



化学療法併用多分割放射線治療による口腔癌の
制御率と QOL の改善に関する研究

(課題番号 17591962)

平成17年度～平成19年度科学研究費補助金
基盤研究 (C)
研究成果報告書

平成 20年 3月

研究代表者：藤田 實
(広島大学大学院医歯薬学総合研究科准教授)



目 次

I.	はしがき	-----	1
II.	研究組織	-----	2
III.	交付決定額	-----	2
IV.	研究発表	-----	3
V.	研究成果		
	化学療法併用多分割放射線治療による口腔癌の 制御率と QOL の改善に関する研究	-----	4

は し が き

根治的放射線治療の目標は、1) 高い局所制御率を得ること、2) 同時に正常組織への有害事象の発生頻度を可能な限り低く抑えることである。この目標を達成するために空間的線量分布の改善とともに時間的線量配分の改善にも努力が傾注されてきた。放射線治療の線量配分については長い歴史の中で築き上げられてきた1日1回 1.8 - 2.0 Gyの照射を週5回行うという通常分割照射法が標準的照射法として存在している。

最近頭頸部領域の根治的放射線治療では強度変調放射線治療(IMRT)や画像誘導放射線治療(IGRT)の臨床応用が注目されているが、これらは照射方向を3次元的に組み合わせ、あるいは時間の因子を組み込んで4次元的に治療すべき範囲のみの照射を行う技術である。このような空間的な線量投与方法の改善とは異なり、1970年代から始まった通常分割照射法の変更の試みは、寡分割照射法とともに、多分割照射法を日常臨床に応用する可能性を開いた。腫瘍細胞の分裂速度と正常細胞のそれとの差を通常分割照射法よりも有効に利用する多分割照射法は、1980年代に入って放射線生物学的知見が増したことにより、あわせて行われたいくつかの臨床試験によって有効性が認識され始めた。特に、頭頸部癌の一つである中咽頭癌に対して試みられた臨床試験では多分割照射法が放射線治療単独でも局所制御を有意に改善することが示された。現在までに行われてきた randomized clinical trial では、いずれも多分割照射法を効果的に組み込むことによって従来の通常分割照射法よりも高い腫瘍の制御率が得られる可能性の高いことが報告されている。しかし、これまでの報告では口腔癌は頭頸部癌のひとつとして治療対象に加えられるものの症例数は極めて少なく、かつ、口腔癌単独の成績を示して検討したものはない。また、晩期有害事象に言及した報告は見当たらない。一方で、化学療法を併用した報告が近年多くみられるようになったが、同様に口腔癌に限った治療成績を示したものはない。

したがって、本研究では、口腔癌のみを対象として多分割照射法あるいは化学療法を併用した多分割照射法を行い、治療成績の改善に及ぼす効果・影響を明らかにすることを目的として、臨床的検討を企画した。

研究組織

平成17年度

研究代表者：藤田 實（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授）

研究分担者：内藤久美子（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手）

研究分担者：木村智樹（広島大学・病院・助手）

平成18年度

研究代表者：藤田 實（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授）

研究分担者：内藤久美子（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手）

平成19年度

研究代表者：藤田 實（広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授）

交付決定額(配分額)

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
平成17年度	1,700,000	0	1,700,000
平成18年度	1,100,000	0	1,100,000
平成19年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	210,000	3,710,000

研究発表

(1) 学会誌等：なし

(2) 口頭発表：

- 1) 藤田 實、村上祐司、松浦寛司、橋本泰年、権丈雅浩、兼安祐子、和田崎晃一、広川 裕、伊藤勝陽

口腔癌の過分割照射による放射線治療 -治療成績と晩期有害事象

日本放射線腫瘍学会 第18回学術学会,
平成17年11月26日, 川越.

