 総 説

順天堂医学 43(2)
p. 321~326 (1997)

5-FUのbiochemical modulation (その3)

—— 消化器癌に対する5-FU持続静注と
少量シスプラチン反復投与併用療法の有用性 ——

Biochemical modulation for 5-FU, No. 3

—— Efficacy of low dose intermittent CDDP/5-FU combination chemotherapy ——

射 場 敏 明*

TOSHIKI IBA, M.D.

八 木 義 弘*

YOSHIHIRO YAGI, M.D.

木 所 昭 夫*

AKIO KIDOKORO, M.D.

現在シスプラチン (CDDP) /5-FU併用療法は消化器癌に対するfirst lineの治療法であるが、最近、CDDPは10mg/day程度の少量連日投与が行われることが多い。これによる奏効率は胃癌で50%程度とかなり高く、一方で腎障害をはじめとする副作用はごく軽度である。CDDP/5-FU併用療法におけるCDDPの作用機序は、従来メチオニン代謝障害に伴う腫瘍内還元型葉酸の増加とされてきたが、少量CDDP投与においてはこのような効果は確認できず、CDDPそのものの制癌効果や、他のメカニズムによるモジュレーションを考慮する必要があると考えられた。少量シスプラチン反復投与と5-FUの併用療法はその優れた効果とマイルドな副作用により、今後は外来治療を中心として普及していくものと考ええる。

キーワード：癌化学療法、5-フルオロウラシル、シスプラチン、
バイオケミカルモジュレーション

Key words: cancer chemotherapy, 5-fluorouracil, cisplatin,
biochemical modulation

はじめに

本誌42巻1号の「5-FUのbiochemical modulation (その2) —— leucovorin, CDDP/5-FU療法の基礎と実際 ——」¹⁾で述べたように、従来5-fluorouracil (5-FU) とcisplatin (CDDP) との併用療法におけるCDDPは、5-FUの効果を増強するためのモジュレーターとして位置づけられている。そして5-FUの効果を最大限にするためにCDDPの投与法は様々な工夫され、1990年から1993年頃までは20~100mg/m²の中等量から比

較的大量のCDDP bolus投与による奏効率の改善が相次いで報告された^{2)~7)}。続いて1994年頃からは主に副作用を軽減する目的で10mg/body程度の少量のCDDPを連日投与する少量反復投与法が試みられ、この場合、奏効率の点でも従来の方法に勝るとも劣らない成績が報告された^{8) 9)}。しかしながら、5-FUとCDDP少量反復投与におけるバイオケミカルモジュレーションのメカニズムに関する基礎的な検討は十分になされておらず、はたして10mg/day以下のごく少量のCDDPで中等量や高用量と同様のモジュレーションが期待できるのかどうかに関心を集めている。今回、本邦において現在消化器領域で主流となりつつある5-FUと少量CDDP反復投与併用療法の治療成績を紹介し、あわせてその作用機序に関して、われわれが行った実験結果を中心に概説する。

* 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院外科

Department of Surgery, Juntendo Urayasu Hospital
Juntendo University School of Medicine, Chiba, Japan
[Dec. 9, 1996 原稿受領] (Jan. 30, 1997 掲載決定)

表-1

施設・報告者・報告年	対 象	方 法	治療成績	副作用
名古屋大学第二外科 村瀬正治, 他 ¹⁰⁾ , 1994	進行胃癌 22例	CDDP 10mg/day×5days div 5FU 500mg/day×7days civ 以上を1クールとして4クール以上行う	奏効率 50%	骨髄抑制 (G2以上 60%)
大阪市立大学第一外科 鄭 容錫, 他 ¹¹⁾ , 1995	進行再発胃癌 14例	CDDP 10mg/m ² /day×5days div 5FU 350mg/day×7days civ 以上を1クールとして4クール行う	奏効率 50%	白血球減少 (G3以上 4例) 血小板減少 (G3以上 4例)
北海道大学第一外科 佐藤裕二, 他 ¹²⁾ , 1995	進行再発胃癌 15例 進行再発大腸癌 6例	CDDP 6mg/m ² /day×14days iv 5FU 200mg/day×14days civ 以上を1クールとして2クール以上行う	胃癌奏効率 40% 大腸癌奏効率 16.7%	白血球減少 (G3以上 5%) 血小板減少 (G3以上 5%)
佐賀医科大学外科 中村光成, 他 ¹³⁾ , 1995	進行再発胃癌 13例 進行再発大腸癌 3例, 他	CDDP 10mg/day×5days div 5FU 500mg/day×5days civ 以上を1クールとして2クール以上行う	胃癌奏効率 53.8% 大腸癌奏効率 33.3%	G3以上のものはなし
札幌医科大学第一外科 山城一弘, 他 ¹⁴⁾ , 1995	再発大腸癌 10例	CDDP 7~10mg/m ² /day×5days div 5FU 320mg/m ² /day×5days civ 以上を1クールとして4クール以上行う	奏効率 60%	白血球減少 (G3以上 1例) 食欲低下 (G3以上 2例)
名古屋大学第二外科 近藤 建, 他 ¹⁵⁾ , 1996	進行胃癌 21例	CDDP 6mg/m ² /day×5days div 5FU 330mg/m ² /day×5days civ 以上を1クールとして4クール	奏効率 52%	白血球減少 (G3以上 19%) 血小板減少 (G3以上 14%)

