

手術不能胃癌患者に対する非特異的免疫療法の臨床的検討 —OK-432の皮内投与法の効果について—

名古屋保健衛生大学外科学教室

花上 仁 野本信之助 吉崎 聰

CLINICAL STUDIES ON NONSPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN INOPERABLE GASTRIC CANCER PATIENTS —CLINICAL EFFECTS OF INTRA DERMAL INJECTION OF OK-432

Hitoshi HANAUE, Shinnosuke NOMOTO and Satoshi YOSHIZAKI

Department of Surgery, Fujita-Gakuen University School of Medicine

溶連菌製剤 OK-432の非特異的免疫療法を受けた手術不能胃癌41例において測定された免疫学的パラメーター、生存期間ならびに副作用発現頻度を統計学的に検討し、有効な投与経路と信頼できる免疫学的パラメーターについて考察した。皮内投与群24例は筋肉内投与群17例に比較し免疫学的パラメーターはより改善され、生存率も有意 ($p < 0.01$) に優れていた。末梢白血球数、リンパ球数、各種皮内反応、溶連菌菌体凝集抗体価が予後推定に有用であった。発熱、疼痛などの副作用発現頻度は皮内投与群が筋肉内投与群に比較し有意に低かった。以上より溶連菌剤 OK-432の皮内投与は進行胃癌に対し有効な治療法と考えられた。

索引用語：非特異的免疫療法，手術不能胃癌

I はじめに

近年、悪性腫瘍患者における臨床免疫学的研究から担癌生体の免疫能と腫瘍の発生、増殖との間における密接な関連性が明らかにされつつある。悪性腫瘍細胞には腫瘍特異抗原 (TSA) ないし腫瘍関連抗原 (TAA) があり、担癌生体には腫瘍免疫による悪性腫瘍細胞障害機能が認められることから、担癌生体の免疫能強化により抗腫瘍効果ならびに延命効果をもたらすことを目的とした悪性腫瘍免疫療法が広く普及した。特異的免疫療法 (specific immunotherapy) が臨床的に有効な悪性腫瘍は、現在のところ malignant melanoma²⁾ のみであり、一般には免疫賦活剤を用いて非特異的に担癌患者の免疫能を強化し癌特異的免疫反応を賦活し癌特異的免疫応答の亢進を期待する非特異的免疫療法 (non-specific immunotherapy) が行われている。BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisole ほかが使用されているが、Okamoto et al.³⁾⁴⁾ により溶連菌製剤

OK-432は弱い直接抗腫瘍効果のほか細網内皮系の活性化⁵⁾、リンパ球機能の賦活⁶⁾、抗体産生能の促進⁷⁾、補体の活性化⁸⁾、インターフェロン⁹⁾の誘起能が認められている免疫賦活剤で、さまざまな投与経路により¹⁰⁾¹¹⁾用いられ担癌患者の免疫能改善、腫瘍効果が報告されている。われわれはOK-432の特徴である宿主介在性腫瘍効果を期待し、皮内および筋肉内投与による全身的投与法を行っており、免疫学的パラメーターの改善において皮内投与が優れていることはすでに報告した¹²⁾¹³⁾。しかし、現在免疫学的パラメーターとして使用されている免疫学的機能検査の免疫療法における意義については議論の余地があるので¹⁴⁾、免疫療法の効果を比較するには、患者の生存期間によらねばならない。本稿ではOK-432の皮内投与または筋肉内投与を受けた非切除・再発胃癌症例を対象として、免疫学的パラメーターの推移と生存期間との関連について比較し、OK-432による免疫療法を行う際に有用な免疫学的パラメーターと効果的なOK-432の投与方法について考察を加えた。

II 対象症例

過去3年間に当院に入院し、病理組織学的に確定診断がなされた再発および非切除胃癌症例のうちで、2カ月以上OK-432による非特異的療法をうけ、投与前後にわたり定期的に各種免疫学的パラメーターの測定がなされた41例を対象とした。OK-432の投与方法別にみると、皮内投与群24例、筋肉内投与群17例となっている。なお、これらの内には治療開始時に performance status 4であった症例は含まれていない。

III 研究方法

A. OK-432の投与方法

一回投与量は0.1~0.5KEより始め5KEを維持量とした。皮内投与に際しては1% Xylocain 0.4mlに、筋肉内投与に際しては生食水2mlに各投与量を懸濁溶解し使用した。投与間隔は隔日週3回とした。単独投与は行わず全例にFT-207, 600~800mg 連日経口投与を併用した。この投与方法を原則として可能な限り継続したが、2カ月間以上投与がつつげられた例において、全身状態が非常に悪化したり副作用による苦痛が高度な場合には一回投与量を減じたり投与間隔を延長し投与を続行することとした。

