

CDDP 腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果の検討

昭和大学藤が丘病院泌尿器科 (主任: 甲斐祥生教授)

与儀 実夫, 池内 隆夫, 甲斐 祥生

PROPHYLACTIC EFFECT OF FOSFOMYCIN ON
CDDP NEPHROTOXICITY

Saneo YOGI, Takao IKEUCHI and Yoshio KAI

From the Department of Urology, Fujigaoka Hospital, Showa University

From 1985 to 1986, cisplatin (CDDP) therapy was performed 61 times in 24 patients with urological cancer. Thirty nine courses used fosfomycin (FOM) 4 g/day from the day before CDDP administration to the last dose of CDDP, and we statistically evaluated the prophylactic effect of FOM on CDDP nephrotoxicity using urinary NAG and FE_{Na} as parameters (*t*-test).

In the 1-day CDDP group (CDDP 60~70 mg/m² × 1 day) with FOM a peak NAG was seen on the 1st day but no significant NAG change, FE_{Na} has a peak on the 1st day, no significant increase between the previous and the 1st day, but a significant decrease was seen between the 3rd and the 5th day ($p < 0.05$). In the 5-day CDDP group (CDDP 20 mg/m² × 5 day) NAG reached a peak level on the 5th day with FOM, showed significant increase ($p < 0.05$; between the previous and the 5th day) and decrease ($p < 0.01$; between the 6th and the 14th), compared to those without FOM. FE_{Na} change tended to be similar, showing a significant increase, ($p < 0.05$; between the 2nd and 4th) and decrease ($p < 0.05$; between the 4th and 7th) with FOM but no significant change without FOM.

NAG changes with FOM were classified by pre-CDDP dose creatinine clearance (Ccr, ml/min) into 3 groups (under 50, 50~100, over 100). In the 1-day CDDP group with any Ccr no significant NAG change obtained, but, in the 5-day CDDP group with 50~100 Ccr seen a NAG peak on the 6th day, significant increase ($p < 0.05$; between the previous and the 6th) and decrease ($p < 0.05$; between 6th and 12th). With over 100 Ccr NAG has 4th day peak, significant increase ($p < 0.05$; between the previous and the 4th), and decrease ($p < 0.05$; between 4th and 8th).

A prophylactic effect of FOM on CDDP nephrotoxicity was found in the 5-day CDDP group not in the 1-day CDDP group, using urinary NAG and FE_{Na} . PVB and single CDDP regimen (5 day CDDP group) with FOM can be performed safely, if the pre-CDDP dose Ccr is over 50.

(Acta Urol. Jpn. 35: 615-621, 1989)

Key words: CDDP nephrotoxicity, Fosfomycin, NAG, FE_{Na}

はじめに

近年, 泌尿器科癌に対する cisplatin (CDDP) の臨床的有効性が広く報告されているが, 一方で副作用は多彩であり, とくに腎毒性が最大の dose limiting Factor となっている。CDDP の腎障害は近年尿管上皮の障害であると考えられ, 急性障害として各種の enzymuria を生じ¹⁾, また長期投与例では creatinine clearance (Ccr) の低下をきたす²⁾と報告されている。

そこで, 今回著者らは, 本剤継続投与の可能性をさぐる目的で, 抗生物質としての作用の他に, 腎尿管

上皮の lysosome 膜安定化作用を有するとされる³⁾ fosfomycin (FOM) を用いて, CDDP 腎毒性の軽減効果の有無について検討した。

対象および方法

対象症例は 1985 年から 1986 年の 2 年間に当院に入院し, 術前・術後の補助療法または転移巣に対して CDDP 投与をうけた泌尿器科癌の 24 例 (男 18 例, 女 6 例) である。年齢は 18~81 歳, 平均 54.3 歳であり, 原疾患は尿路腫瘍が 12 例 (膀胱腫瘍が 9 例, 腎盂腫瘍, 尿管腫瘍, 尿道腫瘍が各 1 例), 睾丸腫瘍が 7 例, 前立腺癌が 5 例であった。

