

Title	化学療法を併用した非小細胞肺癌放射線治療後の食道狭窄についての検討
Author(s)	片岡, 正明; 伊東, 久雄; 河村, 正 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(10), p. 1272-1280
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18741
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

化学療法を併用した非小細胞肺癌放射線治療 後の食道狭窄についての検討

愛媛大学医学部放射線医学教室

片岡 正明 伊東 久雄 河村 正 小松 晃
津田 孝治 最上 博 望月 輝一 棚田 修二
木村 良子 飯尾 篤 浜本 研

(平成元年 3月27日受付)

(平成元年 6月16日最終原稿受付)

Radiation-Induced Esophageal Stricture in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemoradiotherapy

Masaaki Kataoka, Hisao Itoh, Masashi Kawamura, Akira Komatsu, Takaharu Tsuda, Hiroshi Mogami, Teruhito Mochizuki, Shuji Tanada, Yoshiko Kimura, Atsushi Iio and Ken Hamamoto

Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

Research Code No. : 604

Key Words : Esophageal stricture, Radiation therapy, Chemotherapy, Lung cancer, Bloom's syndrome

Five out of 165 cases (3.0%) which were treated for non-small cell lung cancer with radiotherapy (98 cases were treated with chemoradiotherapy, and the other 67 cases, radiotherapy alone) developed esophageal stricture. Their clinical courses, the relationship among radiation dosage, combination with chemotherapy, the length of the irradiated esophagus, and the occurrence of esophageal stricture were reviewed. One of the 5 cases was a case with lung cancer in Bloom's syndrome, which developed an esophageal stricture after receiving only 30.6 Gy (the TDF value was 46.2) to the esophagus. This case suggests the possibility that a patient with Bloom's syndrome is more radiosensitive than normal controls. The other 4 cases were treated with combined chemoradiotherapy. One of the 4 cases was treated with concomitant use of bleomycin (BLM), while the TDF value was not more than 100 (75.4). The concomitant use of BLM was almost certainly the cause of the esophageal stricture. The other 3 cases were treated with chemoradiotherapy, the TDF values of which were more than 100 (108.7, 112.5, and 129.3). The chemotherapy combined with radiotherapy and the overdosage were considered to be the cause of the esophageal stricture in these 3 cases.

These data suggest that in Bloom's syndrome, radiotherapy should be performed carefully and that BLM should not be used simultaneously with irradiation to the esophagus. It is also believed that a radiation dose over 100 in TDF value to the esophagus should be discouraged when chemotherapy is combined.

I. 緒 言

食道は、放射線に対して比較的抵抗性のある臓器と考えられており、放射線による食道狭窄の頻度は高くない¹⁾。しかしながら、原発性肺癌の予後が悪いことから、近年小細胞癌のみならず、非小細胞癌においても、放射線と化学療法の同時あるいは照射前に併用する機会が多くなり、その頻度も高くなることが予想される。今回我々は、非小細胞癌の放射線治療後に発生した食道狭窄例について検討したので報告する。またその中には化学療法併用例ではあるが、極めて希な Bloom 症候群の 1 例が含まれていたため、合わせて報告する。

II. 対象および方法

対象は、1976年11月から1987年10月の間に、非小細胞肺癌にて50Gy以上の放射線治療が施行された165例(術前、術後照射26例を含む)について検討した。放射線治療は、10MVX線を用いて行い、照射野は原則として腫瘍の進展がない場合でも縦隔及び同側の肺門を含めた。照射方法は、通常分割照射(1.8~2.0Gy/回、週5回)131例と、不均等分割照射(1.2Gy/回、週4回+6Gy/回、週1回)34例であった。病巣線量は、50Gyから90Gy(平均67Gy)に分布していた。また化学療法は、98例に施行された。Table 1にその内容を示す。照射後5-FUの経口投与のみの症例は、化学療法は併用されていないものとした。また照射前、照射中、照射後にわたるものは、その主たる期間に分類した。化学療法の内容は、各個人でまちまちであり、また古典的なものが多かった。

これらの症例について、臨床経過、食道像写真について検討し、食道狭窄例を抽出した。そのうち腫瘍の直接浸潤、食道外腫瘍の圧排による食道狭窄例を除き、放射線治療による食道狭窄例について検討した。ここでの食道狭窄とは、食道造影検査にて放射線治療後に発生した食道内腔の狭小化を示すものとした。これらの症例について、放射線の線量、TDF²⁾³⁾、照射された食道の長さ、臨床経過、化学療法の併用との関連などについて検討した。