B. 免疫学的パラメーターの測定

担癌患者の免疫能の指標として治療開始前後に定期的に末梢血白血球数、末梢血リンパ球数およびそのsubpopulation, PPD, PHA, Su-PSによる皮内反応、溶連菌菌体凝集抗体価を測定した。

1. 末梢血リンパ球 subpopulation

T cell 比率測定にはT, B細胞測定用キット(日本抗体研究所)を使用した。マイクロプレートウエル内で、比重法で分離した末梢血リンパ球と羊赤血球(E), ならびに補体感作ウシ赤血球(EAC)とのロゼット形成を検鏡し、それぞれのロゼット形成リンパ球をT cell, B cellとしてカウントしT, B cellの末梢血リンパ球中の百分率を求めた。

2. 皮内反応

PPD皮内反応には一般診断用精製ツベルクリン液(0.5 μ g/ml) 0.1mlを用い48時間後に判定した。PHA皮内反応にはWellcome社 purified PHA 5 μ g/0.1mlを用い24時間後に判定した。Su-PS反応には溶連菌(Su株)の細胞壁より抽出したポリサッカライド20 μ g/0.1mlを用い24時間後に判定した。以上皮内反応の判定にあたっては発赤斑の長径と短径の平均値を指標とした。

3. 溶連菌菌体凝集抗体価

Griffithの方法に従い、Todd-Hewitt培地で培養したSu株菌液を抗原として用いた。スライド上で行った凝集反応において反応陽性を示した最大稀釈倍数をもって凝集抗体価とした。

C. 副作用の評価

局所的副作用として注射時における強度の疼痛、注射部位の膿瘍形成、全身的副作用として38 $^{\circ}$ C以上の発熱をOK-432による副作用とした。

D. 解析方法

背景因子の均一性、免疫学的パラメーターの推移、副作用の出現頻度の検定には、ステューデントのt, paired t, χ^2 testを用いた。

生存期間は治療開始から死亡までの月数で表わし、生存率の検討にはKaplan-Meier法を用いCox-Mantel法で検定した。

IV 成績

A. 背景因子の均一性(表1)

皮内投与群と筋肉内投与群について、背景因子の均一性を検定した。性別頻度、年齢分布、再発例と非切除例の頻度については、両群間に有意の差は認められなかった。しかしOK-432の月平均投与量についてみると、免疫学的パラメーターの推移を検討した投与開

表1 背景因子の比較

	皮内投与群	筋肉内投与群	χ^2 値
1. 性別頻度			
男	17	13	$\chi^2 = 0.161$ (NS)
女	7	4	
2. 年齢分布			
~39	1	0	$\chi^2 = 1.962$ (df=5) (NS)
~49	1	1	
~59	7	3	
~69	5	3	
~79	8	8	
80~	2	2	
3. 疾患			
再発例	22	14	$\chi^2 = 0.806$ (NS)
非切除例	2	3	
4. OK-432月平均投与量			
投与開始2ヶ月	51.1 \pm 9.1	47.5 \pm 20.8	$t_0 = 0.763$ (NS) $t_0 = 2.436$ (P < 0.05)
全経過	52.5 \pm 2.5	36.4 \pm 6.1	

表2 白血球数の推移

	前		1 M		2 M	
	皮内	筋注	皮内	筋注	皮内	筋注
- 3.9	3	2	0	5	1	5
4.0-10.9	21	15	24	11	22	10
11.0-	0	0	0	1	1	2
計	24	17	24	17	24	17
P-value	NS		$\chi^2=9.923$ ($P<0.01$)		$\chi^2=6.494$ ($P<0.05$)	

始後2カ月間では、両群間に有意差は得られなかったが、全経過についてみると、有意差をもって筋肉内投与群の月平均投与量は皮内投与群のそれに比較し、少量であった。

B. 免疫学的パラメーターの推移

OK-432投与前、投与開始後1カ月、2カ月における免疫学的パラメーターの推移を皮内投与群、筋肉内投与群の二群間で比較した。

1. 末梢血白血球数

白血球数の正常域を4,000~10,900/mm³とし、それ以下、それ以上の3段階に分類し二群間の比較を行った。皮内投与群では筋肉内投与群に比較すると正常域にとどまる症例が有意に多く認められた(表2)。

2. 末梢血リンパ球数

リンパ球数の正常域を1,200/mm³以上とし正常域を示す症例の頻度を二群間で比較した。投与前では皮内投与群における正常域を示す症例の頻度は有意傾向を示し低下していたが、OK-432投与により改善され、投与後1カ月および2カ月では両群間においては有意差は認められなかった(図1)。

3. 末梢血リンパ球のT cell比率

T cell比の正常域を65%以上とし二群間のT cell比正常例の頻度を比較した。投与前では有意差は認められないが、投与後1カ月で有意傾向を示し、2カ月では有意差をもって皮内投与群におけるT cell比率正常例の頻度は筋肉内投与群における頻度比べ高値を示した(図2)。

