

食道癌・胃癌・大腸癌術後における十全大補湯投与の臨床的検討

—手術侵襲と術後化学療法の細胞性免疫能への影響について—

山田 輝司*

杏林大学医学部第2外科学教室

Clinical study of Juzen-taiho-to administration for postoperative esophageal carcinoma, gastric carcinoma and colorectal carcinoma

—Influence of surgical intervention and postoperative chemotherapy to cell mediated immunity—

Terushi YAMADA*

Second Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine

(Received June 23, 1992. Accepted September 21, 1992)

Abstract

A clinical study was made on Juzen-taiho-to (JT) with a combination of anti-cancer drug administration to digestive organ cancers. Examined were: Esophageal carcinoma-46 cases; colorectal carcinoma-35 cases; gastric carcinoma-subtotal gastrectomy-53 cases and gastric carcinoma-total gastrectomy-40 cases. Blood tests and immunological examinations were made pre- and post- operation. Changes were seen in the RBC count and hemoglobin content in the gastric carcinoma-total gastrectomy group at two and three months, and significant increases were seen in the JT group in comparison with the control group. Changes were seen in the WBC count in the gastric carcinoma-total gastrectomy group and a distinct decrease was seen in the control group in comparison to the JT group. The WBC count decrease in the JT group was prevented. In PHA induce lymphocyte blastogenesis differences were seen between the JT group and the control group; esophageal carcinoma at postoperative one and three months, and gastric carcinoma-total gastrectomy at postoperative three and four months. The JT group was restored to preoperative condition more rapidly than the control group. In NK cell activity, an increase was seen in the JT group one month postoperative in esophageal carcinoma and gastric carcinoma-total gastrectomy; both were treated with a combination of anti-cancer drug therapy. A difference was seen between the JT group and the control group.

From the above observations, and due to the effectiveness of postoperative JT administration with anti-cancer drugs, we recommended this procedure of treatment.

Key words BRM, cell mediated immunity, colorectal carcinoma, esophageal carcinoma, gastric carcinoma, Juzen-taiho-to, postoperative chemotherapy.

Abbreviations BRM, biologic response modifiers; CD, cluster of differentiation; IL-2, interleukin 2; INF, interferon; JT, Juzen-taiho-to (Shi-Quan-Da-Bu-Tang), 十全大補湯; MMC, mitomycin C; NK cell, natural killer cell; PHA, phytohemagglutinin.

*〒181 東京都三鷹市新川 6-20-2
6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 9, 157-164, 1992

緒 言

担癌患者の免疫能は腫瘍による免疫抑制や低栄養状態により低下しており、さらに消化器癌患者に手術侵襲を加えると術後に免疫抑制状態を来し、細胞性免疫能が低下することが知られている¹⁾。しかし手術侵襲は原疾患や手術方法などにより異なっており、術後の免疫抑制状態にも差が見られ²⁾、癌の免疫療法にも手術侵襲の違いは影響すると思われる。消化器癌治療の主たるものは手術療法であるが、この手術療法による免疫能の低下は腫瘍の増殖・転移促進につながる³⁾。近年、悪性腫瘍に対する化学療法が幅広く行われ、生存率の向上に寄与している。しかし、それに伴う数々の副作用もみられる。これらの副作用や手術侵襲による免疫能の低下を予防することができれば、積極的な手術方針が立てられ、術後も効果的な化学療法を行うことができると思われる。十全大補湯は実験的には抗癌剤の副作用軽減⁴⁾や効果増強⁵⁾、免疫抑制の防御作用⁶⁾などが報告されているが、消化器癌の原疾患別の術後投与に関する臨床的効果の違いについての報告はみられない。今回、十全大補湯の術後投与の効果を食道癌・胃癌・大腸癌において、とくに手術侵襲による細胞性免疫能低下の防止と抗癌剤との併用の有用性について検討した。

対象と方法

対象 (Table I) は、1986 年より 1991 年 4 月までに治癒切除術が施行された食道癌 46 例・大腸癌 35 例・胃癌亜全摘術 53 例・胃癌全摘術 40 例の合計 174 例である。封筒法により十全大補湯投与 (JT) 群と非投与の対照群の 2 つの群に分け、JT 群は術後 2 週より十全大補湯エキス顆粒 7.5 g/日の投与を行った。十全大補湯 (ツムラ) 7.5 g は黄耆 3.0 g、桂皮 3.0 g、地黄 3.0 g、芍薬 3.0 g、川芎 3.0 g、蒼朮 3.0 g、当帰 3.0 g、人参 3.0 g、茯苓 3.0 g と甘草 1.5 g の割合の混合生薬の乾燥エキス 5.0 g を含有する。術後 1 カ月以内に抗癌剤が投与された症例を抗癌剤併用例として別に検討を行った。症例は年齢が 79 歳までとし、術後 2 カ月以降に初めて抗癌剤が投与されたり、術後 2 週以降輸血が行われた症例および非治癒切除症例は除外した。食道癌の放射線療法は細胞性免疫能の強い抑制がみられるため放射線療法施行例も除外した。胃癌は手術侵襲の違いを考慮して亜全摘術・全摘術に分けた。背景因子 (Table I, II) は男女比、年齢、stage 分類で JT 群・対照群間および各疾患の間に差はみられなかった。

