下顎歯肉扁平上皮癌に対する術前温熱併用放射線化学療法の
効果についての病理組織学的検討

大部 一成・前田 幸弘・吉川 博政
大関 悟*・大石 正道

Histopathological study of the effect of
hyperthermo-radio-chemotherapy
on squamous cell carcinoma of the lower gum

Kazunari OOBU・Yukihiro MAEDA・Hiromasa YOSHIKAWA
Satoru OZEKI*・Masamichi OHISHI

Abstract: The effect of hyperthermo-radio-chemotherapy (R+C+H) given as preoperative treatment for carcinomas of the lower gum was examined.

Hyperthermia was combined with conventional radio-chemotherapy (R+C) consisting of 22.5Gy of radiation and 110mg of bleomycin. Eighteen patients treated by R+C+H and 18 patients treated by R+C were studied. The mandible, resected at operation, was examined histopathologically.

Clinically, 9 patients had a complete response (CR), and 7 had a partial response (PR) in the R+C group. In the R+C+H group, 10 had a CR, and 6 had a PR. The histopathological response to treatment was evaluated according to Shimamoto's classification in both soft tissue and bone invaded by tumor in the resected mandible. Eight patients (44.4%) in the R+C group and 7 (38.9%) in the R+C+H group showed Grade III or IV in soft tissue. Three patients (21.4%) in the R+C group and 9 (69.2%) in the R+C+H group showed Grade III or IV in the invaded region. The histological response rate (Grade III + IV) in the R+C+H group was significantly higher than that in the R+C group ($p<0.05$). Furthermore, in patients in the R+C+H group who had a CR clinically, tumor cells almost completely disappeared from the region of the mandible invaded by tumor.

These results suggest that R+C+H therapy is an effective treatment for carcinomas of the lower gum that involve the mandible.

Key words: carcinoma of the lower gum (下顎歯肉癌), hyperthermo-radio-chemotherapy (温熱併用放射線化学療法), hyperthermia (温熱療法), histopathological effect (病理組織学的効果)

緒 言

癌に対する温熱療法の有用性は in vitro でも in vivo で

九州大学歯学部口腔外科学第1講座
(主任: 大石正道教授)

*福岡歯科大学口腔外科学講座
(主任: 大関 悟教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Kyusyu University
(Chief: Prof. Masamichi Ohishi)

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Fukuoka Dental College (Chief: Prof. Satoru Ozeki)
受付日: 平成22年1月19日

も認められており、放射線や抗癌剤と併用した場合の抗腫瘍効果の増強についてもすでに多くの報告があるが、口腔内の腫瘍に対して温熱療法を行った報告は少ない¹⁻³⁾。当科では1985年から口腔癌の治療に温熱療法を導入し、主に術前治療として放射線化学療法と併用して行っている¹⁾が、RF波加温に用いる電極やマイクロ波加温に用いるアプリケーションの固定のしやすさなどから上下顎の歯肉癌や頬粘膜癌などがよい適応となっている。

一方、下顎歯肉癌治療における下顎骨の処理方法についてはそれぞれの施設間で異なった見解がある^{4, 5)}。当科では局所成績の向上と、より確実な切除手術を目的としなが

図1 対象症例のうちわけ

ら、一方では下顎骨下縁を温存することも考えて放射線と bleomycin (以下 BLM と略す) の同時併用療法を術前治療として行っている⁶⁾。これに温熱療法を加えることによりさらに安全に切除ができ、辺縁切除の適応の拡大につながれば意義のある治療といえる。

今回は、当科でこれまで行ってきた温熱併用放射線化学療法について、加温症例数として最も多かった下顎歯肉扁平上皮癌の、とくに下顎骨への浸潤部に注目して、温熱を併用した症例における治療効果を温熱療法を加えない放射線化学療法施行症例と比較し検討を行った。

対象症例および検索方法

1976年1月から1996年4月までの約20年間に九州大学歯学部附属病院口腔外科で術前治療を行った後に手術を施行し、下顎骨の切除を行った下顎歯肉扁平上皮癌1次症例42例のうち切除した下顎骨の病理組織学的検索が可能であった36例を検索の対象とした。36例の術前治療法別のうちわけは放射線化学療法群 (以下 R+C 群) 18例、放射線化学温熱療法群 (以下 R+C+H 群) 18例であった。なお、R+C+H 群の18例はすべて1985年以降の症例である。下顎管分類による T 分類別の症例数のうちわけは、R+C 群では T1:1 例、T2:9 例、T3:1 例、T4:7 例、R+C+H 群では T1:1 例、T2:10 例、T3:2 例、T4:5 例であった。

