

卵巣癌と Cisplatin

—Cisplatin による腎障害の早期発見法—

浜松医科大学産科婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

小 林 浩

Cisplatin for Ovarian Carcinoma

—Early Detection of Cisplatin-induced Nephrotoxicity—

Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu
(Director : Prof. Yoshiro Kawashima)

概要 卵巣悪性腫瘍に対して CDDP を主体とした combination chemotherapy を施行し, CDDP の dose-limiting factor とされている腎障害を可逆的障害のうちに早期に発見予知するため, CDDP の障害部位である腎尿細管に存在する各種酵素, すなわち, LDH, γ -GTP, ALP, AA および尿中 β_2 -microglobulin を測定し, これらのパラメーターにより腎障害の程度が判定できるかどうか, また, 血中 BUN, Cr, Ccr 値測定による腎障害判定よりも有用性が認められるかどうか検討した。

1) CDDP 点滴静注後の尿中酵素活性の変動は, 尿中 LDH 活性/尿中 Cr 値 (U-LDH/U-Cr), U- γ GTP/U-Cr, U-ALP/U-Cr および U-AA/U-Cr は, 投与後が投与前に比較して, それぞれ, 平均7.2倍, 6.0倍, 6.4倍および10.4倍の高値を示し, いずれも 1 週間以内に正常値に回復した。

2) CDDP 投与後の尿中に排泄された ALP 活性は PAGE により, 血清由来 ALP ではなく腎組織由来 ALP であることが判明し, CDDP による腎尿細管細胞の破壊を間接的に証明した。

3) 家兎による実験で, CDDP 投与時の腎障害予防における hydration の重要性が確かめられた。

4) U-AA/U-Cr 値と尿中 β_2 -microglobulin 値はよく相関した (相関係数 $r=0.823$)。

5) 血中 BUN, Cr, Ccr 値が全く正常であつても, U-AA/U-Cr 値が正常に回復しない状態で CDDP を使用すると腎障害が出現する。したがって, PAC 療法後 U-AA/U-Cr 値が 3 週間以上高値を持続している場合は CDDP の使用は禁忌であり, 休薬するか他の抗癌剤に切り換えるべきである。

以上より, 血中 BUN, Cr, Ccr 値測定よりも U-AA/U-Cr 値の連続測定は CDDP による腎障害の早期発見予知に有用な検査法である。

Synopsis Cis-dichlorodiammine platinum (CDDP) has recently been introduced for the treatment of human malignancies. CDDP belongs to the group of heavy metals and has nephrotoxicity, whose side effects limit the dose that can be used in patients. The urinary excretion of lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GTP), alkaline phosphatase (ALP), arylamidase (AA) activity and β_2 -microglobulin was determined in ovarian cancer patients receiving sequential combination chemotherapy with CDDP, adriamycin (ADM) and cyclophosphamide (CPA) (PAC chemotherapy) to evaluate the sensitivity of these indices for acute renal tubular damage and compared with the change in serum BUN, Cr and Ccr values.

Increases in enzyme excretion after PAC chemotherapy were more often noticed and the urinary enzyme activity varied up to the 10.4-fold of the control, while serum BUN, Cr and Ccr values remained almost within normal limits. Enzyme excretion returned almost to the normal value in one week.

A comparison between the urinary enzyme excretion especially AA value and serum BUN, Cr and Ccr values indicated that the serial determination of the urinary AA excretion pattern is more useful in detecting CDDP-induced nephrotoxicity than that of serum BUN, Cr and Ccr values.

Key words: Aminopeptidase (Arylamidase) • Cisplatin • Chemotherapy • Nephrotoxicity • Ovarian carcinoma

緒 言

1969年に Rosenberg et al. により開発された抗癌剤 Cis-dichlorodiammine platinum (II) (Cis-platin, 以下 CDDP) は, 泌尿器科系, 婦人科系および耳鼻科系の癌に有効であることが報告され, 数年前から CDDP を主体とした combination chemotherapy が行なわれるようになった⁶⁾¹⁴⁾. しかし, CDDP には強い腎毒性という副作用^{3)4)9)~12)}があり, 抗生物質との同時投与などにより一層腎毒性が増強される場合がある. この腎毒性を軽減するため, hydration¹³⁾, 利尿剤の投与¹³⁾, 中和剤である Sodium Thiosulfate⁸⁾の使用, 多剤併用療法等により副作用の軽減をはかっているが, 腎障害を早期に発見予知する方法はまだ確立されていないと言つてよい. 一般に, 腎障害の指標として有名な血中 BUN, 尿酸およびクレアチニン値測定は慢性腎不全の管理に使用されるべきものである. しかるに, これらは薬剤使用中の腎障害の早期発見には不适当であり, これらの値が上昇した時点ではすでに腎機能が不可逆的に悪化している場合が多い.

