上咽頭癌患者の細胞性免疫能

横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：澤木修二教授）

佃 守, 玉 虫 昇, 持松いづみ, 御手洗佳代子, 澤 木 修 二

CELLULAR IMMUNITY IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA CASES

MAMORU TSUKUDA, M.D., NOBORU TAMAMUSHI, M.D.,
IZUMI MOCHIMATSU, M.D., KAYOKO MITARAI, M.D. and
SHUJI SAWAKI, M.D.

Department of Otolaryngology, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama

It is generally admitted that the prognosis of nasopharyngeal carcinoma (NPC) is rather poor. This poor prognosis seems to depend on the three factors. The first is the difficulty in the early detection because the symptoms are latent. The second is the pathohistological specificity of the lesion. The third is the most important and as follows. NPC cases fall into the systemic failure of the immunosurveillance. The immuno-responsiveness is markedly depressed. In the previous reports, these have been investigated with the examinations of skin test and lymphocyte blastogenesis.

In the present report, NPC cases are divided into two groups of tumor bearing and remission. And the subsets of peripheral blood lymphocyte were examined with the monoclonal antibody, OKT and Leu series. In addition, the cellular immunity of both groups was tested with NK activity and lymphocyte blastogenic response.

The results are as follows;

- 1) The decrease of T cell number was recognized in the tumor bearing group.
- 2) The number of inducer/helper T cell declined in both groups.
- 3) The number of suppressor T cell increased in both groups.
- 4) NK activity and blastogenic responsiveness decreased in both groups.

These results show that immunosurveillance system collapses in NPC cases and the immunologically depressed condition continues, even after the treatment. Immunologically considered, NPC is not a regional and limited disease but a systemic disease. The immunotherapy is indispensable for the proper treatment of NPC.

Key words: 上咽頭癌, 細胞性免疫能, 末梢血リンパ球サブセット
リンパ球幼若化反応, NK 活性

A 89-0007-51362

1. はじめに

上咽頭癌 (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC) は中国南部, 香港などの住民に多発するという疫学的特徴をもっている。この現象が何に由来するのかは今日でも解明されておらず、長く地理病理学上の謎とされている。

しかしこの癌が現在、医学のトピックスとして注目

されるようになったのは、Epstein Barr Virus (EBV) とのかかわりである。EBV は Burkitt's lymphoma (BL) の原因とされ、oncogenesis 上注目されている。Old¹⁾ が BL の対照としてたまたま選んだ NPC 患者血清が EBV に対する抗体価の高いことを発見し、NPC と EBV との関連の学際的研究の端緒となった。NPC も EBV によって発癌するのではないかとの疑

いが強くもたれ、それを裏付けるような事実がずっと出されている。NPC 細胞のなかに電子顕微鏡で EBV が発見され²⁾、また transformable な EBV が rescue されることもその一つである³⁾。しかし EBV が、NPC の発癌ウイルスであるとの直接的証明はいまだ確立しておらず、今後の課題というほかない。

臨床の面からいえば、この癌は頭頸部悪性腫瘍のなかでも最も予後の悪い癌で、諸家の報告でも 5 年生存率は 25%前後とされている⁴⁾。これはこの癌の早期発見が困難なことにもよるが、それ以上に患者の免疫能が転帰に大きくかかわっているためと考えられる。すなわち正常者および他の頭頸部癌患者に比べ、上咽頭癌患者の免疫能は極端に低下しており⁵⁾、このことが所属リンパ節や他臓器への転移を促し、ひいては予後を悪くしていると思われる。

それ故、「NPC はたとえ初期のものであっても、はじめから全身疾患として扱うべきである」というのが、われわれの見解である。

NPC の大部分は組織学的に未分化型扁平上皮癌に属し、したがって放射線の感受性が高く、治療はもっぱらこれに頼ってきた。しかしこの癌の治療としてはこの種の局所的治療だけでは十分でなく、上に述べた見地から化学療法および免疫療法が重視されなければならない。とりわけ細胞性免疫能の低下が示唆されているこの癌の治療として、免疫療法的重要性は、強調して過ぎることはない。

