

Title	C3H/He マウス移植乳癌に対する 2MeV中性子線, X線の1回照射, および分割照射効果
Author(s)	恒元, 博; 久津谷, 譲; 小池, 幸子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1975, 35(12), p. 1116-1124
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16783">https://hdl.handle.net/11094/16783</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## CH/He マウス移植乳癌に対する 2MeV 中性子線, X線の1回照射, および分割照射効果

放医研臨床研究部 (主任: 梅垣洋一郎部長)

恒元 博 久津 谷譲 小池 幸子  
安藤 興一 古川 重夫

(昭和50年6月13日受付)

(昭和50年8月13日最終原稿受付)

### Effects of single or multifractionated irradiation with 2 MeV fast neutrons on C<sub>3</sub>H mouse mammary carcinoma"

Tsunemoto, H., Kutsutani, Y., Koike, S., Ando, K. and Furukawa, S.

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

---

Research Code No.: 407

---

Key Words: Fast neutron, C<sub>3</sub>H mouse mammary carcinoma, Fast  
neutron therapy, Dose distribution, Reoxygenation

---

Fast neutron therapy is under clinical trials at several radiotherapy centers, and is advocated by the radiobiological findings such as low oxygen enhancement ratio (OER). However, there are some problems, such as optimum treatment scheme or clinical indications, which should be solved before the routine application of fast neutrons.

A series of experiments was carried out to investigate the effect of single or fractionated irradiation of fast neutrons on tumor tissue. First generation isotransplants of a mouse mammary carcinoma which arose spontaneously in a female C<sub>3</sub>H mouse were used. Tumors were irradiated with 200 KV x-rays or 2 MeV fast neutrons. The latter was obtained by a van de Graaff generator by bombarding a thick Beryllium target with 2.8 MeV deuterons. Experimental assay method was the estimation of a growth delay time of irradiated tumors. Average growth delay times were plotted on a semilogarithmic graph as a function of dose and the relative biological effectiveness (RBE) was estimated.

RBE after a single dose irradiation increased with increasing dose, when tumors were irradiated under aerobic condition. RBE to produce a growth delay of 20 or 50 days was 2.6 or 3.1 respectively. On the other hand, if the irradiation was given under hypoxic condition, RBE to produce 10 or 20 days' delay was 3.5 or 3.1 respectively. For the fractionated dose irradiations, a treatment regime of 3 times a week was used, i.e., six equal doses were given in two weeks. The growth delay time after a single 600 rads of fast neutrons was 21.8 days while it prolonged to 24.6 days if the same total dose was given in 6 fractions. A similar result was observed after a larger neutron dose. On the other hand, fractionated x-ray doses were less effective than a single dose. The growth delay time was 60.1 or 40.6 days for tumors

irradiated with a single dose or six doses of 4800 rads.

These results might be interpreted by some features of high LET radiations that tumor cells irradiated with fast neutrons were capable of repairing sublethal damage less extensively than those irradiated with x-rays and that chronically hypoxic tumor cells might be sterilized more effectively by fast neutrons than by x-rays. The latter phenomenon might lead to extensive reoxygenation after neutron dose and thus the effectiveness of fractionated neutron doses.

## 緒 言

Stone<sup>24)</sup> によつて最初に試みられた速中性子線治療は、長期生存した患者の正常組織障害がかなり強烈であつたために中止されたが、その原因は、中性子線の物理的、あるいは生物学的性質の推定にかなり問題があつたためとされている<sup>22)</sup>。しかし、速中性子線の線量測定技術が進歩し、生物学的特徴が次第に明らかになるにつれて速中性子線治療は再認識され、現在 clinical trial の段階に入つた<sup>3)4)17)26)</sup>。速中性子線はX線と比較してOERは低く、速中性子線を照射された細胞のRepairはX線よりも障害されるなどの生物学的特徴を有し、これらの性質が有効に生かされてこそ速中性子線は有力な治療手段となり得る。

