

Title	放射線防護剤アミフォスチン(amifostine, YM-08310)の臨床応用
Author(s)	高橋, 育; 三橋, 紀夫; 伊藤, 潤 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(11), p. 1396-1404
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20272">https://hdl.handle.net/11094/20272</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 放射線防護剤アミフォスチン (amifostine, YM-08310) の臨床応用

群馬大学医学部放射線医学教室

高橋 育 三橋 紀夫 伊藤 潤 岡崎 篤  
池田 一 須藤 久男 山川 通隆 野寄美和子  
宮石 和夫 新部 英男

(昭和59年4月18日受付)

(昭和59年5月23日最終原稿受付)

### Clinical Use of Radioprotector Amifostine (YM-08310)

Iku Takahashi, Norio Mitsuhashi, Jun Itoh, Atsushi Okazaki, Hajime Ikeda,  
Hisao Suto, Michitaka Yamakawa, Miwako Nozaki, Kazuo Miyaiishi  
and Hideo Niibe

Department of Radiology, Gunma University School of Medicine

---

Research Code No. : 600.4

---

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

---

Radiotherapy was conducted at the Department of Radiology, Gunma University Hospital using amifostine (YM-08310) as a radioprotective agent. The subjects were patients suffering malignant tumors between 1978 and 1980, and comprised 52 with tumors in the head and neck region, 39 in the abdomino-pelvic region and 16 miscellaneous, totalling 107 in all.

Amifostine was administered intravenously in a dose on principle, of 100 mg, 30 minutes prior to irradiation; the radioprotection provided by amifostine against reaction of the dermatomucosa caused by irradiation of head and neck region and against diarrhea caused by irradiation of the abdomino-pelvic region was investigated.

1. Side effects were observed in 10%, but there were no cases in which radiotherapy was interrupted for that reason. Most side effects were manifested as digestive organ symptoms and were most frequently observed in cases with drop infusion.

2. Clinical efficacy was evaluated at 80% or higher in cases with irradiation of the head and neck region, and deterioration in balanced diet content, which is an index of mucositis, was curbed in 70%. In the group administered amifostine those cases which required parenteral alimentation were significantly lower than the control group at 30 Gy or higher.

3. Control of diarrhea was feasible in 60% of patients irradiated in the abdomino-pelvic region. Moreover, despite the occurrence of diarrhea, the administration is considered to have adequate efficacy.

#### I. 緒 言

悪性腫瘍の放射線治療において、治療可能比を向上させるための工夫の1つに正常組織の障害を

軽減させる薬剤、すなわち放射線防護剤の使用があげられる。SH基化合物はその1つであるが、当初に使用されたAET, MEA (cysteamine) は毒



S-[2-[(3-aminopropyl)amino]ethyl]

dihydrogen phosphorothioate monohydrate

Fig. 1 Amifostine (YM-08310)

性が強く実用に至らず、cysteine, MEG は毒性は低いものの腫瘍組織をも防護したため臨床応用に不安があった<sup>1)~4)</sup>。最近開発されたアミフォスチン (Fig. 1) は、本邦では YM-08310<sup>6)</sup>、諸外国では WR-2721<sup>5)</sup> の名称で研究が進められている SH 基化合物である。分子式は、 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}\cdot\text{H}_2\text{O}$  で示され、細胞内で SH 基が遊離して防護作用を発揮する<sup>7)8)</sup>。アミフォスチンは毒性が低いこと<sup>6)</sup>、腫瘍組織への分布が乏しいこと<sup>9)10)</sup>、さらに酸素下で有効である<sup>11)</sup> といった多くの利点を有するため、すぐれた differential protection を示すとされている。

本薬剤は静脈内投与された場合、消化管粘膜、唾液腺、骨髄、皮膚などに高濃度に分布し<sup>6)9)10)</sup>、線量減少比 (dose reduction factor, DRF) は実験的には 2 以上に達する<sup>1)5)7)12)</sup> とされている。以上のことからアミフォスチンは従来の SH 基化合物に比して放射線治療上の有用性がきわめて高いものと考えられる。

