解 説

放 射 線 防 護 剤

青 木 芳 朗^{*1}

(1994年6月18日受理)

Radiation Protectors

Yoshiro Aoki^{*1}

KEY WORDS : 放射線, 放射線防護剤, 放射線回復剤, 骨髄障害, aminothiols, radical scavenger cytokine, cytokine 誘導物質

はじめに

放射線全身被曝事故や癌の放射線治療等において、全身あるいは腹部等の身体のかかなりの広い部分を被曝すると、被曝線量に応じて白血球、血小板減少等の骨髄障害、下痢、嘔吐、電解質バランスの崩壊等の消化管障害が生じる。また、数 10 Gy 以上の被曝では、意識障害、痙攣等の中樞神経障害を来し、死に至る。これらの急性障害を緩和、治療する薬剤を放射線防護剤 (radioprotectants) あるいは放射線回復剤 (radioresoratives) と称する。文字通りに解釈すると、放射線防護剤は放射線被曝前に投与され、被曝者の放射線障害をより軽減するように作用するものであり、回復剤は放射線被曝後に投与されても効果を発揮し、被曝者の放射線障害からの回復を促進するものである。

しかし実際には、両者を合せて放射線防護剤 (radiation protectors, radioprotectors, radioprotectants) と言うことが多い。本稿でも、放射線回復剤、防護剤を総称して放射線防護剤ということにする。

放射線事故による外部被曝や癌の放射線療法あるいは化学療法等により骨髄が障害を受けると、白血球減少による感染症や免疫能の低下、血小板減少による出血傾向等の危険性が生じる。そのため白血球や血小板を輸血し

たり (成分輸血)、適切な抗生物質、抗菌剤の投与や無菌病室管理等の処置の他に、骨髄障害を軽減するような手段を取らなければ生命の危険も生じ、また治療も成功しないことが多い。そのような際に骨髄機能を回復させる目的で用いられる薬剤が放射線防護剤である。

より高線量の全身被曝では、骨髄障害に加えて消化管も障害を受ける。現在でも消化管障害に効果のある薬剤は極めて少なく、我が国では臨床的に使用されていない。従って、現在我々が臨床的に用いることができる防護剤は、骨髄障害に対しての薬剤が主である。

放射線防護剤研究の歴史

放射線防護剤の研究は、1949 年の PATT らによるシステインによるマウスの放射線防護効果の発見¹⁾、1951 年の BACQ らのシステアミンの防護効果の発見²⁾が端緒である。システインとシステアミンはアミノチオール誘導体で、両者とも $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$ という共通構造を持っている。

この事実からアミノチオール誘導体の放射線防護作用の検討がなされ、種々の化合物が合成された。これらの防護剤を化学的防護剤 (chemical protectors) という (第 1 表)。

これらの化学的防護剤の外に、ある種の細菌あるいはイーストの細胞膜の抽出物 (polysaccharide) による放射線防護作用の研究が開始された。

1953 年 MEFFERD らは、細菌性の発熱物質である Piromen を照射前にマウスに投与すると、マウスの生存

^{*1} 東京大学医学部放射線健康管理学教室; 東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113)

Department of Radiological Health, Faculty of Medicine, The University of Tokyo; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

第1表 放射線障害の予防効果を示すアミノチオール化合物

薬剤名	構 造 式
MEA	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
Cysteine	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2\text{CHCH}_2\text{SH} \end{array}$
Cystamine	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
WR-2721	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SPO}_3\text{H}_2$
WR-151327	$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SPO}_3\text{H}_2$
Glutathione	$\begin{array}{c} \text{CO—NHCH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{HOOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{CO—NHCHCH}_2\text{SH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$

ボールド体の部分は、アミノチオール共通構造式を示す。

率が向上することを報告した³⁾。1957年 SMITH らは、グラム陰性細菌から抽出された内毒素 (endotoxin) である lipopolysaccharide がマウス、ラット、ハムスターの照射後の生存を延長することを報告した⁴⁾。

これらの結果から、細菌やイーストからの抽出物である polysaccharide の放射線防護作用の研究が盛んになった。これら細菌から精製された防護剤を生物学的防護剤 (biological protectors) と言う。

