

# 胃癌のリンパ節転移に関する臨床的並びに実験的研究

金沢大学医学部外科学第一講座(主任 卜部美代志教授)

竹 森 清 和

(昭和43年1月22日受付)

医学の著しい進歩にもかかわらず、胃癌の治療成績は現在なお芳しくない。胃癌は他臓器の癌、例えば、直腸、結腸癌あるいは乳癌などに比し難治で手術治療率も低いとされている。それは、胃癌が腹部内臓の腫瘍であるために、乳癌、子宮癌などの表在性の癌に比較すればかなり進行して始めて診断されることの多いこともその原因の一つに挙げられるであろう。それと並んで、胃癌は結腸癌などに較べ腫瘍としての悪性度の高いものが多く、周囲臓器への浸潤増殖が速く、かつ、転移の頻度が極めて高いことが原因として挙げられる。胃癌の転移径路は、血行性転移、リンパ行性転移および播種性転移の三つに大別されるが、臨床的には血行性転移は主として肝転移として、リンパ行性転移は主としてリンパ節転移として、また、播種性転移は腹膜の播種としてみとめられることが多い。

胃癌伸展に関するこれら三つの形のうち、日常胃癌の手術治療にたずさわる私どもも外科医の立場よりみた場合、血行性転移および腹膜播種性転移の両者はその病態からみて手術的療法(切除)の対象としては不適当である。いいかえると、既に肝転移がみとめられたり、腹膜面に広く播種巣をみるような症例は根治手術の域外にあるものとみなされるのである。これに対し、リンパ節転移については、胃領域におけるリンパ径路が極めて複雑であるとはいえ、癌転移がなお領域リンパ節群にとどまっている限り、これらを系統的に丹念に廓清剔除することができる。そして胃癌の根治手術を実施し得るのである。リンパ節転移は胃癌の進行程度を示す諸因子のうち、外科的立場からみて最も重要なものであり、リンパ節転移の有無と遠隔成績との関係ははなはだ深い。したがって、この領域に関する研究報告は内外を問わず夥しい数に亘っている。例えば、外国では Pack<sup>1)</sup>、Ransom<sup>2)</sup>ら、本邦では梶谷<sup>3)</sup>、武藤<sup>4)</sup>らの報告にみられるごとく、いずれもリンパ節転移のない胃癌症例群は、概ね42~60%の術後5年生存率を示すのに較べリンパ節転移を有する症例群

は18~24%の5年生存率を示すという劇然たる差異のあることが窺われる。したがって、リンパ節転移の実態をできる限り詳細に解明し、その特質を把握することはその対策を按ずる途に直結するものであって、私どもも外科医一同に、胃癌の治療成績向上を企てる者一にとって焦眉の急務であると考えられる。とくに、胃癌の病理形態学的特徴を手術開腹時の肉眼的並びに組織学的の両面に亘り極めて詳細に解析記載することが先般胃癌研究会規約の認定により提唱された。これに準拠する精密度をもって胃癌のリンパ節転移の状況を観察報告したものには、脇坂<sup>5)</sup>、西<sup>6)</sup>ら数氏のものをみる現状でなお向後の検討に俟つところが尠くない。著者はかねてから本問題に注意を払い、教室の胃癌症例を対象として詳細に検討を行ない、数年来報告<sup>7)~13)</sup>を重ねてきたが、本論文では上掲胃癌研究会規約<sup>14)</sup>に準拠する病理形態学的解析を行なうとともに、とくに、それらの諸特徴とリンパ節転移との相関を検索した。これと並んで臨床胃癌にみられたような特質のいくつかをラットに移植腫瘍を用いて実験的に作成し、相互に比較検討することにより、悪性腫瘍のリンパ節転移の機序ならびにこれに影響を及ぼす諸因子を追究解明せんと試みたが、その間にあって2~3の興味ある知見をあげることができた。これらをそれぞれの項目に従って述べる。

## I 胃癌臨床例の病理形態学的特徴とリンパ節転移

### 1. 研究材料並びに方法

金沢大学医学部第一外科教室において、1955年1月より1964年12月までの間に入院治療を行なった胃癌症例は540例で、その内訳は表1の如くであり、入院胃癌症例に対する切除率は72.4%である。切除された胃癌391例全例について、臨床上諸条件のうち、1)性別並びに遺伝関係、2)年令別、3)病愆期間などとリンパ節転移の有無および程度との関連について検討を加えるとともに、他方、胃癌主病巣(原発巣)の病

Clinical and Experimental Studies with Reference to Metastases of Gastric Cancer to Lymph Nodes. Kiyokazu Takemori, Department of Surgery (I) (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, Kanazawa University.

理形態学的、すなわち、肉眼的および組織学的諸特徴とリンパ節転移との関係について観察した。胃癌主病巣の肉眼病理形態学的観察にあたっては、まず、手術の際に腹腔内を精細に観察することよりはじめ、主病巣である胃癌腫およびその周辺の状況について次の各

項を詳細に調査記録した。1) 占居部位、2) 病巣の大きさ、3) 肉眼的漿膜面浸潤の有無および程度、4) 肉眼的腹膜播種性転移の有無および程度、5) 肉眼的癌型とリンパ節転移の程度、6) 肉眼的リンパ節転移判定の程度と組織学的リンパ節転移の有無および

表1 入院胃癌患者の内訳

（卜部外科 1955年～1964年）					
入院胃癌患者総数	540例	切除	391例	—胃切除	249例
				—噴門切除	29例
				—胃全剝	113例
		非切除	149例	—胃腸吻合	16例
				—腸瘻	7例
				—試験開腹	86例
				—非手術	40例

表2 胃癌の肉眼病理形態学的特徴の各項についての分類および判定規準

<p>1. 占居部位 胃癌占居部位を示す場合、胃の大彎および小彎を3等分し、それぞれの対応点を結んで胃を3つの領域にわけ、上より上部(C)、中部(M)、下部(A)と名づけ(図5)、癌の浸潤が各領域内のみに存するものをC、M、Aのごとく表わし、隣する1領域にのみ跨っている場合には、主たる領域を先に書き、その次に浸潤の及んでいる領域を書き加える。すなわち、MCのごとくである。さらに癌浸潤が3つの領域に拡がっている場合には、相隣れる領域のうち、より多く浸潤せる方を先に書く。すなわち、MCA、CEMのごとくである。</p> <p>2. 癌巣の大きさ 癌巣の大きさの測定の場合、粘膜面のみ最大径をとり、胃長軸に平行して大きいものはさらに最大径を含む断面の性状から測定し、最大径が長軸と平行しない場合、粘膜面での最大径をもって大きさとした。</p> <p>3. 肉眼的漿膜面浸潤の程度分類 S<sub>0</sub>: 癌組織が漿膜面に全く出ていないもの。 S<sub>1</sub>: 癌組織が漿膜面にようやく出ていると思われるもの(出ているか否か疑わしい程度のもの)。 S<sub>2</sub>: 癌組織が漿膜面に明らかに出ているもの。 S<sub>3</sub>: 癌組織の浸潤が他臓器まで及ぶもの。</p> <p>4. 肉眼的腹膜播種性転移の程度分類 P<sub>0</sub>: 全漿膜面、大網、小網、腸間膜、腹腔内臓器漿膜面、ならびに腹壁腹膜、後腹膜のどこにも播種性転移をみないもの。 P<sub>1</sub>: 胃癌腫に近接せる腹膜(横行結腸より上部)に播種を認めるが、遠隔腹膜には転移を認めないもの。 P<sub>2</sub>: 遠隔腹膜に少数の転移を認めるもの。 P<sub>3</sub>: 遠隔腹膜に多数の転移を認めるもの。</p> <p>5. 癌型の肉眼的分類 新鮮標本を粘膜面よりみた癌型についてはBorrmann分類が従来より慣用されているが、ここでは固定後胃標本に割を入れて断面を精査する梶谷の分類に準じて次の4型に分類観察することを試みた。 (1) 表在癌: 粘膜癌およびpolyp癌、または潰瘍癌の早期で深部増殖のないもの。 (2) 限局型: 癌巣と周辺組織との境界が断面の如何なる部分においても明確なもの。 (3) 浸潤型: 癌巣が周辺間質と不明瞭に交錯し、且つ境界が不鮮明であるもの。 (4) 中間型: (2)と(3)の中間を示すもの、あるいは(2)の部分と(3)の部分が併存するもの。</p> <p>6. 肉眼的リンパ節転移の程度分類 N<sub>0</sub>: 肉眼的にリンパ節転移がないと思われるもの。 N<sub>1</sub>: 肉眼的に第1群のリンパ節のみに転移を認めるもの。 N<sub>2</sub>: 肉眼的に第2群のリンパ節まで転移を認めるもの。 N<sub>3</sub>: 肉眼的に第3群のリンパ節まで転移を認めるもの。 N<sub>4</sub>: 肉眼的に第3群のリンパ節よりもさらに遠隔部のリンパ節に転移を認めるもの。</p>
--

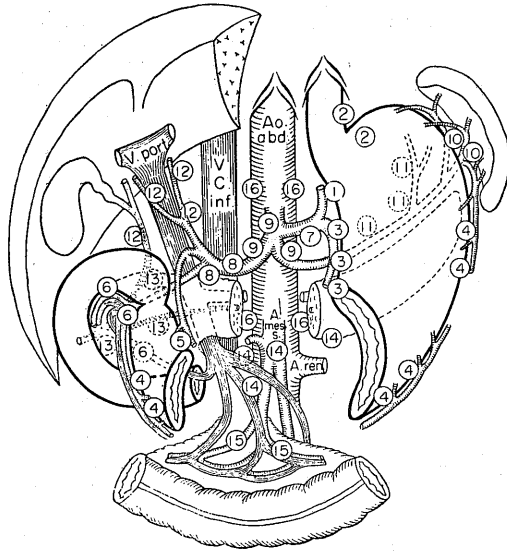
表3 廊清用リンパ節名

腫瘍部位 占位	AMC, MAC, MCA, CMA の場合	A, AM の場合	MA, M, MC の場合	C, CM の場合
第 1 群	① 右噴門リンパ節 ② 左噴門リンパ節 ③ 小彎リンパ節 ④ 大彎リンパ節 ⑤ 幽門上リンパ節 ⑥ 幽門下リンパ節	③ 小彎リンパ節 ④ 大彎リンパ節 ⑤ 幽門上リンパ節 ⑥ 幽門下リンパ節	③ 小彎リンパ節 ④ 大彎リンパ節 ⑤ 幽門上リンパ節 ⑥ 幽門下リンパ節 ① 右噴門リンパ節	① 右噴門リンパ節 ② 左噴門リンパ節 ③ 小彎リンパ節 ④ 大彎リンパ節
第 2 群	⑦ 左胃動脈幹リンパ節 ⑧ 総肝動脈幹リンパ節 ⑨ 腹腔動脈周囲リンパ節 ⑩ 脾門リンパ節 ⑪ 脾動脈幹リンパ節	⑦ 左胃動脈幹リンパ節 ⑧ 総肝動脈幹リンパ節 ⑨ 腹腔動脈周囲リンパ節 ① 右噴門リンパ節	② 左噴門リンパ節 ⑦ 左胃動脈幹リンパ節 ⑧ 総肝動脈幹リンパ節 ⑨ 腹腔動脈周囲リンパ節 ⑩ 脾門リンパ節 ⑪ 脾動脈幹リンパ節	⑦ 左胃動脈幹リンパ節 ⑧ 総肝動脈幹リンパ節 ⑨ 腹腔動脈周囲リンパ節 ⑩ 脾門リンパ節 ⑪ 脾動脈幹リンパ節 ⑤ 幽門上リンパ節 ⑥ 幽門下リンパ節
第 3 群	⑫ 肝・十二指腸韌帯内リンパ節 ⑬ 脾後部リンパ節 ⑭ 腸間膜根部リンパ節	② 左噴門リンパ節 ⑩ 脾門リンパ節 ⑪ 脾動脈幹リンパ節 ⑫ 肝・十二指腸韌帯内リンパ節 ⑬ 脾後部リンパ節 ⑭ 腸間膜根部リンパ節	⑫ 肝・十二指腸韌帯内リンパ節 ⑬ 脾後部リンパ節 ⑭ 腸間膜根部リンパ節	⑫ 肝・十二指腸韌帯内リンパ節 ⑬ 脾後部リンパ節 ⑭ 腸間膜根部リンパ節

程度に関してである。各項の判定規準並びに記載方法については表2の如くに規定される。著者が検索の対象とした胃癌切除例では原則的にすべて(拡大)根治手術が施行せられており、表3、図1に示す第3群リンパ節までの廓清を行なう定めとなっている。それで手術の経過に従ってこれら胃周辺のリンパ節群の廓清操作が順次すすめられるわけであるが、その剔出部位の確認および標式が問題となる。著者は図2の如き模式図を予め印刷した用紙を準備し、これを消毒処置の上手術野の近くの盆上に伸展し、生理的食塩水で紙面を湿潤しておく。しかして術者がリンパ節(組織)を剔除するたびに介助者がその解剖学的位置を対比しつつ模式図の上に配置し得るように考案した。手術終了後においてこれらを番号順に整理記入の上10% formalin 液固定操作に移し、位置の誤認や混同のない

よう処理した。しかるのち、剔出全リンパ節につき図3の如く hilum を含む長軸方向の切片を作成し、これで転移をみとめないときにはさらにこれに平行な面2~3カ所から切片を作成し、組織学的観察に供した。リンパ節転移の有無および程度はすべて組織学的に検したものをもって表わした。リンパ節転移の程度のカテゴリーは表4の如くであり、また、各リンパ節群の定義、名称については表3、図1に示したとおりである。切除胃は切除後速かにこれを切開し病巣の観察に供した。切除胃の切開は原則として大彎大網附着部の

図1 廓清用リンパ節名<sup>14)</sup>



- ① 右噴門リンパ節
- ② 左噴門リンパ節
- ③ 小彎リンパ節
- ④ 大彎リンパ節
- ⑤ 幽門上リンパ節
- ⑥ 幽門下リンパ節
- ⑦ 左胃動脈幹リンパ節
- ⑧ 総肝動脈幹リンパ節
- ⑨ 腹腔動脈周囲リンパ節
- ⑩ 脾門リンパ節
- ⑪ 脾動脈幹リンパ節
- ⑫ 肝・十二指腸嚢帯内リンパ節
- ⑬ 脾後部リンパ節
- ⑭ 腸間膜根部リンパ節
- ⑮ (中結腸動脈周囲リンパ節)
- ⑯ (大動脈周囲リンパ節)

図2 剔出リンパ節の位置的關係を示す模式図

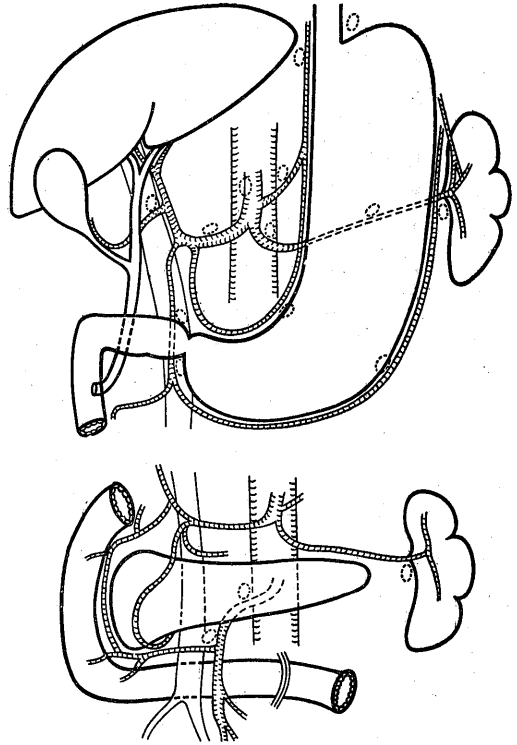


図3 剔出リンパ節の組織標本作成法

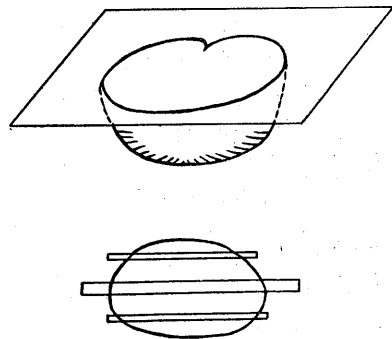


表4 リンパ節転移の程度分類

n <sub>0</sub> :	組織学的にリンパ節転移を認めないもの。
n <sub>1</sub> :	第1群のリンパ節のみに転移を認めるもの。
n <sub>2</sub> :	第2群のリンパ節まで転移を認めるもの。
n <sub>3</sub> :	第3群のリンパ節まで転移を認めるもの。
n <sub>4</sub> :	第3群のリンパ節よりもさらに遠隔部のリンパ節に転移を認めるもの。

