

綜 説

温 熱 療 法

伊津野 格 小口 正彦 武井 一喜
 鹿間 直人 清野 那弘 滝沢 正臣
 信州大学医学部放射線医学教室

Hyperthermia

Itaru IZUNO, Masahiko OGUCHI, Kazuyoshi TAKEI, Naoto SHIKAMA,
 Kunihiro KIYONO and Masaomi TAKIZAWA
 Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine

Key words : hyperthermia, radiotherapy

温熱療法, ハイパーサーミア放射線療法

はじめに

Those who cannot be cured by medicine can be cured by surgery. Those who cannot be cured by surgery can be cured by hyperthermia. Those who cannot be cured by hyperthermia are indeed incurable.……Overgaard, J.¹⁾

温熱療法は、正常体温より若干高い温度域、すなわち41°Cから45°Cくらいの範囲で、癌組織が正常組織よりも障害を受けやすいという事実に基づいた治療法である。近年、その制癌効果は世界的に認められるようになり、外科療法、放射線療法、化学療法、免疫療法を癌治療の4大柱とすれば、温熱療法はその5番目の柱とってよかろう。ところで、温熱療法は全身加温法と局所加温法とに分けられる。前者は主として脳の熱耐容量などの問題から現在ほとんど行われておらず、以下述べる温熱療法は専ら局所加温法によるものである。そもそも今日の加温に関する研究は放射線の生物学的作用の増強効果を発端としており、温熱療法は放射線療法と併用した場合に最も効果的であることが明らかにされている。これを放射線治療の側からいえば、いわゆる放射線抵抗性癌の治療に1つの突破口を得たことになる。

I 温熱療法の歴史

インドの書物、ラーマヤナには腫瘍を灼熱の鉄で焼灼することが記載されているので、紀元前2000年頃にはすでに“温熱療法”が行われていたことになる。また、かのヒポクラテスも癌の治療法の1つに焼灼を記載している。

しかし、近代医学の色彩をおびて温熱療法が記述されたのは19世紀の後半である。すなわち、1868年にドイツの医師 Busch は、顔面に生じた肉腫が丹毒による発熱で消失した症例をもとに、高熱によって腫瘍を治療できる可能性を報告した²⁾。しかし、1893年、アメリカの医師 Coley は、*S. Erysipelatosis* から抽出した細菌毒素、いわゆる Coley's toxin を癌組織周辺に局注して発熱による癌治療を試みたが、toxin の生物学的安定性が不良のため実用化されなかった。そのため、その後しばらくの間、温熱療法が注目されることはなかった³⁾。

1957年、ドイツとアメリカの医師達によって、癌の自然治癒に関する検討が、集められた100数十の症例について行われた。その結果、それらの症例の約1/3が発熱をともなっていたことが判明し、癌の治癒と発熱との間に何らかの関係があると結論され、再び温熱

療法の研究が始められるようになった。こうした研究は、いわばリバイバルであるが、温熱効果を実験系で証明するという点で以前とは違った発展を示した。そして、1975年にはワシントンで第1回国際シンポジウムがもたれ、この頃から雑誌 Cancer Reserch に温熱療法の記事が散見されるようになった。日本においても、1978年に日本ハイパーサーミア研究会が発足し、1984年には日本ハイパーサーミア学会となった。その後の日本での温熱療法の進歩は目ざましく、1988年の第5回国際シンポジウムは京都で開催された。

II 温熱療法の原理

癌の温熱療法の生物学的根拠として、まず、温熱が直接的に癌細胞を損傷、死滅させることがあげられる(直接効果)。ここには、加温によって癌組織は正常組織よりも温度が上昇しやすいという背景がある(癌組織での熱の鬱滞)。さらに、温熱療法による放射線や制癌剤の治療効果増強があげられる。

