

原 著

クリアリング法による胃癌のリンパ節転移と sinus histiocytosis の検討

近畿大学医学部第1外科

田中 晃 犬房 春彦 高木 宏巳
八田 昌樹 中村 哲彦 浜田 宏
泉本源太郎 岩佐 善二 安富 正幸

STUDIES ON THE LYMPHNODE METASTASIS OF GASTRIC CANCER AND THE SINUS HISTIOCYTOSIS OF THE LYMPHNODE BY THE CLEARING METHOD

Akira TANAKA, Haruhiko INUFUSA, Hiromi TAKAGI, Masaki HATTA,
Tetsuhiko NAKAMURA, Hirosi HAMADA, Gentaro IZUMOTO,
Zenji IWASA and Masayuki YASUTOMI

First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

胃癌切除症例130例にクリアリング法を用いてリンパ節の sinus histiocytosis について検索し、癌転移様式との関係を検討した。クリアリング法による検索リンパ節数は7,465個で転移リンパ節数743個、転移度10.0%、1症例当りの検索リンパ節数は57.4個で従来の触診法の25.5個に比べ倍以上に増加した。sinus histiocytosis はリンパ節が大きくなるほど、また、第1群から第3群リンパ節へと高次になるに従い高くなった。年齢・癌占居部位・肉眼型・組織型には影響されず、癌の stage と関係したが、癌の深達度よりもリンパ節転移により深い関係が認められた。このことは sinus histiocytosis の局所における防御反応としての意義を示唆した。

索引用語：クリアリング法, sinus histiocytosis, 胃癌リンパ節転移

I. はじめに

担癌生体の防御機能を示す形態学的所見として、癌周辺のリンパ球浸潤とともにリンパ節の sinus histiocytosis (以下SH) があげられている^{1)~4)}。Blackら^{5)~8)}が、乳癌患者のSHと予後との関連について報告して以来、免疫学的な検討^{9)~11)}が盛んに行われている。

今回、著者らは、教室で行われた胃癌手術症例を対象に胃癌取扱い規約¹²⁾に沿ってクリアリング法^{13)~15)}を用いてリンパ節の検索を行い、SHを判定し、SHのリンパ節転移における意義について検討した。

II. 対象と方法

昭和58年から60年の間に教室で手術を受けた胃癌切除例130例にクリアリング法を行い、リンパ節転移を検討するとともに、そのうち107例について所属リンパ節のSHと癌転移について検討した。クリアリング法による検索リンパ節数は7,465個で、このうちSHが判定されたものは6,002個で、癌転移との関係について検討した。

