放射線治療の臨床トライアル

(放射線医学総合研究所) 恒 元 博

癌患者の死亡数は年ごとに増加し、その傾向は今後とも持続するものと予測されるが、死因の大半は癌の局所制御の失敗によると考えられている。放射線治療は臓器の機能を保存しつつ癌を治癒に導く有力な手段であるが、局所進行癌ならびに放射線抵抗癌に対する治療方針については検討する課題が多い。本稿では、主として高LET放射線治療の果たす役割について述べる。

I. 緒 言

放射線治療に関する研究は target volume における空間的線量分布を改善し、治療効果比を向上させることを目標として出発した。そして、現在においても線量分布をめぐる課題は重要な研究領域となっている。

一方、放射線生物学上の知見として、腫瘍中に存在する低酸素細胞 (hypoxic cell) は従来の放射線治療線源に対して感受性が低く、それは高 LET (linear energy transfer, 線エネルギー付与) 放射線治療に関する研究の契機となった。しかし癌の治療には、手術、放射線治療、化学療法など専門分野の努力が集中されてこそ成果があがると考えている。癌の治療に欠くことができない放射線治療の現状について考察する。

II. 放射線治療の現況

放射線治療の目的は癌を局所治癒させることであり、予後に最も大きく影響するのが癌の進展度である。放射線治療の典型的な適応疾患、舌癌についての癌の進展度と予後との関係は第1表のとおりであり、Tは原発巣、Nは所属リンパ節転移の有無を示す。T₁症例の5年生存率はT₁、T₂の症例よりも著しく低下し、同じT₃症例でも所属リンパ節転移の陽性例と陰性例とでは予後の差は明らかである(第2表)。

一方、肺癌による死亡数はこの10年間に約2倍に増加し、発生頻度も今後さらに増加するものと予測される。肺癌は早期発見手術によって根治を図るのが基本方針であるが、手術による治療成績もかなり改善され、国立がんセンターにおける肺癌の手術成績によると、I期肺癌の5年生存率は57.6%となっている^③(第3表)。しかし、放射線治療を依頼される肺癌患者には手術不能な症例が多く、治療成績も不良であるが、

第1表 放射線治療による舌癌の5年生存成績^①

病 期	生 存 率		
	1 年	3 年	5 年
全 体	141/182 (77.5%)	95/164 (57.9%)	55/114 (48.2%)
T ₁	41/41 (100.0)	32/36 (88.9)	18/25 (72.0)
T ₂	76/86 (88.4)	49/75 (65.3)	30/49 (61.2)
T ₃	24/55 (43.6)	14/53 (26.4)	7/40 (17.5)
{ T ₃ N0 T ₃ N+	13/19 (68.4)	9/18 (50.0)	4/13 (30.8)
	11/36 (30.6)	5/35 (14.3)	3/27 (11.1)

第2表 放射線治療による舌癌の治療成績^②
(T₃症例の2年治療成績)

	2 年生存率	2 年後の局所 治療率
T ₃ N0	21/32(65.6%)	13/32(40.5%)
T ₃ N1	4/19(21.1)	3/19(15.8)
T ₃ N3	1/1	1/1
T ₃ N3	1/9	0/9

早期肺癌症例を根治的に治療を行えば手術に匹敵する成績が得られるので、適症を明確にしなければならぬ^④。また化学療法と放射線との併用についても大きな進歩があった。

1940年代においては、ホジキン氏病はいまだすべて死に至る病であったが、1960年代に入り慣用X線治療

Clinical Trials for Radiation Therapy, Hiroshi TSUNEMOTO.

(1979年 10月2日 受理)

第3表 病期と切除成績⁽³⁾

(May 1962~Dec. 1972)

術後の組織診 による病期	5年以上 生存例数/切除例数	5年生存率† (%)
I	99/172	57.6
II	20/56	35.7
III	23/244	9.4
全 体	142/472	30.1

† 粗生存率, 消息不明者なし

装置が普及するようになり, ようやく治療成績にも向上の兆しが認められるようになった。1970年代に入ると試験開腹, リンパ管造影などの診断技術が進歩して病期診断が確実になり, 高エネルギー放射線治療装置が登場したことによって治療成績は飛躍的に改善された。ついで1970年代の後半に入ると, 化学療法の進歩が採用され, 治療成績も高い水準に到達することとなった。(第4表)

