The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | マウス腫瘍に対する均等及び不均等分割照射における低酸素細胞増感剤併用の効果とその適応について |
| Author(s) | 安永, 忠正; 高田, 千年; 高橋, 睦正 他 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(10), p. 1224-1231 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/14907 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# マウス腫瘍に対する均等及び不均等分割照射における低酸素細胞増感剤併用の効果とその適応について

熊本大学医学部放射線医学教室
安永　忠正　　高田　千年　　高橋　睦正
東京大学医学部放射線基礎医学教室
岡　田　　重　文
東北大学医学部放射線基礎医学教室
坂　本　　澄　彦

（昭和57年11月30日受付）
（昭和58年1月26日最終原稿受付）

# The Effect of Even or Uneven Dose Fractionation regime Using Misonidazole on Murine Squamous Cell Carcinoma

Tadamasa Yasunaga, Chitose Takada and Mutsumasa Takahashi
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kumamoto University
Shigefumi Okada
Department of Radiation Biophysics, Faculty of Medicine Tokyo University
Kiyohiko Sakamoto
Department of Radiation Research, Tohoku University School of Medicine

*Research Code No.:* *407.2, 407.3*
*Key Words:* *Misonidazole, Uneven dose fractionation*

In radiobiological point of view, it is one of the important ploblem to destroy radioresistant hypoxic cells in tumor for enhancing radiotherapeutic effect on tumors. Recently, radiosensitizers of hypoxic cells are being paid attention as one of prospective means to overcome hypoxic cells. In present paper, effects of misonidazole (hypoxic cell radiosensitizer) on squamous cell carcinoma (s.c.c.) and fibrosarcoma in WHT/Ht albino mice irradiated by even or uneven dose fractionation regime were studied in relation to tumor reoxygenation.

The sensitizer enhancement ratio (S.E.R.) of misonidazole in s.c.c. calculated from the ratio of doses to be obtained the same surviving fraction in the survival curve of tumor cells exposed to x ray with or without misonidazole.

As a result, S.E.R.s of misonidazole were 1.2-1.3 in low x ray dose range and 1.5 in high dose range in use of drug of 0.5 mg/g of body weight, and 1.3-1.7 in low dose range, 1.9-2.0 in high dose range, respectively when was given the drug of 1.0 mg/g. The $D_0$ values of survival curves of epithelioma cells decreased from 160 rad to 120 rad in the first segment and from 320 rad to 260 rad in the second segment in 1.0 mg/g drug administration compared to control survival curve. These results may suggest improvement of cure rate in tumor like s.c.c.

On the other hand, in fibrosarcoma the decreasing of $D_0$ values were not so clear. The results of experiments used uneven dose fractionation scheme on s.c.c. showed better cure rate than even frac-

tionation scheme. In the tumors treated with several kinds of irradiation scheme using misonidazole of 1.0 mg/g the cure rates spread between 0 and 87.5%, and in the group given signle-shot of high dose of misonidazole only one time on the last day of uneven fractionation regime showed the highest cure rate.

## I. はじめに

腫瘍に対する放射線効果を左右する生物学的因子として腫瘍細胞固有の感受性，細胞周期の時期，酸素分圧の違い，修復能力の相違などいくつかのものがあり，しかも生体内ではこれらの因子が複雑に絡みあっていることが推定される．今日まで酸素効果を中心として放射線治療成績を改善する為にいくつかの試みがなされているが，満足すべき結果は得られていない[1)~4)]．この原因のひとつとして基礎的検討が与える知見は in vitro のものが多くまた in vivo 実験系では要因を個別に吟味することが困難であるため，未消化のまま臨床面に導入されていることなどが挙げられる．

一方，近年盛んに研究されている低酸素細胞増感剤と呼ばれている薬剤は，低酸素細胞に対してのみ増感剤として働くという特異性を有しており，生体腫瘍組織に含まれる低酸素細胞を個別に検討することを可能としている．今回，我々は2種類の腫瘍を用いて，腫瘍間における低酸素細胞の動態が治療に占める比重の大小を検討すると共に低酸素細胞増感剤と不均等分割照射法との組合せによる腫瘍に対する効果を検討し，その適応について若干の考察を加えた．

