前立腺癌に対する局所温熱療法の検討

浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 河邊香月教授)

平 井 正 孝

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF LOCAL HYPERTHERMIA FOR PROSTATIC CANCER

Masataka Hirai

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
(Chairman: Prof. Kazuki Kawabe)

The effect of local hyperthermia on the prostate using 13.56 MHz radio frequency wave (RF wave) was reported.

Firstly, temperature and blood flow of the prostate in normal dogs were measured during local hyperthermia. In most part of the prostate, the temperature reached over 42°C, which was considered as favorable for the hyperthermia therapy. Blood flow of the prostatic tissue rose more slowly than that of muscle tissue. Secondly, the tissue concentration of anticancer agents after local hyperthermia was measured. There was a tendency that drug concentration in the prostate tissue after local hyperthermia was higher than that without local hyperthermia. Histological findings showed interstitial edema and congestion.

As a clinical trial, 14 cases of prostatic cancer were treated with local hyperthermia after the administration of anticancer agents. Seven of them were fresh cases and the others were relapsed cases. After treatment, tumor size was reduced in 13 cases. According to "The Response Criteria for Urologic Tumor", one Complete Response, 3 Partial Response and 10 No Change cases were obtained. There was no tumor progression. As for side effects, bone marrow suppression, loss of appetite, diarrhea and skin burns were noted. However, these side effects were mild, and did not interrupt the treatment.

Local hyperthermia of the prostate after systemic chemotherapy could be carried out safely and effectively in patients with prostatic cancer.

Key words: hyperthermia, prostatic cancer

要旨: 13.56MHz の radio frequency wave (RF 波) を用いた局所温熱療法の可能性を検討した。まず、正常イヌ前立腺の局所温熱療法を施し温度分布、組織血流を測定した。した。その結果、前立腺のほぼ全域で温熱療法の至適温度とされる42°C以上に加温することが可能であった。水素ガスクリアランス法で測定した前立腺の血流は、温度の上昇とともに緩やかに上昇した。つぎに、各種抗癌剤を投与した後、温熱療法を施行し前立腺の抗癌剤組織内濃度を測定した。温熱療法施行群で組織内抗癌剤濃度は高値を示す傾向が得られた。また、温熱療法後の前立腺では組織学的に間質の浮腫、うっ血が観察された。

14例の前立腺癌患者に etoposide, peplomycin による化学療法を併用した局所温熱療法を施行した。泌尿器科がんの治療効果判定基準(案)では、CR 1例、PR 3例、NC 10例でありPD症例はなかった。副作用は、骨髄抑制、食欲不振、下痢、下腹部の熱傷がみられたが、重篤なものはなく治療の継続は可能であった。

化学療法併用局所温熱療法は前立腺癌に対し安全に施行でき、かつ有用であると考えられた。

キーワード: 局所温熱療法, 前立腺, 前立腺癌

結 言

電気式加温法の進歩に伴い深部腫瘍に対する加温が

可能となった。泌尿器科領域の腫瘍に対しても温熱療法が施されるようになり、臨床効果も報告されてき

た^{1)~6)}。前立腺に対する温熱療法の研究も報告されているが⁷⁾⁸⁾、13.56MHz, RF 波を使用した基礎および臨床的研究は少ない。

本研究では、前立腺における温度分布、血流ならびに各種抗癌剤を併用した場合の組織内濃度に関して実験的検討を行った。また、臨床効果についても検討を行った。

対象及び方法

雄性雑種犬を購入し、正常イヌとして使用した。使用したイヌ40頭の平均体重は10.5kgであった。経静脈的にペントバルビタール30mg/kgを投与し麻酔した後、イヌの直腸に円筒型の内腔式アプリーケーターを留置し、下腹部に矩型のアプリーケーターを装着しオリンパス社製 Endoradiotherm100A[®]より13.56MHzのRF波を発生し加温を行った(図1)。

温度は、同じくオリンパス社製熱電対を用いて測定した。すなわち、開腹してエラストー針を使用して前立腺を直接穿刺するかまたは、経会陰的に穿刺、あるいはバルーンカテーテルに熱電対を装着して経時的に行った。なお、このときRF波の出力は100Wとした。また、小さな前立腺では測定部位が曖昧となるため前立腺径が約3cmの比較的大きなものを温度測定に使用した。

