

HLA 抗原と胃癌のリンパ節転移—縮小手術適応 マーカーになりうるか？

東海大学第2外科

生越 喬二 宮治 正雄 岩田 邦祐 原 俊介
近藤 泰理 田島 知郎 三富 利夫

239例の胃癌切除例の術前に HLA 抗原と PPD 皮膚皮内反応, 急性相反応物質, NK 細胞, リンパ球サブセットを測定し, リンパ節転移と対比検討したところ, HLA B40, Bw61, Cw3抗原はリンパ節転移抑制抗原, A9(24)抗原はリンパ節促進抗原であると考えられた. 深達度 m-sm 症例では, HLA 抗原を測定することによってリンパ節転移の状態が106例中89例(84.0%) 同定可能であった. リンパ節転移陰性症例の PPD 皮膚皮内反応, 急性相反応物質, NK 細胞, リンパ球サブセットの検討から, B40抗原陽性例では急性相反応物質が低値, OKT4が高値, OKT8が低値, Leu7が低値を A9(24)では急性相反応物質が高値, OKT4/8が低値, Leu7, Leu11が高値を示した. 以上より, 胃癌の病態, 特にリンパ節転移に関与する遺伝的因子が主要組織適合性複合体遺伝子に強いかかわりをもつ可能性が考えられた. 術前の HLA 抗原測定によりリンパ節転移が予測され, 胃癌の縮小手術が可能と思われる.

Key words: HLA antigen, gastric cancer, lymph node metastasis

I. はじめに

癌を取り扱う外科医にとって最も重要であることは腫瘍部切除であると考え. 現在, 日本における胃癌の外科的治療成績は先達の諸先生の御努力により世界で最も良好な結果が得られている. その原因は, 日本で行われている系統的な予防的リンパ節郭清にあるものと考えられている¹⁾²⁾. しかし, リンパ節郭清は局所免疫を減じるとの報告もあり³⁾, 転移のないリンパ節を含めてすべてのリンパ節を郭清する意義に関し疑問が投げかけられている.

一方, 癌治療の場にも quality of life (QOL) の概念が導入され, 外科領域にも縮小手術の概念が理解されるようになってきた. 治療成績の向上と臓器切除や予防的リンパ節郭清, すなわち外科治療は相反する方向ではあるが, 外科的縮小手術はこの2つを橋渡しできる概念と考えられる. 臓器温存, または縮小手術で治療向上を目指すこと, すなわち個人にあった外科的

治療, すなわち, 胃癌の外科的治療に当たって, 癌の病態が主病変のみか, 主病変と転移の存在が予測できるかどうか検討を行うことは, 臨床医にとっては重要な問題であると考え.

そこで, 個人を同定する方法として有用な HLA 抗原を取り上げ, リンパ節転移との関係を検討し, HLA 抗原がリンパ節転移を予測するマーカーとなりうるかどうか, リンパ節転移のメカニズムにどのように関与しているか検討を加えたので報告する.

II. 対象と方法

対象は胃癌患者切除例239例で術前に, HLA 抗原 Class I, II, を測定するとともに, PPD 皮膚皮内反応, 急性相反応物質で免疫抑制活性を持つ immunosuppressive acidic glycoprotein (IAP)⁴⁾, α_1 -antichymotrypsin (ACT)⁵⁾, acid soluble glycoproteins(ASP)⁶⁾, シアル酸⁷⁾などの糖蛋白, NK 細胞, リンパ球サブセット (OKT4, OKT8, Leu7, Leu11) を測定した. 対象症例の年齢は22~93歳(中央値, 58歳)で, 男女比は165:81であった. 平均郭清リンパ節個数は1症例当たり40.6個で R_0 , 20例, R_1 , 18例, R_2 以上が201例に施行された.

*第36回日消外会総会シンポ I・消化器癌転移のメカニズム

<1990年10月11日受理>別刷請求先:生越 喬二

〒259-11 伊勢原市望星台 東海大学医学部第2外科

Fig. 1 HLA haplotype and lymph node metastasis in cases of tumor limited to the submucosa. <> : percentage of positive lymph node metastasis.