検討項目はヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、血清アルブミン値、CD3 (OKT3)、CD4 (OKT4)、CD8 (OKT8)、phytohemagglutinin

Table I Characteristics of cases.

	Groups (Anti-cancer drug)	Sex		Age (yr)	
		Male	Female	Median	Range
Esophageal cancer 46 cases	Juzen-taiho-to (10)	12	7 (6 : 4)	63.2 (62.6)	39~79 (39~75)
	Control (10)	27 (10)	24 : 3 (9 : 1)	65.3 (66.5)	50~76 (50~76)

Gastric cancer 93 cases					
Subtotal gastrectomy 53 cases	Juzen-taiho-to (16)	25 (16)	17 : 8 (11 : 5)	63.1 (61.4)	37~78 (37~78)
	Control (15)	28 (15)	18 : 10 (8 : 7)	62.8 (60.5)	37~78 (37~71)

Total gastrectomy 40 cases	Juzen-taiho-to (15)	19 (15)	13 : 6 (10 : 5)	62.8 (60.6)	39~79 (39~76)
	Control (16)	21 (16)	14 : 7 (10 : 6)	64.5 (60.0)	41~78 (41~74)

Colorectal cancer 35 cases	Juzen-taiho-to (8)	12 (8)	5 : 7 (4 : 4)	62.1 (60.6)	42~76 (42~69)
	Control (14)	23 (14)	16 : 7 (8 : 6)	64.3 (61.6)	23~79 (23~75)
Total 174 cases					

Table II Number of cases of esophageal, gastric and colorectal cancer by stage.

Groups (Anti-cancer drug)			s t a g e					
			0	I	II	III	IV	V
Esophageal cancer 46 cases	Juzen-taiho-to	19 (10)	2 (0)	3 (1)	2 (2)	7 (4)	5 (3)	
	Control	27 (10)	3 (1)	4 (1)	3 (2)	9 (4)	8 (2)	
Gastric cancer 93 cases								
Subtotal gastrectomy 53 cases	Juzen-taiho-to	25 (16)		13 (5)	4 (3)	4 (4)	4 (3)	
	Control	28 (15)		16 (6)	5 (4)	6 (4)	1 (1)	
Total gastrectomy 40 cases	Juzen-taiho-to	19 (15)		3 (2)	4 (4)	6 (5)	6 (5)	
	Control	21 (16)		3 (1)	2 (2)	11 (8)	5 (5)	
Colorectal cancer 35 cases	Juzen-taiho-to	12 (8)		5 (2)	6 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	Control	23 (14)		10 (4)	10 (7)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Total	174 cases							

(PHA) リンパ球幼若化反応, natural killer (NK) 細胞活性で, これらの推移を術前・術後2週から経時的に6カ月まで測定し検討した。なお, 細胞性免疫能はNK細胞活性以外は各々のバラツキが多いため, 術前値を100とした変動率(%)で術後の推移の検討を行った。検定は対応のある Wilcoxon test で $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

1. ヘモグロビン値の推移

術前のヘモグロビン値 (Fig. 1) は食道癌 JT 群 12.9 ± 1.0 g/dl・対照群 13.2 ± 1.7 g/dl, 大腸癌 JT 群 12.2 ± 1.8 g/dl・対照群 12.8 ± 1.5 g/dl, 胃癌亜全摘術 JT 群 12.9 ± 1.6 g/dl・対照群 13.3 ± 1.7 g/dl, 胃癌全摘術 JT 群 12.6 ± 1.4 g/dl・対照群 12.1 ± 1.8 g/dl で, とともに術前値に差はみられなかった。術後の推移は各疾患とも術後2週で術前値に比べて低下がみられるが, JT 群・対照群間に差はみられなかった。

次に同じくヘモグロビン値の推移を術後抗癌剤併用例 (Fig. 2) についてみると, 各疾患とも術前値に差はみられない。術後は胃癌全摘術の2カ月 JT 群 12.3 ± 0.8 g/dl・対照群 11.3 ± 0.7 g/dl, 3カ月 JT 群 12.4 ± 0.9 g/dl・対照群 11.2 ± 0.8 g/dl と差がみられ, 対照群は低値を示していた。食道癌・大腸癌・胃癌亜全摘術では差はみられなかった。

