

# 기니픽에서 Cisplatin 이독성에 대한 Fosfomycin, Pentoxifylline의 효과에 대한 주사현미경적 연구

이화여자대학교 의과대학 이비인후과학교실  
김 춘 동 · 홍 순 관

= Abstract =

## Morphologic Study of Effect of Fosfomycin and Pentoxifylline on Cisplatin Induced Ototoxicity in Guinea Pig

Chun Dong Kim · Soon Kwan Hong

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Ewha Womans University

**Objectives** : The use of cis-platinum as a therapeutic drug in malignant neoplasm has associated side effects such as nephrotoxicity and ototoxicity. The nephrotoxic effects of this drug is decreased by use of hydration method. The ototoxic effect, however, cause a irreversible sensorineural hearing loss and incidence of ototoxicity is not changed, so prevention of ototoxic effect is important.

**Methods** : The efficacies of fosfomycin, agent in ameliorating cisplatin induced ototoxicity, are investigated in guinea pig cochleas and the effects of pentoxifylline, agent in therapeutic drug of idiopathic sensorineural hearing loss, are evaluated anatomically by cochlear histology with scanning eletromicroscopy.

**Results** : Protection against the distortion and injury of outer hair cell according to position of the cochlea caused by cicplatin was statistically significant in groups injected with fosfomycin. Also the injury of hair cells seen in groups injected with both pentoxifyllin and cisplatin was significantly higher than that of cisplatin only group.

**Conclusion** : Fosfomycin protects against cisplatin induced ototoxicity but pentoxifylline does not protect cisplatin induced ototoxicity.

**KEY WORDS** : Ototoxicity · Cisplatin · Fosfomycin · Pentoxifylline.

## 서 론

암환자의 치료에 있어서 암세포에 대한 근치적치료와 환자의 수명을 연장시키는 노력과 함께 암환자의 삶

의 질을 증가시키기 위해 치료시 발생하는 부작용을 어떻게 치료하고 그 발생률을 줄일 수 있느냐 하는 문제는 중요하다. 항암제 치료로 널리 쓰이는 cisplatin은 악성종양 환자들의 생존률의 현저한 증가를 가져온 반면 치료후 그 부작용으로서 신독성, 말초신경병증과 이

독성이 심각한 문제로 대두되고 있다. 신독성은 수액요법과 이뇨제요법을 통해 어느정도 예방이 가능하고 발생률도 감소하였지만 cisplatin에 의한 이독성은 아직까지 치료방법이 확립되어 있지 않으며 와우의 비가역적 변화로 인하여 그 예방이 중요시되고 있다. Cisplatin에 의한 이독성은 연구자에 따라 13% 내지 81%에서 일시적인 또는 영구적인 감각신경성 난청이 보고되고 있어 그 발생률이 적지 않음을 알 수 있으며, 암환자의 삶의 질을 향상시키기 위해서는 이독성의 예방과 그 기전에 대한 연구의 중요성이 점차 증가되고 있다. 최근 cisplatin의 이독성을 감소시켜 주는 물질로 알려진 phosphoenol pyruvate transferase 억제제인 fosfomycin과 원인모르는 감각신경성 난청에 스테로이드의 보조적 치료제로 사용되는 미세혈액순환 개선제인 pentoxifylline을 사용하여 기니픽에 cisplatin과 동시에 각각 투여하였을 때 두가지 약제의 효과를 기니픽와우를 주사현미경으로 관찰하여 각 약제의 cisplatin의 이독성에 미치는 효과를 비교하여 이독성 난청을 감소시킬 수 있는 치료방법이나 기전을 연구하는데 도움이 되고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 동물

고막 소견이 정상이고, 이개반사(Preyer's reflex)가 양성인 건강한 수컷 흰색 기니픽 18마리(체중 320~420g)를 이용하였다. 기니픽 6마리는 cisplatin 투여군(대조군)으로, 다른 6마리는 cisplatin과 fosfomycin 동시투여군으로, 나머지 6마리는 cisplatin과 pentoxifylline 동시 투여군으로 설정하였다.

