非ホジキン悪性リンパ腫治療における rhG-CSF 投与の臨床病態に与える影響

岡部 實裕¹⁾, 桜田 恵右¹⁾, 小林 正伸¹⁾
 済木 育夫²⁾, 松野 一彦³⁾, 皆川 知紀⁴⁾

1) 北海道大学医学部第三内科教室

2) 北海道大学免疫科学研究所化学部門

3) 北海道大学医学部中央検査部

4) 北海道大学医学部細菌学教室

Clinical effect of recombinant human granulocyte-stimulating factor in non-Hodgkin malignant lymphoma

Mihiro Okabe¹⁾, Keisuke Sakurada¹⁾, Masanobu Kobayashi¹⁾
 Ikuo Saiki²⁾, Kazuhiko Matsuno³⁾ and Tomonori Minagawa⁴⁾

The Third Department of Internal Medicine¹⁾, The Department of Laboratory Medicine³⁾ and The Department of Microbiology⁴⁾, School of Medicine, and The Section of Chemistry²⁾, Institute of Immunological Science, Hokkaido University

To evaluate the clinical effect by administration of recombinant human granulocyte-stimulating factor (rhG-CS) post chemotherapy in non-Hodgkin malignant lymphoma (NHL), fifteen patients with NHL were subjected to this study. In patients with CHOP, VEPA or M-FEPA combination chemotherapy, administration of rhG-CSF ameliorated the decrease in absolute neutrophil count after the cytotoxic chemotherapy and was effective for reducing infection complications associated with neutropenia. These clinical effects were observed in ProMACE/CytaBOM regimen as the third generation chemotherapy. Furthermore, administration of rhG-CSF post cytotoxic chemotherapy increased peripheral hematopoietic progenitor cells, thus suggesting promising therapeutic potential for harvest for autografting.

No adverse effects were observed except for one patient complaining of a bone pain of mild degree. rhG-CSF showed no effect on platelet glycoprotein expression and aggregation.

Recently, it has been reported that blood neutrophils may synthesize mRNA and proteins important in inflammation including various cytokines such as interleukin-1 (IL-1), interferon- α (IFN- α) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Administration of rhG-CSF provided no fluctuation of serum IFN- α level except for one case with peripheral T-cell lymphoma expressing IFN-transcript in peripheral neutrophils prior G-CSF treatment. Slight elevations of serum TNF- α level associated with rhG-CSF treatment in two patient, although the present study showed no evidence that their neutrophils

produced TNF- α . These results suggested that further study will be needed to clarify in vivo significance of G-CSF in the cytokine network system.

Finally, we studied on anti-tumor effect of administration of rhG-CSF in CDF1 mice inoculated with L5178Y-ML25 lymphoma cells. Administration of rhG-CSF inhibited the liver metastasis and prolonged the overall survival, thus suggesting the hypothesis that the use of rhG-CSF in some patients with NHL might control the disease with activation of netrophils.

Key Words : rhG-CSF, Non-Hodgkin lymphoma, Platelets, Cytokines, Anti-tumor activity

緒 言

非ホジキン・リンパ腫(NHL)に対する抗癌化学療法はCHOP療法やVEPA療法に代表される第1世代の治療から、非交叉耐性の多種類の薬剤を短期間に投与することにより治癒を含め治療成績の向上を目指す第3世代の治療へと移り変わりつつある¹⁾。しかしdose intensityの高い治療を遂行するうえで、骨髄抑制に伴う好中球減少が薬剤強度に対する制約要因の一つとなっており、多施設第2相試験を終えた遺伝子組換えヒトgranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)の併用の重要性が指摘されている。

第2相試験において私達の教室でG-CSFを使用したNHL症例の解析を中心に、NHL治療におけるrhG-CSF使用の意義と臨床病態に与える影響について検討したので報告する。

