

XV 放射線治療

武本 充広*, 片山 敬久, 勝井 邦彰, 金澤 右

岡山大学医学部・歯学部附属病院 放射線科

キーワード：放射線治療, 放射線療法, radiotherapy, radiation therapy, irradiation

Radiotherapy

Mitsuhiro Takemoto*, Norihisa Katayama, Kuniaki Katsui, Susumu Kanazawa

Department of Radiology, Okayama University Hospital

緒 言

放射線治療は手術・化学療法とともに固形癌に対する治療の三本柱として中心的役割を担う。その最大の特長は機能と形態を十分に温存した治療が可能であることである。放射線治療は手術同様局所治療であり、一部の特殊な照射を除いて全身への影響は少なく、部位や組織型によっては手術をも凌駕する局所制御が得られる。また解剖学的に切除不能な部位にも治療できることや、通常行う分割照射においては、治療期間中の病状の変化に合わせて治療計画を修正できることも大きな長所である。医療経済の観点からは、外来通院でも治療可能であり、今年度の診療報酬改定より一定の基準を満たす施設では、毎回の照射ごとに外来放射線治療加算を算定することができるようになった¹⁾。高齢化社会にあたって「ひとにやさしい」治療法として放射線治療の需要は今後ますます増大していくことが予想される。本稿ではがんの標準的治療としての放射線治療について、基礎となる原理と治療の実際について述べる。

集学的治療の中の放射線治療

悪性腫瘍の治療には手術・放射線治療・化学療法・温熱療法・免疫療法・interventional radiology (IVR) 等がある。これらの治療法を組み合わせることにより、最大の治癒率と最小の有害事象をめざした「集学的治療」が行われる。

1. 手術との併用

ともに局所治療であるが、放射線治療は、腫瘍細胞数が少なく血流豊富な辺縁部の腫瘍組織に対する効果は高いが、腫瘍細胞数が多くて血流が乏しいために低酸素状態である腫瘍中心部分に対する効果は低い。それに対して手術療法は、中心部は十分に切除可能であっても周囲正常組織に接する境界部では切除が困難な場合がある。

1) 術前照射

周囲正常組織に浸潤した腫瘍を縮小させ、境界を明瞭化することにより切除率を高めることや、機能と形態を温存するために切除範囲を縮小することを目的として行われる。通常30~40Gy/15~20回/3~4週 of 照射が行われる。化学療法を同時併用することもある²⁾ (三者併用療法)。

2) 術中照射

腫瘍を可及的に切除した後の遺残領域や、切除不能の場合には開創により露出した病巣に対して手術中に照射を行う。直視下に照射部位を確認できるため、腸管など腫瘍周囲の放射線感受性の高い臓器を避けて照射することにより、一回に20~30Gy もの大線量を照射することが可能である。脊髄等の深部臓器への影響を避けるため、標的容積の厚さに応じたエネルギーの電子線を利用することが多く、その手法は本邦で開発された³⁾。膀胱癌・胃癌・直腸癌・膀胱癌・前立腺癌・骨軟部腫瘍・脳腫瘍などに行う。

3) 術後照射

手術後に肉眼的または顕微鏡的に腫瘍が残存した場合や、リンパ節郭清が不十分である場合に行う。肉眼的残存には60Gy/30回/6週、顕微鏡的残存には50Gy/25回/5週前後の照射が行われる。化学療法を併用することもある。

平成20年10月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話：086-235-7313 FAX：086-235-7316

