

N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-Nitrosamine誘発ラット膀胱癌に対する Cis-Diamminedichloroplatinum (II) 動注療法の検討

古川 洋二

N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-Nitrosamine (BBN) 誘発ラット膀胱癌に対し CDDP 動注療法を行い、その有用性について検討した。0.05% BBN 溶液を自由飲水として摂取させ、A; control 群 (n=7), B; CDDP 4 mg/kg 静注群 (n=7), C; CDDP 4 mg/kg 動注群 (n=9) および D; Angiotensin II (1.0 μ g/kg/min) 併用 CDDP 4 mg/kg 動注群 (n=13) に分け治療を行い以下のような結果を得た。なお、動注方法は大動脈より、大動脈および両大腿動脈をクランプ後行った。

1. control 群では全例移行上皮癌、grade 2 の発癌が認められ、stage は pT_a 1 6 頭、pT₃ 1 頭であった。
2. 加療後7日目の体重の推移をみると、各治療群に差はなく、CDDP 4 mg/kg 投与での副作用は各療法間に特に差を認めなかった。
3. 切除した膀胱重量は A, B, C, D 群それぞれ 0.62 \pm 0.45, 0.38 \pm 0.12, 0.17 \pm 0.04, 0.19 \pm 0.05 g であり、これより C, D 群は A, B 群それぞれに比し有意に低値であった。
4. 切除膀胱の総 platinum 濃度をみると、B 群; 2.60 \pm 0.94, C 群; 4.93 \pm 2.37, D 群; 6.18 \pm 1.77 μ g platinum/g wet tissue と、C, D 群は B 群に比し有意に高値であった。

以上より、CDDP 動注群は静注群に比し有効な抗腫瘍効果を示すことがわかった。

(昭和63年10月25日採用)

Efficacy of Intra-Arterial Chemotherapy Using Cis-Diamminedichloroplatinum (II) on Rat Bladder Tumors Induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-Nitrosamine

Yoji Furukawa

The effect of intra-arterial chemotherapy using CDDP on rat bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) were studied. A total of 36 rats received 0.05% BBN in drinking water for 20 weeks and then were divided into 4 treatment groups. Group A (n=7) was treated by arterial flow interruption, group B (n=7) was given intravenous administration of CDDP (4 mg/kg) with arterial flow interruption, group C (n=9) was given intra-arterial

infusion of CDDP (4 mg/kg), and group D (n=13) was given intra-arterial infusion of CDDP (4 mg/kg) in combination with Angiotensin II (1.0 μ g/kg/min). CDDP was intra-arterially administrated by infusion into the abdominal aorta during interruption of aortic and bilateral femoral arterial flows. The results obtained were as follows: 1) Papillary transitional cell carcinoma (G2) was found in all of the cases in group A at stage pTa₁ in 6 cases and at pT₃ in one case. 2) All of 4 groups showed similar toxicity to intra-arterial or intravenous CDDP at a dosis of 4 mg/kg as evaluated by body weight loss. 3) The mean bladder weight of each group measured at 7th days after treatment were 0.62 \pm 0.45, 0.38 \pm 0.12, 0.17 \pm 0.04 and 0.19 \pm 0.05 g, respectively. The mean bladder weight of the rats in group C and group D were significantly lower than those of rats in group A and group B. 4) The total platinum concentration in the bladder was detected 2.60 \pm 0.94 in group B, 4.93 \pm 2.37 in group C and 6.18 \pm 1.77 μ g platinum/g wet tissue in group D. When the total platinum concentration in the bladder was compared with intra-arterial chemotherapy group C, D and intravenous chemotherapy group B, that in group C, D was higher than that in group B. In conclusion, arterial chemotherapy using CDDP on rat bladder tumors was more effective than intravenous chemotherapy. (Accepted on October 25, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 15(1): 52-61, 1989

Key Words ① Intra-arterial chemotherapy ② BBN induced rat bladder cancer ③ Cisplatin

緒 言

膀胱癌の化学療法は cis-Diamminedichloroplatinum (II) (以下 CDDP と略す) に代表される薬剤の単剤における優れた有効性の報告後、さらに検討が加えられ、CDDP を含む多剤併用療法が一般に行われるようになった。一方、全身投与による極めて強い副作用と有効性の限界を考慮するとき、その薬剤の抗腫瘍効果を十分に発揮させ、副作用をより少なくする投与方法の研究も重要な課題の一つである。

