□ 원 저 □

폐암환자의 T임파구 아형분석(I)

충남대학교 의과대학 내과학교실

이 경 주 · 남 재 만 · 손 경 선

김 주 옥 · 김 선 영

= Abstract =

T-Cell Subset in Patients with Lung Cancer(I)

Kyoung Joo Rhee, M.D., Jae Man Nam, M.D., Kyung Sun Son, M.D.

Ju Ock Kim, M.D., and Sun Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung Nam National University

The authors studied T-lymphocyte subset and delayed skin hypersensitivity in 48 patients with bronchogenic carcinoma.

1) The percentage of lymphocyte and total lymphocyte counts significantly decreased in patient group ($P < 0.002$).

2) Percent of OKT8⁺ T-lymphocyte decreased and OKT4⁺/OKT8⁺ ratio increased in patient group (especially squamous cell lung cancer and adenocarcinoma) ($P < 0.05$).

3) Percent of OKT8⁺ cells significantly decreased in stage III but not in stage I & II of nonsmall cell lung cancer ($P < 0.05$).

4) Numbers and total scores of positive reactions in CMI multitest significantly decreased in patient group ($P < 0.005$).

Decreased cellular immune function in patients with lung cancer may be associated with progression of disease and risk of opportunistic infection.

Although it is not clear whether altered immune function occurs only as a results of advanced disease or develops in certain patients predisposing them to further spread of tumor, it is important to assess cellular immune function in lung cancer patients.

서 론

폐암은 내과적 또는 외과적 치료에 잘 반응하지 않는 흔한 악성종양으로 종종 세포성 면역(Cell-Mediated Immunity)의 감소가 보고되었다¹⁻⁹⁾. 면역기능의 변화가 종양의 유발인자가 되는지 또는 종양에 의해서 면역기능의 저하가 초래되는지는 알 수 없으나, 면역기능의 변화는 폐암의 발생과 진행에 중요한 역할을 할 것으로 추측되어 왔다. 최근의 연구는 폐암환자에서 면역기능의 감소가 종양의 생물학적 영향, 질환의 범위, 영양불량 등과 관계있다는 것과 폐암환자에서 임파구아형의 변화가

있음을 보고하였다⁷⁾. 종양의 발생 및 전파에 대한 숙주의 정확한 방어기전은 알 수 없지만 폐 및 혈액에서 발견되는 어떤 종류의 임파구는 암세포를 파괴하는 능력을 가지는 것으로 알려졌고, 최근 자연살해세포(NK Cell) 및 Lymphokine Activated Killer Cell 등에 대해서도 많이 연구되고 있다¹⁰⁾.

저자들은 48명의 폐암환자를 대상으로 T임파구 아형 분석 및 지연형 피부과민반응검사를 시행하여 폐암환자에서의 세포성 면역상태를 분석하고, 치료에 따른 세포성 면역상태의 변화를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 3월부터 1987년 9월까지 충남대학병원 내과에 입원하여 조직학적으로 확진된 48명의 폐암환자를 대상으로 T임파구 아형분석 및 지연형 피부과민반응검사를 시행하였다(Table 1).

환자군의 연령분포는 34세부터 76세까지로 평균 57.8세였고, 남녀비는 3.8 : 1이었다. 세포형은 편평상피암 27예, 선암 9예, 소세포암 12예였고, stage는 Limited disease (stage I & II)가 9예, Extensive disease (Stage III)가 38예였다.

T임파구 아형분석의 정상대조군은 20세에서 50세(평균 35±10세)까지의 건강한 남녀 28명이었고, 지연형 피부과민반응검사의 정상 대조군은 46세에서 66세(평균 50±6세)까지의 건강한 정상남녀 10명이었다.