SHは、Black⁸⁾、Cutler¹⁶⁾の分類に従って5段階に分類した(図1, 2)。すなわち、

SH-0…SH反応のないものと、リンパ節転移のため判定できないもの。

SH-I…SHがあってもわずかなもの。

SH-II…SHが島状を呈するもの。

SH-III…島状を呈し、さらに皮質あるいは末梢の

図1 sinus histiocytosis の grade (図左から SH-0 (×150), SH-I (×150), SH-II (×100), H・E

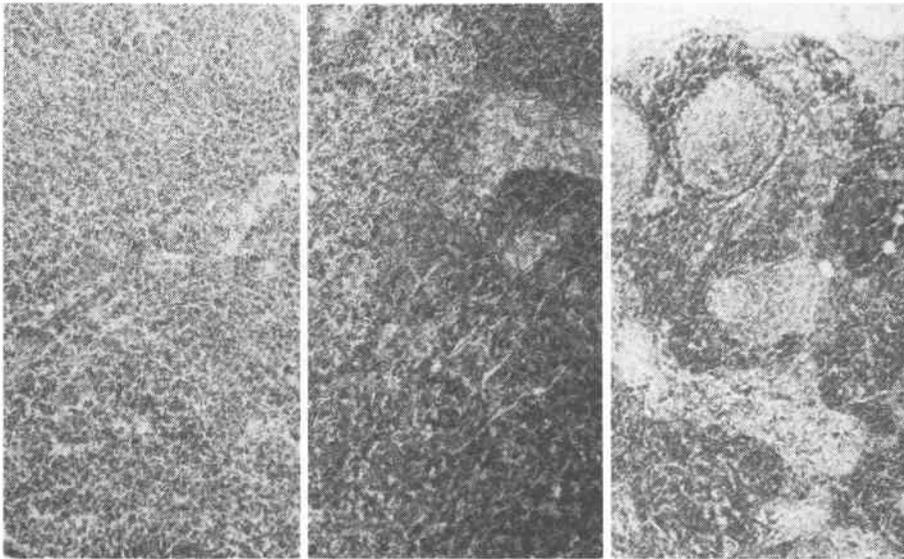
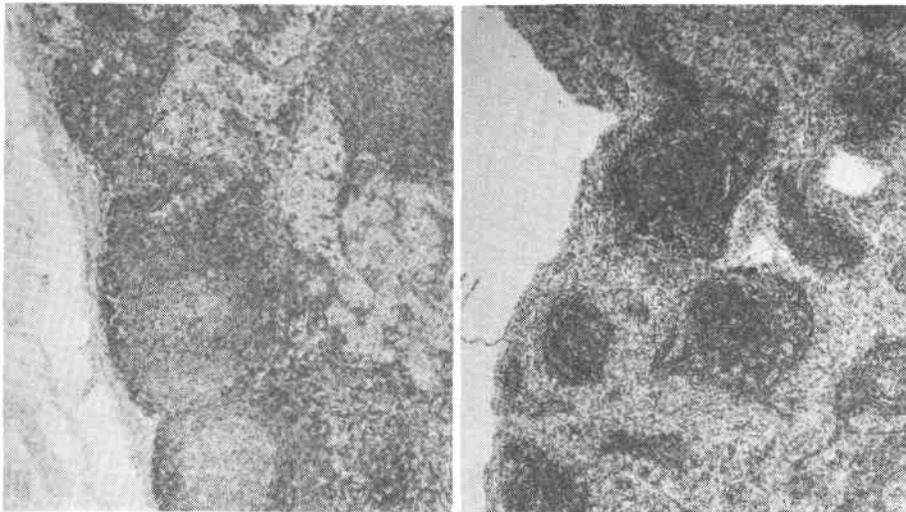


図2 sinus histiocytosis の grade (図左から SH-III (×100), SH-IV (×150) H・E



sinus に達しているもの。

SH-IV…sinus に達し破壊しているもの。

III. 結果

1) 胃癌リンパ節転移率と転移度

クリアリング法を行った胃癌130例中、67例(転移率51.5%)に転移を認めた。検索リンパ節数は7,465個で転移リンパ節数743個、転移度10.0%となり、1症例当りの検索リンパ節数は57.4個であった。一方、対照群として、従来の触診法で検索した胃癌切除例126例を

matched control 法により選択した。その結果、126例中64例(転移率50.8%)に転移が認められ、検索リンパ節数は3,218個(1症例当たり25.5個)で転移リンパ節数508個、転移度15.8%であった。

クリアリング法は、触診法に比べ1症例当りの検索リンパ節数が倍以上に増加し、そのため転移度が低率となった(表1)。

2) リンパ節の大きさと転移度

リンパ節の大きさを長径で測定して2mm 間隔で分

表1 検索対象症例

検索法	転移例数		転移リンパ節数		1例あたりの検索リンパ節数
	転移率(%)	症例数	検索リンパ節数	転移リンパ節数	
クリアリング法	67/130	(51.5%)	743/7465	(10.0%)	57.4
触診法	64/126	(50.8%)	508/3218	(15.8%)	25.5

表2 リンパ節の大きさと転移度

リンパ節の大きさ(mm)	クリアリング法			触診法		
	リンパ節数	転移リンパ節数	転移度(%)	リンパ節数	転移リンパ節数	転移度(%)
2以下	2625	95	3.6	618	32	5.2
~4	2304	199	8.6	1066	122	11.4
~6	1143	129	11.3	742	86	11.6
~8	579	90	15.5	360	82	22.8
~10	350	73	20.9	198	42	23.6
~12	188	45	23.9	110	52	47.3
~14	125	33	26.4	50	30	60.0
14.1以上	151	79	52.3	94	62	66.0
計	7465	743	10.0	3218	508	15.8

類すると表2のごとくであった。両群ともリンパ節の大きさが増すに従い転移度は高率となったが、クリアリング法では、4mm以下の検索リンパ節数と転移リンパ節数のしめる割合が触診法に比べ高率となった。