1950年 Klopp ら¹⁾ は腫瘍栄養動脈よりポリエチレンチューブを挿入し、抗癌剤を注入することにより、10 例中 8 例において腫瘍縮小効果を得、しかも全身的な副作用が少なかったと報告した。以後、動脈内抗癌剤注入療法 (以下動注療法と略す) は、腫瘍組織内薬剤濃度をあげる優れた方法の一つとして、肝癌をはじめ多種の悪性腫瘍の治療に広く試みられるようになってきた。さらに、Angiotensin II (以下 AT-II

と略す) を併用することによりその作用を増強することが報告²⁾ され、動注療法の適応は一層広がったといえる。泌尿器科領域の悪性腫瘍に対しても、腎細胞癌、膀胱癌などに臨床応用され、その有用性が論じられているが、いまだに基礎的検討を加えた報告は少ない。そこで、ヒト膀胱癌と発育様式、組織型が極めて類似している N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (以下 BBN と略す) 誘発ラット膀胱癌を作製して、臨床における CDDP 内腸骨動脈内注入療法と類似の動物モデルを作製し、その有用性と、さらに AT-II 併用による作用増強効果について検討した。

対象および方法

対象として Sprague-Dawley (以下 SD と略す) 雄ラット (体重 150 g 前後、6 週齢、日本クレア、大阪) 41 頭を用いた。ラットの飼育は川崎医科大学動物飼育センターで室温 22 \sim 26 $^{\circ}$ C、湿度 60 \sim 70% の条件下に調節された空

調設備のある部屋で行った。0.05% BBN (岩井化学薬品, 東京) および 0.05% ツウィーン80 (片山化学工業, 東京) をよく混和した水溶液を作製し, これをラットに20週間自由飲水として経口投与し, 以後実験開始の25週目まで通常の水道を自由飲水させた。これにより膀胱発癌を誘発し得たラット 39 頭を用いて, BBN 投与開始後26週目に投与方法により A, B, C, D の4群に分け下記のごとく実験に供した。

伊藤ら³⁾の報告によると, ラット雄に対する静脈内投与時の LD_{50} は 8.5 mg/kg であるため, 今回の検討では $1/2LD_{50}$ に相当する 4.0 mg/kg を CDDP の濃度と設定した。

A群は生理食塩水 2 ml/kg/min を下記に述べる方法で動注を行い, B群は同じ処置後尾静脈より CDDP 4 mg/kg 静注を行い, C群は CDDP 4 mg/kg を, またD群は CDDP 4 mg/kg に加え AT-II (Hypertensin, Ciba-Geigy, Switzerland) 1.0 μ g/kg/min をそれぞれ同様に動注した。以後, A群を control 群, B群を CDDP 4 mg/kg 静注群, C群を CDDP 4 mg/kg 動注群, D群を AT-II (1.0 μ g/kg/min) 併用 CDDP 4 mg/kg 動注群と呼称した (Fig. 1)。

動注方法は, まずペントバルビタール 30 mg/kg の皮下注射とエーテルの麻酔下に正中切開により後腹膜腔に入り, 大動脈周囲を剝離した。両腎動脈以下総腸骨動脈までの大動脈の分枝をすべて 4-0 絹糸で結紮し, Microvascular clip (TKS-1, 協和時計工業, 千葉) で大動脈および両大腿動脈をクランプ後, 24ゲージサーフロー留置針 (テルモ, 東京) を大動脈に挿入, 4-0 絹糸で固定後, Microinfusion pump (P-3, Farmacia, Sweden) を用い 4 分間で薬剤が注入できるように設定した (Figs. 2, 3)。大動脈内に留置した針は動注療法後速やかに抜

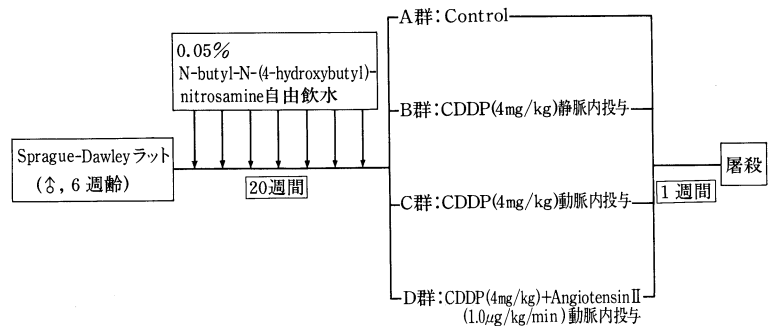


Fig. 1. Protocol of the studies inducing BBN bladder cancer and treating with CDDP in rats

