

第1回日本血液学会北陸地方会記録

日 時 昭和58年7月2日

場 所 ホテルニュー金沢

会 長 中村 徹 (福井医大 第1内科)

日本血液学会雑誌 第48巻 第3号 別冊

昭和60年5月

第1回日本血液学会北陸地方会記録

日 時 昭和58年7月2日

場 所 ホテルニュー金沢

会 長 中村 徹 (福井医大 第1内科)

1. Aclasinomycin による赤血球膜 ATPase 活性阻害と ascorbate による回復効果

北尾 武, 西岡信二, 近藤邦夫, 越野 健
(国立療養所金沢若松病院 内科)

Aclasinomycin は急性白血病や固形癌に有効な anthracycline 系の抗腫瘍剤である。本剤は他の anthracycline 系の薬剤と違い心毒性が少ないといわれているが、細胞膜に対する障害作用が認められる。我々は *in vitro* で赤血球膜 ATPase 活性を指標として aclasinomycin による細胞膜障害作用および Radical scavenger として、ascorbate を添加することにより酵素活性の阻害が防がれることを報告したい。radical scavenger として catalase, superoxide dismutase, vitamin E, coenzyme Q, などの ATPase 活性防御効果を調べたが効果は認められなかった。Aclasinomycin は細胞内で還元されることにより活性化されることや膜防御作用の面からも aclasinomycin と同時に ascorbate を投与することは *in vivo* においても有効であると思われる。

2. Hemopoietic dysplasia の例

上野良樹, 小泉晶一, 堀田成紀, 多賀千之,
鈴木裕吉, 平谷美智夫, 谷口 昂
(金沢大学 小児科)
岡田保典 (同 第一病理)
谷本一夫 (同 医療短大部)

Hemopoietic Dysplasia では、しばしば単球もしくは単球様細胞の増加が認められる。今回、我々は汎血球減少により来院し、C群の染色体異常を示した小児の Hemopoietic Dysplasia の一例において著明な単球様細胞の増加を認め、その性質について若干の興味ある知見を得た。

症例は10歳男子、貧血、鼻出血を主訴として来院、肝

を右季肋下に2cm 触知する他、脾腫、リンパ節腫大などは認めなかった。血液学的検査では RBC 249×10^4 , Hb 8.3g/dl, WBC 5,200, platelet 1.7×10^4 と pancytopenia の状態であり、白血球の分類では好中球の hyposegmentation を認め、単球様細胞が約60%を占めていた。この単球様細胞は特殊染色で peroxidase 陽性、単球に特異的とされる α -naphthyl acetate 陰性、ASD-chloroacetate 陽性であり、機能的には貪食能、粘着能とも十分有していた。骨髓穿刺では芽球の増加はなく、前骨髓球～骨髓球の増加が著明で顆粒球系の成熟障害が認められたが、単球系前駆細胞は殆ど存在しなかった。骨髓生検では過形成で fibrosis の所見はなかった。電顕上、単球様細胞は少数かつ小型の顆粒を有し、フィラメント束の存在など単球に一致する所見を示した。

染色体分析で骨髓、末梢血ともに45,XY,-7の核型異常が検出された。

In vitro culture study では、CFU-C は減少、かつ小型で cluster の増加が著明であり、*in vitro* での増殖抑制が認められ、コロニー形成細胞は成熟傾向に乏しく、単球様の形態を有するものが多かった。CFU-E, BFU-E は著減、circulating CFU-C の増加は見られなかった。Ortho 社 Spectrum III を用いたモノクローナル抗体によるリンパ球サブセットの検索で OKT4 20.9% (control $42 \pm 5\%$), OKT8 51.8% ($25 \pm 5\%$) と OKT8 の増加が認められ増生しつつある異常クローンに対する免疫反応と考えられた。また末梢血中に見られる単球様細胞は cytogram 上正常単球と同一分布を示し、OKM1 陽性であるが OKM5, Leu M2 には染色されなかった。

