



Title	多分割照射法の落とし穴-回復時間の影響に関する理論的考察-
Author(s)	茂松, 直之; 伊東, 久夫; 久保, 敦司 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(8), p. 599-604
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20406
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

多分割照射法の落とし穴 —回復時間の影響に関する理論的考察—

茂松 直之¹⁾ 伊東 久夫¹⁾ 久保 敦司¹⁾ 土器屋卓志²⁾

1)慶應義塾大学医学部放射線科学教室 2)国立東京第二病院放射線科

Pitfalls of Hyperfractionation : Theoretical considerations of effect of repair time on late radiation damage

Naoyuki Shigematsu¹⁾, Hisao Ito¹⁾, Atsushi
Kubo¹⁾ and Takushi Dokiya²⁾

The need of radiation therapy in cancer treatment is increasing, however, the dose of radiation is limited by its late effects on normal tissues. Hyperfractionated radiotherapy was applied to patients with various kinds of carcinomas in the 1980s, expecting to improve tumor control rates. Some reports showed that the total radiation dose could be increased without increasing late radiation damage by using hyperfractionated radiotherapy. We calculated the early and late biologically effective doses (BED) for conventional and hyperfractionated radiotherapy to predict the early and late radiation damage based on the linear-quadratic model (L-Q model). Setting the values of the α/β ratio and $t_{1/2}$ (half time repair) in the L-Q model is still controversial, and few reports deal with $t_{1/2}$. Assuming $t_{1/2} = 0.5$ hour, the total radiation dose can be up to 71Gy by hyperfractionated schedule (1.2Gy/fr. 2 times/day) without increasing the late BED of conventional schedule (2Gy/day, total 60Gy). However, the late BED should be increased in tissues with a larger $t_{1/2}$ value, even if applying the same hyperfractionated schedule. Thus, it is not recommended to apply the same hyperfractionated protocol to all organs.

Research Code No. : 407.1

Key words : Radiotherapy, Dose rate, Linear-quadratic model, Hyperfractionation

Received Jun. 19, 1995; revision accepted Sep. 6, 1995

1) Department of Radiology, Keio University School of Medicine

2) Department of Radiology, The Second Tokyo National Hospital

はじめに

悪性腫瘍の放射線療法の外照射は、従来腫瘍の部位や種類にかかわらず、1日1回2Gyで総線量50-60Gy照射する治療法が一般的であった(単純分割照射法)。この総線量は必ずしも腫瘍を根治できる線量ではなく、それ以上照射すると許容できない晩期放射線障害発生の頻度が高くなる限界、すなわち、正常組織の許容線量である。したがって、通常放射線治療に用いられる線量では、腫瘍に対してある程度の治療効果は期待できても、根治は困難な場合が多々生じる。この打開策として腫瘍に高線量を照射し、正常組織の照射容積と線量を減らすことが可能な小線源治療が併用される。小線源治療を適応できる子宮頸癌や舌癌は、放射線治療単独でほぼ満足できる治療成績が得られている。しかし、小線源治療は適応できる部位が限定されている。外照射法単独で治療せざるを得ない腫瘍に、晩期放射線障害の発生を増加することなく、総線量を増加できる治療法として、1980年代から開始されたのが、多分割照射法である¹⁾⁻⁵⁾。

近年、多分割照射は頭頸部癌、食道癌、肺癌と適用範囲がどんどん拡大され、1回1.2Gyで1日2回総線量70-72Gyという照射法が多く行われている^{5), 6)}。しかし、晩期障害を発生する正常組織には感受性が異なる各種臓器があり、全ての部位の腫瘍に多分割照射の画一的なプロトコルが適用できるか否かは疑問である。本検討ではlinear-quadratic model (L-Q model)を用いて、多分割照射の意義を検討すると同時に、多分割照射が適応しにくい条件を理論的に検証し、多分割照射の適応拡大に当たっては常に放射線生物学的考察が必要であることを示した。

方 法

1. 生物学的効果線量(Biologically Effective Dose : BED)と算出モデル

本検討で線量率効果の算出に用いたモデルは、LeaとCatchsideが提唱した"回復"を加味したlinear-quadratic model (LQ model)である¹⁾。放射線の照射線量Dに対して、