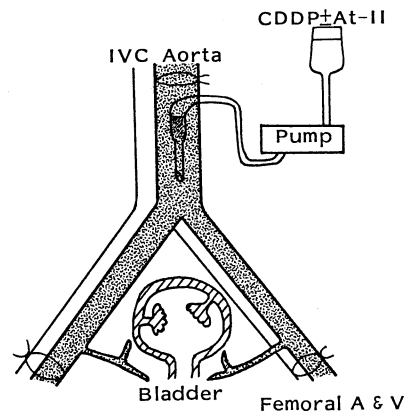


Fig. 2. Scheme of intra-arterial infusion system

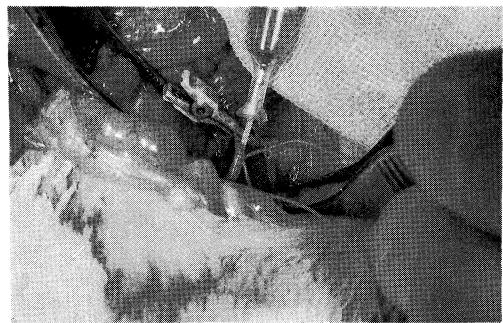


Fig. 3. Photograph during intra-arterial infusion chemotherapy using CDDP

去し, スポンゼル小片で圧迫止血した。閉腹は, 4-0 絹糸で2層に縫合し, 創部感染防止および絹糸の自己抜糸を防ぐ目的で Nobecutane spray を散布した。

処置後1週間目, BBN 投与後27週目に屠殺し, 腎および膀胱を摘出した。摘出膀胱は尿道

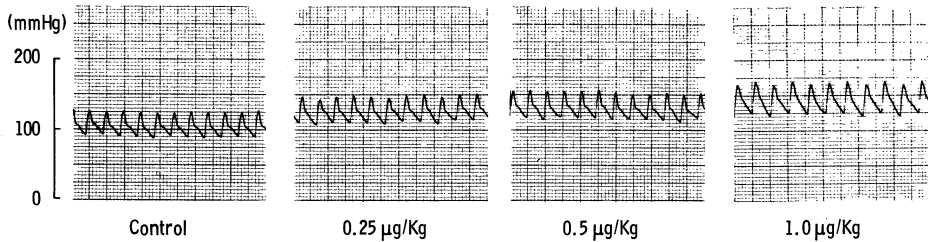


Fig. 4. Changes of body pressure using Angiotensin II

から頂部まで前壁を切開し尿を除去後、重量を測定、手術用顕微鏡 (K-280, 甲南カメラ研究所, 東京) を用いて誘発された膀胱腫瘍の数を数え、各腫瘍の直径 (R) をノギスを用いて測定した。腫瘍体積は宮川ら⁴⁾ の基準に従い、すべて球状のものとして想定し、容積を R^3 で計算した。なお、扁平な腫瘍は高さの平均が 0.1 mm であったため $0.1 \times R^2$ として計算を行った。その後矢状面で 2 分割し、一方を生理食塩水で洗浄後 CDDP 濃度測定用とし、他方をホルマリン固定後パラフィン包埋、HE 染色を行って病理組織学的に観察した。

CDDP 濃度測定は flameless 型原子吸光度計を用い、組織内総 platinum を $\mu\text{g platinum/g wet tissue}$ として表示した。

なお、あらかじめ AT-II の濃度設定のため以下の予備実験を行った。AT-II 投与による SD ラットの血圧の変動をみるため、4 頭の正常 SD ラットに前述同様の麻酔を施し、大動脈をクランプ後、心臓に向けて 20 ゲージ留置針を刺入し、固定後、多用途監視記録装置 (RM-45, 日本光電工業, 東京) に接続し血圧をモニターした。AT-II の投与は、30 ゲージリンパ管造影用針を用いて左腎静脈より、生理食塩水 (control), 0.25, 0.5, 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ の 4 群の濃度を用いて行った (Fig. 4)。得られた平均動脈圧はそれぞれ 102 ± 10 , 118 ± 8 , 128 ± 10 , 148 ± 10 mmHg であった。鈴木ら²⁾ によると、平均動脈圧 150 mmHg までの昇圧が腫瘍血流量の増大を最大とすると述べており、これにより AT-II の 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ を用いた。

