

# 癌を治療するガラス及び結晶化ガラス

京都大学 工学研究科 材料化学専攻

川下 将一

## Glasses and Glass-ceramics for Cancer Treatments

Masakazu Kawashita

Department of Material Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University

### 1. はじめに

癌の治療法としては、患部を切除する外科的療法が最も一般的である。しかし、切除できない器官や一旦切除されるとその機能の回復を期待し難い器官も多い。従って、患部を切除することなく癌細胞だけを死滅させ、正常細胞の増殖を促す療法の開発が望まれる。その方法としては、化学療法、免疫学的療法、放射線療法、温熱療法などが考えられる。しかし、正常細胞を傷めず、癌細胞に対してだけ有効な抗癌剤や抗体を作る方法は今のところ開発されていない。また、従来の放射線療法及び温熱療法においては、体外から放射線照射及び加熱処理を行うため、体表近くの正常細胞を傷め、体内深部の癌を有効に治療し難い。そこで最近、腫瘍近傍に埋入し、癌細胞だけを直接放射線照射あるいは加熱処理し、癌細胞だけを死滅させるのに有効なガラスや結晶化ガラスが開発されるようになった。以下にその例を紹介する。

### 2. 放射線治療用ガラス

体内深部に埋入し癌を局部的に直接放射線照射する材料には、放射線の飛程が短いこと、他の元素を放射化する恐れのないこと、壊変前後の元素が毒性を示さないことなどが求められる。 $\gamma$ 線は飛程が長いので、周辺の正常組織をも傷めてしまう恐れがある。 $\alpha$ 線は他の元素を放射化してそれが $\gamma$ 線を出す恐れがある。 $\beta$ 線は媒体の種類によらず約1 cmの短い飛程しか示さず、他の元素を放射化することもない。そこで、 $\beta$ 線を放射する元素を化学的耐久性の高い材料の中に閉じ込め、これを腫瘍近傍に埋入すると、周辺の正常組織を傷めることなく癌細胞を直接放射線照射することができる。高い化学的耐久性が必要なのは、放射性元素が溶出して他の部位の正常組織に損傷を与えないためである。放射能の半減期が短い場合には、治療後その担体を体内に放置しておいても、放射能が急速に減衰するので、問題にならない。中性子線照射によって初めて放射化される元素を用いると、担体の作製を非放射性元素を用いて行うことができ、治療の直前に中性子線放射により放射化すればよい。ガラスはこのような特長を有する体内放射線治療用材料を作るのに適している。

## 2.1 イットリウム含有ガラス

癌の体内放射線治療用ガラスとして最初に開発されたのは、米国の Day らにより 1987 年に報告されたイットリウム含有アルミノケイ酸塩ガラスである<sup>1)</sup>。<sup>89</sup>Y は天然存在率が 100% の元素であるが、熱中性子の照射により、半減期が 64.1 時間の  $\beta$  線放射体の <sup>90</sup>Y に変化する。これを含む Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 17, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 19, SiO<sub>2</sub> 64 (mol%) 組成のガラスはきわめて優れた化学的耐久性を示す。中性子照射の際、Y 以外の <sup>27</sup>Al (天然存在率 100%) 及び <sup>30</sup>Si (天然存在率 3.10%) はそれぞれ、 $\beta$  線放射体の <sup>28</sup>Al 及び <sup>31</sup>Si に変化するが、それらの半減期は 2.52 分及び 2.62 時間ときわめて短い。また、O 及び残りの Si は熱中性子の照射により放射化されない。そこで、上記組成のガラスを一旦通常の熔融法により作り、その粉末を火炎中に噴霧して真球状に成形するか、もしくは、ゾルーゲル法により直接真球状のガラスを作り<sup>2)</sup>、これをふるい分けして直径 20~30  $\mu\text{m}$  のガラス微小球を選別する。これに  $8 \times 10^{13} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$  量の熱中性子線を照射すると、ガラス中の <sup>89</sup>Y が <sup>90</sup>Y に変換し  $\beta$  線放射体となる<sup>3)</sup>。

このガラス微小球を、図 1 に示すように、肝動脈に挿入したカテーテルより肝臓に注入すると、その大部分が肝臓癌の毛細血管内に留まり、癌を局部的に直接放射線照射する。これは同時に癌細胞に栄養を補給する血液を遮断する効果も併せ示す。正常な肝細胞は必要な血液の

