



Title	Perfluorochemical emulsionの投与時期と放射線増感効果
Author(s)	伊藤, 要子; 綾川, 良雄; 宮田, 伸樹
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(8), p. 1032-1039
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15214
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Perfluorochemical emulsion の投与時期と放射線増感効果

愛知医科大学放射線医学教室

伊藤 要子 綾川 良雄 宮田 伸樹

（昭和62年12月17日受付）

（昭和63年1月21日最終原稿受付）

Effects of Perfluorochemical Emulsion on the Timing of Administration and Irradiation in Tumor Bearing Mice

Youko Hishikawa-Itoh, Yoshio Ayakawa and Nobuki Miyata

Department of Radiology, Aichi Medical University

Research Code No. : 407

Key Words : Fluosol-DA saline 20% (FDAS),
Perfluorochemical emulsion, Radiosensitization,
Injection timing, Oxygen

Perfluorochemical content was examined periodically, in blood, tumor and some organs using gas chromatography, after Fluosol-DA saline 20% (FDAS) was injected into LLC bearing mice. The blood half-life of FDAS in LLC bearing mice was 3.76 hrs (5 ml/kg injection) or 6.15 hrs (20 ml/kg injection) respectively, and FDAS almost disappeared from the blood after about 2 days (5 ml/kg) and 3 days (20 ml/kg) of FDAS-injection. Most of FDAS was accumulated into spleen and the liver. FDAS accumulation into the tumor tissue was 1~6% of injected-FDAS dose and the peak of FDAS accumulation was 1~3 days after injection.

The timing of FDAS-injection and irradiation in tumor bearing mice determined according to the results above (half-life and accumulation of FDAS in tumor). FDAS (5, 10, 20 ml/kg) was injected to LLC-bearing mice on 3, 2, 1 and 0 day before irradiation and they were irradiated 15 Gray under oxygen-breathing, respectively. FDAS-injected groups before irradiation (3, 2, 1 day before, respectively) showed a tendency of tumor growth delay, but didn't show significant difference as compared with oxygen-breathing group without FDAS, because they had not enough effective FDAS content in the blood. Although the FDAS-injected groups just before irradiation significantly showed the delay of tumor growth.

These results demonstrate that oxygen and FDAS existing in the blood injected just before irradiation effectively delay tumor growth in which the lowest effective dose is 5 ml/kg. In the case of clinical application of FDAS, FDAS may be most effective, when administrated just before irradiation in every fractionated irradiation.

緒 言

X線, γ 線などの低LET放射線治療では酸素効果¹⁾は重要な要因であり、細胞の有する酸素分圧がその細胞の放射線感受性を大きく左右する。そして、無酸素状態の細胞は酸素状態にある細胞

に比し放射線感受性は約1/3と低い^{1,2)}。

一方、Perfluorochemical (PFC) emulsionは高い酸素運搬能³⁾を有し、その能力は酸素分圧に比例して増加することから、当初代用血液⁴⁾として研究された。我々はこのPFC emulsionの特性

を利用し放射線抵抗性の低酸素細胞の酸素分圧を増加し、放射線感受性を高める方法を考案し、既に担癌動物で良い結果を得て、報告した^{5)~8)}。更に、Teicher 等⁹⁾¹⁰⁾、Song 等¹¹⁾及びRockwell¹²⁾によても PFC の放射線増感効果が報告され、現在では臨床試験が実施されつつある¹³⁾。

これらの報告の多くは一回照射実験^{5)~12)}であり、PFC の投与時期はその優れた酸素運搬作用を考慮して、照射直前投与が一般的に用いられている。しかし、PFC emulsion の臨床応用を考慮すると、分割照射における最も有効な PFC emulsion の投与時期及び投与量を検討する必要がある。

また、PFC が腫瘍内 macrophage に取り込まれ比較的長期間腫瘍内に残留することを我々は既に報告^{13)~17)}している。しかし、血中 PFC のみが放射線増感に有効であるのか、あるいは腫瘍内に集積している PFC も放射線増感効果に有効か否かについてはまだ検討されていない。よって、担癌動物における PFC の血中濃度推移及び、腫瘍をはじめとする各臓器の PFC の集積をガスクロマトグラフィーで測定し、各濃度による放射線増感効果を調べた。そしてその結果から、照射と PFC 投与時期による増感効果を検討し、最大の PFC 効果が得られる条件を検討した。

実験材料及び実験方法

1. 担癌マウスの作成

BDF₁ 雌 8 週齢マウスの右下腿へ Lewis lung carcinoma (LLC) 10⁵cell を移植し 5 日後 (116.2 ± 9.6mm³) のマウスを実験に使用した。

