

肺癌の治療に関する基礎的並びに臨床的研究

第 1 編

実験肺癌 (Lewis lung carcinoma) をモデルとした 肺癌の化学療法に関する研究

岡山大学医学部第二内科学教室 (主任: 木村郁郎教授)

村 上 直 樹

(昭和63年5月9日受稿)

Key words : Lewis lung carcinoma, cyclophosphamide, ifosfamide, 多剤併用

緒 言

肺癌は近年著明な増加をみつつあり、早期発見、早期治療への努力がなされている。しかし、肺という臓器特異性を反映して、確定診断時すでに遠隔転移を有する症例が大多数を占め、治癒切除の恩恵に浴する症例は全体の20%に満たない¹⁾。このような現状にあって、全身療法たる化学療法は肺癌治療のなかで重要な役割を担うものと思われる。薬剤感受性の高い小細胞癌においては完全寛解を含む60-70%の奏効率が認められ、化学療法による明らかな延命効果が示されているが^{2),3)}、肺癌の大部分を占める非小細胞癌の薬剤感受性は概して低く⁴⁾、これに対する効果的な化学療法はいまだ確立されているとはいえない。

新しい抗癌剤の活性をスクリーニングするための腫瘍として、従来、L1210 leukemia, P388 leukemia, Colon 38 carcinoma, Lewis lung carcinoma などが広く用いられているが⁵⁾⁻⁷⁾、この段階では被検薬剤がどのようなヒト腫瘍に活性を示すかを知ることは困難と思われる。しかし、Lewis lung carcinoma (Lewis LC) はマウスに自然発生した肺癌であり⁸⁾、この意味においてはヒト肺癌との生物学的類似性が期待できるように思われる。

今回、著者はこの腫瘍を用いて、従来ヒト肺癌の治療に用いられてきた薬剤、あるいは新た

に開発されたそれらの類縁化合物の抗腫瘍活性を母化合物のそれと比較するとともに、それらを導入した多剤併用療法について検討を加えた。

実験材料と方法

1. 実験動物および腫瘍

静岡県実験動物株式会社より購入した8ないし10週齢のBDF₁雄性マウス(体重22-24g)を実験に供した。原則として、各実験ともに対照群として10匹以上、実験群として1群6ないし8匹のマウスを用い、対照群の生存期間中央値が22-30日で、その全例が腫瘍死した場合のみ有効な実験とした。少なくとも2回の実験にて再現性を確認し、それを総合して成績として表した。

腫瘍は、教室においてC₅₇BLマウス後肢筋肉内に継代移植しているLewis LCを用いた。移植後約2週の腫瘍を無菌的に摘出、それを細切しkanamycin 100μg/ml加PBS (pH7.4)に浮遊、#400の金属メッシュをとうして細胞浮遊液を作製した。trypan blue 染色にて生細胞数5 × 10⁶/mlに調製し、その0.2ml (10⁶個)を実験に供するBDF₁マウス大腿筋肉内に移植した。

2. 薬剤とその投与

薬剤としては、cyclophosphamide (CPA)、その誘導体であるifosfamide (IFA)^{9),10)}、carmustine (BCNU)、その誘導体であるnimustine (ACNU)¹¹⁾、doxorubicin (DXR)、その誘導

体である aclarubicin (ACR)¹²⁾のほか, cis-dichlorodiammineplatinum II (CDDP)^{13),14)}, vincristine (VCR), methotrexate (MTX) を用いた. BCNU は ethanol に溶解した後, 生理食塩水にて目的濃度に調製したが, 他の薬剤は用時はじめから生理食塩水を用いて調製した. いずれの薬剤も腹腔内投与とし, 腫瘍移植成立の確認された移植後7日目(day 7)の1回投与としたが, 一部の実験では day 7 から day 11 の5回投与を行なった. 対照群マウスには相当量の生理食塩水を投与した.

