腎細胞癌の化学療法

第1報 MFC 療法

横須賀共済病院泌尿器科	里	見	佳	昭
横浜市立大学医学部泌尿器科教室	高	井	修	道
(主任: 高井修道教授)	中	橋	満	
国立横須賀病院泌尿器科	古	畑	哲	彦

CHEMOTHERAPY OF RENAL CELL CARCINOMA

1. MULTIPLE COMBINATION MFC THERAPY

Yoshiaki Satomi

From the Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

Shudo Takai, Mitsuru Nakahashi

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

(Chief: Prof. S. Takai)

Akihiko Furuhata

From the Department of Urology, Yokosuka National Hospital

Few anticancer chemotherapeutic drugs effective in renal cell carcinoma are available to date. The present study was undertaken to assess the efficacy of combination MFC therapy in advanced renal cell carcinoma.

A mixture of 4 mg of MMC, 200 mg of 5-FU and 40 mg of cytosin arabinoside was injected intravenously twice a week for the first two weeks and thereafter once a week. The therapy was used in 23 case of renal cell carcinoma with distant metastasis and more than 8 doses of MFC were given in 20 cases of them.

In no instances the therapy produced such a marked effect as complete response of metastatic lesions. However, in 4 (20%) of these 20 cases this combination regimen proved to be effective or fairly effective (minor response), producing a considerable reduction in metastatic lesions of cervical and hilar lymph node, complete relief of pain due to bone metastasis (with restoration of ability to walk), remission of metastatic lesions of abdominal lymph nodes, and a subsidence of ascites, each in one case. The results indicate that this combination therapy is worthy of trying in the treatment of renal cell carcinoma not as the first choice but the second or third.

要旨: 腎細胞癌に対する化学療法の第1報としてMFC療法の有効性について検討した。1) MFC療法(MMC 4mg, 5-FU 200mg, ara-C 40mg)を10回近く、又はそれ以上投与できた症例は20例で、その内、日本癌治療学会効果判定基準でいう有効例はなかった。ただ、minor response又はそれに近い症例は4例に認められた。第1選択として使用するには効果が少く問題はあるが、第2、第3選択剤として使用して良い化学療法と考える。2) 副作用は食欲不振、悪心(48%)、血小板減少(30%)などあり、特に1例は死亡しており、重篤な副作用もあることを銘記すべきであることを強調した。3) 現在、内外で腎細胞癌に有効であるといわれている薬剤を文献的に検討した。CCNU, vinblastineなどがその代表的なものであつた。

緒言

腎細胞癌の治療の第一は、根治的腎摘除術であるが、実はこの手術療法が効を奏する症例は意外と少ない。

私共の202例の統計¹⁾では、初診時すでに転移のあるものが59例(29.2%)、術後に転移が出現したものは52例(25.7%)で、合計55%までが転移が出現することにな

り、結局、腎細胞癌の半数以上が転移巣の治療に直面することになる。転移巣の治療は主として化学療法ということになるわけであるが、残念ながら腎細胞癌の化学療法は現在のところ、かなり悲観的であることは周知の事実である。ただ、この悲観的な状況の中で有効な化学療法を見つけない限り、腎細胞癌の治療成績の向上は望めないことになり、私共泌尿器科医として、絶望ばかりしてはいられないと考え、現にわずかではあるが有効であると言われている化学療法剤から少しずつ使用し、その有効性を検討してみた。その第一報として多剤併用療法である MFC 療法の有効性を論ずる。

対象及び方法

対象は、横浜市大病院、横須賀共済病院、国立横須賀病院、横浜南共済病院の腎細胞癌症例で、転移のある23例である。この遠隔転移は初診時のものは少なく、大部分は腎摘除術後に転移が出現した症例である。

MFC 療法は太田²⁾の原法に従い、MMC 4mg、5-FU 200mg、ara-C 40mg を生食30ml で溶解したものを、初めの2週間は週2回、次の週から週1回静注し、10回8週間で1クールとした。

