OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	シスプラチン投与患者における骨シンチグラフィ時の腎異常集積像の検討
Author(s)	猪狩, 秀則; 山田, 和彦; 藤原, 卓哉 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(8), p. 1017-1024
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20712
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：49（8），1017—1024，1989（平1）

シスプラチン投与患者における骨シンチグラフィ時の腎異常集積像の検討

横浜市立大学医学部放射線医学教室，*神奈川県立がんセンター核医学科
猪狩　秀則　山田　和彦　藤原　卓哉　渡井　喜一
筧　正兄　松井　謙吾　小野　慈*　山本　洋一*

（昭和63年11月18日受付）
（平成元年4月17日最終原稿受付）

Renal Accumulation of Technetium-99m-Labeled Bone Imaging Agents in Patients Treated with Cisplatin

Hidenori Igari, Kazuhiko Yamada, Takuya Fuziwara, Kiichi Watai, Masae Kakei, Kengo Matsui, Yoshimi Ono* and Yohichi Yamamoto*
Department of Radiology, Yokohama City University
*Department of Nuclear Medicine, Kanagawa Cancer Center

Research Code No. : 749

Key Words : CDDP, Bone scintigraphy, Hot kidneys

As the routine follow-up studies in patients with malignant diseases, bone scintigraphy is often performed to detect bone metastasis, before, during and/or after the treatments.

Among these patients who were treated, especially, with CDDP, we often encountered the markedly increased renal radioactivity during the follow-up peroid by bone scintigraphy.

In this study, 68 patients with 76 bone scintigraphy performed within 30 days after the administration of CDDP were evaluated.

Forty-five of the 76 bone scintigraphy (60.5%) in the 68 patients exhibited more prominent accumulation of the radionuclide in the kidneys than that normally seen. Among them, twenty-four cases (31.6%) showed markedly increased accumulation of the radionuclide in the kidneys so called the "hot kidneys", when the bone scintigraphy was performed later than 3 weeks after the treatment with CDDP. Moreover, the frequency of the "hot kidneys" were well correlated with the degree of renal damage in terms of serum creatinin levels. These findings suggest that the "hot kidneys" might represent the presence of transient renal damage caused by the administration of CDDP.

As the causes of this finding called as the "hot kidneys", various factors and/or many causes are reported recently, however, the highest incidence of this phenomenon is thought to be occurred by CDDP as the factor of drug incidence

I. はじめに

骨シンチグラフィ（以下骨シンチと略す）は1971年Subramanianら[1]により開発された^{99m}Tc-リン酸化合物が骨診断用放射性医薬品として用いられて以来，悪性腫瘍の骨転位の診断に非常に有用とされ，stageの決定や治療効果判定の手段として，また，その他多くの骨疾患の診断に広く利用されている．

さて，最近悪性腫瘍に対する化学療法剤として，シスプラチン（cis-diamminedichloro platinum,

以下CDDPと略す)が頭頸部癌，非小細胞肺癌，泌尿器系腫瘍，婦人科領域の腫瘍を中心に選択的に使用されることが多くなっているが，これらのCDDPを使用した症例の骨シンチ像において，^{99m}Tc-リン酸化合物の両側腎実質へのびまん性の集積増強がしばしば観察されており，特に腰椎より強い集積を呈するいわゆる「hot kidneys」と呼ばれる像が多く経験されるようになってきた．これまでにも化学療法剤などによる「hot kidneys」の報告はなされているが[2)3)4)5)]，CCDPと^{99m}Tc-リン酸化合物の腎への異常集積との関連についての詳細な検討がなされた報告は未だない．そこで本論文では，骨シンチでの腎の集積の強さとCDDPの投与量，投与後骨シンチ施行までの日数，腎機能，及び年齢との関係等種々の考えられる因子について検討を行ない，更に若干の夜献的考察を加えた．

