

OK-432に対する宿主反応性とその効果について —SU-PS 反応を用いた検討—

京都府立医科大学第1外科学教室

春日 正己 咲田 雅一 土井 正樹 下間 正隆
鈴木 源一 玉井 政材 蔭山 典男 今城 茂良
藤田 佳宏 間島 進

STUDIES ON THE INTERRELATION BETWEEN HOST RESPONSES AND CLINICAL EFFECTS OF IMMUNOTHERAPY WITH OK-432 USING SKIN REACTION TO SU-POLYSACCHARIDE (SU-PS) EXTRACTED FROM STREPTOCOCCUS PYOGENES

Masami KASUGA, Masakazu SAKITA, Masaki DOI,
Masataka SHIMOTSUMA, Genichi SUZUKI, Masaki TAMAI,
Norio KAGEYAMA, Shigeyoshi IMAKI, Yoshihiro FUJITA
and Susumu MAJIMA

First Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

胃癌, 大腸癌124例を対象として, SU-PS 反応の反応性により OK-432の有効性を把握できないかと考えて, SU-PS 反応の術前術後の推移, 免疫学的パラメーターとの相関, SU-PS 反応の反応性と予後について検討した。1) 胃癌・大腸癌の病期が進むにつれて SU-PS 反応は低下する傾向にあり, OK-432の投与後に SU-PS 反応の増強がみられた。2) OK-432が20KE以上投与された42症例を SU-PS 反応の反応性により responder (26例)と non responder (16例)に分類すると, responder 群では PPD・PHA 反応が良好で, IAP 値は non responder 群で高かった。3) 非治癒切除・非切除例の予後は responder 群で良好であった。以上より SU-PS 反応により OK-432の有効例が選別できる可能性が示唆される

索引用語: OK-432に対する宿主反応, 免疫学的パラメーター, SU-PS 皮内反応, 溶連菌製剤 OK-432

はじめに

教室では胃癌・大腸癌の術前・術後の免疫療法として非特異的免疫賦活剤である OK-432が使用されている。免疫療法を施行する際には, 患者の免疫能の推移を知ることは重要であり, 各種の免疫学的パラメーターのなかでも, 日常の診療上手軽に行えるという意味で, 各種皮膚反応が多用されている。なかでも, OK-432による免疫療法に際しては皮膚反応として su-polysaccharide による皮内反応(以下 SU-PS 反応)が

有用なパラメーターとなりうることが報告されている¹⁾²⁾。今回, SU-PS 反応の反応性より, OK-432の有効性を把握できうるか否かを検討し, 若干の知見を得たので報告する。

検索対象ならびに方法

1) 検索対象

昭和57年4月より昭和58年12月までの間に京都府立医科大学第1外科学教室に入院・加療した胃癌89例, 大腸癌35例計124例を検索対象とした。術後の化学療法は, 治癒切除例では mitomycin C と 5-fluorouradil あるいはその masked compound である FT-207ないし UFT が, 非治癒切除・非切除例では adriamycin と 5-

FU あるいは FT-207ないし UFT の投与がなされた。

2) OK-432の投与方法

OK-432は入院時より投与を開始し、0.5→1.0→2.0 KEの順に漸増して手術直前まで週3回2.0KEを皮内投与し、術後2週目より再び週3回2.0KEを皮内投与、退院後は2週間に1度外来にて5.0KEが皮内投与された。

3) 免疫学的パラメーターの測定

対象例のSU-SP, PPD, PHAによる皮内反応、末梢血リンパ球数, T-cell数, PHA芽球化率, IAP値, CEA値を入院時および術後2・4・8週目と4～6カ月後に測定した。

SU-PS反応はSU-ポリサッカライド(中外製薬K.K)20μg/0.1mlを右前腕に皮内注射し、24時間後の紅斑を測定した。PPD皮内反応は一般診断用精製ツベルクリン液(日本BCG製造K.K)0.05μg/0.1mlを用い、48時間後に判定した。PHA皮内反応はWellcome社のpurified PHA 10μg/0.1mlを用い、24時間後に判定した。

以上皮内反応の判定は(横径+縦径)÷2により平均直径をその反応値として、SU-PS・PPD皮内反応では10mm以上を、PHA皮内反応では25mm以上を陽性と判定した。

T-cell数は比重法で分離した末梢血リンパ球と半赤血球とのロゼット形成を検鏡し、羊赤血球3個以上附着するリンパ球をT-cellとし、リンパ球中の百分率を末梢血中リンパ球数に乗じてT-cell数を算出した。

