

ヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌に対する インターフェロン α (HLBI) と UFT, 5-Fu の併用効果

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 瀬川昭夫教授)

山田 芳彰, 村松 直, 本多 靖明*

深津 英捷, 瀬川 昭夫

浅井病院泌尿器科 (部長: 平田紀光)

平 田 紀 光

千田クリニック泌尿器科 (部長: 千田八朗)

千 田 八 朗

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF HUMAN RENAL CELL CARCINOMA IN ATHYMIC NUDE MICE WITH HUMAN LYMPHOBLASTOID INTERFERON (HLBI) AND UFT, 5-Fu

Yoshiaki Yamada, Tadashi Muramatsu, Nobuaki Honda,
Hidetoshi Fukatsu and Akio Segawa

From the Department of Urology, Aichi Medical University

Norimitsu Hirata

From the Department of Urology, Asai Hospital

Hachiro Senda

From the Department of Urology, Senda Clinic

The effectiveness of interferon α (HLBI) for nude mouse transplantable human renal cell carcinoma 72nd general meeting, in combination with UFT and 5-Fu, was examined using, 1×10^7 IU/kg, 2×10^7 IU/kg HLBI; 25 mg/kg 5-Fu; and 10 mg/kg, 20 mg/kg UFT, administered for 10 consecutive days. The ratio of relative mean tumor weight of treated group to control group was under 42% for the combination of 25 mg/kg (I.P.) 5-Fu, 20 mg/kg UFT, and HLBI and the effect was particularly clear for the combination with 2×10^7 IU/kg which indicated a grade IIA histologic classification. In comparison with the control groups only UFT (20 mg/kg) and HLBI (2×10^7 IU/kg) showed significant inhibition when administered alone. Although none of the drugs had an inhibitory effect when administered alone, in combined use they showed a strong antitumor effect which was more than synergistic. Orally administered 5-Fu showed a statistically significant difference only in the combination with 2×10^7 IU/kg HLBI. Furthermore, the concentration of 5-Fu in the tumor tissue was not affected by the route of administration or drug combination, whereas that in the serum was below the limit of detection in the intraperitoneally administered cases, 0.0096 ± 0.0079 μ g/ml, lower than the value for orally administered cases. The 5-Fu concentration was 0.026 ± 0.012 μ g/ml for orally administered UFT which was significantly higher than the value obtained for orally administered 5-Fu. Thus, combination therapy of HLBI and UFT for renal cell carcinoma is expected to be clinically useful.

(Acta Urol. Jpn. 36: 527-534, 1990)

Key words: Nude mouse, Renal cell carcinoma, Combination chemotherapy, UFT, HLBI

*現: 蒲郡市民病院泌尿器科

緒 言

腎細胞癌は比較的稀な疾患であるが、初診時すでに30%に転移が認められ、さらに根治的腎摘出術が行われた患者の約半数においても術後、局所再発もしくは遠隔転移が認められ予後不良な疾患である¹⁾。腎細胞癌の予後を向上させるためには、早期発見と共に転移巣に対する有効な治療法の確立が必要であり、放射線療法、化学療法あるいは免疫療法に期待するところがきわめて大きい。免疫療法については種々の方法が行われているが特筆すべき治療効果は認められていないのが現状である。

われわれは当教室にて樹立されたヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌株 (AM-RC-3) を用い、Human Lymphoblastoid Interferon (HLBI) の有効性を報告した²⁾。しかし、近年 HLBI の臨床効果は10~20%と低く単独投与には限界があることが判明しつつあり^{3,4)}、現在有効な制癌剤との併用投与が検討されている。

今回、フッ化ピリミジン系薬剤である 5-Fu および FT-207 と uracil の合剤である UFT を用い、AM-RC-3 株を target tumor として HLBI との併用投与における治療効果を実験的に検討したので報告する。

使用薬剤および実験方法 (Table 1)

1. 使用薬剤

UFT (大鵬薬品 K.K.) はすべて経口投与 (P.O.) とし、FT-207 : uracil = 1 : 4 のモル比になるように 10 mg/kg および 20 mg/kg の FT-207 と uracil を 5%アラビアゴム水溶液 0.3 ml に溶解した。5-Fu (協和発酵 K.K.) は、25 mg/kg を生理食塩液 0.3 ml に溶解し、腹腔内投与 (I.P.) と経口投与群 (P.O.) を作成した。HLBI (住友製薬 K.K.) は、0.3 ml 中に 1×10^7 IU/kg および 2×10^7 IU/kg を含むように調整し腹腔内投与 (I.P.) とした。いずれも滅菌操作下に行った。