II. 対象と方法

昭和59年11月より昭和62年11月までの間に神奈川県立がんセンターで施行された骨シンチ3,596例中，CDDP投与後30日以内に骨シンチが施行された68例，76scanを対象とした．年齢は19歳より78歳，平均55.5歳であった．性別は男性46例，女性22例であった．原疾患は肺癌が最も多く41例，ついで上咽頭癌，喉頭癌などの頭頸部癌が13例，子宮癌，卵巣癌の婦人科領域癌7例，原発性骨肉腫3例，その他4例であった（Table 1）．

骨シンチは，^{99m}Tc-Methylene diphosphonate (MDP) 0.74～1.11GBqを静注，3～4時間後にガンマカメラにより全身像前後2方向，局所像を撮影し読影に供した．使用したガンマカメラはGCA 401-5型，GCA 90B-W 2型，GCA 401-3型であった．

Table 1 Clinical diagnosis of the cases studied

Clinical diagnosis	No. of cases
Lung Ca	41
Uterus Ca	4
Ovary Ca	3
Nasopharyngeal Ca	3
Hypopharyngeal Ca	3
Laryngeal Ca	3
Tongue Ca	3
Osteosarcoma	3
Eosphagus Ca	1
Maxillary Ca	1
Breat Ca	1
Bladder Ca	1
Primary Unknown	1
Total	68

Table 2 Grade of renal accumlation of ^{99m}TC-MDP on bone scintigraphy

Grade of renal accumulation	No. of cases (%)
(++)	24(31.6%)
(+)	22(28.9%)
(−)	30(39.5%)

(++) : higher renal accumulation than that of lumbar spine
(+) : equal grade renal accumulation to that of lumbar spine
(−) : less accumulation than that of lumbar spine

III. 結　果

1. 腎集積の程度

腎実質への集積の程度を三段階に分類した．原則として後面積にて判定を行なった．腰椎より強い集積を(++)，腰椎とほぼ同じ程度の集積を(+)，腰椎より弱い集積を示し，通常の正常像として描

Table 3 Grade of renal accumlation of ^{99m}Tc-MDP related to the intervals between CDDP administration and bone scintigraphy

Grade of renal accumulation \ Days	0	1～3	4～6	7～9	10～12	13～15	16～18	19～21	22～
(++)	1	6	7	6	1	3	0	0	0
(+)	0	1	3	3	5	3	3	4	0
(−)	1	2	2	2	2	8	2	3	8

出されている程度のものを（－）とした．76scan中，腎集積（＋＋）が24例（31.6%），（＋）が22例（28.9%），（－）が39例（39.5%）であった（Table 2）．

2．腎集積度とCDDP投与後の日数との関係（Table 3）

腎集積（＋＋）を示した24例はすべてCDDP投与後2週間（14日）以内に骨シンチが施行された症例であり，腎集積（＋）の22例においてはすべて投与後20日以内に施行されていた症例であった．投与後21日以降に骨シンチが行なわれた症例はすべて腎集積（－）であった．すなわち，腎実質へのびまん性の異常集積を示す症例は，すべてCDDP投与後20日以内に骨シンチが施行されていた症例であった．

更に細かく，期間毎の検討を行なってみると，投与後1週間（7日）以内では，23例中腎集積（＋＋）が14例（60.9%），（＋）が4例（17.4%），（－）が5例（21.7%）であった．投与が1週以降2週以内（8～14日）では，33例中腎集積（＋＋）が10例中（30.3%），（＋）が11例（33.3%），（－）が12例（36.4%），2週以降3週以内（15～21日）では，12例中腎集積（＋）が7例（58.3%），（－）が5例（41.7%）で，腎集積（＋＋）は0であった．3週（21日）以降では8例すべて腎集積（－）であった．

3．腎集積度と腎機能との関係

腎機能の指標として，BUN，血清クレアチニン（以下Cr），Crクリアランス，β_2-microglobulinなどがあるが，今回は血清Crを指標とした．CDDP投与前にCr値高値を示した例はなく全例正常範囲であった．投与前と骨シンチ施行時のCr値を比較して，上昇がないか，あるいは上昇あるも上昇幅が0.1mg/dl未満のものを腎機能低下（－），0.1mg/dl異常上昇あるも正常範囲内にとどまるものを腎機能低下（＋），Cr値が異常高値となったものを腎機能低下（＋＋），とし，腎機能の程度を3段階に分類して腎集積度と比較検討を行なった．

