

胃癌患者における予後推定因子としての末梢血 natural killer 活性の検討

聖マリアンナ医科大学第1外科学教室 (主任教授: 渡辺 弘)

大谷 吉明

NATURAL KILLER ACTIVITY OF PERIPHERAL LYMPHOCYTES AS ONE OF FACTORS TO ESTIMATE THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Yoshiaki OTANI

The First Department of Surgery, St. Marianna University School of Medicine

胃癌患者87名についてその末梢血NK活性を測定し、予後推定因子の1つとなるかどうか検討した。NK活性の測定は末梢血リンパ球をeffector細胞(E)、K562細胞を標的細胞(T)とする⁵¹Cr release法を用いた。結果: 1. 胃癌患者のNK活性は $26.9 \pm 15.2\%$ (E/T=40)であり、健常者に比し有意に低下していた。2. stage I, IIに比べIII, IVで低く、特にP陽性例で著明であった。3. 術後1週目で低下したNK活性は1か月で回復し、摘脾例でも同様であった。4. 術後NK活性の回復がみられない例、あるいは術後月数と共に活性値が漸減傾向を示す例は予後不良であった。結論: NK活性の経時的測定は予後を推定する重要な因子であると考えられる。

索引用語: 胃癌患者の natural killer 活性, 胃癌患者の予後, natural killer 活性の経時的変化

はじめに

癌患者の免疫能を正確に把握しておくことは治療、予後の推定などの面において非常に有力な手段である。理想的には個々の癌に対する特異的免疫反応が検出され、それに基づく強力な治療計画が立てられる必要がある。現に白血病などのごく限られた疾患領域では腫瘍特異性のあるモノクローナル抗体や、腫瘍特異的キラーT細胞クローンをを用いた治療の試みなどの特異的免疫療法が注目をあびてきている¹⁾。ところが胃癌を始めとする消化器癌では免疫学的に heterogeneous antigenicity を有すると考えられ、特異的免疫反応を一般化し、さらにそれを臨床応用するということは現状では非常に困難である。したがって実地臨床では、リンパ球数、T・B細胞の比率、T細胞の subset, mitogen によるリンパ球幼若化反応、PPD, PHA などに対する皮膚テストなどの非特異的細胞性免疫能の検査を含めたいくつかのパラメーターを併用して総

合的に癌患者の免疫能を判断してきた²⁾³⁾。

一方、1973年頃より腫瘍に対する宿主反応を直接検出しようとする報告が見られるようになり、natural killer (NK) 活性^{4)~6)}、antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)⁷⁾、単球あるいはマクロファージ⁸⁾による細胞障害試験などが多数研究されてきた。このうちNK細胞は前感作なしで腫瘍細胞を非特異的に障害除去する能力をもつリンパ球様細胞として知られ、マクロファージ、T細胞と共に抗腫瘍性監視機構を担う上で重要な役割りを果たしていると考えられている。一般的にヒトでは、ヒト白血病細胞由来株K562に対する末梢血中リンパ球の細胞障害能をNK活性と考えている。

癌患者の術前後の免疫能の変動をNK活性を用いて追跡調査した報告はまれであり、本論文ではこの変動する免疫能を検討する一手段として、胃癌患者の術前後のNK活性を測定し、NK活性が胃癌患者の宿主抵抗性を知り、とりわけ予後を推定する上で免疫学的パラメーターの1つとして有用であるかどうか検索を試みた。また、疾患の進行度、手術前後の変化、脾摘

表1 対象胃癌症例の背景因子

	stage I	stage II	stage III	stage IV	全症例
症 例 数	36	12	15	24	87
男/女	26/10	9/3	5/10	12/12	52/35
平均年齢	61.2	56.8	62.6	50.9	60.7(29~87)
リンパ節転移例	0	12	8	20	40
肝転移例				3	3
腹膜転移例				11	11
手術例	36	12	15	21	84
治癒切除	36	12	14	0	62
非治癒切除	0	0	1	14	15
非切除	0	0	0	7	7

