

尿路性器進行癌に対する cis-Diamminedichloro-platinum (II) (CDDP) の治療成績

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任：岡島英五郎教授)

平尾佳彦・平松 侃・貴宝院 邦彦
伊集院 真澄・小原 壮一・塩見 努
丸山 良夫・橋本 雅善・吉田 克法
岡村 清・岡島 英五郎

奈良県立奈良病院泌尿器科

青山 秀雄・田中正己・三馬 省二

TREATMENT OF ADVANCED UROGENITAL CANCERS WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM (II)

Yoshihiko HIRAO, Tadashi HIRAMATSU, Kunihiro KIHON,
Masumi IJUN, Soichi OHARA, Tsutomu SHIOMI,
Yoshio MARUYAMA, Masayoshi HASHIMOTO, Katsunori YOSHIDA
Kiyoshi OKAMURA and Eigor OKAJIMA
*From the Department of Urology, Nara Medical University
(Director: Prof. Eigor Okajima)*

Hideo AOYAMA, Masami TANAKA and Shoji SANMA
From the Department of Urology, Nara Prefectural Hospital

Twenty-seven patients with advanced urogenital cancer, 14 prostatic adenocarcinoma, 5 urinary bladder cancer, 3 non-seminomatous testicular cancer, 1 prostatic transitional cell carcinoma, 1 urethral squamous cell carcinoma, 1 Wilms' tumor, 1 renal cell carcinoma, 1 penile cancer were treated with cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP).

Of 14 prostatic adenocarcinoma, 7 cases were received CDDP single treatment and 7 cases were received CDDP combined treatment with bil. orchiectomy, diethylstilbestrol diphosphate, futrafal and picibanyl. Complete response was not observed, but partial responses were observed in 4 cases in single treatment group and 3 cases in combined treatment group. Overall response rate was 50% in advanced prostatic cancers with CDDP treatment, and response rate was 57% with single treatment and 43% with combined treatment. Of 7 cases with CDDP single treatment, however, 5 cases had been received bil. orchiectomy previously, so that response rate was 58% in the patients group with bil. orchiectomy, and no objective response was observed in 2 patients without bil. orchiectomy.

Non-seminomatous testicular cancers well responded to Einhorn's PVB regimen, CDDP, vinblastine and bleomycin. Complete responses were achieved in 2 patients with retroperitoneal lymphadenectomy followed by CDDP combined treatment, and partial response was observed in a patient whose multiple bulky lung metastasis regressed remarkably, by 2 courses of CDDP combined treatment. The patient died of cancer 13 months after the CDDP treatment.

Urinary bladder cancers responded to CDDP single treatment. Complete response was not

observed, but partial response was in all 5 cases. Prostatic transitional cell carcinoma was achieved complete response with CDDP single treatment.

Wilms' tumor with local recurrence, liver and lung metastasis also responded to CDDP with vinblastine. However, penile cancer, urethral squamous cell carcinoma and renal cell carcinoma did not response to CDDP treatment.

In a view of the toxicity, moderate to severe nausea, vomiting and anorexia were observed in all cases during CDDP treatment and following several days. Nephrotoxicity was mild in 4 cases and moderate in a case. Anemia was observed in 19 cases (70%), and leucopenia was observed in 8 cases (<3000) and 7 cases (<2000). In this study group, a prostatic cancer patient with liver and extensive bony metastasis died of severe pancytopenia. Peripheral neuropathy, muscle pain and alopecia were observed in all 4 cases treated with vinblastine and CDDP, but alopecia and muscle pain were not observed in other CDDP treatment, and mild peripheral neuropathy was observed in a patient treated without vinblastine. Azospermia was observed in a case treated with PVB regimen, and he was only a case who underwent semen examination.

At present, we believe CDDP is one of the most promising chemotherapeutic agent for management of advanced urogenital cancers.

Key words : Advanced urogenital cancers, cis-Diamminedichloroplatinum

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する化学療法の進歩により、泌尿器科領域においても、陰茎癌と非セミノーム睾丸腫瘍に対しては化学療法によって優れた治療成績が得られることはよく知られている。しかしその他の尿路性器悪性腫瘍に関しては有効な化学療法剤は少なく、またそれらによる化学療法は確立されたものではなく、進行癌に対しては手術療法を中心に化学療法、放射線療法、ホルモン療法および免疫補助療法を組み合わせる集学的治療が試みられており、積極的な治療方法の改善が検討されているが、なかでも進行癌治療の基礎となる全身療法としての有効な化学療法の確立は重要な課題である。

今回、われわれは非セミノーム睾丸腫瘍のみならず、他の尿路性器悪性腫瘍にも有効であると注目をあびている cis-diamminedichloroplatinum (II) (以下 CDDP と略す) を用いて尿路悪性腫瘍を治療する機会を得たのでその治療成績を報告する。

対象症例と投与方法

対象症例は、1979年7月より1981年5月まで奈良県立医科大学泌尿器科および奈良県立奈良病院泌尿器科に入院した尿路悪性腫瘍患者27例で、その対象疾患は前立腺癌15例、膀胱癌5例、尿道癌1例、睾丸腫瘍3例、Wilms 腫瘍1例、腎細胞癌1例および陰茎癌1例であり、その詳細は Table 1 に示すごとくである。

これらの症例はいずれも進行癌で、CDDP の投与に関して本人および家族の承諾が得られた症例である。

CDDP の投与は単独投与あるいは他の化学療法剤との併用投与を行なったが、CDDP 単独投与法は CDDP 20 mg/m²・体表面積の5日間連日投与を1コースとし、原則として3週毎に計3回施行した。他剤併用療法としては上述の CDDP 単独投与に加えて、前立腺癌ではホルモン療法(除勢術 + diethylstilbestrol diphosphate), futraful および Picibanyl 投与を、睾丸腫瘍は Einhorn の投与方法に準じて¹⁾ vinblastine と bleomycin または peplomycin を併用した PVB 療法を、Wilms 腫瘍には vinblastine を併用した。CDDP 投与に際しては単独投与および他剤併用療法のいずれの場合においても、腎障害を防止する意味で十分に利尿をつけ、原則として1日 3000 ml 以上(初期においては 4000 ml 以上)の補液に加えて furose-mide と mannitol などの利尿剤を使用し全量を6時間以上かけて投与した。Table 2 に当科における CDDP 投与時の補液と利尿剤の投与方法を示した。

治療成績の効果判定方法

CDDP による化学療法の評価としては、投与前後の臨床症状、血液所見、尿所見、血清生化学および肝機能検査、腎機能検査、聴力検査、免疫学的検査および種々の腫瘍マーカーを経時的に測定し、さらに胸部 X線像、IVP、超音波診断法、CT scan、RI シンチグラムにより病巣部の観察を行なった。化学療法による

Table 1. Patient characteristic and subsequence of CDDP treatment

case	age	sex	disease	stage (TNM)	grade	Pr or Re ¹	treatment before CDDP	method ²	dose ³	response	prognosis
1	73	M	P. adeno	T4N2M1	2	Re	HM, FT, PIC, RAD	S	150	PR	1Mo OD ⁴
2	80	M	P. adeno	T3N2M1	2	Pr	HM	S	300	PR	16Mo
3	76	M	P. adeno	T3NxM1	1	Pr	None	S	300	NC	20Mo
4	81	M	P. adeno	T3NxM1	2	Pr	HM, FT, PIC	S	280	PR	19Mo
5	76	M	P. adeno	T3NxM1	2	Pr	HM, 5Fu	S	300	PR	20Mo
6	63	M	P. adeno	T4NxM1	2	Pr	HM	S	400	PD	10Mo
7	73	M	P. adeno	T3N2M1	3	Pr	None	S	300	NC	3Mo
8	78	M	P. adeno	T4NxM1	2	Pr	HM, FT, PIC	C	300	PR	10Mo
9	71	M	P. adeno	T2NxM1	?	Re	HM, FT	C	300	NC	4Mo OD ⁵
10	71	M	P. adeno	T3NxM1	1	Pr	HM, FT, PIC	C	300	PR	8Mo
11	73	M	P. adeno	T3NxM1	2	Pr	HM, FT	C	200	NC	4Mo
12	69	M	P. adeno	T3N2M1	1	Pr	HM, FT, PIC	C	300	NC	5Mo
13	52	M	P. adeno	T4N2M0	3	Re	HM, FT, PIC, RAD	C	421	NC	4Mo
14	49	M	P. adeno	T4NxM1	3	Pr	None	C	650	PR	5Mo
15	67	M	P. tran	T4N2M1	2	Re	HM, ADM	S	300	CR	10Mo
16	55	M	B. tran	T4N1M1	3	Re	TUR, P-Cx, RAD, ADM, FT, PIC	S	300	PR	7Mo CD
17	66	M	B. tran	T2NOM1	3	Re	TUR, ADM, FT, PIC	S	300	PR	14Mo
18	70	M	B. tran	T1sNOM1	2	Pr	TUR, ADM, FT, PIC, MMC	S	300	PR	4Mo OD ⁵
19	80	M	B. tran	T1bNxM1	3	Re	TUR, Tapa, PIC	C	400	PR	6Mo
20	67	F	B. adeno	T3bNOM1	3	Re	T-Cx, ADM, FT, PIC	S	400	PR	15Mo
21	45	F	Ureth. sq	T3bNxM1	3	Re	T-Cx, FT, PIC, RAD	S	300	NC	4Mo CD
22	23	M	T. terato	T4aNOM1		Pr	Orchx	C	700	PR	13Mo CD
23	22	M	T. embryo	T3N2M0		Pr	Orchx, Lx	C	212	CR	8Mo
24	32	M	T. terato	T3N2M0		Pr	Orchx, Lx	C	235	CR	12Mo
25	2	M	Wilms	T4N1M1	3	Re	Nx, RAD, ACT, VCR	C	700	PR	5Mo CD
26	66	M	R. adeno	T3N2M1	3	Re	Nx, RAD, FT, PIC, PV	S	200	PD	2Mo CD
27	70	M	Penil. sq	T3N2M0	3	Pr	T-Penx, RAD, PEP, PIC, FT	S	100	PD	2Mo CD