PHA芽球化率は、マイクロプレートを用いる微量

培養法³⁾によって行い、PHA添加と非添加の比をもってstimulation index (S.I.)とした。

IAP値はアイエプレート(科薬抗生物質研究所より提供)を用いたsingle radial immunodiffusion法にて、被検血清5μlと反応させて測定した。また、CEA値はロシュ第1RIキットを用いたZ-ゲル法によって測定した。

検索成績

1) 胃癌・大腸癌病期とSU-PS反応

胃癌患者89例・大腸癌患者35例の術前SU-PS反応を測定し、胃癌取り扱い規約⁴⁾・大腸癌取り扱い規約⁵⁾に従って分類した胃癌・大腸癌の病期別にみたSU-PS反応は図1のごとくである。

stage I (39例)では平均紅斑径13.6±1.8mm (mean±S.E.), stage II (29例)では9.8±1.7mm, stage III (27例)では8.7±1.8mm, stage IV, V (29

図1 胃癌・大腸癌病期とSU-PS反応

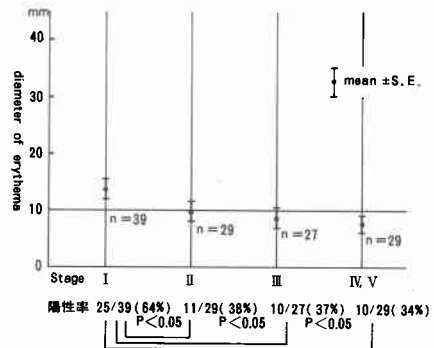
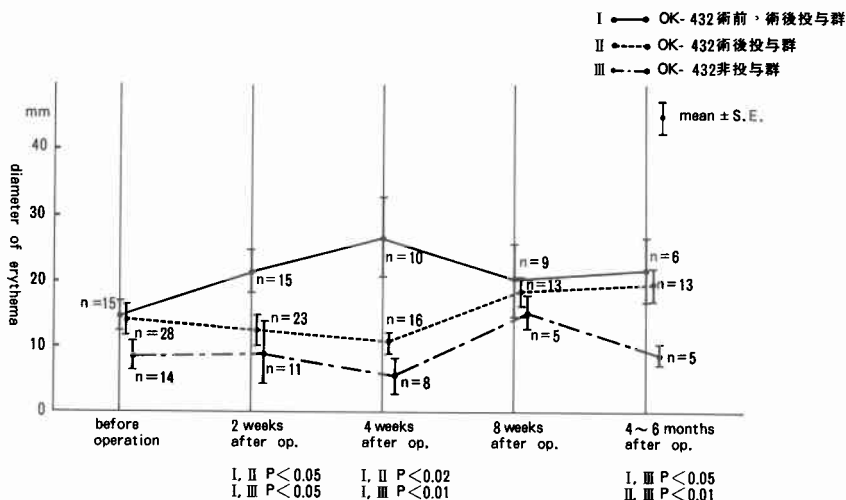


図2 OK-432投与の有無とSU-PS反応の推移



例)では $7.7 \pm 1.5\text{mm}$ となり、stage が進むにつれて本反応は低下する傾向にあり、stage I と stage IV, V の間にSU-PS の反応性に有意差 ($p < 0.02$) が認められた。また、各 stage 別にみたSU-PS 反応の陽性率はstage I で64%, stage II で38%, stage III で37%, stage IV で34%であり、stage I と stage II, III, IV, V の間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

2) OK-432の投与方法と皮膚反応(SU-PS, PPD, PHA)の反応性の推移について

OK-432投与の有無による皮膚反応の術後推移を、治癒切除例57例をOK-432の術前あるいは術後投与の有無から以下の3群に分けて検討した。前述の方法で術前・術後にOK-432投与が行われたOK-432術前・術後投与群(15例)、OK-432が術後にのみ投与されたOK-432術後投与群(27例)、OK-432の投与が10KE未満であったかあるいは全く投与されなかったOK-432非投与群(14例)の3群について、SU-PS, PPD, PHA 皮膚反応を術前・術後2週・術後4週・術後8週・術後4~6カ月で測定し、各群の皮膚反応の推移について検討した。その結果は図2に示したごとくである。OK-432術前・術後投与群では、術後2週~4週でのSU-PS

