

Title	癌患者の細胞性免疫能について(第二報)-肺癌患者について-
Author(s)	楠元, 志都生
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1981, 41(8), p. 792-803
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15072
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

癌患者の細胞性免疫能について (第二報)

—肺癌患者について—

山口大学医学部放射線医学教室 (主任: 中西敬教授)

楠元志都生

(昭和55年12月1日受付)

(昭和56年1月21日最終原稿受付)

Cell-Mediated Immunity in Cancer Patients with
Special Reference to Lung Cancer (II)

Shizuo Kusumoto

Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine

(Director: Prof. Takashi Nakanishi)

Research Code No.: 407

Key Words: Cell-mediated immunity, Lung cancer, Phytohemagglutinin

The cell-mediated immunity in 46 patients with lung cancer were evaluated by the technique of in vitro lymphocyte response to phytohemagglutinin (PHA). The relationships between cell-mediated immunity and the clinical stage, prognosis and results of laboratory examinations of the patients were studied. The following results were obtained.

1) The lymphocyte response to PHA in lung cancer patients was significantly lower than that of healthy volunteers.

2) The degree of low lymphocyte response to PHA in lung cancer patients was correlated to the severity of the clinical stage. Especially in the patients with stage IV the significant difference could be observed statistically.

3) In reference to TNM classification, there were no relationships between the lymphocyte response to PHA and T and N factor. However, significant decrease was found in M_1 group compared with M_0 group.

4) Lymphocyte response to PHA decreased in the group with poor prognosis and significantly decreased in the group with less than 2 months of life span compared with the group more than 12 months.

5) Concerning tuberculin reaction, the negative patients showed significant decrease of the lymphocyte response to PHA.

6) The lymphocyte response to PHA decreased significantly in the patients who had decreased lymphocyte counts or decreased serum protein.

はじめに

悪性腫瘍患者では、免疫能が低下することはよく知られており¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、免疫能と進行度並びに予後との関係についても種々報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。そして、悪性腫瘍組織には腫瘍特異抗原が存在し、宿主はそれに対し細胞性免疫を中心とした何らかの免疫反応を起していることが証明されるようになって来た⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、その免疫学的防禦反応にもかかわらず腫瘍は生体内で増殖をくり返し、ついには宿主を死においやることが多い。

そのため現在では、担癌患者の細胞性免疫能の把握は、予後を推測し有効な治療を行う上で、また免疫療法の上からも欠くことができないものとなりつつある。

本研究では、肺癌患者の細胞性免疫能について Phytohemagglutinin (以下 PHA と略す) 刺激によるリンパ球の幼若化反応を指標として、その臨床病期、予後、臨床検査成績等との関係について検討を加えた。

方 法

1) 対象

山口大学医学部放射線医学教室にて入院検査治療を行なった原発性肺癌患者46例である。

免疫能測定は、PHA 刺激によるリンパ球幼若化試験を初回治療開始前に原則的に行ない、それをその患者の細胞性免疫能とした。

2) PHA 刺激による末梢血中リンパ球幼若化反応測定法¹²⁾

被検者の肘静脈よりヘパリン採血し、リンパ球を比重遠沈法で分離した。抗生物質と20% Fetal Calf Serum を含有する 1ml の培養液 (TC 199) に 5×10^5 個のリンパ球を浮遊させた。PHA 添加群には $5 \mu\text{l}$ の PHA-P を加えた後、全検体に48時間培養を行ない、 $1 \mu\text{Ci}$ の ^3H -Thymidine を添加し、さらに24時間の培養を行なった。培養終了後、リンパ球を細胞濾過器を用いてガラスフィルターに集めて乾燥し、Bray シンチレーターを使って細胞内に取り込まれた ^3H -Thymidine の放射能活性を液体シンチレーションカウンター

(Packard 3383型) で測定した。結果は duplicate または triplicate の値を平均して用い、判定には PHA 添加群に取り込まれたものを無添加群のもので除した Stimulation Index (S. I.) で比較した。PHA 無添加群の実測値 (cpm) と S. I. の関係を Table 1 に示す。なお、リンパ球の生存率は0.5% trypan blue 染色を用いて測定し、99%以上であった。

Table 1 cpm in PHA (-) and S.I.

cpm	S.I.	cpm	S.I.
999	45.5	1646	3.7
566	28.8	1036	26.9
1437	11.4	1193	65.2
931	10.1	1369	52.9
1256	3.4	875	82.6
535	9.3	1225	8.2
811	57.9	752	3.0
616	21.5	1015	11.8
596	7.7	1019	12.8
1149	15.0	1338	28.7
1330	6.2	1284	30.7
1400	28.0	982	17.0
1806	14.0	914	8.9
1109	17.8	813	14.1
1115	49.9	1401	38.9
1098	46.2	1264	30.0
1028	20.0	986	11.5
1275	56.0	800	6.3
1270	7.7	1137	7.3
1120	19.3	1327	18.4
1001	7.0	648	22.7
1076	6.7	823	3.0
1046	25.0	1480	34.0

$$S.I. = \frac{PHA(+)-background}{PHA(-)-background}$$

3) 肺癌の分類

肺癌に関する分類は、主に肺癌取扱い規約 (日本肺癌学会編) に従って分類記述した。

4) ツベルクリン反応

一般診断用 PPD 0.1ml を前腕内側皮内に注射し、48時間後の紅斑を計測した。

5) 末梢血リンパ球数

末梢血塗抹標本より白血球中のリンパ球の割合

を求め、これに末梢血中白血球数を乗じて求めた。

6) 推計学的分析

対数正規確率紙による検定の結果、対数正規分布と考えられるので、各データは対数に変換して処理した。各群間の差の検定は、Student's-t test によって行ない、危険率5%以下をもって有意差があると判定した。