1): primary or recurrence 2): CDDP single or combined treatment 3): total CDDP mg/m² 4): pancytopenia
5): myocardial infarction

abberivation used : P=prostate, B=bladder, T=testis, R=kidney, HM=hormonal manipulation

RAD=radiotherapy, T-Cx=total cystectomy, P-Cx=partial cystectomy, Orchx=orchiectomy, Lx=lymphadenectomy

Nx=nephrectomy, T-Penx=total penectomy, PV=provera, CD=cancer death, OD=other disease death.

Table 2. Modality of CDDP administration

1) Dextran-40, 250-500ml
2) 20% mannitol 100ml-200ml
3) Glucose Ringer's solution 500ml 10% NaCl 20ml, furosemide 10mg 20% mannitol 50ml, CDDP 10mg/m ²
4) Same as above
5) Glucose Ringer's solution 500ml 10% NaCl 20ml
6) 20% mannitol 100-200ml
7) Glucose Ringer's solution 500ml 10% NaCl 20ml

Infusion time : more than 6 hours.

抗腫瘍効果判定には斎藤・小山班の分類を用いた²⁾。すなわち著効 (complete response, CR), 有効 (partial response, PR), 不変 (no change, NC) および進行 (progressive disease, PD) の四段階に分類した。著効とはすべての測定可能病変, 評価可能病変および腫瘍による二次病変がすべて消失し, 新病変の出現がない状態が4週間以上持続する場合とし, 有効は二方向測定可能病変の縮少率が50%以上, 一方向測定可能病変の縮少率が30%以上であるとともに, 評価可能病変および腫瘍による二次病変が増悪せず, かつ新病変が出現しない状態が少なくとも4週間持続する場合とし, 不変とは二方向測定可能病変の縮少率が50%未満, 一方向測定可能病変においては縮少率が30%未満であるか, またはそれぞれ25%以内の増大にとどまり, 腫瘍による二次病変が増悪せず, 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とし, 進行は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とした。

治療成績

進行性前立腺癌15例に対する CDDP の治療成績は Table 1 (症例1-15) に示すごとくで, 年齢分布は49歳から81歳, 平均 70.1歳で, 組織診断では14例が腺癌, 1例が移行上皮癌であり, 15例中14例に骨転移が認められた。評価の基準として前立腺触診, 尿道膀胱造影, 前立腺 CT scan, 骨単純・断層 X 線像および骨シンチグラムなどの所見を総合して評価したが, 骨転

移病巣に対しては主として骨シンチグラムによる RI の異常集積像の拡がりをもって判定した。Fig. 1 に CDDP併用療法3コースを施行した症例10の治療前後の骨シンチグラムを示した (Fig. 1), Fig. 1-A で認められた頸椎, 胸椎, 腰椎および左仙腸関節部の RI 異常集積像は治療後の Fig. 1-B では著明に改善しているが, 一部には依然として RI 異常集積像が認められるため有効と判定した症例である。前立腺腺癌14例を初発・再発別にみると初発11例, 再発3例で, CDDP 投与前の治療法を検討すると11例は何らかのホルモン療法を受けており, そのほか futraful 8例, Picibanyl 6例, 放射線療法2例および 5-fluorouracil 1例で初回治療として CDDP を用いたのは CDDP 単独療法群2例と併用療法群1例の計3例であった。初発症例11例中8例はホルモン療法を中心とする治療によって, 転移病巣の改善が認められなかった症例であり, ホルモン療法に引き続いて CDDP 療法を施行した症例である。

CDDP の投与方法は単独投与群7例, 併用療法群7例であり, CDDP の総投与量 150 mg/m² から, 650 mg/m² 平均 322 mg/m² であった。その抗腫瘍効果を3コース終了後4週の時点で判定すると, 有効7例 (50%), 不変6例 (43%) および進行1例 (7%) で有効率50%であった。単独投与群についてみると有効4例で有効率57%であり, 併用療法群では有効3例で有効率43%であった。予後についてみると, 他病死した2症例 (汎血球減少症および心筋梗塞) を除いた12例においては観察期間は短かいが, CDDP 療法後4カ月から最長20カ月まで平均11.6カ月全員生存している。なお原発性前立腺移行上皮癌の症例15については原著としてすでに報告したが³⁾, 左腸骨転移および骨盤リンパ節転移のみられたもので CDDP 単独投与3コース後には, 左水腎尿管は改善し, 骨シンチグラムで認められた RI 異常集積像も全く消失し, 投与後10カ月を経過して再発の徴候もなく生存している。

進行膀胱癌5例, 尿道扁平上皮癌1例の尿路粘膜上皮癌6例に対する CDDP 療法の治療成績は同じく Table 1 (症例16-21) に示すごとくであるが, 膀胱移行上皮癌は症例16-19の4例で, 肺転移が3例, 肝転移が1例であり, 症例20の膀胱腺癌の1例は恥骨転移が認められ, 症例21の尿道扁平上皮癌の1例は膀胱尿道全摘出術後の会陰部への局所再発が認められたものである。CDDP 投与前の治療方法は Table 1 に示すごとく, 手術療法としては TUR 3例, 膀胱尿道全摘出術2例, TUR 後の膀胱部分切除術1例で, 術

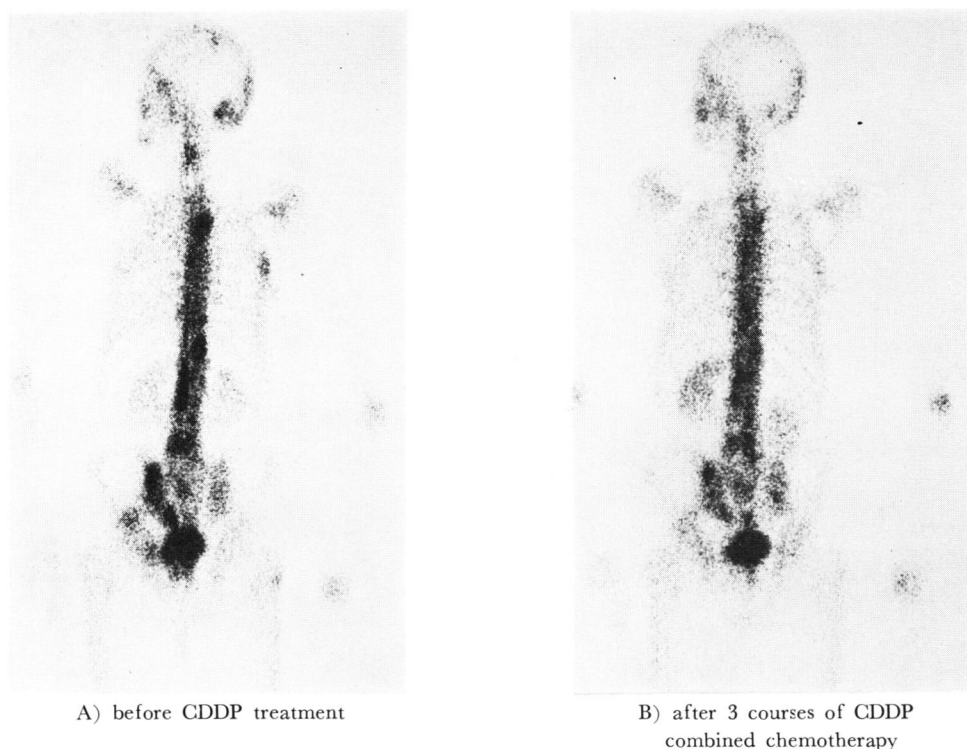
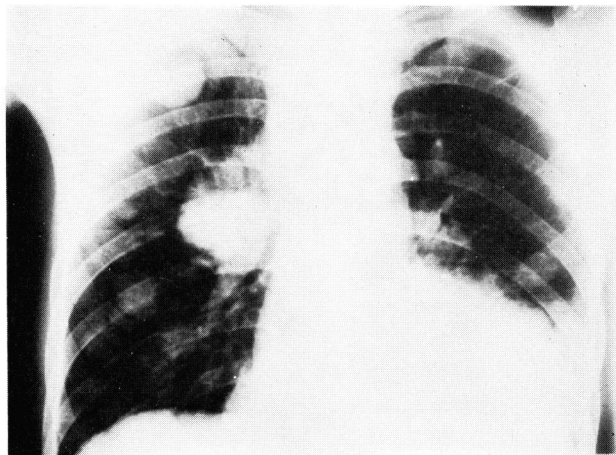


