

尿路性器悪性腫瘍に対する Cis-Diamminedichloroplatinum の使用経験

北里大学医学部泌尿器科学教室（主任：小柴 健教授）

内田 豊昭・小林 健一・荒川 孝

小俣 二也・李 漢榮・池田 滋

遠藤 忠雄・石橋 晃・小柴 健

CHEMOTHERAPY OF ADVANCED GENITOURINARY CARCINOMA WITH CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM

Toyoaki UCHIDA, Kenichi KOBAYASHI, Takashi ARAKAWA,

Tsuguya OMATA, Kanei LI, Shigeru IKEDA,

Tadashi ENDO, Akira ISHIBASHI and Ken KOSHIBA

From the Department of Urology, Kitasato University, School of Medicine

(Director: Prof. K. Koshiba)

Eighteen patients with advanced genitourinary carcinoma have been treated with cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) since 1978, at our University Hospital. They were 3 patients with prostatic cancer, 3 patients with bladder cancer, 6 patients with testicular tumors, 5 patients with renal cell carcinoma and 1 patient with malignant pheochromocytoma.

Four patients with testicular tumors were administrated CDDP, bleomycin (BLM) and vinblastin (VBL). A testicular tumor patient was given CDDP, vincristin and actinomycin-D, a bladder cancer patient was given CDDP, VBL and Pepleomycin as combined chemotherapy. The remaining 12 patients were treated only with CDDP. Five of the 6 patients with testicular tumor and a case of choriocarcinoma of left kidney showed an objective response.

As side effects, bone marrow suppression was inevitable when VBL and BLM were given along with CDDP. Renal dysfunction was seen in 5 patients on whom BVP regimen was employed. Various degrees of nausea and vomiting were present in almost all patients during CDDP administration.

The combination chemotherapy with CDDP appears to be effective in nonseminomatous testicular tumor. The effectiveness of CDDP against other genitourinary carcinomas may require further investigation.

Key words: Genitourinary cancer, Chemotherapy, CDDP

緒 言

1965年, Rosenberg ら¹⁾によって, ある種の白金化合物に大腸菌発育阻止抗菌作用があることが報告されて以来, その化合物の一種である Cis-Diammine-

dichloroplatinum II (以下 CDDP と略す) の抗腫瘍作用が着目され, 近年尿路性器悪性腫瘍においても本剤を用いた化学療法がさかんにおこなわれている。とくに進行性睾丸腫瘍に対しては Einhorn²⁾ の著効例の発表以来, 治療成績の改善は目をみはるもの

Table 1. Case

No.	性別	年齢	診断名	Stage	治療	Karnofsky	癌化学療法学会 判定基準	予後
1	♂	70	前立腺癌	D	Cis-P50mg/WX 6=300mg	0-0	NC	3ヵ月後死亡
2	♂	70	前立腺癌	D	Cis-P50mg/WX10=500mg	0-0	PD	9日後死亡
3	♂	70	前立腺癌	D	Cis-P50mg/WX 6=300mg	0-0	NC	6ヵ月生存
4	♂	59	膀胱癌(TCC)	D	Cis-P50mg/WX10=500mg	0-A	NC	5ヵ月後死亡
5	♀	51	膀胱癌(SCC)	C	[Cis-P25mgX5+VBL15mg+PEP8mgX3]X3	0-0	NC	7ヵ月生存
6	♂	59	膀胱癌(TCC)	C	Cis-P50mg/WX 6=300mg	0-0	NC	1年生存
7	♂	31	睾丸腫瘍(Seminoma+Teratoma+Embryonal-Ca)	2A	Cis-P50mg/WX 9=450mg	0-0	NC	3年5ヵ月生存
8	♂	28	睾丸腫瘍(Teratocarcinoma)	2A	[Cis-P50mgX5+BLM15mgX3+VBL7.5mgX1]X2	1-A	CR	1年6ヵ月生存
9	♂	34	睾丸腫瘍(Teratoma+Embryonal-Ca)	2A	[Cis-P25mgX5+BLM15mgX3+VBL7.5mgX1]X3	1-A	PR	8ヵ月後死亡
10	♂	23	睾丸腫瘍(Terato-ca+Seminoma)	2B	[Cis-P50mgX5+BLM15mgX3+VBL7.5mgX1]X3	1-A	PR	4ヵ月生存
11	♂	18	睾丸腫瘍(Embryonal-Ca)	2B	[Cis-P50mgX5+BLM15mgX3+VBL7.5mgX1]X3	1-A	PR	5ヵ月生存
12	♂	19	睾丸腫瘍(Embryonal-Ca+Teratoma)	2B	[Cis-P50mgX5+VBL15mg+ACD1.0mg]	0-0	PR	5ヵ月生存
13	♂	33	腎癌(Mixedtype)	D	Cis-P50mg/WX10=500mg	0-A	NC	7ヵ月後死亡
14	♂	61	腎癌(Clear cell type)	A	Cis-P50mg/WX 5=250mg	0-A	NC	1年11ヵ月生存
15	♂	51	腎癌(Clear cell type)	D	Cis-P50mg/WX10=500mg	0-0	NC	1年11ヵ月生存
16	♂	55	腎癌(Clear cell type)	C	Cis-P50mg/WX 6=300mg	0-0	NC	6ヵ月生存
17	♂	52	悪性褐色細胞腫	骨転移	Cis-P50mg/WX11=550mg	1-A	NC	7ヵ月後死亡
18	♀	28	腎原発性絨毛上皮癌	D	Cis-P50mg/WX 6=300mg	0-A	PR	5ヵ月後死亡

PR; Partial Response, NC; No Change, PD; Progressive Disease.