Table 1 Regimen of chemotherapy

Contents	Timing: Pre-RT	Intra-RT	Post-RT
Multi-agents chemotherapy	21	16	28
"FAMT" *	1	2	6
"METT" †	3	4	2
"MFC" ☆	2	2	5
"B-M" §	3	4(1)※	1
"CVM" #	5	0	4
ADR, MMC (BAI)★	4	1	4(1)※
others	3	3	6
Single agent chemotherapy	5	20	8
5-FU	0	13(1)※	/
Bleomycin	2	2	4(1)※
Cisplatin	3	2	4
others	0	3	0
Total	26	36	36

* 5-FU, cyclophosphamide, mitomycin C, chromomycin

† mitomycin C, cyclophosphamide, thio-TEPA, chromomycin

☆ mitomycin C, 5-FU, cytosin-arabioside

§ bleomycin, mitomycin C

cisplatin, vindesine, mitomycin C

★ adriamycin, mitomycin C (at bronchial arterial infusion)

※ parentheses show number of cases which developed radiation-induced esophageal stricture

III. 結 果

Fig. 1に対象症例の食道への照射線量(TDF)と照射野内に含まれた食道の長さの関連を、化学療法の有無により分けて示す。各症例でまちまちであるが、食道についてはTDFで80から100の間で治療されている症例が最も多い。放射線による食道狭窄と診断された症例は、5例(3.0%)であった。この5例を矢頭でFig. 1内に示す。また、Table 2にこの5例について年齢、性別、食道への照射線量、照射方法、TDF、化学療法の有無および内容、併用時期、照射された食道の長さ、放射線治療が終了した時点を中心とした狭窄の発症時期を示す。年齢は、38歳から64歳(平均55.2歳)におよび、また性別では、男性4例、女性1例であった。症例1および5については後に詳細に呈示するが、Bloom症候群に合併した肺癌症例5を除き、全例化学療法が施行されていた。食道への照射線量は、30.6Gyから80Gy(平均57.3Gy)であり、TDFでは、46.2から129.3(平均94.4)で

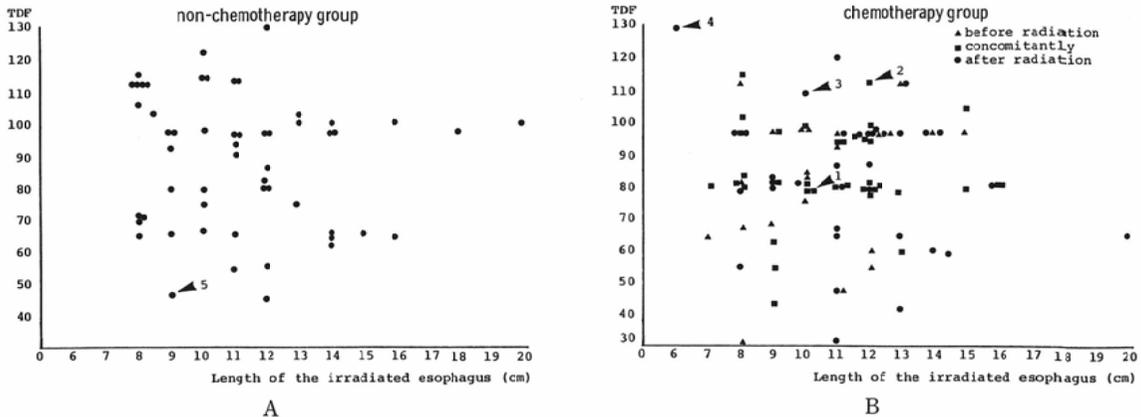


Fig. 1 Distribution of radiation dosage (TDF) to the esophagus and its length in the irradiated volume. Arrowhead with number shows the case number in Table 2.
 A: non-chemotherapy group; in 11 patients, the esophagus was not included in the treatment volume.
 B: chemotherapy group; in 5 cases, the esophagus was not included in the treatment volume.

Table 2 Patients list and therapy

No.	Age	Sex	Gy/fx/days (*)	TDF	Chemotherapy * (mg)	Time of chemotherapy §	Length of the irradiated esophagus	Time of stricture after radiotherapy
1	64	F	43.2/20/35(U)	75.4	BLM (120mg) MMC (40mg)	C C	10cm	2.0 mo.
2	53	M	60/26/38(U)	112.5	5FU (750mg/day) BLM (105mg)	C A	12cm	0.5 mo.
3	59#	M	72.8/34/154 [40.8/18/24(U)+32.0/16/22(E)]	108.7	ADR (20mg) MMC (10mg)	A A	10cm	1 mo.
4	62☆	M	80/35/71 [30/10/14(E)+50/25/37(E)]	129.3	BLM (90mg)	A	6cm	3.5 mo.
5	38※	M	30.6/17/23(E)	46.2	(-)	/	9cm	2 mo.