2. Perfluorochemical (PFC) emulsion の調整

使用した PFC は Perfluorodecalin と Perfluorotripropylamine を含む Fluosol-DA の基幹乳剤を 4% 食塩液で希釈し、20% PFC 濃度に調整した Fluosol-DA Saline 20% (以下これを FDAS と記す) を使用した。

3. ガスクロマトグラフィーによる血液及び組織中の FDAS の定量法¹⁸⁾

LLC 移植 5 日後のマウスに FDAS 5, 20ml/kg を各々尾静脈より投与し、投与後 0.5, 1, 3, 6, 24, 48, 72 時間後に心穿刺により採血し、肝、脾、肺、腎、心臓を摘出した。各測定とも 3 匹のマウ

スを使用した。血液 0.5ml にエタノール 2ml を加えよく混和後、内部標準物質を含む 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroethane 3ml と蒸留水 4.5ml を加え氷中にて冷却後よく攪拌する。そして、3,000rpm 10 分間遠心後上清を捨てる。下層は 7ml の蒸留水で洗浄後、再度遠心して下層の 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroethane 層をガスクロマトグラフィーの検体とした。内部標準物質には、 α -, α -, α -trifluorotoluene を用い 0.1% の 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroethane を予め調整した。腫瘍及び各組織の場合は、各組織を湿重量で約 0.5g ばかり、2ml の生食を加えホモジエネートした後、エタノール 3ml を加えよく攪拌後血液と同様の処理を行なった。ガスクロマトグラフィーは、水素炎イオン検出器付きガスクロマトグラフィー (GC-9A, 島津) を用い、20%Silicone OV17/Chromosorb W-AW を充填した 3m のガラスカラムにて分析した。分析条件はカラム温度 90°C, 検出機温度 180°C, 窒素流量 25ml に設定し、注入量は 1.0μl とした。

4. FDAS 投与及び放射線照射方法

FDAS 投与は照射 3 日前、照射 2 日前、照射 1 日前及び照射直前の 4 群に分けて投与し、投与量は各群 5, 10, 20ml/kg の 3 種類とし各々尾静脈より投与した (Fig. 1)。これら FDAS 投与群と、FDAS は投与せず Carbogen (95%O₂ + 5%CO₂) の吸入と照射を行なう酸素群では、⁶⁰Co γ 線照

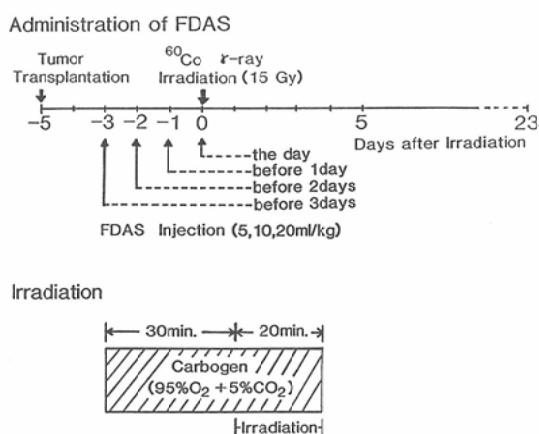


Fig. 1 Method of radiosensitization effect of FDAS.

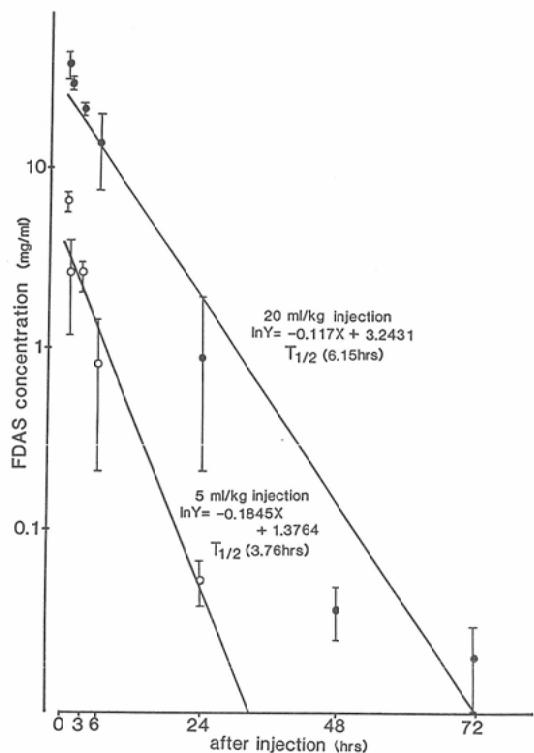


Fig. 2 Blood FDAS concentration in LLC bearing mice.