があり、治癒さえも期待できるほどになってきた。

われわれも最近、進行性尿路性器系悪性腫瘍18例に対し CDDP を用いた化学療法を試みる機会を得たので、その治療成績および副作用などについて報告する。

対 象

対象は1978年以降、北里大学病院および北里研究所付属病院に入院した尿路性器悪性腫瘍の患者18名で、その内訳は、前立腺癌3例、膀胱癌3例、腎癌5例、悪性褐色細胞腫1例、睾丸腫瘍6例である。膀胱癌と腎癌の各1例が女性であったが、残りの16例は男性であった。年齢は19～70歳で、平均年齢は45.1歳であった。前立腺癌の3例、膀胱癌の3例、腎癌の5例中4例はすべて遠隔転移をとまなう Stage D であった。睾丸腫瘍の6例中3例は Stage 2A, 3例は Stage 2B であった (Table 1)。

投 与 方 法

1. CDDP 単独投与方法

初期の症例に対しては、CDDP 50 mg を5%ブドウ糖溶液 500 ml に溶解したものを週1回点滴静注し、5～10回をもって1クールとした。投与期間中に貧血、白血球減少、血小板減少、GFR の低下など、重篤な副作用がみられた場合には、その都度投与間隔を調整し、副作用の改善を待って投与を再開するようにした。

2. CDDP と他剤との併用療法

併用療法としては、Einhorn 方式²⁾に準じた PVB 法をおこなった。これは3週間を1コースとし、CDDP 25～50 mg を初日より5日間連続で投与し Bleomycin (以下 BLM と略す) 15 mg を各週の初日に1回ずつ計3回 Vinblastin (以下 VBL と略す) 7.5 mg をコース初日に1回それぞれ投与する方法である。本法をおこなうにあたって CDDP のもっとも注意すべき副作用といわれる腎毒性を軽減するために CDDP 投与の前後に浸透圧利尿剤 (マニトール) を加えた大量の輸液をおこない、十分な利尿をつけた。治療は平均3コースおこなわれたが単独療法同様、重篤な副作用の発現時には投与間隔の調整がおこなわれた。

効 果 判 定

効果判定は、おもに厚生省、小山、斉藤班による「固形がん化学療法直接効果判定基準」³⁾ および Karnofsky の効果判定基準に従って測定可能な病変ある

いは評価可能な病変の治療期間中における縮小率によっておこなった。

治 療 成 績

1. 前立腺癌

前立腺癌3例は全例にホルモン療法に対する抵抗性を示し、骨などに遠隔転移の認められる Stage D の症例であった。これらに対し、患者の年齢なども考慮しトータル 300～500 mg の CDDP が投与された。投与法はいずれも 50 mg/週の単独投与方法であった。結果は、No. 1, 3 では転移巣などは不変であり、症状の改善も見られず、また No. 2 では治療にもかかわらず病巣は進行を続け、治療開始後9日で死亡した。

2. 膀胱癌

膀胱癌3例のうち2例は移行上皮癌、1例は扁平上皮癌ですべて Stage D であった。Case 4, および6に対しては CDDP 単独投与が、Case 5 に対しては CDDP, VBL, Peplomycin (以下 PEP と略す) の三剤併用療法がおこなわれた。結果は Case 4 において症状がやや改善したことを除き不変であった。

3. 睾丸腫瘍

対象はいずれも後腹膜リンパ節に遠隔転移をとまなう Stage II A 3例, Stage II B 3例の計6例で、その組織型は胎児性癌1例、胎児性癌を含む混合型3例、セミノーマを含む混合型1例、奇形癌1例であった。これらのうち4例に対し PVB 変法²⁾の治療が、1例には、CDDP の単独療法が、また他の1例に対しては CDDP, Vincristin (以下 VCR と略す), Actinomycin D (以下 ACD と略す) の併用療法がおこなわれた。結果は1例に著効 (以下 CR と略す) が見られ、4例に有効 (以下 PR と略す) が見られた。他の1例は不変 (以下 NC と略す) であった。以下、典型的な2症例の経過の概略をのべる。

Case 9: 34歳 睾丸腫瘍。組織型は、奇形癌+セミノーマであった。Fig. 1 は α -fetoprotein の変動を示す。高位除睾術、リンパ節廓清術によって一時的な低下をみせたが、その後再び上昇傾向を示したため PVB 変法によって治療をおこなった。その結果 α -fetoprotein は再び著明な低下を示したので患者の希望により限院した。その後、 α -fetoprotein の再上昇をきたし、この時点では Einhorn 方式、VAB 方式もはや効果を示さず、現在 CDDP+VP-16-213 療法を施行している。PVB 変法による治療の結果、CT にて後腹膜リンパ節転移巣の縮小が認められるが (Fig. 2 A～C) 再然により、Fig. 2 D のご

