

進行前立腺癌に対する Peplomycin の 持続皮下注入療法の検討

埼玉県立がんセンター

佐 竹 一 郎
田 利 清 信

CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INFUSION OF PEPLOMYCIN FOR THE ADVANCED PROSTATIC CANCER PATIENTS

Ichiro SATAKE and Kiyonobu TARI

From Saitama Cancer Center

Continuous subcutaneous infusion of peplomycin was performed on 17 patients with metastatic prostate carcinoma, 9 of whom were refractory to conventional hormone therapy. Peplomycin was administered 5 mg daily through a newly-developed "microinfusion pump" for 14 consecutive days. This therapy was discontinued in 3 patients at the cumulative dose of 35, 35 and 55 mg. The mean cumulative dose was 84.7 mg. One patient who received 140 mg of peplomycin developed pulmonary fibrosis which was so mild that he recovered soon after the conservative therapy was instituted. There were no other episodes of pulmonary toxicities. Other major toxicities observed were anorexia (47%) and fever (41%).

Of 15 patients who were evaluable with the response criteria of NPCP, 4 patients achieved objective partial regression (two for pulmonary metastases, one for bone metastases and the other for supraclavicular lymphnode metastases) and the other 11 patients remained stable. No progression of the disease was noted.

Continuous subcutaneous infusion of peplomycin is advantageous over the bolus injection for increasing its anti-tumor activity as well as for decreasing its pneumotoxicity. It can also be performed for out-patients without difficulty. We believe this therapy should be incorporated in the multidisciplinary therapy of prostatic cancer.

Key words: Peplomycin, Continuous subcutaneous infusion, Prostate

は じ め に

Peplomycin は bleomycin の誘導体であるが¹⁾, 体内動態は bleomycin と異なり投与後は前立腺組織に比較的高濃度に集積することが知られ²⁾, 前立腺癌に対する化学療法剤のひとつとして期待されている。しかもその抗腫瘍性は bleomycin にまさるとされている³⁾。しかし従来より bleomycin の dose limiting factor とされてきた肺毒性は bleomycin とほぼ同程度である⁴⁾。したがって高齢者の多い進行前立

腺癌症例に対する投与は依然困難な場合がまれではない。いっぽう, 携帯型持続注入器の開発により臨床的に可能となった持続皮下療法は抗腫瘍性を増すのみでなく, 肺毒性を軽減することが基礎的実験において示された⁵⁾。そこでわれわれは peplomycin の持続皮下注入療法を進行前立腺癌症例に施行したのでその結果を報告する。

対 象

1982年9月より1984年5月までの1年10カ月間に当

Table 1. Summary of the patients

CASE	AGE (y/o)	HISTOLOGY*	STAGE**	PREVIOUS THERAPY***	DOSE (mg)	RESPONSE	PROGNOSIS (months)
1	70	adn	D-R,B	HCRN	70	pain ↓	5+
2	72	poor	D-R,B	HC	140		24
3	74	poor	D-R,B	H	70		1+
4	71	adn	D-R,B	HCR	70		22
5	78	poor	D, B	HCR	55		23
6	78	adn	D-R,L	HCR	70	lung meta ↓	15
7	76	well	D, B	HC	35		5
8	80	mod	D-R,B	HCR	70		4
9	75	poor	D-R,BN	HR	70		5+
10	82	poor	D, B	H	35		2+****
11	70	adn	D-R,BLN	HCRN	70	lung meta ↓	6+
12	66	well	D, B	N	140	bone meta ↓	11
13	61	poor	D, BN	HCN	175	LN meta ↓	11
14	64	poor	D-R,B	HCN	175	pain ↓	11
15	53	poor	D, B	N	70		8
16	73	poor	D, B		70		8
17	84	mod	D, B	HC	90		6

* adn:adenocarcinoma

poor:undiff.adenoca.

mod:moderately diff.adenoca.

well:diff.adenoca.