### 2. 약물의 투여

Cisplatin 투여군은 cisplatin(1mg/ml, 보령제약)을 8mg/kg 용량으로 천천히 복강내에 일회 주입하고 일주일 동안 주위에 물을 풍부하게 공급하여 탈수되지 않게 하였다. Fosfomycin 투여군은 cisplatin 8mg/kg를 천천히 복강내에 일회 주입하고 같은날 fosfomycin 320mg/kg를 천천히 복강내에 주입한 후 실험 7일째까지 매일 복강내로 fosfomycin만 320mg/kg의 용량을 7회 투여하였다. Pentoxifylline 투여군은 cisplatin 8mg/kg를 복강으로 천천히 일회 주입하고 같은날 pentoxifylline 20mg/kg를 복강으로 동시

에 투여한 후 실험 7일째까지 pentoxifylline만 20mg/kg를 7회 복강으로 투여하였다.

### 3. 동물의 관찰

Cisplatin 투여군, fosfomycin 투여군과 pentoxifylline 투여군은 매일 체중 및 이개반사를 측정하였다. 모든 동물에게 실험 8일째에 형태학적인 검사를 위한 조직 처리를 하였다. 체중의 상실이 심하여 더 이상 생존을 유지하기 힘들다고 판단된 동물은 실험 8일째가 되기 전에 조직 처리를 하였다.

### 4. 실험동물 내이의 주사전자현미경 검사

실험동물을 xylazine hydrochloride와 pentobarbital 40mg/kg를 각각 복강내로 주사하여 마취한 후 흉부를 절개하여 심장을 노출시킨 후 좌심실을 절개하고 카테터를 상행 대동맥내로 삽입하여 이를 통해서 0.1% sodium nitrite를 포함한 50ml의 생리식염수로 두경부의 혈액을 세척한 후 2.5% glutaraldehyde를 서서히 주입시켜서 측두골을 생체 상태에서 고정된 후 양측 측두골을 얻었다. 측두골을 추출한 후 중이강을 노출시켜서 정원창, 난원창 및 와우침단을 개방하고 이부위들을 통하여 2.5% glutaraldehyde를 내이로 유입시켜서 4℃에서 24시간동안 고정하였다. 고정된 측두골을 해부현미경하에서 pick와 드릴을 이용하여 와우의 전면 골부를 제거하고 혈관조를 박리하여 Corti 기관을 노출시켰다. 이를 pH 4.0인 2% tannic acid로 24시간 처리한 후 2% osmium tetroxide로 2시간 후 고정하였다. 고정된 표본을 70% 알콜에서부터 시작하여 100%까지 점차적으로 농도를 높여가면서 탈수시킨 후 임계점건조기를 이용하여 임계점 건조시킨 후 이온도금기로 백금도금하고 주사전자현미경(Hitachi S-2460N)으로 기니픽 와우를 기저부, 간부, 침부 순으로 관찰하였다.

### 5. 결과의 평가 기준과 통계 처리

주사전자현미경 사진 상의 각 열(row)별로 유모세포의 수를 세고, Hultcrantz 등<sup>1)</sup>이 분류한 다음 4단계의 grade로 개개의 유모세포의 손상 정도를 각 군별로 와우의 기저부, 간부, 침부로 나누어 평가하였다.

grade 0 : 정상

grade 1 : 섬모의 stiffness 소실, 섬모중 50% 이상 이 정상

grade 2 : 섬모의 융합, 거대섬모의 출현, 섬모중

50% 이하가 정상  
grade 3 : 섬모의 부재

결과의 정량적인 평가와 통계적인 검증은 Chi square for trend by Mantel extension method 법을 적용하였으며, 통계 소프트웨어는 개인용 컴퓨터 IBM-PC 호환 기종에서 동작하는 Epi Info(Version 5.00, Centers for Disease Control, Epidemiology Program Office, Atlanta, Georgia, U.S.A.)를 사용하였다.

