原 著

乳癌患者における細胞性免疫能に関する研究

東京女子医科大学第二病院外科（部長：榊原 宣教授）

芳 賀 陽 子

CLINICAL STUDY ON CELL-MEDIATED IMMUNITY IN
BREAST CANCER PATIENTS

Yoko HAGA

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini-Byoin Hospital
(Director: Prof. Noburu SAKAKIBARA)

乳癌患者の細胞性免疫能を末梢血リンパ球数、T-細胞比、B-細胞比、IgG-FcR⁺ T-細胞比、PHA によるリンパ球幼若化反応(SI 値)などを用いて明らかにし、まず癌腫と進行度との関係、ついで進行度を規定する因子との関係について検討した。さらにこの細胞性免疫能の術前・術後にわたる経時的変動についても検索し、これが乳癌患者の治療経過にどのようにかかわっているのか、またいかなる指針となりうるかなどについて検討をこころみ、さらに外科手術との関係では手術侵襲が患者の細胞性免疫能におよぼす影響について検討した。

進行度別にみた各パラメーターの術前値では、末梢血リンパ球数、T-細胞比は stage I, II, III に比較して stage IV で減少あるいは低下を示したが、B-細胞比、Tr 細胞比では stage I, II に比較して、stage III, IV で高値を示した。また、末梢血リンパ球の PHA 幼若化反応の SI 値は病期の進行にしたがい低下した。

進行度を規定する因子別にみれば、遠隔転移のあるものは免疫能の低下を認めたが、腫瘍径は直接免疫能に影響せず、リンパ節転移が細胞性免疫能の低下にもっとも関与することが示唆された。

術前・術後にわたる経時的変動の検索から、末梢血リンパ球の PHA 幼若化反応の SI 値が細胞性免疫能の動向や臨床経過をもっとも鋭敏に反映し、再発予知の指標ともなりうると思われた。

また、手術侵襲の影響を手術術式別でみれば、いずれの術式でも細胞性免疫能は抑制されるが、その程度は定型手術、縮小手術に比較して拡大手術群は著明であった。

索引用語：乳癌，細胞性免疫能

第 1 章 緒 言

乳癌の外科的治療は、1891年に Halsted が根治手術を報告して以来、治療成績の向上をめざした拡大根治手術が提唱され、一方合理性を追求した縮小手術がこころみられるなど、手術術式を中心とした工夫や改善がなされている^{1)~3)}。

しかし、いずれの術式にせよ、手術のみによる治療では比較的早期に発見されたと考えられる N₀ 症例、すなわちリンパ節転移のない症例においてさえ 10% 前

後の主として血行性転移による再発がみられている。

乳癌の治療成績をさらに向上させるためには、このような術後の転移・再発の防止が重要であることは論をまたない。このため局所療法である外科手術に加えて、全身療法である化学療法、免疫療法などの補助療法が多く施設で積極的に行われ^{4)~6)}、乳癌治療の原則とされるにいたっている。

他方、ヒトの癌腫においても免疫学的応答が営まれていることが Southam ら⁷⁾、Grace ら⁸⁾の研究を嚆矢

として明らかにされたが、癌患者の免疫能を正確に把握することは、免疫療法との関連もあって、癌の治療上極めて重要である。とくに細胞性免疫能が注目され、種々の免疫学的パラメーターを駆使した詳細な検討が行われている^{9)~14)}。

乳癌患者等においても、このような観点から主として非特異的細胞性免疫能に関して検索されているが¹⁵⁾¹⁶⁾、多くは進行度との関連を論じているのみであり、その進行度を規定する因子との関係、さらには治療に直結する外科手術や補助療法による変動などを明らかにした報告はないようである。すなわち、検索された免疫能が乳癌の治療指針としてあまり役立っていない現状であるように思われる。

乳癌患者の非特異的細胞性免疫能に関してこのような諸点を明確にできれば、その成績をふまえて補助療法を合理的に行うことが可能となり、ひいては治療成績の向上につながるものと考えられよう。

そこで、乳癌患者における非特異的細胞性免疫能を末梢血リンパ球数、T-細胞比、B-細胞比、IgG-FcR⁺ T-細胞比、PHA によるリンパ球幼若化反応 (SI 値) などを用いて明らかにし、まず癌腫の進行度との関係、ついで進行度を規定する因子との関係について検討した。さらにこの細胞性免疫能の術前・術後にわたる経時的変動についても検索し、これが乳癌患者の治療経過にどのようにかわっているのか、またいかなる指針となりうるのかなどについて検討をこころみた。そして外科手術との関係では、手術侵襲が患者の細胞性免疫能におよぼす影響について検討した。

第 2 章 検索対象および検索方法

第 1 節 検索対象

1977年1月より1982年10月までに東京女子医科大学第二病院外科で手術、補助免疫化学療法がなされ、術前・術後にわたる非特異的細胞性免疫能が明らかな乳癌患者80症例 (乳癌取扱い規約¹⁷⁾という stage I 53症例, stage II 11症例, stage III 8症例, stage IV 8症例, なされた手術術式別では定型的乳房切断術66症例, 拡大根治手術6症例, 縮小手術8症例)を対象とした。なおこのうち再発は、stage I, II に6例, stage III, IV に4例みられた。

補助免疫化学療法は、寛解強化法として、Mitomycin C を術後1ヵ月以内に間歇投与で総量1 mg/kg, 維持療法として FT-207 600mg/day を連日経口投与する化学療法に、免疫賦活剤として PSK 3.0g/day の連日経口投与, OK-432の感作投与後2.0KE/

week の間歇投与を併用した。

第 2 節 検索方法

末梢血リンパ球数, T-細胞比, B-細胞比, IgG-FcR⁺ T-細胞比, PHA によるリンパ球幼若化反応 (SI 値), 乳癌の病理組織学的進行度を規定する因子などについて、次のような方法で検索を行った。

1. 末梢血リンパ球数の測定

ヘパリン加末梢血の白血球数を Microcounter cc-120 (東亜医用電子株式会社製) で測定後、同血液塗抹標本をライトギムザ染色にて1,000倍で鏡検、リンパ球数の百分率を求め、両者を乗じて1mm³中のリンパ球数を算定した。なお正常のリンパ球数は1mm³中、1,500~3,000とした。

2. 末梢血リンパ球浮遊液の作成

ヘパリン加末梢血を磷酸緩衝生理食塩水 (以下 PBS) で2倍に希釈し、Ficoll-conray 比重遠心法 (比重1.077)¹⁸⁾によりリンパ球を分離した。PBSで3回洗浄したのち、10%牛胎児血清加 RPMI-1640を加えてリンパ球数1×10⁶/ml および5×10⁵/ml となるように調整し、リンパ球浮遊液として以下の測定に用いた。