効果判定は日本癌治療学会の癌化学療法の臨床効果判定基準に従った。即ち、二方向測定可能な病変の場合、腫瘍の長径と同一平面上でそれに交わる最大径の積を求め、その積の治療前後の割合をもつて判定した。著効は病変が全て消失し、新病変が出現しない状態が4週間以上持続したものをいい、有効とは縮小率が50%以上の状態が4週間以上持続し、同時に新病変の出現しない状態を言う。

私どもは、既に報告したように、stage IVを、更に初期、中期、末期にわけてその治療法を検討すべきことを主張しているが³⁾、今回、少し改良を加え、Table 1の如く分類することにした。

結 果

MFC 療法を施行した症例は Table 2 に示すように23例で、その内3例は副作用のため、3～4回の投与で治療を中断せざるを得なかった。残り20例はほぼ1クール近く又はそれ以上を投与できた症例である。癌治療学会の定める奏効率から言うとも全例とも有効例なく、20例中0で、0%の奏効率ということであつた。しかし、全く不変又は進行のみであつたわけではなく、Table 2 の症例①～④までは、癌治療学会が定める minor response に相当する効果があつたと言うことが出来る。これらの症例について、Table 3 に示した。

症例1は、両側上腕骨・大腿骨に転移があり、上腕もあげられず、歯もみがけず、歩行もほとんど出来ない状態であつたが、治療開始7回目頃より、上腕があげられるようになり、歯もみがけ、歩行も跛行ながらかなり出来るようになった。大腿骨の転移部位の X-P は Fig. 1 に示したが、X-P 上も改善をみている。投与15回目より、血小板が減少し、投与を中止していたが、疼痛が増大し、歩行障害が再度おこり、そのまま増悪の一途をたどつた。

症例2は、癌が下大静脈から心臓まで達する浸潤をしたため、腹水が著明となり、MFC 療法で腹囲は94cm から79.5cm まで減少した。しかし、血小板減少のため投与を中止したところ、10日目ごろより腹水は増大し、全身状態も増悪の一途をたどつた。この症例は、腹水のみ効果判定病変がないため、効果を判定することは困難であるが、腹水の著明な減少が約1カ月続いたことは何らかの response があつたと見るべきであろう。尚、利尿剤は入院時に用いたが余り効果なく、MFC 療法施行中は中止している。

症例3は脳転移巣の摘出手術後、左頸部及び肺門リンパ節転移が出現し、MFC 療法で左頸部リンパ節は30

Table 1 Proposed staging of advanced renal cell carcinoma (stage IV)

Stage	No of tumor	Diameter of a tumor	Total volume of tumors
IV-A (initial stage)	≤ 5	1 cm	$\leq 3 \text{ cm}^3$
IV-B (intermediate stage)	≤ 15	2 cm	$\leq 60 \text{ cm}^3$
IV-C (end stage)	> 16	2 cm	$> 60 \text{ cm}^3$

* Patients with peritonitis carcinomatosa, pleuritis carcinomatosa, ascites or cachexia are classified into stage IV-C.

Table 2 All cases of advanced renal cell carcinoma treated with MFC.

