

インターフェロン並びにインターフェロン 誘起剤に関する基礎的・臨床的研究

第 2 編

急性非リンパ性白血病寛解期における β -Carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) の臨床効果

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

福 本 光 宏

(平成 3 年 12 月 9 日受稿)

Key words : Ge-132, Biological response modifier, Acute nonlymphocytic leukemia,
Immunotherapy

緒 言

Ge-132は化学名 β -Carboxyethylgermanium sesquioxide, 構造式 $[\text{O}_3(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2]$, 分子量 339.34 の水溶性有機ゲルマニウム化合物で極めて低毒性の物質である¹⁾。その薬理活性としては免疫作用物質としての要素が強く, インターフェロン (IFN) 誘起作用²⁻⁵⁾, 抗ウイルス作用^{3,6-8)}, マクロファージ⁹⁾・NK 細胞活性化作用¹⁰⁻¹²⁾, ADCC (Antibody-dependent cell cytotoxicity) 活性化作用¹²⁾, 遅延型過敏反応抑制作用¹³⁾, 抗腫瘍作用¹⁴⁻¹⁸⁾等が報告されている。また免疫調節作用以外の作用として高血圧自然発症ラットに対する血圧降下作用¹⁹⁾, 老令マウスのアミロイドーシス発症の抑制作用²⁰⁾, Ca 代謝改善作用²¹⁾, モルヒネの鎮痛増強作用^{21,22)}, 抗リウマチ作用²³⁾等が報告され, すでに著者は本研究第 1 編において本剤が好中球機能を活性化することを報告した。

さて近年急性白血病の治療成績は著しく向上し, その背景には治癒を目的とした化学療法 (寛解導入療法, 地固め療法, 維持・強化療法) の確立あるいは骨髄移植の導入があることは言うまでもない。しかしながら骨髄移植が組織適合抗原をはじめとして幾つかの問題を持つ現在, いまだにその多くは化学療法を前提とした治癒

戦略のなかにあり, Postremission intensive chemotherapy あるいは Immunochemotherapy の在り方が検討されている。特に宿主免疫能の賦活に立脚した Immunochemotherapy は, 薬物療法が「腫瘍-宿主-薬剤」の相関において成立することからして期待される治療方式の一つであろう。しかしながら, 免疫賦活剤の評価については未だに統一された見解に至っていない^{24,25)}。すでに述べたごとく IFN 誘起剤 Ge-132は Biological response modifiers (BRMs) の一つとしてその臨床効果が期待されるものであるが, これまで急性白血病における本剤の評価はなされていない。今回著者は急性非リンパ性白血病 (ANLL) の寛解期治療に本剤を導入し, 寛解期間, 生存期間への影響, 強化療法後の血液毒性防止, 肝障害発現への影響を検討するなかで, 本剤の臨床的有用性を検討せんとした。

研究対象並びに方法

1. 対象症例

1979年 8 月より 1983年 7 月までに岡山大学第 2 内科にて入院, 外来治療を行った ANLL 22 例を対象とした。Ge-132投与群 (Ge (+) 群), 非投与群 (Ge (-) 群) の割り振りは地固め療法終了時点で封筒法にて行い, 各群 11 例であっ

たが、強化療法施行状況から評価可能であったものは Ge (+) 群 7 例, Ge (-) 群 10 例であった。評価可能症例の年齢構成は Ge (+) 群 33~50 才 (中央値 44 才), Ge (-) 群 15~63 才 (中央値 45 才), 男女比は各々 5 : 2, 6 : 4 である。また病型についてみると Ge (+) 群では急性骨髄性白血病 (AML) 5 例, 急性単球性白血病 (AMoL) 2 例, 一方 Ge (-) 群は AML 8 例, AMoL 2 例である。