の反応性が $21.5 \pm 3.3\text{mm}$, $26.8 \pm 6.1\text{mm}$ と最も高く、OK-432術後投与群やOK-432非投与群に比べて有意に高かった。一方、OK-432術後投与群では術後8週で $18.6 \pm 2.3\text{mm}$ とSU-PSの反応の増強がみられ、4~6カ月では、OK-432術前・術後投与群に近いSU-PS反応の増強がみられたが、OK-432非投与群では低値のまま推移する傾向がみられた。

一方、PPD, PHA 皮膚反応の推移は図3のごとく、PPD 反応・PHA 反応ともにSU-PS 反応の際みられたような、OK-432の投与の有無による前述のような特徴的な推移はみられず、いずれの時期においても、OK-432術前・術後投与群、OK-432術後投与群、OK-432非投与群の3群間に有意差は認められなかった。

3) 治癒切除例と非治癒切除例におけるSU-PS 反応の推移

OK-432投与によるSU-PS 反応の推移をOK-432が20KE以上投与された治癒切除例31例と非治癒切除ないし非切除11例について検索した。その成績は図4のごとくで、治癒切除例31例のOK-432投与前のSU-PS

図3 OK-432投与の有無と PPD, PHA 反応の推移

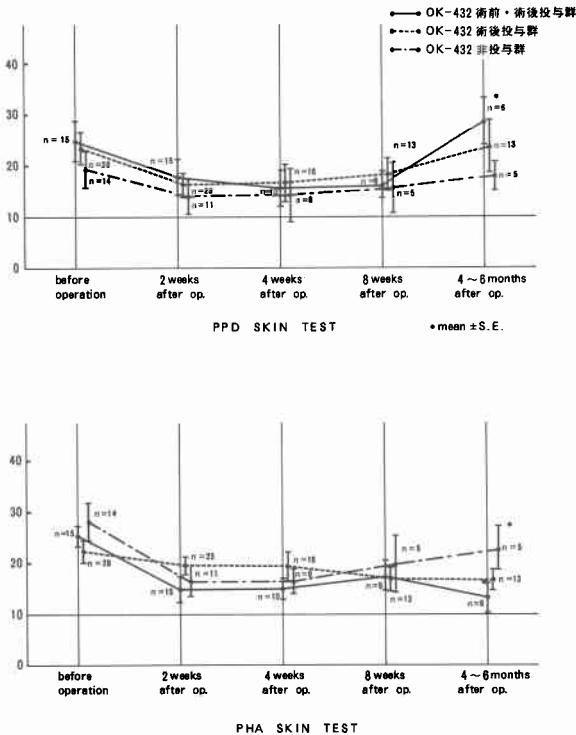
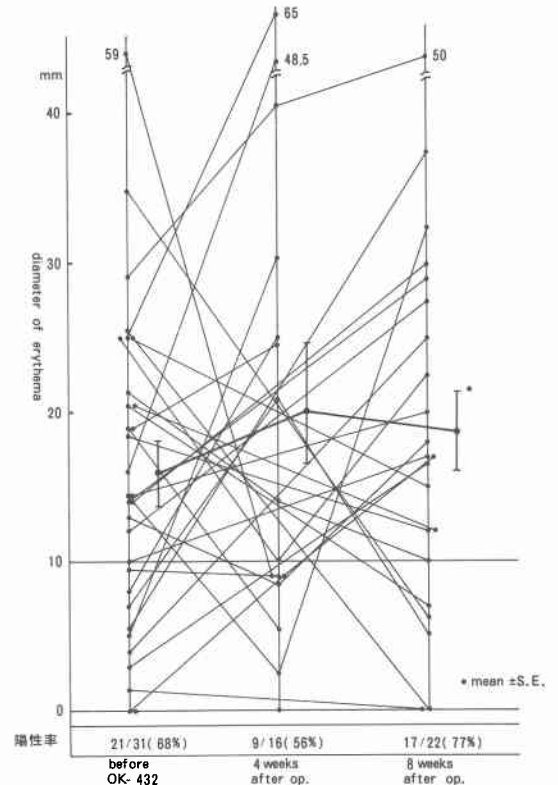


図4 OK-432投与前後のSU-PS 反応の推移(治癒切除例)



