シゾフィランの所属リンパ節への影響

加納 有二・角田 浩幸・橋本 循一

Effects of Sizofiran on Regional Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Cancer

Yuji Kano, Hiroyuki Kakuta and Junichi Hashimoto
(Teikyo University School of Medicine)

The effects of preoperative Sizofiran (SPG) administration on cellular immunity in regional lymph nodes were studied in patients with head and neck cancer and compared with the effect on circulating lymphocytes in peripheral blood. SPG enhanced immunological activities in the regional lymph nodes, as shown by increased cytotoxic activities of the effector cells and increased helper T lymphocytes and effector cells in the lymph nodes. The tumor-involved lymph nodes treated with SPG contained significantly fewer cytotoxic effector cells with decreased cytotoxic activities and fewer helper T lymphocytes than did uninvolved lymph nodes treated with SPG. The LAK cells derived from the regional lymph node, especially from the tumor-uninvolved nodes which were previously treated with SPG were thought to have higher cytotoxic activities than those not treated with SPG.

Key words: Sizofiran (SPG), cellular immunity, head and neck cancer, regional lymph node

はじめに

癌患者の所属リンパ節の免疫能について、著者らは所属リンパ節に抗腫瘍免疫能が存在し、その免疫能が末梢血の免疫能とは異なることを報告した¹⁾²⁾。また、所属リンパ節の腫瘍浸潤の有無によって抗腫瘍免疫能の差異が生じていることが報告されている^{3)~5)}。

近年、生物反応修飾物質 (BRM, biological response modifier) の一つであるシゾフィラン (SPG, Sizofiran) を用いた免疫療法が行なわれている⁶⁾⁷⁾ が、SPG が頭頸部癌所属リンパ節の免疫能に及ぼす影響については、十分には解明されていない。

そこで、SPG を頸部郭清術前に投与して、SPG が頭頸部癌所属リンパ節の細胞性免疫能に及ぼす影響について、著者らが報告した頭頸部癌所属リンパ節の細胞性免疫能の検討結果¹⁾ を対照にして検討した。所属リンパ節の細胞性免疫能の検討に当たっては、摘出した所属リンパ節を転移のないものと転移の認められるものに分け、リンパ節内のリンパ球の機能分類を行ない、その機能分類上の特徴を明確にするために、末梢血の細胞性免疫能と比較して検討した。

方 法

対象は、1988年5月より1992年10月までに帝京大学附属病院耳鼻咽喉科で頸部郭清術を施行

した, 臨床 上, 所 属 リンパ 節 転 移 を 認 め る stage III また は 遠 隔 転 移 の な い stage IV の 頭 頸 部 癌 症 例 30 例 と し た. そ の う ち, シ ズ フ ィ ラ ン (SPG) の 投 与 を 行 な っ た 症 例, す な わ ち SPG 群 症 例 が, 20 例 で あ る. 著 者 ら が す で に 報 告 し た¹⁾ SPG の 投 与 を 行 な わ な っ た 対 照 群 症 例 が, 10 例 で あ る. 2 群 の 内 訳 は 表 1 に 示 し た.

SPG 投 与 は, 手 術 前 5 日 と 2 日 に 20 mg を 筋 注 し た.

頸 部 郭 清 術 中 に 採 取 し た 2 個 以 上 の 所 属 リンパ 節 を 半 切 し て, 半 切 し た 一 方 を 病 理 組 織 検 査 に 提 出 し, 残 り の 1/2 か ら リンパ 節 リンパ 球 の 細胞 性 免 疫 能 を 測 定 し た. ま た, 手 術 直 前 に 採 取 し た 末 梢 血 の リンパ 球 の 細胞 性 免 疫 能 も 測 定 し た.

