OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌の局注療法を目的としたCisplatin Lipiodol Suspension(CLS)の家兎肺への経皮的局注実験
Author(s)	小野原, 信一; 中條, 政敬; 阿辺山, 和浩 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(10), p. 1433-1442
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20729
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：52（10），1433—1442，1992（平4）

肺癌の局注療法を目的としたCisplatin Lipiodol Suspension（CLS）の家兎肺への経皮的局注実験

鹿児島大学医学部放射線医学教室（主任：中條政敬教授）

小野原信一　中條　政敬　阿辺山和浩　新牧　大彦
相良　晃一　向井　浩文　内山　典明　宮路　紀昭
原田　　治　平木　嘉幸　井上　裕喜

（平成3年10月21日受付）
（平成4年2月21日最終原稿受付）

Percutaneous Injection of Cisplatin Lipiodol Suspension (CLS) in Rabbit Lung, Aiming at Intratumoral Injection Therapy for Lung Cancer

Shinichi Onohara, Masayuki Nakajo, Kazuhiro Abeyama, Hirohiko Shinmaki, Kouichi Sagara, Hirohumi Mukai, Noriaki Uchiyama, Noriaki Miyaji, Osamu Harada, Yoshiyuki Hiraki and Hiroki Inoue

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Research Code No. : 506.9

Key Words : Intra-tumoral injection, Cisplatin lipiodol suspension, Rabbit, Lymph node metastasis, Lung cancer

Cisplatin lipiodol suspension (CLS: cisplatin 20 mg/ml) was percutaneously injected (cisplatin dose, 2, 4 or 6 mg/kg) in normal lungs of 10 rabbits (1.9—2.3 kg) to assess the safety and feasibility of intratumoral injection of CLS for lung cancer. Histological study revealed acute and chronic infiltrates with bronchiolitis and immature fibrosis at the injected lung tissue even at four weeks after injection. Intrathoracic leaks of CLS produced mild and focal fibrinous pleuritis. Intrabronchial leaks of CLS produced peripheral bronchiolitis with regenerative epithelia. However, no noxious parenchymal damage in the lung and surrounding tissues was noted. Neither oil embolism in brain nor renal toxicity was demonstrated. Seven of eight rabbits showed an increase in body weight. Concentration levels of plasma platinum were lower when compared with intravenous injection of cisplatin in the rabbit: highest at 30 minutes and unmeasurable one week after injection. Lipiodol accumulation in mediastinal lymph nodes was demonstrated in two of nine rabbits by X-ray examination, suggesting intralymphatic drainage of CLS.

Intratumoral injection of CLS is safe even with CLS leaks in surrounding normal lung tissues and may be a potent therapy for controlling mediastinal lymph nodes metastasized from lung cancer as well as the primary tumor.

はじめに

近年肺癌の増加は著しく，化学療法・放射線療法・手術など各種治療法の発達にもかかわらず，肺癌の治療成績は満足できるレベルに達していないのが現状である[1]．

肺癌の治療成績と予後はリンパ節転移の有無とも大きく関係し，大田ら[1]の集計では切除例の5年生存率がN0群，N1群，N2群でそれぞれ49.8%，27.1%，5.3%と明らかな差を認めている．従来よりリンパ節転移コントロールは肺癌治療における重要な課題であり，手術では郭清，また放射線治療では広い照射野によりそのコントロールをはかっている．

一方化学療法の場合は，癌組織に選択的に薬剤を集中させることが理想であり，リンパ管の中から所属リンパ節領域に抗癌剤が長時間投与できれば，リンパ節転移のコントロールという点では非常に効率的であると思われる．

われわれは，cisplatinとlipiodolのsuspension（cisplatin-lipiodol suspension：CLSと略す）の停滞性と徐放性に着目し，CLSを肺腫瘍に局注すれば，原発巣のみならずリンパ節転移をも，直接リンパ管の中から攻撃できるのではないかと考えた．しかしながらCLSを直接肺内に局注したデータはなく，CLSが正常肺実質に漏れた場合あるいは胸腔内に漏れた場合などに，どのような合併症が生ずるか不明である．

そこで，今回CLSを正常肺に局注した場合の安全性とcisplatin血漿濃度の経時的変化およびCLSの縦隔リンパ節への移行など，基本的なデータを得るべく家兎を用い実験的に検討したので報告する．

実験対象および方法

対象は2kg前後（1.90～2.35kg）の日本白色家兎（雄）10羽（A～Jと命名）である．CLSは，市販のcisplatin製品から福島ら[2]の方法に準じてcisplatin原末を精製し，cisplatin 20mg/mlの濃度にて作成した．体重当りのcisplatin注入量は，2mg/kg注入群が3羽（A，E，F），4mg/kg注入群が4羽（B，D，G，J），6mg/kg注入群が3羽（C，H，I）の3群に分けた．