2. 治療スケジュール

寛解導入療法は DC (daunorubicin(D)/cytosine arabinoside(C)) 療法, AC (aclaurubicin(A)/C) 療法, DCMP (D/C/6-mercaptopurine(M)/prednisolone(P)) 療法, DB (D/behenoyl ara-C(B)) 療法, DVC (D/vincristine(V)/C) 療法で行い, 寛解到達後は同一レジメンを原則的に 2 回施行した。Ge (+) 群では DC 療法 1 例, AC 療法 2 例, DCMP 療法 1 例, DB 療法 1 例, DVC 療法 2 例であり, Ge (-) 群では各々 3 例, 2 例, 3 例, 1 例, 1 例である。強化療法は DVCP (D : 30mg/m² 静注 day 1 / V : 1.4mg/m² 静注 day 1 / C : 40mg/m² 皮下注 day 1-4 / P : 30mg/m² 経口 day 1-4) 療法, AVCP (A : 40mg/m² 静注 day 1, 3 / V : 1.4mg/m² 静注 day 1 / C : 40mg/m² 皮下注 day 1-4 / P : 30mg/m² 経口 day 1-4) 療法を原則として 1 ヶ月間隔にて行い, Ge (+) 群では地固め療法終了後, Ge-132 を 9 カプセル/日 (2,250mg/日) 連日経口にて投与した。

3. 寛解期間, 生存期間の検討

1989年12月1日現在の寛解期間, 生存期間を Kaplan-Meier 法にて検討した。

4. 血液毒性の検討

寛解後 4 ヶ月目の DVCP 相における末梢血液所見の変化を治療前, 治療終了後 10 日目において比較した。

5. 肝障害の検討

再燃までの観察期間中, 月に一回の肝機能検査を施行し, 血清 GOT 値, GPT 値のいずれかが 100IU/l 以上を示し, 肝疾患以外の GOT 値, GPT 値上昇をきたす疾患を除外し得たものをもって肝障害 (+) とした。また, 肝障害を有する期間中は原則として 2 週間に 1 回の肝機

能検査を施行し, 罹患中の GOT 値, GPT 値の最高値をそれぞれのピーク値とし, Ge (+) 群, Ge (-) 群で比較検討した。

成 績

1. 寛解期間の検討

Ge (+) 群, (-) 群の寛解期間は図 1 に示すごとくで, Ge (+) 群の寛解期間は 2.7~80.4 ヶ月 (中央値 5.7 ヶ月), Ge (-) 群の寛解期間は 6.2~65.0 ヶ月 (中央値 8.1 ヶ月) で両群間に有意差は認めなかった。

2. 生存期間の検討

Ge (+) 群, (-) 群の生存期間は図 2 に示すごとくで, Ge (+) 群の生存期間は 10.7~120.2+ ヶ月 (中央値 23.9 ヶ月), Ge (-) 群の生存期間は 12.2~110.6+ ヶ月 (中央値 18.3 ヶ月) で両群間に有意差は認めなかった。

3. 再寛解率の検討

再燃症例における再寛解率は Ge (+) 群で 7

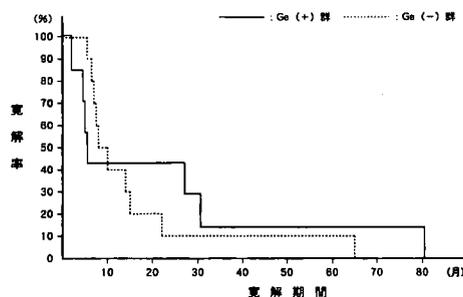


図 1 Ge-132投与群, 非投与群における寛解期間の検討

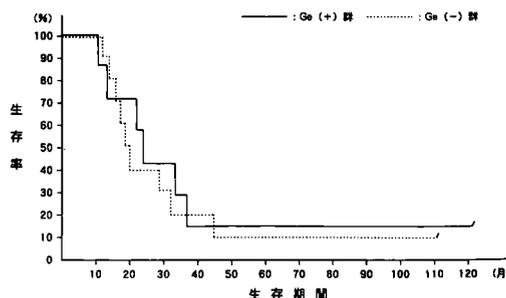


図 2 Ge-132投与群, 非投与群における生存期間の検討

例中 2 例 (28.6%), Ge (-) 群では 10 例中 3 例 (30.0%) と両群間に有意差は認められなかった。

4. 血液毒性の検討

強化療法前後の白血球数, 好中球数, 血小板数, 赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値は図 3, 4 に示したごとくで, Ge (+) 群と (-) 群間に有意差は認められなかった。