2. 赤血球数の推移

赤血球数の推移は, 各疾患の JT 群・対照群に差はみられなかったが, 抗癌剤併用例 (Fig. 3) は胃癌全摘術で2カ月 JT 群 $394 \pm 37 \times 10^4/\mu\text{l}$ ・対照群 $354 \pm 31 \times 10^4/\mu\text{l}$, 3カ月 JT 群 $377 \pm 23 \times 10^4/\mu\text{l}$ ・対照群 $343 \pm 34 \times 10^4/\mu\text{l}$ と対照群は低値を示していた。食道癌・大腸癌・胃癌亜全摘術は両群に差はみられなかった。

3. 白血球数とリンパ球数の推移

白血球数の推移は各疾患とも術前値に差はなく, 術後2週以降は低下傾向がみられたがそれぞれの平均値は正常範囲内を推移した。抗癌剤併用例の白血球数の推移 (Fig. 4) は食道癌・大腸癌・胃癌亜全摘術で JT 群・対照群間に明らかな差はみられないが, 胃癌全摘術では2カ月 JT 群 $5860 \pm 970/\mu\text{l}$ ・対照群 $4790 \pm 650/\mu\text{l}$ と JT 群は対照群に比べて減少が防止されており, 両群の間に差がみられた。また, リンパ球数は各疾患とも術後2週で低下するが, 1～2カ月で術前値に戻り JT 群・対照群に差はみられなかった。抗癌剤併用例でもリンパ球数の推移は JT 群・対照群に差はみられなかった。

4. 血清アルブミン値の推移

血清アルブミン値の推移 (Fig. 5) は, 胃癌全摘術は術前値が低い傾向がみられた。各疾患とも術後2週で明らかな低下がみられ, 食道癌では1カ月 JT 群 3.75 ± 0.43 g/dl・対照群 3.46 ± 0.44 g/dl, 2カ月 JT 群 4.02 ± 0.27 g/dl・対照群 3.68 ± 0.41 g/dl, 4

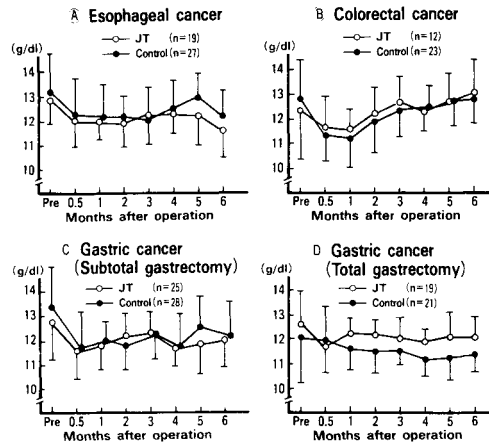


Fig. 1 Changes in hemoglobin content. Values are expressed as the mean $\pm$ S.D..

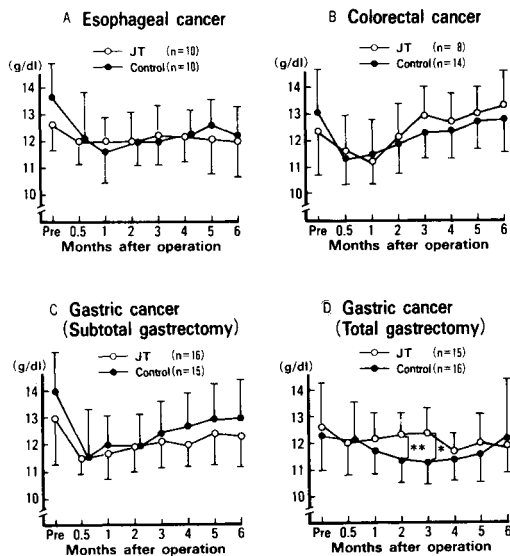


Fig. 2 Changes in hemoglobin content with anti-cancer drugs administered group. Values are expressed as the mean $\pm$ S. D.. Values versus corresponding controls are statistically significant; * $p < 0.05$; and ** $p < 0.01$.

