

Title	肺癌に対するシスプラチンと不均等分割照射法との併用療法-一次効果と障害について-
Author(s)	高井, 良尋; 山田, 章吾; 坂本, 澄彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(5), p. 615-622
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17303
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

肺癌に対するシスプラチンと不均等分割照射法との併用療法

—一次効果と障害について—

1) 東北大学医学部放射線科, 2) 厚生連平鹿総合病院放射線科

高井 良尋¹⁾ 山田 章吾¹⁾ 坂本 澄彦¹⁾ 角藤 芳久²⁾

(昭和62年8月20日受付)

(昭和62年10月24日最終原稿受付)

Uneven Fractionation Radiotherapy Combined with Cisplatin for Lung Cancer

Yoshihiro Takai¹⁾, Shogo Yamada¹⁾, Kiyohiko Sakamoto¹⁾ and Yoshihisa Kakuto²⁾

1) Department of Radiology, Tohoku University

2) Department of Radiology, Hiraka General Hospital

Research Code No. : 604.4

Key Words : Uneven-fractionation, Cisplatin, Non-small cell lung cancer

One of the main causes of difficulty in radiotherapy on non-small cell lung cancer is local recurrence. In order to overcome local recurrences and to obtain higher local control rate, we tried to treat them with combined therapy of uneven fractionation radiotherapy and Cisplatin. Uneven fractionation regime is expected to bring about reoxygenation effectively compared to conventional radiotherapy, and Cisplatin was proved to be a hypoxic cell sensitizer by Douple et al. Therefore, combined therapy of these modalities is thought to be a reasonable method to achieve higher control rate of tumors.

Thirty-four patients of lung cancer were treated with uneven fractionation regime combined with Cisplatin. In uneven fractionation radiotherapy, patients were given 5 Gy on Monday and 1.0 Gy or 1.2 Gy as daily dose from Tuesday through Friday in a week and the treatment was repeated 6 or 7 weeks in most of patients. Cisplatin of 40 or 50 mg/body was drip-infused intravenously just before the irradiation of 5 Gy, and repeated every week. The classification in cancer stage of 34 patients was 5 patients at stage I, 3 at stage II, 11 at stage III and 15 at stage IV. Histologically, 33 cases were non-small cell carcinoma, and 1 case was intermediated cell type of small cell carcinoma. As the results of treatment, 7 patients (21%) showed complete response and 24 patients (71%) had partial response. The survival rates of 24 months were calculated by Kaplan-Meier's method as 80%, 67%, 18%, 16% and 31% for stage I, II, III, IV and all cases, respectively. Severe lung fibrosis was found in 5 out of 20 patients who lived for more than 6 months after the beginning of the treatment.

1. 緒 言

近年、肺癌は罹患率、死亡率ともに増加の一途をたどり¹⁾、拡大手術が広く行われるようになったとはいえ²⁾依然として進行癌が多く放射線治療の対象となる患者数もより一層増加し続けることが予想される。しかし国内外の諸施設での肺癌の

放射線治療成績は Megavoltage 時代に入ってもほとんど向上せず、全症例の5年生存率で5~10%程度に留っており^{3)~6)}満足できるものではない。治療失敗の原因として肺癌は早期に転移しやすいということもあるが、Coxは肺癌200例の放射線治療の失敗例を解析し、局所コントロール

が最も重要な因子の一つであると述べている⁷⁾.

