

口腔癌に対する放射線照射併用超選択的動注化学療法の治療効果に関する検討

石神 哲郎

鹿児島大学歯学部附属病院・特殊歯科総合治療部

Study on the effect of superselective intra-arterial infusion chemotherapy combined with radiation therapy for oral cancer.

Tetsuro Ishigami

Department of Special Care Dentistry,
Kagoshima University Dental Hospital

Abstract

Tumor blood vessels are different from the normal capillary vessels in point of the function and anatomical form. They supply not only nutrition and oxygen but also anticancer agents in cases of the chemotherapy. Transplanted VX2 carcinoma in the tongue, treated by bleomycin or non-treated, were investigated ultrastructurally, microangiographically, and injection replica scanning electron microscopically. The results obtained experimentally observed with these methods were interpreted to indicate anticancer agent damages the tumor vascular system when intravenous administration repeated. This harmful effect seemed to be an important factor for controlling tumor in clinical practice.

Therefore, to reduce the damages for the tumor blood vessel, superselective intra-arterial infusion chemotherapy were administrated for the oral cancer. Because only once administration, it is taken the highly concentration of the anticancer agent in the tumor tissue and lesser damages for the blood vessels. In addition, hyperfractionated radiotherapy was combined with simultaneously.

This therapy was performed on 16 patients. When the irradiation dosage reached about 10Gy, intra-arterial infusion chemotherapy was planned. Angiographic images was obtained into the main feeding artery of the tumor via the femoral artery applied by Seldinger's technique at first. The formula of Calvert is clinically useful to determine the carboplatin dosage.

This method had a remarkable antitumor effect and mild adverse reactions. Total response rate was calculated as 100%.

As to the histopathological effects of 14 cases examined, Grade IIa was 3 cases, and Grade IIb;4, Grade III;2, Grade IV;5 respectively according to the pathological effects on Oboshi-Shimosato's classification. Regarding the relationship between clinicopathological malignancy and effects of this preoperative treatment, the histopathological response tended to diminish as the malignancy grade became higher.

Based on these histopathological findings, it showed that the efficacy of this combination therapy for the primary lesions was high. The curability of the surgical procedures subsequent to this therapy was considered to improve the prognosis of the oral cancer.

Key words:

tumor blood vessel, effect of anticancer agents, ultrastructural changes, superselective intra-arterial infusion chemotherapy, clinico-pathological study

1. はじめに

近年、腫瘍が増殖し浸潤する過程における血管系の態度や、あるいは腫瘍に対する化学療法の効果と血管密度との関係など腫瘍組織内に存在する血管の役割に関する研究がすすめられている。

腫瘍組織内に存在する血管は腫瘍血管と呼ばれ、腫瘍血管は形態と機能において正常組織内に存在する血管系とは著しく異なっていることが解明されてきている^{1,2)}。腫瘍血管は、腫瘍組織への栄養供給路であるとともに、抗癌剤投与に際しては薬剤の到達路ともなるため癌の化学療法においては重要な意義をもつ³⁾。口腔癌の治療においては、化学療法が重要な位置を占めており、臨床的には抗癌剤は経静脈的に投与される場合が多い⁴⁾。そこで、抗癌剤の経静脈投与が腫瘍血管におよぼす影響を検索する目的で、実験腫瘍である家兎 VX2 舌癌を用いて、口腔癌に対する治療効果の高い抗癌剤であるブレオマイシン (BLM) を投与し、腫瘍血管の変化を観察した⁵⁾。

その結果は、硫酸バリウムを用いた血管造影法による観察では腫瘍血管の分布は減少し、狭小化を呈していたり寸断化している像が観察された (写真1)。腫瘍血管の血管内皮細胞の微細構造について透過型電子顕微鏡で観察すると、細胞間隙は開大し、細胞質の一部が水疱状に血管内腔に突出していたり、著しく電子密度の高い細胞と低い細胞が同一の血管において認められた。また、基底膜が多層化している所見も観察された (写真2)。腫瘍血管のレジン注入法による血管鋳型像の走査型電子顕微鏡による観察では、盲端状に

伸長する新生血管の長さが短小化しており、鋳型表面は凹凸不正な像が印記されていた (写真3)。

これらの所見から、抗癌剤の投与開始初期には、腫瘍血管の透過性亢進と相俟って BLM は腫瘍細胞へ直接的に作用して腫瘍の増殖を抑制し腫瘍細胞の壊死を生じさせるが、やがて BLM の影響は腫瘍血管自身にもおよび、血管内皮細胞は障害を受け壊死性変化を呈し、腫瘍組織への血流量が低下することが推測された。これらの変化は、腫瘍組織への栄養や酸素供給を減少させるため腫瘍細胞の増殖には不利に作用するが、抗癌剤の局所到達性も阻害されるため、腫瘍細胞への直接作用が減少する可能性が示唆された。

