Etretinate (Ro 10-9359) により著明に改善した過角化病変の2例

松浦正朗・瀬戸皖一・中村広一
尾口仁志・後藤哲哉・佐藤保信
三木葉子・野村隆祥・吉田紀昭*

Marked remission of two cases of oral hyperkeratosis treated by Etretinate (Ro 10-9359)

Masaroh MATSUURA・Kanichi SETO・Hirokazu NAKAMURA
Hitoshi OGUCHI・Tetsuya GOTOU・Yasunobu SATOU
Youko MIKI・Takayoshi NOMURA・Noriaki YOSHIDA*

緒 言

近年, vitamin A の上皮組織に対する作用が注目をあびるようになり, vitamin A, retinoid と総称される vitamin A 酸とその誘導体による上皮性腫瘍の予防および治療について, 数多くの報告がみられるようになった。

しかしながら, 従来の retinoid は毒性が強く治療効果が得られるだけの量を投与すると, vitamin A の中毒症状 (hypervitaminosis A) が出現し, 実際の臨床への導入が妨げられていた。1974年スイスの Hoffmann-La Roche 社の Bollag により開発された Etretinate (Ro 10-9359) (従来 aromatic retinoid と呼ばれていた) は, はじめて抗腫瘍作用と hypervitaminosis A とを分離することに成功し, retinoid による腫瘍治療への道を開いた。

今回われわれは日本ロシュ社の好意により, Etretinate (Ro 10-9359) を入手する機会を得て, 乳頭腫および白板症の2症例に投与し, 興味ある知見を得たので報告する。

一般名: Etretinate

化学名: Ethyl all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate

構造式:

分子式: $C_{23}H_{30}O_3$

分子量: 354.49

図1 Etretinate (Ro 10-9359) の化学名, 構造式, 分子式および分子量

薬剤および投与法

使用薬剤: 一般名 Etretinate (Ro 10-9359) は化学名を ethyl all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate といい, 分子量 354.49 の天然には存在しない vitamin A の同族体である (図1)。

今回は Etretinate 10mg を含むカプセル剤を使用し, 1日量 30~60mg を症状をみながら適宜経口にて投与した。

症 例 1

患者: 69歳 男性。
初診: 1979年4月■日。
主訴: 口腔内のあれ。

現病歴: 初診の2か月前より右下顎大臼歯部歯肉に軽度の疼痛と粗糙感が発現した。1か月前より粗糙感は口腔全体に拡がり, 特に上下口唇において著明となった。さらに1週間前より下顎前歯部および8|相当部舌側歯

鶴見大学歯学部第1口腔外科学教室 (主任: 瀬戸皖一教授)

* 鶴見大学歯学部付属病院薬局 (主任: 吉田紀昭)
The First Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Tsurumi University (Chief: Prof. Kanichi Seto)

* Pharmacist's office, Dental Hospital, Tsurumi University (Chief: Noriaki Yoshida)

受付日: 昭和54年10月25日

表 1 症例 1 の血液・尿検査の結果

血液所見		肝・腎機能		尿 検 査	
赤血球数	486×10 ⁴ /mm ³	Total protein	7.0	色 調	normal
血色素量	13.9 g/dl	A/G ratio	1.7	混 濁	(-)
ヘマトクリット値	41.6%	C.C.F.	(-)	pH	6
白血球数	5,600/mm ³	T.T.T.	2 M.U.	比 重	1.019
出血時間	2 min.	Z.T.T.	6 K.U.	潜 血	(-)
凝固時間	6.5 min.	Alkaline P.	9.6 K.A.U.	蛋 白	(-)
血小板数	15×10 ⁴	T. Acid P.	4.0 K.A.U.	糖	(+)
血液像		S-GOT	14 U	Urobilinogen	(±)
Baso	1.5	S-GPT	14 U	ケトン体	(-)
Eosino	0	L.D.H.	330 U	糖負荷試験	
Mybl	0	Amylase	206 U		
Promy	0	Urea-N	12 mg/dl	血糖値	
Myelo	0	Uric acid	5.5 mg/dl	前	99.7 mg/dl
Meta	0	Pref. Creatinine	1.6 mg/dl	1 hr.	172.7 mg/dl
N St	14	Creatinine	0.4 mg/dl	2 hrs.	225.0 mg/dl
Seg	56.5	Total Cholesterol	248 mg/dl	3 hrs.	150.0 mg/dl
Ly	23				
Mono	5				
Pl	0				
Ery bl	0				
赤沈	23 mm/1 h, 46 mm/h				
CRP	(+)				