2. 방 법

1) 말초혈액 T임파구 아형분석

(1) 재 료

① Ficoll-Hypaque 용액: Histopaque®-1077 (Sigma Diagnostics)

② Washing medium: phosphate Buffered Saline (PBS), 7.4

③ Suspension medium: 2 Vol%의 Bovine Serum Albumin (BSA)을 포함한 PBS, pH 7.4

④ Mounting medium: 3 Vol%의 Glycol을 포함한 PBS, pH 7.4

⑤ 임파구에 대한 단세포항체 (Monoclonal Antibody): Ortho사의 OKT4, OKT8을 사용하였다. 이들은 Kung등에 의해 만들어진 잡종단세포항체로 OKT4는 조력 T임파구 (Helper T lymphocyte)와, OKT8은 억제 T임파구 (Suppressor T Lymphocyte)와 반응한다.

⑥ Fluorescence-labeled goat antimouse immunoglobulin: Ortho사의 FITC-GAM시약을 PBS, pH 7.4 용액으로 20배 희석하여 사용하였다.

(2) 말초혈액 임파구의 분리

각 환자군과 정상대조군에서 10 ml의 정맥혈을 Heparin 처리한 주사기로 채혈하여 생리적 식염수 10 ml를 넣은 시험관에 희석한 후 Ficoll-Hypaque용액이 들

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristics	Number
Age	57.8 ± 11.2
Sex	
Male	38
Female	10
Pathology	
Squamous cell carcinoma	27
Adenocarcinoma	9
Small cell carcinoma	12
Stage	
Limited	10
Extensive	38

어있는 시험관에 조심스럽게 중첩하여 실온에서 400G로 30분간 원침하여 분리된 임파구층을 Pasteur Pipette를 사용하여 채취하였다. 이들 임파구에 PBS 10 ml를 가해 300G로 10분간, 100G로 10분간 원침시켜 세척하였다. 분리된 임파구는 2% PBS-BSA용액으로 최종임파구수가 5×10^6 /ml가 되도록 조절하였다.

(3) 단세포군 항체를 이용한 T임파구 아형의 정량

① 임파구와 단세포항체 결합: 시험관에 임파구 부유액 200 μ l를 분주한 후, 4°C에 저장되어 있던 단세포군 항체 OKT4, OKT8을 5 μ l씩 가하였다. 시험관을 흔들어 세포부유액과 항체를 잘 섞은 다음 10분마다 한번씩 흔들어 주면서 4°C 저온수조에서 30분간 작용 (Incubation)시킨 후 PBS용액 2 μ l를 가하고 300G로 10분간 원침세척하여 부유액을 100 μ l정도 남기고 다시 동일한 방법으로 세척하여 세포부유액이 100 μ l되게 하였다.

② 형광염색: 각 시험관에 1 : 20으로 희석한 FITC-GAM 100 μ l씩을 가한 후 4°C 저온수조에서 반응시키고 위와같이 PBS로 2회 세척을 하였다.

③ 검경 및 판독: 세척이 끝난 세포부유액에 mounting medium 1~2방울을 가하여 입자가 뭉치지 않도록 풀어준 후 부유액을 Slide에 점적하여 형광현미경하에서 100개의 임파구중 OKT4 양성세포, OKT8 양성세포를 세어 그 백분율로 하였다.

2) 지연형 피부과민 반응

Merieux사에서 고안한 Multi-test CMI®를 사용하였다. 이는 7종의 미생물 추출물 (Tetanus, Diphtheria, Streptococcus, Tuberculin, Proteus, Candida, Trichophyton)을 항원으로, Glycerin을 대조군으로 하여 동시에 피내접종할 수 있도록 고안된 키트로, 종래에 사

용했던 여러 방법들을 표준화했고 쉽고 안전하게 시행할 수 있는 장점이 있다.

환자의 전박에 항원을 주입한후 48시간에 관독하여 피부경결의 직경이 2 mm 이상인 것을 양성으로 하였다. 양성반응의 수와 직경을 측정하고 이들의 총합 및 양성반응 한개당의 평균치를 계산하였다.