E-mail：mitsuhiro.takemoto@nifty.ne.jp

2. 薬剤との併用

1) 化学療法剤

放射線治療は局所治療であり、照射野外の腫瘍細胞に対しては原則として効果はない。そのため、全身療法である化学療法で顕微鏡的に存在する腫瘍細胞を制御することにより、再発・転移を抑制することが一つの目的である。また化学療法剤により放射線治療そのものの効果を増強することも可能である。併用時期により継時的併用、同時併用、交代療法に分類される。継時的併用のうち neoadjuvant chemotherapy は放射線治療前に化学療法を行い、腫瘍細胞数を減らすことにより治癒率を高めるものであり、逆に放射線治療後に化学療法を追加する場合は術後化学療法と同様に adjuvant chemotherapy という。いずれも full dose に近い薬剤投与により再発・転移の抑制を目的とするものである。一方、現在標準的治療となりつつあるのが、同時併用による化学放射線療法である^{4,5)}。放射線増感効果をもつ化学療法剤を併用することで、腫瘍細胞に対する相乗的効果により治癒率を高める。その一方で正常組織に対する反応も強くなるため、有害事象の頻度や程度が高くなることも危惧される。交代療法は有害事象を低くする目的で化学療法と放射線療法を交互に行う方法であるが、治療期間の延長による腫瘍細胞の再増殖が問題となる。

2) 放射線増感剤・放射線防護剤

放射線増感剤とは、単独での効果はないが放射線療法と併用することにより、放射線による殺細胞効果を高める作用をもつ薬剤をいう。逆に正常組織の損傷を防ぐため、放射線による殺細胞効果を低下する作用をもつ薬剤が放射線防護剤である。いずれも現時点では研究開発の途上である。

3. 温熱療法との併用

腫瘍細胞は正常細胞と比較して熱に弱く、42.5度以上の加温により急激に生存率が低下する⁶⁾。また温熱療法は放射線感受性が低い低酸素細胞や低 pH 細胞、S 期の細胞に対する殺細胞効果が高いため、放射線治療と温熱療法を併用することにより相補的に高い治療効果を得ることができる。近年は加温装置の発達や新たな温度測定技術の開発もあいまって基礎的研究が進行している。臨床においても大規模な第三相試験により、温熱併用の有効性の証明がなされる⁷⁾など、今後の発展が期待される場所である。

4. 免疫療法との併用

免疫療法は biological response modifier (BRM) 等を用いて、宿主の免疫能を高めることにより治療効果を改善する治療法である。免疫療法単独での抗腫瘍作用は弱く、腫瘍細胞数によっては十分な効果を得られないことがある。

放射線治療の基本原則

1. 間接作用と直接作用

細胞に対する生物学的効果は、細胞が放射線のエネルギーを吸収することで始まる。電離放射線による細胞死は主に DNA 二重鎖を切断することによるが、その機序は、放射線が細胞内の主に水に作用することにより遊離基 (free radical) を発生させ、これが DNA を損傷する間接作用と、荷電粒子線や X 線による二次電子が、DNA 分子を直接電離・励起することにより損傷をひきおこす直接作用とに分類される。

2. 分裂死 (増殖死) と間期死

放射線による細胞死には照射後に分裂を介して死に至る分裂死と、分裂周期に関係なく照射直後に死に至る間期死がある。前者のうち、照射を受けた細胞が 1 回以上の細胞分裂後に細胞増殖能を失って死に至る際には増殖死ともいう。通常分割照射における細胞死は主に増殖死であり、放射線感受性の非常に高い細胞を除き、間期死を起こすためには数十 Gy 以上の大線量が必要となる。

3. Bergonie-Tribondeau の法則⁸⁾

細胞の放射線感受性は細胞分裂の頻度の高いものほど、将来行う細胞分裂の数が多いものほど、形態・機能が未分化のものほど感受性が高い。腫瘍細胞は正常な抑制を無視して増殖し続けるため、正常組織の細胞に比べて細胞分裂の頻度が高く、将来行う細胞分裂の数が多い。すなわち放射線感受性が高く、同じ量の放射線が投与された場合、癌細胞の方が正常組織の細胞より多く細胞死を起こす。

4. 治療可能比

腫瘍の治癒に必要な線量は S 状曲線を示し、腫瘍の治癒線量すなわち致死線量と、正常組織の耐容線量との比を治療可能比という。

治療可能比 = 正常組織の耐容線量 / 腫瘍の致死線量で表され、放射線治療が成立する条件は治療可能比が 1 より大きいことである。治療可能比を大きくすることは治癒率を高めることにつながる。そのためのアプ

