

Title	レシチン加里ピオドールエマルジョン (LEL38) による経静脈的肝選択的造影CTの試み-家兎における実験的検討-
Author(s)	亀井, 健
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(9), p. 860-869
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18211
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

レシチン加リピオドールエマルジョン (LEL38)

による経静脈的肝選択的造影 CT の試み

— 家兎における実験的検討 —

亀 井 健

川崎医科大学放射線医学教室診断学

An Intravenously Injectable Emulsified Iodinated Oil Contrast Agent for Liver CT: Experimental Study of Lipiodol Emulsion Emulsified by Lecithin (LEL38) in Rabbits

Tsuyoshi Kamei

LEL38 (lipiodol emulsion emulsified by lecithin 38 mgI/ml, mean diameter 200nm) is a new intravenously injectable oil contrast agent for liver CT. The aim of this report was to evaluate its ability to enhance contrast in the liver of 46 rabbits with regard to the correlation of density with time at an injected dose of 76 mgI/kg (before to 120 minutes after), the correlation of density with dose (0~760 mgI/kg) and the detectability of liver mass. The time-density correlation of LEL38 in the liver, that is, peak density, was achieved after 30 minutes, and it was elevated to 20.9 H. U. Thereafter, it decreased slowly. In the blood vessels, it reached a sharp peak after immediately being elevated to 14.7 H. U. There after detectability decreased quickly.

Research Code No. : 502. 1

Key words : Iodinated oil emulsion,
Contrast agent, CT, Liver, Lecithin

Received Feb. 26, 1993 ; revision accepted Sep. 8, 1993

Department of Radiology, Division of Diagnostic Radiology, Kawasaki Medical School

The maximum difference in density between liver and blood vessels was 34 H. U. after 60 minutes. The dose-density correlation in the liver and blood vessels was linear. Tumors were detected as clear areas of low density. The minimal detectability was about 3 mm. LEL38 may be an effective contrast agent for screening CT studies of liver disease.

はじめに

肝腫瘍性病変の検索に腹部超音波検査, 各種 CT, MRI が用いられている。日常診療において超音波検査で存在が疑われながらも, CT, MRI において確認できない例をしばしば経験する。特に CT では 2cm 以下の腫瘍性病変の検出力は低いとされている^{1),2),3)}。

今回, 肝小腫瘍性病変の検出能の向上を目的とし, 肝細網内皮系および肝細胞の貪食能を利用した CT 用肝選択的造影剤としてリピオドール・エマルジョン (LEL38: Lipiodol Emulsion emulsified by Lecithin; 38mgI/ml) を作成した。そして臨床応用をめざし正常家兎および VX-2 肝転移モデルを用いて, その造影効果についての基礎的検討を行った。

目 的

CT における 2cm 以下の肝小腫瘍性病変の検出能の向上。

検討項目

LEL38 の次の3点について検討した。

1. 正常家兔肝における造影効果。

1-1. 経時的な肝および血管系のCT値の変化 (Time-Density curve: TDC) について。

1-2. 投与量と肝、血管系のCT値との関係 (Dose-Density curve: DDC) について。

2. VX-2 家兔肝転移モデルにおける腫瘍検出能について。

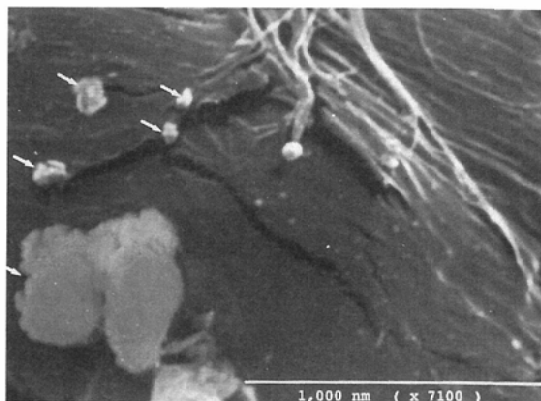


Fig.1 LEL38 particle (→) observed electron microscopically after prepared. The photograph was provided by Technical Service Center of the Research and Development office of the Green Cross Corporation.

対象および方法

試製造影剤

ミドリ十字研究開発本部技術サービスセンターより提供されたLEL38を使用した。Table. 1に示すように、Lipiodol Ultrafluid (小玉薬品; ヨード化ケシ油脂肪酸エステル, ヨード含有量

38w/w%, 480mgI/ml) 10w/v%を超音波処理により注射用蒸留水に乳化した白色の液体である。非滅菌で、ヨード含有量38mgI/kgである。Fig.

