

原 著

イヌのサイクロフォスファミド誘導性貧血に対する
ヒトリコンビナントエリスロポエチンの貧血防止効果について

江 島 博 康

日本獣医畜産大学獣医畜産学部獣医外科学教室

(平成4年1月9日受付)

PREVENTIVE EFFECT OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN ON
CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED ANEMIA IN DOGS

Hiroyasu Ejima

Division of Surgery, Department of Veterinary Medicine, Nippon Veterinary and Animal Science University

It was studied whether recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) was effective in preventing the anemia that developed during the administration of an anti-cancer agent in dogs—the condition in which hematopoietic activity of the bone marrow was heavily depressed. Reductions in RBC, PCV and Hb values were seen from day 4 to day 15 of cyclophosphamide (CY) administration in the control group, whereas it was not seen at all in the EPO group. The increasing tendency of reticulocytes during the period from day 15 to day 18 was maintained in the EPO group, but not in the control group. In the peripheral blood after the r-HuEPO administration, the cells at each stage of erythrocytic series including proerythroblast were observed. It was thought that the restoration of platelet counts showed a tendency of more quick in the EPO group than in the control group. 2,3-DPG value was reduced along with the anemia in the control group, but the reducing trend was seldom seen in the EPO group. EPO concentration in plasmas was increased after the CY administration in both groups. The EPO concentration became approximately 5 times as high as that of the former value at day 4 and started to decrease to the former value at day 15 in the control group, on the other hand, its concentration in the EPO group peaked at day 8, being approximately 8 times of the former value, and it was restored to the former value at day 18. Anti-rHuEPO antibody was produced in 3 (75%) of 4 dogs of EPO group. These results suggest that r-HuEPO has a preventive effect against CY-induced, bone marrow depressing anemia in dogs.

序 言

エリスロポエチン (EPO) は赤血球系細胞の産生を調節し、循環赤血球量のホメオスターシスに直接関与する造血ホルモンである。近年、純化した遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (r-HuEPO) が登場し¹⁾、腎性貧血²⁾⁻⁵⁾を始め、外科手術時の大量出血による貧血の治療⁶⁾や自己血貯血法の外科領域への応用⁷⁾⁸⁾など、その応用領域は拡大されつつある。さらに、最近では前述のような骨髄造血能に著しい障害のない場合だけでなく、骨髄の造血能が障害されている、あるいは障害さ

れるであろう状況にも試みられるようになり、r-HuEPO の有用性が示唆され⁹⁾、実際の臨床にも用いられ始めている¹⁰⁾⁻¹³⁾。

癌や免疫性疾患の治療として、抗癌剤や免疫抑制剤が用いられる機会は多いが、このような薬剤においてはメジャーな副作用の一つとして骨髄における造血機能障害があげられる¹⁴⁾。すなわち、血液学的な初期徴候としては、白血球数や血小板数の減少という形で表現される¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに、この骨髄抑制が強度にしかも長期にわたる場合には、赤血球系細胞の産生障害による貧血が顕著となり、

その対策としては従来から輸血¹⁴⁾が中心であったが、最近ではr-HuEPOの有用性が示されるようになってきた⁹⁾⁻¹³⁾。このような骨髄抑制性貧血における造血能は一般に、障害を受けた骨髄の予備力に左右されると考えられるが、この骨髄抑制性貧血に対するr-HuEPOの貧血防止効果については今後共基礎的なデータの集積が望まれる。

今回は、その一端としてイヌを用いた重度の骨髄抑制によって誘導された一過性の貧血に対するr-HuEPOの貧血防止効果について検討し、一般臨床所見、血液および血液生化学的所見、尿所見、心電図所見および抗r-HuEPO抗体など総合的に検討を加え、興味ある知見を得たのでここに報告する。