Fig. 1. Bone scans of a patient (case 10) with multiple bony metastasis of prostatic carcinoma

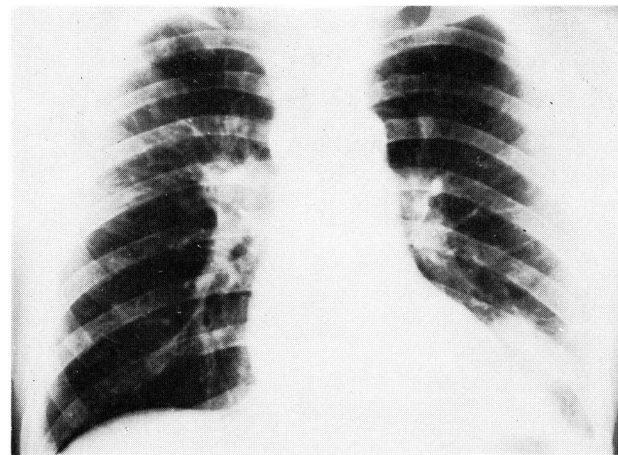
後の補助療法としては、futrafal 投与が5例、adriamycin 投与が4例に、Picibanyl 投与は6例全例に施行しており、放射線療法の併用は膀胱部分切除術後の再発例と尿道扁平上皮癌症例に施行している。CDDPの投与方法は6例全例とも単独投与で、総投与量は300 mg/m² から400 mg/m²、平均333 mg/m²であった。その抗腫瘍効果をCDDP投与後4週で判定すると、膀胱癌5例に有効であったが、尿道扁平上皮癌の1例は不変で有効率83%であった。これら6例の転帰をみても症例18の70歳男子の膀胱移行上皮癌T₁sN₀M₁はCDDP投与後4カ月にて心筋梗塞にて死亡したが、CDDP投与後2カ月で肺転移巣の増大が認められ、また症例16の膀胱移行上皮癌の症例は一時肺転移巣は縮小したがその後再燃増悪し、症例21の尿道扁平上皮癌の症例はCDDP投与によっても病巣の縮小はなくいずれもCDDP投与後、7カ月および5カ月で腫瘍死した。症例17、症例19の膀胱移行上皮癌および症例20の膀胱腺癌の3例はそれぞれCDDP投与後14カ月、6カ月および15カ月経過して生存しているが、症例19は肺転移巣の増大が認められている。

非セミノーム 睪丸腫瘍3例に対してEinhornの投与方法¹⁾に準じてvinblastineとbleomycinまたは

peplomycinを併用するPVB療法を行なったが、著効2例、有効1例と有効率100%であった。症例23、24の2例はいずれも高位除睾術十後腹膜リンパ節廓清術を施行したが、切除リンパ節に転移が認められ、術後7日目においてもAFPはおのおの510, 104 ng/ml, β -HCGもおのおの2.55, 4.19 iu/lと高値であった症例でPVB療法2コース後にいずれも正常値となり、その後それぞれ8カ月、12カ月を経過した現在も再発の徴候はない。初診時すでに多発性の肺転移巣が認められた症例22はPVB療法1コース後より効果が発現し、2コース後では50%以上の著明な縮小が認められたが左肺下葉の転移巣は治療に抵抗を示し、さらにPVB療法を継続したが完全寛解まで至らなかった。PVB療法開始前にはAFP 920 ng/ml, β -HCG 0.73 iu/lと異常値を示したが、7コース後ではおのおの9.0 ng/ml, 0.01 iu/lと正常値を示した。Fig.2-Aに治療前の、Fig.2-BにPVB療法7コース後の胸部X線像を示す(Fig.2)。左肺下葉の腫瘍摘除を検討する間に再度肺転移病巣の増悪が認められ、以後actinomycin-D, cyclophosphamideおよびadriamycinなどをPVB療法に併用し、さらに放射線療法も併用したが無効でCDDP療法開始後13カ月目に死亡した。

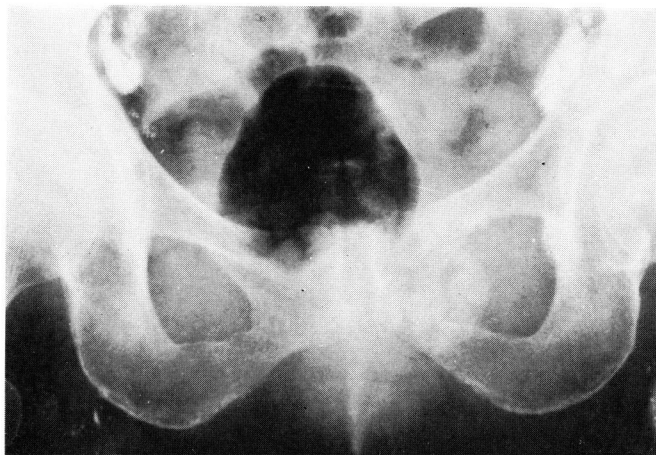


A) before treatment

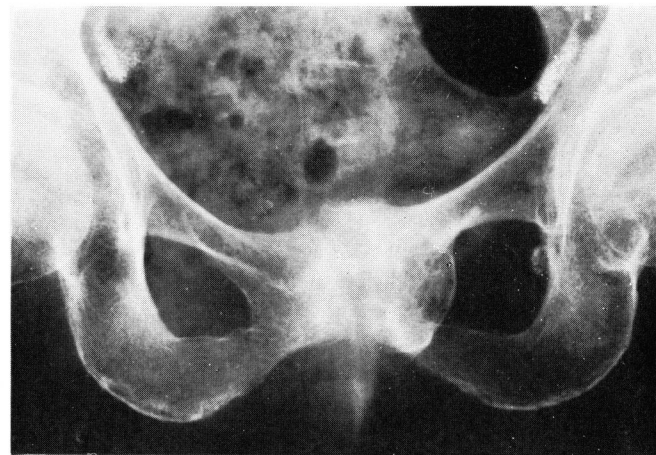


B) after CDDP combined chemotherapy

Fig. 2. Chest X-ray of a patient (case 22) with multiple lung metastasis of testicular teratocarcinoma



A) before treatment



B) after 4 courses of CDDP treatment

Fig. 3. Pubic bone X-ray of a patient (case 20) with pubic bony metastasis of urinary bladder adenocarcinoma

腎摘出術後 actinomycin-D, vincristine および放射線療法を施行したが無効で転移巣の増大がみられた Wilms 腫瘍 group IV (national Wilms' tumor study group の分類) に vinblastine + CDDP 併用療法を行ない、3 コース終了後には左側腹部腫瘍、肝および肺転移病巣の著明な縮小を認め一時的な寛解を得たが、4 コース終了後より CDDP にもあまり反応せず除々に増悪傾向がみられ、CDDP 療法開始後 5 カ月で死亡した。

放射線療法, medroxyprogesterone, futraful, Pici-banyl 併用療法が無効であった進行性腎細胞癌 (症例 26) に対して CDDP 療法 2 コースを行なったが効果はなく症状が増悪し死亡した。

進行性陰茎癌 (症例 27) で放射線療法および peplo-mycin が無効であった症例に CDDP 療法を行なったが全身衰弱が強くなり 1 コースで中断がよぎなくされ、この間に病状は進行し死亡した。

副 作 用

CDDP の副作用は主として腎機能障害、骨髓機能抑制、胃腸障害、聴覚障害などが報告されているが、今回われわれが経験した CDDP 療法の副作用は Table 3 に示した (Table 3)。CDDP の副作用中最も懸念された腎機能障害に関してはクレアチニクリアランス (以下 Ccr と略す) の軽度の低下が 4 例に、

中等度の低下が 1 例に認められた。軽度低下の 4 例は一過性のもので特に処置を必要とせず、次のコースの継続が可能であったが、中等度低下した 1 症例では Ccr は 90 ml/min より 2 コース終了後に 40 ml/min と 55% 低下し、その後 60 ml/min 前後まで回復し、さらに 2 コースの追加を行なうことが可能であったが、再度 Ccr が 40 ml/min 台に低下したので以後の CDDP 療法の継続は中止をよぎなくされた。

骨髓機能抑制は CDDP 20 mg/m² 5 日間連日投与では単独・併用療法を問わず 27 例中 22 例に認められ、その大半は可逆的で CDDP の投与間隔の延長により改善が期待できるが、しかしながら肝・骨転移の認められた前立腺癌患者 (症例 1) において汎血球減少症が 2 コース目 (CDDP 総投与量 150 mg/m²) に出現し新鮮血、濃厚白血球および濃厚血小板血漿の大量輸血やステロイド投与などの治療にもかかわらず不幸な転帰となった症例を経験した。