**R:relapse

B,I & N:site of metastasis

B:bone, L:lung

N:lymphnode

*** H:hormonotherapy, C:chemotherapy, R:irradiation

N:neuroadenolysis of the pituitary gland

**** This patient died from progressive dementia, not from the prostatic cancer.

科において加療した stage D の進行前立腺癌症例中, performance status が 0 から 3 の症例で, 3 カ月以上の生存が期待でき, かつ血算および血液検査による肝機能と腎機能がおおむね正常の症例 17 例を対象とした (Table 1). 17 例の年齢は 53 歳から 84 歳, 平均 72.2 歳である. 全例組織学的に前立腺癌と診断されており, 組織型を判定しえた 13 例中分化型は 2 例, 中等度分化型は 2 例, 残る 9 例は未分化型である. 本法開始時点において, 17 例中 16 例は骨転移を, 残る 1 例を含む 2 例に肺転移を, さらに 3 例にはこれらと合わせ, リンパ節転移も認めた. 本法が初回治療であった症例は 1 例のみではかの 16 例はすべて既治療歴を有する. 1 例 (症例 4) は初回治療として前立腺全摘術を施行, その 44 カ月後に再燃を認め, 内分泌療法を開始しているが, その他はすべて内分泌療法または経鼻的下垂体ブロック術を初回治療としており, その開始から本法開

始までの期間は 1 カ月から 64 カ月, 平均 21.5 カ月である. 本法開始 3 カ月以内に施行された治療法としては内分泌療法, 化学療法またはその両者が 14 例, 局所あるいは転移巣の放射線療法が 7 例, 経鼻的下垂体ブロック術が 6 例である. この 16 例中 9 例は除瘤術を含む内分泌療法中に病勢悪化を認めたいわゆる再燃癌である. 17 例中に peplomycin あるいは bleomycin の投与を以前に受けた症例はない. また重篤な胸部疾患または胸部手術の既往のある者もない. 肋骨のほかに胸壁に手拳大の転移を有する 1 例, および肺転移を有する 2 例を除き, 胸部 X-P において肺野に著変を認めない. 動脈血酸素分圧はおおむね 80 mmHg 以上であった.

投 与 法

peplomycin 5 mg/day を 14 日間連日投与し, 総投

与量 70 mg を 1 course とした。ただし副作用あるいは患者の拒否により途中で投与を中止した症例もある。全例ニプロ製の microinfusion pump SP-5 の改良型を用いた。peplomycin 35 mg を生理食塩水 5 ml に溶解し、これを 5 ml のシリンジに装填する。注入には 27 G 翼状針を用い、シャントアダプターを介してシリンジに接続する。注入量は 30 μ l/h に設定し、前胸壁皮下から投与する (Fig. 1)。Microinfusion pump は肩懸け式の袋に入れ、常時携行させた。血算と一般血液生化学は投与開始 1 週間後および 2 週間後におこない、終了後は適宜 1 ないし 2 週間後に施行した。

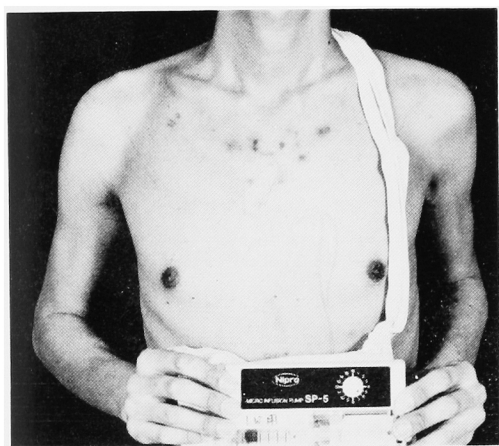


Fig. 1. A patient with his microinfusion pump in his hands



Fig. 2. A: Chest X-P of case 12 after 140 mg of peplomycin was administered. Fibrotic change in lower lung is noted.