とくに、抗癌剤の腫瘍血管に対する障害作用は、抗腫瘍効果の持続という点で重要な因子であり、障害を軽減する抗癌剤の投与法の開発が検討されてきており、抗癌剤の動注療法と放射線の同時併用療法もその一つである。

そこで鹿児島大学歯学部附属病院第1口腔外科では、血管造影下に腫瘍の支配動脈を確認し、カルボプラチン (CBDCA) を超選択的に動注する化学療法と放射線多分割照射の同時併用療法 (以下、本療法と略) を、1997年8月から本学医学部放射線科と共同で開始した⁶⁾。

動注化学療法は、経静脈的化学療法に比べ、腫瘍組織内に高濃度の抗癌剤を集中させることが可能であり、かつ全身的な副作用が比較的軽微であるうえに、短期間に優れた一次効果が得られる治療法であることが報告されている^{7,8)}。1回で高濃度の抗癌剤を集中的に

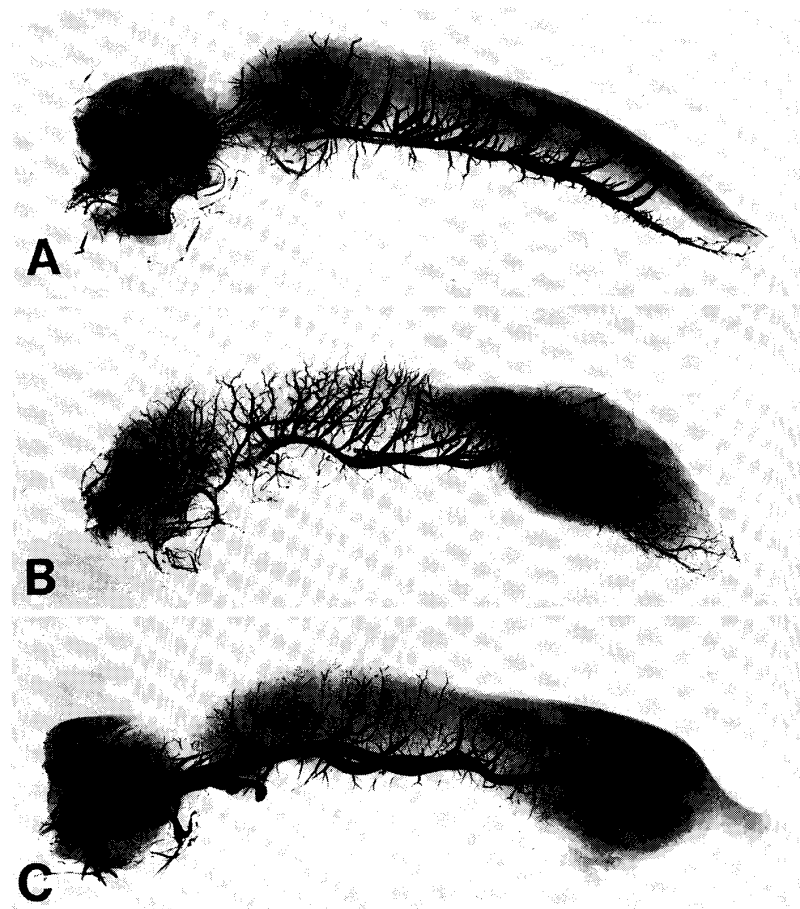


写真1 血管造影写真（舌側面像）

- A：正常家兎，舌動脈から分枝した血管網の直線的な走行が観察される。
 B：腫瘍組織移植舌，腫瘍組織内へ大小さまざまな血管が不規則に走行し，一部では網状を呈している。
 C：BLM 投与群，腫瘍組織内へ向かう血管網はその分布密度が減少し，狭小化してほとんど観察されない。

腫瘍組織内に到達させることは，前述のような抗癌剤による腫瘍血管の影響が顕著になる前に化学療法を終了させることが可能となり，合理的であると考えられる。

また，近年の Interventional Radiology のめざましい進歩により，一段と選択的にカテーテルを終末動脈付近に挿入する超選択的動注療法が実施されるようになったため，正常組織の保護に配慮しつつ抗癌剤の腫瘍集中性を一層高めることが可能になってきた⁹⁾。

2. 本療法の概要

本療法の概要は，放射線治療に関しては，1回1.5 Gy，1日2回，週10回照射する多分割照射が原則的に採用され，照射総線量は全例30Gyであり，動注療法を実施する時期は，照射線量が10Gy前後に達した

