

制癌剤の動脈内持続注入療法に関する基礎的研究

北 条 慶 一

東京大学医学部石川外科

(昭和 40 年 3 月 12 日受付)

目 次

第 1 章 緒 論
第 2 章 制癌剤の動脈内注入療法の論理とその歴史
第 3 章 動脈内注入法について
第 1 節 動脈内注入時の領域局所の変化, 並びに局所の薬剤濃度
第 2 節 血管外漏出を高める工夫について
第 3 節 小 括
第 4 章 動脈内持続注入法について
第 1 節 血中濃度の消長について
第 2 節 動脈内持続注入法における総投与量について
第 3 節 小括並びに考按
第 5 章 動脈内持続注入法による副作用および合併症
第 1 節 実験方法
第 2 節 カテーテル動脈内挿入に関連する障害
第 3 節 持続注入法に於ける局所組織の障害
1) 胃切開縫合創治癒に及ぼす影響
2) 胃十二指腸粘膜, 肝に及ぼす影響
3) その他
第 4 節 骨髄障害
第 5 節 小 括
第 6 章 臨床応用への考察と展望
第 7 章 総括並びに結論
参考文献

第 1 章 緒 論

悪性腫瘍の治療の 1 つの手段として制癌剤による化学療法が登場してから 30 数年になる。その間に、各種のアルキル化剤, 代謝拮抗剤, 抗生物質あるいはアルカロイドなどの制癌剤が開発されてきた。

しかし、これらの制癌剤は、それぞれ動物での実験腫瘍にすぐれた成績を示すことができても、臨床では初期の大きな期待に反してその成果はあがっていない。その主な理由の 1 つとして、臨床ではそれらの薬剤の副作用という難問題に直面して、動物の実験腫瘍に与える量ほどの十分な薬剤の投与ができないことがあげられる。

現存の制癌剤はいずれも悪性腫瘍細胞に特異的に働くものではなく、その作用の本態は細胞分裂を抑制阻害することにあり¹⁻⁹⁾、従つて宿主の正常な細胞に対しても

分裂しようとする限りにおいては、同様に作用して種々の副作用となつて現れ、時には致命的になることもある。

このことは、悪性腫瘍の化学療法に際して、腫瘍細胞のみに何か特異的な親和性をもつ新しい悪性腫瘍に効く薬剤の発見が切に望まれる以所であり、他方、このような薬剤を得られない現在、臨床家としては現存する制癌剤をいかに使用してその制癌効果を最大限に發揮せしめ、かつ全身の副作用を少なくすることに努力することが必要である。

第 2 章 制癌剤の動脈内注入療法の論理とその歴史

制癌剤の全身的投与法では、その薬剤の全身への副作用のために薬剤の投与量が制限されるなどで十分な効果を得られていないので、さらに腫瘍細胞に強力な打撃を与え、全身の呈する副作用を少くせしめるためには、腫瘍局所に大量の薬剤を与え、他方では全身への薬剤の影響を少くする局所療法が望まれる。

1957 年、CREECH¹⁰⁾らは四肢の悪性腫瘍に対して人工心肺装置を用い、その血管系を体循環から分離して制癌剤を灌流する方法を試み、更に四肢のみでなく、腹腔内諸臓器などにも応用した¹¹⁻²⁵⁾。この方法によれば灌流局所の薬剤濃度を全身の静脈内投与法よりも 10~20 倍に高濃度にせしめ得ることができるといふ^{26,27)}。その後、多くの臨床家によつてこの方法が施行されており、本邦でも多くの成績発表がなされている²⁸⁻³¹⁾。

しかし、最近数年間になされたあまたの努力にも拘らず、効果は一時的なものであり¹¹⁻⁴⁰⁾、あるいは四肢の悪性黒色腫以外は効果を望めないといわれている^{32,36)}。特に、最も血行のよく保たれている腫瘍周辺に、癌細胞が灌流後にも障害されずに残存していたという報告^{41,42)}は注目に値する。

一般に局所灌流法では、その局所区域を全身の体循環から完全に血流を遮断することが技術的に困難などの理由で、制癌剤の腫瘍細胞に接触する灌流時間が 30 分~1 時間程度という限度があり、灌流後にその後遺効果は残存するとしても比較的短い時間である。しかるに現存の Nitrogen Mustard N-Oxide (以後、N. M. O. と略) などのアルキル化剤、Mitomycin C (以後、M. M. C. と略) などの抗生物質、あるいは Methotrexate (以後、

M. T. X. と略) などの代謝拮抗剤でも、これらの制癌剤が悪性腫瘍細胞に対し破壊的に作用する時期は、細胞の分裂から再分裂までの1サイクルのうちごく限られた短い時間と考えられており^{1-9,43,44)}、従つて同期化されない腫瘍の全細胞分裂に効果を及ぼすためには可成りの長期間の薬剤との接触あるいは投与が望ましいと考えられる⁴⁵⁾。

1959年 SULLIVAN⁴⁶⁾ らは代謝拮抗剤である M. T. X. を用いて動脈内持続注入療法を行ない、有効75%⁴⁷⁾という驚くべき成果を発表し、局所灌流法に対して動脈内持続注入療法は制癌剤の局所濃度を高く維持しつつ長期持続接触し得、又操作が前者に対して単純なことを強調し、さらに解毒剤として抗代謝拮抗剤を全身的に同時投与することによつて、全身の副作用を抑制せしめ得ることが可能であるとした。

悪性腫瘍の存在する局所を体循環から遮断しないで、その局所の支配動脈に制癌剤を注入する方法は、すでに1950年 KLOPP⁴⁸⁾ らによつて始められていたのであるが、CREECH らの局所灌流法の登場によつて一時忘れられ、この SULLIVAN^{46,47)} らの発表によつて再認識されると、代謝拮抗剤の M. T. X. のみでなく、従前に用いられていた他の制癌剤についても、再びその有効の可能性に関心が集まるに到つた。

著者は、この新しい制癌剤の投与方法について、主として胃癌、肝癌らを対象とした腹腔動脈内持続注入法の是非を念頭におきながら、動脈内注入療法に実験的基礎的検討を加えた。

第3章 動脈内注入法について

動脈内注入法の特長として、注入動脈の支配領域の局所血中薬剤濃度を全身血の薬剤濃度に対して高くせしめ得ること、従つて全身の投与方法にまさる薬剤の血管外漏出をその領域局所に期待しうることが考えられる。

第1節 動脈内注入時の領域局所の変化並びに局所の薬剤濃度

動物(イヌ)を用いて、制癌剤を動脈内に注入したときにみられる領域局所の変化を実験1)で観察し、動脈内注入後の領域局所の血中薬剤を実験2)で、さらに領域局所の組織内薬剤濃度を実験3)で測定して動脈内注入法の特長を検討した。

実験1) 動脈内注入による領域局所の変化について

実験方法

成犬の後肢を用い、LD₅₀に近い量の N. M. O. 及び M. M. C. を20 ml の生理食塩水に溶解して、経皮的に大腿動脈内に5秒間にわたつて注入し、その肢の皮膚の肉眼的変化を1週間にわたつて対側肢と比較し

表 1

実験番号	注入薬剤	注入量 (mg/kg)	注入領域の皮膚変化
No. 1	N. M. O.	10	浮腫(+), 紅斑(+), 糜爛(±)
2	N. M. O.	10	著変なし
3	N. M. O.	15	浮腫(+), 紅斑(+), 脱毛(+)
4	N. M. O.	15	浮腫(+), 紅斑(+), 脱毛(+), 糜爛(+)
5	N. M. O.	15	著変なし
6	M. M. C.	1.5	著変なし
7	M. M. C.	1.5	著変なし
8	M. M. C.	1.5	浮腫(+), 紅斑(+)

