



Title	放射線治療における放射線生物学の役割
Author(s)	坂本, 澄彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(5), p. 561-569
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17014
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線治療における放射線生物学の役割

東北大学医学部放射線医学教室

坂 本 澄 彦

（昭和63年2月24日受付）

The Role of Radiobiology in Radiotherapy

Kiyohiko Sakamoto

Tohoku University School of Medicine

Research Code No. : 400

Key Words : Radiobiology, Radiotherapy, Dose fractionation

Recent advances in radiotherapy is remarkable. The main reasons of development of radiotherapy are considered to be due to improvements of therapeutic technique and therapy machine, and many radiotherapists may doubt how much radiobiology contribute to enhance the results of radiotherapy on cancers. In present paper, the past radiotherapy, which is considered to be performed on the bases of radiobiology, is reviewed, and the present or future prospects of contribution by radiobiology to advances of radiotherapy are discussed.

放射線治療成績の向上が目覚ましい事は誰しも認めることであろう。この理由の主なもの放射線治療機器及び照射技術の進歩改良であると考えられ、放射線生物学の寄与は余り大きいとは云えない。そのためか、放射線治療医の中には放射線生物学は放射線治療には不要であるとさえ考えていると思われる人もいる。

確かに、放射線治療を行なう際に放射線生物学の知識を生かして治療計画をたてるという事は過去には殆んど行なわれていなかったであろう。それにも拘らず治療成績が向上したのだから放射線生物学は余り必要ではないと考えるのも当然かも知れないという気もする。では本当に放射線治療には放射線生物学は何も貢献しなかったのだろうか、これからはどうであろうか、放射線治療の歴史を振り返りながら考えてみたい。

1. 時間的線量配分に関する過去の試み

生物学的諸因子を考慮した放射線治療は云々替えれば、時間的線量配分の問題という事になる。時間的線量配分は照射によって生ずる正常組織、

腫瘍組織を含む生体の反応を考慮して照射する方法と云ってよいが、生物学的な種々の現象や反応が判らない時代から、放射線治療医の経験によって種々の試みがなされて来た。そのいくつかを述べてみよう。

1) 1回大量照射法

これはドイツ Erlangen 大学の Seitz らによって提唱されたもの（1920年）で、当時は、十分に線量を与えなければ腫瘍細胞の死は得られず、線量が不足すると逆に腫瘍細胞の増殖を促す刺激となると考えられたため、1回に大量の放射線を与える方が良いという考え方に基づいて行なわれた方法であった。しかしこの方法は長くは行なわれていないし、勿論、治療レベルで用いられる線量域の線量が腫瘍細胞の増殖を促進させる“刺激線量”となるなどという事は、生物学的に何の根拠もなかった。しかし、現代の放射線生物学からみると、大量の照射は腫瘍に reoxygenation（後述）を起こすことが知られており、1回のみ照射で終らせず、次の照射を適当な間隔をおき

(reoxygenation が最大に起こる時間間隔)行なったなら異なった結果が出ていたかもしれない。いずれにしても、当時としては相当重篤な副作用が生じたことは確かであろう。

2) 飽和照射法

放射線を生体に照射すると組織内に、ある分解生成物が生じ、この分解生成物が細胞死をもたらすという考えに基づいて試みられた照射法で、1920年に Kingery が提案したものである。従って細胞死を効果的に起こすにはこの分解生成物が、ある一定濃度以上に組織内に存在することが必要と考え、ある時間間隔で頻回に照射を行なった。この方法の基礎的な考え方となった分解生成物というものの実体は全く判らず、全くの仮説であり、現在の放射線生物学の知識を総動員してもこのような現象が存在するとは考えられない。しかし乍ら、放射線生物学研究は近年になって大いに発展し、正常組織の急性、或は晩発性障害、細胞死や回復についての解明、更に腫瘍組織についても照射中や照射後に起こる種々の動態の解明が進んだ結果、その背景となる考え方は異なるし、照射法も少し異なるが、飽和照射法で行なった頻回分割照射法が最近注目を集めている。飽和照射法は提案されてから10年足らずで姿を消すが、発想は異