Table 1 The elements of the emulsified iodinated oil contrast agents

	LEL38		Lip. (E) 20 ^o		EOE-13 ^o	
	lipiodol	10.00 w/v%	lipiodol	15.60 w/v%	ethiodol	53.00 w/v%
base contrast agent	lipiodol	10.00 w/v%	lipiodol	15.60 w/v%	ethiodol	53.00 w/v%
emulsified agent	YPC	1.26 w/v%	YPC	2.40 w/v%	SPC	0.45 w/v%
buffer	glycerin	2.22 w/v%	glicerol	2.25 w/v%	alcohol	10.00 v/v%
iodin content	38 mgI/ml		59.3 mgI/ml		200 mgI/kg	
mean diameter	210 nm		200~300 nm		980 nm	

YPC: york phosphatidylcholine SPC: soya phosphatidylcholine

Table 2 A state of LEL38 particle while 2 months

period (day)	0	1	2	3	7	30	60
apperance	homo	homo	homo	homo	homo	homo	homo
creaming	-	+	+	+	+	+	+
coagulation	-	-	-	-	-	±	±
pH	5.99	5.57	5.42	5.4	5.19	5.03	5.06
diameter (nm)	215	218	221	222	203	221	192
Osmotic pressure ratio	0.93	0.93	0.93	0.92	0.93	0.93	0.92

homo: homogeneous

1, Table. 2 に示すように平均粒子径は約 200nm であり, 冷暗所保存 2 カ月間粒子径は安定していた。

実験 1

〔目的〕経時的 CT 値の変化 (TDC) の評価

〔対象〕正常日本白色系雌性家兔 (3~5 kg)

コントロール, 注入直後, 30 分後, 60 分後, 120 分後, 各 3 羽 5 群計 15 羽。

〔投与量〕吉田ら⁴⁾, 丸川ら⁵⁾の報告を参考にし投与量は 76mgI/kg (2ml/kg) とした。

〔投与方法〕LEL38 を生理食塩水 50ml で希釈し, 耳静脈より点滴静注した。

〔撮影法〕呼吸・心拍によるアーチファクトを避けるため, 各群をペントバルビタール屠殺後, 固定箱に仰臥位に固定した。GE 社製 CT9000 を使用し下記の条件で撮影した。

120KVp, 200mA, FOV 25cm, slice thickness 5mm, slice interval 10mm, scan time 5sec

〔評価〕撮影後 ROI を肝と血管系に設定し, CT 値を測定し, おおのこの TDC および肝と血管系の CT 値の差を求めた。肝の ROI はできるだけ肝内血管系の影響が少なく, 均一に描出されている領域に設定した。平均 30.66mm² (0.64~144), 10 カ所であった。血管系は心室腔, 下大静脈, 肝内血管に設定し, 平均 16.74mm² (0.64~187.52), 7 カ所であった。

実験 2

〔目的〕投与量と CT 値との関係 (DDC) の評価

〔対象〕正常日本白色系雌性家兔 (3~5kg)

38, 156, 228, 304, 380, 760mgI/kg 各 3 羽 6 群および実験 1 のコントロール群, 76mgI/kg 群の 2 群, 計 24 羽。

〔投与方法〕おおのこの投与量を耳静脈より約 10 分で点滴静注した。

〔撮影法〕投与開始 60 分後に実験 1 と同じ条件で撮影した。

〔評価〕実験 1 と同様に ROI を設定し CT 値を測定し, おおのこの DDC および肝と血管系の CT 値の差を求めた。

実験 3

〔目的〕腫瘍検出能の評価

〔対象〕日本白色系雌性家兔 (3~5kg) VX-2 肝転移モデル 10 羽。

〔肝転移モデル作成法〕肝転移モデルは当教室において家兔大腿部に継代している VX-2 腫瘍を使用し作成した。摘出後破碎した腫瘍細胞に PBS バッファを加え濾過後, 1800RPM で 10 分間遠心分離しペースト状にした。得られた腫瘍ペースト約 0.15ml (細胞数約 9×10^7 個) をペントバルビタール麻酔下に開腹した家兔の肝に直接穿刺し注入した。腹腔内播種を防ぐために自己血々餅を穿刺創に注入した。