そこで今回, CDDP の障害部位である腎尿細管に存在する各種酵素, すなわち, lactate dehydrogenase (LDH), γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP), alkaline phosphatase (ALP), arylamidase (AA) および尿中 β_2 -microglobulin 値を測定し, これらのパラメーターにより腎障害の程度が判定できるかどうか, 更には血中 BUN, Creatinine (Cr), Creatinine Clearance (Ccr) 値測定よりも腎障害予知に有効であるか否かを検討した.

最後に当科における卵巢癌に対する多剤併用化学療法すなわち PAC 療法 (CDDP, Adriamycin (ADM), Cyclophosphamide (CPA)) につき副作用および今後の問題点についても検討した.

研究対象および方法

1. 研究対象

当科において取り扱った卵巢癌患者19例を対象とした. 臨床進行期別分類は FIGO 分類に従った. その内訳は, I 期 3 例, III 期 10 例, IV 期 5 例, 転移性卵巢癌 1 例であり, すべて組織像を確認検

討した症例である. 効果判定に用いた基準は, 厚生省の小山・斉藤班により提案されている“固形がん化学療法直接効果判定基準”により行なつた.

2. 酵素活性測定方法

CDDP 使用した卵巢癌患者より採取した新鮮尿を 3,000×g, 15 分間遠心しその上清を用いて以下の各酵素を測定した.

LDH 活性は Wroblewski 法にて測定した.

γ -GTP 活性は合成基質 γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide を用いて測定した.

AA 活性は合成基質 L-Leucyl- β -Naphthylamide を用いて測定した. その具体的測定方法は, 新鮮尿 50 μ l に蒸留水 150 μ l を加え, これに 0.5 M phosphate buffer pH 7.4 50 μ l を添加しておき, 基質として 1mM (0.293mg/ml) L-Leucyl- β -Naphthylamide 250 μ l を加え, 37°C, 15 分間 incubate する. 反応は 0.1N HCL 1.0ml を加えることにより停止させ, これに 1.0ml p-dimethylaminobenzaldehyde (40mg/ml EtOH) を加え, 日立吸光度計で OD⁴⁷⁰にて測定した. したがって AA 活性は L-Leucyl- β -Naphthylamidase 活性として表現した. Leucineamide を基質に使用すると, いわゆる LAP (EC. 3.4.11.1) が優位に測定されるため, あえて L-Leucyl- β -Naphthylamide を基質として使用した¹⁾. しかしこの場合, AA (EC. 3.4.11.2) および Cystine aminopeptidase (CAP, EC. 3.4.11.3) の両者が測定される可能性があり, 厳密な意味での AA 活性ではないが, L-Leucyl- β -Naphthylamidase 活性を便宜上 AA 活性として表現した. 尿細管より分泌も吸収もされない Cr に対する尿中各種酵素活性の比, すなわち, 尿中酵素活性/尿中 Cr 値を腎尿細管障害の指標として使用した.

3. 動物実験

実験には日本白色種成熟家兎 (2.5kg) を使用し, 次の 2 群に分け CDDP の腎に及ぼす影響を検討した.

A 群: CDDP 10mg/body 静注および輸液施行 (100ml/kg/day, 3 日間輸液)

B 群: CDDP 10mg/body 静注のみ, 輸液非施行

4. 化学療法 (PAC 療法)

手術2週間後より CDDP 50mg/m², ADM 50 mg/m²および CPA 500mg/m²を3週間隔で点滴静注するのを原則とした。なお前日より尿量が2,000ml以上となるように最低3日間輸液し、この間に STS 4g/日を点滴静注した。

研究成績

1. 動物実験 (図1)

CDDP の腎毒性軽減に及ぼす輸液の重要性を検討するため、輸液施行A群と輸液非施行B群に分け、家兎を使用して実験した。

(1) CDDP 投与後の家兎の尿中酵素活性の変動

尿中 LAP, γ -GTP および AA 活性はいずれもほぼ同様の変動パターンを示し、A群ではCDDP 静注3～4日目に最大排泄量を示し、約1週間後投与前値に回復した。しかし、B群では尿中酵素活性はA群より有意に高値を持続し、1週間後にも高値を示しており、B群ではCDDP による強い腎障害すなわち持続性尿中酵素排泄が顕著に現われた。一方、尿中 LDH 活性は漸増傾向を示すもの

