

胃癌リンパ節転移と細胞性免疫

京都府立医科大学第2外科学教室

田中 承男 小玉 正智 藤田 政良
 山岸 久一 稲葉征四郎 井上 善博
 小原 正宏 寺田 信国 石橋 治昭
 松本 学 橋本 勇

METASTASIS TO REGIONAL LYMPH NODE AND CELLULAR IMMUNITY OF GASTRIC CANCER PATIENTS

Tsuguo TANAKA, Masashi KODAMA, Masayoshi FUJITA, Hisakazu YAMAGISHI,
 Seishiro INABA, Yoshihiro INOUE, Masahiro OHARA, Nobukuni TERADA,
 Haruaki ISHIBASHI, Manabu MATSUMOTO and Isamu HASHIMOTO

The 2nd Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

胃癌患者をリンパ節転移陽性例:n (+)例と、陰性例:n (-)例に分け、領域リンパ節と全身の細胞性免疫につき比較すると、n (+)例では細胞性免疫能の低下が観察された。即ち、末梢血リンパ球の Phytohaemagglutinin-P (以下 PHA と略す) 幼若化率は両者に差は見られないが、T, B 細胞数は n (+) 例で低下がみられた。PPD 皮内反応陽性率は Stage が進むと低下した。リンパ節内T細胞分布率も転移陽性リンパ節では低い。n (-)例のリンパ節 size は、n (+)例のリンパ節より大きく反応性腫大が考えられる。リンパ節反応の Sinus histiocytosis (SH) と Lymphoid cell reaction (LR) は n (-)例で有意に高く、乳癌、大腸癌でも同様であった。リンパ節の Macrophage Inhibitory Factor (MIF) 活性は、転移により消失するものが多く、リンパ節の抗腫瘍性は免疫反応によることを示唆する所見をえた。

索引用語 胃癌, リンパ節転移, リンパ節反応, 細胞性免疫, マクロファージ遊走阻止試験

緒言

近年癌のリンパ節転移に関し免疫学的方面から検討がなされつつある。とりわけ、担癌宿主の領域リンパ節は転移に対する単なる mechanical barrier と考えるよりも、腫瘍免疫成立のための重要な場であり、転移に対しては、宿主が抵抗する biological barrier としての意義づけがなされている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

領域リンパ節が癌の進展に対し防禦的に働いており、この抗腫瘍性が細胞性免疫によるものとする、組織学的にリンパ節転移のみられるものは、リンパ節ならびに全身の免疫能に変化をきたしているものと考えられる。胃癌患者を領域リンパ節に転移のみられるものと、転移のみられないものに分け、両群の領域リンパ節ならびに

全身の細胞性免疫能を比較検討したところ、転移陽性患者では陰性患者にくらべ、領域リンパ節ならびに全身の細胞性免疫能の低下がみられたのでその所見を報告する。

検索方法

過去3年間に教室で取扱った胃癌 stage I~III 症例 (胃癌取扱規約による) を中心に、リンパ節転移陽性例 n (+) と、転移陰性例 n (-) に分け、① リンパ節反応、② MIF 活性、③ T-cell, B-cell 分布率、④ PPD 皮内反応、⑤ リンパ節の大きさ、⑥ PHA 刺激によるリンパ球幼若化、⑦ 予後につき比較検討を行った。

a. リンパ節反応

表1 リンパ節内反応様式の Grade 基準

A. Sinus Histiocytosis :	
Grade	
0	: 面積比 0
I	: " 1/4 以下
II	: " 1/4~1/2
III	: " 1/2 以上
B. Follicular hyperplasia :	
Grade	
0	: 脈中心数 (±)
I	: " (+)
II	: " (++)
III	: " (+++)
C. Lymphoid reaction :	
Grade	
0	: リンパ球浸潤度 (±)
I	: " (+)
II	: " (++)
III	: " (+++)

胃癌患者の領域リンパ節の反応形態は、宿主の癌に対する細胞性免疫能の形態学的表現であると考えられる所見を報告した⁹⁾。リンパ節反応には、免疫担当細胞である T cell の反応を示すものとして Lymphoid cell reaction (LR) を、B cell に対するものとして Follicular hyperplasia (FH) を、マクロファージに対するものとして Sinus histiocytosis (SH) を設定した。それぞれの反応の Grade 判定基準はすでに報告した⁹⁾¹⁰⁾。FH と SH は Black ら¹¹⁾の基準を参考にし、より客観的に組織学的判定ができるように表1のごとく、独自の grade 判定基準を設けた。