そこでわれわれはこの癌の治療に当たり免疫療法の指針を得ることを目的としてさまざまな免疫パラメーターを用いて患者の免疫能を検討し、若干の知見を得たので報告する。

2. 対象と方法

I. 対象

NPC 新鮮例 6 例および再発例 7 例計 13 例 (36 歳～67 歳、平均年齢 50.2 歳) を担癌群と見なした。また治療後 2 年以上再発をみなかった 7 例 (36 歳～73 歳、平均年齢 51.2 歳) を寛解期群とした。他方、健康正常者 15 例を対照群として検討した。なお加齢による影響を考慮し、対照群はできるだけ NPC 群と年齢を揃えるよう配慮した (34 歳～62 歳、平均年齢 50.7 歳)。

II. 方法

これらの対象群より末梢血をヘパリン採血し、Ficoll-Hypaque 法により単核球を分離した。この単核球を用いて、種々の検索を行った。

リンパ球サブセットは単クローン抗体を用いて検索した。すなわち OKT3,4,8, OKIa1 (Ortho 社) と Leu7 (Becton-Dickinson 社) を用い、細胞解析は Flowcytometry, Spectrum3 (ortho 社製) で測定した。

リンパ球幼若化率は PHA-P (Difco 社) を用い、microplate 法にて stimulation index を算出した⁶⁾。

natural killer (NK) 活性は K562 細胞を標的細胞とする細胞障害性試験にて検索した⁷⁾。

3. 結 果 (表 1)

OKT3 比率: NPC 患者では担癌群、寛解期群を問わず、健康正常者群と比較して OKT サブセット (T リンパ球) の低下が認められた。これは NPC 患者の T 細胞数の低下が、局所の治療後 2 年以上経過しても持続していることを物語っている。

OKT4 比率: inducer/helper T リンパ球と考えられる OKT4 陽性細胞率は、健康正常者群と比べて担癌群、寛解期ともに有意に ($P < 0.01$) 低下していた。さらに担癌群と寛解期群でも明らかな差が ($P < 0.05$) 観察された。

OKT8 比率: suppressor/cytotoxic T リンパ球を現わしている OKT8 陽性細胞率は、担癌 NPC 群が、対照群と比較して有意に高かった ($P < 0.01$)。suppressor T 細胞の増加と推察され、NPC 症例の免疫破綻が如実に示された。

OKIa1 比率: B リンパ球、単球および活性化 T リンパ球と考えられる OKIa1 陽性細胞率は、OKT8 の結果と同様に、NPC 担癌群と正常者群との間に有意差をみとめ ($P < 0.01$)、これは B リンパ球の増加と考えるよりは、活性化 T リンパ球 (この場合は suppressor 細胞) の増加と推測される。

OKT4/8 比率: OKT4 陽性細胞数の低下、OKT8 陽性細胞数の増加が担癌状態および寛解期を通じてみられるため、必然的に NPC 群の OKT4/8 比率は対照群に比べ低値を示していた (表 1, 図 1)。とくに担癌群で低下が顕著で、正常者群のみならず NPC 寛解期群とも有意な差が認められた (ともに $P < 0.01$)。

Leu7 比率: NPC 担癌群の平均値 10.0%、健康正常群 15.0% で、NPC 担癌群で NK 細胞と考えられる Leu7 の陽性細胞が低下していた ($P < 0.05$)。しかしわれわれの教室では、非特異的免疫賦活剤 OK432 を NPC 症例全例に使用しており、これを 2 年以上にわたり長期に施行した NPC 寛解期群では、Leu7 値の平均値が 29.5% と健康正常人のその 2 倍以上を示した。

表 1

Peripheral lymphocyte subsets and immunological parameters in NPC patients

	OKT3 (%)	OKT4 (%)	OKT8 (%)	OKIa 1 (%)	4/8 ratio	Leu 7 (%)	PHA-SI	NK activity
tumor bearing NPC n = 13	59.4 ± 11.2	26.2 ± 6.3	38.3 ± 10.7	28.3 ± 13.8	0.74 ± 0.31	10.0 ± 2.7	23.2 ± 19.2	16.2 ± 4.9
remission NPC n = 7	57.2 ± 6.7	34.3 ± 7.2	27.0 ± 6.7	17.8 ± 5.7	1.46 ± 0.27	29.5 ± 9.1	42.4 ± 15.4	28.5 ± 5.7
normal healthy n = 15	66.1 ± 8.9	43.4 ± 5.5	25.5 ± 5.0	14.5 ± 6.1	1.72 ± 0.46	15.0 ± 7.1	86.2 ± 23.8	38.2 ± 7.4