(*) E: conventional even fractionation schedule, U: uneven fractionation schedule

* BLM: bleomycin, MMC: mitomycin-C, 5FU: 5-fluorouracil, ADR: adriamycin

§ C: concomitant, A: after radiotherapy

The case was retreated for recurrent tumor 108 days after the completion of the first radiotherapy.

☆ The case was treated before and after operation with time intervals of 35 days.

※ The cases was a patient with Bloom's syndrome.

あった。照射法は、不均等分割照射例3例、均等分割照射例2例であった。また照射野内に含まれる食道の長さは、6cmから12cmであった。食道狭窄の発生時期は0.5カ月から3.5カ月(平均1.8カ月)に分布していた。

<症例1>64歳、女性

入院1カ月前より、腰痛が出現する。同時に胸部写真にて右肺門部腫瘍影を指摘される。入院後、

肺扁平上皮癌および腰椎転移と診断され、両者に対して放射線治療が開始された。肺に対しては、不均等分割照射(6Gy×1, 1.2Gy×4/週)にて、縦隔を含み43.2Gy、肺門部に16.8Gy総量60Gyの照射が施行された。また同時に、bleomycin(BLM)-mitomycin-C療法が施行され、総量でBLM 120mg, mitomycin-C 40mgが投与された。Fig. 2に30Gy時、すなわち最初に嚥下時痛を訴

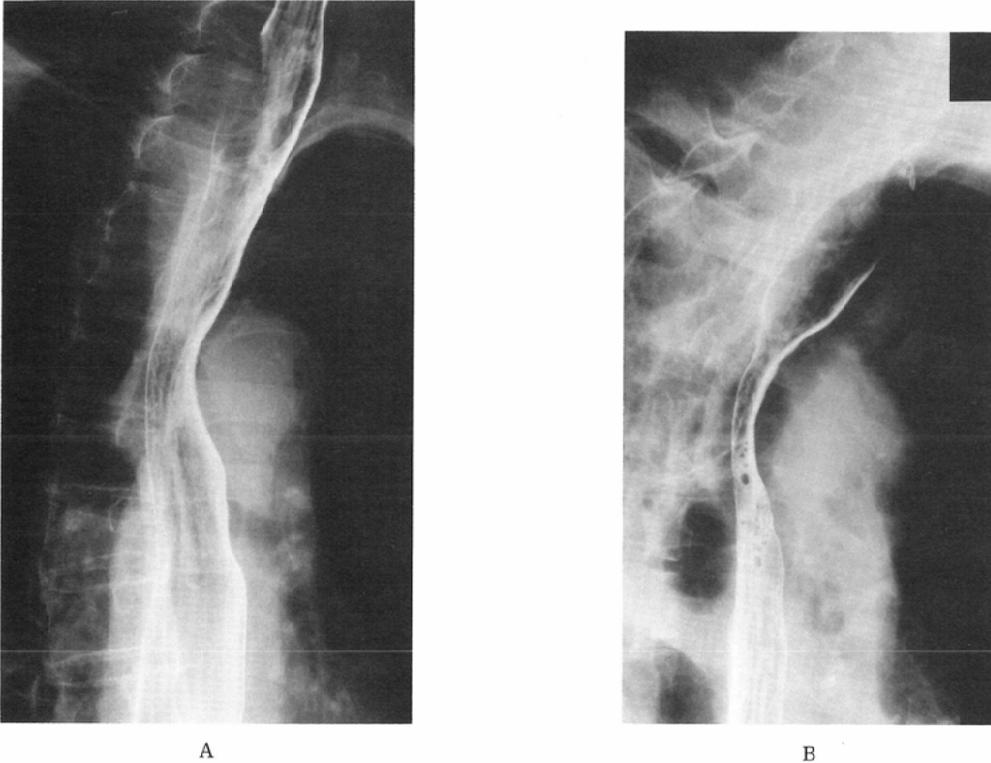


Fig. 2 Case No. 1: 64 year-old female with squamous cell carcinoma of the right lung. After receiving 43.2Gy in an uneven fractionation schedule (6Gy×1+1.2Gy×4/week), the radiation field was confined to the lung tumor alone giving a further 16.8Gy in the same fractions. She was treated with concomitant use of bleomycin and mitomycin-C in total doses of 120mg and 40mg, respectively.