5. 肝障害の検討

観察期間中に肝障害が認められたものは Ge (+) 群では 7 例中 4 例 (57.1%), 一方 Ge (-) 群では 10 例中 8 例 (80.0%) と Ge (-) 群に高い傾向が認められた。GOT 値と GPT 値の各ピーク値を両群で検討すると表 1 に示すごとくで, GOT 値に関しては 300IU/l 未満の症例が Ge (+) 群 3 例 Ge (-) 群 3 例, 300IU/l 以上 600IU/l 未満の症例は Ge (+) 群には認められず, Ge (-) 群 3 例, 600IU/l 以上の症例が各々 1 例, 2 例に認められた。一方 GPT 値についてみると 300IU/l 未満の症例は各々 2 例, 300IU/l 以上 600IU/l 未満の症例が各々 2

例, 3 例, 600IU/l 以上の症例は Ge (+) 群には認められず, Ge (-) 群で 3 例認められた。

6. 副作用

Ge (+) 群の 1 例に薬剤投与開始後約 2 ヶ月目ごろより下痢が認められたが, 薬剤投与の中止により下痢は軽快した。他の症例には Ge-132 に起因すると思われる明らかな副作用は認められなかった。

考 察

Ge-132は浅井²⁶⁾により1967年に合成された水溶性有機ゲルマニウム化合物で極めて低毒性の物質とされている¹⁾。その薬理活性としては IFN 誘起作用²⁻⁵⁾, それに伴う免疫調節作用⁴⁾, 抗ウイルス作用^{3,6-8)}, 抗腫瘍作用¹⁴⁻¹⁸⁾が認められ免疫賦活剤として臨床的有用性が期待されている。また本剤については高血圧自然発症ラットに対する血圧降下作用¹⁹⁾, 老令マウスのアミロイドーシス発症の抑制作用²⁰⁾, Ca 代謝改善作用²¹⁾, モルヒネの鎮痛増強作用^{21,22)}等の面からもその有用性が期待されている。

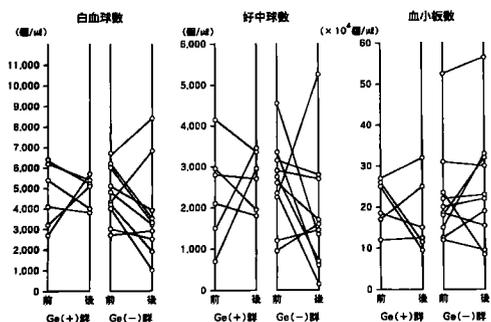


図3 強化療法前後の末梢血液変化に及ぼす Ge-132 の影響

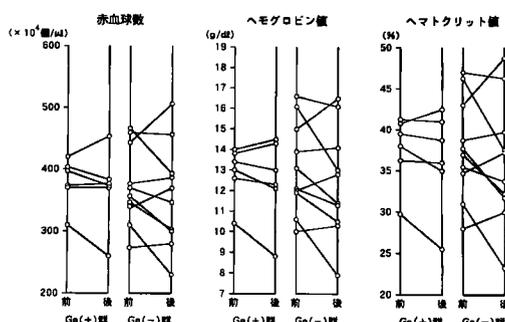


図4 強化療法前後の末梢血液変化に及ぼす Ge-132 の影響

表1 肝障害の発現頻度

	GOT 値 (IU/l)			GPT 値 (IU/l)		
	< 300	300 ≤ < 600	600 ≤	< 300	300 ≤ < 600	600 ≤
Ge (+) 群 (4 例)	3	0	1	2	2	0
Ge (-) 群 (8 例)	3	3	2	2	3	3