生物学的防護剤のなかには、菌体成分そのものに防護効果のあることが判明して、いくつかの薬剤が実際の臨床に広く使われている。

最近これら2種類の防護剤に加えて、放射線あるいは化学療法剤により障害を受けた骨髄に残存する健常骨髄幹細胞そのものを刺激して、白血球を回復させる薬剤である骨髄幹細胞刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) が開発された。また赤血球の回復には EPO (erythropoietin) も開発され、放射線事故あるいは放射線と抗がん剤との併用療法時の骨髄抑制の防止に臨床的に用いられている。血小板減少症に対する薬剤としては、IL-6 (interleukin-6) が有望視されている⁵⁾。このような薬剤はサイトカイン (cytokine) と呼ばれている。この他に、体内でサイトカインを誘導する作用を有する物質を投与することによって、骨髄障害を防護しようという研究もある。これらの薬剤は生物学的防護剤の一種であり、サイトカイン誘導物質 (cytokine inducer) と称する。

化学的防護剤

1. ラジカルスカベンジャー

電離放射線による生体の障害は、励起や電離により生体内の高分子 (DNA) に放射線のエネルギーが与えられることにより発生する。これらの過程は2つに分けて考

えられている。放射線のエネルギーが直接ターゲットの DNA に与えられる直接作用と、ターゲットの周囲に存在する低分子化合物 (最も多量に存在するものは水である) にエネルギーが付与されることにより、種々の非常に反応性に富む分子フリーラジカルが生成され、生成されたラジカルが DNA を攻撃する間接作用である。生成されるラジカルは hydroxide radical ($\text{OH}\cdot$), hydrated electron [$e\text{-(aq)}$], hydrogen radical ($\text{H}\cdot$) である。このうち hydroxide radical と hydrated electron は最も多量に生成され、hydroxide radical が最も大きなダメージを与える⁶⁾。

2. アミノチオール誘導体

化学的防護剤は、これらのフリーラジカルがターゲットに障害を与える前に、フリーラジカルスカベンジャーとして酸素と競合しながら、これらのフリーラジカルを掃除 (scavenging) することにより防護作用を示す。そのため化学的防護剤の作用は、被曝前に投与されることにより最大の効果を表す⁶⁾。つまり、放射線により生じたフリーラジカルが DNA を攻撃する前に、ターゲットである DNA の極く近傍に大量のフリーラジカルスカベンジャーが存在していることが不可欠である。

これら化合物の共通の構造式は $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ (MEA) に代表される (第1表)。

(1) システイン, Cysteine : 本剤は典型的なアミノチオールで、マウスに照射前 1,200 mg/kg を静脈注射すると、dose reduction factor (DRF) が 1.7 と言う驚異的な効果を示した⁶⁾。

(2) MEA とシスタミン, Cystamine : システインの脱炭酸型が β -mercaptoethylamine (MEA) であり、MEA のジサルファイド型がシスタミンである。MEA は 150 mg/kg を静脈注射で、1,200 mg/kg のシステイン投与

第2表 日本薬局方収載の放射線防護剤 (1)

	薬 剤 名	適応 (放射線に関するもの)	用 法 ^{*1}	副作用 ^{*1}
SH 基	glutathione グルタチオン	造血障害、宿酔 皮膚・粘膜障害	(注)100~200 mg/1回/1 筋, 静注	稀にショック 発疹, 悪心, 嘔吐
	L-cysteine L-システイン	白血球減少	(内)160 mg/3X/日	悪心, 下痢, 口渇
細胞賦活剤	inosine イノシン	白血球減少	(内)1,200~1,800 mg/3X/日 (注)100~400 mg/1回 静注	高尿酸血症, 痛風 食欲不振, 嘔吐
	cytochrome C チトクロム C	白血球減少	(内)30 mg/3X/日 (注)15~60 mg/1回 筋, 静注	顔面浮腫, 発疹 嘔気, 下痢
細胞呼吸賦活剤	幼牛血液抽出物	放射線潰瘍	(注)2~4 ml/日 筋, 静注 (軟膏)1~2回塗布	ショック, 悪心 嘔吐, 蕁麻疹
	メシル酸 ^{*2}	白血球減少	(内)150~300 mg/3X/日	発疹, 胃部不快感, 下痢
血管強化止血剤	adenine アデニン	白血球減少	(内)20~60 mg/3X/日 (注)10~120 mg/3X/日 筋, 静注	高尿酸血症, 痛風, 尿 路結石, 急性腎不全
	cepharanthin セファランチン	白血球減少	(内)3~6 mg/3X/日 (注)5~10 mg/1回 静注	頭痛, 悪心, 発疹

