肝細胞癌の動脈塞栓療法に用いる塩酸エピルビシン封入
w/o/w 型エマルジョンの設計と *in vivo* 評価竹内洋文・竹内夕紀子・日野知証・山本浩充・川島嘉明^{*1)},
中野 哲・山崎 太・熊田 卓・佐々 敏^{*2)}

Formulation and in vivo evaluation of w/o/w emulsion encapsulating Epirubicin hydrochloride for the transcatheter arterial embolization therapy for hepatocellular carcinoma

We developed a novel w/o/w emulsion formulation containing medium-chain triglyceride (MCT) as an oily phase and Imeron 300 as an aqueous phase with functions of embolizing and sustaining drug-release in trans-catheter arterial embolization (TAE) therapy for hepatocellular carcinoma. The various formulations with various kinds of surfactants were applied to the MCT w/o/w emulsion to improve its stability. The most stable w/o/w emulsion was obtained when the mixture of HCO-10 and CO-3 (1:1) of 3% in oily phase and HCO-60 of 5% in aqueous phase were formulated. The stability of emulsion was also evaluated by a drug release test with Spin-Biodialyser™. Double-sided for the emulsions encapsulating epirubicin hydrochloride (EPI), doxorubicin hydrochloride (DOX) or Evans blue in an inner aqueous phase. The drug release profiles suggested the sustained drug release property of the emulsions. When normal rats were treated with the hepatic arterial injection of the MCT w/o/w emulsion encapsulating EPI, there was no dysfunction of transaminase of GOT and GPT in normal liver. The increased drug retention in liver after the arterial administration of EPI in a w/o/w emulsion form in rats bearing a hepatic tumor revealed the usefulness of this device for the drug targeting to the hepatic tumor.

Hiroyuki Takeuchi・Yukiko Takeuchi・
Tomoaki Hino・Hiromitsu Yamamoto・
Yoshiaki Kawashima^{*1)},
Satoshi Nakano・Futoshi Yamazaki・Takashi Kumada・Toshi Sassa^{*2)}

key words : w/o/w emulsion, Epirubicin hydrochloride, transcatheter arterial embolization, hepatocellular carcinoma

近年、肝細胞癌の治療は、画像診断の向上と新しい治療法の開発により、著しい進歩を遂げている。しかしながら、いまだ肝細胞癌に対する治療方針のコンセンサスが形成されているとはいえないのが現状であり、肝切除、経カテーテル動脈塞栓療法 (TAE)、経皮的エタノール注入療法や肝移植、さらにはこれらと放射線療法、化学療法などを組み合わせた集学的治療が行われている¹⁾。

TAE の一種として、選択的腫瘍蓄積性を有する油性造影剤であるリピオドール (LPD) と、抗癌剤をエマルジョン化した液体を腫瘍全体に充填させる Lp-TAE が比較的多くの施設で行われている。筆者らの研究室では、塞栓と同時に薬物を効果的に肝内に滞留させることを目的としたデバイスとして、w/o/w 型エマルジョンを適用する検討を行ってきた。これまでに、術中においても簡便かつ無菌的調製が可能である二段階パンプ法を使用し、多量の薬物を封入、保持できる抗癌剤封入リピオドール w/o/w 型エマルジョンを開発し、その安全性と肝臓中での薬物滞留性について知見を得ている²⁻⁴⁾。しかし近年、リピオドールについては、TAE 使用例で胆管障害、胃・十二指腸潰瘍や脳梗塞、肺梗塞などの合併症が報告されるようになった^{5,6)}。また、医療現場からは、TAE 後、長期にわたって肝臓内に停滞し、かつ造影能を有するため、予後の肝臓の造影検査に支障をきたすとの報告もある。

^{*1)} Department of Physical Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University 岐阜薬科大学製剤学教室

^{*2)} Ogaki Municipal Hospital 大垣市民病院
Offprint requests to : Yoshiaki Kawashima, Ph. D., Department of Physical Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502-8585

本研究では、これらの欠点を改善することを目的とし、LPDに代わる油性キャリアとして、造影能を持たずにLPDと同様の腫瘍蓄積性が報告されている^{7,8)}中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)と、水溶性造影剤を用いたMCT w/o/w型エマルジョンの設計を試みた。そしてその安全性、ならびに肝臓中での薬物滞留性についてラットを用い、*in vivo*で評価した。また肝臓癌モデルラットを用いた評価も同様に行った。