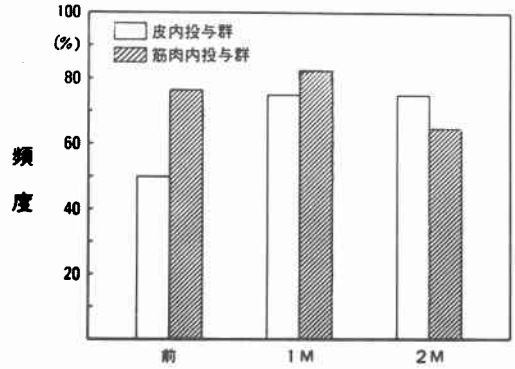
4. PPD比内反応

10mm以上を陽性と判定した。両群において、OK-432投与により陽性率はともに上昇したが、二群間におけるPPD皮内反応の陽性率に有意差は認められなかった(図3)。

5. PHA皮内反応

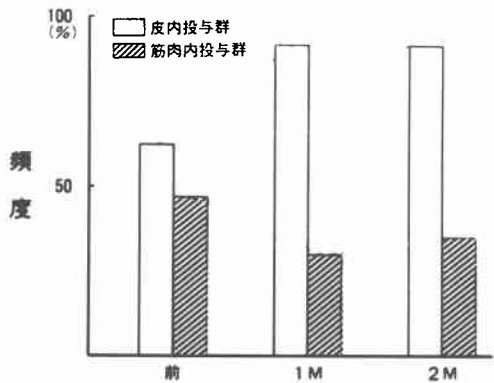
25mm以上を陽性と判定した。両群においてOK-432投与により陽性率は上昇したが、二群間における

図1 リンパ球数正常例の頻度の推移



	前	1 M	2 M
皮内	12/24(50.0%)	18/24(75.0%)	18/24(75.0%)
筋注	13/17(76.5%)	14/17(82.4%)	11/17(64.7%)
χ^2 -value	2.930	0.314	0.509
P-value	$P<0.10$	NS	NS

図2 T cell正常例の頻度



	前	1 M	2 M
皮内	15/24(62.5%)	22/24(91.7%)	22/24(91.7%)
筋注	8/17(47.1%)	5/17(29.4%)	6/17(35.3%)
χ^2 -value	0.375	3.123	4.606
P-value	NS	$P<0.10$	$P<0.05$

PHA皮内反応の陽性率には有意差は認められなかった(図4)。

6. Su-PS皮内反応

図3 PPD 反応陽性率の推移 (10mm 以上を陽性)

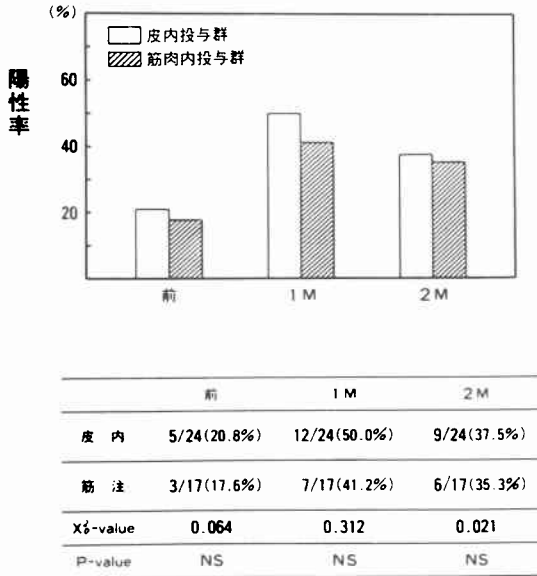


図5 Su-PS 反応陽性率の変動 (10mm 以上を陽性)

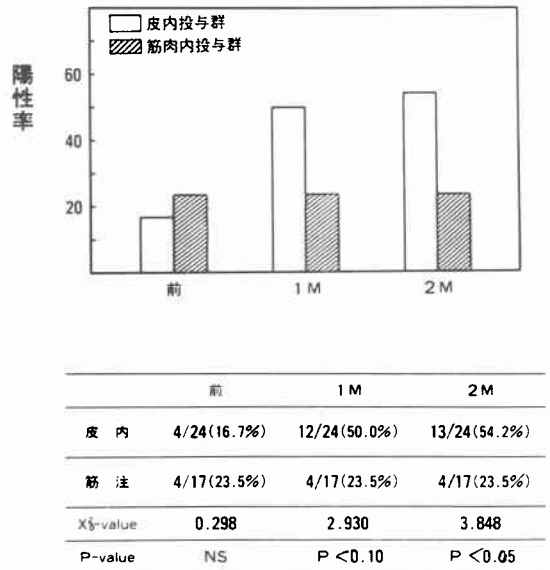


図4 PHA 反応陽性率の推移 (25mm 以上を陽性)
(25 mm 以上を陽性)

