



Title	各種剤型の抗癌剤-Lipiodolによる肝動脈塞栓療法の実験的研究
Author(s)	山下, 康行; 中川, 伸生; 宮脇, 正行 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(10), p. 1313-1321
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17770
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

各種剤型の抗癌剤—Lipiodolによる肝動脈塞栓療法の実験的研究

熊本大学医学部放射線医学教室

山下 康行 中川 伸生 宮脇 正行

佛坂 博正 高橋 瞳正

国立熊本病院放射線科

藤 村 憲 治

熊本大学医学部附属病院薬剤部

福 島 昭 二 中 野 真 汎

（昭和60年6月21日受付）

Experimental Study of Hepatic Arterial Embolization Therapy by Various Formulations of Anticanceragent-Lipiodol

Yasuyuki Yamashita, Nobuo Nakagawa, Masayuki Miyawaki,
Hiromasa Bussaka and Mutsumasa Takahashi

Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine
Noriharu Fujimura

Department of Radiology, National Kumamoto Hospital
Shoji Fukushima and Masahiro Nakano

Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital

Research Code No. : 514,4

Key Words : Arterial embolization therapy, Anticancer agent-Lipiodol, Experimental study

The mixture of Lipiodol and anticancer agents have been used recently for transcatheter arterial embolization of malignant tumors of the liver. Pharmacological, biological characteristics and antitumor effects of various formulations of anticancer agent (Adriamycin; ADM)-Lipiodol have been evaluated in vitro and in vivo. Three formulations of ADM-Lipiodol were developed and evaluated with control group. The formulations of ADM-Lipiodol included 1) oil in water type (o/w type) emulsion, 2) water in oil type (w/o type) emulsion and 3) suspension, while control group consisted of 1) no therapy group, 2) Lipiodol alone and 3) aqueous solution of ADM.

I) In vitro experiment

The release patterns of agents in vitro was evaluated by the release of ADM into water in which various formulations of ADM-Lipiodol was introduced. The release of drugs was prolonged in w/o type emulsion, followed by suspension and o/w type emulsion.

II) In vivo experiment

Malignant tumor of rabbits (VX₂) was implanted in the liver and various formulations of ADM-Lipiodol was injected into the hepatic artery.

a) The plasma concentration of ADM was considerably reduced and prolonged in w/o type emulsion, followed by suspension. Bioactivity of ADM in the tumor area was higher in these formulations, but at 7 days after injection, the bioactivity of tumor area was less than that of non-tumor

area.

b) In regard to antitumor effect evaluated by tumor size and histological examination, Lipiodol alone was less effective, while aqueous solution and o/w type emulsion had some effects. Suspension and w/o type emulsion were most effective.

緒 言

肝悪性腫瘍に対する肝動脈塞栓療法は多くの施設で施行され、その有用性が確立されつつある^{1)~4)}。一方、新しい塞栓物質や抗癌剤の開発も進められており、油性造影剤 Lipiodol と抗癌剤を混合、結合させた塞栓物質を用いた各種剤型による臨床治療も広くおこなわれつつある⁷⁾⁸⁾¹¹⁾。しかしその調製、投与方法は施設によって異なり基礎的検討が十分に行なわれていない点も少なくない。

我々は代表的抗癌剤である Adriamycin (以下 ADM と略す) と Lipiodol の種々の剤型を調製し、薬理学的、生物学的特性ならびに抗腫瘍効果について実験的な検討をおこなったので報告する。

I. 塞栓物質の調製

ADM-Lipiodol の三種類の剤型を調製した。調製法は Kanematsu ら⁷⁾、Fukushima ら⁹⁾、加治屋ら¹¹⁾の報告に準じ、当院薬剤部で市販の薬剤を用いて無菌的に調製した (Fig. 1)。

(1) Oil in water type (以下 O/W type と略す) の emulsion は ADM 水溶液内に Lipiodol を入れ乳状となった剤型で、ADM と 60% Urografin を加温溶解した後、ケーツー[®]10mg と Lipiodol を加えたものを数時間振盪し ADM5mg/ml となるように調製した。