射30分前から Carbogen の吸入を開始し照射中も継続した。その他、照射のみを行なう照射群、無処置の対照群と合計15群を設定し、1群9匹のマウスを使用した。

放射線照射は、 ^{60}CO 遠隔照射装置にて15Gy を腫瘍を移植した右下腿部のみに局所照射した。照射条件は、SSD ; 80cm, Out put ; 0.49Gy/min. (腫瘍中心部の Dose rate ; 0.557Gy/min.) である。照射後1～3日毎に腫瘍の大きさ(長径; amm, 短径; bmm, 厚さ; cmm)をノギスで測定し、腫瘍容積 $V(\text{mm}^3) = a \times b \times c \times \frac{\pi}{6}$ として算出した。

放射線増感の効果については、全群について腫瘍容積が500mm³に達するまでの日数を求め、それらの値から対照群の値を差し引き、増殖の遅れ(Tumor growth delay)として表示した。

実験結果

1. LLC 移植マウスの血中 FDAS 濃度推移

LLC 移植5日後のマウスに FDAS を 5, 20ml/kg 投与した時の FDAS の血中濃度推移を Fig. 2 に示した。得られた直線から求めた血中半減期は 20ml/kg 投与で 6.15 時間であり、投与 3 日後には殆ど血中から消失した。5ml/kg 投与では血中半減期は 3.76 時間であり、2 日後には消失した。

2. 腫瘍及び各臓器中の FDAS 含量の推移

血液と同様にして腫瘍及び肝、脾、肺、腎、心への FDAS の取り込み経過を Fig. 3 に示した。FDAS は脾、肝の網内系に最も多く取り込まれ、ピークは 5ml/kg 投与では 1～6 時間後で、肝では 4～6 mg/g、脾では 7～9 mg/g であり、20 ml/kg 投与では 6～24 時間後で肝では 20～22 mg/g、脾では 45～50 mg/g であった。腎、心からは速やかに排出され、肺と腫瘍とは両者の中間値を示した。腫瘍での FDAS の集積ピークは 5ml/kg 投与で 3～6 時間後に約 1mg/g、20ml/kg 投与で 24 時間後に約 10mg/g であり、肝・脾よりピークが少し遅れていた。

これを、投与した FDAS 量に対する各臓器での集積の割合で Fig. 4 に示した。5ml/kg 投与では肝で 20～30%、脾で 5～9%、腫瘍で約 1% が集積した。20ml/kg 投与では肝で 20～35%、脾で 10～19%、腫瘍で 3～6% が集積した。肝・脾では 5ml/kg 投与で 48 時間後から、20ml/kg 投与で 72 時間後から減少を示すが、腫瘍では 72 時間後までは顕著な変化は認められなかった。

3. FDAS 投与の時期と放射線増感効果

2 の実験結果より投与 1, 2, 3 日後に腫瘍内に相当量(投与量の 1～6%) の FDAS が集積することが明らかとなった。また、Fig. 2 の結果より、5ml/kg 投与では 2 日後に、20ml/kg 投与では 3 日後に血中 FDAS が殆ど消失することが明らかとなった。そこで、血中では殆ど FDAS が消失し腫瘍内にはほぼ最大に集積するよう、照射 3, 2, 1 日前の各々に FDAS を LLC 移植マウスに投与し、cargogen 吸入下で照射した。また、従来の投与法である照射当日の照射直前 FDAS 投与群についても検討した。そしてこれらの FDAS 投

