頭頸部悪性腫瘍患者の免疫学的パラメーターの検討

與田 順一・齊藤 匡人・川口 隆明
新井 宏紀・田端 敏秀

Clinical Evaluation of Immunological Parameters in Patients with Malignant Tumors of Head and Neck

Junichi Yoda, Tadahito Saito, Takaaki Kawaguchi,
Hiroki Arai and Toshihide Tabata
(Wakayama Medical College)

Since 1980, a new approach of adoptive immunotherapy has developed. It has become more necessary to evaluate the immunological conditions in tumor-bearing hosts for treatment. Recent studies of cytokines and effector cells have clarified the tumor-host immune reaction.

The present paper reviews the immunological parameters to understand the immunological conditions and prognosis of the patients with malignant tumors of head and neck.

Key words: immunological parameter, malignant tumor, head and neck

はじめに

免疫学の進歩にともない、種々の疾患の解明、治療に免疫学が取り入れられている。とくに、1980年代になって、癌治療においては養子免疫療法 (adoptive immunotherapy) の開発、導入がなされつつある。異物から生体を守ることが正常個体ではごく自然に行なわれているわけであるが、癌細胞は、この免疫学的監視機構 (immunological surveillance) をすり抜けて発育する。そこには、癌細胞を非自己と認識するか否かという問題と宿主の免疫能が正常に作動しているかという問題がある。宿主の免疫能を知ることは、癌の治療においてのみならず、予防、早期発見、再発について多くの情報を提供してくれる。ここでは、頭頸部悪性腫瘍患者

の免疫学的パラメーターについて、当教室の成績をもとに in vivo, in vitro にわけて検討を加える。

I. in vivo

遅延型皮膚反応が広く利用されている。PPD, candida 抗原皮内反応, DNCB (2, 4-dinitrochlorobenzene) 貼布試験などがある。遠隔転移群で PPD 皮内反応の陰性化が多く認められ (榎本¹⁾ 1975), PPD 皮内反応, DNCB 反応とも T 細胞数と平行する (榎本¹⁾ 1975, 松井²⁾ 1976)。一般に PPD の方が陽性率が低く (70~80%) (元谷³⁾ 1964, 村中⁴⁾ 1969), BCG 接種時期や注射部位の影響を受けやすい。一方, DNCB 反応は、陽性率は高い (91~97%) (Young⁵⁾ 1972, Catalona⁶⁾ 1972) が、反応をみる

までに感作後2週間の期間を必要とし、また、過敏性皮膚炎を引き起こすという欠点がある。PPD, DNCBとも陽性率にばらつきがあるが、非特異的免疫能を知るうえで簡便な検査として有用である。

II. in vitro

腫瘍免疫の主役であるリンパ球の数、形態、機能などをin vitroで分析する種々の方法が開発され、これによって担癌生体の免疫能を知ることが可能となった。T細胞ならびにその亜系細胞の同定と機能について以下に述べる。

1. ロゼット形成法 (RFC)

ヒトT細胞にはヒツジ赤血球に対するレセプターが存在することから、T細胞にヒツジ赤血球を加えると、ある一定条件下で、T細胞の周囲にヒツジ赤血球が結合しロゼットを形成する反応を利用したものである。

1) E-RFC

ヒツジ赤血球を結合するリンパ球で、正常ヒト末梢血リンパ球の75~85%がE-RFCを形成する。担癌生体では、全般的に低下(37.3~67.4%) (田端⁷⁾ 1977)の傾向を示す。T細胞数の把握には簡便で有用な測定法である。また、リンパ球を37°Cで60分の前培養後、赤血球浮遊液を加え混和、室温で遠心後すぐロゼットの測定を行なうものがearly E-RFCと呼ばれる方法であり、T細胞の一部(T_γ 細胞は含まない⁸⁾)がロゼットを形成する。末梢血リンパ球の10~30%が陽性を示す(新保⁹⁾ 1988)。担癌患者では、ロゼット形成率の低下を示し、病態をよく反映する(新保⁹⁾ 1988, Wahlin¹⁰⁾ 1983, 田端¹¹⁾ 1986)。

