

## Dis-diammine dichloroplatinum を中心とした 多剤併用化学療法における腎毒性の検討

I. LLC-PK<sub>1</sub> 細胞に対する CDDP, ADM, CPM, VCR および MTX の殺細胞効果  
とラットに対する CAP 療法および M-VAC 療法における臓器毒性について

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

林 美 樹

### NEPHROTOXICITY OF CIS-DIAMMINE DICHLOROPLATINUM BASED COMBINATION CHEMOTHERAPY

#### I. CYTOTOXIC EFFECTS OF CDDP, ADM, CPM, VCR AND MTX ON LLC-PK<sub>1</sub> CELLS AND ORGAN TOXICITIES OF CAP AND M-VAC REGIMENS IN RATS

YOSHIKI HAYASHI

*Department of Urology, Nara Medical University*

Received October 1, 1997

*Abstract:* The present investigation was conducted to examine the nephrotoxicity of CDDP based combination chemotherapy.

In experiment I, cytotoxic effects of single chemotherapeutic agents, CDDP, ADM, CPM, VCR and MTX on LLC-PK<sub>1</sub> cells, proximal renal tubular cells in pig, were examined using MTT assay. CDDP, ADM, CPM and VCR showed dose-dependent cytotoxicities; however, MTX showed mild cytotoxicities in high dose levels.

In experiment II, the nephrotoxicity of single administration of those chemotherapeutic agents were examined in F 344 rats. Each drug was administered by intraperitoneal injection according to combination chemotherapeutic regimens of CAP and M-VAC which were clinically used. Rats were sacrificed at 3, 4 or 10 weeks after the final cycle and major organs were examined histopathologically. In all groups, no organic toxicities were noted histopathologically except for CDDP groups in which reversible nephrotoxicity was observed.

In experiment III, the nephrotoxicity of combination chemotherapeutic regimens, CAP and M-VAC were examined in F 344 rats. In CAP groups, rats were divided into 2 groups: 3 or 5 cycles of CAP treated groups. Rats were sacrificed at 3 or 10 weeks after the final cycle and major organs were examined histopathologically. The group of animals treated with 5 cycles of CAP showed severe degeneration of proximal convoluted tubules and proliferation of renal tubules significantly more than those treated with 3 cycles. In M-VAC groups, rats were divided into 2 groups: 2 or 3 cycles of M-VAC treated groups. Rats were sacrificed at 4 or 10 weeks after the final cycle and major organs were examined histopathologically. All groups of animals treated with M-VAC showed proliferation of

renal tubules.

These results indicated that severe changes of the kidney was the most important toxicity in CAP. The renal toxicity of M-VAC was not severe compared with that of CAP.

### Index Terms

CDDP, LLC-PK<sub>1</sub> cells, CAP, M-VAC, nephrotoxicity

## 緒 言

泌尿器科領域における癌化学療法の治療成績は、1977年以降 cis-diammine dichloroplatinum(以下 CDDP と略す)を中心とした多剤併用化学療法の導入により著しく向上した<sup>1-3)</sup>。しかし、CDDP には腎毒性、悪心や嘔吐を中心とする消化器症状および骨髄障害などの重篤な副作用が知られており、とくに腎においては重金属中毒と同様の急性尿管壊死をきたすこと<sup>4)</sup>、さらに主排泄経路が腎であるため、初期では近位尿管の障害、その後は蓄積性の障害として糸球体の変化も認められるといわれている<sup>5-7)</sup>。すなわち、CDDP はこの腎障害が癌化学療法における dose limiting factors<sup>8)</sup>といわれており、腎機能低下を有する症例では、CDDP 投与量の減量などにより腎機能障害の進行を予防するなどの処置がとられるために、十分な抗腫瘍効果を期待できないことがある。とくに泌尿器科領域では、精巣腫瘍を除いては、一般に高齢者に悪性腫瘍の発生頻度が高いことなどから腎機能障害を有する症例も多く、多剤併用化学療法を施行するに際して、化学療法剤の中心となる CDDP の投与量の決定に難渋することも少なくない。

一般に癌化学療法にともなう腎障害の主な原因としては、化学療法剤による腎尿管の直接障害<sup>4-7)</sup>、尿管や集合管で薬剤が結晶化し沈着することによる障害、溶血性尿毒症症候群をおこすもの、抗利尿ホルモン分泌異常症候群の発症するもの、および抗腫瘍効果の結果生ずる尿酸性腎症などがあることがよく知られており<sup>9)</sup>、とくに、腎尿管を直接的に障害し、腎機能障害を発生する代表的なものが CDDP である。抗腫瘍効果が高く、有用性のある CDDP を含む代表的な多剤併用化学療法の泌尿器科領域で用いられている regimen としては、Einhorn ら<sup>1)</sup>が進行性精巣腫瘍に用いた CDDP, Vinblastine および Bleomycin による多剤併用化学療法(PVB療法)、その後 salvage chemotherapy として、また最近では first line chemotherapy として用いられている Bleomycin, Etoposide および CDDP の多剤併用化学療法(BEP療法)<sup>10)</sup>などがあり、進行性精巣腫瘍の約 80% は CDDP を中心とした多剤併用化学療法で治癒せしめ

ることが可能とまでになっている<sup>11)</sup>。一方、尿路移行上皮癌などに対しては、Sternberg, J. J. ら<sup>12)</sup>により最初に報告された Cyclophosphamide, Adriamycin および CDDP の多剤併用化学療法(CAP療法)と Sternberg, C. N. ら<sup>13)</sup>による Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin および CDDP による多剤併用化学療法(M-VAC療法)がある。

しかし、尿路移行上皮癌はそのほとんどが、高齢者で、また多剤併用化学療法に用いられる CDDP 以外の Adriamycin, Vinblastine, Methotrexate および Cyclophosphamide にもそれぞれ重篤ではないが、腎毒性を有するとの報告がある<sup>14-18)</sup>。著者らは欧米の臨床効果をもとに、患者の同意を得て浸潤性尿路移行上皮癌症例に CAP療法または M-VAC療法などを施行してきたが<sup>19)</sup>、根治的治療を目指した dose escalation を行いたい場合や、単腎症例および機能的単腎症例、さらには腎機能障害を持つ症例に対してこれらの化学療法を行う場合、CDDP の投与量の設定、また多剤併用化学療法を行う場合に、各化学療法剤それぞれの腎毒性ならびに相互作用による副作用の増強などについて基礎的にも臨床的にも明確にされた報告はみられない。

そこで、著者は本研究において、豚の近位尿管細胞に対して実際に臨床で用いられている各化学療法剤を添加して、豚の腎尿管細胞への直接障害を殺細胞効果によって検討した。また、動物を用いて臨床を行う regimen と同様の schedule に従って、CAP療法および M-VAC療法で用いられる各化学療法剤の単剤投与と多剤併用投与として CAP療法と M-VAC療法を施行し、施行後の腎を中心とした各臓器の病理組織学的検索を行ってその毒性について検討した。

## 実験材料と実験方法

### 実験 1.

#### I. 実験材料

豚の近位尿管細胞由来の LLC-PK<sub>1</sub> 細胞を用いた。LLC-PK<sub>1</sub> 細胞は、American Type Culture Collection (CRL 1392 Maryland U.S.A.)から入手し、細胞の継代は、Medium 199(M 199 大日本製薬・大阪)に 7%牛胎児

血清(Fetal Bovine Serum, FBS)(大日本製薬・[ICN社・オーストラリア]・大阪)および penicilline G 100 μg/ml と streptomycin 100 μg/ml を加えたものを細胞培養液として用い、炭酸ガス培養器中(5% CO<sub>2</sub>, 95% air, 37°C)で行った。

II. 化学療法剤

検索した化学療法剤は、CAP療法に用いられる Cyclophosphamide, Adriamycin および Cis-diammine dichloroplatinum, また M-VAC療法に用いられる Methotrexate, Vincristine, Adriamycin および Cis-diammine dichloroplatinum で, Adriamycin(協和発酵工業・東京, 以下, ADM と略す), Cis-diammine dichloroplatinum(日本化薬・東京, 以下, CDDP と略す), Cyclophosphamide(塩野義製薬・大阪, 以下, CPM と略す), そして, in vitro の実験には CPM の代わりに 4-Hydroperoxy-cyclophosphamide(塩野義製薬・大阪, 以下, active CY と略す), Vincristine(塩野義製薬・大阪, 以下, VCR と略す)および Methotrexate(レダリー・ジャパン・東京, 以下, MTX と略す)である。

III. 実験方法

LLC-PK<sub>1</sub>細胞への殺細胞効果は、各培養用ディッシュ(径 35 mm, Falcon, NJ, USA)に LLC-PK<sub>1</sub>細胞を 2×10<sup>4</sup>/ml に調整して 1 ml ずつ分注し、2 日間培養した後、各薬剤を最終濃度 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-1</sup>, 1.0 μg/ml になるように加え、96 時間培養後、薬剤を含まない正常培地で 24 時間培養して MTT assay<sup>20)</sup>を用い、cell growth inhibition rate を測定した。

実験 2.

I. 実験材料

10 週齢の Fischer 系 344 雄性ラット(日本チャールズ・リバー・神奈川)200 匹を用いた。動物は、プラスチックケージにて 1 ケージに 5 匹とし、温度 22°C, 湿度 77%

の空調システム動物室にて飼育し、水および飼料は自由に摂取せしめた。飼料は繁殖用市販標準飼料(MF, オリエンタル酵母・東京)および CRF-1, 日本チャールズリバー・神奈川)を用いた。

II. 化学療法剤

化学療法剤としては CPM, ADM, VCR, MTX および CDDP を用いたが、各化学療法剤の投与量は、教室の Babaya ら<sup>21)</sup>が N-butyl-N-4-hydroxybutyl nitrosoamine 投与によるラットの膀胱発癌実験における各種化学療法剤の抑制効果を検討した際に設定した薬剤投与量を参考にして、腹腔内投与法におけるラットの LD<sub>50</sub> の 1/10 量を標準投与量として、臨床に用いられる CAP 療法および M-VAC 療法に対応した投与量を設定した。

すなわち、CAP 療法としては CPM 10 mg/kg b. wt., ADM 1 mg/kg b. wt. および CDDP は臨床において大量投与として用いられる 120 mg/m<sup>2</sup> に対応した 2.4 mg/kg b. wt., そして M-VAC 療法としては MTX 2 mg/kg b. wt., M-VAC 療法に際して Vinblastine の代わりに奈良医大泌尿器科で用いている VCR 0.2 mg/kg b. wt., ADM 2 mg/kg b. wt. および CDDP 1 mg/kg b. wt. を用いて、それぞれの regimen の schedule にしたがって腹腔内投与にて実験を行った(Fig. 1.)。

なお、各化学療法剤の投与 schedule は Fig. 1. に示したごとく CAP 療法に用いる各化学療法剤は、CPM は 100 mg を生理食塩水 10 ml に、ADM は 10 mg を生理食塩水 10 ml に、CDDP は 10 mg を生理食塩水 20 ml に各々溶解した。つぎに M-VAC 療法に用いる各化学療法剤は、MTX は 10 mg を生理食塩水 10 ml に、VCR は 1 mg を生理食塩水 10 ml に、ADM は 10 mg を生理食塩水 10 ml に、CDDP は 10 mg を生理食塩水 20 ml に各々溶解して腹腔内投与した。なお、CDDP 投与時に利尿目的に

Regimen	Day						
	1	2	3	4	5	15	22
CAP							
CPM (10 mg/kg)		↓					
ADM (1 mg/kg)		↓					
CDDP (2.4 mg/kg)			↓				
M-VAC							
MTX (2 mg/kg)		↓				↓	↓
VCR (0.2 mg/kg)			↓			↓	↓
ADM (2 mg/kg)			↓				
CDDP (1 mg/kg)			↓				

