悪性腫瘍の免疫学的アプローチ（第一報）

— 担癌患者の T, B cell の動態と PPD 皮内反応を中心として —

えの　もと　ただ　お　まつ　い　かず　お
榎　本　雅　夫・松　井　和　夫
た　ば　とし　ひで　きたし　の　ひろ　やま　もと　しゅん　こ
田　端　敏　秀*・北庄司　信　裕・山　本　順　子

緒　　言

最近の腫瘍免疫学の進歩には、著しいものがあり、それによると腫瘍免疫の成立には腫瘍の抗原性とそれに対応する担癌患者の免疫応答機構の発動が重要であると考えられている。

したがって免疫能の増強は抗腫瘍作用として腫瘍の増殖を抑制することになるが、これには腫瘍の特異的抗原性の強さや対応する宿主の免疫応答の“しくみ”が関与することは明らかである。実験腫瘍における腫瘍と宿主の関係が明確に把握されるにつれて人癌における腫瘍特異抗原の有無、担癌患者の免疫機構の解析へと努力が払われてきた。CEA^{1)~3)} (Carcinoembryonic antigen), EB virus^{4)~6)}, リンパ球, BCG^{7)~15)} などによる癌の免疫療法などが臨床的レベルでの代表的なものといえる。

さて生体の免疫応答には、T および B リンパ球 Macrophage などが重要な役割りを演じていることはすでに数多くの報告がみられ現在疑う余地はない。

著者らは今回担癌生体の免疫能に眼を向け頭頸部悪性腫瘍患者の末梢リンパ球の動態を免疫学的手技を用いて把握し、腫瘍と宿主の関係を臨床像と共に解析し将来の免疫学的療法や予後の判定に役立てばと考えた。

対象および方法

対　象

昭和49年6月1日から昭和50年4月15日までの約1年間に当科を受診した担癌患者のうち免疫学的に追跡しえた者46名を対象とした(表1)。

原発巣は表2に示すとおりである。Clinical stage は原発巣が多部位にわたっているため、便宜上次の3群に分類した(表3)。

- ① 腫瘍が局所にとどまり、頸部転移や遠隔転移のない群(T1-4 N0 M0)
- ② 頸部転移はあるが遠隔転移のない群(T1-4 N1-3 M0)

- ③ 頸部および遠隔臓器に転移のある群(T1-4 N1-3 M1)

組織学的には表4に示す様に、ほとんどが扁平上皮癌と細網肉腫であった。

なお著者らを含めた健全な者10名を正常人の対象とした。

方　法

- E・EAC ロゼット
橘の micromethod¹⁷⁾ を用いて担癌患者の末梢血中 E・EAC ロゼットを経日的に算定し、T cell, B cell の指標とした。

Immunological Aspects of Malignant Tumors.
Tadao Enomoto, Kazuo Matsui, Toshihide Tabata, Nobuhiro Kitashoji and Junko Yamamoto.
(和歌山赤十字病院 耳鼻科)
(和歌山県立医科大学 応用医学研究所)

* 和歌山県立医科大学応用医学研究所教授 和歌山赤十字病院耳鼻咽喉科部長

表 1

氏 名	年 令	性 別	氏 名	年 令	性 別
1.	67	男	24.	63	男
2.	80	男	25.	65	男
3.	62	男	26.	69	男
4.	63	男	27.	63	男
5.	64	女	28.	59	男
6.	33	男	29.	54	男
7.	67	男	30.	60	男
8.	52	男	31.	63	男
9.	68	女	32.	68	男
10.	59	女	33.	62	男
11.	65	男	34.	64	女
12.	66	男	35.	35	男
13.	66	女	36.	60	男
14.	40	男	37.	79	男
15.	72	女	38.	63	男
16.	66	男	39.	58	女
17.	74	女	40.	93	女
18.	7	女	41.	58	男
19.	61	男	42.	76	男
20.	67	男	43.	32	女
21.	55	男	44.	35	女
22.	67	女	45.	45	男
23.	64	女	46.	62	女

