

急性白血病寛解導入療法に関する研究

第 1 編

溶連菌製剤 OK-432 の造血能に及ぼす影響並びに 化学療法における併用の意義について

岡山大学医学部第 2 内科学教室（主任：木村郁郎教授）

依 光 聖 一

（昭和60年 2 月18日受稿）

Key words：溶連菌製剤 OK-432

造血能賦活剤

マウス autologous CFUs

緒 言

溶連菌製剤 OK-432 は1963年岡本ら¹⁾により開発された A 群溶連菌中の弱毒株 streptococcus pyogenes Su 株の penicillin 処理凍結乾燥菌体で、開発頭初よりその直接的抗腫瘍効果を主体とした臨床応用が開始されたが^{2)~8)}、その後本剤のもつ宿主免疫賦活作用が明らかにされるとともに^{9),10)}、悪性腫瘍の臨床管理に際し非特異的免疫療法剤^{11)~16)}としての位置づけがなされるに至っている。

すでに周知のごとく白血病並びに癌治療の進歩は寛解率の上昇と生存期間の延長からいまや疑う余地はないが、その背景に外科療法、放射線療法、化学療法、免疫療法さらに又抗菌性化学療法、成分輸血、高カロリー輸液等補助療法の開発と、これら治療法の集約があることは言うまでもない。なかでも化学療法の進歩は著しく、すでにこれまで抗腫瘍活性の増強と副作用の軽減を目的とした多くの制癌剤が開発され、phase I, II, III study を通じいくつかの至適多剤併用療法が臨床に供されるに至ったが、いまだに腫瘍細胞に対し特異的に殺細胞効果を発揮する薬剤は開発されておらず、正常組織に対する障害、特に骨髓造血能、宿主免疫能に対する障害を考える時、免疫療法あるいは各種補助療法の確立が一層強調されるところであろう。

さて急性白血病化学療法は Skipper ら¹⁷⁾の "total leukemic cell kill" を原則としたものであり、その臨床応用に際しては Holland ら¹⁸⁾の言う "early aplasia is good and late aplasia is bad" に示される如く、寛解導入療法中にみられる骨髓低形成は寛解獲得と長期生存、ひいては cure への準備段階として必須とされている。換言すれば、寛解到達は白血病細胞の撲滅を目的とした強力な化学療法による骨髓低形成から、いかに正常造血細胞が効果的に回復するか否かにかかっているといっても過言ではなく、治療後低下した正常造血能に対する積極的な対策もその臨床管理において必要な問題と思われる。当然このことは好中球減少に起因した致死的感染症の合併、血小板減少に起因する出血に対しても有用であると同時に寛解導入後の地固め療法、維持・強化療法、あるいは再回導入療法の施行に際してもより有利な宿主条件を提供するものであろう。OK-432 はすでにのべた如く直接的抗腫瘍効果を発揮するとともに^{2)~8)}免疫賦活剤^{11)~16)}として評価されているが、同時にまた造血能を亢進さすとの報告もみられ¹⁹⁾、その多面的生物活性は immunocompromized host である急性白血病患者の臨床管理に際し期待されるところが大きい。

今回著者は急性白血病治療体系の一層の確立を目的とし、本剤の有する多面的生物活性、な

かでも造血能賦活作用に注目し、急性白血病患者の寛解導入療法における本剤併用の評価を試みましたが、まず本編では本剤のマウス autologous CFUs への影響を検討すると同時に、本剤と抗白血病患者との至適併用時期を抗白血病患者の造血能抑制に対する防止、特に好中球減少防止の面から検討することによって臨床応用への一助とせんとした。

実験材料並びに実験方法

実験動物：岡山大学医学部附属マウスコロニーにて継代飼育された生後14週、体重24g～26gの雌 C57 BL を用いた。尚、各実験系には1群10匹のマウスを用いた。

薬剤：OK-432(中外製薬KK, 東京), cytosine

arabinoside (ara-C) (日本新薬KK, 京都), neocarzinostatin (NCS) (山之内製薬KK, 東京), daunorubicin (DNR) (明治製薬KK, 東京)は各々市販されているものを用い、各実験毎に生食水にて適濃度に希釈、新調して用いた。

薬剤投与スケジュール(図1)：OK-432の末梢好中球数に及ぼす影響についてはOK-432 10.0 KE群, 1.0 KE群, 生食水群の3群を設定し、day 1よりday 7まで7日間連日腹腔内(i.p.)投与を行った。抗白血病患者(いずれも L1210 マウス白血病患者における optimal dose で DNR: 1 mg/Kg/日, NCS: 0.25 mg/Kg/日, ara-C: 20 mg/Kg/日)と OK-432 の併用時期については OK-432 前投与, 同時投与, 後投与の3群を設定し、前投与群では OK-432 1.0 KE (末梢白血球数並びに好中球数を増加させない量)を day-6 より day 0 まで i.p. 投与, その後 day 1 より day 5 まで各薬剤を i.p. 投与した。OK-432 同時投与群では OK-432 並びに各薬剤を day 1 より day 5 まで i.p. にて同時投与を行い、OK-432 後投与群では各薬剤を day 1 より day 5 まで i.p. 投与した後、OK-432 1.0 KE を day 6 より day 10 まで i.p. 投与した。