細胞 性 免 疫 能 の 検 討 に あ た っ て は, 採 取 し た 所 属 リンパ 節 の 病 理 組 織 検 査 結 果 よ り, リンパ 節 転 移 の な い 群 と リンパ 節 転 移 を 明 ら か に 認 め た 群 に 分 け て 検 討 し た. 著 者 ら が 報 告 し た 対 照 群 で は す べ て リンパ 節 転 移 は 認 め ら れ な っ た が, 本 研 究 の SPG を 投 与 し た 群 で は 同 一 症 例 に お い て も, リンパ 節 内 に 癌 転 移 の な い 群 (転 移 無 群 : 20 例) と リンパ 節 内 に 癌 転 移 を 明 ら か に 認 め た 群 (転 移 有 群 : 11 例) に 分 け て, リンパ 節 リンパ 球 の 細胞 性 免 疫 能 を 検 討 し た (表 1).

測 定 し た 細胞 性 免 疫 能 と し て, 1) CD3, CD 4, CD8, CD4/8 (表 2), 2) 2 種 類 の モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 を 用 い た 二 重 染 色 で あ る two-color 解 析 に よ る CD57・CD16 お よ び CD11b・CD8 の 測 定 (表 2), 3) リンパ 球 の 免 疫 活 性 と し て, NK (natural killer) 活 性 お よ び LAK (lymphokine activated killer) 活 性 の 測 定 を 施 行 し た.

各 機 能 リンパ 球 数 は, 末 梢 血 に お い て は リンパ 球 数 と 陽 性 細胞 率 を か け て 算 出 し た (/mm³). リンパ 節 の 各 機 能 リンパ 球 数 は, フ ロ ー サ イ ト メ ト リ ー の タ ー ゲ ッ ト 細胞 数 に 各 陽 性 率 を か け て 算 出 し た.

リンパ 球 の 表 面 抗 原 の 解 析 は, モ ノ ク ロ ー ナ

ル 抗 体 を 用 い た フ ロ ー サ イ ト メ ト リ ー を 用 い て 測 定 し た (FACScan, Becton-Dickinson).

用 い た モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 は, single-color で は CD3 (Leu4, fluorescein ; FITC, Becton-Dickinson), CD4 (Leu3a, FITC, Becton-Dickinson), CD8 (Leu2a, FITC, Becton-Dickinson) で, two-color で は CD57 (Leu7, FITC, Becton-Dickinson), CD16 (Leu11c, phycoerythrin ; PE, Becton-Dickinson), CD11b (Mo1, FITC, Coulter), CD8 (Leu2a, PE, Becton-Dickinson) で あ る.

測 定 方 法 と し て, single-color 分 析 で は, ヘ パ リ ン 加 末 梢 血 に モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 を 添 加 (室 温, 15 分) し た の ち 溶 血 (赤 血 球 溶 血 試 薬 2 ml, 15 分) さ せ て, こ れ に PBS を 加 え て 遠 心

表 1 頭 頸 部 癌 対 象 症 例 と そ の 臨 床 病 期

	対 照 群		SPG 群	
	Stage III	Stage IV	Stage III	Stage IV
喉 頭	2 例	1 例	2 例*	3 例**
上 咽 頭	0 例	0 例	1 例	1 例*
中 咽 頭	1 例	1 例	2 例*	0 例
下 咽 頭	1 例	1 例	2 例*	3 例**
口 腔	2 例	1 例	2 例*	3 例**
鼻・副鼻腔	0 例	0 例	0 例	1 例

(* 印 は, 転 移 を 認 め た 症 例)

表 2 リンパ 球 の サ ブ セ ッ ト と 代 表 す る 機 能

モノ ク ロ ー ナ ル 抗 体 と の 反 応 性	機 能
(single-color 解 析)	
CD3+	成 熟 T 細胞
CD4+	ヘルパー/インデューサー T 細胞
CD8+	サ プ レ ッ サ ー/サイ ト ト キ シ ッ ク T 細胞
CD4/8	CD4/CD8 比
(two-color 解 析)	
CD11b+CD8+	サ プ レ ッ サ ー T 細胞
CD11b-CD8+	サイ ト ト キ シ ッ ク T 細胞
CD57+CD16-	NK+ (NK 活 性 弱 い) 細胞
CD57+CD16+	NK++ (NK 活 性 中 程 度) 細胞
CD57-CD16+	NK+++ (NK 活 性 強 度) 細胞

