

癌化学療法による宿主造血能抑制の 防止に関する基礎的研究

第 1 編

Bestatin [3-(R)-amino-2-(S)-hydroxy-4-phenylbutanoyl- (S)-leucine] の cyclophosphamide 誘発造血抑制からの 回復促進効果

岡山大学医学部第2内科 (主任: 木村郁郎教授)

内 田 耕 三 郎

(昭和62年1月23日受稿)

Key words : Bestatin

Myelosuppression by cancer chemotherapy

Hemopoietic potential of Bestatin

緒 言

近年, 外科療法, 放射線療法, 化学療法, 免疫療法など各分野における悪性腫瘍の治療法は著しい進歩をとげ, いまや各治療法の集約によって“治療”への方向付けが現実となりつつあることは言うまでもない. なかでも, 各種制癌剤の開発, 投与スケジュールなどの検討から化学療法効果の向上は著しく, 急性白血病, 悪性リンパ腫など造血器腫瘍では高い寛解率と長期生存例, さらに治癒症例の輩出が報告されている¹⁻³⁾.

すでに周知の如く, 悪性腫瘍の化学療法は“宿主-腫瘍-薬剤”の相関に立脚したものであり, 現在もお抗腫瘍活性の増強, 低毒性, 薬剤耐性の克服などを目的とし, 数多くの薬剤が大きく二つの方向から開発されている. すなわち天然物質あるいは化学合成による新規の開発と一方では既存薬剤の構造修飾の面からの開発とがあり^{4,5)}, いまなお選択的に腫瘍細胞に対してのみ殺作用を発揮する薬剤はなく, 副作用としての正常組織への影響, なかでも造血抑制

への対策が新制癌剤の開発, 臨床応用と表裏一体の問題として常に提起されていることも事実である. とくに骨髄が腫瘍細胞の増殖の場である急性白血病では, 発症時から白血病細胞による正常造血の圧排が存在し, かつ“total leukemic cell kill”⁶⁾を達成するための強力な多剤併用療法から寛解導入療法中の骨髄低形成は必発であり, 白血病細胞の撲滅と同時により一層重篤な正常造血の抑制が惹起される. なかでも造血抑制に随伴する顆粒球減少は白血病死因の大部分を占める感染症の誘因となっているが^{7,8)}, このことは多剤併用療法にて強力な寛解導入をはかる進行癌においても同様であり, 制癌剤によって惹起される造血抑制に対する何らかの予防的対策の早急な確立がその臨床管理において強く要求されるものと考えられる.

さて, Bestatin [3-(R)-amino-2-(S)-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucine] $C_{16}H_{24}N_2O_4$ (図-1) は, 梅沢ら⁹⁾によって streptomyces olivoreticuli の培養濾液中に発見された分子量 308.21 の peptide で, 哺乳動物の細胞表面に存在する加水分解酵素である aminopeptidase の

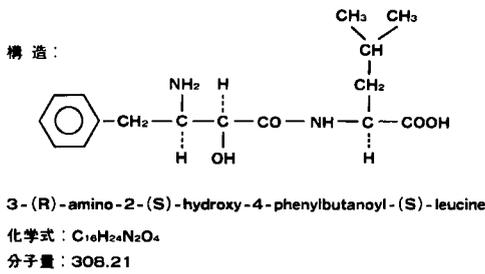


図1 Bestatinの構造，化学式，分子量

なかでもとくに aminopeptidase-B 及び leucine aminopeptidase の活性を阻害することが確認されており，その免疫賦活作用，宿主介在型抗腫瘍活性に対し基礎的，臨床的検討が加えられている¹⁰⁻¹⁴⁾。近年，各種の免疫賦活剤の造血能賦活作用がこれらの薬剤の有する多面的生物学的活性のひとつとして注目され，溶連菌製剤 OK-432, BCG, Corynebacterium parvum 等に関するその方面からの基礎的，臨床的検討がなされているが¹⁵⁻¹⁸⁾，Bestatin の造血能賦活効果に関する体系的な検討はない。本研究において著者は癌化学療法下に惹起される造血抑制の防止対策に関し基礎的検討を加えることを目的としたが，まず本編では Bestatin の cyclophosphamide (CPA) 誘発骨髄抑制からの回復に対する影響並びに放射線照射後のマウス autologous CFUs への影響を検討し，臨床応用への可能性について評価せんとした。

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24～26g

の C₅₇BL，雌ハツカネズミを用いた。

薬剤：Bestatin は，日本化薬 K.K. (東京) より供与されたものを用い，実験毎に生理的食塩水 (生食水) にて溶解後，至適濃度にて希釈調整し，0.45ミクロンの Milipore filter にて濾過後無菌的に用いた。CPA は市販されているものを用い，Bestatin 同様実験毎に生食水で溶解し，300 mg/kg/0.2 ml に調整後無菌的に用いた。