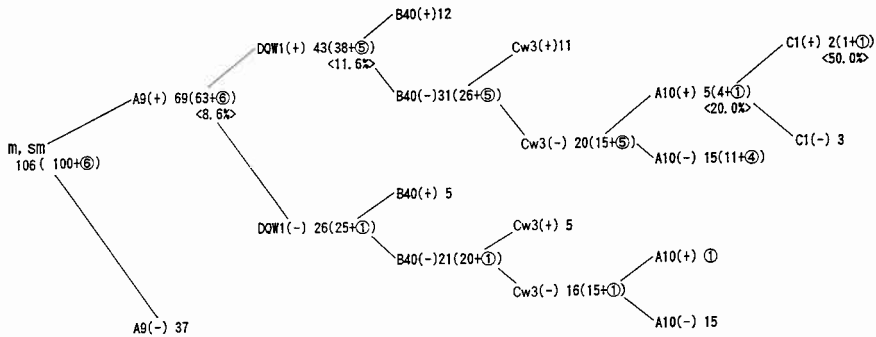


Table 1 HLA antigens and lymph node involvement in relation to the depth of cancer invasion.

Depth of cancer	involvement of antigen (+)	lymphnode (%) antigen (-)	χ^2 (correct)	P value (Fisher)	Relative risk
Total	23/49 (31.9)	77/90 (46.1)	4.147 (3.585)	0.0582	0.535
m-ss γ	5/45 (10.0)	39/82 (32.2)	9.150 (8.023)	0.0046	0.233
m-ss β	1/43 (2.3)	25/77 (24.5)	10.385 (8.921)	0.0028 (0.0004)	0.071
m-ss α	1/41 (2.4)	14/76 (15.6)	4.934 (3.713)	0.0529 (0.0197)	0.132
m-pm	0/41 (0.0)	12/73 (14.1)	6.397 (4.864)	0.0274 (0.0067)	0.0
m-sm	0/36 (0.0)	6/64 (9.4)	3.270 (1.862)	0.1723 (0.0788)	0.0
Total	14/26 (35.0)	86/113(43.2)	0.923 (0.671)	0.4321	0.707
m-ss γ	3/25 (10.7)	41/102(28.7)	3.950 (3.067)	0.0798 (0.0337)	0.298
m-ss β	0/25 (0.0)	26/95 (21.5)	6.535 (5.150)	0.0232 (0.0044)	0.0
m-ss α	0/25 (0.0)	15/92 (14.0)	3.953 (2.664)	0.1013 (0.0350)	0.0
m-pm	0/25 (0.0)	12/89 (11.2)	3.282 (2.048)	0.1523 (0.0621)	0.0
m-sm	0/21 (0.0)	6/79 (7.1)	1.571 (0.527)	0.4676 (0.2563)	0.0
Total	36/60 (37.5)	63/78 (44.7)	1.210 (0.933)	0.3339	0.742
m-ss γ	15/70 (17.6)	29/71 (28.0)	3.266 (2.670)	0.1022	0.524
m-ss β	10/54 (15.6)	16/65 (19.8)	0.414 (0.181)	0.8705	0.752
m-ss α	5/52 (8.8)	10/64 (13.5)	0.713 (0.322)	0.5988	0.615
m-pm	3/51 (5.6)	9/62 (12.8)	1.791 (1.065)	0.3019 (0.1509)	0.405
m-sm	0/46 (0.0)	6/54 (10.0)	4.876 (3.183)	0.0744 (0.0293)	0.0
Total	60/85 (41.4)	40/54 (42.6)	0.032 (0.002)	0.9637	0.952
m-ss γ	29/80 (26.6)	15/47 (24.2)	0.743 (0.295)	0.5867	1.135
m-ss β	21/77 (21.4)	5/43 (10.4)	2.669 (1.969)	0.1604	2.345
m-ss α	14/76 (15.6)	1/41 (2.4)	4.934 (3.713)	0.0539 (0.0197)	7.552
m-pm	11/73 (13.1)	1/41 (2.4)	3.730 (2.590)	0.1075 (0.0458)	6.178
m-sm	6/53 (8.7)	0/37 (0.0)	3.410 (1.976)	0.1597 (0.0702)	∞

positive/negative cases with involvement of lymphnode

Table 2 HLA antigens and PPD skin test in relation to the depth of cancer invasion.