しかし現在は Leu11 陽性細胞がよりの確に NK 細胞と相関することが知られ、現在抗 Leu11 抗体を用いて NK 細胞率を検索中であるが、ほぼ同様の結果を得ている。

リンパ球幼若化率：治療前後の免疫能のもう一つの指標として、mitogen によるリンパ球幼若化率を測定した。その結果、対照群に比べ極端な幼若化率の低下が把握された。すなわち NPC 担癌・寛解期群のそれと明らかな相違 (ともに $P < 0.01$) があり、NPC 担癌群と寛解期群との間にも有意差 ($P < 0.05$) が示された。

NK 活性：現在まで NPC 患者の NK 活性の報告は皆無である。

今回の検討ではリンパ球幼若化率と同じように NPC 群で著しく NK 活性の低下していることが把握された。NPC 担癌群と健康正常者群との間で有意差 ($P < 0.01$) を認めるとともに、NPC 担癌群と NPC 寛解期群との間でも著明な NK 活性の相違 ($P < 0.01$) がみられた。

前述したように NK 細胞数は、NPC 寛解期群において、OK432 投与によって健康正常者群よりも増加している事実が示された。NK 細胞数と NK 活性、すなわち数と機能面で矛盾する結果が得られ、現在この解析を試みている。

4. 考 察

頭頸部悪性腫瘍のなかで NPC 患者の予後は大変悪く、われわれの教室で放射線単独で治療した症例の 5 年累積生存率は 24%、10 年で 19% と満足できるものではなかった。予後を左右する因子として次の 3 つの原

因が考えられる。

- ①早期発見が困難
- ②病理組織学的特殊性
- ③患者免疫能の著しい破綻

すなわち、NPC 病例のほとんどが病期が進行した段階で診断されている。当科で治療した 1970 年から 1983 年までの 122 例のうち 98 例 (80.3%) が UICC 分類の

OKT 4/OKT 8 ratio in NPC patients

図 1

III, IV期である事実がこれを物語っている。これは解剖学的に、この部位に腫瘍が発生したことを思わせる直接的な症状に乏しいこと、またこの部位が視診にくい場所であることに起因している。

また病理組織学的に、NPCは他の頭頸部癌と異なり、リンパ上皮腫ならびに移行上皮癌を含む未分化型扁平上皮癌が大部分を占める。一般的に未分化組織ほど放射線の感受性が高いといわれている。事実、放射線治療はNPCに対して繁用されてきたし、また大変効果がある。一般に6000から7000 radの照射で原発巣が消失し、頸部リンパ節転移巣も触知されなくなる。しかし注意しなければならないのは、腫瘍が放射線に感受性が高い (radio-sensitive) ということは、必ずしも放射線で癒し易い (radio-curable) を意味しないことである。放射線治療が効果的であるといっても、あくまで原発巣および頸部リンパ節転移巣の局所的な範囲にとどまるものである。遠隔臓器転移の多いこの癌には局所だけの放射線治療では不十分で、後日こうした遠隔臓器転移に悩まされる結果となる。

所属リンパ節転移のみならず、遠隔転移の多いNPCの治療の原則は、初回治療から全身疾患であるとの認識のもとに治療すべきであると考ええる。

転移のメカニズムを腫瘍免疫学の立場から考慮すると、免疫監視機構immuno-surveillanceの破綻に思いつく。すなわちこの癌の診断、治療にあたっては単に原発巣(T)の広がりや領域リンパ節(N)の状態を検索するだけでなく全身の免疫動態を正しく把握するのが不可欠である。われわれは多数例の経験を通じて、この癌の予後を最終的に左右するものは患者の免疫動態であるとの認識をいっている。

この観点に立つて考えれば、担癌個体の腫瘍免疫学的動態を何らかの免疫パラメーターを用いて正しく捉え、治療の一環として免疫賦活剤を加味することは、この癌の治療成績を向上させることを目的とするわれわれ臨床医の責務である。

腫瘍免疫にはいろいろな機序がある。このうち臨床医にとって最も大切なものは担癌主体が癌病変を排除する機能、すなわち免疫監視機構であり、この主役は細胞性免疫であることは、衆目の一致するところである。そこでNPC患者の細胞性免疫能をさまざまな免疫パラメーターを用いて検索した。

