日消外会誌　20（7）：1682～1689，1987年

胃癌患者に対する免疫療法剤局所投与による所属リンパ節リンパ球の免疫学的分析

千葉大学医学部第2外科
鈴木　孝雄　落合　武徳　浅野　武秀　向井　稔
円山　正博　植松　武史　中島　一彰　後藤　剛貞
小野田昌一　神津　照雄　山本　義一　唐司　則之
山崎　義和　磯野　可一
千葉社会保険病院外科
西　島　浩　大　川　昌　権

IMMUNOLOGICAL STUDIES ON LOCAL ADMINISTRATION OF BIOLOGICAL RESPONSE MODIFIERS FOR GASTRIC CANCER

Takao SUZUKI, Takenori OCHIAI, Takehide ASANO, Minoru MUKAI, Masahiro MARUYAMA, Takeshi UEMATSU, Kazuaki NAKAJIMA, Takesada GOTO, Shoich ONODA, Teruo KOZU, Yoshikazu YAMAMOTO, Noriyuki TONOSU, Yoshikazu YAMAZAKI and Kaichi ISONO
The Second Department of Surgery, School of Medicine. Chiba University
Hiroshi NISHIJIMA and Masanori OHKAWA
The Department of Surgery, Chiba Shakai Hoken Hospital

術前免疫療法剤局所投与としてMY-1, 20mgまたはOK-432, 10KEを腫瘍周囲に局注された胃癌患者の所属リンパ節リンパ球をtwo color flow cytometryにて検討した．MY-1局注群（14例）およびOK-432局注群（11例）は対照群（12例）に比較し，Leu2a$^+$ Leu15$^-$のキラーT細胞が増加していた．またLeu7$^-$ Leu11$^+$の高活性NK細胞は全体に少数であったが，MY-1局注群の遠位リンパ節で増加した症例が認められた．以上の結果から，所属リンパ節リンパ球のtwo color flow cytometryによる分析は免疫療法剤局所投与の有効性の判定に有用であることが示された．

索引用語：胃癌に対する免疫療法剤局所投与，所属リンパ節リンパ球，two color flow cytometry

I. 緒　言

癌に対する免疫療法の有効性判定の指標として現在まで，(1) 画像診断・病理診断による直接効果判定，(2) 各種免疫パラメーターの検討，(3) 患者の自他覚症状の改善，(4) randomized controlled studyによる生存率の比較[1]などが行われているが，免疫療法剤を投与された担癌個体の免疫反応を正しく解析し，その有効性を評価しえる免疫学的指標は得られていない[2]．

一方，最近の免疫学の発展に伴い機能を異にするリンパ球亜群の表面抗原に対応するモノクローナル抗体が作成され，蛍光抗体法などによる免疫組織学的検索[3]あるいはflow cytometry（FCM）によるリンパ球亜群の分析[4]が容易に行えるようになった．そこで，これらの新しい手法の免疫療法剤効果判定への応用が注目される．

われわれは，免疫療法剤の臨床応用に際しては癌に

＜1986年10月15日受理＞別刷請求先：落合　武徳
〒280　千葉市亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第2外科

対する免疫応答の場である癌局所への投与がもっとも効果的であると考えており，本研究では胃癌患者に対して術前免疫療法剤局所投与を行い，腫瘍組織の免疫組織学的検査および所属リンパ節リンパ球のCFMによる分析を行い，これらの方法が免疫療法剤の有効性判定の指標あるいは作用機序解明の手段となりえるか否かを検討した．

免疫療法剤として，MY-1[5)6)]およびOK-432[7)]を用いた．MY-1は徳永らによって発見されたBCG由来のDNA分画であり，動物実験において宿主の免疫系を介する抗腫瘍活性が認められている．

II. 対象と方法

1. 対象

1984年11月より1985年11月まで，千葉大学医学部第2外科および千葉社会保険病院にて施行された胃癌切除例42例を対象とした．組織学的に診断が確定し，腎，肝，骨髄，心，肺機能などに高度な障害がなく，重篤な合併症のないものを選択した．

