

前立腺癌に対するペプロマイシンの臨床的検討

社会保険中京病院泌尿器科（主任：大島伸一）

小野 佳成・絹川 常郎・松浦 治

平林 聡・小川 洋史・竹内 宣久

梅田 俊一*・大島 伸一

A STUDY OF PEPLOMYCIN IN THE TREATMENT
OF PROSTATIC CARCINOMAYoshinari ONO, Tsuneo KINUKAWA, Osamu MATSUURA, Satoshi HIRABAYASHI,
Hiroshi OGAWA, Norihisa TAKEUCHI, Shun'ichi UMEDA and Shin'ichi OHSHIMA*From the Department of Urology**Social Insurance Chukyo Hospital 1-23 Sanjo-cho, Minami-Ku, Nagoya, Japan.**(Director: Shin'ichi Ohshima)*

In our department, 11 patients with prostatic carcinoma were treated with peplomycin, a derivative of bleomycin. They were aged from 62 to 84, and clinically classified (by the Whitmore classification) to 1 in stage A, 3 in stage B, 3 in stage C and 4 in stage D.

Peplomycin was administered on the dosage schedule of 5 or 10 mg at a time, 3 times a week, to the target total dose of 180 mg. The effects of this drug against prostatic carcinoma were evaluated in terms of (1) changes in the size of the prostate, those in acid phosphatase activity and the trend of bone metastasis, (2) histopathological findings after the treatment, and (3) long-term survival. The adverse reactions to the treatment were also studied.

The patients received peplomycin to the total doses of 80 to 190 mg (135 mg on the average). The drug was withdrawn from 5 of them for adverse reactions.

At the end of the treatment, the prostate was found to have been reduced in size in 7, and unchanged in 3 of them. Acid phosphatase activity, which had been elevated in 5, was normal in all the 5 patients. Bone metastases had been noted in 4 of the 11 patients, but the clinical symptom (pain) had disappeared from all the 4 patients.

The posttreatment histopathological findings of the prostate tissue specimens obtained by TUR were grade IIa in 1, grade IIb in 3, grade III in 4 and grade IVa in 3 of the patients by the Shimamoto classification.

Excluding 1 patient who died of an unknown cause 6 months after the end of the treatment and another of cerebral hemorrhage 7 months after the treatment, recurrence was noted 12 months after the treatment in one of the remaining 9 patients, while the other 8 have remained without any sign of recurrence for 2 to 25 months.

The adverse reactions noted during the treatment consisted of dermatitis in 3 and interstitial pneumonitis in 5 patients; and the treatment was withdrawn from 5 of them. The interstitial pneumonitis was noted in the elderly patients aged 78 or more.

* 現新生会第一病院泌尿器科

はじめに

前立腺癌の治療は1941年に Huggins らによって報告されたと diethylstilbestrol 除率術による抗男性ホルモン療法, さらには diethylstilbestrol にかわる diethylstilbestrol diphosphate の開発により画期的な進歩がもたらされ確立されたかに考えられてきた。しかし, その後これらの抗男性ホルモン療法に反応しない前立腺癌の存在やこれらの療法中に再燃してくる前立腺癌の存在が知られるようになり, また, これらの抗男性ホルモン療法が心筋硬塞や脳血管障害などの致命的な合併症の原因になることもまれではないことが報告⁴⁾されるようになり抗男性ホルモン療法に対する適応と限界が明らかになってきた。そのような理由により前立腺癌に対する新しい治療法への志向が高まり, ⁶⁰Co や Linac を利用した放射線照射⁵⁻⁷⁾や各種抗癌剤による化学療法の試みが積極的⁸⁻¹⁷⁾に行なわれるようになってきている。今回, わたくしどもはブレオマイシンの誘導体であるペプロマイシン (NK 631)¹⁸⁾を未治療の前立腺患者に投与し, 良好な結果を得たのでその効果を臨床的, 組織学的に検討し報告する。

対 象

1978年1月より1980年12月までに当科にて治療した前立腺癌患者17例のうち, 前立腺癌の治療の既往のない, いわゆる初回治療としてペプロマイシンを投与した11例を今回の検討の対象とした。

