

## 徐放性抗腫瘍剤カプセルの研究

—前立腺腫瘍内埋め込み法の基礎的検討—

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

安井平造

STUDY ON ANTI-CANCER DRUG CAPSULE MADE BY  
RADIATION-INDUCED POLYMERIZATION AT LOW TEMPERATURE  
—INTERSTITIAL IMPLANTATION WITH ANTI-CANCER  
DRUG CAPSULE INTO DOG PROSTATE—

Heizo YASUI

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine**(Director: Prof. J. Sakatoku)*

The properties and usefulness of a new anti-cancer drug capsule are reported. To make this capsule, anti-cancer drugs were entrapped in a polymer matrix made by radiation-induced polymerization at a low temperature using glass-forming monomers. This capsule was characterized by its stable and high biological activities, easy shaping into various forms and sizes and easy control of its release function.

To test the clinical application of interstitial implantation of this capsule to locally advanced prostatic cancer, bullet-shaped capsules entrapping 16 mg and 31 mg of adriamycin were prepared and implanted into the bilateral lobes of the prostates of dogs. The total dosages of ADM were 32 mg and 62 mg. As the control, 32 mg of non-capsulated ADM was injected into the prostate. To check for any harmful effect on the tissue of the polymer matrix used to entrap ADM, polymer matrices with the same shape but not containing ADM were implanted into the prostate.

In the capsule and polymer matrix groups, all the dogs were alive during the experimental period (capsule: 35 days, polymer: 60 days). In the injection group, two dogs died one and four days after the injection.

In the 32 mg-ADM capsule group, plasma ADM levels were 0.02~0.12 mcg/ml from 30 min to 35 days after implantation and no peak levels were observed. In the 62 mg-ADM capsule group, plasma ADM levels were 0.03~0.11 mcg/ml during the same period. The implanted ADM was excreted into the urine at a constant rate for 48 hours after implantation in both groups.

The plasma ADM levels in the injection group were higher than those in the capsule group, and peak levels were observed at 30 min after injection. The injected ADM was completely excreted into the urine within 4 hours after injection.

Microscopic findings of the prostate in the capsule group showed thin layer necrosis around the capsule and wide interstitial edema and epithelial degeneration of the gland. In the injection group, necrosis and hemorrhage were observed. In the polymer matrix group, the surrounding prostatic tissue of the polymer was almost normal, although mild degree of round cell infiltration was observed in a limited portion adjacent to the polymer.

These results proved that there is a constant slow release of ADM from the capsule *in vivo*. Further-

more, capsule implantation directly into tumor sites may result in greater effectiveness and less systemic toxicity.

**Key words:** Anti-cancer drug capsule, Radiation polymerization, Interstitial implantation, Prostatic cancer

## 緒 言

抗腫瘍剤は、一般に抗腫瘍効果が強いほど健常組織に対する障害作用も強く、ややもすると期待される効果を凌駕する副作用を招来する。腫瘍組織に対してのみ特異的に作用する抗腫瘍剤の開発が望まれるが、現在のところ発見されていない。そこで、既存の抗腫瘍剤を用い、腫瘍内濃度を高め全身への侵襲を軽減させる目的で、投与方法の改良・剤型の変更にに関する研究が重要な課題となりつつある。その一方法として、低温放射線重合を利用し、抗腫瘍剤を高分子担体中に均一包含させ、徐放性を付与した抗腫瘍剤カプセルが開発された。この徐放性抗腫瘍剤カプセルを腫瘍内に埋め込み、直接に作用させる方法は、固型癌治療において有効な方法と考えられる。今回は、泌尿器科領域でもっとも重要な癌の一つである前立腺癌に対するカプセル埋め込み療法の基礎的研究をおこなった。すなわち、抗腫瘍剤として adriamycin (以下 ADM) を用い、砲弾型カプセルを作製し動物実験にて、本カプセルからの ADM の徐放状態および埋め込み近接組織の所見について基礎的検討を加えた。

### 徐放性抗腫瘍剤カプセルについて

低温放射線重合法による抗腫瘍剤カプセルは、日本原子力研究所高崎研究所・東京女子医科大学医工学研究施設において共同開発されたもので、徐放期間を調節できる・形状を自由に成形できる・ほとんどの抗腫瘍剤をカプセル化できるなどの特徴を有する<sup>1-5)</sup>。

今回の実験に用いた徐放性 ADM カプセルの作製方法を Fig. 1 に示す。すなわち、9G; Polyethylene glycol #400 dimethacrylate, 2G; diethylene glycol dimethacrylate の2種のガラス化性モノマーと不活性ポリマー PEG; Polyethylene glycol #1000 および 10  $\mu$ m 以下の粉末とした ADM を混合分散させ、dry ice-methanol system にて  $-78^{\circ}\text{C}$  まで急冷すると、ADM は見かけ上固化しガラス状となったモノマー中に均一分散される。この状態で  $^{60}\text{Co}$  線源からの  $\gamma$  線を  $5 \times 10^5$  rad/hr. 2hrs. 照射すると、9G, 2G モノマーは100% 重合収率で高分子ポリマーに変換し<sup>6)</sup>、ADM を均一包含したカプセルが作製さ

れる。PEG は水溶性で pore-making agent として作用しカプセルに多孔質構造を付与しカプセルからの ADM の溶出速度を調節する<sup>7)</sup>。この方法で作製された砲弾型 ADM カプセルの *in vitro* での溶出試験の結果を Fig. 2 に示す。溶出試験は USP XIX に準じて日本原研高崎研究所においておこなった。その結果、本カプセルから50日以上にわたり ADM が徐放されていることが確認された<sup>7)</sup>。