E・EAC の作成は著者らの既報¹⁸⁾の如く行なった．

◦PPD (Purified Protein Derivative)

治療に入る前，ほぼ全例に対し通常の方法で検討した．

◦末梢血リンパ球数の測定

成

＜担癌患者と正常人の T, B cell の比較＞

治療前あるいは治療に入ってもごく初期の段階での T, B cell と正常人の T, B cell を一括して表 5 に示した．担癌患者ではデータのばらつきが多いが T cell が少なく B cell の多い傾向にあり，正常人ではその逆の関係を示す者が多い．なお個々の百分率を推計学的に処理 (Werch 検定) すると，T cell は正常人の方が担癌患者よりも圧倒的に多く，B cell は，担癌

表 2 原 発 巣

上 顎	10
固 有 鼻 腔	1
上 咽 頭	3
中 咽 頭	1
下 咽 頭	2
舌	6
扁 桃 底	5
口 腔 蓋	4
軟 口 蓋	1
喉 頭 道	12
外 耳	1
計	46

表 3 Clinical stage による分類

T 1-4 N 0 M 0	33
T 1-4 N 1-3 M 0	9
T 1-4 N 1-3 M 1	4

表 4 組織学的分類

悪性腫瘍：46名	
癌腫 37	
扁平上皮癌	35
腺 癌	1
腺嚢胞性癌	1
肉腫 9	
細 網 肉 腫	8
円形細胞肉腫	1

白血球数，白血球像を週 1 回は測定し，リンパ球の絶対数を算出した．

績

患者に多いことが推計学的にいえる (表 6)．

＜Clinical stage と T, B cell の関係＞ (表 7)

担癌患者を前述の 3 群に分けて検討すると，転移なし群，頸部転移群，遠隔臓器転移群の順に T cell は減少する．すなわち clinical stage の悪化につれ T cell の減少が認められた．

B cell については，推計学的に有意差をみとめなかったが，傾向としては clinical stage が進行するにつれて増加がみられる様であった．

表 5

表 8

表 6 担癌患者と正常人の T, B cell の関係

	例数	T	B
担 癌 患 者	(46)	47.60±13.11	39.48±13.53
正 常 人	(10)	67.54± 3.85	31.35± 4.76
mean (%)±S.D.			

* 推計学的検定
T-cell 担癌患者<正常人 (P<0.001)
B-cell 担癌患者>正常人 (P<0.01)

表 7 Clinical stage と T, B cell の関係

	T	B
転移なし(N0 M0)	(33)51.33±12.34	35.92±11.17
頸部転移	(9)40.39±10.11	45.26±14.61
遠隔転移	(4)33.00± 6.91	55.93±12.04

* 推計学的検定
T-cell：転移なし<頸部転移 (P<0.02)
 転移なし>遠隔転移 (P<0.01)
 頸部転移：遠隔転移 (N.S.=有意差なし)
B-cell 各群に有意差なし

<PPD 皮内反応>

一方細胞性免疫の指標として PPD 皮内反応を検索した成績では、転移なしの群では(－)～(＋)まで広く分布しているが、遠隔転移のある群は(－)のみとほぼ関連した成績が得られた(表 8)。

<原発巣と T cell の関係>

次に原発巣の違いによって T cell の値が変動しないかについて検討してみた(表 9)。

表 9 原発巣の違いと T cell の比較 (N0 M0)

	mean ± S.D.
上 顎 癌 (9)	45.58±10.91
舌 癌 (5)	39.96±20.63
喉 頭 癌 (9)	58.27±11.45

* 推計学的検定
上顎癌：舌 癌 (N.S.)
上顎癌<喉頭癌 (P<0.05)
舌 癌：喉頭癌 (N.S.)