少量CDDP反復投与と5-FU併用療法の臨床成績

少量CDDP反復投与法におけるCDDPの投与量に関しては、6~7mg/m²/dayあるいは10mg/body/dayとする報告が多く、今回は便宜上この程度の量を少量と規定して代表的な報告を表-1にまとめた。報告の中ではCDDPは数時間の点滴静注かbolus投与が行われており、5-FUは200~500mg/dayの中等量が全報告とも5日間以上の持続注入で投与されていた。奏効率は胃癌においては40~60%で、おおむね50%以上であるが、大腸癌に関しては症例数も少なく、その奏効率は10%台から60%までと一定していなかった。胃癌における成績をこれまでの報告と比較すると、従来の投与法における奏効率は30~40%台とするものが多く、少量CDDP反復投与/5-FU併用療法の方が良好である印象を受ける。

組織型による有効性の相違に関しては、近藤ら¹⁵⁾が胃分化型癌では奏効率がよく(75%)、未分化癌で低い(22.2%)と報告しており、これは同じく胃癌に対するfirst lineの治療法であるMTX/5-FU交代療法が、逆に未分化癌において有効性が高いことと¹⁶⁾対照的で興味深い。今後はこれらの結果をもとに、胃癌に関しては組織型別の適切な化学療法を選択する必要性がでてくる

であろう。

部位別の有効性ではリンパ節における有効性が高かったとするものが多く^{9) 11) 13)}、一般に原発巣における有効性は低いようである。しかし、壁外浸潤の改善が得られたとする報告もある^{13) 15)}。

有効期間に関しては、観察期間が短いせいもあるが平均生存期間が1年以上であったのは山城ら¹⁴⁾の報告のみで、本療法が生存期間の延長に寄与するかどうかは疑問である。しかし、前出の近藤ら¹⁵⁾は、肝転移を有する胃癌症例に術前化学療法として施行した場合には、施行しなかった場合よりも生存期間の延長がみられたとしている。

副作用に関しては重篤なものはないが、Grade 3以上のものとしては骨髄抑制が最も多く、それ以外では食欲低下や口内炎などの消化器症状の頻度が高いようである。

CDDPによる腎障害に関しては、すべての報告で水分負荷や利尿剤投与が行われていなかったにもかかわらず、BUN・creatinineからみた腎障害例の報告は見あたらなかった。

以上、諸家の報告をまとめると、少量CDDP反復投与/5-FU併用療法は、副作用は比較的軽度で発現率も低く、さらに従来の投与法と比較して奏効率の高い、

胃・大腸癌に対する有用な治療法であると考えられた。

胃・大腸癌以外の消化器癌に対する有効性の報告はいまだ多数の報告例はないが、まず食道癌での有効例の報告が目につく^{17) 18) 19)}。この治療法単独で2年7ヵ月CRを維持している例もある²⁰⁾。食道癌以外では肝細胞癌に対する動注治療の報告例があり、60%台の良好な成績が報告されている²¹⁾。