そこでわれわれは、口腔咽頭粘膜あるいは消化管が広範に照射野に含まれる悪性腫瘍患者 107 例に対しアミフォスチンを照射に併用したところ、臨床的にも防護効果と判断できる 2, 3 の興味ある知見を得たのでここに報告する。

## II. 対象ならびに投与方法

### 1. 対象

対象は 1978 年から 1980 年まで当科でアミフォスチンを併用して放射線治療を施行した 107 症例である。検索した照射部位は Table 1 に示した如く、頭頸部領域 52、腹部骨盤領域 39、その他 16 の計 107 症例であった。

### 2. アミフォスチンの投与方法

アミフォスチンは原則 100mg を照射開始 30 分前に静脈内投与とした。静脈内投与方法としては

Table 1 Clinical use of amifostine

Radiation site	Number of cases
Head & Neck	52
Abdomen, Pelvis	39
Others	16
Total	107

1978—1980

初期の 33 例には 200ml の電解質維持液に溶解して点滴静注とし、残りの 74 例には生理的食塩水 20ml に溶解してワンショット静注とした。

## III. 研究方法

### A. アミフォスチンの副作用について

アミフォスチンによると考えられた副作用を調べ、点滴静注例とワンショット静注例について投与方法別にその発生頻度を比較した。また照射部位別に副作用を検討した。

### B. アミフォスチンの急性放射線障害に対する防護効果について

#### 1. 頭頸部領域について

##### a. 粘膜所見と自覚症状

放射線治療による皮膚と口腔咽頭粘膜の反応の程度に及ぼすアミフォスチンの影響について独自の判定基準をもうけて検討した。すなわち、① 照射の反応が線量から期待されるより軽微なもの、② 粘膜炎の所見に比較して疼痛が軽微なもの、③ 疼痛が出現してからアミフォスチンの併用を開始した例でまもなく疼痛が軽減したもののいずれかの所見を有するものを有効とした。効果判定の時期は放射線治療終了時とした。

##### b. 食事内容の変化

粘膜炎による疼痛の程度を食事内容の変化を指標として検討した。対象は小照射野である喉頭癌の症例を除き、当科に入院して放射線治療を行った 34 症例とし、1976 年から 1978 年までにアミフォスチンを併用せずに頭頸部に照射を施行した当科入院の 28 例を対照群とし比較検討した。対象症例の疾患と年齢構成を Table 2 に示した。食事内容としては常食、粥、流動食といった食事の質と、何割摂取できたかという量の 2 つの面を考慮して、① 照射中、常食をほぼ全量摂取しつづけたも

Table 2 Distribution of disease and age in amifostine group and control group

—Evaluation of contents of food in the head and neck region—

		Amifostine group	Control group
Disease	Malignant lymphoma	6	14
	Pharyngeal neoplasm	14	11
	Others	14	3
Age	11~20	0	2
	21~30	0	1
	31~40	1	5
	41~50	4 <sup>1)</sup>	6
	51~60	8	6
	61~70	11	4
	71~80	8	3
	81~90	2 <sup>2)</sup>	1

1) 3 cases 2) 1 case Discontinued cases of amifostine

Table 3 Contents of food according to score

Food intake Contents	10-9	8-7	6-4	3-2	1-0
	Ordinary food	10	8	6	4
Rice-gruel	5	4	3	2	1
70%Rice gruel	4	3	2	1	1
50%Rice gruel	3	2	1	1	1
30%Rice gruel	2	1	1	1	1
Liquid food	1	1	1	1	1
Grade	I	II	III	IV	
Point	10,8	6,5	4,3	2,1	

の、あるいは改善したもの、② ①以外で食事内容が変化しなかったもの、③ 低下したものと3段階に分けて比較検討した。また食事内容をスコア表示し (Table 3)、照射線量の増加に伴う食事内容の低下を10Gy 毎に比較検討した。スコアは質と量の両面から10段階で表示し、さらに Grade で4段階に分けて用いた。Grade III, IV は非経口的栄養補給を要すると考えられるレベルである。

2. 腹部骨盤領域について

放射線治療による小腸粘膜障害に起因する下痢の程度に及ぼすアミフォスチンの影響について検討した。下痢の抑制に対するアミフォスチンの効果を下痢発症前からアミフォスチンを併用して照射した27例と、下痢発症後にアミフォスチンの併

Table 4 Distribution of disease and age in amifostine group and control group.

