

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 2 編

諸種免疫賦活剤 [Bestatin, 溶連菌製剤 OK-432, 有機化合物 Carboxyethylgermanium Sesquioxide (Ge-132)] による 造血能賦活効果の比較検討

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 potentials of immunomodulators

緒 言

癌化学療法の施行に際して認められる造血能抑制は、主に感染症、出血に代表される極めて急性期的問題と寛解後比較的長期に亘って継続される維持・強化療法への耐容性とといった慢性期的問題の二つを臨床上一提起するものであり、現在前者に対する具体的方策として clean wall unit の導入など環境管理の改善¹⁾あるいは非吸収性抗生物質の予防的投与²⁾といった面からの検討が、そしてまたこれら二つの問題を包括した対策として各種造血賦活剤の臨床導入³⁻⁵⁾が検討されている。すでに著者は本研究第1編において免疫賦活剤の一つである Bestatin, [3-(R)-amino-2-(S)-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucine] が cyclophosphamide (CPA) 誘発造血抑制からの回復過程を有意に促進させること、さらに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、これら二つの実験系は化学療法、放射線療法により惹起された造血障害に対する影響を単一個体で、幹細胞動態をふくめ観察し得る点で評価し

得る実験系ではないかと考えられた。

さて、これまで各種免疫賦活剤が開発され、その造血能賦活作用が注目されているが、これまでみられる多くの検討⁶⁻⁸⁾はこれら免疫賦活剤の有す多面的生物学的活性の一つを明らかにすることを主目的としたものであり、癌化学療法あるいは放射線療法下での影響さらに各薬剤間での比較を目的とした体系的な前臨床試験は少ないようである。また各種薬剤の臨床導入はその効果の優劣はもとより、投与方法における簡便性といった面からも検討・評価される必要があり、慢性期的造血障害が社会復帰中での寛解維持・強化療法中に問題となることを考慮した際、この時期での薬剤投与は静脈内あるいは筋肉内の連日投与よりも経口投与が至適と考えられ、投与ルートにそった薬剤の選択も臨床上重要な問題の一つと考えられる。

今回著者は以上の観点にたち、主に細菌由来の免疫賦活剤である溶連菌製剤 OK-432 (筋注、静注投与) と化学合成物質である Bestatin (経口投与)、水溶性有機化合物である Carboxyethylgermanium Sesquioxide (Ge-132) (静注、

経口投与) の3剤について CPA 誘発造血抑制への影響, マウス autologous CFUs への影響を比較検討し, 癌化学療法下での造血抑制の防止, 特に維持・強化療法施行中にみられる慢性的造血的抑制の防止に対する一助とせんとした。

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24~26g の C₅₇BL, 雌ハツカネズミを用いた。

薬剤: Bestatin, Lentinan, Ge-132 は各々日本化薬 K.K. (東京), 森下製薬 K.K. (大阪), 浅井ゲルマニウム研究所 (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) にて至適濃度に希釈調整し, 無菌的に用いた。また, OK-432, cyclophosphamide (CPA), は各々市販されているものを用い, 実験毎に生食水にて溶解後適濃度に調整し, 無菌的に使用した。

CPA 誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響: 本研究第1編と同様の方法にて検討した。すなわち薬剤投与群, 生食水群とも各々5匹で構成し, まず前者には各薬剤の血液所見に影響を及ぼさない最大投与量 (Bestatin : 0.05 mg/

kg/0.2 ml, OK-432 : 40 KE/kg/0.2 ml²²⁾, Ge-132 : 40 mg/kg/0.2 ml) 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, ついで day 0 に各群に対し CPA 300 mg/kg/0.2 ml を i.p. 1回投与し, その後の末梢白血球数の変動を day 0, 3, 5, 7, 9 に検討した。尚, 各薬剤の CPA 誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響の比較に際しては, 薬剤投与前の白血球数に対する比率を経時的に算出し, 比較検討した。また, 骨髓有核細胞数 (NCC) に対する影響については, 薬剤投与群, 生食水群とも各々15匹で構成し, -day 5 から -day 1 の5日間薬剤 (Bestatin : 0.05 mg/kg/0.2 ml, OK-432 : 40 KE/kg/0.2 ml, Ge-132 : 40 mg/kg/0.2 ml) あるいは生食水0.2 ml を i.p. 投与, ついで day 0 に CPA 300 mg/kg/0.2 ml を1回投与のち day 0, 3, 5, 7, 9 に各群3匹ずつ屠殺し NCC 算定と骨髓細胞分類を行った。