depth of cancer	PPD(48h)(ar/b/2mm)	
	antigen(+)	antigen(-)
Total	21.7 \pm 15.1(n=19)	19.2 \pm 12.1(n=30)
m-ss γ	21.8 \pm 15.5(n=18)	19.5 \pm 12.2(n=29)
m-ss β	21.8 \pm 15.5(n=18)	20.4 \pm 12.4(n=26)
m-ss α	21.8 \pm 15.5(n=18)	20.4 \pm 12.4(n=26)
m-pm	21.8 \pm 15.5(n=18)	20.4 \pm 12.4(n=26)
m-sm	18.3 \pm 10.1(n=16)	20.7 \pm 12.8(n=24)
Total	26.5 \pm 16.9(n=12)	18.1 \pm 11.3(n=37)*
m-ss γ	26.5 \pm 16.9(n=12)	18.3 \pm 11.6(n=35)*
m-ss β	26.5 \pm 16.9(n=12)	19.0 \pm 11.8(n=32)
m-ss α	26.5 \pm 16.9(n=12)	19.0 \pm 11.8(n=32)
m-pm	26.5 \pm 16.9(n=12)	19.0 \pm 11.8(n=32)
m-sm	21.9 \pm 10.7(n=10)	19.0 \pm 12.1(n=30)
Total	19.9 \pm 13.4(n=34)	20.7 \pm 13.2(n=15)
m-ss γ	20.2 \pm 13.8(n=32)	20.7 \pm 13.2(n=15)
m-ss β	20.2 \pm 13.8(n=32)	23.1 \pm 13.5(n=12)
m-ss α	20.2 \pm 13.8(n=32)	23.1 \pm 13.5(n=12)
m-pm	20.2 \pm 13.8(n=32)	23.1 \pm 13.5(n=12)
m-sm	18.3 \pm 10.8(n=28)	23.1 \pm 13.5(n=12)

a: P=0.02834

b: P=0.0340

III. 結 果

I. 癌の深達度別リンパ節転移と HLA 抗原

統計学的に有意差のみられた抗原は **Table 1** に示すごとく、HLA A6 (24), B40, Bw61, Cw3抗原であった。HLA B40, w61抗原陽性患者では、癌の深達度が m-ss β の症例で有意にリンパ節転移率が低値を示し、逆に、A9抗原陽性患者では m-ss α の症例で有意にリンパ節転移率が高値を示した。Cw3抗原陽性患者では m-sm の症例でリンパ節転移率が有意に低値を示した。

2. HLA 抗原によるリンパ節転移の同定

癌の深達度 m-sm 症例106例で検討すると、**Fig. 1** に示すごとく、リンパ節転移陽性例が6例中1例、16.7%、リンパ節転移陰性例が100例中88例、88.0%で、結果的には106例中89例、84.0%の症例が同定可能であった。

3. リンパ節転移陰性例における HLA B40, Bw61, A9 (24) 抗原と PPD 皮膚内反応

B40, 61抗原陽性例は、PPD 皮膚皮内反応の発赤長(長径+短径/2 mm)が高値を示し、特に Bw61抗原では陽性例、陰性例との間で、有意の差が認められた。A9(24)抗原では抗原陽性例で低値傾向がみられたが、有意の差は認められなかった (**Table 2**)。

4. リンパ節転移陰性例における HLA B40, Bw61, A9 (24) 抗原と急性相反応物質

B40, w61抗原陽性例は、急性相反応物質が低値を示し、特に B40抗原では癌の深達度 m-sm 症例では、抗

Table 3 HLA antigens and serum levels of acute phase reactants in relation to the depth of cancer invasion.

