

喫 煙 と 肺 癌

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第二部門

門 政 男

(昭和62年2月15日受付)

はじめに

肺癌の発症に喫煙が深く関係しているであろうことは、今や疑いの無い事実である。タバコの煙の中には、多数の発癌性化合物や、これらの発癌物質の作用を強める助発癌物質が含まれており、癌化の主要な原因と考えられている。しかし、近年の免疫学の進歩によって、喫煙が免疫応答に強い影響を与えることが知られるようになり、タバコの煙による免疫異常と肺癌発生についても多数の研究が報告されている。喫煙が免疫異常をひきおこし、それが直接肺癌発生に結びつくことを証明した研究報告は無いが、喫煙者および肺癌患者の免疫状態にはいくつかの共通した所見が認められるため、動物実験の研究報告とも照らし合わせて、喫煙と免疫と肺癌の関係を中心に、それらの研究を整理、概括してみた。

1) 喫煙と肺癌死亡率の増加

我国の死亡原因の第1位は癌であり、なかでも肺癌が急激な増加傾向を示している。図1は我国の全癌、肺癌、消化器癌の年次推移をあらわしたものであるが、男女とも肺癌の死亡率が急カーブを描いて上昇しているのがわかる¹⁾。欧米においても肺癌死亡率の増加は著明であり、米国では1930年に人口10万対比死亡率が4.9(男性)、2.2(女性)であったものが、1980年には、それぞれ71.6、20.9と上昇している²⁾。そして、この肺癌死亡の増加の原因として、喫煙が重要

視されてきた。

倉恒³⁾によれば、①いくつかのコホート調査の結果、成人のシガレット喫煙者は、年齢をそろえた非喫煙者に比較して、肺癌死亡率が男で3.76~14.2倍、女で2.03~4.5倍高いこと、②

Table 1 Major mutagens and carcinogens and related substances in tobacco smoke

	Amount in smoke from one cigarette
I. Particulate phase	
A. Neutral fraction	
Benzo(a)pyrene	10-50ng
Dibenz(a)anthracene	40ng
5-Methylchrysene	0.6ng
Benzo(a)fluoranthene	90ng
B. Basic fraction	
Nicotine	0.06-2mg
N-Nitrosotobaccoamine	0.2-3.7μg
C. Acidic fraction	
Catechol	40-280μg
Unidentified tumor promoters	
D. Residue	
Nickel	0-3μg
Cadmium	80ng
²¹⁰ Po	0.03-1.0pCi
II. Vapor phase	
Hydrazine	32μg
Vinyl chloride	1-16ng
Urethane	10-35μg
Formaldehyde	20-90μg
Nitrogen oxides	16-600μg
Nitrosodiethylamine	0.1-28ng

