総 説

放射線治療と温熱療法の進歩

秦 一雄¹⁾ 上原 智²⁾

1) 国立病院九州がんセンター院長

2) 九州大学放射線医学教室

The Progress of Radiation Therapy and Hyperthermia

Kazuo Hata¹⁾, Satoru Uehara²⁾

1) Director, National Kyushu Cancer Center

2) Department of Radiology, Kyushu University

Key Words :

放射線治療

温熱療法

集学的治療

は じ め に

放射線治療は1985年 Roentgen によるX線の発見と、ひき続いて1898年 Curie らによるラジウムの発見の直後から電離放射線による強力な生物学的効果が確認され癌治療に応用されて来た。とくに1950年以降コバルト 60 γ線の利用と各種の医用加速器の開発が行われ、これら第2世代の装置の普及とともに放射線物理学、生物学、理工学の進歩があり、放射線治療は手術と並んで悪性腫瘍に対する局所療法として急速な発展をとげた。

放射線治療は局所の機能保存が可能であるため、この目的で第1選択とされる場合があるほか切除不能である場合にも応用され、また現在では集学的治療の中で広く使用されている。

一方温熱を利用して癌を治す試みはBC 3,000年頃 Hippocrates による焼灼法が行われており、最初の文献としては1866年に Busch¹⁾ が顔面に生じた肉腫が丹毒による2回の発熱で消失したとの報告を行っている。同一の観点から1893年に

Coley²⁾ が丹毒菌から抽出した Coley's toxin を癌周辺に注入して発熱により治癒し得た数例を報告したほか、癌の自然治癒が発熱に相関するのは経験的に知られていたが加温の方法は未解決であった。

近代的なハイパーサーミアの研究は1960年代後半から培養細胞によるコロニー法、あるいは実験動物腫瘍を使用する基礎放射線における場合と同様な手法で行われ、理論的な裏付けが展開されると同時に、1975年以降理工学の進歩による各種の第1世代加温装置が開発され、臨床面に応用されて効果が確認されると共に新しい癌治療法として一躍脚光を浴びるようになった。温熱療法は、放射線、一部の化学療法剤および他の薬剤との併用でその効果が増強されることから単独で 사용되는ことは少なく、臨床的に広く適応されるため欧米のように放射線科のみでなく、わが国では各科でそれぞれの方法が工夫されて治療法の進歩に寄与している。

放射線治療と温熱療法は癌局所制御に対する理

学療法として、また基礎的な研究方法は近い関係にあるが、歴史あるいは物理、生物学的背景は異質であり、後者は特に装置面で未完成な部分を残しているが、以下両者について放射線科医の立場から総説を試みる。

I. 放 射 線 治 療

放射線治療が広く行われて一定の治療成績を得られるようになったのは第1世代機である慣用X線装置に代わって1960年代の telecobalt あるいは1970年以降のリニアック、ベータートロンなどの医用加速器による高エネルギー治療によるが、特にわが国では機器類の世界的に群を抜く急速な普及をみている。現在ではこれらの装置によるX(γ)線、電子線により全身のどの部位に対しても精度の高い照射が可能となった。

放射線治療は治療方針別には喉頭、舌、子宮頸癌などに代表される根治照射とその他の姑息(対症)照射に別けられるが、わが国では後者に属するが多い。また手技的には外部照射と小線源による組織内、腔内照射に分類される。

1. 治療装置

医療用リニアック(直線型加速器)は1970年代から急速に普及し、特に1980年代になってエネルギー範囲の拡大など機能的な向上と性能の安定がはかられ、装置数も400台を越え telecobalt との交代がみられるようになった。最近の装置では複数のエネルギーのX線の発生(dual, triple energy photon)が可能となり1台のリニアックで広範な領域の治療が容易となった。一方ベータートロンはリニアックの高性能化と製造の不採算性により1985年以降製造が中止され、わが国でも1980年代の約50台をピークに減少の傾向にある。また最近国産化されたマイクロトロンはシンクロトロンに類似した電子線円形加速器であり、1台の加速器本体から複数の照射架台によって電子線とX線を照射できる特徴がある。X線と電子線を使用する一般的な治療のほか、さらに治療効果の