depth of cancer	IAP ($\mu\text{g/ml}$)		ACT ($\mu\text{g/ml}$)		ASP (mg/dl)		SA (mg/dl)	
	antigen(+)	antigen(-)	antigen(+)	antigen(-)	antigen(+)	antigen(-)	antigen(+)	antigen(-)
Total	420.1 \pm 131.6(47)	430.4 \pm 168.0(87)	229.2 \pm 85.7	236.7 \pm 75.3	125.3 \pm 59.1	134.6 \pm 55.3	59.0 \pm 10.9	61.7 \pm 11.8
m-ss γ	416.8 \pm 138.6(42)	431.6 \pm 167.3(76)	230.8 \pm 88.9	236.5 \pm 76.2	128.3 \pm 61.3	133.7 \pm 55.2	58.7 \pm 11.2	61.3 \pm 11.7
m-ss β	414.7 \pm 139.7(41)	436.6 \pm 170.4(71)	231.0 \pm 90.0	237.6 \pm 77.2	128.3 \pm 62.1	133.8 \pm 55.9	58.6 \pm 11.3	61.6 \pm 11.8
m-ss α	413.5 \pm 141.2(40)	436.6 \pm 170.4(71)	229.2 \pm 90.4	236.7 \pm 77.3	128.5 \pm 62.9	133.8 \pm 55.9	58.5 \pm 11.5	61.3 \pm 11.5
m-pm	413.5 \pm 141.2(40)	422.0 \pm 142.5(68)	229.2 \pm 90.4	230.0 \pm 70.8	128.5 \pm 62.9	131.3 \pm 54.9	58.5 \pm 11.5	60.3 \pm 10.8
m-sm	392.5 \pm 124.5(35)	427.3 \pm 137.9(50)	211.5 \pm 55.0	234.0 \pm 67.2	125.7 \pm 61.3	127.9 \pm 49.8	57.5 \pm 11.4	59.2 \pm 9.6
Total	441.1 \pm 146.7(25)	423.2 \pm 157.8(109)	246.9 \pm 104.1	231.2 \pm 72.1	141.2 \pm 71.9	128.9 \pm 52.6	60.5 \pm 13.0	60.8 \pm 11.2
m-ss γ	440.5 \pm 149.8(24)	422.7 \pm 159.6(94)	247.9 \pm 106.2	231.3 \pm 73.1	142.5 \pm 73.2	129.2 \pm 52.7	60.5 \pm 13.3	60.4 \pm 11.1
m-ss β	440.5 \pm 149.8(24)	425.4 \pm 162.8(88)	247.9 \pm 106.2	231.9 \pm 74.2	142.5 \pm 73.2	129.1 \pm 53.5	60.5 \pm 13.3	60.5 \pm 11.3
m-ss α	440.5 \pm 149.8(24)	424.9 \pm 163.7(87)	247.9 \pm 106.2	230.3 \pm 74.3	142.5 \pm 73.2	129.1 \pm 53.8	60.5 \pm 13.3	60.2 \pm 11.4
m-pm	440.5 \pm 149.8(24)	412.7 \pm 139.3(84)	247.9 \pm 106.2	224.7 \pm 68.2	142.5 \pm 73.2	127.0 \pm 52.6	60.5 \pm 13.3	59.4 \pm 10.4
m-sm	413.2 \pm 126.8(20)	414.8 \pm 136.1(75)	222.8 \pm 57.9	226.8 \pm 65.5	136.6 \pm 74.7	124.7 \pm 47.6	59.6 \pm 13.7	58.4 \pm 9.3
Total	447.8 \pm 167.5(83)	388.6 \pm 123.1(46)	245.3 \pm 85.6	215.2 \pm 62.4*	136.4 \pm 58.0	121.7 \pm 53.3	62.2 \pm 11.6	58.0 \pm 11.1
m-ss γ	445.1 \pm 168.2(78)	389.8 \pm 127.4(40)	245.2 \pm 85.9	215.0 \pm 65.9*	135.5 \pm 58.0	124.4 \pm 55.7	61.8 \pm 11.4	57.7 \pm 11.5
m-ss β	445.1 \pm 170.2(76)	393.8 \pm 129.7(36)	246.4 \pm 86.6	213.9 \pm 66.3*	136.1 \pm 58.5	122.5 \pm 56.5	61.9 \pm 11.5	57.7 \pm 11.7*
m-ss α	444.8 \pm 171.3(75)	393.8 \pm 129.7(36)	245.6 \pm 87.0	210.9 \pm 65.5*	136.3 \pm 58.9	122.5 \pm 56.5	61.9 \pm 11.5	56.9 \pm 10.7*
m-pm	431.8 \pm 146.3(72)	393.8 \pm 129.7(36)	239.5 \pm 82.5	210.9 \pm 65.5*	134.1 \pm 58.2	122.5 \pm 56.5	61.0 \pm 10.0	56.9 \pm 10.7*
m-sm	421.3 \pm 137.8(62)	401.6 \pm 126.4(33)	230.4 \pm 66.9	218.0 \pm 57.6	131.8 \pm 54.2	118.0 \pm 53.0	60.0 \pm 10.5	56.0 \pm 9.4