結 果

1) 肺癌患者と健康人のリンパ球幼若化反応について (Fig. 1)

健康人36例について、PHA 刺激によるリンパ球幼若化反応の平均 S.I. は56.3であり、原発性肺癌患者46例のリンパ球幼若化反応の平均 S.I. は16.4であった。原発性肺癌患者は健康人に比し、推計学的に明らかな低下が認められた ($t=8.051, p<0.01$)。

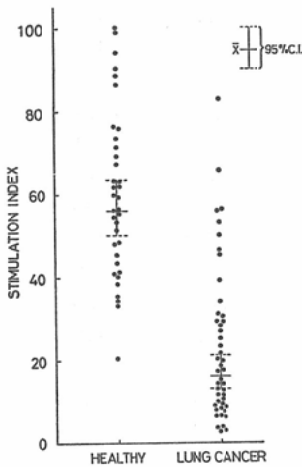


Fig. 1 Comparison of PHA test (S.I.) in healthy control and lung cancer patients.

C.I. : confidence interval

2) 肺癌患者の性別とリンパ球幼若化反応について (Fig. 2)

肺癌患者を男女別に分類し、リンパ球幼若化反応について検討した。男性36例で平均 S.I. は17.5, 女性は10例で平均 S.I. は12.8であり有意差は認められなかった ($t=1.007, p>0.05$)。

3) 肺癌患者の年齢とリンパ球幼若化反応につ

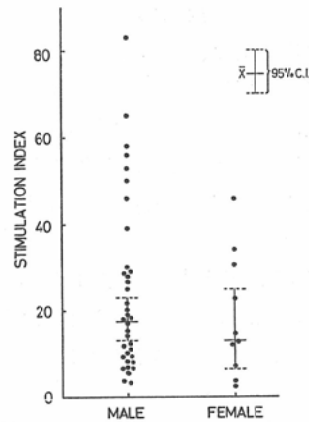


Fig. 2 Relationship between PHA test (S.I.) and sex in lung cancer.

C.I. : confidence interval

いて (Fig. 3)

肺癌患者を年齢別に、60歳未満、60歳台、70歳以上の3群に分け比較した。60歳未満は17例で平均 S.I. は15.2, 60歳台は18例で平均17.8, 70歳以上は11例で平均16.0であり、3群の平均間に有意差はなかった。

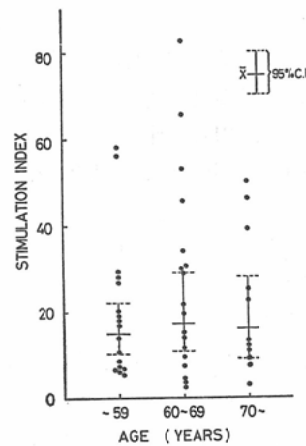


Fig. 3 Relationship between PHA test (S.I.) and age in lung cancer.

C.I. : confidence interval

4) 肺癌組織型とリンパ球幼若化反応について (Fig. 4)

組織型の判明した39例の内訳は、類表皮癌(扁平上皮癌)16例、腺癌10例、小細胞癌と大細

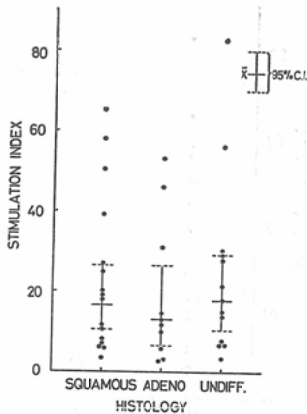


Fig. 4 Relationship between PHA test (S.I.) and histology in lung cancer.
C.I. : confidence interval

胞癌13例であった。各群の平均 S.I. は類表皮癌16.7, 腺癌12.7, 小細胞癌と大細胞癌17.4であり, 各群の平均間に有意差は認められなかった。

5) 胸部X線所見とリンパ球幼若化反応について (Fig. 5)

肺癌患者胸部X線写真を腫瘍型, 二次変化型, 特殊型 (胸水) に分類した。腫瘍型は34例で平均 S.I. は17.3, 二次変化型は9例で平均15.2, 特殊型は3例で10.6であり, 各群の平均間に有意差はなかった。

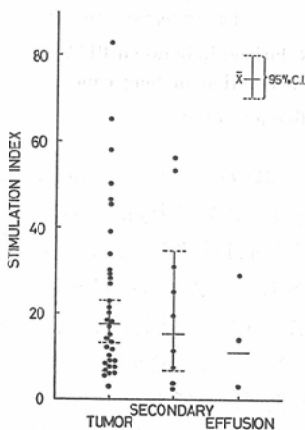


Fig. 5 Relationship between PHA test (S.I.) and chest roentgenographic appearance in lung cancer.
C.I. : confidence interval

6) 肺癌病期とリンパ球幼若化反応について (Fig. 6)

肺癌患者を病期別に分類し, リンパ球幼若化反応について検討した。第I期は6例で平均 S.I. は28.6, 第II期は3例で平均17.6, 第III期は13例で平均は21.2, 第IV期は24例で平均は12.2であった。第III期と第IV期の平均間に差はなかったが ($t=1.976, p>0.05$), 第I期と第IV期の間には有意差が認められた。 ($t=2.301, p<0.05$).

