The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	子宮頚癌放射線治療におけるYM-08310の放射線防護効果の検討
Author(s)	高橋, 正治; 阿部, 光幸; 河村, 正 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(5), p. 435-442
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18488
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

子宮頚癌放射線治療における YM-08310 の放射線防護効果の検討

京都大学医学部放射線医学教室
高橋正治　阿部光幸
愛媛大学医学部放射線医学教室
河村正　飯尾篤　浜本研
愛媛大学医学部産婦人科学教室
猪原照夫

(昭和56年7月21日受付)
(昭和56年8月27日最終原稿受付)

Clinical Study of Radioprotective Effects of YM-08310 in Patients with Carcinoma of the Cervix Uteri

Masaji Takahashi and Mitsuyuki Abe
Department of Radiology, Kyoto University School of Medicine
Tadashi Kawamura, Atsushi Iio and Ken Hamamoto
Department of Radiology, Ehime University School of Medicine
Teruo Inohara
Department of Gynecology, Ehime University School of Medicine

Research Code No.: *609.4*

Key Words: *Phosphorothioate, YM-08310, WR-2721, Clinical study, Radioprotection*

To assess the radioprotective effect of YM-08310 (S-2-[3-aminopropylamino] ethylphosphorothioic acid, WR-2721) on improvement of subjective and objective symptoms, a controlled trial has been performed on 60 patients with carcinoma of the cervix uteri initially undergoing radical and postoperative pelvic radiotherapy. At the beginning of radiotherapy patients were divided by turns into two groups with and without the radioprotective drug, i.e. the YM-group and the control. Doses of 2 mg/kg of the drug (equivalent to 0.2 ml/kg of the solution) and 0.2 ml/kg of the saline solution were injected intravenously with patients in the YM-group and the control respectively 30 minutes before radiotherapy on each treatment day.

The result is that there was no improvement in anorexia and/or nausea. The incidence of diarrhea was, however, about 10% lower in the YM-group than in the control. Counts of erythrocytes and amounts of hemoglobin were essentially unchanged in both groups during radiotherapy. As to other peripheral blood cells the counts of thrombocytes, leukocytes, lymphocytes and their subpopulations (T cells and B cells) fell after treatment and remained depressed 2 to 3 months and 10 to 14 months following treatment. However, all of them but B cells kept the mean values of cell counts consistently higher in the YM-group than in the control. Especially for those of thrombocytes at 30 Gy and 50 Gy and T cells at 30 Gy there were statistically significant differences

between these two groups. On the other hand the mean of B cell counts in both groups varied with a decrease and an increase of the same degrees during the course of radiotherapy and at follow-up.

Radioprotective effect of YM-08310 on the tumor tissue was also studied by cytological and histological examinations at 40 Gy. There was no evidence of radioprotective effects on carcinoma of the cervix uteri.

緒　言

cysteine, cysteamine の放射線防護効果が，Patt ら[1]や Bacq ら[2]によって報告されて以来，aminothiol の臨床への応用が期待された．しかし，その毒性は強く，臨床的に耐容量とみなされる投与量では，放射線防護効果が得られないために，当初に抱かれた防護剤の臨床応用への期待はいまだに実現されていない．一方，cysteamine 誘導体である phosphorothioate が，Akerfeldt[3] によって初めて合成され，その後，数種類の phosphorothioate が合成されてきた．中でも S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid (WR-2721) は，cysteamine よりも毒性が低く，しかも防護効果が優れていることを，Yuhas ら[4]が報告して以来，WR-2721 の in vivo における放射線防護効果については，これまでに多数の報告があり注目されている．たとえば，マウスの全身照射において，骨髄死を指標とした場合，DMF (Dose modification factor)＝2.1～2.78[4)5)6)7)]と高い防護効果を示し，また消化管死では DMF＝1.6～2.1[4)8)9)10)]であった．さらに，皮膚 (DMF＝1.5～2.1)[6)10)~13)]，唾液腺 (DMF＝1.7～2.4)[14)~16)]，腸上皮 (crypt，生存曲線における Dq の増加[8)]，および10％生存線量の比較では DMF＝2.1)[6)]，骨髄 (脾 colony 形成—CFU におけるDo，DMF＝3.0)[6)17)] などの防護効果が報告された．さらに Yuhas[18)] は，ヒツジ赤血球投与後のマウスの脾に生ずる IgM 抗体産生細胞 (DPFC) を，また，Harris ら[19)]はマウスT細胞の subset である cytolytic T cell を防護すると報告し，WR-2721 が，免疫担当細胞においても，放射線防護作用を示すことがわかった．