そこで、低酸素細胞増感剤⁸⁾⁹⁾、PLD及びSLD回復阻害剤¹⁰⁾としての効果が*in vitro*, *in vivo*の実験系で証明されているシスプラチン(Cis-dichlorodiaminoplatinum, CDDP)と、低酸素細胞の再酸素化を有効に起こすと考えられている不均等分割照射法^{12)~14)}との併用療法を局所制御率向上を目的とし、肺癌(主に非小細胞肺癌)患者34例に対し試み若干の知見を得たので報告する。

2. 対象及び方法

1) 対象

対象とした患者は1984年7月~1986年5月まで厚生連平鹿総合病院に入院した肺癌患者34名で、小細胞癌1例を除く33例の非小細胞癌はすべて新鮮例であった。

性別、年齢は、男性27名女性7名、平均年齢63.9

Table 1 Age and sex distribution of patients

Age	Male	Female	Total
50~59	2	1	3
60~69	11	3	14
70~79	13	3	16
80~89	1	0	1
Total	27	7	34

Average±SD: 68.4±7.5

Table 2 Histological distribution of patients

Histology	No. of patients	Percent
Squamous cell ca	15	44
Adenocarcinoma	16	47
Large cell ca	2	6
Small cell ca	1	3
Total	34	100

Table 3 Performance status (PS) and stage distribution of patients

PS	Stage					Total
	I	II	III	IV		
0	5	2	4	3		14
1	0	1	4	4		9
2	0	0	2	2		4
3	0	0	1	6		7
	5	3	11	15		34

歳(43~81歳)(Table 1)であった。

組織別では、扁平上皮癌15例、腺癌16例、大細胞癌3例、小細胞癌(中間細胞型)1例であった(Table 2)。Performance Statusは0, 1, 2, 3がそれぞれ14, 9, 4, 7例であり、病期では、I, II, III, IV期がそれぞれ5, 3, 11, 15例で

Table 4 Total irradiated dose and total CDDP dose distribution of patients

Dose(Gy)	No. of patients	Dose(mg)	No. of patients
40~49	3	100~199	5
50~59	10	200~299	15
60~69	13	300~399	11
70~79	7	400~499	3
80~89	1		
Total	34	Total	34
Average±SD=63.8±9.4Gy (43.0~81Gy)		Average±SD=270.6±73.0mg (120~400mg)	

Protocol 1

1. Uneven Fractionation Schedule
5Gy+1.2Gy+1.2Gy+1.2Gy+1.2Gy=9.8Gy/week

2. Administration of CDDP

40~50mg/body: drip-infusion once a week

1 2 3 4 5
5Gy 1.2Gy 1.2Gy 1.2Gy 1.2Gy



N(-) cases: Initial field covering pulmonary hilus and mediastinum: 29.4Gy(9.8Gy×3)

Shrinking field covering primary tumour: 29.4Gy, Total 58.8Gy

N(+) cases: Initial field covering pulmonary hilus and mediastinum: 39.2Gy(9.8Gy×4)

Shrinking field covering pulmonary hilus and mediastinum: 19.5Gy(9.8Gy×2), Total 58.8Gy

Total dose of CDDP: 240~300mg

Protocol would be slightly changed case by case

Protocol 2

1. Uneven Fractionation Schedule
5Gy+1Gy+1Gy+1Gy+1Gy=9.0Gy/week

2. Administration of CDDP

40~50mg/body: drip-infusion once a week

1 2 3 4 5
5Gy 1Gy 1Gy 1Gy 1Gy



N(-) cases: Initial field covering pulmonary hilus and mediastinum: 27Gy(9Gy×3)

Shrinking field covering primary tumour: 27~36Gy, Total 54~63Gy

N(+) cases: Initial field covering pulmonary hilus and mediastinum: 36Gy(9Gy×4)

Shrinking field covering primary tumour: 18~27Gy, Total 54~63Gy

Total dose of CDDP: 240~300mg

Protocol would be slightly changed case by case

Fig. 1

あった。III, IV期の進行例が全体の76%を占めた (Table 3)。

2) 方法

不均等分割照射法は月曜日に5Gy、火～金までの4日間を1.2Gyないし1.0Gyとし、週間線量を9.8Gyないし9.0Gyとするものである (Fig. 1)。28例目までを前者とし、29例目以後を後者のプロトコールで行った。

