

膀胱腫瘍に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II) の膀胱内注入療法に関する基礎的研究

I : 正常 Beagle 犬に対する cis-Diamminedichloroplatinum (II)
の膀胱内注入による影響について

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・岩井 哲郎・吉江 貫
守屋 昭・松木 尚・吉田 克法
三馬 省二・窪田 一男・小原 壮一
馬場谷勝廣・岡島英五郎

日生病院泌尿器科（主任：平松 侃部長）

平 松 侃・佐々木 憲二

FUNDAMENTAL STUDIES ON INTRAVESICAL INSTILLATION OF CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM FOR TREATMENT OF URINARY BLADDER TUMORS

I: ON THE EFFECTS OF INTRAVESICAL INSTILLATION OF
CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM IN NORMAL BEAGLE DOGS

Yoshihiko HIRAO, Akio IWAI, Toru YOSHIE,
Akira MORIYA, Hisashi MATSUKI, Katsunori YOSHIDA,
Shoji SANMA, Kazuo KUBOTA, Soichi OHARA,
Katsuhiko BABAYA and Eigoro OKAJIMA

*From the Department of Urology, Nara Medical University
(Director: Prof. E. Okajima, M. D.)*

Tadashi HIRAMATSU and Kenji SASAKI

*From the Department of Urology, Nissei Hospital
(Director: T. Hiramatsu, M. D.)*

Cis-Diamminedichloroplatinum (II) (DDP) is one of the most effective agents in the treatments of advanced bladder cancer, but little is known of its local and systemic toxicity when it is instilled intravesically.

The objectives of this experiment were to study the local and systemic toxicity of intravesical DDP in order to know whether intravesical DDP is applicable for prophylaxis and/or definitive treatment of superficial bladder cancers.

Six female Beagle dogs were used for the 48-hour retention study and 2 mongrel dogs were used for the 3-hour study. Plasma and bladder platinum concentration were measured following intravesical DDP, and also histopathological examination, urinalysis, complete blood count and blood chemistry were performed in order to know the toxicity of intravesical DDP.

Plasma platinum concentration was not elevated significantly and no remarkable changes were observed in blood examinations after intravesical DDP. Bladder tissue platinum concentration was significantly elevated up to $16.96 \mu\text{g/g-wet}$ after 3 hours DDP retention and $4.02 \pm 2.8 \mu\text{g/g-wet}$ after 48 hours retention in dogs.

At present, intravesical instillation of DDP seems to have minimum local toxicity and no systemic toxicity, but further study is necessary for long term topical instillation of DDP.

Key words: Cis-Diamminedichloroplatinum, Intravesical instillation, Beagle dog

はじめに

1965年 Rosenberg ら¹⁾は白金電極による電気分解液が、大腸菌の増殖抑制作用を有することを観察し、その後さまざまな白金化合物は細胞増殖抑制作用、細胞分裂抑制作用、さらに抗腫瘍作用を有することがあきらかにされた²⁾。なかでもその立体異性体のうち cis 型の cis-Diamminedichloroplatinum (II) (以下 DDP と略す) が実験動物において強い抗腫瘍効果をもつことがスクリーニングにてあきらかになり、1972年より米国 NCI を中心として臨床検討がおこなわれ、とくに germinal cell tumor に対しては高い有効性が確認され、そのほか膀胱癌をはじめとするほかの尿路器悪性腫瘍にも有効とする報告がみられる。

一般に癌に対する化学療法において、その薬剤や抗腫瘍効果が強力で、かつ正常細胞に対する毒性が低いことが望まれるのはいうまでもないが、膀胱腫瘍においては、全身的副作用が少なく、局所において高い薬剤濃度が得られる制癌剤の膀胱内注入療法がおこなわれているが、注入薬剤として DDP を用いた膀胱内注入についての報告は少ない。DDP の静脈内投与によるおもな毒性としては、腎毒性、骨髄抑制および消化器障害などが認められているが、膀胱内注入によるその局所および全身への影響についてはあまり知られていない。