Case		Age	Sex	Metastatic Site	Nephrectomy	Grade	Stage	MFC Doses (time)	Side Effect	Response
No	Name									
1	K.T.	54	M	Bo-ext	Yes	III	IV-B	15	P-4.8,W-2400	M.R.
2	T.K.	30	F	Ad, Li, VC	No	II	IV-C	10	P-6.0	M.R.
3	S.Y.	58	M	Ly-H, Sc, Br	Yes	I	IV-C	11	Nothing	M.R.
4	H.Y.	69	F	Ly-Ret	Yes	I	IV-C	10	P-8.4, Ano	M.R.
5	O.F.	43	F	Lu	No	?	IV-C	10	P-7,W-2300	N.C.
6	H.K.	59	M	Ly-Sc, H	Yes	II	IV-B	18	Ane, Ano P-2.6,W-2800	N.C.
7	W.S.	68	M	Lu	Yes	III	IV-A	8	Ane, Ano P-5.0, Ano	N.C.
8	T.T.	62	F	Lu	Yes	III	IV-A	17	P-8.8, Ane	N.C.
9	Y.C.	67	F	Lu	Yes	III	IV-B	9	P-4, Ano	N.C.
10	K.To.	57	M	Lu	No	?	IV-C	8	P-2.8, Ane	P.D.
11	N.T.	55	F	Lu,Bo-LS,Ext	Yes	III	IV-C	16	P-5,Ane,Ano	P.D.
12	S.K.	50	F	Lu, Li	Yes	III	IV-C	10	P-4.5,W-1000 Ano	N.C.
13	M.A.	52	M	Pan	Yes	II	IV-A	10	P-7.9, Ane	N.C.
14	K.M.	64	F	Lu	Yes	II	IV-A	10	P-5.9, Ano	N.C.
15	S.H.	73	F	Lu, Li, Br	Yes	?	IV-C	3	Dia	P.D.
16	S.A.	57	F	Li, PC	Yes	II	IV-C	3	P-5.4	N.C.
17	S.Ka.	58	M	Lu	Yes	?	IV-B	28	P-8.9, Ano	N.C.
18	U.H.	67	M	Lu, Kid	Yes	I	IV-C	12	Nothing	N.C.
19	S.T.	65	M	Bo-LS, Il ₁	Yes	II	IV-C	8	Exanthema	N.C.
20	H.Ku.	69	M	Lu	Yes	III	IV-C	10	Nothing	N.C.
21	K.S.	65	M	Lu, Li	Yes	II	IV-B	10	P-9.4	N.C.
22	T.S.	55	F	Lu	Yes	I	IV-C	4	P-0.5, W-180 Ano, Dia	N.C.
23	G.U.	69	M	Lu	Yes	I	IV-C	10	Ano	N.C.

Bo: Bone, Ext: Extremity, Ad: Adrenal gland, Li: Liver, VC: Vena cava, Ly: Lymph node, H: Hilar node, Sc: Supraclavicular node, Br: Brain, Ret: Retroperitoneal node, Lu: Lung, LS: Lumbar spine, Pan: Pancreas, PC: Peritonitis carcinomatosa, Kid: Kidney, Il₁: Ilium, P: Platelet, W: WBC, Ano: Anorexia, Ane: Anemia, Dia: Diarrhea, M.R.: Minor response, N.C.: No change, P.D.: Progressive disease

Table 3 Minor response cases

No	Patient Name	Metastatic Site	Response	Duration of Response
1	K. T.	Bones of extremities	Disturbances in the gait improved markedly	6 weeks
2	T. K.	Adrenal gland Liver Vena cava	Ascites decreased circumference of abdomen 94 cm→79.5 cm Anorexia improved	4 weeks
3	S. Y.	Hilar and left supraclavicular lymph node, Brain	Lymph node reduced 30x24 mm→25x 21mm 45x 35 mm→43x 28mm	8 weeks
4	H. Y.	Retroperitoneal lymph node	The size of abdominal tumor reduced to 2/3	4 weeks

Fig. 1A Before treatment

Fig. 1B After treatment

Fig. 2A Before treatment tumor size 45×35mm

Fig. 2B After treatment tumor size 43×28mm

Table 4 Side reaction

Side Reaction	Cases
Thrombocytopenia (< 50,000)	7 (30 %)
Leukopenia (< 2,000)	2 (9 %)
Anorexia	11 (48 %)
Diarrhea	2 (9 %)

mm×24mm のものが、25mm×21mm に縮小し、又、肺門リンパ節は45mm×35mm あつたものが43mm×28mm に縮小した (Fig. 2)。1クール後は2週間で1回の投与にきりかえたが、その頃より食欲なくなり中止、その後2カ月位いでまたもとの大きさに増大してしまつた。minor response の範疇に入るものと考える。

症例4は腎摘後7年後に、後腹膜リンパ節への転移が出現した症例で、触診で小児頭大の腫瘤はMFC療法7回目頃より2/3くらいに縮小した。しかし、血小板減少のため10回で中止し、その後また漸次増大して来ている。