^{*1} 用法, 副作用は各薬剤の添付資料を参考にすること。本表には, 簡単にしか記載していない。

^{*2} メシル酸: adrenochrome monoamine guanidine mesilate, メシル酸アドレノクロム・モノアミン・グアニジン。

と同等の防護効果を示す。シスタミンは経口投与されると, MEA より高い効果を示す⁶⁾。

(3) WR-2721: 本剤は MEA の誘導体であり, 我が国でも臨床試験が始まっている。WR-2721 のほかに WR-3689, WR-151327 等も合成されて, 今後の臨床応用が期待されている。

本剤は米国の Water Reed 陸軍医学研究所において膨大な数の化合物として合成されたものの一つで, システインの副作用である吐き気, 嘔吐を減少させるために作られたものである。副作用の原因である SH 基に phosphate 基をつけることにより副作用が軽減され, 効果は増加した。

照射前に投与することにより骨髓, 免疫系, 皮膚, 消化管, 肺, 肝臓等が防護される。宇宙飛行士の宇宙線被

曝の防護剤や核戦争時に爆発地点に投入される兵隊への防護剤として考えられている⁶⁾。

(4) グルタチオン, Glutathion: 本剤は生体内に最も多く存在するアミノチオールで, 放射線により生体内に生じたフリーラジカルと反応することにより, 防護作用を発現する。臨床的には防護剤としてよりも肝臓の庇護剤として用いられている⁶⁾。

骨髓幹細胞刺激因子

1. 骨髓幹細胞刺激因子とは

白血球や赤血球が骨髓幹細胞から分化する際には, その分化の筋道に各種の液性刺激因子 (サイトカイン) が関与している。

多能性幹細胞から好中球への分化には, インターロイキン (IL-1, IL-3, IL-6) が先ず関与し, ついで, GM-

第3表 日本薬局方収載の放射線防護剤 (2)

薬 剤 名		適応（放射線に関するもの）	用 法	副 作 用
サイトカイン	G-CSF	好中球減少 （がん化学療法時）	（注）50 μ g/mm/ 1 回/日 皮下注	発疹，悪心，嘔吐
	M-CSF	顆粒球減少 （がん化学療法時）	（注）800 万単位/ 1 回/ 1 日 点滴静注	発熱，悪心，嘔吐
	erythropoietin	赤血球減少 （腎性貧血時）	（注）3,000 国際単位/ 1 回 週 3 回，静注	血圧上昇，皮疹
サイトカイン 誘導物質	OK-432 （溶血性連鎖球菌）	白血球減少* ³ （がん免疫療法剤）	（注）0.2～0.5 KE/ 1 回，漸増 皮下，皮内，筋注	ショック，発疹，発熱 局所疼痛
	ancer （結核菌）	白血球減少 （がん放射線療法）	（注）1 ml/ 1 回/ 1 日 週 2 回皮下注	発疹，悪心，嘔吐
	romurtide （結核菌）	白血球減少 （がん放射線療法）	（注）200 μ g/ 1 回/ 1 日 10日間連続皮下注	発疹，発熱，悪心 注射部疼痛

*³ OK-432 には, 放射線による白血球減少の防護作用があるが, 保健薬価には収載されていない。

CSF, G-CSF が関与していると考えられている。血小板への分化には, IL-3, Meg-CSF, EPO 等が関与し, 赤血球への分化には EPO の関与が大であると考えられている⁷⁾。

これらのサイトカインのうち, GM-CSF, G-CSF, EPO 等が放射線や抗癌剤による骨髄障害の治療に臨床応用されている (第2表, 第3表) (脚注)。

2. 骨髄幹細胞刺激因子による治療

骨髄幹細胞刺激因子には G-CSF (granulocyte CSF), GM-CSF (granulocyte-macrophage CSF), M-CSF (macrophage CSF) と IL-3 (interleukin 3, multi-CSF) が含まれる。

G-CSF の直接作用としては (脚注), (1)成熟好中球の機能亢進, (2)骨髄プールからの放出促進, (3)骨髄球系前駆細胞の増殖促進, (4)成熟好中球への増殖と分化の誘導

などが報告されている⁸⁾。

臨床的には, 癌の放射線療法, 化学療法による白血球減少に対し広く用いられており⁹⁾, 白血病の同種骨髄移植や後天性免疫不全症候群 (AIDS) の白血球減少に対しても G-CSF 投与が試みられ効果を挙げている¹⁰⁾。