マウス autologous CFUs に及ぼす影響: 薬剤投与群, 生食水群とも各々5匹で構成し, 放射線照射24時間前に前者には薬剤 [Bestatin : 0.05 mg/kg/0.2 ml, OK-432 : 40 KE/kg/0.2 ml, Ge-132 : 40 mg/kg/0.2 ml, Lentinan (抗

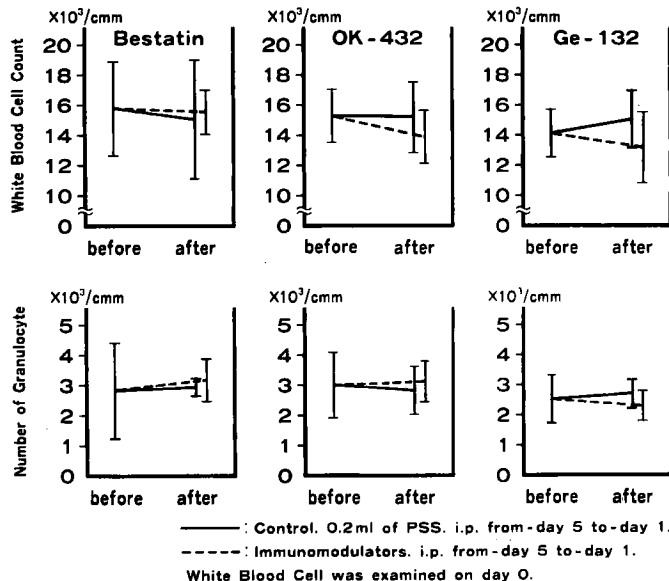


図1 末梢白血球数に及ぼす Bestatin, OK-432, Ge-132 の影響

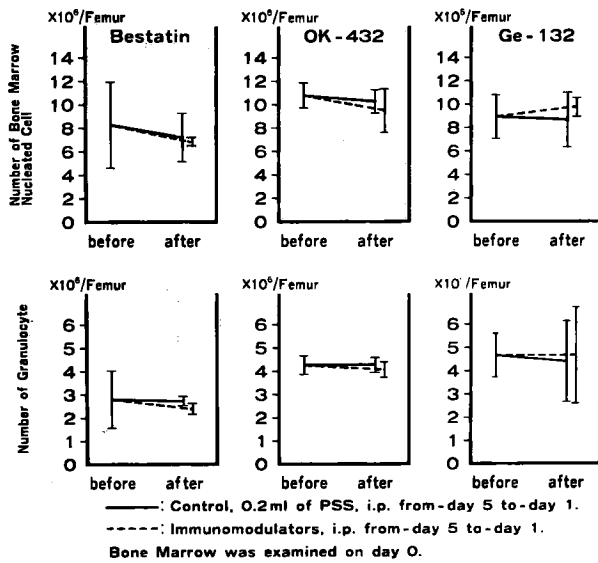


図2 骨髓有核細胞数に及ぼす Bestatin, OK-432, Ge-132 の影響

腫瘍性多糖体): 1.6 mg/kg/0.2 ml] を、後者には生食水 0.2 ml を各々 1 回 i.p. 投与し、第 1 編における検討と同様に放射線照射を行い、脾コロニー数の算定を day 8 にマウス屠殺後肉眼的に行った。尚、各薬剤の比較検討は以下の式にて CFUs Index を算出し、比較した。

$$\text{CFUs Index} = \frac{\text{薬剤投与群のコロニー数}}{\text{生食水群のコロニー数の平均値}}$$

実験成績

第 1 節 C₅₇BL マウス末梢白血球数並びに骨髓有核細胞数 (NCC) に及ぼす Bestatin, OK-432, Ge-132 の影響

Bestatin (0.05 mg/kg/0.2 ml), OK-432 (40 KE/kg/0.2 ml), Ge-132 (40 mg/kg/0.2 ml) の各薬剤を 5 日間連日 i.p. 投与し、投与前後の末梢白血球数並びに顆粒球数 (桿状核数 + 分節核球) の変化を検討した。その結果は図 1 に示す如くで、各群とも投与前後において有意の差が認められなかった。また、各薬剤の NCC に及ぼす影響について検討したが、図 2 に示す如く NCC、骨髓内顆粒球数とも投与前後に有意の変化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, OK-432, Ge-132 の影響

