

有害金属拮抗薬 DMSA および DMPS について

前橋 浩

松本歯科大学 歯科薬理学講座（主任：前橋 浩）

Metal Chelating Agents with Special Reference to DMSA and DMPS

HIROSHI MAEHASHI

Department of Dental Pharmacology, Matsumoto Dental College

(Chief: Prof. H. Maehashi)

Summary

2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) and 2, 3-dimercapto-1-propanesulfonic acid Na salt (DMPS), have been studied extensively by Aposhian's group as promising substitutes for 2, 3-dimercaptopropanol (BAL), a widely used antidote for arsenic (but which has been subject to controversy due to undesirable side effects when used clinically), as well as for possible use against mercury, lead, and other heavy metal intoxication.

In contrast with BAL, both DMSA and DMPS show lower toxicity and are effective when administered orally. Many clinical trials have proved DMSA safe and well tolerated by patients. On the whole, the efficacy as antidotes is the same for both DMSA and DMPS. However, the LD₅₀ of DMSA in mammals is almost 3 times greater than that of DMPS. In arsenic poisoned rats, DMSA promoted excretion of arsenic via urine, while DMPS eliminated the poison through the bile. This difference in the route of elimination accords with pharmacokinetic studies showing that DMSA is distributed mainly extracellularly, and DMPS mainly intracellularly. These contrasting distributions explain the lower toxicity of DMSA compared with DMPS.

Accordingly, of these two metal chelating agents, DMSA appears the more likely candidate to receive recommendation as a clinically useful drug in the future.

ま え が き

重金属解毒剤としては、例えば鉛中毒の場合は CaNa₂EDTA、銅あるいは水銀中毒ではペニシリン、鉄中毒ではデフェロキサミン、ヒ素は BAL

というように各重金属にもっとも適当とされる解毒剤の組合せが教科書などに述べられている。今回ここにとりあげようとする 2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA, succimer) および 2, 3-dimercapto-1-propane-sulfonic acid, Na salt (DMPS, unithiol) は現在は試験的に臨床に用いられているにすぎないが、従来の重金属拮抗

薬と比較して As, Pb, Hg そのほか広範囲の有害金属の解毒薬として使用できるものと近年注目を集めている。最近、この分野では多くの業績をもつ Aposhian 博士による DMSA に関する総説¹⁾がだされ、そのなかで著者らが行った実験²⁾が論及されていたので、この機会に著者がかかわった実験など二、三の項目について解説したい。

DMSA および DMPS について

ヒ素中毒に対する解毒薬は古くから BAL (2, 3-dimercaptopropanol, 図 1)³⁾が正式の薬剤として臨床に用いられている。しかしその臨床適用における不利な点が多々指摘されて久しい。すなわち毒性がつよく安全域が狭いうえに、副作用として悪心、嘔吐、頭痛など不快な症状が投与を受けた患者の 50% にみられる。水に殆ど溶解しないので油剤として筋肉内注射で投与される点も投与量が制限されるので不利な点といえる。

DMSA (図 1) はわが国では 1968 年に松田⁵⁾および白石⁶⁾の報告があり、ともに 1964 年のアジア国際産業医学会議における中国からの報告をかれらの論文の中に引用しているので、それを基にして研究が行われたものとみられる。主として Pb, Hg あるいは Cd の解毒作用を調べ、DMSA はそれ自身低毒性で BAL あるいは CaNa_2EDTA に匹敵する重金属排泄作用のあることを評価している。

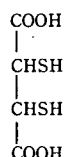
CaNa_2EDTA は Pb 中毒に用いた場合、確かに Pb の尿中排泄は促進されるが、骨中に沈着している Pb をも誘出し、そのため一時的に血中濃度が

上昇して、かえって、Pb 中毒症状を増悪させるのではないかという懸念がある。さらに Pb 以外に Zn の排泄増加がおこることも問題となる。 CaNa_2EDTA の投与によって Pb の脳や他臓器への再分布も起こる^{6,7)}。また BAL についても Hg 中毒を起こさせたマウスの脳内 Hg 量は BAL 投与後かえって上昇したという報告⁸⁾もある。

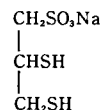
以上のように種々問題の多い CaNa_2EDTA や BAL に代えて DMSA や DMPS を臨床に応用しようとする研究が行われているわけである。

