悪性グリオーマに対する抗癌剤局所投与療法

Neocarzinostatin の腫瘍腔内投与療法

植村正三郎・松角 康彦・倉津 純一・園田 寛・大塚 忠弘・吉岡 進
山田 正彦

Local Chemotherapy of Malignant Glioma

Intra-tumoral Administration of Neocarzinostatin

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

Department of Neurosurgery, Kumamoto University, Kumamoto

Abstract

The authors present the results of intra-tumoral chemotherapy as a maintenance therapy for malignant glioma after remission induction therapy. The treatment was repetitive local administration of neocarzinostatin (NCS) into the tumor cavity through Ommaya's reservoir. Five of 6 treated cases survived over 1 year, and the other case expired 10 months after the therapy due to brain stem dissemination of the glioma, although the primary tumor was reduced in size on computed tomography (CT). Three out of 5 patients who survived over 1 year expired within 2 years, due to regrowth of the residual tumor in 2 cases and pneumonia in the third. One case has lived over 4 years. The good candidate for the intra-tumoral local chemotherapy was a patient with a single-cavity tumor and little residual tumor on CT. Histological examination using fluorescence micrograph showed that the fluorescein-labeled NCS had diffused into the tumor through the wall of the tumor cavity over 5 mm. Vacuolar degeneration and necrosis of the tumor cells and hyalinoid degeneration of the tumor vessels were the most characteristic findings. Side effects such as convulsion, hemiparesis or progression of cerebral edema on CT were not noted, but intra-tumoral hemorrhage was seen in one patient, who received about 100 μ g NCS in one shot. Cytological examination of the liquid content of the tumor cavity during the treatment showed abundant macrophages with destroyed tumor cells. NCS was found to be the more effective drug not only as an anti-cancer agent, but also as an immunotherapeutic agent.

Key words: malignant glioma, neocarzinostatin, intra-tumoral chemotherapy, macrophage

I はじめに

最近、悪性腫瘍の治療成績が徐々に向上しつつあるなかで、悪性グリオーマの場合には種々の治療法の導入や抗癌剤の開発にもかかわらず、その治療成績はいまだ悲観的と

言わざるを得ない。従来より我々は、各種抗癌剤のなかでも特に悪性グリオーマに対する蛋白性抗癌抗生物質である neocarzinostatin (NCS) による治療を、内頸動脈動注や髄腔内投与と放射線併用療法により試みてきた¹⁾が、今回は寛解導入療法後の維持療法の一部として、残遺腫瘍腔に

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19日 受理 1986年2月25日

Ommaya's reservoir を設置して NCS の局所投与療法を施行し、その治療成績と治療効果に影響を及ぼす因子について検討した。

II 対象および方法

1. 対象

腫瘍腔内抗癌剤投与療法(intra-tumoral chemotherapy)を施行した症例は6例で、年齢は9～65才、男性4例、女性2例で、いずれも悪性グリオーマと診断され、手術、放射線療法、化学療法を終了したのちの症例である(Table 1)。そのうち〈症例4, 5〉を除く4例はいずれも再発腫瘍に対して治療が施行されたものであり、特に〈症例2, 3, 6〉は初回手術時の手術所見および病理組織学的所見より良性の星細胞腫と診断され、それぞれ3年から5年の間経過観察が行われていたが、再発時の脳血管造影、CT、手術所見および病理組織学的所見より悪性星細胞腫(malignant astrocytoma)と診断されたもので、いわゆる星細胞腫の悪性変化(malignant change)例であった。なお、1例を除き今回の治療前にそれぞれ1～3回の開頭術と1～2回の放射線療法(総線量60～108 Gy)を、3～5年の間に受けていた。〈症例1, 3, 4, 6〉においては手術時に腫瘍摘出腔内に

Ommaya's reservoir を設置し、〈症例2, 5〉ではCTで嚢胞性にみえる腫瘍に対して biopsy を行い同時に Ommaya's reservoir を設置した。