ながら観察した。

実験結果

表1に示す如く、実験番号 No. 1, 3, 4, 8 の例において薬剤注入肢に変化を認めた。No. 1 の例は注入後第3日より注入肢の皮膚に強い紅斑と浮腫を認め、第6日にはほとんどころに皮膚の糜爛を呈するに到つた。No. 3 の例は注入後第4日から第6日にかけて注入肢の皮膚に軽度の浮腫と紅斑が現れ、第6日より注入領域の皮膚に脱毛を認めた。No. 4 の例では注入後第2日より注入肢の皮膚に強い浮腫と紅斑が現れ、注入後第5日には注入肢の大腿部内側から後外側にかけて広汎な糜爛が生じ、第7日に全身の衰弱を呈して死亡した。No. 5 の例も注入肢の皮膚に著変を示さなかつたが、第8日に全身の衰弱を呈して死亡した。No. 8 の例にも注入後第4日より注入肢の皮膚に浮腫と軽度の紅斑が現れ、後刻皮膚の変化は軽減の傾向をみせたが、第8日目に全身の衰弱を呈して死亡した。

その皮膚の変化を組織学的にみるに、写真の示すごとく、角化層の喪失の他に、最も分裂の盛んな基底細胞層の細胞配列の乱れ、核の大小、病的細胞分裂の存在、細胞の大小などの障害がみられる。

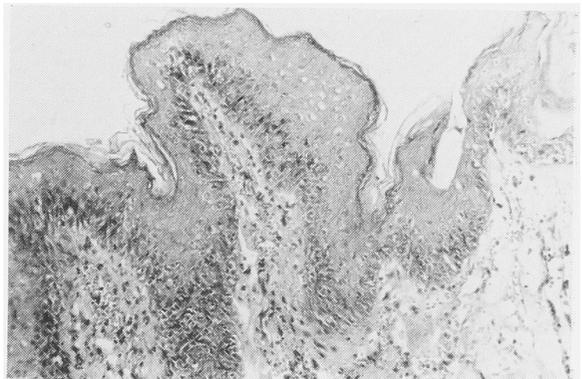


写真 1

実験 2) 動脈内注入後の領域局所の血中薬剤濃度について

実験方法

ネムブタル麻酔を施した成犬2頭に、それぞれ M. M. C. 0.5 mg/kg を一側の大腿動脈内に5秒間にわたって注入し、その後10分、20分、30分、45分、60分、90分と経時的に両側大腿静脈血を鼠径部で採血し、その血漿内の M. M. C. 濃度を宮村法⁵⁰⁾で測定した。

実験結果

表2, 3の示す如く、M. M. C. 動脈内注入後の流出静脈である注入側の大腿動脈の血中薬剤濃度は、注入後45~60分間にわたって対側肢のそれよりも高いことを示した。

実験 3) 動脈内注入後の領域局所の組織内薬剤濃度について

現在まで、幾多の試みがあつたにも拘らず N. M. O. あるいは M. M. C. の組織内濃度の測定は困難である。N. M. O. の組織内濃度測定に関する南⁴⁹⁾らの試みがあるが、その方法にも疑問の点が多く、今日尚、N. M. O. の正しい組織内濃度測定は不可能と考えられる。従つて、比較的鋭敏な濃度測定法として一般に採用されている宮村法⁵⁰⁾に多少の改良を加えて M. M. C. の組織内濃度の測定を試みた。

即ち、成犬の一侧大腿動脈内に、M. M. C. 1 mg/kg を20 ml の生理食塩水に溶解して経皮的に5秒間にわたって注入した。その後15分、30分、45分、60分後に注入肢と対側肢からそれぞれ末梢より筋肉片を採取し、直

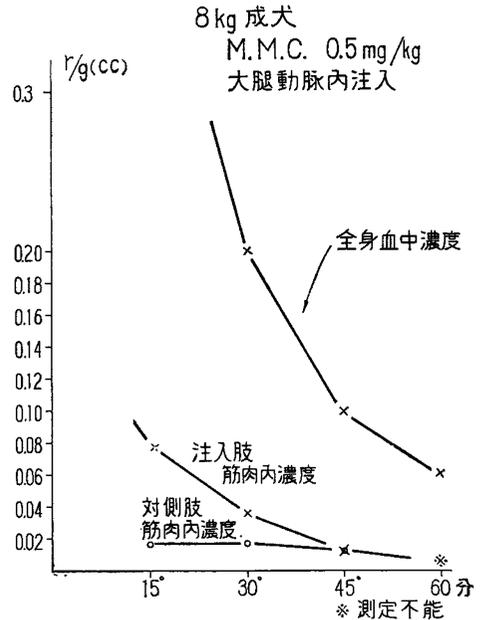
表2 動脈内注入後の流出静脈の血中薬剤濃度 (その1) 8 kg 成犬

注入後 (分)	注入側 (mcg/cc)	反対側 (mcg/cc)
10	0.8	0.4
20	0.31	0.24
30	0.20	0.15
45	0.1	0.09
60	0.07	0.07
90	0.05	0.05

表3 動脈内注入後の流出静脈の血中薬剤濃度 (その2) 10 kg 成犬

注入後 (分)	注入側 (mcg/cc)	反対側 (mcg/cc)
10	0.5	0.4
20	0.3	0.3
30	0.2	0.1
45	0.1	0.1
60	0.08	0.08
90	0.06	0.06

表4 M.M.C.動注後の組織内濃度



ちに水冷して考えられる組織による M. M. C. の不活化、あるいは分解を防ぎつつ、筋肉片 1 g を秤量して乳鉢の中でホモジネートし、pH 7.4 1/15 N 磷酸緩衝液 10 ml にて稀釈し、水冷しながら 3,000 rpm 5 分間遠心操作、その上清液を直ちに分離してその 1 ml を小試験管に移して沸騰する水浴の中で 2 分間加熱処置を行なったのち、宮村の発表した *E. coli* B を検定菌とした薄層カップ法、即ち生物学的検定法で M. M. C. の濃度測定を行なった。

実験結果

表4の示す如くであつた。注入後30分~45分までは対側肢と比較して注入肢の方が組織内濃度が高かつたが、それ以後両者の間に差を認めず、注入後1時間を経過すると組織内濃度の測定が不可能であつた。

考 按

N. M. O. 及び M. M. C. を犬の大腿動脈内に注入するとその肢の皮膚に浮腫、紅斑、脱毛、糜爛などの局所変化が起つた。そのような変化は、対側肢ではみられなかつた。これは明らかに薬剤の動脈内注入の影響とみなされる。しかしこの実験では非常に高濃度の薬剤が注入されているので、皮膚組織に薬剤が直接作用したことの他に、高濃度の薬剤によつて血管性障害を起し、それによる2次的変化の可能性も考慮せねばならない。

M. M. C. の組織内濃度の測定方法には、まだ検討しなければならぬ点もあるが、実験2), 3) で示した如く、動脈内注入肢の局所薬剤濃度は、少くとも45分~1時

間対側肢と比して高いといえる。

第2節 血管外漏出を高める工夫について

局所の組織内薬剤濃度を高めるために、局所の薬剤血中濃度を高めると同時に、薬剤の血管漏出を高めることができれば好都合である。本節では、一般に血管を拡張するといわれている Benzyl imidazoline (イミダリン) あるいは血管壁の透過性を高めるとされている Histamine (ヒスター) をそれぞれ局所に投与し、さらに血流遮断後の反応性充血などの物理的条件下における血管外漏出を検討した。薬剤の組織濃度を測定するために、抗癌剤の代りに放射性元素化合物 $H_3^{32}PO_4$ 、 $R^{131}ISA$ を用いて推定した。

実験方法

ネムブタール麻酔成犬各2頭づつについて、イミダリン (20 mg) 又はヒスター (0.5 mg) を一側大腿動脈に注入して 15 分経過した群、大腿上部で強く駆血帯を1時間、又は2時間かけたのち解除した群、及び生理食塩水 (10°C) に炭酸ガスを飽和させ、これを 0.5 ml/min. 大腿動脈に持続注入する群をつくり、これらに $H_3^{32}PO_4$ 、及び $R^{131}ISA$ 各 0.1 mcg/kg 同時に前肢皮下静脈より混注して、15 分後に脱血死させて処置肢と対側肢の腓腹筋の一部肉片を剔出した。その 1g を 0.1N の苛精ソーダーで加水解離後、その試料の一定量の中に含まれる放射能を測定して、対側肢と比較した。