2) EA-RFC

IgG抗体のFc部に対するレセプターを検出する方法がEAロゼットである。IgGを結合させた赤血球を用いてロゼット形成をみる。IgG抗体を用いた場合にロゼットを形成するのは、 T_γ 細胞といい、その他、IgM, IgA, IgEおよびIgD抗体のFc部に対するレセプターを持つものがありそれぞれ T_μ , T_α , T_ϵ , T_δ と呼ばれ

る(Kiyono¹²⁾ 1985, Fridman¹³⁾ 1981, Morreta¹⁴⁾ 1977)。 T_γ 細胞は末梢血T細胞中の5~20%をしめ、サブレッサーやキラー細胞としての活性を持つ。また、T細胞中の60~70%は T_μ 細胞でヘルパーT細胞としての活性を示す。 T_γ 細胞は癌疾患で増加し、腫瘍の摘出とともに低下する(新保¹⁵⁾ 1978)。

3) EAC-RFC

活性化された補体系成分に対するレセプター(C3レセプター; CR1, CR2, CR3)が、赤血球、好中球、単球、マクロファージ、B細胞、一部のT細胞、腎糸球体上皮細胞に存在する。末梢血リンパ球中の割合はCR1:CR2:CR3=6:1:3になるといわれ¹⁰⁾、K細胞の40~50%がCR3陽性で、残りがCR1とCR2陽性細胞である(Wahlin¹⁰⁾ 1983)。EAC-RFCの上昇が担癌患者でみられる(榎本¹⁾ 1976, 田端⁷⁾ 1977, 田端¹¹⁾ 1986)。

2. リンパ球サブセット

各種のモノクローナル抗体を利用し、酵素抗体法や蛍光抗体法により、リンパ球の膜抗原を同定できるようになった。また、flow cytometryの出現により、リンパ球サブセットの定量化、およびtwo color analysisによってより詳細なサブセットの解析が可能となった。

1) T細胞B細胞比

担癌患者では、正常人に比べT細胞が少なく、B細胞が多い傾向が認められる。また、clinical stageとT, B細胞の関係については、転移なし群、頸部転移群、遠隔臓器転移群の順にT細胞は減少する。治療によるT, B細胞の変動については、抗癌剤および放射線治療直後にはT細胞の減少が認められたが、腫瘍の消失すなわち担癌生体が、なんらかの治療によって悪性腫瘍から解放された状態では、T細胞は治療前の値に回復する傾向がみられた。予後については、retrospectiveな調査では、生存例のT細胞が死亡例のT細胞よりも初診時すでに高く、B細胞では逆の関係が認められた(榎本¹⁾ 1976)。

2) 末梢血Tリンパ球サブセット

CD4 陽性細胞 (suppressor/cytotoxic T cell) と CD8 陽性細胞 (helper/inducer T cell) の比 CD4/CD8 比は、一般に病態と相関する (武田¹⁶⁾ 1985) といわれているが、CD8 陽性細胞には、CD8+CD15+ の suppressor T cell と CD8+CD15- の cytotoxic T cell が含まれているためより厳密なサブタイプの比の検討が待たれる。

panNK 細胞の測定には、CD16, Leu19, Leu7 が用いられる。NK 細胞は主に CD3+CD16-Leu19+ 細胞と CD3-CD16+Leu19+ 細胞にわかれ (Lanier¹⁷⁾ 1986), 末梢血リンパ球中のそれぞれ5%, 10%を占め、高い NK 活性を示す。頭頸部悪性腫瘍患者で NK 細胞数の増加を示した報告 (武田¹⁶⁾ 1985) もあるが、一致をみていない (Wolf¹⁸⁾ 1987)。