また, ゴイアニアやサンサルバドルの被曝事故の際の骨髄障害に対して, GM-CSF が臨床応用されて効果をあげた。

エリスロポエチン (erythropoietin, EPO) は, 骨髄中に存在する赤血球の前駆細胞の分化と増殖を促す造血因子である。最近の遺伝子工学の進歩により, 遺伝子組み替え人エリスロポエチンの大量生産が可能になり, 腎性の貧血に劇的な効果のあることが証明され, 長期血液透析患者の貧血に対して用いられている¹¹⁾。

血小板の前駆細胞である巨核球前駆細胞の調節因子である IL-3, CFU-Meg (colony forming unit-Megakaryocyte), Thrombopoietin の存在は確認されているが, 臨床応用は今だしの感が深い。

最近, 中性子線被曝後のヒトの血小板減少が, rhIL-6 の投与により回復するという報告がある⁵⁾。

生物学的防護剤

生物学的防護剤は, そのほとんど全てが癌の免疫療法剤として期待されているものである。作用機序は骨髄の幹細胞に直接, 間接に作用して防護作用あるいは回復作用を示すと考えられている。Glucan, Interleukin series,

骨髄からの血球の分化成熟

赤血球, 白血球, 血小板が骨髄の造血幹細胞から分化する際には, 多くの液性因子が作用する。これらの液性因子にはインターロイキン (interleukin: IL), 幹細胞刺激因子 (コロニー刺激因子, colony stimulating factor: CSF) があり, 複雑に作用し合っている。好中球への分化に作用する因子は G-CSF, 好中球とマクロファージへの分化に作用する因子は GM-CSF, マクロファージへの分化のより成熟過程に作用する因子は M-CSF である。赤血球への分化過程に作用する因子はエリスロポエチン (erythropoietin: EPO) である。血小板の分化過程には Meg-CSF と thrombopoietin が作用している。

OK-432, BCG, インターフェロン, PSK, 丸山ワクチン等が知られている (第2表)。

(1) Glucan: 本剤は酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の細胞膜から抽出された Polysaccharide であり, 免疫賦活作用とともに造血組織をも賦活する⁶⁾。

(2) Interleukin 1 (IL-1): IL-1 は, 致死線量被曝マウスの生存を被曝前投与により延長し, 骨髓幹細胞の回復を促進する¹²⁾。また被曝前投与の IL-1 は, マウスの小腸の crypt cells を防護する¹³⁾。

(3) OK-432 (Picibanil): 本剤は溶血性連鎖球菌のペニシリン処置製剤で, 癌の免疫療法剤として広く用いられている。本剤は以前より, 骨髓造血組織を刺激することによる白血球増多症が副作用として知られていた。

筆者は, OK-432 の副作用である白血球増多作用を小児の髄芽細胞腫や松果体腫の放射線治療における白血球, 血小板減少に対する防護剤として使用を試みた。その結果, 放射線による白血球減少と血小板減少が軽減され, 治療成績が向上した¹⁴⁾。マウスにおける *in vivo* の実験でも, OK-432 は照射前あるいは照射後投与でも防護作用を有することが判明した¹⁵⁾。

(4) 人型結核菌青山B株の抽出物 (丸山ワクチン, 商品名 Ancer): 丸山ワクチンとしてがんの免疫療法に使用されてきたが, CSF やIL-3 などの造血因子の産生促進作用を介して, 放射線による骨髓障害に効果があることが証明され, 放射線防護剤として発売された¹⁶⁾。

(5) 結核菌細胞壁の抽出物 (Romurtide, 商品名 Nopia): 免疫増強作用を有する結核菌の細胞壁成分のうち, 最小構造単位であるムラミジペプチドの合成誘導体であるロムルチドに, CSF を含むサイトカインのインデュースーとしての作用が認められた。本剤は, マクロファージに作用して CSF の産生を促進する。放射線による白血球減少に効果があることが認められた¹⁷⁾。

現在臨床的に使用されているその他の薬剤

現在日本薬局方に収載されている放射線防護剤には, アミノチオール誘導体, サイトカイン, サイトカイン誘導物質の他に, 第2表, 第3表のような薬剤がある。

しかし, 放射線や抗癌剤による骨髓障害による白血球減少には, G-CSF, GM-CSF が開発されてからは, 応用される機会が減少している。これらの薬剤にとっては, 残念ではあるが, 白血球増加作用では現在のところ CSF に勝るものがないからである。

