

担癌宿主の免疫能に関する研究

第 2 編

肺癌化学療法症例における宿主免疫能の検討

岡山大学医学部第2内科教室（主任：木村郁郎教授）

金川修身

（昭和53年3月29日受稿）

内容目次

第I章 緒言
等II章 対象と方法
等1節 対象
第2節 化学療法と効果判定
第3節 免疫パラメーターを中心とする宿主因子の検討
第III章 成績
第1節 化学療法の免疫能におよぼす影響
等2節 治療前の免疫能と化学療法の近接効果との関連
第3節 化学療法効果とそれに伴う宿主免疫能の推移
第4節 治療前の宿主因子と化学療法施行例の生存期間との関係
第IV章 考按
第V章 結語

第I章 緒言

近年、肺癌においても化学療法が広く行なわれるようになり、進展期肺癌の治療の中では重要な位置を占めるに至っている。また、手術療法、放射線療法、化学療法に次ぐ第4の治療法として免疫療法に対する関心が高まりつつあるが、進展期悪性腫瘍の治療において、非特異的な免疫賦活剤の投与のみでその効果を期待するのは困難であり、他の効果的な治療法と併用の形で広く用いられている現状にある。進展期肺癌の治療においても、導入療法としての多剤併用療法による強力な化学療法と、非特異的な免疫賦活剤の併用によるいわゆる免疫-化学療法が試みら

れる機運にあるが、この治療法には免疫抑制効果をあわせ持つ化学療法剤と、宿主免疫能の賦活化を介して抗腫瘍効果を期待しようとする相反した2面が含まれている。この意味において腫瘍-宿主-薬剤相関の観点にたつて、多剤併用による強力な化学療法が宿主の細胞性免疫能にいかなる影響をおよぼしているか、あるいはまた、化学療法による腫瘍の縮小に伴って宿主免疫能がどのように変動するかを検討することは重要な意義を有するものと思われる。さらに、治療前に評価された種々の細胞性免疫能のパラメーター、その他の宿主因子が、均一な化学療法が実施された進展期肺癌症例の中で、化学療法近接効果あるいは予後にどのように関与するかを検討することも重要な問題であろう。

著者は、この目的にそつて、現在肺癌に対して教室で行なわれている、cyclophosphamide, vincristine, methotrexate および procarbazine 併用（COMP）療法¹⁾の症例を対象に、各種免疫パラメーターにおよぼす本療法の影響、化学療法効果と免疫パラメーターの変動との関連性、および治療前の免疫能を中心とする各宿主因子と化学療法効果、さらには生存期間との関連を詳細に検討し若干の知見を得たので報告する。

第II章 対象と方法

第1節 対象

対象は1975年10月より1977年7月までに取り扱つた肺癌初回治療例50例で、いずれも組織学的に診断された手術不能症例である。詳細は表1に示されるが、年齢は26才から78才に分布し、その中央値は64才、50例中男性が42例を占めた。臨床病期分類では

扁平上皮癌の7例を含む14例がII期に属したが、これらはいずれも、高令、低肺機能あるいは他の合併症などで手術不能の症例であった。

表1. 対象症例

Total number of cases	50
Male	42
Female	8
Median age (range)	64 (26-78)
Cell type	
Adenocarcinoma	16 (4) *
Squamous carcinoma	14 (7) *
Small cell carcinoma	14
Large cell carcinoma	6 (3) *

*Numbers in parentheses represent the cases with stage II disease.

第2節 化学療法と効果判定¹⁾

対象となった患者に行なわれた化学療法は今回の検討の理解に必要なので略記すると、表2に示されるスケジュール、すなわち vincristine 0.03 mg/kg (静注) を第1日、cyclophosphamide 8 mg/kg (静注)、methotrexate 0.2mg/kg (筋注) およびprocarbazine 2mg/kg (経口) を第1日から第5日まで連続投与し、これを1コースとした。3ないし4週に1回、間歇的にこのコースをくり返す方法を行なったが、65才以上の症例についてはcyclophosphamide と procarbazine の25%を減量した。次回コース予定日に白血球数 4,000/cmm 以上、または血小板数 100,000/cmm 以上の回復が得られない場合は投与を延期し回復を待った。有効例には原則として同じ治療を継続したが、外来症例には vincristine のみを静注とし、他の3剤を経口的に投与した。対象とした症例には1コースから9コース、平均3コースの治療が行なわれた。