2. 治療方法および効果判定

抗癌剤として NCS を用いたが、それぞれの Ommaya's reservoir を経皮的に穿刺し、まず腫瘍腔内を10～20 ml の生理食塩水にて洗滌したのち、NCS 20～100 μ g を含む生理食塩水1～2 ml を1～2回/週の間隔で反復投与した。治療期間は腫瘍腔内容液の細胞診とCT所見を参考にしつつ、維持療法として可能な限り継続した。治療効果は、神経症状、Karnofsky performance status (KPS)³⁾、CT検査などにつき定期的に経過観察し判定した。

III 結 果

1. 腫瘍組織内への NCS 移行

開頭術下、硬膜切開後脳表より腫瘍腔内を穿刺し、fluorescein labeled NCS (FITC-NCS) 50 μ g/ml を one shot 法で投与した。5～10分後に嚢胞壁を含んだ腫瘍を摘出し、迅速凍結切片を作製して蛍光顕微鏡で検索したところ、FITC-NCS が腫瘍壁より5 mm以上の深さまで到達していることが確認された(Fig. 1)。

Table 1 Results of intra-tumoral neocarzinostatin (NCS) administration therapy

Case No.	Age, Sex	Location and histology	Previous treatment	Total doses of intra-tumoral NCS (μ g)	Tumor regrowth on follow-up CT	Results (Interval*)
1	9, M	lt. temporal glioblastoma	1975: partial removal radiation (40 Gy) 1979: partial removal radiation (34.5 Gy)	100	—	KPS 90% →KPS 90% (3 years)
2	26, M	lt. fronto-temporal malignant astrocytoma	1978: biopsy radiation (50 Gy) 1981: biopsy radiation (58 Gy)	640	—	KPS 90% →KPS 90% (9 months) rapid death; CSF meta. (10 months)
3**	28, F	bifrontal malignant astrocytoma	1976: biopsy radiation (50 Gy) 1981: partial removal radiation (34.5 Gy) carotid NCS (2.5 mg)	100	+	KPS 60% →KPS 40% (1 year)
4**	65, M	rt. parietal glioblastoma	1981: partial removal radiation (60 Gy) carotid NCS (2.5 mg)	100	—	KPS 60% →KPS 60% (1 year)
5	30, M	rt. thalamus malignant glioma	1982: shunt, biopsy radiation (60 Gy)	650	+	KPS 80% →KPS 20% (1 year)
6	32, F	rt. temporal malignant astrocytoma	1982: subtotal removal radiation (40 Gy) 1983: partial removal	1,430	+	KPS 40% →KPS 40% (1.5 years) [tumor bleeding]

*Interval between before and after intra-cavitary NCS administration. **Included in the previous report.¹⁵⁾ CT indicates computed tomography; KPS, Karnofsky performance status³⁾; meta., metastasis; carotid NCS, intra-carotid NCS perfusion.

Fig. 1 Diffusion of fluorescein-labeled neocarzinostatin (FITC-NCS). Five minutes after 50 μ g FITC-NCS injection in the cystic cavity of the tumor (Case 6). $\times 100$.

2. 治療成績

腫瘍腔内抗癌剤投与療法の治療成績は Table 1 に要約した。NCS 総投与量は100~1,430 μ g, 投与回数も5~18回までと症例によってばらつきがあった。6例のうち〈症例1, 3~6〉は治療開始後1年以上生存したが、このうち3例は2年以内に死亡した。特に〈症例1〉は、すでに治療後4年以上経過して再々発はみられず、CT上でも腫瘍の嚢胞性の部分は縮小傾向がみられた(Fig. 2)。〈症例3, 5〉はともに本治療法開始後に腫瘍の嚢胞性の部分は縮小傾向を示したが、残遺実質性腫瘍の浸潤により死亡した。〈症例2〉は biopsy 後のわずかな腫瘍腔に Ommaya's reservoir が設置されたが、本治療法開始後は残遺実質性腫瘍も縮小しつつあり、9ヵ月後の KPS は90%であった。しかし、10ヵ月目に下部脳神経症状が急速に進行し、腫瘍の脳幹部および上位頸髄付近への転移がCT上でも捉えられ、再入院後わずか1週間で死亡した(Fig. 3)。〈症例4〉は部分切除、放射線療法などの治療後も、CT上造影剤にてリング状に増強される部分が残存していた。本例の腫瘍腔内NCS投与療法開始時のKPSは60%であったが、1年後も腫瘍は残存(当初よりやや縮小)しながらもKPSは60%の状態を保っていた。本例はその後再増殖の傾向を示さなかったが、1年5ヵ月目に急性肺炎で死亡した(Fig. 4)。〈症例6〉は、1979年右側頭葉腫瘍を肉眼的全摘出し astrocytoma grade 2 の病理診断であった。1983年、腫瘍再々発に対して部分切除と外減圧を施行し、最終的に malignant astrocytoma の診断がなされ、腫瘍摘出腔内に総量1,430 μ g のNCSが反復投与された。本例は、腫瘍摘出腔内へのNCS総投与量が700 μ gとなる頃より Ommaya's reservoir から採取する腫瘍摘出腔内液が徐々に血性となり、圧充進症状も出現した。CT所見および再々手術の結果、腫瘍摘