〔投与量〕実験 1, 2 より実用可能な最小量と考えられた 76mgI/kg とした。

〔投与方法〕実験 1 参照。

〔撮影法〕腫瘍径が 1.5~2.5cm 大となる継代 14 日目を目安に行った。また同一腫瘍について経時的に観察するためにペントバルビタール麻酔下に注入前, 直後, 30 分後, 60 分後に実験 1 と同一条件で撮影した。呼吸・心拍によるモーションアーチファクトを軽減するためにバンドにより胸腹壁を抑制したが, 呼吸管理は行わなかった。

〔評価〕正常肝および腫瘍に ROI を 1~2 カ所設定し TDC を求めた。造影前後の腫瘍の描出のされかたについては写真上で判断した。

また, CT の断層面にできるだけ近い面で摘出肝に割をいれ CT 像と比較した。

結 果

実験 1

(1) TDC

肝の CT 値は注入後コントロール値に対し有意に上昇した。そして 30 分後にピークを形成した後, 緩やかに低下した。血管系では注入直後有意に上昇しピークを形成し, 速やかに低下した。60 分以降はコントロール値と有意差は見られなかった。肝と血管系の差は注入 60 分後に注入前の 15 HU から 34HU に広がり最大となり, 注入後 30 分から 120 分にわたり肝と血管系の差は 25HU 以上であった (Fig. 2)。

(2) 経時的 CT 画像

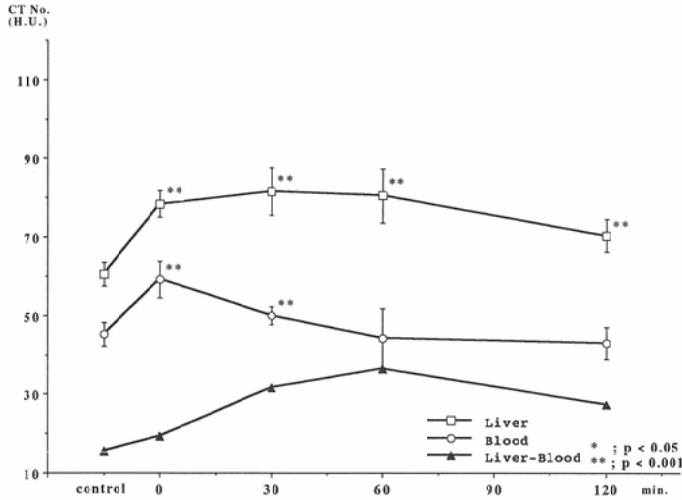


Fig. 2 Time density curves for the liver and the blood vessels: Density in the liver reached a peak after 30 minutes and decreased slowly, whereas density in the blood vessels achieved a sharp peak immediately after injection and decreased quickly. The maximum difference between peak densities was 34 H. U. after 60 minutes.

注入前の時点においてすでに肝と血管系のCT値の差が15HUあり、下大静脈および肝静脈1次分枝が低吸収域として明瞭に描出された。しかし末梢部には血管系と思われる低吸収域は見られなかった。一方、肝と血管系の差が25HU以上となる30分以降では肝末梢部まで血管系が低吸収域として明瞭に描出された (Fig. 3)。

実験 2

(1) DDC

肝と血管系のCT値および各CT値の差は投与量に比例して直線的に増加した (Fig. 4)。

(2) CT画像

76~760mgI/kg にわたり肝内脈管系は明瞭な低吸収域として描出された (Fig. 5)。

実験 3

(1) TDC

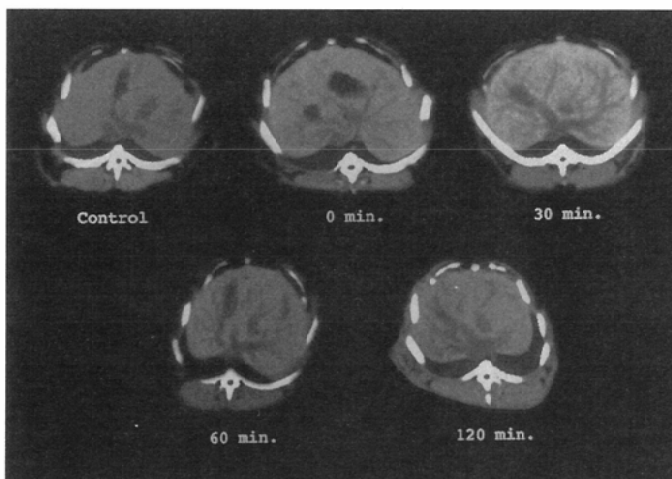


Fig. 3 CT findings from before (control) to 120 minutes after injection. In the control image, the blood vessels appeared as an unclear low density area. After the LEL38 injection, it was seen as a clear low density area.