表2. cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用 (COMP) 療法のスケジュール

Drug	Dose (mg/kg)	Route	Schedule	
Cyclophosphamide	8	i. v.	Day 1 - 5	
Oncovin	0.03	i. v.	Day 1	Courses repeated
Methotrexate	0.2	i. m.	Day 1 - 5	every 3 or 4 weeks
Procarbazine	2	p. o.	Day 1 - 5	

この化学療法の治療効果の判定には、胸部X線撮影 (正面および側面像、一部の断層撮影) は原則として各コース毎に行ない、肝シンチグラム、気管支鏡検査などを適宜実施し参考資料とした。治療効果はおもに胸部正面あるいは側面撮影によるフィルムで腫瘍径の2方向を計測することによって判定した。すなわち、①辺縁の明確な陰影では最長径とそれに直交する最大幅の2方向を計測し、その積が50%以上退縮した場合、②1方向のみの計測しかできない症例では、1方向の測定値が30%以上退縮した場合を、部分退縮とした。また臨牀的に原発巣、転移巣を含むすべての腫瘍病変が消失したものを完全退縮とした。生存期間は本療法が開始された日から起算された。

第3節 免疫パラメーターを中心とする宿主因子の検討

末梢血リンパ球数、T およびBリンパ球数、PHA 刺激による末梢血リンパ球のin vitro芽球化反応、皮内反応 (PPD およびPHA) などの免疫パラメーター、その他宿主因子として performance status について以下の検討を行なった。

1. 多剤併用 (COMP) 療法に伴う上記免疫パラメーターの推移を、治療コース開始直前、コース終了直後 (治療開始5~7日) および次回コース開始直前 (治療開始後21~28日) の3点で検討した。
2. 最小2コースCOMP療法終了し、かつ末梢血白血球数が正常に復した時点で、明らかな感染症のないことを確認して、測定された免疫パラメーターの値と治療効果を対比し、化学療法効果と各免疫パラメーターの変動との関連性を検討した。なお各免疫パラメーターの変動は、25%以上の変動をもって有意の変動とみなした。
3. 治療開始前のこれら免疫パラメーターおよび performance status がその後行なわれたCOMP療法の近接効果と、あるいはCOMP療法が行なわれた症例の生存期間といかなる関連性を有するのかを

検討した。performance status はZubrod²⁾らの基準に従い、治療開始の時点で評価された。なお生存期間に関する検討は条件を均質にするためⅢ期の症例のみを対象とする。

以下に免疫パラメーターの測定方法について述べる。

i) リンパ球数：末梢血を採血後型のごとく白血球数を算定し、同時に末梢血塗沫標本をMay-Giemsa染色を行ないリンパ球百分率を算定し相方より末梢血リンパ球数(cmm当り)を算出した。

ii) TおよびBリンパ球数：中田ら³⁾の方法に従いSheep red cellとrosetteを形成するリンパ球をT細胞、多田ら⁴⁾の方法に従いFITC結合抗ヒト免疫グロブリン(抗IgG, M, A)と結合するsurface immunoglobulin bearing cellをB細胞として測定した。

iii) PHA刺激による末梢血リンパ球のin vitro芽球化反応：Pellegrianoら⁵⁾の報告した全血法に従って測定し、その反応値は下記のstimulation index (SI) によって示した。

$$SI = \frac{\text{PHA添加群のC. P. M.}}{\text{PHA非添加コントロールのC. P. M.}}$$

iv) PPO皮フ反応：PPD(日本ビーシー製)0.05mg/0.1mlを前腕内側皮内に注入し、48時間後に測定し、発赤の長径4mm以下を陰性、5~9mmを凝陽性、10mm以上を陽性とし、経過観察の場合はその最長径をもってPPD皮フ反応の指標とした。

v) PHA皮フ反応：PHA-P(GIBCO製)1 μ g/0.1mlを前腕内側皮内に注入し、24時間後にその発赤の径を測定した。その最長径をもってPHA皮フ反応の指標とした。

