OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	超音波ハイパーサーミアの臨床応用に関する研究-第2編 臨床的検討-
Author(s)	小野, 誠治; 廣瀬, 哲雄; 柴, 徹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(4), p. 201-207
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17201
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

超音波ハイパーサーミアの臨床応用に関する研究
―第2編　臨床的検討―

小野　誠治[1)]　廣瀬　哲雄[2)]
柴　徹[1)]　栗谷　耕児[1)]　渡邊　克司[1)]

1）宮崎医科大学放射線医学教室　2）同放射線部

Clinical Evaluation of Ultrasound Hyperthermia System

Seiji Ono[1)], Tetsuo Hirose[2)], Toru Shiba[1)], Koji Kuriya[1)] and Katsushi Watanabe[1)]

We studied clinically ultrasound (US) hyperthermia system developed in Japan. The prototype system consists of a power delivery unit (0.5MHz frequency) and a coolded water bolus. The modified type has three frequency applicators (0.5, 1.0, 1.5MHz) with a secondary bolus. Thirty-four patients with recurrent or metastatic tumors located in the shallow tissues were treated. Fourteen patients (Group I) were treated with the prototype system and 20 patients (Group II) with the modified type. In 13 of the Group II patients, aluminum-urethane shields were used to protect nearby bone from overheating. The heating goal was 42.0℃ for at least 30 minutes in the tumor's center. The temperature was raised to 42.0℃ in 7 of 14cases (50%) and in 17 of 41 sessions (41.5%) in Group I. In Group II the temperature was raised in 19 of 20 cases (95.0%) and in 67 of 80 sessions (83.7%). Response rates were 50.0 % and 75.0% respectively in Groups I and II. The incidence of side effects including burn and ostalgia were 100% and 20% respectively in Groups I and II. These results suggest that the modified US hyperthermia system was valuable in clinical use.

Research Code No. : 601.5

Key words : *Hyperthermia, Ultrasound, Radiotherapy*

Received Aug. 28, 1995 ; revision accepted, Dec. 19, 1995

1) Department of Radiology
2) Department of Radiation Technology Miyazaki Medical College

緒　言

最近悪性腫瘍の集学的治療の一環としてハイパーサーミアを行う施設が増えてきた[1)-3)]．現在，本邦で施行されているハイパーサーミアの多くは，RF加温装置を用いた局所ハイパーサーミアである[4), 5)]．しかしこれ以外にもいくつか加温方法があり，その一つに超音波ハイパーサーミアがある[6), 7)]．今回われわれは，本邦で初めて臨床用に開発されたプロトタイプ超音波加温装置を使用する機会を得た．

第1報に超音波加温装置の臨床応用に先立ち，基礎的検討について報告した．本稿では第2報として，超音波加温装置の臨床導入初期例から副作用対策を講じた最近の症例までを見直し臨床的検討を行ったので報告する．

方　法

1．対　象

1990年1月から1994年3月までに，宮崎医科大学医学部付属病院放射線科で超音波加温装置を用いてハイパーサーミアを施行した34例である．これをプロトタイプ超音波加温装置をそのまま用いた初期群（第I群：1991年1月～1992年6月）14例と超音波周波数を可変化し，セカンダリーボーラスおよびアルミ・ウレタンシールドを必要に応じて使用した群（第II群：1992年10月～1994年3月）20例の2群に分けた．年齢は第I群46～79（平均63.5）歳，第II群46～86（平均61.5）歳であり，性別は第I群が男性：女性＝9例：5例，第II群は男性：女性＝14例：6例であった．症例の内訳は，第I群が頭頸部腫瘍を中心とした各種悪性腫瘍の頸部リンパ節転移4例，進行乳癌2例，肺癌胸壁浸潤2例，胸膜腫瘍胸壁浸潤1例，下顎癌1例，喉頭癌1例，肝臓癌1例，転移性腸骨腫瘍1例，直腸癌皮膚転移1例であった．第II群は各種悪性腫瘍の頸部リンパ節転移10例，鎖骨上窩リンパ節転移3例，腋窩リンパ節転移1例，腹部傍大動脈リンパ節転移1例，乳癌1例，肋骨腫瘍1例，直腸癌1例，肝臓癌1例，汗腺癌1例であった．なお腫瘍サイズは第I群では，平均腫瘍直径で3cm未満2例，3～6cm 6例，6cm以上4例であるのに対し，第II群はそれぞれ2例，11

例，7例であった．腫瘍中心部の皮膚表面からの深度は，第I群が3cm未満6例，3～6cm 7例，6cm以上1例，第II群はそれぞれ13例，5例，2例であり，両群対象間にとくに偏りはなく，いずれも比較的小さな浅在性病変が多かった．