(3) 出版物：なし

研究 成 果

化学療法併用多分割放射線治療による口腔癌の 制御率と QOL の改善に関する研究

緒 言

外部照射を用いた根治的放射線治療は1日1回、1回あたり 1.8~2 Gy を照射し総線量を 60Gy 後半から 70 Gy に設定するという通常分割照射法が標準治療として確立されている。一方で、放射線生物学上の知見の増加に伴い、放射線治療における時間-線量関係の変更が治療結果に影響を与えることが予測されはじめた。この知見に基づいて 1970 年代後半頃から1回あたりの照射線量を少なめにし、複数回の照射を1日の間に行い、結果として1日あたりの線量を多くして、これによって同じ総線量を短期間に照射してしまう多分割照射法が行われ始めた。いくつかの無作為臨床試験によって治療成績の向上をもたらすことが証明されてきた(3、7、8、9、11)。放射線治療のよい適応である頭頸部領域でも、放射線単独治療による治癒率向上を目指して同じ頃から多分割照射法を試みる動きが見られ始めた(3、7、8、9、11)。1回線量を通常分割照射線量に比べて少なく設定する多分割照射法は、1日2ないし3回の照射を行うことによって正常組織細胞よりも分裂速度の速い腫瘍細胞の数を1日複数回の放射線照射によって効率的に減少させるとともにより多くの放射線量を腫瘍に与え、同時に腫瘍細胞に比べ分裂速度の遅い正常組織細胞への晩期有害事象を低く抑えることによって、腫瘍制御の可能性の増加と正常組織障害の減少を図る方法である(7、12)。

これまでの報告では、1回 1.2 Gy を6時間以上の間隔を開けて1日2回の照射を行うことで、治療による急性粘膜反応を一定レベルに抑えつつ、治療の中断なく放射線治療を継続し完遂できることが報告されている(1、2、3、7、9、11)。主に中咽頭癌を対象に行われたこれらの臨床試験では、局所制御は従来の通常分割照射法に比べて有意に高い成績が報告されているが、生存率

の改善については差は得られなかった(6、10)。

口腔癌はしばしば頭頸部癌のひとつとしてそれらの臨床試験に含まれる場合もあるが、ほとんどの場合扱われる症例数は少なく、口腔癌についての知見を得るには十分とはいえない症例構成の報告しか見当たらない。

さらに、有害事象、特に晩期有害事象については重篤な変化は見られなかったとする報告のみで、従来の放射線治療において問題となっていた口腔を治療範囲に含む場合に見られる下顎骨に生じる骨髄炎や骨壊死などの有害事象についての検討を加えた報告も見当たらない。

したがって、本研究では対象を口腔癌のみに限定し、治療成績の向上の程度を検討するのみならず、晩期有害事象についての調査を行い治療後の QOL の改善あるいは維持についての検討をも合わせて行った。

方法及び材料

1990 年から 2006 年 3 月までに 1 日 2 回の多分割照射法で治療され、根治治療として放射線治療が完遂された口腔扁平上皮癌症例は 92 例であったが、このうち治療期間を通して 1 回線量を概ね変更することなく治療が行われた症例は 56 例であった。男性は 33 名、女性は 23 例であり、年齢は 47 歳から 89 歳に分布し、平均年齢は 70.6 歳であった。全例とも扁平上皮癌新鮮症例であり、PS は 0 ないし 1 であった。症例の選択にあたっては基本的に切除不能症例を対象とする予定であったが、手術による術後の機能障害が大きいと予想された症例や手術拒否症例をも含めた。

症例の内訳は、T1, 7 例 ; T2, 29 例 ; T3, 9 例 ; T4, 11 例で、N0, 47 例 ; N1, 4 例 ; N2, 5 例であった。放射線治療は、1 回線量 1.2 ないし 1.4 Gy で、6 時間以上の間隔を開けて 1 日 2 回、1 週あたり 5 日間、計 10 回の照射が行われた。総線量は、61.2 - 85.4 Gy であり、治療期間は 6 - 6.5 週であった。

1 回線量 1.2 Gy が用いられた症例は 31 例で、平均総線量は 72.4Gy、平均治療日数は 47.2 日であった。放射線治療単独症例は 12 例、化学療法を併用した症例は 19 例で、化学療法施行例のうち放射線治療前に施行された症例が 13 例、放射線治療と同時に施行されたのが 6 例であった。一方、1 回線量 1.4 Gy が用いられた症例は 25 例で、平均総線量は 73.6Gy、平均治療日数は 47.5 日であ