第Ⅲ章 成績

教室におけるcyclophosphamide, vincristine,

methotrexate および procarbazine 併用 (COMP) 療法の効果については、¹⁾初回治療肺癌症例50例の本療法の近接効果の総括を表3に示す。自、他覚的毒性のため1コースのみで治療を中断した2例も評価の対象としたが、50例中4例は効果の指標が不明確なため評価の対象から除外した。評価可能な46例のうち、完全退縮が5例(10.9%)、部分退縮が18例(39.1%)と半数の症例に他覚的効果が認められた。効果を組織型別にみると、腺癌で14例中6例(42.9%)、扁平上皮癌で13例中4例(30.8%)、小細胞癌においては14例中11例(78.6%)、大細胞癌で5例中2例(40%)とすべての組織型にわたって効果が得られ、特に小細胞癌において最も高い有効率が示された。治療効果の発現は小細胞癌の多くのもの、あるいは腺癌の一部では1コース終了後、他のものも遅くとも2コース終了後には認められた。2コースで全く効果の得られない症例においては、それ以上の治療を重ねても新たな効果を得ることはできなかった。

第1節 化学療法の免疫能におよぼす影響

前述のcyclophosphamide, vincristine, methotrexate および procarbazine 併用 (COMP) 療法の患者免疫能におよぼす影響を、治療前、治療直後、そして末梢血白血球数が十分に回復して第2コース開始直前、すなわち治療開始後3ないし4週後の3点にわたって検討した。

1. 末梢血リンパ球数およびT, Bリンパ球数：われわれの検索では、健康人対照のリンパ球数は、2032 \pm 860/cmm, Tリンパ球数は、1380 \pm 542/cmm, Bリンパ球数は、498 \pm 325/cmmであった。図1に示すように対象症例の治療前のリンパ球数およびT, Bリンパ球数の平均値(±標準偏差)はそれぞれ、1510 \pm 611, 1049 \pm 423, 252 \pm 167であったが、治療直後

表3. COMP療法の治療効果

Cell type	No. of cases	No. of evaluated	No. of responders		Response rate (%)
			Complete	Partial	
Adeno	16	14	1	5	42.9
Squamous	14	13		4	30.8
Small cell	14	14	3	8	78.6
Large cell	6	5	1	1	40.0
Total	50	46	5	18	50.0

