

小型リンパ球浸潤胃癌の病巣構築, 胃腸型粘液形質発現及び浸潤リンパ球の特徴

小菅 優子・岩渕 三哉・須貝 美佳・林 真也

新潟大学大学院保健学研究科

検査技術科学分野

Histological Characteristics of Histogenesis, Gastrointestinal Phenotype Expression, and Infiltrating lymphocytes of the Small Gastric Carcinoma with Lymphoid Stroma

Yuuko KOSUGE, Mitsuya IWAUCHI, Mika SUGAI and Shinya HAYASHI

Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences,
Niigata University

要 旨

小型のリンパ球浸潤胃癌 14 個を用いて, 本癌の組織発生経路と特徴的組織像の形成過程を検討した。組織型と病巣構築からみて, 本癌は典型像ないし管状腺癌を混在する典型像としての組織発生が主経路であり, 先行した管状腺癌から典型像へ移行する経路は少数と考えられた。本癌は, 従来マーカーの胃腸型粘液形質型分類では, 粘膜内では胃型が多く, 粘膜下層では分類不能型が多かったが, 幽門腺粘液の糖鎖抗原マーカーを加えた型分類では, 粘膜内と粘膜下層ともに胃型が多かった。この違いは, 癌の粘膜下層進展に伴う幽門腺粘液のコア蛋白抗原の発現の低下, 幽門腺粘液の糖鎖抗原の発現の維持によるものであった。粘膜内の典型像内では, T リンパ球が B リンパ球より優位であり, 細胞傷害性 T リンパ球がヘルパー T リンパ球より優位であった。典型像が粘膜内から粘膜下層へ進展すると, 粘膜下層に細胞傷害性 T リンパ球, ヘルパー T リンパ球, B リンパ球の浸潤が増加した。粘膜下層の典型像内に多数のリンパ濾胞が形成されるに伴い, リンパ球浸潤は増加した。本研究により, 本癌は粘膜内に胃型形質を多くもち, 細胞傷害性 T リンパ球主体のリンパ球浸潤を伴う低分化腺癌 (典型像) として発生する場合が最も多いこと, 典型像の粘膜下層への進展および粘膜下層の典型像内での多数のリンパ濾胞の形成に伴い, 粘膜下層に T 細胞 (主に細胞傷害性 T 細胞) と B 細胞が増加して, 本癌の特徴とされる組織像が粘膜下層に形成されることを明らかにした。

キーワード: リンパ球浸潤胃癌, 組織発生, 胃腸型粘液形質, 細胞傷害性 T リンパ球

緒 言

リンパ球浸潤胃癌 (gastric carcinoma with lym -

phoid stroma, GCLS) は, 1976 年に Watanabe らにより報告された特殊型胃癌である¹⁾。GCLS は, 腫瘍内への著明なリンパ球浸潤を特徴とし, 胃癌全

Reprint requests to: Mitsuya IWAUCHI
Department of Medical Technology, Graduate
School of Health Sciences, Niigata University,
2-746 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8518, Japan.

別刷請求先: 〒951-8518 新潟市中央区旭町通 2-746
新潟大学大学院保健学研究科検査技術科学分野
岩渕 三哉

体の1～4%を占め、その80～90%にEpstein-Barr virusの感染が認められる。GCLSには以下の組織学的特徴が記載されている²⁾⁻⁵⁾。①組織像は、著明なリンパ球浸潤を伴う低分化腺癌が主体であり、表層近くに管状腺癌を伴うことが多い。病巣内にリンパ濾胞が増生することが多い。②癌細胞の胃腸型粘液形質型分類は、分類不能型、胃型が多い。③著明なリンパ球浸潤は、細胞傷害性T細胞が主体である。これらの組織学的特徴は主に大型のGCLSの検討から得られたものである。小型のGCLSの臨床的な症例報告⁶⁾⁻⁹⁾はある。しかし、小型のGCLSの病理組織学的特徴についての報告はない。本研究では、小型のGCLSを用いて、粘膜内から粘膜下層への進展に伴う病巣構築、胃腸型粘液形質発現、浸潤リンパ球の病理組織学的特徴を明らかにする。

材料と方法

1. 対象

対象は、新潟大学医学部臨床病理学分野に集積された外科的切除胃のうち胃癌取扱い規約第14版に準じてGCLSと判定された最大径20mm以下(6mm～20mm、深達度:粘膜下層)の14個を用いた。病巣の最大径は6mm～10mmが2個、11mm～15mmが6個、16mm～20mmが6個であった。病巣は約4mm間隔に全割し、全割切片(1切片1例、2切片2例、3切片2例、4切片7例、5切片2例)を組織学的に検討した。10%ホルマリン固定後のパラフィン包埋ブロックから、厚さ3μmの薄切切片を作製して、HE染色、免疫組織化学染色(標識ポリマー法)を行った。

2. 免疫組織化学染色

オートクレーブ処理で抗原賦活化後に、1.5%過酸化水素水で内因性ペルオキシダーゼ活性を阻害し、10%正常ヤギ血清(ニチレイ)によるブロッキング反応後、一次抗体を4℃で一晩反応させた。次いでシンプルステインMAX-PO(ニチレイ)で反応後、シンプルステインジアミノベンチ

ジン(DAB)溶液(ニチレイ)で発色した。

一次抗体には、胃腸型粘液形質マーカーとして、従来の胃型形質MUC5AC、MUC6、腸型形質MUC2、CD10(以上、Novocastra)と、新たに胃型形質M-GGMC-1(HIK1083)(Cosmobio)も用いた。リンパ球マーカーとして、Tリンパ球CD3(Novocastra)、細胞傷害性Tリンパ球CD8、ヘルパーTリンパ球CD4(以上、DAKO)、NK細胞CD56(Novocastra)、Bリンパ球CD20(abcam)を使用した。