3. 薬剤効果の判定

薬剤の抗腫瘍効果は, その延命効果をもって判定した. すなわち, 実験マウスを毎日定刻に観察し, 移植が成立したことを確認するとともに, 死亡したものについては腫瘍死か否かを明確にした. 対照群マウスの平均生存期間(mean survival time: MST)に対する治療群マウスの生存期間延長率(percent increase in life span; % ILS) を下記の式により求め, それを抗腫瘍効果の指標とした.

$$\% \text{ ILS} = \frac{\text{MST of treated mice}}{\text{MST of control mice}} \times 100 - 100$$

また, 本腫瘍移植マウスの腫瘍死は, 有効な治療を行なった場合でも70日以内に観察されたので, 抗腫瘍効果の指標として75日生存率(tumor-free 75-day survival rate)を合わせ用いた.

成 績

CPA とその誘導体である IFA を腫瘍移植後第7日に1回投与しその効果を比較した成績を図1に示す. CPA では50mg/kgから400mg/kgの投与量にわたって効果がみられ, その至適投与量は300mg/kgで, そのときの% ILSは124以上, 75日生存率は33%であった. 一方, IFA の場合は100mg/kgから600mg/kgの投与量の範囲で効果がみられ, 600mg/kgにおいて% ILS 124以上, 75日生存率25%を示し, この量が至適投与量と考えられ

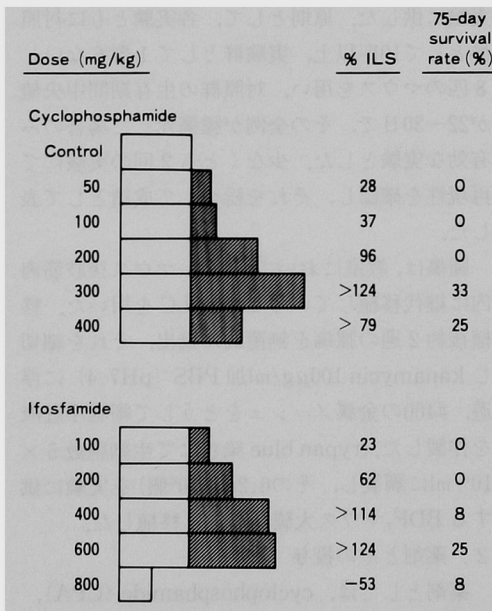


図1 Lewis lung carcinoma における cyclophosphamide と ifosfamide の効果の比較: 移植第7日1回投与による.

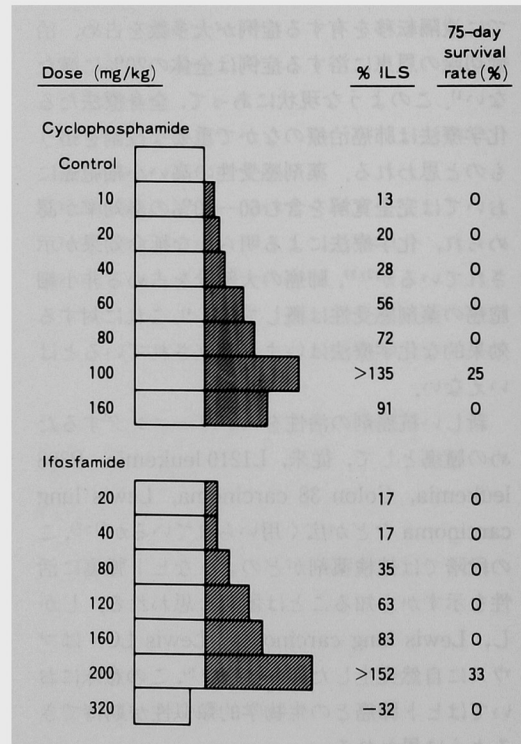


図2 Lewis lung carcinoma における cyclophosphamide と ifosfamide の効果の比較: 移植第7~11日5回分割投与による.

