

## 胃癌増殖局所および所属リンパ節におけるリンパ球サブセットの 分布様式に関する免疫組織化学的検討

東京医科歯科大学医学部第2外科<sup>1)</sup>

東京都老人総合研究所基礎病理部<sup>2)</sup>

竹村 和郎<sup>1)2)</sup> 広川 勝昱<sup>2)</sup> 平山 廉三<sup>1)</sup> 三島 好雄<sup>1)</sup>

### DISTRIBUTION OF LYMPHOCYTE SUBSETS IN GASTRIC CANCER AND ITS REGIONAL LYMPH NODES —IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES USING MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST HUMAN LYMPHOCYTES—

Kazuo TAKEMURA<sup>1)2)</sup>, Katsuike HIROKAWA<sup>2)</sup>, Renzo HIRAYAMA<sup>1)</sup>  
and Yoshio MISHIMA<sup>1)</sup>

Second Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University<sup>1)</sup>

Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology<sup>2)</sup>

索引用語：胃癌，リンパ球サブセット，免疫組織化学

#### I. はじめに

癌の増殖局所に浸潤するリンパ球や所属リンパ節の組織学的な反応の程度は予後を左右する因子として古くより注目されている<sup>1)</sup>。

近年，各種のリンパ球サブセットに対するモノクロナール抗体が作製され，これらの浸潤リンパ球を組織切片上でサブセットレベルまで同定できるようになった。今回，胃癌50例とその所属リンパ節について各種のリンパ球サブセットの分布様式およびそれらの割合を免疫組織化学的に検討し若干の知見を得たので報告する。

#### II. 対象および方法

東京医科歯科大学医学部第2外科および関連施設の胃癌切除症例50例を対象とした。

組織学的内訳は乳頭腺癌および高分化型管状腺癌17例，中分化型管状腺癌13例，低分化腺癌および印環細胞癌20例である。摘出後ただちに癌とその周辺の非癌上皮を含む全層標本を採取し，OCT compound (三共

エームス) に包埋し液体窒素を用いて凍結し cryostat で4~6 $\mu$ m の連続切片を作製し-80℃の超低温槽中に保存した。所属リンパ節は半分して一方は同様に凍結保存，残りの半分はRPMI 1640中で細切の上メッシュで濾過し cytospin (Shandon) にかけて塗抹標本を作製し-80℃の超低温槽内に保存した。

リンパ球サブセットに対するモノクロナール抗体は Leu シリーズ (Becton Dickinson 社) を使用し PAP 法により染色した<sup>2)</sup>。なお Leu 4は pan T cell, Leu 2a は suppressor/cytotoxic T cell (以下 Ts/c), Leu 3 a+3b は helper/inducer T cell (以下 Th/i), Leu 7は natural killer cell および K cell に対するモノクロナール抗体である。

胃癌増殖局所の浸潤リンパ球の評価は次のようにして行った。すなわち連続切片上の同一視野にて，①癌周辺の非癌胃粘膜，②癌と非癌胃粘膜の境界部，③粘膜内リンパ濾胞，④癌の深部浸潤部位および，⑤癌間質の各所について光顕的に観察し，各リンパ球サブセットの陽性細胞数をカウントした。所属リンパ節については組織切片上で各サブセットの分布様式を観察し，リンパ節全体に対する割合は塗抹標本上で単核細胞500個に対する陽性細胞数をカウントし%を算出した。

※第26回日消外総会シンポジウムII：消化器リンパ節応答とその郭清

<1985年11月12日受理> 別刷請求先：竹村 和郎

〒113 文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学第2外科

III. 結 果

1. 胃癌増殖局所におけるリンパ球サブセットの分布様式：癌の増殖局所におけるT細胞の分布様式は癌

写真1 高分化型管状腺癌と非癌上皮の境界部(←印)にT細胞の帯状の密な集積がみられる。(Leu 4染色, ×40).