大きい粒子線治療が開発されている。現用されているサイクロトロンによる速中性子線治療のほか陽子線の応用、さらに現在建設が進められている放医研の医用重イオン照射装置 HIMAC³⁾ による He, Ne, Ar 治療があり生物学的効果と空間的線量分布の問題を解決する究極の治療装置として期待される。

放射線治療のうち小線源治療については線源に従来のラジウムに代わって ¹³⁷Cs, ¹⁹²Ir, あるいは ¹⁹⁸Au などが舌癌、子宮頸癌に対して使用されているほか、わが国に多く普及している RALS が主として子宮頸癌の治療に应用されている。線源は現在 ⁶⁰Co が使用されているが廃棄上の問題から供給停止が決定されており ¹⁹²Ir に代わる予定である。その他最近の CT, MRI などによる画像診断の応用が照射の精度向上に貢献している。

2. 治療法と適応

a) 放射線単独治療

わが国の放射線治療は装置数に対して治療側のマンパワーが不足しており、全体としてのシステム化に遅れがみられ、装置ごとの患者数も少数である。また欧米に比較して全癌患者に対する放射線治療施行率も低く、根治照射よりも姑息照射の占めるウエイトが大きい。

根治照射は舌、喉頭、子宮頸癌に主として行われる。姑息照射は根治の対象とならない多くの進行癌に行われる。この中で一部に根治照射例を含む非切除食道癌についての西尾らの全国集計成績⁴⁾では5生率は全体では9.8%であるが、I期では24.2%で、なかでも腔内照射を併用した群では35.4%に達しており照射法の工夫によって成績向上の余地がある事を示している。また時間的線量分割法としては多分割照射が検討されており、ほかに不均等分割法, split course 照射などもあるが何れも結論には至っていない。

b) 集学的治療

一般的な術前、術後照射は長い間検討されて来ているが、その結果食道癌に対する術前照射と乳

癌根治手術後の術後照射は一般には行われなくなった。現在術後照射が行われているものは頭頸部癌、子宮頸癌、肺癌などである。日本で開発された術中照射法は大半が消化器系癌が対象⁵⁾でありそのうち約60%を肺癌が占める。わが国では60施設で約5,000例が経験されたと推定されるが適応を含めて結論に至っていないものも多い。

放射線抵抗性の低酸素圧細胞に対する増感剤は現在臨床レベルで使用されていないが開発中の有望な製剤がある。

Ⅱ. 温 熱 療 法

温熱療法は機器と治療技術の進歩にともない最近20年間に於いて臨床的にも治療効果の向上をもたらしており手術、放射線、化学療法に次ぐ癌治療の第4の柱となっている。以下に細胞、組織レベルにおける温熱の基礎的作用を述べ、これらを基礎とした温熱併用放射線療法が癌治療成績の向上にどのように寄与したのか、最近の知見と将来の発展の可能性を検討する。

1. 温熱の特異性

一般的に栄養、pH、酸素濃度などの細胞環境が平常状態にある場合、細胞は約42.5から43℃を境にして賦活化エネルギーに大きな変化を来し⁶⁾、温熱効果は向上する。具体的にはこの環境温度における1時間の温熱効果と同等の効果を得るには、温度を1℃あげるごとに処理時間は半分となり、逆に温度を1℃さげるごとに等効果に必要な時間は4～6倍となる。温熱療法で42.5℃以上を目指す理由の一つはここにある事言うまでもない。

低栄養、低pH、低酸素の細胞環境では同じ細胞でも、より温感高感受性⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾となる。細胞レベルでは正常・腫瘍相互に温度感受性にほとんど差を認めないが、組織レベルでは、両者を同温度長時間で局所加温した場合、正常組織のほうが癌組織よりも障害は少ない。その理由としては、第一に腫瘍においては細胞環境が劣悪であり、温熱感

受性が高い。第二に、一般に正常組織の血管系に比し、腫瘍のそれは温熱順応性に乏しく、治療温度が高く、治療時間が長時間になるほど血流停止や血管の破綻を起こし易い傾向¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾がある。この血管障害により腫瘍の細胞環境の劣悪化は助長され、腫瘍細胞死はさらに促進されることになる。