推計学的検討は、同一 group の経時的変化

は対応のある Wilcoxon test を、それ以外は対応のない Wilcoxon test を行った。

結 果

実験開始より、BBN 誘発 (実験開始後 25 週目) までに、A および B 群それぞれ 1 頭ずつ死亡した。死因を検索するために解剖を行い検討したが、明らかな原因は判明できなかった。また、動注療法後 1 日目に B 群 1 頭、3 日目に B および C 群のそれぞれ 1 頭が死亡した。いずれも解剖で CDDP の腎障害を示す所見を認めた。これより、以下の検討はこの drop out 例を除く A 群 7 頭、B 群 7 頭、C 群 9 頭、D 群 13 頭を対象として行った。動注療法より、屠殺 (実験開始後 27 週目) までの体重の推移は動注療法後 2 日目で control 群を除く全群が低下傾向を示し、7 日目までその傾向は続いた。また、7 日目の変化をみると、B 群と A, C, D 群との差はやや顕著であったが、いずれの変化も推計学上有意なものではなかった (Fig. 5)。

つぎに、抗腫瘍効果を A, B, C, D の各群別に検討した (Figs. 6~9)。A 群では 7 頭中全例に移行上皮癌, grade 2 が認められ、stage は pT_{a,1} が 6 頭、pT₃ が 1 頭であった (Fig. 10)。これは福島ら⁵⁾ の報告と同様にラットの BBN 誘発膀胱癌は low grade, low stage のものが多いことと一致した。また、B 群と D 群に 1 頭ずつ膀胱発癌の認められないものがあったが、submucosal edema, necrosis などより治療による癌の完全消失と考えられた (Fig. 11)。B, C, D 群、特に CDDP を動注療法と

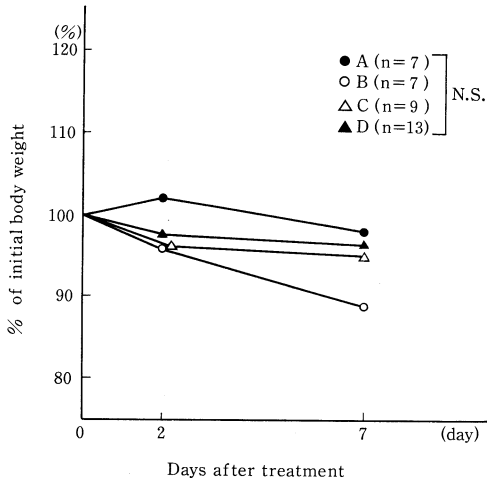


Fig. 5. Changes in average body weight of rats measured in 7th day on the various treatments

して使用したC, D群では, mucosal denudation が著しく, 残存している腫瘍細胞は変性もしくは壊死に陥っているものが多く認められた。しかも, このような変化は血管増生の著しい乳頭状増殖を示す腫瘍部に特長的であった。これに反して, 乳頭状腫瘍の base となる比較的血管増生の少ない部分(上皮内癌など)では, 変性は認められるものの残存する傾向にあった (Table 1).

各治療法別に摘出した膀胱重量を比較すると, A群; 0.62 ± 0.45 , B群; 0.38 ± 0.12 , C群; 0.17 ± 0.04 , D群; 0.19 ± 0.05 gであり, C, D群はA, B群のそれぞれに比し有意に軽く ($p < 0.01$), 膀胱重量の面からも動注療法は強力な抗腫瘍効果を示した。また, 前述した宮川ら⁴⁾の報告に基づく観察方法で行った各治療

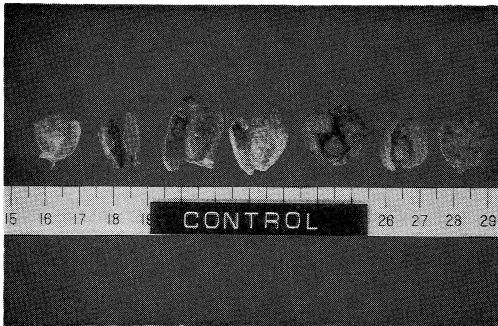


Fig. 6. The extirpated bladders with BBN tumors as control

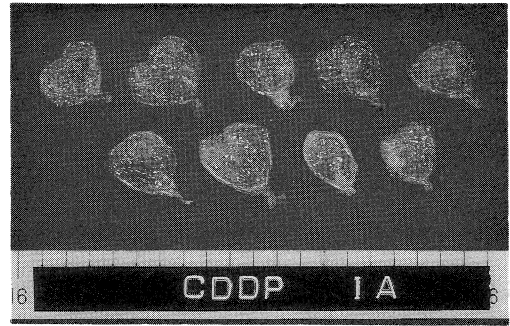


Fig. 8. The extirpated bladders with BBN tumors treated with CDDP intra-arterially