の、A群の方が活性は連日低値を示した。

(2) 尿中 β_2 -microglobulin 値の変動

CDDP 静注後 A, B の両群ともに測定感度以下を推移した。

(3) 血中 BUN, Cr 値の変動

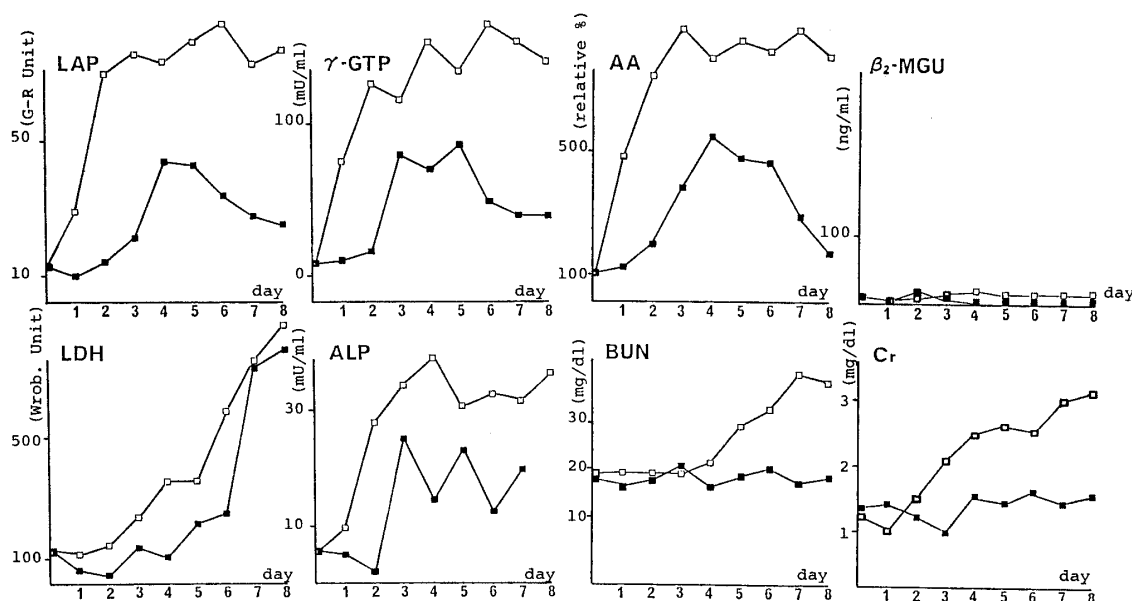
CDDP 静注後 A 群では全く変動を認めず正常範囲を推移したが、B 群では両者とも漸増した。

2. 卵巣癌症例における PAC 療法施行後の尿中酵素活性の変動

(1) CDDP 投与後の尿中各種酵素活性 (図2・3)

CDDP 投与後の各種酵素活性の最大排泄日の活性を投与後の値とすると、尿中 LDH 活性/尿中 Cr 値 (U-LDH/U-Cr) は投与前値は 10.3 ± 6.2 WU/mg であるが、投与後は 73.8 ± 16.2 WU/mg と有意に ($p < 0.01$) 高値を示した。同様に U- γ GTP/U-Cr は投与前値 19.6 ± 9.3 U/mg に対し、投与後は 118.4 ± 36.5 U/mg と有意に ($p < 0.01$) 高値を示した。U-ALP/U-Cr は投与前値 0.46 ± 0.27 K.A.U/mg に対し投与後は 2.95 ± 1.05 K.A.U/mg と有意に ($p < 0.01$) 高値を示した。U-AA/

図1 Change of parameters after injection of CDDP to rabbit
—effect of hydration—



A —■— CDDP 10mg/body + Drip infusion 100ml/kg/day

B —□— CDDP 10mg/body only

AA: Arylamidase activity in urine β_2 -MGU: β_2 -microglobulin in urine
BUN and Cr: in rabbit serum

図2 Change of urinary enzyme activities (U-enzyme activity/Cr ratio) after injection of CDDP