결 과

1. 폐암환자의 말초혈액 임파구 및 T임파구 아형 분석 (Table 1)

28명의 정상대조군에서 총백혈구수는 $7,345 \pm 1,606/\text{mm}^3$, 임파구 백분율은 $37.4 \pm 7.3\%$, 총 임파구수는 $2,675 \pm 456/\text{mm}^3$ 였고, OKT4 양성임파구의 백분율은 $43.3 \pm 8.9\%$, OKT8 양성임파구의 백분율은 $29.7 \pm 7.7\%$, OKT4 양성세포와 OKT8 양성세포의 비($\text{OKT4}^+/\text{OKT8}^+$)는 1.5 ± 1.5 였다.

폐암환자 34명에서 총백혈구수는 $9,235 \pm 4,111/\text{mm}^3$ 였고, 임파구 백분율은 $22.8 \pm 8.5\%$ 로 정상대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 ($P < 0.02$), 총임파구수도 $1,918 \pm 704/\text{mm}^3$ 로 유의하게 감소하였다 ($p < 0.02$) OKT4 양성세포 백분율은 $41.7 \pm 11.8\%$ 로 감소하는 경향을 보였고, OKT8 양성세포 백분율은 $23.8 \pm 9.4\%$ 로 유의하게 감소하였다 ($P < 0.05$). $\text{OKT4}^+/\text{OKT8}^+$ 비는 2.

2 ± 1.2 로 유의하게 증가하였다 ($P < 0.05$).

2. 폐암환자에서 세포형태에 따른 T임파구 아형분석 (Table 3)

임파구 백분율은 편평상피암 $20.85 \pm 7.63\%$, 선암 $28.4 \pm 8.62\%$, 소세포암 $24.3 \pm 9.5\%$ 로 정상대조군에 비해 유의하게 감소하였다 ($P < 0.005$). OKT4 양성세포 백분율은 편평상피암 $43 \pm 10.7\%$, 선암 $40 \pm 10.9\%$, 소세포암 $41 \pm 13.9\%$ 로 정상대조군과 유의한 차이는 없었다. OKT8 양성세포 백분율은 편평상피암이 $24.3 \pm 8.1\%$ 로, 선암이 $20.4 \pm 12.2\%$ 로 유의하게 감소하였으나 ($P < 0.05$), 소세포암은 $24.8 \pm 7.3\%$ 로 감소는 하였으나 통계적 의의는 없었다. $\text{OKT4}^+/\text{OKT8}^+$ 비는 편평상피암이 2.15 ± 1.42 , 선암이 2.75 ± 0.44 , 소세포암이 1.83 ± 0.77 로 모두 증가하였으나 선암에서만 통계적 유의성이 있었다 ($P < 0.05$).

3. 폐암환자의 Stage에 따른 T 임파구아형 (Table 4)

임파구 백분율이 비소세포폐암중 Limited disease에서는 $16.5 \pm 4.0\%$, Extensive disease에서는 $22.9 \pm 8.3\%$ 였고, OKT4 양성세포 백분율은 각각 $34.4 \pm 9.9\%$, $43.6 \pm 6\%$ 였다. OKT8 양성세포 백분율은 Limited Disease에서 $28 \pm 15.7\%$, Extensive disease에서 $22.6 \pm$

Table 2. Lymphocyte Subset in Lung Cancer

	Total WBC count (/mm ³)	Percent of lymphocyte (%)	TLC (/mm ³)	OKT4 ⁺ (%)	OKT8 ⁺ (%)	OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺
Controls (n=28)	7,345 ± 1,606	37.4 ± 7.2	2,675 ± 456	43.3 ± 8.9	29.7 ± 7.7	1.5 ± 1.5
Patients	9,235 ± 4,111	22.8 ± 8.5*	1,918 ± 704*	41.7 ± 11.8	23.8 ± 9.4**	2.2 ± 1.2**