CDDP 投与に伴う嘔気、嘔吐および食欲不振などの消化器症状は単独投与または併用療法にかかわらず全例に出現した。CDDP の投与をくり返すうちに、一部では慣れのためか、やや症状が軽減する症例もあったが、大半はその消化器症状の程度がコースを重ねるごとに増強され、持続時間も延長する傾向が認められた。嘔気、嘔吐に対して methochlopramide などの制吐剤、diazepam などの minor tranquilizer を

Table 3. Side effects of CDDP treatments

Side effect	without VBL, BLM No. of cases (%)	with VBL, BLM No. of cases (%)
Nausea, vomiting	23 (100)	4 (100)
Anorexia	23 (100)	4 (100)
Nephrotoxicity, mild	4 (17)	0 (0)
moderate*	1 (4)	0 (0)
Anemia (<Hb, 10g/dl)	16 (70)	3 (75)
Leucopenia (<3000)	8 (35)	0 (0)
(<2000)	3 (13)	4 (100)
Thrombocytopenia (<10×10 ⁴)	10 (43)	2 (50)
Hearing loss	0 (0)	0 (0)
Neuropathy	1 (4)	4 (100)
Alopecia	0 (0)	4 (100)
Flush of skin	4 (15)	0 (0)
Azoospermia	0 (0)	1 (25)

* Ccr decreased <50%

使用しても軽快せず、droperidol の投与により症状はやや軽減する場合もあるが、大半の症例では消化器症状は抑止できなかった。

CDDP 投与により GOT・GPT などがごく軽度の上昇をみた症例もあったが、いずれも一過性であった。

ほぼ全例において CDDP 投与により血清電解質の異常が一過性にみられた。これは頻回の嘔吐による胃液の喪失と、大量の利尿による結果と考えられ、CDDP 投与時の電解質維持液に 10% NaCl を充分に加えることと、CDDP 投与後も数日間電解質補液を充分に行なうことなどにより補正され、電解質異常にともなう全身倦怠感の改善には効果的であった。

神経障害に関しては CDDP 単独投与では 1 例、vinblastine との併用療法 1 例および PVB 療法の 3 例に末梢神経症状として、口唇のしびれ、手指の知覚異常が出現し、また vinblastine と併用した 4 例に筋肉痛が出現したが、いずれも薬剤投与終了とともに消失し、特に処置を必要としなかった。聴力障害に関しては臨床上問題となるような障害は出現しなかった。

皮膚症状として全身の紅潮が 4 例に一過性に出現したが、この紅潮と CDDP 投与の関連については現在のところ明かでない。脱毛は vinblastine と併用し

た 3 例に、また PVB 療法 3 例すべてに認められたが、他の CDDP 投与群では脱毛は認めなかった。

なお睾丸奇形癌の 1 例に CDDP 投与後に無精子症を認めたが他の症例では精液検査を施行しておらず、CDDP 投与と無精子症の関連は明かでない。

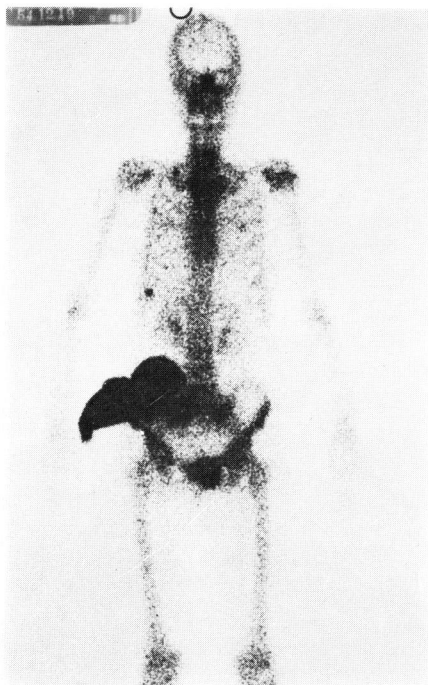
次に代表的な症例を供覧する。

症 例

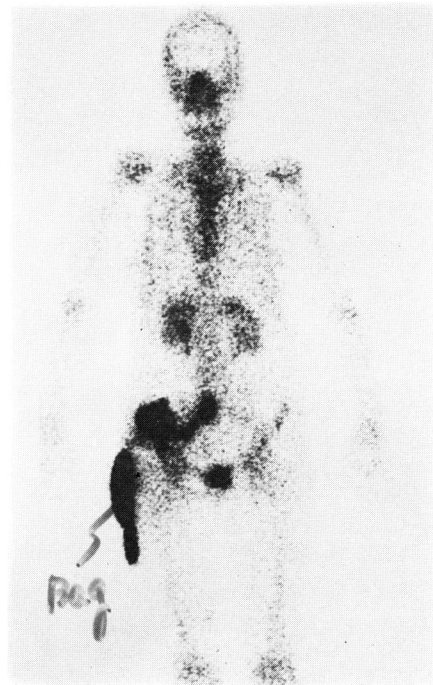
症例 20: 67 歳 女性

主 訴: 恥骨部・右大腿部痛

現病歴: 1978 年 9 月に肉眼的血尿にて当科受診し、精査にて浸潤性膀胱腫瘍の診断下に 1978 年 10 月に膀胱全摘出術と回腸導管による尿路変更術をうけ、病理組織学的検査にて PT₃₃N₀M₀ の膀胱腺癌と診断された。術後経過は順調で術後に adriamycin 30 mg. 3 日連日静脈内投与に加えて futraful と Picibanyl の投与を継続していたが、1979 年 8 月ごろより右大腿部から恥骨部にかけての疼痛が出現し、X 線検査、RI シンチグラムにて恥骨部に転移病巣が認められ、1979 年 12 月同部の生検を施行し未分化癌と診断された。Fig. 3-A に同時期の恥骨単純 X 線像を示すが、恥骨結合および左恥骨に骨破壊像を認め、左恥骨から左閉鎖孔にかけて無構造な腫瘤陰影を認め、骨シンチグラム



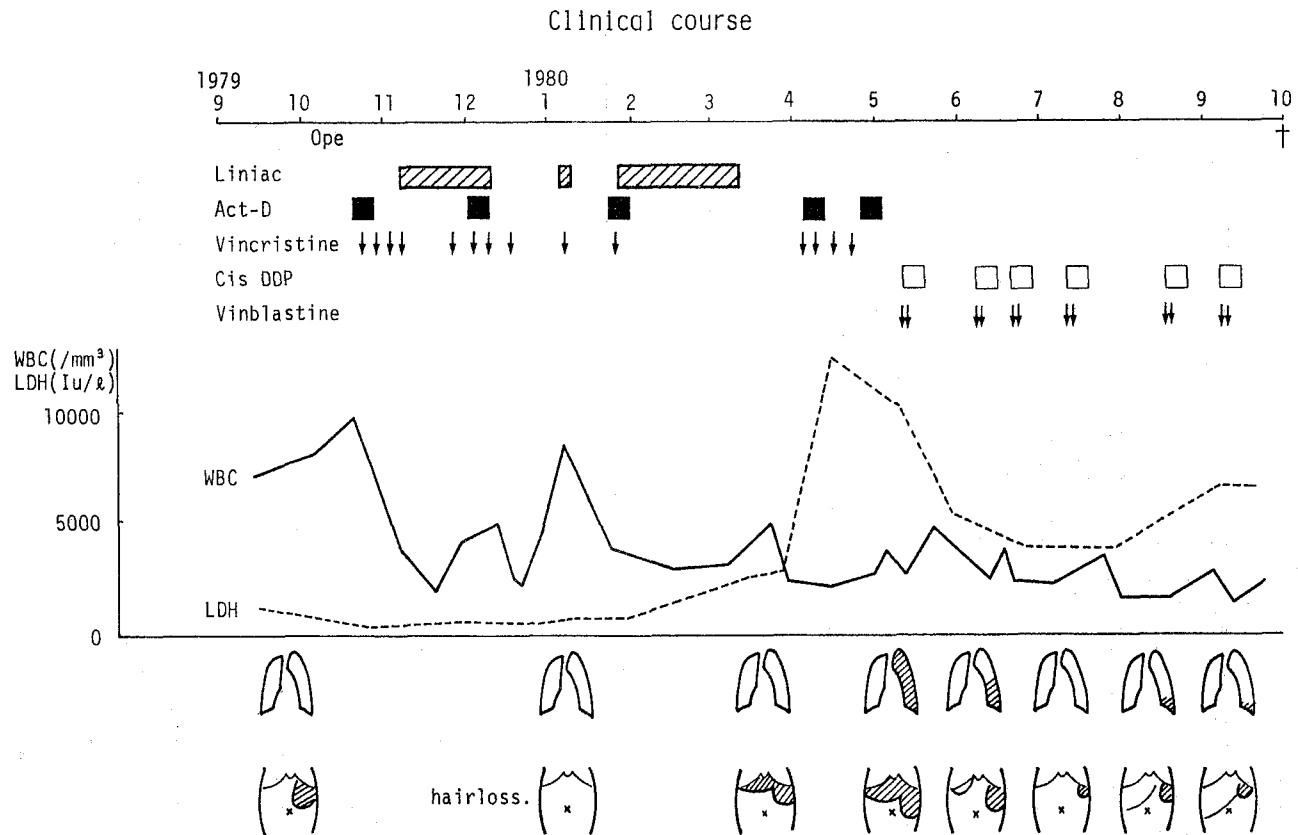
A) before treatment



B) after 4 courses of CDDP treatment

Fig. 4. Bone scan of a patient (case 20) with pubic bony metastasis of urinary bladder adenocarcinoma

Fig. 5. Clinical course of a patient (case 25) with Wilms' tumor treated with CDDP combined chemotherapy.



