

# 胃 癌 の 免 疫 学 的 研 究

## 第 3 編

### 胃癌間質における円形細胞浸潤と胃癌患者血清特有成分 及び血中抗体との関連について

(本論文の要旨は第22回日本癌学会総会において発表した)

岡山大学医学部第1(田中)外科教室(指導:陣内伝之助教授,田中早苗教授)

大学院学生 桑 原 良 知

[昭和40年1月9日受稿]

#### 目 次

第1章 緒言
第2章 実験方法
第3章 実験成績
第1節 胃癌の進展度と間質の円形細胞浸潤
第2節 胃癌患者の血中抗体と間質の円形細胞

浸潤
第3節 I. E. P. -pattern と間質の円形細胞浸潤
第4章 総括ならびに考按
第5章 結論

#### 第1章 緒言

第2編において、担癌生体の示す反応像としての免疫学的液性因子を Boyden 変法により赤血球凝集素価として測定し、この血中抗体価は第1編の免疫電気泳動より得た癌特有像とは負の相関関係を有することをみとめた。すなわち、この特有像を示す本態は癌抗原に関連するものではなからうかと考えられた。

ところで血中抗体に対応する今一つの生体の反応である細胞性抗体に目をむける時、すでに多くの研究が cellular defence の立場からなされているが、いずれも確固たる免疫学的立場に立つて検索をすすめたものではない。

一方乳癌にあつては、リンパ球様細胞浸潤の強い髓様癌において、その手術救命率が他の型の乳癌に比して極めて高いということが定説<sup>1)</sup>となつている。人胃癌にあつても、Black<sup>2)</sup>以来、今井<sup>3)4)</sup>、嶺井<sup>5)</sup>、大森<sup>6)</sup>、福田<sup>7)</sup>、川俣<sup>8)9)</sup>、脇坂<sup>10)</sup>、林<sup>11)</sup>らは癌巣周囲の間質における組織反応を広い意味での癌巣にたいする生体反応の表現であるとし、間質反応の強いものでは手術後生存率が高いと手術予後と関連して検索しているものが多い。しかるに、この間質反応が単なる腫瘍壊死に対する炎症性の反応であるものか、

あるいは癌組織自体に対して示した生体の反応像であるのか全くの想像の域を出ていない。

癌患者に血中抗体の上昇がみられる以上、これに関連して形質細胞を含めた円形細胞の浸潤が癌巣周囲にあることも十分考えられるので、第1編で採血した胃癌患者よりの切除標本33例の間質における円形細胞浸潤を検索し、血中抗体および免疫電気泳動で証明した癌患者血清の特有成分との関連をみるべく試みた。

#### 第2章 実験方法

胃癌切除標本は10%ホルマリン固定後、パラフィン切片とし、ヘマトキシリン、エオジン染色を行つて検索した。

癌間質を Böhmig<sup>12)</sup> の分類に従つて、固有間質、周囲間質、臓器間質の3つに区分し、そのうち癌発育の最も先進部の間質である周囲間質にみられる小円形細胞浸潤をその程度によつて3つの段階に区分した。

- (1) 高度浸潤群(卅)…腫瘍の全割標本において、全視野の2/3以上において、強い円形細胞浸潤を認めるもの。
- (2) 中等度浸潤群(++)…(1)と(2)の中間型。
- (3) 軽度浸潤群(+)…円形細胞浸潤が極めて弱

いもの。

腫瘍の間質における細胞浸潤はところにより著しく異なり、同一標本でも部位によりしばしば態度を異にする。従つてほぼその平均値をそれぞれの浸潤程度とみなした。

### 第3章 実験成績

胃癌の周囲間質における円形細胞浸潤の程度（以下円形細胞浸潤と略す）と胃癌組織像の基本型分類<sup>19)</sup>は表1の通りである。

#### 第1節 胃癌の進展度と間質の円形細胞浸潤

癌間質における反応が生体防禦反応のあらわれであるならば、胃癌進展度と円形細胞浸潤との間に負の相関を示すのではないかと思われたが、リンパ節転移度  $n^{19)}$  と円形細胞浸潤には相関関係は認められず（図1）、また漿膜面浸潤度  $S^{19)}$  との間にも相関関係は認められなかつた（図2）。