MY-1投与例については，MY-1による皮内反応[8)]を実施し，即時型の反応が陰性の例のみを対象とすることとしていたが，陽性の症例は1例もなかった．

MY-1投与例においてはMY-1の使用目的，検索内容および予想される副作用を本人または家族に説明し同意を得た．

2. 免疫療法剤局投与および割り付け

外来受診時に，対照群，MY-1局注群およびOK-432局注群に順次割り付けを行った．免疫療法剤局注は術前内視鏡検査時に内視鏡局注針NM-1K（オリンパス社製）を用いてMY-1, 20mg（三井製薬工業（株）提供，臨床治験用製剤）またはOK-432, 10KE（中外製薬）を生理食塩液5mlに溶解し，癌腫周囲数カ所に分注した．

3. 手術

免疫療法剤局投与より1～32日後に，胃癌に対し開腹手術が施行された．術中転移陰性と思われた所属リンパ節を可能なかぎり各群より摘出し，二分割し一方を病理検査に供し，他方を生理食塩液に浸折し，氷中にて冷却した．

切除標本より腫瘍組織を正常組織とともに切り出し，これも生理食塩液に浸折し，氷中にて冷却し，免疫組織学的検査に用いた．

4. 免疫学的検査

(1) 蛍光抗体法による胃癌組織浸潤リンパ球の分析

切り出された腫瘍組織は速やかに三井製薬工業(株)生物科学研究所（千葉県茂原市）に送付し免疫組織学的検索を行った．組織切片を手術当日に凍結切片とし，使用時まで－20℃で保存した．染色はビオチン・アビジン・fluorescein isothiocyanate（FITC）法で行い，蛍光顕微鏡で観察した[9)]．モノクローナル抗体はDickinson Monoclonal CenterのLeuシリーズ抗体を用いた．

表1　Flow cytometryによるリンパ球サブセット測定項目

測定に用いたモノクローナル抗体	対応するサブセット
Leu4$^+$ 細胞	T細胞
HLA-DR$^+$ 細胞	活性化T細胞，B細胞，単球
Leu4$^+$ HLA-DR$^+$ 細胞	活性化T細胞
Leu4$^+$ HLA-DR$^-$ 細胞	
Leu3a$^+$ 細胞	ヘルパー/インデューサーT細胞
Leu2a$^+$ 細胞	サプレッサー/キラーT細胞
Leu2a$^+$ Leu15$^+$ 細胞	サプレッサーT細胞
Leu2a$^+$ Leu15$^-$ 細胞	キラーT細胞
Leu 7$^+$ 細胞	NK/K細胞 LGL
Leu11$^+$ 細胞	NK/K細胞 LGL
Leu7$^+$ Leu11$^-$ 細胞	NK/K細胞 LGL
Leu7$^+$ Leu11$^+$ 細胞	NK/K細胞 LGL
Leu7$^-$ Leu11$^+$ 細胞	NK/K細胞 LGL
Leu12$^+$ 細胞	B細胞
LeuM3$^+$ 細胞	単球，マクロファージ

(2) 所属リンパ節リンパ球亜群のFCMによる分析

術中採取したリンパ節は（株）日本免疫研究所（東京都中央区）に送付しリンパ球亜群の検査を行った[10)]．ただし，病理学的に転移陽性となったリンパ節に関しては解析から除外した．モノクローナル抗体はDickinson Monoclonal CenterのLeuシリーズ抗体を用い，FCMはBecton-Dickinson社製FACS440を使用した．two color FCMはFITCとphycoerythrin (PE)を蛍光物質として用いた[11)]．**表1**に本研究で測定した項目を示した．

5. 副作用および臨床検査

自覚症状および他覚所見を観察した．免疫療法剤投与前後の2回，血液検査，血清生化学検査および尿検査を行った．所見が見られた場合は免疫療法剤との関連を考察した．

6. 検定

各群間の検定はWelchのt検定を使用し，5％以下の危険率が認められたときに有意差ありとしたが，10％以下の危険率の場合も参考までに記載した．

III. 結　　果

1. 蛍光抗体法による胃癌組織浸潤リンパ球の分析

対象症例は対照群3例，MY-1局注群8例，OK-432局注群2例の計13例であった．**写真1**はMY-1局注症例の腫の腫瘍部位のの蛍光抗体による写真である．左はLeu4抗体によりT細胞を染色しているが，暗く見える腫瘍を取り囲むようにT細胞が浸潤している．右は同部をLeu2a抗体によりサプレッサー/キラーT細胞を染色したものであるが，同様の浸潤を示し，腫瘍に対し何らかの作用を及ぼしていることが想像された．しかし，この方法は評価が主観的であり，免疫療法剤局注群に特徴的な所見を得るには至らなかった．