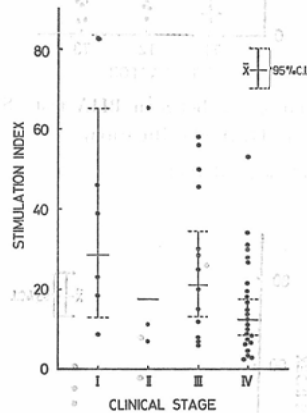


Fig. 6 Relationship between PHA test (S.I.) and clinical stage in lung cancer.
C.I. : confidence interval

7) TNM 分類におけるT因子とリンパ球幼若化反応について (Fig. 7)

T₁ 群は5例で平均 S.I. は14.0, T₂ 群は22例で平均 S.I. は17.5, T₃ 群は19例で平均 S.I. は15.7であり, 各群平均間に有意差はなかった。

8) TNM 分類におけるN因子とリンパ球幼若化反応について (Fig. 8)

N₀ 群は12例で平均 S.I. は20.1, N₁ 群は21例で平均 S.I. は13.6, N₂ 群は13例で平均 S.I. は18.1であった。各群平均間に有意差はなかった。

9) TNM 分類におけるM因子とリンパ球幼若化反応について (Fig. 9)

M₀ 群は22例で平均 S.I. は22.5であり, M₁ 群は24例で平均 S.I. は12.2であった。両群の平均間には有意差が認められた。 ($t=2.522, p<0.05$).

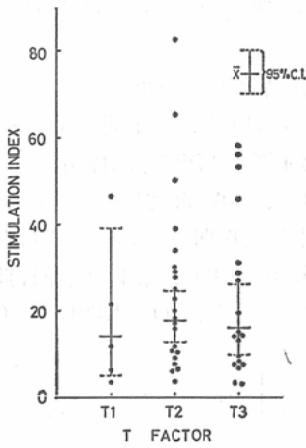


Fig. 7 Relationship between PHA test (S.I.) and T factor in TNM classification.

C.I. : confidence interval

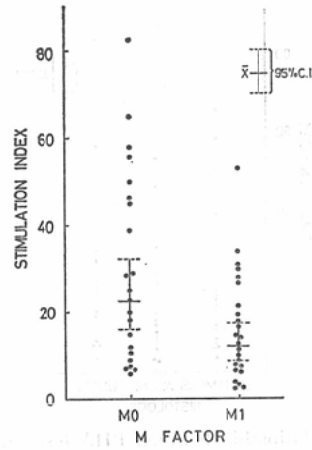


Fig. 9 Relationship between PHA test (S.I.) and M factor in TNM classification.

C.I. : confidence interval

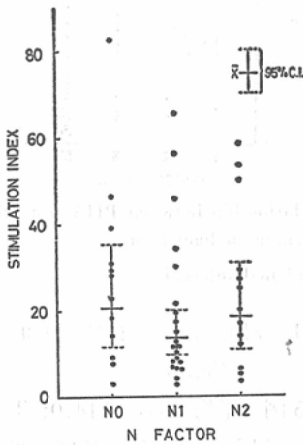


Fig. 8 Relationship between PHA test (S.I.) and N factor in TNM classification.

C.I. : confidence interval

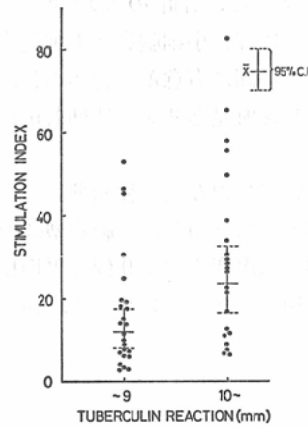


Fig. 10 Relationship between PHA test (S.I.) and tuberculin reaction in lung cancer.

C.I. : confidence interval

10) ツベルクリン反応とリンパ球幼若化反応について (Fig. 10)

ツベルクリン反応の結果を 10mm 未満と 10mm 以上とに分けて検討した。10mm 未満が24例で平均 S.I. は11.9, 10mm 以上は22例で平均 S.I. は23.2と、両群の平均間には明らかな有意差が認められた ($t=2.818, p<0.01$)。

11) 予後とリンパ球幼若化反応について (Fig. 11)

肺癌死亡例35例について、初回検査から死亡までの生存月数を3ヶ月未満、3～11ヶ月、12ヶ月以上の3群に分けて検討した。3ヶ月未満の群は7例で平均 S.I. は8.7, 3～11ヶ月は16例で平均 S.I. は17.7, 12ヶ月以上は12例で平均 S.I. は26.3であった。生存月数が短くなるとともに、リンパ球幼若化反応の低下傾向がみられる。推計学的に検討すると、生存月数が3ヶ月未満と3～11ヶ月の間 ($t=1.858, p>0.05$), 3～11ヶ月と12ヶ月以上の間 ($t=1.289, p>0.05$) には差がな

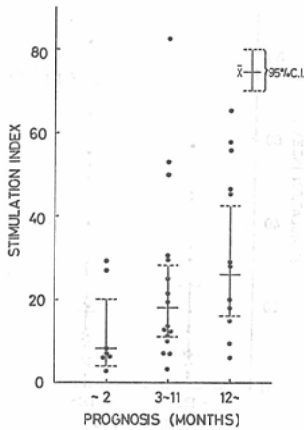


Fig. 11 Relationship between PHA test (S.I.) and prognosis in lung cancer.