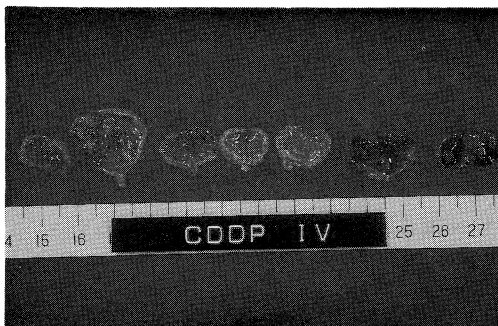


Fig. 7. The extirpated bladders with BBN tumors treated with CDDP intravenously

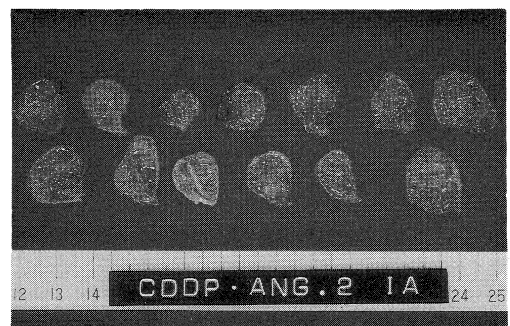


Fig. 9. The extirpated bladders with BBN tumors treated with CDDP and AT-II intra-arterially

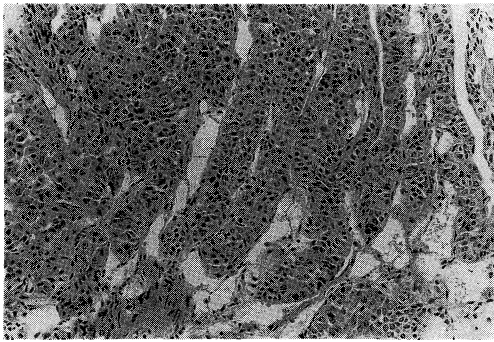


Fig. 10. High-power view of the photomicrograph (20×20) transitional cell carcinoma (G 2) is seen.

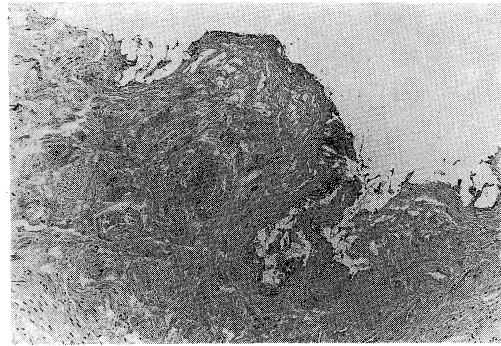


Fig. 11. Low-power view of the photomicrograph (4×20) cancer cells are prominently damaged and degeneration of fibrosis is also seen.

Table 1. Comparison of antitumor effects of the various treatments (1)

Treatment	No. of rats	Cancer (%)	Grade			Stage			
			1	2	3	pTis	pTa ₁	pT ₂	pT ₃
A	7	7 (100.0)		7			6		1
B	7	6 (85.7)		5	1		4	2	
C	9	9 (100.0)		8	1	2	7		
D	13	12 (92.3)		10	2	5	6	1	

Table 2. Comparison of antitumor effects of the various treatments (2)

Treatment	Weight of bladder (g)	Mean no. of tumors per rat	Mean volume of tumors per rat (mm ²)	Mean volume of a tumor
A	0.62±0.45	3.86±0.90	77.08±192.28	19.97
B	0.38±0.12	2.86±1.46	2.25± 2.12**	0.79
C	0.17±0.04	1.56±1.13	0.42± 0.59	0.27
D	0.19±0.05	1.77±1.74	0.60± 0.99	0.34

(Mean±S. D.)
 (*p<0.05, **p<0.01)

Table 3. Platinum concentration in tumor tissues and kidneys in rats

Treatment	No. of rats	μg platinum/g wet tissue (Mean±S. D.)	
		Bladder	Kidney
CDDP 4 mg/kg i. v.	7	2.60±0.94	9.48±1.54
CDDP 4 mg/kg i. a.	9	4.93±2.37	10.59±2.29 N. S.
CDDP 4 mg/kg + AT-II 1.0 μg/kg/min i. a.	13	6.18±1.77	11.08±3.52

(*p<0.05, **p<0.01)

法別の平均腫瘍数, 平均腫瘍体積および腫瘍1個あたりの平均腫瘍体積を比較すると, C, D群はA群に比し有意に低値であり抗腫瘍効果を示した (Table 2).