実験結果

^{32}P の β 線と、 ^{131}I の $\beta + \gamma$ 線のそれぞれ半減期の差を利用して、G-M 計測管、WELL 型シンチレーション計測管で試料の cpm を8日間の時間差をおいて2度ずつ測定することにより、試料に含まれていた ^{32}P 成分の cpm と、 ^{131}I 成分の cpm を分離算定し、それぞれ表5の如く対側肢との比を調べた。

考 按

表5の示すように、ヒスタミン、ベンズイルイミダゾリンの局所動脈内注入群、および駆血による圧迫、血流停止1時間後の解除群には、処置肢は対側肢に比し1~2.5割程度の cpm の増大しかなかったが、圧迫血流停止を2時間すると ^{32}P 成分に関しては約2倍に増大したことは注目に値しよう。又、一般的に ^{32}P 成分の比が、 ^{131}I 成分の比より高く、このことは ^{32}P 成分の方が血管外漏出が行なわれ易いことを示唆しており、それが分子量の差に関係すると考えると、抗癌剤の M.M.C.、N.M.O. の分子量は $H_3^{32}PO_4$ と $R^{131}ISA$ の中間にあり。

表5 薬剤の血管外漏出に関する実験

実験番号	体重 (kg)	処 置	^{32}P 成分*	^{131}I 成分*
No. 1	11	ヒスタミン 0.5 mg 動注	1.15	1.09
2	10	〃	1.25	1.21
3	12	ベンズイルイミダゾリン 20 mg 動注	1.20	1.12
4	12	〃	1.25	1.15
5	10	駆血帯 1 時間	1.23	1.13
6	13	〃 1 時間	1.25	1.15
7	9	〃 2 時間	1.85	1.30
8	11	〃 2 時間	2.50	1.45
9	13	炭酸ガス飽和生食持続注入	0.98	0.99
10	14	〃	1.12	1.01

* 処置肢 cpm/対側肢 cpm

その血管外漏出の程度も両者の間の値をとるものと考えられよう。

第3節 小 括

イヌの大腿動脈に LD_{50} に近い大量の N.M.O.、M.M.C. を注入するとき、数日後に注入領域の皮膚に紅斑、浮腫、脱毛、皮膚糜爛などの局所作用が強く現れることを認めた。

同じく M.M.C. 注入後、宮村法で局所濃度を測定するに、局所血中および組織内濃度は全身に対して 45~60分高いことを認めた。

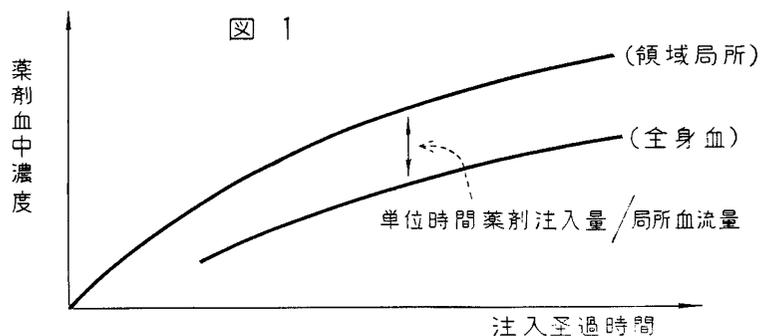
ヒスタミン、ベンズイルイミダゾリンなど血管壁透過性増大物質、血管拡張剤らを同時に投与すると薬剤の血管外漏出を 1~2 割高めうることが解つた。

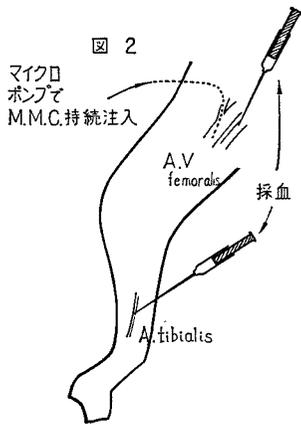
第4章 動脈内持続注入について

第1節 血中濃度の消長について

動脈内注入では、領域局所の薬剤濃度が高いことを第3章で述べたが、動脈内持続注入を行うとき、図1の如く全身血に薬剤が次第に追加蓄積されていくことを考慮する必要がある。

動脈内持続注入法を効果的にするためには、全身血の濃度をできるだけ低くし、従つて血中から速く排泄さ





れ、不活化され、あるいは速く破壊される薬剤を使用することが望ましいと考えられる。

まず、N.M.O. の場合について考えてみる。成犬に 60 分間にわたって N.M.O. を 5 mg/kg 静注したときの血中濃度は、徳岡⁵¹⁾によると、静注開始後 10 分より 60 分まで全身の血中濃度は 10 mcg/ml であり、従つて分時注入量の約 10 倍が全身血に残存蓄積していることが概算され、もし同量の薬剤が同条件のもとで動脈内持続注入されるとすれば、その領域局所の動脈内血中濃度は、10 mcg + 分時薬剤注入量 / 該動脈分時血流量となる。それゆえに、持続注入を行なう(犬の)動脈の分時血流量を 100~50 ml とする⁵²⁾と、領域局所の動脈内 N.M.O. 血中濃度は全身の約 2~3 倍になることが解る。

このことを、M.M.C. の場合についても調べるために次の実験を行なつた。

実験方法

ネムブタール麻酔犬の一侧大腿動脈内に、下腹壁動脈より逆行性に細いポリヴィニール管(富士高分子化学 K K 製, Fr 4, 1% マージニン水消毒後生理食塩水で充分洗滌, 以下同じ略)を挿入、拍出量 0.7 ml/min. のマイクロポンプで M.M.C. 2~8 mg を 1~2 時間にわたって持続注入し、図 2 の如くその末梢より動脈血を採取し、同時に同肢の大腿静脈および反対側の大腿動脈より経時的に採血を行ない、宮村法で M.M.C. の血中濃度を測定した。

実験結果

表 6, 7, 8, 9 の示す如く、注入領域の M.M.C. の血中濃度は注入開始後 15~30 分で全身血の 2~3 倍に達し、その後持続注入を行なつているにも拘らず、領域局所の M.M.C. 血中濃度は下降し

表 6 持続注入実験 (1)

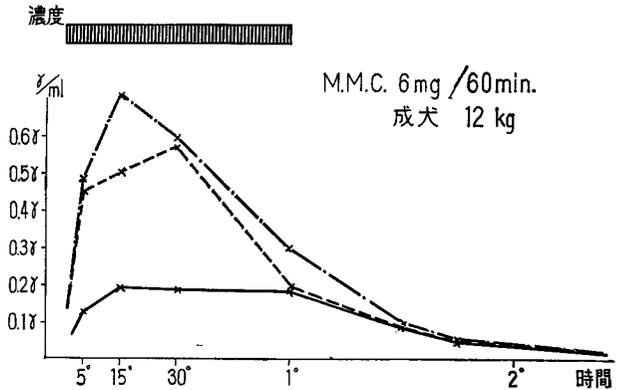


表 7 持続注入実験 (2)

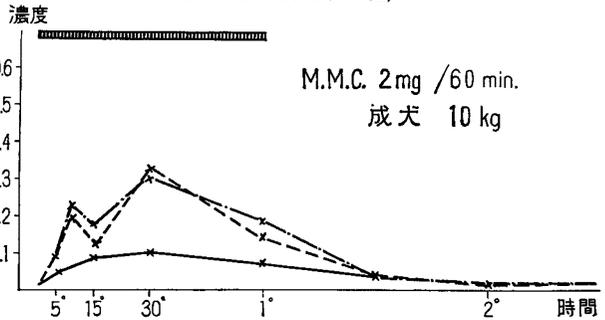


表 8 M.M.C. 持続注入と血中濃度 (1)