2. 実験方法

実験材料、実験動物ならびに飼育方法についてはすでに報告した^{2,5)}ので、今回は実験方法について述べる。実験には、当教室にて樹立し長期間継代維持されているヒト由来腎細胞癌株 (AM-RC-3) 72 Th, 74 Th, 78 Th, 81 Th passage を用いた。移植継代腫瘍を無菌的に採取し、RPMI-1640 培養液中で 2~3 mm 角に細切後、その腫瘍片をヌードマウス腹部皮下に移植した。移植後は sliding caliper を用いて

Table 1. 薬剤投与法

移植腫瘍が 80~100 mg に達した時点で下記に示す投与量、投与経路、投与群 (一群 5 匹) で 10 日間連日投与

<72Th passage>

5-Fu 25mg/kg (I.P.)
UFT 20mg/kg (P.O.)
UFT 10mg/kg (P.O.)

<74Th passage>

HLBI 2×10^7 IU/kg (I.P.) 単独投与
HLBI 2×10^7 IU/kg (I.P.) 併用投与
+ 5-Fu 25mg/kg (I.P.)
+ UFT 20mg/kg (P.O.)
+ UFT 10mg/kg (P.O.)

<78Th passage>

HLBI 1×10^7 IU/kg (I.P.) 単独投与
HLBI 1×10^7 IU/kg (I.P.) 併用投与
+ 5-Fu 25mg/kg (I.P.)
+ UFT 20mg/kg (P.O.)
+ UFT 10mg/kg (P.O.)

<81Th passage>

5-Fu 25mg/kg (P.O.)
5-Fu 25mg/kg (P.O.) + HLBI 2×10^7 IU/kg (I.P.)
5-Fu 25mg/kg (P.O.) + HLBI 1×10^7 IU/kg (I.P.)

2~3 日毎に腫瘍の長径 (L) および短径 (W) を測定し、 $1/2 \times L \times W^2$ をもって腫瘍の推定重量とし 80~100 mg に達した時点で 1 群 5 匹に群分けし、Table 1 に示した薬剤の投与量 (すべて 0.3 ml に溶解)、投与経路 (経口投与には滅菌処理したカニューレを用い、胃内に投与) にもとづいて 10 日間連日投与として実験を行った。なお対照群には 0.3 ml の生理食塩水あるいは 5%アラビアゴム水溶液 (0.3 ml) を治療群と同一の投与経路で投与した。また最終薬剤投与終了後 4 時間後の血中および腫瘍内 5-Fu 濃度をガスクロマトグラフィー・マスフラグメントグラフィー (GC-MF) 法を用いて測定した。さらに 5-Fu および UFT 経口投与時の胃粘膜の変化をもあわせて検討した。

治療効果判定法

薬剤の効果判定は Battelle Columbus Laboratories Protocol (BCLP)⁶⁾ の判定基準に準じ、対照群と治療群のそれぞれにつき薬剤投与開始時と各測定時の平均腫瘍重量の比 (相対平均腫瘍重量比 relative mean tumor weight (RW)) を算出した。また対照群に対して治療群の RW の比 (T RW/C RW) も算出し、RW および T RW/C RW 比の値をもって効果判定を行った。T RW < 1 を著効 (++)、T RW/C RW が 42% 以下の場合を有効 (+)、それ以外を無効 (-) とした、同時に腫瘍重量の平均値 ± 標準偏差

を求めて腫瘍増殖曲線を作成し、各群間での有意差の有無を Student's t-test にて行い、推計学的に検討した。さらに薬剤投与終了後7~10日目(5-Fu 経口投与群は最終薬剤投与終了後)に動物を屠殺し、摘出した腫瘍の一部を10%緩衝ホルマリン液で固定後、H-E染色標本を作成し光顕的観察を行い、下里⁷⁾の分類に準じて grade O-IV に分類し組織学的効果判定を行った。

結 果

1. 腫瘍増殖曲線よりみた治療効果

72Th passage を用いた単独投与では、UFT 20 mg/kg 投与群が投与開始4日頃より、5-Fu 25 mg/kg (I.P.) 投与群が投与開始8日頃より増殖がやや緩徐となり実験終了後には、 $p<0.02$ および $p<0.1$ と増殖抑制傾向が認められた、しかし UFT 10 mg/kg