つぎに, CDDPを使用したB, C, D群における腎および膀胱の組織内総 platinum 濃度をみると, 膀胱では, B群; 2.60 ± 0.94 , C群; 4.93 ± 2.37 , D群; $6.18 \pm 1.77 \mu\text{g platinum/g wet tissue}$ であり, それぞれC, D群はB群に比し高い platinum 濃度を示した. しかし, AT-II 併用の有無ではその変化は軽微であった. また, 腎における組織内総 platinum 濃度をみると, B群; 9.48 ± 1.54 , C群; 10.59 ± 2.29 , D群; $11.08 \pm 3.52 \mu\text{g platinum/g wet tissue}$ であり, 動注および静注のいずれの手法でもその副作用としての腎毒性に対する影響には差がなかった (Table 3).

考 察

BBN 誘発ラット膀胱癌は1964年 Druckreyら⁶⁾が, BBNの経口投与によりラットの膀胱に選択的に癌を発生させることを見いだした. それ以来, 担癌動物モデルとして膀胱は病理学的に癌発生メカニズムを解析するのに適した臓器の一つとされ, 発癌, 制癌のいずれの対象としても広く用いられてきた. これは, BBN誘発ラット膀胱癌がその発生, 発育様式, 病理学的所見などにおいてヒト膀胱癌と極めて類似していることによる. 本腫瘍はその増殖型式として膀胱内腔への突出を主体とする乳頭状腫瘍がおもで, ヒト膀胱癌における乳頭状腫瘍が比較的 low grade, low stage であるということと一致している. したがって, 本検討がその対象を浸潤癌ではなく多発性表在癌にあることは, 臨床における動注療法が主に浸潤癌を対象としていることとやや趣を異にしている感拭えない.

しかしながら, 現在までの膀胱癌に対する動注療法の基礎的研究は, 鷺山ら⁷⁾の報告にみる他臓器発生移植癌の検討であり, その薬剤感受性, angiogenesis など自然発生の膀胱癌とはかなり相違しているように思われ, その点に

において, BBN誘発癌を対象とすることは, ヒト膀胱癌の治療に直結する情報を与えてくれると思われた.

抗癌剤の動注療法は, 選択的に腫瘍組織の薬剤濃度をあげることより優れた抗腫瘍効果を示すことが判明し, 各科領域の悪性腫瘍に対して広く臨床応用されつつある. 膀胱癌では, 1973年に Ogataら⁸⁾が internal iliac artery より Mitomycin C を注入して良好な結果を得たという報告後, 膀胱癌に対して強力な抗腫瘍効果を示す CDDP を単剤で使用し, 有効であったとする報告⁹⁾は多く認められつつある. しかし, 使用薬剤の選択, 動注方法などまだ一定の見解が得られていないのも現状である. 動注療法の基本的概念として, 伊藤¹⁰⁾らは動注療法を行う血管が腫瘍の栄養血管で, その血管の灌流領域が明らかであり, 理想的にはその領域が目的とする臓器のみに限局されていること, また, 注入する血管の血流が完全に維持されていることなどをその適応として述べている. これより膀胱癌は動注療法の適応の一つと考えられる. CDDP の体内動態は, 北島ら¹¹⁾によると $80 \sim 120 \text{ mg/m}^2$ one-shot 静注では総 platinum 濃度および蛋白非結合型 platinum 濃度は投与終了直後いずれも最高血中濃度を示すが, その後, 前者はなだらかな減衰を示すのに対して, 後者は半減期約30分で直線的に減衰し, 4時間以内に検出不能となったと述べている. また, Takahashiら¹²⁾の検討により, 生体内で抗腫瘍効果を示すのは蛋白非結合型 CDDP であることが判明し, より高濃度の蛋白非結合型 CDDP を標的臓器に送り込むことが, その効果を十分に発揮し得る投与方法と思われ, CDDP 動注療法は, その薬理動態に見合っていると考えられる. また, 松本¹³⁾によると, 動注療法時における末梢血中の非蛋白結合型 platinum 濃度は, 動注法と静注法とでは差を認めなかったと述べており, これによりリンパ節転移あるいは肺, 肝, 骨などの遠隔転移への薬物の作用は静注法と何ら差がないと考えられる.