時期を目安とした（図1）。放射線治療に関して今回実施した多分割照射法は，1日に複数回照射することで正常組織と腫瘍組織の放射線障害の差を大きくし，短期間に高線量を照射し腫瘍制御を高める方法であり¹⁰⁾，頭頸部癌，肺癌，食道癌などで広く用いられ良好な成績が報告されている¹¹⁾。そのうえに，動注化学療法を放射線照射と併用することにより，腫瘍細胞の heterogeneity に幅広く対応でき，治療効果は一層増強されるものと考えられた。

本療法を術前治療と位置づけて実施し，その後に根治手術を4週間以内に行なった。

3. 超選択的動注化学療法について

血管造影ならびに動注化学療法は，Seldinger 法により大腿動脈からカテーテルを挿入して外頸動脈造影

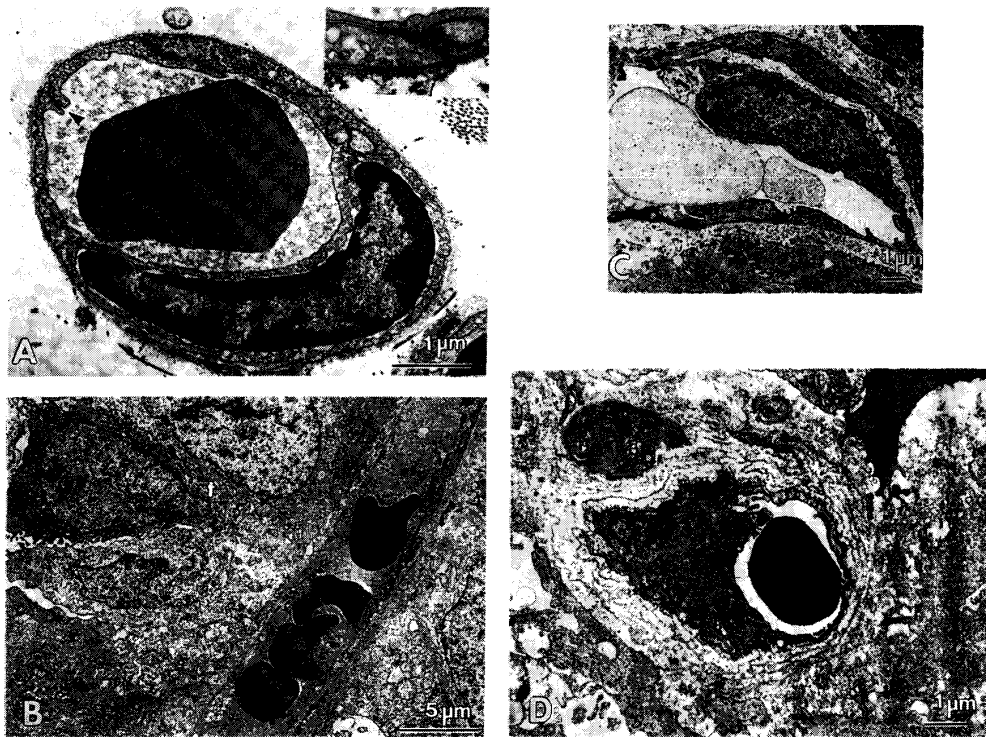


写真2 透過型電顕写真

- A：正常家兎の舌毛細血管写真（×24000）
矢頭は marginal fold を示す。
挿入写真は tight junction を示す（×40000）。
B：腫瘍組織概観（×3000）
腫瘍細胞（t）に隣接して，菲薄な内皮細胞に囲まれた管腔内に赤血球が観察される腫瘍血管が認められる。
C，D：BLM 投与群の腫瘍血管写真
C：電子密度の低い血管内皮細胞の細胞質の一部分が管腔内へ突出している。同一血管を構成する血管内皮細胞間に電子密度の違いも観察される（×7500）。
D：多層化した基底膜が血管を囲繞している（×11000）。

を行い，原発腫瘍の支配動脈の同定を行い，インジゴカルミン注入による確認後 CBDCA を注入した（写真4）。

4. 臨床的治療効果について

本治療法を施行した口腔癌患者16例の臨床的概要を検討してみると⁶⁾，性別は男性10例，女性6例であり，年齢は34歳から77歳におよび，平均年齢は57.3歳であり，原発部位は，舌が7例，下顎歯肉，口底，上顎歯肉，頬粘膜がそれぞれ2例，口峽咽頭が1例であり，全例が扁平上皮癌であった（表1）。進展度分類に関する TNM 分類では T1 が1例，T2 が12例，T4 が3例であった（表1）。