照射された細胞の生存率等の生物学的効果 "S" は、linear (1 次的) な要素と quadratic (2 次的) な要素および回復 "G" から成り、下記の式で表される。

$$S = \exp(-\alpha D - G\beta D^2) \dots \dots \dots \text{式1}$$

分割照射の場合は 1 回線量を "d", 分割回数を "n", 総線量を "D" とすると、

$$S = \{\exp(-\alpha d - G\beta d^2)\}^n \\ = \exp\{-D(\alpha + G\beta d)\} \dots \dots \dots \text{式2}$$

よって LQ model では、 $S = e^{-E}$ とすると $E = D(\alpha + G\beta d)$ であり、この "E" が放射線の効果を表す重要な値となる。Barendsen はこの "E" を " α " で割った値、

$$E/\alpha = D \left[1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \right] \dots \dots \dots \text{式3}$$

を放射線の効果を表す指標として提唱した⁸⁾。E/ α は単位が Gy となるので、後にこれは生物学的効果線量 (BED) と呼ばれるようになった⁹⁾。つまり式 3 は、

$$\text{Biologically Effective Dose (E/\alpha)} = \text{Total Dose (D)} \\ \times \text{Relative Effectiveness : RE}$$

と表すことが可能で、この Relative Effectiveness "RE" が、Total Dose "D" を Biologically Effective Dose "E/ α " に変換する係数と考えることができる³⁾。BED の単位は Gy であるが、実際の照射線量と区別するために、単位として Gy の後に α/β 値を小さく書いて、"Gy₃" "Gy₁₀" のように表すことが多い。

$$RE = 1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \dots \dots \dots \text{式4}$$

RE は、1 回線量と α/β 値と G 値より計算できる値である。照射時間を "T", 亜致死障害の回復における回復率定数を " μ ", 線量率を "R" とすると、 $d = RT$ となるため分割照射の場合の G 値、RE 値は下記のようになる^{10), 11)}。

$$G = \frac{2}{\mu T} \left[1 - \frac{1}{\mu T} \{1 - \exp(-\mu T)\} \right] \dots \dots \dots \text{式5}$$

$$RE = 1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \left[1 - \frac{1}{\mu T} \{1 - \exp(-\mu T)\} \right] \dots \dots \text{式6}$$

分割照射の場合の RE 値は下記のようになる。

$$RE = 1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\} \dots \dots \text{式7}$$

ここで

$$Y = 1 - \exp(-\mu T) \\ S = \frac{NK - K - NK^2Z + K^{N+1}Z^N}{(1 - KZ)^2} \\ K = \exp(-\mu x) \\ Z = \exp(-\mu T)$$

N : 分割回数, T : 1 回の照射時間, x : 照射間隔

2. 仮定と定数の選択

モデルとした数式を解くには定数として、 α/β 値と μ 値が必要である。 α/β 値は個々の組織・臓器の障害に固有の値で、実験的には多数の報告がある⁹⁾。一般的に early effect, "すなわち正常組織の早期障害や腫瘍に対する治療効果" に関与する α/β 値は、10Gy 程度とする報告が多い。late effect, "すなわち晩期障害" に関与する α/β 値は、2-3Gy 程度とされている。本検討では α/β 値を 1-15Gy の範囲で、1 Gy 毎に変動させて BED を算定した。 μ は組織の放射線障害からの回復係数で、組織の回復に要する時間を t, 1/2 回復に要する時間を $t_{1/2}$ (half time repair) とすると、 $t_{1/2} = \ln 2 / \mu$ となる。 $t_{1/2}$ は一般に 1-2 時間とされ、 $\mu = 0.5$ と考えられている。しかし、この値を実際に計測することは難しく、いまだ論争の盛んな点である。本検討では、 $t_{1/2}$ が 1-2 時間を超えた場合、すなわち、回復がきわめて遅い組織が照射された場合も想定した。

