

卵巣悪性腫瘍の免疫機能に関する考察

久留米大学医学部産婦人科学教室

浜井 潤二 薬師寺道明 宮原 研一 大蔵 尚文
田崎 民和 西村 治夫 加藤 俊

久留米大学医学部免疫学教室

横 山 三 男

Studies of Immunological Function in Patients with Ovarian Cancer

Junji HAMAI, Michiaki YAKUSHIJI, Kenichi MIYAHARA
Naofumi OKURA, Tamikazu TAZAKI, Haruo NISHIMURA
and Toshi KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume
Mitsuo YOKOYAMA

Department of Immunology, Kurume University School of Medicine, Kurume

概要 進行期例が多数を占める卵巣悪性腫瘍では、治療開始前から殆どの症例が免疫抑制状態にあることが考えられるが、このような患者に対して、生体の免疫能を低下すると考えられる放射線療法や化学療法がその進歩に伴って主治療として選択せざるを得ないのが現状である。近年では、従来の治療法に非特異的免疫療法を併用し、その治療効果を高めようとする努力も行われているが、当該患者の免疫動態について詳細な把握がなされないままに実施されている。そこで、卵巣腫瘍患者の末梢血リンパ球サブポピュレーションをモノクローナル抗体とレーザーフローサイトメーターにより分析すると同時に、従来からの免疫パラメーターである末梢血リンパ球数、PPD 皮内反応、PHA による末梢血リンパ球幼若化反応および血清免疫グロブリン値を測定し、次のような結果を得た。

1. 末梢血リンパ球数、Tリンパ球 (OKT 11⁺) の絶対数、Bリンパ球 (B1⁺) の百分率および絶対数、さらに PPD 皮内反応は、癌の進行とともに減少する傾向を認めた。
2. OKT 8⁺リンパ球は disseminated carcinoma (DC) で有意に高値を示した。その結果、OKT 4/8 比は DC で対照群および localized carcinoma (LC) に対して有意に低下していた。これらの結果から、卵巣悪性腫瘍について OKT 4/8 比を測定することは、癌の進行度を推定するパラメーターになることが示唆された。
3. PHA による末梢血リンパ球幼若化反応および血清 IgM は LC、DC 間では差を認めなかったが、LC、DC はともに対照群と比べて有意に低下していた。
4. Tリンパ球 (OKT 11⁺) の百分率、OKT 4⁺リンパ球の百分率、血清 IgG および IgA 値には有意な変動は認められなかった。
5. 卵巣悪性腫瘍患者の治療は、制癌効果のみではなく、患者の免疫動態を十分に把握して治療法を選択する必要がある。

Synopsis Immunological function in patients with ovarian cancer was studied using parameters including peripheral blood lymphocyte counts, lymphocyte subsets, PHA-induced lymphoproliferative (PHA-LP) reaction, PPD skin test and immunoglobulin levels.

The following results were obtained:

1. The number of total lymphocytes, T cells (OKT 11⁺) and B cells (OKIa 1⁺) in peripheral blood were found to be decreased in patients with advanced carcinoma. The positive rate of PPD skin test was also lower in the patients.
2. OKT 8⁺ cells were significantly increased in the disseminated carcinoma (DC) group and the OKT 4⁺/OKT 8⁺ ratio in the DC group was markedly decreased when the results were compared with the control and the patients in the localized carcinoma (LC) group.

3. PHA-LP reaction and serum IgM level in the patients in the LC and DC groups were found to be significantly lower than in the control group.

4. The percentage of T cell (OKT11⁺), serum IgG and IgA levels were not altered in any clinical stage of the patients.

Key words: Ovarian cancer • Lymphocyte counts • Lymphocyte subsets • PHA-LP reaction • PPD skin test

緒 言

卵巣悪性腫瘍の治療は、手術療法を中心に化学、放射線療法を併用した集学的治療が行われているが、未だ満足すべき成果は得られていない。これは、卵巣に発生する悪性腫瘍の多様性に卵巣の解剖学的位置の問題も加わって、早期発見が極めて困難であることに起因している。換言すると、我々臨床医が治療を行っている患者の多くは進行癌に外ならないからである。

一方、進行期例が多数を占める卵巣の悪性腫瘍では、治療開始前から殆どの症例が免疫抑制状態にあることが容易に予測される。近年では従来の治療法に非特異的免疫療法を併用し、その治療効果を高めようとする努力も行われているが、当該患者の免疫動態について詳細な把握がなされないままに実施されているのが現状である。

