

腎細胞癌の治療

第2報 ACNU & VBL 併用療法

群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：山中英寿教授）

小林 幹 男 ・ 今 井 強 一

中 井 克 幸 ・ 熊 坂 文 成

鈴 木 孝 憲 ・ 伊 藤 善 一

山 中 英 寿

群馬県立がんセンター病理（部長：杉原志朗）

杉 原 志 朗

CHEMOTHERAPY OF RENAL CELL CARCINOMA

2. COMBINATION OF CHEMOTHERAPY USING ACNU AND VBL

Mikio KOBAYASHI, Kyoichi IMAI, Katsuyuki NAKAI,
Fuminari KUMASAKA, Takanori SUZUKI, Yoshikazu ITO
and Hidetoshi YAMANAKA*From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine
(Director: Prof. H. Yamanaka)*

Shiro SUGIHARA

*From the Department of Pathology, Gunma Cancer Center Hospital
(Chief: Dr. S. Sugihara)*

Nineteen patients with renal cell carcinoma who had undergone radical nephrectomy have been treated with a combination of chemotherapy and partly hormonal therapy using ACNU, vinblastine and chloromadinone acetate. The efficacy of the combination therapy in advanced renal cell carcinoma was studied and only one out of nineteen cases having lung and pleural metastasis shows no change lasting from one to eighteen months. The prophylactic efficacy was studied in eighteen patients with stage I to IV_A renal cell carcinoma (contained one patient with stage IV_A renal cell carcinoma who had undergone radical nephrectomy and coecum resection for coecum invasion). Tumor recurrence occurred in 5 cases, that is 5 cases within 1 year and 1 cases within 2 years. The combination of chemotherapy using ACNU & vinblastine must be used carefully for severe side effects.

Key words: Renal cell carcinoma, Combination of chemotherapy ACNU & vinblastine, Prophylactic treatment

緒 言

腎細胞癌は泌尿器科領域の悪性腫瘍のうちで予後の非常に悪い疾患のひとつである¹⁻³⁾。

治療の第一選択は手術療法である⁴⁻⁶⁾が、たとえ根治的手術を施行しても再発率は高い³⁾。また化学療法、放射線療法、免疫療法も施行されているが手術療法以上に治療成績が期待できるものでもない。

そこで私どもは治療成績を向上すべく根治的腎摘除術後に化学療法剤として有効であると考えられている nitrosourea 系の alkyl 化剤のうち本邦で開発された nimustine hydrochloride (以下、ACNU と略す) と plant-alkaloids 製剤である vinblastine sulfate (以下、VBL と略す) の 2 剤併用療法を実施したので若干の文献の考察を含め報告する。

対象は1980年2月より1984年8月までの4年7カ月の間に群馬大学附属病院で加療した腎細胞癌26例のうちの19例である。全例に根治的腎摘除術が施行されており、19例のうち6例は ACNU & VBL 併用療法のみ、他の13例のうち11例には上記薬剤に加え、gestagen 製剤である chloromadinone acetate⁷⁾ (以下、CMA と略す) に併用、残り2例は ACNU & VBL に、さらに CMA と放射線療法を加味した治療を行った。

投与方法は Fig. 1 に示す基準に従い、8週を 1 course とし、また休薬期間も8週とした。投与可能な症例に対しては 3 course まで施行した。ACNU は 3 mg/kg(i.v) 8週ごと 1 回各々の計 2 回投与であり、初回投与で副作用の強い場合、2 回目以降は 2 mg/kg に減量して継続した。VBL は 0.1 mg/kg (i.

v) 2 週ごと 1 回各々の計 5 回投与とした。CMA を投与の場合には、CMA は初回より 100 mg/day 連日経口投与とし化学療法終了後も CMA は継続投与とした。stage 分類は Robson の分類に従い、TNM 分類、組織学的異型度および治療効果判定基準は腎癌取り扱い規約 (1983) に基づいて行った⁸⁾。

