

膵癌に対する集学的治療—照射温熱化学療法—の研究

千葉大学第2外科

山本 義一

A CLINICAL STUDY ON COMBINED MODALITY THERAPY—RADIO-HYPERTHERMO-CHEMOTHERAPY—FOR PANCREATIC CANCER

Yoshikazu YAMAMOTO

The Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

膵癌の治療成績向上を目的として新しい集学的治療である照射温熱化学療法を行った。対象は切除7例、非切除24例の計31例で、切除例には術前療法として温熱化学療法を行い、非切除例のうち17例には温熱化学療法に照射を併用した。その結果、切除7例では切除標本で癌細胞の変性、壊死が認められたが予後向上には結びつかなかった。非切除例では、腫瘍縮小効果は評価可能17例中5例29.4%に得られ、疼痛の変化は22例中著効8例、有効5例で59.1%に除痛効果が得られた。また performance status (PS) の改善は7例29.2%にみられた。しかし12か月生存率は8.3%で満足すべき延命効果とはいえない。したがって、本療法は切除不能膵癌に対し quality of life の改善に有効な治療法と考えられた。

索引用語：膵癌，膵癌の集学的治療，照射温熱化学療法

緒言

各種の画像診断法や生化学的診断法の進歩普及により膵癌の診断率は向上し、特に切除可能な小膵癌も発見されるようになった。しかし、依然として膵癌の多くは発見時すでに進行癌である。すなわち1987年度の全国膵癌登録調査報告¹⁾によると、1,300例中切除できたものは429例33.0%にすぎず、最近13年間の教室例でも147例中39例26.5%の切除率である。またたとえ切除できてもその予後はいまだ不良といわざるをえない。そこで膵癌の治療成績向上を目的として新しい集学的治療である照射温熱化学療法の臨床研究を行った。

対象

1982年より1987年までに切除7例、非切除24例計31例の膵癌に照射温熱化学療法を行った。切除例は全例頭部癌で術前療法として温熱化学療法を行った。非切除例は頭部癌17例、体尾部癌7例で、温熱化学療法のみ7例、照射併用17例である。照射は術中照射7例、外照射10例である。術中照射は電子線で30Gy、外照射はLineac 1回2Gyで30~50Gy照射した。切除不能の

理由は血管浸潤や後腹膜浸潤などの局所浸潤が高度であったもの10例、肝転移7例、腹膜播種5例、肝転移+腹膜播種1例、心障害1例である。StageはIIIが1例のみで他は全例IVの進行癌である。手術は、消化管 bypass 術3例、胆道 bypass 術2例、両者の併施8例、試験開腹3例、非手術8例である。

方法

温熱化学療法は局所加温に化学療法を併用するものである。温熱療法は周波数13.56MHz、出力500Wの radiofrequency (RF) 加温装置ノバサーム(インターノバ社)を用いた。すなわち、直径25cmの円形の電極板を腫瘍を中心に腹部と背部に置き誘導電流により局所加温を得るものである。加温中は皮膚および皮下脂肪層の過熱を防ぐために電極を被うパッド内を冷却水で灌流した。加温時間は1回30~60分とした。化学療法剤は、温度上昇とともに作用増強の得られる Mitomycin C (MMC) 4mg/body を加温中に静注投与した。また Tegafur 600mg/day を経過中可能な限り経口投与した。温熱化学療法は、切除例では術前に5回、非切除例では主に入院中は週2回、退院後は週1回外来通院で行った。非切除例の施行回数は症例により異なり10回未満11例、10回以上13例、最高29回で平

<1989年3月8日受理>別刷請求先：山本 義一

〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第2外科

図1 (照射) 温熱化学療法のプロトコール

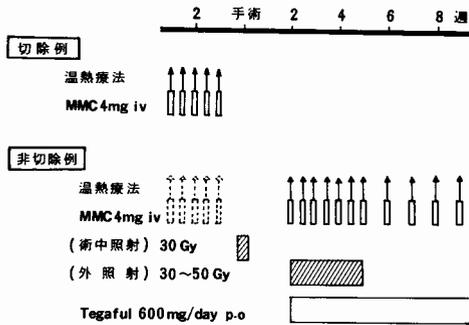
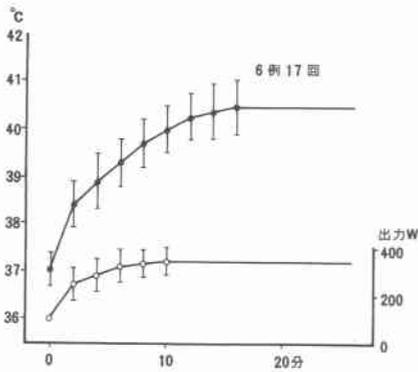


