

リンパ球浸潤胃癌の病巣形成、胃型腸型形質発現及び 浸潤リンパ球の特徴についての研究

新潟大学大学院保健学研究科検査技術科学分野

B13C501K 小菅 優子
(指導：岩渕三哉 教授)

Histological characteristics of lesion structure, gastrointestinal mucous
phenotype expression, and infiltrating lymphocytes of gastric carcinoma
with lymphoid stroma

Yuuko Kosuge

Division of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences,
Niigata University, Niigata, Japan
(Directed by: Prof. Mitsuya Iwafuchi)

要旨

本研究は、「リンパ球浸潤胃癌の病巣形成、胃腸型粘液形質発現および浸潤リンパ球の特徴についての研究」を課題として遂行された。主な研究項目と成果は下記に要約された。

I 組織型と病巣構築

- ① 典型像ないし管状腺癌を混在する典型像としての発生が主経路であることを明らかにした。
- ② 先行した管状腺癌から典型像へ移行する発生経路は少数であることを明らかにした。

II 胃腸型粘液形質

- ① 従来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いことを明らかにした。
- ② 幽門腺粘液の糖鎖抗原を加えた胃腸型粘液形質型分類では、粘膜内と粘膜下層ともに胃型が多いことを明らかにした。
- ③ 上記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ことを明らかにした。
- ④ リンパ球浸潤胃癌は、胃型形質を多く有する癌として発生する場合が多いことを明らかにした。

III 浸潤リンパ球

- ① Tリンパ球がBリンパ球より優位であることを明らかにした。
- ② サイトトキシックTリンパ球がヘルパーTリンパ球より優位であることを明らかにした。
- ③ 癌が粘膜内から粘膜下層へ進展すると、粘膜下層部分にサイトトキシック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することを明らかにした。
- ④ 癌組織内での多数のリンパ濾胞形成に伴い、リンパ球浸潤は増加することを明らかにした。

IV リンパ球浸潤胃癌の発生経路と特徴的組織像の形成過程

- ① リンパ球浸潤胃癌は、粘膜内に、胃型形質を多くもち、サイトトキシックTリンパ球主体のリンパ球浸潤を伴う低分化腺癌として発生する場合が最も多いことを明らかにした。
- ② 粘膜下層への進展および癌組織内での多数のリンパ濾胞形成に伴い、多彩なリンパ球の増加により、特徴的組織像が形成されることを明らかにした。

目次

第1章 リンパ球浸潤胃癌の概念.....	1
1.1 背景.....	1
1.2 概念.....	1
1.3 組織学的特徴.....	1
1.4 胃腸型粘液形質発現の特徴.....	2
1.5 浸潤リンパ球の特徴.....	2
第2章 リンパ球浸潤胃癌の病巣構築と胃腸型粘液形質発現の特徴.....	3
2.1 背景.....	3
2.2 目的.....	3
2.3 材料と方法.....	3
2.3.1 材料.....	3
2.3.2 免疫組織化学染色.....	3
2.3.3 一次抗体.....	3
2.4 判定.....	3
2.4.1 胃腸型粘液形質発現.....	3
2.4.2 胃腸型粘液形質型分類.....	4
2.5 結果.....	4
2.5.1 組織型.....	4
2.5.2 病巣構築.....	4
2.5.3 粘膜内の胃腸型粘液形質型分類.....	4
2.5.4 粘膜下層の胃腸型粘液形質型分類.....	4
2.5.5 粘膜内から粘膜下層への移行に伴う胃腸型粘液形質型分類.....	4
2.6 考察.....	5
第3章 リンパ球浸潤胃癌の糖鎖抗原による胃腸型形質発現の特徴.....	6
3.1 背景.....	6
3.2 目的.....	6
3.3 材料と方法.....	6
3.3.1 材料.....	6
3.3.2 免疫組織化学染色.....	6
3.3.3 一次抗体.....	6
3.4 判定.....	7

3.4.1	胃腸型粘液形質の発現.....	7
3.4.2	胃腸型粘液形質型分類.....	7
3.5	結果.....	7
3.5.1	組織型.....	7
3.5.2	病巣構築.....	7
3.5.3	胃腸型粘液形質型分類の比較.....	7
3.5.4	粘膜内の胃腸型粘液形質型分類.....	8
3.5.5	粘膜下層の胃腸型粘液形質型分類.....	8
3.6	考察.....	8
第4章	リンパ球浸潤胃癌の浸潤リンパ球.....	9
4.1	背景.....	9
4.2	目的.....	9
4.3	材料と方法.....	9
4.3.1	材料.....	9
4.3.2	免疫組織化学染色.....	9
4.3.3	一次抗体.....	9
4.4	判定.....	9
4.5	結果.....	10
4.5.1	粘膜内の典型像における浸潤リンパ球.....	10
4.5.2	粘膜下層の典型像における浸潤リンパ球.....	10
4.5.3	典型像における粘膜内と粘膜下層の比較.....	10
4.6	考察.....	10
第5章	リンパ球浸潤胃癌とEBVの関係.....	12
5.1	背景.....	12
5.2	目的.....	12
5.3	材料と方法.....	12
5.4	結果.....	12
5.5	考察.....	12
第6章	小括.....	13
第7章	小型リンパ球浸潤胃癌の病巣構築.....	14
7.1	背景.....	14

7.2	目的.....	14
7.3	材料と方法.....	14
7.4	判定.....	15
7.5	結果.....	15
7.5.1	病巣の大きさ.....	15
7.5.2	病巣構築.....	15
7.6	考察.....	15
第8章	小型リンパ球浸潤胃癌の胃腸型形質発現.....	16
8.1	背景.....	16
8.2	目的.....	16
8.3	材料と方法.....	16
8.3.1	材料.....	16
8.3.2	免疫組織化学染色.....	16
8.3.3	一次抗体.....	16
8.4	判定.....	17
8.4.1	胃腸型粘液形質発現.....	17
8.4.2	胃腸型粘液形質型分類.....	17
8.5	結果.....	17
8.5.1	胃腸型粘液形質型分類の比較.....	17
8.5.2	粘膜内の典型像.....	17
8.5.3	粘膜下層の典型像.....	18
8.6	考察.....	18
第9章	小型リンパ球浸潤胃癌の浸潤リンパ球の特徴.....	19
9.1	背景.....	19
9.2	目的.....	19
9.3	材料と方法.....	19
9.3.1	材料.....	19
9.3.2	免疫組織化学染色.....	19
9.3.3	一次抗体.....	19
9.4	判定.....	20
9.5	検定.....	20
9.6	結果.....	20
9.6.1	リンパ濾胞近傍を除いた部分でのTリンパ球とBリンパ球の比較.....	20