DMPS (図 1) も水溶性で、はやくから (1956)¹¹⁾ ソビエトで開発されたものであるが、わが国で入手できるようになったのは比較的最近になってからである。DMSA と同様に毒性は低く、やはり広範囲の重金属に有効な解毒薬として、おもに動物実験が行われてきた。ただし現在 DMSA の方が⁹⁸Tc とともに腎疾患検査薬としてすでに臨床で用いられているため、臨床経験の少ない DMPS に比べてはやく解毒剤として臨床応用にもっていきやすいだろう。

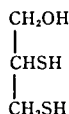
DMSA には DL 型と Meso 型が存在する。Meso 型が得やすく通常実験に用いているのは Meso 型の方である。DL 型の融点は 124~125°C, Meso 型は 210~211°C。DL 型は蒸留水に溶解し、Meso 型は 5% NaHCO_3 溶液に溶解している⁹⁾。マウスに対する毒性は DL 型が LD_{50} 値 10.84 mmol/kg (i. p.), Meso 型は 13.73 mmol/kg (i. p.) と殆ど差異はなくヒ素に対する効果も両者で差がな



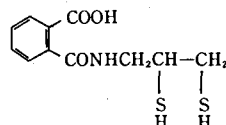
2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)



2, 3-dimercapto-1-propanesulfonic acid, Na salt (DMPS)



2, 3-dimercaptopropanol (BAL)



N-(2, 3-dimercaptopropyl) phthalamic acid (DMPA)

図 1 : DMSA, DMPS, BAL および DMPA の化学構造

い¹⁰⁾。DMPSはDL型を用いている。これもD、LあるいはDL型でヒ素に対する作用には差異は認められなかった¹¹⁾。

松田⁹⁾によるとDMSAについて各種金属とのキレート安定性を測定したところ $\text{Cd}^{2+} > \text{Pb}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Hg}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Ni}^{2+}$ の順序であったという。そこで松田はPbとCdに対するDMSAの解毒作用について動物実験を行った。すでに述べたようにPbについては CaNa_2EDTA よりすぐれた効果のあることを認めたが、Cdについては期待通りの結果が得られなかった。すなわちCdは動物体内ではmetallothioneinと強く結合しており、それと競合しうような解毒剤でないと効果は期待できない¹²⁾。

キレート剤の動物体内における挙動と投与後の拮抗金属との結合状態などが明かになれば、さらに有効なキレート剤の開発につながることになるが、最近Aposhianのグループ^{13,14)}はDMSAおよびDMPSと結合する高感度の蛍光発色試薬としてBromobimane(図2)を用いて、キレートしたものとしなないものをHPLCによって分離して測定する方法を報告している。これらの研究からDMSAのCdやPb、Hgとの結合様式を明らかにした(図3)¹⁵⁾。今後さらに他の元素との結合についてもこのような研究の進展を期待したい。

ヒ素化合物に対する作用

ヒ素化合物の解毒剤としてはDMSAおよびDMPSがともにBALよりはるかにすぐれた効果をあらわすことを示した報告は多い^{1,9,16~20)}。

著者らの実験¹⁹⁾では、致死量の無機ヒ素(III) As_2O_3 を投与(s.c.)した後にDMSAあるいはDMPSを投与(i.p.)した場合、ともに2倍モルの投与量で100%の救命効果がみられた。一方、BALでは3倍モルで90%の救命効果をみたが、それ以上の量の投与ではBAL自身の毒性のため、かえって生存率は低下した。併せて行ったThioctic acidもBALと同様であった(表1)。

BALは経口投与できないので注射で与えるが、DMSA、DMPSとも経口投与でも効果がみられる(表2)。またこれらは3価の無機ヒ素のみならず5価のヒ素化合物にも効果があり、体内代謝物のメチル化ヒ素による死亡率をも低下させた(表3)。しかもマウスに対するBALの急性 LD_{50} 値が 140mg/kg (i.m.)であるのに対してDMSAは LD_{50} 値 2474mg/kg (i.p.)、DMPSは 1098mg/kg (i.p.)であるので治療係数はDMSAでは71、DMPSでは31とBALの1.8にくらべはるかに大きな数値となる¹⁹⁾。

