

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

実践がん化学療法 (2001) :180~189.

肺がんの化学療法 緒言

大崎能伸

1 緒言

大崎 能伸

旭川医科大学医学部第一内科学講座

1. 肺がんの治療戦略

悪性腫瘍は日本のみならず、先進諸国での死亡原因として極めて重要な疾患の一つである。日本では悪性腫瘍によって人口10万人あたり約200人が死亡する。悪性腫瘍の中でも肺がんは男性の死因の第1位を占め、1996年の統計では35,023人が死亡した。女性は13,018人が死亡し、肺がんは胃がん、肝臓がんに次いで悪性腫瘍による死因の第3位である。わが国では現在も肺がん患者の死亡数の減少傾向がみられず、かえって年々増加している¹⁾。

1997年の男性の喫煙率は56.1%、女性は14.1%¹⁾と、わが国では喫煙率が極めて高い。また、人口の高齢化が進み、今後の肺がん患者の増加と高齢化が極めて深刻な事態を招くことが予想される。それゆえ、増加する肺がん患者に対し、有効な治療法を開発することが強く求められている。

進行した肺がんの現在の治療成績は満足できるものではないが、従来に比べると治療により生存期間の延長が期待できるようになった。この治療法の改善はおもに手術療法の進歩と、反復された化学療法の臨床研究によるものが大きい。しかし、肺がんは進行してから発見されることが多く、とくに、非小細胞肺癌や高齢者肺がんに対する有効な治療の計画は難しい。

肺がん患者に抗がん剤を用いた化学療法を計画する場合は、小細胞肺癌のように標準的治療法が確立されつつある疾患と、非小細胞肺癌のように標準的治療法が明確でない疾患とでは治療戦略が異なる。標準的治療を行う際には、その治療プロトコルの症例選択基準、抗がん剤あるいは放射線の使用量とそのスケジュール、休薬や中止基準から逸脱しないように厳重な注意が必要である。その理由は、大規模な臨床第III相試験により有効性が示された標準的治療法でも、その臨床第III相試験と条件が等しい患者の場合にのみ効果の再現性が期待できるからである。抗がん剤を使用する治療ではしばしば副作用が致死的なので、症例選択基準、抗がん剤の使用量や治療スケジュールなどのいずれかを標準的治療から変更する場合には、その条件での安全性や有効性が臨床試験を通じて確認されていることが必要である。

高齢者の症例、全身状態の悪い (poor risk) 症例や非小細胞肺癌などの治療のときのように、その症例での標準的治療が明らかでない場合は、原則としてそれまでに行われてきた大規模臨床試験の結果をよく考慮して治療戦略を考える。今まで経験的に行われてきた治療方法についても、その治療が行われる科学的な根拠をよく考慮して施行するか、治療を見合わせるかを決定すべき

表 4-1-1 肺癌の病期分類

病期分類法				要 約	
Occult carcinoma	TX	N0	M0	TX	細胞診のみ陽性
Stage 0	Tis	N0	M0	T1	腫瘍の主径 ≤ 3 cm
Stage IA	T1	N0	M0	T2	腫瘍の主径 > 3 cm, 主気管支への進展が気管分岐部から ≥ 2 cm, 臓側胸膜への浸潤, 部分的な無気肺
Stage IB	T2	N0	M0	T3	胸壁・横隔膜・心膜・縦隔胸膜への浸潤, 主気管支への進展が気管分岐部から < 2 cm, 一側全肺の無気肺
Stage IIA	T1	N1	M0	T4	縦隔・心臓・大血管・気管分岐部・気管・食道・椎骨への浸潤, 同一肺葉内に存在する腫瘍結節, 悪性胸水
Stage IIB	T2	N1	M0	N1	同側気管支周囲, 同側肺門
	T3	N0	M0	N2	同側縦隔, 気管分岐部
Stage IIIA	T1	N2	M0	N3	対側縦隔または対側肺門, 斜角筋前または鎖骨上窩
	T2	N2	M0	M1	遠隔転移, 複数の肺葉の腫瘍結節
	T3	N1, N2	M0		
Stage IIIB	Any T	N3	M0		
	T4	Any N	M0		
Stage IV	Any T	Any N	M1		