3. 判定

1) 胃腸型粘液形質発現と胃腸型粘液形質型分類

胃腸型粘液形質発現の程度は、諸家と同様に、「-」(陽性細胞なし)、「1+」(陽性細胞<10%)、「2+」(10%≤陽性細胞<50%)、「3+」(50%≤陽性細胞)の4段階で判定した。「2+」と「3+」を「発現あり」とした。胃腸型粘液形質型分類は、癌組織における胃型形質と腸型形質の発現の優劣から、胃型、混合型胃優位型、混合型腸優位型、腸型、分類不能型に分類した。

2) 浸潤リンパ球とリンパ濾胞の出現程度

浸潤リンパ球の出現程度は、200倍視野で観察し、「1」(50個以下/200倍視野)、「2」(50個～500個)、「3」(500個以上)の3段階で判定した。癌組織内にリンパ濾胞が形成されると、その周囲の浸潤リンパ球の種類と出現程度が変動した。そこで、判定は、リンパ濾胞の近傍を除いた典型像部分とリンパ濾胞近傍を含めた典型像全体に分けて行った。癌組織内のリンパ濾胞の出現程度は、「-」(リンパ濾胞なし)、「1」(リンパ濾胞が癌組織面積の5%以下)、「2」(6～20%)、「3」(21%以上)として判定した。

3) 検定

統計的有意差はスチューデントt検定により、 $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

1. 組織型

癌の組織型は、腺管形成の明らかなでない小胞巣

状に増生した低分化腺癌にリンパ球が著明に混在する組織型（以下，典型像）と，明瞭な腺管形成や網目状腺管（lace-like pattern）を示す中分化管状腺癌（以下，管状腺癌）に2分類された（図1）.

2. 病巣構築

病巣構築は4型に分類された. 2個は粘膜内と粘膜下層とも典型像だけから構成された癌（表1

の症例1, 2)（図2a），8個は粘膜内に典型像と管状腺癌が混在し，典型像が粘膜下層に進展した癌（症例3-10)（図2b），2個は粘膜内に広く管状腺癌があり，その深部の粘膜内から粘膜下層に典型像が位置した癌（症例11, 12)（図2c）であった. 残りの2個は，病巣中心部が広く脱落したために，前3型のどれであったかを確定できなかった（症例13, 14）.

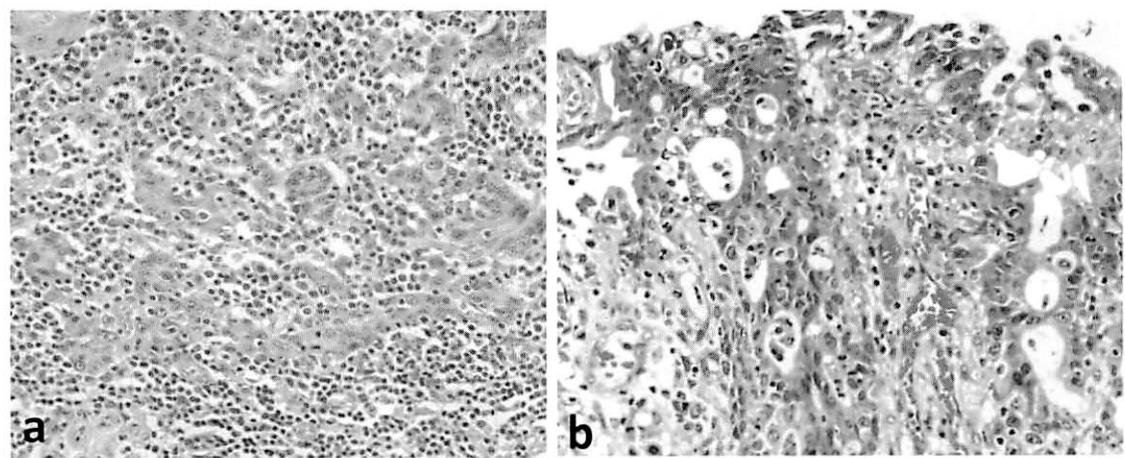


図1 リンパ球浸潤胃癌の組織型
a：典型像（低分化腺癌＋リンパ球），b：管状腺癌.

表1 小型リンパ球浸潤胃癌の最大径と病巣構築

症例	最大径 (mm)	粘膜内		粘膜下層	
		典型像	管状腺癌	典型像	管状腺癌
1	8	+	－	+	－
2	20	+	－	+	－
3	6	+	+	+	－
4	10	+	+	+	－
5	13	+	+	+	－
6	13	+	+	+	－
7	13	+	+	+	－
8	16	+	+	+	－
9	18	+	+	+	－
10	18	+	+	+	－
11	12	+	+	+	+
12	15	+	+	+	－
13	20	+	+	+	+
14	20	+	+	+	+