## 実験材料・方法

### 1. 材 料

- 1) 雑種雄成犬: 14頭 (平均体重 12 kg)
- 2) 抗腫瘍剤: ADM
- 3) 徐放性 ADM カプセル: 径 3 mm 長さ 5 mm および 10 mm の2種の砲弾型カプセルを用いた。それぞれ16 mg, 31 mg の ADM を含有している。この含有量は、総投与量が平均体重 12 kg の犬の one-shot 静注時の  $\text{LD}_{50}$  (2.6 mg/kg), 32 mg と、 $2 \times \text{LD}_{50}$ , 62 mg となるように決定した。

### 2. 方 法

ネンブタール静注気管内挿管麻酔下にて下腹部正中切開を加え前立腺を露出し ADM カプセルを埋め込み、埋め込み後の血中濃度・尿中排泄量と近接組織におよぼす影響をみる目的で下記3系列の実験をおこなった。

#### 1) ADM カプセル埋め込み群

前立腺両葉に上記 ADM カプセルを埋め込み、埋め込み後30分, 1, 2, 4, 6, 24, 48, 72時間, 7, 35日に採血し血中 ADM 濃度を測定した。また、埋め込み後30分, 1, 2, 4, 6時間までは導尿で、24, 48時間までは自然排尿で全尿を採取し尿中への ADM 排泄量を測定した。32 mg, 62 mg 群とも4頭ずつ作製し、7日後2頭, 35日後2頭を脱血屠殺し前立腺・膀胱頸部を摘出し病理学的検討を加えた。

#### 2) ADM 局注群

対照として ADM 原末 32 mg を蒸留水中に浮遊させ前立腺両葉に半量ずつ局注した。局注後、カプセル群と同様に採血・採尿をおこなった。局注群も4頭作製し、7日後2頭28日後2頭脱血屠殺する

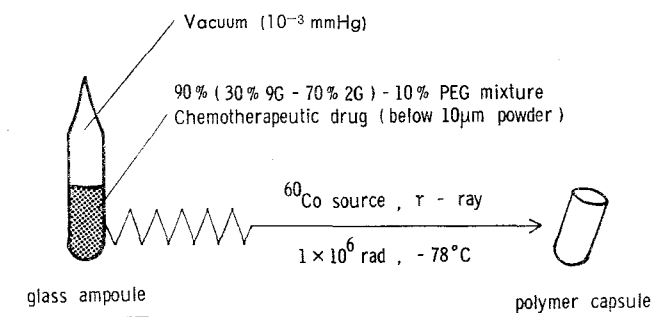
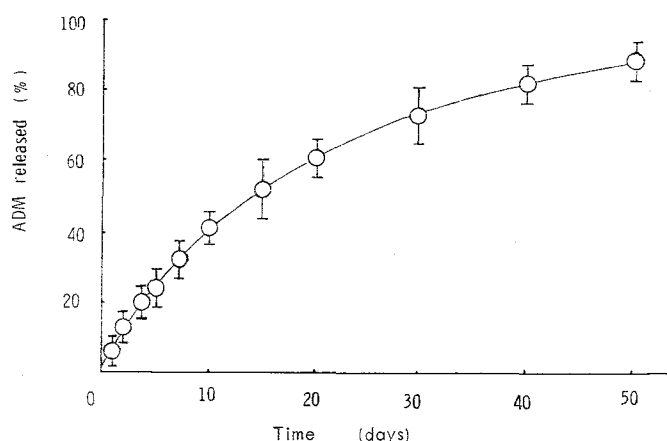


Fig. 1. Preparation method of polymer-chemotherapeutic drug capsule

Fig. 2. Release profile of ADM from capsule (*in vitro*)

ものとしたが、途中死亡の場合は死亡時に組織を摘出した。

### 3) 高分子担体群

ADM を含まない高分子担体のみの組織障害性をみるために、ADM カプセルと同型に成形した高分子担体を2頭の雄成犬前立腺に埋め込み、60日後に前立腺の病理学的検討を加えた。

なお、ADM 濃度は Rossoら<sup>8)</sup>の方法に準じて蛍光法により測定した (Ex 470 nm, Em 585 nm)。

## 結 果

カプセル群8頭・高分子担体群2頭は、実験期間中生存した。局注群は局注後1・4日目にそれぞれ1頭ずつ死亡したため、残る2頭を7日目・28日目に脱血屠殺した。

### 1. 血中 ADM 濃度

カプセル群の血中 ADM 濃度は、30分から35日まで32 mg 群の 1.71 mcg/ml (72 hr) を除いて、32 mg 群では 0.02~0.12 mcg/ml、62 mg 群では

