

# シスプラチンの選択的動注法における腫瘍組織内濃度に関する基礎的検討

## —腫瘍と他臓器における組織内白金濃度の静注法との比較検討—

森 俊博

頭頸部癌および子宮癌に対し、シスプラチン (CDDP) の超選択的動注法は腫瘍縮小効果が著明であるとの臨床報告を散見するが、その至適投与量および投与速度に関する検討は少ない。今回、家兔の右下腿に VX 2 腫瘍を移植し、腫瘍に対する CDDP の選択的動注法 (以下動注法) と静注法における血漿中白金動態と腫瘍および他の正常組織内白金濃度を測定し、比較検討した。3 kg 雌家兔を56羽使用し、動注法では右伏在動脈にカテーテルを留置し、大腿動脈より CDDP 0.83 mg/kg と1.67 mg/kg を15分間あるいは30分間で注入した。血中濃度は、血漿中の総白金と限外濾過された遊離白金を投与後0, 5, 10, 15, 30, 60分に測定し、腫瘍およびその周囲筋、肺、肝臓、腎臓、子宮、舌の組織内濃度は投与直後と投与60分後で測定した。組織内白金濃度は、腎臓で最も高値を示し、舌と肺の白金濃度は静脈投与で有意に高値であった。腫瘍内白金の AUC (area under the curve) は動注法で静注の約1.4倍であった。腫瘍内白金濃度を高値に保ちつつ、腎臓内白金濃度を低値とする投与法は、CDDP 0.83 mg/kg を15分間で動注する方法であるとの結論を得た。

(平成10年10月24日受理)

## Basic Studies on Selective Intra-arterial Injection of Cisplatin (CDDP) — Comparative Studies of Tissue Concentrations of Platinum in Tumors and Other Organs —

Toshihiro MORI

Comparative pharmacokinetic studies of tissue concentrations and plasma concentrations following selective intra-arterial and intravenous injection of CDDP in mature female rabbits with VX 2 rabbit carcinoma implanted in the lower leg were carried out. Twenty eight selective intra-arterial injections of 0.83 or 1.67 mg/kg CDDP to the rabbits were made through the right femoral artery at the branching area of the right saphenous artery and 28 intravenous injections of 0.83 or 1.67 mg/kg CDDP were made through the left auricular vein. Each injection was administered for 15 or 30 minutes by a micro-infusion pump. Pharmacokinetic studies were carried out at 0, 5, 10, 15, 30 and 60 minutes after termination of the CDDP injection, and revealed the same characteristics between intra-arterial injections and intravenous injections. Measurement of platinum concentrations in the tumor, muscles around the tumor, the liver, kidney, lung, uterus and

tongue were carried out at 0 and 60 minutes after termination of CDDP injection. Platinum concentrations were the highest in the kidney. Those in the tongue, lung and uterus after intravenous injection, were significantly high. The area under the platinum-time curve (AUC) of tissue concentrations in the lung with intravenous injection, was about twice as high as that with selective intra-arterial injection. The AUC in the tumors with selective intra-arterial injection was about 1.4 times higher than that with intravenous injection. In the group receiving selective intra-arterial injection of CDDP 0.83 mg/kg for 15 minutes, the platinum concentration in the tumor was the highest and in the renal tissue was the lowest. (Accepted on October 24, 1998) *Kawasaki Igakkaishi* 24(4): 211-219, 1998

**Key Words** ① CDDP ② Selective intra-arterial injection  
③ Tissue platinum concentrations ④ VX 2 Rabbit carcinoma

## 緒 言

各種悪性腫瘍に対する治療法として、手術療法や放射線療法とともに、化学療法は広く施行されている治療法である。そして、化学療法は種々の投与方法が試みられており、中でも局所動注療法は、その有用性に関する報告も多く認められている<sup>1)~3)</sup>。しかしながら、薬剤選択・投与量などは未だ確立されておらず、静注法を参考に抗癌剤およびその投与量を決定し、局所動注療法が施行されているのが現状である。近年、カテーテルの進歩とともに悪性腫瘍に対し超選択的動注療法が可能となり、それに伴って頭頸部癌および子宮癌に対しシスプラチン(cis-diamminedichloroplatinum (II), 以下CDDP)の超選択的動注療法が施行され、静注療法に比し抗腫瘍効果が大きいとの報告も認められる<sup>4)~8)</sup>。しかし、投与方法、投与量、注入時間について抗癌剤の組織内分布を正確に評価した報告はほとんどない。そこで、今回家兎下腿にVX 2腫瘍を作製し、本腫瘍に対しCDDPの選択的動注療法を施行し、血漿中白金(Pt)濃度と、腫瘍および他の正常組織内白金濃度を測定し、静注療法との組織内分布を比較検討した。