2．治療方法

第I群，第II群とも全例放射線療法を併用した．放射線治療は，線源として^{60}Coγ線(島津製作所製テレコバルトRTGS-2DM)または8～12 MeV電子線(三菱電機社製Linac ML-15M III)を用い，照射線量1回2Gy，週5回の分割照射で総線量30～60Gyを照射した．加温は放射線照射30分後～4時間後，第I群では皮膚表面に超音波診断用ゼリーを塗布した後，アプリケータを直接病巣表面に押し当てて加温したが，第II群では全例加温に際して脱気水を満たしたセカンダリーボーラスを用いた．測温は，腫瘍中心部に直視下またはCTガイド下で18Gテフロン製ハイパーサーミア用センサーガイド針を刺入し，これに多点熱電対温度センサーを挿入し全例毎回行った．加温皮膚表面温度は，治療中に最低1回は加温表面に直接センサーを設置して測定した．加温表面冷却用のボーラス温度は第I群，第II群ともに30℃に設定したが，加温表面に灼熱感や疼痛を訴えた場合にはボーラス温度を15℃まで下げた．なお第II群で用いたセカンダリーボーラス内の脱気水は加温開始時に30℃に設定したが，加温中は温度調節は行わなかった．

加温時間は40～60分間とした．加温目標温度は42.0℃とし，できるだけ長時間これを維持できるよう努めた．加温回数は各症例週1～2回，合計4～6回を目標とした．

3．検討項目

(1) 加温状況

①加温目標温度(42.0℃以上)達成率

②腫瘍累積加温時間(41℃以上，42℃以上，43℃以上持続時間)

③皮膚表面最高温度(Tmax-skin)

(2) 治療効果(1次効果)

効果判定は，固形がん化学療法効果判定基準[47]と日本ハイパーサーミア学会治療効果判定基準(案)[48]に準拠した．

(3) 副作用の種類とその発生頻度

結　果

(1)加温状況

①加温目標温度達成率

第I群，第II群の加温目標温度達成率をTable 1に示す．腫瘍中心部最高温度(T max-tumor)が加温目標温度42.0℃に達したものは，第I群では症例数で50％(7/14)，加温回数で14.5％(17/41)であったが，第II群ではそれぞれ95％(19/20)，83.8％(67/80)であり，加温目標温度達成率は第I群より第II群が高かった．

②腫瘍累積加温時間

腫瘍中心部温度が41.0℃以上42.0℃以上および43.0℃以上の各症例ごとの累積時間をTable 2に示す．第I群では41.0℃以上を30分間以上維持できたもの14.3％(2/14)，42.0℃以上を30分間以上維持できたもの7.1％(1/14)，43.0℃以上を30分間以上維持できたもの7.1％(1/14)であったのに対し，第II群ではそれぞれ80.0％(16/20)，60.0％(12/20)，40.0％(8/20)であり，第I群より第II群の方が長時間高い温度を維持できたものが多かった．加温回数は，第I群，第II群それぞれ平均2.9回，4.0回で，第I群症例では加温回数が少なかった．これは第I群では加温中に加温表面の疼痛，骨痛を訴え，治療を中止せざるを得なかった例や治療後加温部に火傷を認め，それ以降の治療が継続できなかった例が多かったためである．

③皮膚表面最高温度(T max-skin)

加温中の表面温度(T max-skin)が50℃を越えた症例数および加温回数の割合をTable 3に示した．第I群ではT max-skinが50℃を越えたものは症例数で50％(7/14)，加温回数で19.5％(8/41)あったのに対し，第II群では，各症例最低1回，合計61回の温度測定を行ったが，T max-skinが50℃を越えたものは1例も見られなかった．

(2)治療効果(1次効果)

第I群，第II群の治療効果をTable 4に示す．第I群では14例中CR21.4％，PR28.3％，NC50％，PD 0％で，奏効率は50％であったのに対し，第II群はCR50％，PR35％，NC 10％，PD5％で，奏効率は85％であった．

(3)副作用の種類と発生頻度

第I群，第II群の副作用の種類ならびに発生頻度をTable 5に示す．第I群では全例すなわち100％の症例になんらかの副作用が認められたが，第II群では副作用が認められたものは20.0％であった．副作用の種類では，第I群では骨痛が64.3％で最も多く，次いで加温表面の疼痛，加温表面火傷が42.9％に認められたが，これらは同一症例である．一方，第II群で認められた副作用は，加温部疼痛，加温表面の火傷が10％に，また上肢脱力感，下肢脱力感がそれぞれ5％に認められた．しかし，概して第I群に比べ第II群の副作用は程度の軽いものが多かった．なお第II群の火傷2例は，いずれもセカンダリーボーラスと加温皮膚表面間に残存した気泡部位に生じたものであった．また加温中の上下肢脱力感は，いずれも加温終了後は速やかに消失し，後遺症は認めなかった．