以上のことより, CDDPの動注療法は高い抗腫瘍活性をもつ非蛋白結合型 CDDP を腫瘍組

織に選択的に送り込むことが可能であり、領域外の組織には静注法と同等の影響を与えることより転移巣への効果も認められ、また、特に腎障害などの重篤な副作用が動注療法のゆえに増悪しないと考えられた。

一方、抗癌剤の作用増強に関する研究の一つとして、鈴木ら²⁾は AT-II に対する正常血管と腫瘍血管の反応性の違いに注目した。これによると、AT-II 投与により腫瘍内血流量は相対的に増加し、抗癌剤の腫瘍組織への集積を来していると報告している。このことは、従来の化学療法の有力な作用増強の手段の一つとして受け継がれ広く臨床応用されている。ことに、動注療法では AT-II を抗癌剤と同時投与することにより、より効果的な増強が期待でき、また、副作用も少ないと考えられ、瀬尾、¹⁴⁾宮崎¹⁵⁾らの肝癌に対する基礎的検討や、Mitsuhata ら¹⁶⁾の膀胱癌に対する臨床的検討にみるごとく、すばらしい結果となっている。

作用増強の手段として、AT-II 投与のほか、動注療法時に栄養動脈を閉塞させ、より高濃度の薬剤を集中させる方法が考えられる。長山¹⁷⁾らはイヌ膀胱癌に対する Mitomycin C を用いた閉塞下動注療法に連れ、内腸骨動脈を結紮することにより、局所濃度は非結紮時のほぼ3倍になると述べた。また、Wile ら¹⁸⁾も CDDP を用いた家兎移植腫瘍で検討を行い同様の結果を報告している。これらの臨床応用として、堀ら¹⁹⁾が述べる balloon occluded arterial infusion (BOAI) があり、その有効率はヒト膀胱癌においても同様に高いものであった。

そこで、今回の実験を考察すると、AT-II 併用の有無でその抗腫瘍効果に差を認めなかったことは、動注療法を大動脈閉塞下に行っているため、本実験がいわゆる IA with stop flow の状態にあったことがまず考えられる。この方法だけでも通常の動注療法の数倍の腫瘍内薬剤濃度となることが予想され、これに AT-II を併用しても前述したような十分な作用増強効果を示さなかったと考えられた。1987年白浜ら²⁰⁾は BOAI に AT-II を併用し、13例中10例に

有効であったと述べているが、われわれの検討では BOAI を行う際に AT-II を併用しても作用増強は軽微であると思われた。

化学療法の進歩は新しい有効な抗癌剤の開発によるといっても過言ではない。しかし、従来の抗癌剤の有効性を十分に発揮できるような手段、投与方法を開発し、その有効率を上げることが現時点で重要な課題の一つと思われた。

結 語

BBN 誘発ラット膀胱癌を用いて、CDDP を一時血流遮断下に動脈内に投与し、その有用性について検討した。SD ラット(6週齢、雄)に対し、20週間0.05% BBN 溶液を自由飲水として摂取させ、実験開始後26週目に、A; control 群 (n=7), B; CDDP 4 mg/kg 静注群 (n=7), C; CDDP 4 mg/kg 動注群 (n=9) および D; AT-II (1.0 μg/kg/min) 併用 CDDP 4 mg/kg 動注群 (n=13) の4群に分け治療を行い、治療後1週間目に屠殺し比較検討した。また、動注方法は動脈および両大腿動脈をクランプ後行った。

1. control 群では、0.05% BBN 溶液の自由飲水により全例移行上皮癌、grade 2 の発癌が認められ、stage は pT_a1 6頭、pT₃ 1頭であった。

2. 各治療法別における体重の推移を比較すると、各群間に差を認めず CDDP 4 mg/kg の投与方法による副作用発現の頻度は特に差がなかった。

3. 各治療法別の膀胱重量は、それぞれ A 群; 0.62 ± 0.45 , B 群; 0.38 ± 0.12 , C 群; 0.17 ± 0.04 , D 群; 0.19 ± 0.05 g であり、これより動注 (C, D) 群は control (A) 群および静注 (B) 群のそれぞれに比し有意な抗腫瘍効果を示した。また、平均腫瘍数、平均腫瘍体積の比較では動注 (C, D) 群は control (A) 群に比し、有意な抗腫瘍効果を示した。しかし、AT-II の併用の有無では差を認めなかった。

4. 各治療法の膀胱の総 platinum 濃度をみると、B 群; 2.60 ± 0.94 , C 群; 4.93 ± 2.37 ,

D群; $6.18 \pm 1.77 \mu\text{g platinum/g wet tissue}$ と、動注(C, D)群は静注(B)群に比し強い抗腫瘍効果を示した。また、腎における総 platinum 濃度は、各療法間に差を認めず、治療方法による副作用の増強はないと考えられた。

稿を終えるにあたり、御助言、御指導を賜った本学泌尿器科教室 田中啓幹教授に深甚なる謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第26回日本癌治療学会総会(新潟)で発表した。