3) リンパ節の大きさとSH

リンパ節転移のため判定できないSH-0を除外し、リンパ節の大きさとSHをみるとリンパ節が大きくなるに従いSHは高くなった。4mm以下のリンパ節では、SH-0~SH-IIまでが50%以上をしめたが、4.1mm以上では、SH-III~SH-IVが50%をしめた。すなわち、癌転移陽性のリンパ節の大きさは増大したが、同様にSHが高くなるほどリンパ節の大きさは増大することがわかった(図3)。

4) 胃癌取扱い規約¹²⁾によるリンパ節群とSH

SH検索リンパ節を胃癌取扱い規約に従ってリンパ節群に分類すると、第1群から第3群へと高次になるに従いSHが高くなった。SH-III~IVは、第1群では30.0%であるのに対し、第2群では46.7%、第3群では65.3%で有意の差が認められた(図4)。そこでSHに影響すると思われる他の因子について検討した。

a) 年齢とSH

早期癌でn(-)症例について40歳以下、41~60歳と61歳以上の3つに分け、SHを比較したが、各年齢別にはSHの差は認めなかった(図5)。

b) 癌の進行度(stage)とSH

癌のstage別に第1群、2群および3群の所属リンパ節のSHを比較した。stage Iの第1群、2群および

図3 リンパ節の大きさとSH

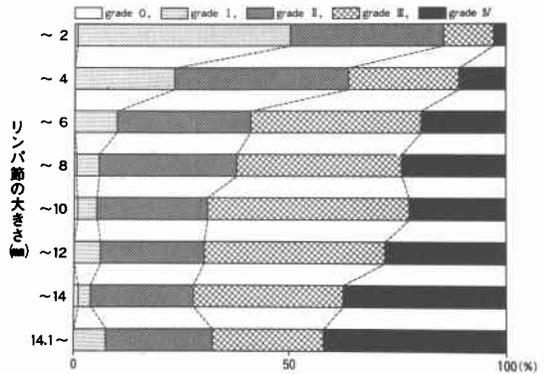


図4 リンパ節群とSH

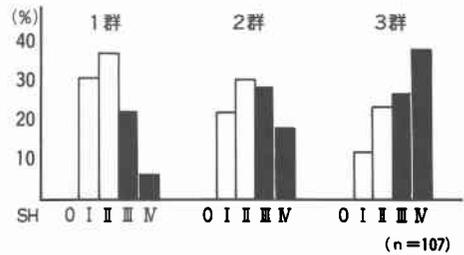
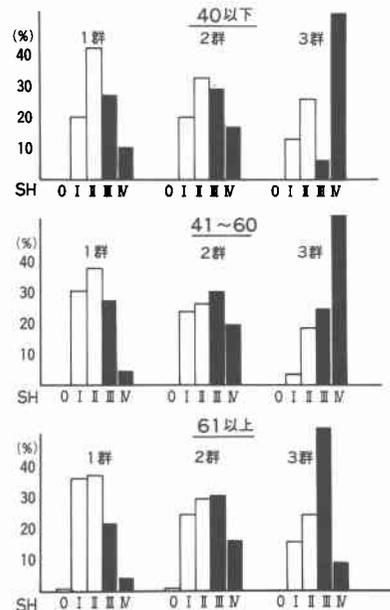


図5 年齢とSH



3群リンパ節におけるSH-III・IVの比率はそれぞれ28.6%、47.8%と65.8%で、1群よりも2群、3群の方がSHは高かった。この関係はstage IIではさらに顕著となり、それぞれ39.2%、61.2%と88.9%と高く