肉に疼痛が発現した。高血圧症の治療で通院中の内科医に相談したところ、歯科医受診を勧められ、歯科医より当科に紹介されて来院した。

既往歴：14年前、脳血栓にて入院。20年前より高血圧症にて降圧剤を常用していた。1年前より糖尿病を指摘され、現在薬物および食餌療法続行中。喫煙1日12本。

家族歴：特記事項なし。

現 症

全身所見：身長152 cm，体重59 kg，異常なし。

顔貌所見：異常なし。

口腔内所見：上下顎とも無歯顎で、数年前に作製した Co-Cr 床総義歯を装用していた。

左軟口蓋には、表面に顆粒状の凹凸がある赤色で一部白色の不正半球型の拇指頭大の腫瘤を認めた(写真4-a)。周囲との境界は明瞭であった。

また下口唇、軟口蓋、頬粘膜および舌に大小多数の白斑を認めた。このうち軟口蓋の白斑が最も鮮明な白色を呈しており(写真4-b)，粘膜面よりわずかに隆起している感じであったが、周囲に発赤やビランはなかった。下口唇の白斑は、赤唇の一部を除き、下口唇のほぼ全域をおおっていたが、比較的均一な色調でほぼ平坦であった(写真4-a)。その他頬粘膜、左軟口蓋外側および右舌下面等にも、薄い白色ないし灰白色の平坦な白斑を認

めた。

さらに下顎正中部ならびに 8| 相当部舌側歯肉に、米粒大の黄白色の偽膜に被覆された浅い潰瘍が認められた。

臨床診断：左軟口蓋腫瘍ならびに軟口蓋，下口唇，右頬粘膜および左舌下面白板症。

下顎正中部および 8| 部舌側歯肉褥瘡性潰瘍。

血液および尿所見(表1)：初診時の血液および尿検査の結果、赤沈の亢進、CRP (+)，血清の amylase の値のわずかな上昇を認めたが、著しい異常はみられなかった。

尿糖は (+) であったが、血糖値では食前値は正常範囲内，糖負荷試験でも3時間値で150 mg/dl まで低下しており，糖尿病は十分に control されているものと思われた。

治療経過：下顎正中部および 8| 相当部舌側歯肉の小潰瘍は，義歯の調整により数日後には治癒した。

左軟口蓋の腫瘤は悪性腫瘍の可能性を全く否定することができなかったため，初診翌日ただちに試験切除を行った。その結果，乳頭腫との病理組織診断を得たので(写真1)，Etretinate を投与することに決定したが，投与に先立ち下口唇部の白斑についても試験切除を行った。こちらの病理組織診断は白板症であった(写真2)。

写真1 症例1の軟口蓋乳頭腫(H-E染色, $\times 16$)
一部錯角化を伴い、有棘層は著明に増殖し、全体として外方性に乳頭状増殖を示している。上皮下結合組織には中等度の炎症性細胞浸潤を認める。

写真3 症例2の病理組織所見(H-E染色, $\times 40$)
表層は感染を思わせ、角質層顆粒層は不明瞭である。有棘層は不規則に肥厚し、上皮突起は下層に増大しているも dyskeratosis は認められない。上皮直下には高度の細胞浸潤を認める。

写真2 症例1の下口唇白板症(H-E染色, $\times 80$)
上皮には過正角化症と顆粒層の出現を認める。有棘層の厚さは軽度で上皮下に中等度の細胞浸潤を認める。

4月■日より1日量 60 mg にて Etretinate の投与を開始した。4月■日入院時、下口唇の試験切除部より少量の出血があり、小豆大の凝血塊が認められた。4月■日になってもまだ出血が続いていたため、合計 240 mg を投与したところで、いったん休薬した。この時点では乳頭腫の大きさにはほとんど変化がなかったが、表面の凹凸は減少し、やや平坦化していた。各部位の白斑は著明に褪色しており、口腔粘膜は全体的にやや赤味を帯びていた。

休薬後出血は止まり、5月■日から再び1日量 60 mg にて投与を再開した。5月■日には、口腔内各部位の白斑はほぼ消失し、乳頭腫も突出した感じが減り、2/3 ぐらいの大きさに縮小した。その後、再度の試験切除のため5月■日から約1週間休薬、5月■日より1日量を 40 mg に減量して6月■日まで投与した。この時点では、白斑はほぼ消失、乳頭腫も 1/3 程度に縮小した。そ