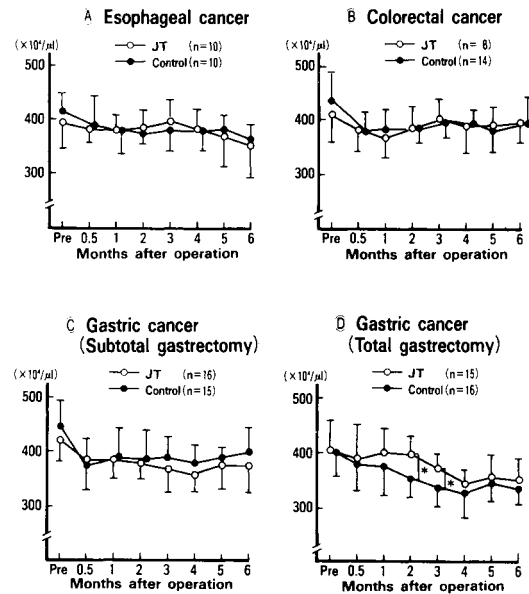


Fig. 3 Changes in RBC with anti-cancer drugs administered group.

Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.. Values versus corresponding controls are statistically significant; * $p < 0.05$.

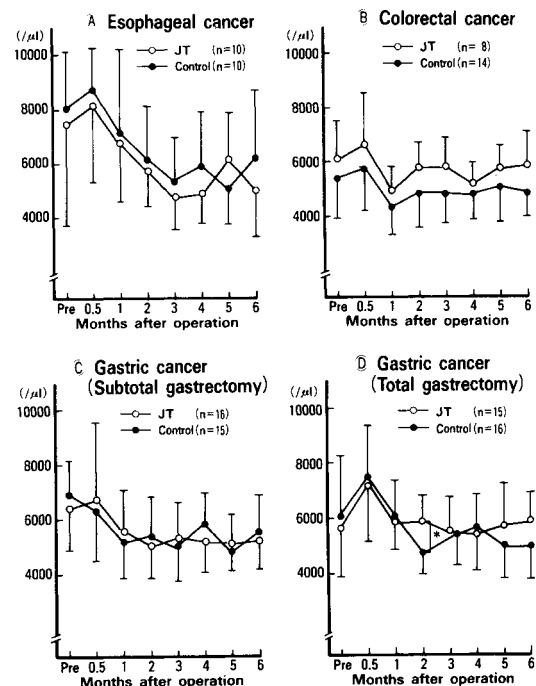


Fig. 4 Changes in WBC with anti-cancer drugs administered group. Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.. Values versus corresponding controls are statistically significant; * $p < 0.05$.

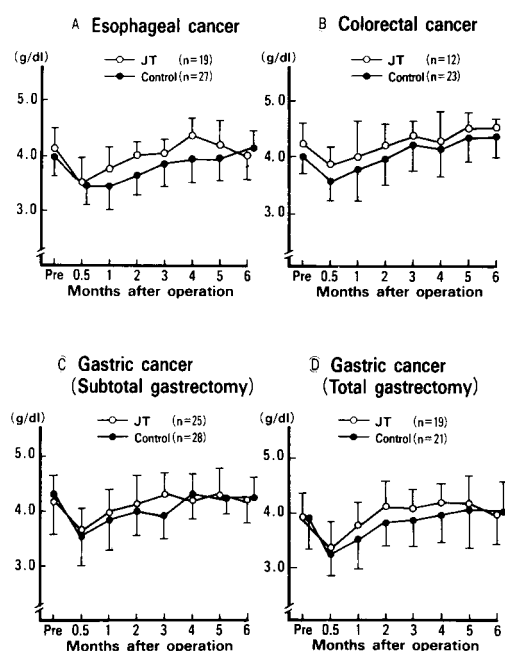


Fig. 5 Changes in serum albumin. Values are expressed as the mean $\pm$ S.D..

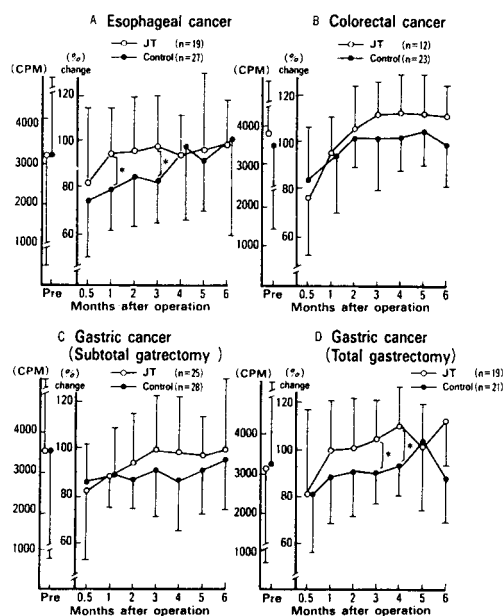


Fig. 7 Changes in the PHA blast transformation reaction. Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.. Values versus corresponding controls are statistically significant; * $p < 0.05$.