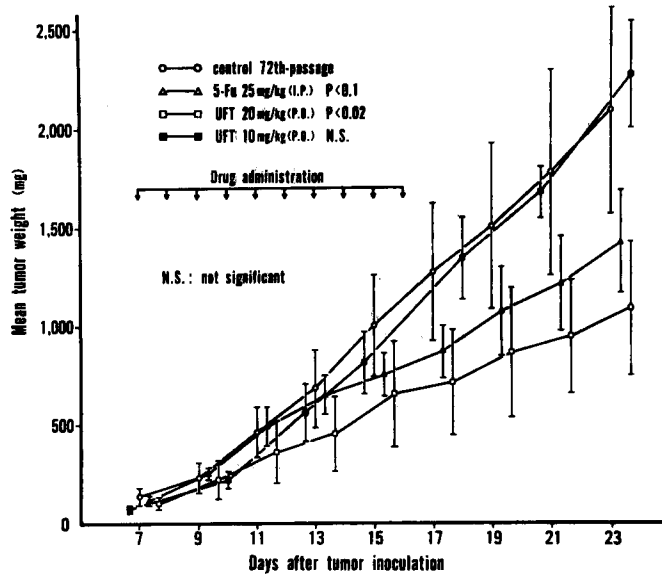


Fig. 1. Effects of UFT, 5-Fu alone on growth curve of AM-RC-3 (72th passage)

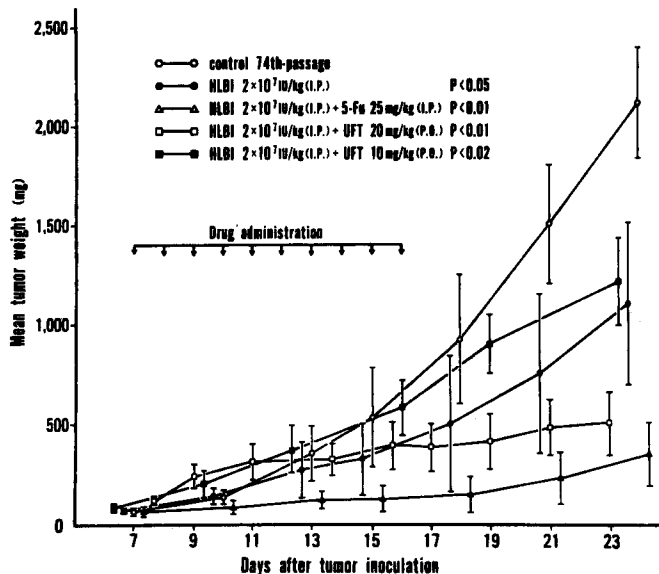


Fig. 2. Effects of HLBI (2×10^7 IU/kg) alone and combination with UFT, 5-Fu on growth curve of AM-RC-3 (74th passage)

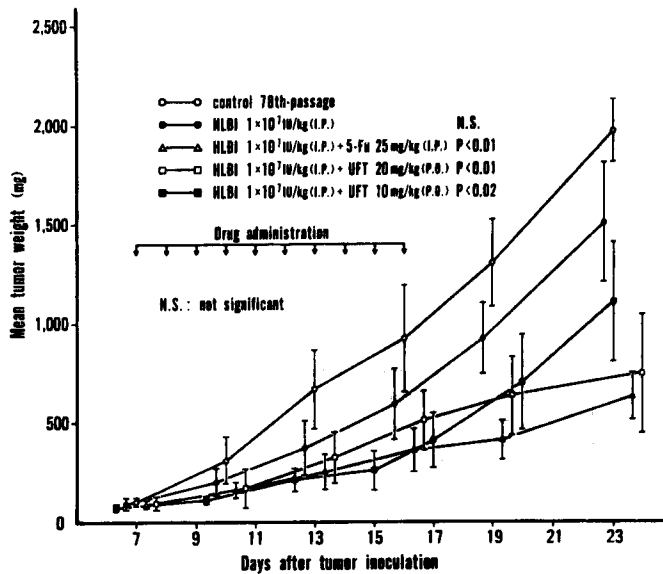


Fig. 3. Effects of HLBI (1×10^7 IU/kg) alone and combination with UFT, 5-Fu on growth curve of AM-RC-3 (78th passage)

投与群は、対照群と同様の増殖を示した (Fig. 1). 74Th passage を用いた HLBI 2×10^7 IU/kg 併用投与群では、UFT 20 mg/kg, 5-Fu 25 mg/kg (I.P.) 併用群が投与開始3日頃より増殖がゆるやかとなり、実験終了時には T RW/C RW がそれぞれ 22.3% および 16.6% と増殖抑制効果が認められた。UFT 10 mg/kg 併用群および HLBI 2×10^7 IU/kg 単独投与群は、T RW/C RW が 73.2% および 45.4% で無効であったが、推計学的にはそれぞれ $p < 0.02$, $p < 0.05$ と有意差が認められた (Fig. 2). 78Th passage を用いた HLBI 1×10^7 IU/kg 併用投与群では、 2×10^7 IU/kg 併用群と同様 UFT 20 mg/kg, 5-Fu 25 mg/kg (I.P.) 併用群に T RW/C RW が 41.8% および 33.1% と増殖抑制効果を認めた。UFT 10 mg/kg 併用群は T RW/C RW が 46.9% で無効であったが、推計学的には $p < 0.02$ と有意差が認められた。しかし HLBI 1×10^7 IU/kg 単独投与群は、推計学的にも有意差は認められなかった (Fig. 3). 81Th passage を用いた 5-Fu 25 mg/kg (P.O.) 投与群では、HLBI 2×10^7 IU/kg 併用群に $p < 0.05$ で有意差を認めたが、T RW/C RW は 53.9% と無効であった (Fig. 4). すなわち BCLP⁶⁾ の効果判定法で有効であった薬剤は、HLBI+UFT 20 mg/kg および HLBI+5-Fu 25 mg/kg (I.P.) 併用群のみであった。

