

Title	Degradable Starch Microspheres動脈内注入による悪性腫瘍治療に関する基礎的・臨床的検討-第1編 基礎的検討-
Author(s)	山田, 哲也
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(9), p. 663-669
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20614
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Degradable Starch Microspheres動脈内注入による 悪性腫瘍治療に関する基礎的・臨床的検討

— 第1編 基礎的検討 —

山田 哲也

大阪市立大学医学部放射線医学教室 (主任: 小野山靖人教授)

Experimental and Clinical Studies of Degradable Starch Microspheres in the Treatment of Hepatic Neoplasm : Part 1. Experimental Study

Tetsuya Yamada

An Experimental study was performed to evaluate arterial blood flow changes caused with the intra-arterial administration of degradable starch microspheres (DSM).

Hemodynamic and histological changes caused by the intra-arterial administration of DSM were investigated in rabbit kidneys. The degree of blockade of arterial blood flow was correlated with the dose of DSM, and angiography reflected these changes reliably. Histological changes were also dependent on the dose of DSM. Less than 6mg administration had caused little or no histological change. However massive necrosis of the renal tubules had been found with more than 15mg of DSM administration

The degree of blockade of arterial blood flow and histological change could be controlled by changes in the dose of DSM.

Research Code No. : 514.4

Key words : Starch microsphere, Hemodynamics,
Kidney, Rabbit

Received Jan. 5, 1995 ; revision accepted Apr. 26, 1995

Department of Radiology, Osaka City University, School of Medicine

緒 言

Degradable starch microspheres (以下DSMと略す)は、血中で迅速に溶解されるほぼ均一な平均直径 45μ の球形の粒子であり、 60mg/ml に約900万個の粒子よりなり、末梢動脈の塞栓による一過性の血流遮断効果があり、抗癌剤に混和し腫瘍の栄養動脈内に注入することにより抗癌剤動注療法(以下動注と略す)の治療効果を高めるとされている¹⁾。しかし、DSMの動脈内注入が血流動態に及ぼす影響や注入組織の形態学的変化について詳細に検討した報告はほとんどない。

本研究は、DSMを動脈内に注入した際に引き起こされる血流動態の変化や、血管造影所見と血流遮断効果の関係、および注入組織の形態学的変化を明らかにすることを目的として、基礎的検討を行ったものである。

対象および方法

1. 実験材料

日本白色ウサギ、体重3 から 3.5kg 、雄48匹(以下ウサギと略す)

血管カテーテル: Formocath 7620 (Becton-Dickinson社製、内径0.025 inch)

注入物質: degradable starch microspheres (Pharmacia社製、PJ-203)平均直径 45μ の馬鈴薯澱粉粒子にエピクロロヒドリン処理を行い、アミラーゼによる溶解速度を調節した物質である。PJ-203は生理食塩水1ml中にDSMが 60mg 含まれる懸濁液である。

電磁血流計: MFV2100 (日本光電社製)

血管撮影装置: シネ血管造影装置 (東芝社製, CAS-UA-2, X線発生装置, KXO-1250)

2. 実験方法

実験 1. 血清中におけるDSMの変化

ヒトおよびウサギの血液を $3,000\text{rpm}$ 、20分で遠心分離し、血清中のアミラーゼ活性を測定した。次に、血清2mlにDSM 18mg を加えて 37°C 恒温槽に入れ、トーマの計算盤上でDSMの個数を5分間隔で顕微鏡下に計測し、血清中での半

減期を計算した。

実験 2. 動脈内DSM注入による種々の変化

(1) 実験手技

腎動脈血流量の測定法は、ウサギを5%チオペンタール1mlを静脈内投与した全身麻酔下で、開腹して右腎動脈を剥離露出し、電磁血流計のプロローブを右腎動脈に直接装着し測定した。

また、腎動脈造影は1%プロカイン1mlによる局所麻酔下に大腿動脈を切開露出して、血管カテーテルを右腎動脈内に挿入し、造影剤1mlを約1秒間で手圧注入し行った。撮影は、秒間30駒で約5秒間のシネ血管、あるいは造影剤注入後1秒目(動脈相)と4秒目(実質相)の単発撮影を行った。なお、DSMの注入は透視下で確認可能とするため、DSM懸濁液3.6mgから30mgにイオパミロン300の等量を加え、透視下で逆流しないように緩徐に注入した。DSM注入前後および造影後に血管カテーテルよりヘパリン2U/ml含有生理食塩水を少量注入した。組織標本の作製は5%チオペンタール3mlを静脈内投与による屠殺後、両側腎を摘出し10%ホルマリン水溶液で固定し、hematoxylin-eosin染色、periodic acid Schiff染色(以下PAS染色と略す)あるいはWeigert弾性線維染色を施行した。

(2) 検討項目

1) DSM注入による血流動態の変化

血流遮断効果とDSM注入量との関係

ウサギ17匹を用いてDSM注入前後の腎動脈血流量の経時の変化を観察し、同時にシネ血管撮影を行い、血管造影所見と血流遮断効果との関係を検討した。

2) 動脈内DSM注入後の形態学的変化

ア) 腎動脈内DSM注入による腎動脈造影像の変化

ウサギ26匹を用いて造影剤のみ、DSM3.6mgから30mgを腎動脈内に注入し3日後(以下3日後群と略す)、14日後(以下14日後群と略す)にカットフィルムによる腎動脈造影を行い、腎動脈造影像から、腎動脈枝の変化(閉塞、狭窄の有無)について検討した。