2. 所属リンパ節リンパ球亜群のFCMによる分析

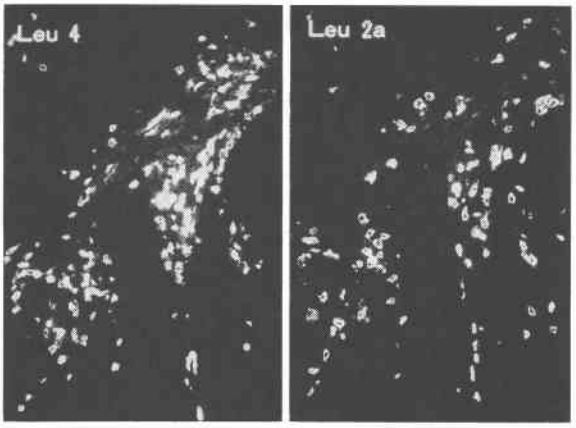
(1) 背景因子

対象は対照群12例，MY-1局注群14例，OK-432局注群11例の37例であった．背景因子を**表2**に示したが対照群にstage I・IIの比較的早期の癌が多く，OK-432局注群にstage III・IVの進行癌が多い傾向がみられた．

(2) FCMによる分析結果

リンパ節は摘出直後に冷却し6時間以内に

写真1　蛍光抗体法による腫瘍部位の免疫組織学的検索
左：Leu4抗体による染色結果(T細胞)，右：Leu2a抗体による染色結果（サプレッサー/キラーT細胞）



FACS440にて分析した．24時間程度の経過時間ではリンパ球亜群測定値にほとんど影響のないことが確認されている（日本免疫研究所，未発表成績）．

Leu4⁺細胞（T細胞）は各群間ではほとんど差を認め

表2　背景因子の分布（flow cytometry解析症例）

項目名		例数 対照群	MY-1	OK-432	合計
合　計		12	14	11	37
性別	男性	9	7	6	22
	女性	3	7	5	15
年齢	30～39	0	3	1	4
	40～49	2	5	2	9
	50～59	4	2	0	6
	60～69	3	0	7	10
	70～	3	4	1	8
深達度	m	5	2	0	7
	sm	1	3	0	4
	pm	1	1	0	2
	ssα	0	0	0	0
	ssβ	0	1	2	3
	ssγ	1	3	4	8
	se	3	3	4	10
	si	0	0	0	0
	sei	1	0	0	1
腫瘍細胞なし*		0	1	1	2
腹膜転移	P_0	12	13	10	35
	P_1	0	0	0	0
	P_2	0	0	1	1
	P_3	0	1	0	1

*術前の組織診断で癌であることが確定している．

項目名		例数 対照群	MY-1	OK-432	合計
肝転移	H_0	12	14	10	36
	H_1	0	0	0	0
	H_2	0	0	0	0
	H_3	0	0	1	1
組織学的リンパ節転移	n（－）	7	8	4	19
	n（＋）	5	6	6	17
	n不明	0	0	1	1
	n_1（＋）	5	6	6	17
	n_2（＋）	4	5	4	13
	n_3（＋）	0	0	1	1
	n_4（＋）	0	0	0	0
組織学的進行度	I	6	7	3	16
	II	2	0	1	3
	III	3	6	4	13
	IV	1	1	3	5
BRM投与から切除までの日数	1～7日		3	0	
	8～14日		3	1	
	15～21日		6	6	
	22～28日		1	2	
	29日以上		1	2	

なかった（図1）．また，活性化T細胞であるLeu4⁺ HLA-DR⁺細胞はMY-1局注群で低下した傾向を示したが有意ではなかった（図2）．

Leu3a⁺細胞（ヘルパー/インデューサーT細胞）は，第1群，第2群リンパ節の免疫療法剤局群でいずれも低下していた（図3）．

一方，Leu2a⁺細胞（サプレッサー/キラーT細胞）は免疫療法剤局注群で増加しており，第1群，第2群リンパ節のMY-1局注群では有意に増加していた（図4）．この結果，Leu3a/Leu2a比は各リンパ節群で免疫療法剤局注群が低値を示した（図5）．