結 果

ACNU & VBL を投与した19症例の詳細をまとめて Table 1 および Table 2 に示した。年齢分布は男性では50歳代、女性では50歳代から60歳代に多かった。平均年齢は男性54.9歳、女性59.4歳で、全体では57.1歳であった (Table 3)。治療内容は全例とも根治的腎摘除術が施行されており、到達経路に関して全例が経腹的であった。また、リンパ節郭清は19例中の12例に実施されたが、最小限において患側腎茎リンパ節郭清は施行されている (Table 4)。

19症例のうち進行癌症例は2例であるが、肺、胸膜への遠隔転移を有する stage IV_B の1症例を除いては、結腸浸潤があり結腸切除術を行った stage IV_A の進行例を含め、全例に根治的手術が可能であった。また後療法の開始時期は実施基準に必ずしも従うものではなく、全身状態および術後の回復状況を考慮して、術後1週間から2週間のうちに施行されたものがほとんどであった。投与量および投与回数は症例によりさまざまに可及的に実施された。そのうち 3 course まで実施可能であった症例は stage IV_B の進行癌1例を含めた5例であった。

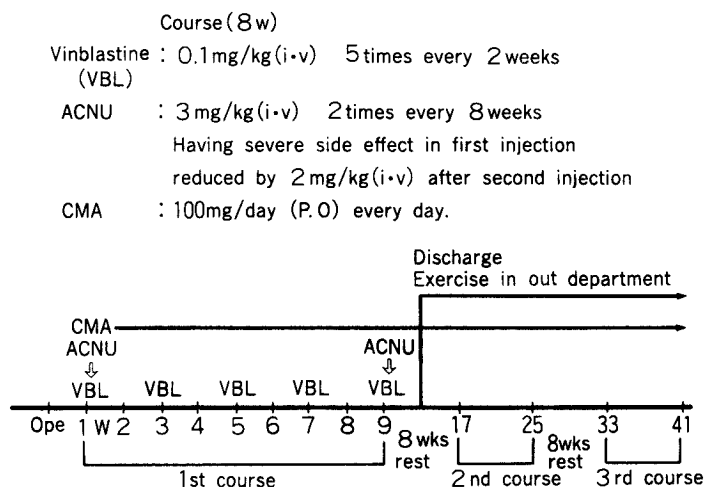


Fig. 1. Chemotherapy schedule

Table 1. Details in all patients treated with ACNU & VBL Case

No.	Name	Age	Sex	Stage	TVNM	PTPVPNM	Path・Classification	Grading	INF
1	Y.N.	30	M	II	T ₃ N _x M ₀	PT ₃ PV ₀ PN ₀ M ₀	alveolar mixed subtype	G ₁ >G ₂	β
2	G.N.	43	M	I	T ₂ N ₀ M ₀	PT _{2b} PV ₀ PN ₀ M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₁	β
3	S.T.	65	F	I	T ₂ N ₀ M ₀	PT _{2b} PV ₀ PN ₀ M ₀	tubular clear cell subtype	G ₁ <G ₂	β
4	K.S.	34	F	III _A	T ₃ N ₀ M ₀	PT ₃ PV _{1b} N ₀ M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₁	α
5	M.H.	50	M	III _A	T ₂ N ₀ M ₀	PT ₃ PV _{1b} N ₀ M ₀	tubular clear cell subtype	G ₁ >G ₂	β
6	Y.N.	71	M	II	T ₃ N ₀ M ₀	PT ₃ PV ₀ N ₀ M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₁ <G ₂	β
7	S.K.	65	F	II	T ₃ N ₀ M ₀	PT ₃ PV ₀ PN ₀ M ₀	alveolar+tubular mixed subtype	G ₁ >G ₂	β
8	T.S.	50	M	IV _A	T ₃ N ₀ M ₀	PT ₄ PV _{1b} N ₀ M ₀	solid spindle cell type	G ₂ <G ₃	γ
9	A.N.	60	F	I	T ₂ N ₀ M ₀	PT _{2b} PV ₀ PN ₀ M ₀	papillary mixed subtype	G ₁ <G ₂	α
10	S.T.	76	M	I	T ₂ N _x M ₀	PT _{2a} PV ₀ N _x M ₀	alveolar+tubular mixed subtype	G ₁ <G ₂	β
11	T.M.	59	M	IV _B	T ₃ N ₀ M ₁	PT ₃ PV ₀ N ₀ M ₁	papillary clear cell subtype	G ₁ >G ₂	α
12	K.A.	52	M	I	T ₁ N ₀ M ₀	PT ₁ PV ₀ PN ₀ M ₀	papillary mixed subtype	G ₁ <G ₂	β
13	S.A.	59	F	I	T ₂ N ₀ M ₀	PT _{2a} PV ₀ PN ₀ M ₀	tubular clear cell subtype	G ₁ <G ₂	β
14	T.K.	60	M	I	T ₂ N ₀ M ₀	PT _{2a} PV ₀ PN ₀ M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₂ >G ₃	α
15	S.H.	51	F	III _A	T ₃ N ₀ M ₀	PT ₃ PV _{1b} PN ₀ M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₁ <G ₂	β
16	N.M.	59	F	II	T ₃ N _x M ₀	PT ₃ PV ₀ PN ₀ M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₁ <G ₂	β
17	E.H.	58	M	III _A	T ₃ N _x M ₀	PT ₃ PV _{1b} PN ₀ M ₀	tubular+alveolar clear cell subtype	G ₁ >G ₂	β
18	S.M.	70	F	II	T ₃ N _x M ₀	PT ₃ PV ₀ PN ₀ M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₁ >G ₂	β
19	N.U.	72	F	II	T ₃ N _x M ₀	PT ₃ PV ₀ N _x M ₀	alveolar clear cell subtype	G ₂ >G ₃	β