A: an esophagogram at the time of receiving 30Gy, when she complained of odynophagia for the first time, showed slightly serrated margins without narrowing of the lumen.

B: an esophagogram 2 months after the completion of radiotherapy showed a stricture corresponding to the radiation field.

え始めた時期及び治療後2カ月の食道造影写真を示す。照射野に一致して狭窄を呈している。

〈症例5〉38歳，男性

1,000gにて出生，生後3カ月頃より顔面に紅斑が出現しはじめ，4，5歳頃より顔面の毛細血管拡張が著名となった。当院皮膚科入院約1年前より陰茎部に潰瘍が出現し，また6カ月前より左頬部の糜爛に気づく，入院後，陰茎部扁平上皮癌，頬部基底細胞腫，さらに左肺舌区扁平上皮癌の合併と診断された。また低身長，高頻度の姉妹染色分体交換，悪性腫瘍の合併などから，Bloom症候群と診断された（Bloom's syndrome registry

case No. 110)⁴⁾。肺癌に対して縦隔を含む照射野で，30.6Gy（1.8Gy×5/週）の治療が施行され，その後12日間の休止をおいて，肺野の腫瘍のみに限局して19.8Gy（1.8Gy×5/週），総量で50.4Gyの放射線治療が施行された。放射線治療終了後2カ月より，嚥下困難を訴え始めた。Fig. 3に治療前，*治療終了1週，2カ月，11カ月の食道造影写真を示す。進行性に食道内腔が狭窄し，胃瘻造設，中心静脈栄養にて栄養管理がなされたが，放射線治療終了後，約18カ月にて肺炎のため死亡した。剖検時の食道の組織所見をFig. 3Eに示す。食道には2カ所に浅い潰瘍と，全周性の狭窄を認め

