

Title	1日2回分割照射法(MFD)の抗腫瘍効果に関する実験的研究
Author(s)	山川, 通隆
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(1), p. 91-100
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17925">https://hdl.handle.net/11094/17925</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 1日2回分割照射法（MFD）の抗腫瘍効果に関する実験的研究

群馬大学医学部放射線医学教室

山 川 通 隆

（平成4年5月12日受付特別掲載）

（平成4年11月12日最終原稿受付）

### Experimental Study of Tumor Response to Twice-a-Day Irradiation at Smaller Doses than 2 Gy

Michitaka Yamakawa

Department of Radiology and Radiation Oncology, Gunma University School of Medicine

---

Research Code No. : 407.2

---

Key Words : MFD, Hyperfractionation,  
C<sub>3</sub>H mammary carcinoma, Equivalent dose

---

Tumor response to twice-a-day irradiation (BID) at smaller doses than 2 Gy on mammary carcinoma of C<sub>3</sub>H/He mouse ( $\alpha/\beta$  ratio=18 Gy) was studied with comparison of once-a-day irradiation (QD) in the same overall treatment time. The dose per fraction ( $d_{BID}$ ) was ranged from 110 R to 162 R in BID, and the dose per fraction ( $d_{QD}$ ) was ranged from 200 R to 300 R in QD fractionation (1R=0.91 cGy). The number of fraction was 10 or 15 in QD, and 20 or 30 in BID. The interval of fractions was 4 hours in BID. Tumor response was assessed by tumor growth delay. MFD effect ratio, i.e., growth delay time of BID/growth delay time of QD, was significantly smaller than the ratio estimated from FDF formula,  $(\alpha/\beta + d_{BID}) \times d_{BID} \times N_{BID} / (\alpha/\beta + d_{QD}) \times d_{QD} \times N_{QD}$ , with decreasing fraction size. In the case of  $d_{BID}=120R$  and  $d_{QD}=200R$ , estimated ratio was 1.16, but MFD effect ratio was 0.58, regardless of 20% increments of daily dose. To get same or more tumor response, it is necessary to prolong the overall treatment time of twice-a-day irradiation. If the overall treatment time is same, it is estimated that the fraction size of BID equivalent to the fractionation of daily 200R is presumably 135R to this mouse tumor.

#### I. 緒 言

悪性腫瘍に対する放射線治療は、腫瘍の制御と正常組織の障害のバランスの上に成り立っている。根治的放射線治療の目的は、許容される正常組織の障害の範囲内で腫瘍組織に致死の障害を与え治癒させることである。悪性リンパ腫や精上皮腫など高感受性の腫瘍では、正常組織の障害なしに治癒させることは容易であるが、一般的な癌腫の場合、正常組織の耐容線量が放射線治療の限界となる。当科の肺癌や悪性膠芽腫に対する臨床データからもこのことは示されている<sup>1)2)</sup>。治療成績の改善を目的として、空間的線量分布や時間的

線量配分、増感剤や防護剤の併用、化学療法や温熱療法、免疫療法との併用などの研究が行われてきた。なかでも分割照射法に関する研究は、Regaud (1911)<sup>3)</sup>や Coutard (1932)<sup>4)</sup>の報告以来行われている重要なテーマであるが、動物実験による腫瘍治療実験には制約が多く、臨床的な試行錯誤の積み重ねにより、経験的に1日1回1.8~2 Gy、週5日法での治療法が標準的な照射法（単純分割照射法）として一般的に普及した。

種々の分割照射法の効果を比較する指標としてNSD<sup>5)</sup>、CRE<sup>6)</sup>、TDF<sup>7)</sup>などの等効果線量の概念が導入されたが、1980年代になり早期障害と後期障

害に関する生物学的知見が明らかとなり、LQモデルの $\alpha/\beta$ 比の違いにより説明されるようになった。1回線量を減少させると正常組織の耐容線量が増加するが、耐容線量の増加の程度は、 $\alpha/\beta$ 比の大きな早期障害では小さく、 $\alpha/\beta$ 比の小さな後期障害の方が大きい。腫瘍に対する効果は早期障害に類似しており、1回線量を小さくすることにより、後期障害を増加させることなく腫瘍部への総線量を増加させることができ、治療可能比をあげることができると言われている<sup>8)-12)</sup>。

一方、1日多分割照射法(MFD: Multiple fractions per day)は1965年頃から試行されていた<sup>13)</sup>が、このLQモデルにより有用性が示唆され、臨床トリアルが行われ、一部の疾患では治療成績の向上が報告されている<sup>14)-18)</sup>。1日多分割照射法は2Gy以下の1回線量を、4~10時間の間隔で1日に2~3回照射する照射法である。1回線量により、晩発障害の軽減を目的として1回1~1.2Gyの小線量で単純分割照射法とほぼ同一の期間で照射するHyperfractionation法と、治療期間が長引くと腫瘍制御率が低下する増殖の早い腫瘍の制御を目的として1回1.8~2Gyで短期間で照射を終了させるAccelerated fractionation法と、その中間の1回1.6Gy程度の線量で行うAccelerated hyperfractionation法とに分けられる。1回2Gy以下の小線量域での正常組織障害に関する実験報告は比較的多いが、小線量域での抗腫瘍効果に関する実験データは少なく、臨床応用を考えた場合、1回線量を小さくしすぎると従来の多標的モデルからも抗腫瘍効果の低下が懸念される。