## II. 実験材料及び方法

### 1. 実験動物及び実験腫瘍

実験動物は東京大学医学部放射線基礎医学教室より譲り受けた後（英国グレイ研究所 H.B. Hewitt 由来）熊本大学医学部附属病院動物舎にて自家繁殖させている8～12週齢の WHT/Ht マウスを用いた．実験腫瘍は同系のマウスに自然発生し，その後 in vivo にて累代移植を続けている以下の2種類を用いた．

a）扁平上皮癌：Cell doubling time は17時間，hypoxic fraction は18%と推定され，増大するにつれて肉眼的壊死を伴う[5)]．

b）線維肉腫：増殖速度は前者よりやや速いが，増大しても肉眼的には壊死を認めない．

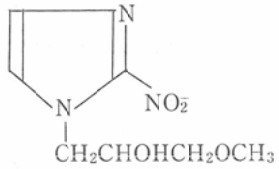
### 2. X線照射法

X線照射は，島津 SHT250M-3 型深部治療用X線装置を用い，230kVp，20mA，1.0mmCu＋1.0 mmAl filter, FSD 45cm, 線量率100R/min で行った．rad 換算は0.95rad/R とした．

実験腫瘍の照射は，無麻酔空気中下で行い．1) $TD_{50}$（Tumor Dose 50%）assay の実験では移植腫瘍を含めた全身照射を，2) Tumor regrowth delay の実験では専用のプラスチック筒に入れ，足背の移植腫瘍のみに照射し，他の身体部位は鉛ブロックにて保護した．3）正常組織の皮膚反応の実験も2)と同様に照射した．

### 3. 使用薬剤及び投与法

薬剤は低酸素細胞増感剤としての




構造式を有する misonidazole を使用し，マウスへの投与は30mg/ml の割合で生食水に溶解したものを照射45分前に腹腔内に注入した．

### 4. 効果の判定法

a）$TD_{50}$ assay 法

本法は被移植マウスの半数に腫瘍を移植させしめるに必要な腫瘍細胞数を求めることによって腫瘍細胞生残率を得る方法である[6)]．すなわち，Tripan blue で生死を確認した腫瘍細胞を倍数希釈法にて4段階の異なる細胞数を含む希釈液を作製し，グループ分けしたマウスの両側胸部皮下に移植する．その後腫瘍の平均直径が10mm になった時判定し，90日間観察後各群の移植率に基づき logit 分析法にて $TD_{50}$値を算出し，照射による細胞の生存率を $TD_{50}$（非照射）/$TD_{50}$（照射）の比により求めた．本法では全て雌マウスを使用し，1実験につき16匹を要した．1点の $TD_{50}$値のデータを得る為には3～4回の実験を繰り返し，マウ

ス使用総数は約1,100匹であった．

2）Tumor regrowth delay 及び治癒率

足背部に移植した腫瘍が直径4.0±0.5mmに達した時，X線照射を行いその後の腫瘍体積の変化を片対数グラフによって表わした．測定はCaliber meterにて平均直径の計測を特定の1人が行い$4/3\pi r^3$の式によって腫瘍体積を算出し，腫瘍が消失したものについては照射後90日まで観察を行い，肉眼的に再発しなかったものを治癒とした．この実験では全て雄マウスを使用し，各群8匹について行い総数は約180匹を要した．

c）正常組織に対する効果判定

マウス正常下肢に照射を行い，腫瘍との比較の為に主に足背の皮膚における影響を調べた．判定はDenekamp, Field等の基準を参考にしてTable 1を作製し，これに従って行った．

## III. 実験結果

### 1. $TD_{50}$ assay 法

Fig. 1は扁平上皮癌（実線）及び線維肉腫（破線）における放射線単独群，misonidazole併用群の生残曲線を示したものである．2者の放射線感受性を比較する為に，パラメータとしてグラフより放射線単独群の$D_0$を求めると，扁平上皮癌の場合第1相で160rad(1.6Gy)，第2相で320rad(3.2Gy)であるのに対して，線維肉腫では扁平上皮癌程ではないが第1相で550rad(5.5Gy)，第2相で約950rad(9.5Gy)と放射線抵抗性であることがわかる．misonidazoleによる$D_0$の変化は扁平上皮癌の場合1.0mg/g併用の第1相が120rad（1.2Gy）第2相が260rad（2.6Gy）と大きく感受性が向上していたが，線維肉腫では550rad(5.5Gy)以下にはならなかった．グラフ中，曲線が2相性を示す意義については第1相は主に腫瘍中のoxic cellの放射線感受性を第2相は主にhypoxic cellの放射線感受性を反映し，2つの腫瘍がhypoxic cellを含むことを明らかにしている[7]．また薬剤併用照射群における2相性の傾きが変わる部位の線量は，扁平上皮癌の場合0.5mg/g併用群で600rad（6Gy）付近，1.0mg/g併用群で900rad（9Gy）付近と，また線維肉腫の場合1.0mg/g併用群で一相