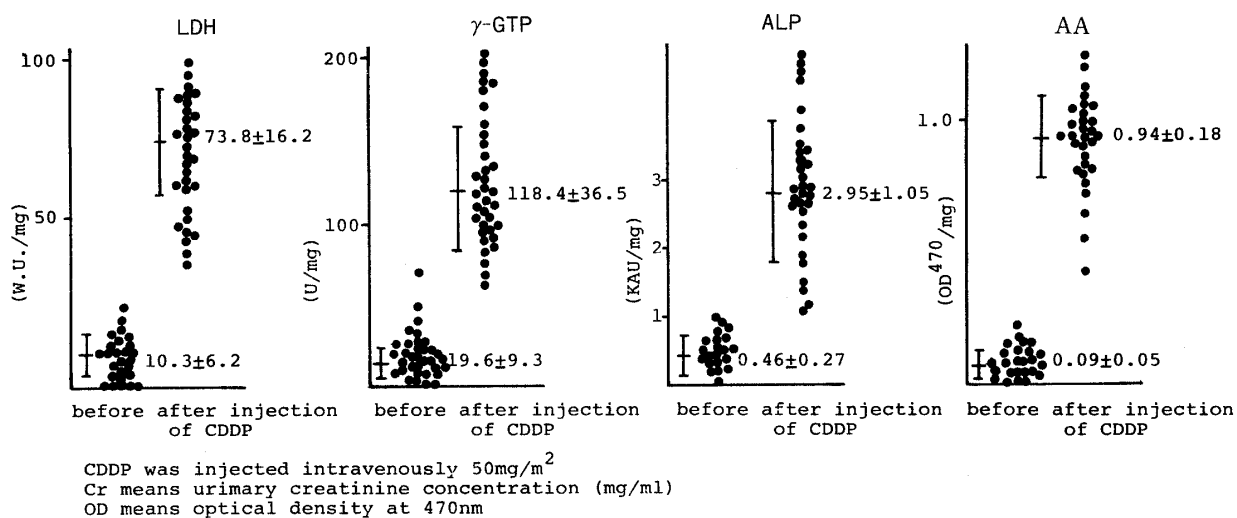


図3 Urinary enzyme excretion pattern after PAC chemotherapy

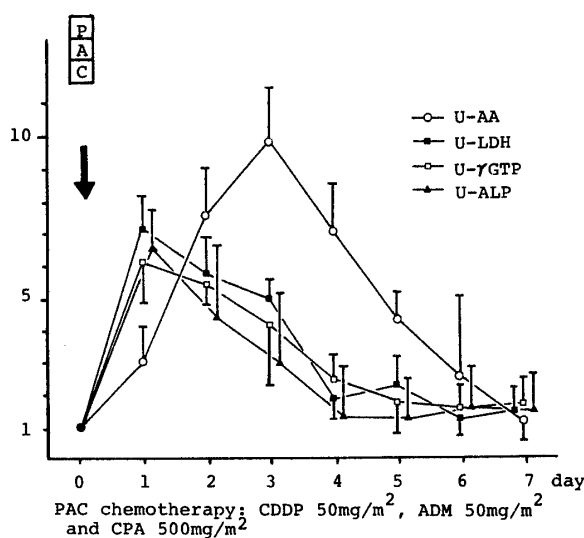
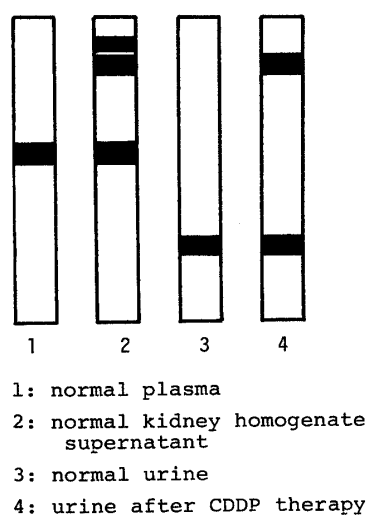


図4 Polyacrylamide gel electrophoresis of ALP activity



U-Cr も投与前値 0.09 ± 0.05 OD/mg に対し投与後は 0.94 ± 0.18 OD/mg と有意に ($p < 0.01$) 高値を示した。

CDDP 50mg/m² 点滴静注 (PAC 療法でも同様であるが) 翌日より U-AA/U-Cr は上昇し 2～3 日後に peak をとり、点滴静注前と比較し 10.4 倍の高値を示したが 1 週間以内に投与前値に回復した。次に U-LDH, U- γ GTP および U-ALP 活性の変動はいずれもほぼ平行しており、PAC 療法点滴静注翌日に peak をとり、点滴静注前と比較して、

U-LDH は 7.2 倍、U- γ GTP は 6.0 倍、U-ALP は 6.4 倍の高値を示したが、3～4 日で投与前値に回復した。ところが、血尿が存在した症例では赤血球由来の LDH が測定され、U- γ GTP, U-ALP と解離し、U-LDH が高値を示す場合が存在した。

(2) 尿中に排泄された ALP (図4)

CDDP 投与後の尿中排泄型 ALP の由来を検討する目的で、正常ヒト血清、正常ヒト腎ホモジネート 10,000 \times g 上清、正常ヒト尿および CDDP 投与後尿のポリアクリルアミドゲル電気泳動の ALP