照射総線量は平均 63.8 ± 9.4 Gy (43~81Gy)であった (Table 4)。原発巣、肺門及び縦隔を含む大照射野での線量は原則としてProtocol 1では29.4Gy, Protocol 2では27Gyまでとし、その後原発巣に絞り可能な限り脊髄を外し縮小照射野で追加照射し多くの症例の総線量を54~68.6Gyとした。尚、原発巣のsafty-marginは約2cmとてある。81Gyの1例は右肺尖のT₁症例で5×5cmの小照射野で照射した例である。

またシスプラチンは、低酸素細胞増感剤としての側面を強調するために、不均等分割照射の大線

量(5Gy)を照射する直前に1時間ないし3時間かけて点滴静注し (Fig. 2), 照射時最大の血清濃度を得るようにした。

原子吸光法によって測定したプラチナの血清濃度は Fig. 3 のように変化する、その最大値は3時間群、1時間群3例ずつの平均値でそれぞれ $1,303 \pm 139$ mg/ml と $2,337 \pm 220$ mg/mlで1時間で点滴静注した群は3時間群の約1.8倍の血清濃度が得られた。21例以後はすべて1時間点滴法を用いている。

シスプラチンの1回使用量は40~50mg/bodyでこれは大体 $25 \sim 30$ mg/m²体表面積に相当する。上述の血清濃度は50kg前後の体重の患者に50mg/bodyを使用した時のデータである。

クレアチンクレアランスを2週間に1回検査し60ml/min以上のクレアランスがあれば、可能な限り1週1回の使用を続け、平均使用量は 270.6 ± 73.0 mg (120mg~400mg)であった (Table 4)。

3. 結果

1) 1次効果と生存率

肺癌取扱規約の腫瘍効果判定基準に基づいて胸部X線写真ないしCT上で求められた照射野内の腫瘍の一次効果は、CR 7例, PR 24例, NC 2例, 不明1例で、判定可能であった33例中の奏効率は94% (31/33) と高率であった。

34例全例のKaplan-Meier法による生存率は6カ月59%, 12カ月34%, 18カ月31%, 24カ月31%であった (Fig. 4)。

病期別にみると24カ月生存率でI期80%, II期67%, III期18%, IV期16% (Fig. 4), 組織型別で

- ① Solita T₃ 1000ml drip-infusion for 3hours.
- ② Metoclopramide 50mg and Methylpredonizolone 250mg in saline 100ml for 30minutes.
- ③ CDDP 40~50mg in saline 500ml for 1hour or 3hours.
- ④ Metoclopramide 50mg and Methylpredonizolone 250mg in saline 100ml for 30minutes.
- ⑤ Saline 500ml for 1.5hours.
- ⑥ 20% Mannitol 200ml for 30minutes.
- ⑦ Solita T₃ 1000ml for 3hours.
- ⑧ 20% Mannitol 200ml for 30minutes.