A 直接効果

温熱効果(ここでは細胞死)は42.5°Cを境として大きく変わる⁴⁾(図1)。つまり、この温度の上下で、温熱効果のターゲットが異なると考えられている。このターゲットが何であるかはまだ明確にされていないが、現在のところDNA関連蛋白や細胞膜の透過性などが疑われている。すなわち、分子レベルでは、温熱は蛋白質の三次元構造、膜脂質および核酸の構造に作用して、酵素活性の変化や細胞膜の流動性および透過性の変化をもたらす。さらに細胞レベルでは、細胞形質、ミトコンドリア、ライソゾーム膜に作用し、呼吸・解糖反応や核融合反応を障害すると考えられている⁵⁾。ただし、これらの変化のおこりやすさが、癌細胞と正常細胞の間で常に差があるとはいえない。

B 熱の鬱滞

組織レベルになると、温熱による変化は癌組織と正常組織の間でかなりの差が出てくる。すなわち、温度の上昇につれて、最初は両組織とも血流が増加するが、やがて癌組織の方には血流が鬱滞するようになり、血流による熱の放散がなくなって、そこに熱の鬱滞がおこる⁶⁾。血流の鬱滞がおこるのは、癌組織の血管が正常の平滑筋を欠くためであると説明されている。また血流の鬱滞は組織内のpHを低下させるが、このことは温熱療法の細胞殺傷効果が細胞環境のpHが低いほど大きくなるという点で重要である。

C 放射線療法との相乗効果

放射線療法と温熱療法の併用により癌細胞殺傷効果に相乗作用が認められる。癌組織には通常約15%の低酸素の細胞(hypoxic cell)が存在し、これは放射線に対して抵抗性である。しかし、低酸素細胞は通常pHが低いので、温熱療法にはむしろ感受性が高い。また、細胞周期のうちのDNA合成期(S期)にある細胞は、放射線抵抗性であるが温熱に対しては感受性が高いことも、温熱療法と放射線療法の相補的關係の裏付けとなる。さらに温熱療法は、細胞が放射線による障害から回復するのを妨げる作用を持つといわれている。

相乗効果を狙うためには、温熱療法と放射線療法の時間的關係も重要であり、照射前に加温を行っても相乗効果は認められない。実験結果から、加温と照射を同時に行った場合に最も効果が高いことが知られているが、臨床的には実現困難である。また、照射後8時間くらいになると細胞は温熱療法に対して防御的になるともいわれ、通常は照射後3~4時間以内に加温を開始するのがよいとされている。

D 化学療法との併用効果

温熱が細胞膜の薬剤に対する透過性を亢進させること、また細胞が薬剤による障害から回復するのを妨げることなどが知られている。化学療法併用の場合も、両療法の時間的關係が問題となる。サイクロホスファミド、シスプラチン、カルムスチン(BCNU)の3剤についての動物実験では、同時併用が最も高い抗腫瘍効果が示されている⁶⁾。現在、臨床的に併用効果が認められている薬剤には、種々のアルキル化剤、シスプラチン、マイトマイシンC、アドリアマイシン、5-フルオウラシルなどがある⁷⁾。しかし、まだ各施設とも症例の蓄積が少なく、これら薬剤別の効果の比較は困難である⁷⁾⁸⁾。

III 熱耐性

多くの細胞は一度加温されると次の加温処理に対して抵抗性を持つようになる。たとえば、細胞群を42.5°Cに加温した後に数時間37°Cに保持した場合、そこに生き残った細胞は再加温に対して著しい抵抗性を示すようになる。これを熱耐性誘導(thermotolerance induction)という。熱耐性は加温により速やかに生じ、概ね72時間継続する。したがって、温熱療法においては、加温から次の加温までの間隔を3日間以上おく必要がある。