の後さらに1日量を 30 mg に減量し、7月■日まで投与したところ、乳頭腫は粟粒大ぐらいまで縮小したので投薬を停止した(写真5-a, b)。総投与量は 3,020 mg であった。

投与終了後2か月目の来院時には、左側軟口蓋の乳頭腫は肉眼的には完全に消失していた(写真5-c)。各部位の白斑は、下口唇ではわずかに白色を帯びた感じが残るだけで著明に改善されていたが、軟口蓋の白斑は relapse の傾向を認めた。しかし初診時と比較して、白斑の範囲は縮小しており、色調も淡くかなり改善していた(写真7)。

副作用としては、試験切除部の止血困難、下口唇の乾燥感、手足等の皮膚の落屑(写真6)と痒痒感等が認められたが、重大な障害をひきおこすような副作用はなかった。

症 例 2

患 者：68歳(1979年4月現在) 男性。

初 診：1976年10月■日。

主 訴：左口角部の白斑。

現病歴：約10年前、下口唇の口角部付近に白色の斑点があるのに気づくも疼痛ないため放置。その後白斑はやや大きくなり、1976年10月歯科治療のため通院していた歯科医より紹介されて当科に来院した。

初診時には、左口角部下口唇の赤唇および粘膜から咬合縫線に沿った頬粘膜にかけて、14×27 mm の不正形で表面が顆粒状に凹凸し盛り上がった白斑が認められた(写真8)。また下口唇部の白斑は赤唇から皮膚側に突出しており、表面は湿潤した感じがかった。

病理組織診断は白板症であったが(写真3)、組織切片でも細菌感染による炎症像がみられ、塗抹標本ではカ

表2 症例2の血液・尿検査の結果

血液所見		肝・腎機能	
赤血球数	440×10 ⁴ /mm ³	Total protein	7.6 g/dl
血色素量	12.7 g/dl	A/G ratio	1.4
ヘマトクリット値	42.1%	Alkaline P.	8.1 K.A.U.
白血球数	4,900/mm ³	S-GOT	20 U
出血時間	2 min.	S-GPT	13 U
凝固時間	5 min.	L.D.H.	310 U
血小板数	17.2×10 ⁴	Amylase	178 U
赤沈	3 mm/1 h, 10 mm/2 h	Urea-N	16 mg/dl
血液像		尿検査	
Baso	0	色調	normal
Eosino	2	混濁	(-)
Myblo	0	pH	5
Promy	0	比重	1.028
Myelo	0	潜血	(-)
Meta	0	糖	(+)
N St	11	蛋白	(+)
Seg	36	Urobilinogen	(±)
Ly	50	ケトン体	(-)
Mono	1		
Pl	0		
Ery bl	0		
空腹時血糖値	154.2 mg/dl		

ンジダと思われる菌体が認められたので、カンジダ感染を併発した白板症と考えた。

1976年11月24日から1977年12月までの間に0.2% Bleomycin, Nystatin および Amphotericin B の軟膏の局所塗布を行い、白斑の範囲は縮小し、表面の凹凸および隆起は著明に改善されたが、それ以上の緩解は得られなかったため、いったん治療を中止した。

1979年5月、Etretinate を入手したため、recall して治療を再開することにした。

既往歴：軽度の高血圧症。最近の検診にて尿糖がでていることを指摘された。

喫煙は当科初診時までは1日60本、その後禁煙。

家族歴：特記事項なし。

現 症

全身所見：身長 165 cm, 体重 63 kg, 異常なし。

顔貌所見：左口角部下口唇に白斑を認めた。

口腔内所見： $\frac{764}{7-4} \frac{11}{5} \frac{4-6}{5}$ は欠損しており、Co-Cr 床局部義歯を装用していた。その他 $\frac{85}{1+4} \frac{23}{6} \frac{7}{6}$ は金冠ないし陶材焼付け冠にて歯冠修復がなされていた。口腔の清掃状態はやや不良。