Fig. 2 Sequential computed tomography (CT) scans in Case 1, glioblastoma. A: Plain CT after extensive resection of the tumor (September 1979). B: Plain CT after irradiation (34.5 Gy) and intra-cavitary NCS (100 μ g) (May 1980). C: Plain CT 2 years after the therapy (September 1982). No evidence of progressive tumor growth can be seen.

出腔内に血腫が存在しこの内側の実質性組織の部分も摘出したところ、組織学的に腫瘍細胞の空胞変性・壊死、血管の硝子様変性、および gliosis がみられた(Fig. 5)。

1年以上生存した5例について、本治療開始後はほぼ1年目のCT所見を治療開始前のCTと比較した。1年目のCT上で腫瘍の増大がみられなかった例(〈症例1, 4〉)の治療前CT所見は、①腫瘍腔がsingle cavityである、②造影剤投与後のリング状腫瘍壁が薄いことが特徴的で、一方1年目CTで腫瘍の増大がみられた症例(〈症例3, 5〉)の治療前CT所見は、①腫瘍腔が多胞性である、②残遺腫瘍が大きく浸潤の範囲が広いなどが特徴として挙げられた。また

Fig. 3 Sequential CT scans in Case 2, malignant astrocytoma. A: After the tumor biopsy. Setting of Ommaya's reservoir, external decompression and whole head irradiation (50 Gy) was performed. The tumor is increased in size. Intra-tumoral NCS therapy was started (total: 640 μ g). B: Six months after the intra-tumoral NCS therapy. The tumor is reduced leaving a partially enhanced lesion. C: Ten months after the treatment. The tumor is more diminished in size and left lateral ventricular dilatation is seen (left). Dissemination to the medullary portion (arrow) is seen (right); the patient expired.

〈症例2〉では、治療後10ヵ月日のCTで原発巣の腫瘍は縮小していたが、脳幹部への転移が認められた。

3. 腫瘍腔内細胞の変化

本治療法施行中、静止スミア法にて穿刺液の細胞について検索した。多くの症例では、治療開始当初は変性した壊死組織あるいは腫瘍細胞がみられ、特に〈症例1, 5〉では腫瘍細胞に混じって貪食現象(phagocytosis)を示す細胞が出現し、これはnon-specific esterase染色法によりマクロファージであることが判明した(Fig. 6)。このマクロファージの増加は、治療を継続して腫瘍細胞が消失あるいは著明に減少するに従って少なくなっていく傾向があった。

4. 副作用

一般的に抗癌剤療法にみられるような副作用は全例ともにみられなかった。しかし、1回投与量が通常(20~50 μ g)よりも多かった〈症例6〉(100 μ g)に腫瘍腔内出血がみられた。

Fig. 4 Sequential CT scans in Case 4, glioblastoma. A: After partial removal of the tumor, irradiation (60 Gy) and intra-carotid NCS perfusion (2.5 mg), an irregularly enhanced tumor and peripheral edema are recognized. B: One year after the therapy, ring enhancement and peripheral edema are still seen. But the enhancement has become thin, and the Karnofsky performance status (60%) of the patient was not worsened.