以上，述べたごとく，WR-2721が正常組織や免疫に関与する細胞を防護する一方，固形腫瘍に対する放射線効果を妨げない，いわゆる "differential protection" を示す[6)13)20)21)22)]ことも報告された．これらの報告のすべては，WR-2721の臨床応用への可能性が大きいことを示唆している．

本邦では，WR-2721の臨床試験のために，これと同一の薬剤である YM-08310が山之内製薬研究所によって精製，試供された．われわれは，YM-08310 を子宮頸癌の放射線治療患者に使用し，消化器症状，末梢血中の血球および免疫細胞 (T cell, B cell)，癌病巣の照射による反応を調べ，その放射線防護効果を検討したので，報告する．

研究方法

1．対象

手術の有無を問わず，放射線治療を行う75歳以下の子宮頸癌患者を対象とした．厳密な二重盲検法ではないが，患者を受付順に，薬剤投与と非投与（対照）の2群に交互に分けた．

2．薬剤の投与方法

YM-08310 (分子式・$C_5H_{15}N_2O_3PS \cdot H_2O$, 以後 YM と略す) は WR-2721 と同一物質である．

生理食塩水に容易に溶け，溶解液は外見上生理食塩水と区分がつかない．したがって，対照群における placebo として，生理食塩水を用いた．

YM の投与量は，天理病院および東京逓信病院で行なわれた phase I study[23)] を参考にして，2mg/kg とした．100mg の薬剤を 10ml の生理食塩水に溶解した濃度を用いたので，投与量を容積に換算すると 0.2ml/kg となる．したがって，対照群には0.2ml/kg の食塩水を投与した．

投与方法は，YM 投与群，対照群ともに，照射30分前に1.5～2分をかけて静注した．

3．照射方法

全症例において，40Gy までは全骨盤腔照射を行い，40Gy 以後は，手術の有無，組織診断，病期進展度，手術時の肉眼的所見および摘出標本の病理学的所見（腟断端部および脈管内癌細胞浸潤

の有無)，年齢などを考慮し，個別化して治療を行った．たとえば，非手術例では40～50Gyの全骨盤腔照射ののち，中央遮蔽を加えた骨盤腔照射(60Gyまで)と腔内照射を行い，また手術例では40～50Gyの全骨盤腔照射を原則としたが，症例によっては中央遮蔽を用いて60Gyまで照射した例もあった．外部照射には，10MV-X線による前後対向2門，照射野はタテ(15～17cm)×ヨコ(14～16cm)で上部は両側とも斜遮蔽をとった．腔内照射は，ラルストロンによって週1回，A点7.5Gyとし，全骨盤腔照射線量を考慮の上，総線量A点15Gy～30Gyを照射した．

4．検討項目

問診による自覚症状の検討，血液の生化学検査，末梢血一般および尿検査などのルーチン検査のほかに，T細胞およびB細胞を測定した．

T細胞，B細胞は，橋ら[24]の方法によって測定した．すなわち，sodiummetrizoate-ficollによって分離したリンパ球を，マイクロプレートに播き，底面に附着させる．ヒツジ赤血球(E)または，IgM抗体感作補体結合ヒツジ赤血球(EAC)(日本抗体研究所製)を加え，E-ロゼットまたは，EAC-ロゼット形成細胞の分画を求め，それぞれT細胞およびB細胞の分画とした．なお，リンパ球に混入した単球および幼若顆粒球は，peroxidase染色によってその分画を求め，B細胞分画から差し引いて真のB細胞分画とした．リンパ球は，すべてTおよびB細胞からなるものと考えると，この方法による健康人のT細胞およびB細胞の分画は，それぞれ71.6±11.1%(S.D.)および28.3±11.1%(S.D.)であった．