実験材料および方法

実験動物：実験には年齢1歳、雌、体重8~13kg(平均10kg)のビーグル種の犬を用いた。いずれも狂犬病、イヌジステンパー、伝染性肝炎およびパルボウイルス感染症に対するワクチンを接種されているもので、腸管内寄生虫は陰性である。

抗癌剤：抗癌剤はサイクロフォスファミド(CY, エンドキサン, 塩野義製薬)を用い、その30mg/kgを1回経口投与した。

r-HuEPO：使用したr-HuEPOはキリンビール(株)から供与されたもので、1バイアル5ml中に3,000IUを含有する製剤である。使用に当たっては、200IU/kgを前腕静脈から投与した。

実験群：実験群はr-HuEPOを投与したEPO群とr-HuEPOの代わりに生理的食塩水を投与したコントロール群の2群に分け、それぞれ4例ずつのビーグル犬を用いた。両群ともCY投与日を0日とし、4、6、8日を1クール目、11、13、15日を2クール目として、EPO群ではr-HuEPOの200IU/kgを、コントロール群では同量の生理的食塩水を静脈内投与した。なお、両群ともr-HuEPOあるいは生理的食塩水の投薬日と血液検査日が重なった場合には、各薬剤の静脈内投与は検査用血液の採取後に行った。CY投与後、骨髄抑制の最も強い時期の5日間はABPC 15mg/kgを1日2回筋肉内投与した。

検査の項目と時期：検査項目は、一般臨床検査

(T, P, R, 体重, 消化器系, 泌尿器系, 神経系など)を始めとし、血液学的検査として、赤血球数, PCV値, Hb値, 赤血球指数, 網状赤血球数, 血小板数(直接法), 白血球数および血球の形態観察とヘモグラムを、血液生化学的検査として、血漿EPO値(RIA法, SRL, 東京), 2,3-DPG値(2, 3-Diphosphoglycerate値, ベーリンガーマンハイム, 西独), AST値(Aspartate aminotransferase値), ALT値(Alanine aminotransferase値), BUN値(Blood urea nitrogen値), Cr値(Creatinine値), 血漿蛋白分画および抗EPO抗体の定量(RIA法, SRL, 東京)を、さらに尿検査と心電図検査を行った。血漿は、ヘパリンNa処理(100U/ml全血)血液として頸静脈から採血し、3,000rpm, 10分の遠心分離後、別の試験管に分離し、各測定に供するまで-80℃に保存した。

一般臨床検査は、CY投与前をPreとして毎日朝夕の1日2回、それ以外の血液、血液生化学、尿および心電図の各検査項目はCY投与前をPreとして、CY投与4日、8日、11日、15日、18日、21日および25日目にそれぞれ1日1回行った。

統計処理：各計測値はStudent-Tテストにより有意差検定を行った。

成績

一般臨床所見：一般臨床所見では、EPO群とコントロール群の間で差を認めるものはなかった。両群の全例で共通にみられた臨床所見は、CY投与6~7日目の2日間にわたる40℃以上の発熱と5~10日目の6日間にみられた脱力感および食欲の低下であった。その他、CY投与後6~13日目には、EPO群の1例とコントロール群の2例の計3例に血尿を、CY投与後9日と15日目にはコントロール群の1例に嘔吐を認めた。なお、コントロール群の1例は、CY投与後6~7日目に下痢と消化管出血を示し、その翌日に死亡したため以後のコントロール群のデータからは削除した。

血液学的所見：CY投与後の赤血球数, PCV値およびHb値の低下傾向は、コントロール群ではCY投与4~15日目に認められたが、EPO群ではそれらの値の低下傾向は全く見られなかった(図1)。網状赤血球数は図2に示すように、両群とも

