



| | |
|--------------|---|
| Title | 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 |
| 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. 1987, 47(12), p. 1588-1595 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/16855 |
| rights | |
| Note | |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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

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3月16日受付）

（昭和62年5月20日最終原稿受付）

Radiosensitization Effects of Perfluorochemical Emulsion to LLC Tumor Mice with Fractionated Irradiation Under Oxygen Breathing and Radiotoxicity to Normal Mice

Youko Hishikawa Itoh, Yoshio Ayakawa and Nobuki Miyata

Department of Radiorogy, Aichi Medical University

Research code No. : 407

Key words : Perfluorochemical, Radiosensitization, Oxygen, Radiotoxicity

Radiosensitization effects of perfluorochemical (Fluosol-DA 20% Saline; FDAS) in varying doses and modes of administration were studied with 5 fractionated irradiation (3Gy each, totale 15Gy) under oxygen-breathing for tumor bearing mice. And, radiotoxicity (LD_{50}) and effects on bone marrow cells in the combination of FDAS under breathing oxygen was studied with whole-body irradiation for normal mice.

1. Significant ($p < 0.01$) tumor growth delay was observed in all of FDAS-treated groups as compared with FDAS-untreated groups under oxygen-breathing irradiation.
2. FDAS prolonged tumor growth time in dose dependent manner, however, there was no significant difference in total dose of 20ml/kg vs. 10ml/kg.
3. For the mode of administering FDAS, the fractionated injections before each irradiations were more effective as compared with the single injection in the same amount.
4. Oxygen-breathing slightly increased radiotoxicity (LD_{50}) of normal mice, and no further increase was induced by addition of FDAS.
5. The combination of FDAS, oxygen and irradiation showed the same radiotoxicity as the level of irradiation alone, on the bone marrow cells of normal mice.

It was concluded that FDAS could increase radiosensitivity of the malignant tumor in the case of not only single irradiation but also fractionated irradiation, without increasing radiotoxicity.

緒 言

Perfluorochemical emulsion (PFC) は高酸素溶解性を特徴¹⁾²⁾としており、組織への酸素の供給を増大させる。一方、腫瘍組織中には一般に15~20%の低酸素細胞が存在し³⁾、酸素化細胞より約3倍放射線抵抗性⁴⁾⁵⁾であるため、これが放射

線治療の成績を大きく左右する原因と考えられている。そこで我々は、腫瘍組織中の放射線抵抗性の低酸素細胞の酸素分圧を高めるため、このPFCの高い酸素運搬能を利用した放射線増感方法を考案した。そして Perfluorodecalin を主成分とする emulsion, Fluosol-DA20%を化学誘発肺癌ラッ

ト⁶⁾に、また新しいPFC, Perfluorooctylbromideを主成分とするemulsion, PFOBをEhrlich腫瘍マウスに投与し、放射線増感効果を得た⁷⁾⁸⁾。この増感効果に関しては、Teicher等⁹⁾¹⁰⁾、Song等¹¹⁾もFluosol-DA20%を使用して腫瘍マウスの放射線感受性の増強を報告している。更に頃末等¹²⁾はPerfluorotributylamineを主成分とするemulsion, FC-43を使用し、その有効性を示した。この様に、Fluosol-DA20%, PFOB, FC43等各種のPFCに酸素を併用した放射線増感効果が報告されている。

しかし、これらは全て一回照射における結果である。PFCの臨床応用を考慮すれば、分割照射時の検討がなされなければならない。

そのために、今回は5回の分割照射におけるPFCの放射線増感効果を検討した。この時同時にPFCの投与量および投与方法(一括投与または分割投与)について検討した。これが本論文の第一の目的である。また、PFCのRadiosensitizerとしての臨床応用の可能性が急激に高まってきているにもかかわらず、PFC併用時における放射線毒性について全く報告がなされていない。よって第二の目的は、PFC投与マウスを全身一回照射し、LD₅₀および骨髄細胞に対する影響など正常個体に対する全身的な影響(放射線毒性)の検討にある。

実験材料および実験方法

1. Perfluorochemical emulsion

PFCとしてはPerfluorodecalinとPerfluorotripropylamineを成分とするFluosol-DAの基幹乳剤(PFCとして25%含有)に4%塩化ナトリウム溶液を加えて20%PFCとして使用した。以下、このFluosol-DA saline 20%をFDASと表記する。