今回著者は、膀胱内注入療法の薬剤として DDP の有用性を検討するために、雌性雑種成犬および雌性 Beagle 犬を用いて DDP の膀胱内注入をおこない、膀胱粘膜の変化、血漿および膀胱組織のプラチナ濃度の測定および全身的副作用について臨床病理学的に追究したので、その結果を報告する。

実験材料

I) 実験動物: 生後6~7カ月の雌性 Beagle 犬(栄光商事・東京) 6頭, および雌性雑種成犬2頭を用いた。

II) 薬剤: NK-801 (日本化薬株式会社・東京), 1 ml 中 DDP 0.5 mg を含有する注射用製剤の 10 mg/

20 ml・vial 製剤を用いた。なお対照薬剤としては生理食塩水を用いた。

実験方法

動物は、短期実験に供した雌性雑種成犬を除いて、室温 20°C に保たれた Beagle 犬専用飼育室において 1 cage・1 頭で飼育し、以下の実験をおこなった。

I) 3時間膀胱内 DDP 貯留実験

雌性雑種成犬(体重 7~8 kg) 2頭を用いて、Thiobarbital による静脈麻酔下に開腹し両側尿管を膀胱近接部で結紮し、経尿道的に Nelaton's catheter (Fr. 8) を挿入し膀胱を空虚にした後に、DDP 10 mg/20 ml を膀胱内に注入し尿道を経腹的に結紮し、3時間貯留させた。1頭は DDP 対照群として生理食塩水 20 ml を注入した。各動物については DDP または生理食塩水膀胱内注入前、注入後1, 2および3時間後に採血をおこない、注入後3時間で屠殺し膀胱を摘出し、膀胱内貯留液を採取した後に、生理食塩水で数回膀胱内腔を洗浄し、膀胱組織の肉眼的変化の観察をおこない、一部は膀胱組織内プラチナ濃度測定に、一部は病理組織学的検査に用いた。

II) 48時間膀胱内 DDP 貯留実験

雌性 Beagle 犬6頭を Thiobarbital による静脈麻酔下に開腹し、両側尿管を膀胱近接部で結紮・切断し、尿管皮膚瘻術を施行した。経尿道的に Nelaton's catheter (Fr. 8) を挿入し膀胱を空虚にした後に、4頭に DDP 10 mg/20 ml を膀胱内に注入し、経腹的に尿道を結紮し、DDP を48時間膀胱内に貯留させた。2頭は生理食塩水 20 ml を注入して同様の方法にて生理食塩水を48時間膀胱内に貯留させた。全動物は DDP または生理食塩水膀胱内注入前・24時間および48時間後に採血をおこない、血漿中プラチナ濃度を測定するとともに、48時間で動物を屠殺し、前述の方法で膀胱内貯留液および膀胱組織内プラチナ濃度を測定するとともに膀胱の肉眼的、病理組織学的変化を検討した。

III) 血漿および組織内プラチナ測定法

採取した血漿、膀胱内貯留液および膀胱組織は測定

まで凍結保存し、日立ゼーマン原子吸光分光光度計 170-70型を用いて原子吸光分析法でおこなった。なお測定は日本化薬株式会社研究所に委託した。

実験結果

I) 3時間膀胱内 DDP 貯留実験結果

屠殺時の膀胱の肉眼的観察では、DDP を貯留した膀胱の頸部から三角部にかけて軽度の浮腫および粘膜下出血を認めたが、同様の変化は、生理食塩水を貯留した膀胱においても同程度に認められた。また病理組織学的検査でも、実験群および対照群の各動物において粘膜上皮の脱落や空胞変性などはみられず、粘膜下層の浮腫が認められるのみであった。