前項の成績で clinical stage の悪化で T cell の低下のあることが判明しているので N0 M0 例のみを対象とし、比較的症例の多い上顎、舌、喉頭癌について検討した。その結果喉頭癌 N0 M0 例では、上顎癌 N0 M0 例よりも T cell の多いことが推計学的にいえた。

<組織学的違いによる T, B cell の関係> (表 10)

T cell は組織学的差異によって変化をみとめないが、扁平上皮癌では B cell が細網肉腫のそれよりも多いとの関係が成立した。

<治療による T, B cell の変動>

表10 組織学的違いによる T, B cell の関係 (N0 M0)

	T	B
扁平上皮癌 (26)	52.28±12.12	37.89±11.06
細網肉腫 (5)	54.90± 6.20	26.86± 6.06

* 推計学的検定
T-cell 扁平上皮癌：細網肉腫 (N.S.)
B-cell 扁平上皮癌＞細網肉腫 (P<0.02)

抗癌剤および ⁶⁰Co 照射療法の治療開始直前と直後に T, B cell を測定できた患者 7 名を対象とし比較検討すると、この種の治療によって T cell の減少することがみとめられた (表11).

表11 治療前と治療直後の T, B cell の関係

	T	B
治療直前 (7)	53.14± 7.11	39.01±14.00
治療直後 (7)	37.89± 7.37	49.33±14.27

* 推計学的検定
T-cell 治療直前＞治療直後 (P<0.001)
B-cell 治療直前：治療直後 (N.S.)

また腫瘍の消失すなわち担癌生体が、何らかの治療によって悪性腫瘍から開放された状態での成績は表12に示した通りである。なお手術侵襲などによるリンパ球の変動などを考慮して、治療終了時より約 3 週間目に検査を行なうことにした。その結果治療前と比較して、T cell の

表12 腫瘍の消失 (手術的摘出も含む) と T, B cell の関係

	T	B
治療前 (10)	48.75± 9.31	36.68±10.37
腫瘍消失時 (10) (治療終了 3 週間目)	55.18±10.80	29.46±11.40

* 推計学的検定
T-cell 治療前：腫瘍消失時 (N.S.)
B-cell 治療前：腫瘍消失時 (N.S.)

考

腫瘍免疫学において、腫瘍免疫の成立するには、腫瘍の特異抗原性が十分の強さであるこ

平均值(%)は、48.75±9.31 から 55.18±10.80 と回復の傾向がみとめられた。B cell はむしろ減少傾向を示した。

＜T, B cell と予後の関係＞

46名の担癌患者のうち、5月末日現在で死亡した患者が10名と生存している例が36名存在していた。両者の T, B cell の値を示したのが表13である。そこでこれらの 2 群で初診時に T, B cell に差があるか否かを検討した (表14)。

表 13

表14 生存例と死亡例の T, B cell の比較

	T	B
生存例 (36)	51.70±11.18	36.25±11.18
死亡例 (10)	31.92± 7.08	51.11±15.28
	mean (%)±S.D.	

* 推計学的検定
生存例T＞死亡例T (P<0.001)
生存例B＜死亡例B (P<0.02)

生存例の T cell が死亡例の T cell よりも初診時すでに高く、B cell では逆の関係がみとめられた。

按

と、腫瘍細胞と宿主の免疫反応能力が十分であることが必要である。腫瘍が特異抗原性をもつ

ていれば免疫反応が成立する事実は、多くの研究によってみとめられている。癌の自然治癒もその一つの証拠であろう。

一方、最近リンパ球の heterogeneity が問題となり、ヒトリンパ球においても比較的手軽に分析同定ができる様になった^{17)~32)}。またこの様な heterogeneity の理論と手技を基礎に、多種の免疫疾患を解釈しようとする努力が払われている。これら細胞レベルでのアプローチのほか、液性要素を主体とした研究も活発である。従来から考えられていた腫瘍免疫の主たるパターンは、リンパ球を中心としたいわゆる cell-mediated immunity であり、この意味では T, B cell の同定は、貢献するところが極めて大であるといえる。

ところで T cell は、腫瘍細胞の抗原を認識し、分裂、増殖、分化し感作リンパ球 (effector cell) として標的細胞 (腫瘍細胞) を障害する。この場合 lymphotoxin などの活性物質が働くと考えられている^{33)~38)}。