胸部 X-P は投与前および各コース終了時、さらに自覚症状を認めた場合は 2 ないし 4 週間毎に撮影した。動脈血ガス分析は投与前後に、その他の肺機能検査は適宜施行した。

持続投与中に注入部位の発赤または腫脹をきたした時は周囲の健常部位に穿刺しなおして投与を継続した。軽度の食欲不振、吐気および発熱には対症的処置にて投与を続けた。

本法を 2 コース以上施行する際はその間隔を 4 週間以上とした。

既治療については前立腺癌治療の特殊性を考慮し、その有無は一切問わないこととした。また、本法施行中の併用療法も可としたが、化学療法・内分泌療法の場合は少なくとも本法開始 2 週間前から終了までの間その薬剤および投与量は変えないようにした。

効果判定は、National Prostatic Cancer Project の Response Criteria⁶⁾ によりおおむね 3 カ月後に判定した。

結 果

前立腺癌 stage D の 17 例に対して携帯型持続注入器を用いた peplomycin の皮下持続注入療法を施行した。17 例の投与量はそれぞれ 35 mg から 175 mg、平均は 84.7 mg であった。症例 5、7、10 の 3 例では 1 コースの途中で投与を中止した。症例 5 は 39°C 台の発熱と強い全身倦怠感および食欲不振のため、症例 7 は患者の拒否により、また症例 10 は高度の痴呆に



B: Chest X-P of case 12 three months later. No exacerbation of the fibrosis is recognized.

よりその継続が困難になったためである。2例(症例2, 12)は2コース, ほかの2例(症例13, 14)は2.5コースをそれぞれ施行した。症例13はほかの治療を優先させる必要から, 症例14は平行して施行した化学療法によると思われる中等度の骨髄抑制が出現したためそれぞれ3コース目半ばで投与を中止した。症例7は1日投与量を10mgに増量した症例であるが, 2週間目に入り, 強い全身倦怠感を訴えたため, 開始10日目に投与を中止した。残る9例はすべて1コース70mgを施行した。

2例(症例12, 14)は外来通院にて1コースを施行した。そのほかはすべて入院中におこなった。

肺毒性に関しては, 1例(症例12)に間質性肺炎の出現をみた。2コース終了直後より咳嗽および深呼吸時の胸痛の訴え, 胸部聴診上 crackles を認めたため, 胸部 X-P を撮ったところ, 両側下肺野を中心に網状ないし小結節状の陰影を認めた (Fig. 2A)。間質性肺炎の診断にて直ちに prednisolone 20 mg/day の投与を開始したところ, 肺陰影は胸部 X-P 上徐々に改善を示し (Fig. 2B), crackles も聴かれなくなっ