血漿および組織中のプラチナ濃度は Table 1 に示すごとくで、DDP 10 mg/20 ml の3時間の膀胱内貯留では、血漿プラチナ濃度の上昇はほとんど認められなかったが、いっぽう膀胱組織のプラチナ濃度は 16.96 $\mu\text{g/g.wet}$ と生理食塩水を貯留した膀胱の 0.70 $\mu\text{g/g.wet}$ に比較して著明に上昇しており、DDP 注入による膀胱組織・血漿プラチナ濃度の比は 282 倍と上昇していた。膀胱内注入の3時間後の膀胱内貯留液のプラチナ濃度は 183 $\mu\text{g/ml}$ であり、回収率は 36.6 %であった。

II) 48時間膀胱内 DDP 貯留実験結果

屠殺時の膀胱の肉眼的観察では、生理食塩水を貯留

した対照群の膀胱は粘膜全体に浮腫が観察され、また膀胱頸部から三角部にかけて粘膜下出血斑が認められたが、著明な粘膜の剝離、脱落や潰瘍形成を思わせる所見はなく、また膀胱壁の肥厚も軽度であった (Fig. 1)。いっぽう、DDP を48時間貯留した膀胱は Fig. 2, 3 および 4 に示すごとく、粘膜全体にわたる強い浮腫と頸部から三角部にかけての粘膜下出血斑がみられたが、粘膜上皮の壊死や潰瘍の形成は認められなかった (Fig. 2 ~ 4)。

膀胱の病理組織学的検査では DDP 貯留群では膀胱頸部から三角部にかけての高度の粘膜下層の浮腫および強い毛細血管の新生像がみられ (Fig. 5)、粘膜上皮は比較的良好に保たれているが、Fig. 6 に示すごとく粘膜上皮細胞は浮腫状であり、一部の核の空胞変性も認められた。生理食塩水を48時間貯留した膀胱においても同様の変化が観察されたが、DDP 貯留群に比較すると軽度であった。

DDP 貯留群と生理食塩水貯留群の主要臓器の重量を Table 2 に示したが、DDP 貯留群の膀胱が $21.0 \pm 5.2 \text{ g}$ と生理食塩水貯留群の $13.3 \pm 0.7 \text{ g}$ に比較して増加しており、膀胱の肉眼的、組織学的所見によく対応していた。そのほかの臓器では両群間にあきらかな差異は認めなかった。

DDP 貯留群とその対照群の貯留前後の尿検査、血液像および血液生化学検査結果は Table 3 に示した。

Table 1. Plasma and tissue platinum concentration following intravesical instillation of DDP (10 mg/20 ml) in dogs.

I) 3 hours retention

Group	Plasma($\mu\text{g/ml}$)				Bladder ($\mu\text{g/g wet}$)	Intravesical fluid($\mu\text{g/ml}$)
	0h	1h	2h	3h		
DDP	0.03	0.07	0.08	0.06	16.96	183.88
0.9%NaCl	0.03	0.05	0.07	0.05	0.70	0.04

II) 48 hours retention

Group	Plasma($\mu\text{g/ml}$)			Bladder ($\mu\text{g/g.wet}$)	Intravesical fluid($\mu\text{g/ml}$)
	0h	24h	48h		
DDP(n=4)	0.19 ± 0.05	0.26 ± 0.19	0.35 ± 0.18	4.02 ± 2.80	99.19 ± 75.07
0.9%NaCl(n=2)	0.08 ± 0.01	0.09	0.07 ± 0.04	0.89 ± 0.39	0.39 ± 0.01

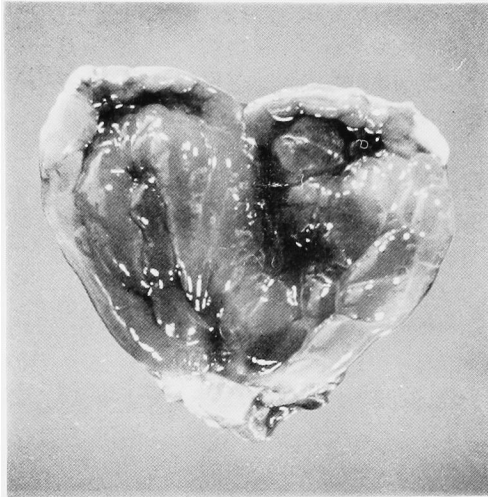


Fig. 1. Macrophotograph of Beagle dog bladder retained 20 ml of 0.9% NaCl for 48 hours. Mucosal edema and submucosal petechiae are moderate.

