論 説

頭頸部癌の抗癌剤耐性とその克服

斎藤 等・田中 信之・杉本 千鶴・都築 秀明

Anticancer Drug Resistance and Approaches to Overcoming it
in Head and Neck CancerHitoshi Saito, Nobuyuki Tanaka, Chizuru Sugimoto and Hideaki Tsuzuki
(Fukui Medical School)

The incidence of natural chemoresistance in head and neck cancers was 72 to 79% (76% in average), based on estimates obtained from 3 kinds of chemosensitivity tests including the human tumor clonogenic assay, the rapid thymidine incorporation assay, and the ATP assay. The average incidence of sensitivity to anticancer drugs, 24%, was almost the same as the previously reported average efficacy of single drugs, 27%.

Several mechanisms of resistance were discussed and some effective compounds to overcome anticancer resistance were reviewed. One established mechanism of multidrug resistance is elevated expression of P-glycoprotein (Pgp). The expression of Pgp was studied using immunohistochemical techniques in 31 squamous cell carcinomas (SCC) using two monoclonal antibodies, C219 and JSB1. Pgp was detected in 61% of the samples. In the CDDP resistant cell line, IMC-3/CR, both a decreased influx and increased efflux of CDDP were observed. Cellular glutathione (GSH) level is thought to be another factor in anticancer drug resistance. Therefore, GSH content in 28 malignant head and neck tumors was measured by high-performance liquid chromatography. SCCs contained significantly higher levels of GSH than thyroid papillary carcinomas. Chemosensitivity to CDDP was negatively correlated with cellular GSH content. Some compounds effective in overcoming drug resistance, such as calcium channel blockers, calmodulin inhibitors, cyclosporin derivatives, amphotericin B, DHA, BSO, caffeine, and pentoxifylline were discussed.

Key words : resistance, head and neck cancer, chemosensitivity, P-glycoprotein, glutathione

I 頭頸部癌の抗癌剤感受性と耐性の現状

副作用の多い抗癌剤を抗癌剤感受性試験によって、感受性のある症例にのみ使用しようとする試みは、1977年頃から脚光を浴びて登場してきた¹⁾。そして頭頸部癌にたいしても次第に行われるようになってきたが、その報告はまだ少ない。

感受性陽性と臨床相関をみた論文が多いが、反対の陰性すなわち耐性に変換して、報告を整理してみると、耐

性率は60%²⁾, 70%³⁾, 72~8%⁴⁾, 79%⁵⁾, 80~73%⁶⁾となる。耐性には、自然耐性と獲得耐性とがあるが、以上の耐性率は、無治療腫瘍細胞を使っているの、自然耐性と考えられる。すなわち、今後はこの耐性の克服、あるいは耐性の少ない薬剤の開発がなければ、有効率の向上という壁は打破できないと言える。

抗癌剤感受性試験には、いろいろあるが⁷⁾われわれが行ってきた方法での、感受性と耐性の現状をまず整理し

てみる.

1) Human Tumor Clonogenic Assay (HTCA)

この方法は, 臨床相関率が高いという利点があるが, 2 週間以上かかることや評価可能率が低い(47%)欠点があるため, われわれは1984年から1985年まで行い, 最近では行っていない. 例数は少ないが, 過去の結果を表1に示した. 原発, 転移を含めた合計での感受性は24%, すなわち耐性率は76%であった.

2) Rapid Thymidine Incorporation Assay (RTIA)

1986年からは HTCA よりも短期間の 5 日間で結果の得る RTIA 法を用いるようになった. 評価率は期待したほど高くなく, 50%(52/105 症例)であった. 感受性の結果を表2に示した. 原発, 転移を含めた合計の感受性は21%, すなわち耐性率は79%であった.

3) ATP 法

1990年末からは, 細胞内 ATP 量を指標とした ATP 法を用いている. 癌細胞内の ATP 量はその生存性の指標となることを利用している. ホタルから精製したルシフェリンと ATP とルシフェラーゼ存在下で反応させると, ATP 量に応じて発光するので, これをルミフォトメーター (560 nm) で測定する. 抗癌剤添加群の ATP 量が対照の50%以下に低下した場合を感受性陽性としている. この方法は, 簡便で, 3 日間で結果がでて, 評価率も高く, 臨床相関もよい評価を得ている⁶⁾.

