The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線治療時の白血球減少症に対するTaurineの回復効果に関する研究
Author(s)	福田, 正; 阿部, 光幸; 武内, 勝美 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1968, 28(7), p. 959-966
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16512
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

放射線治療時の白血球減少症に対する Taurine の回復効果に関する研究

京都大学医学部放射線医学教室（主任　福田正教授）
福田　正　阿部　光幸　武内　勝美　井村　寿男

（昭和43年7月8日受付）

Studies on the Restorative Effect of Taurine on Leukopenia induced by Radiation Therapy

T. Fukuda, M. Abe, K. Takeuchi, T. Imura
Department of Radiology School of Medicine.
Kyoto Universty

This paper concerns the results of a statistically controlled study of the effectiveness of taurines on patients with leukopenia attributable to radiation therapy.

Taurine was given to patients during the radiation therapy beginning on the day when the leukocyte count was depressed below 4000 cells/mm^3. 750 mg of taurine was delivered orally 4 times a day, 30 minutes after every meal and at bed time. (Total amount of taurine is 3000 mg a day.) During the treatment with taurine, radiation therapy was continued with unchanged doses and neither blood transfusion nor administration with drugs which stimulate haematopoiesis was performed in this period of time. At the same time a study has been made of the effect of radiation therapy on the urinary excertion of aminoacids. More intensive study was made with respect to the relationship between leukocyte counts and excreted taurine amount.

By giving 3000 mg of taurine daily the leukocyte counts which were decreased under 4000 cells/mm^3 could be increased again, although irradiation was continued with unchanged doses. The therapeutic effect was proven by statistically analyzing the leukocyte counts. It was also demonstrated that the taurine amount excreted into urine was greater in a group in which leukopenia was prominent as compared with a group in which leukopenia was not pronounced due to radiation therapy.

緒　言

放射線障害の特長は，他の疾患の病変部位が或特定の臓器に限局されるのに対し，生体のあらゆる部分が非特異的に放射線の物理的エネルギーによつて障害を受ける為，それによつて惹き起される生体の生化学的，病理的変化が他の疾患とは比較にならぬ程複雑多岐に亘ると云う点にある．この事が放射線障害の治療を非常に困難なものにしている．これ迄発見された放射線防護剤は総て放射線照射前に，しかも短時間前に投与した時のみ有効で，照射後に与えたのではたとえ直後であつても無効である．この事は，放射線のエネルギーが直接，或は間接に標的に到達して標的を破壊する前段階でこれを処理してしまわなければならない事，いつたん標的が破壊されてしまつてからは，これを修復する事が非常に困難である事を物語つている．

防護物質の研究は放射線の生物学的作用機構を

理解する上に多くの重要な知見を我々に提供したのであるが，これ迄発見された放射線防護物質は実用的な面では余り貢献するところがなかつた．その理由は，これら防護物質は照射直前に投与しないと効果が著しく減じる事[19]，毒性が強い事からである．防護物質の作用機序は種類により差異があるが，総てに共通した特長は，いずれも殆んど中毒量に近いレベルでないと効果が認められない事である．それ故，これを臨床に用いるのは危険を伴なう．更に放射線治療の際，正常組織を保護する為に防護物質を用いる事は，大かれ少なかれ癌細胞をも防護する事になるので疑問がある．これらの事から，放射線治療に伴なう放射線障害に対しては，毒性が少なく，癌細胞に作用せず，投与法が容易であることが望まれる．放射線防護剤は不測の放射線被曝による障害に対しては無効であるから，実用的な面では照射後投与しても有効であるような物質（放射線回復剤）の方が意義がある．従つて，最近では放射線回復剤の研究が盛んに行われるようになり[2)3)4)5)31)32)]，実用にも供せられている[11)28)]．その代表的なものの一つは核酸系の物質である．放射線の生物学的効果は標的の破壊にあり，細胞の標的としては核酸物質が第一にあげられる事から，核酸前駆物質，或は核酸そのものを投与する試みは先ずもつて考えられる事であり，この方面の研究は既に広く行われている[13)25)26)30)31)32)]．核酸物質を事故で被曝したような患者に用いるのは当を得ているが，癌の放射線治療の際の白血球減少に核酸物質を用いるのは理論的に疑問が残る．というのは，一方では放射線により癌の核酸を破壊しながら，他方では担癌体に核酸の素材を提供する事になりかねないからである．我々はこれ迄放射線によつて惹き起される種々の生化学的変化の内，どの部分がその生体の生存にとつて重要な意味を有するかを検索し，生体の代謝異常の面から放射線障害とは何かという問題を取り扱かつて来た[1)-4)]．この方面の一連の研究結果から，照射後に見られる Taurine 代謝異常が放射線障害に重要な意味を有する事，照射後マウスに Taurine を投与するとその生存率が高まる事，照射後の白血球減少は防止し得ないが，Taurine 投与群では対照群に比較して，白血球の回復が促進される事を示した[2)5)]．そこで今回はこの薬物が放射線治療による放射線障害にどのような効果を発揮するかを検討した．