CPA 誘発造血抑制に及ぼす Bestatin の影響：Bestatin 群，生食水群とも5匹のマウスで構成し，まず前者には Bestatin 0.05 mg/kg/0.2 ml (血液所見に影響を及ぼさない最大投与量) を，後者には生食水 0.2 ml を -day 5 から -day 1 までの5日間連日腹腔内 (i.p.) に投与した。ついで，両群に対し CPA 300 mg/kg/0.2 ml を day 0 に i.p. 1回投与し，その後の血液所見 (赤血球数，白血球数，血小板数，顆粒球数) を day 0, 3, 5, 7, 9 に検討した。尚，採血はマウス尾静脈より行い，通常の血球計算法に従い各種血球数を Bürker-Türk の計算盤を用いて算定し，末梢白血球の分類は，採血と同時に作製した塗抹標本を May-Giemsa 染色後血球200個分類を行い算出した。

骨髄有核細胞数 (NCC) への影響については，Bestatin 群，生食水群とも各々15匹で構成し，-day 5 から -day 1 の5日間 Bestatin 0.05 mg/kg/0.2 ml または生食水 0.2 ml を i.p. 投与，さらに day 0 に CPA 300 mg/kg/0.2 ml を i.p. 1回投与後，day 0, 3, 5, 7, 9 に各群3匹ずつ屠殺，左右大腿骨を摘出後，大腿骨 1.0 cm あたりの NCC を生食水 1.0 ml の浮遊液にして Bürker-Türk 計算盤を用いて算定した。尚，他方の大腿骨骨

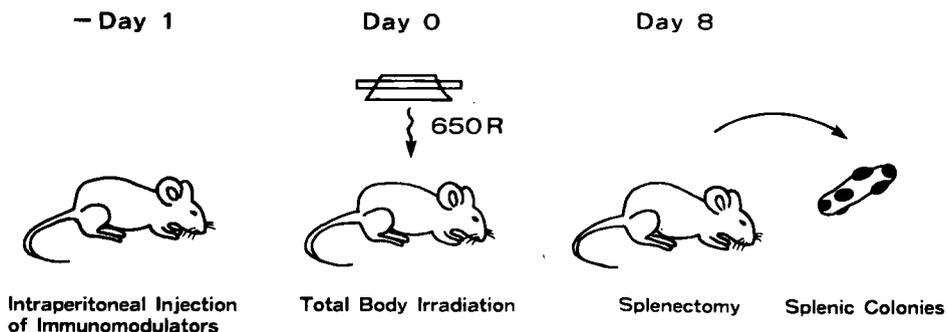


図2 マウス autologous CFUs の検討

髄は細胞分類に供し、May-Giemsa 染色後血球 200個分類を行った。

マウス autologous CFUs に及ぼす Bestatin の影響：図 2 の如く Bestatin 群，生食水群ともに各々 5 匹のマウスで構成し，放射線照射 24 時間前に各群に Bestatin 0.05 mg/kg/0.2 ml，生食水 0.2 ml を各 1 回 i.p. 投与を行った。放射線照射は，KXC-18 東芝製 X 線深部治療器（電圧 180 KVP，電流 25 mA，フィルター Cu 0.5 cm + Al 0.5 cm，管球動物間距離 50 cm，59 rad/min）にて 650 rad の全身照射を行い，脾コロニー数の算定は照射後 8 日目に脾臓を摘出し，Bouin 氏液にて固定後肉眼的に行った。

実験成績

第 1 節 C₅₇BL マウス末梢血液並びに骨髓所見に及ぼす Bestatin の影響

Bestatin 0.005 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.5 mg/kg, 5.0 mg/kg を 5 日間連日 i.p. 投与し，投与前後の赤血球数，白血球数，血小板数の変化を検討した。その結果は図 3 に示す如くで，赤血球数の投与前値は $(997 \pm 103) \times 10^4 / \text{cmm}$ ，投与後 0.005 mg/kg 群では $(1020 \pm 108) \times 10^4 / \text{cmm}$ ，0.05 mg/kg 群では $(1075 \pm 200) \times 10^4 / \text{cmm}$ ，0.5 mg/kg 群では $(1082 \pm 174) \times 10^4 / \text{cmm}$ ，5.0 mg

