

# Cisplatin의 투여 후 사구체여과율 및 신혈류량의 변화

원자력병원 핵의학과

임 상 무 · 홍 성 운

내 과

김 용 현 · 홍 원 선 · 송 재 관

김 영 환 · 이 진 오 · 강 태 응

= Abstract =

## Effect of Cisplatin on Glomerular Filtration Rate and Effective Renal Plasma Flow

Sang-Moo Lim, M.D. and Seong-Woon Hong, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

Young-Hyun Kim, M.D., Weon-Seon Hong, M.D., Jae-Kwan Song, M.D.

Young-Whan Kim, M.D., Jhin-Oh Lee, M.D. and Tae-Woong Kang, M.D.

*Department of Internal Medicine*

While cisplatin has been widely used in the treatment of a variety of cancers, nephrotoxicity is one of the major problems which frequently limit clinical usefulness of cisplatin. This study has been conducted to investigate nephrotoxicity of cisplatin in terms of changes in glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPF) measured by the simultaneous use of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and <sup>131</sup>I-OIH, before and after administration of cisplatin, in 12 patients with lung cancer and four patients with esophageal cancer. Cisplatin was administrated at total doses of 75~100 mg/m<sup>2</sup> with two hour hydration and diuresis method. GFR determined by the use of <sup>99m</sup>Tc-DTPA had a good correlation with 24-hour creatinine clearance rate ( $r=0.77$ ,  $p<0.001$ ). GFR and filtration fraction decreased immediately after administration of cisplatin, however, they showed a tendency to be in completely recovered four weeks after administration. ERPF was not changed immediately after and four weeks after administration of cisplatin. GFR before and immediately after administration of cisplatin were analyzed with regard to age, sex, performance status, previous administration of cisplatin and method of administration. None of these factors had any influence on the rate of decrease in GFR except method of administration. Administration of cisplatin as a single dose lowered GFR more compared with that as divided doses. In this study, we have also demonstrated that the simultaneous use of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and <sup>131</sup>I-OIH was a useful tool for the measurement of GFR and ERPF respectively.

### 서 론

Cisplatin은 항암효과가 우수하여 현재 다수의 고형암

치료에 광범위 하게 사용되고 있는 항암제이나<sup>1)</sup> 신독성, 위장장애 그리고 신경독성등의 부작용 때문에 임상적 사용에 많은 제약을 받고 있다. 특히 신독성이 cisplatin의 임상적용 초기부터 dose-limiting factor로

알려져 왔는데<sup>2)</sup>, cisplatin에 의한 신독성은 충분한 수액보급과 이뇨제를 사용하면 어느정도 예방됨이 알려졌다. 최근에는 다량의 수액요법을 병용하여 비교적 안전하게 고농도의 cisplatin의 투여가 가능하게 되었으나 신독성을 완전히 억제하지는 못하였다. 따라서 cisplatin의 신독성을 정확하게 평가하고 예측 할수 있는 방법은 큰 임상적 의미를 갖는다고 하겠다. 현재까지 신독성 평가의 지표로서 보고된 비교적 감수성이높은 방법으로는 혈청의 뇨소와 크레아티닌, 뇨중의 N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase, leucine aminopeptidase,  $\beta$ -2-microglobulin과 크레아티닌 청소율(이하 Ccr로 약칭함)등을 측정하는 것이다. 또한 신독성에 합병하여 발생하는 단백뇨, 저마그네슘 혈증, 저칼륨 혈증, 저나트륨 혈증등의 전해질 이상도 신독성의 지표로서 연구되어 왔다<sup>3)</sup>. 이중 24시간 Ccr은 현재 임상적으로 가장 널리 사용되고 있는데, Ccr은 신세뇨관에서의 크레아티닌의 분비가 다양하고 정확한 24시간 뇨수집에 어려움이 있어 정확한 사구체 여과율을 (glomerular filtration rate) (이하 GFR이라 약칭함)을 대변하지 못하는 경우가 적지 않다.

