

悪性脳腫瘍患者末梢血リンパ球サブセット動態 におよぼす集学的治療の効果

新潟大学脳研究所脳神経外科学教室（主任：田中隆一教授）

森 宏

Dynamic Analysis of the Peripheral Blood Lymphocyte Subsets
Following the Intensive Treatment for Patients
with Malignant Brain Tumors

Hiroshi MORI

*Department of Neurosurgery, Brain Research Institute,
Niigata University
(Director: Prof. Ryuichi TANAKA)*

To investigate the influence of the intensive treatment for malignant brain tumors on the cellular immunological functions, the dynamic changes of the peripheral blood lymphocytes subsets during the therapy was studied.

PBLs collected from 21 malignant brain tumor patients were examined by two-color flow cytometric analysis using Leu series monoclonal antibodies. Patients were divided into three groups according to the treatment regimen; (R) brain irradiation only, $n=4$; (A) (R)+1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidyl) methyl-3-nitrosourea hydrochloride, $n=7$; and (I) (A)+OK432 or interferon- β , $n=10$.

Results presented herein are summarized as below; 1) T (Leu 4+12-) cells have increased in all groups and B (Leu 4-12+) cells have decreased significantly ($p<0.05$) in groups R and A. B cells have also decreased in group I. 2) All groups showed an increase in activated T (Leu 4+HLADR+) cells before the treatment. Moreover, in groups R and A, these activated T cells have increased significantly ($p<0.05$) during the therapy. Activated T cells have also increased in group I. 3) CD4/CD8 ratios have decreased in groups R and A. In group I, however, it has remained nearly constant during the therapy. 4) Cytotoxic T (Leu 2a+15-) cells have increased almost in parallel with activated T cells. So, the major component of the increased activated T cells were thought to be the cytotoxic T cells. 5) Strong NK (Leu 7-11+) cells have

Reprint requests to: Hiroshi MORI,
Department of Neurosurgery, Brain
Research Institute, Niigata University,
Asahimachi-1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1-757
新潟大学脳研究所脳神経外科学教室

森 宏

increased in all groups and moderate NK (Leu7+11+) cells have increased in groups R and A.

Our data may suggest that the immunological states of the patients, especially those treated with biological response modifiers, get to be favorable state from the view point of the antitumor immunity during the intensive treatment.

Key words: malignant brain tumor, treatment, lymphocyte subsets, biological response modifier, flow cytometry

悪性脳腫瘍, 治療, リンパ球サブセット, バイオロジカルレスポンスモディファイアー, フローサイトメーター

はじめに

悪性脳腫瘍患者では、担癌状態にあるだけでなく、脳の免疫学的特殊性も加味されて¹⁾, 免疫能の低下している事が知られている^{1)~4)}。放射線あるいは制癌剤を用いた治療は、更にそれを助長している可能性があり^{5)~8)}, 治療方法の選択には慎重にならなければならない。近年、各種モノクローナル抗体の開発により、Flow cytometryを用いた末梢血リンパ球サブセットの two-color 解析が普及し、悪性脳腫瘍患者においてもより詳細な immunological monitoring が行われるようになって来た⁹⁾¹⁰⁾。そこで本症に対する手術、放射線、および免疫化学療法等を含めた集学的治療が、患者の細胞性免疫能に及ぼす影響を調べる目的で、初期治療前、中、終了後に患者末梢血を採取し、リンパ球表面抗原の two-color 解析を行い、治療方法別の変動を検討したので報告する。

対象および方法

1989年5月から1991年4月までに当科に入院し、初期治療として腫瘍摘出術または生検術施行後、放射線照射単独 (50~60 Gy) もしくは照射に化学療法あるいは免疫化学療法が併用され、重篤な合併症を有さなかった成人テント上悪性脳腫瘍患者21例 (悪性グリオーマ19例、転移性脳腫瘍2例)、男性8例、女性13例を対象とした。年齢は26歳から70歳、平均50.7歳であった。患者は術後の治療方法別に以下の3群に分けて検討した (Table. 1)。