Table 1 に CDDP 療法, PVB 療法, CAP 療法別に予備検討と追加検討に分けて治療内訳を示した。予備検討は31コース, 追加検討は61コースを施行したが, このうち腎毒性軽減をはかる目的で FOM を添加したものは予備検討では22コース, 追加検討では39コースであり, FOM 無添加のコースは対象群とした。なお, 同一症例で2コース以上施行した例もある。

Table 1. CDDP therapy

REGIMEN	FOM (-)		FOM (+)		total
	M	F	M	F	
CDDP	2 (2)	0	6 (6)	2 (0)	10 (8)
PVB	10 (4)	0	14 (8)	0	24 (12)
CAP	7 (1)	3 (2)	12 (5)	5 (3)	27 (11)
total	19 (7)	3 (2)	32 (19)	7 (3)	61 (31)

() : 予備検討の例数

Table 2. Regimen

		DAY	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CDDP	CDDP 20mg/m ²		↓	↓	↓	↓	↓	↓									
	FOM 4g		↑	↑	↑	↑	↑	↑									
			with or without														
PVB	CDDP 20mg/m ²		↓	↓	↓	↓	↓	↓									
	VCR 0.05mg/m ²		↓								↓						
	BLM 5mg/m ²		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	FOM 4g		↑	↑	↑	↑	↑	↑									
			with or without														
CAP	CDDP 60-70mg/m ²			↓													
	CPM 250mg/m ²				↓												
	ADM 45mg/m ²					↓											
	FOM 4g		↑	↑													
			with or without														

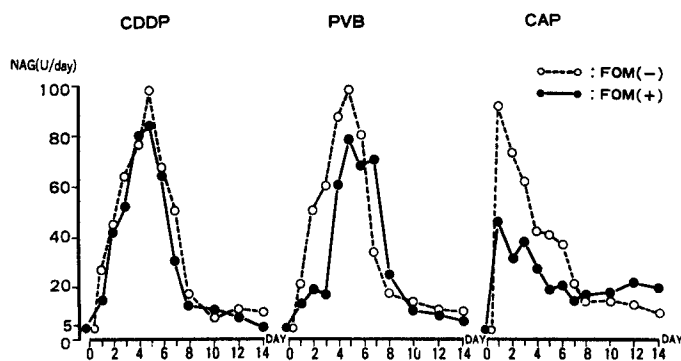


Fig. 1. NAG changes on each regimen

薬剤投与法と regimen は Table 2 のごとくで, CDDP 投与量は症例により多少異なるが, CDDP 療法と PVB 療法では 20 mg/m² × 5 日, CAP 療法では 60~70 mg/m² × 1 日を原則とした。また FOM 添加群は FOM 1 日 4 g を CDDP 投与前日より投与最終日まで添加した。

腎機能の評価および腎毒性の指標は, 尿中 NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase), FE_{Na} (excreted fraction of filtered sodium) および Ccr を用いて検討した。また NAG は急性腎毒性をより正確にみるために, 1 日蓄尿によりその総活性をみたが, 測定法は「NAG テスト, シオノギ」を使用, 正常参