따라서 최근에는 동위원소 물질을 사용하여 GFR을 직접 측정하는 여러방법이 연구 되었는데, <sup>99m</sup>Tc-DTPA와 <sup>131</sup>I-OIH를 동시에 사용하여 GFR과 신혈류량(effective renal plasma flow) (이하 ERPF라 약칭함)을 짧은 시간내에 간편하고 비교적 정확하게 측정할 수 있는 방법이 개발되었다. 이에 저자들은 원자력병원내과에 입원하여 cisplatin을 투여받은 악성종양환자 16명을 대상으로 cisplatin이 GFR과 ERPF에 미치는 영향을 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 및 항암화학요법

1988년 4월부터 1988년 9월까지 원자력병원 내과에 입원하여 cisplatin을 투여받은 16명의 암환자를 대상으로 하였다. 대상환자의 성별, 연령, performance status, 진단명 그리고 투여하였던 화학요법은 Table 1에 요약 하였다. Group A에서는 cisplatin 투여 직전과 직후에 GFR과 ERPF를 측정하였던 16명 환자의 임상적 특징을, 그리고 Group B에서는 cisplatin 투여직전, 직후 그리고 4주뒤 GFR과 ERPF를 측정한 10명의 특

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	Group A	Group B
No. of patients	16	10
Age		
Median	52	51
Range	44- 69	44- 69
Sex		
Male	11	8
Female	5	2
Performance status (ECOG)		
0 - 1	12	6
2 - 3	4	4
Diagnosis		
Non-small cell lungcancer	10	6
Small cell lung cancer	2	2
Esophageal cancer	4	2
Chemotherapy regimen		
PEV (CDDP+VP-16+VBL)	8	7
FP (CDDP+5FU)	6	1
PVP (CDDP+CTX+ADM)	2	2
Cisplatin dose (mg/m <sup>2</sup> )		
Median	100	100
Range	75-100	75-100
Cisplatin treatment		
First course	6	4
Second course	4	3
Third course	6	3

Group A: patients measured GFR and ERPF before and immediately after treatment with cisplatin.

Group B: patients measured GFR before, immediately after and four weeks after treatment with cisplatin.

징을 기술하였다. 투여하였던 항암화학요법은 비소세포 폐암 10예에서는 cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>를 제 1일에서 5일 까지, VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>를 제 2일에서 4일까지 그리고 vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup>를 제 1일에 정주하였다. 소세포 폐암 2예에서는 cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>와 VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>를 제 1일에서 3일까지 정주하였다. 식도암 4예에서는 cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>를 제 1일에 정주하였고 5FU 1,000 mg/m<sup>2</sup>를 제 1일에서 5일까지 정주하였다.

### 2. Cisplatin의 투여

Cisplatin(동아제약 제품)의 투여는 2시간 수액공급을 하면서 투여하였는데, 전해질 유지액 2,000 ml를 2시간에 걸쳐 점적 정주하였으며 수액보급 1시간뒤 cisplatin 20~100 mg/m<sup>2</sup>를 생리식염수 200 ml에 희석하여 15분에 걸쳐 정주하였다. 이때 충분한 이뇨를 위하여 mannitol과 furosemide를 투여 하였으며 소화기 부작용을 억제하기 위하여 metoclopramide를 사용하였

다.

3. GFR과 ERPF의 측정

GFR은 Ccr과 <sup>99m</sup>Tc-DTPA(<sup>99m</sup>Technetium labeled diethylenetriaminepenta acetic acid) (한국 에너지 연구소 제품) clearance(이하 C<sub>DTPA</sub>로 약칭함)로 측정하였으며 ERPF는 <sup>131</sup>I-OIH(<sup>131</sup>I labeled orthoiodohippurate)(한국 에너지연구소 제품)를 사용하여 측정하였다. Cisplatin 투여전날 및 투여한후 24시간에 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 및 <sup>131</sup>I-OIH를 동시에 사용하여서 신혈류량과 사구체여과율을 측정하였다.

Ccr은 24시간 뇨와 혈청의 크레아틴을 Jaffe 법으로 측정하여 계산하였으며 체표면적에 따른 보정은 하지 않았다. C<sub>DTPA</sub>는 gamma camera로 신장과 심장에 image field를 만들고 <sup>99m</sup>Tc-DTPA 2mCi를 정맥주사한뒤 한 frame당 30초씩 45분간 측정하여 1985년 Jackson<sup>4)</sup>이 사용하였던 방법 [ GFR (ml/min) = f<sub>0</sub> Δu(t)dt / f<sub>0</sub>P(t)dt ]으로 ERPF는 <sup>131</sup>I-OIH 150 μCi를 정맥주사하고 45분에 distribution volume [ V<sub>45</sub>(L) = injected dose cpm/plasma cpm/ml × 100]을 구하여 1987년 Blaufox<sup>5)</sup>가 발표하였던 공식 [ ERPF = -51.1 + 8.21(V<sub>45</sub>) - 0.019(V<sub>45</sub>)<sup>2</sup> ]을 사용하여 계산하였다.