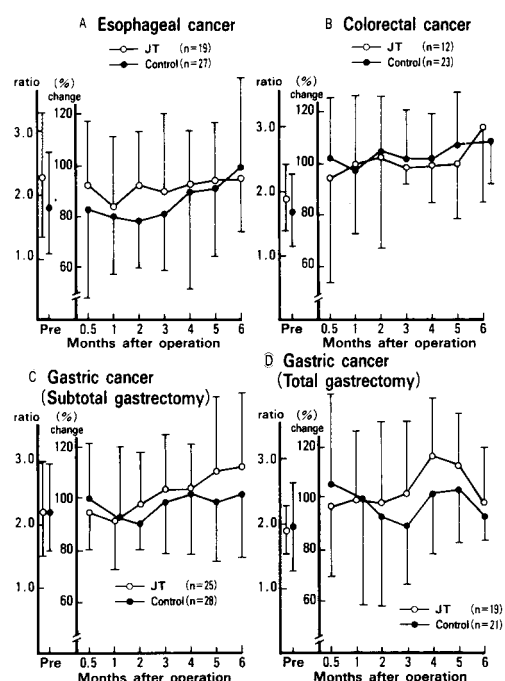


Fig. 6 Changes in CD4/CD8 (OKT4/T8) ratio. Values are expressed as the mean $\pm$ S.D..

カ月 JT 群 4.37 ± 0.34 g/dl・対照群 3.95 ± 0.44 g/dl と食道癌の JT 群は対照群より改善傾向がみられた。抗癌剤併用例の食道癌でも 2 カ月と 4 カ月で JT 群は対照群に比べて改善傾向がみられた。

5. 細胞性免疫能

細胞免疫能についてみると、CD3、CD4、CD8 は JT 群・対照群で有意な差はみられなかった。食道癌の CD4 は他の疾患と比べて術後低下傾向が続き、CD4/CD8 比の推移 (Fig. 6) においても、食道癌の術後 2 カ月で JT 群 $92.2 \pm 21.7\%$ ・対照群 $78.6 \pm 19.7\%$ と対照群は JT 群に比べて低値の傾向にあった。抗癌剤併用例でも食道癌は他の疾患と比べて低値が続く傾向がみられ、食道癌の術後 2 カ月で JT 群 $96.7 \pm 17.8\%$ ・対照群 $74.6 \pm 23.1\%$ と、対照群は低値の傾向がみられた。

PHA リンパ球幼若化反応の推移 (Fig. 7) は、術前値でバラツキが大きく各疾患に有意差はみられなかった。術後 2 週では各疾患の JT 群・対照群とも変動率は 80% 前後であった。食道癌 1 カ月 JT 群 $95.6 \pm 20.4\%$ 、対照群 $78.6 \pm 14.5\%$ 、3 カ月 JT 群 $97.7 \pm 22.3\%$ ・対照群 $81.4 \pm 16.1\%$ 、胃癌全摘術 3 カ月 JT 群 $104.2 \pm 14.6\%$ ・対照群 89.6 ± 12.5

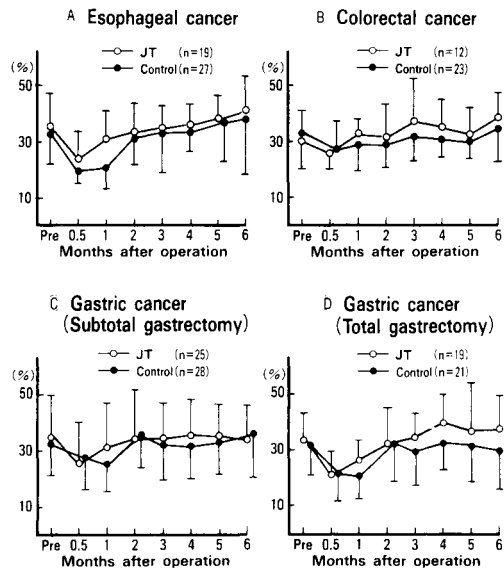


Fig. 8 Changes in NK cell activity. Values are expressed as the mean $\pm$ S.D..

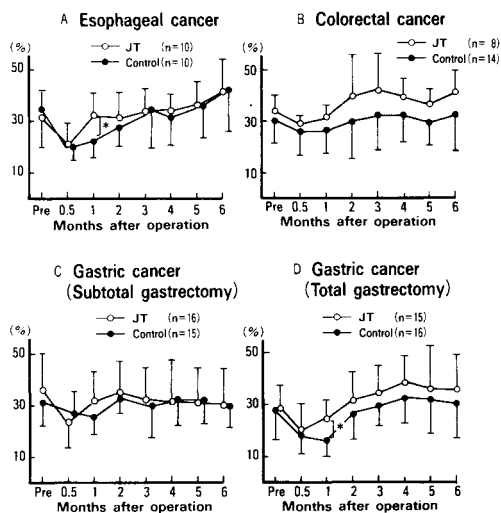


Fig. 9 Changes in NK cell activity with anti-cancer drugs administered group. Values are expressed as the mean $\pm$ S.D.. Values versus corresponding controls are statistically significant; * $p < 0.05$.