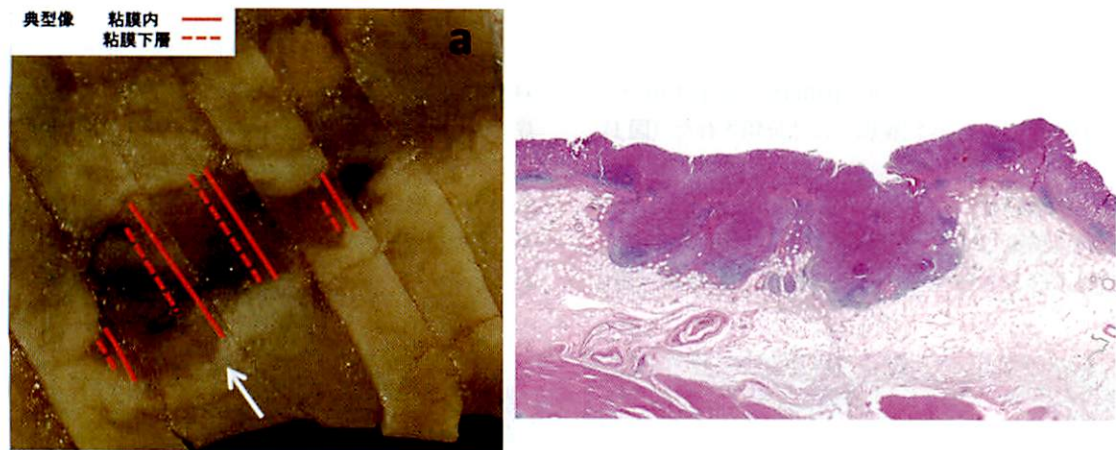
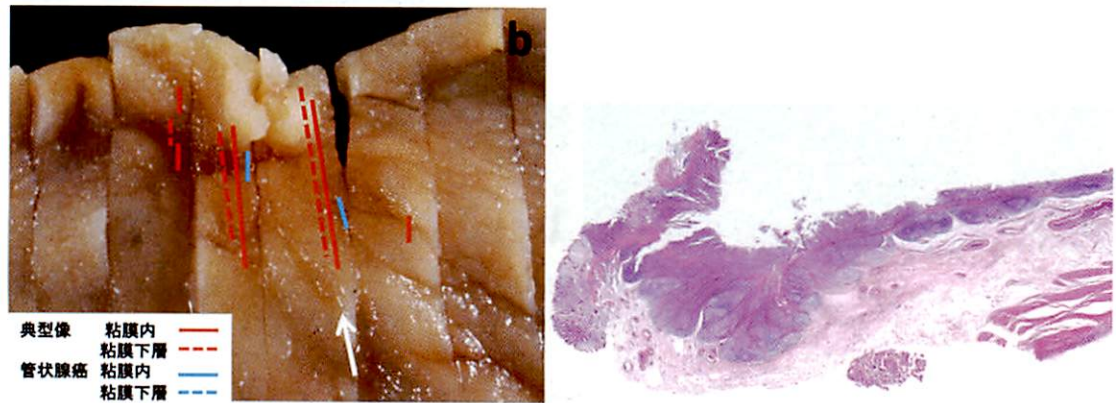
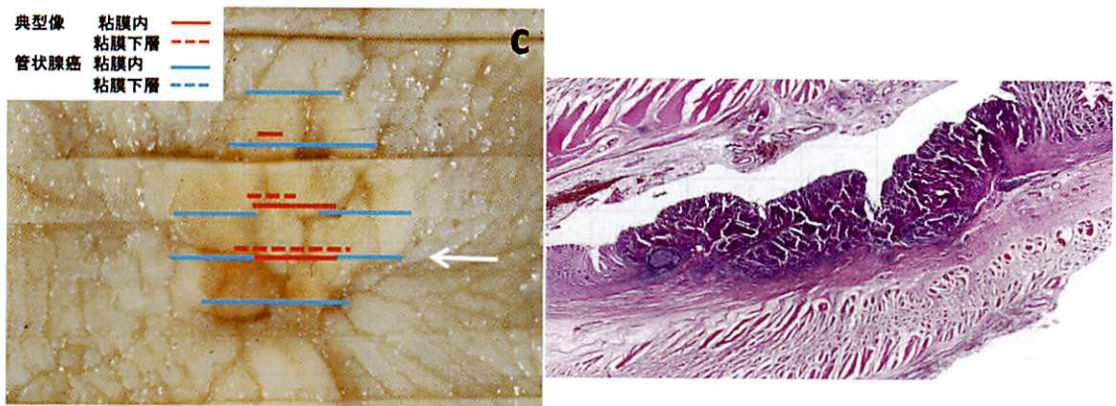


図2 リンパ球浸潤胃癌の肉眼像、組織構築図(左)とルーペ像(右)
a: 症例2: 最大径20mm. 粘膜内と粘膜下層とも典型像だけから構成されている.



b: 症例8: 最大径16mm. 粘膜内に典型像と管状腺癌が混在し、
典型像が粘膜下層に進展する.



c: 症例12: 最大径15mm. 粘膜内に広く管状腺癌があり、その深部の
粘膜内から粘膜下層に典型像が位置する.

3. 胃腸型粘液形質

1) 粘液形質発現と粘液形質型

粘膜内と粘膜下層，典型像と管状腺癌ごとに，胃腸型粘液形質マーカーの発現をみた（表2）．癌細胞に胃型形質マーカー MUC6（幽門腺粘液のコア蛋白マーカー）発現は少なく，胃型形質マーカー HIK1083（幽門腺粘液の糖鎖マーカー）発現は多かった（図3）．

従来の4種類のマーカーで判定した胃腸型粘液形質型分類（以下，従来分類）と HIK1083を加えた胃腸型粘液形質型分類（以下，HIKを加えた分類）を比較した（表3）．典型像は，従来分類では分類不能型が最も多く（粘膜内50％，粘膜下層71％），次いで胃型が多かった（粘膜内36％，粘膜下層7％）．この傾向は粘膜下層において顕著であった．HIKを加えた分類では，粘膜内，粘膜下層ともに，大部分が胃型であった（粘膜内79％，粘膜下層71％）．管状腺癌も同様であった．