イ) 腎動脈内DSM注入による腎の組織学的変化

ウサギ31匹を用いて造影剤のみ、DSM3.6mgから30mgをウサギの腎動脈に注入し直後、3日後、14日後に屠殺し腎の組織学的変化を観察した。

結 果

実験 1. 血清中におけるDSMの変化

ヒト(3人)ではアマラーゼ活性は166-285U/ml、平均228U/mlで、ウサギ(3匹)では342-664U/ml、平均515U/mlであった。

37℃の血清中でDSMは迅速に溶解消失するのが観察された。ヒト血清中でのDSM量を H (個)、時間を T (分)とすると $\log H = 1.75 - 0.00958T$ の比例関係にあり、半減期は31.4分であった。一方、ウサギ血清中では $\log H = 1.71 - 0.0110T$ で、半減期は27.4分であった(Fig.1)。

実験 2. 動脈内DSM注入による種々の変化

1) 血流遮断効果とDSM注入量との関係

腎動脈血流量はDSM注入量にかかわらず注入直後に最低血流量を示し、その後漸次回復しはじめ注入前値に回復するパターンが全例に認められた。Fig.2はDSM 6mg注入後の腎動脈血流量の経時の変化である。DSM注入直後に血流量は注入前の8%に低下しているが、直ちに回復し10分で注入前に回復している。Fig.3はDSM 30mg注入後の腎動脈血流量の経時の変化である。注入直後に血流量は2%に低下し、10分で回復しはじめ45分で注入前値に回復している。そこで、血流遮断効果の指標としてDSM注入直後の最低値を示す血流量を直後血流量、注入前の血流量に回復するのに要した時間を血流回復時間、DSM注入前の血流量の10%以下を持続する時間を血流遮断時間とし、以下の検討を行った。

ア) 直後血流量とDSM注入量との関係

DSM注入後の血流量は注入前値を100%とし相対量で表した。直後血流量はDSM注入量の増加に伴い減少し、6mg以下の9匹全例が8%以上、15mg以上の5匹全例が3%以下であった。DSM注入量を D (mg)、直後血流量を B (%)とし両対数にとり直線部分に近似直線をあてはめると、両者の間に $\log B = 1.89 - 1.18 \log D$ の関係が相関係数-0.92で得られ、DSM量と直後血流量はほぼ反比例した(Fig.4)。

イ) 血流回復時間とDSM量との関係

血流回復時間はDSM注入量を増加すると延長し、15mg以下の14匹全例が30分以内、30mg以上の3匹全例が45分以上であった。DSM注入量を D (mg)、血流回復時間を L (分)とし直線部分に近似直線をあてはめると、両者の間に $L = 2.58 + 1.92D$ が相関係数0.97で得られ、DSM注入量と血流回復時間は相関した(Fig.5)。

ウ) 血流遮断時間とDSM注入量との関係

血流遮断時間はDSM注入量を増加すると延長し、15mg以下の7匹全例が10分以内、30mg以上の3匹全例が10分以内であった。血流遮断時間を W (分)、DSM注入量を D (mg)とし直線部分に近似直線をあてはめると、両者の間に $W = 0.63D - 3.10$ が相関係数0.96で得られ、DSM注入量と血流遮断時間は相関した(Fig.6)。

2) DSM注入後の血管像と血流遮断効果の関係

造影剤の注入開始から各次の腎動脈枝像がシネフィルムに造影されるまでに要した時間(以下出現時間と略す)をシネフィルムの駒数から算出した。シネ血管造影像で同定可能な腎動脈枝像は三次分枝までで、三次分枝像の出現時間を腎動脈枝像の出現時間とし血流遮断効果(直後血流量、血流回復時間、血流遮断時間)との関係について検討を行った。

ア) 腎動脈枝像の出現時間と直後血流量との関係

DSM注入前の腎動脈枝像の出現時間は平均0.25秒、標準偏差0.087秒であった。DSM注入後の腎動脈枝像の出現時間は直後血流量が10%以上であった例では平均0.29秒で、DSM注入前と差がなかった。また、直後血流量が10%以下