Fig. 1. Regimens of CAP and M-VAC therapy

生理食塩水を添加投与する場合はラットの体重の5%に相当する量の生理食塩水を同時に腹腔内投与した。対照群は、CAP療法およびM-VAC療法において投与する容量に相当するそれぞれ5mlずつの生理食塩水を同じく腹腔内投与した。

III. 実験方法

実験は200匹のラットを無作為に40群に分けた。第1群から第18群はCAP療法に準じた投与 schedule に従って各化学療法剤の単剤投与による検討で、Fig. 2. に示すごとくである。第1群はラット5匹を用い、CPMを3週ごとに3回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第2群はラット5匹を用い、CPMを3週ごとに3回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第3群はラット5匹を用い、CPMを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第4群はラット5匹を用い、CPMを3週ごとに5回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第5群はラット5匹を用い、ADMを3週ごとに3回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第6群はラット5匹を用い、ADMを3週ごとに3回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第7群はラット5匹を用い、ADMを3週ごとに3回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第8群はラット5匹を用い、ADMを3週ごとに5回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第9群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第10群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに3回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第11群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第12群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第13群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに3回投与したのち、3週間後に屠殺したが、CDDP投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第14群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに3回投与したのち、10週間後に屠殺したが、CDDP投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第15群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺

群。第7群はラット5匹を用い、ADMを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第8群はラット5匹を用い、ADMを3週ごとに5回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第9群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第10群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに3回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第11群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺する群。第12群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、10週間後に屠殺する群。第13群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに3回投与したのち、3週間後に屠殺したが、CDDP投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第14群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに3回投与したのち、10週間後に屠殺したが、CDDP投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第15群はラット5匹を用い、CDDPを3週ごとに5回投与したのち、3週間後に屠殺

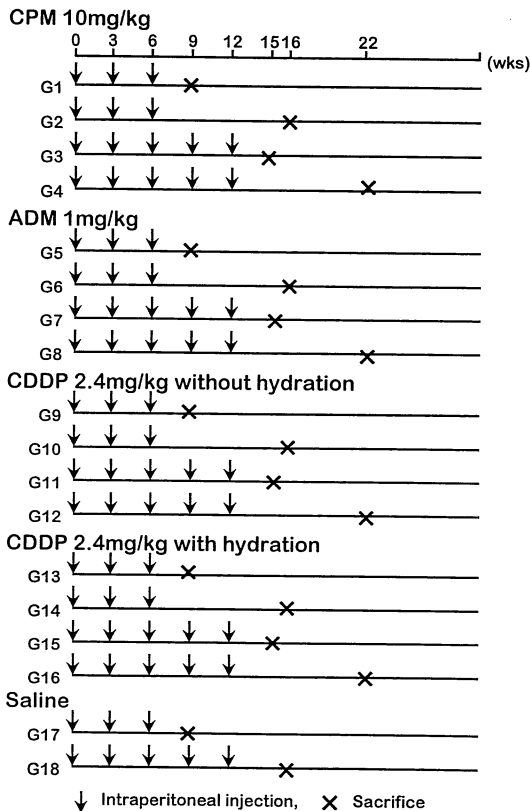


Fig. 2. Experimental Design I (CPM, ADM and CDDP: CAP)

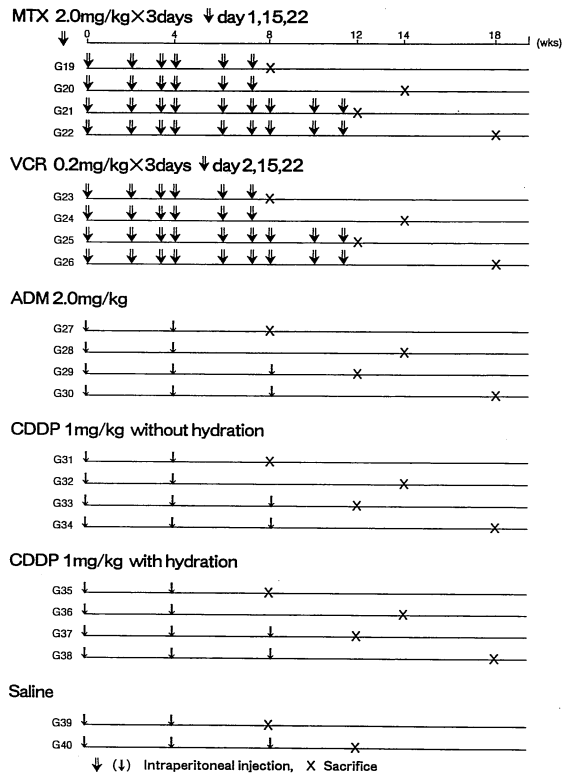


Fig. 3. Experimental Design II (MTX, VCR, ADM and CDDP: M-VAC)

したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 16 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 3 週ごとに 5 回投与したのち、10 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 17 群はラット 5 匹を用い、生理食塩水を 3 週ごとに 3 回投与したのち、3 週間後に屠殺する第 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13 および 14 群の対照群。第 18 群はラット 5 匹を用い、生理食塩水を 3 週ごとに 5 回投与したのち、3 週間後に屠殺する第 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15 および 16 群の対照群。第 19 群から第 40 群は M-VAC 療法に準じた投与 schedule に従って各化学療法剤の単剤投与による検討で、Fig. 3. に示すごとくである。第 19 群はラット 5 匹を用い、MTX を 4 週ごと day 1, 15 および 22 に計 6 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 20 群はラット 5 匹を用い、MTX を 4 週ごと day 1, 15 および 22 に計 6 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 21 群はラット 5 匹を用い、MTX を 4 週ごと day 1, 15 および 22 に計 9 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 22 群はラット 5 匹を用い、MTX を 4 週ごと day 1, 15 および 22 に計 9 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 23 群はラット 5 匹を用い、VCR を 4 週ごと day 2, 15 および 22 に計 6 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 24 群はラット 5 匹を用い、VCR を 4 週ごと day 2, 15 および 22 に計 6 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 25 群はラット 5 匹を用い、VCR を 4 週ごと day 2, 15 および 22 に計 9 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 26 群はラット 5 匹を用い、VCR を 4 週ごと day 2, 15 および 22 に計 9 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 27 群はラット 5 匹を用い、ADM を 4 週ごとに 2 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 28 群はラット 5 匹を用い、ADM を 4 週ごとに 2 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 29 群はラット 5 匹を用い、ADM を 4 週ごとに 3 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 30 群はラット 5 匹を用い、ADM を 4 週ごとに 3 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 31 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 2 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 32 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 2 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 33 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 3 回投与したのち、4 週間後に屠殺する群。第 34 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 3 回投与したのち、10 週間後に屠殺する群。第 35 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 2 回投与したのち、4 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 36 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 3 回投与したのち、4 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 37 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 3 回投与したのち、4 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 38 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 3 回投与したのち、10 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 39 群はラット 5 匹を用い、生理食塩水を 4 週ごとに 2 回投与したのち、4 週間後に屠殺する。第 19, 20, 23, 24, 27, 28, 31, 32, 35 および 36 群の対照群。第 40 群はラット 5 匹を用い、生理食塩水を 4 週ごとに 3 回投与したのち、4 週間後に屠殺する。第 21, 22, 25, 26, 29, 30, 33, 34, 37 および 38 群の対照群。

に 2 回投与したのち、10 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 37 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 3 回投与したのち、4 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 38 群はラット 5 匹を用い、CDDP を 4 週ごとに 3 回投与したのち、10 週間後に屠殺したが、CDDP 投与時に生理食塩水を腹腔内投与した群。第 39 群はラット 5 匹を用い、生理食塩水を 4 週ごとに 2 回投与したのち、4 週間後に屠殺する。第 19, 20, 23, 24, 27, 28, 31, 32, 35 および 36 群の対照群。第 40 群はラット 5 匹を用い、生理食塩水を 4 週ごとに 3 回投与したのち、4 週間後に屠殺する。第 21, 22, 25, 26, 29, 30, 33, 34, 37 および 38 群の対照群。

#### IV. 臓器毒性の病理組織学的検討

各実験群のラットは、エーテル深麻酔下に安楽死させた後に開腹し、大動脈より採血後、各臓器の肉眼的観察を行い、腎、心、肝、脾、および精巣を摘出し重量を測定した後、10%中性 formalin にて固定し、パラフィン包埋、Hematoxylin-Eosin 染色にて病理組織学的変化を検索した。

病理組織学的変化は、腎については近位尿細管の degeneration of proximal convoluted tubules(以下、PCT の変性と略す)の程度、proliferation of renal tubules(以下、腎尿細管の増生とする)の程度、giant cell の出現、fibrosis、lymphocyte および cast の出現の程度について検討した。

そのほか心では fibrosis の程度について、肝では fatty degeneration、microgranuloma、congestion および hematopoiesis の程度について、脾では hematopoiesis の程度について、精巣では精細管の萎縮の程度についてそれぞれ検索した。各臓器に病理組織学的変化を一：なし、±：ほとんどなし、+：軽度あり、2+：中等度あり、3+：強度ありの 5 段階で判定した。

#### 実験 3.

##### I. 実験材料

実験 2 と同様に 10 週齢の Fischer 系 344 雄性ラット 160 匹を用いた。

##### II. 化学療法剤

実験 2 と同じ薬剤を同じ投与量で用いた。

##### III. 実験対法

1. CAP 療法：実験群は Fig. 4. に示すごとく、80 匹のラットを無作為に 8 群に分けた。第 1 群はラット 15 匹を用い、CAP 療法を 3 週ごとに 3 cycles 施行し 3 週間後に屠殺する群。第 2 群はラット 15 匹を用い、CAP 療法を 3 週ごとに 3 cycles 施行し 10 週間後に屠殺する群。

第3群はラット15匹を用い、CAP療法を3週ごとに5 cycles 施行し3週間後に屠殺する群。第4群はラット15匹を用い、CAP療法を3週ごとに5 cycles 施行し10週間後に屠殺する群。第5群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをCAP療法の schedule に従い3回腹腔内投与したのち、3週間後に屠殺する第1群の対照群。第6群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをCAP療法の schedule に従い3回腹腔内投与したのち、10週間後に屠殺する第2群の対照群。第7群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをCAP療法の schedule に従い5回腹腔内投与したのち、3週間後に屠殺する第3群の対照群。第8群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをCAP療法の schedule に従い5回腹腔内投与したのち、10週間後に屠殺する第4群の対照群。

なお、第1群-第4群の実験についてはCDDP投与時には、ラットの体重の5%に相当する量の生理食塩水を腹腔内投与した。

2. M-VAC療法：実験群はFig. 5. に示すごとく、80匹のラットを無作為に8群に分けた。第1群はラット15匹を用い、M-VAC療法を4週ごとに2 cycles 施行し4

週間後に屠殺する群。第2群はラット15匹を用い、M-VAC療法を4週ごとに2 cycles 施行し10週間後に屠殺する群。第3群はラット15匹を用い、M-VAC療法を4週ごとに3 cycles 施行し4週間後に屠殺する群。第4群はラット15匹を用い、M-VAC療法を4週ごとに3 cycles 施行し10週間後に屠殺する群。第5群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをM-VAC療法の schedule に従い2回腹腔内投与し4週間後に屠殺する第1群の対照群。第6群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをM-VAC療法の schedule に従い2回腹腔内投与し10週間後に屠殺する第2群の対照群。第7群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをM-VAC療法の schedule に従い3回腹腔内投与し4週間後に屠殺する第3群の対照群。第8群はラット5匹を用い、生理食塩水5 mlをM-VAC療法の schedule に従い3回腹腔内投与し10週間後に屠殺する第4群の対照群。

なお、第1群-第4群の実験群についてはCDDPの投与時にはラットの体重の5%に相当する量の生理食塩水を腹腔内投与した。

IV. 臓器毒性の病理組織学的検討

実験2と同様に行った。

なお、統計学的解析は実験1では回帰近似曲線にて、実験2, 3では各臓器の絶対的および相対的臓器重量ならびに血液生化学的検査値についてはWilcoxon t検定で、さらに臓器毒性については $\chi^2$ 検定を用いた。

結 果

実験1.

