

前立腺癌に対する化学療法

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, 窪田 一男*, 吉江 貫, 田畑 尚一
三馬 省二, 大園誠一郎, 岡島英五郎

奈良県立奈良病院泌尿器科 (医長: 佐々木憲二)

佐々木憲二, 吉川 元祥, 妻谷 憲一
平田 直也, 青山 秀雄**

CHEMOTHERAPY FOR PROSTATIC CANCER

Yoshihiko Hirao, Kazuo Kubota*, Tohru Yoshie,
Shoichi Tabata, Shoji Samma, Seiichiro Ozono
and Eigoro Okajima

From the Department of Urology, Nara Medical University

Kenji Sasaki, Motoyoshi Yoshikawa, Kenichi Tsumatani,
Naoya Hirata and Hideo Aoyama**

From the Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital

CDDP combined chemotherapy was performed in 55 cases out of 229 prostatic cancer patients who were treated in Nara Medical University and Nara Prefectural Nara Hospital between January 1979 and August 1989. The previously untreated 33 patients received chemotherapy with anti-androgen treatment as an initial treatment, as well as 7 cases of unresponsive to antiandrogen treatment, 14 relapsing cases and one case with recurrence after total prostatectomy. The major regimens of chemotherapy were cis-diammine dichloroplatinum (CDDP) alone in 16 cases, PVB regimen (bleomycin or peplomycin + vincristine + CDDP) in 19 cases, and CAP regimen (cyclophosphamide + adriamycin + CDDP) in 16 cases. Complete response was not achieved or partial response was observed in 20 cases (34%), no change was seen in 20 cases (34%), and progression was seen in 19 cases (32%). Among each evaluable lesion, effects (CR + PR) were observed in 40% in the prostate, in 18% in the bone lesions, in 44% in the soft tissue lesions, and in 42% in the prostatic tumor marker. The 7-year survival rate of the chemotherapy group (35.6%) was better than that of the antiandrogen treatment group (26.6%) in stage D patients, but was not significant statistically. When evaluated by the regimen, a partial response was observed in 56% of CDDP alone, in 21% of PVB regimen, and in 38% of the CAP regimen. However, there was no significant difference in survival rate among the regimens. As an adverse effect, myelosuppression and renal toxicity seemed to be dose limiting factors of CDDP combined chemotherapy for advanced prostatic cancer patients.

(Acta Urol. Jpn. 37: 817-824, 1991)

Key words: Advanced prostatic cancer, Chemotherapy, Cis-diamminedichloroplatinum, Vincristine, Peplomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide

緒 言

泌尿器科領域の悪性腫瘍において前立腺癌は膀胱癌

とともに高齢層に高い頻度で発生し、本格的な高齢化社会を迎える本邦においてはその治療策の確立が望まれている。前立腺癌の治療としては、早期癌に対する根治的前立腺全摘術や放射線療法、また進行前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の役割はそれぞれの病

*現: 多根総合病院泌尿器科

**現: 済生会奈良病院

態に応じた治療として確立し、優れた治療成績が報告されている。しかしながら、精巣腫瘍や膀胱癌などの尿路性器癌に対する化学療法が飛躍的に進歩し、治療におけるその役割が確立されつつある現時点においても、前立腺癌に対する化学療法の有用性が確立されていないのが現状である。

今回、奈良県立医科大学および奈良県立奈良病院泌尿器科における進行前立腺癌症例に対する cis-diamminedichloroplatinum II (以下 CDDP) を中心とした化学療法の成績を検討したので報告する。

対象症例と方法

奈良県立医科大学および奈良県立奈良病院泌尿器科において、前立腺癌に対する化学療法を導入した1979年1月から1989年8月末までの期間に、入院加療した前立腺癌症例は229症例で、そのうち cytotoxic な抗癌剤を用いた化学療法を施行した55症例を対象としてその治療成績について検討した。229症例の診断時の組織学的分化度は高分化型70例(30.6%)、中分化型89例(38.9%)および低分化型70例(30.6%)であり、臨床病期は stage A が30例(13.1%)、stage B 33例(14.4%)、stage C 53例(23.1%)および stage D 113例(49.3%)であった。初期治療として化学療法を施行した33症例は Table 1 の括弧内に示し