対象症例の年齢は56歳から84歳, 平均71歳であった。stage は後に述べる検査から得た所見により, Whitmore らの報告¹⁹⁾に従って分類したが, stage A 1例, stage B 1例, stage C 5例, stage D 4例であった。また, 組織型は A. F. I. P. の分類に従ったが, 全例とも adenocarcinoma であり, 分化型7例, 未分化型4例であった (Table 1)。

Table 1

症 例	11 例
年 齢	56 - 84 歳 平均 71 歳
Stage	
A	1 例
B	1 例
C	5 例
D	4 例
病理組織学的分類 (A. F. I. P.)	
differentiated type	7 例
undifferentiated type	4 例

方 法

(i) 診 断

前立腺癌の診断は stage A の1例を除き, 10例は前立腺針生検にて採取した組織を検索して行なった。scinti stage A の1例は前立腺肥大症の臨床診断のもとに経尿道的切除術を施行し, 切除切片の組織学的検索にて腫瘍が認められたものである。前立腺癌の組織型はすでに述べたように A. F. I. P. の分類²⁰⁾に従い, 分化型と未分化型に分類した。

同時に理学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査およびリンパ管造影, 全身の骨 X 線写真, TC 骨 scintiscan, 胸部 X 線写真, 肝および腎の scintiscan, IVP などの検査を行ない, 前立腺癌のひろがりを検索し, Whitmore の分類に従い clinical stage を決定した。

(ii) 治 療

除率術を施行し同時にペプロマイシンの投与を開始した。ペプロマイシンは 5 mg あるいは 10 mg を筋注あるいは静注し, 週3回ずつ総投与量 180 mg を目標に投与した。投与中は副作用を予知するために胸部 X 線写真, 血液ガス分析 (以下 A.G.A. と略), 血液像, 肝および腎機能検査を週1回, 肺機能検査は2週に1回ずつ施行した。症例によっては後で述べる副作用のために投与を中止したものもあったが, ペプロマイシンの総投与量としては 80 mg ~ 190 mg, 平均 145 mg であった。

ペプロマイシンの投与終了後, リンパ管造影を除いて, 投与前に行なった検査を再び施行した。

治療終了後, 9例は経尿道的切除術を施行し, できうかぎり前立腺を切除した。全身状態が不良のため経尿道的切除術が不可能であった2例については前立腺針生検により組織を採取した。

(iii) 経過観察

ペプロマイシン投与終了後, 3ヵ月から6ヵ月ごとにその経過を観察した。

検 討 方 法

ペプロマイシンの前立腺癌に対する効果を検討するために, 近接効果をペプロマイシンの投与前後の臨床所見と検査所見の比較およびペプロマイシンの投与終了直後の前立腺癌組織所見から, また, 遠隔効果をペプロマイシン投与患者の長期予後から検討した。なお, ペプロマイシンの投与後の前立腺癌の組織学的変化については下里の報告²¹⁾にもとづいて検討し Grade O から Grade IV に分類した。

Table 2

症 例 (年齢)	Clinical Stage	組織型	ペプロマイシン 総投与量	前立腺 の大きさ	Acid-P	骨転移 X-P 症状・ シンチ	組織所見	副 作 用	後治療	予 後
1 (74)	A	分 化	180mg		(-)	(-)	GIVa	(-)	(-)	26ヶ月生存・再燃(-)
2 (67)	C	未分化	190mg	↓	↓	(-)	GIIb	(-)	DESD	26ヶ月生存・再燃(-)
3 (78)	C	分 化	150mg	→	↓	(-)	GIII	皮膚障害 肝 障 害	(-)	24ヶ月生存・再燃(-)
4 (58)	B	分 化	110mg	→	(-)	(-)	GIII	皮膚障害	DESD	21ヶ月生存・再燃(-)
5 (56)	C	未分化	180mg	↓	(-)	(-)	GIVa	(-)	DESD	17ヶ月生存 12ヶ月再燃(+)
6 (82)	D	分 化	130mg	↓	↓	↓・→	GIII	間質性肺炎 心 不 全	(-)	4ヶ月死亡 原因不明
7 (84)	C	分 化	80mg	→	(-)	(-)	GIIa	間質性肺炎	DESD	6ヶ月死亡 脳内出血
8 (62)	C	分 化	180mg	↓	(-)	(-)	GIII	皮膚障害	(-)	16ヶ月生存 再燃(-)
9 (65)	D	未分化	180mg	↓	↓	↓・→	GIII	間質性肺炎 心 不 全	DESD	13ヶ月生存 再燃(-)
10 (78)	D	未分化	85mg	↓	↓	↓・→	GIIb	間質性肺炎	DESD	7ヶ月生存 再燃(-)
11 (82)	D	分 化	125mg	↓	(-)	↓・→	GIIb	間質性肺炎	(-)	2ヶ月生存 再燃(-)