C.I. : confidence interval

かったが、3ヶ月未満と12ヶ月以上の間には明らかな有意差が認められた ($t=2.940, p<0.01$).

12) 赤血球沈降速度とリンパ球幼若化反応について (Fig. 12)

赤血球沈降速度を30mm未満と30mm以上に分けて検討した。30mm未満の群が20例で平均S.I.が20.6, 30mm以上の群が26例で平均S.I.が13.7であった。赤血球沈降速度が亢進するとリンパ球幼若化反応は低下の傾向が見られるが、両

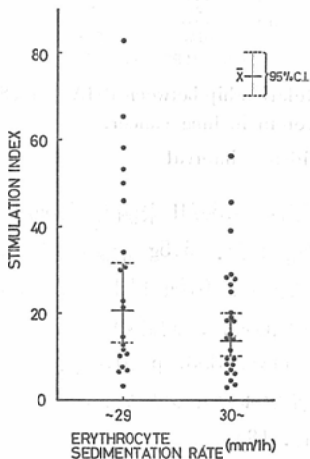


Fig. 12 Relationship between PHA test (S.I.) and erythrocyte sedimentation rate in lung cancer.

C.I. : confidence interval

者間に有意差は見られなかった ($t=1.602, p>0.05$).

13) 白血球数とリンパ球幼若化反応について (Fig. 13)

白血球数を7000/mm³未満と7000/mm³以上に分けて検討した。7000未満の群が23例で平均S.I.は14.1, 7000以上の群が23例で平均S.I.が19.3であった。白血球数の低下とともにリンパ球幼若化反応の低下は見られるが、両者の平均間に有意差は認められなかった ($t=1.192, p>0.05$).

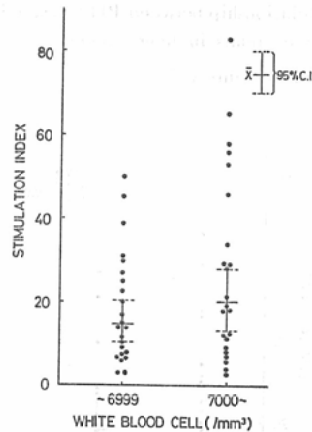


Fig. 13 Relationship between PHA test (S.I.) and white blood cell counts in lung cancer.

C.I. : confidence interval

14) リンパ球数とリンパ球幼若化反応について (Fig. 14)

リンパ球数を1000/mm³未満と1000/mm³以上に2分して検討した。1000未満の群は15例で平均S.I.は11.3であり、1000以上の群は31例で平均S.I.は19.6であった。2群の平均間には有意差が認められた ($t=2.127, p<0.05$).

15) 赤血球とリンパ球幼若化反応について (Fig. 15)

赤血球数を500×10⁴/mm³未満と500×10⁴/mm³以上との2群に分けて検討した。500×10⁴未満の群は29例で平均S.I.は15.6, 500×10⁴以上の群は17例で平均S.I.は17.8であり、両群平均間

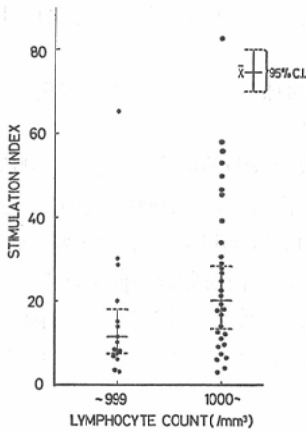


Fig. 14 Relationship between PHA test (S.I.) and lymphocyte counts in lung cancer.

C.I. : confidence interval

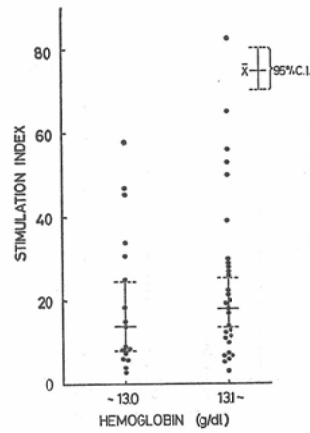


Fig. 16 Relationship between PHA test (S.I.) and hemoglobin in lung cancer.

C.I. : confidence interval

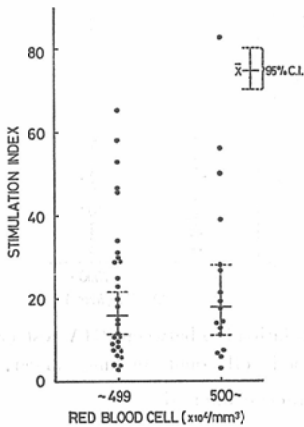


Fig. 15 Relationship between PHA test (S.I.) and red blood cell counts in lung cancer.