すでにわれわれの教室では皮内反応、リンパ球幼若化反応を用いた検索結果を報告した⁹⁾。それによると治療前のNPC患者の皮内反応陽性率、リンパ球幼若化率

は他の頭頸部癌と比べてより低下しており、治療後他の頭頸部癌ではその上昇をみるものの、NPCでは低下したままであった。Sesterhenn⁹⁾も皮内反応はNPC患者の免疫能を反映し、予後の判定に役立つとしている。

近年の monoclonal antibody分離精製の技術的進歩によって、従来のTリンパ球を詳細に解析することが可能になった。NPC症例で治療前にT細胞数の比率が低下し、それが著しいほど予後が悪いことが臨床的に知られている⁹⁾。しかしその後T細胞にも種々の機能分化が明らかにされ、これらを一つのカテゴリーとして扱うには難点がある。この観点から、単クローン抗体であるOKT、Leuシリーズを用いて、免疫担当細胞の詳細な解析が可能になってきた。

Tリンパ球に相当するOKT3陽性細胞比率は、担癌NPC例、また2年以上再発をみない寛解期群NPC例とともに対照群と比較して低下していた。担癌NPC例は従来の報告でも細胞比率の低下が指摘されているが、少なくとも2年以上臨床的に再発を認めない寛解期にあると考えられる群が対照群と比較して有意にT細胞数が減少していた。このことは、NPC患者の細胞性免疫能の低下が治療後も持続していることを示している。同様の傾向はinducer/helper T細胞と考えられるOKT4陽性細胞比率にも認められた。

細胞性免疫の場におけるさまざまな免疫担当細胞の機能分担について、詳細な検討が行われている。そしてそれぞれの細胞が複雑なcascadeをなしていることが明らかになってきた。とくにマクロファージ(mφ)、helper T細胞、cytotoxic T細胞のcascadeは患者の腫瘍免疫能にとって好ましい主役を演じている。NPC患者ではhelper T細胞の数そのものが著明に減少していた。またhelper T細胞はInterleukin-2を産生する機能をもっていることが明らかにされている¹⁰⁾。このInterleukin-2がこうした免疫防御機構のなかでcytotoxic T細胞の分化、機能増強さらにγ-interferon誘導¹³⁾など重要な因子であることも判明している。われわれの基礎実験で、NPC担癌患者の末梢血リンパ球のInterleukin-2産生能が他の頭頸部癌患者と比較して著明に低下している事実が観察された。すなわちNPC患者ではhelper T細胞の数だけでなく、その機能面も明らかに低下しており、この現象がNPC症例の免疫能破綻を説明する一つの手がかりとなりえると考えられる。

一方、suppressor T細胞と考えられるOKT8陽性細胞

胞, OKIa1陽性細胞の増加が NPC 担癌患者で観察され, 前述の helper T 細胞の異常と重ね合わせて考察すると, 末梢血リンパ球の免疫動能からも, NPC が容易に遠隔転移を生じ易く, かつ予後が悪いという臨床的事実を裏付けることができよう。すなわち, これらのことにより全身的な免疫機構の凋落ぶりが伺われる。

OKT4/8比率については, Bach らに各種疾患についての報告がある¹⁴⁾。そしてこの比率は免疫調節機構の均衡を表わすマーカーとして臨床上有用であるとしている。膠原病, 原発性胆汁性肝硬変症, 慢性活動性肝炎, 多発性硬化症, 重症筋無力症などの疾患ではこの比が上昇し, 成因あるいは病態形成を証明する手がかりが得られようとしている。また臨床症状ともよく相関し, 症状回復に伴って OKT4/8比が正常域に復することが把握された。逆に頭頸部癌¹⁵⁾, 骨髄腫¹⁶⁾などの悪性腫瘍ではこの比が低下していることが報告されている。また悪性腫瘍同様に, 細胞性免疫が深く関わっている二, 三のウイルス疾患でも, 急性期に比率が低下し, 臨床症状の回復に伴って上昇し, 病期との相関が指摘されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

今回の NPC 例の検討では担癌群は対照, 寛解期群と比べるとこの比率の顕著な低下を示し, このことから NPC の免疫能の著しい破綻が証明された。

NPC では末梢血リンパ球サブセットに関する文献はいまだないが, NPC の癌組織周辺に浸潤したリンパ球を凍結切片の材料で検索した Thomas らの報告がある¹⁹⁾。これによると 10 例の NPC 組織周辺のリンパ球は, 未熟な T 細胞を含む inducer/helper, suppressor/cytotoxic T 細胞であった。また彼らは末梢血の suppressor/cytotoxic T 細胞が伝染性単核症罹患時に出現する EBV-carrying B 細胞を control するのに類似して, NPC の局所の control をこれらの T 細胞がつかさどっているのではないかと推察している。