った。放射線治療単独症例は 23 例で、化学療法を併用した症例は 2 例のみであった。化学療法はいずれの症例でも放射線治療前に施行されていた。

化学療法は放射線治療前に行われた場合、CDDP+FU の組み合わせが 15 例中 9 例で用いられ、同時併用の場合には CBDCA が 6 例中 4 例に用いられた。

すべての症例は現在まで、もしくは死亡時まで経過観察が行われ、平均観察期間は 1 回線量 1.2 Gy 群で 66.6 月、1 回線量 1.4 Gy 群では 52.4 月であった。

結 果

1) 局所制御率

1 回線量 1.2 Gy が用いられた症例では、治療終了時に 10 例の非制御例（遺残例）が確認された。治療終了時、腫瘍は消失していたもののその後再発を生じた症例は 11 例であった。最終観察日まで制御が確認できたのは 12 例であった。放射線治療単独群では 12 例中 5 例 (41.7%)、放射線治療の前に化学療法が行われた症例では 13 例中 3 例 (23.1%)、放射線治療と同時に化学療法が行われた症例では 6 例中 4 例 (66.7%) が制御された。T 別の局所制御率は、T1, 3/3, 100%; T2, 6/14, 42.8%; T3, 2/7, 28.6%; T4, 1/7, 14.3% で、全体では 12/31, 38.7% であった。

一方、1 回線量 1.4 Gy が用いられた症例では、治療終了時に 6 例の非制御例（遺残例）が確認された。治療終了時、腫瘍は消失していたもののその後再発を生じた症例は 5 例であった。最終観察日まで制御が確認できたのは 14 例であった。放射線治療単独群では 23 例中 12 例 (48%)、放射線治療の前に化学療法が行われた症例では 2 例中 2 例 (100%) が制御された。T 別の局所制御率は、T1, 2/4, 50%; T2, 10/15, 66.7%; T3, 1/2, 50%; T4, 1/4, 25% で、全体では 14/25, 56% であった。

2) 無病生存

局所制御が得られなかった場合に救済手術が行われ、いずれの治療群でも長期生存が得られた症例が増加した。

1 回線量 1.2 Gy が用いられた症例での無病生存は、T1 症例では 3 例中 3 例 (100%) で得られ、T2 症例では 14 症例中 11 例 (78.6%)、T3 症例では 7 例中

2例 (28.6%)、T4症例では7例中4例 (57.1%) に得られた。しかし、N別では、N0症例は25例中19例が無病生存していたが、N+症例では6例中1例のみであった。

1回線量1.4 Gyが用いられた症例では、無病生存はT1症例では4例中4例 (100%) で得られ、T2症例では15症例中11例 (73.3%)、T3症例では2例中1例 (50%)、T4症例では4例中1例 (25%) に得られた。N別では、N0症例は22例中17例 (77.3%) が無病生存していたが、N+症例では3例中無病生存が得られた症例はなかった。

3) 顎骨に生じた晩期有害事象

2年以上生存が確認された症例は39例であり、1.2 Gy群および1.4 Gy群の症例数はそれぞれ24例と15例であった。このうち、晩期有害事象が生じたのは21例 (21/39、53.8%) であり、1.2 Gy群では13例 (13/24、54.2%)、1.4 Gy群では8例 (8/15、53.3%) であった。

歯の脱落をきたした症例は1.2 Gy群および1.4 Gy群のそれぞれで2例および1例、骨露出あるいは壊死や腐骨形成を生じた症例はそれぞれ4例および5例であった。これら症例中歯に関わる炎症の存在が原因とみなせた症例は7例、それとは関係がないと思われた症例が5例であった。さらに、救済手術後に骨露出、骨壊死あるいは腐骨形成を生じた症例がそれぞれ7例および2例であった。

歯の脱落を主とする場合、放射線治療終了後1年ないし2年頃から歯根膜腔の拡大が始まり、歯槽骨がゆっくり破壊され、歯槽骨の支持を失った歯が動揺を強めながら脱落していく過程を辿った。この変化はほぼ照射範囲内に限定して生じた。一方、治療後の経過年数に関わらず照射野内に含まれた歯に歯周炎が生じるのを契機に同様の歯槽骨吸収が比較的急速に進行し、歯の動揺さらに脱落を生じさせる症例もみられた。

