

めることができた。またこれらの臨床例において特別な副作用は認められなかった。

〔質問〕岩沢（札幌通信）：PPA の bioassay の際の標準曲線作製は純末の希釈は血清か、また各濃度の活性値のバラツキはなかつたか。またアイソトープ ^{14}C ラベルによる動物実験で従来の抗菌剤にみられな

かつたリンパ臓器の分希が良好であつたようであるが、扁桃、耳下腺などの疾患の臨床治療効果はいかがか。

〔応答〕三辺（関東通信）：不安定のため、血清に希釈して測定した。われわれの本剤に対する試験成績では抗菌力、血中濃度、組織内濃度もそれほどよいものではないが、臨床的には良好な成績と考えられる。扁桃、耳下腺に対する治験はない。

白血病細胞の 5-Fluorouracil, 5-Fluorouridine の Permeability Control について

小宮山 荘太郎*・中島 格**
 広戸 幾一郎**・桑野 信彦***

緒 言

抗癌剤の多くは、癌細胞の Cytoplasm に作用して効果を発揮するものであるが、そのためには細胞膜を通過しなくてはならない。しかも細胞膜を通過する薬剤が多ければ多い程その抗腫瘍作用は強いと考えられる。著者らはすでに癌化線維芽細胞を用いた *in vitro* の実験で 5-Fluorouracil と Amphotericin B あるいは Vitamin A との併用効果について報告した。また膜作用物質である Amphotericin B も細胞の種類により作用効果に差があると考えられる。

今回著者らはマウス白血病細胞 (L5178Y) を用い Amphotericin B と 5-Fluorouracil あるいは 5-Fluorouridine との併用効果を観察したので報告する。

実験成績および考察

マウス白血病細胞 (L5178Y) を MEM medium (Nissui Seiyaku Co. Tokyo) に 10% 牛血清を加えた培地に 10~12 時間培養した $1 \sim 2 \times 10^5$ 個の白血病細胞を Amphotericin B 単独あるいは、ハロゲン化ピリジジン単独、そして両者併用と種々の組合せを作り、白血病細胞の生存数を観察する方法で、薬剤併用効果の判定を行った。なお Amphotericin B はスク

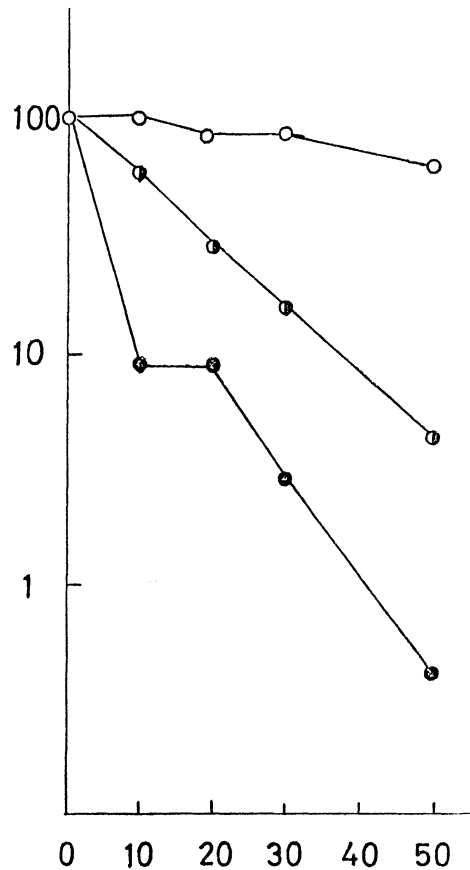


図 1

* 旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室

** 九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*** 九州大学医学部癌研化学教室

イブ社の Fungizone (三共) を、5-Fluorouracil は協和発酵社製、5-Fluorouridine は北大薬学部末吉氏が合成されたものを用いた。

その結果は図1に示すごとくであつた。図の横軸は Amphotericin B の濃度をあらわし、縦軸は白血病細胞の生存数を%で示したものである。(—○—) は Amphotericin B のみ、(—●—) は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 5-Fluorouracil の併用、(—●—) は 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 5-Fluorouridine を併用したものである。図のように Amphotericin B の濃度が上るに従つて、ピリミジン誘導体との併用効果は大となり、Amphotericin B 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 5-Fluorouridine 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と併用すると白血病細胞はまったく生存できないことが判明した。