Table 1. 1979年以後の前立腺癌229症例の組織学的分化度と臨床病期

	Clinical Stage				Total
	A	B	C	D	
Wei	15	13(1)	15	27(9)	70(10)
Mod	11	14	24	40(11)	89(11)
Por	4	6	14(2)	46(10)	70(12)
Total	30	33(1)	53(2)	13(30)	229(33)

(): CDDP初期治療症例数

た (Table 1)

われわれの前立腺癌治療の基礎治療は、原則として去勢術を施行し、その後 diethylstilbestrol disphosphate (DES) 500 mg/day・30日間 経静脈投与し、以後、維持療法として DES 200~300 mg/day を経口投与している。229症例について抗男性ホルモン療法に併用した初期治療をみると、抗男性ホルモン療法単独群は73例、FT-207+OK-432群は91例、前立腺全摘術群19例、放射線療法群10例、化学療法群33例および無治療群3例で、それぞれの初期治療群別にみた組織学的分化度および臨床病期は Table 2 に示すごとくである。

化学療法は初期治療として施行した33例、抗男性ホルモン療法開始後1月目の評価でまったく反応のみられなかった不応例7症例、再燃14症例および前立腺全摘術後の再発1症例の計55例で、原則として骨髄、腎、肝機能に異常を認めない performance score 80%以上の症例を対象とし、その概要は Table 3 に示すごとくである。

前立腺癌に対する CDDP を用いた化学療法は、単剤投与と多剤併用群に分かれるが、CDDP の単剤投与 (20 mg/m²×5日) は化学療法を導入した初期の症例が多く、その後 PVB 療法 (bleomycin) (BLM) もしくは peplomycin (PEP) 10 mg/Body, vincristine (VCR) 0.02 mg/kg・BW CDDP 20 mg/m²×5日を用い、最近では主として CAP 療法 [cyclophosphamide (CPM) 10 mg/kg・BW・day 1, adriamycin (ADM) 1 mg/kg・BW・day 1, CDDP 1 mg/kg・BW, day 2] を用い、それぞれを1 cycle として原則として3 cycles 施行し、維持療法として DES 200~300 mg/day+FT-207 800~1,000 mg/day または UFT 4 cap/day の経口投与を継続した。その他の化学療法として (R)-(-)-1,1-cyclobutanedicarboxylato (2-aminomethylpyrroli

Table 2. 組織学的分化度と臨床病期別にみた前立腺癌に対する初期治療

Treatment	Clinical stage				Differentiation			Total
	A	B	C	D	Wei	Mod	Por	
Anti-androgen treatment	11	10	18	34	26	28	19	73
+ FT-207+OK-432	13	12	22	44	29	37	34	91
+ Total prostatectomy	2	10	7	0	8	9	2	19
+ Radiation	1	0	4	5	4	3	3	10
+ Chemotherapy	0	1	2	30	10	11	12	33
No treatment	3	0	0	0	2	1	0	3
Total	30	33	53	113	70	88	70	229

Table 3. 化学療法を施行した前立腺癌症例

	初期 or 不応	再燃 or 再発
症例数	40	15
年 齢	69.4±8.0	67.3±8.6
病 期		
B	1	0
C	2	0
D	37	15
分化度		
W	10	2
M	13	3
P	17	10
Regimen		
単剤 CDDP	15	1
その他	3	1
多剤併用		
PVB	8	11
CAP	14	2

dine) platinum (II) を 3 例に, また cis-1,1-cyclobutanedicarboxylato (2R)-2-methyl-1,4-butanediamineplatinum (II) を 1 例に投与した。

化学療法の治療効果判定は, 化学療法の最終 cycle から 4 週後に, 井坂¹⁾ の前立腺癌臨床効果判定基準研究グループが提唱した評価基準に準じてその近接効果について評価した。個々の対象病変の評価は, 前立腺原発巣は経直腸超音波断層法で, 骨転移病巣は骨シンチグラフィーで, 軟部組織転移病巣は CT-scan で行い, また前立腺腫瘍マーカーは前立腺フォスファターゼ (RIA), γ -seminoprotein および prostate specific antigen の 3 者を総合して判定した。また, 生存率は Kaplan-meier 法で算出し, その検定は generalized Wilcoxon 法と Cox-Mantel 法で検定した。