Fig. 2 Method of CDDP administration

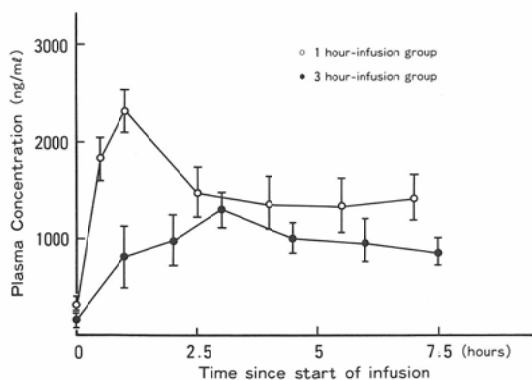


Fig. 3 Plasma concentration of CDDP

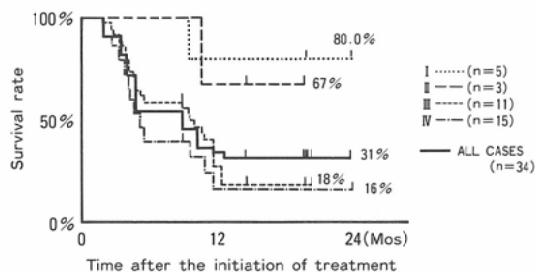


Fig. 4 Survival curve by stage

は、扁平上皮癌（15例）27%、腺癌（16例）36%であるがLogrank testでの有意差は認められなかった。病型別では肺門型（12例）31%、肺野型（22例）32%で有意差はなく、また250mg未満、以上（10例と24例）ないし65Gy未満、以上（19例と15例）で分けたシスプラチン使用総量及び照射総線量のそれぞれの2グループ間でも有意な差は認められなかった。

しかしPS別の生存率は、Fig. 5のごとく各PS間の差は歴然としており、PS 0~1と2~3群との間にはLogrank testにより0.5%以下の危険率で有意差を認めた。

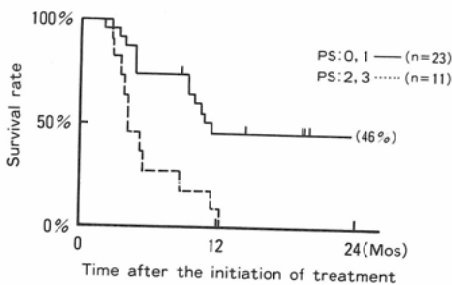
また、治療開始時点の照射野を100cm²以下と101cm²以上の群に分けた2年生存率では前者で43%、後で12%で危険率1%以下で有意差を認めた（Fig. 5）。

2) 急性障害

急性障害として示したTable 6の項目のほとんどはシスプラチンの副作用と考えられた。

その中では、悪心、嘔吐を主症状とする消化器症状が最も多く68%であったが、翌日まで悪心嘔

1. SURVIVAL CURVE BY PERFORMANCE STATUS



2. SURVIVAL CURVE BY IRRADIATION FIELD SIZE

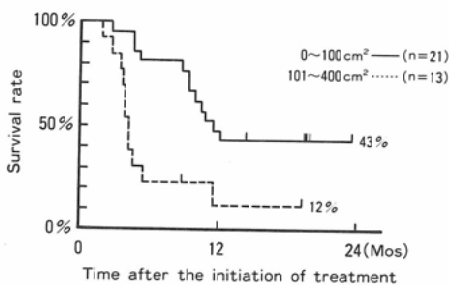


Fig. 5

Table 5 Primary response

Effect	No. of Patients
CR	7
PR	24
NC	2
PD	0
Unknown	1
Total	34

Table 6 Frequency of acute adverse effect

	No. of patients	percent
None	4	12
Leukopenia (<2,000/mm ³)	12	35
Thrombocytopenia (<50,000/mm ³)	1	3
Increase of plasma creatinine (>1.6mg/dl)	2	6
Increase of BUN (>30mg/dl)	4	12
Acute renal failure	0	0
Nausea, Vomiting	23	68
General fatigue	18	53
Radiation pneumonitis	15	44

吐が持続した1例を除いて、他はすべて一時的な症状であった。2,000/mm³以下の白血球減少症も35%に認められたが、このためにすべての治療を休止（2~3週間）したのは2例、他の症例はシスプラチン投与のみを一時的に休止するのみで回復した。

咳、痰等、何らかの自覚症状を有する放射線肺炎は15例（44%）であったが、臥床時も呼吸困難を訴えたWHO基準¹⁵⁾のGrade 3以上は6名であった。

治療開始後6カ月以上経過した20例中、胸部X線写真上の陰影の濃度がほぼ肝臓とひとしい高度の肺線維症を起こしたのが5例で25%であり、特に高頻度ではなかったが、全例入院加療が必要で、うち1例は1年10カ月後の現在でもNEDの状態ではあるが臥床時でも呼吸困難があり、酸素吸入が必要な低肺機能者となっている。