活性化T細胞の検索には、HLA-DR 抗原、トランスフェリンレセプター、IL-2 レセプター (CD25) が用いられる。

3) 腫瘍内浸潤リンパ球サブセット

腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL) の phenotype は、報告によって異なるが (Topalian¹⁹⁾ 1987, Ito²⁰⁾ 1986, Kurnic²¹⁾ 1986, Zeromski²²⁾ 1988), CD8 陽性細胞が ~70%, CD4 陽性細胞が20~50%, Leu7 陽性細胞が ~20%, B細胞が ~30%を示すが、IL-2 レセプター陽性細胞は10%以下である (Topalian¹⁹⁾ 1987, 原潤²³⁾ 1984)。

3. 幼若化反応

mitogen (分裂促進因子) を添加し培養することによってリンパ球の幼若化反応をみる。mitogen には、T細胞のみを特異的に芽球化させる T細胞 mitogen と B細胞にのみ特異的な B細胞 mitogen がある。PWM は T, B 両細胞を芽球化させる。

ConA や PWM による刺激で CD8 陽性細胞の増加、CD4/8 比の低下がみられるのに対し、PHA による刺激では CD4 陽性細胞の増加、CD4/8 比の上昇が起こる (Williams²⁴⁾ 1982)。ConA/PHA 比がリンパ球反応の評価に有用と

され (沖²⁵⁾ 1984, Stout²⁶⁾ 1975), 健常人では PHA 反応の方が ConA 反応より高い値をとるため、ConA/PHA 比は1以下となるが、癌患者では1以上となることが多い (新保²⁷⁾ 1988)。

4. 細胞障害性

細胞障害性細胞には、Tc 細胞 (cytotoxic T cell), NK (natural killer) 細胞, K細胞, LAK (lymphokine activated killer) 細胞, マクロファージ, 好中球などがある。そのなかで、NK 細胞は感作を必要とせず、生体における第一次の細胞障害性を有する細胞で、癌に対する防御機構において重要な役割を担うものと考えられる。以下、NK 活性について述べる。

NK (natural killer) 細胞は、非担癌生体のリンパ球が、ある種の腫瘍細胞に対し細胞障害性をもつことから (Kiessling²⁸⁾ 1975, Herberman²⁹⁾ 1975, Sendo³⁰⁾ 1975, Zarling³¹⁾ 1975), 発見者の一人である Kiessling²⁸⁾ (1975) によって命名された。in vivo における抗腫瘍性に関しても、ヌードマウス (胸腺欠損) の癌発生率が正常マウスと差異のないこと (Herberman³²⁾ 1978, Hersey³³⁾ 1979) などが報告され、NK 細胞は、癌に対する生体の第一次防御機構において重要な役割を担うものと考えられる。

ヒト NK 細胞は、non T, non B, non phagocytic, non adherent cell で、かつ IgG に対する Fc-receptor (Fc-R) をもつリンパ球様細胞であるとされている (West³⁴⁾ 1977, Herberman³⁵⁾ 1975)。さらに、T細胞のマーカーであるヒツジ赤血球に対して低親和性レセプターをもち (West³⁴⁾ 1977, West³⁶⁾ 1978), 補体レセプターに関しては陰性とする報告が多い (Herberman³²⁾ 1978)。また、ADCC (antibody-dependant cellular cytotoxicity) の effector 細胞である K細胞とは、IgG-FcR 陽性であること、競合試験で相互に活性を防止し得ること (Koide³⁷⁾ 1978) などにより、ほぼ同一か、少なくとも重複する細胞集団であると考えられている。

未治療の頭頸部悪性腫瘍47例、悪性リンパ腫7例、悪性黒色腫3例、悪性間葉腫、乳癌頸部

転移各1例, 計59例を対象とし, 対照群として良性腫瘍8例, 健常人18例を選んで測定したNK活性について当教室での成績を述べる. effector細胞は末梢血から Ficoll-Hypaque 比重遠沈法にてリンパ球を回収し, プラスチックシャーレで培養液とともに一時間 incubation 後, non adherent cell を用いた. また, 標的腫瘍細胞は, 石田ら (1976³⁸⁾, 1968³⁹⁾が樹立したヒト上顎癌由来扁平上皮様腫瘍細胞 (OKK cell line) を用い, ⁵¹Cr release assay によって活性を測定した.