この場合，放射線治療による放射線障害を何に選んで薬物の効果判定の基準にするかが問題である．全身反応としては，放射線宿酔，白血球減少が考えられる．局所反応は照射部位によりそれぞれ異なるが，放射線治療の limiting factor には余りならないので取り上げない．ところで，放射線宿酔というのはその病因が明らかでない上に，精神的要素が多分に関与するので，薬物の効果を放射線宿酔の改善を指標に判定するのは，客観的分析が困難であるので適当ではない．次に白血球の減少であるが，これが生体に如何なる意味を持つかについては議論のあるところである．白血球数が2000台に減少しても特に自覚症状をうつたえない患者も少なくないし，又白血球減少が直接の死因になつた例は殆んどない．この事から放射線治療における制約因子として，白血球減少の意義は少ないという論もある．しかし，白血球数が減少している事は生体の感染に対する自己防護機構が低下している事であると考えねばならないであろう．白血球減少患者が感染すると非常に治癒しにくく，時には肺炎，敗血症を併発する事もある．又，白血球減少が患者自身に与える不安感も無視出来ない．白血球減少の為に充分な病巣線量を照射出来なかつたり，或は治療を中断しなければならなかつたりするケースは稀ではない．やはり白血球減少の放射線障害における意義は他の如何なる臨床検査所見より明らかであるし，客観的，定量的にデーターを処理出来る利点があるので，我々は Taurine の放射線治療の副作用に対する効果の判定基準に白血球を選んだ．

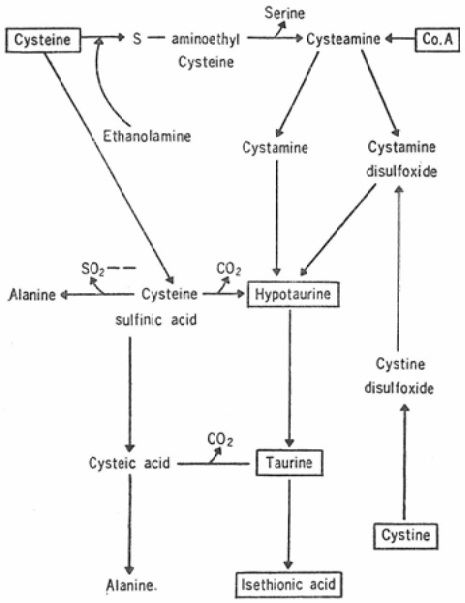
Taurine の性状

Taurine はアミノエチルスルフオン酸で，下記の構造を有する．

$$H_2N—CH_2—CH_2—SO_3H$$

無色透明の針状又は稜状結晶で，その1gは水約

Fig. 1



15 ml に溶ける．

Taurine の代謝

Taurine はＳＨ化合物の 最終酸化代謝産物で[9] 動物組織の 正常成分の一つである．組織内 Taurine-pool は一定の割合で新しく合成された Taurine で一部置き換えられる[10]．生体では主に胆汁酸と結合し，タウロコール酸として胆汁に排泄される．生体合成経路は Fig. 1 の如くである．