た。つぎに、これらの薬剤を腫瘍移植後第7日から第11日までの5日間に分割投与した成績を図2に示す。CPAでは1回投与量100mg/kg(総投与量500mg/kg)において最大効果が現われ、その場合の% ILSは135以上、75日生存率は25%であった。また、IFAでは1回200mg/kg(総投与量1,000mg/kg)にて最大効果が認められ、そのときの% ILSは152以上、75日生存率は33%であり、両薬剤ともに分割投与による効果の増強は認められなかった。

つぎに nitrosourea 系薬剤である BCNU と ACNU の効果を比較した。図3に示されるごとく、BCNUでは15mg/kgから45mg/kgの範囲において延命効果が認められ、30mg/kg投与の場合最大効果が現われたが、その% ILSはたかだか52%にすぎなかった。一方、その誘導体である ACNUでは投与量20mg/kgから60mg/kgの範囲で効果がみられ、至適投与量と考えられる40mg/kgにおける% ILSは116であり、BCNUの効果との比較において若干優れていた。しかし、いずれの投与量においても75日生存マウスを認めることはできなかった。

anthracycline 系薬剤である DXR とその誘導体の ACR の効果を比較したが(図4)、DXR 6

mg/kg, ACR 12mg/kgの% ILSはともに39にとどまり、いずれにおいても効果は乏しかった。また、図5に示すごとく、MTX, VCR, CDDPな

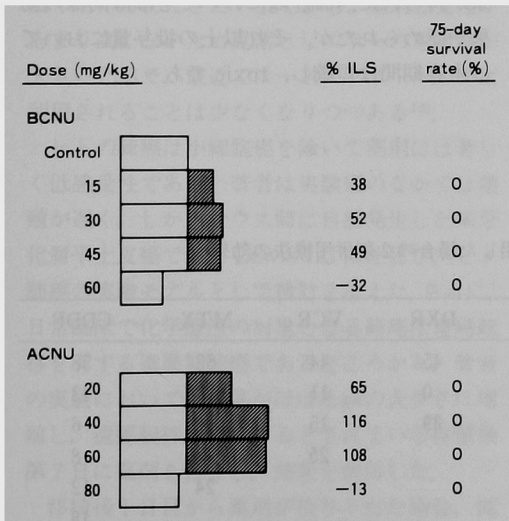


図3 Lewis lung carcinomaにおけるBCNUとACNUの効果の比較：移植第7日1回投与による。

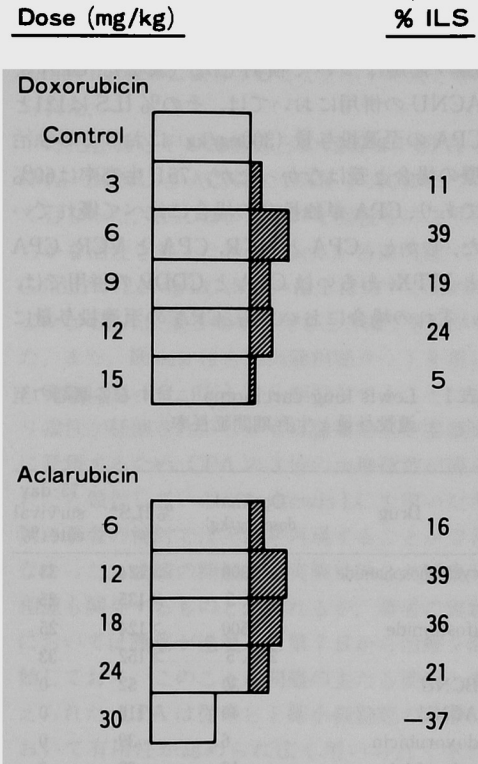


図4 Lewis lung carcinomaにおけるdoxorubicinとaclarubicinの効果の比較：移植第7日1回投与による。

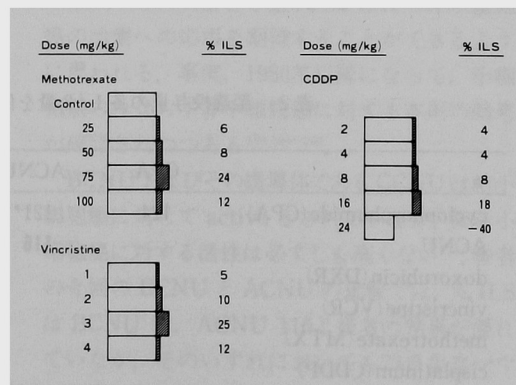


図5 Lewis lung carcinomaにおけるmethotrexate, vincristine, および cisplatin の効果：移植第7日1回投与による。