洗浄し(1000 rpm, 5分), 上清の吸引除去後に1%ホルマリン加PBSに再浮遊させてフローサイトメーター(flow cytometer)にて測定した。

two-color 分析では, single-color 分析と同様な測定方法を用いたが, ヘパリン加末梢血にモノクローナル抗体を添加するときに, FITC (fluorescein) 標識抗体と PE (phycoerythrin) 標識抗体の両方を同時に添加して測定した。

NK (natural killer) 細胞の細胞障害活性(NK 活性)は, 比重遠心分離した単核球を生理食塩水と RPMI-1640 で洗浄したものをエフェクター細胞とし, ^{51}Cr でラベル(37°C, 1時間)した K-562 をターゲット細胞として, triplicate 上でエフェクター細胞とターゲット細胞の比(エフェクター:ターゲット)を20:1にしたときの反応時間4時間の ^{51}Cr 遊離法(γ -カウンター, Pharmacia Ltd.)で求めた(%細胞障害活性={検体遊離(cpm)-自然遊離(cpm)/最大遊離(cpm)-自然遊離(cpm)} $\times 100$)。

同様に LAK (lymphokine activated killer) 細胞の細胞障害活性(LAK 活性)は, 比重遠心分離した単核球をエフェクター細胞とし, ^{51}Cr でラベル(37°C, 1時間)した Daudi 細胞をターゲット細胞として, エフェクター細胞とターゲット細胞の比(エフェクター:ターゲット)を20:1にしたときの反応時間4時間の ^{51}Cr 遊離法で求めた。LAK (IL-2(-)) 活性は, 分離した単核球をエフェクター細胞として直接に細胞障害活性を測定したもので, LAK (IL-2(+)) 活性は, 分離した単核球に rIL-2 (recombinant interleukin 2, 単核球 $2 \times 10^6/\text{ml}$ あたり 100 U/ml の rIL-2, S-6820, シオノギ)を添加して培養器中(37°C, 5%CO₂)で3日間培養して LAK 細胞に誘導後, これをエフェクター細胞として細胞障害活性を測定したものである。

各細胞性免疫能の測定結果の統計的検定は, t-検定を用いた。

結 果

末梢血とリンパ節において, CD4⁺ 細胞数(ヘルパー/インデューサー T 細胞数)を図1に,

CD4/CD8 の比を図2に, CD11b⁺ CD8⁺ 細胞数(サプレッサー T 細胞数)を図3に, CD11b⁻ CD8⁺ 細胞数(細胞障害性 T 細胞数)を図4に, CD57⁺ CD16⁺ 細胞数で表される中程度の NK

図1 末梢血とリンパ節における CD4⁺ 細胞数(ヘルパー/インデューサー T 細胞数)。

(平均値+S.E.). 有意差(p<0.05); *: 末梢血対リンパ節, #: リンパ節における対照群対 SPG.

縦軸のリンパ球数は, 末梢血においてはリンパ球数と陽性細胞率をかけて算出したもの(/mm³)で, リンパ節においてはターゲット細胞数に陽性細胞率をかけて算出したものである(以下, 図3~5の縦軸のリンパ球数も同様の表示である)。

図2 末梢血とリンパ節における CD4/CD8 比。

(平均値+S.E.). 有意差(p<0.05); *: 末梢血対リンパ節。

活性をもったNK細胞数を図5に, それぞれ示した. また, 末梢血およびリンパ節において, エフェクターとターゲットの比が, 20対1のときのNK活性を図6に, 採取した単核球にIL-

2を添加しないで直接にLAK活性を測定した結果を図7に, 採取した単核球にIL-2を添加してLAK細胞に誘導後の細胞障害活性を測定した結果を図8に, それぞれ示した.

図3 末梢血とリンパ節におけるCD11b⁺CD8⁺細胞数(サプレッサーT細胞数).

(平均値+S.E.). 有意差 ($p < 0.05$); *: 末梢血におけるSPGを投与した群(SPG群)対リンパ節におけるSPG群のうちリンパ節内に癌転移を認めた群(転移有群).

図5 末梢血とリンパ節におけるCD57⁺CD16⁺細胞数(中程度のNK活性をもったNK細胞数).