治 療 成 績

肺、胸膜への遠隔転移を有する stage IV_B の症例 11 は抗腫瘍効果判定において NC であり根治的腎摘除術後 1 年 6 カ月経過している現在も腫瘍性の拡大および他臓器への転移の出現をみていない。再発予防効果として対象は 18 例で、うち非再発例は 13 例 (72%) で再発例は 5 例 (28%) であった。後者において 4 例は 1 年以内、他の 1 例は 2 年以内に再発を認めた。

また、18 例の平均観察期間は 22.3 カ月であった。再発例の詳細は stage I で肺、骨転移を起した 1 例 (症例 9)、stage II で各々、肺転移を起した 2 例 (症例 6, 19)、stage III_A で肺転移を起した 1 例 (症例 15) および stage IV_A で肺、骨転移を起した 1 例 (症例 8) の計 5 例であった (Table 2)。そのうち 2 例 (症例 15, 19) が ACNU & VBL 療法施行中に再発を起しており、ACNU と VBL の投与を中止し、再発治療として両者ともにインターフェロン療法

に切り替えた。インターフェロン治療後の効果判定において、1 例 (症例 19) は肺転移巣に対して PD であり、その後も肺転移巣は増悪し、インターフェロン投与後、約 3 カ月にて死亡した。他の 1 例 (症例 15) も肺転移の症例であり、1984 年 8 月よりインターフェロン投与を開始し現在も加療中である (Table 1, 2)。

副 作 用

副作用に関しては ACNU, VBL のそれぞれ単独療法でも比較的強いいため、上記 2 剤の併用療法では相当の副作用が予想されたが、消化器症状として悪気、嘔吐 (63%)、食欲不振 (83%)、骨髓機能抑制として 3,000/mm³ 以下の白血球減少 (68%)、10⁵/mm³ 以下の血小板減少 (42%)、Hb 10 g/dl 以下の貧血 (42%)、であった。また、脱毛 (74%) も高頻度に出現し、肝機能障害 (10%) も認められた。