従来分類の分類不能型から HIKを加えた分類で胃型になった癌が多かった．その頻度は，典型像では粘膜内で100％，粘膜下層で89％，管状腺

癌では粘膜内で100％であった．

2) 粘膜内の典型像の粘液形質型

HIKを加えた分類でみると，典型像だけの病巣2個は胃型50％，混合型腸優位型50％，典型像と管状腺癌の混在病巣の典型像8個は胃型100％，管状腺癌深部の典型像2個は胃型50％，混合型胃優位型50％であった（表3）．粘膜内の典型像は，胃型形質を多く有する癌が多かった．また，典型像だけの病巣と典型像と管状腺癌の混在病巣では，粘膜表層部には MUC5AC 陽性の癌細胞が優位に，粘膜深部には HIK 陽性の癌細胞が優位にみられる癌が多かった．

3) 典型像の粘膜内から粘膜下層への進展に伴う粘液形質型の変化

HIKを加えた分類を用いて，典型像の粘膜内から粘膜下層への進展に伴う粘液形質型を比較した（表3）．粘膜内で胃型の11個のうち，91％は粘膜下層でも胃型であった．粘膜内で混合型胃優位型の1個は，粘膜下層でも混合型胃優位型であった．粘膜内で混合型腸優位型の2個は粘膜下層では腸型と混合型腸優位型であった．典型像の粘膜内か

表2 小型リンパ球浸潤胃癌における胃腸型粘液形質の発現

症例	粘膜内										粘膜下層									
	典型像					管状腺癌					典型像					管状腺癌				
	Muc5	Muc6	Muc2	CD10	HIK	Muc5	Muc6	Muc2	CD10	HIK	Muc5	Muc6	Muc2	CD10	HIK	Muc5	Muc6	Muc2	CD10	HIK
1	2	-	3	-	-	/					1	-	2	-	-	/				
2	-	-	-	-	3						-	-	-	-	3					
3	3	-	-	-	2	3	-	-	-	3	1	-	-	-	2	/				
4	2	-	-	-	3	3	1	2	1	-	2	1	-	-	3					
5	-	-	-	-	3	1	-	1	-	3	-	-	-	-	3	/				
6	1	-	-	-	3	3	-	3	-	3	-	-	-	-	3					
7	-	-	-	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	3	/				
8	-	-	-	-	2	2	-	-	-	2	-	-	-	-	1					
9	-	-	-	-	3	1	-	-	-	2	-	-	-	-	2	/				
10	3	-	-	-	3	3	-	-	-	3	1	-	1	-	3					
11	3	1	-	-	3	3	2	-	-	2	1	1	-	-	2	2	2	-	-	2
12	3	-	2	-	-	2	2	3	-	-	2	-	2	-	-	/				
13	-	-	2	-	2	2	1	3	-	2	-	-	2	-	2					
14	1	-	-	-	3	3	1	-	-	2	1	-	1	-	2	1	-	-	-	-

MUC5: MUC5AC、HIK: HIK1083.

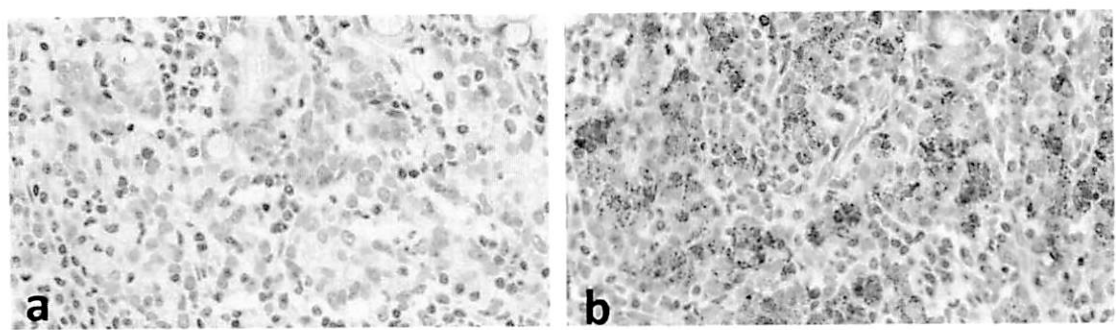


図3 リンパ球浸潤胃癌の典型像部分の胃腸型粘液形質の発現
この癌は、幽門腺粘液のコア蛋白抗原を認識するMUC6陰性（a）、幽門腺粘液の糖鎖抗原を認識するHIK1083陽性（3+）（b）であった。

表3 小型リンパ球浸潤胃癌における胃腸型粘液形質型分類

症例	粘膜内				粘膜下層			
	典型像		管状腺癌		典型像		管状腺癌	
	従来分類	HIK加分類	従来分類	HIK加分類	従来分類	HIK加分類	従来分類	HIK加分類
1	腸優	腸優			腸	腸		
2	不能	胃			不能	胃		
3	胃	胃	胃	胃	不能	胃		
4	胃	胃	胃優	胃優	胃	胃		
5	不能	胃	不能	胃	不能	胃		
6	不能	胃	胃優	胃優	不能	胃		
7	不能	胃	胃	胃	不能	胃		
8	不能	胃	胃	胃	不能	不能		
9	不能	胃	不能	胃	不能	胃		
10	胃	胃	胃	胃	不能	胃		
11	胃	胃	胃	胃	不能	胃	胃	胃
12	胃優	胃優	腸優	腸優	胃優	胃優		
13	腸	腸優	腸優	腸優	腸	腸優	腸	腸
14	不能	胃	胃	胃	不能	胃	不能	不能