1990年12月より1995年12月までに, 手術または生検により得られた, 未治療の頭頸部悪性腫瘍139症例に用いた. その結果を表3に示した. 原発, 転移を含めた合計の感受性は, 28%, すなわち耐性率は72%であった.

表1 HTCA 法による頭頸部癌の抗癌剤別感受性

	BLM	PEP	MMC	CDDP	ADM	5-FU	合計 (%)
原 発	2/6	2/4	1/5	1/6	1/5	0/6	7/32 (22)
転 移	2/3	1/4	1/3	1/3	0/3	0/3	5/19 (26)
合 計	4/9	3/8	2/8	2/9	1/8	0/9	12/51 (24)
(%)	(44)	(38)	(25)	(22)	(13)	(0)	

感受性あり検体数 / 総検体数

表2 RTIA 法による頭頸部癌の抗癌剤感受性

	BLM	PEP	MMC	CDDP	ADM	5-FU	合計 (%)
原 発	4/18	13/47	8/48	14/57	4/26	9/53	52/249 (21)
転 移	1/6	6/18	3/16	2/15	1/7	4/21	17/83 (20)
合 計	5/24	19/65	11/64	16/72	5/33	13/74	69/332 (21)
(%)	(21)	(29)	(17)	(22)	(15)	(18)	

感受性あり検体数 / 総検体数

表3 ATP 法による頭頸部扁平上皮癌の抗癌剤感受性

	5-FU	ADM	CDDP	PEP	CBDCA	MTX	MMC	合計 (%)
原 発	19/63	14/56	17/63	16/63	17/61	12/50	7/56	102/412 (25)
転 移	11/25	9/24	8/25	9/25	7/25	8/22	9/24	61/170 (36)
合 計	30/88	23/80	25/88	25/88	24/86	20/72	16/80	163/582 (28)
(%)	(34)	(29)	(28)	(28)	(28)	(28)	(20)	

感受性あり検体数 / 総検体数

4) 抗癌剤感受性試験の問題点

この試験法は *in vitro* であるので、感受性を上げようとすれば、高濃度の抗癌剤と接触させればよいわけであるが、それでは臨床相関は低くなる。通常、最高血中濃度の 1/10 を使用しているが、やはり検査法の良し悪しは、臨床相関率である。

次に問題は、カットオフ値といって、抗癌剤によって、癌細胞が何%死滅すれば、感受性あり、とするかである。通常50%以上死滅すれば、有効剤としているが、この%を変化させれば、当然感受性率も変化する。

5) まとめ

われわれの経験した、3種類の感受性検査での、感受性陽性率は28~21%(平均24%)、逆の自然耐性率は、72~79%であった。感受性陽性率は、過去の単剤での奏功率(13.8~42.2, 平均27%)にほぼ類似している⁸⁾。

II 頭頸部癌の抗癌剤耐性機構の分析とその克服

現在考えられている抗癌剤に対する耐性機構は以下の6項目が考えられている。

- (1) 細胞内薬剤蓄積量の低下—P-糖蛋白
- (2) 薬剤の不活化, 解毒—グルタチオン

- (3) 薬剤活性化酵素の低下

- (4) 標的酵素の変化

- (5) DNA 修復系の亢進

- (6) アポトーシス耐性

以上の項目について、頭頸部癌を中心に現状を分析してみる。

1) 細胞内薬剤蓄積量の低下—P-糖蛋白の関与

P-糖蛋白とは、抗癌剤の多剤耐性の遺伝子 *mdr1* の産物である⁹⁾。P-糖蛋白は多剤耐性の中心的役割を担っているものであり、細胞膜に存在して膜の透過性 (permeability) に関係するのでこう呼ばれている。その遺伝子が7番染色体の長腕に位置しており、プロテインキナーゼCによって調節され、ATP 依存性に薬剤を細胞外へ排泄するポンプとして働いている¹⁰⁾(図1)。

従来、頭頸部扁平上皮癌に対するP-糖蛋白の発現率は低いとされていたが¹¹⁾、抗体の普及により詳細に検討がなされてくると、発現率は60~61%であり、意外に耐性癌が多いことがわかってきた^{12)~14)}。表4に頭頸部扁平上皮癌に対するわれわれのデータを示した。すなわち、頭頸部扁平上皮癌31例中、61%にP-糖蛋白が陽性であった。