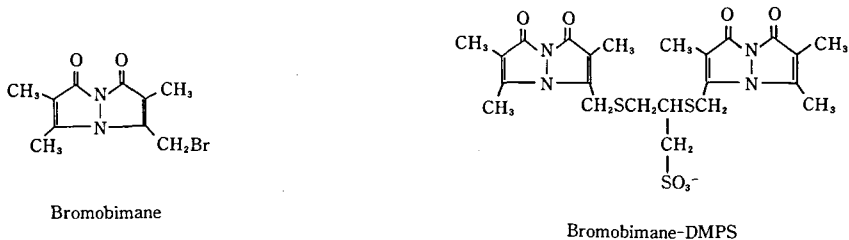


図2：BromobimaneおよびDMPSとの結合(Mariorinoら¹³⁾より引用、改写)

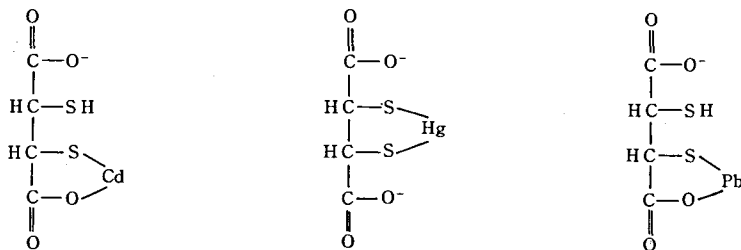


図3：DMSAとCd、HgおよびPbとの結合(Riveraら¹⁵⁾より引用、改写)

表 1：マウスを用いた致死量のヒ素化合物投与に対する DMSA, DMPS, BAL およびチオクト酸の解毒効果

DMSA (mg/kg)	Survival rate ^{c)}	DMPS (mg/kg)	Survival rate ^{c)}
0	0 / 10	25	0 / 10
18	1 / 10	33	2 / 10
36 ^{a)}	5 / 10	43 ^{a)}	9 / 10
50	8 / 10	84 ^{b)}	10 / 10
73 ^{b)}	10 / 10		

BAL (mg/kg)	Survival rate ^{c)}	Thioctic acid (mg/kg)	Survival rate ^{c)}
50 ^{b)}	1 / 10	83 ^{b)}	0 / 10
74	4 / 10	124	5 / 10
99	9 / 10	165	4 / 10
124	2 / 10		

解毒剤は As_2O_3 (15 mgAs/kg) の s. c. 投与直後に i. p. 投与した。

モル比, As:解毒剤 = 1 : 1^{a)}, 1 : 2^{b)}

C) 生存数/投与数

(文献¹⁹⁾より引用)

表 2：マウスを用いた致死量のヒ素化合物投与に対する DMSA の経口投与による解毒効果

DMSA (mg/kg)	Survival rate ^{b)}
0	0 / 10
36 ^{a)}	0 / 10
73	1 / 10
146	10 / 10

DMSA は As_2O_3 (15 mgAs/kg) の s. c. 投与直後に p. o. 投与した。

a) モル比, As: DMSA = 1 : 1

b) 生存数/投与数

(文献¹⁹⁾より引用)

表 3：マウスを用いた致死量のメチルアルソン酸ナトリウム投与に対する DMPS の解毒効果

DMPS (mg/kg)	Survival rate ^{b)}
0	0 / 10
360	9 / 10
721	10 / 10
1,441 ^{a)}	2 / 10

DMPS はメチルアルソン酸 (514 mgAs/kg) の s. c. 投与直後 i. p. 投与した。

a) モル比, As: DMPS = 1 : 1

b) 生存数/投与数

(文献¹⁹⁾より引用)

ヒ素の代謝を調べる実験では通常ハムスターかマウスを用いるが、著者らはマウスを用いて実験を行っている。マウスに As_2O_3 (5 mgAs/kg, s. c.) を投与した後に DMSA あるいは DMPS の投与 (いずれも 100mg/kg, i. p.) による As の排泄効果を調べた²⁾。As の測定は原子吸光法で行った。はじめは投与後 24 時間および 48 時間までの尿中の As 量を測定した結果、As 単独投与群と DMSA 投与群との間に差異はなく、DMPS 投与群では As 単独群の半分以下の量がみだされたにすぎなかった。そのため DMSA および DMPS には As の尿中排泄促進作用はないかと思われた。しかし再び実験を繰り返して、いずれも投与後 12 時間毎に区切って採尿すると、その中には DMSA 投与群で有意の As 排泄増加が認められた。しかし DMPS 投与群ではやはり排泄は少なかった。ところが糞中の As を測定してみると DMPS 投与群で著しい量の排泄が認められ、結局