である。科学的な根拠のない治療や、報告例のない治療法は日常臨床の場では採用しないことが望ましい。とくに致命的な副作用が起こりうる肺がん化学療法では、このような evidence based medicine の考え方が強く反映される必要がある。

肺がんの化学療法の治療成績は、標準的治療法が確立されつつある小細胞肺癌においても満足できるものではない。したがって、治療法の改善は、患者数の増加に鑑みても、肺がんの治療医にとって急務である。効果のある新しい治療法の開発は、科学的な手法を用いた臨床研究によるのみ可能である。有効な肺がんの化学療法を新たに開発するためには、今後とも臨床第 I・II 相試験、第 II 相試験や第 III 相試験などの大規模な臨床試験が繰り返される必要がある。

2. 肺がんの種類と病期診断

肺がんの主な組織型は大きく、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、小細胞癌の 4 型に分類される。肺がんの多くは扁平上皮癌、腺癌で、小細胞癌は肺がんのおよそ 15~20% を占める。扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌は早期に発見されれば外科的治療で長期の生存が得られるが、進行した症例では放射線治療や化学療法の効果が少ない。これに対して、小細胞肺癌では早期に転移することが多いため、一般的には手術されない。しかし、小細胞癌は非小細胞癌と異なり、放射線や抗がん剤感受性が高く、化学療法によって治癒も得られる。これらの理由により、臨床的には扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌の 3 種を非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) とし、小細胞癌 (small cell lung cancer; SCLC) と区別する。

小細胞肺癌では、その治療の戦略上、病期分類よりも片側胸郭に限局する限局型 (limited dis-

表 4-1-2 主要臓器機能の適応基準

白血球数 $\geq 4,000/\mu\text{l}$
好中球 $\geq 2,000/\mu\text{l}$
ヘモグロビン $\geq 9.5\text{g/dl}$
血小板 $\geq 100,000/\mu\text{l}$
T-bil $\leq 1.5\text{mg/dl}$
AST, ALT $\leq 100\text{IU/l}$
Serum creatinine $\leq 1.2\text{mg/dl}$
Creatinine clearance $\geq 60\text{ml/min}$
PaO ₂ $\geq 60\text{Torr}$

ease ; LD) と、それを越えて進展する進展型 (extensive disease ; ED) によく分類される。限局型小細胞癌では放射線と化学療法の併用療法、進展型では化学療法が行われる。手術は原則的に行われませんが、ごく早期のものに外科的治療のみを行った場合、および、切除後に小細胞癌と診断されて術後に化学療法を行った場合の治療成績は明らかではない。

非小細胞肺癌はその病期によって治療法が異なるので、正確に病期を決定する必要がある (表 4-1-1)。とくに、縦隔リンパ節転移と遠隔転移の有無が重要である。一般に II 期までは外科的切除が選択される。IIIA 期は欧米では手術されないことが多いが、日本では施設によって治療方針が異なる。IIIB 期と IV 期は外科的切除の対象とはならない。したがって、非小細胞肺癌では切除不能の IIIA 期、IIIB 期と IV 期が化学療法の対象になる。

3. 肺がんの化学療法の適応基準

肺がんの治療に化学療法を選択する場合、その対象となる症例は十分に主要臓器機能を保っていることが望ましい (表 4-1-2)。一般に化学療法の適応となる症例の基準は、①肺がんの組織診断や病期診断が確定している、②全身状態が良好 (PS で 0~2)、③20歳以上で75歳未満、④骨髄、肝、腎、肺機能が保持されているうえで、⑤化学療法を受けることを承諾した症例である。最近のプロトコルでは年齢の上限を定めないものもみられる。このような基準のほかに、各薬剤の適応基準があるので、使用時には必ず参照する。