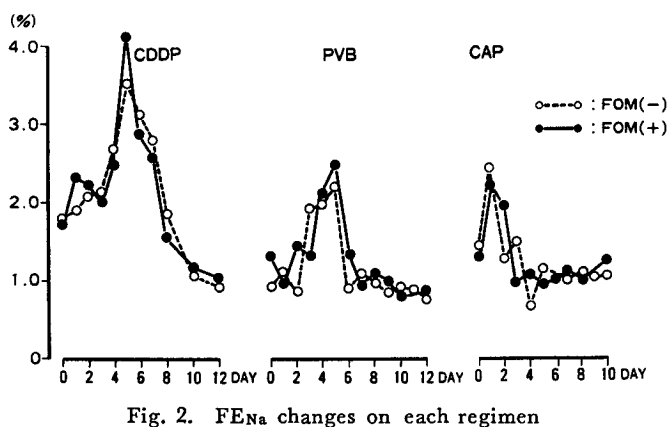
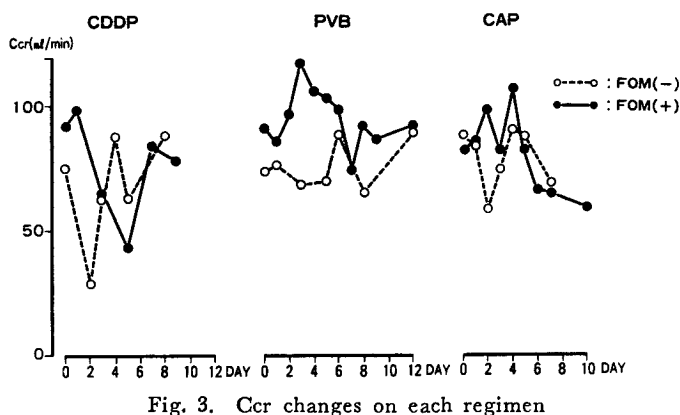
Fig. 2. FE_{Na} changes on each regimen

Fig. 3. Ccr changes on each regimen

考値は 1.39~3.24 U/day である。なお、統計学的分析は *t*-test を用いた。

結 果

1. 予備検討結果とその示唆

1) 各治療別 NAG・FE_{Na}・Ccr の変動

NAG の変動を Fig. 1 に示した。対象群では CDDP 療法, PVB 療法ともに CDDP 投与にて漸増し, 5 日目にピーク値を示し, その後は漸減して約 10 日で正常値に回復した。一方 CAP 療法では投与 1 日目にピーク値を示し, その後は漸減している。さらに, FOM 添加群は対象群と比較し, 全療法ともに NAG のピークの時期は一致したが, その値は低く抑制されていた。

FE_{Na} の変動を Fig. 2 に示した。対象群では NAG と同様の変動パターンをみたが, FOM 添加群では CDDP 療法, PVB 療法においてピーク値は逆に高い値を示した。

Ccr の変動を Fig. 3 に示した。対象群では各療法でそれぞれ異なった変動パターンを示し, さらに

FOM 添加群ではそれぞれ一定の効果は認められず, PVB 療法以外は測定終了日でも投与前値までの回復はみられなかった。

以上の結果から NAG, FE_{Na} は CDDP による急性腎毒性の指標となりえると推測されたが, Ccr については指標として不適と思われた。さらに NAG, FE_{Na} の検討で, CDDP 療法と PVB 療法とは (i) 変動パターンが類似していること, (ii) CDDP 投与量投与法が同一であること, (iii) vinblastine (VCR)⁹⁾, bleomycin (BLM)⁹⁾ には明らかな腎毒性がないこと⁷⁾より, 追加検討ではこの 2 療法を「5 日投与群」として一括し, CAP 療法を「1 日投与群」として対比しながら, FOM の腎毒性軽減効果について NAG と FE_{Na} を指標として検討を加えることとした。

2) CDDP 投与前 Ccr 値による NAG の変動

FOM 添加の全症例を対象にして, CDDP 投与前の Ccr 値による腎毒性の程度を NAG を指標として観察した。CDDP 投与前の Ccr 値により 50 ml/min 以下, 50~100 ml/min, 100 ml/min 以上の 3

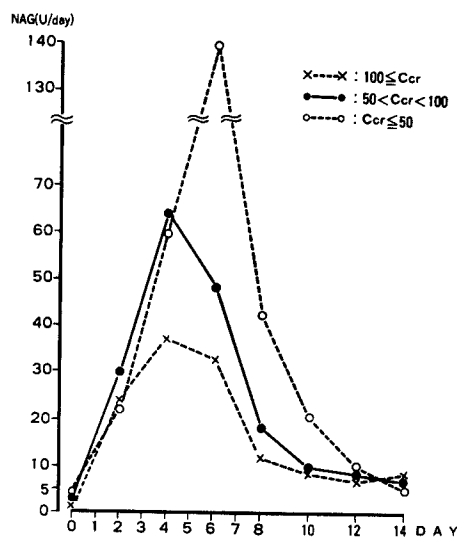


Fig. 4. NAG changes in each case, classified by pre-CDDP dose creatinine clearance