るがこれに似た照射法が再び注目されているのは興味深い。

3) 低線量率長時間照射法

Regaud の提案した方法であり、分裂を繰り返している細胞は放射線感受性が高く、且、腫瘍細胞は正常細胞より分裂が盛んに行なわれていると考えて、適当な時間的線量配分をすれば選択的に腫瘍細胞の死がより多く得られるであろうと考えたわけであった。すなわち正常組織の細胞が次の分裂に入る時間内に連続的照射を行なおうと云う試みであった。しかし、正常細胞の方が腫瘍細胞よりも分裂が盛んであるというこの照射法の根拠は Table 1 に示すように正しくない。腫瘍細胞の周期時間は腫瘍によって異なるし、正常組織細胞についても、組織によって異なるので腫瘍及び正常組織細胞の細胞周期時間のバランスを考えながら照射することは困難である。現在では照射によって生ずる正常組織の障害については、永年の経験から推定可能であるので、許容できる急性障害の範囲内で、腫瘍に対する時間的線量配分を変える事により腫瘍治療率を上げることは可能と考えている。時間的線量配分で考慮すべき生物学的因子は種々考えられるが、特に臨床応用可能なものとしては、腫瘍細胞の倍加時間、回復の程度、

Table 1 Cell doubling time in various human normal and malignant tissues

	Tissues	Cell doubling time (day)	References
Normal tissues	Esophagus	6	1)
	Stomach	2	1)
	Jejunum	2	2)
	Ileum	2	3)
	Colon	1-3	3)4)5)
	Rectum	2-6	2)3)5)
	Bone marrow	1	6)
Malignant tissues	Basal cell carcinoma (skin)	3-4	7)
	Epidermoidepithelioma (skin)	1.5	8)
	Squamous carcinoma (oral cavity)	1-2.5	9)
	Squamous carcinoma (cervix)	0.7	10)
	Undifferentiated carcinoma (lung)	3.8	11)
	Adenocarcinoma (breast)	24	11)
	Adenocarcinoma (GItract)	3.7	11)
	Burkitt's lymphoma	1.2	12)
	Multiple myeloma	20	11)
Ascitic neoplasia	3-5	13)	

放射線感受性、腫瘍中の低酸素腫瘍細胞の再酸素化等々があろう。低線量率長時間照射法は、腫瘍細胞の倍加時間が比較的長く、回復の程度が少なく且、速度が遅い腫瘍で、又再酸素化の時間的経過の長いものなどには有効であろうと考えられる。

4) 遷延分割照射法

前記の低線量率長時間照射法は X 線などによる外照射の場合には不可能であるので、X 線治療では、低い線量率で 1 回 1 時間ずつ 1 日 2 回、20 日間程度で治療することが、低線量率長時間照射法に準ずるものとして行なわれ、これを遷延分割照射法と呼んでいる。Coutard は頭頸部治療で生ずる粘膜炎と皮膚炎は治療期間を長くすることによって軽減でき、しかも腫瘍の治療効果はそれによって左右されないことを示した。この照射法も腫瘍組織の細胞が正常組織の細胞に比較してより多くの細胞死を起こすという予測のもとで行なわれたが、これは既に述べたようにこの生物学的根拠は正しくなく、この方法が効果を示したのは他の生物学的要因による(既述)。Coutard は治療期間の延長によって正常組織の障害が減少することを示すと共に、治療に必要な線量はある限度があって線量をそれ以上増やしても治療成績が良くなることはない事を示した。この放射線の総線量と治療期間は放射線治療に於ては非常に重要な因子として認識され、以後の放射線治療法の基礎となり、現行の 1 回 200 ラド、総線量 6,000 ラド前後(治療対象となる腫瘍によって異なるが)という方法につながっている。

2. 酸素効果利用の放射線治療の試み

細胞の放射線感受性を左右する因子として古くから注目されていたものに酸素効果がある。酸素効果についての非常に整然とした論文は 1921 年に Holthusen が書いたものであろう。Holthusen は回虫の卵を無酸素状態にして照射すると X 線に対して抵抗性が強くなることを見出した。その後、植物の種子などが周囲の酸素の状況によって放射線感受性変るという報告が 2~3 あった。しかし腫瘍に対する酸素効果の存在を示したきちっとした論文は 1953 年の Gray ら¹⁴⁾の論文であろうと

思われる。しかしこの研究では Ehrlich 腹水腫瘍を固形腫瘍として使用しており、詳細な分析が行なわれているわけではないし、当時は腫瘍に対する放射線の効果判定法も、腫瘍増殖曲線の比較が唯一の方法と云ってもよく、効果の分析に限界があった事も確かであった。しかし、限られた生物学的データに基づいて、臨床応用がなされている。