C.I. : confidence interval

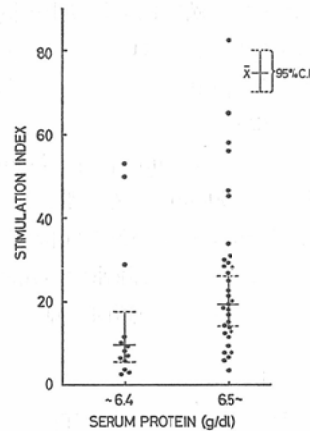


Fig. 17 Relationship between PHA test (S.I.) and serum protein in lung cancer.

C.I. : confidence interval

に有意差は見られなかった ($t=0.496$, $p>0.05$).

16) ヘモグロビンとリンパ球幼若化反応について (Fig. 16)

ヘモグロビンを 13.1g/dl 未満と 13.1g/dl 以上の2群に分けて検討した。 13.1g 未満の群は17例で平均 S.I. は 13.4 , 13.1g 以上の群は29例で平均 S.I. は 18.4 であり, 両群平均間に有意差はみられなかった ($t=0.988$, $p>0.05$).

17) 血清総蛋白とリンパ球幼若化反応について (Fig. 17)

血清総蛋白を 6.5g/dl 未満と 6.5g/dl 以上とに分けて検討した。 6.5g 未満の群は13例で平均 S.I. は 9.7 であり, 6.5g 以上の群は33例で平均 S.I. は 19.0 であった。 両群の平均間には有意差が認められた ($t=2.393$, $p<0.05$).

18) 血清アルブミンとリンパ球幼若化反応について (Fig. 18)

血清アルブミンを 3.0g/dl 未満と 3.0g/dl 以上の2群に分けた。 3.0g 未満の群は20例で平均 S.I. は 16.5 , 3.0g 以上の群は26例で平均 S.I. は

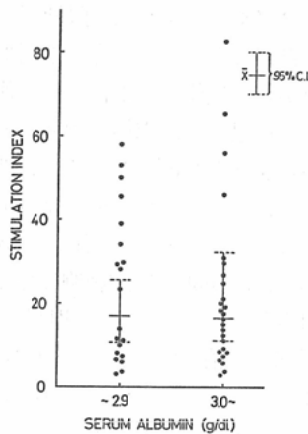


Fig. 18 Relationship between PHA test (S.I.) and serum albumin in lung cancer.

C.I.: confidence interval

16.3であり、両群の平均間に有意差はみられなかった ($t=0.060, p>0.05$).

19) 血清グロブリンとリンパ球幼若化反応について (Fig. 19)

血清グロブリンを 4.0g/dl 未満と 4.0g/dl 以上の2群に分けた。4.0g未満の群は19例で平均 S.I. は 14.5, 4.0g 以上の群は27例で平均 S.I. は 17.8であり、両群平均間に有意差はみられなかった ($t=0.781, p>0.05$).

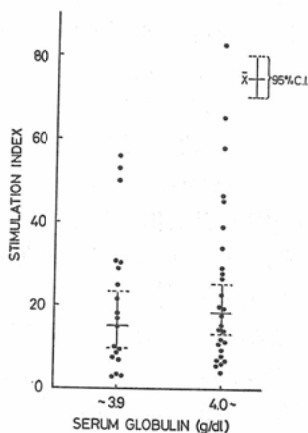


Fig. 19 Relationship between PHA test (S.I.) and serum globulin in lung cancer.

C.I.: confidence interval

考 案

本来生体には、生体内の異質なものを非自己と認識し、これを除去しようとする機能が存在している。悪性腫瘍に対しても同様で、担癌生体はその腫瘍特異抗原に対し免疫学的反応を起していることが証明されるようになって来た。

生体の免疫監視機構¹³⁾の中におけるリンパ球のはたす役割が解明されつつある現在、悪性腫瘍に対する免疫学的抵抗性の主体は細胞性免疫であり、これはリンパ球の中でもその subpopulation の一つであるTリンパ球が主に関係していることもわかっている。

ところで、このTリンパ球は感作抗原ではもちろんのこと、レクチンの一種である PHA の非特異的の刺激との接触においても幼若化反応を起こすことがわかっている。そのため担癌生体における細胞性免疫能の定量的測定に、PHA の非特異的の刺激を用い、末梢リンパ球の幼若化反応を利用する方法^{14,15)}が、反応性が鋭敏なこと、良好な再現性をもつこと、操作もさほど困難でないことから広く利用されている。

担癌生体における細胞性免疫能は、健康人に比べて低下しており、癌の進行とともになお低下するという報告が多い。また、この悪性腫瘍に対する免疫能の低下が起ると、免疫学的防禦反応は低下し、癌の増殖ならびに予後に対し大きな影響が現われてくるものとおもわれる¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

それではどうして担癌生体において細胞性免疫の低下が起こるのか。その原因については種々の報告があり、リンパ球自体の問題だけではなく、血清中の免疫抑制物質²⁰⁾²¹⁾²²⁾とするもの栄養不良状態の影響等²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾述べられてはいるが、まだ詳細な点については不明な点が多く確立された考えには至っていない。