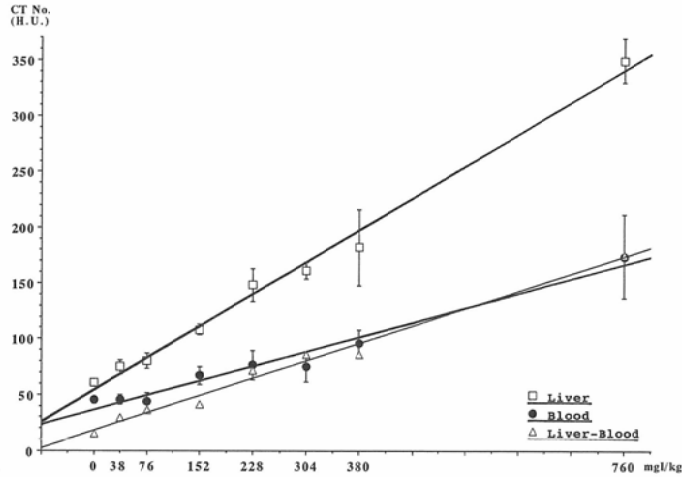


Fig. 4 Dose density curves for the liver and the blood vessels: The correlation of the density with the dose was linear. The approximate density was as followed;

$$\begin{aligned} \text{"Liver"} &= 0.38 \times \text{"Dose"} + 55.5 \text{ (H. U.)} & r^2 = 0.996 \\ \text{and "Blood vessels"} &= 0.17 \times \text{"Dose"} + 36.9 \text{ (H. U.)} & r^2 = 0.973. \end{aligned}$$

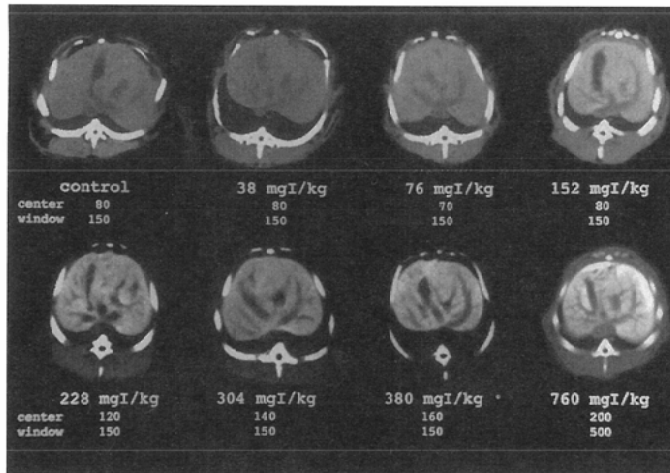


Fig. 5 CT findings from 0 to 760 mgI/kg: The contrast between the liver and blood vessels increased with the dose.

腫瘍部のCT値は注入前後で有意差は見られなかった。腫瘍と正常肝のCT値の差は30分後に最大となった (Fig. 6)。

(2) CT画像

肝へ移植した腫瘍はすべて描出され、腫瘍径は3×2mmから30×30mmであり、CTと摘出標本の差は平均2±2.7mmであった。

腫瘍は注入前、境界不明瞭な低吸収域であったが、注入後、境界明瞭な低吸収域として描出された (Fig. 7)。検出された最小は3×2mmであった (Fig. 8)。

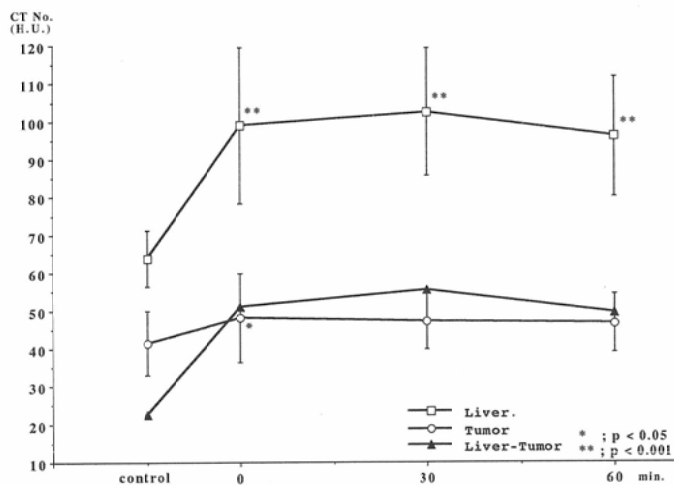


Fig. 6 Time density curves for the liver and the tumor: There is no difference of density at the tumor between before and after administered. The mean maximum difference between there peak densities was 34 H. U. after 30 minutes.

