



Title	原発性肺癌における気管支動脈内Cisplatin 2-channel注入療法の検討
Author(s)	矢野, 武志; 小林, 尚志; 井上, 裕喜 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(3), p. 486-494
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16571
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

原発性肺癌における気管支動脈内 Cisplatin 2-channel 注入療法の検討

鹿児島大学医学部放射線医学教室（主任：篠原慎治教授）

矢野 武志 小林 尚志 井上 裕喜 内山 典明
小野原信一 園田 俊秀 篠原 慎治

（昭和59年11月20日受付特別掲載）

Two Channel Bronchial Artery Infusion of Cisplatin for Treatment of Primary Lung Cancer

Takeshi Yano, Hisashi Kobayashi, Hiroki Inoue, Noriaki Uchiyama,
Shimichi Onohara, Toshihide Sonoda and Shinji Shinohara

Department of Radiology, Kagoshima University School of Medicine
(Director: Prof. Shinji Shinohara, M.D.)

Research Code No. : 506.4

Key Words : Primary lung cancer, Bronchial artery infusion,
Cisplatin, Sodium thiosulfate

50 patients with primary lung cancer were treated with so-called two channel bronchial artery infusion (2-channel BAI) using Cisplatin and its antidote, sodium thiosulfate (STS). After the selective bronchial arteriography, Cisplatin (40—100 mg) was infused slowly in the bronchial artery and simultaneously STS (6—10 g, in accord with the dosage of Cisplatin) was administered intravenously for the purpose of reducing the toxic effects of Cisplatin.

The reduction rate of tumor was evaluable in 23 of 50 patients by comparison of tumor size between the chest A-P tomograms taken before and two weeks after 2-channel BAI. The tumor was reduced in size more than 50% in 9 patients (39%), 25—50% in 7 patients (30%) and less than 25% in 7 patients (30%) at only two weeks after this therapy. In the patients with small cell carcinoma, 4 of 5 cases showed more than 50% reduction in tumor size despite the dosage of less than 75 mg of Cisplatin. However in the non-small cell carcinoma group, its response appeared to be dose-dependent. As to adverse effect, alimentary symptoms such as nausea, vomiting and diarrhea were noted on the day of BAI about a half of the patients (12 of 23 patients), but these symptoms disappeared within 12 hours. The laboratory data (RBC, WBC, platelet, GOT, GPT, BUN and serum creatinine) were not changed before and after the 2-channel BAI in almost all patients.

In conclusion, the 2-channel BAI using Cisplatin and STS is considered to be effective and safe in the regional treatment of primary lung cancer.

はじめに

肺癌の治療における気管支動脈内抗癌剤注入療法 (bronchial artery infusion : BAI) に関して、現在までに数種の抗癌剤が使用され、その有用性

が報告されてきている^{1)~8)}。当教室においても、MMCを中心に検討を加え報告してきたが^{9)~11)}、今回は新しい抗癌剤としてアルキル化剤類似の作用を有する白金錯塩 Cisplatin¹²⁾¹³⁾を BAI 療法に

使用し、更に本剤の毒性を軽減する目的で拮抗剤とされるチオ硫酸ナトリウム¹⁴⁾ (sodium thiosulfate: 以下STSと略す) を静脈内に同時投与する、いわゆる2経路注入法¹⁵⁾¹⁶⁾をBAI療法に応用(本法を以下2-channel BAIと略す)した。この2-channel BAIによる腫瘍縮小効果、副作用等を中心検討を加えたので報告する。

I. 対象と方法

(1) 対象

昭和56年12月～昭和59年8月の2年9カ月間に当教室にて、Cisplatin単剤のBAIにSTS静注を併用する2-channel BAIを実施した原発性肺癌50症例のうち、実施後2週間目の胸部正面断層像で面積縮小率を評価し得た23症例である(Table 1)。男女比は20対3、平均年齢62歳(46歳～79歳)であった。今回の検討対象から除外した27症例は、無気肺、胸水等の付随する陰影のために正確な面積縮小率を算定し得なかったもの12症例と、動注後2週間以内に手術が施行されたもの15症例とで

ある。また、症例によっては、2-channel BAIを2回あるいは3回施行したが、今回の検討は、すべて初回動注後2週目の面積縮小率について行なった。

対象の組織型別内訳をTable 2に示す。

(2) 実施方法

Seldinger法による気管支動脈造影(bronchial arteriography: BAG)を行ない、腫瘍への血流を確認した後、6.5Fr. ダックヘッド型カテーテルを強く挿入することにより可及的に血流を遮断して、40～100mgのCisplatinを20～30分間かけて気管支動脈内に注入した。また、血管造影室への搬入前にあらかじめ静脈路を確保して500～1,000mlの維持液を輸液しておき、同経路よりCisplatin動注と同時にCisplatinの投与量に応じてSTS6～10g(Cisplatin 10mgに対してSTS1gを目安)を静注した。なお、動注後は約1,000mlの輸液を継続することにより利尿を促し、尿量減少に対しては適宜mannitol等の利尿剤を使用した。

