悪性グリオーマの内頸動脈動注療法における ocular toxicity とその防止策

特に改変型動注用カテーテルと動注 CT の有用性について

植村正三郎・松角 康彦・吉岡 進・大塚 忠弘・倉津 純一・園田 寛

Prevention of Ocular Toxicity by the Intra-carotid Perfusion of Anticancer Agents in the Treatment of Malignant Glioma

Usefulness of a Remodeled Epidural Catheter and Selective CT Enhancements

Shozaburo UEMURA, Yasuhiko MATSUKADO, Susumu YOSHIOKA,
Tadahiro OHTSUKA, Jun-ichi KURATSU and Hiroshi SONODA

Department of Neurosurgery, Kumamoto University, Kumamoto

Abstract

It is a problem of great concern to prevent ocular toxicity from complicating intra-carotid administration of lipophil anticancer agents. Attempts to prevent such a side effect were made during intra-carotid chemotherapy using remodeled catheter tips for epidural anesthesia. Twenty nine patients with malignant glioma received intra-carotid administration of neocarzinostatin (NCS).

Six out of 17 patients (35.3%) who received intra-carotid perfusion through an original catheter without a remodeled tip, developed ocular toxicity. The catheter tip remained proximal to the ophthalmic artery in all cases. On the other hand, 12 patients with a remodeled catheter tip did not develop ocular toxicity. In the latter group the tip of the catheter was located in the internal carotid artery sufficiently distal to the ophthalmic artery, or beyond the carotid bifurcation in 3 cases. Another advantage of the remodeled catheter was that the intra-carotid perfusion was feasible for a longer period with higher doses of NCS, than treatment with the commercial catheter for superselective embolization, which was found to be easily occluded and often ejected out of the carotid artery. Prior to and during the intra-carotid perfusion selective injection of Angiografin® was performed through the catheter and the tumor was enhanced in the area of arterial supply, indicating the extent of chemotherapy and the degree of destruction of the blood-brain barrier.

Key words: malignant glioma, chemotherapy, intra-carotid perfusion, side effect, toxicity

I はじめに

悪性腫瘍治療のためにその栄養血管に対して選択的にカテーテルを導き、抗癌剤を高濃度に注入するという試みは多くの領域で臨床的に用いられている手段である。悪性グリオーマの治療に利用されている方法としては、①直接経

皮的に頸動脈を穿刺する、②セルジンガー法によって脳血管撮影用のカテーテルを総頸あるいは内頸動脈に導き one shot で薬剤を投与する、③内頸動脈に細いカテーテルを挿入し薬剤を反復投与する、などが施行されている^{14,16)}。我々は、③の方法で抗癌抗生物質である neocarzinostatin (NCS)を用いて悪性グリオーマの内頸動脈動注療法を試

熊本大学脳神経外科

Address reprint requests to: S. Uemura, M.D., Department of Neurosurgery, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860.

受稿 1985年2月12日 受理 1986年2月25日

みてきたが、その副作用として ocular toxicity があり種々の程度の霧視、眼窩部痛、眼瞼部腫脹、瞳孔散大、網脈絡膜炎などを認めた (Fig. 1)。こうした副作用を防止するには、動注用カテーテルの先端を眼動脈分岐部より内頸動脈末梢まで導く必要があり、カテーテルに種々の改変をすることにより ocular toxicity を予防し、抗癌剤の投与量も増量できるようになった。また、このカテーテルを用いての造影 CT を施行した結果、いくつかの有用な知見を得たので報告する。

II 対象および方法

1. 対象

対象は、1977年4月より1984年12月までに NCS 内頸動脈動注と放射線照射の併用療法、あるいは NCS 内頸動脈動注療法のみを受けた29例であり、すでに報告した26例も含んでいる。年齢は16～66才、男性15例、女性14例であ

