



Title	実験腫瘍に対する放射線生物作用の時間因子について 第2篇 線量と間隔因子
Author(s)	萩野, 敬一郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1965, 25(1), p. 14-21
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16622
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

実験腫瘍に対する放射線生物作用の時間因子について

第2篇 線量と間隔因子

岡山大学医学部放射線医学教室（主任 山本道夫教授）

荻野敬一郎

(昭和39年12月14日受付)

Influence of Time Factor on Biological Effects of X-Irradiation

on Mice Bearing Solid Type Ehrlich's Carcinoma

Part II

Effect of Doses and Intervals on Response to Radiation

By

Keichiro Ogino

Department of Radiology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Michio Yamamoto)

Solid type Ehrlich's carcinomas inoculated into the right legs of Cb mice were treated with doses of 10,000r (large dose), 5,000r (medium dose) and 2,500r (small dose) of x-rays at three different fractionations, as shown schematically in Figures 2, 3, 4, consisted of irradiation at intervals of seventy-two hours with large, medium and small doses (72 h L, 72 h M, 72 h S), irraidaion at intervals of twnty-four hours with large, medium and small doses (24 h L, 24 h M, 24 h S) and distributed daily irradiation with large, medium and small doses (Dist L, Dist M, Dist S).

In survival rate, treatment with medium dose at intervals of 72 hours gave the best result and irradiation at intervals of 24 hours prolonged the life span in proportion to doses, while three different doses in distributed daily irradiation gave almost the same effect (Table II & Fig. 1). Tumors in size were controloed in proportion to doses. In each dose tumor response was greater for irradiation at intervals of 72 hours than for distributed daily irradiation and the most for irradiation at intervals of 24 hours (Table III & Figs. 2, 3, 4). Examination of the blood on 31 days after transplantation of the tumors disclosed that white cell count was reduced by treatment with large dose and that red cell count and amount of hemoglobin remained higher level for large dose, while control animals showed marked anemia (Table IV & Figs. 5, 6). Activity of succinic dehydrogenase system of the liver inhibited in proportion to doses (Table V & Fig. 7).

Based on these findings, it is reasonable to presume that moe widely spaced fraction with adequate doses have the advantages such as better tumor response and better general tolerance of the treatment, in radiation therapy in malignant tumors.

緒 言

放射線の生物作用は線量に関係すると同時に分

割照射では照射の時間間隔によつても非常な差異を生ずる。これは細胞の放射線感受性が細胞分裂

の時期によって変化すること^{1,2)}、照射によつて細胞の機能は低下すると共に放射線感受性も低下し、その回復を待つて次の照射が行なわれるならば同一線量でより強い作用を生ずるためと考えられる³⁾。放射線治療の際、散乱線等による全身の被曝線量は単位体積当たりについてはわずかであつても全身の受ける容積線量は無視出来ない。しかも単位体積当たりの線量は少いので細胞の放射線感受性の低下は起らないか起つたとしても早期に回復するが、大線量を照射された腫瘍細胞は感受性の回復に長時間を要する。このような関係が成立つならば、適切な間隔で行なわれた治療の障害は一定であつても腫瘍に対しては強い作用をもたらすことになる。

著者は第1篇⁴⁾においてマウスの下腿皮下に移植した結節型 Ehrlich 癌に時間間隔を異にした総線量 5,000 r の X 線局所照射を行ない、72時間間隔で照射したもののが優れた延命効果を示すことを明らかにした。しかしながら、最適照射間隔は線量によつても変化すると考えられるので^{5~8)}、本篇においては線量と間隔因子の関係を延命効果および腫瘍の発育抑制についてだけでなく全身に及ぼす影響についても観察したいと考える。

実験は材料および方法共第1篇⁴⁾と同様に行なうこととし、全身に及ぼす影響については放射線に敏感に反応する血液および生体の生命維持にとって重要な臓器である肝組織について代謝に必要な energy の大部分を供給する呼吸酵素中代表的な SH 酵であるコハク酸脱水素酵素の活性度を調べた。

実験材料ならびに実験方法

1) 実験動物 Cb 純系マウスの 4 ~ 6 週令、体重約 20 g の雄を用いた。飼育には実験動物中央研究所製固型飼料 EC 2 と水道水を用い、室温は 20 °C ± 5 °C の範囲に保つた。