腎機能低下（＋）を呈した7例すべてに腎への異常集積がみられ，7例中5例に特に強い集積がみられ，hot kidneysの所見を呈した．腎機能低下（＋）27例中22例（81.5%）に腎異常集積がみられ，特に13例は強い集積であった．腎機能低下（－）の42例では，25例（59.5%）で腎異常集積はみられなかった．また，腎集積（－）の症例では腎機能低下（＋）を呈した症例は1例もなかった（Table 4）．

4．腎集積度とCDDP投与量との関係

全症例における平均投与量は158mg（50～750

Table 4　The relationship between the grade of renal accumulation and its function

Grade of renal accumulation	Renal dysfunction			Total
	(＋＋)	(＋)	(－)	
(＋＋)	5	13	6	24
(＋)	2	9	11	22
(－)	0	5	25	30
Total	7	27	42	76

Renal dysfunction
(＋＋)remarkable elevation of serum Cr after using CDDP
(＋)mild elevation of serum Cr after using CDDP
(－)no change of serum Cr after using CDDP

Table 5　Relationship between grade of renal accumulation and dose of CDDP administration

Grade of renal accumulation	Dose of CDDP
(＋＋)	192mg
(＋)	150mg
(－)	136mg
Average	158mg

Table 6　Relationship between grade of renal accumulation and patient's age

Age	Grade of renal uptake accumulation			Total
	(＋＋)	(＋)	(－)	
10～	0	1	1	2
20～	0	0	0	0
30～	2	1	1	4
40～	2	4	5	11
50～	9	7	10	26
60～	5	7	9	21
70～	6	2	4	12
Total	24	22	30	76

mg）であった．また，腎集積（++）の症例における平均投与量は192mg（75～750mg），腎集積（+）では150mg（50～330mg），腎集積（−）では136mg（60～615mg）であり（table 5），投与量の多い方が腎への集積が強い傾向がみられたが，統計的有意差はなかった．

5．腎集積度と年齢との関係

30歳台と70歳台にて腎集積（++）が50％と高率であったが（Table 6），腎集積（++）と平均年齢は585歳，腎集積（+）は65.6歳，腎集積（−）は56歳であり，腎機能の強さと年齢との間には，特定の傾向は認められなかった．

IV．症　例

症例1　53歳，男性，肺癌

腎集積（−）の例である．CDDP投与後14日後に骨シンチが施行された．CDDPの総投与量は200mg．投与前の血清Cr値は0.90mg/dlで，骨シンチ施行時のCr値は0.88mg/dlであり，Cr値の上昇はみられなかった．腎の集積は腰椎より低く，異常集積はみられなかった（Fig. 1）．

症例2　40歳，女性，肺癌

腎集積（+）の例である．CDDP投与後8日後に施行された骨シンチである（Fig. 2）．CDDP投与量は120mg．血清Cr値は，CDDP投与前が0.58mg/dl，骨シンチ施行時が0.73mg/dlと上昇傾向があるも正常範囲内にとどまっていた．腎の集積びまん性に増強しており，後面像にて腰椎とはほぼ同程度であった．