マウス autologous CFUs の検討(図2)：生

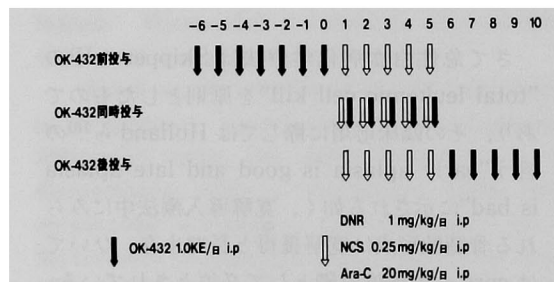


図1 薬剤投与スケジュール

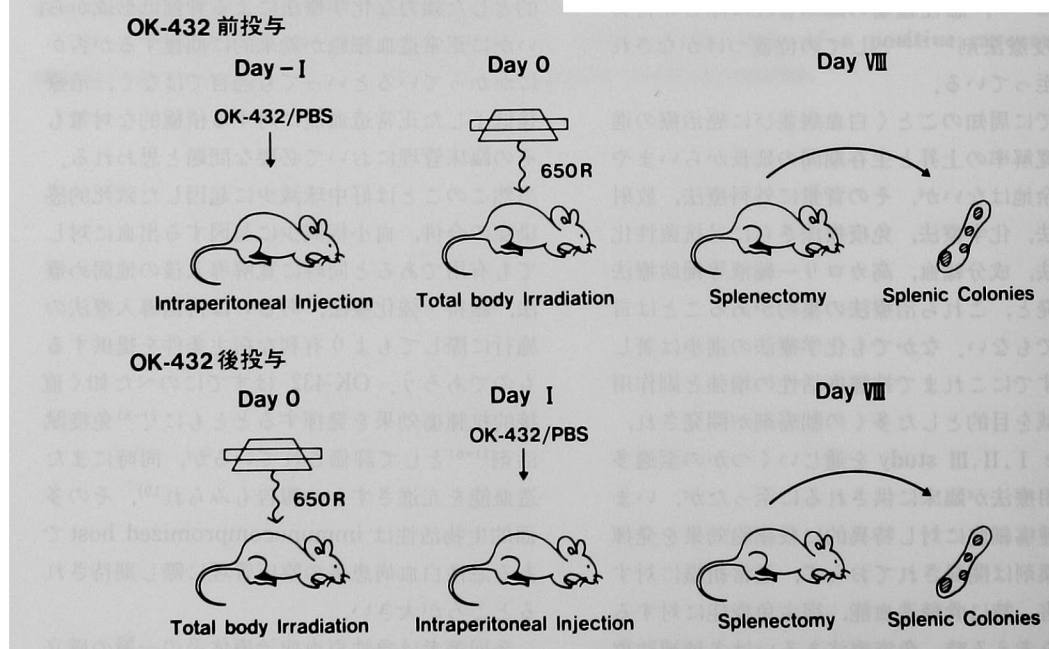


図2 マウス autologous CFUs の検討

食水(0.2ml i-p 投与)群, OK-432(2.0KE/0.2 ml i-p 投与)群の2群を設定し, OK-432の前投与〔放射線照射24時間前にi-p 1回投与(図2上段)〕, 並びに後投与〔放射線照射後24時間後にi-p 1回投与(図2下段)〕の影響を検討した。放射線照射はKXC-18東芝製X線深部治療器(電圧180KVP, 電流25mA, Filter Cu 0.5cm + Al 0.5cm, 管球動物間距離50cm, 59R/min)にて650R全身照射を行い, 脾コロニーの算定は照射後8日目に脾臓を摘出し, Bouin氏液にて固定後肉眼的に算定した。

末梢好中球数の検討: マウス尾静脈より白血球用メランジュールにて血液を吸引し, Türk液にて希釈後Bürker-Türkの計算板にて末梢白血球数を算定した。また同時に作成した血液塗抹標本をMay-Giemsa染色液にて染色し, 桿状球と分節球の百分率の和を白血球数に乘以好中球数を求めた。尚, 各薬剤の末梢白血球数, 好中球数への影響は, 薬剤投与前に対する好中球数の比率を算出し比較検討した。

実験成績

第1節 溶連菌製剤 OK-432 のマウス autologous CFUs への影響(図3, 図4)

OK-432あるいは生食水前投与群のマウス autologous CFUs は図3, 写真1に示す如くで, 生

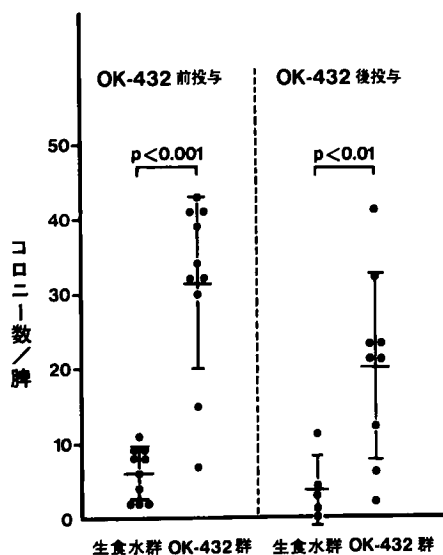


図3 溶連菌製剤 OK-432 のマウス autologous CFUs に及ぼす影響

食水群のコロニー数は 6.1 ± 3.4 であったのに比し, OK-432 前投与群では 31.4 ± 11.8 と有意($p < 0.001$)の上昇が認められた。また OK-432 あるいは生食水後投与群では生食水群のコロニー数が 3.8 ± 4.32 であったのに対し, OK-432 後投与群では 20.11 ± 12.19 と前投与と同様, 有意($p < 0.01$)の上昇を認めた。尚, OK-432 前投与, OK-432 後投与におけるコロニー増加率を比較すると図4に示す如くで, 前投与群では $514 \pm 193\%$, 後投与群では $529 \pm 320\%$ と両者間に差は認められなかった。