2) 腫瘍の移植 第1篇⁴⁾で詳述した方法により Ehrlich 腹水癌細胞 30×10^4 個を右下腿皮下に移植し、移植後 7 日目に照射を開始した。

3) 照射方法 照射条件は管電圧 200 kVp、管電流 25mA、濾過板 0.5mmCu + 0.5mmAl、距離 50cm、半価層 Cu 1.37mm、線量率 74.9r/min. とした。照射時マウスは右脚のみ引出せるよう角に孔を開けた鉛の箱に入れ、足関節にかけた糸にて

腫瘍を出し固定した。これにより右脚以外は 3 mm の鉛板によつて保護され、実測の結果 5,000 r の局所照射で全身の被曝線量は約 60 r であった。

4) 組分け 実験は照射群 9 群と担癌非照射の対照群および無処置の正常群について行なつた。照射群は次に示す 3 通りの分割方法の各に総線量 10,000r (large dose), 5,000r (medium dose), 2,500 r (small dose) を照射した。

72 時間間隔照射群 (線量に従つて 72hL, 72hM, 72hS, と略記する) 総線量の $1/10$ 宛 24 時間間隔で 3 回、その後は 72 時間間隔で 7 回照射し、24 日間で照射を終了する、24 時間間隔照射群 (線量に従つて 24hL, 24hM, 24hS, と略記する) 総線量の $1/10$ 宛 24 時間間隔で照射し、10 日間で照射を終了する。

分配照射群 (線量に従つて分配 L, 分配 M, 分配 S と略記する) 総線量の $1/10$ 宛 24 時間間隔で 3 回、その後は総線量の $1/30$ を同じく 24 時間間隔で照射し、24 日間で照射を終する。

5) 延命効果および腫瘍直径の測定 照射 9 群と対照群各 10 匹合計 100 匹の動物について移植後の生存日数および移植後 7, 15, 20, 25, 30, 35 日に第1篇⁴⁾に述べた方法で腫瘍の直径を測定した。

6) 血液検査 照射 9 群に対照群および正常群を加えた 11 群各 4 匹、合計 44 匹の動物について移植後 31 日目に赤血球数、血色素量および白血球数の測定を行なつた。採血には Ambrus 等⁹⁾ (1951) の報告を参考として、外側尾靜脈を尾尖部近くで切断し、最初の 1 滴をぬぐい取り続いて自然に流出する血液について J.H.S. の検定合格品 A, B 級の器具を用いて臨床検査と同様の方法で測定した。

7) 肝コハク酸脱水素酵素活性度の測定 前記 11 群各 4 匹、合計 44 匹の動物について移植後 31 日目に肝コハク酸脱水素酵素の活性度を水素受容体として neotetrazolium chloride を用い小田¹⁰⁾ (1958) の方法で測定した (Table I). 摘出した肝組織 100mg に pH 7.6 の 0.1 M phosphate buffer 2 ml を加え 10 ml glass homogenizer で肝の homogenate を作つた。基質液として 0.2M sodium succinate 液 2 ml および水素受容体として 0.2% neotetrazolium chloride 液 2 ml を取り、両者を混じたものと肝 homogenate を別

Table I. Colorimetric Estimation of the Activity of Succinic Dehydrogenase System with Neotetrazolium Chloride

Reaction medium:	
Substrate.....	Sodium succinate (0.2M) 2 ml
Hydrogen acceptor.....	Neotetrazolium chloride (0.2%) 2 ml
Fresh liver.....	100mg
Phosphate buffer (0.1M, pH 7.6) 2 ml homogenate 37°C
Reaction temperature:	37°C
Reaction time:	30min.
Stopping the reaction with 2 ml of 10% formalin solution	
Extraction of diformazan with 10ml of ether-acetone (1 : 1)	
Mesurement of optical density at 520mμ	

個に恒温槽に入れ、数分後37°Cに達した両液を混じて反応を開始し、30分後に10% formalin 液2 mlを加えて反応を停止した。生じた diformazan は Acetone-ether 等量混合液10mlを加え密栓を施し、1時間振盪して抽出した。得られた抽出液に蒸発分だけ acetone-ether を加えて正確に10 mlとし、島津光電分光度計 QR-50型にて波長 520 mμ に於ける吸光度を測定した。