の影響, 抑制因子などについても検討を加えた。

検索対象

昭和59年4月より昭和62年12月までに聖マリアンナ医科大学第1外科で取り扱った胃癌患者のうち87例を主な対象とし, 他に大腸癌10例, 胃良性疾患6例に対してNK活性を測定した。対照として健常者23名(平均年齢41.0歳, 男20名, 女3名)につきNK活性を測定した。表1に対象胃癌症例の背景因子を示した。非手術例3例は, 腹水を大量に認め, その細胞診にてclass Vと診断されたためstage IVに分類し, 検討した。

方 法

NK活性の測定はヒト白血球細胞株K562を標的とする⁵¹Cr放出法を用いた⁹⁾。図1にその概略を示した。すなわち, ヘパリン加末梢血10mlをリン酸緩衝液(PBS)にて約2倍に希釈後Ficoll-Conray比重液に重層し, 1,500回転, 20分間の比重遠沈法にてリンパ球を

分離し, さらにPBSにて2回洗浄した。これを15%非働化牛胎児血清(FCS, 免疫生物研究所製)添加RPMI-1640(日水製薬製)に 1×10^6 /mlの割合に浮遊させ, effector cell (Eと略す)とした。Target cell (Tと略す)であるヒト白血球細胞株K562も同様に細胞数 1×10^6 /mlに調整, これに75 μ CiのNa₂⁵¹CrO₄(日本アイソトープ協会)を加え, 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂, 60分反応させた後, 2回洗浄して⁵¹Crの標識を行った。標識されたK562細胞は, RPMI-FCS培地に 1×10^6 /mlの割合で調整, 浮遊させた。NK活性の測定はeffector cell 400 μ lと標識K562細胞10 μ l (E/T=40)とを試験管内で混和し, 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂, 4時間培養後, 800回転, 5分間遠沈したものの上清200 μ lを使用した。採取した上澄みの⁵¹Cr放出量はAuto well gamma system ARC-300 (Aloka製)にて測定し, NK細胞のK562細胞に対する細胞障害能, すなわち%lysisは次式によった。

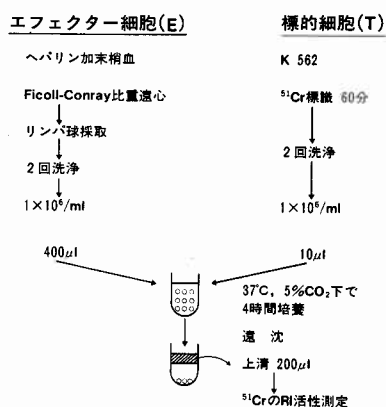
NK活性(%)=

$$\frac{\text{Experimental CPM} - \text{Control CPM}}{\text{Maximum CPM} - \text{Control CPM}} \times 100$$

ここでMaximum CPM (counts per minute)は標的細胞中へ0.5N HCl 400 μ lを加えることによって人工的最大限に放出される⁵¹Crの量を1分間測定したものであり, Control CPMは標識細胞中へRPMI-1640のみを混入した時のspontaneous ⁵¹Cr releaseを示しており, Maximum CPMの10~20%に相当した。なお, 健常者群のうち7例, 胃癌患者のうち16例についてはE/T=4で測定しE/T=40のものとは対比検討した。

次に, 以上の方法を用いて健常者, 胃癌患者, 大腸癌患者, 胃良性疾患患者のNK活性を測定し, 健常者

図1 NK活性測定法



NK 活性との差について比較した。次いで胃癌患者87名につき、疾患の進行度とNK 活性との関係を明らかにするために stage 別に術前値を検討し、さらに stage を決定する要因のうちいかなる要因がNK 活性とより深く関わるかをみるために stage III, IV における n, s, P, H 各因子別のNK 活性について検索した。また、術後の経時の変化を摘脾の有無も含め調査し、特に予後との関係を明確にするために、調査期間内に癌死した症例につきその経時的変動をパターン別に分類し、短期間内死亡例と比較的長期生存例および生存例のパターン別特徴について検討を加えた。