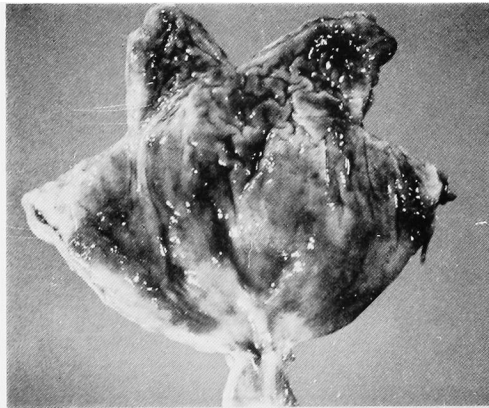


Fig. 2. Macrophotograph of Beagle dog bladder (DDP-5) retained DDP (10 mg/20 ml) for 48 hours. Mucosal edema and petechiae are moderate in trigone and bladder neck.

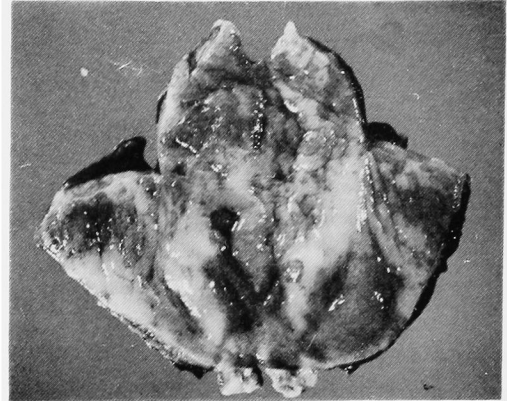


Fig. 3. Macrophotograph of Beagle dog bladder (DDP-6) retained DDP (10 mg/20 ml) for 48 hours. Mucosal edema is mild, but submucosal petechiae are moderate.

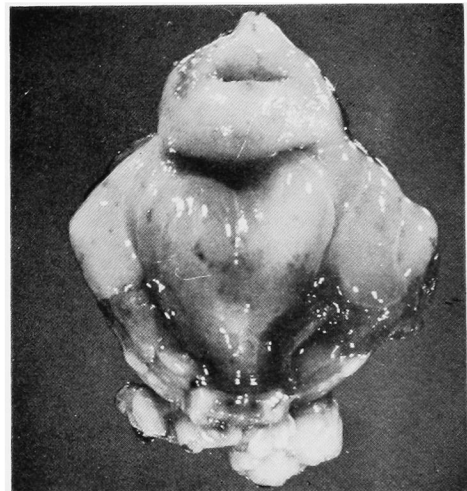


Fig. 4. Macrophotograph of Beagle dog bladder (DDP-7) retained DDP (10 mg/20 ml) for 48 hours. Marked edema and submucosal petechiae, but no ulcer formation, are observed.

尿検査では DDP 注入前に両群の各1頭づつに赤血球が 5~10/F 認められたが、実験終了時の膀胱内貯留液の鏡検検査にて、両群ともに多数の赤血球を認めた。尿細菌培養はいずれも貯留前後を通じて陰性であった。血液像および血液生化学検査において、両群とも白血球数の増加および BUN, creatinine 値の上昇が認められた以外 著明な変化は認められなかった (Table 3)。この両群における白血球数の増加および BUN, creatinine 値の上昇は尿管皮膚瘻造設による手術の影響と考えられた。

