頭頸部癌に対する rIL-2 局所投与における免疫組織学的検討

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：田端敏秀教授）

斉藤匡人, 川口隆明, 與田順一, 木村貴昭, 田端敏秀

IMMUNOHISTOLOGY OF TUMOR TISSUE IN LOCAL ADMINISTRATION OF
RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN HEAD AND NECK CANCERTADAHITO SAITO, M.D., TAKAAKI KAWAGUTI, M.D., JYUNITI YODA, M.D.
TAKAAKI KIMURA, M.D. and TOSHIHIDE TABATA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Wakayama Medical College, Wakayama

Biopsied specimens from patients treated by local administration of rIL-2 were examined immunohistologically. Lymphocytes infiltrating into the cancer tissue before and after administration of rIL-2 were observed on paraffin embedded sections by Hematoxylin Eosin (HE) stain in relation to the clinical effect.

And their subsets were identified on frozen sections by Avidin Biotin peroxidase Complex (ABC) method using monoclonal antibodies to examine what kinds of effector cells were induced and increased in the tumor site by rIL-2 in vivo.

The intensity of increasing of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) was correlated with the clinical effect of local administration of rIL-2. Tumor Infiltrating Lymphocytes were mainly T lymphocytes, of which Leu-2a⁺ cells (suppressor/cytotoxic T cells) and Leu-3a+3b⁺ cells (helper/inducer T cells) were almost equally observed.

Leu-2a⁺ cells were considered to be mainly cytotoxic T lymphocytes because few Leu-2a⁺ cells were stained with anti-Leu-15 antibody. After administration of rIL-2, marked infiltration of T lymphocytes was observed and there was no obvious different response in degree of infiltration between Leu-2a⁺ cells and Leu 3a+3b⁺ cells.

Furthermore, IL-2 receptor⁺ T lymphocytes (activated T lymphocytes) were increased after administration of rIL-2. And natural killer (NK) cells were slightly observed and also increased after administration of rIL-2.

These findings suggest local administration of rIL-2 has possibility to induce cytotoxic T lymphocytes, to increase NK cells and to activate these lymphocytes in vivo.

Key words: rIL-2, Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL)
Immunohistology

A92—1271—92331

はじめに

Interleukin-2 (IL-2) は Lymphokine Activated Killer (LAK) 細胞の誘導, Natural Killer (NK) 細胞の増殖, 増強, Cytotoxic T Lymphocyte (CTL)

の分化, 増殖などの作用を持ったリンホカインである。最近, rIL-2 による免疫療法は腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor Infiltrating Lymphocyte: TIL) を in vitro で rIL-2 と培養, 増殖し担癌患者に戻す養子免疫療法

が LAK 細胞に代わって注目を浴びてきている。一方、rIL-2 局所投与は in vivo で TIL を増殖、活性化させる可能性が期待される。当教室では頭頸部癌患者に対し集学的治療の一環として rIL-2 の局所投与を試み、有効例を得てきた¹⁾。

そこで今回、rIL-2 局所投与によって in vivo で如何なるエフェクター細胞が癌組織局所に誘導、増殖されているかを投与前後の癌組織におけるリンパ球浸潤とそのサブセットをモノクローナル抗体を用いて免疫組織学的に検索し、その有用性と問題点について検討した。

対象および方法

1) 対象

対象は口腔、口唇癌12例、上顎癌3例、中咽頭癌1例の計16例である。男性12例、女性4例、平均年齢は64.6歳(37歳~88歳)である。UICCによるStage分類はStage I 5例、Stage II 2例、Stage III 5例、Stage IV 4例である。病理組織診断は1例の移行上皮癌以外は扁平上皮癌である。これらの症例に対し、1日80万国内単位の TGP-3 (武田薬品株式会社提供) を1%キシロカインまたは注射用蒸留水に溶解し腫瘍周囲に局所注射した。一部の症例では40万単位を局注し、残りの40万単位は生食500mlに溶解し浅側頭動脈から持続動注した。投与期間は4週間を目標とした。臨床効果判定は頭頸部癌治療効果判定基準に従って投与直後の縮小率から判定した。