1) 健常人との比較

健常人, 良性および悪性腫瘍患者リンパ球のNK活性を E/T 比50:1, 反応時間20時間で比較してみると (図1), NK活性の平均値および S.D. は健常人 $32.3 \pm 12.9\%$, 良性腫瘍 $35.6 \pm 19.6\%$, 悪性腫瘍 $25.3 \pm 14.3\%$ となり, 健常人と良性腫瘍患者群との間には有意差はなく, 悪性腫瘍患者では, 有意に ($p < 0.05$) NK活性が低下していた (兼⁴⁰⁾ 1984).

2) 病期の進行とNK活性

悪性患者のNK活性を clinical stage (UICC) 別に調べてみると (図2), stage I のNK活性は 33.9 ± 7.1 と高く健常人レベルであった.

図1 健常人および腫瘍患者 (良性, 悪性) リンパ球のNK活性 (E/T ratio, 50:1)

stage II で $22.4 \pm 11.4\%$ と低下傾向を示し, 以後, stage III $23.0 \pm 14.2\%$, stage IV $21.7 \pm 9.6\%$ と, 病期の進行にともない徐々に低下することが示唆された.

3) NK活性におよぼす自己血清の影響

健常人リンパ球のNK活性に対する自己血清の影響について検討してみると, FCS (fetal calf serum) でNK活性は 28.1 ± 10.8 であったのに対し, 自己血清では, $55.7 \pm 8.2\%$ と二倍の値を示した. また, ABS (AB serum) でも

図2 悪性腫瘍患者リンパ球のNK活性 (E/T ratio, 50:1)

図3 悪性腫瘍患者リンパ球NK活性におよぼす自己血清の影響

49.7±15.8%と高値を示したが、自己血清の方が増強効果が強い傾向がみられた。

これに対して、担癌患者の自己血清の場合(図3)は、初期癌、すなわち stage I+II の患者血清の多く (5/7) は健常人と同様のパターンを示したが、ほとんど影響のないもの、やや低下させるものもみられ、これらはいずれも stage II の患者であった。また、stage III+IV の進行癌において、多くの血清は NK 活性を抑制する傾向を示し、この抑制効果は標的細胞と同種の癌患者のみならず、悪性黒色腫、悪性リンパ腫患者血清においても観察され、非特異的因子の関与が考えられた。

NK 活性を抑制する因子については、Koren⁴¹⁾ (1981) は PGE (prostaglandin E) をあげている。そのほか、NK 抑制性マクロファージの存在 (Koren⁴¹⁾ 1981, Puccetti⁴²⁾ 1979), Fab fragment 抗ヒト IgG (Troye⁴³⁾ 1976), 血清中の免疫抑制 immune complex (Theofilopoulos⁴⁴⁾ 1976) などが報告されている。

5. 免疫抑制因子

担癌生体の免疫応答の調節は腫瘍抗原に特異的な液性、細胞性免疫以外に、体液中の種々の非特異的免疫物質によってもなされることが、知られている (漆崎⁴⁵⁾ 1982, 兼⁴⁶⁾ 1984)。また、これらの反応は癌の進行度と相関し腫瘍の増大は担癌生体の免疫能の低下を反映するが、血清中にみられる種々の非特異的免疫抑制因子の増加も見過ごすことはできない。

これらの因子のなかで、IAP (immunosuppressive acidic protein) は担癌生体血清や腹水中から単離された、等電点3.0、分子量50,000の酸性蛋白であり (松田⁴⁷⁾ 1977, 松田⁴⁸⁾ 1978), PHA によるリンパ球幼若化、リンパ球混合反応等の免疫反応を著しく阻害するものと報告されている (石田⁴⁹⁾ 1980, 松田⁵⁰⁾ 1976)。その後、各種癌患者血清中の IAP 値は正常人に比較して有意に高く、癌の進行度、治療効果の判定のモニターとして有用であるとの報告が数多い (大嶋⁵¹⁾ 1981, 佐藤⁵²⁾ 1981, 北村⁵³⁾ 1981)。