検索対象の16例中8例（50％）と半数が65歳以上の

高齢者であったにもかかわらず，本療法による重篤な合併症を生じることも少なくかつ良好な一次効果を得られたことから，最近では比較的高齢者も本療法の適応に含めるようになってきた。

臨床的治療効果の判定は，CR 2例，PR14例で奏効率は100％であった。部位別の臨床的效果に関しては，CR と判定した2例はいずれも舌が原発部位であった（表2）。

動注に使用された血管は，舌癌に対しては全例が舌動脈であり，下顎歯肉癌には顔面動脈が，上顎歯肉癌には顎動脈が，口峽咽頭癌には顔面動脈がそれぞれ主として使用された。口底癌の2例に対しては，両側の舌動脈を使用した症例と一側の顔面動脈を使用した症例があった（表3）。

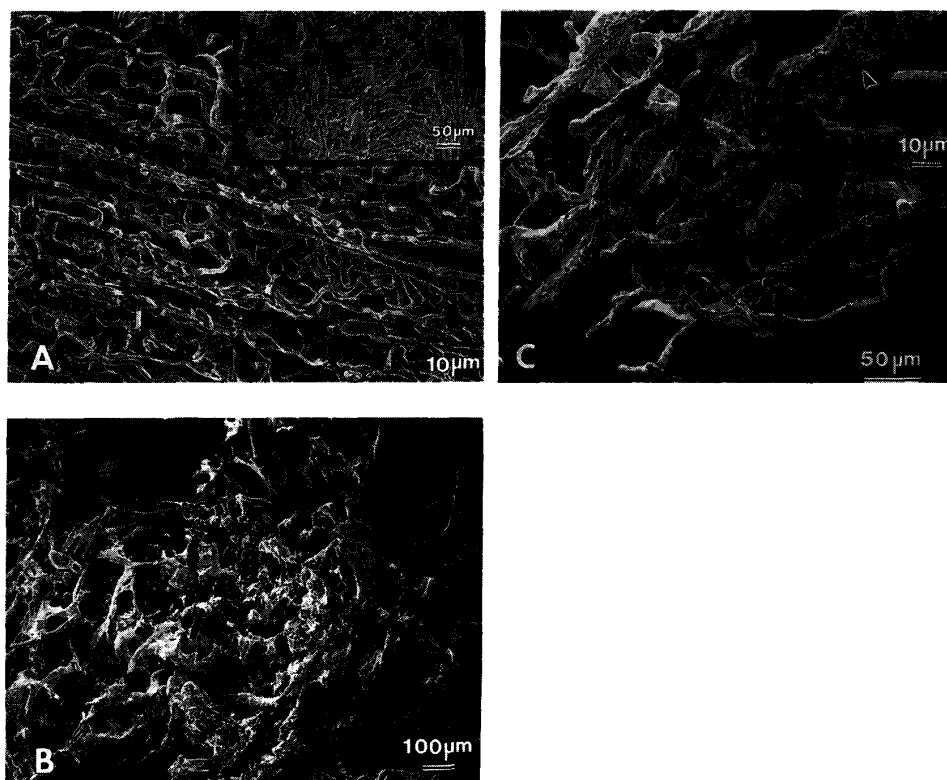


写真3 血管鑄型像

A：正常家兎舌の血管鑄型像（×500）

毛細血管網の血管鑄型の太さはほぼ均一であり、分枝と蛇行、彎曲しながら同一方向に伸長している。

挿入写真：血管鑄型が交錯する部位では、格子状に観察される（×200）。

B：腫瘍組織移植舌の血管鑄型像（×100）

外形不整で、扁平化した不規則な網状血管網を呈している。血管の終末部は盲端状となり、伸長の方向に規則性は認められない。

C：BLM投与群の舌血管鑄型像（×330）

網状血管網から壊死組織の方向へ向かう血管は、長さが短少化している。

挿入写真：血管鑄型の表面には多数の凹凸が印記されている（×740）。

Linac:	1回 1.5 Gy, 1日2回, 週10回: 計 30 Gy: 多分割照射										
day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
午前	RT①	RT③	RT⑤	RT⑦		RT⑨	RT⑪	RT⑬	RT⑮	RT⑰	RT⑲
				+							
				動注: 照射線量が10Gy前後に達した時期に行う							
午後	RT②	RT④	RT⑥		RT⑧	RT⑩	RT⑫	RT⑭	RT⑯	RT⑱	RT⑳