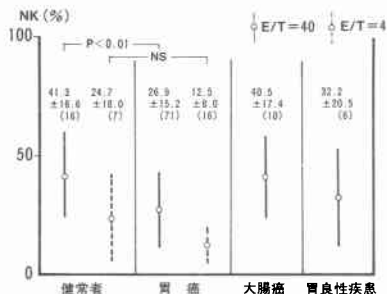
また、血清中に存在すると考えられるNK 活性抑制因子を検索する目的で11名の胃癌患者につき、健常者血清40 μ l、自己血清 (autologous serum) 40 μ l を何ら処理せずそれぞれNK 活性測定系列に加え、NK 活性の抑制率として算出した。さらに、NK 活性抑制因子の1つとされる α_2 -グロブリン分画比とNK 活性との相関関係を32名の患者について検討した。なお、各測定値 \pm 標準偏差で表現し、統計学的有意差の判定は Student t 検定により行った。

結 果

1. 健常者および各種疾患におけるNK 活性の比較

図2に健常者23名、胃癌患者87名、大腸癌患者10名、胃良性疾患6名のE/T=40および4におけるNK 活性を示した。E/T=40においては、健常者群のNK 活性41.3 \pm 16.6% (mean \pm SD) に比べ胃癌患者では26.9 \pm 15.2%と有意の低下が認められた (p<0.01)。また、胃良性疾患でも32.2 \pm 20.5%とやや低く、逆に大腸癌では40.5 \pm 17.4%と健常者群と同様のNK 活性が認められた。E/T=4 においても統計学的有意差はないが胃癌患者のNK 活性は健常者群に比して低値であった。なお、E/T=40におけるNK 活性はE/

図2 健常者および各種疾患におけるNK 活性の比較 (mean \pm SD), () 内は症例数, NS: 有意差なし



T=4 の場合の1.5~3 倍の値を示した。

2. 胃癌患者におけるNK 活性

1) 術前値の stage 別比較

図3は胃癌患者における術前NK 活性を胃癌取扱い規約¹⁰⁾にもとづいて stage 別に検討したものである。E/T=40についてみると stage I(30例)では31.9 \pm 18.1%, stage II (12例)では32.4 \pm 17.0%, stage III (11例)では25.0 \pm 17.4%, stage IV(17例)では21.7 \pm 14.0%であり、統計学的には有意ではないが stage I, II に比べ、stage III, IV においてNK 活性の低下が認められた。また、健常者群との比較においても stage III, IV ともにNK 活性は有意に低下していた(それぞれ p<0.05, p<0.01)。E/T=4 においても E/T=40 の場合と同様な傾向がみられた。

2) stage III および IV における因子別NK 活性の比較

図4は stage III, IV と診断された症例のうち n, s, P, H 各因子の4 因子ともに明らかな22症例について各因子別のNK 活性を示したものである (E/T=40)。単一因子のみで stage III, IV となった症例は7例のみであり(S 因子)、他の15例は複数因子(n+s 因子6例、

図3 胃癌患者における stage 別NK 活性 (mean \pm SD), () 内は症例数, *p<0.05, **p<0.01は健常者との比較

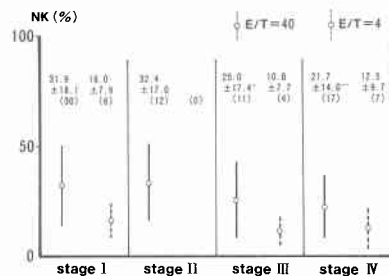
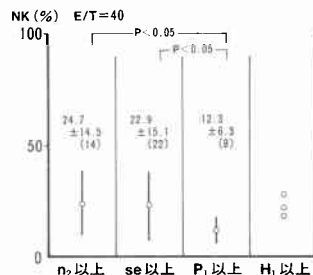


