

Title	上顎腫瘍の治療における放射線増感剤の役割
Author(s)	田中, 敬正; 黒田, 康正; 柳沢, 弥 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(2), p. 131-138
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17790
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

上顎腫瘍の治療における放射線増感剤の役割

天理病院放射線科

田中 敬正 黒田 康正 柳沢 弥
石井 松溪 比嘉 敏明 佐野 明

京都大学医学部放射線医学教室

高橋 正治

(昭和54年6月11日受付)

(昭和54年7月4日最終原稿受付)

Role of Radiosensitizer for Treatment of Malignant Tumors of the Maxillary Antrum

Yoshimasa Tanaka*, Yasumasa Kuroda*, Wataru Yanagisawa*,
Shokei Ishii*, Toshiaki Higa*, Akira Sano* and
Masaji Takahashi**

*Department of Radiology, Tenri Hospital, Tenri, Japan

**Department of Radiology, Kyoto University, School of Medicine, Kyoto, Japan

Research Code No.: 603

Key Words: Radiosensitizer, Malignant tumor of the maxillary antrum

In 51 cases of primary malignant tumors of the maxillary antrum, combined treatment with radiation and intra-arterial infusion of BUdR+5FU performed in our hospital during the period from 1967 to 1973.

Since 1974, we have been using the simultaneous combined therapy of surgery, radiotherapy and regional sensitizer (=Triple combined treatment). Total number of cases treated with these three therapeutic methods was 36. The number of cases of radiotherapy alone was 19. The purpose of this study was to compare the therapeutic results between these combined treatment and radiotherapy alone and to discuss the role of radiosensitizer and the problems concerned with the management of maxillary malignant tumors.

Radiation therapy combined with the intra-arterial infusion of radiosensitizer produced a markedly greater primary anti-tumor effect as compared to radiotherapy alone. However, the five-year survival rate did not differ significantly between the two groups.

There was a significant improvement in five year survival rates for group treated by the triple combined therapy, compared to the group of combined radiotherapy and regional sensitizer. The optimal dose of radiation is estimated to be 4,000-5,000 rads and a total of 8-10 doses of intra-arterial infusion to be most appropriate in the triple combined therapy.

I. はじめに

上顎癌は、周囲を骨に囲まれており、更に腫瘍が骨に浸潤している症例が多く、放射線のみでの治療成績はよくない。

Klopp¹⁾により提唱され、更に Sullivan²⁾によって改善された制癌剤の局所動注療法は、頭頸部腫瘍において、かなり普遍的に用いられる様になり³⁾⁻⁸⁾、本邦における上顎癌の治療法は、手術と放射線を主体とした二者併用の時代から、いわゆる三者併用の時代に移りかわった⁹⁾¹⁰⁾。この治療法が以前の二者併用に比べて、治癒率の向上のみならず、機能と形態を保存して社会復帰をさせ、放射線障害の軽減という面において優れていることが認められた。

われわれは、1967年より、上顎癌を中心とした頭頸部腫瘍に対し、放射線増感剤（以後増感剤と略す）であるハロゲン化ピリミジン5-Bromodeoxyuridine (BUdR)と5-Fluorouracil (5FU)の局所動脈内注入（動注）を計画し、これと放射線との併用を行って来たので、その臨床的結果を検討し、増感剤併用の問題点及びその限界について考察した。

1973年より、上記の治療法に手術療法を加えた。いわゆる三者併用に切り替えて、飛躍的に成績が向上して来た。三者併用は、最近では、広く行われているが、個々の治療内容は各施設により異っており、三治療法の最適の組合せ、適当な線量、増感剤の投与回数にはなお不明のことが多い。各種治療法の成績を比較し、とくに増感剤のもつ意義及び今後の問題点について考察した。

II. 研究方法

上顎腫瘍108例は、次の3方法により治療を行った。

1) 増感剤放射線併用療法

基礎実験をもとにして、1967年より1972年まで上顎腫瘍51例について、根治的療法として、増感剤放射線併用治療を行った。

増感剤としては、BUdRと5-FUを併用したBAR療法(BUdR-Antimetabolite-Radiation)を用いたがこれはBUdRのDNAへの転入が5FU