1) 高圧酸素下の放射線治療

1955 年に英国の Churchill-Davidson らは絶対 3 気圧の酸素圧のタンクの中に患者を入れて照射する方法を世界に先駆けて行っており、これを hyperbaric oxygen radiotherapy と云っている¹⁵⁾。この方法は忽ち世界中に広がり、我が国に於ても試みられた。しかし予期した治療成績は得られず、やがて下火となって行った。英国ではその後も 25 年に亘って Medical Research Council のトライアルとして HBO 治療の有意性を検討し、或る種の腫瘍については有効な治療手段であることを報告している¹⁶⁾。

2) 混合ガス(95%O₂+5%CO₂)吸入による治療

95%O₂と 5%CO₂の混合ガスを常圧で吸入させると放射線による腫瘍治癒率が増すという基礎研究の結果が Inch らによって示された¹⁷⁾。混合ガス吸入の効果は、混合ガスに含まれている炭酸ガスが、心臓からの血液の拍出量、血圧、呼吸率の上昇をもたらし、又、動脈の拡張が血液供給量を増すことなどによって腫瘍中の低酸素細胞を酸素化できると考えられた。混合ガス使用の臨床研究を最も組織的に行なったのは米国の RTOG で 1972 年から 1976 年にかけて 254 人の患者についてトライアルを行なった報告がある¹⁸⁾。この報告で RTOG は混合ガス治療成績が従来の方法に比較して特に有意差は得られなかったことを述べている。

上に述べた 2 つの酸素効果利用の治療はその根拠が生物学的研究の基礎に基づくものであったためか、臨床放射線治療医は生物学的研究の成果は所詮、実験動物レベルに止まる研究であって複雑な系である人間の場合に外挿できないと、生物学的研究について一般的結論を下している人も多いように思われる。

では、この酸素効果利用の治療は生物学的にみて、本当に腫瘍治癒率の向上に大きな寄与をもたらすと考えて良かったのだろうかを考えてみたい。

Fig. 1に WHT/Ht マウスの扁平上皮癌が絶対3気圧の酸素下で照射された場合の癌細胞の生存曲線を示してある¹⁹⁾。一般に固形腫瘍が、in vivo, in situ で照射された場合の腫瘍細胞の生存曲線は2相性を示す。そして低線量域の第1相は主に腫瘍中の酸素性腫瘍細胞の生存を反映し、高線量域で示す第2相は低酸素腫瘍細胞の生存を反映する。従って Fig. 1で示されているように高圧酸素下(OHP)で照射した場合の生存曲線は第2相が、空气中で照射した場合に比較して下方に平行移動していることが判るであろう。この生存曲線からこの扁平上皮癌に含まれている低酸素腫瘍細胞の割合を算出すると(算出法は省略)、担癌マウスを常圧空気下に置いた場合には18%であるものが、高圧酸素下では4.3%まで減少している。

次に Fig. 2には同じ動物腫瘍を95%O₂と5%CO₂の混合ガス吸入下で照射した場合の腫瘍細胞生存曲線が示されている¹⁹⁾。この場合には低酸素

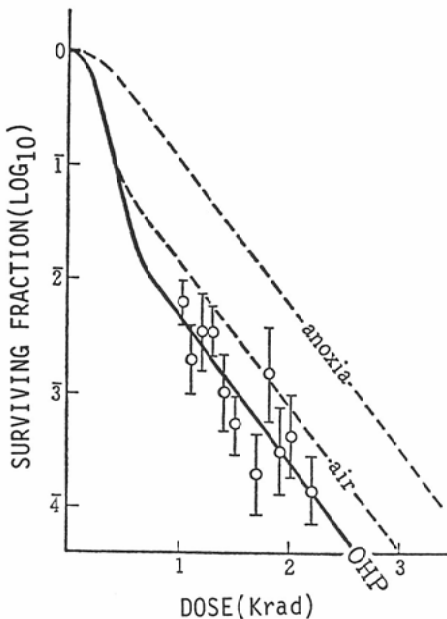


Fig. 1 The survival of tumor cells after irradiation in vivo in mice breathing OHP, air or anoxic.

