原 著

胃癌における sinus histiocytosis の検討

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

EVALUATION OF SINUS HISTIOCYTOSIS IN GASTRIC CARCINOMA PATIENTS

Sumio KANABE

1st Dept. of Surgery, National Defense Medical College

Yukio OHMORI and Ichiro HONDA

Gastroenterology Division, Chiba Cancer Center Hospital

Terukazu MUTO

1st Dept. of Surgery, University of Niigata Medical School

sinus histiocytosis の予後規定因子としての意義をみるため、深達度mの癌を除き、治癒切除が施行された胃癌338例と所属リンパ節10,134個（1例平均30.0個）を用い、5年生存率ならびに他の胃癌予後規定因子との関係につき検討した。

sinus histiocytosis が（++）以上から（+〜-）に減少するとともに、1）5年生存率が53.4%から42.1%へ減少した、2）n 番号、転移個数、転移度のいずれの面からの検討でもリンパ節転移は増加した、3）肉眼分類で限局型である2型が減少し、浸潤型である3型4型が増加した、4）組織分類で低分化型腺癌（por）が増加した、5）予後的漿膜面因子 ps（-）が減少し、ps（+）が増加した、6）間質リンパ球浸潤が減少した、7）stage が上昇した。

以上より sinus histiocytosis は胃癌予後規定因子の1つとして十分認めうる。

索引用語：sinus histiocytosis, 胃癌予後規定因子, 胃癌治癒切除

はじめに

近年腫瘍免疫学の発展により、癌の進展は癌自体の発育とともに宿主の抗腫瘍性、主として免疫反応の影響を受けている事が明らかとなった。

病理学の分野では、腫瘍免疫学の登場以前からすでに、癌増殖局所のリンパ球浸潤とともにリンパ節の sinus histiocytosis を宿主抵抗性の組織学的表現とする考えがあった。間質浸潤リンパ球は細胞免疫担当のT細胞である事が解明され、免疫反応の形態学的表現としての地位を確保したが、sinus histiocytosis についてはなお標価は一定していない。

所属リンパ節が癌免疫の導入と維持に重要な役割を果している事が認められるとともに部位別の機能が明らかになった。傍皮質はT細胞の、胚中心はB細胞の、リンパ洞はマクロファージの活動の場とされている¹⁾。傍皮質がT細胞増生の場合である事から、その予後との相関^{2)~5)}は容易に理解される。

sinus histiocytosis はマクロファージの増生であり、マクロファージの腫瘍増殖抑制における役割は一応認められているもののT細胞ほど直接的でないため、免疫学的意義づけはまだ決定されておらず、さらに予後規定因子としても確立されていない。

図1 sinus histiocytosis の組織像

今回著者らは sinus histiocytosis と予後ならびに各種胃癌予後規定因子との関係を見る事により, sinus histiocytosis の胃癌予後規定因子としての立場について検討を試みた。

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年までと、千葉県がんセンターにおける昭和48年から50年までの切除胃癌のうち、次の条件をみたす338例とその所属リンパ節10,134個（1例平均30.0個）である。

条件としては、1) 治癒切除であり、2) R_2 以上のリンパ節郭清がなされ、3) 胃癌取扱い規約第10版⁶⁾により見なおされ、4) 間質リンパ球浸潤の検討が難しく、リンパ節転移の稀な深達度mの癌を除き、5) リンパ節1個1個につき sinus histiocytosis が検討された、6) 消息判明せる5年経過耐術例である。

n 番号、肉眼型、組織型、予後的漿膜面因子、stage は胃癌取扱い規約第10版⁶⁾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⁷⁾⁸⁾を使用した。sinus histiocytosis (SH) (図1) については大森の判定規準⁹⁾を若干変更し、全所属リンパ節の2/3以上につき SH 陽性を(++)、1/3以上2/3未満を(+), 1/3未満を(+~)として使用したが、SH(++)と(++)における差はほとんどないため、各種予後規定因子との検討に際して SH を(++)以上と(+~)の2群に分けて行なった。

成 績

1. sinus histiocytosis (SH) と予後

SH(++)以上の5生率は53.4%であり、SH(+~)の5生率42.1%より約10%良好であった(表1)。

2. sinus histiocytosis (SH) と他のリンパ節所見

表1 Sinus histiocytosis(SH)と予後

SH	(++)以上	+~
症例数	174	164
5年生存者数	93	69
5年生存率(%)	53.4	42.1

表2 Sinus histiocytosis(SH)とn 番号

SH n 番号	(++)以上	(+~)
n_0	76(43.7)	46(28.0)
n_1	50(28.8)	45(27.4)
n_2	42(24.1)	62(37.9)
n_3	6(3.4)	11(6.7)
計	174(100)	164(100)

()……%

表3 Sinus histiocytosis(SH)と転移個数

SH LN 転移個数	(++)以上	(+~)
0	76(43.7)	46(28.0)
1~5	66(38.0)	52(31.8)
6~10	22(12.6)	32(19.5)
11以上	10(5.7)	34(20.7)
計	174(100)	164(100)