Table 1 List of Patients

Pt. No.	Age/Sex	Histology of the Cancer	Dosage of Cisplatin (mg)	Response	Reduction Rate of Tumor Size(%)
1	68/M	adeno.	40	MR	30
2	58/M	adeno.	40	NC	0
3	46/F	adeno.	50	MR	34
4	58/M	adeno.	40	NC	20
5	63/M	small cell	50	PR	90
6	62/M	adeno.	50	MR	36
7	79/M	unknown	75	PR	56
8	70/M	adeno.	50	MR	41
9	59/M	small cell	50	PR	82
10	59/M	adeno.	50	NC	11
11	75/M	adeno.	50	NC	0
12	51/M	adeno.	70	NC	0
13	65/M	squamous cell	50	NC	0
14	52/F	adeno.	80	MR	44
15	73/M	small cell	75	PR	95
16	63/M	small cell	75	MR	25
17	78/F	adeno.	75	PR	53
18	63/M	small cell	75	PR	58
19	51/M	large cell	60	NC	0
20	72/M	adeno.	85	PR	51
21	57/M	large cell	100	MR	30
22	73/M	squamous cell	100	PR	58
23	66/M	squamous cell	100	PR	50

Table 2 Histological Classification in Patients

small cell carcinoma	5
non-small cell carcinoma	17
adenocarcinoma	12
squamous cell carcinoma	3
large cell carcinoma	2
unknown	1

Table 3 Tumor response to therapy estimated by reduction rate of tumor size

Response (Reduction rate)	No. of Cases(%)
PR(50% <)	9(39%)
MR(25%~50%)	7(30%)
NC(<25%)	7(30%)

また、悪心・嘔吐に対しては domperidone 等の制吐剤を自覚症状に応じて投与した。

(3) 検討方法

腫瘍縮小効果の判定は、動注前及び動注後 2 週間目の胸部正面断層像で腫瘍陰影の 2 方向計測を行ない、動注前後における面積縮小率を算出して、小山・斎藤班のがん化学療法の臨床効果判定基準¹⁷⁾に準拠して行なった。すなわち面積縮小率が 50%以上のものを PR, 25%~50%を MR, 25%以下を NC とした。副作用に関しては、自覚症状の観察と共に、動注前及び 1 週間後、2 週間後に採血を行ない、末梢血液像及び血液生化学検査値の経時的推移を追跡して骨髄機能、肝機能、腎機能の評価の指標とした。

II. 結 果

(1) 腫瘍縮小効果：

全23例の腫瘍縮小効果を Table 3 に示す。PR が23例中 9 例(39%), MR が 7 例(30%)で、PR+MR を有効とすると有効率は23例中16例 (69%) であった。また、NC は 7 例 (30%) であった。

次に腫瘍縮小効果を、a) 腫瘍の最大径、b) 腫瘍の Vascularity、c) 細胞型と比較し、それについて検討した。

a) 腫瘍の最大径を3cm 以下 (8 例), 3~6cm (7 例), 6cm 以上 (8 例) に分けて検討してみると (Table 4), 3cm 以下の群では PR 1 例, MR 2 例, NC 5 例で 8 例中 5 例(63%) が無効であっ

Table 4 Relationship of tumor response to the maximum diameter of tumor

	< 3 cm	3~6 cm	6 cm >
PR	1	3	5
MR	2	2	3
NC	5	2	0

Table 5 Relationship of tumor response to the vascularity of tumor

	++ or +	± or -
PR	7	2
MR	2	5
NC	1	6

Table 6 Relationship of tumor response to the histology of tumor

	small cell carcinoma			non-small cell carcinoma	
	adeno.	squamous cell	large cell	total	
PR	4/5(80%)	2/12(17%)	2/3(67%)	0/2(0%)	4/17(24%)
MR	1/5(20%)	5/12(42%)	0/3(0%)	1/2(50%)	6/17(35%)
NC	0/5(0%)	5/12(42%)	1/3(33%)	1/2(50%)	7/17(41%)