* P < 0.002, ** P < 0.05 TLC : Total lymphocyte count

Table 3. T Cell Subset in Lung Cancer According to Cell Types

	% lymphocyte	OKT4 ⁺	OKT8 ⁺	OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺
SC (n=20)	20.85 ± 7.63*	43 ± 10.7	24.3 ± 8.1**	2.15 ± 1.42
AD (n= 5)	28.4 ± 8.62*	40.1 ± 10.9	20.4 ± 1.2**	2.75 ± 0.44**
SM (n= 9)	24.3 ± 9.5*	41 ± 13.9	24.8 ± 7.3	1.83 ± 0.77

SC : squamous cell carcinoma, AD : adenocarcinoma, SM : small cell carcinoma

* P < 0.005, ** P < 0.05

Table 4. T-Cell Subset According to Stage

	% lymphocyte	OKT4 ⁺ (%)	OKT8 ⁺ (%)	OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺
Nonsmall cell				
Stage I & II (n=5)	16.5 ± 4.0	34.4 ± 9.9	28 ± 15.7	2.26 ± 0.98
Stage III (n=29)	22.9 ± 8.3	43.6 ± 6	22.6 ± 7.7*	2.29 ± 1.33**
Small cell				
Limited (n=2)	33 ± 6.6	27.5 ± 9.2	24 ± 4.2	1.19 ± 0.59
Extensive (n=7)	20 ± 7.7	45 ± 12.5	25 ± 8.3	2.01 ± 0.74

* P < 0.05, ** P < 0.05

Table 5. Results of CMI Multitest

	No. of positive reaction	Total score (mm)	Average score (mm)
Control (n=10)	4.8 ± 1.5	23.3 ± 11.6	4.6 ± 1.3
Patient (n=29)	1.8 ± 1.1*	12.8 ± 7.7*	4.3 ± 1.6

* P value < 0.005

Table 7. CMI Multi-Test After Chemotherapy

	Initial	After Tx (n=6)	P-value
Number	1.8 ± 1.1	2.3 ± 1.5	NS
Total score (mm)	1.28 ± 7.7	9.5 ± 6.5	NS
Average score (mm)	4.3 ± 1.6	4.6 ± 2.2	NS

NS : Not significant

Table 6. T-Cell Subset After Chemotherapy

	Initial	After treatment (n=8)	P-value
OKT4 ⁺ (%)	41.7 ± 11.8	44.5 ± 8.5	NS
OKT8 ⁺ (%)	23.8 ± 9.4	23.3 ± 5.2	NS

NS : Not significant

7.7%였고, OKT4⁺/OKT8⁺비는 각각 2.26±0.98, 2.29±1.33이었다. 각 경우에서 Limited disease와 Extensive disease간에 통계적 유의성은 없었고 Extensive disease에서만 정상대조군에 비해 유의한 OKT8 양성세포 백분율의 감소, OKT4⁺/OKT8⁺비의 증가를 보였다.

소세포암의 경우 Limited Disease와 Extensive disease에서 임파구 백분율은 각각 33±6.0%, 20±7.7%, OKT4 양성세포 백분율은 각각 27.5±9.2%, 45.7±12.5%였고, OKT8 양성세포 백분율은 각각 24±4.2%, 25±8.3%였으며, OKT4⁺/OKT8⁺비는 각각 1.19 ± 0.59, 2.01±0.74였다. 각경우에서 Limited disease와 Extensive disease 간에 통계적 유의성은 없었다.

4. 폐암환자에서 지연형 피부과민 반응 (Table 5)

정상대조군에서 평균 양성반응수는 4.8±1.5개, 직경의 평균총합은 23±11.6 mm, 평균 직경은 4.6±1.3 mm였으며 무반응 (Anergy)은 관찰되지 않았다.

폐암환자에서 평균 양성반응수와 직경의 평균총합은 각각 1.8±1.1개, 12.8±7.7 mm로 정상대조군에 비해서 유의하게 낮았고 (P<0.005) 무반응으로 관찰되지 않았다. 환자군의 양성반응의 평균직경은 4.3±1.6 mm로 정상 대조군과 차이가 없다.