即ち、

I) 照射単独群 (R 群, n=4)

転移性脳腫瘍の2例、悪性リンパ腫との鑑別が困難であった悪性グリオーマの1例および組織診断が gliosarcoma であった1例の計4例 (男性2例、女性2例、平均年齢60.0歳)。

II) 化学療法併用群 (A 群, N=7)

照射に 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidyl) methyl-3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) の全身投与 (週1回 50 mg 動注×4回または2週に1回 100 mg 静注×2回)、あるいは全身投与と局所投与 (週2回、初回 5 mg, 2回目以降 12.5 mg) の両者を併用した7例 (男性3例、女性4例、平均年齢51.3歳)。

III) 免疫化学療法併用群 (I 群, n=10)

ACNU に OK432 の局所投与 (2週に1回, 0.01~0.1 KE/回) を併用した5例、OK432 の局所投与で頭痛、発熱等の副作用が強い為、全身投与 (週2回, 1.0~2.0 KE/回, 皮下注) を施行した2例および Interferon β の全身投与 (週3回, 100万~300万 I.U./回, 点滴静注) を施行した3例の計10例 (男性3例、女性7例、平均年齢46.6歳) の3群に分けられた。なお健康成人10例 (男性5例、女性5例、年齢は22歳から42歳、平均28.2歳) をコントロール群 (C 群) とした。

各採血時には、ステロイド剤などの免疫能を修飾する可能性の強い薬剤の影響はほとんど認められないと考えられた。また免疫療法併用の有無、治療薬の選択および投与量の決定は、ブリックテストの結果、副作用、年齢等から主治医が判断した。

患者末梢血は Fig. 1 に示した如く一連の治療前、中、直後の3回、早朝空腹時にヘパリン採血し、全血法にて Fluorescein isothiocyanate (FITC) あるいは phycoerythrin (PE) 標識 Becton-Dickinson (B-D) 社製 Leu シリーズモノクローナル抗体を各種組み合わせ (Leu4/Leu12, Leu4/HLA-DR, Leu3a/Leu2a, Leu3a/Leu8, Leu2a/Leu15, Leu7/Leu11) で二重染色し、同じく B-D 社製 FACS Lysing Solution を用いて溶血固定後、そのリンパ球表面抗原の変動を B-D 社製 flow cytometer FACScan にて解析した。

Table 1 Clinical summary of 21 cases

N	CASE	AGE	SEX	LOCATION	HISTOLOGY	OPERATION	RADIATION	CHEMOTHERAPY	IMMUNOTHERAPY
I. Radiation only (R) group									
9603	K.I.	60	M	Lt F-T	meta.MFH	subtotal	60Gy	none	none
9655	M.T.	65	M	Lt T-P	gliosarcoma	subtotal	60Gy	none	none
9688	Y.S.	65	F	Lt F-c.c.	ana.glioma	stereo. biopsy	60Gy	none	none
9772	F.G.	55	F	pineal	meta.carci.	subtotal	50Gy	none	none
II. ACNU (A) group									
9547	Y.T.	61	F	Rt F	ana.oligo.	almost total	50Gy	ACNUi.a. & local	none
9640	T.I.	58	M	Rt F-T-P	ana.glioma	subtotal	60Gy	ACNUi.a.	none
9653	T.H.	40	M	Rt F-c.c.	ana.glioma	subtotal	60Gy	ACNUi.v.	none
9692	T.A.	64	M	Rt hypothal.	ana.glioma	stereo. biopsy	60Gy	ACNUi.v.	none
9806	Y.I.	51	F	Lt F	ana.oligo.	almost total	60Gy	ACNUi.v. & local	none
9812	K.Y.	22	F	Lt F	ana.astro.	partial	60Gy	ACNUi.a.	none
9820	M.K.	63	F	Rt F	ana.glioma	total	60Gy	ACNUi.v.	none
III. Immunotherapy (I) group									
9312	N.H.	26	M	Rt F	ana.glioma	partial	60Gy	ACNUi.a. & local	OK432local
9349	A.K.	28	F	Lt F-P	ana.oligo.	open biopsy	60Gy	ACNUlocal	OK432local
9369	S.Y.	66	M	Lt T	ana.glioma	partial	60Gy	ACNUi.a. & local	OK432local
9542	M.Y.	59	F	Lt F	ana.glioma	subtotal	60Gy	ACNUi.v.	IFN β i.v.
9591	K.I.	27	F	Rt F	ana.glioma	total	60Gy	ACNUi.v.	IFN β i.v.
9634	Y.H.	55	F	Lt F	ana.glioma	almost total	60Gy	ACNUi.v.	IFN β i.v.
9637	K.S.	47	F	Lt F	ana.glioma	subtotal	60Gy	ACNUi.a. & local	OK432local
9719	S.T.	53	M	bi F	ana.glioma	stereo. biopsy	60Gy	ACNUi.v.	OK432s.c.
9780	T.I.	70	F	Rt O	ana.glioma	subtotal	60Gy	ACNUi.a. & local	OK432local
9781	T.H.	35	F	Lt F	ana.glioma	partial	50Gy	ACNUi.a.	OK432s.c.

