

ヒト食道癌の制癌剤感受性に関する研究

山口大学医学部外科学教室第2講座（指導：石上浩一教授）

松 本 憲 夫

〔原稿受付：昭和60年9月12日〕

A Study of Sensitivity of Esophageal Cancer to Anticancer Agents

NORIO MATSUMOTO

The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. KOICHI ISHIGAMI)

The results of surgical treatment of esophageal cancer has been improved. But now the prognosis is not so good. To make the supplementary chemotherapy combined with the surgical treatment more effective, the sensitivities of 25 cases of esophageal cancer to three kinds of anticancer agents were investigated by INAS (Inhibition of Nucleic Acid Synthesis) method.

Original tumors of esophageal cancer were transplanted into nude mice, and the sensitivities of xenografts in nude mice of first generation were investigated in the same way. The following results were obtained;

- 1) Ten cases out of 25 (40%) were sensitive to Bleomycin (BLM), 9 cases out of 25 (36%) to Cisplatin (CDDP), 9 cases out of 16 (56.3%) to 5-Fu.
- 2) As regarding the results of sensitivity test analysed according to the types of roentgenological findings, macroscopical findings, histological findings, a factors, n factors, ly factors, and v factors, there were no correlations.
- 3) The sensitivity of the metastatic lymph nodes to CDDP was higher than that of main lesions ($P < 0.10$), and the sensitivity of the peripheral portions of tumor to CDDP was higher than that of central portions ($P < 0.05$).
- 4) Original tumors of human esophageal cancer were transplanted into nude mice and 5 cases out of 10 (50%) were successfully transplanted primarily.
- 5) CDDP (3 mg/kg) and 5-Fu (25 mg/kg) were administered to nude mice by intraperitoneal injection and after two hours, CDDP levels in the tumors were $0.27 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ and 5-Fu levels were $4.05 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$.
- 6) The sensitivities of corresponding xenografts in nude mice to BLM and CDDP had a tendency to be higher than those of the original tumors of esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer, Sensitivity test, Bleomycin, Cisplatin, 5-Fu.

索引語：食道癌，感受性試験，ブレオマイシン，シスプラチン，ファイブ・エフユー。

Present address: The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube 755, Japan.

はじめに

最近、食道癌の手術成績は改善されてきたが、他の消化器癌に比べてその予後はなお不良であり、このため術後補助療法として放射線療法、化学療法、免疫療法などを施行することが必要である。食道癌に対して制癌剤としては、Bleomycin (BLM), Peplomycin (PEP), 5-Fu が主に投与されてきた。最近、Cisplatin (CDDP) も投与されるようになった。著者は、ヒト食道癌の BLM, CDDP および 5-Fu に対する制癌剤感受性を、INAS (Inhibition of Nucleic Acid Synthesis) 法を用いて測定した。またヒト食道癌をヌードマウスに移植し、初代移植例の制癌剤感受性を原発巣のそれと比較・検討した。

対象および方法

I) 当教室において摘出された食道癌を用いて制癌剤感受性試験を行った。東ら^{8,9,10,23,27)}によって開発された INAS 法にしたがって、BLM および CDDP については、³H-thymidine を、また 5-Fu については、¹⁴C-formate を labeled precursor として使用し、図1のように行った。DNA は Schmidt-Thannhauser 変法²⁷⁾により抽出し、DNA 量は Diphenylamine 法で発色させ、日立分光光度計を用い、比色・定量した。放射活性は液体 scintillation spectrometer (Packard 3385, 4640) で測定した。それらの放射活性と比色定

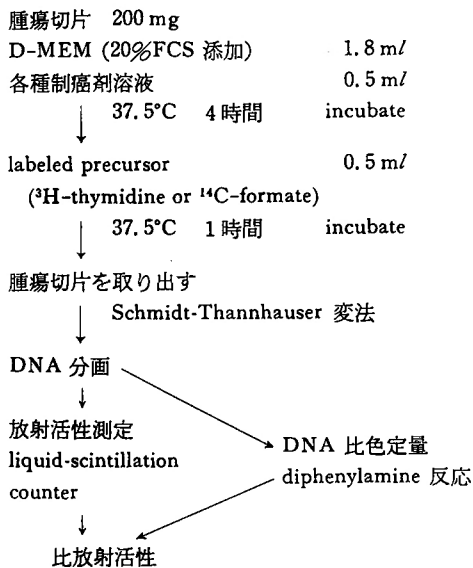


図1 INAS 法

量値との比、すなわち、比放射活性 cpm/ μ g を算出し、control の値を100として、制癌剤による DNA 合成抑制が、70%以下の場合を、感受性(+)とした。制癌剤濃度は、制癌剤常用量の人体血中ピークレベル濃度を参考とし、BLM および CDDP においては、control, 0.1 μ g/ml, 1 μ g/ml, 10 μ g/ml とした。また、5-Fu においては、control, 1 μ g/ml, 10 μ g/ml, 100 μ g/ml とした。主癌病巣部の制癌剤感受性を、BLM, CDDP および 5-Fu について測定し、さらに、主癌病巣部の中心部と辺縁部、あるいは、主癌病巣部とリンパ節転移巣部における CDDP の感受性の相違を検討した。また、主癌病巣部の制癌剤感受性の差を、食道癌取扱規約³¹⁾の諸因子との関連において検討した。

II) ヌードマウスへの移植：摘出された食道癌組織を Penicillin, Streptomycin, Amphotericin B 加 PBS によって洗浄後、細切した 2 mm 径の組織片をヌードマウス (BALB/c-nu/nu) 背部皮下に 16G 移植針を用いて移植した。ヌードマウスとしては、日本クレア(株)、静岡実験動物研究所の 6 週令の雌を使用した。

III) CDDP および 5-Fu の濃度：雄性家兎 (体重 2.0~2.5 kg) を用いて CDDP 静注後の血中濃度の推移、および 2 時間後の組織内濃度を測定した。また、ヌードマウス可移植食道癌を用いて、CDDP および 5-Fu の癌組織内濃度を測定した。CDDP の濃度は、ブリストルマイヤーズ(株)、北里バイオケミカルラボラトリーズで、5-Fu のそれは、協和メディクス(株)富士工場で測定した。