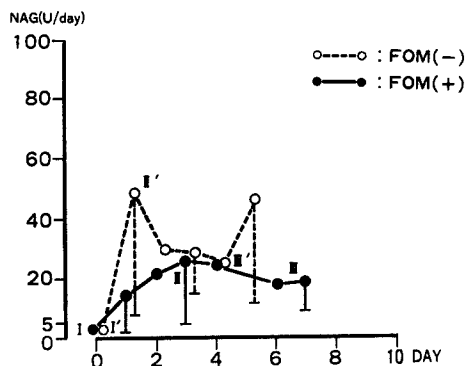


Fig. 5. NAG changes in 1 day CDDP group

$$\begin{cases} \text{I vs II} > \text{NS} \\ \text{II vs III} > \text{NS} \end{cases} \quad \begin{cases} \text{I' vs II'} > \text{NS} \\ \text{II' vs III'} > \text{NS} \\ \text{II vs II'} > \text{NS} \end{cases}$$

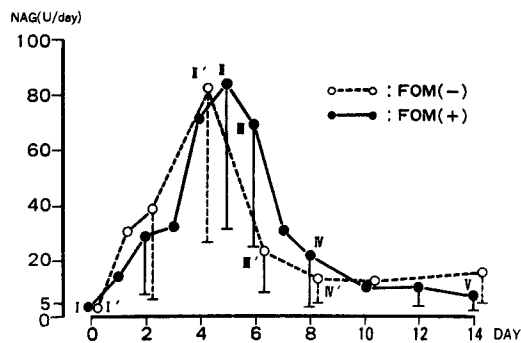


Fig. 6. NAG changes in 5 day CDDP group

$$\begin{cases} \text{I vs II} : P < 0.05 \\ \text{III vs IV} : P < 0.05 \\ \text{III vs V} : P < 0.01 \end{cases} \quad \begin{cases} \text{I' vs II'} > \text{NS} \\ \text{II' vs III'} > \text{NS} \\ \text{II vs II'} > \text{NS} \end{cases}$$

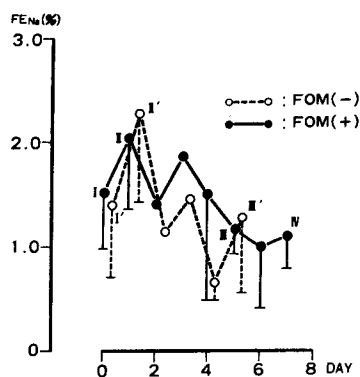


Fig. 7. FENa changes in 1 day CDDP group

$$\begin{cases} \text{I vs II} > \text{NS} \\ \text{II vs III} : P < 0.05 \\ \text{II vs IV} : P < 0.01 \end{cases} \quad \begin{cases} \text{I' vs II'} > \text{NS} \\ \text{II' vs III'} : P < 0.05 \\ \text{II vs II'} > \text{NS} \end{cases}$$

群に分けて検討した結果は、Fig. 4 のごとくで、投与前の Ccr が不良な症例ほど NAG は高値を示し、とくに 50 ml/min 以下の群ではそのピークは異常高値を示し、投与前の Ccr は CDDP 腎毒性の発現を強く左右することが推測された。そこで追加検討では、投与前 Ccr 値により FOM の腎毒性軽減効果に差を認めるか否かを、治療法別に「1日投与群」と「5日投与群」とに分けて検討を加えることとした。

II. 追加検討結果

1) NAG による検討

1日投与群での NAG の変動を Fig. 5 に示した。対象群は1日目にピーク値 (48.3 ± 40.2 U/day) をとり、その後漸減するが5日目に再び上昇をみた。一方 FOM 添加群は投与開始より漸増、3日目にピーク値 (22.7 ± 20.5 U/day) をとり、以後漸減している。しかし統計学的分析では両群ともに変動パターンおよびピーク値に有意の差は認めなかった。