腫瘍の放射線による反応を検討するために，非手術例では40Gy照射時に生検および細胞診を行い，塗抹標本は森脇らの分類[25]，組織標本は下里の分類[26]に従って分類した．

結　果

なんらかの理由によって，30Gy以下で放射線治療を中止した症例を除外すると，YM投与例は32例，非投与例(生食水のみ投与，対照)は28例であった．手術の有無，年齢分布および病期別頻度をTable 1に示す．各項目については，両群間に差を認めなかった．

Table 1　Distribution of surgical status, age and clinical stage of sixty patients with carcinoma of the cervix uteri in groups with and without YM-08310.

		YM-08310	Control
Number of patients		32	28
Surgical status	Operated	9	9
	Not operated	23	19
Age	—39	4	5
	40—49	7	2
	50—59	8	11
	60—69	9	8
	70—75	4	2
Stage	Ⅰ	10	6
	Ⅱ	12	14
	Ⅲ	8	7
	Ⅳ	2	1

自覚症状の訴えは，問診の際の尋ね方，患者の精神状態によって，かなり個人差がみられるので，カルテの医師および看護記録も参考にして検討した(Table 2)．食慾不振，呕気を訴える頻度は，YM群でやや高かったが，両群間に有意差を認めなかった．また，呕吐をきたした症例は，対照群に1例みられた．下痢は，1日4回以上の水様または粘液便が2日以上続いたものを陽性とすると，YM群の下痢発症頻度は15.6%で，対照群の25%よりも低かったが，有意差は認められない．

顔面の紅潮，心悸亢進をともなったurticaria

Table 2　Incidence of subjective symptoms.

	YM-08310	Control
Anorexia	10/32(31.3%)	10/28(35.7%)
Nausea	7/32(21.9%)	4/28(14.3%)
Vomiting	0	1
Diarrhea	5/32(15.6%)	7/28(25.0%)
Urticaria with palpitation	2/32(6.3%)	0

が，YM 群だけに2例認められた．これは YM の副作用と考えられたので，それ以後は薬剤の投与を中止した．この副作用は，YM 静注後30～40分に発症したが，血圧の変動は，入院時に測定した収縮期血圧の－4％および＋1％であり，anaphylactic shock には至らなかった．アレルギー反応の発症と同時に，抗ヒスタミン剤，副腎皮質ホルモンの投与によって，翌日には治癒したので，放射線治療は中断することなく，継続することができた．発症時期は2例ともに，YM-08310 投与開始後3～4週目（12回および17回投与時）に突然発症していて，それ迄はなんら副作用の徴候がなく，順調に経過していた．その他の症例で，YM 静注後，なんらかの異常を訴えた場合に血圧を測定したが，収縮期血圧が，入院時測定値の±10％を超えた症例はなかった．

生化学検査は，肝機能，腎機能を中心に，原則として隔週に行ったが，血清肝炎の1例（対象から除外）以外は，異常値を示した症例はなかった．

Table 3 には，末梢血中の血球数の変動を，放射線治療前の値を100％としたときの相対値として示した．照射線量は外照射（骨盤腔照射）線量を示し，腔内照射は含まない．放射線治療開始前にとくに異常値を示した症例，たとえば赤血球数 $300\times10^4/mm^3$ 以下，血色素量10.0g/dl 以下，血小板数 $10\times10^4/mm^3$ 以下，白血球数 $10,000/mm^3$ 以上および $3,000/mm^3$ 以下の値を示した症例は，対象から除外した．赤血球，血色素は，両群ともに30Gy からわずかに減少するが，50Gy までは大きな変動は認められなかった．血小板は，とくに対照群において減少が著しく，30Gy 照射では，すでに71.5％に減少していたが，YM 投与群の減少は，対照群よりも軽度（89.1％）であり，両群の平均値には統計的に有意差が認められた（$p<0.01$）．その後50Gy 照射までは，両群ともにほとんど増減がなく，50Gy 照射時にも両群の値には，有意差が認められた（$p<0.05$）．