Abbreviations ; F : frontal, T : temporal, P : parietal, c.c. : corpus callosum, hypothal : hypothalamus, meta : metastatic brain tumor, MFH : malignant fibrous histiocytoma, ana : anaplastic, carci : carcinoma, oligo : oligoastocytoma, astro : astrocytoma, subtotal : subtotal removal, total : total removal, stereo : stereotactic, partial : partial removal, i.a. : intra-arterial injection, i.v. : intra-venous injection, local : local injection, s.c. : subcutaneous injection

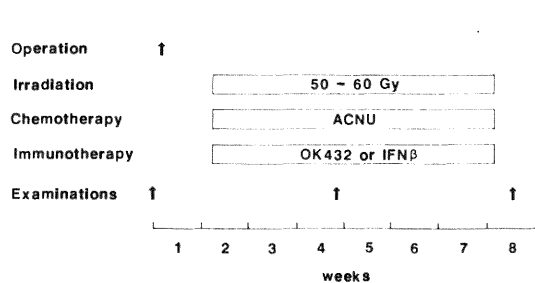


Fig. 1 Treatment and examination schedule of the patients.

結 果

1) Leu4+12-(T) 細胞は、いずれの群でも治療経過と共に増加傾向を示したが、有意な変化は認めなかった (Fig. 2 Left). 一方 Leu4+12-(B) 細胞は逆に治療経過と共に低下傾向を示し、特にR群、A群ではそれぞれ治療前が $20.8 \pm 3.8\%$, $16.0 \pm 4.3\%$, 治療後が $9.0 \pm 3.5\%$, $5.8 \pm 1.9\%$ とそれぞれ有意な ($p < 0.05$) 低下を認めた (Fig. 2 right).

2) 活性化T細胞である Leu4+HLADR +細胞は、いずれの群でも治療前からC群より高値を示す例が多く、R群、A群でそれぞれ治療前が $14.0 \pm 4.8\%$, $15.8 \pm 8.9\%$

%, 治療後が 32.8 ± 5.3 %, 26.0 ± 7.5 %と有意な ($p < 0.05$) 増加を認め, I 群でも治療前 13.8 ± 7.2 %, 治療後 19.2 ± 9.0 %と増加傾向を認めた (Fig. 3).