図1. COMP療法1コースのリンパ球数 T. Bリンパ球数におよぼす影響

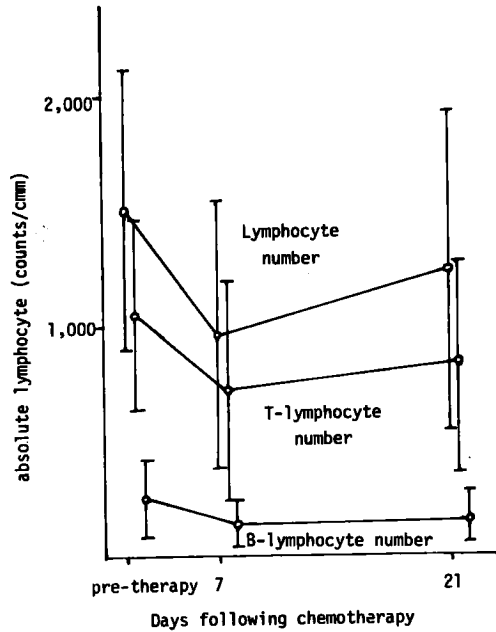


図3 COMP療法1コースのPPD skin reactionにおよぼす影響

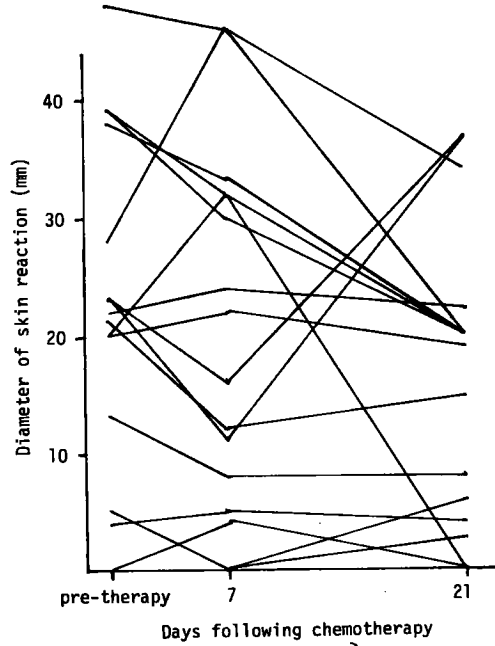


図2 COMP療法1コースの in vitro でのPHA刺激によるリンパ球芽球化反応におよぼす影響

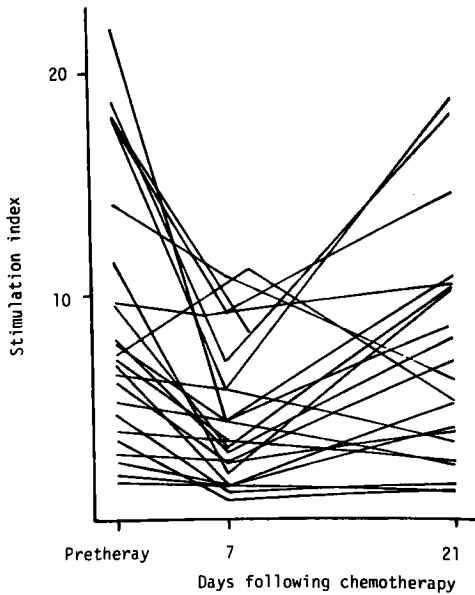
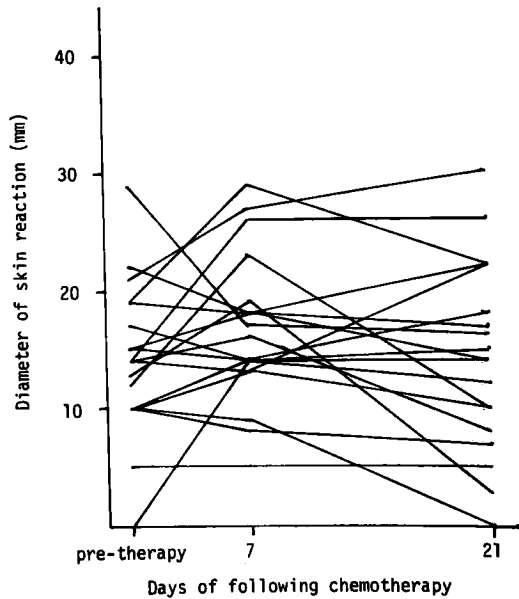


図4 COMP療法1コースのPHA skin reactionにおよぼす影響



は、それぞれ972±583, 722±486, 144±99 に減少し、3ないし4週後には、1239±688, 827±458, 171±107にまで回復した。

2. PHA 刺激による末梢血リンパ球の in vitro 芽球化反応の推移を個々にプロットした成績を図2に示す。健康人対照のstimulation index は32.0±8.0と算出されているが、対象症例のstimulation index は治療前は8.8±6.0であり、治療直後は4.3±3.2 3ないし4週後は6.9±5.0と推移した。すなわち、芽球化反応は治療直後に明らかに低下し、3ないし4週後にはほぼ治療前の値にまで回復することが示された。

3. PPD およびPHA皮フ反応：図3, 4にみられるごとく、PPD皮フ反応は一部で治療後減弱する症例が認められたが、PPD およびPHA皮フ反応に対する化学療法の影響はほとんど認められなかった。

第2節 治療前の免疫能と化学療法の近接効果との関係

治療前の宿主因子と化学療法の近接効果との関連性を検討する目的で、宿主因子を正常あるいは好ましい群とそうでない2群に分けて検討を加えた。すなわち、performans status は0, 1, 2と3, 4に、リンパ球数は1,500/cmm以上とそれ以下に便宜的に2分し、in vitro 芽球化反応は正常反応群(stimulation index15以上)と反応低下群に、PPD皮フ反応は陽性群と疑陽性以下の群に、PHA皮フ反応は正常反応群(紅斑の長径15mm以上)と反応低下群に2分し、それぞれの群について化学療法の有効率を算出し対比した。評価可能例全例には各項目の検査を行ない得なかったが、表4に示されるごとく、Qui-2乗検定の結果、免疫パラメーターをはじめとする宿主因子が好ましい群の化学療法有効率とそうでない群の有効率の間には差は認められなかった。す