活性染色を行ない、その泳動パターンを示す。正常ヒト血清では $\alpha_2 \sim \beta$ globulin 領域に活性帯が出現し、正常腎ホモジネート10,000×g上清では、血清と同一部位に出現する以外に泳動の遅い二つの活性帯が出現した。一方、正常ヒト U-ALP は、より泳動度の速い陰電荷をもった活性帯が出現しており、血中 ALP には見られない活性帯であるが、CDDP 投与後の U-ALP 活性は正常ヒト U-ALP と同じ活性帯ともう一つ腎ホモジネート上清の一つに一致する活性帯が見られた。

3. 卵巣癌に対する PAC 療法の検討

(1) 副作用 (表1)

A. 自覚的副作用

PAC 療法19症例87コースについて検討したところ、消化器症状としての悪心・嘔吐および脱毛は必発した。口内炎および血尿は、それぞれ26%, audiogram による高音域の聴力低下は5%に認められたが日常生活への影響は認めなかった。

B. 他覚的副作用

骨髄抑制としての白血球減少(2,000未満)は74%, 血小板減少(10×10^4 未満)は47%に認めた。腎毒性としての血中 BUN 値30mg/dl 以上の上昇は21%, 血中 Cr 値2.0mg/dl 以上の上昇は同様に21%に認めた。Ccr 50ml/min 以上の軽度障害は21%, Ccr 50ml/min 未満の重症例は11%存在した。この症例はまた、尿中 β_2 -microglobulin 値が3週間以上高値を持続した症例であつた。肝機能障害は47%に認めたが、これは血中 LAP, γ -GTP の上昇が主体であり、GOT・GPT 値が100単位以上となつた症例はなかった。

次に PAC 療法施行回数と各種指標値の変動を症例別に図5に示した。U-AA は PAC 療法後に一過性の上昇を認めるが、すぐに正常範囲に回復する症例は血中 BUN, Cr 値はいずれも正常範囲を示した。しかし、血中 BUN, Cr 値および Ccr 値が正常でも U-AA が高値を示す症例が存在しており(症例5, 6), この症例は化学療法を延期したため血中 Cr および Ccr 値に異常は認められなかった。一方、血中 Cr, Ccr 値が正常でも U-AA が高値を持続している時に化学療法を施行した症例7および8は、CDDP 使用後血中 Cr 値の上昇、

表1 Side effects of PAC chemotherapy

Side effect	Occurrence(%)
Nausea & Vomiting	19/19 (100)
Alopecia	19/19 (100)
Hematuria	5/19 (26)
Hearing disturbance	1/19 (5)
Proteinuria(>300mg/dl)	4/19 (21)
Stomatitis	5/19 (26)
Disorder of peripheral nervous system	2/19 (11)
Disorder of central nervous system	0/19 (0)
Anemia(<250×10 ⁴)	7/19 (37)
Leucocytopenia(<2000)	14/19 (74)
Thrombocytopenia(<10×10 ⁴)	9/19 (47)
BUN(>30mg/dl)	4/19 (21)
Creatinine(>2.0mg/dl)	4/19 (21)
Creatinine clearance (>50ml/min.)	4/19 (21)
Creatinine clearance (<50ml/min.)	2/19 (11)
Liver dysfunction	9/19 (47)
Urinary β_2 -microglobulin ↑	1/19 (5)

