原 著

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

防衛医科大学校第1外科 加 辺 純 雄

千葉県がんセンター消化器科

大 森 幸 夫 本 田 一 郎

新潟大学医学部第1外科 武 藤 輝 一

LYMPHOID INFILTRATION AND ITS RELATIONSHIP TO OTHER PROGNOSTIC INDICATORS IN GASTRIC CARCINOMA

Sumio KANABE

1st Department of Surgery, National Defense Medical College

Yukio OHMORI and Ichiro HONDA

Gastroenterology Division, Chiba Cancer Center Hospital

Terukazu MUTO

1st Department of Surgery, University of Niigata Medical School

深達度mの癌を除き、治癒切除が施行された胃癌338例、所属リンパ節10,134個(1例平均30.0個)を用い、間質リンパ球浸潤の臨床病理学的意義につき検討した。

大森の3段階分類により間質リンパ球浸潤を高度、中等度、軽度～陰性群にわけ、他の胃癌予後規定因子と比較し次の結果を得た。間質リンパ球浸潤の減少にともない：1) 肉眼分類で浸潤型である3, 4型が増加した；2) 組織型では、低分化型腺癌が増加し、分化型腺癌が減少した；3) 間質結合組織量では、間質リンパ球浸潤の程度にかかわらず中間型が多いが、髄様型は減少し、硬性型は増加した；4) $INF\alpha$ が減少し、 $INF\gamma$ が増加した；5) sm, pm が減少し、se, si が増加した；6) 転移リンパ節個数が増加した；7) n_0 が減少し、 n_2 が増加した；8) stage が上昇した；9) 間質リンパ球浸潤高度群75.7%、中等度群52.6%、軽度～陰性群33.1%と約20%づつ5年生存率が減少した。

以上より間質リンパ球浸潤は大変優秀な胃癌予後規定因子であり、パラメーターの1つとして十分使用可能と思われる。

結 言

癌周辺のリンパ球浸潤は多くの研究者により予後とよく相関する事が知られていたが^{1)~11)}、最近の免疫学の進歩により新たに脚光をあびるようになった。一方胃癌の術後遠隔成績を左右する因子については、腹膜播腫、肝転移、リンパ節転移、漿膜浸潤の4因子を組合せた胃癌研究会の進行度分類¹²⁾¹³⁾が広く用いられている。

今回我々は、癌周辺のリンパ球浸潤と各種の胃癌予

後規定因子との関連につき検討し、若干の知見を得たので報告する。

検索対象

検討の対象は、新潟大学外科教室における昭和39年から46年と千葉県がんセンターにおける昭和48年から50年までの間に手術された胃癌のうち、下記の条件を満たす338例と附随したリンパ節10,134個(1例平均30.0個)である。

条件としては：1) 治癒切除で；2) R_2 以上のリン

バ節郭清がなされ；3)新しい胃癌取扱い規約¹³⁾により見なおされ；4) 間質リンパ球浸潤の検討が難しく、リンパ節転移が非常に稀なmの早期癌を除き；5) リンパ節1個1個につき sinus histiocytosis が検索された；6) 消息判明5年耐術例である。

n 番号、組織型、間質結合織量、浸潤増殖様式、組織学的壁深達度、stage、肉眼型は胃癌取扱い規約改訂10版¹³⁾により記載した。間質リンパ球浸潤については大森の3段階分類¹⁷⁾を使用した。sinus histiocytosis については大森の判定規準⁵⁾を若干変更し、全所属リンパ節の2/3以上につき陽性を(++)、1/3以上2/3未満を(+)、1/3未満を(+～-)として使用した。

成 績

I. 間質リンパ球浸潤 (LI) と肉眼型 (表1)

LIの減少にともない0型(本検討ではsm癌のみ)ならびに2型が減少し、3、4型といった浸潤型が増加した。

II. 間質リンパ球浸潤と組織学的所見

LIの減少にともない、低分化型腺癌は25.7%，37.8%，50.8%と増加した。一方乳頭腺癌，高分化ならびに中分化腺管腺癌と言った分化型腺癌は、LIの減

少にともない68.8%，53.8%，33.8%と減少した(表2)。

LIと間質結合織量との関係をみると(表3)，LIの多寡にかかわらず間質結合織量は中間型が最も多い。しかしながらLI(++)群では髓様型が硬性型より多いが、(+～-)群では逆に硬性型が髓様型より多かった。

LIと浸潤増殖様式との関係をみると(表4)，LIの減少にともないINF α が減少し、INF γ が増加した。

LIと深達度との関係をみると(表5)，LIの減少にともないsm, pmといった浅い癌が減少し、se, siといった深い癌の頻度が増加した。

表3 間質リンパ球浸潤と間質結合織量

間質結合 織量 LI	髓様型	中間型	硬性型	計
+++	11 (14.9)	60 (81.0)	3 (4.1)	74 (100)
++	5 (5.3)	77 (81.0)	13 (13.7)	95 (100)
+～-	7 (4.1)	120 (71.0)	42 (24.9)	169 (100)