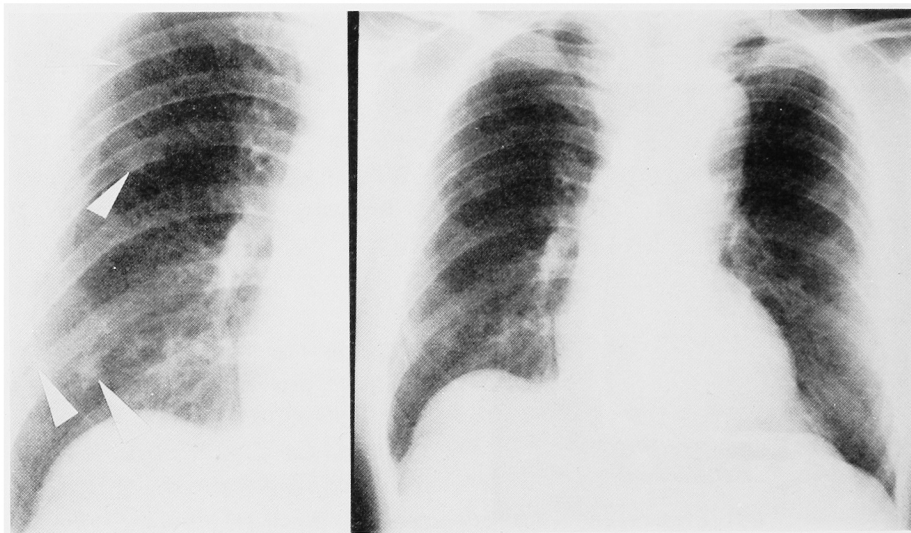
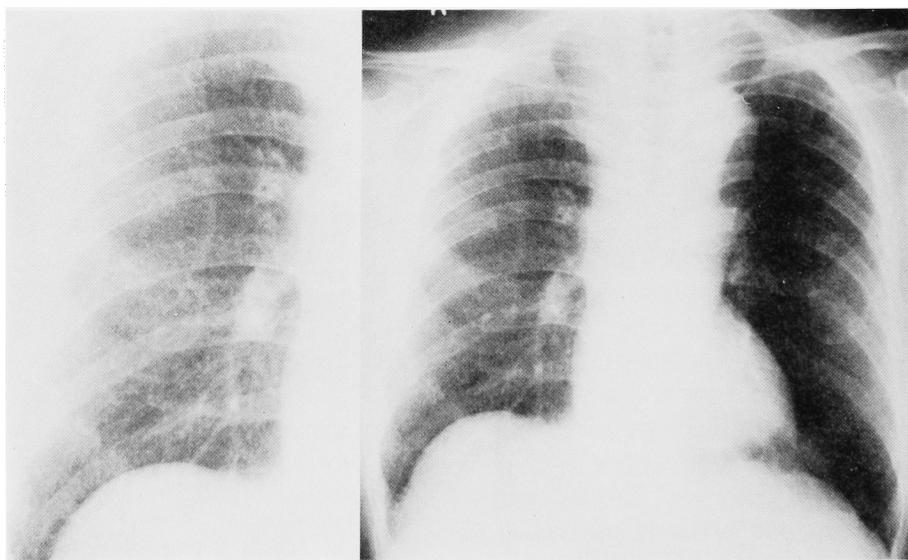


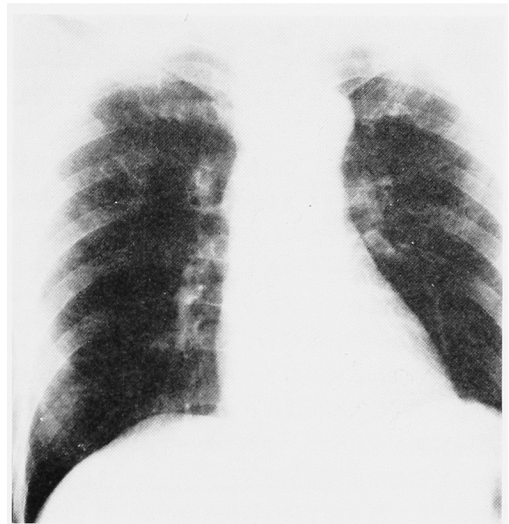
Fig. 3. A: Chets X-P of case 6 before the therapy. Several nodular metastases are evident in the right lung (arrows).



B: Chest X-P of case 6 after the therapy. The metastatic lesions decrease in size and become unclear.



Fig. 4. A: Chest X-P of case 11 before therapy. Two metastatic lesions are evident in the right upper lung (arrows).



B: Chest X-P of case 11 after therapy. The metastases completely disappear.



Fig. 5. A: Scintigram of bone in case 12 before therapy reveals multiple bone metastases.



B: The scintigram of bone in case 12 after therapy shows the regression of the metastases.

た。間質性肺炎出現から6カ月経過した現在もなお軽度の dry cough がみられるが、その他は異常なく、元気に社会生活に復帰している。その他の症例には自覚的に肺症状を訴えた者はなく、臨床的に肺毒性を認めなかった。

その他の副作用としては食欲不振を8例に、発熱を7例に、全身倦怠感を3例に、皮膚炎を3例に認めた。食思不振は軽度なものから投与を中止せざるをえないものまでさまざまである。しかし重篤な場合でも吐気あるいは嘔吐にいたる症例はなかった。発熱は、これも37°C台から39°C台までまちまちであるが、いずれも投与開始直後から2～3日間出現し、それ以降は軽減する。注入部位は何れの症例においても軽度の発赤と腫脹をきたすが、3例においては注入部位を中心とした広範な皮膚炎がみられた。しかし3例とも保存的加療にて投与終了後は軽快にむかい、若干の色素沈着と硬結を残すのみとなった。ほかに peplomycin 持続投与によると思われる副作用は認めなかった。