20% しか動脈から受けませんが、癌細胞はほとんどの血液を動脈から受けるので、ガラス微小球は主に腫瘍部に入ることになり、結果的に癌細胞は正常細胞の 2~6 倍の放射線を照射されることになる。さらに正常細胞は、外部からの X 線照射に比べると  $\beta$  線の直接照射により損傷を受け難い。従って、腫瘍部は局部的に効果的に放射線損傷を受ける。同ガラスの化学的耐久性はきわめて高いので、放射性の <sup>90</sup>Y が正常組織へ移動することはほとんどない<sup>4)</sup>。

このガラス微小球を用いたヒトの肝臓癌の治療は、カナダですでに 1991 年から実用化されており<sup>5),6)</sup>、米国、ヨーロッパでは現在臨床テストに付されている。例えば、イギリスでは、7 人の肝臓癌患者に対し、この放射性ガラス球が投与され、2 か月後に 1 人の患者を除いて癌の進行が止まっていることが確認された<sup>7)</sup>。<sup>90</sup>Y の放射能の半減期は短いので、この治療を受けた患者は翌日には退院できる。

## 2.2 リン含有ガラス

Day らの作製したイットリウム含有ガラスは癌の体内放射線治療を可能にしたという点で画期的であるが、<sup>90</sup>Y の半減期は 64.1 時間と短いので、中性子線照射によりガラスが放射化されてから治療に用いられる迄の間にも放射能が急速に減衰する。<sup>31</sup>P は <sup>89</sup>Y と同様に天然存在率が 100% の非放射性元素で、熱中性子線照射により  $\beta$  線放射体の <sup>32</sup>P に変化する。しかもその半減期はやや長い 14.3 日である。従って、

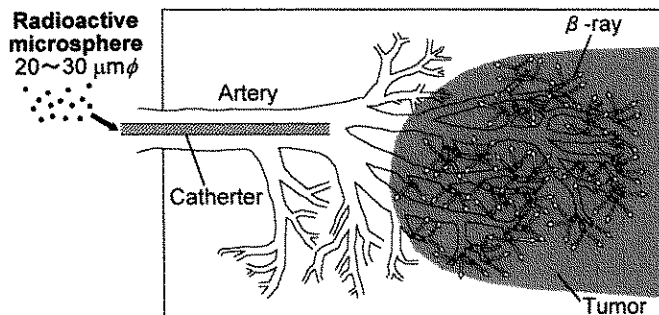


Fig. 1 Cancer treatment with radioactive glass microspheres.

リンを多量に含むガラス微小球は、イットリウム含有ガラス微小球よりも高い治療効果を示すと期待される。しかし、リンを多量に含み、しかも化学的耐久性に優れたガラスを通常の熔融法やゾルーゲル法により作製することは難しい。そこで、筆者らは、リンをガラス中に導入する方法としては、半導体の分野で実用化されているイオン注入法が適していると考えた。

シリカ (SiO<sub>2</sub>) ガラスは化学的耐久性に優れており、前述したように、中性子線照射の際、<sup>30</sup>Siはβ放射体の<sup>31</sup>Siに変化するが、その半減期は3時間以下ときわめて短く、またOは放射化されない。しかも、直径20~30 μmの高純度シリカガラス微小球を購入することが容易である。従って、リンの担体としてはシリカガラスが適していると考えた。

モデル実験として先ず、気相軸付け法により合成した高純度シリカガラス（金属不純物<0.5 ppm, OH<100 ppm）の10×10×1 mm<sup>3</sup>の大きさの板状試料の両面に、50~200 keVの種々のエネルギーで5×10<sup>16</sup>~1×10<sup>18</sup> cm<sup>-2</sup>の種々の量のリン (P<sup>+</sup>) イオンを注入した。これらリンイオン注入シリカガラスを95°Cの温水中に浸漬し、7日後に水中に溶出したリンおよびシリコンの濃度を高周波誘導結合プラズマ発光分光分析により測定した。その結果、図2に示すように、注入エネルギーが50及び100 keVと低い場合には、1×10<sup>17</sup>及び5×10<sup>17</sup> cm<sup>-2</sup>以上の多量のリンを注入すると、多量のリンおよびシリコンがガラスから溶出したが<sup>8),9)</sup>、注入エネルギーが200 keVと高い場合には、1×10<sup>18</sup> cm<sup>-2</sup>もの多量のリンを注入しても、両元素がガラスからほとんど溶出しなかった<sup>10),11)</sup>。200 keVで1×10<sup>18</sup> cm<sup>-2</sup>のリンを注入したガラスからのリンの溶出量は、Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 17, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 19, SiO<sub>2</sub> 64 (mol%) 組成のガラスからのYの溶出量の約1/50であった。