5日投与群での NAG の変動を Fig. 6 に示した。対象群では4日目にピーク値 (81.9 ± 55.6 U/day) をとり、漸減回復をみたが、この変動パターンに有意差はない。しかし、FOM 添加群での変動パターンでは、CDDP 投与前とピーク値を示した5日目 (82.8 ± 52.1 U/day) との間に有意な増加傾向 ($P < 0.05$) を認め、さらに6日目より8日目との間に有意な減少傾向 ($P < 0.05$)、14日目との間に有意な減少 ($P < 0.01$) をみて前値に回復していた。また、両群におけるピーク値の比較では有意差は認めなかった。

2) FENa による検討

1日投与群での FENa の変動を Fig. 7 に示した。対象群、FOM 添加群ともに CDDP 投与1日目にピーク値 ($2.25 \pm 0.85\%$, $2.05 \pm 0.68\%$) をとり、以後

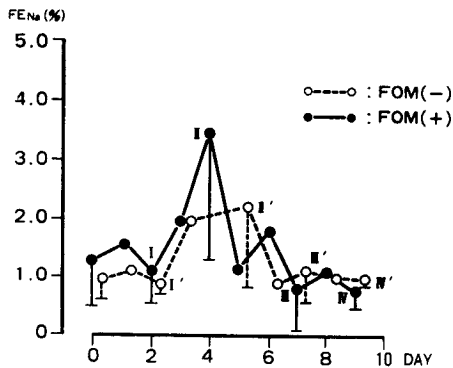


Fig. 8. FENa changes in 5 day CDDP group

$\left\{ \begin{array}{l} \text{I vs II : } P < 0.05 \\ \text{II vs III : } P < 0.05 \\ \text{II vs IV : } P < 0.05 \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{I' vs II' } \\ \text{II' vs III' } \\ \text{II' vs IV' } \\ \text{II vs II' } \end{array} \right\} \text{NS}$

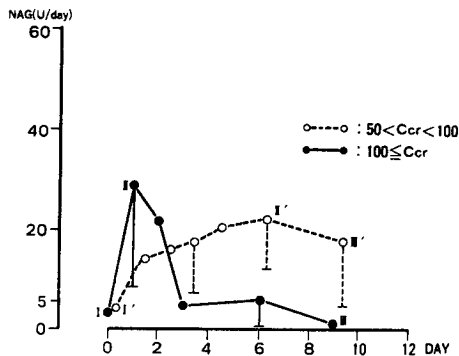


Fig. 9. NAG changes in each case, classified by pre-CDDP dose creatinine clearance in 1 day CDDP group with FOM

$\left\{ \begin{array}{l} \text{I vs II} \\ \text{II vs III} \end{array} \right\} > \text{NS}$
 $\left\{ \begin{array}{l} \text{I' vs II' } \\ \text{II' vs III' } \\ \text{II vs II' } \end{array} \right\} > \text{NS}$

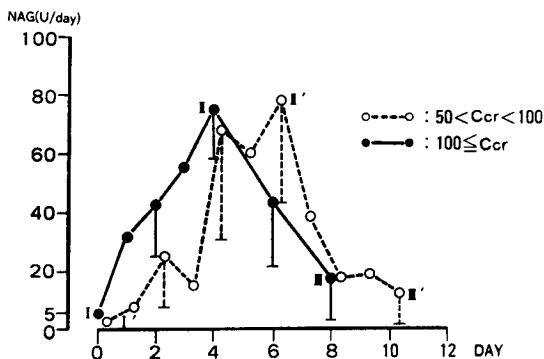


Fig. 10. NAG changes in each case, classified by pre-CDDP dose creatinine clearance in 5 day CDDP group with FOM

$\left\{ \begin{array}{l} \text{I vs II : } P < 0.05 \\ \text{II vs III : } P < 0.05 \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{I' vs II' : } P < 0.05 \\ \text{II' vs III' : } P < 0.05 \\ \text{II vs II' : } \text{NS} \end{array}$

漸減回復しており, 5日目との間に有意な減少傾向 ($P < 0.05$) を認める. さらに FOM 添加群では7日目との間に有意な減少 ($P < 0.01$) を認めている. しかし, 両群におけるピーク値の比較では有意差はない.