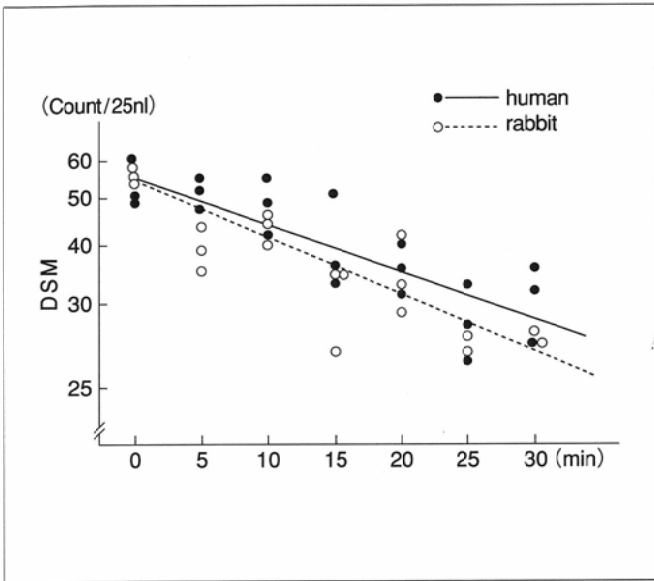


Fig.1 Changes in DSM counts in human and rabbit serum

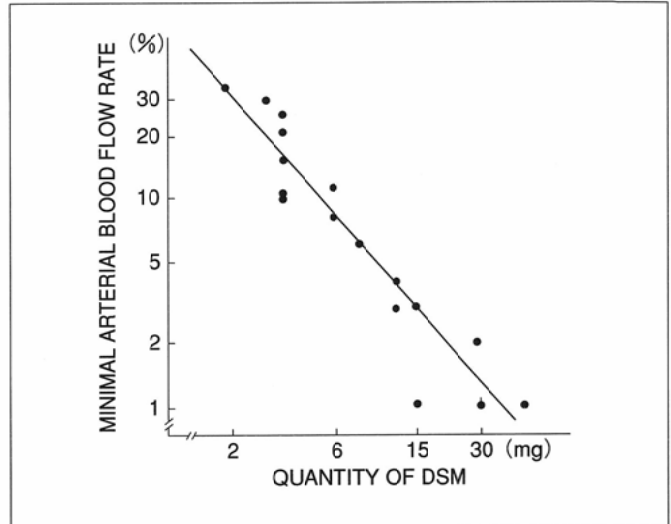


Fig.4 The relationship between the quantity of DSM (D) and the minimal arterial blood flow rate after administration of DSM (B) .
 $\log B = 1.89 - 1.18 \log D$ $r = -0.92$

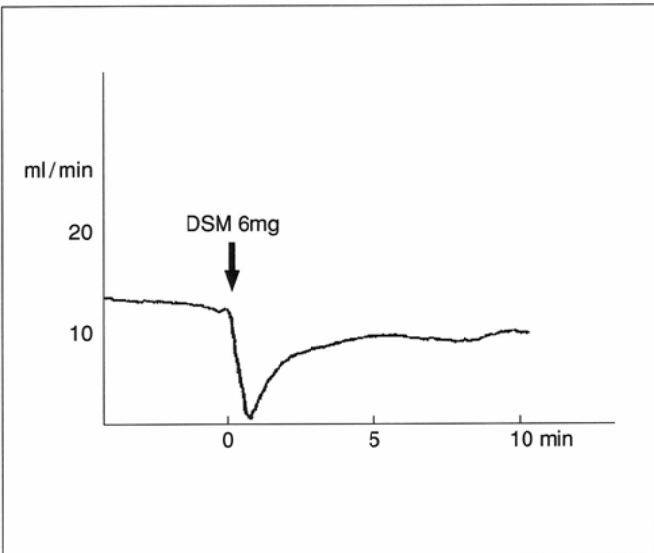


Fig.2 Change of renal blood rate after the administration of 6mg of DSM

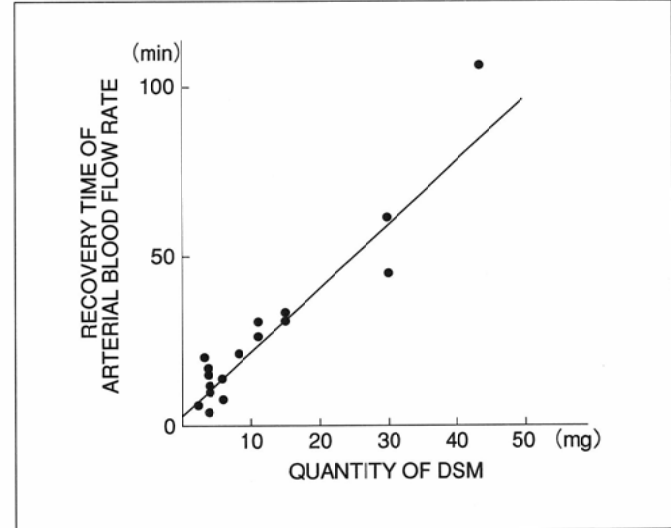


Fig.5 The relationship between the quantity of DSM (D) and the recovery time of arterial blood flow rate after administration of DSM (L) .
 $L = 2.58 + 1.92 D$ $r = 0.97$

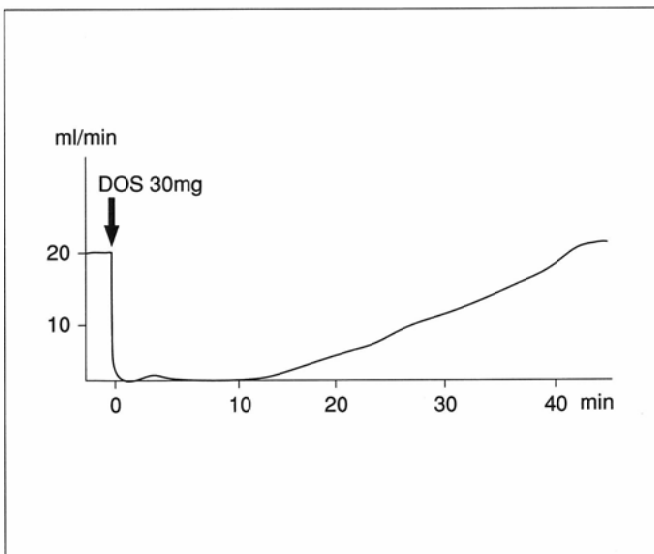


Fig.3 Change of renal blood flow rate after the administration of 30mg of DSM.