すなわち SH は、リンパ洞の面積がリンパ節全体の面積に対して占める割合で grade を表現した。リンパ洞が全く認められないものを Grade 0、25%以下の場合を Grade 1、26%以上50%以下を Grade 2、51%以上を Grade 3 とした。また FH は2次小節の数で、Grade 0 は2次小節を欠くもの、Grade 1 は皮質にのみ少数に存在するもので、Grade 3 は皮質、髄質にわたり密に存在するもので、Grade 2 はその中間のものとした。LR は濾胞、リンパ洞以外の傍皮質領域のリンパ球の密度で Grade を判定した。したがってリンパ節反応としては LR (T cell 反応)、FH (B cell 反応)、SH (マクロファージ反応) の3様式でもって表現されることになる。リンパ節反応は個々のリンパ節でその Grade が異っており、癌患者の個体としてのリンパ節反応を決める場合、最も grade の高いものをその個体のリンパ節反応 grade とするの一つの方法であるが、著者らは摘出リンパ節の grade の総和をリンパ節の個数で割った値をその症例のリンパ節反応 grade とした方が妥当と考え

た。

b. T cell, B cell Subpopulation

手術時摘出したリンパ節をテフロンメッシュ上で細切し、Hanks 液で3回洗滌後リンパ節細胞浮遊液を作製し、矢田、橘らの方法¹²⁾にしたがって E rosette, EAC rosette により T cell, B cell を算定した。末梢血からは Ficoll-Conray 法でリンパ球を分離し、同様にロゼットを形成させた。羊赤血球が4個以上附着したリンパ球をロゼット陽性細胞とした。

c. マクロファージ遊走阻止試験 (M.I.T)

M.I.T. は自家胃癌抗原による間接法で行った。すなわち、手術時採取した胃癌組織約1~2g を十分洗滌後 Hanks 液中でホモゲナイズした。このホモゲネート を3000r.p.m. で30分間遠沈し上清を抗原液とした。一方、 2×10^6 個のリンパ節細胞を10%仔牛血清加 Eagle's MEM に浮遊させ、前述の抗原液を蛋白量にして約100 μ g/ml の割に加え、37°Cで5% CO₂培養器中に24時間静置培養し、その上清を MIF 液とした。マクロファージの遊走は、流動パラフィンを入れた成熟モルモットの腹腔滲出細胞をへマトクリット管に充たし、上述の MIF 液を加えた培養液 (10%仔牛血清+Eagle's MEM) 中で37°C 5% CO₂ 下24時間培養した。Control の遊走面積を100%とした場合のおのおの遊走面積を migration index (M.I., %) としてあらわし、M.I. 70%以下を MIF 陽性と判定した。

d. 領域リンパ節の大きさ

摘出リンパ節の最大周径で剖面を入れ、型のごとくへマトキンリンエオジン染色切片を作製した。HE 染色切片上で計測し、最大縦径×最大横径 (mm²) をリンパ節の大きさとした。かりに15mm² 以下のものを小リンパ節、15~35mm² のものを中リンパ節、35mm² 以上のものを大リンパ節と分類し、その出現頻度を算定した。

e. ツベルクリン反応

一般診断用精製ツベルクリン (PPD) (日本 BCG 製造株式会社) 0.1ml を前腕内側皮内に注射し、48時間後に次の基準で判定した。すなわち、(-): 発赤の直径4mm 以下、(±): 発赤の直径5~9mm、(+): 発赤の直径10mm 以上。

f. PHA 刺激によるリンパ球幼若化率の測定

末梢血より Ficoll-Conray 法でリンパ球を分離し、10⁶/ml となるように、10%牛胎児血清加 RPMI-1640 (GIBCO) に浮遊し、その0.2ml を microtest plate II (Falcon #3040) に分注し、PHA-P (Difco) 0.02ml を

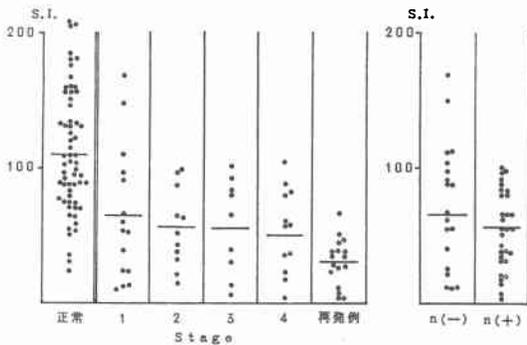
添加した。5% CO₂ 下37°Cで72時間培養し、培養終了前8時間目に 3H-Thymidine 0.2μC を加え、リンパ球を cell Harvester (Mash II) で回収した¹³⁾。リンパ球の吸着したグラスファイバーフィルター紙片 (934 AH) を液体シンチレーションカウンターで測定した。幼若化率は PHA 非添加の c.p.m を control とし、Stimulation Index (S.I.) で表わした。

成績

(1) 末梢血リンパ球の PHA 幼若化率

末梢血リンパ球の PHA 刺激による幼若化率を Stimulation Index (S.I.) で表わし平均値をみると、正常人; 110, 胃癌 Stage I ; 66, Stage II ; 57, Stage III ; 58 Stage IV ; 50, 再発例; 32となり、Stage が進めば若干低下の傾向をみるものの、有意差を見出しえない。しかしリンパ節転移陽性例 n (+) と陰性例 n (-) に分け比較すると、前者の平均 S.I. は54.8, 後者は88.8となり、n (+) が n (-) より S.I. は低く (p<0.1), ことに n (+) で S.I. が100以上のものは見当らなかった (図1)。