実験群および対照群のいずれの動物においても、軽

度の腎盂・尿管の炎症性変化を認めたが、そのほかの全身諸臓器には著明な変化を認めなかった。

DDP の48時間膀胱内貯留による血漿および膀胱組織のプラチナ濃度は Table 1 に示すごとくであるが、血漿プラチナ濃度は注入前の $0.19 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ から、24時間後では $0.26 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ 、48時間後では $0.35 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ と軽度上昇する傾向がみられた。膀胱組織のプラチナ濃度は $4.02 \pm 2.80 \mu\text{g/g.wet}$ と高く、実験終了時の血漿プラチナ濃度の11.5倍であった。また実験終了時の膀胱内貯留液のプラチナ濃度は $97.19 \pm 75.07 \mu\text{g/ml}$ で、回収率は2~26%であり平均13%で

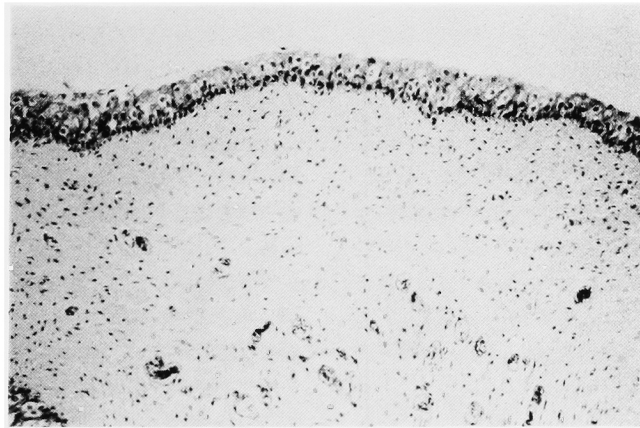


Fig. 5. Microphotograph of Beagle dog bladder retained 10 mg/20 ml of DDP for 48 hours. Submucosal edema and vacuolization of epithelial cells are moderate, but epithelial denudation is not observed. (H.E. stain, original magnification $\times 100$)

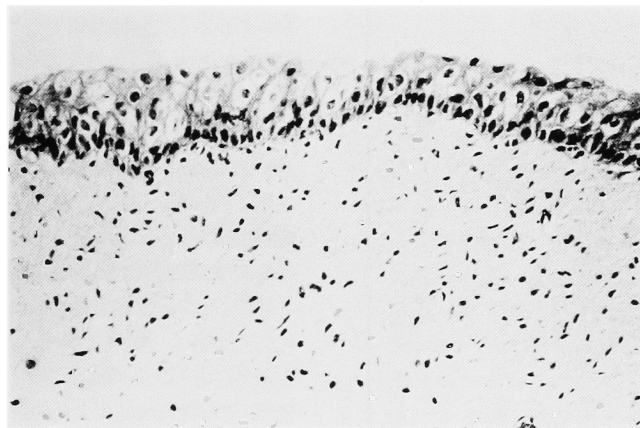


Fig. 6. Higher magnification of Fig. 5. Edema of the mucosa and vacuolization of nucleus are moderate. (H.E. stain, original magnification $\times 400$)

Table 2. Body and organ weights in dogs retained 10 mg/20 ml of DDP intravesically for 48 hours.

Experimental group	Body weight (kg)	Organ weight (g)					
		Kidney right	Kidney light	Urinary bladder	Spleen	Liver	Heart
DDP (n=4)	10.1 $\pm$ 0.3	40.5 $\pm$ 5.4	40.5 $\pm$ 3.0	21.0 $\pm$ 5.2	25.3 $\pm$ 8.0	374.8 $\pm$ 29.6	86.3 $\pm$ 4.3
0.9%NaCl (n=2)	9.6 $\pm$ 0.6	45.9 $\pm$ 1.9	40.2 $\pm$ 3.8	13.3 $\pm$ 0.7	17.4 $\pm$ 4.2	344.1 $\pm$ 45.9	71.5 $\pm$ 0.5

Table 3. Results of urinalysis, hematology and blood chemistry of the dogs before and 48 hours after retention of 10 mg/20 ml of DDP.

