OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	原発性肝癌に対する油性抗癌剤(Mitomycin C, Adriamycin)の肝動脈内注入療法
Author(s)	日高, 仁; 小林, 尚志; 大山, 三郎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(11), p. 1430-1440
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20218
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：45（11），1430—1440，1985（昭60）

原発性肝癌に対する油性抗癌剤（Mitomycin C, Adriamycin）の肝動脈内注入療法

鹿児島大学医学部放射線医学教室（主任：篠原慎治教授）

日高　仁　小林　尚志　大山　三郎　前田　敏幸
池田　耕治　中條　政敬　小山　隆夫　園田　俊秀
伊東　祐治　篠原　慎治

（昭和60年6月3日受付特別掲載）
（昭和60年8月21日最終原稿受付）

Transarterial Chemoembolization Therapy for the Hepatocellular Carcinoma Using Anticancer Agents (Mitomycin C and/or Adriamycin) Suspended in Lipiodol

Hitoshi Hidaka, Hisashi Kobayashi, Mitsuo Ohyama, Toshiyuki Maeda, Koji Ikeda, Masayuki Nakajo, Takao Oyama, Toshihide Sonoda, Yuji Ito and Shinji Shinohara

Department of Radiology, Kagoshima University School of Medicine
(Director: Prof. Shinji Shinohara)

Research Code No. : 514.1, 514.4

Key Words : Interventional radiology, Hepatoma, Transcatheter chemoembolization, Lipiodol

Hepatic-arterial infusion of anticancer agents suspended in Lipiodol was performed in 36 patients with unresectable hepatocellular carcinoma. MMC-oil suspension (MOS) and ADR/MMC-oil suspension (ADMOS) was prepared by dispersing MMC or ADR/MMC into Lipiodol mixed with aluminium monostearate which served as a dispersing agent.

MOS and ADMOS were injected into the proper hepatic artery or into more peripheral branches supplying the main tumor of the liver using the Seldinger's method.

The therapeutic effect of this chemoembolization therapy was evaluated by measuring the change in tumor size by CT.

The results were briefly summarized as follows; 1) A reduction rate in tumor size of the 25% or more was observed in 18 of 28 patients (64%) for a period of 1—13 months. In 12 of the eighteen patients a 50—95% reduction in tumor size was noted. 2) In hepatoma, the therapeutic effect appears to be higher in the nodular type than in the diffuse type. 3) The diminution of tumor vessels on the follow-up angiogram was considered to be helpful for the assesment of the anticancer effect of this therapy. 4) Decrease of AFP level was also noted in 17 of 18 cases (94%).

In all the cases of treated hepatoma, survival rate was calculated by Kaplan-Meier method. Survival rate of the 36 cases were of 78% at 6 months, 36% at 12 months. The side effects were all transitory and mild, and no severe complications were encountered.

はじめに

油性造影剤Lipiodolは肝動脈内注入により腫瘍集積性を有することが報告され(中熊ら，1979)[1]，肝癌症例を対象に，Lipiodol と抗癌剤を混和した油性抗癌剤による chemoembolization が今野らの報告[2][3]以来注目されてきている．

われわれも現在独自に試作した油性抗癌剤[4]を用い手術不能の原発性肝癌を中心に実施してきているので，今回は Mitomycin C, Adriamycin を用いた治療成績および副作用などについて検討を加え報告する．

I. 対象および方法

検討対象は昭和58年10月より昭和60年３月までに，油性抗癌剤注入療法を実施した原発性肝癌36症例である．年齢は39歳～79歳にわたり平均58.2歳，男女比は29対７である．なお，Lipiodol 単独の腫瘍縮小効果と副作用の有無を検討する目的で，同時期に Lipiodol 単独の投与を実施した６例も比較して表に示した（Table 1)．

油性抗癌剤は，既に報告した如く，ステアリン酸のアルミニウム化合物である Aluminium Monostearate を用い，市販の抗癌剤 Mitomycin C（以下 MMC と略す)．Adriamycin（以下 ADR と略す）の固体粒子を Lipiodol 中に懸濁混和して作製し，それぞれ MMC-oil suspension（以下 MOS と略す）あるいは ADR・MMC-oil suspension（以下 ADMOS と略す）として使用した．

油性抗癌剤の注入は，通常の Seldinger 法により，原則として固有肝動脈およびそれより末梢の腫瘍側肝動脈までの catheterization 後に実施したが，１例では総肝動脈からの注入を余儀なくされたものもあった．注入方法は，透視下に用手的に数分間をかけて緩徐に注入し，腫瘍部への充分な集積が確認され，血流の停滞がみられた時点で注入を完了した．その結果，oil-suspension として2.0～12.5ml，平均で4.4ml が，抗癌剤含有量としては，MMC 8.0～32mg，ADR 10～40mg が投与されたことになる．

動注の回数は，１回のみ実施例が24例と大部分を占め，その他２回が９例，３回が２例，４回が１例であった．

治療効果については，CT 像上の腫瘍縮小の程度によって判定したが，Lipiodol 注入１～６日後のいわゆる初期 CT 像と，注入後１ヵ月あるいはそれ以後の後期 CT 像を撮影し，同一レベルでの腫瘍部の長径と短径を求め，次のような方法で面積縮小率を算定して，小山・斎藤斑のがん化学療法の臨床効果判定基準[5]に準拠し，面積縮小率が50%以上のものを PR, 25%～50%を MR, 25%以下を NC とした．