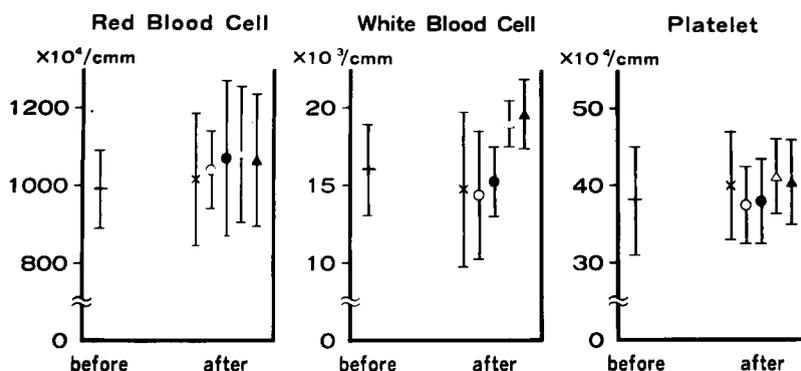
/kg 群では $(1060 \pm 168) \times 10^4 / \text{cmm}$ ，白血球数の投与前値は $(16.0 \pm 3.3) \times 10^3 / \text{cmm}$ ，投与後は各々 $(14.6 \pm 3.8) \times 10^3 / \text{cmm}$ ， $(15.5 \pm 1.6) \times 10^3 / \text{cmm}$ ， $(19.0 \pm 1.2) \times 10^3 / \text{cmm}$ ， $(19.4 \pm 1.8) \times 10^3 / \text{cmm}$ ，血小板数の投与前値は $(38.2 \pm 6.9) \times 10^4 / \text{cmm}$ ，投与後は各々 $(37.8 \pm 4.0) \times 10^4 / \text{cmm}$ ， $(39.3 \pm 4.2) \times 10^4 / \text{cmm}$ ， $(42.3 \pm 3.8) \times 10^4 / \text{cmm}$ ， $(40.2 \pm 4.1) \times 10^4 / \text{cmm}$ と Bestatin 0.5 mg/kg, 5.0 mg/kg の各濃度で白血球数の増加が認められた以外に赤血球数，白血球数，血小板数の有意な変化は示されなかった。

Bestatin 群，生食水群の NCC について検討した結果は図 6 に示す如くで，まず Bestatin 投与前後の NCC を比較すると day 5 における大腿骨 1.0 cm あたりの NCC 値は $(8.2 \pm 3.8) \times 10^6$ ，day 0 では Bestatin 群 $(6.75 \pm 0.85) \times 10^6$ ，生食水群 $(7.20 \pm 2.0) \times 10^6$ と有意差は認められなかった。

第 2 節 C₅₇BL マウスにおける CPA 誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす Bestatin の影響

第 1 項 末梢血液所見の検討

Bestatin 群，生食水群における CPA 300 mg/kg, day 0 投与後の赤血球数，白血球数，血小板数の変化は図 4 に示す如くで，赤血球数，



× : Control, 0.2 ml of PSS, i.p. from-day 5 to-day 1.
 ○ : Bestatin, 0.005 mg/kg, i.p. from-day 5 to-day 1.
 ● : Bestatin, 0.05 mg/kg, i.p. from-day 5 to-day 1.
 △ : Bestatin, 0.5 mg/kg, i.p. from-day 5 to-day 1.
 ▲ : Bestatin, 5.0 mg/kg, i.p. from-day 5 to-day 1.
 Peripheral blood was examined on day 0.

図 3 Bestatin の末梢血液所見に及ぼす影響

血小板数は両群に有意差を認めなかった。一方、白血球数についてみると day3 で両群とも最低

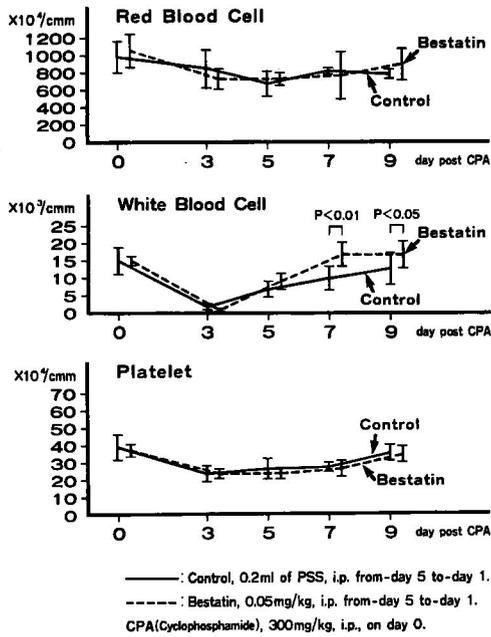


図4 BestatinのCPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響(末梢血)