実験結果

1) 延命効果 個々の動物の移植後生存日数および各群の平均値を Table II に、対照群に対する照射各群の延命日数を Fig. 1 に示した。移植

後の平均生存日数は対照群の 34.4 日に対し 72hM 群は 45.3 日で延命日数は 10.9 日となり最もよく、24hS 群は 平均生存日数 40.4 日で延命日数は 6.0 日となり最も劣っている。各分割方法別に線量との関係をみると Fig. 1 より明らかのように、72 群では 5,000r 照射したものが最もすぐれた延命を示し、24 群では延命日数は線量の増加と共にようになり、分配群では線量の相異による差はほとんど認められなかつた。

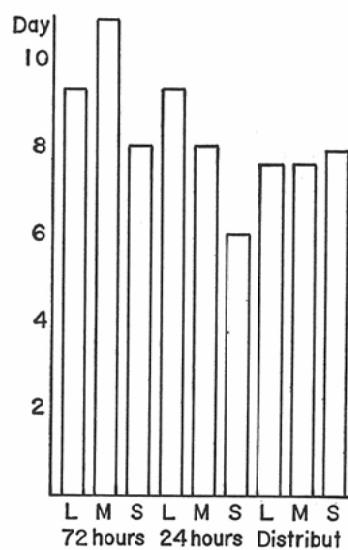


Fig. 1 Superiority of each irradiated group to the control group in the survival (from Table II).

Table II. Days of Survival in Respective Number, Mean and Superiority to the Control Animals

Group	Respective number												Mean	Super.
	72 h L	72 h M	72 h S	24 h L	24 h M	24 h S	Dist L	Dist M	Dist S	Control	72 h L	72 h M		
72 h L	37	39	41	43	43	45	46	47	47	49	43.7	9.3		
72 h M	39	41	42	43	45	46	47	48	50	52	45.3	10.9		
72 h S	36	37	39	40	40	43	45	47	48	49	42.4	8.0		
24 h L	38	39	40	41	42	43	45	47	50	52	43.7	9.3		
24 h M	37	38	39	40	41	41	44	47	48	49	42.4	8.0		
24 h S	33	35	37	38	40	41	44	45	45	46	40.4	6.0		
Dist L	37	38	38	40	42	43	43	44	47	48	42.0	7.6		
Dist M	37	38	39	40	41	43	44	44	46	48	42.0	7.6		
Dist S	36	37	38	40	43	43	44	47	47	48	42.3	7.9		
Control	31	32	32	33	34	35	35	36	37	39	34.4	—		

Table III. Mean Diameter of the Tumors on 7, 15, 20, 25, 30 and 35 Days after Transplantation

Group	7 days	15 days	20 days	25 days	30 days	35 days
72 h L	9.8	11.2	10.8	9.1	8.6	9.2
72 h M	9.7	12.2	13.0	13.5	14.6	16.8
72 h S	9.8	14.1	16.0	16.8	18.2	20.8
24 h L	9.7	10.1	9.5	8.1	7.6	7.4
24 h M	9.7	11.7	12.0	12.4	13.5	14.9
24 h S	9.7	13.4	14.5	16.0	17.8	19.7
Dist L	9.7	10.6	11.1	10.3	10.0	11.2
Dist M	9.6	12.2	13.4	15.0	16.5	18.4
Dist S	9.7	13.7	16.2	17.6	19.0	21.4
Control	9.7	15.2	18.6	21.4	23.1	—

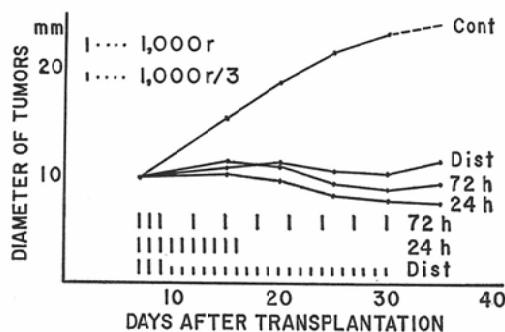


Fig. 2 Growth curves of the tumors irradiated with total dose of 10,000 r and schematic representation of irradiation plans. The long sticks indicate irradiation with 1,000 r and the short with one third of 1,000 r (from Table III).