固形腫瘍に対する速中性子線の効果をX線と比較するとともに、臨床治療に近い分割スケジュールにおける速中性子線の治療効果を検討するために本研究を計画した。

## 研究方法

### (1) 実験動物および腫瘍：

8週齢の  $C_3H/He$  雄マウスを用い実験を行ない、実験腫瘍として  $C_3H/He$  自然発生乳癌の1世代移植腫瘍を用いた。すなわち、腫瘍を剔出し、細挫し、trocar techniqueにより腫瘍の細片を右側腹部皮下に移植し、腫瘍直径が8~10mmとなつた時にX線、あるいは速中性子線を照射した。

### (2) 照射技術：

X線照射は200KVp, TSD 40cm, HVL: 1.12 mmCu (0.5mmAl+ 1.5mmCu) の条件で行い、線量率は120R/min.であつた。rad/Rのconversion factorは0.95とした<sup>20)</sup>。

速中性子源として van de Graaff generator を用いた。すなわち、2.8MeVの加速重陽子を

Beryllium target に衝突させ  ${}^9Be(d,n){}^{10}B$  反応による mean energy 2.0MeV の速中性子線を用いた。速中性子線の線量率は8~10rads/min で、TSD 25cmで照射を行なつた。

2mm厚さの鉛板製の直径4cmの円筒型動物照射容器を作製し、腫瘍を照射筒外に露出させX線、速中性子線を照射した。

速中性子線照射の際には動物を収容した照射容器を厚さ20cmの Borated Paraffine で被うことにより動物を速中性子線より遮蔽し、腫瘍のみが直接速中性子線照射を受けるようにした、この実験配置において約15%の動物の速中性子線全身被曝を避けることができなかった。

X線線量は電子技術総合研究所で較正された Siemens universal dosimeter を用いて測定した。

速中性子線は速中性子線測定用対電離箱 (twin chamber) で測定した。また、硫黄ペレットを直接腫瘍に添付し、その  ${}^{32}S(n,p){}^{32}P$  反応を利用した放射化法により個々の速中性子線量を補正した。

### (3) 腫瘍の放射線効果の評価：

X線、速中性子線照射後 Caliper を用いて、少くとも週3回、縦、横、高さの3方向について腫瘍計測を行い、腫瘍容積を  $\frac{3}{4}a \times b \times c$  式 (a, b, c は3方向の腫瘍計測値) により算出して、その値を片対数グラフ上にプロットし、腫瘍の re-growth curve を作製した。

Fig. 1 に示すように、放射線を受けて縮小した腫瘍が再増殖し、再び照射時の大きさに達するまでの期間、すなわち growth delay-time T の長さを求め、その長短により放射線の腫瘍に対する効果を比較した。

#### a) 1回照射実験：

Table 1 Exerimnal design for fractionated irradiations of x-rays or fast neutrons. Effects for single doses and its six equal dose fractionations are compared.

		Mon.	Tues.	Wed.	Turs.	Fri.	Sat.	Sun.	Mon.	Tues.	Wed.	Turs.	Fri.
X-Rays	1	3000											
	2	500		500		500			500		500		500
	3	300	300	300	300	300			300	300	300	300	300
	4	4800											
	5	800		800		800			800		800		800
	6	4000											
Neutrons	1	600											
	2	100		100		100			100		100		100
	3	1000											
	4	170		170		170			170		170		170

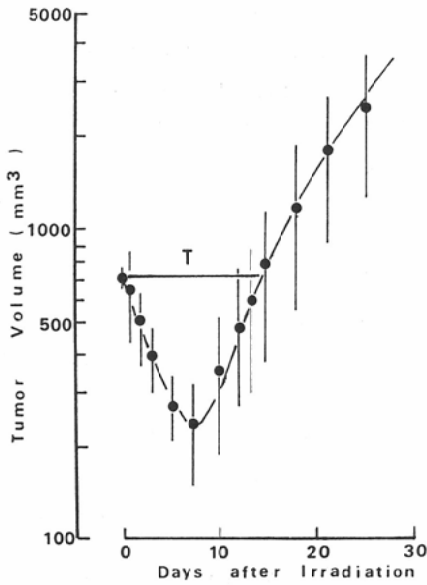


Fig. 1 A regrowth curve for  $C_3H$  mouse mammary carcinoma irradiated with 2000 rads of x-rays. "T" shows a growth delay time, which define the days required for the tumor to regrow to its initial volume.