本研究では、1回2Gy以下の小線量での1日2回分割照射法による抗腫瘍効果を種々の分割法について、実験腫瘍を用いて動物実験を行い検討した。また、1日1回照射法と等効果となる1日2回分割照射法の1回線量についても検討したので報告する。

## II. 実験材料および実験方法

### A. 実験動物および実験腫瘍

実験動物には日本クレアから6週齢で購入し約3週間ならし飼いをした9~10週齢のC<sub>3</sub>H/He雄性マウスを用いた。腫瘍はC<sub>3</sub>Hマウスに自然発

Table 1 Biological characteristics of C<sub>3</sub>H mammary carcinoma<sup>19)</sup> (1R=0.91cGy)

Mammary carcinoma	
Histology	Adenocarcinoma
Mean survival time	40 days
Volume doubling time	4 days
Mitotic index	3 %
Labeling index	30 %
$\alpha/\beta$ ratio	2,020 R (18 Gy)

生した乳癌(腺癌)を用いた。使用した腫瘍の基本的性質についてはTable 1に示す<sup>19)</sup>。1ケージ当たり4~8匹とし、市販の固形飼料、水道水にて飼育した。

### B. 照射装置および照射方法

シーメンス社製のStabilipan2を用いた。X線照射条件は、管電圧200KV、管電流20mA、焦点皮膚間距離40cm、フィルター1mmCu、線量率90R/分とした(実効エネルギー75KeV、半価層0.9mmCu、ラド変換係数=0.91cGy/R)。マウスを無麻酔で円筒形鉛容器に入れ、腫瘍を移植してある右下肢だけを引き出して固定し、一度に4~6匹照射した。

### C. 実験方法

腫瘍細胞は、マウス大腿の移植腫瘍を細切し、ダブルメッシュ・ステンレスフィルターで漉し、生食1ml当り10<sup>7</sup>個に調製した。マウスの右大腿筋肉内に、2×10<sup>6</sup>個/0.2mlの腫瘍細胞を移植し、約1週後に腫瘍の生着を確認した後にX線照射を開始した。腫瘍径は約5mmのものをを用いた。

臨床では、乳癌に対しては通常1回3Gyの隔日週3日法や1回2Gy週5日法で治療を行っており、それを基本に分割法を設定した(Table 2)。

週3日法では、1日2回照射群(以下BID群: bis in die)の1回線量を、300Rを単純に2分割し150Rとした。1日1回照射群(以下QD群: quaque die)は200R、250R、300R群とし、計10回(BID群は20回)の照射を行った。

週5日法ではBID群を1回110R、120R、162Rとし、QD群を1回200R、270Rとし、計15回(BID群は30回)の照射を施行した。

マウス腫瘍では、週5日法では照射の休日の間

Table 2 Various fractionation schedules and fraction sizes applied (1R=0.91cGy)

1 Fraction/day (QD)	2 Fraction/day (BID)
Exp 1	
【 3 days/week】 (21 days)	
200R ×10	
250R ×10 ↔	(150R×2) ×10
300R ×10	
【 5 days/week】 (19 days)	
200R ×15 ↔	(110R×2) ×15
	(120R×2) ×15
Exp 2	
【 5 days/week】 (19 days)	
200R ×15	
270R ×15 ↔	(162R×2) ×15
【 7 days/week】 (15 days)	
200R ×15	
270R ×15 ↔	(162R×2) ×15
Exp 3	
【 7 days/week】 (10, 15 days)	
300R ×10 ↔	(180R×2) ×10
300R ×15 ↔	(180R×2) ×15

の増殖が問題となるため、休日なしの週7日連日法も行った。週7日法では、QD群を1回200R、270R、300Rとし、BID群を1回162R、180Rとした。照射回数は計10、15回（BID群は20、30回）とした。

照射は毎日同じ時間に行い、1日2回照射群の照射間隔は4時間とした。

D. 効果判定法

1. 腫瘍増殖曲線、増殖遅延日数

照射開始後から2、3日毎に腫瘍径をノギスを用いて計測し、腫瘍増殖曲線を描き増殖抑制効果を比較した。照射群の腫瘍径が10mmになるまでの平均日数 (d<sub>T</sub>) から非照射群の腫瘍径が10mmになるまでの平均日数 (d<sub>c</sub>) を差引き、増殖遅延日数とした。実験により d<sub>c</sub> が多少異なるため、(d<sub>T</sub>-d<sub>c</sub>)/d<sub>c</sub> を Specific growth delay とした。それぞれの週間分割法で単純分割照射法と1日2回分割照射法の増殖遅延日数、Specific growth delay を比較した。有意差検定は Student の t 検定で行った。週5日法については、Specific growth delay を用いて dose response curve を描き、1回200R の QD 群と同等の効果となる BID 群の

1回線量について求めた。

2. 多分割効果比と FDF 法による推定値との比較

それぞれの週間分割法について、1回200RのQD群の平均増殖遅延日数とBID群の平均増殖遅延日数の比を実験的な多分割効果比 (MFD Effect Ratio: d<sub>QD</sub>=200R) として、BID群の1回線量ごとに算出した。

また、それぞれの分割法について、LQモデルの Fractionation Dosage Factor (FDF) 法から推定される効果を次式<sup>20)</sup>により求め、

Total Effect

$$= \text{Fractionation Factor} \times \text{Dosage Factor}$$

$$= (\alpha/\beta + d + dxhM) \times D$$

α/β: 腫瘍の α/β 比, d: 1回線量, D= Nxd: 総線量 (N: 分割回数), hM: Incomplete Repair Factor (Repair half time が未知のため0とした)