Experimental group	Urinalysis						Blood count		Blood chemistry									
	RBC*		WBC*		Bac.	-	+	RBC	WBC	GOT	GPT	LDH	BUN	Cr	Na	K		
	-	+	-	+														
DDP (n=4)	before	3	1	0	3	1	0	4	0	628.5 ±60.9	12950 ±2292	35.8 ±4.7	34.8 ±6.2	349.5 ±191.5	21.5 ±6.2	0.9 ±0.1	151.3 ±3.6	4.1 ±0.2
	after	0	0	4	2	1	1	4	0	664.3 ±27.9	20400 ±2269	61.0 ±6.2	36.0 ±8.3	288.3 ±258.2	50.3 ±20.3	2.0 ±0.7	145.8 ±4.7	4.5 ±0.3
0.9% NaCl (n=2)	before	1	1	0	2	0	0	2	0	808.5 ±87.5	15850 ±2269	22.5 ±10.5	26.5 ±0.0	33.0	8.5 ±5.5	1.0 ±0.2	151.0 ±0.0	3.8 ±0.4
	after	0	0	2	1	0	1	2	0	659.5 ±123.5	35300 ±7900	136.5 ±73.5	54.0 10.0	96.0	26.5 ±12.5	3.6 ±1.3	147.0 ±4.0	5.2 ±1.3

RBC*, WBC*: - : 0~4/F, + : 5~10/F, ++ : 11/F

考 察

DDP 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 $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ 、分子量 300.1 のプラチナ化合物で、1965年に Rosenberg ら¹⁾が大腸菌の増殖抑制作用を DDP が有することを報告して以来、DDP は細胞分裂抑制作用、さらに抗腫瘍効果を有すること²⁾があらにされた。DDP は睾丸腫瘍、卵巣腫瘍、膀胱癌などの尿路器悪性腫瘍に有効率が高いと報告されている新しい制癌剤である。進行膀胱癌に対する DDP の静脈内投与の有効性についてはすでに Merrin³⁾、Soloway⁴⁾ および Yagoda ら⁵⁾などによる多くの報告があり、partial response 以上の寛解率は43~47%にみられており、平均寛解期間は4.8~4.7カ月にもおよびることが報告されている。いっぽう、DDP の膀胱内注入に関する報告は少なく、Schulman ら⁶⁾、Soloway ら⁷⁾および Blumenreich ら⁸⁾が報告しているにすぎず、DDP の膀胱内注入による局所および全身的毒性についての報告はいまだない。

一般に膀胱腫瘍の局所的治療法として、制癌剤の膀胱内注入療法をおこなう場合、その用いる制癌剤が膀胱腫瘍に対して抗腫瘍効果を有することは当然のことであるが、膀胱での局所毒性、および膀胱よりの吸収による全身的毒性の基礎的検査が必要であることはいうまでもない。Thio-tepa⁹⁾、Adriamycin¹⁰⁾ および Mitomycin-C^{11,12)} などに限しては、すでに膀胱からの吸収や組織内濃度および局所や全身的副作用についての報告があり、頻回の膀胱内注入により膀胱刺激症状などの局所的な副作用が比較的高い頻度でみられ^{12~14)}、また萎縮膀胱の発生も報告されている。われわれ¹⁵⁾は Carboquone の膀胱内注入に関する局所および全身的毒性に関する基礎的研究を Beagle 犬を用いておこない、Carboquone の局所毒性は Mitomycin-C と同程度あるいは若干軽度のものであり、全身的副作用はほとんどないことを報告したが¹⁶⁾、今回は同じ Beagle 犬を用いた実験方法で DDP の局所・全身的副作用についての検討をおこなった。DDP の局所毒性に関しては48時間の膀胱内貯留実験においても粘膜上皮の脱落、壊死などは認められず、粘膜上皮の軽度の空胞化および粘膜下層の中等度の浮腫を認めるのみで、以前にわれわれの報告した Carboquone および Mitomycin-C に比較して、その局所毒性は少なかった。血漿中のプラチナ濃度を測定した結果、3時間以内の貯留時間であればほとんど血漿プラチナ