頭頸部悪性腫瘍患者の血清 IAP について、兼⁴⁶⁾ (1984) は、扁平上皮癌では平均 IAP 値 697.4 $\mu\text{g/ml}$ 、陽性率 69.6%、悪性リンパ腫ではさらに高く、829.0 $\mu\text{g/ml}$ 、陽性率 83.3%を示し、これは特に IAP が高値とされる肺癌 (宮本⁵⁴⁾ 1980), 大腸癌 (石田⁴⁹⁾ 1976), 膀胱癌 (松野⁵⁵⁾ 1980) に匹敵する値であった。さらに癌の進行度に関しては、stage I 群では正常値の平均を示したが、stage II 群以降で早くも高値をとる例が多くなり、平均 IAP 値は stage II 群 665.0, stage III 群 800.0, stage IV 群 888.2 $\mu\text{g/ml}$ 、陽性率も、それぞれ、60.0, 71.4, 81.8%と著しい増加を示し、頭頸部悪性腫瘍において血清 IAP は癌の進行度とよく相関するとしている (図4)。また、NK 活性と血清 IAP との間には有意 ($P<0.05$) な負の相関を認めたと報告している (兼⁴⁶⁾ 1984) (図5)。

林⁵⁶⁾ (1984) は、疾患別に IAP 値を調べ、咽頭癌、悪性リンパ腫で高値を示し、喉頭癌で比較的低値を示したとしている。

他の免疫学的パラメーターとの関係では、PPD 皮内反応、E-RFC と負の相関を示したが、

図4 stage 別治療前血清 IAP 値

EA-RFC, EAC-RFC, IgG, IgA, IgM 等とは相関が認められなかったことから, IAP は非特異的に細胞性免疫能を抑制することを示唆した(林⁵⁶⁾ 1984)。

また, IAP と同様の免疫抑制活性を示す物質に IS (immunosuppressive substance) がある。IS は藤井ら⁵⁷⁾ (1980) によって末期大腸癌患者腹水から分離された分子量52,000, 当電点2.7-3.3, 糖含量13%の酸性蛋白で, T細胞から産生され, リンパ球幼若化反応の抑制などの作用

が報告されている(浜田⁵⁸⁾ 1984)。

齊藤ら⁵⁹⁾ (1989)は, 頭頸部悪性腫瘍患者149例を対象に IAP, IS を測定し, 上顎癌, 下咽頭癌, 悪性リンパ腫では高値を示し, 喉頭癌, 甲状腺癌では比較的低値を示したとしている。臨床病期との関係では, IAP と同様に stage の進行と相関を示し, 再発時には, IAP, IS 値とも上昇を示した(図6)ことから治療後 IAP, IS 値が再上昇する例では再発に注意が必要としている(齊藤⁵⁹⁾ 1989)。

おわりに

癌に対する治療は集学的治療の形で行なわれ, そのなかで, 免疫療法の果たす役割は大きい。癌免疫療法は, 人に元来備わっている免疫を賦活増強することによっておこなわれるより生理的な治療法である。

癌に対する生体の反応は, 単一の経路でおこなわれているのではなく, 種々の反応が複雑に絡み合っておこなわれている。従って, 癌に対する生体の免疫能は総合的に判定されるべきであるが, そのなかで何が最も重要な役割を担っているかを突き止めることは治療を行なうにあたって大切なことである。

さまざまな BRM (biological response modifier) の解明が進み, また, 各種モノクローナル抗体の精製による effector 細胞の解析, 腫瘍特異抗原の追求などにより, 腫瘍と effector 細胞の相互作用が明らかになるとともに, 癌免疫療法はより active な方向へと進みつつある。