Cisplatin 투여에 의한 GFR의 감소에 영향을 미치는 임상적요인을 규명하고자, 나이, 성별, performance status, 투여방법, cisplatin 투여의 과거력에 따라 cisplatin 투여 직후의 GFR 감소 정도를 분석하였다.

결 과

24시간 뇨의 크레아티닌 청소율(Ccr)과 사구체여과율(GFR)사이의 상관관계는 r=0.77 p<0.001로 유의 하였다.

Table 2. Parameters of Renal Function Before and After Treated with Cisplatin-based Cheuotherapy

	Pre CT	Post CT	4 Weeks
Ccr (ml/min)	72.5 ± 18.7	55.3 ± 15.0*	76.3 ± 22.0
GFR (ml/min)	102.1 ± 29.4	68.7 ± 31.0*	86.9 ± 29.4
ERPF (ml/min)	585.7 ± 123.0	546.1 ± 166.6	609.5 ± 136.6

\* P < 0.05

었다(Fig. 1).

화학요법을 받기전에 사구체여과율은 평균 101.11±29.4 ml/min였으며 화학요법 다음날 평균 68.7±31.0 ml/min로 유의하게 감소하였고(p<0.05), 4주후에는 평균 86.9±29.4 ml/min로 회복되는 경향을 보였으나

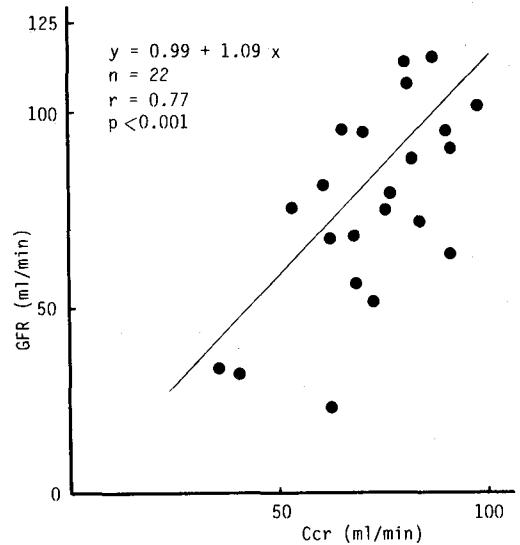


Fig. 1. The relationship between GFR and Ccr in patients receiving cisplatin-based chemotherapy.

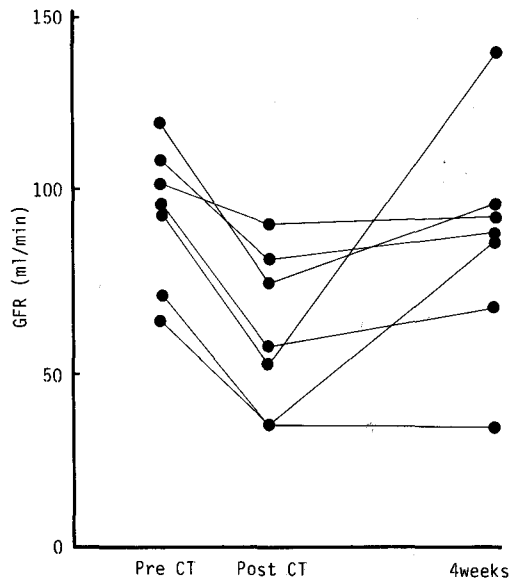


Fig. 2. The change of GFR before and after treated with cisplatin-based chemotherapy.