G 値は回復 (repair) の要素を加味した値で、その計算法は非常に複雑である。G 値を計算するには、" μ ", "N", "T", "x" の 4 つの変数が必要である。分割回数 "N" は 30-60 回であろう。外照射の場合、線量率は 2Gy/min (= 120Gy/hr) 程度が一般的で、照射時間 T は 1 回 1Gy の照射では 30 秒 (0.0083 時間)、2Gy 照射するには 1 分 (0.0167 時間) となる。これに対して照射間隔 "x" は 1 日 1 回照射では 24 時間、1 日 2 回照射では理想的には 12 時間であり、通常用いられる多分割照射で用いられる 6 時間でも、式 7 では $x \gg T$ となる。すなわち、 $x \gg T$ で $\mu = 0.5$ という条件が成立すると、 $G \doteq 1$ となり式 4 から RE 値は以下の式で表される。

$$RE = 1 + \frac{d}{\alpha + \beta} \dots \dots \dots \text{式8}$$

結 果

1. $G \doteq 1$ が成立する組織での BED

はじめに、 $G \doteq 1$ として式 8 を用いて多分割照射時の BED を計算した。放射線治療で一般的に行われている、1 日 1 回 2Gy (24 時間間隔) で 30 回、計 60Gy の照射を標準とし、 α/β 値と BED の関係を Fig. 1 に示した。 α/β 値が 6 以上になると、 α/β 値に関わらず BED はほぼ一定の値となるが、 α/β 値が小さな値の場合は、 α/β 値の僅かな差異でも BED が急激に上昇する。特に α/β 値が 3Gy 以下になると、照射線量が同一でも BED は著明に上昇する。1 回線量を 1Gy, 3 Gy にして 60Gy 照射した場合も Fig. 1 に示したが、2Gy の場合と同様の傾向となった。しかし、2Gy に比べて 1Gy の場合は、 α/β 値が 2Gy 以上だと BED の著明な上昇にはならない。すなわち 1 回線量を小さくすると、 α/β 値が小さな場合でも、著明な BED の上昇を回避できる可能性があり、晩期放射性障害発生の可能性を減少できることになる。Table 1 は early effect の α/β 値を 10Gy, late effect の α/β 値を 3Gy とし、1 回線量 2Gy 30 回で 60Gy 照射した場合と、多分割照射を想定して 1 回 1.2Gy, 1 日 2 回で 60Gy および 72 Gy 照射した場合の BED を

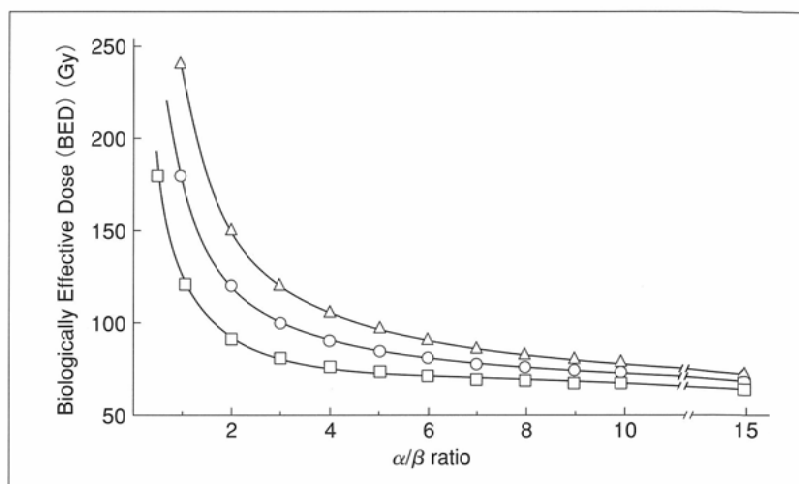


Fig.1 Biologically effective dose of the external radiation therapy as a function of α/β ratio of the tissue. Curves are drawn for three types of fractionation schedules : 3 Gy \times 20 fraction (Δ), 2 Gy \times 30 fraction (\circ) and 1 Gy \times 60 fraction (\square). Total dose and overall period are fixed as 60 Gy and 40 days.