どについても検討を加えたが、明確な効果は得られなかった。

以上の実験により得られた各薬剤の至適投与量を表1に総括して示す。この投与量を基準にして、各薬剤の至適投与量のそれぞれ1/2量を組み合わせることによって、2剤併用による効果増強の有無について検討した(表2)。CPAとACNUの併用においては、その% ILSは121とCPAの至適投与量(300mg/kg)における単独治療の場合と差はなかったが、75日生存率は60%であり、CPA単独投与の場合に比べて優れていた。しかし、CPAとDXR、CPAとVCR、CPAとMTX、あるいはCPAとCDDPの併用では、いずれの場合においても、CPAの至適投与量に

おける単独治療の効果を越える組み合わせは得られなかった。

同様に、Lewis LCに活性が示されたACNUについて、DXR、VCR、MTX、CDDPとの併用効果を検討したが、表2に示すごとくいずれの組み合わせにおいても効果増強は得られなかった。単独投与において活性の乏しいDXR、VCR、MTX、CDDPにおいては、当然のことながら、どのような組み合わせにおいても併用効果はみとめられなかった(表2)。

CPAあるいはIFAとACNUの至適投与量の各1/2量の併用により効果増強が窺われたので、CPA、IFAの至適投与量に種々の量のACNUを併用しその効果を検討した(図6)。その結果、CPAとACNUの併用では、ACNU 10mg/kgを加えることにより% ILS 132以上、75日生存率50%と明らかな効果増強が示され、40mg/kgのACNUとの併用においてその効果は最大に達した(% ILS 154以上、75日生存率100%)。1回の追加実験のため図示しなかったが、ACNU 60mg/kg併用の場合には毒性のため全例が早期死亡した。同様に、IFAとACNUの併用においても、ACNU 10mg/kgを加えることにより% ILS 144以上、75日生存率60%と著明な効果増強が認められ、ACNU 20mg/kgとの併用において最大効果が得られた。40mg/kgにおいてもほぼ同様の効果が認められたが、それ以上の投与量においては生存期間は短縮し、toxicであった。

表1 Lewis lung carcinomaに対する各薬剤の至適投与量と生存期間延長率

Drug	Optimal dose(mg/kg)	% ILS*	75-day survival rate(%)
cyclophosphamide	300	>124	33
	100, 5	>135	25
ifosfamide	600	>124	25
	200, 5	>152	33
BCNU	30	52	0
ACNU	40	116	0
doxorubicin	6	39	0
aclarubicin	12	39	0
methotrexate	75	24	0
vincristine	3	25	0
cisplatinum	16	18	0

* % increased life-span.

表2 至適投与量の各1/2量を併用した場合の2剤併用療法の効果

	CPA	ACNU	DXR	VCR	MTX	CDDP
cyclophosphamide (CPA)	124	121*	45	44	63	58
ACNU		116	0	11	22	43
doxorubicin (DXR)			39	15	0	6
vincristine (VCR)				25	12	8
methotrexate (MTX)					24	12
cisplatinum (CDDP)						18

太字 至適投与量(表1に示す)における生存期間延長率(75日生存率はcyclophosphamide 33%, その他の薬剤 0%)