白血病のように遊離した細胞かウイルス性腫瘍細胞の如く、抗原が細胞の表面に密に存在する場合には、液性抗体が反応し、補体の参加の下で標的細胞を破壊に導くことがある^{38)~41)}。

固形腫瘍に対しては、このような抗腫瘍作用はあまり有効でなく、逆に液性抗体の存在は、標的細胞の抗原決定基と反応して抗原抗体 complex を形成し、リンパ球がその抗原決定基を認識するのを阻止し (blocking antibody), リンパ球による細胞障害作用を弱めてむしろ腫瘍の増殖を促進する働きをする (immunological enhancement) と考えられている^{42)~45)}。

また液性抗体の反応した標的細胞に対しては、Macrophage や B cell が障害的に働く (B cell killing)^{46)~50)}。この場合は、標的細胞に結合した Fc 部分に Fc に対する receptor をもった Macrophage や B cell が結合して、標的細胞を障害するといわれている。

以上の主たる反応様式を図説した (図 1, 2, 3)。

図 1

図 2

図 3

このような免疫応答は、腫瘍の大きさ、局在部位、増殖様式、担癌期間、治療の種類などによって、抗原量、抗原の形も変化し、どれが主体となるかは結論できないが⁴⁹⁾⁵¹⁾、その中で T cell の果す役割りは、大であると考えられている。

したがって個体レベルで動員できる T cell の総数が、腫瘍排除に働く宿主の免疫能力をある程度反映するであろう。ために担癌患者のリンパ球を subclass に分けその kinetics を追跡することは、患者の病期、予後の推定に役立つ情報を得る可能性が高いと考える。

今回の成績をふりかえると、正常人末梢血 T, B cell の値はそれぞれ 67.54 ± 3.85 , 31.35 ± 4.76 であり、担癌患者46例の 47.60 ± 13.11 (T), 39.48 ± 13.53 (B) と比較すると T cell は、はるかに多く、B cell は逆に少なかった。谷内⁵²⁾らは胃癌などの固型腫瘍について調査し、T cell は低下、B cell は正常に近い値を得たと述べている。しかし下山⁵³⁾は造血臓器悪性腫瘍患者の末梢血を検査し、T cell, B cell は全般に低い、これは好中球、単球などが含まれているため、これらの細胞数を補正すると両者共にほぼ正常であると報告している。また最近 Fundenberg⁵⁴⁾ らは、T cell を active T cell (T-Ea) と total T cell (T-Et) とに分類し、cell-mediated immunity は主として T-Ea が関与しており、したがって担癌生体では減少するが、total T cell はほぼ正常であったと述べている。これらの T cell のより詳細な分離は、今後検討されねばならない問題であろうと考える。また固形腫瘍と白血病などの造血臓器腫瘍との差異も併せて考慮されねばならないものであろう。

また clinical stage で述べた如く転移のない群では、T cell が多く、転移の範囲が拡大すると共に減少傾向が目立つのは、生体にとって腫瘍増殖による負担が増加してくると免疫能が低下し、いわゆる immunological tolerance の状態になることを物語っている。Gross⁵⁵⁾ らは、肺癌患者の E 結合性リンパ球 (T cell) の動態を調査した結果、著明な減少をみとめ、またそれは腫瘍の進展度に比例すると報告している。

原発巣と T cell の関係は、上顎癌においては、喉頭癌よりも T cell の減少が大であると

いう結果を得た。このことは一般に腫瘍進展度は、上顎癌において著しいという単純な解釈を現段階ではしておきたい。むしろ興味の中には、腫瘍の性格を明確にする組織学的所見とリンパ球 (T, B cell) の反応様式との間に何等かの関連がないだろうかということである。また、組織学的特異性と腫瘍抗原特異型との関係は、oncogenetic な因子を含めて今後の研究課題といえよう。

治療経過による T, B cell の変動は、腫瘍抗原自体の変化による特異的要素に加えて、放射線やその他の chemotherapeutic agents による非特異的反応が影響していることも併せて考えねばならない。放射線照射による T cell の減少は、すでに Stjernswärd⁵⁶⁾ らが1972年乳癌について報告している。彼らの成績によると照射直後では T cell が減少し、B cell は相対的增加し、約8カ月で正常の population にもどると述べている。