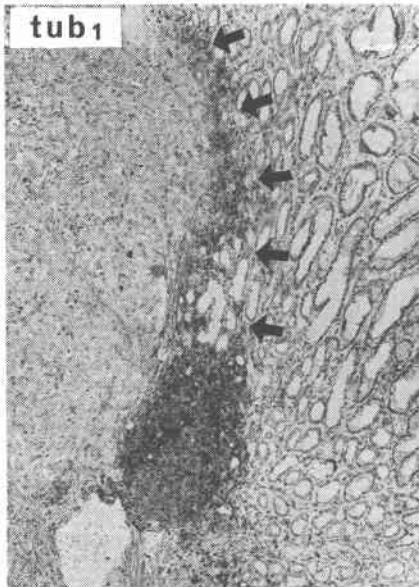
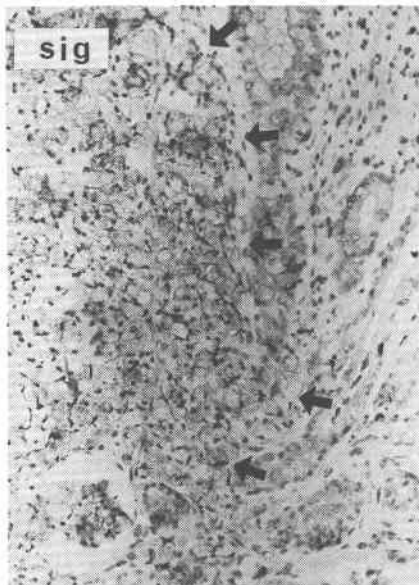


写真2 印環細胞癌と非癌上皮の境界部(←印)ではT細胞は散在性にみられるにすぎない(Leu 4染色, ×100).



の組織学的分化度により差がみられた。すなわち乳頭腺癌および高分化型管状腺癌の大部分および中分化型管状腺癌の約半数では癌と非癌胃粘膜の境界や深部浸潤部位において癌を取り囲むようなT細胞の密な集積がみられ(写真1), リンパ球浸潤の著しい例では癌間質内にリンパ濾胞状の集積を示すものもみられた。これに対し低分化腺癌や印環細胞癌では癌の境界部にお

図1 癌の組織学的分化度による癌増殖局所のT細胞の分布様式の違い。

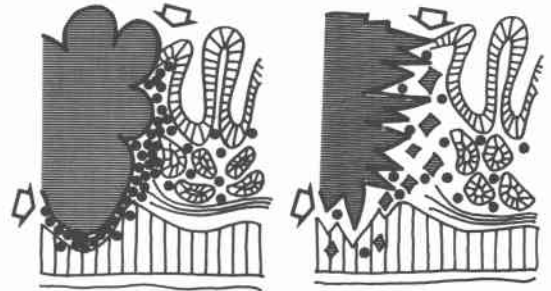
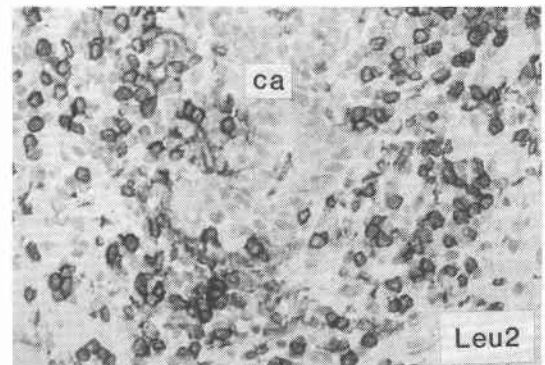
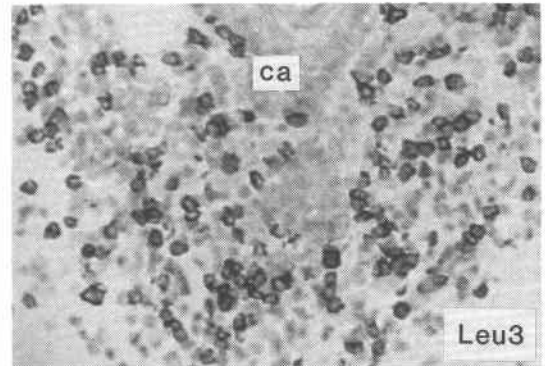


写真3 高分化型管状腺癌の漿膜下浸潤部, Th/i (Leu 3) に比べ Ts/c (Leu 2) の方が多くみられる (Leu 3, Leu 2染色, ×400).