* cyclophosphamideとACNUの併用の場合、75日生存率は60%。

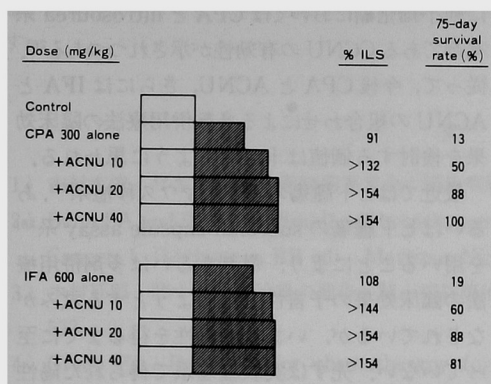


図6 Lewis lung carcinomaにおける cyclophosphamide(CPA)あるいは ifosfamide(IFA)と ACNU 併用の比較：移植第7日1回投与による。

考 案

今回実験に用いた Lewis LC は、1951年偶然に発見された C₅₇BL マウスの自然発生肺癌で⁸⁾、病理組織学的には低分化扁平上皮癌の像を示す。この腫瘍はマウス L1210白血病、P388白血病などに比べ増殖速度がおそいところから、ヒトの癌に近似するものとして B16メラノーマとともに新抗癌剤発見のための一次スクリーニングに広く用いられてきた^{5),6)}。しかし、薬剤感受性があまり高くないため見落としエラーの危険性が大きいとして、最近では一次スクリーニングに利用されることは少なくなりつつある¹⁵⁾。

ヒトの肺癌は小細胞癌を除いて薬剤には著しく低感受性であり、著者は実験癌のなかでは増殖が遅く、しかもマウス肺に自然発生した未分化扁平上皮癌である Lewis LC に注目し、ヒト肺癌の実験モデルとして検討を加えた。さらに、日常臨床で化学療法の対象となる肺癌は遠隔転移を有する進展期肺癌であるところから、著者の実験においては腫瘍がほぼ5mmの大きさに増殖し、遠隔転移が成立するとされている移植後第7日に薬剤を投与し、効果を検討した。

移植後1日目から薬剤が投与された場合、従来の報告では Lewis LC には CPA, BCNU が著効を示し、MTX, DXR, VCR, CDDP も活性を有するとされている^{9),8),14)}。しかし腫瘍が進展

期に達する移植後第7日の治療においては、CPA に明らかな効果が認められたものの BCNU の効果は中等度に留まり、至適投与量における% ILS は52、75日生存率は0%であった。また、MTX, DXR, VCR, CDDP の至適投与量における% ILS は18-39にすぎず、薬剤の効果が治療開始時の tumor burden に依存することを示す所見と考えられた。

母化合物とその誘導体との比較は、CPA と IFA, BCNU と ACNU, DXR と ACR について行なった。IFA は7日目の1回投与により明らかな活性を有したが、Brock が吉田肉腫⁹⁾で、Goldin が Lewis LC あるいは L1210¹⁶⁾で認めたような CPA に優る効果を得ることはできなかった。また、Brock は吉田肉腫担癌ラットを用いた実験において、IFA を分割投与することにより毒性が軽減され、しかも抗腫瘍効果が蓄積的に発現するため、CPA の3倍の治療指数が得られたと報告しているが⁹⁾、Lewis LC を用いた今回の著者の検討ではそれを再現することができなかった。成績の開離には実験に供した腫瘍の相違も関与するものと思われるが、著者の実験においては腫瘍が進展した第7日から治療を開始しており、このことが開離の主たる要因と考えられた。CPA は従来ヒト肺小細胞癌の治療において有用性が認められ広く用いられてきたが^{2),3)}、非小細胞癌に対する効果は乏しいとされてきた¹⁷⁾。今回の実験では IFA も CPA とほぼ同等の活性を示すに留まったが、Brock⁹⁾、Goldin¹⁶⁾らの成績を考慮すれば IFA の非小細胞癌の治療への応用を期待することができるように思われる。事実、1980年以降になって、小細胞癌のみならず非小細胞癌に対する本剤の効果が確認されつつある^{10),18)-20)}。

BCNU およびその誘導体である CCNU は肺小細胞癌に対して active とされているが、肺非小細胞癌に対する活性は必ずしも高くない¹⁷⁾。著者の今回の BCNU と ACNU の比較では、% ILS は BCNU 52, ACNU 116 と後者の効果が優れていたが、そのいずれにおいても75日生存マウスを得ることはできなかった。最近、ACNU の臨床第2相試験の成績が報告されているが²¹⁾、それによると本剤は小細胞癌のみならず非小細胞