第2節 造血能抑制防止からみた溶連菌製剤

OK-432の至適投与時期に関する検討

第1項 溶連菌製剤 OK-432 単独投与時の検討(図5)

OK-432 単独投与時の末梢好中球数の変化は図5に示す如くで, まず生食水群における day 7, day14, day21 の値は投与前に比し各々 $91 \pm 47\%$, $84 \pm 19\%$, $72 \pm 24\%$ と有意の変化は認められなかった。つぎに OK-432 投与群について検討したが, 1.0KE 投与群では day 7 $101 \pm 44\%$, day14 $98 \pm 26\%$, day21 $86 \pm 38\%$ と生食水群に比し有意差は認められなかった。しかし OK-432 10.0KE 投与群では day 7 $232 \pm 52\%$,

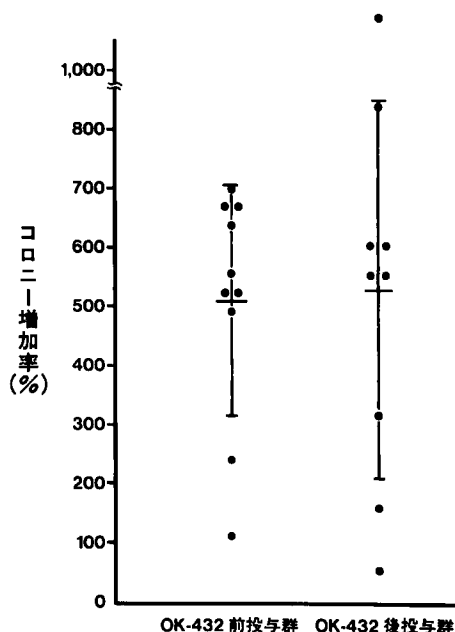


図4 溶連菌製剤 OK-432 のマウス autologous CFUs に及ぼす影響

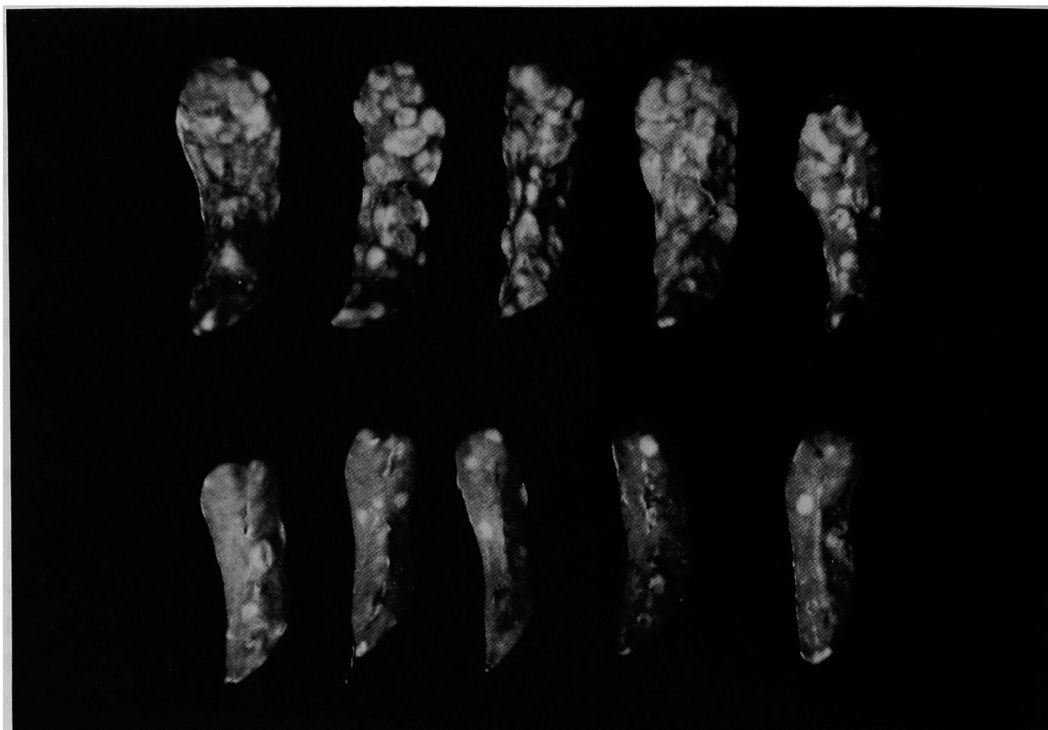


写真1 上段は OK-432 投与群の、下段は生食水群のコロニーを示す

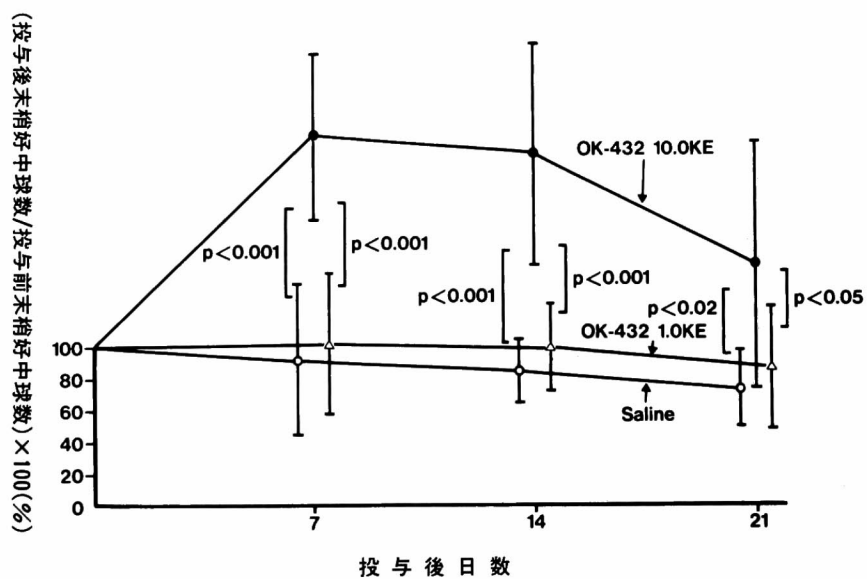


図5 溶連菌製剤 OK-432 単独投与時の末梢好中球数の変化

day14 $220 \pm 70\%$, day21 $150 \pm 79\%$ と、各値とも生食水群(day 7 $p < 0.001$, day14 $p < 0.001$, day21 $p < 0.02$), OK-432 1.0KE群(day 7 $p < 0.001$, day14 $p < 0.001$, day21 $p < 0.05$)に比し有意に高い値が示された。

第2項 溶連菌製剤 OK-432 と daunorubicin (DNR)併用投与時の検討(図6)

1) OK-432 前投与における検討