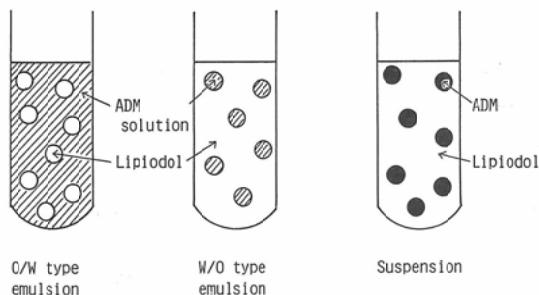


Fig. 1 Various formulations of Adriamycin (ADM)-Lipiodol

(2) Walter in Oil type (以下 W/O type と略す) の emulsion は Lipiodol 内に ADM 水溶液を入れ乳状となった剤型で、ADM を蒸留水に溶解した後、親水性界面活性剤である HCO-10 を 1 % 含む Lipiodol に加え氷水中で 2 分間超音波乳化を行ない ADM5mg/ml となるように調製した。

(3) Suspension は Lipiodol 内に ADM 粒子を浮かべたもので、ADM 及び同量の alminium monostearate を乳鉢乳棒で混合し、これに Lipiodol を少量ずつ混和しながら ADM 10mg/ml となるように調製した。

これらの剤型の安定性は薬剤量や調製法によって変化すると考えられる。また単に ADM と Lipiodol を混合攪拌したものは O/W type emulsion としての挙動を示すと考えられる。

II. 実験材料及び方法

(A) in vitro の放出実験

各種剤型の ADM-Lipiodol からの ADM の放出状態を調べる為に、蒸留水に ADM-Lipiodol を入れ、蒸留水中の ADM を定量することによってその放出性を検討した。ADM2.5mg に相当する

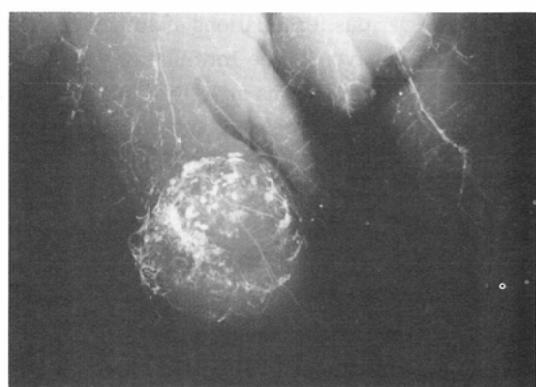


Fig. 2 Softex radiography of the liver, immediately after injection of Lipiodol, shows hypervascularity and irregular pooling of Lipiodol in the tumor.

O/W type emulsion 0.5ml, W/O type emulsion 0.5ml, suspension 0.25mlを取り、50mlの蒸留水に入れ37°Cにてゆっくり振盪した系と5mlの蒸留水に入れvortex mixerを用いて強い攪拌を15秒、30秒行なった系を用いた。実験施行数は各系それぞれ3回ずつである。

ADMの定量は高速液体クロマトグラフィ法によって行なった。使用装置はポンプ部；島津製作所 CTO-2A型、カラム；ODSカラム0.15m×6.0φ (flow rate: 0.9ml/min), 融光検出器；島津製作所 RF-530型、データ処理装置；島津製作所クロマトパック C-RIA型を用いた。このシステムの測定限界は2.5ng/mlである。

(B) *in vivo* の ADM 血中濃度推移、組織内濃度測定ならびに抗腫瘍効果判定

実験動物は体重2.0~2.5kgの雄性白色家兎を用いた。家兎をネタントール静脈麻酔下(0.5ml/kg)に開腹し、肝左葉内側区被膜下にVX₂癌1mm細片を移植、2週間後に再開腹し腫瘍径約10mmのものを実験に用いた。

a. 投与量及び投与方法

家兎左肝動脈に注射針によって直接薬剤ならび

に塞栓物質を投与した。各実験例における投与量は以下のとおりである。

i) control 群

- ① 非治療例
- ② Lipiodol 単独例 : Lipiodol 0.2ml
- ③ ADM 水溶液例 : ADM 1mg/0.2ml 水溶液
- ii) ADM-Lipiodol 群