本症の如く、白血化を見ないうちに末梢血でも染色体異常が見出されることは少く、この染色体異常や、*in vitro* culture の結果より、骨髓の顆粒球系細胞と、末梢血中の単球様細胞は同一の異常クローンに由来すると考えられた。その成熟の異常のために ineffective hemopo-

iesis に陥り、汎血球減少をきたしたと思われる。

3. 乳癌および甲状腺癌の治療後に発生した急性骨髄性白血病の1剖検例

河村洋一（石川県立中央病院 血液内科）

最近の癌治療には、放射線療法は不可欠のものであるが、放射線療法には現在なお晩期効果の問題が未解決のまま残されている。最近私どもは、その晩期効果の発生したと考えられる1剖検例を経験したので報告する。

症例：66歳、女、無職（元教員）。主訴：労作時動悸。既往歴：昭和49年右乳房切断（乳癌）、昭和50年甲状腺全摘（甲状腺癌）、昭和54年右前胸部皮膚移植（放射線皮膚炎）。家族歴：母脳卒中で死亡。現病歴：昭和49年6月7日A病院で右乳癌のため、右乳房切断し、同年7月19日よりB病院放射線科で⁶⁰Co 5,100 rads/17回/35日ならびにベータトロン電子線 5,400 rads/15回/54日の照射を受けた。同年11月下旬より頸部リンパ節腫大を認め、生検の結果甲状腺癌転移であった。昭和50年1月A病院で甲状腺全摘術を受け、同年2月B病院核医学科に入院し、¹³¹I 100 mCi の内部照射を受けた。当時既に汎血球減少、胸骨骨髓穿刺 dry tap であった。その後甲状腺機能低下症として加療を受けていたが、徐々に貧血が増悪し、昭和57年6月26日当科へ入院した。入院時現症：全身浮腫、眼瞼結膜貧血様、胸部、腹部、両下肢に点状出血斑を認め、胸骨に叩打痛を認めた。肝脾腫は触知しなかった。入院時検査成績：赤沈 35 mm/1時間、Hb 4.7 g/dl、RBC 137×10^4 、Ht 16%、Retic 10%、WBC 2,600 (Nst 14, seg 15, E 2, B 0, Lymph 68, Mono 1%)、Plat 2.4×10^4 、骨髄像は dry tap、血清 Vit B₁₂ 4,120 pg/ml であった。臨床経過：汎血球減少は持続し、濃厚赤血球輸血のみ行っていたが、昭和57年11月12日より末梢血に blast が6%出現するようになり、11月22日胸骨骨髓生検を施行したところ、blast は35.2%認められ、赤芽球系にも異常を認めた。昭和58年1月12日急性呼吸不全で死亡した。剖検所見は急性骨髄性白血病、肺うっ血であった。なお乳癌ならびに甲状腺癌の再発所見は認められなかった。

4. VLP療法により多彩な症状を呈したALLの1例

糸氏 薫（金沢大学 第三内科）

ALLの寛解導入療法として用いたL-Asparaginaseの副作用により、諸症状、とりわけ、重症急性肺炎を発症した症例を経験したので、報告する。54歳女性、主訴は

貧血の精査。8年前より、慢性関節リウマチのため、近医へ通院していたが、本年4月2日、同院で、重症貧血と白血球減少を指摘され、骨髄穿刺で異常細胞を認めたので、4月8日、当科入院となった。入院時現症としては、眼瞼結膜に貧血を認め、肝を右鎖骨中線上一横指触知した。入院時検査成績では、RBC 247万、Hb 8.2 g/dl、WBC 2,300、Plts 19.5万で末血中に白血病細胞はなく、骨髄穿刺でNCC 183,000、うち52.8%にペルオキシターゼ染色陰性の白血病細胞を認め、Common ALL、FAB分類のL₂とした。4月10日より、VCR、L-Asparaginase、PSLによるVLP療法開始。4月14日頃より重症糖尿病（最高血糖値700 mg/dl以上）となり、インシュリン療法開始、コントロール不良。4月22日、突然 epigastralgia、backpain出現。S-amylase 1,134。急性肺炎と診断し、重症糖尿病とあわせ、L-Asparaginaseの副作用によるものと判断した。絶食、Trasylool投与により、症状軽快。しかし、5月に入って、左側腹部と上腹部に、圧痛著明な腫瘍を触知するようになった。腹部CTで、臍周囲から左後腹膜腔にかけ、脾、左腎をまきこんで、ほぼ均一な陰影が見られた。6月2日、左前側腹部より、ドレーンを留置し、コーヒー色の粘性少ない内容液を得たが、細胞診ではclass Iであった。なお、骨髄穿刺で、5月31日9.2%の白血病細胞を認め、不完全寛解となっている。L-Asparaginaseは約40%以上に副作用をおこすが、急性肺炎は3~16%に見られ、重症例が、極くまれに報告されている。本症は一種の出血性肺炎に近い状態と思われる。仮性膿胞の形成も否定はできない。いずれにせよ、今後、L-Asparaginase使用には、十分な注意が必要と思われる。