Table 1　Early skin reaction scores

| | |
|---|---|
| 0 | no detectable change |
| 0.5 | doubtful if different from normal |
| 1.0 | definite but slight reddening |
| 1.5 | severe reddening with swelling or dry desquamation |
| 2.0 | moist desquamation in one small area (usually between the toes) |
| 2.5 | breakdown of a large area and/or toes stuck together |
| 3.0 | breakdown of entire skin of foot with moist exudate |

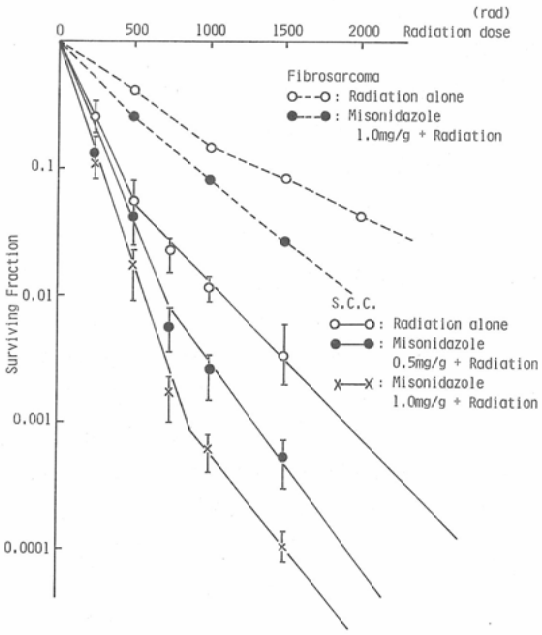



Fig. 1　Surival of clonogenic squamous cell carcinoma and fibrosarcoma for radiation alone and misonidazole as detemined by $TD_{50}$ assay

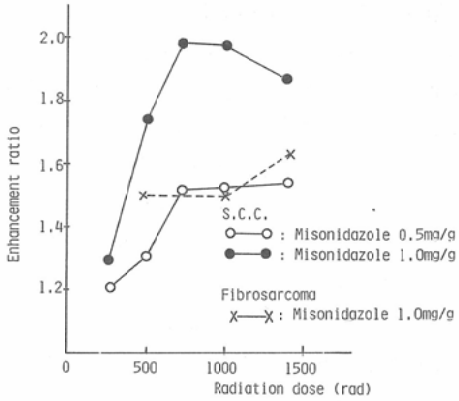



Fig. 2　Dose-enhancement relationship of misonidazole for squamous cell carcinoma and fibrosarcoma

性となっており薬剤の併用によりhypoxic componentの減少が認められた．

Fig. 2は各線量時における薬剤の増感効果を調べる為に，薬剤併用時に各線量における生残率と同じ生残率を示す単独照射時の線量比をFig. 1から求めることにより得たグラフである．misonidazoleの増感効果は，扁平上皮癌の場合0.5mg/g併用では低線量域（500rad（5Gy）及びそれ以下）で1.2～1.3，高線量域（500～600rad（5～6 Gy）以上）で1.4～1.5となり，1.0mg/g併用時では同様に1.3～1.7及び1.9～2.0と高線量域で高い増感効果が得られた．線維肉腫の場合は1,000rad（10Gy）以下では1.5，1,500rad（15Gy）付近では1.6～1.7の増感率が得られた．

**2. Tumor regrowth delay及び治癒率の成績**

Fig. 3は線維肉腫の足背部移植腫における照射後の体積変化を表わしたものである．3,000rad（30Gy）や，4,000rad（40Gy）の線量でも，腫瘍の抑制効果は乏しく，またこの様なtypeの腫瘍に低酸素細胞増感剤を併用しても効果は認められるものの，制禦は困難であることが予想される．