① O/W type emulsion 例 : ADM 1mg/0.2ml相当

② W/O type emulsion 例 : ADM 1mg/0.2ml相当

③ suspension 例 : ADM 1mg/0.1ml相当

b. 血中濃度測定

ADM 水溶液ならびに ADM-Lipiodol 各群の家兎の左大腿静脈を剥離後内径 French NO. 3の大きさのカニューレを挿入し、投与前、投与直後、2分、5分、10分、20分、40分、60分、90分、120分、4時間、6時間、24時間後に経時的に採血、遠沈しその血漿中の ADM 濃度を測定した。測定方法、使用機器、測定限界は *in vitro* での ADM 定量と同じである。実験施行例は各例それぞれ3羽ずつである。

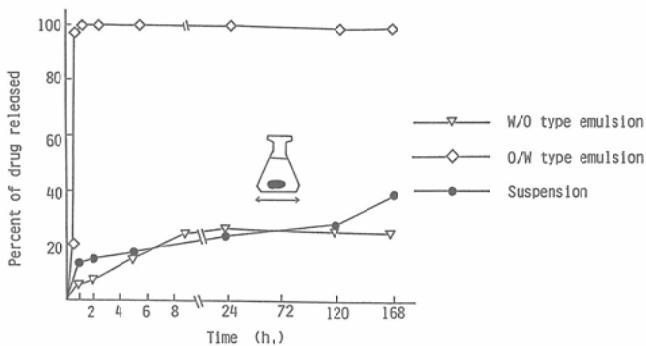


Fig. 3 a) Release patterns of ADM: shaking, n=3

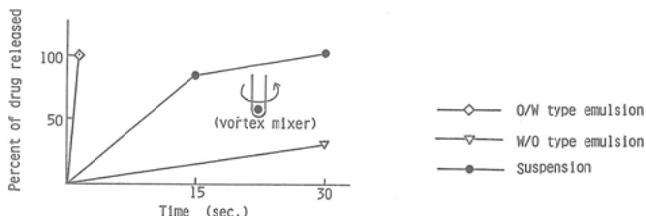


Fig. 3 b) Release patterns of ADM: agitation by vortex mixer, n=3

c. 抗癌剤組織内濃度測定

ADM 水溶液ならびに ADM-Lipiodol 各群の家兎を 1 日後あるいは 7 日後にネタンプトール静注によって屠殺、開腹後、肝腫瘍部、腫瘍周囲健常部、腫瘍より遠位部の小片を採取後凍結し組織内濃度測定に供した。ADM 濃度の測定方法、使用機器は *in vitro* での定量と同じであり、測定限界は、0.10 µg/g である。実験施行後数は各例 1 日後、7 日後それぞれ 2 ~ 4 羽ずつである。

d. 抗腫瘍効果

各群家兎の投与前の腫瘍の長径 × 短径を計測し、投与 7 日後の長径 × 短径との比を求めた。次に肝臓を摘出し全肝ならびに腫瘍部切片の Softex 軟線撮影をおこない Lipiodol の残存状態を検討した。さらに標本をホルマリン固定、HE 染色をおこない組織学的に検索した。実験施行後は各例 5 ~ 9 羽ずつである。

III. 実験結果

(A) *in vitro* の放出実験

各種剤型の ADM-Lipiodol からの ADM の放出性はゆっくり振盪した系では O/W type emulsion では ADM の急速な放出がみられたのに対し、W/O type emulsion, suspension では徐放性がみられた (Fig. 3a)。

vortex mixer による強い攪拌をおこなった系では O/W type emulsion では直ちに 100% 放出さ

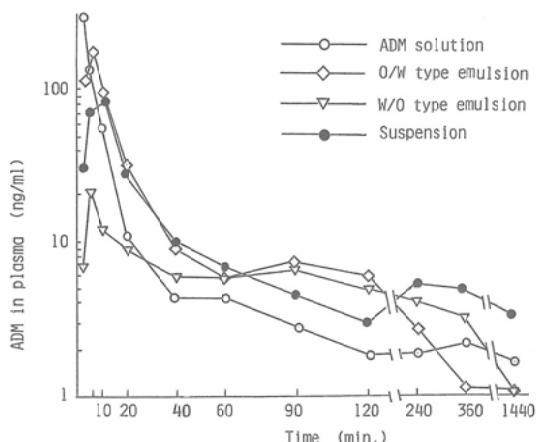


Fig. 4 Plasma concentration of ADM following administration of various formulations into the hepatic artery of rabbits ADM: 1.0mg, n=3