2. 病理組織学的治療効果

対照群は alveolar type の組織構築を示し細胞型

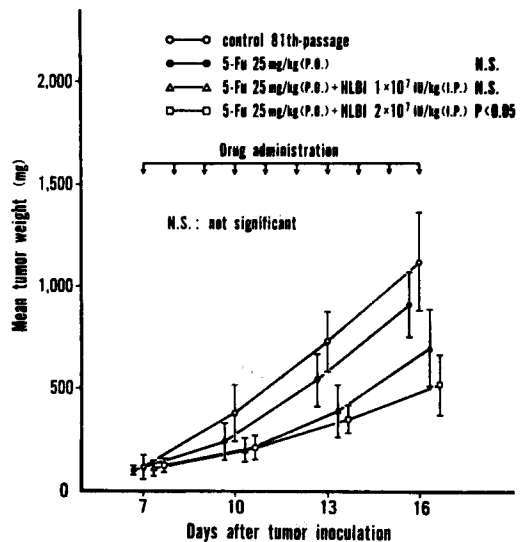


Fig. 4. Effects of 5-Fu (P.O.) alone and combination with HLBI on growth curve of AM-RC-3 (82th passage)

は、common type の mixed subtype よりなり、個々の腫瘍細胞の核は、中等度ない高度の異型性を示す Grade 2>3 の腎細胞癌であった (Fig. 5). 下里⁷⁾ の分類を用いた病理組織学的効果判定法では、UFT 10 mg/kg, 5-Fu 25 mg/kg (P.O.) 単独投与群および UFT 10 mg/kg+HLBI 1×10^7 IU/kg 併用投与群は、Grade 0 の変化であり、他のほとんどの薬剤投

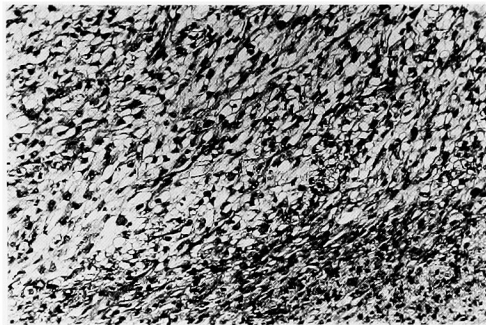


Fig. 5. Histopathological findings: control group (H.E. stain $\times 200$)

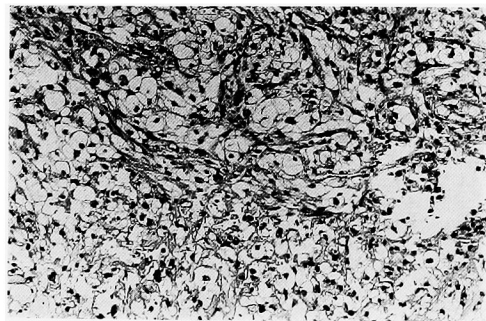


Fig. 6. Histopathological findings: UFT and HLBI (2×10^7 IU/kg) treated group (H.E. stain $\times 200$)

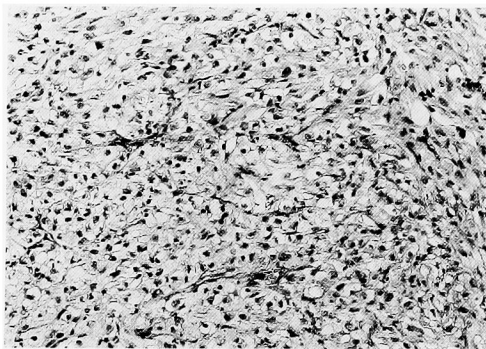


Fig. 7. Histopathological findings: 5-Fu and HLBI (2×10^7 IU/kg) treated group (H.E. stain $\times 200$)