図1 末梢血リンパ球 PHA 幼若化率



(2) ツベルクリン反応

胃癌患者139例について術前ツ反応を施行し、Stage 別に分類した。その陽性率をみると表2のごとく、Stage Iで81.8%, Stage II ; 59.3%, Stage III ; 59.3%, Stage IV ; 42.0%となり、Stage が進むにつれて陽性率は低下した。ことに Stage I と II との間に有意差がみられた (p<0.01)。

(3) 末梢血リンパ球の subpopulation

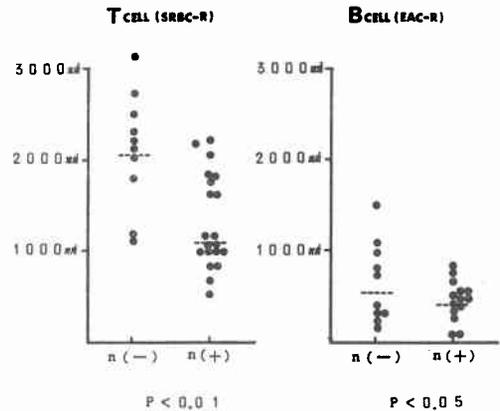
胃癌患者 n (-) 例10例, n (+) 例20例(ただし EAC ロゼット施行例は14例) の術前の末梢血リンパ球の subpopulation を比較すると、T, B cell ともその分布率 (%) に差を見出しえなかったが、T cell, B cell の

表2 PPD 皮内反応陽性率

Stage	No.	(-)	(±)	(+)	PPD陽性率
1	33	4	2	27	81.8%
2	27	10	1	16	59.3%
3	27	8	3	16	59.3%
4	52	20	10	22	42.0%

計139例

図2 末梢血リンパ球 Tcell, Bcell 分布率



mm³ 当りの実数で示すと、n (-) 例の T cell 数は平均±S.D. で2041±632個、n (+) 例は1340±484個と前者が高く (p<0.01), B cell 数でも n(-) 例678±414, n (+) 例415±204と前者が高く (p<0.05), 転移陽性症例ではTおよびBリンパ球とも実数が低くなっているのが観察された (図2)。

(4) 領域リンパ節の大きさ

癌の深達度が ps (-) で、R₂ 手術を施行した胃癌51例を、n (-) 28例と n (+) 23例に分け、全部の摘出リンパ節の size を HE 切片上で、前述の如く計測した。ただし n (+) 例では転移のあるリンパ節は計測から除外した。表3のごとく、n (-) 例では size の大き

表3 胃癌 ps (-) 症例のリンパ節の大きさの比較

	大	中	小
no (28例)	24.2%	30.0%	45.8%
ni (23例)	13.7%	29.3%	57.0%
	p < 0.01		

長径×短径
 { 大 (35 mm²以上)
 { 中 (15~35 mm²)
 { 小 (15 mm²以下)

いリンパ節の占める割合が多くなっており、これは反応性にリンパ節が種大した結果と考えられる。

(5) 領域リンパ節内 T, B リンパ球の subpopulation 手術時摘出したリンパ節を半切し、一方は HE 染色のためホルマリン固定し、他方よりリンパ節細胞浮遊液を作製し、T, B リンパ球の分布率を測定した。転移陽性リンパ節18個の T cell %は 34.4 ± 2.9 (平均 \pm S.E.) で、陰性リンパ節72個では $45.9 \pm 1.9\%$ となった。一方良性潰瘍のリンパ節15個についてみると $36.6 \pm 1.8\%$ となり、転移陽性リンパ節のそれに近い値を示した。B cell については個数が少く統計処理が不能であるが、転移による差は見出しえなかった。また n (+) と n (-) 症例に分けて、n (+) 例では組織学的に転移陰性リンパ節のみについて、平均 T cell %を比較すると、n (+) 例 $40.0 \pm 2.0\%$ 、n (-) 例 $50.2 \pm 2.6\%$ となり、n (+) 例では転移陰性のリンパ節内 T cell さえも減少していることが判明した (表 4)。

表 4 領域リンパ節内 T-cell, B-cell 分布率

	T-cell		B-cell	
	No.	% \pm S.E	No.	% \pm S.E
転移 (+) リンパ節	18	$34.4 \pm 2.9^*$	2	37.9
転移 (-) リンパ節	72	$45.9 \pm 1.9^*$	44	39.6 ± 2.5

* p < 0.001

(6) リンパ節転移とリンパ節反応

ps (-) 胃癌症例を n (-) 例 (28例) と n (+) 例 (23例) に分け、そのリンパ節反応を比較した。SH は n (-) : 1.60 > n (+) : 1.38, FH は n (-) : 1.31 > n (+) : 1.22, LR は n (-) : 1.78 > n (+) : 1.53 といずれも n (-) の Grade が n (+) より高くなっているが、SH, LR では有意に高くなっていた (図 3)。