また観察期間は45分で死亡した家兎Cを除いて，Jは1日後，B，D，E，Hは1週間後，F，G，Iは2週間後，そしてAは4週後に屠殺した．

検討項目は，

I. CLSの安全性の検討

1）正常肺組織への影響
2）気管支への漏入の影響
3）胸腔内への漏れの影響
4）脳障害の有無
5）気胸の発生と経過
6）体重の変化
7）死亡例の検討

II. Cisplatin血漿濃度の経時的変化

III. Lipiodolの肺門縦隔リンパ節への移行に関するX線学的検討

である．

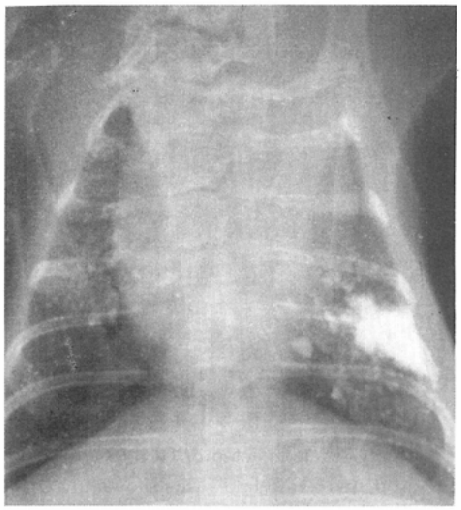
麻酔は，pentobarbital sodium 20mg/kgを静注したのち，phenobarbital 10mg/kgの筋注を追加した．

局注方法は，透視下に前胸部または左側胸部より23G注射針を刺入し，正常の左肺後葉内を目標にCLSを緩徐に注入した．尚，血液脳関門破壊の有無をみるため屠殺前40～60分にエバンスブルーの3～4ml/bodyを静注し，屠殺後は脳を取り出して肉眼的に染色の有無を検討した．

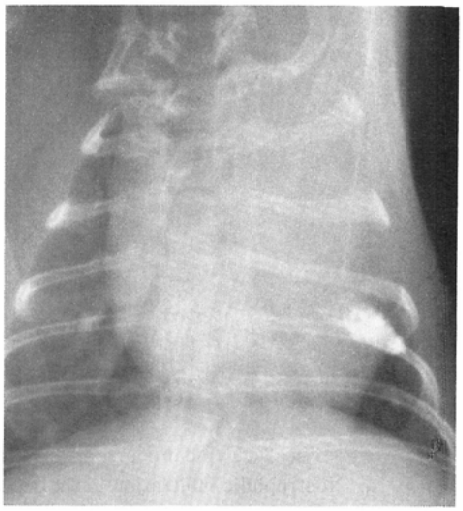
Cisplatinの血漿濃度測定のため心臓採血にて採血を行い，3,000回転30分の遠沈にて血漿分離後凍結保存した．その後原子吸光法による血漿プラチナ濃度（μg/ml）測定をLeRoyら[3]の方法により行った．

X線写真は主に，注入直後，1時間，2時間，1日後，1週間後～4週間後に撮影し，撮影条件は72kv，100mA，0.05secで，A-P像とR-L像をペアとして撮影した．また，ホルマリン固定後の標本にて脳・肺のソフテックス撮影も追加した．

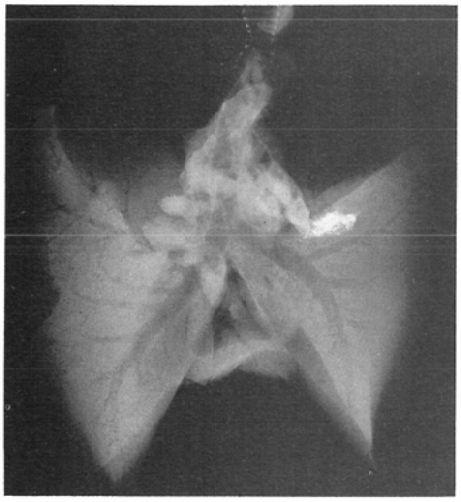
病理学的検索は全検体のホルマリン固定後，パラフィン包埋切片にHE染色を施した標本で行った．肺は約5mm厚のaxialな連続スライスにて検討し，肝・脳・腎・横隔膜の一部も検索した．