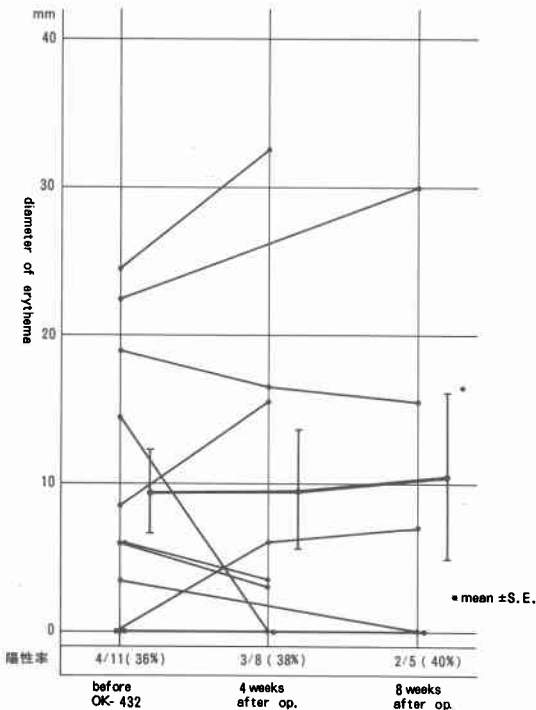
反応は平均紅斑径 15.9 ± 2.2 mm, 陽性率は68%であり, 術後4週では 20.1 ± 4.5 mm, 陽性率56%, 術後8週では 18.7 ± 2.7 mm・陽性率77%であった. OK-432投与前陰性であった10例のうち投与後陽性化したものは7例(70%)であり, 一方, 投与前陽性であった21例中5例(24%)が陰性化したのが注目された.

非治癒切除・非切除11例のSU-PS反応の推移は図5に示すごとくである. SU-PS反応の平均値はOK-432投与前値は 9.5 ± 2.8 mm・陽性率36%であり, 術後あるいはOK-432投与後4週目では 9.6 ± 4.0 mm・陽性率38%, 8週目では 10.5 ± 5.6 mm・陽性率40%であり, OK-432投与によるSU-PS反応の変動に乏しく, 反応の高い群と低いままで推移する群に分かれるのが観察された.

4) SU-PS 反応の反応性に関する因子について

SU-PS 反応の反応性に関する因子を検索する目的で, OK-432が20KE以上投与された42症例を responder 群26例(SU-PS 反応が術後4週以降8週までで陽性化するかあるいは陽性のまま推移したもの)と non responder 群16例(陰性化するかあるいは陰性のまま推移したもの)に分けて両群のSU-PS, PPD,

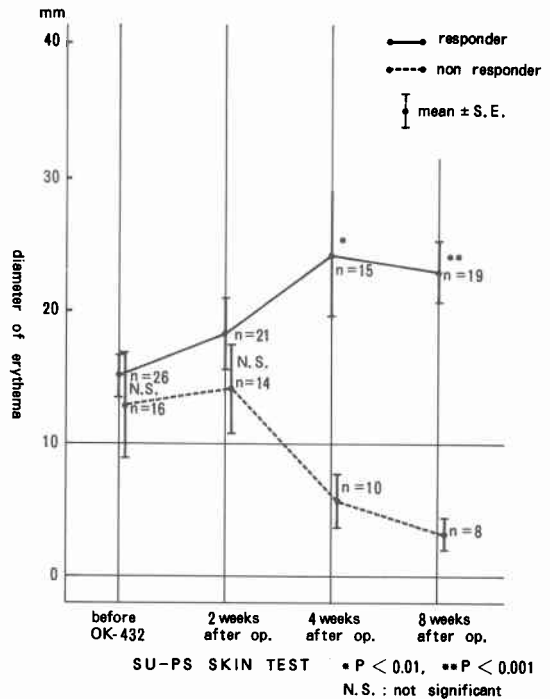
図5 OK-432投与前後のSU-PS反応の推移(非治癒切除・非切除例)



PHA 皮膚反応の術後の推移の平均曲線と術前の免疫学的な背景因子について比較検討した.

まず, 両群のSU-PS 反応の術後推移の平均曲線を見ると図6に示すごとくである. OK-432投与量は responder 群で 35.7 ± 2.9 KE, non responder 群で 34.8 ± 5.0 KEで, 両群ともほぼ同量のOK-432が投与されていたにもかかわらず, 術後4週・8週で responder 群と non responder 群との間にSU-PSの反応性に大きな差のあることがわかる. また, 図6下段に両群の背景因子を示したが, non responder 群で stageの進行したものがやや多く, 年齢の高い傾向はあるも