前縁を連ねる線に沿って行なったが、腫瘍が大彎上にみとめられるような症例では、これを避けて、小彎側での切開線を探った。切開した胃はその癌巢の位置、大きさ(癌巢の最大径)およびその他の性状につき手術時の肉眼的所見に関して補記すべき点を検討の上胃を伸展状態で可及的速かに(原則として切除後3時間以内)10%中性 formalin 液中に浸漬固定した。また、特殊の染色を施すために標本の一部を別に細切して、純 alcohol 固定に供する場合もある。固定後の胃標本について、胃長軸に平行で、かつ、腫瘍の最大径をとる断面を施し、その全長をもってする幅約5mmの block をとると同時に、これに平行して腫瘍巢の相対する両辺縁を通る断面を追加してそれらよりも適宜 block を採取した。その際、断面について肉眼的癌型(梶谷<sup>14)</sup>の分類、表2参照)を観察記載した。なお、比較的小型の癌巢を有する症例では必要に応じ腫瘍巢全体を幅5mmの連続 block に截切し、その全容を検することも行なった(図4)。これらの組織片についてさらに適宜の長さの連続小 block に細分の上 paraffin 包埋を行なって薄切し、hematoxylin-eosin 重染色、azan 染色、また、必要に応じて elastica Van Gieson's 染色、鍍銀法(渡辺法)、Mayer's mucicarmine 染色、または、alcian blue

酸性粘液多糖類染色などを行なった。また、一部の症例については、純 alcohol 固定標本について、Unna Pappenheim's methylgreenphryonin 染色、PAS 染色などを追加して鏡検に供し、組織学的観察を行な

図4 切除胃の組織標本作成法

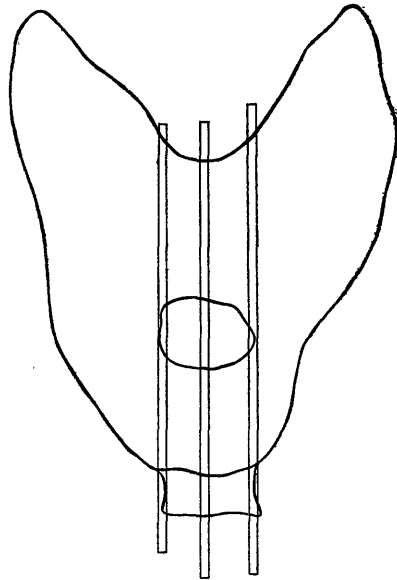


表5 異型度分類および浸潤度分類

1. 細胞異型度分類 (CAT)	細胞異型度とは、対応正常細胞からの形態上の隔り方の程度を意味し、3段階 (I, II, III) にわける。 CAT I : 細胞異型の著しくないもの。 CAT III : 細胞異型の著しいもの。 CAT II : 両者の中間。
2. 配列異型度分類 (SAT)	配列異型度とは、基本型組織表現となる細胞配列の乱れの程度を意味する。次の3段階 (1, 2, 3) にわける。 SAT 3 : 配列異型の最も著しい部分のあるもの。 SAT 1 : 配列異型の著しくないもの、即ち正常の上皮組織の構造によく似ているもの。 SAT 2 : 両者の中間型。
3. 浸潤度分類 (INF)	浸潤度は、癌巣が主病巣から離脱して非連続性に簇的に浸潤増殖する像のあらわれの強さを表現し、3段階 ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ ) にわける。 INF $\alpha$ : 浸潤像が殆んど認められないもの。 INF $\gamma$ : 浸潤像が著しいもの。 INF $\beta$ : 両者の中間型。

表6 胃壁内深達度の表現

深達度は、胃壁各層への深達の程度をその最も深い層であらわす。

- m …… 粘膜内  
sm …… 粘膜下  
pm …… 筋層 (固有)  
ss …… 漿膜下

表7 胃癌組織周囲の間質反応の諸形態

## A. CPL 分類 (今井)

C型 (硬化型) …… 癌発育先端部が無簇出型、簇出型であっても悉く結合織性間質の新生を伴い癌巣周囲を包囲するもの。

P型 (進行型) …… 簇出型癌で、その簇出先端の一部ないし大部分に間質結合織新生を伴うことなく癌実質が組織隙を増殖する型。

P<sub>I</sub> : 少数の癌細胞がP型を示すもの。

P<sub>III</sub> : 胃壁の4～5cmにわたりP型を示すもの。

P<sub>II</sub> : P<sub>I</sub>とP<sub>III</sub>の中間型。

L型 (脈管内蔓延型) …… 癌細胞が胃壁内リンパ管あるいは小静脈内を増殖する型。

L<sub>I</sub> : L像が癌主塊部に少数みとめられるもの。

L<sub>II</sub> : L像を癌塊辺縁に数個～十数個みとめるもの。

L<sub>III</sub> : L<sub>II</sub>より多く、一部は癌塊辺縁を越えて拡がっているもの。

L<sub>IV</sub> : L像が癌塊辺縁を遠く越えるものが胃壁の2つ以上の層内にみとめるもの。

L<sub>V</sub> : 胃壁全体に基だ多数のL像をみとめられるもの。

## B. 滲出細胞性間質反応 (卜部)

CE-I型 : 炎症性細胞群が癌巣並びに癌細胞を含むリンパ管を完全に包囲する所見を呈するもの。

CE-II型 : 前記の傾向がかなりみとめられるが完全でないもの。

CE-III型 : 炎症性細胞浸潤が癌細胞 (巣) と交錯しこれを包囲しないもの。

表8 FRH, SH の程度 の 分類

FRH FRH の程度については、症例毎にその廓清全リンパ節を観察し、腫瘍転移がないか、あっても極く一部であるものについて、その数の50%以上に次述各所見の陽性をもって分類した。

grade 0 : 何れのリンパ節においても follicle の構造がみとめられなく、勿論胚中心も存在しない。

grade 1 : follicle 並びに胚中心の形成がみとめられるが、極めて部分的である。

grade 2 : follicle の存在が中等度で胚中心がみとめられるが、特に hypertrophic ではなく、皮質に散在してみとめられるもの。

grade 3 : 胚中心を伴った follicle の肥大、増生が著しいが、相互に融合するほどの hyperplasia はみられない。即ち、下記 grade 4 には達しないもの。

grade 4 : 胚中心を伴った follicle の著明な増生を示し、しかも隣接の2～3の follicle が融合している所見あり。

胚中心の fibroendothelial cell が compact に配列し、中に lymphoblast, lymphocyte を入れている。

なお、胚中心以外の皮質および髄質細網細胞の増生についても評価し、その増生の状況が著しいと判定されるものは grade 1階級を累進加算することとしている。

SH 拡張したる sinus が vesicular nuclei と eosinophilic 明瞭顆粒状の胞体をもった大型の細胞 (histiocyte) で満たされている場合のみを sinus histiocytosis と呼ぶ。

その程度により次の5段階に分類する。

grade 0 : リンパ節は明確なる sinusoidal structure を欠くか、sinusoidal structure を示したとしても上述の如き sinus histiocyte をみとめぬ場合。

grade 1 : sinusoid はみとめ得るが極く少数の histiocyte しか含んでいない。

grade 2 : sinusoid は明確に区分され、3～6層の histiocyte を含む。この変化は髄質全体に及んでいる。

grade 3 : 非常に sinusoid に富み histiocyte が compact につまっている。この変化は同様皮質にまで及んでいる。

grade 4 : やはり sinusoid に非常に富み、histiocyte が compact につまっている、この変化は皮質は勿論 peripheral sinus にまでも及んでいる。

った。これら胃癌症例の組織学的特徴の検索はすべて胃癌研究会取扱い規約にしたがい、表5および表6に示す如き規準のもとに、1)細胞異型度分類 (cellular atypism, 以下 CAT と略記する), 2)配列異型度分類 structural atypism, 以下 SAT と略記する), 3)浸潤度分類 (infiltration, 以下 INF と略記する) および 4) 壁内深達度などについて詳しく観察を行ない、これらとリンパ節転移の程度との関連を吟味した。5)胃癌組織周囲の間質反応所見などについては、a)今井氏<sup>15)</sup>の CPL 分類および b) 教室における間質反応の形態分類の規準<sup>16)</sup> (表7)によって観察し、同じくリンパ節転移の程度との相関を検討した。6)胃癌症例の領域リンパ節においてみとめられる種々の組織反応のうち、folliculo-reticular hyperplasia (以下 FRH と略記する) および sinus histiocytosis (以下 SH と略記する) をとりあげ、これらの組織反応の発現頻度および程度が、リンパ節転移の程度と何らかの相関を示すや否やについても検討した。領域リンパ節群についての FRH および SH の程度の判定規準は表8に示すとおりである。

2. 研究成績

1) 臨床上的特徴とリンパ節転移の程度

i) 症例の性別および遺伝的關係とリンパ節転移の程度

391例についての男:女の症例数の比はほぼ 2.4:1 であるが、リンパ節転移率はいくらか女に多かった。

しかし、その程度別 ( $n_0 \sim n_4$ ) についてみると大差はなく、むしろ  $n_4$  の遠隔部リンパ節に転移を有する症例は男に多い傾向が窺われた (表9)。病歴記載に基づき、家族三親等までの胃癌および癌性疾患の罹患状況を調査した。胃癌遺伝負荷は391例中77例 (19.7%) にみとめられ、その他の癌性疾患も総計すると96例 (24.5%) に遺伝負荷をみとめた。それらについては、性別、年齢別の相関はみとめられなかった。胃癌遺伝負荷とリンパ節転移との関係を比較検討したところ、リンパ節転移陰性群 ( $n_0$ ) では18.8%に、陽性群の総数 ( $n_1 \sim n_4$ ) では26.1%に遺伝負荷がみとめられ、後者においていくらか高率である。

ii) 症例の年齢別とリンパ節転移の程度

著者が調査した期間における教室の胃癌切除症例の大多数が、40歳から69歳までであって、30歳台以下の若年者胃癌 (群) は29例、70歳以上の高年者胃癌 (群) は28例であった。若年者群および高年者群ではいずれもリンパ節転移率は平均をわずかに下廻ったが、両群の間にみとむべき較差はなかった。もっとも転移率が高かったものは50歳台であって、症例数においても最多を占めるとともに第3群リンパ節以上の遠隔部のリンパ節に転移をみとめた症例が多かった (表10)。

iii) 症例の病期期間とリンパ節転移の程度

病期期間を自覚症状発現から、手術までの期間とすると、3ヵ月から6ヵ月のものが最も多く、1年以上経過してから手術にいたったものが39例あった。リン

表9 性別とリンパ節転移の程度

	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
男	274	35	56	95	66	22	86.9%
女	117	11	28	41	30	7	90.5%
計	391	46	84	136	96	29	88.7%

表10 年齢別にみたリンパ節転移の程度

	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
20 ~ 29歳	4	1	0	0	2	1	75.0%
30 ~ 39歳	25	3	6	8	7	1	88.0%
40 ~ 49歳	73	9	12	26	24	2	87.6%
50 ~ 59歳	135	10	29	48	32	16	91.6%
60 ~ 69歳	126	19	30	47	22	8	84.9%
70歳以上	28	4	7	7	9	1	85.6%
計	391	46	84	136	96	29	88.7%

リンパ節転移率は自覚症状を訴えてから早期に手術にいたったものほど低く、長期間経過した症例では全例リンパ節転移をみとめた。また、6カ月までのものの多くは第2群リンパ節まで転移を来たし、遠隔部のリンパ節に転移をみとめた症例は少なかった(表11)。

2) 主腫瘍の肉眼病理形態学的特徴とリンパ節転移の程度

i) 腫瘍の占居部位とリンパ節転移の程度

腫瘍の占居部位とリンパ節転移の程度との関係は表12の如くで、広範囲にわたる癌では全例にリンパ節転移をみとめ、遠隔部のリンパ節に転移を来たすものが多かった。また、上部胃癌が下部胃癌に比べ転移率が高い。手術所見でも教室の症例においては上部胃癌に進行癌が多いようにみうけられた。

ii) 主腫瘍の癌巣の大きさとリンパ節転移の程度

3cm未満の小さな癌ではそのリンパ節転移率は35.5%、5cm未満では80%、それ以上になると90%

を越え、癌巣の小さいもののリンパ節転移率は概して低かった。また、転移の程度については、主腫瘍が3cm未満の小癌巣ではその殆んどが第1群リンパ節までであって、1例において第3群リンパ節まで転移をみとめたものがあった。しかし、概して遠隔部リンパ節に転移をみとめることはない。主腫瘍の大きさが3

図5 胃癌占居部位の図示

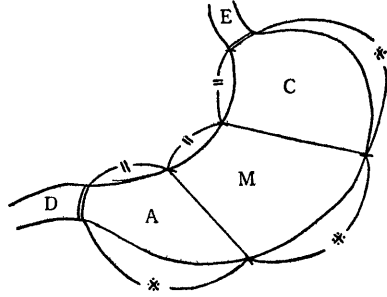


表11 病期期間よりみたリンパ節転移の程度

病 期 間	症 例 数	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>	n <sub>4</sub>	転 移 率
1 月 以 内	42	19	10	9	4	0	54.8%
1 月 ~ 3 月	85	18	28	25	14	0	78.8%
3 月 ~ 6 月	91	6	22	41	20	2	93.4%
6 月 ~ 9 月	46	2	13	19	10	2	95.7%
9 月 ~ 1 年	50	0	4	18	23	5	100%
1 年 以 上	39	0	1	5	15	18	100%
不 明	38	1	6	19	10	2	

表12 主癌巣の占居部位とリンパ節転移の程度

	症 例 数	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>	n <sub>4</sub>	転 移 率
AMC, MAC, MCA CMA	53	0	6	18	22	7	100%
MA, M, MC	105	16	25	33	24	7	84.7%
A, AM	168	25	42	57	33	11	85.1%
C, CM	65	5	11	28	17	4	92.2%

表13 主癌巣の大きさとリンパ節転移の程度

	症 例 数	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>	n <sub>4</sub>	転 移 率
3cm 未 満	17	11	4	1	1	0	35.5%
5cm 未 満	110	21	30	36	21	2	80.0%
10cm 未 満	183	11	39	74	42	17	93.8%
10cm 以 上	81	3	11	25	32	10	97.4%



cm 以上になるとその転移の程度に著しい差がみうけられない(表13).

iii) 主腫瘍の肉眼的漿膜面浸潤の程度とリンパ節転移の程度

主腫瘍の肉眼的漿膜面浸潤の程度とリンパ節転移の関係をみると、表14の如くである。手術時肉眼的に癌組織がまったく漿膜面に出ていない  $S_0$  の症例は少なく、その例数は56例(14%)であって、その他は少なくとも漿膜面に何らかの変化を伴った症例であった。これらを比較すると、 $S_0$  ではリンパ節転移率は33.9%と圧倒的に低く、 $S_1$  以上になるといずれも90%以上にリンパ節転移をみとめた。 $S_1$  の症例では大部分が第2群リンパ節までの転移をみるにとどまるのであるが、 $S_2$ 、 $S_3$  の症例では遠隔部のリンパ節への転移も多数みとめられた。

iv) 肉眼的腹膜播種性転移の程度とリンパ節転移の程度

腹膜播種性転移の有無および程度については、開腹時もっとも最初に注意がむけられ、場合によってはこれのみによって胃癌切除の適応の判定とすることさえある。したがって、切除例では  $P_0$  が多く、 $P_3$  が少

なくみられるのは当然であろう。 $P_0$  の場合、リンパ節転移率は79.1%で平均転移率を下廻るが、 $P_1$  では98.3%、 $P_2$  以上になるとリンパ節転移は100%にみとめられる。リンパ節転移の程度は、肉眼的腹膜播種の程度とほぼ平行している(表15)。

v) 主腫瘍の肉眼的癌型とリンパ節転移の程度

梶谷の分類法による主腫瘍の肉眼的癌型とリンパ節転移の程度は表16の如くであり、表在癌では16.7%のリンパ節転移をみとめたが、それはすべて第1群リンパ節までの転移であった。リンパ節転移率は限局型においてやや低いが、中間型、浸潤型に比べ大きな差はみとめられない。浸潤型には遠隔部リンパ節への転移をみとめる率が高い。

vi) 肉眼的リンパ節転移判定の程度と組織学的リンパ節転移の程度

手術に際し視診、または、触診で判定したリンパ節転移の程度と組織学的検査によって確かめられたリンパ節転移の有無および程度との関係は表17の如くである。すなわち、肉眼的に転移がないと思われたものは39例であるが、組織学的検査により、そのうちの21例に転移をみとめ、 $N_1$  と判定された116例中  $n_1$  以上

表14 肉眼的漿膜面浸潤の程度とリンパ節転移の程度

	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
$S_0$	56	37	11	7	0	1	33.9%
$S_1$	193	7	53	86	41	6	96.3%
$S_2$	92	2	12	34	33	11	98.3%
$S_3$	50	0	8	9	22	11	100%

表15 肉眼的腹膜播種性転移の程度とリンパ節転移の程度

	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
$P_0$	211	44	65	78	23	1	79.1%
$P_1$	120	2	17	48	46	7	98.3%
$P_2$	40	0	2	8	22	8	100%
$P_3$	20	0	0	2	5	13	100%

表16 肉眼的癌型とリンパ節転移の程度

	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
表在癌	12	10	2	0	0	0	16.7%
限局型	103	17	29	37	17	3	83.4%
中間型	82	10	21	32	13	6	87.8%
浸潤型	194	9	32	67	66	20	95.3%

のものは46例,  $N_2$  と判定されたもの 128例中  $n_2$  以上のものが44例,  $N_3$  と判定されたもの84例中それ以上に転移が証明されたものが8例あった.  $N_3$ ,  $N_4$  と判定された108例を除く283例についてみると, そのうち111例 (39.2%) が過小に評価されていることが知られる.