図4 stage III, IV における因子別NK 活性 (mean \pm SD), () 内は症例数



s+P 因子1例, n+s+P 因子 5 例, n+s+H 因子 1 例, n+s+P+H 因子 2 例)を有し, この場合各因子を同等に取り扱った. H 因子は 3 例のみであるが平均22.9%であり, 一方, n 因子, s 因子の平均 NK 活性はそれぞれ24.7% (n=14), 22.9% (n=22)であるのに対し, P 因子では12.3%(n= 8)と著明に低下していた(p< 0.05).

3) 手術前後における NK 活性の変動

胃癌手術前後の NK 活性の変動をみると術後 1 週めに NK 活性の低下が認められるが, 以後徐々に上昇し, 術後 3 週ないし 1 か月で術前値に回復し, この変化は E/T=40 および 4 とともに同様であった(図 5). また, 図には示さないが各 stage とともに, ほぼ同様の変動を示した.

4) NK 活性に及ぼす摘脾の影響

胃癌郭清に伴って行われる摘脾が NK 活性に及ぼす影響を与えるか検討したものが図 6 である. 摘脾群 (5 例), 非摘脾群 (12 例) とともに図 5 における動きとほぼ同様な変化を示し, また術後 1 か月めの NK 活性と術前 NK 活性との差を両群について Wilcoxon test にて検定したが有意差は認めなかった. よって摘脾例においても術後 1 か月めで比較すれば非摘脾例に

図 5 手術前後における NK 活性の変動 (mean ± SD), () 内は症例数

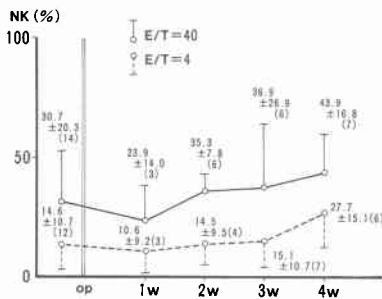
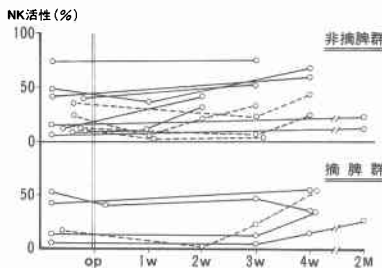


図 6 NK 活性に対する摘脾の影響

○—○ E/T=40, ○---○ E/T= 4



比し NK 活性の低下は認められないと判断した.

5) NK 活性のパターン別経時的変化の検討

図7は術後癌死した13例(stage III 1 例, stage IV 12 例)についてその経時的変化を 4 つのパターンに分類したものであり, 最下段に对照として, stage III, 1 年以上生存例のパターンを示した. すなわち死亡例は, ①術後 NK 活性が低下したまま以後術前値へ回復しない型(stage IV 2 例), ②術前後を通して低値のままである型(stage IV 4 例), ③術後一時期回復するが再び低下していく型(stage IV 3 例), ④低下, 上昇の変動をくり返す型 (stage III 1 例, stage IV 3 例), の 4 パターンに分類された. これら 4 型, 13 例の平均生存日月数は5.3か月であり, なかでも①, ②型ではさらに短期間に癌死する症例が多く, 平均生存月数は3.6 か月と著明に短縮していた. 6 か月以上の延命例は③, ④型にみられ, 一時的にせよ NK 活性の回復があれば 6 か月以上生存の可能性が示唆された. 他に, 開腹術をうけなかった進行癌 2 例のうち 1 例は低値のまま(②型)で 4 か月死亡, 1 例は低下, 上昇をくり返し(④型), 7 か月死亡した. また, 再発死亡も含む死亡例15 例の死亡 3 か月以内に測定した NK 活性は平均9.5% (E/T=40)と著明に低下していた. これに反し生存例などは術後月数の増加とともに NK 活性の上昇がみられ, たとえ低下があっても比較的高値に維持される傾向にあった.