血流に関しては、バイオメディカルサイエンス社製電解式組織血流計(Model RBF-2)を使用して水素ガスクリアランス法⁹⁾で2電極方式を用い前立腺及び周辺筋組織の血流を測定した。加温施行前、臓器の温度が42℃、45℃の時点でそれぞれ4回の測定を行いその

平均を測定結果とした。

抗癌剤は、etoposide, peplomycin (PEP), cis-diammine-dichloro-platinum (II) (CDDP) (いずれも日本化薬社製・東京)を使用した。また、CDDP含有温熱感受性リポソームについても検討を行った。これらの抗癌剤をそれぞれ、etoposide 5mg/kg, PEP 3 mg/kg, CDDP 5mg/kg, CDDP 含有感受性リポソームはCDDP量として1mg/kgで経静脈的に麻酔下のイヌへ投与を行った。1時間の加温の後に前立腺、腎、肝、小腸、筋、肺の諸臓器を速やかに摘出し組織内濃度の測定に供した。組織内濃度の測定は、etoposideでは高速液体クロマトグラフィー法、PEPではペーパードィスク寒天板拡散法、CDDPでは原子吸光法で行った。また、対照として温熱療法を施行せず抗癌剤の投与のみを行い、投与1時間後に諸臓器を摘出した群を設けてこれを非加温群とし、加温群との間でT検定による統計学的検討を行った。同様に抗癌剤投与後の同一個体での温熱療法の影響を観察するため、局所加温を受けた筋組織と加温を受けていない筋組織において抗癌剤濃度を測定し同じく統計学的に検討を行った。

以上の検討と同時に、摘出した前立腺、および直腸粘膜に関して光顕による組織学的検討も行った。

結 果

熱電対を使用した温度測定の結果、図2に示す。直腸に留置したアプリーケーターの側で温度がやや高く、膀胱側で比較的低い傾向がみられた。しかし、100Wの出力で15分の加温の後には、前立腺のほぼ全域で42℃以上に加温することが可能であった。

図1 本実験の略図。2種類のアプリーケーターを犬に装着している。

図2 100W, 15分間加温した後に測定した前立腺各部の温度。

図3 前立腺及び周辺筋組織の血流の変化。

図4 etoposide の組織内濃度。温熱療法施行群と未施行群の比較。

前立腺および周辺筋組織に対し血流測定を行った結果、前立腺の血流は加温前62.2ml/min/100g・tissueと、筋組織の39.0ml/min/100g・tissueに対して高値を示した。しかし、42℃、45℃の温度下で前立腺の血液が、それぞれ70.1ml/min/100g・tissue、75.0ml/min/100g・tissueと緩やかに上昇したのに対し筋組織の血流は90.3ml/min/100g・tissue、106.9ml/min/100g・tissueと急激に増加していた(図3)。

Etoposide, PEP, CDDPを経静脈的に投与した後の諸臓器の組織内濃度を示す(図4, 図5, 図6)。3剤とも腎、肝、小腸、筋、肺の各臓器で統計学的有意差はみられなかった。前立腺に関しては、CDDP投与において、加温群の平均9.23μg/gに対して、非加温群では4.77μg/gと加温群の組織内濃度が有意に高値を示

図5 CDDP (Pt.) の組織内濃度。温熱療法施行群と未施行群の比較。

図6 PEP の組織内濃度。温熱療法施行群と未施行群の比較。

した(図5)。Etoposide, PEP投与群では有意差は得られなかった。しかし、etoposide投与における加温群の前立腺組織内濃度は平均5.23μg/gであり、非加温群の2.82μg/gと比較し、加温群で高値を示す傾向が観察された。PEPに関しても同様に加温群の平均3.67μg/gに対して非加温群の平均は2.79μg/gであった。CDDP含有熱感受性リボソームをCDDP量として1mg/kg投与した結果、小腸、筋では測定感度以下であり、腎、肺では加温群でやや高値を示す傾向がえられたが有意差はなかった。前立腺では非加温群で測定し