0.03~0.11 mcg/ml の低値を保った。カプセル両群の血中濃度には著明な差は認めなかった (Fig. 3, 4)。

局注群では、各個体により著しい差がみられたが、局注後30分に最高値を示し以後漸減する傾向がみられた (Fig. 5)。

### 2. 尿中 ADM 排泄量

経時的に採尿し尿中濃度を測定し各時間内の尿中排泄量を求め投与後48時間までの総排泄量を算定した。

カプセル群では総排泄量-時間曲線に直線関係がえられ、時間当りはば一定量の ADM が排泄される傾向がみられた (Fig. 6)。

局注群では血中濃度と同様に個体差がみられるが、尿中へ排泄される ADM は局注後4時間以内に排泄されてしまう傾向がみられた (Fig. 7)。

### 3. 病理学的検討

カプセル・高分子担体両群とも前立腺と周囲組織に軽度の癒着を認めたが、埋め込まれた部位にとど

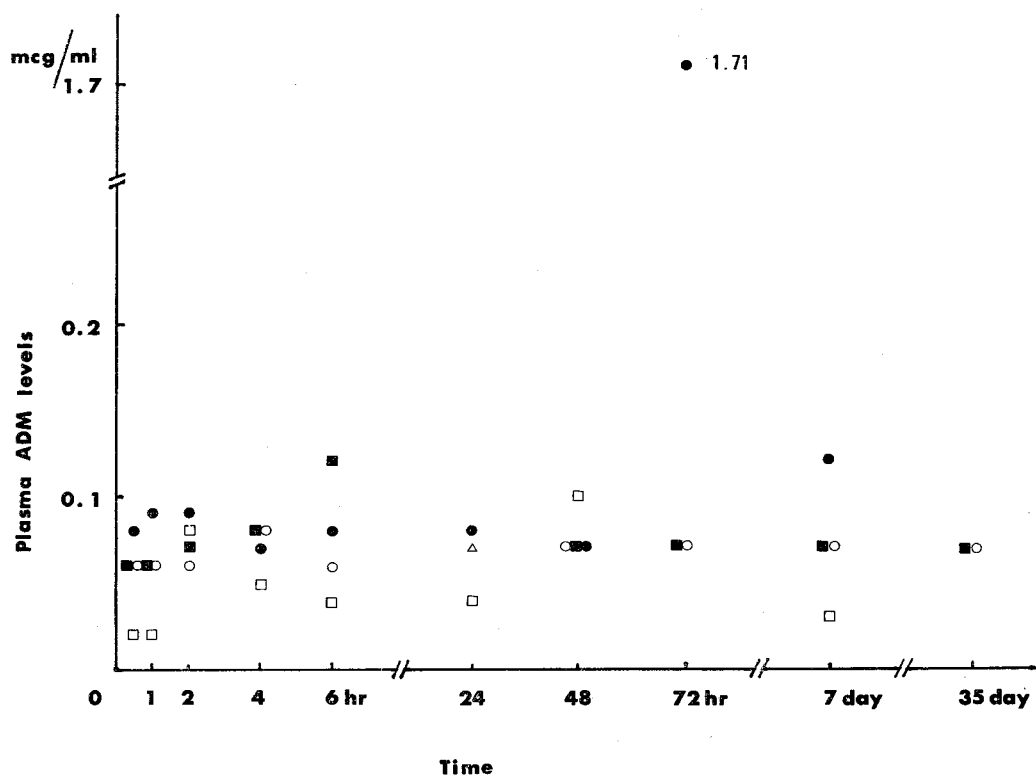


Fig. 3. Plasma ADM levels after prostatic implantation with 32 mg of ADM capsule

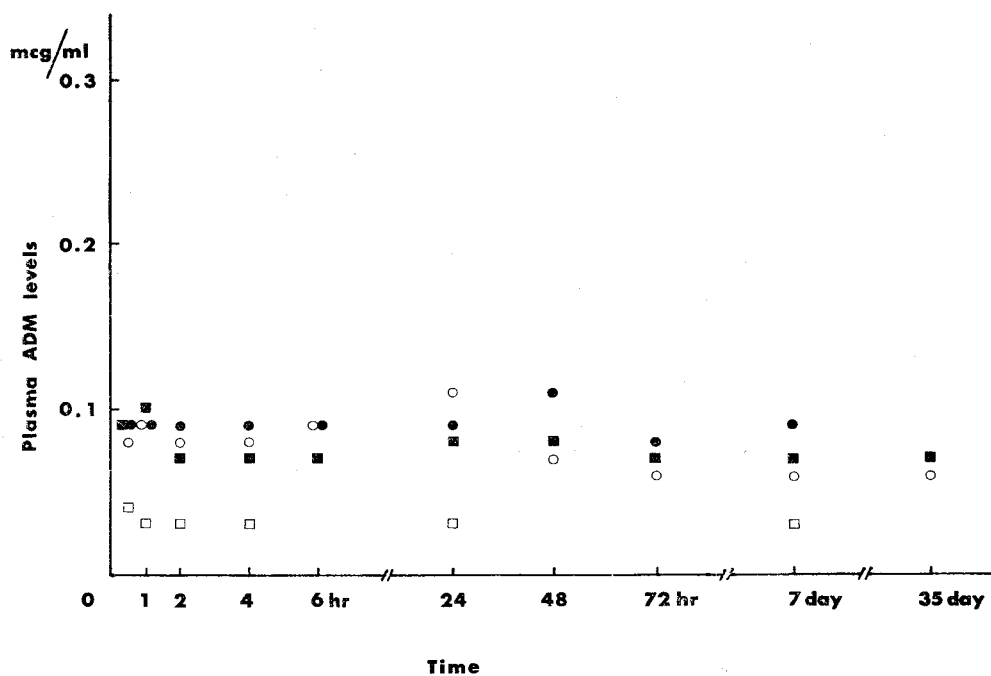


Fig. 4. Plasma ADM levels after prostatic implantation with 62 mg of ADM capsule

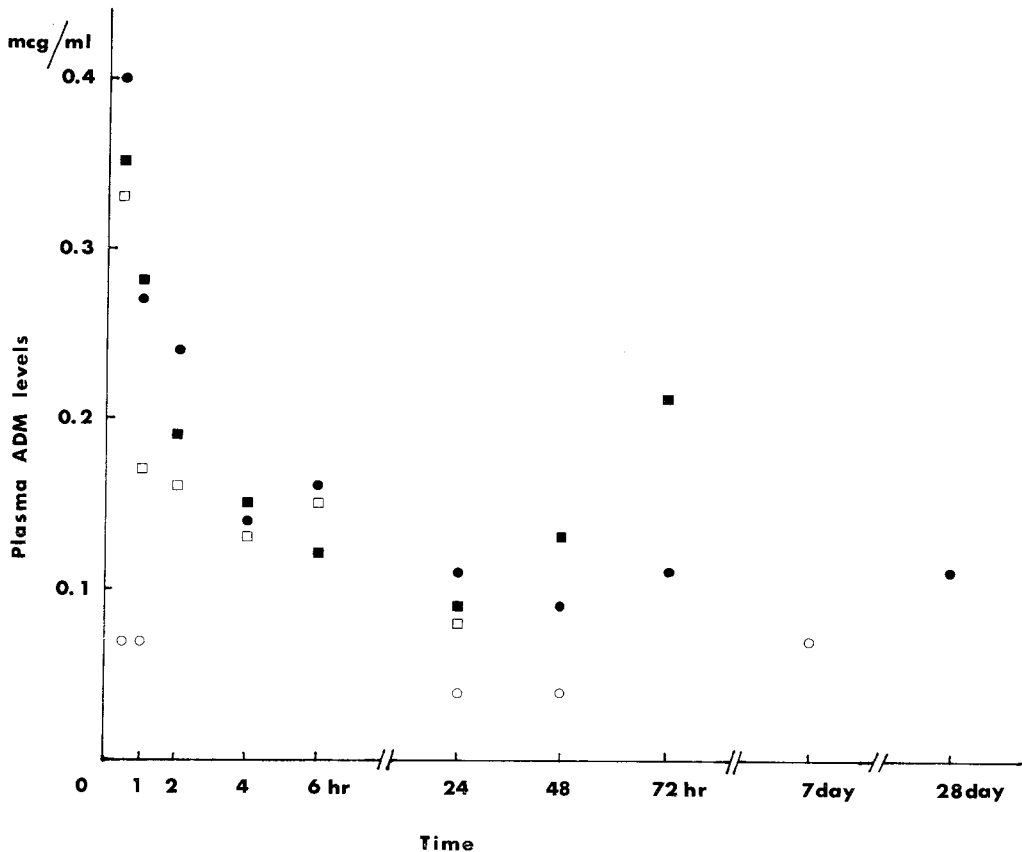


Fig. 5. Plasma ADM levels after prostatic injection with 32 mg of non-capsulated ADM

まっていた。局注群では両群に比して癒着が強く途中死亡例では壊死性炎症が被膜外に波及していた。