では Fig. 4-A に示すように恥骨部に RI 異常集積像を認めた。1980年1月より CDDP 20 mg/m²・5日間連日投与を開始したところ、1コース終了時には右大腿部から恥骨にかけての頑固な疼痛は消退した。X線学的には左恥骨の骨破壊像は以後 CDDP 投与を重ねるごとにその範囲を縮小し、無構造な腫瘤陰影は徐々に化骨化が進み、骨シンチグラムではその RI 異常集積の範囲が限局化した (Fig. 3, Fig. 4)。Fig. 3-B に4コース終了後の恥骨単純X線像を示すが、骨破壊病変は認めず、また化骨形成はほぼ腫瘤像の全範囲にみられているが、同時期に行なった骨シンチグラムでは Fig. 4-B に示すごとくその RI 異常集積像はかなり限局化されている。CDDP 療法開始後15カ月を経過している現在、futraful と Picibanyl にて維持療法を行なっているが増悪の傾向はなく経過観察中である。

症例25：2歳、男子

主訴：腹部腫瘤、呼吸困難

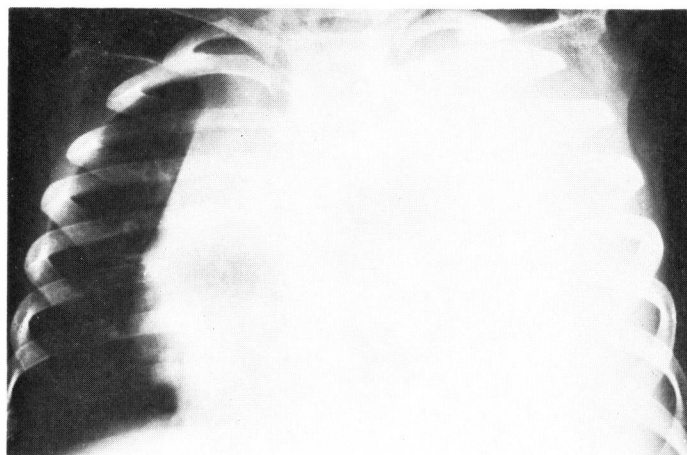
現病歴：1979年7月ごろより不明熱があり同年9月近医にて腹部腫瘤を指摘され当院を受診する。諸検査の結果 Wilms 腫瘍の疑いにて、1979年10月に左腎摘出術を施行したが、腫瘍は腎被膜を越えて進展し、腎莖部、腸間膜リンパ節に転移を認め、また下行結腸への浸潤および横隔膜との強い癒着をみとめる group IV (national Wilms' tumor study group の分類) に属する Wilms 腫瘍であった。この症例の臨床経過は Fig. 5 に示すごとくで、術後ただちに actinomycin-D と vincristine および放射線療法を開始したが、白血球減少、食欲不振、口内炎などの症状が出現し、放射線療法は再三中断をよぎなくされたが、術後5カ月まで予定の治療を行なった (Fig. 5)。1980年3月末より LDH が 3000 iu/l と上昇するとともに、肝および左側腹部に腫瘤を触知するようになり、再度 actinomycin-D, vincristine を投与したが効果なく、LDH は 11380 iu/l と上昇し、肝および左側腹部腫瘤の増大に加えて呼吸困難が出現した。この時点での胸部 X線像では、心陰影は右方に偏位し左無気肺を認め (Fig. 6-A)、同時期の胸部 CT scan で左肺後方より左胸腔の大半を占める大きな腫瘍を認めた (Fig. 7-A)。Wilms 腫瘍に対する CDDP の使用報告は Freeman⁴⁾ らによる1例のみで、その症例は CDDP 療法に無効であり、CDDP の使用には躊躇したが、vinblastine 0.2 mg/kg 2日間投与後 CDDP 20 mg/m² 5日間連日投与を1コースとする投与方法を1980年5月より開始した。呼吸困難は1コース途中より軽快し、3コース終了後には肝の腫瘤も触れなくなり、左側腹部の腫瘤も著明に縮小した。3コース終了後の胸部 X線像では左無気肺

は改善されており (Fig. 6-B)、同時期の胸部 CT scan では、心臓の右方偏位は認められず、左胸腔の大半を占めた腫瘍も著しく縮小した (Fig. 7-B)。4コース終了後一時期、寛解を維持していたが CDDP 併用療法開始後3カ月を経過したところより再度左側腹部の腫瘤の増大傾向がみられ、CDDP 療法を再度施行したが効果なく、CDDP 療法開始後4.5カ月で癌性悪液質で死亡した。

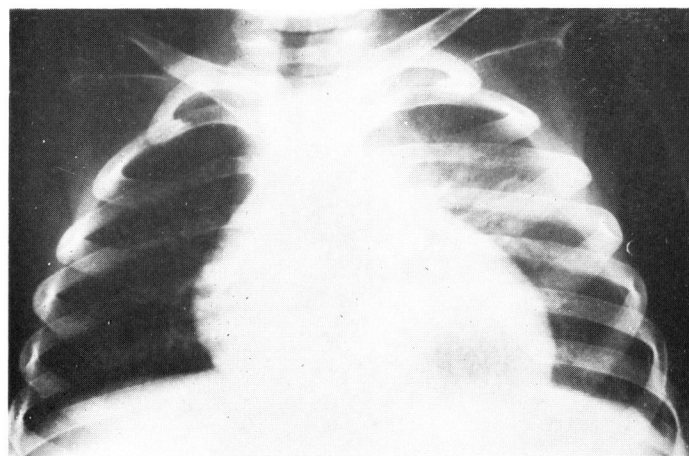
考 察

cis-diamminedichloroplatinum II (CDDP) はプラチナ原子を中心に塩素とアンモニアが cis 位に相対した錯体で化学式 $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ で分子量 300.1 のプラチナ化合物である。1965年に Rosenberg ら⁵⁾ が大腸菌の増殖抑制作用を CDDP が有することを報告して以来、細胞分裂抑制作用が、さらに抗腫瘍効果を有することが明らかにされた⁶⁾。その作用機序については CDDP は DNA と interstrand-cross-linking することにより DNA の合成を阻害し、その結果細胞分裂抑制効果を示すといわれ⁷⁾、また細胞周期に対しては non-specific に作用すると考えられている⁸⁾。これらの CDDP の基礎実験的成果をもとに、臨床例に応用され、睾丸腫瘍^{10,11)}、膀胱癌^{10,11)}、前立腺癌¹²⁾、子宮頸部癌¹³⁾、卵巣腫瘍¹³⁾などの尿路性器悪性腫瘍に有効率が高く、他臓器悪性腫瘍では肉腫⁴⁾、悪性リンパ腫、頭頸部癌¹⁴⁾に有効とされている。

尿路悪性腫瘍に対する CDDP 療法は、睾丸腫瘍に対してはその有効性が高く、単独投与では Higby ら⁹⁾ によると完全寛解が15例中7例に、部分寛解は15例中2例で有効率60%の治療成績があり、Einhorn ら¹¹⁾ による PVB 療法は、播種性転移を有する非セミノーム睾丸腫瘍に対して完全寛解74%、部分寛解26%で有効率100%というきわめて優れた治療成績を示し、従来の尿路性器癌の化学療法の概念を打ち破る画期的な報告であった。その後、従来よりの多剤併用療法に CDDP を組み入れることにより、VAB-III¹⁵⁾ VAB-IV¹⁶⁾ のごとく、その治療成績は格段に向上してきている。本邦においては1979年吉田ら¹⁷⁾ による報告を初めとし、伊東ら¹⁸⁾、福井ら¹⁹⁾、による進行性睾丸腫瘍に対する優れた治療成績の報告がある。われわれは3例の進行性非セミノーム睾丸腫瘍に PVB 療法を施行し著効2例、有効1例という良い成績を得た。しかし肺に多発性の大きな転移病巣を認めた奇形癌の症例に PVB 療法を行ない、著明な肺転移巣の縮小を認めたが、完全寛解までには至らず、その後再燃を認め、actinomycin-D, cyclophosphamide および adriamycin などを PVB