(平均値+S.E.). 有意差 ($p < 0.05$); *: 末梢血対リンパ節.

図4 末梢血とリンパ節におけるCD11b⁻CD8⁺細胞数(細胞障害性T細胞数).

(平均値+S.E.). 有意差 ($p < 0.05$); *: 末梢血におけるSPGを投与した群(SPG群)対リンパ節におけるSPG群のうちリンパ節内に癌転移を認めた群(転移有群), #: リンパ節におけるSPG群のうちリンパ節内に癌転移のない群(転移無群)対癌転移を認めた群(転移有群).

図6 末梢血とリンパ節におけるNK (natural killer) 活性(エフェクター: ターゲット = 20: 1).

(平均値+S.E.). 有意差 ($p < 0.05$); *: 末梢血対リンパ節, #: リンパ節における対照群対SPG群のうちリンパ節内に癌転移のない群(転移無群), およびSPG群のうちリンパ節内に癌転移のない群(転移無群)対癌転移を認めた群(転移有群), \$: 末梢血における対照群対SPG群.

末梢血とリンパ節の細胞性免疫能を検討した結果、

1) 末梢血において、シゾフィラン (SPG) を投与した群と SPG を投与しなかった対照群

図7 末梢血とリンパ節における LAK (IL-2 (-)) 活性 (lymphokine activated killer 活性).

(平均値+S.E.). 有意差 ($p < 0.05$); *: 末梢血対リンパ節.

図8 末梢血とリンパ節における LAK (IL-2 (+)) 活性 (lymphokine activated killer 活性).

(平均値+S.E.). 有意差 ($p < 0.05$); *: 末梢血における対照群対リンパ節における対照群, および末梢血における SPG を投与した群 (SPG 群) 対リンパ節における SPG 群のうちリンパ節内に転移を認めた群 (転移有群), #: リンパ節における対照群対 SPG 群 (転移無群と転移有群), および SPG 群のうちリンパ節内に癌転移のない群 (転移無群) 対癌転移を認めた群 (転移有群).

を比較すると、SPG を投与した群では NK 活性が高値 (図6) を示した (t -検定, $p < 0.05$).

2) 所属リンパ節では、SPG の術前投与を行なったか行なわなかったかにかかわらず、末梢血に比べて、 $CD57^+CD16^+$ 細胞数の低値 (図5) と NK 活性 (図6) および LAK 活性の低値 (図7, 8) と $CD4^+$ 細胞数の増多 (図1) および $CD4/8$ 比の高値 (図2) が認められた (t -検定, $p < 0.05$). さらに、SPG を術前投与した群のうちリンパ節内に癌転移を認める所属リンパ節においては、末梢血に比べて、 $CD11b^+CD8^+$ 細胞数 (図3) と $CD11b^-CD8^+$ 細胞数 (図4) も低値を示した (t -検定, $p < 0.05$).

3) SPG を術前投与した群のうち癌転移を認めない所属リンパ節においては、末梢血と比較して、IL-2 を添加しないで直接に測定した LAK 活性は低値 (図7) を示した (t -検定, $p < 0.05$). しかし、採取した単核球に IL-2 を添加して LAK 細胞へ誘導後に測定した細胞障害活性は、末梢血と同程度の高値 (図8) を示した.

4) 所属リンパ節において、SPG を投与した群と SPG を投与しなかった対照群を比較すると、

ア) SPG を投与した群では、リンパ節内の癌転移の有無にかかわらず、対照群に比べて、IL-2 を添加して LAK 細胞へ誘導後に測定した細胞障害活性が高値 (図8) を示した (t -検定, $p < 0.05$).

イ) SPG を術前投与した群のうち癌転移を認めない所属リンパ節においては、対照群に比べて、IL-2 を添加して LAK 細胞へ誘導後に測定した細胞障害活性が高値を示した (図8) ことに加えて、さらに $CD4^+$ 細胞数の増多 (図1) と NK 活性の高値 (図6) が認められた (t -検定, $p < 0.05$).