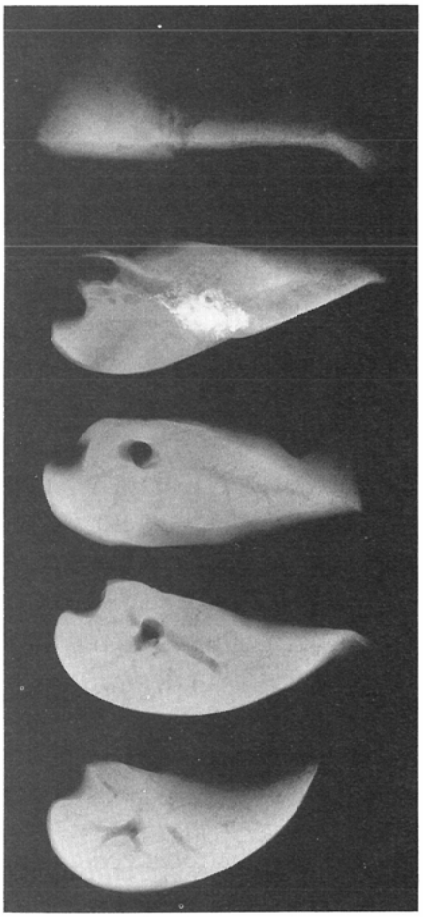
a



b

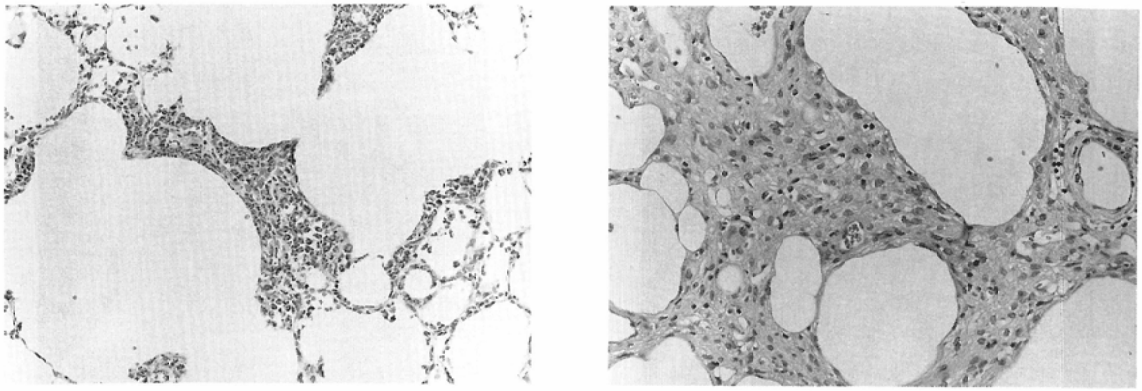


c



d

Fig. 1 Changes of the injected CLS in the lung parenchyma (rabbit A)
a. Radiograph one hour after the injection of CLS (2mg/kg) shows accumulation of CLS in the left lower lung and also transbronchial migration in the right middle lung field. b. Parenchymal accumulation of CLS decreased in volume 4 weeks later. c. Softex radiograph of the lung removed 4 weeks later. d. Softex radiograph of the sliced lung showed well outlined deposition of CLS in the left lung.



a　　b

Fig. 2　Typical course of histological findings in the lung tissue injected of CLS.
a. Neutrophilic infiltration in the septum and around the droplets of CLS lakes was shown in the specimen one day after the injection (rabbit J). b. Droplets of CLS lakes have been observed even until 4 weeks after injection (rabbit A). Around the lakes immature fibrosis and dominantly chronic infiltrates are noted, although the number of chronic infiltrates is small and no lipophages are noted.

結　果

1. 安全性の検討

1) 正常肺組織への影響

4週間観察した家兎Aでは肺実質内に貯留したlipiodolは次第に縮小した（Fig. 1).

局注部位肺組織の病理学的検討を実施した結果，1日目には好中球の浸潤を認め(Fig. 2a；家兎J)，1週後以降にはいずれもリンパ球の浸潤と未熟な線維化を認めたが(家兎A，B，D，E，F，G，H，I)，4週後でも異物処理細胞や線維化の成熟を認めなかった(Fig. 2b；家兎A)．1週間以上経過した8羽中7羽で局注部位および近傍の血管内に器質化血栓を認め，その血管の流域に梗塞壊死巣を認めた(Fig. 3)．検体によってはCLS周囲の壊死もみられたが，CLSの直接作用によると思われる広範な壊死は認めなかった．

2) 気管支への漏入の影響

気管支系への漏れは，10羽全部にみられたが，直後から5分後が最も多く，1時間後にはほとんど認められなくなった（Fig. 4).

気管支粘膜の病理学的検討では，局注部位に多中心性の細気管支炎や細～終末気管支レベルの再生上皮を認め(Fig. 5)，局注部位近傍では気管支肺炎を呈する例も認めた．

