

前立腺癌と HLA に関する研究

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

梅 津 敬 一

PROSTATIC CARCINOMA AND HLA ANTIGENS

Keiichi UMEZU

From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. J. Ishigami, M.D.)

A comparative study of HLA-A and HLA-B antigens frequency was made on 53 patients with histologically proved carcinoma of prostate. The patients were compared with 70 healthy controls. HLA-DR antigens were investigated in 23 patients. Typing was done by Terasaki's microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. No significant increase of HLA-A, B or DR antigen associated with carcinoma of prostate could be demonstrated. HLA-A11 and HLA-B5 were associated with this disease less frequently. No HLA-A11 antigen was detected in stage D cases. Among 11 deaths, both HLA-A11 and HLA-B5 were found in only one case.

Key words: Prostatic carcinoma, HLA antigens

緒 言

マウスの白血病自然発生率と主要組織適合抗原(H-2)との間には強い相関関係があることが報告された¹⁾。以来ヒトにおいても、ヒト主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex, MHC, human leucocyte antigen, HLA) をマーカーにして腫瘍との関係が免疫遺伝学的に研究されるようになった。著者は今回前立腺癌の発症や予後などと HLA との関係を検討し、免疫遺伝学的見地により本腫瘍への新しいアプローチを試みた。

疾患の発生や予後には宿主因子と環境因子が大きく関与し、疾患によりその影響される比率が異なるとされている。食塩摂取量の多い地方では高血圧症発生が多く、この場合は環境因子が多分に関与していると考えられる。癌の発生や予後にも前記の要因が複雑に絡み、一元的に説明することは困難であろう。同一臓器の癌でもヒトによりその悪性度に高い、低いなどの差があること。人種間あるいは同人種でも個体によって、その発生頻度にいちじるしい差があり、癌になりやすい人種や個体、反対に罹患しにくいそれらが存在すると想定される。

前立腺癌は欧米において、男子悪性腫瘍中の罹患率、死亡順位ともに上位を占め米国では肺癌のそれについて多く、死亡率は10万人に10~20人とされている。わが国においては欧米と比較するといまだその罹患率などは少なく、死亡率も10万人に1~2人である。しかし、その発生頻度は徐々に上昇する傾向にある。

著者はこれら人種、環境や宿主因子との関わりが示唆された前立腺癌を免疫遺伝学立場より分析、研究することを考えた。

HLA 抗原は疾患感受性に関与する免疫応答遺伝子座と連鎖し、疾患感受性遺伝子のマーカーとしての意義をもっている。したがって、ある疾患群の HLA 抗原を検索することにより、HLA 抗原と対象疾患との関連性が想定されうることになる。本邦では前立腺癌と HLA 抗原との関連についていまだ定説をみないため、今回前立腺癌の発生や予後と HLA 抗原出現頻度との関連性を検討し若干の知見を得たので報告する。

対 象

対象は神戸大学医学部附属病院および関連病院泌尿器科を受診し、組織学的に前立腺癌と診断された、各

症例間にすべて血縁関係のない53症例である。年齢は48～85歳、平均68.6歳であった。正常対照例は非血縁健康男子70名である。

方 法

HLA 抗原の検索は Terasaki PI の microdroplet lymphocyte cytotoxicity test によりおこなった²⁾。HLA-A および B 抗原 分析に用いた抗血清は望星社製の117種で検定抗原数は HLA-A 10種および HLA-B 17種である (Table 1)。

HLA-DR の検索は Terasaki の抗DR血清 (Table 1) を使用し、その正常対照の分布は東海大資料によった。なお HLA-DR 検索は一部症例のみで全例におこないえなかった。

1) リンパ球分離

ヘパリン加末梢静脈血を PBS で約2倍に希釈し、比重1.078の Ficoll-paque 液 (Pharmacia) 上に重層する。これを400 G、30分遠心し、中間部の白い輪状のリンパ球層をピペットで吸引し別の試験管に入れる。これに十分量の PBS を加えよく混和し240 G、10分遠心する。この操作を160 G、10分遠心で2回繰り返す。

2) T cell および B cell 分離

カラム (1 ml の注射器使用) の中にあらかじめ McCoy's 5a medium 液でほぐしておいた Nylon fiber (和光) をつめておく。分離したリンパ球を5%