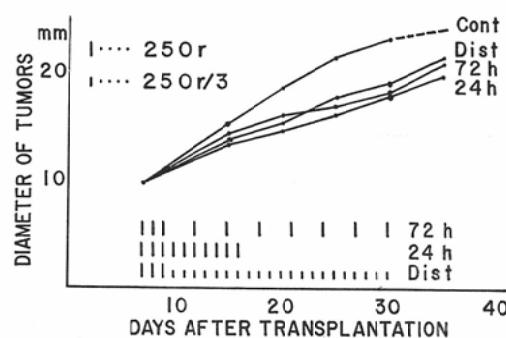


Fig. 4 Growth curves of the tumors irradiated with total dose of 2,500 r and schematic representation of irradiation plans. The long sticks indicate irradiation with 250 r and the short with one third of 250 r (from Table III).

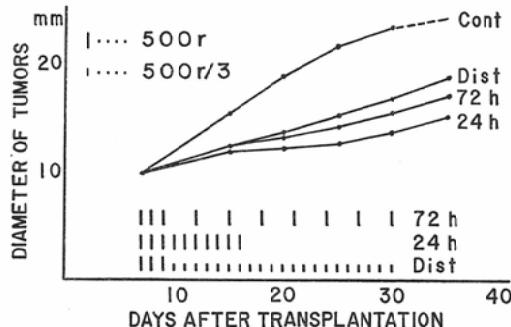


Fig. 3 Growth curves of the tumors irradiated with total dose of 5,000 r and schematic representation of irradiation plans. The long sticks indicate irradiation with 500 r and the short with one third of 500 r (from Table III).

2) 腫瘍直径 肿瘍直径は Table III および Figs. 2, 3, 4 に示す通りで、大線量を照射する程強く発育を抑制すると同時に、同一線量を照射した場合は各線量とも 24群が最も強い抑制を示し、72群がこれに次ぎ、分配群は最も弱つた。

3) 血液検査 赤血球数および血色素量は、それぞれ Tables IV, V および Figs. 5, 6 に示した。赤血球数と血色素量は大体平行した変化を示し、大線量を照射したものに変化が少なく、担癌非照射の対照群が最も強い障害を示し、同一線量を照射したものと比較すると 24群の障害が強かつた。

白血球数については、採血時自然に流出する血流量が少なく、圧迫したりしづり出したりすると

Table IV. Red Blood Cell Count on 31 Days after Transplantation

Animal No.	1	2	3	4	Mean
72 hours L	610	723	748	685	692
72 hours M	772	769	866	761	792
72 hours S	625	768	747	784	731
24 hours L	566	592	751	683	648
24 hours M	652	516	523	608	575
24 hours S	265	240	324	456	321
Distribut L	751	830	709	768	765
Distribut M	786	742	667	703	725
Distribut S	615	564	705	644	632
Control	359	291	420	332	351
Normal	782	1071	903	886	911

Table V. Amount of Hemoglobin on 31 Days after Transplantation

Animal No.	1	2	3	4	Mean
72 hours L	84	91	85	96	89
72 hours M	82	78	85	74	80
72 hours S	71	77	66	69	71
24 hours L	81	79	88	80	82
24 hours M	72	70	76	67	71
84 hours S	61	58	56	64	60
Distribut L	88	78	82	73	80
Distribut M	80	78	75	74	77
Distribut S	74	69	70	64	69
Control	46	34	36	37	38
Normal	102	112	109	100	106

白血球数は非常に高値を示すので、正確に測定出来ないものもあり表には示さないが、正常群の平均は8,752となり、10,000r照射したものは3,000以下のものもあり、5,000rでは5,000前後の値を示すものが多く、2,500rでは5,000より15,000の間にあり、対照群は正常値を上回るものが多く、30,000を越えるものもあつた。この白血球増加は血液像より増大した腫瘍の一部に起つた炎症に伴う反応ではないかと考える。分割方法による差は動物数が少なく、ばらつきが多いのではつきり認められなかつた。

4) 肝コハク酸脱水素酵素活性度 移植後31日の各群の酵素活性度を反応により生じた diformazan の吸光度で表わすと Table VI および

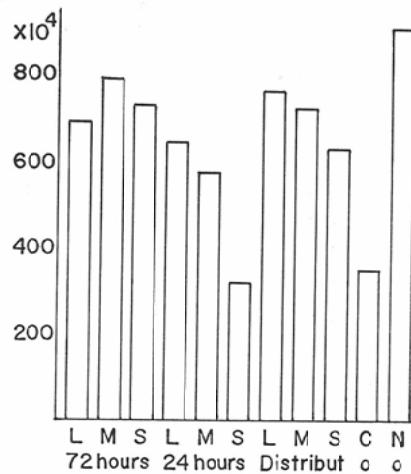


Fig. 5 Red blood cell count on 31 days after transplantation (from Table IV).