次に免疫療法剤局注により高値を示したLeu2a⁺細

図1　Leu4⁺細胞（T細胞）百分率の分布
C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群第1群，第2群，および第3群の各リンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行い，図中に表示した．＋：p<0.1

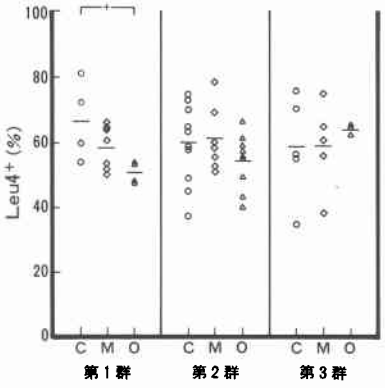


図2　Leu4⁺ HLA-DR⁺細胞（活性化T細胞）百分率の分布　C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
第1群，第2群，および第3群の各リンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行い，図中に表示した．＋：p<0.1

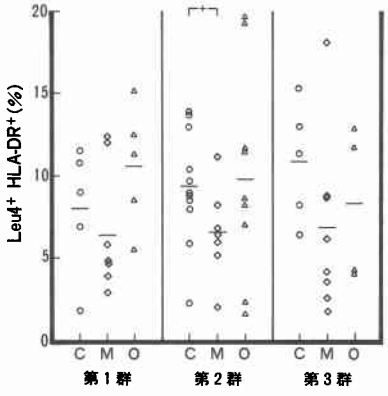


図3　Leu3a⁺細胞（ヘルパー/インデューサーT細胞）百分率の分布
C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
第1群，第2群，および第第3群の各リンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行い，図中に表示した．＋：p<0.1

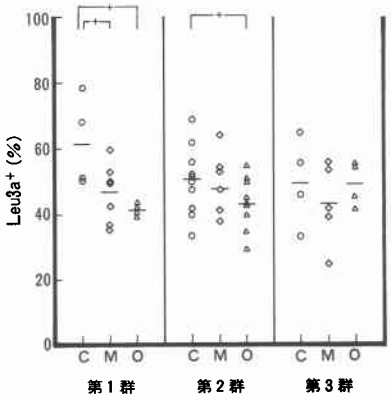


図4　Leu2a⁺細胞（サプレッサー/キラーT細胞）百分率の分布
C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
第1群，第2群，および第3群の各リンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行い，図中に表示した．＋：p<0.1，＊：p<0.05

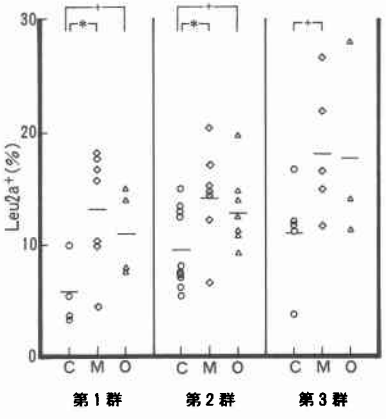


図5　Leu3a/Leu2a 比の分布
C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
第1群，第2群および第3群の各リンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行い，図中に表示した．＋：p<0.1，**：p<0.01

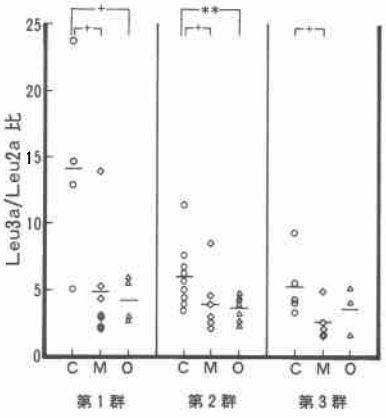
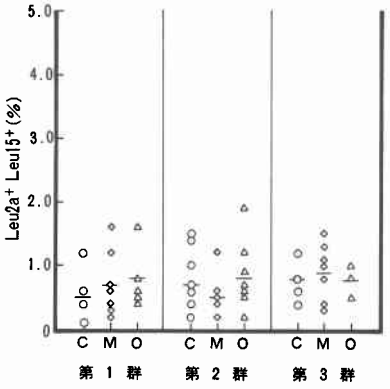


図6　Leu2a⁺ Leu15⁺細胞（サプレッサーT細胞）百分率の分布
C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
第1群，第2群，および第3群の各リンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行ったが有意差はなかった．



