



Title	肺癌の放射線化学療法同時併用療法における放射線食道炎-内視鏡像の検討-
Author(s)	渡辺, 裕一; 広田, 佐栄子; 副島, 俊典 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(6), p. 271-276
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17634
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肺癌の放射線化学療法同時併用療法における放射線食道炎 -内視鏡像の検討-

渡辺 裕一¹⁾ 広田佐栄子¹⁾ 副島 俊典¹⁾ 本田 賢也^{1),3)}
河野 康一^{1),4)} 菅川 良夫²⁾ 大林加代子¹⁾ 高田 佳木¹⁾

1) 兵庫県立成人病センター放射線科 2) 兵庫県保健部
3) 現京都大学分子遺伝学教室 4) 現天理よろづ相談所病院放射線科

Endoscopic Findings of Esophagitis in Concurrent Chemo-radiotherapy for Lung Cancer

Hirokazu Watanabe¹⁾, Saeko Hirota¹⁾,
Toshinori Soejima¹⁾, Kenya Honda^{1),3)},
Koichi Kono^{1),4)}, Yoshio Hishikawa²⁾,
Kayoko Obayasi¹⁾ and Yoshiki Takada¹⁾

We performed esophageal endoscopy with concurrent chemo-radiotherapy for lung cancer in 19 patients. Endoscopic examination proved that seven patients (36.8 %) had esophageal erosion or coating (grade 2), four patients (21.1 %) had ulcer or bleeding (grade 3) confined to the radiation field, and only one patient (5.3 %) had severe symptoms (WHO grade 3). There was a discrepancy between patients' symptoms and endoscopic findings.

Endoscopically proven esophagitis, that is, erosion or coating (grade 2), and ulcer or bleeding (grade 3), was more frequent in the daily low-dose chemotherapy group (5/5) than in the full dose chemotherapy group (5/14) ($p < 0.05$). One patient with grade 3 endoscopic damage showed less recovery in spite of three months medication.

In concurrent radiochemotherapy in which the radiation field includes the esophagus, careful attention should be given to radiation esophagitis, which may be underestimated when assessed on the basis of subjective symptoms alone. Therefore, endoscopy is recommended even if patients have few complaints, and once the esophageal ulcer is proven (grade 3), it should be closely followed up using endoscopy.

Research Code No. : 604.5

Key words : Lung cancer, Chemotherapy, Radiotherapy, Esophagitis

Received Sep. 19, 1997; revision accepted Mar. 18, 1998

- 1) Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults
- 2) Department of Public Health, Hyogo Prefectural Government
- 3) Department of Molecular Genetics, Kyoto University
- 4) Department of Radiology, Tenri Hospital

緒 言

肺癌に対する放射線化学療法は放射線治療の施行時期により順次法、交代法、同時併用法と三つに大別できる。従来は、化学療法後に放射線照射を行う順次照射が多くなされてきたが¹⁾⁻³⁾、近年は同時併用療法が施行されることが多い⁴⁾⁻⁶⁾。同時併用療法では局所効果を高めることが期待されるが、照射野内に含まれる正常組織の障害も増強されるために、低下した正常組織の耐容線量が用量制限因子となり治療可能比の低下を招く可能性がある⁷⁾。食道が照射野に含まれる場合、同時併用療法に伴う急性の食道炎の報告が多く見られるが⁸⁾⁻¹²⁾、その多くは臨床症状による判定である。今回、われわれは肺癌症例に対する放射線化学療法同時併用療法施行時の食道炎の程度をより正確に診断する目的で内視鏡的検討を加え、臨床症状による食道炎判定と比較検討した。さらに食道炎の発生に影響する因子につき検討した。