図2 腫瘍内温度



均12.7回であった。また外照射併用例では照射後ただちに温熱化学療法を行った(図1)。

温熱療法を行う時には温度測定が重要であり非切除6例に測定した。方法は手術時に腫瘍内に留置したテフロン被覆熱電対式温度計(Sensortek社IT-18)を用い測定した。出力100Wで開始し徐々に出力を上げると腫瘍内温度は上昇し10数分で平坦となる。おおむね40~41°Cの加温が可能であったが、温熱療法の至適温度とされている41~43°Cの加温は困難であった(図2)。

成績

I. 切除例

術前温熱化学療法を行った頭部癌7例の内訳を表1に示す。切除標本で組織学的な効果を検討すると、温熱化学療法は5回と少ないが、全例に部分的な癌細胞の変性、壊死像が認められ、胃癌の内科治療・放射線治療の組織学的効果判定基準²⁾を参考にすると全例Grade 1aであった(図3)。これらの所見は腫瘍の辺縁より中心部に認められる傾向にあった。しかし神経周囲浸潤部に変性像が認められた症例もあり(図4)。

表1 術前温熱化学療法例

千大2外 1982~1987

No.	術前温熱化学療法	副作用	占拠部位	術式	病理所見		治療	予後
					T	Rp n v ew stage		
1	3回 MMC 12mg	なし	Ph	PD P.V.SMA切除	3	so 1 1 3 + N	非治	8月 (遠隔腫再発)
2	5回 MMC 20mg	なし	Ph	PD	2	so 0 0 0 -	治	4月 (肺炎)
3	5回 MMC 20mg	なし	Ph	PD	2	so 0 1 0 -	治	11月 (肝再発)
4	5回 MMC 20mg	なし	Ph	PD	3	so 3 2 2 + N	非治	直死
5	5回 MMC 20mg	なし	Ph	PD P.V.切除	2	so 1 2 1 -	非治	1年1月 (リンパ節再発)
6	5回 MMC 20mg	術後 骨髄抑制	Ph	PD	2	so 0 0 0 -	治	5月 (肝再発)
7	5回 MMC 20mg	術後 血管炎?	Ph	PD P.V.切除	2	so 0 0 2 -	治	1月 (消化管・肺出血)

図3 術前温熱化学療法例の主腫瘍の組織像。部分的な癌細胞の変性、壊死が認められた。(HE×80)

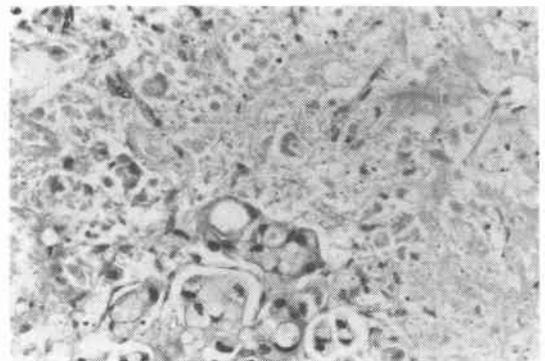
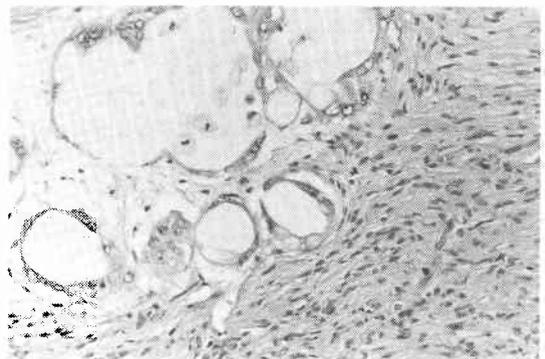