DNR+OK-432 群並びに DNR+生食水群における末梢好中球数の変化は図6上段に示す如くで、最低値は両群とも day 3 に認められ DNR 投与前値に対する OK-432 投与群の day 3 値は $67.9 \pm 16.2\%$, day 9 値は $78.6 \pm 17.2\%$, day 12 値は $81.9 \pm 20.2\%$, 一方生食水群では各々 $45.1 \pm 13.1\%$, $48.0 \pm 9.0\%$, $55.7 \pm 17.4\%$ と OK-432 投与によって DNR 誘発好中球減少が有意($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.01$)に防止されることが示された。

2) OK-432 同時投与における検討

DNR+OK-432 投与群, DNR+生食水群の末梢好中球数の変化は図6中段に示す如くで、両群とも最低値は day 3 に認められたが、day 3, day 6, day 9, day12 とも好中球の減少度は OK-432 群で有意($p < 0.01$, $p < 0.02$, $p < 0.01$, $p < 0.001$)に低いことが示された。

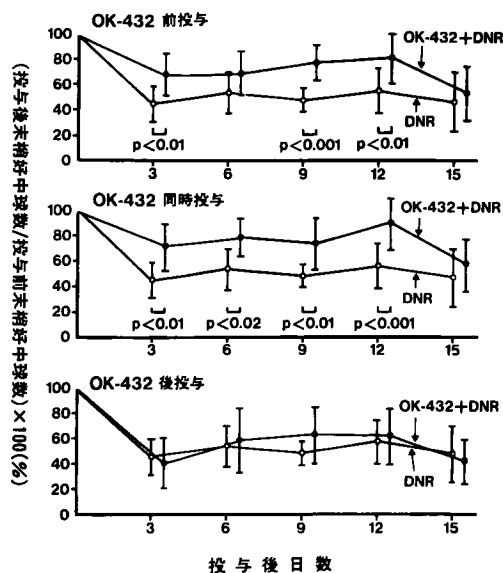


図6 溶連菌製剤 OK-432 と DNR との併用時期別末梢好中球数の変化

3) OK-432 後投与群における検討

DNR+OK-432 投与群, DNR+生食水群の末梢好中球数の変化は図6下段に示す如くで、両群に有意差は認められなかった。

第3項 溶連菌製剤 OK-432 と neocarzinostatin(NCS)併用投与時の検討(図7)

1) OK-432 前投与における検討

NCS+OK-432 投与群並びに NCS+生食水群の末梢好中球数の変化は図7上段に示す如くで、NCS 投与によっても好中球数の低下は認めず、OK-432 併用によっても末梢好中球数の変化に有意の差は認めなかった。

2) OK-432 同時投与における検討

NCS+OK-432 投与群並びに NCS+生食水群の末梢好中球数の変化は図7中段に示す如くで、両群に有意差は認められなかった。

3) OK-432 後投与における検討

NCS+OK-432 投与群並びに NCS+生食水群の末梢好中球数の変化は図7下段に示す如くで、OK-432 群では生食水群に比し常に高値を示していたが両群に有意差は認められなかった。

第4項 溶連菌製剤 OK-432 と cytosine arabinoside (ara-C) 併用投与時の検討(図8)