(骨転移 症状↓は改善をX-P シンチ→は不変を示す。
後治療 DESDはDiethylstilbestrol・diphosphateの投与を示す)

結 果

ペプロマイシンを投与した各症例の総投与量、投与後の臨床所見、検査所見、前立腺組織所見、予後、副作用、などは Table 2 に示した。

(1) ペプロマイシン投与終了直後の臨床検査所見
前立腺触診にて縮小をみた症例は10例 (stage A の1例を除く) のうち7例で残り3例は不変であった。増大をみた症例は認められなかった。また、治療前に血清 acid phosphatase 値の上昇を認めた症例は5例で6例は正常範囲にあった。これら5例はすべて低下を認め、ペプロマイシン投与終了時には4例は正常範囲に戻り、1例もペプロマイシン投与終了3ヵ月後には正常範囲に戻った。

骨転移が疑われた4例では疼痛などの臨床症状の著明な改善、alkaline phosphatase 値の低下などは認められたが骨X線写真、骨 scintiscan では変化は認められなかった。

(2) ペプロマイシン投与終了後の前立腺の組織学的所見

ペプロマイシン投与終了後の前立腺の組織学的所見は術前の組織型の分化型、未分化型に分け下里の分類の Grade O から Grade IV に分類し、表に示した。さらに各群のペプロマイシン総投与量も示した。副作用

用によりペプロマイシン投与を中止した5例の総投与量は 80 mg~130 mg、平均 106 mg で GIIa 1例、GIIb 2例、GIII 1例であり、他の6例はペプロマイシン総投与量が 150 mg~190 mg、平均 177 mg で GIIb 1例、GIII 3例、GIVa 2例であった (Table 3, Fig. 1~3)。

(3) ペプロマイシン投与患者の長期予後

Table 3. ペプロマイシン投与後の病理組織学的所見

組 織 型		
下里の分類	分 化 型	未 分 化 型
Grade 0	—	—
Grade I	—	—
Grade II	a 1 (80mg)	—
	b 1 (125mg)	2 (138mg)
Grade III	4 (143mg)	1 (180mg)
Grade IV	a 1 (180mg)	1 (180mg)
	b	—
	c	—