また、同じ温度で加温する場合でも、その温度に達

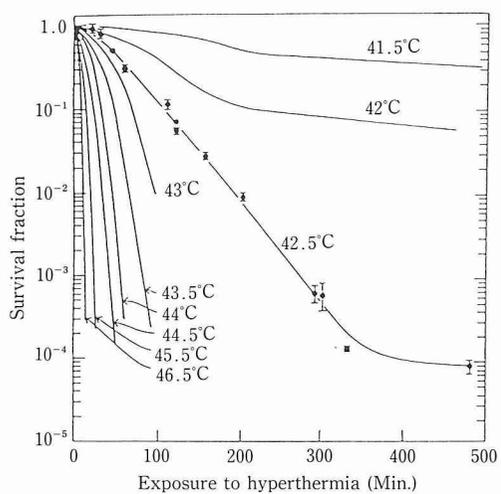


図1 チャイニーズ・hamster-CHO 系培養細胞を種々の異なる温度および時間で加温した時の生存曲線⁴⁾

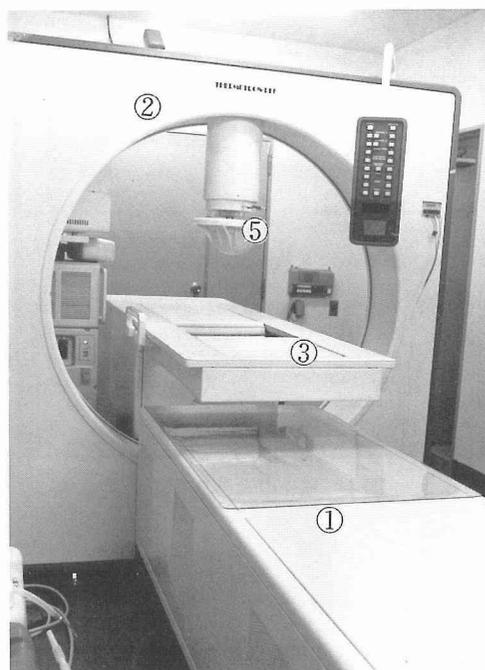


図2 温熱療法装置(I)
 ① RF 波発生装置および温度変換システム
 ② 電極装着ガントリー ③ 治療台
 ⑤ 電極

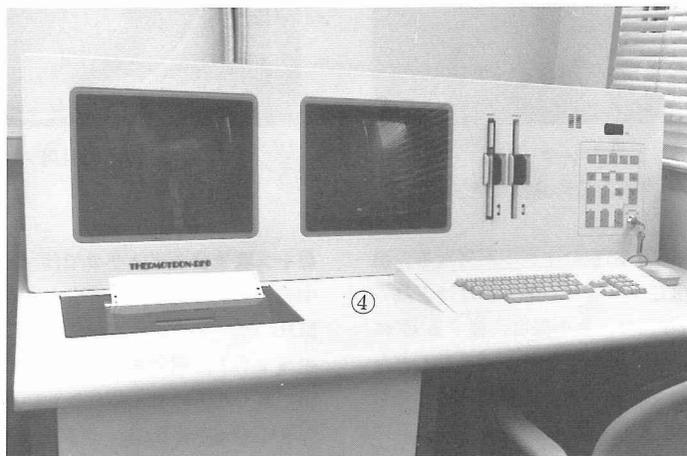


図3 温熱療法装置(II)
 ④ 操作コンソール



図4 種々の大きさの電極

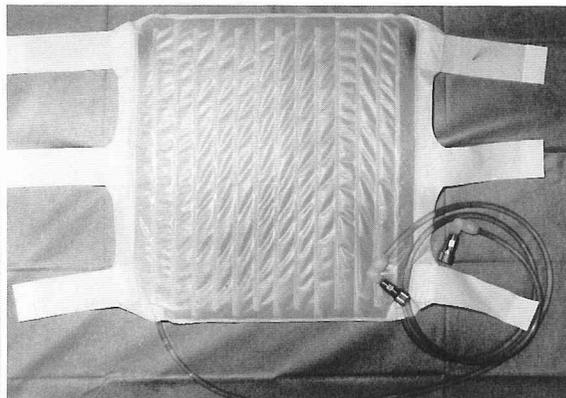


図5 オーバーレイポラス

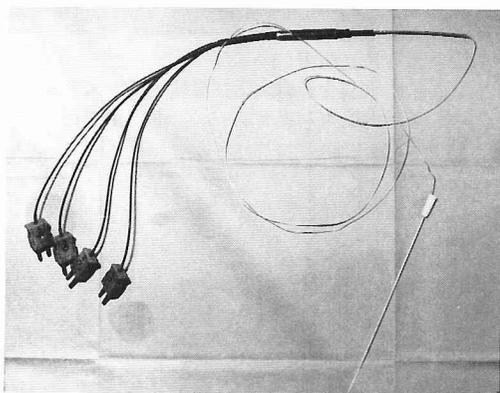


図6 温度センサ

1.5cm 間隔で4点が同時に測温できる。

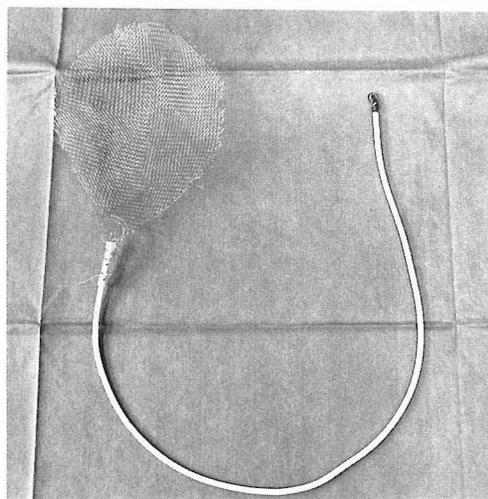


図7 組織内加温用メッシュ型電極

するまでの時間によって、細胞の生存率が異なる。温度上昇が急激なほど生存率は低く、緩やかなほど高い。たとえば、 42.5°C の加温で、この温度に達するのに3時間かかった場合には、細胞致死効果はほとんどなくなる。臨床では目的温度まで達する時間は15分くらいが適当とされている。

IV 加温法の種類

加温法には、体外循環、温水灌流、集束超音波、マイクロ波、RF (radiofrequency) 波などを用いた種々のものがある。これまで、日本ではRF波による加