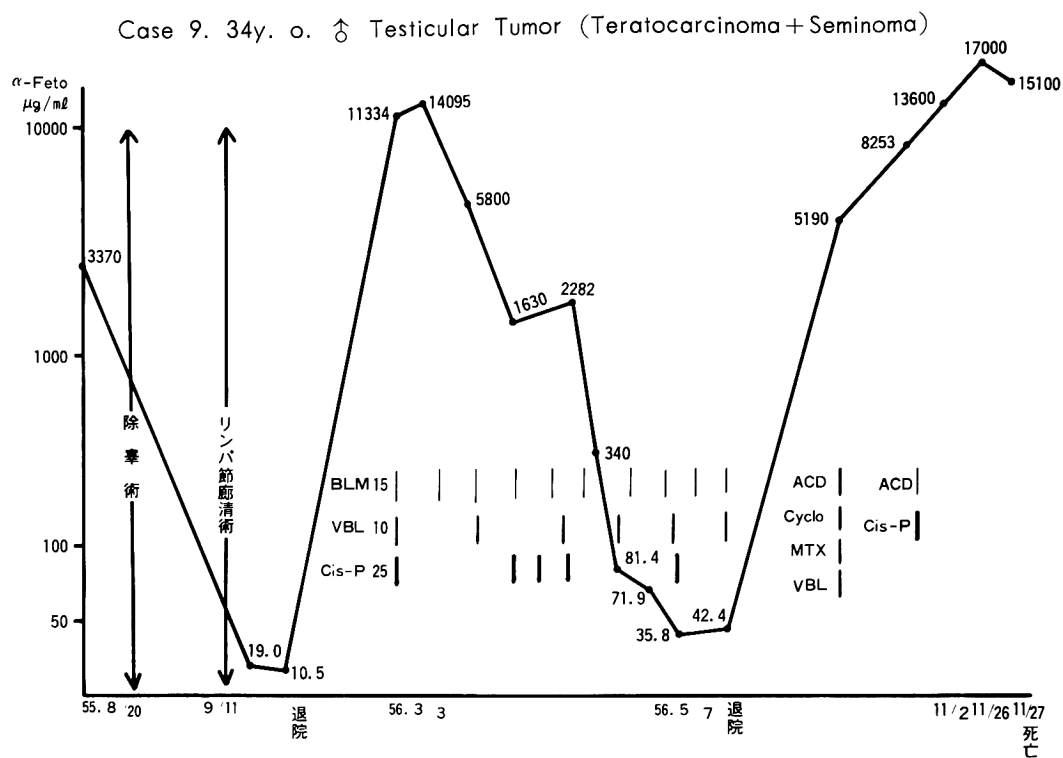


Fig. 1. Clinical course (case 9)

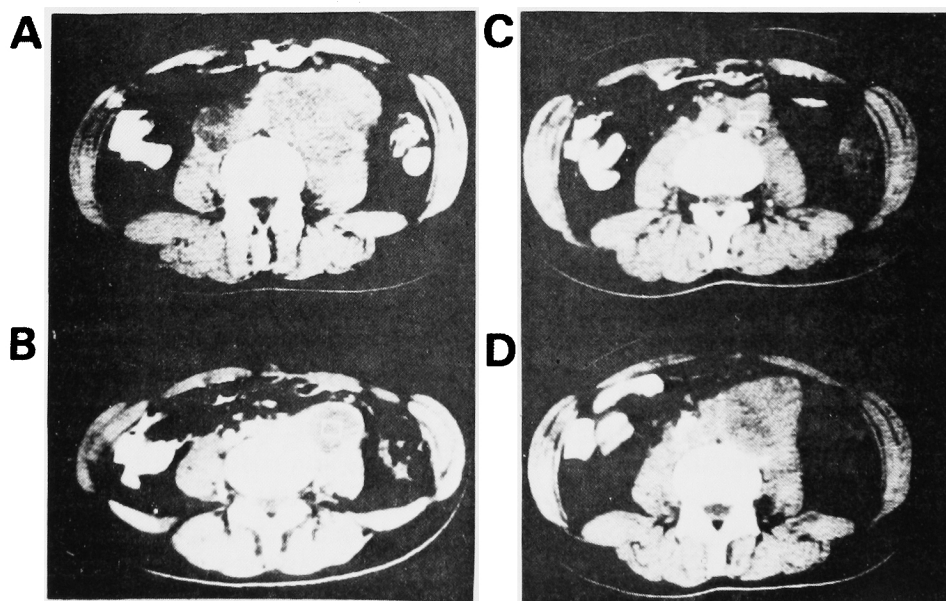


Fig. 2. Computed tomography (case 9)

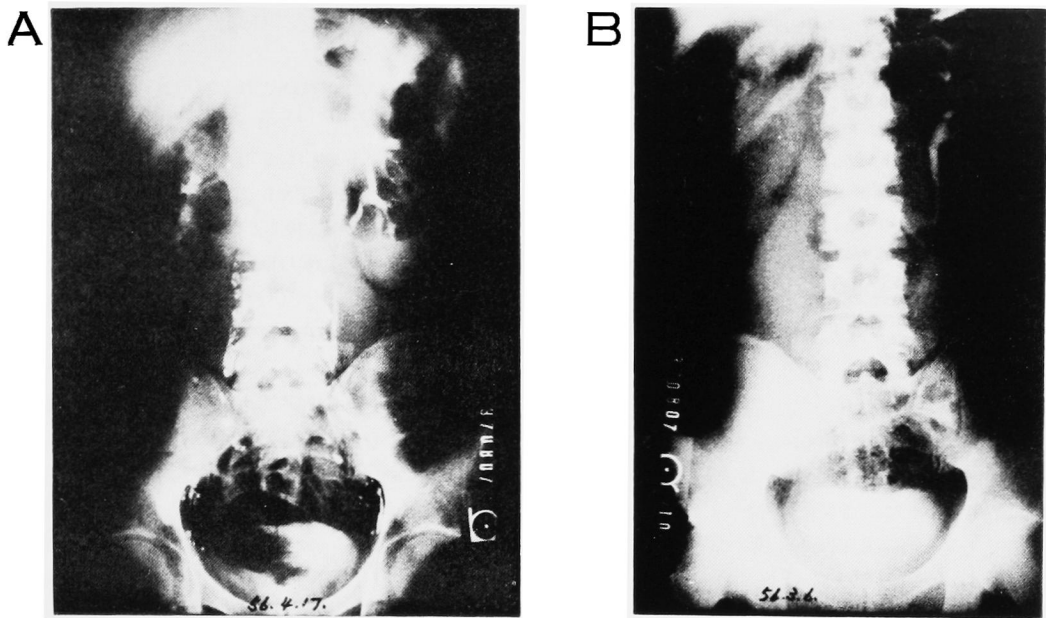


Fig. 3. IVP (case 9)

Case 11. 18y. o. ♂ Testicular Tumor (Embryonal—Ca)