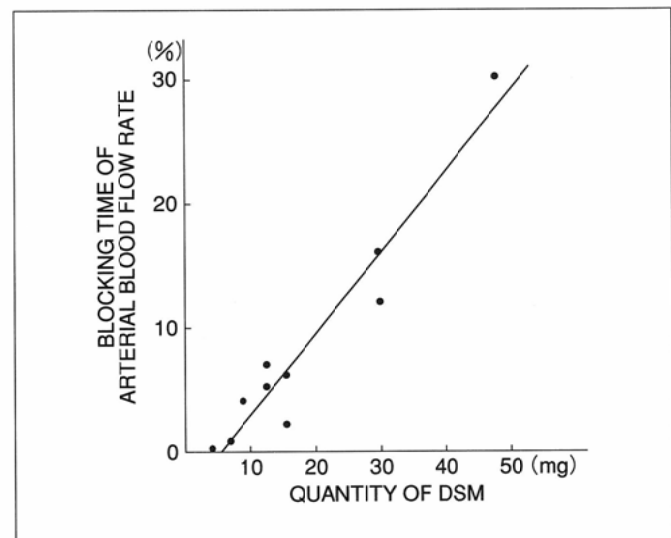


Fig.6 The relationship between the quantity of DSM (D) and the blocking time of arterial blood flow (W) .
 $W = 0.63D - 3.10$ $r = 0.96$

であった10匹では7匹が0.67秒以上と延長したが、他の3匹は0.5秒以下で、腎動脈枝像の出現時間と直後血流量とは一定の関係が見られなかった。

イ) 腎動脈枝像の出現時間と血流回復時間との関係

腎動脈枝像の出現時間が延長している例で血流回復時間も延長する傾向が見られた。しかし、腎動脈枝像の出現時間が延長していなくても血流回復時間が延長している例があり、両者に一定の傾向が見られなかった。

ウ) 腎動脈枝像の出現時間と血流遮断時間との関係

腎動脈枝像の出現時間と血流遮断時間の関係を直後血流量が10%以下になった10匹で検討した。腎動脈枝像の出現時間が延長した例で血流遮断時間の延長が認められた。腎動脈枝像の出現時間をF(秒)、血流遮断時間をW(分)とし直線部分に近似直線をあてはめると、両者の間に $W = 5.60F - 0.56$ が相関係数0.94で得られ、直後血流量が10%以下となった例では腎動脈枝像の出現時間と血流遮断時間とは相関した(Fig.7)。

エ) 腎動脈枝像の出現時間比と血流遮断時間との関係

DSM注入直後の腎動脈枝像の出現時間をDSM注入前の腎動脈枝像の出現時間で除したものを腎動脈枝像の出現時間比とした。腎動脈枝像の出現時間比が大きくなると血流遮断時間は延長した。腎動脈枝像の出現時間比をR、血流遮断時間をW(分)とし直線部分に近似直線をあてはめると、 $W = 0.98R + 0.18$ が相関係数0.89で得られ、腎動脈枝像の出現時間比と血流遮断時間とは相関した(Fig.8)。

(2) 動脈内DSM注入後の形態学的変化

1) 腎動脈内DSM注入による腎動脈造影像の変化

30mg以下のDSM量では3日後群22匹の中に腎動脈の本幹や分枝に閉塞や狭窄が認められた例はなかった(Fig.9)。しかし、DSM 30mg注入した14日群では3匹中1匹に腎動脈の本幹と分枝の狭窄が認められた(Fig.10)。

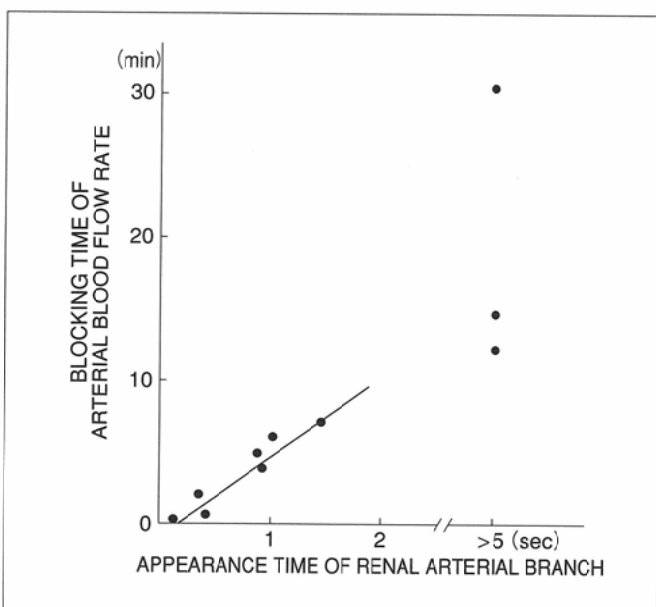


Fig.7 The relationship between the blocking time of arterial blood flow rate (W) and the appearance time of the most peripheral renal arterial branch (F). $W = 5.61F - 0.56$ $r = 0.94$