次に分割照射法による低酸素細胞の動態を考慮して腫瘍抑制効果の違い及び低酸素細胞増感剤の

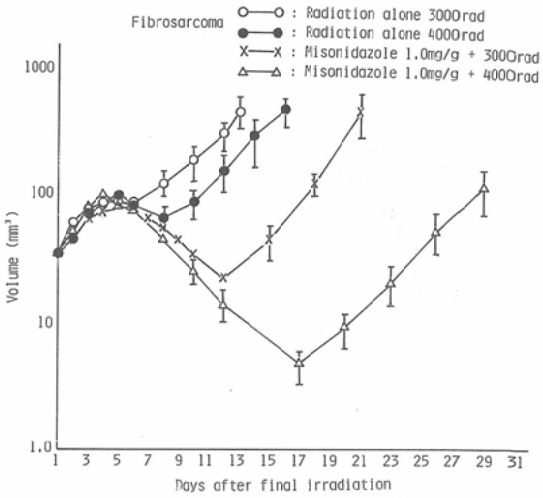



Fig. 3　Regrowth curves for fibrosarcoma irradiated with 3000rad, and 4000rad alone, or with 1.0 mg of misonidazole. Bars represent S.D.

至適投与法を検討する為にTable. 2に示した一連のスケジュールで実験を行った．いずれの群も総線量は2,000rad(20Gy)，照射期間は5days/w，薬剤の1マウス当りの総投与量は1.0mg/gとした．

Fig. 4は線維肉腫における1回照射，均等照射

Table 2　Schedule of the experiments with dose fractionation of x-ray and misonidazole treatment. (total dose 2,000rad)

| Experimental Group \ Day | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Group I | | 400rad | 400rad | 400rad | 400rad | 400rad |
| Radiation alone | :A | ↯ | ↯ | ↯ | ↯ | ↯ |
| Misonidazole + Radiation (1.0mg/g) | :B | 0.2mg/g | 0.2mg/g | 0.2mg/g | 0.2mg/g | 0.2mg/g |
| | :C | | 0.5mg/g | | 0.5mg/g | |
| | :D | | | | | 1.0mg/g |
| Group II | | 667rad | | 667rad | | 667rad |
| Radiation alone | :A | ↯ | | ↯ | | ↯ |
| Misonidazole + Radiation (1.0mg/g) | :B | 0.33mg/g | | 0.33mg/g | | 0.33mg/g |
| | :C | 0.5mg/g | | | | 0.5mg/g |
| | :D | | | | | 1.0mg/g |
| Group III | | 850rad | 100rad | 100rad | 100rad | 850rad |
| Radiation alone | :A | ↯ | ↯ | ↯ | ↯ | ↯ |
| Misonidazole + Radiation (1.0mg/g) | :B | 0.2mg/g | 0.2mg/g | 0.2mg/g | 0.2mg/g | 0.2mg/g |
| | :C | 0.5mg/g | | | | 0.5mg/g |
| | :D | | | | | 1.0mg/g |

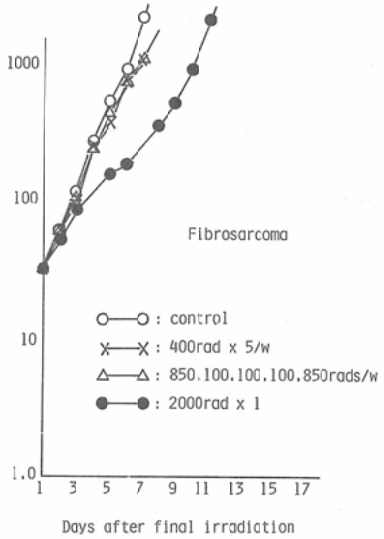



Fig. 4　Regrowth curves for fibrosarcoma irradiated with various schedules.