結 果

I. 前立腺癌全症例についての治療成績

組織学的分化度別に生存率をみると, 高分化型群と中分化型群の 10 年生存率はそれぞれ 55.1%, 74.9% と中分化型群の生存率が良いが, 両群間には統計学上有意差はなかった。低分化型群の生存率は 104 カ月で 30.3% と両群に比べて有意に低かった ($P<0.001$) (Fig. 1A)。臨床病期別にみると, stage A は 9 年で 100%, stage B の 10 年生存率は 96% ときわめてよい成績であったが, stage C の 10 年生存率は 60.6% と有意に低下し ($P<0.05$), stage D は 10 年生存例はなく, stage C よりも有意に低い生存率であった ($P<0.05$) (Fig. 1B)。

無治療の 3 例を除く前立腺癌 226 症例の初期治療別に生存率をみると, 早期癌が治療対象となった前立腺全摘群の成績はきわめて良く 8 年で 90.9% であった。

抗男性ホルモン療法群の 8 年生存率 55.9% に比較して抗男性ホルモン療法+FT-207+OK-432 投与群の 8 年生存率は 61.8% で, 2 年目以降, 常に抗男性ホルモン療法群を上回る生存率を示したが有意差はなかった。化学療法群の 8 年生存率は 38.1% と低いが, 抗男性ホルモン療法群と有意差はなかった (Fig. 2A)。一方, stage D の治療別 7 年生存率をみると抗男性ホルモン療法群の 26.2% に比較して抗男性ホルモン療法+FT-207+OK-432 投与群は 52.6% であり, 治療開始後 5 年以降の生存率は有意に高かった ($P<0.05$)。化学療法群は 35.6% で抗男性ホルモン療法群の 26.2% より良い成績であったが, 統計学上有意差はなかった (Fig. 2B)。

II. CDDP を中心として化学療法の治療成績

化学療法は 55 症例に施行したが, そのうち最初の化学療法後に症状増悪がみられ, 異なった regimen で再度化学療法を施行した 4 症例を症状悪化の時点で打ち切り症例として取り扱い, 延べ 59 例としてその近接治療効果を評価した。前立腺癌臨床効果判定基準研究グループの評価基準による評価可能病変は前立腺原発巣 55 例, 骨転移病巣 50 例, 軟部組織転移巣 16 例で, 前立腺腫瘍マーカーは 34 例であった。完全寛解 (CR) は軟部組織転移巣で 2 例 (13%) に, 前立腺腫瘍マーカーで 7 例 (21%) にみられ, 部分寛解 (PR) は前立腺原発巣で 22 例 (40%), 骨転移病巣で 9 例 (18%), 軟部組織転移巣で 5 例 (31%) に, 前立腺腫瘍マーカーでは 13 例 (38%) にみられた。PR 以上の効果は, 前立腺原発巣では 40% に, 骨転移病巣で 18% に, 軟部組織転移巣で 44% に, 前立腺腫瘍マーカーでは 42% にみられ, 骨転移病巣の有効率が低かった。なお軟部組織転移巣で CR が得られた 2 例のうち CAP 療法を行った 1 例は前立腺および骨転移巣の評価は PR で 8 カ月生存し, 他の 1 例は CDDP 単独投与で前立腺は PR で, 45 カ月で病死した。総合判定では CR 症例はなく, PR が 20 例 (34%) に, 不変 (NC) は 20 例 (34%) で, 進行 (PD) は 19 例 (32%) であり (Table 4), 総合評価別にその生存率をみると PR 症例は NC 症例 ($P<0.05$) や PD 症例 ($P<0.005$) と比較して有意に高い生存率を示したが, NC 症例と PD 症例の間には有意差はなかった (Fig. 3)。

化学療法の regimen 別にみると, CDDP 単独群は 16 例, PVB 群は 19 例, CAP 群は 16 例およびその他の 4 例で, その他の化学療法症例を除いてそれぞれの治療効果の総合判定をみると CR 症例はいずれの群でもみられず, PR は CDDP 単独群で 56% に, PVB 群で 21% に, CAP 群では 38% にみられた。各