ADM カプセル 31 mg 埋め込み 7 日後の前立腺では、カプセルに接する部位が壊死に陥りその周囲は間質浮腫とともに軽度の炎症性細胞浸潤がみられ腺上皮の萎縮も認められた (Fig. 8)。35 日後の前立腺では、カプセル近接組織の壊死とともに在来の前立腺組織は炎症性細胞を伴う肉芽様組織により広範囲に置換されていた (Fig. 9)。残存した腺上皮は bizarre な形態を示しカプセル近接部では上皮の剝脱もみられた (Fig. 10)。

ADM 16 mg 局注 7 日後の前立腺では、局注部位は核破片の混在した凝固壊死に陥り周囲の血管は充盈・拡張が著明で血栓で閉塞されているものもみられた (Fig. 11)。両群とも膀胱頸部には著変を認めなかった。

ADM を含まない高分子担体 埋め込み 60 日後の組織は、担体近接部のみに軽度の小円形細胞浸潤を認める以外著変はみられなかった (Fig. 12)。

## 考 察

癌は、固型癌においても全身性疾患であるとの概念から、外科的治療・放射線治療などの局所療法に全身的化学療法を併用するのが一般的である。しかし、化学療法においては強力な抗腫瘍剤ほど障害作用が強くあらわれ、臨床においては強い副作用のため治療の中断を余儀なくされる症例を多く経験する。そのため、局所化学療法が、全身的化学療法の副作用の軽減と外科的および放射線治療などの局所療法を補うために施行され、抗腫瘍剤の腫瘍への到達性をたかめ高濃度に作用させるために、投与方法や剤型の変更などに各種の工夫がなされている。泌尿器科 領域においても、投与方法の工夫として抗腫瘍剤の腫瘍内注入法<sup>9)</sup>、動脈内注入法<sup>10-12)</sup>、さらに動注後全身循環血液中の抗腫瘍剤を吸着除去する DHP 法<sup>13)</sup>も試みられる。膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤の膀胱内注入法<sup>14)</sup>も広くおこなわれている。剤型の変更については、抗腫瘍剤を silicone rubber に混入する方法<sup>15)</sup>、fat emulsion 化<sup>16)</sup>、liposome 封入体<sup>17)</sup>、ethylcellulose を壁膜と