()……%

表4 Sinus histiocytosis(SH)と転移度

SH 転移度(%)	(++)以上	(+~)
0	76(43.7)	46(28.0)
~25	74(42.5)	62(37.9)
~50	19(10.9)	34(20.7)
50<	5(2.9)	22(13.4)
計	174(100)	164(100)

()……%

SH と n 番号との関係を見ると、SH が減少すると n_0 が減少し、 n_2 , n_3 が増加した(表2)。

SH と転移個数の関係では、SH が減少すると転移個数0個、1~5個が減少し、6~10個、11個以上が増加した(表3)。

SH と転移度の関係もほぼ同様で、SH が減少すると転移度0%が減少、~50%, 50%<が増加した(表4)。

3. sinus histiocytosis (SH) と肉眼型

表 5 Sinus histiocytosis(SH)と肉眼型

肉眼型 \ SH	(++)以上	(+～-)
0	25(14.4)	18(11.0)
5	11(6.3)	20(12.2)
1	3(1.7)	2(1.2)
2	73(41.9)	50(30.5)
3	57(32.8)	62(37.8)
4	5(2.9)	12(7.3)
計	174(100)	164(100)

()……%

表 6 Sinus histiocytosis(SH)と組織型

組織型 \ SH	(++)以上	(+～-)
pap	9(5.2)	6(3.7)
tub ₁	33(19.0)	23(14.0)
tub ₂	52(29.9)	36(22.0)
por	60(34.5)	81(49.4)
sig	14(8.0)	13(7.9)
muc	6(3.4)	3(1.8)
その他	0	2(1.2)
計	174(100)	164(100)

()……%

表 7 Sinus histiocytosis(SH)と予後的漿膜面因子(ps)

ps \ SH	(++)以上	(+～-)
ps(-)	91(52.3)	66(40.2)
ps(+)	83(47.7)	98(59.8)
計	174(100)	164(100)

()……%

SHと肉眼型との関係を見ると、SHが減少すると限局型である2型が減少し、浸潤型の3型4型が増加した。なお5型も増加した(表5)。

4. sinus histiocytosis (SH)と組織所見

SHと組織型の関係を見ると、SHが減少すると低分化型腺癌(por)のみが増加し、他の型は軽度減少か不変であった(表6)。

SHと予後的漿膜面因子との関係を見ると、SHが減少するとps(-)が減少し、ps(+)が増加した(表7)。

SHと間質リンパ球浸潤(LI)の関係については、SHが減少すると、LI(++)以上が減少し、LI(+～-)が増加した(表8)。

表 8 Sinus histiocytosis(SH)と間質リンパ球浸潤(LI)

LI \ SH	(++)以上	(+～-)
++	41(23.6)	33(20.1)
+	54(31.0)	41(25.0)
+～-	79(45.4)	90(54.9)
計	174(100)	164(100)

()……%

表 9 Sinus histiocytosis(SH)とstage

stage \ SH	(++)以上	(+～-)
I	51(29.3)	28(17.0)
II	38(21.8)	33(20.1)
III	72(41.4)	85(51.9)
IV	13(7.5)	18(11.0)
計	174(100)	164(100)

()……%

表10 sinus histiocytosis(SH)と年齢

年齢 \ SH	(++)以上	(+～-)
～39	18(10.3)	18(11.0)
40～69	139(79.9)	128(78.0)
70～	17(9.8)	18(11.0)
計	174(100)	164(100)

()……%

が増加した(表8)。

5. sinus histiocytosis (SH)とstage

SHとstageとの関係では、SHが減少するとstage Iが減少し、stage IIIが増加した(表9)。

6. sinus histiocytosis (SH)と年齢

SHと年齢の間に相関は認められなかった(表10)。

考 察

免疫学的にみて癌細胞に対する主たる免疫担当細胞はT細胞であり、この細胞はキラー細胞としてリンパ節傍皮質領域で産生され腫瘍細胞に働きかける事が是認されている¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。Tsakraklides²⁾はリンパ節の反応を傍皮質領域増生(lymphocyte predominance, LP)、濾胞増生(germinal center predominance, GP)、リンパ球減少(lymphocyte depletion, LD)、とunstimulated (US)の4段階に分類し、LP→US→GP

→ LD の順にリンパ節転移が増大し、切除予後が不良であると報告している。本邦でも胃癌における検討で、傍皮質領域の増生と良好な予後とに密接な関連があるとの報告がなされている^{3)~5)}。

リンパ節における傍皮質増生が、近年の免疫学的進歩により、細胞性免疫担当のT細胞である事から、予後との関係が明確に説明される。一方 sinus histiocytosis については古くから Black¹³⁾¹⁴⁾により良好な予後との関係が指摘され、近年でも大森⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、小玉³⁾らにより同様な所見が認められているにもかかわらず、その意義づけは依然として未確立である。