胃：胃型、胃優：混合型胃優位型、腸優：混合型腸優位型、腸：腸型、不能：分類不能型。

ら粘膜下層への進展に伴い、胃腸型粘液形質発現と同型分類の特性を維持した癌が多かった。

4. 浸潤リンパ球

1) リンパ濾胞近傍を除いた典型像部分での検討

a. Tリンパ球とBリンパ球の比較

粘膜内でのTリンパ球の出現程度は「2」

21 %、[3] 79 %であり、B リンパ球の出現程度は「1」 57 %、「2」 36 %、「3」 7 %であった（表 4、図 4a, b）。粘膜内では、T リンパ球が B リンパ球よりも優位に出現した（ $p < 0.05$ ）。粘膜下層での T リンパ球の出現程度は「3」 100 %であり、B リンパ球の出現程度は「1」 7 %、「2」 36 %、「3」 57 %であった（図 4c, d）。粘膜下層への進展に伴い、T 細胞と B 細胞の出現程度が増加した。増加の程度は、T 細胞が B リンパ球よりも優位であった（ $p < 0.05$ ）。

b. T リンパ球の種類

粘膜内での細胞傷害性 T リンパ球の出現程度は「2」 62 %、「3」 39 %であり、ヘルパー T リンパ球の出現程度は「1」 79 %、「3」 21 %であった（表 4）。粘膜内では、細胞傷害性 T リンパ球がヘルパー T リンパ球よりも優位に出現した（ $p < 0.05$ ）。粘膜下層での細胞傷害性 T リンパ球の出現程度は「2」 7 %、「3」 93 %であり、ヘルパー T

リンパ球の出現程度は「1」 58 %、「2」 34 %、「3」 8 %であった（図 4e, f）。粘膜下層への進展に伴い、細胞傷害性 T 細胞の出現程度は増加した（ $p < 0.05$ ）。ヘルパー T リンパ球の出現程度は、粘膜内と粘膜下層で有意差はなかった。NK 細胞の出現程度は、粘膜内では「1」 42 %、「1」 58 %であり、粘膜下層では「1」 8 %、「1」 92 %であった。NK 細胞の出現程度は低かった。

c. リンパ濾胞の出現程度

典型像内でのリンパ濾胞の出現程度は、粘膜内では「1」 64 %、「1」 36 %であり、粘膜下層では「1」 21 %、「2」 7 %、「3」 72 %であった（表 4）。リンパ濾胞は、粘膜内の典型像内には無いが少なかったが、粘膜下層の典型像内には多数形成されていた。

d. リンパ濾胞とリンパ球の出現程度の関係

粘膜内の典型像内には、リンパ濾胞はほとんどみられなかったが、T リンパ球と細胞傷害性 T リ

表 4 小型リンパ球浸潤胃癌におけるリンパ球の出現程度（リンパ濾胞近傍を除く典型像）

症例	粘膜内の典型像						粘膜下層の典型像					
	T	B	Tc	Th	NK	濾胞	T	B	Tc	Th	NK	濾胞
1	2	1	2	1	-	-	3	3	3	1	1	3
2	3	1	3	1	1	1	3	2	3	1	1	1
3	3	1	2	1	1	-	3	3	3	2	1	3
4	3	2	2	3	1	-	3	3	2		1	3
5	3	1	2	1	1	-	3	3	3	1	1	3
6	2	1	2	1	-	-	3	2	3	2	1	3
7	3	2				1	3	2	3	3		1
8	3	2	2		1	1	3	2	3		1	2
9	3	2	3	1	-	-	3	3	3	2	1	3
10	2	1	2	1	-	-	3	2	3	1	-	3
11	3	1	3	1	1	1	3	3	3	1	1	3
12	3	1	2	1		-	3	1	3	1		1
13	3	3	3	1	-	1	3	3	3	1	1	3
14	3	2	3	1	1	-	3	3	3	2	1	3