著者らは、卵巣腫瘍患者の末梢血リンパ球サブポピュレーションをモノクローナル抗体を用い、レーザーフローサイトメーターによつて分析した。また、同時に測定した末梢血リンパ球総数、PPD 皮内反応、PHA による末梢血リンパ球幼若化反応および血清中の免疫グロブリン値についても併せて報告する。

研究対象

昭和58年1月より昭和59年2月までに久留米大学産婦人科学教室で取り扱った治療前の卵巣悪性腫瘍患者27例を対象とした。組織型別では、漿液性嚢胞腺腫（低悪性度）1例、漿液性嚢胞腺癌14例、ムチン性嚢胞腺腫（低悪性度）3例、ムチン

性嚢胞腺癌3例、類内膜癌2例、類中腎癌1例、類皮嚢胞癌1例、転移癌およびembryonal carcinoma（樋口・加藤）1例で、年齢分布は16歳より72歳である。

今回は、世界産婦人科連合（F.I.G.O.）の臨床進行期分類で、I, II 期を localized carcinoma (LC), III, IV期および転移癌を disseminated carcinoma (DC)として検討した。また、23歳～77歳までの良性卵巣腫瘍（benign）21例および対象群とはほぼ同じ年齢構成である20歳～62歳までの健康婦人（control）20例を対照として選択した。

研究方法

1. 末梢血リンパ球サブポピュレーションおよび末梢血リンパ球総数

リンパ球の細胞膜マーカーに特異的なモノクローナル抗体は、OKT 4²²⁾²³⁾, 8²³⁾, 11¹⁵⁾²⁹⁾ (Orthomune, Ortho 社) および B1²⁷⁾ (Coulter-clone, Coulter 社) を用いた（表1）。膜マーカーの検出には、レーザーフローサイトメーター（Spectrum III, Ortho 社）を使用し、それぞれのモノクローナル抗体に対する末梢血リンパ球の陽性細胞の百分率を求めた。測定方法¹⁾は末梢血をヘパリン加で採血し、24時間以内に全血を用いて直接蛍光抗体で測定した。

末梢血リンパ球総数は、早朝空腹時に採血後、白血球数を算定し血液像よりリンパ球数を算出した。また、Tリンパ球の絶対数は、OKT 11⁺ (%) × 末梢リンパ球数、Bリンパ球の絶対数は、B1⁺ (%) × 末梢リンパ球数より算定した。

表1 モノクローナル抗体の反応性

モノクローナル抗体	反 応 性
OKT11	ヒト末梢血Tリンパ球と反応（Eロゼットリセプターを識別）
OKT4	ヒト・インデュサー/ヘルパーTリンパ球サブクラスと反応
OKT8	ヒト・サプレッサー/細胞障害Tリンパ球サブクラスと反応
B1	Bリンパ球

2. PPD 皮内反応

一般診断用精製ツベルクリン（日本ビーシー社）0.05 μ g/0.1ml を前腕皮内に注射し、判定は48時間後に局所の発赤を縦径と横径で計測し、その和の1/2を計測値とした。

3. PHA による末梢血リンパ球幼若化反応

末梢血をヘパリン加採血後、リンパ球数を 1×10^5 cells/well に調製し、PHA を最終濃度20 μ g/ml で添加した後、5%CO₂インキュベーターに静置培養した。64時間後に³H-thymidine 0.25 μ ci/well を添加し、さらに8時間培養を続けた。リンパ球をハーベスターでフィルター上に回収し、液体シンチレーションカウンターでリンパ球へのDNAの取り込みを³H-thymidine の radioactivity で測定した。結果の判定は、PHA 添加培養リンパ球の thymidine の取り込みから無添加培養リンパ球の thymidine の取り込みを差し引いた net cpm で表わした。

4. 血清免疫グロブリン値

血清中のIgG、IgA およびIgM 値の測定はHyland 社の laser nephelometer PDQ と LAS-R test 試薬を使用した。

成 績

1. 末梢血リンパ球総数とT(OKT 11⁺)・B(B1⁺)リンパ球

表2のごとく、末梢血リンパ球数は癌の進展に伴って減少しており、LC ($p < 0.05$) と DC ($p < 0.001$) は control に比べて有意に低下していた。