以上の minor response 例も有効期間が1カ月から2カ月の短期間であり、全例、副作用のため治療の継続が出来なかつた。

どの様な症例がやや有効なのか検討したが、low grade に必ずしも有効でなかつた。又、stage がすすんでいないほど有効であろうと考えたが、特に stage IV-A が有効ではなく、stage IV-C にやや有効 (minor response) 例が多かつた。

副作用については、Table 4 にまとめたが、頻度の多

いものは、食欲不振、悪心で48%にあり、次に血小板の減少 (5万以下) で30%であつた。一般には、MFC 療法は重篤な副作用は少ないと思われているが、私共は白血球の著明な減少に伴う肺炎のため死亡した症例を1例経験している。これは、症例22で、肺の多発性転移例で、型の如く MFC 療法をはじめ、10日目位より、白血球1,000以下に減少、血小板も10,000以下に減少し、2週間日には白血球200/mm³、血小板5,000/mm³ に減少した。白血球、血小板の輸液にもかかわらずその価は上昇せず、肺炎を合併し MFC 療法開始後3週間で死亡した。

考 按

1. 腎細胞癌の化学療法の現況

睾丸腫瘍、前立腺癌など、化学療法、ホルモン療法が、かなり奏効する様になつたのに対し、腎細胞癌の化学療法はかなり悲観的な状況にとどまつている。

現在までの、腎細胞癌の化学療法の代表的なものを文献的に集計してみると、古いものでは Table 5 に示す Woodruff ら⁴⁾ (1967年) が文献的に集計したものがある。これによれば243例中25例 (10.3%) の有効率である。しかし、この有効の内容がどの程度のものであるか判然としないし、又、有効例の多いものを集計したと思われるので、当然、実際より良い成績となつて来ていると考えられる。ただ、この内容をそのまま信ずれば、pyrimidine antagonists, nitrogen mustards, antibiotics に有効例が多いことがわかる。

その後、多くの症例を集計したものとしては Carter

Table 5 Summary of responses of 270 patients With advanced renal carcinoma to various chemotherapeutic agents (From Woodruff M.W. et al⁴⁾)

Classification	No Treated	No Objective Responses
Alkylating agents	79	7
Nitrogen mustards	35	4
Ethylenimine derivatives	8	1
Sulfonic acid esters	9	0
Dual antagonists	27	2
Anti-metabolites	83	11
Pyrimidine antagonists	47	7
Purine antagonists	26	2
Vitamin analogs	10	2
Alkaloids	20	1
Antibiotics	46	4
Miscellaneous	15	2
Totals	243	25

Table 6 Single agent activity in renal cancer

Drug	No Responses / No Evaluable Pts.	Response Rate (%)
Dibromodulcitol	4 / 19	21
Hydroxyurea	7 / 25	28
5-Fluorouracil	3 / 40	8
Adriamycin	4 / 56	7
CCNU	4 / 59	7
Methyl - CCNU	0 / 21	0
DTIC	1 / 29	3
Hexamethylmelamine	1 / 17	6
Cyclophosphamide	2 / 12	—
Chlorambucil	2 / 15	—
6-Mercaptopurine	1 / 15	—
Vinblastine	1 / 12	—
Bleomycin	1 / 7	—
Mitomycin C	4 / 36	11
Streptozotocin	0 / 10	—
L-asparaginase	0 / 1	—
5-Azacytidine	0 / 2	—
Total	35 / 376	9

From Carter et al⁵⁾

ら⁵⁾ (1975年) の報告を Table 6 に示す。これによれば376例中35例 (9.3%) の有効率で、特にその中でぬきんでて有効なものは、hydroxyurea の28%, alkylating agent の経口薬である dibromodulcitol の21%である。それに次ぐものとしては、MMC の11%、5-FU の8%などである。