図 7 NK 活性のパターン別経時的変化

○—○ E/T=40, ○---○ E/T= 4

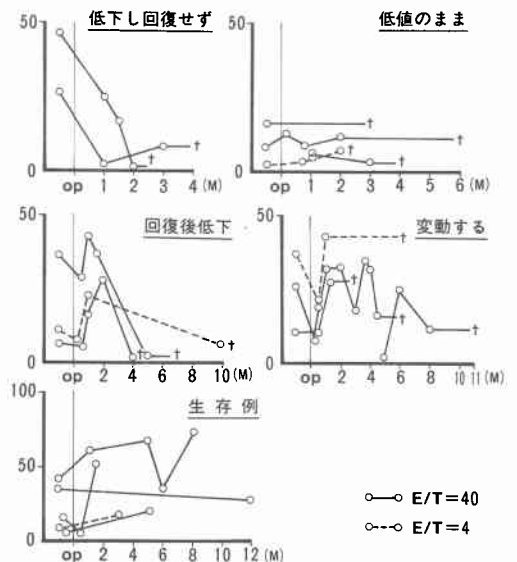
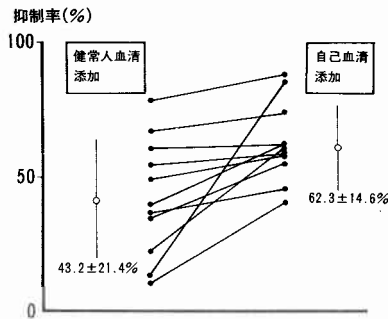


図8 健康人血清および自己血清を加えた場合のNK活性抑制率



6) NK活性に及ぼす血清添加の影響

図8は11名の胃癌患者について健康人血清および自己血清をそれぞれ加えた場合のNK活性抑制率を算出したものである。健康人血清もNK活性を抑制するが(43.2±21.4%)、癌患者血清はさらに強く自己NK活性を抑制した(62.3±14.6%, $p < 0.05$)。抑制率と予後、あるいはstage間の差は明らかでなかった。

7) NK活性と α_2 -グロブリン分画比との相関関係

胃癌および他疾患も含め α_2 -グロブリン分画比が測定されている32例についてNK活性との相関関係をみたが相関係数 $r = -0.076$ であり、有意な相関関係は認められなかった。

考 察

悪性腫瘍患者では抗腫瘍性免疫能が低下しているといわれているが²¹¹⁾、この低下した免疫能を何が最もよく反映しているかについてはいまだ明確な結論は得られておらず、これまで血中アルブミン値、あるいはリンパ球数、T細胞比、IgG・FcR(+)T細胞比、PHAリンパ球幼若化能、PPDあるいはPHA皮膚反応などの非特異的免疫パラメーターなどを中心に検討されてきた¹²⁾。今回筆者はこの低下した免疫能を検討する目的で胃癌症例を中心にNK活性を測定し、健康者との比較、進行度との関係、死亡例などにつき検討を加え、胃癌患者の予後を推定する上で有益な免疫学的パラメーターの1つとなりうるか否か追求した。

1975年 Kiesslingら⁶¹³⁾によって命名されたNK細胞はさらに1981年 Aboらによって開発されたモノクローン HNK-1抗体(Leu7抗体)によりその実体がさらに明らかとなった¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながら HNK-1+細胞のすべてがNK活性を示すとは考えられず、癌などの特定疾患のもとではNK細胞数がそのままNK活性を反映しているとはいえず、したがって今回はNK活