a: P=0.0472 b: P=0.0399 c: P=0.0352 d: P=0.0103
 e: P=0.0234 f: P=0.0194 g: P=0.0161 h: P=0.0338
 i: P=0.0254 j: P=0.0335 k: P=0.0400 l: P=0.0170
 m: P=0.0349 n: P=0.0399
 IAP: immunosuppressive acidic glycoprotein
 ACT: α -antichymotripsin
 ASP: acid soluble glycoproteins
 SA: sialic acid

Table 4 HLA antigens and subsets of lymphocyte (OKT4 and OKT8) in relation to the depth of cancer invasion.

depth of cancer	OKT4(%)		OKT8(%)		OKT4/8	
	antigen(+)	antigen(-)	antigen(+)	antigen(-)	antigen(+)	antigen(-)
Total	45.5 \pm 7.8(n=31)	43.7 \pm 9.6 (n=58)	24.6 \pm 5.9	27.0 \pm 8.2	1.96 \pm 0.74	1.80 \pm 1.00
m-ss γ	46.4 \pm 7.3(n=29)	43.5 \pm 9.8 (n=55)	24.1 \pm 5.6	27.3 \pm 8.3*	2.02 \pm 0.72	1.78 \pm 1.02
m-ss β	46.7 \pm 7.2(n=28)	43.4 \pm 10.0(n=52)	24.0 \pm 5.7	27.1 \pm 8.2*	2.05 \pm 0.72	1.79 \pm 1.03
m-ss α	46.3 \pm 6.9(n=27)	43.4 \pm 10.0(n=52)	24.2 \pm 5.6	27.1 \pm 8.2*	2.01 \pm 0.70	1.79 \pm 1.03
m-pm	46.3 \pm 6.9(n=27)	43.2 \pm 10.1(n=51)	24.2 \pm 5.6	27.2 \pm 8.3*	2.01 \pm 0.70	1.78 \pm 1.04
m-sm	46.5 \pm 6.9(n=26)	42.7 \pm 10.3(n=44)*	23.9 \pm 5.5	27.7 \pm 8.4*	2.04 \pm 0.69	1.73 \pm 1.08
Total	45.9 \pm 7.2(n=15)	44.0 \pm 9.4(n=74)	26.1 \pm 6.4	26.2 \pm 7.8	1.87 \pm 0.76	1.85 \pm 0.95
m-ss γ	45.9 \pm 7.2(n=15)	44.2 \pm 9.5(n=69)	26.1 \pm 6.4	26.2 \pm 7.9	1.87 \pm 0.76	1.86 \pm 0.96
m-ss β	45.9 \pm 7.2(n=15)	44.2 \pm 9.6(n=65)	26.1 \pm 6.4	26.0 \pm 7.8	1.87 \pm 0.76	1.88 \pm 0.98
m-ss α	45.9 \pm 7.2(n=15)	44.0 \pm 9.5(n=64)	26.1 \pm 6.4	26.1 \pm 7.8	1.87 \pm 0.76	1.86 \pm 0.97
m-pm	45.9 \pm 7.2(n=15)	43.9 \pm 9.6(n=63)	26.1 \pm 6.4	26.2 \pm 7.9	1.87 \pm 0.76	1.86 \pm 0.98
m-sm	46.4 \pm 7.2(n=14)	43.6 \pm 9.7(n=56)	25.6 \pm 6.4	26.4 \pm 7.9	1.93 \pm 0.76	1.83 \pm 1.00
Total	43.9 \pm 9.1(n=59)	45.1 \pm 9.1(n=30)	26.5 \pm 7.2	25.5 \pm 8.3	1.79 \pm 0.83	1.98 \pm 1.07
m-ss γ	43.9 \pm 9.1(n=56)	45.7 \pm 9.0(n=28)	26.7 \pm 7.3	25.3 \pm 8.3	1.79 \pm 0.84	2.03 \pm 1.09
m-ss β	44.0 \pm 9.2(n=55)	45.8 \pm 9.4(n=25)	26.7 \pm 7.3	24.6 \pm 7.9	1.79 \pm 0.85	2.07 \pm 1.11
m-ss α	43.7 \pm 9.0(n=54)	45.8 \pm 9.4(n=25)	26.9 \pm 7.4	24.6 \pm 7.9	1.77 \pm 0.83	2.07 \pm 1.11
m-pm	43.6 \pm 9.0(n=53)	45.8 \pm 9.4(n=25)	26.9 \pm 7.4	24.6 \pm 7.9	1.76 \pm 0.84	2.07 \pm 1.11
m-sm	43.1 \pm 9.0(n=48)	46.4 \pm 9.8(n=22)	27.3 \pm 7.5	24.2 \pm 7.9	1.72 \pm 0.84	2.13 \pm 1.15*