症　例

〔症例1〕 喉頭癌，77歳，男性

Stage III (T2 N1 M0)，第I群症例である．1990年5月右頸部腫瘤出現するも放置．同部位に痛みが出現し1991年5月宮崎医科大学医学部付属病院受診．喉頭癌およびその頸部リンパ節転移と判明し，放射線・温熱併用療法を施行した．放射線療法は喉頭および右頸部を中心に^{60}Coγ線で40 Gy，10MeV電子線で20Gyの合計60 Gyを照射した．温熱療法は右頸部に超音波周波数0.5MHz，直径12cmのアプリケ

ータを直接押し当て，放射線治療約4時間後に40～60分間1回／週，合計4回施行した．加温中の加温表面温度および腫瘍中心部温度推移をFig.1(A)に示す．副作用として加温表面に水泡形成を伴う火傷(Fig.1(B))が認められた．なお，治療前後のCT像をFig.1(C)，1(D)に示す．治療効果はPRと判定した．

〔症例2〕　中咽頭癌，70歳，男性

Stage Ⅲ (T2 N2 M0)，第Ⅱ群症例である．1993年3月より右頸部腫瘤が出現し，しだいに痛みを伴うようになり1994年2月入院．中咽頭癌およびその頸部リンパ節転移と判明し，放射線・温熱併用療法を施行した．放射線総照射線量は60Gy．温熱療法は超音波周波数1.5MHz，直径8cmのアプリケータを用い，セカンダリーボーラスを用いて放射線治療約30分後より1回60分間で週2回合計6回施行した．加温中腫瘍内温度は42～46℃を維持できた．副作用は認めなかった．なお加温の模様をFig.2(A)，腫瘍内温度推移をFig.2(B)，また治療前後の本症例の外見をFig.2(C)，2(D)に示す．

〔症例3〕　肝臓癌，46歳，男性

1991年2月に肝臓癌の診断のもとに右葉部分切除を受けた．同年9月再発し抗癌剤動注化学療法を受けたが効果なく，腹部膨満感も出現．症状軽減目的にて放射線・温熱併用療法を施行した．放射線療法は，10MV X線にて1.8Gy／日，5回／週，総線量39.6Gyの外照射を行った．温熱療法は超音波周波数1.0MHz，直径12cmのアプリケータで，セカンダリーボーラスを用いて放射線照射約30分後より1回約50分間，週2回合計6回施行した．加温中の肝内温度計測点をFig.3(A)，温度推移をFig.3(B)に示す．腫瘍は十分に加温され，全経過を通して副作用は認めず，症状は軽快した．治療前後のCT像をFig.3(C)，3(D)に示す．加温が可能であった範囲では，腫瘍はほぼ消失した．

考　　察

癌の集学的治療の一環としてハイパ

Table 1　Achievement-ratio of Target Temperature in Group I and II

	Result	
	No. of Cases with Temp. above 42.0℃	No. of Treatment Sessions with Temp. above 42.0℃
Group I	7/14 (50.0%)	17/41 (41.5%)
Group II	19/20 (95.0%)	67/80 (83.7%)

Table 2　Accumulated Heating Time of Tumor in Group I and II

	Result		
	Total No. of Case Heated for more than 30 mins		
	41.0≦	42.0≦	43.0≦
Group I	2/14 (14.3%)	1/14 (7.1%)	1/14 (7.1%)
Group II	16/20 (80.0%)	12/20 (60.0%)	8/20 (40.0%)

Table 3　Temperature of Heating Surface in Group I and II

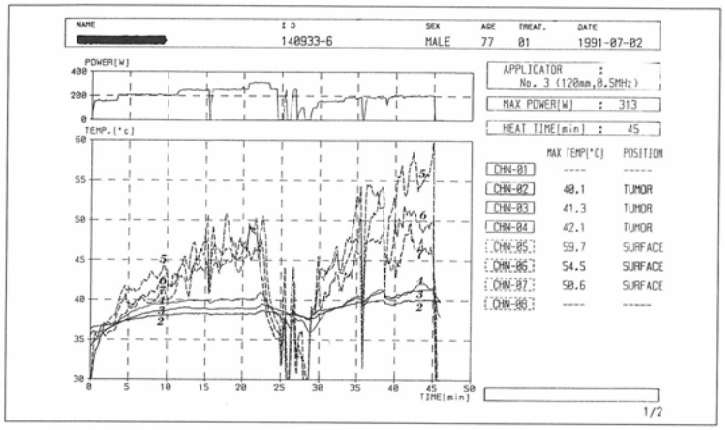
	Result	
	No. of Cases with T max-skin above 50.0℃	No. of Treatment Sessions with T max-skin above 50.0℃
Group I	7/14 (50.0%)	8/41 (19.5%)
Group II	0/20 (0%)	0/61 (0%)