第4表 ホジキン氏病の5年治療成績の経過⁽⁶⁾

治 療	5年生存率 (%)
1940 放射線治療装置が未熟な時代	5
1960 250 kV X線による治療	35
1970 高エネルギー放射線治療と試験 開腹, リンパ管造影の併用	73
1974 高エネルギー放射線治療と化学 療法の併用	79

化学療法は悪性リンパ腫の放射線療法以外にも広く併用され, 頭頸部癌の治療成績の改善に寄与しているが, 小野⁽⁶⁾の報告によると, 第1図に示すように上頸癌の治療成績は化学療法を併用することにより確かに改善されているが, その他の喉頭癌, 舌癌の治療にはそれほど大きく貢献をしていない。この事実は安易な化学療法併用への警告とも受けとめることができる。

ところで, 癌による死因は局所再発と遠隔転移および両者の合併である。乳癌, 肺癌, 悪性リンパ腫以外の臓器癌では局所再発が主要な死因なので, 局所治療率を改善することが治療の焦点となる。

現在進められている重要な臨床トライアルを中心に放射線治療の将来について考察する。

Ⅲ. 高 LET 放射線治療

すでに述べたとおり, 従来の放射線による治療成績はほぼ頂点に達したようにも考えられ, 高 LET 放射線治療は限界への挑戦の1つである。現在臨床トライアルに用いられている粒子線は以下のとおりである。

第1図 時期別にみた各臓器癌の5年生存率の推移⁽⁶⁾(国立がんセンター)

- (1) 速中性子線
- (2) ブラッグ・ピーク*を有する粒子線: π^- 中間子線, 重粒子線, 陽子線

速中性子線の線量分布は従来の放射線と変わらず, 陽子線には高 LET 放射線生物効果は期待できない。したがって, 速中性子線治療臨床トライアルでは高 LET 放射線の生物効果と治療効果がトライアルの焦点となり, 陽子線治療では優れた線量分布と治療成績との関連が注目されている。 π^- 中間子線, 重粒子線による臨床トライアルには, 線量分布の改善と高 LET 放射線生

第2図 OER と LET との関係⁽⁶⁾

* Bragg peak: 粒子線を生体に照射した際に, その終末部に入射部の数倍に及ぶエネルギー賦与が生じこれを Bragg peak と称する。

物効果を兼ね備えたビームの放射線治療への貢献が話題となっている。高 LET 放射線と従来の放射線との生物学的特徴を比較すると以下のとおりである (第2図)。

- (1) LET の値が大きくなるとともに OER* が低下する。
- (2) 高 LET 放射線照射を受けた細胞の放射線損傷からの回復は低い。
- (3) 放射線感受性の細胞周期依存性が高 LET 放射線の場合には低い。

第2図に示すとおり、LET の値が100に近づくとともに RBE** の値はピークを迎え、LET がそれ以上になると RBE の値は低下していく。一方、OER は LET の値が高くなると次第に低い値となる。

1. 速中性子線治療

速中性子線臨床トリアルは従来の放射線によっても治療が困難な局所進行癌、放射線感受性が低い放射線抵抗癌を主要な対象疾患として実施されている。そして、速中性子線治療は日・米・欧を結ぶ世界的な臨床プロジェクト研究として進められ、線量測定技術、生物効果が相互比較され、治療基準についても統一への努力が続けられている⁽⁹⁾。

速中性子線治療の適応もようやく明らかになってきた。第5表はイギリスのハーマスミス病院における頭頸部癌の治療結果であり、速中性子線は頭頸部癌の治療に従来の放射線よりも優れていることが示唆されている⁽¹⁰⁾。放医研における頭頸部癌の治療成績によると、腫瘍がある限度以上大きくなると正常組織の耐容線量が低下するため局所治療率の改善にも限界も認められるが、咽頭、口腔癌には優れた効果が期待できそうである。同じ傾向は子宮頸癌の治療成績にも認められる。第6表に示すように、T₃、T_{4a} の子宮癌の中で癌が嚢卵大以上となった症例がトリアルの対象となっているが、速中性子線の効果は癌の大きさが「中」の症例に明らかである。

悪性黒色腫は放射線抵抗性腫瘍の典型である。悪性黒色腫の予後はその発生部位、病理組織像によっても異なり放射線感受性にも差があるが、所属リンパ節の転移の有無によって大きな影響を受ける。第7表は悪性黒色腫を 30 MeV $d \rightarrow Be$ 中性子線で治療した成績である。悪性黒色腫としてトリアルの対象になった症例