4. 治療効果の評価

肺がんの治療効果の判定は、画像上の腫瘍陰影の縮小率によって判定する日本肺癌学会の判定基準がよく用いられる²⁾。計測評価の方法は、2方向測定可能なものは腫瘍影の長径とそれに直角に交わる最大径の積を算出する。2つ以上測定可能病変がある場合は、それぞれの積の和を算出する。2方向測定困難な場合は、1方向のみを測定する。効果の判定は、①臨床的に観察しうるすべての腫瘍所見が、ほぼ完全に消失し、その期間が4週間以上持続するものを著効 (CR)、②少なくとも4週間、腫瘍の2方向の径の積が50%以上縮小したものまたは1方向のみ測定可能な場合は30%以上の縮小が認められたものを有効 (PR)、③2方向測定可能病変の縮小率が50%未満、1方向測定可能病変においては縮小率が30%未満であるか、またはそれぞれの25%以内

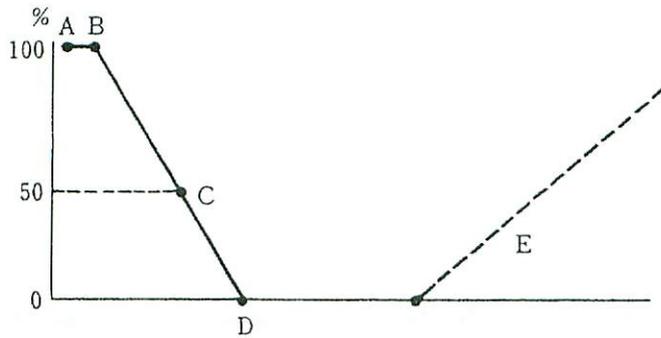
文献²⁾より引用。

図4-1-1 奏効期間の決め方

A：治療開始年月日，B：初めて明らかな腫瘍縮小を認めた年月日，C：50%以上の縮小に到達したと認めた年月日，D：完全消失と認めた年月日，E：一度縮小した病変の明らかな増大，または新病変の出現を初めて認めた年月日．奏効期間は著効(CR)の期間はD-E，有効の期間はC-E，全奏効期間はA-Eである。

の増大にとどまり，腫瘍による二次的病変が増悪せず，かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合を不変(NC)，④測定可能病変の積または径の和が25%以上の増大，または他病変の増悪，新病変の出現がある場合を進行(PD)と判定する．⑤CRおよびPRの条件に満たない症例で，2方向測定可能病変の50%または1方向測定可能病変の30%以上の縮小が4週間未満持続した症例および，2方向測定可能病変の25%以上50%未満の縮小が4週間以上持続した症例はminor response(MR)として別途に記載する．ただしMRは奏効率の算出に加えてはならない。

奏効期間は治療開始日，初めて明らかな腫瘍縮小を認めた年月日，50%以上の縮小に到達したと認めた年月日，完全消失と認めた年月日，一度縮小した病変の明らかな増大，または新病変の出現を初めて認めた年月日などから決める(図4-1-1)。

5. 化学療法の対象になる肺がん

1) 小細胞肺癌

1970年代から多剤併用化学療法が小細胞肺癌に対する主な治療方法とされてきた．化学療法が行われる以前の小細胞肺癌の中間生存期間は，限局型で3ヵ月，進展型で1.5ヵ月に過ぎなかった．多剤併用化学療法と放射線治療が行われるようになって，それぞれ12～16ヵ月，7～11ヵ月に改善した(表4-1-3)．また，限局型小細胞肺癌では10%程度の5年生存率が得られるようになった³⁾．多剤併用化学療法は副作用の強い治療であるが，1981年の世界肺癌会議(International Association for the Study of Lung Cancer；IASLC)の報告では，小細胞肺癌の治療を目的とした治療のためには，治療に伴う重篤な毒性の出現頻度は20から30%，死亡率は5%程度までが許容範囲とされた⁴⁾．小細胞肺癌の治療法は，限局型と進展型で異なる。