BID法とQD法の Total Effectの比 (Total Effect<sub>BID</sub>/Total Effect<sub>QD</sub>) と実験から求められた多分割効果比を比較した。また1日2回照射法の1回線量と Flexure dose<sup>21)22)</sup>の関係についても考察した。

III. 結 果

1. 腫瘍増殖曲線、増殖遅延日数

週3日法の場合の C<sub>3</sub>H 乳癌の腫瘍増殖曲線を Fig. 1 に、週5日法の腫瘍増殖曲線を Fig. 2a, 2b

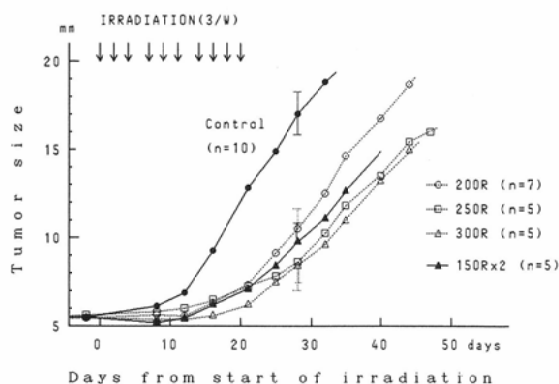


Fig. 1 Growth curves of C<sub>3</sub>H mouse mammary carcinoma to 3 days a week irradiation: Exp. 1 (1R=0.91cGy)

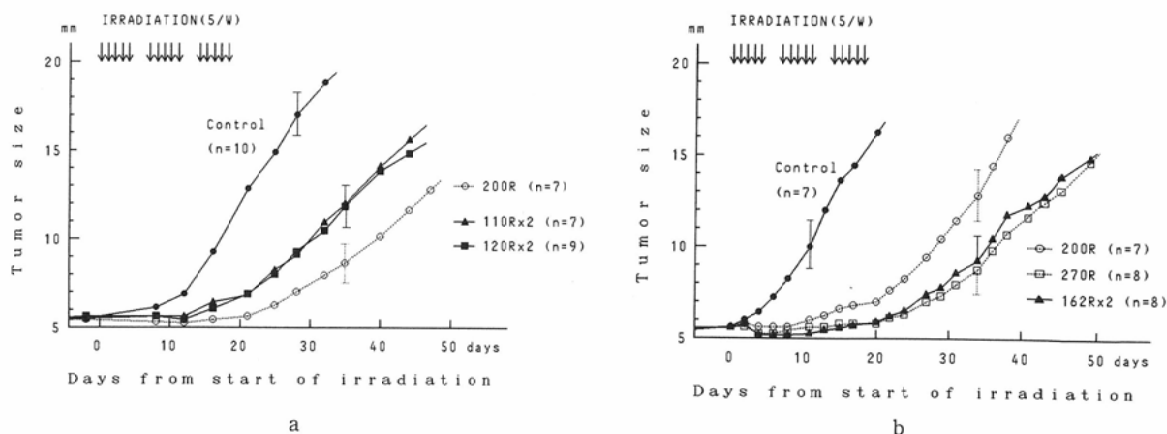


Fig. 2 Growth curves of  $C_3H$  mouse mammary carcinoma to 5 days a week irradiation. (1R=0.91cGy) 2a: Exp. 1, 2b: Exp. 2

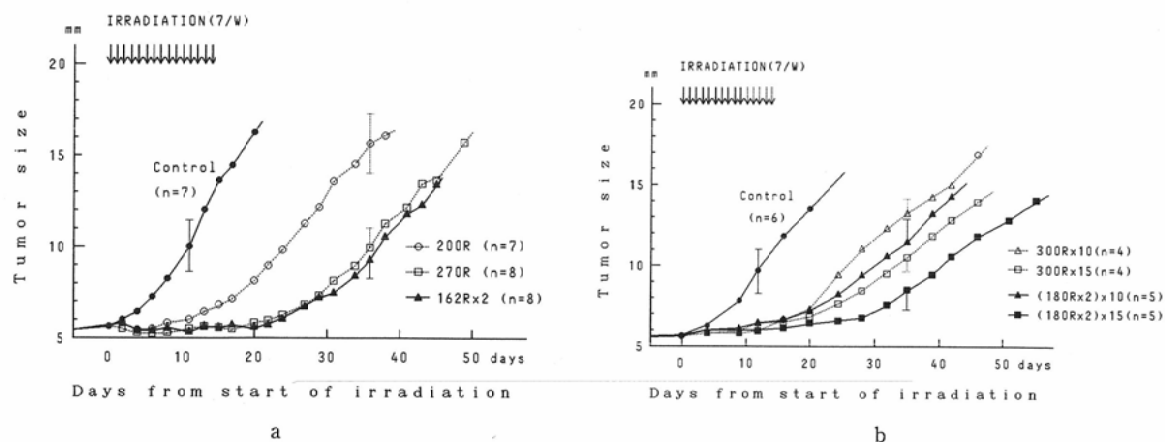


Fig. 3 Growth curves of  $C_3H$  mouse mammary carcinoma to 7 days a week irradiation. (1R=0.91cGy) 3a: Exp. 2, 3b: Exp. 3