9.6.2	リンパ濾胞近傍を除いた部分でのTリンパ球の種類.....	20
9.6.3	リンパ濾胞の出現程度.....	21
9.6.4	リンパ濾胞近傍を除いた部分でのリンパ濾胞とリンパ球の関係.....	21
9.6.5	リンパ濾胞近傍を含めた全体でのTリンパ球とBリンパ球の比較.....	22
9.6.6	リンパ濾胞近傍を含めた全体でのTリンパ球の種類.....	22
9.6.7	リンパ濾胞近傍を含めた全体でのリンパ濾胞とリンパ球の関係.....	23
9.7	考察.....	23
第10章	小型リンパ球浸潤胃癌の解析からみたリンパ球浸潤胃癌の発生経路と 特徴的組織像の形成過程.	25
第11章	小括.....	26
第12章	総括.....	27
	謝辞.....	28
	参考文献.....	29
	図説.....	38

第1章 リンパ球浸潤胃癌の概念

1.1 背景

消化器系腫瘍における浸潤リンパ球は、癌細胞に対する宿主免疫反応の表明であると考えられている¹⁾²⁾。ヒト大腸癌では、癌細胞巢内 CD8 細胞浸潤が患者の良好な生存率と関連があると報告されている³⁾。食道扁平上皮癌でも、リンパ球浸潤が良好な予後を示し、また主なリンパ球は CD8 陽性細胞であるとの報告⁴⁾や CD8 T 細胞が腫瘍内に浸潤した患者は腫瘍周囲に浸潤した患者に比較して良好な予後を示すことも報告されている⁵⁾。筆者は、修士論文では術前化学・放射線療法施行後の食道癌切除症例においても腫瘍浸潤リンパ球は予後の判定因子となり得ることを報告した⁶⁾。

このように腫瘍とリンパ球浸潤には密接な関係があることは多く報告されている。そこで、本研究では、リンパ球浸潤が著明であるリンパ球浸潤胃癌に着目し、病巣構築の観点から胃腸型粘液形質発現および浸潤リンパ球の特徴について研究を行った。

1.2 概念

リンパ球浸潤胃癌は 1976 年に Watanabe らによって報告された胃癌の特殊型であり⁷⁾、胃癌全体の 1~4% の頻度と報告されている⁸⁾⁹⁾。

胃癌取扱い規約第 14 版において、リンパ球浸潤胃癌は、著明なリンパ球浸潤を背景にして、癌細胞が充実性、腺房状あるいは腺腔形成の明らかな小胞巢状に増生する低分化腺癌と定義されている。in situ hybridization 法により Epstein-Barr virus の感染が 80~90% に証明され、他の低分化腺癌よりも予後が良好とされている。このため、胃癌取扱い規約 14 版では、胃癌の特殊型の一つとして独立させている。

1.3 組織学的特徴

リンパ球浸潤胃癌の特徴的組織像は、癌細胞が著明なリンパ球浸潤を背景に増殖していることである。粘膜内における癌の組織型は、充実性、腺房状あるいは腺腔形成の明らかな小胞巢状に増生する低分化腺癌が最も多く⁸⁾¹⁰⁾、次いで中分化管状腺癌が不規則に吻合する小型管状・索状の増殖像を示し、網目状を呈する lace-like pattern といわれる形状を呈するものが多い⁸⁾¹¹⁾。腫瘍組織内は線維性間質に乏しく、胚中心を伴ったリンパ濾胞の増生も認められる⁸⁾。

リンパ球浸潤胃癌の組織診断に際しては、弱拡大での髄様の増殖巣を呈すること、著明なリンパ球浸潤を伴い、線維成分が少ないこと、低分化腺癌の増殖であることを参考とすることが多い⁹⁾。

1.4 胃腸型粘液形質発現の特徴

胃癌の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、分類不能型に分類されている。リンパ球浸潤胃癌は分類不能型あるいは胃型を呈する癌が多いとされている^{9)12)~16)}。

1.5 浸潤リンパ球の特徴

リンパ球浸潤胃癌に浸潤するリンパ球は CD8 陽性の T リンパ球が主体である。しばしば杯中心を有するリンパ濾胞の形成もみられる。B リンパ球の浸潤程度はリンパ濾胞の出現に影響されることが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。また、リンパ球浸潤を伴う胃癌の多くが IL-1 を産生し、サイトカインによってサイトトキシク T リンパ球が浸潤していると報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。また、リンパ球浸潤胃癌には、リンパ球のほか、形質細胞や NK 細胞、樹状細胞も多く観察されるとの報告がある²¹⁾。

現在までに、リンパ球浸潤胃癌がどのような形態で発生し、どのようにして特徴的な組織像を形成するのかについての報告はない。本研究では比較的発生当初に近い組織像を維持していると考えられる小型癌も含む多数の対象を用いて、粘膜内から粘膜下層への浸潤に伴う組織所見の変化を解析することにより、リンパ球浸潤胃癌の病巣構築の視点から胃腸型粘液形質発現と浸潤リンパ球の特徴を検討した。

第2章 リンパ球浸潤胃癌の病巣構築と胃腸型粘液形質発現の特徴

2.1 背景

リンパ球浸潤胃癌は、著明なリンパ球浸潤を伴い、癌細胞が充実性、腺房状あるいは腺腔形成の明らかでない小胞巣状に増生する低分化腺癌である（図 2-1）。粘膜内に管状腺癌を伴うことが多い。本癌は、胃腸型粘液形質型分類からは、分類不能型あるいは胃型の癌が多いとされている^{1)~6)}。