れ、suspension では 15 秒で 85%, 30 秒で 100% 放出された。一方 W/O type emulsion は 30 秒後でも 30 秒しか放出されず油相内に ADM が効率よく保持されていた (Fig. 3b)。

(B) *in vivo* の血中 ADM 濃度推移

末梢静脈採血による各群の ADM 濃度の平均値の推移は Fig. 4 に示すとおりである。ADM 水溶液投与においては投与直後にピークを認め、40 分以内に濃度は急激に下降し、その後低濃度で推移するという二相性のパターンを呈している。O/W type emulsion は 5 分後にピークを認め、以後水溶液と同様の消失を示した。これに対し W/O type emulsion, suspension では投与初期それぞれ 5 分後、10 分後にピークを認めるがその濃度は ADM 水溶液に比しそれぞれ約 1/8, 1/3 と低値であり、その後も低濃度のまま推移している。この

Table 1 Biological activity of ADM (µg/g)

a) 1 day after injection

	Tumor	Adjacent portion	Distant portion
ADM solution	1.8	0.82	0.92
"	2.5	1.0	t
O/W type emulsion	0.96	t	t
"	1.5	t	t
W/O type emulsion	4.5	0.47	t
"	1.6	1.0	1.5
"	3.3	0.9	0.8
Suspension	3.7	t	0.8
"	20	1.8	t

*t: trace (<0.10 µg/g)

b) 7 days after injection

	Tumor	Adjacent portion	Distant portion
ADM solution	0.29	t	0.51
"	t	t	0.39
"	0.21	0.31	t
O/W type emulsion	t	t	t
"	0.59	t	t
W/O type emulsion	t	t	0.33
"	t	t	0.47
"	0.11	t	0.27
Suspension	0.16	2.0	2.5
"	t	t	3.9
"	t	t	0.39
"	t	t	t

*t: trace (<0.10 µg/g)

傾向は W/O type emulsion に顯著であった。

(C) ADM の組織内濃度

1 日後、7 日後の各例の ADM 組織内濃度は Table 1 に示すとおりであった。測定値のばらつきが大きいが、投与 1 日後ではいずれも腫瘍部で高濃度を維持しており特に W/O type emulsion,

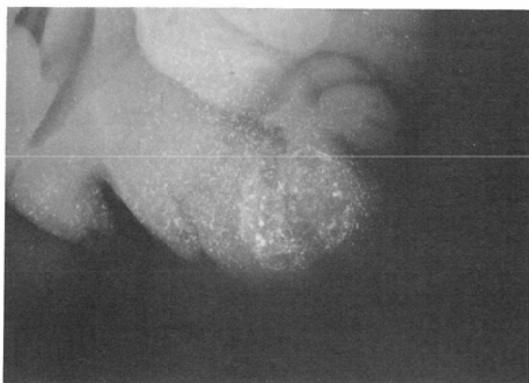
suspension で高値であった。一方 7 日後では腫瘍部においては腫瘍周囲健常部、腫瘍遠位部より低濃度を呈し、ADM は腫瘍から放出されてしまっていることを示していた。

(D) 腫瘍の大きさならびに組織像からみた抗腫瘍効果

Table 2 Antitumor effect evaluated by tumor size (n=5~9)

	0.5	1	5	10	20 *	mean ± SME
Control group	no therapy			● ● ●	■ ■	6.4 ± 0.8
	Lipiodol		● ● ●	■ ■	■ ■	4.1 ± 0.4
	ADM solution	● ● ●	■ ■ ■	● ● ●		3.2 ± 0.7
ADM-Lipiodol group	O/W emulsion	● ● ●	■ ■ ■	●		2.6 ± 0.7
	W/O emulsion	● ● ●	■ ■ ■			0.8 ± 0.1
	Suspension	● ● ●	■ ■ ■			0.7 ± 0.1

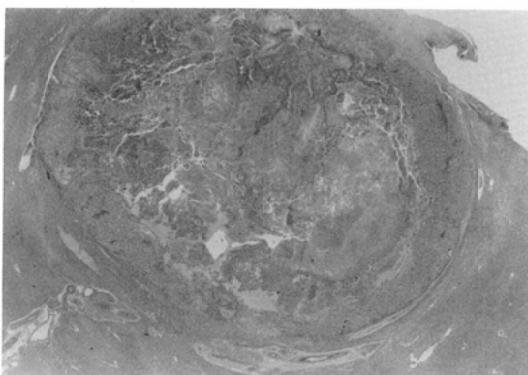
* : The ratio of long length x short length between before and after experiment.