表 4-1-3 治療法の進歩による小細胞肺癌の生存期間の変化

	生存期間	
	限局型	進展型
化学療法前		
支持療法のみ(中間)	3ヵ月	1.5ヵ月
手術(5生率)	<1%	—
放射線療法(5生率)	1~3%	—
化学療法		
単剤(中間)	6ヵ月	4ヵ月
多剤併用		
中間生存期間	10~14ヵ月	7~11ヵ月
5年生存率	2~8%	0~1%
化学放射線治療		
中間生存期間	12~16ヵ月	7~11ヵ月
5年生存率	6~12%	0~1%

(文献3)より改編引用)

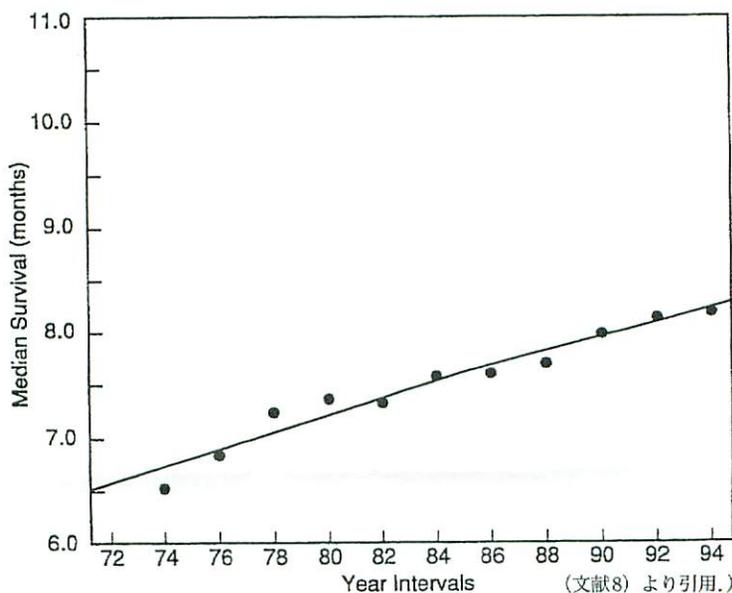


図 4-1-2 1973年から1994年までの進展型小細胞肺癌の中間生存期間の変化。

a) 限局型小細胞肺癌

限局型小細胞肺癌は多剤併用化学療法により3年生存率, 5年生存率が大幅に改善された上皮性悪性腫瘍の一つである。限局型小細胞肺癌の治療では80から95%の奏効率(CR+PR)が得られ, CRは40から70%である。中間生存期間は12~16ヵ月で, 2年生存率は10~25%, 5年生存率は6~12%である³⁾。現在ではCDDPとETPの併用化学療法に放射線治療を加えることで治癒が得られるようになり, この治療法が標準的と考えられる。長期生存例からは2次発

がんが見られるようになってきた⁵⁾。

b) 進展型小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌は限局型小細胞肺癌と同様に化学療法が有効な肺がんである。多剤併用化学療法が行われるようになり、進展型小細胞肺癌の生存期間は大幅に延長した。しかし、長期生存率や治癒率の点からは、治療効果はいまだに満足できるものとはいえず、さらに研究が必要である。進展型小細胞肺癌に対して多剤併用化学療法を行うと、90%程度の奏効率が得られ、CR率は40～50%、中間生存期間は9～15.1ヵ月との報告もみられる⁶⁾。しかし、現在の治療法による3年生存率は3%以下である⁷⁾。

1973年から1993年に北米で行われた進展型小細胞肺癌に対する21事例の臨床第III相試験の結果を解析すると、1973年から1981年までは中間生存期間が7.0ヵ月であったが、1982年から1990年では8.9ヵ月と有意に生存期間が延長した⁸⁾。生存期間は年代とともに延長する傾向がある(図4-1-2)。生存期間が延長した主な理由は、①比較試験の繰り返しにより、より良い多剤併用療法が開発されたこと、②共通のプロトコールで治療するために支持療法が改善したことが挙げられる。したがって、進展型小細胞肺癌ではその時点で標準的とされる多剤併用療法と十分な支持療法を行うべきである。また、今後とも生存期間の延長が期待できるので、臨床第III相試験を中心とした研究成果の蓄積が待たれる。