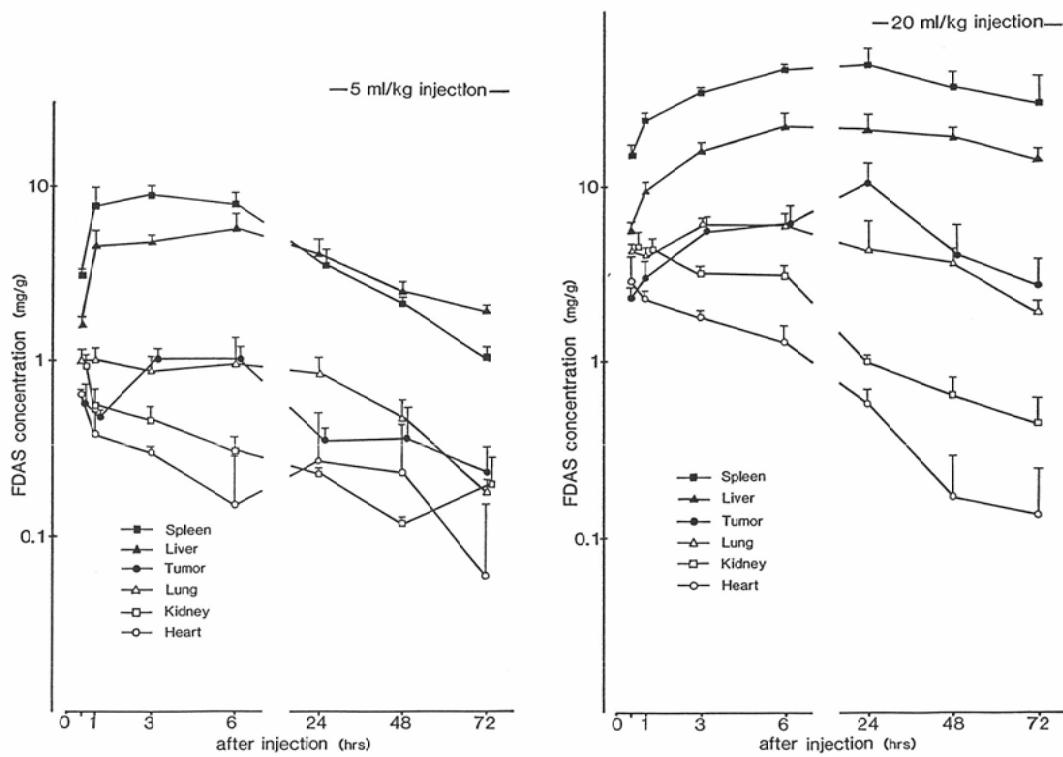


Fig. 3 FDAS content of tissues in LLC bearing mice.

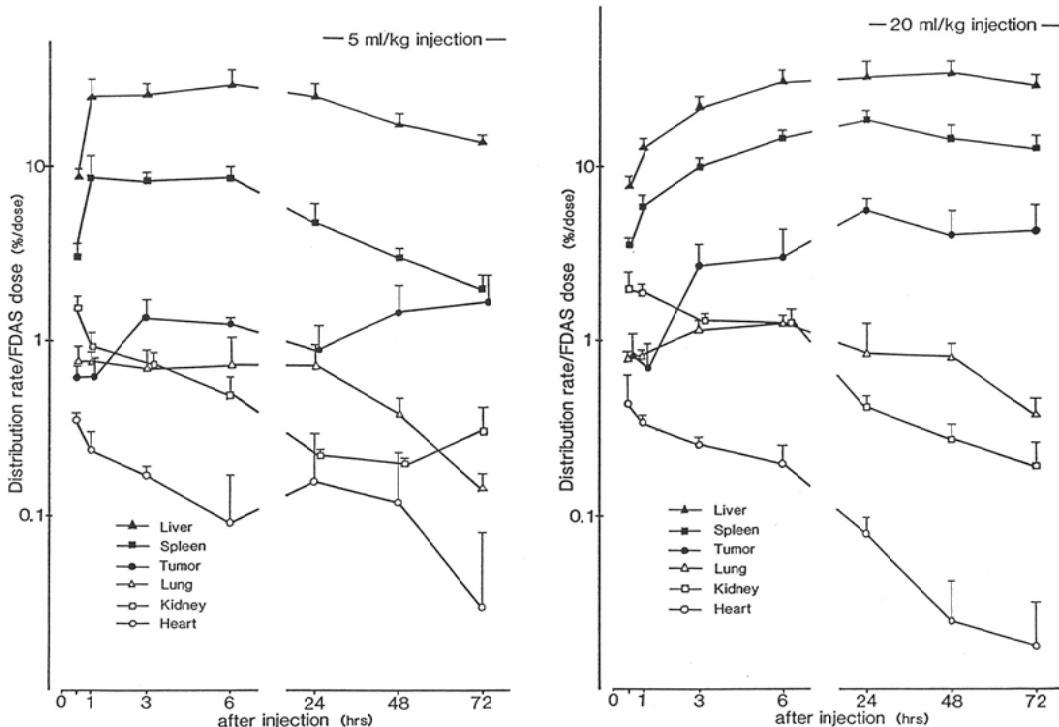


Fig. 4 Relative FDAS content of tissues in LLC bearing mice (% of dose).