シリカガラスに注入されたリンの状態をX線光電子分光法 (XPS) により調べると、図3に示すように、注入されたリンは、いずれの

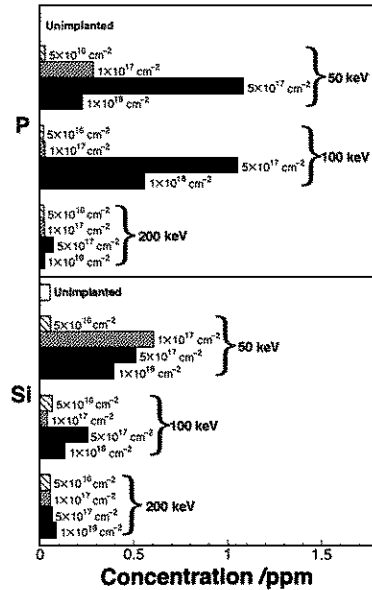


Fig. 2 Concentrations of P and Si released from silica glass plates which were implanted with P<sup>+</sup> ions under various conditions and soaked in water at 95°C for 7 d.

場合も大部分コロイドの形を取っているが、注入エネルギーが低い場合には、表面から浅い部分で最高濃度を示し、その分布がガラス表面迄及び、ガラス表面に達したリンは酸化されているのに対し、注入エネルギーが高い場合には、表面から深い部分で最高濃度を示し、その分布がガラス表面迄及ばず、従ってガラス表面にはリンが存在しないことが分かった。従って、高いエネルギーでリンをイオン注入すると、多量のリンイオンを深い部分に局在化させることができるので、イオン注入によりシリカガラスに構造損傷を生じて、リンを多量に含みしかも化学的耐久性に優れたガラスを得ることがわかる。

実際の癌治療には板状ガラスではなくガラス微小球を用いる。しかし、ガラス微小球へのイオン注入技術はまだ確立されていない。そこで、著者らは、図4に示すように、直径20~30 μmの高純度シリカガラス微小球を容器に入れ、その容器を振動させながら、微小球にリ

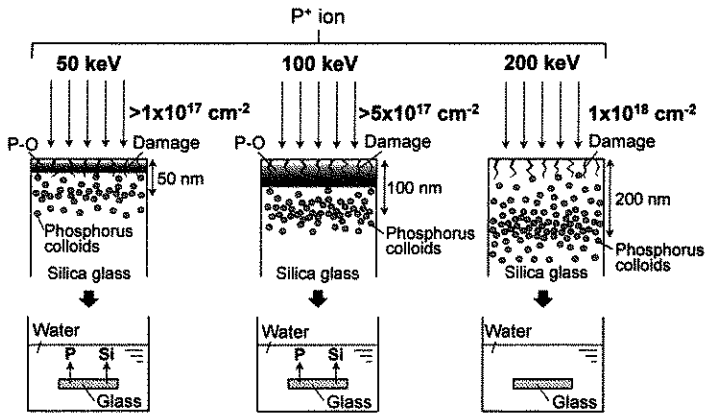


Fig. 3 Schematic representation of surface structures of silica glass plates implanted with P<sup>+</sup> ions and ion release from it.