5a



5b



5c

Fig. 5 Lipiodol (0.2ml). a) Softex radiography of the liver shows Lipiodol deposition in the tumor. b) Macroscopic view (7 days after injection). c) Histology shows minimal necrosis of the tumor.

Fig. 2は実験に用いた VX₂癌部の Lipiodol 投与直後に摘出した肝の軟線撮影であり、腫瘍は血管豊富な腫瘍であることを示している。

Table 2はcontrol群とADM-Lipiodol群の投与7日後の腫瘍径の術前後の比を示すものである。Lipiodol単独投与例では非治療例と比べて有意の($p<0.05$)腫瘍発育抑制を認めた。しかし軟線撮影で腫瘍部に一致して Lipiodol の残存を認めるものの組織像においては全例軽度の中心壊死を認めるのみであった(Fig. 5)。

ADM水溶液投与例では非治療例と比較し明らかな抗腫瘍効果を認めた($p<0.01$)。しかし組織学的には全例において強い腫瘍壊死を認めるもの

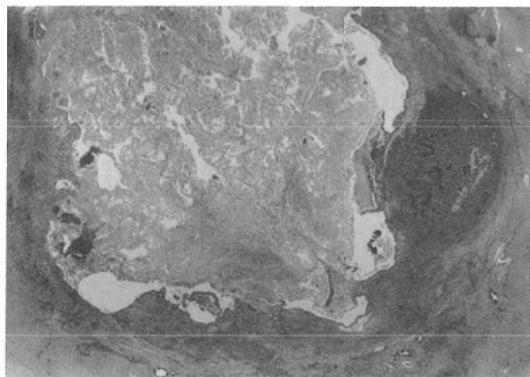


Fig. 6 Histologic change of tumor after injection of aqueous solution of ADM (1mg). Microscopic examination shows extensive necrosis of the tumor, while there are viable cells around the tumor.

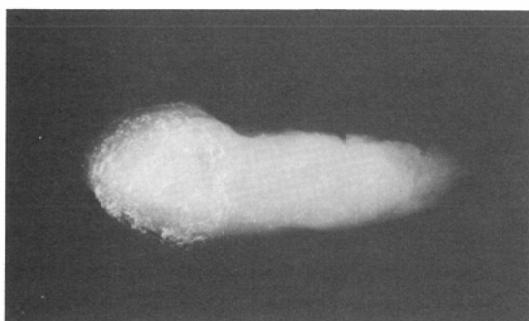
の周囲に腫瘍細胞の残存を認めた(Fig. 6)。

O/W type emulsionでは非治療例と比較し明らかな抗腫瘍効果を認めるものの($P<0.01$)、ADM水溶液例と比較し、腫瘍の大きさならびに組織像とも明らかな差を認めなかった。

一方、W/O type emulsion及びsuspensionでは著明な抗腫瘍効果を認めた。軟線撮影でも腫瘍部への Lipiodol の残存を認め、組織学的にも全例腫瘍は完全壊死に陥っていた。しかし腫瘍周囲あるいはADM-Lipiodol灌流領域にも一部壊死を認めた。軟線撮影ではこれらの腫瘍壊死部に一致して Lipiodol の残存を認めた(Fig. 7, 8)。

IV. 考 察

近年、肝動脈塞栓療法は広く行なわれその有用性も確立されつつある^{1~4)}。塞栓物質としてゼラチンスponジ、アイバロン等をはじめ、種々の物質が使用されてきた^{5,6)}。その中で Lipiodol を用いた塞栓療法は Nakakuma ら¹⁰⁾が Lipiodol が、肝動脈注入によって腫瘍に選択的に取りこまれるという現象を報告し、それに基づき今野ら¹¹⁾によって SMANCS-Lipiodol、Kanematsu ら⁷⁾による ADM-Lipiodol、加治屋ら⁸⁾による MMC-Lipiodol suspension 等が報告され、数多くの施設で種々の薬剤が調製され臨床に用いられつつある。しかし投与法については各施設で異なり、抗癌剤と Lipiodolとの剤型についてはこれまでほとんど顧みられることはなかった。この剤型については抗癌剤を emulsion 化あるいは suspension 化

