

Title	高線量率腔内照射による食道障害の病理組織学的検討-家兎における実験的研究-
Author(s)	副島, 俊典
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(8), p. 1168-1176
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18095">https://hdl.handle.net/11094/18095</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 高線量率腔内照射による食道障害の病理組織学的検討

### 家兎における実験的研究

神戸大学医学部放射線医学講座（指導：河野通雄教授）

副 島 俊 典

（平成4年4月9日受付特別掲載）

（平成4年6月17日最終原稿受付）

## Histopathological Study of the Esophageal Injury Induced by High-Dose-Rate Intracavitary Irradiation Experimental Study on the Rabbits

Toshinori Soejima

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

---

Research Code No. : 605.3

---

Key Words : Rabbit esophageal injury,  
Intracavitary irradiation, Histopathological study

---

Despite the effectiveness of the intracavitary irradiation as the boost therapy for the esophageal cancer, the side effect of the normal part of the esophagus has not been studied enough. The purpose of this study is to investigate the histopathological responses of the rabbit esophagus to the high-dose-rate intracavitary irradiation. Esophageal ulcer was observed in the specimen received a dose of 15 Gy during 7 to 28 days after irradiation. Before the mucosal changes were observed, edema and cell infiltration were found in lamina propria. Chronic injury such as necrosis and degeneration of epithelium, and degeneration of the wall of blood vessels was seen at 6 months. No marked changes were found in the specimen received doses of 5 and 10 Gy.

The influences of administration of mucosal protection agent and cancer chemotherapeutic drug were also studied. Administration of mucosal protection agent protected the occurrence of severe ulcer and accelerated the recovery from mucosal damage. Administration of cancer chemotherapeutic agent enhanced the radiation injury by the intracavitary irradiation of the esophagus.

In conclusion, it was strongly suggested that a single dose of the high-dose-rate intracavitary irradiation should be reduced less than 10 Gy to prevent the esophagus from severe injury.

### I. はじめに

食道癌に対する高線量率腔内照射は外照射後の boost therapy として行われ、大線量を局所に照射することが出来るため、局所制禦率の向上に寄与することが期待されている<sup>1)~5)</sup>。また、治療時間も短く、外来治療も可能であるため、食道癌の放射線療法における標準的治療として一般化しつつある。

放射線療法後に発生する食道障害は急性障害、慢性障害ともに肺癌などの胸部悪性腫瘍の治療の

際にしばしば経験される副作用であり、外照射に際してみられる食道障害については基礎的および臨床的に検討した報告も認められる<sup>6)~11)</sup>。一方、食道癌に対して行われる高線量率腔内照射による食道障害は外照射後の障害にくらべ、高度で大部分の症例で食道潰瘍の発生をみ、その程度も強い<sup>12)</sup>、腔内照射後の食道障害については十分に基礎的な検討がされていないのが現状である。また、腔内照射の1回線量としては外照射後の boost therapy として施行された場合、食道の耐容線量

とのかねあいから粘膜下5mmの線量評価点で5Gyから6Gyが適当とされ、総線量は20Gy以下におさえるのが一般的であるが、この点でも臨床的ないし経験的に定められたもので基礎的検討はなされていない<sup>12)13)</sup>。そこで今回われわれは家兎を用いて腔内照射後の食道障害について病理組織学的に検討し、正常食道粘膜の耐容線量や急性障害としての食道潰瘍の発生から治癒過程を明確にすると共に、粘膜防禦剤や抗癌剤による食道障害の修飾作用についても検討を加え、知見を得たので報告する。

## II. 対象および方法

使用動物は体重2~3kgの日本白色家兎50羽(仕入先:市川屋)である。 applicator は子宮頸癌に対する腔内照射施行時に用いられる金属性タンドム applicator (島津メディカル株式会社製)を用いた。 pentobarbital (nembutal®) 20から30mg/kgを家兎耳静脈より注入して麻酔した後、家兎口腔より applicator を挿入し、その先端が横隔膜付近になるように透視下で確認し、腔内照射を行った (Fig. 1)。腔内照射は1cm間隔で5点照射し、線量評価点は粘膜下5mm、線源からの距離が7.5mmの部位を用いた。各点の照射時間は5Gy照射の場合で13秒、10Gy照射で26秒、15Gy照射で39秒で、線量率は77cGy/秒であった。なお、15Gy照射時の粘膜面の線量は80Gy、粘膜下2.5mm、線源からの距離が5mmの部位の線量は26Gyと計算された。家兎は腔内照射施行一定期間後に屠殺解剖の上食道を摘出し、ホルマリン固定の上、パラフィン包埋し、HE染色にて病理組織学的に検討した。検討項目は以下の通りである。