高度肺線維症例5例の治療開始時照射野の平均面積は96.3±20.5cm²、胸部X線上肋骨とほぼ同じ程度の軽度~中等度の肺線維症を起こしたのは10例で、照射野面積は75.3±25.0cm²、及び極めて

Table 7 Grade of pulmonary fibrosis and its incidence, average irradiation field size, irradiated dose and CDDP dose

Grade of fibrosis	Incidence	Irradiation field size (cm ²)	Irradiated dose (Gy)	CDDP dose (mg)
Mild	5/20(25%)	47.5±9.1	58.5±12.6	245±32.6
Moderate	10/20(50%)	75.3±25.0	62.3±9.1	263±76.7
Severe	5/20(25%)	96.3±20.5	67.5±5.1	262±63

軽度か全く認めなかった 5 例では 47.5±9.1cm² であり、前 2 者と後者との間にそれぞれ検定にて 5%以下の危険率で有意差を認めた (Table 7)。

また照射総線量はそれぞれ 67.5±5.1Gy, 62.3±9.1Gy, 58.5±12.6Gy であり、シスプラチン総使用量はそれぞれ 262±63mg, 263±76.7mg, 245±32.6mg と高度障害例に高線量, 高総使用量の傾向はみられるもののそれぞれの群間に有意差は認めなかった。

4. 考 察

最近の肺癌の放射線治療成績では木村等が 5 年生存率 16% と比較的良好な成績を報告しているが¹⁶⁾, やはり多くの報告は 10% 以下である^{3)~6)}。

Cox は放射線治療を失敗した 200 例の非小細胞肺癌を分析し、約半数が原発巣内の再発であったことを報告し、成績向上のためには、まず局所制御率を高めてやることが重要であると述べている⁷⁾。この事実を踏まえてアメリカの RTOG も、肺癌の局所制御率向上を、一つの大きな研究課題としてとらえ、73 年より種々のプロトコルを試みている^{16)~19)}。

他にも、局所制御率向上のための、新しい照射法が近年、諸施設で始められている。週 1 回の大線量照射法²⁰⁾, Hyperfractionation²¹⁾, 不均等分割照射法等¹⁴⁾である。これらの照射法による成績は、現在までのところ、現行の標準的治療法である 1 回 2Gy, 週 5 回照射法, 総線量 60~70Gy の治療成績と比較して、若干良好と報告されている。

今回の研究では、さらに局所制御率の向上を目指して、照射法自体、腫瘍組織の再酸素化 (Reoxygenation) を有効に起こすと考えられる不均等分割照射法と Douple & Richmond⁸⁾⁹⁾によって、低酸素細胞増感剤としての効果を持つと報告され

ているシスプラチンとの併用を試み、94.7% と相当に高い奏効率を示した。また、生存率は I, II 期では症例数が少なく、断定的な事は言えないが、全体で 2 年生存率が 75% (6/8) であり、生存例全例が局所制御されており、諸家の報告より若干良好かと思われる。但し III 期症例では 2 年生存率 18% と良好とは言えない成績であったが、胸水を有する 5 例を含む 9 例 (9/11 82%) が T₃ 症例であったことが影響していると思われる²²⁾。

Richmond 等の実験データによるとシスプラチンは、E. coli²³⁾ 及びチャイニーズハムスター V-79 細胞⁸⁾ の生存率の Do を減少させる形で増感するため、肩を有する生存曲線を呈する細胞においては、より大きな増感効果を得るためには、1 回大線量を用いることが必要であり、また in vivo でも小線量では酸素化細胞が十分に死滅しないため増感率が低くなると考えられ、やはり大きな増感効果を得るためには 1 回大線量を用いるべきである。このことは従来 of 低酸素細胞増感剤でも Denekamp 等によって示されている²⁴⁾。従って、今回試みた不均等分割照射の大線量照射直前にシスプラチンを用いる方法は合理的であろうと考えられる。