第 1 項 末梢血液所見の検討

CPA 投与後の Bestatin, OK-432, Ge-132 の白血球数、顆粒球数に及ぼす影響を経時的に検討した結果は図 3, 4, 5 に示す如くで、まず白血球数の変動についてみると day 3 で各群とも最低値を示し、その後 day 5, 7, 9 の末梢白血球数は Bestatin 群で $(9.0 \pm 2.9) \times 10^3/\text{cmm}$, $(17.7 \pm 3.8) \times 10^3/\text{cmm}$, $(17.1 \pm 4.2) \times 10^3/\text{cmm}$ [生食水群 $(6.7 \pm 2.6) \times 10^3/\text{cmm}$, $(10.7 \pm 3.6) \times 10^3/\text{cmm}$, $(12.8 \pm 4.7) \times 10^3/\text{cmm}$], 以下 OK-432 群では $(10.1 \pm 2.9) \times 10^3/\text{cmm}$, $(15.9 \pm 0.9) \times 10^3/\text{cmm}$, $(20.1 \pm 5.8) \times 10^3/\text{cmm}$ [生食水群 $(5.9 \pm 0.8) \times 10^3/\text{cmm}$, $(12.3 \pm 1.2) \times 10^3/\text{cmm}$, $(13.3 \pm 2.8) \times 10^3/\text{cmm}$], Ge-132 群で

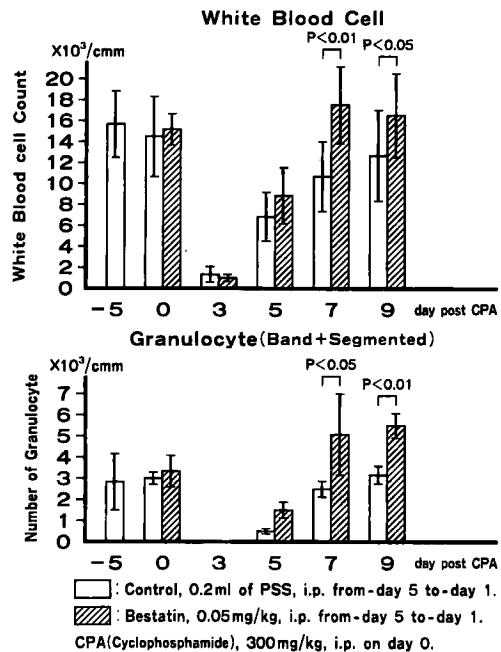


図3 CPA 誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす Bestatin の影響 (末梢血)

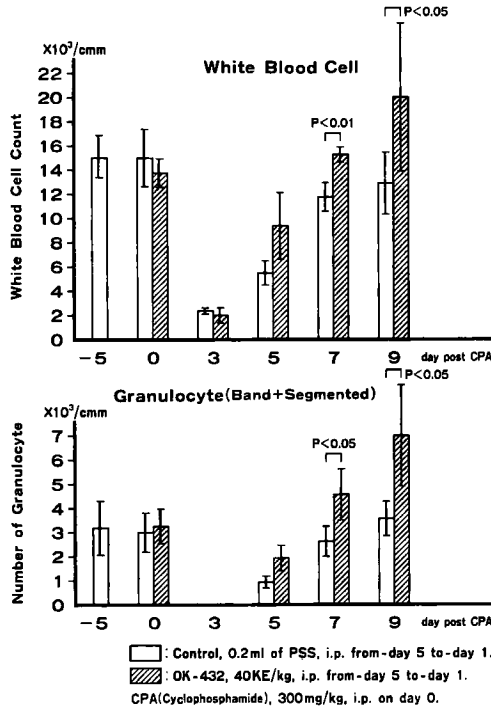


図4 CPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼすOK-432の影響(末梢血)

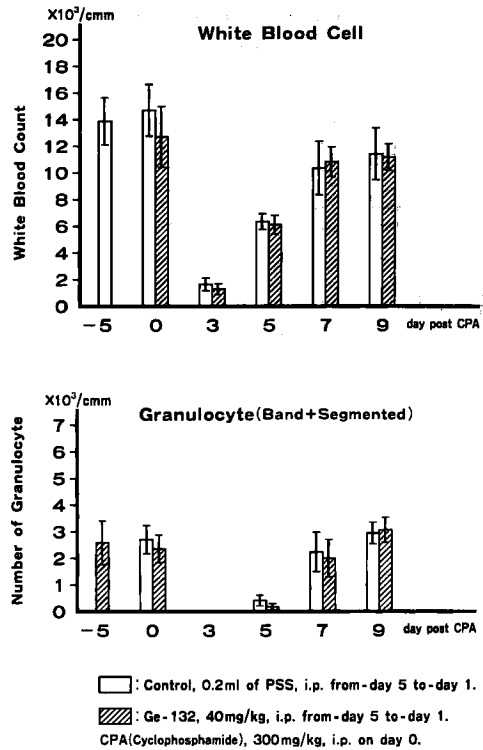


図5 CPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼすGe-132の影響(末梢血)