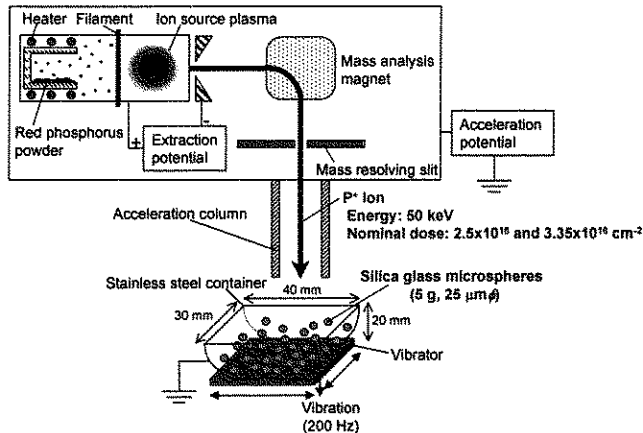


Fig. 4 Schematic representation of P<sup>+</sup> ion implantation into silica glass microspheres.

ンをイオン注入することを試みた<sup>12)</sup>。注入エネルギーは 50 keV、注入量は  $2.5 \times 10^{16}$  あるいは  $3.35 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$  とした。これらリンイオン注入シリカガラス微小球は、図 5 に示すように、95°C の温湯中に 7 日間浸漬されても、リンおよびケイ素をほとんど溶出しなかった。微小球中のリンの分布を 3 次元 2 次イオン質量分析法及び XPS により調べると、リンイオンは各微小球にほぼ均一に注入され、微小球表面から約 50 nm の深さに最大濃度を示し、微小球表面にはほとんど存在しないことが分かった。以上より、本法によれば板状ガラスだけで

なく、ガラス微小球にもリンをイオン注入することができ、50 keV で  $2.5 \times 10^{16}$  あるいは  $3.35 \times 10^{16} \text{ cm}^{-2}$  注入すると、リンを含みこれを溶出し難いシリカガラス微小球が得られることが分かる。

平均粒径 25 μm の Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 17, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 19, SiO<sub>2</sub> 64 (mol%) 組成のガラス微小球中のイットリウムと同じ数のリンを同粒径のシリカガラス微小球中に導入するためには、 $2.9 \times 10^{18} \text{ cm}^{-2}$  の多量のリンイオンを注入しなければならない。より多くのリンを含み、しかもそれを溶出し難いガラス微小球を得るためには、微小球に

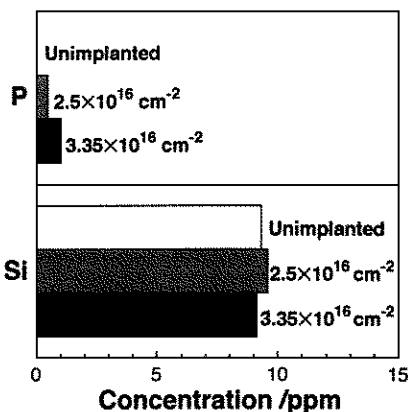


Fig. 5 Concentrations of P and Si released from silica glass microspheres (0.2 g) which were implanted with P<sup>+</sup> ions at 50 keV under different doses and soaked in water at 95°C for 7 d.

リンをさらに高いエネルギーでイオン注入する必要がある。シリカガラス微小球に高いエネルギーで多量のリンを均一にイオン注入する技術は現在開発中である。

### 3. 温熱治療用結晶化ガラス

癌細胞は血液の供給に乏しく、酸素の供給に乏しいので、熱に弱く、43°C付近に加温されると死滅する。これに対し、正常細胞は約48°Cまで損傷を受けない。従って、腫瘍部を局部的に43°C付近に加温すると、癌細胞のみを死滅させることができる<sup>13)</sup>。しかも、腫瘍部は他の部位に比べ神経及び血管の発達に乏しいので、加温される時、血流により冷却されにくく、局部的に加温されやすい。このような癌細胞の熱に弱いという特徴を利用した、いわゆる癌の温熱療法 (Hyperthermia: ハイパーサーミア) が近年注目を集めており、これまで温水、赤外線、超音波、マイクロ波等を用いて腫瘍部を加温する試みがなされてきた。しかし、これらの方法によっては、体表付近の患部を効果的に加温することはできても、体内深部の患部を正常組織に損傷を与えることなく効果的に加温することは難しい。一方、磁力線は体の深