## 결 과

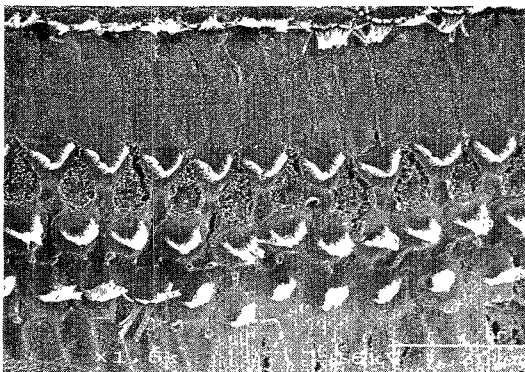
### 1. Cisplatin 투여군의 주사전자현미경 검사 소견

Cisplatin 투여군의 와우의 주된 이상 소견은 섬모의 왜곡변형, 경직성 상실, 탈락 등이었으며 외유모세포

**Table 1.** Outcomes of control group induced by intraperitoneal injection of cisplatin 8mg/kg

Turn	Row	Percentage of hair cells counted			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Apical	OHC1	6.6	44.7	36.8	11.8
	OHC2	30.3	51.3	15.8	2.6
	OHC3	50.0	46.1	1.3	2.6
	IHC	62.4	37.6	0.0	0.0
	Middle	OHC1	19.4	66.1	14.5
OHC2		33.9	62.9	3.2	0.0
OHC3		33.9	66.1	0.0	0.0
IHC		70.2	29.8	0.0	0.0
Basal	OHC1	43.7	45.6	6.8	1.9
	OHC2	44.7	51.5	1.9	0.0
	OHC3	51.5	47.6	0.0	0.9
	IHC	76.9	23.1	0.0	0.0

OHC : outer hair cell(1 : first row, 2 : second row, 3 : third row), IHC : inner hair cell



**Fig. 1.** Scanning electron microscopic findings of cochleas in guinea pig injected with cisplatin(8mg/kg); the outer hair cells lose their stiffness and are distorted( $\times 1,500$ ).

제 1열의 손상이 가장 많았으며 외유모세포의 2열, 3열, 내유모세포의 순으로 손상이 진행되었다(Table 1)(Fig. 1).

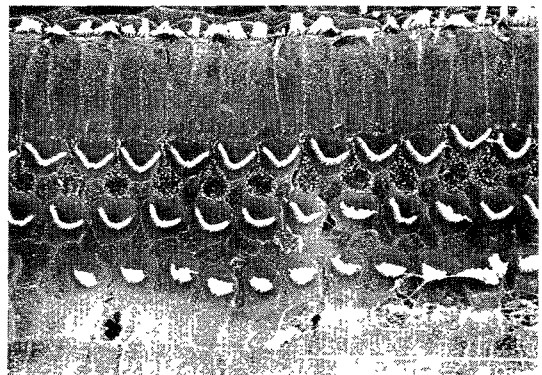
### 2. Cisplatin과 Fosfomycin 투여군의 주사전자현미경 검사 소견

Cisplatin 투여군에서 보이는 와우의 주된 이상 소견인 섬모의 왜곡변형, 경직성 상실, 탈락 등을 볼 수 있었고 손상의 정도도 외유모세포 제 1열의 손상이 가장 많았으며 외유모세포의 2열, 3열, 내유모세포의 순으로 손상이 진행되었으나(Table 2)(Fig. 2) 와우의 위치에 따른 유모세포의 손상정도를 Chi square for trend by

**Table 2.** Outcomes of group induced by intraperitoneal injection of the cisplatin 8mg/kg followed by fosfomycin 320mg/kg for 7 days

Turn	Row	Percentage of hair cells counted			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Apical	OHC1	25.0	55.3	19.7	0.0
	OHC2	34.2	61.8	4.0	0.0
	OHC3	50.0	42.1	6.6	1.3
	IHC	69.1	30.9	0.0	0.0
Middle	OHC1	30.4	63.8	4.4	1.4
	OHC2	53.6	40.6	5.8	0.0
	OHC3	66.7	21.7	8.7	2.9
	IHC	78.4	21.6	0.0	0.0
Basal	OHC1	67.1	24.4	7.3	1.2
	OHC2	72.0	20.7	7.3	3.9
	OHC3	78.0	15.9	4.9	1.2
	IHC	87.6	12.4	0.0	0.0