左下口唇口角部に 15×8 mm の表面がやや乾燥し平坦でわずかに隆起した硬結を伴う白斑を認めた。その白

斑にひきつづき、頬粘膜の咬合縫線上にやや浮腫様ウロコ状の淡い白斑があり、右側頬粘膜にもほぼ同様の白斑を認めた(写真9)。

臨床診断：左下口唇および左右頬粘膜白板症。

血液および尿所見(表2)：空腹時血糖値は154.2 mg/dl とやや高かったが、その他の血液検査では異常は認められなかった。

尿検査では糖および蛋白が(+)であった。

治療経過：1979年5月■日から■日まで Etretinate を1日量 60 mg で投与した。■日になり眼および全身の瘙痒感が強く患者が服薬を中止して5月■日に来院したので、1日量を 30 mg に減量し、7月■日まで投与を継続した。

5月■日計 300 mg 投与時、すでに左右頬粘膜の白斑は著明に褪色しており、左下口唇部の白斑も色が薄くなり硬結も軽減していた。

6月中旬には、下口唇の白斑はほぼ平坦となり硬結もさらに減少し、色もかなり褪色したが、正常な赤唇よりやや白味を帯び乾燥感があった。頬粘膜の白斑はほぼ消失した。

7月■日、それ以上の改善が認められないため、総投与量 2,380 mg にて投薬を停止した(写真10)。

投薬終了後1週間より、下口唇部の白斑は白味を増し

はじめ、1か月半後の来院時には、服薬前とはほぼ同様の色調にまでもどってしまった(写真11)。しかし硬結は服薬前より軽減し、隆起は消失して平坦になっており、白斑の範囲もわずかながら縮小した。

副作用は1日量を30mgに減量してからは、手足の皮膚の落屑、落屑したのちの光沢感等が認められただけで、日常生活に支障をきたすようなものはなかった。

考 察

vitamin A は発育、視覚、増殖等の生理的機能に対して重要な役割を果たすとともに、上皮の正常な増殖や分化にも関与すること¹⁾が知られている。

vitamin A 欠乏食で動物を飼育すると、動物の気管の纖毛上皮は次第に多層の非分泌性の上皮に置き換わり、そしてこの扁平上皮化生と呼ぶべき変化は vitamin A を投与することにより、再びもとの纖毛上皮にもどることが報告されている²⁻⁵⁾。これは vitamin A の欠乏が上皮の異常分化をひきおこす原因となり、さらに vitamin A がこの異常分化を正常にもどす作用をもつことを示している。

この上皮の異常分化を制御する vitamin A とその誘導体、すなわち retinoid の作用は、従来より上皮性腫瘍の治療と予防の面からも注目されており、さまざまな研究報告がみられる。その結果として、動物実験において、vitamin A 欠乏状態で飼育された動物では発癌物質の投与により、正常に飼育された動物よりも早く腫瘍が発生すること^{6,7)}、retinoid を大量投与された動物では、正常あるいは vitamin A 欠乏食で飼育された動物よりも、発癌物質による腫瘍の発生が著しく抑制されること⁸⁻¹⁵⁾、および化学的に発生させた乳頭腫に対し retinoid が著明な抗腫瘍効果を示し、癌腫に対しても有効である¹⁵⁻²¹⁾等が明らかにされている。

しかしながら天然に存在する retinyl acetate や retinyl palmitate は組織内分布が均一にゆかず、肝に貯蔵されやすく、大量に投与した場合には血中濃度が上がらないまま毒性のみが強くてしまうという欠点があり²²⁾、実際の臨床に使用するには問題があった。それゆえ中毒量を下まわる投与量で治療効果が得られる合成の retinoid の開発が待たれていたが、1974年 Bollag²⁰⁾によって合成された Etretnate (Ro 10-9359) は、従来の retinoic acid や retinyl acetate 等と比較して毒性が低く、治療有効量を全身投与することを可能にした。

この Etretnate は天然の all-trans-retinoic acid の炭化水素環を芳香環に、また all-trans-retinoic acid の毒性を強めていると考えられる極性の強い末端基のカルボキシル基を、エチルエステルに置換したものである²²⁾。

Bollag は、さらに Swiss albino mice の皮膚に 7,12-dimethylbenz anthracene (DMBA) と croton oil を

塗布して乳頭腫を発生させ、これに Etretnate および all-trans-retinoic acid を毎週1回2週間投与し、治療有効量と中毒量を比較検討し、この2つの retinoid の therapeutic ratio (TR) を算定した。治療有効量は乳頭腫の直径を50%縮小させるのに必要であった1週間あたりの投与量(腹腔内投与)で示し、中毒量は、脱毛、骨折、体重減少および皮膚の落屑の各症状を1~4段階に分けて採点し、2週間の研究期間中に3点以上の得点を得たものを hypervitaminosis A と判定し、これをひきおこすのに必要であった1日あたりの最低投与量で示した。