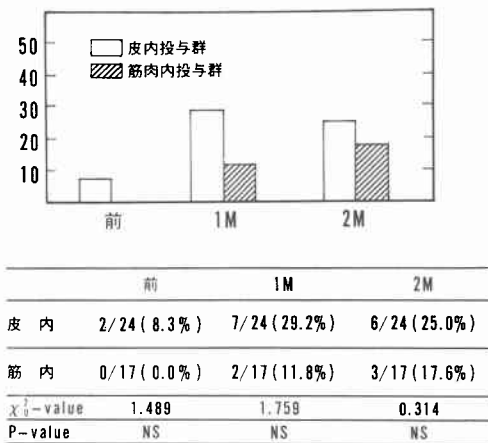
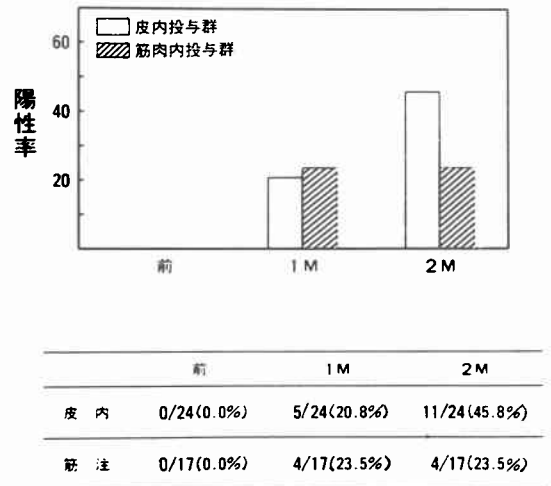


図6 凝集抗体価陽性率の推移 (抗体価64倍以上を陽性)



10mm 以上を陽性と判定した。投与前では両群に差は認められないが、投与後1カ月では有意傾向を示し、2カ月では有意差を持って皮内投与群の陽性率が筋肉内投与群の陽性率に比べ高値を示した (図5)。

7. 溶連菌凝集抗体価

溶連菌凝集抗体価は64倍以上を陽性と判定した。OK-432投与により両群の陽性率は共に上昇し、2カ月では皮内投与群の陽性率が高い傾向を示したが、有意差は認められない (図6)。

C. 免疫学的パラメーターを生存期間

皮内投与群と筋肉内投与群とをあわせて全症例を、投与開始後2カ月に測定した各種免疫学的パラメーターが正常域を示した例とそれ以外の例にわけ、生存率を比較した。

1. 末梢白血球数

末梢白血球数が正常域の値を示した例とそれ以外の例の生存率を図7に示す。末梢白血球数正常例の

図7 白血球数と生存期間

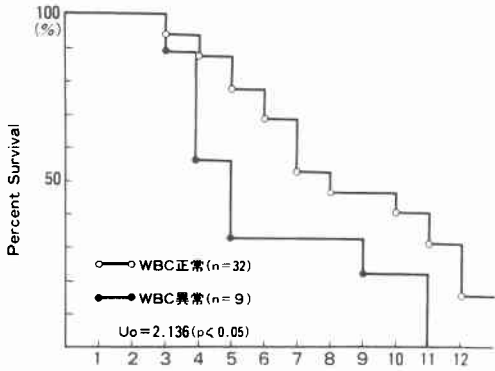


図9 T cell と生存期間

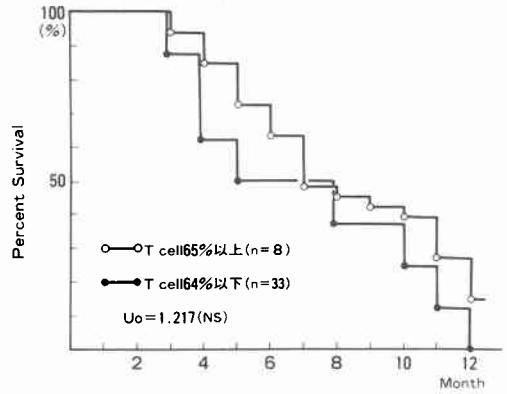


図8 リンパ球数と生存期間

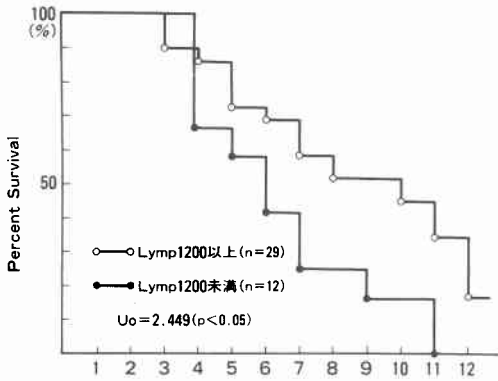
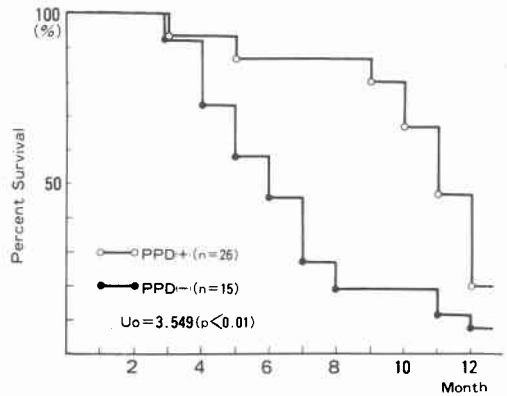