研究方法

Ⅰ．当科入院及び外来放射線治療患者で，白血球数が4000/mm³ 以下に減少した日から，Taurine を毎食後，就寝前の４回，３錠づつ計12錠放射線治療終了迄経口投与した．

（１錠 250mg，１日計3000mg）放射線治療経過中，白血球数が 4000/mm³ 以下になつた時は更に連続２回検血を行つて，白血球減少を確認してから Taurine を投与した．投与期間中，放射線治療は中止せずに続行し，他の白血球増加剤，ビタミン，アミノ酸剤の使用をさけた．検血は毎週１回中央検査室で放射線治療終了迄行つた．

我々はこれ迄白血球減少に対する回復剤の効果判定法として上記の方法をとつて来た．その理由は放射線治療患者で白血球減少を来たさずに終了する症例がかなり多数ある．従つて，全例無差別に放射線治療開始と同時に薬物を投与し，照射後の白血球減少の程度を比較する方法は，少数例では判定出来ない．放射線治療によつて白血球減少を来たした事を確認し，薬物投与により放射線治療を継続しても白血球数が回復すれば有効と判定する方が厳密である．この場合，白血球数が4000以下になつた症例で薬物を投与しないで放射線治療を続行したならば，白血球数はどうなるかという事が問題である．この Control をとる為に，何も薬物を投与せずに放射線治療をそのまま続けるという事は許されないので，我々の場合，葡萄糖 20％20ml，B_1 10mg，B_2 10mg，C 100mgの静注を行い，白血球の変動を検討した．

Ⅱ．放射線被曝動物の尿中 Taurine 排泄量が著しく増加する事は既に多くの研究で示されているが[6)7)8)12)14)15)16)18)22)23)29)33)]，放射線治療のように部分照射を長期間続けた場合，どのような変化を起すかについては不明である．我々は Taurine が放射線障害に重要な意味を有する事をマウスについて示したが[2)4)5)24)]，これを臨床に応用する為には，放射線治療によつて Taurine の尿中排泄量がどのように変化するかを知る必要がある．そこで，放射線治療による尿中アミノ酸の変動を Taurine を中心に調べた．検査は入院患者について行い，放射線治療前３日間の平均を照射前値とし，照射後１日目より週１回づつ治療終了迄測定した．この間，患者の食事は標準病院食のみとし，食事変更やアミノ酸排泄量に影響を与える薬物を投与しなければならなくなつた症例は，そのデーターを除外した．測定は日立製 KLA-3B 型自動分析計で行い，測定法は本質的に Moore[27] 等の方法と同じである．

結　果

Ⅰ．Taurine の白血球減少に対する効果

Taurine を投与した全症例数は81例で，その内訳は子宮癌44例，乳癌15例，頭頸部腫瘍８例，肺癌７例，食道癌３例，睾丸腫瘍２例，胃，腸腫瘍それぞれ１例である．Fig. 2，3，Tab. 1 は放射線治療により白血球数が4000以下に減少した81例

Fig. 2

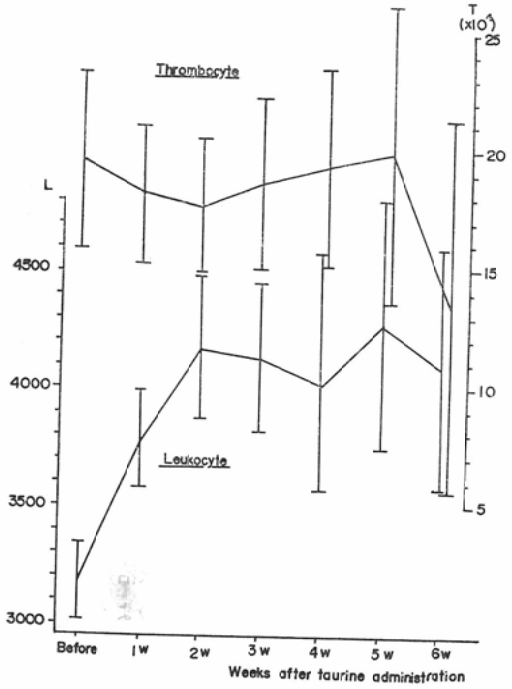
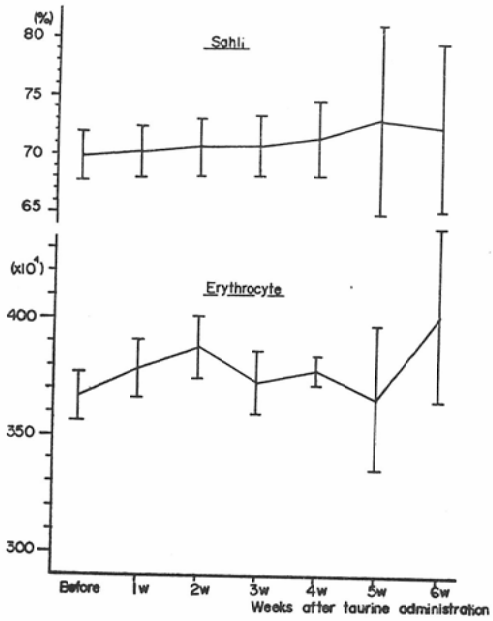