第5表 ハーマスミス病院(MRC)において行われた速中性子線による頭頸部癌治療成績⁽⁹⁾

	患者数	局所治療	合併症	2年生存率
中性子	70	53(76%) [†]	10/70 ^{††}	28 ^{†††}
X線	63	12(19%)	2/63	15 ^{†††}

[†] 53/70 12/63, $p < 0.001$, ^{††} 10/70 2/63, $p < 0.05 (x^2 = 3.72)$

^{†††} 差は明らかでない。

第6表 放医研で行なった子宮頸癌 T₃、T_{4a} 症例の速中性子線、X線治療成績の比較 (1979年3月)

癌の大きさ	局所治療		局所再発		合併症	
	中性子	X線	中性子	X線	中性子	X線
中	10/12 (83.3%)	15/21 (71.4%)	2/12 (16.0%)	6/21 (28.5%)	3/12 (25.0%)	3/21 (14.2%)
大	12/17 (70.5)	21/26 (80.7)	5/17 (29.4)	6/26 (23.1)	6/17 (35.3)	5/26 (19.2)
総数	22/29 (76.8)	36/47 (76.5)	7/29 (24.1)	12/47 (25.5)	9/29 (31.0)	8/47 (17.0)

第7表 悪性黒色腫の 30 MeV $d \rightarrow Be$ 中性子線による治療成績(放医研) (1979年3月)

生存期間(月)	3	6	9	12	18	24	36
生存率	26/26	23/26	19/23	14/21	7/17	5/15	2/13
局所治療							
完全消失	14/26	15/23	14/19	12/14	6/7	4/5	2/2
不完全消失	6/26	4/23	1/19	—	—	—	—
残存	6/26	4/23	4/19	2/14	1/7	1/5	—
合併症							
中等度(3)	8/26	3/23	2/19	2/14	1/7	—	—
重症(4か5)	1/26	—	—	1/14	—	—	—

はすべて、腫瘍細胞が皮下組織に深く浸潤した症例であることを考慮すれば優れた局所治療率と考え得る。

一方、骨肉腫も遠隔転移率が高く、放射線感受性が低い腫瘍である。骨肉腫にはまずアドリアマイシンを主要薬剤として動脈注射による局所化学療法が行われ、患肢の速中性子線治療に引きつづき全身的な化学療法が行われる。

第8表に示すとおり、速中性子線治療を行なった骨肉腫19例中16例が、ほぼ TDF (time, dose and fractionation factor) 120⁽¹¹⁾に相当する線量によって局所治

* Oxygen enhancement ratio. 十分に酸素がある場合と無酸素状態との生物効果の比。X線の場合には2.5~3.0、速中性子線の場合には1.7 くらいの値となる。

** Relative biological effectiveness. 一般に従来の放射線とテストビームとの生物効果の比。

第8表 骨肉腫の速中性子線治療成績 (病理組織検査によって調査した局所治癒率)

(1979年3月)

	患者数	腫瘍細胞		治癒率
		陰性	陽性	
骨肉腫	17	15	2	15/17
軟骨肉腫	2	1	1	1/2
総 数	19	16	3	16/19

癒となったことは、従来の放射線治療によって、1万数1,000ラドの線量が必要であった時代と比較すると大きな進歩であろう。

速中性子線臨床トライアルは、そのほかにも肺癌、食道癌、泌尿器癌、脳腫瘍、肝癌、軟部組織肉腫等について実施されている。第9表は1978年12月までに放医研で速中性子線治療を受けた患者について調査した局所治癒率と合併症の集計である。局所進行癌について約40%の1次治癒が得られたことは充分評価されるし、正常組織障害は10%以下であり永続的な合併症とならなかった。しかし長期観察を行なった症例に発生する軟部皮下組織の線維症は従来の放射線による治療例よりもやや顕著との印象があるので、速中性子線による晩発効果と治療効果との関連が今後の重要な研究課題となる。

第9表 速中性子線治療による局所治癒率と合併症(放医研)

	患者数	局所治癒率	合併症
中性子線単独	100	34(34%)	15(15%)
X線, 中性子線混合	147	71(48.2)	8(5.4)
中性子ブースト	110	43(39.1)	7(6.3)
総 数	357	148(41.4)	30(8.4)