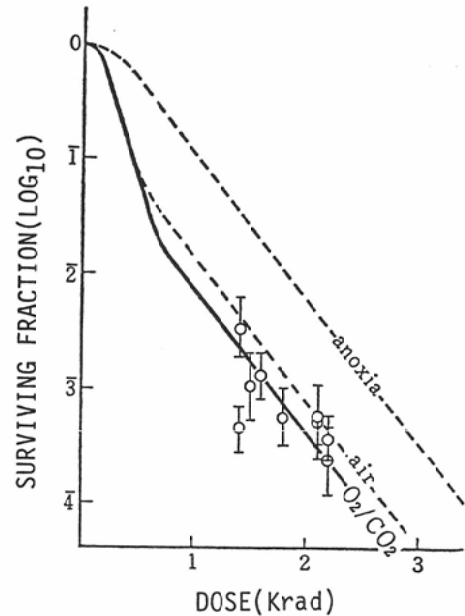


Fig. 2 The survival of tumor cells after irradiation in vivo in mice breathing O₂/CO₂.

細胞は6.8%まで減少している。

では低酸素腫瘍細胞が18%から4.3%、6.8%に減少すれば腫瘍の治癒率が上がるであろうか、普通、腫瘍細胞の直径が12 μ mとし、腫瘍体積の半分は腫瘍間質で占められ、残りの半分が腫瘍細胞とすると直径1cmの腫瘍に存在する腫瘍細胞数は10^{8.5}個となる²⁰⁾。この10^{8.5}の細胞のうち4.3%、6.8%が低酸素腫瘍細胞とするとその絶対数は夫々4.3 \times 10^{6.5}個と6.8 \times 10^{6.5}個と云うことになる。もしも、腫瘍の治癒には腫瘍細胞の生存数を1個以下にしなければならぬとすると高圧酸素下でも混合ガス下での治療でも、腫瘍の治癒を得るに必要な線量は、生存曲線から計算すると1回照射の場合、5,500ラド以上の線量が必要になる。以上のような放射線生物学的考察から考えても、高圧酸素下の放射線治療によって、腫瘍治癒率の改善に大きな期待が持てないことが判るし、その他、別の角度からの放射線生物学的検討からも同じような結論が得られている。

高圧酸素下の放射線治療が開始された時には(1955年)腫瘍レベルの放射線生物学的研究が殆どなかったと云っても良く、その後腫瘍に対する効

果を判定するアッセイ法が種々開発されて、上に述べたような効果の分析ができるようになったので、HBO治療が完全に放射線生物学研究の基礎の上に立って行なわれたトライアルとは云えない。

以上、生物学的な立場に立って行なわれた過去の種々のトライアルについて述べて来たが、新しい方法が提案されては消えて行き、その中のあるものは形を変えて現代に引継がれているものもある。既に述べたように生物学的因子を考慮して行なわれた過去の方法はその基礎となるべき、照射によって起こる生物学的事象についての実験研究の裏付けはなく（当時実験に使用できる実験材料や方法、実験技術、実験設備から考えると大へん困難であったと思うが）、頭の中で考え、実証されていないものを依り所にして行なわれたわけで、臨床的試みが先で、それを支えるべき生物研究が臨床応用を迫駆けていったと云っても良いと思われる。現在生残り引継がれている照射法はその原型は可成り変っているが、その改良も過去の経験からの積重ねによるもので生物学的裏付けがあったわけではない。この事は放射線治療医が生物学的研究を無視したという意味ではなく、放射線生物研究が十分な情報の提供をし得なかった事によると思っている。

一方近年の腫瘍放射線生物研究は種々の発見をして来ており、その進歩はここ20年来大へん著しく、現代の生物学のレベルから再検討すると、過去に無効であるとして棄て去られた方法の中にも、或る条件下では、そして少々改良すれば有効と考えられる方法もある。勿論それらの方法の背景となるべき根拠は異なるけれども、そこで、放