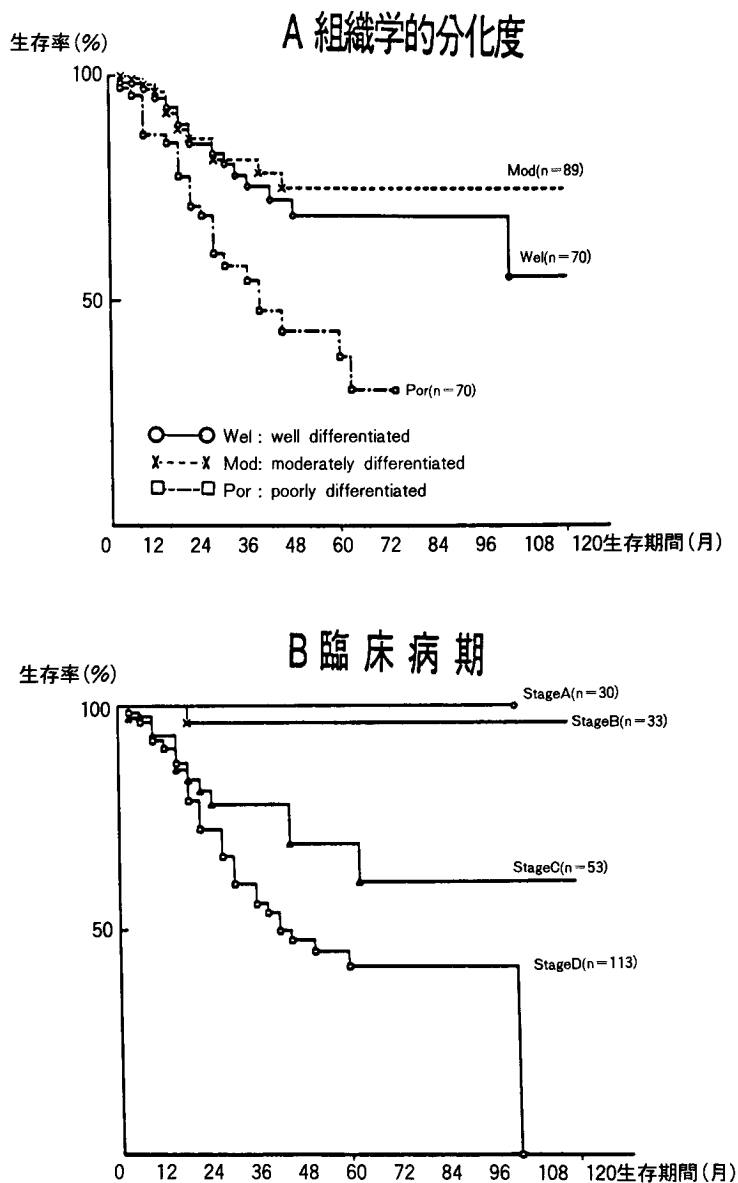


Fig. 1. 1979年以降の前立腺癌症例の生存率

A: 組織学的分化度別 B: 臨床病期別

群の癌死した症例と化学療法開始から死亡までの期間についてみると, CDDP 単独群は8例(50%)で平均26.9カ月, PVB 群は12例(63%)で平均31.7カ月, CAP 群では6例(38%)で平均24.7カ月と有意差はなく, また regimen 別生存率でも3群間に有意差はみられなかった (Fig. 4).

CDDP を用いた化学療法の各 cycle 毎の治療前後の血液学的な変化をみると hemoglobin (Hb), 末梢血液白血球数 (WBC) および血小板 (Plt) は有意の

低下を示し, 血清クレアチニン (Cr) は第1および第3 cycle で上昇傾向がみられたが, 血清コリンエステラーゼには有意の変動はみられなかった. 各 cycle 毎の異常値発現頻度についてみると, Hb は 34.2%~44.4%に, WBC は 21.2%~27.5%に, Plt では 10.8%~18.2%と高い頻度で治療後に骨髓機能の異常値の発現がみられ, 特に骨髓機能の障害が遷延し, 輸血により一時的にその改善を図っても回復の困難な症例がみられた. また腎機能についてみると, Cr は