対象と方法

1995年3月～1996年10月の間に当センターで、
1) シスプラチナ + ピンデシン + マイトマイシンC(以下CVM)、2) シスプラチナ + エトポサイド(以下PE)、3) 低用量プラチナ製剤(シスプラチナまたはカルボプラチナ)(以下DLDC : daily low dose chemotherapy)と放射線治療の連日同時併用療法を施行した肺癌初回治療107例のうち内視鏡検査の同意の得られた19例を検討対象とした。化学療法の内容をTable 1に示す。CVM、PEは原則として3～4週ごとに繰り返し、放射線治療は第2病日より開始した。DLDCでは100mlの生食に溶解した薬剤を照射前30分以内に点滴静注した。対象症例の年齢は39～78歳(平均年齢64.6歳 中央値65歳)、Performance statusは0～1、組織型は非小細胞癌17例、小細胞癌2例、臨床病期はI期1例、III期14例、IV期4例、併用化学療法はCVM12例、PE2例、DLDC5例(カルボプラチナ併用3例、シスプラチナ併用2例)であった。照射方法はリニアック10MV X線治療装置を用い前後対向二門で照射した。照射野は原則として原発巣を中心同側肺

Table 1 Chemotherapy regimen

Regimen	Drug	Dose	Schedule
CVM	CDDP	80mg/m ²	day 1
	VDS	3mg/m ²	day 1, 8
	MMC	8mg/m ²	day 1
PE	CDDP	80mg/m ²	day 1
	Etoposide	100mg/m ²	day 1, 2, 3
DLDC	CBDCA	10mg/m ²	daily
	or CDDP	6mg/m ²	daily

Table 2 Comparison of WHO grade of esophageal toxicity and endoscopical grade of radiation esophagitis (by Kuwabata).

WHO grade	Endoscopical grade
Grade 0: No symptoms	Grade 0: No sign
Grade 1: Mild pain, normal diet, no medication	Grade 1: Mild erythema and vascular transpenancy
Grade 2: Pain, requires medication to eat solids	Grade 2: White coating, granular protrusion, erosion
Grade 3: Liquid diet only possible	Grade 3: Ulcer, bleeding, stricture
Grade 4: Severe pain, alimentation not possible	

門及び同側縦隔、対側縦隔リンパ節転移がある場合はそれも含め、さらに鎖骨上窩リンパ節転移のある症例は同部も照射野に含めた。40Gy終了の段階で照射野の縮小を図り脊髄をはずした斜入対向二門照射に変更した。照射方法は週5日法で1日1回1.8Gyもしくは2Gyの単純分割照射、1.1Gy1日2回の多分割照射もしくは1.5Gy1日2回の加速多分割照射を施行した。内視鏡検査は食道炎症状出現時(13例)または照射終了時(6例)に施行した。初回内鏡施行時の線量は10~61.2Gy、照射野は10.5×10cm(遮蔽を除く照射面積として91cm²)~23.5×24.5cm(340cm²)であった。食道炎の内視鏡的判定は桑波田らの分類¹³⁾に基づいて行い、

WHO分類の臨床症状による食道毒性の分類¹⁴⁾と比較検討した(Table 2)。さらに、食道カンジタを疑わせる点状白苔付着例では真菌培養を提出し、カンジタ性食道炎の診断も合わせて行った。内視鏡判定1~3度の代表症例をFig.1~3に示す。内視鏡判定2度の1例、3度の2例において1~3カ月後に経過観察内視鏡を施行した。食道炎の発生に影響を与える因子を検討する目的で9項目について、内視鏡判定2度以上を呈した症例の分布を求め、カイ2乗検定を用いて検定した。宿主因子として、性別(男:女)、年齢(70歳以上:未満)、糖尿病の有無、血清アルブミン値(3.5g/dl以上:未満)の4項目、腫瘍因子として、血清LDH(230IU/l以上:未満)、臨床病期(I/III期:IV期)の2項目、治療因子として、初回内視鏡施行時の照射線量(50Gy以上:未満)、照射野に含まれる食道長(15cm以上:未満)、化学療法の種類(CVM/PE:DLDC)の3項目である。その他の偏りの検定もカイ2乗検定を用いた。

結果

症例の結果一覧をTable 3に示す。WHO分類による食道炎判定はDLDC例において吐血を認めた4度の1例を除き2度以下18例(94.7%)であった。それに対し初回内視鏡判定は、2度が6例(31.6%)3度が4例(21.1%)両者を合わせると10例(52.6%)であった。また食道炎の変化はいずれも照射野に一致していた。内視鏡判定3度の4例の内WHO判定は1度が2例、2度が1例、4度が1例であった。内視鏡判定2度以上の症例ではDLDCが5例中5例(100%)でCVMまたはPE併用症例の14例中5例(35.7%)に比して食道炎の発生が高度であった($p < 0.05$) (Table 4)。内視鏡判定3度に限ってもDLDC 5例中3例(60%)に対しCVMまたはPE併用症例は14例中1例と少なかった。経過観察内視鏡を施行した3例中2例(カルボプラチニ併用したDLDC