白血球数，リンパ球数，T細胞およびB細胞数については，放射線治療終了後，約1年まで調べた．なお，T細胞およびB細胞は，リンパ球数とそれぞれの分画から絶対数を求めたうえで，放射線治療前の細胞数に対する相対値を求めた．白血球は，両群ともに50Gy まで減少したが，とくに

Table 3　Changes in relative values of peripheral blood cells and hemoglobin amount during radiotherapy and after the finish of treatment, where relative counts just before treatment are put as 100 per cent.

	Group	Pretreatment	Irradiated dose to whole pelvis		At follow-up	
			30 Gy	50 Gy	2-3 months	10-14 months
Erythrocyte	YM-08310	100%	98.5±1.5#	96.6±1.6	—	—
	Control	100%	96.7±1.5	95.8±2.1	—	—
Hemoglobin	YM-08310	100%	97.8±1.6	96.9±2.0	—	—
	Control	100%	95.3±1.4	96.0±2.3	—	—
Thrombocyte	YM-08310	100%	89.1*±4.0	88.1**±4.5	—	—
	Control	100%	71.5±4.1	72.8±5.5	—	—
Leukocyte	YM-08310	100%	80.7±5.8	70.6±6.5	70.2±8.9	74.2±10.1
	Control	100%	67.4±6.2	58.9±4.5	58.0±5.0	64.8±6.7
Lymphocyte	YM-08310	100%	49.1±6.5	50.2±4.6	58.8±4.9	79.7±11.7
	Control	100%	40.8±3.6	40.8±4.2	53.3±6.0	67.5±4.5
T cell	YM-08310	100%	58.8**±8.4	58.3±6.7	59.3±8.5	72.7±6.6
	Control	100%	37.0±3.9	44.3±7.9	48.6±6.4	62.5±7.4
B cell	YM-08310	100%	47.3±8.2	51.1±6.8	65.0±10.2	88.3±13.3
	Control	100%	48.0±8.3	59.2±11.2	64.5±13.1	83.5±14.3

Mean of relative values±Standard error of the mean, *$p<0.01$, **$p<0.05$

対照群では30Gyにおける減少が著しかった．しかし，両群間に有意差は認められなかった（$p>0.05$）．30Gy以後の白血球は，両群とも平行して変動し，50Gyで最小値を示したのち，放射線治療終了後2～3カ月を経て，わずかに回復する傾向を示した．白血球の中でも，とくにリンパ球の放射線感受性の高いことは，従来指摘されており，ここでもそれが示された．すなわち30Gyまでの減少勾配は，白血球のそれよりも大きく，30GyにおけるYM群および対照群の値は，それぞれ49%および41%であった．その後，照射線量が増しても減少せず，ほぼplateauに達している．しかし，治療終了後から徐々に回復し，約1年後（10～14カ月）には，YM群，対照群は，それぞれ，治療開始時の80%，および67%まで回復した．この両群間にみられるリンパ球の変動傾向は，同様にT細胞の変動においても認められた．すなわち，30Gyまで両群ともに急激に減少するが，その後ほぼplateauに達し，治療終了後は次第に回復している．しかし，T細胞数の相対値は，30Gy照射時でYM群59%，対照群37%であり，この差はリンパ球における両群間の差よりも大きく，統計的に有意であった（$p<0.05$）．治療終了後，10～14カ月にはYM群，対照群それぞれ73%，63%まで回復しているが，ここでは有意差が認められなかった．一方，B細胞は30Gyまでに急激に減少し，治療終了後から次第に回復する傾向は，リンパ球およびT細胞数の変動と同様であるが，YMおよび対照の両群間の差はなく，B細胞に対するYMの防護効果は認められなかった．また，B細胞の回復はT細胞数の回復よりも大きいことが判った．