表4. 肺癌症例における宿主因子とCOM P療法の近接効果との関係

Factor		Response rate (%)	X ²
Lymphocyte number	1,500	50.0	0.863
	1,499	51.7	
Blastogenesis by PHA in vitro	Normal	33.3	0.069
	Impaired	50.0	
PPD skin test	Normal	45.8	1.029
	Impaired	36.9	
PHA skin test	Normal	55.0	0.181
	Impaired	33.3	
Performance status	0, 1, 2	51.6	0.181
	3, 4	40.0	

表5. 肺癌COM P療法症例の治療効果と免疫パラメーターの変動

Parameters	Response to chemotherapy	No. of cases	No. of cases with stable or favorable changes in each parameters (%)	
Lymphocyte number	Yes	15	6 (40.0)	3.453
	No	17	3 (17.6)	
Blastogenesis by PHA in vitro	Yes	11	9 (81.8)	3.692
	No	12	4 (33.3)	
PPD skin test	Yes	16	15 (93.8)	2.168
	No	14	9 (64.3)	
PHA skin test	Yes	15	14 (93.3)	
	No	15	13 (86.7)	

なわち、かかる宿主因子と化学療法の近接効果の間には全く関連性のないことが示された。

第3節 化学療法の効果とそれに伴う宿主細胞性免疫能の推移

第2節で述べたように1コースのCOMP療法では患者免疫能の変動は一過性のものであった。そこで次にCOMP療法による腫瘍効果により免疫能がどのように変化するかを検討するために、対象例を有効群(完全退縮例と部分退縮例)と無効群の2群にわけ、さらに治療前および効果出現後の化学療法の直接の影響が消失したと思われる時点の2点において測定された、リンパ球数、in vitro 芽球化、PPDおよびPHA皮フ反応の変動を、不変もしくは好ましい方向への変化を示した群と悪化した群に2分してそれぞれを対比した。その結果は表5に示すように、末梢血リンパ球数は化学療法直後を除いても、減少する症例が比較的多く、有効例15例においても、その数が増加するかあるいは不変(25%以内の変動)であった症例は6例(40%)にとどまった。一方無効例においては増加あるいは不変であった症例は17例中3例(17.6%)のみであり、他の14例(82.4%)には減少が認められた。2群間の差に推計学的には有意性はなかったが、末梢血リンパ球数は治療効果を比較

的よく反映して変動することが知らされた。同様の傾向はPHAによるin vitro芽球化反応と化学療法効果との関連においても示された。すなわち本療法有効例では、その82%の症例において反応性は不変ないしは増強しているのに対し、無効例では67%の症例において反応の減弱が観察されている。一方PPDあるいはPHA皮フ反応は有効、無効にかかわらず有意の変化を呈するものは少なく、従って化学療法効果との相関性は乏しかった。

第4節 治療前の免疫能と化学療法施行例の生存期間との関係

治療前の宿主因子と化学療法施行例の生存期間との関連性を検討する目的で、宿主因子を前述のごとく、正常あるいは好ましい群とそうでない群の2群に大別し、それぞれについて生存期間を対比して検討した。その結果は表6に示すように、治療前リンパ球数、1,500/cmm以上の症例の生存期間中央値は8ヶ月、1,500/cmm未満の症例のそれは6ヶ月である。in vitro芽球化反応正常例は7.5ヶ月、低反応例は7ヶ月であり、PPD皮フ反応においては、治療前陽性例6.8ヶ月、低反応例は5.5ヶ月であった。またPHA皮フ反応については治療前正常反応例の生存期間の中央値が7.3ヶ月であるのに対し、低反応性

表6. 肺癌(Ⅲ期)COMP療法例における宿主因子と生存期間との関係

Prognostic factors		Median (mean) survival in months	t-value
Lymphocyte number	1,500/cmm	8.0+ (9.8+)	1.122
	1,499/cmm	6.0 (6.8+)	
Blastogenesis by PHA in vitro	Normal	7.5 (8.9+)	0.823
	Impaired	7.0 (7.6+)	
PPD skin test	Normal	6.8 (7.2+)	0.731
	Impaired	5.5 (6.2+)	
PHA skin test	Normal	7.3 (8.2+)	2.542 *
	Impaired	4.5 (5.0+)	
Pdrformans status	0, 1, 2	7.3 (9.0+)	3.659 *
	3 4	4.4 (4.3+)	
Response to chemotherapy	Responder	7.8+ (8.9+)	3.962 *
	Non-responder	4.0 (4.3+)	