3. T-細胞比の測定

T-細胞比は橘らの測定法¹⁹⁾²⁰⁾に準じたマイクロプレート法で測定した。すなわち、poly-L-lysine 処理したファルコン社製 #3034 マイクロテストプレートのウェルに、1×10⁶/ml に調整したリンパ球浮遊液を1μl づつ加え、30分間静置したのち洗浄、さらに牛胎児血清10μl を加え、同じように30分間静置して洗浄した。ついで赤血球数2×10⁸/ml に調整した neuraminidase 処理ヒツジ赤血球 (日本抗体研究所製) を10μl 加え、100G で5分間遠心した。その後プレートを反転して30分間静置後、PBSに30分間浸して洗浄し、ブリリアントクレシールブルーで固定染色した。400倍で鏡検し、ヒツジ赤血球が4個以上付着したリンパ球 (E ロゼット形成細胞) を T-細胞とし、300個のリンパ球中の百分率で表わした。なお正常の T-細胞比は76~86%とした。

4. B-細胞比の測定

B-細胞比も橘らのマイクロプレート法¹⁹⁾²⁰⁾で測定した。同じく poly-L-lysine 処理したマイクロテストプレートのウェルに、1×10⁶/ml に調整したリンパ球浮遊液を1μl づつ加え、30分間静置したのち洗浄、さらに牛胎児血清10μl を加え、また40分間静置して洗浄した。ついで赤血球数2×10⁸/ml に調整した IgM 感作補体結合ヒツジ赤血球 (日本抗体研究所製) を10μl 加え、

37℃で30分間静置した。その後プレートを反転して37℃で30分間静置、そしてPBSに30分間浸して洗浄し、ブリリアントクレシールブルーで固定染色した。T-細胞の場合と同じ400倍で鏡検し、ヒツジ赤血球が4個以上付着したリンパ球(EACロゼット形成細胞)をB-細胞とし、300個のリンパ球中の百分率で表わした。正常のB-細胞比は8~16%とした。なお、リンパ球中に混入した顆粒球はペルオキシダーゼ陽性細胞として補正した。

5. IgG-FcR⁺ T-細胞比の測定

IgG-FcR⁺ T-細胞比(以下T_γ細胞)比は新保ら²¹⁾の方法を改良したマイクロプレート法で行った。すなわち、T、B-細胞比測定の場合と同じくpoly-L-lysine処理したマイクロプレートのウェルに、1×10⁶/mlに調整したリンパ球浮遊液を1μlづつ加え、30分間静置したのち洗浄、さらに牛胎児血清10μlを加え、また30分間静置して洗浄した。ついで赤血球数2×10⁸/mlに調整したIgG感作ニワトリ赤血球(日本抗体研究所製)を10μl加え、37℃で60分間静置した。その後プレートを反転して37℃で30分間静置、そしてPBSに30分間浸して洗浄し、ブリリアントクレシールブルーで固定染色した。400倍で鏡検し、ニワトリ赤血球が2個以上、ヒツジ赤血球が4個以上付着したリンパ球(ダブルロゼット形成細胞)をT_γ細胞、ヒツジ赤血球が4個以上付着したリンパ球(Eロゼット形成細胞)をT-細胞とし、これらを合計300個計測してT_γ細胞比は下記の式より算出した。

$$\text{T}_{\gamma}\text{細胞比}(\%) = \frac{\text{ダブルロゼット形成細胞数}}{\text{Eロゼット形成細胞数} + \text{ダブルロゼット形成細胞数}} \times 100$$

なお正常のT_γ細胞比は8~20%とした。

6. PHAによるリンパ球幼若化反応(SI値)の測定

ファルコン社製#3042カルチャープレートのウェルに、5×10⁵/mlに調整したリンパ球浮遊液を200μlづつトリプティックに加えた。PHA(phytohemagglutinin)はPHA-P(Difco Lab.製)を用い、200μg/mlに調整してPHA刺激群の各ウェルに20μlづつ添加した。一方、非刺激群のウェルには10%牛胎児血清加RP MI-1640を各20μl加えるのみとした。そして5%炭酸ガス培養器で37℃、72時間培養し、培養終了24時間

前に³H-Thymidineを各ウェルあたり0.5μci/mlとなるよう調整して加えた。回収はセルハーベスターを使用し、放射活性の測定は液体シンチレーションカウンター(LKB社製)を使用してc.p.m.を測定した。3つのウェルの平均値をもってPHA刺激群、非刺激群の幼若化能とし、stimulation Index(以下SI値)は下記の式より算出した。

$$\text{SI値} = \frac{\text{PHA刺激群(c.p.m.)}}{\text{PHA非刺激群(c.p.m.)}}$$

なお正常のSI値は105~225とした。

7. 乳癌の進行度を規定する因子など

乳癌のTnm病期別進行度および進行度を規定する因子、すなわち腫瘍の最大径や拡がりT、組織学的リンパ節転移度n、遠隔転移の有無mなどについて、乳癌取扱規約¹⁷⁾に基づいて記録し、対比した。

第3章 検索成績

第1節 術前の非特異的細胞性免疫能

1. 免疫学的パラメーターとTnm病期分類による進行度(stage)との関係

1) 末梢血リンパ球数

術前の末梢血リンパ球数と乳癌のTnm病期分類による進行度との関係は図1に示すとおりである。

末梢血リンパ球についてTnm病期分類による進行度別にみると、stage I 1,928.7±73.6(/mm³)、stage II 1,971.1±142.2、stage III 1,840.8±127.8、stage IV 1,514.9±177.0であり、stage I, II, IIIの間に差はないが、stage IVでは減少した。

2) T-細胞比、B-細胞比、T_γ細胞比

術前のT-細胞比およびB-細胞比、T_γ細胞比と乳

図1 末梢血リンパ球数

癌の Tnm 病期分類による進行度との関係は図 2 におよび図 3 に示すとおりである。

T-細胞比についてみると, stage I 80.8 ± 1.5 (%), stage II 80.5 ± 4.9 , stage III 79.0 ± 3.0 , stage IV 73.0 ± 3.9 であり, stage I, II, III の間に大差はないが, stage IV では低値を示した。

B-細胞比についてみると, stage I 8.8 ± 0.6 (%), stage II 8.7 ± 1.6 , stage III 11.1 ± 2.3 , stage IV 10.1 ± 1.1 であり, 病期の進行にしたがい高値を示す傾向を認めた。

$T\gamma$ 細胞比についてみると, stage I 8.1 ± 0.9 (%), stage II 9.2 ± 2.8 , stage III 14.6 ± 1.6 , stage IV 11.9 ± 3.5 であり, これも病期の進行にしたがい高値を示す傾向を認めた。

図 2 T-細胞比

図 3 B-細胞比・ $T\gamma$ 細胞比

3) PHA 幼若化反応 (SI 値)

術前の PHA 幼若化反応の SI 値と乳癌の Tnm 病期分類進行度との関係は図 4 に示すとおりである。

SI 値についてみると, stage I 207.5 ± 34.2 , stage II 204.0 ± 64.2 , stage III 152.3 ± 71.6 , stage IV 106.0 ± 47.3 であり, 病期の進行にしたがって低下した。