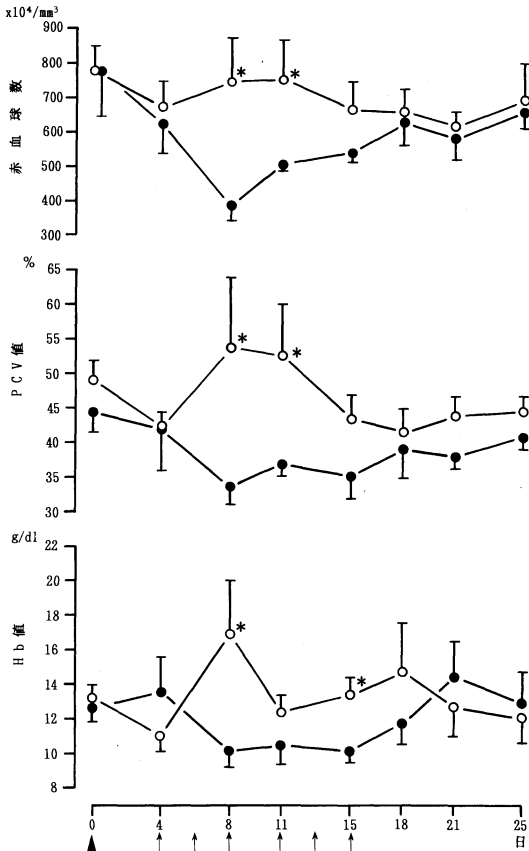


図1 赤血球数、PCV値およびHb値の推移(平均値±SD)
○: EPO群, ●: コントロール群, ▲: Cyclophosphamide (30mg/kg)経口投与, ↑: r-HuEPO (200 IU/kg)の静脈内投与, *: EPO群とコントロール群の間で有意差あり (p<0.01)

CY投与11日目に著しく増加した。その後、EPO群ではコントロール群に比較して、CY投与15~18日目にかけて網状赤血球数の増加維持傾向がみられた。

MCV値はコントロール群で、CY投与後、増加傾向を示し8日目に最高値を示した。一方、EPO群ではこのような増加所見は観察されなかった(図3)。EPO群におけるr-HuEPOの1クール投与終了後にあたるCY投与11日目の末梢血中には原赤芽球を含む赤血球系の各発育段階の細胞が多数観察された。

白血球数の推移は両群ともにCY投与後4~8日にかけて著しい一過性の低下を示した。すなわ

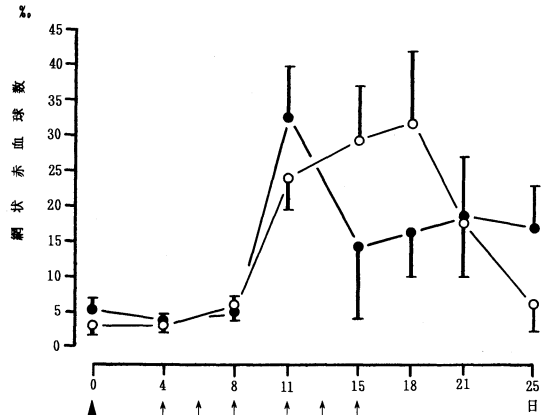


図2 網状赤血球数の推移(平均値±SD)
○: EPO群, ●: コントロール群, ▲: Cyclophosphamide (30mg/kg)経口投与, ↑: r-HuEPO (200 IU/kg)の静脈内投与

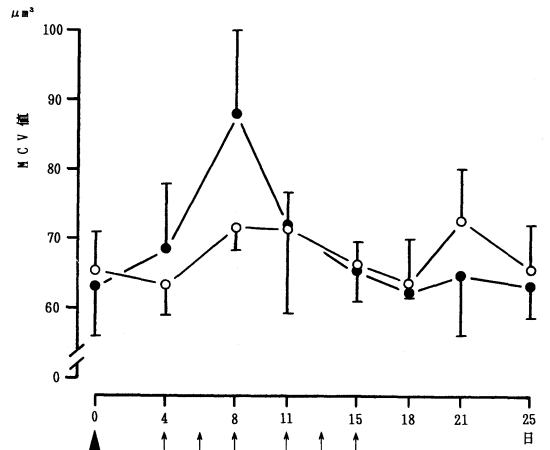


図3 MCV値の推移(平均値±SD)
○: EPO群, ●: コントロール群, ▲: Cyclophosphamide (30mg/kg)経口投与, ↑: r-HuEPO (200 IU/kg)の静脈内投与