### (1) 線量別検討

各群3羽ずつ用いて1回5, 10, 15Gy照射群と非照射群の食道障害を病理組織学的に検討した。食道の摘出は急性障害の指標として7日目および慢性障害の指標として6カ月目に行った。なお、非照射群は対象として applicator だけを挿入し、実際の照射を行わなかった。

### (2) 経時的検討

線量別の検討で15Gy照射群で照射後7日後に食道潰瘍の発生が確認されたため、経時的検討の

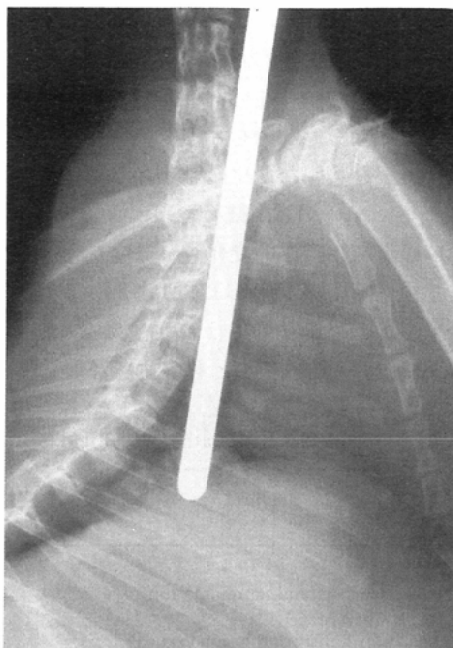


Fig. 1 Simulation film of application for intracavitary irradiation

1回線量を15Gyとした。家兎7羽を用いて照射後1, 3, 7, 14, 21, 28, 35日目に1羽ずつ屠殺解剖し、摘出した食道の病理組織学的変化を検討した。

### (3) 粘膜防禦剤による修飾作用の検討

粘膜防禦剤としては teprenone (selbex®) を用いた。 teprenone 含有の固形飼料(オリエンタル酵母)を投与しながら15Gyの腔内照射を7羽に照射後1, 3, 7, 14, 21, 28, 35日目に各1羽ずつ屠殺解剖し、食道を摘出して病理組織学的変化を検討した。なお teprenone は腔内照射1週間前より屠殺するまでの間200mg/kgを連日投与した。

また、 teprenone 非投与群との差をみるために15Gy照射後21日目の変化を teprenone 非投与群、投与群とも3羽ずつ用い病理組織学的変化を比較検討した。

### (4) 抗癌剤による修飾作用の検討

抗癌剤としては adriamycin を用いた。腔内照射施行30分前に adriamycin 8mg/kgを家兎耳静脈より静注し、15Gyの腔内照射後7日目に屠殺解剖し、食道の病理組織学的変化を adriamycin

非投与群と比較検討した。各群のn数は3羽である。

なお、病理組織学的変化の検討では、(-)を明らかな変化の見られないもの、(+)を軽度の変化の見られるもの、(++)を中等度の変化にみられるもの(++)を著明な変化の見られるものとした。

III. 結 果

(1) 線量別組織学的変化

(a) 急性障害 (Table 1, Fig. 2a, b)

結果のまとめを Table 1 に示す。

15Gy 照射群では3羽とも粘膜層において高度

の壊死および剝離、好酸球を中心とした細胞浸潤がみられ、高度な潰瘍像を呈していた。粘膜固有層においては浮腫および好酸球を中心とした細胞浸潤を認め、筋層において筋線維の萎縮も見られた。