FCS (fetal cow serum) McCoy's 5a medium に浮遊させカラムに通す。これを37℃45分間 incubate する。取り出したカラム (1 ml 注射器) をスタンドで保持し、medium を10 cc 流し込みカラムを洗浄する。洗浄液中に T cell が含まれる。その後 Nylon fiber を取り出し medium で軽くほぐし洗浄しながら B cell を採取する。1,500 G、2分遠心した後、リンパ球を2～3×10⁶/ml に調整する。

3) HLA typing (HLA-DR は B cell 使用)

① Typing 用プレートで deep freezer より取り出し室温に戻す。

② 調整したリンパ球の Viability を確認し、各 well に1μl ずつ分注し、室温で30分 incubate する。(HLA-DR は60分 incubate する)

③ ウサギ補体 (ヘキスト) 5μl ずつ分注し、室温で120分 incubate する。

④ 5% エオジン水溶液を2μl ずつ分注し室温で5分間 incubate する。

⑤ pH 7.2 に調整したホルマリンを8μl 分注する。

⑥ カバーグラスをかけ×100 位相差顕微鏡にて検鏡する。

4) 判定

生きたリンパ球はエオジンに染まらずコントラストが強く、死んだリンパ球はエオジンによく染まり形は正円形で均一に染まっている。死んだリンパ球50%以上を陽性とした。

得られた結果は χ^2 検定法により対照との有意性の有無を検討した。有意差のみられたものは危険率 p を求め、相対危険率 (relative risk, R.R.) を示した。R.R. は次式により求められる。

$$R.R. = \frac{\text{(患者で抗原を有するもの)} \times \text{(対照で抗原を有していないもの)}}{\text{(対照で抗原を有するもの)} \times \text{(患者で抗原を有していないもの)}}$$

R.R. が1の場合はその抗原は疾患とまったく関係なく、1より大きくなるにつれその相関が強くなる。1未満では負の相関を示す。

結 果

1) HLA と前立腺癌

前立腺癌患者53症例の HLA-A, B 両抗原型の発現頻度を Table 2, 3 に示す。両抗原型において正常対照群と比較して有意に高頻度に発現する抗原はなかった。しかし、HLA-A においては HLA-A11 発現頻度が対照群の26% (18/70) に比し11% (6/53) となり、 χ^2 値3.9789で5%未満の危険率で有意に低下していた。その R.R. は0.37であった (Table 2)。いっ

Table 1. List of antisera

HLA-A	HLA-B	HLA-DR
A 1	B 5	DRw 1
A 2	B 7	DRw 2
A 3	B 8	DRw 3
A11	B12	DRw 4
Aw24(9)	B13	DRw 5
Aw26(10)	B14	DRw 6
A28	B15	DRw 7
Aw30	Bw16	DRw 8
Aw31	Bw17	
Aw32	Bw21	
	Bw22	
	B27	
	Bw35	
	Bw37	
	Bw38	
	Bw39	
	Bw40	

Table 2. Frequency of HLA-A in 53 patients with prostatic carcinoma and 70 normal controls

HLA-A	Control (N=70)		P.C. (N=53)		χ^2
	No	%	No	%	
A 1	0	0	0	0	
A 2	28	40	27	51	1.4612
A 3	0	0	1	2	1.3316
A 11	18	26	6	11	3.9789*
Aw 24	40	57	34	64	0.6181
Aw 26	15	21	7	13	1.4019
A 28	1	1	0	0	
Aw 30	1	1	3	6	1.7168
Aw 31	2	3	3	6	0.6078
Aw 32	1	1	1	2	0.0396

* $p < 0.05$ R.R.=0.37

Table 3. Frequency of HLA-B in 53 patients with prostatic carcinoma and 70 normal controls

HLA-B	Control (N=70)		P.C. (N=53)		χ^2
	No	%	No	%	
B 5	37	53	18	34	4.3561*
B 7	9	13	11	21	1.3817
B 8	0	0	1	2	
B 12	8	11	7	13	0.0891
B 13	1	1	0	0	
B 14	0	0	0	0	
B 15	9	13	9	17	0.4106
Bw 16	4	6	2	4	0.2448
Bw 17	2	3	0	0	
Bw 21	0	0	0	0	
Bw 22	12	17	14	26	1.5556
B 27	0	0	0	0	
Bw 35	6	9	8	5	1.1304
Bw 37	1	1	0	0	
Bw 38	0	0	0	0	
Bw 39	0	0	0	0	
Bw 40	24	34	21	40	0.3703