著者の結果でも肺癌患者においては、正常人に比較してリンパ球の PHA 反応は低下しており、細胞性免疫能の障害が認められた。この結果は秋山²⁷⁾、Braeman ら²⁸⁾その他多くの報告²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾と同じである。しかしなかには、Barnes ら³³⁾のごとく、コントロールを厳選すれば差はないとす

る報告もみられる³⁴⁾³⁵⁾。病期との関係についても多くの報告が病期が進むにつれて、また腫瘍量が増えるにつれての免疫能の障害を報告している³⁶⁾³⁷⁾。著者の結果においても、病期が進むにつれて免疫能は低下しており、第I期と第IV期の間には推計学的な有意差が認められた。またM因子についても他の報告と同様³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾に差が認められ、遠隔転移が起ると免疫能は低下を来たしている。これらのことより、この細胞性免疫能の検査が肺癌患者の病状の把握に有用なことがわかる。

一方、最近では免疫抑制物質に関しては、これらの物質の含まれるグロブリン分画と担癌患者との関係などについて多くの報告がみられる。 α グロブリン分画中の免疫抑制物質の報告は Kamrin⁴¹⁾をはじめとして、その後 Cooperband⁴²⁾の immunoregulatory α -globulin (IRA) など多くのものがみられる。そして担癌患者において増加した α -グロブリン量と免疫抑制作用との関係も種々⁴³⁾⁴⁴⁾報告されているが、詳細についてはまだまだ不明な点が多い。著者も α_1 , α_2 , β , γ の各グロブリン分画量とリンパ球幼若化反応との関係を検討したが、これらの間に特に有意差は認められなかった。

肺癌患者の予後と宿主の細胞性免疫との間には相関があるとの報告も多い。著者の結果でも、生存期間が延びるに従って反応性は良好となり、生存期間が2ヶ月以下と12ヶ月以上の群との間には推計学的にも明らかな有意差がみられた。このことは、治療開始前の免疫能の状態により、ある程度の予後が推測できるもので、患者の治療方針の決定に大いに役立つものとおもわれる⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

現在のところ、細胞性免疫能測定のパラメーターとして種々のものが開発され利用されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。その中の一つに遅延型皮膚反応があり、ツベルクリン反応はその中の一つで、種々の施設で担癌患者の免疫能の測定に利用され、その結果が報告されている。著者の今回のツベルクリン反応とリンパ球の幼若化反応との関係を見ると、陰性例に比し陽性例には明らかな高値が見られた。

すなわち、ツベルクリン反応の陽性群ではリンパ球の反応も良好であった。一方、末梢血中リンパ球数も以前から免疫能の指標として使用されている。著者の結果でも、末梢血中リンパ球数についてリンパ球反応との関係をみると、リンパ球数の少ないものに比し、多いものでは PHA 反応も高値を示し、これについても有意差が認められた。すなわち、現在非特異的細胞性免疫能の指標として使用されているリンパ球 PHA 反応、ツベルクリン反応、末梢血中リンパ球数は同じような変動を示すものとおもわれる。しかしながら個々の症例についてみると、必ずしも三者が同様に動いているわけではなく、担癌患者の免疫能の把握には、これらをうまく組み合わせて使用観察する必要がある⁴⁹⁾⁵⁰⁾。

一方、担癌患者における細胞性免疫能と栄養状態との関係について、Chandra⁵¹⁾や Copeland⁵²⁾は栄養状態の改善で免疫能の回復を報告しているが、栄養低下(蛋白・カロリー栄養不良)と PHA によるリンパ球の反応性との関係についての報告は比較的少ない。

著者の結果では、栄養状態を現わすとおもわれる血清総蛋白量とリンパ球反応との関係を検討すると、血清総蛋白量低下群は蛋白量の多いものに比し、リンパ球反応の有意の低下が認められている。しかしながら、その他の一般栄養状態と相関するとおもわれる血清アルブミン、ヘモグロビン等では有意差はなく、詳細については今後なお検討を要するものとおもわれる。

結 語

肺癌患者46例の細胞性免疫能について末梢血中リンパ球の PHA 幼若化反応を指標として検索し、臨床病期、予後、臨床検査成績等との関係を検討して以下の結論を得た。

1. 肺癌患者のリンパ球幼若化反応は健康人に比し明らかに低下していた。
2. 病期との関係では、病期の進行とともに低下しており、特にI期とIV期では有意差がみられた。
3. T.N.M. 分類においては、T因子およびN

因子に有意差はなかつたが、M因子では M_0 群に比し M_1 群（遠隔転移群）に有意な低下がみられた。

4. 予後について、予後不良例では低下しており、生存期間が2ヶ月以下群と12ヶ月以上群で明らかな有意差が認められた。

5. 遅延型皮膚反応の一つであるツベルクリン反応が陰性の例では、明らかに低下していた。

6. 血液検査において、末梢血中リンパ球数の少ない例では、また血清総蛋白の低下例では低下していた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師中西敬教授ならびに直接御指導と御助言を頂いた末富一臣講師に深謝いたします。