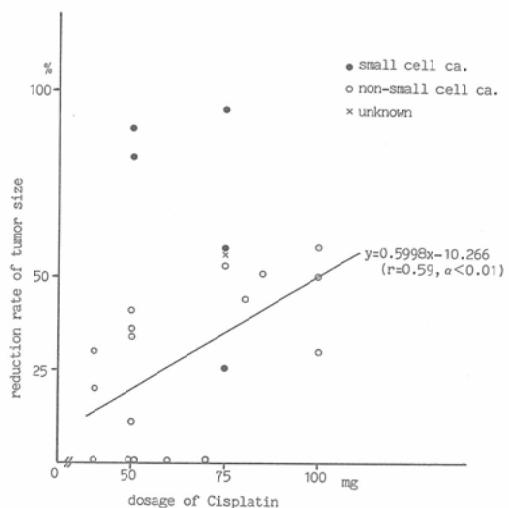


Fig. 1 Relationship between dosage of Cisplatin and reduction rates of tumor.

た。3~6cm の群では、PR 3 例、MR 2 例、NC 2 例で 7 例中 5 例 (71%) に有効、6cm 以上の群では、PR 5 例、MR 3 例で全例が有効であった。

従って腫瘍径の大きいもの程、Cisplatin の効果は大であるという結果を得た。

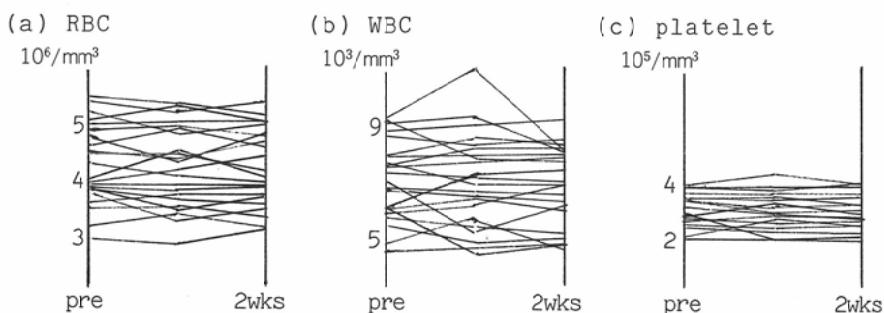
Table 7 Comparison with effects of BAI using other anticancer agents

Anticancer agent	No. of cases	Effective rate*
MMC	22	59%
ADR	12	50%
Cisplatin	23	74%

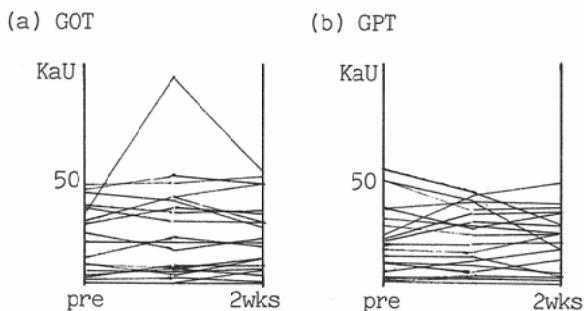
*reduction rate : 20% <

b) 気管支動脈造影像上の Vascularity を、著明な血管増生が見られるものを(++)、中等度のものを(+)、ほとんど血管増生がないものを(-)、全くないものを(-)として、(++)あるいは(+)群(10例)と(-)あるいは(-)群(13例)の2群に分け検討した(Table 5)。(++)あるいは(+)群では PR 7 例、MR 2 例、NC 1 例で 10 例中 9 例(90%)に有効であり、(-)あるいは(-)群では PR 2 例、MR 5 例、NC 6 例で 13 例中 7 例(54%)に有効であった。従って Vascularity の高

(A) Hematology



(B) Liver function



(C) Renal function

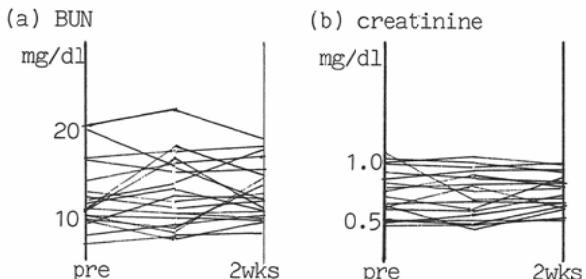


Fig. 2 Changes in laboratory data before and after the 2-channel BAI therapy.