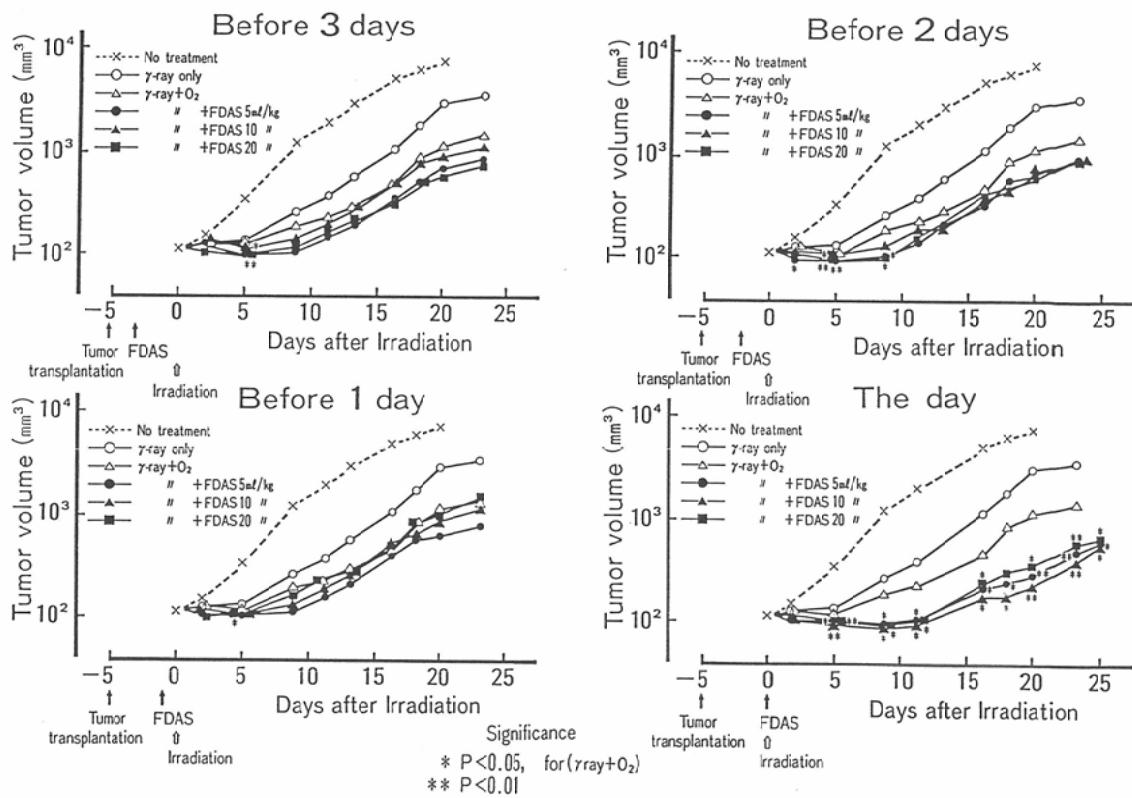


Fig. 5 Effects of FDAS on the tumor growth in mice.

与各群は、FDASは投与せず carbogen 吸入下照射の酸素群と比較した。

Fig. 5に示された如く、照射3, 2, 1日前に各々FDASを投与した群では腫瘍の増殖遅延傾向は認められるものの、酸素群に対し有意に腫瘍容積の縮小が認められたのは、照射3日前投与群の照射5日後及び照射2日前投与群の照射2, 5, 9日後のみで、照射当日投与群に比し明らかに増感効果は劣っている。照射当日投与群は各FDAS投与量(5, 10, 20ml/kg)とも酸素群に比し有意に増殖遅延を示した。

Fig. 5の増殖曲線における直線部分、即ち無処置の対照群では0~16日後、照射群及び酸素群では5~23日後、FDAS投与の各群では9~26日後の腫瘍の増殖から全群の回帰直線を求めた。この直線から全群について腫瘍容積が 500mm^3 に達するまでの日数を求め、対照群の値を差し引いてTumor growth delayを求めた。Fig. 6に示され

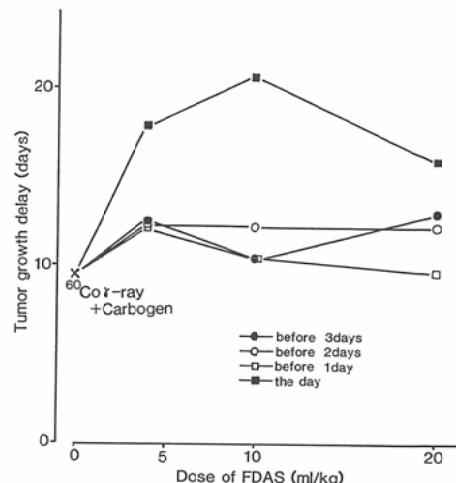


Fig. 6 Tumor growth delay of LLC bearing mice by injection of various dose of FDAS.
FDAS (5, 10, 20ml/kg) was injected to LLC bearing mice on 3, 2, 1 and 0 day before irradiation, respectively.