また、UICC (1987) 分類による N 分類別のうちわけは、R+C 群では N0:12 例、N1:1 例、N2a:1 例、N2b:2 例、N2c:2 例、R+C+H 群では N0:9 例、N1:3 例、N2a:1 例、N2b:5 例であった。下顎骨の切除法別のうちわけは R+C 群では辺縁切除:10 例、区域切除:8 例、R+C+H 群では辺縁切除:11 例、区域切除:7 例であった (図1)。

当科における術前治療として温熱療法を行う場合のスケジュールは、従来より当科で行ってきた3週間の放射線外照射22.5Gy と BLM 110mg の治療に合わせて行うもので、1週間に2回、3週間で計6回の加温を行うことを目標にした (図2)。なお、放射線外照射には1976年1月から1989年3月までは⁶⁰Co を、1989年4月から1996年4月まではリニアックを用いた。加温装置は13.56MHz RF 波または2450MHz マイクロ波を用いている。治療の順序としては放射線治療に先立って BLM の筋注を行い、放射線照射終了後なるべくすみやかに加温を開始するようにしている。そして術前治療終了後はほぼ2週間して切除手術を施行した。切除標本は軟組織と骨組織に分けて、軟組織部では半連続標本作製し、骨組織では脱灰標本としてそれぞれ通法にしたがってヘマトキシリン・エオジン染色を行って検鏡した。治療効果の病理組織学的判定は大星・下里の分類⁷⁾に従った。また、臨床効果の判定は、頭頸部癌取り扱い規約 (1991) の治療効果判定基準に従い、CR 数と全症例の比を著効率、CR 数と PR 数の和と全症例との比を有効率

図2 温熱併用放射線化学療法の治療スケジュール

とした。温熱療法において加温の際には腫瘍表面温度または腫瘍内部温度もしくはその両方を1～数か所モニターしてその測温データを温度記録計に取り込み保存した。本稿においては腫瘍表面温度と腫瘍内部温度のうちの高い方の温度を腫瘍部温度とした。

結 果

1. 臨床効果

R+C群とR+C+H群の症例の背景因子を表1に示す。平均年齢はR+C群：63.0歳，R+C+H群：63.7歳，放射線線量はR+C群：23.5Gy，R+C+H群：26.4Gy，BLM量はR+C群：99.0mg，R+C+H群：95.4mgであり，両群間に有意な差はなかった。BLMの他に使用した抗腫瘍薬剤としては，R+C群においてPeplomycin (PEP) 投与例が2例，carboplatin (CBDCA) 投与例が1例あり，R+C+H群においてTegafur 投与例が3例，UFT 投与例が1例あった。

臨床効果はR+C群はCR：9例，PR：7例，MR：2例で著効率50%，有効率89%であった。一方，R+C+H群ではCR：10例，PR：6例，MR：2例で著効率56%，有効率はR+C群と同じ89%であった(図3)。

2. 病理組織学的効果(図4)

病理組織学的効果の判定を切除標本のうちの軟組織部と顎骨内の腫瘍浸潤部に分けて検討した。R+C群18例の軟組織部の組織学的効果はGrade(以下G.と略す)Ⅳ：5例，G.Ⅲ：3例，G.Ⅱb：3例，G.Ⅱa：4例，G.Ⅰ：3例であった。18例中14例に骨浸潤を認め，骨浸潤部の組織学的効果は，G.Ⅲ：3例，G.Ⅱb：4例，G.Ⅱa：4例，G.Ⅰ：3

表1 背景因子

R+C 群		R+C+H 群	
男：女=17：1 平均年齢 63.0歳		男：女=12：6 平均年齢 63.7歳	
T線量	23.5Gy	T線量	26.4Gy
化学療法		化学療法	
BLM (n=15)	99mg	BLM (n=14)	95.4mg
PEP (n=2)	80mg	Tegafur (n=3)	8533mg
CBDCA (n=1)	600mg	UFT (n=1)	6800mg

例であった。病理組織学的効果がG.Ⅲ以上を腫瘍の消失とすると，軟組織部における腫瘍消失率は8／18例(44.4%)であり，骨浸潤部における腫瘍消失率は3／14例(21.4%)とやや低下していた。