図7 同一個体における局所加温の影響. 加温を受けた筋組織と非加温筋組織の抗癌剤濃度の検討

表1 CDDP 含有熱感受性リボソーム投与後の前立腺内 CDDP (Pt.) 濃度

No.	非加温群	No.	加温群
1	<0.08μg/g	5	<0.08μg/g
2	<0.08μg/g	6	0.18μg/g
3	<0.08μg/g	7	0.08μg/g
4	<0.08μg/g	8	0.92μg/g

図8a 温熱療法施行後のイヌ前立腺光顕組織像. 間質の浮腫がみられる (HE. ×150).

図8b 温熱療法施行後のイヌ前立腺光顕組織像. うっ血がみられる (HE. ×200).

た4前立腺とも測定感度以下であったのに対し加温群では4前立腺中3前立腺で測定が可能であった(表1).

同一個体における温熱療法の影響を検討するため加温を受けた筋組織と、加温を受けていない筋組織の抗癌剤濃度を測定した. Etoposide, CDDPにおいて、非加温筋組織に対し、加温筋組織では有意に組織内濃度は高値を示した. PEPでは有意差は得られなかったが、加温筋組織で高値を示す傾向がみられた(図7).

温熱療法のみを施行したイヌより前立腺を摘出し、光顕組織像を検討した. 間質の浮腫(図8a)およびうっ血(図8b)が前立腺全体にみられた. しかし、個々の細胞はその形態が保たれていた. 直腸粘膜には肉盟的には著変なく、組織学的には前立腺と同様、間質の浮腫およびうっ血がみられた.

臨床的研究

14名の前立腺癌症例に対して etoposide, PEP による化学療法を併用した局所温熱療法を施行した. 症例の内訳は、再燃例7例、未治療例7例であり、stageはB2が1例、Cが9例、Dが4例であった. 年齢は、52歳から87歳までであり、平均71.4歳であった. 組織型は高分化腺癌が2例、中分化腺癌5例、低分化腺癌6

例、扁平上皮癌1例であった(表2).

これらの症例に対してイヌを用いた基礎的加温実験に基づき、アプリケーションを装着し治療を行った. な

表2 前立腺癌症例治療の概略

No	症例	年齢	stage	病理	温熱療法回数	Etoposide (mg)	PEP (mg)	組織学的治療効果	前立腺縮小率	効果判定	転 帰
1	S. T.	83	C	高	20	500	15	G2	54%	PR	4年1月生
2	M. Y.	87	C	低	10	600	0	G2	12	NC	2年5月死(肺炎)
3	I. I.	71	D ₁	中	10	950	45	G2	45	NC	3年1月生
4	T. S.	64	C	低	10	700	0	G1	73	PR	6月死(肺炎)
5	Y. I.	55	D ₂	中	10	550	50	G1	23	NC	3年生
6	H. K.	77	B ₂	中	10	900	15	G3	35	CR	2年6月生
7	S. S.	65	C	高	10	900	10	G1	33	NC	2年5月生
8	M. D.	68	C	中	20	1000	85	G1	0	NC	9月癌死
9	J. S.	76	C	扁	20	700	60	G2	30	NC	4年3月生(前立腺全摘除術)
10	Y. S.	52	C	中	10	1000	50	G1	30	NC	3年2月癌死
11	H. H.	70	D ₂	低	10	1000	50	生検不可	38	NC	1年6月癌死
12	T. U.	76	C	低	11	900	0	G1	31	NC	1年8月死(脳梗塞)
13	K. S.	80	C	低	10	700	50	G2	34	NC	3月死(心筋梗塞)
14	F. I.	75	D ₂	中	11	1000	0	G1	62	PR	1年4月生

症例1-7は、未治療症例。8-14は、再燃症例。

病理：低…低分化腺癌 組織学的治療効果、効果判定は泌尿器科がんの
 中…中分化腺癌 治療効果判定基準(案)による
 高…高分化腺癌
 扁…扁平上皮癌

1991年8月現在

お、各温熱療法の直前に etoposide 100mg, PEP 5mg を経静脈的に投与している。温熱療法は、加温を1回30分とし、各症例につき週2回、計10回を目標とした。腫瘍内温度は、42~44℃とした。腫瘍内温度測定は、経会陰的に腫瘍を直接穿刺して熱電対で測定した。