2. 熱耐性

熱耐性とは一般に加温後の生残細胞に一過性に出現する熱抵抗性¹⁴⁾のことを示す。これは、温度・時間・細胞株等によって、発現の様相に若干の違いを示すが、一般には加温後24～48時間で最高に達し、3～4日でほぼ消失する。従って2回の加温を行う場合、その間隔によって加温効果が著しく影響されることになり、注意が必要である。熱耐性出現の機序に関して重要なのが、細胞内熱蛋白(heat shock protein)と考えられている。特に分子量60KD、70KD、90KDのものは蛋白の一次構造が種間で相同性が高い。これらのheat shock proteinは細胞内において高温をはじめとするさまざまなストレスで生じた変性蛋白の除去とその輸送を介助する役割¹⁵⁾を果たしている。この働きはストレスのない状態でも正常な細胞機能の維持に必須と考えられているが、基本的には熱耐性と熱蛋白の消長に時間的相関が認められており、熱耐性の指標としての熱蛋白と両者の機序解明に向け現在研究が進められている。最近ではheat shock proteinがT細胞応答¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾などの免疫機構の重要な標的として働いていることが指摘されており、現在の温熱療法がColeyらの丹毒による癌の治療に端を発した点を考えると非常に興味深い。また熱耐性は実際問題として临床上、治療成績に影響を及ぼしているかという疑問である。放射線照射を併用した臨床成績からは、温熱回数、間隔などの影響¹⁹⁾⁽²⁰⁾は不明確である。その原因として組織内加温以外では腫瘍内温度はかなり不均一²¹⁾であるが為に、誘導された熱耐性の分布もまた均一性を欠くと考えられる。また熱耐性を獲得する程度の温熱量を与えた際に周囲の致死

細胞との割合が問題となり、かつ放射線を併用することによる増感作用が熱耐性を凌駕している可能性もある。いずれにしても、熱耐性は、併用した放射線が根治線量に近い場合、その影響の有無を明確に示せるほどのものではない²²⁾と考えられる。

3. 温熱効果の cell phase response

cell phase response とは、物理的に等量の細胞侵襲が加えられた場合、それが細胞周期上の位相に特異的な機構と関わる応答を示すか否かを言うが、温熱においてはS期後半とG2-M期で感受性が高くG1-S期境界領域では低感受性を示す。これは放射線の細胞周期依存性と相補的分布^{23) 24) 25)}を示すため、両者の併用は、相乗効果化が期待出来ることを示唆²⁶⁾している。

4. 放射線と温熱療法

放射線に温熱療法を併用すると、放射線感受性の低い腫瘍細胞では放射線増感作用を示すが、放射線感受の高い細胞系では増感作用は認められない²⁷⁾。放射線側の因子として線質、線量率については、電離放射線のLET (linear energy transfer) が低ほど²⁸⁾、また線量率が低いほど²⁹⁾増感度は高くなる。温熱の放射線増感作用は41.5℃程度の低い温度でも認められるが、これは温熱が放射線によるSLD (sublethal damage)、PLD (potential lethal damage) などの修復抑制作用²⁴⁾を示すことによると考えられている。また組織レベルにおいては血管系から遠位の酸素分圧の低い部位では細胞の放射線感受性は低下するが、温熱併用による相乗効果で正酸素状態の細胞と同レベルの細胞致死効果を期待することができる。すなわち両者の併用により酸素効果比(OER)を低下させることになり、併用は十分に目的にかなっていると見えよう。

以上のような根拠をもとに放射線・温熱併用の際には、一般的に放射線療法と温熱療法を1～3時間くらいの間隔をおいて施行しているのが現状である。理論上では放射線増感作用が最大となる

のは放射線と温熱療法が同時に行われた場合^{30) 31)}^{32) 33)}である。この時、腫瘍と周辺の正常組織に同量の放射線と温度が加えられたとすると、一部の例外を除いて治療時点での治療可能比は1であり、この面では向上がみられない。しかしながら、両者におけるそれぞれの放射線増感作用は、3～4時間後にも存在し、また治療可能比は約1.5に向上する。従って温熱併用放射線治療を施行する場合、重要臓器が腫瘍の近傍に存在する場合は時間をおいて交互に治療を行い、このほかの場合は腫瘍に対する増感効果を一義的に考えて同時併用とすべきであろう。放射線・温熱療法においては、両者の特性から考えると、部位によってはさらに放射線照射技術^{34) 35)}と加温技術の向上^{36) 37)}により、同時併用が可能となれば治療効果を高め得る可能性があると考えられる。