ち、EPO群ではpre値: $14,300 \pm 2,700/\text{mm}^3$ がCY投与8日目には $2,700 \pm 130/\text{mm}^3$ (減少率; 81%)まで、一方、コントロール群ではpre値: $10,000 \pm 340/\text{mm}^3$ がCY投与4日目には $650 \pm 380/\text{mm}^3$ (減少率; 93%)まで減少した。この減少の率や時期についてはEPO群とコントロール群との間で差は認められなかった。また、白血球数の著減時期と発熱の時期は一致していた。両群共、白血球数はCY投与11日目にはpre値のレベ

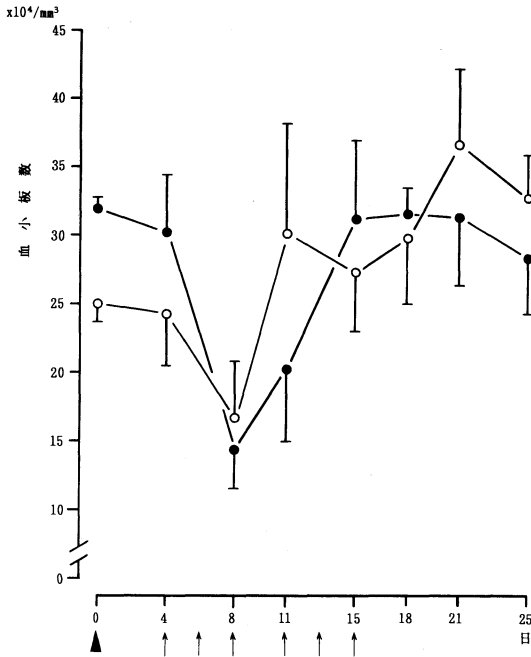


図4 血小板数の推移 (平均値±SD)
○: EPO群, ●: コントロール群, ▲: Cyclophosphamide (30mg/kg) 経口投与, ↑: r-HuEPO (200 IU/kg) の静脈内投与

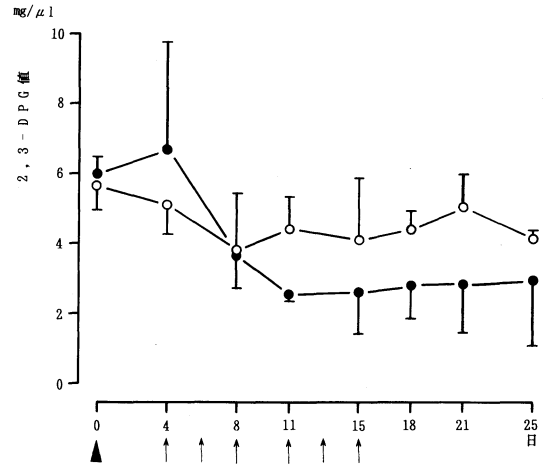


図5 2,3-DPG値の推移 (平均値±SD)
○: EPO群, ●: コントロール群, ▲: Cyclophosphamide (30mg/kg) 経口投与, ↑: r-HuEPO (200 IU/kg) の静脈内投与

