

## 癌化学療法剤とレンチナンの併用タイミング

### 第1報 Sarcoma-180 固型癌実験系

椎 尾 剛

味の素株式会社中央研究所・生物科学研究所\*

(昭和62年10月20日受付)

レンチナンとサイクロホスファミドを sarcoma-180 担癌マウスの初期に併用した場合には、例外なく、両薬剤を単独投与した場合よりも強く腫瘍を阻害した。

しかしながら、定着癌系ではレンチナンとサイクロホスファミドの効果は薬剤の併用タイミングに依存した。定着した sarcoma-180 固型癌担癌マウスにサイクロホスファミドをレンチナン投与に先立って投与した場合には併用効果が認められなかった。定着固型癌系においてレンチナンとサイクロホスファミドを同時併用した場合には両薬剤の単独投与群に比べより強い腫瘍阻害が認められた。

併用した場合にはサイクロホスファミド投与による遅延型皮膚反応や白血球数の抑制をレンチナンが有意に防止した。

レンチナンはシスプラチン、アドリアマイシン、カルボコン、UFT、テガフルおよびプレオマイシンとの間においても併用効果を示した。

**Key words:** Lentinan, Lentinan with cancer-chemotherapy, Chemoimmunotherapy, Lentinan on S-180

癌化学療法剤の抗腫瘍効果が宿主の免疫状態によって大きく影響を受けることについては MIHICH の報告<sup>1,2)</sup>によっても明らかなることである。

非特異的癌免疫療法は他療法との併用によって治療成果の向上をはかることを主目的として進められているが、他療法と免疫療法剤の併用タイミングが重要課題と考えられている。著者<sup>3)</sup>は、先にレンチナンがサイクロホスファミド、マイトマイシンC、5-フルオロウラシルなどと併用効果があることを報告しているが、併用タイミングについて詳細な検討をする必要を感じ検討を開始した。

#### I. 材料と方法

- 1) 供試動物: ICR マウス雌4週齢を日本チャールス・リバー社から購入し、1週間予備飼育後に使用した。
- 2) 移植腫瘍: Sarcoma-180 を用いた。腹水癌として継代維持している sarcoma-180 腫瘍細胞  $3 \times 10^6$  個を ICR マウスの腰部皮下に移植し担癌とした。
- 3) レンチナン: 味の素株式会社調製品を用い、生理食塩水で希釈してマウス腹腔内または筋肉注射した。

4) 癌化学療法剤: サイクロホスファミド (CY, 塩野義製薬)、シスプラチン (日本化薬)、アドリアマイシン (協和醸酵)、カルボコン (三共)、プレオマイシン (日本化薬) は腹腔内注射した。テガフル (森下製薬) および UFT (大鵬薬品) は経口投与した。

5) 遅延型皮膚反応: ASHERSON & PTAK の方法<sup>4)</sup>に準じて測定した。

#### II. 結 果

##### 1) 担癌初期におけるサイクロホスファミド (CY) との併用タイミング

Sarcoma-180 を皮下移植した翌日から薬剤投与を行なう場合の併用タイミングを検討した。レンチナンは sub-optimum 量 (2 mg/kg/日 10 日間; 筋肉注射) で行なった。CY を 100 mg/kg 1 回投与で併用した場合には、試験したすべての併用条件で腫瘍阻止率 80% 以上と併用効果が認められた (Table 1 (1))。

一方、CY 25 mg/kg/回、隔日 5 回投与した場合には、同時併用よりは投与時期をずらして併用した方が良い結果が得られた (Table 1 (2))。

##### 2) 担癌中期における CY との併用タイミング

\* 横浜市戸塚区前田町 214



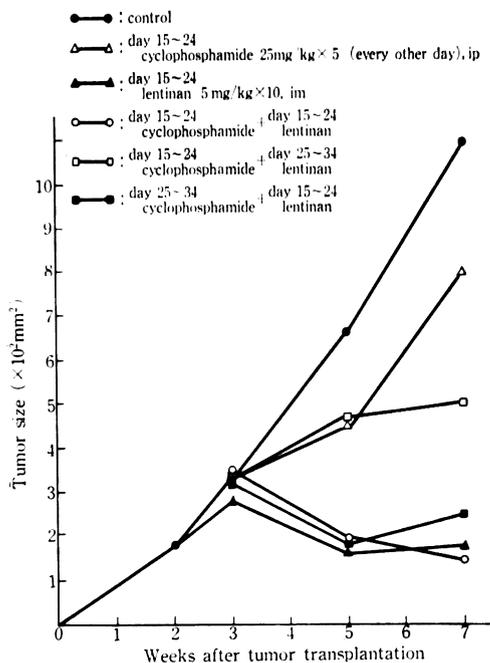


Fig. 1. Examination of additive effect of lentinan and cyclophosphamide on established sarcoma-180 solid tumor (growth-curve of sarcoma-180 during the experiment)

担癌2週目から薬剤投与を行なう場合の併用タイミングを検討した。腫瘍が宿主に定着し進行癌となっていると考えられ、レンチナン投与量 5 mg/kg 筋肉注射で検討したところ、レンチナン単独でも著効がみられ併用効