臨床効果については2例(症例1, 14)に骨転移による疼痛の軽減をみたほか、5例に他覚的有効性が認められた。症例6では肺転移巣の縮小を(Fig. 3A, B)、症例11では同じく肺転移巣の消失を認めた(Fig. 4A, B)。症例12においては骨転移の縮小がみられた(Fig. 5A, B)。また症例13では鎖骨上リンパ節転移の縮小が認められた。本法施行中および施行後3カ月以内に病勢増悪をきたした症例は認められなかった。これらを National Prostatic Cancer Project (NPCP) の response criteria により判定すると、症例3および10は治療から12週以内の死亡のため判定不可、症例6, 11, 12, 13の4例が partial objective regression (以下 PR と略す)、ほかの11例が objectively stable (以下 stable disease と略す)となる。投与前後の血中総 acid phosphatase, 前立腺性 acid phosphatase および PAP に一定の傾向は認められなかった。ほかの2例(症例1, 14)では疼痛の改善がみられた。

予後については、5例が1カ月から6カ月で死亡した。うち1例(症例3)は下垂体ブロック後の電解質異常などにより1カ月後に、さらに1例(症例10)は前立腺癌の進行は認めないものの痴呆が進み、全身状態の悪化をきたし2カ月後に死亡した。ほかの3例は3カ月以上生存したが、腫瘍の進行により死亡した。この死亡5例には最後まで肺毒性などを認めず、剖検を施行した症例3においても肺の間質性病変はみられなかった。ほかの12例は本法施行後4カ月から24カ月平均12.3カ月の経過観察において生存中である。

考 察

前立腺癌はホルモン依存性腫瘍のひとつであり⁷⁾、除睾術と estrogen 製剤投与による内分泌療法が広くおこなわれている⁸⁾。しかし estrogen 製剤投与は心血管系合併症を増すことが知られている⁹⁾。またホルモン非依存性を得た腫瘍の増悪、すなわち再燃癌に対しては内分泌療法はまず無効であり、その予後はきわめて不良である¹⁰⁾。このため再燃前立腺癌に対する化学療法の重要性が認識され、すでにわれわれも tegafur の有用性を報告した¹¹⁾。前立腺癌の化学療法の clinical study としては National Prostatic Cancer Project (以下 NPCP と略す)が知られている¹²⁾。NPCP で定めた response criteria⁶⁾はその後広く採用されているが、現在までこの criteria により cyclophosphamide, 5FU など6種の抗腫瘍剤が単剤で有効であることが報告されるいっぽう、より有効な抗腫瘍剤の必要性が強調されている¹³⁾。

peplomycin は bleomycin の側鎖誘導体であるが¹⁾、bleomycin に比して広い抗腫瘍スペクトラムと強力な抗腫瘍作用をすることが in vivo で確認され、いっぽう mice において bleomycin の dose limiting factor であった肺毒性は弱いと報告されている³⁾。体内分布も bleomycin と異なり、胃・前立腺およびリンパ節などへの集積が認められている²⁾。

前立腺癌に対する peplomycin の有用性を述べた報告は散見される^{14,15)}。しかし対象症例数では Koiso らの報告¹⁶⁾が35例と最も多く、うち29例が stage D の進行前立腺癌症例で、これには再燃癌11例が含まれる。その臨床効果は NPCP の response criteria により判定されており、stage D についてみると6例(21%)が PR, 19例(65%)が stable disease, 4例(14%)が PD であり、うち再燃癌11例についてみると PR が1例、stable disease が8例、PD が2例と報告されている。この結果を 5FU および cyclophosphamide の有効性を確認した NPCP の protocol 100, 同じく estramustine phosphate と streptozotocin の有効性を確認した protocol 200¹³⁾と比較すると PD がきわめて少ないいっぽう、stable disease が多い。前立腺癌の治療における stable disease は積極的に評価される方向にあり¹⁷⁾、この結果は良好な成績といえよう。