2. 分割照射による放射線増感の検討

2-1. 群分けと照射方法

8週齢のBDF₁雌マウスの右下肢にLewis lung tumor 10⁶ cell (10⁷ cell/mlを0.1ml)を筋注する。移植5日後のマウス(腫瘍容積約600mm³)を、FDASの投与量、投与回数および酸素吸入の有無等の条件から、Fig. 1の如く、8群に

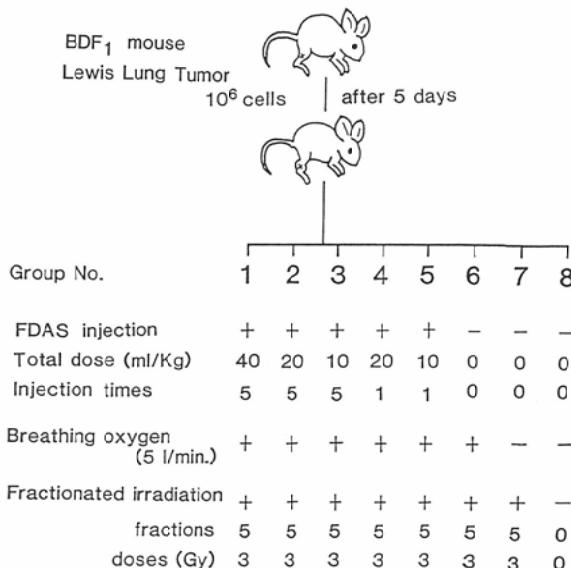


Fig. 1 Procedure of administering FDAS and fractionated dose irradiation.

分け、各群12匹のマウスを用いた。第8群(対照群)を除き第1~7群のマウスに5回の分割照射を行なった。第1~5群はFDAS投与群、第6~8群は非投与群である。第1~3群はFDASを5回の分割照射のつど、第1群は8ml/kg(全量40ml/kg)、第2群は4ml/kg(全量20ml/kg)、第3群は2ml/kg(全量10ml/kg)、照射前に尾静脈より分割投与した。第4群はFDASを20ml/kg、第5群は10ml/kgを5回の分割照射の第1日目のみ照射前に一括投与した。また第1~6群については、5回の分割照射毎に照射前30分間酸素負荷(100%O₂)し、酸素負荷しつつ放射線を照射した後、更に5分間酸素負荷した。第7群は5回の分割照射のみを行ない、第8群は無処置の対照群とした。放射線照射は、⁶⁰Co teletherapyを使用して1日1回3Gy(SSD 80cm, dose rate 0.72Gy/min)の分割照射を5日間連続実施した。照射は、総量15Gyをマウス右下肢の腫瘍部のみに局所照射した。

2-2. 腫瘍容積の測定と評価の判定

照射後1~2日毎に腫瘍の長径(amm)、短径(bmm)および厚さ(cmm)をノギスで測定し、腫瘍容積(V mm³)をV=a×b×c×π/6の式で

求めた。評価の判定には、照射第1日目から各群のマウス腫瘍容積が $5,000\text{mm}^3$ になるまでの日数を測定し、その各群の平均値を求め、統計処理によりすべての群に対する有意差検定を行なった。

3. 放射線毒性の検討—LD₅₀—

9週齢の正常 DDY マウスを雌雄別に1群10匹とし雌雄とも15群を用いた。15群を照射群、酸素群、FDAS+酸素群の3群に大別する。照射群は照射のみであり、酸素群は充分量の酸素を吸入させるため70分間100%酸素負荷後酸素負荷しつつ照射し、照射後も5分間酸素負荷を続けた。FDAS+酸素群は尾静脈からFDASを20ml/kg投与後、酸素群と同様の操作で照射した。これら各群について、⁶⁰Coγ線を15, 12, 9, 6および3Gy全身一回照射した。照射は⁶⁰Co teletherapyにて対向二門照射(SSD80cm, dose rate 0.75Gy/min)で行なった。観察項目としては、各線量の3群のマウスについて、生存日数、一般症状の観察を照射23日後まで行なった。そして死亡数から、Litchfield-Wilcoxon 法により各群の放射線毒性(LD₅₀)を求めた。