## 対象および方法

### (1) 実験腫瘍(家兎 VX 2 腫瘍)の作製

家兎 VX 2 腫瘍の作製は、継代培養している VX 2 腫瘍を無菌的に摘出し、ホモジネート後、滅菌 phosphate buffered saline (PBS) を加えガーゼで濾過し、1500 RPM で10分間遠心する。次に上清を除去し滅菌 PBS で約 5 倍に希釈した VX 2 腫瘍含有液 0.2 ml (腫瘍細胞数  $1.0 \times 10^8$  個) を平均体重 3 kg (2.5~3.5) の雌の家兎の右下腿(背側)に移植した。移植後14日目に腫瘍径が 2~2.5 cm に発育し、被膜に包まれた状態の腫瘍を実験に用いた。

なお、本実験は、川崎医科大学動物実験委員会の承認(第94-020, 95-028, 96-026, 97-016号)を受け、川崎医科大学動物実験指針に基づき実施された。

### (2) 実験方法

前処置として、VX 2 腫瘍移植家兎の左耳静脈に 22 G の留置カテーテルを用い血管を確保した後、生理食塩水(100 ml, 50 ml/h)を前負荷した。麻酔は、pentobarbital sodium 2.5 mg/kg で導入し、笑気 2 l/min, 酸素 2 l/min で維持した。対象は動注・静注群ともに各々 28羽である。内訳は Table 1 に示す。

#### 1) 静注法 (IV)

静脈投与は左耳静脈の点滴ルートから前負荷終了後、マイクロシリンジポンプを用いて CDDP 1.67 mg/kg を 15 分間 (以下 1.67/15, IV とする), 30 分間 (以下 1.67/30, IV とする) で、0.83 mg/kg を 15 分間 (以下 0.83/15, IV とする) で投与した。



**Table 1.** 1) Sampling data for plasma concentrations of Total-Platinum and Ultra-filterable free platinum

dose (mg)	n	via	infusion time (min)	sampling time (min) (after administration)
2.5	7	ia	15	0
2.5	7	iv	15	0
5	7	ia	15	0, 5, 10, 15, 30, 60
5	7	iv	15	0, 5, 10, 15, 30, 60
5	7	ia	30	0, 5, 10, 15, 30, 60
5	7	iv	30	0, 5, 10, 15, 30, 60

ia : intra-arterial injection, iv : intravenous injection

## 2) Sampling date of Platinum concentrations

(tumor, muscles around the tumor, tongue, lung, liver, kidney, uterus)

dose (mg)	via	infusion time (min)	sampling time (after administration)	
			0 min	60 min
2.5	ia	15	○ (n = 7)	/
2.5	iv	15	○ (n = 7)	/
5	ia	15	○ (n = 7)	○ (n = 7)
5	iv	15	○ (n = 7)	○ (n = 7)
5	ia	30	/	○ (n = 7)
5	iv	30	/	○ (n = 7)

○ : sampling (+), / : sampling (-)

## 2) 動注法 (IA)

大腿動脈より直接分枝する伏在動脈に24 G 留置カテーテルを逆行性に挿入し、先端が大腿動脈との分枝部より末梢に位置するように結紮固定した (Fig. 1A, B)。腫瘍の栄養動脈は主として大腿動脈から分枝する無名動脈と後大腿動脈であり、腫瘍と同側の伏在動脈より選択的動注が可能であった<sup>9)~11)</sup>。動脈投与は前負荷終了後、右伏在動脈からマイクロシリンジポンプを用いて、CDDP 1.67 mg/kg を15(以下1.67/15, IA とする)、30分間 (以下1.67/30, IA とする) で、0.83 mg/kg を15分間 (以下0.83/15, IA) で投与した。

## 3) 検体材料および測定方法

### a) 白金濃度測定方法

血漿中の白金濃度は、各時間で採取した血漿を限外濾過 (Amicon® micropartition system MPS-1) し、flameless atomic absorption spectrophotometry (原子吸光法) を用いて Ultra-filterable free Pt (UF-Pt) を測定した<sup>12)</sup>。Total-Pt

も採取した血漿を上記方法を用いて測定した。組織内白金濃度は採取した組織全てをミキサーでペースト状になるまでホモジネートし、1 g 採取する。それに60%過塩素酸1 ml と硝酸10 ml を加え、加熱し組織を溶解する。そして、残存溶解物に10%塩酸を加え、総量を10 ml にし、上記方法を用いて測定した。