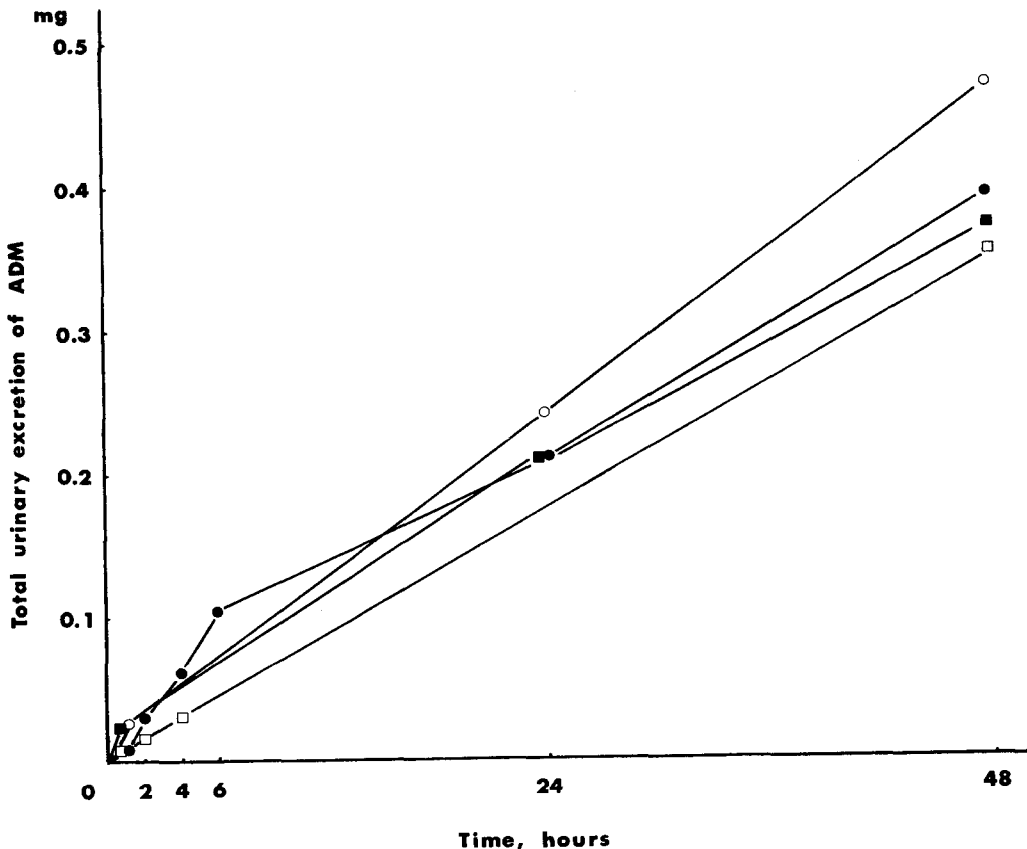


Fig. 6. Cumulative urinary excretion of ADM after prostatic implantation with 62 mg of ADM capsule

する microcapsule 化<sup>18)</sup>などが試みられ、今後さらに発展する分野と考えられる。

今回、基礎的検討を加えた徐放性抗腫瘍剤カプセルは、低温放射線重合を利用して作製されたものである。反応加工手段としての放射線はエネルギーが大きく物質透過性も強いいため、固体・高粘性状態・複合的な相構造状態においても比較的均一に反応を惹起し、また無触媒反応のため触媒残渣などの不純物を含まない材料を合成できる特徴をもっている。しかも、低温状態では複合させる抗腫瘍剤は放射線の影響を受けず、熱に弱い薬剤も失活させることなくカプセル化できる<sup>19)</sup>。さらに、同一担体中に複数の抗腫瘍剤を包含させ、同時にあるいは時間的差をもたせて徐放させる事も可能である<sup>3,19)</sup>。溶出速度の調節は、カプセル素材のガラス化性モノマーの親水・疎水性の混合比の調整や水溶性ポリマーを加えカプセルに多孔質構造を付与することによって可能となる。一般には、親水性モノマーの比が増加すると溶出は促進される。カプセルの形状は、鋳型法・粉碎法・W/O/W 法により microsphere<sup>4)</sup>をはじめ望まれる形状に自由に成形できる。

今回の実験において、カプセル埋め込み後の全身循環血液中の ADM 濃度は、one-shot 静注時の LD<sub>50</sub>、2×LD<sub>50</sub> に相当する ADM を投与したにもかかわらず、埋め込み後35日まで、0.02~0.12 mcg/ml の低値で推移し、全身性障害作用は無視できるものと考えられる。尿中への ADM 排泄も、尿中排泄量-時間曲線は直線関係を示し、局注群の血中濃度・尿中排泄量と比較すると、カプセルからの ADM 溶出は安定しており、*in vivo* においてもこのカプセルの徐放性を証明したものといえる。

病理学的には、局注群では局注部位が出血・壊死に陥り、肉眼的にも壊死性炎症が前立腺被膜外に波及していた例もあり、深在性腫瘍に対して臨床応用をおこなうには危険が伴うものと思われる。カプセル群では、カプセル周囲に層状に壊死・腺上皮萎縮を伴う肉芽様組織との置換という変化がみられ、体内に埋め込み長期間作用させる剤型としては望ましい変化と思われる。また、高分子担体自身の組織障害性についても、60日埋め込み後の組織にも異物反応などの著明な変化はみられなかった。