従来より bleomycin および peplomycin は5ないし20mgを1週間に1回から3回筋注または静注 one shot で投与されてきた^{4,14~16)}。しかしすでに1972年 Yagoda らは bleomycin の連日投与が週

Table 2. Toxicity of this series compared with that of peplomycin by bolus injection¹⁷⁾ and that of bleomycin by continuous infusion⁴⁾²⁾.

	This series	Koiso et al	Krakoff et al
Gastrointestinal	47%	15%	27%
Fever	41%	30%	19%
General fatigue	18%	5%	
Mucocutaneous	18%	12.5%*	98%
Alopecia	0%	2.5%	71%
Pulmonary	6%	25%	5%

* This figure is that of exanthema. The incidence of stomatitis and pigmentation is 10% and 7.5% respectively.

Table 3. Objective response for stage D prostatic cancer patients.

	This series	Koiso et al	NPCP ³⁾	
			P-100	P-200
Partial regression	4	6	7	3
Stable disease	11	19	29	27
Progression	0	4	79	75
Total	15	29	110	105

1, 2回の投与に比べて抗腫瘍性にまさることを臨床的に示唆している¹⁸⁾。われわれも睾丸腫瘍症例において bleomycin 5 mg の連日投与が優れた投与方法であることをすでに報告した¹⁹⁾。いっぽう 1974 年 Cvitkovic らは bleomycin の静脈内持続投与による良好な治療成績を発表した²⁰⁾。bleomycin さらに peplomycin についても持続投与は抗腫瘍性を増すいっぽう、肺毒性を軽減しうる投与方法であることが *in vitro* ないし *in vivo* において確認された。

持続投与経路には静注と皮下注が考えられるが、*in vivo* で両者の抗腫瘍性に差異は認められないという²³⁾。臨床的に持続静注は血栓などの合併症が避けられない。最近、安全性・確実性に優れた持続注入器が開発され、皮下持続注入は実用化した。われわれの用いた持続注入器は battery-powered peristaltic pump である。内部の制御機構により注入量を 6~96 μ l/h 内に設定できる。電源は Ni-Cd 電池で約 3 日ごとに充電し交換した。

今回われわれは 9 例の再燃癌を含む 17 例の stage D 前立腺癌症例に対し peplomycin の持続皮下注入療法を施行した。その平均年齢は 72.2 歳であり、Koiso らの報告¹⁶⁾における 65.7 歳をうわまわる。高齢者に対する bleomycin および peplomycin の投与は肺毒性を招来することが多いと考えられているが、本法を施行した 17 例では 1 例に軽度の肺線維症をともなう肺症状の出現をみたのみであり、これは Koiso ら

の 35 例中の 10 例の肺症状出現と比べてあきらかに少ない。副作用をまとめて Table 2 に示した。Koiso らの報告と比較すると食思不振が高率である (47% vs 15%) ことが注目される。これは持続投与のためか、あるいは本法報告例の大部分が内分泌療法を併用しているためか不明である。また bleomycin の持続静注を報告した Krakoff ら²⁴⁾の副作用と比較すると、皮膚粘膜症状および脱毛がいちじるしく少ないが (それぞれ 18% vs 98%, 0% vs 71%), 発熱はあきらかに多い (41% vs 19%) 点が興味をひく。なお、発熱に関しては、肺線維症をきたした症例 (症例 16) において peplomycin の初回投与時 39.9°C の発熱がみられた。かかる発熱に際しては注意深い経過観察が必要であろう。