さて急性白血病の治療はいまや治癒を指向し、治療手段の一つとし骨髄移植が導入されているが、組織適合性の問題をはじめいくつかの制約がある現在、多くの症例はいまだに化学療法を前提とした治癒戦略の中にあるといっても過言ではない。急性白血病における免疫療法については、1969年 Mathé²⁴⁾が急性リンパ性白血病20例に維持療法として BCG あるいは irradiated leukemic cell を接種し、寛解期間の延長を認めたと報告して以来多数の報告がみられるが、その有効性については未だ統一された見解に至っていない。すでに述べたごとく Ge-132は強力な IFN 誘起剤であるが²⁷⁻²⁹⁾、IFN について L1210 Leukemia マウスの生存期間の延長³⁰⁾、AML に対する有効例³¹⁾、AML colony formation 抑制作用^{32,33)}、AML blast cell の分化誘導作用^{32,34,35)}、TNF との併用による AML に対する有効性³⁶⁾などが報告されている。今回著者は Ge-132を ANLL の寛解期に投与し、その有効性を検討したわけであるが Ge (+) 群、Ge (-) 群の間に寛解期間、生存期間で有意差は認められず、再寛解率の検討においても両群間に差は認められなかった。ただ Ge (+) 群に肝障害の頻度、程度共に少なかった点が注目された。急性白血病における肝障害は導入期間、寛解期間を通じ極めて頻度が高く、その原因としては白血病細胞の肝への侵潤、薬剤、肝炎ウイルス、細菌あるいは真菌による肝膿瘍の形成等多岐にわたっている^{37,38)}、急性白血病における肝障害の合併は生存期間並びに寛解期間に影響を与えないとの報告もあるが³⁷⁻³⁹⁾、肝障害は化学療法剤の使用に際し投与量あるいは投与期間をはじめとし何等かの制約を与えるのみならず、Quality of life にも影響を与える可能性があり、Ge-132 投与群で肝障害の頻度が少なかったことは、ANLL の臨床管理において評価されるものではないかと考えられた。佐々木⁴⁰⁾は Ge-132が四塩化炭素によるマウス肝障害を抑制することを報告し、その機序は抗酸化作用あるいは免疫系を介した生体機能の賦活化による治癒過程の促進ではないかと述べ、Yoshikawa⁴¹⁾は BRM である BCG, Levamisole, OK-432, PS-K の4剤を前投与したのち四塩化炭素をラットに投与し

たところ、4剤とも濃度依存性に肝障害の発現を抑制したことを報告するとともに、その機序については肝細胞内の脂質の過酸化の抑制によるのではないかとしている。また荒川⁴²⁾は Ge-132と極めて類似した化合物である Biositon-8 [(GeCH₂CH₂COOH)_nO_{1.5n}] を慢性肝炎患者に投与し、GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LAP, TTT の低下を認めると共に Seroconversion の頻度も高いことを報告している。BCG, Levamisole, OK-432, Ge-132の4剤に共通した生物学的活性は IFN 誘起能を有することであるが⁴³⁾、すでに IFN の肝障害抑制作用については抗ウイルス作用⁴⁴⁾、抗線維化作用⁴⁵⁻⁴⁷⁾によることが報告されており、今回認められた Ge-132の肝障害抑制効果は一つには IFN を介しての作用ではないかと思われる。

各種 BRMs の造血機能への影響について教室の内田⁴⁸⁾は OK-432と Bestatin が Cyclophosphamide によるマウス骨髄抑制からの回復において、好中球の回復を促進することを、また依光⁴⁹⁾は ANLL の寛解導入療法に OK-432を併用し、骨髄抑制からの好中球の回復が OK-432 併用群で有意に促進したことを報告している。今回著者は Ge-132の血液毒性に及ぼす影響を強化療法前後における白血球数、好中球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値で検討したが、Ge (+), Ge (-) 群間に有意の差は認められず、血液毒性防止の面からは Bestatin や OK-432のような有効性はないものと考えられた。

以上 IFN 誘起剤である Ge-132を ANLL 寛解期に投与し、その臨床効果を検討したが Ge (+) 群では肝障害の発現頻度と障害程度の低いことが注目された。ANLL の臨床管理における多臓器障害は基礎疾患への対応のみならず、Quality of life の面においてもある種の制約を与えるが、本剤がすでに第1編で報告したごとく好中球機能を賦活化するのみならず肝機能障害に抑制的に作用することは、化学療法下における易感染性の改善、肝障害の発現防止などを通じ Quality of life を向上させる可能性を示唆するものと考えられた。

結 論

ANLL 寛解維持療法における Ge-132の併用効果を検討した結果、

1. Ge (+) 群と Ge (-) 群との間に寛解期間, 生存期間において差は認められなかった。
2. Ge (+) 群と Ge (-) 群との間に再寛解導入率の差は認められなかった。
3. 強化療法後の白血球, 好中球, 血小板, 赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリットの回復過程において, Ge (+) 群, Ge (-) 群間で差は認められなかった。
4. Ge (+) 群は Ge (-) 群に比し, 肝障害の発現頻度・程度ともに低い傾向が認められ