著者らの成績では、約3週間で rebound 現象をみとめたが、この点については症例数を増し抗癌剤の種類、抗癌剤と放射線療法の違いなどにより T, B cell population がどのように変動するか詳しく分けて再検討したい。

予後との関係であるが、死亡群には T cell が低く、B cell の高いことが示された。すなわち死亡する例では、初診時すでに T cell が低く B cell が高い傾向にあり、生存する例では逆の関係にあることがみとめられた。だがこの成績に関しては、前述のとおり clinical stage の悪化(担癌状態の増大)にしたがって T cell は減少し、B cell は増加する傾向にあるので、今回対象とした死亡例に初診時すでに clinical stage の悪い患者が多かったことを考え併すと検討すべき問題が残されている。

一方担癌生体における cell-mediated immunity の状態を知る目的としては、種々の方法が従来から開発されてきた。DNCEB^{57)~60)} や PPD^{60)~62)} などによる皮内反応、Mitogen を用いた in vitro lymphocyte blastformation²⁸⁾~

³⁰⁾⁶³⁾⁶⁴⁾, microcytotoxic test⁶⁵⁾⁶⁶⁾, colony inhibition test⁶⁷⁾⁶⁸⁾, MIT^{69)~71)} などがある. 今回は主として PPD による皮内反応を併せて行った. この結果 PPD 反応陰性を示す例が多く, T cell とほぼ平行していることが判った.

手術療法, 化学療法, 放射線療法が主流であ

った癌治療に, 生体の本来の機能, 異物排除の機能を期待する免疫療法は, 大きな魅力であり, この観点から担癌患者の免疫能を適格に把握することは, 単に病期や予後判定の指標のみならず癌の免疫療法の礎となる可能性を秘めている.

結 語

最近の約 1 年間に当科を受診した担癌患者 46 症例の末梢血 T, B cell を経日的に追跡し, 得られた成績は担癌患者の腫瘍と宿主の関係をよく反映し, 病期, 予後の判定の指標となり得ることを述べた.

終稿に臨み, 田端敏秀教授の御指導と御校閲に深謝致します.

本論文の要旨は, 第75回日耳鼻総会 (奈良) において発表した.

参 考 文 献

- 1) Gold, P., Freedman, S.O.: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption technique. *J. Exp. Med.* **121**: 439-462, 1965.
- 2) Gold, P., Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.* **122**: 467-481, 1965.
- 3) Gold, P., Gold, M.: Cellular location of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Cancer Res.* **28**: 1331-1334, 1968.
- 4) Zur Hausen, H., Schulte-Holthausen, H.: Presence of EB virus nucleic acid homology in a "virus free" line of Burkitt tumor cells. *Nature*. **277**: 245-248, 1970.
- 5) Reedman, B.H., Klein, G.: Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV)-associated complement-fixing antigen in producer and non-producer lymphoblastoid cell lines. *Int. J. Cancer*. **11**: 499-520, 1973.
- 6) Ernberg, I., Klein, G., Kourilsky, F.M., Silvestre, D.: Differentiation between early and late membrane antigen on human lymphoblastoid cell lines infected with Epstein-Barr virus. *J. Nat. Cancer Inst.* **53**: 61-65, 1974.
- 7) Morton, D.L.: Immunological aspects of neoplasia, a rational basis for immunotherapy. *Ann. Int. Med.* **74**: 587-604, 1971.
- 8) Mathé, G.: Approaches to the immunological treatment of cancer in man. *Brit. Med. J.* **4**: 7-10, 1969.
- 9) 三井清文, 根谷崎敏彦, 小林俊介, 仲田裕: リンパ球による癌受動免疫療法. *臨床免疫* **6**: 985-995, 1974.
- 10) 吉崎和幸, 山村雄一: メラノーム (患者) に対する免疫療法. *臨床免疫* **6**: 1021-1029, 1974.
- 11) Old, L.J., Clarke, D.A., Benacerraf, B.: Effect of bacillus Calmette-Guérin infection on transplanted tumors in the mouse. *Nature*. **184**: 291-292, 1959.
- 12) Zbar, B., Bernstein, I.D., Rapp, H.J.: Suppression of tumor growth at the site of infection with living bacillus Calmette-Guérin. *J. Nat. Cancer Inst.* **46**: 831-839, 1971.
- 13) Zbar, B., Tanaka, T.: Immunotherapy of cancer. Regression of tumor after intralesional injection of living mycobacterium bovis. *Science*. **172**: 271-273, 1971.
- 14) Bartlett, G.L., Zbar, B.: Tumor-specific vaccine containing mycobacterium bovis and tumor cells: safety and efficacy. *J. Nat. Cancer Inst.* **48**: 1709-1726, 1972.
- 15) Guterman, J.U., Mavligt, G., McBride, C.:

- Active immunotherapy with BCG for recurrent malignant melanoma. *Lancet* **1**: 1203-1212, 1973.
- 16) Yamamura, Y., Azuma, I., Taniyama, T.: Suppression of tumor growth and regression of established tumor with oil-attached mycobacterial fractions. *Gann*. **65**: 179-181, 1974.
 - 17) 橘武彦, 吉田明子: ヒトT細胞, B細胞の測定 (改良法). 免疫実験操作法 (日本免疫学会編) 907-914, 1974.
 - 18) Tabata, T., Enomoto, T., et al.: Immunological function of human tonsils, with special reference to E and EAC binding lymphocytes. *Acta Otolaryng.* **77**: 150-154, 1974.
 - 19) Bianco, C., Patric, R., Nussenzweig, V.: A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody complement complexes. *J. Exp. Med.* **132**: 702-720, 1970.
 - 20) Brain, P., Gordon, J., Willets, W.A.: Rosette formation by peripheral lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.* **6**: 681-688, 1970.
 - 21) Lay, W.H., Mendes, N.F.: Binding of sheep red blood cells to a large population of human lymphocytes. *Nature*. **230**: 531-532, 1971.
 - 22) Jondal, M., Holm, G., Wigzell, H.: Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.* **136**: 207-215, 1972.
 - 23) Tabata, T., Enomoto, T., Kitashoji, N., Urayama, A., Katsurahara, T., Liu, R-K.: Immunoglobulin on the surface of lymphocytes of human tonsils. *Wakayama Med. Rept.* **17**: 29-34, 1974.
 - 24) Raff, M.C., Sternberg, M., Taylor, R.B.: Immunoglobulin determinants on the surface of mouse lymphoid cells. *Nature* **225**: 553-554, 1970.
 - 25) Rabellino, E., Colon, S., Grey, H.M., Unanue, E.R.: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. I. Distribution and quantitation. *J. Exp. Med.* **133**: 156-167, 1971.
 - 26) Unanue, E.R., Grey, H.M., Rabellino, E.: Immunoglobulins of the surface of lymphocytes. II. The bone marrow as the main source of lymphocytes with detectable surface-bound immunoglobulin. *J. Exp. Med.* **133**: 1188-1198, 1971.
 - 27) Pernis, B., Miller, J.F.A.P., Forni, L., Sprent, J.: Immunoglobulin on activated T cells detected by indirect immunofluorescence. *Cellular Immunol.* **10**: 476-482, 1974.
 - 28) Nowell, P.C.: Phytohemagglutinin: A initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. *Cancer Res.* **20**: 462-468, 1960.
 - 29) Reisfeld, R.A., Börjeson, J., Chessin, L.N., Small, P.A.: Isolation and characterization of a mitogen from poke-weed. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **58**: 2020-2027, 1967.
 - 30) Olson, M.O.J., Liener, I.E.: Some physical and chemical properties of Concanavalin A, the phytohemagglutinin of the jack bean. *Biochem.* **6**: 105-111, 1967.
 - 31) Schiff, R.I., Buckley, R.H., Gilbertsen, R.B., Metzgar, R.S.: Membrane receptors and in vitro responsiveness of lymphocyte in human immunodeficiency. *J. Immunol.* **112**: 376-386, 1974.
 - 32) Smith, J.L., Cowling, D.C., Barker, C.R.: Response of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia to plant mitogens. *Lancet.* **1**: 229-233, 1972.
 - 33) Granger, G.A.: Varied effect of lymphocyte products ranging from destruction of target cells to activation of lymphocytes and macrophages. *Mediators of Cellular Immunity*. p. 325 Academic press, New York, 1969.
 - 34) Bloom, B.R.: In vitro approaches to the mechanism of cell-mediated immune reactions. *Adv. Immunol.* **13**: 101-208, 1971.
 - 35) Plata, F., Gomard, E., Leclerc, J.C., Levy, J.P.: Further evidence for the involvement of thymus-processed lymphocytes in syngeneic tumor cell cytotoxicity. *J. Immunol.* **111**: 667-671, 1973.
 - 36) Leclerc, J.C., Gomard, E., Plata, F., Levy, J.P.: Cell mediated immune reaction against tumor induced by onco RNA viruses. II. Nature of the effector cells in tumor cell cytotoxicity. *Int. J. Cancer* **11**: 426-432, 1973.