と併用することにより、数倍に増加し、更にTGF (Tumor Gain Factor)の値もますことが基礎実験により確かめられたからである¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

a) 増感剤の投与方法

増感剤は局所動注法によって投与した。すなわち浅側頭動脈あるいは上甲状腺動脈より、インフュージョンチューブを挿入した。

目的の動脈枝に入ったか否かは、Patent Blueを注入し、その着色が目的動脈分布領域にわたっていることを確認することによって行った。治療中の観察と洞内壊死物の吸引するために、犬歯窩から上顎洞開窓を行った¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。増感剤としては、BUdR 250mg、5-FU 50mg、MDS (dextran sulfate) 500mgを340-360mlの5% Xylitorに加えたものを1日量として注入した。動注3~5日後から、放射線治療を開始した。この場合、目標とする動注日数は、20日以上とした。

b) 放射線治療

6MeV Linac.により、45° Wedge filterを用い、直交2門照射を行った。最近では、CT像により、腫瘍の浸潤範囲を決定し、照射野を設定した。すなわち、根治的治療を目的としたT₂、T₃症例では、患側の眼窩、鼻腔、硬口蓋、上部の歯肉及び翼状突起を充分に含める様にした。

T₄では姑息的治療を目的にして、照射野を小さくした症例もある。増感剤注入中は、1週間500~750rads、注入後は、750~1,000radsを5回分割照射した。総線量は6,000~7,000radsを目標とした(Fig. 1)。

2) 三者併用療法

1974年からは、動注、照射、清掃の三者併用療法を行った。Fig. 1に示す如く、約1,000rads照射したあと、開洞して、おとなしそうな腫瘍は、出来るだけ除去した(Necrotomy)。すなわち、具体的には、腫瘍の進展範囲により異なるが、鼻腔内に腫瘍が進展している症例では、鼻腔側壁を切除し、篩骨、蝶形骨洞内に進展している症例では、夫々の洞を開放した。下方は、硬口蓋に腫瘍進展が認められれば、腫瘍が浸潤している骨は除去するが、粘膜はそのままにした。

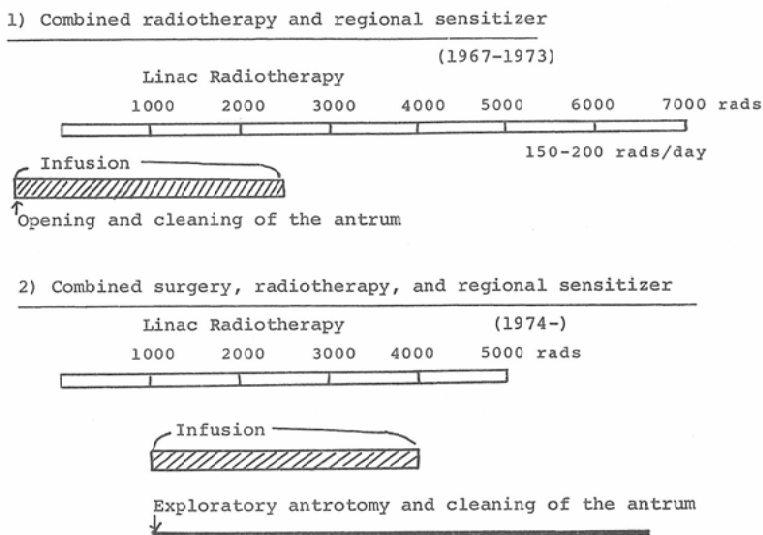


Fig. 1 Diagram of treatment schedules

上方、後方、側方は、鋭匙で徹底的に搔爬したが、この部に、残された腫瘍は、照射、動注に期待した。眼窩内に腫瘍が及んでいる時には、眼球を残した。

手術と同時に動注を開始し、数日後より照射を再開し、手術の翌日より、毎日洞内を搔爬、除去をくりかえし、丹念に局所清掃をつづけた。動注は8~10日間、照射は総線量5,000radsを目標とした。

3) 放射線単独療法

19例に対し、1) b) の方法で、総線量6,000~7,000radsを照射した。

4) 症例および組織像

上顎の悪性腫瘍108症例中、上記3方法による症例数、及びT分類は、Fig. 2のごとくであ

	T ₂	T ₃	T ₄	Total
X + Sensitizer	16	27	8	51 Cases
X + Sensitizer + Op.	10	24	4	38
X alone	7	7	5	19

Fig. 2 Number of cases in three treatment methods and T classification.