温を、欧米特にアメリカではマイクロ波による加温を中心に研究が進められてきた。RF波は周波数3~30MHzの、マイクロ波は周波数300~3,000MHzの電磁波である。電磁波は波長が長いほど体組織への透過性が高くなるので、体外においた電極から電磁波を深部まで到達させるには、理論上RF波の方が有利である。なお、一般的に加温部位が表面から2~3cmまで場合を表在性加温、5cmまでを浅在性加温、それ以上を深部加温という⁹⁾。

A 容量結合RF加温法

1対の電極で加温部位を挟み、電極間に高周波電流

を流して加温する方法である。両電極が生体を挟んで電気容量を形成するのでこの名称がある。誘電加温 (capacitive heating) 法とも呼ばれている。発熱の機序はイオンの移動にともなうジュール発熱である。生体組織 1 g あたりが吸収する電気エネルギーを specific absorption rate (SAR) といい、

$$SAR = \frac{1}{2} \frac{1}{\rho} \frac{1}{\delta} |J|^2 (W/g)$$

と書ける。ここで、 ρ は組織の密度、 δ は電気伝導度、 J は電流密度である。

本加温法の利点は、選択する電極の大きさと組合せによって種々の温度分布が得られるため、表在加温から深部加温までが可能であることである。一方、欠点は皮下脂肪の過熱である。深部加温では、RF 電流は皮膚、皮下脂肪層、筋肉層を横切って病変部に達するが、脂肪層は電気伝導度が低いために、この部での発熱量がきわめて高い。したがって、実際の治療では皮下脂肪層の強力な冷却が必要である。現在、容量結合 RF 加温法による温熱療法装置には、8MHz の RF 波を使用する Thermotron・RF8 と 13.56MHz の RF 波を使用する Thermax 1000 とがあり、いずれも日本で開発されたものである。