ローチとして正常組織をできるだけ避け、腫瘍病巣に線量を集中させようとする物理・工学的な対応（空間的線量分布の改善）と腫瘍と正常組織の放射線感受性にできるだけ大きな差を与えようとする放射線生物学的な対応（多分割照射・化学放射線療法など）とがある（図1）。

5. 細胞周期

哺乳類の細胞は原則として、G1後期・G2期・M期で放射線感受性が高く、G1初期・S後期では放射線感受性が低い。

6. 線エネルギー付与

荷電粒子が媒質を進行方向に沿って短距離を進んだときに、近傍の媒質に与えるエネルギーの量を線エネルギー付与（linear energy transfer；LET）といい、単位飛程当たりのエネルギー損失 $\text{keV}/\mu\text{m}$ で表わす。

7. 生物学的効果比

同じ吸収エネルギーであっても放射線の種類により生物学的効果も異なる。200keV X線を標準として同じ生物学的効果をおこすのに必要な吸収線量の逆比で表したものを生物学的効果比（relative biological effectiveness；RBE）という。

8. 酸素効果

X線・ γ 線・電子線・陽子線は低LET放射線であり、その生物効果は照射時に存在する酸素分圧によって異なる。細胞の放射線感受性は酸素分圧の上昇に従

い増すが、30mmHg以上ではプラトーに達する。ある放射線が酸素性細胞と低酸素性細胞に等しい効果（生存率）をもたらすのに必要な線量の比を酸素増感率（oxygen enhancement ratio；OER）という。腫瘍には酸素分圧の低い細胞分画が含まれ、これにより放射線治療抵抗性となる。OERはX線・ γ 線では2.5であるが、 α 線などの高LET放射線では1となる⁹⁾。すなわち高LET放射線の治療効果は、酸素分圧に影響されない。

9. 放射線治療の適応

放射線治療はその目的に応じて大きく以下の2つに分けられる。その決定の際には、局所因子（大きさ・位置とその進展範囲、組織所見）のみならず年齢や全身状態、既往歴や合併症の有無についても十分考慮しなければならない。

1) 根治照射

治癒を目的とした放射線治療であり、播種や遠隔転移がなく照射野内に原発巣・所属リンパ節が含まれるものである。すなわち腫瘍の治癒線量と周囲正常組織の耐容線量からみて、十分な線量が照射可能であり局所制御が期待されるものとなる。根治術後の顕微鏡的残存やリンパ節郭清が不十分である場合に行う術後照射、および脳転移を予防するために行う予防照射も含まれる。

2) 緩和的照射（対症照射）

根治は期待できないが患者のQOL向上を目的とした放射線治療であり、除痛・止血・脳圧亢進や管腔狭窄の改善等の症状改善を目的として行われるものである。脊髄圧迫症状や上大静脈症候群の改善を目的とする際には緊急照射となることもある。個々の症例に応じて柔軟な治療計画を行うことが重要である。根治照射とは異なり、短期間での照射完遂をめざすことが多い。

照射法と治療技術

1. 外部照射

外部照射装置は ^{60}Co を線源として γ 線を出力するコバルト遠隔治療装置（テレコバルト）、4-20MV（メガボルト）の高エネルギーX線や3-21MeV（ミリオンエレクトロンボルト）の電子線を発生する医療用直線加速装置（リニアック・ライナック）などがあるが、現在では後者が大部分を占める。放射線のエネルギーは皮膚面から腫瘍までの深さによって使い分ける、す