### b) 採血方法

右総頸動脈に留置したカテーテルより採血し前述の方法にて血漿中の Total Platinum (Total-Pt) および Ultra-filterable free Pt (UF-Pt) 濃度を測定した。CDDP 1.67 mg/kg 投与群は、投与直後、投与終了 5, 10, 15, 30, 60分後に、0.83 mg/kg 15分間投与群は投与直後に採血し Total-Pt と UF-Pt を測定した (Table 1)。そして、Total-Pt と UF-Pt の  $C_{max}$  (注入終了直後濃度)、 $T_{1/2}$  (半減期)、台形近似法により AUC (area under the curve, 血中濃度-時間曲線下面積) を求めた。

### c) 組織内白金濃度

腫瘍、腫瘍周囲筋、舌、肺 (右下葉)、肝、左腎、子宮の組織内白金濃度を測定した。CDDP 1.67 mg/kg の15分間投与群は、投与終了直後と投与60分後に、CDDP 1.67/30投与群は投与60分後に犠牲死させ測定した (Table 1)。CDDP 0.83/15投与群は投与直後に白金濃度を測定した。また、CDDP 1.67/15の組織内 AUC を求めた。

解析の対象は、静注療法、動注療法における血漿中および組織内白金濃度を①投与経路 ②投与量 (0.83, 1.67 mg/kg)、③注入時間 (15, 30分) の各要因間の比較について、投与経路-投与量、投与経路-注入時間の2つの組について、二元配置分散分析 (ANOVA) により、検定を行った。有意水準 ( $\alpha$ ) は5%とし、一元配置分散分析 (ANONVA) で各要因に有意差が認められた場合には、各群毎の対比較を行い、異なる群の組を推定した。

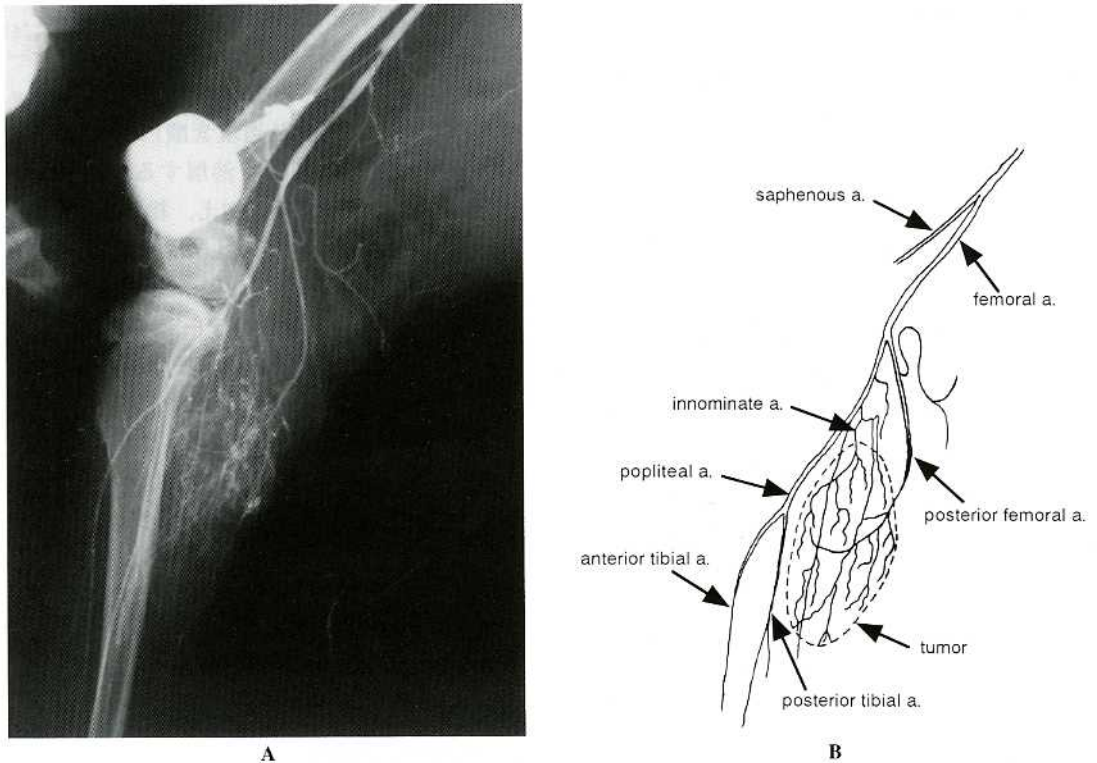


Fig. 1. Angiogram of a rabbit VX 2 tumor made via the saphenous artery shows a hypervascular tumor supplied by the popliteal artery (A) and the schema of the angiogram (B).