各薬剤の低濃度より高濃度におけるLLC-PK<sub>1</sub>細胞に対するcell growth inhibition rateは、Table 1に示すごとくである。その結果、ADMは $R^2=0.98$ 、CDDPは $R^2=0.94$ 、active CYは $R^2=0.94$ およびVCRは $R^2=0.88$ の各信頼度で用量依存的にcell growth inhibition rateの増加が認められた。しかし、MTXのみ、 $10^{-4}$ ,

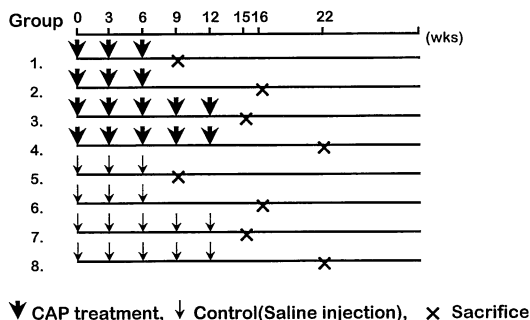


Fig. 4. Experimental Design III (CAP regimen)

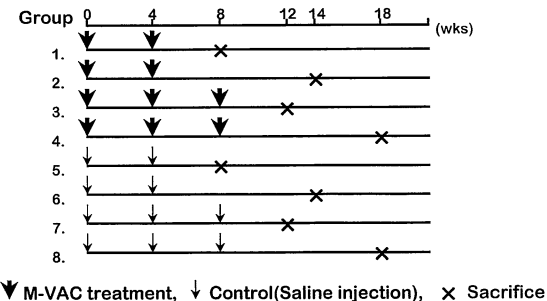


Fig. 5. Experimental Design IV (M-VAC regimen)

Table 1. Cell Growth Inhibition Rate (% inhibition)

Durg/ $\mu$ g/ml	$10^{-5}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$10^{-2}$	$10^{-1}$	1.0
ADM*	—	5.0	16.8	43.5	64.0	97.2
CDDP**	0	4.9	8.8	35.7	58.7	58.7
active CY***	—	9.0	5.3	21.5	54.0	54.0
VCR****	3.7	37.2	45.1	54.9	61.7	61.7
MTX	0	0	0	0	34.4	34.4

\* $y=23.16x-24.18$   $R^2=0.98$   
 \*\* $y=18.23x-19.69$   $R^2=0.94$   
 \*\*\* $y=21.30x-39.01$   $R^2=0.94$   
 \*\*\*\* $y=11.00x+1.02$   $R=0.88$

$10^{-3}$ ,  $10^{-2}$   $\mu\text{g/ml}$  の低濃度ではまったく inhibition は認められず, 0.1, 1.0  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度において inhibition が認められたが, ADM, CDDP, active CY および VCR と比較すると軽度であった。

#### 実験 2.

実験群および対照群の各群において薬剤投与と実験中に死亡した動物はなかった。

各群の屠殺時の体重および腎, 心, 肝, 脾および精巣

の絶対的および相対的臓器重量は各群間に差は認められなかった。

また, 屠殺時での血液生化学的検査でも各群間に差は認められなかった (Table 2)。

病理組織学的変化について, まず腎については, PCT の変性は CDDP 2.4 mg/kg b. wt. 投与群の第 9 群では軽度の変性が 4 匹 (80.0%) に認められたが, 第 10 群では認められず回復傾向が示唆された。第 11 群では軽度の

Table 2. Laboratory findings in rats treated with CPM, ADM, CDDP, MTX and VCR

Group	ALP (KAU)	GOT (K-U)	GPT (K-U)	LDH (W-U)	T.P. (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1. CPM×3→3wks	14.2±3.1	180±61	72±22	7560±642	6.7±0.2	17±3	0.5±0	138±3	5.8±1.2	101±4
2. CPM×3→10wks	14.5±0.3	154±42	62±14	6239±521	6.7±0.3	19±2	0.5±0	137±5	4.2±1.5	103±2
3. CPM×5→3wks	12.3±0.4	113±32	58±16	3088±531	6.7±0.3	19±3	0.5±0	134±4	6.3±1.2	105±2
4. CPM×5→10wks	14.8±0.8	139±31	65±21	4496±463	6.8±0.2	19±3	0.5±0.1	138±5	7.2±4.2	101±1
5. ADM×3→3wks	16.2±1.2	172±41	72±14	4214±452	6.9±0.3	18±4	0.5±0	138±4	6.8±3.1	100±4
6. ADM×3→10wks	14.3±0.9	143±41	63±19	3962±521	6.8±0.3	19±5	0.5±0.1	139±5	6.9±0.8	110±12
7. ADM×5→3wks	14.8±1.2	145±39	64±16	4124±431	6.4±0.2	18±3	0.5±0	140±8	7.2±1.2	118±24
8. ADM×5→10wks	16.8±0.9	121±41	72±22	3842±424	6.3±0.2	20±2	0.5±0	132±2	6.8±0.5	102±5
9. CDDP*×3→3wks	14.3±0.5	157±37	57±21	6552±514	6.8±0.2	16±3	0.5±0	134±3	6.3±1.2	102±10
10. CDDP*×3→10wks	16.2±0.3	144±34	56±16	4644±658	6.5±0.2	19±2	0.5±0	135±4	6.4±1.2	105±3
11. CDDP*×5→3wks	15.3±1.8	118±91	52±12	3241±491	6.7±0.3	19±3	0.5±0	134±6	5.8±1.2	102±8
12. CDDP*×5→10wks	14.3±2.3	137±31	64±13	4792±421	6.7±0.3	20±3	0.5±0.1	134±5	5.9±1.4	103±4
13. CDDP×3→3wks	15.9±2.2	144±48	51±15	5936±392	6.8±0.3	16±2	0.5±0	138±4	6.1±1.5	102±3
14. CDDP×3→10wks	16.3±4.1	136±46	58±16	4646±411	6.9±0.4	18±3	0.5±0	139±4	7.2±1.4	103±4
15. CDDP×5→3wks	17.8±3.2	118±43	59±20	2982±421	6.7±0.4	18±4	0.4±0.1	138±5	6.4±1.2	104±4
16. CDDP×5→10wks	14.5±1.3	118±49	55±20	3896±391	6.3±0.2	19±5	0.5±0	140±5	6.3±1.4	105±5
17. Saline×3→3wks	14.9±0.9	117±31	48±18	3590±351	6.5±0.3	16±3	0.4±0.1	141±5	6.4±1.0	106±6
18. Saline×5→3wks	15.3±1.2	113±36	58±14	2646±521	6.7±0.2	17±2	0.5±0	132±4	6.5±0.4	110±8
19. MTX×2→4wks	15.3±1.9	149±38	56±19	6043±421	6.8±0.2	20±3	0.5±0	135±4	6.7±1.5	115±6
20. MTX×2→10wks	13.4±1.2	125±14	54±29	4096±341	6.4±0.3	19±5	0.5±0	135±4	6.8±1.2	114±4
21. MTX×3→4wks	15.8±1.2	154±25	60±11	6544±461	6.3±0.3	21±3	0.5±0	138±8	5.8±1.2	102±8
22. MTX×3→10wks	16.8±2.3	164±31	71±21	5808±521	6.8±0.4	19±3	0.4±0	135±9	5.9±1.2	105±4
23. VCR×2→4wks	14.8±1.2	145±42	72±30	6100±551	6.4±0.3	21±5	0.5±0.1	136±8	6.1±0.4	106±5
24. VCR×2→10wks	13.4±4.1	168±34	62±14	6535±496	6.5±0.3	20±3	0.5±0.1	138±9	6.3±0.5	107±8
25. VCR×3→4wks	15.1±2.3	159±42	65±21	5680±348	6.5±0.2	21±3	0.5±0.1	134±4	6.4±0.8	108±8
26. VCR×3→10wks	14.3±0.8	156±51	57±23	5008±429	6.5±0.2	19±5	0.5±0	134±8	6.8±1.2	109±4
27. ADM×2→4wks	12.9±0.9	149±43	71±41	6036±561	6.5±0.2	19±4	0.5±0	132±10	7.1±2.2	110±5
28. ADM×2→10wks	14.8±0.8	152±46	73±31	7424±462	6.4±0.3	20±3	0.6±0	140±12	9.2±2.4	111±6
29. ADM×3→4wks	16.2±1.2	175±51	88±21	5310±421	6.3±0.4	21±4	0.5±0	140±4	9.2±2.1	121±3
30. ADM×3→10wks	15.3±1.2	164±62	58±30	3879±581	6.2±0.2	19±5	0.5±0	141±5	9.5±3.1	120±11
31. CDDP*×2→4wks	14.8±1.2	127±41	54±12	5034±1011	6.4±0.2	19±3	0.5±0	143±8	5.9±1.1	105±8
32. CDDP*×2→10wks	15.3±1.8	125±41	76±21	5021±863	6.4±0.3	20±6	0.5±0	141±8	6.2±1.2	103±4
33. CDDP*×3→4wks	14.2±1.2	164±39	72±31	4863±496	6.4±0.2	19±3	0.5±0.1	132±12	6.3±1.3	111±4
34. CDDP*×3→10wks	14.9±2.4	153±31	54±31	4931±342	6.3±0.4	18±4	0.5±0	140±4	6.4±1.4	121±5
35. CDDP×2→4wks	16.8±2.5	139±41	56±29	4346±353	6.5±0.2	19±4	0.5±0.1	115±4	6.4±1.8	101±4
36. CDDP×2→10wks	17.1±5.3	121±31	68±11	4242±422	6.4±0.3	19±5	0.5±0	142±5	6.8±1.4	102±4
37. CDDP×3→4wks	17.0±4.3	135±34	75±30	4161±411	6.3±0.4	18±3	0.5±0.1	143±6	6.9±1.5	103±4
38. CDDP×3→10wks	14.8±1.2	141±41	64±40	3956±396	6.7±0.2	18±3	0.6±0.1	142±8	7.1±1.6	105±6
39. Saline×2→4wks	14.5±0.9	98±31	75±20	3246±410	6.8±0.2	19±4	0.5±0	134±5	6.2±1.6	106±5
40. Saline×3→4wks	13.8±0.8	137±40	75±21	3577±420	6.5±0.3	19±4	0.5±0	132±3	6.3±0.8	109±4

\*without hydration

変性が1匹(20.0%),中等度の変性が2匹(40.0%)に認められたが,第12群では軽度の変性が3匹(60.0%)で中等度以上の変性は認められなかった.第13群では軽度の変性が3匹(60.0%),中等度の変性が2匹(40.0%)と全てにPCTの変性が認められたが,第14群では軽度の変性が1匹(20.0%)だけで回復傾向が示唆された.第15群では軽度の変性が3匹(60.0%),中等度が2匹

(40.0%)と全てにPCTの変性が認められたが,第16群では軽度の変性が2匹(40.0%)に認められただけで回復傾向が示唆された.MTX投与群の第21群で軽度のPCTの変性が1匹(20.0%)に認められた.