—Evaluation of diarrhea in the abdomino-pelvic region.—

		Amifostine group	Control group
Disease	Uterus neoplasm	14	24
	Others	4	0
Age	11~20	1 <sup>1)</sup>	0
	21~30	2 <sup>2)</sup>	0
	31~40	1	0
	41~50	0	2
	51~60	3	6
	61~70	3 <sup>3)</sup>	6
	71~80	5	6
	81~90	3	4

1) 1 case 2) 2 cases 3) 1 case Discontinued cases of amifostine

Table 5 Side effects of amifostine

Side effects	Number of cases
Digestive symptoms	9 (4)
Fever	1 (1)
Light-headed feeling	1 (1)
Total	11 (6)

( ) : Number of discontinued cases

用を開始した11例に分けて検討した。前者については下痢がほとんどみられなかったもの、後者についてはアミフォスチンの数回投与で下痢が止るか軽減したものをそれぞれ有効とした。

また前者のなかで特に全照射期間を通じてアミフォスチンの併用を行い得た18例につき、対照群において下痢の発生頻度を比較検討した。このうち腹部に広範な照射を施行したものが4例含まれていた。対照群は1978年から1979年までにアミフォスチンを併用することなく骨盤に照射を施行した当科入院の24例である。疾患ならびに年齢分布を Table 4 に示した。

IV. 結果

1. アミフォスチンの副作用について

アミフォスチンによると考えられた副作用は107例中11例、10%に認められ、そのうちの6例、6%がアミフォスチンの投与を中止した (Table

Table 6 Side effects of amifostine according to the mode of administration.

Administration	Number of cases	Number of side effect	%
Drop infusion	33	5	15
Single iv administration	74	6	8
Total	107	11	10

5). 副作用の大半は消化器症状であり、嘔気または嘔吐が7例、食欲不振が2例であった。その他に発熱、ふらつき感が1例ずつ認められた。

投与方法別にみると、点滴静注法では33例中5例15%、ワンショット静注法では74例中6例8%に副作用がみられた (Table 6)。アミフォスチンの投与を中止せざるを得なかった6例は点滴静注法1例、ワンショット静注法5例であった。なお嘔気嘔吐を訴えた7例中5例までが点滴静注例であった。

照射部位別でみると腹部骨盤照射例で副作用を示した6例の訴えは全て消化器症状であった。なお、副作用のため放射線治療を中断した例はなかった。

2. アミフォスチンの急性放射線障害に対する防護効果について

A) 頭頸部領域について

放射線治療に伴う皮膚炎ならびに口腔咽頭の粘膜炎に対するアミフォスチンの防護効果についての主治医による臨床的判定を Fig. 2に示した。アミフォスチンを投与した全症例52例のうち有効と判定されたものは42例、81%であったが、アミフォスチンの併用が2週以上可能であった43例に限定すれば38例、88%が有効と判定された。

食事内容の変化を Fig. 3に示したが、対照群では28例中22例79%までが食事内容の低下をきたしたにもかかわらず、アミフォスチン併用群における低下は34例中8例24%と対照群に比し有意に低かった ( $p < 0.0001$ )。いかえらるならば、食事内容の低下の抑制が70%に可能であった。

さらにこの食事内容の変化をスコア表示して線量の増加との関連をみると (Fig. 4)、対照群では非経口的栄養摂取を要する Grade III, IV が20Gyを越すと増加しはじめ、30Gy 以上では75~80%に達したが、アミフォスチン併用群では低下が目立たずピークでも30~40%にとどまった。統計学的にも30~40Gyで  $p < 0.05$ 、40~50Gyで  $p < 0.01$  と有意差が認められた。