った。腫瘍の局在は左半球18例、右半球7例、両側4例で、病理組織学的に25例が malignant glioma (glioblastoma, malignant astrocytoma)、2例が mixed glioma と診断され、他の2例は臨床的に malignant glioma と診断された。

2. 治療方法

内頸動脈内選択的カテーテル法：内頸動脈動注用留置カテーテルとして、持続硬膜外麻酔用カテーテル(外径0.9 mm, 長さ900 mm, Top 社)を用いた。通常の直接穿刺内頸動脈撮影を行い、まず内頸動脈の狭窄・閉塞などの異常がないことを確認してカテーテルを内頸動脈内に挿入し、皮下を通して鎖骨下付近で体外に出し固定した。カテーテルはシャープ持続動注ポンプの薬包パック(ヘパリン5,000単位を含む生理食塩水)に接続し、維持液注入速度は5 ml/day とした。

カテーテルについて：本治療法開始初期の17例は非改変型持続硬膜外麻酔用カテーテルをチュービングした群(A群)で、全例ともチュービングの先端を眼動脈分岐部より末梢まで導くことができなかった。残る12例は、A群と同じ持続硬膜外麻酔用カテーテルの先端部(約5 cm)を温熱や軽度牽引によって細くあるいは屈曲させた種々の形状のカテーテル (Fig. 2) を用意し、内頸動脈の直接穿刺後に次々とカテーテルを入れ換えてその先端を眼動脈分岐部より末梢まで導くことが可能となった症例群(B群)である。

治療の実際：治療スケジュールは、通常の放射線療法 (Linac; 1.5～2 Gy/回, 週5回) を行いつつ、週2回ないし3回の NCS 頸動脈動注を施行した。NCS 投与量は A 群では1回0.5 mg, B 群では1回1 mg とし、1回投与時間は遮光下に30～40分かけてゆっくりと注入した。放射線療法は全頭照射または局所照射で、総照射量は49.5～61 Gy(平

Fig. 1 Ocular toxicity of intra-carotid neocarzinostatin (NCS) perfusion (10 mg/2 weeks); chorioretinitis and peri-ocular swelling are shown.

Fig. 2 Remodeled tips of epidural anesthesia catheter for intra-carotid use.

均 54.37 Gy)であった。

頸動脈動注 CT: 最近の3例において、内頸動脈内チュービングを行ったのちアンギオグラフィン® 15 ml を用手的に動注し、造影剤による腫瘍の増強効果およびその推移について検討した。CT は、まずチュービング前の CT により腫瘍の存在するスライスを確認した上で単純 CT を施行し、ついで造影剤を用手的に頸動脈動注しつつ経時的に可能な限り速やかに撮影した。

III 結 果

1. カテーテル先端位置の誘導

内頸動脈の直接穿刺には18ゲージのエラスト針を用いたが、持続硬膜外麻酔用カテーテルの先端部はこのエラスト針を通して容易に内頸動脈内に誘導できた。しかし、A 群17例では主としてその先端の硬度や形状などの関係により、内頸動脈海綿静脈洞部付近より末梢までカテーテルの先端部を導くことは困難であり、内頸動脈海綿静脈洞部あるいはそれより心臓側にその先端部が置かれた。一方、B 群12例は全例カテーテルの先端部が眼動脈分岐部より末梢まで導かれ、レントゲン撮影により確認された(Fig. 3)。

2. Ocular toxicity

Ocular toxicity は6例に認められ、症例により個人差が

みられたものの、治療開始後 NCS の総投与量が4~7 mg に及ぶ時期に霧視・眼瞼部腫脹などを初発症状として発現した。この時点で内頸動脈動注療法を中止し、1例では2ヵ月以内に視力障害の改善がみられたが、残る5例は4ヵ月~2年の経過観察期間中に改善は認められなかった。なお、眼瞼部腫脹は数ヵ月以内に全例で改善した。眼底の網膜色素変性や網脈絡膜炎は ocular toxicity の初発時には眼科的にも捉えられず、発症後2~3週目になって認められた。