一方，R+C+H群18例の軟組織部の組織学的効果はG.Ⅳ：4例，G.Ⅲ：3例，G.Ⅱb：7例，G.Ⅱa：2例，G.Ⅰ：2例であった。また18例中13例に骨浸潤を認め，骨浸潤部の組織学的効果は，G.Ⅳ：3例，G.Ⅲ：6例，G.Ⅱb：1例，G.Ⅱa：1例，G.Ⅰ：2例であった。軟組織部における腫瘍消失率は7／18例(38.9%)であり，R+C群と比較して有意な差はなかったが，骨浸潤部では9／13例(69.2%)であり，R+C群と比較して有意に(p<0.05)高かった(写真1)。

3. 加温法別の病理組織学的効果

加温方法別の骨浸潤部の腫瘍消失率は，マイクロ波加温では7／9例(77.8%)，RF波加温では2／4例(50%)で

図3 治療群別臨床効果

(組織効果は大星・下里の分類による)

図4 軟組織部の効果に対する骨浸潤部の組織効果

写真1 R+C+H 症例の病理組織像

左：軟組織部は表層近くに viable な癌細胞の残存（矢印）を認める。
組織学的効果はⅡa（H-E 染色 × 8）
右：同じ症例の骨浸潤部では、non-viable と思われる癌胞巣（矢印）を認める。
組織学的効果はⅢ（H-E 染色 × 5）

表2 加温法別の骨浸潤部の組織効果

viable cell 消失率は骨浸潤がなかった症例を除いて計算						
加温法	骨浸潤部の組織効果					骨浸潤なし
	Ⅳ	Ⅲ	Ⅱb	Ⅱa	Ⅰ	
MW (12例)	3	4	1	0	1	3
viable cell 消失率 78%						
RF (6例)	0	2	0	1	1	2
viable cell 消失率 50%						

あり、マイクロ波加温の方が高い組織学的効果を示したが有意差はなかった（表2）。

4. 軟組織部と骨浸潤部の組織学的効果の比較
個々の症例の軟組織部と骨浸潤部の病理組織学的効果を比較すると、R+C群においては軟組織部と骨浸潤部で同等の組織学的効果が得られたものが7例、軟組織部よりも

骨浸潤部の方が組織学的効果がよかったものが1例あった。軟組織部で Viable な癌細胞の残存を認めなかった G.Ⅳ、と G.Ⅲの6例のうち4例は骨浸潤部では一部に Viable な癌細胞が残存している G.Ⅱb であった。一方、R+C+H 群においては、軟組織部の組織学的効果が G.Ⅱa で骨浸潤部が G.Ⅰであった1例を除き、骨浸潤部の組織学的効果は軟組織部の組織学的効果と同等かそれ以上であり、軟組織部で Viable な癌細胞の残存を認めない G.Ⅳ、と G.Ⅲはすべて骨浸潤部においても Viable な癌細胞を認めなかった（図5）。

5. 臨床効果と骨浸潤部の組織学的効果の比較

骨浸潤部の組織学的効果と臨床効果の関連を比較した。R+C 群においては臨床効果が CR であった症例のうち骨浸潤部に Viable な癌細胞を認めないものは5例中1例であったが、R+C+H 群では5例全例において臨床効果が CR であれば骨浸潤部においても Viable な癌細胞の残存が認められなかった（図6）。

6. 腫瘍部温度と骨浸潤部の組織学的効果の比較

R+C+H 群の18例中、骨浸潤が認められた13例について腫瘍部温度と骨浸潤部の組織学的効果を比較した。骨浸潤部の組織学的効果が G.Ⅳであった症例はすべて42℃以上の十分な腫瘍部温度が得られていた（表3）。

		骨浸潤部の組織効果				
		IV	Ⅲ	Ⅱb	Ⅱa	I
軟組織の組織学的効果	IV		○○	○○		
	Ⅲ			○○		
	Ⅱb		○			
	Ⅱa				○○ ○○	
	I					○○ ○
		R+C 群				

		骨浸潤部の組織効果				
		IV	Ⅲ	Ⅱb	Ⅱa	I
軟組織の組織学的効果	IV	○○	○○			
	Ⅲ	○	○			
	Ⅱb		○○	○		
	Ⅱa		○			○
	I					○○
		R+C+H 群				