そのなかでも, タマサキツヅラフジから抽出されたアルカロイドであるセファランチンは, 細胞膜の安定作用を持ち, 抗癌剤の血管外への漏出による組織壊死, 蝮による咬傷などに効果が認められることから, 放射線熱傷

や放射線による脱毛の治療に効果があるという研究もなされている¹⁸⁾。

放射線事故での応用例

1. ゴイアニア事故

1987年9月13日ブラジル国ゴイアニア市において, 病院の移転のために廃棄された医療用放射線源 (^{137}Cs : 50.9 TBq) が盗難にあい, 二重のステンレスの格納容器が破壊され, ^{137}Cs により当事者とその家族, 友人や一般住民 249 人が外部被曝および内部被曝を受け, 土地や家屋などの広範囲な深刻な汚染を引き起こし, 129 人が医療を必要とし, 20 人が入院し (6 名がゴイアニアの病院, 14 人がリオデジャネイロの病院), うち 4 人が死亡した。

患者への問診, 血液像の経時的変化, 染色体分析等により, 患者の全身被曝線量は 1~7 Gy と推定された。

被曝患者は, 隔離され, 感染を予防するため全て調理された食事が供され, 必要に応じて抗生剤, 抗菌剤, 抗ウイルス剤等の投与を受けた。

リオデジャネイロの病院に入院した 14 名の患者のうち 8 名の患者に, GM-CSF 治療が試みられた。4~6 Gy 被曝と推定された 4 名の患者は, 出血, 感染等を併発し死亡した。GM-CSF 治療で生存した 4 名の患者の被曝線量は 2.4~4.4 Gy と推定された。より高線量被曝の 2 名の患者 (6.2 Gy と 7.1 Gy と推定) は, GM-CSF 治療を受けずに生存した。

本事故は, ^{137}Cs による汚染事故としては, 最大のものである。個人の最大内部被曝線量は, 0.25 Gy/日と計算された。

46 人の ^{137}Cs 内部汚染患者の治療には, プルッシアン・ブルーが投与され効果をあげた。一日投与量は 1~10 g で, 3 分割の内服投与で行われた¹⁹⁾。

2. サンサルバドルの事故

1989年2月5日エルサルバドルの首都サンサルバドルにおいて, 医療器具滅菌用照射装置 (^{60}Co 線源; 660 TBq) の故障により, 3 名の作業者が外部被曝を受けたが, 事故が気づかれぬまま照射装置の運転が続けられ, さらに 4 名が被曝し, うち 1 名が死亡した。

被曝者はいずれも個人線量計を装着していなかったため, 血液検査, 染色体分析等により被曝線量評価が行われた。評価はメキシコシティのアンヘレス・デル・ペデルガル病院と米国の REAC/TS (The Radiation Emergency Assistance Center/Training Site) で独立に行われた。最初に被曝した 3 人の推定被曝線量は下記の通りであり, 両施設での線量評価は大変よく一致した。括弧内の数値は REAC/TS の推定線量である。

患者Aの被曝線量は 8.19 Gy (7.97Gy), 患者Bでは 3.58 Gy (3.77 Gy), 患者Cでは 2.96 Gy (2.92 Gy) であった。

患者は隔離され, GVH 病の予防のために 20 Gy 照射された血液の輸血を受けた。感染予防のための抗生剤, 抗菌剤等の投与を受けた。

骨髄障害の治療として, GM-CSF の投与が選択された。体表面積当たり $240 \mu\text{g}/\text{m}^2$ の GM-CSF が投与され, 全好中球数が $1,500/\mu\text{l}$ に回復するまで投与は続けられた。好中球数の回復までにかかった日数は, 患者Aでは 20 日, 患者Bでは 10 日, 患者Cでは 9 日であった²⁰⁾。

おわりに

放射線防護剤は, その作用機序から(1)ラジカルスカベンジャー, (2) CSF, EPO を中心とするサイトカイン, (3) CSF, インターロイキン等を誘導するサイトカインインデューサー, (4) その他の4つに分類できる。

現在では放射線による白血球減少症の治療の主役は CSF であり, その効果は臨床的にも確認されている。しかし CSF のみの長期投与では, 最終的に血小板の回復が治療の鍵となる。Thrombopoietin の臨床応用が現在では未だ不可能であるので, 各種のインターロイキンや CSF を誘導する Cytokine inducer である OK-432 や Ancer, Nopia 等と CSF の併用療法が試みられるべきであろう。