Ocular toxicity と NCS 投与量の関係をみると、A 群17例のうち ocular toxicity がみられた6例の NCS の総投与量は平均 6.3 mg (4~10 mg), ocular toxicity がみられなかった11例のそれは平均 5.23 mg であった。また、B 群では ocular toxicity はまったくみられず、NCS の総投与量は平均 11.43 mg であった。

3. 頸動脈動注 CT

動注 CT を施行した3例につき、以下に呈示する。

13才、男子。左内包外側より前頭葉に浸潤性に広がる腫瘍で、biopsy と外減圧を行い astrocytoma grade 3 の診断を得た。動注 CT では、造影剤投与開始1分(5 ml 動注)後より腫瘍が増強され、15 ml 動注終了(3分)後4分間にわたって増強効果がみられた。増強効果の範囲は、通常の静注 CT (100 ml) で得られた所見と同じであった(Fig. 4)。

63才、女性。左側頭葉を中心とした腫瘍で、部分切除にて glioblastoma の診断であった。動注 CT は造影剤 10 ml 投与(2分)後より開始したが、すでに腫瘍が増強されており、増強効果は 15 ml 投与終了(3分)後4分間で消失した。この症例の場合は、腫瘍が存在しないと思われる左視床外側部より脈絡叢まで増強されており、造影剤が anterior choroidal artery を介して通過し、比較的血流の多い部分が増強されたものと判断した(Fig. 5)。

57才、女性。左側頭葉、基底核、前頭葉に広範囲に広がる腫瘍で一部は大脳脚にも浸潤しており、部分切除にて glioblastoma と診断した。動注 CT にて腫瘍の前半部は増強されたが、椎骨動脈領域より血流を受けていると判断される部分は増強されなかった(Fig. 6)。

IV 考 察

1. 内頸動脈動注療法とカテーテルについて

脳腫瘍は神経管外に転移することはまれで、脳に集中した治療ができること、大部分の腫瘍は主に内頸動脈や椎骨動脈などの主幹動脈より血流を受けていること、またこうした動脈に比較的簡単に経皮的にも到達しうることなど、動注化学療法に適した条件を備えているため、種々の抗癌剤による治療が試みられてきた^{1-3,9,10,12,15)}。しかし、臨床

Fig. 3 Supraophthalmic selective catheterization with a remodeled catheter tip.

Fig. 4 13-year-old boy. Left frontal malignant glioma. A: Contrast enhancement computed tomography (CT) by intra-venous contrast medium. B: Plain CT. C: After 10 ml intra-carotid infusion of the contrast medium. Contrast enhancement is seen from left frontal lobe to the basal ganglia including the tumor. D: After 15 ml intra-carotid infusion. E: Two minutes after 15 ml intra-carotid infusion. F: Four minutes after 15 ml intra-carotid infusion. Contrast enhancement is still recognizable.

的治療成績は他の治療法に比べて特に優れているとは言いがたく、時に重篤な合併症もみられ手技も煩雑であることより、一般的にはあまり行われなくなっていた。最近になって脳腫瘍成長の解析や pharmacokinetics の研究が進み、さらにニトロソウレア系抗癌剤などの新しい薬剤が開発されたことなどより、再びこうした治療法が注目されつつある^{18,20,22)}。しかし、この治療法の重大な副作用の一つとして ocular toxicity は免れえず、早くから指摘されてきた。DeWys ら¹⁾は、イヌに BCNU の頸動脈動注を行ったところ、4 匹中 3 匹に投与側の角膜混濁と失明が起こり、さらに全例になんらかの神経症状を認めたと述べている。Greenberg ら⁵⁾は、36 例のグリオーマ患者に BCNU 200 mg/m² を 6~8 週ごとに動注する方法(2~8 回)を実施し、グリオーマに対する BCNU 頸動脈動注療法の優位性について強調したが、半数の症例で種々の ocular toxicity が認められたと述べている。さらに、報告された頸動脈動注療法は、transfemoral 法による脳血管撮影に際して 4~6 週間ごとの反復 one shot 法によるものが多い。これは、ニトロソウレア系抗癌剤の主たる副作用である造血系への影