試料と方法

(1) 試料

エマルジョンの油相に中鎖脂肪酸トリグリセリド(トリエスター F-810[®])、水相に水溶性造影剤のイオメロン 300[®](エーザイ)、薬物として抗腫瘍抗生物質、塩酸エピルピシン(ファルモルピシン注[®], 協和発酵)、塩酸ドキソルピシン(原末, 協和発酵より供与)、エバンスブルー(ナカライテスク)を用いた。

界面活性剤として、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60(HCO-60)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10(HCO-10)、ポリオキシエチレンヒマシ油 3(CO-3)(以上、日本サーファクタント工業(株))、ポリオキシエチレンヒマシ油(Cremophor ELP)、ポリオキシエチレンヒドロキシステアレート(Solutol HS 15)、ステアリン酸マクロゴール(Cremophor S 9)(以上、BASF社)、Tween 20、Tween 80、Span 80、Span 85(以上、キシダ化学(株))を用いた。

また、ラット肝動脈投与後の血中GOT、GPT値の測定には、GOT-UVテストワコー、GPT-UVテストワコー(以上、和光純薬工業(株))を用いた。ラット開腹手術における麻酔薬としてはペントバルビタールナトリウム(ネンブタール注、ダイナポット(株))を使用した。

(2) パンピング法によるエマルジョンの調製

エマルジョンの調製は、水相と油相をそれぞれ2本のシリンジ(テルモシリンジ、テルモ)に充填し、三方活栓(トップ化成)で接続してシリンジ内容物を往復させる方法(パンピング法)により行った。w/o型エマルジョンの調製では、パンピング

図1 *In vitro* drug release assembly

は速度30 spm、40回(20往復)とした。w/o/w型エマルジョンの調製では、1次乳化は速度30 spm、40回(20往復)2次乳化は速度6 spm、20回(10往復)で行った。

(3) エマルジョンの安定性評価

調製したエマルジョンを室温下放置し、調製直後から経時的に肉眼で観察し、分離の認められなかったエマルジョンを“安定である”とした。

(4) 薬物溶出試験

調製したw/o/w型エマルジョンを小型透析セル(Spin-Biodialyser[™] Double-sided, sialomed社)を用いた溶出試験により評価した。モデル薬物として、塩酸エピルピシン、塩酸ドキソルピシン、エバンスブルーを用い、内水相における薬物濃度は5 mg/mlとした。方法は、調製した塩酸エピルピシン封入MCT w/o/w型エマルジョンを、図1に示す小型透析セルのサンプルルームに満たし(500 μl)、MWCOが100,000 Daのメンブレンで挟み、生理食塩水300 ml(37℃)で24時間透析を行い、経時的に試験液0.5 mlを採取し、蛍光強度の測定より試験液中の塩酸エピルピシンを定量し、塩酸エピルピシンの放出率を(1)式、(2)式より算出した。

$$Mi = \left(\frac{(300 + V)Ci}{100} + 0.5 \sum_{k=1}^{i-1} \frac{Ck}{100} \right) \times 100 \quad \dots\dots\dots (1)$$

Mi: 溶出量(g), V: 透析セル内の水溶液量, Ci: 各サンプルの薬物濃度(%)

$$DR(\%) = \frac{Mi}{M} \times 100 \quad \dots\dots\dots (2)$$

M: 透析チューブ内の総薬物量

表 1 Effect of the type and concentration of surfactant added in oil phase on the stability of w/o emulsion*

surfactant	conc.(w/v)	type	5 min	1 hr	2 hr	4 hr
HCO-10	5%	w/o	—	—	—	+
CO-3	5%	w/o	—	—	—	—
Cremophor S9	5%	w/o	—	—	—	—
Solutol HS 15	5%	w/o	—	—	—	—
HCO-10	3%	w/o	—	+	+	+
CO-3	3%	w/o	—	—	±	±
Cremophor S9	3%	w/o	—	—	—	—
Solutol HS 15	3%	w/o	—	—	—	—
HCO-10 : CO-3=1 : 1	3%	w/o	—	—	—	—

— : stable, ± : incompletely separated, + : completely separated, *geration aqueous phase : oil phase=1.0 : 2.0