与群は, alveolar pattern がやや不鮮明で間質細胞との境界がはっきりせず Grade 1 の変化を示したが, 全体的に viable な腫瘍細胞の medullary な増殖がみられ対照群と明かな組織所見上の差異は認められなかった。しかし, UFT 20 mg/kg+HLBI 2×10^7 IU/kg および 5-Fu 25 mg/kg (I.P.)+HLBI 2×10^7 IU/kg 併用投与群は alveolar pattern の小型

化が目立ち, watery degeneration と思われる空胞変化や膨化した細胞が豊富にみられ, karyolysis および pyknotic change を示す核も多く認められ Grade IIA の変化を示した (Fig. 6, 7)。

以上の結果のまとめを Table 2 に示す。なお実験期間中に薬剤投与に伴うと思われるスードマウスの体重変動や wasting disease は, ほとんど認められなかった。

3. 血中および腫瘍内 5-Fu 濃度測定

薬剤最終投与終了後約 4 時間後に動物を屠殺し血液および腫瘍組織を摘出した。5-Fu 濃度測定には, GC-MF 法を用いて行った。

血中 5-Fu 濃度は, 5-Fu 25 mg/kg (I.P.) 投与群は測定不能であった。しかし UFT 20 mg/kg 投与群, 5-Fu 25 mg/kg (P.O.) 投与群は, それぞれ $0.026 \pm 0.012 \mu\text{g/ml}$ および $0.0096 \pm 0.0079 \mu\text{g/ml}$ の値を示し UFT 20 mg/kg 投与群は他群に比し $p < 0.01$ で有意に高値を示した (Fig. 8)。

腫瘍組織内 5-Fu 25 mg/kg (P.O.) 投与群で $0.28 \pm 0.124 \mu\text{g/g}$, 5-Fu 25 mg/kg (I.P.) 投与群で $0.279 \pm 0.106 \mu\text{g/g}$, UFT 20 mg/kg 投与群で $0.242 \pm 0.041 \mu\text{g/g}$ の値を示し, HLBI 2×10^7 IU/kg 併用群ではそれぞれ $0.240 \pm 0.031 \mu\text{g/g}$, $0.260 \pm 0.047 \mu\text{g/g}$, $0.359 \pm 0.110 \mu\text{g/g}$ でありすべての投与群間には有意の差は認められなかった (Fig. 9)。

4. 5-Fu 25 mg/kg, UFT 20 mg/kg 経口投与群の胃粘膜の変化

5-Fu 濃度測定時に胃を摘出し, H-E 染色を施行して検討した。両投与群共に軽度の debris は認められるが 5-Fu 25 mg/kg 投与群に胃粘膜 erosion とと思われる部位が多くみられた (Fig. 10)。

考 察

実験に用いたヒト腎細胞癌株 (AM-RC-3) は, われわれの行った制癌剤感受性試験において 5-Fu および HLBI に腫瘍増殖抑制傾向が認められ, しかも HLBI に対しては用量依存的な感受性を示すことを以前報告した²⁾。今回は, 5-Fu, UFT を用い HLBI との併用投与における効果を検討した。UFT は, 藤井ら^{8,9)}により FT と uracil とを 1:4 のモル比にて調整することによりその抗腫瘍効果が増強するとして開発されて以来, 消化器癌および乳癌などで数多くの臨床研究が実施されており, 従来のフッ化ピリミジン系薬剤に比し, 高い抗腫瘍効果が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。腎細胞癌に対しても志田ら¹³⁾は, 奏効率 30%, 増田ら¹⁴⁾は 33.3%, 小関ら¹⁵⁾は 32% と 5-Fu 投

Table 2. 実験成績

薬 剤	Battelle columbus laboratories protocol			組織学的 効果 (Grade)	Student t-test
	RW	T RW/C RW(%)	effect		
<72th passage>					
5-Fu 25mg/kg (I.P.)	12.2	79.6	(-)	G I	P<0.1
UFT 20mg/kg (P.O.)	11.1	72.0	(-)	G I	P<0.02
UFT 10mg/kg (P.O.)	31.6	93.9	(-)	G 0	N. S.
<74th passage>					
HLBI 2x10 ⁷ IU/kg (I.P.) 単独投与	15.3	45.4	(-)	G I	P<0.05
HLBI 2x10 ⁷ IU/kg 併用投与					
+ 5-Fu 25mg/kg (I.P.)	5.5	16.6	(+)	G II A	P<0.01
+ UFT 20mg/kg (P.O.)	3.4	22.3	(+)	G II A	P<0.01
+ UFT 10mg/kg (P.O.)	16.2	73.2	(-)	G I	P<0.02
<78th passage>					
HLBI 1x10 ⁷ IU/kg (I.P.) 単独投与	16.2	83.4	(-)	G I	N. S.
HLBI 1x10 ⁷ IU/kg 併用投与					
+ 5-Fu 25mg/kg (I.P.)	5.8	33.1	(+)	G I	P<0.01
+ UFT 20mg/kg (P.O.)	7.7	41.8	(+)	G I	P<0.01
+ UFT 10mg/kg (P.O.)	11.8	46.9	(-)	G 0	P<0.02
<81th passage>					
5-Fu 25mg/kg (P.O.)	9.4	111.6	(-)	G 0	N. S.
5-Fu 25mg/kg (P.O.)					
HLBI 2x10 ⁷ IU/kg (I.P.)	4.6	53.9	(-)	G I	P<0.05
5-Fu 25mg/kg (P.O.)					
HLBI 1x10 ⁷ IU/kg (I.P.)	6.4	76.5	(-)	G I	N. S.