響とその回復という観点から、静脈投与の場合に施行されている治療間隔を踏襲したものである。しかし、腫瘍細胞の *in vivo* での cell cycle time を考慮すると、やはり 3~4 日おきに反復できる治療法が必要であり、いっそうの効果を期待できるものと思われる。さらに、文献例における薬剤投与部位はいずれも頸部内頸動脈であるため、頭蓋内に入って最初に分岐する眼動脈領域に高濃度の lipophylic なニトロソウレア系抗癌剤が灌流されることになり、ocular toxicity は避けがたい結果となっている。

こうした問題を解決するには、治療薬剤の選択と頸動脈動注の方法を改善することが必要となる。我々は、悪性グリオーマ細胞に選択毒性⁸⁾を有する NCS が、特に血中半減期がきわめて短い(12秒)という点に注目して頸動脈動注の薬剤として選択し、本療法により 26 例の悪性グリオーマを治療し 1 年生存率 84.6% と満足すべき成績を得た¹⁷⁾。しかし、NCS もニトロソウレア系抗癌剤と同様に lipophylic であるため、今回の検討において A 群では 17 例中 6 例(35.3%)、全体として 29 例中 6 例(20.7%)に ocular toxicity が生じた。

Fig. 5 63-year-old female. Left temporal glioblastoma. A: Plain CT. B: One minute after 15 ml intra-carotid infusion of the contrast medium. Left fronto-temporal region, lateral surface of the thalamus and the choroid plexus are enhanced. C: Three minutes after 15 ml intra-carotid infusion of the contrast medium. D: Four minutes after 15 ml intra-carotid infusion. Contrast enhancement has disappeared.

こうした背景下に、動注用カテーテルの先端を眼動脈分岐部より末梢まで選択的に導くことが動注療法の必須条件と考え、多くの種類のカテーテルにつき検討を行った。柔軟性の著しいカテーテルは、チュービング時に内頸動脈穿刺部の血流によって穿刺部から押し出されるために留置が困難であり、さらに長期間のチュービング中に血管内でその先端が移動する可能性がある。一方、より細いカテーテルを用いてその先端を内頸動脈の眼動脈分岐部より末梢まで導くことも考えられたが、現在市販されている動注ポンプの薬包パックとの接続が困難であり、しかも長期間の留置にあたっては閉塞の危険性が高い。Kappら⁶⁾は、外径が0.080インチのシリコン製のカテーテルの先端が90°屈曲し外径も0.037インチと細くなったカテーテルを作製し、チュービング時には極細のスタイレットを用いつつ、内頸動脈の眼動脈分岐部より末梢までカテーテルの先端を導くことが可能であった5例を報告している。彼らの報告したカテーテルの入手は困難であるが、文献より検討すると、

Fig. 6 57-year-old female. Left fronto-temporo-parietal glioblastoma. A: Plain CT. B: Contrast enhancement CT by intra-venous contrast medium. C, D: After 15 ml intra-carotid infusion of the contrast medium. The tumor is enhanced in the same fashion as in B (C). Midline cerebral structures are selectively enhanced from the anterior choroidal artery (D).