2) 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌ではその進展度によって生存期間と治療法が異なる(表4-1-4)。手術によるIA期の5年生存率は80%前後であり、化学療法や放射線治療を追加する意義はない。IB期、II期、IIIA期(T3N1M0)では、手術のあとに化学療法を追加する術後補助化学療法(adjunct chemotherapy)が有効であるとする報告もあるが、5年生存率を5%程度上昇させるに留まり、化学療法を追加する意義は大きいとはいえない。新薬を用いた術後補助化学療法の意義について、引き続き検討する必要がある。これらの臨床研究によって術後補助化学療法の有効性が明らかになるまでは、手術に連続した化学療法は日常臨床の標準的治療とはいえない。

縦隔リンパ節に転移があるN2症例で遠隔転移のないIIIA期、IIIB期では、手術適応例の手術後の予後は不良で、5年生存率は14%程度といわれる⁹⁾。治癒切除できた症例でも5年生存率は19%程度に過ぎない¹⁰⁾。この病期の症例では、手術前に化学療法か化学療法併用放射線療法を行う術前補助化学療法(neoadjuvant chemotherapy)と、術前補助放射線化学療法(neoadjuvant radiochemotherapy)の有効性が検討されている。これらの治療法はいずれも副作用が強く、治療に関連した死亡例もしばしば経験される。術前補助化学療法も術前補助放射線化学療法もIIIA期、IIIB期の非小細胞肺癌の標準的治療法とはまだ言えず、今後の研究成果の蓄積が待たれる。

臨床病期IIIB期、IV期の非小細胞肺癌についてのmeta-analysisの結果、CDDPを含んだ化学療法は1年生存率を10%、中間生存期間を1.5ヵ月改善するということが報告¹¹⁻¹²⁾された。meta-analysisは過去に出版された成績をもとに解析するため、publication biasがかかる可能性を考慮しなくてはならない。IIIA期、IIIB期で手術適応のない症例では、CDDPを中心とした2剤ある

表 4-1-4 非小細胞肺癌の生存率

Stage	T	N	M	5年生存率(%)
Occult carcinoma	x	0	0	80~100
0	is	0		
I	1	0	0	60~80
	1	0	0	60~80
II	1	1	0	25~40
	2	0	0	25~40
IIIA	3	0	0	10~30
	3	1	0	10~30
	1~3	2	0	10
IIIB	Any T	3	0	<5
	T4	Any N	0	
IV	Any T	Any N	1	<5

(文献 20) より改編引用)

いは3剤を併用した化学療法が有効であるとされている。また新しい抗がん剤の登場により、非小細胞肺癌でも40%近い奏効率が得られるようになった¹³⁾。これらの新薬は非小細胞肺癌の生存期間をのばし、QOLを改善する可能性がある¹⁴⁾。しかし、現状では、化学療法を行った群と支持療法のみをの群との間に長期生存率に大きな差がないこと、副作用が心配されること、入院が必要な場合があることなどから、IIIA期、IIIB期で手術適応のない症例での化学療法に対しては慎重な適応の決定が必要である。

遠隔転移のあるIV期の非小細胞肺癌の中間生存期間は8ヵ月程度である。この病期の患者に対して化学療法を行っても、明らかな生存期間の延長は得られていない。IV期の非小細胞肺癌症例に対しては支持療法のみが行われることもある。IV期の非小細胞肺癌症例に対する化学療法は、患者の強い希望があるとき、研究的治療が必要とされているときなどに考慮することがよいと思われる。

非小細胞肺癌患者に化学療法を計画するときも、その時点での標準的化学療法を第一に選択する原則に変わりはない。現時点ではCDDPを中心とした併用化学療法がその候補の一つであろう。しかし、CDDPとどの薬剤の組み合わせが非小細胞肺癌の標準的化学療法となるかについては、今後の研究の展開を待たねばならない。

3) がん性胸膜炎

がん性胸膜炎では胸水の増量に伴い、呼吸困難、咳嗽、胸痛、胸部圧迫感などの症状がみられる。胸水の増加によって、患者は拘束性肺機能障害をきたし、さらに胸腔内圧が上昇することによって呼吸循環不全に陥る。大量の胸水排液を長期間にわたってくり返すと、患者の体内の蛋白成分が減少して全身状態が悪化する。