た如く、照射 3, 2, 1 日前投与の各群では各投与量とも FDAS を投与しない酸素群に対し Tumor growth delay は 0 ~ 3 日と有意差は認められなかつた。これに対して、照射当日投与群は 5, 10, 20ml/kg の各投与量とも酸素群に対して有意に 6 ~ 11 日の growth delay が認められた。しかし、各投与量間の growth delay には有意差は認められなかつた。

考 察

PFC emulsion の放射線増感剤としての主作用は、直径 0.2 μm 以下（平均粒子形 0.13 μm）の微粒子の PFC emulsion が赤血球では到達不可能な腫瘍内の低酸素細胞領域にまで酸素を供給し酸素分圧を増加させ、放射線感受性を高めることにある。このことについては、頃末ら¹⁹⁾²⁰⁾及び長谷川ら²¹⁾が酸素電極を用いて PFC emulsion が腫瘍内の低酸素領域の酸素分圧を carbogen のみより有意に増加させることから実証した。

また、投与された PFC emulsion は呼気中へ排出されるとともに血流から順次各組織に取り込まれる⁸⁾¹⁶⁾²²⁾。このうち、腫瘍内の取り込みについては、腫瘍壊死部と筋組織の境界部に存在する macrophage が多く取り込まれることを既に報告した^{7)14)~17)}。しかし、この腫瘍内に取り込まれた FDAS の酸素併用による増感作用については未だ充分な検討がなされていない。腫瘍内の FDAS に増感作用が認められれば分割照射において FDAS の投与量、投与時期及び投与回数に大きな改善となる。

一方、FDAS の血中濃度推移は、5ml/kg 投与で血中半減期が 3.76 時間と短かく既に投与 1 日後には殆ど血中には FDAS は認められない。20ml/kg 投与では血中半減期が 6.17 時間であるから 1 日後には 1/16 に減少し、3 日後には殆ど消失している。よって今回の照射 3, 2, 1 日前にそれぞれ投与した FDAS は照射時には、20ml/kg 投与でのみ 1 日後若干血中に存在するもののその他は血中 FDAS 濃度はほぼ 0 と考えてよい。故に、照射 3, 2, 1 日前投与群において照射当日では血中に存在する FDAS による増感作用は殆ど無視できる。しかし、腫瘍内には照射当日には 1 ~ 6 % と比較

的多くの FDAS が集積している。今回の実験においては照射直前に投与した FDAS が有意な増感効果を示し、照射 3, 2, 1 日前に投与した FDAS には増殖遅延の傾向は認められるものの有意差を示すものは少なかつた。即ち、血中に存在する FDAS が有効に作用し（照射 3, 2, 1 日前投与群では血中に有効量の FDAS が存在しないので有効な増感作用を示さない）、腫瘍内に集積している FDAS には有意な増感作用はないものと思われた。また、我々が既に行なった LLC マウスでの 5 回の分割照射実験（3Gy × 5)⁸⁾において FDAS 20ml/kg を照射初日に一括投与した群と、5 回の分割照射のつど照射前に分割投与（4ml/kg × 5）した群とを比較すると、分割投与群のほうが有意（p < 0.05）に増殖遅延を示しており、照射直前投与が有効であることを示している。

しかし、Lusting ら²⁵⁾は BALB/cf C3H tumor No. 3, clone c-3 を脇腹に移植した BALB/c IMR マウスを用いて、照射 3, 2, 1 日前に投与した Fluosol-DA により有意に Tumor doubling time が増加すると報告している。そして、これは Fluosol-DA と酸素とが免疫刺激効果を有するためと述べているが、Lusting 自身はその免疫効果を実証していない。著者らの結果も有意差が認められるものは少なかつたものの、特に照射 3, 2 日前投与群において増殖遅延の傾向にあった。PFC は腫瘍内 macrophage に取り込まれることから免疫系への関与も否定はできない。Lusting らの実験系は我々と異なつてはいるが、免疫刺激効果と酸素運搬能を比較考慮すると、照射前に投与された血中 PFC による放射線増感効果がより重要と思われる。なお、免疫刺激効果については、今後 FDAS と酸素および macrophage の抗腫瘍効果との関連を検討する予定である。