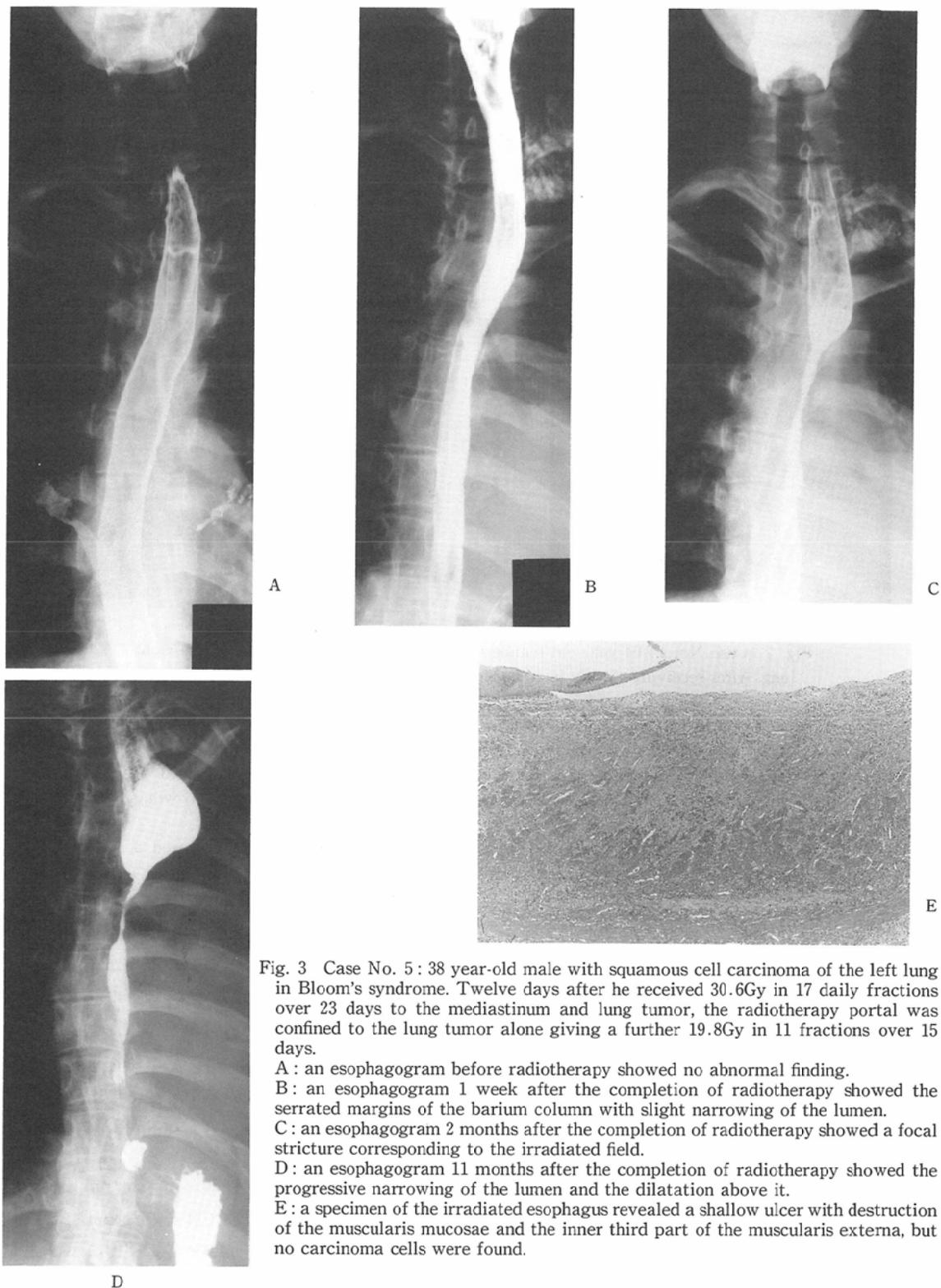


Fig. 3 Case No. 5: 38 year-old male with squamous cell carcinoma of the left lung in Bloom's syndrome. Twelve days after he received 30.6Gy in 17 daily fractions over 23 days to the mediastinum and lung tumor, the radiotherapy portal was confined to the lung tumor alone giving a further 19.8Gy in 11 fractions over 15 days.

A: an esophagogram before radiotherapy showed no abnormal finding.

B: an esophagogram 1 week after the completion of radiotherapy showed the serrated margins of the barium column with slight narrowing of the lumen.

C: an esophagogram 2 months after the completion of radiotherapy showed a focal stricture corresponding to the irradiated field.

D: an esophagogram 11 months after the completion of radiotherapy showed the progressive narrowing of the lumen and the dilatation above it.

E: a specimen of the irradiated esophagus revealed a shallow ulcer with destruction of the muscularis mucosae and the inner third part of the muscularis externa, but no carcinoma cells were found.

たが、腫瘍細胞の浸潤は認めなかった。

IV. 考 案

放射線による食道合併症は、急性期の食道炎の時期と慢性期の食道狭窄期に分類される⁵⁾。前者は、照射開始後数週以内に出現し、食道造影の所見としては蠕動運動の低下のみが認められ、形態学的な異常として現われない。縦隔を含む放射線治療開始後数週で、患者が嚥下時痛を訴えるのは、臨床的によく経験することであるが、これがこの時期に相当し、食道炎の時期である。この発生頻度と重症度は、食道の線量に依存している^{6,7)}。これらはほとんどの症例が一過性で無治療にて軽快し、臨床的にはほとんど問題となることはないが、化学療法の併用された症例では、照射を中断せざるを得ない事もある。

臨床的により問題となるのは、慢性期の食道狭窄である。肺癌の放射線単独治療による食道狭窄の頻度は、Umsawadi ら¹⁾の最近のレビューによれば、0.1% (2/2,014) と報告されており、極めて希なものと考えられる。この発生頻度あるいは発生時期は、食道への照射線量に大きく関与している。Seaman ら⁶⁾は、食道炎のためにこれを含む照射野での治療が完遂できなかった20例について検討し、そのうちで60Gyを越える13例中4例(30.8%)に、また60Gy以下の7例中1例(14.3%)に食道狭窄が発症したと報告している。彼らは、また食道の耐容線量は、60Gyであろうとしている。Rubin ら⁸⁾は、同様に60Gy/6週 (TDF 96.7), 75Gy/7.5週照射時に5年でそれぞれ5%, 50%の障害が発生するとしている。今回の検討では、照射線量をTDFに換算して検討した。TDFは、元来、皮膚反応から導かれたものであり、食道の慢性障害である狭窄の指標とするには問題があるが、一つの指標として呈示した。化学療法非併用群では、TDFが100を超える症例も19例あったが、Bloom症候群の1例を除いては食道狭窄を呈した症例は認められなかった (Fig. 1, A)。放射線単独治療においては、TDF 100が必ずしも食道の耐容線量ではないことを示すものと考えられる。