a: P=0.03258 b: P=0.01891 c: P=0.02421 d: P=0.03410 e: P=0.03167 f: P=0.01205 g: P=0.0498

原陽性例, 陰性例との間で, 有意の差が認められた。A9(24)抗原では逆に抗原陽性例で高値傾向がみられ, 特に, IAP では, m-ss γ と全症例で, ACT では m-pm, m-ss α , m-ss β , m-ss γ 症例および全症例で, シアル酸では全項目で有意の差が認められた (Table 3)。

5. リンパ節転移陰性例における HLA B40, Bw61, A9(24)抗原と OKT4, OKT8細胞

B40, w61抗原陽性例は, OKT4細胞では高値を示し, 特に B40抗原の m-sm 症例では抗原陽性例, 陰性例との間で, 有意の差が認められた。OKT8細胞は逆に, 低値を示し, m-sm, m-pm, m-ss α , m-ss β 症例および m-ss γ 症例で, 抗原陽性例, 陰性例との間で, 有意の

差が認められた。A9(24)抗原では抗原陽性例で OKT4細胞が低値, OKT8細胞が高値を示し, 統計学的には, m-sm 症例の OKT4/8値で有意の差が認められた (Table 4)。

6. リンパ節転移陰性例における HLA B40, Bw61, A9(24)抗原と NK, Leu7, Leu11細胞

B40, 61抗原陽性例は NK, Leu7, Leu11細胞は低値を示し, 特に B40抗原では Leu7細胞の m-sm, m-pm, m-ss α , m-ss β , m-ss γ 症例および全症例で, 抗原陽性例, 陰性例との間で, 有意の差が認められた。A9(24)抗原では抗原陽性例で Leu7, Leu11細胞が有意に低値を示した (Table 5)。

Table 5 HLA antigens, NK cell and subsets of lymphocyte (Leu7 and Leu11) in relation to the depth of cancer invasion.

depth of cancer	NK cell(%)		Leu7(%)		Leu11(%)		
	antigen(+)	antigen(-)	antigen(+)	antigen(-)	antigen(+)	antigen(-)	
B40	Total	50.9±20.3(n=30)	55.6±19.5(n=57)	19.1±6.7	22.3±8.8 ^a	15.3±7.5	17.6±9.6
	m-ss γ	50.1±20.8(n=28)	55.4±19.5(n=54)	18.8±6.8	22.2±8.7 ^b	15.1±7.4	17.6±9.6
	m-ss β	50.4±21.1(n=27)	56.4±19.2(n=51)	18.6±6.8	22.3±8.9 ^c	14.3±7.4	17.9±9.8
	m-ss α	51.5±20.8(n=26)	56.4±19.2(n=51)	18.8±6.9	22.3±8.9 ^d	14.7±7.5	17.9±9.8
	m-pm	51.5±20.8(n=26)	57.3±18.3(n=50)	18.8±6.9	22.6±8.8 ^e	14.7±18.1	18.1±9.8
	m-sm	52.8±20.1(n=24)	57.0±19.2(n=43)	18.8±7.0	22.7±8.9 ^f	14.5±7.6	18.2±10.1
Bw61	Total	53.3±21.6(n=15)	54.1±19.5(n=72)	18.9±5.5	21.7±8.7	14.5±6.6	17.3±9.4
	m-ss γ	53.3±21.2(n=15)	53.6±19.8(n=67)	18.9±5.5	21.5±8.5	14.5±6.6	17.6±7.7
	m-ss β	53.3±21.2(n=15)	54.6±19.7(n=63)	18.9±5.5	21.5±8.9	14.5±6.6	17.3±9.6
	m-ss α	53.3±21.6(n=15)	55.1±19.4(n=62)	18.9±5.5	21.6±8.9	14.5±6.6	17.4±9.6
	m-pm	53.3±21.6(n=15)	55.8±18.8(n=61)	18.9±5.5	21.8±8.9	14.5±6.6	17.5±9.6
	m-sm	55.7±20.2(n=14)	55.4±19.6(n=54)	19.0±5.7	21.9±8.9	14.6±6.6	17.6±9.9
A9(24)	Total	53.2±20.0(n=57)	55.5±19.6(n=30)	22.7±8.0	18.4±8.2 ^g	18.4±9.4	13.8±7.4 ^h
	m-ss γ	52.6±20.0(n=54)	55.4±20.2(n=28)	22.4±7.9	18.5±8.4 ⁱ	18.1±9.5	13.5±7.5 ^j
	m-ss β	52.9±20.1(n=53)	57.4±19.6(n=25)	22.3±8.0	18.3±8.6 ^k	18.0±9.6	14.1±7.8 ^l
	m-ss α	53.4±19.8(n=52)	57.4±19.6(n=25)	22.5±8.0	18.3±8.6 ^m	18.1±9.6	14.1±7.8 ⁿ
	m-pm	54.2±19.2(n=51)	57.4±19.6(n=25)	22.7±7.9	18.3±8.6 ^o	18.3±9.6	14.1±7.8 ^p
	m-sm	55.3±19.4(n=46)	55.8±20.2(n=22)	23.1±7.8	17.5±8.6 ^q	18.6±9.8	13.2±7.4 ^r