IV) ヌードマウスの可移植食道癌初代移植例を用いて、INAS 法で制癌剤感受性試験を行い、原発巣との関連を検討した。

結 果

I) ヒト食道癌の主癌病巣部、およびリンパ節転移巣部25例について、制癌剤感受性試験 (INAS 法) を行った。そのうち BLM および CDDP 2 剤について行ったものは 9 例、BLM, CDDP, 5-Fu 3 剤について行ったものは16例であった。表1のように、BLM 感受性例は10/25例 (40%)、CDDP 感受性例は9/25例 (36%)、5-Fu 感受性例は 9/16 例 (56.3%) であった。stage 別にみると、被検対象例は表2のように、腫瘍の必要組織量の関係もあり、進行癌が多くなった。BLM, CDDP, 5-Fu 3 剤のうちいずれかに感受性を認めたものは、16/25例 (64%) であった。多剤感受性

表1 食道癌の BLM, CDDP および 5-Fu 感受性例

	0.1 μ g/ml	1 μ g/ml	10 μ g/ml	(-)	total
BLM	3	3	4	15	25
		10			
CDDP	3	4	2	16	25
		9			

	1.0 μ g/ml	10 μ g/ml	100 μ g/ml	(-)	total
5-Fu	7	2	0	7	16
		9			

表2 stage と制癌剤感受性

	(+)	(-)
stage 0	0	0
I	0	0
II	0	1
III	7	2
IV	9	6
	16	9

表3 多剤感受性例

	感受性例
BLM, CDDP, 5-Fu	3
BLM, CDDP	1
BLM, 5-Fu	1
CDDP, 5-Fu	4
	9 (25例中)

例は、表3のように9例であった。食道癌取扱い規約³¹⁾で X-ray 所見, 肉眼型所見, 組織型, a 因子, n 因子, ly 因子, および v 因子について検討した (表4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)。いずれの因子においても, BLM, CDDP および 5-Fu の間に有意差を認めなかった。

図2のように、主癌病巣部の中心部と辺縁部における CDDP 感受性は、辺縁部において感受性が高く ($P<0.05$)、また主癌病巣部とリンパ節転移巣部における CDDP 感受性は、リンパ節転移巣部に感受性が

高かった ($P<0.10$)。

II) ノードマウスの背部皮下に、10例のヒト食道癌を移植したところ、5例が生着し、その生着率は50%であった(表11)。組織型は高分化型2例、中分化型3例であった。原発巣およびノードマウス可移植食道癌の組織標本を作製し、光顕的に検討したが、原発巣とノードマウス可移植食道癌の間に特別な差異は認めなかった(図3, 4, 5, 6)。

III) 雄性家兎を用いて測定した CDDP 血中濃度の変化は、1mg/kg と 5mg/kg の各投与量で、濃度依存性の推移を示した(図7)。2時間後の組織内濃度は1

表4 X-ray 所見 と 制 癌 剤 感 受 性

			BLM			CDDP			5-Fu		
			+	-	計	+	-	計	+	-	計
表	在	型	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫	瘤	型	0 (0)	3	3	1 (33)	2	3	1 (50)	1	2
鋸	歯	型	2 (40)	3	5	2 (40)	3	5	2 (67)	1	3
漏	斗	型	1 (50)	1	2	1 (50)	1	2	0 (0)	1	1
ら	せ	ん	7 (50)	7	14	5 (36)	9	14	6 (60)	4	10
計			10 (42)	14	24	9 (38)	15	24	6 (56)	7	16

() : %

(不明1例)

表5 肉眼型所見と制癌剤感受性

	BLM			CDDP			5-Fu		
	+	-	計	+	-	計	+	-	計
隆起型	1 (25)	3	4	2 (50)	2	4	1 (33)	2	3
表層型	0 (0)	1	1	1 (100)	0	1	1 (100)	0	1
潰瘍型	10 (56)	8	18	6 (33)	12	18	7 (64)	4	11
計	11 (48)	12	23	9 (39)	14	23	9 (60)	6	15

() : % (不明2例)

表6 組織所見と制癌剤感受性

	BLM			CDDP			5-Fu		
	+	-	計	+	-	計	+	-	計
高分化型	2 (29)	5	7	2 (29)	5	7	2 (50)	2	4
中分化型	5 (42)	7	12	6 (50)	6	12	7 (88)	1	8
低分化型	3 (60)	2	5	1 (20)	4	5	0 (0)	3	3
計	10 (42)	14	24	9 (38)	15	24	9 (60)	6	15

() : % (不明1例)

表7 a因子と制癌剤感受性

	BLM			CDDP			5-Fu		
	+	-	計	+	-	計	+	-	計
a 0	3 (43)	4	7	3 (43)	4	7	2 (29)	5	7
a 1	3 (50)	3	6	3 (50)	3	6	3 (100)	0	3
a 2	2 (25)	6	8	3 (36)	5	8	4 (80)	1	5
a 3	2 (67)	1	3	0 (0)	3	4	0 (0)	0	0
計	10 (42)	14	24	9 (38)	15	24	9 (60)	6	15

() : % (不明2例)

表8 n因子と制癌剤感受性

	BLM			CDDP			5-Fu		
	+	-	計	+	-	計	+	-	計
n 0	4 (57)	3	7	3 (43)	4	7	1 (33)	2	3
n 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
n 2	3 (43)	4	7	3 (43)	4	7	3 (50)	3	6
n 3	3 (38)	5	8	2 (25)	6	8	4 (80)	1	5
n 4	0 (0)	2	2	1 (50)	1	2	1 (100)	0	1
計	10 (42)	14	24	9 (38)	15	24	9 (60)	6	15

() : % (不明1例)