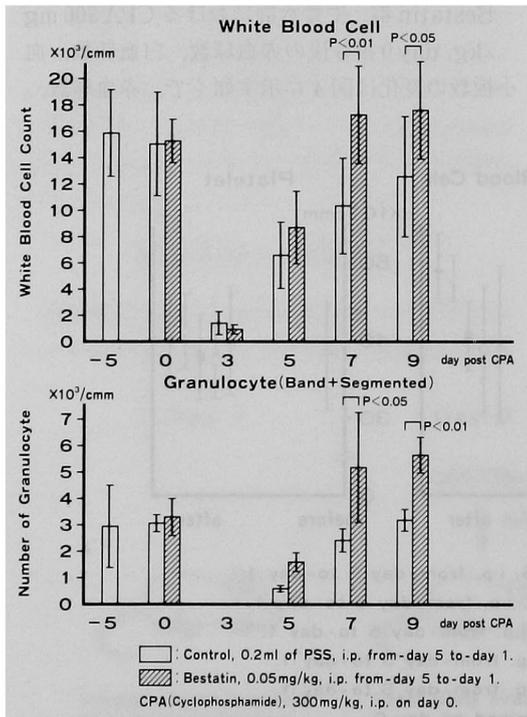


図5 BestatinのCPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響(末梢血)

値 [Bestatin群 $(1.0 \pm 0.33) \times 10^3/\text{cmm}$, 生食水群 $(1.4 \pm 0.97) \times 10^3/\text{cmm}$]を示したが、その後の回復過程を比較すると day7 における白血球数は Bestatin 群で $(17.7 \pm 3.8) \times 10^3/\text{cmm}$, 生食水群で $(10.7 \pm 3.6) \times 10^3/\text{cmm}$ と Bestatin 群で有意 ($p < 0.01$) に白血球数の回復促進が認められた。

つぎに両群における顆粒球数(桿状核球+分節核球)の変化について検討したが、その結果は図5に示す如くで、day0における顆粒球数は Bestatin 群 $(3.4 \pm 0.8) \times 10^3/\text{cmm}$, 生食水群 $(3.0 \pm 0.3) \times 10^3/\text{cmm}$, day3 では両群とも agranulocytosis の状態を呈し、その後 day5, 7, 9 においては生食水群が各々 $(0.5 \pm 0.03) \times 10^3/\text{cmm}$, $(2.5 \pm 0.4) \times 10^3/\text{cmm}$, $(3.2 \pm 0.4) \times 10^3/\text{cmm}$ であったのに比し、Bestatin 群では各々 $(1.5 \pm 0.4) \times 10^3/\text{cmm}$, $(5.2 \pm 1.9) \times 10^3/\text{cmm}$, $(5.6 \pm 0.6) \times 10^3/\text{cmm}$ と Bestatin 群で CPA 誘発無顆粒球状態からの有意 ($p < 0.05$) な回復促進効果が認められた。

第2項 骨髓所見の検討

CPA 300 mg/kg 投与後の NCC について検討したが、day3 で Bestatin 群 $(1.58 \pm 0.72) \times 10^6$, 生食水群 $(2.3 \pm 0.29) \times 10^6$ とともに最低値を示し、

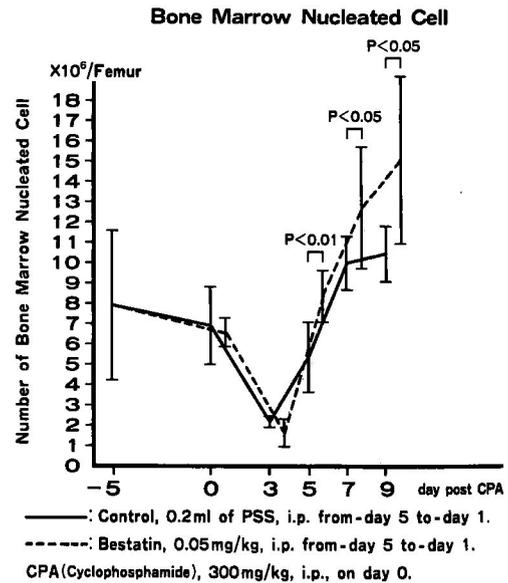


図6 BestatinのCPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響(骨髓)

その後 Bestatin 群における day 5, 7, 9 の値は $(8.71 \pm 0.69) \times 10^6$, $(13.5 \pm 3.11) \times 10^6$, $(15.8 \pm 4.25) \times 10^6$, 一方生食水群では各々 $(5.49 \pm 1.77) \times 10^6$, $(10.45 \pm 1.43) \times 10^6$, $(10.9 \pm 1.38) \times 10^6$ と Bestatin 群で骨髄抑制からの回復が有意 (p