5日投与群での FENa の変動を Fig. 8 に示した. 対象群では5日目にピーク値 ($2.24 \pm 1.43\%$) をとり, 漸減回復をみたが, 変動パターンには有意差はない. しかし, FOM 添加群での変動パターンでは, 投与2日目とピーク値を示した4日目 ($3.35 \pm 2.15\%$) との間に有意な増加傾向 ($P < 0.05$) を認め, さらに4日目より7日目, 9日目との間に有意な減少傾向 ($P < 0.05$) をみて正常値に回復していた. また, 両群におけるピーク値の比較では有意差は認めなかった.

3) CDDP 投与前 Ccr 値による NAG での検討

FOM 添加・1日投与群での結果を Fig. 9 に示した. 投与前 Ccr が 100 ml/min 以上の群では1日後にピーク値 (38.2 ± 19.9 U/day) をとり, 3日目には急減し, 9日目には前値に回復したが, 投与前 Ccr が 50~100 ml/min の群では投与後より漸増し, ピーク値は6日目 (22.1 ± 1.04 U/day) にあり遅れて発現, さらに9日目でも高値 (17.5 ± 13.3 U/day) を示していた. しかし統計学的分析では両群とも変動パターンおよびピーク値に有意の差は認めなかった.

FOM 添加・5日投与群での結果を Fig. 10 に示した. 投与前 Ccr が 100 ml/min 以上の群では4日目にピーク値 (75.4 ± 16.7 U/day) をとり, 変動パターンは投与前と4日目との間に有意な増加傾向 ($P < 0.05$), 4日目と8日目との間に有意な減少傾向 ($P < 0.05$) を認めた. また投与前 Ccr が 50~100 ml/min の群ではピーク値は6日目 (77.8 ± 35.6 U/day) にあり遅れて発現し, 変動パターンは投与前と6日目との間に有意な増加傾向 ($P < 0.05$), 6日目と10日目との間に有意な減少傾向 ($P < 0.05$) を認めた. なお, 両群におけるピーク値の比較では有意差は認めなかった.

考 察

CDDP による腎毒性は重金属に共通した近位尿管障害といわれており⁸⁾, 臨床の間ではこの腎障害をいかに速かにとらえて対処するかが CDDP 療法を施行する上での key point であり, 鋭敏に腎毒性を表現する指標が必要となる. 今回著者は, 急性腎毒性の指標として, 直接の腎実質障害で増加する尿中 NAG 活性と臨床的に急性腎不全の目安となる FENa を用いて検討した. FENa は C_{Na}/C_{Cr} であり, 尿細

管が障害されれば Na の再吸収障害を若起し上昇⁹⁾、正常値は1%以下、3%以上は急性腎不全とされているが、CDDP 腎毒性の指標としての報告はいまだみられていない。今回の結果では、CDDP による急性腎毒性の指標としては尿中 NAG 活性、FENa とともに有用であったが、Ccr は不適と思われた。

CDDP 腎障害に対する FOM の毒性軽減効果に関しては、動物実験では大谷ら¹⁰⁾、暮部ら¹¹⁾、小川ら¹²⁾が検討し、臨床では岡村ら¹³⁾、吉田ら¹⁴⁾、松岡ら¹⁵⁾が報告しており、ともに FOM 併用により腎障害の予防効果をみた述べている。

著者らは、CDDP 腎障害は dose-response relation という特徴をみることから、CDDP 投与量および投与法により1日投与群と5日投与群とに分けて¹⁶⁾、FOM の毒性軽減効果を検討したが、このような報告はいまだみられていない。