* statistically significant at $P < 0.005$

のそれは4.5ヶ月であり、performance status においては、0、1、2の症例の生存期間の中央値は7.3ヶ月であるのに対し、3、4の症例のそれは4.4ヶ月であった。いずれの場合にも、正常もしくは好ましい群の生存期間の延長が認められたが、PHA皮フ反応、performance status においては2群間に推計学的有意差が示された。

しかし、表6にみられるごとく、化学療法有効例の生存期間の中央値は7.8ヶ月、無効例のそれは4.0ヶ月であり、肺癌Ⅲ期症例という均等な条件下においては、化学療法に対して反応するか否かが生存期間に最も大きく関与する因子であることが示された。

第 四 章 考 按

肺癌に対して単独投与でその有効性が知られているcyclophosphamide⁶⁾ vincristine⁷⁾ methotrexate⁸⁾ procarbazine⁸⁾を組合わせた間歇的多剤併用(COMP)療法の効果は、十分に満足すべきものであり、その詳細についてはすでに報告¹⁾してあるので簡略に引用するとどめ、比較的強力な化学療法である本療法と、肺癌症例におけるいくつかの宿主因子とのかかわりあいについて考察を加えたい。

まず本療法1サイクルにおける3時点、すなわち治療前、1コース終了直後および第2コース直前の3点において測定された患者免疫能の変化をみると、薬剤投与直後にはリンパ球数、T. Bリンパ球数ともに明らかに減少し、一定期間の休薬により末梢白血球数の回復した時点では治療前の状態にまで回復することが認められた。またPHAによるリンパ球のin vitro芽球化反応でも同様の傾向が認められた。この事実は、強力な化学療法によるリンパ球数、あるいはその非特異的な反応性の抑制効果は一過性であり、一定の休薬期間をおくことにより十分その化学療法による影響から回復しうることを示すものであり、抗癌剤の間歇的投与法の利点のひとつを示すものといえよう。またPPDおよびPHA皮フ反応は、治療直後においても有意の反応性の低下は示さず、かかる皮フ反応がリンパ球以外のmacrophageなどの細胞によっても担われている⁹⁾ことを考慮すれば、かかる細胞群は大量の抗癌剤に対しても抵抗性を有していることも推論される。

このような条件のもとで、癌化学療法の効果と、宿主あるいは腫瘍側の要因とのかかわりあいをみようとする場合、このシリーズは症例療治療法がhomogeneousであること、客観的なresponse criteriaでも

って治療法の有効性が明らかにされていること、同じ進展度(Ⅲ期)の症例の中で生存期間の対比が可能であること、また前述のごとく1コースの化学療法の宿主免疫能におよぼす影響は軽度であることなど、症例数が若干少ないことを除けば好ましい条件をそなえているといえよう。

癌化学療法においてその近接効果を左右する因子として最も大きなものは、腫瘍の薬剤感受性、薬剤の生体内濃度などであり、またその腫瘍への薬剤の致達性も重大な影響を持っているが、宿主因子としての免疫能およびperformance statusと本療法の近接効果との相関性を検討した結果、両者の関連性は全く認められず、薬剤感受性と関連して、腫瘍の組織型による差が示されたのみであった。

続いて、本療法の腫瘍縮小効果と宿主細胞性免疫能との関連についてみると、有効例においては、各免疫パラメーターが好ましい方向へ動くか、あるいは有意の変動を示さないものが多く、逆に無効例の多くにおいて宿主免疫能の低下を反映したパラメーターの変動が観察された。悪性腫瘍の治療における免疫能の変動としては、いくつかの免疫療法症例においてかかる免疫パラメーターの改善が報告されている^{10) 11)}が、免疫抑制作用の強い強力な化学療法が行なわれた症例においても、効果的な治療による明らかな腫瘍の退縮が達成されれば、それを介して宿主免疫能の改善がもたされることを本研究の成績は示すものといえることができよう。