CDDP 50mg/body を 1 時間で点滴静注した場合、前述したように (Fig. 3) プラチナの血清濃度が約 2,300ng/ml となり、Douple & Richmond が in vitro の実験に用いた CDDP としての 10μM (3,000ng/ml) の濃度に匹敵する血中濃度を得ることができた。今回は蛋白非結合の CDDP 量は定量していないが、Gullo 等は、50mg/m² の CDDP を 1 時間で点滴静注し、最高血中濃度 2,260~2,600ng/ml を得ており、蛋白非結合の CDDP は全体の半分以下であったことを報告している。い

ずれにしても、臨床において *in vitro* の実験レベルとはほぼ同等の血中濃度にでき、その増感効果は十分に期待できるものと思われる。

また週1回の CDDP 使用により、その直接の殺細胞効果によって、照射野外の micrometastasis の抑制にも効果があるかとも期待している。

CDDP は、低酸素細胞増感効果の他、PLD 及び SLD 回復を阻害する作用¹⁰⁾、細胞内のグルタチオンの枯渇作用²⁶⁾等も認められており、放射線治療との併用が近年、膀胱癌²⁷⁾、頭頸部癌²⁸⁾、脳腫瘍²⁹⁾、肺癌³⁰⁾、悪性黒色腫³¹⁾などで行われている。Pilot study が多いが、併用効果の高いことを示している。さらに放射線照射と CDDP 投与の Timing に関しても、基礎から臨床に至るまで種々の研究があり、また実際臨床的にも試みられているが、Chadwick らは、Chinese hamster ovary cells を用いた実験で、放射線照射 1～4 時間前または放射線による DNA の single strand break の回復の終了する前、すなわち照射後遅くとも 2 時間以内に CDDP を作用させなければならないと述べている³²⁾。

D-74 glioma cells を用いたラット脳腫瘍モデルを用いた小林らの実験では、CDDP 投与を照射の 24 時間前、1 時間前、6 時間後に行いラットの生存率を調べ、放射線単独の場合と較べたそれぞれの増感率に有意差はなかったとしているが、最も長い生存率は 1 時間前の群に多かったことを示している³³⁾。

臨床的には、週 1 回投与の場合でも、週 5 回の照射時間毎併用している場合でも、照射前 30 分～3.5 時間が最も多く、次に照射直後の投与が多い²⁸⁾³¹⁾³⁴⁾。これらの投与タイミングは、Chadwick の提唱している方法と一致している。

急性の dose limiting toxicity としての消化器症状は、ほとんどが一過性であった。週 1 回 40mg～50mg/body (約 25～30mg/m²) の投与で、総量 250～300mg は十分に tolerable な dose であろうと考えられる。

C. Schauke-Koning 等も非小細胞肺癌の放射線治療に週に 1 回 CDDP を併用し、消化器症状を指標にした急性障害の耐用最高量は 30mg/m²/

week であったと報告しており³⁰⁾、今回の我々の報告と一致している。放射線肺炎及び肺線維症の発生率及び重症度は照射野の大きさに依存するとの報告³⁵⁾³⁶⁾も多いが、今回の治療でも同様の傾向が示された。

放射線肺炎を起こした症例 15 例中 6 例が Grade 3、また 6 カ月以上経過した肺線維症例 5 例すべて入院加療が必要であったことを考えると、今後は総線量及びシスプラチン総使用量の他、照射野の大きさには特に検討を加え、極力、重症の放射線肺炎、肺線維症の発症を防ぐよう十分に注意しなければならない。

局所制御率は I、II 期で高く 75% (6/8) であった。I 期 5 例のうち死亡した 1 例は途中、治療を拒否し、総線量 43Gy で中断し、約 8 カ月後再発した症例で、残り 4 例は 62 年 5 月現在まで全員局所制御され生存している。II 期では 3 例のうち 1 例が局所再発をきたし癌死しているが、2 例は現在 1 年 11 カ月、1 年 6 カ月をそれぞれ再発、転移なく経過している。