腫瘍に対するYM-08310の放射線防護効果の有無を検討するために，40Gy照射時の塗抹および生検標本から，腫瘍細胞および組織の放射線に対する反応を，それぞれ森脇ら[9]分類，下里分類[26]に従って分類した．その結果は，Table 4に示すごとく，細胞学的にも組織学的にも両群間に差は認められず，子宮頸癌に対してはYM-08310の放射線防護効果はないものと考えられた．

Table 4　Effect of radiotherapy at 40 Gy on carcinoma of the cervix uteri evaluated by cytological and histological gradings.

		YM-08310	Control
Cytological grading*	R_2	2/20 (10%)	1/16 (6%)
	R_3	10/20 (50%)	11/16 (69%)
	R_4	8/20 (40%)	4/16 (25%)
Histological grading**	Ⅱ	6/20 (30%)	5/16 (31%)
	Ⅲ	9/20 (45%)	8/16 (50%)
	Ⅳ	5/20 (25%)	3/16 (19%)

* according to Moriwaki classification[25]
** according to Shimosato classification[26]

考　案

緒言において，すでに述べたごとく，YM-08310はWR-2721と同一物質なので，WR-2721についての研究論文を参考にして，検討をすすめる．

WR-2721の放射線防護作用の機序については，thiophosphate（$-SPO_3H_2$）であるWR-2721が，濃度勾配によって受動的に細胞内に浸透し，脱リン酸化されてthiol（$-SH$）を遊離する結果，放射線防護作用を示すものと考えられている[5)11)17)27)28)]．また，Yuhasら[29]は，もう一つの作用機序としてマウスの血管，特に脾の血管を著明に拡張させる作用があり，末梢血液循環量の減少を惹起させると同時に，組織内酸素圧を低下させることによって防護効果が得られると説明している．これは，WR-2721の放射線防護効果が，低酸素下のマウスでは低く，酸素状態の良い時にのみ著明であったというHarrisら[17]の報告に応えたものである．この血管拡張作用は，血圧低下を惹起するので，臨床的には好しくない．しかし，Kligermanら[30]の第一相臨床試験によると，1回投与の場合，250mg/m² までは，血圧の変化は軽度で，数例に収縮期血圧の低下8～10mgHgを認めるにすぎなかったということである．

本研究におけるYM-08310の投与量は，本邦の第一相臨床試験の結果[23]を参考にして2mg/kgとした．したがって患者1人当り85～120mg，体表面積に換算すると75～88mg/m² であった．この量は，Kligermanらの投与量と比較するとかなり少ないが，週5日の毎照射日に連続投与してお

り，Kligerman らの行った1回だけの投与試験とは異なるので，単に比較することはできない．本研究における YM 投与症例には肝，腎機能障害および，血圧低下は認められなかった．明らかに副作用と考えられたのは，YM 静注のたびに呕気を訴えた1例と，顔面の紅潮，心悸亢進をともなった urticaria の2例 (Table 2) であった．後者の2例は，当初，何ら異常を認めなかったが，10数回の投与を経て突然発症した．1例には，数日後，YM の皮内テストを行ったところ，局所に発赤腫脹がみられ，YM による即時型過敏症 (anaphylaxis) と考えられた．ショックに至る重篤な症状は呈さなかったが，数回の投与毎に皮内テストを行い，感作状態を検討することによって，この種の副作用は予防できるものと考えている．消化器におよぼす YM の副作用は，下腹部照射による副作用と重複するものである．したがって，消化器症状が，照射と薬剤のいずれによるものかを判定することは困難であるが，YM 静注のたびに呕気を訴えた1例は，薬剤の副作用と考えて投与を中止したところ，その後は症状が軽快した．呕気の発症頻度には，薬剤投与群と対照群との間に差はない (Table 2) が，薬剤の副作用として挙げられるべきであろう．腸上皮 (crypt) における WR-2721 の放射線防護効果は，基礎実験によって証明されている[8)17)]が，臨床的には下痢の発症頻度を指標にすると，統計的な有意差は認められなかった．しかし，YM-群において10%低値を示したことは，必ずしも無効であるとはいえない．