B) 骨盤領域について

放射線治療に伴う下痢の抑制効果について検討

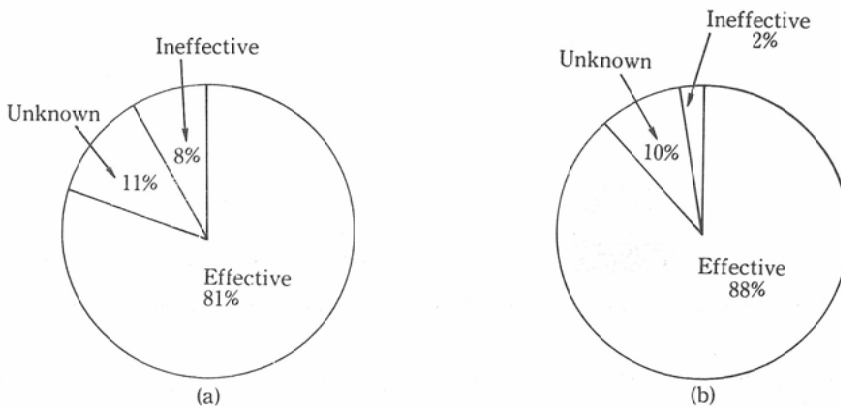


Fig. 2 Protective effect of amifostine against the radiation on head and neck region.

(a) all case, (52 cases) (b) concomitant use of amifostine (43 cases) criteria for clinical efficacy

1. Response to radiation was poorer than expected,
2. Slight pain considering the severity of mucositis,
3. Reduced in pain after concomitant use of amifostine

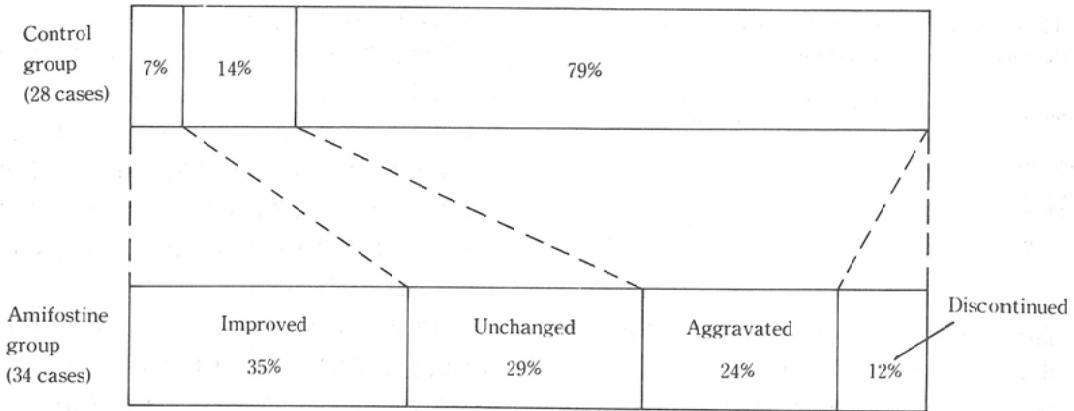


Fig. 3 Relation between protective effect of amifostine and changes in contents of food.