治療の概略を表2に示す。未治療例では治療後、12~73%の腫瘍の縮小が得られ、平均縮小率は40.0%であった。未治療例は本治療終了後、全例が去勢術を施行され、diethylstilbesterol (DES) の投与を受けている。2年9月の平均観察期間中、肺炎で死亡した2例を除き、全症例再燃の徴候なく良好に経過している。再燃例では腫瘍縮小効果は、6例にみられ、縮小率は平均33.0%であった。心筋梗塞、脳梗塞でそれぞれ1例が死亡、3例は癌性悪液質により死亡している。現在、生存症例は2例であり、このうち1例は前立腺全摘除術を施行した。

腫瘍マーカーである前立腺酸性フォスファターゼが治療前高値を示した症例は、未治療例で5例、再燃例で4例存在した。治療後は、全例で低下を示した。しかし、正常値を示した症例は、未治療例で1例、再治療例で3例のみであった。

治療の直後に13例に対し前立腺生検を施行した。間質の浮腫、線維化がほとんどの症例で観察された。また、核凝集、壊死などは半数の症例で認められた。泌

表3 本療法による副作用

	cases
Bone marrow supression	12(85.7%)
Decrease of PaO ₂	2(14.3%)
Appetite loss	8(57.1%)
Hair loss	6(42.9%)
Diarrhea	4(28.6%)
Urethral pain	1(7.2%)
Skin burns	1(7.2%)

尿器科がんの治療効果判定基準(案)¹⁰⁾によれば、組織学的治療効果は、G3が1例、G2、G1は、それぞれ5例、7例であった(表2)。

以上より同じく泌尿器科がんの治療効果判定基準(案)¹⁰⁾でCR 1例、PR 3例、NC 10例と判定された(表2)。

本療法により認められた副作用を表3に示す。骨髄抑制、PaO₂の減少、食欲不振、脱毛は、抗癌剤によると考えられた。尿道痛、下腹部の第1度熱傷がそれぞれ1例ずつにみられたが、これらは温熱療法によるものと考えられた。

考 察

100MHz以下のRF波は、生体では低周波として扱われ、ほぼ直進し、生体での透過性が高いと考えられ

ている¹¹⁾。そのため、従来より深部腫瘍の加温に利用されてきた¹²⁾。しかし、電極を体外に置いた場合、骨、腸管内ガスが存在するため縦隔、骨盤内臓器の加温は困難であると考えられてきた^{13)~15)}。内腔式アプリーターを利用した本法では腸管内ガスの影響を比較的受けずにすみ、食道、子宮などを代表とする縦隔、骨盤内臓器に対して応用が研究されてきた¹⁶⁾¹⁷⁾。前立腺においても他の骨盤内臓器と同様、内腔式アプリーターを使用した場合の有用性が期待された。また、RF波を用いた本法では電極サイズ、電極間距離などの違いを利用して加温する位置、領域などを調整することが可能であり¹²⁾、しかも、人体も共振しやすいとされている30~300MHzの周波数¹⁸⁾より低い周波数を使用しており、内腔式アプリーターを使用しているため比較的low出力で加温が可能であるなど¹⁾電磁界防護に対する安全面に関しても好ましい方法であると考えられた。

本研究では、まず、温度の上昇が期待できるかを判断するため熱電対を用いて温度測定を行った。加温開始後、イヌ前立腺内の温度は上昇し、100Wの出力の場合約15分後に前立腺のほぼ全域で温熱療法の至適温度とされている42℃以上に加温することが可能であった(図2)。臨床においても42℃以上に加温が可能であることが確認されている⁴⁾。