図1 P-糖蛋白の構造と機能

表 4 頭頸部扁平上皮癌における P-糖蛋白の発現状況

部 位	症例数	C219* 陽性	JSBI* 陽性	陽性合計 (%)
副鼻腔	6	5	4	9/12 (75)
口腔咽頭	11	7	6	13/22 (59)
喉 頭	11	5	6	11/22 (50)
甲状腺**	2	2	2	4/4 (100)
皮 膚	1	0	1	1/2 (50)
合 計	31	19	19	38/62 (61)

* Centrocort 社, Novocastra 社のモノクローナル抗体.
50%以上染色を陽性とした.

** まれな扁平上皮癌

多剤耐性といっても, アドリアマイシン (ADM) などのアンサラサイクリン系, エトポシド, マイトマイシン C (MMC), ビンカアルカロイド, タキソールなどに耐性であって, 頭頸部癌によく使用される, ペプロマイシン (PEP), 5-FU, CDDP, などは関係ないといわれている.

では, 実際の頭頸部癌ではどうか. アドリアマイシンに対する感受性を ATP 法で調べ, 同じ癌の P-糖蛋白の免疫組織学的発現とを比較したところ, χ^2 検定にて有意差をもって, P-糖蛋白の発現とアドリアマイシン耐性とは相関関係がみられた (表 5)¹⁴⁾. 以上のように, 頭頸部癌でも P-糖蛋白が抗癌剤の感受性に関与していることが明らかになった.

この P-糖蛋白を標的とした耐性克服の試みには, カルシウム拮抗剤 (ベラパミル)¹⁵⁾, カルモジュリン阻害剤 (クロールプロマジン)¹⁶⁾, サイクロスポリン誘導体 (サイクロスポリン A), など多くの報告がある. ベラパミルの臨床治験では, 耐性克服に必要な濃度を得るために心血管系の副作用を伴ったが, 高い有効性が報告されて

いる¹⁷⁾. また, サイクロスポリン A は耐性克服に必要な濃度で重篤な合併症がないので臨床応用が有望といわれている¹⁸⁾¹⁹⁾.

一方, P-糖蛋白の排出ポンプ機構にはよらないが, 薬剤流入量の低下がアルキル化剤, メソトレキセート (MTX), CDDP ではないわれている. われわれの樹立した CDDP 耐性株でも, その細胞内蓄積量の低下を認めたが, 排出も亢進していた (図 2, 3).

P-糖蛋白によらないこれらの耐性克服には, アンホテリシン B やドコサヘキサエン酸 (DHA) などがある. 前者は細胞膜のコレステロールと結合して細胞膜透過性を変化させるとされているが, 臨床応用では顕著な効果はみられていない²⁰⁾. 一方, DHA はエイコサペンタエン酸とともに魚油に特異的な脂肪酸で, 経口投与が可能で臨床応用が有望といわれている²¹⁾.

2) 薬剤の不活化, 解毒—グルタチオン

還元型グルタチオン (GSH) はほとんどの細胞に存在し, 非蛋白質性 SH 基の大半を占め, フリーラジカルの処理にあたっている. また, 抗癌剤の CDDP やアルキ

表 5 抗癌剤感受性試験 (ATP 法) と P-糖蛋白の発現¹⁴⁾

抗癌剤感受性	P-糖蛋白	陽 性 (染色 > 50%)	陰 性 (染色 ≤ 50%)	合計
ADM 耐性 (ATP 残 > 50%)	C219	24例 (48%)	13例 (26%)*	37例 (74%)
	JSB1	27例 (54%)	10例 (20%)**	
ADM 感受性 (ATP 残 ≤ 50%)	C219	3例 (6%)	10例 (20%)	13例 (26%)
	JSB1	4例 (8%)	9例 (18%)	
合 計	C219	27例 (54%)	23例 (46%)	50例 (100%)
	JSB1	31例 (62%)	19例 (38%)	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