Table 2. Details in all patients treated with ACNU & VBL

Case		Metastatic organ	Dose (mg × times)	Combination therapy	Therapy for recurrence	Survival (Months)	Response
No.	Recurrence (+/- Months)						
1	(-)		ACNU 150mg×1, VBL 4mg×9 VBL 6mg×1, 3 mg×10	C + R		73 Alive	-
2	(-)		ACNU 90mg×4, 60mg×15 VBL 4.5mg×21			41 Alive	-
3	(-)		ACNU 80mg×2 VBL 4mg×2	C		35 Alive	-
4	(-)		ACNU 160mg×2, 120mg×4 VBL 5mg×15			32 Alive	-
5	(-)		ACNU 180mg×5 VBL 6mg×9	C		31 Alive	-
6	(+) 18	Lung	ACNU 200mg×2 VBL 6.7mg×5	C	IFN	22 Dead	-
7	(-)		ACNU 100mg×1, 110mg×4 VBL 4mg×2, 3.5mg×10	C		27 Alive	-
8	(+) 6	Lung & Bone	ACNU 150mg×1 VBL 5mg×4	C	C + R	9 Dead	-
9	(+) 8	Lung & Bone	ACNU 150mg×1 VBL 5mg×1		C + R	13 Dead	-
10	(-)		ACNU 150mg×3 VBL 5mg×7 VCR 3mg×3	C		18 Alive	-
11	()	Lung	ACNU 150mg×6 VBL 5mg×15	C		18 Alive	N. C
12	(-)		ACNU 165mg×2 VBL 5.5mg×2 VCR 3mg×3	C		17 Alive	-
13	(-)		ACNU 125mg×2 VBL 5mg×4	C		15 Alive	-
14	(-)		ACNU 150mg×2 VBL 5mg×8			13 Alive	-
15	(+) 10	Lung	ACNU 150mg×1 VBL 5mg×10, 5.3mg×2		IFN	12 Alive	-
16	(-)		ACNU 150mg×2 VBL 5mg×5	C		6 Alive	-
17	(-)		ACNU 150mg×2 VBL 5mg×5	C + R		6 Alive	-
18	(-)		ACNU 100mg×1, ACR 60mg×2 VBL 5mg×8			25 Alive	-
19	(+) 5	Lung	ACNU 150mg×3 VBL 5mg×8	C	IFN	10 Dead	-

C: Chlormadinone acetate. R: Radiation. VCR: Vincristine. ACR: Acracinomycin

Table 3

Decades	Number of Patients	
	Male	Female
30-39	1	1
40-49	1	0
50-59	5	3
60-69	1	3
70-79	2	2
Total	10	9

Table 4. Operative methods to 19 patients

Treatment	Number of Cases
Transabdominal approach & Lymphadenectomy	12
Transabdominal approach only	7
Total	19

症 例

肺, 胸膜への遠隔転移を有する stage IV_B の症例と予防的投与中に肺転移をきたした stage II の2症例を供覧する。

症例11: TM., 59歳, 男性. 集団検診にて胸部撮影で異常陰影を指摘された. 精査の結果, 左腎細胞癌の肺および胸膜転移と診断したため1983年2月22日, 経腹式に根治的腎摘除術を施行した (Fig. 2). 病理組織

学的には papillary type, common type (clear cell subtype), G 1>2, INF α の特徴を有する renal cell carcinoma であった (Fig. 3).

また TNM および stage 分類は各々 pT₃ pV₀ No M₁, stage IV_B であった. 後療法として1983年3月4日より11月7日までの間に, ACNU 150 mg×5回, VBL 5 mg×15回静注かつ, CMA 100 mg 連日経口投与を行った. ACNU & VBL 投与終了後も引き続き CMA 100 mg 連日経口投与が行われたが転移巣の増大傾向は認められるものの, 肺, 胸膜にお

Table 5. Side effect of ACNU & VBL

Side effect	Number of cases(%)
Nausea & Vomitting	12/19 (63)
Anorexia	16/19 (84)
Leukocytopenia (<3000)	13/19 (68)
Thrombocytopenia (<10 ⁵)	8/19 (42)
Anemia (Hb<10g/dl)	7/19 (37)
Hair loss	14/19 (74)
Dysfunction of liver	2/19 (10)



Fig. 2. Chest plain X-P of case 11. Note marked left pulmonary and pleural metastasis before radical nephrectomy.