進展期肺癌症例において、末梢血リンパ球数、PHAによるin vitro芽球化反応とか、DNCB、PPDその他の遅延型皮フ反応等を指標とした非特異的細胞性免疫能が低下していることは明らかであり、これと平行して宿主の特異的免疫能が障害されていることも事実であろう、またこれら免疫パラメーターの反応性の低下と肺癌の進展度が相関することが知られており^{12) 13)}免疫パラメーターの反応低下群の予後不良なることも示されている¹⁴⁾。しかし、肺癌において同じ進展期の症例について¹⁵⁾これら免疫パラメーターとの関連が検討された成績は乏しく、homogeneousな化学療法が加えられた症例について、予後との関連が対比された成績にはほとんど接することはできない。今回検討の対象となった症例はこれらの条件を満足するものであったが、その結果検討されたいくつかのパラメーターと生存期間との間の検討では、治療前のPHA皮フ反応にのみ有意性が示された。皮フ反応の中でも最も非特異的なもの

と考えられる本反応が、宿主免疫能をより包括的に表現しているとすれば興味深い事実であり、さらに検討が加えられる必要がある。さらに予後に関連する因子として、performance status に有意性が認められたが、手術不能肺癌症例の natural course において、performance status がその予後を最も正確に予言することはすでに報告されており。¹⁶⁾ おそらくこの performance status という評価法の中に、腫瘍の進展度、年齢、さらには栄養的、免疫学的な諸因子が包括された結果と理解されるが、今後免疫パラメーターとの相関について詳細に検討される必要がある。

以上述べたごとく、著者が検討した末梢血リンパ球数、PHA による in vitro 芽球化反応、PPD および PHA 皮フ反応などの免疫パラメーターと、強力な化学療法が行なわれた肺癌Ⅲ期症例の近接効果の間にはほとんど関連がなく、また生存期間との間には PHA 皮フ反応を除いては明らかな相関性は認められなかった。このシリーズの症例では腫瘍が治療に反応するか否かが生存期間を左右する最も大きな要因として表現されたが、この成績をもって肺癌治療における免疫学的な背景因子の関与を否定するものではない。むしろ、より potential な化学療法が確立され、一部の症例にでも完全治癒を期待しうる段階になれば、宿主の免疫能を保持し、さらにはこれを増強することが今以上に重大な命題となることは自明であり、従って今後肺癌治療の中に占める免疫療法の意義が更に明らかにされるものと考えられる。

第 V 章 結 語

著者は、1975年10月より1977年7月までに取り扱った手術不能肺癌症例に対して、cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用療法を行なった患者について、本療法とリンパ球数、T. B リンパ球数、PHA による in vitro 芽球化、PPD および PHA 皮フ反応などの宿主免疫能を中心とした宿主因子との関係について以下の結果を得た。

1. 本療法の宿主免疫能におよぼす影響をみると、その1コースの期間において、リンパ球、T. B リンパ球数および PHA による in vitro 芽球化は一時的に低下するが一定の休薬期間をおくことにより治療前の状態にまで回復した。PPD および PHA 皮フ反応に対しては本療法は明らかな影響をおよぼさなかった。

2. 治療前の宿主要因と本療法の近接効果との間

には全く関連性が認められなかった。

3. 本療法を2コース以上行ない、十分な腫瘍の退縮が得られた症例では、免疫能の低下の認められた症例は少なく、その大部分の症例において各免疫パラメーターは不変もしくは好ましい方向への変化を示した。

4. 治療前の宿主因子と本療法施行症例の生存期間との関係の検討においては、PHA 皮フ反応の正常反応群、あるいは performance status の良い群に生存期間の有意の延長が認められた。他の免疫パラメーターにおいても、正常もしくは好ましい反応群に生存期間の延長傾向を認めたが、推計学的有意差は認められなかった。

本論文の要旨は

第18回日本肺癌学会総会 (52年10月)

第25回日本化学療法学会総会 (52年5月)

において報告した。

本論文を終るに臨み終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師木村郁郎教授並びに大塚泰亮講師に深謝致します。