5. 항암제 투여후 T임파구아형 및 지연형 피부과민 반응의 변화 (Table 6, 7)

항암제 투여후 OKT4 양성세포 백분율은 44.1±8.5%로, OKT8 양성세포 백분율은 23.3±5.2%로 치료전에 비해 유의한 변화는 없었다.

항암제 투여후 지연형 피부과민반응의 양성반응수는 2.3±1.5개, 직경의 평균총합은 9.5±6.5 mm, 평균직경은 4.6±2.2 mm로 치료전에 비해 통계적으로 유의한 변화는 없었다.

고 안

폐암환자에서 면역기능을 검사하기 위해서 피부반응검사, 말초림파구의 mitogen stimulation, 림파구아형등이 측정되어져 왔고, 이들에서 면역기능의 기능적이며 양적인 이상이 있음이 알려져 왔다¹⁻⁹⁾. 진행된 악성종양에서 림파구 결핍이 보고되었고, Yu등¹¹⁾은 Osteogenic Sarcoma의 폐전이에 억제 T세포가 중요한 역할을 한다고 보고하였다. Gross등¹²⁾은 폐암환자에서 활성 T림파구가 유의하게 감소하며 또한 기능이 저하되어 있고, 진단되지 않은 폐의 Coin Lesion이 있는 경우 활성 T림파구가 감소해 있으면 악성종양을 의심할 수 있다고 보고하였다. Dellon등¹³⁾은 폐암의 세포형과 Stage에 따라서 T림파구의 유의한 차이가 있음을 보고하였다 Paul등⁷⁾은 흡연환자에서 편평상피암과 비슷한 말초림파구아형을 보이며 이러한 면역조절기능의 변화가 폐암의 발생에 중요한 역할을 한다고 보고하였다. 림파구아형의 측정은 복잡하고 환자의 영양상태, 나이, 성별, 투약, 공존하는 다른 질환, 흡연여부에 따라 많은 변화를 초래할 수 있지만⁷⁾ 말초림파구아형의 측정은 폐암환자의 staging과 치료의 monitoring에 중요한 가치가 있을 것으로 생각된다¹⁴⁾.

이전에 연구는 폐암환자에서 흡연자에 비해 모든 림파구의 백분율과 절대치가 감소한다고 하였고, 말초림파구의 백분율의 감소는 악성 및 양성폐질환의 감별진단에 한 지표로 사용될 수 있다고 하였고, 최근의 연구는 폐암환자에서 활성 T림파구가 증가한다고 하였다¹⁵⁾. 본 연구에서도 정상대조군에 비해 림파구 백분율 및 총림파구 수가 유의하게 감소하였다.

T림파구가 세포성면역반응을 주로 담당하는 것은 잘 알려져 있다. 특히 조력 T림파구는 B림파구의 증식 및 항체생성을 촉진하고 억제 T림파구의 B림파구 억제에 관여하며 기타의 T림파구 및 대식구에도 작용하는 가장 중추적인 면역조절세포로 알려져 있다^{16,18)}.

Gianns등^{7,8)}은 편평상피암과 중증흡연자에서 OKT4 양성세포가 감소하여 OKT4⁺/OKT8⁺비가 감소한다고 하였고, 림파절에 전이된 편평상피암에서는 억제 T림파구의 백분율과 수치가 감소한다 하였다. 박등¹⁷⁾은 폐암환자에서 조력 T림파구의 유의한 감소를 보고한 반면, Daniel등은 선암의 경우 오히려 OKT8 양성세포의 감소