4. 放射線毒性の検討—培養コロニー形成細胞(CFU-C)測定法—

4-1. 群分けと照射方法

8週齢雌 C₃H/He マウスを第1群は無処置の対照群、第2群は照射のみの照射群、第3群は照射前30分酸素負荷(100%O₂)後酸素負荷しつつ照射し、照射後5分酸素負荷を続ける酸素群、第4

群はFDASを20ml/kg尾静脈より静注後酸素群と同様の操作を行なう FDAS+酸素群の4群に分けた。放射線照射は3と同条件で1Gy¹³全身一回照射した。

4-2. 骨髄の採取およびCFU-Cの測定法¹⁴⁾

照射後7日、14日、21日後の3回、各群のマウス3匹を屠殺し、無菌的に大軸骨を採り、2.5mlのMcCoy 5A modified mediumにて膝関節接合部位より骨髄細胞を押し出す。これを均一に懸濁した後、有核細胞濃度を計測して骨髄有核細胞数を $1 \times 10^6 \text{cell/ml}$ に調整し、その0.1mlと40°Cに保温した骨髄細胞倍地0.9mlとを35mm Petri dish(Nunc社)に入れよく混和後室温で静置、0.3%軟寒天培地を作成し、5%CO₂ incubator 37°Cにて7日間培養した。培養dish中に形成されたコロニー数(50個以上の細胞からなる集塊)を倒立顕微鏡(Nikon)にて計測した。なお、1検体の測定は3連にて行なった。

結 果

1. 分割照射による放射線増感の検討

照射第1日から腫瘍容積が $5,000\text{mm}^3$ になるまでの日数の、各群の平均値、および各群の対照群に対する増殖遅延の割合、更にこれらの全群に対する有意差検定をTable 1に示した。酸素負荷と照射の第6群では、無処置の第8群(対照群)に対して有意に($p < 0.01$)増殖は遅延したが、照射のみの第7群とは有意差を示さなかった。FDAS投与後酸素負荷下で照射の第1~5群は全群が、

Table 1 Tumor growth times to reach $5,000\text{mm}^3$ in volume of each groups and their statistical comparison

| Group No. | Total FDAS (ml/kg) | Mean $\bar{X} \pm SD$ (days) | Growth Delay (%) | Mouse number (n) | Significance | | | | | | | | |
|-----------|--------------------|------------------------------|------------------|------------------|--------------|----|---------|----|----|----|----|---|--|
| | | | | | **p<0.01 | | *p<0.05 | | | | | | |
| | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| 1 | 40 | 14.8±1.0 | 48.0 | 12 | 1 | | | | | | | | |
| 2 | 20 | 14.3±0.9 | 43.0 | 12 | 2 | | | | | | | | |
| 3 | 10 | 13.8±1.0 | 38.0 | 12 | 3 | * | | | | | | | |
| 4 | 20 | 13.3±0.8 | 33.0 | 12 | 4 | ** | | | | | | | |
| 5 | 10 | 13.0±0.8 | 30.0 | 12 | 5 | ** | ** | * | | | | | |
| 6 | 0 | 11.0±0 | 11.0 | 12 | 6 | ** | ** | ** | ** | ** | ** | | |
| 7 | 0 | 10.7±0.8 | 7.0 | 12 | 7 | ** | ** | ** | ** | ** | | | |
| 8 | 0 | 10.0±1.0 | | 12 | 8 | ** | ** | ** | ** | ** | ** | | |

酸素負荷下で照射の第 6 群および第 7, 8 群に対して有意 ($p < 0.01$) に腫瘍の増殖が遅延した。FDAS の投与について 5 回の分割投与を行なった第 1 ~ 3 群は、投与量の増加に伴い腫瘍の増殖遅延の傾向がみられ、第 1 群(全量 40ml/kg)と第 3 群(全量 10ml/kg)との間では有意差 ($p < 0.01$) が認められた。しかし、第 1 群と第 2 群(全量 20ml/kg), 第 2 群と第 3 群との間には有意差はなかった。また、FDAS 1 回投与の第 4 群(20ml/kg)と第 5 群(10ml/kg)との間には有意差はなかった。

次に、FDAS の投与量は一定とし、投与回数を変えた組み合せ、すなわち 5 回の分割照射のつど

照射前に FDAS を分割投与した場合(第 1 ~ 3 群)と、第 1 回目の照射前のみに全量投与した一括投与の場合(第 4, 5 群)とを比較すると、分割投与の方が 1 回投与より増殖遅延傾向を示した。全量で 10ml/kg 投与の第 3 群と第 5 群では有意 ($p < 0.05$) に分割投与の方が 1 回投与より遅延を示したが、全量で 20ml/kg 投与の第 2 群と第 4 群には有意差は認められなかった。