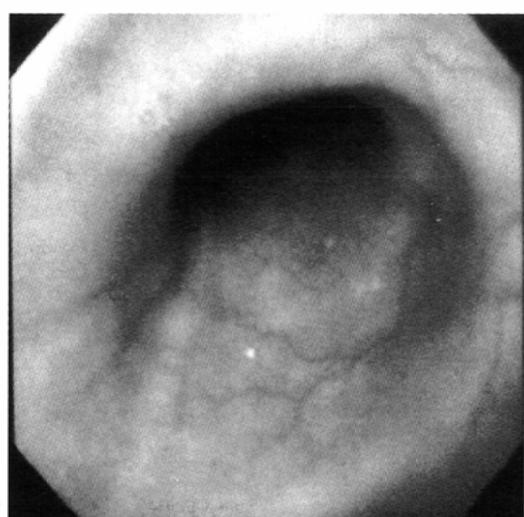
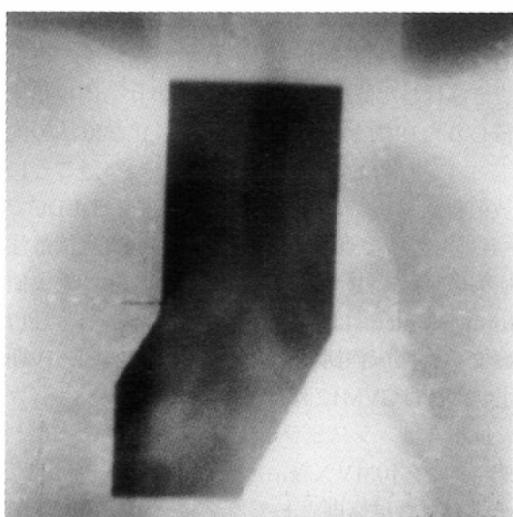


Fig.1 Endoscopical grade 1 esophagitis.
65-year-old male suffered from stage III b squamous cell lung cancer. He received 2 cycles of CVM concurrently with 30.6Gy irradiation at 1.8 Gy per fraction with conventional fractionation. Endoscopical finding showed mild erythema and vascular transpenancy. His symptoms was WHO grade 1.

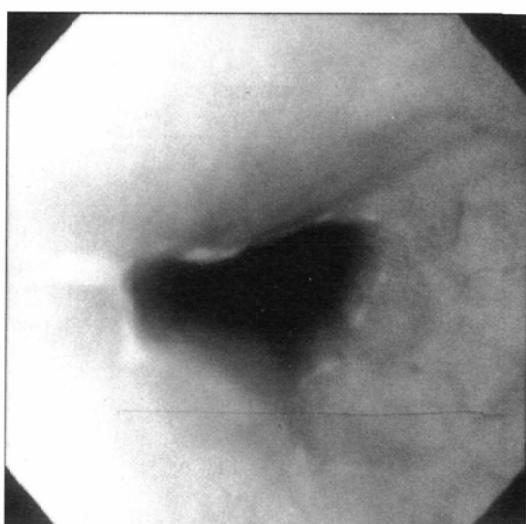
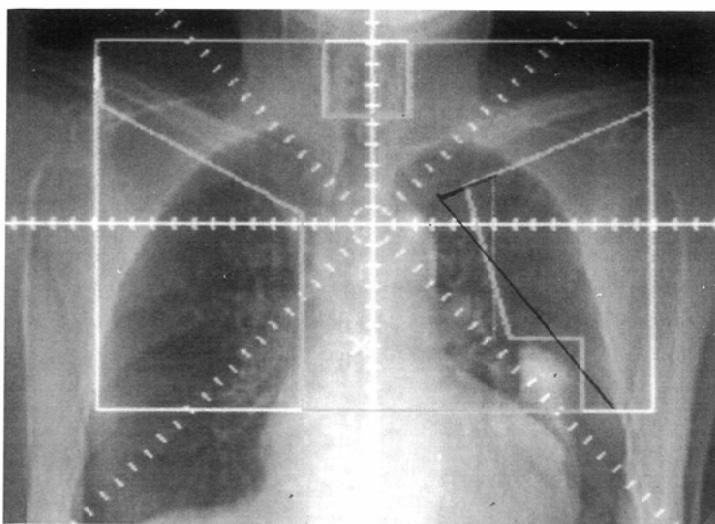