文 献

- 1) Rafta, S., Yang, S.J. and Meleka, F.: Changes in cell-mediated immunity in patients undergoing radiotherapy. *Cancer*, 41: 1076—1086, 1978
- 2) 今井浩三：細胞性免疫に関する臨床的研究。札幌医誌, 45: 112—123, 1976
- 3) Rees, J.C., Rossio, J.L., Wilson, H.E., Minton, J.P. and Dodd, M.C.: Cellular immunity in neoplasia. *Cancer*, 36: 2010—2015, 1975
- 4) Spengler, H., Brunner, K.W. und Weck, A.: Longitudinale Studien über die zelluläre Immunität bei Krebspatienten. *Schweiz. med. Wschr.*, 102: 1167—1169, 1972
- 5) 山岡 博：癌患者における癌特異的細胞性免疫能に関する研究。札幌医誌, 46: 341—353, 1977
- 6) Bolton, P.M., Mander, A.M., Davidson, J.M., James, S.L., Newcombe, R.G. and Hughes, L.E.: Cellular immunity in cancer: Comparison of delayed hypersensitivity skin test in three common cancers. *Br. Med. J.*, 3: 18—20, 1975
- 7) Suci-Foca, N., Buda, J., McManus, J., Thiem, T. and Reemtsma, K.: Impaired responsiveness of lymphocytes and serum-inhibitory factors in patients with cancer. *Cancer Res.*, 33: 2373—2377, 1973
- 8) Price Evans, D.A.: Immunology of bronchial carcinoma. *Thorax*, 31: 493—506, 1976
- 9) Deckers, P.J., Davis, R.C., Parker, G.A. and Mannick, J.A.: The effect of tumor size on concomitant tumor immunity. *Cancer Res.*, 33: 33—39, 1973
- 10) Paranjpe, M.S. and Boone, C.W.: Kinetics of the anti-tumor delayed hypersensitivity response in mice with progressively growing tumors: Stimulation followed by specific suppression. *Int. J. Cancer*, 13: 179—186, 1974
- 11) Vaage, J., Jones, R.D. and Brown, B.W.: Tumor-specific resistance in mice detected by inhibition of macrophage migration. *Cancer Res.*, 32: 680—687, 1972
- 12) 楠元志都生：癌患者の細胞性免疫能について（第一報）。山口医学, 27: 169—172, 1978
- 13) Burnet, F.M.: Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant. Rev.*, 7: 3—25, 1971
- 14) Stockman, G.D., Gallagher, M.T., Heim, L.R., South, M.A. and Trentin, J.J.: Differential stimulation of mouse lymphoid cells by phytohemagglutinin and pokeweed mitogen (35410). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 136: 980—982, 1971
- 15) Greaves, M., Janossy, G. and Doenhoff, M.: Selective triggering of human T and B lymphocytes in vitro by polyclonal mitogens. *J. Exp. Med.*, 140: 1—18, 1974
- 16) Kersey, J.H., Spector, B.D. and Good, R.A.: Immunodeficiency and cancer. *Advan. Cancer Res.*, 18: 211—230, 1973
- 17) Good, R.A.: Relations between immunity and malignancy. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69: 1026—1032, 1972
- 18) Reiner, J. and Southam, C.M.: Increased growth of tumor isografts after immunosuppression of the recipient mice by methotrexate or 5-fluoro-2'-deoxy-uridine. *J. Nat. Cancer Inst.*, 38: 753—759, 1967
- 19) Hersh, E.M., Gutterman, J.U., Mavligit, G.M., Mountain, C.W., McBride, C.M. and Burgess, M.A.: Immunocompetence, immunodeficiency and prognosis in cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 276: 386—406, 1976
- 20) 漆崎一朗, 長井忠則, 石谷邦彦, 近藤 敦, 吉田憲基, 後町洋一：肺癌患者の細胞性免疫能にかんする研究—血清の非特異的免疫抑制作用について—肺結核との対比。肺癌, 17: 199—211, 1977
- 21) Nimberg, R.B., Glasgow, A.H., Menzoian, J.O., Constantian, M.B., Cooperband, S.R., Mannick, J.A. and Schmid, K.: Isolation of an immunosuppressive peptide fraction from the serum of cancer patients. *Cancer Res.*, 35: 1489—1494, 1975
- 22) Hellström, I. and Hellström, K.E.: Studies on cellular immunity and its serum-mediated