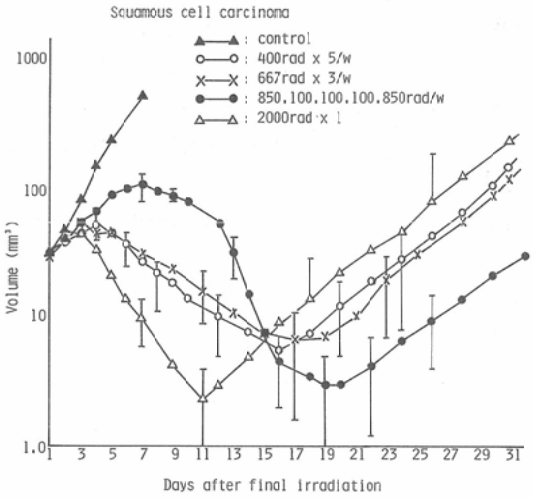



Fig. 5　Growth curves for WHT/H% mouse squamous cell carcinoma irradiated with 3 kinds of dose fractionation schedules without misonidazole Bars represent S.D.

及び不均等照射の結果である．この腫瘍では2,000 rad(20Gy)を1回に照射したものでは軽度の抑制効果を認めたが，分割の場合はいずれも照射効果は殆んど消失していた．

Fig. 5は同様に扁平上皮癌における結果を示したものである．腫瘍体積の変化はGroup Ⅰと Group Ⅱの均等分割照射群では照射開始後3～4日目に最も増大し，その後16～17日目まで縮少を続け，再び増大を示すといった類似の曲線を呈していた．一方，Gsoup Ⅲの不均等分割照射群ではregrowth curveは前2者と異なり増大のピークが遅れ照射開始後7日目となり，またそのピークも高いが，以降の縮少は急峻であり照射後20日目頃に最小となった．3者の比較より腫瘍抑制効果は明らかにGroup Ⅲの不均等分割照射群

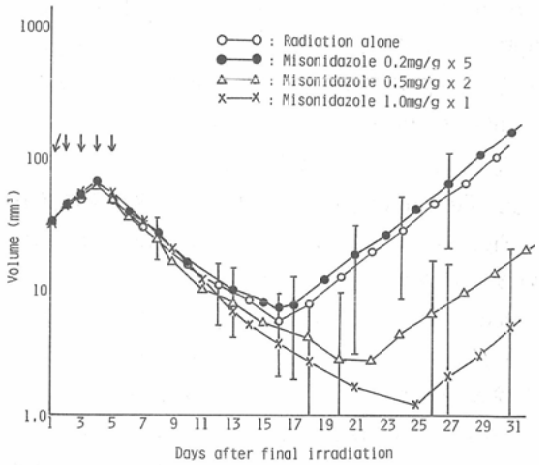



Fig. 6　Regrowth curves for WHT/Ht mouse squamous cell carcinoma irradiated with or without misonidazole. The detailed methods of experiment were shown in Table 2

a) Experimental Group I: 400×5/week Bars represent S.D.

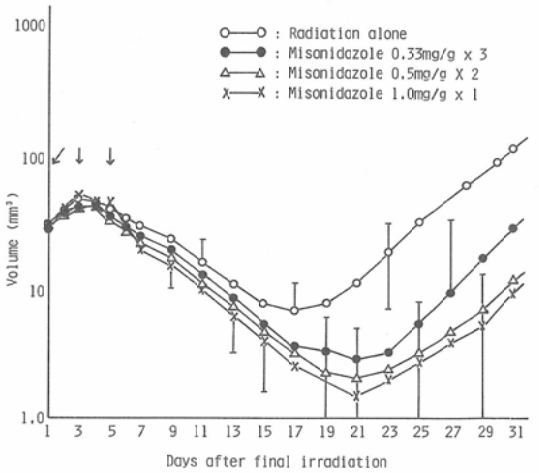



Fig. 6　b) Experimental Group II: 667rad×3/week Bars represent S.D.

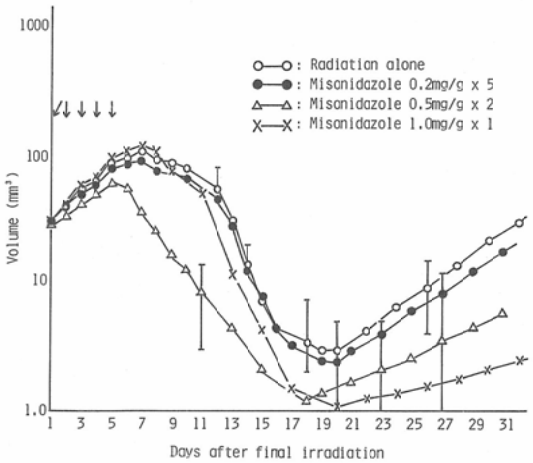



Fig. 6 c) Experimental Group III:850, 100, 100, 100, 850rad/week Bars represent S.D.