Fig.2 Endoscopical grade 2 esophagitis.

62-year-old male suffered from stage III a small cell lung cancer. He received 2 cycles of PE concurrently with 45 Gy irradiation at 1.5 Gy per fraction with twice-a-day hyperfractionation. Endoscopical finding showed circumferential erosion with thin coating confined to radiation field. His symptoms was WHO grade 1.

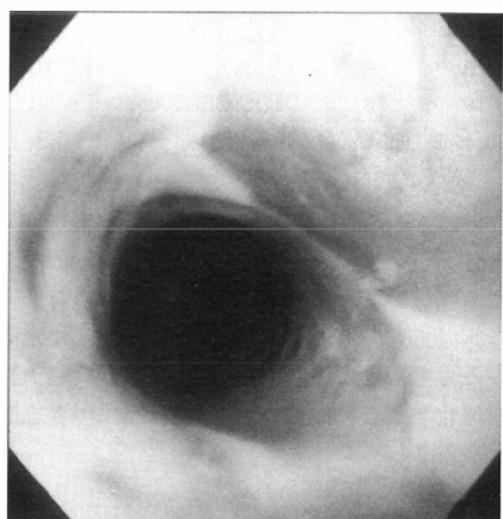
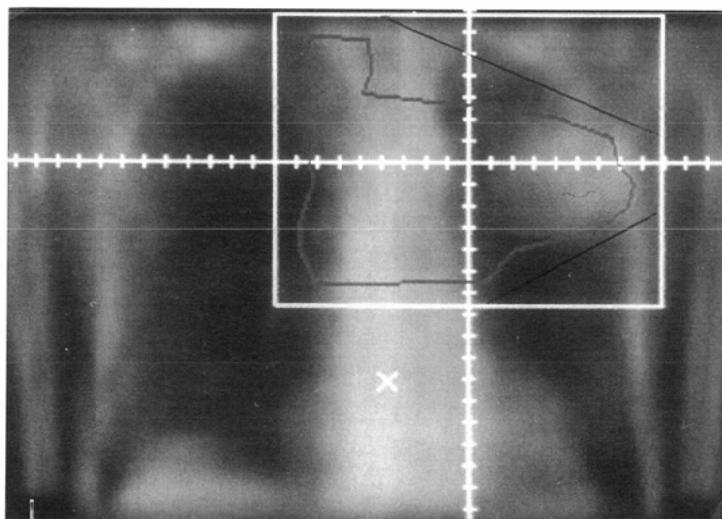


Fig.3 Endoscopical grade 3 esophagitis.

77-year-old male suffered from stage IV squamous cell lung cancer. He received daily 20 mg CBDCA infusion concurrently with 60.5 Gy irradiation at 1.1Gy with twice-a-day hyperfractionation. Radiation field encompassed primary lesion in the left upper lobe and upper mediastinum down to carina, so it included from cervical to middle portion of esophagus. Endoscopical finding showed circumferential and thickly coated ulcer confined to radiation field. Esophageal mucosa out of field was almost intact. His symptoms was WHO grade 1.