表9 ly 因子と制癌剤感受性

	BLM			CDDP			5-Fu		
	+	-	計	+	-	計	+	-	計
1 y (+)	4 (24)	13	17	7 (41)	10	17	7 (64)	4	11
1 y (-)	4 (67)	2	6	1 (17)	5	6	1 (33)	2	3
計	8 (35)	15	23	8 (35)	15	23	8 (73)	6	14

() : % (不明2例)

表10 v 因子と制癌剤感受性

	BLM			CDDP			5-Fu		
	+	-	計	+	-	計	+	-	計
v (+)	6 (50)	6	12	7 (58)	5	12	7 (78)	2	9
v (-)	3 (27)	8	11	2 (18)	9	11	1 (20)	4	5
計	9 (39)	14	23	9 (39)	14	23	8 (73)	6	14

() : % (不明2例)

mg/kg 静注では、食道 $0.21 \pm 0.0755 \mu\text{g/g}$ 、肺 $0.277 \pm 0.0031 \mu\text{g/g}$ 、肝 $1.203 \pm 0.2371 \mu\text{g/g}$ 、胃 $0.253 \pm 0.0321 \mu\text{g/g}$ 、5 mg/kg 静注では、食道 $1.573 \pm 0.4500 \mu\text{g/g}$ 、肺 $1.743 \pm 0.5179 \mu\text{g/g}$ 、肝 $4.843 \pm 0.2776 \mu\text{g/g}$ 、胃 $1.470 \pm 0.4943 \mu\text{g/g}$ であり、肝は食道、肺および胃に対して高値を示した ($P < 0.01$) (図8)。

背部皮下食道癌移植ヌードマウスに CDDP を 3 mg/

kg 腹腔内投与した際の組織内濃度の経時的变化をみると、48時間後でも背部皮下移植食道癌内に $0.15 \mu\text{g/g}$ の CDDP が残存していた。ヌードマウスの組織量に関係があるが、食道、肺および胃では CDDP は測定できなかった(図9)。2時間後には、背部皮下移植食道癌では $0.27 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ 、肝では $1.035 \pm 0.045 \mu\text{g/g}$ 、腎では $1.285 \pm 0.055 \mu\text{g/g}$ の CDDP が検出された(図10)。背部皮下食道癌移植ヌードマウスに 5-Fu を 25 mg/kg 腹腔内投与した際の組織内濃度は、2時間後には、背部皮下移植食道癌では $4.05 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ 、食道では $4.3 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ 、肺では $3.45 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ 、肝では $3.3 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ 、胃では $8.75 \pm 3.25 \mu\text{g/g}$ 、腎では $4.7 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ であった(図11)。

表11 ヒト食道癌ヌードマウス移植例

	年齢	性	組織型	生着
1	50	男	高分化	+
2	67	男	中分化	+
3	73	男	中分化	+
4	76	男	中分化	-
5	74	男	低分化	-
6	67	男	中分化	-
7	63	男	高分化	+
8	44	男	中分化	+
9	66	男	低分化	-
10	63	男	低分化	-