骨盤腔照射期間中の赤血球数，血色素量の変動はわずかなので，薬剤の効果を評価する指標にはならなかった．一方，血小板減少は，すでに 30 Gy 照射のときから認められた．

しかし両群を比較すると，30Gy，50Gy のいずれの時点においても，YM 群の血小板減少は軽度であり，それぞれ $p<0.01$ および $p<0.05$ で有意差が認められた (Table 3)．リンパ球以外の末梢成熟血球には，大線量照射でないかぎり，放射線の直接作用はないといわれている[31)]．また，血小板の寿命は短い（3～6日）ので，生成過程に障害があるときには，早い時期に末梢血中の血小板は減少をきたすであろう．したがって血小板減少は，骨盤腔照射による骨髄の血小板生成過程に障害をきたした結果であり，YM はそれを防護したものと考えられる．骨髄に対する WR-2721の放射線防護効果については，骨髄幹細胞の脾コロニー形成法によって，実験的に証明されている[6)17)]．

対照群（照射単独）における白血球系の変動は，子宮頸癌の放射線治療における免疫能について検討した Hancock ら[32)]の結果に一致していた．白血球の減少が，主としてリンパ球の減少によることは，照射直後から著明に減少するリンパ球の変動をみると明らかである (Table 3)．特に T cell は，B cell よりも放射線感受性が高く，30 Gy では，治療前の値の37%に低下していた．放射線治療時の T cell の減少は，胸腺照射の有無に関係しない[32)]ことから，照射野内に含まれる末梢血中の T cell の傷害が主因と考えられる．これに対して YM 群では，T cell の減少が対照群よりも常に軽度であった．特に 30Gy では治療前値の約59%にとどまり，対照群との間には有意差がみられた ($p<0.05$)．マウス T cell の subset (cytolytic T cell) や，B cell が WR-2721によって防護されることは実験的に証明されている[18)19)]が，本研究においては，YM によるヒトの T cell の防護効果は認められたものの，B cell の防護効果は少しも認められなかった．T cell と B cell に対する YM の防護効果の差は，幹細胞から分化成熟する過程において差があるというよりも，末梢血中における YM の両細胞内へのとり込みに差があるのではないかと考えているが，明らかではない．

WR-2721が正常組織のみを防護し，腫瘍を防護しない，いわゆる "differential protection" の成立機序は，薬剤とり込み量の差に由来するものと考えられ，両組織における脱リン酸過程，すなわち酵素作用の影響については否定的である[17)]．したがって，薬剤とり込み量の多い腫瘍では防護さ

れることがある．すなわち，低酸素細胞成分の大きい EMT6 と，小さい P-388 leukemia の防護効果は，それぞれ DMF が1.3および2.2であり，P-388 leukemia は防護されている[6]．また ^{35}S 標識 WR-2721 の生体内分布をみると，正常組織に対して固型腫瘍ではかなり低濃度であるが，薬剤投与後の時間が経るにつれて固型腫瘍の薬剤濃度が増してきて[33)34)]，固型腫瘍でも防護効果がみられる．すなわち，WR-2721腹腔内投与後15分に照射したマウス lung adenoma には防護効果を認めなかったが，90分後に照射すると防護効果がみられたという Yuhas の報告[13)]に一致している．したがって，臨床的にも薬剤投与と照射の時間的間隔が，differential protection を得るための重要な因子である．田中らの phase I study[23)35)] にしたがい，われわれは YM 静注後30分に照射したが，腫瘍に対する防護効果を認めなかった (Table 4).