は $(6.2 \pm 0.4) \times 10^3/\text{cmm}$, $(11.3 \pm 1.2) \times 10^3/\text{cmm}$, $(11.9 \pm 0.7) \times 10^3/\text{cmm}$ [生食水群 $(6.4 \pm 0.5) \times 10^3/\text{cmm}$, $(11.0 \pm 2.1) \times 10^3/\text{cmm}$, $(12.1 \pm 2.2) \times 10^3/\text{cmm}$] と Bestatin 群, OK-432 群で末梢白血球数の回復が有意 ($P < 0.05$) に促進されることが示された。

つぎに顆粒球数についても各群で検討したが, その結果は図3, 4, 5下段に示す如くで, Bestatin 群, OK-432 群で有意 ($P < 0.05$) の顆粒球回復促進効果が認められた。

第2項 骨髓所見の検討

Bestatin 群, OK-432 群, Ge-132 群のNCC, 骨髓内顆粒球数の変動は図6, 7, 8に示す如くでCPA投与後のNCCは, day3で薬剤投与群, 生食水群とも最低値を示したが, day5値はBestatin群 $(8.71 \pm 0.69) \times 10^6$, OK-432群 $(10.77 \pm 2.05) \times 10^6$, Ge-132群 $(7.56 \pm 1.62) \times 10^6$, day7値は各々 $(13.5 \pm 3.11) \times 10^6$, $(11.6 \pm 1.21) \times 10^6$, $(8.14 \pm 1.48) \times 10^6$, day9値は各々 $(15.8 \pm 4.25) \times 10^6$, $(12.66 \pm 1.97) \times 10^6$, $(10.24$

$\pm 2.06) \times 10^6$ と Bestatin 群, OK-432 群ともに骨髓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。

尚, 骨髓内顆粒球数(桿状核球+分節核球)の推移は, 図6, 7, 8下段に示す如くで Bestatin 群, OK-432 群ともに day5以後顆粒球数の回復促進が認められた。

第3節 CPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼすBestatin, OK-432, Ge-132の比較検討

Bestatin, OK-432, Ge-132のCPA誘発造血抑制からの白血球数回復過程に及ぼす影響を比較すると図9に示す如くで, day0, 3, 5では各群間に著明な差は認められなかったが, day7での薬剤投与前値に対する増加率は Bestatin 群で $111.0 \pm 23.8\%$, OK-432群 $102.0 \pm 3.4\%$, と生食水群に比し両群とも有意 ($P < 0.001$) の回復促進効果を示し day9では各々 $107.0 \pm 26.1\%$, $133.0 \pm 41.1\%$ とOK-432群で回復促進効果

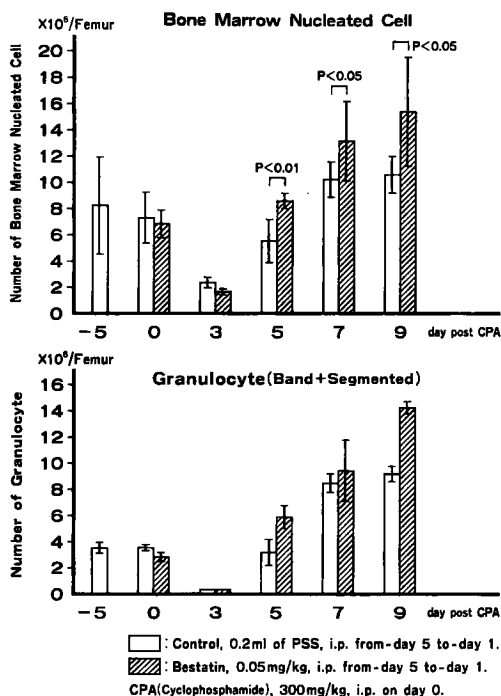


図6 CPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼすBestatinの影響(骨髄)