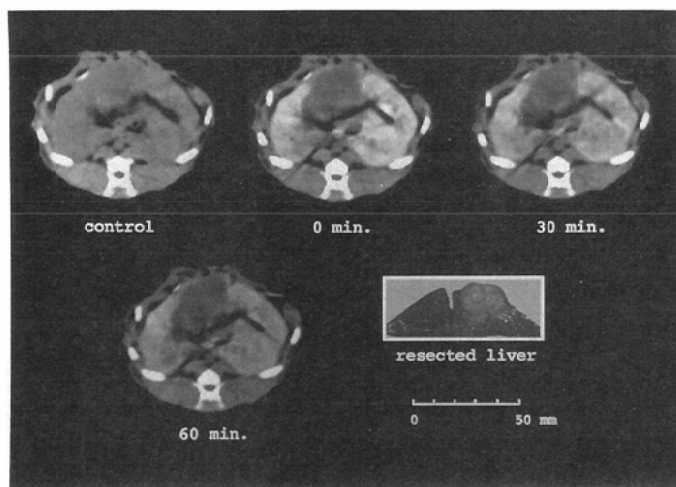


Fig. 7 CT and macroscopic findings of the liver mass: A clear low density area was observed at the after the injection LEL38 (→). The area's size was 20×17mm on the CT image and 25×20mm on the resected liver

考 察

現在 CT で主に使用されている水溶性造影剤のヨード含有量は 300mgI/ml であり、検査時 600 ~ 1500mgI/kg が投与されているにもかかわらず、速やかに組織血管系平衡相に移行し、腎尿路

系より排泄される。そのため日常診療の場において、通常の造影 CT では肝実質と血管系あるいは腫瘤性病変との識別が困難なことが少なくない。また、超音波検査で小腫瘤（特に 2cm 以下¹⁾²⁾ が指摘されながらも、通常の造影 CT 検査では検出できないことをしばしば経験する。そのため、

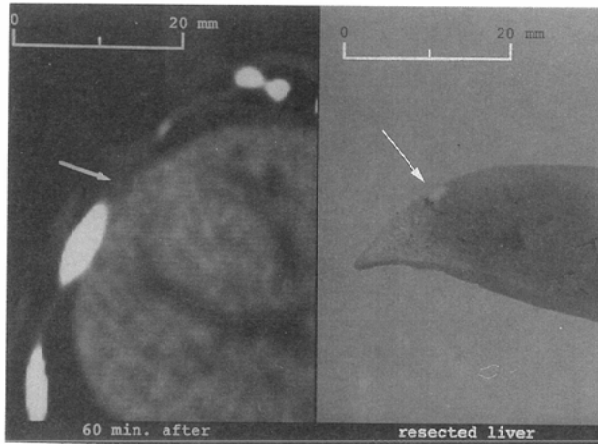


Fig. 8 CT and macroscopic findings of the minimum liver mass. Its size was 3.2×3 mm on the CT image and 3×2 mm on the macro findings (\rightarrow). This case was examined using 2 mm slice and 2 mm pitch.

incremental dynamic CT, 動脈造影 CT^{6),7)}, 経動脈性および経皮的門脈造影下 CT^{3),8),9),10)}, Lipiodol CT などが行われている。そして門脈造影下 CT が肝腫瘍性病変の検出率が最も高かったとしている^{3),6)}。しかし dynamic CT は存在診断がついて初めて有効であり, angio CT, 門脈 CT もその手技上スクリーニング検査としては一般的とは言い難い⁶⁾。