図5 軟組織部と骨浸潤部の組織学的効果の比較
○印は1例を示す（骨浸潤なしの症例を除く）

		骨浸潤部の組織効果				
		IV	Ⅲ	Ⅱb	Ⅱa	I
臨床効果	CR		○	○○ ○	○	
	PR		○○	○	○○ ○	○
	MR					○○
		R+C 群				

		骨浸潤部の組織効果				
		IV	Ⅲ	Ⅱb	Ⅱa	I
臨床効果	CR	○○ ○	○○			
	PR		○○ ○	○		○○
	MR		○			○
		R+C+H 群				

図6 臨床効果と骨浸潤部の組織効果の比較
○印は1例を示す（骨浸潤なしの症例を除く）

表3 腫瘍部温度と骨浸潤部の組織効果
(R+C+H 群 18例)

腫瘍部温度	骨浸潤部の組織効果				
	IV	Ⅲ	Ⅱb	Ⅱa	I
44℃≤T _{max}	1				1
42≤T _{max} <44℃	2	3	1		1
40≤T _{max} <42℃		2			
T _{max} <40℃		1			1
計	3	6	1		3

考 察

癌に対する温熱療法は、今日さまざまな領域で行われており、口腔および頭頸部領域の加温の報告⁸⁾もあるが、口腔内の病変の加温を行った報告は少なく^{1~3, 9, 10)}、まとまった症例の報告はほとんどない。この理由として、口腔内は形態が複雑でアプリケータや電極の適合がむずかしく、また、嚥下に伴って舌や顎が動くためにアプリケータや電極の固定がむずかしいために、加温が行いにくいことが挙げられる。われわれも既製のアプリケータや電極では口腔内の腫瘍の加温を行うことが困難であった経験から、

症例ごとに口腔内腫瘍部の印象を採得し、石膏模型上で病変の形態に応じてアプリケーションをわん曲させたり、銅板を用いてRF波加温用の電極を自作したりしながら、現在までに100例以上の加温を行ってきたが、症例の多くは下顎歯肉、上顎歯肉、口底、頬粘膜であり、腫瘍の頻度として最も多い舌はアプリケーションや電極の固定がむずかしいため、現在のところ温熱療法の対象外としている。今回は、当科の加温症例数として最も多い下顎歯肉扁平上皮癌について、とくに下顎骨への浸潤部に注目して温熱を併用した術前治療の有用性を検討した。

検討の対象としたR+C群とR+C+H群の2群間に平均年齢、放射線線量や抗癌剤の量に有意差はなく、また、下顎骨の切除方法にも差はなかった。

まず、臨床効果については、R+C群の著効率50%、有効率89%に対してR+C+H群は著効率56%、有効率89%と臨床効果の有効率としては比較的良好な結果であった¹³⁾が、両群間に差はなかった。しかし、一般に温熱療法を併用した場合には、粘膜の反応が早期から現れ、腫瘍が表在性の壊死に陥ってゆくことが多かった¹⁾。この壊死層を除去しつつ深部へと加温を進めてゆくことにより良好な効果が得られるが、病変部の形態が変化するため、二度、三度と印象を採得してアプリケーションや電極を適合し直したり、作り直したりする必要がある。

切除された顎骨の病理組織学的検索では、R+C群において、軟組織部における腫瘍消失率よりも骨浸潤部における腫瘍消失率が低かった。このことは岡本らも1/3以上の症例において骨浸潤部の効果が軟組織部より1 grade低かったと述べている⁶⁾ように、軟組織の効果が良好であっても骨浸潤部の効果は必ずしもそれに見合ったものでないことがあり、骨浸潤部には癌細胞の残存する危険性があることを示している。一方、放射線化学療法に温熱療法を併用した群(R+C+H群)では、骨浸潤部における組織学的効果はR+C群のそれに比べて有意に高く、また、軟組織部の組織学的効果と骨浸潤部の組織学的効果は同等か骨浸潤部の効果の方がむしろ高いことがわかった。とくに軟組織部において腫瘍細胞が消失している症例では骨浸潤部も腫瘍細胞が消失しており、温熱療法の効果が骨浸潤部まで良好におよんでいることが証明された。さらに臨床効果と組織学的効果との関係において、肉眼的にCRであれば骨浸潤部も腫瘍細胞が消失していたことから、臨床効果から骨浸潤部の効果を予測できる可能性があることが示唆され、術前放射線化学療法に温熱療法を併用する治療法は、骨内の治療効果の把握が容易となり、より安全に下顎骨の切除を行いうる治療法であるといえる。