射線生物学研究を基礎にした照射法、特に時間的線量配分として何が考えられるかについて簡単に述べてみたい。

3. 放射線生物学研究に基づいた新しい分割照射法

放射線治療のための放射線生物学研究は世界的にみてもその研究人口は少なく、嘗ては研究も腫瘍細胞を如何に多く致死せしめるかと云うことに大部分が向っており、治療に伴って当然起るべき正常組織の損傷の研究はその研究方法の難かしきもあって、そんなに多くの研究がなされていたとは思えない。これは一つには腫瘍に対する放射線治療成績が、正常組織の障害を問題にする程良くなかったと云う事もあって、制癌の方の研究に主力が注がれた結果であったとも云えるのではないかと思っている。しかし近年の放射線治療成績の進歩は、漸く、放射線治療による晩発効果が問題とされる程になった。そこで新分割照射法を考える時に、正常組織の急性及び晩発障害の発生頻度は同じでも、腫瘍制御率が高い方法、同じ腫瘍制御率しか得られなくとも正常組織の障害の少ない方法、それから正常組織の障害が少なく、且、腫瘍の制御率を高めることができる方法などが条件になってくると云ってよいであろう。

以上のような観点から考え出され提案されそして現在臨床トライアルが行なわれているのはTable 2に示した4つの方法であろう²¹⁾。次にこれらの方法と放射線生物学的拠り所について簡単に述べてみよう。

1) Accelerated fractionation

これは分割1回線量と総線量は、従来から行なわれている放射線と同じにするが、1日2～3回

Table 2 New fractionation schedules proposed on the basis of various radiobiological factors (The expressions of same, more, small or short are used in comparison to cases of conventional radiotherapy.)

Fractionation scheme	Dose/fraction	Fraction/day	Total dose	Overall time
Accelerated fractionation	same	more	same	short
Hyperfractionation	small	more	more	same
Combined rational	small or same	more or same	same	short
Uneven fractionation	combined large with same	less	less	short

の照射を行ない、全治療期間を短くする方法である。この方法は増殖速度の速い腫瘍の治療に対して有効であろうと考えられている。すなわち、できるだけ短時間に多くの線量を与え、腫瘍増殖の時間を与えないことを意図している。この場合、急性の障害（正常組織の反応）は強くなるが、晩発障害の標的細胞と考えられている、ゆっくりと細胞周期を廻っている（細胞周期が長い）細胞の反応には殆んど影響することはないと考えられている。すなわち局所制御率は上昇するが、急性及び晩発障害の発生を軽減する可能性は少ないであろうと思われる。

2) Hyperfractionation

分割1回線量を少なくして1日2～3回、或はそれ以上の照射を行ない、従来とはほぼ同じ全治療

期間でより大きな総線量を与える方法であり、放射線感受性に関する細胞周期依存性、照射によって生ずる細胞同調、更に晩発障害の標的細胞の反応を考慮した方法である。近年の放射線治療成績の向上は、かつては問題にならなかった照射後の晩発障害が注目されるようになった。晩発障害が起こす標的細胞はゆっくりと細胞周期を廻っているので、低い晩発障害発生率で、ある一定の腫瘍の局所制御率を得ることが、線量配分法を変えることによって達成することが、放射線生物研究の結果から可能と考えられている。すなわち Fig. 3 (A)²²⁾に示すように分割照射によって同じレベルの急性障害（細胞死）を生ずるに必要な線量は一回線量の大小によって異なり、同じ急性障害を示すような総線量を与えた場合には、Fig. 3(B)に示すように晩発障害の程度は同じではなく、一回

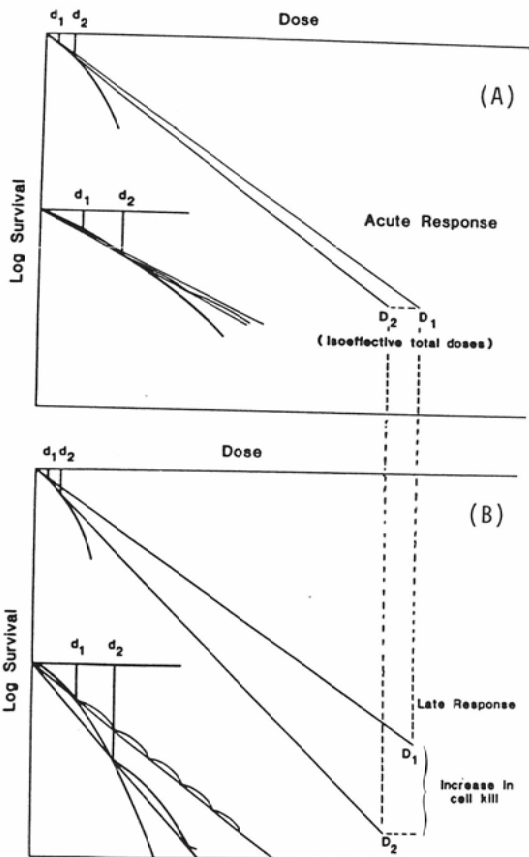


Fig. 3 The relationship between fraction dose in dose fractionation and incidence of acute or late effect.