()内……%

表4 間質リンパ球浸潤と浸潤増殖様式

INF LI	α	β	r	計
+++	25 (33.8)	33 (44.6)	16 (21.6)	74 (100)
++	19 (20.0)	42 (44.2)	34 (35.8)	95 (100)
+～-	21 (12.4)	52 (30.8)	96 (56.8)	169 (100)

()内……%

表1 間質リンパ球浸潤と肉眼型

肉眼型 LI	0	5	1	2	3	4	計
+++	17 (23.0)	2 (2.7)	3 (4.1)	33 (44.5)	19 (25.7)	0	74 (100)
++	15 (15.8)	11 (11.6)	0	37 (38.9)	30 (31.6)	2 (2.1)	95 (100)
+～-	11 (6.5)	18 (10.7)	2 (1.2)	53 (31.4)	70 (41.3)	15 (8.9)	169 (100)

()内……%

表2 間質リンパ球浸潤と組織型

組織型 LI	pap	tub ₁	tub ₂	por	sig	muc	その他	計
+++	8 (10.8)	18 (24.3)	25 (33.7)	19 (25.7)	3 (4.1)	1 (1.4)	0	74 (100)
++	3 (3.2)	20 (21.1)	28 (29.5)	36 (37.8)	4 (4.2)	4 (4.2)	0	95 (100)
+～-	4 (2.4)	18 (10.7)	35 (20.7)	86 (50.8)	20 (11.8)	4 (2.4)	2 (1.2)	169 (100)

()内……%

表 5 間質リンパ球浸潤と深達度

深達度 LI	sm	pm	ss- α ss- β	ss- γ	se	si	計
卅	17 (22.9)	24 (32.4)	10 (13.5)	9 (12.2)	13 (17.6)	1 (1.4)	74 (100)
卅	15 (15.8)	21 (22.1)	17 (17.9)	11 (11.6)	29 (30.5)	2 (2.1)	95 (100)
+ ~ -	11 (6.5)	25 (14.8)	17 (10.1)	26 (15.4)	79 (46.7)	11 (6.5)	169 (100)

() 内……%

表 6 間質リンパ球浸潤と転移リンパ節個数

転移リンパ節 LI	0	1 ~ 5	6 ~ 10	11以上	計
卅	46 (62.2)	19 (25.7)	5 (6.7)	4 (5.4)	74 (100)
卅	31 (32.6)	39 (41.1)	14 (14.7)	11 (11.6)	95 (100)
+ ~ -	45 (26.6)	60 (35.5)	35 (20.7)	29 (17.2)	169 (100)

() 内……%

表 7 間質リンパ球浸潤と n 番号

n 番号 LI	n ₀	n ₁	n ₂	n ₃	計
卅	46 (62.1)	13 (17.6)	13 (17.6)	2 (2.7)	74 (100)
卅	31 (32.6)	30 (31.6)	26 (27.4)	8 (8.4)	95 (100)
+ ~ -	45 (26.6)	52 (30.8)	65 (38.5)	7 (4.1)	169 (100)

() 内……%

III. 間質リンパ球浸潤とリンパ節

338例中転移陽性例は216例で、全体の転移率は63.9%、検索リンパ節10,134個中転移リンパ節は1,429個で、全体の転移度は14.1%であった。転移個数は1,429個/338例で1例平均4.2個であり、転移陽性例だけで検討すると1,429個/216例で1例平均6.6個であった。

LIと転移リンパ節個数との関係を見ると(表6), LIの減少にともない、転移陰性の頻度が減少し、転移リンパ節個数6~10個群, 11個以上群の頻度が増加した。つまりLIが減少するにつれ転移傾向が強くなった。

LIとn番号との関係においても(表7), LIの減少にともないn₀が減少し, n₂が増加しており, 相関関係がみられた。

LIとsinus histiocytosisとの間には相関関係は認

表 8 間質リンパ球浸潤と sinus histiocytosis (SH)

SH LI	卅	卅	+ ~ -	計
卅	14 (18.9)	27 (36.5)	33 (44.6)	74 (100)
卅	20 (21.1)	34 (35.8)	41 (43.1)	95 (100)
+ ~ -	31 (18.3)	48 (28.4)	90 (53.3)	169 (100)