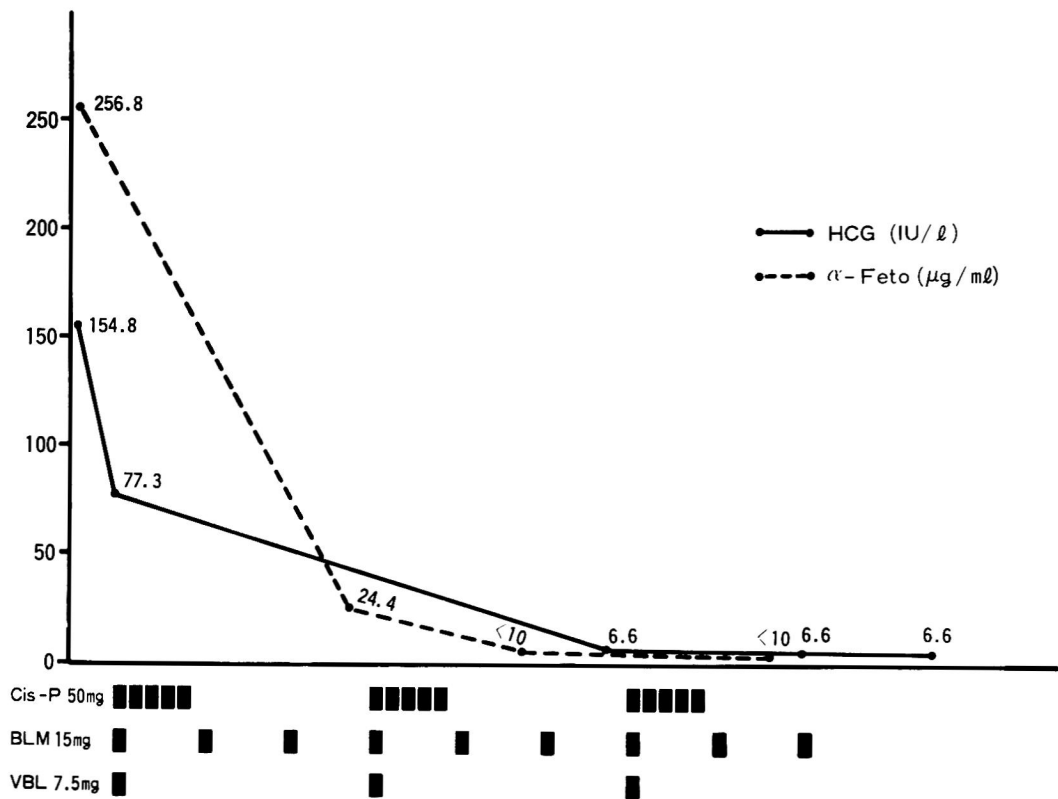


Fig. 4. Clinical course (case 11)

とく再腫大している。また Fig. 3 は同症例の IVP であるが、治療前 (A) では右腎は腫瘍のリンパ節転移による圧迫のために造影されていない。しかし、治療後の B では腎盂が描出され機能の回復がみられる。

Case 11: 18歳, 睪丸腫瘍。組織型は胎児性癌であった。Fig. 4 は α -fetoprotein の変動を示しているが、PVB 変法による CDDP 投与3クール後に HCG などのマーカーとともに正常範囲内に低下している。この患者は退院後外来で経過観察を続けているが、1年間経過した現在もマーカーの上昇は見られていない。

4. 腎 癌

遠隔転移をともなう Stage D 腎癌の3例に対して CDDP 50 mg, 週1回を6~10回施行したが、すべて無効であった。予防的に投与した Stage A と Stage C の2例は現在再発は認められていない。腎原発性絨毛上皮癌の1例に PR が得られた。

5. その他

骨転移をともなう悪性褐色細胞腫の1例に CDDP 単独 50 mg 週1回, 計11回施行したが無効であった。

副 作 用

消化器症状: おもな症状としては嘔気, 嘔吐, 食欲不振などがあげられるが, このうち嘔気, 嘔吐は94%にみられ, 食欲不振は100%に見られた。これらの嘔気, 嘔吐に対し, われわれは Methylpredonisolone を 75~200 mg, 4時間ごとに1日計4回投与することによって有効な制吐効果を得た³⁰⁾。また食欲不振か

らくる体重減少に対しては高カロリー輸液を用いて対処した (Table 2)。

骨髄抑制: 貧血 ($Hb \leq 10$) は CDDP 単独投与例では25%にみられ, PVB 変法では67%にみられた。3,000/mm³ 以下の白血球減少は CDDP 単独投与例で13%であったが, PVB 変法では 3,000/mm³ 以下が33%, 2,000/mm³ 以下が67%と全例に認められた。また血小板減少も CDDP 単独療法の25%に PVB 変法の67%にみられている。PVB 変法では Vinka alkaloid として VBL を用いているため, この影響が大であると思われる (Table 3)。

腎機能障害: CDDP 単独療法では, 血清クレアチニン (以下 Cr と略す) 値が 2.0 mg/dl 以上となった例は認めなかったが, 併用療法群では50%に認められた。腎機能の正確な目安となる GFR の経過を CDDP 単独療法例 (Fig. 5) についてみると, 投与後3~4日目にもっとも低下する傾向を示した。尿素窒素 (以下 BUN と略す) および, Cr について10週間の経過 (Fig. 6) でみるとあきらかな BUN, Cr の低下は認められなかった。しかし, PVB 変法による BUN, Cr の変動 (Fig. 7) は3週目ごとに低下する傾向が認められ, 3コース目以後になると Cr 値が 2.0 mg/dl 以上となり高値安定化する傾向が認められた。

その他・肝障害は単独投与例, PVB 変法ともに認められなかった。また 8,000 db 領域の高音聴覚が1例, 手足の末端のしびれ感などのレイノー症状が2例認められた (Table 2)。