乳癌および大腸癌の領域リンパ節を検討しても、表 5 のごとく胃癌と同様 n (-) 例の SH, LR の Grade が n (+) 例のそれよりも高いことが判明した。

また胃癌主病巣にリンパ管侵襲が認められる ly (+) の場合はほとんどが領域リンパ節に転移がみられる。しかしわずかに 7例ではあるが ly (+) で n (-) 症例がみられた。リンパ節から一枚の切片のみを作製し検索しているため、微小な転移については問題はあろうが、この現象はリンパ節の抗腫瘍性を強く示す所見と考えられる。この ly (+) n (-) 7例のリンパ節反応と、対照として ly (+) n (+) 23例のリンパ節反応を比較した

図 3 胃癌 Ps (-), n (+) 症例(28例)と Ps (-) n (+) 症例 (23例) のリンパ節反応の比較

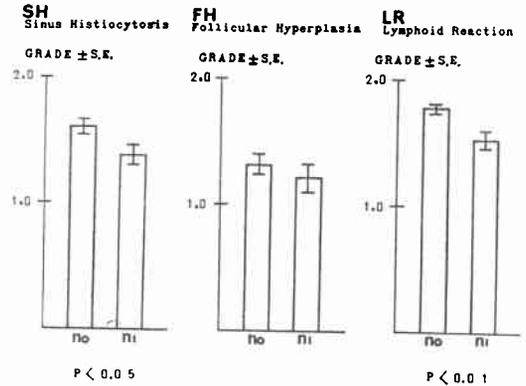


表 5 乳癌, 大腸癌のリンパ節反応

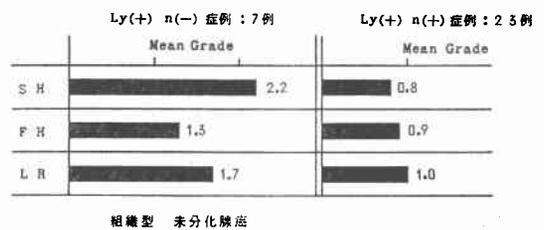
a. 乳癌 (47例)

リンパ節反応	n (-)	n (+)
SH	1.77	1.47
FH	0.71	0.67
LR	1.60	1.51

b. 大腸癌 (16例)

リンパ節反応	n (-)	n (+)
SH	0.83	0.54
FH	1.20	1.45
LR	2.27	2.07

図 4 主病巣のリンパ管侵襲とリンパ節反応



のが図 4 である。SH, FH, LR とともに ly (+) n (-) 例の grade が高くなっているが、SH と LR に有意差を認めた。

(7) リンパ節転移の程度とリンパ節反応および子後胃癌 ps (-) n (+) 例を転移陽性リンパ節が 1~3 個のものと、4 個以上のものに分け、それぞれを ps (-) n (-) 例と比較したのが図 5 である。転移陽性リンパ節が全部の摘出したリンパ節の中で 1~3 個の、

図5 転移の個数とリンパ節反応との関係

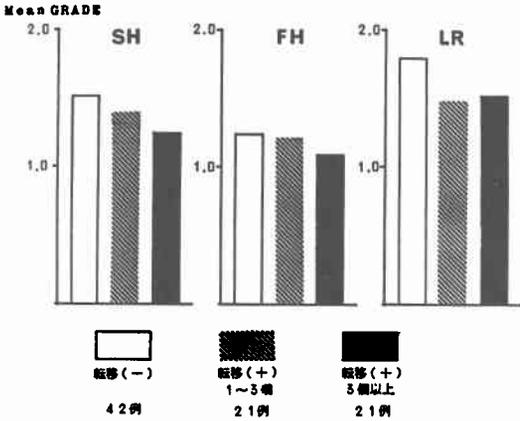


表6 胃癌 n(-) s₀P₀H₀ 症例と n(+)₀P₀H₀ 症例の予後

転移	3年生存率	5年生存率
n(-)	73/77 (94.8%)	48/55 (87.2%)
n(+)	28/47 (59.6%)	15/31 (48.3%)

転移の個数	3年生存率	5年生存率
転移陽性リンパ節 1~3個	15/17 (88.2%)	7/11 (63.6%)
転移陽性リンパ節 4個以上	13/30 (43.3%)	8/20 (40.0%)

すなわち転移が軽度と思われるものでも、すでに SH, FH, LR ともその grade は低下しており、転移リンパ節が4個以上を占める転移の高度な症例はさらにリンパ節反応 grade が低下することが判明した。