このように、温熱療法を併用することによって下顎歯肉癌の顎骨浸潤部における術前治療の効果の向上が認められ

たが、その理由として、温熱が放射線化学療法の短所を補っていることが挙げられる。その1つは、加温と放射線の細胞周期依存性の違いである。放射線抵抗性といわれるS期の細胞は、逆に温熱に対しては高感受性であるといわれている¹¹⁾。また、今回の症例ではBLMを併用した症例が多かったが、BLMの細胞周期依存性も放射線とはほぼ同様である。これらのことは、癌に対して放射線化学療法と温熱療法を組み合わせることの相補的な有用性を示している。第二に、温熱は放射線によって障害を受けた細胞の回復を阻害するといわれている^{12, 13)}。Raaphorstら¹⁴⁾の最近の報告では、温熱は放射線によるDNA二重鎖切断作用自体を強めているし、またDNA二重鎖が切断された後の修復を阻害する働きもしているという。BLMの作用もまたDNA切断であり、温熱はこの修復過程をも阻害していると考えられる¹⁵⁾。第三に温熱は低酸素状態の部分にもよく効くといわれている。低酸素状態にある細胞は放射線抵抗性であることから温熱の作用はこの弱点をも補っているといえる。

局所温熱療法の装置の種類としては、430 (434) MHz, 915MHz, 2450MHzのマイクロ波とよばれる周波数を利用するもの、また、8 MHz, 13.56MHzなどのRF波(ラジオ波)を利用するもの、および数百kHzの超音波を利用するものなどがある。当科には2450MHzマイクロ波加温装置と13.56MHz RF波誘電加温装置があり、今回の症例18例の加温装置別うけわけは、マイクロ波加温が12例、RF波加温が6例であった。マイクロ波加温は当科の温熱療法の比較的初期の頃に多く用いていたが、アプリケーションの長さに限られているために腫瘍全体を覆えないことがあり、その後は腫瘍全体を覆うように口腔内の電極を自作するようになったため、RF波を用いる症例が多くなってきた。下顎歯肉癌の骨浸潤部における組織学的効果は、腫瘍消失率でみるとマイクロ波加温の方が高かったが、症例数が少ないこともあり有意な差は認められなかった。理論的には、RF波加温法では、電極間に骨や空気・脂肪などが存在すると、電流はこのような部分を避けて流れるといわれており¹⁶⁾、下顎歯肉癌の場合も、下顎骨を2つの電極ではさんだ場合には顎骨を避けるような電流が生じ、顎骨内の骨浸潤部の組織学的効果が低下したことも考えられる。

この問題に対しては、われわれは、口腔外の電極を口腔内より大きくすることで、小さい方の電極すなわち口腔内の腫瘍に近い側が高温になるように工夫をして加温を行っている¹⁷⁾。腫瘍が確実に加温されているかどうかの確認のために、毎回の加温においては腫瘍内病変を的確に測定することが望ましいとされるが¹⁸⁾、口腔内は温度センサーを留置しておくのが困難であり、毎回の加温の度に温度センサーを刺入することにならざるをえず、それを再現性よく

行うことは難しい¹⁹⁾。

実際にマイクロ波, RF 波を用いて加温を行ったときに下顎歯肉癌顎骨浸潤部の腫瘍と骨面の境界部分がどのように加温されているかについては今後確認しなければならない課題である。

結 語

下顎歯肉扁平上皮癌 1 次症例 36 例を対象として, 下顎骨内腫瘍浸潤部組織に対する温熱併用術前治療の効果を検討した。

1. 臨床効果は放射線化学療法群と放射線化学温熱療法群とで差はなかった。

2. 軟組織部の組織学的腫瘍消失率は放射線化学療法群: 44.4%, 放射線化学温熱療法群: 38.9%であり, 骨浸潤部ではそれぞれ 21.4%と 69.2% ($p < 0.05$) であった。

3. 放射線化学療法群では軟組織部において組織学的に Viable な癌細胞が消失していても骨浸潤部では Viable な癌細胞が残存している症例がみられた。放射線化学温熱療法群では軟組織部において Viable な癌細胞が消失していれば骨浸潤部においても Viable な癌細胞が消失していたことから, 温熱療法の効果が骨浸潤部までおよんでいると考えられた。