った。すなわち、各群の例数は、増感剤放射線併用群51例、三者併用群38例、X線単独群19例であった。T₂, T₃, T₄の夫々の%はFig. 2に示すが、X線単独群にT₄がやや多く見られたが、その他に著しい差は見られなかった。

組織像はTable 1に示す如くなるが、扁平上皮癌が84例(77.8%)と大半を示め、次に未分化癌

Table 1 Histological findings and treatment methods.

	X+Sensitizer	X+Sensitizer+Op.	X alone
Squamous cell carcinoma	38	28	18
Undifferentiated cell carc.	11	8	1
Adenoid cystic carcinoma	1	0	0
Malignant melanoma	1	0	0
Reticulum cell sarcoma	0	2	0
Total	51	38	19

20例(18.5%)その他となっている。

III. 研究結果

1) 増感剤投与による副作用

a) 全身的副作用

20日以上増感剤を投与した場合と、10日以内投与の場合で、副作用を比較したのが Table 2 である。一般にとくに重篤な副作用は見られなかったが、20日以上投与した場合に注入側の頭部の脱毛(6例:15%)、爪の変形、脱落(Onychomadesis)が見られた。発疹は、多くは動注開始後2週以上を経過し、2,000rads以上照射した症例に生じ、Steroid 投与により消褪が見られた。下痢は、すべて60歳以上の高齢者に見られ、血清蛋白の低下を伴った。これは5-FUによるものと考えられ、Opium tincture の投与により軽快した。

GOT, GPT の上昇も13%に見られたが、いずれも軽度であった。

上記の副作用も、10日以内投与の場合は、殆ん

どおこななかった。

b) 口内炎(Oral mucositis)

副作用として最も厄介なものに、照射野内に含まれる口内炎がある。増感剤併用の場合、疼痛がつよく、治療を中断せねばならぬことが多く、また正常組織に対する増感効果を見る意味でも重要である。

口内炎の経過は、粘膜の浮腫、発赤から初り(I度: Erythema)、次第に斑点状の白苔を生じ(II度: Patchy mucosa)、さらに白苔が融合して一面に白い苔被で覆われてくる(III度: Confluent mucosa)。そこで粘膜反応をI度、II度、III度に分類して、その出現線量の平均値を Table 3 に示した。すなわち、増感剤+X線とX線単独とを比べると、夫々I度1.6、II度は2.2の線量比で差が認められ、粘膜反応も増感されることが確かめられた。またIII度はX線単独では出現しなかった。

2) 腫瘍に対する増感剤の初期治療効果

Table 2 Side effects observed during radiotherapy combined with sensitizer.

Duration of intra-arterial infusion		more than 20 days	less than 10 days
No. of cases		40	38
WBC counts	lower than 3,000	6 cases (15%)	4 cases (11%)
Lymphocytes	lower than 15%	14 (35%)	10 (26%)
Hemoglobin	lower than 11 g/dl	9 (23%)	8 (21%)
GOT, GPT	higher than 50U.	5 (13%)	2 (5%)
Diarhea		5 (13%)	1 (3%)
Exanthema		8 (20%)	2 (6%)
Epilation		6 (15%)	1 (3%)
Onychomadesis		9 (23%)	0 (0%)

Table 3 Nominal single dose (NSD) of oral mucositis.