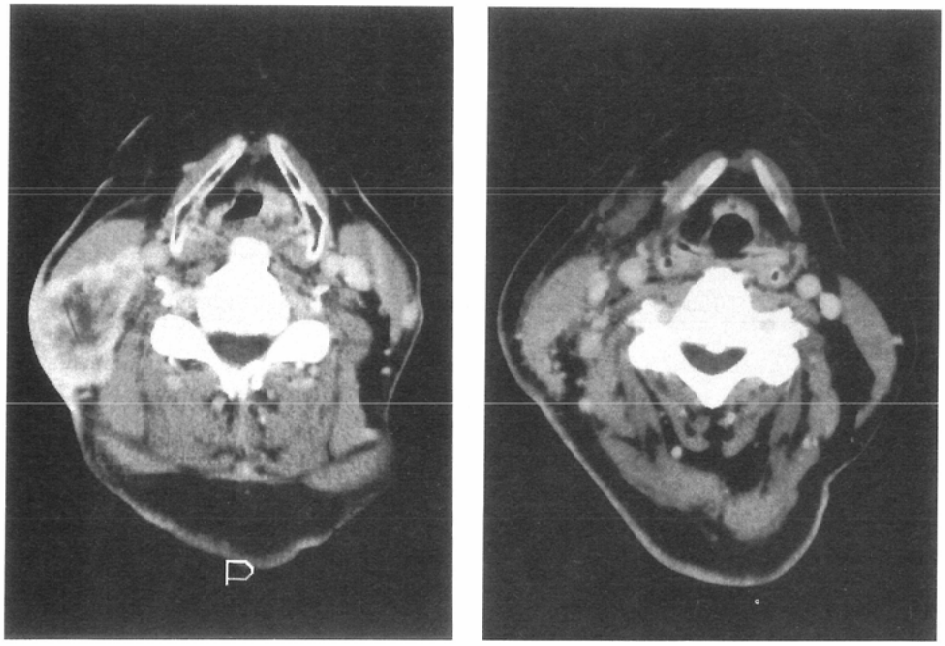
Table 4　Tumor Response of US Hyperthermia in Group I and II

	Tumor Response			
	CR	PR	NC	PD
Group I	3/14 (21.5%)	4/14 (28.5%)	7/14 (50.0%)	0/14 (0%)
Group II	10/20 (50.0%)	7/20 (35.0%)	2/20 (10.0%)	1/20 (5.0%)

Table 5　Side Effects of US Hyperthermia in Group I and II

	Side Effect			
	Pain of Bone	Pain of Skin	Burn of Skin	Other
Group I	9/14 (64.3%)	6/14 (42.9%)	6/14 (42.9%)	0/14 (0%)
Group II	0/20 (0%)	2/20 (10.0%)	2/20 (10.0%)	2/20 (10.0%)





A B
C D

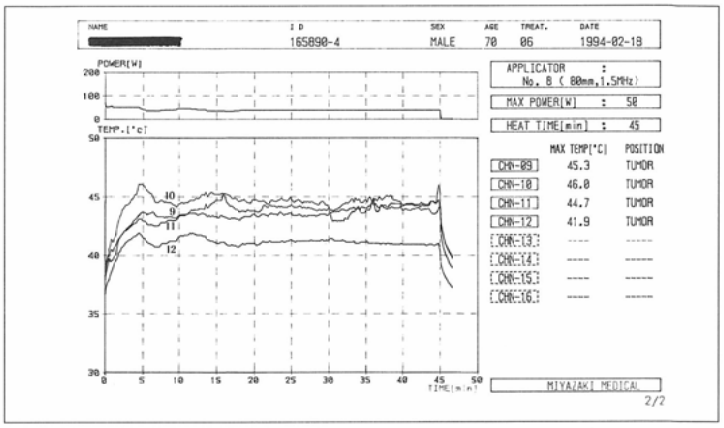
Fig.1
(A)77-year-old man, laryngeal cancer with cervical lymph node metastasis. Temperature-time curve.
(B)Burn injury after hyperthermia
(C)CT image(Before treatment)
(D)CT image(After treatment)