た。

以上の結論を得たが, 本剤はすでに明らかにした好中球機能の賦活化を介した易感染性の改善のみならず肝障害の発現防止を通じ, ANLL 患者の臨床管理において有用性をもつものと考えられた。

本論文の要旨は第25回日本臨床血液学会総会(東京)において発表した。

稿を終えるにあたり御指導, ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深謝するとともに, 終始懇切なる御指導と御助言を頂いた高橋功講師に感謝の意を表す。

文 献

- 1) 永田次雄, 永田貴久, 荒蒔義知, 榎本 真, 井坂英彦, 大塚潤一: Carboxyethylgermanium Sesquioxide の静脈内投与によるビーグル犬の6ヶ月間の慢性毒性試験. 応用薬理 (1978) 16, 613-636.
- 2) 海老名卓三郎, 柴井 明, 斉藤元男, 山口高弘, 麻生 久, 児井 稔, 小林栄一, 林 芳郎, 高橋和枝, 阿部信一, 黒田洋子, 荒井澄夫, 若杉 尋, 石田名香雄: 免疫賦活剤によるインターフェロン誘起とNK細胞活性増強作用. 医学のあゆみ (1981) 117, 229-234.
- 3) 麻生 久, 石田名香雄: 免疫調節療法 化学的免疫調節剤 ゲルマニウム. 免疫と疾患 (1983) 5, 505-511.
- 4) 倉根一郎, 日沼州司, 伊東恭悟, 鈴木隆二, 熊谷勝男: 有機ゲルマニウム Ge-132の免疫調節作用—インターフェロンによる免疫調節との類似性—. 医学と薬学 (1983) 9, 159-168.
- 5) 宗川吉汪, 下山 孝, 和田正明, 宗川惇子, 小林弘行: 有機ゲルマニウム化合物 (Ge-132) 投与による2-5A 合成酵素の誘導. 医学と薬学 (1987) 17, 1523-1528.
- 6) 海老名卓三郎: 免疫賦活剤の抗ウイルス活性. 医学のあゆみ (1987) 142, 666-669.
- 7) 梅沢 巖, 小宮山寛機: 有機ゲルマニウム Ge-132のワクシニアウイルス感染抑制作用. 医学と生物学 (1987) 114, 393-395.
- 8) Aso H, Suzuki F, Ebina T and Ishida N: Antiviral activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in mice infected with influenza virus. J Biol Response Modif (1989) 8, 180-189.
- 9) 神代龍之介, 平本陽一郎, 能塚隆之, 阿部能成, 井上文夫, 玉井隆一郎, 白石守男, 狩野 稔, 井口 潔: 腹腔マクロファージに及ぼす各種免疫賦活剤の効果. 臨床免疫 (1984) 16, 689-696.
- 10) 田中紀章, 大井田二郎, 小野 稔, 吉原久司, 米花孝文, 寺沢明夫, 山田潤一郎, 森岡 栄, 万波徹也, 折田薫三: Ge-132間欠投与による癌患者末梢血リンパ球のNK活性増強効果. 癌と化学療法 (1984) 11, 1303-1306.
- 11) Aso H, Suzuki F, Yamaguchi T, Hayashi Y, Ebina T and Ishida N: Induction of interferon and activation of NK cells and macrophages in mice by oral administration of Ge-132, an organic germanium compound. Microbiol Immunol (1985) 29, 65-74.
- 12) 麻生 久, 小林弘行, 杉山京子, 斉藤健一, 千代谷慶三, 海老名卓三郎, 石田名香雄: じん肺症患者での2-carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132)経口投与によるIFN誘起とNK細胞活性およびADCC