いもの程 Cisplatin の効果は大である傾向を認めた。

c) 組織型別の効果判定では(Table 6), 小細胞癌 5 例中 4 例が PR, 1 例が MR と 5 例全例に有効であった。非小細胞癌では 17 例中 4 例 (24%) が PR, 6 例 (35%) が MR と, 59% に有効であった。非小細胞癌を各組織型で分けて有効率を見ると, 症例数に差はあるが腺癌で 58%, 扁平上皮癌で 67%, 大細胞癌で 50% とほぼ同程度の効果が認められた。従って, 小細胞癌は非小細胞癌に比し, Cisplatin の効果が大である傾向を認めた。

(2) Cisplatin の投与量と腫瘍縮小効果 : (Fig. 1)

小細胞癌では 50mg 投与でも PR が得られたが, 非小細胞癌では 50mg 投与で PR 以上の効果を得た症例はなく, 投与量を 75~100mg と增量する事により PR 例が得られ, 投与量と縮小率に相関 ($r=0.59$, $\alpha < 0.01$) が見られた。

(3) Cisplatin と他剤 (MMC, ADR) との効果の比較 :

Table 7 は当教室における MMC, ADR 単独の BAI による効果¹¹⁾と比較したものである。面積縮小率 20% 以上を有効として算出した場合, MMC で 59%, ADR で 50% に有効であり, これらに比較して Cisplatin では 74% に有効と良好な効果が得られた。

(4) 副作用 :

23 例中 12 例に悪心, 嘔吐, 下痢, 食思不振等の消化器症状を認めたが, いずれも軽度でしかも動注後 12 時間以内で消退し, 翌日には何ら症状を訴えない例がほとんどであった。

末梢血液像及び血液生化学検査値の推移を Fig. 2 に示す。動注前に比較して, 赤血球数, 白血球数, 血小板数が低下した例は皆無であり, 血液生化学検査では 1 例に GOT 値の軽度上昇を認めたのみで, BUN や血清クレアチニン値は 2 週

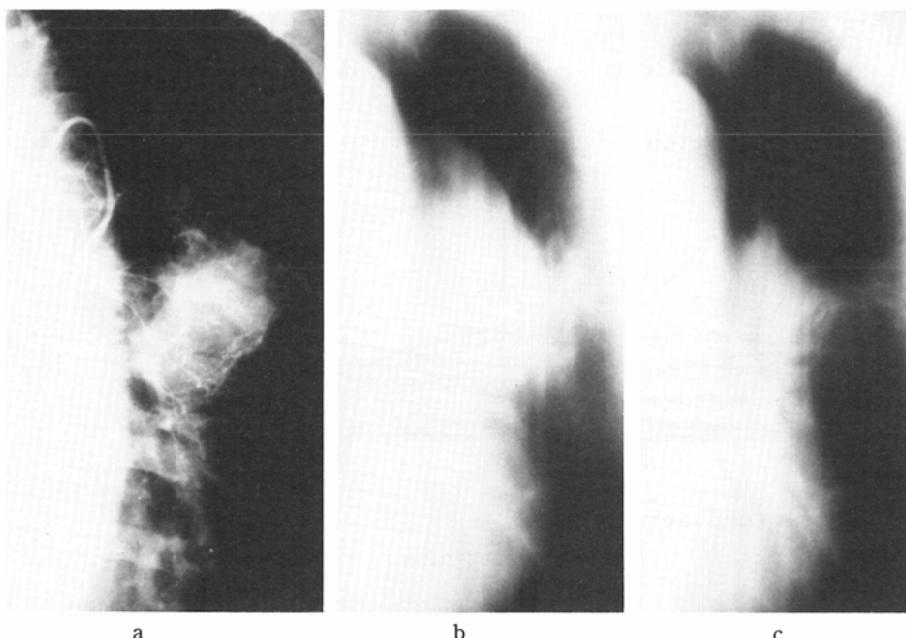


Fig. 3 Case No.5; 63-year-old male, small cell carcinoma.

a : Bronchial arteriogram taken before the 2-channel BAI demonstrates a tumor with moderate vascularity in the left middle lung field.

b : A-P tomogram taken before the 2-channel BAI. The tumor is 7cm × 4cm in diameter.

c : A-P tomogram two weeks after BAI. The tumor has been reduced remarkably in size. (reduction rate ; 90%)