2.2 目的

本章では、リンパ球浸潤胃癌を免疫組織化学的に検討し、胃腸型粘液形質発現の特徴を病巣構築の視点から明らかにする。

2.3 材料と方法

2.3.1 材料

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 版に準じてリンパ球浸潤胃癌と判定された胃癌である。深達度が粘膜下層に留まる 45 個（大きさは最大径 6~20mm の癌が 14 個、21~40mm の癌が 24 個、41~60mm の癌が 4 個、61~90mm の癌が 3 個）の代表切片を用いた。

切除胃の 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 3 μ m 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。

2.3.2 免疫組織化学染色

抗原賦活化にオートクレーブ処理を行ったのち、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。

2.3.3 一次抗体

免疫染色の一次抗体には胃型形質として MUC5AC（Novocastra）、MUC6（Novocastra）、腸型形質として MUC2（Novocastra）、CD10（Novocastra）を使用した。

2.4 判定

2.4.1 胃腸型粘液形質の発現

胃腸型粘液形質の発現程度は、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(図 2-2)。

2.4.2 胃腸型粘液形質型分類

胃腸型粘液形質型分類は、癌組織における胃型形質の MUC5AC、MUC6 と、腸型形質の MUC2、CD10 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。

2.5 結果

2.5.1 組織型

癌巣を構成する癌の組織型は、2つに分類された(図 2-3)。一つは腺管形成が明らか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、典型像と表記する)であり、もう一つは明瞭な腺管形成を示す中分化管状腺癌(以下、管状腺癌と表記する)であった。管状腺癌には、リンパ球浸潤が多い場合と少ない場合がみられた。

2.5.2 病巣構築

病巣構築は7つのパターンに分類された(表 2-1)。45 個のうち、34 個は粘膜と粘膜下層に典型像を有していた。このうち 24 個は粘膜ないし粘膜下層に管状腺癌を伴っていた。11 個は粘膜下層に典型像をもち、このうち 9 個は粘膜ないし粘膜下層に管状腺癌を伴っていた。

2.5.3 粘膜内の胃腸型粘液形質型分類

粘膜内における典型像の胃腸型粘液形質型は、胃型 55.9% (19/34 個)、混合型胃優位型 8.8% (3/34 個)であった(図 2-4, 表 2-2)。粘膜内における典型像は、管状腺癌共存の有無に関わらず胃型形質を多く有する癌が 64.7% (22/34 個)と最も多かった。

次に、粘膜内の典型像とこれに共存する粘膜内の管状腺癌の胃腸型粘液形質型の関係では、両者ともに胃型形質を多く有する癌が多かった(表 2-3)。

2.5.4 粘膜下層の胃腸型粘液形質型分類

粘膜下層における典型像の胃腸型粘液形質型は分類不能型が 82.4% (28/34 個)を占めた(表 2-4)。粘液形質発現例でみると、粘膜下層の典型像は、管状腺癌共存の有無に関わらず胃型形質を多く有する癌が多かった。

2.5.5 粘膜内から粘膜下層への移行に伴う胃腸型粘液形質型分類

粘膜下層の典型像とこれに共存する管状腺癌および粘膜内の典型像の胃腸型粘液形質型

は、いずれも胃型形質を多く有する癌が多かった（表 2-5, 図 2-5, 2-6）。また、粘膜下層の典型像には分類不能型が多くみられた。一方、これに共存する粘膜内・粘膜下層の管状腺癌と粘膜内の典型像は胃型形質を多く有する癌が多くみられた。さらに、腸型形質を多く有する粘膜下層の典型像も少数みられた。

2.6 考察

リンパ球浸潤胃癌の組織像として典型像と管状腺癌がみられることは、これまでも多く報告されている¹⁾。本研究でも2つの組織像がみられた。しかし、現在までにリンパ球浸潤胃癌における典型像と管状腺癌の関係について検討した報告はない。

組織型と病巣構築からみると、本研究のリンパ球浸潤胃癌では粘膜内ないし粘膜下層に典型像があり、多くは粘膜内ないし粘膜下層に管状腺癌を伴っていた。組織学的に、典型像の低分化腺癌から管状腺癌が形成されることは考えにくい。したがって、リンパ球浸潤胃癌にみられた典型像の発生パターンとして、①粘膜内に最初から典型像の形で発生するパターン、②粘膜内に典型像と管状腺癌の混在した形で発生するパターン、③粘膜内に先行した管状腺癌から典型像へと移行するパターンの3パターンが想定された。

胃腸型粘液形質型分類からみると、リンパ球浸潤胃癌の粘膜内の典型像は、最初から典型像ないし典型像と管状腺癌の混在として発生する場合でも、粘膜内に先行した管状腺癌から典型像へと移行する場合でも、胃型形質を多く有する癌として形成されることが多いと考えられた。

リンパ球浸潤胃癌は、従来の胃腸型粘液形質型分類では、分類不能型あるいは胃型を呈する癌が多いと記載されている^{7)~13)}。しかし、リンパ球浸潤胃癌の病巣構築に注目し、癌が発生した粘膜内部分と、その後に進展した粘膜下層以深の部分に分けて、胃腸型粘液形質発現の変化を調べた報告はない。本研究のリンパ球浸潤胃癌の検討から、粘膜内の典型像は胃型形質を多く有する癌が多いこと、粘膜下層における典型像の多くが分類不能型であること、粘膜下層の典型像の粘液形質発現例は、管状腺癌共存の有無に関わらず胃型形質を多く有する癌が多いこと、粘膜下層の典型像に共存する粘膜内・粘膜下層の管状腺癌と粘膜内の典型像は胃型形質を多く有する癌が多いことが示された。このように、従来の胃腸型粘液形質型分類を用いた場合には、リンパ球浸潤胃癌の典型像は、粘膜内では胃型形質を多く有する癌（胃型ないし混合型胃優位型）が多いと判定されるにもかかわらず、癌巢の量的主体を占める粘膜下層では分類不能型が多いと判定されてしまうことが分かった。リンパ球浸潤胃癌の粘膜下層の典型像に分類不能型が多い理由として、粘膜下層の典型像では、従来の胃腸型粘液形質型分類における胃型形質マーカーである MUC5AC、MUC6 の発現低下があることが推測された。