RT: 放射線治療

図1 放射線治療スケジュール

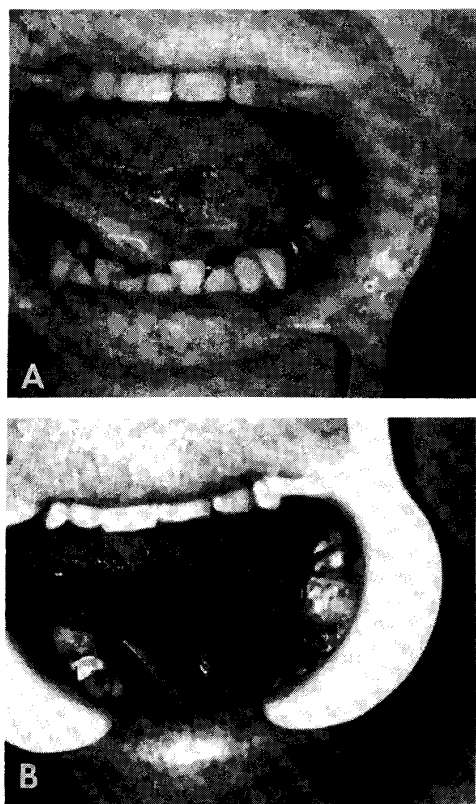


写真4 インジゴカルミン注入による血管支配確定

A : T2 舌癌 (症例11) の病態写真

B : 腫瘍濃染像 (同一症例)

舌動脈に注入したインジゴカルミンにより、
腫瘍全体が染色されている。

超選択的動注の手技に関しては、放射線科専門医が施行することにより、順調に比較的容易に実施可能であったが、顎動脈と舌動脈に注入を必要とする症例に時間を要する傾向があった。口腔領域の悪性腫瘍は、ほとんどが舌動脈、顎動脈、顔面動脈の分枝に注入することにより超選択的動注化学療法が可能であったが、解剖学的な血行支配が複雑な部位もあり、動注血管を決定することに時間を要したり、複数の血管に分割して投与せざるえない場合も認められた。中村ら¹²⁾も、腫瘍の占拠部位から考えられる解剖学的支配動脈と外頸動脈造影から得られた腫瘍の支配動脈が一致しない場合があることを報告しており、抗癌剤注入にあたっては、造影剤による腫瘍濃染と色素剤による腫瘍着色の両者による確認が必要であると思われた。

本治療法と根治手術との関係を見ると、放射線・動注療法の術前治療期間は平均16.4日であった。この間に骨髄抑制や放射線性口内炎の増悪等により本療法を

中断せざるえなかった症例は認められなかった。本療法終了後、手術までの待機期間は平均25.5日であり、薬物有害反応や放射線性口内炎などの副作用のために予定手術が延期された症例はなかった (表3)。

CBDCA の投与量に関しては、最少250mgから最高500mgにおよび平均364.7mgであった (表3)。投与量の決定は Calvert¹³⁾ の式を用い、血中濃度曲線下面積 (AUC: area under the curve) を4.5に設定したが、白血球減少、血小板減少、悪心、下痢などは比較的軽度であり重篤なものは認められなかった。他の薬物有害反応に関して最も多くみられたのは、経管栄養や麻薬投与を要する比較的重症の口内炎であり全例に認められた (表4)。

従来は、放射線と抗癌剤の併用では、それぞれの副作用が増強して発現し、重篤な合併症を併発したり、回復まで時間を要し手術までの期間や入院期間が延長せざるえないことがあることも報告されている¹⁴⁾が、今回のわれわれの術前治療期間に関する検索では、本療法では化学療法と放射線療法の両者を約一か月間で終了し、良好な一次治療効果を得て、さらに全身的な有害反応を軽症に終わらせることにより、全例予定手術を実施することが可能であり、本治療法は、術前の担癌期間が相当に短縮しうると思われた。

また、多分割照射法による1日に2回の放射線照射は、超選択的動注化学療法の効果を相乗的に高めたと考えられ、照射線量を従来の50Gy 前後から30Gy に節減しても治療効果に遜色はなかった。

5. 組織学的効果について

臨床的效果判定が主として肉眼的所見に依存し、表面的な変化しか捉えないことや治療によって脱落した腫瘍の隆起部は組織学的効果判定の対象とされえないこと、さらに歯肉癌においては顎骨深部に浸潤した腫瘍の触診が困難であるため臨床的治療効果判定には限界があり、肉眼的変化に基づいた切除範囲の設定は危険であることが指摘されているので¹⁵⁾、鹿児島大学歯学部附属病院第1口腔外科では縮小手術を施行せず、初診時の腫瘍占拠範囲を含めて切除する根治手術を行っており、その切除標本を用いて組織学的効果の検索を行った。