5. 13年間完全寛解を持續している成人急性リンパ性白血病の1例

上田孝典、内田三千彦、堂前尚親、中村 徹（福井医大 第一内科）
安藤精章、加川大三郎、笹田昌孝、内野治人（京大 第一内科）
八木田正人（京大 第二内科）
上野隆夫（上野内科病院）
藤森克彦（ユニチカ中央病院 内科）
田辺靖雄（高島病院 内科）

症例は、発症時26歳の女性で、昭和45年7月下旬、労作性呼吸困難を自覚、改善せぬため、来院した。初診時、皮膚は軽度貧血様で右扁桃に膿栓を認めたが、肝・脾腫、リンパ節腫脹、出血斑は認めなかった。末梢血は、赤血

球数331万、血小板数12.3万、白血球数6,900、白血球分類にて、32%の病的芽球を認めた。骨髓は、有核細胞数22.5万、芽球93.0%であった。芽球は、peroxidase染色(-)、大小不均一であり、N/C比は比較的小さく、核型も不規則で、明瞭な大型核小体を認めることより、急性リンパ性白血病(ALL)、retrospectiveにFAB分類では、L₂と診断された。ただちに、prednisolone 60 mgによる加療を開始、末梢血の芽球は、約10日で消失、以後6-MP 50 mgを約60日間併用して、治療開始後102日目の骨髓で、芽球1.0%と完全寛解を確認した。本患者は、その後約2カ月、prednisolone 5~10 mgを投与したのち、治療を中止、以後、外来受診しなくなったため、無治療で、12年を経過した。昭和57年、他疾患にて再入院時に、骨髓穿刺を行ない、芽球1.4%と完全寛解を再確認した。本年6月に行なったPHA皮膚反応及びNK活性測定の結果は、正常であった。川島らの報告によれば、昭和45年以前に診断され生存中の成人ALLは、5例にすぎない。本症例は、文献的に予後不良の因子とされているhyperleukocytosis、著明な血小板減少、髄外浸潤などがなく、またprednisoloneのみで短期に芽球が消失した高steroid感受性群であり、immune responseも良好に維持されていたことが、長期生存の大きな要因と考えられる。しかし、この様な短期の加療での長期生存例の存在する反面、現在でも成人ALLの長期生存例が、1980年集計(川島ら)で20名と、殆ど増加していないことより、成人ALLの治療を可能とするためには、更に新しい治療理念の導入、より強力な化学療法剤の開発が必要であろうと考えられる。

6. 赤白血病の2剖検例

高柳尹立、本郷忠彦、石田 徹
(富山市民病院 研究検査科)

最近、赤白血病の2症例を剖検し得たので、その臨床像と剖検所見の検討を試みた。

症例1：男、57歳。労作時の呼吸困難で来院し、LDH 4,300単位の異常を指摘され入院する。末梢血では赤血球203万、白血球4,300で骨髓芽球9%、有核赤血球14/W200などの異常を認め、骨髓血検査で有核細胞24万、骨髓芽球14.4%とともに赤芽球系細胞の増生が顕著で76.6%を占めていた。輸血が続けられたが白血球は2万台に増加し、骨髓芽球は5~10%なるも単球系幼若細胞の増加が急激に進行して70~75%を占めるに至った。経過中、発熱とともに腹痛を反復し、しだいに増悪して8カ月後に死去された。