IV 考 察

1. Intra-tumoral chemotherapy の背景と薬剤の選択

脳腫瘍治療法のなかで腫瘍摘出腔内あるいは嚢胞性腫瘍腔内に抗癌剤や放射性物質を直接投与するという試みは、嚢胞性頭蓋咽頭腫におけるブレオマイシン注入療法や、 ^{198}Au -コロイドによる内照射療法⁴⁾などが知られている。グリオーマについては、1963年 Heppner¹⁾が腫瘍剔出腔内に cytostatic agents を投与したという報告があり、Ringjob⁹⁾はグリオーマ手術時残遺腫瘍表面に抗癌剤(5-FU, Tio-Tepa など)を浸したグラチンスポンジを残して局所療法を行い、剖検後の病理組織所見において抗癌剤による脳および腫瘍組織の変化はなかったと報告している。その後 Ommaya's reservoir を利用した局所療法が行われるようになり、竹内ら¹³⁾はブレオマイシンを用いて有効であったと報告し、Tator¹⁴⁾は実験脳腫瘍内に CCNU の局所注入を行ったところ毒性が少なく有効であったと報告している。また、志村ら¹⁰⁾はアドリアマイシンによる反復局所注

Fig. 5 Histological findings of Case 6 at the time of hematoma evacuation and partial removal of the tumor. Vacuolar degeneration and necrosis of the tumor cells and hyalinoid degeneration of the tumor vessels are recognized. HE stain, $\times 100$.

入療法を施行した15例の治療効果と組織所見を報告し、この治療法の有用性と同時に、腫瘍腔内に投与されたアドリアマイシンが腫瘍組織内で長時間有効濃度を保つことを示した。グリオーマの局所療法としては、最近になってACNUやアドリアマイシンなどの抗癌剤、インターフェロンや溶連菌製剤をOmmaya's reservoirを通して腫瘍腔内に投与する方法などが散見されつつあるが、いまだその治療効果について評価できる段階に至っていない。

脳腫瘍の化学療法に際して、血行性に投与する場合には血液脳関門(BBB)を通りやすい脂溶性の薬剤、すなわちニトロソウレア系薬剤が適していると言われているが、こうした薬剤はきわめて短時間に血管内に移行するため腫瘍腔内に直接投与するには不相当であると考えられる。腫瘍腔内に投与された薬剤は腫瘍組織内をいわゆる diffusion によって通過していくと言われ、むしろ分子量が大きく吸収されにくい薬剤のほうがより適しているものと考えられ

Fig. 6 Macrophages are recognized in the cystic tumor cavity of Case 1. Non-specific esterase staining, $\times 100$.

る。蛋白性抗癌抗生物質であるNCSは、石田²⁾により放線菌 *streptomyces carzinostaticus* varietas F-41 の培養濾液より分離・精製された物質で、微量でも特にグリオーマに対して選択毒性があり⁷⁾、血中半減期12秒以下で髄液中では16倍に延長する。このNCSの分子量は10,700と大きく、腫瘍腔内投与療法に選択すべき条件を満たした薬剤であると判断した。すでに我々は、NCSを髄液腔内に投与して脳腫瘍の髄液腔内転移・播種の治療および癌性髄膜炎の治療に応用し⁶⁾、その安全性・有効性について確認しており、腫瘍腔内NCS投与量についてもこうした治療経験を参考として決定した。こうして腫瘍腔内に投与されたNCSが、實際上腫瘍組織内に確実に diffusion しているか、またその部での生物活性は維持されているかなどの問題点については、現段階でNCSの組織内濃度の定量法がないため蛍光抗体法による定性法によってのみ検討された。この結果、腫瘍組織内では腫瘍腔壁より5mmの深さまでは十分にFITC-NCSが確認された(〈症例3, 6〉)。NCSは生体内プロテアーゼにより不活性化されるがこれは蛋白濃度の低い髄液内には少なく、このため髄液内でのNCSの半減期が長くなると言われる。こうした事実より、腫瘍腔内NCS療法を行う場合には腫瘍腔内の蛋白濃度が低いほうがより好ましいと考えられ、我々は生理食塩水にて十分洗滌したのちNCSの局所注入を行った。

2. 治療成績

腫瘍腔内NCS療法を行った症例の病態はそれぞれ異なっており、さらに放射線療法(2例は内頸動脈内NCS灌流療法併用)後の維持療法であるため、本治療法単独の有用性についての結論はいまだ明確ではない。しかし、6例中治療後1年以上を経過している5例が全例生存しており、