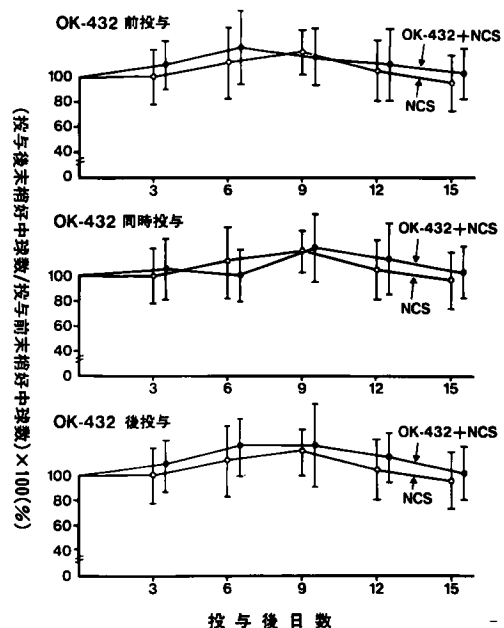


図7 溶連菌製剤 OK-432 と NCS との併用時期別末梢好中球数の変化

1) OK-432 前投与における検討

Ara-C+OK-432 投与群並びに ara-C+生食水群の末梢好中球数の変化は図8上段に示す如く、両群とも最低値は day 6 に認められた。また ara-C 投与前値に対する値は day 6 で生食水群 $46.1 \pm 20.0\%$ 、OK-432 群 $47.0 \pm 17.3\%$ と有意差は認められなかったが day 9, day 12, day 15 では生食水群で各々 $148.5 \pm 42.1\%$, $159.7 \pm 36.1\%$, $140.4 \pm 47.4\%$ と over shoot 現象を示し回復したのに比し、OK-432 投与群では day 9 $95.8 \pm 33.6\%$, day 12 $99.7 \pm 27.4\%$, day 15 $132.3 \pm 38.2\%$ と生食水群に比し有意に (day 9 $p < 0.01$, day 12 $p < 0.001$) 低い値が示された。

2) OK-432 同時投与における検討

Ara-C+OK-432 投与群、ara-C+生食水群の末梢好中球数の変化は図8中段に示す如くで、両群とも最低値は day 6 に認められ、その値は生食水群 $46.1 \pm 20.0\%$ 、OK-432 群 $42.7 \pm 22.9\%$ と有意差は認められなかった。また最低値からの回復過程では両群に有意差は認められなかったが、OK-432 群で低値の傾向が認められた。

3) OK-432 後投与における検討

Ara-C+OK-432 投与群、ara-C+生食水群の末梢好中球数の変化は図8下段に示す如くで、両群とも類似のパターンを示し有意差は認めら

れなかった。

考 察

溶連菌製剤 OK-432 は直接的抗腫瘍効果を主体として開発され、その後木村^{9),10)}により宿主介在性の免疫能賦活作用が確認されるとともに癌化学療法^{11),13),14),20)~22)}、放射線療法^{15),23)}、あるいは術後 adjuvant chemotherapy^{24)~26)} における非特異的免疫療法剤として高い臨床評価を得るに至った薬剤である。その後さらに本剤の造血能亢進作用が報告され¹⁹⁾、本剤の投与は感染の防止、あるいは制癌剤の投与量、投与期間の延長、さらにまた休薬期間の短縮等を可能とし、より効果的な臨床効果に結び付くものではないかと考えられてきた^{13),15),22),24)}。

さて急性白血病寛解導入療法は total leukemic cell kill の理念¹⁷⁾に基いた強力な化学療法を基盤としており、可及的に早急な骨髓低形成への導入が必須とされるが、骨髓低形成の遷延は休薬期間の延長を余儀なくすると同時に、また好中球減少に起因した致死の感染症を合併することから、より早急な正常造血能の回復が強く望まれるところである。今回、本研究において著者は OK-432 のもつ直接的抗腫瘍効果と造血能賦活作用に注目し、急性白血病寛解導入療法における本剤併用の臨床的評価を明確にせんとしたが、まず本編ではその臨床応用に先立ち本剤の造血能賦活作用をマウス autologous CFUs への影響から検討するとともに、代表的寛解導入剤である DNR, NCS, ara-C との至適併用時期を、特に临床上最も問題とされる好中球減少の防止といった面から検討した。その結果まず OK-432 前処置群、後処置群共に autologous CFUs の有意の上昇が認められ、本剤は mul-