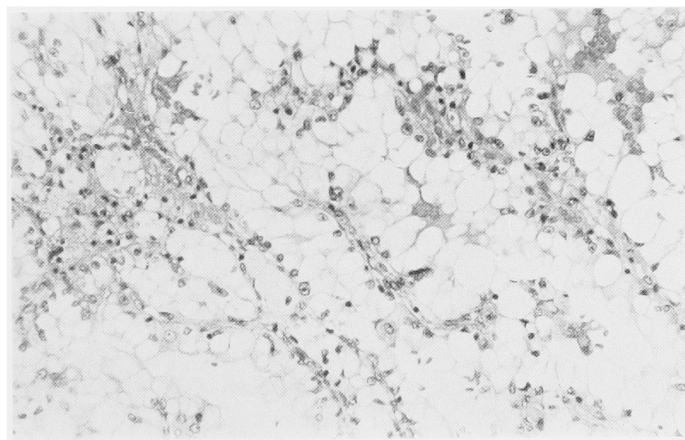
ける新病巣の出現はなく他臓器への転移も認めていない (Fig. 4).

さらに治療前後において赤沈、 α_1 、 α_2 グロブリンの変動なども認められなかった。副作用に関しては ACNU & VBL 投与後 1 日目より悪心、嘔吐が出現、全身倦怠感、食欲低下も伴った。骨髓抑制に関しては白血球減少 ($<10^3/\text{mm}^3$) 血小板減少 ($<5 \times 10^4/\text{mm}^3$) 著明となり ACNU および VBL の投与を延期することもしばしばあった。

症例 19：NU., 72 歳，女性。無症候性血尿を主訴として受診，精査の結果，右腎細胞癌と診断したため 1983 年 4 月 1 日，経腹式にて根治的腎摘除術を施行した。病理学的には alveolar type, common type (clear cell subtype), G 2>3, INF β の特徴を有する renal cell carcinoma であった (Fig. 5)。後療法は 1983 年 4 月 14 日より ACNU, VBL および CMA の 3 者併用療法を施行した。ACNU & VBL は各々 ACNU 150 mg $\times$ 3, VBL 5 mg $\times$ 8 回投与を行った。9 月 16 日の時点で肺転移が出現したため (Fig. 6)，上記治療を中止し，11 月 7 日よりインターフェロン療法を開始したが次第に肺転移巣の増大および肺への新病巣も出現しインターフェロン投与後 3 カ月にて死亡した (Fig. 7)。ACNU & VBL 治療前，治療経過中，および肺転移出現までの検査値の変動として赤沈の著明な亢進と CRP の陽性化が認められた。副作用に関しては ACNU & VBL 投与後，数日間悪心が続き，また骨髓抑制として白血球減少 ($<2,000/\text{mm}^3$) と貧血 ($<\text{Hb } 10 \text{ g/dl}$) を認めた。

考 察

ACNU⁹⁻¹¹⁾ はアルキル化剤で nitrosourea 系の抗

Fig. 3. The formation of branching papillary projections is seen in clear cell carcinoma. HE stain ($\times 650$).

悪性腫瘍剤で Fig. 8 に示すような構造を有する。細胞内 DNA のアルキル化による DNA の低分子化および DNA 合成阻害が主な作用機序と考えられている。他報告では腎細胞癌の治療に対して nitrosourea 系抗癌剤に CCNU または Me-CCNU が使用されているが、われわれは本邦で開発された ACNU を用いた。nitrosourea 系抗癌剤の腎癌に対する有効性に関して Mittelmann¹²⁾ が1973年に CCNU を使用したのが最初であり、その後、いくつかの追試がなされ、現在では数少ない有効な薬剤のひとつと考えられ

ている。

VBL¹³⁾ は plant-alkaloids 製剤でアミノ酸の代謝過程、すなわちグルタミン酸からクエン酸サイクルおよび尿素に至る経路を阻害紡錘系形成の前駆体に VBL が結合して細胞分裂阻止作用を示す。また、DNA 依存性 RNA 合成系に作用して RNA 合成を阻害するなどが作用機序として考えられている。VBL は腎細胞癌において諸家の報告によると単独療法では最も良い成績であり、また多剤併用療法でも比較的良好な成績^{14-18, 21-23)} を得ている。