考 察

近年, CDDP は泌尿器科領域の悪性腫瘍においても広く用いられるようになり, とくに睪丸腫瘍に対してすぐれた治療効果のあることが報告されつつある。CDDP は, Rosenberg ら¹⁾ (1965) によって白金電極の電気分解液が大腸菌の増殖を抑制することが報告され, その後1969年に同じく Rosenberg ら¹⁾ によって抗腫瘍作用があることが示された抗腫瘍剤である。

CDDP の抗腫瘍作用は, DNA の合成阻害であり,

Table 2. Side effects

SYMPTOM	CASE (%)
NAUSEA	17/18 (94%)
VOMITTING	17/18 (94%)
APPETITE LOSS	18/18 (100%)
DIARRHEA	0/18 (0%)
RAUNOUD PHENOMENON	2/18 (11%)
BRADYACUSIA	1/18 (6%)

Table 3. Side effects

	Cis-P50mg/w	BVP, s regimen
ANEMIA ($Hb \leq 10$)	3/12 (25%)	4/6 (67%)
LEUKOPENIA (≤ 3000)	2/12 (13%)	2/6 (33%)
(≤ 2000)	0/12 (0%)	4/6 (67%)
TROMBOCYTOPENIA ($\leq 100,000$)	3/12 (25%)	4/6 (67%)
RENAL DYSFUNCTION ($Cr \geq 2$)	0/12 (0%)	3/6 (50%)
LIVER DYSFUNCTION	0/12 (0%)	0/6 (0%)

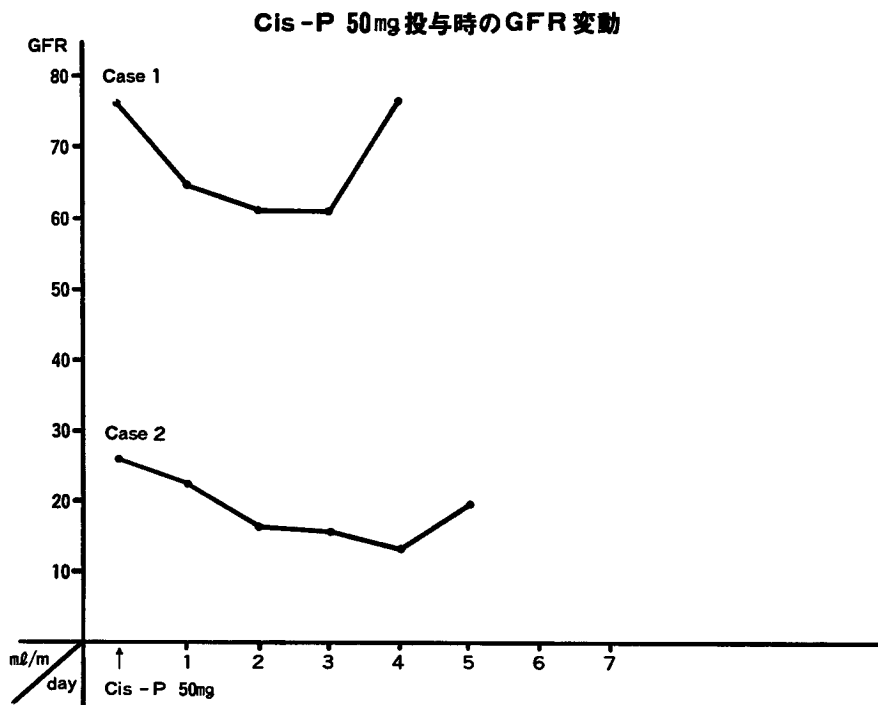


Fig. 5. GFR (Cis-P 50 mg/w)

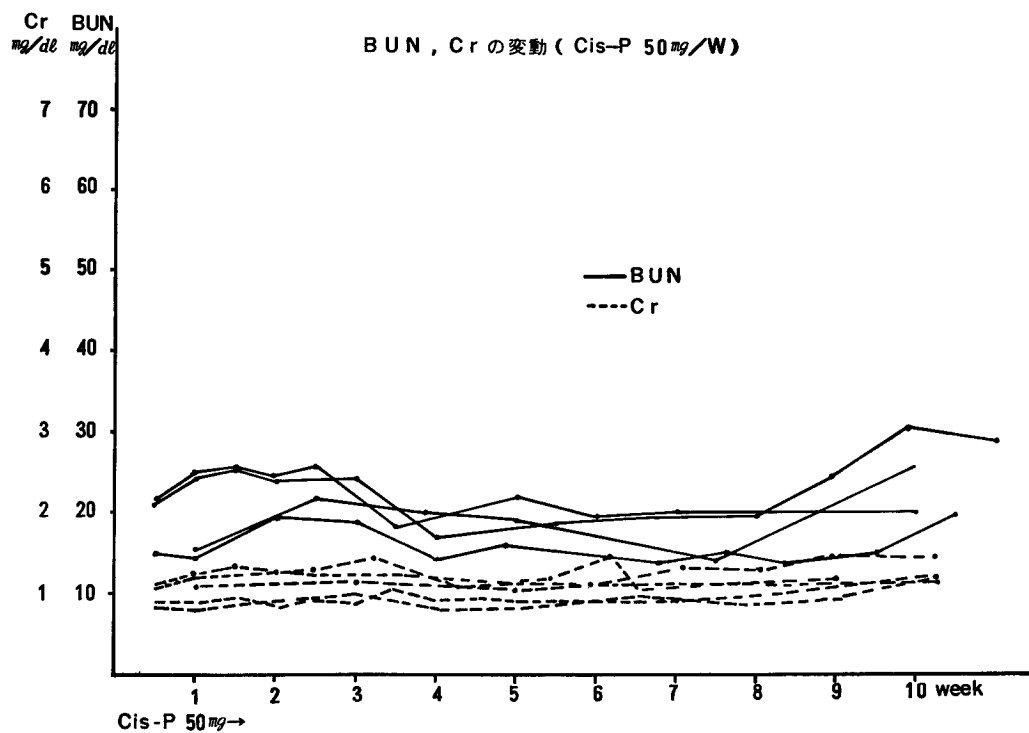


Fig. 6. BUN, Creatinine (Cis-P 50 mg/w)