## 結 果

### (1) 血漿中白金動態

CDDP 1.67 mg/kg 投与時の動注と静注における UF-Pt の血漿中濃度を示す (Fig. 2).

IV 1.67/15, 30 の  $C_{max}$  の値は, 3.57, 2.92  $\mu\text{g Pt} \cdot \text{h/ml}$  で, 動注ではそれぞれ 4.09, 2.52  $\mu\text{g Pt} \cdot \text{h/ml}$  とどちらも 15 分間投与群の方が高値を示した ( $p = 0.00010$ ). 15 分間投与群, 30 分間投与群における UF-Pt 濃度は, 動注と静注における有意差はなかった (Fig. 2).

Total-Pt に関しても, UF-Pt と同様の血中動態を示した. 各投与条件における UF-Pt について, AUC を計算した. AUC は投与開始から 15 分間あるいは 30 分間投与の注入終了後 60 分まで (AUC 60 min) を求めた. Total-Pt と UF-Pt の AUC は, 動注群では 15 分間投与の方が 30 分間投与に比べ高値を示し, 静注群では 30 分間投

与の方が高値であったが投与経路の比較では有意差はなかった.  $T_{1/2}$  に関しては, 動注群の 15, 30 分間投与はそれぞれ 18.3, 17.0 分, 静注群ではそれぞれ 20.1, 20.2 分と有意差はなかった.

### (2) 組織内白金濃度

CDDP 0.83, 1.67/15 における, 投与直後および CDDP 1.67/15, 30 における投与 60 分後の各組織内濃度を示す (Fig. 3).

これらの結果, 1) 投与経路間の比較で, 静注群の投与終了直後の舌, 肺, 子宮で動注群に比し, 有意 (各  $P = 0.0394, 0.0002, 0.0296$ ) に高値であった. また, 肺は投与終了後 60 分においても静注群で有意 ( $P = 0.0115$ ) に高値を示した. 2) 注入時間の比較において, 動注の 15 分間投与群の投与終了後 60 分における腫瘍と子宮で有意 (各  $P = 0.0049, 0.0082$ ) に高値であった. 3) 投与量の比較において, 腫瘍, 肺では有意差は認められなかったが, CDDP 1.67 mg/kg の投与終了直後で, 子宮は静注群で有



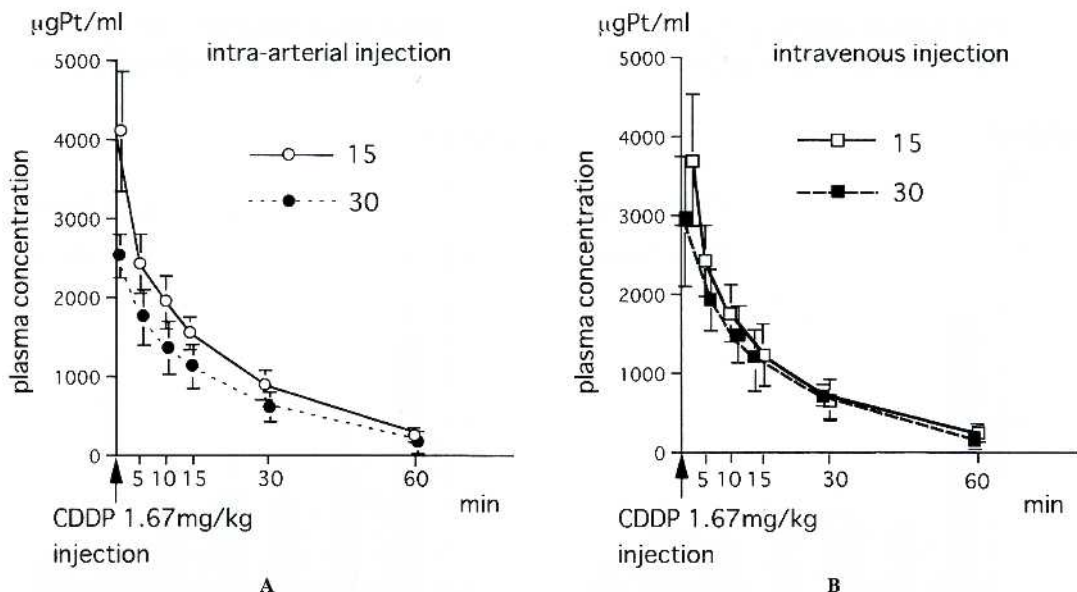


Fig. 2. Concentration-time curve of ultra-filterable free platinum (UF-Pt), Plasma concentration-time profiles for UF-Pt in a VX2 rabbit after administration of 1.67 mg/kg of Cisplatin by intra-arterial injection (A) and intravenous injection (B). (Open circles : 15 minutes infusion, closed circles : 30 minutes infusion, Open squares : 15 minutes infusion, closed squares : 30 minutes infusion)

