 9 : 285—294, 1979
 - 20) Fujimoto S, Endoh F, Miyazaki M et al: Intra-arterial administration of heated albumin microspheres containing mitomycin C to rabbits with VX-2 tumor. *Jpn J Surg* 14 : 252—257, 1984
 - 21) Fujimoto S, Miyazaki M, Endoh F et al: Mitomycin C carrying microspheres as a novel method of drug delivery. *Cancer Drug Deliv* 2(3) : 1985, in press
 - 22) Fujimoto S, Miyazaki M, Endoh F et al: Biodegradable mitomycin C microspheres given intra-arterially for inoperable hepatic cancer —With special reference to a comparison with continuous infusion of mitomycin C and 5-fluorouracil. *Cancer* 55 : 1985, in press
 - 23) 藤本 茂, 遠藤文夫, 宮崎 勝ほか: 切除不能肝癌に対する塞栓化学療法の実験的研究. *日消外会誌* 17 : 736—741, 1984
 - 24) 藤本 茂, 高橋 修, 宮崎 勝ほか: 肝動脈内塞栓癌化学療法の基礎的検討. *癌の臨* 30 : 799—804, 1984.
 - 25) Fujimoto S, Endoh F, Shrestha RD et al: Continued drug release from albumin microspheres containing mitomycin C. *13th Int Cong Chemother* 258 : 31—38, 1983
-