示した. 2Gy, 30回照射では腫瘍に対する効果線量と考えられるEarly BEDが72Gy₁₀なのに対して, 晩期障害の指標となるLate BEDは100Gy₃と大きくなる. 1.2Gyで60Gy照射した場合は, Late BEDが100Gy₃から84Gy₃と大きく減少したが, Early BEDも72Gy₁₀から 67.2Gy₁₀と低下した. 多分割照射の場合のLate BEDを, 通常の照射法と同じ100Gy₃とした場合, すなわち, 1回線量1.2Gyの場合も2Gyと同等の晩期障害を覚悟すると, 照射線量は71.4 Gyまで増加できる. この場合, Early BEDは80Gy₁₀となり, 2Gy₃₀回照射と比較して, Late BEDを変えずに総線量を11.4Gy増加させ, 腫瘍に対する効果線量のEarly BEDを8Gy₁₀上昇させることが可能となった. このような計算結果をふまえて近年多くの施設で, 多分割照射のプロトコールとして, 1回1.2Gy, 1日2回照射で計 72Gyの放射線治療が行われている.

2. 照射間隔によるG値の変動

1回の照射時間を“T”, 照射間隔を“x”とすると, 1日1回の照射法ではx >>> Tが成立する. 多分割照射法では1日に多数回照射するため, その間隔が問題となる. 照射時間は外照射では通常, 線量率2Gy/min程度で照射していると思われる, 1回線量を1.2Gyとすると, 照射時間“T”は0.6分となる. $\mu = 0.5$ ($t_{1/2} = 1 - 2$ 時間)として照射間隔を 1-24時間まで変化された場合, G値の変動をFig.2に示した. 照射間隔が6時間の場合にG値は1.05となり1に近似できるが, 4時間間隔ではG値が1.3となった. 1日2回照射の場合, 本来は1日の照射間隔は不均一で6時間と18時間, あるいは4時間と20時間というように計算すべきであるが, 計算法が煩雑になりすぎるため均等な時間間隔で計算している. したがって, 実際よりG値の変動が多少大きく算定されている.

3. $t_{1/2}$ によるG値の変動

多分割照射の場合, 従来の1日1回照射と異なり照射間隔が短いため, $t_{1/2}$ が延長するとG値も増大し, 必ずしもG \approx 1に近似できないことがある. 式5より $t_{1/2}$ の変化に伴うG値を算出して, $t_{1/2}$ とG値の関係をFig.3に示した. 従来の1日1回照射では $t_{1/2} = 3$ 時間まではG値に変動を与えず, その後の変動も小さく, きわめて回復が遅いと考えられる $t_{1/2} = 6$ 時

Table 1 Early and late BED according to fractionation size

Fractionation size	Daily radiation dose	Total dose	Early BED	Late BED
2Gy	2Gy/day	60Gy	72Gy ₁₀	100Gy ₃
1.2	2.4	60	67.2	84
1.2	2.4	71.4	80	100

間で, G値が1.1を超える程度である. 1回1.2Gy, 1日2回照射では $t_{1/2}$ が2時間まではG値が1であるが, その後G値は急速に増大し, $t_{1/2}$ が6時間ではG = 1.65となる. つまり回復の緩徐な場合は, $t_{1/2}$ の上昇とともにG値が急激に増大することになる. 1回1.2Gy, 1日2回で72Gyまで照射する治療法と, 1日1回2Gyで60Gyまで照射する治療法の場合, α/β 値を3Gyとし晩期障害のBEDと $t_{1/2}$ の関係をFig.4に示した. $t_{1/2}$ が2以下であれば, 両分割法での晩期放射線障害の発生はほぼ同様と考えられる. $t_{1/2}$ が3を越えると多分割照射法ではBEDが急速に大きくなり, 晩期障害の発生の可能性が急速に増大することになる. これを回避するためには, $t_{1/2}$ が長いと考えられる組織では総線量を減らす必要がある. $t_{1/2}$ が変化した場合, 1回1.2Gy, 1日2回照射法において, 1日1回2Gy (総線量60Gy)照射と同一のBED (Gy₃)となる線量を算出してFig.5に示した. 多分割照射で単純分割照射の晩期障害を増加させない総線量は, $t_{1/2}$ の増加と共に減少し, $t_{1/2} = 5$ で65Gy, $t_{1/2} = 9$ では60Gyとなった. 晩期障害を増大させないため, 多分割照射では $t_{1/2}$ の上昇に伴って, 総照射線量を減少させる必要があるが, 総線量を減少させた場合, 抗腫瘍効果のBEDと $t_{1/2}$ の関係をFig.6に示した. $t_{1/2}$ が4時間以下であれば, 多分割照射の方がBEDは5Gy₁₀以上大きくなる. しかし, $t_{1/2}$ が4時間を超えると両者の差異は急速に減少し, $t_{1/2}$ が9時間になると両者の抗腫瘍BEDは同一になる.