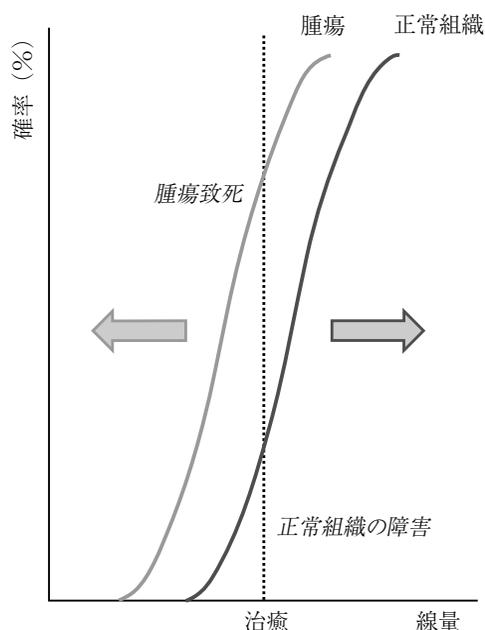


図1 照射線量と腫瘍の致死および正常組織の障害をおこす確率

なわちエネルギーが大きくなるほど、より深部まで到達する(図2)。外部照射では線源から患者までの距離を一定にし、360°回転可能な治療装置のヘッドを一定の方向に固定する、または回転させながら照射を行う。照射法は腫瘍の局在や重要臓器の位置関係、患者の全身状態・身体的条件、治療目的を勘案して決定する(図3)。

2. 定位放射線照射

病巣に対して、高精度に多方向から細い放射線束を集中的に照射する。正常組織への照射を避け、病巣部だけに高線量を集中することで手術に匹敵する効果を得ることができる。一回照射である定位手術的照射と、分割照射である定位放射線治療に分類できる。照射装置としては、既存の外部照射装置を用いた定位照射装置と、ガンマナイフやサイバーナイフなどの専用照射装置がある。

3. 小線源治療

放射性同位元素 (radioisotope ; RI) を用いて照射する方法で、十分な放射線防護がなされた管理区域を必要とするため、比較的限られた施設で治療可能となっている。

1) 密封小線源治療 (図4)

RI を金属などで密封した小線源を直接腫瘍内に挿入または密着する、または管腔内に留置して照射する方法。近接治療 (brachytherapy) ともいい、主に γ 線を利用する。組織内照射・表面照射・腔内照射に分類される。照射容積が限局されるが、大線量を腫瘍に限局して投与することが可能である。 ^{192}Ir や ^{137}Cs (舌・

気管・胆道・子宮) は一时装着線源であり、 ^{198}Au (頭頸部) や ^{125}I (前立腺) は永久挿入線源である。低線量率照射線源では通常、管理区域内の RI 病室への入院が必要となり、挿入手技や看護の際に医療スタッフの被曝が避けられない。一方高線量率照射装置である ^{192}Ir や ^{60}Co を用いた遠隔操作式後充填装置 (Remote After Loading System ; RALS, 頭頸部・食道・気管・胆道・子宮・前立腺) では、照射実時間は短時間であり、その際のスタッフの被曝は皆無である。

4. 非密封線源治療 (内照射, 内用療法)

腫瘍に親和性のある粉末・液状・コロイド状の放射性物質を内服・注射することで、主に β 線を照射する方法。一般的な核種としては ^{131}I (甲状腺機能亢進症、甲状腺癌、 ^{131}I -MIBG として副腎髄質癌)、 ^{89}Sr (骨転移)、 ^{90}Y (^{90}Y -ibritumomab として悪性リンパ腫) などがある。甲状腺癌に対する ^{131}I 内用療法では分化型甲状腺癌が適応となり、甲状腺全摘出術後にヨード制限を行い、カプセルに入った ^{131}I を RI 病室内で内服する。数日間の隔離生活の後、体外測定した放射能が基準値以下になれば RI 病室を退室となる。その際にシンチグラムを撮影することで転移巣がヨード摂取能を保っているか否かが確認でき、集積がみられる場合には半年～1年ごとに治療を繰り返す。

線量分布と線量配分

1. 空間的線量分布

1) 深部線量百分率

深部線量百分率は放射線エネルギー・装置ごとに異なる。外部照射に用いる高エネルギー X 線や ^{60}Co γ 線はある深さでピークをもつ。その深度は10MV X 線で約2.5cm、 ^{60}Co γ 線は約5mmである。体表面からピークまでの領域をビルドアップ領域といい、入射面では表面線量が低下する。このことにより皮膚表面線量を減らすことができる。陽子線や重粒子線では粒子が停止した深度の近傍にエネルギー損失が集中するため、ブラッグピークという特徴的な高線量域を形成する¹⁰⁾。これを利用して、深部の腫瘍に線量を集中することができる。