けるT細胞の密な分布はみられず、T細胞は癌細胞と入り混れて散在性に存在していた(写真2)。この様に組織学的分化度の違いにより局所の細胞性免疫応答反応が異なることが示唆された(図1)。またこのように癌に接する部分ではTh/iに比べTs/cの方が多い例が多数みられ(写真3)、これは特に癌周辺の非癌胃粘膜において著明であった(表1)。Leu 7陽性細胞は少数例で極少数が散在性にみられるにすぎなかった。

2. 所属リンパ節におけるリンパ球サブセットの分布様式：癌の流域にありいまだ転移のみられないリンパ節においては種々の程度で germinal center hyperplasia, paracortical hyperplasia, sinus histiocytosis がみられたが特に germinal center hyperplasia は1群リンパ節に、sinus histiocytosis は2群、3群のリンパ節に強い傾向がみられた。リンパ球サブセットの分布様式ではT細胞は主に paracortical area に多く分

布し Th/i が Ts/c よりも多くみられた。Leu 7陽性細胞は胚中心に少数がみられた。T細胞サブセットの割

写真4 比較的初期の転移を示すリンパ節。癌細胞は marginal sinus (M.S.) に限局してみられ Ts/c (Leu 2) が入り混れて存在している (Leu 2染色, ×100)。

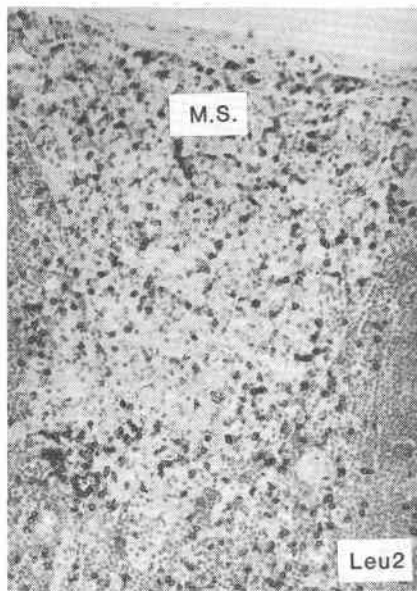


表1 胃癌増殖局所の各部位における Leu 3/Leu 2比

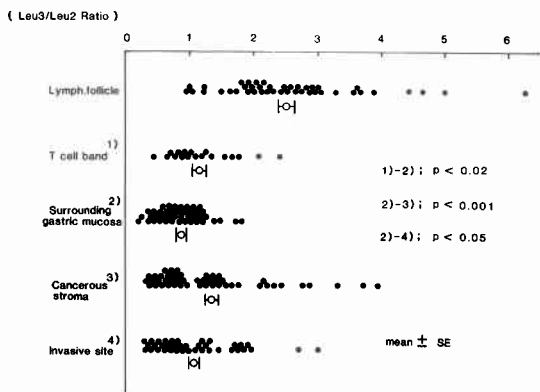


写真5 写真4の連続隣接切片。写真下方の interfollicular area には Th/i (Leu 3) がびっしりとつまっているのに対し M.S.の部分ではその数は少ない (Leu 3染色, ×100)。

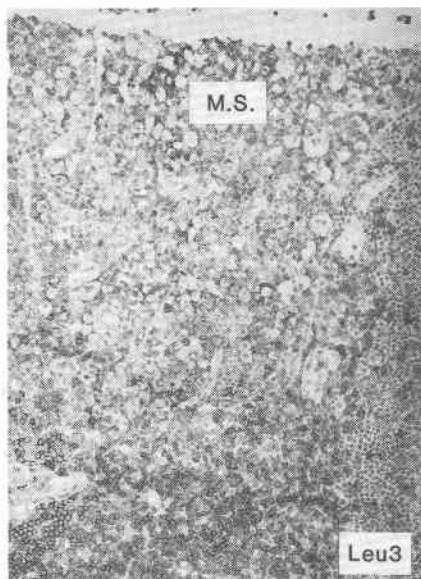
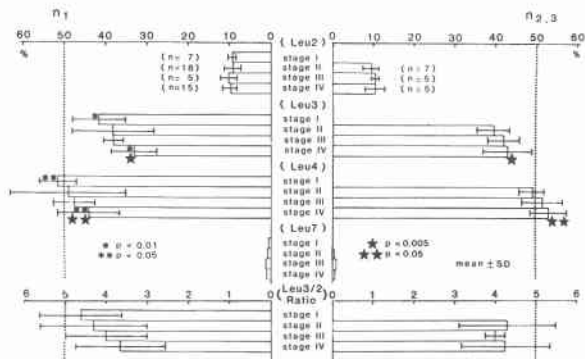