#### 第2節 胃癌患者血中抗体と間質の円形細胞浸潤

第2編において Boyden 変法により測定した胃癌患者血中抗体と円形細胞浸潤の間には正の相関関係を認めた（図3）。

#### 第3節 I.E.P.-pattern と間質の円形細胞浸潤

第1編において、免疫電気泳動法により検出した胃癌患者血清特有成分と円形細胞浸潤との相関関係は認められなかつた（図4）。

### 第4章 総括ならびに考按

人癌に宿主にない特異抗原があり、しかも極めて稀ではあるが自然治癒したという例の報告<sup>14)15)</sup>が免疫学的立場より解釈されるとするなら、宿主である人と癌の間には自家免疫ともいふべき関連性が成立してくるはずであり、ある場合には同種移植時にみられる諸反応が人癌にみられることが推定される。

同種移植免疫もその本態に関しては、解明はほとんどなされておらず、一般的には遅延型過敏症<sup>16)</sup>に属するものと理解され、同種移植片の排除には、血中抗体よりもいわゆる細胞性抗体の占める役割が大きいとされている。

Jensen<sup>17)</sup>がマウスの可移植性乳癌を用いて、その生着に関する免疫学的重要性を強調している、多数の検索により、移植片の排除にたいする宿主のリンパ組織の中心的役割が次第に強調されるに至つた。

1910年前後に、すでに移植性腫瘍の排除のさい、その組織内にリンパ球の出現してくることが注目され、移植腫瘍に対する全身性免疫反応の一部としての局所反応の表現であると考えられており<sup>18)</sup>、Murphy<sup>19)</sup>は、リンパ球こそは、移植片と反応するのみならず、移植免疫を惹起する細胞そのものであるとまで断じている。

固型の移植片を同種移植すると、その移植片の排除は、移植片中の小血管の充血ではじまり、血管の破裂、小円形細胞の浸潤が続き、移植片は次第に壊死になり、二次的に多核白血球の浸潤がおこつてくる。これら反応の程度は、Donor と Host 間の抗原性の差異が大きい程強い傾向がみられるが、必ずしも移植免疫の強度を示す指標とはなりえない<sup>20)</sup>。

同種移植の典型的な皮膚移植片においては、Marshall et al.<sup>21)</sup>が人において詳細に研究し、上述と同様の知見をえている。初回の皮膚同種移植は、初め自家移植片の如く血管が新生し、移植6日目までには、移植片の皮下組織中の細静脈周囲にリンパ球が出現し、真皮から表皮中へリンパ球浸潤が次第に拡がり、10~12日して血栓症を来し、血流が停止するまでその浸潤は続くのである。

人癌の場合、その癌巣周囲の細胞浸潤はたとえその初期にあつてはリンパ球様細胞のみであつても、癌の増悪につれ次第に混合感染や腫瘍の壊死をきたすため二次的に多核白血球の浸出が増加し、進展した癌においてはその間質反応の様相は極めて複雑なものとなり、よしや存在するにしてもその同種移植免疫の様相は見のがされる可能性が大きいものと考えられる。

他方、同種移植免疫の血中抗体は、移植片排除の期間中、ことにその早期にあつて、宿主の血中に凝集素や細胞毒性抗体が証明されなかつたこと、大量の抗血清を用いても移植免疫を受身移入することが不成功に終つたこと<sup>22)23)</sup>などより無視されてきたが、注意深い実験や実験手技の改善により、次第に血中抗体にも有利な結果がえられるようになった。<sup>24)</sup>移植片排除にあつては、ある条件下では、ある特定の因子が主体をなしていても、条件が変れば、その因子の占める程度も変つてくる。組織の種類によつても大いに異なり、骨髓細胞やリンパ球様細胞の如きは、H-2 抗原に対する細胞毒性抗体に対して非常に感受性が高いことが知られている。かかる組織の排除は、常に液性抗体によつて行なわれているわけではなく、液性抗体の利用できないときは、宿主は