2) 等線量曲線

等線量点を結んで得られる曲線が等線量曲線で、各線量の等線量曲線を合成したものが線量分布である。一般に投与線量の90%以上の領域に腫瘍が含まれるように治療設定を行う (図5)。

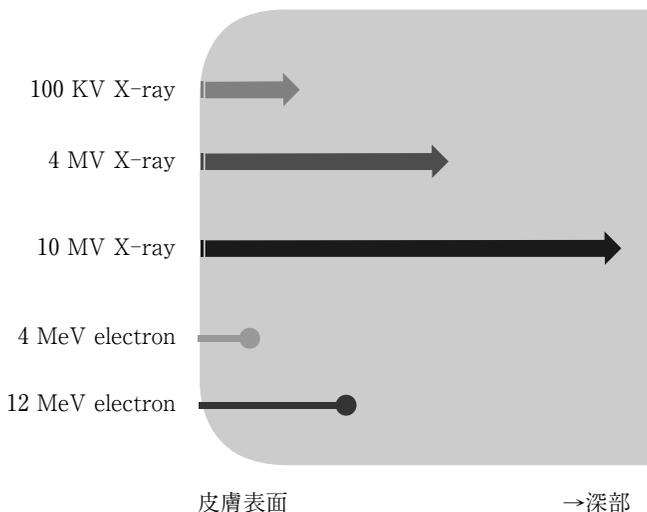


図2 X線・電子線の透過性

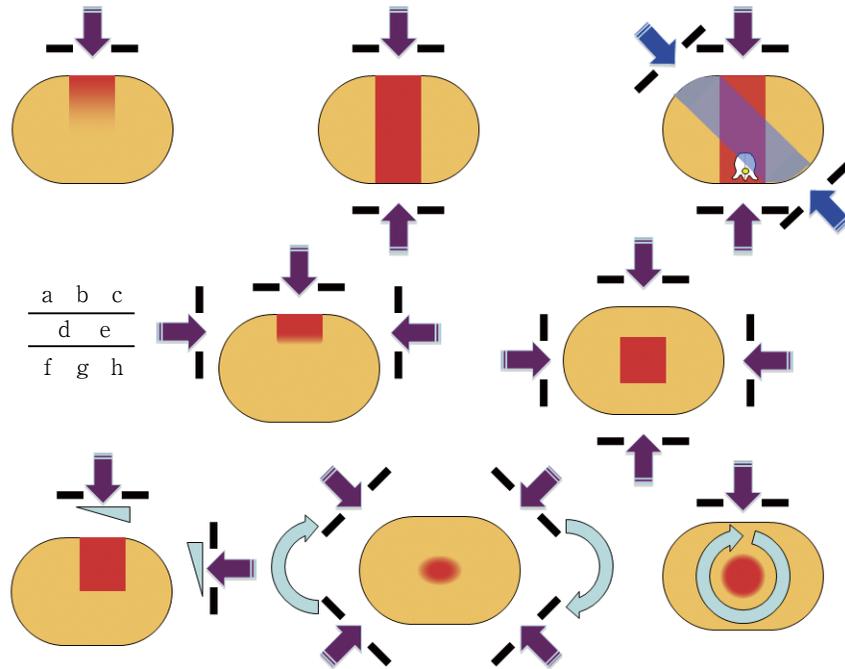
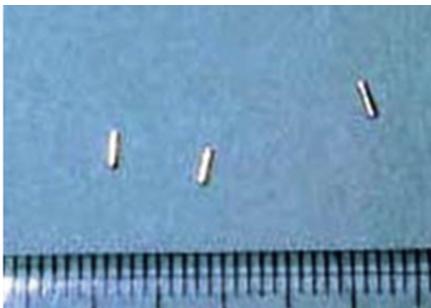