非小細胞肺癌によるがん性胸膜炎に対する治療では、胸腔ドレナージなどの局所治療が中心に行われる。胸腔ドレナージによって肺を十分膨張させたのちに、胸腔内へ薬剤が注入されること

が多い。日本では、がん性胸膜炎の局所治療に用いられる主な薬剤はOK-432, ADM, CDDPなどである。これらの薬剤の胸水制御に対する奏効率はOK-432が76.1%¹⁵⁾, ADMが76.5%¹⁶⁾, CDDPが73.7%¹⁷⁾と報告されている。

4) がん性心嚢炎

がん性心嚢炎は極めて重大な病態の一つである。早期のがん性心嚢炎では無症状のことも多いが、心タンポナーデなどの重篤な症状により発症することも少なくない。がん性心嚢炎の治療には心嚢ドレナージが行われる。心嚢ドレナージによる処置のあとに、抗がん剤やテトラサイクリン系抗生剤、OK-432などを注入する治療が行われることもある。このような心嚢癒着療法の意味を明らかにするための臨床第Ⅲ相試験が計画されている。

5) 転移性肺腫瘍

転移性肺腫瘍に有効な化学療法は報告されていない。単発性の転移性肺腫瘍には外科的治療が行われる場合があるが、多発性の転移性肺腫瘍は化学療法剤を用いた治療の対象とならない場合が多い。原疾患の抗がん剤感受性が極めて高いセミノーマでは、多発性の肺転移があっても化学療法と残存病変の切除によって治癒に至る症例も多くみられ、生存率は80%に近い¹⁸⁾。

6) 再発時の化学療法

小細胞肺癌の再発時には、初回の治療が繰り返される場合もあるが、標準的治療法の中から交叉耐性の少ない併用化学療法剤の組み合わせが選択されることが多い。いずれの場合も初回の治療に比べると大きな効果は期待できない。

非小細胞肺癌の化学療法後の再発症例には有効な併用化学療法は報告されていない。このような症例では試験的治療のプロトコールで治療するか、全身的化学療法を行わないで局所治療や疼痛の制御などの支持療法を積極的に行う。手術後に再発した症例では化学療法を受けていない症例と同様に治療すべきと考えられるが、治療の効果を明らかにした臨床研究は極めて少ない。

6. 肺がん化学療法の治療目的

いかなる治療方法も治療の目的が明らかでないままに漫然と繰り返されるべきではない。肺がんの化学療法もこの原則から外れるものではない。

小細胞肺癌は、限局型、進展型ともに併用化学療法によって治癒あるいは長期生存が期待できる疾患である。小細胞肺癌を治療する場合は、長期生存を得ることが目標となる。したがって、標準的治療法を用いて治療するときは、治療の初期で完全寛解が得られてもプロトコールどおりの治療が継続されるべきである。

非小細胞肺癌の化学療法の場合は、治療によって大幅な生存期間の改善を期待することが難しい。したがって、非小細胞肺癌の治療では最大の治療効果をあげることが目標となると思われる。すなわち、標準的治療と思われる治療を行っても、よい治療効果が得られなければ中止も考慮す

る。また、最大の治療効果が得られたと判断されればその時点で患者の状態を再評価し、適応がなければ治療を中止してもよいと考えられる。

肺がんの化学療法によって、治癒や腫瘍縮小効果以外の治療効果が得られることがある。治療前後のQOLを比較すると、治療後にQOLが改善するといわれる。その内容は、症状の改善、治療効果に対する期待感などが主である¹⁹⁾。しかし、一般にはQOLの改善や疼痛の制御などの部分的な効果を目標とした全身的化学療法が計画されることはない。