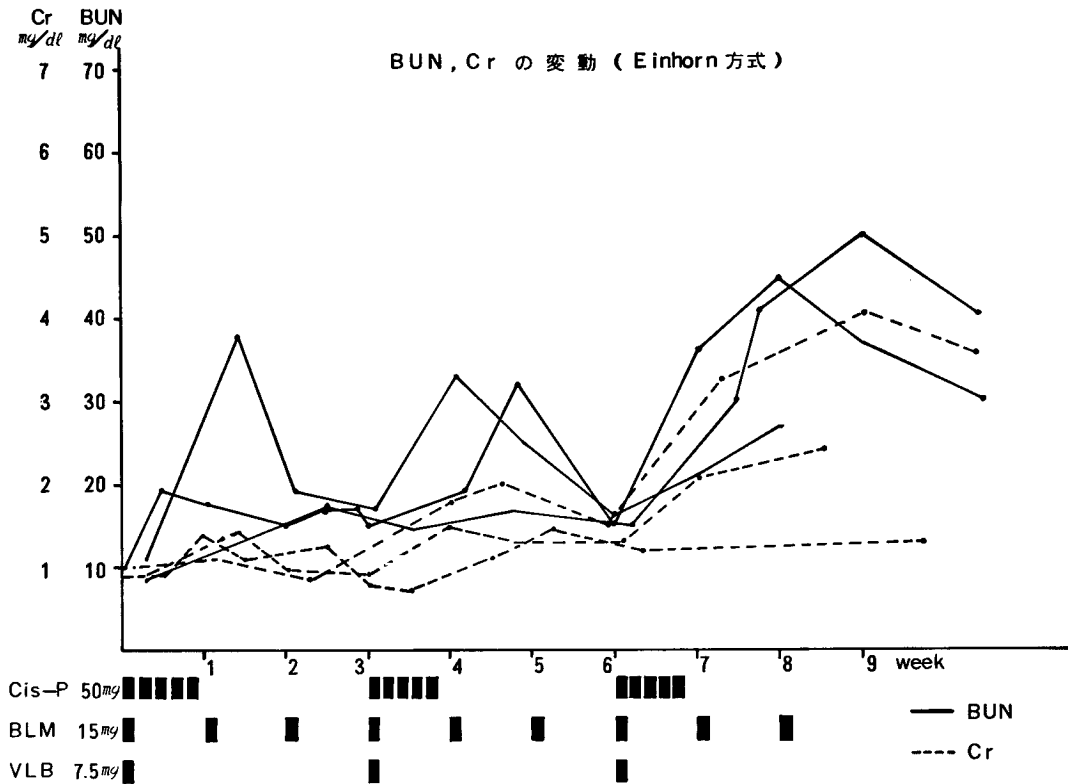


Fig. 7. BUN, Creatinine

DNA の二重らせんの間に cross-linkage することによって、DNA の合成を阻害するといわれ⁶⁾、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⁶⁾。CDDP は中心にある platina イオンに対して2つの NH_2^- と Cl^- イオンが cis の位置にあり、trans の位置にある場合に比して、いちじるしい抗腫瘍作用を発揮するといわれる⁷⁾。

CDDP の睪丸腫瘍に対する単独効果は、Higby ら⁸⁾ によって報告され、Stage IIIb の非セミノーマ性睪丸腫瘍において CR 47%, PR 13%, 計60%の有効率を得たと報告している。Einhorn ら⁹⁾ は、CDDP+VBL+BLM の3者併用療法にて47例中35例(74%)に CR, 47例中12例(26%)に PR, 有効率100%というすぐれた成果を報告した。その後、VAB-III⁹⁾、VAB-IV¹⁰⁾ のごとくその治療成績は一段と向上し、維持療法は必要ないとまで報告されている。われわれは、6例の進行性非セミノーム性睪丸腫瘍に対して CDDP による化学療法を施行し、CR 1例、PR 5例という良い成績を得た。

つぎに、今後考えなければならない課題として、治療効果のみられた症例の維持療法、さらに再発例をど

うするかという点があげられる。われわれも、Case 9 で示したごとく、腫瘍マーカーは、一度低下したにもかかわらず、その後、再発し、腫瘍が CDDP に抵抗性を持ったと考えられた症例を経験した。最近 CDDP 併用療法の再発に対して VP-16-213 (NK-171)^{11~15)} との併用療法が効果的との報告もあり今後の検討が望まれる。

進行性前立腺癌に対する CDDP の治療成績としては Merrin¹⁶⁾、Yagoda¹⁷⁾ の報告があり、その有効率は12~13%とされている。本邦では、平尾ら¹⁸⁾ が CDDP 単独で7例中4例(57%)、併用群7例中3例(43%)と比較的良好な有効率を報告している。われわれが経験した3例は全例とも効果は認められなかった。

進行性膀胱癌に対する有効性は Merrin¹⁹⁾、Yagoda ら²⁰⁾、Soloway²¹⁾ などの報告では partial remission 以上の寛解率が43~47%とされ、従来の化学療法剤に比し良好な成績を報告している。本邦では、吉田ら²²⁾ は10例中1例(10%)、齊藤ら²³⁾、6例中4例(66.7%)、平尾ら¹⁸⁾、6例中5例(83%)とまちなちである。われわれは3例とも効果は認められなかつ

た。しかし、吉田ら²²⁾は、動注療法にて8例中7例に有効以上の成績と、副作用も軽度であったと報告しており、投与経路および他の抗癌剤の併用によりさらに検討する必要があると思われる。

進行性腎細胞癌に対する CDDP 療法としては Rodrigues ら²⁴⁾が有効であったものは23例中1例で、そのうち65%は病状が進行したと報告している。われわれが経験した3例の進行性腎細胞癌症例も全例無効であった。