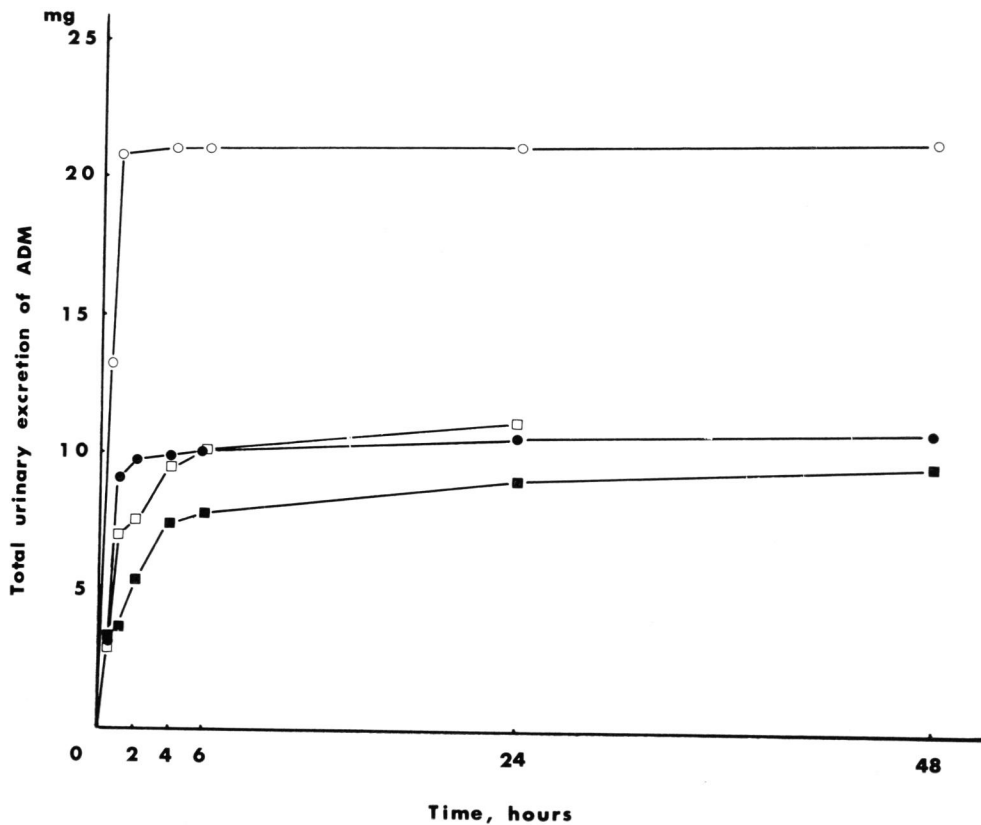


Fig. 7. Cumulative urinary excretion of ADM after prostatic injection with 32 mg of non-capsulated ADM

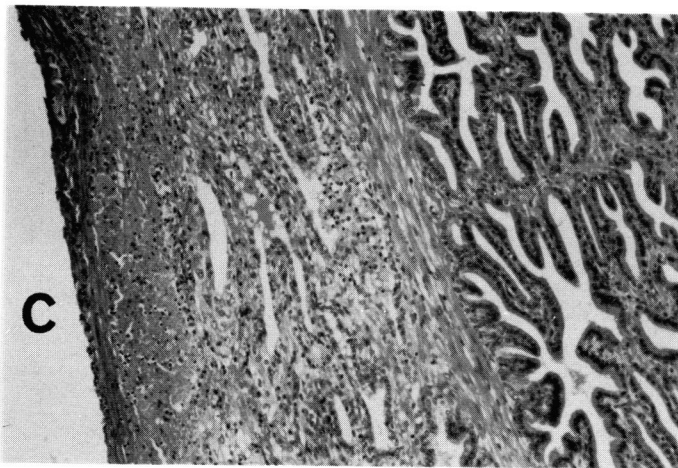


Fig. 8. Microphotograph of prostate around the implanted ADM capsule (31 mg, 7 days. C: site of implanted capsule). H&E stain,  $\times 100$

低温放射線重合法による抗腫瘍剤カプセルの臨床応用として外科領域においては、切除不能膀胱癌に MMC カプセルを用い癌性疼痛の消失・改善に有用であることが報告されている<sup>20)</sup>。泌尿器科領域において重要な癌の1つである前立腺癌は、大部分がホルモン依存性

で抗男性ホルモン療法が治療の主体となっているが、最初からホルモン療法に反応しない例や最初は奏効するがやがて無効となるいわゆる再燃癌症例も多く治療上重要な問題となる。このようなホルモン非依存性癌には全身的化学療法が必要となり、National Prosta-

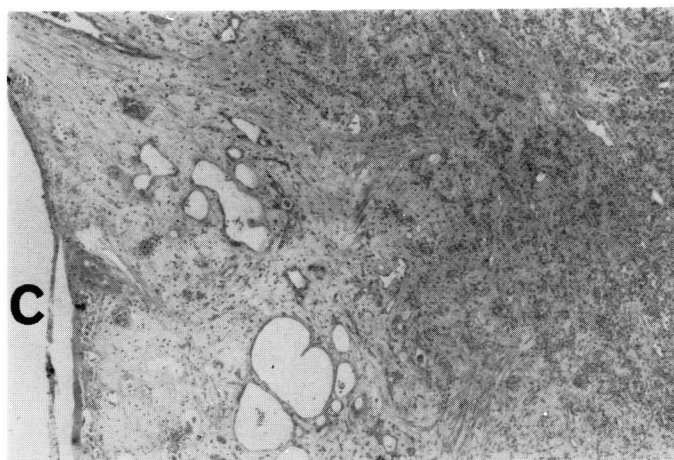


Fig. 9. Microphotograph of prostate around the implanted ADM capsule (31 mg, 35 days. C: site of implanted capsule). H&E stain,  $\times 40$