	1) X + Sensitizer	2) X alone	Ratio 2)/1)
Onset Grade I	1,125 rads ± 335 rads (49 cases)	1,790 rads ± 374 rads (12 cases)	1.6
Onset Grade II	1,687 rads ± 395 rads (44 cases)	3,700 rads ± 810 rads (7 cases)	2.2
Onset Grade III	2,612 rads ± 660 rads (25 cases)		

Grade I: Erythema, Edema

Grade II: Patchy mucosa

Grade III: Confluent mucosa

Table 4 System for scoring response in patients with carcinoma of the maxillary antrum during radiotherapy.

Tumor response	Tumor in the antrum	Tumor outside the antrum
At the start of irradiation	10	5
Discoloration and flattening of the surface	9	4.5
	8	4
25% Regression	7	3.5
	6	3
50% Regression	5	2.5
	4	2
75% Regression	3	1.5
	2	1
Nearly disappeared	1	0.5

Total score: 15 in cases of T₁ & T₃,
10 in cases of T₂ & T₁.

Effects of the treatment were judged by a dose which reduced the tumor response score to the level of 50%.

上顎癌における初期治療効果を次の方法で検討した。上顎癌では、腫瘍の大きさを正確に測定することは困難であるが、上顎洞開窓部から見える範囲の腫瘍及び口腔、鼻腔、顔面、洞外腫瘍の変化を Tabl 4 に示す Score により、経時的に点数化し (Tumor response score) その相対値と照射線量から腫瘍反応曲線を個々の症例について求めた。その反応曲線から、Score が50%減少するのに要した照射線量を求めて、これが2,500rads以下であれば著効、2,500~4,000radsであれば有効、4,000rads以上であれば無効として、増感剤の効果を検討した (Table 5) 表に見る如く、増感剤併用例は放射単独に比べて、著効、有効例が多く、増感剤の腫瘍に対する初期治療効果があげられたと考えられる。

Table 6 The rate of local recurrence at 0.5, 1, and 2 years after treatment.

	0.5 year	1 year	2 years
X alone	11/18 (62%)	12/18 (67%)	13/18 (72%)
X + Sensitizer	16/50 (32%) (P < 0.05)	23/50 (46%) (n.s.)	32/50 (64%) (n.s.)
X + Sensitizer + Op.	8/38 (21%) (P < 0.01)	14/38 (37%) (P < 0.05)	13/29 (45%) (n.s.)

n.s.: not significant

Table 5 Effects of radiotherapy combined with sensitizer

Effect	X+Sensitizer (48 Cases)	X alone (17 Cases)
Remarkable	20 Cases (41.6%)	1 Cases (5.9%)
Good	18 (37.5%)	6 (35.3%)
Poor	7 (14.6%)	7 (41.2%)
Indeterminate	3 (6.3%)	3 (17.6%)
Total	48 (100%)	17 (100%)

3) 局所再発率

夫々の3方法による局所の再発率を、治療後、0.5, 1, 2年について調べたのが Table 6 である。増感剤放射線併用群は、照射単独に比べ、再発率が少く、半年後に有意差が見られた。三者併用の場合は、増感剤放射線併用に比べ更に再発率が減少しており、これが、遠隔成績の向上に役立っていると考えられる。

4) 遠隔成績

増感剤放射線併用群 (51例)、三者併用群 (38

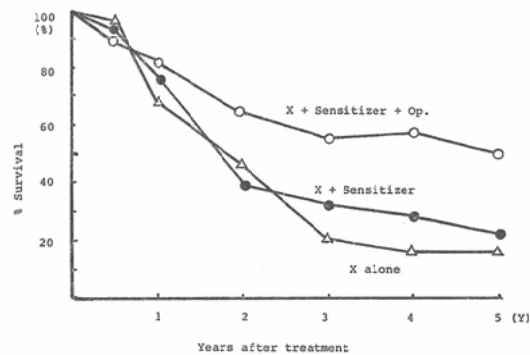


Fig. 3 Crude survival rates of three treatment methods.