2) 方法

方法は rIL-2 投与前後で腫瘍組織を含め腫瘍周囲を生検し、一部は10%リン酸緩衝ホルマリン固定後、Hematoxilin-Eosin (HE) 染色し、一部は OCT コンパンドに包埋後、-80°C の n-ヘキサン中で瞬間凍結し

保存した。クライオスタットにて厚さ 4 μ l の薄切スライドを作製し、冷アセトン固定後 Avidin Biotin Peroxidase Complex (ABC) 法にて免疫組織染色を行った。一次抗体としての各種モノクローナル抗体は Becton Dickinson 社製を使用した。すなわち、抗 Leu-1, 抗 Leu-4 (pan T リンパ球), 抗 Leu-12 (pan B リンパ球), 抗 Leu-2a (suppressor/cytotoxic T cell), 抗 Leu3a+3b (helper/inducer T cell), 抗 Leu15 (suppressor T cell), 抗 Leu7, 抗 Leu11 b (NK 細胞), 抗 IL-2 receptor 抗体 (活性化 T リンパ球) である (表 1)。

凍結切片を加水し一次抗体を室温にて moist chamber 内で60分間反応させた。洗浄後、二次抗体としてビオチン化抗マウス IgG ウマ血清 (Vector 社) を30分反応させ、洗浄後さらに Avidin-Biotin-peroxidase Complex (Vector 社) と60分反応させた。

0.03% H₂O₂ 加 0.2% DAB (3,3-Diaminobenzidine 4HCL) 溶液 (同仁化学工業) にて発色後、Hematoxilin にて核染色した。

HE 染色におけるリンパ球浸潤の程度、免疫組織染色における各抗体の陽性細胞の程度は Shimokawara の分類²⁾に基づき、none(-), slight(+), moderate(++) , marked (+++) に分けて比較検討した。

成 績

1) rIL-2 局所投与の臨床効果とリンパ球浸潤の程度

16例中、口唇癌2例に Complete Response (CR), 舌癌1例に Partial Response (PR), 口腔底癌1例に Minor Response (MR) が得られた。

rIL-2 投与前後の組織像を HE 染色にて観察すると腫瘍周囲及び間質を中心にリンパ球を主体とした細胞

表 1 使用したモノクローナル抗体

Monoclonal Antibody (cluster)		Specificity
anti-Leu 1	(CD 5)	pan T-lymphocyte
anti-Leu 4	(CD 3)	pan T-lymphocyte
anti-Leu 2a	(CD 8)	suppressor/cytotoxic T-lymphocyte
anti-Leu 3a+3b	(CD 4)	helper/inducer T-lymphocyte
anti-Leu 7		Large granular lymphocyte, NK/K cell
anti-Leu 11	(CD 16)	Large granular lymphocyte, NK/K cell, neutrophil
anti-Leu 12	(CD 19)	pan B-lymphocyte
anti-Leu 15	(CD 11)	suppressor T-lymphocyte, NK cell, monocyte, granulocyte
anti-Tac	(CD 25)	IL-2 receptor