濃度の上昇は認められず、48時間の貯留実験においても、血液像および血液生化学検査にて膀胱より吸収された DDP による全身の毒性を示す所見は認められなかった。いっぽう、膀胱組織プラチナ濃度は3時間の貯留で $16.96 \mu\text{g/g}\cdot\text{wet}$ 、48時間で $4.02 \mu\text{g/g}\cdot\text{wet}$ と高い濃度を保つことがあきらかとなったが、Litterst¹⁶⁾のイヌに対する DDP 1 mg/kg の急速静注実験における体内分布を検討した実験において、もっとも組織内濃度が高いのは静注10分後の腎臓であり、そのプラチナ濃度は $6.65 \mu\text{g/g}\cdot\text{wet}$ で、60分後には $1.95 \mu\text{g/g}\cdot\text{wet}$ に下降すると報告しているが、DDP 膀胱内注入による膀胱組織内濃度はこれらのいずれの値より高く、DDP の膀胱内注入は、膀胱組織内に選択的に高い薬剤濃度を保つことを目的とした膀胱内注入療法の目的を達しているといえる。以上の結果により、DDP の膀胱内注入は、局所毒性および全身の毒性も低いことがあきらかとなった。

しかしながら、DDP は従来の制癌剤とは異なり、重金属であるプラチナの化合物であり、プラチナは α -transitional element を有するニッケルやコバルトと同じ電子配列をもつ重金属で、それ自体金属アレルギーとなりえることより、その投与経路によってはプラチナによるアレルギーの出現する可能性が考えられる。榊原¹⁷⁾は、ウサギとモルモットを用いて DDP の抗原性テストをおこない、能動および受身アナフラキシー・ショックは認められなかったと報告しているが、今後臨床例において DDP の膀胱内注入をおこなううえでは、DDP 膀胱内注入による抗腫瘍効果および再発予防効果を randomized trial であきらかにするとともに、頻回注入による膀胱粘膜への影響、および長期に渡る DDP 注入の副作用について、さらに注意深く検討する必要があると考える。

ま と め

DDP の膀胱内注入による局所・全身的毒性を Beagle 犬および雑種成犬において検討した結果、以下の成績を得た。

1) DDP の膀胱内注入により血漿プラチナ濃度は3時間、48時間の貯留では有意な上昇はみられなかった。また注入前後の血液一般検査および血液化学検査においても、DDP の貯留内注入に起因すると考えられる変化は認められなかった。

2) DDP の膀胱内注入によりイヌの膀胱組織内のプラチナ濃度は有意に上昇したが、膀胱粘膜上皮および膀胱壁の肉眼的病理組織学的所見においては、3時間の貯留では対照とした生理食塩水の貯留に比較して、

その変化に差異は認められず、48時間の貯留でもその対照群と比較して、やや粘膜浮腫や粘膜下出血が高度であったが、潰瘍形成や粘膜の壊死・脱落は認められず、DDP 膀胱内注入による局所の毒性はほとんどないと考えられた。

3) 以上の結果より、DDP の膀胱内注入による局所および全身的毒性は低く、膀胱腫瘍に対する直接抗腫瘍作用が確認されれば、DDP は膀胱内注入療法に有用な薬剤のひとつになりえる。しかし臨床において実施するには、DDP の化学構造からみて慎重に検討する必要があると考える。

本論文の要旨は第19回日本癌治療学会総会、第70回日本泌尿器科学会総会および 19th Congress of the International Society of Urology において報告した。