Table 7-a Crude survival rates of patients with carcinoma of the maxillary antrum.

a) Combined radiotherapy and regional sensitizer

Stage	No. of Patient	0.5 Yr.	1 Yr.	2 Yrs.	3 Yrs.	4 Yrs.	5 Yrs.
T ₂	16	88% (14/16)	81% (13/16)	55% (9/16)	44% (7/16)	44% (7/16)	31% (5/16)
T ₃	27	100 (27/27)	81 (22/27)	41 (11/27)	37 (10/27)	30 (8/27)	26 (7/27)
T ₄	8	88 (7/8)	38 (3/8)	0 (0/8)	0 (0/8)	0 (0/8)	0 (0/8)
Total	51	94 (48/51)	75 (38/51)	39 (20/51)	33 (17/51)	29 (15/51)	22 (11/51)

Table 7-b b) Combined surgery, radiotherapy, and regional sensitizer.

Stage	No. of Patient	0.5 Yr.	1 Yr.	2 Yrs.	3 Yrs.	4 Yrs.	5 Yrs.
T ₂	10	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (6/6)	100% (5/5)	100% (4/4)	75% (3/4)
T ₃	24	83 (20/24)	71 (17/24)	57 (12/21)	44 (7/16)	43 (3/7)	43 (3/7)
T ₄	4	100 (4/4)	100 (4/4)	50 (1/2)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)
Total	38	90 (34/38)	82 (31/38)	66 (19/29)	55 (12/22)	58 (7/12)	50 (6/12)

Table 7-c c) Radiotherapy alone.

Stage	No. of Patient	0.5 Yr.	1 Yr.	2 Yrs.	3 Yrs.	4 Yrs.	5 Yrs.
T ₂	7	100% (7/7)	71% (5/7)	57% (4/7)	29% (2/7)	29% (2/7)	29% (2/7)
T ₃	7	86 (6/7)	71 (5/7)	43 (3/7)	29 (2/7)	14 (1/7)	14 (1/7)
T ₄	5	100 (5/5)	60 (3/5)	40 (2/5)	0 (0/5)	0 (0/5)	0 (0/5)
Total	19	95 (18/19)	68 (13/19)	47 (9/19)	21 (4/19)	16 (3/19)	16 (3/19)

例), 照射単独群 (19例) について夫々の粗生存率を Table 7-a, 7-b, Fig. 3 に示した。増感剤放射線併用の場合, 照射単独と比べて, 1~2年後は殆んど差を見なかったが, 3~5年後に生存率の向上が見られたが, 約10%の増加を認めたにとどまった。

しかし, 三者併用の場合, 3年粗生存率55%, 5年粗生存率50%と, 増感剤放射線併用に比べて更に約20%の生存率の向上を認めた。

IV. 考 察

上顎癌は, 放射線治療の立場より見て, 治療上問題となる特徴は¹⁵⁾, ① 殆んどの場合, 骨浸潤を伴っていて, これが腫瘍浸潤の barrier となる一方, 放射線抵抗の一つの原因になっているこ

と, ② 眼窩内浸潤が容易におこり, 眼球をブロックして照射することは危険があること, ③ 洞内発生のため発見がおくれ, 腫瘍自体の容積が大きいことである。

これらの理由のため, 放射線のみによる治療は困難であり, まだ一定の確立した治療法はない。

しかし, 近來手術及び放射線に増感剤を併用する三著併用により, ここ数年の間に治療成績は著しく改善されて来た。この場合の治療成績とは, 一つは遠隔成績の向上であり, 一つは形態と機能を保存した治療法を意味する。上顎全摘出術をうけていない患者は, 多くの場合, 罹患前の職業をつづけているのに対し, 上顎全摘出術とくに眼球摘出術を併用した患者は, 失職している事実を見

てもこれの意義は大である。

臨床的に見て、増感剤を使用する際に必要なことは、腫瘍に対する治療効果比を大にすることであり、すなわち照射野内の正常組織に対する腫瘍組織の放射線感受性を高めるものでなければならない。

BUdR 単独では、腫瘍内 DNA への置換率は低いことが報ぜられている。増感剤の腫瘍内転入率/正常組織への転入率の比をいかにますかということが重要であり、5-FU と併用することにより、この転入率が、約6倍にますことが基礎的実験で確かめられたので、これを臨床面に応用した¹²⁾¹³⁾。このため、放射線、増感剤併用の場合、放射線単独に比べて、腫瘍の縮少率から見た場合、著明な増感効果を認め、初期効果は得られた。また、1年後の再発率も、増感剤使用群に少なかった。