Tリンパ球(OKT 11⁺)の百分率では、各群に差を認めなかったが、絶対数ではLC ($p < 0.01$)

とDC ($p < 0.001$) が control に比べて有意に低下していた。また、Bリンパ球(B1⁺)では、百分率におけるDC ($p < 0.01$) および絶対数におけるLC ($p < 0.01$), DC ($p < 0.001$) が control に比べて有意に低値を示した。

2. Tリンパ球サブセットの陽性率

OKT 4⁺リンパ球は control 40.7 $\pm$ 4.9%, benign 44.1 $\pm$ 6.5%, LC 41.3 $\pm$ 7.0%, DC 37.3 $\pm$ 7.1%で、DC ($p < 0.01$) は control に比べて有意に低下していた(図1)。

OKT 8⁺リンパ球は、control 24.9 $\pm$ 3.8%, benign 24.8 $\pm$ 4.9%, LC 23.9 $\pm$ 5.2%, DC 33.0 $\pm$ 5.5%で、DC ($p < 0.001$) は他の3群に比べて有意に上昇していた。

また、OKT 4/8比では、control 1.68 $\pm$ 0.37,

図1 Tリンパ球サブセットの陽性率

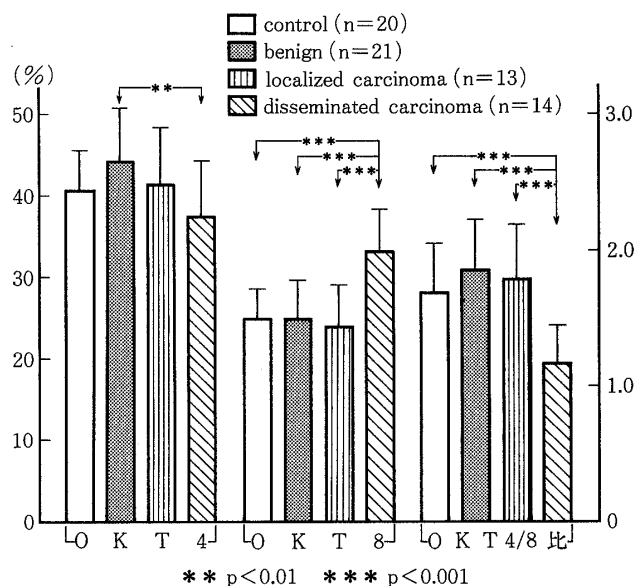


表2 末梢血リンパ球数とT・Bリンパ球

	control (n=20)	benign (n=21)	localized carcinoma (n=13)	disseminated carcinoma (n=14)
リンパ球数/mm ³	1970 ± 514	1876 ± 758	1515 ± 574*	1136 ± 457***
%T (OKT11)	75.6 ± 4.9	77.4 ± 6.5	73.5 ± 9.3	75.1 ± 5.2
Tリンパ球数/mm ³	1500 ± 370	1446 ± 615	1116 ± 407**	865 ± 366***
%B (B1)	13.5 ± 3.0	13.3 ± 4.3	10.7 ± 5.1	9.9 ± 3.1**
Bリンパ球数/mm ³	264 ± 75	256 ± 164	175 ± 127*	110 ± 45***

* p < 0.05

control との有意差 ** p < 0.01

*** p < 0.001

benign 1.85 ± 0.47 , LC 1.78 ± 0.41 , DC 1.16 ± 0.29 でDC ($p < 0.001$)は他の3群に比して有意に上昇していた。

3. PPD 皮内反応

図2のごとく、PPD皮内反応の計測値はDCで最も低く、control ($p < 0.01$)とbenign ($p < 0.001$)に比べて有意に低下していた。また、LC ($p < 0.05$)もbenignに比して有意に低下していた。