CDDP 1mg/kg b. wt.投与群の第31群では軽度のPCTの変性が1匹(20.0%),中等度の変性が2匹(40.0%)に認められたが,第32群では軽度の変性が2

Table 3. Incidence of histopathological changes of the kidney treated with CPM, ADM, CDDP, MTX and VCR

Group	Degeneration of PCT**	Proliferation of renal tubules	Giant cell	Fibrosis	Lymphocyte	Cast
	- ± + +2 +3	- ± + +2 +3	- ± + +2 +3	- ± + +2 +3	- ± + +2 +3	- ± + +2 +3
1. CPM×3→3wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
2. CPM×3→10wks	5 0 0 0 0	3 2 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
3. CPM×5→3wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
4. CPM×5→10wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
5. ADM×3→3wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
6. ADM×3→10wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
7. ADM×5→3wks	4 1 0 0 0	4 0 1 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
8. ADM×5→10wks	5 0 0 0 0	4 0 1 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
9. CDDP*×3→3wks	1 0 4 0 0	1 0 3 1 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
10. CDDP*×3→10wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
11. CDDP*×5→3wks	2 0 1 2 0	1 0 1 2 1	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	1 0 4 0 0	5 0 0 0 0
12. CDDP*×5→10wks	2 0 3 0 0	4 0 1 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	4 0 1 0 0	5 0 0 0 0
13. CDDP×3→3wks	0 0 3 2 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	1 2 2 0 0
14. CDDP×3→10wks	0 4 1 0 0	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
15. CDDP×5→3wks	0 0 3 2 0	1 3 1 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	2 2 1 0 0
16. CDDP×5→10wks	0 3 2 0 0	3 2 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	3 1 1 0 0
17. Saline×3→3wks	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
18. Saline×5→3wks	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
19. MTX×2→4wks	3 2 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
20. MTX×2→10wks	3 2 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
21. MTX×3→4wks	2 2 1 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
22. MTX×3→10wks	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
23. VCR×2→4wks	1 4 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
24. VCR×2→10wks	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
25. VCR×3→4wks	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
26. VCR×3→10wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
27. ADM×2→4wks	3 2 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
28. ADM×2→10wks	2 3 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
29. ADM×3→4wks	2 3 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
30. ADM×3→10wks	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
31. CDDP*×2→4wks	0 2 1 2 0	1 1 3 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	3 0 2 0 0
32. CDDP*×2→10wks	0 3 2 0 0	3 0 2 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	4 1 0 0 0
33. CDDP*×3→4wks	0 0 1 4 0	3 0 2 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	2 0 3 0 0
34. CDDP*×3→10wks	1 4 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
35. CDDP×2→4wks	1 1 3 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	4 1 0 0 0
36. CDDP×2→10wks	0 1 4 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	3 1 1 0 0
37. CDDP×3→4wks	0 0 5 0 0	3 0 1 1 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	3 2 0 0 0
38. CDDP×3→10wks	2 3 0 0 0	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
39. Saline×2→4wks	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
40. Saline×3→4wks	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate +3 : remarkable

\*without hydration \*\*PCT : proximal convoluted tubules



匹(40.0%)だけであった。第33群では軽度の変性が1匹(20.0%),中等度の変性が4匹(80.0%)と全てに認められたが,第34群ではPCTの変性は認められず回復傾向が示唆された。第35,36および37群では軽度の変性が3匹(60.0%),4匹(80.0%)および5匹(100%)に認められたが,第38群では認められなかった。

腎尿管の増生は,CAP療法のADM投与群の第7および第8群に軽度の増生が1匹(20.0%)ずつ認められた。

CDDP 2.4 mg/kg b. wt. 投与群の第9群では軽度の増生が3匹(60.0%)および中等度の増生が1匹(20.0%)に認められたが,第10群では増生は全く認められず回復傾向が示唆された。第11群では軽度の増生が1匹(20.0%),中等度の増生が2匹(40.0%)および強度の増生が1匹(20.0%)に認められたが,第12群では軽度の増生が1匹(20.0%)に認められただけで回復傾向が示唆された。

しかし,CDDP投与時に生理食塩水を腹腔内投与した第13-第16群では,第15群で軽度の増生が1匹(20.0%)に認められただけであった。

CDDP 1 mg/kg b. wt. 投与群の第31,32および33群では軽度の増生が3匹(60.0%),2匹(40.0%)および2匹(40.0%)に認められた。またCDDP投与時に生理食塩水を腹腔内投与した第35と第36群では増生は認められず,第37群では軽度の増生が1匹(20.0%),中等度の増生が1匹(20.0%)に認められたが,第38群では増生は認められず回復傾向が示唆された。

Giant cellの出現やfibrosisは全ての群で認められなかった。

CDDP 2.4 mg/kg b. wt. 投与群においてlymphocyteの出現が第11群で軽度の出現が4匹(80.0%)に認められたが,第12群では軽度の出現が1匹(20.0%)だけで回復傾向が示唆された。

Castの出現はCDDP 2.4 mg/kg b. wt. 投与時生理食塩水腹腔内投与群において,第13群で軽度の出現が2匹(40.0%)に認められたが,第14群では認められず回復傾向が示唆され,第15および16群で軽度の出現が1匹ずつ(20.0%)に認められた。また,CDDP 1 mg/kg b. wt. 投与群の第31と33群でも軽度の出現が2匹(40.0%)と3匹(60.0%)に認められたが,第32と34群では認められず,いずれも回復傾向が示唆された。なお,第36群にも軽度の出現が1匹(20.0%)に認められた(Table 3)。

次に,心筋のfibrosisについては軽度が第8,9,12,13,16および37群に1匹(20.0%)ずつ認められただけ

Table 4. Incidence of histopathological changes of the heart treated with CPM, ADM, CDDP, MTX and VCR

Group	Fibrosis				
	-	±	+	+2	+3
1 CPM×3→3wks	5	0	0	0	0
2 CPM×3→10wks	5	0	0	0	0
3 CPM×5→3wks	5	0	0	0	0
4 CPM×5→10wks	5	0	0	0	0
5 ADM×3→3wks	5	0	0	0	0
6 ADM×3→10wks	5	0	0	0	0
7 ADM×5→3wks	3	2	0	0	0
8 ADM×5→10wks	3	1	1	0	0
9 CDDP*×3→3wks	4	0	1	0	0
10 CDDP*×3→10wks	5	0	0	0	0
11 CDDP*×5→3wks	5	0	0	0	0
12 CDDP*×5→10wks	4	0	1	0	0
13 CDDP×3→3wks	4	0	1	0	0
14 CDDP×3→10wks	5	0	0	0	0
15 CDDP×5→3wks	4	1	0	0	0
16 CDDP×5→10wks	4	0	1	0	0
17 Saline×3→3wks	5	0	0	0	0
18 Saline×5→3wks	5	0	0	0	0
19 MTX×2→4wks	5	0	0	0	0
20 MTX×2→10wks	4	1	0	0	0
21 MTX×3→4wks	5	0	0	0	0
22 MTX×3→10wks	5	0	0	0	0
23 VCR×2→4wks	5	0	0	0	0
24 VCR×2→10wks	5	0	0	0	0
25 VCR×3→4wks	5	0	0	0	0
26 VCR×3→10wks	4	0	0	0	1
27 ADM×2→4wks	5	0	0	0	0
28 ADM×2→10wks	4	1	0	0	0
29 ADM×3→4wks	5	0	0	0	0
30 ADM×3→10wks	4	1	0	0	0
31 CDDP*×2→4wks	5	0	0	0	0
32 CDDP*×2→10wks	4	0	0	0	1
33 CDDP*×3→4wks	5	0	0	0	0
34 CDDP*×3→10wks	5	0	0	0	0
35 CDDP×2→4wks	5	0	0	0	0
36 CDDP×2→10wks	5	0	0	0	0
37 CDDP×3→4wks	4	0	1	0	0
38 CDDP×3→10wks	4	1	0	0	0
39 Saline×2→4wks	5	0	0	0	0
40 Saline×3→4wks	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate  
+3 : remarkable  
\*without hydration

であった(Table 4).

精巣の変化はCDDP 2.4 mg/kg b. wt. 投与群の第9と16群およびCDDP 1 mg/kg b. wt. 投与の第32群において軽度の萎縮が1匹(20.0%), VCRを計9回投与した第26群で強度の萎縮が1匹(20.0%)に認められたが, その他の実験群では萎縮は認められなかった(Table 5).

なお, 肝での変化はhematopoiesisが第10群で1匹(20.0%)に認められただけで, 脾ではいずれの群にもhematopoiesisは認められなかった.

### 実験3.

#### 1. CAP療法

動物はCAP療法施行の実験群において実験期間中に感染や衰弱で第1群で1匹, 第2群で1匹, および第4群で1匹ずつ死亡した.

各群の動物の屠殺時の体重ならびに腎, 心, 肝, 脾および精巣の絶対的, 相対的臓器重量については各実験群間および対照群との間にも差は認められなかった(Table 6). また, 屠殺時での血液生化学的検査でも各実験群間および対照群との間にも差は認められなかった(Table 7).

病理組織学的変化について, まず腎においては, PCTの変性がCAP療法を3 cycles 施行群の第1群では認められなかったが, 第2群のCAP療法終了後長期観察した実験群に軽度の変性が, 14匹中6匹(42.9%)に認められた. CAP療法を5 cycles 施行群の第3群では15匹中, 軽度の変性が7匹(46.7%), 中等度の変性が1匹(6.7%)および強度の変性が6匹(40.0%)に認められた. しかし, CAP療法終了後長期観察した実験群の第4群では14匹中, 軽度の変性が9匹(64.3%), 中等度の変性が2匹(14.3%)で強度の変性は認められず, 回復傾向を示唆する結果であった.

腎尿細管の増生は第1群で14匹中, 軽度の増生が3匹(21.4%), 中等度の増生が6匹(42.9%)および強度の増生が3匹(21.4%)であったが, 第2群では, 軽度の増生が14匹中3匹(21.4%)に認められただけで回復傾向が示唆された. 第3群では15匹中, 軽度の増生が7匹(46.7%), 中等度の増生が3匹(20.0%)と強度の増生が5匹(33.3%)に認められたが, 第4群では14匹中, 軽度の増生が4匹(28.5%), 中等度の増生7匹(50.0%)で強度の増生は認められず回復傾向を示唆する結果であった.

Giant cellは第1群では, 軽度の出現が14匹中13匹(92.9%)に認められたが, 第2群は, 軽度の出現が14匹中1匹(7.1%)に認められるだけで, 回復傾向が示唆された. 第3群では15匹中, 軽度の出現が12匹

Table 5. Incidence of histopathological changes of the testis treated with CPM, ADM, CDDP, MTX and VCR

Group	Atrophy				
	-	±	+	+2	+3
1 CPM×3→3wks	5	0	0	0	0
2 CPM×3→10wks	5	0	0	0	0
3 CPM×5→3wks	5	0	0	0	0
4 CPM×5→10wks	5	0	0	0	0
5 ADM×3→3wks	5	0	0	0	0
6 ADM×3→10wks	5	0	0	0	0
7 ADM×5→3wks	5	0	0	0	0
8 ADM×5→10wks	5	0	0	0	0
9 CDDP*×3→3wks	4	0	1	0	0
10 CDDP*×3→10wks	5	0	0	0	0
11 CDDP*×5→3wks	5	0	0	0	0
12 CDDP*×5→10wks	5	0	0	0	0
13 CDDP×3→3wks	5	0	0	0	0
14 CDDP×3→10wks	5	0	0	0	0
15 CDDP×5→3wks	5	0	0	0	0
16 CDDP×5→10wks	4	0	1	0	0
17 Saline×3→3wks	5	0	0	0	0
18 Saline×5→3wks	5	0	0	0	0
19 MTX×2→4wks	5	0	0	0	0
20 MTX×2→10wks	5	0	0	0	0
21 MTX×3→4wks	5	0	0	0	0
22 MTX×3→10wks	5	0	0	0	0
23 VCR×2→4wks	5	0	0	0	0
24 VCR×2→10wks	5	0	0	0	0
25 VCR×3→4wks	5	0	0	0	0
26 VCR×3→10wks	4	0	0	0	1
27 ADM×2→4wks	5	0	0	0	0
28 ADM×2→10wks	5	0	0	0	0
29 ADM×3→4wks	5	0	0	0	0
30 ADM×3→10wks	5	0	0	0	0
31 CDDP*×2→4wks	5	0	0	0	0
32 CDDP*×2→10wks	4	0	1	0	0
33 CDDP*×3→4wks	5	0	0	0	0
34 CDDP*×3→10wks	5	0	0	0	0
35 CDDP×2→4wks	5	0	0	0	0
36 CDDP×2→10wks	5	0	0	0	0
37 CDDP×3→4wks	5	0	0	0	0
38 CDDP×3→10wks	5	0	0	0	0
39 Saline×2→4wks	5	0	0	0	0
40 Saline×3→4wks	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate

+3 : remarkable

\*without hydration

(80.0%), 中等度の出現が3匹(20.0%)に認められ, 第4群でも14匹中, 軽度の出現が10匹(71.4%), 中等度の出現が2匹(14.3%)に認められ, その回復の遷延傾向を示唆する結果であった。

Fibrisisは第1群では14匹中, 軽度が6匹(42.9%), 中等度が4匹(28.6%)および強度が1匹(7.1%)に認められたが, 第2群では, 軽度が14匹中1匹(7.1%)に認

められるだけで, 回復傾向が示唆された。第3群では15匹中, 軽度が12匹(80.0%), 中等度が3匹(20.0%)に認められたが, 第4群では14匹中, 軽度が3匹(21.4%), 中等度が9匹(64.3%)に認められ, 長期の観察期間に進行増悪傾向を示唆する結果であった。

Lymphohyteの出現は第1群では, 軽度の出現が14匹中10匹(71.4%)に認められたが, 第2群では, 軽度の

Table 6. Absolute and relative organ weights in rats treated with CAP regimen

Group	Effective No. of rats	Final body wt. (g)	Kidney		Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Testis	
			Lt. (g)	Rt. (g)				Lt. (g)	Rt. (g)
1. CAP×3 →3wks	14	348±28	1.1±0.1 (0.30±0.04)	1.1±0.2 (0.29±0.04)	3.3±0.1 (0.94±0.02)	11.3±1.5 (3.24±0.04)	1.0±0.3 (0.3±0.06)	0.8±0.2 (0.24±0.04)	0.8±0.2 (0.23±0.04)
2. CAP×3 →10wks	14	351±15	1.1±0.2 (0.30±0.04)	1.1±0.2 (0.30±0.04)	3.4±0.2 (0.97±0.01)	11.3±1.6 (3.20±0.39)	1.0±0.2 (0.3±0.05)	1.2±0.2 (0.32±0.05)	1.1±0.1 (0.32±0.04)
3. CAP×5 →3wks	15	319±27	0.9±0.1 (0.30±0.04)	0.9±0.1 (0.30±0.03)	3.3±0.1 (1.00±0.02)	8.9±1.3 (2.78±0.28)	1.0±0.3 (0.3±0.07)	0.7±0.1 (0.21±0.02)	0.7±0.1 (0.21±0.02)
4. CAP×5 →10wks	14	356±46	1.0±0.2 (0.28±0.03)	1.0±0.1 (0.27±0.04)	3.3±0.1 (0.94±0.02)	10.9±2.4 (3.02±0.51)	1.0±0.2 (0.3±0.05)	1.0±0.3 (0.30±0.06)	1.0±0.3 (0.29±0.06)
5. Saline×3 →3wks	5	377±16	1.1±0.1 (1.30±0 )	1.2±0.1 (0.30±0 )	3.4±0.2 (0.98±0.01)	12.2±1.1 (3.30±0.16)	0.6±0.1 (0.2±0 )	1.4±0.1 (0.40±0.04)	1.4±0.1 (0.40±0 )
6. Saline×3 →10wks	5	397±13	1.2±0.1 (0.30±0 )	1.2±0.2 (0.30±0.04)	3.3±0.1 (0.97±0.01)	11.5±1.2 (2.90±0.25)	0.7±0.1 (0.2±0 )	1.6±0.1 (0.40±0 )	1.5±0.1 (0.40±0.04)
7. Saline×5 →3wks	5	410±26	1.2±0.1 (0.30±0.04)	1.2±0.1 (0.30±0.04)	3.2±0.1 (0.96±0.02)	11.8±1.6 (3.00±0.54)	0.7±0.1 (0.2±0 )	1.5±0.1 (0.40±0.05)	1.5±0 (0.40±0.04)
8. Saline×5 →10wks	5	416±29	1.2±0.1 (0.30±0 )	1.2±0.1 (0.30±0 )	3.4±0.1 (0.97±0.01)	13.0±1.1 (3.20±0.18)	0.8±0.1 (0.2±0 )	1.5±0.2 (0.40±0.05)	1.4±0.2 (0.30±0.05)

( ): relative organ weight

Table 7. Laboratory findings in rats treated with CAP regimen

Group	ALP (KAU)	GOT (K-U)	GPT (K-U)	LDH (W-U)	T.P. (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1. CAP×3 →3wks	13.9±1.1	235±38	87±20	3714±809	7.4±0.4	17±4	0.5±0.1	145±1	8.3±0.9	98±1
2. CAP×3 →10wks	17.6±0.8	119±15	76±18	2574±593	7.1±0.3	19±3	0.5±0	114±1	5.4±0.3	101±1
3. CAP×5 →3wks	13.5±3.1	122±25	48±14	1207±315	6.7±0.1	18±1	0.6±0	149±2	4.9±0.5	101±2
4. CAP×5 →10wks	12.4±1.1	97±18	59±8	476±178	6.8±0.2	33±7	0.8±1	144±1	5.7±1.5	100.2±1
5. Saline×3 →3wks	15.7±1.0	119±21	61±12	2419±513	6.7±0.1	21±2	0.4±0	147±1	4.9±1.0	100±1
6. Saline×3 →10wks	12.5±0.3	84±11	58±6	1185±306	6.9±0.2	16±1	0.4±0	148±1	4.7±0.4	102±1
7. Saline×5 →3wks	12.4±0.5	99±46	62±6	811±466	6.8±0.3	16±1	0.4±0	147±1	4.8±0.6	103±2
8. Saline×5 →10wks	14.6±1.3	148±25	83±20	3001±253	7.0±0.2	15±1	0.4±0.1	148±1	5.4±0.7	101±1

出現が14匹中2匹(14.3%)となっており、回復傾向が示唆された。第3群では全動物に lymphocyte の出現が軽度に認められ、第4群でも、軽度の出現が14匹中12匹(85.7%)に認められ、その回復の遷延傾向を示唆する結果であった。

Cast の出現は、第1群では14匹中、軽度の出現が6匹(42.9%)、中等度の出現が2匹(14.3%)に認められ、第2群でも14匹中、軽度の出現が5匹(35.7%)、中等度の出現が4匹(28.6%)に認められ、その回復の遷延傾向が示唆された。第3群では15匹中、軽度の出現が8匹(53.3%)、中等度の出現が5匹(33.3%)に認められ、第4群でも14匹中、軽度の出現が5匹(35.7%)、中等度の出現が6匹(42.9%)および強度が2匹(14.2%)に認められ、観察期間中にその回復が遅延する傾向を示唆する結果であった(Table 8)。

次に、心筋ではCAP療法5 cycles 施行の第3群で軽度の fibrosis が15匹中3匹(20.0%)に認められたが、

長期観察した群の第4群では認められず回復傾向を示唆する結果であった(Table 9)。

肝については、いずれの群にも fatty degeneration は認められず、CAP療法5 cycles 施行群の第4群において、軽度の microgranuloma の出現が14匹中3匹(21.4%)に認められ、軽度の congestion が4匹(28.6%)に認められ cycle 数の多いCAP療法終了後の長期観察群において認められた。そのほか、hematopoiesis が第2群で軽度が14匹中2匹(14.3%)、第3群で15匹中1匹(6.7%)に認められた。

脾では、いずれの実験群にも hematopoiesis は認められなかった。

精巢の変化は、第1群では、軽度の萎縮が14匹中1匹(7.1%)、長期観察群の第2群では、軽度の萎縮が14匹中8匹(57.1%)に認められ、観察期間中に進行増悪傾向が示唆された。第3群では、軽度の萎縮が15匹中6匹(40.0%)、長期観察した群の第4群でも14匹中、軽度の

Table 8. Incidence of histopathological changes of the kidney treated with CAP regimen

Group	Effective No. of rats	Degeneration of PCT*			Proliferation of renal tubules			Giant cell			Fibrosis			Lymphocyte			Cast														
		-	±	+2	+3	-	±	+2	+3	-	±	+2	+3	-	±	+2	+3	-	±	+2	+3										
1. CPM×3→3wks	14	12	2	0	0	0	2	0	3	6	3	1	0	13	0	0	3	0	6	4	1	3	1	10	0	0	6	0	6	2	0
2. CAP×3→10wks	14	6	2	6	0	0	10	1	3	0	0	13	0	1	0	0	13	0	1	0	0	11	1	2	0	0	5	0	5	4	0
3. CAP×5→3wks	15	1	0	7	1	6	0	0	7	3	5	0	0	12	3	0	0	0	12	3	0	0	0	15	0	0	2	0	8	5	0
4. CAP×5→10wks	14	0	3	9	2	0	0	3	4	7	0	2	0	10	2	0	0	2	3	9	0	0	2	12	0	0	1	0	5	6	2
5. Saline×3→3wks	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
6. Saline×3→10wks	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
7. Saline×5→3wks	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
8. Saline×5→10wks	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate +3 : remarkable  
\*PCT : Proximal convoluted tubules

Table 9. Incidence of histopathological changes of the heart treated with CAP regimen

Group	Effective No. of rats	Fibrosis				
		-	±	+	+2	+3
1. CAP×3→3wks	14	14	0	0	0	0
2. CAP×3→10wks	14	14	0	0	0	0
3. CAP×5→3wks	15	11	1	3	0	0
4. CAP×5→10wks	14	14	0	0	0	0
5. Saline×3→3wks	5	5	0	0	0	0
6. Saline×3→10wks	5	5	0	0	0	0
7. Saline×5→3wks	5	5	0	0	0	0
8. Saline×5→10wks	5	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate +3 : remarkable

Table 10. Incidence of histopathological changes of the testis treated with CAP regimen

Group	Effective No. of rats	Atrophy				
		-	±	+	+2	+3
1. CAP×3→3wks	14	11	2	1	0	0
2. CAP×3→10wks	14	6	0	8	0	0
3. CAP×5→3wks	15	8	1	6	0	0
4. CAP×5→10wks	14	1	6	6	1	0
5. Saline×3→3wks	5	5	0	0	0	0
6. Saline×3→10wks	5	5	0	0	0	0
7. Saline×5→3wks	5	5	0	0	0	0
8. Saline×5→10wks	5	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate +3 : remarkable

萎縮が6匹(42.9%), 中等度の萎縮が1匹(7.1%)に認められた(Table 10).