症例3　56歳，女性，膀胱癌

腎集積（++）の例である．CDDP投与14日後の

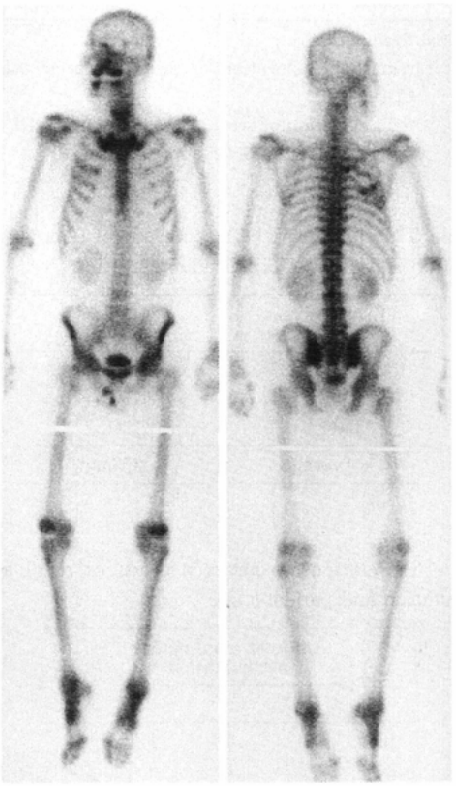


Fig. 1　53-year-old male with lung cancer. Total dose of 200mg of CDDP were received 14 days before bone scintigraphy. Bone scintigraphy shows normal renal uptake of radioactivity in both kidneys with less activity to that of lumbar spine.

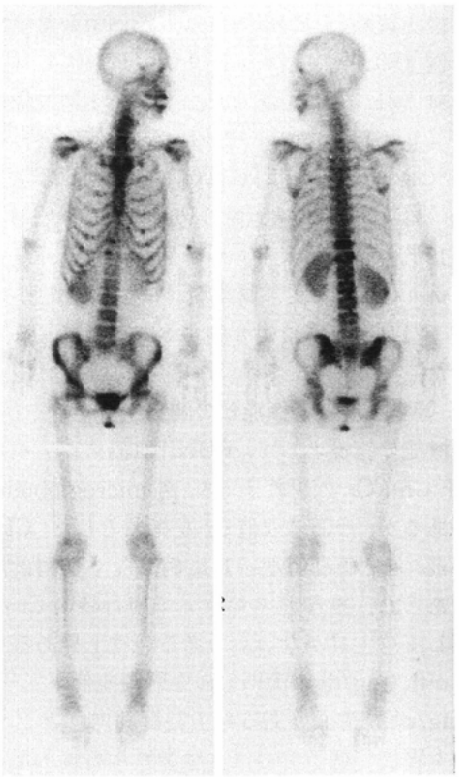


Fig. 2　40-year-old female with lung cancer. She was treated with 120mg of CDDP. And bone scintigraphy, which perfomed 8 days after, shows moderately increased renal concentration, which in almost same level of radioactivity to that of lumbar spine.

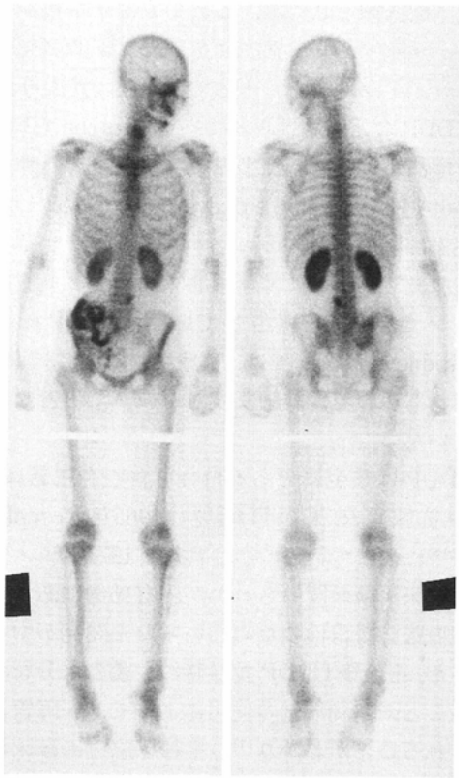
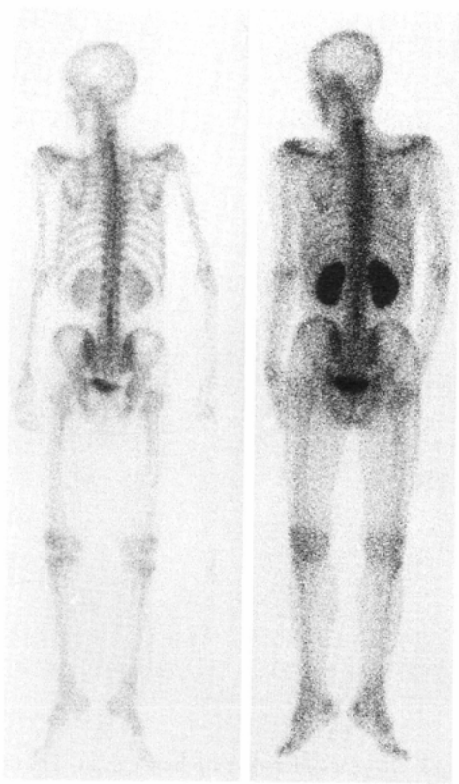