図6 stageとSH

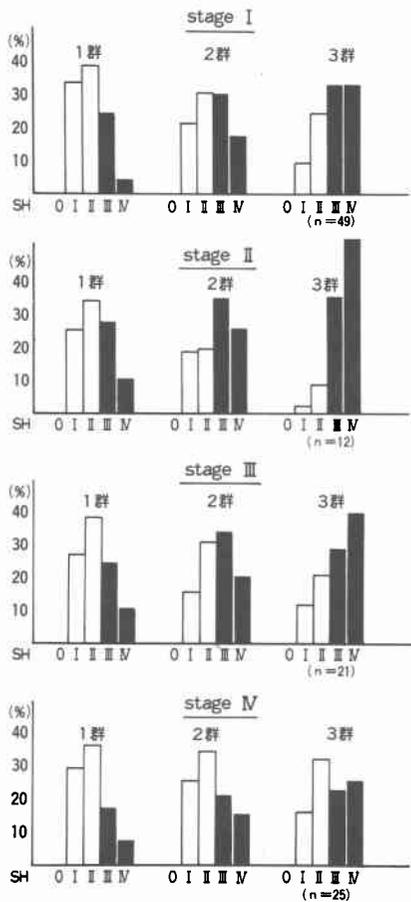


図7 壁深達度とSH

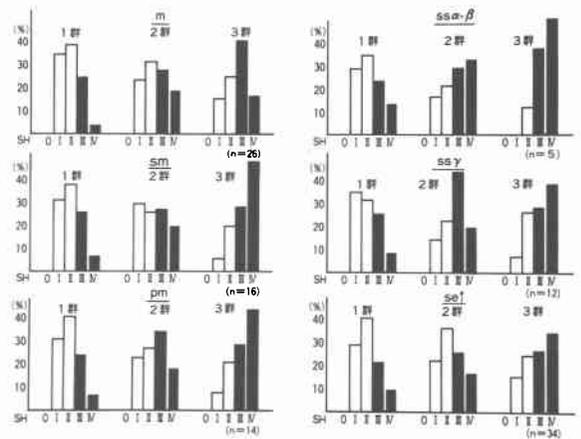
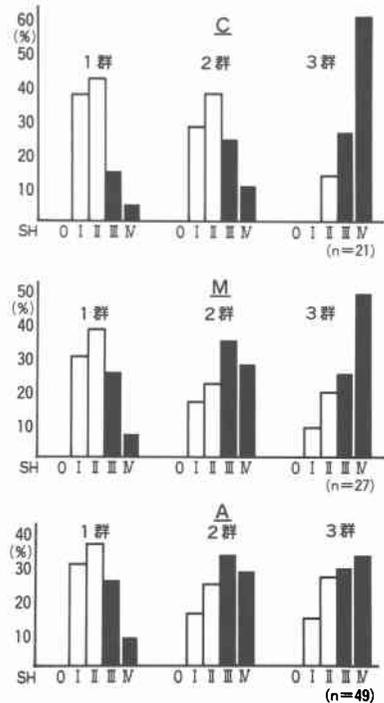


図8 癌占居部位とSH



なった。しかし、stage IIIでは、34.6%、53.6%と第1群よりも3群の方が高くなったが、stage IやIIほど著明な差はなかった。さらにstage IVでは、第1群から3群のすべてにおいてSH-III・IVの比率が低くなった(図6)。

c) 深達度とSH

癌の深達度とSHについて検討した。mにくらべsmからssrまではSH-III・IVのしめる割合はいずれも高く、深達度とSHの間に関係は認められなかった。しかし、高率にリンパ節転移するse以上は、ssr以下に比べSH-III・IVのしめる割合は低くなった(図7)。

癌占居部位別(A・M・C領域)に比較すると、C領域では第1群から3群に進むに従いSH-III・IVのしめる割合が著明に増加したのに対し、A領域では同じ傾向があっても顕著ではなかった(図8)。また、組織型(分化型・未分化型)と肉眼型(限局型・浸潤型)について相互にSHを検討したが、差は認めなかった。

d) リンパ節転移とSH

$n_1(+)$ の第2群・第3群リンパ節のSH-III・IVはそれぞれ70.9%・79.0%で、 n_0 の47.2%・65.5%に比べ高率であった。 $n_2(+)$ の第2群・第3群は43.9%・70.5%であり第3群のSHは高いが、第2群では低下していた。さらに $n_3(+)$ 以上では、41.5%・46.3%となり、すべてのリンパ節群においてSHが低下した(図9)。