- 37) 沢田純一, 大沢利昭: 細胞性免疫のメディエーター。蛋白・核酸・酵素 **19**: 860-874, 1973.
- 38) Pollack, S., Heppner, C., Braun, R.M., Nelson, K.: Specific killing of tumor cells in vitro in the presence of normal lymphoid cells and sera from host immune to the tumor antigens. *Int. J. Cancer*. **9**: 316-323, 1972.
- 39) Pollack, S.: Specific arming of normal lymph-node cells by sera from tumor bearing mice. *Int. J. Cancer*. **11**: 138-142, 1973.
- 40) Hellström, I., Hellström K.E., Warner, G.A.: Increase of lymphocyte-mediated tumor cell destruction by certain patient sera. *Int. J. Cancer* **12**: 348-353, 1973.
- 41) Bashen, C., Ourrie, G.A.: Development of specific cell dependent antibody during growth of a syngeneic rat sarcoma. *Br. J. Cancer* **29**: 189-198, 1974.
- 42) Hellström, I., Hellström, K.E., Bill, A.H., Pierce, G.E., Yang, P.S.: Studies on cellular immunity to human neuro-blastoma cells. *Int. J. Cancer* **9**: 274-283, 1972.
- 43) Sjögren, H.O., Hellström, I., Bansal, S.C., Warner, G.A., Hellström, K.E.: Elution of blocking factors from human tumor, capable of abrogating tumor cell destruction by specifically immune lymphocyte. *Int. J. Cancer* **6**: 172-188, 1970.
- 44) Sjögren, H.O., Hellström, I., Bansal, S.C., Hellström, K.E.: Suggestive evidence that the blocking antibodies of tumor bearing individuals may be antigen-antibody complexes. *Proc. Acad. Sci.* **68**: 1372-1375, 1971.
- 45) Feldman, J.D.: Immunological enhancement —A study of blocking antibodies—. *Adv. Immunol.* **15**: 167-208, 1972.
- 46) Perlmann, P., Holm, G.: Cytotoxic effect of lymphoid cells in vitro. *Adv. Immunol.* **11**: 117-193, 1969.
- 47) Möller, G., Svehag, S.E.: Specificity of lymphocyte-mediated cytotoxicity induced by in vitro antibody-coated target cells. *Cellular Immunol.* **4**: 1-19, 1972.
- 48) Paraskevas, F., Lee S-T., Orr, K.B., Israels, L.G.: A receptor for Fc on mouse B-lymphocytes. *J. Immunol.* **108**: 1319-1327, 1972.
- 49) Lamon, E.W., Wigzell, H., Kleim, E., Anderson, B., Skurzak, H.M.: The lymphocyte response to primary Moloney sarcoma virus tumor in BALB/c mice. Definition of the active subpopulations at different times after infection. *J. Exp. Med.* **137**: 1472-1493, 1973.
- 50) Van Boxel, J.A., Paul, W.E., Green, I., Frank, M.M.: Antibody-dependent lymphoid cell mediated cytotoxicity, role of complement. *J. Immunol.* **112**: 398-403, 1974.
- 51) Forman, J., Britton, S.: Heterogenicity of the effector cells in the cytotoxic reaction against allogenic lymphoma cells. *J. Exp. Med.* **137**: 367-386, 1973.
- 52) 谷内昭, 今井洗三, 阿部弘: 癌患者の免疫能。臨床免疫 **6**: 1005-1013, 1974.
- 53) 下山正徳: 担癌患者の免疫能について。癌と化学療法 **1**: 195-201, 1974.
- 54) Fundenberg, H.H., Wybran, J., Robbins, D.: T-rosette forming cells, cellular immunity and cancer. *N. Engl. J. Med.* **292**: 475-476, 1975.
- 55) Gross, R.L., Latty, A., Williams, E.A., Newberne, P.M.: Abnormal spontaneous rosette formation and rosette inhibition in lung carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **292**: 439-443, 1975.
- 56) Stjernswärd, J., Jondal, M., Vankey, F., Wigzell, H.: Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. *Lancet* **1**: 1352-1356, 1972.
- 57) Eilber, F.R., Morton, D.L.: Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer* **25**: 362-367, 1970.
- 58) Catalona, W.J., Taylor, P.T., Robson, A.S., Chretien, P.B.: A method for dinitrochlorobenzene contact sensitization —A clinicopathological study—. *N. Engl. J. Med.* **286**: 399-402, 1972.
- 59) 北郷修: サルコイドーシスと免疫。臨床免疫 **5**: 159-169, 1973.