に、週7日法の腫瘍増殖曲線を Fig. 3a, 3bに示す。また、各照射法の平均増殖遅延日数を Table 3にまとめた。

いずれの照射群も対照群と比べると、有意に増殖の遅延が認められた。週3日法では、増殖の遅い順に300R (QD) > 250R (QD) > 150R (BID) > 200R (QD)であった (Fig. 1)。平均増殖遅延日数は、各群間に有意差は認められなかったが、QD群では1回線量の増加とともに増殖遅延の延長がえられ、150R (BID) 群は200R (QD) 群に近い増殖抑制効果であった。

週5日法では、増殖の遅い順に270R (QD) > 162R (BID) > 200R (QD) > 120R (BID) > 110R (BID)

であった (Fig. 2a, 2b)。200R (QD) 群と比べ、110R, 120R (BID) 群の効果は不良であり、増殖遅延日数は有意に短かった ( $p < 0.001$ )。162R (BID) 群の増殖曲線は270R (QD) 群に近く、増殖遅延日数では、200R (QD) 群と比べると有意に延長していた ( $p < 0.05$ )。

週7日法では、162R (BID) 群の増殖曲線は、週5日法と同様270R (QD) 群に近く (Fig. 3a)、200R (QD) 群との間に危険率0.1%で有意に増殖遅延日数の延長が認められた。270R (QD) 群との間には有意差は認められなかった。300R (QD) 群と180R (BID) 群の比較では、10日間および15日間の照射ともに、BID群はQD群よりも良好であ

Table 3 Mean growth delay time and specific growth delay (1R=0.91cGy)

	Growth delay (days)		Specific growth delay
<b>【Exp 1】</b>			
Control	17.8 ± 2.0		
200R ×10(3/W)	10.2 ± 3.3	} N.S.	0.57
250R ×10(3/W)	15.4 ± 4.9		0.87
300R ×10(3/W)	17.4 ± 10.0		0.98
150R ×2 ×10(3/W)	11.8 ± 3.4	} p<0.001	0.66
200R ×15(5/W)	22.2 ± 4.2		1.25
110R ×2 ×15(5/W)	12.3 ± 3.0		0.69
120R ×2 ×15(5/W)	12.9 ± 3.5		0.72
<b>【Exp 2】</b>			
Control	11.3 ± 2.6		
200R ×15(5/W)	16.3 ± 6.3	} p<0.05	1.44
270R ×15(5/W)	26.5 ± 5.4		2.35
162R ×2 ×15(5/W)	24.3 ± 4.6		2.15
200R ×15(7/W)	13.8 ± 5.3	} p<0.001	1.22
270R ×15(7/W)	24.7 ± 5.7		2.19
162R ×2 ×15(7/W)	26.5 ± 3.8		2.35
<b>【Exp 3】</b>			
Control	14.5 ± 5.0		
300R ×10(7/W)	11.8 ± 2.0	} N.S.	0.81
180R ×2 ×10(7/W)	15.5 ± 5.8		1.07
300R ×15(7/W)	21.5 ± 5.6		1.48
180R ×2 ×15(7/W)	26.5 ± 5.3	} p<0.05	1.83

N.S.: Not significant

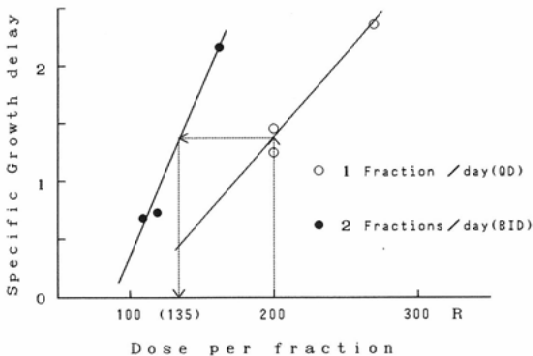


Fig. 4 Dose response curve of once-daily and twice-daily irradiation of 5 days a week treatment (1R=0.91cGy)

り (Fig. 3b), 15日間の照射では増殖遅延日数に有意差が認められた (p<0.05).

以上の増殖遅延日数から Specific growth delay を求め (Table 3), 週5日法について, 1日1回照射法と1日2回照射法の1回線量別にプロットし, dose response curve とした (Fig. 4).

Table 4 MFD effect ratio and theoretical ratio estimated from FDF formula (1R=0.91cGy)

Fractionation	Fraction size of BID	MFD effect ratio	Estimation from FDF formula
【3 days/week】 (10 fractions/21 days)	150R	1.16	1.47
	110R	0.55	1.06
【5 days/week】 (15 fractions/19 days)	120R	0.58	1.16
	162R	1.49	1.59
	162R	1.92	1.59
【7 days/week】 (15 fractions/15 days)	162R	1.92	1.59

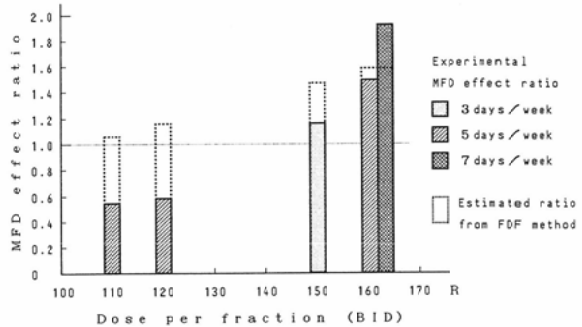


Fig. 5 Experimental MFD effect ratio and theoretical ratio estimated from FDF method. (d<sub>QD</sub>=200R, 1R=0.91cGy)

この図から, 週5日法の場合, 1回200RのQD群と同等の効果となるBID群の1回線量は, 135R付近であると推定され, 同一の照射期間で同等の抗腫瘍効果を得るには, 30~40%程度の線量増量が必要であると推測された。