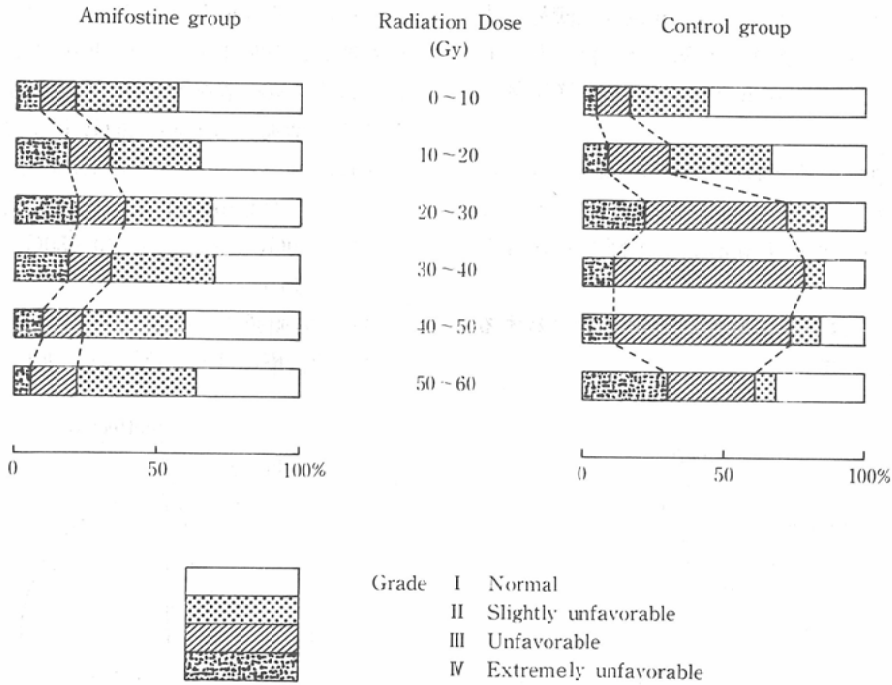


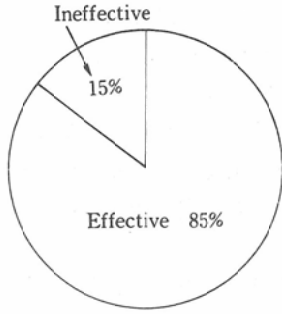
Fig. 4 Influence of the protective effect of amifostine on the contents of food.

したところ (Fig. 5), 下痢の発症前からアミフォスチンを併用した27例では下痢がほとんどみられずに経過したものが24例, 85%であった。また下痢が発症してからアミフォスチンの併用を開始した11例ではうち6例が数回のアミフォスチン投与にて下痢の軽快をみた。さらにアミフォスチンを全期間併用した18例と対照群24例の下痢の有無を

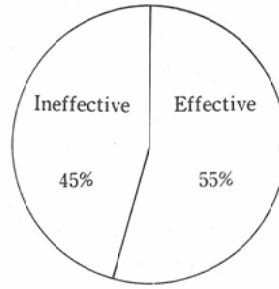
比較してみると, Fig. 6の如く下痢が認められなかったものがそれぞれ14例78%, 11例46%となり, 下痢の抑制が60%に可能であった。統計学的には有意差を認めるには至らなかったが有意傾向は認められた ( $p=0.057$ ).

### V. 考 察

#### 1. アミフォスチンの副作用について



Administration of amifostine before occurrence of diarrhea (27 cases)



Administration of amifostine after occurrence of diarrhea (11 cases)

Fig. 5 Influence of the protective effect of amifostine on diarrhea.



Administration of amifostine during the course of radiation



Control

Radiation given abdomino-pelvic region (18 cases)

Radiation given pelvis (24 cases)

Fig. 6 Influence of the protective effect of amifostine on diarrhea.

アミフォスチンの投与は、安全性の確認されていなかった初期症例では30分ほどかけた点滴静注法で行っていたが、ワンショット静注法を採用していた他施設の報告に比し消化器症状を訴える症例が多かったためワンショット静注法に変更したところ減少した。ワンショット静注法に比し点滴静注法で副作用の頻度が増加した原因としては、

点滴法では一定以上の高い血中濃度が長時間にわたり持続することが一因をなすものと考えられた。

また腹部骨盤照射例でみられた副作用が全て消化器症状であったことから、照射による宿酔症状としての消化器症状をさらに増強させている可能性も考えられた。

## 2. アミフォスチンの急性放射線障害に対する防護効果について

頭頸部領域の放射線治療の際には、照射野に含まれる皮膚、粘膜の反応が20Gy 前後から顕著となる。他覚的には発赤、浮腫、白苔、乾燥、粘性の増加した唾液などがみられ、自覚的には口内の疼痛、口渇を訴える。臨床判定はこれらを総合してアミフォスチンの防護力を検討したものであり、80%以上に有効と判断された。アミフォスチンの併用期間が2週以上になると、さらに有効率は高まった。