症 例 と 方 法

当科で経験した中等悪性度群以上の15症例のNHL(年齢分布, 21~72歳)において患者の承諾を得てrhG-CSFを抗癌剤投与後2~3日後から投与した。延べ46コースの化学療法後のrhG-CSF併用の有無による白血球減少と感染予防効果について検討した。cDNAを大腸菌に発現させたものとchinese hamsterの卵巣細胞(CHO細胞)に発現させたrhG-CSF β が本邦では使用可能であり、それらのいずれかを用いて検討した。

造血幹細胞コロニー形成: 患者末梢血をヘパリン採血しFicoll-Conray比重遠沈法により単核球を分離した。コロニーアッセイは軟寒天1層法により

施行した²⁾。

血小板膜glycoprotein及び凝集能の測定: 患者末梢血を15% acid-citrate-dextrose溶液にて採血し, 100 g, 15分遠心にてplatelet rich plasmaを回収, それを350 g, 20分遠心し血小板を得た。血小板表面の各種glycoproteinの発現は単クローン抗体を用いたflow cytometerにより, 血小板凝集能はDual aggregometerを用いて測定した。

血清サイトカイン測定: IFN- α の測定はヒトFL細胞とvesicular stomatitisウイルスを用いdye-binding法に依った³⁾。IFN- γ の測定はCentcor radioimmunoassay test kit (Centcor社), TNF- α の測定はIRMA社のradioimmunoassay test kitによった⁴⁾。

好中球分離とIFN- α 及びTNF- α transcriptsの検出: ヘパリン採血した末梢血に3%キスデトラン, 1%ゼラチン加PBSを加え1時間静置し赤血球を沈澱させ, 上澄より単核球を含む好中球層を回収しFicoll-Conray比重遠沈法により好中球を得た。RNAzol法によりRNAを抽出し, totalRNA20 μ gを7%ホルムアルデハイドを含む1%アガロースにて電気泳動しbiodyne膜(Pall社)にblotした⁵⁾。nick-translationにより32pを標識したIFN- α 1cDNA probe⁶⁾(Hif-2h plasmid, 長田重一博士〈大阪バイオサイエンスセンター〉御供与), 5'-end labelingにより標識した合成オリゴヌクレオチドTNF- α probeとハイブリッドしmRNAの発現を検索した。

マウスの系におけるrhG-CFSの抗腫瘍活性の検討: CDF1マウスに同系のL5178Y-ML25Tリンパ腫細胞(3×10^4)を静注接種し, 翌日よりrhG-

Case K.K. NHL (diffuse large cell, CS III A)

図1 rhG-CSF投与による末梢白血球の二峰性増多

M-FEPA療法後にrhG-CSFを2週間皮下注投与した。

VDS, ビンデシン; GMP, サイクロフォスファミド; ADM, アドリアマイシン; MTX, メソトレキセート

CSF2 μ gを7日間連日静注投与した。servivalの検討と肝を主に転移病変について検討した⁷⁾。

結 果

rhG-CSFの末梢白血球増多作用と末梢血循環造血幹細胞への作用の検討: 図1にM-FEPA療法⁸⁾後rhG-CSFを投与(2 μ g/kg/day, S.C.)したNHL(び慢性大細胞型, 臨床病期 IIIA)症例における末梢白血球数の変動を示した。治療後rhG-CSFを投与しない観察期と比べ投与期では白血球数最低値の上昇や回復日数の短縮が明らかであった。治療後rhG-CSFによる末梢白血球は投与直後よりreserve poolからの動員に基づく一過性の増加を示した後, 一旦低下し7~10日後にG-CSF反応性の造血幹細胞の増殖, 分化に基づき再度増加する二相性の増加パターンを示した。CHOP療法後rhG-CSF(5 μ g/Kg/day, IV)投与症例においても同様な二相性増加パターンを示した。多施設臨床第2相試験の結果よりrhG-CSFの至適最少有効量は皮下注で75 μ g/body, 静注では200 μ g/body程度と考えられるが, それ以下の16 μ g/bodyの少量静注投与でも, 投与直後のreserve poolからの末梢血への動員作用が認められた。