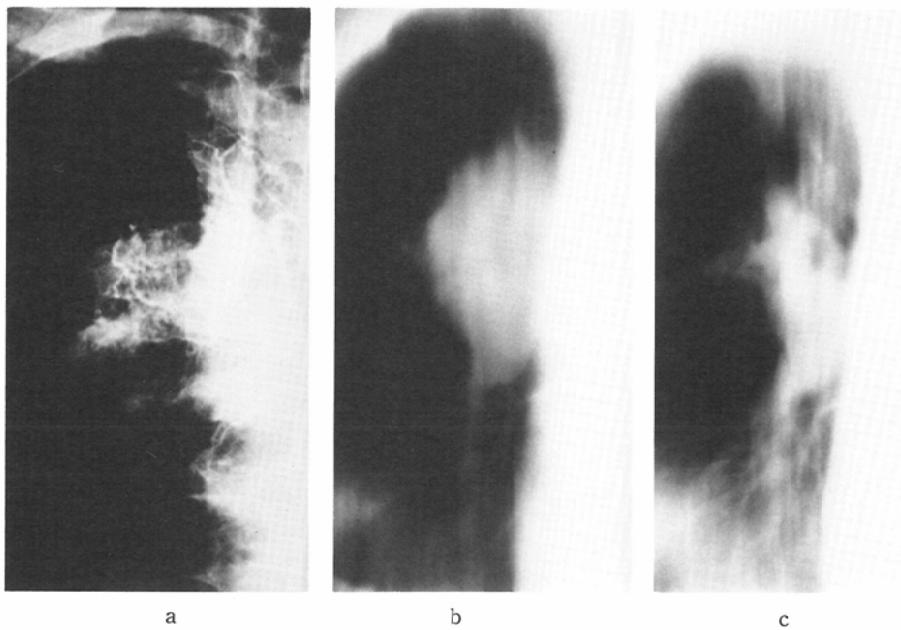


Fig. 4 Case No. 15; 73-year-old male, small cell carcinoma.

a : Bronchial arteriogram taken before the 2-channel BAI shows a hypervascular tumor on the right hilum.

b : A-P tomogram taken before the 2-channel BAI.

c : A-P tomogram two weeks after the 2-channel BAI. The tumor was diminished in size to visualize clearly the hilar vascular shadow.

間の経過観察で正常値を逸脱した変動を示したものは認められなかった。なお、BAIの効果判定後に引き続いて行なった放射線治療、外科手術等に支障を来たした例は全くなかった。

III. 症例供覧

[症例1] 63歳、男性、小細胞癌(Fig. 3)。BAG像(Fig. 3a)では、左肺門部の腫瘍陰影内に中等度の血管増生が見られる。動注前の胸部正面断層像をFig. 3bに示すが、Cisplatin 50mgの1回動注により、2週間後にはFig. 3cの断層像で明らかな様に著明な腫瘍縮小が得られた。

[症例2] 73歳、男性、小細胞癌(Fig. 4)。BAG像(Fig. 4a)では、右肺門部に突出する腫瘍陰影内に著明な血管増生が見られる。Cisplatin 75mgの1回動注により、動注前に見られた右肺門部から中肺野に突出する腫瘍陰影(Fig. 4b)が、わずか2週間後にはFig. 4cに示す如く肺門部血管影のみでほとんど腫瘍陰影は消失している。

[症例3] 73歳、男性、扁平上皮癌(Fig. 5)。

BAG像では中等度の血管増生が見られ、動注前の左肺門部を中心とする腫瘍陰影(Fig. 5a)が、2週間後にはFig. 5bの如く約58%の面積縮小が得られた。なお、この例は更に2回目のCisplatin 100mgの2-channel BAIを行ない、Fig. 5cの如く、約90%まで腫瘍縮小が得られ、内視鏡的にも動注前には左上葉支口をほぼ完全に閉塞していた腫瘍が著明に縮小したのを確認した。

IV. 考 案

肺癌の局所療法としての抗癌剤の気管支動脈内注入療法(BAI)の報告は現在までにも多数見られ^{1)~11)}、その有用性等に關し検討がなされてきた。われわれは新しい抗癌剤であるCisplatinに注目し、昭和56年より動注療法に使用し、検討を重ねてきた。Cisplatinはアルキル化剤類似の作用機序を持つ白金錯塩¹²⁾¹³⁾で、優れた抗腫瘍効果を有するが、その反面、骨髄抑制、腎障害等の重篤な副作用¹⁹⁾²⁰⁾³⁰⁾³¹⁾を惹起するため厳重な患者管理が必要となり臨床的には使用し難い面も合わせ持つ