T: Tリンパ球、B: Bリンパ球、Tc: 細胞傷害性Tリンパ球、Th: ヘルパーTリンパ球、NK: NK細胞、濾胞: リンパ濾胞

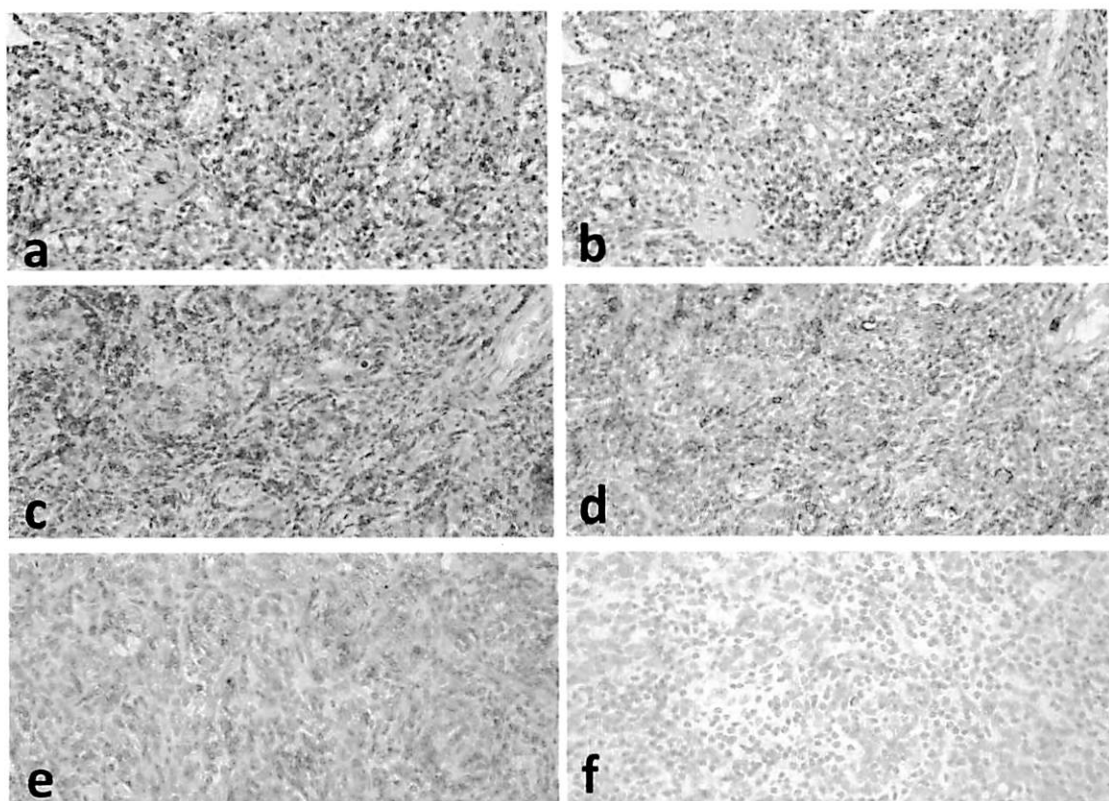


図4 リンパ球浸潤胃癌の典型像部分の浸潤リンパ球

粘膜内の典型像：Tリンパ球 (a) がBリンパ球 (b) よりも優位に出現した。

粘膜下層の典型像：Tリンパ球 (c) がBリンパ球 (d) よりも優位に出現した。

粘膜下層の典型像：細胞傷害性Tリンパ球 (e) がヘルパーTリンパ球 (f) よりも優位に出現した。

ンパ球の出現程度は高かった。ヘルパーTリンパ球とBリンパ球の出現程度は低かった (表4)。

粘膜下層の典型像内で、リンパ濾胞の出現程度「1」の3個では、Tリンパ球は「3」3個、細胞傷害性Tリンパ球は「3」3個、ヘルパーTリンパ球は「1」2個、「3」1個であり、Bリンパ球は「1」1個、「2」2個であった。リンパ濾胞の出現程度「3」の10個では、Tリンパ球は「3」10個、細胞傷害性Tリンパ球は「2」1個、「3」9個、ヘルパーTリンパ球は「1」5個、「3」4個であり、Bリンパ球は「2」2個、「3」8個であった。粘膜下層の典型像内では、リンパ濾胞の出現程度に関わらず、Tリンパ球と細胞傷害性Tリンパ球の出現程度は高かった。粘膜下層の典型像内にリンパ濾胞の出

現程度が低いと、リンパ濾胞の出現程度の低い粘膜内と同様に、Bリンパ球とヘルパーTリンパ球の出現程度は低かった。粘膜下層の典型像内にリンパ濾胞の出現程度が増加すると、細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞とB細胞の出現程度は増加した。増加の程度は、細胞傷害性T細胞とB細胞で顕著であった。

2) リンパ濾胞近傍を含めた典型像全体での検討 a. Tリンパ球とBリンパ球の比較

リンパ濾胞は粘膜内の典型像内には無い或少なかった。そのため、粘膜内のリンパ濾胞近傍を含めた典型像全体での結果は、リンパ濾胞近傍を除いた典型像部分での結果 (前記) と同様であった (表5)。以下、主に粘膜下層についてまとめた。

表5 小型リンパ球浸潤胃癌におけるリンパ球の出現程度（リンパ濾胞近傍を含む典型像全体）

症例	粘膜内の典型像						粘膜下層の典型像					
	T	B	Tc	Th	NK	濾胞	T	B	Tc	Th	NK	濾胞
1	2	1	2	1	—	—	3	3	3	3	1	3
2	3	1	3	1	1	1	3	2	3	1	1	1
3	3	1	2	1	1	—	3	3	3	2	1	3
4	3	2	2	3	1	—	3	3	3	/	1	3
5	3	1	2	1	1	—	3	3	3	3	1	3
6	2	1	2	1	—	—	3	3	3	3	1	3
7	3	2	/	/	/	1	3	2	3	3	/	1
8	3	2	2	/	1	1	3	3	3	/	1	2
9	3	3	3	1	—	—	3	3	3	3	1	3
10	2	1	2	1	—	—	3	3	3	2	—	3
11	3	1	3	1	1	1	3	3	3	2	1	3
12	3	1	3	1	/	—	3	1	3	3	/	1
13	3	3	3	1	—	1	3	3	3	2	1	3
14	3	2	3	1	1	—	3	3	3	3	1	3

T: Tリンパ球、B: Bリンパ球、Tc: 細胞傷害性Tリンパ球、Th: ヘルパーTリンパ球、NK: NK細胞、濾胞: リンパ濾胞

粘膜内では，Tリンパ球がBリンパ球よりも優位であった（ $p < 0.05$ ）．粘膜下層でのTリンパ球の出現程度は「3」100％であり，Bリンパ球の出現程度は「1+」7％，「2」14％，「3」79％であった．Tリンパ球とBリンパ球の出現程度は，粘膜内より粘膜下層で増加した．粘膜下層では，Tリンパ球とBリンパ球の出現程度に有意差はなかった．

b. Tリンパ球の種類

粘膜内では，細胞傷害性Tリンパ球がヘルパーTリンパ球よりも優位であった（ $p < 0.05$ ）（表5）．粘膜下層での細胞傷害性Tリンパ球の出現程度は「3」100％であり，ヘルパーTリンパ球の出現程度は「1」8％，「2」33％，「3」59％であった．粘膜下層でも，細胞傷害性Tリンパ球がヘルパーTリンパ球よりも優位であった（ $p < 0.05$ ）．粘膜内よりも粘膜下層で，細胞傷害性Tリンパ球，ヘルパーTリンパ球，Bリンパ球の出現程度