血流に関しては、加温施行前の状態では前立腺の血流は周辺組織に比べて高値を示していたが、42℃、45℃では周辺筋組織の血流が前立腺のそれを上回っていた。加温環境下では前立腺の血流は周辺筋組織に対して比較的血流が乏しい状態にあるのではないかと考えられた。腫瘍血管内皮が加温の影響を受け浮腫、壊死を起こし血流を低下させるとする報告がある¹⁹⁾²⁰⁾。正常イヌ前立腺では加温後、組織学的に前立腺間質の浮腫とうっ血が観察されている。前立腺内の血管にも腫瘍血管に類似した変化が生じ、このために血流が周辺筋組織に比較して低い値を示したのではないかと推測された。前立腺は血流が豊富であるとする報告があり²¹⁾、そのため熱拡散が起こり十分な加温ができないのではないかと予測されていたが、以上の実験結果より内腔式アプリーターを用いた本法は、前立腺の加温に関しては充分、評価の対象になりうると考えられた。

抗癌剤組織内濃度の検討では etoposide, PEP において温熱療法により前立腺組織内濃度が上昇する傾向がみられ、CDDP においてはその傾向は顕著であっ

た。同一個体内で測定した筋組織内濃度でも加温の影響を受けた筋組織は他に比べ抗癌剤濃度が高値を示していた。以上より温熱療法が抗癌剤の集積を促進している可能性が考えられた。温熱療法に抗癌剤を併用した場合、温熱による抗癌剤の増感作用が期待されるとする報告がある²²⁾²³⁾。その機序の一つとして細胞膜への薬剤透過性の増大が挙げられている²²⁾。そのため、今回経験したように標的臓器における薬剤の組織内濃度の上昇が生じるのではないかと考えられた。同時に、前述したごとく局所加温下では前立腺の組織血流は周辺筋組織の血流に対して比較的乏しい状態にあると考えられ、その状態のものとは薬剤の組織での停滞が期待される。このために組織内濃度が上昇する可能性も考えられた。

また、局所温熱療法は熱を腫瘍に集中させることが可能であるため、この熱を利用して、薬剤を標的としての腫瘍に集積させる試みが検討されている。すなわち、加温された腫瘍に抗癌剤含有熱感受性リポソームを投与するとリポソーム膜はゲル相から液晶層へ相転移を起こし、この時、封入された抗癌剤はリポソーム外へ拡散するというものである²⁴⁾。本研究では CDDP 含有熱感受性リポソームを用いた。その結果、非加温群では測定感度以下の濃度であったのに対して加温群では4前立腺中3前立腺で測定可能な濃度が得られている。以上より、温熱療法による抗癌剤の標的臓器への集積の可能性が本研究により初めて前立腺においても示唆されたといえよう。

Huggins²⁵⁾以来、前立腺癌はホルモン依存癌として治療面において発展してきたが、ホルモン抵抗癌となった場合、急速に発育し患者を死にいたらしめる。各種抗癌剤を用いた治療が試行されているが満足すべき効果が得られているとはいえない報告が多い²⁶⁾。その治療には苦慮するところである。そのため、温熱療法に着目し、その治療効果を検討すべき本研究を行った。しかし、実際の臨床においては、温熱療法単独による治療成績ははほど良好なものとはいえない報告が多いため²⁷⁾、本研究でも抗癌剤との併用を行った。すなわち、従来より前立腺癌に対し単剤でもある程度の効果が報告されている PEP²⁸⁾と、比較的新しい薬剤であるが単剤で15.4%の有効率があり²⁹⁾、細胞周期上の作用点の相違から温熱療法との併用が期待できる etoposide を使用した³⁰⁾。この2剤による化学療法を併用した局所温熱療法の結果、14例中13例で画像診断上、前立腺腫瘍の縮小が得られ、組織学的治療効果でも G3, G2を13

例中 6 例に認めた。泌尿器科がんの治療効果判定基準(案)¹⁰⁾で CR 1 例, PR 3 例と判定され PD を示す症例はなかった。また、重篤な副作用はなく、高齢、循環器系に合併症を有するなど危険因子の多い症例においても本療法は安全に施行しうると考えられた。