本療法を適用した16症例のうち、一次治療として本療法が施行され、その後に手術療法を実施されたことにより本療法単独の組織学的効果の検索が可能であったのは、14例であった (表1)⁶⁾。

原発部位における組織学的効果に関しては、大星・

表 1 症例の概要

	性別	年齢	診断	TNM	stage	病理診断	YK分類	分化度	臨床病理学的悪性度	臨床的效果	組織学的効果
1	男性	59歳	口峽咽頭癌	T2N0M0	II	SCC	4 D	moderately	高悪性	P R	IV
2	男性	50歳	舌癌	T1N0M0	I	SCC	4 C	poor	高悪性	P R	II a
3	女性	49歳	口底癌	T2N0M0	II	SCC	3	well	中悪性	P R	II b
4	男性	69歳	口底癌	T2N1M0	III	SCC	3	moderately	未手術	P R	手術拒否
5	男性	69歳	舌癌	T1N0M0	I	SCC	4 C	moderately	中悪性	C R	IV
6	男性	63歳	舌癌	T2N0M0	II	SCC	4 C	moderately	高悪性	P R	III
7	男性	51歳	舌癌	T2N0M0	II	SCC	4 C	well	中悪性	P R	II a
8	男性	34歳	舌癌	T2N0M0	II	SCC	3	well	低悪性	C R	III
9	女性	77歳	下顎歯肉癌	T4N2bM0	IV	SCC	3	moderately	中悪性	P R	II b
10	男性	69歳	上顎歯肉癌	T4N0M0	IV	SCC	2	well	低悪性	P R	II b
11	女性	47歳	舌癌	T2N0M0	II	SCC	4 C	moderately	中悪性	P R	IV
12	女性	71歳	上顎歯肉癌	T2N0M0	II	SCC	3	well	中悪性	P R	II b
13*	男性	57歳	舌癌	T4N2bM0	IV	SCC	4 C	poor	未手術	P R	二次症例
14	女性	75歳	下顎歯肉癌	T2N0M0	II	SCC	3	moderately	中悪性	P R	IV
15	女性	70歳	頬粘膜癌	T2N1M0	III	SCC	4 C	moderately	中悪性	P R	II a
16**	男性	78歳	頬粘膜癌	T2N1M0	III	SCC	3	moderately	低悪性	P R	IV

男性 10例 平均年齢 57.3歳
女性 6例

* : 他院にて既治療例 (経静脈的化学療法 : MTX+5FU+CDDP)

** : 温熱療法併用

↓
高悪性 3例 PR 14例 II a 3例
中悪性 8例 CR 2例 II b 4例
低悪性 3例 III 2例
IV 5例

表 2 部位別臨床的效果

部 位	舌			●●●●●●●●	●●
	口 底			●●	
	上顎歯肉			●●	
	下顎歯肉			●●	
	頬 粘 膜			●●	
	口峽咽頭			●	
		P D	N C	P R	C R

臨床的效果

下里分類では, Grade I の症例は認められず, Grade II a が 3 例, Grade II b が 4 例, Grade III が 2 例, Grade IV が 5 例であり, Grade II b 以上が全例の 78.6 % を, 特に Grade III, IV で 50 % を占めていた (表 1)。

原発部位と組織学的効果との関連については, 特に舌が原発部位である症例においては全体の 66.7 % が Grade III, IV を呈しており, 良好な結果であった (表 5)。全体的な組織学的効果に関しては, Grade II b 以上が 78.6 % と比較的高値であり, なかでも Grade III, IV といった著効例が 50 % と高率に認められた。口腔癌のうちで最も発生頻度高い舌癌¹⁶⁾に対する CR 率が高くかつ組織学的効果も Grade III, IV が 2/3 以上を占めていたことは, 本療法の口腔癌に対する治療法としての意義を一段と高めるものと考えられた。