2. 免疫学的パラメーターと腫瘍 (T) との関係

1) 末梢血リンパ球数

術前の末梢血リンパ球数と乳癌の腫瘍との関係は図 5 に示すとおりである。

末梢血リンパ球数について腫瘍の大きさや拡がり別にみると, T_1 $1,889.1 \pm 113.6$ (/mm³), T_2 $1,925.7 \pm$

図 4 PHA 幼若化反応 (SI 値)

図 5 末梢血リンパ球数と腫瘍 (T)

74.8, T_3 1,982.4 $\pm$ 166.9, T_4 1,404.4 $\pm$ 127.3であり, $T_{1,2,3}$ の間に大差はないが, T_4 では著明に減少した。

2) T-細胞比およびB-細胞比, $T\gamma$ 細胞比

術前のT-細胞比およびB-細胞比, $T\gamma$ 細胞比と乳癌の腫瘍との関係は図6および図7に示すとおりである。

T-細胞比についてみると, T_1 79.5 $\pm$ 1.6 (%), T_2 81.4 $\pm$ 1.4, T_3 80.3 $\pm$ 4.2, T_4 75.8 $\pm$ 4.3であり, $T_{1,2,3}$ の間に大差はないが, T_4 では低値を示した。

B-細胞比についてみると, T_1 9.9 $\pm$ 2.1 (%), T_2 9.6 $\pm$ 0.6, T_3 13.0 $\pm$ 3.3, T_4 12.8 $\pm$ 1.3である。 $T_{1,2}$ に差はなく, また $T_{3,4}$ にも差をみないが, $T_{1,2}$ に比較して $T_{3,4}$ の方が高値を示す傾向を認めた。

$T\gamma$ 細胞比についてみると, T_1 7.8 $\pm$ 1.2 (%), T_2

図6 T-細胞比と腫瘍 (T)

図7 B-細胞比, $T\gamma$ 細胞比と腫瘍 (T)

10.9 $\pm$ 1.8, T_3 11.6 $\pm$ 2.8, T_4 14.0 $\pm$ 3.3であり, 腫瘍が大きくなるにしたがい高値を示す傾向を認めた。

3) PHA 幼若化反応 (SI 値)

術前のPHA幼若化反応のSI値と乳癌の腫瘍との関係は図8に示すとおりである。

SI値についてみると, T_1 218.3 $\pm$ 39.4, T_2 211.1 $\pm$ 28.5, T_3 191.5 $\pm$ 2.5, T_4 155.6 $\pm$ 77.5であり, 腫瘍が大きくなるにしたがい低下するが, $T_{1,2,3}$ に比較して T_4 では明らかな低値を示した。

3. 免疫学的パラメーターと組織学的リンパ節転移度 (n) との関係

1) 末梢血リンパ球数

術前の末梢血リンパ球数と乳癌の組織学的リンパ節

図8 PHA 幼若化反応 (SI 値) と腫瘍 (T)

図9 末梢血リンパ球数

転移度との関係は図 9 に示すとおりである。

末梢血リンパ球数について組織学的リンパ節転移度別にみると、 n_0 $1,963.9 \pm 71.5 (/mm^3)$, n_1 $1,810.8 \pm 117.6$, n_2 $1,795.3 \pm 134.6$, n_3 $1,603.8 \pm 252.2$ であり、リンパ節転移の拡がりにしたがって減少した。

2) T-細胞比および B-細胞比, $T\gamma$ 細胞比

術前の T-細胞比および B-細胞比, $T\gamma$ 細胞比と乳癌の組織学的リンパ節転移度との関係は図 10 および図 11 に示すとおりである。T-細胞比についてみると、 n_0 81.9 ± 0.9 (%), n_1 81.2 ± 2.2 , n_2 78.6 ± 2.1 , n_3 75.5 ± 4.8 であり、リンパ節転移の拡がりにしたがって低値を示した。

B-細胞比についてみると、 n_0 8.5 ± 0.9 (%), n_1 8.6 ± 1.3 , n_2 8.7 ± 0.9 , n_3 10.0 ± 3.0 であり、 $n_{0,1,2}$ の

間に大差はないが、 n_3 ではやや高値を示した。

$T\gamma$ 細胞比についてみると、 8.0 ± 0.8 (%), n_1 7.9 ± 2.5 , n_2 11.4 ± 2.3 , n_3 6.5 ± 4.5 である。 $n_{0,1}$ に差はないが n_2 では高値を、 n_3 ではやや低値を示した。

3) PHA 幼若化反応 (SI 値)

術前の PHA 幼若化反応の SI 値と乳癌の組織学的リンパ節転移度との関係は図 12 に示すとおりである。

SI 値についてみると、 n_0 203.5 ± 16.0 , n_1 185.6 ± 34.9 , n_2 144.8 ± 44.6 , n_3 102.5 ± 51.5 であり、リンパ節転移の拡がりにしたがって低下する傾向を認めた。

4. 免疫学的パラメーターと遠隔転移 (m) との関係

1) 末梢血リンパ球数

術前の末梢血リンパ球数と乳癌の遠隔転移との関係は図 13 に示すとおりである。

図 10 T-細胞比

図 12 PHA 幼若化反応 (SI 値)

図 11 B-細胞比・ $T\gamma$ 細胞比

図 13 末梢血リンパ球数と遠隔転移 (m)

末梢血リンパ球数について遠隔転移の有無の別からみると、 m_0 $1,916.3 \pm 57.0$ ($/mm^3$), m_1 $1,336.6 \pm 196.0$ であり、遠隔転移のあるものはないものに比較して減少していた。

2) T-細胞比およびB-細胞比, $T\gamma$ 細胞比

術前のT-細胞比およびB-細胞比, $T\gamma$ 細胞比と乳癌の遠隔転移との関係は図14に示すとおりである。

T-細胞比についてみると、 m_0 $81.7 \pm 0.76(\%)$, m_1 76.0 ± 4.5 であり、遠隔転移のあるものはないものに比較して低値を示した。

B-細胞比についてみると、 m_0 $9.2 \pm 0.7(\%)$, m_1 10.5 ± 1.3 であり、遠隔転移のあるものはないものに比較してやや高値を示した。

$T\gamma$ 細胞比についてみると、 m_0 $10.1 \pm 1.8(\%)$, m_1 6.8 ± 3.1 であり、遠隔転移のあるものはないものに比

図14 T-細胞比・B-細胞比・ $T\gamma$ 細胞比と遠隔転移 (m)

図15 PHA 幼若化反応 (SI 値) と遠隔転移 (m)

較して低値を示した。

3) PHA 幼若化反応 (SI 値)

