

第33回日本化学療法学会総会

会期：昭和60年5月23日～25日

会場：新高輪プリンスホテル，日本都市センター

会長：五島盛智子（東邦大学医学部教授）

特別講演

免疫制御とアジュバント工学

山村 雄一

大阪大学

免疫応答はT細胞，B細胞，マクロファージなどの免疫細胞のネットワークにより巧妙に調節されている。その調節機構は細胞相互間作用によることもあるし，細胞から分泌されるリンフォカイン，インターフェロンあるいは免疫グロブリンなどの分子レベルにおける機構に基づくものもあって種々さまざまである。このように明らかにされた免疫応答の機構をもとに，これを制御することによって，アレルギー疾患や，自己免疫疾患，免疫不全症などを治療しようとする試みが広く行なわれるようになってきている。また免疫異常に基づく日和見感染症や，癌の合併症である免疫不全症を，免疫応答の制御により病態を改善する試みも行なわれるようになった。

私達は1954年にウサギの肺に人間の結核空洞に相似した空洞を遅延型アレルギーに基づいて作ることに成功した。このとき抗原として働くのはツベルクリン活性をもつ結核菌の蛋白質であることを明らかにした。さらに，この抗原をウサギに静注することにより，ウサギを脱感作してツベルクリン反応を陰性化すると，空洞形成が完全に阻止されることを見出し，遅延型アレルギーを制御することによって空洞の形状を抑えることができることを証明した。

1970年代に入って，BCGをはじめとする種々のBRM (Biological Response Modifier) が癌の予防や治療に使用されるようになった。私達はまずBCGの細胞壁スケルトン(CWS)がBCGよりも安定で，強力な抗癌免疫誘導作用をもつことを見出した。BCG-CWSはミコール酸とよばれる高級の分岐脂肪酸とアラビノガラクトタン，ムコペプチドから成っており化学機構がほぼ明らかであると同時に，品質管理も容易である。さらにBCGに類縁の菌の中からノカルジア・ルブラのCWS(N-CWS)がBCG-CWSよりも，より強力であり副作用の少ないことを見出した。N-CWSはマウス，ラット，ウサギの実験的肺癌の発生に対して強く阻止的に働き，

そのとき細胞障害的に働くT細胞やマクロファージの増殖と活性化が起こる。また，人間の胃癌で切除を行なって非治療的であった例や，肺癌のうちで小細胞癌や，癌性胸膜炎に対し有効であることが，randomized trialを行なう統計学的研究によって，生存日数の延長に基づいて証明された。

N-CWSの化学組成のうちで，免疫促進的に働く部分は，ムラミルジペプチド部分にあるとされている。しかしムラミルジペプチドのままでは抗癌免疫は誘導されず，ミコール酸を結合させることによって抗癌作用が出現する。さらに数百種のムラミルジペプチド誘導体のなかから強力な抗癌免疫作用を発揮するキノニルムラミルジペプチドを見出した。また，その他のムラミルジペプチド誘導体の中には抗ウイルス感染作用を示すものも見出され，アジュバント物質の合成によって種々の免疫活性を示すものが得られている。

次にT細胞はB細胞の増殖と分化に対し，これを助け(ヘルパーT細胞)，あるいはこれを抑制する(サプレッサーT細胞)ことが知られている。私達はT細胞の細胞融合によってB細胞の増殖を促進する因子と，分化を促進する因子を別々に分離し，B細胞の増殖分化の機構の解明を行なうとともに，免疫グロブリンE抑制因子を産出するT細胞ハイブリドーマの調製にも成功した。これらの因子はT細胞によるB細胞の抗体産生制御に関する研究に大きく役立っている。

最近におけるオンコジンの研究は誠に目覚ましく，免疫細胞の分化や増殖，パーキット腫瘍や成人T細胞白血病の発生の研究にも深いかかわりをもつことが明らかにされており，これらの問題についても将来の展望を行なう。

教育講演

癌化学療法における併用の最近の進歩

古江 尚

帝京大学医学部内科

癌の化学療法において重要なことは，まずはじめに強力な化学療法を行なって，腫瘍の縮小(癌細胞の減少)をはかることである。癌の化学療法においては進行癌患

者の生存期間は化学療法によって減少する癌細胞数と密接に相関する。一つの化学療法によって減少する癌細胞の割合は決まっているわけで、癌細胞を0にするためにも強力な化学療法が必要である。また腫瘍の縮小こそが患者の自覚症状の軽減、全身状態の改善、免疫学的回復をもたらす。そして強力という点では薬剤の併用が最も優れている。