面積縮小率＝(A－B)×100/A%

(A：初期 CT 像の長径×短径，B：後期 CT 像の長径×短径)

さらに，投与薬剤の種類あるいは肝細胞癌の type と治療効果を比較すると共に，油性抗癌剤の動注１ヵ月後に，repeat angiography を施行し得た肝細胞癌12例について，その vascularity の変化を検討し，50%以上の腫瘍血管の減少が得られた群と50%未満の減少をみた群に分けて，腫瘍の縮小効果との関連性についても検討した．

治療効果の指標ともなる AFP の推移に関しては，注入前 AFP 値500ng/ml 以上の18症例をとりあげ，動注後の AFP 値の変動を検討した．

また，生存期間については，Kaplan-Meier 法を用いて検討した．なお，副作用については，自覚症状の有無および血液生化学検査の推移により検討した．

II. 結　果

1) 腫瘍縮小効果：

CT 像にて腫瘍の縮小効果を判定し得た28例についての検討結果を Fig. 1 に示したが，動注後50%以上の縮小率が得られ，PR と判定したものが28例中12例(43%)，MR が６例(21%)，NC が10例（36%）で PR＋MR が28例中18例（64%）であった．ちなみに，Lipiodol 単独注入群６例では全例に腫瘍の縮小効果は認められなかった．

さらに，投与薬剤および投与回数と縮小効果との関係をみてみたが(Table 2)，投与薬剤別では，縮小効果に明らかな差異は認められなかった．投与回数別では，２回以上の投与群では12例中９例(75%)が MR 以上の症例であり，１回投与群の9/16例（56%）に比し MR 以上の例が多い傾向に

Table 1 List of patients

Case	Age/Sex	Type of hepatoma	Infused artery	Dose of respective anticancer agents suspended in Lipiodol (ml)
1	49/M	N	right hepatic	ADMOS 4.0, ADMOS 8.0
				ADMOS 2.0, ADMOS 3.0
2	58/M	N	right hepatic	ADMOS 8.0, ADMOS 2.5
3	43/M	N	right hepatic	ADMOS 7.0, ADMOS 2.5
4	56/M	N	right hepatic	ADMOS 2.8, ADMOS 4.5
5	55/M	N	right hepatic	ADMOS 4.5, ADMOS 2.0
6	69/F	N	left hepatic	ADMOS 5.5
7	56/M	N	proper hepatic	ADMOS 5.0
8	58/F	N	right hepatic	ADMOS 5.0
9	66/F	N	right hepatic	ADMOS 4.0
10	57/M	N	right hepatic	ADMOS 4.0
11	69/M	N	right hepatic	ADMOS 3.3
12	39/M	N	proper hepatic	MOS 3.0
13	67/M	N	proper hepatic	MOS 3.0
14	65/F	N	right hepatic	MOS 2.7
15	58/M	M	proper hepatic	MOS 4.0, ADMOS 9.0, ADMOS 5.0
16	64/F	M	left hepatic	ADMOS 8.0, MOS 2.5
			right hepatic	ADMOS 3.0
17	66/M	M	right hepatic	ADMOS 12.5
18	55/M	M	proper hepatic	MOS 5.0, MOS 4.0
19	56/M	M	right inferior phrenic	ADMOS 8.0
20	56/M	M	proper hepatic	ADMOS 7.5
21	59/F	M	right hepatic	ADMOS 5.0, ADMOS 2.0
22	54/M	M	right hepatic	MOS 3.0, ADMOS 4.0
23	56/M	M	right hepatic	ADMOS 2.5, ADMOS 4.5
24	41/M	M	right hepatic	ADMOS 6.0
25	62/M	M	right hepatic	ADMOS 5.0
26	79/M	M	proper hepatic	ADMOS 5.0
27	55/M	M	proper hepatic	MOS 4.0
28	58/M	M	proper hepatic	MOS 3.5
29	49/M	D	proper hepatic	MOS 2.5, MOS 5.0
30	70/M	D	right hepatic	ADMOS 5.0
31	59/M	D	common hepatic	ADMOS 4.5
32	70/M	D	proper hepatic	ADMOS 4.0
33	57/M	D	proper hepatic	ADMOS 4.0
34	54/F	D	proper hepatic	ADMOS 3.5
35	54/M	D	proper hepatic	MOS 3.0
36	56/M	D	right hepatic	ADMOS 3.0
				Dose of Lipiodol
37	64/F	N	right hepatic	Lipiodol 5.0
38	65/M	N	proper hepatic	Lipiodol 3.0
39	67/F	M	right hepatic	Lipiodol 5.0
40	48/M	D	proper hepatic	Lipiodol 5.0
41	47/M	D	proper hepatic	Lipiodol 5.0
42	55/M	D	left hepatic	Lipiodol 5.0