下記がその計算式である。

$$\frac{\text{Papilloma regression: ED 50\%/week}}{\text{Hypervitaminosis A: min. dose/day}} \\ = \text{Therapeutic Ratio (T.R.)}$$

ED=effective dose

その結果、Etretnate は治療有効量が 25 mg/kg、中毒量が 50 mg/kg であり、T.R. は0.5であった。一方、all-trans-retinoic acid は有効量が 400 mg/kg、中毒量が 80 mg/kg であり、T.R. は5となり、Etretnate は all-trans-retinoic acid の10倍良好な治療係数をもつことが示された²⁰⁾。しかも、T.R. が1未満であるということは、hypervitaminosis A をひきおこすことなく全身投与が可能であることを示している。

口腔白板症や乳頭腫の治療法としては、その範囲が局限している場合には切除するのが最も良いとされている²³⁾。しかし、やや広汎な白板症では切除すると粘膜の実質欠損が大きくなるため、5-FU、Bleomycin 等の制癌剤の軟膏の局所塗布²³⁾あるいはイオン導入²⁴⁾等が行われている。さらに広範囲に、しかも多部位に発症した場合には、このような従来の治療法では対処できず、悪性化した場合にのみ根治的な治療を行うのが通常である。これは悪性化の潜在能力がある病変と判断されても、まだ悪性化したわけではなく、放射線治療や制癌剤の全身投与はかえって悪性転化を加速する可能性があるからである^{23,25)}。

この点 retinoid の抗腫瘍作用は、従来の細胞毒性を主作用とした制癌剤とは本質的に作用機序が異なるので、retinoid の抗腫瘍作用と毒性とを分離できれば、多発性に発症した白板症や乳頭腫に適した治療剤と考えられる。

口腔の角化病変に vitamin A が有効であるとする報告²⁶⁾は以前からみられるが、前述の hypervitaminosis A が障害となり、あまり一般的な治療法となるまでに至らなかった。

本邦においては、Etretnate については基礎的研究がやっと散見されるようになった段階であり^{15,21)}、現在までのところ口腔領域の疾患にこれを使用したとの報告はない。

写真 4-a 症例1の初診時の下口唇の白斑

写真 5-a 症例1の Etretinate 投与終了時の下口唇

写真 4-b 症例1の初診時軟口蓋の白斑

写真 5-b 症例1の Etretinate 投与終了時の軟口蓋

白斑は消失し左軟口蓋の乳頭腫は粟粒大に縮小している。

写真 4-c 症例1の初診時の乳頭腫

写真 5-c 症例1の Etretinate 投与2か月後の軟口蓋

乳頭腫は完全に消失している。

写真 6 右耳介部皮膚の落屑, Etretinate 投与 1 か月目 (症例 1)

写真 7 Etretinate 投与終了, 2 か月後の右軟口蓋白斑 (症例 1)

写真 8 症例 2, 1976年10月28日初診時の左下口唇

写真 9 1979年 5 月14日 Etretinate 投与開始時の左下口唇 (症例 2)

写真 10 症例 2, Etretinate 投与終了時

写真 11 Etretinate 投与終了 1 か月半後

Etretinate をヒト口腔の角化病変に最初に用いたのは Koch²⁷⁾ であり, Koch²⁸⁾ はまた all-trans-retinoic acid, 13-cis-retinoic acid ならびに Etretinate をそれぞれ白板症患者に投与して, 3 剤の治療成績を比較検討している. 治療直後の初期成績をみると, Etretinate では完全緩解29%, 不完全緩解33%, 一部緩解をも含めた有効率は91%であった. それに対し 13-cis-retinoic acid では完全緩解25%, 不完全緩解29%, 一部緩解をも含めての有効率は87%であり, all-trans-retinoic acid ではそれぞれ8%, 18%, 59%という成績で, Etretinate が最も良好であった. しかし, 長期間の観察では, 平均30か月の経過観察で Etretinate の有効率は50%, 48か月の平均観察期間で 13-cis-retinoic acid の有効率は42.5%, all-trans-retinoic acid の有効率は43.5%と低下しており, relapse あるいは再発する傾向がみられ, 3 剤の治療成績の差は少なくなるとのことであった. しかし副作用が少ない点では Etretinate が最も良好で, 頭痛, めまい等の全身的な症状は全くなかったのに対し, all-trans-retinoic acid では50%に全身的な副作用が認められ, 11%は副作用のために投与を中止したとしている.