< 0.05) に促進されることが示された。

つぎに末梢血と同様に骨髄内顆粒球数 (桿状核球 + 分節核球) の推移を検討したが, その結果は図 7 に示す如くで day 5 以後の回復過程において Bestatin 群で顆粒球数の増加が有意 ($p < 0.05$) に促進されることが認められた。尚, 赤芽球系細胞については有意の変化は認められなかった。

第 3 節 C₅₇BL マウス autologous CFUs に及ぼす Bestatin の影響

Bestatin 群, 生食水群の autologous CFUs は図 8 に示す如くで, 生食水群のコロニー数が 5.4 ± 3.4 であったのに比し Bestatin 群では 19.4 ± 3.6 と Bestatin 群で有意 ($p < 0.01$) に高い値が認められた。

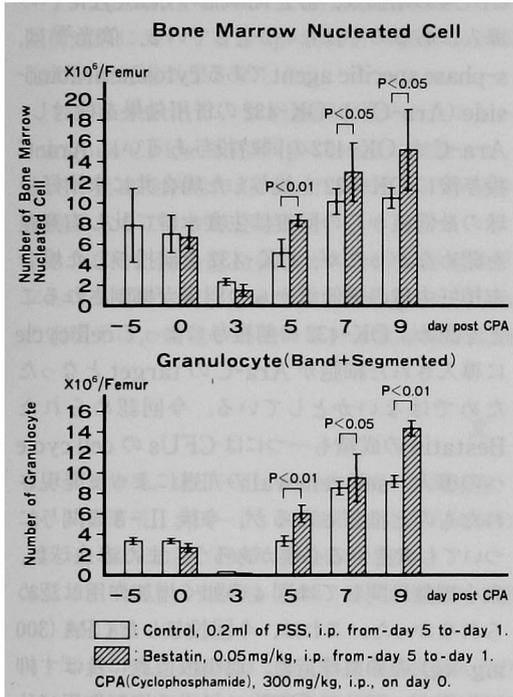


図 7 Bestatin の CPA 誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響 (骨髄)

考 察

各種制癌剤の開発とその積極的な臨床応用は, 成分輸血, 抗菌性化学療法等補助療法の進歩と相俟って急性白血病, 悪性リンパ腫など造血器悪性腫瘍の治療成績を著しく向上させ, 治癒症例の輩出をもたらすに至った¹⁻³⁾。しかし, いまだに腫瘍細胞に対してのみ選択的に殺作用を発揮する薬剤はなく, その投与に際しては正常組織への影響, なかでも造血抑制に随伴する感染症への予防的対策が極めて重要な課題となっている^{19, 20)}。ちなみに急性白血病症例を対象とした教室の成績²¹⁾では, 好中球数 500/cmm 未満時の 42% が有熱期間にあたり, 肺炎症例の 73% は好中球数 500/cmm 未満, 敗血症例ではほとんどの症例が 250/cmm 未満の時に発症したものであり, 末梢好中球数が担癌患者の感染合併において重要な比重を占めていることが報告されている。すでに癌化学療法時の感染合併については, 予防, 治療に関する報告がなされているが²²⁻²⁴⁾, なかでも感染予防については外来菌の侵入防止と体内菌叢の抑制を目的とした各種抗生物質の経口投与, 含嗽, 吸入が行われ評価されている。さらに, 無菌室療法と併用することにより, 肺炎の合併率が有意に減少することが認められている²⁵⁾。また癌化学療法による造血抑制の問題は, 化学療法施行中の感染合併という急性期的問題のみならず, 長期に亘る維持