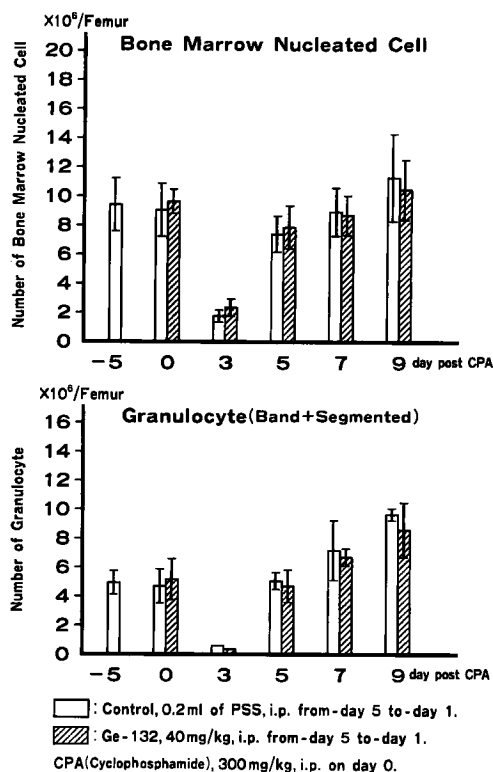


図8 CPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼすGe-132の影響(骨髄)

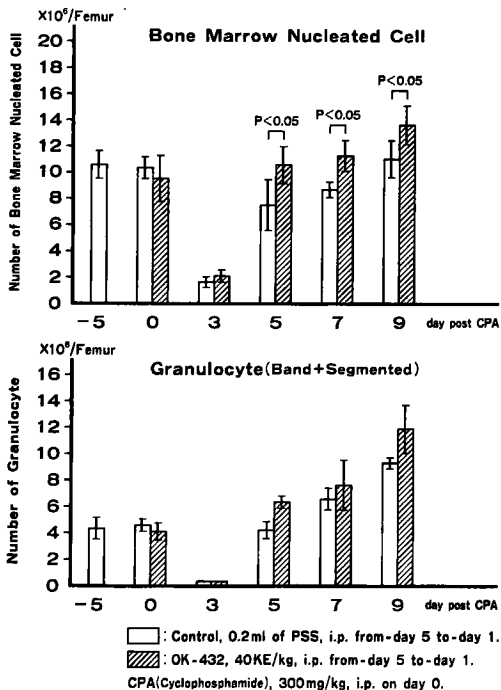


図7 CPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼすOK-432の影響(骨髄)

のつよい傾向が認められた。尚、最低値到達日数あるいは最低値からの回復日数ではBestatin群、OK-432群間には差は認められなかった。

第4節 C₅₇BL マウス autologous CFUs に及ぼす OK-432, Bestatin, Ge-132, Lentinan の比較検討

OK-432, Bestatin, Ge-132, Lentinan の autologous CFUs への影響を比較した結果は図10に示す如くで各群における CFUs Index は OK-432 群で 4.9 ± 1.9 , Bestatin 群 3.6 ± 0.7 , Lentinan 群 2.3 ± 1.2 , Ge-132 群 1.3 ± 0.8 と autologous CFUs 増加作用は $OK-432 \geq Bestatin > Lentinan = Ge-132$ の傾向にあることが示された。