%, 4 カ月 JT 群 110.6 ± 14.7 %・対照群 92.9 ± 9.7 % と JT 群では改善がみられた。大腸癌・胃癌全摘術では差はみられなかった。これを抗癌剤併用例で検討すると食道癌の 1 カ月、胃癌全摘の 4 カ月で同じく JT 群・対照群間に差がみられた。

NK 細胞活性の推移 (Fig. 8) は、各疾患とも術前値に差はみられなかったが、術後 2 週で大腸癌を除く他の疾患では JT 群・対照群ともに術前値に比べて明かな低下がみられた。術後 1～2 カ月で術前値の状態に戻っているが、食道癌 1 カ月 JT 群 31.7 ± 11.2 %・対照群 25.5 ± 9.5 % と食道癌 JT 群に早期の改善傾向がみられた。抗癌剤併用例での NK 細胞活性の推移 (Fig. 9) は各疾患で術前値に差はみられなく、術後 2 週では各疾患とも術前値に比べて明かな低下がみられた。食道癌 1 カ月 JT 群 32.0 ± 11.8 %・対照群 23.5 ± 7.5 %, 胃癌全摘術 1 カ月 JT 群 23.1 ± 7.8 %・対照群 15.7 ± 8.3 % と差がみられ、JT 群は改善されていた。

考 察

十全大補湯は宋時代の和剤局方に「男子婦人の諸虚不足、五勞七傷、飲食進まず云々」とある⁷⁾。十全大補湯は食欲不振、無気力など脾胃が虚している場合に用いる気虚の代表的な薬方である四君子湯と貧血、冷えなどの血虚に対する代表的な薬方の四物湯の両者を合わせた八珍湯に黄耆と桂枝を加えたもので、気血・陰陽・表裏・内外の虚を幅広く補うとされている⁷⁾。

術後の貧血は出血量や輸血の程度にも左右されるが、術後抗癌剤が投与されると骨髓抑制作用によりさらに貧血がみられる。今回の検討でも術後の貧血の改善は原疾患によって差がみられた。ヘモグロビン値については、胃癌全摘術で術後貧血が続くが抗癌剤併用例では JT 群・対照群間に差がみられ、対照群では抗癌剤投与に伴った低下があり、JT 群では低下が防止されていた。

白血球数は各疾患とも術後 2 週で増加するが、術後 1 カ月では低下している。その時点で JT 群・対照群に差はみられないが、抗癌剤併用例の胃癌全摘術後 2 カ月で対照群はさらに低下がみられるのに対して、JT 群は低下が防止されていた。白血球数は感染や炎症に左右されるため単純に比較することは難しいが、術後 2 カ月では手術による直接的な影響も少ないため、これは十全大補湯投与による白血球数減少の予防効果と思われた。胃癌全摘術で術後 2 カ月から 3 カ月にかけて白血球数の減少のため抗癌剤

の投与が中止となった症例は JT 群で 1 例、対照群は 3 例であった。

抗癌剤術後投与の副作用でしばしば問題となるのは即時型の悪心・嘔吐、早期型の食欲不振・胃炎や白血球減少それに遅延型の貧血である。十全大補湯は実験的に mitomycin C (MMC) 投与による白血球減少の抑制に効果的であり、その効果は MMC の不活化をおこさず生存率の改善もみられる。⁴⁾しかし、十全大補湯の作用機序については詳細不明な点も多く、免疫学などの方面からの検討がおこなわれている。伊藤⁵⁾は網内系機能の活性化と補体活性化作用を挙げており、この活性化は抗腫瘍効果と相関すると報告している。今回の検討でも抗癌剤による骨髄抑制の防止に効果があると思われた。

手術侵襲による術後免疫能低下は、手術侵襲が大きいほど免疫能抑制が強く、^{2,8)}さらに輸血は術後免疫能を低下させ、5 年生存率の低下も報告されている⁹⁾。このため、今回の検討では術後 2 週以降輸血が行われた症例は除外した。また、吉野¹⁰⁾は術後早期の細胞性免疫能は担癌状態の有無よりも手術侵襲の程度に影響され、術後 2 カ月を過ぎると手術侵襲の影響は消失すると報告しているが、2 カ月以上の検討を行うために相対治癒切除以上の症例を対象とし、非治癒切除は除外した。十全大補湯は抗癌剤と違い重篤な副作用の報告はみられず、また消化器癌は高齢者にも多くみられる。¹¹⁾このため十全大補湯は高齢者への投与も多く行われている。しかし、80 歳以上の術後では生存率、免疫能にも差がみられる¹¹⁾ため、今回の検討では 80 歳以上の症例は除外した。