### 3) 主腫瘍の病理組織学的特徴とリンパ節転移の程度

組織基本型分類については, 胃癌の80%強が腺癌に分類される現行胃癌取扱い規約の下においては, 組織基本型の間の比較を行なってもその意義に乏しい. したがって, 著者は異型度分類, すなわち, 細胞異型度お

よび配列異型度, さらにまた, 浸潤度分類などについて各々リンパ節転移の程度との相関を比較検討した.

#### i) 細胞異型度とリンパ節転移の程度

細胞異型度 (CAT) の3段階分類のうち, CAT I に属する症例ではリンパ節転移率は50%であるが, CAT IIおよびIIIに属する症例では各々90%以上の転移をみとめた. すなわち, 細胞異型度が強いほどリンパ節転移が多くなるといえる (表18).

#### ii) 配列異型度とリンパ節転移の程度

配列異型度 (SAT) 3段階分類の各々についてリンパ節転移の程度を比較すると, SAT 1に属する症例ではリンパ節転移率は43.1%でありその半数は第1群

表17 肉眼的に判定したリンパ節転移の程度と組織学的に確かめたリンパ節転移の程度との関係

肉眼的転移度 \ 組織学的転移度	組織学的転移度					計
	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	
$N_0$	18	13	7	1	0	39
$N_1$	14	56	28	12	6	116
$N_2$	14	10	60	34	10	128
$N_3$	0	4	35	37	8	84
$N_4$	0	1	6	12	5	24
計	46	84	136	96	29	391

表18 細胞異型度とリンパ節転移の程度

C A T	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
I	62	31	16	8	4	3	50.0%
II	128	11	23	75	13	6	91.4%
III	201	4	45	53	79	20	98.0%

表19 細胞配列異型度とリンパ節転移の程度

S A T	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
1	51	29	11	6	3	2	43.1%
2	143	16	48	56	28	5	88.8%
3	197	1	25	74	65	22	99.4%

表20 浸潤度とリンパ節転移の程度

I N F	症例数	$n_0$	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$n_4$	転移率
$\alpha$	56	33	14	6	3	0	42.9%
$\beta$	137	12	49	42	22	12	91.2%
$r$	198	1	20	88	71	17	99.4%

リンパ節までに転移をみる。STA 2, STA 3 に属する症例はそれぞれリンパ節転移率は88.8%, 99.4%であり, 第2群リンパ節以上に転移を多くみとめる傾向がある(表19)。

iii) 浸潤度とリンパ節転移の程度

浸潤度(INF)の3段階分類の各々についてリンパ節転移の程度を観察すると, INF αの症例ではリンパ節転移率は42.9%であり, 遠隔部リンパ節への転移をみとめた症例はなかった。これに対し浸潤度がつよくなるにしたがって転移率は高率となり, 遠隔部リンパ節転移も多くみとめられるようになる(表20)。

iv) 壁内深達度とリンパ節転移の程度

胃癌の壁内深達度が, まったく粘膜内(m)にとどまる症例においては, リンパ節転移はみとめられなかった。粘膜下層(sm)までの症例では23.5%にリンパ節転移をみとめ, 固有筋層(pm)に達する症例では42.4%にリンパ節転移をみとめた。pmのうちにも遠隔部リンパ節転移をみとめたものが1例あった。しかし, 第21表からも明らかなように, 教室の切除例においては癌の深達度の軽い症例は比較的少なく, わずか65例に過ぎず, 大部分は漿膜下層(ss)よりさらに外側に向かって深達伸展を示すものであった。そしてこれらの症例のリンパ節転移率は97.3%であった(表21)。

v) 胃癌組織における間質反応とリンパ節転移の程度

a) CPL 分類(今井<sup>15)</sup>)とリンパ節転移の程度

癌巣における癌細胞の増殖に対する間質の態度, すなわち, 間質反応としては, 滲出細胞性反応(炎症性

細胞浸潤)および線維性反応が組織学的にもっとも観察されやすいが, 今井氏は癌発育先端部(簇出部)周辺の結合組織増殖の態度と癌実質増殖の形成および程度との相関からC型(硬化型), P型(進行型), L型(脈管内蔓延型)のCPL分類を行なった。いまこれについてリンパ節転移の程度を観察すると, C型, P型において, C群ではリンパ節転移率は68.1%であり, P<sub>I</sub>~P<sub>III</sub>群ではその転移率は90%以上であった。かようにリンパ節転移率には著明な差がみられないが, しかし, P<sub>I</sub>群ではn<sub>2</sub>までの近接部リンパ節転移を示す症例がなお多くみとめられ, P<sub>II</sub>, P<sub>III</sub>群ではn<sub>3</sub>以上の遠隔部リンパ節転移をみとめる症例の多いことが注目される。なおC群に属する症例においても第3群リンパ節よりもさらに遠隔部のリンパ節に転移をみとめたものが4例あった(表22)。L型分類でみると, L<sub>0</sub>群ではリンパ節転移率は68.4%であるが, L<sub>I</sub>~L<sub>III</sub>群では90%以上にリンパ節転移をみとめ, L<sub>IV</sub>~L<sub>V</sub>群ではその転移率は100%であった。また, リンパ節転移の程度でみると, L群では遠隔部リンパ節に転移をみとめたものは1例もなかったが, L<sub>I</sub>群以上になると遠隔部リンパ節に転移をみとめる頻度が多くなる(表23)。

b) 滲出細胞性間質反応(卜部)とリンパ節転移の程度

教室卜部<sup>16)</sup>らは炎症性細胞浸潤と癌実質細胞との接触の状況より, 炎症性滲出細胞群が癌細胞(巢)を完全に包囲する所見を呈するもの(CE-I型), 前記の傾向がかなりみとめられるが, 完全でないもの(CE-II型), 炎症性細胞浸潤が癌細胞(巢)と点綴交錯し

表21 壁内深達度とリンパ節転移の程度

	症例数	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>	n <sub>4</sub>	転移率
m	6	6	0	0	0	0	0%
sm	17	13	3	1	0	0	23.5%
pm	33	18	8	6	0	1	42.4%
ss 以上	335	9	73	129	96	28	97.3%

表22 CP 型分類とリンパ節転移の程度

	症例数	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>	n <sub>4</sub>	転移率
C	82	26	23	21	8	4	68.1%
P <sub>I</sub>	136	11	30	66	23	6	91.9%
P <sub>II</sub>	102	7	20	31	35	9	93.1%
P <sub>III</sub>	71	2	11	18	30	10	97.2%

表23 L型分類とリンパ節転移の程度

	症例数	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>	n <sub>4</sub>	転移率
L <sub>0</sub>	98	31	34	27	6	0	68.4%
L <sub>I</sub>	116	11	39	44	18	4	90.4%
L <sub>II</sub>	95	3	8	45	30	9	96.8%
L <sub>III</sub>	60	1	2	16	35	6	98.3%
L <sub>IV</sub>	14	0	1	3	5	5	100%
L <sub>V</sub>	8	0	0	1	2	5	100%

表24 滲出細胞性反応の型とリンパ節転移の程度

	症例数	n <sub>0</sub>	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	n <sub>3</sub>	n <sub>4</sub>	転移率
CE - I型	86	21	28	33	3	1	75.6%
CE - II型	131	14	30	47	31	9	89.3%
CE - III型	174	11	26	56	62	19	93.6%

これを包囲しないもの(CE-III型)の3つにわけた。各型に属する症例についてリンパ節転移の程度を観察すると、CE-I型では転移率は75.6%で、遠隔部リンパ節転移をみとめるものは1例のみであるが、CE-III型では転移率は93.6%であり、しかも、遠隔部リンパ節転移をみとめる症例が多かった(表24)。

vi) 胃癌領域リンパ節におけるFRHおよびSHとリンパ節転移の程度

すでに述べた如く、著者は胃癌手術時に廓清剔出された全リンパ節について組織学的に観察し、転移の有無および程度を判定しているのであるが、それと共に各リンパ節固有組織にみられる種々の組織反応のうち、FRH(folliculo-reticular hyperplasia)およびSH(sinus histiocytosis)に注目した。それらの組織学的判定法についてはさきに表8に示した。

領域リンパ節におけるFRH所見の程度とリンパ節転移との関係をみると、リンパ節転移陽性群ではFRH-grade 2以上の症例が38.6%に達し、FRH-gradeの平均値は1.31となる。リンパ節転移陰性群では、FRH-grade 2以上の症例が58.1%に達し、FRH-gradeの平均値は1.82となる。FRHはリンパ節転移陰性群において高値を示すが、転移陰性、陽性の著しい差はみられない(表25)。

次に、領域リンパ節のSH所見とリンパ節転移との関係をみるに、リンパ節転移陽性群では、SH-grade 2以上の症例が19.3%でSH-gradeの平均値は0.78となる。これに対しリンパ節転移陰性群では、SH-grade 2以上の症例が50.1%に達し、SH-gradeの

表25 FRHの程度とリンパ節転移の関係

FRH grade	リンパ節転移陽性群		リンパ節転移陰性群	
	症例数*	率	症例数*	率
0	37	19.2%	4	8.8%
1	81	42.2%	15	32.6%
2	59	30.7%	16	34.7%
3	6	3.1%	7	15.2%
4	9	4.8%	4	8.8%
mean	1.31		1.82	

\* リンパ節転移高度のものと同術前放射線療法、化学療法を行なった症例を除く238例

表26 SHの程度とリンパ節転移の関係

SH grade	リンパ節転移陽性群		リンパ節転移陰性群	
	症例数*	率	症例数*	率
0	94	48.9%	17	36.9%
1	61	31.8%	6	13.0%
2	27	14.1%	16	34.8%
3	6	3.1%	3	6.5%
4	4	2.1%	4	8.8%
mean	0.78		1.36	

\* リンパ節転移高度のものと同術前放射線療法、化学療法を行なった症例を除く238例

平均値は1.36であった(表26)。すなわち、胃癌症例で領域リンパ節に転移のない場合、約50%の率にFRH、あるいは、SHの像を合併していることになる。

### 3. 小 括

胃癌患者の臨床上の諸条件のうち、内的因子に関係の深いものとして、患者の年齢、性別、遺伝関係(家族歴)あるいは血液型などが諸家によりとりあげられてきたのは周知のことである。いま、限られた教室例のみを対象としてこれらの問題をこと新しく追求することは必ずしも適当ではないと思われるが、著者の検索対象の内容構成を明らかにする意味から、一応概括的に観察した。

まず、症例数の男女比はほぼ 2.4 : 1 でありリンパ節転移率はわずかに女に多い。しかし  $n_1$  より  $n_4$  に亘るリンパ節転移陽性の程度は、男女の間に著差はなく、ただ  $n_4$  の遠隔部リンパ節転移をみとめる症例は男に多い傾向が窺われた。なお、性比を年齢別にみた場合、30歳台以下を若年者胃癌群とし、70歳台以上を高年者胃癌群として対比すると、若年者胃癌群では男:女は約 1.1:1 で両性間の差がみられないのに、高年者胃癌群では男:女は 3.7:1 となり男が多数を占める。

遺伝関係については、病歴記載の家族三親等までの胃癌遺伝負荷は、391例中77例(19.7%)、癌遺伝負荷は96例(24.5%)で、性別、年齢別などとの間にはみとむべき相関はなかった。とくに、リンパ節転移との関係をみると、転移陽性群では陰性群に比べて遺伝負荷が若干高率にみられる傾向を示した(26.1% : 18.8%)。

次に、年齢とリンパ節転移との関係をみると、50歳台がリンパ節転移率において最高を示す。30歳台以下の若年者群では、リンパ節転移率は若干低い。とくに、29歳以下の症例に限ってみると、転移陽性例はすべて  $n_3$  以上の遠隔部リンパ節に転移をみとめている。

病期期間を初発症状発現から手術までの期間とすれば、これをもって一応胃癌の増殖期間を臨床的に示すことになる。リンパ節転移の頻度は病期期間の長さとも明瞭な相関を示した。

胃癌の病理形態学的特徴とリンパ節転移との相関をみると、主腫瘍占居部位については上部胃癌のリンパ節転移率は中、下部胃癌のそれよりも高い。これは諸家の統計的観察と概ね一致する。癌巣の大きさが3cm未満の症例のリンパ節転移率は低く、それ以上の大きさの症例の転移率に比べて著しい較差をみとめる。また、肉眼的漿膜面浸潤の程度との関係をみると、漿膜面に癌浸潤をみとめない症例( $S_0$ )のリンパ節転移率は、浸潤をみとめる  $S_1$  以上の症例の転移率の1/3に過ぎない。また、 $S_1$  の症例では転移が陽性であっても、 $n_2$  までにとどまるものが75%に達し、遠隔部リンパ節におよぶものは25%である。肉眼的腹膜播種性転移の程度とリンパ節転移との間には概括的には相関

がみられるが、その細部項目についての相関は明瞭でない。肉眼的癌型の分類は梶谷の分類によったが、それとリンパ節転移の程度との相関をみると、表在癌ではリンパ節転移が著しく少なく、あっても  $n_1$  に限局していた。限局型癌では浸潤型に比べてリンパ節転移が低くはあるが、かなりの転移率を示すことは臨床に注意を要するところである。しかし、本型では  $n_3$  以上の遠隔部リンパ節転移は浸潤型および中間型のそれに比べて少ないといえる。なお、リンパ節転移の肉眼的判定成績と組織学的判定成績とを比較した結果では、概して肉眼的リンパ節転移陽性判定は組織学的判定を下まわっている。いいかえると肉眼的に陰性の判定をしたものの中には組織学的に陽性となるものがあるわけである。しかも肉眼的に N-number の低いものほど転移陰性と誤診する傾向の強いことが明らかにされた。

次に、胃癌の病理組織学的特徴とリンパ節転移との相関を検した。組織学的特徴として、まず細胞異型度(CAT)、配列異型度(SAT)および浸潤度(INF)をとりあげた。これらはそれぞれの程度に応じて3段階に分類されている。各項の所見が第1度(CAT I, SAT 1, INF  $\alpha$ )である症例では第2度(CAT II, SAT 2, INF  $\beta$ )、第3度(CAT III, SAT 3, INF  $\gamma$ )の症例に比べてリンパ節転移率がかなり低い。また、第2度の症例と第3度の症例の間ではリンパ節転移率に著差はみられなかったが、 $n_3$  以上の遠隔部リンパ節への転移率は第3度の症例において高い。組織学的に癌の壁内深達度とリンパ節転移率との間には正の相関がみられ、それが極めて顕著である。

胃癌主病巣周辺の間質の線維性反応(今井のCPL分類)および滲出細胞性反応(卜部の分類)とリンパ節転移の程度との関係をみると、CPL分類のうち、CP型では、C群を除き  $P_I \sim P_{III}$  群に属する症例はいずれも90%以上のリンパ節転移率を示した。Pの程度とリンパ節転移率との間には一定の関係をみとめない。しかし  $P_I$  に属する症例では  $P_{II}$  以上の症例に比べて  $n_2$  までの近接リンパ節転移が優勢である。L型のうち、 $L_0$  では68.4%のリンパ節転移率を示すが、 $L_I$  以上ではいずれも90%以上の転移率を示した。次に、滲出性細胞反応の型を教室の分類に基づいて3型に分類し、それとリンパ節転移の程度との関係をみると、CE-I型では75.6%のリンパ節転移率であり、しかもその程度は  $n_2$  までの転移である。CE-III型では93.6%の転移率を示し、しかも  $n_3$ ,  $n_4$  の転移が高率にみとめられる。CE-II型はその中間の成績を示した。すなわち細胞性間質反応とリンパ節転移の程度との間に

は密接な相関関係がみとめられた。

著者はさらに胃癌症例の領域リンパ節自体における種々の組織反応のうち、FRH (folliculo-reticular hyperplasia) および SH (sinus histiocytosis) に注目し、廓清全リンパ節における同反応の発現頻度および程度とリンパ節転移の関連を追求した。その結果、リンパ節転移陰性の症例群においては、陽性の症例群に比べて FRH-grade および SH-grade の高い症例が多くみとめられた。この場合、転移陰性、陽性両群の間の FRH の grade の差は著しくない。それに対し、両群間の SH の grade の差は顕著であり、かつ SH-grade 2 以上の症例が転移陰性群に優勢に含まれることが示された。すなわち、領域リンパ節において高度の SH-grade の所見を呈する胃癌症例では、リンパ節転移の陰性率が高いことが明らかにされたわけである。