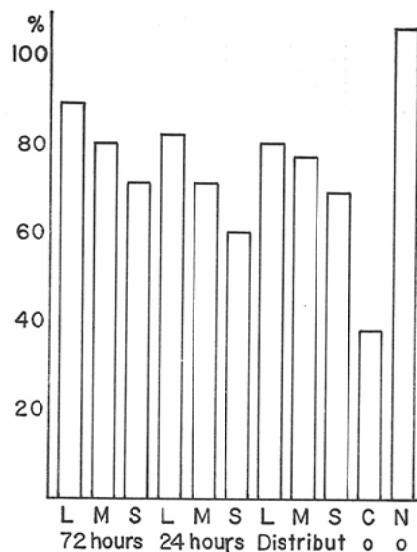


Fig. 6 Amount of hemoglobin on 31 days after transplantation (from Table V).

Fig. 7 の通りである。正常群の平均0.83に対し、対照群は0.74と低く、照射群はさらに低値を示したが照射各群の差は小さく、線量との関係では大線量を照射したものが障害も高度であり、同一線量を照射したものでは24群に強い障害が認められた。

Table VI. Activity of Succinic Dehydrogenase System of the Liver in Optical Density

Animal No.	1	2	3	4	Mean
72 hours L	0.53	0.48	0.59	0.46	0.52
72 hours M	0.51	0.60	0.54	0.62	0.57
72 hours S	0.73	0.62	0.48	0.63	0.62
24 hours L	0.45	0.54	0.52	0.42	0.48
24 hours M	0.61	0.56	0.42	0.53	0.53
24 hours S	0.37	0.65	0.54	0.54	0.52
Distribut L	0.46	0.54	0.43	0.53	0.49
Distribut M	0.58	0.66	0.54	0.52	0.58
Distribut S	0.63	0.52	0.58	0.66	0.60
Control	0.62	0.92	0.76	0.67	0.74
Normal	0.94	0.80	0.91	0.68	0.83

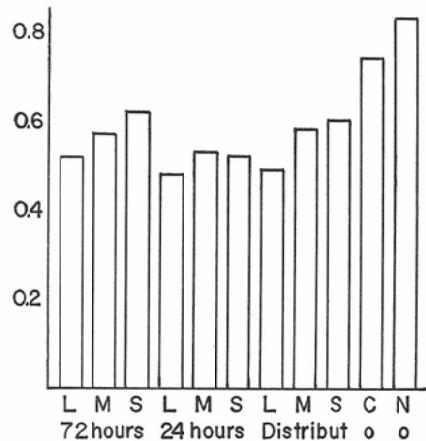


Fig. 7 Activity of succinic dehydrogenase system of the liver in optical density of diformazan on 31 days after transplantation (from Table VI).

考 按

放射線治療に伴なう全身障害で先ず問題になるのは血液障害であろう^{11,12)}。放射線の血液に及ぼす影響については非常に多くの研究がある^{13~15)}。赤血球数、白血球数はともに小線量では一時増加することもあるが、線量の増加に伴なつて著明な減少を示し^{16,17)}、血色素量も大体赤血球数に平行した変化を示すものと考えられる¹⁸⁾。又分割照射に於ける照射間隔の影響についても多数の研究があり、中村¹⁹⁾(1955)は家兔の白血球について連日照射よりも隔日に照射する方が減少は軽度で回復

も速いと述べている。

マウスに於ける血液の正常値は研究者によつてかなりの差がある。Gardner²⁰⁾(1947)の報告では赤血球数は Bagg albino 系の 700×10^6 から、DBA 系の $1,100 \times 10^6$ までおよび、血色素量は 12gm. より 17gm. (75%~106%), 白血球数は同一系統の平均値が 8,000 から 22,000 までの差があり、同一系統内でも 2 倍以上の個体差があることを示している。Russell 等²¹⁾(1951)によると赤血球数は C₃H 系の 879×10^6 から BALB/C 系の $1,504 \times 10^6$ まで、血色素量は 12.1gm. より 15gm. (72%~94%), 白血球数は C₃H 系の 5,070 より I 系の 11,620 の範囲にあると云う。著者の実験でも正常値は血色素量が Gardner の上限に一致するほか、大体中間の値を示した。