* $p < 0.05$ R.R.=0.46

ばう、HLA-B においても HLA-B5 発現頻度が対照群の53% (37/70) に比し34% (18/53) となり χ^2 値 4.3561で5%未満の危険率で有意に低下していた。そ

Table 4. Frequency of HLA-A in 23 stage D cases and 70 normal controls

HLA-A	Control (N=70)		stage D (N=23)		χ^2
	No	%	No	%	
A 1	0	0	0	0	
A 2	28	40	14	61	3.0445
A 3	0	0	1	4	
A11*	18	26	0	0	
Aw24	40	57	13	57	0.0027
Aw26	15	21	2	9	1.8789
A 28	1	1	0	0	
Aw 30	1	1	2	9	2.9286
Aw 31	2	3	1	4	0.1232
Aw 32	1	1	0	0	

Table 5. Frequency of HLA-B in 23 stage D cases and 70 normal controls

HLA-B	controls (N=70)		stage D (N=23)		χ^2
	No	%	No	%	
B 5	37	53	8	35	2.2646
B 7	9	13	7	30	3.7551
B 8	0	0	0	0	
B 12	8	11	3	13	0.1064
B 13	1	1	0	0	
B 14	0	0	0	0	
B 15	9	13	3	13	0.0005
Bw16	4	6	0	0	
Bw17	2	3	0	0	
Bw21	0	0	0	0	
Bw22	12	17	6	26	0.8873
B 27	0	0	0	0	
Bw35	6	9	4	17	1.4033
Bw37	1	1	0	0	
Bw38	0	0	0	0	
Bw39	0	0	0	0	
Bw40	24	34	9	40	0.1775

の R.R. は0.46であった (Table 3)。

2) HLA と病期

初診時遠隔転移症例 stage D は53症例中23例であった。そこで初診時の病期と HLA 発現頻度との関連性を検索するため正常対照群および non-stage D 群の HLA-A および B 発現頻度を比較した (Table

Table 6. Frequency of HLA-A in 23 stage D cases and 30 non-stage D cases

HLA-A	stage D (N=23)		non-st.D (N=30)		χ^2
	No.	%	No.	%	
A 1	0	0	0	0	
A 2	14	61	13	43	1.6020
A 3	1	4	0	0	
A 11	0	0	6	20	
Aw 24	13	57	21	70	1.0284
Aw 26	2	9	5	17	0.7216
A 28	0	0	0	0	
Aw 30	1	4	2	7	0.1311
Aw 31	1	4	2	7	0.1311
Aw 32	0	0	1	3	0.7814

Table 7. Frequency of HLA-B in 23 stage D cases and 30 non-stage D cases

HLA-B	stage D (N=23)		non-st.D (N=30)		χ^2
	No.	%	No.	%	
B 5	8	35	10	33	0.0121
B 7	7	30	4	13	2.3150
B 8	0	0	1	3	
B 12	3	13	4	13	0.0010
B 13	0	0	0	0	
B 14	0	0	0	0	
B 15	3	13	6	20	0.4469
Bw 16	0	0	2	7	
Bw 17	0	0	0	0	
Bw 21	0	0	0	0	
Bw 22	6	26	8	27	0.0022
B 27	0	0	0	0	
Bw 35	4	17	4	13	0.1672
Bw 37	0	0	0	0	
Bw 38	0	0	0	0	
Bw 39	0	0	0	0	
Bw 40	9	39	12	40	0.0041

4~7). stage D 症例群の HLA-A および B 抗原の発現頻度は正常対照群と比較して高頻度ではなかった。しかし, stage D 23症例中に HLA-A11 は1例も認められなかった (Table 4, 5). stage D 症例群と non-stage D 症例群の比較においては HLA-A, B 抗原ともに有意に発現する抗原はなかった (Table

Table 8. Frequency of HLA-A in 30 patients with differentiated type of carcinoma and 70 normal controls