抗癌化学療法後rhG-CSF投与による1週間以降

の末梢白血球数上昇に一致し末梢血循環造血細胞コロニー数の増加が認められた(図2)。検索例の一部を除き, G-CSF投与10日前後以降にはCFU-Mix, CFU-G, BFU-Eのいずれもが健康人の骨髓単核球に匹敵するコロニー形成数を示した。

NHL治療におけるrhG-CSF併用の有効性の検討: 各種化学療法において, 至適有効量のrhG-CSF(皮下注125 μ g/bodyあるいは静注250 μ g/bodyのいずれか)を治療後投与し末梢白血球減少に対するレスキュー効果について検討した(表1)。第1世代に準じたCHOP及びVEPA療法やM-FEPA療法において, rhG-CSF投与による白血球数最低値の上昇, 白血球数1000/ μ l以下の持続日数及び2000/ μ l以上の回復までに要する日数の短縮が認められた。第3世代に準ずるProMACE/CytaBOM療法⁹⁾は他種治療に比較し骨髓抑制, 白血球減少が最も強い傾向を示したが, G-CSF投与の併用により白血球最低値, 骨髓抑制の期間を著明に改善した。

私達の教室の過去10年間の中及び高悪性度群NHL81症例は完全寛解率54%, 5年生存率は46%であった。CHOP療法と第3世代のMACOP-B療法の治療成績の比較検討では, 現在までのところ, MACOP-B療法は当初期待された十分な予後の改善をもたらしていない(図3)。この一つの要因とし

図2 rhG-CSFの末梢循環造血幹細胞増加作用、各種化学療法後rhG-CSFを投与し末梢血中のコロニー形成細胞を測定した。▨ 骨髓血の正常域 ▤ 末梢血の正常域

表1 NHL化学療法に伴う白血球減少に対するrh-G-CSF投与の臨床効果

化学療法	G-CSF投与の有無	白血球数最低値	白血球数1,000/mm ³ 未満の日数	白血球数2,000/mm ³ 以上の回復日数	治療後感染症の有無
CHOP	無(n=9)	1,016±481	2.3±2.4	11.8±2.3	2/9
	有(n=6)	1,825±476	0	2±2.1	0/6
VEPA-B	無(n=6)	1,350±354	0.3±0.7	5±4.9	4/6
	有(n=3)	3,400±600	0	0	0/3
M-FEPA	無(n=8)	857±244	2.6±2.4	7.9±2.9	2/8
	有(n=7)	2,100±874	0	1.6±1.4	0/8
Pro MACE/Cyta BOM	無(n=3)	550±50	9.5±0.5	14.5±2.5	2/3
	有(n=4)	1,800±578	0.25±0.43	1.5±2.0	1/4
合 計	無(n=25)				10/25
	有(n=21)				1/21

ては骨髓抑制による白血球減少が強く、かつ、その回復の遷延のため十分な薬剤量をもって治療を施行し得ないことが関与していると考えられた（データ未掲載）。図4にProMACE/CytaBOM療法を施行した症例を示した。第1コースの治療で著明な白血球減少と遷延がみられたため、次回コースよりG-CSF投与を併用し薬剤量を減量せず安全に治療

を遂行し得た。以上の結果はG-CSFの併用により第3世代の治療を十分な薬剤強度をもって安全に施行し得ることを示唆した。
G-CSF投与による副作用の検討：今回の検討では投与を中断せざるを得ないような重篤な副作用はみられず、1症例でG-CSF投与直後の骨痛がみられたのみであった。

図3 CHOP, MACOP-B 施行例別生存曲線, 1979—1988年の当科における NHL81 症例について検討した。CHOP と MACOP-B における CR rate と 5 年生存率は各々, 52%, 50% と 58%, 53% であった。

Case Y.N. 56 y-o, male NHL (diffuse large cell, CS III B)