①カテーテルの接合部にくびれがあり先端部が太いため血栓を形成しやすいと思われること(実際に1例では内頸動脈閉塞が起こっている)、②カテーテルの外径が大きいため、チュービング時外科的に内頸動脈を露出しarteriotomyをする必要があることなどより、必ずしも優れた方法とはいえない。そこで我々は、①経皮的にチュービングが可能であること、②カテーテルの外径が小さいこと、③カテーテルが1本のスムーズなものであること(接合部やくびれないこと)、④カテーテルの先端部2~3 cmのみがさらに細くしかも柔軟であることなどが必要条件であると考え、すでに市販されている持続硬膜外麻酔用カテーテルに注目し、手術前の脳血管撮影より頭蓋底部の内頸動脈の彎曲状態、眼動脈の分岐状態などを参考にしつつカテーテル先端を改変した。かくして、本治療法後期の症例では経皮的内頸動脈穿刺によりカテーテルの先端を内頸動脈の眼動脈分岐部より末梢まで導くことが可能となり、従来の ocular toxicity を完全に予防できるようになった。このカテーテルを用いたチュービング法は、Fig. 2に示した5本のカテーテルをX線透視下に次々と入れ換えていくという単純な方法で、カテーテルの操作において難しいテクニック(たとえば捻転など)は不要である。

さて、Maeda ら⁸⁾のシミュレーションモデルによると、本来 NCS の頸動脈動注療法における総投与量の目標は 10 mg であるが、我々の症例では ocular toxicity を予防しつつ治療せざるを得なかったため、A 群 17 例のうち副作用のなかった 11 例の平均 NCS 投与量は 5.23 mg と少なく、副作用の起こった 6 例でも平均 6.3 mg で理論的必要量を投与できなかった。しかし、カテーテルの改変により ocular toxicity の予防が可能となり本治療法における NCS 投与量も増量され、B 群では平均 11.43 mg が投与された。Fig. 7 に 29 例の頸動脈動注用カテーテルの先端の位置を示し、ocular toxicity との関係を示す。カテーテルの先端が眼動脈分岐部より心臓側にあった症例のなかでも、カテーテルの先端が内頸動脈海綿静脈洞部より下方にあった症例に副作用がみられた。また、カテーテルの先端が海綿静脈洞部の前壁(眼動脈分岐側)にあっていた 4 例中 3 例には toxicity がみられ、逆に海綿静脈洞部の後壁にあった 8 例では ocular toxicity はまったく認められなかった。これらの違いは内頸動脈内血流のいわゆる laminar flow に関係したものであり、チュービング時に造影剤にて確認可能な現象である。このように、内頸動脈内にカテーテルを留置して抗癌剤を投与する場合には、そのカテーテルの先端を眼動脈分岐部より末梢部に導くことが理想的で、それが困難な症例では少なくとも内頸動脈海綿静脈洞部の後壁にカテーテルの先端を静置させる必要がある。

Yamada ら²⁰⁾は、肺癌の脳転移例で BCNU 100 mg/m² を 6 週おきに最高 3 回頸動脈動注した 9 例のうち、5 例に神経症状の改善および CT 上の腫瘍消失・縮小を認め、副作用としては注入時の局所疼痛・眼窩部痛・項部痛を 7 例に、痙攣を 3 例、意識混濁・失見当識を 3 例にいずれも一過性に認めたが、骨髄機能抑制はなかったと述べている。また West ら¹⁸⁾は、Yamada らと同様の方法で再発グリオーマ 8 例中 2 例、未治療グリオーマ 18 例中 10 例に効果を認めたが、静脈血栓(35%)、肺栓塞(31%)、痙攣(35%)などの副作用がみられたとしている。弓取ら²²⁾は、内頸動脈 ACNU 動注とその全身循環濃度を下げるためにフェノバルビタールを併用して 6 例のグリオーマ患者の治療を行い、5 例に CT 上の腫瘍縮小あるいは神経症状の改善を認め、特に造血系に対する ACNU の副作用を軽度とすることができたと述べている。NCS は半減期がきわめて短いため、内頸動脈動注療法では ocular toxicity 以外に一般的な抗癌剤にみられるような副作用はなく、血液脳関門(BBB)の破壊された腫瘍本体に対しては有効な薬剤と言える。

2. 動注 CT について

最近、造影剤の動注による脳腫瘍の CT 増強効果に関する報告が増えつつある。Gado ら⁴⁾は、ヨード性造影剤は

Fig. 7 Angiographical locations of the tip of the catheter in the internal carotid artery in 29 treated cases, and the ocular toxicity. ACA indicates anterior cerebral artery; MCA, middle cerebral artery; AChA, anterior choroidal artery; PcomA, posterior communicating artery; OphA, ophthalmic artery; ICA, internal carotid artery. ●: ocular toxicity (+), ○: ocular toxicity (-).