HLA-A	Control (N=70)		P.C. (N=30)		χ^2
	No.	%	No.	%	
A 1	0	0	0	0	
A 2	28	40	16	53	1.5152
A 3	0	0	1	3	
A 11	18	26	2	7	4.7619*
Aw 24	40	57	18	60	0.0703
Aw 26	15	21	3	10	1.8583
A 28	1	1	0	0	
Aw 30	1	1	1	3	0.3887
Aw 31	2	3	2	7	0.7937
Aw 32	1	1	1	3	0.3887

* $p < 0.05$ R.R.=0.21

Table 9. Frequency of HLA-B in 23 patients with undifferentiated type of carcinoma and 70 normal controls

HLA-B	Control (N=70)		P.C. (N=23)		χ^2
	No.	%	No.	%	
B 5	37	53	6	26	4.9908*
B 7	9	13	7	30	3.7551
B 8	0	0	0	0	
B 12	8	11	3	13	0.0433
B 13	1	1	0	0	
B 14	0	0	0	0	
B 15	9	13	2	9	0.2875
Bw 16	4	6	1	4	0.0635
Bw 17	2	3	0	0	
Bw 21	0	0	0	0	
Bw 22	12	17	7	30	0.6995
B 27	0	0	0	0	
Bw 35	6	9	3	13	0.3961
Bw 37	1	1	0	0	
Bw 38	0	0	0	0	
Bw 39	0	0	0	0	
Bw 40	24	34	9	39	0.1775

* $p < 0.05$ R.R.=0.31

6, 7).

3) HLA と組織型

53症例の病理組織を分化型と未分化型に分類すると分化型30例, 未分化型23例となった。それらについて

Table 10. Frequency of HLA-A in 23 patients with undifferentiated type of carcinoma and 30 patients with differentiated type of carcinoma

HLA-A	undif. (N=23)		dif. (N=30)		χ^2
	No.	%	No.	%	
A 1	0	0	0	0	
A 2	11	48	16	53	0.1579
A 3	0	0	1	3	
A 11	4	17	2	7	1.4916
Aw24	16	70	18	60	0.5179
Aw26	4	17	3	10	0.6204
A28	0	0	0	0	
Aw30	3	13	1	7	0.6196
Aw31	1	4	2	7	0.1311
Aw32	0	0	1	3	

Table 11. Frequency of HLA-B in 23 patients with undifferentiated type of carcinoma and 30 patients with differentiated type of carcinoma

HLA-B	undif. (N=23)		dif. (N=30)		χ^2
	No.	%	No.	%	
B 5	6	26	12	40	1.1236
B 7	7	30	4	13	2.3149
B 8	0	0	1	3	
B12	3	13	4	13	0.0009
B13	0	0	0	0	
B14	0	0	0	0	
B15	2	9	7	23	1.9786
Bw16	1	4	1	3	0.0368
Bw17	0	0	0	0	
Bw21	0	0	0	0	
Bw22	7	30	7	23	0.3377
B27	0	0	0	0	
Bw35	3	13	5	17	0.1333
Bw37	0	0	0	0	
Bw38	0	0	0	0	
Bw39	0	0	0	0	
Bw40	9	39	12	40	0.0041

HLA-A, B 抗原 発現頻度を検討した (Table 8 ~ 11).

HLA-A において分化型に HLA-A11 発現頻度が正常対照群の26% (18/70) に比し7% (2/30) となり

Table 12. Frequency of HLA-DR in 23 patients with prostatic carcinoma and 200 normal controls

HLA-DR	Control (N=200)		P.C. (N=23)		χ^2
	No.	%	No.	%	
DRw 1	14	7	1	4	0.2313
DRw 2	36	19	2	9	1.2632
DRw 3	0	0	0	0	
DRw 4	52	27	6	26	0.0001
DRw 5	7	3	0	0	0.8311
DRw 6	21	10	3	13	0.1389
DRw 7	0	0	0	0	
DRw 8	13	6	3	13	1.3261
Blank	27		9		

χ^2 値4.7619で5%未満の危険率で有意に低下し, その R.R. は0.21であった (Table 8).