4. PHAによる末梢血リンパ球幼若化反応

図2 PPD皮内反応

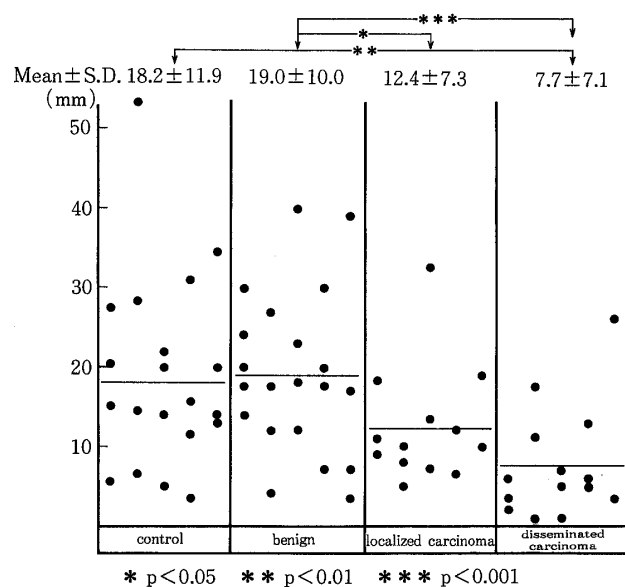
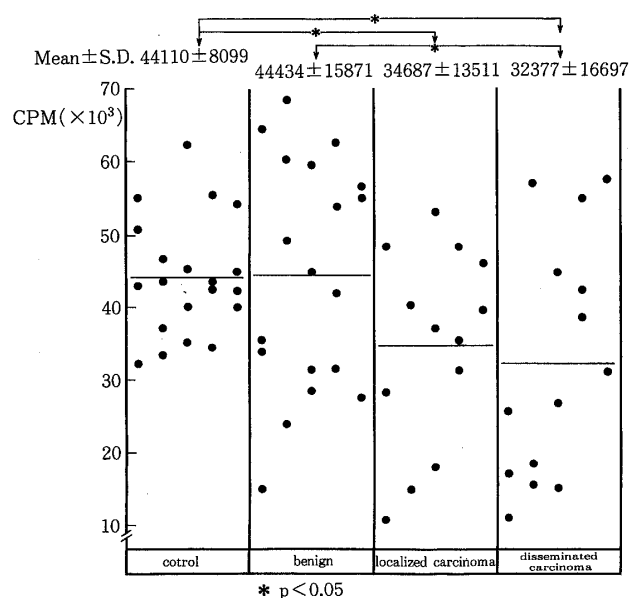


図3 PHA リンパ球反応



PPD皮内反応と同様にPHAによる末梢血リンパ球幼若化反応はDCで最も低い値を示し、controlとbenignに比べて有意に低下 ($p < 0.05$) しており、LC ($p < 0.05$)もcontrolに比して有意に低下していた (図3)。

5. 血清免疫グロブリン値

血清IgG (図4)および血清IgA (図5)は、各群間に殆ど差を認めなかつた。しかし、血清IgM (図6)はLC, DCともにcontrolとbenignに比べて有意に低下 ($p < 0.05$) していた。

また、組織型 (表3)、患者の年齢別 (表4)などについて、末梢血リンパ球サブポピュレーション、末梢血リンパ球数、PPD皮内反応、PHAによる末梢血リンパ球幼若化反応および血清免疫グ