胞がサプレッサーT細胞かキラーT細胞かを判別する目的でLeu2aとLeu15によるtow color FCMを行った所，Leu2a⁺ Leu15⁺細胞（サプレッサーT細胞）はいずれも1％以下と少数であり，Leu2a⁺細胞にはほとんどサプレッサーT細胞が含まれていないことが判明した（図6）．

図7　Leu2a⁺ Leu15⁻細胞（キラーT細胞）百分率の分布
C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
第1群，第2群，および第3群の各リンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行い，図中に表示した．*：p<0.05

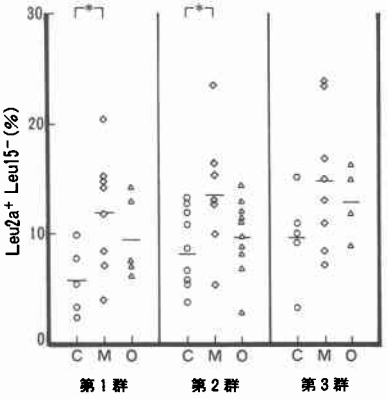
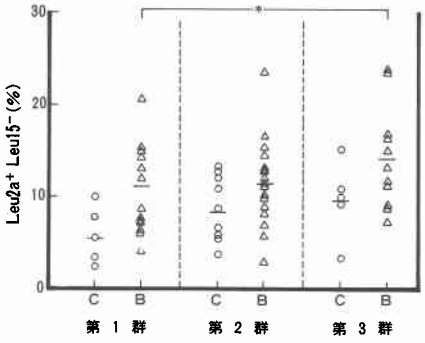
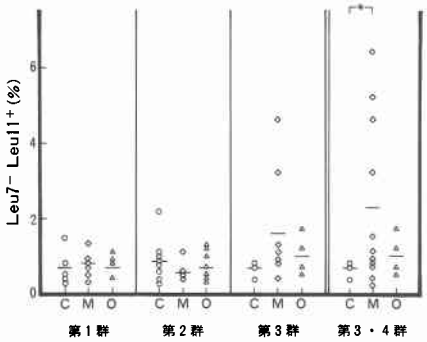


図8　Leu2a⁺ Leu15⁻細胞（キラーT細胞）百分率のリンパ節群間比較
C（○）：対照群，M（◇）：MY-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
C群およびB群の名投与群ごとに，リンパ節の第1群と第2群，第1群と第3群，および第2群と第3群の間で対応のあるt検定を行い，図中に表示した．*：p<0.05



Leu2a⁺ Leu15のキラーT細胞は免疫療法剤局注群で増加していた（図7）．例えば，対照群の第1群，第2群リンパ節のキラーT細胞がそれぞれ平均5.7％および8.2％であったのに対し，MY-1局注群ではそれぞれ12.0％および13.6％と有意に増加していた．また，Leu2a⁺ Leu15⁻細胞について，MY-1とOK-432を免疫

図9　Leu7⁻ Leu11⁺細胞（NK細胞K細胞）百分率の分布
C（○）：対照群，M（◇）：My-1局注群，O（△）：OK-432局注群リンパ節個別の値を各印で，各群の平均値を横線で表示した．
第1群，第2群，第3群，および第3＋第4群のリンパ節群ごとに，C群とM群，およびC群とO群の間でWelchの方法によるt検定を行い，図中に表示した．*：$p<0.05$



療法剤として一括し，各リンパ節群間の相異を検討したところ，対照群，免疫療法剤局注群とも，より遠位のリンパ節でキラーT細胞が増加しており，免疫療法注群において，第2群リンパ節は第1群リンパ節より有意に増加していた（図8）．

以上の結果から，腫瘍免疫の主役を担うキラーT細胞が免疫療法剤局所投与によって，胃所属リンパ節に誘導されたことが判明した．

またLeu7⁻ Leu11⁺の高活性NK細胞[12]は，ほとんどのリンパ節で1％前後しか存在せず，その抗腫瘍効果には疑問があるが，MY-1局注群の遠位リンパ節において3.2～6.4％の高値を示した症例があり，第3群，第4群リンパ節を合わせたMY-1局注群では有意に増加していた（図9）．