2. 放射線毒性の検討—LD₅₀—

FDAS + 酸素群では、15, 12Gy 照射で照射 2 日目後頃より立毛、下痢、うずくまりなどの症状を呈し、雌・雄マウスとも 7 日後までに全例死亡した(Table 2)。9Gy 照射では照射 3 日後頃より雌・

Table 2 General conditions and macroscopic autopsy findings of whole-body irradiated groups

| Days after irradiation | General findings | | Autopsy findings (macroscopic) |
|--------------------------------------|------------------|--|---|
| 1 | | | (Dead in observed period) |
| 2 | 15Gy | Severe debility and piloerection with closed eye, diarrhea | |
| 3 | 12Gy | | Pulmonary edema and emphysema |
| 4 | | | Hyperemia and bleeding of intestinal wall and mesenterium |
| 5 | | | |
| 6 | | | |
| 7 | all dead | | |
| 8 | | | |
| 9 | | | |
| 10 | | | Decreased contents of digestive tracts (anorexia) |
| 11 | | | |
| 12 | | | |
| 13 | | | |
| 14 | 3Gy | Mild piloerection | Pulmonary edema and emphysema |
| 15 | | | Decreased contents of digestive tracts |
| 16 | | | |
| 17 | | | |
| 18 | | | |
| 19 | | | |
| 20 | | | |
| 21 | | | |
| 22 | | | |
| 23 | | | |
| Survived were autopsied after 23days | | | Pulmonary edema and emphysema |
| | | | Decreased contents of digestive tracts |

雄マウスとも立毛、うずくまりの症状が約半数のマウスに見られ、次第に全身衰弱に陥り、11日後までに全例死亡した。6Gy 照射では雌・雄とも10日頃より立毛、うずくまり症状が約半数にみられた。また、死亡数は雄で10匹中3匹、雌で10匹中7匹と性差がみられた。3Gy 照射では雌・雄とも14日頃より軽度の立毛がみられたが、23日後まで全例生存した。このうち雄マウスの死亡の割合についてFig. 2に示した。

酸素群についても、FDAS+酸素群とほぼ同様の一般症状を示した。特に性差のみられた6Gy 照射では、酸素群においても死亡数は雄で10匹中2匹、雌で10匹中8匹とFDAS+酸素群と同様性差を認めた。

照射群では、前2群とほぼ同様に15、12Gy 照射で立毛、うずくまりなどを呈した後、7日後までに全例死亡した。9、6Gy 照射においても前述の2群とほぼ同様の症状を呈し、9Gy 照射では12日後までに全例死亡した。しかし、6Gy 照射では雌・雄ともに23日後までに死亡例はみられなかった。

Table 3に各群雌・雄マウスの死亡数から求めたそれぞれのLD₅₀を示した。但し、照射群では

雌・雄とも9Gy で全例死亡、6Gy で全例生存であったため、両者の対数の中央値である7.36Gy を仮りのLD₅₀とした。Table 3より、マウス全身照射による放射線毒性(LD₅₀)は、酸素負荷により若干増強される傾向がみられたが、酸素負荷にFDASを併用しても酵素負荷以上には増強されなかった。

肉眼的剖検所見では、照射群、酸素群、FDAS+酸素群との間に著明な差は認められなかった。すなわち、15、12および9Gy 照射の早期死亡例(3~7日に死亡)については腸管出血があり腸管

Table 3 LD₅₀ of each mice groups with whole-body irradiation

| Group | LD ₅₀ (Gray) 95% confidence limited | |
|-------------------------------------|---|---------------------|
| | Male | Female |
| Irradiation | (7.36) | (7.36) |
| Irradiation + O ₂ | 6.20 (5.56~6.91) | 5.30 (4.67~6.02) |
| Irradiation + O ₂ + FDAS | 6.05 (5.40~6.78) | 5.45 (4.82~6.16) |