図4 血清IgG

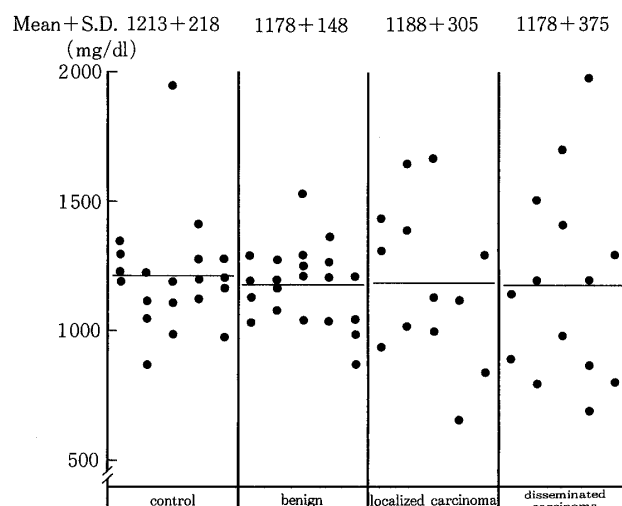


図5 血清IgA

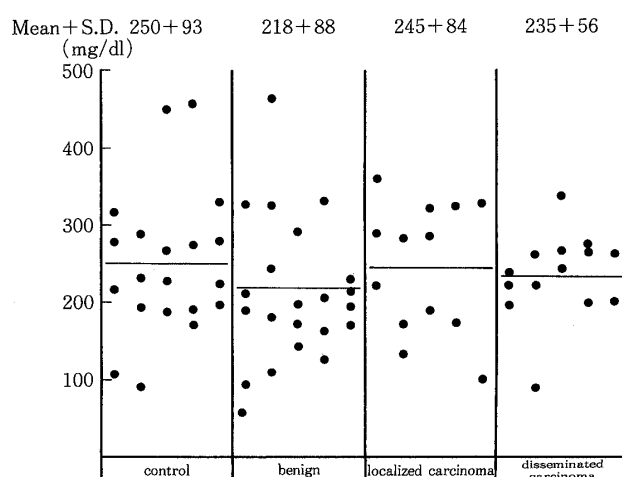
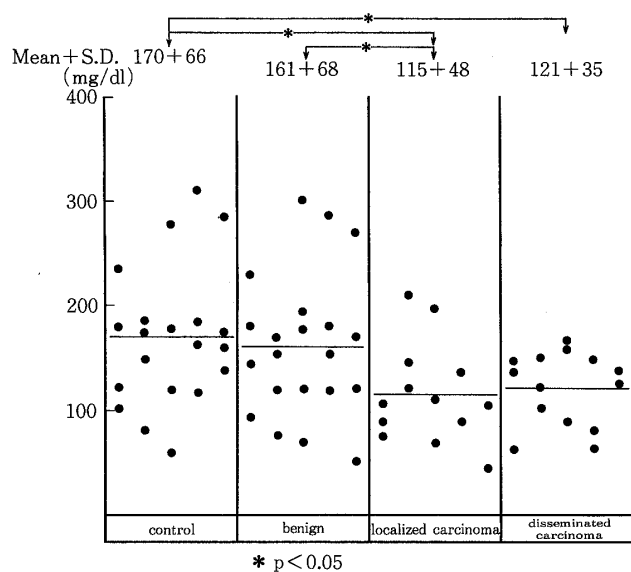


図6 血清IgM



ロブリン値を検討したが、今回の成績では特に有意な差は認められなかった。

考 察

1970年 Burnet²⁾ が生体の免疫監視機構 immunological surveillance について提唱して以来、種々の方法で癌患者の免疫能について検討され、癌の発育や進展に免疫機構が重要な役割を演じていることが明らかにされてきた。また、癌に対する治療効果にも癌患者の免疫能が関与していることが明らかとなり、癌患者の免疫能を測定することの重要性が強調されている。

癌患者の宿主抵抗性には免疫担当細胞の動

態、とくにTリンパ球を中心とした細胞性免疫能が深く関与していることが知られており、Tリンパ球が末梢血リンパ球に占める割合が多いことより、末梢血リンパ球総数がある程度の細胞性免疫能の指標になると考えられている²¹⁾。Zbroja³¹⁾は卵巣悪性腫瘍で末梢血リンパ球数が良性卵巣腫瘍や炎症性疾患に比して有意に低下していると報告し、Stein et al.²⁸⁾も進行期の乳癌患者では末梢血リンパ球数が低下すると述べている。また、これらの報告の他にも著者らの成績と同様に進行期癌で末梢血リンパ球数が低下するという報告を多数認める¹³⁾¹⁴⁾。従って、末梢血リンパ球数は癌患者の免疫応答能を反映するパラメーターとして、一応の評価はできると思われる。しかし、感染が合併した場合や癌生体の栄養状態などによつて変動することもある¹⁷⁾ことから、末梢血リンパ球のサブポピュレーションを知ることが重要となつている。

すなわち、ヒト末梢リンパ球は、Tリンパ球とBリンパ球に大別されるが、さらにTリンパ球は機能面から、ヘルパー、サプレッサー、細胞障害性および遅延型過敏反応を担うTリンパ球などに分類され、これらのTリンパ球は各種疾患の病態の変動と密接な関連性のあることが注目されている。1975年、Köhler and Milstein¹²⁾によつてハイブリドーマ法が開発されて以来、リンパ球の膜マーカーに対する特異性の高いモノクローナル抗

表3 組織型別による各パラメーターの平均値

	リンパ球数 (/mm ³)	OKT 4/8 比	PPD (mm)	PHA (cpm)
漿液性嚢胞腺癌 (n=15) (低悪性度 1 例含)	1233	1.49	10.1	32273
ムチン性嚢胞腺癌 (n=6) (低悪性度 3 例含)	1267	1.52	10.8	36402
その他 (n=6)	1283	1.30	9.3	31105