로 OKT4⁺/OKT8⁺비가 증가한다고 보고하였다. Lewis 등¹⁴⁾은 조력 T림파구 및 억제 T림파구가 진행성 비소세포폐암, 소세포폐암, 혈청알부민치가 낮은 폐암환자에서 특히 감소한다 하였다. 본 연구에서는 조력 T림파구를 의미하는 OKT4 양성세포의 백분율이 유의하지는 않았으나 감소하는 경향을 보였고, 억제 T림파구를 의미하는 OKT8 양성세포의 백분율은 유의한 감소를 보였다. 이러한 변화는 제한기 폐암에서는 관찰되지 않았으나 진행성 비소세포폐암에서 유의한 감소를 나타내었다. 소세포폐암에서는 감소하는 경향은 있었으나 통계적 유의성은 없었다.

박등¹⁷⁾은 폐암환자에서 조력 T림파구의 감소로 OKT4⁺/OKT8⁺비의 유의한 감소가 있었으며, 소세포폐암에서는 전이가 진행될수록 OKT4⁺/OKT8⁺비의 감소가 있었다고 보고 하였다. 본 연구에서는 OKT8 양성세포의 감소로 인한 OKT4⁺/OKT8⁺비의 증가를 관찰할 수 있었고 특히 비소세포암중 진행기의 선암에서 유의한 변화를 관찰할 수 있었다.

세포성면역기능을 쉽게 측정할 수 있는 지연형피부과민반응검사는 항원은 종류 및 양, 판독의 방법에 따라 많은 차이를 보인다¹⁸⁾. Krant등¹⁹⁾은 DNCB와 PPD를 사용하여 폐암에서 반응저하를 보고하면서 무반응(Anergy)인 경우 생존기간이 단축된다고 하였다. 본 연구와 동일한 키트를 사용한 송등¹⁹⁾, Cupisol등²⁰⁾에 의하면 악성종양에서 양성반응의 수, 직경의 총합이 감소되었으며, 양성반응의 평균직경은 대조군과 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 본 연구의 폐암환자에서도 정상대조군에 비해서 양성반응의 갯수와 직경의 총합이 유의하게 감소하였다. 지연형 피부과민반응은 세포성면역기능의 감소를 확인할 수 있는 유용하고 간편한 지표라고 생각된다.

일부 환자에서 항암제 사용후 T림파구 아형분석과 지연형 피부과민반응검사를 하였으나 치료전에 비해서 유의한 변화는 없었으며, 차후 더 많은 환자를 대상으로 연구해야 할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 48명의 폐암환자를 대상으로 말초혈액 T림파구 아형분석 및 지연형 피부과민반응검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 말초혈액 임파구백분율과 총임파구수는 환자군에서 $22.8 \pm 8.5\%$, $1,918 \pm 704/\text{mm}^3$ 로 대조군의 $37.4 \pm 7.3\%$, $2,675 \pm 456/\text{mm}^3$ 에 비해 유의한 감소를 보였다($P < 0.02$).

2) OKT8 양성세포백분율과 OKT4⁺/OKT8⁺비는 환자군에서 $23.8 \pm 9.4\%$, 2.2 ± 1.2 로 대조군의 $29.7 \pm 7.7\%$, 1.5 ± 1.5 에 비해 OKT8 양성세포의 감소와 OKT4⁺/OKT8⁺비의 증가를 보였다($P < 0.05$).

3) OKT8 양성세포 백분율은 편평상피암에서 $24.3 \pm 8.1\%$, 선암에서 $20.4 \pm 12.2\%$ 로 유의한 감소가 있었다($P < 0.05$).

4) 비소포폐암에서 OKT8 양성세포 백분율과 OKT4⁺/OKT8⁺비는 Stage III에서 $22.6 \pm 7.7\%$, 2.29 ± 1.33 으로 Stage I과 II의 $28 \pm 15.7\%$, 2.26 ± 0.98 에 비해서 유의한 변화가 있었다($P < 0.05$).

5) 지연형 피부과민반응검사는 양성반응의 수, 직경의 총합이 환자군에서 1.8 ± 1.1 개, 12.8 ± 7.7 mm로 대조군의 4.8 ± 1.5 개, 23.3 ± 11.6 에 비해 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$).