6. 臨床病理学的悪性度と治療効果について

次に, 初診時の各症例の臨床所見および病理組織学的所見から評価した臨床病理学的悪性度を求め, 各々

表3 本療法実施症例の概要と治療期間

症例 番号	原発部位	CBDCA の量	動注血管	カテーテル挿入の印象	動注の合併症	放射線・動 注療法期間	左記治療終了後 手術までの期間	
1	口峽咽頭癌	375mg	外頸動脈	普通, しかし支配血 管決定が困難だった。		22日	19日	
2	舌癌	410mg	舌動脈	易		14日	21日	
3	口底癌	380mg	顔面動脈	難		14日	20日	
4	口底癌	280mg	舌動脈	普通, しかし施術時 間が長かった。		14日	未手術	
5	舌癌	400mg	舌動脈	普通		18日	46日	
6	舌癌	360mg	舌動脈	難	動注翌日の狭心症様胸 部痛	14日	26日	
7	舌癌	360mg	舌動脈	易		18日	32日	
8	舌癌	440mg	舌動脈	易, しかし薬剤注入 時疼痛あり	動注時の灼熱感と疼痛 動注翌日の下顔面～頸 部の腫脹	15日	22日	
9	下顎歯肉癌	300mg	顔面動脈	易		15日	28日	
10	上顎歯肉癌	320mg	顎動脈	易		19日	27日	
11	舌癌	400mg	舌動脈	易		18日	29日	
12	上顎歯肉癌	300mg	顎動脈	普通	眼窩下部皮膚の潰瘍形 成	19日	25日	
13	舌癌	500mg	舌動脈 (両側)	普通		15日	25日	他院にて経静脈的 化学療法の既治療例
14	下顎歯肉癌	250mg	顔面動脈 顎動脈	普通		18日	15日	
15	頬粘膜癌	400mg	顎動脈	普通		15日	32日	
16	頬粘膜癌	360mg	顔面動脈 顎動脈	普通		15日	15日	温熱療法併用
	平均	364.7mg				16.4日	25.5日	

表4 薬物有害反応

	Grade	0	1	2	3	4
血液						
白血球数	10	5	1	0	0	
血小板数	15	1	0	0	0	
血色素	11	3	2	0	0	
消化器系						
悪心・嘔吐	5	9	3	0	0	
口内炎	0	0	3	6	7	
下痢	3	12	1	0	0	
肝臓						
GOT/GPT	15	0	1	0	0	
血清ビリルビン	16	0	0	0	0	
腎／泌尿器						
血清クレアチニン	16	0	0	0	0	

(日本癌治療学会薬物有害反応判定基準による)

表5 原発部位と組織学的効果との関連

舌		●●		●●	●●
口底			●		
上顎歯肉			●●		
下顎歯肉			●		●
頬粘膜		●			●
口峽咽頭					●
	I	II a	II b	III	IV

組織学的効果

表 6 臨床病理学的悪性度の評価

評点		1	2	3	4	5	6
臨床所見	stage + 発育様式	stage I, II + 外向性発育	stage I, II + 内向性発育 stage III, IV + 外向性発育	stage III, IV + 方向性発育			
	分化度 C.A.T.* 分裂指数**	高～中等度分化型 C.A.T.(I) 分裂指数(少)		中等度～低分化型 C.A.T.(II, III) 分裂指数(少, 中)			低分化型 C.A.T.(III) 分裂指数(多)
	単核細胞浸潤***	多	中または少				
癌浸潤様式		1型または2型			3型	4 C型	4 D型

合計点数：低悪性(4～7点)
中悪性(8～12点)
高悪性(13～17点)

* C. A. T. の判定

- I 型：細胞異型の著しくないもの
II 型：I 度と III 度の中間型
III 型：細胞異型の著しいもの

** 分裂指数の判定 (200倍の光顕下における数視野での分裂細胞数の平均)

- 少 数：1～5個
中等度：6～10個
多 数：11個以上

*** 単核細胞浸潤の判定 (200倍の光顕下での平均)

- 少：1～50個
中：51～100個
多：101個以上

表 7 臨床病理学的悪性度と組織学的効果との関連

臨床病理学的悪性度	低悪性			●	●	●
	中悪性	●●	●●●		●●●	
	高悪性	●		●	●	
		I	II a	II b	III	IV
組織学的効果						

の悪性度毎に分けて本療法の奏効状況を検索した。臨床病理学的悪性度の判定基準は、新崎ら¹⁷⁾が報告した評点法を採用した(表6)。すなわち初診時の腫瘍の臨床所見と病理組織学的所見に対する1～6の各評点を与えて、その合計得点を求め悪性度を判定するもの

である。

この方法により14症例の臨床的悪性度を判定すると、最低5点から最高15点にまで分布し平均は10.4点であり、高悪性が3例、中悪性が8例、低悪性が3例であった(表1)。

臨床病理学的悪性度と組織学的悪性度との関連については低悪性群3例は、すべてが組織学的効果がGrade II b以上を呈していた。中悪性群8例では、Grade II b以上が6例(75%)と高率に占めていた。高悪性群3例のうち2例(66.6%)にも、Grade III, IVと良好な組織学的効果が認められた(表7)。