() は総投与量を示した。

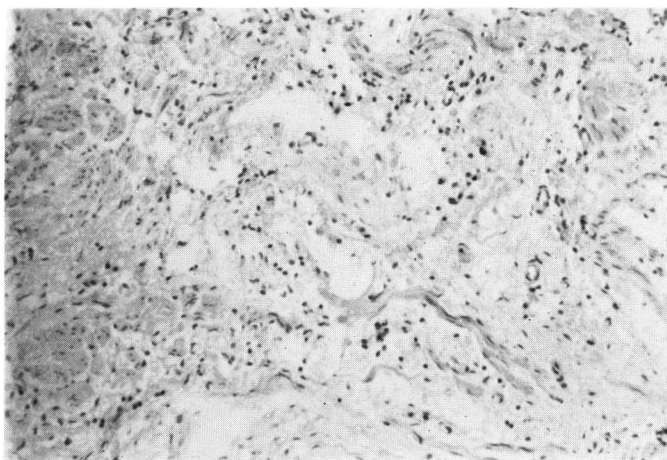


Fig. 1. 症例1のペプロマイシン投与後の前立腺癌組織. 下里の分類の grade VIa と診断した

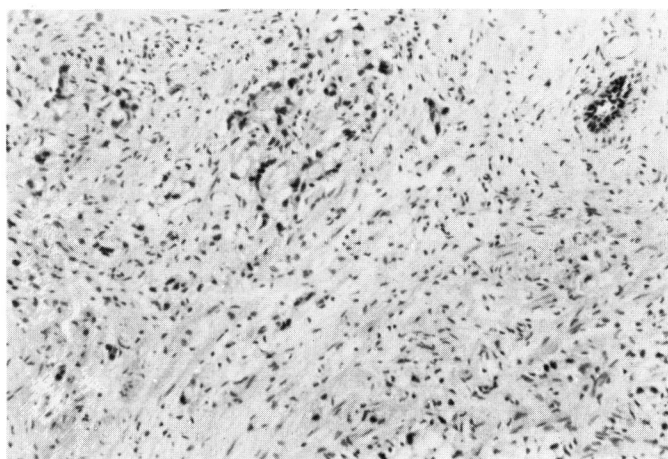


Fig. 2. 症例3のペプロマイシン投与後の前立腺癌組織. 下里の分類の grade III と診断した.

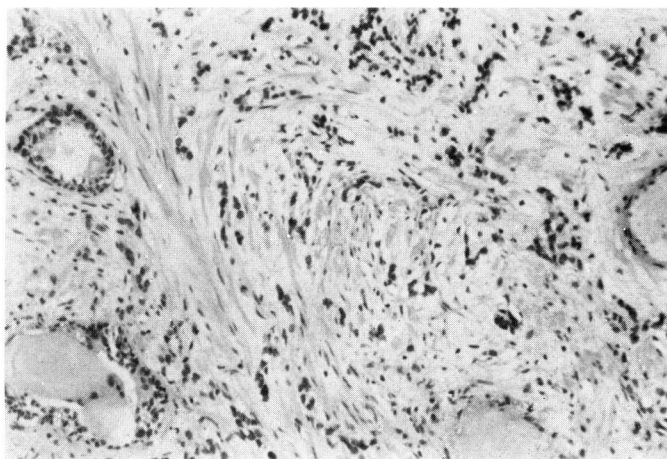


Fig. 3. 症例4のペプロマイシン投与後の前立腺癌組織. 下里の分類の grade III と診断した

外来経過観察中に脳内出血で死亡した1例および原因不明で突然に死亡した1例の2例を除き9例はペプロマイシン投与終了後2カ月から26カ月経過している。うち4例は diethylstilbestrol diphosphate を投与されている。これら9例のうち2例はペプロマイシン投与終了後15カ月、7カ月で前立腺癌診上結節の出現および増大を認めており、確認のために前立腺生検を施行したが1例では癌組織が認められず、他の1例には認められた。後者はその後さらに前立腺の腫大は強くなり12カ月後にはリンパ節転移、肺転移が認められ現在他剤にて治療中である。他の7例については再燃はみられず良好に経過中である (Fig. 4)。

(4) 副作用

手掌および足底の皮膚の腫脹、硬化が4例に認められ、うち1例は手指の爪の脱落を認めた。皮膚障害出現までのペプロマイシン投与量は 110 mg~190 mg、

平均 135 mg であった。また、いわゆる間質性肺炎は5例に認められ、抗生剤および steroid 剤の投与を必要とした。うち1例は心不全に陥り digitalization を必要とした。これらの間質性肺炎発症時のペプロマイシン総投与量は 80 mg~180 mg、平均 120 mg であった。なお、これらの間質性肺炎合併例のうち3例は80歳以上の高齢者であった。その他には1例に軽度の GOT, GPT の一過性の上昇を認めた以外、肝腎機能障害は認められなかった (Table 4)。

考 察

前立腺癌に対する治療における現在の問題は、すでに述べたように Huggins ら¹⁻³⁾により提唱された diethylstilbestrol と除睾術による抗男性ホルモン療法抵抗性の前立腺癌をいかにして治療するかという点にあり、この問題を解決するために種々の試みがなされ