例)は保存的治療により改善を認めた。治療内容はアルギン酸ナトリウム、テプレノン、プロトンポンプ抑制剤(以下PPI)(ランソプラゾールまたはオメプラゾール)の3剤のいずれかを併用しそれぞれ1カ月後に内視鏡判定2度が1度に、内視鏡判定3度が2度へと改善を認めた。しかし内視鏡的判定3度の1例(Table 3内のCase No.17、糖尿病合併)はアルギン酸ナトリウム、テプレノンの2剤を併用し治療を試みたが3カ月後においても内視鏡的判定3度と障害の持続遷延化が見られた。本例はその後癌による全身状態の悪化を招き死亡した。内視鏡的判定が2度以上の食道炎の発生に影響を与える因子の中で統計学的有意差がみられたのは化学療法の1因子のみであった(Table 5)。また内視鏡施行時にカンジダ食道炎を19例中3例に認めた(Table 3の

CaseNo.3, 7, 10)。この3例において照射野、血液毒性の程度など明らかな傾向は見られなかった。またカンジダ非合併例と比較して臨床症状が強い傾向も認めなかった。

考 察

シスプラチニやカルボプラチニ等のプラチナ製剤を用いた放射線同時併用療法に伴う食道炎の発生率についていくつかの報告がある^{6,8)-12)}。いずれの報告も臨床症状によって判定されており食道炎の発生率は低率である。プラチナ製剤による放射線作用の増感作用はDNA損傷修復阻害やfree radicalを介した機序が考えられ、放射線による食道粘膜上皮の破壊や血管内皮の断裂といった変化をも増強すると考え

Table 3 Patients list

Case No.	Age	Chemotherapy	Delivered dose at endoscopic exam. (Gy)	Fraction size (Gy)	Encompassed esophageal length (cm)	WHO subjective grade	Endoscopic grade (Kuwabata)	Candida infection
1	65	CVM	40	2	15.5	0	0	Negative
2	39	CVM	56	2	14.5	1	0	Negative
3	69	CVM	56	2	19	0	1	Positive
4	62	PE	32	2	18.5	0	1	Negative
5	74	CVM	61.2	1.8	14.5	0	1	Negative
6	65	CVM	30.6	1.8	18.5	1	1	Negative
7	67	CVM	30	2	14.5	1	1	Positive
8	56	CVM	48	2	14	1	1	Negative
9	75	CVM	42	2	15.5	1	1	Negative
10	71	DLDC-CBDCA	60	2	18.5	0	2	Positive
11	69	CVM	60	2	13	0	2	Negative
12	62	PE	45	1.5 (bid)	14	1	2	Negative
13	62	CVM	60	2	16.5	1	2	Negative
14	54	DLDC-CDDP	28	2	16	2	2	Negative
15	59	CVM	40	2	14	2	2	Negative
16	77	DLDC-CBDCA	60.5	1.1 (bid)	13	1	3	Negative
17	73	DLDC-CDDP	60	2	14	1	3	Negative
18	50	CVM	10	2	10.5	2	3	Negative
19	78	DLDC-CBDCA	36	2	16	4	3	Negative

bid: twice daily fractionation

られている^{11),15)-19)}。今回の検討では放射線単独との比較は行っていないが、検討した症例の半数以上に内視鏡的にびらん潰瘍等が認められており、検討症例の背景因子の偏りを考慮しても同時併用療法の際には高頻度に食道炎が生じていると考えられる。放射線食道炎はプラチナ製剤を含む放射線化学療法同時併用に際して留意すべき急性障害の一つであるとしてよいであろう。

1. 臨床症状と内視鏡所見の差異

今回のわれわれの検討では、対象症例のうち吐血の1例以外は無症状か、あったとしても軽度の嚥下時痛のみであったのに対し、内視鏡判定では6例にびらん白苔(2度)、4例に潰瘍出血(3度)が認められており、臨床症状は内視鏡で確認した粘膜障害を必ずしも鋭敏に反映しておらず両者には差が認められた。放射線同時併用療法に伴う食道炎の発生率は比較的低率であるが^{36),8)-12)}、臨床症状によってのみ判定されているためと思われる。食道炎が粘膜のみにとど

まり、かつ一過性で可逆性であれば問題はない。しかし、今回内視鏡的に経過を追えた3度の3例中1例は保存的療法に関わらず潰瘍の治癒遷延を認めた。食道に対する放射線照射の影響はまず小線量では粘膜上皮の変化として現れる。粘膜下層や筋層の変化は遅れて出現するが持続する傾向にあるとされている¹³⁾。深い潰瘍を伴う3度症例は治癒遷延や、粘膜下・筋層への慢性障害の波及による狭窄等の晚期障害につながることも危惧され注意を要する²⁰⁾⁻²³⁾。したがって臨床症状から判定するWHOの食道毒性分類だけでは必ずしも的確に食道障害を評価し得ない。