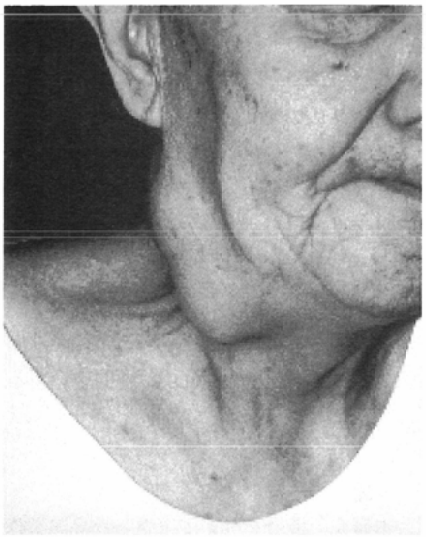
ーサーミアを施行する施設が増加してきた．本邦では現在のところマイクロ波あるいはRF波を用いた電磁波局所加温が主流となっている．しかし欧米では，加温エネルギーとして集束性や深部透過性が優れている超音波を用いたハイパーサーミアも臨床応用されているようである[8)-14)]．

超音波が生体に影響を及ぼすことは以前から知られており，本邦でも物理療法の一つとしてすでに用いられている[15)16)]．超音波の抗腫瘍作用については，Szent-Gyorgyi[17)]が1933年に動物腫瘍を用いた実験結果を報告し，またHorvath[18)]が1944年にヒト肉腫の治療に超音波を用いたと報告して以来，癌治療に超音波を応用しようとした基礎的，臨床的研究報告は多い[19)-26)]．その多くは放射線あるいは薬剤との併用療法に関するものである．Kremkauはこの歴史的経過を詳しく報告している[27)]．

超音波の抗腫瘍作用は，大きく熱的作用と非熱的作用の2つに分けられ，その機序に関する報告は多い[28)-37)]．しかし近藤ら[38)]はこれを，①熱的作用：超音波が媒質中を通過する際に発生する熱エネルギーによるもの，②キャビテーション作用：超音波が液体中を伝搬する際に負圧により液体が引き裂かれ空孔を生じるもの，③それ以外のもの(Radiation Pressure, Radiation Force, Radiation Torque, Acoustic Streaming)の3つに分け解説しているが，生体作用の詳細な機序は不明である．

今回われわれが用いた超音波加温装置は，本邦で初めて加温エネルギーに超音波を用いたものである．本装置の加温特性については第1報に述べたが，最高温度上昇点が加温表面から5～6cmにあることから，臨床応用の対象を表在性あるいは浅在性の悪性腫瘍とした．ハイパーサーミアの加温目標は，腫瘍内温度41.0～43.0℃以上とする報告が多い[39)]．われわれは加温目標温度を腫瘍中心部で42.0℃以上とし，できるだけこれを長く維持することとした．しかし第I群すなわちプロトタイプ加温装置をそのまま使用した初期臨床例では，腫瘍中心部温度が42.0℃に達したものが，症例数で50.0%，加温回数では14.5%であった．また腫瘍中心部温度41.0℃以上を30分間以上維持できた症例も14.3%に過ぎなかった．原因は加温に伴う副作用であった．腫瘍中心部温度が目標温度に達しないうちに，加温表面の疼痛，骨痛を訴え中断または中止せざるを得なかったためである．