しかし、5年生存率においては、特筆すべき差を認めなかったのは、何故であろうか。

この一つの理由として考えられるのは、一般に腫瘍容積が大きくなると、増感効果が、得られにくくなることである。

固形腫瘍内への IUdR の転入は、腫瘍重量が 1g をこえると急速に減少することが認められた。この傾向は ¹³³Xe による腫瘍の局所血流状態を調べた時も、略同様の傾向が見られ¹⁶⁾、0.5~1.0cm³ をこえると、急速に血流量の減少が見られた。すなわち、腫瘍内への増感剤の転入には、腫瘍局所の 血行状態と大いに関係があることが証明された。我々の症例は、T₃ 以上の進行癌が多く、とくに血流の少い骨壁浸潤巣とか、壊死、潰瘍を伴った大きな腫瘍では、増感剤の転入が極めて少いと考えられる。これらの増感剤をとり込まない G₀ 期の細胞は、血流の少い所にある Hypoxic cell であり、放射線感受性が低く、後に再発の原因になる。すなわち、増感剤併用照射の治療成績は、これら Hypoxic cell の生残数によって左右される。以上が、5年粗生存率で、X線単独と増感剤併用との間に大きな差が見られなかった理由と考えられる。

佐藤などは、⁹⁾¹⁰⁾、動注は5回、線量は1,000~1,500rads 或いはそれ以下に少量にして、主として上顎洞内の「精力的な吸引、清掃」を行なう三者併用を行い、70%近い5年粗生存率を得ている。この場合洞内壊死物と腫瘍塊を含めて強力に吸引により除去することにより、血流の多い well oxygenated の部分となるであろう。又同時に照射することにより hypoxic な部に reoxygenation がおこることが十分考えられる。かかる状態では増感剤により容易に感受性が高まると考えられる。以上の考えより我々も動注回数を8回に減少した。

小野らも¹⁷⁾、動注を併用することにより、非併用と比べて、5年生存率において大きな差はなかったが、動注併用例は、結局は全摘例が少くなり、機能保存という面で大いにプラスであったと述べている。

次に三者併用の場合の照射線量については、まだ意見の一致を見ていないが、腫瘍母地の放射線感受性が高まっているため、十分に線量を減少しうるものと想定される。1,000rads 以下でよいという説や、5,000rads 以上必要であるという意見など様々である。われわれは、一時期1,000~2,000rads にした所、局所再発例が多く見られたので、現在は、4~5,000rads に増量した。小野は¹⁷⁾、眼球の障害を最小限におさえられ、創像治療機転の遷延もあまり問題にならない線量として、3,000~4,000rads を目標にしていると述べている。

佐藤らは¹⁸⁾、局所清掃で、問質反応を期待し、必要例には、制癌剤軟膏を塗布し、全身的免疫能にさほど影響を与えないで、腫瘍を変性させ、局所免疫が、照射などで影響をうけないうちに、腫瘍を減量、清掃すると、少い線量(1,000rads 以下)ですむと述べている。ただ T₃ 以上の進行癌の場合、免疫能が低下しているものが多く、線量が少いと、後に局所再発が多くなるかという不安があり、4,000~5,000rads 照射した方がよいのではなからうか。

増感剤としては、BUdR や、その他の制癌剤も

含め、すべて腫瘍血管を介して、腫瘍内への到達及び細胞内への転入が必要であるが、前述の如く、これにも一つの限界がある。

これを解決するものとして、Anoxic sensitizerが理論的にも優れたものとして考えられ、今後の臨床面への応用が期待される。

V. 結 語

1967年から1973年迄、上顎腫瘍51例に対し、増感剤 BUdR+5FU の動注を行った。

1974年以後は、38症例に、動注、照射に手術を加えた。いわゆる三者併用を行った。これらの2方法と、照射単独を比較し、増感剤のもつ役割を検討し、三者併用の際の適当な動注回数、及び線量についても考察した。