## 2. 多分割効果比とFDF法による推定値との比較

実験値から求めた多分割効果比およびFDF法から求めた推定値を Table 4, Fig. 5 に示す。110R, 120R (BID) 群では, 実験値はそれぞれ0.55, 0.58であり, 推定値と比べ明らかな低値を示した。1回線量が増加するにつれ, 推定値との差が小さくなる傾向がみられ, 160R 付近で推定値に近い抗腫瘍効果であった。1日2回照射法の抗腫瘍効果の低下は, 1回線量の大小に依存していると考えられた。

## IV. 総括ならびに考案

時間的線量配分は物理学的な空間的線量分布と

並んで、放射線治療においては治療効果を左右する重要な生物学的因子である。分割照射法の照射効果に及ぼす因子には、1回照射線量(d)、分割回数(N)、照射期間(T)、総線量(D=Nd)、週間線量・回数、線量率などがある。また生体側の要因としては腫瘍の性質(増殖能、容積倍加時間、細胞消失率、 $d_0$ 、 $d_q$ など)、正常組織の種類、end pointの選び方(TCD<sub>50</sub>法、Growth delay法、Colony assay法など)があげられ、“4つのR”<sup>23)</sup>といわれる回復(Repair)、再酸素化(Reoxygenation)、細胞周期の再分布(Redistribution)、組織の再増生(Repopulation)などの影響が複雑に影響しあい、1回照射あるいは2回分割照射の実験データから、分割照射の照射効果を推定することはむずかしく、異なる分割照射法の照射効果の比較は容易でない。1日多分割照射法では、さらに1回線量、1日照射回数、照射間隔などの因子が増え解析を複雑にしている。1日多分割照射法に関しては、2Gy以下の小線量域での正常組織に対する効果に関する実験報告は多い<sup>24)~30)</sup>が、抗腫瘍効果に関する報告<sup>31)32)</sup>は少なく、種々の週間分割法について臨床で使う小線量域での、1日1回照射法と1日2回照射法の抗腫瘍効果の比較を行った。

WithersはConventional法とHyperfractionation法の比較には、治療中のRegrowthの差を除外するために同一のOverall timeで行う必要があるとしている<sup>10)</sup>。そのため、それぞれの週間分割法で、QD群とBID群の照射期間を同一として実験を行った。効果の判定法については、WilliamsらはGrowth delay法は腫瘍細胞の集塊としての全体の反応をみており、TCD<sub>50</sub>法は腫瘍組織内の最も放射線抵抗性の腫瘍細胞により決定されるとしている<sup>33)</sup>。実際の臨床への応用のためには腫瘍が制御できる線量(TCD<sub>50</sub>値)での比較が望ましいと考えられたが、1回1~2Gy程度の線量では分割回数が多くなるため動物実験は困難である。Partial toleranceの考え方から、Top-up法<sup>24)34)</sup>を用いれば可能であるが、1回大線量(2回照射の時のTCD<sub>50</sub>の1回線量)を併用するため、大線量の影響が大きくなる可能性があり、今回は

Growth delay法で抗腫瘍効果の比較を行った。

週3日法、週5日法ともに実際の臨床で使われている分割照射法で、線量も実際の線量に近い条件で設定したが、週3日法では150R(BID)群の効果は300R(QD)、250R(QD)群よりも不良で、200R(QD)群に近い効果であった。週5日法では、110R(BID)、120R(BID)群の抗腫瘍効果は200R(QD)群と比べ有意に低下が認められた。162R(BID)群では200R(QD)群よりも有意に良好な効果が得られたが、他のBID群の効果が不良であった一因として、照射期間中の腫瘍増殖の影響が考えられ、とくに1回線量が小さい場合には1日に2回照射しても増殖を抑制できない可能性が示唆された。このため、週7日連日法でBID群の1回線量を大きくして照射実験を行ったが、週5日法と同様に162R(BID)群の効果が良好であった。

1日多分割照射法についても、腫瘍に対する効果だけでなく、正常組織の障害(早期および後期)を加味した治療効果比について、総合的に判断する必要がある。Douglasは多分割照射法の治療効果比(Therapeutic gain)を多分割照射法の治療効果比/単純分割照射法の治療効果比(Therapeutic ratio)としている<sup>35)</sup>。今回の検討では抗腫瘍効果についてのみ検討したので、多分割照射法の増殖遅延効果/単純分割照射法の増殖遅延効果を多分割効果比として検討した。1回200Rの単純分割照射法との比較では、FDF法による推定値よりも抗腫瘍効果の低下が認められた(Fig. 5)。LQモデルのFDF法では、C<sub>3</sub>H乳癌の場合、110Rでは+6%、120Rでは+16%、150Rでは+47%、162Rでは+59%の抗腫瘍効果の増加が期待されたが、実際にはそれぞれ-45%、-42%、+16%、+49~+92%の増強効果であった。Barendsenら<sup>36)</sup>やWürschmidtら<sup>31)</sup>、Beck-Bornholdtら<sup>32)</sup>は多分割照射の抗腫瘍効果に関する動物実験から、Growth delayは総線量と相関し、1回線量とは関係しないとしている。しかし今回の実験結果からは、2Gy以下の小線量での多分割照射法の抗腫瘍効果に関しては、1回線量の大小が大きく関係していると考えられた。