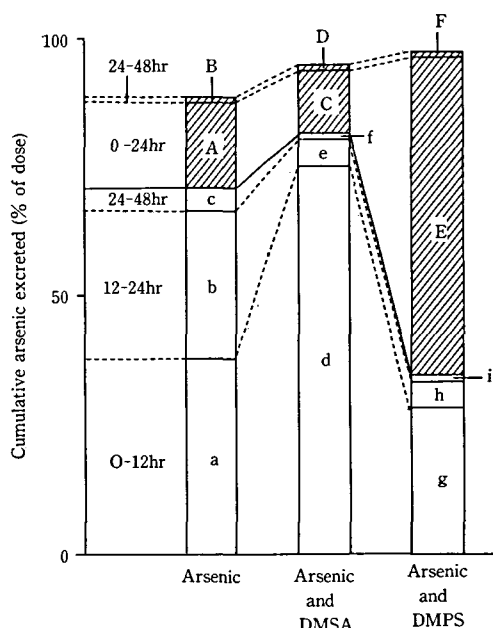


図 4：マウスを用いた DMSA および DMPS によるヒ素の排泄

As_2O_3 (5 mgAs/Kg) の s. c. 投与直後に DMSA および DMPS 100 mg/kg を i. p. 投与した。n = 4。時間は尿、糞の採取時期、白枠は尿、斜線部は糞中 As 量をしめす。

有意差：d - a, g (p < 0.01), b - e, h (p < 0.01), c - f, i (p < 0.01), E - A, C (p < 0.01)

(文献²⁾より引用)

As の排泄促進効果は DMSA の場合は尿を通じて行われ、DMPS の場合は胆汁を経由して糞中に行われることが判明した (図 4)。

Mariorino ら^{13,14,21)}は DMSA および DMPS の投与後それらの体内分布を調べた結果、DMSA は細胞外に分布し、DMPS は細胞内に入ることを示し、著者らの実験結果をうらづけた。As や Hg のように腎臓に集まりそこで障害を起こすようなものは、この DMPS のような主に胆汁を経由して排泄を行う解毒剤を用いるのがよいとする考えもある。Yonaga and Morita²²⁾はこの考えに基づいて、Hg 中毒の解毒剤として、Hg の胆汁中への排泄を促進する N-(2,3-dimercaptopropyl) phthalamidic acid (図 1) を合成し、マウスを用いた実験を行って好成績を得た。しかし As に対しては期待した程の成果は得られなかった²³⁾。

制癌剤の毒性軽減作用

Cisplatin (図 5) は膀胱癌、前立腺癌、卵巣癌あるいは頭頸部癌などに優れた効果を示す制癌剤として使用されている反面、副作用として腎臓障害がつよいのが難点となっている。

構造中に Pt を含むことからこの副作用を DMSA あるいは DMPS との併用で軽減できないかという研究がマウスに sarcoma S-180 細胞を移植したものをを用いて行われた²⁴⁾。もちろん Cisplatin の制癌効果には変化がないことが必要である。その結果、DMSA および DMPS とともに確かに腎毒性の軽減作用が認められた。DMPS の場合はある濃度で Cisplatin の制癌効果を増強した。しかし Graziano ら²⁵⁾および Planas-Bohne ら²⁶⁾はラットを用いて DMSA の Cisplatin に対する作用を検討し、Pt の腎濃度は低下させたが、腎毒性そのものは軽減されなかったと報告している。いずれにしてもまだ臨床応用には結びつくには至っていない。ところがこれらの作用が果してキレート作用に基づくものなのかどうかというこ

とである。制癌剤の cyclophosphamide は副作用として出血性膀胱炎がみられ、これはその代謝物として生ずる acrolein によるものとされているが、DMSA と併用するとこの副作用が抑制されたという²⁷⁾。これなどは DMSA が体内において scavenger として作用している可能性を示唆しているのではないと思われる。さらに、Goering ら²⁸⁾はマウスに種々のキレート剤を投与し 24 時間後に肝臓の metallothionein を測定したところ、DMSA をはじめ BAL, CaNa₂EDTA などのキレート剤でいずれも metallothionein の誘導が認められた。そして井村のグループ²⁹⁾は metallothionein が Cisplatin の毒性軽減に役立つのではないかと考え、あらかじめその誘導物質を投与し、その後に Cisplatin を投与して臨床にも充分応用できるほどの成果をあげている。誘導物質としては次硝酸ビスマスを用いている。ところがさらにこの metallothionein による毒性軽減は他の制癌剤アドリマイシンにも応用されて、やはり好結果を得ているというので²⁹⁾、要するに、DMPS の方は、これらのことを論ずるデータがないので別として、DMSA の場合はそれによって誘導された metallothionein のフリーラジカル除去作用が毒性軽減の本体ではないかということも考慮しなくてはならないだろう。