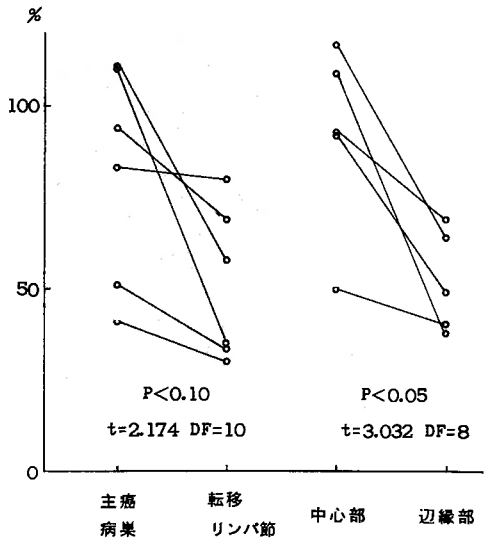


図2 主癌病巣と転移リンパ節および腫瘍の中心部と辺縁部での CDDP 感受性の相違

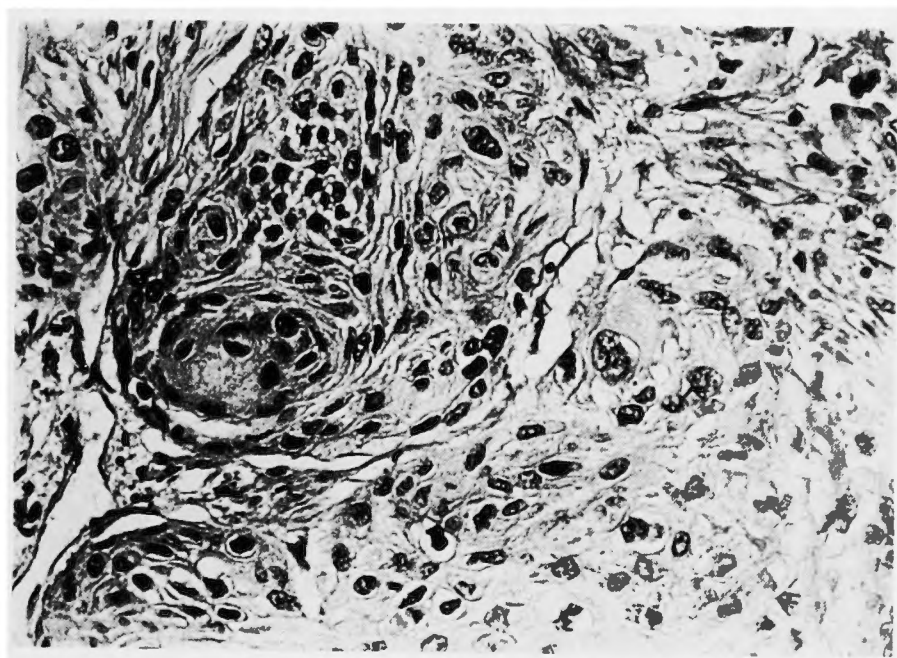


図3 食道癌原発巣：高分化型扁平上皮癌
HE 染色×200

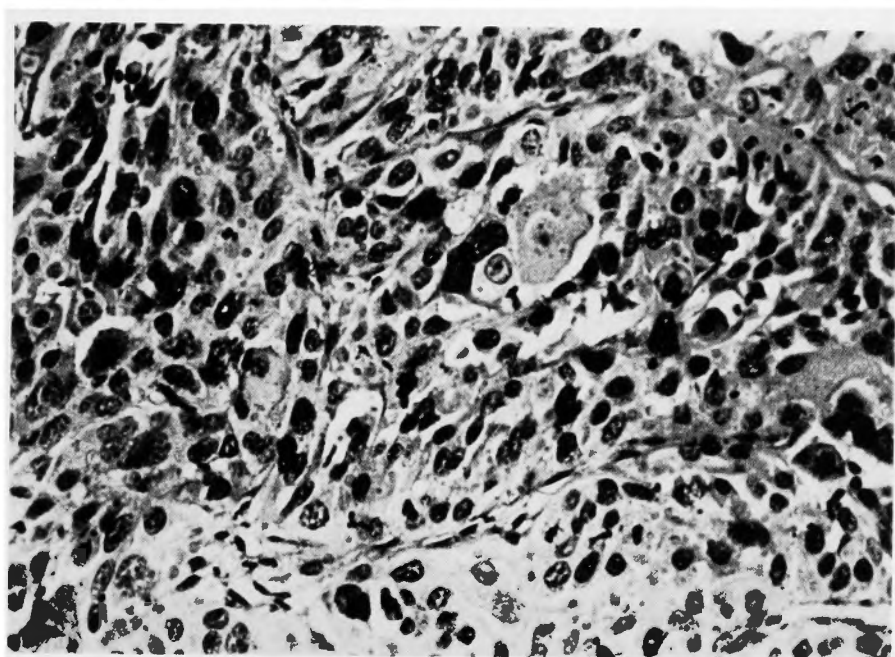


図4 図3のヌードマウス可移植食道癌（初代）
HE 染色×200

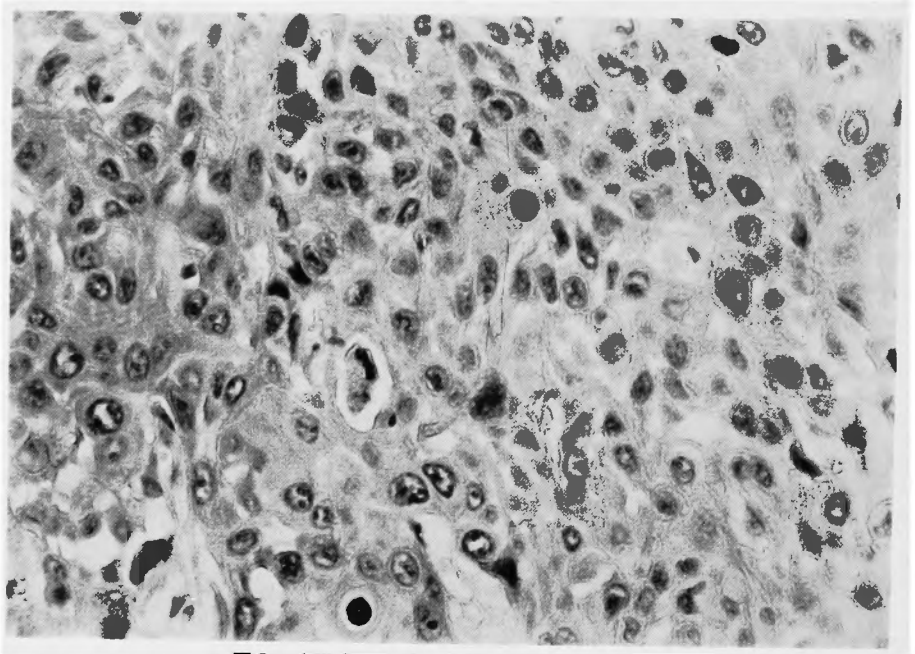


図5 食道癌原発巣：中分化型扁平上皮癌
HE 染色×200

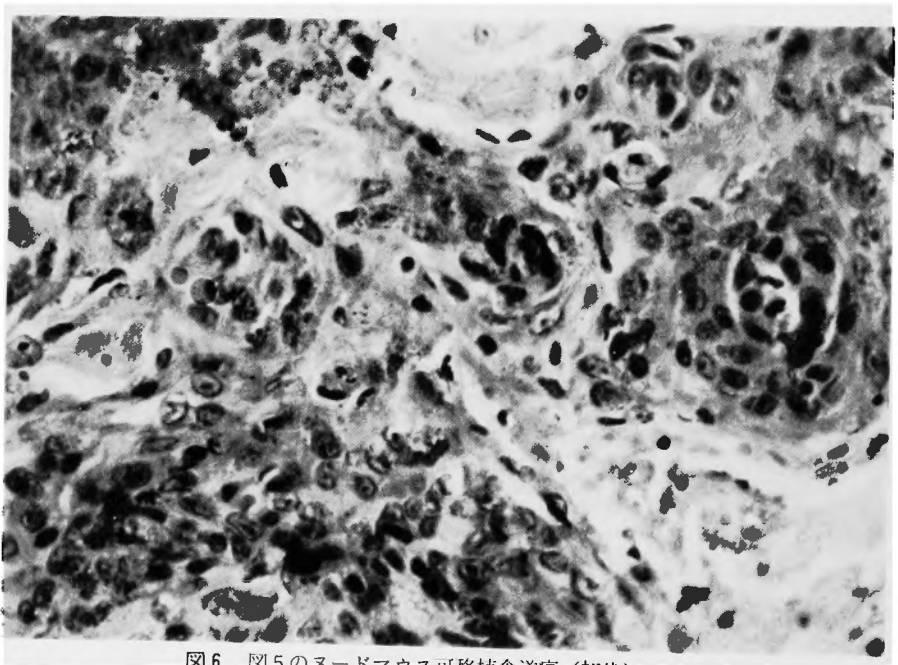


図6 図5のヌードマウス可移植食道癌（初代）
HE 染色×200

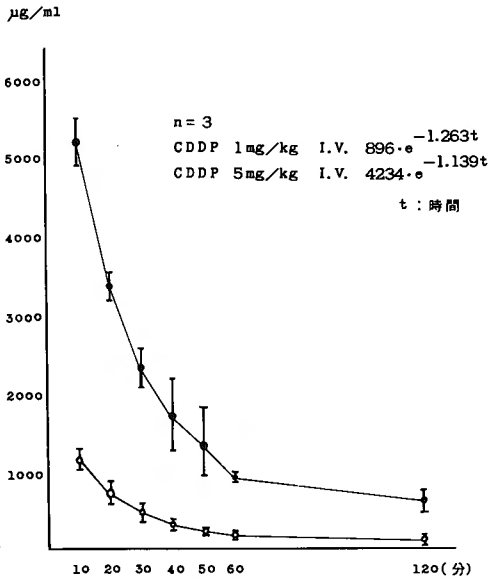