剖検像にて骨髓は富細胞性で赤芽球のほか大型の芽球の増生が著明で、肝は1,680g。小葉内にびまん性に白血病細胞の浸潤を認め、脾(180g)、副腎、腸管などにも浸潤が指摘された。腸管系臓は団塊状に壅着し、粘膜面の方々に浸潤をつくって白血病細胞が浸潤し、腹膜へ波及して、これが腹痛を伴う腸管壅塞の主因と判断された。心筋には石灰沈着を伴う壊死巣が主として中隔に連らなり注目された。

第2例：男、62歳。筋肉出血にて来院、白血球9,200、骨髓芽球11%、有核赤血球217/W200、血小板4万で、骨髓血では有核細胞25万、骨髓芽球5%で、赤芽球系細胞は77%と増殖して異型~多核の赤芽球、PAS陽性赤芽球が混在していた。輸血により小康を保ったが、入院28日目に転倒して頭部を強打、2日後に硬膜下出血にて死去された。

剖検にて骨髓各部位の赤芽球系を主とする増生所見が顕著で、発赤したリンパ節には髄外増生像が指摘されたが、諸臓器には全く浸潤が指摘されなかった。

臨床・剖検所見を総合し、第1例は赤血病期から白血病期への移行を、第2例は赤血病期に位置する赤白血病と判断した。本疾患は病期とともに病像が変換し、その治療と相まって今後に残された問題が多いと思われる。

7. 小児ホジキン病の1例

山田 燦、豊田貫一、世良憲正、館 慶三、
高橋弘昭、四家正一郎
(金沢医科大 小児科)
小西二三男(金沢医科大 病理)

4歳9カ月男児。約10カ月前より、1カ月に一度の発熱を認め、次第に発熱が持続し、発汗異常、頻尿、体重減少がみられた。不明熱として各種精査を順次施行し、入院後3週目に施行したIVPにより、右後腹膜腫瘍を認め、直ちに開腹手術を行い、右傍膵骨動脈リンパ節を原発とするmixed cellularity typeのホジキン病と診断した。左肺門部の腫瘍もある事より、Stage IIIBであった。腹部腫瘍は剔出し、術後、COPP療法と放射線治療を行った。以後現在まで再発の徴候はない。Visceral Hodgkinは小児にめずらしく、本患児の診断、治療、予後について報告した。

8. 組換え型ヒト白血球interferonにより治療を試みた多発性骨髄腫の2例

津谷 寛、多森繁喜、山岸利栄、林 正則、
尾崎監治、大隅敏光、豊岡重剛、川瀬満雄、

向野 栄 (福井赤十字病院 内科)

中村 徹 (福井医科大学 第一内科)

多発性骨髄腫の治療における interferon の有効性に関して、Salmon らが human tumor stem cell assay にて melphalan や BCNU と同等の感受性を示したことを報告し、また臨床試験では Gutterman, Alexanian らは M 蛋白または B-J 蛋白の減少を認め本剤が単剤で多発性骨髄腫に対し有効であったことを報告している。今回、我々は多発性骨髄腫 2 例に組換え型ヒト白血球 interferon による寛解導入療法を行う機会を得た。

症例 1 は 71 歳男性で、昭和 56 年 5 月に全身倦怠感を来し、某院にて多発性骨髄腫と診断され、約 6 カ月間の cyclophosphamide, prednisolone の投与を受けていた。昭和 57 年 11 月の当院入院時検査所見では、IgA は 6,830 mg/dl と上昇し、IgG, IgM の低下が認められ、免疫電気泳動にて IgA, κ に沈降が認められた。骨髄穿刺液中の形質細胞は 42% であり、Hb 値は 7.6 g/dl、血清 Ca 値は 12.0 g/dl、血清 Cr 値は 7.0 g/dl であり、IgA- κ 型多発性骨髄腫、clinical staging IIIB と診断した。本症例に対し 3×10^6 U より連日筋注投与を開始し、 18×10^6 U にて維持し 32 日間総量 468×10^6 U を投与した。投与開始後 4 週間にて IgA が 1,590 mg/dl に、骨髄穿刺液中の形質細胞は 6% に低下し interferon の有効性を認めたが、白血球の減少、肺炎の合併、腎機能の低下を認めたため、interferon の投与を中止し血液透析を施行したが、消化管出血にて死亡した。