## II リンパ節転移に関する実験的検討

前項においては胃癌症例の臨床に並びに病理形態学的諸特徴を検討し、それらとリンパ節転移の相関を比較検討したが、これと並んで、癌の原発巣の増殖に対して種々の条件を実験的に賦与し、それによって癌のリンパ節転移の形成並びに拡大が如何なる影響を被るであろうかを検索することにより、臨床胃癌のリンパ節転移に関して得られた知見を補足せんと試みた。

### 1. 実験材料並びに方法

#### 1) 実験動物

動物は実験動物中央研究所から購入した呑電系雌ラット(体重90~120g)である。飼料は oriental 固形飼料を主とし、飲料水は無制限とした。

#### 2) 移植腫瘍

上記ラットに対する移植腫瘍には、佐々木研究所より入手した腹水肝癌 AH<sub>130</sub> および 吉田肉腫を用いた。なお異種移植の材料として C<sub>3</sub>H マウスの腹水肝癌 MH<sub>134</sub> を使用した。

#### 3) 移植方法

腹水肝癌 AH<sub>130</sub> の場合には腹腔内接種後6日目、吉田肉腫の場合には同じく5日目にラットを開腹して無菌的に腫瘍腹水を採取し、白血球の算定法にしたがって腫瘍細胞数を算え、これを生理的食塩水で稀釈して、0.1cc 中に腫瘍細胞 1.0×10<sup>7</sup> コを含むように作製し、これを注意深くラットの右下腿皮下に 0.1cc 宛注射することにより腫瘍の移植を成立せしめた。

#### 4) ラットの処置方法

##### a) 手術操作(侵襲)

移植腫瘍として AH<sub>130</sub> を使用したラットに対して種々なる手術的操作を行なった。

i) 腫瘍移植後7日目、10日目、13日目に移植側下肢を膝関節上部より鋭利な鋏で切断し、断端を結紮、マーキュロクロムアルコールを塗布し、さらにその上にノベクタンを噴霧した。とくに抗生物質の投与を行なわなかった。

ii) 腫瘍移植後10日目および13日目に腫瘍の一部を切除した。

iii) 腫瘍移植後10日目および13日目に反対側の健肢を膝関節上部より切断した。

##### b) 化学療法剤投与

移植腫瘍として吉田肉腫を使用し、薬剤の種類および投与方法として次のように操作した。

i) mitomycin C (以下 MMC と略記する) 0.2 mg/100 g 体重または 2.0 mg/100 g 体重を3日間連続腹腔内へ投与した後に腫瘍を移植した。

ii) nitromin (以下 NM と略記する) 0.5 mg/100 g 体重または 5.0 mg/100 g 体重を3日間連続腹腔内へ投与した後に腫瘍を移植した。

すなわち、i) および ii) では化学療法剤の術前投与方法に相似せしめた処置を行なった実験群である。

iii) 腫瘍移植後6日目より MMC 0.2mg/100g 体重および 1.0 mg/100 g 体重を3日間連続腹腔内へ投与した。

iv) 腫瘍移植後6日目より NM 0.5 mg/100 g 体重および 5.0 mg/100 g 体重を3日間連続腹腔内へ投与した。

すなわち、iii) および iv) では化学療法剤の術後投与方法に相似せしめた処置を行なった実験群である。

##### c) 網内系機能賦活および抑制操作

移植腫瘍には AH<sub>130</sub> を用い、次のような操作を加えた。

被移植動物の網内系機能を亢進せしめる処置として

i) Fleischmann Lab. 製品の zymosan に生理的食塩水を加えて、1cc 中に zymosan 1 mg 含むような懸濁液を作製する。これを用いて zymosan 1mg/100 g 体重の量をラット腹腔内に1回注射処置した後6日目に腫瘍を移植した。

ii) 北里研究所製チフス・パラチフス混合ワクチン 1.0 cc/100 g 体重を腹腔内に1回接種し、4日目に腫瘍を移植した。

一方、被移植動物の網内系機能を抑制する処置として

iii) 1% trypan blue 水溶液を無菌的に作製し、これを 0.5 cc/100 g 体重、3日間連続腹腔内に投与

した後2日目に腫瘍を移植した。

網内系機能検査法として、Halpern<sup>17)~19)</sup>らの提唱した pelikan ink による carbon clearance 法を用い、貪食係数 K (phagocytic index) を算出して示標とした。すなわち、Günther Wagner 製 pelikan ink 20 cc に 1% gelatin 加生理的食塩水 80 cc を加えたものを作製し、ラット尾静脈より墨粒 8 mg/100 g 体重を投与する。墨粒注射 2分後および 20分後に耳介後部静脈叢を毛細管ピペットで穿刺して 0.025 cc 採血し、これに 0.1% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 cc を加えて光電比色計 660Å で比色した。

$$C = C_0 \cdot 10^{-KT} \quad C: T \text{ 時の墨粒濃度 (20分)}$$

$$C_0: \text{ 初期の墨粒濃度 (2分)}$$

$$K: \text{ 貪食係数 (phagocytic index)}$$

何らの操作も加えないラット 5 匹について網内系貪食能を測定した結果、平均貪食係数  $K=0.0253$  であった (表27)。

d) 同種間反復移植処置および異種間移植処置 (抗移植性賦与処置)

i) AH<sub>130</sub> の  $1.0 \times 10^7$  コをラット背部皮下に移植し、7日目にできた腫瘍を剔除し、創傷が治癒した後左下腿皮下に同数の腫瘍細胞を移植し、再び7日目に腫瘍を含めて膝関節上部より切断した。しかる後2週間目に右下腿皮下に  $1.0 \times 10^7$  コの腫瘍細胞を移植した。

ii) C<sub>3</sub>H マウスと syngenic である MH<sub>134</sub> 腫瘍細胞  $1.0 \times 10^6$  コを xenogenic であるラット腹腔内に移植処置し、2週間目に AH<sub>130</sub>  $1.0 \times 10^7$  コを右下腿皮下に移植した。

5) 実験動物の検索

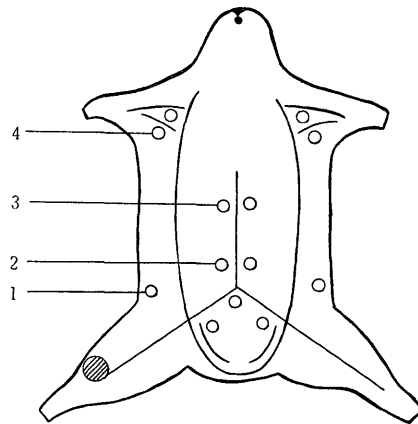
各実験群については腫瘍移植後の経過を追跡しつつ腫瘍死したものは直ちに剖検した。処置によっては動物に移植した腫瘍が増殖せず、延命ないし治癒する場合があるが、これらは一定期間観察後屠殺剖検した。

ラットの下肢に関するリンパ経路<sup>20)</sup>は肉眼解剖的に、鼠径部リンパ節、腰部リンパ節、腎リンパ節 (大

動脈周囲リンパ節)の順にみられ、これらに転移を来たす。さらに、上方の両腋窩リンパ節まで腫瘍転移を来たす場合もあってこれらも含めて一連のリンパ経路として追求した (図6)。

上記各リンパ節についてはその局在および形態、転移腫脹の状況および個数を肉眼的に仔細に観察し、必要に応じ刀割を施して断面を調べた後一連の番号を附し、10%中性 formalin 液に固定した。組織学的観察のためには、剔出リンパ節を paraffin 包埋後すべて連続切片に作成し、hematoxylin-eosin 重染色を施すとともに azan 染色、渡辺氏鍍銀法などを適宜追加して行ない、転移腫瘍細胞 (組織) の形態あるいはリンパ節固有組織の反応像を観察した。なお、これと並んで移植腫瘍の一部およびリンパ節以外の腫瘍転移臓器、すなわち、肺、肝、脾、腎、副腎などについても観察し標本を作成した。

図6 ラットのリンパ節<sup>20)</sup>



- 1. 鼠径部リンパ節
- 2. 腰部リンパ節
- 3. 腎リンパ節
- 4. 腋窩リンパ節
- 腫瘍皮下移植部位

表27 無処置のラットの貪食係数 (carbon clearance 法)

動物番号	1	2	3	4	5	平均
C <sub>0</sub>	91	88	83	90	84	87.2
C	29	27	22	27	31	27.2
K	0.0248	0.0256	0.0289	0.0261	0.0215	0.0253

C<sub>0</sub> : 初期墨粒濃度 (mg%)

C : 20分後墨粒濃度 (mg%)

K : 貪食係数

## 2. 実験成績

まず、対照群の非処置ラットについて腫瘍移植後の状況を概観すると、AH<sub>130</sub>移植では皮下移植後7日目頃より、また、吉田肉腫移植では移植後3日目頃より移植腫瘍は触知可能となり、徐々に大きくなる。関連リンパ節も末梢側より中枢側にむかい腫脹してきてその形態が識別しやすくなる。リンパ節に肉眼的に転移のみとめられるようになる時期は表28、29の如くであり、AH<sub>130</sub>移植では12日目頃には殆んど全例において腰部リンパ節まで転移をみとめるようになり、また、吉田肉腫移植では7日目には全例に腎リンパ節まで転移をみとめた。各リンパ節の断面を観察すると、AH<sub>130</sub>および吉田肉腫移植では肉眼的に限局性結節を識別し難いものが多い。しかし、結節の認知の明らかなものにおいては、リンパ節の実質とは明らかに趣を異にする髄様断面の像を呈し、あるものでは中心部の軟化融解などの所見を伴う。これら転移の肉眼的性状については、各群の間に特徴の差がみとめ難いので、ここでは単に転移の有無のみについて表示した。

次に無処置（対照）群について転移リンパ節を組織学的に観察すると、よくみられる所見は、輸入リンパ管を介してhilumに到達する腫瘍組織をみとめるこ

とであるが、この際、輸入リンパ管内に腫瘍細胞を充填する場合と、当該リンパ節に腫瘍転移をみとめるにもかかわらず、輸入リンパ管内には腫瘍細胞をみとめない場合とがある。リンパ節内の転移腫瘍増殖の態様からみると、腫瘍細胞は最初リンパ洞内に定着する。しかし、その定着部位は、リンパ節hilum、または、それに近い部分の洞内とは限らず、かえってhilumとは反対側の洞内において増殖し、腫瘍巢（結節）を作っている場合もある。転移腫瘍細胞の増殖の形式としては、転移細胞が集まって蜂窩状の腫瘍巢を作るもの（結節性増殖型）と個々の腫瘍細胞が皮質たると髄質たるとを問わず、洞全体に疎散して存在する場合（瀰漫性増殖型）とがみられる。この両型は増殖が進行してやがて1個のリンパ節全体を置換するようになると区別をつけ難くなる（リンパ節置換型）。しかし、このような場合でもリンパ節全体を占める腫瘍細胞の配列の状況に疎密の差がみとめられ、それによって転移増殖形式を窺わしめる場合がないでもない。また、さらに増殖が高度になるとリンパ節の被膜を穿破して周辺へ拡大してゆくのがみられる（周辺拡大型）（図7）。転移陽性リンパ節より高次の転移陰性リンパ節群においては病理組織学的に著変を示さないものもあ

表28 腹水肝癌 AH<sub>130</sub> 右下腿皮下移植後リンパ節転移発現時期

部位 移植後日数	鼠径部リンパ節			腰部リンパ節			腎リンパ節		
	動物数	転移陽性	転移率	動物数	転移陽性	転移率	動物数	転移陽性	転移率
3日	5	0	0	5	0	0	5	0	0
5	5	0	0	5	0	0	5	0	0
7	8	0	0	8	0	0	8	0	0
9	10	2	20%	10	0	0	10	0	0
10	10	4	40%	10	2	20%	10	0	0
11	10	9	90%	10	6	60%	10	1	10%
12	10	10	100%	10	9	90%	10	4	40%
13	10	10	100%	10	10	100%	10	7	70%
14	10	10	100%	10	10	100%	10	9	90%

表29 吉田肉腫右下腿皮下移植後リンパ節転移発現時期

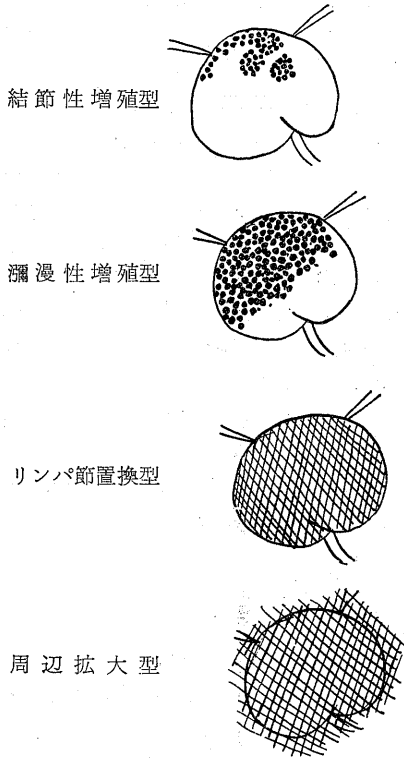
部位 移植後日数	鼠径部リンパ節			腰部リンパ節			腎リンパ節		
	動物数	転移陽性	転移率	動物数	転移陽性	転移率	動物数	転移陽性	転移率
2日	10	0	0	10	0	0	10	0	0
3	10	0	0	10	0	0	10	0	0
4	10	4	40%	10	3	30%	10	1	10%
5	10	9	90%	10	7	70%	10	5	50%
6	10	10	100%	10	10	100%	10	8	80%
7	10	10	100%	10	10	100%	10	10	100%



るが、なかには髄質細胞網細胞の増殖を主体とする lympho-reticular hyperplasia の pattern を呈するリンパ節をみる場合がある。これらの変化は概して転移リンパ節に近いものほど著明であり、高次リンパ節

に赴くほど正常所見を呈するものが多くなる。なおこれらについて azan 染色および鍍銀標本を追加作して観察すると、腫瘍転移陽性リンパ節では概して質に乏しい。しかし、腫瘍転移の限局性であるものは腫瘍細胞(巣)の周辺でリンパ節組織の固有間質多くは圧排せられるが、一部に腫瘍間質と明確な境なく互いに移行しあっているものをみる。他方、転移性リンパ節では洞増生の所見を呈するものがかなにみとめられた。

図7 AH<sub>130</sub>の転移リンパ節における腫瘍細胞侵入増殖形式



a) 手術操作(侵襲)群におけるリンパ節転移所見  
 AH<sub>130</sub> を右下腿皮下に移植後7日目に移植肢を関節上部より切断した15例では、2例を除き永久凍した。腫瘍死した2例ではいずれも腎リンパ節まで移をみとめた。その場合、鼠径部リンパ節では、リンパ節全体に腫瘍細胞をみとめたが、腎リンパ節では節型の転移像を呈するものが多かった。治癒したラットの鼠径部リンパ節では、reticular hyperplasia 所見を呈するものがみとめられた。これに対し、移植後10日目に切断した群では、15例中11例、移植後13日目に切断した群では全例腫瘍死した。また、腫瘍の完全切除および健足肢を切断して群では、いずれも命効果のみとめないのみでなく、移植後日数が長く過してから処置を施した群では、対照の無処置群に比べて平均生存日数が短縮する傾向さえみられた(30)。これらの群ではリンパ節転移も高度であり、これらの転移の形式をみると、瀰漫性増殖型、周辺拡大型の型式をとるものが多い。したがって、早期に腫瘍を剔除することは転移形成の阻止、すなわち、腫瘍治癒せしめる上に効果があるものと考えられる。

b) 化学療法剤投与群におけるリンパ節転移所見  
 i) MMC 0.2 mg/100 g 体重3日間連続腹腔内投与後に吉田肉腫を右下腿皮下に移植した群では移植腫瘍の発育の程度およびリンパ節転移の程度に

検索リンパ節数	結節性増殖型	瀰漫性増殖型	リンパ節置換型	周辺拡大型
162	28	77	32	25

表30 AH<sub>130</sub> 右下腿皮下に移植後、種々の手術操作によるリンパ節転移\*

	動物数	生存期間	平均生存日数	リンパ節転移(+)	治癒率
無処置	10	17日~21日	18.5日	10/10	0
患側肢切断 7日目	15	21日, 25日2例死亡, リンパ節転移あり	4週目屠殺	2/15	86.7%
" 10日目	15	17日~4週	22.1日	11/15	26.7%
" 13日目	10	16日~22日	19.2日	10/10	0
腫瘍不完全切除 10日目	10	16日~24日	20.4日	9/10	10%
" 13日目	10	15日~21日	18.3日	10/10	0
健側肢切断 10日目	10	17日~22日	19.1日	10/10	0
" 13日目	10	16日~22日	17.9日	10/10	0