図7 CDDP 血中濃度 (雄性家兎)

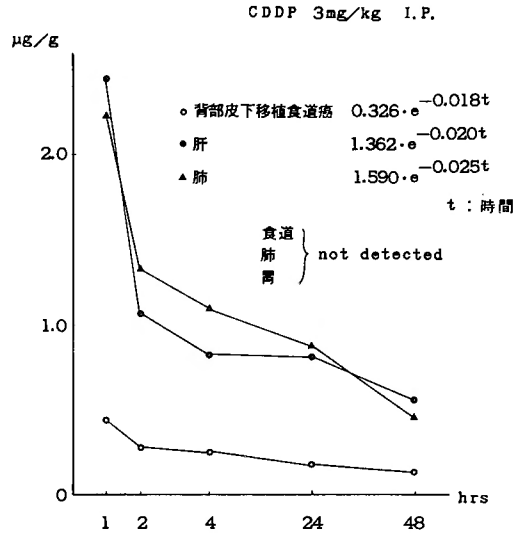


図9 CDDP 組織内濃度 (ヌードマウス)

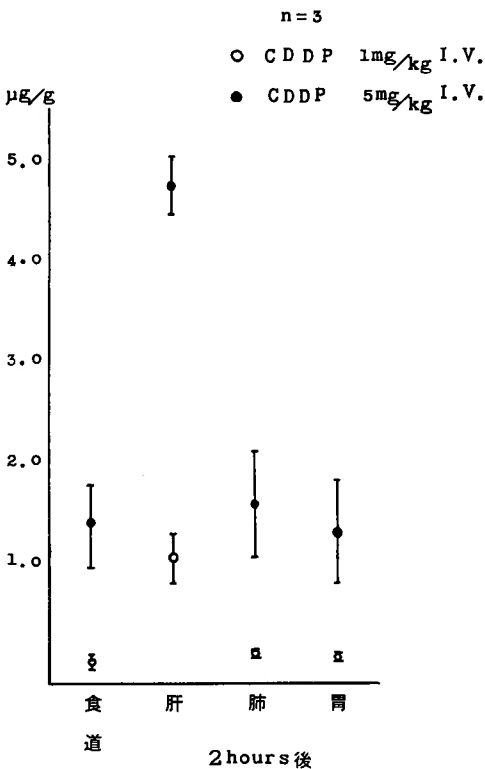


図8 CDDP 組織内濃度 (雄性家兎)

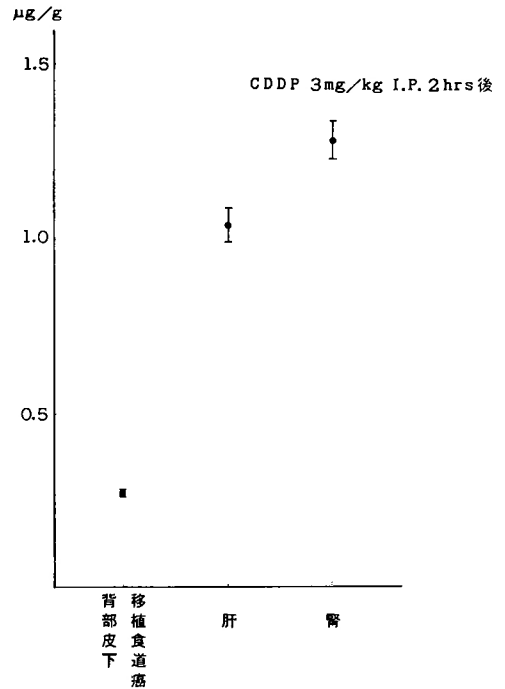
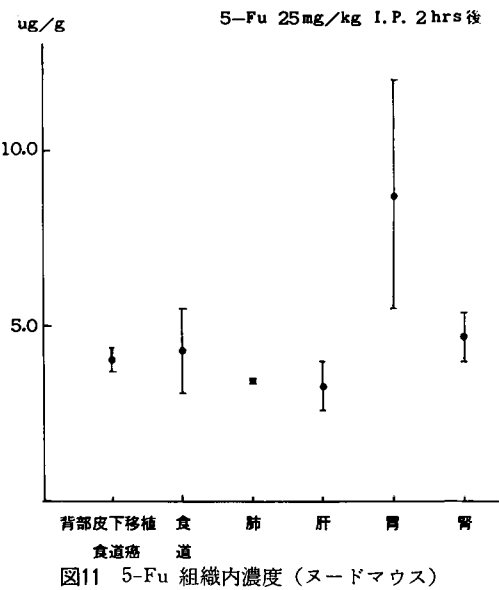


図10 CDDP 組織内濃度 (ヌードマウス)

IV) ヌードマウス可移植食道癌は5/10例であった。初代可移植例に INAS 法を用い BLM および CDDP

に対する制癌剤感受性を検討した。表12が原発巣と移植食道癌の感受性の差を示したものである。症例1および4が高分化型、症例2, 3および5が中分化型であった。BLM に対しては4例で感受性が高まっており、1例で変化を認めなかった。CDDP に対して