N=nodular
M=massive
D=diffuse

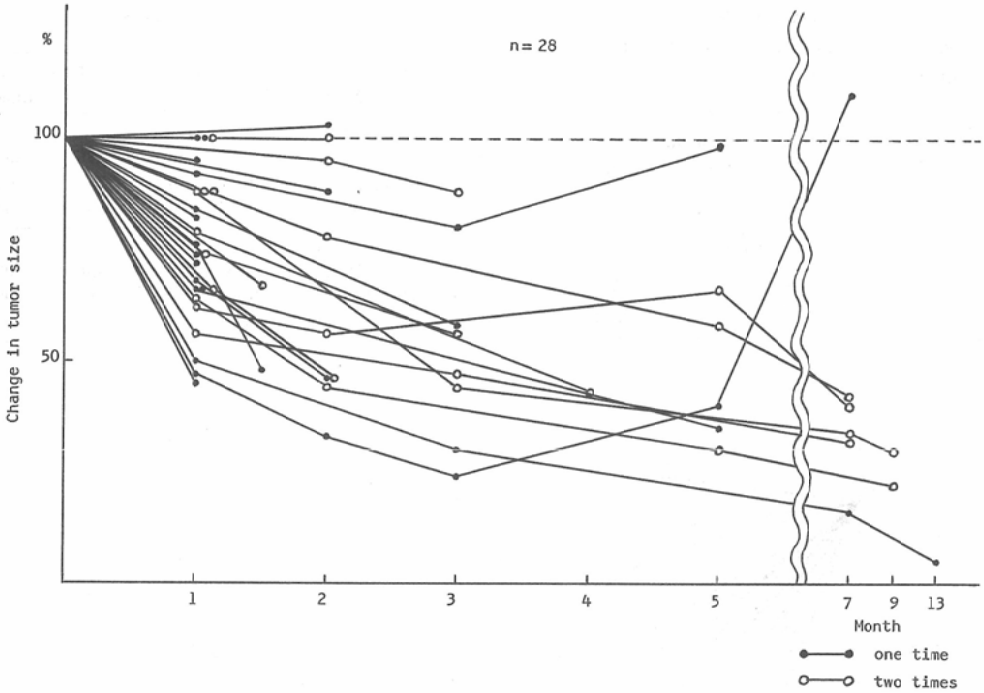


Fig. 1　Change in tumor size by arterial infusion of anticancer agents suspended in Lipiodol

Table 2　Change in tumor size by respective anticancer agents suspended in Lipiodol

Infused anticancer agents (MOS, ADMOS) cases	Reduction in tumor size ≧50%	25~50%	≦25%
MOS one time infusion 5	2	1	2
ADMOS one time infusion 11	3	3	5
2~4 times infusion (MOS, ADMOS) 12	7	2	3

Table 3　Relationship between type of hepatoma and reduction in tumor size

Type of hepatoma cases	Reduction in tumor size ≧50%	25~50%	≦25%
Nodular 12	8	2	2
	83%		17%
Massive 10	3	4	3
	70%		30%
Diffuse 6	1	0	5
	17%		83%

あった.

肝細胞群の type 別の縮小効果は, 評価し得た28例を Eggel の分類に従い Table 3 の如く 3 型に分けて検討を加えた. その結果, nodular type, massive type では, MR 以上がそれぞれ83%, 70%と良好な結果であったが, diffuse type は17%と低率であった.

油性抗癌剤の動注 1 ヵ月後に, repeat angiography を施行し得た肝細胞癌12例については, 50%以上の腫瘍血管の減少がみられた10例では全例に MR 以上の縮小効果が認められ, 8 例では PR であったが, 一方50%以下の腫瘍血管の減少例 2 例では, NC で明らかな腫瘍縮小効果は得られなかった (Table 4).

2) 動注前後の AFP 値の推移:

AFP 値500ng/ml 以上の肝細胞癌18例の動注前後の AFP 値の推移を Fig. 2 に示したが, 1 ヵ月目では18例中17例 (94%) に AFP 値の低下がみら

Table 4 Correlation between the diminution of tumor vessels on follow-up angiogram and the reduction in tumor size

Diminution of tumor vessels	cases	Reduction in tumor size ≧50%	25~50%	≦25%
50~100%	10	8	2	0
		100%		0%
≦50%	2	0	0	2
		0%		100%

Table 5 Side effects

	Side effects of arterial infusion of MOS, ADMOS		Side effects of arterial infusion of Lipiodol	
a) Symptomatic				
Fever	30/52	58%	2/6	33%
Abdominal pain	10/52	19%	0/6	0%
Vomiting	2/52	4%	0/6	0%
b) Laboratory data				
GOT.GPT↑	11/52	21%	0/6	0%
RBC.WBC↓	10/52	19%	0/6	0%
BUN↑	2/52	4%	0/6	0%

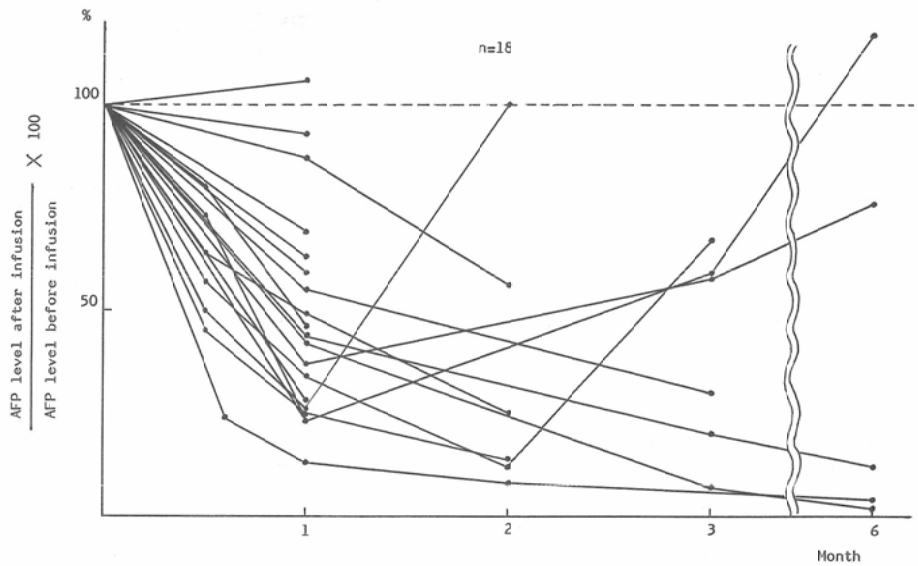


Fig. 2 Change in AFP level after arterial infusion of anticancer agents suspended in Lipiodol