部にまで生体組織に損傷を与えることなく浸入し得る。強磁性体は、交流磁場の下に置かれると、磁気ヒステリシス ( $\oint H dB$ ) に比例する熱エネルギー ( $P$ ) を以下の式に従って放出する。

$$P = \frac{f}{4\pi} \oint H dB$$

ここで  $f$  は周波数である。従って、強磁性体を腫瘍部付近に埋入し、その部位を交流磁場の下に置くと、腫瘍が体内深部にある場合も、その部分だけを局部的に加温し、癌を治療することが可能になる。

この目的に適した材料として、Luderer らは先に Li<sub>2</sub>O 11.6, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 60.5, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0.4, SiO<sub>2</sub> 3.4, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 23.7 (wt%) ガラスを加熱処理して SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 系ガラスマトリックス中に、強磁性のリチウムフェライト (LiFe<sub>5</sub>O<sub>8</sub>) を析出させた結晶化ガラスを作製した<sup>14)</sup>。同結晶化ガラスの粉末を乳ガン移植したマウスの大腿部に注入し、10 kHz, 500 Oe 交流磁場の下に置くと、腫瘍部の温度が 43.5°C に上昇した。この処置を施したマウスは、50% が 5 日間以上、12% が 100 日間以上癌の再発を示さなかった。しかし、同結晶化ガラスのマトリックスは P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> を多量に含んでいるので、体内での長期的化学的安定性に乏しい。しかも、同結晶化ガラスは生体活性を示さないので、同結晶化ガラスを腫瘍部に安定に固定させることができない<sup>15)</sup>。また、治療効果をより一層向上させるためには、より高い発熱効率を示す強磁性体を開発する必要がある。

#### 3.1 マグネタイト含有結晶化ガラス

海老沢らは、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 19.50, CaO 40.25, SiO<sub>2</sub> 40.25, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 3.35, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 1.65 (モル比) ガラスを通常の熔融法により作製し、これを活性炭に埋めて 1050°C まで加熱し、直径約 200 nm の強磁性のマグネタイト (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) が、β-ウォラストナイトと CaO-SiO<sub>2</sub>-B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 系ガラスからなるマトリックス中に均一に分散した結晶化ガラスを得た<sup>16)</sup>。この結晶化ガラスは、飽

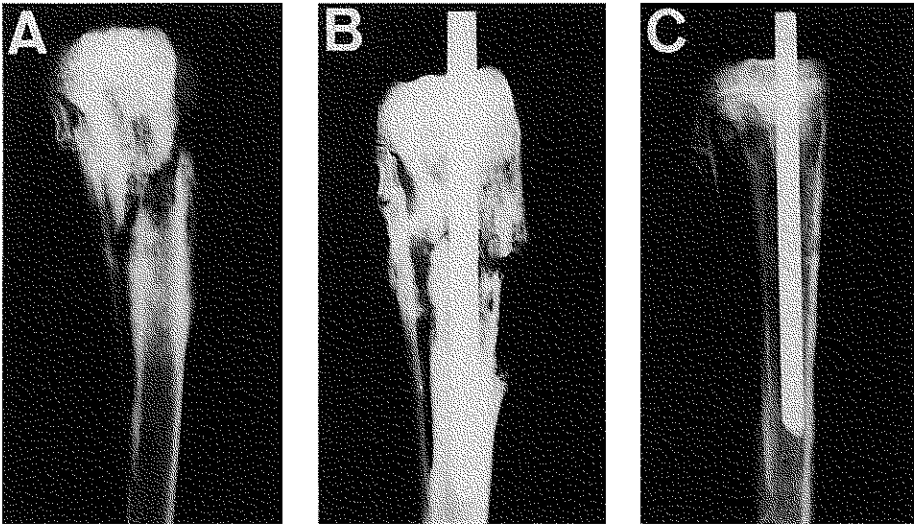


Fig. 6 X-ray photographs of rabbit tibiae. A: No treatment group, B: Pinning group, C: Pinning + hyperthermia group (after M. Ikenaga et al., J. Orthop. Res., 11 (1993) 849-855).