10Gy 照射群では3羽中1羽に15Gy 照射群と同様に潰瘍形成を認めたが、他の2羽では潰瘍形成がみられず、15Gy 照射群にくらべ変化は全体に軽度であった。

5Gy 照射群、および非照射群には組織学的変化

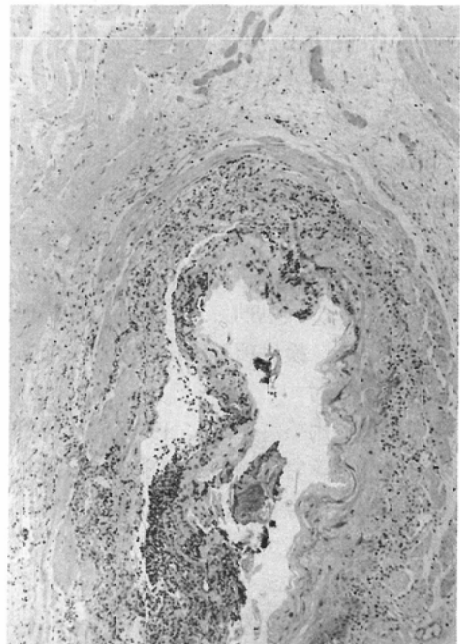
Table 1 Histopathological findings of the esophagus 7 days after intracavitary irradiation

Findings Rabbit No.	Control			5Gy			10Gy			15Gy		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ulcer	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++
Necrosis and desquamation of mucosa	-	-	-	-	-	-	-	-	###	###	###	###
Cell infiltration in mucosa and lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	###	###	###	###
Edema in lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	+	###	###	###	###
Atrophy of muscular fiber	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

- ; no remarkable change + ; slight manifestation  
 ++ ; moderate manifestation ### ; marked manifestation



(a) 10Gy ; no marked changes



(b) 15Gy ; ulcer, desquamation and cell infiltration in mucosa, and cell infiltration in lamina propria

Fig. 2 Histopathological findings 7 days after intracavitary irradiation

がみられず、正常粘膜像を呈していた。

(b) 慢性障害 (Table 2, Fig. 3a, b)

15Gy 照射群では粘膜層においては壊死、変性および重層扁平上皮の増殖像がみられた。粘膜固有層においては浮腫、細胞浸潤および微小血管の変性に伴う出血がみられた。筋層では筋線維の萎縮、細胞浸潤がみられた。

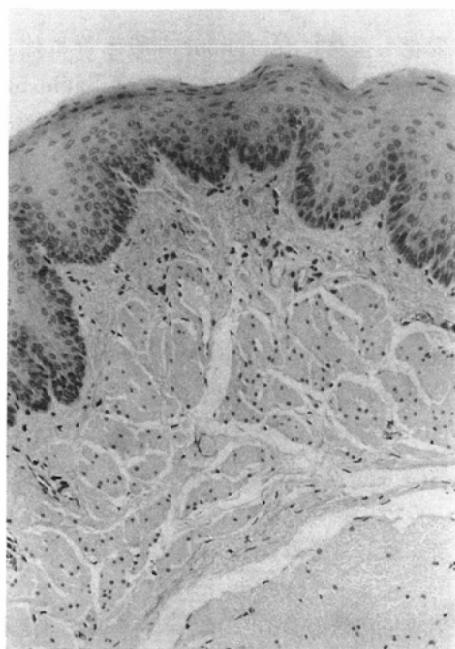
10Gy 照射群, 5Gy 照射群, および非照射群では病的な組織変化はみられず、正常粘膜像を呈していた。

(2) 経時的变化 (Table 3, Fig. 4a, b, c)

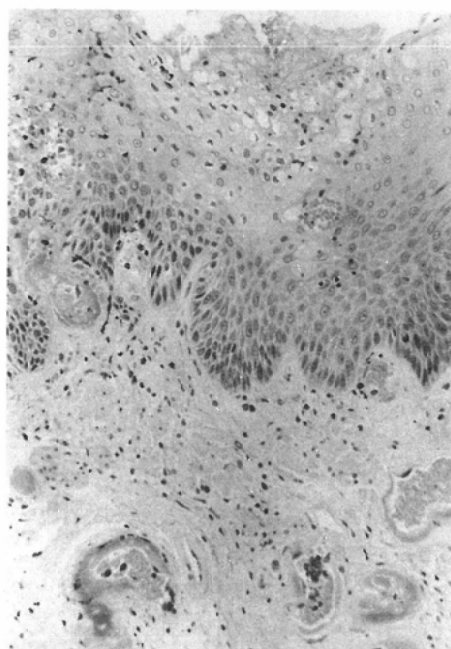
15Gy の腔内照射後 7 日目から 28 日目までは重層扁平上皮の壊死、細胞浸潤ならびに粘膜の脱落がみられ、潰瘍像を呈していた。また、照射後 35 日目には潰瘍は治癒し、重層扁平上皮の増殖を認めた。粘膜固有層においては粘膜面の変化より早期より変化がみられ、照射後 1 日目より細胞浸潤および浮腫が認められ、この変化は照射後 35 日目まで認められた。また、粘膜固有層の微小血管壁の肥厚が照射後 14 日目から 28 日目まで認められ