1. Irradiation

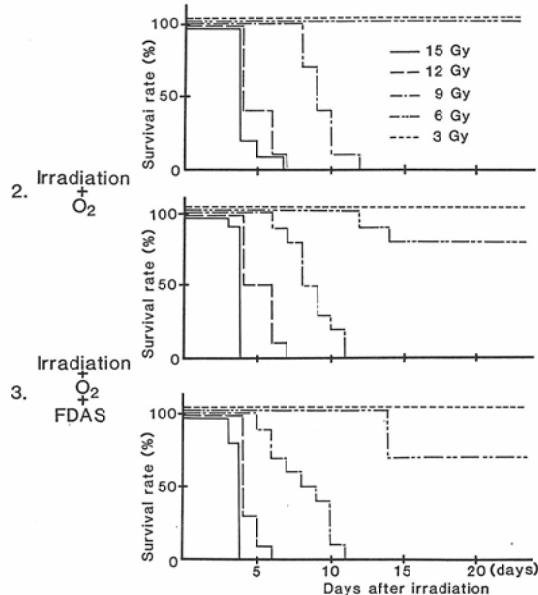


Fig. 2 Survival rate of each male mice groups whole-body irradiation.

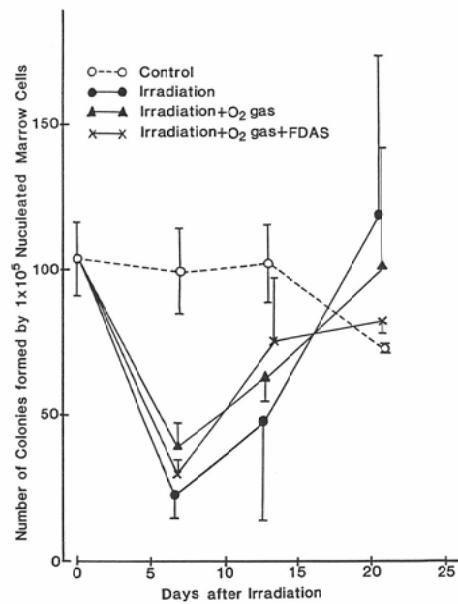


Fig. 3 Changes of the numbers of CFU-C in the femur of whole-body irradiated (1 Gy) mice.

膜出血も散見された。6Gy照射のうち死亡例(11~17日後に死亡)については、消化管内容物が少ないことから食欲不振が示唆された。また、感染によると思われる肺の水腫がみられた。その他の臓器においては、特に異常は認められなかった。生存例については消化管内容物が少ないこと、および感染によると考えられる肺の水腫が散見された(Table 2)。

3. 放射線毒性の検討—CFU-C 測定—

照射7日後には、照射群、酸素群およびFDAS+酸素群と照射を行なった3群すべてが対照群に比し有意($p<0.01$)にCFU-Cは減少した。これら3群間の減少の割合については有意差は認められなかった。この減少も照射14日後には3群とも回復傾向を示し、21日後には3群とも対照群のレベルまで回復した。Fig. 3に示された如く、FDAS+酸素群および酸素群とも照射群と同様の傾向を示した。

考 察

PFCを新しいRadiosensitizerとして臨床的に利用するためには、臨床条件により近い分割照射における増感効果の検討が必要である。また、PFC併用時に放射線毒性が高まるようなことがあれば、増感効果が得られたとしても臨床応用はでき難い。PFCは主成分により数種あるがすべて高酸素溶解性を有している。そのうちで、Fluosol-DAは代用血液製剤¹⁵⁾としてすでに人体投与が経験されており、物理学的性質¹⁶⁾¹⁷⁾、毒性^{18)~21)}など製剤として最も詳しく研究されている。そこで、このFluosol-DAを塩化ナトリウム液で20%に調整したFDASを用いて分割照射における増感効果を、FDASの投与量、投与回数をも考慮しつつ検討した。

分割照射による放射線増感については、FDAS+酸素群はすべて照射群、酸素群に対し有意($p<0.01$)に腫瘍の増殖遅延を認め、FDASにより分割照射においても有意に増感効果を示すことが認められた。この際のFDASの投与方法については、照射初日に全量を一括投与するより、分割照射のつど分割投与する方がより効果的であった。この結果から、照射毎に投与されたFDASが

有効に作用するものと考えられる。しかし、この結果は全投与量10ml/kgの少量投与では有意($p<0.05$)であるが、20ml/kg投与では有意差はなかった。FDASの投与量に関しては、分割投与、一括投与にかかわらず投与量の増加に伴い腫瘍の増殖は遅延傾向を示したが、全投与量20ml/kgと10ml/kgの間には有意差は認められなかった。上記の結果から、10ml/kg投与でも効果は期待できるものと思われた。