また癌の深達度が ps(-) で、H₀P₀である胃癌のうち根治手術が施行出来たものを n(-) と n(+)₀に分け、累積生存率で予後を比較すると、n(-) の3生率は94.8%、5生率は87.2%となり、n(+)₀の3生率は59.6%、5生率は48.3%と転移陽性例の予後は不良である(表6)。n(+)₀を転移陽性リンパ節の個数が1~3個のもの、4個以上のものに分け生存率をみると、転移4個以上の高度な転移例では予後不良であるのは当然としても、転移1~3個の軽度例の3生率は88.2%と良好で n(-) と大差はみられなかったが、5生率をみると63.6%と低下することが観察された点は興味深い。ことに、この死因はほとんどが再発による原病死であることは、組織学的に領域リンパ節にたとえ1個でも転移成立のみられるものは、すでに宿主の抵抗性が低下して

いることが考えられる。

(8) 胃癌領域リンパ節の M.I.F. 活性

領域リンパ節の特異的免疫能を自家癌抗原を用いて M.I.T. を施行した。転移陽性リンパ節8個の平均 M.I. は97.9%であり、M.I.F. 陽性率は25.0% (2/8) となった。転移陰性リンパ節66個の平均 M.I. は78.5%であり、M.I.F. 陽性率は40.9% (27/66) となり、転移陰性リンパ節に M.I.F. 活性をもつものが多いと云う結果をえた。

1症例から数個の領域リンパ節について、それぞれ自家癌に対する M.I.T. を施行すると、個々の反応態度が異なり、M.I.F. 陽性のものと陰性のものが混在する。一方 PPD を抗原とした場合の反応は、皮内反応の成績に一致して全部のリンパ節が均一に反応することが判明している¹⁰⁾。したがって1個の領域リンパ節の M.I.T. を施行して、その症例のリンパ節 MIF 活性値とするのは問題のあるところであろう。そこで1症例から数個(3~7個)の領域リンパ節の M.I.F. 活性を測定し、測定したリンパ節1個当りの平均 M.I. をその症例のリンパ節 M.I.F. 値と仮定した。図6ごとく n(-) 13例、n(+)₀ 14例について、リンパ節 M.I.F. 値を比較すると、n(-)の方がリンパ節 M.I.F. 活性の強いものが多くみられた。また術前に採血し、末梢血リンパ球について自家癌を抗原とする M.I.T. を施行し、リンパ節 M.I.F. 値と比較してみると、n(-) の M.I.F. 陽性率は、リンパ節で63.6% (7/11)、末梢リンパ球は18.2% (2/11) となり、n(+)₀では前者で27.3% (3/11)、後者で72.7% (8/11) となり、リンパ節転移により、領域リンパ節の M.I.F. 活性は低下し、かえって末梢リンパ

図6 胃癌領域リンパ節の MIF 活性

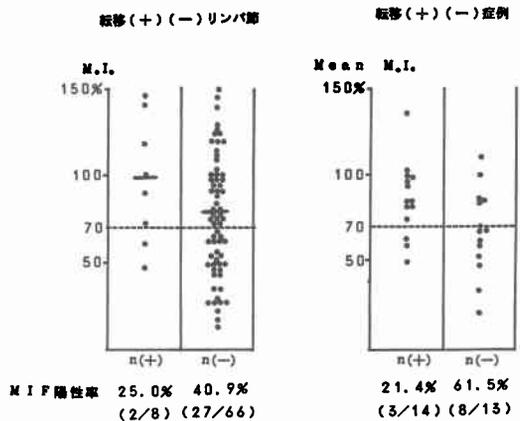
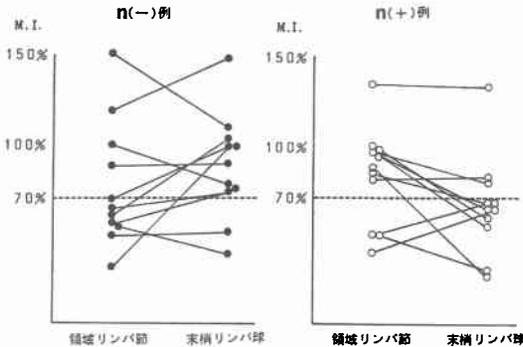


図7 転移と領域リンパ節、末梢リンパ球 MIF 活性の関係



球に M.I.F. 活性が出現してくることが観察された(図7)。

考 察

癌患者の領域リンパ節の免疫学的役割の解明は癌の進展に重要な情報をもたらすものであり、さらに癌の外科的療法や補助療法の面からも重要である。担癌宿主の領域リンパ節は癌の進展に対して抗腫瘍性に働く biological barrier としての意義づけがなされつつある¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。もしこのリンパ節の抗腫瘍作用が細胞性免疫能によるものとする、組織学的に転移の成立した胃癌症例では全身的、ならびにリンパ節の細胞性免疫能に何らかの変化をきたしているものと推測される。

抗原の局所投与を受けた担癌動物の領域リンパ節の示す形態学的変化は免疫反応であると考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。著者らは臨床的にも、胃癌のリンパ節反応は患者の癌に対する免疫応答の形態学的表現であることを示す所見を報告した⁹⁾。