5) SPG を術前投与した所属リンパ節において、リンパ節内の癌転移の有無で比較すると、癌転移を認める群では、癌転移を認めない群に比べて、 $CD4^+$ 細胞数の減少 (図1), $CD11b^-CD8^+$ 細胞数の減少 (図4), NK 活性の低値

(図6)およびIL-2を添加してLAK細胞へ誘導後に測定した細胞障害活性の低値(図8)が認められた(t-検定, $p<0.05$)。

所属リンパ節の免疫能は末梢血と異なっており, 所属リンパ節では, NK細胞などの抗腫瘍性のエフェクター系細胞は乏しく, その細胞障害活性も低値で, CD4⁺細胞を中心としたヘルパー細胞群が豊富であると考えられた。

シゾフィラン(SPG)投与が頭頸部癌患者の所属リンパ節の細胞性免疫能に与える影響を検討した結果, SPGは頭頸部癌の所属リンパ節にたいして, LAK細胞などの抗腫瘍性のエフェクター系細胞の細胞障害活性を増強させるとともに, リンパ節に豊富にあるヘルパー細胞(CD4⁺細胞)数も増加させて, 抗腫瘍性の細胞性免疫能の賦活効果があることが示された。

また, SPG投与後の所属リンパ節の抗腫瘍性の細胞性免疫能は, 所属リンパ節における癌転移の有無により異なり, 病理標本で明らかに癌転移を認めるリンパ節では, 癌転移を認めないリンパ節に比べて減弱していることが示された。

癌所属リンパ節リンパ球を用いてLAK細胞を誘導する場合に, ことに癌転移を認めない所属リンパ節においては, LAK調製以前にあらかじめSPGを投与することにより, SPGの投与をしない場合に比べて, より細胞障害活性の高いLAK細胞が誘導できた。

考 察

シゾフィラン(SPG)は, 宿主の免疫応答を介する間接的な抗腫瘍作用を示す⁸⁾ことが知られている。

1. シゾフィラン(SPG)が癌所属リンパ節に及ぼす影響。

SPGの投与が, 癌所属リンパ節に及ぼす影響については, 婦人科癌を対象にして清水ら⁹⁾¹⁰⁾が報告しているが, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域では, 現在まで報告がない。

清水ら⁹⁾¹⁰⁾は, SPGが所属リンパ節に及ぼす影響はリンパ節内の癌転移の程度により異なり,

リンパ濾胞を破壊していない転移リンパ節においてはSPGの投与により, SPGの投与を行なわず癌転移を認めないリンパ節同様にNK活性は低値のままであるが, LAK活性とIL-2産生能は高値を示し, Leu 3a陽性(Th)細胞, IL-2 receptor(IL-2R)陽性細胞, HLA-DR陽性細胞が著増したと報告している。本研究において癌転移を認めた所属リンパ節では, SPGの投与により, NK活性は低値のままであったが誘導後のLAK活性は高値を示し, 清水らの報告⁹⁾¹⁰⁾とよく一致していた。

SPG投与が頭頸部癌患者の所属リンパ節の細胞性免疫能に与える影響を検討した結果, SPGは頭頸部癌の所属リンパ節にたいして, LAK細胞などの抗腫瘍性のエフェクター系細胞の細胞障害活性を増強させるとともに, リンパ節に豊富にあるヘルパー細胞(CD4⁺細胞)数も増加させて, 抗腫瘍性の細胞性免疫能と免疫監視機構の賦活効果があることが示された。そこで, 頭頸部癌患者にSPGの全身投与を行なうことにより, 所属リンパ節において抗腫瘍効果か, あるいは少なくとも癌転移の抑制効果が得られると考えられた。

2. 所属リンパ節内の癌転移の有無による細胞性免疫能の相異。

本研究のSPGを投与した所属リンパ節の細胞性免疫能は, 所属リンパ節の癌転移の有無により差を認めた。差を認めた測定項目は, CD4⁺細胞数, CD11b-CD8⁺細胞数, NK活性, 誘導後のLAK活性であり, とともに転移を認めた群で低下しており, SPG投与後の所属リンパ節の細胞性免疫能は, 転移を認めた群では転移を認めなかった群に比べ減弱していた。