症例 2 は 66 歳男性で、腰痛を主訴として来院、次第に増強し、昭和 58 年 4 月の当院入院時検査所見では、IgG は 3,514 mg/dl と上昇し、IgA, IgM の低下が認められ、免疫電気泳動にて IgG, κ に沈降が認められた。骨髄穿刺液中の形質細胞は 14.8% と増加し、Hb 値、血清 Ca 値、血清 Cr 値は正常であり、IgG- κ 型多発性骨髄腫、clinical staging IA と診断した。本症例に対し 3×10^6 U より連日筋注投与を開始し、直後より著明な食思不振があったために 9×10^6 U にて維持した。30 日間総量 222×10^6 U を投与したが、4 週間では有意な変化が認められず不変と考え、著明な全身倦怠感のために中止した。

Interferon による多発性骨髄腫の治療では一過性の発熱、全身倦怠感などの副作用を認めるが、抗腫瘍効果が明らかに認められる症例があり、その作用機序に関して直接作用や免疫学的効果などの検討が必要であろう。

9. Panafacom U-1100 を用いた血液検査コンピュータシステムについて

堀田 宏, 平田清美, 向 久子, 棚本敏恵,

大場敦子, 橋爪一子, 伊藤恵子, 橋本琢磨,

松原藤雄 (金沢大学 検査部)

私達は、受付から結果報告まで、一連の血液検査室業務をコンピュータ操作によって運用するシステムを計画・導入したので、ここにその使用経験を報告する。

ハードウェアは、中央演算処理装置としてパナファコム U-1100 (64 KB) を用い、5 台のパーソナルコンピュータ (各 64 KB, ミニ FD 350 KB \times 2) をベースにしている。

ソフトウェアは、桶電気ラボシステムを当検査室の実情に合致するようプログラムを一部修正および追加して導入した。

導入後 3 カ月経過した時点での評価としては、① 転記作業の省略化、② 測定値の自動チェックによる再検の能率化、③ 検査データ・精度管理データの集中化、④ 検査依頼伝票の簡略化、⑤ 点数・件数集計表作成による事務へのサービスなどの点でその目的をほぼ達成したものと考える。一方、システム導入後発生した問題点としては、① キーボード誤操作チェックの必要性、② 結果報告のより迅速な対応、③ 割り込み検査への効率的な運用などがあげられる。

当検査システムの導入では、検査業務処理体系の変更やシステム管理などにより検査室内で一時的な混乱が認められたことは否めない。しかし、パーソナルコンピュータをベースにしてホストコンピュータの機能を最大に発揮させるよう工夫した点は、検査室単位のコンピュータ導入に 1 つの方向を示すものと考えられる。今後は、よりいっそうの合理的なシステム運営を追求してゆかなければならないと考える。

診断困難な症例

「感染症 (Staphylococcus aureus による膿血疹) をくり返した pancytopenia の一例」

広瀬優子 (金沢医科大学 血液免疫内科)

症例: 38 歳, 男性, 酒造店勤務。

既往歴, 家族歴: いずれも特記すべきものなし。

現病歴: 昭和 52 年 10 月, 交通事故で、左距骨骨折。56 年 10 月 23 日, 同部位に疼痛出現し骨棘除去術をうける。術後より、発熱, 貧血, 背部と足背に皮疹出現。大量抗生剤投与で症状軽快し 12 月 1 日退院。2 日後, 左下腿皮疹, 発熱出現。皮疹は腹部にも加わる。皮疹は皮膚科で膿血疹と診断される。Staphylococcus aureus が頻回にわたり左下腿, 腹壁の皮疹よりの培養にて検出される。

抗生剤の大量投与で57年1月上旬解熱。この間、貧血の進行のため頻回の輸血が必要であった。56年11月中旬より出現した汎血球減少症の精査のため57年2月19日、血液免疫内科へ転科。