リンパ節反応としては、前述のごとく SH, FH, LR を設定したが、FH は二次小節をもつ follicle の増加であり、この grade はリンパ節内 B-cell 数と相関し、これは B cell の反応を表現しているものと考えられる。またヒト末梢血中の附着細胞より抗ヒトマクロファージ血清を作製し、リンパ節を蛍光抗体法で観察すると、sinus 内にみられる大型単核細胞が特異的に染色され、これらは monocyte 由来のマクロファージと特定された²⁰⁾。したがって SH はほぼマクロファージ反応の形態学的表現と考えてよいと思われる。T cell の反応の形態表現としては、旁皮質領域の PCV (post capillary venule) 周辺のリンパ球の密度から LR なる反応様式を設定したが、LR はその grade の上昇とともに

T cell の割合が増加し、また PHA 刺激による幼若化率の上昇もみられ、T cell 反応の表現と考えられた。SH-macrophage 反応、FH-B cell 反応、LR-T cell 反応となり、それぞれの免疫担当細胞に相当した反応様式を設定することにより、リンパ節の免疫能の形態学的表現がよりよく把握できると考えられる。Black¹⁾²⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾, Wartman²⁷⁾, Cutler²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾, Silverberg³¹⁾, Tsakraklides³²⁾, Patt³³⁾, Dire³⁴⁾ らは SH のみられる症例の予後が良好と述べているし、著者ら⁹⁾¹⁰⁾³⁵⁾も胃癌症例で SH と LR が予後因子として重要であり、ことに両者の grade の高いものに5年率が良好であると報告した。

転移とリンパ節反応との関係を見ると、転移陽性リンパ節の平均 grade は陰性リンパ節より低く、特に SH と LR の低下が著明である。一個のリンパ節内転移形式と grade の関係を見ると、リンパ節転移が青沼の分類³⁶⁾で、初期転移型から瀰漫型、小胞巣性へと進行するにつれて grade が低下した⁹⁾¹⁰⁾。ps (-) 例で n (-) 例と n (+) 例の転移陰性リンパ節の平均 grade を比較すると、SH と LR において n (-) の方が有意に高く、FH では有意差を見出しえなかった。これは胃癌ばかりでなく乳癌、大腸癌でも同様の傾向であった。ps (-) n (+) 例について転移の程度とリンパ節反応との関係を見ると、領域リンパ節に臨床的に1個でも転移がみられるものはすでにリンパ節反応が低下していることが判明した。また主病巣のリンパ管侵襲が陽性 (ly(+)) のものは、ほとんどの症例が n (+) であるが、少数例ながら ly (+) で n (-) 例がみられた。この現象はリンパ節の抗腫瘍性を強く示唆するものであろう。これらの症例のリンパ節反応は ly (+) n (+) にくらべて著明に高くなっていた。以上から転移によりリンパ節反応は低下し、臨床的リンパ節転移陽性の胃癌は、すでにリンパ節の免疫能は低下していることを示唆する所見と考えられる。

領域リンパ節内 T cell の分布率を見ると、転移による T cell の低下が観察された。Tsakraklides³⁷⁾ も乳癌で転移陽性例の腋窩リンパ節の T cell 分布率は低下し、反対に B cell は上昇したと報告している。特異的免疫能を M.I.T. でみても転移陽性リンパ節では、M.I.F. 活性をもたないものが多く、n (+) 例ではすでに領域リンパ節の MIF 活性は低下しているものが多くみられた反面、末梢血リンパ球には MIF 活性を保持している例がみられた。

ツベルクリン反応は遅延型アレルギー皮膚反応であり、これは細胞性免疫によるといわれている。抗原としての PPD は DNCB 反応に比べ腫瘍免疫能の指標としては劣ると考えられているが³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾、その手技の容易さから広く臨床的に用いられており、ある程度癌の進行度、手術根治性を反映していると考えられる⁴¹⁾⁴²⁾。胃癌139例について Stage 別に PPD 皮内反応をみると、Stage が進めば陽性率は低下するが、特に Stage I と Stage II, III, IV との間に有意差 ($p < 0.01$) がみられた。

また、末梢血リンパ球の PHA 幼若化率は癌患者の非特異的腫瘍免疫能の指標、すなわち T cell 機能を示すものとして広く実施されているが、胃癌患者には健康成人と比較すると PHA 幼若化率の低下しているものが多く認められた。施行例も少なく、S.I. 値にかなりのばらつきがあり Stage 間での比較は出来ないが、n(-) と n(+) に分け平均 S.I. 値を比べてみると、その平均値に若干の差をみとめた。 ($0.05 < P < 0.1$) また、末梢血リンパ球の subpopulation についても Stage 別に比較はできないが、n(-) と n(+) で mm^3 当りの実数でみると、T, B cell とも n(+) 例に低下をみた。