RW relative mean tumor weight
N S not significant

RW relative mean tumor weight
N.S. not significant

与における8~10%^{16,17)}に比し高い有効性の報告が多いため本剤との併用を検討した。薬剤投与量の設定には5-Fu, HLBIについては以前の実験結果より、腫瘍増殖抑制の認められた25 mg/kg および 2×10^7 IU/kg 投与とし、HLBIに関しては併用効果を評価するために単独投与では効果の認められなかった 1×10^7 IU/kg 投与群をも作成した。UFTの投与量は、香川ら¹⁸⁾や築瀬ら¹⁹⁾の実験をもとに20 mg/kg, 10 mg/kg とした。投与期間は前回の実験結果より10日間連日投与とした。

今回の実験結果から、腫瘍増殖抑制傾向のまったくみられなかったHLBI 1×10^7 IU/kg と、増殖抑制傾向の認められたUFT 20 mg/kg と5-Fu 25 mg/kg とを併用することにより明かな抗腫瘍効果が認められた。特にHLBI 2×10^7 IU/kg との併用群では組織学的にも下里分類のGrade II A の変化を示した。HLBIの直接的腫瘍効果の作用機序は現在のところ完全には解明されていないが、濃度・時間依存性にS期を延長させることが認められる²⁰⁻²²⁾。一方、5-Fuも時間依存性にS期に作用することから、両剤を併用することによってS期のDNA合成障害が増強するのであろうと推測される。築瀬ら¹⁹⁾はヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌株(KDR-1)を用いて

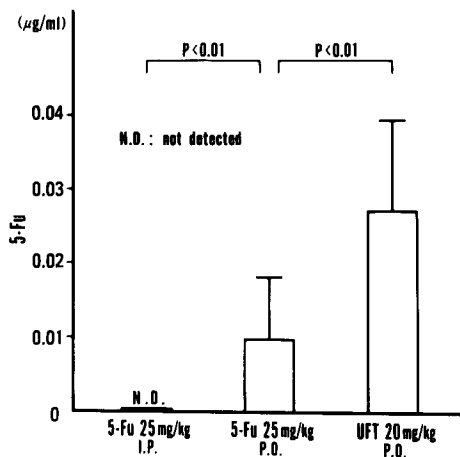


Fig. 8. Concentration of 5-Fu in serum

UFT 20 mg/kg とHLBI 1×10^5 IU/kg の併用で抗腫瘍効果を認めたと報告しているが³⁾、大西ら²³⁾はヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌株(JCR-11)を用いてUFT 10 mg/kg とHLBI 1×10^5 IU/kg を併用し十分な抗腫瘍効果を得られなかったとしている。これらの違いは、腎細胞癌株の感受性や、薬剤投与量の差異によるものであろうと考えられる。われわれの