すでに報告されている一回照射の効果のうち、PFOBを用いたEhrlich腫瘍マウスでの我々の結果では増感効果は2.02⁷⁾であり、Fluosol-DA(0.2~0.4ml/マウス)を用いたLewis lung tumor, SFa-II fibrosarcomaでのTeicher等の報告ではDose Modifying Factor(MDF)=2.76¹⁰⁾である。Song等もFluosol-DA(12ml/kg)を用いてRIF-I tumorに対しMDF=1.96を報告¹¹⁾している。この様な一回照射による効果と今回の分割照射による効果とを直接に比較することは、実験条件の違いにより困難である。今回の分割照射の実験でやや低い増感効果を示したのは、最初に使用したマウスの腫瘍容積が若干大きかった(約600mm³)ため腫瘍の増殖が急速であったことが原因の一つと思われる。一般に分割照射においてはその期間中に、障害からの回復(Réparation)による再増殖(Repopulation)によって細胞の生存率の上昇が、また再酸素化(Reoxygenation)により生存率の低下がおこる²²⁾。Reoxygenationに関して今回は、FDASと酸素により第1回目の照射前に腫瘍内の低酸素細胞の多くが酸素化されるであろう。また、腫瘍が比較的大きい場合には、腫瘍内血管系も重要な問題であり、この点も今後検討すべきと思われた。

PFCの放射線増感機序については、高酸素運搬能を有するPFC微粒子($<0.2\mu\text{m}$)が赤血球(7.7μm)では到達不可能な腫瘍内低酸素領域にまで酸素を運搬し酸素分圧を高めて放射線感受性を増大するものと思われる。これに対する根拠としては、分子内にBrを含有しX線吸収能を有する故にTumor imaging効果をも示すPFC(PFOB)を使用した我々実験では、腫瘍細胞と壞死相との境界部(hypoxic領域)に存在するMacrophage

にPFOBが取り込まれTumor imagingが可能となることをすでに報告²³⁾²⁴⁾した。更に、殻内等²⁵⁾は9L Rat Gliomaの腫瘍組織中の境界部(hypoxic領域)でのPO₂分圧がCarbogen(95%O₂+5%CO₂)のみの吸入に比べ、FC-43併用により3.8倍増加することを実証している。

PFC併用時における放射線毒性については、僅かに、Mason等²⁶⁾が正常マウスの空腸上皮細胞、精子形成細胞のDoは大気、酸素、FDA+大気またはFDA+酸素で著明な変化はなかったと報告しているのみである。我々も、放射線照射により影響を受けやすい骨髄細胞に対して骨髄コロニー形成細胞への影響を検討した結果、照射、酸素、FDAS+酸素の各群に変化を認めなかった。LD₅₀については、酸素負荷によって照射のみの場合より若干放射線毒性は増加したが、酸素負荷にFDASを併用しても放射線毒性が更に増強されることはないかった。LD₅₀の結果については、他に報告がなく比較できない。しかし、放射線感受性は、酸素分圧が0mmHg(無酸素状態)を1すると30mmHgでは3倍になるが30mmHg以上酸素分圧を上げても(100%酸素でも)更に高くならないこと⁵⁾、また正常組織の酸素分圧は10~60mmHg²⁷⁾であり、30mmHg以下の組織は酸素負荷により放射線感受性が高まるため、放射線毒性(LD₅₀)も若干増加するものと考えられる。酸素分圧10~30mmHgの細胞では、酸素負荷のみでも酸素分圧が上昇すること²⁵⁾から、FDAS併用により放射線感受性に変化はなく、LD₅₀も酸素群とほぼ一致した結果が得られたと考えられる。

正常動物に対するFluosol-DAの一般毒性については、急性¹⁸⁾・慢性毒性¹⁹⁾、各臓器への影響²¹⁾、網内系への影響²⁰⁾などすでに多くが報告されている。少量投与では、ほとんど影響はないが最も注意すべきは、大量投与による肝・脾の腫大である。しかし、40ml/kg投与でも4週間後には回復し、他の臓器にはほとんど影響を認めない。