少量CDDP反復投与と5-FU併用療法の作用機序

CDDP/5-FU併用療法におけるCDDPの作用に関してはScanlon²²⁾や白坂ら²³⁾の報告に基づいた以下の考え方が主流である。すなわちCDDPは細胞膜に作用して外因性メチオニンの細胞内取り込みを阻害することによって細胞内メチオニンの生成を促進し、これに共役するテトラヒドロ葉酸の合成を促進させる。そして最終的に細胞内のメチレン化テトラヒドロ葉酸(還元型葉酸)濃度を上昇させることにより、5-FUの代謝産物である5-fluoro-2-deoxyuridyate (FdUMP)と還元型葉酸、さらにthymidylate synthase (TS)と強固なternary complexを形成させ、TS活性を阻害しDNA合成を抑制するというものである²⁴⁾。実際、われわれがSarcoma 180移植マウスを用いて行った実験では、4 mg/kgあるいは6 mg/kgのCDDP投与によって腫瘍内還元型葉酸がそれぞれコントロール群の4.1倍と5.0倍に上昇することが確認された²⁵⁾。そしてCDDP 4 mg/kgと5-FU 10 mg/kgによる治療を1週間継続した場合には、生理食塩水を投与したコントロール群や5-FU単独投与を行った場合と比較して有意な腫瘍増殖の抑制が認められた。

それではごく少量のCDDPによってもこのような効果は得られるのだろうか? そもそもCDDPは下山分類におけるtype Ibの薬剤に分類され²⁶⁾、効果発現に関しては最高血中濃度が重要であると考えられていた。前述のわれわれの実験においてもCDDP投与量が2 mg/kg以下の場合には還元型葉酸値の変動はみられず、少量のCDDPでは、たとえ反復投与を行っても還元型葉酸の増加がみられるのかどうか疑問であった。しかし、CDDPの効果発現には濃度のみならず、時間的な要素が重要であり²⁷⁾、最近ではCDDPの作用はプラチナの曲線下面積(AUC)に依存するという意見が大勢を占めている^{28) 29)}。一方でCDDPは、総投与量が同じであれば単回投与でも、分割投与してもAUCはほぼ同等か

それ以上になることも報告された^{8) 30) 31)}。そこでCDDPの一回投与量を0.5 mg/kgに設定し、12時間間隔で1, 5, 9回投与して総投与量を9回投与後で4.5 mg/kgとしてCDDPのモジュレーターとしての効果を検討した。この場合、CDDP単回投与時の総プラチナAUCは0.23 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ で、これはヒトにおいて6 mg/m²を投与した場合のフリープラチナのAUCにほぼ匹敵するものである³²⁾。さて、結果としてこのような条件下ではCDDP 1, 5, 9回投与後に腫瘍内テトラヒドロ葉酸値の増加は観察されなかった。そこで、さらに同じモデルにおいて5-FU 10 mg/kg単独による治療群と、CDDP 0.5 mg/kgと5-FU 10 mg/kgの併用群を設定し、12時間間隔で1, 5, 9回投与後に腫瘍内のternary complexを形成するTS量を比較した。その結果、やはりCDDP/5-FU併用群と5-FU単独投与群の間ではいずれの投与回数においてもternary complexを形成するTS量に有意差はみられなかった。以上、1) 少量CDDP反復投与により腫瘍内テトラヒドロ葉酸値の変動はみられなかった。2) 少量CDDP反復投与/5-FU併用により、ternary complexを形成するTS量に差はみられなかったことから、少量CDDP反復投与による効果増強のメカニズムは、従来いわれてきたような還元型葉酸量の変動によるものではない可能性が示唆された³³⁾。以上はマウスにおける実験結果であるが、われわれがヒト胃癌症例においてCDDP投与後に胃切除を行い、腫瘍内葉酸値を測定した場合にも、CDDP 5 mg/bodyや20 mg/bodyの投与では腫瘍内還元型葉酸値の変動はみられず、100 mg/body投与ではじめて有意な上昇が確認された³⁴⁾。したがって、CDDPにより還元型葉酸を増加させるには、一定量以上のCDDP投与を行う必要があるものと考えられる。

一方、少量CDDP/5-FU併用療法の機序に関しては最近、従来と異なる見解も見られるようになった。少量CDDP/5-FU併用療法はもともと、臨床面での評価が先行し、基礎実験においてもその有効性が追認されるようになった³⁵⁾。Pratesiら³⁶⁾は大腸癌担癌マウスにおける実験で、内田ら³⁷⁾は白血病細胞を用いて、それぞれ5-FU先行投与の方がCDDP先行投与よりも抗腫瘍効果が高いことを示し、5-FUがCDDPのモジュレーターとして働く可能性を示している。これに関連して、中島ら^{38) 39)}は5-FUのもつRNA機能障害作用により、ERCC 1 (excision repair complementing defective repair in chinese hamster cell)の

mRNA誘導が阻害されることを示した。ERCC 1にはCDDPの殺細胞効果であるDNA架橋鎖 (Interstrand cross-link) の形成を修復する作用があり、5-FU処理後のこの酵素によるDNA修復能の低下は殺細胞効果の増強と一致するとされている。そしてさらに、彼らは細胞内解毒酵素であるグルタチオンの産生に必要な酵素 (γ -glutamylcysteine synthetase) 濃度も5-FUの前処置により減少することを報告している。