第3章 リンパ球浸潤胃癌の糖鎖抗原を加えた胃腸型粘液形質発現の特徴

3.1 背景

リンパ球浸潤胃癌は、著明なリンパ球浸潤を伴い、癌細胞が充実性、腺房状あるいは腺腔形成の明らかでない小胞巣状に増生する低分化腺癌である。粘膜内に管状腺癌を伴うことが多いとされている。

第2章では、従来から胃腸型粘液形質マーカーとして用いられてきた MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10 を指標とする胃腸型粘液形質型分類法からみると、リンパ球浸潤胃癌は、一般に記載されているように分類不能型（null 型）あるいは胃型を呈する癌が多いことが判明した^{1) ~12)}。

3.2 目的

従来の胃腸型粘液形質の4種類のマーカーでは、幽門腺粘液に対して幽門腺粘液のコア蛋白抗原を認識する MUC6 を用いている。本章では、新たに幽門腺粘液の糖鎖抗原を認識する抗体 HIK^{13) 14)}を加えた免疫組織化学により、リンパ球浸潤胃癌の胃腸型粘液形質発現の特徴を検討した。

3.3 材料と方法

3.3.1 材料

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、胃癌取扱規約第14版に準じてリンパ球浸潤胃癌と判定された胃癌である。第2章の症例のなかから42個を選択した。組織学的検索は病巣の代表切片を用いて行った。

切除胃の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 3 μ m 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。

3.3.2 免疫組織化学染色

抗原賦活化にオートクレーブ処理を行ったのち、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。

3.3.3 一次抗体

免疫染色の一次抗体には胃型形質として MUC5AC（Novocastra）、MUC6（Novocastra）、M-GGMC-1（HIK1083）（Cosmo bio）、腸型形質として MUC2（Novocastra）、CD10（Novocastra）

を使用した。

3.4 判定

3.4.1 胃腸型粘液形質の発現

胃腸型粘液形質の発現程度は、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

3.4.2 胃腸型粘液形質型分類

従来の胃腸型粘液形質型分類では、胃型形質として MUC5AC、MUC6、腸型形質として MUC2、CD10 のマーカーが用いられている。本研究では胃型形質として HIK も加えた。

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。

3.5 結果

3.5.1 組織型

病巣を構成する癌の組織型は、典型像と管状腺癌に分類された。

3.5.2 病巣構築

病巣構築は、5つのパターンに分類された（表 3-1）。

42 個のうち、34 個は典型像と管状腺癌から構成されていた。このうち、27 個では、粘膜内に典型像と管状腺癌がみられ、7 個では、粘膜内に管状腺癌が、粘膜下層に典型像がみられた。8 個は粘膜内・粘膜下層ともに典型像だけから構成されていた。

3.5.3 胃腸型粘液形質型分類の比較

幽門腺粘液のコア蛋白抗原を認識する MUC6 と、幽門腺粘液の糖鎖抗原を認識する HIK の発現に顕著な違いがみられた。図 3-1 の癌は MUC6 陰性で、HIK に高度に陽性であった。

粘膜内と粘膜下層、典型像と管状腺癌ごとに、従来の4種類のマーカーで判定した胃腸型粘液形質型と HIK を加えた胃腸型粘液形質型について比較、検討した（表 3-2）。従来の胃腸型粘液形質型分類の分類不能型が NIK を加えた胃腸型粘液形質型分類で胃型に変更になった癌は、粘膜内の典型像で 100%（13/13 個）、粘膜下層の典型像で 82.8%（24/29 個）、粘膜内の管状腺癌で 57.4%（4/7 個）、粘膜下層の管状腺癌で 57.4%（4/7 個）であった。従来の胃腸型粘液形質型分類の分類不能型が、NIK を加えた胃腸型粘液形質型分類で胃型に変更になった癌が多かった。

3.5.4 粘膜内の胃腸型粘液形質型分類

粘膜内の典型像について HIK を加えた胃腸型粘液形質型分類で検討した（表 3-3）。典型像のみの癌では 62.5% (5/8 個) が胃型であった。管状腺癌を共存する典型像では 96.3% (26/27 個) が胃型を多く有する癌であった。

粘膜内の典型像とこれに共存する管状腺癌型は胃型を多く有する癌であった。

3.5.5 粘膜下層の胃腸型粘液形質型分類

粘膜下層の典型像について HIK を加えた胃腸型粘液形質型分類で検討した（表 3-4）。典型像のみの癌では 88.6% (31/35 個) が胃型を多く有する癌であった。これに共存する粘膜内の典型像では、胃型が 82.4% (28/32 個) であり、共存する管状腺癌では、胃型が 82.4% (28/32 個) であった。

3.6 考察

リンパ球浸潤胃癌における胃腸型粘液形質発現は、一般的に MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10 を用いて検討されてきた。多くのリンパ球浸潤胃癌が分類不能型に分類される原因を詳細に検討した報告はこれまでにない。本研究では幽門腺粘液の糖鎖抗原を認識する HIK を加えて検討することにより、次の特徴を明らかにした。

病巣構築からは、リンパ球浸潤胃癌の典型像は、粘膜内に最初から典型像ないし典型像と管状腺癌の混在として発生する場合と、粘膜内に先行した管状腺癌から典型像に移行する場合があることが示唆された。