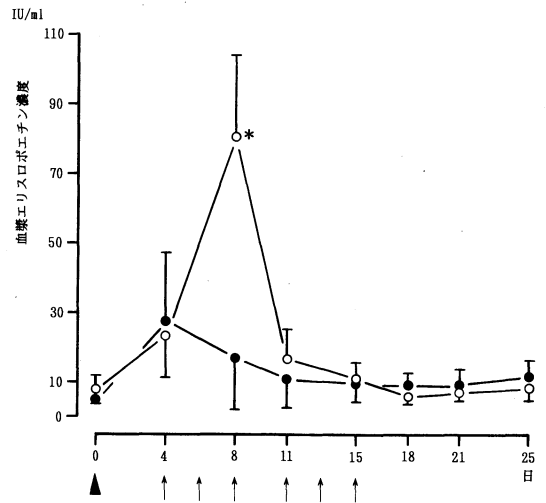


図6 血漿EPO濃度の推移 (平均値±SD)
○: EPO群, ●: コントロール群, ▲: Cyclophosphamide (30mg/kg) 経口投与, ↑: r-HuEPO (200 IU/kg) の静脈内投与, *: EPO群とコントロール群の間で有意差あり (p<0.01)

ルにまで回復した。

血小板数は両群ともCY投与後8日目に最も減少し、その減少率はEPO群の方が小さかった(図4)。なお、CY投与前値についてはEPO群の方が低い値ではあったが、両群とも正常範囲内の値であった。以後、EPO群ではCY投与11日目にはCY投与前値よりも高い値にまで上昇し、その後も軽度の増加維持傾向を示した。これに対して、コントロール群での回復はやや遅れてCY投与15日目にやっとCY投与前値にまで回復したもののその後はEPO群にみられるような増加維持傾向はみられなかった。なお、両群とも血小板数が回復期にある血小板は大型化したものが多く観察された。

血液生化学的所見: 2,3-DPG値は図5に示すように、コントロール群では貧血の出現と共に減少傾向を示し、CY投与15日目以降において非常に緩やかな回復傾向を示したが、CY投与25日目においてもなお低値であった。一方、EPO群における2,3-DPG値の推移はコントロール群にみられた

ような低下傾向は全くみられなかった。

血漿EPO濃度の推移は図6に示すように、CY投与後両群とも増加傾向を示した。コントロール群では、CY投与4日目において前値の約5倍の値を示し、以後漸減しCY投与15日以降では前値に復した。一方、EPO群ではCY投与8日目に

表1 抗エリスロポエチン抗体の推移

実験群	イヌ No.	経過日数			
		Pre	18	25	44
EPO群	168	2.0>	2.0>	2.0>	2.0>
	208	2.0>	2.0>	4.5	2.0>
	242	2.0>	160	59	2.0>
	252	2.0>	9.6	260	2.0>
	平均	2.0>	85	108	2.0>
Cont群	233	2.0>	2.0>	2.0>	2.0>

単位: ng/ml

前値の約10倍と最高値を示し、その後減少しCY投与18日目には前値に復した。なお、1クール目のr-HuEPOの投与による血漿EPO濃度の上昇や末梢血レベルでの赤血球系細胞の低下の防止効果は非常に明らかであったのに対して、2クール目のr-HuEPO投与による血漿EPO濃度の上昇や造血反応は明瞭には認められなかった(図1, 6)。

抗EPO抗体の濃度推移は、表1に示した通りである。EPO群の4例中3例において抗EPO抗体の産生が確認され、その産生率は75%と高いものであった。r-HuEPOの2クール目の投与から3日目および10日目にその濃度を測定したところ、抗EPO抗体は4.5から260ng/mlの範囲で認められた。r-HuEPO投与終了から1カ月たった時点では、これらの抗EPO抗体の濃度はいずれも測定限界値2.0ng/ml以下の値となっていた。また、コントロール群の一例について測定した抗EPO抗体の濃度は、経過中いずれも2.0ng/ml以下の測定値限界を下回るものであった。

なお、その他の全ての検査項目においては異常所見はなく、かつ両群間で差を認めるものはみられなかった。

考 察

骨髄抑制性貧血に対するr-HuEPOの効果については、実験的にはラットを用いたフルオロウラシル(5FU)やシスプラチン(CDDP)誘導性貧血に対する有効性⁹⁾が、また、ヒトの実際の臨床においてもその適切な使用によって高い効果が期待できるとする報告がなされている^{10)~13)}。今回は、犬を用いたCYの大量投与による一過性の貧血に対