B マイクロ波加温法

電波放射器 (アンテナ) を人体に近接させマイクロ波を照射すると、その進行方向に対して垂直方向に電界を生じながら伝播、減衰する。ここでは、

$$SAR = \frac{1}{2} \frac{\delta}{\rho} |E|^2 (W/g)$$

となる。E は浸透した電波がつくる電界である。

マイクロ波は深部まで達することができないため、本法は深在性癌の加温には向いていない。しかし、表在性病変の治療には、power を集中できることや種々のアンテナの開発などで完成度が高い点で信頼がおける。

C フェーズドアレイ電波加温法

複数個のアプリケーションを円筒状 (annular) に配置したアレイの中央に人体をいれ、アプリケーションから位相制御された (phased) 周波数 50~1,000MHz の電波を人体中心に向けて発射する方法である。深部加温を行う場合は、体表近くの加温帯からの熱伝導を利用することになるので、患者の全身的負担が大きい。この annular phased array 型加温法を用いる装置には BSD-1000 (アメリカ) がある。

V 温熱療法の実際

1989年12月、当科に Thermotron・RF8 (山本ビーター) が導入された。本装置は 8MHz の RF 波で加温を行う。8MHz という波長は、現在ある各種温熱療法装置の出す電磁波の中では最も長い。すなわち、前述のように表在から深部までの加温が可能である。

Thermotron・RF8 は、次の 4 つの基本部分から構成されている (図 2, 3)。

- ① RF 波発生装置および温度変換システム
- ② 電極装着ガントリー
- ③ 治療台
- ④ 操作コンソール

電極装着ガントリーに 2 つの電極を向かい合わせに固定し、これで体外から加温部分を挟んで加温する方法を外部加温といい、これに対して一方のあるいは両方の電極を体内に挿入して行う方法を組織内加温という。以下、本装置による加温を中心に温熱療法の実際を述べる。

A 外部加温

外部加温の成否は病変が存在する部位、すなわちそこに達するまでの経路と周辺組織の状況に大きく左右される。患者によって皮下脂肪層の厚さが異なるし、癌組織の近傍に大きな血管が走っている場合には、血流によって熱が放散し十分に温度が上がらないこともある。したがって、CT 画像や MR 画像から、体型、皮下脂肪、そして腫瘍周辺の解剖などについての術前検討を行い、それに応じた工夫をする必要がある。一般に、大腸、胸部、次いで肝、胃が加温しやすく、脾が最も加温しにくい¹⁰⁾。

外部加温に用いる電極は円形であり、直径 10, 20, 25, 30cm のものがある (図 4)。加温部位が深いほど大きな電極が必要である。電極の組合せによって種々の温度分布が得られ、加温域の中心は、2 つの電極の大きさが同じであれば両電極間のほぼ中央となり、電極の大きさに差があれば小さな電極の方へ近付く。電極の表面は柔軟なビニールで袋状に覆われており、その中に 0.4% 食塩水が満たされている。この食塩水の温度は温度変換システムによってコントロールできる。たとえば、表層加温では 30~40°C に、深部加温では 10~20°C に保つようにする。

さらに深部加温では、皮膚脂肪層を強力に冷却するために、オーバーレイポラスを用いる (図 5)。これは中に長いホースを縫い込んだ幅広い帯で、これを

体表面に巻いてホース中に 5°C 前後の冷水を灌流させる。冷却は、precooling といって加温開始前に15～20分間くらい行うが、必要に応じて加温中も随時行う。しかしながら、皮下脂肪の厚さが2 cm 以上ある症例では、この方法で深部加温を成功させることはきわめて困難である。

病変部の温度が高いほど治療効果はあがるが、45°C 以上では正常組織の障害が心配される。また、41°C 以下では効果が不十分であるから、一般には 42～43°C の範囲が汎用されている¹¹⁾。現在、当科では次のような加温条件を目標としているが、他施設もほぼ同様である。

- 1) 病変部温度を 42.5°C 以上とし40分間加温する。
- 2) 41°C までは15分以内に上昇させる。
- 3) 病変部内に41°C 以下の cold spots を作らない。
- 4) 周囲正常組織は 45°C 以下に保つ。