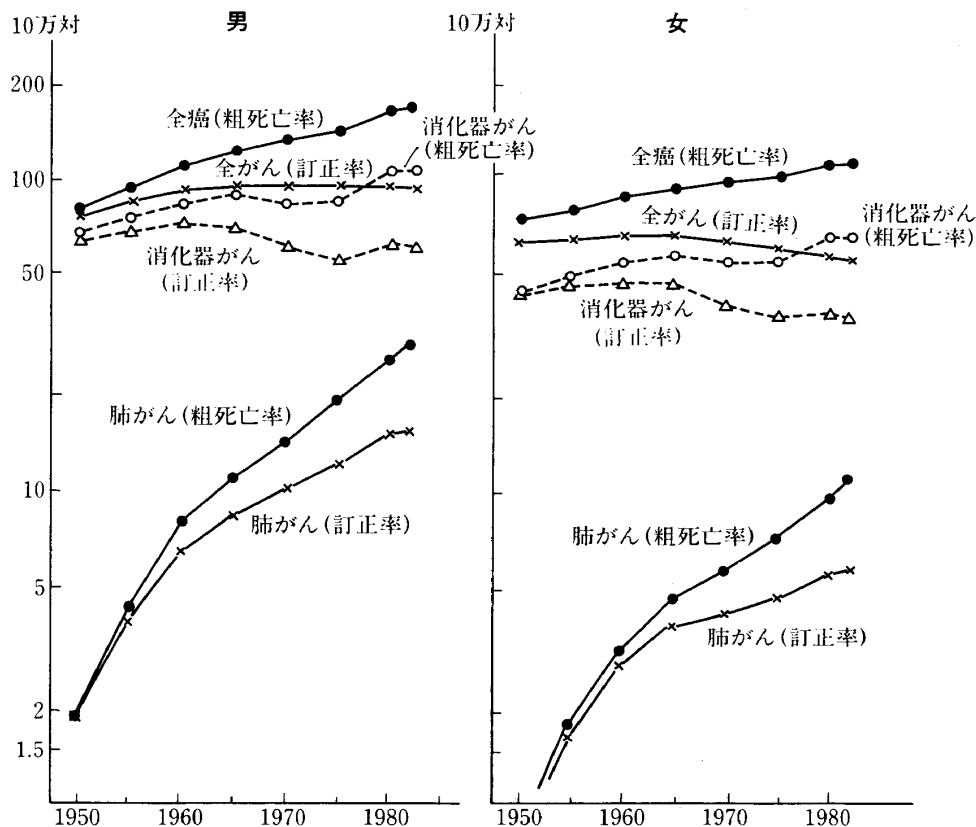


図1 わが国の全がん、肺がん、消化器がんの年次推移（1950～1982）粗死亡率と年齢訂正死亡率（10万対）（標準人口 昭和10年日本人人口）

喫煙本数が多くなるにしたがって、肺癌死亡率は増大していること、③喫煙開始年齢が若いほど肺癌の増加が著しいこと、④喫煙を中止すれば、時とともに確実に肺癌死亡率は減少してゆくこと、などにより、喫煙が肺癌発生に密接に関係していることを強調している。

2) タバコ煙中の発癌物質

喫煙と肺癌の因果関係を解明するための研究は多数報告されており、まず、タバコ煙の中に含有されている発癌物質に目が向けられた。タバコ煙の中には、Table 1 に示すごとく、各種の突然変異誘発物質や発癌物質が認められ²⁾、微量ではあるが煙に直接接触する肺組織においては、強い影響を与えることが考えられる。

Auerbach ら⁴⁾は、86匹の犬に気管切開を行い、フィルターの無い紙巻タバコの煙を強制喫煙させて、細気管支肺腫瘍 (bronchio-alveolar tumor) の発生と、微小ではあるが2匹の犬に早期の扁平上皮癌を認めている。大津ら⁵⁾もマウスを用いて1日20本のタバコを喫煙させ、

600日後に初期腺癌の発生を報告している。その他にも、タバコの浸出液やタールを用いて、皮膚や気管内に塗布することにより癌を発生させたり、他の発癌物質を投与しながらタバコ煙を喫煙させて、肺癌の発生をみた動物実験なども報告されている。

従って、これらの研究成績より、タバコ煙中の発癌物質が直接肺癌を発生させることが推定され、少なくとも肺癌発生 of 引金的役割をはたしていることは確実であろうと考えられている。

3) 喫煙と免疫機能と肺癌

i) 液性免疫

喫煙による免疫機能への影響が、肺癌の発生と深く関係しているという多くの研究報告がある。まず、血清免疫グロブリン値に与える喫煙の影響をみると、Gulsvik ら⁶⁾によれば、喫煙者は非喫煙者に比べて、IgG, IgA, IgMとも有意に低下していたと報告している。Gerrard ら⁷⁾も、年齢と喫煙量をマッチさせて検討した結果、喫煙群では血清中のIgG, IgMが低下している

ことを確認しており, Ferson ら⁸⁾も喫煙者での IgG, IgA の低下を認めている。しかし Hersey ら⁹⁾は, 喫煙を中止した群と継続している群に分けて検討し, 中止した群では IgG, IgM は正常レベルにもどるのに対し, 継続群では低下したままであり, 免疫グロブリンの低下は, 喫煙を中止することにより正常域まで回復すると述べている。一方, Zeromski ら¹⁰⁾によれば, 肺癌患者の62%に血清中 IgA の上昇がみられ, IgG も増加しており, 切除した肺癌組織では, 腫瘍細胞のすぐ周囲に IgA を含んだ細胞がしばしば見られることを報告している。従ってこれらの研究成績を総合して考えると, 喫煙による血清中免疫グロブリンの低下が, 肺癌の発生に関与している可能性が推定される。Hällgren ら¹²⁾は, 男性の肺癌患者で IgE が高値を示すことから, 喫煙により IgE 増加をきたすような免疫異常状態と肺癌発生とを関連づけて考えている。

動物実験でも, 喫煙による抗体産生の低下がみられており, Thomas ら¹³⁾は, Hamburg II 型の喫煙装置を用いて C57BL マウスに喫煙させ, 脾臓における抗体産生細胞数の低下を報告している。Holt ら¹⁴⁾も, 同様の喫煙装置を用いて C57BL マウスに低タールおよび高タールのタバコを喫煙させ, 10^8 個のヒツジ赤血球を腹腔内投与した後, 血清中の hemagglutinating antibody を測定し, 低タール煙では促進される