性という機能検査に基づいて胃癌患者の免疫能を検討した。

胃癌患者におけるNK活性は健康者に比べ有意に低下しており、胃良性疾患群と比べても低下の傾向がみられた。これに反し症例の90%がstage I, IIと比較的早期で全身状態が良好な大腸癌患者ではNK活性の低下は認められなかった。早期に低栄養状態におちいりやすい食道癌患者のNK活性は他の消化器癌患者より著しく低下していると報告されており¹⁶⁾、これらのことより栄養状態の低下と共に免疫能低下がおり、その一環としてNK活性も低下していくものと考えられた。

癌の進行度とNK活性との関係は諸家により一定していないが¹¹⁾¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、一般に筆者と同様にstage IVで低値であるとする報告が多く、Takasugiら¹⁹⁾も腫瘍の初期にはNK活性は低下せず、腫瘍の進行とともに低下していくとしている。一方、大下ら¹⁷⁾はstage IおよびIVでの低下を報告している。腫瘍免疫監視機構の中でNK細胞は生体内腫瘍増殖の初期に作用すると考えられており²⁰⁾²¹⁾、stage Iでの低下はそれを反映したものであり、NK活性の低下のために発癌が促進されたものであろうと推定している。今回の研究ではstageの進行とともにNK活性は低下し、また、stage III, IV症例のうちP陽性例でNK活性は著しく低下した。これはNK細胞のもつ腫瘍破壊作用や転移抑制作用²²⁾²³⁾といった抗腫瘍免疫能の低下のあらわれであろうと推察した。したがってNK活性は癌患者の免疫能のみならず、癌の進行度を、とりわけP陽性例でよく反映するものであろうと思われた。

手術とNK活性との関係をみると術後1週めにNK活性の低下が認められその後徐々に回復していく傾向がみられた。田中ら²⁴⁾は、この一過性の低下は手術侵襲の影響によるものとし、その機序としてNK活性抑制物質の1つであるコーチゾールの血中増加によるためというより、侵襲により suppressor cell が活性化されるためであろうと想定している。

また、術後1か月以内についてみると、摘脾群においても非摘脾群に比べNK活性の有意の低下は認められず、冬廣ら²⁵⁾のいうように摘脾が必ずしも担癌生体に対して負の作用を与えるものとはいえない。1か月以後のNK活性の変動は手術侵襲の影響を離れて疾患の進行度と関わるものと考えられる。

胃癌患者の術後免疫能の変動をNK活性を用いて追跡調査した報告は極めて少なく、筆者は初めての試

みとしてその変動を4つのパターンに分類し、予後との関係を検索した。術後癌死例でみると大部分の症例は非治癒切除術、胃腸吻合術、単開腹術などの姑息的手術例であるが、術後NK活性の上昇が全く認められない型では短期間内での癌死例が多く認められた。これに反し術後NK活性の上昇あるいは変動を認める型では良好な予後が期待できるものと思われる。それ故にNK活性を経時的に測定し、それが漸減していく傾向にあるのか、漸増しているのか、その変動を把握しておくことは、患者の予後を推定し、免療療法あるいは化学療法治療の指針として極めて重要な指標となる。

Whittakerら²⁶⁾および漆崎ら²⁷⁾は癌患者の血清は自己および正常者のリンパ球幼若化能を低下させること、また、仙場ら²⁸⁾は癌患者の血清はNK活性を抑制し、その抑制分画は α_2 -マクログロブリンを主成分とすることを報告した。今回の検討でも健常者群の血清に比し、癌患者の血清が有意にNK活性を抑制し、癌患者血清中に何らかの抑制因子が存在することが示唆された。リンパ球活性を抑制する因子が存在するといわれる α_2 -マクログロブリン分画比とNK活性との間には明らかな相関関係は認められなかった。癌患者の免疫能は体液性因子^{27)29)~31)}および細胞性因子²⁷⁾³²⁾³³⁾によって抑制されているといわれ、細胞性因子のうち最近、suppressor cellとしてのT細胞、マクロファージの役割が重視されている。癌切除に伴うこれら抑制因子の変動について今後検討していく予定である。