救済手術を契機にあるいはそれ以外の原因で骨露出を生じる場合にはいずれも下顎骨に生じており、一旦発生すると改善は困難であった。このような症例では下顎骨の大部分が照射野内に含まれる場合が多く、下顎骨体部のほぼ全体に骨破壊が及び、最終的に病的骨折まで進行してゆくのが観察された。

これら晩期有害事象は治療終了後から4年目にかけてゆっくりと増加し、最も遅く発生した症例では6年目で生じていた。

考 察

1) 局所制御率

本研究では、結果に示した通り、局所制御の可能性は原発腫瘍の T 病期に依存する可能性が高いと考えられた。

1 回線量 1.2Gy の場合では、放射線治療単独群および放射線治療前に化学療法を行った群では、T1, 2 症例の局所制御率は T3, 4 症例のそれに比べ良好であった。これに対し、放射線治療と同時に化学療法を行った群では、T3, 4 症例の局所制御率は T1, 2 症例のそれと差は見られなかった。また、化学療法を同時併用した場合とそれ以外の治療群との間では、T1, 2 症例の局所制御率の差は見られなかったが、T3, 4 症例群では改善が見られた。化学療法を加えることによって制御率は向上すること、同時に、化学療法を併用する場合には放射線治療と同時に使用する方がより高い制御率をうる可能性が高いことが示された。このことは、これまで海外で行われてきた放射線治療を主体にした臨床試験で同時併用化学療法が標準的な治療法であろうと認識されつつある状況と同様である。

1 回線量 1.4Gy の場合では、1.2Gy の群に比べて T1, 2 症例での局所制御率の目立った改善はみられなかった。しかし、T3, 4 症例群で比較するとより高い制御率が得られていた。このことは 1 回線量が腫瘍の制御に重要であること、特に 1 回線量の増加によって得られる局所制御率の向上は制御がより困難であることが推測される局所進行癌で得られる可能性のあることが示された。

したがって、従来から放射線治療のよい適応とされていた低い T 病期の口腔癌ばかりでなく、従来手術が治療の主体であったような歯肉癌や、手術の役割が大きいと考えられるような大きさの腫瘍に対しても多分割放射線治療を用い、形態と機能を温存することを目指す可能性も生じてくるものと思われる。一方、T3 や T4 のような局所進行癌では、従来と大きく変わらない低い制御率でしかなかった⁵⁾が、1 回線量を 1.4Gy と高めに設定し、化学療法を同時併用することによってこれまでよりもより高い制御率を得ることができると示された。しかし、局所進行癌に対しては、後述のような晩期有害事象の発生という点から、治療を局所制御に優れる手術に主体を置くと割り切って、手術非適応例を適応例にまで改善することに主眼にした関わり方を探る方向で今後の検

討を進めていくことが将来的に妥当と考えられる選択肢であるように思われる。手術後の QOL の低下の程度を改善することが可能であるならば、照射によって手術可能症例を多くすることはとりあえず局所制御率の改善さらには生存率の改善につながるものと思われる。

2) 無病生存

局所制御率と無病生存の割合とを比較すると、局所制御されなかった T1、2 症例症例で手術による救済の効果が現れていることが明瞭である。T3、4 症例のような進行期の症例でも改善がみられるが、救済された症例はわずかな数に留まる。この傾向は 1 回線量の違いには左右されず、いずれの治療群でも同様であったが、特に N0 症例で顕著に見られた。一方で、化学療法を同時併用した群では局所非制御例が少ないため救済手術の関与による影響は明らかではなかった。

しかし、N+群に着目すると、概ね局所制御も領域制御もできない症例が多いことが示されているが、局所制御が得られていたわずかな症例の内でも無病生存が得られていない場合のあることが示されている。局所は制御されたにもかかわらず領域制御が得られず、かつそれは救済手術によっても得られなかったことを示している。多分割照射単独治療では転移リンパ節のある症例の制御は局所の制御にも課題があることが推測される。