이상의 결과로 폐암환자에서 조력 T임파구의 감소, 억제 T임파구의 감소, OKT4⁺/OKT8⁺비의 증가, 지연형 피부과민반응의 억제가 폐암으로 인한 면역조절기능의 변화로 인한 것으로 사료되며, 또한 이러한 변화가 폐암의 발생, 진행 및 전이에 관여하리라고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Dillman RO, Kozioł JH, Zavanelli MI, Beauregard JC, Halliburton BI, Glassy MC: Immunoincompetence in cancer patients. *Cancer* 53:1484, 1984
- 2) Alsabti EAK: In vivo and in vitro assays of immunocompetence in bronchogenic carcinoma. *Oncology* 36:171, 1979
- 3) Catalona WJ, Sample WE, Chretien PB: Lymphocyte reactivity in cancer patients: correlation with tumor histology and clinical stage. *Cancer* 31:65, 1976
- 4) Evans DA: Immunology of bronchial carcinoma. *Thorax* 31:493, 1976
- 5) Figarella EE, Morillo F, Blanos L, Bianco NE: Failure of cell-mediated effector mechanisms in lung cancer. *JNCI*, 73:1, 1984
- 6) Inoue H, Ishihara T, Kobayashi K, Fukai S: Sequential evaluation of DNCB reactivity in patients with primary lung cancer. *J Thorac Cardiovas Surg* 76:479, 1978
- 7) Ginns LC, Goldengeim PD, Miller LG, Burton RC, Gillick L, Colvin RB: T-lymphocyte subsets in smoking and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 126:265, 1982
- 8) Ginns LC, Rogol PR, Murphy M: Extent of squamous cancer of the lung correlates with alterations in circulating T cells. *Diag Immungol* 1:155-61, 1983
- 9) Ginns LC, Miller LG, Goldenheim PD, Goldstein G, Bria WF: Alterations in immunoregulatory cells in lung cancer and smoking. *J Clin Immunol* 2:905, 1982
- 10) Kratkanont P, Daniel EB, Chapman BS: Cytotoxic cell function in bronchogenic carcinoma. *Chest* 91:90, 1987
- 11) Yu A, Walts H, Jaffe N, Parkman R: Concomitant presence of tumor-specific cytotoxic and inhibitor lymphocytes in patients with osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* 297:121, 1977
- 12) Gross RI, Latty A, Williams EA: Abnormal spontaneous rosette formation and rosette inhibition in lung cancer. *N Engl J Med* 292:439, 1975
- 13) Dellon AC, Potvin C, Chretien PB: Thymus dependent lymphocyte levels in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 35:687, 1975
- 14) Lewis JW, David LW, Lois JM, Sarah L: Lymphocyte subset in lung cancer. *Chest* 91:725, 1987
- 15) Tsuyugushi I, Shiratsuchi J, Fukuda M: Increased circulating activated T-cells in lung cancer. *Chest* 89:705, 1986
- 16) Cameron DJ, Churchill WH: Cytotoxicity of human macrophages for tumor cell. *J Clin Invest* 66:977, 1979
- 17) 박해심, 손희영, 이 훈, 안철민, 김성규, 이원영, 김기호: 폐암환자의 말초 혈액내 T임파구아형 및 면역반응. *대한내과학회지* 31:148, 1986
- 18) 송재화, 이복희: 각종 악성종양에서의 세포면역 기능에 대한 연구. *충남의대잡지* 14:210, 1987
- 19) Krant MJ, Manskopf G, Brandrup CS, Madoff MA: Immunologic alterations in bronchogenic cancer. *Cancer* 21:623, 1968
- 20) Cupissol D, Dabouis G, Decroix G: Delayed cutaneous hypersensitivity reactions in cancer patients by multitest. *Med Oncol Abstr* 118:30, 1979