最後に、今回target cellとして使用したK562細胞は消化器癌由来の細胞ではないが、測定したNK活性を抗腫瘍能の直接のあらわれとみなさず、NK活性を経時的に測定することにより担癌患者の免疫能の指標としてとらえれば、今後我々が胃癌患者を治療していく上で、宿主免疫能に関する極めて重要な情報を提供してくれるものと思われる。

結 語

胃癌患者87名についてその末梢血NK活性を測定し、予後推定因子の1つとなりうるかどうかを検討し、次の結果を得た。

1) 胃癌患者のNK活性は健常者に比べ有意に低下していた。進行程度別でもstage I, IIに比べIII, IVで低く、特にP陽性例で著明であった。

2) 術後1週めで低下したNK活性は1か月で回復し、この傾向は摘脾群、非摘脾群とも同様であった。

3) 術後NK活性の回復がみられない例、あるいは

術後月数とともに活性値が漸減傾向を示す例は予後不良であった。

4) 癌患者血清は健常者血清よりより強くNK活性を抑制した。NK活性と α_2 -グロブリン分画比の間には明らかな相関関係は認められなかった。

5) 以上より、NK活性の経時的測定は胃癌患者の予後を推定する重要な因子であると考えられる。

本論文の要旨は第45回癌学会総会、第49回胃癌研究会にて発表した。

稿を終わるにあたり、御指導賜わった第1外科渡辺 弘、丸山雄二両教授に深甚なる謝意を捧げます。また、直接御指導、御助言をいただきました第1外科菊地秀樹博士、終始実験に御協力いただきました実験助手富沢弘美氏ならびに教室員各氏に深く感謝致します。

文 献

- 1) Miller RA, Maloney DG, McKillop J et al: In vivo effects of murine hybridoma monoclonal antibody in a patients with T-cell leukemia. *Blood* 58: 78-86, 1981
- 2) 吉野純爾: 胃癌患者の非特異的細胞性免疫能に関する臨床的研究. *日外会誌* 82: 355-367, 1981
- 3) 折田 薫三: 癌患者の免疫機能. *臨免疫* 14: 587-589, 1982
- 4) Rosenberg EBM, McCoy JL, Green S et al: Destruction of human lymphoid tissue-culture cell lines by human peripheral lymphocytes in ⁵¹Cr-release cellular cytotoxicity assays. *J Natl Cancer Inst* 52: 345-352, 1974
- 5) Takasugi M, Mickey MR, Terasaki PI: Reactivity of lymphocytes from normal persons on cultured tumor cells. *Cancer Res* 33: 2898-2902, 1973
- 6) Kiessling R, Klein E, Wigzell H: "Natural" killer cell in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* 5: 112-117, 1975
- 7) Kay HD, Bounnard GD, Herberman RB: Evaluation of the role of IgG antibodies in human natural cell-mediated cytotoxicity against the myeloid cell line K562. *J Immunol* 122: 675-685, 1979
- 8) 伊藤正己: マクロファージ細胞株. 岸本忠三, 渡辺武 編. 免疫担当細胞(岩波講座免疫科学 3). 岩波書店, 東京, 1986, p205-214
- 9) 松本美富士, 高野浩一, 若園清行: ヒトの Natural Killer (NK) 活性の測定. *免疫実験操作法 IX*: 2783-2790, 1980
- 10) 胃癌研究会編: 臨床・病理. 胃癌取扱い規約. 改訂