してr-HuEPOを用いてその貧血防止効果を評価したところ、その効果は強く期待できることが示唆された。

今回のCY 30mg/kgの投与によって発現した発熱、白血球数や血小板数の著減、貧血の発現およびコントロール群における死亡例などから考えると、誘導された骨髄抑制の程度は一過性とはいえ非常に重度なものと思われた。

CY投与後の赤血球系の低下傾向、すなわち、貧血の発現に対してr-HuEPOはそれらの低下を防止し得たことから貧血防止効果は十分に期待できることが示唆された。なお、EPO群では循環赤血球系細胞の数や細胞内ヘモグロビン濃度の低下防止だけでなく、2,3-DPG値の低下も防止し得たことからr-HuEPOは末梢血中に産出される赤血球の量的側面だけでなく、質的な面でも良い効果を期待できるのではないかと思われた。

網状赤血球数の推移において、コントロール群に比較してEPO群ではCY投与後15~18日にわたって、増加維持傾向が認められているが、これは2クール目のr-HuEPOの効果によるものと考えられた。MCV値のコントロール群における8日目の増加は貧血に対する生体反応と考えられた。一方、EPO群ではMCV値の増加はみられなかったが、これはr-HuEPOの投与によって貧血が防止されたためと考えられた。

血小板数の推移において、EPO群とコントロール群の間に有意差は見られなかったが、血小板数の回復期(CY投与11日目)においてEPO群でその増加維持傾向がみられた。これは、in vitroでマウス骨髄細胞中のCFU-Megakaryocyte由来のコロニー形成をr-HuEPOが促進したとする報告¹⁶⁾やヒトのin vivoにおいて血小板数の回復期にr-HuEPOがその数を増加させたとする成績¹⁷⁾と同様のものと思われた。今回の成績ではイヌのin vivoにおいてr-HuEPOが回復期の血小板数の増加維持作用を示唆したものとして興味深い。一方、抗癌剤あるいは免疫抑制剤でもあるビンクリスチンは、イヌの真性血小板減少症において本来の目的である抗体産生の抑制のほかに血小板の骨髄での産生を直接刺激してその数を増加させる

作用があることからイヌの真性血小板減少症の治療薬の一つとして有効であるという報告¹⁷⁾がみられる。イヌの真性血小板減少症では出血傾向によって重度な貧血を併発している場合も多い。このような疾患に対して赤血球の産生だけでなく血小板数の回復期での増加作用も示唆される r-HuEPO は、ビンクリスチン同様、選択薬の一つに考えてよいかもしれない。

血漿 EPO 濃度は、コントロール群では CY 投与 4 日目を頂点として一過性に増加している。これは骨髓抑制性の貧血に伴って出現した内因性 EPO と考えられ、CY 30mg/kg の経口投与によって骨髓抑制性の貧血が誘導されたことを裏付ける結果ともなっている。静脈内投与された r-HuEPO の衰退半減期は、通常 6～12 時間で、反復投与によっても 6 時間前後まで短縮される傾向はあるものの、蓄積性はない¹⁸⁾¹⁹⁾ことから考えると、今回 EPO 群において測定された血中 EPO は r-HuEPO 投与後 24 時間経過したのちに静脈血から採取されたものであり、通常であれば外因性 EPO の関与はないものと考えられる。しかし、EPO 群におけるその値がコントロール群に比較して非常に高いことと、かつ投与 24 時間後でも検出されていることから考えると内因性 EPO だけでなく、外因性 EPO が血中に残存しているのではないかと思われた。これは CY の副作用によって生体の代謝活性のレベルが大きく低下し、薬物の、すなわち r-HuEPO の代謝遅延が起これ、血中 EPO 濃度の上昇とその継続、すなわち正常化への遅延につながったのではないかと思われた。一方、全身的な副作用からの回復期に一致する r-HuEPO 投与 2 クール目の時期では 1 クール目の投与時に見られたような EPO 投与 24 時間後での血漿 EPO 値の上昇はみられなかった。これは主に、CY による副作用の軽減あるいは消失と共に生体の代謝活性の正常化に伴って血中 EPO が比較的速やかに代謝され血中から消失したためではないかという点と抗 r-HuEPO 抗体の産生が CY 投与 18 日目で 2 例に、25 日目で 3 例に認められていることからこの r-HuEPO に対する抗体産生の関与も否定できないものと思われた。