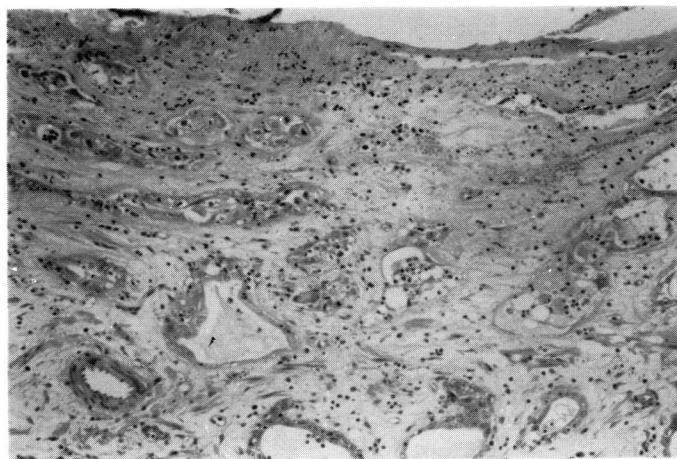


Fig. 10. A different area of the same specimen of Fig. 9. Epithelial cells lining gland became bizarre and pleomorphic. H&E stain,  $\times 100$



Fig. 11. Microphotograph of protates after injection of non-capsulated ADM (16 mg, 7 days). H&E stain,  $\times 40$

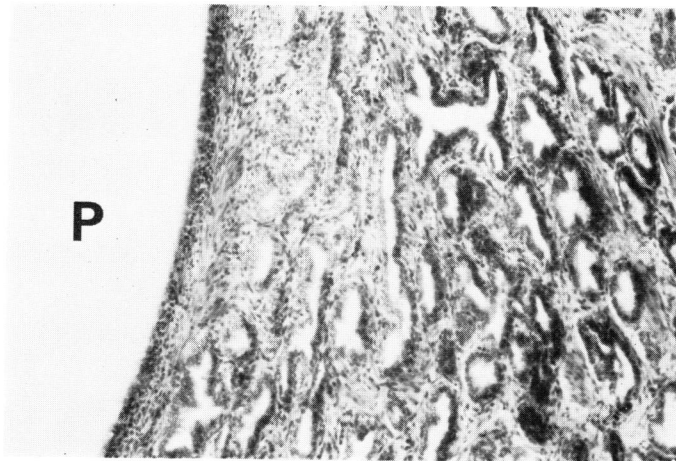


Fig. 12. Microphotograph of prostate around the polymer entrapping no ADM (60 days. P: site of polymer). H&E stain,  $\times 100$

tic Cancer Project の randomized study<sup>21,22)</sup>などにより検討されているが、確立されたものはない。とくに、再燃癌においては、長期のホルモン療法による心血管系副作用の存在や患者の高齢化などのため十分な化学療法をおこなえないことが多い。そこで、局所化学療法の併用も重要な手段となり、前立腺癌に対する局所化学療法については、BLM 腫瘍内注入法<sup>9)</sup>、5FU や CDDP の動脈内注入法<sup>11,12)</sup>の報告がみられる。今回の抗腫瘍剤カプセルの前立腺内埋め込み法の基礎的研究の成績から、本法は臨床上有用な手段の1つであると考えられる。

われわれの抗腫瘍剤カプセルの開発はまだ研究の端緒についたばかりであり、今後カプセル投与の適応の決定・投与法の改良と投与しやすい形状の開発および徐放される抗腫瘍剤の濃度・拡散する範囲などについてあきらかにカプセルの改良をおこなう必要がある。これによって本カプセルは、副作用の軽減とともに前立腺癌をはじめ各種の固型腫瘍に対してより強い治療効果を発揮することを期待できる。また腫瘍容積の縮小をはかり、外科的治療を可能あるいは容易にさせることにも利用できると考えられる。

## 結 語

低温放射線重合法により作製された徐放性 ADM カプセルを用い、前立腺腫瘍内埋め込み法の基礎的研究として動物実験をおこない以下の結果をえた。

1. 総投与量 32 mg, 62 mg の ADM カプセルを犬前立腺に埋め込み経時的に血中濃度・尿中濃度を測定し尿中排泄量を求めた。カプセル群は全例生存し、血中 ADM 濃度は埋め込み後 30 分から 35 日まで

0.02~0.12 mcg/ml の低値で推移した。尿中排泄量は埋め込み後 48 時間まで算定したが、単位時間あたりほぼ一定量の ADM が排泄され、本カプセルの安定した徐放性が *in vivo* でも証明された。血中濃度は低値にとどまり全身副作用の少ないことも示唆された。

2. ADM 32 mg 局注群では、4 頭中 2 頭が 1 日・4 日目に死亡した。血中 ADM 濃度は局注後 30 分に最高値を示し以後漸減する傾向がみられた。また ADM は、4 時間以内に速やかに尿中に排泄された。
3. 病理組織所見では、局注群の出血・壊死を主体とする変化に対し、カプセル群ではカプセル近接部の薄い壊死層とその周囲の広範な腺上皮萎縮・変性を伴う肉芽様組織との置換がみられた。
4. ADM を含まない高分子担体の組織障害性も検討したが、埋め込み 60 日後の前立腺にも担体近接部のみに軽度の炎症性細胞浸潤をみるのみで著明な変化は認められなかった。

本論文の要旨は第 15 回日本癌治療学会総会・第 32 回日本泌尿器科学会西日本総会において発表した。

稿を終えるに当たり、御指導・御校閲を賜った恩師酒徳教授に対し深く感謝の意を表します。また本研究の実施に当り常時指導を与えられた東京女子医科大学 桜井教授・山田助教授、日本原研高崎研究所嘉悦・吉田両博士、本学第二病理学教室佐々木講師および教室の多嘉良助教授に対して心からの御礼を申し上げます。