尿中 NAG 活性および FENa での検討では、ともに1日投与群では有意な変動はみられず、FOM の毒性軽減効果は認めなかった。しかし、5日投与群では対象群で有意な増減を認めないのに対し、FOM 添加群では有意な増減をみて前値に回復しており、FOM の腎毒性軽減効果を認めている。また FOM の1日4g 投与は Na を 58 mEq 含有し、かなりの Na 負荷であり、5日投与群での FENa のピーク値は数値的急性腎不全を示した。しかし、その後の変動パターンでは有意に減少し正常値に回復をみており、FOM が腎尿細管の機能を保護しえたものと考えられる。

Ccr は急性かつ進行中の腎障害の指標としては適さないが、不可逆性の腎障害すなわち腎機能の荒廃の程度を表現しており、CDDP 長期投与や連用により低下をまねく。CDDP 投与前 Ccr 値による NAG での検討では、同一症例で2コース以上施行例も各々1コースとみなし、腎機能荒廃程度を3群に分けて、各群における FOM 腎毒性軽減効果を観察した。その結果投与前 Ccr が 50 ml/min 以下の群では全例 NAG は異常高値を示し、FOM の効果は認めない。また Ccr が 50~100 ml/min の群では NAG ピーク値が遅れて発現する傾向を認めたが、5日投与群で有意な軽減効果を認め、さらに 100 ml/min 以上の群でも5日投与群で有意な軽減効果を認めている。そこで著者らは、投与前の Ccr 値が 50 ml/min 以上あれば、FOM 添加により有意な腎毒性軽減効果を認め regimen どちらの CDDP 投与が可能であると考えている。

吉田らは、CDDP 5日間投与での投与前 Ccr と

NAG からの検討で、Ccr 前値が低いものほど CDDP 投与後の尿中 NAG 活性の増加が高い傾向を示し、CDDP 継続投与に際して、尿中 NAG と Ccr を考慮する必要性を強調し⁴⁾、さらに Ccr が低ければ CDDP 投与後の NAG 活性は遷延化し¹⁷⁾、これは投与後も CDDP が体内に多く蓄積するため¹⁸⁾、腎障害を遷延化させると述べている。また、FOM は CDDP 腎障害に対して広く保護作用を有しているとの考えを報告している¹⁶⁾が、著者らの1日投与群と5日投与群での検討では、1日投与群では明らかな効果を認めなかったが、5日投与群では FOM が有意に CDDP 腎毒性を軽減することが示唆された。

結 語

24症例の泌尿器科癌を対象に、CDDP 投与を61コースに施行、このうち39コースに FOM を添加し、CDDP 腎毒性軽減効果を検討した結果、

- 1) 尿中 NAG 活性、FENa は CDDP による急性腎毒性の指標として有用であるが、Ccr は不適と思われた。
- 2) 1日投与群 (CAP 療法: CDDP 60~70 mg/m² × 1日) では FOM の腎毒性軽減効果は明らかではなかった。
- 3) 5日投与群 (CDDP 療法, PVB 療法: CDDP 20 mg/m² × 5日) では FOM の有意な腎毒性軽減効果がみられた。
- 4) 投与前 Ccr は CDDP 腎毒性の発現を強く左右し、Ccr が低いほど尿中 NAG 活性は高値を示すが、Ccr が投与前 50 ml/min 以上あれば FOM 添加にて有意な腎毒性軽減効果を認め regimen どちらの CDDP 投与が可能であると思われた。

本論文の要旨のうち、予備検討は第24回日本癌治療学会総会のワークショップ「癌化学療法の支持療法」において発表、追加検討は第15回国際化学療法学会 (イスタンブール) において発表した。

文 献

- 1) Giannattasio M, Antonelli M, Montanaro AA, Rizzi R, Granata A, Restaino A, Selvaggi L and Coratelli P: Enzymuria as a marker of renal damage caused by cis-dichlorodiammine-platinum II (CDDP) administered to patients with ovarian carcinoma. *Chemotherapy* 1: 437-439, 1982
- 2) Dentino M, Luft FC, Yum MN, Williams SD and Einhorn: Long term effects of cis-diammine-dichloride platinum (CDDP) on