\* 移植側鼠径部リンパ節への転移

処置の群とはほぼ同様で、生存期間のやや延長したものがみられたのみであった。MMC 2.0 mg/100 g 体重 3日間連続腹腔内投与後腫瘍を移植した群では、移植後3日から6日の間にみるべき腫瘍の発育をみとめないうち全例死亡した。もちろん、リンパ節の腫脹もみとめられなかった。恐らく MMC による中毒死であろうと考えられる。組織学的にも転移の形成は明確でない。

ii) NM 0.5 mg/100 g 体重 および NM 5.0 mg/100 g 体重 3日間連続腹腔内投与後に腫瘍を移植した群では、無処置の群に比べ動物の生存期間が延長したものを多くみとめたが、移植腫瘍は全例において発育し、リンパ節転移も全例にみとめられた。

iii) 腫瘍移植後6日目より MMC 0.2 mg/100 g 体重を3日間連続腹腔内へ投与した群では、腫瘍の発育の程度はやや遅く、動物の生存期間の延長をみとめたが、移植後3週間目に屠殺して検すると、全例にリンパ節転移をみとめた。腫瘍移植後6日目より MMC 1.0 mg/100 g 体重または NM 0.5 mg/100 g 体重連続3日間腹腔内へ投与した群では、腫瘍の発育は緩徐で、移植後3週間目に屠殺して調べた結果、各1例ずつの腫瘍の消失およびリンパ節転移陰性のものをみとめた。

iv) これに対し、腫瘍移植後6日目より NM 5.0 mg/100 g 体重 3日間連続腹腔内へ投与した群では、6例中4例(83.3%)に腫瘍の消失および転移巣の縮小ないし消失をみとめた(表31)。これらのリンパ節

では、転移腫瘍細胞の壊死崩壊像に伴ってその後二次的に生じたとみなされる限局性の線維化巣をのこすものがある。すなわち、鍍銀標本および azan 染色によりすでに膠原化した線維の増殖が皮質より髄質の一部にひろく存し、その間に介存する細胞成分には lymphoid cell, 組織球性細胞のほか Sudan III に染色する lipoid 顆粒を多量に貪食する組織球性細胞が集積して存する。また、少数の洞が線維化巣の中において小さく圧縮されて存する像をみる。このように転移腫瘍細胞の変性、壊死→類炎症性細胞反応→線維化の一連の過程は化学療法剤の腫瘍細胞(巣)に対する阻害効果によって、崩壊が起り、周辺のリンパ節組織よりの二次的の反応によって生じてくる組織学的変化であるとみなせよう。かかる線維化の強いものでは全般的にリンパ節萎縮の像を示すものがある。また、腫瘍転移をみとめない高次のリンパ節では lympho-reticular hyperplasia, あるいは, sinus histiocytosis に酷似する変化を示すものが多くみられた。

c) 網内系機能賦活および抑制操作群におけるリンパ節転移所見

i) zymosan 1.0 mg/100 g 体重を腹腔内へ1回投与して、1, 2, 4, 6, 8, 10日目に carbon clearance 法によって網内系貪食能を測定すると6日目に最も高い値を示し、漸次正常値に復した(図8)。zymosan 処置後6日目、すなわち、網内系貪食能が最も亢進している時期に AH<sub>130</sub> を右下腿皮下に移植し、経時的に屠殺してリンパ節転移を調べると、腫瘍の転移増殖

表31 化学療法剤投与と吉田肉種皮下移植後リンパ節転移\*

	動物数	生存期間	リンパ節転移率	治癒率**
無処置	10	9日~17日 全例腫瘍死	100%	0
移植前 MMC 3日間投与	6	8日~14日 4例腫瘍死 3週間目 2例屠殺	100%	0
"/ 2.0 mg	6	3日~6日 全例死亡	—	—
移植前 NM 3日間投与	6	10日目 2例腫瘍死 3週間目 4例屠殺	100%	0
"/ 5.0 mg	6	10日, 12日目 2例腫瘍死 3週間目 4例屠殺	100%	0
移植後6日目より MMC 3日間投与	6	3週間目 全例屠殺	100%	0
"/ 1.0 mg	6	3週間目 全例屠殺	83.3%	16.7%
移植後6日目より NM 3日間投与	6	15日目 1例腫瘍死 3週間目 5例屠殺	83.3%	16.7%
"/ 5.0 mg	6	14日目 1例死亡 3週間目 5例屠殺	16.7%	83.3%

\* 移植側鼠径部リンパ節への転移

\*\* 屠殺時腫瘍の消褪, リンパ節転移のみとめられなかったものの率

\*\*\* 100 g 体重

図8 zymosan 1mg/100g 体重腹腔内投与した群の食食係数(5匹平均)

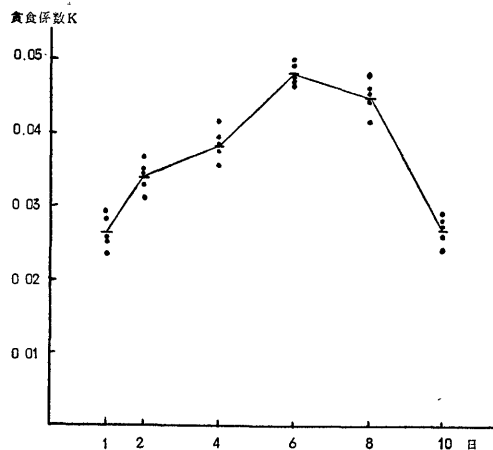


表32 zymosan 1mg/100g 1回腹腔内投与後6日目に AH<sub>130</sub> 皮下移植したときのリンパ節転移\*

移植後日数	動物数	転移陽性	転移率
7	5	0	0
9	10	0	0
10	10	1	10%
11	10	2	20%
12	10	2	20%
13	10	5	50%
14	10	8	80%
15	10	9	90%

\* 移植側鼠径部リンパ節への転移

は無処置群に比べて緩徐であり、移植後15日目に10例中1例の転移陰性例をみとめた(表32)。これらの転移リンパ節を組織学的に検すると、概して細網細胞の増殖がみられ、洞内リンパ球、組織球などの増加を示した。かつまた、転移増殖形式としては結節型の占める率が多かった。azan 染色および鍍銀法によって間質の形態をみると、腫瘍蜂窩をとりまく粗大な線維の増生をみるところがあり、一部に格子線維(好銀性)の性状を示すものを含むが、その程度は概して著しくない。

ii) チフス・パラチフス混合ワクチン 1.0 cc/100 g 体重を腹腔内へ1回接種し、前記の carbon clearance 法によって食食能を測定すると、接種後4日目に最も高い値を示した(図9)。この時期に AH<sub>130</sub> を右下腿皮下に移植すると、zymosan 処置にみられるとほぼ同様の経過をたどり、リンパ節転移について移植後15日目に10例中2例の転移陰性例をみとめた(表33)。転移リンパ節では zymosan 処置群と同様、洞

内リンパ球および組織球の増加がみられ、転移巣は結節型が多くみられた。間質線維は腫瘍巣の周辺において増生しており、azan 染色および鍍銀標本によってもその状を確かめ得た。また、転移リンパ節より高次の転移のみとめられないリンパ節では reticular hyperplasia の所見を呈するものを比較的多くみとめた。鍍銀標本においては洞増生の所見が明らかである。

iii) 次に、網内系機能抑制処置として1% trypan blue 水溶液 0.5 cc/100 g 体重連続3日間腹腔内投与した群では、食食能は6日目までは低値をとるが、以後次第に回復した(図10)。1% trypan blue 水溶液 0.5 cc/100 g 体重を連続3日間腹腔内へ投与後、2日目に AH<sub>130</sub> を右下腿皮下に移植すると、移植腫瘍の発育は無処置の群に比べると速く、移植後11日目に早くも腫瘍死する例があった。リンパ節転移も比較的早

図9 チフス・パラチフス混合ワクチン 1.0cc/100g 体重腹腔内へ投与した群の食食係数(5匹平均)

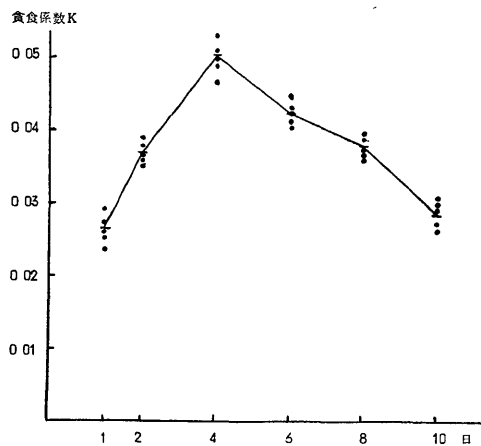


表33 チフス・パラチフス混合ワクチン 1.0 cc/100 g 体重腹腔内1回投与後6日目に AH<sub>130</sub> 皮下移植したときのリンパ節転移\*

移植後日数	動物数	転移陽性	転移率
7	5	0	0
9	10	0	0
10	10	2	20%
11	10	2	20%
12	10	6	60%
13	10	6	60%
14	10	7	70%
15	10	8	80%

\* 移植側鼠径部リンパ節への転移

図10 1% trypan blue 水溶液0.5cc/100g  
体重連続3日間腹腔内へ投与した群  
の食係数 (5匹平均)

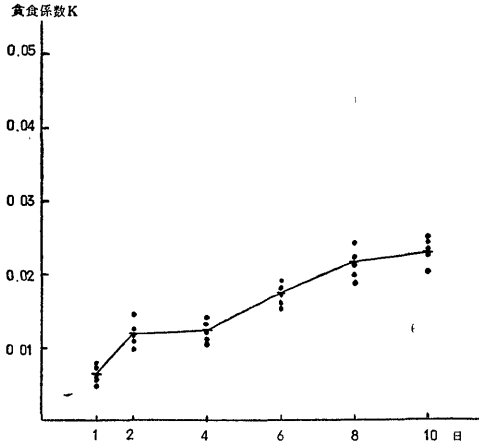


表34 1% trypan blue 水溶液 0.5 cc/100 g 腹  
腔内3日間連続投与後2日目に AH<sub>130</sub> 皮下移  
植したときのリンパ節転移\*

移植後日数	動物数	転移陽性	転移率
6	8	0	0
7	10	1	10%
8	10	3	30%
9	10	6	60%
10	10	7	70%
11	10	10	100%
12	10	10	100%
13	8	8	100%
14	5	5	100%

\* 移植側鼠径部リンパ節への転移

期にみとめられ、移植後7日目に屠殺した10例中1例に鼠径部リンパ節に転移をみとめ、移植後11日目以後には全例にリンパ節転移をみとめた(表34)。これらの転移陽性のリンパ節並びにそれより高次の転移陰性のリンパ節を組織学的に検すると、転移陽性リンパ節では細網内被細胞、組織球などが多量の色素を貪食している像がみられた。転移腫瘍細胞は集まって結節状にみとめられる場合もあるが、腫瘍細胞が洞全体に疎散して増殖している場合が多く、かつ、リンパ節の被膜を穿破して周辺へ拡大し、リンパ節固有の構造が失われて、全体として腫瘍塊の如き様相を呈するものが多くみられた。また、高次の転移陰性リンパ節群においては、概して reticular hyperplasia の所見に乏しい。

d) 同種間反復移植処置および異種間移植処置(抗

移植性賦与処置)群におけるリンパ節所見

i) AH<sub>130</sub> 腫瘍細胞  $1.0 \times 10^7$  コをラットの背部皮下に移植すると、7日目頃には小豆大の結節を作った。これを無菌的に剔除し、創傷が治癒した後、左下腿に同数の AH<sub>130</sub> を皮下移植した。移植腫瘍は比較的緩徐に発育するものと、無処置ラットに移植した場合とほぼ同程度に発育するものがみられたが、移植後7日目に左側移植肢を膝関節上部より切断し、2週間目に右下腿皮下に三たび  $1.0 \times 10^7$  コの AH<sub>130</sub> を移植した。移植後10日目頃より、27例中9例(33.3%)に腫瘍の発育をみとめたが、残り18例(66.7%)には4週後も腫瘍の発育をみとめなかった。このような例ではもちろんリンパ節転移も形成されない。腫瘍の発育をみとめた例ではリンパ節転移もみとめられた例もあったが、転移巣は多くは結節型であって、同時にリンパ節皮質および髄質における細網細胞の増殖がみとめられ、鍍銀標本の観察によって腫瘍巣周辺部では格子線維の増生をみとめるところが多い。腫瘍の発育をみない群のリンパ節においては、リンパ球、組織球の増加と著明な細網細胞の増殖を示し、folliculo-reticular hyperplasia の pattern を示すものあるいは sinus histiocytosis の像を示すものが対照群に比してかなり高率にみとめられた。

ii) 呑竜ラットに C<sub>3</sub>H マウスと syngenic の MH<sub>134</sub> 腹水肝癌腫瘍細胞  $1.0 \times 10^6$  コを腹腔内へ移植すると、これは xenogenic の移植になるわけであるが、移植後5~6日で腹水の貯溜をみとめたが、6~7日後にはすべて消失した。C<sub>3</sub>H マウスの MH<sub>134</sub>  $1.0 \times 10^6$  コをラット腹腔内へ移植して2週後に右下腿皮下に AH<sub>130</sub>  $1.0 \times 10^7$  コを移植したが、29例中13例(44.8%)、すなわち、約半数近くに腫瘍の発育をみとめなかった。これらのリンパ節を観察すると、髄質の reticular hyperplasia, sinus histiocytosis 類似の所見を示すものが対照群に比して高率にみとめられた(表35, 36)。

### 3. 小 括

ラットの右下腿皮下に AH<sub>130</sub> 腫瘍細胞あるいは吉田肉腫細胞  $1.0 \times 10^7$  コを移植すると、前者では平均18.5日、後者では平均13日で動物は腫瘍死する。いま、腫瘍移植後3日より経時的に動物を屠殺剖検し、各部リンパ節を系統的に観察すると、腫瘍の転移が漸次上位リンパ節へと進展してゆく状況を形態学的に観察することができた。AH<sub>130</sub> 腫瘍移植の場合、皮下移植部位にもっとも近接せる右鼠径部リンパ節にもまだ転移を証明しない時期、すなわち、移植後7日目にその移植肢を膝関節上部で切断すると、その動物は

表35 同種および異種間移植におけるリンパ節転移

	腫瘍抵抗性賦与処置	動物数	移植腫瘍の発育	生存日数	リンパ節転移*	リンパ節転移率
対照群	なし	15	+15 -0	17日~22日	15/15	100%
同種反復移植処置群	AH <sub>130</sub> 10 <sup>7</sup> コ背部皮下移植, 7日目剔除→AH <sub>130</sub> 10 <sup>7</sup> コ左下腿皮下移植, 7日目切断→AH <sub>130</sub> 10 <sup>7</sup> コ右下腿皮下移植	27	+9 -18	4週以上	6/9**	66.7%
異種間移植処置群	C <sub>3</sub> H マウスの MH <sub>134</sub> 10 <sup>6</sup> コ腹腔内移植→2週後 AH <sub>130</sub> 10 <sup>7</sup> コ右下腿皮下移植	29	+16 -13	4週以上	12/16**	75.0%

\* 移植側鼠径部リンパ節への転移

\*\* いずれも4週目に屠殺したもの

表36 同種反復移植および異種間移植処置をとったリンパ節における FRH, SH\* の程度

	検 索** リンパ節数	FRH			SH		
		-	+	++	-	+	++
対照群	82	74 (88.4%)	6 (9.5%)	2 (2.4%)	79 (96.4%)	3 (3.6%)	0 (0%)
同種反復移植処置群	126	78 (62.0%)	39 (30.9%)	9 (7.1%)	96 (76.2%)	13 (10.3%)	17 (13.5%)
異種間移植処置群	98	60 (61.2%)	30 (30.6%)	8 (8.2%)	78 (79.1%)	10 (10.2%)	10 (10.2%)

\* ラットリンパ節にみられる FRH および SH の程度については採取したリンパ節のうち腫瘍転移のないものを取り、それぞれ次述の規準によって3段階に分類した。

FRH - 皮質胚中心の形成がみとめられず、また皮質および髄質の細網細胞の増生が全くみとめられないもの。

+ 皮質胚中心の増生は必ずしも明瞭でないが、皮質および髄質における細網細胞の増生が著しいとみとめられるもの。

++ 主として皮質における胚中心の増生が著しいものおよび皮質、髄質の他の細網細胞の増生の状況が+の程度を凌ぐと判定されるもの。

SH - リンパ節の何処においても sinusoid の拡張がみとめられないもの。

+ sinusoid の拡張が部分的ではあるが明瞭にみとめられ、その中に histiocytic cell を含むもの。

++ リンパ節では拡張した sinusoid が豊富で、その中に histiocytic cell が compact に充満する状を呈するもの。

\*\* ラットにおいてはヒトの場合に比べ1頭について得られるリンパ節数が少ないので、同一実験群に属する全頭数のリンパ節をあつめて検索対象とした。なお対照群では経時的に屠殺したラットの中より転移のないリンパ節を観察した。