図10 PPD 反応と生存期間



生存率は有意に延長していた。

2. 末梢血リンパ球数

末梢血リンパ球数が正常域を示した例とそれ以外の例の生存率の比較を図8に示す。末梢血リンパ球数正常例の生存率は有意に延長していた。

3. 末梢血リンパ球の T cell 比率

T cell 比率正常例とそれ以外の例との生存率の比較を図9に示す。両群に有意差は認められなかった。

4. PPD 皮内反応

PPD 皮内反応陽性例と陰性例との生存率の比較を図10に示す。陽性例の生存期間は有意差をもって延長していた。

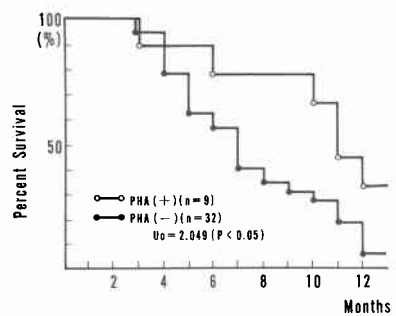
5. PHA 皮内反応

PHA 皮内反応陽性例と陰性例との生存率の比較を図11に示す。陽性例の生存期間には有意に延長していた。

6. Su-PS 皮内反応

Su-PS 皮内反応陽性例と陰性例との生存率の比較を図12に示す。陽性例の生存期間には有意差をもって延

図11 PHA 皮膚反応と生存期間



長していた。

7. 溶連菌菌体凝集抗体価

溶連菌菌体凝集抗体価陽性例（64倍以上）と陰性例との生存率の比較を図13に示す。陽性例の生存率は有意差をもって延長していた。

D. OK-432投与による副作用とその発生頻度

図12 Su-PS 皮膚反応と生存期間

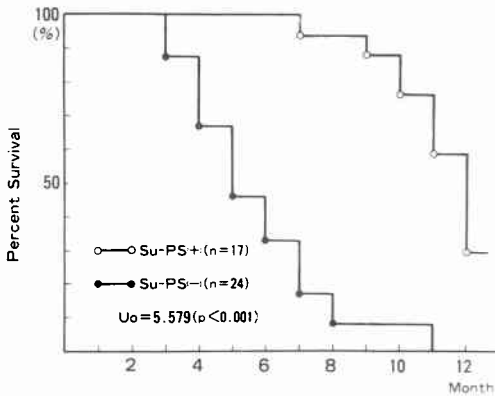


図13 溶連菌凝集抗体価と生存期間

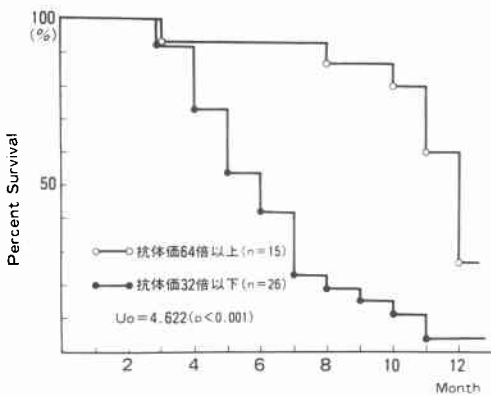
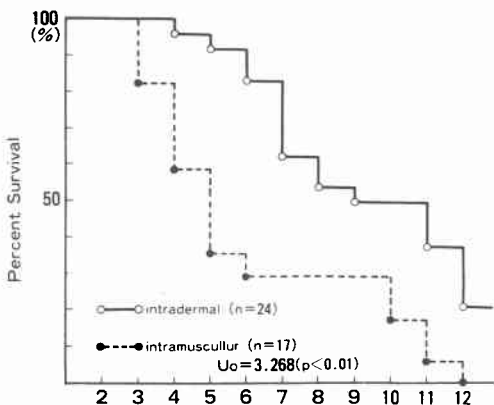