肝臓は放射線感受性の低い臓器と考えられている²²⁾。しかしこれは主として形態学的変化に基づいて云われたことで機能的には必ずしも感受性の低い臓器とは云えないとする報告も多い。最近では代謝の面から多くの研究がなされており^{23,24)}、コハク酸脱水素酵素について堀等²⁵⁾(1959)は 600r の全身照射により早期に 15~20 % の活性度低下を来たし、以後次第に回復すると述べている。著者の実験でも対照群に比べて照射群はいずれも活性度の低下を認めた。

今回の実験で照射は白血球数および肝コハク酸脱水素酵素活性度には障害的に、赤血球数、血色素量および腫瘍の大きさに対しては治癒的に作用したものと考えられる。こうした断片的な事実から直ちに延命効果を論することは困難であるが、延命は照射に伴う治療効果と障害のバランスによつて左右されることは容易に想像出来る。今回の実験は第1篇⁴⁾の結果と同様、総線量 5,000r を 72時間毎隔で照射したものが最もすぐれた延命効果を示した。これは適切な線量を適切な間隔で照射することの重要性を示すものである。そして Du Saut 等²⁶⁾(1958), Du Saut^{27,28)}(1962)(1964) および Barth 等²⁹⁾(1959) の実験を総合して考えると、悪性腫瘍の放射線治療は今日広く行なわれている連日照射よりも長い照射間隔で行われるべきでないかと思われる。また臨床的に

も Bostein³⁰⁾ (1964) は48~72時間々隔照射が全身障は害少なく腫瘍には効果的に作用することを指摘している。

結語

Cb 系マウスの下腿皮下に移植した結節型 Ehrlich 癌に総線量 2,500r, 5,000r, 10,000r の各線量を 3 種の時間々隔を異にした分割方法で局所に照射し、照射 9 群と担癌非照射の対照群について延命効果、腫瘍直径、血液所見および肝コハク酸脱水素酵素活性度を測定し次の結果を得た。

1. 照射 9 群の延命効果を比較すると、早期に照射を終了した 24 群は線量の増加と共に延命効果もよくなり、小線量を連日照射した分配群では線量の相異による延命効果の差はほとんど認められなかつた。そして 3 日間隔で照射した 72 群では 5,000r を照射したものが全照射群を通じて最もすぐれた延命効果を示した。

2. 腫瘍の発育は線量の多い程強い抑制を示し、同一線量を照射したものは各線量とも、24 群が最も強く、72 群、分配群の順となつた。

3. 白血球数は線量の増加に伴なつて減少したが、赤血球数と血色素量はほぼ平行した変化を示し、白血球とは逆に対照群に著明な減少が見られるのに対し、大線量を照射したものほど減少は軽度であり、同一線量では、72 群、分配群、24 群と漸次強い障害を示した。

4. 肝コハク酸脱水素活性度は線量の増加とともに低下し、同一線量では 72 群、分配群、24 群の順で漸次活性度は低下する傾向が見られた。

以上の結果より悪性腫瘍の放射線治療は適切な線量とともに適切な照射間隔によつて行なわれることが大切であり、照射間隔は一般に連日照射よりも 48~72 時間程度とするのが適当ではないかと考える。

稿を終わるに臨み御指導御校閲を賜わつた恩師山本道夫教授に深甚の謝意を表します。

本研究の要旨は第23回日本医学放射線学会総会において発表した。

文献

- 1) 貴家貞而：細胞分裂に及ぼすレ線の影響、日医放会誌、12, 8~20, 1952.