が高タール煙では抑制されることを報告している。

ii) 細胞性免疫

次に, 喫煙と細胞性免疫の関係をみると, 末梢血中Tリンパ球の数や mitogen に対する反応は増加したり¹⁵⁾, また, 変りはないという報告がある¹⁶⁾。しかし, Miller ら¹⁷⁾は, 喫煙者と非喫煙者の末梢血中のTリンパ球サブセットをモノクローナル抗体を用いて測定し, Figure 2 のように OKT3⁺ は差が無かったものの, 重喫煙者においては, OKT4⁺ の低下と OKT8⁺ の増加を認めている。また, Figure 3A のように, OKT4⁺/OKT8⁺ 比は, 非喫煙者の 1.9 ± 1.0 に比べて軽喫煙者 (2.2 ± 0.2), 中喫煙者 (2.1 ± 0.1) ではやや高値であり, 逆に重喫煙者では, 1.5 ± 0.1 で有意に低下していた。実数をもっても, OKT8⁺/mm³ は非喫煙者 (415), 軽喫煙者 (466), 中喫煙者 (475) に比べて重喫煙者では651と増加していた。OKT8⁺ は cytotoxic, suppressor 機能を有するため, 重喫煙者で OKT8⁺ の増加をみたことは, suppressor cell activity の上昇があることを示唆しているものと考えられる。また, OKT4⁺/OKT8⁺ 比は免疫調節を行っているTリンパ球のバランスを示しているものと考えられ, その比率が低下すれば免疫学的な cytotoxicity, suppressor activity がより強くなるものと推察される。

肺癌患者においても細胞性免疫能の低下は明

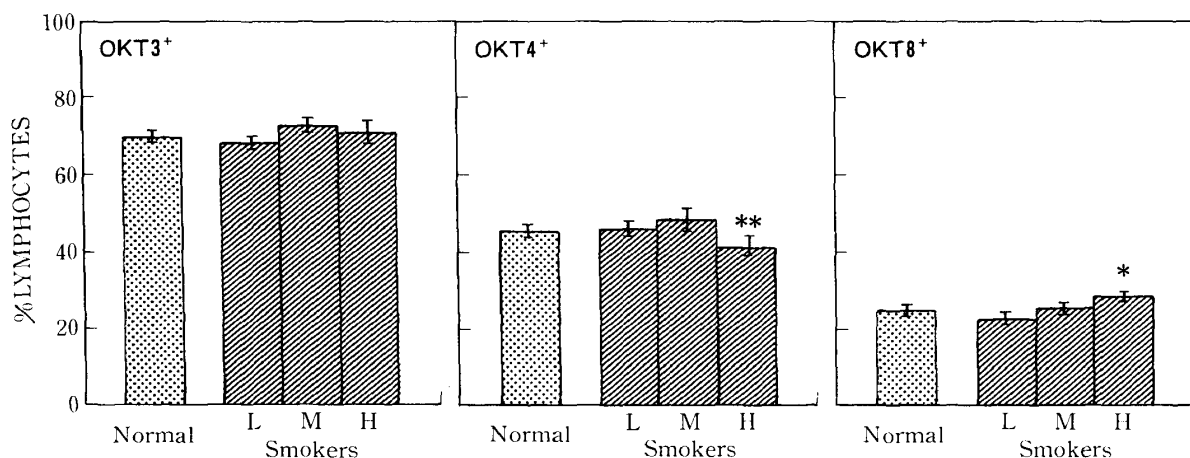


Figure 2 T-lymphocyte subsets in smokers. The percentage reactivity of lymphocytes with monoclonal antibodies OKT3, OKT4, OKT8 (mean $\pm$ SEM): normal subjects smokers (L=light, M=medium, H=heavy). * = $p < 0.05$ vs normal subjects and light and moderate smokers. ** = $p < 0.05$ vs light and moderate smokers.

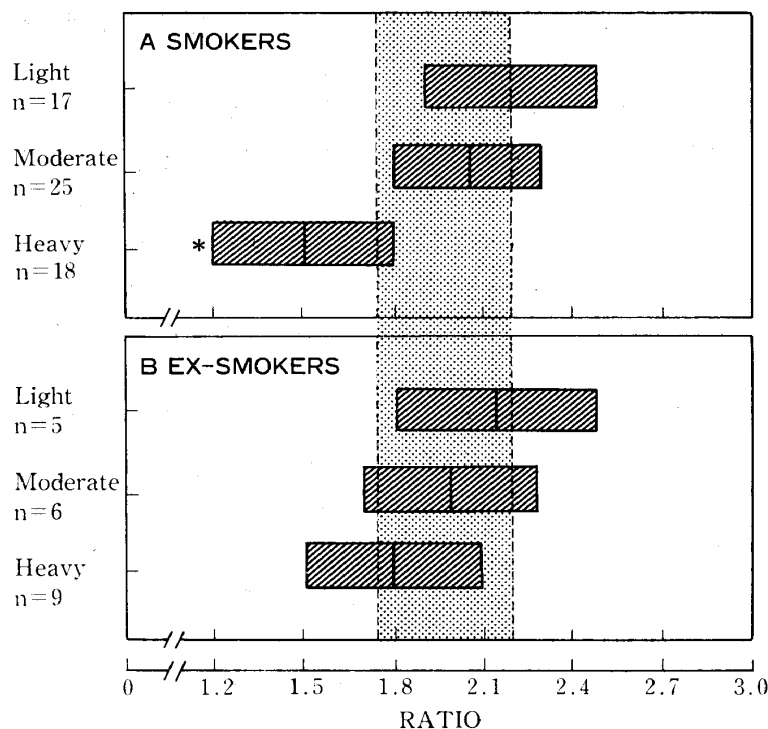


Figure 3 Ratio of OKT4⁺/OKT8⁺ lymphocytes in (A) smokers and (B) exsmokers. Stippled area, normal range (mean±SEM). Bars, 95 percent confidence intervals for each group. * = $p < 0.05$ vs normal subjects and light and moderate smokers.