意 ( $P = 0.033$ ) に高値であった。

次に CDDP 1.67/15 の組織内 AUC を求めた。注入終了直後と終了後 60 分の測定が実施されている投与条件について、各時点の平均 Pt 濃度を用いて、注入開始から終了後 60 分までの AUC ( $AUC_{60min}$ ) を算出し、CDDP 1.67/15 注入時の各組織の平均 AUC を示した (Fig. 4)。肺内白金の AUC は、静脈投与で動注の約 2 倍であった。腫瘍内白金の AUC は動注で静注の約 1.4 倍であった。

## 考 察

本邦で臨床使用可能な代表的プラチナ製剤は、CDDP とカルボプラチン (cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II), 以下 CBDCA) 等であるが、活性化反応速度および DNA への結合速度<sup>13)</sup> が CDDP が CBDCA に比し非常に速いため、CDDP が動注に適していると考え、CDDP を実験に用いた。家兎 VX2 下腿腫瘍における動注実験の報告は散見されるが<sup>9)~11)</sup>、VX2 腫瘍に対する選択的動注療法と

静注療法の影響の報告はない。今回著者は、腫瘍内白金濃度を上昇させることにより、高い抗腫瘍効果が期待できるということをも前提条件に実験を行った。

### (1) 血漿中白金動態

血漿中白金動態は、投与後 60 分間と短時間の観察であるが、血漿中の Total-Pt と UF-Pt を動注と静注において比較検討したが、有意差を認めず、立山らおよび藤田らとほぼ同様の結果であった<sup>14), 15)</sup>。Total-Pt および UF-Pt の  $C_{max}$  は動注、静注ともに 15 分間投与の方が 30 分間投与に比べ有意に高値であった ( $p = 0.0017, 0.0010$ )<sup>16)</sup>。血漿中 Total-Pt と UF-Pt の AUC,  $T_{1/2}$  は、投与経路間で有意差はなかった。これは、選択的動注の標的臓器である VX2 腫瘍の容量が CDDP 1.67 mg/kg の投与量に比し過小であるために、白金の腫瘍への取り込み量が少なく残りの白金が全身に循環し、投与経路間で有意差が出なかったと思われる。

### (2) 組織内白金濃度

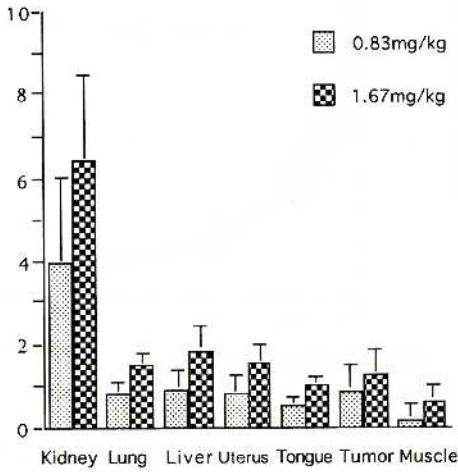
#### 1) 腫瘍内白金濃度

CDDP 1.67 mg/kg の 15 分間投与群と 30 分間

intra-arterial injection (for 15 min)  
(immediately after administration)

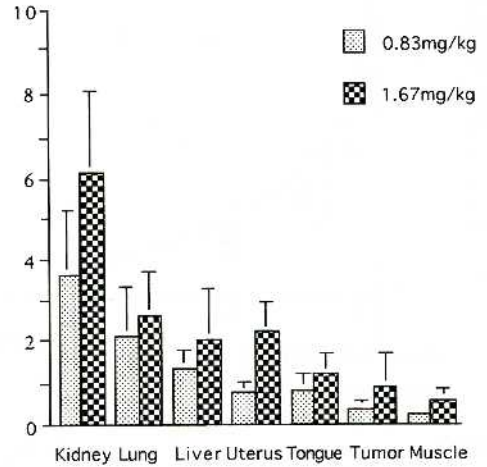
intravenous injection (for 15 min)  
(immediately after administration)