が優れていた．2,000rad (20Gy) を分割せずに1回照射した場合は照射直後の腫瘍の縮少は速いが再増大も早期より始まり，全体の経過を通じてみると分割照射の方が良好であった．

Fig. 6 a, b, c は Table 2 の照射スケジュールにおける group 別の tumor regrowth curve である．いずれの group でも薬剤1.0mg/g の総量を照射最終日に併用したものの増感効果が優れ，分割回数が増え薬剤の1回投与量が少なくなるにつれて効果が減少した．全体を通じて最も tumor regrowth delay を示したものは Group III の不均等分割照射群の照射最終日に薬剤1.0mg/g 総量を併用したものであった．

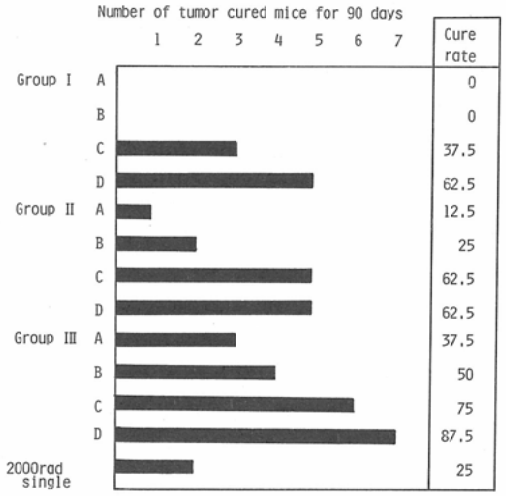



Fig. 7 90days cure rates for WHT/Ht mouse squamous cell carcinoma after irradiation with single or 3 different dose fractionation schedules of 2000rad

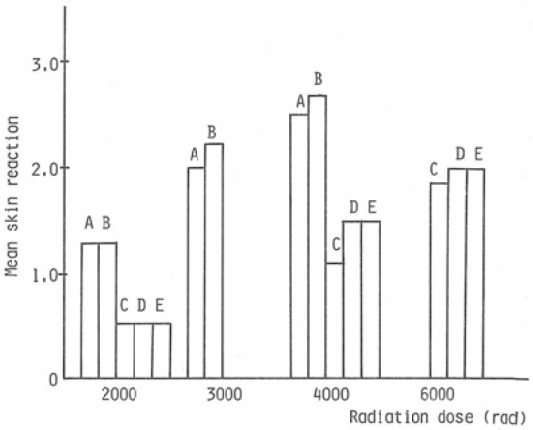



Fig. 8 Dose response for early skin reaction after irradiation of X-ray with or without misonidazole

A: Single dose, radiation alone, B: Single dose, combined with misonidazole 1.0mg/g, C: 400rad × 5/week, D: 667rad × 3/week, E: 850, 100, 100, 100, 850rad/week

Fig. 7 は扁平上皮癌の同実験における90日間の治癒状態を観察した結果である．治癒率も tumor regrowth delay に比例し，不均等分割照射群が均等分割照射群に比べて明らかに優れていた．低酸素細胞増感剤1.0mg/g を使用しても，Group I 400rad(4Gy)×5/W の照射分割法に5回分割投与する併用では治療率は0％であった．しかし，Group III の不均等分割射群では照射単独でも37.5％の治癒率が得られ，薬剤を照射最終日に1回併用すると87.5％と高い治癒率が得られた．

### 3. 正常組織における成績

Fig. 8 は1回照射における放射線単独照射群と misonidazole 併用照射群，および各分割照射群の正常組織の比較を早期皮膚反応で行った結果である．skin score の作製に際しては皮膚反応が最高に達した時を指標とした．単独照射群と薬剤併用群との間に差を認めず，また分割照射群においても400rad (4Gy)×5/W の照射群で若干反応が軽微である程度で3者の間には skin score に