和磁化  $32 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ 、保磁力  $120 \text{ Oe}$  の強磁性と生体活性を併せ示した<sup>17),18)</sup>。実用的な交流磁場発生装置の一例は、周波数  $100 \text{ kHz}$ 、最大  $300 \text{ Oe}$  のものなので、同結晶化ガラスの同磁場下における発熱量を見積もると、 $10 \text{ W} \cdot \text{g}^{-1}$  となる。

同結晶化ガラスの直径  $0.1 \sim 1 \text{ mm}$  の粒子約  $0.9 \text{ g}$  を兎の大腿骨骨髓部に充填し、 $100 \text{ kHz}$ 、 $300 \text{ Oe}$  の交流磁場の下に置くと、磁場印加後 5 分以内に、骨の外表面でも癌の治療に有効な  $43^\circ\text{C}$  まで加温された<sup>18)</sup>。また、上記結晶化ガラスの直径  $3 \text{ mm}$ 、長さ  $5 \text{ cm}$  のピンを、悪性腫瘍を移植した兎の脛骨骨髓部に埋入し、同様に  $100 \text{ kHz}$ 、 $300 \text{ Oe}$  の交流磁場の下に 50 分間置き、さらに 3 週間経過後、脛骨を取り出して周辺の組織を調べると、図 6 に示すように、何も処置しなかった場合、及び結晶化ガラスのピンを挿入しただけの場合には、腫瘍が大きく増殖し、骨が破壊したのに対し、結晶化ガラスで温熱治療を行った場合には、骨髓内部の癌細胞は完全に死滅し、骨の形状と機能が回復していた<sup>19)</sup>。このことから、強磁性体のマグネタイトを析出させた結晶化ガラスが癌の温熱治療

に有効であることがわかる。しかし、ヒトに対しては、結晶化ガラスのピンを患部に直接打ち込むことはできない。癌細胞が散り、腫瘍が他に転移する恐れがあるからである。

さらに、高岡らは、 $\text{CO}_2$  と  $\text{H}_2$  ガスとを種々の混合比に保った還元性雰囲気中で、酸素分圧を精密に制御しながらガラスを結晶化することより、含まれる鉄成分をほぼ完全にマグネタイト結晶としてマトリックス中に析出させることができることを示した<sup>20)</sup>。

### 3.2 $\alpha\text{-Fe}$ 含有結晶化ガラス

金属鉄 ( $\alpha\text{-Fe}$ ) の飽和磁化 ( $217 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ ) はマグネタイトのそれ ( $92 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ ) よりはるかに大きい<sup>21)</sup>ので、 $\alpha\text{-Fe}$  を析出させた結晶化ガラスはマグネタイト含有結晶化ガラスよりも高い発熱効率を示すと期待される。

そこで、小中らは、先のマグネタイト含有結晶化ガラスの組成から  $\text{B}_2\text{O}_3$  と  $\text{P}_2\text{O}_5$  を除いた  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  19.50,  $\text{CaO}$  40.25,  $\text{SiO}_2$  40.25 (mol%) 組成のガラスを通常の熔融法により作製し、これを  $\text{H}_2$  雰囲気中  $950^\circ\text{C}$  で加熱処理することにより、含まれる鉄成分の 90% 以上を直径約  $110 \text{ nm}$  の強磁性体の  $\alpha\text{-Fe}$  として析出させ

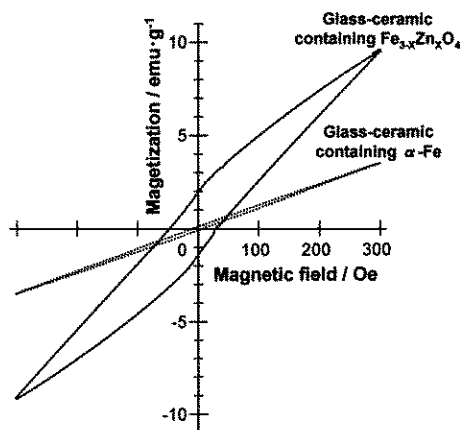


Fig. 7 Hysteresis loops of glass-ceramics containing  $\alpha$ -Fe and  $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$  ( $X=0.5\sim 0.6$ ).