さらに詳細な研究がなされ, 臨床に応用される日が待たれる。

参考文献

- 1) 榎本雅夫, 松井和夫, 田端敏秀, 他: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ(第1報)担癌患者の T, B cell の動態と PPD 皮内反応を中心として。耳鼻臨床 68: 1147~1156, 1975。
- 2) 松井和夫, 榎本雅夫, 田端敏秀: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ(第3報)担癌患者の PPD 皮内反応と DNCB 皮内反応について。耳鼻臨床 69: 249~253, 1976。

図5 頭頸部悪性腫瘍患者血清 IAP 値と NK 活性

図6 再発症例の血清 IAP 値

- 3) 元谷喜久夫, 他: 担癌生体の免疫反応に関する研究. 癌の臨床 **10**: 458~468, 1964.
- 4) 村中俊明: 昭和43年結核実態調査. 結核 **44**: 325~332, 1969.
- 5) Young RC, Corder MP, Haynes HA, et al: Delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. *Amer J Med* **52**: 63~72, 1972.
- 6) Catalona WJ, Taylor PT and Cretien PB: Quantative dinitrochlorobenzene contact sensitization in a normal population. *Clin Exp Immunol* **12**: 325~333, 1972.
- 7) 田端敏秀, 兼典子, 木村通郎, 他: 悪性腫瘍の免疫学的アプローチ (第7報) 培養細胞を Target とした担癌患者リンパ球の Microcytotoxicity Assay について. 耳鼻臨床 **70**: 283~290, 1977.
- 8) West WH, Paune SM, Weese JL, et al: Human T lymphocyte subpopulations; correlation between E-rosette-forming affinity and expression of the Fc receptor. *J Immunol* **119**: 548~554, 1977.
- 9) 新保敏和: 免疫パラメーター; 癌患者における臨床的意義とその測定法. II. リンパ球サブセット. *BIO THERAPY* **2**: 3; 618~634, 1988.
- 10) Wahlin B, Perlmann H, Perlmann p, et al: C3 receptors on human lymphocyte subsets and recruitment of ADCC effector cells by C3 fragments. *J Immunol* **130**: 2831~2836, 1983.
- 11) 田端敏秀: 免疫パラメーターの読み方. 図説臨床耳鼻咽喉科講座 **5**: 66~67, 1986.
- 12) Kiyono H, Mosteller-Barnum LM, Pitts AM, et al: Isotype-specific immunoregulation. IgA-binding factors produced by Fc α receptor-positive T cell hybridomas regulate IgA responses. *J Exp Med* **161**: 731~747, 1985.
- 13) Fridman WH, Rabourdin-Combe C, Neauport-Sautes C, et al: Characterization and function T cell Fc γ receptor. *Immunol Rev* **56**: 51~88, 1981.
- 14) Moretta L, Webb SR, Grossi CE, et al: Functional analysis of two human T-cell subpopulations; help and suppression of B cell responses by T cells bearing receptors for IgM or IgG. *J Exp Med* **146**: 184~200, 1977.
- 15) 新保敏和, 麦谷 夫, 菅原真智子, 他: 癌患者でみられるリンパ球とマクロファージの異常. 癌と化学療法 **5**: 261~272, 1978.
- 16) 武田哲男, 古内一郎, 馬場廣太郎: 頭頸部悪性腫瘍におけるT細胞亜群とNK細胞について—FACSによる解析—. 日耳鼻 **88**: 1652~1658, 1985.
- 17) Lanier LL, Le AM, Civin CI, et al: The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* **136**: 4480~4486, 1986.
- 18) Wolf GT, Schmaltz S, Hudson J, et al: Alterations in T-lymphocyte subpopulations in patients with head and neck cancer: correlations with prognosis. *Arch otolaryngol head and neck surg* **113**: 11; 1200~1206, 1987.
- 19) Topalian SL, Muul LM, Solomon D, et al: Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials. *J Immunol Methods* **102**: 127~141, 1987.
- 20) Ito K, Arabella BT and Balch CM: Interleukin 2 activation of cytotoxic T lymphocytes infiltrating into human metastatic melanomas. *Cancer Res* **46**: 3011~3017, 1986.
- 21) Kurnic JT, Kradin RL, Blumberg R, et al: Functional characterization of T lymphocytes propagated from human lung carcinomas. *Clin Immunol Immunopath* **38**: 367~380, 1986.
- 22) Zeromski J, Pietrzak J, Szmaja Z, et al: Evaluation of phenotype of mononuclear host cells isolated from primary tumour and peripheral blood of patients with laryngeal carcinoma. *J Immunol Methods* **105**: 1, 2; 149~154, 1988.
- 23) 原沢保明, 山中 昇, 形浦昭克: 頭頸部癌における局所免疫応答—癌組織浸潤細胞の免疫組織学的解析—. 耳喉 **56**: 7; 487~490, 1984.
- 24) Williams JM, Shapiro HM, Milford EL, et al: Multiparameter flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulation activation in lectin-stimulated cultures. *J Immunol* **128**: 2676~2681, 1982.
- 25) 沖 一, 一色立雄, 笠野 満, 他: 悪性腫瘍患者のリンパ球 subpopulation, T cell subsette