2) 腎動脈内DSM注入による腎の組織学的変化

ア) DSMの存在部位

DSMを30mg腎動脈内に注入した。DSMはPAS染色で赤紫色に染色され同定は容易であった(Fig.11)。直後群5匹の中でDSMは4匹で腎動脈本幹、髓質の小動脈に存在し、全例で皮質の細動脈に存在した。また、2匹では髓質の細動脈に、4匹で輸入細動脈に存在したが、いずれもごく少量であった。しかし、糸球体にはまったく存在しなかった。3日後群の5匹全例でDSMはいずれの血管内にも存在しなかった(Table 1)。

イ) 腎の組織学的変化

a. DSM注入量と組織学的変化との関係

コントロール群、3.6mg注入群の計9匹は腎にまったく組織学的変化を示さなかった。6mg注入群は5匹中3匹で主部上皮のごく一部に壊死、2匹で壊死上皮の石灰化、1匹で軽度の再生上皮の出現が認められた。

15mg注入群は4匹全例で主部上皮の壊死、壊死上皮の石灰化が認められ、3匹で再生上皮の出現、2匹で糸球体の壊死が認められた。また、3匹で髓質の尿細管上皮の壊死、石灰化が認められた。

30mg注入群は5匹全例で主部上皮の壊死、3匹で壊死上皮の石灰化、1匹で再生上皮の出現、1匹で糸球体の壊死、2匹で髓質の尿細管上皮の壊死と壊死上皮の石灰化を示した(Fig.12)。しかし、全例で細動脈内に血栓形成や、細動脈の内膜肥厚は認められなかった(Table 2)。

b. 経時的な腎の組織学的変化

直後群5匹は全例で腎に組織学的変化をまったく示さなかった。

3日後群は前述のように皮質、髓質に組織学的変化を示したが、細動脈や間質には変化がまったく見出されなかった。

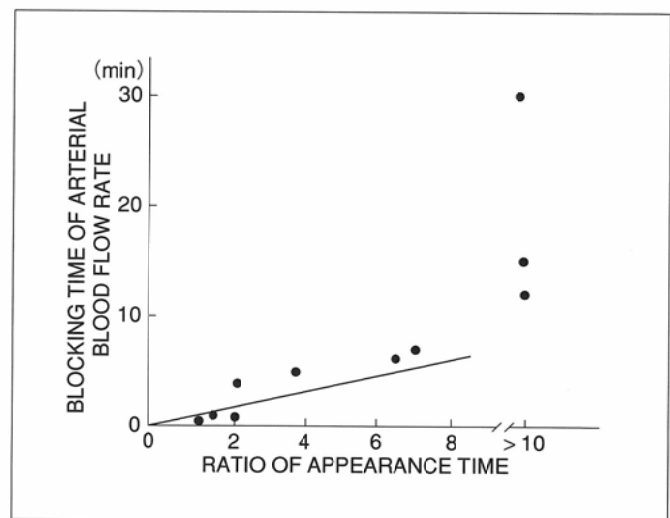


Fig.8 The relationship between the blocking time of arterial blood flow rate (W) and the ratio of appearance time (R). $W = 0.98R + 0.18$ $r = 0.89$

Ratio of appearance time = appearance time of renal arterial branch after DSM administration/appearance time of renal arterial branch before DSM administration

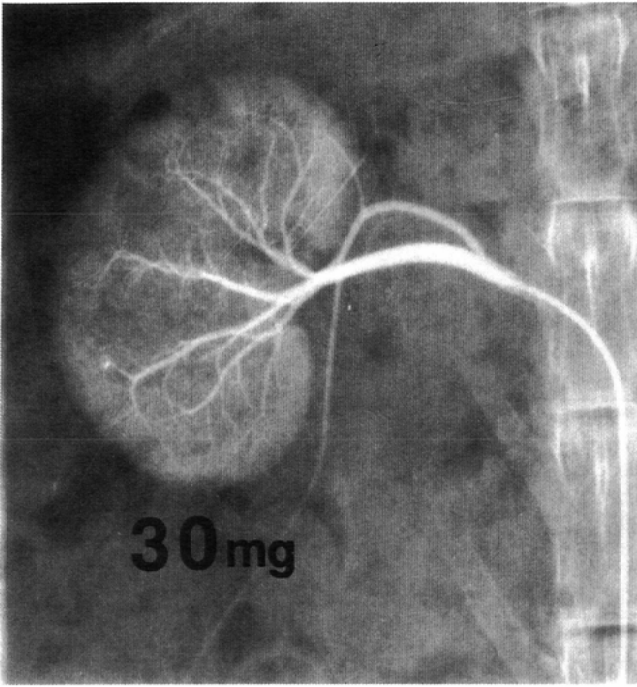


Fig.9 The renal arteriogram at 3 days after administration of 30 mg DSM. The arteriogram shows no change of branches of renal artery.