(5) *In vivo* 評価

① 動物

日本 SLC 社の SD 系雄性ラット (9~10 週齢) を用いた。肝臓癌モデルラットは、SD 系雄性ラット (7 週齢) へ同系腫瘍である MRMT-1 細胞を 1×10^6 個肝臓に注入移植して作成し、移植 10 日後のものを使用した。

② 投与方法

薬物溶液および各エマルションを左大胃動脈より血液にのせ、肝動脈へ投与した。まず、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で、ラット腹部の正中線に沿って開腹し、肝動脈、胃十二指腸動脈を露出させる。試験液が流入しないように胃十二指腸動脈および脾動脈をクリップで結紮し、左胃動脈に挿入したカテーテルを通じて注入し、その後血流を再開させるためにクリップを外した。なお、投与後 5 分後に、肝動脈は縫合糸で結紮した。

③ ラット正常肝への影響

薬物溶液および各エマルション投与後 1 日、3 日、5 日、7 日後にエーテル麻酔下で頸静脈より採血した。採血した血液を遠心分離したのち、得られた血清を測定試料に用いた。対照群には生理食塩水を投与した。試料について GOT、GPT 測定キット (GOT-UV テストワコー、GPT-UV テストワコー (和光純薬工業株)) を用い、GOT および GPT を測定した。

④ 体内動態

EPI 封入 MCT w/o/w 型エマルションを肝動脈投与後 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 時間後に頸静脈より採血し、血液を遠心分離したのち、得られた血清中 EPI 濃度を HPLC を用い定量した。また、肝動脈投与後 1, 24 時間後に脱血死させ肝臓を摘出し、肝臓内 EPI 濃度も同様に定量した。

⑤ 定量方法

EPI の定量は、有機溶媒 (トルエン : n-ブタノール = 1 : 1) で抽出操作を行ったのち HPLC で定量した。測定条件は、カラム : Inertsil ODS-2 (4.0 × 10 mm), 移動相 : 0.03 M $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$: MeOH = 3 : 7, カラム温度 : 室温, 流速 : 0.7 ml, 波長 : Ex 470 nm, Em 585 nm とした。

結果と考察

(1) エマルション処方の検討

一般に、安定な w/o/w 型エマルションを調製するためには、分散相である w/o 型エマルションが安定である必要があると考えられる。当研究室においてすでに行った、リピオドール w/o/w 型エマルションの設計においても、このことは確認されている。そこで今回、MCT w/o/w 型エマルションを設計するに当たっても、まず w/o 型エマルションの安定性を向上させるための処方検討を行った。

水相 : 油相の体積比を 1.0 : 2.0 と固定し、生成するエマルションの型、経時安定性を評価した。

表 2 Effect of the type of surfactants on the stability of MCT w/o/w emulsion*

Rp No.	surfactants inner aqueous phase	conc. (w/v)	surfactants oil phase	conc. (w/v)	surfactants outer aqueous phase*	conc. (w/v)	type
1	HCO 60	5%	HCO-10+CO-3	3%	HCO 60	5%	w/o/w
2	Cremophor ELP	5%	HCO-10+CO-3	3%	Cremophor ELP	5%	o/w
3	HCO 60	5%	Solutol HS 15	3%	HCO 60	5%	w/o/w
4	Cremophor ELP	5%	Solutol HS 15	3%	Cremophor ELP	5%	w/o/w
5	HCO 60	5%	Cremophor S9	3%	HCO 60	5%	o/w
6	Cremophor ELP	5%	Cremophor S9	3%	Cremophor ELP	5%	o/w

— : stable, + : completely separated

inner aqueous phase : oil phase : outer aqueous phase=1 : 2 : 3

*Iomeron 300 was 2 times diluted with Tris 0.1% aqueous solution

表1に示す界面活性剤を用いた場合にはいずれも、観察を行った4時間まで安定なw/o型エマルジョンが得られた。界面活性剤量はできる限り少ないほうが好ましいことから、その量を減量したところ、表に示すように、CO-3, HCO-10の場合には不安定化した。この結果より、Cremophor S9, Solutol HS 15が本系に最適な界面活性剤であると判断された。また、CO-3, HCO-10の場合には、これらを等量混合して用いることにより、同等な安定性が得られることが判明し、以降の検討に用いることとした。なお、他に検討したSpan 80, Span 85, Pluronic L-101の場合は、同様にw/o型エマルジョンが得られるものの、体積比を0.5 : 2.0としても経時的な安定性が得られず、不適当として検討からはずした。