抗癌剤の併用投与における薬剤選択の一般原則といったものはある。それは、

- 1) 各薬剤とも単独でその癌に有効なこと、
- 2) 各薬剤ともそれぞれ作用機序が異なること、
- 3) 各薬剤ともそれぞれ副作用のスペクトラムが異なること、

の3点であろう。ただ癌の化学療法においても理論と実際、基礎と臨床の間に大きなへだたりがある。このようなことから抗癌剤の併用投与の臨床は、理論的展開よりも臨床上的実際の経験の積み重ねが主導的役割を果たしてきた。

ただそれぞれの癌形において単独でも有効な薬剤は異なっている。したがって用いられる併用投与形式はそれぞれの癌形で異なる。しかし有効な薬剤はそれぞれの癌についていくつかあるので、考えられる併用投与形式の数は多い。そしてこれにさらに投与方法、投与の順序なども組み合わせると多数の併用投与の形式がありうる。その中でどのような併用投与が最も良いかをそれぞれの癌について確立するためには今後検討すべき点が多い。

もっとも今日多用されている併用投与形式というものはある。また寛解導入に引き続いて行なわれる長期にわたる維持療法も一つの重要な併用投与といえる。そしてこれらの併用投与が単独投与よりも優れていることについては、急性白血病、悪性リンパ腫などだけでなく、固形癌においてもすでに広く認められている。

BRM (Biological Response Modifiers) と抗癌剤の併用もまた有用と考えられる。今日 BRM の内容は多岐にわたる。ただ、これら BRM はなお実験室段階のものが多い。しかし宿主の条件を変えることによって癌の発育を抑制しうる可能性についてはすでに膨大な研究が集積されている。しかもこれら BRM の中にはそれ自体で癌細胞障害性に働くものがある。抗癌剤と BRM の併用だけでなく、BRM 相互の併用も検討されている。

非抗癌剤による抗癌剤の作用の増強、あるいは副作用の防止がある。これもまたいろいろの内容のものを含む。例えば、

- 1) 抗癌剤の組織到達性の増強、
- 2) Lysosome labilizer、
- 3) 腫瘍血管血流の増強、

- 4) 抗癌剤の癌細胞内への取り込みの増強、
- 5) 細胞膜透過性の亢進、
- 6) 抗癌剤の活性化の促進、
- 7) 抗癌剤の活性化の抑制、
- 8) アミノ酸インバランス療法、
- 9) 副作用の抑制、

などである。

癌化学療法の効果をも高めるための併用療法にはいろいろの形のものがあり多面的である。

シンポジウム (I)

併用療法

総合司会

Fractional Inhibitory Concentration Index

は、臨床に関連し得るか

藤井良知

帝京大学

JAWETZ-石山により普及された checker board 法による FIC index が果して臨床の場でどのような意義もつか私はかねがね疑問に思ってきた。考え方を簡単にするためにまず抗生剤の一方を FOM とし、他方を CTX, CZX, CPX, LMOX の4つとした。被験菌は緑膿菌 6, *S. marcescens* 6, *C. freundii* 2, *P. morgani* 2, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* および *E. cloacae* の各1例臨床由来株を含めて8菌種 20株について各薬剤間の80の組み合わせを明治製薬研究所の協力を得た成績で検討した。

まず、抗生物質による差を示したがどの菌株でも当然のことながら協作用をみた組み合わせ (Combination Effect, 以下 CE と略す) に大きなバラツキが認められた。

次に菌種による差であるが、これも全く同様に薬剤の組み合わせが同じでも CE は甚だしく異なる。

さらに同じ菌種でも菌株が異なるとそのバラツキは大きなものである。これを緑膿菌6株, *S. marcescens* 6株について示した。すなわち菌種、菌株、抗生剤組み合わせで全く異なる成績が示されるのであるから一寸整理のしようもない。殊に菌株によるバラツキは臨床の場では全く case by case で考える外ないのであるから、まとめようがないようにさえ思われる。以上3因子を比べるとこの問題を考える上では個体差があるとはいえ pharmacokinetics がむしろ安定しておりこれを標準として考えることにした。すなわち FOM 2g, 他剤 1g,