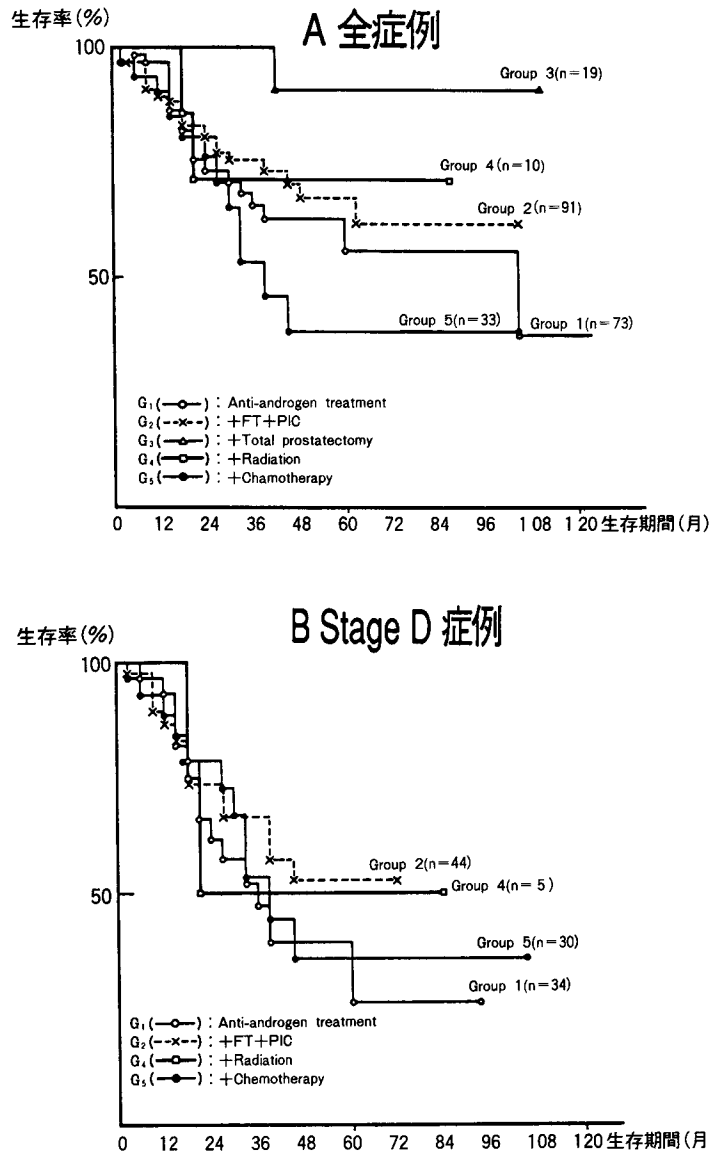


Fig. 2. 前立腺癌の治療法別生存率
A: 全症例 B: Stage D 症例

11.6%~18.4%に異常値の発現がみられたが,他に重篤な副作用の発現は認めなかった。

考 察

尿路性器癌に対する化学療法は,精巣腫瘍や尿路上皮癌ではその有用性は高く評価され集学的治療に必須のものとして,その役割が確立されつつあるが,前立腺癌に対する化学療法は,多くの新しい抗癌剤が開発され,NBCPを中心として系統的な臨床研究が精力

的に行われたにもかかわらず,いまだ有効な化学療法が確立されていないのが現況である²⁻⁴⁾。

Heggins and Hodges⁵⁾によって提唱された進行前立腺癌に対する内分泌療法は,治療による侵襲や副作用が少なく,またその治療成績も優れており,進行前立腺癌の治療の主体を占めている。しかし内分泌療法にも限界があり,内分泌療法に反応しない不応症例や治療開始当初は有効であっても経過中に再燃する症例が高い頻度でみられ,有効な化学療法の確立が望ま

Table 4. 化学療法による治療効果の総合評価と評価対象別効果

	評価可能 症例数	評価判定(%)				評価不能
		CR	PR	NC	PD	
総合評価	59	0	20(34)	20(34)	19(32)	0
評価対象						
前立腺	55	0	22(40)	32(58)	1(2)	4
骨転移巣	50	0	9(18)	31(61)	10(20)	9
軟部組織	16	2(13)	5(31)	4(25)	5(31)	43
腫瘍マーカー	34	7(21)	7(21)	13(38)	7(21)	25