() 内……%

表 9 間質リンパ球浸潤と stage

stage LI	I	II	III	IV	計
卅	35 (47.3)	16 (21.6)	20 (27.0)	3 (4.1)	74 (100)
卅	20 (21.1)	24 (25.3)	41 (43.1)	10 (10.5)	95 (100)
+ ~ -	24 (14.2)	31 (18.3)	96 (56.8)	18 (10.7)	169 (100)

() 内……%

表10 間質リンパ球浸潤と予後

LI	症例数	5年生生存者数	5年生生存率 (%)
卅	74	56	75.7
卅	95	50	52.6
+ ~ -	169	56	33.1
計	338	162	47.9

められなかった(表8)。

IV. 間質リンパ球浸潤と stage (表9)

例数少なく不確定要素の入りうる stage IVを除き検討すると, LIの減少にともない stage Iが減少し, stage IIIが増加した。つまりLIの減少にともない stageの上昇がみられた。

V. 間質リンパ球浸潤と予後 (表10)

LIが高度群, 中等度群, 軽度~陰性群と減少するにつれ, 75.7%, 52.6%, 33.1%と約20%ずつ5生率が減少した。

考 案

癌周辺のリンパ球浸潤が予後とよく相関する事が以前から知られていたが¹¹⁻¹³⁾, 最近の免疫学の進歩により, このリンパ球の大部分がT細胞であり, 癌に対する免疫学的監視機構の一つの形態学的表現である¹⁴⁻¹⁶⁾と考えられるようになってきた。

一方胃癌取扱い規約¹²⁾¹³⁾に記載されている各因子,

最近注目されてきた転移リンパ節個数^{17)~20)}, sinus histiocytosis⁵⁾²¹⁾等との関係をみる事により, 間質リンパ球浸潤 (LI) の意義を見なおす事は重要である。

肉眼型と予後との関係では, 限局型である 1, 2 型の予後が良く, 浸潤型である 3, 4 型の予後が悪いという報告¹⁸⁾¹⁹⁾²²⁾と, LI の減少にともない 2 型が減少し, 浸潤型が増加した今回の検索結果からも, LI と肉眼型, 予後との相関が認められる。

組織型と予後との関係において分化型の予後が若干すぐれている²³⁾事と, LI (III) 群に分化型が多い事からも, LI と組織型, 予後との関係が認められる。

間質結合組織の硬性型の予後が悪い²⁴⁾事と, 今回の検索で LI の減少につれ硬性型が徐々にふえる事からも, LI と間質結合組織, 予後との相関が認められる。

浸潤増殖様式で $INF\alpha$ から β さらに γ とおちるにつれ予後が不良になる²⁵⁾事と, 今回の検索で LI の減少につれ $INF\alpha$ がへり $INF\gamma$ が増える事からも, LI と浸潤増殖様式, 予後との相関が認められる。

予後は深達度に比例している^{17)~20)25)}事と, 今回の検索で LI と予後に相関が認められた事から, LI と深達度, 予後との相関がうかがえる。

転移リンパ節個数の上昇につれ 5 生率が減少する^{17)~20)}事と, 今回の検索で LI の減少につれ転移リンパ節個数が増える事から, LI と転移リンパ節個数, 予後との相関が認められる。

n 番号の上昇にしたがい予後が悪くなる¹⁷⁾¹⁹⁾²²⁾²⁶⁾²⁷⁾事と, 今回の検索で LI が減少するにしたがい n_0 がへり n_2 がふえる事から, LI と n 番号, 予後との相関が認められる。

sinus histiocytosis と予後は関係あるという報告⁵⁾²¹⁾がみられるが, 今回の検索で LI と予後は関係あるにもかかわらず, LI と sinus histiocytosis の関係は認められなかった。

stage の上昇につれ予後が悪化する事はすでに知られている¹⁷⁾¹⁸⁾²²⁾²⁶⁾²⁷⁾が, 今回の検索で LI の減少にともない stage の上昇がみられた事から, LI と stage, 予後との相関が認められる。

さらに大切な事は, 本検討のごとく比較的きちんと症例をそろえた検討においても, 癌周辺のリンパ球浸潤と予後が相関するという以前からの報告^{1)~11)}と同様な結果が得られた事である。

以上の事実を整理してみると, まず LI が単独でも十分よく予後を反映する事, つぎに肉眼型, 組織型, 間質結合組織量, 浸潤増殖様式, 深達度, n 番号, 転移

リンパ節個数, stage といった他の胃癌予後規定因子との相関関係が認められた事, 以上より間質リンパ球浸潤は大変優秀な胃癌予後規定因子であり, パラメーターの 1 つとして十分使えると思われる。