細胞性免疫の一翼を担う NK 活性が, NPC 担癌, 寛解期群でともに対照群のそれより有意に低下しているのが観察された。とくに担癌群はきわだった落ち込みが目立った。一般的に担癌状態では NK 活性の低下が証明されているが²⁰⁾, 2 年以上経った寛解期群でもなお回復がみられないところに, NPC の細胞性免疫能低下の深刻さがのぞかれた。

現在までに NPC の細胞性免疫能を的確に把握しようとする多方面の努力が払われている。

Pearson²¹⁾ らは NPC 患者の antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) の検索で, ADCC titer

の高いものほど予後が良いとの結論を出し, またこの ADCC titer の高いものは病理組織学的により末分化型扁平上皮癌であったという。

他方, Moss²²⁾ らは NPC 症例の T 細胞機能として, transforming assay で EBV で transformation を抑制する T 細胞数を割り出し, NPC 患者リンパ球の EBV specific T 細胞数の機能を解析している。そして Pearson, Moss とともに抗 viral capsid antigen (VCA)-Ig A titer が ADCC に働く K 細胞また EBV specific T 細胞機能を抑制する因子となることを唱えている。EBV と NPC の直接的な因果関係が証明されていない現在, こうした EBV specific T 細胞が, NPC の腫瘍免疫の場でどのような働きを担っているのか興味のもたれる話題といえよう。

NPC 患者とくにその病理組織型が末分化型扁平上皮癌であれば, 抗 EBV 抗体価が高い傾向にあることが知られている⁹⁾。この抗 EBV 抗体価の, 細胞性免疫への関与も未だ不明な点が多く, 今後の解析に期待がかかっている。

以上 NPC 患者の免疫能, とくに細胞性免疫能について考察してきた。そして NPC は腫瘍免疫学的にみて, 非常に特異な癌であることを指摘した。それ故 NPC の治療に際しては次の点に留意する必要があるとの結論を得た。

① NPC 症例は大部分免疫監視機構が極端に低下しているものであるから, 症例の免疫能を十分に把握しておく必要がある。

② NPC は局所疾患ではなく, 全身疾患である。

臓器転移を起こし易いという病像のほかに, いろいろなパラメーターを用いる免疫学的検索結果によってこの事実が裏付けられている。この観点に立つて放射線療法に過度な期待をかけずに, 適切かつ最大限の免疫療法を駆使することが望まれる。他方, 放射線治療そのものが, 長期にわたって免疫能を低下させる事実も忘れてはならない。

NPC の治療成績を向上させるためには, 化学療法の必要性も問われている²³⁾。免疫能の低下の著しい NPC 患者に化学療法という治療は一見矛盾していることであるが, NPC 患者の免疫機能を的確に捉え, より集学的な治療が施行されれば, NPC 症例の予後は飛躍的に向上するものと期待される。

最後に免疫療法について私見をまじえた展望を述べてみたい。われわれは放射線治療に従来の非特異的免疫療法 (OK-432) を併用し, 放射線単独治療の成績に

比べ約10%の5年生存率の向上をみている。しかしこれとて満足すべき結果とはいえない。

そこで必然的に特異的免疫療法に期待がかけられる。NPCに対する monoclonal antibody を作製したが、基礎的実験でこの monoclonal antibody は ADCC を介して特異的に NPC 細胞の増殖を阻止することが観察された²⁴⁾。またこの monoclonal antibody を用いて、現在いわゆるミサイル療法の可能性を追求している。

さらに Interleukin-2 を利用し、このリンフォカイン内で増殖させ、機能的に増強させたリンパ球を患者の血中に移入することにより遠隔転移を防遏させ得た例を認めている²⁵⁾。将来このような新しい免疫療法が普及することにより NPC の治療成績は飛躍的に向上し得るものと確信している。

ま と め

NPC の細胞性免疫能を末梢血リンパ球サブセット、リンパ球幼若化反応、NK 活性などのパラメーターを用いて検索し、つぎのような結論を得た。

① Tリンパ球, inducer/helper T細胞の低下, suppressor T細胞の増加が著明で、2年以上の寛解期と考えられる症例でも、この傾向が持続していた。