本報告における 17 例の総投与量は 84.7 mg と他の報告に比してやや少ない。しかし NPCP の response criteria によると 15 例中 4 例 (27%) に PR, 残る 11 例 (73%) に stable disease を達成することができた。これを再燃癌 9 例についてみると PR が 2 例 (22%), stable disease が 7 例 (87%) となる。stable disease の予後は PR に匹敵するといわれており¹⁷⁾、われわれの結果は症例数は少ないものの、他の報告に比して遜色ないものと考えられる (Table 3)。比較的少量の投与で上記の response を得られたことは持続投与による抗腫瘍性の増大が寄与したものと思われる。すなわち肺毒性などの副作用が顕著

になる dose 以下で抗腫瘍性が認められたわけである。PR 症例を転移巣別にみると 4 例中 2 例は肺、1 例は骨、1 例は鎖骨上リンパ節であった。Koiso らは peplomycin の間欠静注投与では骨転移の改善は得られなかったと述べているが¹⁶⁾、われわれの症例 12 ではあきらかな骨病変の改善をみた。peplomycin の投与法の差異によるものか、併用療法によるものか、またはその両者によるものかは不明である。

予後については follow-up 期間が不十分であるが、17 例中 5 例が 1 から 6 カ月で死亡（うち腫瘍死は症例 10 を含めて 4 例）、ほかの 12 例は 4 から 24 カ月、平均 12.3 カ月を経過した現在も生存中である。

持続注入器を用いた peplomycin の持続皮下注入療法は 1 週間ごとの外来通院でも支障なく施行できた。現在われわれはさらに小型で普通の胸のポケットに入る大きさの持続注入器を用い、患者の利便を図りつつ、本法を継続している。

近年、前立腺癌に対する化学療法が進み、その有用性があきらかになってきた。この結果早期の前立腺癌に対する化学療法にも関心が集まりつつある。一部では骨転移による疼痛などの症状が出現するまで内分泌療法を控える動きもある²⁰⁾。前立腺癌の治療はあきらかに内分泌療法一辺倒から集学的治療へむかっている。peplomycin の持続皮下注入療法は副作用が少なく、従来に比較して少量で抗腫瘍作用が認められるほか、外来通院で施行可能なすぐれた治療法である。今後は進行前立腺癌のみならず、広く前立腺癌の集学的治療のひとつとすべき治療法と考える。

結 語

持続注入器を用いた peplomycin の持続皮下注入療法はほかの投与法に比較してすぐれた抗腫瘍性と低い肺毒性が期待できる。9 例の再燃癌を含む 17 例の stage D 前立腺癌症例に本法を施行した結果、4 例の PR, 11 例の stable disease を得ることができた（2 例は判定不可）。肺症状は 1 例にみられたのみであった。これらは peplomycin を含めて従来の化学療法に比し良好な結果である。今後持続注入器を用いた peplomycin の持続皮下注入療法は進行前立腺癌のみならず、広く前立腺癌の集学的治療の一環とすべき有効な治療法と考える。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金によった。

文 献

1) 阿部史紀・小結明子・井上 博・山下 巧・江面光・吉沢邦子・高橋克俊・吉岡 修・松田 明:

硫酸ペブレオマイシン (NK 631) の特殊毒性、抗原性、免疫抑制作用、眼粘膜刺激性および突然変異原性に関する検討. Jap J Antibiotics 31: 859~871, 1978