参考文献

- 1) H.M. PATT, E.B. TYREE, R.L. STRAUBE and D.E. SMITH; Cysteine protection against X-irradiation, *Science*, **110**, 213 (1949).
- 2) Z.M. BACQ, A. HERVE, J. LECOMTE, P. FISCHER and J. BLAVIER; Protection contre le rayonnement X par la β -mercaptoethyl-amine, *Arch. Int. Physiol.*, **59**, 442 (1951).
- 3) R.B. MEFFERD, Jr., D.T. HENKEK and J.B. LOEFER; Effect of Piromen on survival in irradiated mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **83**, 54 (1953).
- 4) W.W. SMITH, I.M. ALDERMAN and R.E. GILLESPIE; Increased survival of irradiated animals treated with bacterial endotoxins, *Am. J. Physiol.*, **191**, 124 (1957).
- 5) F. HERODIN, J.C. MESTRIES, D. JANODET, S. MARTIN, J. MATHIEU, M.P. GASCON, M.O. PERNIN, A. YTHIER; Recombinant glycosylated human interleukin-6 accelerates peripheral blood platelet count recovery in radiation-induced bone marrow depression in baboons, *Blood*, **80**, 688 (1992).

- 6) L. GIAMBARRESI and A.J. JACOBS; Radioprotectants, *In* "Military Biology," pp. 265-301 (1987), Academic Press, London.
- 7) 浦部晶夫; 血液疾患とサイトカイン, "サイトカイン" (宮坂信之編集), pp. 30-37 (1992), メジカルビュー社, 東京.
- 8) 北川誠一; G-CSF の作用機序, 顆粒球コロニー刺激因子 (高久文磨編), pp. 13-26 (1990), 医薬ジャーナル社, 東京, 大阪.
- 9) K. SAKATA, Y. AOKI, N. MUTA, A. TERAHARA, K. KARASAWA, Y. ONOGI, K. NAKAGAWA, K. HASEGAWA, Y. SASAKI and A. AKANUMA; Effect of human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by radiotherapy and chemotherapy, *Oncology*, **50**, 238 (1993).
- 10) 木村 哲; 後天性免疫不全症候群及び AIDS 関連症候群, "顆粒球コロニー刺激因子" (高久文磨編), pp. 118-131 (1990), 医薬ジャーナル社, 東京, 大阪.
- 11) 左中 孜, 高橋正知, 大図弘之, 川口 洋, 若井幸子, 窪田研二, 佐藤孝子, 高橋和雄, 江良和雄, 石川淑郎, 溝口秀昭, 杉野信博; 長期血液透析患者における Recombinant human erythropoietin の効果について, 腎と透析, **26**, 273 (1989).
- 12) R. NETA, S. DOUCHES and J.J. OPPENHEIM; Interleukin 1 is a radioprotector, *J. Immunol.*, **136**, 2483 (1986).
- 13) S. WU and T. MIYAMOTO; Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 α , *Radiat. Res.*, **123**, 112 (1990).
- 14) 青木芳朗; Medulloblastoma の放射線と OK-432 による併用療法—OK-432 の骨髄抑制緩和作用を利用して—, 日本癌治療学会誌, **21**, 1376 (1986).
- 15) 青木芳朗; OK-432 の放射線による骨髄抑制に対する防護作用—全身照射マウスによる検討—, 日本医学放射線学会誌, **46**, 1324 (1986).
- 16) 橋本省三, 柳沢 融, 望月幸夫, 大川智彦, 網野三郎, 堀内淳一, 鎌田力三郎, 母里知之, 田中敬正, 竹川佳宏, 大竹 久; 放射線治療における白血球減少症に対する Z-100 (Ancer) 臨床成績, 臨床放射線, **35**, 709 (1990).
- 17) R. NAKAJIMA, Y. ISHIDA, F. YAMAGUCHI, T. OTANI, Y. ONO, M. NOMURA, T. UNE and Y. OSADA; Beneficial effect of mucostasin on experimental leukopenia induced by cyclophosphamide or irradiation in mice, *Arznei-mittel-Forschung Drug Res.*, **38**, 986 (1988).
- 18) 青木芳朗; in preparation.
- 19) The Radiological Accident in Goiania, IAEA report (1988).
- 20) The radiological accident in San Salvador, IAEA report (1990).