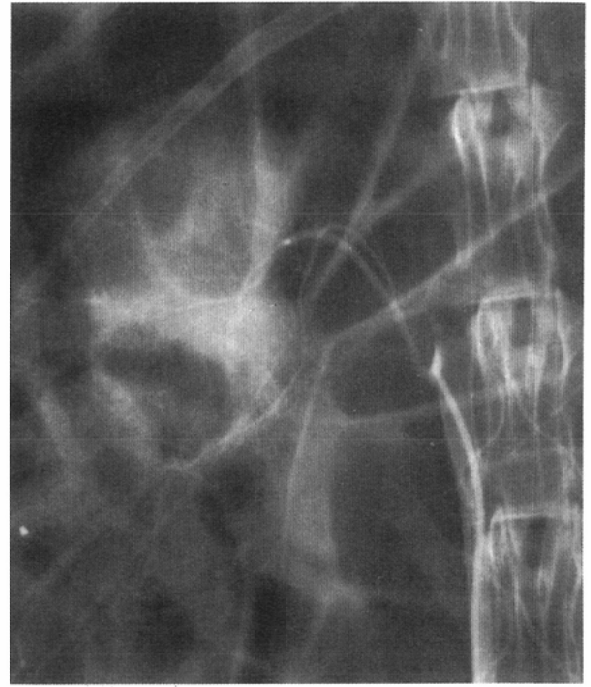


Fig.10 The renal arteriogram at 14 days after administration of 30 mg DSM. Angiogram shows stenosis of renal arterial trunk and branches.

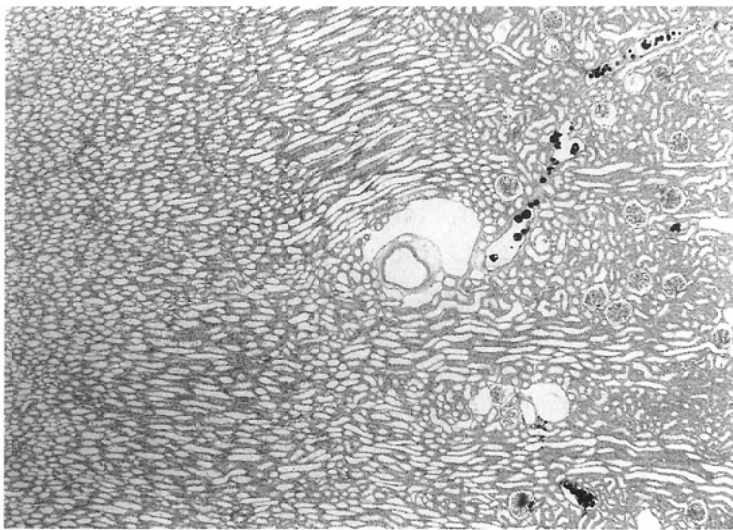


Fig.11 Immediately after DSM administration, PAS positive substances are noticed in arterioles of cortex.(PAS)×40

Fig.12 3 days after administration of 30 mg DSM, massive necrosis of renal proximal tubules and no necrosis of glomerulus are noticed and small quantity of necrosis of medullar tubules are also noticed.

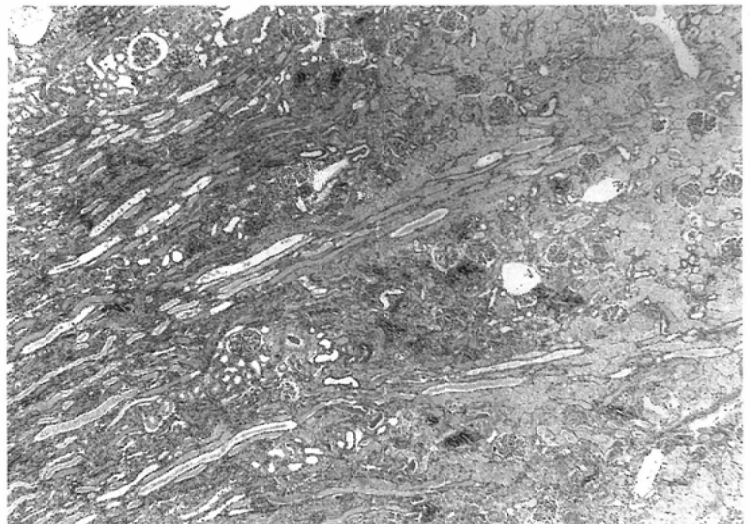


Table 1 Localization of DSM in the vessels of rabbit kidneys

Days after administration of DSM	immediately after	3 days
total number	5	5
renal artery trunk	++ - ++ + ++	- - - - -
artery of medulla	+ - + + +	- - - - -
arteriole of medulla	- - + + -	- - - - -
arteriole of cortex	++ ++ ++ ++ ++	- - - - -
vasa efferens	+ + + + -	- - - - -
glomerulus	- - - - -	- - - - -

Table 2 Histological finding of rabbit kidney 3 days after administration of DSM

Quantity of DSM		0	3.6	6	15	30
Total number		4	5	5	4	5
Cortex	Necrosis of proximal tubule	----	-----	-±±±-	##++##	#####
	Calcification of necrotic tubule	----	-----	-±±--	++±±±	-±±±-
	Regeneration epitherium	----	-----	-±---	±±±-	--±---
	Necrosis of glomerulus	----	-----	-----	-±±-	-±---
Medulla	Necrosis of tubule	----	-----	-----	±±±-	-+±---
	Calcification of necrotic tubule	----	-----	-----	±±±-	-+±---
Arteriole	formation of thrombus	----	-----	-----	-----	-----
	thickening of intima	----	-----	-----	-----	-----