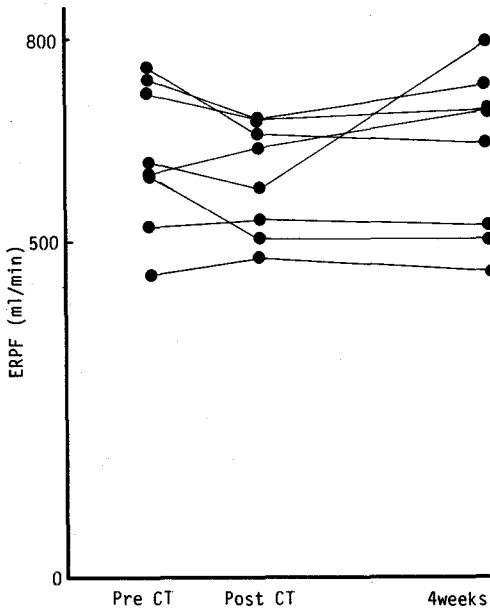


Fig. 3. The change of ERPF before and after treated with cisplatin-based chemotherapy.

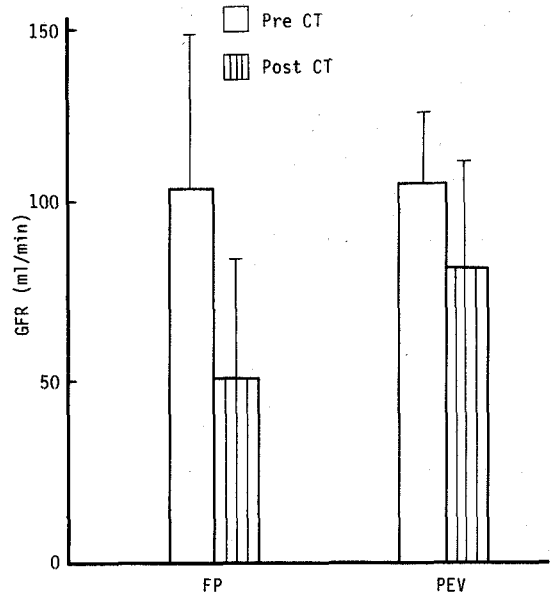


Fig. 4. Glomerular filtration rate before and after chemotherapy in patients receiving FP regimen and PEV regimen.

완전하지 않았다( $p < 0.05$ ) (Fig. 2). 신혈류량은 화학요법을 받은 다음날과 4주후에 변화가 거의 없었다(Fig. 3). Filtration Fraction의 변동은 GFR의 변동과 같은 양상을 보였다(Table 2). 나이, 성별 및 performance status (ECOG 0-1 및 2-3)는 GFR의 감소에 영향이 없었다. Cisplatin 투여의 과거력에 따른 분석에서는 처음 cisplatin을 투여받은 6예에서의 GFR의 감소율은 27.4%, 2번째 투여받은 4예에서는 28.4% 그리고 3번째 투여받은 6예에서는 38.6%의 GFR의 감소율을 보여주었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 cisplatin 투여의 과거력에 따른 ERPF 및 FF의 변동도 관찰되지 않았다.

한편 투여방법에 따라서는 GFR 감소의 차이가 관찰되었는데 1회 고용도로 cisplatin을 투여받은 6명의 FP군에서는 GFR의 감소율이  $74.9 \pm 17.3\%$ 로 3~5일 간에 걸쳐 분획투여 받은 10명의 PEV 및 PVP군의  $49.3 \pm 16.6\%$ 에 비하여 cisplatin 투여 직후의 GFR의 저하가 심하였다 ( $p < 0.02$ ) (Fig. 4). 그러나 투여방법에 따른 ERPF와 FF의 유의한 변화는 없었다.

## 고 안

Cisplatin은 백금원자를 중심으로 2개의 암모니아기와 2개의 클로르기가 cis위치로 결합하여 있는 화합물로 우수한 항종양 활성 때문에 고환암, 난소암, 폐암, 식도암 등 각종 고형암에 대한 병용화학요법시 중심되는 항암제로 인정받고 있으나<sup>1)</sup>, 신독성 등 부작용이 문제되고 있다<sup>2)</sup>. 이러한 신독성은 일반적으로 용량 비례적으로 증가하며 신기능이 저하된 상태에서는 비가역적인 신기능의 손상을 초래할 수 있기 때문에 신기능의 변화를 예측할 수 있는 많은 방법이 연구되어 왔다.