## 2. M-VAC療法

動物はM-VAC療法施行の実験群において実験期間中に感染や衰弱で、第1群で2匹、第2群で4匹、第3群で5匹および第4群で6匹が死亡した。

各群の動物の屠殺時での体重ならびに腎、心、肝、脾

および精巣の絶対的、相対的体重については各実験群間および対照群との間にも差は認められなかった(Table 11)。また、屠殺時での血液生化学的検査でも各実験群間および対照群との間には差は認められなかった(Table 12)。

病理組織学的変化について、まず腎においては、PCTの変性は、第1群では13匹中、軽度の変性が8匹

Table 11. Absolute and relative organ weights in rats treated with M-VAC regimen

Group	Effective No. of rats	Final body wt. (g)	Kidney		Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Testis	
			Lt. (g)	Rt. (g)				Lt. (g)	Rt. (g)
1. M-VAC×2 →4wks	13	333±25	1.0±0.1 (0.3±0.04)	1.1±0.1 (0.4±0.05)	3.3±0.1 (0.94±0.02)	10.7±1.6 (3.3±0.58)	1.0±0.3 (0.3±0.06)	0.6±0.2 (0.2±0.07)	0.6±0.2 (0.2±0.06)
2. M-VAC×2 →10wks	11	360±13	1.2±0.1 (0.3±0.04)	1.2±0.1 (0.3±0.03)	3.4±0.2 (0.97±0.01)	10.6±1.3 (2.9±0.30)	1.0±0.2 (0.3±0.05)	1.2±0.3 (0.3±0.10)	1.1±0.3 (0.3±0.08)
3. M-VAC×3 →4wks	10	358±19	1.2±0.1 (0.3±0.04)	1.2±0.1 (0.3±0.04)	3.3±0.1 (0.93±0.01)	10.4±1.3 (3.0±0.45)	1.0±0.3 (0.3±0.07)	0.8±0.2 (0.3±0.08)	0.9±0.3 (0.3±0.10)
4. M-VAC×3 →10wks	9	370±21	1.4±0.1 (0.4±0.05)	1.4±0.1 (0.4±0.06)	3.4±0.1 (0.92±0.02)	12.2±1.9 (3.3±0.45)	1.0±0.2 (0.3±0.05)	0.8±0.3 (0.2±0.10)	1.0±0.4 (0.3±0.12)
5. Saline×2 →4wks	5	377±16	1.1±0.1 (1.3±0)	1.2±0.1 (0.3±0)	3.3±0.1 (0.93±0.01)	12.2±1.1 (3.3±0.16)	0.6±0.1 (0.2±0)	1.4±0.1 (0.4±0.04)	1.4±0.1 (0.4±0)
6. Saline×2 →10wks	5	397±13	1.2±0.1 (0.3±0)	1.2±0.2 (0.3±0.04)	3.2±0.1 (0.94±0.01)	11.5±1.2 (2.9±0.25)	0.7±0.1 (0.2±0)	1.6±0.1 (0.40±0)	1.5±0.1 (0.4±0.04)
7. Saline×3 →4wks	5	410±26	1.2±0.1 (0.3±0.04)	1.2±0.1 (0.3±0.04)	3.3±0.1 (0.92±0.02)	11.8±1.6 (3.0±0.54)	0.7±0.1 (0.2±0.04)	1.5±0.1 (0.4±0.05)	1.5±0 (0.4±0.04)
8. Saline×3 →10wks	5	416±29	1.2±0.1 (0.3±0)	1.2±0.1 (0.3±0)	3.2±0.1 (0.91±0.01)	13.0±1.1 (3.2±0.18)	0.8±0.1 (0.2±0)	1.5±0.2 (0.4±0.05)	1.4±0.2 (0.3±0.05)

( ): relative organ weight

Table 12. Laboratory findings in rats treated with M-VAC regimen

Group	ALP (KAU)	GOT (K-U)	GPT (K-U)	LDH (W-U)	T.P. (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1. M-VAC×2 →4wks	11.6±3.1	190±81	90±64	3180±649	6.3±0.6	19±5	0.5±0.1	146±3	6.0±1.4	101±4
2. M-VAC×2 →10wks	12.9±2.6	131±21	68±15	2613±572	6.3±0.6	17±3	0.4±0	146±0	5.3±1.5	100±2
3. M-VAC×3 →4wks	12.1±3.1	139±25	55±15	3094±861	6.0±0.8	17±3	0.4±0	146±1	5.5±0.9	100±2
4. M-VAC×3 →10wks	12.4±3.1	134±26	64±26	3384±362	6.4±0.4	16±3	0.5±0.1	147±1	5.4±0.9	99±2
5. Saline×2 →4wks	15.7±1.0	119±21	61±12	2419±513	6.7±0.1	21±2	0.4±0	147±1	4.9±1.0	100±1
6. Saline×2 →10wks	12.5±0.3	84±11	58±6	1185±306	6.9±0.2	16±1	0.4±0	148±1	4.7±0.4	102±1
7. Saline×3 →4wks	12.4±0.5	99±40	62±6	811±446	6.8±0.3	16±1	0.4±0	147±1	4.8±0.6	103±2
8. Saline×3 →10wks	14.6±1.3	148±25	83±20	3001±253	7.0±0.2	15±1	0.4±0.1	148±1	5.4±0.7	101±1

(61.5%)、中等度の変性が1匹(7.7%)に認められ、長期観察した群の第2群でも11匹中、軽度の変性が4匹(36.4%)、中等度の変性が4匹(36.4%)に認められ、その回復の遷延傾向が示唆された。第3群では10匹中、軽度の変性が4匹(40.0%)、中等度の変性が3匹(30.0%)に認められ、長期観察した第4群でも9匹中、軽度の変性が3匹(33.3%)、中等度の変性が4匹(44.4%)に認められ、その回復の遷延傾向を示唆する結果であった。

腎尿管の増生は第1群で13匹中、軽度の増生が7匹(53.8%)、中等度の増生が2匹(15.4%)に認められ、長期観察した群の第2群でも11匹中、軽度の増生が5匹(45.5%)、中等度の増生が3匹(27.3%)に認められており、その回復の遷延傾向が示唆された。第3群では10匹中、軽度の変性が3匹(30.0%)、中等度の変性が4匹(40.0%)に認められ、第4群でも9匹中、軽度の変性が4匹(44.4%)、中等度の変性が3匹(33.3%)に認められており、その回復の遷延傾向を示唆する結果であった。

Giant cell の出現は第1群では、軽度の出現が13匹中

3匹(23.1%)、第2群では11匹中、軽度の出現が2匹(18.2%)、中等度の出現が3匹(27.3%)で、その回復の遷延傾向が示唆された。M-VAC療法を3 cycles 施行した第3群では10匹中、軽度の出現が5匹(50.0%)、中等度の出現が2匹(20.0%)および強度の出現が3匹(30.0%)に認められ、第4群では9匹中、軽度の出現が4匹(44.4%)、中等度の出現が3匹(33.3%)が認められ cycle 数が多い群に出現が強く、ややその回復の遷延傾向を示唆する結果であった。

Fibrosis は、第1群では13匹中、軽度が5匹(38.5%)、中等度が6匹(46.2%)および強度が2匹(15.4%)に認められ、第2群でも11匹中、軽度が5匹(45.5%)、中等度が5匹(45.5%)に認められており、その回復の遷延傾向が示唆された。第3群では10匹中、軽度が6匹(60.0%)、中等度が4匹(40.0%)に認められたが、第4群では9匹中、中等度が7匹(77.8%)と強度が2匹(22.2%)であり、cycle 数の多いものでは程度が強く、進行増悪傾向を示唆する結果であった。

Table 13. Incidence of histopathological changes of the kidney treated with M-VAC regimen

Group	Effective No. of rats	Degeneration of PCT*			Proliferation of renal tubules			Giant cell			Fibrosis			Lymphocyte			Cast														
		-	±	+2+3	-	±	+2+3	-	±	+2+3	-	±	+2+3	-	±	+2+3	-	±	+2+3												
1. M-VAC×2→4wks	13	3	1	8	1	0	3	1	7	2	0	10	0	3	0	0	0	0	5	6	2	13	0	0	0	0	5	0	6	1	1
2. M-VAC×2→10wks	11	3	0	4	4	0	3	0	5	3	0	3	3	2	3	0	0	1	5	5	0	11	0	0	0	0	5	0	5	1	0
3. M-VAC×3→4wks	10	2	1	4	3	0	2	1	3	4	0	0	0	5	2	3	0	0	6	4	0	7	0	3	0	0	2	1	5	2	0
4. M-VAC×3→10wks	9	2	0	3	4	0	1	1	4	3	0	0	2	4	3	0	0	0	0	7	2	9	0	0	0	0	1	0	3	4	1
5. Saline×2→4wks	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
6. Saline×2→10wks	5	4	1	0	0	0	4	0	1	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
7. Saline×3→4wks	5	4	1	0	0	0	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
8. Saline×3→10wks	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate +3 : remarkable  
\*PCT : Proximal convoluted tubules

Table 14. Incidence of histopathological changes of the heart treated with M-VAC regimen

Group	Effective No. of rats	Fibrosis				
		-	±	+	+2	+3
1. M-VAC×2→4wks	13	13	0	0	0	0
2. M-VAC×2→10wks	11	11	0	0	0	0
3. M-VAC×3→4wks	10	10	0	0	0	0
4. M-VAC×3→10wks	9	9	0	0	0	0
5. Saline×2→4wks	5	5	0	0	0	0
6. Saline×2→10wks	5	5	0	0	0	0
7. Saline×3→4wks	5	5	0	0	0	0
8. Saline×3→10wks	5	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate +3 : remarkable

Table 15. Incidence of histopathological changes of the testis treated with M-VAC regimen

Group	Effective No. of rats	Atrophy				
		-	±	+	+2	+3
1. M-VAC×2→4wks	13	0	0	3	10	0
2. M-VAC×2→10wks	11	0	0	5	4	2
3. M-VAC×3→4wks	10	0	0	1	1	8
4. M-VAC×3→10wks	9	0	0	0	0	9
5. Saline×2→4wks	5	5	0	0	0	0
6. Saline×2→10wks	5	5	0	0	0	0
7. Saline×3→4wks	5	5	0	0	0	0
8. Saline×3→10wks	5	5	0	0	0	0

- : none ± : a few + : slight +2 : moderate +3 : remarkable

Table 16. Estimated doses of CDDP, ADM, CPM, VCR and MTX in human

Anticancer drug	Theoretical dose in rat		Regimen (cycles)	Experimental dose in rat		Estimated dose in human	
	LD50 (mg/kg)	LD50/10 (mg/kg)		single dose (mg/kg)	total dose (mg/kg)	single dose (mg/kg)	total dose (mg/kg)
CDDP	8.3	0.8	CAP (3)	2.4	7.2	26.6	82.1
			CAP (5)	2.4	12.0	26.6	136.8
			M-VAC (2)	1.0	2.0	11.4	22.8
			M-VAC (3)	1.0	3.0	11.4	34.2
ADM	13.7	1.4	CAP (3)	1.0	3.0	11.4	34.2
			CAP (5)	1.0	5.0	11.4	57.0
			M-VAC (2)	2.0	4.0	22.8	45.6
			M-VAC (3)	2.0	6.0	22.8	68.4
CPM	130.0	13.0	CAP (3)	10.0	30.0	114.0	342.0
			CAP (5)	10.0	50.0	114.0	570.0
VCR	1.9	0.2	M-VAC (2)	0.2	1.2	2.3	13.7
			M-VAC (3)	0.2	1.8	2.3	20.5
MTX	20	2.0	M-VAC (2)	2.0	12.0	22.8	136.8
			M-VAC (3)	2.0	18.0	22.8	205.2

Lymphocyte は第3群でのみ、軽度の出現が11匹中3匹(27.3%)に認められたが、長期観察した群の第4群では認められず回復傾向が示唆された。

Cast は第1群では13匹中、軽度の出現が6匹(46.2%)、中等度の出現が1匹(7.7%)および強度の出現が1匹(7.7%)に認められ、第2群でも11匹中、軽度の出現が5匹(45.5%)、中等度の出現が4匹(36.4%)に認められており、遷延傾向が示唆された。第3群では10匹中、軽度の出現が5匹(50.0%)、中等度の出現が2匹(20.0%)に認められ、第4群で9匹中、軽度の出現が3匹(33.3%)、中等度の出現が4匹(44.4%)および強度の出現が1匹(11.1%)に認められ、長期の観察期間に進行増悪傾向を示唆する結果であった(Table 13)。

次に、心筋ではいずれの群においても fibrosis は認められなかった(Table 14)。

肝での変化は軽度の fatty degeneration が第3群において10匹中1匹(10.0%)に認められ、microgranuloma が第3群で10匹中、軽度の出現が1匹(10.0%)、中等度の出現が1匹(10.0%)に認められたが、第4群では認められずいずれも回復傾向が示唆された。Congestion はいずれの群においても認められず、第4群において軽度の hematopoiesis が9匹中1匹(11.1%)に認められた。