今回の EPO 群における抗 r-HuEPO 抗体の産生率は 75% (4 例中 3 例) と高く、かつ、その産生時期は表 1 に示すように非常に早いものであった。一過性とはいえ、CY の投与による強度の骨髓抑制や副作用の発現によって、ある程度の免疫能の低下も引き起こされたものと考えられる。このような中で、抗 r-HuEPO 抗体の産生が確認されたことは r-HuEPO に対する免疫応答があったことを示す事実であり、すなわち、イヌにとって似て非なる蛋白である r-HuEPO の抗原性が認識されたこととして興味深い。このことは、ヒト由来の r-HuEPO を犬の腎性貧血やその他の貧血症の治療薬や予防薬として応用しようとする際に、貧血防止効果や造血作用は期待できる反面、常に r-HuEPO の抗原性とそれに対する抗体産生の危険性を示唆したこととして重要である。この免疫原性の問題は犬以外の異種動物にも同様に当てはまるのではなかろうかと思われた。

今回の実験では、成績に示した以外の血液生化学的所見、心電図所見、尿所見などには異常所見や両群間に差を認めるものはなく、r-HuEPO によると思われる副作用はみられなかった。なお、コントロール群の一例に死亡例がみられたが、EPO 群では死亡例はなかったことから、これは r-HuEPO ではなく CY の影響によるものと考えられた。

癌や免疫性疾患の臨床の実際においては、貧血の予知とその予防対策は極めて日常的で、かつ重要な問題である¹⁴⁾。今回の実験は CY を先行投与し、骨髓抑制が最も強く発現する時期に先立って r-HuEPO を投与している。すなわち、実際の臨床と非常に類似した状況で r-HuEPO の貧血防止効果を実験的に評価したものといえる。一過性ではあるが、CY 由来の強力な骨髓抑制性貧血に対して r-HuEPO の貧血防止効果が十分に示唆されたことは非常に意義深いことであった。

今回用いた r-HuEPO の投与量 200IU/kg/回は、ヒトで用いられている量と較べると比較的多い量であった^{10)~13)}。Platanias ら¹²⁾は、各種癌患者に対して r-HuEPO 25～300IU/kg の効果を検討し、r-HuEPO 200IU/kg 以上の投与を受けた患者

において明らかな Hb 濃度の増加がみられたとしている。このような点から考えると、骨髓抑制性貧血においては、非骨髓抑制性貧血に比較して多量の r-HuEPO が必要と思われた。今後、骨髓抑制下における r-HuEPO の使用方法、すなわち、投与時期、投与量、投与間隔、投与ルートなどについては CY 以外の各種薬剤についても検討したい。また、骨髓の抑制程度と r-HuEPO の効果の関連性についても検討を加えたいと考えている。

むすび

抗癌剤—サイクロフォスマイド 30mg/kg の経口投与による骨髓抑制性の一過性の貧血に対して、ヒトリコンビナントエリスロポエチンの貧血防止効果の有無をイヌを用いて検討したところ、その貧血防止効果のあることが示唆された。また、抗 r-HuEPO 抗体の産生は投与を受けた 4 例中 3 例 (75%) において、4.5~260ng/ml の範囲で認められ、r-HuEPO の異種動物 (イヌ) に対する抗原性が示唆された。なお、その抗体活性は投与 1 カ月後には消失していた。