照射野を広く、また線量を多く必要とする局所進行例に対しての、生存率ということに関しては現在まで報告されている諸放射線治療と同様一考を要するが、この治療法によって示された早期症例の高い局所制御率、及び全期における照射野内の高い奏効率は、現在のところ症例は多くはないものの、この研究を進めるに充分価値のあるものと思われる。今後は、プロトコール②にて照射線量 54Gy (ないし 63Gy) シスプラチン総量 200～250mg、照射野はできるだけ 100m²以下として trial を進めるべきと考えている。照射野が 100m²以上となるものはきめ細く Field を縮小して行くことが肝要であることは当然であるが、CDDP 投与を先行させ、照射野面積と照射総線量を抑えること等考慮していくべきであろう。

またこの治療法に対するコントロールとして、均等分割照射の他不均等分割照射のみの治療、及び均等分割照射と CDDP の併用治療を行ない、比較する必要がある、今後検討していく予定である。

5. まとめ

1) 肺癌 34 例に対し、低酸素細胞増感効果を有す

る CDDP と、再酸素化を有効に起こすと考えられる不均等分割照射との併用療法を試みた。

2) 照射野内の奏効率は94%(CR=7, PR=24), 24ヵ月生存率がI期80%, II期67%, III期18%, IV期16%で全例で31%であった。

3) CDDP の副作用として消化器症状が最も多く67.6%にみとめられたが、ほとんど一時的であった。腎不全は1例にも認めなかった。

4) 胸部 X 線写真上、肝と同程度の濃度を示した高度の肺線維症を6ヵ月以上経過した20例中5例に認めた。

5) 今回の pilot study の結果より、今後の治療計画はプロトコル②で照射野100m²以内、照射総線量63Gy 以下 CDDP 総量250mg 前後で行なうべきと考えている。

文 献

- 1) 国民衛生の動向(厚生指標, 臨時増刊), 33:53—56, 1986
- 2) 成毛韶夫: 肺一癌集検の問題点と今後の方向, 癌の臨床, 30:588—597, 1984
- 3) 梅垣洋一郎, 砂倉瑞良: 肺癌の放射線療法, 癌の臨床, 21:1229—1237, 1975
- 4) Holsti LR, Mattson K: A randomized study of split course radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 977—981, 1980
- 5) Sherman DM, Weichselbaum R, Hellman S: The characteristics of long term survivors of lung cancer treated with radiation. *Cancer* 47: 2575—2580, 1981
- 6) Perez CA, Bauer M, Edelstein S, et al: Impact of tumour control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 539—547, 1986
- 7) Cox JD: Failure analysis of inoperable carcinoma of the lung of all histopathologic types and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Symp* 2: 77—86, 1983
- 8) Douple EB, Richmond RC: Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. *Br J Cancer* 37: 98—102, 1978
- 9) Douple EB, Richmond RC: Radiosensitization of hypoxic tumour cells by cis- and trans-dichlorodiammine-platinum (II). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1369—1372, 1979
- 10) Dritschilo A, Piro AJ, Kelman AD: The effect of cisplatin on the repair of radiation damage in plateau phase chinese hamster (V-79) cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1345