②同様の結果がリンパ球幼若化反応、NK 活性のパラメーターでも観察された。

③NPC 患者は免疫能低下が著しく、集学的治療の一環として免疫療法は不可決である。

参 考 文 献

- 1) Old L J et al: Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Proc Nat Acad Sci (Wash)* 56: 1699-1704, 1966.
- 2) Zur Hausen H et al: EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 228: 1056-1058, 1970.
- 3) Takada M et al: The rescue of EB virus from primary culture cells of nasopharyngeal carcinoma. *Comparative Immunology, Microbiology and infectious diseases* 2: 177-189, 1979.
- 4) 沢木修二: 上咽頭癌の基礎と臨床。宿題報告モノグラフ: 117-123, 1978.
- 5) Sawaki S: Immunological studies of nasopharyngeal carcinoma. *Asian Medical Journal* 26: 755-769, 1983.
- 6) 佃 守: 上咽頭癌腫瘍抗原に対するリンパ球幼若化反応。日耳鼻 85: 963-970, 1982.
- 7) 佃 守 他: 頭頸部悪性腫瘍の免疫能(そのNK活性に関して)。神奈川腫瘍免疫報告集: 963-970, 1982.
- 8) Sesterhenn K et al: Skin testing in NPC patients. *Cancer Campaign, Vol. 5, Nasopharyngeal Carcinoma*. Gustav Fisher Verlag-Stuttgart-Newyork, 1981, pp. 193-198.
- 9) Sawaki S et al: Histological and immunological studies of nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Microbiology* 8: 73-81, 1975.
- 10) Wustrow J et al: Correlation of histological NPC tumor types with local and peripheral T- and B-cells values. *Cancer Campaign, Vol. 5, Nasopharyngeal Carcinoma*. Gustav Fisher Verlag-Stuttgart-Newyork 1981, pp. 193-198.
- 11) Meuer SC et al: Cellular origin of Interleukin-2 (IL 2) in man. *J Immunology* 129: 1076-1079, 1982.
- 12) Gillis S et al: Long-term culture of tumor-specific cytotoxic T cells. *Nature* 268: 154-155, 1977.
- 13) Farrar WL et al: Regulation of the production of immune interferon and cytotoxic T lymphocytes by interleukin 2. *J Immunology* 126: 1120-1125, 1981.
- 14) Bach MA et al: Imbalance in T cells subsets in human disease. *Int J Immunopharmacol* 3: 269-276, 1981.
- 15) 林 良夫 他: 頭頸部癌患者末梢血リンパ球サブセットの異常。医学のあゆみ 128: 507-508, 1984.
- 16) 小阪昌明 他: 骨髄腫患者の末梢血および骨髄におけるリンパ球サブセットの解析。医学のあゆみ 131: 373-375, 1984.
- 17) De Waele M et al: Characterization of immunoregulatory T cells in EBV-induced mononucleosis by monoclonal antibodies. *New England J Med* 304: 460-466, 1981.
- 18) Carney WP et al: Analysis of T lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis. *J Immunology* 126: 2114-2116, 1981.
- 19) Thoman JA et al: Expression of HLA-DR antigens in nasopharyngeal carcinoma: an immunohistological analysis of the tumour cells and infiltrating lymphocytes. *Int J Cancer* 33: 813-819, 1984.
- 20) Pross HF et al: Spontaneous human lymphocyte-mediated cytotoxicity against tumor target cells. *Int J Cancer* 18: 593-604, 1976.
- 21) Pearson GR et al: Antibody dependent cellular cytotoxicity and disease course in north american

- patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 33: 777-782, 1984.
- 22) Moss DJ et al: Epstein-Barr virus specific T-cell response in nasopharyngeal carcinoma patients. Int J Cancer 32: 301-305, 1983.
- 23) Denker DA et al: Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Cancer 52: 602-605, 1983.
- 24) 佃 守 他: 上咽頭がんの特異的免疫療法へのアプローチ. 日耳鼻総会号 87: 1190, 1984.
- 25) 佃 守 他: 頭頸部がんへの IL-2 臨床応用. 日本癌学会総会記事(抄): 105, 1984.
-
- 本論文の要旨は第43回日本癌学会総会で発表した。
-
- (原稿受付 昭和60. 4.20日)
- 別刷請求先 〒232 横浜市南区浦舟町3-46
横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 佃 守