3) CD4 陽性細胞である Leu3a+2a- 細胞は, A 群で治療前 44.8 ± 10.0 %, 治療後 34.0 ± 11.5 %と有意な ($p < 0.05$) 低下を認め, R 群でも治療前 41.8 ± 7.1 %であったのに対し, 治療後 35.5 ± 6.0 %と低下傾向を認めたが, I 群では逆に治療前 37.1 ± 6.7 %, 治療後 44.8 ± 7.3 %と増加傾向を示した (Fig. 4 left). CD8 陽性細胞である Leu3a-2a+細胞はR群で治療前, 治療後で各々 27.5 ± 7.0 %, 43.0 ± 5.3 %であり, A群でも治療前 30.9 ± 13.3 %, 治療後 48.5 ± 12.8 %でありそれぞれ有意な ($p < 0.05$) 増加を認めたのに対し, I 群では治療前 30.9 ± 9.1 %, 治療後 31.9 ± 6.0 %とはほぼ一定の値を示した (Fig. 4 right). その結果 CD4/CD8 比はR群で治療前 1.65 ± 0.56 , 治療後 0.86 ± 0.26 と有意な ($p < 0.05$) 低下を, A群でも治療前 1.59 ± 0.99 , 治療後 0.83 ± 0.51 と明らかな低下傾向を認めたのに対し, I 群では治療前 1.29 ± 0.37 , 治療後 1.46 ± 0.38 と逆に増加傾向を認めた (Fig. 5).

4) Leu3a+8-(Helper T) 細胞は, R 群, A 群では明らかな変動は認めず, I 群では治療前 8.5 ± 3.5 %, 治療後 10.4 ± 6.5 %と若干増加傾向を認めたが, 統計学的には有意差を認めなかった (Fig. 6 left). Leu3a+8+(Suppressor/Inducer T) 細胞は, R 群で治療前 30.5 ± 4.6 %, 治療後 26.5 ± 9.0 %であり, A 群でも治療前 35.7 ± 10.5 %, 治療後 27.8 ± 11.5 %と低下傾向を示したが, I 群では逆に治療前 29.0 ± 7.9 %, 治療後 36.0 ± 11.2 %と増加傾向を示した (Fig. 6 right).

5) Leu2a+15+(Suppressor T) 細胞のR群の治療前後の割合は, 各々 8.8 ± 3.0 %, 12.5 ± 5.5 %であり, A 群でも治療前 7.5 ± 2.8 %, 治療後 10.8 ± 7.7 %と増加傾向を示したが, I 群では逆に治療前 10.7 ± 5.0 %, 治療後 6.6 ± 3.2 %と低下傾向を示した (Fig. 7 left). Leu2a+15-(Cytotoxic T) 細胞はR群で治療前 17.3 ± 3.2 %, 治療後 27.0 ± 6.5 %と有意な ($p < 0.05$) 増加を, A 群でも治療前 26.0 ± 10.3 %, 治療後 33.5 ± 7.8 %と明らかな増加傾向を認めたのに対し, I 群では治療前 22.2 ± 6.0 %, 治療後 21.0 ± 4.4 %と明らかな変動を認めなかった (Fig. 7 right). また以上の結果4)5)で示した4種類の細胞と, 結果2)で示した活性化T細胞を比較すると, Cytotoxic T 細胞が活性化T細胞と最も近い変動パターンを示していた。

6) Natural killer (NK) 細胞では, Leu7-11+(strong

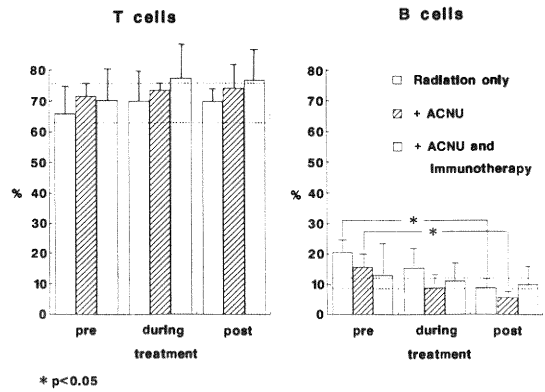


Fig. 2 T (Leu4+12-) cells (left) and B (Leu4-12+) cells (right) of the patients during the treatment.

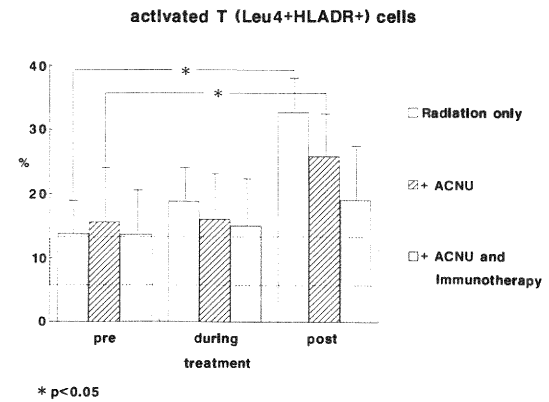


Fig. 3 Activated T (Leu4+HLADR+) cells of the patients during the treatment.