こういった膜作用剤と他剤との併用効果はもともと真菌感染症の研究において開発された。感染症、特に真菌における感染症を考えると、その困難な点の1つは、薬物効果が容易にあらわれないことである。その原因の1つは真菌類がバクテリアに対する抗生物質に非感受性なためである。すなわちクロロマイセチンやストレプトマイシンは、バクテリアの蛋白合成を阻害するが、カビ類のそれに対する効果はまったくみられない。これはカビ類の膜構造が、バクテリアのそれと比べて“かたい”ということと、動物細胞の膜構成成分の1つであるステロールを含有するためである。そこで KOBAYASHI および MEDOFF らは、カビ類の膜構成成分のエルゴステロールと特異的に反応して膜の構造を破壊する抗真菌剤 Amphotericin B (ポリエン系マクロライド抗生剤) を少量用いると、膜の透過性がたかめらることを観察した。

また MALKIN は、バクテリアの蛋白合成阻害剤であるフシジン酸は、*in vivo* の動物細胞では、蛋白合成阻害を示さないが、細胞膜をとりのぞいた肝細胞抽出液での蛋白合成は阻害することをみ出した。しかし桑野らは組織培養系動物細胞であつても、その膜の主成分のステロールを破壊する Amphotericin B とフシジン酸を併用すれば、動物細胞の増殖や、蛋白合成を阻害することができることを報告している。

以上のことから、こういった観点で多剤併用療法を行えば、今日まで難治とされていた種々の疾患の新しい治療法の開発が可能となろう。

著者らはすでに、最近まで難治の疾患とされている Otomycosis の新しい治療法を考案し報告した。これは 10~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の稀い濃度の Amphotericin B の

液と 0.5% Chloramphenicol 点耳液 (三共) とを併用し 1 日 1~2 回の耳浴療法を行うというものである。また頭頸部悪性腫瘍とくに喉頭癌・下咽頭頸部食道癌には、5-Fluorouracil と Vitamin A, Radiation を併用する FAR 療法を考案し、その臨床成績についても、すでに報告した。これは膜作用物質を Amphotericin B のかわりに副作用の少ない Vitamin A を用いたものである。

今日いまだ難治の疾患の1つである白血病に関してもこういった考え方で治療が一步でも前進すればと、願うものである。

文 献

- 1) 小宮山荘太郎他：Otomycosis の新しい治療法。耳鼻 19: 591, 1973.
- 2) KOMIYAMA, S. *et al.*: Enhancement of radiation Effect on transformed Fibroblastic Cells by the Synergistic Combination of 5-Fluorouracil and Poyenes *in vitro*. Gann 65: 85, 1974.
- 3) 小宮山荘太郎他：5-FU, Vitamin A, Radiation 併用療法 (FAR 療法) に関する研究：耳鼻 22: 388, 1976.
- 4) KWAN, C. N. *et al.*: The Potentiation of the Antifungal Effects of Antibiotics by Amphotericin B. Antimicrob. Ag. Chemotherapy. 1973.
- 5) KUWANO, M. *et al.*: Potentiation of Fusidic Acid and Lentinan Effects upon Normal and Transformed Fibroblastic Cells by Amphotericin B. Biochem. Biophys. Res. Commun. 49: 1941, 1974.

〔質問〕杉山 (大阪市大)：1) fibroblast と白血病細胞の間に薬剤の透過性に差があるのか。2) それを調べる場合、cell を synchronize に培養する必要はないのか。

〔応答〕小宮山 (九大)：1) 細胞の種類によつて synergism のあらわれ方がまったく異なる。2) 1つの実験には一種類の細胞しか用いていない。

〔質問〕馬場 (名市大)：臨床的な面に先生の idea を生かすには、正常細胞と病的細胞あるいは微生物の膜透過性や構造、膜の反応性などに差がなければならぬと思うがその点如何。

〔応答〕小宮山 (九大)：正常細胞と腫瘍細胞との間に差があるという報告が最近あつたように思う。