図9 リンパ節転移とSH

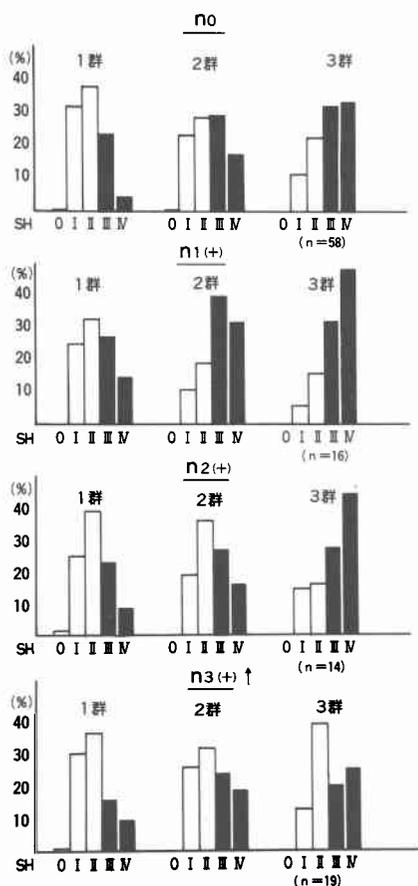
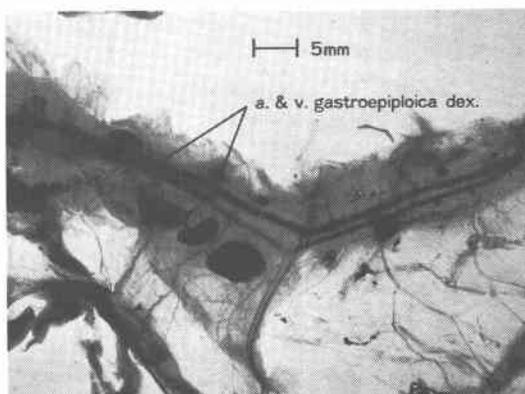


表3 クリアリング法による検索法

en-blocに郭清した組織を原形に伸展・固定		
10%	ホルマリン固定	48時間 (0.01%メチレンブルー含有)
70%	アルコール	12時間
90%	アルコール	24時間
100%	アルコール	48時間
100%	アセトン	24時間
100%	アセトン	48時間
キシレン透徹 リンパ節図作製 (透過光)		
リンパ節抽出		
組織学的検索		

図10 A & V gastroepiploica dextra 周囲の緑色に染ったリンパ節



以上から、SHは各種の因子のうちリンパ節転移と最も関係しており、転移リンパ節群より高次のリンパ節でSH反応が著しいことがわかった。

IV. 考 察

クリアリング法は、1961年 Pickren¹³⁾が乳癌の微小なリンパ節への転移を検索するために考案したもので、その後岩佐¹⁴⁾、泉本・岩佐¹⁵⁾が改良を加え、表3のごとく臨床検索法として実用できるようになった。この方法で微小なリンパ節までも鮮明な緑色に染色され、検索が容易となり、微小なリンパ節まで漏れなく検出することが可能となった(図10)。

本研究の対象130例のリンパ節総数は、7,465個で1症例当りの平均リンパ節数は、57.4個で、対照群である触診法の25.5個、陣内と東¹⁷⁾の36個、栗岡¹⁸⁾の24.6個、春山¹⁹⁾の22.8個よりはるかに多くなった。またリンパ節転移度は10.0%で、対照群の15.8%、陣内と東¹⁷⁾の22.6%、栗岡¹⁸⁾の19.1%、春山¹⁹⁾の14.4%より低率で

あった。この方法を用いることにより微小なリンパ節の転移およびsinus histiocytosisの検索を可能とした。

1953年、Blackら⁵⁾は、CFWマウスの自然発生乳癌で、自然治癒したマウスの脾臓のfollicleとsinusに、多数の大型単球様細胞を認めたことから乳癌症例のSHを検索し、リンパ節転移の有無よりも予後に相関し、癌細胞の進展を抑制しようとする生体の防御反応の現われであると報告して以来、Cutler¹⁵⁾、大森²⁰⁾²¹⁾、Silverberg²²⁾、Hunter²³⁾、阿部²⁴⁾により指示されてきた。

Turk⁹⁾と菊地¹⁰⁾¹¹⁾によってリンパ節の旁皮質はT cellの胚中心はB cellの、リンパ洞はマクロファジの活動の場とされ、免疫組織学的構成が明らかにされた。しかしながら旁皮質増生が予後と関係があることは認められても、加辺ら^{25)~27)}のごとくSHは間質反応とある程度相関してもT cellとは異なる生体防御機構の