このように全身の細胞性免疫能については、n(+) 例に PHA 幼若化率、PPD 皮内反応、末梢血中 T, B cell 数の低下がみられ、臨床的にリンパ節転移陽性と判定される胃癌患者は、すでに全身の免疫能にも低下が反映していることを示す所見をえた。しかし n(+) 例の全身の非特異的免疫能は低下するものが多く観察されるが、前述したごとく M.I.T. で特異的免疫能を検討すると、リンパ節の免疫能は消失するが、末梢血リンパ球の M.I.F. 活性は依然保持されているものが多くみられることは興味ある点であり、免疫療法を施行する際充分考慮されねばならない。

組織学的にリンパ節転移が証明されるまでには、癌細胞の原発巣からの遊離、癌細胞のリンパ管内移動、リンパ節内の着床、および増殖と云う過程が考えられる⁴³⁾⁴⁴⁾。高橋ら⁴⁵⁾は実験腫瘍系を用いて、リンパ節転移形成の初期における癌細胞の動態を検討し、リンパ節に到達した癌細胞は初期には何らかの作用で消失したり、その Viability を失い、癌細胞がリンパ節に到達しても転移成立にいたらない場合があることを明らかにし、リンパ節の biological barrier に基づく作用ではないかと報告している。組織学的に領域リンパ節の転移の証明された胃癌患者では、リンパ節の免疫能の低下をみるることか

ら、リンパ節の抗腫瘍性には細胞性免疫が関与しているものと推測される。また ps(-) n(+) 例で転移リンパ節が1~3個と少く、充分根治手術が施行されたと思われるものでも、5年率は低下し原病死していることを考えると、領域リンパ節の防禦機構が破られた時点で組織学的に転移が成立するものと思われる。したがって臨床的には n(+) 例には手術の補助療法としての免疫療法の必要性を強く示唆している所見と考える次第である。

結 語

胃癌領域リンパ節転移陽性患者の細胞性免疫能を検討すると、リンパ節および全身の免疫能が低下していることが観察された。リンパ節の抗腫瘍性は免疫反応であることを示唆する所見を報告した。したがってこれらの症例には手術の補助療法としての免疫療法の必要性の意義が認められた。

文 献

- 1) Vrabel, J.: The significance of the regional lymphatic system for the development and suppression of transplantation immunity. *Folia biol. (Krakow)*, **7**: 207—213, 1961.
- 2) Bard, D.S., et al.: The role of the regional lymph nodes in the immunity to a chemically induced sarcoma in C3H mice. *Cancer Res.*, **29**: 1379—1384, 1969.
- 3) Gardner, B., et al.: The effect of lymphadenectomy on tumor immunity in the rat. *Surg. Gynec. Obst.*, **125**: 351—354, 1967.
- 4) Hammond, W.G., et al.: Retained regional lymph nodes; Effect on metastasis and recurrence after tumor removal. *Cancer*, **25**: 368—372, 1970.
- 5) Fischer, B., et al.: Studies concerning the regional lymph node in cancer. IV. Tumor inhibition by regional lymph node cells. *Cancer*, **33**: 631—636, 1974.
- 6) Humphrey, L.J., et al.: Immunologic competence of regional lymph nodes in patients with mammary cancer. *Ann. Surg.*, **174**: 383—391, 1971.
- 7) Futrell, J.W., et al.: Role of the regional lymphatics in tumor allograft rejection. *Transplantation*, **131**: 551—557, 1972.
- 8) 橋本 勇ほか：担癌生体のリンパ節の抗腫瘍性に関する研究、第3報。胃癌の領域リンパ節反応形態と細胞性免疫の関係。京府医大誌, **34**: 457—464, 1975.
- 9) 橋本 勇ほか：担癌生体のリンパ節の抗腫瘍性に関する研究、第1報。胃癌患者の所属リンパ