た<sup>22)</sup>。本結晶化ガラスは、上記のマグネタイト含有結晶化ガラスよりも大きい飽和磁化 ( $48.4 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$ ) と同程度の保磁力 (114 Oe) を示した。しかし、この結晶化ガラスの 100 kHz, 300 Oe の交流磁場の下における発熱量は  $0.5 \text{ W}\cdot\text{g}^{-1}$  と推定され、マグネタイト含有結晶化ガラスの発熱量より著しく小さかった。これは、図 7 に示すように、 $\alpha$ -Fe が可逆的の磁壁移動によってのみ磁化され、ほぼ直線的な磁化曲線を描くためと考えられる。以上より、癌温熱治療用材料としては、金属鉄含有結晶化ガラスよりもマグネタイト含有結晶化ガラスの方が望ましいことが分かる。

### 3.3 $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$ 含有結晶化ガラス

亜鉛フェライト ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ ) とマグネタイトの固溶体である鉄亜鉛フェライト ( $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$ ) は、 $X=0.4$  で最大の飽和磁化を示す<sup>23)</sup>。従って、ガラス中に  $\text{Fe}_{2.6}\text{Zn}_{0.4}\text{O}_4$  を析出させた結晶化ガラスは、従来のマグネタイト含有結晶化ガラスよりも高い発熱効率を示すと期待される。

そこで、岩橋らは、図 8 に示す  $\text{Fe}_{2.6}\text{Zn}_{0.4}\text{O}_4$ -CaO-SiO<sub>2</sub> 系において、最大量の  $\text{Fe}_{2.6}\text{Zn}_{0.4}\text{O}_4$  を含む組成 (\* : ZnO 7.02, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 22.81, CaO 21.92, SiO<sub>2</sub> 48.25 (mol%)) のガラスを通常の

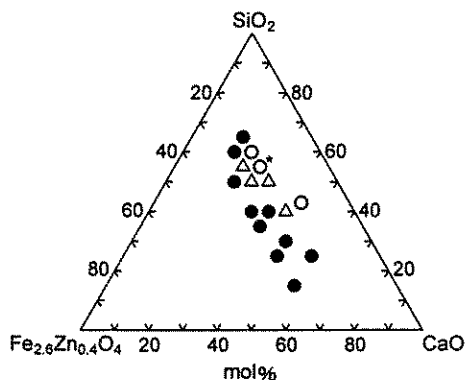


Fig. 8 Glass-forming region of the  $\text{Fe}_{2.6}\text{Zn}_{0.4}\text{O}_4$ -CaO-SiO<sub>2</sub> system.

- : clear glass
- △ : partial devitrification
- : complete devitrification

溶融法により作製し、これを CO<sub>2</sub> と H<sub>2</sub> を 90 : 10 の割合で混合したガス雰囲気中で 1050°C で加熱処理することにより、直径約 40 nm の強磁性  $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$  ( $X=0.5\sim 0.6$ ) を析出させた<sup>24)</sup>。本結晶化ガラスは、飽和磁化  $33.0 \text{ emu}\cdot\text{g}^{-1}$ 、保磁力 126.8 Oe の強磁性を示した。図 7 に、300 Oe の磁場の下における同結晶化ガラスの磁気ヒステリシス曲線を示す。これより、同結晶化ガラスの 100 kHz, 300 Oe の交流磁場の下における発熱量は  $11.5 \text{ W}\cdot\text{g}^{-1}$  と推定され、この値はマグネタイト含有結晶化ガラスの発熱量よりもやや大きいだけである。これは、ガラス中の鉄及び亜鉛イオンが十分  $\text{Fe}_{3-x}\text{Zn}_x\text{O}_4$  結晶として析出していないためと考えられる。

強磁性体を微小球にして患部に送り込み、患部を局部的に加温するためには、さらに発熱効率の高い強磁性体の開発が望まれる。ガラスから所定の結晶をできるだけ多量に析出させる方法を確立すると共に、結晶化ガラス法以外の方法で強磁性微小球を作ることも併せて検討する必要がある。