文 献

- 1) 木村郁郎, 守谷欣明, 大塚泰亮, 中田安成, 岡瞭, 豊田勝土, 高杉健太, 藤井昌史, 町田健一, 村上直樹, 中田康則, 林恭一, 金川修身, 宮田明, 肺癌に対する多剤療法: cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, phocardazine 併用療法の臨床治験, 肺癌, 18, 掲載予定
- 2) Zbrpd, C. G., Schneiderman, M. and Frei, F. Appraisal of method for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J. Chron. Dis.*, 11: 7-33, 1960
- 3) 中田安成, 有森茂, 多田慎也, 小橋秀広, 市川幸延 ヒト末梢血リンパ球がヒツジ赤血球と反応してロゼットを形成することに関する基礎的研究および酵素処理による変化について. *アレルギー*, 22: 594-598, 1973
- 4) 多田慎也, 中田安成, 有森茂, ヒト末梢血リンパ球における Surface Immunoglobulin bearing cell の検討. *アレルギー*, 22: 722-727, 1973
- 5) Pellegrino, M. A., Ferrone, S., Pellegrino, A. and Reisfeld, R. A. A rapid microtechnique for in vitro stimulation of human lymphocytes by phytohemagglutinin. *Clin. Immunol. Immunopath.*, 2: 67-73, 1973
- 6) Selawry, O. S. The role of chemotherapy in the treatment of lung cancer. *Seminars in oncology*, 1: 259-272, 1974
- 7) Shew, P. K. and Bruner, J. A. Clinical evaluation of vincristine. *Cancer Chemother. Rep.*, 42: 45-48, 1964.
- 8) Selawry, S. S. Monochemotherapy of bronchogenic carcinoma with special reference to cell type., *Cancer Chemother. Rep.*, 4: 177-188, 1963 73
- 9) Schwarz, H. J. and Leskowitz, S. The effect of carrageenins on delayed hypersensitivity reactions, *J. Immunol.*, 103: 87-91, 1969
- 10) Morton, D. L. Immunological aspects of neoplasia: A rational basis for immunotherapy, *Ann. Intern. Med.*, 74: 587-604, 1970
- 11) Kimura, I., Ohnoshi, T., Yasuhara, S., Sugiyama, M., Urabe, Y., Fujii, M. and Machida, K., Immunotherapy in human lung cancer using streptococcal agent OK-432., *Cancer*, 37: 2201-2203, 1976
- 12) Han, T. and Takita, H. Immunological impairment in bronchogenic carcinoma: A study of lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Cancer*, 30: 616-620, 1972
- 13) Brugarolas, A. and Takita, H. Immunological status in lung cancer. *Chest*, 64: 427-430, 1973
- 14) Krant, M. J. Manskopf, G. Brandrup, C. S. and Madoff, M. A. Immunologic alterations in bronchogenic cancer. *Cancer*, 21: 623-631, 1968
- 15) 宮本宏, 進行肺癌患者の細胞性免疫能: 特に癌の拡がりおよび予後について. 第18回日本肺癌学会総会記事, 15, 1977
- 16) Hyde, L., Wolf, J., McCracken, S. and Yesner, R. Natural course of inoperable lung cancer. *Chest*, 64: 309-312, 1973

Studies on the host immune response in cancer
Part II. Host immune response in lung cancer patients
during chemotherapy

By

Osami KANAGAWA

The Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

Okayama, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

Fifty patients with nonresectable lung cancer were treated with a combination of cyclophosphamide, vincristine, methotrexate and procarbazine (COMP). Twentyfour patients (50%) of 48 evaluable patients responded to the therapy. Immune function, including total lymphocyte counts, T and B lymphocyte counts, *in vitro* lymphocyte blastogenesis by PHA and PPD and PHA skin reaction, were evaluated serially in reference to intensive cancer chemotherapy. The results obtained were as follows: 1) Although total lymphocyte counts, T and B lymphocytes counts, and *in vitro* blastogenic activity by PHA were significantly decreased immediately after COMP therapy, these parameters recovered to pretreatment level approximately within 3 to 4 weeks interval to next COMP therapy, there were no significant changes in PPD and PHA skin reaction following COMP therapy. 2) There was no relationship between pretreatment immune function and response to COMP therapy. 3) Recovery from impaired immune function was noted occasionally among the responders to COMP therapy. 4) A close relationship was noted between pretherapy response to PHA skin reaction, as well as pretherapy performance status, and survival of stage III lung cancer patients treated with COMP therapy.