図3 外部照射法

a. 前方一門照射 b. 前後対向二門照射 c. 前後対向二門照射+斜入対向二門照射 d. 三門照射 e. 四門照射 f. ウエッジ直交二門照射 g. 振子照射 h. 回転照射



a



b

図4 密封小線源

a. ^{137}Cs 針 b. ^{198}Au グレイン

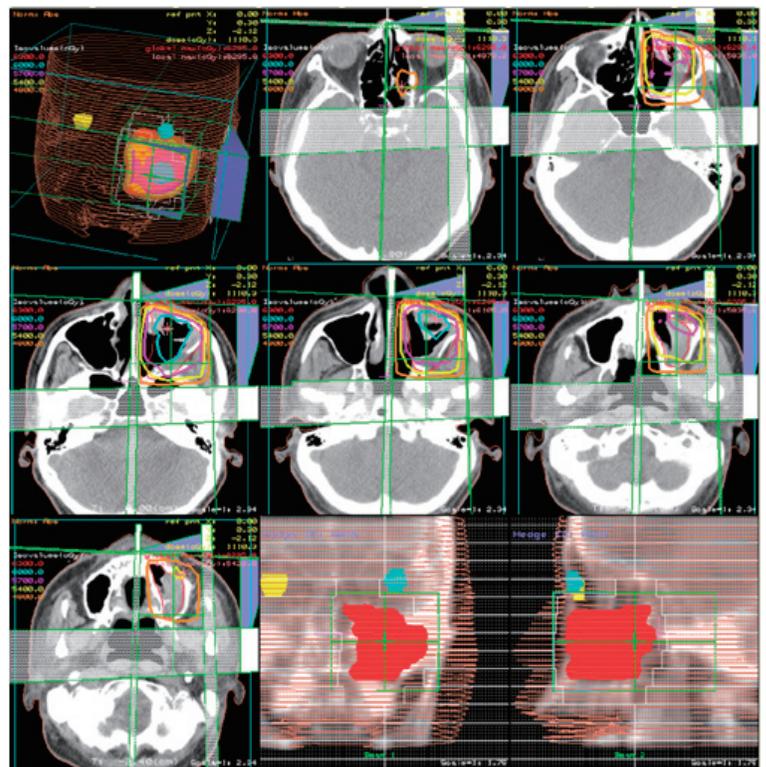


図5 上顎癌に対する外照射の線量分布
45°ウエッジペアを用いた直交二門照射の例

2. 時間的線量配分

1) 回復・再増殖・再酸素化・同調 (4つのR)

1回照射と比べ、分割照射は正常組織の亜致死損傷の回復 (repair), 再増殖 (repopulation), 低酸素腫瘍細胞の再酸素化 (reoxygenation) において有利となる。また、照射により細胞周期の同調 (redistribution) が可能となり、分割照射間に細胞を感受性のより高い周期に移行させることができる。これにより腫瘍組織と正常組織の間の放射線感受性の差が大きくなることで治療可能となる¹¹⁾ (図6)。

2) 通常分割照射

通常行う外照射の分割法で1日1回、照射野の大きさや治療目的によって1.8~3Gy/回、5回/週で照射する方法。長い経験に基づいて行われてきた分割照射法である。1回3Gyを超える大線量で照射する場合には寡分割照射ともいい、定位放射線治療や緩和的照射で行われる。

3) 多分割照射

1日複数回照射する方法で、1回線量を減少させずに1日に2~3回照射して総線量を少なく、短時間で照射を終了する加速過分割照射 (accelerated hyperfractionation) や、1回線量を1~1.3Gyに減少させて1日2回照射することで、総治療期間は変えずに総線量を増加させる過分割照射 (hyperfractionation) などがある。後者では1回線量を下げることによって晩期有害事象の発生頻度を抑え、合計線量を安全に増加させることができる。正常組織の亜致死損傷の回復時間の見地から、複数回照射の間隔は5~6時間以上必要とされる¹²⁾。