腎細胞癌の化学療法で有効な薬剤と考えられているものは単独療法ではアルキル化剤のうち CCNU, Me-CCNU, hydroxyurea であり、plant-alkaloids では VBL, 他に代謝拮抗剤として 5-Fu などが有効と考えられている。そのうち VBL が単独療法で最も有効率が高く、Hrushesky ら¹⁵⁾ の統計学的集計の結果では 135 例中33例が有効で24%の有効率を報告している。多剤併用療法に有効率の高いものが多く、なかでも Merrin¹⁶⁾, Davis ら¹⁷⁾ の報告しているように CCNU と VBL の併用療法が他のものに比べて有効率は高い。また De-Kernion¹⁸⁾ が集計した結果では 95 例中12例が有効で13%の有効率を報告している。

腎細胞癌に対するホルモン療法の有効性に関する報告は1964年の Bloom^{19, 20)} の報告に始まり、その後、諸家の追試により10%内外の有効率があることが認められているが、Hahn ら²¹⁾ は Me-CCNU, MPA (medroxyprogesteroneacetate) の併用により 38 例中 4 例が有効で11%の有効率を認め、一方、VBL と MPA の併用で38例中 3 例が有効で 9%の有効率を報告した。さらに Amiel ら²²⁾ は CCNU & VP26 ま



Fig. 4. Chest plain X-P of case 11. After about 5 months since ACNU & VBL therapy ended.

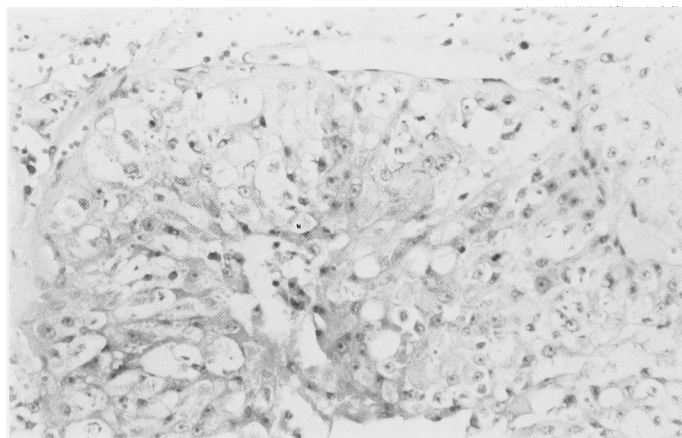


Fig. 5. Sheets of polygonal and oval clear cells form a alveolar pattern of renal cell carcinoma interrupted only by occasional thin walled fibro-vascular septas. HE stain ($\times 650$).

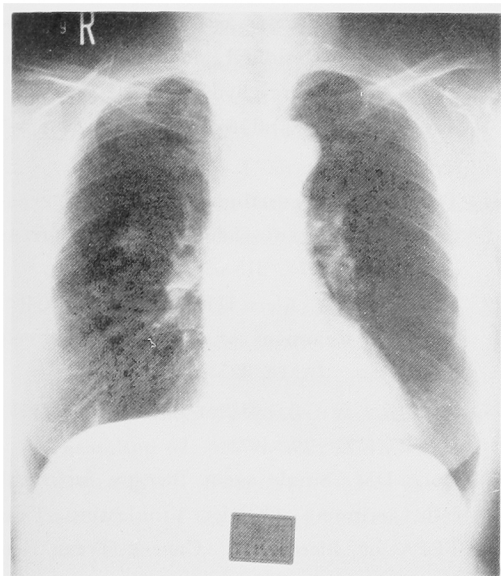
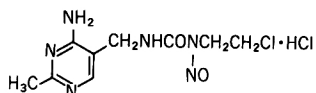


Fig. 6. Chest plain X-P of case 19. Recognize remarkable pulmonary metastasis



Fig. 7. Chest plain X-P after 3 months of interferone therapy of case 19. Recognize increased pulmonary metastasis and new nests.