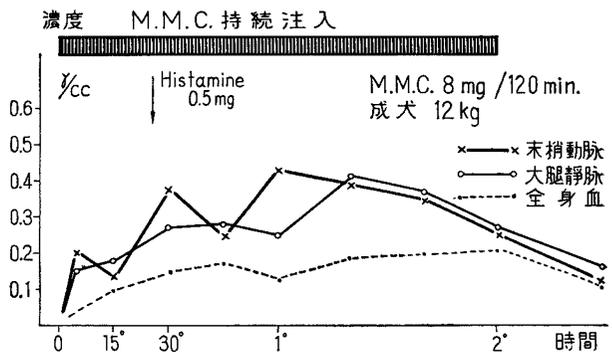
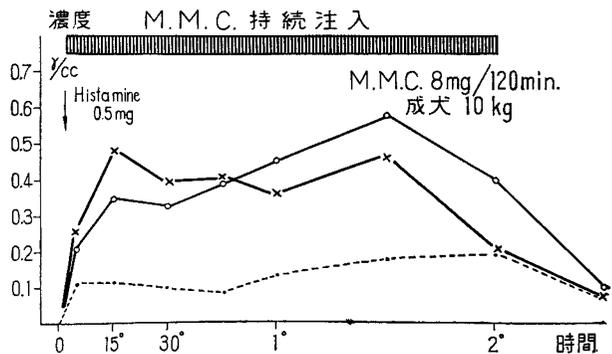


表 9 M.M.C. 持続注入と血中濃度 (2)



始め、表 8, 9 の示すようにヒスタミンを同時投与するとその減少傾向を抑制することができた。

考 察

成犬の大腿動脈に2時間にわたり M.M.C. を持続注入するとき、領域局所の血中濃度が全身血の 2~3 倍になることが解つた。成犬の大腿動脈の分時血流量は 50~150 ml といわれている⁶²⁾ので、前述の如く全身血に対する領域局所の血中濃度の倍率は N.M.O. の場合と大差がない。

又、上記実験によると、M.M.C. を持続注入しているにも拘らず、開始後 15~30 分後には領域末梢動脈血内の M.M.C. の濃度が下降した。この現象はヒスタミン同時投与によってある程度抑制し得た。この現象がいかにしておこるか明かにすることは困難であるが、M.M.C. によって注入領域の血行動態が変動したことにより 1つの原因があると考えられる。即ち、イヌの大腿動脈域に多くの側副血行が存在して互いに豊富な短路をもつので、このようなところに高濃度の M.M.C. を注入すると、その末梢の血管に攣縮などの変化がおこり、末梢抵抗が増大し、そのために M.M.C. が充分末梢に到らずに比較的抵抗の少ない短路を通過して静脈側に移行するものと考えられ、ヒスタミンでこの末梢抵抗が緩解したものと思われる。この事実は、M.M.C. のみでなく、N.M.O. など高濃度の薬剤を動脈内に注入して局所灌流を行なう際に腫瘍組織に充分接触させるために考慮されるべきことである。

さらに、上記の実験にも示されたように全身血の M.M.C. 濃度がほぼ一定に維持されているのは興味あることであるが、表 8, 9 の実験で想像されるごとく長時間を経ると、全身血の M.M.C. 濃度が局所血のそれに接近することが考えられる。

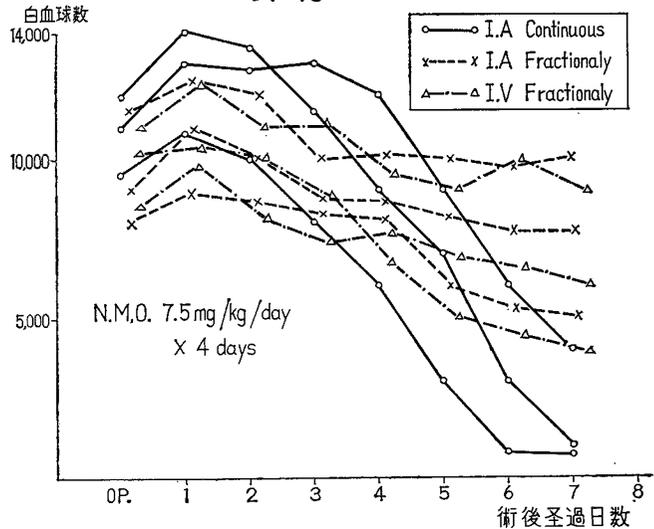
第2節 動脈内持続注入法における総投与量について

制癌剤を動脈内に持続注入を行なうとき、分割間歇的注入法と較べて総投与量を多くし得るか否かを検討した。

実験方法

9頭の成犬を3群に分けて、それぞれギブス固定のもとで毎日 N.M.O. 7.5 mg/kg を4日間投与した。即ち、第1群3頭ではネムブタル麻酔後開腹し、脾動脈の枝からポリヴィニールの細いカテーテル(既述)を逆行性に腹腔動脈にまで挿入した。そしてこのカテーテルより上記 N.M.O. 7.5 mg/kg を 1L の生理食塩水に溶解し、約 2m の落差圧を利用して持続的に点滴注入するのに毎

表 10



日 16 時間要するようにした。なお、この溶液中で N.M.O. が不活性化することを防ぐために 1日 4 回に分け、それぞれ新しく溶液を調製した。第 2 群では同様に腹腔動脈にカテーテルを挿入して生理食塩水 1日 1L を持続的に注入しておき、これに N.M.O. 7.5 mg/kg 1日 3 回に分けてそれぞれ 5 秒間にわたって同一カテーテルより腹腔動脈へ注入した。第 3 群には後肢の皮下静脈から下大静脈に向って、第 2 群のように 1日 3 回分割静注を行なつた。経過中それぞれ毎日 1 回末梢血の白血球数を 1 週間にわたって算定した。なお感染を防ぐために手術操作をできるだけ無菌的に行ない、全期間にわたりマイシリン 1/3g づつ朝、夕 2 回筋注を行なつた。また本実験は後述の第 5 章の実験と兼ねておこなわれており、いずれも肝生検および胃切開縫合創が作られている。

実験結果

術後末梢白血球数の動向は表 10 の如くである。即ち術後第 1~2 日は、いずれの群も白血球数増加を示し、その後下降の傾向を示すが、特に第 1 群は術後第 3~4 日から著しく減少した。

考 察

制癌剤の主な副作用の 1 つとして末梢血の白血球減少状態をみるに、表 10 の示す如く、持続注入群である第 1 群に、他の第 2 群、第 3 群とくらべて強く現われた。即ち、少量づつ投与しても長時間持続投与すれば、大量の分割間歇的投与と同様であるか、あるいは本実験の条件では動脈内持続投与方法の方がむしろ骨髄障害が強く現われた。要するに、許される総投与量においては差なく、従って少量づつ投与する動脈内持続注入法でも、副作用の点から、総投与量は他の方法とくらべて決して多

くは望めないといえよう。

第3節 小括および考按

制癌剤の動脈内持続注入法の特長は注入領域において薬剤を高濃度に長期間、局所組織と接触せしめうることであった。イヌの後肢を用いた著者の実験によると、M.M.C.の動脈内持続注入により領域の局所動脈内血中濃度は全身血の2~3倍に高め得ることを認め、またN.M.O.についても同様であろうと推定された。次に、N.M.O.を1日16時間4日間さらに持続的に動脈内に注入する場合と、分割して間歇的投与する場合について副作用を比較すると前者の方に強く現われた。即ち、副作用の点から薬剤の総投与量を考えると大差なく、従って、持続的に注入する場合は単位時間に注入する量が、間歇的投与の注入時と比較して非常に少量とならざるを得ず、この程度の濃度の2~3倍を注入領域の局所に維持し得られたとしても、他の一般の全身的投与法の場合と比較して高いとはいえない。

ここで、イヌの実験から人間の腹腔動脈に持続注入を行なった場合を類推してみる。薬剤局所濃度は注入領域の動脈内分時血流量によつて支配されるので(第4章第1節)分時心送血量に対する局所動脈内血流量の比をみると、成犬(約10kg)の大腿動脈内血流量は50~150 ml/min.⁵²⁾、心送血量1~1.5 l/min.⁵³⁾であるのでその比は1/10~1/20であり、一方の人間の腹腔動脈内の血流量は300~500 ml以上⁵⁴⁾、心送血量は4~6 l/min.⁵⁵⁾であるのでその比は同じく1/10~1/20と近似的であり、従つてM.M.C.あるいはN.M.O.の腹腔動脈持続注入の場合も、多く見積つても血流量の関係から3倍程度以下と算定される。