小線量での多分割照射法の場合、理論的には、1) OER が小さい、2)  $G_2$  block が短く、Redistribution が早く起こる、など抗腫瘍効果の増強が期待されるが、今回の実験では、とくに150R 以下での1日2回分割照射法の抗腫瘍効果が不良であった。これは、Suitら<sup>37)</sup>の述べているように、腫瘍自体の増殖を抑制できなかったための抗腫瘍効果の低下と考えられた。今回の実験では、治療線量の照射ではなく、増殖遅延を指標とした抗腫瘍効果だけをみたものであり、そのままヒト腫瘍にあてはめて1日多分割照射法が無効であるとするものではない。動物とヒトに対する放射線効果を比較すると、正常組織の耐容線量については動物実験のデータがだいたいヒトにあてはまるが、腫瘍に関しては、動物腫瘍とヒト腫瘍との間に、Clonogenicity, 細胞消失速度、腫瘍増殖速度、腫瘍の大きさ、腫瘍重量/体重比、免疫原性などの点で違いがあり、動物実験のデータをそのままヒトにあてはめるには問題が多いとされている<sup>38)</sup>。増殖の速い動物腫瘍では、分割照射間隔中にも腫瘍の増殖が起こっているが、ヒトの腫瘍では、特殊な腫瘍でない限り、照射期間中の増殖はあまり考えなくてよいとされている。しかし、Withersらの頭頸部扁平上皮癌に対する治療期間とTCD<sub>50</sub>値に関する検討では、治療開始後3～5週以上の治療期間を要すると、TCD<sub>50</sub>値は増加し、治療の後半の腫瘍増殖のおこっている時期には、1日当たり約0.6Gyの増量が必要となる<sup>39)40)</sup>としている。これはAccelerated repopulationと呼ばれ、Doubling timeの短縮が観察されており、この期間にはヒト腫瘍も動物腫瘍に近い増殖を示す可能性がある。TrottらもFriedmannらのホジキン病のデータからの試算で、3週以上の治療期間では、1日当たり0.3GyのTCD<sub>50</sub>の増加を報告している<sup>41)</sup>。通常の1.2Gy程度の1日2回分割照射法でも、単純分割照射の60Gyと同等の効果を得るには、単純分割照射と同様に、治療期間は6週以上必要であり、このAccelerated repopulationの時期を経過する。この時期には、Withersらの報告通り最低0.6Gy/日の増分が必要であるとすれば、1回1.2GyのHyperfractionation法での治療は局所制御の

低下を招く危険性がある。岡崎らは難治性の食道癌に対して、1回1.8Gy位から3Gyまで少しずつ1回線量を増加させる線量漸増照射法で治療しており<sup>42)</sup>、Accelerated repopulationに対しては適切な治療法であると考えられる。

多分割照射法の適応について、Thamesら<sup>9)</sup>は、potential doubling timeを、Fowler<sup>43)</sup>はLabeling indexを指標に、増殖の速い腫瘍に対してAccelerated fractionation法を考慮すべきであるとしている。Trottら<sup>41)</sup>はrepopulationの速い扁平上皮癌、膀胱癌、結腸直腸癌に対してAccelerated fractionation法が有効である可能性があるとしている。教室では、臨床での単純分割照射法では、腫瘍の組織型・分化度や照射容積などに応じて1回線量を変えている<sup>44)</sup>。1日多分割照射法の場合も1回線量の選択が問題となるが、抗腫瘍効果の点から、多標的モデルではDq, LQモデルでは腫瘍のFlexure dose ( $d_f$ )<sup>21)22)</sup>を越えた1回線量が望ましいと考えている<sup>44)</sup>。Fowler<sup>22)</sup>やTuckerら<sup>21)</sup>は、 $d_f$ を $\alpha/\beta$ 比の約10% (5～15%)としている。Withers, Thamesら<sup>9)45)</sup>や増田<sup>46)</sup>は、Late-responding tissueの $d_f$ を1回線量として用いるのが最適であるとしており、最適1回線量と呼んでいる<sup>46)47)</sup>。LQモデルには、1) 分割ごとの照射効果は等しい、2) 異なる分割法でも生物学的効果は等しい、3) 照射期間中には腫瘍の増殖はないなどの仮定がある<sup>12)48)</sup>。しかし、実際の動物実験や臨床症例では必ずしもこの条件が満たされているわけではない。Late-responding tissueの $d_f$ での照射では抗腫瘍効果の低下が予想され、腫瘍制御には少なくとも腫瘍の $d_f$ 程度の1回線量が必要であると考えられる。ヒト腫瘍の $\alpha/\beta$ 比の報告は少ないが、Early-responding tissueのものに近く、10Gy前後と考えられており<sup>12)49)</sup>、 $d_f$ が1Gy ( $\alpha/\beta \approx 10$ Gy)程度の腫瘍であれば1回1.2Gy程度での1日2回照射法により治療可能比の向上がえられる可能性がある<sup>19)</sup>と推測される。

今回の実験では総線量が少なく、皮膚反応に関しては単純分割照射法との間に急性障害に明らかな差異は認められなかったが、臨床の報告では、C.C. Wangらの頭頸部腫瘍に対する1回1.6Gy