近年では stage C, D₁ 症例に対しても前立腺全摘除術が行われ、良好な成績が報告されている³¹⁾³²⁾。すなわち、進行癌においても原発巣局所の治療が重要である可能性が示唆されている。自験例において本療法の後、前立腺全摘除術が 1 例に施行されている。当教室で経験した再燃前立腺癌症例中、全摘除術が可能となったのは本症例のみである。この症例では down staging が果たされており、術後の再発はなく今回対象とした全症例中最長の生存期間を得ている。他の症例でも G3 を得られた 1 例を始めてとしてなんらかの組織学的効果が得られた。すなわち、本研究により局所温熱療法の術前 surgical neoadjuvant としての有用性が示唆されたといえよう。

以上述べたごとく、前立腺癌に対する本療法は、その加温能力、治療効果ともに十分評価に耐えられるものであり、今後のさらなる発展、普及が望まれる。

結 語

13.56MHz, RF 波を用いた局所温熱療法に関する検討を行った。正常イヌ前立腺では満足すべき温度分布が得られ、各種抗癌剤の組織内濃度が上昇する傾向が得られた。

14 例の前立腺癌症例に対して化学療法併用局所温熱療法を施行した結果、平均 35.7% の腫瘍縮小率が得られ、6 症例で G2 以上の組織学的治療効果が得られた。

本研究により、前立腺癌に対する局所温熱療法の有用性が明らかとなり、また、surgical neoadjuvant としての有用性が示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導頂いた東京大学阿曾佳郎教授、東京大学分院田島 惇助教授、浜松医科大河邊香月教授、鈴木和雄助教授に深謝致します。

文 献

- 1) 平井正孝, 中野 優, 牛山知己, 増田宏昭, 太田信隆, 田島 惇, 河邊香月, 阿曾佳郎: 前立腺癌に対する温熱療法の試み. 日泌尿会誌, 79, 1761—1764, 1988.
- 2) Hirai, M., Nakano, M., Masuda, H., Ushiyama, T., Ohta, N., Tajima, A., Kawabe, K. and Aso, Y.: Combination therapy of prostatic cancer by hyperthermia and chemotherapy. Proceedings of the 5th International Symposium on Hyperthermic Oncology, Vol. 1, 546—547, 1989.
- 3) Hirai, M. and Masuda, H.: Thermochemotherapy for prostatic cancer. Proceeding of the 6th Annual Meeting, the Society of Hyperthermic Oncology, 132—133, 1990.
- 4) 平井正孝: 前立腺癌に対する温熱療法. 泌尿紀要, 37, 833—836, 1991.
- 5) 窪田吉信: 膀胱癌の温熱療法. 泌尿器外科, 1, 815—824, 1988.
- 6) 中嶋和喜, 久住治男, 山本 肇, 内藤克輔, 三崎俊光, 小橋一功, 横山 修, 斉藤泰雄: 手術不能の進行泌尿性器悪性腫瘍に対する 8MHz-RF 加温療法の研究(第 2 報). 日泌尿会誌, 77, 304—309, 1986.
- 7) Mendecki, J., Friendenthal, E., Botstein, C., Paglione, R. and Sterzer, F.: Microwave applicators for localized hyperthermia treatment of cancer of the prostate. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 6, 1583—1588, 1980.
- 8) Yerushalimi, A., Shpirer, Z., Hod, I., Gottesfeld, F. and Bass, D.: Normal tissue response to localized deep microwave hyperthermia in the Rabbit's prostate: A preclinical study. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 9, 77—82, 1982.
- 9) Aukland, K., Bower, B.F. and Berliner, R.W.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Cric. Res., 14, 164—187, 1964.
- 10) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本癌治療学会編: 泌尿器科がんの治療効果判定基準(案). 3. 前立腺癌の治療効果判定基準(案). p. 33—44, 東京, 1991.
- 11) 斉藤正男: 物理的エネルギーと加温の基礎. 癌の臨床別集 14, 癌・温熱療法, 第 1 版, p. 18—26, 篠原出版, 東京, 1987.
- 12) 塩崎 忠: Hyperthermia における Radio Frequency 加温装置. 癌の臨床別集 14, 癌・温熱療法, 第 1 版, p. 51—56, 篠原出版, 東京, 1987.
- 13) 菅原 努: 温熱療法の史的展望. 癌の臨床別集 14, 癌・温熱療法, 第 1 版, p. 3—9, 篠原出版, 東京, 1987.
- 14) 窪田吉信: ハイパーサーミアの臨床. 局所加温—深部腫瘍, 膀胱・前立腺. 最新医学, 40, 2588—2593, 1985.
- 15) 久住治男, 中嶋和喜: 膀胱・前立腺癌に対する温熱療法. 図説臨床「癌」シリーズ 18, 癌と温熱療法, p. 121—125, メジカルビュー社, 東京, 1987.
- 16) 杉町圭蔵, 森 正樹: 食道癌に対する温熱療法. 図説臨床「癌」シリーズ 18, 癌と温熱療法, p. 88—94, メジカルビュー社, 東京, 1987.
- 17) 関場 香, 河野一郎, 長谷川俊水, 早瀬良二, 藤原恵一, 小橋勇二: 子宮癌に対する温熱療法. 図説臨床「癌」シリーズ 18, 癌と温熱療法, p. 115—120, メジカルビュー社, 東京, 1987.