Fig. 3　56-year-old female with bladder cancer. Bone scintigraphy was performed 14 days after administration of 750mg of CDDP. Bone scintigraphy shows markedly increased accumulation of the radiopharmaceuticals the kidneys, which is so called "hot kidneys".



4a　　4b

Fig. 4　69-year-old male with lung cancer. The first bone scintigraphy, which performed before CDDP administration, shows normal renal uptake of the agent (a). The second scintigraphy performed 5 day after injction of 120mg CDDP shows so called "hot kidneys" (b).

骨シンチである．CDDPの総投与量は750mg，血清Cr値は，CDDP投与前が0.80mg/dl，骨シンチ施行時が1.02mg/dlと上昇し，わずかではあるが女性としての異常値となっていた．腎の集積は著明に増強しており，腰椎より強い集積を示し，いわゆるhot　kidneysの所見を呈していた（Fig. 3）．

症例4　69歳，男性，肺癌

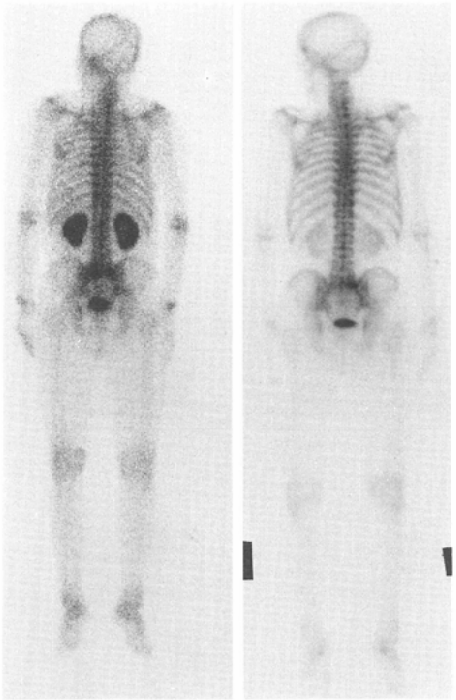
骨シンチがCDDP投与前と投与後に施行された症例である．Fig. 4-aがCDDP投与前に施行された骨シンチであるが，腎には異常集積は認められていない．Fig. 4-bはCDDP投与5日後に施行された骨シンチであるが，腎集積は著明に増強し，腰椎より強い集積となっている．CDDPの投与量は120mg，投与前のCr値は0.75mg/dl，施行時は1.19mg/dlであった．

症例5　74歳，男性，肺癌

経過により骨シンチでの腎集積の低下がみられた症例である．Fig. 5-aはCDDP投与後5日後に施行された骨シンチである．腎に著明な集積増強が認められるchot kidneysとなっている．CDDPの投与量は205mg，投与前のCr値は1.00mg/dl，施行時は1.20mg/dlであった．一方，約10カ月後に施行された骨シンチでは，腎の異常集積はみられなくなっていた（Fig. 5-b）．

V．考　察

骨シンチの放射性医薬品として利用されている^{99m}Tc-リン酸化合物は，GFR物質として静注後数時間で約50%が腎より尿に排泄される[6]．その



5a 5b

Fig. 5 72-year-old male with lung cancer. The first bone scintigraphy performed 5 days after administration of 250mg of CDDP, and noted as "hot kidneys" (a). The second bone scintigraphy was performed about 10 months later, and it shows normal renal accumulation of the agent (b).