なんらかの化学療法が併用された症例では、98

例中4例(4.1%)に狭窄が発症し、化学療法の併用が大きな要因であろうと考えられる。化学療法の併用により、前述のレビューによってもその発生頻度は0.8% (11/1,345) (0%から20%に分布)¹⁾と高くなっている。化学療法が併用された症例の中では、TDFが100を超える症例10例中3例(30%)が狭窄を呈し、TDF 100未満の83症例では、1例(1.2%)のみが発症し、両群の間には明らかな差が認められる (Fig. 1, B)。化学療法の併用とともに過線量が大きな要因であろうと考えられる。従ってなんらかの化学療法を併用する症例では、可能な限り食道線量は、TDFで100以下に抑えるべきであろう。

化学療法剤と放射線の相互作用は、薬剤の種類、その投与の時間的な関係と薬剤の投与量に依存している。併用時期に関しては、同時併用により、その相互作用がもっとも強いことが判明している。例えばBLMは、放射線の2ないし6時間前に投与されると最もその増強効果が強いとされている⁹⁾。種々の化学療法剤と放射線の併用による正常組織の反応に関する報告は多数あるが、食道に関する報告は比較的少ない。ADR, actinomycin-D, BLM, vinblastine, hydroxyurea, procarbazine, cisplatinなどが、正常食道について放射線の増強効果があるとされている^{11,10)}。我々の症例で最も多く併用されたBLMは、in vitroでは相加効果を示すとされている^{11,12)}が、in vivoでは相乗効果を示すとする報告⁹⁾もある。またPhillips ら¹³⁾は、食道におけるdose effect factorは、1.14と報告している。我々の症例1は、食道線量は、TDFで75.4で、BLMが同時併用されたものであった。BLMの併用が食道狭窄の発症に関与していると考えられる。現在までに、BLMは、放射線の増強効果から種々の併用が行われてきたが、その副作用の点から治療上の利点は明らかにされておらず、その同時併用は極めて慎重でなければならない。

また症例2は、5-fluorouracil (5FU)が同時に併用されたものであった。5FUの放射線との相乗作用は、腸管、肝などにおいて認められている¹¹⁾。5FUと放射線の食道に対する相互作用について

の報告は見あたらないが、同様の効果が考えられる。本症例は TDF 112.5 と高いものではあったが、食道狭窄の発症には、5-FU との相互作用が関与しているものと考えられる。

ADR は、強力な抗腫瘍効果を示し、種々の腫瘍に対して広く用いられている。ADR は、放射線による DNA の障害からの修復を阻害し、放射線と相乗作用を示すとされている¹⁴⁾。食道に関する相互作用は、従来肺小細胞癌に多くの施設で用いられた結果、多数の報告がある。食道合併症の発生は、前述のごとく ADR と放射線との時間的關係が最も重要である。Greco ら¹⁵⁾は、放射線との同時併用により、10例中2例に食道狭窄の発生を報告している。また Chabora ら¹⁶⁾によれば、放射線治療後2週間以上の間隔をあけた場合、食道炎の発生はみられなかったという。我々の症例では、非小細胞癌においては ADR を用いた症例は少なく、狭窄を併発した症例の中では1例のみ(症例3)で、初回の放射線治療後1週間に気管支動脈から1回のみ動注したものであった。食道狭窄は、再治療後1カ月後に発生したが、ADR の効果より、再治療の影響の方が大きいものと考えている。本検討からははずれるが、小細胞癌では ADR を照射前に用いた症例が多くあった。しかし食道狭窄を合併した症例はなかった。以上の事から、ADR と放射線との同時併用は避けるべきで¹⁷⁾、また照射後の併用でもその特異な recall 現象¹⁸⁾などを考慮して、慎重でなければならない。

Cisplatin は、原発性肺癌の化学療法では、現在最も多く用いられるものの一つである。これは低酸素細胞増感剤としての性格が注目されており、また放射線との相乗作用が指摘されている¹⁹⁾。今回の検討の中には含まれていないが、我々は最近、喉頭癌の縦隔転移症例に対して放射線と本剤を同時併用し、高度な食道狭窄を併発した2症例を経験している。その併用時期、投与量等については、今後十分な検討が必要であろうと考えられる。

食道狭窄の発症時期は、4ないし8カ月とされているが、これは線量により影響を受ける。Lepke ら⁵⁾によれば45Gy 以下で6ないし8カ月、60Gy を超えると3ないし4カ月に短縮するとしてい