86.7%の率に治癒生存した。4週後に屠殺して各リンパ節を組織学的に観察しても腫瘍の転移はみとめない。これに比べ、移植後10日目に腫瘍の不完全切除をしたもの、また、手術侵襲のみを加える目的で非移植(健)側肢を切断した動物は、概ね対照群と同時期かあるいはむしろ早期に腫瘍死した。

次に、抗腫瘍性化学療法剤 MMC (mitomycin C) あるいは NM (nitromin) の投与を腫瘍の移植に併用する試みをしたが、この場合主として吉田肉腫を使

用した。腫瘍細胞の皮下移植前にこれら化学療法剤を投与しても、腫瘍の移植増殖に対する抑制的影響はみとめられなかった。しかし、皮下移植腫瘍の増殖が確認される移植後6日目より化学療法剤を投与すると動物は延命ないし治癒する(薬剤の種類、投与量により異なるが)。これら生存動物を屠殺してリンパ節を系統的に観察すると、転移腫瘍をみとめるリンパ節にあっては、その regression をみとめ、かつ、腫瘍褪縮部の著明な類肉芽組織形成ないし線維化の像をみとめ

た。さらに興味ある知見として、腫瘍転移をみとめるリンパ節より高次の転移をみとめないリンパ節において、FRH(folliculo-reticular hyperplasia) および SH (sinus histiocytosis) の所見を呈するものがみとめられたことである。その発現率は対照群である無処置ラットの各部位リンパ節の経時的追跡による所見に比べて明らかに優勢であった。

かかる知見に基づき、生体の間葉系細網組織の増生が、抗腫瘍的に作働するのではないかとの考えを吟味する目的で、動物の網内系機能を賦活した状態下に移植腫瘍の増殖状況を検討した。網内系機能賦活処置として zymosan の投与、チフス・パラチフス混合ワクチンの投与を行ない、動物の網内系機能の亢進した時期に腫瘍を移植した。AH<sub>130</sub> 腫瘍移植の場合をみると、zymosan 投与により転移の発現がかなり遷延してあられ、右鼠径部リンパ節についてみると、移植後12日目まで 20% (対照群では50%)、移植後14日目まで 80% (対照群100%) の転移率を示した。また、動物の延命効果のみとめたが全例腫瘍死した。チフス・パラチフス混合ワクチン投与群でもほぼ同程度のリンパ節転移形成の遷延および延命のみとめた。一方、網内系を填塞する目的で、trypan blue で処置した動物にあっては、リンパ節転移は対照群に比べて早期にあらわれた。すなわち、移植後7日目に10% (対照群0%)、移植後10日目に70% (対照群40%) のリンパ節転移をみとめ、動物の生存期間は短縮された。

そこで、動物の腫瘍抵抗性(抗移植性)をさらに増強させる手段として、呑竜ラットに allogenic な腫

瘍である AH<sub>130</sub> 腫瘍細胞を接種剔除を反復実施する処置(背部と左下腿)を行ない、また、xenogenic な腫瘍である C<sub>3</sub>H マウスの MH<sub>134</sub> 腫瘍細胞をラット腹腔内へ注射する処置を行なった。これによると、動物は 66.7% ないし 44.8% の率に AH<sub>130</sub> 腫瘍に対する抗移植性を獲得し、最終移植腫瘍の生着をみとめないとともにリンパ節転移も形成されない。これらのリンパ節を系統的に組織学的に検索すると、FRH, SH の著明な像を呈するものが高率に存在する。また、腫瘍転移を有するリンパ節においても、腫瘍の regression およびその周辺における線維化巣をみとめた。

以上の各項の所見を通じていえることは、移植腫瘍のリンパ節転移に対して抑制的影響のみられる実験群においては、それらのリンパ節において概して間葉系細胞の増生所見が優勢なことである。いま、これを表37に一括して示した。呑竜ラットのリンパ節においては、FRH, SH の像のあらわれ方が概して弱い。したがって、その程度の判定は、ヒトのリンパ節の場合と同一に論ずることはむずかしいといわねばならない。そこで著者はヒトのリンパ節検索の場合に適用された5段階分類を簡約化して、3段階分類とし、これをラットのリンパ節の観察の場合に適用した。その結果、化学療法、網内系機能賦活処置、同種腫瘍反復移植処置、異種腫瘍移植処置を加えた動物のリンパ節(非転移)においては、対照群に比してFRH および SH 発現率が高く、かつ、程度の著しいものが多いことが知られた。ことに、発現の頻度ではFRHの方がやや高いが、程度の著しいもの(卅群)の出現はSHの方が

表37 各種条件を加えたときのリンパ節におけるFRH, SHの程度

	検 索 リンパ節数	FRH			SH		
		-	+	卅	-	+	卅
対 照 群	82	74 (88.4%)	6 (9.5%)	2 (2.4%)	79 (96.4%)	3 (3.6%)	0 (0%)
手術操作群*	36	27 (75.0%)	6 (16.7%)	3 (8.3%)	30 (83.4%)	3 (8.3%)	3 (8.3%)
化学療法群**	44	29 (65.9%)	11 (25.0%)	4 (9.1%)	36 (81.8%)	3 (6.8%)	5 (11.4%)
網内系賦活群***	80	61 (76.2%)	14 (17.5%)	5 (6.3%)	71 (88.7%)	6 (7.5%)	3 (3.8%)
網内系抑制群	62	57 (91.9%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)	60 (96.7%)	2 (3.3%)	0 (0%)
同種反復移植 処 置 群	126	78 (62.0%)	39 (30.9%)	9 (7.1%)	96 (76.2%)	13 (10.3%)	17 (13.5%)
異種間移植 処 置 群	98	60 (61.2%)	30 (30.6%)	8 (8.2%)	78 (79.6%)	10 (10.2%)	10 (10.2%)

\* 腫瘍移植後7日目、10日目に患側肢を切断した群より検索

\*\* 腫瘍移植後6日目より抗癌剤を投与した群

\*\*\* zymosan およびチフス・パラチフス混合ワクチンを投与した両群を合わせて検索

優勢である。したがって、これら SH および FRH の発現は、動物の抗腫瘍性の獲得に関係あるものと推思せられた。

### 総括並びに考察

胃のリンパ系が極めて豊富かつ複雑であり上腹部の諸他の臓器のリンパ系と密接な関連をもつことは周知のことであるが、胃粘膜に癌腫が発生した場合、そのリンパ系への転移は比較的速かに外側漿膜に達し、さらに壁外領域リンパ節、遠隔部リンパ節へと拡大してゆくことが考えられる。胃癌剖検例 200 例の検索を行った齋藤<sup>21)</sup>の報告によれば 83% に転移をみとめたが、そのうち 50% 以上に n<sub>4</sub> 以上の遠隔部リンパ節への転移を証明したという。外科症例についても、陣内<sup>22)</sup>、梶谷<sup>3)</sup>、武藤<sup>23)</sup>らによれば、手術時廓清リンパ節の組織学的検索により 74.8%~84.3% の率にリンパ節転移をみとめている。著者の検索対象 391 例では先に述べた如き連続 block 法を応用した組織学的検索により、345 例 (88.7%) にリンパ節転移をみとめた。これは諸家の臨床例の報告に比較して僅かに高率であるが、推計学的にはほぼ同率であるとみなし得よう。

胃癌のリンパ節転移の頻度および程度と臨床上の特徴との関係で注目すべき 2~3 の点をあげよう。まず、胃癌の増殖期間を臨床的に現わす病愆期間とリンパ節転移の程度との関係を調べた。教室例によると何らかの病訴を発してより手術治療に至るまでの期間が 1 カ月以内であればリンパ節転移率は 54.8% であって低い。しかも、そのうち 90% 以上が第 2 群リンパ節 (n<sub>2</sub>) までの転移にとどまり、理論的には根治手術が可能である。病愆期間が 3 カ月の場合でも 127 例中 109 例 (86%) までが n<sub>2</sub> のリンパ節転移を示すにとどまり、外科治療の適応とすることができる。病愆期間が 3 カ月を越える 264 例ではリンパ節転移率 93% 以上となり、n<sub>3</sub>、n<sub>4</sub> の遠隔部リンパ節転移陽性の症例が急激に増加し、その予後は不良となる。病愆期間と胃癌治療との関係を検討した報告に Pack<sup>24)</sup>ら、Leack<sup>25)</sup>ら、黒川<sup>26)</sup>らおよび増田<sup>27)</sup>らのものがあるが、一応 3 カ月以内に適正治療、すなわち、外科的根治手術が行なわれるか否かが胃癌治療成績を左右する重要な因子の一つであるとされている。この事実、一方では細胞異型度 (CAT)、配列異型度 (SAT) および浸潤度 (INF) などをもってあらわされる胃癌組織の悪性度によって、他方では腫瘍の大きさ、伸展度などによってあらわされる進行程度によって裏付けされる。伸展度については、胃癌の肉眼的漿膜面浸潤の有無および程度 (S)、腹膜播種性転移の有無および、程度 (P)、

肝転移 (H) に大別され、さらに壁内深達度 (m, sm, pm, ss) に分けられる。肝転移は根治手術の域外にあるものとしてここでは一応除外する。まず、教室例について異型度、浸潤度分類とリンパ節転移との関連をみるに、CAT I、SAT 1 および INF  $\alpha$  のそれぞれに属する症例のリンパ節転移率は CAT II、SAT 2、INF  $\beta$  以上の症例群のそれに比較して著しく低い。次に、癌腫の大きさとリンパ節転移との関連では、主腫瘍の長径 3 cm 未満の症例においてはリンパ節転移率 35.5%、5 cm 未満の症例においては 80% であるが、5 cm を越える症例においては 90% 以上の高率を示した。武藤<sup>4)</sup>もほぼ同様の成績を述べている。また、主腫瘍の S-factor からみると S<sub>0</sub> の場合にはリンパ節転移率 33.9% であるが、S<sub>1</sub> 以上の場合には 90% を越えるリンパ節転移となる。P-factor についてもほぼ同様のことがいえる。その他、癌腫の占居部位、肉眼的癌型とリンパ節転移との相関をみるにその部位、形態によるリンパ節転移の多少の差はみられるが、腫瘍の大きさ、伸展度との関係においてみられるような明らかな較差をみとめ得ない。勿論、個々の症例を精密に検討すれば井口<sup>28)</sup>らの指摘するような早期の小型胃癌といえども、そのうちには特異な深部浸潤発育 potential を有するものがあって、これらの増殖態様は必ずしも一般にいう表在癌の如くに牽綱さるべきではないといえる。しかし、私が教室例に関し手術時みとめられたリンパ節転移の程度を中心に検索したところではここに述べたような成績を得たわけである。

Zawrence<sup>29)</sup> は胃癌で手術不能の原因は 44.7% においてリンパ節転移であると述べているが、ここで注目すべきは、リンパ節転移の肉眼的判定は、組織学的判定との間に差異を持つことである。著者の教室例 391 例についてみた場合、肉眼的リンパ節転移陽性の判定は常に組織学的判定を下廻っている。陣内<sup>30)</sup>も手術例 116 例の検索に基づき、リンパ節転移の肉眼的転移度と組織学的転移度とを比較し、リンパ節転移 N<sub>2</sub> 以下と判定された症例の約 58% が過少に評価されたことを指摘している。これを教室例についていえば同じく 39.2% が過少に評価されている状況である。

したがって胃癌の外科的治療にあたってリンパ節を完全に廓清するためには、肉眼的判定のみによらず、癌転移の可能性のある領域リンパ節のすべてを完全に廓清する必要があるわけで「胃癌の外科はとりもなおさずリンパ節の外科である」といった Kuntzen<sup>31)</sup>、Gütgemann<sup>32)33)</sup>らの見解は極めて当を得た表現であることを痛感せしめられるのである。このような臨

床上の知見より結論されることは、胃癌のリンパ節転移は、原発巣の増殖の初期ないし早期の段階においてはさほど高度に存在しないわけであるから、そのような症例が外科治療の対象となりうる条件を具えているという事実をここに改めて実証したことになる。

これと平行して著者は癌転移機構の模型として移植腫瘍 AH<sub>130</sub> を用い呑竜ラットの右下腿皮下に腫瘍を移植してその増殖に伴って移植部に関連する系統リンパ節の態様を病理形態学的に観察し、同時に治療的対策をも検討した。その結果、腫瘍移植着床後、移植側の鼠径部リンパ節に転移の起る以前に移植肢を切断した群において最も良好なる治癒率を収め得た。同時に行なった腫瘍の不完全切除群では概して対照と同じ日数経過で腫瘍死するか、あるいは、生存日数の短縮をみとめた。すなわち、早期手術がリンパ節転移を抑え癌の手術率をたかめるという臨床上の成績を実験的にもたしかめることができた。

次に同じく腫瘍増殖を抑制する手段として化学療法剤の投与が挙げられる。本問題については悪性腫瘍の化学療法の領域において多く論ぜられているので説明を要しないが、著者が実験的に吉田肉腫の皮下移植腫瘍の抑制ないし治癒せしめる目的で MMC (mitomycin C) または NM (nitromin) を投与した成績では、薬剤投与を腫瘍移植前に行なった群では薬剤の効果はみとめられなかったが移植後 6 日目、すなわち、リンパ節転移が作られようとする時期に NM 5.0 mg/100g 体重を投与すると 83% にリンパ節転移を抑え治癒を得たが、0.5 mg/100 g 体重投与では 16.7% の治癒を得たにすぎなかった。また、吉田肉腫に対して NM に比べて感受性の低いと考えられる MMC 0.2 mg/100 g 投与では効果のみとめず、MMC 1.0 mg/100 g 体重で 16.7% の治癒率を得たのであった。すなわち、投与薬剤の種類、量によってそれぞれ差をみとめた。しかし、このラットの投与量はヒトに換算するときには極めて大量となる。よってこの結果を直ちにヒトに当てはめることはできないと考える。したがって現段階ではリンパ節転移を抑制し、原発腫瘍の治療を目的として化学療法剤を単独に施用することは適当でないかも知れないが、治療対象である癌細胞が少数である場合、その治療の補助手段として化学療法を応用することができる。この際リンパ系転移に対しても抑制的に作用することが認められるのである。事実著者は実験群において腫瘍のリンパ節転移巣に対して化学療法剤が奏効したと思われる腫瘍細胞の regression とその周辺における細網組織、格子線維の増生、線維化の状態をみとめることができた。また延命、治癒の

状態にあるラットを 3 週目に屠殺し、腫瘍転移をみとめない各部のリンパ節について系統的に観察したところ、そこにおける組織反応のうち、SH および FRH の発現を対照群に比べて高率にみとめることができた。

胃癌を完全に手術的に剔除することが治療的に意義のあることは論をまたないが、癌腫の増殖に対して担癌宿主が何らかの反応をあらわし、その中には担癌宿主の抗腫瘍性のあらわれとしての特徴をみとめる場合がある。例えば癌組織周辺の間質 (Böhmgig<sup>34)</sup>) における組織反応についてそれを意識づける見方を支持する者が少なくない。今井<sup>15)</sup> は早くからこの見解によった CPL 分類を提唱し、またとくに炎症性滲出細胞反応を重視した研究には、福田<sup>35)</sup>、卜部<sup>10)</sup>、大森<sup>36)37)</sup> らの報告がみられる。すなわち、これらの意見にしたがえば、宿主の抗腫瘍性がつよくあらわれているような胃癌症例においては、リンパ節転移も抑制され、その程度も然らざる症例に比較して低いという結果が期待されるわけである。いま、教室例について胃癌主病巣に、CPL 分類を適用してそれとリンパ節転移の程度との相関をみると、C 型に属する症例においてリンパ節転移率が低く、P<sub>I</sub> 型では P<sub>II</sub>、P<sub>III</sub> 型の症例に比べて近接部リンパ節群への転移にとどまる症例がなお多く含まれることが明らかとなった。またさきに教室で検討した滲出細胞性反応の程度および態様の分類とリンパ節転移との間の関係をみると、CE-I 型より III 型に至る各型とリンパ節転移との間に明らかな正の相関がみとめられた。すなわち胃癌主病巣周辺を包囲するような滲出態様である CE-I 型を示す胃癌症例ではリンパ節転移率が最も低く、もし、あっても近接部リンパ節の転移にとどまる例が多いという成績が得られたのである。

次に胃癌の領域リンパ節にも抗腫瘍性性格を示す組織反応が存しないか、それは如何なる形態を呈するか、またリンパ節転移の発現頻度と如何なる相関を示すかという興味ある問題が提起される。SH (sinus histiocytosis) が癌に対する生体の抗腫瘍性反応の一つを示すものという考えが Vinay<sup>38)</sup>、Kroemer<sup>39)</sup> らにより提起され、Black<sup>40)</sup>、Wartmann<sup>41)</sup> らによって乳癌、結腸癌などの症例について系統的に検索され、この考え方の妥当性が次第にみとめられるようになった<sup>42)43)44)</sup>。