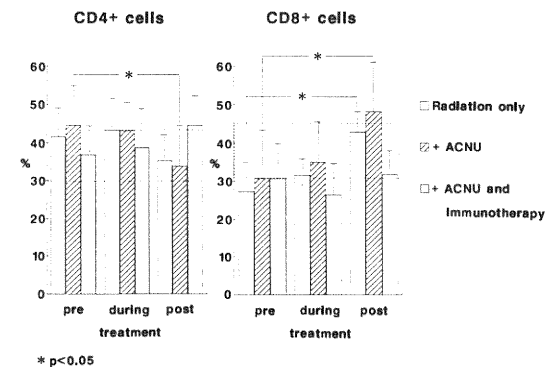


Fig. 4 CD4+(Leu3a+2a-) cells (left) and CD8+(Leu3a-2a+) cells (right) of the patients during the treatment.

CD4/CD8 ratio

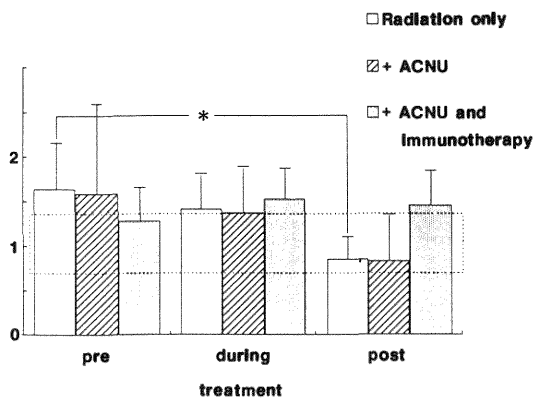
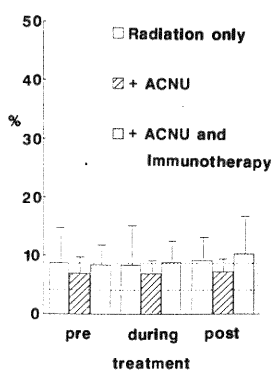
* $p < 0.05$

Fig. 5 CD4/CD8 ratio of the patients during the treatment.

Leu3a+8- cells



Leu3a+8+ cells

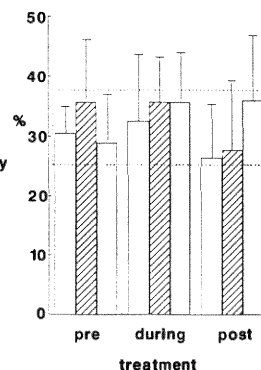
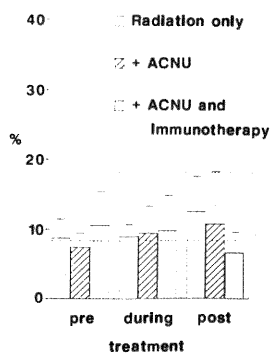


Fig. 6 Helper T (Leu3a+8-) cells (left) and Suppressor/Inducer T (Leu3a+8+) cells (right) of the patients during the treatment.

Leu2a+15+ cells



Leu2a+15- cells

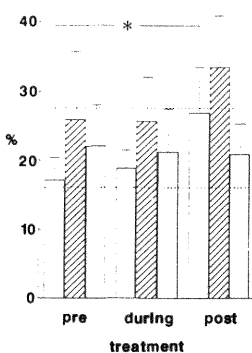
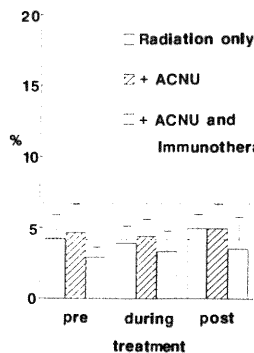
* $p < 0.05$

Fig. 7 Suppressor T (Leu2a+15+) cells (left) and Cytotoxic T (Leu2a+15-) cells (right) of the patients during the treatment.