図4 術前温熱化学療法例の神経周囲浸潤部の組織像。癌細胞にはpyknosisや空胞化などの変性像が認められた。(HE×66)



切除不能例に対して除痛効果が期待できるのではと思われた。副作用は術後骨髄抑制を1例認め、またMMCが術後投与した抗生剤によるものか明らかではないが

図5 腫瘍縮小率

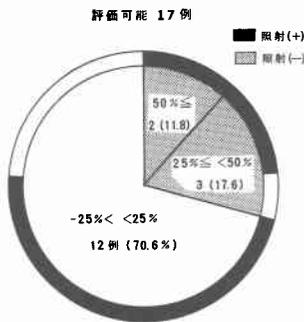
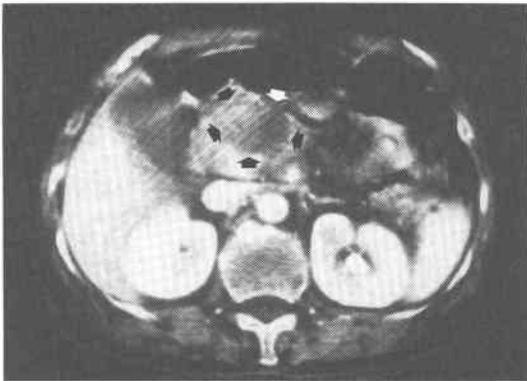


図6 非切除腭頭部癌例の治療前 dynamic CT. 矢印は腫瘍を示す。



血管炎を1例認めた。しかし消化管障害はみられなかった。予後をみると、最長1年1か月で再発や他病死などで死亡しており、術前療法を行わなかった頭部癌切除例26例（1年生存率30.8%）と比較しても予後の向上は得られなかった。

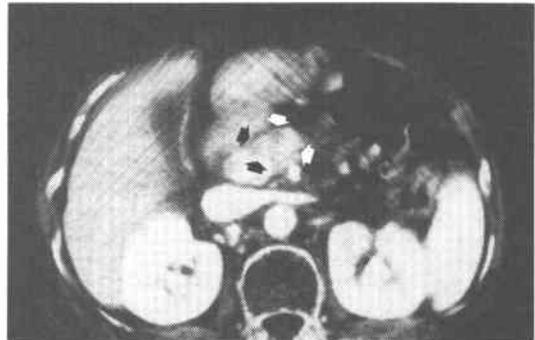
II. 非切除例

日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準³⁾、ならびに最近日本臓器学会が中心となって作成された腭癌の集学的治療効果判定基準試案⁴⁾に基づいて、以下の項目で効果判定を行った。すなわち、腫瘍縮小効果、腫瘍マーカーの変化、疼痛の変化、PSの変化、体重の変化、生存期間、副作用などである。

1) 腫瘍縮小効果

治療前後の computed tomography (CT) で腫瘍の面積を比較し腫瘍縮小率を求めた。評価可能は17例である。縮小率50%以上は2例、25%以上50%未満は3例で計5例29.4%に明らかな腫瘍縮小効果が得られた(図5)。これら5例中4例は照射併用例であった。な

図7 照射温熱化学療法4か月後の dynamic CT. 56%の腫瘍縮小率で腫瘍内部の density にも変化がみられる。



お25%以上の増大例は1例もみられなかった。縮小率50%以上となった症例を呈示する。72歳女性の腭頭部癌例で上腸間膜静脈への浸潤が高度なため切除不能となり、外照射42Gyと温熱化学療法を14回施行した。図6は治療前、図7は4か月後の dynamic CT で、56%の腫瘍縮小率が得られ腫瘍内部の density にも変化が認められた。

2) 腫瘍マーカーの変化

治療前高値を呈した症例の carbohydrate antigen (CA19-9) および carcinoembryonic antigen (CEA) の推移をみると、CA19-9は8例中6例が治療後2~3か月で低下傾向を示している。このうち3例は治療前2,000U/ml以上と極めて高い値であったが著明に低下している。しかしいったんは低下しても長続きする例は少なく、多くはその後の癌の再燃、進行とともに再上昇し死亡に至っている。CEAの推移もCA19-9と同様の傾向を示した(図8, 9)。