での Accelerated hyperfractionation 法では、急性障害が強く、途中での休止期を必要としている (Split course irradiation)<sup>4)50)</sup>。後期障害については、Angらは1回線量を1Gy程度に小さくしてもラットの放射線脊髄症の耐容線量は増加しないと報告している(1982)<sup>24)</sup>。その後の報告で、耐容線量の増加はみられるが、計算値よりもはるかに小さいと修正された(1988)<sup>25)</sup>。Top-up法という、2回に分割した場合に障害を起こす線量を1回分とその残りを小線量で多分割する方法を用いており、1回の大線量の影響が大きく耐容線量の増加が得られなかった可能性は残るが、正常組織の後期障害に対しても多分割照射法のメリットがそれほどない可能性を示唆している。正常組織障害と抗腫瘍効果の両方の点で、現在広く行われている1日1回1.8~2Gyの単純分割照射法はすばらしい治療法であり、これを越える1日多分割照射法の至適1回線量を見つけることは容易でないと考えられる。

LQモデルでは、1)  $\alpha/\beta$ 比を求める実験データが大線量域のデータから Fowler plot<sup>51)</sup>により外挿されて求められており、1回2Gy以下の小線量域でのデータが少ないこと(本当に直線性が成り立ち、切片  $\alpha/E$  が存在するのか)、2) 同じ腫瘍を用いても、Assay法やEnd pointが異なると、 $\alpha/\beta$ 比が異なること<sup>52)</sup>、3) 分割の間隔、全治療期間、休止期間など時間因子の扱いがはっきりしていないことなど問題点は残るが、多標的モデルよりも小線量域でのフィット性が良好とされており、現状では腫瘍や正常組織の  $\alpha/\beta$ 比や  $d_1$ などを参考に、1日多分割照射法の1回線量を決定するのが最適と考えられ、今後種々の腫瘍の  $\alpha/\beta$ 比が報告されることを期待する。

## V. 結 語

1日2回分割照射法(BID)の抗腫瘍効果について  $C_3H$  マウス自然発生乳癌を用いて動物実験を行い、1日1回照射法(QD)と比較検討した結果、1日2回照射法の有用性を明らかにできなかったが、以下の知見が得られた。

1. 週5日法では、120R(BID)群の抗腫瘍効果は、200R(QD)群と比較すると、効果は有意に不

良で、多分割効果比は0.58であった。QD群と同等ないしはそれ以上の効果を得るには、単純分割照射法よりも治療期間を延長させ総線量を増加させる必要があると考えられた。

2. 162R(BID)群では、週5日法、週7日法ともに200R(QD)群と比べ、有意な増殖遅延日数の延長が得られた。

3. 週5日法では、200R(QD)群と同等の効果が期待されるBID法の1回線量は135R付近と考えられた。

4. BID群では、LQモデルのFDF法による照射効果の推定値よりも抗腫瘍効果が不良であったが、1回線量の大小に依存しており、とくに120R程度の小線量域での効果の低下が著しかった。

稿を終えるにあたり、終始、直接御指導と御鞭撻をいただきました放射線医学教室の学部英男教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに、本研究に御協力いただきました教室員諸兄姉に謝意を表します。

本論文の要旨は、第47回、第48回日本医学放射線学会総会、第48回日本癌学会総会、第3回日本放射線腫瘍学会総会にて発表した。

また本研究の一部は厚生省がん研究助成金の援助によった。

## 文 献

- 1) 早川和重, 新部英男: 集学的治療における放射線治療の寄与II. 各論/A.肺癌(非小細胞癌を中心に)放射線側より, 癌の臨, 37(14): 1635-1641, 1991
- 2) 早川和重, 荒井正彦, 新部英男, 他: 悪性グリオーマの標準治療に向けて. III. 放射線治療の成績 Glioblastomaの放射線治療, 癌の臨, 35(11): 1247-1254, 1989
- 3) Regaud C, Nogier T: Sterilization roentgenienne totale et definitive, sans radiodermite, des testicules du Belier adulte; conditions de sa realisation. Compt Rend Soc Biol 70: 202-203, 1911
- 4) Coutard H: Roentgen therapy of epitheliomas of tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. AJR 28(3): 313-331, 1932
- 5) Ellis F: Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. Clin Radiol 20: 1-7, 1969
- 6) Kirk J, Gray WM, Watson ER: Cumulative radiation effects. I. Fractionated treatment regimes. Clin Radiol 22: 145-155, 1971
- 7) Orton CG, Ellis F: A simplification in the use