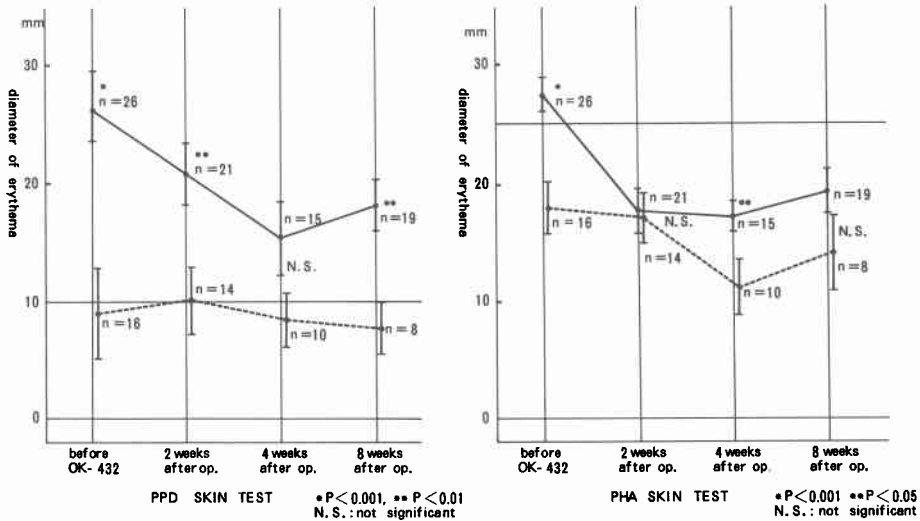
図6 responder 群と non responder 群のSU-PS 反応の推移



responder 群と non responder 群の背景因子

| 背景因子 | responder 群 26例 | non responder 群 16例 |
|-------------|--------------------|------------------------|
| OK-432 投与量 | 35.7 ± 2.9 KE | 34.8 ± 5.0 KE |
| Stage I | 9 | 5 |
| Stage II | 6 | 2 |
| Stage III | 6 | 3 |
| Stage IV, V | 5 | 6 |
| 治癒切除 | 21 (81%) | 10 (63%) |
| 非治癒・非切除 | 5 (19%) | 6 (37%) |
| 年齢 | 54 ± 3 | 64 ± 3 |
| 性別 | ♂ : ♀ 16 : 11 | 11 : 5 |

図7 responder群とnon responder群のPPD, PHA 反応の推移



の大きな差は認められなかった。

また, responder群とnon responder群のPPD, PHA皮膚反応の術後推移は図7に示されるごとく, 両群の間にSU-PS反応の際にみられたような大きな差は認められなかった。しかし, PPD・PHA皮膚反応ともにresponder群で良好であり, PPD皮膚反応においてその傾向がより強かった。

responder群とnon responder群の免疫学的な背景因子をみる目的で, 両群の術前のPPD, PHA皮膚反応, 末梢血リンパ球数, T-cell数, PHA芽球化率(PHA-S.I.), 血清中IAP値, CEA値について比較検討したが, その成績は表1に示すごとくである。responder群のPPD, PHA皮膚反応の平均紅斑径はそれぞれ26.2±2.6mm・27.5±1.4mmであり, non responder群のPPD・PHA皮膚反応値(9.1±0.7mm・17.9±2.2mm)に比べて有意に高かった(p<0.001)。しかし, 末梢血リンパ球数, T-cell数, PHA芽球化率

には両群の間でほとんど差は認められなかった。一方, 血清中のIAP値・CEA値はnon responder群でそれぞれ670±97・14.5±5.3であり, responder群の値(428±46・5.3±1.7)に比べて高い傾向にあり, 特にIAP値はnon responder群ではresponder群のそれに比べて有意に高かった(p<0.05)。

5) OK-432の投与量とSU-PS反応の反応性

OK-432の投与量を増やすことにより, responderが増えるか否かをみる目的で, 治療切除例51例について, OK-432の投与量別のresponderの比率とSU-PS反応の推移を検討した。表2のごとく, OK-432の投与が10KE未満であった14例では, SU-PS反応陽性のresponderは7例, 50%であり, 平均紅斑径はOK-432投与前の8.5±2.2mmから投与後には9.8±2.4mmと軽度の増強を認めるのみであった。しかし, OK-432の投与量が10KE以上20KE未満に増えるとresponderの比率は67%と増え, 20KE以上30KE未満ではrespon-