Table 2 Histopathological findings of the esophagus 6 months after intracavitary irradiation

Findings Rabbit No.	Control			5Gy			10Gy			15Gy		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ulcer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Necrosis of mucosa	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Proliferation and degeneration of epithelium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Cell infiltration in lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Edema in lamina propria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++
Atrophy of muscular fiber	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Degeneration of blood vessels	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+



(a) 10Gy ; no marked changes



(b) 15Gy ; necrosis and degeneration in epithelium, and degeneration in blood vessels

Fig. 3 Histopathological findings of the esophagus after

Table 3 Histopathological findings of the esophagus after 15Gy of intracavitary irradiation

Findings	1	3	7	14	21	28	35days
Ulcer	-	-	++	++	+	+	-
Necrosis and desquamation of mucosa	-	-	###	###	++	++	-
Cell infiltration in mucosa	-	-	###	###	++	++	-
Proliferation of epithelium	-	-	-	-	-	-	+
Cell infiltration in lamina propria	+	+	++	++	++	++	+
Edema in lamina propria	++	++	++	++	++	++	+
Atrophy of muscular fiber	-	-	+	+	+	+	-
Thickening of blood vessels	-	-	-	+	+	+	-

Table 4 Histopathological findings of the esophagus after 15Gy of intracavitary irradiation with teprenone

Findings	1	3	7	14	21	28	35days
Ulcer	-	-	+	+	-	-	-
Necrosis and desquamation of mucosa	-	-	++	++	-	-	-
Cell infiltration in mucosa	-	-	++	++	-	-	-
Proliferation of epithelium	-	-	-	-	-	+	-
Cell infiltration in lamina propria	-	-	++	++	+	-	-
Edema in lamina propria	+	+	++	++	+	+	-
Atrophy of muscular fiber	-	-	+	+	-	-	-
Thickening of blood vessels	-	-	-	+	-	-	-

Table 5 Histopathological findings of the esophagus 21 days after 15Gy of intracavitary irradiation with or without teprenone

Findings Rabbit No.	with teprenone			without teprenone		
	1	2	3	1	2	3
Ulcer	-	-	+	+	+	+
Necrosis and desquamation of mucosa	-	-	++	++	++	###
Cell infiltration in mucosa	-	-	++	+	###	###
Edema in lamina propria	-	+	++	++	++	###
Cell infiltration in lamina propria	-	+	+	++	++	++
Atrophy of muscular fiber	-	-	-	-	+	+

た。筋層においては筋線維の萎縮が照射後7日目から28日目までみられた。

(3) 粘膜防禦剤による修飾作用の検討 (Table 4, 5)

teprenone 投与群の経時的変化の検討では潰瘍形成は15Gy 照射後7日目から14日間でみられた。21日目には潰瘍は治癒傾向を示し、粘膜固有

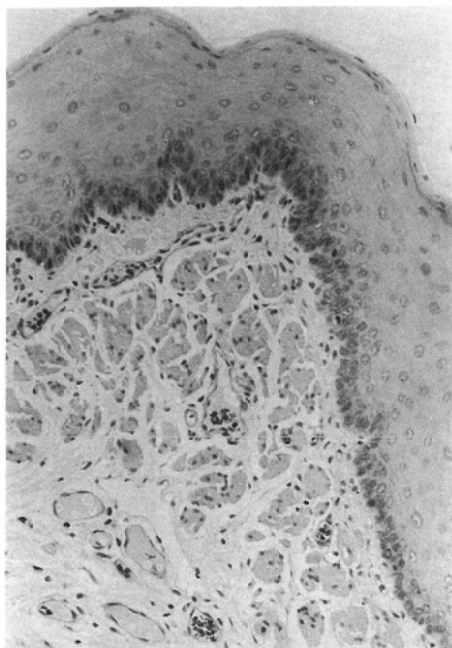
層の変化も全体に teprenone 非投与群に比し軽度であった。照射後21日目の変化は Table 5に示すごとく teprenone 投与群では3羽中1羽に潰瘍形成を認めたが、その他の2羽は潰瘍がみられなかった。それに対し非投与群では3羽とも潰瘍形成がみられた