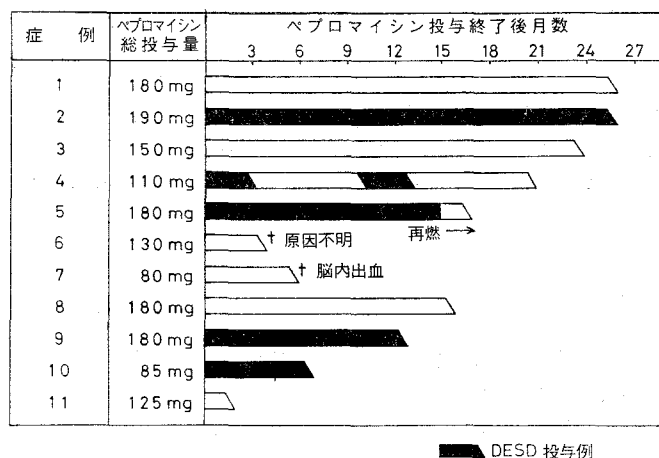


Fig. 4. ペプロマイシン投与終了後の経過

Table 4. ペプロマイシンの副作用

	発生頻度	副作用発症時 の投与総量
a) 皮フ障害		
手又は足の皮フ腫脹、硬化	4 / 11	110 ~ 190 mg (平均 135 mg)
手、足の爪変色、脱落	1 / 11	130 mg
b) 呼吸器障害		
間質性肺炎	5 / 11*	80 ~ 180 mg (平均 120 mg)
c) 循環器障害		
心不全	2 / 11*	70 mg* 130 ~ 180 mg (平均 127 mg)
d) 肝 障 害	1 / 11	150 mg

※症例9 70mgで心不全合併、投与中止、20日後再開180mgで投与終了。
その後約1ヵ月で心不全、肺線維症出現。

ている。これらの試みは現在のところ放射線療法⁵⁻⁷⁾と制癌剤による化学療法との2つに大きく分けることができる。ことに制癌剤による化学療法は遠隔転移のある stage D の進行癌にも利用できるという利点を有するところから、その利用範囲は放射線療法よりも広く前立腺癌に有効であると考えられる多くの制癌剤による試みが積極的になされている。

Nervin ら⁸⁾は放射線療法と 5-Fu の投与により stage C と stage D の前立腺癌患者12例のうち10例に何らかの効果がみられ、その平均生存期間が21カ月であったと報告し、また、Lerner ら⁹⁾は chlorotrianisene とアルキル化剤である hydroxyurea を30例に投与し、うち19例に有効であったと報告している。estradiol と nitrogen mustard の合剤である estramustine phosphate は前立腺癌に対する抗男性ホルモン作用 cytotoxic な作用とを期待した薬剤であるが、1969年に Alfhan らにより¹⁰⁾初めて臨床に使用されて以来現在までに数多くの報告がなされている。Lindberg¹¹⁾はホルモン抵抗性前立腺癌患者16例を含む22例のうち6例に6カ月から33カ月間にわたり改善が、また、5例に何らかの効果が認められたと報告し、Müntzing ら¹²⁾もホルモン抵抗性前立腺癌患者11例に投与し同じような結果を報告している。同様に Mittelman ら¹³⁾は stage D の進行前立腺癌患者の19%に改善が認められたと報告している。また、最近開発された睾丸腫瘍や卵巣腫瘍に有効であると報告されている cis-diamminedichloroplatinum の前立腺癌に対する効果についても Merrin ら¹⁴⁾によって報告されている。彼らは再燃例20例を含む21例に投与し、11例に有効であり、その平均有効期間は6カ月であったと述べている。その後、彼ら¹⁵⁾はさらに45例の stage D の前立腺癌再燃例に投与し、完全寛解はみられなかったものの19例に有効であったと報告している。これらの他にもアルキル化剤である melphalan¹⁶⁾、あるいは chlorambucil と prednisolone の合剤である prednimustine¹⁷⁾などの臨床成績についても報告されているが、現在のところ前立腺癌、特にホルモン抵抗性前立腺癌を寛解に導くような有効な制癌剤は存在しないようである。今回、わたくしどもが投与したペプロマイシンは¹⁸⁾扁平上皮癌に有効であるブレオマイシンの誘導体であるが、扁平上皮癌に有効であるばかりでなく rat の実験的胃癌に有効で、これらの癌細胞の DNA 合成を阻害することが証明されている。本剤が前立腺癌に対して投与されるようになったのは前立腺癌がこの胃癌と同じ腺癌であること、また、この薬剤が前立腺へある程度移行集積されることから前立腺癌にも有効で