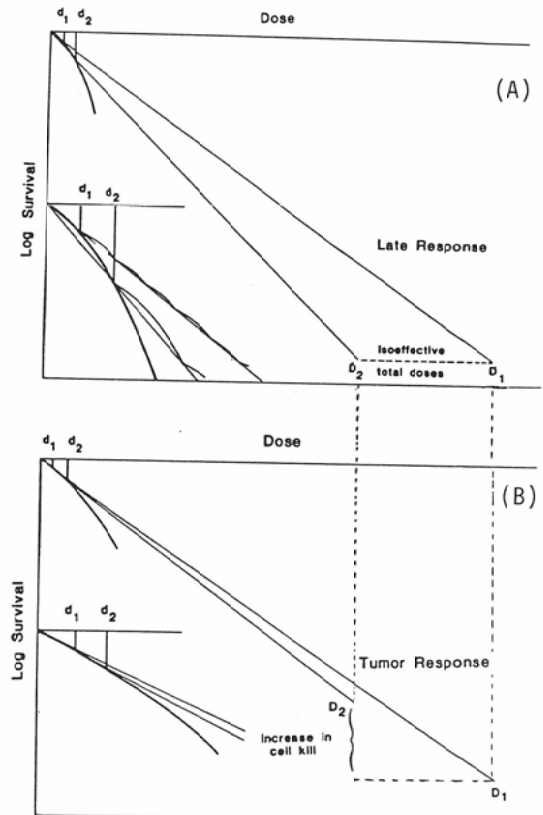


Fig. 4 The relationship among fraction dose in dose fractionation, incidence of late effect and tumor cell killing.

線量の大きい方が晩発障害は大きくなる。次に放射線の腫瘍に対する効果は急性障害と同じように現われる (Fig. 4(B))。それは急性障害を生ずる標的細胞と同じように腫瘍細胞の大部分は、細胞周期を速く廻っているからである。Fig. 4(A)²²⁾に示したように、一回線量の大小によって同じレベルの晩発障害を生ずる総線量の差はFig. 3(B)に示したように、腫瘍細胞致死効果に大きな差を生ぜしめる。すなわち或るレベルの晩発障害を目安として放射線治療を行なう場合には一回線量が少ない方が腫瘍細胞致死効果は大きくなると考えられる。しかし accelerated fractionation が適応となるような極めて増殖速度の速い腫瘍に対しては不適であろう。

3) 併用型分割照射法 (Combined rational)

これは上記の2つ又は時間的線量配分の異なる2つの方法の組合せである。腫瘍細胞は照射前と照射後では細胞周期時間や細胞周期内の各 stage の長さが変る事が多くの細胞で証明されており、細胞の種類によって、その程度の差はあるが、治療期間中にそれらの変化があると考えられるので、終始同じ時間的線量配分で治療をする事には疑問があるからである。

4) 不均等分割照射法 (Uneven fractionation)

この方法の放射線生物学的根拠は主に照射後に起こる腫瘍中の低酸素細胞の再酸素化を考慮したものであるが、照射によって生ずる腫瘍細胞の部分的同調なども関与している。具体的には、初回線量として300~500ラド (腫瘍によって線量は変る) の照射を行ない、次いで2~3日の間隔で100~200ラドの照射をし、此の方法を週単位で繰り返す。初回線量が多いのは、低酸素腫瘍細胞の再酸素化 (reoxygenation) を効果的に起こすためであり、次の照射は reoxygenation により酸素性になった細胞を効果的に致死せしめる線量である。この場合、正常組織に対する障害は選択する線量によって異なるが、通常の方法にくらべて特に障害が大きくなることはないと考えられる。