3．副作用および臨床検査成績

副作用に関しては，OK-432局注群2例（18％）に40℃以下の発熱が認められたが，何ら特別の処置を講ずる必要はなかった．

また，臨床検査成績も免疫療法剤局注によると思われる異常値は見られなかった．

IV．考　察

癌の非特異的免疫療法は現在広く臨床応用されているにもかかわらず，多くの問題を抱えている[2]．すなわち，補助免疫療法に用いられている多くの免疫療法剤の有効性の問題，有効性の判定法の問題があり，また投与方法や投与量にも未解決の点がある．とりわけ有効性判定の指標に関して，現在主流になっているrandomized controlled trialによる生存率の比較[1]は判定に長期間を要し，免疫学的作用機序を説明することは困難である．

一方，近年，モノクローナル抗体を用いたFCMによりリンパ球亜群を容易に分別できるようになり[4]，とりわけtwo color FCL[11]により従来不可能であったサプレッサーT細胞とキラーT細胞の分別も可能となった[13]．そこで本研究ではモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検索およびtwo color FCMにより免疫療法剤の有効性の判定，さらに作用機序の解明が可能か否かを検討した．局所の免疫応答を適確にとらえることを目的として，投与方法は癌腫周囲に対する局所注入，検索材料は腫瘍内浸潤リンパ球および所属リンパ球を用いた．

免疫療法剤はMY-1およびOK-432を使用した．MY-1はBCGより抽出したDNA分画であり動物実験で免疫療法剤としての抗腫瘍活性が認められている[5)6]．馬島らにより施行された第1相試験で，安全性と至適用量が確認され[8]，また落合らは胃癌患者に対する全身投与により，末梢血中のサプレッサーT細胞の増加を抑制し，キラーT細胞の増加を誘導することを確認した[14]．

一方，OK-432[7]は臨床応用されて久しく，局所投与においても優れた臨床効果が認められている[15]．

癌組織内へのリンパ球浸潤の強い症例は予後がよいとする報告もあり[16]，モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検索の結果に興味がもたれ，本研究においても抗腫瘍活性を有すると考えられる細胞を初めとした各種T細胞およびマクロファージが癌組織に浸潤している所見を得られたが，まだ症例も少なく免疫療法剤局注群に特徴的な所見を得るに至らなかった．OK-432局注によりLeu7⁺細胞の浸潤を認めたとする報告もあるが[17]，所見が主観に左右されやすい点は否めない．しかし客観的な評価方法が確立されれば，FCMによる分析が行い難い腫瘍浸潤リンパ球の解析や細胞障害の現場をとらえる方法として重要な手段となるであろう．

所属リンパ節リンパ球のFCMによる分析は現在までに多くの研究がなされているが，免疫療法剤局注による変化をtwo color FCMで検討している報告は少ない．本研究において免疫療法剤を局注された胃癌患者の所属リンパ節には腫瘍免疫の主役を担うと考えられるキラーT細胞が増加していることが確認された．

所属リンパ節でのリンパ球の動向と機能が判然としない現在，この結果が抗腫瘍効果に直接結びつくことは断言できないが，免疫細胞剤が局所の免疫系を刺激し，キラーT細胞が総体的に増加したことは事実であり，所属リンパ節リンパ球亜群の解析が免疫療法剤有効性判定の指標になりうることが示されたといえる．また，キラーT細胞がより遠位のリンパ節に多数認められたことは，転移抑制の面から興味深く，今後腹腔外リンパ節についても検索する必要がある．一方，NK細胞は一般に所属リンパ節においては存在頻度が低く，腫瘍に対していかなる作用を持ちえるか疑問であったが，免疫療法剤局注群の特定の症例においても著増しており興味がもたれた．

以上の結果は，OK-432よりもMY-1局注群で特徴的に現われていたが，これが作用機序の相異によるものか，背景因子の相異によるものかなどに症例を重ね検討する必要がある．

新免疫療法剤，MY-1については今後さらに生存率，直接効果判定との比較検討を行い臨床応用を進めてゆきたい．

本研究を進めてゆく上でいくつかの問題点が明らかになった．第1はFCMで示されたリンパ球亜群の比率が機能を正しく反映しているかという点であり，今後特異的な殺細胞活性を見る必要がある．第2に転移リンパ節リンパ球の検討，第3にリンパ球の絶対数の問題も今後の課題である．

これらの問題点はあるにしてもtwo color FCMによる所属リンパ節リンパ球の分析は，方法が簡便であり，短時間で客観的評価が下せることから，免疫療法剤局所療法の有効性判定および作用機序の解明に有用であることが示されたといえよう．