このことは、最も単純、且つ容易な経皮的点滴持続静脈内注入による全身的投与法と比して、動脈内持続注入法は局所血中濃度を2~3倍にしうることを意味しているのである。したがつてこのような低濃度でも、ただ制癌剤の作用機序が十分に明らかでなく、もしMED (Minimum Effect Dosis) というものが考えられて^{56,57)}、この倍率の濃度ではじめてMEDを越えることができるとすれば大きな価値が認められようが、前論の如くこの2~3倍にどのような意義をおけるのか疑問とせざるを得ない。

動脈内持続注入法の論理的な適応としては、注入動脈が限定されていて、局所の血流量の少ない場合と、全身血中に残存蓄積されていくことの少ない、よりShort actingな制癌剤を使用する場合が考えられる。

第5章 動脈内持続注入法による副作用および合併症

制癌剤の投与量はその効果を得るに充分な量とされる

べきであるが、実際には有効量は決め難く、可及的多量であることが望まれ、それ故に投与量は副作用によつて制限を受けるのである。従つて副作用は投与量によつて異なり、本章では、第4章第2節の実験から、実験動物のイヌが1週間以上堪えうる最大の投与量をN.M.O. 7.5 mg/kg/日×4日間とし、1日1Lの生理食塩水に溶解しイヌの腹腔動脈内に4日間持続注入して各種の障害を検討した。即ち、カテーテルの動脈内持続挿入に合併した技術上の問題、および薬剤の注入領域局所の障害をみた。特に後者では、胃粘膜、十二指腸粘膜、肝組織および肝機能に及ぼす影響の他に、胃切開縫合創を作り、その創傷治癒機転への障害を、N.M.O.の投与法を変えて比較した。

第1節 実験方法

成犬を用い、ネムブタール麻酔開腹後、脾動脈を左胃大彎動脈の分岐点より中心側で結紮切離し、それより逆行性にポリヴィニールのカテーテルにスタイレットを入れて誘導しながら腹腔動脈の大動脈からの分岐点まで挿入し、その先端を指尖で確認し、カテーテルの移動を防ぐために脾動脈のカテーテル挿入部を1カ所距離をおいて結紮固定し、その糸の断端を更に左壁側腹膜に縫いつけ、多少の余裕を残して再度腹膜固定を行ない、左側腹部に新しい切開を加えてカテーテルを腹腔外へ誘導した。尚、開腹後カテーテル挿入前に胃角部の高さで胃前壁に5cmの横断切開を加え03号の腸線で全層、漿膜に2層に結節縫合をおこなつた。肝より生検のため小切片をも取つた。すべての操作は無菌的に行ない、術後右側臥位にギブス固定をするとともに、毎朝夕、マイシリン1/3gづつ筋注を1週間行なつた。また、カテーテルには薬剤等の注入終了後毎にヘパリン500単位/1mlを2ml追加注入してカテーテル内の血栓性閉塞を予防した。

水、煮鯨肉、残飯などAd libitumに食餌を与えた。また、これらの実験は一定の技術的訓練を費やしたのちに気候の良い9月中旬から11月初旬にかけて行なつた。

第1群 術後第4日までN.M.O. 7.5 mg/kg/日を溶液中で力価の下降を防ぐために4時間毎に調製しながら、腹腔外に誘導したカテーテルより1日16時間づつ持続注入した。

第2群 術後第3日までカテーテルより生理食塩水を持続注入し、第4日より4日間、NMO 7.5 mg/kg/日1日16時間づつ持続注入した。

第3群 第1群のN.M.O.の持続注入の代りに、同量のN.M.O.を1日3回に分割し腹腔動脈内に間歇的注入した。

第4群 第2群のN.M.O.の持続注入の代りに、同量

表 11 カテーテル挿入と合併症

	実験数 (頭)	閉塞	洩れ	途中 死亡	カテ 尖端の 大きなズレ	目的 達成例
第1群	9	1	1	2	2	3
2	10	2	1	1	3	3
3	6	1	0	1	1	3
4	8	2	1	0	3	2
5	3	1	0	0	1	2
6	5	1	0	1	0	3
7	5	2	1	0	0	2
8	3	—	—	1	—	2

の N.M.O. を 1 日 3 回に分割し、腹腔動脈内に間歇的注入を行なった。

第 5 群 対照として、腹腔動脈内への挿入カテーテルより生理食塩水のみを継続注入した。

また上記群の他に、脾動脈を結紮切離するも腹腔動脈にカテーテルを入れることをせず、その代りに後肢の皮下静脈より下大静脈に向つてカテーテルを挿入し、同量の N.M.O. を 1 日 16 時間づつ術後第 4 日まで(第 6 群)、および術後第 4 日より第 7 日まで(第 7 群)それぞれ 4 日間持続点滴を行なった。さらに、術前 2 週および 1 週にそれぞれ N.M.O. 10 mg/kg 静脈内全身投与して生き残つた白血球減少犬(白血球 $\leq 1,500$)に、開腹、肝生検および胃切開縫合創、脾動脈結紮切離を行ない、その後 N.M.O. を投与せず、ギプス固定もせず自由に放任した(第 8 群)。

各群、末梢血中の白血球数を連日算定し、術後第 7 日にネムブタル麻酔後、肝機能、血清蛋白量を測定し、直ちに屠殺して胃切開縫合創の治癒障害、胃・十二指腸粘膜、肝組織の組織学的変化を検討した。

第 2 節 カテーテル動脈内挿入に関連する障害

イヌでの腹腔動脈内持続注入の目的達成例は 22 例中 8 例に過ぎず、成功率は 36% である。失敗の原因は表 5 の示す如く、術時充分配慮したにも拘らず、カテーテルの尖端の位置がずれて、その中心側の血管に血栓が生じて一部器質化され、閉塞されて注入した薬剤は尖端周辺に集中して局所に壊死を併せているものが多かつた。

途中で動脈内注入を中断せざるを得なかつた閉塞例は、落差圧にのみ依存したことで、1 日 16 時間の持続投与後 8 時間中断していることが大きな原因とも考えられ、1 日 24 時間持続して 1 週間マイクロポンプ(0.5 ml/min.) で注入を行なつた別の 4 例の実験では、閉塞は 1 例のみであつた。閉塞部位はすべてカテーテルの尖端から血管にかけて血栓による閉塞であり、早いものは第 1 群の 1 例の第 2 日目から起つたが、第 4、5 日目に生じるものが多かつた。洩れの 4 例は、いずれも一時閉塞

を注射器に接続して強圧をかけて整復したときにカテーテルの皮下固定部など途中で破損したものであり、注入液の一部が皮下に洩れたものである。死亡の原因は、ギプスで異常な位置を強制したことや大量の薬剤などによつて衰弱死が考えられた。腹膜炎を併発して死亡したと思われるのが 1 例みとめられ、その原因であつたか否かは明かでないが剖検時カテーテルは動脈壁固定部が脱れて腹腔内に自由になつており、カテーテルを挿入していた脾動脈の尖端は血栓性閉塞を起こしていた。

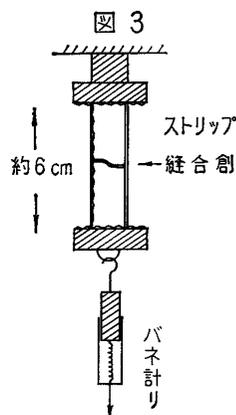


表 12

	No. 1	No. 2	No. 3	平均	
第 1 群	TS	290	350	400	347
	WBC	600	500	4,000	1,700
	TP	5.9	5.8	6.0	5.9
第 2 群	TS	250	290	430	323
	WBC	4,300	1,900	2,800	3,000
	TP	6.8	6.0	5.5	6.1
第 3 群	TS	350	400	480	410
	WBC	7,500	5,000	10,100	7,530
	TP	6.0	5.9	6.3	6.1
第 4 群	TS	330	410		370
	WBC	6,200	9,500		7,850
	TP	5.8	6.0		5.9
第 5 群	TS	650	800	810	753
	WBC	12,300	7,000	12,000	10,430
	TP	5.4	6.2	7.5	6.4
第 6 群	TS	250	310	550	334
	WBC	300	1,100	3,200	1,530
	TP	5.9	5.8	6.8	6.2
第 7 群	TS	500	600		500
	WBC	5,100	7,000		6,050
	TP	5.8	6.0		5.9
第 8 群	TS	450	510		480
	WBC	500	1,100		800
	TP	5.4	5.7		5.6