図14 OK-432皮内投与と筋肉内投与の生存期間



1. 局所的副作用

注射部位の疼痛は、皮内投与群では24例中5例(21%)に、筋肉内投与群では17例中14例(82%)に認

められた。膿瘍形成は皮内投与群では13例(54%)に認められたが、筋肉内投与群では認められなかった。

2. 全身的副作用

38℃以上の発熱は、皮内投与群では1例(4%)に認められたが、筋肉内投与群では15例(88%)に認められた。

E. OK-432の投与方法による生存率の比較

皮内投与群と筋肉内投与群のを図14に示す。50%生存期間は皮内投与群9ヵ月、筋肉内投与群4、5ヵ月であり、有意差をもって皮内投与群の生存率は優れていた。

V 考 察

胃癌の治療成績は、診断技術の向上による早期胃癌の増加や広範囲リンパ節郭清をとる根治的手術の定着により著しい向上をみせた¹⁵⁾。しかしわれわれが日常診療において切除不能胃癌や再発胃癌に遭遇することもいまおまねなことではない。これら外科的適応のない末期胃癌症例に対しては、従来より制癌剤を用いる化学療法や放射線療法が行われてきた。しかし現在の制癌剤は、選択毒性に乏しく癌細胞のみならず正常な細胞増殖も抑制するために副作用が強く、十分な腫瘍効果が得られるまで投与できない場合が多い。放射線療法は局所療法であり、その効果が組織型により異なるという欠点があるので、これらによる治療成績は満足すべきものではない。

悪性腫瘍の免疫療法は Mathe¹⁶⁾、Morton²⁾により急性リンパ性白血病、悪性黒色腫に試みられて以来、化学療法、放射線療法につぐ第三の補助療法として広範囲に行われている。悪性腫瘍細胞の有する正常細胞にみられない腫瘍特異抗原(tumor specific antigen, TSA)や腫瘍関連抗原(tumor associated antigen, TAA)に対する免疫応答を増強し悪性腫瘍を治癒せしめようとする特異的免疫療法(specific immunotherapy)と、癌患者における低下した非特異的免疫能を賦活し抗腫瘍効果を期待する非特異的免疫療法(nonspecific immunotherapy)とがあるが、現在最も普及しているのはBCG, levamisole, Corynebacterium parvum, thymisin, Interferon, 溶連菌製剤OK-432などの種々免疫賦活剤による非特異的免疫療法である。

OK-432は丹毒(erysipelas)感染後に悪性腫瘍が縮小したという報告から、Okamoto³⁾がStreptolysin-s産生能を無くした溶連菌菌体より清製した抗腫瘍剤で、わがくに広く用いられている。単独または他制癌剤とともに局所的あるいは全身的¹⁰⁾に投与

され、悪性腫瘍患者における免疫能改善、腫瘍縮小、延命効果が報告されているが、投与経路による比較研究は少ない。全身的な投与方法では、皮内投与、筋肉内投与、静脈内投与が行われているが、われわれは皮膚がその解剖学的特徴、すなわちリンパ管に富みマクロファージやリンパ球などの細網内皮系の抗原情報受細胞や免疫担当細胞が豊富に存在すること、OK-432開発のヒントとなった丹毒が真皮の溶連菌によるリンパ管炎であることなどから本剤を用い生体を感作する場として最も適しているのではないかと考えている。

担癌生体では末梢白血球数、とくに末梢血リンパ球数とその T cell 比率の低下¹⁸⁾、suppressor T cell の増加¹⁹⁾をとともなう、細胞性免疫能の障害が認められる。リンパ球による抗腫瘍作用は、T cell による腫瘍細胞障害作用 (T cell Killing) とともに T cell にも B cell にも属さぬ NK cell (natural killer cell) による障害作用などがある。生体が本来そなえている腫瘍細胞障害のエフェクター機構の中で、これらリンパ球のしめる役割はきわめて大きいので、OK-432皮内投与方法により、担癌生体の末梢血リンパ球がその量と質において改善されたことは癌の免疫療法を行う上で大きな意義を持つと考えられる。

細胞性免疫能検査として各種抗原を用いた遅延型皮膚アレルギー反応が行われている。

PPD 皮内反応は感作の有無が問題となるが担癌患者において陽性率が低下し²⁰⁾、手術や免疫化学療法により陽転する例がみられること、ほかの免疫学的パラメーターと良く相関し予後の判定にも重要であることが報告²¹⁾されている。

PHA 皮内反応は感作の有無に対する懸念がなく、くりかえし行うことが可能で、PHA 幼若化率、Con A 幼若化率とも相関関係にあるといわれている²²⁾。しかし使用する PHA の純度に問題があり、T cell が mitogen である PHA によって in vivo で活性化され発赤を生ずる本来の反応機構以外の何かが PHA 皮内反応に関与する可能性が考えられる²³⁾。村山ら²⁴⁾によると、PHA 皮内反応はその反応機構から PHA 幼若化率と最も強い相関を示すと考えられるが実際には PPD 皮内反応より弱い相関しか得られなかった。

Su-PS 皮内反応は PPD 皮内反応と同様に recall antigen による遅延型皮膚アレルギー反応と考えられる。渡辺ら²⁵⁾によれば、Su-PS 皮内反応は、健康人では大部分陽性を呈するが、進行癌患者では反応は明らかに低下し、病期の進行と一致するので、宿主の担癌