以上の如く、FDASの併用は、マウスのLD₅₀、CFU-C測定などの放射線毒性を増強することなく、分割照射においても有意に増感効果を示したことから臨床的にも、新しいRadiosensitizerと

して利用できる可能性を有するものと考えられる。

結 語

Fluosol-DAの基幹乳剤の20%生食液であるFDASを使用して、Lewis lung tumorマウスに対し5回の分割照射における増感効果を、FDASの投与量、投与方法(分割投与または一括投与)を考慮しつつ検討した。またFDAS併用時の放射線毒性についても検討し下記の結果を得た。

1. 分割照射においても、FDASを投与した群はすべて照射群および酸素群に対し有意(p<0.01)に腫瘍の増殖が遅延した。
2. FDASの投与量に関しては、投与量の増加に伴い腫瘍の増殖遅延傾向を示したが、20ml/kgと10ml/kg投与との間には有意差は認められなかった。
3. FDASの投与方法に関しては、分割照射のつど分割投与した方が照射第1日のみに一括投与するより有効であった。
4. LD₅₀は酸素負荷により若干放射線毒性は増加したが、FDAS併用により更に毒性が増強することはなかった。
5. 骨髄細胞に対する影響は、照射群と同様であり、FDAS併用により影響されなかった。

以上、FDASは放射線毒性を増強することなく、分割照射においても有意に増感効果を示し、臨床応用への可能性を高めた。

本実験に御協力いただいた本学附属病院、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致します。また、FDASを提供して下さったミドリ十字(株)に深謝致します。

文 献

- 1) Clark LC Jr, Gollan F: Survival of mammals blething organic liquids equibrated with oxygen at atomosphelic pressure. Science 152: 1755-1756, 1966
- 2) 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
- 3) Kallman RF: The phenomenon of reoxygenation and its implication for fractinated radiotherapy. Radiology 105: 135-142, 1972
- 4) Gray LH, Conger AD, Ebert 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
- 5) EJ Hall 著, 浦野宗保 訳: 放射線科医のための放射線生物学, 77—87, 1980, 篠原出版
- 6) 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—527, 1983
- 7) 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減, 癌と化学療法, 11: 864—872, 1984
- 8) Itoh YH, Miyata N: A new perfluorochemical, PFOB in radiation oncology —Radiosensitization and tumor imaging—. Radiosensitization Newsletter 3: 1—3, 1984
- 9) 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) 頃末和良, 豊内 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研究, Neurol Med Chir 24: 227—232, 1984
- 13) Till JE, McCulloch EA: A direct measurement of the radiosensitivity of normal mouse bone marrow cells. Radiation Res 14: 213—222, 1961
- 14) Rike BL, Robinson WA: Human bone marrow colony growth in agar-gel. J Cell Physiol 76: 77—84, 1970
- 15) 光野孝雄: 人工臓器の臨床応用—人工血液研究の現状と臨床応用への期待—, 治療, 60: 811—819, 1978
- 16) 伊藤要子, 綾川良雄, 宮田伸樹: 人工血液(Fluosol-DA)の⁶⁰Coy線照射による影響について, 呼吸と循環, 30: 159—163, 1982
- 17) 横山和正: 人工血液, 現代化学, 87: 46—51, 1978
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 花田秀一, 久保佳史, 池田正夫, 他: Fluosol-DA, 20%の網内系に対する影響, 医学と薬学, 7: 1763—1774, 1982
- 21) 渡辺正弘, 花田秀一, 矢野賢一, 他: Fluosol-DA, 20%の毒性試験, 基礎と臨床, 16: 4608—4618, 1982
- 22) EJ Hall 著, 浦野宗保 訳: 放射線科医のための放射線生物学, 257—271, 1980, 篠原出版
- 23) 伊藤要子, 村田勝人, 綾川良雄, 他: 新しい人工血液(Perfluorooctylbromide 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
- 24) 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
- 25) 豊内 隆, 頃末和良, 桑村圭一, 他: 脳腫瘍皮下移植モデルの組織内PO₂に及ぼすperfluorochemicalsの効果, 癌と化学療法, 11: 2207—2211, 1984
- 26) Mason KA, Withers HR, Steckel RJ: Acute effects of perfluorochemical oxygen carrier on normal tissue of the mouse. Radiation Res 104: 387—394, 1985
- 27) Hall EJ: The oxygen effect, 81—92, 1978, Maryland, Harper and Row