4. 生物学的に解決すべき問題点

放射線生物学的基礎に基づいた時間的線量配分は、確かにこれからの放射線治療にとっては重要

な部分を占めるものと考えられる。上に述べたいくつかの時間的線量配分法もまだまだ大きく変わるかも知れない。それは時間的線量配分を考える際に考慮すべき生物学的因子が種々出て来る可能性があること、今まで考慮されていた生物学的因子の詳細な解明が、特に人間のレベルで行なうことができる技術が開発されたならば、その時には新しい時間的線量配分の展開があるかもしれない。そこで今迄述べて来た時間的線量配分で考慮されている因子について問題点を少し述べてみたい。

1) 腫瘍の増殖速度について

時間的線量配分を考慮する際に腫瘍の増殖速度の遅速が問題となるが、速度の推定を腫瘍体積の増加度だけから判定できない場合がある。すなわち、腫瘍中の腫瘍細胞の増加分画 (growth fraction: 増殖に与かっている細胞の割合) の多少によっては腫瘍体積の増加度が、細胞増殖速度を反映しない場合があるからである。例えば、growth fraction が非常に小さい場合には腫瘍細胞の倍加時間は短かくても、腫瘍体積の増加速度は遅く見えるからである。このように growth fraction の推定と細胞倍加時間の測定が簡便にできる生物学的手法の開発がなされれば、より正確な時間的線量配分が容易となるであろう。

2) reoxygenation について

reoxygenation は人にも起こることを示唆する論文はあるが^{23)~26)}、人の腫瘍の場合に照射後どんな時間的経過で reoxygenation が起ってくるかについてのデータは示されていない。人を対象にした場合の生物学的研究は動物実験とは比較にならない困難さがあるが、人の腫瘍の reoxygenation の時間的経過を正確に把握できる方法も開発する必要がある。又動物実験に於ても、分割照射を行なった際の分割毎の reoxygenation の時間的経過とか、程度などについて詳細な検討をする必要があると思うが、この研究の遂行にも新たな実験的手法の開発が必要となるだろう。

3) 照射によって起こる細胞同調について

細胞周期の stage による放射線感受性の差は細胞によっては極めて大きいので、放射線治療の際にこの差を利用でき、何時も感受性の高い stage

に細胞が来た時に照射を行えば同じ線量の放射線を与えても、腫瘍細胞致死効果は何倍にもなることになる。細胞周期のいろいろな stage にある細胞を含む細胞集団は、或る量の放射線を与えると細胞同調を起こすことは細胞レベルの放射線生物学研究では判っているが、動物レベル及び人のレベルで、どの程度の細胞同調が起こるか、それは腫瘍によってどのように変るかなど、いろいろな研究課題がある。

4) 放射線に対する宿主側の反応について

放射線による腫瘍治療は従来は腫瘍のみをターゲットにしていたが、現在は、正常組織に起こる晩発障害も加味されるようになってきている。しかし晩発障害についての放射線生物学研究は世界的にみても、そんなに多いわけではないので、この面の研究も更に進める必要があると思われる。一方、放射線の低線量全身照射は腫瘍免疫の賦活作用を示唆するデータも得られており^{27)~30)}、この方面の研究の進展は放射線治療の新たな面を掘起こす可能性があると考えている。

以上、放射線治療において放射線生物学が果たして来た役割を述べて来た。放射線生物学は放射線物理学や工学に比べて、放射線治療の進歩に対する貢献度は大きくはないし、その研究も総論的段階に止まっているものも多い。しかし、理想的な時間的線量配分法を得るには、生物学的研究が不可欠であることは自明の事であり、放射線生物学研究の進歩に伴って放射線治療への貢献度も次第に大きくなって行くものと考えている。