- 第11版, 金原出版, 東京, 1985
- 11) 橋本俊明: 消化器癌患者末梢血細胞のNK活性とADCC活性の検討. 日外会誌 82: 860-871, 1981
 - 12) 辻 和男, 劣保七三郎, 工藤 保ほか: 食道癌患者におけるNatural Killer活性値の臨床的意義. 日消外会誌 18: 8-14, 1985
 - 13) Herberman RB, Nunn ME, Lavrin DH: Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. *Int J Cancer* 16: 216-229, 1975
 - 14) Abo T, Cooper MD, Balch CM: Characterization of HNK-1⁺(leu-7) human lymphocytes. *J Immunol* 129: 1752-1757, 1982
 - 15) Uchida A, Micksche M: Lysis of fresh human tumor cells by autologous large lymphocytes from peripheral blood and pleural effusion. *Int J Cancer* 32: 37-44, 1983
 - 16) 松本博城: ヒト Natural Killer cell activity (NK活性)の基礎的及び臨床的研究. *J Jpn Soc Cancer Ther* 20: 571-583, 1985
 - 17) 大下裕夫, 佐治董豊, 杉山保幸ほか: 胃癌症例における術前NK活性の意義と術後NK活性低下に対する非特異的免疫賦活剤術前・後投与の効果について. 日外会誌 86: 1417-1425, 1985
 - 18) 前野原茂穂, 高尾尊身, 愛甲 孝ほか: 消化器癌患者におけるNatural Killer (NK)活性に関する臨床的研究. 日消外会誌 18: 1824-1830, 1985
 - 19) Takasugi M, Ramseyer A, Takasugi J: Decline of natural nonselective cell-mediated cytotoxicity in patients with tumor progression. *Cancer Res* 37: 413-418, 1977
 - 20) Kiessling R, Klein E, Pross H et al: "Natural" killer cells in the mouse II Cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 5: 117-121, 1975
 - 21) Roder JC: The beige mutation in the mouse. 1. A stem cell predetermined impairment in natural killer cell function. II. Selectivity of the natural killer(NK) cell defect. *J Immunol* 123: 2168-2181, 1979
 - 22) Riccardi C, Puccetti P, Santon A et al: Rapid in vivo assay of mouse natural killer cell activity. *J Natl Cancer Inst* 63: 1041-1045, 1979
 - 23) Hanna N, Burton RC: Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastasis in vivo. *J Immunol* 127: 1754-1758, 1981
 - 24) 田中紀章, 吉原久司, 小野 稔ほか: 手術侵襲のNK活性に及ぼす影響. 日外会誌 84: 203-210, 1983
 - 25) 冬廣雄一: 胃癌患者における術前術後の細胞免疫能の変動と摘脾の影響. *J Jpn Soc Cancer Ther* 19: 19-31, 1984
 - 26) Whittaker MG, Rees K, Clark CG: Reduced lymphocyte transformation in breast cancer. *Lancet* 1: 892-893, 1971
 - 27) 漆崎一郎: 癌と免疫抑制. *臨免疫* 11: 491-501, 1979
 - 28) 仙場敬三, 石谷邦彦, 池田 晃ほか: 消化器癌患者血清中のNK活性拮抗因子. *消免疫* 8: 245-248, 1982
 - 29) Cooperband SR, Badger AM, Davis RC et al: The effect of immunoregulatory globulin (IRA) upon lymphocytes in vitro. *J Immunol* 109: 154-163, 1972
 - 30) Constantian MB, Menzoian JO, Nimberg RB et al: Association of a circulatory immunosuppressive polypeptide with operative and accidental trauma. *Ann Surg* 185: 73-79, 1977
 - 31) Theofilopoulos AN, Andrews BS, Urist MM et al: The nature of immune complex in human cancer sera. *J Immunol* 119: 657-663, 1977
 - 32) 小山捷平, 吉岡貴幸, 福富久之ほか: 胃癌患者における抑制性T細胞. *消免疫* 7: 153-157, 1981
 - 33) Uchida A, Kolf R, Micksche M: Generation of suppressor cells for natural killer activity in cancer patients after surgery. *J Natl Cancer Inst* 68: 735-741, 1980