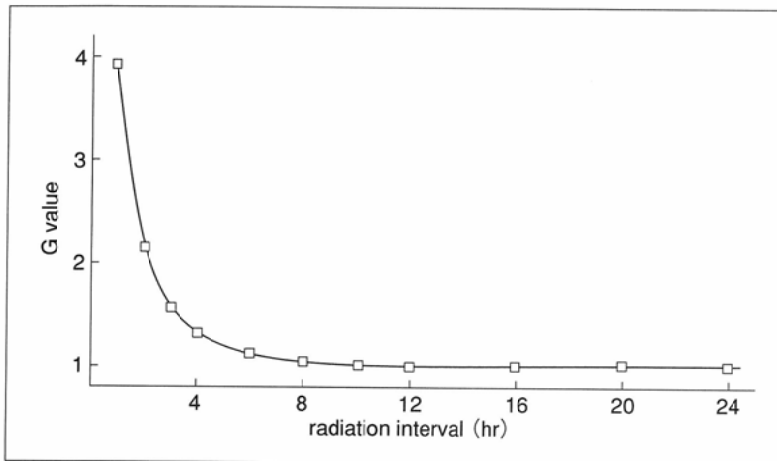


Fig.2 G value of the external radiation therapy (1.2 Gy \times 50 fraction) as a function of the radiation interval. Dose-rate is fixed 2Gy/min and μ value is supposed to be 0.5.

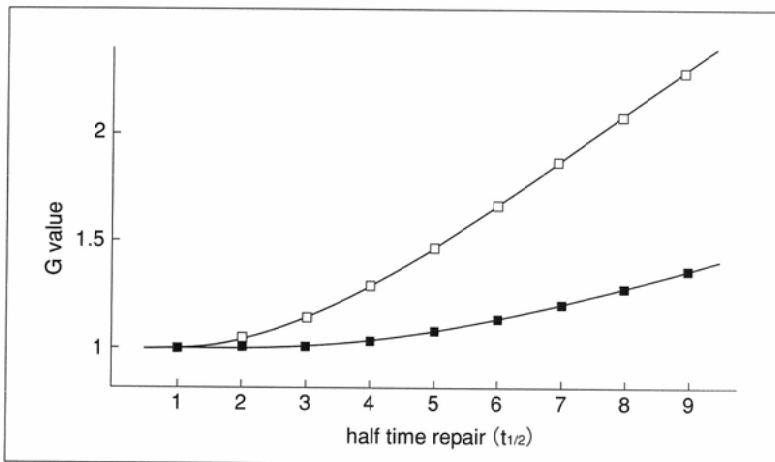


Fig.3 G value of the external radiation therapy as a function of the half time repair. Curves are drawn for hyperfractionated (1.2Gy \times 2/day : \square) and conventional (2 Gy \times 1/day : \blacksquare) radiation schedules. Dose-rate is fixed 2 Gy/min and μ value is supposed to be 0.5.

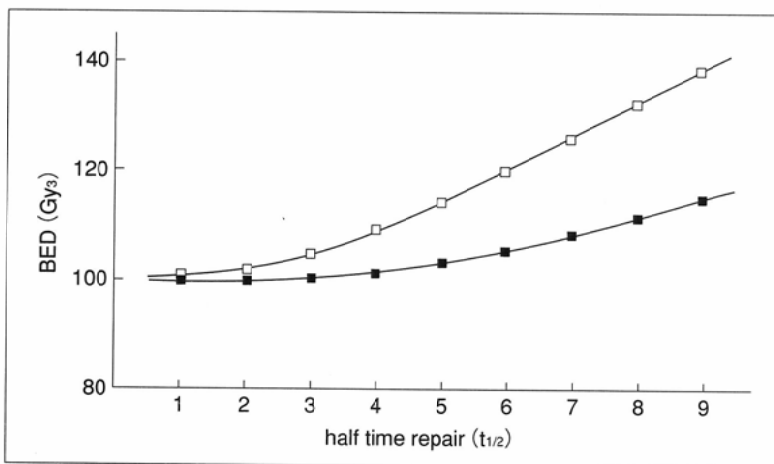


Fig.4 Biologically effective dose of chronic effect ($\alpha/\beta = 3$) as a function of half time repair. Curves are drawn for hyperfractionated (1.2 Gy \times 2/day, total 72 Gy : \square) and conventional (2 Gy \times 1/day, total 60 Gy : \blacksquare) radiation schedules. Dose-rate is fixed 2Gy/min.