OHC : outer hair cell(1 : first row, 2 : second row, 3 : third row), IHC : inner hair cell

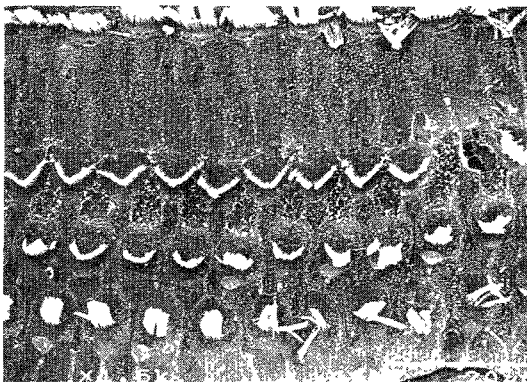


**Fig. 2.** Scanning electron microscopic findings of cochleas in guinea pig injected with cisplatin(8mg/kg) and fosfomycin(320mg/kg); the outer hair cells lose their stiffness( $\times 1,250$ ).

**Table 3.** Outcomes of group induced by intraperitoneal injection of the cisplatin 8mg/kg followed by pentoxifylline 20mg/kg for 7 days

Turn	Row	Percentage of hair cells counted			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Apical	OHC1	8.3	45.8	25.0	20.9
	OHC2	18.8	68.8	10.3	2.1
	OHC3	45.8	50.0	2.1	2.1
	IHC	61.8	38.2	0.0	0.0
Middle	OHC1	35.7	34.3	28.6	1.4
	OHC2	42.9	45.7	10.0	1.4
	OHC3	50.0	48.6	1.4	0.0
	IHC	73.2	26.8	0.0	0.0
Basal	OHC1	5.8	61.5	28.8	3.8
	OHC2	25.0	69.2	3.8	1.9
	OHC3	38.5	61.5	0.0	0.0
	IHC	50.4	45.8	3.8	0.0

OHC : outer hair cell(1 : first row, 2 : second row, 3 : third row), IHC : inner hair cell



**Fig. 3.** Scanning electron microscopic findings of cochleas in guinea pig injected with cisplatin(8mg/kg) and pentoxifylline(20mg/kg) : Some outer hair cells are lost and they are distorted( $\times 1,500$ ).

Mantel extension method 법에 의한 통계적 검정에 의하면 상대위험도(odds ratio)가 cisplatin 군의 위험도를 1.0으로 보았을 때 fosfomycin 동시 투여군에서 기저부(basal turn)가 0.36, 간부(middle turn)에서 0.44, 첨부(apical turn)에서 0.69로 통계적으로 유의한 예방적 효과를 보여주었다(Table 4).

### 3. Cisplatin과 Pentoxifylline 투여군의 주사전자현미경 검사 소견

Cisplatin 투여군과 주사현미경 소견은 유모세포의 손상정도, 분포나 경향에 있어서 유사한 결과를 보였고(Table 3)(Fig. 3) 기니픽 와우의 위치에 따른 손상정도를 Chi square for trend by Mantel extension method 법에 의한 통계적 검정에서 상대위험도가 cisplatin 군의 위험도를 1.0으로 보았을 때 기저부가 3.12, 간부에서 1.12, 첨부에서 1.19로 기니픽 와우의 유모세포 손상이 cisplatin군에 비해 증가된 소견을 보였다(Table 4).

## 고 찰

항암제로 널리 사용되고 있는 cisplatin은 DNA에 비가역적으로 반응하여 guanine residue 사이에 intra-strand crosslink를 형성하는 것으로 알려져 있는 강력한 항암제이다. 그러나, 이 약제는 이독성, 신독성 등의 부작용을 가지고 있다. 신독성은 항암치료시 수액 요법과 이뇨제를 사용한 후로 그 발생률이 현저히 감소하였으나 이독성의 발생률에는 큰 변화가 없으며 손상의 정도도 비가역적인 변화이다. Cisplatin의 투여에 따른 이독성은 연구자마다 정도의 차이가 있어, Piel