- 活性増強. 日本災害医学会誌 (1988) **36**, 233—237.
- 13) 佐々木健一, 石川正明, 門馬恵子, 高柳義一: 免疫調節物質有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 のラットアジュバント関節炎に及ぼす影響. 東北薬科大学研究年報 (1983) **30**, 143—147.
 - 14) 佐藤 博, 岩口孝雄: 新規有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 の抗腫瘍性. 癌と化学療法 (1979) **6**, 79—83.
 - 15) 鈴木富士夫: Carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) の抗腫瘍作用発現に關与する防御細胞. 癌と化学療法 (1985) **12**, 1445—1452.
 - 16) 平尾晴彦, 平尾 修, 大西俊造: 実験的肝癌発生過程に及ぼすゲルマレイシの影響 (第一報). 大阪大学医療技術短期大学部研究紀要 (1986) **14**, 93—99.
 - 17) Suzuki F, Brutkiewicz RR and Pollard RB: Cooperation of lymphokine(s) and macrophages in expression of antitumor activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132). *Anticancer Res* (1986) **6**, 177—182.
 - 18) 玉井 守, 小野芳郎, 片岡幹男, 中田安成, 大熨泰亮, 木村郁郎: OK-432 および Ge-132 によるメチルコラントレン誘発肉腫の発症の抑制. *Biotherapy* (1989) **1**, 365—368.
 - 19) 佐藤隆一, 石川 明: カルボキシエチルゲルマニウム三산화物の高血圧自然発症ラット (SHR) の血圧に及ぼす影響. 基礎と臨床 (1973) **7**, 105—112.
 - 20) Kuga N, Oboshi S, Sato H and Sato R: Inhibition of senile amyloidosis of mice by biscarboxyethyl germanium sesqui-oxide. *Acuta Pathol. Jpn* (1976) **26**, 63—71.
 - 21) 佐藤 博, 宮尾興平: 有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 の薬理活性 (総説) 医学と薬学 (1983) **9**, 814—826.
 - 22) 高木博司, 佐藤公道, 中山泰一, 川口幸子: 有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 の鎮痛活性—単独作用およびモルヒネ増強作用—. 医学と薬学 (1983) **10**, 153—157.
 - 23) 有森 茂, 吉田美代子: 慢性関節リウマチに対する Ge-132 の効果. 医学と生物学 **104**, 211—213.
 - 24) Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Schneider M, Cattani A, Schlumberger JR, Hayat M and Vassal F DE: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *THE LANCET* (1969) **5**, 697—699.
 - 25) Baker MA, Taub RN and Carter WH: Immunotherapy for remission maintenance in acute myeloblastic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* (1982) **13**, 85—88.
 - 26) 浅井一彦: ゲルマニウムとともに二十年. 教育と医学 (1970) **15**, 89—94.
 - 27) 石田名香雄: インターフェロンとインターフェロン誘起剤. *Minophagen Medical Review*. (1981) **26**, 1—21.
 - 28) 海老名卓三郎: 誘起インターフェロンの特性: 続生体防御の機構. 水野伝一, 武谷健二, 石田名香雄編, 東京大学出版会 (1983) pp. 275—288.
 - 29) 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.
 - 30) Slater LM, Wetzel MW and Cesario T: Combined Interferon-Antimetabolite therapy of murine L1210 leukemia. *Cancer* (1981) **48**, 5—9.
 - 31) McPherson TA and Tan YH: Phase I Pharmacotoxicology study of human fibroblast interferon in human cancers. *JNCI* (1980) **48**, 75—79.
 - 32) Gallagher RE, Lurie KJ, Leavitt RD and Wiernik PH: Effects of interferon and retinoic acid on the growth and differentiation of clonogenic leukemic cells from acute myelogenous leukemia patients treated with recombinant leukocyte- α A interferon. *Leuk Res* (1987) **11**, 609—619.
 - 33) Takanashi M, Motoji T, Oshimi K and Mizoguchi H: Effect of recombinant interferons on colony