Cisplatin의 신독성의 예측 및 평가에 임상적으로 가장 널리 사용되고 있는 방법은 24시간 Ccr을 측정하는 것인데 Ccr은 GFR을 정확히 반영하지 못하는 경우가 적지 않아 문제가 된다. 이는 신세뇨관에서 크레아티닌의 분비가 다양하기 때문인데, 특히 GFR이 낮은 경우에는 Ccr로 사용하기에는 부적절한 경우가 많다. 또한 obstructive uropathy, vesico-ureteral reflux, urinary diversion과 같은 비뇨기과적인 문제가 있는 환자에서는 정확한 뇨수집이 어렵고, 24시간 동안 뇨수집을 하여

야 하기 때문에 오차가 생길 가능성이 많으며, 번거로우며 시간이 많이 걸린다.

GFR을 측정하는 방법은 특정 화합물의 청소율 (clearance)을 구하는 것인데 고전적으로 인정되어 왔던 가장 정밀한 방법은 inulin 청소율이다. Inulin 청소율은 평형상태에서 단위 시간당 배설된 inulin 양을 혈장 농도로 나눈 값인데, 지속적인 정맥주사, 정확한 뇨채취 그리고 복잡한 화학적 분석이 필요하기 때문에 임상에서 널리 사용하기에는 어려운 점이 많다. 따라서 최근에는 방사성 동위원소로 표지된 화합물을 사용하여 직접적으로 GFR을 측정하는 방법이 연구되었는데,  $^{14}\text{C}$ -inulin,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA,  $^{125}\text{I}$ -Iothalamate,  $^{169}\text{Yb}$ -DTPA와  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA와 같은 방사표지 화합물들이 주로 사용되었다. 청소율을 구하기 위하여는 이러한 동위원소 물질을 주사한 뒤 일정한 시간 간격으로 채혈을 하여 2 compartment model을 가정한 linear regression을 이용하여 계산하는 방법이 있다<sup>6)</sup>. 즉 [ Clearance =  $I \cdot \lambda a \cdot \lambda b / Ab + Ba$  ]의 개념을 이용하는 것인데, I는 주사된 방사능, A는 slow compartment의 intercept, B는 rapid compartment의 intercept, a는 slow compartment의 slope, b는 rapid compartment의 slope이다. 그런데 이러한 방법은 여러번 채혈하여야 하는 번거로움이 있기 때문에 Volume of distribution  $V(t) = I/p(t)$ 의 개념이 도입되었다<sup>7)</sup>. 이 방법은 주사후 일정시간이 지난뒤의 slope와 intercept를 경험적인 공식 Clearance =  $f[V(t)]$ 에 도입하여 GFR을 계산하는 것이다. 여기서 V(t)는 Volume of distribution, I는 주사된 방사능, P(t)는 시간 t에서의 혈장 방사능이다 이 방법은 간편하기는 하나 경험적인 상수가 필요하기 때문에 한국인에서도 상수를 결정하여 사용하는 것이 바람직하다. 한편 경험적인 공식없이 간편하게 임상적인 응용을 할 수 있는 방법도 고안되었는데,  $dQ/dt = \text{clearance} \times P(t)$ 의 개념을 이용하는 것이다. 이때 Q는 방사표지 화합물의 총량이며 P(t)는 시간 t에서의 혈장의 활성도이다. 본 연구에서는 이 방법을 조금 변형하여  $^{131}\text{I}$ -OIH와  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA를 동시에 사용하여 GFR 및 ERPF를 구하였다.

DTPA는 사구체에서 완전히 여과되고, 신세뇨관에서 합성되거나 파괴되지 않고, 재흡수되거나 분비되지도 않아 GFR 측정에 적합한 물질이나 혈장단백과 결합하는 것이 단점으로 지적되고 있다. 그러나 Klopper<sup>8)</sup>등

은  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA와 혈장 단백질과의 결합은 무시할 만큼 작은 것이라고 발표하여 임상적 이용은 큰 무리가 없으리라 생각된다. 24시간 Ccr과  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA로 측정한 GFR과의 상관관계를 Braren<sup>9)</sup>, Ash<sup>등</sup><sup>10)</sup>, Balachandran<sup>등</sup><sup>11)</sup>은 각각  $r = 0.87, 0.91, 0.83$ 으로 보고하였으며, 저자들의 결과에서도 유의한 상관관계가 관찰되었다. 한편 Gates<sup>12)</sup>는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA를 사용한 GFR의 측정방법은  $r > 0.99$ 의 재현율이 있고 짧은 시간 내 검사가 가능하며(저자들은 약 50분 소요됨), 검사받기가 용이하다는 장점이 있다고 하였다.