状態とよく相関する。大山ら²⁶⁾も OK-432 の長期間投与例の分析から Su-PS 皮内反応は OK-432 の効果が認められないものは陰性にとどまること、臨床症状の改善のみられる時期には陽性化し、悪化して重篤になると反応は低下するとしている。われわれは、Su-PS 皮内反応は担癌患者の細胞性免疫能の良い指標であると同時に、OK-432 による感作状態を細胞性免疫からみたパラメーターであると考えている。

皮内投与群では、すべての皮内反応において陽性率の上昇が認められたが、OK-432 と密接な関連を持つ Su-PS 皮内反応において最も顕著であった。

溶連菌菌体凝集抗体価の推移は OK-432 による補体活性化や抗体産生能促進を反映すると同時に、本剤による担癌生体の感作状態を体液性免疫の面からとらえたものである。大山ら²⁶⁾も、OK-432 の臨床上の効果を知るうえで、溶連菌菌体凝集抗体価は、Su-PS 皮内反応と同様に重要な意義をもつと報告した。皮内投与群では、溶連菌菌体凝集抗体価はより高値を呈した。このことは OK-432 により担癌生体を感作する手段として細胞性免疫および体液性免疫どちらの面においても皮内投与方法がすぐれていることを示していると考えられる。

悪性腫瘍の免疫療法において、最も信頼できるパラメーターは生存期間であるが、治療を続けていく際には、予後推定に有要な免疫学的パラメーターを知ることが重要である。

末梢白血球数およびリンパ球数、PPD、PHA、Su-PS 皮内反応、溶連菌菌体凝集抗体価が生存率と有意の関連を示したが、OK-432 と直接の関連をもつ Su-PR 皮内反応と溶連菌凝集抗体価が最も予後推定上有用であったことは、OK-432 の感作状態の程度がその延命効果の指標となることを示している。

非特異的免疫療法はできるだけ副作用のない方法で長時間つづけることが望ましい。筋肉内投与、静脈内投与において問題となる発熱が、皮内投与ではほとんど認められなかったのは、OK-432 が皮内に投与されるとマクロファージやリンパ系細胞に充分接触、処理されるのに対し、筋肉内に投与されると急速に流血中に移行するためではないかと考えられる。皮内投与群では、注射時の疼痛も少なく、注射部位に生ずる小膿瘍と早期に治癒するので、患者の苦痛はきわめて少なかった。筋肉内投与群では副作用のため投与量を減じたり投与間隔を延長することにより投与計画を変更せざるをえない場合が多くみられた。

悪性腫瘍に対する免疫療法の有効性を比較するには、免疫学的パラメーターによる評価のみでは不十分で、生存期間によらねばならない。背景因子の均一な皮内投与群と筋肉内投与群の生存期間を比較したが、皮内投与群の生存期間が有意に延長し、皮内投与法が延命効果において優れていることを示した。OK-432の特徴は、宿主介在性抗腫瘍効果であり、また末期癌患者では癌病巣がすでに全身に広がっていることが多いので、われわれは、全身的投与法を第一選択にしているが、皮内投与法は、免疫学的パラメーターの改善、延命効果に優れているうえ、副作用も少ないので、きわめて推賞できる投与法であると考えられる。

VI 結 語

OK-432による非特異的免疫療法を行った手術不能胃癌症例の中で、背景因子が均一な皮内投与群24例、筋肉内投与例17例、計41例を対象とし、免疫学的パラメーターの推移、生存期間、副作用について投与法別に検討した。

1. 皮内投与群では、筋肉内投与群と比較すると、末梢血白血球数、末梢血リンパ球数とそのT cell比率はより正常範囲内に保たれる傾向を示し、各種皮内反応、とくにSu-PS皮内反応は有意に増強され、溶連菌菌体凝集抗体価も有意に高値を示した。

2. 末梢血白血球数およびリンパ球数、PPD、PHA、Su-PS、皮内反応、溶連菌菌体凝集抗体価が生存期間と有意の関連を示したが、OK-432と直接関係を持つSu-PS皮内反応、溶連菌菌体凝集抗体価は予後推定上、きわめて有用であった。

3. 皮内投与群は筋肉内投与群と比較し、有意に良好な生存率を示した。

4. 皮内投与群では、発熱4%、疼痛21%、膿瘍形成54%、筋肉内投与群では発熱88%、疼痛82%の副作用が認められた。

5. 以上より、手術不能胃癌症例に対するOK-432の皮内投与法は、筋肉内投与法に比べ、免疫学的パラメーターの改善、延命効果において優れ、副作用の軽微な推賞できる治療法である。予後推定には末梢血白血球数、末梢血リンパ球数、PPD、PHA、Su-PS皮内反応、溶連菌菌体凝集抗体価の推移が参考になるが、とくにOK-432に直接関係するSu-PS皮内反応、溶連菌菌体凝集抗体価は有用な免疫学的パラメーターである。