ため，骨シンチにおいて，骨病変の検出の他に，腎，尿管，膀胱の尿路系の異常が発見されることがある．Maher ら[7]は，15%に腎の異常がみられたと報告している．尿路狭窄による水腎症での腎盂，腎杯の異常残留像はしばしば認められる所見であり，また原発巣不明の骨転移例で，骨シンチにて腎が原発巣であると特定できる所見が得られることも日常診療上経験されるところである．

骨シンチにて両側腎実質にびまん性の集積増強を呈する，いわゆる hot kidneys についてはこれまでに尿路閉塞，急性腎盂腎炎，転移性腫瘍の石灰化[8]，放射線照射後[9]，副甲状腺機能亢進による高カルシウム血症[10]，急性尿細管壊死[11]，腎静脈血栓症[12]，鉄過剰状態[13]，肝硬変症[2]，造影剤使用後[14]，化学療法後[3),4),5)]などが原因としておげられている．

化学療法剤としては，これまでにサイクロフォスファマイド，ビンクリスチン，アドリアマイシン，マイトマイシン，そして今回我々がとりあげた CDDP などが挙げられている．Lutran ら[3]は，化学療法が行なわれた小児悪性腫瘍患者の骨シンチ256例中17例に hot kidneys の像を認め，これらの症例に使用されていた化学療法剤は，サイクロフォスファマイド，ビンクリスチン，アドリアマイシンであったと報告している．CDDP による hot kidneys に関しては，竹治ら[5]による3症例の報告があるので，詳細な検討を加えた報告はなされていない．

CDDP は重金属である白金を含む金属錯体で，その抗腫瘍効果の可能性は1965年 Rosenberg ら[15),16)]によって初めて示された．1971年アメリカにて臨床治験が開始されたが，有効例はあるもののその強い腎毒性のため，いったん開発が中止となった．その後 CDDP 投与時に大量の水分を負荷することや，利尿剤の使用によって，腎障害が軽減されることがわかり[17]，それ以急速に臨床治験が進み，1979年には日本においても臨床治験が開始されるようになった．以後，卵巣癌，膀胱癌，前立腺癌，睾丸腫瘍，腎盂・尿管腫瘍，頭頸部癌，非小細胞肺癌などを対象に多く使用されるようになった．CDDP の抗腫瘍活性は，アルギル化剤同様の DNA 合成阻害作用に基づくものとされている．CDDP の投与後の臓器内濃度は，ウサギによる実験報告では，腎，肝，頭蓋骨，尿，脾，肺，肋骨の順で分布し[18]，ヒトにおいては，腎，肝，小腸に高い分布を示したと報告されている[19]．このように腎は CDDP の主排泄臓器として最高濃度を示しており，このことが腎障害をきたす原因ともなっている．

CDDP のその他の副作用としては胃腸障害，血液毒性，神経毒性などがあるが，腎障害が臨床上最も問題となるところであり，腎毒性は CDDP の dose-limiting factor となっている．腎毒性の正確な発現機序は不明であるが，腎が CDDP の主排泄臓器であることが関与しており，本質的には重金属中毒の病理所見と同様であるとされ，マウス，ラット等の動物実験においては投与量の増加に

伴って腎機能低下が認められ，死亡した動物の腎の病理組織検査では尿細管の壊死が共通であったとされている[20]．腎機能の指標としてBUN，血清Cr，Crクリアランスなどがあるが，BUNは腎疾患の他に，摂取蛋白量，脱水，出血などの影響を受け，またCrクリアランスは測定されていない例が多いので，摂取蛋白量などによって影響されることがなく，また全症例で測定されている血清Crを腎機能指標とした．稲垣ら[21]は，CDDP投与におけるBUN，血清Crの上昇のピークは7日後であり，20日後には回復がみられたと報告しており，一般には，腎機能は投与後数日～2週にかけて低下し，その後1～2週で回復するとされている．