さらにこの5例中3例が本治療法開始時のKPSを維持していることは本治療法の有用性を示していると考えられる。治療後1年目のCT所見と治療開始時のCTを比較してみると、〈症例1, 2, 4〉のごとく治療開始時CTで腫瘍腔がsingle cavityで残遺腫瘍が小さい場合は1年後のCTでも腫瘍の増大はなく、〈症例3, 5〉のごとく治療開始時CTで腫瘍腔が多胞性で残遺腫瘍が大きい場合には1年後のCTで腫瘍はさらに増大していた。こうした事実より、腫瘍腔内抗癌剤療法を行うには手術時に可能な限り広範囲に腫瘍を剔出し、さらに腫瘍腔をsingle cavityとすることが必要となる。

武田ら¹²⁾は悪性グリオーマに対してACNUの局所投与を行い、総量100 mg以上を投与した例で腫瘍腔内壁に沿って10~15 mmの壊死層を認めたと報告し、さらにこうした治療中に腫瘍腔内壁に沿ってみられるCT上のenhancement部が時に壊死巣を示すと述べている。我々の〈症例4〉では、1年間にわたるCTの経過観察において終始enhancementの部分は変化しておらず、組織学的確認はなされていないものの壊死巣を示していた可能性は高いと考えられる。また〈症例6〉では腫瘍腔内出血をきたしたが、同時に摘出した血腫に面した実質組織部分には武田らの報告と同様に腫瘍の壊死およびgliosisがみられ、NCS投与の場合には組織学的に特に血管の変性が強いことが特徴と思われた。一方、こうした組織学的変化は腫瘍腔内壁より5~10 mmの深さでみられ、ACNUの場合より深達度が少ない印象があり、NCSの活性値を含め深達度を明確にする定量法がないため正確なhistogramを求めにくいという難点はあるが、これはNCSとACNUの半減期あるいは分子量の差によるものと考えられる。本治療法でのNCS投与量は1回20~50 μ gであり、投与後にも痙攣、片麻痺、脳浮腫の増強などはなく、治療中止後も骨髄抑制、肺線維症、肝機能障害、腎機能障害などの副作用は起こらなかった。しかし、〈症例6〉では1回投与量100 μ gで反復したところ、徐々にOmmaya's reservoirよりの穿刺液がキサントクロミーから血性となり、CTでも腫瘍内出血が認められた。以上より、NCSの投与量は1回50 μ gまでが適当と思われる。

今回はグリオーマに対する種々の治療後の維持療法として本療法を行ったが、局所療法を施行した主たる病変部のみ治療効果が認められていながら、髄液腔内転移病巣の急速な進行により死亡した〈症例2〉のごとき例もあり、やはり脳腫瘍の維持療法としての局所療法の限界を示すものと言えよう。

3. NCSのマクロファージ集積作用

腫瘍腔内NCS投与療法施行中は、腫瘍腔内穿刺液の細

胞診を行って治療効果判定の目安とした。こうしたなかで、大型のphagocytosisを示す細胞の出現した症例があり、non-specific esterase染色法などによりこの細胞はマクロファージであることが判明したため、NCS療法とマクロファージの出現にはなんらかの関連性が示唆された。沼崎ら⁸⁾は、sarcoma 180細胞のマウス腹腔内移植実験でNCS前投与の影響について検討中、直接作用を発現しえない低投与量のNCSがマウスに宿主介在性と考えられる腫瘍抵抗性を賦与するという事実を見出し、さらにNCSがマクロファージの活性化と細胞障害性リンパ球(cytotoxic lymphocytes)誘導の促進作用を持つことを報告している。また高橋¹¹⁾も、低濃度のNCSが細胞性免疫能(たとえばMLCなど)を賦活することを指摘している。我々はNCSをモルモットの腹腔内に注入して滲出細胞を観察し、さらにBoyden chamber法を用いてマクロファージの遊走活性を測定した。その結果、NCSは*in vivo*ではマクロファージ集積作用を持つが、*in vitro*では直接の遊走活性は示さず、NCSのマクロファージ集積作用には*in vivo*において関与する他の要因、すなわち同時に滲出する好中球やリンパ球などの介在が必要であると考えられた⁵⁾。髄液腔内および腫瘍腔内には多くの腫瘍細胞が浮遊しているが、こうした状態では実質性腫瘍の場合と異なりkiller T cellの関与よりもむしろ好中球やマクロファージなどの貪食細胞の果たす役割が大きく、腫瘍細胞の破壊に有効であると言われる。このような見地から、抗癌作用を持つNCSの腫瘍腔内投与療法は免疫療法としても有効な治療法と考えられた。