温熱療法では、治療効果を確実にするために、また思わぬ障害を予防するために、術中の精度の高い連続的な測温が重要である。加温部位の測温法としては、現在のところ熱電対などのセンサを直接挿入する侵襲的な手段によるほかない¹²⁾ (図6)。しかし、温熱療法のためにセンサを挿入することは患者にとって大きな負担であり、この点の改良が急務である。埋め込み型のセンサを体内に置く方法が研究されているが、これとて理想には遠い¹³⁾。ここ2、3年の間に、温度の変化によって超音波の組織内透過速度が変わることを利用した無侵襲的溫度測定法が可能になるとの観測もあり出現が待たれる。

B 組織内加温

現在のところ、外部加温には温度分布の不確実性、正常組織の障害という問題がある。この点、腫瘍組織のみを選択的に加温することを意図した組織内加温は魅力ある方法である^{14)・16)}。

一般には、太さ 1 mm 位の針状電極を1ないし数本腫瘍部位に挿入して加温する。針の周辺に紡錘形の加温域が生じるので、たとえば径 2 cm 以下の腫瘍では4本の電極を正方形に配置して囲むようにする。腫瘍径が2.5 cm を越えると、針の配列パターンを慎重に工夫しないと hot spot や cold spot が生じる¹⁴⁾。

開胸や開腹によって電極を癌組織内に埋め込む方法で確実な加温に成功したという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。現在当科ではメッシュ型組織内加温電極を開発中である(図7)。ポールを手のひらで包むように、メッシュ型電極を癌組織に当てれば、加温域は癌組織をくるむよ

うに生じるであろうという発想による。大きな頸部リンパ節転移や脾癌の治療への応用を意図して研究を進めている。

C 放射線療法との併用

現在、温熱療法は放射線療法と併用する場合のみ保険が適用される、という事情もあって、当科の温熱療法はすべて放射線療法との併用で行っている。

放射線療法は通常1回線量を1.8～2Gy を週5回の照射で行い、温熱療法は耐熱性を生じないように72時間以上の間隔をおいて週1回あるいは2回行う。加温開始は照射後3～4時間以内としている。照射線量は癌の種類にはこだわらず、総線量40～50Gy を6～8回の温熱療法とともに照射している。なお、頭頸部癌領域で、総線量32Gy 以下の照射と温熱療法8回の併用では complete regression (CR) 率が13% (2/15) であり、総線量32～40Gy と温熱療法8～10回の併用ではCR率が66% (33/50) と、その間に大きな有意差があることが報告されている¹⁹⁾。

D 塞栓療法との併用

本来、肝癌は通常血流に富むため温熱療法の効果は期待できない。しかし、塞栓術 (embolization) によって病変部の血流を遮断すれば加温が可能になる。塞栓物質に制癌剤などを混入して行う化学塞栓療法に温熱療法を併用することで、進行肝癌の治療成績が向上しつつある²⁰⁾²¹⁾。

VI 治療成績

温熱治療の効果の判定は、病理組織検査によって行うのが最も理想的であるが、全例に行うことは難しい。少なくとも、CT 検査での判定は必要である。放射線併用時の温熱療法の効果をみるには、高橋ら²²⁾によって提案された治療効果判定基準によることが多い。化学療法における“固型がんの化学療法直接効果判定基準”とは異なるものである(表1)。

温熱療法と放射線療法の併用による治療成績は、臓器によって、また施設によって差があるが、表1の判

表1 放射線療法併用における温熱療法の効果判定基準

CR (complete regression)	: 腫瘍が消失
PR (partial regression)	: 50%以上の腫瘍の縮小
PRa	80%以上の腫瘍の縮小
PRb	50%以上80%未満の腫瘍の縮小
NR (no regression)	: 50%未満の腫瘍の縮小