図2 CDDP 耐性株(IMC-3/CR)におけるCDDP 流入量
上顎扁平上皮癌(IMC-3; 九大小宮山教授より授受)と比較してPt(白金)流入量(蓄積量)が低下している。

図3 CDDP 耐性株(IMC-3/CR)におけるCDDP 排出量

ル化剤をグルタチオン抱合によって解毒したり、アドリアマイシンなどをグルタチオンペルオキシダーゼ活性により解毒したりする。したがって、GSHの増加が薬剤耐性機構になりうる。

われわれの施設でも28例の、外科的に切除した未治療の頭頸部悪性腫瘍中のGSHを高速液体クロマトグラフィ法で測定し、ATP法による抗癌剤感受性と比較検討した。

その結果、細胞内GSHを扁平上皮癌と甲状腺乳頭癌と比較したところ、扁平上皮癌の方が乳頭癌よりも有意に高値を示した(図4)。

また、抗癌剤感受性との相関関係を調べたところ、5-FU, ペブロマイシンでは関係がみられなかったが、扁平上皮癌とCDDPとは相関関係がみられた。13例中、8例においては特に強い相関関係がみられ、細胞内のGSH量増大とともにCDDPの感受性が低下した(図5)。すなわち、GSH量と耐性が相関しない扁平上皮癌

図4 病理組織別GSH含有量の比較

図5 扁平上皮癌13例中のGSH量とCDDP感受性

ATP量が少なくなるほどCDDPの感受性が高いことを意味する。扁平上皮癌13例ではA($r=0.55$)のごとく、GSH量と弱い相関があるが、黒丸の8例でみるとB($r=0.92$)のごとく強い相関がある。

も存在するといえる。

この GSH はブチオニンスルホキシミン (BSO) によって合成が阻害される。一方、オキシチアゾリジンカーボキシレイト (OTZ) は GSH を増加させる。したがって、この GSH を低下させると抗癌剤の感受性が増強されることが考えられ、ヒト卵巣癌細胞のアドリアマイシン、メルファラン、CDDP 耐性株において、BSO による感受性増強が証明されている²²⁾。

3) 薬剤活性化酵素の低下

体内で活性化され抗癌性を発揮する 5-FU や葉酸代謝拮抗剤の MTX などは、それらの薬剤活性化酵素が低下すれば、制癌効果が減弱し耐性となる。

5-FU はそのままでは細胞毒性はない。uridine phosphorylase (UP) や uridine kinase (UK) などで活性化されて、FdUMP などの抗癌物質となる。5-FU 耐性機構の 1 つとして、UP や UK の酵素活性の低下が知られている。

MTX は葉酸代謝を阻害し、癌細胞の増殖を抑制する。MTX はプリン、ピリミジン生成に必要なポリグルタミン酸誘導体と強い親和性をもち吸収されるが、耐性株では、その誘導体の形成低下により MTX の吸収・蓄積量が低下するといわれている。

以上のような耐性機構に対する有効な克服法の報告はまだない。

4) 標的酵素活性の変化

カンプトテシン誘導体 (CPT-11) やエトポシドのどのトポイソメラーゼ阻害性抗癌剤に対する耐性機構がこの代表といえる。DNA トポイソメラーゼ (Topo) には I 型と II 型が存在し、DNA との結合、DNA 鎖の切断、通過、再結合によって DNA 高次構造変換を触媒している。I 型は ATP 非依存的に DNA 単鎖の切断と再結合を、II 型は ATP 依存的に DNA 2 本鎖切断と再結合を触媒している。

I 型酵素の阻害剤であるカンプトテシン誘導体の耐性機構としては、I 型酵素の構造変異、活性低下が報告されている。また、II 型酵素の阻害剤であるエトポシド (VP-16) などでもその酵素活性の低下による効果減弱が報告されている。

また、葉酸代謝拮抗剤の MTX のもう 1 つの耐性機構として、葉酸形成に重要な補酵素である dihydrofolate reductase (DHFR) の生成増加による薬剤効果減弱が報告されている。

しかし、以上の耐性機構に対する有効な対策も今のところ報告されていない。

5) DNA 修復系の亢進

CDDP やアルキル化剤は DNA と結合することによって細胞に致死的な障害をきたす。これらの薬剤に対する耐性株では、DNA 修復活性が増加していると報告されている。この修復機構はまだ不明であるが、DNA と選択的に結合する核蛋白が関与している可能性が指摘されている。