術前の PHA 幼若化反応の SI 値と乳癌の遠隔転移との関係は図15に示すとおりである。

SI 値についてみると、 m_0 193.8 ± 15.3 , m_1 118.0 ± 35.5 であり、遠隔転移のあるものはないものに比較して著明に低下した。

第2節 術前・術後にわたる T-細胞比, PHA 幼若化反応 (SI 値) の経時的変動

1. T-細胞比の経時的変動

T-細胞比の術前から術後1週, 2週, 4週, 1年にわたる経時的変動および再発との関係は図16に示すとおりである。

進行度別にみると、stage I, II 群では、術前 $81.8 \pm 4.8(\%)$, 術後1週 80.3 ± 2.1 , 2週 83.0 ± 1.3 , 4週 83.2 ± 1.2 , 1年 82.3 ± 0.9 であり、術後1週でやや低下, 2週で回復, 1年経過時にはわずかに下降するが大きな変動を認めなかった。

stage III, IV 群では術前 $79.9 \pm 2.6(\%)$, 術後1週 79.6 ± 2.0 , 2週 81.5 ± 2.3 , 4週 82.9 ± 1.8 , 1年 81.2 ± 1.2 であり、stage I, II 群と同じような傾向を認めた。

また、再発症例は stage I, II 群で 83.0 ± 8.0 , stage III, IV 群で 79.8 ± 1.0 であり、非再発症例と比較して明らかな差は認めなかった。

2. PHA 幼若化反応 (SI 値) の経時的変動

PHA 幼若化反応の SI 値の術前から術後1週, 2週, 4週, 1年にわたる経時的変動および再発との関係は図17に示すとおりである。

進行度別にみると、stage I, II 群では、術前 230.6 ± 27.3 , 術後1週 150.8 ± 21.1 , 2週 173.3 ± 21.8 , 4週 136.5 ± 19.2 , 1年 146.8 ± 14.4 であり、術後1週で低下, 2週で上昇するが4週で再び低下し, 1年経過時でやや回復する傾向を認めた。

図16 進行度別にみた T-細胞比の経時的変動

図17 進行度別にみた PHA 幼若化反応 (SI 値) の経時的変動

stage III, IV 群では術前 152.1 ± 41.2 , 術後1週 117.1 ± 28.3 , 2週 113.3 ± 25.4 , 4週 128.5 ± 20.4 , 1年 120.6 ± 17.6 であり, 術後1週で低下, 以後回復しないままに経過した。

また, 再発症例は stage I, II 群で 80.0 ± 17.9 , stage III, IV 群で 74.0 ± 18.0 であり, 非再発症例に比較して著明な低下を認めた。

第3節 術前・術後にわたる T-細胞比, PHA 幼若化反応 (SI 値) の経時的変動と手術術式

1. T-細胞比の経時的変動と手術術式との関係

T-細胞比の術前から術後1週, 4週, 1年にわたる経時的変動と手術術式との関係は図18に示すとおりである。

定型手術群では術前 $81.8 \pm 0.7(\%)$, 術後1週 79.9 ± 0.9 , 4週 83.0 ± 0.6 , 1年 82.9 ± 0.8 であり, 術後1週でやや低下, 4週以後では回復した。

縮小手術群では術前 $80.3 \pm 2.6(\%)$, 術後1週 84.2 ± 2.1 , 4週 83.8 ± 1.6 , 1年 80.7 ± 2.2 であり, 術後1週で上昇, 1年経過時ではわずかに下降した。

図18 手術式別にみた T-細胞比の経時的変動

拡大手術群では術前 $71.0 \pm 8.2(\%)$, 術後1週 80.7 ± 4.1 , 4週 84.0 ± 3.2 , 1年 82.9 ± 0.7 であり, 縮小手術群と同じような傾向を認めた。

また, 拡大手術群は定型手術群, 縮小手術群に比較して術前値は低値であった。術後1週では定型手術群では低下するのに反し, 縮小手術群, 拡大手術群では上昇し, 以後3群ともほぼ同値となって経過した。

2. PHA 幼若化反応 (SI 値) の経時的変動と手術術式との関係

PHA 幼若化反応の SI 値の術前から術後1週, 4週, 1年にわたる経時的変動と手術術式との関係は図19に示すとおりである。

定型手術群では術前 155.8 ± 9.5 , 術後1週 131.3 ± 10.8 , 4週 129.1 ± 21.9 , 1年 134.8 ± 23.1 であり, 術後1週で低下, 1年経過時でやや回復する傾向を認めた。

縮小手術群では術前 153.6 ± 22.0 , 術後1週 131.0 ± 26.0 , 4週 156.2 ± 37.2 , 1年 107.7 ± 31.1 であり, 術後1週で低下, 4週で回復するが1年経過時には再び低下した。

拡大手術群では術前 107.3 ± 27.5 , 術後1週 47.7 ± 13.3 , 4週 121.7 ± 21.9 , 1年 66.0 ± 20.3 であり, 術後1週で著明に低下, 4週で回復するが1年経過時には再び低下を認めている。

また, 拡大手術群は定型手術群, 縮小手術群に比較して術前値は低下しており, 術後1週における低下も著明であった。一方, 縮小手術群は定型手術群, 拡大手術群に比較して術後4週における回復が著明であった。

図19 手術術式別にみた PHA 幼若化反応 (SI 値) の経時的変動

第 4 章 考 案

担癌生体において、自己の癌に対する免疫応答が営まれることは多くの動物実験によって証明され、またヒトの癌においても Southam ら⁷⁾の自家移植、Grace ら⁸⁾の皮膚反応の研究などを嚆矢とし、明らかにされてきている^{22)~24)}。さらにこの腫瘍特異的ともいふべき免疫反応は、細胞性免疫が主体をなすことも広く認められた事実である²⁵⁾²⁶⁾。

このような生体の抗腫瘍性免疫反応を、何らかの物質により賦活しようとする免疫療法は、BCG の有用性を Mathé ら²⁷⁾が急性白血病で、Morton ら²⁸⁾が悪性黒色腫で立証して以来広く臨床応用されるようになり、種々の賦活物質やその投与方法などに関しても精力的な検討が重ねられている^{29)~31)}。

乳癌の治療においても例外ではなく、手術・化学療法など既存の治療法に加えて主として非特異的な免疫療法が行われ^{4)~6)}、これらの併用は乳癌治療の原則とされるにいたっている。

この免疫療法の目的は、担癌状態はもとより手術侵襲や制癌剤投与で低下するといわれる^{32)~35)}担癌患者の抗腫瘍性免疫反応を賦活し、腫瘍抗原に対する免疫応答を増強させ、遺残した癌細胞あるいは転移・再発時に出現する癌細胞の破壊を誘導しようというものである。

そのため、これを合理的かつ有効に施行し、さらに臨床効果を追求する指標として、生体のこのような免疫反応を惹起しうる能力、すなわち、細胞性免疫能を把握することが重要とされ、多くは非特異的なものであるが種々のパラメーターを用いた検索がなされている^{10)~16)36)}。