X線,あるいは速中性子を動物が Air breathing (air) の状態,あよび腫瘍が Hypoxic な状態においてそれぞれ1回照射し, regrowth curve を作った. 腫瘍の Hypoxic 状態は照射10分前より腫瘍基部をクランプすることによることとした.

b) 分割照射実験:

Table 1 に示すように, 週3回の分割を基本と

し, 2週間実験を行なつた際の growth delay-time を, 各分割照射線量の total dose を1回照射した時と比較することにより, 腫瘍に対する分割照射効果を比較した. X線による分割照射実験には 300 rads を週5回, 2週間照射するスケジュールを追加した.

結果

$C_3H$  マウスの自然発生乳癌と, その in vivo 移植腫瘍の生長を比較すると, 移植乳癌の発育がはるかに速かなことはすでに Hawkes<sup>(1)</sup> の示すと

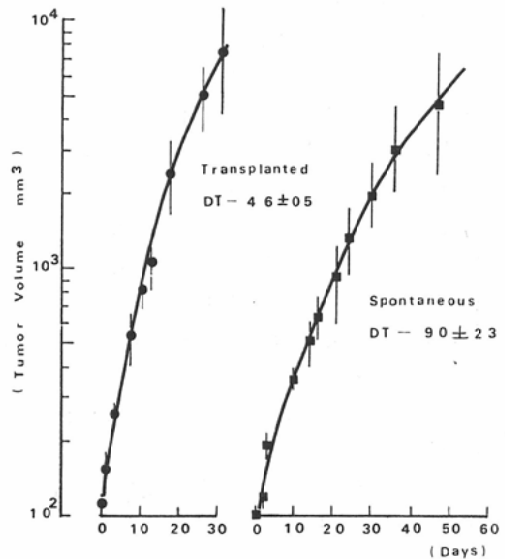


Fig. 2 Growth curves for spontaneous and transplanted  $C_3H$  mouse mammary carcinoma.

おりで、この実験においても自然発生乳癌、および1世代移植腫瘍の Doubling time はそれぞれ  $9.0 \pm 2.3$ 日、 $4.6 \pm 0.5$ 日となり移植した際には約4日間程速くなった (Fig. 2).

(1)  $C_3H/He$  移植乳癌の RBE :

速中性子線、X線を1回照射し、その delay-time を縦軸に、線量を横軸にプロットし、dose response curve を作った (Fig. 3).

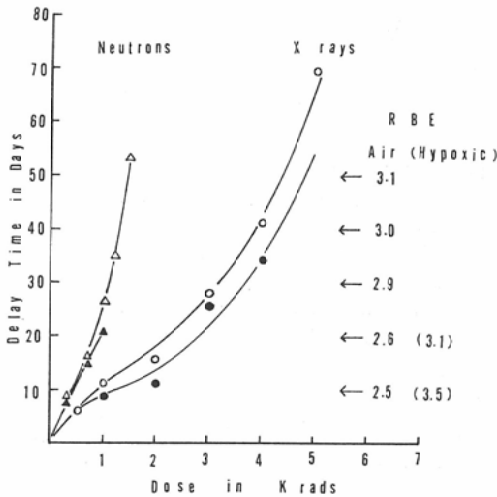


Fig. 3 Dose response curves for  $C_3H$  mouse mammary carcinoma, irradiated with 2 MeV fast neutrons or 200 KV x-rays under aerobic or hypoxic conditions. RBE values for each fraction are presented. Closed circles or triangles show the results, obtained under hypoxic condition.

X線の dose response curve は、丁度 1,000 rads 附近よりやや屈曲し、線量と効果との直線的な関係はくずれ、X線照射による効果は低下してくる。そして線量が4,000 rads よりさらに増加すると再び直線に近い効果関係がみとめられるようになった。反面、速中性子線による腫瘍の dose response はほぼ直線に近い。

速中性子線を照射した場合の腫瘍の dose response は Hypoxia, あるいは air breathing の場合でほとんど変りはなかつたが、X線を照射した場合、Hypoxia, および air breathing 双方の dose response curve は 500 rads 附近で別れ、Hypoxic 状態におけるX線の効果はやや低くなっている。