Fig. 3



の症例に対するTaurineの効果を示したものである．これから明らかな如く，投与後1週目より白血球数の増加が認められ，放射線治療を継続しても白血球の減少は認められない．即ち，Taurine投与前値は3180であるが，Taurineを投与すると放射線治療を継続しても5週目の白血球数は4271と増加し，この差は <0.05 で有意である．尚，Tab. 1で照射後の日数が経つ程症例数がへつているのは，Taurineの投与期間が各症例によつて異なるからである．例えば，照射後5週目迄投与した例は，照射後まもなく白血球数が4000以下になつたものである．白血球と同時に赤血球，血色素，血小板数も測定したが，これらの細胞に対するTaurineの効果は殆んど認められなかつた．

Tab. 1　Effect of Taurine on Peripheral Blood Cells (Weeks after taurine administration.)

		Before	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks	5 weeks	6 weeks
Leukocyte	Mean value	3180.3	3790.6	4172.4	4130.6	4022.6	4271.3	4090.4
	Standerd error	± 162	± 203	± 307	± 313	± 445	± 521	± 512
	P-value			< 0.05	< 0.05		< 0.05	
	Cases	81	81	75	58	42	20	10
Erythrocyte (×10⁴)	Mean value	367.2	378.7	387.6	372.4	377.5	366.6	402.0
	Standerd error	±10.5	±12.1	±13.7	±13.8	± 6.4	±30.8	±36.7
	Cases	79	71	63	47	37	18	7
Sahli (%)	Mean value	69.8	70.2	70.6	70.7	71.4	73.0	72.4
	Standers error	± 2.0	± 2.2	± 2.3	± 2.5	± 3.1	± 8.1	± 7.5
	Cases	79	72	62	47	37	18	7
Thrombocyte (×10⁴)	Mean value	19.7	18.3	17.7	18.7	19.3	19.9	13.5
	Standerd error	± 3.8	± 2.9	± 2.9	± 3.7	± 4.2	± 6.3	± 7.8
	Cases	33	26	26	20	13	9	3

Tab. 2 Effect of Glucose + Vitamins on Perispheral Blood Cells (Weeks after drugs administration.)

		Before	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks	5 weeks	6 weeks
Leukocyte	Mean value	3402.3	3702.1	3762.3	3627.4	3718.3	3995.3	3450.6
	Standerd error	± 153	± 204	± 308	± 412	± 402	± 701	± 523
	Cases	43	41	40	36	22	11	4
Erythrocyte ($\times 10^4$)	Mean value	401.1	390.9	401.4	417.2	397.5	394.4	393.0
	Standerd error	±15.1	±13.1	±11.8	±18.6	±29.6	±16.2	±31.8
	Cases	31	30	30	25	17	10	4