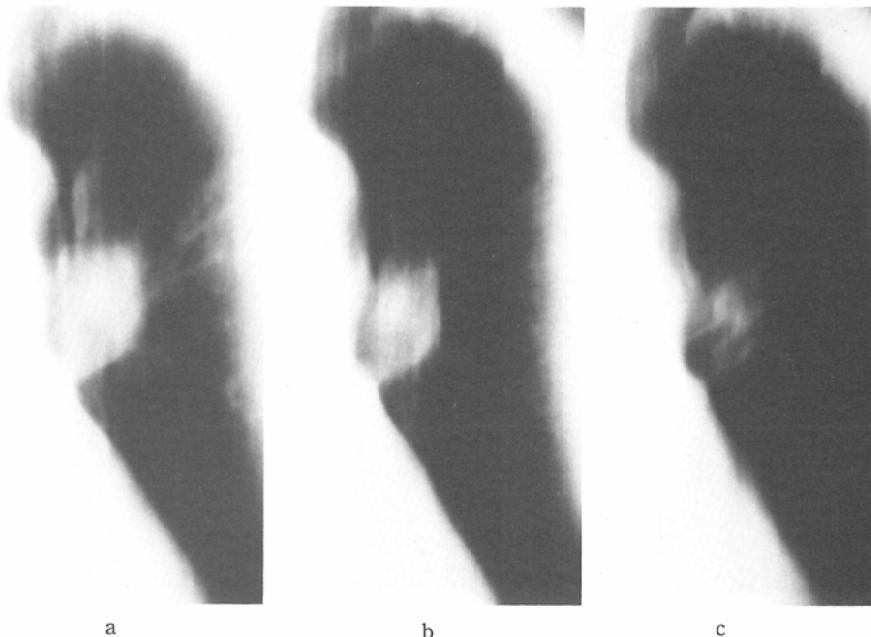


Fig. 5 Case No. 22; 73-year-old male, squamous cell carcinoma.

a : A-P tomogram taken before the 2-channel BAI. The tumor on the left hilum occluded the left upper lobe bronchus.

b : A-P tomogram taken two weeks after the first 2-channel BAI. The tumor has been reduced about 58% in diameter.

c : A-P tomogram taken two weeks after the second 2-channel BAI. The tumor has been reduced remarkably to re-open the left upper lobe bronchus.

いる。これらの副作用の軽減を目的とし、抗癌剤とその拮抗剤を2経路より同時投与する2-channel投与法をBAIに応用し、肺癌の治療を試みた。この拮抗剤としてはIshizawaら¹⁴⁾が見出したSTSを使用したが、STSに関しては実験的には鷺山ら¹⁵⁾がラットの膀胱腫瘍で、また、Uozumiら¹⁶⁾がラットの転移性肝癌で、この2経路投与法の有用性を報告している。臨床的には当教室の小野原ら²¹⁾が原発性肝癌23例について検討を行ない報告したが、われわれが涉獵し得た限りでは、肺癌に対するCisplatin 2-channel BAIの成果についての報告は内外に見られていない。一方、肺癌に対するCisplatin静注による全身化学療法の研究報告は散見される^{22)~24)}が、泌尿生殖器領域の悪性腫瘍¹⁸⁾に対する程の良好な効果は期待し得ず、昭和58年の太田の集計²⁵⁾では、Cisplatin単独静注による奏効率は小細胞癌で15%，腺癌で18%，扁平上皮癌で18%，大細胞癌で14%，全体でも16%

程度であり、現在では他の抗癌剤との組み合わせによる多剤併用療法^{26)~29)}が試みられている。この全身化学療法での奏効率と比較し、今回の2-channel BAIに関する検討では、2週間後の評価ではあるが、小細胞癌でPR80%，MR20%，非小細胞癌でもPR24%，MR35%と、動注後短期間で良好な結果が得られた。また、腫瘍縮小効果を因子別に見た検討結果では腫瘍径の大きいもの、Vascularityの高いものに効果が大である事を示唆する結果が得られた。組織型別の検討結果では、小細胞癌は50mgと比較的少量の投与でもPR例が得られ、薬剤感受性の影響が示唆されたが、非小細胞癌では投与量と縮小率に相関($r=0.59$, $\alpha<0.01$)があり、薬剤の投与量すなわち濃度依存性が関与していると推察された。この結果を踏まえ、現在はCisplatinの投与量を更に增量する事を検討し、また一方では、小細胞癌に対してCisplatin50mg、非小細胞癌に対して100mgを投与量