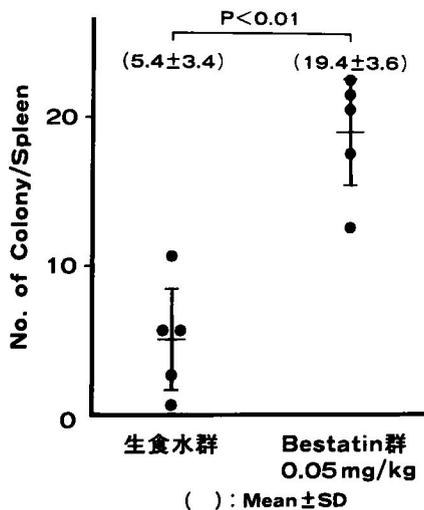


図 8 Bestatin のマウス autologous CFUs に及ぼす影響

・強化療法の施行に際し、宿主の耐容性といった面でも重要な問題を提起するものであろう。すでにこれまでにいくつかの免疫賦活剤を導入した免疫化学療法が、その臨床効果において評価されており急性白血病に BCG を用いた Vogler ら²⁶⁾、Powel ら²⁷⁾ は BCG の造血能賦活作用がより効果的な再寛解導入療法を可能とし、その結果として生存期間の延長が得られるのではないかとしている。また、教室の依光^{28, 29)} は、OK-432 に対し基礎的、臨床的検討を加え、本剤が放射線照射後のマウス autologous CFUs を増加させること、本剤と制癌剤との同時連日投与が好中球減少防止といった点で評価される投与方法ではないかとしている。このように BCG, OK-432 等の免疫賦活剤が宿主免疫能の賦活以外に骨髓造血能を賦活させるということは、その多面的生物活性という点から興味あるのみならず、癌化学療法下に惹起される造血抑制への対策といった点で極めて高い有用性をもつのではないかと考えられる。

さて、Bestatin[3-(R)-amino-2-(S)-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucine] $C_{16}H_{24}N_2O_4$ は、梅沢らにより streptomyces olivoreticuli の培養濾液中に発見された低分子量、低毒性の peptide で、その薬理作用としては、基礎実験において酵素阻害作用^{30, 31)}、免疫能賦活作用^{32, 33)}、抗腫瘍作用^{34, 35)}、等が認められている。臨床試験では各種固型腫瘍^{36, 37)}、造血器腫瘍に対し経口投与が施行され、特に高齢者急性非リンパ性白血病において寛解期間、生存期間が延長したと報告されている³⁸⁾。本編において著者は本剤の造血能賦活作用を、CPA 誘発造血抑制からの回復過程への影響と放射線照射後のマウス autologous CFUs への影響の面から検討したわけであるが、本剤は顆粒球系細胞の回復を有意に促進させると共に、放射線照射マウスの autologous CFUs を増加させることが確認された。本剤の顆粒球増加作用の機序に関しては、生体内の顆粒球プールからの遊出、あるいはまた骨髓幹細胞を介しての増加機序が想定されるが、マウス autologous CFUs に対する増加作用からして作用機序の一つは骨髓幹細胞レベルにあるものと考えられる。

丸山ら³⁹⁾ は、Corynebacterium parvum の造血能賦活作用を今回報告したと同じ実験系で検討した結果、CFUs の有意の増加を認め、さらに HSATT (high specific activity tritiated thymidine) を用いた suicide assay からこの CFUs の増加は、静止期細胞の cell cycle への導入にあるのではないかとしている。依光²⁸⁾ は、s-phase specific agent である cytosine arabinoside (Ara-C) と OK-432 の併用効果を検討し、Ara-C と OK-432 の同時投与あるいは Ara-C 投与後に OK-432 を投与した場合共に末梢好中球の最低値からの回復は生食水群に比し有意差を認めなかったが、OK-432 を前投与した場合末梢好中球の最低値からの回復が抑制されることを認め、OK-432 の前投与によって cell cycle に導入された細胞が Ara-C の target となったためではないかとしている。今回認められた Bestatin の成績も一つには CFUs の cell cycle への導入、self renewal の亢進によって発現されたものと推察されるが、今後 IL-3 の関与についても考慮する必要がある。また赤血球数、血小板数に関しては図 4 の如く増加作用は認められなかった。これは、今回投与した CPA (300 mg/kg) の赤血球造血、血小板造血に及ぼす抑制作用が、顆粒球系細胞に対する抑制作用に比し軽度でありその結果赤血球系、血小板系への分化促進が、顆粒球系細胞への分化促進に比し微弱であったためではないかとも考えられる。

以上 Bestatin は、CPA 誘発造血抑制、とくに顆粒球系細胞の回復を有意に促進させること、放射線照射後のマウス autologous CFUs を有意に増加させることを明らかにしたが、これまで各種薬剤の骨髓幹細胞への影響は多くの場合 donor-recipient system で検討されており、今回明らかにした CPA 誘発造血抑制からの回復促進効果とマウス autologous CFUs への影響は、癌化学療法あるいは放射線療法施行下での造血抑制に対する本剤の有用性を示すものであり、今後その臨床応用が評価されるものと考えられる。

結 論

今回、癌化学療法下にみられる造血抑制の防

止に関する検討を目的とし、新免疫賦活剤として開発された Bestatin の CPA 誘発造血抑制からの回復に対する影響並びに放射線照射後のマウス autologous CFUs への影響について検討した。その結果、

1) Bestatin は、CPA 誘発造血抑制からの回復過程において有意 ($p < 0.01$) の顆粒球系細胞の回復促進効果を示した。

2) Bestatin は、放射線照射後のマウス autologous CFUs を有意 ($p < 0.01$) に増加させ、本剤の造血能賦活作用における作用点が骨髓幹細胞にあることが確認された。