らかに認められており、リンパ球の低下やTリンパ球の減少が報告されている^{18,19)}。肺癌患者末梢血中のリンパ球サブセットの検討では、Masuno ら²⁰⁾は非小細胞癌の末梢血中 OKT4⁺細胞は低下し、OKT8⁺細胞は増加していたため、OKT4⁺/OKT8⁺比も低下していたが、健常人に比べて有意の差は認められなかったと報告している。Wesselius ら²¹⁾も肺癌患者末梢血中の OKT4⁺細胞、OKT8⁺細胞および OKT4⁺/8⁺比は健常人と比較して差が無かったことを認めている。しかし、Ginns ら²²⁾は、喫煙者と肺癌患者の末梢血中リンパ球サブセットを対比して検討し、肺癌において OKT4⁺、OKT8⁺細胞の増加を確認しており、喫煙者でも同様の成績を得たことから、肺癌発生と喫煙は密接な関係があるものと結論している。

また、Roberts ら²³⁾は、転移性肺癌患者のTリンパ球の著明な低下を認め、Ginns ら²²⁾も転移性肺癌では重喫煙者と同様に OKT4⁺/8⁺比の低下がみられることを報告しており、肺転移と suppressor 活性の上昇は関連性があると考えられている。suppressor 細胞は、骨肉腫に

おいて肺転移を促進するとの報告²⁴⁾もあり、また、進行癌を持った生体では、suppressor 細胞が宿主の免疫反応をおさえ腫瘍の生長を促進しているという成績もみられる²⁵⁾。

これは動物実験でも確認されており、Broder ら²⁶⁾は3-メチルコラントレンで誘導された sarcoma を正常の A/J マウスに移植すれば40日以内に死亡するが、あらかじめこの sarcoma に対する免疫が与えられたマウスでは14日で移植された腫瘍が消失することを認めている。しかし、免疫を与えられたマウスに、腫瘍細胞と同時に、腫瘍を移植されたマウスの thymocyte または脾細胞を投与すれば、移植された sarcoma の生長が促進されることを報告し、担腫瘍生体の胸腺や脾臓には suppressor 細胞が存在するためと結論している。さらに、担腫瘍生体における suppressor activity は in vitro でT細胞に対する抗血清を加えると消失するため、suppressor 細胞を除去すれば腫瘍が縮小することを報告している。また、Reinisch ら²⁷⁾は、Balb/C マウスに murine sarcoma virus を投与すると2週間で横紋筋肉腫が出現し、その後消失するけ

れども, suppressor 細胞を誘導する Freund アジュバントを投与しておけば, マウスは腫瘍死することを報告している。そして, 胸腺を摘出したのち murine sarcoma virus と Freund アジュバントを投与しても, 正常マウスと同じ経過をたどり, マウスは腫瘍死しないことを確認している。従って, 胸腺の suppressor 細胞は腫瘍の進展や転移に重大な役目をはたしているものと考えられ, 同様に喫煙によっておこる suppressor 活性の上昇が肺転移をおこしやすくするものと思われる。なお, 喫煙による OKT4⁺/OKT8⁺ 比の低下, すなわち suppressor activity の上昇は Figure 3B のごとく, 喫煙を中止すれば重喫煙者であっても正常域まで回復させることが報告されている。

悪性腫瘍に対する免疫監視機構の一員として, 近年ではリンパ球の一つのサブセットである

NK 細胞および NK activity が重要視されるようになってきた。末梢血中 NK activity は, 年齢, 性, 人種とは無関係とされており, 肺癌患者を含む悪性腫瘍患者では低下しているという報告が多い^{28,29)}。末梢血中 NK activity は, 喫煙者においても低下しており, Phillips ら³⁰⁾は 20 人の非喫煙者, 15 人の軽喫煙者, 12 人の重喫煙者および 19 人の肺癌患者における末梢血中 NK activity を測定し報告している。それによれば, Figure 4 のごとく喫煙者全体の NK activity は $29.5 \pm 23.8\%$ で, 非喫煙者の $43.4 \pm 17.3\%$ に比べて有意の低下を認めたが, 軽喫煙者は非喫煙者に比べて差はみられなかった。しかし, 重喫煙者の NK activity は $14.7 \pm 15.7\%$ で, 軽喫煙者, 非喫煙者に比べると有意に低下しており, また, 肺癌患者の NK activity も $19.3 \pm 13.7\%$ と低下していた。喫煙とアスベス