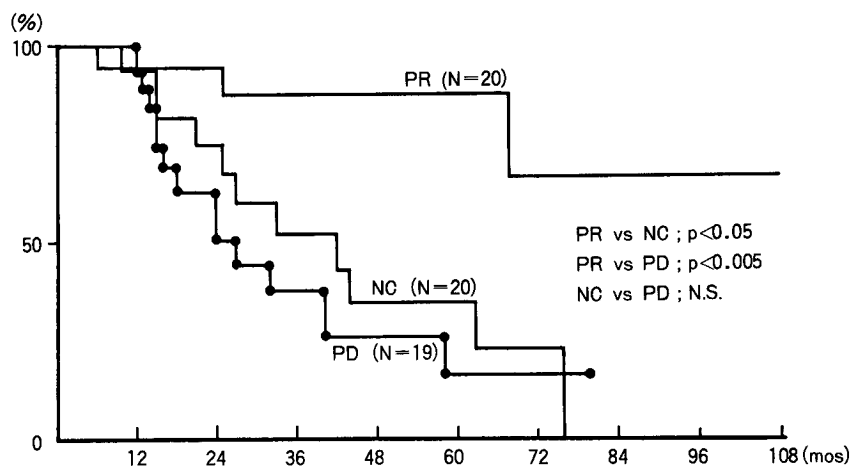


Fig. 3. 化学療法の総合評価別生存率

Table 5. 化学療法 regimen 別治療効果

	評価可能 症例数	総合判定(%)				癌死 症例	癌死症例 平均生存期間
		CR	PR	NC	PD		
CDDP	16	0	9(56)	5(26)	2(13)	8(50)	26.9±11.9
PVB	19	0	4(21)	6(32)	9(47)	12(63)	31.7±22.6
CAP	16	0	6(38)	4(25)	6(38)	6(38)	24.2±15.9

れる。今回検討した前立腺癌 229 症例において分化度が低くなるほど進行癌症例が増加している傾向がみられ、さらに低分化型の予後は悪く、低分化型腺癌に対する治療法の開発が必要である。低分化型前立腺癌はホルモン不応であったり、また当初は奏功しても短期間で再燃することが多く、集学的な治療が必要であることが強調され⁶⁾、内分泌療法不応癌や再燃癌と同様に、低分化型前立腺癌は初期治療として化学療法が適応になると考えられる。

今日まで多くの抗癌剤が前立腺癌に試みられており、Benson⁴⁾ による文献的集計によると PR 以上の効

果を示したものは、単剤投与では Hydroxyurea 50%, 5-Fu 29%, CDDP 21%, etramustine phosphate 17%, adriamycin 15% が有効とされている。他に CPM⁷⁾, ifosfamide⁸⁾, PEP⁹⁾ および VP-16¹⁰⁾ などの有効性も評価する報告がみられるが、臨床的に耐える副作用の範囲で、CR を高率に示す抗癌剤は殆どないのが現況である。治療効果の増強と副作用の軽減を目的とした多剤併用療法については、種々の regimen の報告がみられるが、VCR+ifosfamide+PEP が 65%¹¹⁾, ADM+CDDP が 53%⁴⁾, MTX+5-Fu-VCR+prednisone が 31%⁴⁾ CPM+ADM+