考 察

すでに周知の如く、癌化学療法に随伴する正常組織への影響、なかでも造血抑制による末梢好中球減少は致死的感染症を誘発することから、

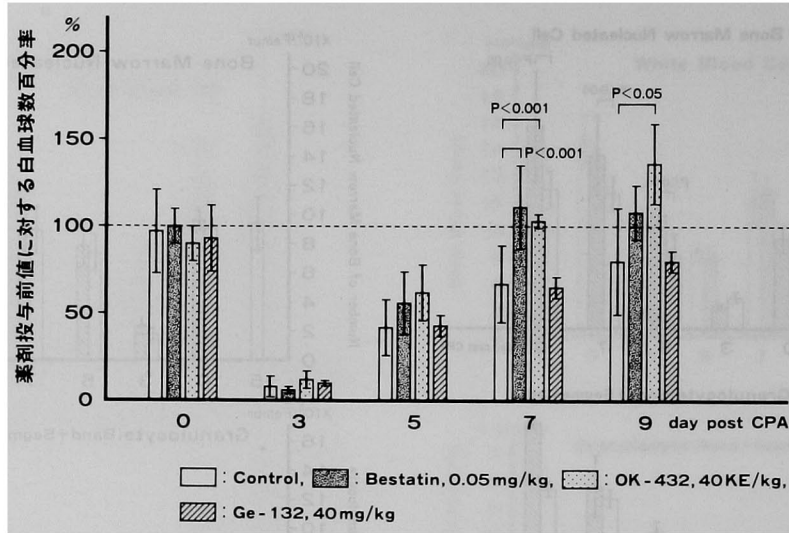


図9 各薬剤のCPA誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響の比較

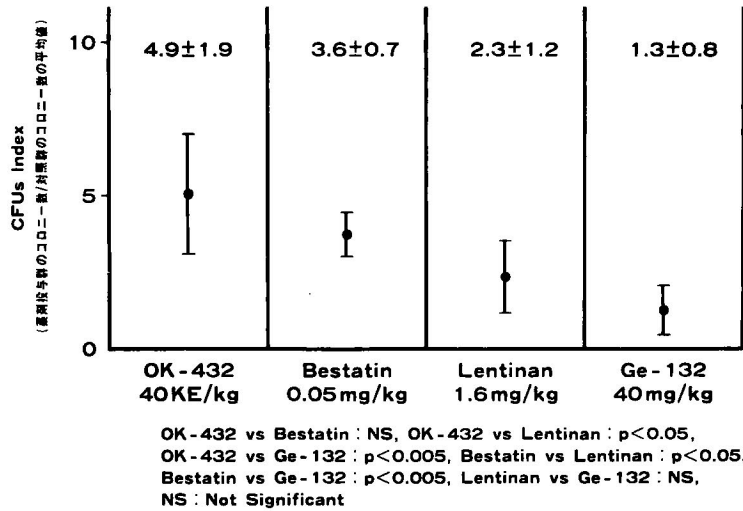


図10 マウス autologous CFUs に及ぼす各薬剤の影響とその比較

その施行に対する limiting factor の一つとして臨床問題とされている。感染症は急性白血病をはじめとする造血器腫瘍はもとより固型腫瘍においても直接死因の第1位を占め⁹⁻¹³⁾, compromised host を基盤とした起炎菌の特殊性から opportunistic infection とされているものであるが、臨床的に極めて難治性であり本症に対する予防法あるいは治療法の確立が要求されている¹⁾。すでに予防対策としては非吸収性抗生剤の経口投与, 含嗽, 吸入等に加え, clean wall unit の使用など無菌室療法が, また治療

としては各種抗菌性抗生物質療法²⁾, 顆粒球輸注¹⁴⁾などが評価されているが, 化学療法後何らかの方法によって骨髓造血能を賦活化し, 好中球減少を軽減するかあるいはその回復を促進させるかその検討は感染症予防対策のひとつとしてのみならず比較的長期に亘る寛解維持・強化療法をより効果的に行うためにも必要とされるのではないかと考えられる。

近年, 各種免疫賦活剤の造血能賦活効果が注目され OK-432^{15,16)}, Ge-132¹⁷⁾, Lithium carbonate^{18,19)}, Corynebacterium parvum²⁰⁾,

BCG²¹⁾等の効果が検討されているが、その検討はこれら薬剤の多面的生物学的活性を明らかにすることが主たる目的とされ、癌化学療法あるいは放射線療法下での影響を目的とした前臨床試験は少なく、その比較検討はより効果的な薬剤選択に際しひとつの指標を提供するものではないかと考えられる。今回著者は以上の観点にたち、主に OK-432, Bestatin, Ge-132 の CPA 誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響とマウス autologous CFUs に及ぼす影響を比較検討したわけであるが、CPA 誘発造血抑制からの回復過程に及ぼす影響は Bestatin と OK-432 の両薬剤間には有意差は認められなかったものの図9の如く day 7 では Bestatin, OK-432 共に生食水群に比し有意 ($P < 0.001$) に回復促進効果を示すことが認められた。さらにマウス autologous CFUs における OK-432, Bestatin, Lentinan, Ge-132 の効果を CFUs Index を算出し比較検討した結果、図10の如く $OK-432 \geq Bestatin > Lentinan = Ge-132$ の順に賦活効果を示すことが確認された。

すでにこれまで OK-432 の造血賦活効果については諸家の報告がみられ^{15,16)}、教室の依光^{22,23)}は本剤の造血能賦活効果について基礎的、臨床的検討を行い急性非リンパ性白血病の寛解導入療法に併用した結果、感染予防効果は認められなかったものの併用群で完全寛解到達期間が比較的短く、かつ末梢血並びに骨髓顆粒球系細胞の回復がより早期に認められたこと、さらにまた再寛解率は併用群で高く、細胞性免疫能の保持、賦活効果の認められたことを報告しているが、再寛解率の高い要因については再寛解導入療法に対する造血能の耐容性の影響も否定し得ず、寛解時より強力な intensive postremission therapy が要求されている現在、その施行に対し至適な背景を与えるものではないかと考えられる。また Ge-132 は分子量 339.34 の水溶性有機ゲルマニウム化合物²⁴⁾で、マウスにおける Interferon (IFN) 誘起作用とそれによるマクロファージ活性化作用、NK 細胞活性化作用等が明らかにされ²⁵⁾、麻生ら²⁶⁾は、Donor-Recipient 間の CFUs assay により本剤の造血能賦活作用を認めているが、著者の検討では