文 献

- 1) Klopp, C. T., Alford, T. C. and Bateman, J.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann. Surg.* 132: 811—832, 1950
- 2) 鈴木磨郎, 堀 勝義, 阿部郁夫, 齊藤祥子, 佐藤春郎: Angiotensin II を利用する癌化学療法の効果増強. *癌と化療* 8: 673—680, 1981
- 3) 伊藤公一, 榎原常泰, 半田 淳, 入江幸夫, 坪崎正寿, 松田 明: シスプラチン(NK 801)の安全性試験(第1報) —マウス, ラットおよびイヌにおける急性毒性試験—. *基礎と臨* 15: 5669—5686, 1981
- 4) 宮川美栄子, 吉田 修: N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) によるラット膀胱発癌に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) の効果. *癌と化療* 9: 258—262, 1982
- 5) 福島昭治, 長谷川良平: 発生と進展—1ラット. 山村雄一, 杉村 隆: 図説臨床[癌]シリーズ No. 4 膀胱癌. 東京, メジカルビュー社. 1986, pp. 117—127
- 6) Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S., Schmidt, C. H., Mennel, H. D. and Stahl, K. W.: Selektive Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl- und N-Butyl-N-butanol (4)-nitrosamin. *Z. Krebsforsch.* 66: 280—290, 1964
- 7) 鷺山和幸, 魚住二郎, 馬場恒男: Cis-Diamminedichloroplatinum (II) とその拮抗剤 Sodium Thio-sulfate 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. *日泌会誌* 73: 287—293, 1982
- 8) Ogata, J., Migita, N. and Nakamura, T.: Treatment of carcinoma of the bladder by infusion of the anticancer agent (mitomycin C) via the internal iliac artery. *J. Urol.* 110: 667—670, 1973
- 9) Stewart, D. J., Futter, N., Maroun, J. A., Murphy, P., McKay, D. and Rasuli, P.: Intra-arterial cisplatin treatment of unresectable or medically inoperable invasive carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 131: 258—261, 1984
- 10) 伊藤一二: 抗癌剤の動脈内注入法—転移性並びに原発性肝癌に対する肝動脈内挿管投与方法—. *最新医* 19: 2333—2344, 1964
- 11) 北島恵子, 福岡正博, 小林 貞, 楠 洋子, 高田 実, 根来俊一, 松井 薫, 酒井直道, 劉 震永, 滝藤伸英: Cisplatin 静注時の血中動態と副作用からみた至適投与方法の検討. *癌と化療* 14: 2517—2523, 1987
- 12) Takahashi, K., Seki, T., Nishikawa, K., Minamide, S., Iwabuchi, M., Ono, M., Nagamine, S. and Horinishi, H.: Antitumor activity and toxicity of serum protein-bound platinum formed from cisplatin. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* 76: 68—74, 1985
- 13) 松本誠一: 血中動態からみたシスプラチン投与方法の検討. *日癌治療会誌* 22: 621—631, 1987
- 14) 瀬尾泰雄: 動注癌化学療法における血流変化の与える影響に関する研究(第I報). *川崎医学会誌* 9: 133—148, 1983
- 15) 宮崎 勝: 肝悪性腫瘍に対する制癌剤動注療法の検討—特に肝内薬剤動態と血管作動性薬剤の併用効果について—. *日外会誌* 83: 1295—1306, 1982

- 16) Mitsuata, N., Seki, M., Matsumura, Y. and Ohmori, H.: Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with angiotensin II for advanced bladder cancer. *J. Urol.* 136: 580—585, 1986
- 17) 長山忠雄：膀胱癌の治療法に関する研究. 第1篇 膀胱癌に対する内腸骨動脈内接続注入法についての基礎的研究. *日泌会誌* 61: 271—283, 1970
- 18) Wile, A. G., Kar, R., Cohen, R. A., Jakowatz, J. G. and Opfell, R. W.: The pharmacokinetics of cisplatin in experimental regional chemotherapy. *Cancer* 59: 695—700, 1987
- 19) 堀 夏樹, 林 宣男, 木下修隆, 保科 彰, 栃木宏水, 川村寿一, 豊田 俊：膀胱腫瘍の臨床病理学的研究. 第2篇 選択的阻血動注療法の効果. *日泌会誌* 78: 2011—2015, 1987
- 20) 白浜 勉, 山下淳一, 萱島恒善, 陳 英輝, 柿木敏明, 落司孝一, 川原元司, 大井好忠, 小野原信一, 篠原慎治：膀胱癌に対する一時的血流遮断を併用した昇圧動注療法—シスプラチンを主剤として—. *日泌会誌* 78: 335—340, 1987