2. 食道炎に影響を与える因子

食道炎に影響を与える因子としては化学療法の種類、特に低容量プラチナ製剤併用が有意な因子であることが推察された。薬剤投与量による差異は今後の検討課題である²⁴⁾。今回は有意でなかったが照射野に含まれる食道長や分割法についても症例数が増えれば有意因子となる可能性があり、さらに検討を進める必要があると考えられる。

単純分割照射よりも多分割照射の方が食道炎が高率に発生するとする報告もある^{11),25)}。

3. 併用化学療法と食道障害

今回の内視鏡的検討では低容量プラチナ製剤併用(DLDC)の方が標準量化学療法併用(以下FDC)よりも食道障害が高度であった。プラチナ製剤を少量投与することの利点として(1)最高血中濃度に依存する腎障害などの重篤な副作用の発現を最小限にとどめ、(2)水分負荷を必要としないこと、連日投与することの利点として(3)抗腫瘍活性があるとされる蛋白非結

Table 4 Frequency of esophagitis according to combined chemotherapy.

Chemotherapy regimen	No. of cases	Endoscopic grade			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
CVM or PE	14	2	7	4	1
DLDC	5	0	0	2	3

Table 5 Ratio of endoscopical grade2 according to clinical factor.

Clinical factor	Ratio of grade 2 in the former group	Ratio of grade 2 in the latter group	Statistical significance
Gender (Male vs Female)	10/18	0/1	N. S.
Age (≥ 70 vs < 70)	4/6	6/13	N. S.
Diabetes mellitus (With vs Without)	2/2	8/17	N. S.
Serum albumine ($\geq 3.5\text{g/dl}$ vs $< 3.5\text{g/dl}$)	5/8	5/11	N. S.
Serum LDH ($\geq 230\text{IU/l}$ vs $< 230\text{IU/l}$)	1/4	9/15	N. S.
Clinical stage (I/II vs IV)	8/15	2/4	N. S.
Delivered dose at endoscopy ($\geq 50\text{Gy}$ vs $< 50\text{Gy}$)	5/8	5/11	N. S.
Encompassed esophageal length ($\geq 15\text{ cm}$ vs $< 15\text{cm}$)	4/9	6/10	N. S.
Chemotherapy regimen (CVM/PE vs DLDC)	5/14	5/5	p = 0.048

合型プラチナ製剤の濃度が高く維持できることが挙げられる²⁶⁾⁻²⁸⁾。プラチナ製剤の放射線増感効果としての働きを考えるには蛋白非結合型のプラチナ製剤が照射時にDNAに結合していることが要求される²⁹⁾。In vitroの実験ではシスプラチニンと放射線の同時併用が最も放射線の増感作用が強いとされ、照射の直前に投与した場合が放射線増感比の最も高い事が示されている³⁰⁾。臨床的には放射線治療前後の比較的短時間に併用することが最も有効とされている³¹⁾。Schaake-Koning⁶⁾らは肺癌に対する無作為比較臨床試験において、シスプラチニンを1週間に1回投与した群と放射線単独群の間には有意差を認めなかつたが、連日投与した群の生存率は有意に高かったと報告している。薬剤の放射線増感作用を期待するのであれば1回投与より毎回の放射線照射に併せて分割投与した方がより効果的であると示唆される。FDCよりもDLDCの方がその機会が増加するものと思われ、連日投与では腫瘍に対する増感作用が期待される。一方で薬剤の放射線増感作用による食道炎も増強すると考えられ、このことがDLDCでは食道炎がより高度となった理由と考える。

4. 治療

経過観察内視鏡を施行した3例中2例は保存的治療(照射休止、フリーラジカル励起粘膜病変抑制作用のあるテプレノン、薬の粘調性による損傷粘膜面の速やかな被覆のためのアルギン酸ナトリウム投与)により内視鏡的にも改善を認めたが、1例は食道炎の持続遷延が見られた。一般的な食道炎の治療としてプロカイネチック薬剤、粘膜保護剤、制酸剤、H2-受容体拮抗剤、PPI等があるが、放射線食道炎に対する予防的治療は今後の課題である。