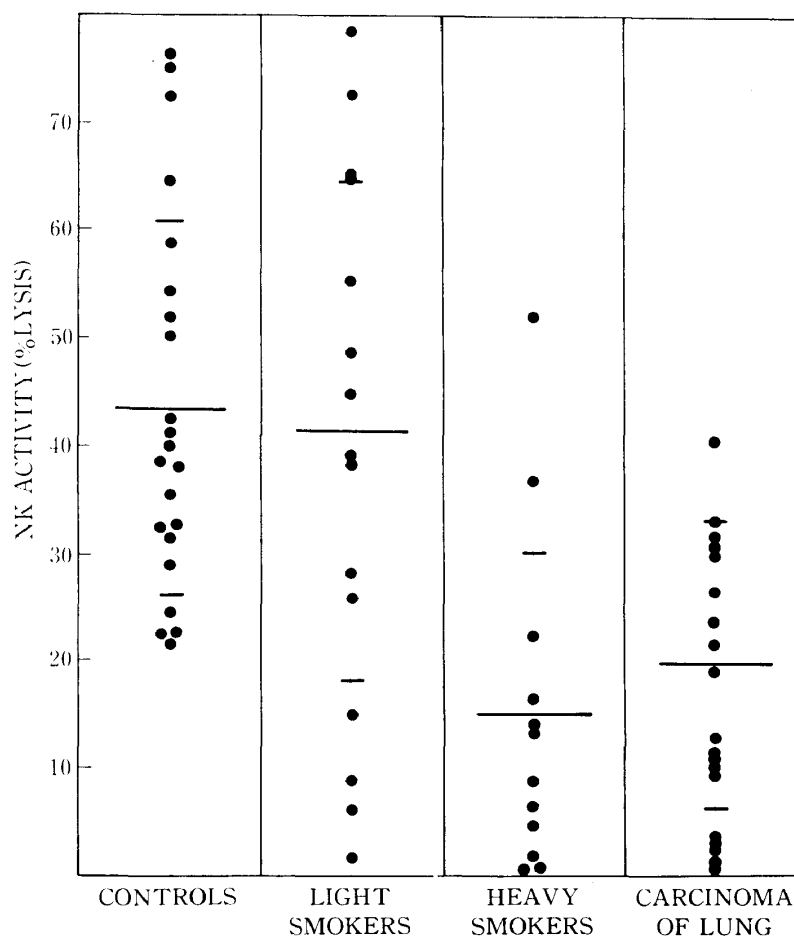


Figure 4 NK activity (% lysis) in nonsmoking controls, light smokers, heavy smokers, and patients with carcinoma of the lung. Each point represents one subject. The long horizontal bar represents the mean, and the short horizontal bars represent ± 1 standard deviation.

ト暴露が細胞性免疫に与える効果を研究した Ginns ら³¹⁾も、喫煙者末梢血中の NK activity は $13.7 \pm 1.6\%$ 、アスベスト群は $22.6 \pm 3.2\%$ であり、非喫煙者の $29.0 \pm 3.0\%$ に比べて低下していたことを認めている。Ferson⁸⁾ は、喫煙者と悪性黒色腫患者では非喫煙者に比べて末梢血中の NK activity が低下していたことを報告しているが、Hersey ら⁹⁾はこの NK activity の低下は喫煙を中止すると正常に回復することを確認している。Hersey ら³²⁾は、また、家族性悪性黒色腫患者では B・T 細胞の免疫能は正常であるが、末梢血中 NK activity の低下があることを報告している。

従って、喫煙は NK activity の低下をひきおこし、免疫監視機構の破綻を生じさせるため、悪性腫瘍の発生、転移に重要な因子となっているものと推定されている。しかし、実際には、低下した NK activity が悪性腫瘍をひきおこすのか、悪性腫瘍が存在するために NK activity が低下するのかは不明であり、肺癌患者における NK activity の低下は、喫煙以外にも腫瘍の存在や栄養状態によるものかも知れない。なお、NK activity の低下が NK 細胞の量的または質的欠損によるものかも知れない、現在のところ解明されていない。

iii) 気管支肺胞洗浄液 (BALF)

a) BALF 中の免疫グロブリン

喫煙は全身の免疫機構に影響を与えることから、前述のごとく、末梢血中の液性および細胞性免疫能の研究が行われてきたが、喫煙の直接肺組織に与える影響については、気管支肺胞洗浄 (BAL) により得られた BALF を用いて研究がすすめられている。

Reynolds ら³³⁾は、喫煙者 5 例、非喫煙者 5 例に 100 ml の生理的食塩水で BAL を行い、BALF 中の免疫グロブリンを測定し、喫煙者の IgG/albumin は 0.32 ± 0.10 で、非喫煙者の 0.12 ± 0.02 に比べて有意の高値を示したと報告している。IgA/albumin は逆に喫煙者では 0.51 ± 0.06 であり、非喫煙者の 0.72 ± 0.12 に比べて低下していた。Gotoh³⁴⁾ らも同様の傾向を認めており、IgG の増加は局所産生が高まるた