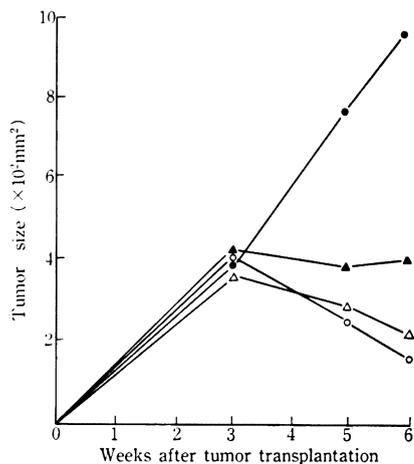


Fig. 2. Additive effect of lentinan and cyclophosphamide on sarcoma-180 solid tumors in the final stage

果は明確にならなかった。強いていえば同時併用群が最もよく、最終判定時ではレンチナン単独よりも良い結果となった。一方、CY を先に投与し次いでレンチナンを投与した試験群では腫瘍増殖抑制効果が極めて悪い結果となった (Fig. 1)。

併用効果を確認するために担癌3週目からレンチナンとCYを同時併用してみた。

結果は Fig. 2 に示すように、併用群はいずれもレンチナン単独群よりも高い腫瘍増殖抑制効果を示した。

### 3) CY の免疫抑制作用に対するレンチナンの防止効果

Table 2 に示したように、CY を投与すると遅延型皮膚反応の抑制、白血球数の減少を生ずるが、レンチナンを併用した群では、このCYの免疫抑制作用が有意に防止された。

### 4) 各種化学療法剤との併用効果

著者ら<sup>3)</sup>はレンチナンがCYのほかにマイトマイシンC、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシドとの併用効果があることを報告しているが、更に広く化学療法剤との併用を確認したく検討した。この結果、レンチナンはシスプラチン、アドリアマイシン、カルボボン、UFT、テガフル、ブレオマイシンと併用効果を示すことがわかった (Table 3)。

## III. 考 察

HATTORI<sup>5)</sup>は Ehrlich car. を用いた同種腫瘍実験系で Anaerobic *Corynebacterium* とCY、MMCとの併用を検討し、化学療法剤投与後に *Corynebacterium* を併用した場合に最も高い延命効果が得られたと報告している。AKIYAMA<sup>6)</sup>はCYを3日目に投与する場合、

Treatment <sup>a)</sup>	Tumor weight (g)	Tumor inhibition ratio (%)
●-● control (not added)	17.8±2.0	—
▲-▲ lentinan 10 mg/kg × 10	3.3±3.1	81.4
△-△ lentinan+cyclophosphamide 25 mg/kg × 5	1.8±1.0	90.0
○-○ lentinan+cyclophosphamide 50 mg/kg × 2	1.3±1.0	92.7

a) administration started 3 weeks after tumor transplantation. Lentinan 10 mg/kg, once a day for ten days, im, cyclophosphamide 25 mg/kg every other day, 5 times, ip, or cyclophosphamide 50 mg/kg 2 times, ip.

Table 3. Additive effects of lentinan and other chemotherapeutic agents on the growth of sarcoma-180 in mice

Treatment*	Tumor inhibition ratio	Complete regression
Lentinan	42 (%)	0/8
Cisplatin 1.5 mg/kg×8, ip	39	0/8
Cisplatin+lentinan	70	3/8
Adriamycin 1 mg/kg×8, ip	20	0/8
Adriamycin+lentinan	61	2/8
Carboquone 0.5 mg/kg×8, ip	37	0/8
Carboquone+lentinan	71	1/8
UFT 100 mg/kg×8, po	40	0/8
UFT+lentinan	86	1/8
Tegafur 122 mg/kg×8, po	28	0/8
Tegafur+lentinan	58	1/8
Bleomycin 10 mg/kg×8, ip	80	0/8
Bleomycin+lentinan	95	5/8

\* lentinan: Day 1~ 0.1 mg/kg×10, im, other drugs: Day 1~ twice a week.  
 3×10<sup>6</sup> cells of sarcoma-180 were subcutaneously inoculated in ICR/CRJ mice.  
 Estimation was carried out on the 35th day.

その2日前(担癌1日目)にPSKを腹腔注射した場合にのみ併用効果が得られたと報告している。HOSOKAWAら<sup>7)</sup>はレンチナンとCYの併用をKMT-17腫瘍系で検討し、CYを3日目に投与する場合、レンチナンを担癌0~9日の間、連日投与した試験群に併用効果を認めている。

著者らの検討では腫瘍移植直後から薬剤投与する場合には試験したすべての併用条件でレンチナンとCYの併用効果が認められている。強いていえば、CYを頻回投与(隔日5回)した場合には、レンチナンを同時期に併用するよりは併用時期を前後にずらして併用した方が良い結果が得られている。CYとレンチナンを同時に繰返し併用する場合にはレンチナンによる免疫刺激とCYによる免疫阻害が反復して生じるための悪影響が併用効果を低めている可能性が考えられる。