表1 SU-PSの反応性とパラメータ

| parameter group | PPD | PHA | lymphocytes |
|-----------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| responder | 26.2 ± 2.6* n=26 | 27.5 ± 1.4* n=26 | 2117 ± 167 n=22 |
| non responder | 9.1 ± 0.7 n=16 | 17.9 ± 2.2 n=16 | 2032 ± 216 n=14 |

| | T-cell | PHA-SI | IAP | CEA(-Z) |
|---------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| responder | 1668 ± 159 n=18 | 125 ± 19 n=21 | 428 ± 46** n=19 | 5.3 ± 1.7 n=23 |
| non responder | 1629 ± 184 n=12 | 141 ± 19 n=14 | 670 ± 97 n=11 | 14.5 ± 5.3 n=13 |

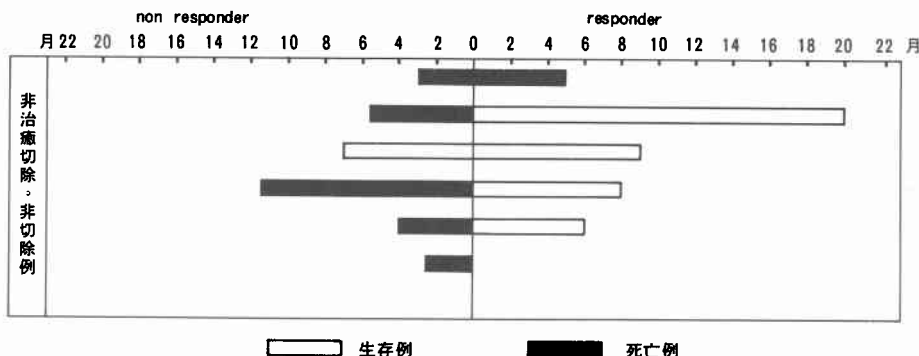
*P<0.001. **P<0.05
all data were shown as mean ± S.E.

表2 OK-432投与量とSU-PS反応

| OK-432 | SU-PS | |
|---------|--------------------------|------------------------------|
| | responder / all cases(%) | before OK-432 → after OK-432 |
| < 10 KE | 7/14 (50%) | 8.5 ± 2.2* → 9.8 ± 2.4 |
| < 20 KE | 4/6 (67%) | 12.5 ± 5.6 → 14.3 ± 5.8 |
| < 30 KE | 11/16 (69%) | 16.2 ± 5.6 → 23.0 ± 4.6 |
| ≥ 30 KE | 11/15 (73%) | 15.7 ± 2.4 → 17.3 ± 5.0 |

* mean ± S.E.

図8 SU-PS 反応と予後



derの比率69%で平均紅斑径は $16.2 \pm 3.6\text{mm}$ から $23.0 \pm 4.6\text{mm}$ と増強傾向がみられた、しかしそれ以上にOK-432の投与量を増量しても、responderの比率、SU-PSの反応性とも左程上昇しないのが観察された。

6) SU-PS 反応の反応性と予後

SU-PS 反応の反応性と予後との関係を知る目的で、OK-432が20KE以上投与された非治癒切除・非切除症例11例をresponder群とnon responder群に分類し、その予後を比較検討したが、その成績は図8のごとくである。responder群の術後6カ月の生存率は4/5 (80%)であるのに対して、non responder群の生存率は2/6 (33%)と不良であった。

考 察

悪性腫瘍に対する免疫療法の有効性は生存期間の比較によって評価されなければならないのはもちろんであるが、治療経過中に治療効果と予後を推定するための信頼に耐えうる免疫学的パラメーターがあれば、それにより個々の癌患者に最も適した免疫療法を行うことが可能になるとと思われる。

われわれの教室では、胃癌・大腸癌の術前・術後に化学療法と併用して免疫療法を行っており、免疫賦活剤は非特異的免疫賦活剤であるOK-432を使用している。また、OK-432による免疫療法の際の免疫パラメーターとしてPHAによるリンパ球幼若化能²⁽⁶⁾、PPD反応⁷⁽⁸⁾、PHA反応²⁽⁸⁾、末梢リンパ球数⁶⁽⁸⁾、T-cell数⁷などが臨床経過と相関したことが報告されている。しかし、最近では溶連菌Su株の細胞壁より抽出したpolysaccharide, SU-PSによる皮内反応がOK-432による免疫療法に際してよい指標となりうるとした報告が多い⁸⁽⁹⁾。そこで本論文においては、OK-432が投与された癌患者124例についてOK-432に対する特異的皮内反応であるSU-PS反応の反応性よりOK-432の有