頭頸部領域の照射に際して患者を最も悩ます症状として疼痛があげられる。しかし、痛みを程度を定量的に表示することは個人差も大きく困難であるため、食事内容の変化におきかえて粘膜炎の定量化を試みた。すなわち疼痛が高度になるに従い、普通食から粥へ、それも次第に薄い粥へと患者の要求が変化していくことに着目したものである。この変化はただ単に疼痛のみでなく、唾液の性状の変化も加わっているものと考えられるが、Fig. 3に示した如く、アミフォスチン投与群と対照群とには大きな開きが認められた。また、Fig. 4に示した如く、線量が増加してもアミフォスチン投与群ではGrade I, II から高度障害の Grade III への移行率が低く、大部分の症例で補液を要せずに放射線治療を遂行し得た。なおこの判定の基本となった食事内容の記録は看護婦が看護業務の1つとして従来から行っているものであり、アミフォスチン投与とは無関係に記録されたものであるため、この判定はより客観性に富むものと考えられる。

アミフォスチンは唾液腺に高濃度に集積する<sup>9)</sup>ことが知られており、その防護効果も実験的に示されている<sup>13)14)</sup>ことから、今回我々の報告した食事内容の低下に対する抑制効果の一部はアミフォスチンの唾液腺防護によるものとも考えられる。今後さらに検討を加えたい。

腹部骨盤領域の照射を行うと20Gy 前後で下痢の発症がみられるが、これは急性の小腸粘膜障害に起因する吸収障害であり、小腸が広範に照射されるほど発生頻度は高くなる。Fig. 6に示した対

照群は大半が骨盤を照射した子宮頸癌の症例であるが、下痢が約半数に認められた。一方、アミフォスチン投与群では下痢が減少し、統計学的にも有意傾向が認められた。高橋ら<sup>15)</sup>も子宮頸癌症例で高度の下痢を対象として検討しアミフォスチン投与群の下痢の発生頻度が10%低かったと述べている。

子宮頸癌に用いる解剖学的照射野では放射線治療が継続できぬほどの高度の下痢は稀であり、アミフォスチンが下痢の予防のために使用される可能性は乏しい。しかし、腹部を含めた広範な照射を行なう症例、たとえば悪性リンパ腫、未分化胚細胞腫、Wilms 腫瘍などの小児腫瘍、Seminoma をはじめとする睾丸腫瘍などについては、放射線治療中の下痢を防止する意味でその有用性は十分期待できる。

照射治療中に高度な下痢を発症した症例では、1回線量を10%低下させると治療を継続しても下痢が軽減し治療を完遂しうることを経験している。この事実と下痢発症後にアミフォスチンの投与を開始した症例の半数に下痢の軽快を認めたことを考え合わせると、アミフォスチンの効果も10%程度の線量軽減と考えられる。実験的にはアミフォスチンの腸管死に対するDRFは1.6~1.8<sup>16)</sup>といわれているが、アミフォスチンの効果は1回大線量照射に併用した方が分割照射に併用したときより大きいとされている<sup>17)</sup>ので、臨床的に用いられている単純分割連日照射法に併用した時、その値はかなり低下するものと考えられる。しかし、臨床的にはDRFが1.1程度でも十分有用であると考えられる。腹部骨盤領域の照射では照射開始後しばらくはいわゆる宿酔症状である嘔気を訴える例が多いこと、アミフォスチンの副作用の大部分が嘔気であることを考えあわせるならば、臨床応用にあたっては当初からアミフォスチンを投与するよりも下痢が発症してから投与を開始すれば、有用性はより高まるものと考えられる。