3) 疼痛の変化

腭癌の集学的治療効果判定基準試案⁴⁾によると、著効：術前投与されていた鎮痛剤が術後ほぼ不要(術前比、注射薬10%以下、坐薬、内服薬0%)となったもの。有効：術前投与されていた鎮痛剤が術後減量したか(術前比70%以下)、術前自制可能だった疼痛が消失したもの。無効：術前投与されていた鎮痛剤が術後不変(術前比70~100%)、あるいは増加したものとなっている。この基準で疼痛の変化をみると(図10)、治療前疼痛のあったものは22例で著効8例36.4%、有効5例22.7%、無効9例40.9%であった。著効、有効あわせて59.1%に効果が得られた。著効、有効の13例中10例は照射併用例であるが温熱化学療法のみでも3例に

図8 CA19-9の推移

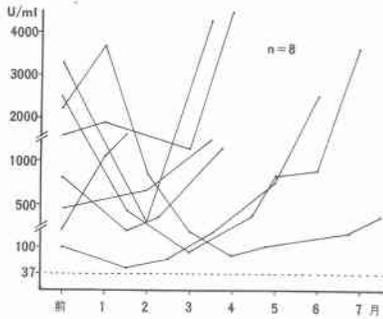


図9 CEAの推移

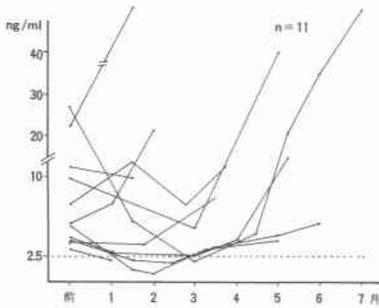
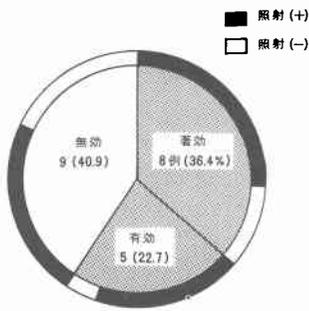


図10 疼痛の変化

治療前疼痛あり 22例



著効・有効例の平均奏効期間 4.9月

著効および有効例がみられた。図11は照射併用で著効の得られた例の剖検時の神経周囲浸潤部で癌細胞の変性、壊死が認められ疼痛は死亡時まで出現しなかった。なお、著効、有効例の平均奏効期間は4.9か月であった。

4) PSの変化

改善7例29.2%，不変13例54.2%，増悪4例16.6%であった。改善7例の内訳はPS 3→1が4例，PS 3

図11 剖検時の神経周囲浸潤部。癌細胞の壊死が剖検時まで残存していた。(HE×50)

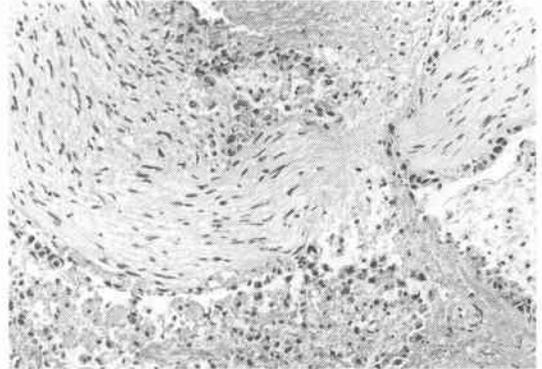
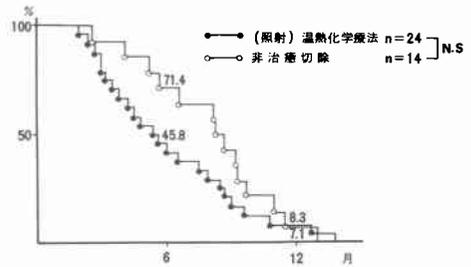