においても効果が認められており、今回の実験結果との対比において興味深い。

anthracycline 系薬剤である DXR と ACR についての検討では、いずれも % ILS 39 と僅かな活性を示したが、この結果からすれば新誘導体である ACR のヒト肺非小細胞癌への活性は乏しいように思われた。しかし、DXR は臨床においては小細胞癌に対して明らかに active であり¹⁷⁾、この腫瘍における ACR の効果についてはさらなる検討が必要と思われる。

MTX と VCR は著者の検討では Lewis LC にほとんど活性を示さなかった。これらの薬剤はかつてヒト非小細胞癌に有効とみなされていたが¹⁷⁾、その後の厳格な臨床試験では否定的な結果が多く²²⁾、最近の治療にはほとんど用いられていない。

CDDP については、従来の Lewis LC について他の報告では、薬剤を早期投与した場合¹³⁾、あるいは静脈内移植による肺の微小転移巣という特殊な条件を設定した場合¹⁴⁾には効果が示されている。しかし、薬剤の投与を第 7 日とした今回の著者の検討では効果は認められず、Merker ら²³⁾、Presonov ら²⁴⁾も同様の結果を報告している。このように、著者の実験結果を含めて CDDP の Lewis LC に対する効果は優れているとはいえなかったが、この薬剤の肺癌における活性が最近の臨床第 2 相試験で明らかにされている²²⁾。CDDP は今回検討した薬剤の中では実験成績と臨床成績の間の開離が最も大きなものであったと思われるが、このような結果は実験腫瘍によるスクリーニング法のひとつの限界と考えるのが妥当であろう。

多剤併用療法の検討においては、移植後第 7 日目の治療にもとづく薬剤低感受性を反映して、CPA あるいは IFA と ACNU の併用効果が優れていることを見出すのみに留まった。多剤併用療法における効果的な薬剤の組合わせをスクリーニングするためには、薬剤により反応しやすい早期治療がよいとする見方もあるが、このようにして見出された併用療法が臨床効果を予言しているということとはできない²⁵⁾。CPA あるいは IFA と ACNU の併用により得られた効果増強はこの意味において重要な所見であり、実際

に肺小細胞癌においては CPA と nitrosourea 系薬剤である CCNU の有効性が示されつつある²⁶⁾。従って、今後 CPA と ACNU、さらには IFA と ACNU の組合わせによる多剤併用療法の臨床効果を検討する価値は十分あるように思われる。

最近ではヒト腫瘍のヌードマウス移植系²⁷⁾、あるいはヒト腫瘍の subrenal capsule assay 系²⁸⁾を用いることにより、単剤あるいは多剤併用療法の臨床効果の予言性を高めようとする試みがなされているが、いまだ普遍性を得るまでに至っていない。先ずは実験腫瘍系で得られた陽性所見を確認するための系として、今後その有用性を検討する必要があると思われる。

結 語

ヒト肺癌化学療法モデルとして、移植後第 7 日目の進展期 Lewis LC を用いて検討を試み、以下の結果を得た。

1. 従来ヒト肺癌に活性を持つとされている薬剤の中では、CPA が最も高い活性を示し、その新誘導体である IFA にも同程度の効果が認められた。また、BCNU には中等度の効果がみられたが、その誘導体である ACNU はより効果的であった。

2. かつてヒト肺癌に活性ありとされ、その後の再評価の結果効果が乏しいとみなされている DXR, MTX, VCR は、進展期の本腫瘍には僅かな活性を示すに留まった。また DXR の誘導体である ACR の活性は DXR とほぼ同等であった。

3. 最近開発された白金錯体である CDDP は進展期の本腫瘍には全く効果を示さなかった。しかし、その後の臨床試験ではヒト肺癌に明確な活性を有することが見出されており、本腫瘍を用いて検討した薬剤の中では臨床との間に最も大きい開離を示した。