ERPF를 측정하는 방법에는 여러가지가 있는데, 본 연구에서는  $^{131}\text{I}$ -OIH를 사용한 Blaufox의 방법을<sup>13)</sup> 사용하였다. 본 연구에서는 GFR은 cisplatin 투여직후 현저히 감소하였으나 ERPF는 변동이 없었다. Cisplatin 투여가 GFR 및 ERPF에 미치는 영향에 대하여 Offerman<sup>등</sup><sup>14)</sup>은 cisplatin은 GFR 및 ERPF를 감소시킨다고 보고하였다. 이러한 GFR의 감소에 대하여 1985년에 Berg<sup>등</sup><sup>15)</sup>은 cisplatin이 paraaminohippuric acid의 배출에 영향을 미치지 않는 것을 관찰하여, cisplatin에 의한 GFR의 감소는 신장의 혈류 역동학적인 변화 때문일 것이라고 추측하였다. 한편 Levens<sup>등</sup><sup>16)</sup>과 Navar<sup>등</sup><sup>17)</sup>은 angiotensin II의 증가로 GFR이 감소된다는 설을 제시하였는데, Schor<sup>등</sup><sup>18)</sup>은 cisplatin을 주사하는 동안 prostaglandin E의 합성이 증가하기 때문에 angiotensin II의 농도가 증가하는 것이라고 하였다. Nitsche<sup>19)</sup>는 cisplatin이 prostaglandin 합성을 자극하여 간접적으로 angiotensin II의 생성을 자극하거나 직접 근위세뇨관의 손상을 통하여 juxtaglomerular apparatus를 자극한다고 하였다. Cisplatin의 신독성이 축적효과인지 아닌지는 논란의 여지가 많다. Rossof와 Chiu-ten<sup>등</sup>은 신독성이 없이 많은 cumulative dose를 투여할 수 있었다고 보고하기도 했다.

본 연구결과로는 Cisplatin 투여한지 4주후에 사구체 여과율이 완전히 회복되지 않아 신독성이 축적될 것을 시사했다. 또한 화학요법의 횟수에 따라 매회마다 사구체 여과율의 감소비율은 유의한 차이가 없을 것으로 추측되나 앞으로 좀더 지속적인 연구가 필요할 것으로 본다.

저자들의 연구에서 ERPF가 변화하지 않은 것은 수액 보급과 이뇨제투여에 따른 영향을 추측되나 이점에 관하여는 지속적인 연구가 필요하리라고 생각된다. 또한 저자들의 결과에서는 고농도로 1회에 투여받은 군에서 저

농도로 분획투여받은 군보다 GFR이 더 심하게 감소 되었는데 이는 Daugaard등<sup>20)</sup>의 결과와 일치하는 소견이다. 그러나 투여방법에 따른 ERPF의 변화는 관찰되지 않았다. 본 연구에서는 cisplatin에 의한 GFR의 변동이 주로 관찰되었으나, cisplatin의 신독성의 기전은 아직 불명확한 점이 많다. 한편 cisplatin을 투여하면 근위세뇨관의 제 3부위, 원위세뇨관, 그리고 집합관에 주된 병변이 생긴다고 보고가 많음으로 GFR 뿐만 아니라 세뇨관의 변화에 대한 연구도 필요하리라 사료된다.

### 결 론

저자들은 원자력병원 내과에 입원하여 cisplatin을 투여받은 16명의 폐암 및 식도암 환자에서 cisplatin 투여 전후에 <sup>99m</sup>Tc-DTPA와 <sup>131</sup>I-OIH를 동시에 투여하여 사구체 여과율과 신혈류량을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 24시간 뇨 크레아티닌 청소율과 <sup>99m</sup>Tc-DTPA를 사용하여 측정한 사구체 여과율 사이에는 유의한 상관관계가 있었다( $r=0.77$ ,  $p<0.001$ ).