図4 ProMACE/CytaBOM 療法後の rhG-CSF 投皮症例
治療終了後10日間 rhG-CSF を皮下注した。BLM, プレオマイシン

Lindeman らは臨床第1相試験の報告のなかで60 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ の超大量の rhG-CSF 静注投与により血小板 glycoprotein IIb/IIIa (CD41) の発現が一過性に減少すると述べている¹⁰⁾。至適有効量の G-CSF 投

与においても血小板系に何らかの影響があるかどうか検討した。rhG-CSF125 $\mu\text{g}/\text{body}$ 皮下注3時間後の血小板について単クローン抗体により flow cytometry にて検索した(図5A)。血小板 glyco-

図5 A rhG-CSF の in vivo における血小板に対する影響
A : glycoprotein に対する影響

図5 B : 凝集能に対する影響

protein IIb/IIIa, IIb, IIIa, Ib いずれにおいても発現低下は認められなかった。さらに血小板凝集能についても検索したが、凝集能の障害はみられなかった (図5 B)。

rhG-CSF 投与に伴う血中サイトカインの変動 : G-CSF は造血幹細胞に作用し好中球産生を高めるとともに好中球機能を活性化させるが、rhG-CSF 投与を受けた症例では好中球の FMLP-刺激によるスーパーオキシド産生能が亢進していることが明らかにされている¹¹⁾¹²⁾。最近、活性化された好中球が IFN- α , TNF- α , IL-1 などのサイトカインを産生することも報告されている^{13)~15)}。そこで、rhG-CSF

投与に伴う血清サイトカインの変動について検索した。血清 IFN- γ 値には rhG-CSF 投与に伴う変動は認められなかった。血清 IFN- α は rhG-CSF 投与4症例で経過を追って測定した。G-CSF 投与前のこれらの症例や健康人の血清では検出感度以下であったが、一症例で rhG-CSF 投与14日目に軽度の上昇を示した (図6 A)。G-CSF により in vivo で活性化された好中球の IFN- α 産生に基づくものかどうかについて、この症例の rhG-CSF 投与後の好中球を回収し in vitro 培養における IFN- α 産生能とその transcript の発現について検討した。培養液中に IFN- α 活性は検出されなかったが、ノザン法による

図6 A rhG-CSF投与に伴う血清IFN- α 値(A)とその上昇を示した症例の好中球分画のIFN- α mRNA発現(B)

図6 B

IFN- α mRNAの検討では、本症例の好中球ではG-CSF投与前、後のいずれにおいても950bpのIFN- α mRNAの発現が認められた(図6B)。しかし、rhG-CSF投与を受けた他のNHL2症例ではIFN- α transcriptは検出されなかった。

rhG-CSF投与に伴う血清TNF- α 値の変動に関して2症例において検索した。図7に示したように延べ3回の測定はいずれにおいてもrhG-CSF投与に伴う血清TNF- α の軽度上昇を示した。

マウスの系におけるrhG-CSFの抗腫瘍活性の検討：悪性リンパ腫に対するG-CSF投与がもたらすさらなる臨床的意義としてG-CSF自体に抗腫瘍活性があるかどうかは興味深い問題であるが、G-CSFの臨床使用の歴史も浅いため抗腫瘍活性を介し予後の改善をもたらす可能性の有無は明らかでない。そこで私達は同系マウスCDF1にT-リンパ腫細胞株L5178Y-ML25を接種した後、rhG-CSFを7日間投与し無投与群と比較した。G-CSF無投与群では肝への転移が著明であり22日以内に全例が死亡した。一方、G-CSF投与群では肝転移は抑制され50% survivalは60日と有意に延長した(図8)。

まとめと考察

悪性リンパ腫とサイトカインの関連性はその病態形成のみならず病因論学的視点より重要性が指摘されつつある。一方、G-CSFをはじめとする造血細胞の増殖と分化に関与する遺伝子組換え型サイトカインが遺伝子工学的技法により大量生産が可能となり、その臨床応用による悪性リンパ腫治療に与える意義が指摘されてきている。ヒト膀胱癌細胞よりクローニングされたヒトG-CSFcDNAの塩基配列より、ヒトG-CSFはmRNAの選択的スプライシングに基づき α 型と β 型の2種類の糖タンパク質が翻訳される。177個と173個のアミノ酸よりなる α 型と β