(4) 抗癌剤による修飾作用の検討 (Table 6, Fig. 5a, b)

adriamycin 投与群は非投与群と同様に粘膜の壊死、剝離および潰瘍形成、粘膜から粘膜固有層にかけての細胞浸潤を認めるが、それに加えて食道筋層内にも細胞浸潤があり、また、粘膜から筋層までの広い範囲にわたって出血も認められ、非投与群に比し食道障害がより高度であった。

#### IV. 考 察

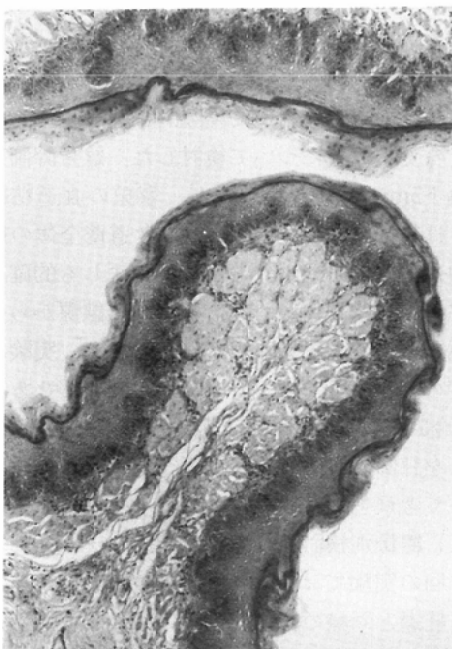
放射線療法後の食道障害は照射後2~3週後にみられる急性障害と照射後2カ月後以降にみられる慢性障害がある。急性障害は粘膜面の反応が主体をなし、嚥下痛、胸やけ、食道部の違和感など



(a) 3 days after : cell infiltration in lamina propria



(b) 7 days after ; ulcer, desquamation and cell infiltration in mucosa, and cell infiltration in lamina propria



(c) 35 days after ; re-epithelization, and edema and cell infiltration in lamina propria

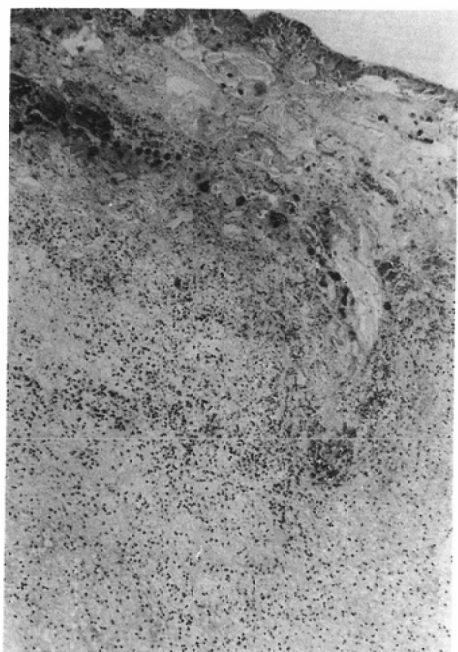
Fig. 4 Histopathological findings after 15Gy of intracavitary irradiation

Table 6 Histopathological findings of the esophagus 7 days after 15Gy of intracavitary irradiation with or without adriamycin

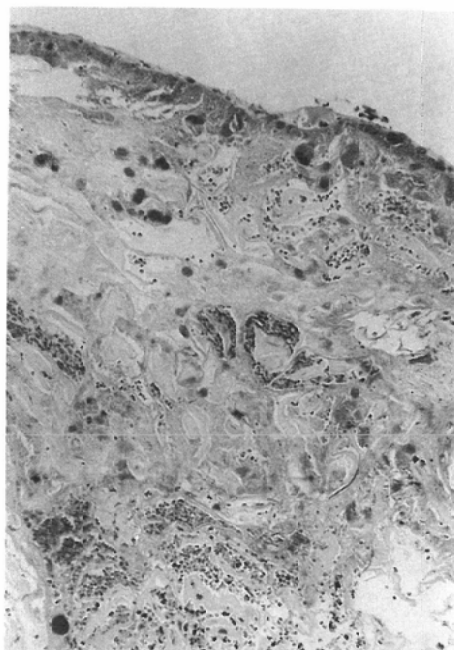
Findings Rabbit No.	with adriamycin			without adriamycin		
	1	2	3	1	2	3
Ulcer	+	++	++	++	++	++
Necrosis and desquamation of mucosa	++	+++	+++	+++	+++	+++
Cell infiltration in mucosa and lamina propria	++	+++	+++	+++	+++	+++
Edema in lamina propria	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Atrophy of muscular fiber	-	-	+	-	-	+
Hemorrhage in mucosa, lamina propria and smooth muscle	++	++	++	-	-	-