また、今回は各投与時期において FDAS の 3 種類の投与量について検討を行つた。照射 3, 2, 1 日前投与群においては 5, 10, 20ml/kg と投与量を増加させても有意な増感はなかつた。照射直前投与群では、10ml/kg 投与で最大の増殖遅延を示し、20ml/kg 投与ではやや低下と Teicher ら¹⁰⁾の結果と一致するが、5, 10, 20ml/kg 投与群間

での効果には有意差はなかった。FDAS は代用血液及び放射線増感剤としての臨床試験において既に人体投与の経験を有し、急性²⁴⁾・慢性²⁵⁾、毒性をはじめ多くの検査²⁶⁾がなされ、その安全性²⁶⁾が確認されている。また放射線毒性も殆ど無く、酸素負荷により LD₅₀ が若干増加するものの FDAS 投与により毒性が増強されることはない²⁸⁾。
(雄マウス照射群の LD₅₀ ; 7.36Gy, 酸素群 ; 6.20 Gy, FDAS 投与群 ; 6.05Gy)。更にマウス骨髄細胞²⁸⁾、空腸上皮細胞²⁹⁾、精子形成細胞²⁹⁾に対しても影響はなかった。

しかし、注意すべきは大量投与による肝・脾の腫大であり、臨床的には投与量の削減が望ましい。よって投与量に関しては、有意差の得られた最少量である 5ml/kg を照射直前投与するのがもっとも有効と思われる。また 20ml/kg 投与の場合は、6~12 時間後血中 FDAS は血中半減期から 1/2~1/4 量となり再度照射に有効な血中 FDAS が残存しており、1 日 2 回の照射(6~12 時間間隔)も可能と思われる。

以上の結果より、FDAS は照射直前投与が最も有効であることから、臨床応用における分割投与においても最小有効量(5ml/kg)を照射直前に分割投与するのが最適と思われる。

まとめ

優れた酸素運搬能を特徴とする Perfluorochemical emulsion の 1 つである FDAS を用い、LLC 移植マウスの血中半減期、及び腫瘍その他の臓器への FDAS の取り込みを測定し、照射と FDAS 投与時期、投与量を変化させ FDAS の放射線増感効果との関連を検討したところ下記の結果を得た。

1. LLC 移植マウスの血中半減期は 5ml/kg 投与で 3.76 時間、20ml/kg 投与で 6.15 時間であり、5ml/kg 投与では 2 日後、20ml/kg 投与では 3 日後殆ど血中から消失した。

2. FDAS は肝・脾の網内系細胞に多く取り込まれるが、腫瘍内にも投与した FDAS の 1~6% が集積し 1~3 日後最大となった。

3. 照射 3, 2, 1 日前及び照射直前に FDAS (5, 10, 20ml/kg) を投与し carbogen 吸入下で照

射後移植腫瘍の増殖遅延を酸素群と比較したところ、照射直前 FDAS 投与群において各投与量とも有意に増殖遅延が認められた。しかし、腫瘍内には比較的多くの集積が認められるが血中には有効量の FDAS が存在しない照射 3, 2, 1 日前投与群では増殖遅延傾向にあるもの殆ど有意差はなかった。

以上の結果より、照射直前投与による血中 FDAS が有効に腫瘍の増殖を遅延するものと思われた。よって、臨床での分割照射にさいしても最小有効量の FDAS を照射直前分割投与するのが最適と思われた。

本実験に御協力頂いた本学付属病院、望月 博 診療放射線技師をはじめ中央放射線部の方々に感謝いたします。また、FDAS を提供してくださったミドリ十字(株)に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第46回日本医学放射線学会総会及び第46回日本癌学会総会にて発表した。

文献

- Hall, E.J.著、浦野宗保訳：放射線科医のための放射線生物学。p75~87, 1980, 篠原出版
- Gray LH, Conger AD, Ebrt M: The concentration of oxygen dissolved in tissue at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. Brit J Radiol 26: 638~648, 1953
- Clark LC, Gollan F: Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospherical pressure. Science 152: 1755~1756, 1966
- 光野孝雄、大柳治正：人工血液—血液ガス運搬体としての PFC 乳剤ー、医学のあゆみ, 105: 553~561, 1978
- 伊藤要子、宮田伸樹：人工血液による放射線増感、病態生理, 2: 523~572, 1983
- 伊藤要子、綾川良雄、宮田伸樹：人工血液(FOB 20%)による Ehrlich 腫瘍マウスの酸素効果による放射線増感、癌と化学療法, 11: 864~872, 1984
- Itoh YH, Miyata N: A new perfluorochemical, PFOB in radiation oncology—Radiosensitization and tumor imaging—. ICR 3: 1~3, 1984
- 伊藤要子、綾川良雄、宮田伸樹：Perfluorochemical emulsion による担癌マウスの分割照射における放射線増感効果と正常マウスに対する放射線毒性、日本医学会誌, 47: 1588~1595, 1987
- Teicher BA, Rose CM: Perfluorochemical emulsion can increase tumor radiosensitivity. Science 223: 934~936, 1984