組織学的効果がGrade II aと不十分だった症例は、臨床病理学的悪性度も中悪性と高悪性であり、本治療に抵抗性を示す症例が存在することも推測された。その一方で、高悪性群に対しても組織学的効果がGrade III, IVと高い組織学的効果が認められたことは、口腔癌の術前治療本来の目的にも合致し、本療法

を術前治療として実施する意義は高いと考えられた(表7)。

結 語

今後は、頸部リンパ節転移が明らかな症例に対する本治療法の適用の有無、本治療法が血管系組織に及ぼす影響の有無と血管吻合への影響の有無の検討、さらにシスプラチンとの効果の比較、支配血管の同定が困難な症例や血管攣縮を生じた症例への対応などを検討する予定である。

参考文献

- 1) 原 広子：口腔粘膜扁平上皮癌における腫瘍血管の電顕的観察—特に内皮細胞を中心にして—。日口外誌 33：270-289, 1987.
- 2) 渡辺達夫：腫瘍血管に関する実験的研究。第2編腫瘍血管と癌化学療法との関連について。岡山医学会誌 91：89-99, 1979.
- 3) Lazo J. S.: Endothelial injury caused antineoplastic agents. Biochem Pharmacol 35：1919-1923, 1986.
- 4) 向井 洋, 川島清美, 杉原一正, 山下佐英：当科における扁平上皮癌の術前化学療法。鹿歯紀要 14：7-14, 1994.
- 5) 石神哲郎：家兎 VX2 癌に及ぼす抗癌剤の影響に関する電子顕微鏡学的研究。—腫瘍血管の変化を中心として—。日口外誌 36：1-20, 1990.
- 6) 石神哲郎, 川島清美, 山口孝二郎, 田畑雅士, 松井竜太郎, 有村憲治, 向井 洋, 杉原一正：口腔癌に対する超選択的動注化学療法と放射線照射の併用療法に関する臨床病理学的検討。日口診誌 13：175-186, 2000.
- 7) Korogi, Y., Hirai, T., Nishimura, R., Hamatake S., Sakamoto, Y., Murakami, R., Baba Y., Arakawa, A., Takahashi, M., Uji, Y., Taen, A.: Superselective intraarterial infusion of Cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth: Preliminary clinical experience. Am J Roentgenology 165：1269-1272, 1995.
- 8) 大矢亮一, 池村邦男, 大成宣弘, 中田 肇：口腔癌進行症例に対する超選択的動注化学療法と放射線照射併用療法の経験。口腔腫瘍 8：287-293, 1996.
- 9) 松本 恒, 横山純吉, 滋賀清人, 西條 茂：頭頸部悪性腫瘍に対する動注療法。山田章吾監修, IVR—手技, 合併症とその対策。第1版, メジカルビュー社, 東京, 1998, 25-31頁.
- 10) Withers, H. R.: Biologic basis for altered fractionation schemes. Cancer 55：2086-2095, 1985.
- 11) 唐澤久美子, 小島菜穂子, 姫井健吾, 兼安祐子, 喜多みどり, 大川智彦, 石井哲夫：局所進行IV期頭頸部癌に対する化学療法併用多分割照射法の成績。頭頸部腫瘍 24：341-345, 1998.
- 12) 中村昭一, 大矢亮一, 金子 茂, 池村邦男, 大成宣弘, 中田 肇：頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法時における Digital Subtraction Angiography の検討。口科誌 47：546, 1998.
- 13) Calvert, A. H., Newell, D. R., Gumbrell, L. A., O'Reilly, S., Burnell, M., Boxall, F. E., Siddik, Z. H., Judson, I. R., Wiltshaw, E.: Carboplatin Dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function, J Clin Oncol 7：1748-1756, 1989.
- 14) 川島清美, 向井 洋, 吉田雅司, 国芳秀晴, 松井竜太郎, 杉原一正：口腔癌に対する CDDP 少量投与と放射線照射併用療法の臨床的検討。日口診誌 11：71-77, 1998.
- 15) 米持武美, 関山三郎, 星 秀樹, 杉山芳樹, 三沢肇, 笹森 傑, 小幡和郎：下顎歯肉扁平上皮癌に対する動注化学療法と放射線同時併用療法の治療成績について。日口外誌 44：841-851, 1998.
- 16) 向井 洋, 杉原一正, 吉田雅司, 石神哲郎, 山下佐英：悪性腫瘍患者の当科における臨床統計的観察—最近15年間の285例について—。口腔腫瘍 5：19-28, 1993.
- 17) 新崎 章：口腔扁平上皮癌における induction chemotherapy の意義に関する臨床病理学的研究。日口外誌 40：421-437, 1994.