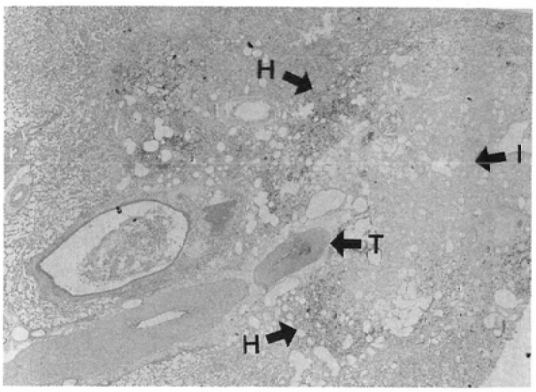
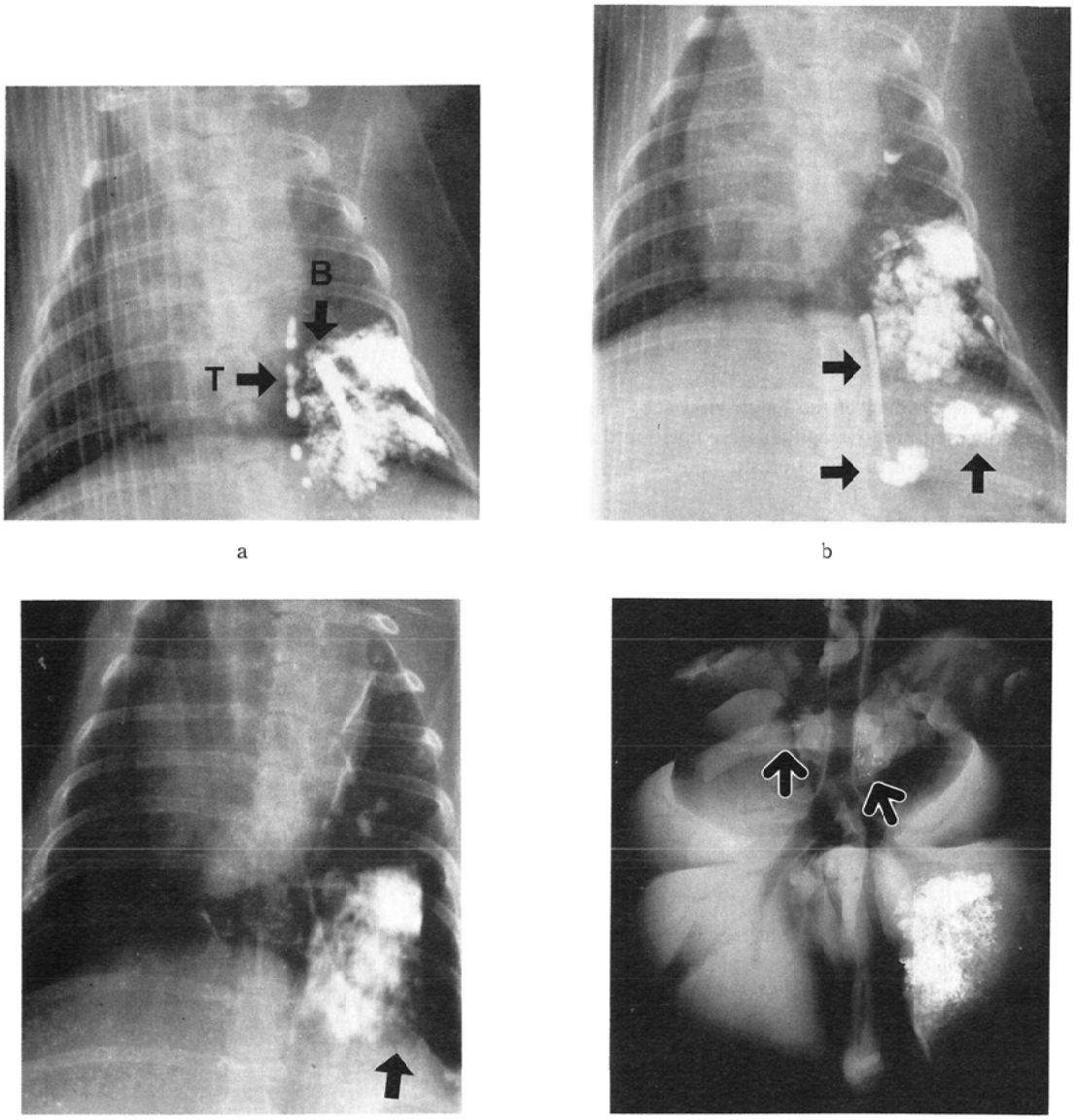


Fig. 3　Other changes of the lung tissue injected CLS. Microscopic findings of the injected lung tissue removed one week after injection (rabbit E) showed sporadic infarction (arrow I) and hemorrhage (arrow H) around the injection site. In the artery, an organizing thrombus (arrow T) was observed.

3) 胸腔内への漏れの影響

7羽においてCLSが胸腔内に漏れたが，1日以上観察できた6羽のうち，2羽(B，H)では約20時間以内に消失し(Fig. 4)，1週間以内に4羽



a b

c d

Fig. 4 Serial changes of intrabronchial and intrathoracic CLS (rabbit B)
a. Radiograph just after the injection showed intrabronchial (arrow B) and intrathoracic (arrow T) leaks of CLS. b. The greater part of intrabronchial CLS disappeared in 10 minutes. Arrows indicate intrathoracic CLS. c. Left side pneumothorax (arrow) was demonstrated 21 hours after the injection. d. Softex radiograph of the lung removed one week after demonstrated apparent accumulation of lipiodol (arrow) in tracheobronchial and para-esophageal region.

(B, D, E, H)で消失した．1週間後も残存がみられた残りの2羽(F, G)においてもわずかに胸膜付近に残っているのみで，結局量的には，一日以内に大部分のlipiodolが吸収された．病理学的検討では，10羽中7羽(A, B, D, E, F, G, H)にfocalで軽微な胸膜炎を認め，そのうち1羽

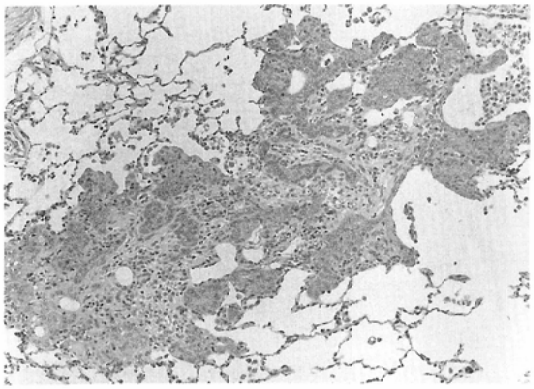


Fig. 5 Other finding of the lung. One week after injection, regenerative epithelia are noted in the neighborhood of the injection site (rabbit D).