図12 (照射)温熱化学療法例の予後

—非常治癒切除例との比較—

千大2外 1975~1987



→2が1例，PS 2→1が1例であり，これらは疼痛に対し著効，有効の得られた例でもある。

5) 体重の変化

治療前の体重を基にし5%以上の増減で体重の変化をみると，増加5例20.8%，不変16例66.7%，減少3例12.5%で多くは不変であった。

6) 生存期間

非切除24例の6か月生存率は45.8%，12か月生存率は8.3%，平均生存期間6.2±3.3か月であった。高度の進行癌が対象であり，生存期間の延長については満足すべき結果は得られなかったが，非治癒切除14例の生存期間(6か月71.4%，12か月7.1%)と比較しても有意差はみられなかった(図12)。治療別に予後を見ると(図13)，温熱化学療法単独群(7例)，術中照射併用群(7例)，外照射併用群(10例)の3群間に有意差は認められなかった。また非切除因子別に予後を見ると，肝転移群(7例)の予後がやや悪い傾向にあるものの局所浸潤群(10例)，腹膜播種群(5例)の3群間に有意差は認められなかった(図14)。

図13 治療法別の予後
千大2外 1982~1987

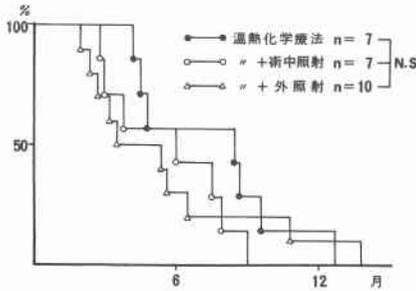


図14 非切除因子別の予後
千大2外 1982~1987

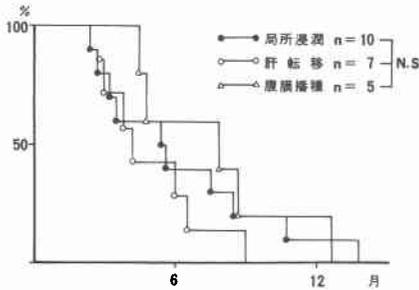


図15 副作用
—非切除例—

白血球

$\times 10^3/\text{mm}^3$	4.0以上	3.9~3.0	2.9~2.0	1.9~1.0	0.9以下
症例数 (%)	10 (41.7)	3 (12.5)	7 (29.2)	4 (16.6)	0

血小板 (治療前より低値 1例除く)

$\times 10^3/\text{mm}^3$	100以上	99~70	69~50	49~30	29以下
症例数 (%)	15 (65.2)	5 (21.7)	2 (8.7)	0	1 (4.4)

GOT, GPT (治療前より肝障害持続 5例除く)

mu/ml	40以下	41~100	101~500	501~1000	1001以上
症例数 (%)	11 (57.9)	7 (36.8)	1 (5.3)	0	0

7) 副作用

温熱化学療法やこれに放射線治療を併用した場合最も高頻度に見られる副作用は骨髄抑制であった。すなわち白血球数についてみると、 $4,000/\text{mm}^3$ 未満に減少したものは14例58.3%でこのうち $2,000/\text{mm}^3$ 未満と著明に減少した例は4例16.6%であった。血小板数に

図16 温熱化学療法例の非癌部の隣組織像。治療による変化はみられない。(HE×50)

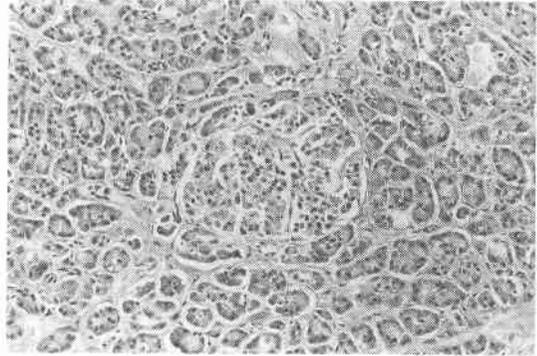
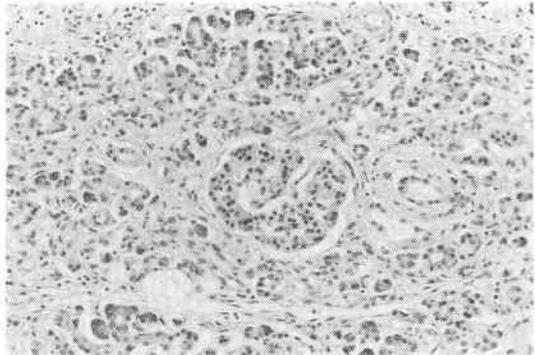