結　論

放射線治療を行う子宮頚癌患者を対象として，YM-08310 (S-2-[3-aminopropylamino] ethylphosphothioic acid : WR-2721) の放射線防護効果を検討した．厳重な二重盲検法ではないが，受付順に YM 投与群と対照群にふり分けたところ，最終的にはそれぞれ32例と28例であった．

骨盤腔照射の30分前に，2mg/kg の YM-08310 (溶解液 0.2ml/kg) および対照群には 0.2ml/kg の生食を静注した．

放射線治療による食慾不振，悪心などの消化器症状の改善はみられなかったが，下痢の頻度は統計的に有意差はないものの，対照群よりも YM 群において約10%低かった．

末梢血球の変動をみると，特に血小板，T cell は統計的に有意差をもって，YM 群において高く，防護効果があったものと考えられたが，B cell に対する防護効果は，まったく認められなかった．なお白血球およびリンパ球は，放射線治療中および治療後約1年までは，常に YM 群において高値を示したが，対照群との間には有意差が認められなかった．

40Gy 照射時の腫瘍の反応を，塗抹標本と生検標本をもとに検討したところ，YM-08310 による腫瘍の放射線防護効果はまったく認められなかった．

(本研究の一部は，厚生省がん研究助成金55—5によって行なわれた．)

References

1) Patt, H.M., Tyree, E.B., Stranbe, R.L. and Smith, D.E.: Cysteine protection against X irradiation. Science, 110: 213—214, 1949
2) Bacq, Z.M., Dechamps, G., Fischer, P., Herve, A., Le Bihan, H., Lecomte, J., Pirotte, M. and Rayet, P.: Protection against X-rays and therapy of radiation sickness with B-mercaptoethylamine. Science, 117: 633—636, 1953
3) Akerfeld, S.: Preparation and determination of sodium-hydrogen-S-(2-aminoethyl) phosphorothioate (sodium-hydrogen cysteamine-S-phosphate). Acta Chem. Scand., 13: 1479—1480, 1959
4) Yuhas, J.M. and Storer, J.B.: Chemoprotection against three modes of radiation death in the mouse. Int. J. Radiat Biol., 15: 233—239, 1969
5) Yuhas, J.M.: Biological factors affecting the radioprotective efficiency of S-2-[3-aminopropylamino]ethylphosphorothioic acid(WR-2721). LD50(30) doses. Radiat. Res., 44: 621—628, 1970
6) Phillips, T.L., Lane, L. and Utley, J.F.: Radioprotection of tumor and normal tissues by thiophosphate compounds. Cancer, 32: 528—535, 1973
7) Vos, O., Budke, L. and Grant, G.A.: In vitro evaluation of some latent radioprotective compounds. Int. J. Radiat. Biol., 30: 433—448, 1976
8) Sigdestad, C.P., Connor, A.M. and Scott, R.M.: The effect of S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid (WR 2721) on intestinal crypt survival. I. 4MeV X-rays' Radiat. Res., 62: 267—275, 1975
9) Sigdestad, C.P., Connor, A.M. and Scott, R.M.: The effect of S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid (WR 2721) on intestinal crypt survival. II. Fission neutrons. Radiat. Res., 65: 430—439, 1976
10) 築山　厳：YM-08310 の正常及び悪性組織に対する放射線防護効果．日本医放会誌，38：888—902，1978
11) Echols, F.S. and Yuhas, J.M.: Chemopro-

tection against fractionated radiation exposures with WR-2721: Skin injury. Radiat. Res., 66: 499—504, 1976

12) Lowy, R.O. and Baker, D.G.: Protection against local irradiation injury to the skin by locay!! and systemically applied drugs. Radiology, 105: 425—428, 1972

13) Yuhas, J.M.: Radiotherapy of experimental lung tumors in the presence and absence of a radioprotective drug, S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid (WR-2721). J. Nat. Cancer Inst., 50: 69—78, 1973

14) Utley, J.F. and King, R.: Radioprotection of oral cavity structures by WR-2721. Radiat. Res., 67: 640, 1976