4. 臨床効果が CR である症例はすべて骨浸潤部も Viable な癌細胞が消失していたことから, 臨床効果から骨内の治療効果の把握ができる可能性が示唆され, 放射線化学温熱療法は, より安全に下顎骨の切除を行うための有用な治療法であると考えられた。

5. マイクロ波加温と RF 波加温で比較するとマイクロ波加温の方が骨浸潤部の組織学的効果が高い傾向であった。加温法の違いにより下顎歯肉癌顎骨浸潤部の腫瘍と骨面の境界部分がどのように加温されているかについては今後確認しなければならない課題である。

本論文の要旨は, 日本ハイパーサーミア学会第 13 回大会シンポジウム (1996 年 9 月 25 日 福岡), および日本ハイパーサーミア学会第 15 回大会シンポジウム (1998 年 9 月 30 日 東京) において発表した。

引 用 文 献

- 1) 大関 悟, 大部一成, 他: 2450MHz マイクロ波による口腔癌の温熱療法の試み. 日口外誌 33: 627-634 1987.
- 2) 又賀 泉, 尾崎守男, 他: 当科における頭頸部癌・温熱療法の現況. 日口外誌 35: 1227-1241 1989.
- 3) 藤内 祝, 林 康司, 他: 口腔癌に対する Implant Heating System (IHS) を用いた温熱化学療法の効果と適応. 日本ハイパーサーミア誌 11: 76-85

1995.

- 4) 鄭 漢忠, 戸塚靖則, 他: 下顎辺縁切除の適応と治療成績. 頭頸部腫瘍 23: 612-617 1997.
- 5) 草間幹夫, 岸 豊子, 他: 下顎歯肉癌における切除法の検討—下顎辺縁切除と区域切除の境界—. 頭頸部腫瘍 23: 631-636 1997.
- 6) 岡本 学, 大関 悟, 他: 口腔癌の下顎骨浸潤症例に対する放射線と bleomycin 併用療法の効果. 日口外誌 34: 1338-1347 1988.
- 7) Shimosato, Y., Obosi, S., et al.: Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jap J Clin Oncol 1: 19-35 1971.
- 8) Engin, K., Tupchong, L., et al.: Thermoradiotherapy for superficial tumour deposits in the head and neck. Int J Hyperthermia 10: 153-164 1994.
- 9) 平田 康, 泉 祐幸, 他: 温熱併用放射線化学療法が著効を示した下顎扁平上皮癌の 1 例. 日本ハイパーサーミア誌 10: 131-137 1994.
- 10) Datta, N.R., Bose, A.K., et al.: Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. Int J Hyperthermia 6: 479-486 1990.
- 11) Dewey, W.C., Sapareto, S.A., et al.: Hyperthermic radiosensitization of synchronous Chinese hamster cells: Relationship between lethality and chromosomal aberrations. Radiat Res 76: 48-59 1978.
- 12) Harris, J.R., Murthy, A.K., et al.: Repair following combined X-ray and heat at 41 degrees in plateau-phase mammalian cells. Cancer Res 37: 3374-3378 1977.
- 13) Li, G.C., Evans, R.G., et al.: Modification and inhibition of repair of potentially lethal X-ray damage by hyperthermia. Radiat Res 67: 491-501 1976.
- 14) Raaphost, G.P., NG, C.E., et al.: Thermal radiosensitization and repair inhibition in human melanoma cells: a comparison of survival and DNA double strand breaks. Int J Hyperthermia 15: 17-27 1999.
- 15) Braun, J. and Hahn, G.M.: Enhanced cell killing by Bleomycin and 43°C hyperthermia and inhibition of recovery from potentially lethal damage. Cancer Res 35: 2921-2927 1975.
- 16) 菊池 眞: 加温原理と臨床加温装置. 日本ハイパーサーミア学会監修; ハイパーサーミアマニュアル, 第 1 版, マグブロス出版, 東京, 1991, 7-17 頁.
- 17) 阿部光幸, 平岡真寛: 癌の RF 波加温療法. 柄川順, 編集: 癌・温熱療法, 第 1 版, 篠原出版, 東京, 1982, 259-269 頁.
- 18) 日本ハイパーサーミア学会 QA 委員会: ハイパーサーミアガイドライン 1998, 日本ハイパーサーミア誌 14: 63-64 1998.
- 19) Myerson, R.J., Straube, W.L., et al.: Simultaneous superficial hyperthermia and external radiotherapy: report of thermal dosimetry and tolerance to treatment. Int J Hyperthermia 15: 251-266 1999.