- 60) 泉孝英：ヒトの皮内反応. 臨床免疫 **5** : 629-639, 1973.
- 61) Krant, M. J., Manskopf, G., Brandrup, C. S., Madoff, M. A.: Immunologic alternation in broncogenic cancer. *Cancer* **21**: 623-631, 1968.
- 62) 岩森茂, 永田信雄, 石井毅, 浜井雄一郎, 大屋正章, 村上邦康：癌患者に於ける「ツベルクリン」反応推移. 臨床免疫 **1** : 705-714, 1970.
- 63) Hirschhorn, K., Schreiber, R. R., Bach, F. H., Siltzbach, L. E.: In vitro studies of lymphocytes from patient with sarcoidosis and lympho-proliferative diseases. *Lancet* **17**: 842-843, 1964.
- 64) Garrioch, D. B., Good, R. A., Catti, R. A.: Lymphocyte response to P.H.A. in patient with non-lymphoid tumors. *Lancet* **1**: 618, 1970.
- 65) Terasaki, P. I., McClelland, J. D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* **204**: 998-1000, 1964.
- 66) Hellström, I.: A colony inhibition technique for determination of tumor cell destruction by lymphoid cell in vitro. *Int. J. Cancer* **2**: 65-68, 1967.
- 67) 日倉良太, 松山正経, 森隆, 宮島哲也, 内藤説也：Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. 免疫実験操作法（日本免疫学会編）651-660, 1974.
- 68) David, J. R.: Delayed hypersensitivity in vitro, its mediation by cell-free substances formed by cell-antigen interaction. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **56**: 72-77, 1966.
- 69) Takasugi, M., Klein, E.: A microassay for cell mediated immunity. *Transplant.* **9** : 219-227, 1970.
- 70) Clause, J. E.: Migration inhibitory effect of cell-free supernatants from mixed human lymphocyte cultured. *J. Immunol.* **108**: 453-459, 1972.
- 71) 吉田彪：マクロファージ游走阻止現象並びにMIF測定法. 免疫実験操作法（日本免疫学会編）141-146, 1972.

（ 原稿到着：昭和50年6月18日

別刷請求先：榎本雅夫

〒640 和歌山市九番丁9

和歌山県立医科大学応用医学研究所