はないかと考えられたことによる。ペプロマイシンはすでに阿曾²²⁾ら、黒田ら²³⁾によりおのおの2例の前立腺癌患者への投与経験とその有効性が報告されている。今回のわたくしどもの検討でも、ペプロマイシン投与終了後の近接効果でみるかぎり、100 mg 以上投与可能であった症例に対しては分化型、未分化型の組織型に関係なく全例に臨床的に有効であり、さらに 140 mg 以上投与した症例では病理組織学的にその有効性が認められ、遠隔効果からも投与後1年を経過した7例のうち12カ月目に再燃が認められた1例を除き6例とも現在再燃の徴候はまったく認められず経過しており、1年の観察期間でみるかぎりはその有効性が認められている。しかし、ペプロマイシンの投与開始時に除手術を施行し、さらに経過観察中に diethylstilbestrol-diphosphate を併用している症例があるため、当然この点については考慮に入れなければならないが、抗男性ホルモン療法の効果が少ないとされている未分化癌の患者4例のうち3例にまったく再燃を認めていないことを考え合わせれば本剤の前立腺癌に対する有効性については評価できると考えられる。

なお、今回の検討では対象がホルモン抵抗性前立腺癌、あるいは stage D の前立腺癌症例のみではないため、わたくしどもの成績を前に述べた制癌剤の結果と同列に並べて単純に比較することはできないが、従来行なわれてきた方法と比較して考えれば十分に満足すべき成績であると考えられ、今後さらに症例をふやし検討する価値は十分あると考える。

次いでペプロマイシンの前立腺癌への作用機序であるが、ペプロマイシンは動物実験により腺癌細胞の DNA の合成を阻止することにより腺癌細胞の増殖を抑制することが報告されており、したがって前立腺癌に対しても同様に作用することが考えられる。さらにこの点について前述の阿曾ら²²⁾はペプロマイシンを投与した2例の前立腺癌患者で、前立腺の縮小がみられるとともに LH, FSH, testosterone の低下がみられたと報告し、ペプロマイシンは前に述べた作用機序のほかに下垂体機能の抑制を通して前立腺癌の増殖を抑制する可能性があるとして述べている。今回の検討ではペプロマイシンの投与開始とともに除手術を施行しているためこの点については不明である。

ペプロマイシンがブレオマイシンの誘導体であるところから副作用としての間質性肺炎が心配され、投与中は胸部X線写真、肺機能検査、A.G.A. をくり返し、その予防に努めた。11例中5例に間質性肺炎が認められたがこれらの症例ではペプロマイシンの投与を一時中止して prednisolone を投与した。間質性肺炎

は全例とも回復したがこのうち4例では治癒が遅延したためペプロマイシンの継続投与は断念した。中止症例の総投与量は80mg~130mgで平均105mgであった。今回の検討でみられた間質性肺炎の発生頻度は動物実験で予想されたより高頻度であった。これは今回の検討対象例のうちでも間質性肺炎が78歳から80歳と高齢患者に発症しており、また、プレオマイシンによる間質性肺炎も高齢者に高頻度で発症していることなどを考えあわせると、わたくしどもの検討対象が56歳~84歳、平均71歳と高齢であったことが大きな要因であったと考えられる。間質性肺炎はときに致命的になりうるため、その早期発見、治療は臨床上きわめて重要な問題であるが同時にその発生を予防するために、特に高齢者に対するペプロマイシンの投与量、投与方法などについての検討が今後は重要な課題の1つとなろう。その他の合併症としては皮膚の腫脹、硬化が4例に観察されたが同様の変化は前述の阿曾らも報告している。このように副作用をみてもプレオマイシンによる副作用と類似しており、プレオマイシンと同様にこれらの副作用に脂質過酸化反応が関与している²⁴⁾とすれば vitamin E の投与が有効であろう。