Fig. 4

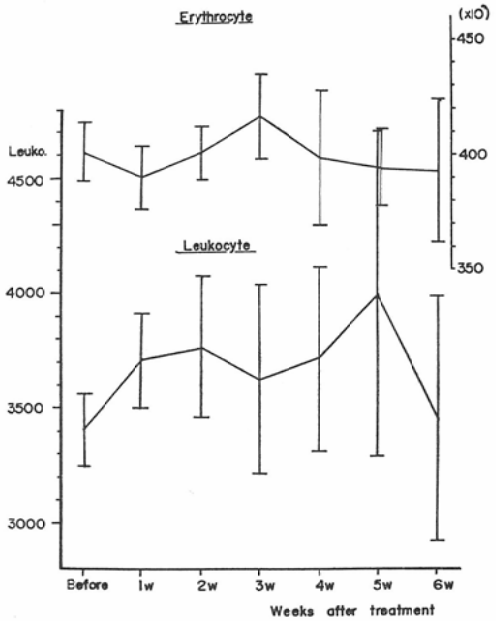


Fig. 5a

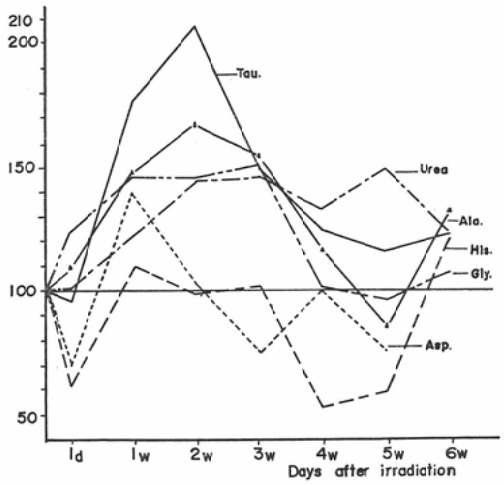
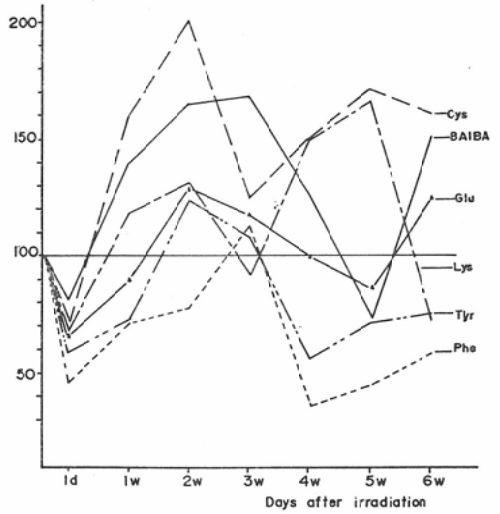


Fig. 5b



一方葡萄糖とビタミン類を投与した群の白血球数は，投与前値が3402で，5週目の数は3995で統計的に有意でない（Tab. 2，Fig. 4）. Taurine を投与したにも拘らず白血球数が減少した症例は全例中13例（16%）あり，その内訳は疾患別に見ると，子宮癌44例中の7例（15.5%），乳癌15例中の5例（33.3%），肺癌7例中の1例（14.3%）である．しかしいずれの場合も放射線治療を中断しなければならない程の白血球減少を来たした症例は1例もなく，又 Taurine 投与による副作用は認められなかつた．このデーターから見ると，乳癌の放射線治療によつて惹き起される白血球減少症には Taurine の効果が弱いという事になるが，現在はその理由を説明出来る段階にはない。

Fig. 6a

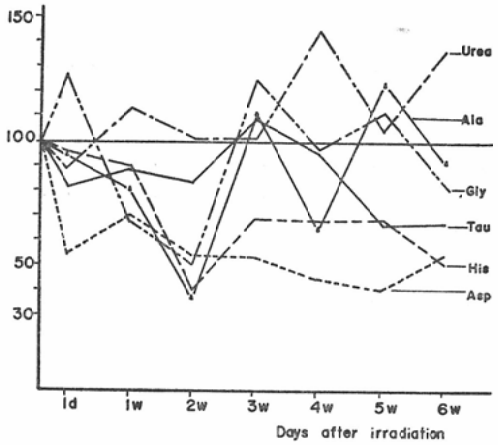
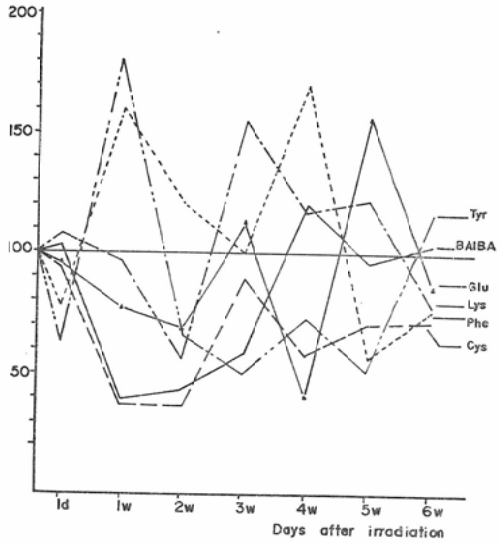