HLA-B においては未分化型に HLA-B5 発現頻度が正常対照群の53% (37/70) に比し26% (6/23) となり χ^2 値4.9908で5%未満の危険率で有意に低下し, その R.R. は0.31であった (Table 9).

正常対照とではなく分化型と未分化型に分け両者間での比較をおこなった場合 HLA-A, B 抗原分布において有意差を認める抗原はなかった (Table 10, 11).

HLA-DR 抗原分析を前立腺癌症例23例におこなったが, 有意に高頻度に発現する抗原はなかった (Table 12). しかし, 症例数が少ないため, 今後さらに検討が必要と考えられる.

考 察

前立腺癌の早期診断は非常に困難で初診時すでに遠隔転移を有する症例が少なくない. しかし, 最近では radioimmunoassay 法を用いた前立腺性酸性ホスファターゼ測定や, 前立腺超音波検査などが普及し, 早期診断への努力がなされている³⁾が, いまだ十分とは言えない. したがって, 本腫瘍を免疫遺伝学的な立場より研究し, たとえば癌にかかりやすい遺伝子の存在などが判明すれば前立腺癌の早期診断, 治療, 予防対策に有用であろう.

癌の発生には前記遺伝学的背景や環境因子が考えられる。Akazaki ら⁴⁾はハワイ在住日本人と日本在住日本人との前立腺癌患者発生頻度を検討しているが、それによるとハワイ在住日本人により多くの前立腺癌患者が発生し、なんらかの環境因子が関与しているのではないかと報告している。

著者は今回免疫遺伝学立場より、前立腺癌発生と HLA との関連性を検索した。

ヒトの MHC である HLA 抗原研究の進歩は、Dausset⁵⁾によりヒト白血球抗原 Mac 抗原が証明されたことにより始まった。現在では HLA 抗原は第 6 番染色体短腕上に存在する遺伝子領域によって支配されることがあきらかにされている⁶⁾。HLA-A, B, C 遺伝子座は HLA-A, B, C 抗原を支配し、HLA-DR 遺伝子座は HLA-DR 抗原を支配している。HLA-A, B, C 抗原は赤血球, Trophocyte を除くすべての有核細胞上に存在するのに対し、HLA-DR 抗原は B リンパ球, マクロファージ, 精子などに表現されている。

HLA は臓器移植の際は移植抗原として、さらに疾病との関連性、環境因子と遺伝因子の影響の解析など、臨床医学に広く応用されている。HLA 抗原と疾患の間の関係についての説明として遺伝子の多面発現 (pleiotropy), 連鎖不平衡 (linkage disequilibrium) およびエピスタシス (epistasis) が考えられている⁷⁾。疾患の感受性に直接影響を与えているのは、HLA 抗原そのものではなく免疫応答遺伝子であり、この 2 つの遺伝子座はきわめて近接しているために両者間に強い連鎖不平衡が存在する。このことは HLA 抗原を検索することにより間接的に免疫応答遺伝子の状態を知ることができる。疾患に罹患しやすい影響を与えている免疫応答遺伝子の状態が HLA 抗原に反映されていると考えることができる。このことにより現在では連鎖不平衡説がもっとも有力視されている。

いっぽう、マウスの MHC である H-2 と gross virus 白血病との関係を Lilly ら¹⁾が報告して以来、ヒトの MHC である HLA と疾患との関係が推測され、腫瘍、自己免疫疾患、感染症などの発症にも HLA システムが大きく関与すると考えられた。その結果、強直性脊椎炎と HLA-B27⁸⁻¹⁰⁾、若年性糖尿病と HLA-B8¹¹⁾、パセドウ病と HLA-B8¹²⁾ などの HLA と疾患の関連があいついで報告された。悪性疾患と HLA 抗原についての関係は、1967年 Amiel¹³⁾ が Hodgkin 病の患者は HLA の 4 C を高率にもつことを発表し、それ以後、さまざまな悪性疾患に対して HLA 抗原分析がおこなわれ、癌の発生、予後な

どに HLA 抗原をマーカーとして癌をさぐる糸口をつかもうとする努力がうかがえる¹⁴⁾。しかし、強直性脊椎炎と HLA-B27 のような強い相関を持つ特異抗原はいまだ見つかっていない。