れたが，2カ月後では再びAFP値の上昇がみられる例もあった．AFP値が不変であった1例は，大部分が左胃動脈よりsupplyされた腫瘍であり，副作用を考慮に入れて右肝動脈からの動注のみ行なった症例であった．

3）動注後の生存期間：

36症例の生存曲線は，Kaplan-Meier法によりもとめた(Fig. 3)．36例中14例が死亡しており，その直接死因の内訳は，癌死が10例，食道静脈瘤破裂による出血死が3例，他病死が1例であった．生存率は6カ月78%，12カ月36%であったが，この中には，門脈本幹閉塞例が4例あり，1例は14カ月まで生存したものがあった．

4）副作用：

副作用は，油性抗癌剤動注群36例，52回についてみると，自覚症状として発熱30回(58%)，腹痛10回（19%)，呕吐2回（4%）が認められたが，これらはいずれも一過性であった．

また，検査所見としてGOT・GPTの上昇(21%)，RBC・WBCの低下（19%)，BUNの上昇（4%）が認められたが，動注後3～7日で正常値に復する傾向がみられた．

次に，Lipiodol単独投与群についても検討した結果は，6例，6回についてみると，一過性の発熱が6例中2例（33%）に認められただけで，その他明らかな副作用は認められなかった．

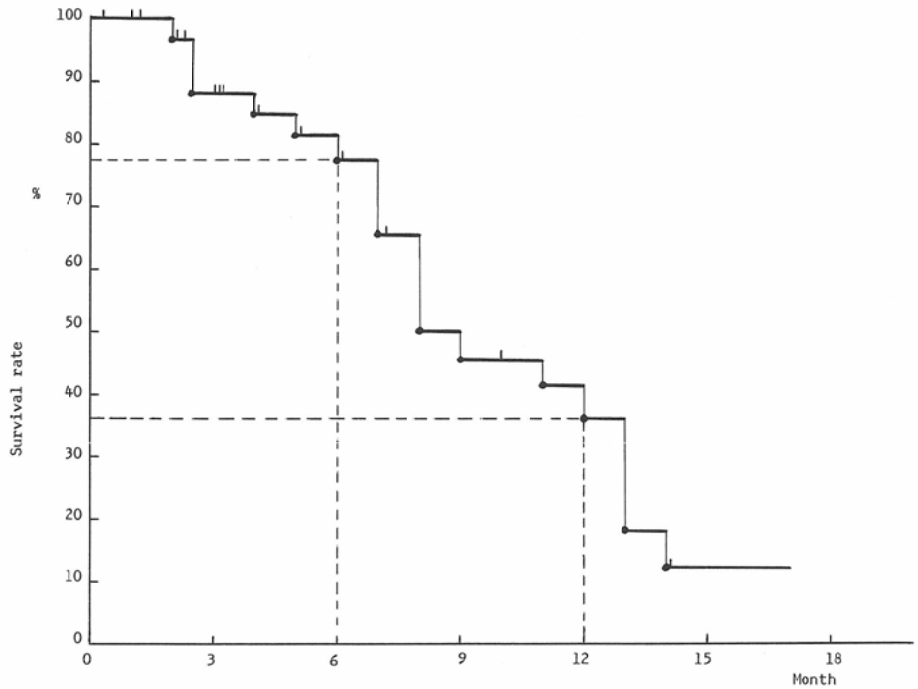
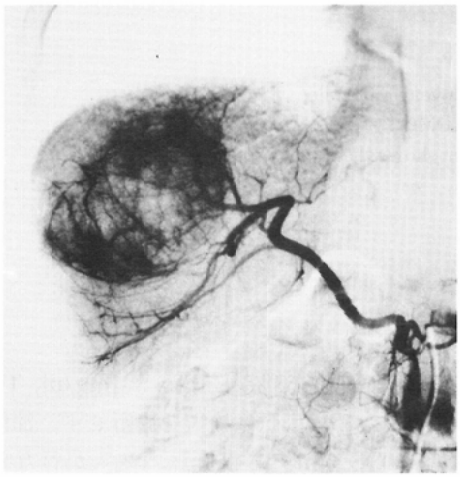