3) CPA 誘発造血抑制からの回復促進効果における実験系並びにマウス autologous CFUs の実験系は、癌化学療法あるいは放射線療法施

行下での造血状態を示しており、両実験系における Bestatin の造血能賦活作用は、癌化学療法下の造血抑制の防止対策として本剤の臨床応用の有用性を示すものと考えられた。

今後本剤の臨床応用は担癌生体における免疫賦活といった点のみでなく、一般的な造血能賦活といった面でも評価されるものと思われる。

尚、本論文の要旨は第40回日本癌学会総会(札幌)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高橋 功講師、岡山大学医療技術短期大学部喜多嶋康一教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

1. 川島康平, 山田一正: 急性白血病の長期生存. 臨床医 (1982) 8, 373-375.
2. 川島康平, 山田一正, 浜嶋信之: 急性白血病の長期生存例—第八次調査成績にもとづくその後について—。臨床血液 (1985) 26, 858-868.
3. 木村郁郎, 大槌泰亮, 上岡 博, 西原龍司: 悪性リンパ腫の治療—化学療法を中心に—。臨床血液 (1985) 26, 831-840.
4. 中村 徹, 安藤精章: 新しい抗白血病剤とその適応. 総合臨床 (1984) 33, 1275-1283.
5. 木村郁郎, 高橋 功: 抗白血病剤. 臨床と研究 (1984) 61, 1462-1466.
6. Skipper HE, Schabel FM and Weilcox WS: Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. Cancer Chemother Rep (1964) 35, 1-111.
7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS and Freirich EJ: Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Int Med (1966) 64, 328-340.
8. Bodey GP, Middleman E, Unsawadi T and Rodriguez V: Infections in cancer patients, results with gentamycin sulfate therapy. Cancer (1972) 29, 1697-1701.
9. Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, Hamada M and Takeuchi T: Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by actinomyces. J Antibiot (1976) 29, 97-99.
10. 石塚雅章: 細胞表面酵素阻害物質の免疫応答への影響およびその制癌への応用. 癌と化学療法 (1979) 5, (Suppl), 165-174.
11. Aoyagi T, Suda H, Nagai M, Ogawa K, Suzuki J, Takeuchi T and Umezawa H: Aminopeptidase activities on the surface of mammalian cells. Biochim Biophys Acta (1976) 452, 131-143.
12. Suda H, Aoyagi T, Takeuchi T and Umezawa H: Inhibition of aminopeptidase B and leucine aminopeptidase by bestatin and its stereoisomer. Arch Biochem Biophys (1976) 177, 196-200.
13. 今野 淳, 中井祐之, 熊野伸子: 肺癌におけるベスタチンの使用経験. 癌と化学療法 (1981) 8, 119-127.
14. 池田重雄, 宮里 肇, 斉藤一義, 牧田敦宣, 中山担子, 田嶋公子, 寺内武文, 船曳雄一: ベスタチンの