DMSA および DMPS の毒性に関して

キレート剤を解毒剤として用いる場合、目的とする有害金属の排泄作用以外に、体内の有用元素の排泄も同時に促進するのではないかと考えられる。Cantilena and Klaassen³⁰⁾は各種キレート剤をマウスにそれらの LD₅₀ 値の 1/4 量を 3 日間連続して投与し (i. p.), 尿中への Ca, Cu, Mn, Mg, Fe および Zn の排泄を調べた。DMSA の場合はそれらの元素のうち Cu の排泄が有意に増加し他の元素の排泄には影響は認められなかった。DMPS についても Cu の排泄の増加が認められたがあまり問題にならないとしている。しかしこの実験ではこれらの元素の胆汁排泄までは言及していないので total の排泄がどうなっているかはわからない。これに関連して、著者らの実験²⁰⁾においても Cu の測定を行ったが、As を投与後に DMSA を投与した場合はキレート剤単独投与に比して Cu の尿中排泄は抑制される結果を得てい

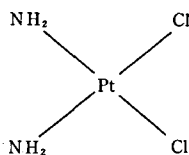


図 5 : Cisplatin の構造

る。もっとも、DMPS の場合は As の尿中排泄が少ないため Cu の排泄は抑えられなかった。

DMPS の毒性に関しては Planas-Bohne ら³¹⁾ のラットを用いた63週間の連続経口投与 (600 $\mu\text{mol/kg}$, M. W. 210. 3) 実験があるが、血液検査所見、生化学検査所見および病理組織検査所見とも異常は認められなかった。ただし腎臓における Cu 濃度の減少を認めている。ラットを用いた繁殖試験においても異常は認められなかったという。しかし DMSA のマウスを用いた催奇形性試験の結果によると³²⁾、妊娠 6～15日の間に1640, 820および410mg/kg/day の3レベルの投与 (s. c.) を行っただけで820mg/kg/day 以上の群で催奇形性が認められ、無影響レベルは410mg/kg であった。人の臨床適用量は8～40mg/kg であるので安全性は充分高いとしている。また実験者はこれらの変化は Zn 欠乏によるものではないかと考察している。

DMSA は無機の Hg のみならず有機水銀の排

泄促進作用もある³⁾。また経口投与で有効なことから、ラットにメチル水銀の 8 mgHg/kg を5日間連続投与 (p. o.) して水銀中毒を起こさせ、次に飲水として DMSA (2.5mg/ml) を含むものと含まないものを同時に与えると、DMSA 含有水の方を有意に多量に摂取したという実験³³⁾がある。DMSA 含有水を飲めば症状が緩解することを動物自身が自覚症状から感じとりこのような選択を起こさせたものであろう。飲水投与後1日目にこのような摂取量の差があらわれているので、経口投与でも効果が速いことを示している。

あ と が き

最後に DMSA を何とかして臨床に応用しようと精力的に研究を続けている Aposhian ら³⁴⁾の最近の研究を紹介してあとがきに代えたい。

Aposhian らは6名の健康な男子を対象として、11時間の絶食後に DMSA の10mg/kg を経口投与し、DMSA の尿中排泄を調べた。測定は DMSA の未変化体と代謝物に分けて行った。その結果、投与後14時間までに投与量の20.5%が尿中に排泄され、そのうちの18%、すなわち殆どが代謝物として測定された (図6)。残りの約80%の行方については不明であったが、経口投与であるので吸収がどのくらいであるのか調べてみなくてはならない。それにしても一般に解毒剤の条件の一つは容易に代謝されないこととされている。DMSA は殆どが代謝されるのに優れた解毒剤とみなされている点で、それが prodrug である可能性も考えておかなくてはならない。ちなみにこの実験は実験者の所属する Arizona 大学の Human Subject Committee の承認を得て行ったと記している。

とにかく DMSA は有害金属拮抗薬として少なくとも BAL よりは、はるかに優れた薬物であるということは確かで、今後はこれを実際に臨床で使用するための手続きについて考えていくことになるだろう。

文 献

- 1) Aposhian, H. V. and Aposhian, M. M. (1990) Meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid: chemical, pharmacological and toxicological properties of an orally effective metal chelating agent. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 30: 279-306.