HLA システムの特徴のひとつとして、いちじるしい人種特異性があり、HLA-A3, B8 などは白人集団に高い頻度で発現するが、日本人集団においてはほとんど発現しない。そのために若年性糖尿病では白人では B 8 であるのに対し、日本人では B12¹⁵⁾と、パセドウ病では白人で B 8, 日本人で Bw35¹⁶⁾と報告されている。

著者は前立腺癌患者の HLA 抗原分析をおこない、HLA-A11, HLA-B5 の発現頻度が低い結果を得た。しかし、近藤ら¹⁷⁾の報告によると HLA-Aw24 発現頻度が低い傾向を示している。これは先に述べたように HLA 抗原が人種によりその発現頻度が異なるとともに、日本のような閉鎖社会においては地域特異抗原の存在が指摘されている¹⁸⁾ことから、著者と近藤ら¹⁷⁾の成績が一致しなかったとも考えられる。前立腺癌患者の欧米における報告では Feingold ら¹⁹⁾は HLA-B12 の発現頻度が低いとし、Takasugi ら²⁰⁾、Barry ら²¹⁾は相関を認める HLA 抗原はなかったと報告し、いまださだまった見解のないことが示唆されている。

著者の前立腺癌患者における HLA 抗原分析において HLA-A11 の発現頻度が有意に低値を示したことが、および前立腺癌 stage D 症例に HLA-A11 を持つ症例を認めなかった。このことは HLA-A11 が存在するなら本腫瘍に罹患しにくく、たとえ罹患しても進行が遅いことが期待される。この事実はある種の抗原の有無により疾病の進行が予測しうる可能性を示唆している。HLA-A11 あるいは B5 の発現頻度と死亡例との間にも前記同様の傾向がうかがえた。すなわち、HLA 抗原測定患者のうち死亡者は11名あり、高頻度に発現した抗原は HLA-A2, 6名, HLA-Aw24, 7名, HLA-B7, 4名であり、HLA-A11 を持つ者は2名, HLA-B5 を持つ者は3名であった。HLA-A11, HLA-B5 両抗原を同時に持つ者は11名中わずかに1名のみであった。

以上、悪性疾患と HLA 抗原との相関について述べてきたが、人種間、地域で差があり、関連がありとする、あるいはないとするものなど variety に富んでおり、現状では一定の見解をうるにはいたっていない。前記のごとく、各種要因が複雑にからんでいるため当然の結果とも考えられる。

前立腺癌は進行癌として発見されることが多い現状を考えると集団検診などによる患者の早期発見、特異

抗原を持つ者の定期検診，また疾患に対する予防にも HLA 抗原を利用できることから，今後さらに症例をかさね予後との関連より免疫応答遺伝子に近接する HLA-D 抗原などとの関連について検討する考えである。

結 語

前立腺癌患者53例を対象として HLA-A, B および DR 抗原分析をおこない次のような結果を得た。

1. 前立腺癌患者において HLA-A, B および DR に高頻度に発現する特異抗原は認められなかった。
2. HLA-A11 および HLA-B5 の発現頻度が正常対照に比し前立腺癌患者において有意に低値を示した。
3. 前立腺癌患者 stage D 症例に HLA-A11 を認めなかった。
4. 死亡症例11例に HLA-A11, HLA-B5 を持つ症例は少なく HLA-A11, HLA-B5 両抗原を同時に持つ者は1例のみであった。

以上より前立腺癌患者における HLA 抗原は患者の診断および予後などに関するマーカーとして有用と考えられた。

稿を終えるにあたり終始御指導ならびに御校閲を賜りました恩師石神襄次教授に深謝致します。また本研究に際し直接御指導，御助言をいただきました守殿貞夫助教授に深謝するとともに HLA typing に多大の御協力をいただいた管田和子氏に御礼申し上げます。

本論文の要旨は第69回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Lilly F, Boyse EA and Old LJ: Genetic basis of susceptibility to viral leukemogenesis. *Lancet* 2: 1207~1209, 1964
- 2) Terasaki PI and McClelland JD: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204: 998~1000, 1964
- 3) 国方聖司・加藤良成・辻橋宏典・片岡喜代徳・秋山隆弘・宮本 力：前立腺癌の早期診断。泌尿紀要 27: 283~291, 1981
- 4) Akazaki K and Stemmerman GN: Comparative study of latent carcinoma of prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 50: 1137~1144, 1973
- 5) Dausset J: Iso-leuco-anticorps. *Acta Haema-*