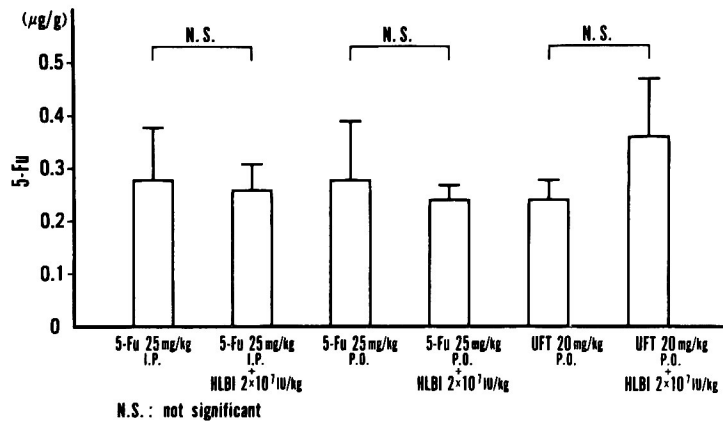


Fig. 9. Concentration of 5-Fu in tumor

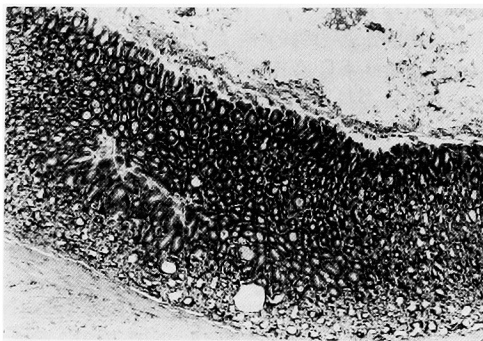


Fig. 10. Histopathological findings: stomach of nude mouse treated with 5-Fu (P.O.) (H.E. stain ×200)

結果では、5-Fu, UFT, HLBI それぞれ単独では明かな抗腫瘍効果を示さなかったにもかかわらず、併用することにより、強い抗腫瘍効果を示した。ゆえにこの併用による効果は相加以上であったと考えられる。

5-Fu は従来より腹腔内投与によっていたが、臨床モデルに近似させ、UFT との比較性を高めるため 81Th passage のみ経口投与を行った。その結果、5-Fu 投与群、HLBI との併用群のいずれも腹腔内投与例に比べ効果が減弱し、また経口投与後の胃粘膜の変化も UFT 投与群に比べ強度であった。

血中 5-Fu 濃度の測定結果から、5-Fu 腹腔内投与例では、検出限界値以下であり、経口投与例では、 $0.0096 \pm 0.0079 \mu\text{g/ml}$ と低値を示した。UFT 経口投与例では、 $0.026 \pm 0.012 \mu\text{g/ml}$ と、5-Fu の経口投与例に比べ有意に高い濃度を示し、他者の報告^{18,19)}と同様の傾向を示した。しかし、HLBI との併用群間における腫瘍組織内濃度は、投与経路、併用薬剤によって影響を受けなかった。今回は最終薬剤投与終了

後 4 時間に組織採取し 5-Fu 濃度測定を行っているが、5-Fu が時間依存性な薬剤であることを考慮すればさらに長時間後の 5-Fu 濃度測定が今後必要となるであろう。

UFT は 5-Fu の masked compound である FT-207 に uracil をモル比で 1 : 4 の割合で配合した代謝拮抗剤である。FT-207 は肝臓や腫瘍組織において 5-Fu へと代謝され、uracil は 5-Fu を長時間持続させる特長をもつ。今回の投与量は 5-Fu 25 mg/kg が 0.19 m モル/kg であるのに比べ、UFT 20 mg/kg が 0.10 m モル/kg と少量であるにもかかわらず、対照群との推計学的な比較で、UFT がより強い抑制を示した。このことは、UFT がより高濃度の 5-Fu を長時間持続させたためであろうと推察される。

今回の実験結果より、腎細胞癌に対する HLBI と UFT の併用療法は、今後臨床的にも検討すべき治療法であり、現在われわれは臨床効果を検討中である。

結 語

当教室で継代維持しているスードマウス可移植性ヒト腎細胞癌株 (AM-RC-3) を用い、HLBI と UFT、5-Fu の併用投与における抗腫瘍効果を検討し、以下の実験結果を得た。

1) T RW/C RW が 42% 以下を示し有効であった投与群は、5-Fu 25 mg/kg (I.P.)、UFT 20 mg/kg と HLBI 併用群で、特に HLBI 2×10^7 IU/kg 併用群では組織学的にも下里分類の Grade II A を示した。また対照群との推計学的な比較によると単剤投与では UFT 20 mg/kg と HLBI 2×10^7 IU/kg のみが有意な抑制を示した。

2) 併用投与による効果は、相加以上の抗腫瘍効果

であったと考えられた。

3) 5-Fu 経口投与群では、HLBI 2×10^7 IU/kg 併用群に推計学的に有意差をみたのみであり、また胃粘膜の変化も UFT 投与群に比べ強度であった。

4) 腫瘍組織内 5-Fu 濃度は投与経路、併用薬剤によって影響を受けなかったが、5-Fu 0.19 m モル/kg に対し UFT 0.10 m モル/kg と約半分の量で同程度の腫瘍組織内 5-Fu 濃度が得られた。