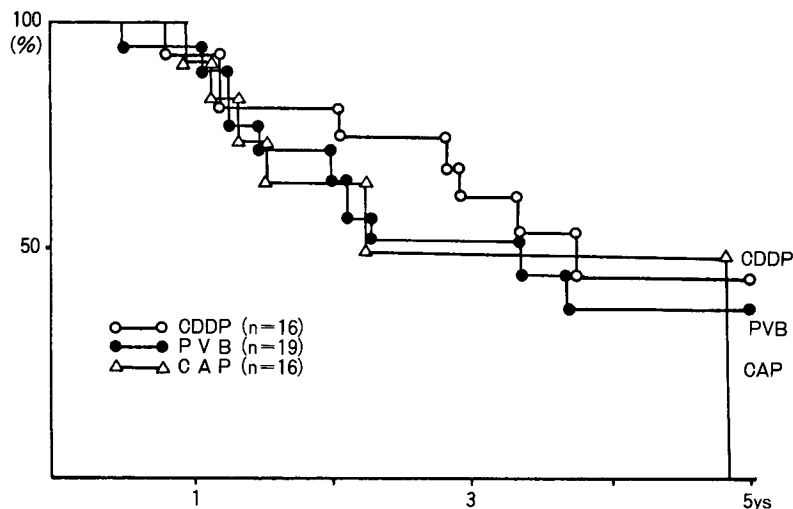


Fig. 4. 化学療法 regimen 別生存率

CDDP が29%^{4,12)}, BCNU+CPM+ADM が26%⁴⁾, CPM+ADM が13%⁴⁾などの報告があるが, それぞれ評価対象症例が少なく単剤投与の有効性を大きく上回る regimen はみられないのが現状である。われわれは CDDP の大量投与によりイヌの精巣のみならず前立腺にも強い萎縮が生じることから¹³⁾, 進行前立腺癌に対して CDDP による化学療法を検討してきた^{14,15)}。単剤投与で近接効果があることを確認し, その後, 治療効果の増強を目指して PEP と VCR を併用する PVB 療法や, さらに CPM と ADM を併用する CAP 療法を試みたが, CDDP 単剤投与を上回る治療成績の向上はみられなかった。また同時期に抗男性ホルモン療法をうけた stage D の34症例を対照として生存率の比較を行ったが, 化学療法の併用が生存率の改善に寄与する結果は認められなかった。高齢者の多い前立腺癌症例では, 加齢に伴う種々の併発病変を有することが多く, 全身管理の向上などによりその生存期間は大きく影響を受けることから, 今回は同時期に治療した症例を historical control としたが, 化学療法の有用性の評価には厳密に randomized した検討が必要と考えられる。

抗男性ホルモン療法と抗癌剤の併用治療については, NBPC の protocol 500, 1,300, 1,700 などで行われているが²⁾, protocol 500 によりホルモン療法単独群より CPM 併用群の予後が有意に延長したことが報告され, また Merrin¹⁶⁾ は CDDP 単剤投与に比較して CDDP と抗男性ホルモン療法併用群は良い治療成績であり, アンドロジェンの抑制は前立腺癌細胞の感受性を高めると報告している。前立腺癌の

多くはホルモン依存性であるが heterogeneity であることが多く, ホルモン不応やホルモン非依存性の獲得などの点から進行前立腺癌の治療も単に抗男性ホルモン療法のみでは解決されない点が多く, 今後さらに抗癌剤と抗男性ホルモン療法の併用について検討する必要がある。stage D 症例において cytostatic な抗癌剤である FT-207 と OK-432 投与群の生存率が抗男性ホルモン療法群より有意に良い結果であったが, 今回はその詳細について検討しておらず, その有用性についてはさらに追求する必要がある。

進行前立腺癌に対する化学療法の評価が未だに確立しない要因として, 1)有効な抗癌剤がいまだに開発されていないこと, 2)進行癌症例は高齢者に多く, また first choice として侵襲の少ない内分泌療法が選択されることが多いこと, 3) cytocidal な抗癌剤による化学療法は侵襲が大きく高齢者に普遍的な適応が困難なことに加えて, 4)進行前立腺癌では原発巣や骨転移病巣の治療効果の客観的な評価が困難なことも一因と考えられる。今回, われわれは前立腺癌臨床効果判定基準研究グループの評価基準に準じて, 化学療法の近接効果について検討した。評価可能対象病変は軟部組織転移巣は27%, 前立腺腫瘍マーカーは58%と少なかったが, 個々の反応はそれぞれ総合評価とよく一致したが, 骨転移病巣は総合評価より過小評価される傾向がみられた。総合評価別に生存率をみると, PR が得られた症例は NC や PD 症例と比較して高い生存率を示し ($P<0.05$ および $P<0.005$), NC 症例と PD 症例の間には生存率には有意差はなく, 臨床経過とよく相関した結果が得られ本評価法の有用性は高いと考