癌浸潤を認めるリンパ節の抗腫瘍性の免疫能は, 癌転移を認めないリンパ節の免疫能に比べ低下しているとの報告がなされている^{3)~5)}。リンパ節への癌浸潤によりすでに抗腫瘍性の免疫能が低下しているために, SPGを投与してえられる抗腫瘍性免疫能の賦活効果が, 転移を認めないリンパ節におけるSPGによる免疫能の

賦活効果ほどには十分に得られなかったものと考えられた。SPGを投与してえられる癌転移を認める所属リンパ節の抗腫瘍性免疫能の賦活効果をより明確にするには、癌転移を認める所属リンパ節の細胞性免疫能を対照にして、SPGを投与した場合の癌転移を認めるリンパ節の細胞性免疫能と比較して検討することが必要と思われた。

3. 所属リンパ節リンパ球を用いての抗腫瘍活性の誘導について。

本研究のリンパ節リンパ球にIL-2(interleukin 2)を添加して、LAK(lymphokine activated killer)細胞誘導後に測定した細胞障害活性は、SPGを投与した群において、リンパ節内の癌転移の有無にかかわらず、SPGの投与を行なわなかった転移を認めないリンパ節の分析結果である対照群に比べて、有意な高値を示した。とくにSPGを投与した群のうち転移のないリンパ節リンパ球にIL-2を添加してLAK細胞誘導後に測定した細胞障害活性は、SPGの投与を行っていない対照群の末梢血のIL-2で誘導した後のLAK活性と同程度の高値であった。LAK細胞の調製以前にあらかじめ生体にSPGを投与することにより、SPGを投与しない場合に比べて、より細胞障害活性の高いLAK細胞が誘導できると考えられた。

SPGを投与するとIL-2で誘導したLAK活性が、SPGの投与を行なわない場合よりも有意な高値を示した理由として、SPGによるマクロファージの活性化とそれとともにIL-1などのリンフォカイン分泌促進によって、もともと所属リンパ節に豊富なヘルパー細胞が増加ならびに機能増強し、IL-2産生能と応答性の亢進とともに各種のリンフォカイン(IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ など)の産生を増強し、さらに各種のリンフォカインが抗腫瘍性のエフェクター前駆細胞に働きかけ、IL-2応答能の亢進とSPGの抗腫瘍効果を担ったLAK前駆細胞が誘導されるものと考えられた。

リンパ節リンパ球由来のLAK細胞を臨床応

用する場合には、IL-2による活性化で高い細胞障害活性が誘導されたとの、Snydermanら⁴⁾や興田⁵⁾やRivoltiniら¹¹⁾の報告もあり、LAKの調製に用いるリンパ節の反応形態や腫瘍浸潤の有無やその程度が重要なポイントであるとともに、抗CD3抗体刺激の併用のみならず¹²⁾、LAK調製以前にあらかじめ行なう担癌生体へのSPGの投与¹³⁾¹⁴⁾やそれと併用した腫瘍抗原感作(in vivo)¹⁵⁾が、高い細胞障害活性をもつLAK細胞を誘導するには有効な手段と考えられる。SPGのみではなく、その他のBRMも養子免疫療法への積極的な併用投与が試みられている。

まとめ

シゾフィラン(SPG)投与が頭頸部癌患者の所属リンパ節の細胞性免疫能に与える影響を検討した結果、SPGは頭頸部癌の所属リンパ節にたいして、LAK細胞などの抗腫瘍性のエフェクター系細胞の細胞障害活性を増強させるとともに、リンパ節に豊富にあるヘルパー細胞数も増加させて、抗腫瘍性の細胞性免疫能の賦活効果があることが示された。

また、SPG投与後の所属リンパ節の抗腫瘍性の細胞性免疫能は、所属リンパ節における癌転移の有無により異なり、病理標本で明らかに癌転移を認めるリンパ節では、癌転移を認めないリンパ節に比べて減弱していることが示された。

癌所属リンパ節リンパ球を用いてLAK細胞を誘導する場合に、ことに癌転移を認めない所属リンパ節においては、LAK調製以前にあらかじめSPGを投与することにより、SPGの投与をしない場合に比べて、より細胞障害活性の高いLAK細胞が誘導できた。