5. カンジタ食道炎

定期健康診断を目的とした内視鏡検査ではカンジタ食道炎の発生率は0.87-0.89%^{32),33)}、悪性新生物剖検中では2.9%³⁵⁾と

報告されている。今回19例と検討数が少數ではあるが3例(15.8%)と高率にカンジタ食道炎の合併を認めた。悪性腫瘍等の基礎疾患を持つ免疫不全状態にある宿主は、化学療法や放射線療法などにより易感染状態となり、容易に全身性深在性カンジタ症を発症する可能性もあり食道がその進入門となり得る。Kodsiらの分類³⁵⁾に示されるようにカンジタが重症になれば潰瘍形成、狭窄の可能性もある。カンジタ食道炎は臨床的特徴に乏しく、症状からの早期拾い上げは困難とされている³³⁾。内視鏡を施行することでカンジタを確認できれば適切な薬物療法で症状を解消でき、治療開始が遅れて深在性真菌症で致死的になることも少ないと考えられる。

以上により、照射野に食道が含まれる放射線化学療法の場合、特に低容量プラチナ製剤を併用する場合、臨床症状と乖離した高度な食道炎が生ずることが多く、十分留意する必要がある。カンジタ食道炎の拾い上げも兼ねて内視鏡検査を施行することが推奨されよう。

結語

- 1) 放射線化学同時併用療法施行した肺癌19例中WHO食道毒性分類3度以上の食道炎は1例(5.3%)のみであり、他の18例は無症状か軽度の嚥下時痛のみであった。内視鏡では、びらん白苔7例(36.8%)、潰瘍出血4例(21.1%)等の中等度以上の変化を認め、1例は3ヵ月後も潰瘍が残存した。
- 2) 食道炎の発生に影響する因子としては化学療法の種類が有意と考えられ、低容量プラチナ製剤の併用で高率であった。
- 3) 潰瘍出血を伴う食道炎(内視鏡判定3度)の場合は十分な注意をもって経過観察の必要性があると考えた。