今回の検討では76例中46例に骨シンチにて両側腎実質のびまん性集積増強がみられ，中でも腰椎より強い集積を呈するhot kidneysの所見は24例（31.6%）にみられた．種々の原因よるhot kidneysの頻度については，利波ら[2]は3,017例中19例（0.63%），竹治ら[5]は1,600例中22例（1.38%）と報告している．一方，CDDP投与1カ月以内の骨シンチ像にてhot kidneysとなる頻度が極めて高いことははなはだ興味深いところである．化学療法剤の使用によるhot kidneysの頻度については，サイクロフォスファマイド，ビンクリスチン，アドリアマイシン使用剤の骨シンチにて265例中17例（6.4%）にhot kidneysがみられたという報告があるが[3]，この報告と比較してみるとCDDPが他の化学療法剤より高頻度にhot kidneysの原因となっていることがわかる．また症例4のように同一症例において，CDDP使用前の骨シンチでは腎に異常集積がなく，使用後にhot kidneysとなっていることからもCDDPがhot kidneysの原因となっていることがうかがえる．Silbersteinら[22]やSiddiqui[8]はhot kidneysの原因のひとつとしてCDDPを指摘してないが，現在では他の原因よりも高頻度にhot kidneysをきたしているものと思われる．今後，化学療法剤としてCDDPが選択されることがますます多くなることが予想されるが，それとともに骨シンチの腎異常集積像がより高頻度にみられるようになるであろう．

hot kidneysを呈した23例すべてに投与後2週間以内に骨シンチが施行されており，3週以降は，腎異常集積がまったく見られないことより，CDDPと腎異常集積の両者の間には，投与後骨シンチ施行までの日数が重要な要因となっていることがわかる．またこのことは症例5のように同一症例の骨シンチにてCDDP投与5日後施行時にて，腎異常集積があり，10カ月後では異常集積がみられなくなっていることからも理解できよう，他方，他の抗癌剤では，サイクロフォスファマイド，ビンクリスチン，アドリアマイシン投与によるhot kidneysでは，異常集積像の正確な原因は不明であるが，すべて投与後1週間以内に施行された骨シンチ例でみられたとされており[3]，CDDPのみならず化学療法剤と腎異常集積との間には，投与後骨シンチ施行までの日数が重要な役害をなしていると推定される．

腎異常集積と腎機能との関係であるが，76例中Crが異常高傾となった7例すべてに，腎異常集積があり，特に5例がhot kidneysを呈しており，一方，Cr上昇のない44例中25例では腎異常集積がみられなかったことより，腎異常集積は，腎機能低下と密接な物係があることがわかる．すなわち，CDDPの腎毒性が腎への^{99m}Tc-リン酸化合物の集積増強の原因となっていることが考えられる．Cr上昇のない例でもhot kidneysとなっていた例が6例あるが，これは血清Crの変動を生じない程度の腎機能低下があったものと思われる．

CDDPによる腎機能低下は数日～2週にかけて起こり，その後1～2週で回復するとされているが，今回の調査では，両腎実質のびまん性集積増強はCDDP投与後1～2週に起こり，3週以降では正常像となっているが，このことからも，骨シンチでの腎異常集積はCDDPの腎毒性によって生じ，またその現象は一過性であるといえる．