a: P=0.0421 b: P=0.0362 c: P=0.0319 d: P=0.0397
 e: P=0.0299 f: P=0.0318 g: P=0.0102 h: P=0.0228
 i: P=0.0223 j: P=0.0194 k: P=0.0140 l: P=0.0042
 m: P=0.0120 n: P=0.0157 o: P=0.0402 p: P=0.0345
 q: P=0.0285 r: P=0.0121

IV. 考 察

わが国における、胃癌の治療成績は西洋諸国に比べて良好であると報告されている。その原因の1つに、わが国で行われている系統的拡大リンパ節郭清が考えられている。しかし、術後の補助療法の効果にも差がみられることを考えると、別な要因も考える必要がある⁸⁾。

一方、転移のないリンパ節を盲目的に郭清することが妥当であるかどうか、リンパ節の本来の役割である局所免疫(生体防御)や患者のQOLから考えても、外科医の間で真剣に検討しなければならない時期にきているものと考ええる。

一般的な概念としては、リンパ節転移の成立は、粘膜より発生した癌細胞が発育し、細胞離脱、リンパ管内への浸潤、リンパ流内における活性化の維持、リンパ節内への浸潤、着床、リンパ節内での増殖により、はじめて臨床的には同定できる。

リンパ節転移の同定の努力は、臨床的には術前の超音波、computed tomography (CT) 検査などの画像診断と術中の病理迅速検査が行われているが、郭清したリンパ節すべてを術中に検査することは不可能に近く、いずれの方法でも満足した結果が得られていない。期待される方法として術中のimmunolymphoscintigraphyが臨床的に乳癌で試みられている。sensitivity rate, specificity rateはそれぞれ、86%, 92%と報告されている⁹⁾。さらに、沢井らは術中に微粒子活性炭

CH₄を胃癌近傍に注入し、リンパ節の黒染を目安にして郭清の範囲を検討している¹⁰⁾。

今回の検討で、リンパ節転移抑制や促進に関与するHLA抗原が存在することが推定されたことは、胃癌の病態、特にリンパ節転移に関与する遺伝的因子が主要組織適合性複合体遺伝子(MHC)に強いかわりをもつものと考えられる。さらに、リンパ節転移抑制抗原と考えられたB40抗原などの陽性例は、免疫能が維持されていた。リンパ節転移促進抗原と考えられたA9(24)抗原陽性例のリンパ節転移陰性症例では、免疫能が低下しており、あたかもリンパ節転移の準備状態であるかのデータが得られ、NK細胞系の賦活化により、そのバランスが保たれていた可能性が考えられた。興味ある事実には、リンパ節転移抑制抗原と考えられたHLA B40抗原陽性例は免疫療法剤PSKのresponderの可能性が考えられている¹¹⁾。癌化学療法や免疫療法がリンパ節転移型に効果が認められることが多いことを考え合わせると今後の検討課題と考えられる。HLA抗原は、今後、リンパ節転移のメカニズムの解明に役立つ可能性があり、臨床的には胃癌の縮小手術適応マーカーとなりうるものと期待される。将来、患者個人個人に適した手術方法を含めた癌治療を模索する上で意義あるものと考ええる。