所属リンパ節に灌流する抗原が必ずしも癌細胞のみではなく、癌の増殖に伴って起こる炎症細胞や壊死に起因する各種抗原なども含んでいる事から、sinus histiocytosis (SH) は癌の転移に対する単なる反応または非特異的な反応にすぎないのではないかという考えも根強い。しかし胃癌の所属リンパ節での検索で、転移陽性リンパ節での SH は軽度のものが多く、逆に転移陰性リンパ節に SH 著明例が多く、さらに第1群より2群3群に SH 陽性率が高いとの報告⁹⁾に加え、著者らも間質反応と SH を組合せた検討¹⁷⁾で、間質反応から SH のいずれか一方が中等度以上であれば、両者とも中等度以上と両者とも軽度乃至陰性のほぼ中間の転移度を示した。以上を今回の検討と合せ考えると、SH は間質リンパ球浸潤やリンパ節傍皮質増生といったT細胞とは異なる生体防御機構の一部をなしているとも考えうる。もちろんこれらはあくまで現象からの推定であり、その本体については慎重を期さねばならない。

さて免疫学的な結論は別にしても、sinus histiocytosis (SH) を予後規定因子の一つとして考えた場合、他の報告^{3)9)13)~16)}と同様に今回の検討でも SH が(++)以上から(+-)に減少すると5生率は53.4%から42.1%に減少した。この減少は推計学的に有意($0.05 > p > 0.025$)であり、SH を予後規定因子と考えてよい。

さらに SH の減少は、n 番号の上昇、転移リンパ節個数の増加、転移度の上昇、肉眼分類でのボールマン2型の減少、組織型での低分化型腺癌の増加、予後的漿膜面因子で ps (-) の減少と ps (+) の増加、間質リンパ球浸潤の減少、stage の上昇といったように、他の胃癌予後規定因子ともよく連動しており、この面からも sinus histiocytosis を一つの予後規定因子として認めてよいと思われる。

細胞免疫担当のT細胞領域である傍皮質領域の重要性^{2)~5)}は言うまでもないが、T細胞はリンパ節のみではなく、癌主病巣先進部における間質リンパ球浸潤 (LI) でもみる事ができ^{18)~20)}、LI は大変よく予後を反映する^{3)5)7)8)14)~17)21)}事からも、形態学的に主病巣からも検索しうる。一方マクロファージの主病巣における検索は、形態学的な面のみでなく予後との関係も簡単ではない。ここにリンパ節における sinus histiocytosis としてのマクロファージを検討する意義が存在すると思われる。

結 語

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、sinus histiocytosis について検討し次の結果を得た。sinus histiocytosis が減少すると、5生率が減少し、リンパ節転移が増加し、ボールマン2型が減少し、低分化型癌が増加し、ps (-) が減少 ps (+) が増加し、間質リンパ球浸潤が減少し、stage が上昇した。

以上より sinus histiocytosis を胃癌予後規定因子の一つとして認めてよいと思われる。

文 献

- 1) Turk, J.L. and Oort, J.: The production of sensitized cells in cell-mediated immunity, In: Handbuch der allgemeine Pathologie VII/3 Immuno-reaktion, ed., by A. Studer and H. Cottier, Splinger-Verlag, p. 392-435, 1970.
- 2) Tsakraklides, V., Olson, P., Kersey, J.H., et al.: Prognostic significance of the regional lymph node histology in cancer of the breast. Cancer, 34: 1259-1267, 1974.
- 3) 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, 22: 826-833, 1976.
- 4) 児玉好史, 副島一彦, 宮崎泰彦他: 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.
- 5) 田中公晴, 前田迪郎, 岸本宏之他: 胃癌術後成績と組織反応およびこれと免疫パラメータとの関連, 癌の臨, 25: 1389-1395, 1979.
- 6) 胃癌研究会: 外科・病理. 胃癌取扱規約, 改訂第10版, 金原出版, 東京, 1979.
- 7) 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, 18: 613-625, 1963.
- 8) 大森幸夫: 胃癌におけるリンパ球浸潤, 外科, 42: 881-885, 1980.

- 9) 大森幸夫, 藤巻雅夫, 石塚敏明他: 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.
- 10) Hellström, I. and Hellström, K.E.: Newer concepts of cancer of the colon and rectum: Cellular immunity to human colonic carcinomas. *Dis. Col. Rect.*, 15: 100—105, 1972.
- 11) Hansen, J.A. and Good, R.A.: Malignant disease of the lymphoid system in immunological perspective. *Human Pathol.*, 5: 567—599, 1974.
- 12) Fisher, B., Wolmark, N., Coyle, J., et al.: Studies concerning the regional lymph node in cancer. VIII. Effect of two asynchronous tumor foci on lymph node cell cytotoxicity. *Cancer*, 36: 521—527, 1975.
- 13) Black, M.M., Kerpe, S. and Speer, F.D.: Lymph node structure in patients with cancer of the breast. *Amer. J. Pathol.*, 29: 505—521, 1953.
- 14) Black, M.M., Opler, S.R. and Speer, F.D.: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to surgery. *Surg. Gynec. Obstet.*, 98: 725—734, 1954.
- 15) 大森幸夫: 癌の進展と細内系, 日網会誌, 3: 47—57, 1963.
- 16) 大森幸夫: 予後のよい進行胃癌, 胃と腸, 3: 971—978, 1968.
- 17) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎他: 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 加辺純雄, 大森幸夫, 本田一郎他: 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.