- 2) 小原準之輔：吉田肉腫腹水細胞の有糸分裂経過並びにそれに及ぼすX線の影響、日医放会誌、15, 624~639, 1955.
- 3) Scanson, P.W.: The effect of mitotic suppression and recovery after irradiation on time-dose relationships and the application of this effect to clinical radiation therapy. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 81, 433~455, 1959.
- 4) 萩野敬一郎：実験腫瘍に対する放射線生物作用の時間因子について、第1篇間隔因子と延命効果、日医放会誌、24巻10号に掲載予定。
- 5) Koller, P.C.: Effect of radiation on normal and malignant cell in man. Brit. J. Radiol., Suppl. I, 84~98, 1947.
- 6) Lasnitzki, I.: The effect of x rays on cells cultivated in vitro. Part II. Recovery factor. Brit. J. Radiol., 16, 61~67, 1943.
- 7) Tansley, K., Spear, F.G. & Glücksmann, A.: Effect of gamma rays on cell division in developing rat retina. Brit. J. Ophth., 21, 273~298, 1937.
- 8) Koller, P.C. & Smithers, D.W.: Cytological analysis of response of malignant tumours to irradiation as approach to biological basis for dosage in radiotherapy. Brit. J. Radiol., 19, 89~100, 1946.
- 9) Ambrus, J.L. et al.: Comparison of methods for obtaining blood from mice. Am. J. Pharm., 123, 100~104, 1951.
- 10) 小田琢三他：Neotetrazolium 塩による Succinic Dehydrogenase System の活性度測定法とその吟味、岡山医学会雑誌、70, 123~135, 1958.
- 11) 大谷崇男：癌患者に対するX線照射及び Telecobalt60 照射による末梢血液の変化と容積線量との関係、日医放会誌、19, 1829~1855, 1959.
- 12) 金田浩一：放射線治療の際の血液障害、日医放会誌、19, 1941~1944, 1959.
- 13) 楠口助弘、西田文作：生体内白血球に及ぼすレ線の影響に関する研究（第1報）、日医放会誌、12, 1, 30~40, 1952. 同（第2報）、日医放会誌、12, 2, 29~38, 1952.
- 14) 河野和夫：レ線再照射の家兎血液像に及ぼす影響、金沢医学叢書、57, 111~150, 1960.
- 15) 漆山欣志：微量X線の血液像に及ぼす影響、日医放会誌、19, 2115~2125, 1960.
- 16) 土肥三郎：レ線微量単一及び微量反覆放射の家兎血液並びに人血液に及ぼす影響に関する研究、金沢医学叢書、46, 1~60, 1958.
- 17) 白沢武：家兎レ線腹背照射に於ける鉛板による肝部防禦及び非防禦の血液学的影響に関する研究、金沢医学叢書、57, 151~180, 1960.

- る比較研究、金沢医学雑誌、46, 110—148, 1958.
- 18) 花岡謙助：硬レントゲン線の乳児血液性状に及ぼす影響、千葉医学雑誌、13, 2593—2670, 1935.
- 19) 中村浩之：エックス線の一定線量を諸種に分割照射した場合の末梢血液並に造血臓器の変化と恢復能に就て、東京慈恵会医科大学雑誌、71, 1065—1088, 1956.
- 20) Gardner, M.V. The blood picture of normal laboratory animals. A review of the literature 1936—1946. J. Franklin Inst. 243, 172—176, 1947.
- 21) Russell, E.S. et al.: Comparison of normal blood picture of young adults from 18 inbred strains of mice. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 78, 761—766, 1951.
- 22) Wilson, M.E. & Stowell, R.E.: Cytological changes following roentgen irradiation of liver in mice. J. Nat. Cancer Inst., 13, 1123—1137, 1953.
- 23) 草野治：放射線肝臓障害の研究、特にAlkaline Phosphataseに及ぼす影響について、日医放会誌、20, 550—575, 1960.
- 24) 柳沢融他：肝カタラーゼ活性度に及ぼすX線の影響、日医放会誌、13, 2766—2770, 1961.
- 25) 堀啓二他：X線とミトコンドリア酵素系、最新医学、14, 572—578, 1959.
- 26) Du Saut, L.A., Eyler, W.R. & Burns, W.M.: Studies of time-dose relationships: The effect of fractionation. Radiology., 71, 709—715, 1958.
- 27) Du Saut, L.A.: The influence of the time factor on the dose-response curve. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 87, 567—573, 1962.
- 28) Du Saut, L.A.: The influence of time-spacing of fractionations on response to radiation. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 91, 90—94, 1964.
- 29) Bartn, G., Böhmer, D. & Wachsmann, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Pausendauer bei Strahlentherapie bösartiger Tumoren. Strahlentherapie., 109, 599—608, 1959.
- 30) Bostein, C.: Reduced fractionation in radiation therapy. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 91, 46—49, 1964.