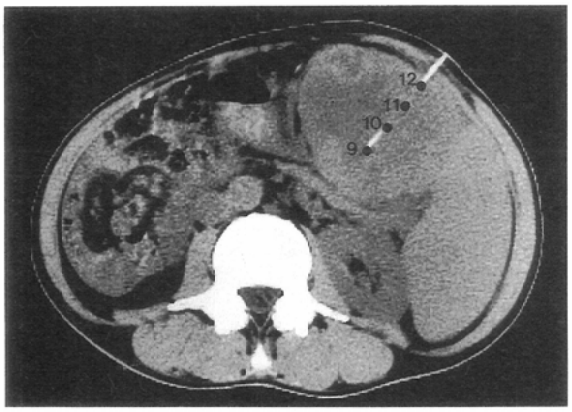




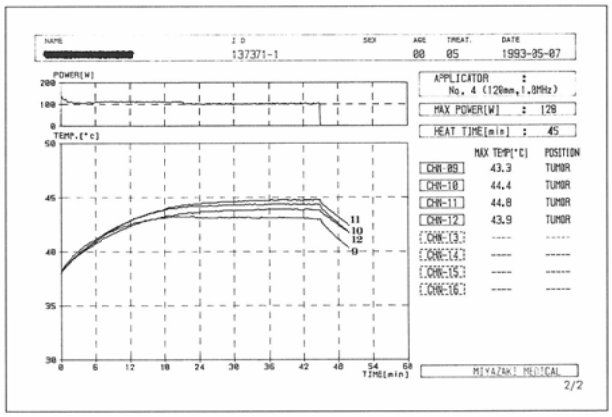
A　B

C　D

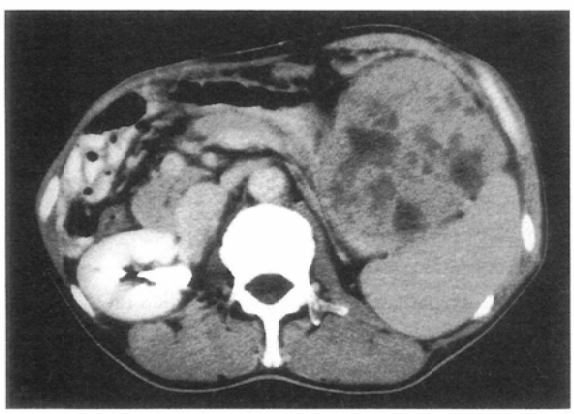
Fig.2
(A)70-year-old man, pharyngeal cancer with cervical lymph node metastasis.
(B) Temperature-time curve during hyperthermia.
(C)Right neck tumor(Before treatment)
(D)Right neck tumor(After treatment)



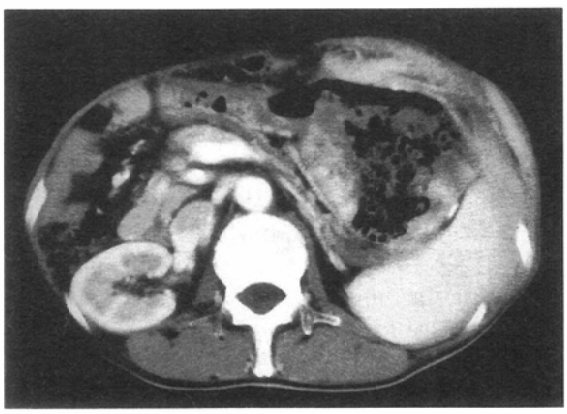
(A)



(B)



(C)



(D)

Fig.3　(A)46-year-old man, hepato-cellular carcinoma. Temperature measuring points in the liver on CT. (B)Temperature-time curve (C)CT image(Before treatment) (D)CT image(After treatment)

超音波加温の副作用についてはすでに多くの報告がある[9), 10), 40)-42)]．その主なものに加温表面の疼痛，火傷(発赤，水泡形成)，骨周囲の疼痛，神経刺激症状などが挙げられる．第I群では全例何らかの副作用が認められた．このうち最も多かったのは骨痛であり，64.3%の症例に見られた．超音波は骨表面で乱反射，吸収され，ここで発熱すると報告されている[43), 44)]，第I群はこれを裏付ける結果であった[45)]．次いで42.9%の症例に加温表面の疼痛および火傷が認められた．いずれも加温中にまず加温表面の疼痛を訴え，アプリケータを患部から遠避け皮膚面に十分密着できなかった症例，すなわち加温表面とアプリケータとの接触面積が狭かった症例である．

第I群で発生した主な副作用は，骨痛と加温表面の過熱であり，その解決方法についての基礎的検討を第1報に述べた．副作用のうち最も頻度が高かったものは骨痛であった．この解決策として，病巣下方に骨がある場合は周波数の高いアプリケータを用いて加温するものとし，骨が浅層部にある場合は骨を覆う皮膚表面にアルミ・ウレタンシールドを貼付した上から加温するものとした．これにより第I群では64.3%に認められた骨痛が，第II群では1例も見られなかった．また加温表面の過熱に由来する疼痛，火傷の予防策として，加温の際にアプリケータと加温表面の接触面積ができるだけ十分確保できるようにセカンダリーボーラスを用いた．これにより第I群で42.9%に認められた加温部疼痛および火傷を第II群では10.0%に減らすことができた．

表在あるいは浅在性病変に対する放射線・温熱療法の局所1次効果に関する報告は多い．その多くはマイクロ波加温装置を用いた治療成績である．築山[46)]はこれらをまとめ，腫瘍消失率(CR率)は40～70%，奏効率(CR＋PR)は70～80%と述べている．われわれの第I群全体の1次効果は，奏効率50%と決してよい成績ではなかった．しかし腫瘍内温度が42.0℃を超えた症例，すなわち加温目標を達成できた5例では，4例(80.0%)が奏効例であった．このことは，病巣加温の妨げとなる副作用の予防もしくは軽減がなされれば，治療効果も期待できることを意味している．この考えに基づく副作用対策が，アプリケータの周波数の可変化とアルミ・ウレタンシールドおよびセカンダリーボーラスの考案である．これにより第II群は良好な加温状況が得られ，症例全体の奏効率も85%にまで上げることが可能であった．