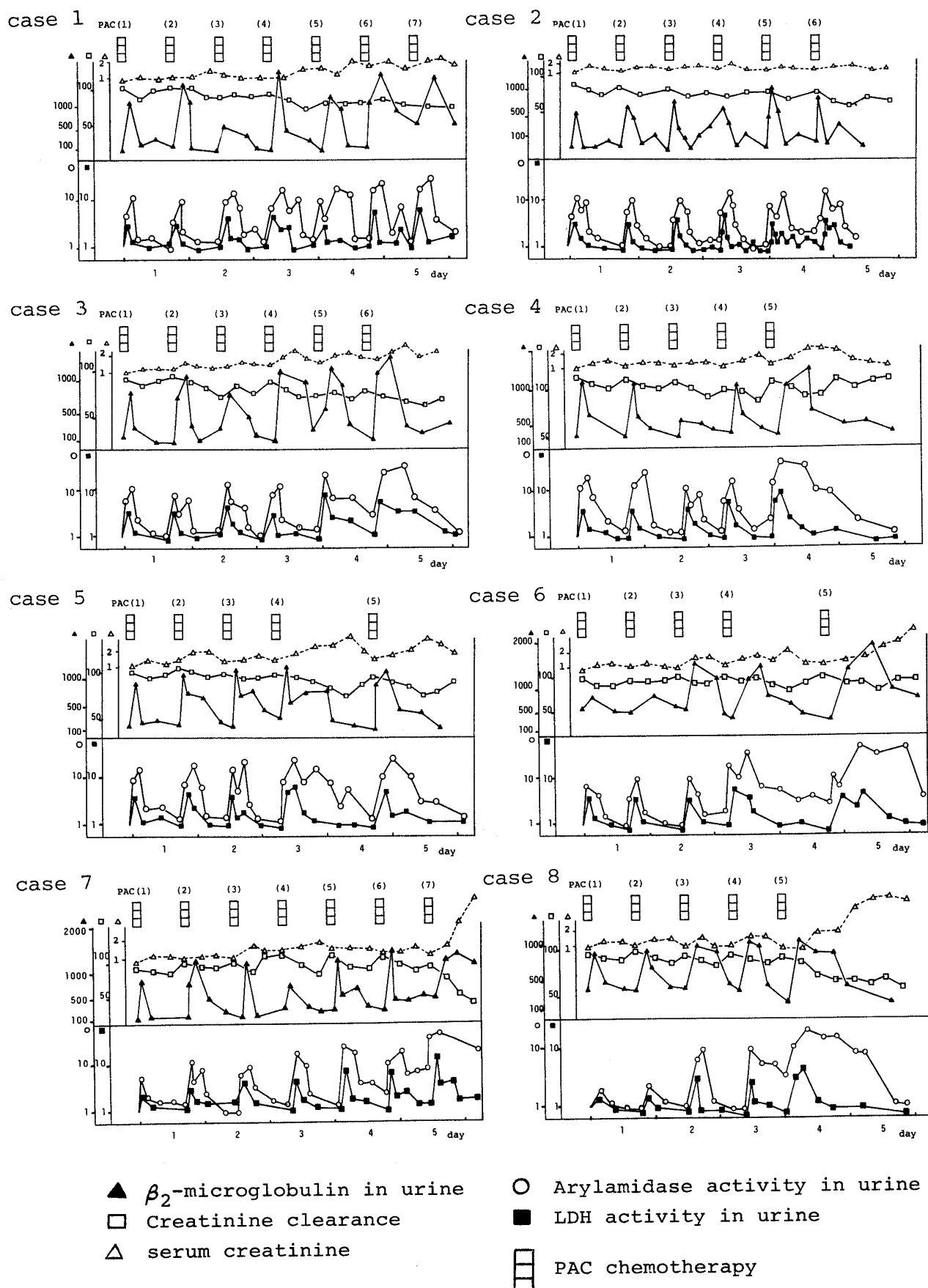
Ccr 値の減少を認め、急激に腎機能障害を生じた。

考 案

Cis-dichlorodiammine platinum II (Cisplatin, CDDP) は1965年 Rosenberg et al. により開発された抗癌剤であり、一種の白金化合物である¹⁴⁾。1972年以降の臨床治験により睾丸悪性腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌および肝癌などに有効であることが証明され⁶⁾、今後さらに各領域悪性腫瘍に対して combination chemotherapy の中心的薬剤として CDDP が使用される機会が増えるものと考えられる。CDDP は幅広い制癌性を示す反面、激しい腎障害、悪心・嘔吐、骨髄抑制をおこすことが知られており、なかでも腎毒性は CDDP の dose-limiting factor となつている。そこでこれらの毒性を軽減するため、hydration, 利尿剤の併用、中和剤である STS の使用および多剤併用化学療法が開発され、腎障害の発生はかなり少なくなった⁸⁾¹³⁾。

しかし、薬剤性腎障害を鋭敏に検索するためには血中 BUN, Cr, PSP や Ccr では不十分であり、急性期の可逆的腎障害のうちに早期発見することは不可能である。これは腎にはもともと機能的な

図5 PAC chemotherapy and clinical course (change of each parameter)



予備能力が存在するためと考えられる²⁾。

CDDPは腎尿細管細胞を障害するため、尿中に排泄される各種酵素活性を測定することにより腎障害の発生(CDDPによる腎尿細管細胞の破壊、壊死)により尿中酵素活性値は大きく変化することが知られている⁵⁾⁹⁾。さらに各酵素の局在の差により逆に障害部位も推定できるはずである²⁾。腎障害における尿中酵素活性の変動パターンを検索し、CDDPによる腎障害の早期発見を行なった。