## 3. アミフォスチンの臨床応用上の他の問題点について

放射線防護剤を使用する際、最も気がかりなの



は腫瘍組織をどの程度防護するのかという点である。アミフォスチンは腫瘍組織に対するDRFが正常組織のDRFよりはるかに低く0.97~1.2<sup>15)18)</sup>との報告が多い。しかし、血管の分布が豊富で酸素に富む腫瘍はDRFが高いことが報告されており、Phillips<sup>18)</sup>はP-388 leukemiaで2.2, Utley<sup>19)</sup>はEMT-6 carcinomaのD<sub>0</sub>で酸素下で1.5~2.0と報告している。多くの報告者は固形腫瘍に関しては防護がきわめて少ないので臨床的に有用と述べているが、Denekamp<sup>20)</sup>は、腫瘍の防護は様々であり、決して無視できぬものであり、単純分割照射法ではその割合がさらに増大すると警告している。またアミフォスチンの投与後時間の経過と共に腫瘍内濃度が上昇することも知られており<sup>21)</sup>、臨床的には正常組織に高濃度で分布している時間帯に必ず照射を行い得るかどうかも1つの問題となろう。しかし、いまだ臨床的に腫瘍が防護されたという報告はみられておらず、高橋ら<sup>15)</sup>は子宮頸癌症例では病理組織学的にも防護効果は認められなかったと報告している。当科の症例でも治療経過中、照射に対する腫瘍の反応が不良との印象をうけたものは認められなかった。しかし、この問題は短期間で答を出すべき性格のものではなく、アミフォスチンを使用した患者を長期にわたり観察した上で検討すべきものであろう。

また、アミフォスチンが照射の急性反応に対してだけでなく、慢性障害に対しても防護効果を発揮できるかということも興味をそそる問題である。急性障害は放射線治療中の患者にとって辛いものであっても、放射線治療の遂行が不可能となることは稀であり、治療上の根本的な問題とはいえない。これに対して、慢性障害はせっかく治癒した患者が長期にわたり悩まされ、場合によっては致命的ともなり得るからである。皮下組織の硬化萎縮、腸管の癒着、潰瘍、肺線維症、腎硬化症、放射線脊髄症、口内乾燥症などが代表的なものである。

Utley<sup>9)</sup>はアミフォスチンが唾液腺に高濃度に分布することから口内乾燥症や二次的な齶歯の発生の防護の可能性を述べており、Sodicoff<sup>14)</sup>はラットを用いて唾液腺の重量とアミラーゼの量か

ら慢性障害をも防護したと報告した。またUtley<sup>22)</sup>はマウスを用いて照射による骨格筋の萎縮がDRF1.5~2.0まで防護されたと報告し、血管支持組織に対するアミフォスチンの防護作用を示唆した。Lowy<sup>23)</sup>はマウスの皮膚の慢性障害がDRF1.5まで防護されたと報告した。これらの点については臨床応用が期待できる可能性があるが、腎、肺についてはアミフォスチンが高濃度に分布する時間が短い<sup>9)18)</sup>ため、大きな効果は期待できず、中枢神経についてもアミフォスチンはほとんど分布しない<sup>9)</sup>ためまったく期待できないものと考えられる。

## VI. 結 語

放射線防護剤アミフォスチン (YM-08310) を107例の患者に使用し、下記の如き結果を得た。

1. 副作用は10%にみられたが、そのために放射線治療を中止した症例はなかった。副作用の大半は消化器症状であり、点滴静注例に多くみられた。
2. 防護効果は頭頸部照射例では80%以上が臨床的に有効と判定され、粘膜炎の1指標とした食事内容の低下の抑制が70%に可能であった。アミフォスチン投与群で非経口的栄養摂取を要するものは対照群に比較して30Gy以上では有意に少なかった。
3. 腹部骨盤照射例では下痢の抑制が60%に可能であった。また下痢が発症してから投与を開始しても十分有効と考えられた。