V ま と め

1. 悪性グリオーマの寛解導入療法後の維持療法として、残遺腫瘍腔内に蛋白性抗癌剤であるneocarzinostatin(NCS)を反復投与した。腫瘍腔がsingle cavityで腫瘍壁が厚くない場合にはきわめて有効であったが、残遺腫瘍が大きい場合には部分的に効果が得られた。

2. 本治療法においては抗癌剤の一般的副作用はなかったが、1回投与量が多かった症例で腫瘍内出血がみられ、組織学的にも強い血管変性が認められた。このことより、NCSの投与量は1回50 μ gまでが適当と考えられた。

3. 本治療中、腫瘍腔内にマクロファージが増加することが判明したが、NCSにはこうした免疫学的治療剤としての側面もみられ、腫瘍腔内投与には有効な薬剤であると考えられた。

稿を終えるにあたり、NCSの基礎研究に関して御指導、御協力を頂きました熊本大学微生物学教室 前田 浩 教授に深謝致し

ます。

本論文の要旨は、第41回日本脳神経外科学会総会(1982年10月, 東京)において発表した。

文 献

- 1) Heppner F: Local chemotherapy of brain tumors. *Acta Neurochir (Wien)* 11: 287-293, 1963
- 2) 石田名香雄: ネオカルチノスタチンの作用機作. 医のあゆみ 59: 136-140, 1966
- 3) Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer, in Macleod (ed): *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, Columbia University, 1949, pp 191-205
- 4) Kodama T, Matsukado Y, Uemura S: Intracapsular irradiation therapy of craniopharyngiomas with radioactive gold: Indication and follow-up results. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 21: 49-58, 1981
- 5) 倉津純一, 松角康彦, 植村正三郎, 末吉信之: 腫瘍免疫と化学療法の相関 —Neocarzinostatin(NCS)のマクロファージ集積作用について—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 856-859, 1983
- 6) 松角康彦, 前田 浩, 植村正三郎, 倉津純一, 園田 寛: 脳腫瘍の化学療法における髄液腔内注入療法の理論と応用. Pharmacokinetic one-compartment model とその臨床応用 第二報 —Neocarzinostatin perfusion による臨床治験—. 癌と化療 9: 1933-1941, 1982
- 7) 松角康彦, 植村正三郎, 倉津純一: 髄腔内脳腫瘍転移. 脳神経外科 8: 1113-1123, 1980
- 8) 沼崎洋三, 岩野勝行, 菊地幹雄, 石田名香雄: Neocarzinostatin (NCS)のマクロファージ活性化作用. 医のあゆみ 123: 992-994, 1982
- 9) Ringkjøb R: Treatment of intracranial gliomas and metastasis carcinomas by local application of cytostatic agents. *Acta Neurol Scand* 44: 318-322, 1968
- 10) 志村俊郎, 中沢省三: 悪性腫瘍における抗癌剤腫瘍内局所注入療法の臨床病理学的研究. 脳神経外科 8: 35-42, 1980
- 11) 高橋 誠: 細胞性免疫能に及ぼす neocarzinostatin の基礎的, 臨床的検討. 癌の臨 24: 689-695, 1978
- 12) 武田憲夫, 田中隆一, 鈴木康夫: 悪性グリオーマにおける ACNU 局所投与の有用性に関する検討 —病理組織学的所見による—. 第43回日本脳神経外科学会総会プログラム. 千葉, 1984, 261 pp
- 13) 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
- 14) Tator CH: Intraneoplastic injection of CCNU for experimental brain tumor chemotherapy. *Surg Neurol* 7: 73-78, 1977
- 15) 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

[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]