安定性の確認されたこれら3種のw/o型エマルジョンを用い、目的のw/o/w型エマルジョンの調製を検討した。外水相としては、内水相に用いたイオメロン300を0.1%トリス水溶液で2倍希釈したものを用いた。これは、w/o型エマルジョンとの比重差を少なくし、安定化を図るためである。また0.1%トリス水溶液を用いたのは、非イオン性水溶性造影剤イオメロン300のなかには、保存中のpH値を安定化させるために、緩衝剤であるトリスヒドロキシメチルアミノメタン(トリス)が0.1%添加されているからである。また、内水相 : 油相 : 外水相の組成比は1 : 2 : 3とした。これらの条件下で検討した結果を表2に示す。処方1, 3, 4ではw/o/w型エマルジョンを生成し、5分後においてもすべてのエマルジョンは安

図2 Optical microphotograph of MCT w/o/w emulsion prepared by the two-step pumping emulsification method

定であった。生成したエマルジョンの光学顕微鏡写真の一例を図2に示す。この写真より、分散する油滴中に微細な水滴が多数封入されたw/o/w型エマルジョンであることがわかる。これらのエマルジョンは、1時間放置すると分離がみられたが、軽い振盪で再分散可能で、w/o/wの型は保たれていることが確認できた。

(2) 薬物溶出試験の結果

w/o/w型エマルジョンは熱力学的に安定性が低く、薬物を封入することで、その安定性は大きく変化することが懸念される。また、エマルジョンの分離の有無のみでは、粒子の合一などを含めたエマルジョンの系自体の安定性を評価しているとは言い難い。そこで、w/o/w型エマルジョンに

図 3 Effect of drug formulation on the stability of MCT w/o/w emulsion (mean $\pm$ SD, $n=3$)

Model drug : Epirubicin hydrochloride (EPI)

Conc. of EPI in inner aqueous phase : 5 mg/ml

—■— Rp 1, —▲— Rp 3, —●— Rp 4, —×— EPI solution

薬物を封入し、薬物溶出試験よりその安定性を評価した。エマルジョンの溶出試験の方法としては、透析チューブを用いた透析法が一般的であり、当研究室でもこれまでは透析チューブを用いた方法でエマルジョンの溶出試験を行ってきた。しかし、透析チューブを用いた場合、浸透圧変化により透析液がチューブ内に侵入するなどの実験誤差の要因を含んでおり、改善が望まれる。そこで今回、新たに小型透析セル (Spin-Biodialyser™ Double-sided) の適用を試みた。このセルを用いると試験中内容積の変化がなく、また少量のサンプルで行える利点がある。

処方番号 1, 3, 4 の w/o/w 型エマルジョンに塩酸エピルピシンを封入し、小型透析セルを用いた溶出試験の結果を図 3 に示す。この溶出試験の結果より、薬物を封入してもっとも安定であったのは、処方番号 1 の水相に HCO-60、油相に HCO-10 と CO-3 の等量混合物を用いて調製したエマルジョンであると判断された。また、処方 4 のエマルジョンは、薬物溶液とほぼ同様の溶出挙動を示した。

各薬物封入エマルジョンを顕微鏡で観察したところ、いずれの処方でも w/o/w 型エマルジョンの調製を確認できたが、処方 4 のエマルジョンは

図 4 Effect of the type of drug formulated on the stability of MCT w/o/w emulsion (mean $\pm$ SD, $n=3$)

Model drug : Epirubicin hydrochloride (EPI), Doxorubicin hydrochloride (DOX), Evans blue (EB)

Conc. of drug in inner aqueous phase : 5 mg/ml

—■— Rp 1 (EPI), —□— EPI solution, —▲— Rp 1 (DOX), —△— DOX solution, —●— Rp 1 (EB), —○— EB solution