図17 照射温熱化学療法例の非癌部の隣組織像。腺房組織には変性および線維化がみられるが、ラ島は残存している。(HE×50)



については、 $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満に減少したものは8例34.8%であり、このうち1例は $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満と著明に減少した。この1例は腹膜播種のため単開腹となり温熱化学療法のみで治療し1年生存したが、直接の死因は血小板減少に起因すると思われる脳出血であった。MMCの投与総量が96mgとなっており過剰投与であったと反省させられた。次に肝機能障害について検討した。治療前より肝障害が持続した5例を除く19例のGOT, GPTをみると、41mu/ml以上の上昇例は8例42.1%であった。しかし、いずれも一過性であり臨床上特に問題にはならなかった(図15)。

また、放射線治療併用例で剖検時にはじめて判明した穿通性十二指腸潰瘍を1例経験した。しかし温熱による熱傷や消化管障害は経験していない。さらに非癌部の隣に対する影響を剖検例で検討した。図16に示すように温熱化学療法のみでは非癌部の隣に全く変化

はみられなかった。放射線治療併用例では腺房細胞に対する変性は高度で構造は破壊され線維化もみられるが、ラ島は残存しており臨床的にも糖尿病を来すことはなかった(図17)。

考 察

膵癌は診断法の進歩や拡大手術の導入により、切除率が向上し長期生存例も得られるようになった。しかし5年生存率をみると極めて低率である。斎藤ら⁹⁾の報告によれば全国登録症例のうち切除292例中5年生存は27例で実測5年生存率は9.2%となっている。そこで予後向上のためには集学的治療の必要性が叫ばれるようになってきている。

一方、切除不能例に対する治療は以前は消極的であったが、最近では放射線治療や化学療法を中心として積極的に行われるようになってきている。膵癌の放射線治療は術中照射と外照射が行われているが、特に術中照射の除痛効果は顕著であり、阿部ら⁶⁾は高度の疼痛を訴えた患者52例中43例83%に著明な除痛効果が得られたと述べている。また御厨ら⁷⁾は著効例5例、有効例21例、判定不能2例で程度の差はあるものの全体の92.8%に除痛効果を認めたと報告している。その生存期間をみると、阿部らは術中照射群のmedian survival timeは4.5か月で術中照射+外照射群は8か月であったと述べており、御厨らは平均生存期間は5.3か月、median survival timeは3.55か月と報告している。このように生存期間の延長については十分とはいえない。

化学療法は単独投与から多剤併用療法まで幅広く行われている。単独投与で有効な薬剤は5-Fluorouracil (5-FU)、MMC、Streptozotocin、Adriamycinなどであるが、奏効率は8~27%と低い⁸⁾⁹⁾。多剤併用療法は、Streptozotocin、MMC、5-FU (SMF)¹⁰⁾や5-FU、Adriamycin、MMC (FAM)¹¹⁾療法の有効率が高いとされている。

さて温熱療法であるが、最近の研究、開発により癌治療法の1つとして確立されつつある。RF加温法は加温部位を一对の電極ではさみ高周波電流を流し加温する方法で、速やかに深部まで均一に加温できるので浅在性腫瘍から深部腫瘍まで広く臨床応用されている。しかし温熱療法単独での治療はその有効率は低く¹²⁾、多くは放射線治療や化学療法と併用されて治療が行われている。温熱と放射線との併用は、放射線抵抗性の低酸素細胞やS期細胞に対し温熱の効果が高く、また温熱が放射線損傷の回復に影響を与えること

から放射線の増感効果も期待される¹³⁾と意義づけされている。

一方、化学療法剤の中でもアルキル化剤、Adriamycin、Bleomycin、MMC、Cisplatinなどは、温熱との併用により効果が増強することが基礎実験により確かめられている¹⁴⁾。アルキル化剤やCisplatinは比較的低い温熱(39~41℃)でも作用増強が認められることが特徴で、Cisplatinと同様にDNA架橋形成によりDNA機能を障害するMMCも同様に考えられている¹⁴⁾。すなわちBarlogieら¹⁵⁾は、ヒト大腸癌細胞を用いたin vitroの実験で、41~42℃という温度でCisplatin、MMCの効果が増強されたと報告している。また平井¹⁵⁾は、マウスEhrlich腹水癌細胞を用いた実験で、39℃でもMMCの添加により腫瘍細胞の障害が増強されたと述べている。これらの報告をもとに著者は、従来の治療法では効果の少ない膵癌に対してMMCとその増強効果のみられる温熱療法を併用した。