図 7 rhG-CSF 投与に伴う血清 TNF- α 値の変動

図 8 L5178Y-ML25 リンパ腫細胞接種 CDF1 マウスにおける rhG-CSF 投与の生存に与える影響

型の一次構造の差異は N 端側 35 番アミノ酸部位における 3 アミノ酸の欠出/挿入に基づき、 β 型が α 型より少なくとも 20 倍以上生理活性が強いとされている¹⁵⁾。本邦においては、大腸菌に発現させたものの 2 種類と native なヒト G-CSF と同じく糖鎖を含有する chinese hamster の卵巣細胞に発現させた rhG-CSF の使用可能であり、悪性リンパ腫治療に伴う白血球減少に対する臨床多施設第 2 相試験が各々においておこなわれた。いずれにおいても、CHOP

療法施行後の白血球減少に対するレスキューと感染予防に優れた効果を示すことが既に明らかにされている¹⁶⁾¹⁷⁾。今回、私達の施設においても rhG-CSF の併用は化学療法後の白血球減少の程度を著明に改善するとともに治療後の感染症合併の予防に優れた効果を示した。更に、ProMACE/CytaBOM 療法においても rhG-CSF 投与により白血球減少の程度は rhG-CSF を併用した第 1 世代の治療と同程度にレスキューされることが分かった。このことは、rhG-

CSFを併用することにより十分な薬剤強度をもって第3世代の治療を安全に施行し得る可能性のひとつを提供するという点で重要である。しかし、NHL治療における治療強度の増強は細胞性免疫能障害、口腔及び消化管粘膜障害の増加による内因性感染症増加の可能性、好中球機能障害の増強や骨髄抑制以外の副作用の増強をもたらす。これらの点を考えると、rhG-CSF併用により末梢白血球数のみを安全域に調整し安易に治療強度を高めることの危険性は現時点では否定できない。今後、これらの点を総合的に評価、検討しながら、NHLの治癒を標的としたrhG-CSFなどのサイトカインを併用した治療法が確立されるものと考えられる。

化学療法後のG-CSF投与による末梢白血球数の増加は二峰性の増殖動態を示した。rhG-CSF投与直後より末梢白血球は急激に増加した後、一旦低下し、10日前後より再度増加を示す。前者の増加は骨髄のreserveプールからの動員であり、後者の増加はG-CSFに反応性を有する造血幹細胞の増殖と分化に基づくものと考えられる。このような末梢白血球数の変動と関連し、10日前後より末梢血循環造血幹細胞の増加が認められた。増加造血幹細胞はCFU-Gのみならず、CFU-Mix、CFU-GMやBFU-Eの増加も認められ、そのいずれにおいてもG-CSF投与10日以降では骨髄中の造血幹細胞数に匹敵するコロニー数を示す症例が多かった。化学療法による骨髄抑制の回復期にGM-CSFやG-CSFの投与が末梢血に循環造血幹細胞を動員する機序は不明であるが、今回の検討では、化学療法後のrhG-CSF投与により末梢血循環造血幹細胞をharvestしておきintensive chemotherapyのback-upや自己骨髄移植に応用することは十分可能であると考えられた。但し、同様の化学療法とrhG-CSF併用のプロトコールにおいて、末梢血循環造血幹細胞の増加が認められない症例が一部にみられたことにより、今後、その機序や動態の解析が必要と考えられた。

多施設臨床第2相試験同様に、私達の今回の検討においても投与を中止せざるをえないような重篤な副作用はみられなかった。大量のrhG-CSF投与の場合には一過性の血小板減少やその表面glycoprotein IIb/IIIaの発現の減少が報告されており¹⁰⁾、また、in vitroにおいて種々の刺激因子により活性化された好中球はセリンプロテアーゼなどの産性を介して血小板凝集に影響を与えたとする報告もみられる¹⁸⁾ため、至適有効量のrhG-CSF投与において