- 節反応様式と転移ならびに予後との関係。京府医大誌, **83**: 553—560, 1974.
- 10) 山岸久一: ヒト胃癌におけるリンパ節防禦機構に関する研究; リンパ節内細胞反応と細胞性免疫。京府医大誌, **86**: 161—179, 1977.
 - 11) Black, M.M., et al.: Lymph node structure in patients with cancer of the breast. *Amer. J. Path.*, **29**: 505—521, 1953.
 - 12) 矢田純一ほか: ヒトリンパ球 subpopulation の分別—ヒト赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法。免疫実験操作法: 451—454, 日本免疫学会編, 1972.
 - 13) 大野竜三ほか: ヒトリンパ球の微量培養法と Multiple automated sample harvester による DNA 合成能の測定。医学のあゆみ, **97**: 766—768, 1976.
 - 14) 稲葉征四郎: 胃癌患者および担癌動物の領域リンパ節の細胞性免疫に関する研究。日消外会誌, **10**: 625—633, 1977.
 - 15) Movat, H.Z., et al.: The fine structure of the lymphoid tissue during antibody formation. *Exp. Molec. Path.*, **4**: 155—188, 1965.
 - 16) Taub, R.N., et al.: The effect of localized injection of adjuvant material on the draining lymph node. I. *Histology. Immunology*, **18**: 171—186, 1970.
 - 17) 岡林 篤: 感作感染の免疫病理学的研究。日病理会誌, **51**: 223—243, 1962.
 - 18) 藤田昌宏: 遷延感作ウサギにおけるリンパ節および脾臓の態度。千葉医会誌, **39**: 419—437, 1963.
 - 19) 近藤洋一郎: リンパ節と遷延性抗原刺激。最新医学, **21**: 1244—1252, 1966.
 - 20) 橋本 勇ほか: Human Anti-macrophage Serum (AMS) によるリンパ節内 sinus マクロファージの証明・医学のあゆみ, **97**: 858—860, 1976.
 - 21) Black, M.M., et al.: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to survival. *Surg. Gynec. Obstet.*, **98**: 725—734, 1954.
 - 22) Black, M.M., et al.: Survival in breast cancer cases in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes. *Surg. Gynec. Obstet.*, **100**: 543—551, 1955.
 - 23) Black, M.M., et al.: Structural representation of tumor-host relationships in mammary carcinoma. *Biologic and prognostic significance. Amer. J. clin. Path.*, **26**: 250—265, 1956.
 - 24) Black, M.M., et al.: Sinus histiocytosis of lymph nodes in cancer. *Surg. Gynec. Obstet.*, **106**: 163—175, 1958.
 - 25) Black, M.M., et al.: Lymph nodes reactivity in cancer patients. *Surg. Gynec. Obstet.*, **110**: 477—487, 1960.
 - 26) Black, M.M., et al.: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinoma and their regional lymph nodes. *Cancer*, **27**: 703—711, 1971.
 - 27) Wartman, W.B.: Sinus cell hyperplasia of lymph nodes regional to adenocarcinoma of the breast and colon. *Brit. J. Cancer*, **13**: 389—397, 1959.
 - 28) Cutler, S.J., et al.: Prognostic factors in cancer of the female breast. I. An investigation of some interrelations. *Cancer*, **16**: 1589—1597, 1963.
 - 29) Cutler, S.J., et al.: Prognostic factors in cancer of the female breast. II. Reproducibility of histopathologic classification. *Cancer*, **19**: 75—82, 1966.
 - 30) Cutler, S.J., et al.: Further observation on prognostic factors in cancer of the female breast. *Cancer*, **24**: 653—667, 1969.
 - 31) Silverberg, S.G., et al.: Sinus histiocytosis and mammary carcinoma. *Cancer*, **26**: 1177—1185, 1970.
 - 32) Tsakraklides, V., et al.: Prognostic significance of regional lymph node histology in uterine cervical cancer. *Cancer*, **31**: 860—867, 1972.
 - 33) Patt, D.J., et al.: Mesocolic lymph node histology in an important prognostic indicator for patients with carcinoma of the sigmoid colon; An immuno-morphologic study. *Cancer*, **35**: 1388—1397, 1975.
 - 34) Dire, J.J., et al.: The relation of sinus histiocytosis in axillary lymph nodes to surgical curability of carcinoma of the breast. *Amer. J. clin. Path.*, **40**: 508—515, 1963.
 - 35) 小玉正智ほか: 胃癌の宿主例における予後因子の検討。癌の臨床, **22**: 826—833, 1976.
 - 36) 青沼健雄: 胃癌における所属リンパ腺転移に就ての研究。日外会誌, **64**: 710—719, 1963.
 - 37) Tsakraklides, E., et al.: In vitro studies of axillary lymph node cells in patients with breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.*, **54**: 549—556, 1975.
 - 38) 小池明彦: 胃癌, 結腸及び直腸癌患者のツベルクリン反応。日癌治療会誌, **9**: 335—337, 1974.
 - 39) 三輪恕昭ほか: リンパ球幼若化率, ツベルクリン反応, DNCB 反応による癌進行度の判定。外科, **36**: 477—482, 1974.
 - 40) 小島 浩ほか: 胃癌患者の細胞性免疫能—遅延型皮膚反応との関連。京府医大誌, **85**: 802—806, 1976.
 - 41) 神原武志: 担癌生体における遅延性アレルギーの研究。第1編, 癌患者ツベルクリン, アレルギーとその passive transfer について。岡山医

- 会誌, 79: 425—433, 1967.
- 42) Solowey, A.C., et al.: Immunologic responses in cancer patients. *Surg. Gynec. Obstet.*, 121: 756—760, 1965.
- 43) Sato, H.: Experimental studies on the mechanism of metastasis formation. *Acta Path. Jap.*, 9(suppl.): 685—706, 1959.
- 44) 高橋俊雄: リンパ行性転移形成の機序とその対策. *癌の臨床*, 20: 739—745, 1974.
- 45) 高橋俊雄ほか: リンパ節転移形成初期の癌細胞とリンパ節の動態. *癌の臨床*, 21: 755—758, 1975.
-