これらの知見は、中咽頭癌症例を対象とする諸外国の臨床試験の結果とは異なる。一般に中咽頭癌は放射線治療のよい適応であるとされているため¹³⁾、治療方法の変化をよく反映すると考えられるが、これに対して口腔癌は特に転移リンパ節を有した場合放射線治療よりも手術の適応が強調される。今回の転移リンパ節症例での局所制御と無病生存との結果の乖離は、対象とした症例が口腔癌であることに起因したものではないかと考えられる。

3) 顎骨に生じた晩期有害事象

今回の結果で示されたように、顎骨に現れた晩期有害事象は通常分割照射で観察されるよりも明らかに高い頻度で観察された。

顎顔面領域に現れた晩期有害事象は、歯の脱落程度で留まるような軽度の状態と、骨の露出あるいは壊死さらに腐骨形成まで進行する場合とに大きく分けられるが、救済手術を契機として骨露出や腐骨形成が生じる場合も存在するこ

とが示された。

救済手術で骨露出や腐骨形成が発生するという事は、今回のような放射線治療の方法によって顎骨には潜在的にそれらの障害を発生させる可能性のある状況が生じていることを示している。骨が外的刺激を受けた場合修復不可能な程度の放射線照射を受けていることであり、QOL という観点からは容認できる範囲にはないように思われる。1回線量の違いに関わらず発生が見られることは、多分割照射自体の持つ細胞生物学的な特徴に起因するものか、あるいは総線量の多さに起因するものかの見極めが今後必要になってくるように思われる。

一方、経過観察中に観察される歯の脱落は多くの場合、歯周炎を契機に発生し、照射野内に限定して観察された。比較的総線量の少なめの症例で生じていることから、骨露出に至る前段階の変化であるように思われる。

骨露出、腐骨形成は歯の脱落と同時に生ずる場合と、義歯等の機械的刺激により発生する場合がみられたが、救済手術後の発生と同様に、治療による顎骨の骨代謝の障害に起因しているように思われ、通常分割照射よりも多い総線量に起因するものなのか、あるいは1日2回照射という方法そのものに起因するものなのかの解明が必要のように思われる。

顎骨に生じる放射線骨障害の発生過程は、歯根膜腔の拡大、歯槽硬線の消失、周囲歯槽骨の破壊消失、そして歯の脱落という経過を辿ることが知られているが、歯が脱落する場合にみられた変化は、まさにこの順序で生じており、異なるのは全過程に要する時間であるように思われた。同様に、さらに広範な顎骨の破壊を伴う症例では、歯の周りに生じた歯槽骨破壊がそのまま顎骨体部に進展し、より大きな骨破壊を引き起こしていることが画像から推測できることから、両者の発生には、放射線照射による歯周組織および顎骨の傷害が基本に存在することが疑われる。

放射線治療の場合の腫瘍の制御には、腫瘍の分裂速度と正常細胞の分裂速度が関与する。通常分割照射に比べて、多分割照射法を用いる利点は、この両者の細胞分裂の速度の差を利用して、相対的に分裂速度の緩やかな正常細胞の放射線照射による影響をできるだけ少なくし、かつ分裂速度の早い腫瘍細胞を効率的に消失させることである。この効果によって腫瘍制御率は従来よりも若干良好であったと考えられるが、一方で顎骨の有害事象が増加したとみなせることは、顎骨のある部分が腫瘍と同様の放射線感受性を持っており、腫瘍細胞が死滅するのと同様に、機能を失ってしまったのではないかと考えることができ

る。顎骨の破壊は極端に進行しないことから放射線照射による骨組織の不活性化は中等度と考えることができるので、発症の契機となる部位、すなわち、歯周組織のどこかにその契機となる部分が存在するものと考えられる。細胞分裂の速度からそれが歯肉の付着上皮であるだろうことが推測できるが、実験的な証明が必要かも知れない。

現状では従来経過観察で重要とされてきた、全口腔単位での綿密な観察と管理に努力が払われるべきであるように思われる。従来から強調されているように、後に感染巣となりうるような歯科的疾患を放射線治療前に根絶しておくこと、治療中から治療終了後、さらに長期にわたる経過観察期間中常に綿密な口腔管理を行うことに注意が払われるべきである。一方で、放射線治療の立場からは、顎骨体部とともに歯周組織の領域をできるだけ照射範囲からはずす努力を試みることが必要と考えられる。CT等を利用した on-line システムによる位置決め操作が広く普及し一般的に行われる現在では、治療開始前の治療計画の段階で試みることが重要であるように思われた。