血小板系への影響がみられるかどうかについて検討した。しかし、血小板数、各種glycoproteinの発現及び凝集能に対する影響は認められなかった。

最近、活性化された好中球がplasminogen activator等のregulatory mediatorの産生、分泌のみならず種々のサイトカイン-IFN- α 、TNF- α 、IL-1などを産生することが報告されてきている。rhG-CSF投与の好中球に対する影響は量的増加作用にとどまらず、質的な面での活性化作用も明らかにされてきている。そこで、rhG-CSF投与により活性化された好中球の増加が、これらのサイトカインの産生を介して病態を修飾する可能性や生体内の“サイトカインネットワーク”に対する影響の可能性も推察されるため、rhG-CSF投与に伴う血中サイトカインの変動について検討した。血清IFN- γ はrhG-CSF投与と関連した変動は示さなかったが、血清IFN- α は検索4症例中1症例で、また、血清TNF- α は2症例における延べ3回の検索で、全例にrhG-CSF投与に伴う軽度の上昇を示した。rhG-CSF投与症例の好中球の培養上清中には有意なTNF- α 活性は検出されず、好中球分画のTNF- α transcriptの発現はノザン法では検出されなかったことより血清TNF- α 値の上昇がG-CSFにより活性化された好中球に由来するか否かについては今回の検討では明らかではなかった。一方、IFN- α 上昇を示した症例より回収した好中球は950bpのmajor typeのIFN- α mRNAの発現を示した。本症例は末梢T-細胞リンパ腫であり、その好中球はG-CSFの投与前においてもIFN- α mRNAの発現がみられた。このことは腫瘍性T-細胞のサイトカイン産生を介した好中球の活性化状態が既に存在していた可能性を示唆すると考えられた。Shirafujiらは、in vitroにおけるrhG-CSF刺激は好中球のIFN- α の産生、分泌及びそのmRNAの発現を誘導することを明らかにし、neutropoiesisをはじめとする造血の調節機構におけるIFN- α /G-CSF systemの関与を推察している¹²⁾。生体内における“サイトカインネットワーク” systemの解明は今後の課題ではあるが、今回の検索で認められたrhG-CSF投与に伴う血清IFN- α やTNF- α 値の変動の生体内意義は、そのようなsystemとの関連性を含めて解析される必要性を示唆するとも考えられた。

最後に、私達はマウスの系において生体内におけるrhG-CSFの抗腫瘍活性誘導について検討した。リンパ腫細胞を接種した同系マウスにrhG-CSFを

単独投与することにより転移抑制と有意な survival の延長が認められた。その機序に関する現在までの検討では、G-CSF 自体にはこれら腫瘍細胞にたいする抗腫瘍活性はみられず、G-CSF により活性化された好中球を介した抗腫瘍性機序の可能性が強く推察されている。マウスにおける実験系を短絡的にヒトの腫瘍にアナロジーすることはできないが、ある種のヒト悪性リンパ腫においては rhG-CSF が BRM として抗腫瘍性に作用する可能性を示唆するものと考えられた。