る。我々の症例では、0.5カ月から3.5カ月(平均1.8カ月)であり、従来の報告より短い。これは上述の化学療法と過線量の影響が大きいと考えられる。

不均等分割照射は、正常組織の障害を少なくし、anoxic な腫瘍細胞を効果的に破壊することを期待して始められたものである²⁰⁾。その正常組織の障害に関しては、肺繊維症の程度が軽かったとする報告²¹⁾はあるが、障害が増加したとする報告は見あたらない。我々の検討では、食道狭窄例5症例中3例で不均等分割照射が施行されたものであった。化学療法併用群で均等、不均等分割照射例についてその発生頻度を比較すると、不均等分割照射例34例中化学療法を併用された症例は、23例であったので、その頻度は13.0%(3/23)であり、均等分割照射例の1.3%(1/75)と大きな差がある。しかしながら不均等照射では、その TDF は、Goitein³⁾に従えば60Gy(6Gy×1+1.2×4/週)では112.5となり、均等分割照射と比較して大きくなる。実際に不均等照射例では TDF が大きい症例が多かったので、その頻度の差は、TDF そのものの違いによるものと考えられる。

照射野に含まれる正常組織の体積は、その障害発生に大きく関与している。食道に関しても同様の事が考えられるが、それについての報告は見あたらない。今回の検討は、小数例についてのものではあるが、照射野内の食道の長さや狭窄発症との間には、明らかな関連性は見い出せなかった(Fig. 1, B)。照射野の大きさ以外に、放射線量と化学療法の影響が大きく、また発生頻度が低い慢性障害について検討した事によるものと思われる。

Bloom 症候群は、きわめて希な疾患で、常染色体劣性遺伝を示す²²⁾。またファンコニ貧血、Ataxia-Telangiectasia、色素性乾皮症などともに染色体き弱症候群に属する。これらの疾患は、低身長、皮膚病変、悪性腫瘍の合併などの共通の臨床的な特徴を持つ²²⁾。Bloom 症候群の細胞が電離放射線に対して、感受性が高いかどうかは明らかにされていない。Evans ら²³⁾は、Bloom 症候群の患者と正常者について、G₁期のリンパ球に対し

て放射線照射をして誘発された染色体の変異率に差がないことを報告している。また Kuhn ら²⁴⁾は同様に G₁および G₂期のリンパ球について検討して、G₂期のリンパ球については染色体変異率に差があることを報告している。また Aurias ら²⁵⁾は、S 期後期および G₂期においてより放射線感受性が高いと報告している。これらの報告は、in vitro のものであり、in vivo での Bloom 症候群の放射線感受性に関する報告はない。Arase ら²⁶⁾は、放射線治療が施行された Bloom 症候群に合併した悪性リンパ腫の症例を報告しているが、重篤な合併症の記載はない。Ataxia-Telangiectasia の患者においては、放射線感受性が高いことが既に報告されている²⁷⁾²⁸⁾。本報告の30.6Gyの放射線単独治療後に併発した食道狭窄症例は、Bloom 症候群においても放射線感受性が高い可能性を示唆するものであり、それに合併した悪性腫瘍の放射線治療には十分な配慮が必要と思われる。

V. 結 語

過去11年間に放射線治療が施行された非小細胞肺癌165症例(化学療法併用例98例, 非併用例67例)について、その合併症である食道狭窄について検討し次の結果を得た。

1. 食道狭窄は、165例中5例(3.0%)に合併した。Bloom 症候群の1症例を除くと、化学療法非併用例に発症はみられなかった。

2. 1例は、食道線量が TDF 75.4で、BLM を同時併用したものであり、これが狭窄発生に寄与していると考えられた。BLM の同時併用は、十分慎重でなければならない。

3. 3例は、食道線量が TDF 100を超えており、過線量と併用化学療法が主な原因と考えられ、化学療法を併用する症例では、可能な限り TDF は100以下にすべきである。

4. 1例の Bloom 症候群に併発した肺癌の放射線治療において、食道線量30.6Gy (TDF 46.2)の後、著明な食道狭窄をきたした症例を報告した。Bloom 症候群は、放射線感受性が高いことが示唆され、その放射線治療には十分な配慮が必要である。