リンパ球浸潤胃癌の胃腸型粘液形質発現では、幽門腺粘液のコア蛋白抗原を認識する MUC6 発現陰性であっても、幽門腺粘液の糖鎖抗原を認識する HIK 発現陽性が多いという顕著な違いがあった。このために、従来の胃腸型粘液形質型分類で分類不能型であっても、HIK を加えた胃腸型粘液形質型分類では胃型に分類される癌が多くみられた。粘膜内の典型像は典型像ないし典型像と管状腺癌の混在として発生する場合でも、粘膜内の管状腺癌から移行する場合でも、胃型形質を多く有する癌として形成されることが多いと考えられた。また、粘膜下層の典型像は粘膜内の典型像から進展する場合でも、管状腺癌から移行する場合でも、胃型形質を多く有する癌として形成されることが多いと考えられた。

本研究により、リンパ球浸潤胃癌の典型像においては粘膜下層への進展により、幽門腺粘液のコア蛋白抗原の胃型形質発現が低下するために分類不能型の癌と判定されることが多いこと、一方、幽門腺粘液の糖鎖抗原の胃型形質発現は維持されているために胃型形質を多く有する癌と判定されることが多いことを初めて明らかにした。

第4章 リンパ球浸潤胃癌の浸潤リンパ球

4.1 背景

リンパ球浸潤胃癌におけるリンパ球浸潤について、Tリンパ球がBリンパ球より優位であること、Bリンパ球浸潤の程度はリンパ濾胞の出現に影響されることが報告されている^{1)~3)}。しかし、リンパ球浸潤胃癌における浸潤リンパ球の特徴を、病巣構築の視点から、定量的に解析して、明らかにした報告はこれまでにない。

4.2 目的

本章では、Tリンパ球とBリンパ球の出現程度をグレード分類すること、癌の粘膜内から粘膜下層への進展に伴うリンパ球の変動を解析することにより、リンパ球浸潤胃癌における浸潤リンパ球の特徴を明らかにする。

4.3 材料と方法

4.3.1 材料

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、胃癌取扱規約第14版に準じてリンパ球浸潤胃癌と判定された胃癌である。第3章と同じ42個を用いた。組織学的検索は代表切片を用いて行った。

切除胃の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3 μ m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

4.3.2 免疫組織化学染色

抗原賦活化にオートクレーブ処理を行ったのち、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。

4.3.3 一次抗体

免疫染色の一次抗体にはTリンパ球マーカーCD3（Novo castra）、Bリンパ球マーカーCD20（abcam）を用いた。

4.4 判定

浸潤リンパ球の出現程度は、200倍視野で観察し、「1」を50個以下/200倍視野、「2」を50個～500個/200倍視野、「3」を500個以上/200倍視野として判定した（図4-1）。こ

の判定は、浸潤リンパ球の種類と出現程度がリンパ濾胞の存在に影響されるため、リンパ濾胞の近傍を除いて行った。

4.5 結果

4.5.1 粘膜内の典型像における浸潤リンパ球

Tリンパ球の出現程度は、「1」が 3.0% (1/33 個)、「2」が 42.4% (14/33 個)、「3」が 54.6% (18/33 個)であった(表 4-1)。Bリンパ球の出現程度は、「1」が 66.7% (22/33 個)、「2」が 30.3% (10/33 個)、「3」が 3.0% (1/33 個)であった。Tリンパ球がBリンパ球より優位であった。

4.5.2 粘膜下層の典型像における浸潤リンパ球

Tリンパ球の出現程度は、「2」が 2.5% (1/40 個)、「3」が 97.5% (39/40 個)であった(表 4-1)。Bリンパ球の出現程度は、「1」が 12.5% (5/40 個)、「2」47.5% (19/40 個)、「3」が 40.0% (16/40 個)であった。Tリンパ球がBリンパ球より優位であった。

4.5.3 典型像における粘膜内と粘膜下層の比較

粘膜内よりも粘膜下層において、Tリンパ球とBリンパ球の出現程度が上がっており、リンパ球浸潤が多くなることがわかった(図 4-2, 表 4-1)。

4.6 考察

消化器系腫瘍とリンパ球浸潤の関係については多くの報告がある^{3)~6)}。小菅らは食道癌におけるリンパ球浸潤と予後が関係する報告を行った⁷⁾。胃癌でも腫瘍に浸潤するリンパ球はCD8陽性リンパ球が主体であり、しばしばリンパ濾胞の形成も見みられ、Bリンパ球の出現程度はリンパ濾胞の出現に影響されることが報告されている^{1)~6)}。しかし、浸潤リンパ球の多寡の判定方法や病巣構築(粘膜内と粘膜下層以深)の考慮を記載した詳細な報告はこれまでになかった。

本研究では、Tリンパ球とBリンパ球の出現程度をグレード分類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、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リンパ球の変動の特徴を捉えることにした。さらに、癌組織内でのリンパ濾胞形成の影響を考慮して、リンパ濾胞の近傍を除いて検討することにより、リンパ球浸潤胃癌の基本となる浸潤リンパ球の特徴を明らかにすることを試みた。

その結果、リンパ球浸潤胃癌の典型像における浸潤リンパ球は、粘膜内と粘膜下層ともにTリンパ球がBリンパ球より優位であること、典型像の粘膜内から粘膜下層への進展に伴い、粘膜下層の癌組織内のリンパ球の出現程度が増加することが初めて定量的に明らか

になった。

第5章 リンパ球浸潤胃癌とEBVの関係

5.1 背景

胃癌のなかで Epstein-Barr virus (EBV) 関連胃癌は約 10% を占めている。リンパ球浸潤胃癌の約 80～90% に、EBER in situ hybridization により EBV 感染が認められることから、EBV 感染がリンパ球浸潤胃癌の発生に深く関与していると考えられている^{1)～5)}。

5.2 目的

リンパ球浸潤胃癌における EBV 感染を、EBER in situ hybridization を用いて確認する。

5.3 材料と方法

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、胃癌取扱規約第 14 版に準じてリンパ球浸潤胃癌と判定されたものである。第 2 章の症例のなかから組織型と胃腸型粘液形質型を組み合わせた 5 個を選択し、それらの代表切片を用いた。5 個の内訳は、典型像（従来の胃腸型粘液形質型分類：分類不能型、HIK を加えた胃腸型粘液形質型分類：胃型）2 個、典型像（腸型、腸型優位型）1 個、リンパ球浸潤がある管状腺癌（分類不能型、胃型）1 個、リンパ球浸潤がある管状腺癌（混合型腸優位型、胃優位型）1 個である。