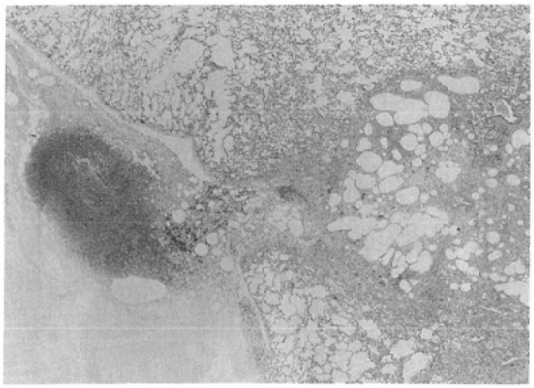


Fig. 6 Changes of the pleura at the puncture site. Necrosis and hemorrhage of the pleura are noted microscopically around the CLS woozed on the pleura from the puncture site (rabbit H : 1 week after).

(G) では穿刺部位に漏出したCLS周囲の胸膜に小さな出血および壊死巣を認めた (Fig. 6).

4) 脳障害の有無

超軟線撮影で検索したが，脳実質内に lipiodol 貯留はみられなかった.

血液脳関門の破壊の有無を検討するために，エバンスブルーを利用して脳表面の輪切りスライスを肉眼的に観察したが[4]，脳実質への色素の漏出を認めなかった.

組織学的にも，脳実質および髄膜にCLSによると考えられる異常所見を認めなかった.

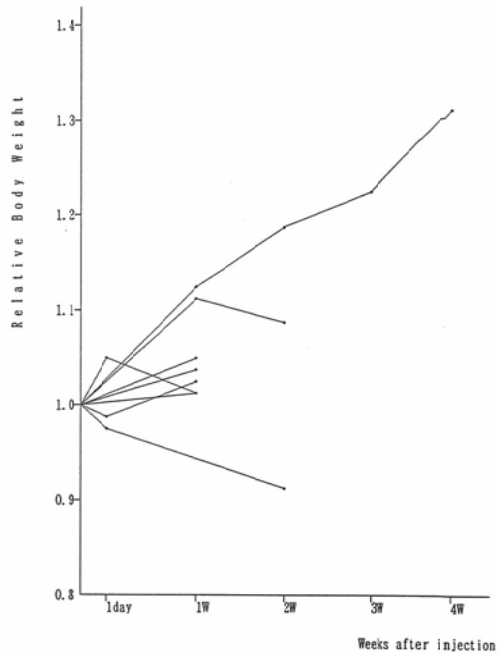


Fig. 7 Changes in body weight of 8 rabbits which were observed more than one week duration after percutaneous injection of CLS into the lung.

5) 気胸は1羽 (B) に見られたが，1週後には自然に吸収された(Fig. 4c). 気胸が増悪して処置を要した家兎は経験しなかった.

6) 体重の変化

1週間以上観察した8羽 (C, J以外) の家兎のうち，局注前より屠殺時に体重が減少したものは1羽のみ (G) で，8羽中7羽は体重が増加した (Fig. 7).

7) 死亡例の検討

家兎Cは，耳静脈よりの採血に時間がかかり，強引にヘパリンロック (2ml) をした直後に体動が強くなり，便失禁とともに死亡した (CLS注入45分後). 採血時の血漿プラチナ濃度は1.12μg/mlであった. 家兎Cの病理学的検索では，肺・肝・心・腎・脳と系統的に動脈筋層細胞内に perinuclear vacuole をみとめ，血管攣縮すなわち循環性 shock の像を呈していた (Fig. 8).

2. Cisplatin 血漿濃度の経時的変化

7羽(C, D, E, F, G, H, I)において血漿プラチナ濃度の経時的変化を調べた. 注入量別に

Fig. 8 Arterial change of rabbit C died 45 minutes after injection of CLS. Microscopic examination of rabbit C which died suddenly 45 minutes after heparin lock revealed perinuclear vacuoles in the renal arterial muscular layer cells, suggesting circulating shock as a death cause.

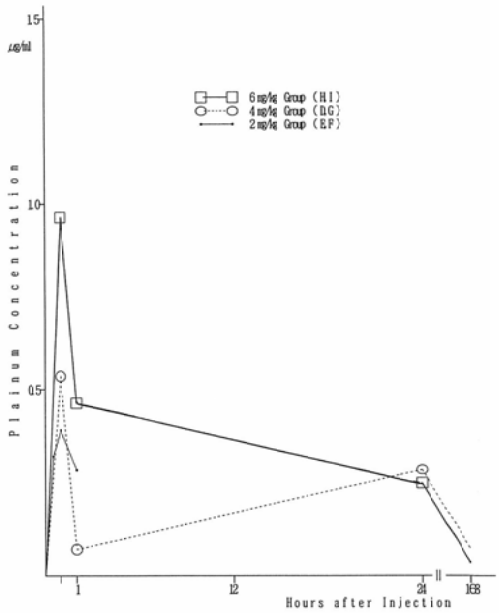


Fig. 9 Mean concentrations of platinum in rabbit plasma among 3 groups following percutaneous injection of CLS into the lung.