TS=拡張力 (g) WBC=白血球数 (m^3)

TP=血清蛋白 (g/dl)

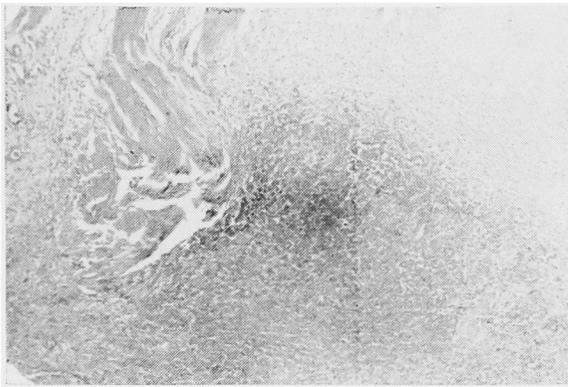


写真 2 第 1 群 例 Mesenchymal reaction 乏しい

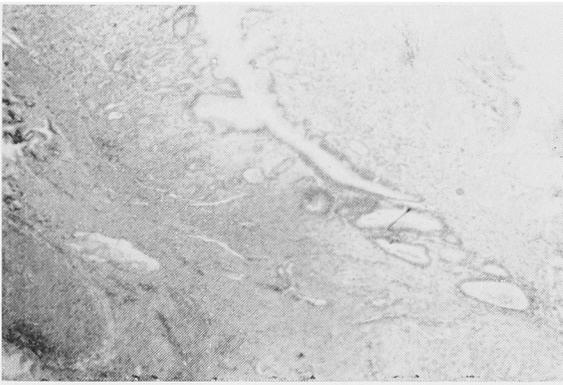


写真 3 対照群(第 5 群)良好な Wound healing あり

第 3 節 持続注入法における局所組織の障害

(1) 胃切開縫合創治癒に及ぼす影響

術後第 7 日に屠殺、直ちに胃の全別を行ない、小彎側を切り開き、板の上に伸展して胃切開縫合創の方向に直角に鋭利な剃刀で巾 8 mm の全層にわたるストリップを作製し、その抗張力を図 3 の如く装置を用いて測定した。

パネ計りに加えられる力はほぼ同じ力になるようにしながら、中断することなく離断の始りと終りのパネ計りの読みの平均値をこのストリップの縫合創の抗張力とした。縫合に使用した腸線は一部残存していたがその抗張力は非常に弱く、それを無視した。

この実験結果は、表 12 に示す如く、無処置対照群である第 5 群の平均 750 g に対し、N.M.O. の持続注入を行なった第 1, 2 群は平均 320~340 g であり、投与時期に拘らず抗張力の低下を示している。また投与方法、投与経路を変えた第 3, 4, 6, 7 群でも同様に低下しており、術前に N.M.O. を投与して白血球減少などを惹起させた第 8 群の術後 N.M.O. 非投与例でも平均 480 g と低下を示した。

組織の変化をみるに第 1, 2, 3, 4 群の動脈内注入例

では、縫合部の周辺に多数の小膿瘍が存在し、かつ血管増成や線維芽細胞などの間葉性起源の治癒再生反応は非常に弱く、粘膜の再生も弱く、特に第 2 群の後半 4 日間 N₂M.O. 持続投与例に強くこの変化が現れた。

それに比し、対照群の第 5 群では小膿瘍は稀で、間葉性起源の治癒再生反応は強度であり、粘膜の再生も良好で、創部は比較的きれいに治癒していた。一方、静脈内投与群の第 6, 7 群および N.M.O. 術前投与群の第 8 群では、小膿瘍は中等度に存在し、間葉性起源の治癒再生反応も中等度に認められ、胃粘膜の再生も中等度であつた。

創傷の治癒過程は、一般に滲出、異化、吸収期とされる第 1 期、線維芽細胞の分裂増殖が最も盛んな術後第 4~6 日に相当する第 2 期、その後癒痕化が進む第 3 期に分けられるが、実験第 1, 3, 6 群は主として第 1 期に相応した薬剤の投与であり、第 2, 4, 7 群は第 2 期に相応したものである。

また、第 1, 2 群は局所の動脈内持続注入群であり、第 3, 4 群は局所の動脈内分割間歇的注入群であり、第 6, 7 群は静脈内全身的投与方法である。

症例数が不十分で各群の差を論ずるのは困難であるが、いずれの投与時期、投与方法、投与経路でも抗張力低下に著明な差を認め難く、第 8 群の術後 N.M.O. 非投与例と同様に低下しているので、抗張力低下の原因は、異化、吸収、機転の障害、線維芽細胞分裂の増殖の抑制らが考えられる他に白血球減少などにみられる N.M.O. の全身的な影響も大きな割合を占めていると思われる。なお、低蛋白血症の抗張力減少に関与する因子は、本実験に関する限り、対照例にも認められるので前述の因子とくらべて弱いものと考えられる。

(2) 胃・十二指腸粘膜、肝に及ぼす影響

第 1, 2, 3, 4 群の腹腔動脈内投与群は、他の群と比較して胃・十二指腸粘膜、特に胃線窩の萎縮像が強く認められたが、第 1, 2, 3, 4 群のうちでは、即ち持続注入の第 1, 2 群と分割間歇的注入の間には大きな差を認め得なかつた。

肝については、BSP 機能検査でも全例 5% 以下 (30 分) であり、S-GOT, S-GPT も肝膿瘍を合併した 1 例を除いてすべて 30 単位以下であり、組織像も術前と比較して、すべての例に栄養障害による変化が強く表面にでて対照との間に差は認められなかつた。

(3) その他

N.M.O. の腹腔動脈内注入時に強い疼痛と、それに続く嘔吐を起こさせた。腹腔動脈内持続注入時にも、ときには激しい嘔吐を伴ない、投与を休止すると軽快した。

数例に下血を認めたが、N.M.O. の投与方法と強い関連

認めなかつた。解剖時いずれも胃粘膜，十二指腸粘膜に強い萎縮が認められるに過ぎなかつた。

第4節 骨髄障害

第4章第2節で述べた如く，また表10および表12で示す如く，持続的注入の方が間歇的注入の場合よりもやや強い末梢血の白血球減少の傾向を示した。動脈内注入と静脈内注入の間には著しい差を認めなかつた。

第5節 小括

イヌに胃切開縫合創らを作り，N.M.O. 7.5 mg/kg/day を4日間腹腔動脈に持続注入し，カテーテルの動脈内持続挿入による合併症，および持続投与時の局所障害を検討した。

1) カテーテルの先端部位で血栓などによる閉塞などによつて持続注入を中断せざるを得ないことが多かつた。

2) 創傷治癒障害も著しく認められた。即ち創部の抗張力は対照と比し半減しており，組織学的にも，創部の周辺に多数の小膿瘍が存在し，間葉性の治癒再生反応も低下を示し，粘膜の再生も弱かつた。特に上記所見は術後第4～7日に持続注入した群に強くみられた。しかし抗張力の低下は，術前にN.M.O.を投与して白血球減少などをおこさせたのち，術後N.M.O.非投与の群でも，認められるので，投与方法に拘らず，N.M.O.の全身の副作用という因子が関与していることが考えられる。

3) 胃粘膜，十二指腸粘膜の萎縮像を認めたが，肝の機能および組織には著明な変化をみなかつた。

第6章 臨床応用への考察と展望

動脈内持続注入法を臨床に応用するにあつては，前述の実験的基礎的検討の結果からみていくらかの問題が生じている。

胃癌や肝癌患者を対象として，臨床的に腹腔動脈にN.M.O.あるいはM.M.C.を持続注入する場合には，上記の結果から領域内血中濃度は全身血の2～3倍以下と推定される。