表1 採血患者一覽

採血 番号	胃癌進行度	胃癌組織 基本分類	免疫電気泳動像		血中抗体 (Boyden 法)		間質の 円形細胞浸潤
				手術前後の変動		手術前後の変動	
1	n <sub>3</sub> S <sub>2</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	単純充実癌	++		2		++
3	n <sub>2</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+++		2		+
4	n <sub>4</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	単純充実癌	+		2		++
5	n <sub>2</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	単純充実癌	++		1.5	2↓2 0 2	++
6	n <sub>2</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	±		4		+
7		腺癌	+	+↓+ + +	2		+
8	n <sub>2</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	++		0		+
9	n <sub>1</sub> S <sub>3</sub> H <sub>3</sub> P <sub>1</sub>	単純充実癌	+++	+++↓+++ + +	1.5	1↓1 2 2	+++
10	n <sub>3</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>		±	±↓+ + ± ±			
11	n <sub>2</sub> S <sub>3</sub> H <sub>3</sub> P <sub>2</sub>	腺癌	+	+↓++ + + +	1.5	1↓2 2 4 4	+++
12	n <sub>1</sub> S <sub>2</sub> H <sub>0</sub> P <sub>2</sub>	腺癌	-		2		+++
15	n <sub>2</sub> S <sub>0</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>		+	+↓+ + +	3	3↓3 3 3	
21	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>2</sub>		+		3	3↓2 1 2 3	
22	n <sub>2</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>		+	±↓+ ± ±	1	1↓2 3 3	
23	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>3</sub>	腺癌	+		1		+++
24	n <sub>3</sub> S <sub>4</sub> H <sub>0</sub> P <sub>4</sub>		++				
25	n <sub>2</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+	+↓++ + + +	2.5	2↓3 3 3 4	++
26	n <sub>4</sub> S <sub>4</sub> H <sub>0</sub>		±				
27	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>3</sub>	単純充実癌	+		2		+
30	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	単純充実癌	+++		0		+
31	癌性脳膜炎		+++				
35	n <sub>3</sub> S <sub>2</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+		2		++
36	n <sub>1</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>3</sub>	腺癌	++		2.5		++
39		腺癌	++		1.5		++
46	n <sub>1</sub> S <sub>2</sub> H <sub>3</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+	+ +↓ +	1.5		+++
48	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>3</sub>		+				
49	n <sub>3</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+		1		+
50	n <sub>1</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>3</sub>		+				
51	n <sub>1</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>2</sub>	単純充実癌	±	±↓+ ± ± ± ±	1.5	2↓1 0 0 0 2	+
52	n <sub>2</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>3</sub>	単純充実癌	+				
54		単純充実癌	+		4		+++
57	n <sub>0</sub> S <sub>0</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+		2		++
59	n <sub>3</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	++		1		++
63	n <sub>2</sub> S <sub>1</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+		2		+
64	n <sub>3</sub> S <sub>2</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	++	++↓++ ++	2	2↓3 3	+
65	n <sub>0</sub> S <sub>0</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	単純充実癌	++	++↓++ ++	3	3 3↓3 2	+
66	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>3</sub>	単純充実癌	-	-↓+ + +			
74	n <sub>1</sub> S <sub>2</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	単純充実癌	+	+ +↓++ ± + ±	1.5	2 2↓1 1 2 3	+
78	n <sub>3</sub> S <sub>0</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	+	+ +↓++ +	1		+
79	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>2</sub> P <sub>4</sub>	腺癌	-		2.5		+++
80	n <sub>2</sub> S <sub>2</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	-		1		++
82	n <sub>2</sub> S <sub>3</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	単純充実癌	+		1.5		++
89	n <sub>0</sub> S <sub>0</sub> H <sub>0</sub> P <sub>0</sub>	腺癌	++		2		+++
91	n <sub>3</sub> S <sub>3</sub> H <sub>2</sub> P <sub>2</sub>	腺癌	±		1		+

胃癌以外の癌患者

採番 血号	疾 患	免疫電気泳動像			血中抗体 (Boyden 法)					
			手術前後の変動				手術前後の変動			
14	肝 癌	+								
19	脾 癌	++								
38	直 腸 癌	卅				2				
67	直 腸 癌	++	++↓卅	++ + ++		1.5	2↓1	1	1	3
71	直 腸 癌	++								
72	肺 癌	卅				1.5				
73	肺 癌	+	+↓+	++ ± ±						
76	肺 癌	+								
84	食 道 癌	++								
88	乳 癌	++	++↓卅	+						
97.	乳 癌	+								