cisplatin の2mg/kg 群, 4mg/kg 群, 6mg/kg 群の3群に分けて平均血漿濃度を比較してみると，各群とも局注30分後がピークでその後は減少し，1週間後には測定感度以下になった．また血漿濃度のピークは，cisplatin の2mg/kg 群(E, F)で0.38 μg/ml, 4mg/kg 群(D, G)で0.55μg/ml, 6mg/kg 群(H, I)で0.96μg/ml と，注入量に相関する傾向がみられ，最高血漿濃度は家兎 I で1時間後に1.30μg/ml であった（Fig. 9）．

3. Lipiodol の肺門縦隔リンパ節への移行に関する X 線学的検討

肺門縦隔リンパ節への lipiodol の移行は9羽中2羽に認められた．そのうち家兎 B においては1日後から屠殺時までの1週間，X 線写真上で lipiodol の陰影がみられ，固定標本の超軟線撮影でも，tracheobronchial region など縦隔リンパ節への lipiodol 集積が確認された(Fig. 4e)．家兎 E では，通常の X 線写真では断定できなかったが，摘出標本の超軟線撮影にて tracheobronchial lymph node への lipiodol 貯留が認められた．

尚，今回正常家兎にて lipiodol の移行したリンパ組織は，非常に微細で肉眼的に分離することができず，そのためリンパ節の cisplatin 濃度は測定できなかった．

考　察

1. CLS 局注療法の安全性について

肺の局所障害については，病理学的検索により CLS 局注部位の炎症を起こすことがわかった．しかしながら，CLS 局注部および漏出部以外へ炎症の波及や大きな組織障害を惹起した例はなかった．X 線学的にも，広範囲の肺炎には至らず次第に縮小する傾向がみられた．

唯一の死亡例である家兎 C においては，血漿 cisplatin 濃度が中毒量ではなく，ヘパリンロック後に死亡したこと，そして病理学的に動脈血管筋層内に血管攣縮を示唆する perinuclear vacuole を認めたこと，および薬剤性アナフィラキシーショックによる mast cell 脱顆粒の所見を各臓器で認めなかったことにより，相当量の血栓を肺に飛ばしたことによる shock 死の可能性が高いと推察された．

気管支内へ CLS が漏れた場合には経気管的に速やかに排泄され，中枢側気管支粘膜の局所障害は特に認めなかった．

胸腔内に漏れた CLS がどのような経過と影響

を示すかという点も今回の実験の主要課題であったが，限局したミクロレベルの胸膜炎はみられたものの，癒着などの強い反応はみられず，CLSは1日後にはほとんど吸収されてしまうこともわかった．この点からすると穿刺経路からの胸膜播種の危険性を防止する効果も期待できることから，少量の漏れは有害とばかり言えない点もある．

臨床で肺腫瘍に局注する場合には，腫瘍外に漏れないよう，腫瘍内注入を目指すのは当然であり，実際の臨床での肺・胸腔内への漏れは今回の実験よりはるかに少ないと思われる．したがって，肺・胸膜に対する安全域はかなり高いと考えられる．

もし，肺静脈系へ漏入した場合は，脳・腎臓・心臓などの主要臓器への影響が問題になる．その中でも特に脳の障害の有無が心配されるが，今回超軟線撮影によるlipiodolの検出とエバンスブルーによる血液脳関門破綻の検出では，少なくとも肉眼レベルでの障害は発見されなかった．Lipiodolが脳血管に流入した場合の障害については，Andersonら[5]が文献的検討を実施し，リンパ管造影後の脳塞栓の報告において，17例中12例は完全回復しており，また小俣ら[6]の，右下横隔膜動脈よりのシャントを通じて脳へ相当量のlipiodolが流れ，約10日間微小多発性脳梗塞の症状が見られた後回復したという報告から推察しても，ある程度の安全域はあるものと考えられる．ただ，Andersenらは17例中2例の死亡例も報告しているので，肺静脈への漏入の可能性について細心の注意が必要であり，局注の際には透視での監視も必要であろう．Cisplatinの脳に対する毒性については，光畑ら[7]が脳転移巣（卵巣癌・肺癌）に対して頸動脈内へcisplatin 40～50mg/m²を直接動注しても，CNS toxicityを認めなかったと報告しており，肺からの漏入程度では問題ないと思われる．

今回はhydrationや薬剤（拮抗剤・利尿剤・ステロイド剤など）の併用なしに，最高6mg/kgのcisplatinを局注で投与した．Iwamotoら[8]によると，家兎に5mg/kgのcisplatinを静脈内単独投与するとプラチナの最高血漿濃度が10～15μg/mlにもなり，無尿・腎不全・体重減少を起こし，4～6日で死亡したと報告している．今回肺への局注では6mg/kg投与群（H，I）でさえも，最高血漿濃度が1.30μg/mlにとどまり（I），8羽中7羽が体重増加を示した．また，組織学的検索でも肝・腎障害を全く認めなかった．これは，CLSの一部が気管へ排泄されたことにもよるが，局注されたCLSからのcisplatinの徐放性が大きく貢献していると思われる．したがって，単位時間あたりのcisplatin放出量が小さいことにより，静脈内投与に比較して血漿濃度が低く，毒性の低減が得られることが予想される．