切除胃の 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 3 μ m の薄切切片を作製して、PNA ISH Detection Kit (Code K5201) (DAKO) を用いた EBER in situ hybridization (ISH) を行った。

5.4 結果

5 個のうち 4 個 (80%) が EBV 陽性であった (図 5-1)。典型像（分類不能型、胃型）2 個、典型像（腸型、腸型優位型）1 個、リンパ球浸潤がある管状腺癌（分類不能型、胃型）1 個が陽性であった。リンパ球浸潤がある管状腺癌（混合型腸優位型、胃優位型）1 個は陰性であった。

5.5 考察

リンパ球浸潤胃癌では、約 80～90% と高率に EBV の感染が報告されている。本研究で対象としたリンパ球浸潤胃癌にも EBV 陽性が確認された。典型像は陽性、管状腺癌は陽性と陰性であった。EBV 陽性/陰性と、組織型、胃腸型粘液形質型分類との関係に関しては、今後、症例数を増やし、詳細な検討を重ねる必要がある。

第6章 小括

第5章までの検討により、リンパ球浸潤胃癌の病巣構築と胃腸型粘液形質発現、浸潤リンパ球の特徴について次の知見を得た。

I 病巣構築

典型像のみの病巣と、典型像と管状腺癌の共存する病巣がみられた。

II 胃腸型粘液形質

典型像は、従来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いが、幽門腺粘液の糖鎖抗原を認識する HIK 加えた胃腸型粘液形質型分類では、粘膜内と粘膜下層ともに胃型が多いことが判明した。

上記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ことが判明した。

リンパ球浸潤胃癌の典型像は胃型形質を多く有する癌として発生し、発育することが明らかになった。

III 浸潤リンパ球

粘膜内と粘膜下層の典型像では、Tリンパ球がB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、粘膜下層の癌組織内のリンパ球浸潤は増加した。

IV EBVとの関係

典型像は陽性、管状腺癌は陽性と陰性があった。

第7章 小型リンパ球浸潤胃癌の病巣構築

7.1 背景

リンパ球浸潤胃癌は、1976年にWatanabeらによって報告された胃癌の特殊型である¹⁾。リンパ球浸潤胃癌の特徴的な組織像は、癌細胞が著明なリンパ球浸潤を背景に増生していることである。粘膜内における癌の組織型は充実性、腺房状あるいは腺腔形成の明らかでない小胞巣状に増生する低分化腺癌（本論文では典型像と表記）が最も多く²⁾³⁾、次いで管状腺癌が不規則に吻合する小型管状・索状の増殖像を示し、網目状を呈する lace-like pattern をとる症例が多い²⁾⁴⁾。腫瘍組織内は線維性間質に乏しく、胚中心を伴ったリンパ濾胞の増生も認められる²⁾。

胃癌取扱い規約第14版やこれまでの報告でも、リンパ球浸潤胃癌における癌細胞と浸潤リンパ球の割合や浸潤リンパ球の個数について明確な定義は記載されていない。リンパ球浸潤胃癌の組織診断に際しては、弱拡大での髄様の増殖巣、著明なリンパ球浸潤を伴い、線維成分が少ないこと、低分化腺癌の増殖であることを参考とすることが多い⁵⁾。海崎らは、癌細胞数よりもリンパ球浸潤数が多いという criteria を推奨している²⁾。また、本癌について、胃腸型粘液形質発現からは分類不能型あるいは胃型を呈する癌が多いこと、腫瘍内に浸潤するリンパ球はCD8陽性のTリンパ球が主体であることが報告されている⁵⁾。

リンパ球浸潤胃癌の組織学的特徴として教科書に記載されている上記の内容は、主に大型のリンパ球浸潤胃癌の検討から得られたものである。発生してから比較的早い段階である小型のリンパ球浸潤胃癌の報告として、臨床的な症例報告^{6)~9)}はあるが、組織学的特徴の検討は報告されていない。

7.2 目的

本章では、小型のリンパ球浸潤胃癌の病巣構築の特徴を検討した。

7.3 材料と方法

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版に準じてリンパ球浸潤胃癌と判定された胃癌を用いた。第2章の症例のなかから最大径20mm以下（6mm～20mm）の14個を選択した。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）の全てを組織学的に検討した。

切除胃の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染色を行った。

7.4 判定

HE 染色標本を観察し、粘膜内と粘膜下層の癌の組織型を典型像と管状腺癌に分類し、病巣構築を調べた。

7.5 結果

7.5.1 病巣の大きさ

癌の最大径 6mm～10 mm の癌が 2 個（14.3%）、11 mm～15 mm の癌が 6 個（42.9%）、16 mm～20 mm の癌が 6 個（42.9%）であった。

7.5.2 病巣構築

病巣構築は 4 タイプに分類された（図 7-1, 7-2, 7-3, 表 7-1）。粘膜内と粘膜下層ともに典型像のみから構成されている癌は 2 個（図 7-1）、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ている癌は 8 個（図 7-2）、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みられる癌が 2 個（図 7-3）であった。残りの 2 個では、病巣の中心部が潰瘍で脱落しているために、病巣構築が前 3 タイプのどれであるかを確定できなかった。

7.6 考察

小型のリンパ球浸潤胃癌について症例報告^{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、14 個という多数の小型のリンパ球浸潤胃癌を対象とした初めての病理組織学的研究である。

病巣構築から典型像の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、小型のリンパ球浸潤胃癌にみられた典型像の発生経路として、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。

小型のリンパ球浸潤胃癌 14 個のうち、病巣構築から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、リンパ球浸潤胃癌は、粘膜内に典型像だけの癌あるいは典型像に管状腺癌が混在した癌として発生する場合は最も多く、粘膜内の管状腺癌から典型像が形成される場合は少ないと考えられた。