## 引 用 文 献

- 1) 山田明夫・町山悦子・壁井信之・菊地 真・桜井

- 靖久・羽生富士夫・吉田 勝・熊倉 稔・嘉悦  
勲：徐放性抗腫瘍剤カプセルに関する研究. 東女  
医大誌 49: 481~490, 1979
- 2) 嘉悦 勲・熊倉 稔・吉田 勝・山田明夫・桜井  
靖久：徐放性抗腫瘍剤カプセルに関する検討—放  
射線を利用したカプセル化技術の検討—. 人工臓  
器 8: 797~799, 1979
- 3) 山田明夫・町山悦子・壁井信之・菊地 真・桜井  
靖久・中村光司・羽生富士夫・吉田 勝・嘉悦  
勲：徐放性抗腫瘍剤カプセルに関する研究. 人工  
臓器 9: 323~326, 1980
- 4) 嘉悦 勲・吉田 勝・山田明夫・桜井靖久・中村  
光司・羽生富士夫・安井平造・多嘉良 稔・酒徳  
治三郎：埋め込み化学療法用制がん剤—高分子複  
合体の形状・構造と機能の関係—. 人工臓器 9:  
1128~1131, 1980
- 5) Kaetsu I, Yoshida M and Yamada A: Con-  
trolled slow release of chemotherapeutic  
drugs for cancer from matrices prepared by  
radiation polymerization at low temperature.  
J Biomed Mater Res 14: 185~197, 1980
- 6) Kaetsu I, Okubo H, Ito A and Hayashi K:  
Radiation-induced polymerization of glass-  
forming systems. I. Effect of temperature  
on the initial polymerization rate. J Polym  
Sci A-1 10: 2203~2214, 1972
- 7) 吉田 勝：未発表データ
- 8) Rosso R, Ravazzoni C, Esposito M, Sala R  
and Santi L: Plasma and urinary levels of  
adriamycin in man. Europ J Cancer 8:  
455~459, 1972
- 9) 竹内弘幸・当真嗣裕・小山右人・後藤修一・高木  
健太郎：油生 Bleomycin 前立腺癌組織内注入療  
法の臨床的検討. 西日泌尿 42: 49~56, 1980
- 10) 中村恒雄：膀胱癌化学療法についての研究. 第1  
報 制癌剤内腸骨動脈内持続注入療法についての  
臨床的研究. 日泌尿会誌 60: 633~656, 1969
- 11) Nevin JE, Melvick I, Baggerly JT, Estevez  
J, Landes R and Easley CA: Arterial  
infusion of 5-Fluorouracil as a treatment  
for carcinoma of the prostate. J Urol 112:  
114~119, 1974
- 12) 林正健二・加納勝利・小川由英・高橋茂喜・矢崎  
恒忠・石川 悟・根本真一・飯泉達夫・武島 仁・  
北川龍一：ホルモン抵抗性前立腺癌に対する抗癌  
剤動注療法の検討. 臨泌 35: 1169~1172, 1981
- 13) 藤井昭男：膀胱癌の化学療法に関する研究—血液  
動態的にみた内腸骨動脈内 Mitomycin C 大量  
注入療法と Hemodialysis ならびに Hemoper-  
fusion との併用療法についての基礎的研究—.  
日癌治 15: 1121~1130, 1980
- 14) 林田重昭：膀胱腫瘍再発予防としての制癌剤の膀  
胱注入療法. 西日泌尿 43: 210~214, 1981
- 15) Rosenblum ML, Bowie DL and Walker M  
D: Diffusion in vitro and in vivo of 1-(2-  
chloroethyl)-3- (trans-4-methyl-cyclohexyl)-1-  
nitrosourea from silicone rubber capsules,  
a potentially new mode of chemotherapy  
administration. Cancer Res 33: 906~914,  
1973
- 16) Takahashi T, Ueda S, Kono K and Majima  
S: Attempt at local administration of anti-  
cancer agents in the form of fat emulsion.  
Cancer 38: 1507~1514, 1976
- 17) Juliano RL and Stamp D: Pharmaco-  
kinetics of liposome-encapsulated anti-cancer  
drugs. Biochem Pharmacol 27: 21~27, 1978
- 18) 加藤 哲郎・根本 良介・熊谷 郁太郎・西本 正・  
森 久：マイクロカプセル化抗癌剤の研究 1.  
マイクロカプセル化マイトマイシンCの試作とそ  
の特性. 日癌治 14: 152~156, 1979
- 19) Kaetsu I, Yoshida M, Kumakura M,  
Yamada A and Sakurai Y: Controlled re-  
lease of multi-component cytotoxic agents  
from radiation polymerized composites.  
Biomaterials 1: 17~22, 1980
- 20) 中村光司・高田忠敬・高崎 健・小林誠一郎・羽  
生富士夫・山田明夫・桜井靖久・大川智彦・嘉悦  
勲・吉田 勝：切除不能膀胱癌に対する徐放性  
MMC カプセルの使用経験. 癌と化学療法 7:  
1824~1831, 1980
- 21) Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE,  
Prout GR, Schmidt JD, Saroff J and  
Murphy GP: The continued evaluation of the  
effects of chemotherapy in patients with  
advanced carcinoma of the prostate. J Urol  
116: 211~213, 1976
- 22) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R,  
Johnson DE, Prout GR, Loening S,  
Soloway M, deKernion J, Pontes JE, Slack  
N and Murphy GP: Chemotherapy pro-  
grams of the National Prostatic Cancer Proj-  
ect (NPCP). Cancer 45: 1937~1946, 1980

(1982年7月16日受付)