Ge-132 に有意の autologous CFUs 増加作用を認めなかったが、著者の実験系は単一個体によるものであり、実験系の違いではないかと考えられる。尚、著者らは Ge-132 の造血能賦活作用を確認する目的で急性非リンパ性白血病の寛解維持療法に本剤を併用したが、寛解期間、生存期間、末梢好中球数の変動に関してはこれまで有意差を認めるに至っていない⁵⁾。

癌化学療法における造血抑制問題はすでに述べた寛解導入時の急性期的問題と維持・強化療法施行中の慢性期的問題が存在し、治療体系からみたとき前者は入院治療、後者は外来通院治療において問題とされるが造血能賦活剤の選択もその効果の面はもとよりこれら治療体系に則した薬剤が用いられる必要がある。今回、CPA 誘発造血抑制、マウス autologous CFUs の両実験系において OK-432 と Bestatin がほぼ同等の造血能賦活作用を有することが明らかにされたが、OK-432 は現在筋注、静注で投与され、一方 Bestatin は社会生活を防げることなく連日投与が経口で可能であることからすれば維持・強化療法による造血抑制の慢性期的問題に対する予防対策において Bestatin 投与に一つの評価が与えられるかもしれない。

以上、投与ルートの異なる各種免疫賦活剤の造血能賦活効果を検討したが、寛解導入期のみならず維持・強化療法期を通じたこれら薬剤の継続投与は抗腫瘍剤の骨髓抑制への耐容性を増強することにより、寛解期間の延長ひいては治療への至適宿主状況を提供するものと考えられ、今後治療体系に応じた薬剤の選択により積極的かつ体系的な臨床応用が行われるべきであると考えられる。

結 論

癌化学療法による造血抑制防止に関する研究の一端とし、細菌由来の免疫賦活剤である溶連菌製剤 OK-432 (筋注、静注投与) と化学合成物質である Bestatin (経口投与)、水溶性有機化合物である Ge-132 (静注、経口投与) の3剤について CPA 誘発造血抑制への影響、マウス autologous CFUs への影響を比較検討した。その結果、

1) OK-432 並びに Bestatin は CPA 誘発造血抑制からの回復過程において有意の顆粒球系細胞の回復促進効果を示し、その比較においては OK-432 に強い傾向がうかがわれた。また Ge-132 にはその効果は認められなかった。

2) OK-432 並びに Bestatin は、放射線照射後のマウス autologous CFUs を有意に増加させ、Lentinan, Ge-132 に比し CFUs Index が高く各薬剤の造血能賦活度は $OK-432 \geq Bestatin > Lentinan = Ge-132$ であった。

3) Bestatin は、OK-432 とほぼ同等の造血能賦活作用を有し、かつ連日経口投与が可能であることから、癌化学療法、とくに維持・強化療法による慢性期的造血抑制への対策に際し、一つの評価が与えられるものと考えられた。

今後寛解導入療法時のみならず維持・強化療法を通じての免疫賦活剤の投与は抗腫瘍剤の骨髄抑制への耐受性を増強することにより寛解期間の延長ひいては治癒への至適状況を提供するものと考えられ、今後その積極的かつ体系的な臨床応用が期待される。

尚、本論文の要旨は第42回日本癌学会総会（名古屋）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. 木村郁郎, 高橋 功: 感染予防のための化学療法. 制癌剤投与時. 臨床と研究 (1980) 62, 1447-1450.
2. 木村郁郎, 高橋 功: 一抵抗減弱時の感染症—白血病. 総合臨床 (1981) 30, 2135-2140.
3. Thatcher N, Honeybourne D, Wogstaff J, Carroll KB, Barber P V, Morrison J B and Crowther D : Moderate to high dose cyclophosphamide and intercalated *Corynebacterium parvum* in patients with metastatic lung cancer. Br J Dis Chest (1984) 78, 89-97.
4. Poulliart 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.
5. 原 雅道, 高橋 功, 福本光宏, 稲垣登稔, 植田育寛, 入江誠治, 小田康広, 藤本修逸, 遠藤 裕, 大本英次郎, 滝沢道弘, 内田耕三郎, 高岡和子, 厚井文一, 中田安成, 喜多嶋康一, 木村郁郎: 急性非リンパ性白血病における Ge-132 の使用経験. 医学と薬学 (1983) 9, 829-831.
6. Gordon M Y, Aquado M and Blackett N M : 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.
7. Foster R S, Macpherson B R and Browdie D A : Effect of *Corynebacterium parvum* on colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony formation. Cancer Res (1977) 37, 1349-1355.
8. 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.
9. Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S and Freirich E J : Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Int Med (1966) 64, 328-340.
10. 稲垣治郎, 小川一誠: 抗生物質療法. 癌と化学療法 (1981) 8, 1368-1374.
11. Hersh E M, Bodey G P, Nies B A and Freireich E J : Causes of death in acute leukemia. JAMA (J Am Med Assoc) (1965) 193, 105-109.
12. Inagaki J, Rodriguez V and Bodey G P : Causes of death in cancer patients. Cancer (1974) 33, 568-573.