- tol* 20: 156~166, 1958
- 6) 兼岡秀俊・笹月健彦：HLA 領域遺伝子の生物学的機能—疾患感受性の基礎として—。日本臨床 36: 26~31, 1978
- 7) 太田伸生・笹月健彦：疾患と HLA の相関—その機序。臨床免疫 14: 25~33, 1982
- 8) Brewerton DA, Caffrey M, Hart FD, James DCO, Nichollas A and Sturrock RD: Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet* 1: 904~907, 1973
- 9) Schosstein L, Terasaki PI, Bluestone R and Pearson CM: High association of HL-A antigen, w27, with ankylosing spondylitis. *New Engl J Med* 288: 704, 1973
- 10) 園崎秀吉・三井 弘：内科疾患と HLA 抗原：リウマチ性疾患。日本臨床 36: 89~93, 1978
- 11) Swejgaard A, Platz P, Ryder LP, Staub-Nielsen L and Thomsen M: HLA and disease association—a survey. *Transplant Rev* 22: 3, 1975
- 12) Grumet FC, Payne RO, Konishi J and Kriss JP: HLA antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Grave's disease. *J Clin End Metab* 39: 1115~1119, 1974
- 13) Amiel JL: Study of the leucocyte phenotype in Hodgkin's disease. *Histocompatibility Testing 1967* Munksgaard, Copenhagen: 79~81, 1967
- 14) 辻 公美：HLA をマーカーにした癌と遺伝。癌と遺伝：講談社サイエンティフィック，116~128, 1981
- 15) 中尾実信・清野 裕・池田正毅・井村裕夫・小出操子・赤沢好温・五十嵐哲也・八幡三喜男・福西孝信：糖尿病における免疫遺伝学的研究。臨床免疫 8: 999~1005, 1976
- 16) 中尾実信・岸原道三・宮本義勝・井村裕夫・隈寛二・福西孝信：自己免疫性甲状腺疾患と HLA 抗原。臨床免疫 8: 931~938, 1976
- 17) 近藤猪一郎・藤井 浩・鈴木勝雄・公平昭男・斉藤 清：尿路系悪性腫瘍と HLA 抗原（第1報）。日泌尿会誌 73: 1032~1040, 1982
- 18) Yasuda N, Tsuji K, Aizawa M, Itakura K, Inou T, Matsukura M, Yoshida T, Fukunishi T, Orita K, Nomoto K and Ito M: HLA antigens in Japanese Populations. *Am J Hum*

Genet 28: 390~399, 1976

- 19) Feingold N, Degos L and Feingold J: HLA in populations: an approach for genetical susceptibility to cancer. J Immunogenetics 6: 29~35, 1979

- 20) Takasugi M, Terasaki PI, Henderson B, Mickey MR, Menck H and Thompson RW:

HL-A Antigens in Solid Tumors. Cancer Res 33: 648~650, 1973

- 21) Barry JM, Goldstein A and Hubbard M: Human leucocyte A and B antigens in patients with prostatic adenocarcinoma. J Urol 124: 847~848, 1980

(1983年3月18日迅速掲載受付)

フトラフルには、癌の計画治療が実施できるように各種剤形があり、術後長期投与により生存率の向上が得られます。

健保適用

完成 6 剤形 • 注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒、錠
抗悪性腫瘍剤

フトラフル®

Putraful (FT-207) 一般名: Tegafur



フトラフルスボ・ズボS
3つの吸収経路

- **フトラフル** はmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
- **フトラフル** には注射剤(注射液、注射用)、胃溶経口剤(カプセル、細粒)、腸溶経口剤(顆粒、錠、カプセル)、坐剤があり、病態に応じた計画治療が実施できます。
- **フトラフル** は殺腫瘍細胞作用様式が時間依存型であり、有効濃度を長時間腫瘍細胞に連続で接触させることにより、腫瘍のtotal cell killが得られます。臨床使用法としては、少量分割連日投与が至適な方法です。



大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田司町2-9