脾では、第3群の10匹中1匹(10.0%)に軽度の hematopoiesis が、第4群においても軽度が9匹中1匹(11.1%)に認められた。

最後に精巣の変化は、第1群では13匹中、軽度の萎縮が3匹(23.1%)、中等度の萎縮が10匹(76.9%)に認め

られ、第2群でも11匹中、軽度の萎縮が5匹(45.5%)、中等度の萎縮が4匹(36.4%)および強度の萎縮が2匹(18.2%)に認められ、長期観察期間に進行増悪傾向が示唆された。第3群では10匹中、軽度の萎縮が1匹(10.0%)、中等度の萎縮が1匹(10.0%)および強度の萎縮が8匹(80.0%)に認められ、第4群でも9匹中、強度の萎縮が9匹(100.0%)に認められ、cycle数の増加にともない重篤で遷延傾向を示唆する結果であった(Table 15)。

## 考 察

近年の癌化学療法の進歩は目ざましいものがあり、泌尿器科悪性腫瘍においてもCDDPを中心とした多剤併用化学療法の導入により、精巣腫瘍をはじめとして尿路移行上皮癌などでも、治療成績の著しい向上が得られるようになった<sup>1-3,10-13)</sup>。

しかし、化学療法剤のもつ重篤な副作用がしばしば問題となり、化学療法剤の投与量が不十分なために、満足すべき抗腫瘍効果の期待できないことも稀ではない。そして、効果が認められても、partial responseの症例に対しては、さらに効果を期待してdose escalationを行いたい場合もあるが、一方では、より重篤な副作用の出現が問題となる。そこで、近年、化学療法剤の重篤な副作用として知られている骨髄機能抑制において、まず白血球減少に対してはrhG-CSFを用いることによりある程度克服が可能で<sup>22)</sup>、また末梢血幹細胞移植術(peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT)を行うことにより、さらにhigh dose chemotherapyも可能となり<sup>23)</sup>、

このPBSCTは血小板減少に対しても、回復期の立ち上がりを早めるという事実も報告されていることより<sup>24)</sup>、骨髄抑制はかなり克服できると考えられる。

しかし、もう一方の重篤な副作用としての腎毒性は、とくにCDDPを中心とした多剤併用化学療法における腎毒性について多数の報告がみられており<sup>25-27)</sup>、事実、腎障害のみられた症例にはCDDPの投与量を減量させて施行される報告もみられる<sup>28)</sup>。

さらに、併用する各種化学療法剤にも各々ある程度の腎毒性がみられる。すなわち、ADMはラットと家兎にネフローゼ症候群を起こしglomerulopathyの動物実験モデルとなっているが<sup>9)</sup>、ヒトでは急性腎不全の報告が1例にみられるのみである<sup>14)</sup>。CPMでは通常の投与量で腎毒性がほとんど認められないが、大量投与(50 mg/kg)で稀に水分の排泄障害による水中毒と希釈性低Na血症が報告されている<sup>15)</sup>。MTXでは尿細管や集合管でMTXが結晶化し沈殿するため、病理組織学的に尿細管の壊死がみられ、とくに中等量-大量投与(50-250 mg/kg)で腎毒性の出現頻度が高くなっていると報告されている<sup>16,17)</sup>。VCRについても低Na血症と抗利尿ホルモン分泌異常症候群(SIADH)が稀に報告されているが、可逆的で投与を中止すれば1-2週間で改善すると報告されている<sup>18)</sup>。

以上のごとく、これらの各種化学療法剤における腎に対する標的は腎尿細管であり、とくに、CDDPは病理組織学的にも近位尿細管の非特異的なヒアリン変性や広範な壊死や尿細管基底膜の肥厚などがみられることが報告されている<sup>29,30)</sup>。

そこで、今回の実験1では腎臓の近位尿細管細胞に対するCDDPをはじめとするその他の各化学療法剤単剤の障害の有無について豚の腎の近位尿細管細胞としてLLC-PK<sub>1</sub>細胞<sup>31)</sup>を用いて検討した。その結果、ADM、CDDP、active CYおよびVCRは、いずれも用量依存的に殺細胞効果が認められ、MTXは高濃度でのみ殺細胞効果が認められたことより、今回検索した各化学療法剤はいずれも豚の近位尿細管細胞に、培養液中のそれぞれの薬剤の濃度による直接的な細胞毒性をもつことが示された。

しかしながら、前述のごとく臨床におけるCDDPを中心とした多剤併用化学療法でのCDDP以外のADM、CPM、MTXおよびVCRなどの各化学療法剤にも腎毒性があり、in vivoでのCDDPを用いた多剤併用化学療法における各薬剤の腎毒性の相互作用による効果に関しては、十分明らかにされていないのが現状である。

したがって今回、実験2では浸潤性尿路移行上皮癌に

対し、実際の臨床で用いられているCAP療法とM-VAC療法で用いられている各化学療法剤をラットに単剤投与し腎を中心として心、肝、脾および精巣の病理組織学的変化について検討した。その結果、中等度と強度の変化を認めたものを臓器毒性とすると、腎でPCTの変性がCAP療法のregimenによるCDDP 2.4 mg/kg b. wt.を生理食塩水約10 mlの腹腔内投与を併用せずに3週ごとに5回投与したのち3週間後屠殺群では、5匹中2匹(40.0%)に認められたが、10週間後屠殺群では認められず、回復傾向が示唆された。また、CDDP投与時に各動物の体重の約5%に相当する生理食塩水10 mlを腹腔内投与し、3週ごとに3回および5回投与したのち、3週間後屠殺したそれぞれの群で5匹中2匹(40.0%)ずつ認められたが、それぞれの10週間後屠殺した群では、PCTの変性は認められておらず回復傾向が示唆された。M-VAC療法ではCDDP 1 mg/kg b. wt.投与時に生理食塩水10 mlを腹腔内投与せず、4週ごとに2回投与したのち4週間後に屠殺した群で、5匹中2匹(40.0%)および3回投与したのち、4週間後に屠殺した群で5匹中4匹(80.0%)に認められたが、それぞれの10週間後に屠殺した群では認められておらず、回復傾向を示唆する結果であった。また、腎尿細管の増生がCAP療法のCDDP投与時に生理食塩水10 mlを腹腔内投与せず3週ごとに3回投与したのち3週間後に屠殺した群で5匹中1匹(20.0%)に認められたが、10週間後に屠殺した群では認められず、また、5回投与し3週間後に屠殺した群でも5匹中3匹(60.0%)に認められたが、10週間後に屠殺した群では認められず、いずれも回復傾向が示唆された。以上より、各化学療法剤単剤では心、肝、脾および精巣ではいずれの化学療法剤でも臓器毒性は認められなかったが、腎についてはCDDPだけに、投与量に応じて回復傾向が示唆される腎毒性が認められた。

尚、CDDP投与時に生理食塩水を付加することによる腎毒性の影響については、CDDP 2.4 mg/kg投与群では、腎尿細管の増生において中等度以上の変化は、生理食塩水を付加しなかった群全体の20匹中4匹(20.0%)に認められたが、付加した群では認められず、生理食塩水を付加することにより有意に増生が軽減された(p<0.001)。また、PCTの変性においても、CDDP 1 mg/kg投与群では、中等度以上の変化が、生理食塩水を付加しなかった群20匹中6匹(30.0%)に認められたのに対して、付加した群では認められず、生理食塩水を付加することにより有意に変性が軽減された(p<0.001)ことから、CDDP投与での生理食塩水の付加は腎毒性の予防処置の役割を果たしていると考えられた。



実験3では、多剤併用化学療法としてCAP療法とM-VAC療法をラットに対して施行し、腎を中心として心、肝、脾および精巣の変化を観察した結果、中等度と強度の変化を認められたものを臓器毒性とすると、CAP療法では、腎においてPCTの変性が第3群では15匹中7匹(46.7%)に認められたが、第4群では14匹中2匹(14.3%)になっており、cycle数の多い群に多く認められたが、投与後の経過観察とともに回復する傾向のあることが示唆された。腎尿細管の増生は第1群で14匹中9匹(64.3%)、第3群で15匹中8匹(53.3%)、第4群でも14匹中7匹(50.0%)に認められ、cycle数の多い群では遷延傾向が示唆された。Giant cellの出現は第3群で15匹中3匹(20.0%)、第4群で14匹中2匹(14.3%)、Fibrosisは第1群で14匹中5匹(35.7%)、第3群で15匹中3匹(20.0%)、第4群で14匹中9匹(64.3%)に認められcycle数の多い群では観察期間中に進行増悪傾向を示唆する結果であった。Castの出現も第1群は14匹中2匹(14.3%)、第2群で14匹中4匹(28.6%)、第3群は15匹中5匹(33.3%)、第4群では14匹中8匹(57.1%)に認められcycle数の多い群で多く、観察期間内に進行増悪傾向を示唆する結果であった。

また、心、肝および脾に毒性は認められなかったが、精巣では第4群にのみ萎縮が14匹中1匹(7.1%)に認められた。

以上より、CAP療法では腎の毒性がもっとも多く認められ、ことにPCTの変性はcycle数の多い群に強く認められたが、回復傾向がみられた。腎尿細管の増生はcycle数に関係なく認められ、cycle数の少ない群では回復傾向を示し、cycle数の多い群ではその回復の遷延傾向がみられた。

つぎに、M-VAC療法では、腎においてPCTの変性、腎尿細管の増生、giant cellの出現、fibrosisおよびcastの出現がみられたが、PCTの変性および腎尿細管の増生については、強度な変化は認められなかったことから、今回の実験では、CDDPの投与量が1.0 mg/kgと少なかったM-VAC療法に比較してCDDPの投与量が2.4 mg/kgと多かったCAP療法の方が腎毒性が強い傾向があると考えられた。

しかし、精巣に対する影響については萎縮が第1群は13匹中10匹(76.9%)、第2群では11匹中6匹(54.5%)に認められ、第3群では10匹中9匹(90.0%)、第4群では9匹中9匹(100%)とCAP療法と比較し重篤であり、cycle数の多い群により重篤で観察期間内に進行増悪傾向が示唆された。

CDDPの精巣に対する影響については、精巣腫瘍に用

いられるPVB療法による精子形成能の低下に由来する報告がみられる<sup>32,33)</sup>。今回の実験3では、CAP療法と比較してM-VAC療法において、精巣の萎縮が強度に認められたが、実際のCDDPの投与量は1回投与量、総投与量ともにM-VAC療法がCAP療法に比較して少なく、またADMの投与量は逆に多いものであったことより、CDDP以外の各種化学療法剤の相乗効果などの因子による影響も関与しているかもしれない。

ところで、この実験モデルの利点としては、化学療法剤の代謝・体内分布がヒトに類似していることである。一方、この実験モデルを用いた化学療法剤の臓器毒性試験としての問題点は、化学療法剤の投与量、投与方法、投与問題があげられる。とくに化学療法剤の投与量、投与方法に関する点については、予備実験の毒性の検討結果にしたがって投与量設定を行った。すなわち、原則としてLD<sub>50</sub>の1/10に設定した。しかし、Freireichら<sup>34)</sup>の動物における投与量とヒトにおける投与量との関係についての報告にしたがい、臨床に還元すると、今回の実験で用いた投与量が臨床での使用量に比較して約10倍から約100倍とかなりの差があることになる(Table 16)。すなわち、CAP療法ではCDDPの1回投与量がヒトの投与量としては26.6 mg/kg b. wt., 830 mg/m<sup>2</sup>とかなり大量投与となる。

投与方法については、予備実験にて臨床的に用いる経静脈内投与と条件を合わせるため、尾静脈より静脈内投与を施行したが、化学療法剤を頻回投与することにより動物の尾に壊死をきたし脱落することが多く、実験の遂行が困難と考えられ、腹腔内投与を用いた。しかし、薬剤の腹腔内での局所作用の有無およびラットの寿命との関連から、投与間隔、投与期間および観察期間などについても、今後の検討が必要である。

以上、CDDPを中心とした多剤併用化学療法のなかでも、実際に泌尿器科の臨床で尿路移行上皮癌に施行されているCAP療法やM-VAC療法について、各化学療法剤の単剤および併用での臓器毒性について腎毒性を中心に検討した。しかし、実際の臨床において尿路閉塞やその他の尿路疾患に起因する腎機能の低下した症例に対して、CDDPを中心とした化学療法を施行する場合には、より重篤な腎毒性の出現が予測される。したがって、今後、臨床における化学療法施行後の腎機能の推移についても検討する必要があると思われる。