表 2 rIL-2 局所投与症例一覧とリンパ球浸潤の程度

Case	Age	Sex	Site	TNM	Histology	Response	Tumor infiltrating lymphocyte	
							before	after
1	73	F	Lower lip	TisN0M0	SCC(in situ)	CR		++
2	41	M	Tongue	T3N2M0	SCC(well)	PD	+	+
3	73	M	Oral floor	T4N0M0	SCC(well)	MR	+	卅
4	62	F	Tongue	T1N0M0	SCC(well)	PD	+	+
5	72	M	Tongue	T1N0M0	SCC	PR	+	++
6	88	F	Oral floor	T4N0M0	SCC(well)	NC	+	++
7	54	M	Buccal mucosa	T2N0M0	SCC(well)	NC	+	++
8	69	M	Lower lip	T2N0M0	SCC	CR	+	卅
9	55	M	Tongue	T1N0M0	SCC(well)	NC	+	+
10	62	M	Oral floor	T2N0M0	SCC(well)	NC	+	++
11	37	M	Tongue	T1N0M0	SCC(well)	NC	+	+
12	70	M	Oral floor	T2N1M0	SCC((moderate)	NC	+	+
13	57	M	Maxillary sinus	T4N0M0	SCC(poorly)	NC	++	++
14	76	F	Maxillary sinus	T3N0M0	Transitional carcinoma	NC	++	++
15	72	M	Maxillary sinus	T3N0M0	SCC(poorly)	NC	+	卅
16	72	M	Mesopharynx	T2M1M0	SCC(moderate)	NC	+	+

表 3 rIL-2 投与前後のリンパ球サブセット

Case	Leu 1		Leu 4		Leu 2a		Leu 3a+3b		Leu 15		Leu 12		Leu 7		Leu 11		Tac	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
3	++	++	++	卅	+	卅	+	卅	ND	ND	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND
7	+	++	+	++	+	+	+	++	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	-
8	+	++	+	卅	+	++	+	卅	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+
9	+	+	++	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
10	++	++	++	++	+	+	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+
11	+	+	+	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
12	+	++	+	++	+	+	+	++	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+
13	+	++	++	++	+	++	+	+	ND	ND	-	-	-	-	-	-	-	+
14	++	++	++	++	++	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
15	+	++	+	卅	+	卅	+	卅	+	++	-	+	-	-	-	+	-	+
16	+	+	+	++	+	++	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+

浸潤が見られ、形質細胞、好酸球、組織球などが見られた。これらの細胞は一部、腫瘍実質内にも入り腫瘍巣の解離と腫瘍細胞の変性および結合組織の増生も見られた。治療効果とリンパ球浸潤の程度を見ると CR の 2 例、PR の 1 例と MR の 1 例では投与後のリンパ球浸潤は (+) から (++)、(卅) と著明に増加しているのに比べ、Progressive Disease (PD) の 2 例では投与後も投与前と変わらずリンパ球浸潤は軽度であった。No Change (NC) の症例ではリンパ球が軽度増加しているもの、ほとんど変わらないものとがあった(表 2)。

図 1 は下口唇の扁平上皮癌、T2N0M0 の症例の HE 像である。効果判定は CR であった。投与前リンパ球は腫瘍間質に軽度認めるのみであったが、rIL-2 投与後の腫瘍組織では表層上皮はびらんしているが間質は高度のリンパ球浸潤が見られ生存した腫瘍細胞は認めなかった。

図 2 は口腔底の高分化型扁平上皮癌、T4N0M0 の症例の HE 像である。効果判定は MR であった。投与前のリンパ球浸潤は軽度であるが、rIL-2 投与後、著明なリンパ球浸潤の増加と毛細血管の増生と結合組織の増加

を認めた。

図3は舌の高分化型扁平上皮癌、T1N0M0の症例のHE像である。効果判定はPDであった。投与前、投与後とも腫瘍間質にはほとんどリンパ球の浸潤を認めなかった。

2) 腫瘍浸潤リンパ球のサブセットの検索

11例において腫瘍浸潤リンパ球のサブセットをモノクローナル抗体を用いた酵素抗体法にて検索した(表3)。腫瘍浸潤リンパ球の主体はLeu-1陽性細胞またはLeu-4陽性細胞のTリンパ球であり、Leu-12陽性のBリンパ球はほとんど見られなかった。Leu-4陽性細胞は腫瘍間質を中心に見られrIL-2局注後ほとんどの症例で増加し、特に効果のあった症例では顕著であった。図4はrIL-2投与前後のLeu-4陽性細胞であるがrIL-2投与後著明な増加を認めた。