の症状をきたし、20から30Gyの照射で約40%におこると言われる<sup>7)</sup>。また、慢性障害は粘膜固有層から筋層までの細胞浸潤が主体となり、線維化をきたせば不可逆性の狭窄をおこし、嚥下困難などの症状の原因となることもある。このような変化は胸部悪性腫瘍、特に肺癌などの治療の際に問題とされる。そのため外照射後の障害については実験的にも病理組織学的検討が行われており、臨床





(a) necrosis, hemorrhage, desquamation and ulcer in mucosa, and edema, cell infiltration and hemorrhage in lamina propria



(b) manifestation

Fig. 5 Histopathological findings 7 days after 15Gy of intracavitary irradiation with admiamycin

的な報告も認められる。Northwayらはコモリネズミを用いた実験で17.5Gy以上の1回照射後7日から10日後に食道潰瘍が発生し、特に22.5Gyの照射で筋層にまで変化がみられると報告している<sup>9)</sup>。Jenningsらはラットを用いて胸腔内に1回30Gyの照射を行い、経時的に組織変化を検討する実験を行っているが、照射後初期（照射後4日目まで）は粘膜固有層の浮腫と炎症性の細胞浸潤が主体をなし、粘膜変化はみられず、照射後6日目以降に潰瘍形成をきたすと報告している<sup>9)</sup>。しかしこれらの報告はいずれも外照射における検討であり、腔内照射における病理組織学的検討の報告は術前腔内照射症例や剖検症例においてみられるのみで基礎的検討を行った報告はない<sup>14)~16)</sup>。

高線量率腔内照射後の食道障害については菱川らが外照射後のboost therapyとして腔内照射を併用した場合大部分の症例（約90%の症例）で潰瘍形成が起こると報告しており<sup>2)</sup>、その組織学的変化を検索し、経時的な変化や食道壁の耐容線量

を知るには基礎的検討が必要と思われる。そこでわれわれは家兎を用いて実験的に高線量率腔内照射後の食道障害について検討した。線量評価点は粘膜下5mmの点を用いたが、家兎の食道粘膜の厚さは約0.2mmから0.3mm、食道壁全体の厚さは約1mmから1.5mmと薄く、必ずしも的確な線量評価点とは言いがたい。しかし、線源からの距離が短すぎると線量曲線が急峻であり、実験毎に一定の線量を正確に入れることは困難であるため、今回の実験では臨床の際と同様に粘膜下5mmの点を評価点に用いた。以下、それぞれの項目について考察を加える。

#### (1) 線量別検討

今回の実験では15Gy照射群で臨床的に経験される経過と同様の結果を得た。すなわち照射後7日目に急性障害と思われる食道潰瘍の所見が組織学的に確認され、しかもこの変化は一旦治癒したにもかかわらず慢性障害と思われる変化が6カ月後に再度出現している。しかし10Gy以下の照射



群では食道障害の変化は全期間においてほとんどみられず、10Gyと15Gyの間に食道障害の閾値が存在すると考えられた。

以上より高度の食道障害を起こさないためには高線量率腔内照射の1回線量を10Gy以下にするのが望ましいと考える。臨床の上では1回みの腔内照射で終了することは少なく、粘膜下5mmの線量評価点で1回5Gyから6Gy、計12Gyから18Gyにするのが一般的である<sup>12)</sup>。1回照射線量として10Gyを照射することは少ないが、高線量率腔内照射に対する食道の耐容線量を検討する上で今回の実験は有用と考えられる。しかし、腔内照射を分割して行う際の耐容線量の変化や外照射施行後の食道壁に対する腔内照射の耐容線量、さらに腫瘍に対して効果をあげるのに必要な線量など臨床に即した基礎的検討も今後検討すべきであると考えられた。