文 献

1) 矢田純一：腫瘍患者の免疫機能。癌と化療 7：1878—1883, 1980

2) Morton DL, Eilber FR, Malmgren RA et al: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery* 68: 158—164, 1970

3) Okamoto H: Über die hochgradige Steigerung des Hämolyysinbindungsvermögens des Streptococcus hemolyticus durch Nukleinsäure. *Jpn J med IV Pharmacology* 12: 167—208, 1940

4) Okamoto H, Shoin S, Koshimura S et al: Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jpn J Microbiol* 11: 323—331, 1967

5) 木村郁郎：抗がん剤と溶連菌製剤の併用。最新医 28: 941—951, 1973

6) 星野 孝, 内田温士, 高橋隆幸ほか：癌の免疫刺激剤による免疫療法。臨免疫 8: 1105—1114, 1976

7) 近藤元治：癌免疫療法。金芳堂, 1980

8) 西垣逸郎, 加藤活樹, 香川恵三ほか：溶連菌製剤OK-432の免疫賦活作用—高齢者におけるPHA skin testと補体系の検討—。癌と化療 3: 723—728, 1976

9) 松原秀三, 鈴木富士夫, 石田名香雄：溶連菌製剤Picibanilのインターフェロン誘起能。医のあゆみ 102: 536—537, 1977

10) Uchida A, Hoshino T: Clinical studies on cell-mediated immunity in patients with malignant disease. 1. Effect of immunotherapy with OK-432 on lymphocyte subpopulation and phyto mitogen responsiveness in vitro. *Cancer* 45: 476—483, 1980

11) 坂本純一, 亀井秀雄, 市橋秀仁ほか：消化管悪性腫瘍に対する溶連菌制剤OK-432, 50KEの局在療法。癌と化療 6: 1151—1160, 1979

12) 花上 仁, 野本信之助, 瀬戸 明ほか：溶連菌制剤OK-432による悪性腫瘍による免疫療法(第一報)—皮内投与法と筋肉内投与法との比較—。日癌治療会誌 16: 262—263, 1981

13) 花上 仁, 野本信之助, 瀬戸 明ほか：溶連菌制剤OK-432による悪性腫瘍の免疫療法(第二報)—各種免疫学的パラメーターの推移と予後について—。日癌治療会誌 17: 1162—1165, 1982

14) 岸本 進, 河野文夫, 松崎博充：腫瘍免疫療法の臨床。癌と化療 7: 2029—2038, 1980

15) 井口 潔：胃癌手術の考え方。消外 5: 23—24, 1982

16) Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L et al: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1: 697—699, 1969

17) 佐治董豊, 梶岡敏彦, 杉山保幸ほか：末期癌に対するOK-432, local therapyについて—特に胸・腹腔および転移巣内投与例の検討—。癌と化療 8: 1624—1635, 1981

- 18) 山崎忠光, 菊嶋慶昭, 佐藤 真ほか: 非切除, 再発
消化器癌に対する栄養・免疫・化学療法. 手術
36: 79-88, 1982
- 19) 新保敏和, 麦谷暉夫, 菅原真智子ほか: 癌患者にみ
られるリンパ球とマクロファージの異常. 癌と化
療 5: 261-272, 1978
- 20) 谷内 昭, 今井浩三, 阿部 弘ほか: 溶連菌製剤に
よる免疫化学療法の癌患者の細胞性免疫能に及ぼ
す影響. 癌と化療 5: 87-96, 1978
- 21) 古江 尚, 込田暉夫, 箱崎美砂子ほか: 癌化学療
法, ならびに免疫療法下での免疫学的パラメー
ターに関する研究. 第4報. PPD反応と他のパラ
メーターとの相関. 癌と化療 7: 1862-6867,
1980
- 22) Kondo M, Kagawa K, Kato H et al: Phyto
hemagglutinin skin test in aged individuals
preliminary report. J Kyoto Pref Univ Med 84:
77-82, 1975
- 23) 菊地浩吉, 内沢公伸: 細胞性免疫の臨床的意義. 癌
と免疫. 総合臨 26: 2874-2882, 1977
- 24) 村山英樹, 若杉 尋, 宮田道夫ほか: 胃癌患者にお
ける免疫学的指標の評価—手術前後における皮膚
反応を中心として—. 癌の臨 26: 1634-1640,
1980
- 25) 渡辺祥宇, 山田哲司, 小林弘明ほか: OK-432によ
る免疫療法に際しての意義. 癌と化療 8:
1076-1083, 1981
- 26) 大山 馨, 金木美智子, 日比輝彦ほか: 溶連菌制癌
剤OK-432投与による臨床試験における免疫学的
検討. 癌の臨 21: 172-178, 1975