副作用について検討してみると、嘔気、嘔吐の頻度は94~100%^{18,22,25-29)}で CDDP 投与1~6時間後に出現するという。われわれの症例では全例に嘔気、嘔吐がみられ、投与後1~3時間で出現した。食欲不振は投与後4日間継続したため栄養面からみて補液を継続した。嘔気、嘔吐防止法としては前述したごとく、メチルプレドニゾロンの投与が効果的であった³⁰⁾。

腎障害はもっとも重要な副作用であり、蓄積性であり、投与量依存性と言われている。Higby ら³¹⁾は CDDP の1回投与法と、5日間分割投与法における腎障害の差をみたが、おのおの80%、39.2%と、5日間分割投与法において腎障害の少ないことを報告した。また、Hill ら³²⁾は CDDP を1 mg/kg/h の速度でゆっくりと点滴する方法が良いと報告している。われわれの症例も全例5% グルコース 1,500 ml とマートールの併用をおこなったが、50 mg/週の単独療法では、GFR が3~4日目に低下し、5~6日目に復する傾向が認められたが、10週間の経過でみると、とくに変化は認められなかった (Fig. 5, 6)。PVB 変法では Cr 2.0 mg/dl 以上の上昇が全例認められた。さらに3コース目以後になると2.0 mg/dl 以上の Cr 値が継続する傾向が認められた (Fig. 7)。これは、CDDP 50 mg×5回の投与法が原因と思われる。吉田ら²²⁾の報告では16例中の2例では腎機能の回復が認められなかったとしている。Gonzales-Vitale ら³⁶⁾、Dentino ら³⁷⁾の病理組織学的検討によれば、遠位尿管や集合管の障害による急性尿管壊死が本剤による腎障害のおもな病像であるとしている。さらに Dentino ら³⁷⁾は CDDP 投与5ヵ月後でも尿管組織に変性が残っていることを報告している。また Higby ら³¹⁾、福井ら³⁸⁾は、アミノグリコシド製剤と CDDP 投与時のアミノグリコシド系抗生物質の併用はとくに注意する必要があると報告している。骨髄抑制は、われわれの症例では、CDDP 単独投与では軽度であったが、PVB 変法では、67%に認められた。これはおもに VBL による骨髄抑制に影響しているのではないと思われる。白血球減少は、Von Hoff

ら³⁹⁾の379例の集計では1,500/mm³以下になるものは3%程度と報告している。

Merrin⁴⁰⁾は、250例中42例(16.8%)に聴力の低下をみたと報告している。われわれの症例でも18例中1例(5.6%)に Audiogram 上8,000 dbでの聴力低下を認め、不可逆性であった。また四肢の知覚異常などのレイノー症状が2例に認められた。それゆえ、投与前後において Audiogram 後検索および知覚検査にも注意する必要があると思われる。

結 語

1. 前立腺癌3例、膀胱癌3例、腎癌5例、悪性褐色細胞腫1例、睾丸腫瘍6例の2A以上の遠隔転移を有する進行性悪性腫瘍の18例に対し CDDP を主体とする化学療法をおこなった。
2. CDDP は単独使用よりも多剤併用時の方が、より抗腫瘍効果が認められた。
3. 前立腺癌3例、膀胱癌3例、腎癌5例には効果が認められなかったが、睾丸腫瘍の6例中4例に PR、1例に CR が認められた。
4. おもな副作用としては、悪心、嘔吐(体重減少)、腎機能障害などが認められた。

本報告に使用した CDDP はブリストルマイヤーズ社より提供を受けたものである。また本論文の要旨は、第48回日本泌尿器科学会東部連合総会にて発表した。

文 献

- 1) Rosenberg B, Van Camp L and Krigas T: Inhibition of cell division in *E. coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 205: 678~699, 1965
- 2) Einhorn LH and Donohue J: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastin and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293~298, 1977
- 3) 小山善之・斉藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準。厚生省がん研究助成金による報告，東京，1980
- 4) Rosenberg B and Van Camp: Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature* 222: 385~386, 1969
- 5) Zwelling LA, Kohn KW, Ross WE, Ensig RAG and Anderson T: Kinetics of formation and disappearance of a DNA cross-