7. 治療を受ける患者の権利に関する事項

標準的な治療法がある程度確立し、治療効果が期待できる肺小細胞がんの治療と異なり、治療の有効性が少ない非小細胞肺癌の治療では治療を受ける患者の利益に十分な配慮が必要である。抗がん剤を用いた標準的な治療法を行うときは、悪心や嘔吐、骨髄毒性、発熱などの副作用やその他の予期しない合併症が起こる場合があるので、診断、治療法、治療の目的、予想される治療効果、治療中止基準などについて十分に患者に説明してから行うことが望ましい。また、治療に対する他の治療法や治療の中止に関する情報(second opinion)の入手に協力することも必要な場合がある。しかし、実際の臨床の場面では病名や病期、予後の目安などの情報を患者に開示することに対して、家族の反対にあうだけではなく、時には患者本人から拒絶されることもあり容易ではない。このような場合でも患者の利益が最優先される原則には変わりはない。

臨床第I・II相試験、第II相試験や第III相試験などの臨床試験は、疾患の情報の開示を行った症例で、臨床試験の目的、治療法の説明、プライバシーの保護、臨床試験への参加や拒否についての制約が全くないこと、中途でも患者の意志で自由に中止できること、予期せぬ副作用が起こったときの治療などについて文書を用いて十分に説明し、患者と家族が十分に理解し、臨床研究への参加を承諾した場合にのみ行うべきである。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向。45巻。厚生統計協会，東京，1998
- 2) 日本肺癌学会/編：原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準。肺癌取扱い規約，改訂第5版，pp141-153，金原出版，東京，1999
- 3) Ihde DC: Chemotherapy of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **12**: 1434-1441, 1992
- 4) Aisner J: Role of chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer workshop, *Cancer Treat. Rep.* **67**: 37-43, 1983
- 5) Huber MHJ and Lee JS: Long-term survivors of lung cancer. In: Johnson BE and Johnson DH (eds.), *Lung Cancer*, pp. 319-337, Wiley-Liss, New York, 1995
- 6) Aisner J: Extensive-disease small-cell lung cancer: The thrill of victory; The agony of defeat, *J. Clin. Oncol.* **14**: 658-665, 1996
- 7) Ihde DC, Glatstein EJ, and Pass HI: Small-cell lung cancer. In: DeVita VTJ, Hellman S, and Rosenberg SA (eds.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th edition, pp. 911-950, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
- 8) Chute JP, Chen T, Feigal E, et al.: Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress, *J. Clin. Oncol.* **17**: 1794-1801, 1999
- 9) Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al.: The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann. Thorac. Surg.* **46**: 603-610, 1988
- 10) Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al.: Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new

- international staging system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **96**: 440-447, 1988
- 11) Souquet PJ, Chauvin F, Boisse IJP, et al.: Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* **342**: 19-21, 1993
 - 12) Non-small cell lung cancer collaborative group Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.* **311**: 899-909, 1995
 - 13) Ramanathan RK and Belani CP: Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Past, present, and future: *Semin. Oncol.* **24**: 440-454, 1997
 - 14) Bunn PAJ and Kelly K: New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: A review of the literature and future directions. *Clin. Cancer Res.* **5**: 1087-1100, 1998
 - 15) 長尾啓一：癌性胸膜炎の治療に関する研究. 千葉医学 **58** : 345-353, 1982
 - 16) 植田保子, 広田正毅, 朝長昭光, 他：Adriamycinを用いた癌性胸膜炎の治療. 癌の臨床 **28** : 789-793, 1982
 - 17) 中村謙弥, 高梨信吾, 石田正文, 他：癌性胸膜炎に対する cisplatin 胸腔内投与療法—その基礎的, 臨床的検討—. 肺癌 **30** : 527-536, 1990
 - 18) Williams S, Birch R, Einhorn LH, et al.: Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin, and vinblastine or etoposide, *N. Engl. J. Med.* **316**: 1435-1440, 1987
 - 19) Paul DM and Johnson DH: Chemotherapy for non small-cell lung cancer. In: Johnson BE and Johnson DH (eds.), *Lung Cancer*, pp. 209-229, Wiley-Liss, New York, 1995
 - 20) Feld R, Ginsberg RJ, Payne DG, et al.: Lung. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. (eds.), *Clinical Oncology*, Vol. 3, pp. 1083-1152, Churchill Livingstone, New York, 1995