suppressor/cytotoxic T cellを表すLeu-2a陽性細胞もrIL-2投与後増加傾向を示し、特に有効例で著しかった(図5)。suppressor T cellを表すLeu-15陽性細胞はrIL-2投与前後もLeu-2a陽性細胞に比べて少数であった(図6)。Leu-3a+3b陽性細胞は症例によって違いがあるがLeu-2a陽性細胞とほぼ同程度に浸潤し、rIL-2投与後もLeu-2陽性細胞と同程度に増加した(図7)。活性化Tリンパ球を表すIL-2 receptor陽性細胞は投与前から腫瘍間質に散在性に認めたが、rIL-2投与後にはほとんどの症例で認められるようになった(図8)。NK細胞を表すLeu-7陽性細胞、Leu-11b陽性細胞ではLeu-7陽性細胞は投与前後でほとんど見られなかったが、Leu-11b陽性細胞は投与前から腫瘍間質に少数散在性に認める症例があったが、rIL-2投与後やや増加している傾向がみられた(図9)。

考 察

癌病巣局所におけるリンパ球浸潤は癌細胞に対する宿主の免疫応答を表現しており、リンパ球浸潤の著しい症例ほど予後が良好であると考えられている³⁾⁴⁾⁵⁾。

IL-2はLAK細胞の誘導、NK細胞の増殖、増強、CTLの分化、増殖などの作用を持ったリンホカインであり、rIL-2局所投与はIL-2を腫瘍浸潤リンパ球(TIL)にin vivoで直接作用させ、TILから高い抗腫瘍活性を持ったエフェクター細胞を局所で誘導、増殖させる可能性をもっている。TILは主に癌先進部に見られ癌進展のバリエーションになっていると考えられておりrIL-2局所投与は腫瘍境界部への局注が効率的である

と思われた。そこで我々は頭頸部癌に対しrIL-2(TGP-3)を腫瘍周囲へ局所注射したが20例中、2例にCR、1例にPR、1例にMRが得られ有効率は15%であった。これは全身投与より高い有効率であった。そこで今回rIL-2局所投与における抗腫瘍効果の解明のためrIL-2投与前後の癌組織内のリンパ球浸潤をモノクローナル抗体を用いて免疫組織学的に検討し、如何なるエフェクター細胞が癌組織局所に誘導、増殖されているか検索した。

rIL-2投与前後の癌組織における浸潤細胞はリンパ球が主体で一部形質細胞、マクロファージ、好酸球などが見られた。臨床効果と組織学的変化の関係を見てみると有効例では投与後著明にリンパ球が増加しエフェクター細胞の主役はリンパ球であると思われる。しかし一部の症例では形質細胞が著明に増加しておりKiller細胞による抗体依存性細胞障害作用(ADCC)などが関与している可能性も考えられる。マクロファージに関してはIL-1を産生しhelper T cellに働いてIL-2の産生をうながしたり、自身も非特異的抗腫瘍活性を持ち、basal cell carcinomaに対してrIL-2を局注したところマクロファージ系細胞が増加したという報告⁶⁾やOK-432の局所投与による作用機序は炎症細胞による巻き込み効果、マクロファージによる効果を示唆する報告⁷⁾もあるがその役割に関して今後検討していかなければならない。好酸球も比較的多く認められたがrIL-2副作用としてみられる末梢血の好酸球増加の影響と思われる。

腫瘍浸潤リンパ球のサブセットの検索は頭頸部癌領域を始め各領域で行われているがrIL-2局所投与におけるエフェクター細胞の主役であろうリンパ球のサブセットをモノクローナル抗体を用いて検索するとTILの主体はLeu-4、Leu-1⁺細胞であるTリンパ球でLeu-12⁺細胞であるBリンパ球は少数であった。Leu-2a⁺細胞とLeu-3a+3b⁺細胞の浸潤程度に関してはLeu-2a⁺細胞が優位とする報告^{8)~13)}、Leu-3a+3b⁺細胞が優位とする報告¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、両者同程度に見られるとする報告¹⁷⁾¹⁸⁾と各領域、症例によってまちまちであるが、今回頭頸部癌において我々が検索したところではLeu-2a⁺細胞、Leu-3a+3b⁺細胞はほぼ同程度に見られた。