5. 温熱療法の臨床

放射線・温熱療法の適応は放射線治療後の再発癌の姑息治療と局所進展腫瘍の根治治療の二つと考えられる。前者については、適応として確立されているが後者については不明確である。姑息治療としての適応として、術後胸壁局所再発乳癌の治療^{38) 39) 40)}と悪性黒色腫^{41) 42)}などがあげられ、これらの局所効果としての放射線増感率は乳癌で1.5、黒色腫で1.6と高く、放射線量が制限される状況下においてはかなり有効といえる。また局所進展悪性黒色腫に対し術前に、同様の治療を行った結果は放射線単独群に比し、温熱併用群では5生率で予後の改善²¹⁾が認められた。

根治治療としては乳癌局所進展例²¹⁾、頸部リンパ節^{43) 44)}、頭頸部進行癌⁴⁵⁾、深部および腔内加温が可能な部位としては子宮癌^{46) 47)}、食道癌⁴⁸⁾などが対象として選択されている。乳癌では放射線単独群より1.25倍の2年・無再発率が得られている。頸部リンパ節の局所制御率を指標とした場合の放射線増感率は1.6であるが、Ⅲ・Ⅳ期の進行頭頸部癌の原発巣に対するそれは、CR率で3.5倍、18ヶ月無病生存率で6倍の好成績となって

いる。またⅢB期子宮頸癌の局所制御率(4週間目)で1.3倍、2年間の骨盤腔内無再発を指標とすると約1.5倍と成績が向上した。

何れにせよ放射線・温熱併用療法は再照射時における耐容線量の問題を一部解決し、比較的少量の放射線で姑息的な効果が得られるようになったが、局所進行例に関しては適応と効果について今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。

なお温熱療法の臨床指針として日本ハイパーサーミア学会監修によるハイパーサーミア・マニュアル⁴⁹⁾を参照されたい。

お わ り に

放射線および温熱療法の進歩について放射線医の観点から総説した。放射線治療は日常の臨床においては機器類は充実したが諸外国と比較してなおマン・パワーあるいはシステム化が十分とは言えない現状である。温熱療法は装置がなお第一世代機であり表在性腫瘍の加温を除き加温、局所測温あるいは臨床評価の方法などは満足すべきレベルに達しておらず、今後の発展が待たれる。

文 献

- 1) Bush, W.: Über den Einfluss welchen heftigere Erysipelen züweilen auf organisierte Neubildungen ausuben. Verhandl Naturh Preuss Rhein Westphal. 23: 28-30, 1866.
- 2) Coley, W.: The treatment of malignant tumors by repeated inoculation of erysipels-with a report of ten original cases. Am. J. Med. Sci. 105: 487-511, 1893.
- 3) Y. Hirao, H. Ogawa, S. Yamada et al.: Heavy ion medical accelerator in Chiba. National Institute of Radiological Sciences. Chiba. 1992.
- 4) 西尾正道, 森田皓三, 山田章吾ほか: 食道癌 M₀ 症例の放射線治療成績の全国集計. 日癌治. 27: 912-924, 1992.
- 5) 秦一雄, 大川智彦, 鍋谷欣市ほか編: 消化器癌の術前・術中・術後照射. 医学書院. 1992.
- 6) Dewey, W. C., Hopwood, L. E., Sapareto, S. A. et al.: Cellular responses to combination of hyperthermia and radiation. Radiology. 123: 463-474, 1977.
- 7) Gerweck, L. K., Gillette, E. L., Dewey, W. C.: Killing of chinese hamster cells in vitro by heating under hypoxic or aerobic conditions. Eur. J. Cancer. 10: 691-693, 1974.
- 8) Kim, S. H., Kim, J. H., Hahn, E. W.: Enhanced killing of hypoxic tumor cells by hyperthermia. Br. J. Radiol. 48: 872-874, 1975.
- 9) Overgaard, J.: The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16: 535-549, 1989.
- 10) Song, C. W., Kang, M. S., Rhee, J. G. et al.: The effect of hyperthermia on vascular function, pH, and cell cervical. Radiology. 137: 795-803, 1980.
- 11) Waterman, F. M., Nerlinger, R. E., Moylan, D. J. et al.: Response of human tumor blood flow to local hyperthermia. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13: 75-82.
- 12) Olch, A. J., Kaiser, L. R., Silberman, A. W. et al.: Blood flow in human tumors during hyperthermia therapy: demonstration of vasoregulation and an applicable physiological model. J. Surg. Oncol. 23: 125-132, 1983.
- 13) Reinhold, H. S., Endrich, B.: Tumor microcirculation as a target for hyperthermia. Int. J. Hyperther. 2: 111-137, 1986.
- 14) Gerner, E. W., Boone, R., Conner, W. G. et al.: A transient ther motolerant survival response produced by single thermal doses in Hela cells. Cancer Res. 36: 1035-1040, 1976.
- 15) Tsuboi, N., Sato, N., Itoh, H. et al.: T cell responses against heat shock protein. Medicine Philosophica 11: 801-802, 1992.
- 16) VanBuskirk, A. M., DeNagel, D. C., Guagliardi, E. et al.: Cellular and subcellular distribution of pbp72/74, a peptidebinding protein that plays a role in antigen processing. The Journal of Immunology. 146: 500-506, 1991.
- 17) Rajasekar, R., Sim, G., Augustin, A.: Self heat shock and γ δ T-cell reactivity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87: 1767-1771, 1990.
- 18) VanEden, W., Thole, J. E. R., Vander, Z. R. et al.: Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T lymphocytes in adjuvant arthritis. Nature. 331: 171-173, 1988.
- 19) Alexander, G. A., Moylan, D. J., Waterman, F. M. et al.: Randomized trial of 1 vs. 2 adjuvant hyperthermia treatments in patients with superficial metastases. Abstracts of paper of the Thirty-Fifth Annual Meeting of the Radiation Research Society, (Bd-2), Atlanta, Georgia. 1987.
- 20) Kapp, D. S., Fessenden, P., Cox, R. S. et al.: Prognostic factors predicting tumor response (TR), local control (LG), and complications (C) in patients treated on randomized protocols with radiation therapy (XPT) and either 2 or 6 hyperthermia treat-