—1349, 1979

- 11) Douple EB, Richmond RC: A review of interactions between platinum coordination complexes and ionizing radiation: Implications for cancer therapy. *Prestayko AW, et al, eds: Cisplatin 125—147, 1980, Academic Press*
- 12) 鎌田力三郎: 不均等分割照射法の臨床的研究, 癌の臨床, 22: 88—91, 1976
- 13) 鎌田力三郎, 浦橋信吾, 栗原龍太郎, 他: 不均等分割照射法, 癌の臨床, 25: 1233—1241, 1979
- 14) Takahashi M, Abe M, Ri N, et al: Uneven fractionation radiotherapy in bronchogenic carcinoma. *Abe M, Sakamoto K, Phillips TH, eds: Treatment of Radioresistant Cancers, 193—204, 1979, Elsevier/North-Holland Biomedical Press*
- 15) WHO: Handbook for reporting results of cancer treatment. *Neoplasma* 27: 607—619, 1980
- 16) 木村 誠, 中島信明, 早川和重, 他: 原発性肺癌の放射線治療成績向上に関する検討, 日癌治誌, 18: 1821—1830, 1983
- 17) Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al: Patterns of tumour recurrence after definitive irradiation for inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 987—994, 1980
- 18) Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamayo R, et al: Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: Final report of a RTOG multi-institutional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 751—758, 1985
- 19) Laramore GE, Bauer M, Griffin TW: Fast neutron and mixed beam radiotherapy for inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 9: 233—243, 1986
- 20) Salazar OM, Slawson RG, Poussin-Rosillo H: A prospective randomized trial comparing once-a-week vs daily radiation therapy for locally-advanced, non-metastatic, lung cancer: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 779—787, 1986
- 21) Seydel HG, Diener-West M, Urtasun R: Hyperfractionation in the radiation therapy of unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: Preliminary report of a RTOG pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1841—1847, 1985
- 22) 高橋正治, 小野公二, 浜中大三郎, 他: 原発性肺癌における N 因子と放射線治療成績について, 癌と化学療法, 10: 741—749, 1983
- 23) Richmond RC, Zimbrick JD, Hykes DL:

- Radiation-induced DNA damage and lethality in *E. coli* as modified by the antitumour agent cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Radiat Res* 71: 447-460, 1977
- 24) Denekamp J, Hirst DG, Stewart FA, et al: Is tumour radiosensitization by misonidazole a general phenomenon? *Brit J Cancer* 41: 1-9, 1980
 - 25) Gullo JL, Litterst CL, Maquire PJ: Pharmacokinetics and protein binding of cis-dichlorodiammineplatinum (II) administered as a one hour or as a twenty hour infusion. *Cancer Chem Pharm* 5: 21-26, 1980
 - 26) Double EG, Richmond RC: Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. *Brit J Cancer* 3(Suppl): 98-102, 1978
 - 27) Jakse G, Frommhold H, Nedden DZ: Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 55: 1659-1664, 1985
 - 28) Bruce L: Cisplatin sensitization to radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surgery* 146: 462-465, 1983
 - 29) Feun LG, Wallace S, Stewart DJ, et al: Intracarotid infusion of cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of recurrent malignant brain tumours. *Cancer* 54: 794-799, 1984
 - 30) Schaake-Koning C, Bartelink H, Adema BH: Radiotherapy and cis-diamminedichloroplatinum (II) as a combined treatment modality for inoperable non-small cell lung cancer: A dose finding study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 379-383, 1985
 - 31) Devit L, Bartelink H, Rumke P: Concurrent cis-diamminedichloroplatinum (II) and radiation treatment for melanoma metastasis: A pilot study. *Rad Oncol* 3: 303-309, 1985
 - 32) Chadwick KH, Leenhouts HP: An analysis of the interaction of a platinum complex and radiation with CHO cells using the molecular theory of cell survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 511-524, 1976
 - 33) 金子真男, Clendenon NR, Kartha M: 悪性グリオーマに対する Cis-DDP と放射線併用療法の基礎的研究, *Neurol Med Chir*, 23: 917-923, 1983
 - 34) Keizer HJ, Karim ABMF, Njo KH, et al: Feasibility study on daily administration of cis-diamminedichloroplatinum (II) in combination with radiotherapy. *Rad Oncol* 1: 227-234, 1984
 - 35) Salazar OM: Tumour control and radiation toxicity in the treatment of lung cancer: An analysis of time-dose-volume factors. Muggia F, Rozenzweg M, eds: *Lung Cancer*, 267-278, 1979, Raven Press, New York
 - 36) 今城吉成, 末松 徹, 樽林 勇, 他: 放射線治療による肺障害, 癌の臨床, 30: 1225-1230, 1984