Fig. 3　Survival of patients treated with MOS, ADMOS

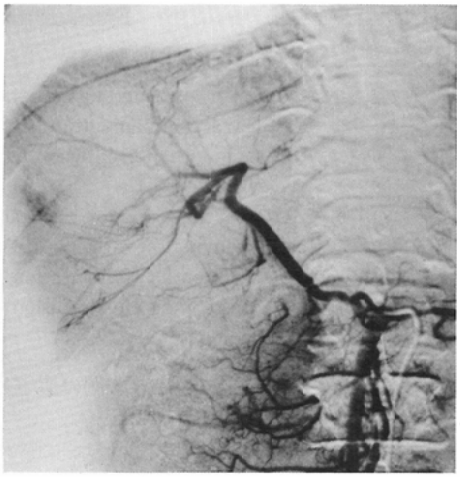
III. 症例供覧

〔症例1〕56歳，男性（case No. 4）

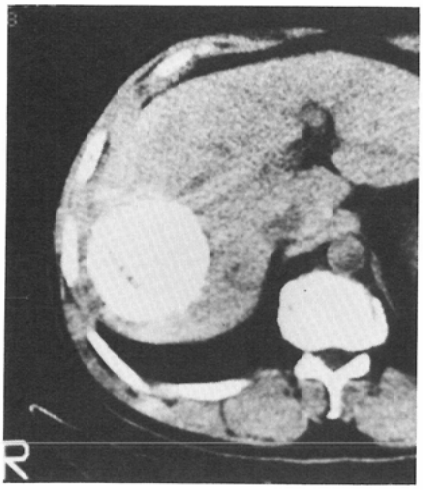
肝右葉の nodular type の肝細胞癌で，著しい肝機能低下および遠隔転移のために手術を断念し，油性抗癌剤 ADMOS の右肝動脈内注入が2回にわたり施行された（1回目2.8ml，2回目4.5ml）．2回目の ADMOS 動注前および動注後1カ月目の肝動脈造影像のサブトラクション像（Fig. 4a, 4b)をみると，明らかな vascularity の減少が観察され，CT 像では2回目の動注後6日目の CT（Fig. 4c）で示される肝右葉の腫瘍は2カ月後（Fig. 4d），9カ月後の CT（Fig. 4e）の経過で漸



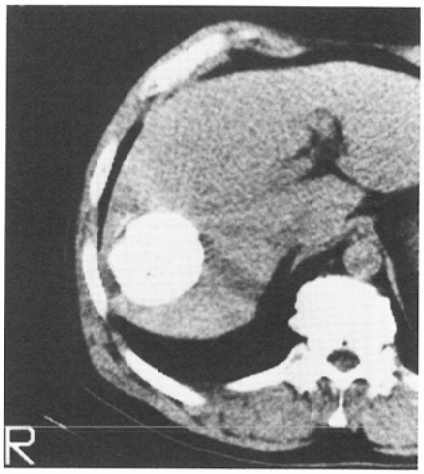
4a



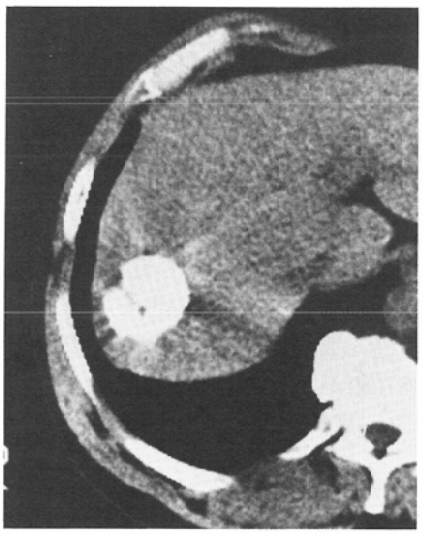
4b



4c



4d



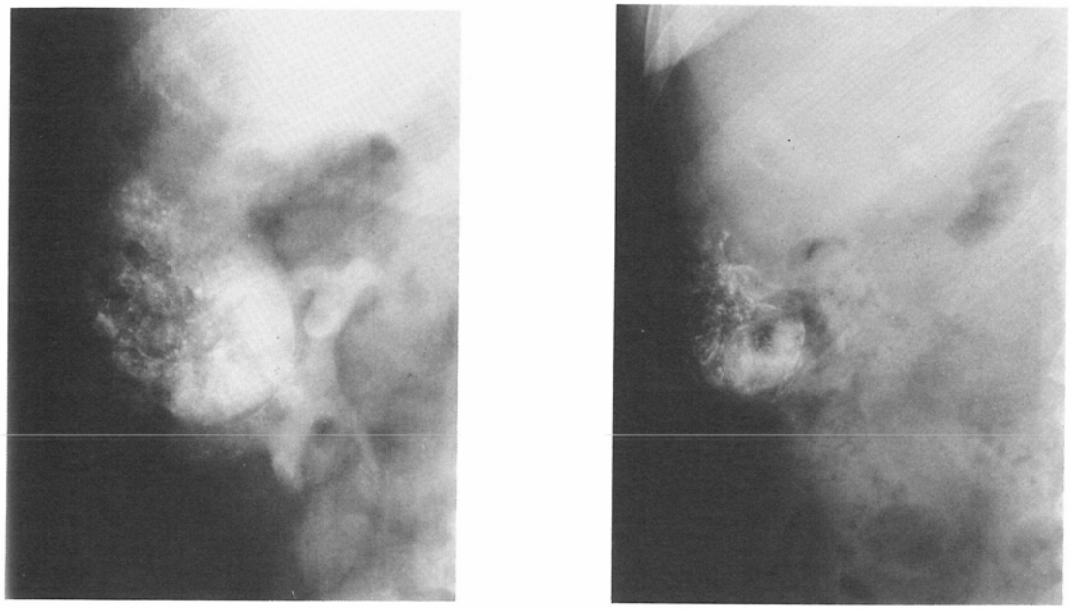
4e

Fig. 4 Case 4. Hepatoma of 56-year-old male
4a Subtraction angiogram before infusion of ADMOS
4b One month after infusion ADMOS, angiogram shows the diminution of tumor vessels
CT shows the reduction of hepatoma
4c Six days after infusion of ADMOS
4d Two months after infusion of ADMOS
4e Nine months after infusion of ADMOS