Fig. 6b



Ⅱ．放射線治療による尿中アミノ酸排泄量の変動

Fig. 5a, 5b, 6a, 6b は照射前値を 100とし，各時期のアミノ酸量をそれに対する相対値として表わしたものである．Fig. 5a, b は白血球減少をきたした群，Fig. 6a, b はきたさなかつた群で，それぞれ6例，9例であつた．各時期のアミノ酸の相対値はこれら症例数の平均値である．絶対値の平均で示さなかつた理由は，尿中アミノ酸量は個人差が非常に大きいので，アミノ酸排泄量の非常に多い1つの症例によつて，全体のアミノ酸排泄量の変動傾向が左右される危険があるからである．Tab. 3 は上記2群の尿量，血球数の変動を示したものである．特に Taurine, Urea, Alanine, Glycine, Cystine, BAIBA (β-amino isobutyric acid)の排泄量は，白血球減少をきたさなかつた群に比較して著しく多い．個々のアミノ酸の変動については稿を改めて論じるので，本稿では Taurine を中心に検討すると，白血球の経時的変化と Taurine の尿中排泄量の変化とは平行しないが，白血球減少をきたした患者の尿中 Taurine 排泄量

Tab. 3

	Group in which leukopenia was prominent due to radiation therapy. (7 cases)					Group in which leukopenia was not prominent due to radiation therapy. (9 cases)				
	Urine volume (ml)	Erythrocyte ($\times 10^4$)	Leukocyte	Platelet ($\times 10^4$)	Sahli (%)	Urine volume (ml)	Erythrocyte ($\times 10^4$)	Leukocyte	Platelet ($\times 10^4$)	Sahli (%)
Before radiotherapy	1183.1	398.2	6307.5	23.3	76.5	1286.6	437.3	5891.8	27.2	76.8
1st day after radiotherapy	1435.7					1215.8				
1 week after radiotherapy	1730.8	361.5	4750.7	28.8	71.6	1363.2	431.6	5128.7	31.2	74.0
2 weeks after radiotherapy	1530.0	363.4	3950.8	25.8	69.6	1364.2	420.5	5594.6	24.9	76.8
3 weeks after radiotherapy	1987.0	414.3	4283.9	27.6	76.3	1231.7	517.4	5060.4	26.9	76.4
4 weeks after radiotherapy	1763.3	432.1	4000.6	31.8	78.5	1389.4	404.3	4728.9	31.2	76.0
5 weeks after radiotherapy	1731.7	432.0	3733.8	20.2	80.1	1424.8	416.8	4780.3	25.9	75.4
6 weeks after radiotherapy	1633.3	410.1	3366.4	17.7	73.6	1795.2	405.7	4300.0	19.5	75.2

は，白血球減少が著明でなかつた患者に比較して明らかに多いといえる．前回我々が行つた実験では[2)5)]，マウスに全身照射すると照射後第1日目に著明なTaurineの尿中排泄量増加が見られ，以後次第に減少し，4日以後はほぼ照射前値に復した．Taurine排泄量増加の最高値が照射後第1日目にみられるという現象は，動物に全身照射した時共通して見られるものである[5)8)23)]．そこで我々は放射線治療開始第1日目のTaurine排泄量に注目したが，Fig. 5，6に示す如く，いずれの群においても排泄量は増加しない．これは放射線治療の場合には部分照射であるから，第1日目には照射の影響が著明でない為と考えられる．