その後の集計として大きなものは、Hrushesky ら⁶⁾ (1977年) のものがある。これは、現在までの集計で最大のものと思われるが、50%以上 (直径か、面積か、体積か不明だが) の縮小を、objective response として報告している。制癌剤の単独療法を Table 7 に、多剤併用療法を Table 8 に示した。単独療法では594例中、有効例64例 (10.8%) と先の2報告とほぼ同じ有効率であるが、特に前2者と異なる点は、vinblastine がかなり有効率が高いことを強調していることである。確かに135例中33例 (24.4%) と今までにない良い成績が示されている。ただ、これも、50%以下の縮小も有効の中に含まれており、厳密には complete remission 3例、partial remission 23例で有効率は19.3% (26/135) で、それでも尚、良い成績である。他剤との併用も報告されているが、68例中4例の partial remission とかえって悪い成績になっている。一方、多剤併用については、46例を集計

しているが、有効例はわずか2例 (4.3%) で、多剤併用療法の良い組み合わせは見つかっていないのが現状のようである。

1977年以降の文献及び先の3報告に集計されていないと思われるものの内、代表的な報告を集めたものが Table 9 である。Merrin ら⁷⁾は CCNU が20%に有効であると述べているが、Hahn ら⁸⁾の報告では7例に試み有効例がない。私共もこの薬剤については第2報で少し詳細に述べてみたい。その他では、Schnitker ら¹¹⁾の ifosfamide が驚くほど良い成績を報告しているが、私共も5例とわずがではあるが使用したが全例無効であり、この薬剤ももう少し症例を増して検討してみないと結論が出せないのではないかと思われる。cyclophosphamide については Hahn ら⁸⁾が36例に使用したが、1例にのみ partial remission があるだけで有効な薬剤とは言えそうもない。多剤併用療法の報告としては、CCNU 又は vinblastine を主体としたものが多い。Amiel ら¹³⁾は CCNU と vinblastine 又は VM 26を用い、57例中7例 (12.2%) に有効であることを報告し、Richards ら¹⁴⁾は CCNU, bleomycin, adriamycin の併用で14例中3例 (21.4%) に有効であつたと述べ、Katakhar ら¹⁵⁾は、vinblastine, adriamycin, hydroxyurea の3制癌剤のほか

Table 7 Single-agent chemotherapy of renal cell carcinoma

Drugs	Patients Evaluated	50% Objective Response
Alkylating agents		
Cytoxan	44	0
Nitrogen mustards	35	4
BCNU	2	0
CCNU	18	0
MeCCNU	79	7
Hydroxyurea	45	5
Thiotepa	22	2
Azotepa	2	0
Dimethyltriazeno imidazole carboxamide	4	0
Sulfonic acid esters	9	0
AB 132	14	0
AB 103	6	1
Hexamethylamine	17	1
Dianhydrogalactitol	11	1
Antimetabolites		
5-FU	51	5
5-FUDR	4	1
6-Mercaptopurine	26	2
Arabinoside -C	2	0
5-Azacytidine	4	0
Hadacin	3	0
Thiocarbolamide	1	0
Pyrazo pyrimidines	1	0
Vitamin analogues		
Methotrexate	5	0
5-Aminonicotinamide	7	2
Antibiotics		
Adriamycin	3	0
Mithramycin	4	0
Actinomycin D	4	0
Mitomycin C	2	0
Bleomycin	3	0
Plant alkaloids		
Vinblastine	135	33
Vincristine	6	0
Epidophylotoxin VP16	5	0
Metals		
Cisplatinum	20	0
Total	594	64

From Hrushesky and Murphy⁶⁾

に medroxyprogesterone も加え 4 者併用療法の成績を報告しているが、8 例中 5 例に有効であり、現在までの報告で最も良い成績の 1 つであつた。

以上は文献的に検討したものであるが、vinblastine, CCNU が全体的に有効率が高い結果であつた。

MFC 療法は 1971 年に太田²⁾が臨床的に使用した方法である。太田らの成績では、胃癌 40% (34/85), 大腸癌 43% (9/21), 肺癌 24% (19/79) で、237 例中 36% に有効例が見られる良い成績であつた。MFC 療法は、腺癌系の悪性腫瘍に有効であると言われているが、そのために腎腺癌である腎細胞癌に使用してみたわけではない。私共は膀胱腫瘍の末期に MFC 療法を以前より試みて、かなりの有効例を経験し、また、多剤併用療法としては比較的副作用の少ない方法であると考えていたため、今回、腎細胞癌への使用を試みたわけである。