## 文 献

- 1) 築山 巖：YM-08310の正常及び悪性組織に対する放射線防護効果。日医放会誌，38：888—902，1978
- 2) 大島敏美，築山 巖，三尾明彦，伊東乙正，菅原正敏，永井輝夫，新部英男，村上優子，戸部龍夫，小出保爾，広野正啓，小池侑夫，古田敦彦，松本泰二：二重盲検法による放射線治療の副作用に対するチスチン製剤の臨床的研究。日医放会誌，37：444—462，1977
- 3) 築山 巖：Cystein,  $\alpha$ -Mercaptopropionyl glycineの正常組織及び悪性組織に対する放射線防護効果。日医放会誌，36：652—663，1976
- 4) 新部英男：臨床腫瘍学。永井輝夫編集，1981，講談社，東京
- 5) Yuhas, J.M. and Storer, J.B.: Differential chemoprotection of normal and malignant tiss-

- jes. *J. Natl. Cancer Inst.*, 42: 331-335, 1969
- 6) YM-08310の概要. 山之内製薬株式会社, 1978
  - 7) Purdie, J.W.: A comparative study of the radioprotective effects of cysteamine, WR-2721, and WR-1065 in cultured human cells. *Radiat. Res.*, 77: 303-311, 1979
  - 8) Harris, J.W. and Phillips, T.L.: Radiobiological and biochemical studies of thiophosphate radioprotective compounds related to cysteamine. *Radiat. Res.*, 46: 362-379, 1971
  - 9) Utley, J.F., Marlowe, C. and Woddeil, W.J.: Distribution of <sup>35</sup>S-labeled WR-2721 in normal and malignant tissues of the mouse. *Radiat. Res.*, 68: 284-291, 1976
  - 10) Washburn, I.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
  - 11) Yuhas, J.M., Spellman, J.M. and Culo, F.: The role of WR-2721 in radiotherapy and/or chemotherapy. *Cancer Clin. Trials.*, 3: 211-216, 1980
  - 12) Yuhas, J.M.: Biological factors affecting the radioprotective efficiency of S-2-(3-amino-propylamino) ethylphosphorothioic acid (WR-2721). LD<sub>50(30)</sub> doses. *Radiat. Res.*, 44: 621-628, 1970
  - 13) Sodicoff, M., Conger, A.D. and Pratt, N.E.: Isoproterenol in comparison to WR-2721 as a chemoradioprotector of the rat parotid gland. *Investive Radiology*, 14: 166-170, 1979
  - 14) Sodicoff, M., Conger, A.D., Pratt, N.E. and Trepper, P.: Radioprotection by WR-2721 against long-term chronic damage to the rat parotid gland. *Radiat. Res.*, 76: 172-179, 1978
  - 15) 高橋正治, 阿部光幸, 河村 正, 飯尾 篤, 浜本 研, 猪原照夫: 子宮頸癌放射線治療における YM-08310の放射線防護効果の検討. *日医放会誌*, 42: 435-442, 1982
  - 16) Yuhas, J.M. and Storer, J.B.: Chemoprotein against three modes of radiation death in the mouse. *Int. J. Radiat. Biol.*, 15: 233-237, 1969
  - 17) Echols, F.S. and Yuhas, J.M.: Chemoprotection against fractionated radiation exposures with WR-2721: Skin injury. *Radiat. Res.*, 66: 499-504, 1976
  - 18) Phillips, T.L., Kane, L. and Utley, J.F.: Radioprotection of tumor and normal tissue by thiophosphate compounds. *Cancer*, 32: 528-535, 1973
  - 19) 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
  - 20) Denekamp, J., Stewart, F.A. and Rojas, A.: Is the outlook grey for WR-2721 as a clinical radioprotector? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9: 1247-1249, 1983
  - 21) Kollmann, G., Yuhas, J., Leon, S. and Shapiro, B.: Mechanism of differential radiation protection of normal versus tumor tissue by WR-2721 in tumor bearing mice. *Radiat. Res.*, 55: 603, 1973
  - 22) Utley, J.F., Quinn, C.A., White, F.C., Seaver, N. A. and Bloor, C.M.: Protection of normal tissue against late radiation injury by WR-2721. *Radiat. Res.*, 85: 408-415, 1981
  - 23) Lowy, R.O. and Baker, D.G.: Protection against local irradiation injury to the skin by locally and systemically applied drugs. *Radiology*, 105: 425-428, 1972