- phase 1 study, 皮膚悪性腫瘍に対する Bestatin の臨床実験. 癌と化学療法 (1980) 7, 2161-2177.
15. 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 (1980) 7, 111-115.
 16. Pouillart P, Palagie T, Schwarzenberg L, Brugerie H, Lheritier J and Mathe G : Effect of BCG on hematopoietic stem cells : Experimental and clinical study. *Cancer Immunol Immunother* (1976) 1, 63-169.
 17. Gordon M Y, Aquado M and Blackett NM : Effect of BCG and *Corynebacterium parvum* on the hematopoietic precursor cells in continuously irradiated mice : Possible mechanisms of action in immunotherapy. *Eur J Cancer* (1977) 13, 229-233.
 18. Foster RS, Macpherson BR and Browdie DA : Effect of *corynebacterium parvum* on colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony formation. *Cancer Res* (1977) 37, 1349-1355.
 19. Takahashi I, Ohnoshi T, Kohi F, Ohmoto E and Inagaki N : Superoxyde anion (O_2^-) production by neutrophils in leukemia and related diseases. *Acta Hematol Jpn* (1983) 46, 1497-1505.
 20. 大本英次郎, 高橋 功, 厚井文一, 青山重男, 稲垣登稔, 福本光宏, 植田育寛, 西村正隆, 滝沢道弘, 小田康広, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 真田 浩: 急性白血病における単球動態の検討—末梢単球数と Esterase 染色性の変化—. *臨床血液* (1984) 25, 1796-1802.
 21. 木村郁郎, 高橋 功: 制癌剤投与時. *臨床と研究* (1985) 62, 1447-1450.
 22. 木村郁郎, 高橋 功: 抵抗減弱時の感染症, 白血病. *総合臨床* (1981) 30, 2135-2140.
 23. 植田高彰, 正岡 徹, 柴田弘俊, 田窪孝行, 中村博行, 園田 隆, 吉武淳介: 急性白血病治療時の感染症対策. *日本臨床* (1980) 38, 1748-1754.
 24. Henry S A, Armstrong D, Kempin S, Gee T, Arlin Z and Clarkson B : Oral Trimethoprim/Sulphamethoxazole in attempt to prevent infection after induction chemotherapy for acute leukemia. *Am J Med* (1984) 77, 663-666.
 25. 正岡 徹: 白血病における感染症とその対策. *医学のあゆみ* (1984) 128, 1026-1030.
 26. Vogler WR : Results of randomized trials of immunotherapy for acute leukemia. *Cancer Immunol Immunother* (1980) 9, 15-21.
 27. Powels R L, Russel J, Lister T A, Oliver T, Whitehouse J M A, Malpas J, Chapius B, Crowser D and Alexander P : Immunotherapy for acute myelogenous leukemia : a controlled clinical study 2½ years after entry of the last patients. *Br J Cancer* (1977) 35, 265-272.
 28. 依光聖一: 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. *岡山医誌* (1985) 97, 277-287.
 29. 依光聖一: 急性白血病寛解導入療法に関する研究 第2編 急性白血病寛解導入療法における溶連菌製剤 OK-432 の評価. *岡山医誌* (1985) 97, 289-299.
 30. Aoyagi T, Ishizuka M, Takeuchi T and Umezawa H : Enzyme inhibitors in relation to cancer therapy. *Jpn J Antibiot* (1977) 30, 121-132.
 31. Hayashi M : Monkey brain arylamidase. 11. Further characterization and studies on mode of hydrolysis of physiologically active peptides. *J Biochem* (1978) 84, 1363-1372.
 32. 梅沢浜夫: 癌化学療法と微生物二次代謝産物. 癌と化学療法 (1977) 4, (Suppl), 3-18.
 33. 青柳高明: ベスタチンの aminopeptidase 阻害活性と細胞表面への結合. *ベスタチン研究会誌* (1979) 1, 4-12.
 34. Umezawa H : Small molecular microbial products enhancing immune response. *Antibiot Chemother* (1978) 24, 9-18.
 35. Ishizuka M, Masuda T, Kanbayashi N, Fukasawa S, Takeuchi T, Aoyagi T and Umezawa H :

- Effect of bestatin on mouse immune system and experimental murine tumors. *J Antibiot* (1980) **33**, 642-652.
36. 馬島 尚, 鈴木通也: Bestatin の臨床実験. 特に免疫パラメーターに及ぼす影響について. *癌と化学療法* (1981) **8**, 278-284.
 37. 本田哲郎, 大山和一郎, 西山 哲, 吉田知之, 高田研太, 広川剛夫, 今給黎守慶, 竹田千里: 免疫賦活剤ベスタチンの使用経験. *耳鼻臨床* (1980) **73**, 2035-2043.
 38. 栗田宗次, 太田和雄, 山田一正, 正岡 徹, 宇塚善郎, 小川暢也: ベスタチンによる成人急性非リンパ性白血病の免疫療法. *癌と化学療法* (1984) **11**, 2742-2750.
 39. Maruyama Y, Magura C and Feola J: *Corynebacterium parvum*-induced radiosensitivity and cycling changes of hematopoietic spleen colony-forming units. *J Natl Cancer Inst* (1977) **59**, 173-177.

**Experimentail studies on the prevention of myelosuppression
during cancer chemotherapy**

**Part I : Accelerated recovery from cyclophosphamide induced
myelosuppression by administration of Bestatin,
3-(R)-amino-2-(S)-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucine,
in mice**

Kozaburo UCHIDA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Ikuro Kimura)

The hemopoietic potential of Bestatin, a new immunomodulator prepared from the culture medium of *Streptomyces olivoreticuli*, was studied concerning its effects on the recovery from cyclophosphamide(CPA)-induced myelosuppression and on autologous CFUs in irradiated mice. In mice treated with CPA (300 mg/kg, i.p., day 0), the recovery from granulocytopenia and myelosuppression was significantly accelerated by administration of Bestatin (0.05 mg/kg, i.p., -day 5 to -day 1). Bestatin, administrated i.p. at a dose of 0.05 mg/kg on -day1, increased the number of autologous CFUs in irradiated mice, indicating that Bestatin acted at the level of multipotent stem cells. These result indicate that Bestatin may be useful in the clinical management of myelosuppression induced not only by cancer chemotherapy but also by radiation therapy.