一方、担癌14日経過した進行固型癌の状態薬剤投与を開始したところ、レンチナンとCYを同時併用した場合が最もよく、CYを先に投与して、次いでレンチナンを併用した試験群ではレンチナン単独群よりも腫瘍増殖抑制効果が低く、CY先行投与による阻害が考えられた。

CYの生体免疫に対する影響について、ASKENASEら<sup>8)</sup>はCY(20 mg/kg)を免疫感作1日前に投与すると細胞性免疫を増強(感作4日後の遅延型反応)するが、その場合、充分量の抗原感作では効果がなく、sub-optimum量の抗原感作の際にのみ増強効果を示すとしている。また、LAGRANGEら<sup>9)</sup>は抗原感作2日前にCY 200 mg/kgを投与した場合、抗体産生を長時間阻害するが

T cellには影響しない。しかし、抗原感作直後にCYを投与するとT cell阻害が生じるとしている。

腫瘍免疫では腫瘍が抗原に相当するが、腫瘍自身の抗原性の高低、増殖速度の違い、宿主免疫への影響も多様であると考えられる。

Sarcoma-180固型癌の実験系では、腫瘍抗原に対する宿主の免疫応答は比較的容易に成立し、担癌14日前後に最大となると考えられる<sup>10)</sup>が、その時点でCY投与した場合には腫瘍抗原に対する宿主免疫が阻害されることが十分に考えられる。

一方、同時併用した場合、レンチナンがCYの免疫抑制を防止する結果もあり、腫瘍抗原に対する宿主免疫が充分成立している場合には同時併用がよいと推測している。

レンチナンはCY以外の各種癌化学療法剤と併用効果を示すが、併用タイミングについては癌化学療法剤の性質、宿主状態に影響されると考えられ更に詳細な検討が望まれる。

## 文 献

- 1) MIHICH, E: Combined effects of chemotherapy and immunity against leukemia L1210 in DBA/2 mice. *Cancer Res* 29: 848~854, 1969
- 2) MIHICH, E: Modification of tumor regression by immunologic means. *Cancer Res* 29: 2345~2350, 1969
- 3) 椎尾 剛, 吉浜 隆, 弓狩康三: 抗腫瘍多糖レンチナンの生体免疫機能に対する効果および化学療法剤との併用。癌と化学療法 2: 45~51, 1975
- 4) ASHERSON, G L and PTAK W: Contact and

- delayed hypersensitivity in the mouse. I. Active sensitization and passive transfer. *Immunology* 15 : 405~416, 1968
- 5) HATTORI, T and YAMAGATA S : Combination of non-specific immunopotential with *Corynebacterium liquefaciens* and chemotherapy in tumor-bearing mice. *Gann* 66 : 711~715, 1975
  - 6) AKIYAMA, J KAWAMURA T GOTOHDA E YAMADA Y HOSOKAWA M KODAMA T and KOBAYASHI H : Immunochemotherapy of transplanted KMT-17 Tumor in WKA rats by combination of cyclophosphamide and immunostimulatory protein-bound poly-saccharide isolated from basidiomycetes. *Cancer Res* 37 : 3042~3045, 1977
  - 7) HOSOKAWA, M GOTOHDA E MIZUSHIMA Y and KOBAYASHI H : Importance of timing for combination in immunochemotherapy. Manipulation of Host Defence Mechanisms, *Excerpta Medica, Int Cong Series* 576 : 244~253, 1981
  - 8) ASKENASE, P W HAYDEN B J and GERSHON R K : Augmentation of delayed-type hypersensitivity by dose of cyclophosphamide which do not effect antibody responses. *J Exp Med* 141 : 697~701, 1975
  - 9) LAGRANGE, P H MACKANESS G B and MILLER T E : Potentiation of T-cell-mediated immunity by selective suppression of antibody formation with cyclophosphamide. *J Exp Med* 139 : 1529, 1538, 1974

## COMBINATION AND TIMING OF LENTINAN WITH OTHER CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

### PART 1. EXPERIMENT ON SARCOMA-180 SOLID TUMORS

TSUYOSHI SHIIO

Life Science Laboratories, Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.  
214 Maedacho, Totsuka-ku, Yokohama 244, Japan

Lentinan administered with cyclophosphamide in the early stages of sarcoma-180 solid tumor growth in mice invariably results in stronger tumor inhibition than with either agent alone.

In the established tumor, however, the effect of lentinan with cyclophosphamide depended on the timing of the combination.

When cyclophosphamide was administered prior to lentinan in established sarcoma-180, no additive effect was observed. Simultaneous administration of lentinan and cyclophosphamide, however, resulted in stronger tumor inhibition than that of either agent alone.

In simultaneous combination lentinan significantly prevented the lowering of delayed-type hypersensitivity and leukopenia caused by administration of cyclophosphamide.

Additive effects of lentinan with cisplatin, adriamycin, carboquone, UFT, tegafur and bleomycin were also observed in suppressing tumor growth.