Leu-2a⁺細胞はsuppressor/cytotoxicの両方の相反する性格を持つがsuppressor T cellを表すLeu-15細胞はLeu-2a細胞に比べて少数でありLeu-2a⁺細胞の主体はLeu-2a⁺ Leu-15⁻のcytotoxic T cellが

優位であると考えられる。しかし、症例により Leu-2a⁺ Leu-15⁺ の suppressor T cell が優位の症例もあり、TIL が in vitro での活性が低いのは suppressor T cell, suppressor Macrophage などの影響によるものと考えられているがこのことを表していると思われる。

これら T cell は rIL-2 の局所投与にて増加し、特に有効例では著しかった。Leu-2a⁺ 細胞と Leu-3a+3b⁺ 細胞の増加の程度は特に違いを認めなかった。Leu-2a⁺ 細胞はそれ自身が cytotoxic T cell として働き、Leu-3a+3b⁺ 細胞は B 細胞から形質細胞への分化を促し抗体産生を高め、さらに IL-2, Macrophage Activating Factor (MAF), Interferon (IFN) などのリンホカインを放出し LAK 細胞、マクロファージ、NK 細胞を活性化作用があり、また抗原認識機構の賦活作用も有し in vivo での役割に関して最近注目されている。

IL-2 receptor はおもに活性化 T 細胞に見られる¹⁹⁾²⁰⁾ が rIL-2 局所投与によって IL-2 receptor⁺ 細胞が増加し、増殖した T cell は rIL-2 によって活性化もされていると考えられる。

NK 細胞は Stage が低いほど浸潤傾向が強く、癌の初期の metastasis を予防するといわれているが投与前の Leu-7⁺ 細胞、Leu-11b⁺ 細胞は Leu-11b⁺ 細胞が腫瘍間質に散在性に認められたのみであった。しかし rIL-2 の投与により Leu-11b⁺ 細胞は若干増加し rIL-2 が in vivo で NK 細胞を増殖させたものと考えられる。

Biological Response Modifier (BRM) の局所投与による癌組織局所の反応については OK-432 を胃癌に投与し OKT-8⁺ 細胞が優位に増加し Leu-7⁺ 細胞も増加したという報告²¹⁾、子宮癌に投与し OKT4⁺ 細胞、マクロファージ、NK 細胞が増加した報告²²⁾ などがある。rIL-2 では胃癌で Leu-7⁺ 細胞、Leu-11b⁺ 細胞がわずかに増加したという報告²³⁾、基底細胞癌ではリンパ球の増加はあまりなく主にマクロファージが増加し、これが effector 細胞であろうとする報告⁶⁾ がある。今回扁平上皮癌が多い頭頸部癌では rIL-2 の局所投与によって、Leu-4⁺ 細胞を中心に Leu-2a⁺ 細胞、Leu-3a+3b⁺ 細胞が増加した。さらに Leu-11b⁺ 細胞も増加したが、これらのエフェクター細胞が腫瘍免疫監視機構の中でどのような役割を担っているか今後検討していかなければならない。

腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の抗腫瘍活性は低く、これ

は suppressor T cell, suppressor Macrophage や他になんらかの抑制因子などによると考えられている。しかしこの TIL を in vitro で IL-2 と培養すると LAK 細胞の50倍から100倍の抗腫瘍活性を持つようになり、この TIL を用いた養子免疫療法が注目され現在臨床応用も行われつつある。rIL-2 局所投与は TIL から in vivo で抗腫瘍活性を持つエフェクター細胞を誘導、増殖、増強する可能性が免疫組織学的に認められた。しかし、rIL-2 投与にもかかわらずリンパ球の増殖が見られない症例もありこれは宿主の免疫応答能力の違い、腫瘍細胞の抗原性の違いなどに関係があると思われる。最近、腫瘍細胞の HLA-DR 抗原とリンパ球の浸潤の程度との関係が注目されている²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾ が今後検討していかなければならない問題である。また rIL-2 局所投与によって TIL が増殖、活性化されているにもかかわらず腫瘍縮小効果の乏しかった症例もあり癌組織局所の免疫応答の他のファクターについても今後検討していく必要があると思われる。局所免疫応答を解明し如何にして局所の免疫応答を高めるか検討することによって rIL-2 局所投与による免疫療法は今後も新しい展開を見せていくものと思われる。

ま と め

rIL-2 局所投与前後における生検組織を免疫組織学的に検討した。

- 1) 臨床効果の認められた症例では投与後著明なリンパ球浸潤が見られた。
- 2) 腫瘍浸潤リンパ球は主に T cell でそのサブセットは helper/inducer T cell と cytotoxic T cell が同程度に見られ rIL-2 によって同じように増加した。
- 3) IL-2 receptor 陽性細胞が rIL-2 投与後ほとんどの症例で認められた。
- 4) rIL-2 にて NK 細胞が増加する症例が認められた。
- 5) rIL-2 の局所投与は TIL を in vivo で増殖、活性化させていることが免疫組織学的に確認された。

参 考 文 献

- 1) 斉藤匡人, 垣内 弘, 九鬼清典, 横田昌也, 田端敏秀 他: 頭頸部癌に対する rIL-2 局所投与の臨床効果とその応用. 日耳鼻 92: 1265-1270, 1989.
- 2) Shimokawara I, Imamura M and Yamanaka N et al: Identification of Lymphocyte Subpopulations in Human Breast Cancer Tissue and Its Significance.