$\mu\text{g/gwet}$



A

$\mu\text{g/gwet}$

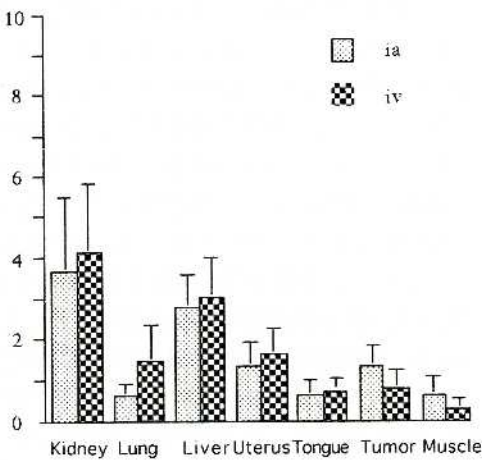


B

CDDP 1.67mg/kg for 15 min  
(60 min after administration)

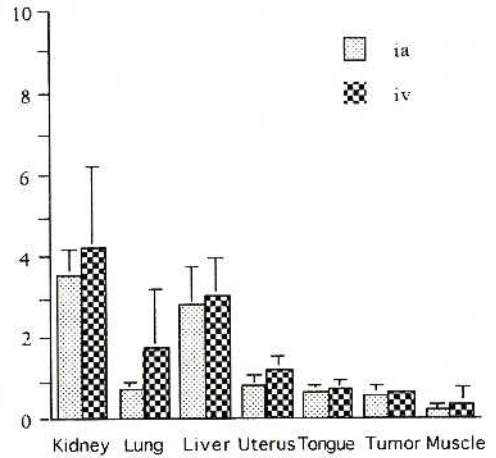
CDDP 1.67mg/kg for 30 min  
(60 min after administration)

$\mu\text{g/gwet}$



C

$\mu\text{g/gwet}$



D

Fig. 3. Platinum concentrations in the tumor, muscles around the tumor, lung, liver, kidney, tongue and uterus  
ia : intra-arterial injection  
iv : intravenous injection

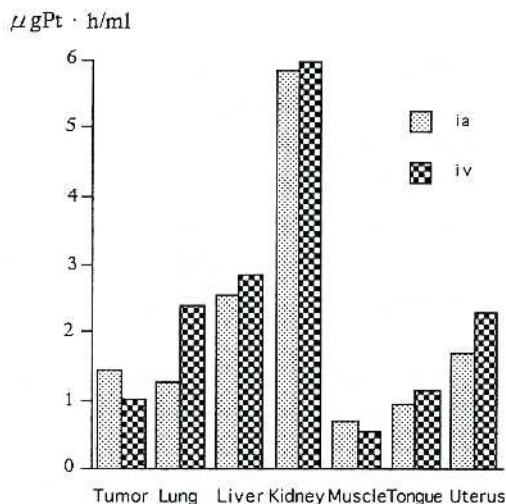


Fig. 4. Mean AUC in each tissue after injection of CDDP 1.67 mg/kg for 15 minutes  
ia : intra-arterial injection  
iv : intravenous injection

投与群では、投与経路にかかわらず、15分間投与群で腫瘍内白金濃度（投与終了後60分）が高値を示した。腫瘍内白金濃度が高値を示す投与群における他臓器への影響を観察することを目的としたため、CDDP 0.83 mg/kg 投与群は、15分間投与群のみの実験とした。

腫瘍内白金濃度は投与経路間で有意差は認めなかったものの、CDDP 1.67/15注入時の腫瘍内 AUC を見ると、動注1.44  $\mu\text{gPt} \cdot \text{h/ml}$  と静注1.02  $\mu\text{gPt} \cdot \text{h/ml}$  に比べ高い傾向にあった (Fig. 4)。CDDP 1.67 mg/kg 投与の場合、投与終了後60分の腫瘍内白金濃度は、動注の15分間投与群で1.35  $\mu\text{g/g wet}$  と全ての投与群の中で最も高値を示し、動注の場合15分間投与が30分間投与に比べ有意に高値 ( $p = 0.0049$ ) であった (Fig. 3C, D)。CDDP 1.67/15投与群における、投与終了後60分の腫瘍周囲筋内白金濃度は同様に0.66  $\mu\text{g/g wet}$  と最も高値を示した (Fig. 3C)。つまり、投与終了後60分の組織内濃度の検討では、動注領域以外は静注法の組織内濃度が高く、腫瘍とその周囲筋のみが選択的動注で白金濃度が高値を示した。しかし、CDDP 1.67/30投与群の投与終了後60分の組織内濃度を見ると、肺以外は動注と静注における有意差はなかった。つまり、動注による薬剤分布は腫瘍組織のみでは