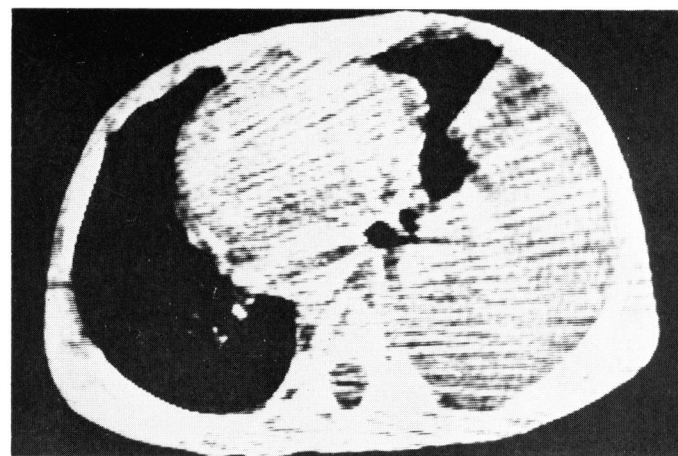


A) before treatment

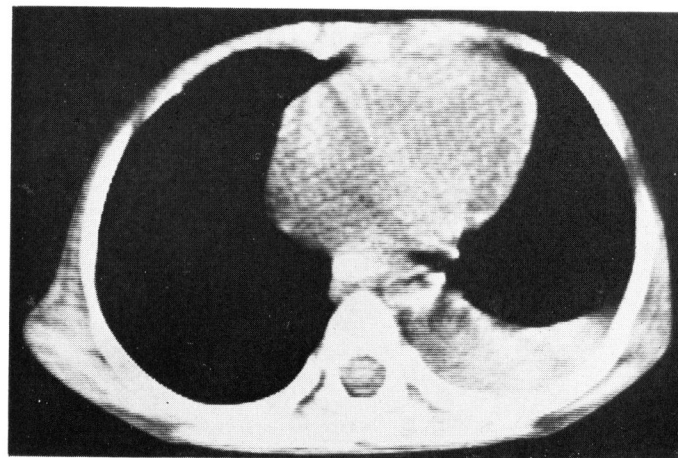


B) after 4 courses of CDDP combined chemotherapy

Fig. 6. Chest X-P of a patient (case 25) with lung metastasis of Wilms' tumor



A) before treatment



B) after 4 courses of CDDP combined chemotherapy

Fig. 7. Chest CT scan of a patient (case 25) with lung metastasis of Wilms' tumor

療法に加え、さらに放射線療法を併用したが CDDP 投与開始後13カ月で癌性悪液質で死亡した症例を経験した。本症例は CDDP 多剤併用化学療法のみで完全寛解を期待するには high stage すぎ、左下葉に認められたような大きな転移巣は化学療法のみでは寛解が期待できないことを示唆し、化学療法の限界を示していると考えられ、このような大きな転移巣を有する症例では Javadpour²⁰⁾ の述べるごとく、これらの化学療法に加えて intensive reductive surgery を積極的に取り入れることも必要と考える。

進行性前立腺癌の治療としては、本邦においては抗男性ホルモン療法が主流を占めているが、ホルモン療法に当初より抵抗性のものや、治療経過中にホルモン抵抗性となったものに対しては放射線療法や種々の化学療法が行なわれている。しかしながら、化学療法に関してはいまだ確立された治療法はない。進行性前立腺癌に対する CDDP 療法は1978年の Merrin¹²⁾ の報告以来、Yagoda ら²¹⁾ の報告などがあるが、CDDP 単独投与ではその有効率は12~13%とされている。今回われわれの経験した前立腺癌14例に対する CDDP 療法の治療成績は、CDDP 単独療法群7例では有効4例、不変2例、進行1例で有効率57%、併用療法群7例では有効3例、不変4例で有効率43%と Merrin¹²⁾ や Yagoda ら²¹⁾ の報告と比較してよい成績を得た。Merrin²²⁾ はホルモン抵抗性進行性前立腺癌への CDDP 単独療法群と、当初より除辜術を含むホルモン療法と CDDP 併用療法群について検討した結果、有効率はおのおの31.5%、65.7%であり、CDDP + 除辜術の方が治療効果が優れるとしている。われわれの治療成績では単独療法57%、併用療法43%と Merrin の報告とは逆の結果を得た。また非常に興味深いことに除辜術を含めてまったくホルモン療法をうけていない高分化型前立腺癌に CDDP 療法を施行したところ、他覚的には原発巣の軽度の縮小と骨シンチグラムの RI 異常集積像が全体にすこし淡くなり、自覚的にも食欲不振および高度の腰痛、歩行困難は消失したが、Al-P、Ac-P、PAP はおのおの56.3→202.5 KA、653→420 KA、623→385 KA とほとんど変化がなく、CDDP 3 コース終了後に陰辜術を施行し、diethylstilbestrol を投与したところ、Al-P 9.5 KA、Ac-P 4.0 KA、PAP 0.7 KA と著明な低下が観察され、CDDP 単独投与は無効でホルモン療法が有効と思える症例を経験した。一方 CDDP 単独療法群7例中5例は以前に除辜術をうけており、また併用療法群は全例除辜術をうけていることから、除辜術の有無について検討すると、14症例中除辜術をうけた12症例では有効7例、有効率

58%で、除辜術をうけていない2例はいずれも無効であった。除辜術を含むホルモン療法と CDDP 療法の併用効果についてはわれわれの症例は少なく現時点では評価はできない。動物実験において CDDP の大量投与は消化管、骨髄、類リンパ組織、腎および精原細胞に強い毒性を呈するとされているが²³⁾、CDDP 投与によって生じる毒性はその臓器内濃度に相関するのではなく、細胞回転の早い臓器にその毒性が強く出現すると考えられているが、イヌやラットの CDDP の精巣内濃度は肝、腎、骨髄などに比して低く^{24,25)}、イヌにおける CDDP の大量投与実験において精巣のみならず前立腺にも強い萎縮が認められていることは興味深い²⁴⁾。CDDP が他臓器悪性腫瘍におけるよりも尿路性器悪性腫瘍、特に辜丸腫瘍において有効性が、高いことや、またわれわれの経験した CDDP 療法には抵抗性を示すがホルモン療法には良く反応した症例などより考えると、CDDP の作用には標的臓器により特異性があることが強く示唆され、進行性前立腺癌に対する CDDP 療法とホルモン療法、特に除辜術の併用については今後検討していく必要があると考える。

進行性膀胱癌に対する CDDP の有効性は Merrin¹⁰⁾、Yagoda ら²⁶⁾、Soloway¹¹⁾ などによる多くの報告がみられるが、partial remission 以上の寛解率は43~47%で平均寛解期間は4.8~8.7カ月にもおよび、この成績は従来の種々の化学療法剤による成績と比較するとその有効率はきわめて高いと考えられる。われわれの尿路上皮癌に対する CDDP 単独療法においても有効症例は6例中5例で有効率83%と非常に良い成績であったが、しかしながら CDDP 投与後に3例の再燃が認められた。Yagoda²⁶⁾ は進行膀胱癌において CDDP の投与間隔が延長すれば、得られた寛解を維持することはできず、一般に6~10週後に再燃することが多いとしている。従来よりの化学療法剤は単独ではその有効率は低いとされているが、作用機序の異なる薬剤を併用することにより治療成績の向上が得られており、進行性膀胱癌に対しては新島ら²⁷⁾ の FOBEM 療法などの多くの優れた多剤併用療法が報告されており、今後これらの治療法に CDDP をを加えることによりさらに治療成績の向上が期待できるが、これらの治療法により得られた寛解を如何にして維持していくかが今後の重要な課題の1つと考える。

進行性腎細胞癌に対する CDDP 療法に関しては Rodrigues ら²⁸⁾ によって試みられているが、有効であったものは23例中1例で、65%は CDDP 投与にもかかわらず病状は進行したとしており、われわれも進行

性腎細胞癌の1例に CDDP 療法を施行したが、病状の進行が認められた。

Wilms 腫瘍に対して CDDP は無効とする Freedman⁴⁾らの報告がある。しかしわれわれは vinblastine との併用療法を行ない一時的な寛解を得た症例を経験したが、1症例にすぎず、今後症例を重ねて検討する必要があると考える。

進行性陰茎癌に対する化学療法としてはすでに市川ら²⁹⁾の bleomycin による化学療法が報告され、放射線療法・手術療法の併用による高い臨床効果が期待できる治療法が確立されている。一方 Sklaroff ら³⁰⁾は8症例に CDDP 療法を試み著効1例、有効2例で有効率37.5%と報告している。われわれは陰茎全摘術およびリンパ節廓清術後に再燃をきたし、peplomycin および放射線療法の併用療法にも抵抗した $T_3N_2M_0$ の陰茎癌症例に CDDP 投与を行なったが全身衰弱のため CDDP 使用量も少なく無効であった。

癌化学療法を施行する際に、常にその副作用を念頭におく必要があるが、泌尿器癌においてはその年齢分布は比較的高年齢層に高いことより、骨髓機能、肝、腎機能など老化に伴う潜在的な予備能の低下を充分に考慮に入れて治療計画をたてることが望ましい。