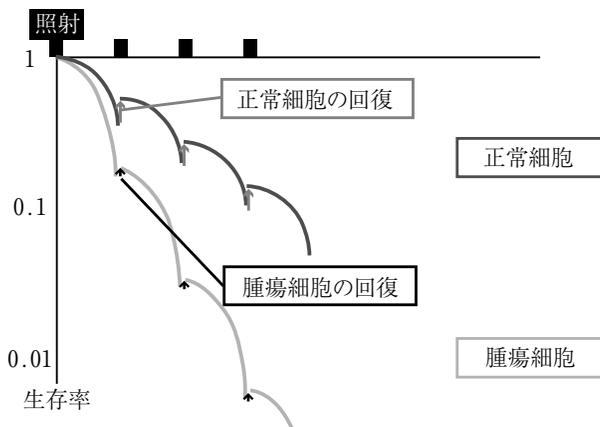


図6 分割照射による腫瘍細胞と正常細胞の生存率の差

有害事象

放射線治療による有害事象は、局所にのみ影響するもの・全身に影響するものと、急性期におこるもの・晩期におこるものに大きく分類される。

1. 急性期有害事象

放射線治療期間中から照射後3ヵ月までに発症するもので、一般に線量とともに増強する。対症療法を加えることで改善し、照射を中止すれば多くの場合は障害を残すことなく治癒する。照射を継続することが可能かどうかは臨床上問題となる。

1) 放射線宿酔 (二日酔症状)

照射数時間後から、全身倦怠感・食欲不振・嘔気・嘔吐・発熱などの症状を呈するもので多くは治療開始後4~5回の照射で消失する。発症の程度は個人差が大きく、一般に腹部の照射で強くみられる。

2) 骨髄抑制 (血球減少)

骨髄の放射線感受性は高く、各血球の減少に応じて細菌感染・免疫能低下・貧血症状・出血傾向が生じうるが、通常の照射ではリンパ球、続いて好中球減少のみみられることが多い。特に化学療法を併用する際には注意が必要となる。

3) 脳圧亢進症状

頭部照射の際に嘔気・嘔吐や神経症状の悪化がみられる。脳転移に対する全脳照射や開頭手術既往のない場合に高率に発症する。ステロイドやグリセオール投与が有効である。

4) 脱毛

毛嚢の放射線感受性は高く、1~2Gyの照射で毛髪の成長が停止し、3Gy以上照射されると1~3週間後より脱毛が生じる。多くは一過性であるが、原発性脳腫瘍の根治照射の際には永久脱毛となることもある。

5) 皮膚炎

4MV X線や⁶⁰Co γ線、電子線など皮膚線量が高くなる線質では照射開始2~3週間後より乾燥・熱感・皮膚紅斑が出現する。冷罨法や軟膏塗布で対処することが多いが、重症化すると水疱・びらん・表皮剥離が生じ、熱傷に準じた治療が必要となる。

6) 粘膜障害

口腔・咽頭・喉頭・気管・食道・腸管・膀胱などの粘膜が照射されると、照射開始2~3週以降に炎症が生じる。疼痛・咳嗽・喀痰の増加・嚥下困難・下痢・膀胱炎症状を発症する。

7) 味覚障害・唾液分泌障害

唾液腺が照射されると、照射開始数日後より唾液分泌が減少する。同時に味覚の変調を来すことも多い。症状の程度や持続期間は総線量によるが、晩期の口腔内乾燥症に連続することもまれではない。

2. 晩期有害事象

照射後3ヵ月～数年、場合によっては十数年経過してから一定の確率で発症するもの。微小血管障害により生じる組織の壊死・萎縮・線維化によりおこり、その多くは不可逆的であり決定的な臓器障害を引き起こす。正常組織の耐容線量については、各臓器の照射容積と線量により、どの程度の障害がどのくらいの確率で発生するかが推定されている¹³⁾。特に根治目的の放射線治療を行う際には、正常組織の耐容線量を超えないよう細心の注意が必要となる。

1) 脳壊死

定位放射線照射や50Gy以上の通常照射により生じる。神経症状や巣症状がある場合にはステロイドや抗けいれん薬が必要となる。これらが無効の場合には、腫瘍の再発との鑑別診断も兼ねて壊死部の外科的切除が必要となることもある。