とくに胃癌の所属リンパ節における SH の問題については、滝沢<sup>45)</sup> も各種癌屍の剖検所見に基いて同様の見解を表明している。著者も教室の 391 例中術前に化学療法、放射線療法を行なった症例および高度のリン



バ節転移を認めた症例を除いた 238 例について、全剔出リンパ節を精査し、癌転移のないリンパ節における SH および FRH の所見ならびにその程度を分類区分した。これら SH および FRH の 5 段階分類 (Black<sup>43)</sup> の分類に準拠) とリンパ節転移の程度との相関をみると、リンパ節転移陰性の症例群においては、陽性の症例群に比べて SH-grade および FRH-grade の高い症例が多いことを知った。この場合、SH について FRH についてよりも、転移陰性群と陽性群の間における grade の較差が顕著である。したがって、胃癌の領域リンパ節における抗腫瘍性組織反応については SH の発現および程度を重要視すべきであろう。

かかる臨床上的の知見に関し、もし実験癌を用いて類似の pattern を再現することができるならば一段と興味あるところと考え、次のような 2, 3 の動物実験を追加した。すなわち、呑竜ラットに対して allogenic な腫瘍である AH<sub>130</sub> 腫瘍細胞を予め 2 回にわたり背部と左下腿に移植剪除をくり返すことにより、また呑竜ラットに xenogenic な腫瘍であるマウスの MH<sub>131</sub> 腫瘍細胞を腹腔内へ接種し自然治癒せしめることによって、抗移植性 (腫瘍抵抗性) を獲得せしめることができる。これらの動物は AH<sub>130</sub> 腫瘍細胞の増殖をそれぞれ 66.7% および 44.8% の率で拒否する。これらの動物につき癌転移のないリンパ節を系統的に検索して、臨床胃癌の領域リンパ節にみられたと類似の SH および FRH の所見を対照群に比較して高率に証明することができた。これらの知見によれば、胃癌根治のためには外科的拡大根治手術を充分かつ徹底して行ない、領域リンパ節の癌遺残をなくする手技上の工夫を必要とすると共に、抗腫瘍化学療法剤の術中術後併用、さらに進んで宿主の腫瘍抵抗力の増強を工夫する治療法の開発が望まれるのである。

## 結 論

1. 金沢大学医学部第一外科学教室における胃癌切除例 391 例を対象として、臨床所見、腫瘍の肉眼病理形態学的所見、病理組織学的所見などを観察し、それらとリンパ節転移との相関を検討した。次に、これらの問題について実験的研究を加えた。それらの知見に基づいて胃癌切除法の合理性、併用化学療法の意義および担癌宿主の抗腫瘍性の本態などについて考察を行った。

2. 胃癌切除例 391 例のうち、領域リンパ節転移陽性例は 345 例 (88.7%) である。年齢、性および遺伝負荷とリンパ節転移率との間にはある程度の相関があるが、それは諸家の報告とはほぼ一致している。

3. 病恹期間とリンパ節転移の程度との間の関係では、病恹期間が 1 カ月以内であればリンパ節転移率は 54.8% であって低い。しかも、そのうちの 90% 以上の症例において、転移が第 2 群リンパ節にとどまる。病恹期間が 3 カ月以内では、リンパ節転移率は 78.8% を示すが、そのうちの 86% の症例において第 2 群リンパ節までの転移にとどまり、理論的には根治手術が充分可能である。病恹期間が 3 カ月を越えるとリンパ節転移率は 95% 以上となり、しかも遠隔部リンパ節転移の頻度が高くなる。

4. 胃癌の増殖伸展を示す示標として 1) 壁内深達度、2) 癌巣の大きさ、3) 漿膜面浸潤の程度、4) 肉眼的腹膜播種性転移の程度などを観察し、それらとリンパ節転移の程度との間に正の相関をみとめることができた。その特徴を要約すると、早期の段階のものはいずれも低いリンパ節転移率を持つが、中等度以上に進行した症例ではリンパ節転移率の急速な増加をみる。

5. 癌組織の悪性度を示す示標として 1) 細胞異型度 (CAT)、2) 配列異型度 (SAT)、3) 浸潤度 (INF) および 4) 肉眼的癌型などをとりあげ、それぞれとリンパ節転移の程度との間の関連をみたが、悪性度がつよく、浸潤性増殖像が異しくなるにしたがい正の相関関係をもってリンパ節転移率が高くなった。

6. 肉眼的リンパ節転移の程度の判定 (N) を組織学的判定の成績 (n) と比較するとき、前者は常に後者を下廻る成績であった。すなわち、教室例 391 例の検索では、肉眼的リンパ節転移 (N) 陽性が組織学的検査と一致した適中率は N<sub>0</sub> 群で 46%、N<sub>1</sub> 群で 60%、N<sub>2</sub> 群で 74%、N<sub>3</sub> 群で 91% である。N<sub>2</sub> 以下 (拡大根治手術の適応の限界にあると考えられる症例) と判定された症例の 39.2% において過少に評価されていたことが明らかとなった。したがって、胃癌症例のリンパ節転移の廓清を充分に行なうためには、肉眼的判定にたよることなく、転移の可能性ある全領域リンパ節を徹底的に廓清する必要がある。

7. 胃癌原発巣における間質反応とリンパ節転移との関係をみるために、CPL 分類 (今井) と滲出細胞性反応型分類 (ト部) に従ってリンパ節転移の程度を観察した。CPL 分類では C 型、L<sub>0</sub> 型の症例においてリンパ節転移率が低く、滲出細胞性反応型分類では、CE-I 型の症例においてリンパ節転移率が低く、II 型、III 型の症例においてリンパ節転移率が増加する。これらの間質反応は担癌宿主の抗腫瘍性の組織学的表示の一つとみなすことができる。

8. 胃癌領域リンパ節における sinus histiocyto-

sis (SH) および folliculo-reticular hyperplasia (FRH) の発現の頻度および程度と、リンパ節転移の程度との関係を観察した。リンパ節転移陰性群と陽性群について、SH および FRH の所見を呈する症例の数および SH-grade, FRH-grade を比較した。転移陰性群においては陽性群におけるよりも SH および FRH を示す症例数(率) および SH 並びに FRH の grade 平均値が優勢であった。SH の所見において FRH の所見よりも一層顕著である。

9. 実験的に呑竜ラットの右下腿皮下に移植腫瘍を作製し、経時的にリンパ節転移進展の状態を観察しつつ、移植肢の切断を加えて治癒の可能性を追跡したが、AH<sub>130</sub> 移植後7日目(リンパ節転移が組織学的に明らかでない時期)までに切断した場合、86.7%の完全治癒率を示した。すなわち、切除手術はリンパ節転移を制御し得ることを確かめた。また、実験的に mitomycin C あるいは nitromin の投与が移植腫瘍の増殖並びにリンパ節転移形成を抑制する効果があることを確かめた。しかし、薬剤単独で臨床胃癌の完治せしめる投与量を与えることは困難である。したがって根治手術と併用して残存する少数の腫瘍細胞を抑制する効果を期待することになる。

10. 実験腫瘍 AH<sub>130</sub> および MH<sub>134</sub> を用いて呑竜ラットを(免疫)処置し、抗移植性を賦与した動物の右下腿皮下に AH<sub>130</sub> 細胞を移植すると、動物はそれぞれ66.7%および44.8%の率で移植腫瘍の増殖を拒否する。これらの動物の癌転移のないリンパ節を観察すると、胃癌臨床例にみとめられた像に類似する SH および FRH の像をみることができ、その発現率は対照群に比して明らかに高い。しかも、SH 所見(+)の群において有意の差を示し、臨床上にみとめられた知見を実験的にもある程度裏づけすることができた。

稿を終るに臨み、本研究を私に命じ終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜り、かつ、御校閲下さいました恩師ト部美代志教授に対し心から感謝の意を捧げます。また常に本研究に御協力を惜しまれなかつた山本恵一講師および教室員各位に心から感謝いたします。

## 文 献

- 1) Pack, G. T. & McNeer, G. : Surg, 24, 769 (1948).
- 2) Ransom, H. K. : Surg. Gyn. & Obst., 96, 275 (1953).
- 3) 梶谷 纈・星野智雄 : 総合医学, 12, 555 (1955).
- 4) 武藤完雄 : 日医会誌, 47, 135 (1962).
- 5) 脇坂順一・弓削静彦・樺木野修郎・大見 肇 : 手術, 18, 853 (1964).
- 6) 西 満正・中村 真・菱田泰治・山野辺孝雄・後藤田圭博・岩淵正之

- 秋山竹松・木下 巖 : 癌の臨床, 13, 491 (1967).
- 7) ト部美代志・山本恵一・高野利一郎・宮崎誠示・竹森清和・橘 貞亮・津田昇志・三浦将司 : 臨床外科, 18, 1341 (1963).
- 8) ト部美代志・山本恵一・高野利一郎・竹森清和・橘 貞亮・三浦将司 : 外科治療, 10, 53 (1964).
- 9) ト部美代志・山本恵一・高野利一郎・宮崎誠示・竹森清和・渡辺洋宇・河崎哲朗・奈良高明・三浦将司 : 臨床外科, 19, 1471 (1964).
- 10) ト部美代志・山本恵一・高野利一郎・竹森清和・三浦将司 : 癌の臨床, 10, 791 (1964).
- 11) ト部美代志・山本恵一・竹森清和・三浦将司 : 外科治療, 13, 82 (1965).
- 12) ト部美代志・深谷月泉・瀬川安雄・山本恵一・竹森清和・生垣茂・荒川竜夫・三浦将司・関川 博 : 癌の臨床, 11, 354 (1965).
- 13) ト部美代志・山本恵一・竹森清和・三浦将司 : 臨床外科, 22, 41 (1967).
- 14) 胃癌研究会編 : 外科・病理胃癌取扱い規約, 金原出版, (1965).
- 15) 今井 環 : 福岡医誌, 45, 72 (1954).
- 16) 高野利一郎 : 十全医会誌, 69, 486 (1963).
- 17) Benacerraf, B., Halpern, B. N., Biozzi, G. & Benos, S. A. : Brit. J. Exp. Path., 35, 97 (1954).
- 18) Biozzi, G., Benacerraf, B. & Halpern, B. N. : Brit. J. Exp. Path., 36, 441 (1955).
- 19) Halpern, B. N., Benacerraf, B. & Biozzi, G. : Brit. J. Exp. Path. 34, 426 (1953).
- 20) Job, T. T. : Anat. Rec. 9, 447 (1915).
- 21) 斎藤 守・荒木恒夫 : 日本臨床, 20, 2052 (1962).
- 22) 陣内伝之助・小野正員 : 外科, 21, 1235 (1959).
- 23) 武藤完雄・間島 進 : 外科診療, 3, 496 (1961).
- 24) Pack & Gallo : Amer. J. cancer, 33, 443 (1938).
- 25) Leach & Robbins : J. A. M. A., 135, 5 (1947).
- 26) 黒川利雄 : 消化器病の臨床, 3, 319 (1961).
- 27) 増田久之・佐藤雅夫・平井一郎・宮森昭郎・高野 昭・阿部和夫 : 癌の臨床, 5, 8 (1959).
- 28) 井口 潔・古沢元之助・副島一彦・三戸康郎・阿部和哲・池田俊彦・田中靖邦・川崎重義・岡本龍治・斎藤貴生 : 癌の臨床, 13, 1017 (1967).
- 29) Lawrence, W. : Cancer, 11, 28 (1958).
- 30) 陣内伝之助・田中早苗・小野正員・岡島邦雄・榊原 宣北村元男・吉田 宏 : 外科, 25, 117 (1963).
- 31) Kuntzen, H. : Langenbecks Arch., 287, 352 (1957).
- 32) Gütgemann, A. :

- Chir., 23, 474 (1952). 33) **Gütgemann, A.** : *Langenbecks Arch.*, 287, 377 (1957).
- 34) **Böhmig, R.** : *Beitr. Path. Anat.*, 83, 333 (1930). 35) 福田 保・林 周一・川俣 健二・奥山俊夫 : *日本医事新報*, 1929, 14 (1961).
- 36) 大森幸夫 : *日本癌学会記事第21会総会*, 37, 169 (1962). 37) 大森幸夫・藤巻雅夫 : *癌の臨床*, 6, 467 (1960).
- C. : *Lyon me'd*, 95, 289 (1900). 38) **Vinay, C.** : *Lyon me'd*, 95, 289 (1900). 39) **Kroemer, A.** : *Arch. Gynäk.*, 73, 57 (1904).
- 40) **Black, M. M.** : *Amer. J. Path.*, 29, 505 (1953). 41) **Wartmann, W. B.** : *Brit. J. Cancer*, 13, 389 (1959). 42) **Albert, S., Johanson, R. M. & Pinkus, H.** : *Cancer Res.*, 14, 710 (1954). 43) **Black, M. M., Speer, F. D. & Opler, S. R.** : *Amer. J. Chir. Path.*, 26, 250 (1956). 44) **Black, M. M. & Speer, F. D.** : *Surg. Gyn. Obst.*, 110, 477 (1960). 45) 滝沢延次郎・中野喜久男 : *癌の臨床*, 6, 451 (1960).

## Abstract

Relationships among the macroscopic and histologic characteristics of cancer and the metastases to the lymph nodes were studied using 391 cases of gastric cancer and the tumors experimentally induced in the rat and the operation method, chemotherapy and defence reaction against the cancerous invasion were discussed.

1) The metastases of gastric cancer to the lymph nodes were evidenced on 345 (88.7%) of 391 cases. The heredity problem showed the similar relationships to those reported by the other authors.

2) Relationship between the period of suffering from the disease and the metastasis to lymph nodes was studied. When the operation was performed within a month after the onset of the disease, the metastases to lymph nodes were found in 54.8% of the cases. In more than 90% of these cases the metastases grew within the second group of the lymph node. When the operation was performed in one to three months, the metastases to the lymph nodes were found in 78.8% of the cases. In 86% of these cases the metastases grew within the second group of the lymph node. Therefore, the radical operation was possible in these periods. When the operation was performed after three months, the metastases to the lymph nodes were found in more than 90% of the cases. The metastasis to remote lymph node occurred more frequently.

3) Invasion of gastric cancer was indicated by the following items such as i) intramural development, ii) the size of the cancerous nest, iii) degree of the infiltration to the serosa and iv) degree of the dissemination to the peritoneum.

The metastasis to the lymph nodes rarely occurred at the early stage of the development. The metastasis to the lymph nodes was abruptly increased in the moderately advanced cases.

4) Relationship between the malignancy of cancer tissue (cancerous nest) and metastasis to the lymph nodes was studied.

Malignancy of cancerous tissue was indicated by the cellular atypism (CAT), structural stypism (SAT), infiltration (INF) and macroscopic cancerous modus. The more malignant the tumor was, the higher incidence metastasis to the lymph nodes showed.

5) The degree of the metastasis to the lymph nodes was represented macroscopically as N and microscopically as n. The macroscopically determined degrees, N<sub>0</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, and N<sub>3</sub>, coincided with the microscopically determined degree in 46%, 60%, 74%, and 91%, respectively. In cases of N<sub>0</sub>, N<sub>1</sub>, and N<sub>2</sub>, (within the limit of the extended radical operation), a macroscopic diagnosis of negative metastasis to the lymph node was corrected in 39.2% of the cases, as positive, by histological examination. Therefore, it was necessary to dissect all the lymph nodes of the

regional localization of gastric cancer in order to conduct an absolutely radical operation.

6) Relationship between the stromal response around cancerous foci and the metastasis to the lymph nodes was studied. The CPL classification and the classification according to the infiltration of the inflammatory cells were used.

The cases belonging to C type, L<sub>0</sub> type and CE-I type showed a low incidence of metastasis to the lymph nodes. In the CE-II type and CE-III type the occurrence of metastasis was gradually increased. Therefore, the stromal response was regarded as an histological representation of defensive force against cancerous invasion.

7) The grade of sinus histiocytosis (SH) and folliculo-reticular hyperplasia (FRH) was observed in the regional lymph nodes of gastric cancer. SH as well as FRH was recognized more frequently and intensively in the lymph node in cases of negative metastases.

8) The AH<sub>130</sub> tumor was experimentally implanted in the lower leg of a donryu rat. The implanted legs were cut off at various intervals after the implantation. When the leg was cut off within 7 days, complete cure was gained in 86.7%. The effect of mitomycin C or nitromin on the implanted tumor was studied. These drugs suppressed the proliferation of the tumor cells metastasis formation. However, the dosis completely to suppress could not be administered. The suppression of the proliferation of the tumor cells, which might remain after radical operation could be expected by chemotherapy.