さらに、キュリー温度を 43°C 付近に有する強磁性体を用いることができれば、温度が

43°C付近に達すると、強磁性を失うので、それ以上温度が上がらず、自動的に温度制御がなされるので、さらに望ましい。

#### 4. おわりに

今後さらに多様な癌治療用ガラス及び結晶化ガラスが開発され、それらが1日も早く臨床治療の場で役立つものとなることが期待される。

#### 参考文献

- 1) M. J. Hyatt and D. E. Day, *J. Am. Ceram. Soc.*, **70** (1987) C283-C287.
- 2) E. M. Erbe and D. E. Day, in "Proceedings of the International Conference on Science and Technology of New Glasses" ed. by S. Sakka and N. Soga, *Ceram. Soc. Jpn.*, Tokyo, 1991, pp. 105-110.
- 3) E. M. Erbe and D. E. Day, *J. Biomed. Mat. Res.*, **27** (1993) 1301-1308.
- 4) G. J. Ehrhardt and D. E. Day, *Nucl. Med. Biol.*, **14** (1987) 233-242.
- 5) D. E. Day and T. E. Day, in "Introduction to Bioceramics" ed. by L. L. Hench and J. Wilson, World Scientific, Singapore, 1993, pp. 305-317.
- 6) D. E. Day, in "Proceedings of XVII International Congress on Glass Vol. 1" ed. by Chinese Ceramic Society, *Chin. Ceram. Soc.*, Beijing, 1995, pp. 243-251.
- 7) J. H. Anderson, J. A. Goldberg, R. G. Bessent, D. J. Kerr, J. H. Mckillop, I. Stewart, T. G. Cooke and C. S. McArdle, *Radiotherapy and Oncology*, **25** (1992) 137-139.
- 8) M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka and I. Yamada, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **104** (1996) 710-714.
- 9) M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka, I. Yamada, Y. Suzuki and K. Kajiyama, *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomater.*, **38** (1997) 342-347.
- 10) 川下将一, 宮路史明, 小久保 正, 高岡義寛, 山田 公, 梶山健二, 鈴木泰雄, 井上森雄, 日本セラミックス協会 1997 年会講演予稿集, 大阪, 1997 p. 498.
- 11) M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka and I. Yamada, in "Proc. 2nd Int'l Meet. Pacific Rim Ceram. Soc." The Australasian Ceram. Soc., 1996, in press.
- 12) M. Kawashita, F. Miyaji, T. Kokubo, G. H. Takaoka, I. Yamada, Y. Suzuki and K. Kajiyama, in "Bioceramics Vol. 9" ed. by T. Kokubo, T. Nakamura and F. Miyaji, Elsevier, Oxford, 1996, pp. 139-142.
- 13) 菅原 努, "ガンと闘うハイパーサーミア", 金芳堂, (1986).
- 14) A. A. Luderer, N. F. Borrelli, J. N. Panzarino, G. R. Mansfield, D. M. Hess, J. L. Brown and E. H. Barnett, *Radiation Research*, **94** (1983) 190-198.
- 15) T. Kokubo, *Biomaterials*, **12** (1991) 155-163.
- 16) Y. Ebisawa, Y. Sugimoto, T. Hayashi, T. Kokubo, K. Ohura and T. Yamamuro, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, **99** (1991) 7-13.
- 17) T. Kokubo, Y. Ebisawa, Y. Sugimoto and M. Kiyama, in "Bioceramics Vol. 3" ed. by S. F. Hulbert, Rose-Hulman Institute of Technology, Indiana, 1992, pp. 213-224.
- 18) K. Ohura, M. Ikenaga, T. Nakamura, T. Yamamuro, Y. Ebisawa, T. Kokubo, Y. Kotoura and M. Oka, *J. Appl. Biomater.*, **2** (1991) 153-159.
- 19) M. Ikenaga, K. Ohura, T. Yamamuro, Y. Kotoura, M. Oka and T. Kokubo, *J. Orthop. Res.*, **11** (1993) 849-855.
- 20) 高岡 浩, 八尾 健, 宮路史明, 海老沢幸弘, 小久保 正, 第 35 回ガラスおよびフォトニクス材料討論会講演要旨集, 名古屋, 1994 pp. 93-94.
- 21) F. E. Lubosky, *J. Appl. Phys.*, **32** (1961) 171S-183S.
- 22) 小中広泰, 宮路史明, 小久保 正, 日本セラミックス協会 1995 第 8 回秋季シンポジウム講演予稿集, 京都, 1995 p. 110.
- 23) E. W. Gorter, *Nature*, **165** (1950) 798-800.
- 24) 岩橋康臣, 川下将一, 宮路史明, 小久保 正, 濱田 直, 新庄輝也, 日本セラミックス協会第 10 回秋季シンポジウム講演予稿集, 長野, 1997 p. 285.