2) 脊髄炎

重症例では脊髄横断症状をきたす。特に化学療法を併用する際には脊髄の耐容線量が低下することがあるため注意が必要となる。体幹部腫瘍の根治照射の際には、40～46Gy以降は脊髄遮蔽を入れる、前後対向から斜入対向照射に変更するなどして脊髄線量の低減をはかる。

3) 白内障

水晶体の放射線感受性は高く、4Gy以上で混濁をきたし10Gy以上で白内障を発症しうる。高齢者では加齢による白内障との鑑別は困難であるが、手術可能であれば視力の改善が得られる。

4) 肺炎（放射線肺臓炎）

肺野を含む照射の直後～数ヵ月後に生じる。20Gy以上照射された肺の体積（V20）が両肺の35～40%を超えると高率に発生するとされる¹⁴⁾が、化学療法を併用する際にはV20を25～30%以下とする。通常は照射野に一致した高吸収域として描出されるが、照射野外へ拡大することもある。症状が重篤の場合にはステロイドパルス療法が必要となる。

5) 直腸炎，膀胱炎

骨盤部，特に RALS を併用した子宮頸癌の根治照射

の6ヵ月～数年後に生じうる。主な症状は排便異常・排尿異常・出血・疼痛である。重篤なものでは、穿孔・腸閉塞・膀胱萎縮をきたし、人工肛門造設などの外科的治療が必要となることがある。

6) 成長障害・不妊

若年者の放射線治療で問題となる。成長障害は頭部照射による下垂体機能低下によるものと、照射による骨成長障害によるものに分けられる。前者は早期に発見された場合、ホルモン補充で改善できる。精巣は10Gy以上・卵巣は6Gy以上照射されると永久不妊となる。化学療法も関与するため、全ての治療開始前に対応を十分に検討する必要がある。

7) 二次発癌

放射線治療の数年～十数年後に白血病・骨髄異形成症候群を発症するものと、照射野内に腫瘍が発生するものがある。潜伏期間が長くなるため、若年者の放射線治療や十分な予後が見込まれる癌腫で問題となる。

結 論

放射線治療は患者のQOLを考慮した、癌の重要な治療法である。今後もソフトも含めた治療装置の発達や、基礎・臨床研究の進行に伴い、放射線治療の分野はますます発展していくことは間違いない。最小の有害事象で最大の治療効果を得るためには、正しい知識を十分に身につけた医師・看護師・診療放射線技師らがチーム体制で診療に当たる必要があり、さらなる研鑽が求められる。

文 献

- 1) 川上雪彦：放射線治療管理料・外来放射線治療加算：医科点数表の解釈 平成20年4月版，社会保険研究所編，東京（2008）pp 663-664.
- 2) Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, Fujiwara T, Tanaka N, Date H, Aoe M, Shimizu N, Takemoto M, et al. : Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2004) 90, 979-984.
- 3) Abe M : Intraoperative radiotherapy--past, present and future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1984) 10, 1987-1990.
- 4) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y : Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1999) 17, 2692-2699.

- 5) Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, Hiraki S, Watanabe Y, Bessho A, Eguchi K, Okimoto N, Harita S, et al. : Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2003) 89, 795-802.
- 6) Dewey WC, Thrall DE, Gillette EL : Hyperthermia and radiation--a selective thermal effect on chronically hypoxic tumor cells in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1977) 2, 99-103.
- 7) van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA : Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours : a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* (2000) 355, 1119-1125.
- 8) Bergonie J, Tribondeau L : Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment. *Radiat Res* (1959) 11, 587-588.
- 9) Broerse JJ, Barendsen GW, van Kersen GR : Survival of cultured human cells after irradiation with fast neutrons of different energies in hypoxic and oxygenated conditions. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* (1968) 13, 559-572.
- 10) 小野公二 : 粒子線治療 : 放射線腫瘍学, 阿部光幸編, 国際医書出版, 東京 (1997) pp155-156.
- 11) Elkind MM, Sutton H : X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture. *Nature* (1959) 184, 1293-1295.
- 12) Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M : Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer : a randomised multicentre trial. *Lancet* (1997) 350, 161-165.
- 13) Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M : Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1991) 21, 109-122.
- 14) Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA : Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1999) 45, 323-329.