乳癌においても免疫療法を行う以上は、患者の細胞性免疫能が癌の進行にしたがってあるいは再発によりどのような状態となるのか、また治療によってどう変化してゆくのか、さらにはどのパラメーターが患者の免疫能を最も正確に反映するのかを明らかにしておく必要がある。

そこで、乳癌患者における非特異的細胞性免疫能を末梢血リンパ球数、T-細胞比、B-細胞比、T γ 細胞比、PHA 幼若化反応の SI 値などをパラメーターとして進行度別に明らかにした。さらに進行度を規定する個々の因子についても同じように詳細な検討を行った。

まず乳癌の Tnm 病期分類による進行度 (stage) との関係について検索した。

最初に末梢血リンパ球数であるが、stage I, II, III に比較して stage IV では減少がみられている。この末梢血リンパ球数の測定は、種々のリンパ球の数を合計して算定するが、末梢血リンパ球の 70~80% は細胞性免疫能の担い手である T-リンパ球 (T-細胞) であるため、この数によって患者の細胞性免疫能をある程度推測しようと考えられている¹⁴⁾。古江ら³⁷⁾は進行癌では全般的に減少の傾向がみられるとし、折田¹⁴⁾も末梢血リンパ球数の減少は進行癌で多く、予後も不良なものが多いとのべている。また Riesco³⁸⁾も末梢血リンパ球数と 5 年生存率との関係から、リンパ球数の多いもの予後は良好であり、これは生体における抗腫瘍性の一つの指標となりうるとのべている。いずれの報告も著者と同じ傾向である。本法はその測定法が容易であること、また安定した結果がえられることも併せれば、細胞性免疫能を知る最も簡単なパラメーターであると思われる。

末梢血リンパ球の T-細胞比では、stage I, II, III に大差はないが、stage IV では低下し、リンパ球数とほぼ同じ傾向がみられている。生体の細胞性免疫能の主体を担うのは T-細胞であり、この T-細胞比については従来より種々の癌について多くの検索がなされている^{12)~14)}。乳癌に関しては、T-細胞比と進行度との間には相関を認めないとした報告³⁹⁾もみられるが、多くは癌患者、とくにその病期の進行したものでは低下すると報告されている³⁸⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾。著者の成績もこれらに一致するものであり、T-細胞比はとくに病期の進行したものに関して有用なパラメーターであると思われる。

末梢血リンパ球の B-細胞比では、病期の進行にしたがって高値となる傾向がみられている。担癌生体では T-細胞に関係した細胞性免疫能の低下はみられるが、B-細胞の関与する体液性抗体の産生は一般に冒されないことが多いといわれている。この B-細胞比に関した諸家の報告では、担癌生体において増加するというもの⁴²⁾、減少するというもの⁴³⁾⁴⁴⁾、あるいは不変であるとするもの⁴⁵⁾などがあり、一致した見解はみられない。さらに進行度別にみると大浪ら⁴⁶⁾は病期の進行にしたがい、また予後不良なもののほど B-細胞比は増加の傾向にあるとのべている。著者の成績では stage I, II に比較して stage III, IV での増加傾向が認められており、後者の報告にほぼ一致するものと考えられる。

末梢血リンパ球の T γ 細胞比では、病期の進行したもので高値を示す傾向がみられた。この T γ 細胞は主として抗腫瘍性免疫反応を抑制する suppressor T-細胞

胞と目されており、進行癌では増加するといわれている²¹⁾。新保ら⁴⁷⁾は癌患者の多くで T γ 細胞は増加していると報告し、滝⁴⁸⁾は胃癌で、秋元ら⁴⁹⁾は乳癌で末梢血リンパ球の T γ 細胞比は上昇をみたとのべている。著者の成績では stage I, II に比較して stage III, IV での増加がみられており、秋元らと同じ結果であると思われる。

末梢血リンパ球の PHA 幼若化反応の SI 値では、病期の進行にしたがって低下がみられるが、とくに stage I, II に比較して stage III, IV での低下が著明となっている。この PHA によるリンパ球の幼若化反応は、T-細胞の機能を反映する⁵⁰⁾とされ、これも従来から種々の癌について多くの検索がなされている^{9)~14)}。乳癌に関して服部ら¹⁶⁾はほとんど低下しないとし、菊地ら³⁶⁾は胃癌などに比較すればその程度は小さいが低下を認めるとし、三輪ら⁴⁰⁾、金谷⁵¹⁾は病期の進行度に逆相関する結果がえられたと報告している。著者の成績はこのうち、stage III, IV でとくに幼若化反応の低下がみられたとする三輪ら⁴⁰⁾の成績に一致している。

以上の結果から、乳癌患者における術前の細胞性免疫能に関して、リンパ球数、T-細胞比からは stage I, II, III と stage IV の間に、B-細胞比、T γ 細胞比、PHA 幼若化反応 (SI 値) からは stage I, II と stage III, IV の間に差がみられている。他方、stage III における T-細胞比には生体に不利な条件となる suppressor T-細胞、すなわち T γ 細胞の増加もみられている。結局、乳癌の進行度からみた細胞性免疫能は stage I, II と stage III, IV の間で一線が画され、低下が認められるように思われる。

ここで癌生体における細胞性免疫能低下のメカニズムについて考えてみたい。一般に生体では免疫担当細胞として T-細胞、B-細胞、NK 細胞、マクロファージなどが存在し、その各々が独立して、あるいは相互が密接な関係をもちつつ癌に対する免疫学的な制御機構を構成しているといわれている。その制御能力がいわゆる細胞性免疫能であると理解できよう。ところが癌状態となれば、腫瘍の増大にともない血清中には blocking factor が放出され、また腫瘍抗原は過剰に産生され流血中に出現する。その結果、免疫担当細胞の数や比率、機能などに変動が生じ、制御機構には破綻が招来されるわけである。この状態が臨床的にはリンパ球数の減少、T-細胞比の低下、B-細胞比や T γ 細胞比の上昇、PHA 幼若化反応 (SI 値) の低下など細胞性

免疫能の低下という形で促えられるものと思われる。

著者の成績からみれば、乳癌患者におけるこの制御機構の破綻は、stage III から認められるということができよう。

このような手術前から細胞性免疫能が解析できれば、癌の進行度や予後の推定が可能となり、さらには低下した症例では破綻した制御機構を回復させるべく積極的に免疫療法を施行するなど治療方針をうることもできよう。さらに、治療成績の向上にもつながるものと考ええる。

また、末梢血リンパ球の PHA 幼若化反応の SI 値は、著者が乳癌に関して検索した各免疫学的パラメーターのうち、その進行度とよく相関し、最も有用であると思われる。臨床上すべてのパラメーターを測定する繁雑さを考慮すれば、乳癌患者の細胞性免疫能を把握するには本法のみでも十分であると思われる。