たは、vincristine（以下 VCR と略す）を用いて 12 %の有効率を、Katakkar ら²⁹⁾は hydroxyurea, adriamycin, VBL および MPA の 4 剤併用にて 50 %近い有効率を発表している。一方、腎細胞癌の治療は、まず第一に可能な限り手術療法を施行すべきであり、術後、治療あるいは予防的に化学療法、ホルモ



Biochemical name :

1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride

Popular name : Nimustine hydrochloride

Short name : ACNU

Fig. 8

ン療法, 放射線療法, あるいは免疫療法などを追加しているのが現状である。原発巣摘除術後に転移巣の消失する例があるという報告²⁴⁾, また手術により完全に治癒的切除可能と考えられても再発例があることはわれわれも経験するところであるが, なかには20年から30年後に転移, あるいは再発をきたす例もまれではない²⁵⁾。以上の理由から, われわれは今回, 肺, 胸膜転移を有する症例で根治的腎摘除術を施行した進行癌の1例と予防的投与群の18例の計19例に対して, VBLと本邦で開発された nifrosourea 系の ACNU を加えた併用療法を施行した。一部の症例には gesteron 製剤である CMA^{23,29)} を加味した3者併用療法を行った。

ACNU と VBL の併用療法では相当の副作用が出現する^{26,27)} ことが予想されたため、ACNU および VBL の投与量と投与間隔を十分に考慮したつもりであったが、3 course まで実施可能であった症例は進行癌の 1 例を含めた 5 例であった。また、副作用に関しては、ACNU による場合 2 mg/kg への減量あるいは中止とし、VBL 単独療法とした症例もあった。VBL の副作用による場合も投与量の減量または VBL を VCR²²⁾ に変えて治療を続行した症例も数例あった。いずれにしても ACNU & VBL の併用療法の副作用は、実際にはかなり強力であるという印象であり、里見ら^{26,27)} も CCNU または VBL 単独療法の報告でも副作用はかなり出現し、扱いにくい薬剤であると述べている。したがって今回の ACNU & VBL 併用療法のプロトコールの作製に関しては、その点をもっと考慮すべきであったと考える。

結 語

腎細胞癌に対する治療として根治的腎摘除術後、化学療法剤である ACNU と VBL を主体とし集学的治療を行った。

1) 腎細胞癌の19例に根治的腎摘除術後, ACNU & VBL 療法を施行した. 肺, 胸膜への転移を有する進行癌の1例は効果判定にて NC であった. 予防的投与群は18例で, うち再発は5例(平均観察期間22.3カ月)であった.

2) ACNU & VBL の併用療法は副作用がかなり強くプロトコール作成時, 投与方法および投与量についてもよく検討すべきであり, 進行癌症例と予防的投与例の治療スケジュールは当然異なるものを作製すべきであった.

3) Nitrosourea 系制癌剤(CCNU, Me-CCNU など)と VBL の併用療法は欧米では繁んであるが, 本邦では文献がほとんど見当たらないため, その有効性について多くの検討が待たれる.