一部であろうと述べているごとく、SHの本体については不明確な点が多い。

前述の加辺ら²⁷⁾は、SHが上昇すると予後は良好となり、リンパ節転移は n_0 が増加し、転移個数・転移度が減少した。また肉眼型では、限局型が増加し低分化癌が減少し、stageが低くなったと報告している。ただ、加辺はSHの判定基準に、全所属リンパ節の2/3以上につきSH陽性を(卅)、1/3以上2/3未満を(卍)、1/3未満を(+〜)と判定する大森の判定基準²⁰⁾を使用している。

今回著者は、クリアリング法^{13)~15)}を用いて微小リンパ節まで検索し、リンパ節ごとにSHを判定し、癌からリンパ節までの距離を胃癌取扱い規約¹²⁾の第1群から第3群リンパ節に分類し、各腫瘍因子・宿主因子につき検討した。

リンパ節は大きくなるに従いSHは高くなり、長径6mm以上では、SH-III・IVが50%以上をしめるようになった。一方転移度も大きくなるに従い高率となった。すなわちリンパ節転移のため判定不能なSH-0を除くと、リンパ節の大きさとSHは相関するといえた。

所属リンパ節群では、第1群から第2群、第3群リンパ節となるに従いSH-III・IVが増加していた。これは、大森²⁰⁾、加辺²⁷⁾の報告と一致した。また中村²⁸⁾が乳癌で、加辺とBlackが胃癌で報告したように年齢とSHには相関性は認めなかった。

SHとstageとの関係では、stage Iと比較するとstage IIでは、第2群・第3群リンパ節、stage IIIでは第3群リンパ節のSH-III・IVが高くなり、stage IVでは第1群から第3群リンパ節まですべて低くなった。腫瘍の影響が少ないstage IではSH反応はわずかであり、進行癌であるstage IVではSHによる防御反応が弱まっていると考えた。そこでstage IIとIIIの反応の差を調べるため、stageを決定する因子であるs因子とn因子について検索すると、深達度ではse以上を除いては、SHに差は認めず、se以上すなわち進行癌においてSHの低下が認められた。次にリンパ節転移では、リンパ節転移を認める群より高次のリンパ節群においてSH-III・IVの比率が高くなっているのがわかる。すなわちstage IIとIIIにみられた反応の差は $n_1(+)$ と $n_2(+)$ にみとめられたSHに基づくものであった。

ほかの腫瘍因子である癌占居部位、組織型と肉眼型について検討したが、差はなかった。加辺²⁹⁾は、肉眼型では限局型にSHが高く、組織型では分化型にSHが

高いと報告し、Silverberg²²⁾は、SHと予後との相関性を述べ、組織型の意義を報告している。一方中村²⁸⁾とBlack⁵⁾は組織型とSHとは相関性がないと述べている。

SHはstage IVおよび $n_3(+)$ 以上のリンパ節において低下していたことから予後規定因子となることは明らかである。しかしstage Iおよび n_0 でSHが低いことは、リンパ節転移に対する宿主の防御反応の現われであると考えうる。

V. 結 語

クリアリング法を行った胃癌切除例130例のうち107例にsinus histiocytosisについて検討した。

1. 4mm以下のリンパ節では、SH-0~SH-IIまでが50%以上をしめ、4.1mm以上ではSH-III・IVが50%をしめた。すなわちリンパ節の長径が大きくなるに従い転移度ならびにSHは高くなった。

2. SHは年齢・癌占居部位・肉眼型・組織型には影響されず、stageと関係するが深達度よりもリンパ節転移に関係した。

3. $n_1(+)$ の第2群・第3群リンパ節のSH-III・IVはそれぞれ70.9%・79.0%で、 n_0 の47.2%・65.5%に比べ高率であった。 $n_2(+)$ の第2群・第3群は43.9%・70.5%であり第3群のSHは高いが、第2群では低下していた。SHは転移リンパ節群よりもより高次のリンパ節群において上昇する傾向があり、SHの局所における防御反応としての可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨は第27回日本消化器外科学会総会において報告した。