考　按

この研究によつて，Taurineが放射線治療による白血球減少症に対して有効である事が示された．我々は既に報告した動物実験で得た成績をもとにして，Taurineの作用機構を論じてみたい．

我々は前回，放射線照射によるTaurine尿中排泄量の増加は単に放射線被曝による生体の生化学的変化の部分現象に過ぎないのではなく，放射線による生体の死に重要な意味をもつものである事を報告した．その理由を要約すると以下の如くである．

1. Taurineの尿中排泄増加は種々の哺乳動物に共通してみられる鋭敏な生化学的変化で，しかも被曝後早期に認められる[5)8)15)23)]．

2. この放射線によるTaurine排泄増加の原因は，リンパ組織，白血球内Taurineが放出される為と考えられる実験成績がある[21)35)]．Taurineは生体内に広く存在するので，単にTaurineが生体組織から放出されるのであればそれ程重要な意味はないが，リンパ組織や白血球のような放射線障害に重要な意味を持つ組織細胞から放出されるので問題にされねばならないのである．

3. 放射線防護物質を投与すると，照射によるTaurine排泄増加が防止される[20)]．

4. 放射線照射後，経時的にマウスの死亡数を調べると，死亡数の増加とほぼ平行してTaurineの尿中排泄量が増加する[2)5)]．

Tab. 4 Free aminoacids contents in serum, erythrocytes, leukocytes and platelets of normal adults. (μ moles/100g) (Soupart, P. Proc. Conf. on Amino-acid Pools, Calif. 1961)

Aminoacids	Serum	Erythro-cyte	Lhuko-cyte	Thrombo-cyte
Taurine	5	3.6	2603	2100
Lysine	20	13.0	236	122
Glycine	22	37.0	508	365
Alanine	42	35.0	661	270
Valine	27	33.0	375	150
Leucine	14	40.0	630	188
Isoleucine	7	4.0	290	120
Serine	12	15.0	510	365
Threonine	13	16.0	340	155
Phenilalanine	5	4.0	248	85
Tyrosine	6	5.0	197	78
Histidine	8	14.0	63	31
Arginine	10	0	33	53
Aspartic acid	0.2	37.0	350	270
Methionine	3	Traces	175	38
Proline	22	17.0	210	102

5. 照射後Taurineを投与すると，マウスの生存率が増加する[2)4)5)]．

ところで，正常人の血清，白血球，赤血球，血小板に含まれる遊離アミノ酸濃度は，Soupart[34)]の研究によるとTab. 4の如くである．白血球内にはTaurineが他のアミノ酸とは比較にならない程大量に含まれている．しかも白血球内Taurine量は，血清の約500倍も多い．それ故，白血球のTaurineは血清から単に受動的に移行されるのではなく，白血球が積極的にTaurineを要求しているものと考えられる．ところで，放射線によつて白血球内のTaurineが放出される事を示すいくつかの実験成績がある[17)35)]．Fig. 5，6から放射線治療によつて白血球が減少する患者の尿には，白血球減少をきたさない患者に比較して多量のTaurineが排泄されると考えられる．それ故，Taurineの放出は白血球減少の結果か，或は原因であるかは現在明らかにする事は出来ないが，何らかの重要な意味をもつものと推定される．Taurineが白血球内アミノ酸量としては最大である事から，Taurineが白血球の細胞成分として重

要であると考えられ，これが放出されれば細胞構造に変化が生じ，白血球の崩潰が招来されるであろう．従つて，放射線治療時に Taurine を投与すれば，照射によつてリンパ組織，白血球から失なわれた Taurine が補充され，これら組織細胞の構造が再び正常化する事が期待される．我々の臨床成績では，Taurine 投与によつて白血球数の増加が認められるので，単に白血球の細胞構造を正常化して機能を回復させるという事にとどまらず，白血球生成系そのものにも作用すると考えられるが，その機構は現在の段階では明らかでない．今後この点について更に検討する．