現われる様な差を認めなかった．

## IV. 考　　察

放射線治療成績を高める工夫として，近年欧米のみならず本邦においても低酸素細胞増感剤と呼ばれる薬剤，なかでも2-nitroimidazole化合物であるmisonidazoleについては広く臨床試験が行なわれている[8)~11)]．この理論的背景として全ての哺乳動物細胞の放射線感受性は無酸素ないし低酸素の状態では通常酸素分圧状態に比し1/2～1/3に低下し，低酸素細胞の存在が放射線抵抗性の要因のひとつとして考えられている．しかし臨床家の一部には高圧酸素下放射線療法，5％$CO_2$＋95％$O_2$混合ガス吸入照射等の導入でも治療成績は向上せず，臨床治療における酸素効果の意義を疑問視する意見も生じている[2)12)13)]．この原因として高圧酸素下における毛細血管挛縮による組織循環効率の低下，分割様式の問題などが挙げられているが，人癌におけるhypoxic fractionの割合やreoxygenationの過程を充分に吟味することなく基礎的知見を臨床応用に導入している事も大きな要因をなしている様に思われた．著者らは低酸素分圧下でのみ増感剤として働く低酸素細胞増感剤を用いて各々の酸素効果の占める意義を検討した．その結果は前述の如く肉眼的に壊死を伴う扁平上皮癌の場合は500rad(5Gy)以上の照射線量でmisonidazoleを併用することにより，$D_0$を第1相で160rad（1.6Gy）から120rad（1.2Gy），第2相で320rad（3.2Gy）から260rad（2.6Gy）まで変化させることが可能で，この様な種類の腫瘍では低酸素細胞を克服することで放射線療法による治癒の可能性が示唆されている．一方肉眼的には壊死を伴わない線維肉腫でもmisonidazole 1.0mg/gの併用により$TD_{50}$法で$D_0$の減少は認められ，増感効果はあるものの扁平上皮癌の一回照射群よりも$D_0$を減少させることは出来ず，この様な種類の腫瘍は酸素効果の対策を試みても実際の治療成績を改善させることは困難であろう．又，全ての生残曲線において$D_0$の減少を認めるが，これはmisonidazole自体の毒性に起因すると考えられる．

次に低酸素細胞の動態を考慮した不均等分割照射法の実験を行い，同時に不均等分割照射における低酸素細胞増感剤の投与時期を検討した．不均等分割照射の有用性は臨床的には一部腫瘍について検討されている[14)~18)]．我々の実験結果はこれらを裏付ける結果を示し，照射単独でも通常分割照射法に比較して不均等分割照射法が優れていた．又，不均等分割照射におけるmisonidazoleの投与時期については，不均等分割照射法の照射最終日にmisonidazole 1.0mg/g総量を併用したものでは治癒率が著明に向上していた．これらの事実は不均等分割照射法では通常の分割照射法に比べて良好にreoxygenationを生じさせ得るが，それでも低酸素細胞が残存する為であろうと推定される．従って現時点では低酸素細胞を薬剤の許容範囲内で有効に除く為には，不均等分割照射によってreoxygenationをできるだけ生じさせた後に残存する低酸素細胞にmisonidazoleを利用する様な照射スケジュールを各々の腫瘍に対して用いることが重要だと考えられる．

misonidazoleの正常組織に対する影響については増感効果は認められず，腫瘍に対する増感率はそのままtherapeutic gain factorに相当すると思われた．

## V. 結　　語

WHT/Htマウスに自然発生し，その後累代移植を続けている扁平上皮癌と線維肉腫の2種類の組織型の異なる実験腫瘍について腫瘍間における酸素効果の相違を中心に検討した．

生残曲線よりみたmisonidazoleの増感効果は扁平上皮癌の場合，低線量域で0.5mg/g使用の場合1.2～1.3，1.0mg/g使用の場合1.3～1.7であり，高線量域では0.5mg/gで1.4～1.5，1.0mg/gで1.9～2.0であった．また$D_0$値を1.0mg/g使用で第1相120rad（1.2Gy），第2相で260rad（2.6Gy）に減少させることができ治療率の向上が認められた．一方，線維肉腫でも1.0mg/gの使用で1.5の増感効果を得ることができるものの$D_0$値は550rad（5.5Gy）以下とはならず，この様な腫瘍には酸素効果は直接的には治癒に結びつかないと思われた．

扁平上皮癌では，均等分割照射法と不均等分割

照射法の比較では著明に後者の治療効果が優れていた．また種々の照射法とmisonidazole 1.0mg/gを組み合わせた実験では，併用法によって0～87.5%と治癒率の違いを認め，不均等分割照射最終日に1回大量投与をしたものが最も成績が良好であった．又，正常組織についてはmisonidazoleの増感効果を認めなかった．