が増加した．NK細胞の出現程度は，粘膜内では「—」42％，「1」58％であり，粘膜下層では「—」8％，「1」92％であった．NK細胞の出現程度は低かった．

c. リンパ濾胞とリンパ球の出現程度の関係

粘膜下層の典型像内で，リンパ濾胞の出現程度「1」の3個では，Tリンパ球は「3」3個，細胞傷害性Tリンパ球は「1」1個，「3」2個，ヘルパーTリンパ球は「1」1個，「3」2個であり，Bリンパ球は「1」1個，「2」2個であった（表5）．リンパ濾胞の出現程度「3」の10個では，Tリンパ球は「3」10個，細胞傷害性Tリンパ球は「2」3個，「3」5個，ヘルパーTリンパ球は「3」5個であり，Bリンパ球は「3」10個であった．リンパ濾胞の出現程度に関わらず，Tリンパ球と細胞傷害性Tリンパ球の出現程度は高かった．リンパ濾胞の出現程度の増加により，Bリンパ球とヘルパーTリンパ球の出現程度が明らかに増加した．

考 察

小型 GCLS の臨床的な症例報告^{6)~9)}はあるが、病巣構築などの病理組織学的所見についての報告はない。本研究は、小型 GCLS を対象とした初めての病理組織学的研究である。

病巣構築から GCLS の典型像の組織発生経路を考察した。組織学的に、典型像の低分化腺癌が管状腺癌に移行することは考えにくい。したがって、典型像の組織発生経路として、①粘膜内に最初から典型像として発生する経路、②粘膜内に典型像と管状腺癌が混在して発生する経路、③粘膜内に管状腺癌が先行して発生し、管状腺癌から典型像が発生する経路の3つの経路が考えられた。小型 GCLS 14 個のうち、病巣構築から組織発生経路を推定できた12個でみると、①経路は2個、②経路は8個、③経路は2個であった。このことから、GCLS の組織発生の主経路は、粘膜内に典型像だけの癌あるいは典型像に管状腺癌を混在した癌として発生する経路であると考えられた。粘膜内の管状腺癌から典型像が形成される経路の頻度は低いと考えられた。

これまでに報告された GCLS の胃腸型粘液形質発現と同型分類の特性は、主に大型癌巣を対象とし、胃型形質の幽門腺粘液マーカーとして幽門腺粘液のコア蛋白抗原を認識する MUC6 を用いた検討によるものである^{3)~8)}。本研究では、幽門腺粘液マーカーとして糖鎖抗原を認識する HIK1083 も加えた^{10)~12)}。小型 GCLS の典型像は、従来の胃腸型粘液形質型分類(従来分類)を用いると、粘膜内では胃型と分類不能型が多く、粘膜下層では分類不能型が多いという既報告と同様の結果であった。しかし、HIK を加えた分類では、粘膜内と粘膜下層ともに胃型が多いことが判明した。この違いは典型像の粘膜下層への進展に伴う幽門腺粘液のコア蛋白抗原の発現の低下、幽門腺粘液の糖鎖抗原の発現の維持によると考えられた。

HIK を加えた分類では、小型 GCLS の粘膜内の典型像は胃型形質を多く有する癌であった。さらに、典型像だけの病巣でも、典型像と管状腺癌の

混在した病巣でも、粘膜表層部には MUC5AC 陽性の癌細胞が優位に、粘膜深部には HIK 陽性の癌細胞が優位にみられる癌が多かった。この特徴は、正常胃幽門腺粘膜における上皮細胞増殖帯から粘膜表層部へ向かう MUC5AC 陽性の腺窩上皮細胞への細胞分化、粘膜深部へ向かう HIK 陽性の幽門腺細胞への細胞分化を模倣した癌細胞の分化に基づくと考えられた。

HIK を加えた分類でみると、小型 GCLS では典型像の粘膜内から粘膜下層へ進展に際して、粘膜内での胃腸型粘液形質発現と同型分類の特性は粘膜下層でも維持されていることが多かった。このことから、GCLS の典型像は、粘膜内に胃型形質を多く有する癌として発生し、その特性を維持して、粘膜下層以深へ発育する場合が多いことが明らかになった。

本研究では、浸潤リンパ球の出現程度を解析することにより、主体となるリンパ球の種類を確定することにした。また、病巣構築の視点から、癌の存在部位を粘膜内と粘膜下層に分けて解析することにより、癌の粘膜内から粘膜下層への進展に伴う浸潤リンパ球の変動を捉えることにした。

小型 GCLS では、癌組織内にリンパ濾胞が形成されると、その周囲の浸潤リンパ球の種類と出現程度が変動した。そこで、先ず、リンパ濾胞近傍を除いた典型像部分でリンパ球の特徴をみた。その結果、小型 GCLS の粘膜内の典型像では、典型像内にリンパ濾胞はほとんどないこと、Tリンパ球がBリンパ球より優位であること、細胞傷害性Tリンパ球がヘルパーTリンパ球より優位であること、NK細胞は少ないことを明らかにした。粘膜内の典型像にみられた浸潤リンパ球の特徴が、GCLS における浸潤リンパ球の基本的特徴であると考えられた。

続いて、小型 GCLS の粘膜下層の典型像において、リンパ濾胞近傍を除いた典型像部分で検討すると、粘膜下層でも、粘膜内と同様にTリンパ球がBリンパ球より優位であること、細胞傷害性Tリンパ球がヘルパーTリンパ球より優位であること、NK細胞は少ないことを明らかにした。粘膜下層の典型像内には、リンパ濾胞が多数形成さ