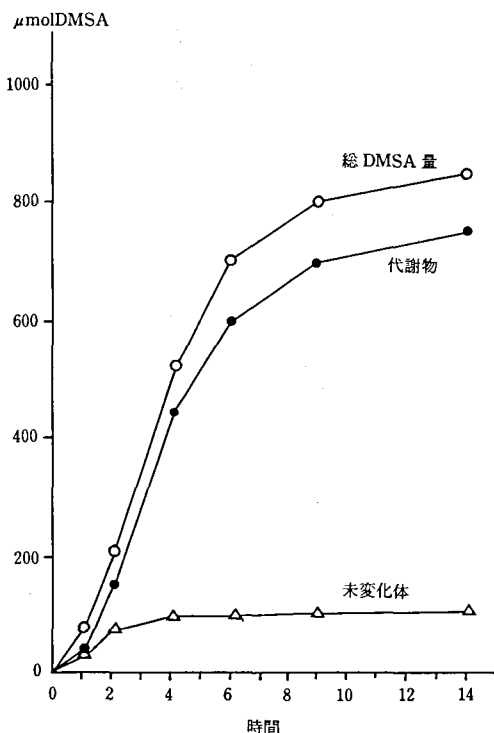


図6：健康な男子6名にDMSA10 mg/kgを経口投与した後の尿中排泄 (累積)
(Aposhian ら³⁴⁾より引用、改写)

- 2) Maehashi, H. and Murata, Y. (1986) Arsenic excretion after treatment of arsenic poisoning with DMSA or DMPS in mice. *Japan. J. Pharmacol.* **40**: 188—190.
- 3) Stocken, L. A. and Thompson, R. H. S. (1949) Reaction of British Anti-Lewisite with arsenic and other metals in living systems. *Physiol. Rev.* **29**: 168—192.
- 4) 松田 美泰 (1968) Sodium-dimercaptosuccinic acid に関する研究. 岐阜大学医学部紀要, **1**: 869—888.
- 5) 白石陽治 (1968) Dimercaptosuccinic acid (meso型) の重金属排泄効果に関する実験的研究—とくに鉛, 水銀について—. *産業医学*, **10**: 327—340.
- 6) Cory-Slechta, D. A., Weiss, B. and Cox, C. (1987) Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **243**: 804—813.
- 7) Cory-Slechta, D. A. (1988) Mobilization of lead over the course of DMSA chelation therapy and long-term efficacy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **246**: 84—91.
- 8) 小川栄一 (1980) 塩化エチル水銀の体外排除に対するジメルカプトコハク酸の効果. *医学と生物学*, **101**: 269—273.
- 9) Aposhian, H. H. (1983) DMSA nad DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **23**: 193—215.
- 10) Aposhian, H. V. Chin-An Hsu and Hoover, T. D. (1983) DL-and meso-dimercapto succinic acid: in vitro and in vivo studies with sodium arsenite. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **69**: 206—213.
- 11) Hsu, C., Aposhian, H. V., Heydolph, S. and Parr, W. (1983) Optical isomers of 2, 3-dimercapto-1-propanesulfonate: Antidotal activity, in vitro and in vivo, against sodium arsenite. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **224**: 314—318.
- 12) Planas-Bohne, F. and Lehmann, M. (1983) Influence of chelating agents on the excretion of cadmium in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **67**: 408—416.
- 13) Mariorino, R. M., Weber, G. L. and Aposhian, H. V. (1986) Fluorometric determination of 2, 3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid and other dithiols by pre-column derivation with bromobimane and column liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **374**: 297—310. *Biomed. Applic.*
- 14) Mariorino, R. M., Barry, T. J. and Aposhian, H. V. (1987) Determination and metabolism of dithiol-chelating agents: electrolytic and chemical reduction of oxidized dithiols in urine. *Anal. Biochem.* **160**: 217—226.
- 15) Rivera, M., Zheng, W., Aposhian, H. V. and Fernando, Q. (1989) Determination and metabolism of Dithiol-chelating agents: VIII. Metal complexes of meso-dimercaptosuccinic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **100**: 96—106.
- 16) Graziano, J. H., Duccia, D. and Friedheim, E. (1978) The pharmacological of 2, 3-dimercaptosuccinic acid and its potential use in arsenic poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **207**: 1050—1055.
- 17) Tadlock, C. H. and Aposhian, H. V. (1980) Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite by 2,3 dimercapto-1-propanesulfonic acid and dimercaptosuccinic acid. *Biochem. Biophysic. Commun.* **94**: 501—507.
- 18) Aposhian, H. V., Tadlock, C. H. and Moon, T. E. (1981) Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite-A quantitative comparison of a number of chelating agents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **61**: 385—392.
- 19) 前橋 浩, 山口由里子 (1983) ヒ素の急性中毒における解毒剤の効果について. *松本歯学*, **9**: 47—51.
- 20) Maehashi, H., Yamaguchi, Y. and Tsutsumi, S. (1983) Arsenic and copper excretion after treatment of arsenic poisoning in rats with heavy-metal antagonists. *Developments in the Science and Practice of Toxicology*. Elsevier Science Publishers B. V. 325—328.
- 21) Maiorino, R. A. and Aposhian, H. V. (1985) Dimercaptan metal-binding agents influence the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **77**: 240—250.
- 22) Yonaga, T. and Morita, K. (1981) Comparison of the effect of N- (2, 3-dimercaptopropyl) phthalamidic acid, DL-penicillamine, and dimercaprol on the excretion of tissue retention of mercury in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **57**: 197—207.
- 23) Aposhian, H. V., Arter, D. E., Hoover, T. D., Hsu, C., Mariorino, R. M. and Stine, E. (1984) DMSA, DMPS, and DMPA-as arsenic antidote. *Fundam. Appl. Toxicol.* **4**: S58—S70.
- 24) Kawaguchi, M., Yamashita, N. and Maehashi, H. (1989) Enhanced antitumor activity of cisplatin by combination with dimercapto com-