稿を終るに当り、御指導下さいました恩師太田裕祥院長に深謝する。なお、本論文の一部は第6回尿路悪性腫瘍研究会で報告した。

文 献

- Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293, 1941
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV: Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 43: 209, 1941
- Huggins C, Scott WW, Hodges CV: Studies on prostatic cancer III. The effect of fever, desoxycorticosterone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 46: 997, 1941
- The veterans administration co-operative urological research group; Mellinger GT, Bailar III JC, Arduino LJ, Becker LE, Berman HI, Bischoff AJ, Doe RP, Elliot JS, Haltiwanger E, Higgins RB, Hoodin AO, Jorgens J, Kramer HC, Lee LE Jr, Maament M, Mellinger GT, Mostofi FK, Parry WL, Rogers LS, Ulm AH, Wolcott MW: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 124: 1011, 1967
- George FW, Carter E, Carlton JR, Dykhuizen RF, Dillon JR: Cobalt-60 telecurietherapy in the definitive treatment of carcinoma of the prostate: A preliminary report. *J Urol* 93: 102, 1965
- Bagshaw MA: Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII Carcinoma of the prostate. *Radiol* 36: 729, 1975
- Bagshaw MA, Ray GR, Pistenma DA, Castellino RA, Meares EM Jr: External beam radiation therapy of primary carcinoma of the prostate. *Cancer* 36: 723, 1975
- Nevin JE, Danville V, Hoffman AA, Danville V: Use of arterial infusion of 5 FU either alone or in combination with supervoltage radiation as a treatment for carcinoma of the prostate and bladder. *Amer J Surg* 130: 544, 1975
- Lerner HJ, Malloy TR: Hydroxyurea in stage D carcinoma of prostate. *Urology* 10: 35, 1977
- Alfthan OS, Rusk J: Estracyt in advanced prostate carcinoma. *Ann Chir Gynecol Fenn* 58: 234, 1969
- Lindberg B: Treatment of rapidly progressing prostatic carcinoma with Estracyt. *J Urol* 108: 303, 1972
- Müntzing J, Shukla SK, Chu TM, Mittelman A, Murphy GP: Pharmacoclinical study of oral estramustine phosphate in advanced carcinoma of the prostate. *Invest Urol* 12: 65, 1974
- Mittelman A, Catane R, Murphy GP: New steroidal alkylating agents in advanced stage D carcinoma of the prostate. *Cancer Treat Rep* 61: 307, 1977
- Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate with infusion of cis-diammine-dichloroplatinum. *J Urol* 119: 522, 1979
- Merrin CE, Beckley S: Treatment of estrogen-resistant stage D carcinoma of prostate with cis-diamminedichloroplatinum. *Urology* 13: 267, 1979
- Houghton AL, Robinson MRG, Smith PH:

- Melphalan in advanced prostatic cancer.
Cancer Treat Rep **61**: 923, 1977
- 17) Catane R, Kaufman JH, Madajewicz S, Mittelman A, Murphy GP: Prednimustine therapy for advanced prostatic cancer. Brit J Urol **50**: 29, 1978
- 18) Matsuda A, Yoshida O, Takahashi K, Yamoshita T, Ebihara K, Ekimoto H, Abe F, Hashimoto Y: Fundamental study on a new bleomycine analogue "Pepleomycin" reported at the 12th. p.1~21, International Cancer Congress at Buenos Aires in October, 1978
- 19) Whitmore WF Jr: Hormone therapy in prostatic cancer. Am J Med **21**: 697, 1956
- 20) Mostofi FK, Driee EB: Atlas of tumor pathology 2nd series. Tumors of the male genital system. p.218, AFIP Washington, D.C. 1973
- 21) 下里幸雄:放射線治療の病理. 癌の臨床(別冊) **22**: 1969
- 22) 阿曾佳郎・太田信隆・大見嘉郎・鈴木和雄・大田原佳久・田島 淳・藤田公生:前立腺癌に対する Pepleomycin. 泌尿紀要 **26**: 629, 1980
- 23) 黒田昌男・三木恒治・清原久和・宇佐美道之・中村隆幸・古武敏彦:ペブレオマイシンによる前立腺癌の治療. 泌尿紀要 **26**: 1163, 1980
- 24) 太田和雄・山中直樹:抗癌剤の副作用と対策. 診断と治療 **67**: 658, 1979

(1981年5月12日受付)