第8章 小型リンパ球浸潤胃癌の胃腸型粘液形質発現

8.1 背景

前章に記したように、本研究は多数の小型のリンパ球浸潤胃癌を対象とした初めての病理組織学的研究である。

8.2 目的

本章では、小型のリンパ球浸潤胃癌の胃腸型粘液形質発現と胃腸型粘液形質型分類の特徴を、病巣構築の視点から免疫組織化学的に検討する。胃腸型粘液形質発現は、従来の胃腸型粘液形質 4 マーカーに HIK¹⁾²⁾を加えて検討する。

8.3 材料と方法

8.3.1 材料

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 版に準じてリンパ球浸潤胃癌と判定された胃癌を用いた。第 2 章の症例のなかから最大径 20mm 以下 (6mm~20 mm) の 14 個を選択した。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) の全てを免疫組織化学的に検討した。

切除胃の 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 3 μ m 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。

8.3.2 免疫組織化学染色

抗原賦活化にオートクレーブ処理を行ったのち、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。

8.3.3 一次抗体

免疫染色の一次抗体には胃型形質として MUC5AC (Novocastra)、MUC6 (Novocastra)、M-GGMC-1 (HIK1083) (Cosmo bio)、腸型形質として MUC2 (Novocastra)、CD10 (Novocastra) を使用した。

8.4 判定

8.4.1 胃腸型粘液形質の発現

胃腸型粘液形質の発現程度は、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

8.4.2 胃腸型粘液形質型分類

従来の胃腸型粘液形質型分類では、胃型形質として MUC5AC、MUC6、腸型形質として MUC2、CD10 のマーカーが用いられている。本研究では胃型形質として HIK も加えた。

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。

8.5 結果

8.5.1 胃腸型粘液形質型分類の比較

表 8-1 は、小型のリンパ球浸潤胃癌 14 個における粘膜内と粘膜下層、典型像と管状腺癌における胃腸型粘液形質 5 マーカーの発現程度である。**表 8-2** は、小型のリンパ球浸潤胃癌 14 個の粘膜内と粘膜下層、典型像と管状腺癌ごとに、通常の 4 種類のマーカーで判定した胃腸型粘液形質型分類と HIK を加えた胃腸型粘液形質型分類を示した。

粘膜内と粘膜下層、典型像と管状腺癌ごとに、従来の 4 種類のマーカーで判定した胃腸型粘液形質型と HIK を加えた胃腸型粘液形質型について比較、検討した (**表 8-3**)。従来の胃腸型粘液形質型分類の分類不能型が NIK を加えた胃腸型粘液形質型分類で胃型に変更になった癌は、粘膜内の典型像で 100% (6 個)、粘膜下層の典型像で 88.9% (8 個)、粘膜内の管状腺癌で 100% (2 個) であった。粘膜下層の管状腺癌には該当がなかった。従来の胃腸型粘液形質型分類の分類不能型が、NIK を加えた胃腸型粘液形質型分類で胃型に変更になった癌が多かった。

8.5.2 粘膜内の典型像

HIK を加えた胃腸型粘液形質型分類を用いて、粘膜内の典型像の胃腸型粘液形質型をみた (**表 8-4**)。典型像のみの病巣の典型像では、胃型は 50.0% (1/2 個) であり、典型像と管状腺癌の混在した病巣の典型像では、胃型は 100% (8/8 個) であった。管状腺癌から典型像へ移行したと推測された 2 個の典型像では、胃型は 50.0% (1/2 個)、混合型胃優位型は 50.0% (1/2 個) であった。粘膜内の典型像は、推定される発生経路に関わらず、胃型を多く有する癌であった。

粘膜内の典型像は胃型を多く有する癌であった。粘膜内における胃腸型粘液形質発現をみると、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、粘膜表層部は

MUC5AC 陽性の癌細胞が優位に、粘膜深部は HIK 陽性の癌細胞が優位にみられる癌が多かった (図 8-1, 8-2)。

8.5.3 粘膜下層の典型像

HIK を加えた胃腸型粘液形質型分類を用いて、粘膜内の典型像から粘膜下層の典型像へ進展に伴う胃腸型粘液形質型の変化をみた (表 8-5)。粘膜内で胃型の 10 個のうち、90.0% (9/10 個) 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 1 個は粘膜下層では腸型となった。小型のリンパ球浸潤胃癌において、粘膜内の典型像から粘膜下層の典型像への進展に際して、胃腸型粘液形質型発現と胃腸型粘液形質型分類の特性は維持されていた

8.6 考察

これまでに報告されたリンパ球浸潤胃癌の胃腸型粘液形質型発現と胃腸型粘液形質型分類の特性は、主に大型癌巣を対象とし、胃腸型粘液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)}。本研究は、多数の小型病巣を対象とし、胃腸型粘液形質の幽門腺粘液マーカーに糖鎖抗原を認識する HIK も加えて、病巣構築の視点から行った初めての病理組織学的研究である。

小型のリンパ球浸潤胃癌を用いた典型像の検討により、従来の胃腸型粘液形質型分類では、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が、HIK 加えた胃腸型粘液形質型分類では、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 加えた胃腸型粘液形質型分類では、小型のリンパ球浸潤胃癌の粘膜内の典型像は胃型を多く有する癌であった。粘膜内における胃腸型粘液形質型発現をみると、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。この胃腸型粘液形質型発現の特徴は、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推測された。

HIK 加えた胃腸型粘液形質型分類では、小型のリンパ球浸潤胃癌の粘膜内および粘膜下層の典型像は、想定される発生経路に関わらず、胃型を多く有する癌であった。また、粘膜内の典型像から粘膜下層の典型像への進展に際して、粘膜内での胃腸型粘液形質型発現と胃腸型粘液形質型分類の特性は粘膜下層でも維持されていた。このことから、リンパ球浸潤胃癌の典型像は、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、粘膜下層へ発育する場合が多いことが明らかになった。