## 結 語

- 1) 豚の腎尿細管細胞由来のLLC-PK<sub>1</sub>細胞に対するADM, CDDP, active CY, VCRおよびMTXの殺

細胞効果を検討したところ、ADM, CDDP, active CY および VCR では、用量依存的に、MTX では高濃度でのみ殺細胞効果が認められ、いずれの化学療法剤も豚の近位尿管に直接障害のあることを示唆する結果が得られた。

- 2) Fisher 系 344 雄性ラットに対して、臨床で用いられている CAP 療法と M-VAC 療法の regimen を構成する化学療法剤の各単剤を CAP 療法と M-VAC 療法の投与 schedule に従って投与し腎、心、肝、脾および精巣の臓器毒性を検討したところ、CDDP を投与した場合、腎でのみ投与量に応じ PCT の変性や腎尿細管の増生が認められたが、いずれも回復傾向を示唆する結果であり、さらに CDDP 投与に際して生理食塩水の付加は腎毒性発症の予防処置となることが示唆された。しかし、心、肝、脾および精巣については臓器毒性は認められなかった。
- 3) Fisher 系 344 雄性ラットに対して、臨床で用いられている CAP 療法と M-VAC 療法を施行し、多剤併用化学療法における腎、心、肝、脾および精巣に対する臓器毒性を検討したところ、CAP 療法における臓器毒性は腎における変化が最も重篤であった。M-VAC 療法における臓器毒性は精巣における変化が重篤で、cycle 数が多い群により重篤で進行増悪傾向がみられ、CDDP 単独による因子以外の要因による影響が示唆された。また、腎毒性については CAP 療法と同様に軽度から中等度の変化が認められたが、強度な PCT の変性や腎尿細管の増生は認められず、CAP 療法ほど重篤ではなかった。

以上、in vitro, in vivo での実験の結果、CDDP および ADM を中心とした多剤併用化学療法での腎毒性を示す結果が得られた。

## 謝 辞

(本論文の要旨は第 25 回、第 26 回日本癌治療学会、第 13 回日本毒性病理学会において報告した。稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導ならびに御校閲を賜りました恩師岡島英五郎名誉教授および平尾佳彦教授に感謝いたします。さらに御助言御指導を頂きました第 2 病理学教室日浅義雄教授、第 1 内科学教室土肥和紘教授に感謝いたします。また本研究の遂行にあたり直接御懇篤な御指導を賜りました大園誠一郎助教授、また御協力いただきました奈良県立医科大学泌尿器科学教室諸兄に厚く感謝申し上げます。)

## 文 献

- 1) **Einhorn, L. H. and Donohue, J. :** Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern. Med.* **87** : 293-298, 1977.
- 2) **Yagoda, A. :** Phase II Trials with cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat. Rep.* **63** : 1565-1572, 1979.
- 3) **Williams, S. D., Donohue, J. P. and Einhorn, L. H. :** Advanced bladder cancer; Therapy with cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Adriamycin, and 5-Fluorouracil.* *Cancer Treat. Rep.* **63** : 1573-1576, 1979.
- 4) **Safirstein, R., Winston, J., Moel, D., Dikman, S. and Guttenplan, J. :** Cisplatin nephrotoxicity: insights into mechanism. *Inter. J. Andrology* **10** : 325-346, 1987.
- 5) **Gonzalez-Vitale, J. C., Hayes, D. M., Cvitkovic, E. and Sternberg, S. S. :** Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum (II) and gentamicin-cephalothin therapies. *Cancer Treat. Rep.* **62** : 693-698, 1978.
- 6) **Goren, M. P., Wright, R. K. and Horowitz, M. E. :** Cumulative renal tubular damage associated with cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **18** : 69-73, 1986.
- 7) **Daugaard, G. and Abildgaard, U. :** Cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **25** : 1-9, 1989.
- 8) **Rossof, A. H., Slayton, R. E. and Perlia, C. P. :** Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP). *Cancer* **30** : 1451-1456, 1972.
- 9) **谷脇雅史, 阿部達夫 :** 腎障害とその対策. *がん化学療法の副作用対策. 先端医学社(東京) :* P265-278, 1992.
- 10) **Williams, S. D., Einhorn, L. H., Greco, F. A., Oldham, R. and Fletcher, R. :** VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer* **46** : 2154-2158, 1980.
- 11) **三木恒治, 古武敏彦 :** Stage III の治療. 1. Salvage 療法の治療成績. 第 19 回尿路悪性腫瘍研究会記録.

- 精巣腫瘍治療法の進歩. P41-50, 1993.
- 12) **Sternberg, J. J., Bracken, R. B., Handel, P. B. and Johnson, D. E.** : Combination chemotherapy (CISCA) for advanced urinary tract carcinoma. A preliminary report. *J. A. M. A.* **238** : 2282-2287, 1977.
  - 13) **Sternberg, C. N., Yagoda, A., Scher, H. I., Watson, R. C., Ahmed, T., Weiselberg, L. R., Geller, N., Hollander, P. S., Herr, H. W., Sogani, P. C., Morse, M. J. and Whitmore, F. W.** : Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol* **133** : 403-407, 1985.
  - 14) **Burke, J. F. Jr., Laucius, J. F., Brodovsky, H. S. and Soriano, R. Z.** : Doxorubicin hydrochloride-associated renal failure. *Arch. Intern. Med.* **137** : 385-388, 1977.
  - 15) **DeFronzo, R. A., Braine, H., Colvin, O. M. and Davis, P. J.** : Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. Time course and relation to drug activation. *Ann. Intern. Med.* **78** : 861-869, 1973.
  - 16) **Condit, P. T., Chanes, R. E. and Joel, W.** : Renal toxicity of methotrexate. *Cancer* **23** : 126-131, 1969.
  - 17) **Pitman, S. W., Parker, L. M., Tattersall, M. H. N., Jaffe, N. and Frei, E. III.** : Clinical trial of high-dose methotrexate (NSC-740) with citrovorum factor (NSC-3590)-toxicologic and therapeutic observations. *Cancer Chemother. Rep.* **6** : 43-49, 1975.
  - 18) **Robertson, G. L., Bhoopalam, N. and Zerkowitz, L. J.** : Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch. Intern. Med.* **132** : 717-720, 1973.
  - 19) 大園誠一郎, 佐々木憲二, 渡辺秀次, 丸山良夫, 小原壮一, 馬場谷勝宏, 山田 薫, 平尾佳彦, 岡島英五郎 : 浸潤性膀胱癌に対する補助化学療法の現況. *泌尿紀要*. **37** : 1589-1595, 1991.
  - 20) 下山正徳, 木村禮代二 : 各種抗がん剤の in vitro における殺細胞作用について—L-1210 細胞を中心として—. *最新医学*. **28** : 1024-1040, 1973.
  - 21) **Babaya, K., Takahashi, S., Momose, H., Matsuki, H., Sasaki, K., Samma, S., Ozono, S., Hirao, Y. and Okajima, E.** : Effects of single chemotherapeutic agents on development of urinary bladder tumor induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) in rats. *Urol. Res.* **15** : 329-334, 1987.
  - 22) 古武敏彦, 三木恒治, 阿曾佳郎, 赤座英之, 窪田吉信, 吉田 修, 西尾恭規, 大森弘之, 松村陽右, 小柳知彦, 熊本悦郎, 八竹 直, 鈴木駿一, 折笠精一, 島崎 淳, 長山忠雄, 岸本 孝, 町田豊平, 東間 敏, 垣添忠生, 河合恒雄, 田崎 寛, 近藤猪一郎, 田利清信, 小磯謙吉, 坂田安之輔, 上野 精, 河邊香月, 大田黒和生, 久住治男, 園田孝夫, 前川正信, 大川順正, 岡島英五郎, 守殿貞夫, 香川 征, 酒徳治三郎, 熊澤浄一, 江藤耕作, 斉藤 泰, 大井好忠, 太田和雄, 小川暢也 : 尿路性器癌化学療法時の好中球減少(または白血球減少)に対する recombinant human G-CSF(rG-CSF注)の臨床効果—rG-CSF臨床評価研究会(尿路性器癌)多施設比較試験—*泌尿器外科* **3** : 1017-1027, 1990.
  - 23) **Samma, S., Momose, H., Ozono, S., Hirao, Y., Okajima, E., Morii, T., Nishikawa, K. Shimoyama, T. and Fujimura, Y.** : Sequential changes in stem cell markers in peripheral blood and leukapheresis samples after injection of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with urogenital malignant solid tumors: A preliminary study *Jpn. J. Clin. Oncol.* **24** : 269-274, 1994.
  - 24) 中川修一, 渡辺 決, 菌田精昭 : 自家造血幹細胞移植併用超大量化学療法. *癌の臨床* **42** : 1401-1412, 1996.
  - 25) 川村寿一, 飛田収一, 東 義人, 山内民男, 添田朝樹, 吉田 修 : 尿路性器癌に対する Cis-Diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) 多剤併用化学療法時にみられる腎機能障害の検討. *泌尿紀要* **31** : 207-221, 1985.
  - 26) 古田 希, 町田豊平, 増田富士男, 仲田浄治郎, 大西哲郎, 近藤 泉, 鈴木栄訓 : シスプラチンによる腎障害の推移について. *臨泌* **43** : 253-257, 1989.
  - 27) 鈴木和雄 : 薬剤腎毒性の予知に関する研究—特に CDDP 腎毒性について—*一日泌尿会誌* **76** : 1795-1806, 1985.
  - 28) 魚住二郎, 上田豊史, 安増哲生, 鯉川弥須宏, 熊澤浄一 : シスプラチン投与によるクレアチニンクリアランスの変化に対する臨床的検討. *西日泌尿* **56** :

- 719-723, 1994.
- 29) **Dentino, M., Luft, F. C., Yun, M. N., Williams, S. D. and Einhorn, L. H.** : Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* **41** : 1274-1281, 1978.
- 30) **Dobyan, D. C., Levi, J., Jacobs, C., Kosek, J. and Weiner, M. W.** : Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity : II. Morphologic observations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **213** : 551-556, 1980.
- 31) **Hull, R. N., Cherry, W. R. and Weaver, G. W.** : The origin and characteristics of a pig kidney cell strain, LLC-PK<sub>1</sub>. *In Vitro.* **12** : 670-677, 1976.
- 32) **Hendry, W. F., Stedronska, J., Jones, C. R. Blackmore, C. A., Barrett, A. and Peckham, M. J.** : Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease : Pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation. *Br. J. Urol.* **55** : 769-773, 1983.
- 33) 松田公志, 吉田 修 : 精巣腫瘍患者の妊孕性一とくに化学療法の影響について一癌の臨床 **42** : 1413-1424, 1996.
- 34) **Freireich, E. J., Gehan, E. A., Rall, D. P., Schmidt, L. H. and Skipper, H. E.** : Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother. Rep.* **50** : 219-244, 1966.

## 抄 録

CDDP を中心とした多剤併用化学療法における腎毒性の基礎的検討として CAP 療法と M-VAC 療法を構成する化学療法剤の豚腎尿細管細胞由来の LLC-PK<sub>1</sub> 細胞に対する殺細胞効果を検討したところ, CDDP, ADM, CPM, VCR では用量依存的に, MTX では高濃度でのみ殺細胞効果が認められた. 次に, ラットに対して CAP 療法, M-VAC 療法, さらにそれらを構成する ADM, CDDP, VCR, MTX, CPM を単剤投与で施行し, 施行後の臓器毒性を病理組織学的に検討した結果, 各化学療法剤単剤では CDDP だけが腎毒性を示し, CAP 療法および M-VAC 療法でも腎毒性が中心であった. 以上より, CDDP を中心とした多剤併用化学療法での腎毒性が確認された.