考 察

放射線療法は多くの悪性腫瘍に対し、腫瘍の縮小効果が認められる。しかし、正常組織の晩期放射線障害発生が許容できる範囲内の線量で、腫瘍全てを消失させ根治させることは難しいのが現状である。線量効果関係がみられる腫瘍では、照射線量を増加させることができれば、腫瘍を根治させる可能性は高くなる¹⁾。この課題の解決法の一つとして考案されたのが多分割照射である⁴⁾。従来行われてきた1日1回照射に較べて、1日2回あるいは3回に分けて照射

すると、同一総線量では晩期放射線障害発生頻度を減少させることが可能で、同一の晩期障害発生頻度を認容した場合は、総線量を増大できる照射法として期待されている。一方、放射線感受性が異なる組織・臓器の生物効果を比較する場合、照射線量を生物学的効果線量(BED)に換算して比べることが可能とされている。BEDの算出法についてはいくつかの報告がある^{9), 12)}。本検討では障害の回復率定数、分割回数、照射時間および照射間隔等、すべての因子を加味した厳密な計算を行い、多分割照射の有効性を論じた。

外照射は照射時間に比べて照射間隔が著しく長いので、

Fig.5 Total doses which can be irradiate by hyperfraction schedule (1.2Gy × 2/day) without increasing the chronic BED ($\alpha/\beta = 3$) of conventional radiation schedule (2 Gy × 1/day) as a function of half time repair.

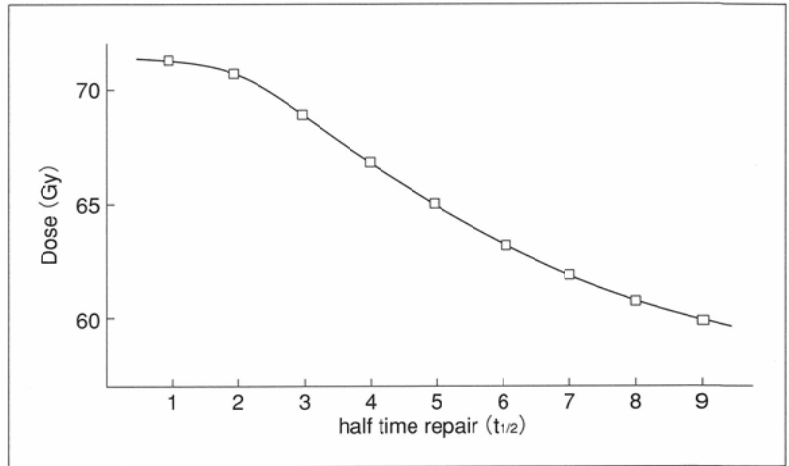
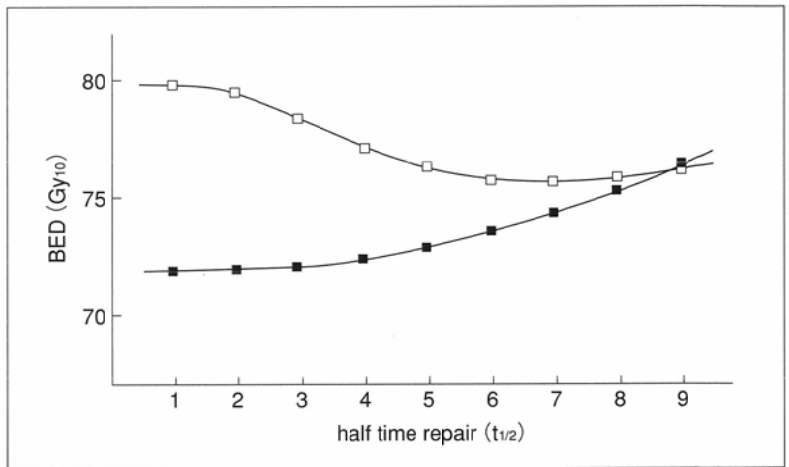


Fig.6 Biologically effective dose of early effect ($\alpha/\beta = 10$) as a function of half time repair. Curves are drawn for hyperfractionated (1.2 Gy × 2/day: □) and conventional (2 Gy × 1/day: ■) radiation schedules where late effect BED are matched for both schedules.