ここで，他悪性腫瘍への局注療法の現況についてみると，Takahashiら[9]が表在癌にbleomycin emulsionを，肝癌には才津ら[10]がadriamycin lipiodol emulsionを，相川ら[11]がcisplatin phosphatidyl choline lipiodol emulsionを，そしてわれわれ[12]がadriamycin-mitomycin oil suspensionを局注した経験よりしても，良好な腫瘍縮小効果が得られ，副作用の点でマイルドで特に重篤なものは報告されていない．また，肺癌への気管支ファイバー下での局注についても，Fujisawaら[13]がエタノールを13例に，鈴木ら[14]が50例の末期肺癌にOK-432を，また北村[15]が抗癌剤の多剤を32例の中枢型肺癌に局注した報告をみても，腫瘍縮小がみられ特に問題となるような副作用はみられていない．

肺癌への経皮的な局注療法については，Holmesら[16]がBCGを経皮的に局注し，9例全員に腫瘍壊死を認め，4人に軽い気胸を報告している．Cisplatinの肺癌への局注療法については，松本[17]が20mgの水溶液を経皮的に腫瘍内へ局注し，著明な腫瘍縮小効果と副作用が格段に少なかった点を報告している．

2．リンパ節転移コントロールの可能性について

今回の実験で縦隔リンパ節にlipiodolの貯留がX線学的に確認できたのは9羽中B，Eの2羽であった．この数字は大きくはないが，上野ら[18]が肺癌切除例の肺胸膜下リンパ管にbleomycin lipiodol suspensionを注入した報告で，lipiodolは数時間で縦隔リンパ節より排泄され，1週間後に

残存していたものは12例中1例に過ぎなかったと報告している．われわれの実験で縦隔リンパ節の描出率が低かったのは，屠殺やX線撮影との時間の関係でリンパ節の染まりのピークがずれていた可能性もある．また，縦隔リンパ節へ流れてくるlipiodolの単位時間あたりの量が少ないためX線写真上検出できなかった可能性もあると思われる．

しかしながら，三谷ら[19]はlipiodol-bleomycinの気管分岐下リンパ節の注入で，両側の縦隔リンパ節へ薬剤の良好な移行を証明し，Soneら[20]もlipiodolの経気管支的肺内投与にて縦隔リンパ節の良好な描出を報告している．更に上野ら[18]は胸膜リンパ管への注入により，縦隔の10個中8個の転移リンパ節へのbleomycin移行を証明している．一方CLSについては，パドル法によるlipiodolからのcisplatinの徐放性が24時間で11.8%であった[2]というdataがあり，肺組織に注入されたCLSからcisplatinが緩徐にリンパ管の中に移行していくことは充分に予想される．このことは，肺癌から経リンパ管的にリンパ節転移が惹起されるのと全く同じ経路を通って，一次および二次リンパ節領域をcisplatinで長時間攻撃できることを意味し，肺癌のリンパ節転移コントロールの観点からすると，非常に合理的かつ効率的な治療法になる可能性を内包している．高橋ら[21]は所属リンパ節の制癌剤濃度を比較した結果，5-FU水溶液の局注や静脈内投与に比較して5-FU emulsionの局注の方が2.7～9.1倍も濃度が高かったと報告しており，また稲津[22]は静注群では一日以内で食道周囲リンパ節よりbleomycinが検出されなくなるのに対し，bleomycin lipiodol emulsionの食道壁内注入群では7日後においても所属リンパ節にbleomycinの高い濃度が検出されたと報告している．通常，油性異物は異物型巨細胞で処理されその細胞質内に脂肪滴として存在するはずであるが，今回の実験では，4週後の肺組織像でも異物処理細胞の活動が抑制されていた．このことは局注部位でcisplatinが4週間後も活性を保っていたことを示唆し，CLSからcisplatinの長時間の徐放性を，間接的に証明していると考えられる．

局注療法で所属リンパ節領域のcisplatin濃度が長時間高濃度で持続するとすれば，単独療法としてだけではなく，cisplatinの放射線増感作用[23]を利用して，放射線治療や全身化学療法との併用においても有利になると考えられる．

今後は，実験的検討を更に押し進めると共に臨床での慎重かつ詳細な検討も望まれる．

結　語

CLSの肺癌局注療法を目的とし，正常の家兎肺にCLSを局注した場合の安全性とcisplatinの血漿濃度，およびlipiodolの縦隔リンパ節への移行について検討を加え，以下の結論を得た．

1．CLSの安全性については，局注部位に炎症が起こるものの局所にとどまっていた．その他，胸腔内への漏れにより軽度の胸膜炎が見られたり，CLSの気管支内への流入により末梢気管支の細気管支炎などが見られたが中枢側の障害はなかった．また，脳のlipiodol塞栓や血液脳関門の破壊も特に認めず，2～6mg/kgと大量のcisplatin量だったにもかかわらず，肝・腎への組織学的障害も観察されなかった．体重も8羽中7羽に増加を認めた．