定基準にしたがって、表在性腫瘍でCRが53~89%、深部腫瘍ではCRが10~15%、CR+PR_{a+b}が50~60%というのが現在の水準であろう²³⁾。

当科では、装置導入当初、寒天ファントムによる加温実験を繰り返し、加温操作に習熟した後に臨床使用に入った。1990年5月末までの約5カ月間に、甲状腺癌2例、頸部リンパ節転移2例（乳癌、中咽頭癌）、直腸癌再発、軟骨肉腫、脂肪肉腫、乳房外Paget病、肺癌、食道癌、顎下腺癌再発、pleomorphic adenoma（顎下腺）各1例の計12症例、99回の温熱療法を行った。すべて進行例か再発例であった。なおpleomorphic adenomaは本来は良性疾患であるが、この症例は手術に抗して再発を繰り返し顎下部に巨大な腫瘤を形成したため当科に紹介されたものである。また症例が少なく治療成績を云々できる段階ではないが、一応評価を行ってみると表在性腫瘍8例中にPR_{a+b}を3例、深部腫瘍4例中に1例のPR_aがある。今後は症例の選択を行い、治療成績の向上を図りたい。

Ⅶ 副作用

熱発生によるものを別にして、RF波の生物学的影響については明確にされていない。したがって、RF波は人体に無害か有害かという大きな問題については、特定の報告の上に論を重ねるのは危険であり、時間をかけて検討すべき問題である。実際に臨床問題となる副作用は、熱そのものに関連したものが多く、そこに精神的なものが加味される。

A 火傷

最も問題となるのが火傷である。電極と電極に挟まれた範囲に生じる近位火傷の多くは、電極の辺縁近くの皮膚に生じやすく、当科では治療開始当時に3例を経験した。最近では患者の訴えから異常過熱の徴候を知ることによって、皮膚とオーバーレイポラスとの密着性をあげるなどの工夫をすることなどにより、火傷をおこすことは少なくなった。

遠位火傷といって電極と電極に挟まれた範囲以外の部に火傷が生じることがある。頸部や足首など急に細くなる部位におきやすいといわれる。当科ではまだ経

験されていないのは単なる幸運にすぎないのかもしれない。温熱療法では、体の中を流れる電流が目に見えようになって初めて一人前と言われているからである。

B 血圧上昇および低下

治療部位の温度上昇につれて体温も上昇し、時には39°Cくらいまでなることもある。扇風機を回したり、口渇があれば水を飲ませるなどの配慮を行う。体温上昇につれて、脈拍数の増加、収縮期血圧上昇がみられる。拡張期血圧はむしろ低下することが多い。治療前の心肺機能のチェックや治療中の血圧の変化などのチェックが必要である。

C 悪心、嘔吐

治療中に悪心を訴えたり嘔吐する患者が10%くらいにみられる。また、腹部を加温する場合には腸蠕動の亢進により強い便意を訴えることがある。治療前絶食や浣腸で対処する。

D 疼痛

程度の差はあるにしても、ほとんどの患者は加温部に相当する皮膚、皮下に痛みを覚える。

筆者らは自ら40°Cまでの深部加温を体験したが、そこまでの温度では特に痛みを感じることはなく違和感を覚える程度であったから、疼痛は少くとも40°C以上になったことを示すものであろう。精神的なものもかなり作用しているようで、医師の励ましの言葉などでかなり緩和される。もちろん異常過熱による場合も多いので、しばらく出力を下げて様子を見るなど慎重な処置が必要である。

おわりに

温熱療法は本当に癌に効くのか、と問われれば答えは次のようになる。加温により癌組織が死滅することに疑いはない。ただ、加温に成功するかどうかは問題なのだ、と。

The biology is with us. The physics is against us. ……Elic, H. (第3回国際シンポジウム冒頭講演において)

文 献

- 1) Overgaard, J. : The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16 : 535-549, 1989
- 2) Busch, W. : Uber den Einfluss, welchen heftigere Erysipeln auf organisierte Neubildungen ausuben. *Vehhandl Naturh Preuss Rhein Wesphal*, 23 : 28-30, 1866