表4 年齢別による各パラメーターの平均値

	リンパ球数 (/mm ³)	OKT 4/8 比	PPD (mm)	PHA (cpm)
40歳未満 (n=5)	1320	1.46	11.8	29483
40歳～50歳未満 (n=8)	1150	1.50	8.0	33613
50歳～60歳未満 (n=6)	1283	1.38	11.6	32803
60歳以上 (n=8)	1513	1.47	9.6	36384

体が作製され、機能の異なるリンパ球サブセットの検出や分類が行われるようになった¹⁸⁾²⁴⁾。さらに、従来の蛍光顕微鏡下でのマニュアル式の検査法に代つて、レーザーフローサイトメーターが開発され、迅速、正確で、しかも再現性よくリンパ球サブセットを自動的に分析できるようになった。

リンパ球の膜マーカーに対するモノクローナル抗体を用いて、臨床的には各種疾患で検討されているが、卵巣悪性腫瘍に関しての成績は、殆ど見当らない。そこで著者らは、治療前の卵巣悪性腫瘍患者を対象に、末梢血リンパ球サブpopulationをモノクローナル抗体を用いてレーザーフローサイトメーターで分析した。

その結果、Tリンパ球 (OKT 11⁺) の百分率では有意差は認めなかつたが、絶対数ではDCで明らかな低値を示していた。絶対数のみならず百分率も癌の進行とともに低下したという報告⁷⁾³⁰⁾もあるが、Kopersztych et al.¹³⁾は固形癌の遠隔転移群において、百分率では対照群とに差がないが、絶対数では明らかに減少していたと報告しており、著者らの成績とはほぼ一致していた。

OKT 4⁺リンパ球はヘルパーTリンパ球を含むサブセットで、OKT 8⁺リンパ球はサブプレッサーTリンパ球を含むサブセットである。今回の結果ではOKT 4⁺リンパ球の百分率では有意差を認めなかつたが、OKT 8⁺リンパ球の百分率ではDCで明らかな高値を示し、対照群間ならびにLC間でも有意差を認めた。OKT 4/8比はOKT 8⁺リンパ球の変動に伴い、DCで有意に低下していた。このことは、進行期卵巣悪性腫瘍患者の免疫能が抑制されていると思われる。すなわち、ヘルパーTリンパ球が免疫応答の正の方向に促進的に作動し、サブプレッサーTリンパ球が負の方向に作動していると考えられ、これらの相反した作用は、免疫応答の調節機構に重要な役割を果たしており、OKT 4/8比を測定することは、免疫応答のバランスを知る上で良い指標となると考えられる。固形癌でのOKT 4/8比に関する報告は数少ないが、Ginns et al.⁴⁾は転移性肺癌の症例でOKT 4/8比の低下を認めたと述べている。

Bリンパ球 (B1⁺) では、百分率および絶対数ともにDCは、対照群に比べて有意に低値を示した。しかし、一般的には癌患者のBリンパ球は対照群に比べて上昇あるいは変化なし⁶⁾³²⁾とする報告が多く、これらのデータの差異は測定法によるものと考えられる。すなわち、著者らはBリンパ球の膜マーカーに対する特異性の高いモノクローナル抗体 (B1) を使用しており、従来からの細胞膜表面の免疫グロブリンを測定した場合とは陽性率に相違があるためと考えられる。

Recall antigen を利用したPPD皮内反応は、種々の問題点があるにもかかわらず、その手技の簡単さ、判定の容易さから最も広く臨床に応用されている。今回の結果と同様に癌の進行に伴いPPD皮内反応が低下するという多数の報告⁸⁾¹⁶⁾²⁵⁾がある。皮内反応に癌特異抗原を用いることが理想的であるが、その抽出方法、精製の問題などで必ずしも容易ではない。また、担癌生体の免疫応答能は、複数の抗原の組合せによる結果から評価すべきであるという意見もあるが、これまでの報告や今回の成績より、PPD皮内反応は少なくとも担癌患者の細胞性免疫能を知るうえで有力なパラメーターであると思われる。