したがって，今回の家兎による実験結果でみる限り，CLSの安全性に問題はないと思われた．

2．Cisplatin血漿濃度の経時的変化

7羽において血漿プラチナ濃度の経時的変化を従来の報告と比較した結果，静注に比し血漿プラチナ濃度は低く，局注30分後がピークで，1週後には測定感度以下に減少した．また，血漿濃度のピークは，注入量に相関する傾向がみられた．

3．Lipiodolの肺門縦隔リンパ節への移行に関する検討

9羽中2羽において，縦隔リンパ節へのlipiodol貯留をX線学的に認め，肺から縦隔リンパ節へのCLSの流れを確認できた．このことより，局注療法は原発巣に対する効果ばかりでなく，肺癌のリンパ節転移をその転移の経路から，直接かつ長時間cisplatinで攻撃できる可能性を内包していると考えられた．

稿を終えるにあたり，病理学的御指導を賜わった第2病

理佐藤栄一教授，蓮井和久講師に深甚の謝意を表します．また，薬剤部の本屋敏郎助教授，中村和男先生ならびに放射線部村山恵洋主任，動物実験施設の小原　徹主任にも多大の御助言と御協力をいただき深謝致します．

文　献

1) 大田満夫：癌の生存率．肺癌，癌治療，9(6)：14—18, 1987
2) 福島昭二，岸本修一，林　良樹，他：リピオドール中シスプラチン懸濁液（LPS）による肝細胞癌の動注化学療法，その1，日癌治，23：2743—2759, 1988
3) LeRoy AF, Wehling ML, Sponseller HL, et al: Analysis of platinum in biological materials by flameless atomic absorption spectrophotometry. Biochem Med 18: 184—191, 1977
4) Sage MR, Wilcox J, Evill CA, et al: Comparison and evaluation of osmotic blood-brain barrier disruption following intracarotid mannitol and methylglucamine iothalamate. Invest Radiol 17: 276—281, 1981
5) Andersen OF, Fogelberg MG, Rosencrantz MN, et al: Postlymphographic cerebral lipid embolization in the vena cava superior syndrome. Cancer 39: 79—84, 1977
6) 小吳　香，大矢　徹，田島広之，他：原発性肝細胞癌に対する下横隔膜動脈のTAE後，脳内にリピオドールの集積をみた1例，日本血管造影IVR研究会雑誌，6：68, 1991
7) 光畑直喜，日野理彦，田草川良彦，他：Angiotensin II併用による内頸動脈内CDDP投与について，癌と化学療法，11(Part I)：2594—2597, 1984
8) Iwamoto Y, Kawano T, Ishizawa M, et al: Inactivation of cis"diammine-dichloroplatinum (II) in blood and protection of its toxicity by sodium thiosulfate in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol 15: 228—232, 1985
9) Takahashi T, Ueda S, Kono H, et al: Attempt at local administration of anticancer agents in the form of fat emulsion. Cancer 38: 1507—1514, 1976
10) 才津秀樹，奥田康司，吉田晃治，他：肝細胞癌癌結節におけるリンパ管の存在の確診と治療への応用の可能性，肝臓，27：1296—1302, 1986
11) 相川久幸，前田宏文，中島彰久，他：CDDP-PC-Lipiodol Suspension（CPLS）の経皮的局注療法が著効を呈した原発性肝癌の1例，癌の臨床，35：620—624, 1989
12) 平木嘉平，小野原信一，中條政敬，他：油性抗癌剤ADMOS（ADR MMC Oil Suspension）動注療法とADMOSの経皮的局注療法により著効を認めた転移性肝癌の1例，日本医放会誌，投稿中
13) Fujisawa T, Hongo H, Yamaguchi Y, et al: Intratumoral ethanol injection for malignant tracheobronchial lesions: A new bronchofiberscopic procedure. Endoscopy 18: 188 — 191, 1986
14) 鈴木　寧，木下通博：経気管支鏡的制癌剤の種瘍内直接注入法の手技と問題点，診療と新薬，20：1192—1196, 1984
15) 北村　諭：気管支内薬剤局所注入療法，気管支，5；379—384, 1983
16) Holmes EC, Ramming KP, Mink J, et al: New method of immunotherapy for lung cancer. Lancet 17: 586—587, 1977
17) 松本光仁：シスプラチンの局注が有効であった肺癌の1症例，診療手帳，95；35—38, 1987
18) 上野陽一郎：選択的経リンパ行性制癌剤投与法に関する研究，京大胸部研紀要，17：64—72, 1984
19) 三谷惟章，下高原哲朗，山王邦博，他：肺癌の術中補助療法としての経リンパ行性制癌剤投与に関する実験的・臨床的検討，胸部外科，39：29—33, 1986
20) Sone S, Tachiiri H, Ishida O, et al: Pulmonary and mediastinal lymphography. Radiology 90: 661—673, 1968
21) 高橋俊雄，渡辺信介，西岡文三，他：転移に対する新しい試みとしての制癌剤Emulsionによるリンパ節転移の化学療法，癌と化学療法，1；381—387, 1974
22) 稲津一穂：食道リンパ流に関する実験的および臨床的研究，医学研究，54：535—556, 1984
23) Tobias JS, Smith BJ, Blackman G, et al: Concurrent daily cisplatin and radiotherapy in locally advanced squamous carcinoma of the head and neck and bronchus. Radiotherapy and Oncology: 263—268, 1987