- の各占有率とレクチン反応性について. 臨床病理 32 : 159~164, 1984.
- 26) Stout RD and Herzenberg LA : The Fc receptor on thymus-derived lymphocyte. II Mitogen responsiveness of T lymphocytes bearing the Fc receptor. J Exp Med 142 : 1041~1051, 1975.
 - 27) 新保敏和 : 免疫パラメーター ; 癌患者における臨床的意義とその測定法—Ⅲ リンパ球の増殖—. BIOTHERAPY 2 : 4; 798~818, 1988.
 - 28) Kiessling R, Klein E and Wigzell H : Natural Killer cells in the mouse. I Cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. Eur J Immunol 5 : 112~117, 1975.
 - 29) Herberman RB, Nuun ME and Levin DH : Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumours; I distribution of reactivity and specificity. Int J Cancer 16 : 216~229, 1975.
 - 30) Sendo F, Aoki T, Boyse EA, et al : Natural occurrence of lymphocytes showing cytotoxic activity to BALB/c radiation induced leukemia RL ♂ 1 cells. J Natl Cancer Inst 55 : 603~609, 1975.
 - 31) Zarling JM, Novinski RC and Bach FH : Lysis of leukemia cells by spleen cells of normal mice. Proc Natl Acad Sci USA 72 : 2780~2784, 1975.
 - 32) Herberman RB and Holden HT : Natural cell-mediated immunity. Adv Cancer Res 27 : 305~317, 1978.
 - 33) Hersey P, Edward A, Honeyman M, et al : Low natural killer cell activity in familial melanoma patients and their relatives. Brit J Cancer 40 : 113~122, 1979.
 - 34) West HW, Cannon GB, Kay HD, et al : Natural cytotoxic reactivity of human lymphocytes against a myeloid cell line; characterization of effector cells. J Immunol 118 : 355~361, 1977.
 - 35) Herberman RB and Holden HT : Natural killer cells as antitumor effector cells. J Natl Cancer Inst 62 : 441~445, 1975.
 - 36) West WH, Boozer RB and Herberman RB : Low affinity E-rosette formation by human K cell. J Immunol 120 : 90~95, 1978.
 - 37) Koide Y, Kwok R and Takasugi M : Studies of effector cell antibody and target cell interaction in cell mediated cytotoxicity. Int J Cancer 22 : 546~551, 1978.
 - 38) 石田 稔, 中島幸雄, 井上博雄 : 上顎癌原発の人癌細胞の培養. 日耳鼻 79 : 686~694, 1976.
 - 39) 石田 稔. 里見真美子, 新宮浩寿 : ヒト上顎癌に関する研究(第一報). 成人病 17 : 686~694, 1968.
 - 40) 兼 典子 : 頭頸部悪性腫瘍患者リンパ球の NK 活性について. 和歌山医学 34 : 1; 27~35, 1983.
 - 41) Koren HS, Anderson SJ, Fisher DG, et al : Regulation of human natural killing; I The role of monocytes, interferon and prostaglandins. J Immunol 127 : 2007~2013, 1981.
 - 42) Puccetti P, Santoni A, Riccardi C, et al : Activation of mouse macrophages by pyran copolymer and role in augmentation of natural killer activity. Int J Cancer 24 : 819~825, 1979.
 - 43) Troye M, Perlman P, Pape GR, et al : The use of Fab fragments of anti-human immunoglobulin as analytic tools for establishing the involvement of immunoglobulin in the spontaneous cytotoxicity to cultured tumor cells by lymphocytes from patients with bladder carcinoma and from healthy donors. J Immunol 119 : 1061~1067, 1977.
 - 44) Theofilopoulos AN, Wilson CB and Dixon FJ : The Raji cell radioimmune assay for detecting immune complexes in human sera. J Clin Invest 57 : 169~182, 1976.
 - 45) 漆崎 一郎 : Biological Response Modifiers (BRM) 体液物質. 癌と化学療法 9 Suppl 1 : 128~139, 1982.
 - 46) 兼 典子, 掠代光夫, 嶽 良博, 他 : 頭頸部悪性腫瘍における血清 IAP (immunosuppressive Acidic Protein) 値の臨床的意義. 耳鼻臨床 77 : 457~463, 1984.
 - 47) 松田好史, 本木宏昭, 北目文郎, 他 : 癌患者血清中に発見された免疫抑制活性を示す酸性蛋白. 医学のあゆみ 102 : 747~749, 1977.
 - 48) 松田好史, 田村啓二, 北目文郎, 他 : 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の性状