以上、彼らの主張をまとめるとCDDP/5-FU併用療法においては、5-FUを先行投与することによってmRNAの成熟が障害され、1) ERCC 1などの発現が抑えられてDNA修復障害が起こり、CDDPによるDNA架橋鎖が長く存在することになる。2) 同時にグルタチオン濃度が低下してCDDPによるDNAプラチナ化が促進されて、さらに殺細胞効果が増強される、ということになる。

しかし、これらの現象はCDDPの投与量が4 mg/kg、CDDP濃度で2.5~5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的大量のCDDP投与時にみられるものであり、少量CDDPで同様にみられるかどうかは不明である。また、先に紹介したわれわれの実験では反復投与によっても少量CDDPによる葉酸値の変動は確認できなかったが、橋本ら⁴⁰⁾は吉田肉腫を移植したドンリュウラットにおいて0.5 mg/kg単回のCDDP投与により葉酸値が1.25倍程度に増加することを報告している。少量CDDP反復投与による5-FUの効果増強に関しては、そのメカニズムがいまだ解明されたわけではなく、今後*in vitro*の実験を含めて、更なる研究の成果が期待されているところである。

将来の展望

上述したように少量CDDP/5-FU併用効果が5-FUのCDDPの作用増強であるならば、放射線治療のようにCDDPの効果を増強させる治療を追加することにより、更なるモジュレーション効果の上乗せが期待される。この放射線治療の併用は、特に食道癌や頭頸部癌において効果が期待されており、現在まで良好な治療成績の報告が続いている⁴¹⁾。また、少量CDDPの効果が還元型葉酸の増加でないならば、それによって5-FUのDNA合成阻害効果を増強するleucovorinとのダブルモジュレーションにも期待することができであろう⁴²⁾。

今回紹介したCDDP少量反復投与のような投与法の工夫や、HT₃受容体拮抗剤、G-CSFなど補助治療薬の

開発により、化学療法は今後ますます外来通院でおこなわれる趨勢にある。この際、現在CDDP/5-FU併用治療を在宅で行ううえで、最も障害になっているのは5-FUの持続静注である。当院では中心静脈ルートを確認してバネ式微量注入ポンプ (エクセルフューザー[®]) を用いた持続投与を行っているが、この方法は治療サイドにとっては信頼性や簡便性の点ではほぼ満足できるものではあるものの、ルートやポンプの管理面で患者に若干の不安を与えていることは否めない。仮に5-FUが経口投与でも同等の効果が得られるのであれば、この負担をかなり軽減できることになる。この点に関して、白坂らはUFT 300mgを1日2回の服用で、5-FU 260/ m^2 の持続点滴静注とほぼ同等のAUCが得られると主張している⁴³⁾。おりしも1997年フィラデルフィアで開催された米国癌治療学会 (ASCO) では、長年欧米で軽視されてきた経口フッ化ピリミジン系抗癌剤の見直しに関する報告が注目された。このような背景もふまえて、今後われわれは5-FU経口投与と少量CDDP併用による治療効果の確認をすすめていく予定にしている。

引用文献

- 1) 射場敏明, 八木義弘: 5-FUのbiochemical modulation (その2) —— leucovorin, CDDP/5-FU療法の基礎と実際. 順天堂医, 1996; **42**: 113~120.
- 2) Ohtsu, A., Yoshida, S., Saito, D., et al.: A pilot phase II study of 5-fluorouracil with cisplatin in advanced gastric cancer patients as a second line therapy. J Jpn Soc Cancer Ther, 1990; **25**: 332.
- 3) 須賀昭二, 木村喜代二, 永井弘文, 他: 胃癌の化学療法 —— UFT/CDDP療法. 癌の臨床, 1991; **37**: 929~939.
- 4) Okada, Y., Anai, H., Hattori, T., et al.: Cis-platin plus continuous infusion of 5-fluorouracil for 5 days effective for patients with advanced gastric cancer. Anti-Cancer Drugs, 1991; **2**: 453~456.
- 5) Kiyabu, M., Leichman, L., Chandrasoma, P.: Effects of preoperative chemotherapy on gastric adenocarcinomas. Cancer, 1992; **70**: 2239~2245.
- 6) 橋本琢生, 大村健二, 石田文生, 他: 進行・再発