結 論

深達度 m の癌を除き, 治癒切除が施行された胃癌 338 例を用い, 胃癌間質リンパ球浸潤につき検討し次の結果を得た。間質リンパ球浸潤の減少に伴ない: 1) 肉眼型で浸潤型である 3, 4 型が増加した; 2) 低分化型腺癌が増加し, 分化型腺癌が減少した; 3) 間質結合組織量では中間型が最も多いが, 髄様型が減少し, 硬性型が増加した; 4) $INF\alpha$ が減少し, $INF\gamma$ が増加した; 5) sm, pm が減少し, se, si が増加した; 6) 転移リンパ節個数が増加した; 7) n_0 が減少し n_2 が増加した; 8) stage が増加した; 9) 5 年生存率が減少した。以上より間質リンパ球浸潤は臨床病理学的に十分使いうる大変すぐれた胃癌予後規定因子であった。

文 献

- 1) 大森幸夫, 石崎昭一, 藤巻雅夫他: 癌の進展と生体の反応像について, 最新医学, 18: 613—625, 1963.
- 2) Black, M.M., Opler, S.R. and Spees, F.D.: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to surgery. Surg. Gynec. Obstet., 98: 725—734, 1954.
- 3) Black, M.M., Opler, S.R. and Spees, F.D.: Structural representative of tumor-host relationship in gastric carcinoma. Surg. Gynec. Obstet., 102: 599—603, 1956.
- 4) 嶺井達生: 癌腫間質の炎症性細胞浸潤と術後転帰との関係について, 癌の臨床, 3: 811—827, 1957.
- 5) 大森幸夫, 藤巻雅夫, 石塚敏朗他: 胃癌の所属リンパ節における Sinus Histiocytosis について, 最新医学, 22: 162—171, 1967.
- 6) 大森幸夫: 連続性進展, 新臨床外科全書, 第 2 巻, 腫瘍外科総論, p. 529—549, 金原出版, 東京, 1979.
- 7) 大森幸夫: 胃癌におけるリンパ球浸潤, 外科, 42: 881—885, 1980.
- 8) ト部美代志, 山本恵一, 高野利一郎他: 胃癌の転移, 進展について, 臨床外科, 18: 1341—1351, 1963.
- 9) 林 周一, 川俣建二, 立川 勲: 胃癌の進展と間質反応, 外科, 26: 835—842, 1964.
- 10) Inokuchi, K., Inutsuka, S., Furusawa, M., et al.: Stromal reaction around tumor and metastasis

- and prognosis after curative gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Cancer*, 20 : 1924—1929, 1967.
- 11) 福久由光：胃癌の間質反応に関する研究，久留米医学会誌，31：1332—1356，1968.
 - 12) 胃癌研究会：外科・病理 胃癌取扱い規約（案），第1版，金原出版，東京，1962.
 - 13) 胃癌研究会：外科・病理 胃癌取扱い規約（改訂第10版），金原出版，東京，1979.
 - 14) Kikuchi, K., Ishii, Y., Ueno, H., et al. : Cell-mediated immunity involved in autochthonous tumor rejection in rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 276 : 188—206, 1976.
 - 15) 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，40：1—6，1979.
 - 16) 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，消化器外科，4：133—140，1981.
 - 17) 神前五郎，岩永 剛：胃癌，外科治療，30：59—63，1974.
 - 18) 藤巻雅夫，曾我 淳，武藤輝一：われわれの胃癌症例の遠隔成績について，日外会誌，78：856—859，1977.
 - 19) 上川康明，三村 久，村山正毅他：胃癌手術後の遠隔成績を左右する因子，癌の臨床，24：1204—1210，1978.
 - 20) 春山克郎：胃癌のリンパ節転移に関する量的な転移度転移個数よりの検討，日外会誌，82：612—621，1981.
 - 21) 小玉正智，藤田政良，田中承男他：胃癌の宿主側における予後因子の検討，癌の臨床，22：826—833，1976.
 - 22) 早川直和，神谷順一，小林正夫他：胃癌の遠隔成績—とくに10年生存率について—，癌の臨床，26：367—371，1980.
 - 23) 胃癌研究会・胃癌組織分類検討委員会：新しい胃癌組織分類による臨床病理学的検討—とくに旧分類と比較して—，癌の臨床，22：298—306，1976.
 - 24) 紀藤 毅，山田栄吉，宮石成一他：進行胃癌における組織型からみた手術成績，外科，43：1041—1046，1981.
 - 25) 佐伯重治：胃癌ノ悪性度ニ就テ・特ニ其組織学的所見ト遠隔成績トノ関係ニ就テ，東京医学会雑誌，52：59—98，1938.
 - 26) 三輪 潔：進行胃癌の予後について，崎田隆夫編，内科 MOOK 8 胃癌，312—317，金原出版，東京，1979.
 - 27) 陣内傳之助，東 弘：胃癌に対する拡大根治手術の意義，外科治療，46：645—652，1980.