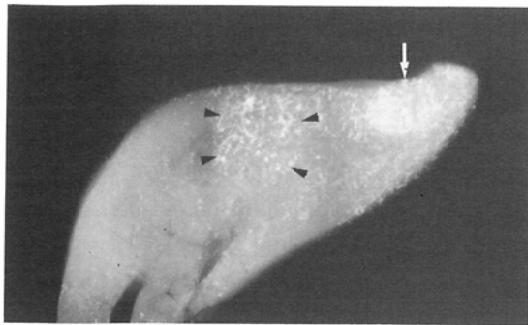


7a

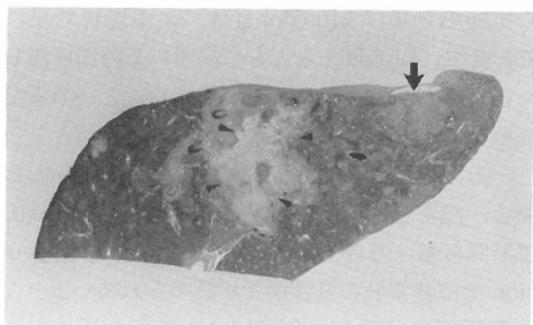
Fig. 7 Suspension of ADM-Lipiodol (1mg/0.1ml). a) Softex radiography of a slice of the liver shows Lipiodol deposition in the tumor area. b) Histology shows massive tumor necrosis in the tumor.



7b



8a



8b

Fig. 8 w/o type emulsion of ADM-Lipiodol (1mg/0.2ml). a) Softex radiography of a slice of the liver shows Lipiodol deposition in the tumor area (arrow) and non-tumor area near the tumor (arrow heads). b) Histology shows massive tumor necrosis in the tumor (arrow) and normal liver tissue (arrow heads) which correspond to Lipiodol deposition on Softex radiogram.

することによって抗癌剤の組織外流出が抑制され局所高濃度が持続し抗腫瘍効果が高まることが抗癌剤 emulsion のリンパ節などへの局所投与による実験等⁹⁾¹²⁾¹³⁾で報告されており、動脈内投与でも同様のことが期待される。

我々の in vitro の実験で明らかのように O/W type の emulsion では抗癌剤は外水相に存在する為、急速に放出されてしまうのに対し、W/O type emulsion 及び suspension では緩徐に放出される。しかし生体内では血流や他の因子による攪拌が行なわれると考えられ、このような条件を考慮して vortex mixer で強い攪拌を加えた場合、W/O type emulsion の方が suspension よりも徐放性は優れていた。

実際の生体において抗癌剤水溶液を動脈内投与した場合の末梢血における抗癌剤濃度推移ならびに組織内濃度についてはいくつかの報告¹⁴⁾¹⁶⁾がみられるが、Lipiodol と抗癌剤を emulsion 化、suspension 化し動脈内投与をおこなったものの報告はこれまで行なわれていない。

抗癌剤水溶液を動注した場合、諸家の報告^{14)~16)}にあるように我々の実験においても抗癌剤の末梢血濃度は投与直後にピークを示し、急激に血中からの消失を認めた。O/W type emulsion でも同様の推移を示していた。これに対し W/O type emulsion、suspension ではピーク値は水溶液のそ

れぞれ約1/8、1/3であり、その血中濃度も低濃度のまま推移しており、生体内でも徐放性のあることが示唆された。さらに1日後の抗癌剤組織内濃度でも腫瘍部に高濃度が維持されている。しかし7日後には非腫瘍部よりもかえって低濃度に陥っている。これは抗癌剤が Lipiodol から放出されつくしてしまうこと以外に、ADM は DNA との結合性が強い抗癌剤である為、組織が壊死に陥りその濃度が低下した影響も考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。