正常の脳組織においては血管内に留まり、血管外に漏出することはなく、正常例での造影剤注入による CT 値の上昇は血管内にある血液中のヨード濃度を直接反映していると述べ、また従来の脳腫瘍での CT 上の増強効果は BBB の破壊によるものであり、BBB の破壊は脳腫瘍の全領域に認められるとされてきた。しかし、Levin ら⁷⁾、Yamada ら²¹⁾の研究では、脳腫瘍の辺縁浸潤部位や発生初期の部位では BBB は保たれていることが判った。一方、造影剤自体にも BBB を開放する作用があり、それは造影剤の浸透圧¹²⁾、イオン性・非イオン性¹³⁾、粘稠度¹⁹⁾などの違いでも異なると言われている。我々は、3 例に内頸動脈チュービングを通して 15 ml のアンギオグラフィンを注入し動注 CT を施行した。この方法は、CT 撮影に時間がかかること、造影剤投与用のカテーテルがきわめて細いため短時間の大量投与が困難であることなどの理由により、短時間で大量に造影剤を動注するいわゆる bolus injection の場合の知見と比較検討することには無理があるが、粘稠度の高い造影剤が確実に腫瘍内に分布したこと、本法による CT 上の増強効果は造影剤 15 ml 投与終了後 3~4 分程度持続すること、腫瘍の浸潤が及んでいないと考えられる部分にも

強い増強効果が得られることなどの所見が得られた。通常の経静脈造影剤注入後の造影 CT では、BBB の破壊されている領域に一致して増強効果を認めるのに対して、本法のごとく内頸動脈チュービング後に少量の造影剤を投与した CT での増強効果は、造影剤のいわゆる“first pass”の血管が主体であると考えられる。そのため、症例ごとのカテーテル先端の位置や血液循環動態の違いを考慮に入れると、通常の CT 造影と比べ本法での増強領域は同一のカテーテルから投与した薬剤の flow delivery をより正確に表現していると推測される。ただし、造影剤と薬剤では拡散性、浸透圧、粘度などが異なり、両者間で flow delivery が若干異なる可能性があるなどの問題点は残すが、内頸動脈動注法実施の適応決定に有用と考えられた。

V ま と め

1. 悪性グリオーマに対する持続抗癌剤内頸動脈動注療法のためカテーテルに改変を加え、内頸動脈内眼動脈分岐部より末梢までチュービングすることにより、ocular toxicity の予防と抗癌剤投与量の増量が可能となった。
2. 選択的導入カテーテルを用いた造影剤動注 CT により、BBB の破壊された腫瘍内に抗癌剤が十分に到達できることが証明され、動注法の適応決定に有用であった。