速中性子線の  $C_3H/He$  移植乳癌に対する RBE を Fig. 3 よりもとめると、air breathing 状態において delay-time が10, 20, 30, 40, 50日の場合、それぞれ 2.5, 2.6, 2.9, 3.0, 3.1となり、線量の増加とともにその値は大きくなった。一方、Hypoxia における RBE は delay-time が10日、20日を示す場合、それぞれ 3.5, 3.1の値を示し、air breathing 状態よりかなり大きな値を示した。

(2)  $C_3H/He$  移植乳癌に対する分割照射効果 :

速中性子線による分割照射効果はX線より大きいことが分つた。

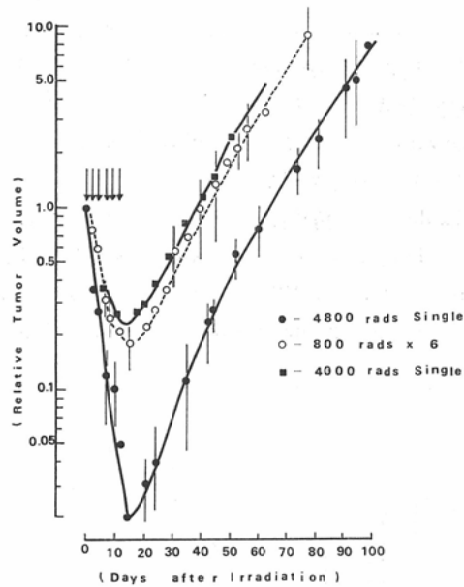


Fig. 4 Regrowth curves for  $C_3H$  mouse mammary carcinoma irradiated with a single or six fractionated doses of 4800rads x-rays. Regrowth curve for a single dose of 4000 rads x-rays is shown in this figure for comparison.

Fig. 4はX線 800 rads を月、水、金曜の週3回それぞれ照射し、それを2週間つづけた場合と、X線4,800 rads を1回照射した際の regrowth curve を示し、delay-time はそれぞれ 60.1日、40.6日となり、1回照射による delay-time は分割照射を行つた時より長い。そしてX線 4,000

rads 1回照射による delay-time 39.0日は 800 rads を 6回照射した場合のそれとはほぼ等しいことが示されている。

すなわち、X線 800 rads 照射する毎に約 130 rads に相当する効果が失われていると考えることもできる。

反面、速中性子線をX線と同じスケジュールで 6回分割照射し、その delay-time を比較すると、分割照射による delay-time は 1回照射の際よりも延長している。

Fig. 5 は速中性子線 600 rads を 1回照射した場合と、週3回のスケジュールで6分割照射した時の regrowth curve を示し、Fig. 6 は速中性子線 1,000 rads を同様に1回照射、6分割照射した時の regrowth curve を示し、いずれも線量を分割した時の delay-time が長い。そして、毎回の分割照射線量が多い場合、すなわち1回線量を 170 rads とした場合の delay-time は 100 rads とした時よりやや長い。

Table 2 は実験計画にしたがって求めた各実験群の delay-time を示し、X線の総線量を 3,000 rads とした場合、実験スケジュールを変えても 1回照射にまさる delay-time の延長は分割照射実

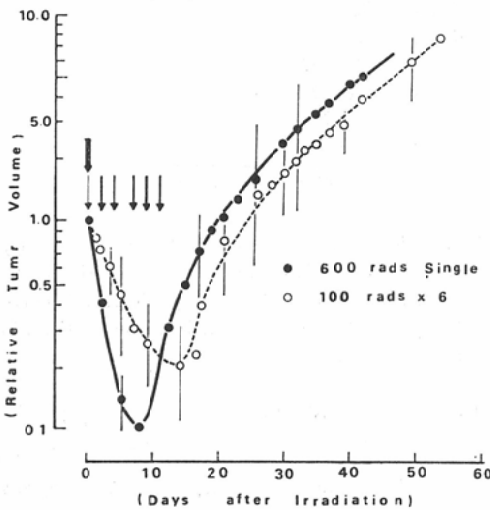


Fig. 5 Regrowth curves for C<sub>3</sub>H mouse mammary carcinoma irradiated with fast neutrons, a single dose or six fractionated doses of 600 rads.