Table 3 Histological finding of rabbit kidney after administration of DSM (30 mg)

Days after administration of DSM		0	3	14
Total number		5	5	3
Cortex	Necrosis of proximal tubule	-----	#####	###
	Calcification of necrotic tubule	-----	-±±±-	+++
	Regeneration epitherium	-----	--±---	±-+
	Necrosis of glomerulus	-----	-+----	++-
Medulla	Necrosis of tubule	-----	-+±---	±--
	Calcification of necrotic tubule	-----	-+±---	---
Arteriole	formation of thrombus	-----	-----	---
	thickening of intima	-----	-----	-±+
interstitium	fibrosis	-----	-----	±±+

14日後群は3匹全例で腎皮質の壊死、壊死上皮の石灰化、2匹で再生上皮の出現、2匹で糸球体の壊死、1匹で髄質の尿細管上皮の壊死を示した。また、細動脈内の血栓形成は1例も認められなかった。2匹で細動脈の血管内膜の肥厚、3匹全例で間質の線維化が認められた(Table 3)。

考 案

DSMは、平均直径45 μ の粒子で、血中ではアミラーゼにより迅速に溶解される物質である。それゆえDSMは動脈内注入による注入臓器に傷害をきたすことなく、一過性の血流遮断を得ることが可能と考えられ、従来の塞栓物質とはまったく異なるものである。

DSMの動脈内注入は、1976年Arforsら²⁾ブタの上腸間膜動脈内にDSMを注入し、腸管を低酸素状態にすれば放射線障害の防止に役立つことを報告したのが最初である。その臨床的応用は、1979年Arosenら³⁾抗癌剤との併用を報告し、さらに最近では温熱療法施行時にDSM動注を併用し、腫瘍局所を効率よく加温しようとする試みなども報告されている^{4), 5)}。DSMの血流遮断時間は、従来用いられている塞栓物質と比べ極めて短いことはよく知られているが、DSM注入後の血流動態の変化についての詳細な検討は少なく、また臨床的に血流遮断程度を知る方法は従来まったく報告されていない。

本研究では、DSM注入より引き起こされる血流動態の変化を明らかにすることを目的として基礎的検討が行われ、さらにDSM注入後の血流遮断程度を画像上で判定可能かが検討された。

(1) DSMの溶解に関する検討

*in vitro*の実験によりDSMが迅速に溶解することが明らか

となり、動脈内に投与すれば迅速に溶解されると考えられた。またウサギとヒトで半減期に大きな差はなく、実験動物として適当と考えられた。

(2) 血流遮断効果に関する検討

DSM動注が一過性で可逆性の血流遮断を起こすことについて、Lote⁶⁾はネコの、Forsbergは⁷⁾ラットの上腸間膜動脈内に注入し、実験的に確かめている。また、村田らは⁴⁾ウサギ大腿動脈にDSMを注入し、同様に下腿筋の組織血流が一過性に遮断されDSM注入量を増加することにより、その回復時間が延長したと報告している。今回、著者はDSM注入量と血流遮断程度を表す諸因子(直後血流量、血流回復時間、血流遮断時間)との関係についてさらに詳細に検討したが、これらの値とDSM注入量は強い相関があり、DSMの注入量から血流遮断程度が推定可能なことが明らかとなった。すなわち、直後血流量はDSM注入量と反比例し、血流回復時間や血流遮断時間はDSM注入量と正の相関をすることが判明した。したがって、DSM注入量が多いほど血流遮断効果が大きくなり、血流遮断時間も長く、抗癌剤と併用投与すれば腫瘍局所に高濃度で長時間維持され、抗腫瘍効果は増強されると考えられる⁸⁾。

(3) 血流遮断効果と血管造影像との関係

血流遮断程度が強ければより高い抗腫瘍効果が期待される⁸⁾、臨床的にこれを判定する方法は従来まったく報告されていない。著者はDSM注入後の血流遮断程度を血管造影像から判定することが可能かについて検討した。

まず、ウサギの腎動脈造影像で同定可能な末梢枝である腎動脈三次分枝像の出現時間とDSM注入直後の血流量との関係を見た。少量のDSM注入では腎動脈枝の出現時間と直後血流量との間に明らかな相関関係を見出すことができなかった。これは血管造影で同定不能な末梢動脈枝のみが

塞栓されたため、その変化を画像上では捉えられないためと考えられた。そこで、DSM注入量を増量し血流量が10%以下に低下した例で、その低下血流量を持続する時間(血流遮断時間)と動脈枝像の出現時間との関係を見たところ、この両者の間に強い相関関係が見出された。これらの成績は、DSM注入直後の血管造影像から直接に血流量の推定はできないが、血流低下の強い例では血流遮断時間が推定可能であることを示している。

さらに、DSM注入前後の動脈枝像のそれぞれの出現時間を比にとり、これと血流遮断時間との関係を検討したところ、両者の間に強い相関が得られた。すなわち、動脈枝像の出現時間比を血管造影像から算出すれば、血流遮断状態が推定可能と考えられた。