今回われわれが Etretinate の投与対象とした2例のうち, 1例は軟口蓋の乳頭腫と下口唇, 軟口蓋, 舌下面等の多部位に発生した白板症を併せもつ症例であり, もう1例は下口唇口角部と左右頬粘膜に発生した白板症の症例であった. 1例目の白板症は, 天竺の分類^{29,30)}の多発性白斑型白板症に, 2例目は多発性白斑型および丘型白板症に相当すると思われる.

第1例では Etretinate の投与により, 乳頭腫は完全に消失し, 白板症もほぼ消失したが, 投薬を中止したのちに軟口蓋の白斑は relapse してくる傾向が認められた. しかし, 乳頭腫は再発の徴候はなく, 下口唇の白斑もわずかに白くみえる程度に改善している.

第2例は白板症に加えて以前カンジダ感染をおこしていたためか, 下口唇部は硬くなっており, Etretinate に対する反応は第1例よりも悪く, 完全には消失しなかった. 投与終了6週間後には, 投与前よりも白斑の範囲はやや縮小していたが, 色調はほぼ同様までにもどった.

この2例に対するわれわれの効果判定は, 第1例の乳頭腫は著効, 白板症は有効, 第2例の白板症はやや有効とした.

ヒト口腔粘膜の乳頭腫に Etretinate を投与したとの報告は著者らが渉猟した範囲ではみられなかったが, Bollag らの動物実験ではもっぱら DMBA と croton oil で発生させた乳頭腫が対象となっており, しかも著効を示していることから, ヒトの乳頭腫も Etretinate の格好な対象疾患ではないかと考える.

白板症は Etretinate の投与により速やか(1~3週間)に消失するが, よく観察すると白斑のあった部分に薄く跡が残っているものもある. 薬剤の投与により, 粘膜全

体が赤味を帯び菲薄になった感じがするようになることから, この初期の白斑の消失はこのような粘膜全体の変化にかくれてしまうだけで, 本当に病変が治癒しているわけではないとも思われる. 短期間の投与で中止すると早期に relapse をおこす傾向があるようで, Koch²⁸⁾ も白斑は Etretinate の投与により2~3週で最大の効果を認めるが, その後2~3か月間の維持量投与を勧めている. また, relapse をおこした症例では1ないし1/2クルルの再投与により効果が得られるとしているので, 第2例は今後, 経過観察を続けつつ再投与を検討する予定である.

今回投与した2例で認められた副作用としては, まず最初に下口唇の乾燥感が出現した. 次いで手足の皮膚の落屑と掻痒感, 口角の亀裂, 下口唇粘膜のビランと易出血性, 皮膚の光沢感等がみられた. 第2例では服薬5日後に眼の掻痒感を訴えたが, これらの副作用はいずれも治療を不可能にするほどのものではなく, 症状の重いものでも休薬ないし減量により軽減あるいは消失した.

結 論

新しいビタミンA 酸の誘導体である Etretinate (Ro 10-9359) を乳頭腫および白板症に投与したところ, 乳頭腫に対しては著効を示し, 白板症においても効果が認められた.

今後さらに症例を重ね, 本剤の過角化病変の治療に対する有用性を検討するつもりである.

引 用 文 献

- 1) 清寺 真, 他, 編: 基礎皮膚科学, 第1版, 朝倉書店, 1973, 107頁.
- 2) Harris, C.C., et al.: Histogenesis of squamous metaplasia in the hamster tracheal epithelium caused by vitamin A deficiency or benzo(α) pyrene-ferric oxide. J Natl Cancer Inst 48: 743 1972.
- 3) Wong, Y. and Buck, R.C.: An electron microscopic study of metaplasia of the rat tracheal epithelium in vitamin A deficiency. Lab Invest 24: 55 1971.
- 4) Clamon, G.H., et al.: α - and β -retinyl acetate reverse metaplasias of vitamin A deficiency in hamster trachea in organ culture. Nature 250: 64 1974.
- 5) Sporn, M.B., et al.: Activity of vitamin A analogues in cell cultures of mouse epidermis and organ cultures of hamster trachea. Nature 253: 47 1975.
- 6) Rowe, N.H. and Gorlin, R.J.: The effect of vitamin A deficiency upon experimental oral carcinogenesis. J D Res 38: 72 1959.