4. 多剤併用療法に関しては、移植後第 7 日という進展期に達してからの治療であったためか効果的な組合わせは少なく、CPA・ACNU 併用、IFA・ACNU 併用の場合にのみ明確な効果の増強が認められた。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲をいただいた木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また、直

接の御指導をいただいた大塚泰亮助教授に深謝します。

本論文の要旨は第38回日本癌学会総会 (昭和53年9月) において報告した。

文 献

- 1) 吉村克俊, 日本 TNM 分類肺癌委員会: 臨床病期分類. 総合臨床 (1982) **31**, 1777—1786.
- 2) Bunn PA and Ihde DC: Small cell bronchogenic carcinoma: A review of therapeutic results. In Lung Cancer I (Livingston RB ed). Martinus Nijhoff. The Hague (1981) pp169—208.
- 3) 木村郁郎: 肺小細胞癌治療の進歩—肺小細胞癌治療への期待とその条件. 癌と化学療法 (1981) **8**, 523—532.
- 4) Greco FA: Rationale for chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Semin Oncol (1986) **13** (Suppl 3), 92—96.
- 5) Venditti JM: The National Cancer Institute antitumor drug discovery program, Current and future perspective: A commentary. Cancer Treat Rep (1983) **67**, 767—772.
- 6) Goldin A and Carter SK: Screening and evaluation of antitumor agents. In Cancer Medicine (Holland JF and Frei E III eds). Lea and Febiger. Philadelphia (1982) pp633—663.
- 7) Goldin A, Venditti JM and Carter SK: Screening at The National Cancer Institute. Natl Cancer Inst Monogr (1977) **45**, 37—48.
- 8) Sugiura K and Stock CC: Studies in a tumor spectrum. III. The effect of phosphoramides on the growth of a variety of mouse and rat tumors. Cancer Res. (1955) **15**, 38—51.
- 9) Brock N: Pharmacological studies with ifosfamide-A new oxazaphosphorine compound; in Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy, Heizler M, Sermonsky M and Mazak S eds, Urban and Schwarzenberg, Munich, (1972) pp749—756.
- 10) 木村郁郎, 大塚泰亮: 最近注目されている抗癌剤—イホスファミド. 最新医学 (1986) **41**, 449—457.
- 11) 中尾英雄, 福島正美, 清水聡明, 荒川順正: 抗白血病剤の研究 (第3報). N-(2-chlorethyl)-N-nitrosourea 誘導体の合成および制癌作用. 薬学雑誌 (1974) **94**, 1032—1037.
- 12) Oki T, Matsuzawa Y, Yoshimoto A, Numata K, Kitamura I, Hori S, Takamatsu A, Umezawa H and Ishizuka M: New antitumor antibiotics, Aclacinomycins A and B. J Antibiotics (1975) **28**, 830—834.
- 13) Rosenberg B: Platinum coordination complex in cancer chemotherapy. Naturwissenschaften (1973) **60**, 399—406.
- 14) Wolpert-DeFilippes MK: Antitumor activity of cis-dichlorodiammineplatinum (II). Cancer Treat Rep (1979) **63**, 1453—1458.
- 15) 塚越 茂: 抗癌剤のスクリーニング. 癌化学療法の基礎と臨床 (古江 尚, 大田和雄, 田口鐵男, 仁井谷久暢, 藤田 浩, 塚越 茂編) 第4版, 癌と化学療法社, 東京 (1986) pp16—34.
- 16) Goldin A: Ifosfamide in experimental tumor systems. Semin Oncol (1982) **9** (Suppl 1), 14—23.
- 17) Straus MJ, Selawry OS and Wallach RA: Chemotherapy in lung cancer; in Lung Cancer, Straus ed, Grune and Stratton, New York (1983) pp261—283.
- 18) Harrison EF, Hawke JE, Hunter HL, Costanzi JJ, Morgan LR, Plotkin D, Tucker WG and Worrall PM: Single-dose Ifosfamide: Efficacy studies in non-small cell lung cancer. Semin Oncol (1982) **9** (Suppl 1), 56—60.
- 19) Costanzi JJ, Morgan LR and Hokanson J: Ifosfamide in the treatment of extensive non-oat cell carcinoma of the lung. (1982) Semin Oncol **9** (Suppl 1), 61—65.