卵巣癌患者におけるPAC療法点滴静注前後の尿中Cr値に対する各種尿中酵素活性の比を測定し指標とした。(ところで、ADM, CPAによる尿中酵素活性の影響は無視できる程度であつた。)U-LDH/U-Crは投与後が投与前の7.2倍, U- γ GTP/U-Crは投与後が前の6.0倍, U-ALP/U-Cr, U-AA/U-Crはそれぞれ6.4倍, 10.4倍といずれも有意に($p < 0.01$)高値を示した(図2)。また、尿中排泄パターンを投与前値に対する増加率で検討すると、U-LDH, U- γ GTPおよびU-ALPはほぼ同様の変動パターンを示し、投与翌日に最大値を示し、3～4日後には正常値に復した。この結果はU-LDH活性以外は、家兎における尿中酵素排泄動態と類似した。一方、U-AA活性は投与3日目にpeakを示し、約1週間後に正常値に復すことが判明した(図3)。各酵素の局在は、AA, γ GTPの両者は近位尿細管刷子縁に、ALPは曲尿細管上皮細胞に、LDHは腎糸球体および近位尿細管上皮細胞に多量に存在している²⁾。この尿中酵素活性の上昇はCDDPの尿細管細胞障害、すなわち、細胞の破壊により膜結合性あるいはライソゾーム酵素が逸脱排泄された結果である。ところで、Ellis et al.⁷⁾の実験によれば、薬物による腎近位尿細管障害の指標としてALPが最も感受性が高いと報告しているが、血清中には尿中の約2倍の酵素活性が存在するので、血清由来ALPの尿中排泄の影響を検討する目的で、Polyacrylamide gel electrophoresisを実施したが、CDDP投与後の尿中ALP活性帯には血清中($\alpha_2 \sim \beta$ globulin領域)由来の活性帯は存在せず、腎ホモジネート上清の一つに一致する活性帯が出現したことにより、やはりCDDPにより障害された

尿細管上皮細胞由来ALPが逸脱排泄されたものであり、血清由来ALPの影響はないものと考えられる(図4)。

我々は実地臨床上、血中BUNが30mg/dl以上、血中Cr値が2.0mg/dl以上、Ccr値が50ml/min以下になつた時点でCDDPの使用を延期するか他の抗癌剤使用に切り換えるのを原則としているが、症例7および8のように、血中BUN, Cr, Ccr値が全く正常範囲にあつてもPAC療法7回および5回施行直後より急激に腎機能が悪化し、症例7は急性腎不全で死亡した症例である(図5)。この2例に共通していることは、PAC療法施行後のU-AA活性回復が不良で、正常に回復する前にCDDPを使用していることである。したがつて、血中BUN, Cr, Ccr値が全く正常であつてもU-AA活性が3週間高値を持続している時はCDDPの使用は禁忌であり、休薬するか他の抗癌剤に切り換えるべきである。症例5および6はPAC療法4回終了後のU-AA活性が高値を持続したため、血中BUN, Cr, Ccr値が正常であつたが休薬し、U-AA活性がほぼ正常に回復した時点で5回目のPAC療法を施行した症例である。これらの症例もPAC療法を続行していれば不可逆的腎障害に移行した可能性がある。

Hydrationや利尿剤使用によりCDDPの腎障害が少なくなつてもなおこのような症例が存在することも事実であり、尿中酵素活性、とくにU-AA活性の連続測定は不可逆的腎障害の早期発見に充分利用される価値がある。なお、尿中 β_2 -microglobulin値ともよく相関($r=0.823$)するが、いずれも1回のみの測定で判断することは危険であり、連続測定の必要がある。

HydrationによるCDDPの腎障害予防に関しては、我々の家兎による実験から、CDDP静注(10mg/body)と同時に100ml/kg/dayの輸液を施行すれば、U-LAP, U- γ GTP, U-ALPおよびU-AA活性の上昇は一過性でありヒトの場合と同様に約1週間以内に投与前値に回復している。しかし、輸液非施行家兎群では、尿中酵素活性は上昇したままで、血中BUN, Cr値も漸増し腎障害が出現しており、hydrationの重要性および尿中酵素活

性測定の有用性が示唆された。なお、データーには示していないが50ml/kg/dayの輸液施行でも腎障害は予防された。したがって、ヒトの場合も連日2,500~3,000mlの輸液が必要であろうと考えている(図1)。

つぎに、PAC療法による副作用は表1に示す如く、消化器症状、脱毛は必発するが一過性であり、骨髄抑制に対しても積極的に成分輸血等を行うことが可能となり、これのみで投与中止となることはない。しかし、腎毒性に関しては十分なhydration等により発生頻度はかなり少なくなっているが、不可逆的腎障害も皆無ではない。早期発見のためにはU-AA活性の測定が有効な検査法であつた。また、アミノ配糖体系抗生物質は腎尿細管細胞ライソゾームを破壊する可能性があるため、作用機序を考慮するとCDDPとの併用は極力さけるべきであるが、臨床上使用せざるを得ない場合が少なくない。アミノ配糖体系抗生物質を併用し高度な腎障害を生じた症例も事実存在することより、CDDP使用中は抗生物質の血中濃度をモニターしながら使用するのが望ましいと考える。