文 献

- 1) DeWys WD, Fowler EH: Report of vasculitis and blindness after intracarotid injection of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU; NSC-409962) in dogs. *Cancer Chemother Rep* 57: 33-40, 1973
- 2) Feind CR, Herter F, Markowitz A: Improvements in isolation head perfusion. *Amer J Surg* 106: 777-782, 1963
- 3) French JD, West PM, Amerongen FK, Magoun HW: Effects of intracarotid administration of nitrogen mustard. *J Neurosurg* 9: 378-389, 1952
- 4) Gado MH, Phelps ME, Coleman RE: An extravascular component of contrast enhancement in cranial computed tomography. Part II: Contrast enhancement and blood tissue barrier. *Radiology* 117: 595-597, 1975
- 5) Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, Layton PB, Junick L, Knake J, Vine AK: Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 61: 423-429, 1984
- 6) Kapp JP, Ross RL, Tucker EM: Supraophthalmic carotid infusion for brain-tumor chemotherapy. *J Neurosurg* 58: 616-618, 1983
- 7) Levin VA, Clancy TP, Ausman JI, Rall DP: Uptake and distribution of ^3H -methotrexate by the murine ependymoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 48: 875-883, 1972
- 8) Maeda H, Sano Y, Takeshita J, Iwai Z, Kosaka H, Marubayashi T, Matsukado Y: A pharmacokinetic simulation model for chemotherapy of brain tumor with an antitumor protein antibiotics, neocarzinostatin. Theoretical consideration behind a two-compartment model for continuous infusion via an internal carotid artery. *Cancer Chemother Pharmacol* 5: 243-249, 1981
- 9) Mahaley MS, Odem GL, Woodhall B: Histological changes after regional chemotherapy. *Arch Surg (Chicago)* 87: 765-774, 1963
- 10) Mahaley MS, Woodhall B: Regional chemotherapeutic perfusion and infusion of brain and face tumors. *Ann Surg* 166: 266-277, 1967
- 11) Neuwelt ED, Maravilla KR, Frenkel EP, Hill PBS, Moore RJ: Use of enhanced computerized tomography to evaluate osmotic blood-brain barrier disruption. *Neurosurgery* 6: 49-56, 1980
- 12) Owens G, Javid R, Belmusto L, Bender M, Blau M: Intra-arterial vincristine therapy of primary gliomas. *Cancer* 18: 756-760, 1965
- 13) Sage MR, Wilcox J, Evill CA, Beness GT: Comparison of blood-brain barrier disruption by intracarotid iopamidol and methylglucamine iothalamate. *AJNR* 4: 893-895, 1983
- 14) 佐野主司, 早川 勲, 佐藤 修: 脳腫瘍の頸動脈内抗癌剤分割注入療法. 最新医 19: 1224-1237, 1964
- 15) 佐藤 修: 抗癌剤の間歇的および持続的動脈内投与法による悪性脳腫瘍の化学療法—臨床的考察一. 脳と神 18: 1103-1121, 1966
- 16) 竹内一夫, 矢作保治, 上井 巖, 森本和夫: 脳灌流法による脳腫瘍の化学療法(第4報). 脳と神 16: 201, 1964
- 17) 植村正三郎, 松角康彦, 園田 寛, 倉津純一, 大塚忠弘, 吉岡 進, 吉田顕正, 河内正人, 丸林 徹: Neocarzinostatin による悪性脳腫瘍の治療—内頸動脈動注および放射線照射併用療法—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 26: 304-310, 1986
- 18) West CR, Avellanosa AM, Barua NR, Patel A: Phase II study on malignant gliomas of the brain treated with intra-arterial BCNU in combination with vincristine and procarbazine. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 21: 482, 1980
- 19) Wilcox J, Sage MR: Is viscosity important in the production of blood-brain barrier disruption by intracarotid contrast media? *Neuroradiology* 26: 511-513, 1984
- 20) Yamada K, Bremer AM, West CR, Ghooth J, Park HC, Takita H: Intra-arterial BCNU therapy in the treatment of metastatic brain tumor from lung carcinoma. A preliminary report. *Cancer* 44: 2000-2007, 1979
- 21) Yamada K, Ushio Y, Hayakawa T, Tato A, Yamada A, Mogami H: Quantitative autoradiographic measurement of blood-brain barrier permeability in the rat glioma model. *J Neurosurg* 57: 394-398, 1982
- 22) 弓取克弘, 山下純宏, 寺浦哲昭, 半田 肇: 脳腫瘍に対する内頸動脈内 ACNU 持続投与と phenobarbital の併用療法. 脳神経外科 11: 165-171, 1983

[別刷請求先: 〒860 熊本市本荘1-1-1, 熊本大学脳神経外科, 植村正三郎]