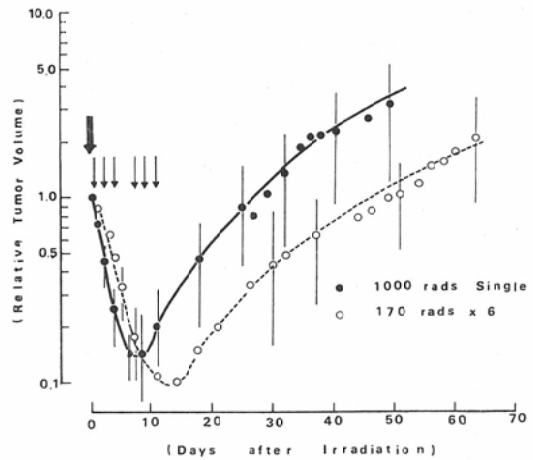


Fig. 6 Regrowth curves for C<sub>3</sub>H mouse mammary carcinoma irradiated with a single or six fractionated doses of 1000 rads of fast neutrons.

Table 2 Growth delay times for C<sub>3</sub>H mouse mammary carcinoma irradiated with single doses on fractionated doses of x-rays or fast neutrons.

X-Rays

Schedule of Irradiation	Delay-Times (Days)
3000 rads × 1	23.0 ± 8.9
500 rads × 3 / week × 2 weeks	19.3 ± 6.0
300 rads × 5 / week × 2 weeks	21.3 ± 9.4
4800 rads × 1	60.1 ± 17.3
800 rads × 3 / week × 2 weeks	40.6 ± 9.6
4000 rads × 1	39.0 ± 7.3

Fast Neutrons

Schedule of Irradiation	Delay-Times (Days)
600 rads × 1	21.8 ± 6.2
100 rads × 3 / week × 2 weeks	24.6 ± 3.6
1000 rads × 1	43.8 ± 14
170 rads × 3 / week × 2 weeks	48.0 ± 15

験によつて得られなかつた。

討 論

固型腫瘍中には約10%の hypoxic cell が存在し、放射線効果に大きく影響すると考えられている<sup>11)</sup>。そして、実験腫瘍に対する速中性子線のX線に対するRBEは、小腸を除く正常組織、すな

わち造血臓器、軟骨組織（生長期）、皮膚に対する値よりほとんどが大きな値を示す<sup>4)</sup>。正常組織にも僅に hypoxic cell 集団が含まれていると考えられているが、腫瘍に比べるとはるかに少ない。

Field<sup>6)</sup> の fibrosarcoma RIB-5 を用いた実験によると、X線照射による dose response に明らかに Hypoxic cell の影響がみとめられ、その傾向は 1,500 rads をすぎると著明になる。反面、7 MeV 速中性子線による腫瘍の dose response にはX線で認められた傾向はない。したがってX線量が 1,500 rads より多くなると速中性子線の R B Eは2.08より2.47, 3.54, あるいは3.68と大きな値を示すことになる。同じ傾向は Hawkes<sup>11)</sup> の C<sub>3</sub>H mammary tumor の1世代移植腫瘍についてみとめられ、hypoxic cell による影響は 2,000 rad 近くで明らかとなっていた。しかし、自然発生腫瘍においては、dose response curve 上で hypoxic cell 集団による影響は著明でない。移植腫瘍の doubling time は自然発生腫瘍より短く、腫瘍の急造な生長が hypoxic cell の比率と関係があると想像できる。Hill<sup>13)</sup> の報告によつても1,500～5,000 rads 間の R B E値が 2.7～3.1と大きく、今回の実験結果にかなり似ていた。Fig. 3 で明らかのように 1,000 rads を境にしてX線の dose response curve は緩かになり、X線による効果が減退し、RIB-5 Sarcoma, あるいは C<sub>3</sub>H mammary tumor を用いた実験と同様に hypoxic cell の影響と考えられる。

今回の実験によつて示された C<sub>3</sub>H/He 移植腫瘍の R B Eは Aizawa<sup>1)</sup> による皮膚反応の R B E 1.9～24より大きい。

ところで、放射線治療のほとんどすべてが多分割照射として実施されている。そして分割照射にはさまざまな因子が影響し合っている。

- a) sublethal damage の repair.
- b) mitotic delay.
- c) 生残細胞の partial synchrony.
- d) repopulation rate.
- e) connective tissue の障害の程度。