最後に現在我々が行なっている進行卵巣癌に対する化学療法の施行方法は、腫瘍完全剔除後の評価不可能症例にはPAC療法6コースを原則として施行し、NEDであれば外来での維持療法に移行する。すなわち、CDDP 25mg/m²およびADM 25mg/m²(あるいはAcracinomycinに変更することもあるが)を交互に使用し、毎月1~2回、外来での点滴静注を施行すべきであると考えている。我々はこれをmodified PAC療法と称している。一方、腫瘍不完全剔除症例では積極的にsecond look operationを行なう。この目的はtumor reductionをほぼ完全にすることと、今後の治療方針を決定するためである。いずれにしても外来での維持療法は必要であり、癌と共存していくつもりで治療を続けなければならない。

最近、癌化学療法の治療成績が向上してきたのは、新しい有効な抗癌剤の開発によることは論をまたないが、一方、その治療をささえる補助療法の出現、すなわち、抗癌剤の副作用に対する予防

策の出現によるところが大きい。すなわち、骨髄抑制に対する成分輸血等の発達や、可逆的腎障害の早期発見により、安全に限界まで抗癌剤を使用できるようになつたためである。

文 献

1. 菅野剛史：ロイシンアミノペプチダーゼ。臨床病理, 43: 102, 1981.
2. 大野泰雄, 川西 徹, 高橋 惇, 大森義仁：薬物性腎障害の生化学的検索に関する研究。衛生試験所報告, 97: 49, 1979.
3. Bitran, J.D., Desser, R.K., Billings, A.A., Kozloff, M.F. and Shapiro, C.M.: Acute nephrotoxicity following cis-dichlorodiammine platinum. *Cancer*, 49: 1784, 1982.
4. Buamah, P.K., Howell, A., Whitby, H., Harpur, E.S. and Gescher, A.: Assessment of renal function during high-dose cis-platinum therapy in patients with ovarian carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 8: 281, 1982.
5. Diener, U., Knoll, E. and Ratge, D.: Urinary excretion of alanine aminopeptidase and N-acetyl- β -D-glucosaminidase during sequential combination chemotherapy. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 20: 615, 1982.
6. Durant, J.R.: Cisplatin: A clinical overview. In: *Cisplatin current status and new developments*, (eds., A.W. Prestayko, S.T. Crooke and S.K. Carter), 317. Academic Press, New York, 1980.
7. Ellis, B.G., Price, R.G. and Topham, J.C.: The effect of tubular damage by mercuric chloride on kidney function and some urinary enzymes in dog. *Chem. Biol. Intr.*, 7: 101, 1973.
8. Howell, S.B., Pfeifle, C.L., Wung, W.E., Olshen, R.A., Lucas, W.E., Yon, J.L. and Green, M.: Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann. Intr. Med.*, 97: 845, 1982.
9. Jones, B.R., Bhalla, R.B., Mladek, J., Kaleya, R. N., Gralla, R.J., Alcock, N.W., Schwartz, M.K., Young, C.W. and Reidenberg, M.: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27: 557, 1980.
10. Levi, F., Hrushesky, W.J.M., Borch, R.F., Pleasants, M.E., Kennedy, B.J. and Halberg, F.: Cisplatin urinary pharmacokinetics and nephrotoxicity: A common circadian mechanism. *Cancer Ther. Rep.*, 66: 1933, 1982.
11. Meijer, S., Mulder, N.H., Sleijfer, D.T., de Jong, P.E., Sluiter, W.J., Kooops, H.S. and van der Hem, G.K.: Nephrotoxicity of cis-diam-

- minedichloroplatinum (CDDP) during remission-induction and maintenance chemotherapy of testicular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 8: 27, 1982.
12. *Meijer, S., Sleijfer, D.T., Mulder, N.H. and Donker, A.J.M.*: Cisplatin-induced nephrotoxicity. *Neth. J. Med.*, 25: 262, 1982.
13. *Pera, N.F. Jr., Zook, B.C. and Harder, H.C.*: Effects of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammine platinum (II) in rats. *Cancer Res.*, 39: 1269, 1979.
14. *Rosenberg, B., Trosko, J.E. and Mansour, V. H.*: Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. *Nature*, 222: 385, 1969.

(No. 5556 昭59・7・16受付)