## (2) 経時的検討

今回の実験では15Gyの腔内照射後1日目から3日目には粘膜固有層の変化のみがみられ、潰瘍形成などの粘膜変化は7日目以降にみられた。この所見は外照射後の組織変化を検討したJenningsらの報告<sup>9)</sup>と同様の所見であり、高線量率腔内照射による食道障害においても粘膜固有層の変化が重要と思われた。事実照射後14日目以降に粘膜固有層の微小血管に壁肥厚が見られ、照射後6ヵ月目の変化でも同血管に内皮組織の変性壊死を伴っており、微小血管の豊富な粘膜固有層の損傷が放射線障害のtriggerとなっている可能性が示唆された。

## (3) 粘膜防禦剤による修飾作用の検討

teprenoneは胃粘液中の特に高分子中性糖蛋白質を増加させることにより胃粘膜の防禦能を上げる抗潰瘍剤で<sup>17)18)</sup>、放射線に対する胃粘膜の防禦作用についても基礎的検討が行われている<sup>19)</sup>。この薬剤が食道粘膜の防禦作用もあるかどうかを検討する目的で今回の実験を行った。結果はteprenone投与群においては非投与群と同様に照射後7日目に潰瘍形成がみられたが、非投与群にくらべ早期に潰瘍の治癒傾向がみられた。n数を増やした照射後21日目の実験でも非投与群に比し食

道障害は軽度であった。即ち、本剤の投与で発生した食道潰瘍の治癒が促進される可能性がある。

これまでにteprenoneを食道障害の防禦の目的で使用している報告はみられないが、われわれの実験結果から考え、高線量率腔内照射に対する食道障害の予防と治癒促進にteprenoneを投与することは有用と思われ、今後臨床的にも検討すべきであると考えられた。

## (4) 抗癌剤による修飾作用の検討

食道癌治療に際し抗癌剤を併用することも臨床上好く行われることであり、抗癌剤作用により放射線食道障害が増強されることは外照射<sup>20)~23)</sup>においても腔内照射<sup>2)</sup>においてもしばしば経験される。特にadriamycin併用による食道障害の報告が多く、われわれもadriamycinを用いて実験を行った。adriamycinは放射線と相乗効果があるといわれ、特に放射線照射の30分前から直前にadriamycinを投与するのが最も相乗効果を示すと報告されている<sup>24)25)</sup>。今回の実験でも照射30分前にadriamycinを投与した結果、非投与群に比し食道障害の増悪傾向が示された。臨床的には腫瘍に対する効果も考慮に入れる必要があるため、腔内照射時に抗癌剤を併用する場合は、最適な放射線量と薬剤の投与量を工夫し、粘膜防禦剤の併用が必要になると考えられた。

## V. 結 語

1. 正常家兎を用いて高線量率腔内照射による食道障害を病理組織学的に検討した。

2. 線量別には15Gy照射群で照射後7日目に粘膜から粘膜固有層まで細胞浸潤がみられ、粘膜の剝離と潰瘍形成を示した。また、照射後6ヵ月目には粘膜の変性壊死および粘膜から筋層にかけて細胞浸潤がみられた。しかし、10Gy以下の照射群では照射による影響はそれ程みられず、高線量率腔内照射の1回線量は10Gy以下にすべきであると考えられた。

3. 経時的には潰瘍形成は照射後7日目以降28日目まで認められた。照射後35日目には潰瘍は治癒し、重層扁平上皮の増殖を認めた。また、照射後3日目までは粘膜面に変化がみられず、粘膜固有層には細胞浸潤、浮腫が認められるのみで、この変化

は照射後35日まで認めた。

4. 粘膜防禦剤 teprenone 投与群では食道障害が軽度で、かつ治癒が早くなる傾向があり、高線量率腔内照射に本剤を併用することは有用であると考えられた。

5. adriamycin 投与群では非投与群に比し食道障害が増強させ、高線量率腔内照射に抗癌剤を併用する場合は注意を要すると考えられた。

稿を終るに当たり、御指導、御校閲を戴きました河野通雄教授に深甚なる感謝の意を表します。また、御指導、御助言を戴いた兵庫医科大学放射線医学教室菱川良夫先生、終始多大な御協力を戴いた本学今中一文先生を始め教室の諸先生方に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第18回兵庫食道疾患懇話会、第3回および第4回日本放射線腫瘍学会総会、第51回日本放射線学会総会、および33rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncologyにて発表した。