非 癌 患 者

採番 血号	疾 患	IEP- Pattern	採番 血号	疾 患	IEP- Pattern	採番 血号	疾 患	IEP- Pattern
2	胃 潰 瘍	-	40	胃 ポ リ ー プ	+	68	乳 腺 線 維 腺 腫	-
13	胃 潰 瘍	+	41	胃 潰 瘍	-	70	胃 潰 瘍	-
13	胃 潰 瘍	+	42	正 常	-	77	胃 潰 瘍	±
17	胃 潰 瘍	±	43	動 脉 瘤	±	93	十 二 指 腸 潰 瘍	++
18	肝 胝 性 潰 瘍	++	44	胃 潰 瘍	+	95	慢 性 胃 炎	++
20	胃 潰 瘍	±	45	胃 潰 瘍	+	98	胃 潰 瘍	+
29	穿 通 潰 瘍	++	47	胆 石	-	99	胃 潰 瘍	±
33	形 成 性 胃 組 織 炎	-	53	胃 潰 瘍	+	102	胃 潰 瘍	-
34	胆 囊 蓄 膿 症	++	61	慢 性 胃 炎	-	105	胃 潰 瘍	-

血中抗体 (Boyden) の数字 1 は  $7 \times 2^0$ , 2 は  $7 \times 2^1$  の凝集価を表わす。  
↓印は手術の時期を示す。

図 1 胃癌リンパ節転移度と円形細胞浸潤

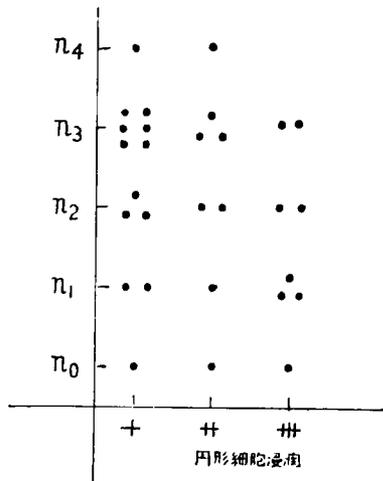


図 2 胃癌漿膜面浸潤度と円形細胞浸潤

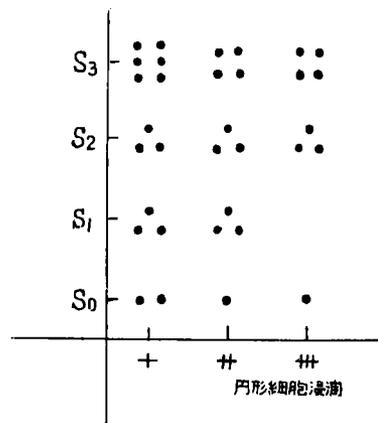


図3 胃癌患者血中抗体と円形細胞浸潤

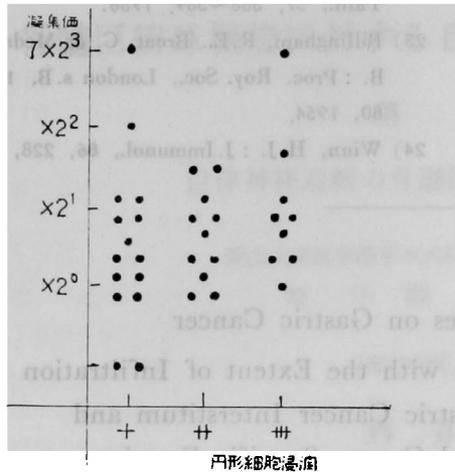
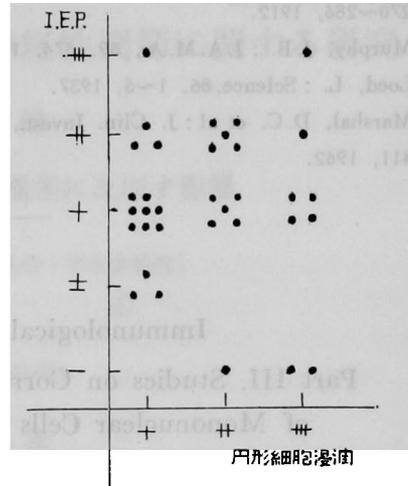


図4 免疫電気泳動像と円形細胞浸潤



細胞性抗体がその主役をなすのである<sup>24)</sup>。

かかる同種移植免疫の観点より、Boyden 変法による血球凝集素価(血中抗体価)、免疫電気泳動による癌特有な沈降線像、および癌巣周囲の円形細胞浸潤の三者を眺めると、人胃癌には同種移植免疫の立場で解析しうる側面を有しているといえそうである。細胞性浸潤の強いものでは血中抗体価の高いものが多く、この血中抗体は、ブルーした人胃癌組織より抽出したミトコンドリア分画に対するものであるが故に、この Boyden 変法による血中抗体価に負の相関を示した免疫電気泳動の沈降線は、流血中の癌抗原を分析しているものと推定されよう。同一癌患者血中に抗原と抗体が共存しており、血中抗体を宿主の円形細胞が支配していると考えれば、ある程度これら相反する一連の実験結果の説明がつくのではあるまいか。ともあれ人癌を同種移植の立場で理解せんとした試みは少なく、その論拠は極めて薄弱である