本実験に際して、ご協力をいただいた日本化薬株式会社に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Rosenberg B, Van Camp L and Krigas T: Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 205: 698~699, 1965
- 2) Rosenberg B and Van Camp L: The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. *Cancer Res* 30: 1799~1802, 1970
- 3) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II) NSG 119875): a pilot study. *J Urol* 119: 493~495, 1978
- 4) Soloway MS: Cis-diamminedichloroplatinum (II) in advanced urothelial cancer. *J Urol* 120: 716~719, 1978
- 5) Yagoda A, Watson RC, Kemeny N, Barzell WE, Grabstald H and Whitmore WF Jr: Diamminedichloride platinum II and cyclophosphamide in the treatment of advanced urothelial cancer. *Cancer* 41: 2121~2130, 1978
- 6) Schulman GC, Denis LJ and Wauters E: Intravesical cis-platinum in bladder tumors: Toxicity study. In bladder tumors and other topics in urological oncology, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Edsmyr Feeds, p 355~359, Plenum Press, New York, 1980
- 7) Soloway MS, Nissenkorn I, McCallum LW

- and Murphy WM: Single and sequential combination intravesical chemotherapy of murine bladder cancer. *Urol* 14: 169~175, 1982
- 8) Blumenreich MS, Needles B, Yagoda A, Sogani P, Grabstald H and Whitmore WF Jr: Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. *Cancer* 50: 863~865, 1982
- 9) Cole DR, Howley T, Rowan R, Dreyer B, Tan YL, Gonzalez E and Rousselot LM: Absorption and activity studies on intraluminal thio-tepa in the dog bladder. *J Urol* 94: 556~558, 1965
- 10) Pavone-Macaluso M, Gebbia N, Biondo F, Bertolini S, Caramia G and Rizzo F: Permeability of the bladder mucosa to thio-tepa, adriamycin and daunomycin in men and rabbits. *Urol Res* 4: 9~13, 1976
- 11) 小川秀彌: 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤マイトマイシンCおよび放射性同位元素 ^{32}P の膀胱内注入療法. (I) マイトマイシンおよび ^{32}P の膀胱内注入に関する基礎的研究(血中濃度). *日泌尿会誌* 60: 717~723, 1969
- 12) 小川秀彌: 膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤マイトマイシンCおよび放射性同位元素 ^{32}P の膀胱内注入療法. (III) MMC および ^{32}P の膀胱内注入に関する基礎的ならびに臨床的研究(組織学的変化). *日泌尿会誌* 60: 728~745, 1969
- 13) 新島端夫・松村陽右・近藤捷嘉・片山泰弘・尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法(予報). *泌尿紀要* 21: 233~241, 1975
- 14) 岡島英五郎・本宮善恢・伊集院真澄・生間昇一郎・小原壮一・脇岡 隆: 膀胱癌の化学療法—表在性膀胱腫瘍の再発に対する予防的治療方法の検討. *日本臨床* 35: 1987~1991, 1977
- 15) 岡島英五郎・伊集院真澄・平松 侃・貴宝院邦彦・平尾佳彦・小原壮一・脇岡 隆・馬場谷勝廣・塩見 努・三馬省二・窪田一男・駒田佐多男・佐々木憲二・吉田克法・岡村 清: 膀胱腫瘍に対する Carboquone の膀胱内注入療法に関する基礎的研究—正常 Beagle 犬に対する Carboquone の膀胱内注入による影響について—. *泌尿紀要* 29: 1061~1074, 1983
- 16) Litterst CL, Gram TE, Dedrick RL, Leroy AF and Guarino AM: Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. *Cancer Res* 36: 2340~2344, 1976
- 17) 榊原常泰・伊藤公一・酒井勇治・萩原隆夫・入江幸夫・坪崎正寿・松田 明・木葉徳安・安部史紀・古田康彦・高橋克俊: シスプラチン (NK801) の安全性試験(第4報)—特殊毒性試験—. *基礎と臨床* 15: 88~103, 1981

(1984年6月19日受付)