13. 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.
14. 厚井文一, 原 雅道, 高岡和子, 足立富郎, 渡辺清一郎, 内田耕三郎, 重歳 誠, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎：急性白血病に併発した重症感染症に対する顆粒球輸注の臨床効果. 日本輸血学会雑誌 (1981) 27, 516-520.
15. Hiraoka A, Yamagishi M, Ohkubo T, Yoshida Y and Uchino H : *In vitro* effect of murine peritoneal exudate cells activated with a streptococcal preparation, OK-432, on hematopoietic stem cells. *Acta hematol Jpn* (1982) 45, 82-90.
16. 古沢新平, 間 栄, 楨原英夫, 斉藤憲治, 広瀬康二, 小松英昭, 穴戸英雄：溶連菌制剤 OK-432 の好中球増多作用について. 医学のあゆみ (1977) 103, 215-217.
17. 麻生 久, 渋谷恵美, 海老名卓三郎, 石田名香雄：Ge-132 の骨髄細胞に対する影響. 第9回ゲルマニウム研究会誌 (1983) 22-27.
18. 清水俊一, 倉辻忠俊, 小島 正：リチウムの顆粒球系骨髄幹細胞コロニー形成への効果. 臨床血液 (1982) 23, 305-308.
19. Lyman GH, Williams CC and Preston D : The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N Engl J Med* (1980) 302, 257-260.
20. Eliopoulos G, Andre S, Anagnou NP, Matsis C and Halpern B : Effect of *Corynebacterium parvum* on hemopoietic stem-cell kinetics. *Int J Cancer* (1979) 23, 114-118.
21. Ladisch S, Poplack DG and Bull JM : Acceleration of myeloid recovery from cyclophosphamide-induced leukopenia by pretreatment with *Bacillus Calmette-Guerin*. *Cancer Res* (1978) 38, 1049-1051.
22. 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.
23. 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.
24. Tsutsui M, Kakimoto N, Axtell DD, Oikawa H and Asai K : Crystal structure of "Carboxyethyl-germanium Sesquioxide". *J Am Chem Soc* (1976) 98, 8287-8289.
25. 麻生 久, 鈴木富士夫, 山口高弘, 林 芳郎, 海老名卓三郎, 石田名香雄：有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 のマウスにおける IFN 誘起能と NK 細胞, マクロファージ活性化作用. 癌と化学療法 (1982) 9, 1976-1980.
26. 麻生 久, 渋谷恵美, 南條正季, 海老名卓三郎, 石田名香雄：Ge-132 の骨髄細胞に対する影響 (第2報). 第10回ゲルマニウム研究会誌 (1984) 12-15.

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

**Part II. Comparative studies on the hemopoietic potentials of
immunomodulators, Bestatin, streptococcal preparation
OK-432 and Carboxyethylgermanium Sesquioxide
(Ge-132), in mice**

Kozaburo UCHIDA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Ikuro Kimura)

The hemopoietic potentials of three immunomodulators, Bestatin, OK-432 and Ge-132, were compared in terms of the effects of the drugs on the recovery from cyclophosphamide (CPA)-induced myelosuppression, and on autologous CFUs in irradiated mice. The recovery from CPA-induced myelosuppression was significantly accelerated in mice pretreated with Bestatin or OK-432 as compared to mice pretreated with Ge-132 or physiological saline. The effect of OK-432 was somewhat superior to that of Bestatin, but there were no significant differences in the days to nadir and in the days required for the recovery from nadir. Both Bestatin and OK-432 significantly increased the number of autologous CFUs in irradiated mice as compared to Ge-132 and Lentinan. Most chemotherapeutic schedules are divided into four therapeutic phases: induction, consolidation, maintenance and intensification. The last two phases were usually applied to outpatients; therefore, hemopoietic agents, such as Bestatin, which can be orally administered, may be useful clinically for the prevention of chronic myelosuppression during maintenance and intensification chemotherapy.