- of the NSD concept in practical radiotherapy. *Br J Radiol* 46: 529—537, 1973
- 8) Thames HD, Withers HR, Peters LJ, et al: Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(2): 219—226, 1982
  - 9) Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al: Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9(2): 127—138, 1983
  - 10) Withers HR: Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 55: 2086—2095, 1985
  - 11) Withers HR: Some changes in concepts of dose fractionation over 20 years. *Front Radiat Ther Onc* 22: 1—13, 1988
  - 12) Fowler JF: Review: Total doses in fractionated radiotherapy—implications of new radiobiological data. *Int J Radiat Biol* 46(2): 103—120, 1984
  - 13) Simpson WJ, Platts ME: Fractionation study in the treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1: 639—644, 1976
  - 14) Wang CC, Blitzer PH, Suit HD: Twice-a-day radiation therapy for cancer of head and neck. *Cancer* 55(9): 2100—2104, 1985
  - 15) Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al: Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(4): 649—658, 1988
  - 16) Horiot JC, Van den Bogaert W, Ang KK, et al: European Organization for Research on Treatment of Cancer trials using radiotherapy with multiple fractions per day: a 1978—1987 survey. *Front Radiat Ther Oncol* 22: 149—161, 1988
  - 17) Marcial VA, Pajak TF, Chang C, et al: Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinomas of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality: (Preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13(1): 41—47, 1987
  - 18) Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al: Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: Preliminary report of Radiation Therapy oncology Group protocol 83—13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(3): 515—521, 1990
  - 19) 山川通隆, 新部英男, 本庄純子, 他: 多分割照射の実験的研究, 癌の臨, 34(13): 1764—1767, 1988
  - 20) Thames HD, Hendry JH: *Fractionation in Radiotherapy*. p218—237, 1987, Taylor & Francis, London
  - 21) Tucker SL, Thames HD: Flexure dose: The low-dose limit of effective fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9(9): 1373—1383, 1983
  - 22) Fowler JF, Joiner MC, Williams MV: Low doses per fraction in radiotherapy: a definition for “flexure dose”. *Br J Radiol* 56: 599—601, 1983
  - 23) Withers HR: The four R's of radiotherapy. *Adv Radiat Biol* 5: 241—271, 1975
  - 24) Ang KK, Van der Kogel AJ, Van der Schueren E: Lack of evidence for increased tolerance of rat spinal cord with decreasing fraction doses below 2 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11(1): 105—110, 1985
  - 25) Van der Schueren E, Landuyt W, Ang KK, et al: From 2 Gy to 1 Gy per fraction: Sparing effect in rat spinal cord? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(2): 297—300, 1988
  - 26) Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(11): 1981—1997, 1982
  - 27) Parkins CS, Fowler JF: The linear quadratic fit for lung function after irradiation with X-rays at smaller doses per fraction than 2 Gy. *Br J Cancer* 53(Suppl VII): 320—323, 1986
  - 28) Giri PGS, Kimler BF, Giri UP, et al: Comparison of single, fractionated and hyperfractionated irradiation on the development of normal tissue damage in rat lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11(3): 527—534, 1985
  - 29) Stewart FA, Oussoren Y, Luts A, et al: Repair of sublethal radiation injury after multiple small doses in mouse kidney: An estimate of flexure dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13(5): 765—772, 1987
  - 30) Joiner MC, Johns H: Renal damage in the mouse: The response to very small doses per fraction. *Radiat Res* 114: 385—398, 1988
  - 31) Würschmidt F, Vogler H, Beck-Bornholdt H-P: Radiotherapy of the rhabdomyosarcoma R1H of the rat: The influence of the number of fractions on tumor and skin response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(3): 497—502, 1988
  - 32) Beck-Bornholdt H-P, Peacock JH, Stephens TC: Kinetics of cellular inactivation by fra-

- ctionated and hyperfractionated irradiation in Lewis lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11(6): 1171-1177, 1985
- 33) Williams MV, Denekamp J, Fowler JF: A review of  $\alpha/\beta$  ratios for experimental tumors: Implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11(1): 87-96, 1985
- 34) Ang KK, Van der Kogel AJ, Van der Schueren E: The effect of small radiation doses on the rat spinal cord: The concept of partial tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9(10): 1487-1491, 1983
- 35) Douglas BG: Superfractionation: Its rationale and anticipated benefits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(7): 1143-1153, 1982
- 36) Barendsen GW, Broerse JJ: Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 kV X-rays. *Eur J Cancer* 6: 89-109, 1970
- 37) Suit HD, Howes AE, Hunter N: Dependence of response of a C3H mammary carcinoma to fractionated irradiation on fractionation number and intertreatment interval. *Radiat Res* 72: 440-454, 1977
- 38) Moulder JE, Dutreix J, Rockwell S, et al: Applicability of animal tumor data to cancer therapy in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(5): 913-927, 1988
- 39) Withers HR, Maciejewski B, Taylor JMG, et al: Accelerated repopulation in head and neck cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 22: 105-110, 1988
- 40) Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 27: 131-146, 1988
- 41) Trott K-R, Kummermehr J: What is known about tumour proliferation rates to choose between accelerated fractionation or hyperfractionation? *Radiother Oncol* 3: 1-9, 1985
- 42) 岡崎 篤, 篠崎 淳, 前原忠行: 食道癌の放射線治療における線量漸増照射法の有効性, *日放線腫瘍学会誌*, 3(Suppl 1): 111, 1991
- 43) Fowler JF: Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues: Can proliferation rate be used? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(4): 641-645, 1986
- 44) 新部英男, 山川通隆, 早川和重, 他: 分割, 多分割照射の基礎及び臨床. 4. 分割照射の実験的研究と臨床応用, *日放線腫瘍学会誌*, 1(Suppl 4): 155-159, 1989
- 45) Withers HR, Peters LJ, Thames HD, et al: Hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8(10): 1807-1809, 1982
- 46) 増田康治, 松浦啓一, 三好真琴, 他: 最適一回線量, *癌の臨*, 31(12): 1520-1524, 1985
- 47) Withers HR: Response of tissues to multiple small dose fractions. *Radiat Res* 71: 24-33, 1977
- 48) Fowler JF: Non-standard fractionation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10(5): 755-759, 1984
- 49) Malaise EP, Fertil B, Chavaudra N, et al: Distribution of radiation sensitivities for human tumor cells of specific histological types: Comparison of in vitro to in vivo data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(4): 617-624, 1986
- 50) Wang CC: Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(6): 1143-1146, 1988
- 51) Douglas BG, Fowler JF: The effect of multiple small doses of X-rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiat Res* 66: 401-426, 1976
- 52) Zietman AL, Suit HD, Tomkinson KN, et al: The response of two human tumor xenografts to fractionated irradiation. The derivation of  $\alpha/\beta$  ratios from growth delay, tumor control, and in vitro cell survival assays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18(3): 569-575, 1990