の一応の基準とし、これに MMC, ADR, VP-16 など数種の抗癌剤を組織型別に組み合わせを変えた多剤動注も試みている。

一方、副作用について Cisplatin の全身化学療法を参考に考察してみると、Prestayko ら³⁰⁾は 30 ~ 100mg/m² の投与量で 100% に嘔気、嘔吐が出現し、白血球減少が 27%, 血小板減少が 16% と報告しており、また、Lippman ら³¹⁾は 1.25 ~ 2.5mg/kg の投与量で 47% に BUN 上昇、32% に血清クレアチニン値上昇、3 ~ 7 mg/kg の投与量では 100% に BUN 上昇、88% に血清クレアチニン値上昇と報告している。Jager ら²³⁾は大量輸液と mannitol 使用により腎障害が軽減したと報告しているが、今回の 2-channel BAI では、悪心、嘔吐等の消化器症状は約半数例で見られたものの、すべて 12 時間以内には消退し、また、血液生化学検査値の変動に至っては、1 例に GOT の軽度上昇を認めたのみで上述の如き腎機能障害を示唆する BUN、血清クレアチニン値の変動は観察されず、副作用軽減に対する本法の高い有用性が確認された。

最後に Cisplatin 2-channel BAI の問題点について考察してみると、拮抗剤である STS の併用により全身的な副作用軽減がはかられ、ひいては Cisplatin の投与量を更に增量する事も可能であるが、逆に STS を併用する事により Cisplatin の全身血中濃度の上昇が抑えられるため、他臓器への転移に対する効果は静注法に比べ低い事も予想される。しかしこの事に関しては、集学的治療における局所療法としての位置付けから考えると、本法の有用性は十分にあると考えられた。

まとめ

Cisplatin 動注に拮抗剤 STS 静注を同時併用する 2-channel BAI を施行した原発性肺癌 50 症例のうち、2 週間後の効果判定が可能であった 23 症例を対象に、腫瘍縮小効果と副作用に関する検討した。23 例中 9 例 (39%) に PR、7 例 (30%) に MR の効果が得られ、PR+MR の 69% に有効であった。組織型別では、小細胞癌 5 例のうち PR80%, MR20% と全例に効果があり、非小細胞癌でも PR24%, MR35% の効果が得られた。副作

用軽減を目的として拮抗剤 STS を同時投与することで、悪心、嘔吐等の消化器症状は 12 時間以内に消退し、また、血液生化学検査から見ると副作用は皆無に近く、本法は原発性肺癌の局所療法として安全で有用性の高い方法と考えられた。

本論文の要旨は、昭和 59 年 5 月第 6 回動注癌化学療法研究会、昭和 59 年 7 月第 106 回日本医学放射線学会九州地方会において発表した。

文 献

- 1) 下里幸雄、馬場謙介、大里章一、尾形利郎、米山武志、末舛恵一、石川七郎：肺癌に対する Mitomycin C 気管支動脈内投与の病理組織学的検討。癌の臨床、14：945—957、1968
- 2) Neyazaki, T., Ikeda, M., Seki, Y., Egawa, N. and Suzuki, C.: Bronchial artery infusion therapy for lung cancer. Cancer, 24: 912—922, 1969
- 3) 尾形利郎、米山武志、成毛龍夫、河井敏幸、土屋良介、雨宮雷太、末舛恵一：Regional arterial infusion therapy for lung tumor. 癌と化学療法, 1: 921—926, 1975
- 4) 小野良祐、北川俊夫、尾形利郎：肺癌における放射線治療および気管支動脈内抗癌剤投与法の併用評価。肺癌, 16: 129—139, 1976
- 5) Hellekant, C., Bousen, E. and Svanberg, L.: Preoperative infusion of mitomycin-C in the bronchial artery in squamous cell carcinoma of the lung. Acta Radiol. Diagnosis, 19: 1045—1056, 1977
- 6) 小林吉晴：肺癌に対する制癌剤局所投与法に関する研究。日外会誌, 79: 364—380, 1978
- 7) 山本 鼎、平田文孝、佐藤雅史、清水 浩、恵畠欣一、砂倉端良、閔 庚燁、米田修一、本間 威、吉田清一、西村仁志、山本光伸、中川 仁、小室康男：非小細胞性進行肺癌に対する気管支動脈内制癌剤投与療法の意義について。肺癌, 24: 41—50, 1984
- 8) Ekholm, S., Albrechtsson, U. and Tylén, U.: Bronchial artery infusion of mitomycin C in carcinoma of the lung. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 6: 86—96, 1983
- 9) 園田俊秀、小山隆夫、伊東隆碩、田之畑修朔、篠原慎治、牧野孝昭：肺癌における気管支動脈内制癌剤注入療法—主として X 線像から見た一次効果について—。臨放, 24: 59—64, 1979
- 10) 小林尚志、小山隆夫、園田俊秀、伊東隆碩、田之畑修朔、篠原慎治、牧野孝昭：転移性肺癌における選択的気管支動脈造影について。臨放, 25: 921—926, 1981
- 11) 園田俊秀：原発性肺癌における気管支動脈造影の