次縮小しているのが観察された．本例は動注後1年1ヵ月後の現在生存中のものである．

〔症例2〕58歳，女性（case No. 8）

肝右葉後下区域の肝細胞癌で，肝硬変と肝機能障害(ICG15分値：68%，Bil-T：3.1mg/dl，TP：5.6g/dl)のため，動脈塞栓術を施行せず，油性抗癌剤 ADMOS 5ml の右肝動脈内注入が行なわれた．動注直後の X 線像（Fig. 5a）で腫瘍部への



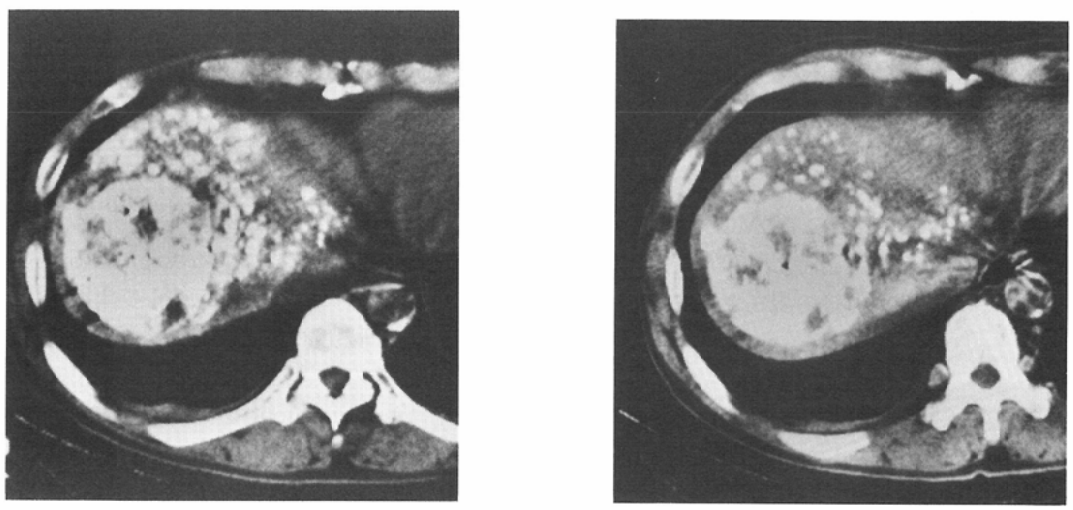
5a　5b

Fig. 5　Case 8. Hepatoma of 58-year-old female
Abdominal X-ray film shows the reduction of hepatoma
5a　Immediately after infusion of ADMOS
5b　One month after infusion of ADMOS

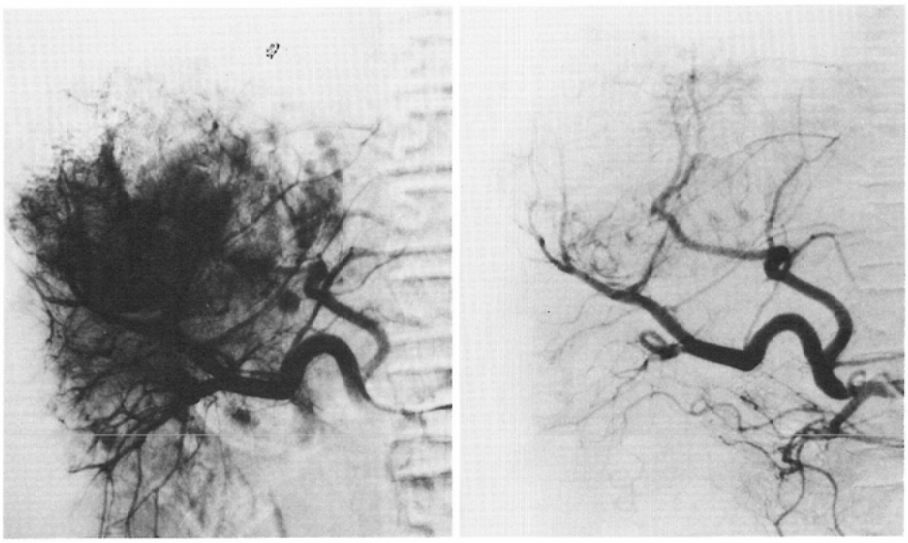
Lipiodol の集積がみられ，動注1カ月目のX線像（Fig. 5b）では Lipiodol の集積がなお認められ，腫瘍の縮小が明らかに認められた．本例の CT 像による腫瘍縮小効果は，1カ月目で53%，2カ月目で67%の縮小率で，動注後1年後の現在生存中のものである．

〔症例3〕58歳，男性（case No. 15）

肝右葉の巨大な肝細胞癌で，MOS 4ml，ADMOS 9ml の2回の固有肝動脈内注入が行なわれた．2回目の動注後6日目の CT（Fig. 6a）



6a　6b



6c 6d

Fig. 6 Case 15. Hepatoma of 58-year-old male
6a Six days after infusion of ADMOS, CT demonstrates main tumor with necrosis and the numerous intrahepatic metastases
6b One month after infusion of ADMOS, the size of main tumor did not change, but CT showed the decrease in tumor size of intrahepatic metastases
6c Subtraction angiogram before infusion of ADMOS demonstrates main tumor and the numerous intrahepatic metastases
6d Follow-up subtraction angiogram after one month following the infusion of ADMOS shows the diminution of tumor vessels and the decrease of tumor size of intrahepatic metastases