稿を終えるにあたり、研究に協力していただいた科研製薬株式会社に感謝する。本論文の要旨は、第31回日本癌治療学会総会にて発表した。

引用文献

- 1) 加納有二, 角田浩幸, 橋本循一: 頭頸部癌所属リンパ節の細胞性免疫能の検討. 耳鼻臨床 86 : 1653~1659, 1993.
- 2) 加納有二, 角田浩幸, 橋本循一: 術前シゾフィラン (SPG) 投与の所属リンパ節の細胞性免疫能に及ぼす影響 —頭頸部癌患者における検討—. BIOTHERAPY 7 : 955~963, 1993.
- 3) Michel RA, Kessler DJ, Taylor JMG, et al : Natural killer cell cytotoxicity in the peripheral blood, cervical lymph nodes, and tumor of head and neck cancer patients. Cancer Res 48 : 5017~5022, 1988.
- 4) Snyderman CH, Heo DS, Johnson JT, et al : Functional and phenotypic analysis of lymphocytes in head and neck cancer. Arch Otolaryng 117 : 899~905, 1991.
- 5) 興田順一: 頭頸部悪性腫瘍患者所属リンパ節リンパ球の抗腫瘍活性に関する研究. 日耳鼻 95 : 748~758, 1992.
- 6) 加納有二, 角田浩幸, 千葉恭久, 他: 放射線療法症例に対するシゾフィラン (SPG) の免疫学的効果 —頭頸部癌Ⅲ期, IV期を対照とした検討—. BIOTHERAPY 7 : 185~190, 1993.
- 7) 橋本循一, 角田浩幸, 千葉恭久, 他: マウス腹腔内移植 EL-4 lymphoma に対するインターロイキン 2 とシゾフィランの併用効果. BIOTHERAPY 4 : 1876~1884, 1990.
- 8) 野田起一郎, 井上芳樹, 老木正彰: Sizofiran (SPG) の子宮頸癌に対する臨床効果. BIOTHERAPY 4 : 1379~1389, 1990.
- 9) Shimizu Y, Chen JT, Hirai Y, et al : Augmentation of immune responses of pelvic lymph node lymphocytes in cervical cancer patients by sizofiran. Acta Obst Gynec Jpn 41 : 2013~2014, 1989.
- 10) 清水敬生, 陳 瑞東, 荷見勝彦, 他: 婦人科癌に対する Sizofiran (SPG) の効果 —免疫増強法について—. BIOTHERAPY 4 : 1390~1399, 1990.
- 11) Rivoltini L, Bambacorti-Passerini C, Squadrelli-Saraceno M, et al : In vivo interleukin 2-induced activation of lymphokine activated killer cells and tumor cytotoxic T-cells in cervical lymph nodes of patients with head and neck tumors. Cancer Res 50 : 5551~5557, 1990.
- 12) Yoshizawa H, Chang AE and Shu S : Specific adoptive immunotherapy mediated by tumor-draining lymph node sequentially activated with anti-CD3 and IL-2. J Immunol 147 : 729~737, 1991.
- 13) 橋本循一, 角田浩幸, 加納有二: シゾフィランによる養子免疫療法の抗腫瘍効果増強作用 —EL-4 lymphoma 腹腔内移植マウスにおける検討—. BIOTHERAPY 6 : 962~968, 1992.
- 14) 橋本循一, 角田浩幸, 加納有二: シゾフィランによる LAK 細胞の細胞障害活性の増強効果について —in vitro での検討—. BIOTHERAPY 7 : 1257~1262, 1993.
- 15) 橋本循一, 角田浩幸, 加納有二: EL-4 lymphoma 腫瘍抗原感作 (in vivo) と sizofiran (SPG) 前処置による養子免疫療法の抗腫瘍効果増強について. BIOTHERAPY 7 : 641~648, 1993.

(原稿受付: 平成5年8月5日

原稿採択: 平成5年9月2日

別刷請求先: 加納有二

〒173 東京都板橋区加賀2-11-1

帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室)