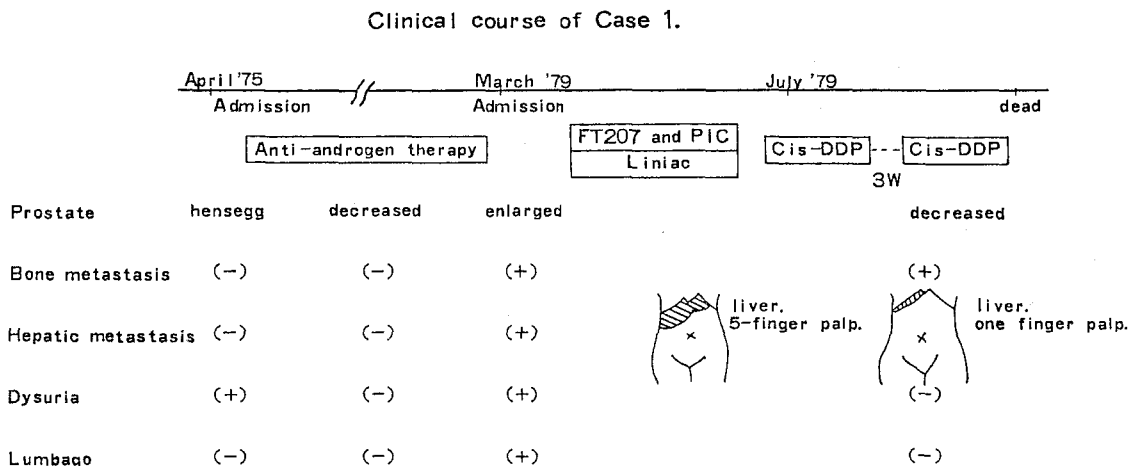
CDDP の副作用として腎機能障害、骨髓機能障害、胃腸障害、聴覚障害などが報告されている。なかでも CDDP の腎毒性に関しては基礎実験段階より警鐘されているが、十分な補液と利尿剤の併用により腎機能障害は防止されると考えられている³¹⁾。われわれは CDDP 投与にあたって補液量を1日3000 ml 以上と

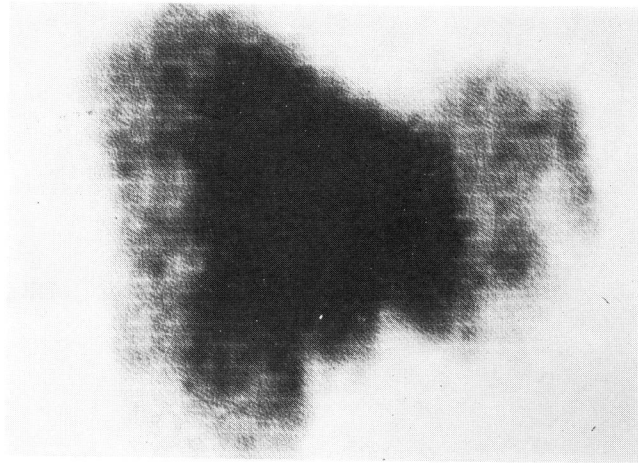
し、また mannitol と flosemide を併用して腎機能障害発生の予防処置を行なった。その結果 Ccr の低下は27例中5例に認めたが、そのうち4例は一過性の軽度の低下で特別な処置は必要とせず、CDDP の投与間隔を延長したに留まった。1例においては CDDP 療法2コース後に Ccr 90 ml/min より 40 ml/min と低下したが、その後 60 ml/min 前後まで回復し、さらに2コースの追加を行なったところ、この時点で再度 Ccr は 40 ml/min 前後に低下し以後の CDDP 投与の継続を断念した。われわれの経験した24症例では比較的高年齢層の症例が多かったが、臨床問題となるような腎機能障害は出現せず、利尿剤と十分な補液によって CDDP の腎毒性は抑止できたと考える。

Merrin¹⁰⁾は CDDP 総投与量 250-1440 mg では腎機能障害は臨床問題にならなかったと述べているが、今まで報告された CDDP 投与例の多くは睾丸腫瘍患者で比較的高年齢層で構成されているのに比して、前立腺癌、膀胱癌は比較的高年齢層に発生し、また下部尿路通過障害などによる上部尿路への影響も考える必要があり、CDDP 投与にあたっては投与前の腎機能の充分な評価を行なうとともに、投与量、投与期間、併用薬剤、補液量および利尿剤の併用など、今後さらに検討する必要があるものと考ええる。

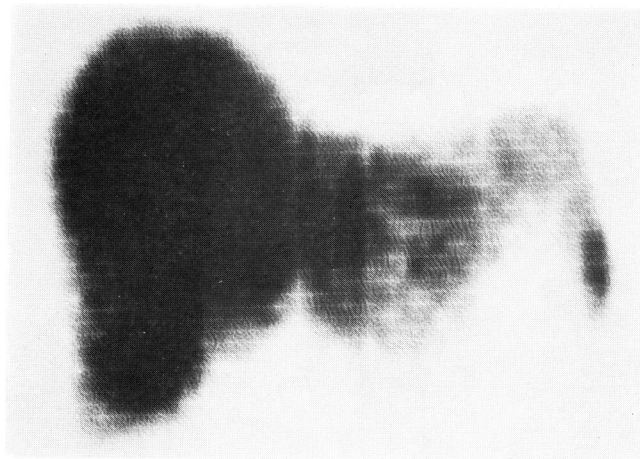
癌化学療法においては骨髓機能抑制は避けられないものであるが、CDDP は他の抗癌剤に比較すると骨髓機能抑制は少ないとされている。しかし長期間の投与や、投与量によっては骨髓機能抑制は出現する。今回、われわれは CDDP 療法を施行した27症例中、19

Fig. 8. Clinical course of a patient with advanced prostatic carcinoma treated with CDDP single.





A) before treatment



B) after 2 courses of CDDP treatment

Fig. 9. Liver scan of a patient (case 1) with advanced prostatic carcinoma

例に Hb 10 g/dl 以下の貧血を、また WBC 3000/mm³ 以下の低下は 15例に、WBC 2000/mm³ 以下の低下は 7例に認められ、12例に Plt の $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の低下が認められた。なかでも症例1のごとく CDDP 単独投与にて汎血球減少症が発生し、濃厚血小板血漿および濃厚白血球を投与し、またステロイド大量投与などの治療を行なうも死亡した症例を経験した (Fig. 8)。本症例は肝・骨に広範な転移を認めた症例で Fig. 8 にその治療経過を示すが、ホルモン療法は有効で4年にわたって抗男性ホルモン療法を行なっていたが、ホルモン抵抗性が出現し、局所再燃および肝・骨に転移を認めた。局所には Lineac による放射線照射を行なうとともに、futrafal および Picibanyl による免疫化学療法を施行し、原発巣は縮小し排尿障害は軽快し

たが、転移巣には効果がなく、食欲不振で癌性悪液質様となり起坐も不可能となったので CDDP 療法を施行した。CDDP 20mg/m² 5日間連日投与にて5横指触知された肝は著明に縮小し、2コース直前には右肋骨弓下縁に1横指触知する位までに縮小した。Fig. 9 に CDDP 投与前後の肝シンチグラムを示したが、肝腫大は著明に縮小し、space occupying lesion も縮小すると同時に食欲も増進し、腰痛も改善し起坐が可能となり、さらには歩行、外出も可能となった (Fig. 9)。2コース前の血液所見は RBC $220 \times 10^4/\text{mm}^3$, WBC 3000/mm³, Plt $9.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ とやや減少していた。2コース途中で骨髓機能障害と判断し CDDP 投与を中止し、新鮮血輸血などを行なうも CDDP 投与後14日目には WBC 900/mm³, Plt $3.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ に

減少し、前述のごとく種々の治療にもかかわらず死亡した。本症例のごとく広範な骨転移・肝転移を有し、さらに放射線療法との併用療法や放射線療法をうけた病歴のある高齢者の症例に CDDP を投与する場合には、投与量、投与間隔に充分な注意を払うとともに、副作用を未然にすこしでも早く予知すべく頻回に検査をくり返して行ない、一旦副作用出現の徴候が認められた時は迅速かつ適切な処置を講じる必要性を痛切に感じるとともに、反省させられた症例であった。なお全症例を通じて骨髄機能抑制に伴う感染症は経験しなかった。

CDDP の副作用のうちで臨床上最も問題となるのは嘔気・嘔吐を中心とする消化器症状であり、程度の差異はあるが全例に認められた。methocropramide などの制吐剤や、diazepam などの minor tranquilizer の投与では症状の軽減は得られず、droperidol の使用によりやや軽減するものの CDDP 投与をくり返すごとに症状は増悪する傾向がみられた。CDDP 療法を継続していく上で、この消化器症状の発現が長時間かつ多量の補液と相まって、しばしば患者の治療継続の拒否を招来した。本邦においては患者に対する癌の告知には大きな問題があり、患者自体に病状認識が薄く、特に高齢者においては病状の理解度が低いため、CDDP 療法のみならず、一般に癌に対する積極的な治療の継続が困難となる場合が多い。多くは受持医、看護婦や家族の熱意により治療は継続されることが多いが、今後 CDDP 療法を施行していく上で、腎機能障害や骨髄機能障害の抑止とともに、まず消化器症状の軽減のための工夫や、投与方法の改善を検討する必要があることが痛切に感じられた。

ま と め

進行性尿路性器癌27例に対して CDDP による化学療法を行なった。

進行性前立腺腺癌14例において7例に CDDP 単独投与を、7例に除癌術を含む抗男性ホルモン療法、futrafal、および Picibanyl の併用療法を行なったが、単独療法では有効4例で有効率57%、併用療法では有効3例で有効率43%であったが、単独療法群7例中5例は以前に除癌術をうけており、除癌術をうけた12例でみると有効率58%であった。膀胱腫瘍、Wilms 腫瘍、前立腺移行上皮癌に有効であったが、寛解導入後の寛解維持療法については今後の課題と考える。非セミノーム睾丸腫瘍3例に PVB 療法を行ない、著効2例、有効1例と良い治療成績を得たが、肺に多発性の大きな転移巣を認めた症例は PVB 療法により肺転移