文 献

- 1) Skinner DG: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. *Cancer* **28**: 1169~1177, 1971
- 2) Ochsner M: Renal cell carcinoma: Five year follow up study of seventeen cases. *J Urol* **93**: 361~363, 1965
- 3) 里見佳昭・仙賀 裕・福田百邦・中橋 満・西村隆一・大島博幸・近藤猪一郎・吉邑貞夫・福島修司・古畑哲彦・石塚栄一・福岡 博: 腎癌患者の10年生存率及び10年以上生存例の検討. *日泌尿会誌* **75**: 118~125, 1984
- 4) Mins MM, Christenson BS, Shlumberger FC and Goodwin WE: A 10 year evaluation of nephrectomy for extensive renal cell carcinoma. *J Urol* **95**: 10~15, 1966
- 5) Middleton RG: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* **97**: 973~977, 1967
- 6) 里見佳昭・高井修道・岡本重豊・福島修治・近藤猪一郎・吉邑貞夫・古畑哲彦・石塚栄一: 転移ある腎細胞癌における腎摘除術の適否. *泌尿紀要* **25**: 237~242, 1979
- 7) 山中英寿: アンドロゲン受容体拮抗薬. *代謝* **19**: 61~68, 1982
- 8) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本放射線学会編, 腎癌取扱規約, 第1版, 金原出版, 東京・大阪・京都, 1~85, 1983
- 9) Simizu F: Effect of 3-[(4-amino-2methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloro-ethyl)-1-nitrosourea hydrochloride on Lymphoid Leukemia L-1210. *Gann* **66**: 149~154, 1975
- 10) Simizu F: Antitumor activity of 3-[(4-amino-2 methyl-5-pyrimidinyl) methyl]-1-(2-chloro-ethyl)-1-nitrosourea hydrochloride in a variety of experimental tumor. *Gann* **69**: 545~548, 1978
- 11) Tanaka M: Proceeding of the 10th international congress of chemotherapy. *Current chemotherapy I* 315~317, 1977
- 12) Mittelman A, Alert DJ and Murphy GP: Lomustin treatment of metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* **225**: 32~35, 1973
- 13) 久保明良: がん化学療法の実際, 第1版, 南江堂, 東京, 77~79, 1971
- 14) Hahn DM: Single agent therapy for renal cell carcinoma: CCNU, Vinblastine, Thio TEPA or Bleomycin. *Cancer Treat Rep* **61**: 1585~1587, 1977
- 15) Hrushesky WT and Murphy GP: Current status of the therapy of advanced renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* **9**: 277~288, 1977
- 16) Merrin C: Chemotherapy of advanced renal cell carcinoma with vinblastin and CCNU. *J Urol* **113**: 21~23, 1975
- 17) Davis TE and Munalo FB: Combination chemotherapy of advanced renal cell carcinoma with CCNU and vinblastine. *Proceedings Am Assoc Cancer Res* **19**: 316, 1978
- 18) De-kernion JB and Linder A: Treatment of advanced renal cell carcinoma. Renal tumor: Proceedings of the first international symposium on kidney tumor. p641~659, Alan R Liss Inc, New York, 1982
- 19) Bloom HJG, Dukes CE and Mitchleg BCV: Hormone dependent tumors of the kidney. 1. The estrogen-induced renal tumor of the Syrian Hamster. Hormon treatment and possible relationship to carcinoma of the kidney in man. *Brit J Cancer* **17**: 611~645, 1963
- 20) Bloom HJG: Hormon treatment of renal tumours: Experimental and clinical observations. *Tumours of the kidney and ureter*, Vol. 5, ed by Riches EW, 311~338, E & S Livingstone, Edinburgh and London, 1964
- 21) Hahn RG, Temkin NR, Savolv ED, Pevlia C, Wanpler GL, Horton J, Marsh J and

- Carbone PP: Phase II study of vinblastine, methyl-CCNU and medroxy progesteron in advanced renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rep* **62**: 1093~1095, 1978
- 22) Amiel JL, Cukier J, Droz JP and Ayed FB: Carcinoma of the kidney, Trial of chemotherapy. *Nouv Presse Med* **28**: 2335~2337, 1979
- 23) Katakhar SB and Francis CR: Chemohormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma with adriamycin, hydroxyurea, vinblastine and medroxyprogesteron acetate. *Cancer Treat Rep* **62**: 1397~1380, 1978
- 24) Riches EW: Factors in the prognosis of carcinoma of the kidney. *J Urol* **79**: 190~195, 1958
- 25) Hand JR and Borders AG: Carcinoma of the kidney. *J Urol* **28**: 199~216, 1932
- 26) 里見佳昭・高井修道・中橋 満: 腎細胞癌の化学療法, 第2報 CCNU 単独療法. *日泌尿会誌* **73**: 1431~1435, 1982
- 27) 里見佳昭・仙賀 裕・福田百邦・中橋 満・大島博幸・古畑哲彦: 腎細胞癌の化学療法, 第3報 FT-207, Vinblastin 単独療法. *日泌尿会誌* **75**: 903~908, 1984
- 28) 中野悦次・松田 稔・長船国男・園田孝夫・佐藤文三・古武敏彦: 腎細胞癌の内分泌療法に関する基礎的研究—正常腎および腎細胞組織内における Estrogen receptor について. *日泌尿会誌* **71**: 580~588, 1980
- 29) 中野悦次: 腎細胞癌の内分泌療法に関する基礎的研究—正常腎および腎細胞組織内における Progesterone および Androgen receptor について. *日泌尿会誌* **71**: 775~787, 1980

(1985年6月8日受付)