門脈 CT が正常肝と腫瘍の解剖学的, 生理学的違いを利用したのと同様に両者の組織学的違い, すなわち肝細胞および細網内皮系の貪食能有無の差を利用し, 腫瘍性病変の検出能の向上を目指した試みは CT が開発される以前より単純あるいは断層撮影において行われてきた^{11),12)}。CT 用としては Lipiodol と同系統である Ethiodol を乳化した EOE-13^{13),14)} (Mallinckrodt, Inc., St. Louis Missouri 63134 U. S. A) をはじめとし数多く報告されている。特に EOE-13 は 1970 年代から 1980 年代初めにかけてアメリカにおいて臨床治験が行われた。1982 年に John らが肝 malignant lymphoma¹⁵⁾ に, Errol らが転移性肝癌¹⁶⁾ に臨床応用し良好な結果が報告されている。しかし長期安定性に問題があり FDA により承認されなかった。また, Bruneton らによる perfluoro-octyl-

bromide の報告¹⁷⁾ が見られるが, 副作用の点で問題が残っている。最近では 1987, 88 年に堀ら^{18),19)} が非イオン性造影剤を乳化剤とヨード増量剤とした新しい乳化造影剤について報告している。これは造影能, 粒子径, 安定性および安全性について実験室レベルで解決されており今後に興味をもたれている。そのほかにも石川ら²⁰⁾ の微細バリウム粒子をはじめ数多く報告されている^{21),22),23)}。

1984 年に吉田らが, LEL38 と同様に臨床用薬剤に使用されている生体構成物質レシチンを用いてリビオドールを乳化した Lip. (E) 20 について報告している⁴⁾。この Lip. (E) 20 と LEL38 とは Table 1 および Table 3 に示すような違いが見られた。LEL38 では注入直後より 2 時間にわたり肝と血管系とのコントラストが増強し, 安定した造影効果が得られた。

文献的には乳化油性造影剤の至適ヨード投与量は 60 から 90mgI/kg であり, 240mgI/kg 以上では選択的肝造影能は得られなかったと報告されている⁵⁾。しかし実験 2 より, LEL38 では投与量に比例して肝および血管系の CT 値は上昇し, 308mgI/kg 以上においてもコントラストは増強した。

Table 3 Summary of the results of Kamei and Yoshida.⁴⁾

		LEL 38		Lip. (E) 20	
subject		rabbit		dog	
dose		78 mgI/kg		148.2 or 296.4 mgI/kg	
peak time of CT No.					
	liver	30 min.		60~180 min.	
	blood	0 min.		15 min.	
peak elevated CT No. (= [peak time CT No.] - [control CT No.]					
	dose	152 mgI/kg	304 mgI/kg	148.2 mgI/kg	296.4 mgI/kg
	CT No.	48.6HU	100.3 HU	67.1 HU	81.3 HU

これらの結果の差異は造影剤の組成、粒子径や荷電など物理化学的性質および実験モデルの違いに伴うものなのか検討の余地が残された。

肝転移モデルにおいて描出された腫瘍は径3~30mmであり、摘出標本との差は平均2±2.7mmであった。これはCTの断面と摘出標本の剖面との違いを含めても、CTは比較的正確に大きさを描出していると考えられた。また一部の例で注入直後、腫瘍内に高吸収域が見られたが30分以降消失した。これは腫瘍内の血流が正常肝に比べ遅くLEL38が一過性に貯留したためと考えられた。重要なことは貪食能のない腫瘍が明瞭な低吸収域として描出されるため、撮影条件がよければ1cm以下の腫瘍 (Fig. 8) でも十分に検出する点にあると考える。

以上のことより、一般的なCT検査 (10mm slice, 10mm pitch, 2~5sec.) においても1~2cm大の腫瘍の検出も容易になると考えられた。しかし1cm以下のものについては、臨床スライス厚に伴うpartial volum effect, 呼吸に伴う位置のズレなどにより、検出力は制限されると考えられる。

今回作成したLEL38はミドリ十字社製イントラリポスを基にデザインされ、同薬とほぼ同じ性状を有し、代謝・排泄経路についても同様の体内動態を示すと推測される^{24),25)}。

造影剤をはじめとするエマルジョン型、高分子型、リポゾームなどの剤型の物理化学特性、体内動態について各種報告されている²⁶⁾⁻³²⁾。これらの微小粒子の体内動態はその大きさ・荷電状態および粒子表面の修飾に影響される。粒子径が100~1000nmのもの、あるいは正に荷電された状態のものが細網内皮系に最も効率よく捕捉されるとされている。さらに正に荷電された状態では腎から高率に排泄され、細網内皮系での取り込みとあわせ速やかに循環血液中より消失し、負に荷電した状態では肝、腎による捕捉、排泄が低下し、循環血液中や腫瘍部に長時間滞留するとされている^{33),34)}。また粒子の表面を多糖体などで被覆することにより肝選択性を増強できると報告^{35),36)}されている。これらのことについて検討を加えることにより、LEL38をはじめとする臓器選択的造影剤による診断能の向上が望めると考えられる。