- 臨床的研究。鹿児島大学医学雑誌, 34 : 393—417, 1983
- 12) 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
 - 13) Zwelling, L.A. and Kohn, K.W.: Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat. Rep.*, 63 : 1439—1444, 1979
 - 14) Ishizawa, M., Taniguchi, S. and Baba, T.: Protection by sodium thiosulfate and thiourea against lethal toxicity of cis-diamine dichloroplatinum (II) in bacteria and mice. *Jap. J. Pharmacol.*, 31 : 883—889, 1981
 - 15) 鶯山和幸, 魚住二郎, 馬場恒男: Cis-diamminedichloroplatinum (II) とその拮抗剤 Sodium Thiosulfate の組合せを用いた 2 経路注入法によるラット膀胱腫瘍の化学療法。日泌尿会誌, 73 : 287—293, 1982
 - 16) Uozumi, J., Sagiyama, K., Taniguchi, S., Iwamoto, Y., Aoki, K. and Baba, T.: "Two route infusion chemotherapy" using cisdiamminedichloroplatinum (II) and its antidote, sodium thiosulfate, for metastatic liver tumors in rats. *Jpn. J. Surg.*, 12 : 456—462, 1982
 - 17) 小山善之, 斎藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準。厚生省がん研究班報告, 1980
 - 18) 川井 博: Cisdiamminedichloroplatinum(II)の泌尿生殖器腫瘍に対する phase II study. 癌と化学療法, 9 : 433—442, 1982
 - 19) Bitran, J.D., Desser, R.K., Billings, A.A., Kozloff, M.F. and Shapiro, C.M.: Acute nephrotoxicity following cis-dichlorodiammineplatinum. *Cancer*, 49 : 1784—1788, 1982
 - 20) Rose, W.C., Schurig, J.E., Huftalen, J.B. and Bradner, W.T.: Antitumor activity and toxicity of cisplatin analogs. *Cancer Treat. Rep.*, 66 : 135—146, 1982
 - 21) 小野原信一, 園田俊秀, 小山隆夫, 小林尚志, 内山典明, 山口和志, 篠原慎治: 肝癌の治療における balloon catheter を用いた cisplatin two route infusion therapy について—主として一次効果と副作用に関して—。日本医学会誌, 44 : 700—706, 1984
 - 22) Levenson, R.M. Jr., Ihde, D.C., Huberman, M.S., Cohen, M.H., Bunn, P.A. and Minna, J.D.: Phase II trial of cisplatin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat. Rep.*, 65 : 905—907, 1981
 - 23) Jager, R.D., Longeval, E. and Klastersky, J.: High-dose cisplatin with fluid and mannitol-induced diuresis in advanced lung cancer: A phase II clinical trial of the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium). *Cancer Treat. Rep.*, 64 : 1341—1346, 1980
 - 24) Bhuchar, V.K. and Lanzotti, V.J.: High-dose cisplatin for lung cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 66 : 375—376, 1982
 - 25) 加藤 俊, 太田和雄, 新島俊夫編: シスプラチン—その臨床応用—。pp. 114—125, 1983, (株)協和企画通信(東京)
 - 26) Longeval, E. and Klastersky, J.: Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma: A study by the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium). *Cancer*, 50 : 2751—2756, 1982
 - 27) Klastersky, J., Nicaise, C., Longeval, E., Stryckmans, P. and the EORTC Lung Cancer Working Party: Cisplatin, adriamycin, and etoposide (CAV) for remission induction of small-cell bronchogenic carcinoma: Evaluation of efficacy and toxicity and pilot study of a "late intensification" with autologous bone-marrow rescue. *Cancer*, 50 : 652—658, 1982
 - 28) Itri, L.M., Gralla, R.J., Kelsen, D.P., Chapman, R.A., Casper, E.S., Braun, D.W. Jr., Howard, J. E., Golbey, R. and Heelan, R.T.: Cisplatin, vindesine and bleomycin (CVB) combination chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 51 : 1050—1055, 1983
 - 29) 西尾 浩, 中村慎一郎, 宝来 戒, 池上晴通, 松田 実: 原発性肺癌に対する Cis-diamminedichloroplatinumを中心とした多剤併用療法の検討。肺癌, 24 : 293—299, 1984
 - 30) Prestayko, A.W., D'Aoust, J.C., Issell, B.F. and Crooke, S.T.: Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II). *Cancer Treat. Rev.*, 6 : 17—39, 1979
 - 31) Lippman, A.J., Helson, C., Helson, L. and Krakoff, I.H.: Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). *Cancer Chemother. Rep.*, 57 : 191—200, 1973