総投与量が副作用によつて制限されているので局所の血中濃度の絶対値をみると非常に低くならざるを得ず，この程度の倍率では，局所血中高濃度の意義は，その技術的合併症を考慮すると意義は少ない。即ちSULLIVAN⁴⁷⁾らの唱える本法の主な特長の1つである局所高濃度という点についても，血流量の多いところでは問題であろう。

既に，肝癌，胃癌，直腸癌，肺癌などの少からぬ臨床経験の報告があるが^{36,58-62)}，その成績は良好とは言えず，一方血流量の少ない舌癌，歯肉癌，口唇癌，顔面皮膚癌らの場合には比較的良好な成果を認めており⁶¹⁻⁶⁸⁾，このことは腫瘍自体の薬剤に対する感受性に関与するであ

うが，血流量の少いために全身血に対する局所の血中濃度を高倍率し得るために，より効果が期待できるものと思われる。

全身の副作用を少くせしめるためには，持続投与する薬剤が速く血中から排泄され，不活性化され，破壊されて消失することが望ましい。そのために適当な薬剤の選択が必要である。一般に制癌剤は血中から速く消失するが，特に速い10～15分という超短時間活性のPhenyl Alanine Mustardらの使用が望まれても，実際問題として，その薬剤の溶液を注入前に不活性化されずに保存することは困難であり，まだ使用されるに到らない。

その他，全身血中に残存蓄積されていく制癌剤を解毒あるいは不活化または中和を行なって相対的に局所血中濃度を高めることができれば好都合である。臨床でも，M.T.X.に対するFolic acid⁴⁷⁾，5-Fluoro Uracil Mustard，5-Fluor-2'-Deoxyuridine (FUDR)に対するThymidin⁶⁴⁾など，またN.M.O.に対するThiosulfate sodaの組み合わせ^{69,70)}が有効だとされている。しかし6時間毎に筋注された拮抗，中和物質⁴⁷⁾が持続的に注入されている少量の制癌剤の効果を中和することなく，血中に残存蓄積されていく大量の薬剤のみを中和あるいは拮抗するという保証も根拠も現在のところ充分に得られない。もし，このような理想的な解毒剤が開発されれば動脈内持続注入法の効果も大いに期待できよう。

血中濃度を高めるのみでなく，血管外へより多く薬剤を漏出させて局所組織内濃度を高めることができればよい。そのためにヒスタミン，セロトニン⁷¹⁾などの薬剤を用いたり，局所を超音波で温めたり⁷²⁾，さらに流出静脈を結紮する⁷³⁾などいろいろの方法が試みられている。著者の実験でも1～2割高めることが可能であることを示した。

副作用や合併症も無視することはできない。特に，挿入カテーテルの位置のずれ，先端部の血管の閉塞など半数以上に存在し，臨床では再操作も困難であろう。臨床経験から報告^{36,74-77)}される動脈内持続注入法の合併症をみても，カテーテルの挿入部位と臓器によつて可成り違ふが，著者の動物実験の結果と似ており，OETTGEN⁷⁵⁾らによると50～70%にわたつて最初の意図した期間を達成する前に，それらの合併症のために中断せざるを得ず，時には大出血という致命的な合併症を指摘している。

これらの技術的合併症を防ぎ，操作を簡単にするために種々の改善方法が少からず発表されており⁷⁸⁻⁸⁵⁾，やがてより安全な方法を期待し得ようが，しかし制癌剤を用いる限り減少せしめることは難しい。

大量の制癌剤を使用するとき，骨髄障害のみでな

く、創傷治癒にも大きな障害を与えることを考慮しなければならない。

ここ数年、SULLIVANの方法が追試され、その結果が報告^{36, 58-63, 86-88})されているが、彼の成績ほど効果を示していない。頭頸部の Squamous Cell Carcinoma らに比較的効果をもても、いずれも一過性のものが大部分であり、他の全身投与方法では困難で、動脈内持続注入法で初めて可能であったか否かまだ検討される必要がある。

腫瘍の栄養動脈が明らかでない場合、あるいは吻合のよく発達している部位では動脈内(持続)注入法は適当といえない。反対に頭頸部、四肢など該当動脈が表在性にある場合、比較的操作は簡単であり試みてもよいこと大切であろう。

持続投与方法では、他の投与方法と比較して、末梢血の白血球減少傾向が強く、骨髓細胞の薬剤に対する感受性の高いことを想像させたが、本法の理論の長期薬剤接触という点からでも、少なくとも腫瘍細胞の1世代期間の期間が必要であり⁴⁵)、それは1~数カ月の単位であり⁸⁹)、一方骨髓細胞の1世代時間は1~3週の単位であり⁹⁰)、たとえ技術的な改良があつても1~数カ月中断することなく持続注入が可能となつても、全身への薬剤が廻るのが非常に少くならない限り、骨髓細胞がすべて破壊されることになり、本法で悪性腫瘍を根治しようとすることは、困難といえよう。

1961年、KLOPP⁸⁶)らは再び動脈内分割間歇的注入が望ましいとした。本邦でも脳腫瘍⁹¹)や、肝癌⁹²)、肝転移症例⁹³)に動脈内分割間歇的注入の有効例を報告している。著者の実験でも示すように、注入後の局所の薬剤濃度は少なくとも45~60分他の部位より高く残存していた。腫瘍細胞の制癌剤に対するM.E.D.というものが仮定されるならば、薬剤濃度をそれ以上にすることが先決であり、この点から少量あるいは低濃度と考えられる動脈内持続注入法よりも、可能性の問題として局所濃度を高めるために長期持続的薬剤接触ということを多少犠牲にして、分割して動脈内間歇的注入法を試みてもよいこと大切であり、今後注目に値しよう。

第7章 総括並びに結論

1) 制癌剤の動脈内注入法、特に持続注入法の有効性とその合併症、副作用について、成犬を用いた動物実験により基礎的検討を加え、臨床応用への考察を加えた。

2) ヒトの胃癌や肝癌を対象とした腹腔動脈にカテーテルを挿入し、N.M.O., M.M.C.を注入するとき、領域局所の血中濃度は2~3倍になりうることを推定したが、単位時間に注入しうる薬剤の量は、副作用によつて総投与量が制限されているので分割間歇的注入時と比し

非常に少量となり、従つて全身血に対して局所高濃度ということも、この程度では、本法の複雑さと、その技術的合併症の伴い易いことを鑑み、その意義は少く、長期にわたつて薬剤を接触させようとする目的のためなら、単純な経皮的点滴持続静注と大差ないように思われる。

3) 動脈内持続注入法は、制癌剤の局所血中濃度を高めるという点で、血流量の少い部位に適当であり、使用する制癌剤も全身血中に残存蓄積されるものが少ないもの、従つて血中から速く排泄され、不活化され、あるいは破壊されるものが望ましい。さらに、全身血中に残存蓄積されていく制癌剤を何らかの方法で解毒できる適当な物質が発見されて同時投与が可能となれば、本法も大いに価値があろう。

4) 動脈内持続注入法の技術的合併症は非常に多く、本法の適用の妨げの1つの大きな原因となつている。今後技術の進歩によつてより少くなるであろうことが期待される。

また、四肢とか、頸、頭部など動脈が表在性の場合、手技が比較的容易で試みられているであろう。

5) 動脈内持続注入時の薬剤の副作用として、骨髓抑制の他に、創傷治癒にも障害することを指摘した。

6) 動脈内分割間歇的注入法は、その注入後も一定の時間その領域に高濃度の制癌剤の残存が期待され得、今後続けて検討される必要がある。

(本論文の要旨は、第12回日本化学療法学会に於いて発表した。)

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜つた東京大学医学部石川教授、草間講師に対し深く感謝の意を表します。

第8章 参考文献

- 1) DUSTIN, D. Brit. J. Cancer 1, 48, 1947.
- 2) SKIPPER H. E. *et al.* Cancer Res. 13, 545, 1953.
- 3) LAJTBA, L. G. *et al.* Brit. J. Cancer 8, 367, 1954.
- 4) ALEXANDER, P. Nature 169, 226, 1952.
- 5) HEIDERBERGER, C. Cancer Res. Suppl. 3, 106, 1955.
- 6) LEPAGE, G. A. Cancer Res. Suppl. 3, 102, 1955.
- 7) MOSES, M. J. *et al.* Cancer Res. 9, 474, 1955.
- 8) GAVORO, F. Cancer 11, 222, 1958.
- 9) 三浦義彰, 第II回日本癌治療学会, 1964.
- 10) CREECH, O. J. *et al.* Ann. Surg. 148, 616, 1958.
- 11) CREECH, O. J. *et al.* J. A. M. A. 169, 339, 1954.
- 12) RYAN, R. F. *et al.* Bull. Tulane M. F. 17, 133, 1958.