PHAによる末梢血リンパ球幼若化反応を表現するのにStimulation index (S.I.) が一般に用いられているが、Golub et al.⁵⁾はS.I. で表わすと、データの変動幅が大きくなると報告しており、今回はnet cpmで検討した。その結果、癌の進行度とに相関は認められなかつたが、LCおよびDCはともに対照群に比して有意に低値を示した。PHAリンパ球幼若化率が癌患者で低下する原因として、リンパ球自体の機能的な低下が挙げられるが、最近では血清中の抑制因子にその原因を求める報告が多くなっている。Sample et al.²⁶⁾は癌患者の α -globulinと関連する血清成分が、正常リンパ球のPHAに対する反応性を低下させたと述べており、Kanazawa et al.¹¹⁾はHCGやHPLのPHA反応抑制作用について報告している。

血清中の免疫グロブリン値に関しては、IgGおよびIgA値に有意差は認められなかつたが、IgM値はLCおよびDCでは、いずれも対照群に比べ

て有意に低値を示した。癌患者の免疫グロブリン値については多くの報告があるが、その評価はまちまちである。Micksche et al.²⁰⁾は子宮頸癌でIgAの増加とIgGの低下、Dostalova et al.³⁾は乳癌と肺癌でIgGの増加、Lee et al.¹⁹⁾は担癌生体のIgG産生能低下を報告している。このように免疫グロブリン値が、担癌状態で一定の傾向が見出せない原因として、栄養状態、抗体産生抑制因子の存在や感染による影響などが考えられる。Hughes⁹⁾も著者らの成績と同様に卵巣癌でIgMの低下を報告しているが、これは担癌患者の免疫能として1次免疫応答能が低下し、癌抗原による持続的な刺激によつて2次免疫応答能のみ保持されているとも考えられる。この他、担癌患者のBリンパ球による免疫グロブリンの産生能のメカニズムのなかで、IgM産生細胞が効率よく他の免疫グロブリン産生細胞へスイッチしている¹⁰⁾ものとも考えられるが、卵巣腫瘍とIgMの変動については、更に今後の検討が必要である。

稿を終えるにあたり、本研究に御協力頂きました久留米大学医学部免疫学教室の大久保慶二先生、松元康治先生に感謝致します。

文 献

1. 浜井潤二, 宮原研一, 西村治夫, 薬師寺道明, 加藤 俊, 松元康治, 大久保慶二, 横山三男: 化学療法による卵巣癌患者の末梢血リンパ球サブセットの変動について. 日産婦誌, 36: 1064, 1984.
2. Burnet, F.M.: Immunological surveillance pergamon press. Oxford, 1970.
3. Dostalova, O.: Serum immuno-globulin level in cancer patients II serum immuno-globulin level and stage of tumor progress. Neoplasma, 23: 95, 1976.
4. Ginns, L.C., Miller, L.G., Goldenheim, P.D., Goldstein, G. and Bria, W.F.: Alterations in immunoregulatory cells in lung cancer and smoking. J. Clin. Immunol., 2: 90, 1982.
5. Golub, S.H., O'Connell, T.X. and Morton, D. L.: Correlation of in vivo and in vitro assays of immunocompetence in cancer patients. Cancer Res., 34: 1833, 1974.
6. Gross, R.L., Latty, A., Williams, E.A. and Newberne, P.M.: Abnormal spontaneous rosette formation and rosette inhibition in lung carcinoma. New Engl. J. Med., 292: 439, 1975.
7. Herberman, R.B.: Immunologic approaches to the diagnosis of cancer. Cancer, 37: 549, 1976.
8. Hughes, L.E. and Mackay, W.D.: Suppression of the tuberculin response in malignant disease. Brit. Med. J., 2: 1346, 1965.
9. Hughes, N.R.: Serum concentrations IgG, IgA and IgM immunoglobulins in patients with carcinoma, melanoma and sarcoma. J. Natl. Cancer Inst., 46: 1015, 1971.
10. Isakson, P.C., Pure, E., Vitetta, E.S. and Krammer, P.H.: T cell-derived B cell differentiation factor(s). Effect on the isotype switch of murine B cells. J. Exp. Med., 155: 734, 1982.
11. Kanazawa, K., Ohno, M., Moridaira, H. and Takeuchi, S.: The suppressive effects of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen on lymphocyte response to phytohemagglutinin (PHA) in vitro. Acta Med. Biol., 25: 155, 1978.
12. Köhler, G. and Milstein, C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 256: 495, 1975.
13. Kopersztych, S., Rezkallah, M.T., Miki, S.S., Naspitz, C.K. and Mendes, N.F.: Cell-mediated immunity in patients with carcinoma. Correlation between clinical stage and immunocompetence. Cancer, 38: 1149, 1976.
14. Krant, M.J., Manskopf, G., Brandrup, C.S. and Madoff, M.A.: Immunologic alterations in bronchogenic cancer. Sequential study. Cancer, 21: 623, 1968.
15. Kung, P.C., Talle, M.A., Demaria, M.E., Burtler, M.S., Lifter, J. and Goldstein, G.: Strategies for generating monoclonal antibodies defining human T-lymphocyte differentiation antigens. Transplant. Proc. XII (Suppl. 1), 141, 1980.
16. Lamb, D., Pilney, F., Kelly, W.D. and Good, R. A.: A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkinson's disease and other lymphomas. J. Immunol., 89: 555, 1962.
17. Law, D.K., Dudrick, S.J. and Abdou, N.I.: Immunocompetence of patients with protein-calorie malnutrition. The effects of nutritional repletion. Ann. Int. Med., 79: 545, 1973.
18. Ledbetter, J.A., Evans, R.L., Lipinski, M., Cunningham-Rundles, C., Good, R.A. and Herzenberg, L.A.: Evolutionary conservation of surface molecules that distinguish T lymphocyte helper/inducer and cytotoxic/suppressor subpopulations in mouse and man. J. Exp.