修復耐性機構は不明であるが、カフェインが DNA 修復阻害剤として作用することが報告されている²³⁾。また、微小循環改善薬ペントキシフィリン (トレンタール®) とチオテパ併用臨床試験も行われている²⁴⁾。

6) アポトーシス耐性

細胞死にはネクロシスとアポトーシスとがある。アポトーシスは、細胞容積が小さくなり、核が濃縮し、次いで断片化する。最終的には細胞が分断化し、近隣の細胞に貪食される。つまり、炎症反応を伴わない、他の細胞にあまり悪影響を与えない死であるので、癌化学療法でもアポトーシスが誘導できれば好都合である。

アポトーシスを誘導できる抗癌剤として、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、CDDP、チュブリン阻害剤などが報告されている²⁵⁾。

アポトーシスは種々の刺激により、種々の細胞に誘導される。アポトーシス関連分子も非常に多く報告されているが、現時点で明らかにアポトーシスの誘導において重要と思われる経路を図 6 に示した。いずれにしても、促進と抑制が微妙にからんでいるので、単純ではない。

一方、ヒト単球性白血病 U937 細胞を変異処理し、その中からエトポシド、Ara-C により誘導されるアポトーシスに耐性な株 UK711 細胞が樹立されたが、これがアドリアマイシン、マイトマイシン C、カンプトテシンによるアポトーシスの誘導にも耐性であったとの報告がある²⁶⁾。これが新しいアポトーシス耐性の存在を示唆するものであり、多剤耐性の原因になりうることを示唆するものである。

しかし、このアポトーシスの誘導とその耐性の克服はまだ緒についたばかりであり、図 6 からわかるように、今後遺伝子治療としての展開が期待される。

7) まとめ

現時点での各種抗癌剤の耐性機構とその耐性克服の試みを表 6 にまとめた。

図6 アポトーシス経路とその関連シグナル

表6 各種抗癌剤耐性機構とその克服剤

抗 癌 剤	耐 性 機 構	原 因	耐 性 克 服 剤
アンスラサイクリン系	細胞内薬剤蓄積量の低下	P-糖蛋白	カルシウム拮抗剤(ベラパミル) カルモジュリン阻害剤 サイクロスポリン誘導体
アルキル化剤 MTX, CDDP	〃 〃	流入量(↓) 〃	アンホテリシンB DHA
アルキル化剤	不活化, 解毒	GSH(↑)	BSO
5-FU MTX	活性化酵素の低下 〃	UP(↓) ポリグルタミル化(↓)	
CPT-11 VP-16, ADM MTX	標的酵素の変化 〃 〃	Topo I の活性低下 Topo II の活性低下 DHFR(↑)	
CDDP, アルキル化剤	DNA 修復系の亢進	核蛋白の発現	カフェイン, ペントキシフィリン
VP-16, Ara-C, ADM, など	アポトーシス耐性	不明	

本論説の一部は、基盤研究(B) No. 07457397 によった。

参考文献

- 1) Hamburger AW and Salmon SE : Primary bioassay of human tumor stem cells. Science **197** : 461~463, 1977.
- 2) Panje WR and McCormick KJ : Murine subrenal capsule assay ; prediction of chemoresponsiveness in head and

neck cancer. Laryngoscope **99** : 41~49, 1989.

- 3) Bennett JA, Parnes SM and DeConti RC : Growth and chemosensitivity of human head and neck cancers implanted under the kidney capsule of cyclosporine-immunosuppressed mice. Ann Otol Rhinol Laryngol **98** : 455~460, 1989.
- 4) Nakashima T, Uemura T, Maehara Y, et al : Succinate