効性を把握できないかと考えて上述のごとき種々の検討がなされた。

OK-432の投与により、生体は溶連菌SU株でもって感作され、SU-SPによって皮内反応を惹起せしめる可能性が考えられ、BCG接種—PPD反応陽性化と同じく、OK-432投与—SU-PS皮内反応の成立という生体におけるimmune responseを検討することが可能であると考えられる¹⁰⁾。このSU-PSによって惹起される皮内反応はアレルギー型別からみて、即時型アレルギー・遅延型アレルギー・両者の混合型の3つの型がみられ¹⁾、きわめて複雑な免疫応答の結果出現した一つの現象を捕えていると思われる。それゆえ、渡辺ら⁹⁾が主張する遅延型過敏反応の一種と割切るとは異論もあるが¹⁰⁾、治療効果と関連した動きは、いわゆる遅延型アレルギー反応との関連が強く認められ、従って、遅延型アレルギー反応としてとらえSU-PS 20 μg /0.1 ml投与後24時間後の反応で判定した。

癌の病期別分類とSU-PSの反応性との相関について、田中ら¹¹⁾は消化器癌・乳癌計56例を対象として、また、渡辺ら⁹⁾も肺癌患者58例について検討し、SU-PS反応が病期・手術根治度など患者の担癌量と平行して推移することを報告している。しかし、一方で、三村ら¹²⁾は胃癌患者175例について治癒・非治癒・非切除の3群に分けて陽性率をみたが、それぞれ48.9%・50.0%・50.0%で、差異が認められなかったとしている。われわれの検討では病期が進むにつれて本反応は低下する傾向にあり、stage Iとstage IV, Vの間に有意差が認められた。

OK-432投与中のSU-PS皮内反応は各時点の絶対値でなく、その推移に注目することが大切なことと思われる¹³⁾、また、OK-432投与例のSU-PS反応の反応性を判定する際には、OK-432の投与量・投与期間が問題とな

る。投与期間については、SU-PS 反応は通常 OK-432 投与開始後 2～4 週間で陽性化し、また、OK-432 の投与を中止すると 4～6 週間で陰性化する²⁾とされているが、投与量とその反応性についてははっきりした記載はない。われわれの検索では、術後 8 週までに OK-432 を 20KE 以上（ただし 30KE 未満）投与すると SU-PS 反応の responder の比率、反応径ともに増強がみられたが、OK-432 をそれ以上増量しても左程 responder の比率、反応径に増強がみられなかった。そこで、OK-432 が 20KE 以上投与された症例を 4 週以降 8 週までの SU-PS 反応の反応性から responder 群と non responder 群に分けて、その SU-PS に対する反応性の違いから、OK-432 に対する感受性・有効性の違いを類推できないかと考えた。responder 症例では non responder 症例に比べ術前の PPD, PHA 皮膚反応の平均値は高く、一方血清 IAP 値の低いものが多く、術後も PPD, PHA 皮膚反応の反応性が良好に推移した。しかし、これらの症例を症例毎に詳細にみると、SU-PS 反応の responder 26 例のうち 5 例（19%）が PPD 反応の non responder 症例であり、一方、SU-PS 反応の non responder 16 例中 5 例（31%）が PPD 反応の responder 症例であった。すなわち、SU-PS 反応の responder は必ずしも PPD 反応の responder ではなく、SU-PS 反応が単に宿主の免疫能だけを反映しているのではないことが示唆された。また、最近、OK-432 に対する反応性の相違が HL-A と相関するという事実が報告されている¹⁴⁾ことを考え合せると、OK-432 に対する感受性に個体差があって、感受性の違いを SU-PS 反応の反応性によってある程度区別することが可能ではないかと考えられた。

さて、大山¹⁵⁾は、長期間の OK-432 療法を行った種々の癌 14 例について SU-PS 反応を検索し、OK-432 の効果のみられないものは陰性にとどまり、陽性的ものに臨床症状の改善がみられたと報告している。花上¹⁶⁾は、OK-432 による免疫療法を施行した手術不能消化器癌患者 51 名について、OK-432 投与後 2 カ月において測定した種々の免疫学的パラメーターのうちで、SU-PS 皮内反応が生存期間・生存率と最も密接な関連を示したことより、SU-PS 皮内反応が担癌生体の OK-432 による感作を知るうえで有用であるのみならず、細胞性免疫能を把握して予後を判定するためにも優れた免疫学的パラメーターであると述べている。今回のわれわれの検討でも responder 群が non responder 群に比べて予後が良好な可能性が示唆された。