調製後、ただちにエマルジョンが破壊されて o/w 型エマルジョンへと転相していくのが観察された。また、溶出試験後のセル内のエマルジョンを観察したところ、処方 1, 3 のエマルジョンは w/o/w 型を保持していたが、処方 4 のエマルジョンは完全に o/w 型に転相していた。図 3 の結果とこれらの結果を考え合わせると、本小型透析セルを用いた溶出試験より得られる薬物の溶出挙動は、エマルジョンの安定性評価の指標として適したものといえる。なお、用いる界面活性剤の種類により薬物封入後のエマルジョンの安定性が異なったのは、エマルジョンの油滴表面に形成される界面活性剤の会合構造の差に起因しており、HCO-10 と CO-3 の混合物がもっともリジッドな構造を形成しているものと推定される。

薬物に内封する薬物がエマルジョンの安定性に及ぼす影響を検討するために、塩酸エピルピシンと同様に TAE に繁用されている塩酸ドキソルビシン (DOX)、およびエマルジョンの水溶性マーカーとしてよく用いられるエバンスブルー (EB) を用いて同様な評価を行った。エマルジョンとし

図5 Plasma GOT and GPT levels after hepatic arterial injection of EPI loaded w/o/w emulsion or EPI solution

(A) Plasma GOT level, (B) Plasma GPT level (mean $\pm$ SE)

—■—, —□— MCT w/o/w emulsion (n=3), —▲— LPD w/o/w (n=3), —●— LPD o/w (n=3), —×— EPI solution (n=1)

closed symbols: EPI loaded, open symbol: no drug

ては処方1を用いた。図4に示すように、いずれのモデル薬物もEPI同様、エマルジョンに封入することにより透析セルからの溶出は顕著に抑制され、徐放化が達成できることが示された。また、同一のエマルジョン処方を用いても、内封する薬物によりその安定性は大きく変化することも示唆された。

(3) ラット正常肝への影響

血中GOT (glutamic oxaloacetic transaminase) 値は心筋梗塞、劇症肝炎などで顕著に上昇し、GPT (glutamic pyruvic transaminase) 値は急性肝炎、慢性肝炎などで上昇する。それゆえに、これらの生化学的検査値は、肝疾患の治療上の有力な指標として用いられている。そこで、エマルジョンの肝動脈投与後、肝機能の指標となる血中GOT、GPT値のモニタリングを行い、肝臓への影響を評価した。結果を図5に示す。MCT w/o/w 型エマルジョンは、現在臨床で繁用されているリピオドール o/w 型エマルジョン投与群および当研究室でこれまでに開発したリピオドール w/o/w 型エマルジョン投与群と同様に、GOTレベルの一過的な上昇が観察されたが、3日以内にその値は正常レベルに戻った。GPTレベルにおいては、リピオドール o/w 型エマルジョンにみられ

るような顕著な上昇は観察されなかった。これらの結果は、油滴が微小循環を塞栓し、肝細胞が虚血壊死を起こしたためと考えられる。ゆえにMCT w/o/w 型エマルジョンは毒性が低く、TAEに用いる塞栓物質として適するものであるといえる。

(4) 肝臓内薬物滞留性

肝動脈投与後の薬物の滞留性を比較検討するために、w/o/w 型エマルジョン、薬物溶液を肝動脈投与したあとの血中薬物濃度の経時的变化を検討した。図6に示すように、薬物溶液投与群においては初期に高い血中薬物濃度を示し、肝臓内に投与された薬物が速やかに流出していることが示唆された。w/o/w 型エマルジョン投与群においては、初期における薬物の血中濃度の上昇は観察されず、薬物をエマルジョンに封入して投与することで肝臓内の薬物の滞留性が向上することが示唆された。

そこで、実際の肝臓内薬物濃度を測定した。図7に示すように、正常肝においては薬物溶液投与群とw/o/w エマルジョン投与群の間において有意な差は認められなかったが、腫瘍肝においては投与後1時間において有意な差が認められた。この結果より、薬物をw/o/w エマルジョンに封入し

図 6 Concentration of EPI in plasma of normal rat(left) and tumor bearing rat(right) after hepatic arterial injection of EPI loaded in w/o/w emulsion or in a solution (mean±SE)

図 7 Concentration of EPI in liver of normal rat(left) and tumor bearing rat(right) after hepatic arterial injection of EPI loaded in w/o/w emulsion or in a solution (mean±SE)