- 18) 小林 泉: 144MHz Band Report. C.Q. Ham Radio, 45, 456—457, 1990.
- 19) 田中敬正, 長谷川武夫, 沢田 敏, 赤木 清, 村田貴史, 河 相吉, 播磨敬三: 癌の血行動態に及ぼす温熱の影響. 癌の臨床別集14, 癌・温熱療法, 第1版, p. 128—136, 篠原出版, 東京, 1987.
- 20) Badylak, S.F., Babbs, C.F., Skojac, T.M., Voorhees, V.D. and Richardson, R.C.: Hyperthermia-induced vascular injury in normal and neoplastic tissue. Cancer, 56, 991—1000, 1985.
- 21) 島崎 淳, 布施秀樹, 秋元 晋, 赤倉功一郎: 前立腺癌の治療の現況. 癌と化学療法, 15, 212—218, 1988.
- 22) Hahn, G.M., Braun, J. and Har-kedar, I.: Thermochemotherapy: Synergism between hyperthermia (42-43°) and adriamycin (or bleomycin) in mammalian cell inactivation. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 72, 937—940, 1975.
- 23) 石渡淳一, 江川直人, 佐々木常雄, 前田義治, 松田忠義: 抗癌剤併用温熱療法. 図説臨床〔癌〕シリーズ18, 癌と温熱療法, p. 67—71, メジカルビュー社, 東京, 1987.
- 24) 小川泰亮: 温熱感受性リボソームとハイパーサーミア治療の併用による腫瘍の標的治療. p. 165—174, 日本メディカルセンター, 東京, 1990.
- 25) Huggins, C. and Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum acid phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res., 1, 293—297, 1941.
- 26) 鈴木和雄, 阿曾佳郎, 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, 名出頼男, 福島雅典, 太田和雄: 再燃前立腺癌に対する化学療法. 再燃前立腺癌の治療—泌尿器癌化学療法シリーズ(II), p. 61—69, 蟹書房, 東京, 1986.
- 27) 阿部光幸: 現状の概観と問題点. 図説臨床〔癌〕シリーズ18, 癌と温熱療法, p. 6—10, メジカルビュー社, 東京, 1987.
- 28) 水野左敏: 化学療法剤と温熱効果. 癌の臨床別集14, 癌・温熱療法, 第1版, p. 145—153, 篠原出版, 東京, 1987.
- 29) 阿曾佳郎: 泌尿器腫瘍. エトボシドーその応用, p. 89—106, 協和企画通信・日本化薬, 東京, 1987.
- 30) 加納永一, 新田和美, 古家雅代, 坪内 進, 近藤隆: 癌と温熱療法. 細胞レベル. 癌の臨床別集14, 癌・温熱療法, 第1版, p. 105—127, 篠原出版, 東京, 1987.
- 31) 宇佐美道之, 古武敏彦: 前立腺全摘除術. 泌尿器外科, 1, 305—308, 1988.
- 32) DeKernion, J.B., Neuwirth, H., Stein, A., Dorey, F., Stenzl, A., Hannah, J. and Blyth, B.: Prognosis of patients with stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy. J. Urol., 144, 700—703, 1990.

(1992年1月30日受理, 特別掲載)