また各種病変について検討を加えることによつて、その病変の貪食能の有無による描出のされ方の違いより、鑑別診断の補助的な手段となりうると考えられた。

問題としては、加熱滅菌を試みたところ、LEL38粒子が分離・凝集してしまうこと、そして代謝、排泄および副作用についての検討がなされていない点であろう。また、LEL38の荷電状態など物理化学的性質についても検討がなされてい

ない。これらの点が解決されれば、肝腫瘍性病変の有用なスクリーニング用造影剤と成りうると考えている。

結 論

1. レシチン加リピオドールエマルジョン (LEL38) を作成し、家兎肝における造影効果について検討を行った。

2. 正常家兎肝において、LEL38 注入直後より肝と脈管系のコントラストが増強され、末梢の小脈管系が明瞭に描出された。

3. VX2 肝転移モデルにおいて腫瘍は明瞭な低吸収域として描出された。

4. 実験の結果より、LEL38 による経静脈的肝造影 CT の有用性が示唆された。

謝 辞

ご指導いただきました西下名誉教授、梶原教授、中央放射線部横林氏、池長氏、病院病理部森谷先生、また薬剤を快く提供して下さった三宅氏をはじめとするミドリ十字寮の皆様へ深謝いたします。

付 なおこの研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費 (3-207) によりなされた。

また第 51 回日本医学放射線学会総会 (横浜) において発表した。

参考文献

- 山田伸夫, 新沢陽英, 鶴岡克明, 他: 2cm 以下の肝細胞癌とその類似病変の画像による鑑別診断に関する検討, 肝臓病の臨床 トピックスと展望: 中外医学社, 187-190, 1992
- 佐古正雄, 長江利幸: CT 診断 (肝胆膵脾), 腹部画像診断 update: 中外医学社, 16-19, 1992
- 松井 修: 経動脈性門脈造影下連続 CT による肝癌の診断 — 基礎並びに臨床的研究 —, 日本医放会誌, 46: 335-359, 1986
- 吉田 裕, 末松 徹, 杉村和郎, 他: lipiodol emulsion (Lip. (E) 20) による選択的肝・脾造影 — X 線 CT と超音波による基礎的ならびに成犬における実験的検討 —, 日本医放会誌, 44: 735-737, 1984
- 丸川太郎, 堀 信一, 細木托野, 他: 肝の選択的造影剤の研究 — リピオドールエマルジョンの研究 —, 日本医放会誌, 47: 1273-1277, 1987
- Robert J Goulet, Inder Seekri, Margaret Inman, et al: The diagnosis and definition of hepatic malignancies by use of arterial enhanced computerized tomographic scanning. *Surgery* 108: 694-701, 1990
- Matthijs Oudkerk, Bart van Ooijen, Sybrand P M Mali, et al: Liver metastases from colorectal Carcinoma: Detection with Continuous CT Angiography. *Radiology* 185: 157-161, 1992
- 若尾文彦, 高安賢一, 村松幸男, 他: Early HCC を含む小型肝細胞癌の画像診断 — 経動脈性門脈造影下 CT とリピオドール CT の比較, 日本医放会誌, 51: 883-891, 1991
- 高安賢一: IV 検査, 「肝臓の画像診断 細小肝癌の発見から治療まで 第 1 版」: 文光堂, 500-511, 1991
- 中村一彦, 澤田 敏, 森岡伸夫, 他: 経皮経脾門脈造影下 CT およびアンジオエコー法の試み, 日本医放会誌, 52, 臨時増刊: 1992
- 西峯康男, 河野通雄, 梶原康正, 他: Popiodol Suspension による臓器造影法の実験的研究, 日本医放会誌, 31: 1084-1089, 1972
- 西峯康男, 河野通雄, 梶原康正, 他: 肝造影法, 脈管学, 15: 265-269, 1975
- Donald L Miller, Timothy O'Leary, James J Vucich, et al: Experimental evaluation of five liver-spleen specific CT contrast agents. *J Comput Assist Tomogr* 7: 1022-1028, 1983
- K. Ivancev, A Lunderquist, R McCuskey, P McCuskey, et al: Effect of intravenously injected iodinated lipid emulsions on the liver. An experimental study correlating computed tomography findings with in vivo microscopy and electron microscopy findings. *Acta Radiologica* 30: 291-298, 1989
- John L Thomas, Michael E Bernardino, Micael Vermass, et al: EOE-13 in the detection of hepatosplenic lymphoma. *Radiology* 145: 629-634, 1982
- Errol Lewis, John F AufderHeide, Michael E Bernardino, et al: CT detection of hepatic metastases with Ethiodized Oil Emulsion 13. *J Comput Assist Tomogr* 6: 1108-1114, 1982
- Bruneton JN, Falewee MN, Francois E, et al: Liver spleen and vessels: preliminary clinical results of CT with perfluorooctylbromide. *Radiology* 170: 179-183, 1989
- 堀 信一, 村上卓道, 西川正則, 他: CT における新しい肝造影剤 Lipiodol Iopamidol emulsion の