は2例で感受性が高まっており、2例では変化なし、1例では感受性が低下した。これを10 μ g/mlのCDDP濃度でDNA合成抑制の割合を示したのが図12である。BLMに対しては、原発巣と移植食道癌とを比較すると、移植食道癌の方が有意に高い感受性を示した($P<0.05$)。CDDPに対しては1例を除いて、移植食道癌の方が高い感受性を示した。

表12 食道癌原発巣とヌードマウス可移植食道癌の感受性の相関

	原発巣	ヌードマウス可移植食道癌
1 BLM	—	+
CDDP	—	++
2 BLM	—	+
CDDP	—	++
3 BLM	—	+
CDDP	+	—
4 BLM	+	+
CDDP	—	—
5 BLM	—	+
CDDP	—	—

++ 0.1 μ g/ml (DNA 合成能抑制70%以下)
+ 1.0 μ g/ml (DNA 合成能抑制70%以下)
+ 10 μ g/ml (DNA 合成能抑制70%以下)
— 10 μ g/ml (DNA 合成能抑制71%以上)

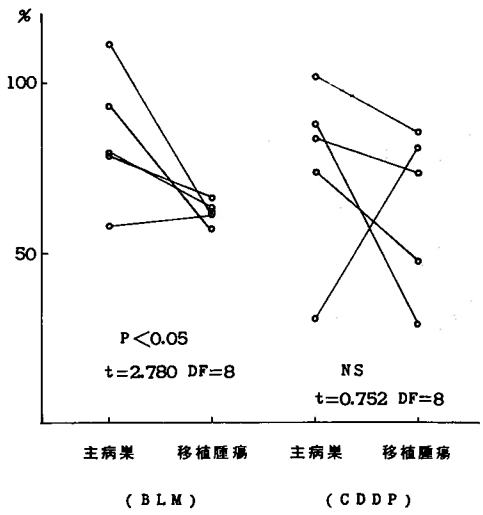


図12 BLM, CDDP の主病巣、ヌードマウス移植腫瘍の感受性の相関

考 案

制癌剤感受性試験には、in vitro で行う試験としてCAP法⁴⁴⁾、INK法²⁴⁾、SDI法¹⁵⁾などがある。また、DNA合成抑制による制癌剤感受性試験法としては、INAS法の他に、Bickis, Volm, Wolberg, Wüstらの報告^{3,9,40,41,42)}がある。最近ではclonogenic assay法^{5,7)}の報告が多い。in vivoで行う試験としては、ヌードマウス可移植性ヒト癌を用いた制癌剤感受性試験^{37,38)}、subrenal capsule assay法²⁾などがある。今回著者は、INAS法を用いた食道癌の制癌剤感受性試験を施行した。東は、感受性判定結果と臨床効果との相関について検討し、両者の合致をみたものが86例中74例、86%にみられ、両者の成績がよく対応していると述べている⁹⁾。今回、著者は食道癌25例について制癌剤感受性試験を行い、BLMに対しては10/25例(40%)、CDDPに対しては9/25例(36%)、5-Fuに対しては9/16例(56.3%)に感受性を認め、いずれかに感受性があるのは16/25例(64%)であり、多剤感受性例は9例であった。BLM & CDDP併用療法の効果の報告^{12,29,32)}もあり、感受性例により効果があると考えられた。食道癌取扱い規約³¹⁾の諸因子との関連の有無を検討したが有意差を認めなかった。正木^{18,19)}は、x-ray分類では表在型および腫瘍型、肉眼型分類では隆起型および表層型、組織型分類では高分化型扁平上皮癌が有意に感受性が高いことを報告しているが、本研究においては、有意差を認めておらず、個々の症例に

より差と考えられた。北村ら^{16,17)}は、ヌードマウス可移植ヒト食道癌株を用いた実験化学療法で、抗癌剤に対する感受性は、組織型、分化度などと関係なく、個々の株で異なっていると報告しており、著者の今回の研究成績と一致しており、症例ごとに制癌剤感受性試験を行う必要があると思われた。正木^{18,19)}は、BLMまたは Peplomycin (PEP) に対する感受性は、主癌病巣部に比して、リンパ節転移巣部の方が高く、腫瘤の中心部と辺縁部では、辺縁部の方が高いことを報告しており、CDDP についても同様に、リンパ節転移巣部に、また辺縁部に感受性が高いことが示された。これらの成績は、Caspersson ら⁵⁾が述べている癌病巣における核酸代謝の動態と一致した。西平ら²⁰⁾は、食道癌手術時に骨髓細胞を取り出し、その薬剤感受性を食道癌細胞の感受性と同様の方法で調べており、骨髓機能との関連から、骨髓細胞との対比において、effective value を設定する方針であることを述べている。また、中林²³⁾も骨髓障害、とくに白血球減少の程度を予知し、腫瘍の制癌剤感受性をも知った上で薬剤を選択すれば、癌化学療法はきわめて有効、かつ安全に遂行できると報告している。とくに食道癌術後補助療法としては、制癌剤感受性陽性の腫瘤例に対して、最少投与量で、副作用の少ない制癌剤を選択して投与すれば、予後も改善すると考えられる。CDDP の血中および組織内濃度に関しては多くの報告^{14,33)}があり、肝および腎においては他臓器に比して高い濃度を示した。腫瘍内濃度は、ヌードマウス 3 mg/kg 腹腔内投与で 2 時間後 $0.27 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ で感受性を認めれば、臨床的にもかなり効果があると考えられる。しかしながら、経時変化でも長く組織内に残っており、CDDP の副作用もかなり強く存在することが考えられる^{25,34,39)}。今後 CDDP を投与するにあたっては、この点を考慮し、また改善する必要がある、2-channel 療法³⁵⁾ の Sodium thiosulfate の中和剤を用いて、あるいは輸液と利尿剤で副作用を軽減して投与しているのが、現在の状況である。食道癌に対して CDDP を投与する際には、食道癌患者には高令者が多く、かつ腎機能に問題のある患者が多いことを考慮すべきである¹⁹⁾。CD-DP 感受性(+)であっても投与できない場合が考えられ、副作用が改善された CDDP 誘導体^{41,28)} が投与できれば、もう少し投与可能症例がふえると考えられる。