れることを明らかにした。リンパ濾胞近傍を除いた典型像部分でみると，Tリンパ球，細胞傷害性Tリンパ球，ヘルパーTリンパ球，Bリンパ球，NK細胞の出現程度とリンパ濾胞の出現程度は，粘膜下層において粘膜内よりも増加していた。このことから，小型GCLSでは，粘膜内の典型像が粘膜下層へ進展すると，粘膜下層の典型像内に浸潤リンパ球が増加し，リンパ濾胞が形成されるようになると考えられた。

小型GCLSにおいて，リンパ濾胞の出現程度がリンパ球の種類と出現程度に及ぼす影響を検討した。リンパ濾胞近傍を除いた典型像部分で検討すると，リンパ濾胞の出現程度の低い粘膜内や粘膜下層の典型像内には，Tリンパ球と細胞傷害性Tリンパ球の出現程度が高いものの，Bリンパ球とヘルパーTリンパ球の出現程度は低かった。粘膜下層の典型像内にリンパ濾胞の出現程度が増加すると，Tリンパ球と細胞傷害性Tリンパ球の出現程度は高く，Bリンパ球とヘルパーTリンパ球の出現程度も増加した。さらに，リンパ濾胞近傍を含めた典型像全体でみた検討の方が，リンパ濾胞近傍を除いた検討よりも，浸潤リンパ球の出現程度は増加した。したがって，小型GCLSでは，粘膜下層の典型像内に多数のリンパ濾胞が形成されると，典型像内に浸潤リンパ球が増加すると考えられた。

小型GCLSの浸潤リンパ球の検討から，典型像は，粘膜内から粘膜下層へ進展すると，粘膜下層の典型像内に浸潤リンパ球の増加とリンパ濾胞の形成を起こすことが多いと考えられた。さらに，粘膜下層の典型像内に多数のリンパ濾胞が形成されると，粘膜下層に細胞傷害性T細胞を主体とするT細胞とB細胞が増加して，GCLSの特徴とされる組織像が粘膜下層に形成されることが考えられた。

結 論

GCLSは粘膜内に胃型形質を多くもち，細胞傷害性Tリンパ球主体のリンパ球浸潤を伴う低分化腺癌（典型像）として発生する場合が最も多

い。GCLSでは，典型像の粘膜下層への進展および粘膜下層の典型像内での多数のリンパ濾胞の形成に伴い，粘膜下層にT細胞（主に細胞傷害性T細胞）とB細胞が増加して，本癌の特徴とされる組織像が粘膜下層に形成される。

文 献

- 1) Watanabe H, Enjoji M and Imai T: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 38: 232 - 243, 1976.
- 2) 海崎泰治，細川 治，宮永太門，浅海吉傑，伊藤 啓，中 寿東，道傳研司，服部昌和：リンパ球浸潤胃癌－病理の立場から，*胃と腸*. 45: 1916 - 1925, 2010.
- 3) Fukuyama M: Epstein - Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int*. 60: 337 - 350, 2010.
- 4) Uemura Y, Tokunaga M, Arikawa J, Yamamoto N, Hamasaki Y, Tanaka S and Sato E: Land, C EA unique morphology of Epstein - Barr virus - related early gastric carcinoma. *Cancer Epidemiology, biomarkers Prev* 3: 607 - 611, 1994.
- 5) 牛山 綾，深山正久：リンパ球浸潤胃癌。深山正久，大倉康男（編）*腫瘍病理鑑別判断アトラス胃癌*。文光堂 p110 - 116, 2015.
- 6) Kudo K, Suenaga Y, Kawamoto K, Iwagaki T and Sato H: 多発した Epstein - Barr virus 関連 Gastric carcinoma with lymphoid stroma の1例. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 45: 147 - 155, 2012.
- 7) 金光高雄，長浜 一孝，横信一朗，八坂太親，八尾建史，高木靖寛，小野陽一郎，松井敏幸，池田圭祐，田辺 寛，太田敦子，岩下明德：粘膜下腫瘍様の形態を呈した胃リンパ球浸潤癌（GCLS）の1例. *胃と腸*. 45: 1975 - 1980, 2010.
- 8) 佐野村誠，平田一郎，阿部洋介：EBV関連胃リンパ球浸潤性髄様癌の1例. *内科*. 95: 577 - 579, 2005.
- 9) 太田智之，村上雅則，折居 裕，村松 司，伊藤貴博，佐藤 龍，三好茂樹，千葉 司，藤井常志，大田人可，櫻井宏治，里 梯子，斉藤裕輔，高後裕：多発粘膜下腫瘍様形態を呈した胃リンパ球浸潤性髄様癌の1例. *胃と腸*. 37: 109 - 115, 2002.

- 10) Ishihara K, Kurihara M, Goso Y, Ota H, Katsuyama T and Hotta K: Establishment of monoclonal antibodies against carbohydrate moiety of gastric mucins distributed in the different sites and layers of rat gastric mucosa. *Glycoconj J.* 13: 857 - 864, 1996.
- 11) Ishihara K, Kurihara M, Goso Y, Urata T, Ota H, Katsuyama T and Hotta K: Peripheral - linked N - acetylglucosamine on the carbohydrate moiety of mucin derived from mammalian gastric gland mucous cells: epitope recognized by a newly characterized monoclonal antibody. *Biochem J.* 318: 409 - 416, 1996.
- 12) Ota H, Hayama M, Nakayama J, Hidaka H, Honda T, Ishii K, Fukushima M, Uehara T, Kurihara M, Ishihara K, Hotta K and Katsuyama T: Cell lineage specificity of newly raised monoclonal antibodies against gastric mucins in normal, metaplastic, and neoplastic human tissues and their application to pathology diagnosis. *Am J Clin Pathol* 115: 69 - 79, 2001.

(平成28年1月20日受付)