しかし、実際には期待したような良い結果ではなく、癌治療学会の奏効率の規定から判定すると全例有効ではなかつた。しかし、全く無効というわけではなく、minor response 又はそれに準ずる症例が 4 例あり、有効な化学療法が少ない腎細胞癌の治療剤としては、無効として無視することはできないと言えよう。ただ、第一選択の薬剤ではないと言えそうであるが、第 2, 第 3 選択としては使用してみても良い化学療法ではないかと考えている。

副作用について言えば、これもはじめ期待していたほど安全ではなく、1 クール 10 回の投与がかなり困難な症例も多く、特に 1 例は 4 回の投与で死亡しており、副作用も決して安全ではないことを銘記すべきであろう。

結 語

腎細胞癌に対する化学療法の第 1 報として MFC 療法の有効性について検討した。

Table 8 Combination chemotherapy of advanced renal cell carcinoma

Investigator	Chemotherapy	Patients Evaluated	Objective Response
Merrin et al.	MeCCNU + vinblastine	15	1
Merrin et al.	CCNU + vinblastine	6	1
Samson et al.	Vinblastine + bleomycin + cis-dichlorodiammine-platinum (II)	4	0
Johnson et al.	Vincristine + hydroxyurea	15	0
Lokich and Harrison	Adriamycin + dimethyltriazeno imidazole carboxamide	3	0
Lokich and Harrison	Mitomycin C + 5-FU	3	0
Total		46	2 (5%)

From Hrushesky and Murphy⁶⁾

Table 9 Chemotherapy of advanced renal cell carcinoma

Investigator	Chemotherapy	Pts. Evaluated	Objective Response (C.R.) (P.R.)
Merrin et al ⁷⁾	CCNU	20	4
Hahn et al ⁸⁾	CCNU	7	0
Hahn et al ⁸⁾	Tio-TEPA	7	1 (1)
Hahn et al ⁹⁾	Cyclophosphamide	36	1 (1)
Hahn et al ⁸⁾	Vinblastine	10	0
Hahn et al ⁸⁾	Bleomycin	7	0
Johnson et al ¹⁰⁾	Bleomycin	20	2
Schnitker et al ¹¹⁾	Ifosfamide	22	11 (3) (8)
Ootaguro et al ¹²⁾	Ifosfamide	10	1
Amiel et al ¹³⁾	CCNU + VCR (or VM26)	57	7 (2) (5)
Richards et al ¹⁴⁾	CCNU + BLM	16	1 (1)
Richards et al ¹⁴⁾	CCNU + BLM + ADM	14	3 (3)
Katakhar et al ¹⁵⁾	VBL + ADM + Hyd.U + MPA	8	5 (1) (4)
Lokich et al ¹⁶⁾	5FU + MTX + CPM + VCR + Predonisone	4	0

CCNU: chloroethyl-cyclohexy nitrosourea. Tio-TEPA: tespamin. VBL: vinblastine
VCR: vincristine. BLM: bleomycin. ADM: adriamycin. Hyd.U: hydroxyurea.
MPA: medroxyprogesterone acetate. MTX: methotrexate. CPM: cyclophosphamide.

1) 1クール近く、又はそれ以上投与できた20例中、日本癌治療学会効果判定基準でいう有効例はなかった。ただ、minor response 又はそれに近い症例は4例あった。第一選択としては使用出来ないが、第2、第3選択として使用しても良い化学療法と思われる。