巣の著明な縮小を認めたが、完全寛解には至らず、今後このような症例では積極的な手術療法の併用も必要と考える。各1例ずつであったが腎細胞癌、陰茎癌および尿道扁平上皮癌などに対しては効果が認められなかった。

CDDP の副作用に関しては腎機能障害が5例に出現し、内4例は軽微であったが、1例は Ccr が55%低下し、以後の継続治療を中止しなければならなかった。また骨髄機能抑制作用は他の抗癌剤に比して比較的軽度であるが、貧血は19例に、白血球減少は15例に血小板減少は12例にみられた。広範な骨転移・肝転移を認め、放射線療法の病歴のある前立腺癌症例は2コース後より重篤な汎血球減少症が出現し死亡したが、放射線療法の既往のある症例あるいは放射線療法との併用療法の際には骨髄機能抑制にとくに留意すべきであると考え。嘔気・嘔吐および食欲不振などの消化器症状は全例に出現し、コースを重ねるにしたがい症状は増悪していく傾向がみられた。消化器症状の抑止には droperidol がやや有効であった。聴力障害、末梢神経症状は臨床上問題となるものはなく、あっても軽微であったが、睾丸腫瘍の1例に無精子症が出現した。

以上進行性尿路性器癌に対して CDDP は優れた治療効果を示し、今後、投与量、投与方法および寛解後の維持療法さらに他剤との併用療法および副作用の軽減など今後検討すべき課題は多いが、CDDP は尿路性器癌の化学療法の治療効果の向上に大いに期待される化学療法剤の1つと思われる。

(CDDP は日本化薬株式会社より提供をうけた NK-801 を使用した。ここに謝意を表する。)

文 献

- 1) Einhorn LH, Donohue J: Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastine, and Bleomycin Combination Chemotherapy in Disseminated Testicular Cancer. *Annals of Internal Medicine* 87: 293~298, 1977
- 2) 原 義雄・今村幸雄・木村 正・小山善之・栗原稔・中尾 功・仁井田久暢・小川一誠・斎藤達雄・坂野輝夫・高谷 治・横山正和・厚生省がん研究助成金による報告「新抗癌剤の臨床応用とその科学的評価に関する研究」(小山班)「抗癌剤の効果増強の評価とその判定に関する研究」(斎藤班) 1979.
- 3) 佐々木憲二・三馬省二・橋本雅善・塩見 努・平

- 尾佳彦・平松 侃・岡島英五郎：原発性前立腺移行上皮癌の1例。泌尿紀要 27：1405~1413, 1981
- 4) Freeman AI, Ettinger LJ, Brecher ML: Cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in Childhood Cancer. *Cancer Treat Rep* 63: 1615~1620, 1979
- 5) Rosenberg B, VanCamp L, Krigas T: Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* 205: 698~699, 1965
- 6) Rosenberg B, VanCamp L: The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by platinum Compounds. *Cancer Research* 30: 1799~1802, 1970
- 7) Zwelling LA, Kohn KW, Ross WE, Ewig RAG, Anderson T: Kinetics of Formation and Disappearance of a DNA Cross-linking Effect in Mouse Leukemia L1210 Cells Treated with cis- and trans-Diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Research* 38: 1762~1768, 1978
- 8) Drewinko B, Gottlieb JA: Action of Cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) at the Cellular Level. *Cancer Chemother Rep* 59: 665~673, 1975
- 9) Higby DJ, Wallace HJ Jr, Albert DJ, Holland JF: Diaminodichloroplatinum: a Phase I Study Showing Responses in Testicular and Other Tumors. *Cancer* 33: 1219~1225, 1974
- 10) Merrin C: Treatment of Advanced Bladder Cancer with Cis-Diamminedichloroplatinum (II NSC-119875): a Pilot Study. *J Urology* 119: 493~495, 1978
- 11) Soloway MS: Cis-Diamminedichloroplatinum II in Advanced Urothelial Cancer. *J Urology* 120: 716~719, 1978
- 12) Merrin C: Treatment of Advanced Carcinoma of the Prostate (Stage D) with Infusion of Cis-Diamminedichloroplatinum (II NSC-119875): a pilot Study. *J Urology* 119: 93~95, 1978
- 13) Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, La Gasse L, Blessing J: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the Treatment of Gynecologic Malignancies: Phase II Trials by the Gynecologic Oncology Group. *Cancer Treat Rep* 63: 1549~1555, 1979
- 14) Wittes R, Heller K, Randolph V, Howard J, Vallejo A, Farr H, Harrold C, Gerold F, Shah J, Spiro R and Strong E: Cis-Dichlorodiammineplatinum (II) - Based Chemotherapy as Initial Treatment of Advanced Head and Neck Cancer. *Cancer Treat Rep* 63: 1533~1538, 1979
- 15) Reynolds TF, Vugrin D, Cvitkovic E, Cheng E, Braun DW Jr, O'Hehir MA, Dukeman ME, Whitmore WF Jr, Golbey RB: VAB-3 Combination Chemotherapy of Metastatic Testicular Cancer. *Cancer* 48: 888~898, 1981
- 16) Vugrin D, Cvitkovic E, Whitmore WF Jr, Cheng E and Golbey RB: VAB-4 combination chemotherapy in the treatment of metastatic testis tumors. *Cancer* 47: 833~839, 1981
- 17) 吉田 修・岡田 謙一郎・町田 修三・添田 朝樹：cis-Diamminedichloride Platinum (CDDP) による非セミノーム睾丸腫瘍の化学療法：症例とヌードマウスを用いた抗癌剤感受性試験について。泌尿紀要 25：21~29, 1979
- 18) 伊東晴夫・宮内大成・野積邦義・浜 年樹・村上光右・真田寿彦・内藤 仁・島崎 淳・三橋慎一・日景高志・坂口 洋・安斎 博・坂口武一：進行性非セミノーム睾丸腫瘍に対する Cis Platinum, Vinblastine, Bleomycin 併用療法の効果。西日泌尿 41：1093~1100, 1979
- 19) 福井 巖・横川正之・和久井守・鷺塚 誠・加藤幹雄・五十嵐一真・当真嗣裕・安藤正夫・稲田俊雄・石渡大介・細田和成・岡 薫・関根英明・高木健太郎・小林信幸：cis-diamminedichloroplatinum による尿路性器癌の化学療法。泌尿紀要 27：203~212, 1981
- 20) Javadpour N: Testicular germ cell tumors. in Principles and Management of Urologic Cancer. (ed J. Javadpour) The Williams and Wilkins Co. Baltimore, p.432~444, 1979
- 21) Yagoda A, Watson RC, Natale RB, Barzell W, Sogani P, Grabstald H, Whitmore WF: A Critical Analysis of Response Criteria in Patients with Prostatic Cancer Treated with Cis-Diamminedichloride Platinum II. *Cancer* 44: 1553~1562, 1979
- 22) Merrin CE: Treatment of Previously Untreated (by Hormonal Manipulation) Stage D Adenocarcinoma of Prostate with Combined Orchiectomy, Estrogen and Cis-Diamminedichloroplatinum. *Urology* 15: 123~126, 1980

- 23) Schaeppi U, Heyman IA, Fleischman RW, Rosenkrantz H, Ilievski V, Phelan R, Cooney DA, Davis RD: Cis-Dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875): Preclinical Toxicologic Evaluation of Intravenous Injection in Dogs, Monkeys and Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* **25**: 230~241, 1973
- 24) Litterst CL, Torres IJ and Guarino AM: Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog and dogfish shark following single intravenous administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Wadley medical bulletin* **7**: 169~179, 1976
- 25) Wolf W and Manaka RC: Synthesis and distribution of ^{195m}Pt cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Wadley medical bulletin* **7**: 79~95, 1976
- 26) Yagoda A, Watson RC, Kemeny N, Barzell WE, Grabstald H, Whitmore WF Jr: Diammine-dichloride Platinum II and Cyclophosphamide in the Treatment of Advanced Urothelial Cancer. *Cancer* **41**: 2121~2130, 1978
- 27) 新島端夫・小磯謙吉：膀胱腫瘍の治療。癌と化学療法 **19**: 499~508, 1978
- 28) Rodriguez LH, Johnson DE: Clinical Trial of Cisplatin (NSC-119875) in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Urology* **11**: 344~346, 1978
- 29) Ichikawa T, Nakano I, Hirokawa I: Bleomycin treatment of the tumors of penis and scrotum. *J Urol* **102**: 699~701, 1969
- 30) Sklaroff RB, Yagoda A: Cis-Diamminedichloride Platinum II (DDP) in the Treatment of Penile Carcinoma. *Cancer* **44**: 1563~1565, 1979
- 31) Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF: Improvement of Cis-Dichlorodiammineplatinum (NSC-119875): Therapeutic Index in an Animal Model. *Cancer* **39**: 1357~1361, 1977

(1981年9月16日受付)