(4) DSM注入臓器の形態学的変化の検討

DSM注入後の血管造影像の変化についての実験的報告は少なく、わずかにDSM注入直後の動脈造影像を示したMirらの報告⁹⁾のみで、DSM注入量と血管造影像の変化との関係や、組織学的な検索はまったくなされていない。

今回の実験的検討では、DSM注入3日後の血管造影像は30mg以下の注入量ではまったく変化が認められなかった。また、DSM 30mgを注入し14日後に血管造影が行われた群でも、1匹に腎動脈本幹と分枝の狭窄が認められたのみであった。組織学的検討では、2匹に細動脈内膜の細胞増生による肥厚が認められるのみで、他にはまったく変化がなかった。注入3日後の動脈内にDSMの存在や血栓形成をまったく認めなかったことより、この動脈狭窄は壊死巣発生後に起きた細動脈の閉塞性動脈内膜炎と解釈すべきものであり、DSMにより直接引き起こされた変化ではないと考えられた。DSM注入による動脈の変化は、ゼラチンスポンジを用いた動脈塞栓術後のそれを見た中塚の報告¹⁰⁾と比較すれば極めて軽微であった。DSM動注は、抗癌剤の腫瘍への移行性を上昇させることにより抗腫瘍効果の向上を主として期待

するもので、動脈塞栓術とは治療理論を異にしている。それゆえ、他の動注化学療法と同様頻回投与が必要と考えられるが、今回のDSM注入動脈像に対する影響が極めて軽微であったことから、本法が動注療法として意義が高いことが示唆された。

DSM注入後の注入臓器の組織学的検討はほとんどなされておらず、わずかにForsbergらが¹¹⁾DSMをラット上腸間膜動脈内に注入し腸管壁の組織学的変化を検討しているのみで、24mgのDSM注入では腸管壁にまったく変化がなかったと報告している。今回の著者のウサギ腎動脈内注入による検討では、DSM 6mg以下ではまったく変化がないか、またはごく一部の尿細管主部上皮の壊死を認めるのみであった。一方、15mg以上の注入量では強い壊死が起り、ゼラチンスポンジを用いた動脈塞栓術後の中塚の報告¹⁰⁾と程度の差はあっても同様の変化であり、阻血により壊死に陥ったと考えられた。これはForsbergらの成績と異なっている。DSM注入後の組織学的変化の差は、腸管上皮が腎と比べて阻血に対する抵抗性が高いためと考えられる。それゆえ、臨床応用の際には末梢臓器傷害を起こす可能性のあることを念頭において、DSMの注入量を決定する必要があると考えられた。

結 語

基礎的検討から、DSMは動脈内に注入すれば一過性の血流遮断を起こす物質で、その注入量と血流遮断効果が相関することが明らかとなり、DSM注入後の血管造影像の変化から血流遮断効果の推定が可能であった。DSM注入後の形態学的変化の検討では、DSM少量注入による動脈や組織に与える影響は極めて軽微であったが、大量注入すれば動脈の灌流域の組織に壊死を起こすことが分かった。

文 献

- 1) Suiderson ER, Ridge JA, Daly JM : Intra-arterial infusion of doxorubicin with degradable starch microspheres. Arch Surg 121 : 1277-1281, 1986
- 2) Arfors KE, Forsberg JO, Larsson B, et al : Temporary intestinal hypoxia induced by degradable microspheres. Nature 262 : 500-501, 1976
- 3) Arosen KF, Hellekant C, Holmberg J, et al : Controlled blocking of hepatic artery flow with enzymatically degradable microspheres combined with oncolytic drugs. Eur Surg Res 11 : 99-10, 1979
- 4) 村田貴史, 長谷川武夫, 吉田正徳, 他 : 温熱療法とDegradable Starch Microsphereによる動脈塞栓併用における腫瘍効果に関する研究. 日本ハイパーサーミア誌 1 : 83-88, 1985
- 5) 田中 敬正, 村田貴史, 吉田正徳, 他 : 肝がんに対する動脈塞栓術と温熱療法併用による制がん効果増強. 癌と化学療法 14 : 396-403, 1987
- 6) Lote K : Hypoxic radioprotection by temporary intestinal ischemia. AJR 137 : 909-914, 1981
- 7) Forsberg JO : Transient blood flow reduction induced by intra-arterial injection of degradable starch micro-spheres. Acta Chir Scand 144 : 275-281, 1978
- 8) Ensminger WD, Gyves JW, Stetson P : Phase I study of hepatic arterial degradable starch microspheres and mytomycin. Cancer Res 45 : 4464-4467, 1985
- 9) Mir S, Shuman L, Wright K, et al : Alternation in starch microspheres following contrast angiography in the dog kidney. Invest Radiol 2 : 119-122, 1984
- 10) 中塚春樹 : ゼラチンスポンジの動脈内注入による非観血的抗腫瘍療法に関する基礎的, 臨床的検討. 阪市医学会誌 28 : 191-223, 1979
- 11) Forsberg JO, Jung B, Larssen B : Mucosal protection during irradiation of exteriorized rat ileum. Effect of hypoxia induced by starch microspheres. Acta Radiol Oncol 17 : 485-496, 1978