めと推定し、喫煙の BALF 中免疫グロブリンに対する影響を認めている。

Mandel ら³⁵⁾は、肺癌患者の BALF 中免疫グロブリンについて測定し、IgG/K, IgA/K の上昇を報告しており、Paluch ら³⁶⁾も、扁平上皮癌、腺癌で IgG/K, IgA/K の増加を認めている。Zeromski ら¹⁰⁾によれば、肺癌組織標本の腫瘍細胞の近傍に、IgA 含有リンパ球が多数認められており、この点から考えると喫煙による BALF 中 IgA の減少は肺癌発生に関与しているのかも知れない。喫煙者および肺癌患者における BALF 中 IgG の増加と発癌の関係は不明である。

b) BALF 中リンパ球

喫煙が BALF 中の細胞成分に与える影響については、Daniele ら¹⁶⁾の喫煙者 5 人、非喫煙者 8 人に BAL を行って BALF 中のリンパ球の mitogen に対する反応をみた報告がある。それによると BALF 中の T リンパ球と B リンパ球の比率は、喫煙者とは非喫煙者では変わらないが、PHA, Con A に対する反応性が喫煙者では著明に低下していた。また、泉ら³⁷⁾は、喫煙者 10 例と非喫煙者 15 例について BALF 中のリンパ球サブセットを測定し、非喫煙者はすべて $OKT4^+ > OKT8^+$ であったのに対し、喫煙者では 1 例をのぞきすべて $OKT8^+ > OKT4^+$ であったと報告している。一方、肺癌患者の BALF 中のリンパ球サブセットを測定した Wesselius ら²¹⁾は、扁平上皮癌、小細胞癌では $OKT4^+$ 細胞の減少していたことを確認している。従って、喫煙により肺内では $OKT4^+$ 細胞が減少し、 $OKT8^+$ 細胞 (suppressor 細胞) が増加すると考えられ、そのため肺における抗腫瘍免疫が低下して肺癌の発生につながるものと推測されている。

c) BALF 中肺胞マクロファージ

肺にはリンパ球の他に肺胞マクロファージ (alveolar macrophage, AM) が大量に存在しており、免疫機構に重大な役割をはたしている。AM は BAL を行うことにより、比較的簡単に採取できるため、肺癌患者および喫煙者の AM についての研究報告がみられる。

Lemarie ら³⁸⁾は、13人の健常人、48人の肺癌患者および4人の転移性肺腫瘍患者のAMのchemotaxisを測定し、肺癌においては健常人よりも明らかに低下していたが、転移性肺腫瘍では差が無かったことを報告している。Renoux ら³⁹⁾も同様の成績を発表しており、これらの研究からは、肺癌患者のAMの機能低下が肺癌の発生、増大に関係があるのではないかと考えられている。

AMのchemotaxisにおける喫煙の影響については、Warr ら⁴⁰⁾はむしろ喫煙がAMのchemotactic stimulusによるmigrationを増加させると報告している。Demarest ら⁴¹⁾も、AMのchemotactic migrationは喫煙者と非喫煙者で差が無かったことを確認している。もっともこの論文では、火災などで発生した大量の煙を急激に吸入した患者におけるAMのchemotaxisの著明な低下をみているが、これは特殊な病態を呈した場合のことであり、通常の喫煙では低下は認められないと思われる。従って、AMのchemotaxisの研究成績からは、喫煙と肺癌発生とを関係づけることはできない。

AMのADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) を測定した成績からも、McLennan ら⁴²⁾は肺癌においてはAMのADCCが健常人に比較して低下しているけれども、このADCCの低下が喫煙と関係があるとは考えにくいとしている。また、Laughter ら⁴³⁾は、重喫煙者のAMはリンパ球の反応性を抑制する作用が減少していることを報告し、このAMの機能異常が悪性腫瘍の進展と関係があるのではないかと推定しているが、喫煙者と非喫煙者との間で、AMのリンパ球反応抑制能に違いは無いとする報告もみられる⁴⁴⁾。従って、喫煙のAMに及ぼす影響と肺癌発生の関係はいまだに不明確であるが、喫煙によりAMが形態学的、機能的に変化することは明確な事実であり、今後の研究の進展が望まれる。