身体所見：脈拍94/分、呼吸28/分、血圧124/68 mmHg。結膜：軽度貧血様、黄疸なし。肺：清。心：肥大なし、雑音なし。肝：3横指触知。脾：3.5横指触知。皮膚：腹壁に、直径15 cmの、中央に痂皮を有する、皮疹のあとの色素沈着を認める。背部、左下腿にも皮疹のあとの同様の色素沈着を認める。

検査成績：検尿、検便異常なし。RBC 310×10^4 , Hgb 8.6 g/dl, Ht 28.4%, Retics 103%. WBC $2,000/\text{mm}^3$ (band 1%, seg 18%, mono 19%, lymph 58%, blast 4%). Plat 2.7×10^4 末血中に過分葉好中球や巨大血小板の出現を認めた。Coombs' test 直接、間接法とも(-)。Ham test (-)。LDH 185 単位。他の生化学検査も異常なし。出血、凝固検査：異常なし。骨髓：有核細胞数 $13 \times 10^4/\text{mm}^3$, M/E 比 0.4, 骨髓巨核球 $500/\text{mm}^3$, blast が23.2%に見られる。好中球アルカリフォスファターゼ 164 と低下。B₁₂, 葉酸は正常。免疫グロブリン定量、補体はいずれも正常。末血、骨髓中の芽球は peroxidase 反応一部陽性、 α -naphthyl acetate esterase 弱陽性であった。

臨床経過：57年3月11日ひげそりあとから顔面に膿血疹出現、顔面全体に拡がり発熱持続。種々の抗生剤で解熱せず、 β -lactamase inhibitor と CPZ の合剤 CP45899/CPZ で4月9日劇的に解熱。57年5月7日左腋窩の毛のう炎から同様の膿血疹の出現となる。顔面、腋窩皮疹培養から、共に Staph. aureus を検出。5月7日よりの発熱は CP45899/CPZ にも反応せず5月12日肺炎を合併、57年6月7日死亡。喀痰からは Staph. aureus は出現せず、candida tropicalis が検出されていた。経過中本血中の芽球の数は多くても5%位までと変わらず、4月30日施行の骨髓穿刺での芽球も13.6%と前回より増加が見られず、前白血病状態として観察した。

剖検所見：肋骨、腰椎骨髓において focal な芽球の集合を認め、脾、リンパ節、肺、胃にも芽球の浸潤が見られ、急性単球性白血病と診断された。

教育講演

Natural Killer (NK) 細胞と悪性腫瘍

星野 孝 (福井医大 免疫)

NK 細胞とは培養株化された或る種の腫瘍細胞に対し、in vitro で細胞障害活性を示す未感作動物又は人のリン

パ球様細胞に対して与えられた名称で、その発見以来10年余りを経過し、細胞の分化過程や形質、NK 感受性細胞に対する作用機序等が次第に明らかとなってきた。しかしこの細胞の原基細胞と分化の調節、腫瘍細胞認識相と殺細胞相における詳細な作用機構、他の免疫担当細胞との相互作用、in vivo における役割りなどは、まだ未解決の問題が多く残っており、特に自己新鮮腫瘍細胞に対する in vitro 作用にも十分な研究成果が得られていなかった。吾々は癌患者の末梢血及び転移性胸膜炎による胸水を研究材料として系統的及び癌増殖局所的免疫応答の解明に努力してきたが、今回 NK 細胞の機能、その調節新鮮自己腫瘍細胞に対する作用などに新知見を得たので、その一部を報告して討議した。

材料及び方法：正常人及び癌患者の末梢血、肺癌又は乳癌患者の転移性胸膜炎胸水より Ficoll-Hypaque 及び Percoll 濃度勾配遠沈法、Plastic 面及び Sephadex G-10 column 附着法、E-rosette 形成細胞分離法等を駆使して単核球 (MNC)、末梢血リンパ球 (PBL)、胸水リンパ球 (PEL)、単球 (Mo)、マクロファージ (M ϕ)、large granular lymphocyte (LGL)、T細胞 (TC) 及び腫瘍細胞 (Tumor-C) を夫々ほぼ純粋に分離採集した。NK 活性は ^{51}Cr 標識 K-562 細胞に対する4時間 ^{51}Cr -release assay で、自己腫瘍細胞障害活性 autologous tumor cell killing activity (ATK) は ^{51}Cr 標識自己新鮮腫瘍細胞に対する4時間 ^{51}Cr release assay で、標的細胞と NK 細胞との接合、殺細胞作用は両細胞を1:1に混合した浮遊液を10分間孵置した後 agarose で固めて4時間作用せしめ、trypan blue 染色を施して conjugate と killed cell を顕微鏡下で数える single cell cytotoxicity assay で検討した。