**Table 4.** Analysis of Chi square for trend by the Mantel extension method

Group by turn	Odds ratio	Chi square for linear trend	p value
Basal turn		17.110	p=0.00004
Cisplatin	1.0		
Cisplatin + fosfomycin	0.36		
Cisplatin + pentoxifylline	3.12		
Middle turn		6.259	p=0.01236
Cisplatin	1.0		
Cisplatin + fosfomycin	0.44		
Cisplatin + pentoxifylline	1.12		
Apical turn			p=0.6906
Cisplatin 8 mg/kg	1.0		
Cisplatin + fosfomycin	0.69		
Cisplatin + pentoxifyllines	1.19		

등<sup>2)</sup>은 cisplatin 투여환자의 13%에서 난청이 생겼다고 하였고 Boheim 등<sup>3)</sup>은 cisplatin 투여환자의 48%에서 난청이 생겼다고 보고하였다. Rybak 등<sup>4)</sup>에 의하면 4000~8000Hz 이상의 음영역에서 양측성으로 발생하며 용량에 따른 축적효과가 있는 것으로 알려져 있다. 또한 Laurell 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 81%의 환자에서 일시적인 난청이, 13%에서는 회복되지 않는 영구적인 난청이 생겼고, 이는 나이가 들수록 점점 심해지는 경향을 보였다. Blakley 등<sup>7)</sup>은 hemoglobin과 혈장단백질이 낮은 환자에게서 cisplatin 투여후 내이독성이 생길 가능성이 높다고 하였고, 환자의 나이와는 관련이 없다고 하였다. 그러나 Laurell 등은 나이가 증가할수록 이독성이 심하게 나타나며 Barr-Hamilton 등<sup>8)</sup>은 melanin 색소가 와우에 platinum을 retention시켜 독성의 위험도를 높임을 주장하였다. 이와같이 cisplatin의 이독성은 발생률이 13%에서 81%까지 많으며 그 위험인자도 여러 가지가 있다.

Cisplatin에 의한 이독성을 감소시키려는 노력은 cisplatin의 항암효과를 감소시키지 않는 물질로 신독성에 예방적인 효과가 있는 것으로 알려진 물질인 이노제, fosfomycin, superoxide dismutase같은 유리산소 라디칼 제거제, diethyldithiocarbamate와 WR-2721, thiosulfate 같은 sulfur nucleophiles, quinine같은 base transport inhibitor 약제를 병용 투여하는 방법과 carboplatin 같은 cisplatin의 부작용이 적어진 비슷한 약제를 개발하는 방법으로 연구되어 왔다.

Cisplatin의 이독성을 감소시키기 위하여 병용 투여되는 여러가지 약제중 한가지인 fosfomycin(1,2-epoxypropylphosphonic acid)은 phosphoenol-pyruvate transferase를 억제하는 phosphonic acid로 수용성이고 작은 분자량(138 dalton)을 가지며 혈장에 결합되지 않고 자유형태로 존재하는 물질로 CSF, 간, 골 등 여러 조직에 쉽게 들어 갈 수 있는 반면에 부작용은 거의 없는 약제이다. Neuman<sup>9)</sup>에 의하면 fosfomycin이 aminoglycoside에 의한 신독성과 이독성을 억제하여 주는 것으로 알려져 있다. Ohtani 등<sup>10)11)12)</sup>에 의하면 혈관주사로 cisplatin과 fosfomycin을 병용 투여하였을 때 체중감소, 신독성, 이독성이 감소한다고 보고하였다. Krube 등<sup>13)</sup>에 의하면 perilymph에 fosfomycin이 들어

가도 이독성이 없음을 보고하였고 Schweitzer 등<sup>14)15)</sup>에 의하면 fosfomycin 혈장치의 12%정도가 perilymph에 들어가며 반감기는 4.9시간으로 보고하였다. Olsen 등에 의하면 fosfomycin과 cisplatin을 병용투여하여도 항암효과에는 변화가 없고 신독성, 이독성 등의 부작용이 감소하여 cisplatin의 용량을 증가시켜 사용할 수 있음을 보고하였다.