おわりに

喫煙により、タバコ煙中に含まれている発癌物質が肺内へ吸入されて肺癌が発生することは

容易に考えられることであり、すでに動物実験でも確かめられている。また、喫煙により、全身性あるいは肺局所での免疫機能が抑制され、いわゆる免疫監視機構が破綻するために癌化が一層促進されることも充分考えられることである。実際に肺癌患者では免疫機能の低下がみられるため、喫煙による免疫能低下との因果関係が問題にされるようになり、喫煙→免疫機能低下→肺癌発生と考えられている。喫煙者と肺癌患者における末梢血中の免疫グロブリン、リンパ球数、リンパ球サブセット、NK細胞、NK活性などに関する研究報告さらにはBALF中の液性、細胞性免疫に関する研究報告を検討し、喫煙が免疫機能に与える影響と肺癌について概括した。

文 献

- 1) 青木国雄, 佐々木隆一郎: 肺がんの疫学, 呼吸, 4: 171~179, 1985
- 2) Loeb L. A., Ernster V. L., Warner K. E. et al: Smoking and lung cancer: an overview, Cancer Research, 44: 5940~5958, 1984
- 3) 倉恒匡徳: 喫煙と肺がん, 臨床と研究, 60: 1412~1417, 1983
- 4) Auerbach O. and Orange E.: Effects of cigarette smoking on dogs, II. Pulmonary neoplasms, Arch Environ Health, 21: 754~768, 1970
- 5) 大津裕司, 滝沢延次郎: 煙草の煙吸入実験に於けるA系マウス気管支上皮細胞の悪性増殖性変化に関する実験的研究殊に吸煙中止の影響について, 日本癌学会27回総会記事, 83~84, 1968
- 6) Gulsvik A. and Fagerhol M. K.: Smoking and immunoglobulin levels, Lancet 1: 449, 1979
- 7) Gerrard J. W., Heiner D. C., Mink J. et al: Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers, Annals of Allergy, 44: 261~262, 1980
- 8) Ferson M., Edwards A., Lind A. et al: Low natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects, Int J Cancer, 23: 603~609, 1979
- 9) Hersey P., Prendergast D. and Edwards A.: Effects of cigarette smoking on the immune system, Med J Aust, 2: 425~429, 1983
- 10) Zeromski J., Gorny M. K., Wruk M. et al: Behavior of local and systemic immunoglobulins in patients with lung cancer, Int Arch Allerg appl Immun, 49: 548~563, 1975
- 11) Bahna, S. L., Heiner D. C., Myhre B. A.: Immunoglobulin E pattern in cigarette smokers, Allergy, 38: 57~64, 1983