- 20) Nobile MT, Rosso R and Brema F : Phase II study of ifosfamide combined with mesna uroprotection in advanced non-small-cell lung carcinoma and other solid tumors. *Tumori* (1984) **70**, 433—437.
- 21) Saijo N and Niitani H : Experimental and clinical effect of ACNU in Japan, with emphasis on small-cell carcinoma of the lung. *Cancer Chemother Pharmacol* (1980) **4**, 165—171.
- 22) Bakowski MT and Crouch JC : Chemotherapy of non-small cell lung cancer : A reappraisal and a look to the future. *Cancer Treat Rev* (1983) **10**, 159—172.
- 23) Merker PC, Wodinsky I, Cantor ML and Venditti JM : Effectiveness of clinically active antineoplastic drugs in a surgical-adjuvant chemotherapy treatment regimen using the Lewis lung (L L) Carcinoma. *Internat J Cancer* (1978) **21**, 482—489.
- 24) Presonov MA, Konovalova AL, Romanova LF, Sofina ZP and Stetsenko AI : Chemotherapy of transplantable mouse tumors with cis-dichlorodiammineplatinum (II) alone and in combination with sarolysin. *Cancer Treat Rep* (1978) **62**, 705—712.
- 25) 星野 章, 加藤武俊, 天羽弘行, 太田和雄 : Mitomycin C, 5-fluorouracil, cytosin arabinoside の3剤併用 MFC療法に関する基礎的検討. *Chemotherapy* (1970) **18**, 384—385.
- 26) Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, Broder LE, Selawry OS, Johnston AV, Williams CL and Minna JD : Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* (1977) **61**, 349—354.
- 27) Povlsen CO and Jacobsen GK : Chemotherapy of a human malignant melanoma transplanted in the nude mouse. *Cancer Res* (1975) **35**, 2790—2796.
- 28) Bogden AE, Haskell PM, LePage DJ, Kelton DE, Cobb WR and Esber HJ : Growth of human tumor xenografts implanted under the renal capsule of normal immunocompetent mice. *Expl Cell Biol* (1979) **47**, 281—293.

**Experimental and clinical studies on the treatment of lung cancer.
Part 1 : Drug screening and combination chemotherapy using advanced
Lewis lung carcinoma as a model of human lung cancer.**

Naoki MURAKAMI

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Lewis lung carcinoma in an advanced stage was evaluated as a model of human lung cancer for screening drugs and drug combinations. The tumor was fairly resistant to drugs when therapy was started 7 days after tumor transplantation. Among the drugs which have been used conventionally in the treatment of human lung cancer, cyclophosphamide was the only one distinctly active against the tumor. BCNU, a nitrosourea, was fairly active ; however, adriamycin, methotrexate and vincristine were only marginally active. The drug sensitivity of the experimental tumor in an advanced stage appeared to correlate well with that of human lung cancer, especially in the case of non-small cell lung cancer, which is regarded as a representative of drug-resistant human tumors. As for the screening of new drugs, ifosfamide, an analogue of cyclophosphamide, was as equally active as the mother compound. ACNU, a new nitrosourea, was more effective than the mother compound, BCNU. These drugs have proved to be active against human lung cancer, indicating that the advanced Lewis lung carcinoma provided a drug activity spectrum closely analogous to human lung cancer. However, in the case of cis-dichlorodiammineplatinum (II), a considerable dissociation was observed between the animal model and human lung cancer : the drug, which was regarded to be inactive in the animal model, has recently shown clinical activity against small cell and non-small cell lung cancer. The effect of drug combinations was distinct only in the case of cyclophosphamide plus ACNU, or ifosfamide plus ACNU, suggesting the usefulness of these drug combinations in the treatment of human lung cancer.