- formation of blast progenitors in acute myeloblastic leukemia. *Exp Hematol* (1987) **15**, 946—951.
- 34) Beran M, Andersson B, Kantarjian H, Keating M, Rios A, McCredie KB, Freireich EJ and Gutterman J : Hematologic response of four patients with smoldering acute myelogenous leukemia to partially pure gamma interferon. *Leukemia* (1987) **1**, 52—57.
- 35) Geissler K, Tricot G, Leemhuis T, Walker E and Broxmeyer HE : Differentiation-inducing effect of recombinant human tumor necrosis factor α and γ -interferon in vitro on blast cells from patients with acute myeloid leukemia and myeloid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Cancer Res* (1989) **49**, 3057—3062.
- 36) Price G, Brenner MK, Prentice HG, Hoffbrand AV and Newland AC : Cytotoxic effects of tumor necrosis factor and gamma-interferon on acute myeloid leukemia blasts. *Br J Cancer* (1987) **55**, 287—290.
- 37) 横田 淳, 三浦卓二, 小峰光博, 土屋 純, 前川 正 : 白血病患者における肝障害—抗白血病剤投与との関連に関する研究一. *臨床血液* (1981) **22**, 641—652.
- 38) Armitage JO, Burns CP and Kent TH : Liver disease complicating the management of acute leukemia during remission. *Cancer* (1978) **41**, 737—742.
- 39) Ouweland FA, Holdrinet RSG, Pauw BE and Haanen C : Transaminase, hepatitis B, and prognosis in acute nonlymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* (1983) **309**, 990.
- 40) 佐々木健一, 石川正明, 門馬恵子, 高柳義一 : 有機ゲルマニウム化合物 (Ge-132) のマウスにおける実験的急性炎症および四塩化炭素肝障害に及ぼす影響. *応用薬理* (1984) **27**, 1119—1131.
- 41) Yoshikawa T, Furukawa Y, Wakamatsu Y and Kondo M : Immunopotentiators and the protection they give against carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Experientia* (1982) **38**, 501—502.
- 42) 荒川泰行, 天木秀一, 宮本正俊, 小林聖明, 安田守秀, 尾崎隆彦, 結束敬基, 松尾 裕, 本田利男, 志方俊夫 : 3-Germylpropionic acid sesquioxide の低分子重合体 (Biositon-8) による慢性肝炎の治療効果に関する予備的検討. *肝胆膵* (1986) **12**, 315—321.
- 43) 小林茂保 : インターフェロンインデューサー ; インターフェロンの科学, 小林茂保編, 講談社(1981) pp88—100.
- 44) 太田康幸, 小川泰史 : Immunomodulator による慢性肝炎の治療 *Medical Immunology* (1986) **12**, 655—659.
- 45) Jimenez SA, Freundlich B and Rosenbloom J : Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferon. *J Clin Invest* (1984) **74**, 1112—1116.
- 46) Duncan MR and Berman B : γ interferon is the lymphokine and β interferon the monokine responsible for inhibition of fibroblast collagen production and late but not early fibroblast proliferation. *J Exp Med* (1985) **162**, 516—527.
- 47) Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ, Byrne MH and Amento EP : Gamma-interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse. *J Clin Invest* (1987) **79**, 1254—1258.
- 48) 内田耕三郎 : 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 [Bes-tatin, 溶連菌製剤 OK-432, 誘起化合物 Carboxyethylgermanium Sesquioxide (Ge-132)] による造血能賦活効果の比較検討. *岡山医誌* (1987) **99**, 633—642.
- 49) 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.

**Experimental and clinical studies on interferon
and its inducers**

**Part 2. β -carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in the management
of acute nonlymphocytic leukemia patients at remission phase**

Mitsuhiro FUKUMOTO

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

The clinical effects of Ge-132 in the management of acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) patients at remission phase were studied. Twenty-two ANLL patients with complete remission were randomized into Groups A and B. Patients in Group A were treated with the combination with Ge-132 (2,250mg/day ; p. o daily) and intermittent-alternating chemotherapy (daunorubicin, vincristine, cytosine arabinoside and prednisolone (DVCP)/aclerubicin, vincristine cytosine arabinoside and prednisolone (AVCP)) and patients in Group B were treated with intermittent-alternating chemotherapy (DVCP/AVCP) alone. Evaluable patients were 7 in Group A and 10 in Group B. Remission duration and survival time were not significantly different between Groups A and B. (median remission duration ; 5.7 month in Group A vs 8.1month in Group B/median survival time ; 23.9month in Group A vs 18.3month in Group B) The rates of second remission in relapsed cases were not significantly different between Groups A and B. (2 of 7, (28.6%) in Group A vs 3 of 10, (30.0%) in B) Ge-132 did not accelerate the recovery from myelosuppression after intensification with the DVCP regimen. The incidence of liver damage and levels of serum GOT and GPT tended to be lower in Group A than in Group B. In this clinical study the incidence of liver damage tended to be lower in patients treated with Ge-132. The liver damage which often develops during intensification chemotherapy, not only limits the chemotherapy but also causes adverse effects on the quality of life of the patient. In part 1 of this series, Ge-132 was reported to activate the neutrophil chemiluminescence. Ge-132 seems to be useful in the management of ANLL patients not only by the enhancement of the host defense system but also by the prevention of liver damage.