温熱療法の至適温度は41~43℃とされており、治療上温度測定が必要となる。現在確実な温度測定には侵襲的な方法しかなく、特に膵癌の場合超音波ガイド下の経皮的な温度計刺入は適用しにくいので、著者が行っているように手術的に温度センサーを留置しなければならない。膵癌の温度測定の報告は少なく、平岡ら¹⁷⁾は7例中42~43℃の加温ができたものは2例のみで他は39~41℃であったと報告している。著者の測定した6例でもおおむね40~41℃であった。膵は深部に存在し周囲に腸管(空気)や骨があることが加温しにくい理由である。したがって、膵癌の温熱療法は温熱単独の効果は期待し難く、温熱の有する増感作用に期待して放射線治療や化学療法と併用することにより成り立つものと考えられる。

膵癌に対する温熱療法の臨床報告はいまだ少ない。平岡ら¹⁷⁾は非切除膵癌7例に加温併用放射線治療を行い、評価可能な6例中PRbは2例のみで他はNRと腫瘍縮小効果は不十分であるが、全例に除痛効果が得られ、ある程度の延命効果も得られたと報告している。三浦ら¹⁸⁾は膵頭部癌39例に対し動注化学療法と温熱療法の併用を行い、平均生存期間9.4か月、6か月生存率62%、1年生存率31%で、動注化学療法単独群や膵頭十二指腸切除群より良い成績で、腫瘍の縮小や疼痛の軽減のみならず延命効果も得られたと報告している。ただ三浦らが用いた2,450MHzのマイクロ波の有効加温深度は2~3cmと膵の加温には不十分で温度測定

の記載もないので、これらの結果は温熱による効果だけでは説明しにくいと思われる。また松野ら⁴⁾は11例の切除不能膵癌に対し術中照射を中心とした放射線療法と温熱療法、動注化学療法、免疫療法、神経ブロックなどの集学的治療を行い、著効5例、有効5例の除痛効果が得られたと報告しているが、生存期間は1例を除き全例が1年未満に死亡している。著者の成績でも除痛効果は得られるものの生存期間は満足すべきものとはいえず、本療法は除痛を主体とした quality of life の改善に意義があるものと思われる。

温熱療法のプロトコールは一般に分割治療で行われる。これは一度加温された細胞が熱耐性を示し、熱耐性は24時間以内に最高となり3～5日で消退するからである。したがって週1～2回の加温が合理的と考えられている¹⁹⁾。加温時間や回数については適切な基準はないが、一般には時間は30～60分、回数は5～10回行われている。著者は10回以上を目標に可能な限り継続したが、回数を重ねても治療に全く奏効しない例もあった。これは化学療法や放射線治療に対する感受性の相違によると考えられ今後の課題であろう。

本療法のような膵癌に対する集学的治療が広く行われるようになれば共通の治療効果判定基準が必要となる。最近ようやく日本膵臓学会が中心となり判定基準が作成された⁴⁾。これは固形がん化学療法直接効果判定基準²⁾および胃癌の内科治療・放射線治療の記載について胃癌取扱い規約、改訂第11版²⁾に準拠したものであるが、腫瘍マーカーや疼痛の変化などを判定の項目に加えているのが特徴である。しかし奏効度のCRの判定には慎重でなければならない。現在画像診断で膵癌の腫瘍描出率に優れているものはdynamic CTであり²⁰⁾、治療前後の大きさの変化は判定可能である。しかし治療が奏効し腫瘍がかなり縮小してもCRと判定するのは容易ではなく今後の問題点である。

副作用については著者の経験では骨髄障害が最も高頻度に見られた。しかし臨床問題となったのは、著明な血小板減少に起因すると思われる脳出血で失った1例のみである。肝機能障害はあっても軽度でかつ一過性であった。照射併用例では上部消化管の潰瘍発生が問題となるが、剖検時に判明した十二指腸潰瘍の1例は照射後9か月以上経過しており放射線潰瘍とは断定できない。また温熱による熱傷や消化管障害はみられなかった。非癌部の膵に対する影響は、温熱化学療法のみでは組織学的変化は認められず、照射併用例でもラ島は残存していた。したがって骨髄障害にさえ注