- linking effect in mouse leukemia L 1210 Cells treated with cis and trans-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Research* **38**: 1762~1768, 1978
- 6) Drewinko B and Gottlieb JA : Action of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) at the cellular Level. *Cancer Chemother Rep* **59**: 665~673, 1975
 - 7) Howle JA and Gale GR: Cis-dichlorodiammineplatinum (II): persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. *Biochem Pharmacol* **19**: 2757~2762, 1970
 - 8) Higby DJ, Wallace HJ, Albert D and Holland JF: Diamminedichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J Urol* **112**: 100~104, 1974
 - 9) Reynolds TF, Vurgin D, Cvitkovic E, Cheng E, Braun DW Jr, O'Hehir MA, Dukeman ME, Whitmore WF Jr and Golbey RB: VAB-3 combination chemotherapy of metastatic testicular cancer. *Cancer* **48**: 888~898, 1981
 - 10) Vurgin 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
 - 11) Williams SD and Einhorn LH: Brain metastasis in disseminated germinal neoplasms. Incidence and clinical course. *Cancer* **44**: 1514~1516, 1979
 - 12) Kaye SB, Begent RHJ, Newlands ES and Bagshawe KD: Successful treatment of malignant testicular teratoma with brain metastases. *Brit Med J* **1**: 233~234, 1979
 - 13) 久住治男・中嶋和喜・黒田恭一: VP-16 のヒト膀胱由来培養細胞 KK-47, KW-03, RF-4, およびヒト腎癌由来細胞 KN-41 に対する *in vitro* の殺細胞効果. *泌尿紀要* **27**: 771~774, 1981
 - 14) Williams SD, Einhorn LH, Greco FA, Oldham R and Fletcher R: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* **46**: 2154~2158, 1980
 - 15) Scheulen ME, Seeber S, Schilcher RB, Meier CR and Schmidt CG: Sequential combination chemotherapy with Vinblastin, Bleomycin and Dexoribicin-cis-dichlorodiammineplatinum (II) in disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Cancer. Treat Rep* **64**: 599~609, 1980
 - 16) Merrin C: Treatment of advanced carcinoma of the prostate (Stage D) with infusion of cis-diamminedichloroplatinum II (NSC-119875): a pilot study. *J Urol* **119**: 93~95, 1978
 - 17) Yagoda A, Watson RC, Natale RB, Barzell W, Sogani P, Grabstald H and Whitmore WF: A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diamminedichloride platinum II. *Cancer* **44**: 1553~1562, 1979
 - 18) 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・青山秀雄・田中正己・三馬省二: 尿路性器進行癌に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) の治療成績. *泌尿紀要* **28**: 67~83, 1982
 - 19) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum II (NSC-119875): a Pilot Study. *J Urol* **119**: 493~495, 1978
 - 20) Yagoda A, Matson RC, Kemeny N, Barzell WE, Grabstald H and Whitmore WF Jr: Diammine-dichloride platinum II and cyclophosphamide in the treatment of advanced urothelial cancer. *Cancer* **41**: 2121~2130, 1978
 - 21) Soloway MS: Cis-diamminedichloroplatinum II in advanced urothelial cancer. *J Urol* **120**: 716~719, 1978
 - 22) 吉田 修・添田朝樹・山内民男・中川清秀・福山拓夫・神波照夫・上山秀麿・伊東三喜雄・町田修三・林 正・滝 洋二・青木俊輔・山本 敏・北山太一・橋村孝幸・田中陽一・荒井陽一: cis-Diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) による尿路性器癌の化学療法. *泌尿紀要* **28** (特集号): 23~33, 1982
 - 23) 齊藤典章・河原弘之・鈴木 学・田中啓幹: Cis-platinum の臨床使用経験. *泌尿紀要* **28** (特集号): 103~109, 1982
 - 24) Rodriguez LH and Johnson DE: Clinical

- trial of cisplatin (NSC-119875) in metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 11: 344~346, 1978
- 25) 土居 淳・高松正人・新家俊明・田中美治・森本鎮義・山際健司・曾根正典・安川 修・深谷俊郎・桑田耕資・大川順正・三軒久義・北村慎治・吉田利彦・戎野庄一・森 勝志・小川隆敏・線崎敦哉・山田陽弘・南方茂樹：cis-Diamminedichloroplatinum を用いた進行性尿路性器悪性腫瘍に対する化学療法の検討。泌尿紀要 28 (特集号)：1~11, 1982
- 26) 竹内信一・田中清信・三比和美：進行尿路性器癌に対する cis-Diamminedichloroplatinum の治療成績。泌尿紀要 28 (特集号)：13~21, 1982
- 27) 小幡浩司・夏目 紘・村瀬達良・本多靖明・安藤正・坂田孝雄・伊藤博夫・小林弘明：cis-Diamminedichloroplatinum による睾丸腫瘍の化学療法。泌尿紀要 28 (特集号)：59~65, 1982
- 28) 三木恒治・松宮清美・亀井 修・細木 茂・黒田昌男・吉田光良・清原久和・宇佐美道之・古武敏彦：cis-Diamminedichloroplatinum による尿路性器悪性腫瘍の化学療法。泌尿紀要 28 (特集号)：35~48, 1982
- 29) 藤井昭男・荒川創一・羽間 稔・浜見 学・梅津敬一・中野康治・杉本正行・守殿貞夫・伊藤 登・片岡頌雄・原田益善・大島秀夫・小川隆義・広岡九兵衛・島谷 昇・井谷 淳・彦坂幸治・松本修：尿路性器癌に対する CDDP 単独あるいは多剤併用療法。泌尿紀要 28 (特集号)：119~133, 1982
- 30) 李 漢榮・内田豊昭・小柴 健・庄司清志・瀬川晋・福田良夫：抗癌剤化学療法時における Methylprednisolone の併用。癌と化学療法 10：1466~1472, 1982
- 31) Higby DJ, Wallace HJ Jr and Holland JF: Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) : Phase I Study. *Cancer Chemother Rep* 57: 459~463, 1973
- 32) Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Kahn A and King JJ : Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignancies. *Cancer Chemother Rep* 59: 647~659, 1975
- 33) Hayes D, Cvitokovic E, Golbey R, Scheiner E and Krakoff IH : Amelioration of renal toxicity of high dose cis-platinum diamminedichloride (CDDP) mannitol induced diuresis. *Proc Am Assoc Cancer Res* 17: 67 Meet: 169, 1976
- 34) Hayes DM, Cvitokovic E Golbey RB, Sheiner E, Helson L and Krakoff IH : High dose cis-platinumdiamminedichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 39: 1372~1381, 1977
- 35) Merrin CE : A new method to prevent toxicity with high dose of cis-diammine platinum (therapeutic efficacy in previously treated widespread and recurrent testicular tumors) *Proc Am Assoc Cancer Res* 17: 67 Meet: 243, 1976
- 36) Gonzalez-Vitale JC, Hyes DM, Cvitokovic E and Sternberg SS : The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminechloride. *Cancer* 39: 1362~1371, 1977
- 37) Dentino M, Luft F, Yum MN, Williams SD and Einhorn LH : Long term effect of cis-diamminodichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 41: 1274~1281, 1978
- 38) 福井 巖・横川正之・和久井 守・鷲塚 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
- 39) Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rosencweig M, Young RC and Muggia FM: Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep* 63: 1527~1531, 1979
- 40) Merrin CE Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiammineplatinum (II) experience in 250 patients. *Cancer Treat Rep* 63: 1579~1584, 1979

(1984年2月24日受付)