を示すが，主腫瘍と周囲に散在する肝内転移巣が多数認められた．1カ月後のCT（Fig. 6b）では，主腫瘍の大きさに変化はほとんど認められなかったが，肝内転移巣は一部縮小しているのが認められた．本例の血管造影のサブトラクション像では，動注前（Fig. 6c）にみられた動脈相後期での主腫瘍の著明なvascularityとtumor stainが，動注後（Fig. 6d）では，減少しているのが観察された．本例は，7カ月後に3回目のADMOSの動注が施行され，主腫瘍は治療開始時より70%の縮小が得られており，1年1カ月後の現在生存中のものである．

IV. 考　案

悪性腫瘍に対する動注療法は，1950年Kloppら[6]のNitrogen mustardの栄養動脈内直接投与に端を発し，Seldinger法の発展に伴い，これが肝癌の治療にも応用されるようになってきた．さらに，近年ではcatheterやguide wireの改良や操作手技の進歩により，超選択的肝動脈内one-shot療法や，balloon catheterを用いての血流遮断下での注入療法[7]が行なわれており，われわれもこれらの治療法の有用性について報告してきた[8)9)]．

一方，油性造影剤であるLipiodolは肝動脈内投与により腫瘍部に優位に集積することが確認され，これを利用してLipiodolが肝癌の診断・治療の両面に応用されてきている現況にある．

今回われわれは，1）Lipiodolの腫瘍集積性を利用して，高濃度の抗癌剤を腫瘍部に集積させ，2）Lipiodolの血管内停滞性を利用して，抗癌剤の血流によるwash outを少なくし，3）Lipiodolによる腫瘍血管のoil embolization effectと抗癌剤の抗腫瘍効果の相乗作用を期待して，独自の方法による油性抗癌剤を作製し，本剤の肝動脈内注

入による臨床効果を検討した．本剤は，分散安定剤Aluminium Monostearateを使用してLipiodolとの混合液を作製し，これにMMCやADRを混合したもので，従来の単純混和とは異り，高い懸濁性が長時間得られることがin vitroにて確認されたものである．

本法の腫瘍縮小効果に関してCT像にて検討した結果，縮小効果が得られたものは全症例の86%であり，PRが43%という結果であったが，油性抗癌剤の動注療法では，前田ら[10]のSMANCS/Lipiodolによる治療で92%に何らかの腫瘍縮小効果が得られたという報告にもみるように，良好な成績が得られている．ただ，Lipiodol単独の塞栓作用による抗腫瘍効果に関しては，われわれの検討した6例では，これを確認できなかった．なお，Lipiodol単独6例は，その後，embolizationを施行したもの3例，動注(cisplatin)を施行したもの3例であったが，いずれも4～12カ月で死亡した．

さらに，腫瘍縮小効果に関して，投与薬剤別の効果を検討した結果では，薬剤によって明らかな差はみられず，むしろ投与回数によって差がみられた．すなわち，1回投与群に比較して2回以上の投与群で縮小効果の増強傾向がみられ，注入量の問題もあるが，積極的に繰り返しての治療を行なうべきことが示唆された．

次いで，肝細胞癌のtype別による治療効果であるが，葛城ら[11]のLipiodolを併用したTAE療法の報告にもみるようにnodular typeに効果がみられ，われわれの検討でもMR以上が83%と多くみられ，次にmassive typeに効果があり，diffuse typeでは効果が少なかった．一方，repeat angiographyによる検討では，動注後にvascularityの減少傾向が強い例ほど，良好な結果が得られた．このような点に関して，佐藤・山田ら[12]の肝動脈塞栓治療法の検討の報告があるが，術前血管像での腫瘍の検討により，圧排型，浸潤型，混合型に分け，これを病理組織学的にみると，圧排型は被膜形成型，浸潤型は非被膜形成型に対応し，圧排型は予後が良好であったと指摘している．また，腫瘍栄養動脈の数と予後との関係から，単独栄養動脈群は予後が良好で，複数栄養動脈群が不良であり，また術後血管消失の程度が顕著なものほど予後が良好であると述べているが，これらの点にも注目して予後を推測すべきと思われる．

AFP値の推移について，著者らはAFP low producing hepatomaを考慮に入れて，注入前に500ng/ml以上のAFP値を示した症例をとりあげて検討したが，動注後1カ月目には94%の症例にAFP値の低下傾向が認められ，腫瘍縮小効果と合わせて本術式の治療効果が考えられた．また，これらの中には2カ月後にAFP値の再度上昇傾向を示す例もみられたことから，再動注の最適な時期の判定には，形態的変化だけではなく，AFP値も1つの指標にすべきものと思われた．

動注後の生存期間について，われわれの症例は36例と少ないが，6カ月生存率78%，1年生存率36%という成績が得られ，これは佐藤・山田ら[12]の肝細胞癌100例の肝動脈塞栓治療法後の生存率，6カ月生存率61%，1年生存率44%という成績にかなり近い成績を示し，従来のMMCやADRのone-shot動注療法に比べて良好な成績であった．また，われわれの対象の中には，門脈本幹閉塞4例，下大静脈浸潤の1例の進行肝癌が含まれていたが，1例は14カ月の生存を認めており，このような進行肝癌に対しても適応を拡大して実施していくとともに，2回以上の繰り返し動注例をふやし，長期生存例を期待していきたいものと考えた．

次に副作用について，自覚症状として発熱，腹痛，呕吐などの出現やGOT，GPTなどの異常を呈する症例もみられたが，これらはいずれも一過性で数日で改善し，ほとんどが固有肝動脈や腫瘍側肝動脈からの投与であったためか，重篤な合併症のみられたものは1例もなかった．