つぎに Tnm 病期分類による進行度を規定する各因子との関係について検討した。

腫瘍の最大径や拡がりとの関係では末梢血リンパ球数、T-細胞比、PHA 幼若化反応の SI 値などは T₁、T₂、T₃ に比較して T₄ で減少あるいは低下が認められる。一方、B-細胞比、T γ 細胞比などは腫瘍が大きくなるにしたがい高値となる傾向がみられる。乳癌の腫瘍の大きさや拡がりとの細胞性免疫能との関係を明確にした報告はないが、著者の主として T₄ でのみ低下するという成績をみれば、腫瘍の大きさは細胞性免疫能に余り影響を与えないようであり、この T₄ での低下は、むしろ病期の進行による全身状態の低下に起因すると考えられる。

組織学的リンパ節転移度との関係では、末梢血リンパ球数、T-細胞比、PHA 幼若化反応の SI 値などは、リンパ節転移の拡がりにしたがって減少あるいは低下が認められる。また、B-細胞比は n₃ で、T γ 細胞比は n₂ でやや高値を示している。乳癌のリンパ節転移度と細胞性免疫能との関係を明確にした報告はないが矢川¹³⁾は胃癌においてこの関係を検索し、転移度と T-細胞比、PHA 幼若化率には逆相関をえたと報告している。著者の成績にもこれと同じ傾向がみられており、乳癌においてもリンパ節転移の拡がりが細胞性免疫能の低下に大きく関与しているものと思われる。

遠隔転移との関係では、末梢血リンパ球数、T-細胞比、T γ 細胞比、PHA 幼若化反応の SI 値などは、ともに m₀ に比較して m₁ での減少あるいは低下がみられる。また B-細胞比は逆に m₁ でやや高値を示してい

る。乳癌の遠隔転移と細胞性免疫能との関係を明確にした報告は少ないが、Stein ら⁵²⁾は乳癌において、Braun ら⁵³⁾は乳癌および肺癌において遠隔転移のあるものはないものに比較して著明な細胞性免疫能の低下をみたとのべており、著者の成績もこれらに一致するものと思われる。

以上の結果から、腫瘍径や拡がり、リンパ節転移度、遠隔転移など乳癌の進行度を規定する各因子と細胞性免疫能との関係をみると、腫瘍の増大な皮膚や胸郭への浸潤などをみない限り細胞性免疫能に影響はなく、他方、リンパ節転移の拡がりや細胞性免疫能の低下に大きく関与することが明らかとなった。乳癌の進行にともなう細胞性免疫能の低下は、このリンパ節転移でみられる低下が主体をなすものと思われる。

また、 T_4 のもの、 m_1 のものに著明に細胞性免疫能の低下がみられるが、これは病期の高度な進行による全身状態の低下に起因すると考えた方が妥当であるように思われる。

つづいて細胞性免疫能の術前・術後にわたる経時的変動について、stage I, II 群と stage III, IV 群に分けて検索した。

まず、T-細胞比をみると、両群とも術後1週でやや低下、2週で回復し以後1年まで大きな変動は認められない。また進行度からみて当然であるが、いずれの時期においても stage III, IV 群は stage I, II 群に比較して低値を示している。乳癌患者の T-細胞比を術前・術後にわたり経時的に測定した報告はいくつかあるが、T-細胞数では、菅ら⁵⁴⁾は術後1週で低下するとし、北村ら⁵⁵⁾は術後2週で低下し、約3ヵ月後に回復をみたとのべている。T-細胞比と T-細胞数に厳密な相関はないが、著者の成績における術後1週での低下は菅らの成績に一致する傾向がうかがわれ、また2週での回復は北村らの成績に比較してかなり早いように思われる。

ついで、PHA 幼若化反応の SI 値をみると、stage I, II 群では術後1週で低下、2週でやや回復するが4週で再び低下し、1年でわずかに回復がみられている。他方、stage III, IV 群では術後1週の低下は同じであるが、それ以後は横這い状態で、回復は認められない。また、T-細胞比と同じく、いずれの時期においても stage III, IV 群は stage I, II に比較して低い値を示している。乳癌患者の SI 値を著者のごとく術後1年まで経時的に測定した報告は少ないが、北村ら⁵⁵⁾は術後2週で有意に低下するとし、稲本ら⁵⁶⁾は術後1週で低下、2週以後は回復する傾向をみたとのべている。著者の

stage I, II における成績は稲本らの成績⁵⁶⁾に、stage III, IV における成績は北村ら⁵⁵⁾の成績に近いように思われる。

このように細胞性免疫能が変動する原因について、術後1週における低下は手術・麻酔・投与薬剤などのいわゆる手術侵襲によるものであり、4週以後の低下は MMC, FT-207 など制癌剤の影響によるものと推察できるが、またここで、T-細胞比の回復が早いこと、術後1年の SI 値で stage I, II 群は回復傾向をみると、stage III, IV 群も大きく低下を認めないことなど事実も認められている。北村ら⁵⁵⁾の術後補助化学療法施行例では細胞性免疫能は大巾に低下するとの報告を考え併せれば、免疫療法の併用効果が認められる成績であると思われる。またこの効果をパラメーターの変動からみれば、免疫療法は術前の細胞性免疫能の良好な stage I, II 群の方がより有効であるとも解釈できよう。

つぎに再発と細胞性免疫能との関係について検索した。再発症例における T-細胞比、SI 値を1年経過した非再発症例のそれと比較すると、T-細胞比に明らかな差はないが、SI 値では明らかに低下が認められている。この再発症例には全身状態に余り変化のない局所再発例も含まれるため、T-細胞比を変化させるにはいたらず、より鋭敏な SI 値にのみ影響をみたものと思われる。森本ら⁵⁷⁾も長期制癌剤投与時の免疫学的パラメーターの変動から PHA 幼若化反応の SI 値を細胞性免疫能をもっとも鋭敏に反映するとのべている。著者の成績からもこの SI 値は、乳癌患者の細胞性免疫能や臨床経過をよく反映し、術後経時的に測定すれば再発予知の指標ともなりうると考える。

最後にこの手術侵襲と細胞性免疫能の関係について、定型手術、縮小手術、拡大手術の手術術式の別から検索した。

まず T-細胞比をみると、定型手術群では術後1週でやや低下、以後は回復をみ、縮小手術群、拡大手術群では1週でやや上昇、以後はわずかな低下をみるというまちまちな成績となっている。手術侵襲の影響が最も強い術後1週において、定型手術群にわずかな低下がみられるにすぎず、乳癌の手術侵襲は T-細胞比には明らかな影響を与えないように思われる。

一方、PHA 幼若化反応の SI 値をみると、各群とも術後1週で低下し、1年経過時には定型手術群にわずかな回復、縮小手術群、拡大手術群には低下傾向がみられている。乳癌の手術侵襲により、術後1週の SI 値