- と免疫抑制活性. 医学のあゆみ 105 : 154~157, 1978.
- 49) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. 医学のあゆみ 115 : 423~433, 1980.
- 50) 松田好史, 佐藤寿雄: 担癌宿主の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) と外科手術. 日外会誌 80 : 1395~1398, 1976.
- 51) 大嶋一徳, 清水敬生, 甲田徹三, 他: 各種悪性腫瘍および肝硬変患者における血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP) について. 癌と化学療法 II : 1756~1764, 1981.
- 52) 佐藤 真, 山崎忠光, 菊嶋慶昭, 他: 胃癌患者における術前術後の免疫抑制蛋白 (IAP) と各種免疫指標の関連について. 癌と化学療法 8 : 1053~1059, 1981.
- 53) 北村正次, 富永 健, 林 和雄, 他: 乳癌患者における血清 IAP 値および血中 CEA 値測定の臨床評価. 癌と化学療法 II : 1765~1769, 1981.
- 54) 宮本 宏, 井上勝一, 村尾 誠: 肺癌患者における血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) 測定の意義について. 診断と新薬 17 : 2854~2859, 1980.
- 55) 松野政紀, 小針雅男, 松田好史, 他: 膀胱癌における免疫抑制性蛋白 (IAP) の測定の意義. 日消病会誌 77 : 430, 1980.
- 56) 林 泰弘, 兼 典子, 嶽 良博: 頭頸部悪性腫瘍における血清 (IAP) 値の検討—血清 IAP (immunosuppressive Acidic Protein) と予後ならびに免疫学的パラメーターとの関係について—. 耳鼻臨床 77 : 1177~1185, 1984.
- 57) 藤井雅彦, 高橋則男, 他: 癌患者腹水中の免疫抑制物質 (IS) の分離と性状について. 第39回日本癌学会総会記事: 119, 1980.
- 58) 浜田史洋, 渕本定義, 他: 免疫抑制物質 (IS 物質) の細胞性免疫抑制機序. 第43回日本癌学会総会記事: 109, 1984.
- 59) 斉藤匡人, 嶽 良博, 垣内 弘, 他: 頭頸部癌における免疫抑制因子 (IAP, IS) 臨床的意義. 日耳鼻 92 : 588~596, 1989.

(別刷請求先: 與田順一
〒640 和歌山市七番丁27
和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)