本稿を終るにあたり、HLAの測定に御協力を賜った東海大学移植学社 公美先生に深謝する。

文 献

- 1) Mine M, Majima S, Harada M et al: End results of gastrectomy for gastric cancer: Effect of extensive lymph node dissection. *Surgery* 68: 753-758, 1970
- 2) Kodama Y, Sugimati K, Soejima K et al: Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 5: 241-248, 1981
- 3) Fisher B, Fisher ER: Studies concerning the regional lymph nodes in cancer. II. Maintenance of immunity. *Cancer* 29: 1497-1501, 1972
- 4) 生越喬二, 近藤泰理, 中崎久雄ほか: immunosuppressive acidic glycoprotein (IAP) と immunosuppressive substance (IS物質), 癌の臨 29: 987-990, 1983
- 5) 生越喬二, 近藤泰理, 中崎久雄ほか: 胃癌患者血清 acid soluble glycoproteins (ASP) に関する臨床的検討. *日消外会誌* 16: 1904-1909, 1983
- 6) 生越喬二, 近藤泰理, 中崎久雄ほか: 急性相反応物質である血清 $\alpha 1$ -アンチキモトリプシン測定の臨床的意義. *医のあゆみ* 126: 31-32, 1983
- 7) 生越喬二, 近藤泰理, 田島知郎ほか: 胃癌患者の血清中のシアル酸濃度, 特に細胞性免疫能, 及びほかの糖蛋白と対比して. *日消病会誌* 80: 2352-2356, 1983
- 8) Fielding JWL: Gastric cancer: Different diseases. *Br J Surg* 76: 1227, 1988
- 9) Tjandra JJ, Russell IS, Collins JP et al: Immunolymphoscintigraphy for the detection of lymph node metastases from breast cancer. *Cancer Reserch* 49: 1600-1608, 1989
- 10) 沢井清司, 清水孝祐, 谷口広毅ほか: 微粒子活性炭の術中点墨法によるリンパ節郭清と遠位リンパ節の薬物学的郭清. *日外会誌* 90: 1310-1313, 1989
- 11) 生越喬二, 三富利夫: PSK の消化器癌(食道, 胃)における臨床効果, 特に術前治療予測マーカーとしての血中糖蛋白と HLA 抗原について. *日外会誌* 90: 1443-1446, 1989

HLA Antigens and Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer
Can HLA Antigens be Indicators of Local Resection of
Tumor with Preservation of Regional Lymph Node?

Kyoji Ogoshi, Masao Miyaji, Kunihiro Iwata, Shunsuke Hara, Yasumasa Kondoh,
 Tomoo Tajima and Toshio Mitomi
 Department of Surgery, School of Medicine, Tokai University

Two hundred thirty-nine patients with carcinoma of the stomach were examined for HLA antigens, PPD skin test, acute phase reactants (APRs), natural killer cells and subsets of lymphocyte before surgery. Our observations indicate that HLA B40, Bw61, and Cw3 antigens were associated with decreased risk of lymph node involvement, whereas A9 (A24) antigen was associated with increased with risk of lymph node involvement. In 89 of 106 patients with the tumor limited to the submucosa the status of lymph node involvement according to the HLA typing was examined. The patients with B40 antigen had strong skin reactions to PPD, low levels of serum APRs, high levels of OKT4, low levels of OKT8, and low levels of Leu7 and Leu11, whereas those with A9 (A24) had high levels of serum APRs, low levels of OKT4, high levels of OKT8, and high levels of Leu7 and Leu11 in patients without lymph node involvement. Class I may thus be a genetic locus closely linked to the occurrence of lymph node metastasis in gastric cancer.

Reprint requests: Kyoji Ogoshi Department of Surgery, Tokai University
 Bohseidai, Isehara, 259-11 JAPAN