2) Cisplatin 투여 직후 사구체 여과율과 filtration fraction은 유의하게 감소하였으나( $p<0.05$ ), 신혈류량과 혈청 크레아티닌의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

3) 사구체여과율은 Cisplatin을 투여한 4주후에 회복되는 경향을 보였으나 완전하지 않았다( $p<0.05$ ).

4) Cisplatin 투여 직후 사구체 여과율의 감소의 정도는 환자의 연령, 성별, performance status 및 cisplatin 투여의 과거력과는 상관관계가 없었으나, cisplatin 투여방법에 따라서는 차이가 있어, 고농도 1회 투여가 분획투여에 비하여 사구체 여과율의 저하가 심하였다( $p<0.02$ ).

이상의 결과는 cisplatin을 투여하면 사구체 여과율은 감소되나 신혈류량은 감소되지 않음을 시사하고 있으며, <sup>99m</sup>Tc-DTPA와 <sup>131</sup>I-OIH를 동시에 사용하면 사구체 여과율과 신혈류량을 짧은 시간내에 간편하고 비교적 정확하게 측정할 수 있음을 보여주고 있어 향후 임상적 유용성이 기대된다고 하겠다.

### REFERENCES

1) Rozencweig M, Von Hoff DD, Slavik M: Cis-

diamminedichloroplatinum(II), a new anticancer drug. *Ann Intern Med* 86:803, 1977

2) Thalley RW, O'Bryan RM: *Clinical evaluation of toxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): Phase I clinical study. Cancer Chemother Rep* 57:465, 1973

3) 최영환, 손경선, 이강욱, 이현영, 김상용, 시영태, 노홍규, 이복희: Cisplatin의 신독성에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 32:410, 1987

4) Fine EG, Axelrod M, Gorkin J, Saleemi K, Blaufox MD: *Glomerular filtration rate determined in conjunction with routine renal scanning. Radiology* 154:203-205, 1985

5) Jackson JH, Blue PW, Ghaed N: *Measurement of effective renal plasma flow: A comparison of methods. J Nucl Med* 28:1393-1400, 1987

6) Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ: *Volumes of distribution and clearance of intravenously injected creatinine in the dog. Am J Physiol* 181:330-336, 1955

7) Zierler KL: *Evaluations for measuring blood flow by external monitoring of isotopes. Circulation Res* 16:309-321, 1965

8) Klopper JF, Hauser W, Atkins HL, Eckelman WC: *Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. J Nucl Med* 13:107-110, 1972

9) Braren V, Versage PN, Touya JJ, Brill AB: *Radioisotopic determination of glomerular filtration rate. J Urol* 121:145-147, 1979

10) Ash JM, Gilday DL: *Renal nuclear imaging and analysis in pediatric patients. Urol Clin North Am* 7:201-214, 1980

11) Balachandran S, Toguri AG, Petrusick TW: *Comparative evaluation of quantitative glomerular filtration rate measured by isotopic and nonisotopic methods. Clin Nucl Med* 4:150-153, 1981

12) Gates GF: *Glomerular filtration rate: Estimation from fractional renal accumulation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA(stannous). AJR* 138:565-570, 1982

13) Blaufox, Potchen J: *Measurement of effective renal plasma flow in man by external counting methods. Clin Res* 13:302, 1965

14) Offerman JGG, Meijer S, Sleijfer DTH, Mulder NH: *Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function. Cancer Chemother Pharmacol* 12:36, 1984

15) Berg JA, Bird JE, Heil JE: *Effect of cis-diammini-*

- chloroplatinum (cisplatin) an organic cation transport in chicken and human renal cortical slices. Abstract 17th Meeting of Am Soc Nephrol December 9~12, 1984, Washington, Kidney Int 27:228, 1985*
- 16) Levens NR, Peach MJ, Carley RM: *Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function. Circ Res 48:157, 1981*
- 17) Navar LG, Rosivall L: *Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. Kidney Int 25:857, 1984*
- 18) Schor, Ichikawa I, Brenner BM: *Mechanism of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular filtration in the rat. Kidney Int 20:442, 1981*
- 19) Nitsche R: *Renal complications of cis-diamminedichloroplatinum. Ann Clin Lab Sci 11:392, 1981*
- 20) Daugaard G, Rossing N, Rorth M: *Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high dose. Cancer Chemother Pharmacol 21:163-167, 1988*
-