PHA リンパ球幼若化反応の推移は術後 2 週で各疾患とも術前値に比べて明らかな低下がみられた。抗癌剤併用例の食道癌 1 カ月と 3 カ月、胃癌全摘術の 3 カ月、4 カ月で対照群は JT 群に比べて低下がみられた。PHA リンパ球幼若化反応は心臓や食道癌など大手術で抑制されるといわれる。¹²⁾実験的に十全大補湯はマクロファージを刺激し、リンパ球の活性を高める¹³⁾とされており、今回の検討でも十全大補湯は手術侵襲の大きい食道癌、胃癌全摘術での PHA リンパ球幼若化反応の改善に有効であった。

リンパ球サブセットの CD3, CD4, CD8 は各疾患とも JT 群・対照群間に明らかな差はみられなかった。CD4/CD8 比についてみると食道癌の 2 カ月で対照群は JT 群に比べて低値を示す傾向がみられたが明らかな差はなかった。これは CD4 が Helper T 細胞と Inducer T 細胞を含み免疫賦活機能のみを表示するものではないため、有意な差はみられなかったものと考えられる。⁸⁾表¹⁴⁾は末梢血リンパ球サブ

セットについて、BRM 投与群で各疾患とも投与後に有意な変化を認めず、これに対して NK 細胞活性、lymphokine activated killer (LAK) 活性は対照群で術後低下するが投与群では上昇がみられ、このことより NK 活性、LAK 活性の低下が手術侵襲による免疫能低下の要因の一つと結論している。

NK 細胞活性の推移は、大腸癌を除いた他の疾患の術後 2 週で術前値に比べて明らかに低下がみられた。開胸・開腹術後は NK 細胞活性の低下が術後 2 週まで続き、その後の回復にも遅延がみられる¹⁵⁾が、今回の検討でも抗癌剤併用例の食道癌 1 カ月と胃癌全摘術 1 カ月で JT 群は対照群と比べて増加がみられ、抗癌剤併用時の NK 細胞活性の改善に優れていた。

NK 細胞活性の低下は、術後 interferon (IFN) の投与により予防でき、interleukin (IL) 2 産生能の低下も予防する。¹⁶⁾NK 細胞の働きは比較的解明されており、NK 細胞は IL-2 を含む他の cytokine の調節も行っており、¹⁷⁾微小転移癌細胞に対して細胞障害活性により免疫的に働き転移を抑制すると考えられる。¹⁸⁾ただこの NK 細胞の抗腫瘍効果は完全なものではない。BRM 単独による抗腫瘍効果は弱いですが、BRM はその種類により作用機序に違いがあり、作用機序の違う BRM の併用により効果の増強がみられる。¹⁹⁾Brunda ら²⁰⁾は BRM の併用は Cytotoxic activity を増強し、その効果的な細胞として NK 細胞がみられ、このため Cytotoxic activity は NK 細胞活性によるものと考えられると報告しており、このことより BRM の併用は効果的であると思われる。

現在では免疫療法の解明が進み、数々の免疫療法と化学療法の併用が行われるようになった。¹⁶⁾今回の結果より十全大補湯は術後免疫能の改善や抗癌剤との併用に効果的であると思われ、随証治療のうえからも手術侵襲の違いを考慮して投与されれば、現在多用されている BRM とは異なった種類の BRM としての応用が示唆された。

結 論

食道癌 46 例、大腸癌 35 例、胃癌亜全摘術 53 例、胃癌全摘術 40 例を対象とし、JT 群・対照群に分け、血液一般、細胞性免疫能を術前から術後経時的に比較検討し、次のような結果を得た。

1) ヘモグロビン値と赤血球数の推移は胃癌全摘術の抗癌剤併用例で JT 群は対照群に比べ術後 2 カ月と 3 カ月で有意な増加がみられた。

2) 白血球数の推移は胃癌全摘術の術後2カ月で対照群は明らかな低下がみられ、JT群は減少が防止されていた。

3) PHA 幼若化反応の推移は食道癌の術後1カ月と3カ月および胃癌全摘術後の3カ月と4カ月でJT群・対照群に差がみられ、JT群はより早く術前の状態に戻っていた。