回復が100%起こっていると推測し、通常の組織ではBED算出時G値を1に近似している。G ≃ 1(回復が100%)の場合は式7よりわかるように、BEDは α/β 値と1回線量により決定され、Fig.1に示したごとく1回線量"d"を小さくすれば、 α/β 値の変化によるBEDの変動が小さくなる。一般に晩期障害起こす臓器・組織の α/β 値は、腫瘍と比べてかなり小さいことが報告されている¹³⁾。晩期障害を起こす組織の $\alpha/\beta \geq 3$ Gyなら、通常の照射法と比べて、1回線量を小さくするとBEDをかなり低下させることが可能で、障害発生減少に役立つと思われる。しかし、 $\alpha/\beta < 3$ Gyになると1回線量を小さくしても対処できない。晩期障害を起こす組織の α/β 値は、約3Gy程度との報告が多いため、多分割照射が有効と思われるが、 α/β 値が3Gy以下とされる組織が照射野内にある場合は、十分な注意を要する。

全治療期間を変えずに1回線量を小さくすると、1日に多数回照射する必要がある。しかし、実際的には1日2-3回照射に限界であろう。現在、いろいろな照射法が試みられているが、多くの施設で行われているのは、1日2回照射で1回線量1.2Gyとして、照射間隔4.5-6時間、総線量を70Gy程度とする方式である。G ≃ 1であれば、この方法で放射線による正常組織の晩期障害の可能性を増大させることなく、照射線量を10Gy増加させることが可能である(Table 1)。近年は多くの施設で、多分割照射が行われ、頭頸部の

進行癌等で治療成績の改善が報告されている¹⁴⁾。さらに食道癌、肺癌等に多分割照射の適応が拡大されてきている。しかし、すべての組織でG ≃ 1という仮定が成立するか否かは不明である。G値に大きく関与する因子は照射間隔と half time repairである。

照射時間は何れの施設でもほぼ同一と思われるため、照射間隔のみについて検討したが、6時間以上の間隔の場合、G値は1に近似されBEDへの影響はほとんどない。しかし、4時間以内の場合はG値を1に近似することができず、BEDが変化する可能性が示唆される。CoxらはRTOGにおける研究で、照射感隔を4時間以内にした場合は晩期障害の発生が多く、4.5時間間隔以上とした場合は障害の発生が少なくなると報告し、理論的には考察とほぼ一致している。

Half time repair($t_{1/2}$)が延長するとG値は増大し、この傾向は1日1回照射に比べ多分割照射で顕著である。Fig.2の例では $t_{1/2}$ が5を超えると多分割照射でG値は1.5近くまで増大する。G値が増大するとBEDは上昇し、それは特に α/β 値の小さい場合に顕著となる(式3)。つまり多分割照射法の場合、 $t_{1/2}$ が大きな組織では晩期放射線障害発生の可能性が、増大する可能性が示唆される(Fig.4)。この傾向は加速多分割照射法(accelerated fractionation radiotherapy)のように1回線量増大すればする程、その傾向も増大する。現在マウスなどを用いた実験結果から、 $t_{1/2}$ は回復の速い組織(たとえ

ば腸管)では0.45, 遅い組織(たとえば脊髄)でも1.4-1.5と報告されている¹⁶⁾⁻²¹⁾。一方, 脊髄の放射線障害からの回復は2相性であり, $t_{1/2}$ は最低4時間であるとする報告もある¹⁷⁾⁻²²⁾。しかし, ヒトにおける回復がマウスと同一である保証はない。多分割照射法を行うことにより, 晩期障害が増加したとする報告もあり⁶⁾, 今後の検討結果を待つ必要がある。いずれにしても, 多分割照射による障害は照射野内の組織の $t_{1/2}$ に依存しており, $t_{1/2}$ は必ずしも明確でないため, 新しい組織が照射される場合は, 慎重な適応拡大が必要と思われる。