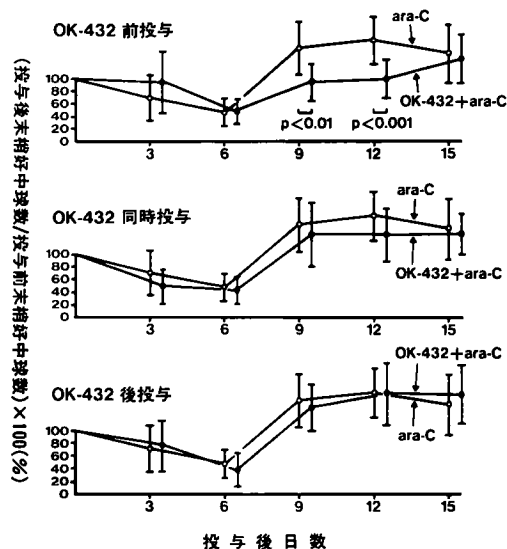


図8 溶連菌製剤 OK-432 と ara-C との併用時期別末梢好中球数の変化

	前 投 与	同時投与	後 投 与
Ara-C	↓	→	→
NCS	→	→	→
DNR	↑	↑	→

表1 抗白血病剤誘発末梢好中球抑制に及ぼす溶連菌製剤 OK-432 の時期別併用効果

tipotent stem cell(CFU_s)のレベルで造血能賦活作用を発揮する事が確認された。すでにこれまで本剤の造血幹細胞への効果がdonor-recipient間の骨髓細胞移植により検討されてきたが^{27),28)},今回検討した autologous CFU_s への影響は単一個体における放射線療法下での効果が示されたものと解釈され, donor-recipient 実験系に比しより臨床にそくした評価を与えたものと考えられる。現在臨床に応用されている免疫賦活剤のなかでもそのいくつかにつき造血能への影響が検討されており^{29)~32)}, 丸山ら³³⁾は *Corynebacterium parvum* (*C. parvum*) の造血能への影響をマウス autologous CFU_s のレベルで検討した結果, 今回著者が認めたと同じ結果を認めており, さらにその増加機序については HSATT (high specific activity tritiated thymidine)を用いたsuicide assayの結果からCFU_s のcell cycle導入にあるとしている。著者はOK-432とara-Cとの併用実験でOK-432を前投与した際好中球減少からの回復がara-C単独群に比し抑制されることを認めているが, ara-CがS-phase specificに殺細胞作用を発揮する薬剤であることからして, OK-432 処置群でのCFU_s の増多も *C. parvum* 同様 cell cycle への導入, self renewal の亢進によるものではないかと考えられる。古沢ら³⁴⁾はまた, リンパ球を介したCSFの産生を指摘しており, OK-432の好中球増多作用はCFU_sのcell cycle導入, self renewalの亢進と共にCFU-Cへの分化の促進という一連の作用によるものと推察される。当然このことは各種抗白血病剤との併用時期によってはむしろ正常造血が抑制される可能性を示しており, 臨床応用に際しては併用時期の設定が極めて重要な問題として提起されるものと思われる。

つぎにこの問題に対し代表的寛解導入剤を用いOK-432との至適併用時期について検討したわけであるが, まずDNRとの併用では図6に示した如く, DNR+OK-432群, DNR+生食水群共に最低値到達日数は同じであったが, OK-432前投与群,あるいは同時投与群の最低値はOK-432非併用群に比し有意に高く, さらに非併用群では2週間の観察期間中投与前値の80%以上への回復が認められなかったのに対し, OK-432

前投与あるいは同時投与群では一週間前後で80%以上への回復が認められたことが注目された。一方ara-Cとの併用を検討するとOK-432併用群と非併用群との間に最低値到達日数及びその値に有意差は認められなかったが, 最低値からの回復が併用群, とくにOK-432前投与群で非併用群に比し抑制され, 臨床上本剤の前投与はむしろ好中球の回復を抑制する可能性が示された。Rozenzweigら³⁵⁾はBCG投与により骨髓芽球がS期へ導入される一方, 制癌剤との併用では骨髓抑制が一層増強される可能性を指摘し, Fosterら³⁶⁾も *C. parvum* と制癌剤との併用, 特に5FUとの併用で毒性が増加することを示している。すでに述べた如くOK-432の造血能賦活作用はCFU_sのcell cycle導入にあると解釈されるが, 今回ara-C前投与にみられた好中球減少からの回復抑制はara-Cの殺細胞効果がS-phase specificであることに起因すると考えられ, S-phase specific agentとの併用においてOK-432の前投与はさける必要のあることを示すものと考えられた。なお, NCSとの併用実験では今回の投与量で好中球減少が認められず, したがってOK-432の併用効果も確認されなかったが, NCSがS-phase non specificであることからしてその併用はDNRと同様になされる必要があろう。

以上, 併用効果を総括すると表1に示す如くで, S-phase non specificな作用機序を有するDNRとの併用に際しては本剤前投与あるいは同時投与が好中球抑制を著明に軽減し, S-phase specificなara-Cとの併用では, 特に前投与で好中球抑制からの回復が抑制される可能性が示された。

現在急性非リンパ性白血病(ANLL)の寛解導入療法はS-phase specificな薬剤としara-C, behenoyl ara-Cが, cycle specific and S-phase non specificな薬剤としDNR, NCSが併用で用いられているが, 今回の成績から正常造血能の抑制防止,あるいは回復の増強を考えたOK-432の投与は抗白血病剤との同時投与によって併用効果が最も期待されるのではないかと考えられる。正常造血能の抑制防止あるいはその可及的早急な回復は, この時期に認められ

る致死の感染症の防止のみならず化学療法剤のより効果的な投与を可能とするものと考えられるが、本研究第2編においてANLL寛解導入におけるOK-432併用療法の臨床的評価を明確にしたい。

結 語

急性白血病寛解導入療法における溶連菌製剤OK-432併用療法の臨床評価を目的とし、まず本編ではOK-432のマウス autologous CFUsへの影響と、OK-432と抗白血病剤の至適併用時期を末梢好中球減少防止の面から検討した。

その結果

- 1) 溶連菌製剤OK-432はマウス autologous CFUsを増加させ、その作用点が multipotent stem cellのレベルであることが確認された。
- 2) Autologous CFUsによる実験系は放射線治療下における効果を示したものと解釈され、donor-recipient実験系に比しより臨床にそくしたものと考えられる。