意すれば安全な治療法であると考えられた。

結 語

1. 術前合併療法として切除7例に温熱化学療法を行い、切除標本で部分的な癌細胞の変性、壊死が認められ、神経周囲浸潤部にも効果がみられた。しかし予後向上には結びつかなかった。

2. 非切除24例に対し一部に照射を併用した温熱化学療法を行い以下の結論を得た。

1) 腫瘍縮小効果は評価可能17例中5例29.4%に得られた。

2) 疼痛の変化は疼痛のあった22例中著効8例、有効5例で59.1%に除痛効果が得られた。

3) PSの改善は7例29.2%にみられ、うち6例はPS1まで改善し、これらは除痛効果の得られた例でもある。

4) CA19-9, CEAの推移は治療効果やその後の癌の進展をみる上で有意義であった。

5) 生存期間は6か月生存率45.8%、12か月生存率8.3%、平均生存期間6.2±3.3か月で満足すべき延命効果とはいえない。

したがって、本療法は quality of life の改善という面からみて切除不能膵癌に対し有効な治療法であると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜った磯野可一教授、小野田昌一講師に深謝致します。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会編：全国膵癌登録調査報告1987年度症例、1988、p13
- 2) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約、改訂第11版、金原出版、東京、1985
- 3) 小山善之、斎藤達雄：日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準、日癌治療会誌 21：929-942、1986
- 4) 松野正紀、小針雅男、赤石 敏ほか：膵癌の集学的治療—効果判定、胆と膵 9：701-709、1988
- 5) 斎藤洋一、石田常之：膵癌長期生存例の検討—全国集計より見た5年生存例の特徴—、胆と膵 8：1667-1674、1987
- 6) 阿部光幸、高橋正治、芝木雄太：消化器癌に対する放射線療法、日外会誌 85：1083-1086、1984
- 7) 御厨修一、椎名丈城、川井三郎ほか：膵癌の放射線治療、胆と膵 6：1115-1122、1985
- 8) Carter SK： The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment. VI. Pancreatic adenocarcinoma. Cancer Treat Rev 2：193-214、1975
- 9) Gastrointestinal Tumor Study Group： Ran-

- domized phase II clinical trial of adriamycin, methotrexate, and actinomycin-D in advanced measurable pancreatic carcinoma. *Cancer* 42 : 19—22, 1978
- 10) Wiggins RG, Wooley PV, MacDonald JS et al : Phase II trial of streptozotocin, mitomycin-C and 5-fluorouracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Cancer* 41 : 387—391, 1978
 - 11) Smith FP, Hoth DF, Levin B et al : 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin C (FAM) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 46 : 2014—2018, 1980
 - 12) Kim JH, Hahn EW : Clinical and biological studies of localized hyperthermia. *Cancer Res* 39 : 2258—2261, 1976
 - 13) 小野山靖人, 中島俊文 : 放射線療法とハイパーサーミアの併用. *最新医* 40 : 2505—2512, 1985
 - 14) 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* 40 : 2483—2489, 1985
 - 15) Barlogie B, Corry PM, Drewinko B : In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammine-platinum and mitomycin C. *Cancer Res* 40 : 1165—1168, 1980
 - 16) 平井泰明 : 悪性腫瘍に対する温熱ならびに温熱化学療法に関する実験的研究. *米子医誌* 30 : 504—518, 1979
 - 17) 平岡真寛, 阿部光幸 : ハイパーサーミアの臨床—肝・胆・膵. *最新医* 40 : 2564—2569, 1985
 - 18) 三浦 健, 八田善夫, 遠藤康夫ほか : 温熱療法 ; 肝癌・膵癌に対する温熱療法と動注化学療法の併用. *癌の臨* 31 : 704—711, 1985
 - 19) 浦野宗保 : 温熱療法プロトコール. 癌・温熱療法. 篠原出版, 東京, 1982, p216—227
 - 20) 山本 宏, 菊池俊之, 竜 崇正ほか : X線CTによる膵癌診断. *胆と膵* 9 : 159—164, 1988
-