- ments (HT) (Abstract Bd-3). Thirty-Sixth Annual Meeting of the Radiation Research Society, Philadelphia, Pennsylvania. 1988.
- 21) Savchenko, N. E., Zhakov, I. G., Fradkin, S. Z. et al.: The use of hyperthermia in oncology (in Russian). *Med. Radiol.* 32: 19-24, 1987.
 - 22) 上原智, 三好真琴, 秦一雄: 温熱耐性から見た至適温熱治療間隔—基礎から臨床まで—. *癌の臨床*. 32: 1698-1705, 1986.
 - 23) Westra, A., Dewey, W. C.: Variation in sensitivity to heat shock during the cell cycle of chinese hamster cells in vitro. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 19: 467-477, 1971.
 - 24) Gerweck, L. E., Gillette, E. L., Dewey, W. C.: Effect of heat and radiation on synchronous chinese hamster cells: killing and repair. *Radiat. Res.* 64: 611-623, 1975.
 - 25) Field, S. B., Hume, S., Law, M. P., Morris, C. et al.: The response of tissues to combined hyperthermia and ionizing radiation on normal tissues. Presented at the International Symposium on Radiological Research Needed for the Improvement of Radiotherapy 22-26 November 1976, Vienna, Austria.
 - 26) Field, S. B., Nume, S. P., Law, M. P. et al.: The response of tissues to combined hyperthermia and X-rays. *Br. J. Radiol.* 50: 129-134, 1977.
 - 27) Kano, E.: Differences in hyperthermic effect between fortytwoandfortyfour centigrades by water bath and high frequency. *Proc. 6th Int. Congr. Radiat. Res.* 841-846, ed. Okada S. Jpn. Assoc. Radiat. Res. Tokyo. 1979.
 - 28) Gerner, E. W., Leith, J. T.: Interaction of hyperthermia with radiations of diferent linear energy transfer. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 31: 283-288, 1977.
 - 29) Ben-Hur, E., Elkind, M. M., Bronk, B. V.: Thermally enhanced radioresponse of cultured chinese hamster cells: Inhibition of repair of sublethal damage and enhancement of lethal damage. *Radiat. Res.* 58: 38-51, 1974.
 - 30) Dewey, W. C., Freeman, M. L., Raphorst, G. P. et al.: Cell biology of hyperthermia and radiation. In: Meyn R. E., Withers H. R. eds. *Radiation Biology in Cancer Research*. New York: Raven Press. pp 589-621, 1980.
 - 31) Overgaard, J.: Sumultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1507-1517, 1980.
 - 32) Overgaard, J., Nielsen, O. S., Lindegaard, J. C.: Biological basis for rational design of clinical treatment with combined hyperthermia and radiation In: Field S. B., Franconi C. eds. *Physics and technology of hyperthermia*. NATO ASI Series, Applied Sciences No. 127: Martinus Nijhoff Publishers. pp 54-79, 1987.
 - 33) Crile, G.: The effects of heat and radiation on cancers implanted on the feet of mice. *Cancer Res.* 23: 372-380, 1963.
 - 34) Kondziolka, D., Lunsford, L. D., Flickinger, J. C.: Stereotactic radiosurgery in children and adolescents. *Pediatr. Neurosurg.* 91: 219-221, 1990.