ま と め

悪性腫瘍の治療における放射線の役割は近年さらに増大し適応も拡大してきている。これに伴って放射線の照射方法もさまざまな工夫がなされるべきである。さらに治療成績の向上で長期の生命予後が期待できる場合は, 晩期の放射線障害を常に念頭に置かなければならない。本稿では, 外照射における多分割照射の放射線生物学的有用性を紹介し, さらにその適応拡大における注意点を示した。このような治療方法の改善や, 晩期障害の予測のためには放射線生物学的検討を常に行うべきであろう。

本研究の一部は文部省科学研究費, 資生会研究助成金および伊藤テルミー研究助成金によったことを記して謝意を表します。

文 献

- 1) Peters LJ, Withers HR, Thames HD, et al : Keynote address - The problems : Tumor radioresistance in clinical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 101-108, 1981
- 2) Horiot JC, Nabid A, Chaplain G, et al : Clinical experience with multile fractions per day (MFD) in the radiotherapy of head and neck carcinoma. *J Eur Radiother* 3: 79-89, 1982
- 3) Withers HR, Peters LJ, Thames HD, et al : Hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1807-1809, 1982
- 4) Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al : Accelerated fractionation vs hyperfractionation : Rationales for several treatment per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 127-138, 1983
- 5) Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR : Preliminary report of the results of twice-a-day irradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck at the University of Florida. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 2041-2051, 1984
- 6) Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al : Astro plenary: Interaction interval is a major determinant of late effects, with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of upper respiratory and digestive tracts: Results from radiation therapy oncology group protocol 8313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1191-1195, 1991
- 7) Lea DE, Catcheside DG: The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*. *J Genet* 44: 216-245, 1942
- 8) Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1981-1997, 1982
- 9) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit J Radiol* 62: 679-694, 1989
- 10) Dale RG: The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions, and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. *Brit J Radiol* 59: 919-927, 1986
- 11) Dale RG, Huczkowski J, Trott KR: Possible dose rate dependence of recovery kinetics as deduced from a preliminary analysis of the effects of fractionated irradiations at varying dose rate. *Brit J Radiol* 61: 153-157, 1988
- 12) McGinn CJ, Harari PM, Fowler JF, et al : Dose intensification in curative head and neck cancer radiotherapy : Linear quadratic analysis and preliminary assessment of clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 363-369, 1993
- 13) Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al : Accelerated fractionation vs hyperfractionation : Rationales for several treatment per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 127-138, 1983
- 14) Horiot JC, LeFur R, N'Guyen T, et al : Hyperfractionated compared with conventional radiotherapy in oropharyngeal carcinoma: An EORTC randomized trial. *Eur J Cancer* 26: 779-780, 1990
- 15) 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 reports of radiation therapy oncology group protocol 8313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 515-522, 1990
- 16) Thames HD, Travis EL: Repair capacity and kinetics in normal tissues: Optimization on Cancer Radiotherapy. p.151-160, 1984, The American institute of physics for the American association of physicists in medicine.
- 17) Lavey RS, Johnstone AK, Taylor JMG, et al: The effect of hyperfractionation on spinal cord response to radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 681-686, 1992
- 18) Ang KK, Thames HD, van der Kogel AJ, et al: Is the rate of repair of radiation-induced sublethal damage in rat spinal cord dependent on the size of dose per fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 557-562, 1987
- 19) Scalliet P, Landuyt W, van der Schueren E: Repair kinetics as a determining factor for late tolerance of central nervous system to low dose rate irradiation. *Radiother Oncol* 14: 345-353, 1989
- 20) van der Kogel AJ: Radiation tolerance of the rat spinal cord: time-dose relationships. *Radiology* 122 : 505-509, 1977
- 21) van der Kogel AJ, Sissingh HA: Effect of misonidazole on the tolerance of the rat spinal cord to daily and multiple fractions per day of X-rays. *Br J Radiol* 56 : 121-125, 1986
- 22) Hopewell JW, van den Aardweg GJMJ : Current concepts of dose-fractionation in radiotherapy: normal tissue tolerance. *Br J Radiol* 22: 88-94, 1988