Leu7-11+ cells



Leu7+11+ cells

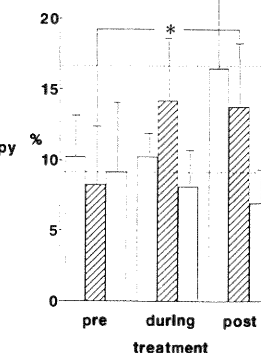
* $p < 0.05$

Fig. 8 Strong natural killer (Leu7-11+) cells (left) and moderate natural killer (Leu7+11+) cells (right) of the patients during the treatment.

NK) 細胞は各群で若干増加傾向を示したが、統計学的には有意差を認めなかった (Fig. 8 left). Leu7+11+ (moderate NK) 細胞は、R群で治療前 $10.3 \pm 2.9\%$ 、治療後 $16.5 \pm 5.6\%$ と増加傾向を示し、A群でも治療前 $8.3 \pm 4.2\%$ 、治療後 $13.8 \pm 4.5\%$ と有意な ($p < 0.05$) 増加を認めたが、I群では治療前 $9.2 \pm 5.0\%$ 、治療後 $7.0 \pm 2.4\%$ と逆に低下傾向を認めた (Fig. 8 right).

考 察

一般に、悪性腫瘍に対する放射線照射や化学療法は、患者免疫能を抑制されている⁵⁾⁻⁸⁾。悪性脳腫瘍に対する治療の場合には、更に脳という臓器の特殊性、すなわち脳は免疫系の調節にも関与している¹⁾⁻¹¹⁾⁻¹⁵⁾、と言われているように、患者免疫能はより複雑に修飾されている可能性がある。今回の検討結果からも、患者免

疫能は放射線照射，あるいは化学療法により単に抑制を受けるだけではなく，むしろ抗腫瘍免疫という観点からは有利な方向に動いている可能性が示唆され，また免疫療法併用の有用性が示された。

まず第一に，治療内容に関わらずT細胞は増加傾向を示し，特に活性化T細胞が治療前から高値を呈している例が多く，更に治療経過と共に増加したのに対し，B細胞はR群，A群で有意な低下を，I群でも明らかな低下傾向を示した点である。B細胞の低下は，細菌感染等の合併症の際には確かに患者にとって不利となるが，T細胞の増加，とりわけ活性化T細胞の増加は，抗腫瘍免疫という観点からは患者にとって有利と言える。松久ら¹⁰⁾は，治療前の悪性脳腫瘍患者末梢血リンパ球において，活性化Tリンパ球の割合が増加している事を既に報告しているが，更に興味深いのは，治療経過と共に活性化T細胞が増加していた点である。Chouaibら¹⁶⁾は，radiosensitive T cellはInterleukin-2 (IL-2)産生の抑制に関与しているため，照射によりIL-2産生が増加し，免疫活性化を増強する可能性があると述べている。今回検討した症例も全例照射を受けておりこのような機序が考えられるが，治療前から高値を呈していたのは，悪性脳腫瘍の存在が抗原刺激となり，血液脳関門の破綻なども加わって，持続的にT細胞を活性化している可能性もあるのではないかと推察された。また脳に対する手術や放射線照射といった治療が，腫瘍細胞の抗原性を修飾し，異物化が増強されることにより，異物排除に働くT細胞をより活性化させる方向に働いている可能性もあるのではないかと推測された。またこの際，増加している活性化T細胞は主にcytotoxic T細胞であろうと思われたが，齊藤ら¹⁷⁾¹⁸⁾は悪性グリオーマの浸潤リンパ球にはCD4陽性細胞とCD8陽性細胞が混在し，腫瘍細胞のMHCクラスI抗原は全ての症例で陽性であった，と述べていることから，Major histocompatibility complex (MHC)のclass I抗原を介した細胞障害性T細胞による腫瘍細胞の排除という点からも，今回検討した患者末梢血リンパ球の比率は抗腫瘍免疫の点で有利な方向に変動しているものと思われた。更に，末梢血から腫瘍局所に浸潤した活性化cytotoxic T細胞と，HLA抗原陽性腫瘍細胞の間にcytokine networkが形成され，浸潤リンパ球は腫瘍細胞排除の目的に，より有効に働く可能性もあるのではないかと推察された。