15) Sodicoff, M., Conger, A.D. and Pratt, N.E.: Isoproterenol in comparison to WR-2721 as a chemoradioprotector of the rat parotid glan?. Invest. Radiol., 14: 166—170, 1979

16) Sodicoff, M., Conger, A.D., Pratt, S.M. and Trepper, P.: Chemoprotection of the rat parotid gland by combined use of WR-2721 and Ro-07-0582. Radiat. Res., 80: 348—353, 1979

17) Harris, J.W. and Phillips, T.L.: Radiobiological and biochemical studies of thiophosphate radioprotective compounds related to cysteamine. Radiat. Res., 46: 362—379, 1971

18) Yuhas, J.M.: Radioprotective and toxic effects of S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid (WR-2721) on the development of immunocompetent cells. Cell. Immunol., 4: 256—263, 1972

19) Harris, J.W. and Meneses, J.J.: Radioprotection of immunologically reactive T lymphocytes by WR-2721. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 4: 437—440, 1978

20) Yuhas, J.M.: Improvement of lung tumor radiotherapy through differential chemoprotection of normal and tumor tissue. J. Nat. Cancer Inst., 48: 1255—1257, 1972

21) Phillips, T.L.: Chemical modification of radiation effects. Cancer, 39: 987—998, 1977

22) Utley, J.F., Phillips, T.L., Kane, L.J., Wharam, M.D. and Wara, W.M.: Differential radioprotection of euoxic and hypoxic mouse mammary tumors by a thiophosphate compound. Radiology, 110: 213—216, 1974

23) YM-08310の概要. 山之内製薬株式会社, 1978.

24) 橘　武彦, 吉田明子：ヒトのT細胞, B細胞の測定. 免疫実験操作法（日本免疫学会 編）pp. 907—914, 1974

25) 森脇昭介, 猪原照夫, 吉田岑雄：子宮頸癌放射線治療効果の記号化. 癌の臨床, 17：704—706, 1971

26) 下里幸雄：放射線治療の病理. 癌の臨床別冊, 22—26, 1969

27) Martin, D., Kollman, G. and Shapiro, B.: The radiation decomposition of phosphorothioate protective agents. Radiat. Res., 56: 246—257, 1973

28) Hahn, A., Lohmann, W., Hillerbrand, M. and Deffner, U.: Mollecular mechanism of action of the radioprotective substance WR-2721. Rad. and Envirom. Biophys., 11: 265—269, 1975

29) Yuhas, J.M., Proctor, J.O. and Smith, L.H.: Some pharmacologic effects of WR-2721: Their role in toxicity and radioprotection. Radiat. Res., 54: 222—233, 1973

30) Kligerman, M.M., Shaw, M.T., Slavik, M. and Yuhas, J.M.: Phase I clinical studies with WR-2721. Cancer Clin. Trials., 3: 217—221, 1980

31) 平島邦猛：細胞集団からみた放射線作用—造血組織. 放射線細胞生物学（菅原　努, 山田正篤, 江上信雄, 堀川正克 編）pp. 292—303, 1968, 朝倉書店（東京）

32) Hancock, B.W., Bruce, L., Heath, J., Sugden, P. and Ward, A.M.: The effects of radio-'herapy on immunity in patients with localized carcinoma of the cervix Uteri. Cancer, 43: 118—123, 1979

33) Washburn, L.C., Carlton, J.E. and Hayes, R.L.: Distribution of WR-2721 in normal and malignant tissues of mice and rats bearing solid tumors: dependence on tumor type, drug dose and species. Radiat. Res., 59: 475—483, 1974

34) Utley, J.F., Marlowe, C. and Waddell, W.J.: Distribution of --S-labeled WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse. Radiat. Res., 68: 284—291, 1976

35) Tanaka, Y. and Sugahara, T.: Clinical experiences of chemical radiation protection in tumor radiotherapy in Japan. In "Radiation sensitizers: Their use in the clinical management of cancer" Cancer management vol. 5 (L.W. Brady ed.): pp. 421—425, 1980, Masson (U.S.A.)