- inhibition in moloney-virus-induced mouse sarcomas. *Int. J. Cancer*, 4: 587—600, 1969
- 23) 上尾裕昭, 夏田康則, 滝原秀憲, 八坂 朗, 杉町圭蔵, 中村輝久: 担癌ならびに低栄養状態のリンパ球幼若化能におよぼす影響についての実験的検討. *癌と化学療法*, 6: 299—303, 1979
- 24) Grace, H.J., Armstrong, D. and Smythe, P.M.: Reduced lymphocyte transformation in protein calorie malnutrition. *S. Afr. Med. J.*, 46: 402—403, 1972
- 25) Smythe, P.M., Schonland, M., Brereton-Stiles, G.G., Coovadia, H.M., Grace, H.J., Loening, W.E.K., Mafoyan, A. and Parent, M.A.: Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet*, II: 939—943, 1971
- 26) Law, D.K., Dudrick, S.J. and Abdou, N.I.: The effect of dietary protein depletion on immunocompetence. *Ann. Surg.*, 179: 168—173, 1974
- 27) 秋山実則: 肺癌の細胞性免疫能に関する研究. *広島大学医学雑誌*, 23: 497—543, 1975
- 28) Braeman, J. and Deeley, T.J.: Radiotherapy and the immune response in cancer of the lung. *Brit. J. Radiol.*, 46: 446—449, 1973
- 29) 宮本 宏, 井上勝一, 村尾 誠: 進行期肺癌患者の細胞性免疫能—特に癌の広がりおよび予後との関連性について—. *肺癌*, 19: 107—116, 1979
- 30) 清水哲雄, 坂井英一, 小野寺壮吉: 肺癌患者における細胞性免疫能. *診療と新薬*. 15: 35—41, 1978
- 31) Thomas, J.W., Coy, P., Lewis, H.S. and Yuen, A.: Effect of therapeutic irradiation on lymphocyte transformation in lung cancer. *Cancer*, 27: 1046—1050, 1971
- 32) Han, T. and Takita, H.: Immunologic impairment in bronchogenic carcinoma: A study of lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Cancer*, 30: 616—620, 1972
- 33) Barnes, E.W., Farmer, A., Penhale, W.J., Irvine, W.J., Roscoe, P. and Horne, N.W.: Phytohemagglutinin - induced lymphocyte transformation in newly presenting patients with primary carcinoma of the lung. *Cancer*, 36: 187—193, 1975
- 34) Sutherland, R.M., Inch, W.R. and McCredie, J.A.: Phytohemagglutinin (PHA)-induced transformation of lymphocytes from patients with cancer. *Cancer*, 27: 574—478, 1971
- 35) Paty, D.W. and Bone, G.: Response to P.H.A. in cancer patients. *Lancet*, I: 668—669, 1973
- 36) Giuliano, A.E., Rangel, D., Golub, S.H., Holmes, E.C. and Morton, D.L.: Serum-mediated immunosuppression in lung cancer. *Cancer*, 43: 917—924, 1979
- 37) Dellon, A.L., Potvin, C. and Chretien, P.B.: Thymus-dependent lymphocyte levels in bronchogenic carcinoma: Correlations with histology, clinical stage and clinical course after surgical treatment. *Cancer*, 35: 687—694, 1975
- 38) 妹尾紀具, 小林敏幸, 池田俊行, 畠山哲郎, 峠哲哉, 服部孝雄: 原発性肺癌症例における細胞性免疫能の検討. *癌と化学療法*, 4: 743—752, 1977
- 39) Koperszych, S., Rezkallah, M.T., Miki, S.S., Naspitz, C.K. and Mendes, N.F.: Cell-mediated immunity in patients with carcinoma. *Cancer*, 38: 1149—1154, 1976
- 40) Wybran, J. and Fudenberg, H.H.: Thymus-derived rosette-forming cells in various human disease states: Cancer, lymphoma, bacterial and viral infections, and other diseases. *J. Clin. Invest.*, 52: 1026—1032, 1973
- 41) Kamrin, B.B.: Successful skin homografts in mature non-littermate rats treated with fractions containing alpha-globulins. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 100: 58—61, 1959
- 42) Cooperband, S.R., Badger, A.M., Davis, R.C., Schmid, K. and Mannick, J.A.: The effect of immunoregulatory α -globulin (IRA) upon lymphocytes in vitro. *J. Immunol.*, 109: 154—163, 1972
- 43) Hsu, C.C.S. and LoGerfo, P.: Correlation between serum alpha-globulin and plasma inhibitory effect on PHA-stimulated lymphocytes in colon cancer patients. *Proc. Soc. Exp. Med.*, 139: 575—578, 1972
- 44) 今井浩三, 阿部 弘, 赤保内良和, 谷内 昭: Immunoregulatory α -globulin (IRA) のリンパ球に及ぼす影響についての基礎的研究. *臨床免疫*, 7: 309—314, 1975
- 45) Stefani, S., Kerman, R. and Abbate, J.: Immune evaluation of lung cancer patients undergoing radiation therapy. *Cancer*, 37: 2792—2796, 1976
- 46) 山田哲司, 小森吉晴, 村田修一, 渡辺洋宇, 岩喬: 肺癌免疫化学療法の研究—リンパ球幼若化反応の推移—. *肺癌*, 19: 331—341, 1979
- 47) 菊地浩吉, 内沢公伸: 細胞性免疫の臨床的意義—がんと免疫—. *総合臨床*, 26: 2874—2882, 1977
- 48) 螺良英郎, 矢田健太郎, 小川敏一, 久野梧郎,

- 佐々木春夫, 富永憲治, 曾根三郎, 田岡清三郎: 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
- 49) 小川恭弘, 木村修治: 肺癌の放射線化学療法併用治療患者における免疫能パラメーターの評価. 日本医放会誌, 40: 341—354, 1980
- 50) 藤井昌史, 大貫泰亮, 杉山元治, 占部康雄, 高杉健太, 町田健一, 村上直樹, 木村郁郎: 肺癌患者における細胞性免疫能の検討—癌化学療法との関連について—. 肺癌, 17: 119—126, 1977
- 51) Chandra, R.K.. Rosette-forming T lymphocytes and cell-mediated immunity in malnutrition. *Brit. Med. J.*, 3: 608—609, 1974
- 52) Copeland, E.M., MacFadyen, B.V. and Dudrick, S.J.: Effect of intravenous hyperalimentation on established delayed hypersensitivity in the cancer patient. *Ann. Surg.*, 184: 60—64, 1976