V. 結　語

術前免疫療法剤局所投与を施行された胃癌患者の腫瘍組織および所属リンパ節における免疫応答を，モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検査とtwo color flowcytometryにより分析し，以下の結果を得た．

(1) 免疫組織学的分析では，腫瘍組織に浸潤するLeu2a$^+$細胞を多数認めたが，免疫療法剤局所投与に特徴的な所見は得られなかった．

(2) 免疫療法剤局所投与は所属リンパ節においてLeu2a$^+$ Leu15$^-$のキラーT細胞を増加させた．例えば，対照群の第1群，第2群リンパ節のキラーT細胞がそれぞれ平均5.7%および8.2%であったのに対し，MY-1局注群ではそれぞれ12.0%および13.6%と有意に増加していた．

(3) Leu7$^-$ Leu11$^+$の高活性NK細胞は所属リンパ節では1%前後と少数であったが，MY-1局注群の遠位リンパ節では3.2～6.4%まで増加した症例を認めた．

(4) 以上の結果から所属リンパ節リンパ球のtwo color flow cytometryによる分析は免疫療法剤局所投与の有効性判定の指標になりうると思われた．

この論文の要旨は第86回日本外科学会総会(昭和61年，東京）で発表した．

文　献

1) 桜井欽夫：癌の免疫療法剤とその評価．癌と化療 7：1725—1732，1980
2) 落合武徳：癌免疫療法の臨床応用とその問題点．免疫薬理　3：161—166，1985
3) Poppema S, Bröcker EB, Deleij L et al: In situ analysis of themononuclear cell infiltrate in primary malignant melanoma of the skin. Clin Exp Immunol 51：77—82，1983
4) 渡辺　卓：リンパ球亜群の解析，悪性腫瘍．太田和雄，野村和弘編．フローサイトメトリー，手技と実際．東京，蟹書房，1984，p157—162
5) Tokunaga T, Yamamoto H, Shimada S et al: Antitumor activity of deoxyribonucleic acid fraction from Mycobacterium bovis BCG. I. Isolation, physicohemical characterization and antitumor activity. J Natl Cancer Inst 72：955—962，1984
6) Shimada S, Yano O, Tokunaga T et al: Antitumor activity of the DNA fraction from Mycobacterium bovis BCG. II. Effects on various syngeneic mouse tukmors. J Natl Cancer Inst 74：681—688，1985
7) Sakurai Y, Tsukagoshi T, Sato H et al: Tumor-inhibitory effect of a streptococcal preparation. Cancer Chemother Rep 56：9—17，1972
8) 馬島　尚，野村喜重郎：新BRM，NY—1の第1相臨床試験．癌と化療　13：109—115，1986
9) 熊谷善博，奥村　康：Biotin binding protein (avidin) を用いた免疫螢光法．日本免疫学会編．免疫実験操作法．金沢，日本免疫学会，1979，p2425—2430
10) 上村伯人，福井谷祐一：腫瘍細胞の膜表面抗原の解析，悪性リンパ腫．太田和雄，野村和弘編．フローサイトメトリー，手技と実際．東京，蟹書房，1984，p188—201
11) 久下　栄：Two-color flow-cytometryの現状とその問題点．最新医　39：302—307，1984

12) Lanier LL, Le AM, Phillips JH et al: Subpopulations ons of human natural killer cells defined by expression of the Leu-7 (HNK-1) and Leu-11 (HNK-15) antigens. J Immunol 131：1789—1796, 1983
13) Clement LT, Grossi CE, Gartland GL: Morphologic and phenotypic features of the subpopulation of Leu-2+ cells that suppresses B cell differentiation. J Immunol 133：2461—2468, 1984
14) 落合武徳, 佐藤　博, 磯野可一ほか：多施設共同研究による胃癌患者に対する新BRM, NY—1の免疫学的効果. 癌と化療 13：959—969, 1986
15) 向井　稔, 山崎義和, 天野穂高ほか：OK—432の局所投与に化学療法剤を併用した胃癌の術前免疫化学療法. 癌と化療 11：1071—1077, 1984
16) Black M, Freeman C, Mork T et al: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymphodes. Cancer 27：703—711, 1971
17) 三輪恕昭：腫瘍内浸潤リンパ球について. その分類と予後への影響を中心に. 癌の臨 30：753—756, 1984.