以上のことから、SU-PS 反応は OK-432 に対する宿主の感受性を表現しており、また、OK-432 の効果はこれらの感受性の高い症例で顕著である可能性が示唆された。また、このことより、SU-PS 反応により OK-432 療法の有効な患者が選別できる可能性も示唆される。

結 語

胃癌・大腸癌 124 例を対象として、OK-432 投与中の SU-PS 反応の反応性より、OK-432 の有効性を把握できないかと考えて、SU-PS 反応の術前・術後の推移、免疫学的パラメーターとの相関、SU-PS 反応の反応性と予後について検討し、以下の結論を得た。

- 1) 胃癌・大腸癌の病期が進むにつれて、SU-PS 反応は低下する傾向にあった。
 - 2) OK-432 投与の有無と SU-PS, PPD, PHA 皮膚反応の推移をみると、OK-432 の投与後に SU-PS 反応の増強がみられたが、PPD, PHA 皮膚反応には OK-432 投与による差は認められなかった。
 - 3) SU-PS 反応の反応性より responder と non responder に分類し、その免疫学的パラメーターを比較すると、responder 群では PPD, PHA 皮膚反応の反応性が高く、また、IAP 値は non responder 群で高かった。
 - 4) OK-432 の投与総量と responder 症例の比率にはあまり相関は認められなかった。
 - 5) 非治癒切除・非切除例の SU-PS 反応の responder 群と non responder 群の予後を比較すると、responder 群の予後が良好な可能性が示唆された。
- 以上のことから、SU-PS 反応により OK-432 の有効例が選別でき、OK-432 をこれらの症例に投与されればその有効性をさらに上昇させ得る可能性が示唆される。

なお、本論文の要旨は第 23 回日本消化器外科学会総会（宇部、昭和 59 年 2 月）において発表した。

文 献

- 1) 大山 馨, 金木美智子, 日比輝彦ほか: 溶連菌製剤 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: 257-263, 1975
- 2) 渡辺洋字, 小森吉晴, 山田哲司ほか: 肺癌術後における OK-432 免疫療法の意義. 癌と化療 6: 811-820, 1979
- 3) 大野竜三, 三島秀人: ヒトリンパ球微量培養法と Multiple Automated Sample Harvester (MASH)II による幼若化現象の測定. 日本免疫学会編, 免疫実験操作法 B, 1978, p1417
- 4) 胃癌研究会: 外科・病理. 胃癌取扱い規約, 改訂第 10 版, 東京・大阪・京都, 金原出版, 1979

- 5) 大腸癌研究会：臨床・病理。大腸癌取扱い規約。第2版，東京・大阪・京都，金原出版，1980
- 6) 木村郁郎：OK-432による免疫療法。癌の臨 24：428—433，1978
- 7) Uchida A, Hoshino T： Clinical studies on cell-mediated immunity in patients with malignant disease. Effect of immunotherapy with OK-432 on lymphocyte subpopulation and phytomitogen responsiveness in vitro. Cancer 45：476—483，1980
- 8) 花上 仁，野本信之助，吉崎 聡：癌免疫療法における免疫学的パラメーターと予後について。日消外会誌 16：1374—1379，1983
- 9) 渡辺洋宇，山田哲司，小林弘明ほか：OK-432による免疫療法に際してのSu-ポリサッカライド皮膚反応の意義。癌と化療 8：1076—1083，1981
- 10) 広田正毅，福島喜代康，中島 学ほか：溶連菌Su株より得られた多糖体とM-蛋白皮内反応に関する基礎的検討。臨免疫 15：919—926，1983
- 11) 田中猛夫，城崎彦一郎，神元允郎ほか：溶連菌ポリサッカライド (Ps) 皮内反応の意義。薬物療法 13：89—96，1980
- 12) 三村一夫，長谷和生，岩佐 博ほか：胃癌患者の各種皮膚反応についての検討。基礎と臨 16：235—244，1982
- 13) 田中猛夫，城崎彦一郎，西村一郎ほか：OK-432長期投与の経験並びに溶連菌ポリサッカライド (Ps) 皮内反応の推移。癌の臨 26：446—454，1980
- 14) 渡辺 寧，八木田旭邦，伊藤 久ほか：免疫賦活剤 (OK-432) に対する宿主の反応性の相違について—有効な免疫療法に関する一考察—。日癌会42回総会記，1983，p130