えられた。

CDDP を中心とする化学療法の副作用には消化器症状、腎機能障害、骨髄機能障害などがよく知られているが、治療を継続するうえで最も問題となるのは消化器症状である。われわれはソルメドロールを大量投与することで消化器症状発現を予防し、消化器症状は現在では治療の継続の支障になっていない¹⁷⁾。進行前立腺癌症例では加齢に伴う潜在的な予備能の低下や栄養障害に加えて、尿路通過障害による腎機能障害および広汎な骨転移による骨髄機能障害などが背景にあることを念頭において化学療法の適応について慎重に検討する必要がある。尿路通過障害に対しては経皮的腎瘻造設により積極的に閉塞の解除を図り、骨髄機能障害に関しては骨髄細胞分画でその予備能を検討することが必要であるが、現在血液細胞の増殖促進因子である rhG-CSF や erythropoietin などの臨床試験が行われて優れた成績が報告され、前立腺癌の化学療法に対する臨床応用が期待される。

結 語

前立腺癌の治療成績の向上には前立腺癌の早期発見・早期根治治療に努めるとともに、進行癌とくに低分化型腺癌に対する治療の開発が必要である。CDDP を中心とする化学療法では PR が 34% にみられたが、生存率の改善はえられず、進行前立腺癌に対する CDDP を中心とした化学療法はいまだその有用性は認められていないのが現状である。しかし抗男性ホルモン療法に抵抗を示す進行前立腺癌の治療に他の有効な治療法が見いだせない現状においては、今後前立腺癌の自然史の解明と分子生物学的領域からもさらに有効な抗癌剤の開発や治療方法の向上に努力すべきであると考えられる。

文 献

- 1) 井坂茂夫, 島崎 淳, 森山信男, ほか: 再発前立腺癌の新臨床効果判定基準による化学療法の評価. 泌尿紀要 33: 1389-1395, 1987
- 2) Murphy GP, Beckley S, Brandy MF, et al.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer 51: 1264-1272, 1983
- 3) Emrich LJ, Prore RL, Murphy GP, et al.: Prognostic factors in patients with advanced stage prostatic cancer. Cancer Res 45: 5173-5179, 1985
- 4) Benson MC: Management of primary stage D prostatic cancer. In: Prostate Cancer, Part B: Imaging Techniques, Radiotherapy, Chemotherapy, and Management Issues, Alan R Liss Inc pp. 411-428, 1987
- 5) Huggins C and Hodges CB: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1: 293-297, 1941
- 6) 黒田昌男, 三木恒治, 清原久和, ほか: 前立腺低分化癌の治療成績. 泌尿紀要 27: 1317-1321, 1981
- 7) Torti FM and Lum BL: Chemotherapy in prostatic cancer. In: Genitourinary cancer. Edited by Garnick MB pp. 125-161, Churchill Livingstone, New York, 1985
- 8) 安藤 研, 丸岡正幸, 原 繁, ほか: 前立腺癌再燃例に対する ifosfamide 療法. 西日泌尿 43: 1229-1303, 1981
- 9) Koiso K and Nijima T: Chemotherapy of advanced prostatic cancer with peplomycin. Prostate 1: 103-110, 1981
- 10) 丸山正幸, 宮内武彦, 長山忠雄: 前立腺癌の治療成績. 泌尿紀要 35: 57-63, 1989
- 11) 吉本 純, 松村陽右, 朝日俊彦, ほか: 進行前立腺癌に対する Vincristine, Ifosfamide, Peplomycin 併用療法. 西日泌尿 43: 425-430, 1981
- 12) 布施秀樹, 座間秀一, 秋本 晋, ほか: 前立腺癌再燃例に対する Cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum 併用療法. 西日泌尿 48: 1553-1556, 1986
- 13) 平尾佳彦, 平松 侃, 貴宝院邦彦, ほか: 尿路性器癌に対する cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) の治療成績. 泌尿紀要 28: 67-83, 1982
- 14) 平尾佳彦: 前立腺に対する化学療法の効果. 泌尿器がんの進歩と問題点. pp. 215-226, 蟹書房, 東京, 1987
- 15) 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-diamminedichloroplatinum (II). Wedley Med Bull 7: 169-179, 1976
- 16) Merrin CE: Treatment of previously untreated (by hormonal manipulation) stage D adenocarcinoma of the prostate with combined orchiectomy, estrogen and cis-diamminedichloroplatinum. Urology 15: 123-126, 1980
- 17) 三馬省二, 吉川元祥, 二見 孝, ほか: cis-diamminedichloroplatinum (II) 投与時の消化器症状に対する steroid の効果. 癌と化学療法 12: Part 1, 561-565, 1985

(Received on April 26, 1991)
(Accepted on May 8, 1991)