文 献

- Jacobs, K., Schonemaker, C., Rudersdorf, R., et al.: Isolation and characterization of genomic cDNA clones of human erythropoietin. *Nature (Lond.)*, 313: 806—810, 1985.
- Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Downing, M.R., Browne, J.K. and Adamson, J.W.: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin, result of a combined phase I and II clinical trial. *New Eng. J. Med.*, 316: 73—78, 1987.
- Fu, J.S., Lertora, J.J.L., Brookins, J., Rice, J.C. and Fisher, J.W.: Pharmacokinetics of erythropoietin in intact and anephric dogs. *J. Lab. Clin. Med.*, 111: 669—676, 1988.
- 高久文麿, 三村信英, 前田貞亮, 他: 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin 製剤 KRN5702 の効果—多施設共同臨床試験—。腎と透析, 24(6): 117—133, 1988.
- Winearls, C.G., Oliver, D.O., Pippard, M., Reid, C., Downing, M.R. and Cotes, P.M.: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet Nov.*, 22: 1175—1177, 1986.
- 高久文麿, 荒井弘文, 川岸真由美, 吉原佳子, 日下 多: 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの外科手術時出血に対する応用の可能性。日輸血会誌, 34(1): 11—15, 1988.
- 澤端章好, 当山真人, 上原 博, 宮城康夫: 冷凍保存法による自己血輸血開心術における遺伝子の組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) の術後貧血に対する有用性について。日輸血会誌, 38(1): 8—13, 1992.
- 田崎哲典, 遠山ゆり子, 橋本長吉, 大戸 斉, 阿部力哉, 斉藤 昭, 村上和也: 術前自己血貯血におけるエリスロポエチン投与基準設定の試み。日輸血会誌, 37: 484—490, 1991.
- Matsumoto, T., Endoh, K., Kamisango, K., et al.: Effect of recombinant human erythropoietin on anticancer drug-induced anaemia. *Br. J. Haematol.*, 75: 463—468, 1990.
- Heinz, R., Reisner, R. and Pittermann, E.: Erythropoietin for chemotherapy patient refusing blood transfusion. *Lancet*, 335: 542—543, 1990.
- Johnson, P.W.M., King, R., Slevin, M.L. and White, H.: The use of erythropoietin in a Jehovah's Witness undergoing major surgery and chemotherapy. *Br. J. Cancer*, 63: 476, 1991.
- Platanias, L.C., Miller, C.B., Mick, R., et al.: Treatment of chemotherapy-induced anemia with recombinant human erythropoietin in cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 9(11): 2021—2026, 1991.
- 牛島 淳, 西村弘道, 河北 誠, 高月 清: 輸血拒否例に対する化学療法でのエリスロポエチン併用の試み。臨床血液, 31(10): 1698—1700, 1990.
- 太田和雄: 抗癌剤の副作用対策。トキシコロジーフォーラム, 11(2): 109—111, 1988.
- Appelbaum, F.R., Trapani, R.J. and Graw, R.G. Jr.: Consequences of prior alloimmunization during granulocyte transfusion. *Transfusion*, 17: 460—464, 1977.
- 西 信介, 日下 多: KRN5702 の造血前駆細胞に対する効果—in vitro のコロニーアッセイ法を用いて—。基礎と臨床, 22(15): 379—388, 1988.
- Greene, C.E., Scoggin, J., Thomas, J.E. and Barsanti, J.A.: Vincristine in the treatment of thrombocytopenia in five dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 180(2): 140—143, 1982.
- 美細津正, 田中秀司, 谷本益美: KRN5702 の体内動態 (第 1) —ラットおよびビーグル犬における血漿 (血清) 中濃度推移—。基礎と臨床, 22(15): 407—414, 1988.
- 鈴木好夫, 小椋陽介: EPO の体内生化学作用。臨床透析, 5: 79—82, 1989.