我々が実験に用いた家兎 VX₂癌は悪性度の極めて高い腫瘍で、肝に移植した場合その栄養はほぼ100% 肝動脈であり、血管造影上も血管に富んだ腫瘍であることが知られ (Fig. 4), ^{19)~21)}ヒト肝癌のモデルとしては有用であると思われる。この VX₂癌に対する抗腫瘍効果は Lipiodol 単独でも非治療例と比較して有意の ($P < 0.05$) 効果がみられ Lipiodol の塞栓による虚血の効果と考えられる。しかしその効果は Lipiodol 単独では塞栓が不完全な為、あるいはその塞栓時間が短時間である為か不十分であり、Lipiodol から緩徐に抗癌剤が放出される W/O type emulsion, suspension において著明な抗腫瘍効果を認めた。一方 Lipiodol から急速に抗癌剤が放出される O/W type emulsion や抗癌剤水溶液単独投与では十分な抗腫瘍効果は得られなかった。

以上のような実験結果から抗癌剤—Lipiodol

の抗腫瘍効果は Lipiodol 自体による塞栓効果にあわせて、Lipiodol とともに局所に長時間停滯した抗癌剤が高濃度に長時間作用することが効果を高めるものと考えられる。

一方、肝動脈から抗癌剤—Lipiodol を投与した場合、健常肝においても高濃度の抗癌剤と比較的長時間接触する為、W/O type emulsion, suspension では健常肝の変性壊死が認められている。この壊死部に一致して Lipiodol の残存を認めたがこれは抗癌剤—Lipiodol によって Lipiodol を除去する生体の機構が破壊された為と考えられる。これまで Lipiodol は腫瘍部に特異的に集積する¹⁰⁾と言っていたが、それ以外にも壊死に陥った非腫瘍部でも Lipiodol の残存を認めることがあると思われる。

ADM-Lipiodol の臨床応用についてはこれまで O/W type emulsion ならびに suspension を使用し、現在では W/O type emulsion を用いており一定の効果をあげてきた。しかし使用開始後その期間が短かい為その評価は未だ行ない難く、今後多くの症例を重ねて検討していきたい。

V. まとめ

肝悪性腫瘍の治療法として広く用いられつつある抗癌剤 (Adriamycin : ADM)—Lipiodol の薬理学的、生物学的特性ならびに抗腫瘍効果について実験的に検討した。

ADM-Lipiodol の剤型として O/W type emulsion, W/O type emulsion ならびに suspension を調製し、control 群として非治療例、Lipiodol 単独ならびに ADM 水溶液を用いた。

I) in vitro 実験

ADM-Lipiodol からの in vitro での ADM の放出性は各剤型で異なり W/O type emulsion, suspension, O/W type emulsion の順に徐放性は優れていた。

II) in vitro 実験

家兎 VX₂肝癌に対して肝動脈に各種剤型の ADM-Lipiodol ならびに control 群を投与した。

a) ADM の末梢血濃度は徐放性の優れた剤型で低値を示し、その濃度も持続していた。

b) ADM の腫瘍部と非腫瘍部での組織内濃度

は 1 日後では徐放性が優れた剤型で腫瘍部において高値を示していたが、7 日後では逆に低値を示していた。

c) 抗腫瘍効果では Lipiodol 単独では軽微であり、ADM 単独、O/W type emulsion でも不完全であった。W/O type emulsion, suspension では強い効果を認め、Lipiodol の塞栓効果に加え抗癌剤の徐放性が効果を高めると考えられた。