- dehydrogenase inhibition test for evaluating head and neck tumors. *Oncology* **46** : 162~168, 1989.
- 5) Saito H, Ohtsubo T, Fujieda S, et al : Chemosensitivity of head and neck cancer with rapid thymidine incorporation assay and its clinical application. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **249** : 400~403, 1992.
- 6) 田中信之, 斎藤 等 : 抗癌剤感受性試験 ATP 法の検討. 頭頸部腫瘍 **22** : 476~481, 1996.
- 7) 斎藤 等 : 抗癌剤感受性試験と頭頸部癌. 耳鼻臨床 **89** : 1526~1527, 1996.
- 8) 犬山征夫 : 頭頸部癌化学療法の歴史と現況. *JOHNS* **9** : 549~556, 1993.
- 9) Kartner N, Shales M, Riordan JR, et al : Daunorubicin-resistant Chinese hamster ovary cells expressing multidrug resistance and a cell surface p-glycoprotein. *Cancer Res* **43** : 4413~4419, 1983.
- 10) Riordan JR, Duechars K, Kartner N, et al : Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug resistant mammalian cell lines. *Nature* **316** : 817~819, 1985.
- 11) Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, et al : Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* **81** : 116~124, 1989.
- 12) Kelly DJ, Pavelic ZP, Gapany M, et al : Detection of P-glycoprotein in squamous cell carcinoma in the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **119** : 411~414, 1993.
- 13) Pavelic ZP, Reising J, Pavelic L, et al : Detection of p-glycoprotein with four monoclonal antibodies in normal and tumor tissues. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **119** : 753~757, 1993.
- 14) 都築秀明, 斎藤 等, 大坪俊雄, 他 : 頭頸部腫瘍における P-糖蛋白の発現の検討(第二報). 頭頸部腫瘍 **22** : 1~6, 1996.
- 15) Tsuruo T, Iida H, Tsukagoshi S, et al : Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia *in vivo* and *in vitro* through enhanced cytotoxicity of vincristin and vinblastine by verapamil. *Cancer Res* **41** : 1967~1972, 1981.
- 16) Schlemmer SR, Yang CH and Sirotnak FM : Functional modulation of multidrug resistance-related P-glycoprotein by Ca (2+)-calmodulin. *J Biol Chem* **270** : 11040~11042, 1995.
- 17) Miller TP, Grogan TM, Dalton WS, et al : P-glycoprotein expression in malignant lymphoma and reversal of clinical drug resistance with chemotherapy plus high-dose verapamil. *J Clin Oncol* **9** : 17~24, 1991.
- 18) Twentyman PR : Cyclosporine as drug resistance modifiers. *Biochem Pharmacol* **43** : 109~117, 1992.
- 19) Yahanda AM, Adler KM, Fisher GA, et al : Phase I trial of etoposide with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J Clin Oncol* **10** : 1624~1634, 1992.
- 20) Presant CA, Multhaupt P and Metter G : Reversal of cancer chemotherapeutic resistance by amphotericin B ; a broad phase I - II pilot study. *Eur J Clin Oncol* **32** : 683~687, 1987.
- 21) Guffy MM, North JA and Burns CP : Effect of cellular fatty acid alteration on adriamycin sensitivity in cultured L 1210 murine leukemia cells. *Cancer Res* **44** : 1863~1866, 1984.
- 22) Hamilton TC, Winker MA, Louie KG, et al : Augmentation of adriamycin, melphalan, and cisplatin cytotoxicity in drug-resistant and -sensitive human ovarian carcinoma cell lines by buthionine sulfoxine mediated glutathione depletion. *Biochem Pharmacol* **34** : 2583~2586, 1985.
- 23) Dougherty JB, Kelsen D, Kemeny N, et al : Advanced pancreatic cancer ; a phase I - II trial of cisplatin, high-dose cytarabine, and caffeine. *J Natl Cancer Inst* **81** : 1735~1738, 1989.
- 24) Dezube BJ, Eder JP and Pardee AB : Phase I trial of escalating pentoxifyline dose with constant dose thiopeta. *Cancer Res* **50** : 6806~6810, 1990.
- 25) Sugimoto C, Matsukawa S, Fujieda S, et al : Involvement of intracellular glutathione in induction of apoptosis by cisplatin in a human pharyngeal carcinoma cell line. *Anticancer Res* **116** : 675~680, 1996.
- 26) Kataoka S, Naito M, Tomida A, et al : Resistance to anticancer agent-induced apoptosis in a mutant of human myeloid leukemia U937 cells. *Exp Cell Res* **215** : 199~205, 1994.
- (別刷請求先 : 斎藤 等
〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23
福井医科大学耳鼻咽喉科学教室)