結　語

本邦で初めて開発・製造された超音波加温装置を臨床例に使用し，この結果から超音波ハイパーサーミアの臨床的検討を行った．プロトタイプ超音波加温装置をそのまま使用した場合，加温目標である腫瘍中心部温度42.0℃に達したものは症例数で50 %，加温回数で41.5%であり，また奏効率も50%にとどまった．しかし超音波周波数を可変化し，アルミ・ウレタンシールドおよびセカンダリーボーラスを適時使用して加温することで，加温目標達成率は，症例数で95%，回数で83.8%に高められ，また奏効率も85%に上げることができた．以上の結果から，超音波加温装置は局所ハイパーサーミア装置として十分臨床応用が可能であると考えた．

謝　辞

稿を終えるに当たり，本研究の機会を与えて下さった島津製作所医用機器研究所 橋本泰嗣所長，高山直彦氏，佐野孝之氏はじめ所員の方々，またハイパーサーミアの臨床に関するさまざまな助言をいただきました京都大学医学部放射線医学教室 平岡真寛先生に心より御礼申し上げます．

本論文の要旨は，第9回日本ハイパーサーミア学会(1992年9月，金沢)および第47回日本医学放射線学会総会(1993年4月，横浜)第18回国際放射線学会(1994年1月シンガポール)にて発表した．

文　献

1) 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，1987
2) 日本ハイパーサーミア学会・QA委員会・渉外委員会：「ハイパーサーミアの使用状況と臨床評価に関する調査アンケート」調査報告．日本ハイパーサーミア誌　5 : 329-334, 1989
3) 松田忠義，金井　寛，田中敬正，他：わが国の局所温熱療法の現況－全国アンケート調査の解析－，日本ハイパーサーミア誌　9 : 267-280, 1993
4) 斉藤正男：加温装置について，図説臨床癌シリーズ　18癌と温熱療法，p.11-16，メジカルビュー社，1987
5) 加藤博和，石田哲哉：加温装置－RF－，放射線医学大系，特別巻3　ハイパーサーミア　p.43-61，中山書店，1985
6) 菊池　眞，根岸直樹：加温装置－マイクロ波，超音波－，放射線医学大系，特別巻3　ハイパーサーミア　p.43-61，中山書店，1985
7) Hahn G : Hyperthermia and Cancer. Plenum Press, New York, 1982
8) Hahn GM : Ultrasound for the induction of localised hyperthermia. Int J Radiation Oncology Biol Phys 4 : 1117-1118, 1978