(1) 増感剤放射線併用の場合は、腫瘍に対する一次効果は、X線単独に比べ著明であった。しかし5年生存で比較すると、約10%の向上が見られたにとどまった。

(2) 粘膜反応は、増感剤併用により、照射単独に比べ、NSD で比較すると、1.6~2.0倍増感された。

(3) 三者併用の場合、3年粗生存率55%、5年粗生存率50%を得、増感剤放射線併用群に比べ、20~30%の生存率の向上を見た。

この場合の至適線量は、4,000~5,000rads 動注回数8~10回が適量と考えられるが、なお今後の問題と思われる。

(本研究は、厚生省科学研究補助金の援助をうけ行われた)。

文 献

- 1) Klopp, C.T., Alford, C., Bateman, J., Berry, N. and Winship, T.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride. *Ann. Surg.*, 132: 811—832, 1950
- 2) Sullivan, R.D., Miller, E. and Sikes, M.P.: Antimetabolite combination cancer chemotherapy. Effects of intra-arterial methotrexate intra-muscular citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer*, 12: 1248—12, 1959
- 3) Bagshaw, M.A., Dogget, R.S., Smith, K.C., Kaplan, H.S. and Nelson, T.S.: Intra-arterial 5-Bromodeoxyuridine and X-ray therapy. *Am. J. Roent.*, 99: 886—893, 1967
- 4) Watkins, E. and Sullivan, R.D.: Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion. *Surg. Gynecol. & Obstet.*, 118: 3—19, 1964
- 5) Friedman, M., DeNarvaez, F.N. and Daly, J.F.: Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck with combined methotrexate and irradiation. *Cancer*, 25: 711—721, 1970
- 6) 酒井俊一, 重松康, 潤端 孟: 上顎癌に対する各種放射線増感剤の持続動注療法. 耳鼻臨床 63: 941—952, 1970
- 7) Jesse, R.H.: Combined intra-arterial infusion and radiotherapy for treatment of advanced cancer of the head and neck. *Front. Radiation Ther. Onc.*, 4: 126—131, 1969
- 8) 三橋重信: 頭頸部悪性腫瘍に対する制癌剤動脈内注入法に関する臨床的研究. 耳鼻 15: 153—182, 1970
- 9) Sato, Y., Morita, M., Takahashi, H., Watanabe, N. and Kirikae, I.: Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinus. *Cancer*, 25: 571—579, 1970
- 10) 佐藤靖雄, 高橋広臣: 頭頸部腫瘍の治療. 癌と化学療法 1: 899—910, 1975
- 11) Djordjevic, B. and Szybalski, W.: Genetics of human cell lines. III. Incorporation of 5-bromo and 5-iodo-deoxyuridine into the deoxyribonucleic acid of human cells and its effect on radiation sensitivity. *J. Exptl. Med.*, 112: 509—531, 1960
- 12) 高橋正治: ハロゲン化ビリミジン併用の放射線治療. 日癌治誌 10: 278—294, 1975
- 13) 田中敬正, 高橋正治, 黒田康正, 太田文彦, 文珠敏郎, 三好豊二, 山辺博彦: 放射線増感剤ハロゲン化ビリミジンの頭頸部腫瘍への応用. 臨放 14: 765—775, 1969
- 14) 田中敬正, 高橋正治: 上顎癌 1. 放射線増感剤の使用およびその問題点. 癌の臨床 23: 1113—1117, 1977
- 15) 鎌田信悦, 内田正興: 上顎癌の治療に関する諸問題 II. 治療法の推移と三者併用療法. 臨放 23: 697—698, 1978
- 16) 田中敬正: 局所腫瘍血流状態と放射線感受性. 日本医放会誌 32: 425—435, 1972
- 17) 小野 勇: 上顎洞癌の動注併用の評価. 耳鼻臨床 71: 1542—1543, 1973
- 18) 佐藤靖雄: 上顎癌の集学治療について. 耳鼻臨床 71: 1552—1553, 1978