- Cancer 49: 1456-1464, 1982.
- 3) Black MM: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. Cancer 27: 703-711, 1971.
 - 4) 菊地浩吉: 癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義. 日臨外会誌 40: 1-6, 1979.
 - 5) 三輪恕昭: 腫瘍内浸潤リンパ球について. 癌の臨床 30: 753-756, 1984.
 - 6) 金 秀沢, 高橋淳子, 長谷哲男: rIL-2局所療法を施行したBCC 4例の免疫組織学的検討. 皮膚臨床 30: 41-46, 1988.
 - 7) 芳野純治, 中沢三郎, 小沢 洋, 岡村正造: 胃癌の内視鏡的局所療法に関する臨床的研究. Gastroenterological Endoscopy 26: 201-211, 1984.
 - 8) Wolf GT, Hudson JL and Paterson KA et al: Lymphocyte subpopulations infiltrating squamous carcinomas of the head and neck: Correlations with extent of tumor and prognosis. Otolaryngology Head and Neck Surgery 95: 142-152, 1986.
 - 9) 岡本吉明, 佐藤 隆, 岡村信介, 植木 実, 杉本 修: 子宮頸癌局所におけるリンパ球浸潤に対する免疫組織学的検討. 日本産婦人科学会雑誌 39: 925-932, 1987.
 - 10) 佐井嘉之, 大橋 勝, 名倉 宏: 有棘細胞癌における浸潤リンパ球の免疫組織化学的観察. 日皮会誌 97: 1117-1128, 1987.
 - 11) 平塚博義, 今村正克: 舌癌組織内浸潤リンパ球亜群の免疫組織学的解析とその臨床的意義. 札幌医誌 52: 143-160, 1983.
 - 12) 辻橋宏典, 大西規夫, 秋山隆弘, 栗田 孝, 上島成也: 膀胱腫瘍の宿主機構に関する研究. 日泌尿会誌 79: 115-121, 1988.
 - 13) 竹村和郎, 広川勝彦, 平山廉三, 三島好雄: 胃癌増殖局所および所属リンパ節におけるリンパ球サブセットの分布様式に関する免疫組織学的検討. 日消外会誌 19: 849-853, 1986.
 - 14) 佐藤雄一: 浸潤リンパ球, 組織球のサブセット同定による肺癌局所の免疫応答の検討. 病理と臨床 3: 89-96, 1985.
 - 15) Horst HA and Horny HP: Characterization and frequency distribution of lymphoreticular infiltrates in axillary lymph node metastases of invasive ductal carcinoma of the breast. Cancer 60: 3001-3007, 1987.
 - 16) Gottleinger HG, Rieber P and Gokel TM et al: Infiltrating mononuclear cells in human breast carcinoma: predominance of T4 monocytic cells in the tumor stroma. Int J Cancer 35: 199-205, 1985.
 - 17) 森 暁子: 食道癌における局所免疫に関する免疫組織学的研究. 日外会誌 87: 724-736, 1986.
 - 18) Rabin BS, Johnson J and Claassen D: Identification of subsets of lymphocytes infiltrating head and neck tumor tissue: A preliminary report. Laryngoscope 94: 688-690, 1984.
 - 19) Heralt P, Ganem G and Lipinski M et al: Lymphocyte subset in tumour patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: Presence of lymphocytes with the phenotype of activated T cells. Br J Cancer 55: 135-139, 1987.
 - 20) Boheim K, Denz H and Boheim C et al: An immunohistologic study of the distribution and status of activation of head and neck tumor infiltrating leukocytes. Arch Otorhinolaryngol 244: 127-132, 1987.
 - 21) 三輪恕昭: 固形癌補助療法としての局所免疫療法. 日臨外会誌 47: 1403-1411, 1986.
 - 22) 山田新尚, 山本和重, 脇田勝次, 白木信一郎, 野田克巳: OK-432局所投与による子宮頸癌患者の抗腫瘍性増強に関する研究. 癌と化学療法 13: 3427-3431, 1986.
 - 23) 田中 出, 岡村孝弘, 武田 功, 折田薫三, 堀見忠司 他: 胃癌組織における natural killer (NK) 細胞の免疫学的検索. 臨床免疫 20: 199-208, 1988.
 - 24) Cohen DJ, Lotze MT and Roberts JR et al: The immunopathology of sequential tumor biopsies in patients treated with interleukin-2. American Journal of pathology 129: 208-216, 1987.
 - 25) Kageshita T, Nakano H and Imai K et al: Immunohistochemical study of HLA antigens and lymphocyte infiltration in melanocytic tumors. The Journal of Dermatology 13: 179-184, 1986.
 - 26) Saito T, Tanaka R and Yoshida S et al: Immunohistochemical analysis of tumor infiltrating lymphocytes and major histocompatibility antigens in human gliomas and metastatic brain tumors. Surg Neurol 29: 435-442, 1988.

本論文の要旨は第7回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー研究会（東京）において発表した。

（原稿受付 1989年5月1日急載）

別刷請求先 〒640 和歌山市七番町1

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室 斉藤匡人

図1 CR症例の rIL-2 投与前後の H-E 像：(A) 投与前，(B) 投与後

図2 MR症例の rIL-2 投与前後の H-E 像：(A) 投与前，(B) 投与後

図3 NC症例の rIL-2 投与前後の H-E 像：(A) 投与前，(B) 投与後

図4 rIL-2投与前後のLeu-4陽性細胞：(A)投与前，(B)投与後

図5 rIL-2投与前後のLeu-2a陽性細胞：(A)投与前，(B)投与後

図6 rIL-2投与後のLeu-2a陽性細胞とLeu-15陽性細胞：(A)Leu-2a陽性細胞，(B)Leu-15陽性細胞

図7 rIL-2投与前後のLeu-3a + 3b陽性細胞：(A)投与前，(B)投与後

図8 rIL-2投与前後のIL-2 receptor陽性細胞：(A)投与前，(B)投与後

図9 rIL-2投与後のLeu-11b陽性細胞