(注) 1978年12月までに治療を終了した397名(40名を除く)について行なった調査の成績。

一方、速中性子線治療経験が重なるにつれて合併症の発生率に減少傾向が認められ、米国 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) の報告によると1975年を境として重篤な合併症は26/421(6%)より12/282(4%)となっている⁽¹¹⁾。放医研における成績によると、TDF 120以下の線量で局所治癒を狙うことが必要であり、残存癌の処理には小線源の利用、手術、凍結手術などの併用を積極的に取り入れることが速中性子線治療、さらに高 LET 放射線を癌治療に生かすためにも必要である。

2. ブラッグ・ピークを有する粒子線治療

ブラッグ・ピークを有する放射線治療の特徴は以下のとおりである。

- (1) 線量分布が従来の放射線より優れている。
- (2) 高 LET 放射線効果がある。
- (3) 荷電粒子であるのでビームの制御ができる。
- (4) 粒子線診断を応用することができる。

陽子線治療臨床トライアルはアメリカのマサチューセッツ General Hospital において進められ、1978年4月1日より1979年3月31日までに124名の患者が160 MeV 陽子線によって治療を受けた⁽¹²⁾。前立腺癌、悪性黒色腫、肉腫が治療患者数の上位を占めているが、特に眼球の脈絡膜より発生した悪性黒色腫の治療に陽子線の特徴がよく生かされている。第3図に示すように、悪性黒色腫の原発部位に一致するように陽子線が照射され、レンズの機能が治療後にも正常に保存できることはこの治療法の独壇場であろう。線量分布が優れているために周囲組織への影響が少なく、target volume には従来の放射線治療よりも約10%増の線量が与えられるので、局所治癒率の改善に寄与するところが多い。

第3図 陽子線による脈絡膜悪性黒色腫の治療計画⁽¹²⁾

陽子線治療は、スウェーデンの Uppsala 大学、ソビエト (Dubna, Moscow) などを実施され、日本においては1979年秋を目標にして放医研で陽子線治療の臨床トライアルが計画されている。

π^- 中間子線治療の臨床トライアルはアメリカのロスアラモス科学研究所で行われている。現在までに93例の治療経験があり、ピーク線量が3,300ラド以下では再発する場合が多く、それ以上の線量になると晩期障害の頻度が増加する。 π^- 中間子線治療にはカナダ (バンクーバー)、スイス (SIN) の参加が予定されているが、スタンフォード大学の SMPG (Stanford Medical Pion Generator) 計画はユニークなビーム集中方式を採用したにもかかわらず、出力が計画に達せず中断されている。

重粒子(重イオン)による臨床トライアルはアメリカのローレンスパークレイ研究所において実施されている。1975年より1979年3月31日までにHeイオン(^4He)によって117名、Cイオン(^{12}C)、Ne(^{20}Ne)、Arイオン(^{40}Ar)によって18名が治療を受けている⁽¹⁴⁾。肺癌30例についての評価によると、24例の中7例が再発もなく経過し、39ヵ月以上にわたって無症状の症例がある。治療による合併症は糖尿病による死亡1例を含む5例に認められたが、2名は健在であり2名は肝機能障害による治療を受けているとのことであった。

以上のとおり粒子線治療の臨床トライアルはそれぞれ適応を定め、医用加速器の建設に要する費用と利益を追及する第2段階に入ることになる。陽子線治療専用の装置が経済的に見合った価格で建設できれば普及の段階も間近いと考えられるが、その他の粒子線に関し

てはなお長期を見通した展望が必要であろう。

各種荷電粒子線の特徴を重要な課題について比較することにする。

(1) 線量分布

空間的線量分布の点では陽子線が最も優れ、他の粒子線の分布には大きな差は認められない。

第4図は粒子線の spread out peak(ピーク幅を広げること)の線量分布の比較である。Ar イオンのように重粒子線の質量が大きくなるにつれて入射部の線量が増加する傾向が認められるが、中性子線と比較すると線量分布はいずれも粒子線の方が優れている。粒子線治療の治療計画に際しては、生物効果を考慮に入れて第5図のように実効線量分布として治療に応用されている⁽¹⁴⁾。

第4図 各種粒子線の線量分布比較⁽¹⁵⁾
(spread out peak)