ヌードマウスは、1962年 Grist によって発見された突然変異種のマウスで、Issacson および Cattanaach に

より報告された。1969年に Rygaard と Povlsen³⁰⁾ が、初めてヒト癌のヌードマウスへの異種移植に成功して以来、ヌードマウス・ヒト癌系はヒト癌研究の有力な手段となった。ヒト食道癌のヌードマウス移植については、渡辺⁴³⁾、西平ら²⁶⁾、真保ら³⁶⁾が報告している。真保らは初代生着率は45.5%(5/11例)であると報告しているが、今回の研究でも、50%(5/10例)の生着率を示し、ほぼ一致した成績であった。丸尾ら²⁰⁾は、ヌードマウスに移植されたヒト腫瘍は形態、機能のみならず、抗腫瘍剤に対する感受性もよく維持し、再現性を保っていると報告している。水野^{21,22)}は、ヒト原腫瘍とヌードマウス移植腫瘍の制癌剤感受性の関連を、clonogenic assay 法で検討し、制癌剤に対する感受性は、ヌードマウス移植腫瘍において高まる傾向を認めているが、複数制癌剤に対する感受性スペクトラムは、比較的良好に保持していると報告しており、ヌードマウス移植腫瘍の制癌剤感受性が高まるのは、S期の細胞の比率の増加によるものと考えられると述べている。本研究においても、ヒト食道癌5例よりのヌードマウス可移植食道癌について BLM および CDDP に対する制癌剤感受性が高まる傾向を認めており、ヌードマウス移植腫瘍は、in vitro で制癌剤感受性が高まると考えられた。ヌードマウス in vivo の制癌剤感受性試験を5例中2例について施行したが、2例とも原発巣の感受性と一致した。水野^{21,22)}が報告しているように、ヌードマウス移植食道癌についての in vitro での制癌剤感受性試験は、感受性が高まることを考慮すれば、ヒト癌化学療法のモデルになりうると考えられた。

結 語

ヒト食道癌25例について、INAS 法を用いて制癌剤感受性試験を行うとともに、ヌードマウスにヒト食道癌を移植し、初代移植例と同様に制癌剤感受性試験を行い、以下の結果を得た。

- 1) BLM に対しては40%(10/25)、CDDP に対しては36%(9/25)、5-Fu に対しては56.3%(9/16)に感受性を認めた。
- 2) 感受性試験成績と x-ray 所見、肉眼型、組織型、a 因子、n 因子、ly 因子、v 因子などとの間に相関を認めなかった。
- 3) CDDP に対しては、食道癌主病巣に比してリンパ節転移巣部 ($P < 0.10$) が、また、腫瘤の中心部に比して辺縁部 ($P < 0.05$) が高い感受性を示した。
- 4) CDDP 3 mg/kg、または 5-Fu 25 mg/kg 腹腔内

投与2時間後の腫瘍内濃度は、それぞれ、 $0.27 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$, $4.05 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ であった。

5) ヒト食道癌のヌードマウス初代生着率は50% (5/10)であった。

6) ヌードマウス可移植食道癌は原発巣に比して BL M および CDDP に対する感受性が高まる傾向を示した。

ヒト食道癌の制癌剤感受性は個々の症例によって差があるため、手術補助制癌剤療法を施行するに当っては、感受性試験を行って至適制癌剤を選択し、多剤併用療法の形式で投与することが望ましいと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました石上浩一教授に深甚なる謝意を表するとともに、今回の研究に御協力いただいた正木康史博士はじめとする教室諸兄に感謝します。

本論文の要旨の一部は第22回日本癌治療学会(1984年9月、東京)、第43回山口県臨床外科医学会(1984年10月、防府)、第28回日本胸部外科学会関西地方会(1985年6月、静岡)にて報告した。また本研究の一部は、昭和60年度文部省科学研究費補助金奨励研究A(課題番号 No. 60771026)によったことを付記する。