表2 転移のみられない所属リンパ節におけるリンパ球サブセットの組織学的進行度による変動 (n<sub>1</sub>: 1群リンパ節, n<sub>2,3</sub>: 2, 3群リンパ節)。



合と stage との関係を見ると 1 群リンパ節においては stage の進行とともに Th/i と Leu 3/Leu 2 比の減少傾向がみられたが、2 群・3 群のリンパ節では stage による変化はみられなかった。Ts/c はいずれの場合においても単核細胞の約 10%，また Leu 7 陽性細胞は約 1% で変化はみられなかった (表 2)。

比較的初期の転移でリンパ節の構造が保たれているものでは、癌は辺縁洞に限局してみられ、癌細胞と T 細胞が混在してみられたがこの様に癌と接した部分では他部位と比べると Ts/c が比較的多くみられた (写真 4, 5)。また少数例では Leu 7 陽性細胞が癌の浸潤部位に散在性にみられた。

転移によりリンパ節の大部分が癌組織により置換されたものでは T 細胞はリンパ節の周辺にわずかに残っているのみで、癌間質内には少数が散在性にみられるにすぎず特に Th/i の減少が著明であった (写真 6, 表 3)。

写真 6 進行した転移を示すリンパ節。リンパ節の大部分は癌組織で置換され、リンパ球は周辺に押しやられている (←印)。Th/i (Leu 3) の減少が著明 (Leu 3, Leu 2 染色, ×100)。

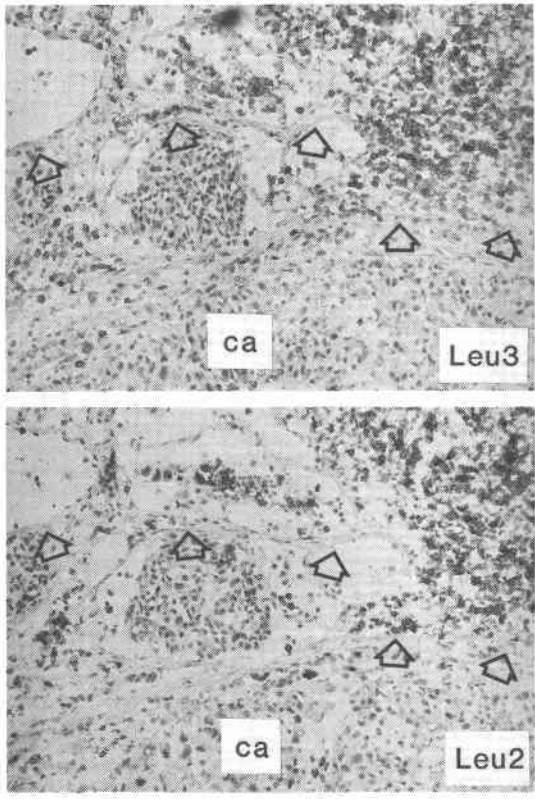
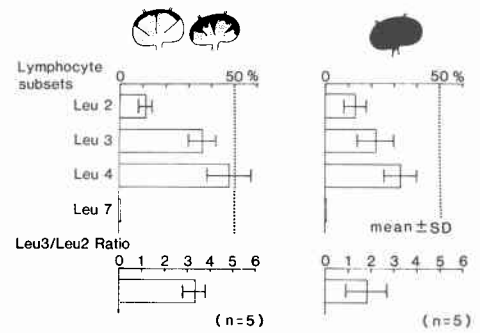