 - 35) Mughmaw, S. B.: An overview of methods in stereotactic radiosurgery, *Radiologic Technology*. 63: 402-405, 1992.
 - 36) Kuroda, M., Inamura, K., Tahara, S. et al.: Clinical introduction of simultaneous radiohyperthermotherapy. *Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 8: 318-325, 1992.
 - 37) Kuroda, M., Inamura, K., Makihata, E. et al.: Clinical introduction of simultaneous radiohyperthermotherapy.—In vitro study and clinical experience—*Jpn. J. Hyperthermic Oncol.* 8: 326-335, 1992.
 - 38) Perez, C. A., Jysjemr, R., Emami, B. et al.: Irradiation alone or combined with hyperthermia in the treatment of recurrent carcinoma of the breast in the chest wall. A nonrandomized comparison. *Int. J. Hyperther.* 2: 179-187, 1986.
 - 39) Lindholm, C. E., Kjellen, E., Nilsson, P. et al.: Microwave-induced hyperthermia and radiotherapy in human superficial tumours. Clinical results with a comparative study of combined treatment versus radiotherapy alone. *Int. J. Hyperther.* 3: 393-41, 1987.
 - 40) Scott, R. S., Johnson, R. J. R., Story, K. V. et al.: Local hyperthermia in combination with definitive radiotherapy: Increased tumor clearance, reduced recurrence rate in extended follow-up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10: 2119-2123, 1984.
 - 41) Shidnia, H., Hornback, N. B., Shupe, R. et al.: Correlation between hyperthermia and large dose per fraction in treatment of malignant melanoma (Abstract). 1987 Annual Meeting, International Clinical Hyperthermia Society, Lund, Sweden. 26, 1987.
 - 42) Emami, B., Perez, C., Konefal, J. et al.: Thermo-radiotherapy of malignant melanoma, *Int. J. Hyperther.* 4: 373-381, 1988.
 - 43) Arcangeli, G., Guerra, A., Lovisolo, G. A. et al.: Tumour response to heat and radiation: Prognostic variables in the treatment of neck node metastases from head and neck cancer. *Int. J. Hyperther.* 1: 207-217, 1985.
 - 44) Emami, B., Perez, C. A., Bignardi, M. et al.: A retrospective study of irradiation versus combined irradiation plus hyperthermia in recurrent head and neck cancers (Abstract Bd-1). Thirty-Sixth Annual

- Meeting of the Radiation Research Society, Philadelphia, Pennsylvania, 1988.
- 45) Abe, M., Hiraoka, M., Takahashi, M. et al.: Clinical experience with microwave and radiofrequency thermotherapy in the treatment of advanced cancer. Natl. Cancer Inst. Monogr., 61: 411-414, 1982.
 - 46) Datta, N. R., Bose, A. K., Kapoor, H. K. et al.: Thermoradiotherapy in the management of carcinoma cervix (III B): A controlled clinical study. Indian Med. Gazette, 121: 68-71, 1987.
 - 47) 小橋勇二: 進行子宮頸癌に対する温熱放射線併用療法に関する研究. 産婦中四会誌. 40: 184-191, 1982.
 - 48) 杉町圭蔵, 松田裕之: 食道癌の高温・化学・照射療法. 医学のあゆみ. 148: 20-23, 1989.
 - 49) ハイパーサーミア・マニュアル-効果的な温熱療法を実施するために. 日本ハイパーサーミア・マニュアル学会監修, 松田忠義編集. マグブロス出版. 1991.
-