今後臨床的にも低酸素細胞増感剤な不均等分割照射法を試みる時には十分に各々の腫瘍にとってどの程度，酸素効果がcriticalに働いているかを解明する必要があると考えられた．

本論文の要旨は第87回および第92回日本放射線学会九州地方会，第39回日本医学放射線学会生物部会にて発表した．

## 文　献


1) Glassburn, J.R., Bready, L.W. and Plenk, H.P.: Hyperbaric oxygen in radiation therapy. Cancer, 39 : 751—765, 1977
2) 重松　康，真崎規江，井上俊彦，宮田叔明，池田恢，渕　端孟：高圧酸素下放射線治療の臨床的評価．癌の臨床，24：876—882，1978
3) Inch, W.R. and McCredie, J.A.: Effect of breathing 5% carbon dioxide and 95% oxygen at atomospheric pressure on tumor radiocurability. Acta Radiol., 4 : 17—25, 1966
4) 池田道雄，田崎瑛生：大気下混合ガス（95%$O_2$＋5%$CO_2$）吸入下照射の経験．癌の臨床，24：871—875，1978
5) 坂本澄彦：放射線療法における酵素効果の生物学的意義とその限界．癌の臨床，20：56—58，1974
6) Hewitt, H.B.: The quantitative transplantation of sarcoma 37 into subcutaneous air pouches in mice. Brit. J. Cancer, 10 : 564—569, 1956
7) Urtrasum, R.C., Brand, P. and Chapman, J.D.: Phase I study of the nitroimidazole Ro-07-0582: A specitic radiosensitizer of hypoxic tumor cells. Abstracts of paper for the Twenty-fifty Meeting of Radiation Research Sociaty. pp. 101—102, 1977, San Yuan, Puerto Rico
8) Gray, A.J., Dische, S., Adsmes, I.R. and Thomlinson, R.H.: Testing of the radiosensitizer Ro-07-0582. I,II, III. Clin. Radiol., 27 : 151—174, 1976
9) McNally, N.J., Denekamp, J., Sheldon, P., Flockjart, I.R. and Stewart, F.A.: Radiosensitization by misonidazole. The importance of timing and tumor concentration of sensitizer. Radiation Research, 73 : 568—580, 1978
10) Denekamp, J., McNally, N.J., Fowler, J.F. and Joiner, M.C.: Misonidazole in fractionated radiotherapy : Are many small fraction best ? Br. J. Radiol., 53 : 981—990, 1980
11) Frildman, M.: The Biological and Clinical Basis of Radiosensitivity. pp. 548—560, 1974, Charles C. Thomas, Springfield, III, 1974
12) Howes, A.E.: Reoxygenation during fractionated irradiation. [In] Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiation Therapy. pp. 234—241, 1970, Brookhaven National Laboratory
13) Howes, A.E.: An estimation of changes in the proportions and absolute numbers of hypoxic cells after irradiation of transplanted $C_3H$ mouse Mammary tumors. Br. J. Radiol., 42 : 441—447, 1969
14) 阿部光幸，小野山靖人，藪本栄三，西台武弘，浜川純一，灘井智代子：肺癌放射線治療成績の改善に関する研究．日医放会誌，37：325—334，1977
15) 鎌田力三郎，浦橋信吾，栗原龍太郎，中条秀夫，阿部光幸，百々義広，西台武弘，網野三郎，阿部公彦，川名弘二：不均等分割照射法．癌の臨床，25：1233—1242，1979
16) Iechhorn, H.J.: Different fractionation schemes tested by histological examination of autopsy specimecs from lung cancer patients. Br. J. Radiol., 54 : 132—135, 1981.
17) Eichhon, H.J. and Lessel, A.; Kliniche U ntersuchungen uber Bedentung Unterschiedlicher Fraktion Inurgsrhythmen fur die Strahlentherapie. Radiologia. Radiotherapia., 16 : 437—441, 1975
18) 安永忠正：Hypoxic cell sensitizer Ro-07-0582の放射線増感効果，並びに不均等分割照射法によるreoxygenationに関する実験的研究．熊本医学会誌，53(4)：187—204，1979