以上，MOS，ADMOSを用いた肝動脈内注入療法について述べたが，本法は動脈塞栓術の適応外とされているportal invasionの症例にも施行可能であり，近年塞栓術の問題点とされている娘病巣のコントロールに関しても，Lipiodolが肝内転移巣によく集積することが確認されており[13]，油性抗癌剤を使用することは，娘病巣のコントロールに補助的役割を果たしてくれる可能性も考えら

れる．また，著者らは^{131}I-Lipiodol によるTAEを実施しており[14]，油性抗癌剤とRadioactive Lipiodolを同時併用したTranscatheter Chemo-Radiotherapyの実現に努力し，今後とも肝癌の治療成績の向上をはかりたいものと思う．

V. まとめ

1）切除不能の原発性肝癌36症例に対して，油性抗癌剤（MOS，ADMOS）の肝動脈内注入療法を施行した結果，28例中12例（43%）にPR，6例（21%）にMRの効果が得られ，PR+MRの64%に縮小効果が認められた．

2）使用薬剤と縮小効果には明らかな差は認められなかったが，1回投与群より2回以上の投与群で縮小効果の増強が認められた．

3）結節型肝細胞癌では，とくに腫瘍縮小の傾向が強いと考えられた．

4）動注後1カ月目のfollow up angiogramで，腫瘍血管の減少，消失が50%以上みられる症例では，全例にMR以上の面積縮小率が得られ，follow up angiographyによる腫瘍血管の減少，消失と腫瘍縮小効果に相関がみられた．

5）動注後のAFP値の推移として，94%（17/18）に低下を認めたが，数例で2カ月目以降に上昇するものもみられた．

6）本治療法における6カ月生存率は78%，1年生存率は36%であった．

7）副作用はいずれも一過性で，重篤なものは経験しなかった．

稿を終るに臨み，多大の御協力をいただきました薬剤部下堂園権洋氏に深甚の謝意を表します．

本論文の要旨は，昭和59年7月第106回日本医学放射線学会九州地方会，昭和59年9月第22回日本癌治療学会総会において発表した．

文　献

1）中熊健一朗，田代征記，上村邦紀，今野俊光，田中道宣，横山育三：進行肝癌に対する肝動脈結紮術効果増強の試み―とくに結紮肝動脈内油性制癌剤注入について―．日独医報，24：675—682，1979

2）今野俊光，前田　浩，横山育三，岩井　顕，緒方賢治，田代征記，上村邦紀，持永瑞恵，渡辺栄二，中熊健一朗，森永哲夫，宮内好正：原発性肝癌の新治療法：油性リンパ管造影剤リピオドールと新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

3）Konno, T., Maeda, H., Iwai, K., Tashiro, S., Maki, S., Morinaga, T.,Mochinaga, M., Hiraoka, T. and Yokoyama, I.: Effect of arterial administration of high molecular-weight anticancer agents SMNCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: A preliminary report.Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 19: 1053—1065, 1983

4）加治屋芳樹，小林尚志，日高　仁，小野原信一，前田敏幸，池田耕治，井上裕喜，小山隆夫，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．日本医放会誌，44：624—627，1984

5）小山善之，斎藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準．厚生省がん研究班報告，1980

6）Klopp, C.T., Alford, T.C., Bateman, J., Berry, G.T. and Winship, T.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride: A preliminary report: Ann Surg., 132(4): 811—832, 1950

7）川端　衛，高島澄夫，光実　淳，田中正博，前田親彦，浜地順子，野村尚三，松岡利幸，小林伸行，佐藤守男，中塚春樹，山田龍作：肝腫瘍に対するballoon occluded arterial infusion therapy．癌と化学療法，11：806—813，1984

8）小林尚志，小山隆夫，園田俊秀，伊東隆碩，牧野孝昭，篠原慎治：肝細胞癌に対するMMC one-shot動注療法の検討．癌と化学療法，9：529—533，1982

9）小野原信一，園田俊秀，小山隆夫，小林尚志，内山典明，山口和志，篠原慎治：肝癌の治療におけるballoon catheterを用いたcisplatin two route infusion therapyについて―主として一次効果と副作用に関して―．日本医放会誌，44：700—706，1984

10）前田　浩，今野俊光，岩井　顕，牧祥二郎，田代征記：油性制癌剤（SMANCS/LIPIODOL）動注による腫瘍の選択的攻撃：持続的制癌作用と診断的有用性をもつ化学療法の基礎と臨床．癌と化学療法，11：814—826，1984

11）葛城正己，大上庄一，大石　元，吉岡哲也，松尾尚樹，木下　豊，仲川房幸，打田日出夫，村田敏彦，尾辻憲章，細木靖弘：Lipiodolによる肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術の治療効果判定．画像医学誌，3：623—630，1984

12）佐藤守男，山田龍作：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討．日本医放会誌，43：977—1005，1983

13）Ohishi, H., Uchida, H.,Yoshimura, H., Ohue, S., Ueda, J., Katsuragi, M., Matsuo, N. and Hosogi, Y.: Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Radiology, 154: 25—29, 1985

14）小林尚志，中條政敬，島袋国定，域野和雄，坂田博道，小山隆夫，園田俊秀，篠原慎治：Radioactive Lipiodolのtranscatheter arterial embolizationによる肝癌の治療の可能性について．日本医放会誌，44：96—98，1984