#### f) hypoxic cell の reoxygenation.

などがその主たる課題である。特に reoxygenation は腫瘍治療にとつて重要とされた。Reoxygenation は、腫瘍中の aerobic cell がX線によつて先ず障害され、結果として hypoxic cell が reoxygenate される現象を指すが<sup>25)</sup>、それは線量と時間に依存する。

Thomlinson の fibrosarcoma では、X線 1,500 rads 照射後18～24時間、Howes<sup>15)</sup> の C<sub>3</sub>H 1世代移植乳癌では48時間後に reoxygenation は最高となる。Cheshire<sup>5)</sup> の C<sub>3</sub>H mouse 移植 mammary tumor ではX線 1,500 rads 照射によつても reoxygenation は明らかとならず、4,000 rads 照射後6時間をすぎると腫瘍の縮小が著しくなり、それは24～48時間後まで持続する。

反面、osteosarcoma L22LR にはほとんど reoxygenationはみとめられず<sup>27)28)</sup>、WHT/Ht albino mouse 扁平上皮癌では、X線 1,000 rads 照射36時間まで、それは認められない<sup>12)</sup>。すなわち、腫瘍の放射線効果には、その組織構築もかなり影響するものと予測される。ラットの spindle cell fibrosarcoma SSB1(a), SSB1(b) は組織学的に細胞間の collagen fibril の多少によつてのみ区別されるが、速中性子線に対する R B Eにはかなり差があり、特に Hypoxic cell の影響がみとめられない低線量域での効果の差が大きく、hypoxic cell 以外の因子の関与も否定できない<sup>16)</sup>。

動物腫瘍に対する速中性子線の実験治療においても、分割照射線量、照射間隔などについての検討が必要である。

Barendsen<sup>29)</sup> によると、ラットの R-1 rhabdomyosarcoma に15MeV 速中性子線50, 70 rads を daily dose として週5回分割照射した場合、X線に対する R B Eは 2.3, 2.2, daily dose を 100 rads とすると R B Eは 3.4～4.3となり、100 rads 以下の線量では repopulation のために速中性子線の効果が出現しにくい。Field<sup>7)</sup> の実験によると 1,500～2,500 rads のX線量の範囲で24時間間隔で5回分割照射した場合、5分割照射の R B Eは1回照射よりすぐれている。

Fowler<sup>9)</sup>の  $C_3H$  マウス mammary tumor を用いた実験においても、速中性子線の照射間隔と1回線量の意味は大きい。

すなわち、速中性子線 600 rads を1回照射した際のX線に対するRBEは  $2.6 \pm 0.6$ 、一方、速中性子線 330 rads を9日間に5回照射した時のRBEは  $2.6 \pm 0.3$ 、180 rads を18日間に9回照射した際には  $3.3 \pm 0.6$  となり、1回線量を180 rads とした時の分割照射効果が大きい。この事実は1回の分割照射線量が大きい場合、X線による reoxygenation による効果が期待できるために速中性子線の特徴が生かされず、分割線量が小さい時には速中性子線の repair 阻害効果がX線にまさり、RBEは大きくなると説明される。正常組織障害の面より、1回 200 rads 以上の線量による速中性子線の分割照射は得策できないとする Wideröe<sup>20)</sup> の理論的提案がある。速中性子線治療には 100～200 rads 程度の線量による分割照射が適しているようである。

2 MeV 速中性子線 100 rads, 170 rads を  $C_3H/He$  マウス移植乳癌に6回分割照射して求めた growth delay は、600 rads, 1,000 rads を1回照射した時より延長し、反面X線 800 rads を6回分割照射した growth delay は total dose 4,800 rads の1回照射効果に及ばなかつた。

確に、速中性子線による実験結果に、TSD (target surface distance) が短かかつたための動物の全身被曝の影響を全く無視できないかも知れない。しかし、速中性子線の repair 阻害効果の上に、hypoxic cell に対する効果の結果としての reoxygenation も加味され、1回照射を上まわる速中性子線の分割照射効果が得られたと考える。

今回の実験に関して、X線による reoxygenation を期待するためには 800 rads 以上の線量が必要と考えられ、事前に reoxygenation に必要な線量と程度を察知することが困難な現状においては、速中性子線治療に期待がある。