- 12) Hällgren R., Nou E., Arrendal H., et al: Smoking and circulating IgE in bronchial carcinoma, *Acta Med Scand*, 211: 269~273, 1982
- 13) Thomas, W. R., Holt P. G., Keast D.: Humoral immune response of mice with long-term exposure to cigarette smoke, *Arch Environ Health*, 30: 78~80, 1975
- 14) Holt P. G., Chalmer J. E., Roberts L. M.: Low-tar and high-tar cigarettes, *Arch Environ Health*, 31: 258~265, 1976
- 15) Silverman N. A., Potvin C., Alexander J. C. et al: In vitro lymphocyte reactivity and T-cell levels in chronic cigarette smokers, *Clin Exp Immunol*, 22: 285~292, 1975
- 16) Daniele R. P., Dauber J. H., Altose M. D. et al: Lymphocyte studies in asymptomatic cigarette smokers, *Am Rev Respir Dis*, 116: 997~1005, 1977
- 17) Miller L. G., Goldstein G., Murphy M. et al: Reversible alteration in immunoregulatory T cells in smoking, *Chest*, 82: 526~529, 1982
- 18) Zoltowska A., Skokowski J., Mlekodaj S. et al: Peripheral blood lymphocytes and their subpopulations in lung carcinoma, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 28: 649~653, 1980
- 19) 中山拓郎, 三井真木子, 石原俊樹他: 肺癌患者末梢血中のリンパ球 subpopulation の変動と抗体産生能について, *癌と化学療法*, 8 (Suppl.): 19~25, 1981
- 20) Masuno T., Ikeda T., Yokota S. et al: Immunoregulatory T-lymphocyte functions in patients with small cell lung cancer, *Cancer Research*, 46: 4195~4199, 1986
- 21) Wesselius L. J., Manahan-Wahol L. J., Sherrad S. et al: T-lymphocyte subsets in blood and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid from patients with bronchogenic carcinoma, *Am Rev Respir Dis*, 24: A13, 1985
- 22) Ginns L. C., Goldenheim P. D., Miller L. G. et al: T-lymphocyte subsets in smoking and lung cancer, *Am Rev Respir Dis*, 126: 265~269, 1982
- 23) Roberts H. L., Donahoe W. T. A., Hewitt S. et al: Total T lymphocytes in primary bronchial carcinoma, *Thorax*, 32: 84~87, 1977
- 24) Yu A., Watts H., Jaffe N. et al: Concomitant presence of tumor-specific cytotoxic and inhibitor lymphocytes in patients with osteogenic sarcoma, *N Engl J Med*, 297: 121~127, 1977
- 25) Treves A. J., Carnaud C., Trainin N. et al: Enhancing T lymphocytes from tumor-bearing mice suppress host resistance to a syngeneic tumor, *Eur J Immunol*, 4: 722~727, 1974
- 26) Broder S. and Waldmann T. A.: The suppressor cell network in cancer (second of two parts), *N Engl J Med*, 299: 1335~1341, 1978
- 27) Reinisch C. L., Andrew S. L., Schlossman S. F.: Suppressor cell regulation of immune response to tumors: Abrogation by adult thymectomy, *Proc Natl Acad Sci USA*, 74: 2989~2992, 1977
- 28) Saijo N., Shimizu E., Irimajiri N. et al: Analysis of natural killer activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in healthy volunteers and in patients with primary lung cancer and metastatic pulmonary tumors, *J Cancer Res Clin Oncol*, 102: 195~214, 1982
- 29) Balch C. M., Tilden A. B., Dougherty P. A. et al: Depressed levels of granular lymphocytes with natural killer (NK) cell function in 247 cancer patients, *Ann. Surg.* 198: 192~199, 1983
- 30) Phillips B., Marshall E., Brown S. et al: Effect of smoking on human natural killer cell activity, *Cancer*, 56: 2789~2792, 1985
- 31) Ginns L. C., Ryu J. H., Rogol P. R. et al: Natural killer cell activity in cigarette smokers and asbestos workers, *Am Rev Respir Dis*, 131: 831~834, 1985
- 32) Hersey P., Edwards A., Honeyman M. et al: Low natural killer-cell activity in familial melanoma patients and their relatives, *Br J Cancer*, 40: 113~122, 1979
- 33) Reynolds H. Y. and Newball H. H.: Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage, *J Lab Clin Med*, 84: 559~573, 1974
- 34) Gotoh T., Ueda S., Nakayama Y. et al: Protein components of bronchoalveolar lavage fluids from non-smokers and smokers, *Eur J Respir Dis*, 64: 369~377, 1983
- 35) Mandel M. A., Dvorak K. J., Worman L. W. et al: Immunoglobulin content in the bronchial washings of patients with benign and malignant pulmonary disease, *N Engl J Med*, 295: 694~698, 1976
- 36) Paluch E. and Ioachim H. L.: Reactive antibodies in the bronchial washings of lung cancer patients, *Int J Cancer* 23: 42~46, 1979
- 37) 泉 孝英, 長井苑子, 竹内 実他: 喫煙の健常人およびサルコイドーシス症例における BALF 細胞所見に及ぼす影響に関する検討, *日胸疾会誌*, 24 (増刊): 151, 1986
- 38) Lemarie E., Carre P., Legrand M. F. et al: Alveolar macrophage dysfunction in malignant lung tumor, *Thorax*, 39: 448~452, 1984
- 39) Renoux G., Lemarie E., Legrand M. F. et al: Pulmonary alveolar macrophage chemotaxis in malignant tumors of the lung, *Adv Exp Med Biol*, 155: 361~367, 1982
- 40) War G. A., Martin R. R.: Chemotactic responsiveness of human alveolar macrophages: effects of cigarette smoking, *Infect Immun*, 9: 769~771, 1974
- 41) Demarest G. B., Hudson L. D., and Altman

- L. C.: Impaired alveolar macrophage chemotaxis in patients with acute smoke inhalation, *Am Rev Respir Dis*, 119: 279~286, 1979
- 42) McLennan G., Gill P. G., and De Young N. J.: Antibody-dependent cellular cytotoxicity in blood monocyte and alveolar macrophages in patients with lung cancer, *JNCI*, 75: 23~27, 1985
- 43) Laughter A. H., Martin R. R., and Twomey J. J.: Lymphoproliferative responses to antigens mediated by human pulmonary alveolar macrophages, *J Lab Clin Med*, 89: 1326~1332, 1977
- 44) De Shazo R. D., Banks D. E., Diem J. E. et al: Bronchoalveolar lavage cell-lymphocyte interactions in normal nonsmokers and smokers, *Am Rev Respir Dis*, 127: 545~548, 1983

SMOKING AND LUNG CANCER

Masao KADO

The Second Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

The hypothesis that by smoking the lungs inhale carcinogens contained in the cigarette smoke and develop lung cancer has been validated by animal experiments. In addition, smoking is highly likely to suppress immunological competence systemically or regionally in the lungs, resulting in impaired immunological surveillance, which enhances cancerization further.

Since patients with lung cancer have shown decreased immunological competence, it has been considered that smoking induces immunological hypofunction, leading to the generation of lung cancer. The influence of smoking on immunological function and the relationship between smoking and lung cancer were summarized by reviewing reports on the relations of smoking to the immunoglobulins, lymphocyte count, lymphocyte subsets, NK cells and NK activity of the peripheral blood of lung cancer patients, and reports on the humoral and cellular immunity in the broncho-alveolar lavage fluid (BALF).