NK細胞に関しても，治療経過と共にstrong NK細胞が増加傾向を，moderate NK細胞も照射群，化学

療法併用群で増加しており，腫瘍細胞の非特異的な排除という目的にとっては有利な方向へ動いている事が示された。大塚ら¹⁹⁾は，NK細胞は放射線抵抗性で，脳腫瘍患者の放射線治療開始後3週間以内ではNK活性は上昇する傾向を認めた，と報告している。今回の検討でも治療終了の時点まで同様の傾向を認めたが，免疫療法併用群ではmoderate NK細胞がむしろ減少しており，今後の検討を要すると思われた。

次に，照射群，化学療法併用群ではCD4陽性細胞が低下，CD8陽性細胞が増加したのに対し，免疫療法併用群では前者は逆に増加，後者はほぼ一定の値が保たれ，CD4/CD8比も照射群，化学療法群で低下したのに対し，免疫療法併用群では逆に増加傾向を示した点が注目される。従来より悪性脳腫瘍患者ではCD4/CD8比が低下している事は指摘されていたが²⁰⁾²¹⁾²²⁾，沼ら²⁰⁾は，悪性グリオーマに対する β インターフェロンを用いた治療により，Leu3a/Leu2a比が改善されたと報告している。今回の結果からも，照射群，化学療法群ではsuppressor/inducer T細胞の減少と，suppressor T細胞，cytotoxic T細胞の増加の為にCD4/CD8比が低下していたが，OK432あるいはIFN β といったBiological Response Modifier (BRM)を併用する事によってそれらが抑制され，CD4/CD8比の改善が得られている。すなわち，BRM製剤を併用する事によりリンパ球機能のhomeostasisが改善され，患者免疫能にとって有利に働くものと考えられた。

以上の結果を客観的に評価するには，更に腫瘍の局在²³⁾²⁴⁾，腫瘍負荷の程度など検討すべき課題は残っているが，今後の治療を進める上で興味ある事実と思われた。

稿を終えるにあたり，ご指導，ご校閲賜りました新潟大学脳研究所脳神経外科学教室田中隆一教授に深謝いたします。また直接ご指導，ご教示頂きました同教室吉田誠一助手，小野晃嗣助手ならびにリンパ球表面抗原の測定にご協力頂きました新潟大学医学部附属病院輸血部木村美奈子女士に心より深謝いたします。

尚，本研究の要旨は，第4回『脳と免疫』研究会（東京，1991），8th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgery（Seoul，1991），第21回日本免疫学会総会（熊本，1991）等において発表した。