参 考 文 献

- 1) Alberts DS, Salmon SE, et al: Pharmacologic studies of anticancer drugs with the human tumor stem cell assay. *Cancer Chemother Pharmacol* **6**: 253-264, 1981.
- 2) Bogden AE, Von Hoff DD: Comparison of the human tumor cloning and subrenal capsule assays. *Cancer Research* **44**: 1087-1090, 1984.
- 3) Bickis IJ et al: Biochemical studies of human tumor. *Cancer* **19**: 103-109, 1966
- 4) Barrie DE, Kankipati SR, et al: Phase II study of JM8, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat Rep* **67**: 997-1000, 1983
- 5) Caspersson TO, Nyström C, et al: Zytoplasmatische Nukleotide in Tumorzellen. *Naturwiss* **29**: 29-30, 1941.
- 6) Hamburger AW, Salmon SE: Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* **197**: 461-463, 1977.
- 7) Hamburger AW, Salmon SE: Primary bioassay of human myeloma stem cells. *J Clin Invest* **60**: 846-854, 1977.
- 8) 東 弘, 森武貞, 他: 適応制癌剤の選択. *外科治療* **33**: 253-260, 1975.
- 9) 東 弘, 天方大弼, 他: 核酸合成の阻害効果を指標とした制癌剤感受性試験 INAS 法について. *最新医学* **33**: 2263-2269, 1978.
- 10) 東 弘: 癌化学療法の問題点. *癌の臨床* **25**: 761-764, 1979.
- 11) 橋村孝幸, 岡田謙一郎, 他: 辜丸腫瘍に対する JM-8 (Cisplatin アナログ) の in vitro, in vivo における抗腫瘍効果の検討: 癌と化学療法 **12**: 1137-1142, 1985.
- 12) 早川 誠, 森瀬公友, 他: 進行食道癌に対する CDDP・BLM 療法. *癌の臨床* **31**: 122-127, 1985.
- 13) 平澤博之, 小高通夫, 他: 腎機能障害患者における食道癌手術. *日消外会誌* **17**: 1926-1929, 1984.
- 14) 入江 毅, 橋本 豊, 他: イヌ及びラットにおけるシスプラチンの吸収・排泄・分布. *医薬品研究* **14**: 384-410, 1983.
- 15) 近藤達平, 市橋秀仁, 他: 制癌剤適応判定法について. *癌の臨床* **10**: 17-21, 1964.
- 16) 北村道彦, 須田 誠, 他: ヌードマウス可移植性ヒト食道癌5株を用いた実験的化学療法(第2報). *日本癌学会総会記事第41回*. p. 218, 1982.
- 17) 北村道彦, 西平哲郎, 他: ヌードマウス可移植ヒト食道癌株を用いた実験的化学療法. 第34回食道疾患研究会プログラム集. (松江) p. 81, 1983.
- 18) Masaki Y: Studies on the sensitivities of esophageal cancer to anticancer agents and supplementary chemotherapy combined with surgical treatment. *Arch Jpn Chir* **50**: 769-788, 1981.
- 19) 正木康史, 石上浩一, 他: 食道癌の制癌剤感受性と手術補助制癌剤投与法. *臨床胸部外科* **1**: 406-411, 1981.
- 20) 丸尾幸嗣, 上山義人, 他: ヌードマウスに移植されたヒト腫瘍の安定性. *医学のあゆみ* **123**: 1066-1008, 1982.
- 21) 水野恵文: ヒト悪性瘍腫とヌードマウス移植腫瘍の制癌剤感受性の相関に関する研究. *Arch Jpn Chir* **53**: 221-231, 1984.
- 22) 水野恵文, 里村紀作, 他: ヌードマウス移植腫瘍の制癌剤感受性に関する特性. *Jpn. Soc. Cancer Ther.* **20**: 735-743, 1985.
- 10) 中林 晟: 各種制癌剤の骨髄細胞障害作用に関する研究. *大阪大学医学雑誌* **26**: 41-50, 1970.
- 24) 西岡久壽彌, 吉田武彦, 他: 人の悪性腫瘍の制癌性ウィルス及び化学療法剤に対する感受性試験のころろみ. *日本臨床* **15**: 1937-1948, 1957.
- 25) Nicolaos EM, Harrington JT: Platinum nephrotoxicity. *Am. J. Med.* **65**: 307-314, 1978.
- 26) 西平哲郎, 北村道彦, 他: ヒト食道癌株化細胞およびヌードマウス可移植性ヒト食道癌の制癌剤感受性試験. *最新医学* **39**: 1729-1731, 1984.
- 27) 大西峰雄: organ culture を応用した制癌剤感受性試験に関する基礎的研究. *大阪大学医学雑誌* **22**: 277-284, 1970.
- 28) 小川一誠: 第21回 ASCO の話題. *癌と化学療法* **12**: 1529-1532, 1985.
- 29) 大熊利忠, 佐田英信, 他: 食道癌に対する Cisplatin, Peplomycin による合併療法. *日消外会誌* **17**: 1973-1979, 1984.
- 30) Rygaard J, Povlsen CO: Heterotransplantation of a human malignant tumor to "nude" mice.

- Acta Path Microbial Scand **77** : 758-760, 1969.
- 31) 食道疾患研究会編：食道癌取り扱い規約（第5版）。金原出版，1976.
- 32) 佐々木常雄，井深田鶴子，他：食道癌に対するシスプラチン，ブレオマイシン併用療法の効果。癌と化学療法 **9** : 1442-1448, 1982.
- 33) 澤田益臣，奥平吉雄，他：Cis-platinum diammine dichloride の生体内動態について。癌と化学療法 **9** : 55-62, 1982.
- 34) 鈴木和雄，田島 惇，他：CDDP 腎毒性に関する臨床的検討。J. Jpn. Soc. Cancer Ther. **20** : 752-757, 1985.
- 35) 鷺山和幸，魚住二郎，他：Cis-diammine-dichloroplatinum (II) とその拮抗剤 Sodium Thiosulfate の組合せを用いた2経路注入法によるラット膀胱腫瘍の化学療法。日泌尿会誌 **73** : 287-293, 1982.
- 36) 真保 俊，小田切治世，他：ヒト食道癌のヌードマウス移植系の確立。日消外会誌 **15** : 1098, 1982.
- 37) 田口鐵男，薄金真雄，他：Nude Mouseを用いた制癌剤感受性試験について。最新医学 **33** : 2300-2305, 1978.
- 38) 谷 忠憲，西廻和春，他：ヌードマウスを応用した制癌剤感受性試験。最新医学 **33** : 2293-2299, 1978.
- 39) Van Hoff DD, Schilsky R, et al: Toxic effect of cis-dichloro-diammine platinum (II) in man. Cancer Treat. Rep. **63** : 1527-1531, 1979.
- 40) Volm M et al: Gezielt Tumor-Chemotherapie durch Onkobiogramme. Deutch Med Wschr **99** : 38-43, 1974.
- 41) Wolberg WH: The effect of 5-fluorouracil on DNA-thymidine synthesis in human tumors. Cancer Research **29** : 2137-2144, 1969.
- 42) Wüst GP, et al: In vitro-Messung des Einbaues von ³H-Thymidin in Jensen Sarkom unter Cytostaticaeinwirkung mit Hilfe der Flüssigkeits-Scintillations-Spektrometrie. Z Krebsforsch **73** : 204-214, 1970.
- 43) 渡辺 寛：人癌とヌードマウス。医歯薬出版，151-158, 1982.
- 44) 山本 正，古明地隆江，他：抗癌性検定としての細胞寒天平板法 (CAP 法) とその作用機作解明への応用。癌 **47** : 424-427, 1956.