- 消化器癌に対するCDDP・5-FU (UFT) 併用療法の臨床効果. 癌と化療, 1993; **20**: 1333~1338.
- 7) 松倉則夫, 恩田昌彦, 徳永 昭, 他: 進行・再発胃癌に対する5-Fluorouracil (5-FU), cis-Diamminedichloroplatinum (CDDP) 併用化学療法の効果. 日癌治療会誌, 1994; **29**: 841~848.
- 8) 山下好人, 鄭 容錫, 加藤保之, 他: 進行・再発消化器癌に対するLow dose 5-Fluorouracil (5-FU) 持続点滴静注と少量連日のCis-diamminedichloroplatinum (CDDP) 併用化学療法. 日癌治療会誌, 1994; **29**: 1927~1933.
- 9) 鄭 容錫, 山下好人, 仲田文造, 他: Biochemical modulatorとしてのCDDPと5-FUとのcombination therapyによる進行, 再発消化器癌の治療, 日本外科系連合学会誌, 1995; **20**: 35~40.
- 10) 村瀬正治, 近藤 建, 小寺泰弘, 他: 進行胃癌に対するCDDP低濃度連日投与の効果. 癌と化療, 1994; **21**: 1025~1028.
- 11) 鄭 容錫, 山下好人, 仲田文造, 他: 進行再発胃癌における5-FU持続静注とCDDP少量連日投与併用の臨床的効果. 癌と化療, 1995; **22**: 149~151.
- 12) 佐藤裕二, 宇根良衛, 藤沢純爾, 他: 胃癌・大腸癌再発および進行例に対する5-FU持続注入と少量CDDP連日投与の検討. 癌と化療, 1995; **22**: 87~92.
- 13) 中村光成, 片野光男, 湯ノ谷誠二, 他: 上部消化器癌におけるLow Dose FP (5-FU+Low Dose CDDP) 療法の臨床効果. 癌と化療, 1995; **22**: 2801~2806.
- 14) 山城一弘, 佐々木一晃, 平田公一, 他: 切除不能病巣を有する大腸癌症例に対する5-FU持続静注とCDDP少量反復併用療法. 臨床と研究, 1995; **72**: 3059~3062.
- 15) 近藤 建, 村瀬正治, 横山泰久, 他: 高度進行胃癌に対する術前化学療法としての5-Fluorouracil (5-FU) 持続静注とCisplatin (CDDP) 少量連日投与併用化学療法. 癌と化療, 1996; **23**: 1299~1303.
- 16) 射場敏明, 八木義弘: 5-FUのbiochemical modulation (その1) —— MTX/5-FU交代療法の基礎と実際. 順天堂医, 1996; **41**: 492~499.
- 17) 島田勝夫, 鈴木修一郎, 山岸文範, 他: 術前化学療法が奏効した進行食道癌の1切除例. 日癌治療会誌, 1995; **30**: 1928~1934.
- 18) 伊藤善之, 菊池雄三, 手縄明美, 他: 進行・再発食道癌に対する放射線と化学療法の同時併用による治療経験. —— 5-FUと少量Cisplatinの持続静注法. 癌と化療, 1995; **22**: 1855~1858.
- 19) 赤木智昭, 坂田 優, 竹森弘光, 他: 少量5-FUと少量CDDP併用療法により著明改善が得られた進行食道癌の1例. 癌と化療, 1996; **23**: 103~106.
- 20) 近藤 建, 秋山清次, 野浪敏明, 他: 5-FUとCDDP少量連日投与が著効を示した胃・食道重複癌の1例. 癌と化療, 1995; **22**: 1839~1842.
- 21) 柳 泉, 古賀昭次, 奥田康司, 他: 肝細胞癌に対するCDDP, 5-FU少量持続動注療法の検討. 癌と化療, 1995; **22**: 1508~1510.
- 22) Scanlon, K. J., Newman, E. M., Lu, Y., *et al.*: Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986; **83**: 8923~8925.
- 23) 白坂哲彦, 島本雄司, 大下英之, 他: 5-FU系抗癌剤とシスプラチンの併用による抗腫瘍効果増強とその作用機序 —— 5-FUのBiochemical Modulationの立場から. 癌と化療, 1991; **18**: 403~409.
- 24) Danenberg, P. V.: Thymidylate synthetase—a target enzyme in cancer chemotherapy. Biochem. Biophys. Acta, 1977; **473**: 73~92.
- 25) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: Sarcoma-180移植マウスにおける5-FUのmodulatorとしてのleucovorinとcisplatinの比較. 癌と化療, 1993; **20**: 479~483.
- 26) 高橋克俊, 海老原和雄, 本田恭成, 他: cisdichloro-diammineplatinum (II) の抗腫瘍効果および細胞周期内進行に及ぼす作用. 癌と化療, 1982; **9**: 624~631.
- 27) Drewinko B, Brown BW, Gottlieb J, *et al.*: The effect of cis-Diamminedichloroplatinum (II) on cultured human lymphoma cells and its therapeutic implications. Cancer Res, 1973; **33**: 3091~3095.
- 28) 陳 瑞東, 達木泰裕, 平井康夫, 他: CDDPの低濃度時間投与法は臨床の有用性を高める. —— 卵巣癌患者の在宅化学療法をめざして. 癌と化療, 1993; **20**: 265~270.
- 29) Kurihara N, Kubota T, Hoshiya Y, *et al.*: Antitu-