- pounds in a mouse model. *Japan J. Pharmacol.* **49** (suppl) : 72p.
- 25) Graziano, J., Jones, B. and Pisaciotto, P. (1981) The effect of heavy metal chelators on the renal accumulation of platinum after cis-dichlorodiammine-platinum II administration to the rat. *Br. J. Pharmacol.* **73** : 649—654.
 - 26) Planas-Bohne, F., Shand, E. and Taylor, D. M. (1982) The effects of dimercaptosuccinic acid and other chelating agents on the retention of platinum in rat kidney after treatment with cisplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **9** : 120—121.
 - 27) Cox, P. J., and Abel, G. (1979) Cyclophosphamide cystitis. Studies aimed at its minimization. *Biochem. Pharmacol.* **28** : 3499—3502.
 - 28) Goering, P. L. Tandon, S. K. and Klaassen, C. D. (1985) Induction of hepatic metallothionein in mouse liver following administration of chelating agents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **80** : 467—472.
 - 29) 永沼 章, 井村伸正 (1987) メタロチオネインの示す薬物毒性軽減作用とその医療への応用. 蛋白質, 核酸, 酵素, **32** : 1031—1040.
 - 30) Cantilena, L. R. Jr. and Klaassen, C. D. (1982) The effect of chelating agents on the excretion of endogenous metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **63** : 344—350.
 - 31) Planas-Bohne, F., Gabard, B. and Schaffer, E. H. (1980) Toxicological studies on sodium 2, 3-dimercaptopropane-1-sulfonate in the rat. *Arzneim. Forsch.* **30** : 1291—1294.
 - 32) Domingo, J. L., Paternain, L. L., Llobet, J. M. and Corbella, J. (1988) Developmental toxicity of subcutaneously administered meso-2, 3, -dimercaptosuccinic acid in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* **11** : 715—722.
 - 33) Magos, L. and Snowden, R. T. (1981) Preference for drinking water containing dimercaptosuccinic acid by rats intoxicated with methylmercury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **60** : 557—560.
 - 34) Aposhian, H. V., Mairorino, R. M., Dart, R. C. and Perry, D. F. (1989) Urinary excretion of meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **45** : 520—526.