本論文の要旨は第44回日本医学対射線学会総会—昭和60年4月3, 4, 5日於鹿児島にて発表した。

文 献

- Goldstein, N.M. and Wallace, S.: Transcatheter arterial occlusion of abdominal tumors. Radiology, 120: 539—545, 1976
- 山田龍作, 佐藤守男, 中塚春樹, 中村健治, 芝切一平, 伊丹道真, 小林伸行, 高島澄夫, 水口和夫, 山口真司, 小野山靖人: 肝細胞癌60例に対する抗癌剤併用 transcatheter arterial embolization—血管造影による検討一. 日本医学会誌, 41: 742—750, 1981
- 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 玉岡紅一, 伊丹道真, 小林伸行, 高島澄夫, 小田淳郎, 水口和夫, 山口真二, 小野山靖人: 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy—CT からみた治療効果の評価一. 日本医学会誌, 41: 15—23, 1981
- 高橋睦正, 宮脇正行, 仮坂博正, 山下康行: 肝癌の経動脈性塞栓術. 内科, 52: 485—489, 1983
- Chuang, V.P., Soo, C.S. and Wallace, S.: Ivaron embolization in abdominal neoplasms. A.J.R., 136: 729—733, 1981
- 古寺研一, 湯浅祐二, 井戸邦雄, 成松芳明, 平松京一: Ivaron particle による動脈塞栓術. 日本医学会誌, 43: 1053—1055, 1983
- Kanematsu, T., Inokuchi, K., Sugimachi, K., Furuta, T., Sonoda, T., Tamura, S. and Hasuo, K.: Selective effects of Lipiodolized antitumor agents. J. Surg. Oncol., 25: 218—226, 1984
- 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, 岩井 順, 緒方賢治, 田代征記, 上村邦紀, 持永瑞恵, 渡辺栄二, 中熊健一郎, 森永哲夫, 宮内好正: 原発性肝癌の新治療法: 油性リソバ管造影剤リビオドール親油性高分子制癌剤スマンクスの肝動脈内投与とその臨床成績. 癌と化学療法, 9: 2005—2015, 1982
- Fukushima, S., Juni, K. and Nakano, M.: Preparation of and drug release from w/o/w type double emulsions containing anticancer agent. Chem. Pharm., Bull., 31: 4045—4056, 1983

- 10) Nakakuma, K., Tashiro, S., Hiraoka, T., Ogata, K. and Ootsuka, K.: Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. Radiology, 154: 15-17, 1985
- 11) 加治尾芳樹, 小林尚志, 日高仁, 小野原信一, 前田敏幸, 池田耕治, 井上裕喜, 小林隆夫, 園田俊秀, 篠原慎治: 動注用油性抗癌剤 MMC-oil suspension (MOS) の試作について。日本医学会誌, 44: 624-627, 1984
- 12) Takahashi, T., Ueda, S., Kono, K. and Majima, S.: Attempt at local administration of anticancer agents in the form of fat emulsion. Cancer, 38: 1507-1514, 1976
- 13) Yoshioka, T., Ikeuchi, K., Hashida, M., Muranishi, S. and Sezaki, H.: Prolonged release of Bleomycin from parenteral gelatin sphere-in-oil-in-water multiple emulsion. Chem. Pharm. Bull, 30: 1408-1415, 1982
- 14) 三牧祐一, 篠原真哉, 安田啓子, 矢尾和久, 衛藤幸平, 福田保, 荒木泰典: Water-in-oil-in-water型 adriamycin emulsion の Ehrlich 担癌マウスに対する抗腫瘍効果。癌と化学療法, 9: 467-472, 1982
- 15) Lee, Y.T.N., Chan, K.K., Harris, P.A. and Cohen, J.L.: Distribution of adriamycin in cancer patients. Cancer 45: 2231-2239, 1980
- 16) Garnick, M.B., Ensminger, W.D. and Israel, M.: A clinical pharmacological evaluation of hepatic arterial infusion of adriamycin. Cancer Research, 39: 4105-4110, 1979
- 17) 石渡淳一, 飛田祐吉, 萩原奉祐, 大竹寛雄, 早川和雄, 篠塙忠, 田畑育男, 小林茂雄, 前田栄昭, 林学, 田島強, 西沢謙, 久保明良, 原義雄, 竹川鉢一, 鈴木謙三, 高橋元一郎, 佐藤敏彦: Adriamycin の選択的ないし亜選択的肝動脈内 one shot 動注法について。癌と化学療法, 5: 1271-1277, 1978
- 18) 佐藤秀一, 中西昌美, 南田猛, 宇根良衛, 秦温信, 内野純一, 蔡西洋一: 肝動脈内注入時アドリアマイシンの生体内動注に関する実験的研究。癌と化学療法, 10: 124-138, 1983
- 19) Assa, J.: Differential patterns of vasculature to liver tumors. Br. J. Cancer, 24: 360-363, 1970
- 20) Breedis, C. and Young, C.: The blood supply of neoplasms in the liver. Am. J. Path., 30: 969-985, 1954
- 21) Burgener, F.A. and Violante, M.R.: Comparison of hepatic VX 2-carcinomas after intraarterial, intraportal and intraparenchymal tumor cell injection. An angiographic and computed tomographic study in the rabbit. Invest. Radiol., 14: 410-414, 1979