には明らかな低下が認められ、またそれは定型手術群、縮小手術群に比較して拡大手術群で顕著なものとなっている。この拡大手術群でとくに低下する原因は、拡大手術は病期が進行して細胞性免疫能の低下した症例に行われる場合が多いことも一因であろうが、主としてその手術侵襲の大きさを反映したものと思われる。

物理的な手術侵襲はそれ自体、免疫能を一過性に低下させるといわれている⁵⁸⁾⁵⁹⁾。これに関して、著者の成績ではT-細胞比では明らかではなかったが、より鋭敏なパラメーターであるSI値では認められている。この低下をはっきり認識することが、補助免疫化学療法を行ううえで重要であると考えられる。

以上の検討から、乳癌の治療にはまず術前の細胞性免疫能を十分に把握することが必要であり、ついで手術侵襲や長期にわたる制癌剤投与のそれに対する影響を考慮した免疫療法の併用が重要であろう。手術術式や手技は限界まで発達し、制癌剤もこれ以上の効果は期待できない現在、このような患者の細胞性免疫能の低下を最小限に食い止める補助療法こそが治療成績を向上させようとする。

第 5 章 結 語

末梢血リンパ球数、T-細胞比、B-細胞比、 $T\gamma$ 細胞比、PHA 幼若化反応のSI値などをパラメーターとして乳癌患者の非特異的な細胞性免疫能を検索し、つぎのような結論を得た。

- 1) 術前の末梢血リンパ球数はstage I, II, IIIに比較して、stage IVで減少した。
- 2) 術前の末梢血リンパ球のT-細胞比はstage I, II, IIIに比較してstage IVで低下した。
- 3) 術前の末梢血リンパ球のB-細胞比、 $T\gamma$ 細胞比は病期の進行にしたがい上昇し、stage I, IIに比較してstage III, IVでは高値を示した。
- 4) 術前の末梢血リンパ球のPHA 幼若化反応のSI値は病期の進行にしたがい低下した。
- 5) 以上のパラメーターからみた術前の細胞性免疫能は、stage I, IIに比較してstage III, IVでは低下した。
- 6) 術前の末梢血リンパ球数、T-細胞比、PHA 幼若化反応のSI値は T_1 、 T_2 、 T_3 に比較して T_4 で減少あるいは低下した。
- 7) 術前の末梢血リンパ球のB-細胞比、 $T\gamma$ 細胞比は T_1 、 T_2 に比較して T_3 、 T_4 では高値を示した。
- 8) 術前の末梢血リンパ球数、T-細胞比、PHA 幼若化反応のSI値は、リンパ節転移の拡がりにしたがって減

少あるいは低下した。

9) 術前の末梢血リンパ球のB-細胞比は n_3 で、 $T\gamma$ 細胞比は n_2 でやや高値を示した。

10) 術前の末梢血リンパ球数、T-細胞比、 $T\gamma$ 細胞比、PHA 幼若化反応のSI値は m_0 に比較して m_1 で減少あるいは低下した。

11) 術前の末梢血リンパ球のB-細胞比は m_0 に比較して m_1 で高値を示した。

12) 以上の進行度を規定する各因子とパラメーターとの関係から、リンパ節転移の拡がりが細胞性免疫能の低下にもっとも関与することが示唆された。

13) 末梢血リンパ球のPHA 幼若化反応のSI値は細胞性免疫能の動向や臨床経過をもっとも鋭敏に反映し、再発予知の指標ともなりうる。

14) 手術侵襲により細胞性免疫能は抑制され、その低下は定型手術、縮小手術に比較して拡大手術群で著明であった。

(稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った榊原宣教授、ならびに本研究に直接御指導いただいた梶原哲郎教授、小川健治講師、芳賀駿介講師、また御協力いただいた東京女子医科大学第二病院外科の諸兄に心より感謝する。

本論文の要旨は第34回乳癌研究会、第19回日本癌治療学会、第35回乳癌研究会、第44回日本臨床外科医学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 深見敦夫：乳癌手術療法最近の趨勢。大胸筋保存乳房切断術 Modified radical mastectomy. 中心として、手術、32：1177—1186, 1978.
- 2) 泉雄 勝：乳癌の外科治療、手術、32：1187—1193, 1978.
- 3) 渡辺 弘、金杉和男、山本 浩他：乳癌の外科治療、手術、32：1195—1204, 1978.
- 4) 酒井克治、藤本幹夫：乳癌術後の補助化学療法、癌と化学療法、7：2083—2096, 1980.
- 5) 泉雄 勝：乳癌、臨床と研究、55：61—66, 1978.
- 6) 芳賀陽子、小川健治、芳賀駿介他：乳癌患者における術前・術後の細胞性免疫能—補助療法との関連から—、日癌治誌、16：1054, 1981.
- 7) Southam, C.M. and Moore, A.E.: Induced immunity to cancer cell hemografts in man. Ann. N.Y. Acad. Sci., 73：635—653, 1958.
- 8) Grace, J.T. and Kondo, T.: Investigations of host resistance in cancer patients. Ann. Surg., 148：633—641, 1958.
- 9) 谷内 昭、今井浩三、阿部 弘：癌患者の免疫能、