2) 副作用は、食欲不振、悪心(48%)、血小板減少(30%)などあり、特に1例は死亡しており、重篤な副作用もあることを銘記するよう強調した。

3) 現在、腎細胞癌に有効であると言われている薬剤を内外の文献より調べてみた。CCNU, vinblastine などがその代表的なものようであつた。

本論文の要旨は第18回日本癌治療学会総会で発表した。

文 献

- 1) 里見佳昭, 高井修道, 近藤猪一郎, 岩崎孝史, 吉邑貞夫, 福島修司, 古畑哲彦, 石塚栄一: 腎細胞癌の stage 及び grade と予後. 日泌尿会誌, **72**, 278—287, 1981.
- 2) 太田和雄, 栗田宗次, 西村 稔, 小川一誠, 亀井良孝, 今井邦之, 有吉 寛, 片岡邦之, 村上 稔, 他: 悪性腫瘍の化学療法における多剤併用 MFC 療法. 日癌治, **6**, 267—276, 1971.
- 3) 里見佳昭, 高井修道, 岡本重禮, 福島修司, 近藤猪一郎, 吉邑貞夫, 古畑哲彦, 石塚栄一: 転移のある腎細胞癌患者における腎摘除術の適否. 泌尿紀要, **25**, 237—242, 1979.
- 4) Woodruff, M.W., Wagie, D., Gailani, S.D. and

Jones, R. Jr.: The current status of chemotherapy for advanced renal carcinoma. J. Urol., **97**, 611—618, 1967.

- 5) Carter, S.K. and Wasserman, T.H.: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer, **36**, 729—747, 1975.
- 6) Hrushsky, W.J. and Murphy, G.P.: Current status of the therapy of advanced renal carcinoma. J. Surg. Oncol., **9**, 277—288, 1977.
- 7) Merrin, C., Mittelman, A., Fanous, N., Wajzman, Z. and Murphy, G.P.: Chemotherapy of advanced renal cell carcinoma with vinblastine and CCNU. J. Urol., **113**, 21—23, 1975.
- 8) Hahn, D.M., Schimpff, S.C., Ruckdeschel, J.C. and Peter, H.: Single-agent therapy for renal cell carcinoma: CCNU, vinblastine, thio TEPA or bleomycin. Cancer Treat. Rep., **61**, 1585—1587, 1977.
- 9) Hahn, R.G., Bauer, M., Wolter, J., Creech, R., Bennett, J.M. and Wampler, G.: Phase II study of single-agent therapy with megestrol acetate, VP-16-213, cyclophosphamide and dianhydrogalantitol in advanced renal cell carcinoma. Cancer Treat. Rep., **63**, 513—515, 1979.
- 10) Johnson, D.E., Chaband, R.A., Holoye, P.Y. and Samuels, M.L.: Clinical trial of bleomycin (NSC-125066) in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Cancer Chemother. Rep., Part 1, **59**, 433—435, 1975.
- 11) Schnitker, J., Brock, N., Burkert, H. and

- Fichtner, E.: Evaluation of a cooperative clinical study of the cytostatic agent ifosfamide. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **26**, 1783—1793, 1976.
- 12) 大田黒和生, 上田公介, 新島端夫, 川井 博, 松本恵一, 河合恒雄, 木下健二, 和志田裕人, 吉田 修, 園田孝夫, 大森弘之, 酒徳治三郎, 太田和雄: 泌尿器系悪性腫瘍に対する Z 4942 (ifosfamide) の臨床評価. *泌尿紀要*, **27**, 460—469, 1981.
- 13) Amiel, J.L., Cukier, J., Droz, J.P. and Ayed, F.B.: Cancer of the kidney. Trial of chemotherapy. *Nouv. Pres. Médic.*, **23**, 2335—2337, 1979.
- 14) Richards, F. II, Muss, H.B., White, D.R., Cooper, M.R. and Spurr, C.L.: CCNU, bleomycin and methylpredonisolone with or without adriamycin in renal cell carcinoma: a randomized trial. *Cancer Treat. Rep.*, **61**, 1591—1593, 1977.
- 15) Katakhar, S.B. and Franks, C.R.: Chemohormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma with adriamycin, hydroxyurea, vinblastine and medroxyprogesterone acetate. *Cancer Treat. Rep.*, **62**, 1379—1380, 1978.
- 16) Lokich, J.J. and Harrison, J.H.: Renal cell carcinoma: Natural history and chemotherapeutic experience. *J. Urol.*, **114**, 371—374, 1975.

(1981年12月12日受付)