謝 辞

本研究の一部において共同研究を頂いた前田史郎、板谷利幸、国枝保幸（北大第三内科）各先生、IFN- α probe (Hif-2h plasmid) を御供与くださった長田重一博士（大阪バイオサイエンスセンター）にお礼申し上げます。稿を終えるにあたり、発表の機会を与えていただいた宮崎保会長ならびに座長の労をおとりいただいた下山正徳、吉木敬両先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) DeVita VT, Hubbard Jr. SM, Young RC, Longo DL: The role of chemotherapy in diffuse aggressive lymphomas. *Semin Hematol* 25 (Suppl 2) : 2-10 1988
- 2) Kobayashi M, Van Leeuwen BH, Elsbury S, Martinson SE, Young IG, Hapel AJ: Interleukin-3 is significantly more effective than other colony-stimulating factors in long-term maintenance of human bone marrow-derived colony-forming cells in vitro. *Blood* 73:1836-1834 1989
- 3) Okabe M, Minagawa T, Nakane A, Sakurada K, Miyazaki T: Impaired α -interferon production and natural killer activity in blood mononuclear cells in myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 3:111-117 1986
- 4) Okabe M, Kunieda Y, Saiki I, Minagawa T, Miyazaki T: Inhibitory effect of interleukin-4 on the in vitro growth of Ph⁺-positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood* 78:1574-1580 1991
- 5) Okabe M, Kobayashi M, Miyazaki T: Establishment and characterization of a cell line, TOM-1, derived from a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Blood* 69:990-998 1987
- 6) Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O, Hirata Y, Kubota N, Oheda M, Nomura H, Ono M: Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony stimulating factor. *Nature* 319:415-418 1986
- 7) Matsumoto Y, Saiki I, Murata J, Azuma I: rhG-CSF inhibits the metastasis of hematogenous and nonhematogenous tumors in mice. *Int J Cancer* 49 (in press) 1991
- 8) 厚生省がん研究助成金 “我が国のB細胞腫瘍の特性とその診断、治療及び病因解析に関する研究” 班と “固形がんの集学的治療の研究” 班の lymphoma study group (代表 下山正徳): 共通プロトコール LSG4
- 9) Fisher RI, DeVita VT Jr, Hubbard SM: Randomized trial of ProMACE - MOPP vs. ProMACE-CytaBOM in previously untreated, advanced stage, diffuse aggressive lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 3:242 1984 (abstr)
- 10) Lindemann A, Herrman F, Oster W, Haffner G, Meyenburg W, Souza LM, Mertelsmann R: Hematologic effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignancy. *Blood* 74:2644-2651 1989
- 11) Ohsaka A, Kitagawa S, Sakamoto S, Miura Y, Takanashi N, Takaku F, Saito M: In vivo activation of human neutrophil functions by administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignant lymphoma. *Blood* 74:2743-2748 1989
- 12) Shirafuji N, Matsuda H, Ogura H, Tani H, Ozawa K, Nagata S, Asano S, Takaku F: Granulocyte colony-stimulating factor stimulates human nature neutrophilic granulocytes to

- produce interferon- α . Blood 75:17-19 1990
- 13) Lord PCW, Wilmoth LMG, Mizel SB, Mc Call :
Expression of interleukin-1 α and β genes by
human blood polymorphonuclear leukocytes. J
Clin Invest 87:1312-1321 1991
 - 14) Lindemann AD, Riedel W, Oster W, Loems
Ziegler-Heitbrock HW, Mertersmann R, Her-
mann F:Granulocyte-macrophage colony-stim-
ulating factor induces cytokine secretion by
human polymorphonuclear leukocytes. J Clin
Invest 83:1308-1312 1989
 - 15) Nagata S:Granulocyte colony-stimulating fac-
tor. Handbook of experimental Pharmacology,
vol. 95/I. Peptide growth factors and their
receptors (edited by Sporn MB and Roberts AB)
Springer-Verlag. Berlin 1990
 - 16) 尾山淳, 太田和雄, 浅野茂隆 他: Re-combinant
Human G-CSF (rG-CSF 注)の臨床検討. 日癌治
25:1619-1634 1990
 - 17) 小川一誠, 正岡徹, 高久史麿: 悪性リンパ腫化学療法
後の白血球減少に対する KRN-8601 の第2相試験
臨床医薬 5:2513-2529 1989
 - 18) Oda M, Satouchi K, Yasunaga K, Saito K :
Polymorphonuclear leukocyte-platelet interac-
tions: Acetylglycerol ether phosphocoline - in-
duced platelet activation under stimulation with
chemotactic peptide. J Biochem 100:1117-1123
1986