- 7) Rogers, A.E., et al.: Induction by dimethylhydrazine of intestinal carcinoma in normal rats and rats fed high or low levels of vitamin A. *Cancer Res* 33: 1003 1973.
- 8) Chu, E. W. and Malmgren, R.A.: An inhibitory effect of vitamin A on the induction of tumors of forestomach and cervix in Syrian hamster by carcinogenic polycyclic hydrocarbons. *Cancer Res* 25: 884: 1965.
- 9) Saffiotti, U., et al.: Experimental cancer of the lung. Inhibition by vitamin A of the induction of tracheobronchial squamous metaplasia and squamous cell tumors. *Cancer* 20: 857 1967.
- 10) Shamberger, R.J.: Inhibitory effect of vitamin A on carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 47: 667 1971.
- 11) Bollag, W.: Prophylaxis of chemically induced benign and malignant epithelial tumors by vitamin A acid (retinoic acid). *Eur J Cancer* 8: 689 1972.
- 12) Davies, R.E.: Effect of vitamin A on 7,12-dimethylbenz(α)anthracene-induced papillomas in Rhino mouse skin. *Cancer Res* 27: 237 1967.
- 13) Bollag, W.: Prophylaxis of chemically induced epithelial tumors with an aromatic retinoic acid analog (Ro 10-9359). *Eur J Cancer* 11: 721 1975.
- 14) 飯塚紀文, 他 (会) N-Methyl-amyl-nitrosamine 及び Tween 60 によるラットの食道癌発生におよぼす retinyl palmitate の影響, 第 38 回日本癌学会総会, 1979.
- 15) 村崎元五, 他 (会): BBN によるラット膀胱癌発生に対する Retinoic acid の抑制効果について, 第38回日本癌学会総会, 1979.
- 16) Bollag, W.: Effect of vitamin A acid (NSC-122758) on transplantable and chemically induced tumors. *Cancer Chemother Rep* 55: 53 1971.
- 17) Bollag, W.: Therapy of epithelial tumors with an aromatic retinoic acid analog. *Chemother* 21: 236 1975.
- 18) Mutter, A., and Bollag, W.: A fine structural study on the therapeutic effect of aromatic retinoid on chemically-induced skin papillomas of the mouse. *Eur J Cancer* 13: 831 1977.
- 19) Bollag, W.: Therapeutic effects of an aromatic retinoic acid analog of chemically induced skin papillomas and carcinomas of mice. *Eur J Cancer* 10: 731 1974.
- 20) Bollag, W.: Antitumor effect of a new retinoic acid analog. *Experimenta* 30: 1198 1974.
- 21) 小林一光, 森 昌彦 (会): Retinoid による上皮癌に対する制癌効果の実験的研究, 第24回日本口腔外科学会総会, 1979.
- 22) 遠藤英也: Vitamin A と癌, 癌と化学療法 6: 203 1979.
- 23) 天笠光雄, 他: 口腔白板症の臨床型, 治療と予後に関する研究——特に白板症の悪性化について——, 日口外誌 24: 243 1978.
- 24) 飯田 豊, 他: 口腔粘膜疾患に対する Iontophoresis. 日口外誌 23: 261 1977.
- 25) Fuchihata, H. and Campos, C.A.: Radiotherapy of carcinoma developed from leukoplakia. *Oral Surg* 33: 137 1972.
- 26) Smith, J.F.: Clinical evaluation of massive buccal vitamin A dosage in oral hyperkeratosis. *OS OM OP* 15: 282 1962.
- 27) Koch, H.: Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung eines aromatischen Retinoids-Ro 10-9359-bei Präkanzerosen der Mundhöhle. *Quintessenz* 1: 6 1976.
- 28) Koch, H.: Biochemical treatment of precancerous oral lesions: The effectiveness of various analogues of retinoic acid. *J max-fac Surg* 6: 59 1978.
- 29) 天笠光雄, 他: 口腔白板症の臨床分類について, 日口外誌 23: 89 1977.
- 30) 天笠光雄, 他: 口腔白板症の臨床的病理組織学的研究——特に臨床型と病理組織学的所見との関連について——, 口病誌 46: 30 1979.