- Med., 153 : 310, 1981.
19. Lee, A.K.Y., Rowley, M. and Mackay, I.R. : Antibody-producing capacity in human cancer. *Br. J. Cancer*, 24 : 454, 1970.
 20. Micksche, M., Luger, T.H., Michalica, W. and Tatra, G. : Investigations on general immune reactivity in untreated cervical cancer patients. *Oncology*, 35 : 206, 1978.
 21. Papatestas, A.E., Lesnick, G.J., Jenkins, G. and Aufses, A.H. : The prognostic significance of peripheral lymphocyte counts in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 37 : 164, 1976.
 22. Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G. and Schlossman, S.F. : Further characterization of the human inducer T cell subset defined by monoclonal antibody. *J. Immunol.*, 123 : 2894, 1979.
 23. Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G. and Schlossman, S.F. : A monoclonal antibody reactive with the human cytotoxic/suppressor T cell subset previously defined by a heteroantiserum termed TH2. *J. Immunol.*, 124 : 1301, 1980.
 24. Reinherz, E.L., Kung, P.C., Goldstein, G. and Schlossman, S.F. : A monoclonal antibody with selective reactivity with functionally mature human thymocytes and all peripheral human T cells. *J. Immunol.*, 123 : 1312, 1979.
 25. Renaud, M. : La cuti reaction a la tuberculine chez les cancerux. *Bull Soc. Med. Paris*, 50 : 144, 1926.
 26. Sample, W.F., Gertner, H.R. and Chretien, P. B. : Inhibition of phytohemagglutinin-induced in vitro lymphocyte transformation by serum from patients with carcinoma. *J. Nat. Cancer Inst.*, 46 : 1291, 1971.
 27. Stashenko, P., Nadler, L.M., Hardy, R. and Schlossman, S.F. : Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J. Immunol.*, 125 : 1678, 1980.
 28. Stein, J.A., Adler, A., Efraim, S.B. and Maor, M. : Immunocompetence immunosuppression, and human breast cancer. I. An analysis of their relationship by known parameters of cell-mediated immunity in well-defined clinical stage of disease. *Cancer*, 38 : 1171, 1976.
 29. Van Wauwe, J., Goossens, J., DeCock, W., Kung, P. and Goldstein, G. : Suppression of human T-cell mitogenesis and E-rosette formation by the monoclonal antibody OKT11A. *Immunol.*, 44 : 865, 1981.
 30. Wybran, J. and Fudenberg, H.H. : Thymus-derived rosetteforming cells in various human disease states: Cancer, lymphoma, bacterial and viral infections, and other disease. *J. Clin. Invest.*, 52 : 1026, 1973.
 31. Zbroja-Sontag, W. : Cell-mediated immunity in the blood of women with inflammatory and neoplastic lesion of the ovary. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 4 : 146, 1983.
 32. Zembala, M., Mytar, B., Popiela, T. and Asherson, G.L. : Depressed in vitro peripheral blood lymphocyte response to mitogens in cancer patients: The role of suppressor cells. *Int. J. Cancer*, 19 : 605, 1977.

(特別掲載 No. 5742, 昭60・5・16受付)