なく、周囲の正常筋組織にもより多く分布する。高田<sup>17)</sup>によると、分岐する動脈がカテーテル先端より腫瘍寄りに多数ある時には、注入速度を速める方がよいと報告している。本実験は腫瘍へ超選択的ではなく、選択的に動注しているため投与速度の速い15分間投与の動注群における腫瘍内白金濃度が高値となったと考察される。

CDDP 0.83 と1.67 mg/kg 投与群の投与終了直後の腫瘍内濃度を比較すると、CDDP 1.67/15, IA が1.23  $\mu\text{g/g wet}$  と最も高値だが、CDDP 0.83/15, IA の0.85  $\mu\text{g/g wet}$  と有意差はなかった (Fig. 3A, B)。

## 2) 他臓器組織内濃度

肺内白金濃度は投与終了直後、投与終了後60分ともに、静注群で有意に高値を示した ( $p = 0.0002, 0.01115$ ) (Fig. 3A~D)。本結果は、立山らも述べているように<sup>14)</sup>、CDDP の初回通過効果が生じ、CDDP 投与のごく早期に free Pt が組織内に移行したと考えられる。

腎内白金濃度は、投与経路間で有意差はなく、CDDP 0.83 mg/kg 投与群で最も低かった (Fig. 3A, B)。また、投与時間でも有意差はなかった<sup>18)</sup> (Fig. 3C, D)。15分間投与群において、投与直後の組織内白金濃度を各投与群で比較すると、動注、静注ともに排泄臓器である腎内白金濃度が最も高値を示し、動注群では肝が、静注群では肺が次に高値であった (Fig. 3A, B)。肝臓が高値を示したのは、肝臓が CDDP の代謝に関与するためと考えられる<sup>19)</sup>。

CDDP 0.83/15, IA では、腫瘍内白金濃度が三番目に高値を示し、子宮、肺、舌、腫瘍周囲筋と続くが (Fig. 3A)、CDDP 1.67/15, IA では、三番目に子宮が、次に肺、腫瘍、舌、腫瘍周囲筋 (Fig. 3A) と15分間静注群の組織内白金濃度と類似している。これらのことより、各臓器の血流量や CDDP の移行性と残留性が非常に関与しており<sup>18)</sup>、腫瘍に対し選択的動注を行っているとはいえ、CDDP の投与量が標的臓器に対し大量投与すると腎、肝以外の臓器の白金濃度は静注と同じ様に高くなると思われる。以上より、CDDP の抗腫瘍効果が組織内白金濃度に



依存するという前提の基に、本実験結果より、腫瘍に対する選択的動注は、CDDP 0.83 mg/kg の15分間動注群が腎への副作用を軽減し、腫瘍内白金濃度を高くすることが可能であると示唆された。

## 結 語

- 1) CDDP の選択的動注療法と静注療法における標的腫瘍と他臓器における組織内白金濃度を比較検討するために28羽ずつの家兎を使用し、血漿中 Pt 動態、腫瘍およびその周囲筋、腎、肝、肺、舌、子宮の白金濃度を測定した。
- 2) 血漿中 Total-Pt と UF-Pt は動注と静注法における血中動態の有意差はなく、きわめて類似していた。
- 3) 標的臓器である腫瘍組織に対し、CDDP 0.83 mg/kg を15分間で選択的動注療法することにより、腫瘍内白金濃度を静注療法に比べ高値に保つことができ、1.67 mg/kg 動注群と同

等の効果が期待できると示唆された。

4) CDDP 1.67 mg/kg を15分間で選択的動注療法を施行した時の腫瘍以外の組織内白金濃度は、CDDP 0.83 mg/kg の15分間動注群と比較し静注群と類似していた。

5) 肺内白金の AUC は、静脈投与が動脈投与の2倍であったが、これは静脈投与で肺における初回通過効果が生じたと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導、御検閲を賜りました川崎医科大学 放射線医学教室(診断)梶原康正教授に深謝いたします。また、御協力いただきました放射線医学教室の諸兄に深く感謝します。

なお、本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(7-305, 8-302)と平成7年度私立大学等経常費補助金特別補助(高度化の推進)大学院重点特別経費学生分の補助によって行われたものである。