日常診療上，骨シンチにて腎異常集積像がみられても，検査前2～3週以内にCDDP投与がなされているなら，一過性であると考え，臨床上特に問題とはならない．

CDDP使用症例の^{99m}Tc-リン酸化合物の腎への異常集積の正確な機序は不明であるが，CDDP

の腎毒性により腎の機能障害が生じ，^{99m}Tc-リン酸化合物の腎杯，腎盂系への排泄が不良となり，腎の実質に停滞するために起こる現象である可能性が考えられる．

VI. まとめ

1. CDDP投与後30日以内に施行された骨シンチにて76例中46例（60.5%）に両側腎実質のびまん性集積増強がみられ，特に24例（31.6%）で腰椎より強い集積像を示すいわゆる「hot kidneys」を呈した．

2. CDDP投与後3週以降に施行した骨シンチでは腎への異常集積は全く認められず，一過性の現象と考えられた．

3. CDDP投与例における骨シンチ時の腎異常集積は腎機能低下とほぼパラレルであり，この現象はCDDPの腎毒性によるものと考えられた．

4. いわゆる「hot kidneys」を呈する原因として種々の因子が言われているが，CDDPが最も高頻度の出現因子と思われる．

文献

1) Subramanian G, Mcafee JG: A new complex of 99mTc for skeletal imaging. Radiology 99: 192—196, 1971
2) 利波紀久，小泉 潔，久田欣一：^{99m}Tc 燐酸化合物による両側腎彌漫性異常集積の臨床的考察，日医放会誌，42: 576—581, 1982
3) Lutrin CL, McDoagall IR, Goris ML: Intense concentration of technetium-99m pyrophosphate in the kidneys of children treated with chemotherapeutic drugs of malignant disease. Radiology 128: 165—167, 1978
4) Koizumi K, Tonami N, Hisada K: Diffusely increased Tc-99m-MDP uptake in both kidneys. Clin Nucl Med 4: 166—167, 1979
5) 竹治 励，須井 修，嶋津秀樹，他：^{99m}Tc-MDPの両側腎びまん性異常集積，臨床放射線，29: 875—879, 1984
6) Subramanian G, Mcafee JG, Blair RJ, et al: Technetim-99m methylene diphosphonate—A superior agent for skeletal imaging: Comparison with other technetium complex. J Nucl Med 16: 744—755, 1975
7) Maher FT: Evaluation of renal and urianry tract abnormalities noted on scinti scans. Mayo Clin Proc 50: 370—378, Jul, 1975
8) Siddiqui AR: Increased uptake of technetium-99-labbeled imaging agents in the kidneys. Sem Nucl 12: 101—103, 1982
9) Wistow BW, Mcafee JG, Sagerman RH, et al: Renal uptake of Tc-99m Methylene diphosphonate after radiation therapy. J Nucl Med 20: 32—34, 1979
10) Sy WM, Mottola MD, Lao RS, et al: Unusual bone images in hyperparathyroidism. Br J Radiol 50: 740—744, 1977
11) Lavell KJ, Park HM, Moseman AM, et al: Quantitative evaluation of renal parenchymal Tc-99m HEDP uptake in experimental acute tubular necrosis. J Nucl Med 19: 720—724, 1978
12) Lumki LM, Wyatt JK: Renal vein thrombosis as a cause of excess renal accumulation of bone seeking agents. Clin Nucl Med 8: 267—268, 1983
13) Parker JA, Jones AG, Davis MA, et al: Reduced uptake of bone-seeking radiopharmaceuticals related to iron excess. Clin Nucl Med 1: 267—268, 1976
14) Crowford SA, Gumerman LW: Alternation of body distribution of ^{99m}Tc-pyrophosphate by radiographic contrast. Clin Nucl Med 3: 305—307, 1978
15) Rosenberg B, Vanlamp L, Krigas T: Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis product from aplatinum electrode. Nature 205: 698—699, 1965
16) Rosenberg B, Vanlamp L, Trasko JE, et al: Platinum compounds; a new closs of potent anti-tumor agents. Nature 222: 385—386, 1969
17) Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, et al: Improvement of cis-dichlorodiamine-platinum: therapeutic index in an animal model. Cancer, 39: 1357—1361, 1977
18) Lange RC, Spencer RP, Harder HC: Synthesis and distribution of a radiolabeled antitumor agent; cis-diaminedichloroplatinum (II). Nucl Med 13: 328—330, 1972
19) Smith PH, Taylor DM: DM: Distribution and retintin of the antitumor agent. ^{195m}Pt-cis-dichlorodiamine platinum (II) in man. J Nucl Med 15: 349—351, 1974
20) Madius ME, Harrington JJ: Platinum nephrotoxicity. Am J Med 65: 307—314, 1978
21) 稲垣治郎，堀起 昇，江崎幸治，他：Cis-platinum (II)diamine dicholoride (CPPD) の臨床経験，癌と化学療法，8: 1403—1409, 1981
22) Silberstein EB, McAfee JG: Differential diagnosis in nuclear medicine. 99: 300—318, 1984