4) NK細胞活性は食道癌と胃癌全摘術の抗癌剤併用例で、術後1カ月においてJT群・対照群に差がみられ、対照群は低値であった。

5) 手術侵襲の違い、抗癌剤の有無により十全大補湯の効果に差がみられた。

(稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜った鍋谷欣市教授に深甚なる感謝の意を表します。またご助言を賜りました花岡建夫教授、ご協力をいただいた杏林大学第2外科教室員各位に感謝いたします。本論文の要旨は第8回和漢医薬学会大会、第29回日本癌治療学会総会にて発表した。)

文 献

- 1) 竹下正昭, 大和田進, 中村正治, 宮本幸男, 泉雄 勝: 胃癌患者の免疫能一特にリンパ球サブセットとインターロイキンからの検討一. 日本外科学会雑誌 88, 947-953, 1987.
- 2) Lennard, T.W.J., Shenton, B.K., Borzotta, A., Donnelly, P.K., White, M., Gerrie, L. M., Proud, G. and Taylor, R.M.R.: The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br. J. Surg.* 72, 771-776, 1985.
- 3) Lundy J., Lovett E. J., Wolinsky S. M., Conran P.: Immune impairment and metastatic tumor growth. *Cancer* 43, 945-951, 1979.
- 4) Aburada M., Takeda S., Ito E., Nakamura M., Hosoya E.: Protective effects of juzentaihoto, dried decoctum of 10 chinese herbs mixture upon the adverse effects of mitomycin c in mice. *J. Pharmacobiodyn.* 6, 1000-1004, 1983.
- 5) 伊藤 均, 志村圭志郎: 漢方方剤の抗腫瘍性に関する研究. 癌と化療 12, 2149-2154, 1985.
- 6) 戈野庄一, 平野敦之, 大川順正, 丸山博文, 川村秀樹, 細谷英吉: 免疫抑制条件下のマウスにおける十全大補湯投与に伴う免疫能の変化について. *BIOOTHERAPY* 4, 112-116, 1990.
- 7) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説. 創元社, 大阪, 258-262, 1981.
- 8) 浜井玲子, 大平直子, 奥田剛久, 藤森 貢: 胃癌患者の細胞性免疫とウリナスタチンの効果. 臨床麻酔 14, 17-20, 1990.
- 9) 八木田旭邦, 竹内教能, 伊藤 久, 北島政樹, 立川 勲: 結腸癌と乳癌の外科手術における輸血と予後. 日本臨床外科医学会雑誌 48, 185-191, 1987.
- 10) 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. 日本外科学会雑誌 82, 355-367, 1981.
- 11) 増田英樹, 林 成興, 中村陽一, 堀内寛人, 渡辺賢治, 林 一郎, 岩井重富, 加藤克彦, 田中 隆: 高齢者(80歳以上)大腸癌の臨床的検討. 日本大腸肛門病会誌 45, 437-443, 1992.
- 12) Park, S.K., Brody, J.I., Wallace, H.A. and Blakemore, W.S.: Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* 9, 53-55, 1971.
- 13) 志村圭志郎, 伊藤 均: 漢方方剤の補体活性系に対する作用とマクロファージに対する影響. 漢方医学 8, 13-17, 1987.
- 14) 表 和彦, 藤本敏博, 磨伊正義, 坂井俊之助: BRM 術前投与による胃癌患者の免疫学的パラメーター変動の解析: *BIOOTHERAPY* 4, 868-873, 1990.
- 15) 日伝昌夫, 長田裕典, 小林元壮, 村松友義, 合地 明, 川上康明, 折田薫三: 手術侵襲の細胞性免疫能に及ぼす影響. 日本外科学会雑誌 91, 1178-1181, 1990.
- 16) Sedman, P.C., Ramsden, C.W., Brenann, T.G., Giles, G. R. and Guillou, P. J.: Effects of low dose perioperative interferon on the surgically induced suppression of antitumor immune responses. *Br.J. Surg.* 75, 976-981, 1988.
- 17) Suzuki, R., Handa, K., Itoh, K. and Kumagai, K.: Natural killer cells as a responder to interleukin-2. *J. Immunol.* 130, 981-987, 1983.
- 18) Wilttrout, R.H., Herberman, R.B., Zhang, S., Chirigos, M.A., Ortaldo, J.R., Green, K.M. and Talmadge, J. E.: Role of organ-associated NK cells in decreased formation of experimental metastases in lung and liver. *J. Immunol.* 134, 4267-4275, 1985.
- 19) 峠 哲哉, 服部孝雄: 消化器がんに対する局所的免疫療法. 消化器病セミナー 33, 75-86, 1988.
- 20) Brunda, M.J., Bellantoni, D. and Sulich, V.: In vivo anti-tumor activity of combinations of interferon alpha and interleukin-2 in a murine model. Correlation of efficacy with the induction of cytotoxic cells resembling natural killer cells. *Int. J. Cancer* 40, 365-371, 1987.