稿を終えるにあたり、Bloom 症候群について貴重な御助

言を頂いた、愛媛大学医学部皮膚科学教室三木吉治教授、竹宮聖隆先生、また同第一病理学教室の諸先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Umsawadi T, Valdivieso M, Barkley HT, et al: Esophageal complications from combined chemoradiotherapy (cyclophosphamide + adriamycin + cisplatin + XRT) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 511-519, 1985
- 2) 中村 譲: 放射線治療における生物等効果線量の考え方と計算法—TDF による方法. 癌の臨床別冊, 癌—放射線療法, 154-173, 1987
- 3) Goitein M: The computation of time, dose and fractionation factors for irregular treatment schedules. *Brit J Radiol* 47: 665-669, 1974
- 4) Takemiya M, Shiraishi S, Teramoto T, et al: Bloom's syndrome with porokeratosis of Mibelli and multiple cancers of the skin, lung and colon. *Clin Gent* 31: 35-44, 1987
- 5) Lepke RA, Libshitz H: Radiation-induced injury of the esophagus. *Radiology* 148: 375-378, 1983
- 6) Seaman WB, Ackerman LV: The effect of radiation on the esophagus: A clinical and histologic study of the effects produced by the betatron. *Radiology* 68: 534-541, 1957
- 7) Hellman S, Kligerman MM, von Essen CF, et al: Sequelae of radical radiotherapy of the lung. *Radiology* 82: 1055-1061, 1964
- 8) Rubin P, Casarett G: Radiation effect and tolerance, normal tissue. *Front Radiat Ther Oncol* 6: 10-11, 1972
- 9) Phillips TL, Ross GY, Goldstein LS, et al: The interaction of radiation and bleomycin in intestinal crypt cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1509-1512, 1979
- 10) Phillips TL, Wharam MD, Margolis LW: Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. *Cancer* 35: 1678-1684, 1975
- 11) Elkind MM, Chang-Lie: Actinomycin-D inhibition of repair of a DNA complex from chinese hamster cells. *Int J Radiat Oncol Biol* 22: 313-324, 1972
- 12) Bienkowska ZW, Dawson KB, Peacock JH, et al: Action of actinomycin, bleomycin and X-rays on Hella cells. *Brit J Radiol* 46: 619-621, 1973
- 13) Phillips TL, Fu KK: The interaction of drug

- and radiation effects on normal tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4: 59—64, 1978
- 14) Watring WG, Byfield JE, Lagasse LD, et al: Combination adriamycin and radiation therapy in gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2: 518—526, 1974
 - 15) 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
 - 16) Chabora BM, Hopfan S, Wittes R, et al: Esophageal complications in the treatment of oat cell carcinoma with combined irradiation and chemotherapy. *Radiology* 123: 185—198, 1977
 - 17) Feld R: Complications in the treatment of small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rev* 8: 5—25, 1981
 - 18) Donaldson SS, Glick JM, Wilbur JR: Adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. *Ann Intern Med* 81: 407—408, 1974
 - 19) Stratford IJ, Williamson C, Adams GE: Combination studies with misonidazole and a cisplatin complex: Cytotoxicity and radiosensitization in vitro. *Brit J Cancer* 41: 517—521, 1980
 - 20) 阿部光幸, 小野山靖人, 藪本栄三, 他: 肺癌放射線治療の成績の改善に関する研究, *日本医放会誌*, 37: 325—334, 1977
 - 21) Takahashi M, Abe M, Ri N, et al: Uneven fractionation radiotherapy in bronchogenic carcinoma. *Treatment of Radioresistant Cancer* 193—204, 1979, Elsevier/North-Holland, New York, Oxford.
 - 22) German J: Bloom's syndrome. I. Genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients. *Amer J Hum Genet* 21: 196—227, 1969.
 - 23) Evans JC, Adams AC, German J: Chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in X- and UV-irradiated lymphocytes from a boy with Bloom's syndrome and a man with xeroderma pigmentosum. *Cytogenet Cell Genet* 20: 124—140, 1978
 - 24) Kuhn EM: Effect of X-irradiation in G1 and G2 on Bloom's syndrome and normal chromosomes. *Hum Genet* 54: 335—341, 1980
 - 25) Aurias A, Antonie JL, Assathiany R, et al: Radiation sensitivity of Bloom's syndrome lymphocytes during S and G2 phase. *Cancer Genet Cytogenet* 16: 131—136, 1985
 - 26) Arase S, Takahashi O, Ishizaki K, et al: Bloom's syndrome in a Japanese boy with lymphoma. *Clin Genet* 18: 123—127, 1980
 - 27) Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW: Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *Amer J Dis Child* 116: 557—558, 1968
 - 28) Cunliffe PN, Mann JR, Cameron AH, et al: Radiosensitivity in ataxiatelangiectasia. *Brit J Radiol* 48: 374—376, 1975