본 실험에서도 기니피크에 cisplatin과 fosfomycin을 복강내로 병용투여 하였을 때 이독성이 cisplatin 단독 투여군의 위험률을 1.0으로 보았을 때 기저부가 0.36, 간부가 0.44, 침부가 0.69로 1.4배에서 2.7배의 이독성 감소를 보였다. 이 예방효과의 기전은 명백히 밝혀져 있지 않으나 특정조직의 이독성반응 부위에 fosfomycin이 cisplatin과 경쟁적으로 반응하여 발생하는 효과이거나, 세포막의 반응부위에 붙지 못하는 복합체를 형성하거나, 라이소좀의 기능에 영향을 주어 이독성 물질이 내이에 축적되지 못하게 하여 작용한다고 생각하였다. 하지만 최근 cisplatin의 이독성의 기전으로 McAlpine과 Johnstone<sup>16)</sup>에 의하면 외유모세포의 calcium transduction channel의 억제에 의해 난청이 발생한다고 하였으며, Barron과 Daigneault에 의하면 cisplatin 투여후 와우의 Na-K-ATPase활성도가 없어짐을 보고하였다. Dobyas 등과 Ravi 등은 superoxide dismutase와 diethyldithiocarbamate 같은 free radical scavenger 등을 이용한 antioxidant system을 사용하여 cisplatin의 신독성과 이독성을 감소시킬 수 있음을 보고하였다. 이와같이 cisplatin의 이독성 기전과 예방물질이 다양함을 보아 cisplatin의 이독성은 여러기전에 의한 복합적인 현상에 의해 발생하며 이 기전들 중 일부를 fosfomycin이 억제하여 발생하는 결과로 생각되며 기저부가 가장 예방적 효과가 큰 이유는 기저부가 fosfomycin의 축적이 가장 많이 되는 것이 아닌가 추측되어진다.

Pentoxifylline(3, 7-dimethyl-1(5-oxyhexyl)-xanthine)은 특발성 감각신경성 난청에 많이 쓰이는 약제로 약의 기전은 적혈구의 형태를 변화시켜 혈액순환을 원활하게 해주며 prostacyclin의 방출을 늘려 혈소판의 응집을 억제하고 혈관을 확장시켜 주는 것으로 알려져 있다. 중양학 분야에서 pentoxifylline의 이용은 Gordon 등에 의하면 설치류의 Wilm's tumor와 neu-

roblastoma에서 pentoxifylline이 원격전이를 감소시킨다고 보고하였고 Gastpar와 Honn 등에 의하면 혈액내에 존재하는 혈소판-종양세포의 응집물을 억제하여 종양의 원격전이를 억제한다고 보고하였다. Dion 등<sup>17)</sup>에 의하면 pentoxifylline이 C3H mice에서 방사선조사후 피부의 급성반응은 억제할 수 없으나 피부의 후기반응을 억제할 수있다고 보고하였고 Schiano 등<sup>18)</sup>은 인간의 난소종양 세포주에서 pentoxifylline이 cisplatin의 항암효과를 증가시킴을 보고하였다.

본 연구에서 pentoxifylline을 cisplatin과 병용투여하였을 때 이독성이 증가하는 결과를 보였는데 이 결과는 특발성 감각신경성 난청시에는 원인으로 혈액순환장애가 내재되어 있을 수 있어 pentoxifylline의 투여시 미세순환의 호전으로 인한 감각신경성 난청의 호전을 기대할 수 있으나, cisplatin의 이독성은 미세혈액순환의 개선으로 인해 cisplatin이 기니픽의 내이에 축적이 많이 되고 cisplatin의 세포에 대한 독성 효과가 증가되어 이독성이 증가되기 때문인 결과로 해석된다. 따라서 fosfomycin은 항암 환자에게 cisplatin을 투여시 이독성을 예방하기 위해 병용 투여할 수 있는 약제로 생각되며 그 예방적 효과에 대한 기전 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

기니픽을 실험 동물로 하여 8mg/kg의 용량의 cisplatin을 복강내 주사한 군을 대조군으로 하여 cisplatin 8mg/kg를 일회 복강주사한 후 fosfomycin 320mg/kg을 7일간 투여한 군과 cisplatin 8mg/kg를 일회 복강주사한 후 pentoxifylline 20mg/kg를 7일간 투여한 군에서의 cisplatin 이독성을 주사전자현미경을 통한 기니픽 외우의 형태학적 변화를 관찰하여 fosfomycin을 병용투여한 군에서는 cisplatin의 이독성이 감소되었으나 pentoxifylline을 투여한 군에서는 이독성이 증가되었다.