3) DNRとの至適併用についてはOK-432前投与、同時投与にて好中球抑制が著明に軽減された。

4) Ara-Cとの併用にてOK-432前投与では好中球抑制よりの回復抑制が認められた。

5) ANLLの寛解導入は cycle specific and S-phase non specificな薬剤とS-phase specificな薬剤の併用が基盤とされるが、正常造血能抑制防止からみたOK-432の併用時期はこれら薬剤との同時併用が至適投与時期であると考えられた。

尚本論文の要旨は第21回日本臨床血液学会総会(札幌), Joint Meeting of the 18th Congress of the International Society of Hematology and 16th Congress of the Society of Blood Transfusion(Montreal)にて発表した。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜った恩師木村郁郎教授並びに御指導いただいた喜多嶋康一助教授、高橋功講師に深甚なる謝意を表します。

文 献

1. Okamoto, H., Shoin, Koshimura, S. and Shimizu, R.: Studies on the anticancer and streptolysin-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jpn. J. Microbiol.* 11, 323—336, 1967.
2. 黒川利雄, 服部隆延, 古江 尚, 中尾 尚, 津屋 旭, 五島英迪, 青木幹雄: PC-B-45の臨床治験. 癌の臨床, 15, 1056—1062, 1969.
3. 館野政也, 浮田俊彦: 子宮頸癌に対する新制癌剤PC-B-45の使用経験. 臨婦産, 24, 83—90, 1970.
4. 豊田文一, 前坂明男: 広汎な口蓋癌患者に対する溶連菌制癌剤“PC-B-45”の使用経験. 日耳鼻, 71, 1484—1493, 1968.
5. 豊田文一, 前坂明男, 槻陽一郎, 谷 一郎, 豊田 務, 楽満一夫: 溶連菌制癌剤“PC-B-45”の頭頸部悪性腫瘍に及ぼす影響. 日耳鼻, 72, 52—58, 1969.
6. 畠山哲朗: 新制癌剤PC-B-45の臨床治験. 広島医学, 24, 166—169, 1971.
7. 服部孝雄, 野村雍夫: 乳癌. 総合臨床, 20, 1477—1484, 1971.
8. 小川一誠, 殿村隆平, 百瀬元大, 塩屋雅夫, 尾山 淳, 太田和雄: 内科領域の悪性腫瘍に対するPC-B-45の臨床治験. 癌の臨床, 18, 746—750, 1972.
9. 木村郁郎, 喜多嶋康一, 大槌泰亮, 石崎雅信, 長尾忠美, 国政郁哉, 高橋 功, 木下日出男, 高野純行, 安原尚蔵, 渡部達夫, 杉山元治: 溶連菌制癌剤(PC-B-45)の悪性腫瘍ことに白血病に及ぼす影響. 薬物療法, 5, 131—134, 1972.
10. 木村郁郎: 抗がん剤と溶連菌製剤の併用. 最新医学, 28, 941—951, 1973.
11. 木村郁郎, 大槌泰亮, 大沢 汎, 安原尚蔵, 渡辺達夫, 杉山元治, 占部康雄, 藤井昌史, 町田健一: 溶連菌剤による合併療法—免疫化学療法へのアプローチ—. 癌の臨床, 21, 1065—1071, 1975.
12. 和田洋己, 松延政一, 寺松 孝, 外村聖一: 癌と免疫療法—溶連菌製剤OK-432の検討—I. 遅延型過