ま と め

進行期口腔癌を対象に、一回線量を従来よりも少なく設定し、1日2回の照射を行う多分割照射法を用いてその臨床的效果を検討した。一回線量は 1.2 Gy および 1.4 Gy を用い、2回の諸巣はの感覚は6時間以上とした。総線量は 70Gy 以上を目標とし、72 から 74Gy に設定した。化学療法は時期によって放射線治療との組み合わせ方や内容に差を生じたが、放射線治療前あるいは同時に併用した。その結果、(1) 一回線量は 1.2 Gy よりも 1.4 Gy の方が腫瘍制御という点で優れている可能性があること、また (2) 化学療法の併用は制御率の向上に寄与する可能性のあること、(3) 化学療法を併用する場合、放射線治療の前に用いるよりも、放射線治療と同時に用いる方が腫瘍制御という点で有効であることが示唆された。さらに、(4) 無病生存の割合は N0 症例で期待できるが、N+症例では劣る可能性のあること、(5) 多分割照射法を用いた場合、顎骨に生じる晩期有害事象としての歯の脱落や顎骨露出、骨壊死の発生頻度が増加する可能性のあることが示され、(6) その発生には正常に存在する細胞分裂の活発な一部の歯周組織が関与している可能性も推測された。

多分割放射線治療の有効性を考慮すれば、口腔癌症例に対して広く利用することが有益であるように思われるが、重篤な晩期有害事象を低減するための方策には限界があるようにも思われる。照射方法や放射線量には変更の余地は少ないので、綿密な治療計画によってこれを未然に防ぐ努力をすることが現実的な対応として重要と考えられた。一方で、抗癌剤の併用にあたっては、放射線治療と同時に使用し、かつ標準的とされる薬剤の組み合わせを用いることが、いわゆる標準治療として確立させていく上で必要と考えられた。これらと協調する形で、治療前、治療中、治療後長期にわたって患者一人一人に対する綿密な歯科的取り組みも必要であることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Parsons JT, Mendenhall WM, Cassissi NJ et al. ; Hyperfractionation for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14: 649-658, 1988.
- 2) Van den Bogaert W, van der Shueren E, Horiot JC, et al. ; Early results of the EORTC randomized clinical trial on multiple fractions per day (MDF) and misonidazol in advanced head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12: 578-591, 1986.
- 3) Marcial VA, Pajak TF, Chang C, et al. ; Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality; (preliminary report) by the radiation therapy oncology group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13: 41-47, 1987.
- 4) Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al. : ASTRO plenary: Interfraction 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.
- 5) 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: 515-521, 1990.
- 6) Horiot JC, Fur RL, N'Guyen T, et al. : Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*, 25: 231-241, 1992.
- 7) Jampolis S, Pipard G, Horiot JC, et al. : Preliminary results using twice a day fractionation in the radiotherapeutic management of advanced cancers of the head and neck. *AJR*, 129: 1091-1093, 1977.
- 8) Parsons JT, Cassissi NJ, Million RR: Results of twice a day irradiation

of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10: 2041-2051, 1984.

9) Schkovsky LK, Fletcher GH, Montague ED, et al.: Experience with twice a day fractionation in clinical radiotherapy. *AJR*, 126: 155-162, 1976.

10) Horiot JC, Fur RL, N'Guyen T, et al.: Hyperfractionation compared with conventional radiotherapy in oropharyngeal carcinoma: an EORTC randomized trial. *Eur J Cancer*, 26:779-780, 1990.

11) Million RR, Parsons JT, Cassisi NJ: Twice-a-day irradiation technique for squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer*, 55:2096-2099, 1985.

12) Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al.: Accelerated fractionation vs hypofractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 9: 127-138, 1983.

13) 和田崎晃一、松浦寛司、村上祐司、権丈雅浩、兼安祐子、藤田 實、伊藤勝陽、立川隆治、竹野幸夫、平川勝洋: 中・下咽頭癌に対する CDDP+5FU または CDGP+5FU による化学放射線療法の治療成績 *癌と化学療法*、34:1393-1396, 2007.