- mor activity of cis-diamminedichloroplatinum (II) depends on its time $\times$ concentration product against human gastric cancer cell lines *in vitro*. J Surg Oncol, 1996; **62**: 135~138.
- 30) 栗原直人, 久保田哲朗, 星屋泰則, 他: 胃癌に対するシスプラチン少量分割投与に関する基礎的検討. 日癌治療会誌, 1995; **30**: 1729~1734.
- 31) 真柴洋子, 岡本一也, 小林富美子, 他: CDDPの少量連日投与によるヌードマウス可移植性ヒト肺癌に対する効果および毒性. 基礎と臨床, 1993; **27**: 3135~3146.
- 32) 早瀬良二, 山本順子, 山本昌彦, 他: Cisplatin連日分割投与におけるPt値の推移. 癌と化療, 1995; **22**: 565~568.
- 33) Iba T, Yagi Y, Kidokoro A. *et al.*: Intermittent low-dose cisplatin infusion as a possible modulator of 5-FU submitted to Int J Clin Oncol.
- 34) 射場敏明, 八木義弘, 木所昭夫, 他: 胃癌におけるcisplatin投与後の腫瘍内葉酸値の変動. 癌と化療, 1996; **23**: 573~577.
- 35) 楠 正恵, 中澤詠子, 甲能直幸: 頭頸部扁平上皮癌に対するシスプラチン, 5フルオロウラシル療法——多細胞スフェロイドを用いた研究. 順天堂医, 1996; **42**: 207~216.
- 36) Pratesi G, Gianni L, Manzotti C, *et al.*: Sequence dependence of the antitumor and toxic effects of 5-fluorouracil and cis-diamminedichloroplatinum combination on primary colon tumors in mice. Cancer Chemother Pharmacol, 1988; **21**: 237~240.
- 37) 内田智子, 西川清広, 柴崎千恵子, 他: Cisplatinと各種抗癌剤のP388白血病における併用効果. 癌と化療, 1989; **16**: 2275~2282.
- 38) 中野修治, 江崎泰斗, 藤島弘光, 他: 5-FU/Cisplatinの相乗作用の機序解析と臨床応用. 第16回制癌剤の至適投与方法研究会記録, 1996; 66~80.
- 39) 中野修治, 江崎泰斗, 仁保喜之: 5-FUとシスプラチン併用におけるSequence dependenceとBiochemical modulation. Oncologia, 1992; **25**: 292~297.
- 40) 橋本琢生, 大村健二, 春原哲之, 他: Cisplatin投与後の薬理動態と腫瘍内還元型葉酸プールの変動. 癌と化療, 1994; **21**: 859~864.
- 41) 八木橋厚仁, 佐々木一晃, 平田公一, 他: 進行消化器癌症例における5-FU持続点滴静注+少量CDDP反復投与の末梢血中CDDP (Platinum) 濃度の検討. 癌と化療, 1995; **22**: 1839~1842.
- 42) 勝又健次, 山本啓一郎, 大野正臣, 他: 進行大腸癌に対するBiochemical Modulationを応用した化学療法の臨床効果. 癌と化療, 1995; **23**: 459~464.
- 43) 白坂哲彦: 5-FUの効果増強と副作用軽減をめぐる. Therapeutic Research, 1993; **14**: 2335~2342.