附　記

臨床試験用 Taurine 錠剤は大正製薬株式会社より提供された．又アミノ酸分析にあたつては，同社より自動分析計を借用した．併せて謝意を表します．

文　献

1) 阿部光幸：日本医放会誌，26 (1966)，298—301.
2) 阿部光幸：日本医放会誌，26 (1966)，466—480.
3) 阿部光幸，高橋正治：日本医放会誌，26 (1966)，903—909.
4) Abe, M.: Proc. Intern. Conf. on Radiation Biology and Cancer (1966), 169—174.
5) Abe, M., Takahashi, M., Takeuchi, K. and Fukuda, M.: Radiation Res. 33 (1968), 563—573.
6) Aebi, H., Lauber, K., Schmidli, B. and Zuppinger, A.: Biochem. Z. 328 (1957), 391—404.
7) Andrews, G.A., Sifferson, B.W., Kretchmar, A.L. and Brucer, M.: Health Physics 2 (1959), 134—138.
8) Angel, C.R. and Noonan, J.R.: Radiation Res. 15 (1961), 298—306.
9) Fromageot, C.: Advan. Enzymol. 7 (1947), 369—407.
10) Fromageot, P. and Boquet, P.L.: Strahlenschutz in Forschung und Praxis p. 199—230, Verlag Rombach Freiburg i. Br. 1964.
11) 吐師正知，田中敬正：日本医放会誌，26 (1966)，432—436.
12) Hempelmann, L.H., Lisco, H. and Hoffman, J.G.: Ann. Intern. Med. 36 (1952), 279—510.
13) Horikawa, M., Sugahara, T. and Doida, Y.: Exptl. Cell Res. 34 (1964), 198—200.
14) Kay, R.E., Harris, D.C. and Entenman, C.: Am. J. Physiol. 186 (1956), 175—179.
15) Kay, R.E., Eearly, J.C. and Entenman, C.: Radiation Res. 6 (1957), 98—109.
16) Katz, E.J. and Hasterlik, R.J.: J. Nat. Cancer Inst. 15 (1955), 1085—1107.
17) Kostos, V. and Kocsis, J.J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 (1961), 659—660.
18) Kozalka, R.T., Bowerman, C.J. and Hempelmann, L.H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89 (1955), 662—665.
19) Langendorff, H., Melching, H.J. and Ladner, H.A.: Strahlentherapie 108 (1959), 251—256.
20) Langendorff, H., Melching, H.J. and Streffer, C.: Strahlentherapie 116 (1961), 1—14.
21) Langendorff, H., Streffer, C. and Melching, H.J.: Strahlentherapie 124 (1964), 445—456.
22) Mefford, R.B. and Mortens, H.H.: Science 122 (1955), 829—830.
23) Melching, H.J., Messerschmidt, O. and Streffer, C.: Strahlentherapie 114 (1961), 179—186.
24) Melching, H.J., Abe, M. and Streffer, C.: Strahlentherapie 125 (1964), 352—357.
25) Miletić, B., Petrović, D. and Zajec, Lj.: Nature 197 (1963), 90—100.
26) Miletić, B., Petrović, D., Han, A. and Šašel, Lj.: Radiation Res. 23 (1964), 94—103.
27) Moore, S., Spackman, D.H. and Stein, W.H.: Anal. Chem. 30 (1958), 1185—1190.
28) Morczek, A. and Neumeister, K.: Strahlentherapie 120 (1963), 398—404.
29) Pentz, E.E.: J. Biol. Chem. 231 (1958), 165—174.
30) Petrović, D., Miletić, B., Ferle-Vidović, A. and Han, A.: Radiation Res. 27 (1966), 41—49.
31) Sugahara, T., Tanaka, T. and Nagata, H.: Folia Biol. (Praha) 10 (1964), 461—464.
32) Sugahara, T., Nagata, H. and Tanaka, T.: Radiation Res. 29 (1966), 516—522.
33) Streffer, C., Melching, H.J. and Mattausch, H.: Strahlentherapie 130 (1966), 146—156.
34) Soupart, P.: Proc. Conf. on Aminoacid pools, Calif. p. 220—262, Elsevier Publishing Co., 1961.
35) Watson, G.M.: Intern. J. Radiation Biol. 5 (1962), 79—83.