#### 文 献

- Hishikawa Y: Radiation treatment of esophageal carcinoma using a high-dose-rate remote afterloader. *Radiation Medicine* 1(3): 237-244, 1983
- 菱川良夫: 高線量率腔内照射法による食道癌治療に関する研究, 日本医放会誌, 46(1): 16-26, 1986
- 押谷高志, 桑田陽一郎, 加納恭子, 他: バルーン式高線量率腔内照射を併用した食道癌の放射線治療成績, 日本医放会誌, 48(11): 1418-1424, 1988
- Hyden EC, Langholz B, Tilden T, et al: External beam and intraluminal radiotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 237-241, 1988
- 月野治明, 浅田敬子, 古賀健治, 他: 食道癌に対する高線量率腔内照射併用療法の経験, 宮崎医会誌, 9: 215-220, 1985
- 河野通雄, 佐古正雄, 松本寿之介, 他: 肺癌治療における益路. 放射線の立場から, 日本胸部臨床, 37(3): 189-198, 1978
- 柳平博文, 木暮 喬, 嶋田守男, 他: 放射線食道炎, 臨床消化器内科, 5(4): 513-521, 1990
- Northway MG, Libshitz HI, West JJ, et al: The opossum as an animal model for studying radiation esophagitis. *Radiology* 131: 731-735, 1979
- Jennings FL, Andren A: Acute radiation effects in the esophagus. *Arch Pathol* 69: 407-412, 1960
- 桑波田昇: 放射線食道炎の臨床的研究, 鹿児島医誌, 32(3): 281-307, 1980
- Chowhan NM; Injurious effects of radiation on the esophagus. *Am J Gastroenterol* 85(2): 115-120, 1990
- Hishikawa Y, Tanaka S, Miura T: Esophageal ulceration induced by intracavitary irradiation for esophageal carcinoma. *AJR* 143: 269-273, 1984
- 西尾正道, 桜井智康, 加賀美芳和, 他: 腔内照射を併用した食道癌放射線治療の線量について, 癌の臨床, 33(3): 242-248, 1987
- Berry B, Miller RR, Luoma A, et al: Pathologic findings in total esophagectomy specimens after intracavitary and external-beam radiotherapy. *Cancer* 64: 1833-1837, 1989
- Hishikawa Y, Mitsunobu M, Uematsu K, et al: Histological findings of esophageal injury induced by intracavitary irradiation. *Radiation Medicine* 3(2): 112-117, 1985
- 栗林 徹, 土器屋卓志, 筒井竹入, 他: 高線量率腔内照射を受けた正常食道壁の病理組織学的検討, 日放腫会誌, 1(3): 29, 1989
- 村上 学, 桶谷 清, 藤崎秀明, 他: Geranylgeranylacetone の抗潰瘍作用, *Prog Med* 3: 1013-1022, 1983
- 岡 博行, 岩越一彦, 水田静雄, 他: Tetra-prenylacetone (TPA) および H2 阻害剤 Rantididine (RNT) の臨床的検討, *Prog Med* 3; 1231-1237, 1983
- 小川芳弘, 山田章吾, 根本建二, 他: テブレノンの胃粘膜に対する放射線防禦効果の基礎的検討, 日本医放会誌, 51(9): 1130, 1991
- Greco FA, Brereton HD, Kent H, et al: Adriamycin and enhanced radiation reaction in normal esophagus and skin. *Ann Intern Med* 85: 294-298, 1976
- Chabora BM, Hopfan S, Wittes R: Esophageal complications in the treatment of oat cell carcinoma with combined irradiation and chemotherapy. *Radiology* 123: 185-187, 1977
- Newburger PE, Cassidy JR, Jaffe N: Esophagitis due to adriamycin and radiation therapy for childhood malignancy. *Cancer* 42: 417-423, 1978
- Boal DKB, Newburger PE, Teele RL: Esophagitis induced by combined radiation and adriamycin. *AJR* 132: 567-570, 1979
- Maase HVD: Experimental studies on interactions of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissues and a solid tumour. *Radiotherapy Oncology* 7: 47-68, 1986
- 伊東久夫, 中山俊威, 橋本省三: 放射線照射と化学療法剤の併用効果に投与間隔が及ぼす影響, 日癌治会誌, 24(5): 966-973, 1989