文 献

- 1) Tsakraklides V, Olson P, Kersey JH et al: Prognostic significance of the regional lymph node histology in cancer of the breast. *Cancer* 34: 1259-1267, 1974
- 2) 小玉正智, 藤田政良, 田中承男ら: 胃癌の宿主側における予後因子の検討. *癌の臨* 22: 826-833, 1976
- 3) 児玉好史, 副島一彦, 宮崎泰彦ほか: 胃癌の予後, 進展と所属リンパ節の組織反応との相関について. *癌の臨* 22: 1361-1369, 1976
- 4) 田中公晴, 前田迪郎, 岸本宏之ほか: 胃癌術後成績と組織反応および免疫パラメータとの関連. *癌の臨* 25: 1389-1395, 1979
- 5) Black MM, Kerpe S, Speer RD et al: Lymph node structure in patients with cancer of the breast. *Am J Pathol* 29: 505-521, 1953
- 6) Black MM, Opler SR, Speer FD et al: Microscopic structure of gastric carcinomas and their

- regional lymph nodes in relation to surgery. Surg Gynecol Obstet 98 : 725—734, 1954
- 7) Black mM, Opler SR, Speer FD et al: Structural representative of tumor-host relationships in gastric carcinoma. Surg Gynecol Obstet 102 : 599—603, 1956
 - 8) Black MM, Opler SR, Speer FD et al: Sinus histiocytosis of lymphnodes in cancer. Surg Gynecol Obstet 106 : 163—175, 1958
 - 9) Turk jL, Oort A: The production of sensitized cells in cell-mediated immunity. Edited by Altmann HW Handbuch der Allgemein Pathologie VII/3 Immunreaktionen. Splinger-Verlag, 1970, p392—435
 - 10) 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
 - 11) 菊地浩吉, 笠井 潔, 坂井洋一: 癌免疫をめぐる話題. 胃・腸癌と局所免疫. 消外 4 : 133—140, 1981
 - 12) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約(改訂第11版). 東京, 金原出版, 1985
 - 13) Pickren JW: Lymphnode metastasis in carcinoma of the female mammary gland. Bull Raswell Park Memorial Inst. Buffalo 1 : 70—90, 1956
 - 14) 岩佐善二, 福原 毅, 安積奎三ほか: Clearing法を改良した所属リンパ節検索法. 日癌治療会誌 3 : 22—26, 1978
 - 15) 泉本源太郎, 岩佐善二, 安富正幸ほか: クリアリング法による結腸癌リンパ節転移に関する研究. 日本大腸肛門病会誌 36 : 523—531, 1983
 - 16) Cutler SJ, Black MM, Mork T et al: Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast cancer. Cancer 24 : 653—667, 1969
 - 17) 陣内伝之助, 東 弘: 胃癌拡大根治手術の意義. 外科治療 42 : 523—531, 1980
 - 18) 栗岡英明: 胃癌のリンパ節転移に関する研究. 京都府医大誌 92 : 1017—1032, 1983
 - 19) 春山克郎: 胃癌のリンパ節転移に関する量的な転移度. 日外会誌 6 : 650—653, 1981
 - 20) 大森幸夫, 藤巻雅夫, 石塚敏朗ほか: 胃癌の所属リンパ節における Sinus histiocytosis について. 最新医 22 : 162—171, 1967
 - 21) 大森幸夫: 胃癌におけるリンパ球浸潤. 外科 42 : 881—885, 1980
 - 22) Silverberg SG, Chitale AR, Hind AD et al: Sinus histiocytosis and mammary carcinoma. Cancer 26 : 1177—1185, 1970
 - 23) Hunter RI, Ferguson DJ, Coppleson LW: Survival with mammary cancer related to the interaction of germinal center hyperplasia and sinus histiocytosis in axillary and internal mammary lymph nodes. Cancer 36 : 528—539, 1975
 - 24) 阿部力哉, 熊谷暢夫, 広崎晃雄ほか: 乳癌の予後からみた腋窩リンパ節の Sinus histiocytosis. 外科 39 : 593—598, 1977
 - 25) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎ほか: 胃癌における間質リンパ球浸潤と他の予後規定因子との関係について. 日臨外医会誌 43 : 1082—1086, 1982
 - 26) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎ほか: 胃癌主病巣における細胞性間質反応. 日癌治療会誌 18 : 666—672, 1983
 - 27) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎ほか: 胃癌における Sinus histiocytosis の検討. 日臨外医会誌 45 : 424—428, 1984
 - 28) 中村泰也, 久下 衷, 辻 秀男: 乳癌の予後因子としての Sinus histiocytosis の意義. 癌の臨 19 : 770—775, 1973