9) AH<sub>130</sub> and MH<sub>134</sub> were implanted in the peritoneal cavity of the donryu rat. The AH<sub>130</sub> cells were implanted in the lower legs of the animals. The animals respectively rejected the proliferation of the implanted cells in 66.4% and 44.5%. The lymph nodes without metastasis showed histologically the same findings as the clinically studied SH and FRH.

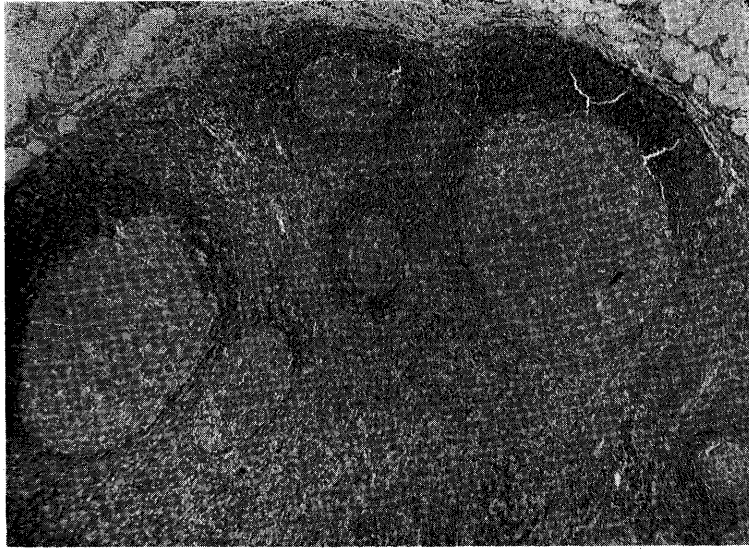


写真1 胃癌症例の転移陰性リンパ節にみられた folliculo-reticular hyperplasia (FRH) grade 4 H-E × 100

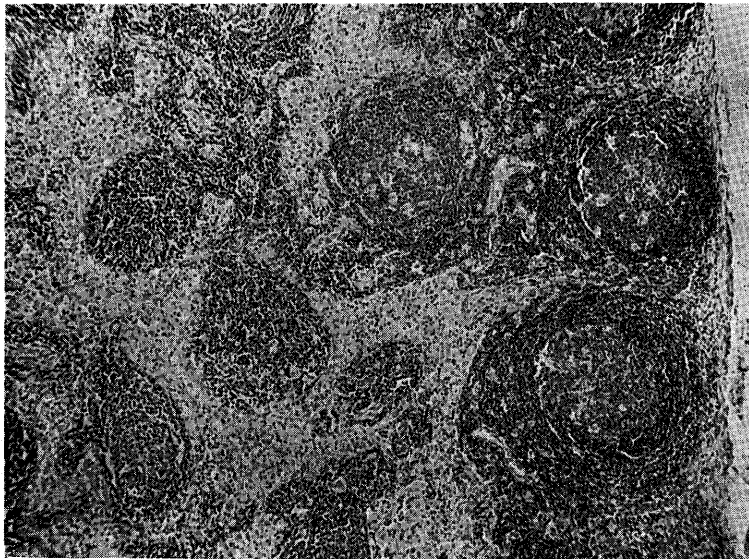


写真2 胃癌症例の転移陰性リンパ節にみとめられた sinus histiocytosis (SH) grade 4 H-E × 50



写真3 HA<sub>130</sub> 右下腿移植後14日目のリンパ節転移 無処置(対照)ラット

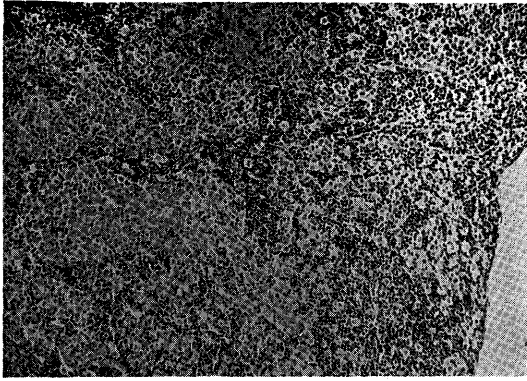


写真4 無処置 (対照群): AH<sub>130</sub> 右下腿移植後10日目の腰部リンパ節所見. 腫瘍細胞は洞内に増殖して蜂巢状を呈する. すなわち「結節性増殖型」を示す H-E × 66

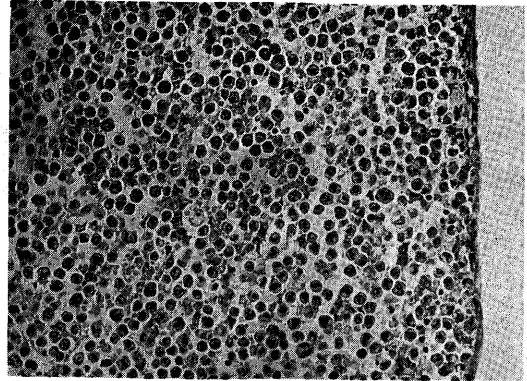


写真5 無処置群: 吉田肉腫右下腿移植後5日目の鼠径部リンパ節所見. 腫瘍細胞は皮質および髄質の洞内に均等に疎散してみとめられる「瀰漫性増殖型」 H-E × 200

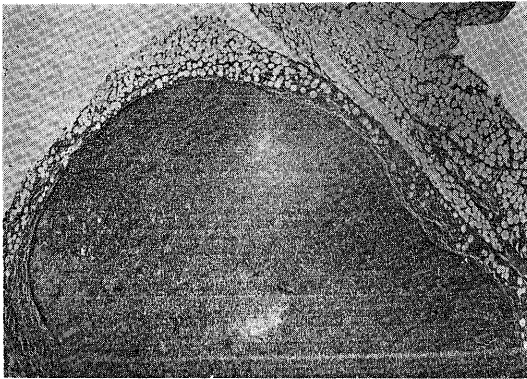


写真6 無処置群: AH<sub>130</sub> 移植後10日目の鼠径部リンパ節所見. 固有のリンパ節構築は全くみとめられなくなり, その全体が腫瘍組織でおきかえられている. すなわち「リンパ節置換型」 H-E × 20

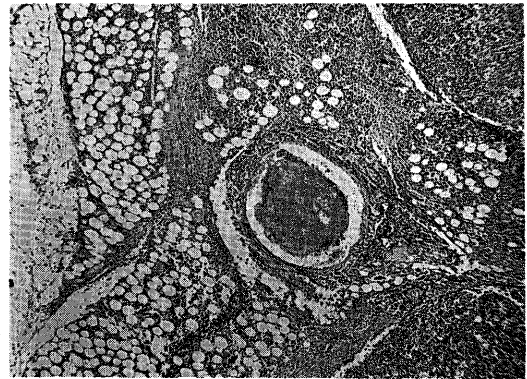


写真7 無処置群: AH<sub>130</sub> 移植後12日目の鼠径部リンパ節. 腫瘍細胞はリンパ節にとどまらず, 周囲脂肪織内へ瀰漫性にひろく浸潤する. 脈管侵襲像もみとめられる. 「周辺拡大型」 H-E × 33

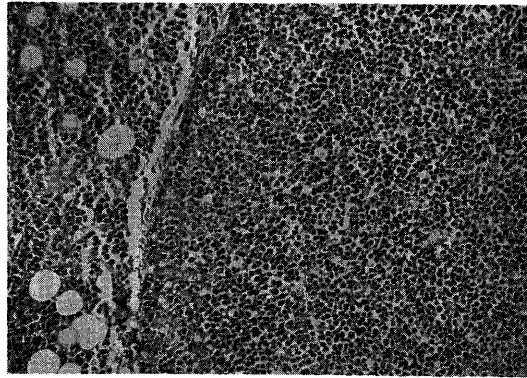


写真8 写真7の一部強拡大. 被膜の内外を問わず腫瘍細胞の増殖が著しい H-E × 100

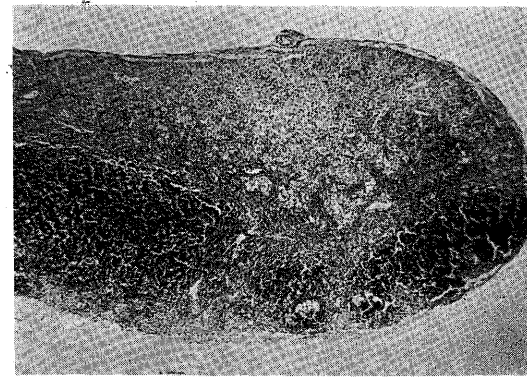


写真9 化学療法剤投与群: 腫瘍移植後6日目よりMMC 1.0 mg/100g 体重3回投与後3週間目. リンパ節のなかばを占める肉芽様限局性病巣 H-E × 16

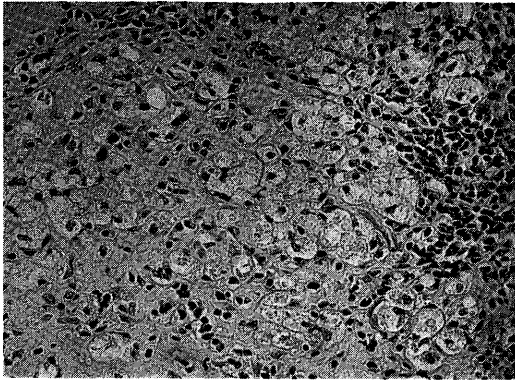


写真10 写真9の一部強拡大. 転移腫瘍細胞はみとめ難くなり, 線維細胞の増殖する限局性病巣内には黄褐色の顆粒をもった偽黄色腫細胞様の大型貪食細胞が集簇している (これら細胞内には Sudan III 染色陽性物質を多量に含む) H-E × 200

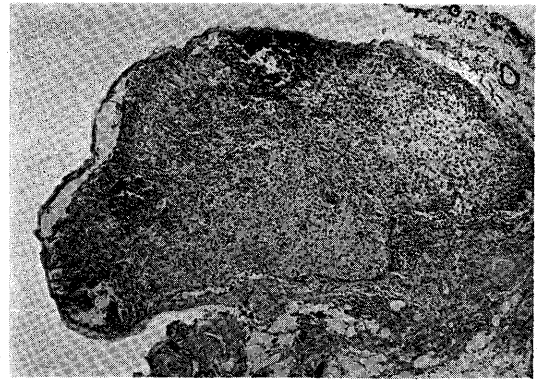


写真11 化学療法剤投与群: 腫瘍移植後6日目より NM 5.0mg/100g 体重 3回投与後3週間目. リンパ節の大部分は線維化巣によっておきかえられ, 萎縮像が著しい H-E × 20

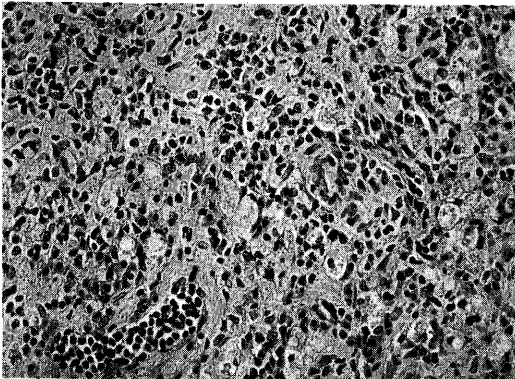


写真12 写真11の一部強拡大. なおかなりの細胞浸潤を伴う肉芽様病巣の観を呈し, 転移腫瘍細胞の確実なものはみとめ難い. リンパ洞は圧縮されて僅かに残存するのみ H-E × 200

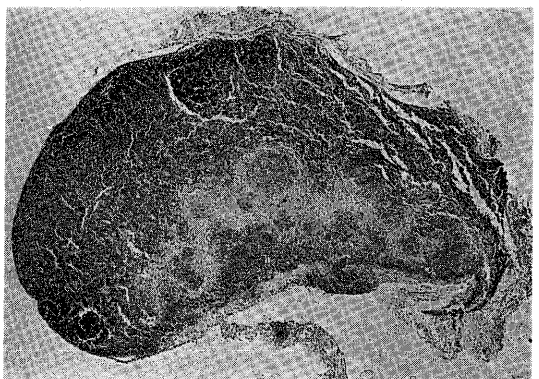


写真13 同種間反復移植処置 (抗移植性賦与) 群における限局性転移巣. 腫瘍細胞の退行性変性と, 転移巣周辺における線維増生が目立つ H-E × 14

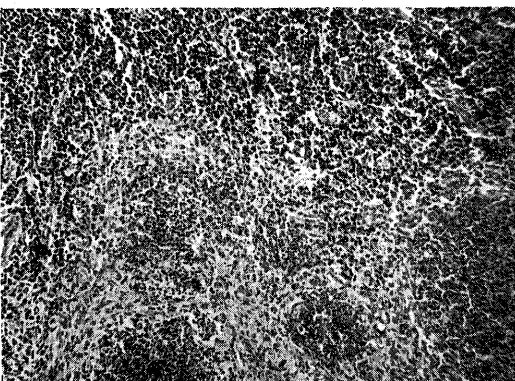


写真14 写真13の一部強拡大. 転移巣は壊死崩壊せる細胞破壊物の集積 (regression), その周辺に増生する線維細胞はあたかも病巣を包被する態様を示す H-E × 100

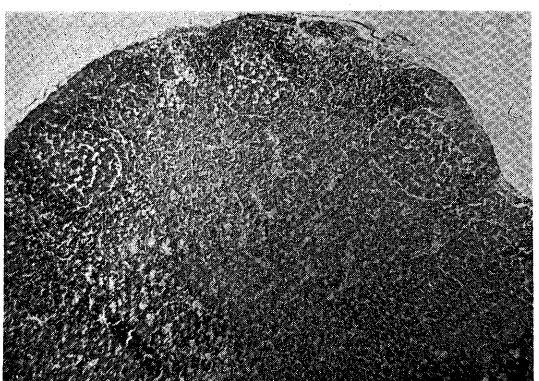


写真15 同種間反復移植処置 (抗移植性賦与) 群における無転移リンパ節. 主として皮質部濾泡の肥大と全般的な細網組織の増生をみる. FRH + 程度と判定せられるもの H-E × 33





写真16 同種間反復移植処置（抗移植性賦与）群における無転移リンパ節。皮質および髄質における濾胞の肥大増生を示し、それらは二次中心をもったものが多い。FRH ++ 程度と判定せられる  
H-E × 33

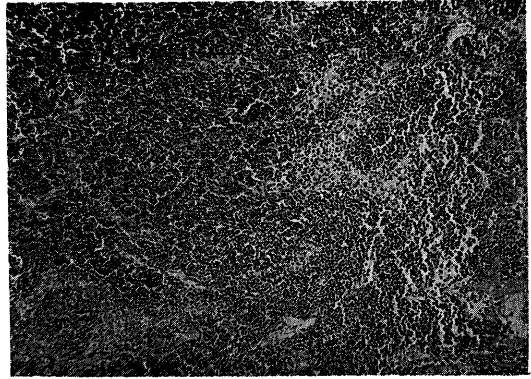


写真17 同種間反復移植処置（抗移植性賦与）群における無転移リンパ節。洞の軽度拡大と洞内皮細胞、組織球性細胞の増殖がみられる。SH + 程度と判定せられる所見  
H-E × 33

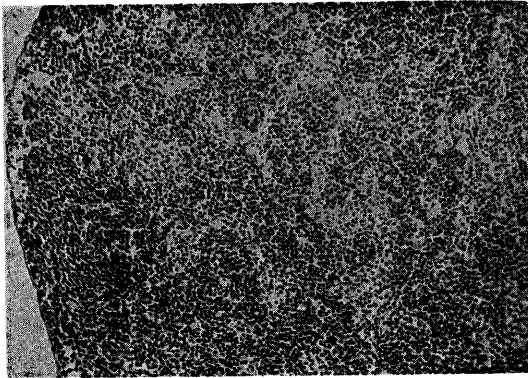


写真18 同種間反復移植処置（抗移植性賦与）群における無転移リンパ節。洞の拡張と洞内組織球性細胞の増殖が著しい。SH ++ 程度と判定せられるもの  
H-E × 100

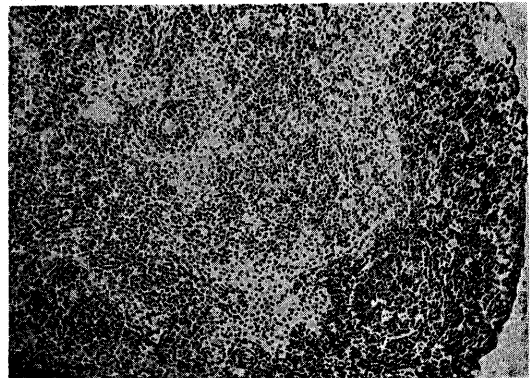


写真19 同種間反復移植処置（抗移植性賦与）群における無転移リンパ節。同じくSH ++ 程度と判定せられる所見を呈するもの  
H-E × 100