最近、Kaplan<sup>18)</sup>, Withers<sup>30)</sup> によつて、腫瘍治療における hypoxic cell の意義について疑問が投げられているが、repair capacity の大きい腫

瘍<sup>21)</sup>、あるいは腫瘍が大きく hypoxic cell の比率が高いと予想できる状況においては、速中性子線は魅力ある治療手段である。

in vivo における potentially lethal damage の repair は速中性子線において低い<sup>28)</sup>。これは速中性子線治療にとつて1つの重要な問題を提起しているが、その評価は今後の課題であろう。

## 結 論

$C_3H/He$  マウス移植乳癌に2 MeV 速中性子線、X線を1回、あるいは多分割照射し、速中性子線治療に関する基礎研究を行なつた。

(1) 速中性子線1回照射によるRBEは、growth delay time が10, 20, 30, 40, 50日について、それぞれ 2.5, 2.6, 2.9, 3.0, 3.1 となりX線量が大きい時の値が大きい。X線量が1,000 rads をすぎると hypoxic cell による影響が dose response curve の上にみとめられた。

(2) 臨床放射線治療スケジュールにしたがい、週3回照射を基本とした実験において、速中性子線の治療効果はX線よりすぐれていた。

(3) 速中性子線の分割照射効果、特に比較的小線量の速中性子線多分割照射の際には、sublethal damage よりの repair の他に、potentially lethal damage の repair、さらに結果としての reoxygenation などの効果が、それぞれ重要な因子として影響し合うと考える。

本研究の要旨は第34, 35回日本医学放射線学会総会、および 5th International congress of Radiation Research (Seattle) において発表した。

なお、研究の一部は厚生省がん特別研究費の援助による。

## References

- 1) Aizawa, H.: Relative biological effectiveness of fast neutrons, observed in the skin reaction of mice, after single or fractionated irradiation, Nippon Acta Radiologica, 33 (1973), 602—616.
- 2) Barendsen, G.W. and Broese, J.J.: Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 KV x-rays, II. effects of fractionated treatment, applied five times a week for several weeks,