- 臨床免疫, 6: 1005—1013, 1974.
- 10) 螺良英郎, 矢田健太郎, 小川紘一他: 癌患者免疫能の診断パラメーター, 癌と化学療法, 4: 733—742, 1977.
- 11) 漆崎一郎: 癌患者の免疫能, 癌の臨床, 24: 378—385, 1978.
- 12) 小川一誠, 井上雄弘: In vitro パラメーター, 癌の臨床, 24: 477—487, 1978.
- 13) 矢川裕一: 消化器癌よりみた胆癌生体の細胞性免疫能に関する研究, 東京女子医科大学雑誌, 50: 842—862, 1980.
- 14) 折田薫三: 癌患者の免疫機能, 臨床免疫, 14: 580—589, 1982.
- 15) 第30回乳癌研究会: 乳癌と免疫に関するアンケート, 日癌治誌, 15: 1058—1063, 1980.
- 16) 服部孝雄, 中野 章, 峠 哲哉他: 乳癌と免疫, 臨床医, 6: 1622—1624, 1980.
- 17) 乳癌研究会編: 臨床・病理乳癌取り扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 1981.
- 18) 辻 公美: 比重遠心法によるリンパ球の分離 (conray ficoll 法), 免疫実験操作法 A, 443—446, 日本免疫学会編, 金沢, 1975.
- 19) 橋 武彦, 吉田明子: ヒトの T 細胞, B 細胞の測定 (改良法), 免疫実験操作法 A, 455—462, 日本免疫学会編, 金沢, 1975.
- 20) 橋 武彦: T, B 細胞算定のためのロゼット形成試験, 臨床検査, 23: 651—659, 1979.
- 21) 新保敏知, 矢田純一, 中川俊郎: ヒト IgG-Fc Receptor 陽性 T リンパ球の検出法と各種疾患における変動, 臨床免疫, 9: 141—144, 1977.
- 22) Friedman, H. and Southam, C.M. Ed.: International conference on immunology of cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci., 00: 276, 1976.
- 23) 小林 博, 橋 武彦編: 腫瘍免疫学, 朝倉書店, 東京, 1974.
- 24) 山村雄一他監修, 藤井源七郎他編: 人癌と免疫—その基礎と臨床—ライフサイエンス社, 東京, 1976.
- 25) 菊地浩吉: 癌免疫と T 細胞, 臨床科学, 11: 86—97, 1975.
- 26) 菊地浩吉: 癌特異抗原と胆癌生体の細胞性免疫能, 日本臨床, 34: 1233—1249, 1976.
- 27) Mothè, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., et al.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet, 1: 697—699, 1969.
- 28) Morton, D.L., Eilber, F.R., Molmgrem, R.A., et al.: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery, 68: 158—164, 1970.
- 29) 螺良英郎: 癌免疫療法と診断パラメーター—現状における比判と考察—, 臨床外科, 33: 1365—1371, 1978.
- 30) 折田薫三: 外科手術と免疫療法, 癌と化学療法, 5: 1153—1159, 1978.
- 31) 井口 潔, 服部孝雄編: 癌の免疫化学療法, 南山堂, 東京, 1980.
- 32) 白倉良太, 山崎芳郎, 門田康正他: 手術侵襲と免疫機能 I. 術後の一過性免疫機能低下, 臨床免疫, 14: 331—340, 1982.
- 33) Slade, M.S., Simmons, R.L. and Yunis, E.: Immunodepression after major surgery in normal patients. Surgery, 78: 363—372, 1975.
- 34) Riddle, P.R. and Berenbaum, M.C.: Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohaemagglutinin. Lancet, 1: 746—748, 1967.
- 35) 螺良英郎, 矢田健太郎, 富永憲治: 制癌剤と免疫能, 癌の臨床, 24: 386—394, 1978.
- 36) 菊地浩吉, 井口 進: 細胞性免疫異常および不全と内科疾患—悪性腫瘍, 日本臨床, 36: 1002—1017, 1978.
- 37) 古江 尚, 込田輝夫, 大山祐子他: 免疫学的パラメーターの研究, 第1報: 末梢リンパ球数, ならびに T 細胞数 (治療効果判定の基礎資料), 癌と化学療法, 5: 935—947, 1978.
- 38) Riesco, A.: Five-year cancer cure. Relation to total amount of peripheral lymphocytes and neutrophils. Cancer, 25: 135—140, 197.
- 39) Nemoto, T., Han, T., Minowa, J., et al.: Cell-mediated immune status of breast cancer patients. Evaluation by skin test, lymphocyte stimulation and counts of rosetteforming cells. J. Natl. Cancer Inst., 53: 641—645, 1974.
- 40) 三輪怒昭, 山崎泰宏, 黒瀬 康他: 乳癌患者の細胞性免疫能と免疫療法, 日臨外医会誌, 41: 238—244, 1980.
- 41) Whitehead, R.H., Thatcher, J., Teasdale, C., et al.: T and B lymphocytes in Breast cancer—stage relationship and abrogation of T-lymphocyte depression by enzyme treatment in vitro. Lancet, 2: 330—333, 1976.
- 42) Malka, S., Oon, C.J. and Hobbs, J.R.: Excess IqD bearing lymphocytes in patients with

- malignant melanoma. *Br. J. Cancer*, 30: 379—381, 1974.
- 43) Ezdinli, E.Z., Simonson, K.L. and Smith, R.A.: Comparison of the effects of single versus multiple agent chemotherapy on lymphocytes assayed by rosette technique. *Cancer*, 42: 2234—2243, 1978.
- 44) Pritchard, D.J., Ritts, R.E., Jaylor, W.F., et al.: A prospective study of immune responsiveness in human melanoma. 1. Assessment of initial pretreatment status with stage of disease. *Cancer*, 41: 2165—2173, 1978.
- 45) Koperszytych, S., Reykollah, M.T., Miki, S.S., et al.: Cell mediated immunity in patients with carcinoma. *Cancer*, 38: 1149—1154, 1976.
- 46) 大浪更三, 猪狩 俊, 西 貞隆他: 末期癌患者の BCG 免疫療法と細胞性免疫能と対する検討, 臨床免疫, 12: 384—392, 1980.
- 47) 新保敏和, 矢田純一, 日江井歌子他: 悪性固型腫瘍患者における IgG-Fc レセプター陽性 T 細胞の意義について, 臨床免疫, 9: 487—493, 1977.
- 48) 滝 正憲: 消化器癌患者における IgG-Fc レセプター陽性 T 細胞の検討, 日癌治誌, 7: 720—727, 1982.
- 49) 秋本 実, 丹 正義, 石井 洋他: 乳癌患者における TG 細胞の検討, 臨床免疫, 12: 728—734, 1980.
- 50) Shortman, K.M., Byrd, W.T., Cerottini, J.C., et al.: Characterization and separation of mouse lymphocyte subpopulations responding to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen. *Cell Immunology*, 65: 24—40, 1973.
- 51) 金谷 隆: 癌患者における細胞性免疫能に関する研究. 第 1 編. 癌患者末梢リンパ球の PHA 幼若化現象について, 札幌医誌, 43: 48—59, 1974.
- 52) Stein, J.A., Adler, A. and Efraim, S.B.: Immunocompetence, immunosuppression and human breast cancer. 1. An analysis of their relationship by known parameters of cell-mediated immunity in well-defined clinical stage of disease. *Cancer*, 38: 1171—1187, 1976.
- 53) Braun, D.P. and Harris, J.E.: Relationship of leukocyte numbers, immunoregulatory cell function and phytohemagglutinin responsiveness in cancer patients. *J. Natl. Cancer Ins t.*, 67: 809—814, 1981.
- 54) 菅 豊道, 木下誠一, 稲本 俊他: 乳癌手術の免疫能に及ぼす影響, 日癌治誌, 15: 1049, 1980.
- 55) 北村正次, 富永 健, 酒井忠昭他: 乳癌および胃癌患者における免疫能—とくに乳癌患者に対する治療と免疫能—, 日臨外医会誌, 41: 434—442, 1980.
- 56) 稲本 俊, 児玉 宏, 木下誠一他: 乳癌根治手術ならびに併用療法の免疫能に及ぼす影響の検索, 日癌治誌, 14: 932, 1979.
- 57) 森本 健, 上田隆美, 平尾 智他: 乳癌の補助化学療法と免疫, 日癌治誌, 14: 934, 1979.
- 58) Park, S.K., Brody, J.I., Wallage, H.A., et al.: Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet*, 9: 53—55, 1971.
- 59) Vose, B.M. and Moudgil, G.C.: Effect of surgery on tumor-directed leucocyte responses. *Br. Med. J.*, 1: 56—58, 1975.