(2) 生物効果

第6図に示すように、Ar イオンの生物効果は各粒子線の中で最も大きい。入射部ではCイオンと π^- 中間子の効果はほぼ等しく、ピークの中心では π^- 中間子よりCイオンの効果がまさる。

以上の実験成績はいずれも1回照射によって得られたものであるが、第6回国際放射線研究会議(ICRR)の際にも報告された多分割照射実験結果によると、Heイオンと π^- 中間子線との生物効果に大きな差がなく、Cイオンのピークにおける放射線効果はさらに著しく、入射部における放射線損傷はピークより低い。Ne, Arイオンではピーク、入射部における放射線損傷よりの回復はともに抑制されることが明らかになった⁽¹⁶⁾。すなわち粒子線治療を生物効果の面から検討すると、Cイオンが現在のところ有利と考えられる。

第5図 Cイオンの spread out peak の
物理的線量分布と RBE 補正を
行なった相対線量分布⁽¹⁴⁾

(3) 治療技術

一方、陽子、重粒子はシャープなブラッグ・ピークを有し、物質の吸収差はフィルム上に鮮明な画像として再現される。粒子線撮影ができることは放射線治療の再現性の指標として欠くことができない。さらに重粒子線の終末部における autoactivation による照射が可能であり、radioactive beam が利用できれば病巣位置の照射はなお一層正確さを増す⁽¹⁷⁾。

一方、 π^- 中間子にはラジオグラフィを期待できない。線量率と遮蔽に関しては、陽子、重粒子による治療が有利である。(第7図)

現在、実施されている粒子線臨床トライアルの結果が高 LET 放射線治療を占う重要な鍵となるであろうが、治療器と治療システムの開発に関する今後の研究業績に期待している。

第6図 各種粒子線の入射部およびピーク・センターにおける細胞生存率曲線⁽¹⁵⁾(V79細胞)

第7図 酸素イオンによるブロッグ曲線と autoactivation による¹⁵Oの放射能の分布⁽¹⁷⁾

Ⅳ. 放射線増感剤(Radiosensitizer)

放射線増感剤, 特に低酸素細胞増感剤に関する研究が進み, ミソナダゾールによる臨床トライアルがイギリス, カナダおよびアメリカを中心に実施され, 日本においてもその準備が整いつつある。ミソナダゾールには放射線による標的分子のイオン化によって生じた電子を捕捉して再結合による復元を妨げる作用があり, 電子親和性を有する放射線増感剤の1つである。しかし, 中枢, 末梢神経系を損なう副作用が無視できない欠点があるので, 障害と放射線増感効果とのバランスが臨床トライアルの中心研究課題となっている。第8図に示すとおり, ミソナダゾールを使用することにより放射線効果の増強は明らかに示されている⁽⁹⁾。一方, アメリカにおける臨床トライアルによると, 頭頸

部癌, 肺癌の治療にミソナダゾールの併用は効果的であるが, 神経膠芽腫, 悪性黒色腫, その他の肉腫の治療に予期した効果は認められていない⁽⁶⁾。しかし, 本薬剤を $10\text{mg}/\text{m}^2$ (全量)以上与えることにより神経障害が著明となるので, さらに優れた薬剤の開発が必要である。

第8図 C_6H 乳癌に対するX線の分割照射効果とミソナダゾールの併用効果⁽⁹⁾

Ⅴ. 温熱療法(Hyperthermia)

37°C では認められない細胞の熱による障害が 40°C を越えると明らかとなる。温熱効果は低酸素細胞に対してより効果的に現れ, 放射線増感剤との併用治療効果も期待されている⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。

一方, 熱と放射線との同時併用効果はほとんど認められず, むしろ放射線照射の3h前後に熱を与える方が治療上効果的である。さらに正常組織に対する温熱効果は数時間後には消退して行くのにもかかわらず, 腫瘍組織においては24hを経過してもなおその影響は

持続している⁽²⁰⁾。しかし、熱を分割照射した場合にはサーマル・トレランス (thermal tolerance) と称する放射線を2分割照射した場合と似た現象が認められ、それは熱の量と相関する(第9図)⁽²¹⁾。

第9図 Hyperthermia照射時に認められる
サーマル・トレランス効果⁽²¹⁾

腫瘍の温熱療法を実用段階に発展させるためには、さらに解明されなければならない重要な課題が多く、例えば target volume に熱を持続的に集中する技術、ならびに熱量の測定について技術はいまだ未熟である。温熱療法の癌治療への位置づけの検討が今後の研究課題である。