表 3 比較的初期 (左) および末期 (右) の転移陽性リンパ節におけるリンパ球サブセットの変動。



IV. 考 察

癌の間質に高度のリンパ球浸潤のみられる症例や所属リンパ節に強い反応性変化がみられる症例では比較的予後が良好であることは古くより注目されており、癌に対する宿主の免疫応答反応のあらわれと考えられている<sup>1)</sup>。近年、免疫学の進歩に伴ない各種リンパ球のサブセットに対するモノクローナル抗体が作製され、免疫組織化学的手法により組織切片上で各サブセットを同定することが可能となった。癌組織に浸潤するリンパ球サブセットの解析では、種々の癌において T 細胞が浸潤リンパ球の主体をなすこと<sup>2)-7)</sup>が報告されており癌に対する免疫応答反応は T 細胞を介する細胞性免疫により担われていることが想像される。乳癌においては硬癌に比べ乳頭腺管癌に T 細胞の浸潤が強くまた予後も良好であることが報告されているが<sup>4)5)</sup>われわれの検討でも原発巣周辺における T 細胞の分布様式は癌の組織学的分化度により大きく異なり、分化のよい癌では正常組織との境界において特に強い T 細胞の密な分布がみられ、これが癌の増殖に対する一種の barrier として作用している可能性が示唆されたのに対して低分化および未分化癌では境界における T 細胞の密な分布はみられず、また癌間質内に散在する T 細胞も少なかった。

T 細胞サブセットの解析では胃癌においては Th/i と Ts/c が混在してみられるが T 細胞の浸潤が強い場合には Ts/c が多いこと<sup>6)</sup>、肺癌においては Th/i が Ts/c より優位あるいは同程度であること<sup>7)</sup>が報告されている。われわれの検討では癌周辺の非癌胃粘膜において特に Ts/c の割合が多かった。癌に対して特異的に殺腫瘍効果を示すリンパ球は Ts/c に含まれると考えられており Ts/c の割合が多いことは癌増殖局所

における宿主の直接の防衛反応を表現しているのかもしれない。

所属リンパ節においては転移のみられないリンパ節においても stage の進行とともに Th/i が主体の T 細胞の減少傾向がみられ、免疫能の低下を反映しているものと想像された。転移陽性のリンパ節では組織学的には癌によるリンパ節構造の破壊像が主体でサブセットでは Th/i の減少が特に著明であった。

Leu 7陽性細胞は原発巣周辺や所属リンパ節のいずれにおいても散在性に少数がみられるにすぎず、癌の増殖・転移に対する関与は少ないものと考えられた。

#### V. 結 語

胃癌の増殖局所においては原発巣の組織学的分化度により T 細胞の分布様式に違いがみられ局所の細胞性免疫応答が異なる可能性が示唆された。所属リンパ節においては病期の進行に伴ない T 細胞の割合と Leu 3/Leu 2比の減少傾向がみられ免疫能の低下を反映しているものと想像された。

#### 文 献

1) Black MM, Freeman C, Mork T et al:

Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. *Cancer* 27: 703—711, 1971

- 2) 広川勝昱, 江石義信: 免疫組織化学法の概略. 整災外 26: 1291—1299, 1983
- 3) Husby G, Hoagland PM, Strickland RG et al: Tissue T and B cell infiltration of primary and metastatic cancer. *J Clin Invest* 57: 1471—1482, 1976
- 4) Shimokawa I, Imamura M, Yamanaka N et al: Identification of lymphocyte subpopulations in human breast cancer tissue and its significance: An immunoperoxidase study with anti-human T- and B-cell sera. *Cancer* 49: 1456—1464, 1982
- 5) 菊地浩吉: 癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義. 日臨外医会誌 40: 1—6, 1979
- 6) 笠井 潔, 今村正克, 平塚博義ほか: ヒト胃癌組織に浸潤する T 細胞および T 細胞亜群の免疫組織学的検索. 癌の臨 29: 981—986, 1983
- 7) 佐藤雄一: 浸潤リンパ球, 組織球のサブセット同定による肺癌局所の免疫応答の検討. 病理と臨 3: 89—96, 1985