- 2) 阿部史紀・吉岡 修・海老原和雄・小結明子・鈴木 肇・井上 博・小高 章・松田 明: 硫酸ペブレオマイシン (NK 631) の生体内分布および吸収排泄に関する研究. Jap J Antibiotics 31: 886~894, 1978
- 3) 海老原和雄・浴本久雄・一町田裕子・阿部史紀・井上 博・青柳祥子・山下 巧・小結明子・高橋克俊・吉岡 修・松田 明: 硫酸ペブレオマイシン (NK 631) の抗菌性、抗腫瘍性および肺線維化能に関する基礎的研究. Jap J Antibiotics 31: 872~885, 1978
- 4) Sorensen PG, Rorth M and Hansen HH: Phase I evaluation of peplomycin with special reference to pulmonary toxicity. Eur J Cancer Clin Oncol 19: 319~325, 1983
- 5) 浴本久雄: ブレオマイシン類の投与法の違いによる肺線維症発現と化学療法効果について. 第 2 回ブレオマイシン類に関する治療研究会. 1981
- 6) Murphy GP and Slack NH: Response criteria for the prostate of the USA National Prostatic Cancer Project. The Prostate 1: 375~382, 1980
- 7) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum acid phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1: 293~297, 1941
- 8) 竹内弘幸: 進行性 前立腺癌の抗男性ホルモン療法. 特にその延命効果. 癌の臨床 19: 456~463, 1973
- 9) Byar DP: The Veterans' Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer 32: 1126~1130, 1973
- 10) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate, Campbell's Urology, Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA and Walsh PC, 4th Ed., Vol 2, 1115, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1979
- 11) 吉田謙一郎・根岸壮治・小林信幸・斎藤 隆・大和田文雄・安島純一・佐竹一郎・田利清信: 前立

- 腺再燃癌 stage D に対する Tegafur の長期投与効果について. 泌尿紀要 29: 105~111, 1983
- 12) Murphy GP: Cancer of the prostate. Cancer 32: 1089~1091, 1973
- 13) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Loening S, Soloway M, de Kernion J, Pontes JE, Slack NH and Murphy GP: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). Cancer 45: 1937~1946, 1980
- 14) 山中英寿・小屋 淳・今井強一・中井克幸・喜連秀夫・古作 望・熊坂文成・矢島久徳・志田圭三：前立腺癌に対するペプロマイシンの臨床効果の検討. 癌と化学療法 7: 689~693, 1980
- 15) Aso Y, Ohta N, Ohmi Y, Suzuki K, Tajima A and Fujita K: Effect of peplomycin (bleomycin derivative, NK 631) on prostatic cancer. Acta Urol Jap 26: 629~637, 1980
- 16) Koiso K and Nijima T: Chemotherapy of advanced prostatic cancer with peplomycin. The Prostate 1: 103~110, 1981
- 17) Slack NH, Brady MF and Murphy GP: A reexamination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. Cancer 54: 564~574, 1984
- 18) Yagoda A, Mukherji B and Young C: Bleomycin, an antitumor antibiotic: clinical experience in 274 patients. Ann Intern Med 77: 861~870, 1972
- 19) 田利清信・竹内信一・後藤修一・砂倉端良・斉藤隆・立花裕一：進行睾丸腫瘍に対するリンパ節廓清，放射線療法，化学療法（Bleomycin-Vinblastine）の3者併用療法. 泌尿紀要 26: 1085~1092, 1980
- 20) Cvitkovic E, Currie V, Ochoa M, Pride G and Krakoff IH: Continuous intravenous infusion of bleomycin in squamous cancer. Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO 15: 179, 1974
- 21) 加藤 武俊・水谷 峰子・太田 和雄：Peplomycin の連続投与法による抗腫瘍効果. 癌と化学療法 10: 763~767, 1983
- 22) 浴本久雄・橋高克俊・松田 明・梅沢浜夫：ブレオマイシン類の投与法の違いによる抗腫瘍効果ならびに肺線維症発現の実験的研究. 癌と化学療法 11: 853~857, 1984
- 23) 浴本久雄・本田恭成・堀川洋子・堂田律子・高橋克俊：血中，肺，腫瘍内 BLM A2 の濃度推移，ブレオマイシン類の投与法の違いによる肺線維症発現と化学療法効果について，12~13，日本化薬（株），東京，1983
- 24) Krakoff IH, Cvitkovic E, Currie V, Yeh S and LaMonte C: Clinical pharmacologic and therapeutic studies of bleomycin given by continuous infusion. Cancer 40: 2027~2037, 1977
- 25) Murphy GP, Beckley S, Brady MF, Chu M, deKernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, Loening SA, McKiel CF, McLeod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH and Soloway MS: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer 51: 1264~1272, 1983

(1984年10月2日受付)