が、癌特異抗原の証明が確実になつてはじめて解決せられる問題であろうかと考えられる。

第5章 結 論

胃癌切除標本の周囲間質における円形細胞浸潤とその血中抗体などとの相関を検索した。

- 1) 胃癌の進展度と間質の円形細胞浸潤との間には相関関係は認められなかつた。
- 2) 血中抗体と間質の円形細胞浸潤の間には正の相関関係が認められた。
- 3) I. E. P. -Pattern と間質の円形細胞浸潤の間には相関関係は認められなかつた。

稿を終るにのぞみ御指導、御校閲を賜わつた陣内教授、田中教授に深甚の謝意を表するとともに、本実験について種々御指導、御援助を賜わつた折田講師に感謝する。

参 考 文 献

- 1) 久留監修：乳腺腫瘍図譜，中山書店，1962。
- 2) Black, M.M. et al : S.G.O., 98, 725, 1954. 106, 163, 1958.
- 3) 今井ほか：最新医学，11, 1808, 昭31.
- 4) 今井ほか：癌，47, 756, 昭31.
- 5) 嶺井：癌の臨床，3, 812~820, 昭32.
- 6) 大森ほか：最新医学，18, 613~625, 昭38.
- 7) 福田ほか：日本医事新報，14, 昭36.
- 8) 川俣ほか：外科治療，7, 285~296, 昭37.
- 9) 川俣：医学のあゆみ，51, 357~360, 昭39.
- 10) 脇坂ほか：外科治療，11, 505~510, 昭39.
- 11) 林ほか：第22回日本癌学会総会。
- 12) Böhmig, R. : Ziegler's Beitr., 38, 333, 1930.
- 13) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約(案)，1963.
- 14) Everson, T.C. & Cole, W.H. : Ann. Surg., 144, 366~383, 1956.
- 15) Everson, T.C. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 114, 721~735, 1964.
- 16) Medawar, P.B. : Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive State, H.S. Lawrence, N.Y. Paul B. Hoeber, Inc., 1959.
- 17) Jensen, C.O. : Zentralbl. Bakt., 34, 28, 1903.

- 18) Rous, P. & Murphy, J. B. : J. Exp. Med., 51, 270~286, 1912.
- 19) Murphy, J. B. : J. A. M. A., 59, 874, 1912.
- 20) Loed, L. : Science, 86, 1~5, 1937.
- 21) Marshal, D. C. et al : J. Clin. Invest., 41, 411, 1962.
- 22) Billingham, R. E. & Brent, C. : Brit. J. Exp. Path., 37, 566~569, 1956.
- 23) Billingham, R. E., Brent, C. & Medawar, P. B. : Proc. Roy. Soc., London s. B. 143, 58~80, 1954.
- 24) Winn, H. J. : J. Immunol., 86, 228, 1961.

Immunological Studies on Gastric Cancer  
Part III. Studies on Correlation with the Extent of Infiltration  
of Mononuclear Cells in Gastric Cancer Interstitium and  
the Level of Immunological Cancer Specific Fraction  
and Humoral Antibody in Sera

By

Yoshitomo Kuwahara

1st Department of Surgery, Okayama University Medical School

(director: Prof. D. Jinnai, M. D. Prof. S. Tanaka, M. D.)

Microscopical studies were performed on the infiltration of mononuclear cells in the interstitium adjacent to cancer. It was examined whether the extent of the cellular infiltration had some correlation to the titer of humoral antibody and immunoelectrophoretic pattern in sera from each patient.

1. No significant correlation was obtained in the extent of the cellular infiltration and the development of gastric cancer.

2. The extents of the infiltration were proportional to the titers of humoral antibody by Boyden's hemagglutination test.

3. There was no relationship between the extent of the infiltration and the immunoelectrophoretic pattern.

These data would seem to suggest that human gastric cancer has some homograftic aspects in the immunological point of view.