9) Marmor JB, Pounds D, Postic TB and Hahn : Treatment of superficial human neoplasm by local hyperthermia induced by ultrasound, Cancer 43 : 188-197, 1979
10) Corry PM, Spanos WJ, Tilchen EJ, Amrouret EP : Combined Ultrasound and Radiation Therapy Treatment of Human Superficial Tumors. Radiology 145 : 165-169 10, 1982
11) Meyer JL : Ultrasound hyperthermia the Stanford experience. Front Radiat Ther Onc 18 : 126-135, 1984
12) Shimm DS, Hynynen KH, Anhalt DP, et al : Scanned focussed ultrasound hyperthermia : Initial Clinical Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15 : 1203-1208, 1988
16) Hynynen K, Shimm D, Anhalt D, et al : Temperature distributions during clinical scanned, focused ultrasound hyperthermia treatment Int J Hyperthermia 6 : 891-908, 1990
13) Samulski TK, Grant WJ, Oleson JR, et al: Clinical experience with a multi-element ultrasonic hyperthermia system : analysis of treatment temperatures. Int J Hyperthermia Vol.6, No.5, 909-922, 1990
14) Harari PM, Hynynen KH, Roemer RB, et al : Development of scanned focused ultrasound hyperthermia : Clinical response evaluation Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 831-840, 1991
15) 岡　益尚，奥村　堯，横井　浩，他：疼痛と超音波治療．整形外科　5 : 28-32, 1954
16) 有賀槐三：超音波療法について．日本臨床　21 : 2269-2276, 1963
17) Szent-Gyorgyi A : Chemical and biological effects of ultrasonic radiation. Nature 131 278, 1933
18) Horvath J : Ultraschallwirkung beim Menschlichen Sarkon. Strahlentherapie. 75 119, 1944
19) 植木幸明，長谷川弘：集束超音波による脳深部破壊．日本臨床　21 : 103-109, 1963
20) Hill CR : Changes in tissue premeability produced by ultrasound. Br J Radiol 40 317, 1967
21) Westra A, Dewey WC : Variation in sensitivity to heat shoch during the cell cycle of chinese hamster cells in vitro. Int J Radiot Biol 5 467-477, 1971
22) Todd P, Scheoy CB : X-ray inactivation of cultured Mammalian Cells : Enhancement by ultrasound. Radiology 113, 445-447, 1974
23) Fleischer AC : Biological basis for ultrasonic enhancement of radiosensitivity. in White D.(ed) : Ultrasound in Medicine Vol 1. p567 Plenum Press New York, 1975
24) Corry PM, Jabboury K, Armour EP, et al : Human cancer treatment with ultrasound. IEEE Trans Sonics Ultrason SU-31 : 444-455, 1984
25) 加納永一，新田和美，古屋雅代，他：癌の温熱療法：細胞レベル，新編　癌・温熱療法，105-120，篠原出版，1987
26) 奥村　寛：癌の温熱療法；組織レベル，新編　癌・温熱療法，p.121-127，篠原出版，1987
27) Kremkau FW : Cancer therapy with ultrasound : A historical review. J Clin Ultrasound 7 : 287-300, 1979
28) Clarke PR, Hill CR, Adams K : Synergism between ultrasound and X-rays in tumor therapy. Br J Radiol 43 : 97-99, 1970
29) Haar GR, Stratford IJ, Hill CR, : Ultrasonic irradiation of mammalian cells in vitro at hyperthermic temperatures. Brit J Radiol 53 : 784-789, 1980
30) Kondo T, Kano E : Enhancement of hyperthermic cell killing by non-thermal effect of ultrasound. Int J Radiat Biol 53 : 813-827, 1988
31) 林　周一，和賀井敏夫，土舘松三，他：超音波の腫瘍に及ぼす影響．日本臨床　21 : 110-117, 1963
32) 藤田勝三，石垣武男，佐久間貞行，他：超音波の放射線効果に及ぼす影響(第1報)－^{60}Coγ線と1MHz超音波の化学的効果の比較－．日本医放会誌　36 : 737-743, 1976
33) 藤田勝三，石垣武男，佐久間貞行：超音波の放射線効果に及ぼす影響(第2報)－培養細胞について－．日本医放会誌　36：744-747, 1976
34) 石垣武男，藤田勝三，佐久間貞行：超音波の放射線効果に及ぼす影響(第3報)－正常組織：家兎耳介及び腎臓－．日本医放会誌　36 : 748-752, 1976
35) 石垣武男，牧野直樹，水谷弘和，他：超音波の放射線効果に及ぼす影響(第4報)移植腫瘍の増殖に対する効果の検討－．日本医放会誌　38 : 1137-1144, 1978
36) Hahn GM, Li GC, Marmor JB, et al : Thermal and non-thermal effects of ultrasound. In Radiation Biology in Cancer Research. Meyn RE and Withers HR, Raven Press, New York, p.625-636, 1980
37) Woeber K : The effects of ultrasound in the treatment of cancer,ultrasonic Energy : Biological Investigation and Medical Applications, University of Illinois Press, 1965
38) 近藤　隆，加納永一：超音波による癌治療の可能性と問題点に－その熱的および非熱的作用の意義－，日本ハイパーサーミア誌　6 : 1-18, 1990
39) 松田忠義，高橋正治，築山　巌，他：深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療－多施設による共同研究の解析－．日本ハイパーサーミア誌　6 : 411-424,1990
40) Corry PM, Barlogie B, Tilchen EJ, Armour EP : Ultrasound-induced hyperthermia for the treatment of human superficial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8 : 1225-1229, 1982
41) Kapp DS, Fessenden P, Samulski TV, et al : Stanford University institution all report. Phase I evaluation of equipment for hyperthermia treatment of cancer. Int J Hyperthermia 4 : 75-115, 1988
42) Lele PP : Advanced ultrasonic techniques for Local Tumor Hyperthermia. Radiologic Clinics of North America 27 : 559-575, 1989
43) 神野善行，北村健史，藤井麻美子，他：超音波ハイパーサーミアにおける複数振動子による加熱．第27回日本ME学会大会：529, 1985
44) 菊池　眞：加温装置－超音波加温－，放射線医学大系，特別巻3　ハイパーサーミア，p.62-80，中山書店，東京　1985
45) 小野誠治，西川　清，渡邊克司，他：超音波加温装置の臨床使用経験．日本ハイパーサーミア誌　8 : 214, 1992
46) 築山　巌，山下浩介，荻野　尚，他：表在性腫瘍に対する温熱療法，図説臨床癌シリーズ　18　癌と温熱療法，p.46-54，メジカルビュー社，東京，1987
47) 日本癌治療学会：固形がん化学療法直接効果判定基準．日癌治療会誌　21：931-941, 1986
48) 日本ハイパーサーミア学会：ハイパーサーミアの治療効果判定基準(案)について．日本ハイパーサーミア誌　7：482, 1991