本論文の要旨は、第56回日本医学放射線学会総会(平成9年4月、横浜)において発表した。

## 文 献

- 1) 安藤和夫, 小田切邦雄, 北村達夫, 山下浩介, 土井内恒宏, 木下隆広, 妹尾健五: 子宮頸癌放射線治療後の局所再発に対する balloon-occluded arterial infusion chemotherapy について. 日医放線会誌 58: 1-6, 1998
- 2) 大杉文雄, 山田哲久, 多田信平: 進行子宮頸癌における CDDP 少量連日動注療法-骨盤内血行改変術とリザーバーの有用性-. 日医放線会誌 55: 380-389, 1995
- 3) 高安幸生, 井上淳一, 山野理子, 中尾宣夫: 特集・各種悪性腫瘍に対する動注化学療法-適応と限界-転移性肝癌. 日血管造影・Intervent Radiol 研究会誌 13: 304-307, 1998
- 4) Imai S, Kajihara Y, Munemori O, Kamei T, Mori T, Handa T, Akisada K, Orita Y: Superselective cisplatin (CDDP) - carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers. Eur J Radiol 21: 94-99, 1995
- 5) Korogi Y, Hirai T, Nishimura R, Hamatake S, Sakamoto Y, Murakami R, Baba Y, Arakawa A, Takahashi M, Uji Y, Taen A: Superselective intraarterial infusion of cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth: Preliminary clinical experience. AJR 165: 1269-1272, 1995
- 6) Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, Seagren S, Berson A, Howell SB: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. Head Neck 14: 364-371, 1992
- 7) 永田 靖, 小久保雅樹, 光森通英, 藤原一央, 奥野芳茂, 斉藤秀和, 平岡真寛, 片岡信彦, 小西郁生: 特集・各種悪性腫瘍に対する動注化学療法-適応と限界-子宮頸癌. 日血管造影・Intervent Radiol 研究会誌 13: 308-315, 1998
- 8) 平井俊範, 興招征典, 高橋睦正, 宇治保義, 田縁 昭: 特集・各種悪性腫瘍に対する動注化学療法-適応と限界-頭頸部癌-口腔癌を中心に-. 日血管造影・Intervent Radiol 研究会誌 13: 278-284, 1998



- 9) 大槻修平, 佐古正雄, 広田省三: 温熱療法の血管系に及ぼす影響に関する実験的研究-特に家兔 VX-2 腫瘍における血管造影並びに組織像との対比による検討-. 日医放線会誌 48: 130-143, 1988
- 10) 本間 稔, 須田博喜, 江部和勇, 畠中雅夫, 中西 敬: 家兔 VX-2 下腿腫瘍に於ける簡便な動注および血管造影法. 日医放線会誌 50: 426-428, 1990
- 11) 伊東克能, 藤田岳史, 本間 稔, 佐々井一彦, 中西 敬: Lipiodol の MR 画像に及ぼす影響-家兔 VX-2 腫瘍に対する Lipiodol 動注 dynamic MRI による検討-. 日医放線会誌 53: 596-598, 1993
- 12) LeRoy AF, Wehling ML, Sponseller HL, Friauf WS, Solomon RE, Dedrick RL: Analysis of platinum in biological materials by flameless atomic absorption spectrophotometry. Biochem Med 18: 184-191, 1977
- 13) Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA, Roberts JJ: Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: Evidence that cis-Diamminedichloroplatinum (II) and cis-Diamine- (1,1-cyclobutane-dicarboxylato) platinum (II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. Cancer Res 46: 1972-1979, 1986
- 14) 立山一郎, 森 崇英, 富永敏朗, 紙谷尚之, 松本貞夫, 下山直樹: CDDP 動注法と静注法における Platin の性器組織内濃度および血中・尿中動態の比較研究. 日癌治療会誌 22: 614-620, 1987
- 15) 藤田俊生, 松岡加津子, 神代 昭, 中島嘉助, 篠原文彦: 第 8 回日本臨床薬理学会・Cisplatin の静脈および動脈投与時の体内動態. 臨薬理 19: 115-116, 1988
- 16) 陳 瑞東, 荷見勝彦: Continuous CDDP-CBDCA 投与法における Platinum の Pharmacokinetics と生化学的変動. 癌と化療 22: 653-657, 1995
- 17) 高田道夫: 特集・婦人科癌の動注化学療法-化学療法における動注療法と静注療法との比較. 産婦人科の実際 39: 213-219, 1990
- 18) 宮崎康二, 島田 清, 岡村 均, 福島昭二, 中野真汎: 日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究会第 3 回学術集会記録集-子宮癌に対するシスプラチン動注療法における至適動注速度についての検討. Oncol Chemother 7: 96-99, 1991
- 19) 栃木達夫, 小野久仁夫, 吉田和行, 星 宣次, 折笠精一, 今井克忠: Cisplatin 投与後における Platinum のヒト組織内濃度について. 癌と化療 15: 269-275, 1988