- Europ. J. Cancer, 6 (1970), 89—107.
- 3) Catteral, M., Rogers, C., Thomlinson, R.H. and Field, S.B.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons, method and early observations, *Brit. J. Radiol.*, 44 (1971), 603—611.
  - 4) Catteral, M.: The treatment of advanced cancer by fast neutrons from the medical research council's cyclotron at Hammersmith Hospital, London, *Europ. J. Cancer*, 10 (1974), 343—347.
  - 5) Cheshire, P.J. and Lindop, P.J.: The influence of intracellular recovery and hypoxic cells on the radiation response of mammary tumors and skin in C<sub>3</sub>H mice, *Brit. J. Radiol.*, 42 (1969), 215—223.
  - 6) Field, S.B. and Thomlinson, R.H.: The relative effects of fast neutrons and x-rays on tumour and normal tissue in the rat, 1 single dose, *Brit. J. Radiol.*, 40 (1967), 834—842.
  - 7) Field, S.B., Jones, T. and Thomlinson, R.H.: The relative effects of fast neutrons and x-rays on tumour and normal tissue in the rat, part II. Fractionation: recovery and reoxygenation, *Brit. J. Radiol.*, 41 (1968), 597—607.
  - 8) Field, S.B. and Hornsey, S.: RBE values for cyclotron neutrons for effects on normal tissues and tumours as a function of dose and dose fractionation, *Europ. J. Cancer*, 7 (1971), 161—169.
  - 9) Fowler, J.F., Denekamp, P.J., Page, A.L., Begg, A.C., Field, S.B. and Butler, K.: Fractionation with x-rays and neutrons in mice, response of skin and C<sub>3</sub>H mammary tumours, *Brit. J. Radiol.*, 45 (1972), 237—249.
  - 10) Fowler, J.F., Denekamp, P.J. and Field, S.B.: RBE values for regrowth of C<sub>3</sub>H mouse mammary carcinoma after single doses of cyclotron neutrons or x-rays, *Europ. J. Cancer*, 9 (1973), 835—857.
  - 11) Hawkes, M.J., Hill, B.A., Lindop, P.J., Ellis, R.E. and Rotblat, J.: The response of C<sub>3</sub>H mammary tumours to irradiation in single and fractionated doses, *Brit. J. Radiol.*, 41 (1968), 134—141.
  - 12) Hewitt, H.B. and Sakamoto, K.: The comparative survival of clonogenic cells of a murine epithelioma after irradiation in mice breathing air, oxygen and carbon dioxide, or hyperbaric oxygen, *Brit. J. Radiol.*, 44 (1971), 457—463.
  - 13) Hill, R.P., Cheshire, P.J., Lindop, P.J. and Field, S.B.: A comparison of the response of tumour and normal tissue in the mouse exposed to single doses of fast neutrons or electrons *Brit. J. Radiol.*, 43 (1970), 894—897.
  - 14) Hiraoka, T., Kawashima, K., Inada, T. and Matsuzawa, H.: Paired ionization chamber for measurement of neutrons and gamma rays, *Natl. Inst. Radiol. Sci. Ann. Rept.*, NIRS-10 (1971), 6.
  - 15) Howes, A.E.: An estimation of changes in the proportions and absolute numbers of hypoxic cells after irradiation of transplanted C<sub>3</sub>H mouse mammary tumours, *Brit. J. Radiol.*, 42 (1969), 441—447.
  - 16) Howlett, J.F. and Thomlinson, R.H.: A marked dependence of the comparative effectiveness of neutrons on tumour line, and its implications for clinical trial, *Brit. J. Radiol.*, 48 (1975), 40—47.
  - 17) Hussey, D.H. and Fletcher, G.H.: Clinical feature of 16 and 50 MeV neutrons, *Europ. J. Cancer*, 10 (1974), 357—360.
  - 18) Kaplan, H.S.: On the relative importance of hypoxic cells for the radiotherapy of human tumours, *Europ. J. Cancer*, 10 (1974), 275—280.
  - 19) Matsuzawa, H., Inada, T., Hiraoka, T., Habu, T. and Kawashima, K.: Sensitivity of cavity ionization chamber for fast neutrons and  $\gamma$ -rays, *Nippon Acta Radiologica*, 29 (1969), 1030—1037.
  - 20) Recommendation of the International commission on Radiological Units and Measurements: Physical Aspects of irradiation (ICRU Report 10b), 1962.
  - 21) Sato, C., Kojima, K. and Matsuzawa, T.: Radiation resistance of melanoma cells in vitro change in cell-surface charge, *Japan J. Cancer Clinics*, 18 (1972), 587—589.
  - 22) Sheline, G.E., Philips, T.L., Field, S.B. and Brennan, J.T.: Effects of fast neutrons on human skin, *Am. J. Roentgenol.*, 111 (1971), 31—41.
  - 23) Shipley, W.U., Stanley, J.A., Courtenay, V.D. and Field, S.B.: Repair of radiation damage in Lewis lung carcinoma cells following in situ treatment with fast neutrons and  $\gamma$ -rays, *Cancer Research*, 35 (1975), 932—938.
  - 24) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization, *Am. J. Roentgenol.*, 59 (1948), 771—785.
  - 25) Thomlinson, R.H.: The oxygen effect and radiotherapy with fast neutrons, *Europ. J. Cancer*, 7 (1971), 139—144.
  - 26) Tsunemoto, H., Umegaki, Y., Kutsutani,

- Y., Inada, T. and Hiraoka, T.: Experimental studies and clinical trials with fast neutrons, "Fraction size in radiation biology and radiotherapy", 104—118, IGAKU SHOIN; TOKYO, 1971.
- 27) Van Putten, L.M.: Tumor reoxygenation during fractionated radiotherapy; Studies with a transplantable mouse osteosarcoma, *Europ. J. Cancer*, 4 (1968), 137.
- 28) Van Putten, L.M., Lelieveld, P. and Broese, J.J.: Response of a poorly reoxygenating mouse osteosarcoma to x-rays and fast neutrons, *Europ. J. Cancer*, 7 (1971), 153—160.
- 29) Wideroe, R.: Neutronstrahlung in der Medicine, *Roentgenfortschritte*, 108 (1968), 659—668.
- 30) Withers, H.R.: Biological basis for high LET radiotherapy, *Radiology*, 108 (1973), 131—137.
-