- renal function and structure in man. *Cancer* **41**: 1274-1281, 1978
- 3) Morin JP, Bendirdjian JP and Fillastre JP: Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cells. *Drugs Exptl Clin Res* **4**: 63-66, 1978
- 4) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, 斉藤 博, 堀内 晋, 金親史尚, 根岸壮治: CDDP 投与にともなう尿中 NAG 活性の急性変動についての検討. *泌尿紀要* **32**: 369-373, 1986
- 5) 星 昭夫: 植物成分 (Mitotic inhibitor). A. 化学療法 一〔1〕化学療法剤とその薬理学: 日本臨床1984年秋増刊, *Cancer therapy manual*, A. 一〔1〕, 69
- 6) 小川一誠, 井上雄弘: 抗癌性抗生物質. A. 化学療法 一〔1〕化学療法剤とその薬理学. 日本臨床1984年秋増刊, *Cancer therapy manual*, A. 一〔1〕, 52
- 7) 上田 泰: 抗腫瘍薬による腎障害. 化学療法剤による副作用 日本臨床. 1984年秋増刊, *Cancer therapy manual*, 1075
- 8) Kawamura J, Soeda A and Yoshida O: Nephrotoxicity of cis-diammine-dichloroplatinum (II) (cis-platinum) and the additive effect of antibiotics: morphological and functional observation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* **58**: 475-482, 1981
- 9) Miller TR, Anderson RJ, Linus SL, Henrich WL, Berns AS, Gabow PA and Schrier RW: Urinary diagnostic indices in acute renal failure. A prospective study. *Ann Intern Med* **89**: 47-50, 1978
- 10) 大谷 敏, 大槻好正, 相川 通, ほか: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究. *癌と化療* **11**: 2400-2407, 1984
- 11) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 三田美智子, 佐々木斉, 早坂弘康: Cisplatin の腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果, *Jpn J Antibiot* **38**: 62-68, 1985
- 12) 小川隆嗣, 領家和雄, 浜田 駿: Cisplatin の腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果に関する形態学的観察. *J Jpn Soc Cancer Ther* **23**(1): 84-91, 1988
- 13) 岡村州博, 中嶋正明, 山田和徳, 高浜一宏, 矢島聡: 婦人科癌患者への cis-platinum 投与およびホスホマイシン同時併用時における尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) の変動, *臨婦産* **39**(5): 345-348, 1985
- 14) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, 斉藤 博, 堀内 晋, 金親史尚, 根岸壮治: 尿中 NAG および γ -GTP 活性からみた CDDP 腎障害: Fosfomycin 併用投与の効果について. *泌尿紀要* **32**: 1237-1245, 1986
- 15) 松岡 良, 井上哲朗, 宮村研二, 水谷勝美, 小池貞徳, 森 宏之, 木側源則: シスプラチンの腎障害の指標としての尿中 N-Acetyl β -D-Glucosaminidase (NAG) 排泄量の測定の意味と Fosfomycin (FOM) 併用による腎毒性軽減効果. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* **38**: pp. 2037-2044, 1986
- 16) 高橋 卓, 吉田謙一郎, 中目康彦, 斉藤 博: 腎実質内における酵素, NAG および γ -GTP の局在からみた CDDP 腎障害. *泌尿紀要* **33**: 1569-1574, 1987
- 17) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, 斉藤 博, 堀内 享, 金親史尚, 根岸壮治: 尿中 NAG 活性からみた CDDP 腎障害 一尿中 NAG 活性を増加させる因子についての検討—西日泌尿 **48**: 1197-1203, 1986
- 18) 堀内正敏, 三宅浩郷, 犬山征夫: シスプラチンの体内動態. *耳鼻と臨床* **30**: 208-210, 1984
- (1988年5月16日受付)