- 3) 遠藤 賢：ハイパーサーミア。聖マリアンナ医科大学雑誌，14：14-28，1986
- 4) Dewey, W. C., Hopwood, L. E., Sapareto, M. S. and Gerweck, L. E. : Cellular Responses to hyperthermia and radiation. *Radiology*, 123 : 463-474, 1977
- 5) 窪田吉信：温熱療法。医学のあゆみ，132 : 165-172, 1985
- 6) Song, C. W. and Levitt, S. H. : Vascular changes in Walker 256 carcinoma of rats following X irradiation. *Radiology*, 100 : 397-407, 1971
- 7) 水野左敏：温熱効果における抗癌剤その他薬剤の併用。最新医学，40 : 2483-2489, 1985
- 8) 下山 孝，大野忠嗣，森沢栄一，高橋 彰，川浦昭彦，姜 京富，沢田幸男，潮見満夫，西川 忍，降矢太郎：進行癌におけるマイクロ波加温療法と化学療法との併用療法の効果について。最新医学，40 : 2570-2578, 1985
- 9) 菅原 努，阿部光幸：癌治療におけるハイパーサーミアの現状と将来。日本医放会誌，45 : 1191-1197, 1985
- 10) 平岡真寛，徐 志堅，芥田敬三，筒井一成，高橋正治，阿部光幸：深部腫瘍に対する RF 誘電加温療法の臨床的研究。日本医放会誌，55 : 1245-1252, 1985
- 11) 平岡真寛，徐 志堅，芥田敬三，高橋正治，阿部光幸，福田善弘：局所進行性肝細胞癌に対する RF 加温療法の臨床経験。日癌治，20 : 2033-2040, 1985
- 12) 斎藤正夫：加温の物理学。最新医学，40 : 2466-2470, 1985
- 13) 斎藤義明：水晶振動子を用いた生体計測の最近の話題。電子通信学会誌，68 : 794-801, 1985
- 14) 中川恵一，赤沼篤夫，馳沢憲健，高橋信雄，唐沢克之，牟田信春，飯尾正宏：組織内加温による RF 波温熱療法：第 I 報 温度分布評価。日本ハイパーサーミア誌，5 : 159-169, 1989
- 15) 中川恵一，赤沼篤夫，馳沢憲健，高橋信雄，唐沢克之，牟田信春，飯尾正宏：組織内加温による RF 波温熱療法：第 II 報 臨床応用上の利点と問題点。日本ハイパーサーミア誌，5 : 171-179, 1989
- 16) Roos, D. and Hugander, A. : Design and test of microwave interstitial applicators with improved longitudinal heating pattern. *Int J Hyperthermia*, 4 : 609-615, 1988
- 17) Frazier, O. H. and Corry, P. M. : Induction of hyperthermia using implanted electrodes. *Cancer Res [Suppl]*, 44 : 4864S-4855S, 1984
- 18) Brezovich, I. A., Atkinson, W. J. and Lilly, M. B. : Local hyperthermia with interstitial techniques. *Cancer Res [Suppl]*, 44 : 4745S-4751S, 1984
- 19) Overgaard, J. : Effect of hyperthermia on malignant cell *in vivo*. A review and hypothesis. *Cancer*, 37 : 2637-2648, 1977
- 20) 伊賀賢次，吉川敏一，田井中憲三，小山田裕一，杉野 成，近藤元治：Degradable starch microspheres による化学塞栓療法。癌と化学療法，14 : 388-395, 1987
- 21) 田中敬正，村田貴史，吉田正徳，河 相吉，沢田 敏：肝がんに対する動脈塞栓術と温熱療法併用による制がん効果増強。癌と化学療法，14 : 396-403, 1987
- 22) 高橋正治，平岡真寛，徐 志堅，百々義弘，小野公二，西台武弘，阿部光幸：放射線と RF 誘導加温併用療法の臨床的研究。日癌治，19 : 2103-2112, 1984
- 23) 平岡真寛：RF 波加温の方法と臨床。Thermotron Up Date, 19 : 9-12, 1990

(2. 6. 1 受稿)