て肝動脈投与することで、薬物の肝臓内滞留性は向上すると推定された。

肝動脈に投与された w/o/w 型エマルションは肝動脈を塞栓し、動脈から腫瘍内に流れ込む血液を遮断すると同時に、封入された薬物を徐々に放出すると考えられる。これらの結果より、正常肝よりも腫瘍肝において MCT w/o/w 型エマルションは塞栓効果がすぐれていると考えられる。腫瘍肝においては微細な新生血管が発達しているうえ、リンパ系が未発達であるため⁹⁾、腫瘍部位にエマルションの油滴が沈着し、一部のエマルションのみが徐々に正常肝組織の類洞へ流出したた

め、このような結果となったと推定される。また、粒径 10 μm 程度の微細な粒子の場合は、肝動脈投与後、速やかに肝内から逸脱することも報告されている^{10,11)}。今回の投与法では、血液にのせて間接的に肝動脈内へエマルションを投与しているため、投与時にある程度エマルションが破壊され、肝内より速やかに逸脱していることも考えられる。よって正常組織と腫瘍組織の血流量の違いなども寄与していることが推測される。

結 論

筆者らは、油相に MCT を用いても、二段階パ

ンピング法により調製する安定な塩酸エピルピシン封入 w/o/w 型エマルジョンの処方確立することができた。同時に、小型透析セルを用いた溶出試験が安定性の評価に有用であることも明らかにした。

この MCT w/o/w 型エマルジョンは、肝動脈投与時の毒性が低いことを GOT および GPT 値の測定により示した。また、腫瘍肝において EPI を w/o/w 型エマルジョンに封入することにより、肝動脈投与後の薬物の肝臓内滞留性を増大させ得ることが示唆された。

本研究全般にわたってご協力いただきました、磯崎正季子修士に感謝致します。

文 献

- 1) 本間久登, 新津洋司郎: 肝細胞の治療体系, *CURRENT THERAPY* 16: 139-144, 1998.
- 2) 日野知証, 竹内洋文, 丹羽敏幸, 長屋和正, 川島嘉明・他: 肝細胞癌の塞栓療法のための塩酸エピルピシン封入リピオドールエマルジョンの設計, *DDS* 10: 115-119, 1995.
- 3) 磯崎正季子, 日野知証, 山本浩充, 竹内洋文, 川島嘉明・他: 肝細胞癌の塞栓療法のための抗癌剤封入 w/o/w 型エマルジョンの設計と *in vivo* 評価, 日本薬学会第 117 年会講演要旨集 (4): 213, 1997.
- 4) 日野知証, 磯崎正季子, 山本浩充, 竹内洋文, 長尾和正・他: 肝細胞癌の塞栓療法のための塩酸エピルピシン封入 w/o/w 型エマルジョンのラットに対する急性毒性の評価, *DDS* 10: 161-165, 1997.
- 5) 柳本昌子, 丸山路之, 上嶋権兵衛, 山上育恵, 柴田 実・他: 肝動脈に注入したリピオドールによる脳動脈塞栓症の一例, *日救急医学会誌* 4: 573, 1993.
- 6) リピオドールウルトラフルイド® 医薬品インタビューフォーム, 1996.
- 7) 柳井薫雄: 学位論文, 1997.
- 8) Yanai S, Okada H, Misaki M, Saito K, Kuge Y et al.: Antitumor activity of a medium-chain triglyceride solution of the angiogenesis inhibitor TNP-470 (AGM-1470) when administered via the hepatic artery to rats bearing walker 256 carcinoma in the liver. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics JPET* 271: 1267-1273, 1994.
- 9) 前田 浩, 今野俊充, 岩井 顕, 牧 祥二郎, 田代征記: 油性造影剤 (SMANCS/LIPIODOL) 動注による腫瘍の選択的攻撃, 癌と化学療法 11: 814-826, 1984.
- 10) 塩月裕範, 末田秀人, 東 秀文, 瀬戸口敏明, 清水正高・他: 家兎の固有肝動脈より投与されたりピオドール粒子サイズがリピオドールの肺内沈着に及ぼす影響, 宮崎県工業試験場 平成九年度地域産業学官共同研究事業研究報告書: 39-42, 1998.
- 11) 塩月裕範, 末田秀人, 東 秀文, 瀬戸口敏明, 清水正高・他: 動注療法における肝癌治療の効果発現に及ぼすリピオドール粒子サイズの影響, 宮崎県工業試験場 平成九年度地域産業学官共同研究事業研究報告書: 45-48, 1998.