- 10) Teicher BA, Rose CM: Oxygen-carrying perfluorochemical emulsion as an adjuvant to radiation therapy in mice. *Cancer Res* 44: 4285—4288, 1984
- 11) Song CW, Zhang WL, Lee I, et al: Increased radiosensitivity of tumors by perfluorochemicals and carbogen. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 11: 1833—1836, 1985
- 12) Rockwell S: Use of a perfluorochemical emulsion to remove oxygenation in a solid tumor. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 11: 97—103, 1985
- 13) Rose C, Lustig R, McIntosh N, et al: A clinical trial of Fluosol-DA 20% in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 12: 1325—1327, 1986
- 14) 伊藤要子, 村田勝人, 綾川良雄, 他: 新しい人工血液 (Perfluorooctylblomide emulsion, FOB) による tumor imaging —Ehrlich 腫瘍マウスに対する X 線撮影による検討—, 癌と化学療法, 11: 2236—2244, 1984
- 15) 伊藤要子, 村田勝人, 宮田伸樹: Perfluorooctylbromide (FOB) emulsion を用いた腫瘍, 肝, 脾の X 線撮影による imaging, 愛知医大誌, 12: 540—552, 1984
- 16) 伊藤要子, 村田勝人, 綾川良雄, 他: Ehrlich 腫瘍マウスにおける Perfluorooctylbromide (PFOB) の体内分布とその濃度推移, 愛知医大誌, 15: 733—742, 1987
- 17) 村田勝人: Perfluorooctylbromide emulsion を用いた腫瘍, 肝, 脾の computed tomography(CT) による imaging, 日癌治誌, 23: 104—113, 1988
- 18) Yamanouchi K, Murashima R, Yokoyama K: Determination of perfluorochemicals in organs and body fluids by gas chromatography. *Chem Pharm Bull* 23: 1363—1367, 1975
- 19) 頃末和良, 谷内 隆, 桑村圭一, 他: 脳腫瘍治療における Perfluorochemicals と放射線併用療法の基礎的検討, *Neurol Med Chir* 24: 227—232, 1984
- 20) 谷内 隆, 頃末和良, 桑村圭一, 他: 脳腫瘍皮下移植モデルの組織内 PO_2 に及ぼす perfluorochemicals の効果, 癌と化学療法, 11: 2207—2211, 1984
- 21) Hasegawa T, Rhee JG, Levitt SH, et al: Increase in tumor PO_2 by perfluorochemicals and carbogen. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 13: 569—574, 1987
- 22) West L, McIntosh N, Gendler S, et al: Effects of intravenously infused Fluosol-DA 20% in rats. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 12: 1319—1323, 1986
- 23) Lustig RA, McIntosh ML: Fluosol-DA in radiation therapy. *Prog Clin Biol Res* 211: 29—38, 1986
- 24) 渡辺正弘, 花田秀一, 結城 隆, 他: Fluosol-DA, 20% の急性毒性試験, 基礎と臨床, 16: 3899—3905, 1982
- 25) 矢野賢一, 渡辺正弘, 花田秀一, 他: Fluosol-DA, 20% の慢性毒性試験, 基礎と臨床, 16: 3934—3946, 1982
- 26) Naito R, Yokoyama K: Perfluorochemical blood substitutes Fluosol-43, Fluosol-DA, 20% and 30% for preclinical studies as a candidate for erythrocyte substitution. The Green Cross Corp. Technical Information, No 5, 1978
- 27) Ohyanagi H, Toshima K, Sekita M, et al: Clinical studies of perfluorochemical whole blood substitutes: Safety of Fluosol-DA (20%) in normal human volunteers. *Clinical Therapeutics* 2: 306—312, 1979
- 28) 伊藤要子, 宮田伸樹, 上田泰生: 全身照射による Fluosol-DA 投与マウスの放射線毒性, 愛知医大誌, 13: 188—194, 1985
- 29) Mason KA, Withers HR, Steckel RJ: Acute effects of perfluorochemical oxygen carrier on normal tissue of mouse. *Radiat Res* 104: 387—394, 1985