成績及び考按：癌患者末梢血 MNC の K-562 に対する NK 活性は正常人末梢血 MNC の NK 活性にくらべて有意の低下を示した。更に癌性胸水より分離した MNC の NK 活性は殆んど又は全く欠除していた。正常人 PBL の NK 活性を指標とし、之に予め PEL, M ϕ 等を加えて孵置した後の NK 活性の変動成績によって、癌性胸水中に混在する M ϕ は著しい NK 抑制作用を示し、PEL の NK 活性を殆んど完全に抑制している事実を見出した。之は一般に腫瘍浸潤リンパ球に NK 活性が認められない最大の原因と考えられた。In vitro で PBL を Biological Response Modifier (BRM) として OK-432 (Picibanil) で刺激すると、20時間目を peak とする NK 活性の増強が観察された。その増強作用は添加 OK-432 量依存性で、0.5 KE/ml の濃度で最大効果を示した。そこで 1 KE の OK-432 を種々の経路で癌患者に注射して

その後の PBL の NK 活性の変動を観察した所、静脈内及び皮下注射では 3 日後を peak とし、投与前の 180% に至る著明な NK 活性増強を示した。そこで慢性胸膜炎患者の胸腔内に 10 KE の OK-432 を注入した所、7 日後には 12 例中 9 例で胸水及びその中の癌細胞の著明な減少を来した。この OK-432 responder では、PEL の NK 活性は 7 日後に著明な上昇を示し略正常値に回復しており、Mφ にもはや NK 抑制作用は認められなかった。

次に実際に NK 細胞が果す *in vivo* 作用を解明する目的で、癌性胸水より分離した自己新鮮腫瘍細胞を標的とした ATK 活性を検討した。PEL 又は PBL では殆んど ATK 活性は認められなかったが、Percoll で分離した LGL 分画細胞には NK 活性の略 50% に及ぶ明瞭な ATK 活性が証明され、ATK 細胞が自己の腫瘍に対して殺細胞 potential をもつ事実を明らかにした。実際 OK-432 の胸腔内投与を行って治療前後の PEL 中の LGL の ATK 活性を比較した所、治療前の ATK 活性平均 3% に比して治療後の responder では 29% に上昇したが、non-responder では NK 活性と同様に ATK 活性の上昇は認められなかった。NK 細胞と ATK 細胞との関係を求めて行った TC 除去法、K-562-NK 細胞con-

jugate 除去法の ATK 活性、非標識自己腫瘍細胞及び K-562 を種々の割合に混じた target を用いた cold target inhibition test 等で検討した結果、ATK 細胞は LGL 中にあり、NK 細胞の subset である事実を立証した。更に single cell cytotoxicity assay で検討した所、target と conjugate し且つそれを障害する LGL の比率、即ち % active killer cell は症例差が大きく、K-562 に対し 2~20%、自己腫瘍細胞に対し 0.25~5.0% で、現実に活性を発揮する killer 細胞は LGL の中でも極く一部にすぎないことが判明した。OK-432 が ATK 細胞を誘導しうるのにくらべて、IFN- α 、IL-2 などは 20 時間の前培養で ATK 活性の誘導は得られなかった。

結語: PBL 及び PEL 中の LGL 分画細胞には強い NK 活性の potential があるが、癌増殖場所に存在する Mφ の NK-, ATK-抑制作用によって殆んど細胞障害活性は消失していた。BRM 作用をもつ OK-432 の投与は、この Mφ の抑制を除くと共に LGL 自身をも刺激して強い NK 作用を復活させ、又その中の subset である ATK 細胞の活性を誘導し、臨床的効果につながる抗腫瘍作用を示すと考えられた。