文 献

- 1) Bell B, Almy TP, Lipkin M: Cell proliferation kinetics in gastrointestinal tract of man. III. Cell renewal in esophagus, stomach and jejunum of a patient with treated pernicious anemia. *J Nat Cancer Inst* 38: 615-623, 1967
- 2) Shorter RG, Moertel CG, Titus JL, et al: Cell kinetics in the jejunum and rectum of man. *Amer J Dig Dis* 9: 760-763, 1963
- 3) Lipkin M, Sherlock P, Bell B: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man: Cell renewal in stomach, ileum, colon and rectum. *Gastroenterol* 45: 721-729, 1963
- 4) Lipkin M, Bell B, Sherlock P: Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. I. Cell renewal in colon and rectum. *J Clin Invest* 42: 767-776, 1963
- 5) Lipkin M, Sherlock P, Bell B: Generation time of epithelial cells in the human colon. *Nature* 195: 175-177, 1962
- 6) Killman SA: The kinetics of leukemic blast cells in man. *Series Hematologica* 1: 38-102, 1968
- 7) Tubiana M, Frindel E, Malaise E: The application of radiobiological knowledge and cellular kinetics to radiation therapy. *Radiology* 102: 822-830, 1968
- 8) Frindel E, Malaise E, Tubiana M: Cell population kinetics in five human solid tumors. *Cancer* 22: 611-620, 1968
- 9) Sakuma J: Cell kinetics of human squamous cell carcinomas in the oral cavity. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 27: 43-54, 1980
- 10) Bennington JL: Cellular kinetics of invasive squamous carcinoma of the human cervix. *Cancer Res* 28: 2187-2196, 1969
- 11) Sasaki T, Sato Y, Sakka M: Cell population kinetics of human solid tumors: A statistical analysis in various histological types. *Gann* 71: 520-529, 1980
- 12) Iversen OH, Bjerknes R, Iversen U, et al: Cell kinetics in Burkitt's lymphoma. In *Growth Kinetics and Biochemical Regulation of Normal and Malignant Cells*. (Eds) Drewinko B, Humphrey RH, Baltimore, Williams & Wilkins, 1976, pp675-686
- 13) Clarkson B, Ota K, Okhita T, et al: Kinetics of proliferation of cancer cells in neoplastic effusion in man. *Cancer* 18: 1189-1213, 1965
- 14) Gray LH, Conger AD, Ebert M, et al: The concentration of oxygen dissolved in tissue at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Brit J Radiol* 26: 538-648, 1953
- 15) Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH: Oxygenation in radiotherapy II. Clinical application. *Brit J Radiol* 30: 406-422, 1957
- 16) Dische S: Hyperbaric oxygen: The medical research council trials and their clinical significance. *Brit J Radiol* 51: 888-894, 1979
- 17) Inch WR, McCredie JA, Kruuv J: Effect of breathing 5% carbon dioxide and 95% oxygen at atmospheric pressure on tumor radiocurability. *Acta Radiol (Ther)* 4: 17-25, 1966
- 18) Rubin P, Hanley J, Keys HM, et al: Carbon breathing during radiation therapy—The radiation therapy oncology group study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 5: 1963-1970,

- 1979
- 19) Hewitt HB, 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: 457—463, 1971
- 20) Hewitt HB: Fundamental aspects of the radiotherapy of cancer. *The Scientific Basis of Medicine Annual Reviews*, 306—326, 1962
- 21) 坂本澄彦: 放射線治療の歴史的経過と展望, *Oncologia*, 20: 30—40, 1987
- 22) Thames HD Jr, Peters LJ, Withers HR, et al: Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatment per day. *Int J Radition Oncology Biol Phys* 9: 127—138, 1983
- 23) Bergsjö P, Evans JC: Tissue oxygen tension of cervix cancer. *Acta Radiol* 7: 1—11, 1968
- 24) Cater DB, Silver IA: Quantitative measurements of oxygen tension in normal tissues and in the tumors of patients before and after radiotherapy. *Acta Radiol* 53: 233—256, 1960
- 25) Evans NTS, Naylor PFD: The effect of oxygen breathing and radiotherapy upon tissue oxygen tension of some human tumors. *Brit J Radiol* 36: 418—425, 1963
- 26) Jamieson D, Brenk van den HAS: Oxygenation in human malignant disease under hyperbaric conditions. *Brit J Cancer* 19: 139—150, 1965
- 27) 坂本澄彦, 宮本美彌子: 低線量全身照射による腫瘍効果の増強, *Oncologia*, 20: 86—88, 1987
- 28) 坂本澄彦, 宮本美彌子, 渡部信之: 腫瘍に対する低線量全身照射の効果, *癌と化学療法*, 14(No. 5—Part II): 1545—1549, 1987
- 29) 宮本美彌子, 坂本澄彦: 低線量全身照射の抗腫瘍効果に関する基礎的研究, *癌の臨床*, 33: 1211—1220, 1987
- 30) 坂本澄彦, 宮本美彌子, 渡部信之, 他: 低線量全身照射による抗腫瘍効果の基礎的研究と臨床応用に関する検討, *癌の臨床*, 33: 1633—1638, 1987