参 考 文 献

- 1) 田中隆一, 祖父江八紀: 脳腫瘍の免疫—脳の免疫学的特異性を中心に—. 脳神経, **35**: 451~459, 1983.
- 2) 吉田誠一: 悪性脳腫瘍患者における免疫抑制機構の研究. 脳神経, **37**: 1137~1143, 1985.
- 3) De Tribolet N.: Immunology of gliomas. Child's Nerv Syst, **5**: 60~65, 1989.
- 4) De Micco C.: Immunology of central nervous system tumors. J Neuroimmunol, **25**: 93~108, 1989.
- 5) Kim, Z.: Immunosuppression and chemotherapeutic agents. Ann Allerg, **47**: 79~83, 1981.
- 6) Tubiana, M., Arriagada, R. and Sarrazin, D.: Human cancer natural history, radiation induced immunosuppression and post-operative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, **12**: 477~485, 1986.
- 7) 木村修治, 今城吉城, 小川恭弘: 癌の放射線治療と免疫. 癌の臨床 別冊37~44, 1987.
- 8) Yokoyama, Y., Sakamoto, K., Arai, M. and Akagi, M.: Radiation and surgical stress induce a significant impairment in cellular immunity in patients with esophageal cancer. Jap J Surg, **19**: 535~543, 1989.
- 9) Yoshida, S., Tanaka, R. and Ono, K.: Two color analysis of peripheral blood lymphocytes in patients with malignant gliomas. J Exp Clin Cancer Res, **9**: 127~134, 1990.
- 10) 松久 卓, 国塩勝三, 前城朝英, 重松秀明, 津野和幸, 三島宣哉, 松本健五, 古田和久, 西本 詮, 糸島浩一: 悪性脳腫瘍患者の末梢血における活性化Tリンパ球の検索—Two-color analysisを用いて—. 神経免疫研究, **3**: 97~101, 1990.
- 11) Brooks, W.H., Cross, R.J., Roszman, T.L. and Markesbery, W.R.: Neuroimmunomodulation: Neural anatomical basis for impairment and facilitation. Ann. Neurol., **12**: 56~61, 1982.
- 12) 原 直行: ラット視床下部内側核破壊による免疫反応の変化. 脳神経, **38**: 911~916, 1986.
- 13) Weigent, D.A. and Blalock, E.: Interactions between the neuroendocrine and immune systems: Common hormones and receptors. Immunol. Rev., **100**: 79~108, 1987.
- 14) Neveu, P.J.: Cerebral neocortex modulation of immune function. Life Science, **42**: 1917~1923, 1988.
- 15) Cherkaoui, J., Mayo, W., Neveu, P.J., Kelley, K.W., Vitiello, S., Le Moal, M. and Simon, H.: The nucleus basalis is involved in brain modulation of the immune system in rats. Brain Research, **516**: 345~348, 1990.
- 16) Chouaib, S., Fradelizi, D.: The mechanism of inhibition of human IL2 production. J Immunology, **129**: 2463~2468, 1982.
- 17) 斉藤隆史, 田中隆一, 河野充夫, 高井信行, 吉田誠一, 原 直行, 鷺山和雄, 関口賢太郎, 熊西敏郎: グリオーマおよび転移性脳腫瘍組織内浸潤リンパ球の解析—抗ヒトリンパ球モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討—. 脳神経, **39**: 339~345, 1987.
- 18) 斉藤隆史, 田中隆一, 関口賢太郎, 吉田誠一, 鷺山和雄, 山田修久, 武田憲夫: 悪性グリオーマに対する OK-432 局所免疫療法—局所誘導炎症細胞の免疫組織化学的研究—. 脳神経, **40**: 609~615, 1988.
- 19) 大塚信一, 須田金弥, 山下純宏, 武内重二, 半田肇: 脳腫瘍患者の末梢血リンパ球の natural killer activity. 脳神経外科, **10**: 1291~1297, 1982.
- 20) 沼 義博, 河本圭司, 松村 浩: 悪性グリオーマに対するインターフェロンを用いた集学的療法と患者免疫能の変動. 脳神経外科, **19**: 121~128, 1991.
- 21) 横山治久, 中太政広, 麻生有二, 前田達浩, 小柏元英, 竹内一夫: 脳腫瘍の immunological monitoring —リンパ球サブセットと遅延型皮膚反応による予後診断—. 脳神経, **37**: 193~199, 1985.
- 22) 河本圭司, 沼 義博, 坂井信幸, 笠井治文, 今堀巧, 久保田千晴, 岡 信行, 松村 浩: T細胞サブセットを指標とした脳腫瘍の長期免疫療法. 神経免疫研究, **2**: 283~286, 1989.
- 23) Blomgren, H., Blom, U. and Ullén, H.: Relation between the site of primary intracranial tumors and mitogenic responses of blood lymphocytes. Cancer Immunol Immunother, **21**: 31~38, 1986.
- 24) Palma, L., Moschese, V., Galli, E., Barbieri, C., Lombardi, V.R.M. and Rossi, P.: Immunological studies in patients with central nervous system tumors. J Neuro-Oncology, **5**: 29~35, 1987.

(平成3年12月27日受付)