Ⅶ. 結 論

癌の治療にとって早期発見ほど重要な課題はない。投資と利益との確実な基盤の上に集団検診を含む診療システムを発展させることが必要である。

一方、放射線治療技術が進歩発展しても、正常組織の耐容線量を越えてなお残存する癌組織に対する処置の良否が患者の運命を決める。子宮頸癌では標準的治療手段となっている腔内照射は時代を越えて存続するであろうし、小線源の組織内照射も新たな線源の開発を伴いながらも重要な治療手段として使用されるであろう。

放射線治療について、分割照射のスケジュールなど時間的線量配分の問題は現在においても基本的な課題となっているが、腫瘍の生体内におけるサイクルが明確にならない限り確実な結論に到達できず、human radiation biology(生体の放射線反応を基質とする生物学)の発展に期待せざるを得ない。

高 LET 放射線治療に関する研究はこの10年間の大きなプロジェクトであるとともに、癌治療における粒子線治療の位置づけを明確にすることが、この研究のバックボーンであろう。

— 参 考 文 献 —

- (1) 堀内淳一, 他: 舌癌, 特に T_3 症例の局所制御と後障害, 厚生省がん研究助成金恒元班会議資料, (1977. 12. 3.).
- (2) 重松 康: 舌癌 (T_3 症例) の local control と complication, 同上.
- (3) 末樹恵一: 肺癌治療の予後, 最新医学, 34, 783~785 (1979).
- (4) 梅垣洋一郎: 放射線療法の効果判定基準と臨床評価, 癌の臨床, 23, 1182~1190 (1977).
- (5) FOWLER, J.F.: New horizons in radiation oncology, *Brit. J. Radiol.*, 52, 523~535 (1979).
- (6) 小野 勇: 頭頸部癌の合併療法, 癌の臨床, 25, 548~552 (1979).
- (7) CROS, Particle proposal, April 10, pp. 107 (1978).
- (8) HALL, E.J., et al.: Radiobiological intercomparison of fast neutron beams used for therapy in Japan and United States, *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.*, 5, 227~233 (1979).
- (9) 前出(7), p. 42.
- (10) NAKAMURA, Y.: Treatment planning method in the use of the TDF biological equivalent concept in fast neutron therapy, *Nippon Acta Radiol.*, 38, 950~960 (1978).
- (11) KRAMER, S.: Complication of particle radiation therapy, RTOG registry and development of a scoring system, 第5回日米セミナー, US-Japan Cooperative Cancer Research Program, May 22~23, 1979, 京都大学.
- (12) SUIT, H.D., et al.: Clinical evaluation of fractionated proton beam therapy in human cancer patients, 同上.
- (13) KLIGERMAN, M.M.: Clinical aspects of pion radiotherapy, 同上.
- (14) CASTRO, J.R., et al.: Current status of clinical particle radiotherapy at Laurence Berkeley Laboratory, 同上.
- (15) RAJU, M.R., et al.: A heavy particle comparative study, Part I: Depth-dose distributions, *Brit. J. Radiol.*, 51, 699~703 (1978).
- (16) PHILLIPS, T.L.: Phase I and II clinical studies of the hypoxic cell sensitizer Misonidazole in the radiation therapy oncology group (RTOG), 前出(11).
- (17) TOBIAS, C.A.: Pretherapeutic investigation with accelerated heavy ions, *Radiology*, 108, 145~158 (1973).
- (18) BLEEKEN, N.M., et al.: Interaction of hyperthermia and hypoxic cell sensitizer R0-07-0582 on the EMT₈ mouse tumor, *Brit. J. Cancer*, 35, 299~306 (1977).
- (19) STRATFORD, I.J., ADAMS, G.E.: Effect of hyperthermia on differential cytotoxicity of a hypoxic cell radiosensitizer, R0-07-0582, on mammalian cells in vivo, *ibid.*, 35, 307~313 (1977).
- (20) HILL, S.A., DENEKAMP, J.: The response of six mouse tumors to combined heat and X-rays; implications for therapy, *Brit. J. Radiol.*, 52, 209~218 (1979).
- (21) LEITH, J.T., et al.: Hyperthermic potentiation, *Cancer*, 39, 766~779 (1977).