- 試み, 日本医放会誌, 48:1503-1510, 1988
- 19) 村上卓道, 堀 信一, 西川正則, 他: CTにおける肝選択的造影剤 Lipiodol Iopamidol emulsionの安全性に関する基礎的研究, 日本医放会誌, 49:1509-1516, 1989
 - 20) Masazumi Ishikawa, Hirotsugu Munechika: Fundamental study of positive contrast media of hepatic CT by Micro-Barium sulphate particles., 日本医放会誌, 47:1478-1488, 1987
 - 21) Vicente J Caride, H Dirk Sostman, Jeff Twickler, et al: Brominated radiopaque liposomes: Contrast agent for computed tomography of liver and spleen. A preliminary report. Invest Radiology 17: 381-385, 1982
 - 22) Marc A Longino, Gary M Glazer, Jamey P Weichert, et al: Esters of iopanoic acid as liver-specific CT contrast agents. Biodistribution and CT evaluation. J Comput Assist Tomogr 8: 1099-1104, 1984
 - 23) 佐古正雄, 渡辺英明, 奥田謙一郎, 他: 水溶性ヨード化澱粉化合物の造影剤への応用に関する研究, 日本医放会誌, 47:1472-1477, 1987
 - 24) 大柳治正: 脂肪乳剤 (イントラリス®) の代謝と臨床応用について, ミドリ十字社内文献
 - 25) 横山和正, 大柳治正: 静注用脂肪乳剤イントラリス®10%の代謝, ミドリ十字社内文献
 - 26) 小玉俊典, 在間和宏, 坂本裕史, 他: 肝細胞癌に対するリピオドール・アドリアマイシン・エマルジョンの基礎的および臨床的研究: 癌と化学療法, 15: PART II, 2544-2548, 1988
 - 27) 大隅雅夫, 飯島俊英, 小坂橋宏, 他: 肝癌患者に対する Lipiodol-Cisplatin suspension 動注療法後の Cisplatin 肝内及び血中動態: 北関東医学, 39:512-521, 1989
 - 28) 加藤 仁, 市田隆文, 三浦雅彦, 他: シスプラチン・エピルピシン・リピオドールエマルジョンによる肝細胞癌の動注化学療法: DDS, 7:423-429, 1992
 - 29) 高倉喜信, 藤田卓也, 橋田 充, 他: 腫瘍ターゲティングを目的とした高分子化抗癌剤の設計指針, DDS, 3:405-409, 1988
 - 30) 振津尚夫, 高倉喜信, 橋田 充, 他: 各種糖修飾 superoxide dismutase の肝障害抑制効果, DDS, 8:49-52, 1993
 - 31) 十亀祥久, 棟近公司, 川畑好之康, 他: 担癌ラットにおける2種の¹⁴C標識アドリアマイシン-酸化デキストランの挙動, DDS, 7:181-185, 1992
 - 32) 丸山一雄, 岡本亜紀, 小島周二, 他: アドリアマイシン封入ガングリオシド GM1 付与リポソームの体内動態と抗腫瘍効果, DDS, 7:345-350, 1992
 - 33) 宮尾興平: ドラッグ・デリバリー・システムの実際一開発の側面から一: 医薬ジャーナル社, p38, 1986
 - 34) 橋田 充: 癌治療のための DDS の開発と問題点, DDS, 7:5-14, 1992
 - 35) 後藤光昭, 小林 明, 小林一清, 他: 肝細胞認識機能を有する超分子構造型ドラッグキャリアーの開発とその応用, DDS, 7:173-179, 1992
 - 36) 山本正幸, 瀬川 徹, 岩田 亨, 他: ガラクトース残基を有する多糖被覆リポソームを用いた肝癌化学療法への基礎的検討, DDS, 6:355-359, 1991