- 敏症の増強。癌と化学療法, 5, 127—133, 1978.
13. 星野 孝, 内田温士, 高橋隆幸, 堀内徹郎, 高島昭佳, 中山志郎: 癌の免疫刺激剤による免疫療法。臨床免疫, 8, 1105—1114, 1976.
 14. 後藤達彦, 小川一誠, 太田和雄, 高木 滋: 溶連菌製剤 OK-432 治療例における宿主免疫反応について。癌と化学療法, 4, 107—115, 1977.
 15. 橋本省三, 宮本 宏: 免疫療法 (OK-432 を例として) と放射線療法との併用療法。癌の臨床, 24, 510—513, 1978.
 16. 太田和雄: 癌免疫療法剤の特徴とその臨床応用 OK-432 について。癌と化学療法, 6, 7—12, 1979.
 17. Skipper, H.E., Schabel, F.M. and Weilcox, W.S.: Experimental evaluation of potential anticancer agents, XIII. On the criteria and kinetics associated with curability of experimental leukemia. *Cancer Chemother. Rep.* 35, 1—111, 1964.
 18. Holland, J.F., Glidewell, O., Ellison, R.R., Corey, R.W., Schwartz, T., Wallance, H.J., Hoagland, H. C., Wiernik, P., Rai, K., Bekesie, J.G. and Cuttner, J.: Acute myelocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.* 136, 1377—1381, 1976.
 19. 小川一誠, 尾山 淳, 後藤達彦, 太田和雄: 溶連菌製剤 OK-432。医学のあゆみ, 91, 498—504, 1974.
 20. 坂田 優, 鈴木明夫, 相沢 中, 棟方昭博, 吉田 豊, 伊藤愛一郎, 河津俊太郎, 清野義郎, 金沢鉄男, 柘植光夫, 近江忠尚, 岡本勝博, 福士勝久, 山形明義, 川部汎康, 佐藤仁秀, 中里紀生, 相沢道郎, 奈良秀八州, 河田康一, 小松良彦, 菅原 耕, 樋口健四郎, 西村茂樹, 菊池弘明: 末期進行胃癌に対する MQF-OK 療法—MFC 療法との比較を中心に。癌と化学療法, 9, 109—115, 1982.
 21. 前田迪郎, 古賀成昌, 清水法男, 山根歳章, 小田正之, 正木忠夫, 吉田恭弘, 渡辺俊一, 谷田 理, 岸本宏之, 杉原登司夫: 進行消化器癌に対する NCS, HCFU, Picibanil 併用療法 (NHO 療法)—NF, NFO 療法との比較。癌と化学療法, 11, 69—74, 1984.
 22. 野田憲男: 肺癌の免疫化学療法 第1編 Randomized control study による免疫療法の検討。岡山医誌, 95, 1137—1143, 1983.
 23. 城野和雄, 大久保幸一, 豊平 謙, 田之畑修朔, 篠原慎治: 悪性腫瘍の放射線治療における OK-432 の使用経験。癌と化学療法, 5, 1227—1231, 1978.
 24. 石橋治昭, 小玉正智, 田中承男, 寺田信國, 松本 学, 井口公雄, 橋本 勇, 原田善弘, 木村幸雄: 進行胃癌の化学療法と免疫化学療法の検討。癌と化学療法, 6, 161—168, 1979.
 25. 渡辺洋子, 小林吉晴, 山田哲司, 村田修一, 横井克己, 岩 喬: 肺癌術後における OK-432 免疫療法の意義。癌と化学療法, 6, 143—152, 1979.
 26. 山村義孝, 安江満悟, 紀藤 毅, 中里博昭, 山田栄吉: OK-432 併用による胃癌の補助免疫化学療法。癌と化学療法, 10, 1603—1609, 1983.
 27. 日伝晶夫, 栄 康行, 小長英二, 折田薫三: 各種薬剤の血液幹細胞に及ぼす影響。最新医学, 32, 1420—1422, 1977.
 28. 窪田宜夫, 松井謙吾: OK-432 の造血幹細胞に対する作用。癌と化学療法, 7, 111—115, 1980.
 29. 内田耕三郎, 厚井文一, 依光聖一, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎: Bestatin による cyclophosphamide 誘発骨髓抑制からの回復促進効果。癌と化学療法, 9, 220—224, 1982.
 30. Gordon, M.Y., Aguado, M. and Blackett, N.M.: Effects of BCG and *Corynebacterium Parvum* on the haemopoietic precursor cells in continuously irradiated mice: possible mechanisms of action in immunotherapy. *Eur. J. Cancer* 13, 229—233, 1977.
 31. Ladisch, S., Poplack, D.G. and Bull, J.M.: Acceleration of myeloid recovery from cyclophosphamide-induced leukopenia by pretreatment with *Bacillus Calmette-Guerin*. *Cancer Res.* 38, 1049—1051, 1978.

32. Pouillart, P., Palangié, T., Schwarzenberg, L., Brugier, H., Lhéritier, J. and Mathé, G.: Effect of hematopoietic stem cells: experimental and clinical study. *Cancer Immunol. Immunother.* 1, 163—169, 1976.
33. Maruyama, Y., Magura, C. and Feola, J.: *Corynebacterium parvum* induced radiosensitivity and cycling changes of hematopoietic spleen colony-forming units. *J Natl Cancer Inst* 59, 173—177, 1977.
34. 古沢新平, 間 栄, 榎原英夫, 斉藤憲治, 広瀬康二, 小松英昭, 宍戸英雄: 溶連菌製剤 OK-432 の好中球増多作用について. 医学のあゆみ, 103, 215—217, 1977.
35. Rozencweig, M., Stryckmans, P., Fichet, J.P. and Socquet, M.: Increased tritiated thymidine-labeling index of bone marrow myeloblasts following BCG administration in man. *Cancer Immunol. Immunother.* 4, 197—199, 1978.
36. Foster, R.S. Jr, MacPherson, B.R. and Browdie, D.A.: Effect of *Corynebacterium parvum* on colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony formation. *Cancer Res.* 37, 1349—1355, 1977.

Induction Chemotherapy for Acute Leukemia

Part 1. Effects of the streptococcal preparation, OK-432, on autologous CFUs in mice and on hematopoietic disorders induced by anti-leukemic agents

Seiichi YORIMITSU

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

The streptococcal preparation, OK-432, has been found to be a biological response modifier. The effects of OK-432 on autologous CFUs in mice and hematopoietic disorders induced by anti-leukemic agents (DNR: daunorubicin, ara-C: cytosine arabinoside, NCS: neocarzinostatin) were investigated in order to obtain information as to the possibility of its clinical application in induction chemotherapy for acute leukemia.

OK-432 increased autologous CFUs in irradiated mice, suggesting that it acted hematopoietically on multipotent stem cells. In mice treated with DNR, OK-432 reduced neutropenia when it was given before and simultaneously with DNR. In mice pretreated with OK-432, the duration of neutropenia caused by ara-C tended to be prolonged. On the other hand, simultaneous administration of OK-432 with ara-C showed no significant differences as compared to ara-C alone.

These results suggested that the simultaneous administration of OK-432 with chemotherapeutic agents might protect normal hematopoiesis during induction chemotherapy for acute leukemia in man.