- 13) WINBLAD, J. N. *et al.* Proc. Am. A. Cancer Res. 2, 357, 1958.
- 14) CREECH, O. J. *et al.* Ann. Surg. 149, 627, 1959.
- 15) CREECH, O. J. *et al.* J. A. M. A. 171, 2069, 1959.
- 16) CREECH, O. J. *et al.* Arch. Surg. 79, 963, 1959.
- 17) KREMENTZ, E. T. J. Bone Joint Surg. 41 A. 977, 1959.
- 18) KREMENTZ, E. T. *et al.* Proc. Am. A. Cancer Res. 3, 1, 1959.
- 19) REEMTSMA, K. Arch. Surg. 78, 724, 1959.
- 20) MONACO, A. P. *et al.* New Engl. J. Med. 261, 1045, 1959.
- 21) SHINGLETON, W. W. *et al.* Ann. Surg. 151, 741, 1960.
- 22) SHINGLETON, W. W. *et al.* Ann. Surg. 152, 583, 1960.
- 23) STEBLIN, T. S. *et al.* Ann. Surg. 151, 605, 1960.
- 24) STEBLIN, J. S. *et al.* Cancer 18, 55, 1960.
- 25) MALM, J. R. Surg. Forum 10, 743, 1960.
- 26) KREMENTZ, E. T. *et al.* Amer. J. Surg. 105, 598, 1963.
- 27) HERTER, F. P. *et al.* New York J. Med. 62, 465, 1962.
- 28) 東 博彦, 他, 矢毛石陽三, 他, 佐野開三, 他, 藤森正雄, 他, 第 62 回日本外科学会総会, 1962.
- 29) 水戸迪郎, 他, 白羽弥右衛門, 他, 岡田浪速, 他, 第 63 回日本外科学会総会, 1963.
- 30) 赤木正信, 他, 藤森正雄, 他, 第 64 回日本外科学会総会, 1964.
- 31) 白羽弥右衛門, 他, 第 1 回日本癌治療学会, 1963.
- 32) STEHLIN, T. S. *et al.* Cancer Chemoth. Rep. 10, 79, 1960.
- 33) SHINGLETON, W. W. Cancer Chemoth. Rep. 10, 35, 1960.
- 34) ARST, J. B. *et al.* Cancer Chemoth. Rep. 10, 89, 1960.
- 35) 竹内一夫, 脳と神経, 14, 759, 1962.
- 36) HERTER, F. P. Amer. J. Surg. 105, 628, 1963.
- 37) SHINGLETON, W. W. *et al.* Amer. J. Surg. 105, 619, 1963.
- 38) STEHLIN, J. S. *et al.* Amer. J. Surg. 105, 607, 1963.
- 39) WOOHALL, B. *et al.* Amer. J. Surg. 105, 624, 1963.
- 40) TOLLETH, H. R. California Med. 94, 147, 1961.
- 41) KREMENTZ, E. T. Cancer Chemoth. Rep. 10, 83, 1960.
- 42) 鮫島夏樹, マイトマイシン研究会第 6 回関東部会, 1964.
- 43) MENDELSON, M. L. Sciece 135, 215, 1962.
- 44) 菱木久美郎, 第 11 回日本化学療法学会, 1963.
- 45) 新井正美, 日本外科学会誌, 60, 1785, 1960.
- 46) SULLIVAN, R. D. *et al.* Cancer 12, 1248, 1959.
- 47) SULLIVAN, R. D. *et al.* Arterial Infusion chemotherapy (1962)
- 48) KLOPP, C. T. Ann. Surg. 132, 811, 1950.
- 49) 南又一郎, 大阪市立大医学誌, 9, 15, 1960.
- 50) 宮村定男, 他, J. Antibiotics 14, 251, 1961.
- 51) 徳岡淳一, 癌の臨床 5, 462, 1959.
- 52) McDONALD, D. A. Bloodflow in Arterics 123 (1960)
- 53) Handbook of circulation (National Academy of Science U. S. A.) 80 p. (1959)
- 54) 上田英雄, 第 50 回日本内科学会「肝臓の臨床」63 p. (1958)
- 55) Handbook of Circulation (National Academy of Science U. S. A.) 72 p. (1959)
- 56) 平野 勉, 他, 第 22 回日本癌学会.
- 57) 伊藤一二, 他, 第 64 回日本外科学会, 1964.
- 58) ECKER, R. R. *et al.* Cancer Chemoth. Rep. 16, 531, 1962.
- 59) NORA, P. F. *et al.* Arch. Surg. 89, 735, 1964.
- 60) BREMANN, M. J. Ann. Surg. 158, 405, 1963.
- 61) ESPINEV, H. J. *et al.* Lancet 7222, 177, 1962.
- 62) RHEINRLANLER, H. F. *et al.* J. Thoraco Cardiovas Surg. 44, 811, 1962.
- 63) MILLER, B. J. *et al.* Surg. Gynec. Obstet. 117, 555, 1964.
- 64) MILLER, B. J. *et al.* Proc. Amer. Ass Cancer Res. 3, 251, 1961.
- 65) ROHN, D. S. Cancer Chemoth. Rep. 16, 499, 1962.
- 66) WESTBURY, G. *et al.* Brit. Med. J. 1(5287), 1238, 1962.
- 67) WATKIN, E. *et al.* Surg. Gynec. Obstet. 118, 3, 1964.
- 68) SULLIVAN, *et al.* J. A. M. A. 179, 293, 1962.
- 69) OWENS, G. I. *et al.* Ann. Surg. 154, 895, 1961.
- 70) 森田 茂, 癌の臨床 8, 772, 1962.
- 71) COHEN, I. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 4, 11, 1963.
- 72) BRYAN, F. A. Ann. Surg. 158, 59, 1963.
- 73) BENSON, J. W. Arch. Surg. 87, 125, 1963.
- 74) MAHUM, A. M. *et cl.* Amer. J. Surg. 105, 759, 1963.
- 75) OETTEGEN, F. H. *et al.* Arch. Surg. 86, 323, 1963.
- 76) REEMTSMA, K. Amer. J. Surg. 106, 712, 1963.
- 77) TESS, R. H. *et al.* Arch. Surg. 88, 618, 1964.
- 78) SKINNER, O. B. *et al.* Surg. Gynec. Obstet. 115, 242, 1962.
- 79) 井口 潔, 手術 16, 8, 1962.
- 80) PEGG, D. E. *et al.* Brit. Med. J. 5339, 1207, 1963.
- 81) DONALDSON, R. C. *et al.* Amer. J. Surg. 106, 712, 1963.
- 82) WATKINS, E. New Engl. J. Med. 269, 850, 1963.
- 83) RAMSDEN C. H. *et al.* Cancer 16, 133, 1963.
- 84) BRADLEY, M. N. Surg. Gynec. Obstet. 119, 117, 1964.
- 85) BLANSDELL, F. W. Amer. J. Surg. 106, 528, 1963.
- 86) KLOPP, C. T. Amer. J. Surg. 102, 830, 1961.
- 87) CLARKSON, B. *et al.* Cancer 15, 472, 1962.
- 88) HANNA, C. *et al.* Amer. J. Surg. 106, 783, 1963.
- 89) 草間 悟, 他, Chemotherapy 9, 394, 1961.
- 90) WINTROBE, M. M. Clinical Hematology 1961.
- 91) 佐野圭司, 他, 最新医学 19, 1224, 1964.
- 92) 白羽弥右衛門, 癌の臨床 2, 534, 1956.
- 93) 伊藤一二, 第 II 回日本癌治療学会, 1964.