本研究は平成9年度厚生省がん研究助成金(8-28)によった。

文 献

- 1) Dillman RO, Segren SL, Propert KJ, et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 323: 940-945, 1990
- 2) 橋村孝久, 久島健之, 児玉明久, 他: 限局型肺小細胞癌における化学療法後の放射線療法. *日本放射線腫瘍学会誌* 4: 9-14, 1992
- 3) White JE, Chen T, Mccracken J, et al: The influence of radiation therapy quality control on survival, response and sites of relapse in oat cell carcinoma of the lung. Preliminary report of a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 55: 1084-1090, 1982
- 4) Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA, et al: A preliminary report: Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 183-187, 1988
- 5) Friess GG, Baikadi M, Harvey W: Concurrent cisplatin and etoposide with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treatment Report* 71: 681-684, 1987
- 6) Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *New Engl J Med* 326: 524-530, 1992
- 7) Phillips TL, Wharam MD, Margolis LW, et al: Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. *Cancer* 35: 1678-1684, 1975
- 8) 西岡雅之, 福岡正博, 根来俊一, 他: 肺非小細胞癌に対するシスプラチナ + ビンデシンと放射線の同時併用療法の試み. *肺癌* 31: 335-341, 1991
- 9) 中野喜久雄, 熊谷和彦, 石田 啓, 他: 切除不能III期非小細胞肺癌に対する化学療法(Cisplatin少量連日投与 + Vindesine)と放射線療法の同時併用の試み. *癌と化学療法* 23: 57-61, 1996
- 10) 杉田孝和, 松永和人, 小林秀机, 他: 限局型小細胞癌に対するCisplatin + Etoposide 5日間持続静注療法と放射線の同時併用療法. *癌と化学療法* 21: 2479-2483, 1994
- 11) 渡辺 篤, 下方 薫, 野村史朗, 他: 肺非小細胞癌に対する多分割照射方法と化学療法(Cisplatin, Vinblastine, Mitomycin C)の併用. *肺癌* 31: 61-67, 1994
- 12) Ball D, Bishop J, Smith J, et al: A phase III study of accelerated radiotherapy with and without carboplatin in non small cell lung cancer: an interium toxicity analysis of the first 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 267-272, 1995
- 13) 桑波田昇: 放射線食道炎の臨床的研究. *鹿児島大学医学雑誌* 32: 281-307, 1980
- 14) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. (WHO Offset Publication.) Geneva. Switzerland: World Health Organization, 1979
- 15) 佐々木武仁, 三浦雅彦: 化学療法併用放射線治療に対する期待. *癌の臨床* 36: 2234-2243, 1990
- 16) Double EB, Richmond RC: Skin radiosensitization studies using combined Cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1383-1385, 1979
- 17) Hill BT, Bellamy AS: Fundamental concepts associated with combining cytotoxic drugs and X-ray irradiation, Antitumor drug-radiation interactions. CRC Press Inc. Boca Raton Florida: 1-20, 1990
- 18) Double EB, Richmond RC, O'Hara JA, et al: Carboplatin as a potentiator of radiation therapy. *Cancer Treatment Reviews* 12: 111-124, 1985
- 19) Begg AC, van der Kolk PJ, Emond J, et al: Radiosensitization in vitro by cisdiammine(1, 1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) (carboplatin, JM8) and etylenediammine-malonatoplatinum(II) (JM40). *Radiother Oncol* 9: 157-165, 1987
- 20) Pearson JG: The value of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *AJR* 105: 500-513, 1969
- 21) Vanagunas A, Lacob P, Olinger E: Radiation-induced esophageal injury: A spectrum from esophagitis to cancer. *Am. J. Gastroenter.* 85: 808-812, 1990
- 22) Lepke RA, Libshitz HL: Radiation-Induced Injury of the Esophagus. *Radiology* 148: 375-378, 1983
- 23) Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE: Late Effects of Radiation Therapy on the Gastrointestinal Tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1213-1236, 1995
- 24) Jeremic B, Jevremovic B, Milisavljevic L: Hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer* 71: 3732-3736, 1993
- 25) 菊池雄三, 不破信和: 肺癌における一日多分割照射癌の臨床 41: 1777-1783, 1995
- 26) Boven E, Tierie AH, Stam J, et al: Combined radiation therapy and daily low-dose cisplatin for inoperable, locally advanced non-small cell lung cancer. Results of a phase II trial Semin Oncol 15: 18-19, 1988
- 27) 栗原直人, 久保田哲朗, 星屋泰則, 他: 胃癌に対するシスプラチナ少量分割投与に関する基礎的研究. *日本癌治療学会誌* 30: 1729~1734, 1995
- 28) 藤田昌宏, 真崎規江, 村山重行, 他: 頭頸部腫瘍に対する少量Cisplatinの連日投与併用療法-血中濃度および副作用の検討. *日本放射線腫瘍学会誌* 2: 255-262, 1990
- 29) 真崎規江, 茶谷正史, 又吉嘉伸, 他: 放射線治療における化学療法併用による増感効果の臨床的評価. *癌の臨床* 39: 1703~1709, 1993
- 30) Kallman RF, Bedarida G, Rapacchietta D: Experimental studies on schedule dependence in the treatment of cancer with combinations of chemotherapy and radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 26: 31-44, 1992
- 31) Couglin CT, Richmond BC: Platinum based combined modality approach for locally advanced head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 915-919, 1985
- 32) 小沢壯治, 大森 奏, 幕内博康, 他: カンジダ食道炎63例の検討. *消化器内視鏡の進歩* 30: 87-90, 1987
- 33) 粉川隆文, 吉森邦彰, 他: 自験食道カンジダ症122例の検討. *京都医学会雑誌* 41: 69-80, 1994
- 34) Eras P, Goldstein MJ, Sherlock P: Candida infection of the gastrointestinal tract. *Medicine* 51: 367-379, 1972
- 35) Kodsi BE, Wickremesinghe PC, Kozinn PJ, et al: Candida esophagitis. *Gastroenterology* 71: 715-719, 1976