## References

1) Hultcrantz M, Anniko M, Borg E : *Structure and function of the adult cochlea following prenatal irradiation. Acta Otolaryngol(Stockh) suppl* 1985 ; 525 :

5-31  
 2) Piel IJ, Meyer D, Perlia CP, et al : *Effects of cis-diamminedichloroplatinum(NSC-19875) on hearing function in man. Canc Chemother Rep* 1974 ; 58 : 871-875  
 3) Boheim K, Bichler E : *Cisplatin-induced ototoxicity : Audiometric findings and experimental cochlear pathology. Arch Otorhinolaryngol* 1985 ; 242 : 1-6  
 4) Anniko M, Sobin A : *Cisplatin : Evaluation of its ototoxic potential. Am J Otolaryngol* 1986 ; 7 : 276-293  
 5) Laurell G, Jungnelius U : *High-dose cisplatin treatment : Hearing loss and plasma concentration. Laryngoscope* 1990 ; 100 : 724-734  
 6) Laurell G, Engstrom B, Hirsch A, Bagger-Sjoberg D : *Ototoxicity of cisplatin. Int J Androl* 1987 ; 10 : 359-362  
 7) Blakley BW, Gupta AK, Myers SF, Schwan S : *Risk factors for ototoxicity due to cisplatin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 ; 120 : 541-546  
 8) Barr-Hamilton RM, Matheson LM, Keay DG : *Ototoxicity of cis-platinum and its relationship to eye colour. J Laryngol Otol* 1991 ; 105 : 7-11  
 9) Neuman M : *Recent developments in the field of phosphonic acid antibiotics. J Antimicro Chemoth* 1984 ; 14 : 309-311  
 10) Ohtani I, Ohtsuki K, Aikawa T : *Reproduction of cisplatin toxicity by fosfomycin in animal models. Jpn J Ca Chemoter* 1984 ; 11(11) : 2400-2407  
 11) Ohtani I, Ohtsuki K, Aikawa T : *Protective effects of fosfomycin against amonoglycoside ototoxicity. ORL* 1985 ; 47 : 42-48  
 12) Ohtani I, Okamura H, Kobari M, Yamanobe S, Hoshino T, Yamaguchi M, Yamada H : *Potentiation of inner ear damage following electron beam irradiation with CDDP administration. Fukushima J Med Sci* 1990 ; 36 : 1-10  
 13) Kurebe M, Niizato T, Sanda M : *Preventive effect of fosfomycin on the renal toxicity of cisplatin. Jpn J Antibiot* 1985 ; 38(1) : 62-68  
 14) Schweitzer VG, Dolan DF, Abrams GE, Davidson T, Snyder R : *Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomycin. Laryngoscope* 1986 ; 96 : 948-958  
 15) Schweitzer VG, Rarey KE, Dolan DF, Abrams G, Litterst CJ, Sheridan C : *Ototoxicity of cisplatin vs. platinum analogs CBDCA(JM-8) and CHIP(JM-9). Otolaryngol Head Neck Surg* 1986 ; 94 : 458-470  
 16) McAlpine D, Johnstone BM : *The ototoxic mechanism*

*ism of cisplatin. Hear Res 1990 ; 47 : 191-204*

- 17) Dion MW, Hussey DH, Osborne JW : *The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1989 ; 17 : 101-107*

- 18) Schiano MA, Sevin BU, Perras J, et al : *In vitro enhancement of cisplatin antitumor activity by caffeine and pentoxifylline in a human ovarian cell line. Gynecol Oncol 1991 ; 43 : 37-45*