5) 以上の結果より、腎細胞癌に対する HLBI と UFT の併用療法は、今後臨床的にも検討すべき治療法であると期待される。

なお本論文の要旨の一部は、第77回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) deKernion JB, Ramming KP and Smith RB: The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. *J Urol* 120: 148-152, 1978
- 2) 山田芳彰: ヒト泌尿生殖器系悪性腫瘍の異種移植に関する研究. *愛知医大誌* 13: 77-96, 1985
- 3) 丸茂 健, 早川正道, 村井 勝, 田崎 寛: 進行腎細胞癌に対するヒト α 型インターフェロンの抗腫瘍効果とその免疫学的検討. *日泌尿会誌* 76: 965-973, 1985
- 4) 大野竜三: インターフェロンによる癌治療. *癌と化療* 14: 1194-1202, 1987
- 5) 本多靖明: ノードマウス可移植ヒト腎細胞癌に対する各種抗癌剤の抗腫瘍効果. *泌尿紀要* 32: 1423-1441, 1986
- 6) Ovejera AA, Houchens DP and Barker AD: Chemotherapy of human tumor xenografts in genetically athymic mice. *Ann Clin Lab Sci* 8: 50-56, 1978
- 7) Shimamoto Y, Oboshi S and Baba K: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1: 19-35, 1971
- 8) Fujii S, Ikenaka K, Fukushima M and Shirasaka T: Effect of uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. *Gann* 69: 763-772, 1978
- 9) Fujii S, Kitano S, Ikenaka K and Shirasaka T: Effect of coadministration of uracil or cytosine on the antitumor activity of clinical doses of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and level of 5-fluorouracil in rodents. *Gann* 70: 209-214, 1979
- 10) 渡辺 裕, 山本 繁, 内藤敏徳: 共同研究による UFT 経口投与の臨床成績. *癌と化療* 7: 1588-1596, 1980
- 11) 村山 稔, 太田和雄: 共同研究による悪性腫瘍に対する UFT の臨床成績 (Phase II study). *癌と化療* 7: 1579-1586, 1980
- 12) 滝野辰郎, 三沢信一, 枝川潤一, 谷脇雅史, 園田精昭, 井出 透, 沢井公和, 阿部達生, 大川原康夫, 児玉 正, 竹田彬一, 辻 俊三, 藤井 浩, 林 英夫, 服部誠一, 藤田圭吾: UFT による進行癌化学療法の研究. *癌と化療* 7: 1804-1812, 1980
- 13) 志田圭三, 山中英寿, 伊藤善一, 島崎 淳, 井坂茂夫, 横川正之, 福井 敏, 川井 博, 秋元成太, 吉田和弘, 町田豊平, 増田富士男: 泌尿器悪性腫瘍に対する UFT の Phase II study. *癌と化療* 11: 1307-1314, 1984
- 14) 増田富士男, 鈴木正泰, 大西哲郎, 仲田浄治郎, 森 義人, 飯塚典男, 町田豊平: 腎細胞癌に対する UFT 療法. *癌と化療* 12: 325-330, 1985
- 15) 関東区泌尿器科領域 UFT 研究会 共同研究による UFT の進行腎細胞癌に対する Phase II study. *日癌治会誌* 20: 1728, 1985
- 16) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 36: 729-747, 1975
- 17) Hrushesky WJ and Murphy GP: Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. *J Surg Oncol* 9: 277-288, 1977
- 18) 香川 征, 滝川 浩, 淡河洋一, 黒川一男: ノードマウス可移植性前立腺癌 (DU-145) に対する UFT の効果. *癌と化療* 13: 3408-3412, 1986
- 19) 築瀬一郎, 白浜 勉, 萱島恒善, 大井好忠: ノードマウス可移植性ヒト腎細胞癌に対する UFT およびインターフェロンの併用効果. *癌と化療* 15: 709-712, 1988
- 20) 神波照夫: 腎細胞癌化学療法での in vitro での実験的研究 2 細胞回転からみたインターフェロンと制癌剤との併用効果. *泌尿紀要* 33: 15-26, 1987
- 21) 早川正道, 長倉和彦, 中沢和子, 相川 厚, 丸茂健: インターフェロン (IFN) の抗腫瘍効果に関する検討 (1) 尿路悪性腫瘍由来培養細胞に対する各種 INF の直接作用的増殖抑制効果について. *日泌尿会誌* 76: 734-744, 1985
- 22) Creasey AA, Bartholomew JC and Merigan TC: Role of G₀-G₁ arrest in the inhibition of tumor cell growth by interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 1471-1475, 1980
- 23) 大西哲郎, 町田豊平, 増田富士男, 古田 希, 近藤 泉, 飯塚典男, 鈴木正泰, 森 義人, 仲田浄治郎: 可移植性ヒト腎細胞癌株を用いた UFT の抗腫瘍効果. *癌と化療* 15: 1721-1726, 1988

(Received on October 24, 1989)

(Accepted on January 30, 1990)

(迅速掲載)