第9章 小型リンパ球浸潤胃癌の浸潤リンパ球の特徴

9.1 背景

腫瘍周囲のリンパ球浸潤はTリンパ球がBリンパ球より優位であること、CD8陽性のサイトトキシックTリンパ球が主体であること、Bリンパ球の浸潤程度はリンパ濾胞の出現に影響されることが報告されている¹⁾²⁾。リンパ球浸潤を伴う胃癌の多くがIL-1を産生し、サイトカインによってサイトトキシックTリンパ球が浸潤すると報告されている³⁾。また、リンパ球のほか、形質細胞やNK細胞、樹状細胞も多く観察されたとの報告がある⁴⁾。

前章に記したように、本研究は多数の小型のリンパ球浸潤胃癌を対象とする初めての病理組織学的研究である。

9.2 目的

本章では、小型リンパ球浸潤胃癌の浸潤リンパ球の特徴を明らかにする。

9.3 材料と方法

9.3.1 材料

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版に準じてリンパ球浸潤胃癌と判定された胃癌を用いた。第2章の症例のなかから最大径20mm以下(6mm~20mm)の14個を選択した。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)の全てを免疫組織化学的に検討した。

切除胃の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の薄切切片を製作して、HE染色、免疫組織化学染色(標識ポリマー法)を行った。

9.3.2 免疫組織化学染色

抗原賦活化にオートクレーブ処理を行ったのち、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。

9.3.3 一次抗体

免疫染色の一次抗体にはTリンパ球マーカーのCD3(Novo castra)、サイトトキシックTリンパ球マーカーのCD8(DAKO)、ヘルパーTリンパ球マーカーのCD4(DAKO)、NK細胞のCD56(Novo castra)、Bリンパ球マーカーCD20(abcam)を用いた。

9.4 判定

浸潤リンパ球の出現程度は、200 倍視野で観察し、「1」を 50 個以下/200 倍視野、「2」を 50 個～500 個/200 倍視野、「3」を 500 個以上/200 倍視野として判定した（図 4-1）。この判定は、リンパ濾胞の近傍を除いた部分の判定とリンパ濾胞近傍を含めた全体像としての判定に分けて行った。

癌組織内のリンパ濾胞の出現程度は、癌組織内にリンパ濾胞なしを「－」、リンパ濾胞が癌組織面積の 5%以下の場合を「1」、6～20%の場合を「2」、21%以上の場合を「3」として判定した。

9.5 検定

統計的有意差はスチューデント t 検定により評価した。 $p \leq 0.05$ を統計的に有意差と評価した。

9.6 結果

9.6.1 リンパ濾胞近傍を除いた部分での T リンパ球と B リンパ球の比較

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（図 9-1）。そこで、まず、リンパ濾胞近傍を除いた部分で浸潤リンパ球の特徴をみた。

表 9-1 は、小型のリンパ球浸潤胃癌 14 個における粘膜内の典型像と粘膜下層の典型像におけるリンパ濾胞近傍を除いた部分での浸潤リンパ球の種類と出現程度およびリンパ濾胞の出現程度である。

粘膜内での T リンパ球の出現程度は、「2+」が 21.4% (3/14 個)、「3+」が 78.6% (11/14 個)であった（表 9-2）。粘膜内での B リンパ球の出現程度は、「1+」が 57.1% (8/14 個)、「2+」が 35.7% (5/14 個)、「3+」が 7.1% (1/14 個)であった。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+」が 100% (14/14 個)であった。粘膜下層での B リンパ球の出現程度は、「1+」が 7.1% (1/14 個)、「2+」が 35.7% (5/14 個)、「3+」が 57.1% (8/14 個)であった。粘膜下層でも、T リンパ球が B リンパ球よりも優位であった ($p < 0.05$)。

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上がっていた。小型のリンパ球浸潤胃癌では、粘膜内よりも粘膜下層でリンパ球浸潤が増加した。

9.6.2 リンパ濾胞近傍を除いた部分での T リンパ球の種類

粘膜内でのサイトトキシック T リンパ球の出現程度は、「2+」が 61.5% (8/13 個)、「3+」が 38.5% (5/13 個)であった（表 9-1）。粘膜内でのヘルパー T リンパ球の出現程度は、

「1+」が78.6% (11/12 個)、「3+」が21.4% (3/12 個)であった。粘膜内では、サイトトキシックTリンパ球がヘルパーTリンパ球よりも優位であった ($p<0.05$) (図 9-2)。

粘膜下層でのサイトトキシックTリンパ球の出現程度は、「2+」が7.1% (1/14 個)、「3+」が92.9% (13/14 個)であった。粘膜下層でのヘルパーTリンパ球の出現程度は、「1+」が58.3% (7/12 個)、「2+」が33.3% (4/12 個)、「3+」が8.3% (1/12 個)であった。粘膜下層でも、サイトトキシックTリンパ球がヘルパーTリンパ球よりも優位であった ($p<0.05$)。

サイトトキシックTリンパ球の出現程度は、粘膜内より粘膜下層で上がっていた ($p<0.05$)。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。

小型のリンパ球浸潤胃癌では、粘膜内よりも粘膜下層でサイトトキシックTリンパ球の浸潤が増加した。

NK細胞の出現程度は、粘膜内では「-」が41.7% (5/12 個)、「1+」が58.3% (7/12 個)であり、粘膜下層では「-」が8.3% (1/12 個)、「1+」が91.7% (11/12 個)であった (表 9-1)。小型のリンパ球浸潤胃癌では、NK細胞の出現程度は低かった

9.6.3 リンパ濾胞の出現程度

典型像を呈する癌組織内でのリンパ濾胞の出現程度は、粘膜内では、「-」が64.3% (9/14 個)、「1」が35.7% (5/14 個)であり、粘膜下層では、「1」が21.4% (3/14 個)、「2」が7.2% (1/14 個)、「3」が71.4% (10/14 個)であった (表 9-1)。リンパ濾胞は、粘膜内の典型像内にはほとんどみられないが、粘膜下層に進展した典型像内には多数形成されていた。

9.6.4 リンパ濾胞近傍を除いた部分でのリンパ濾胞とリンパ球の関係

粘膜内の典型像内にはリンパ濾胞は無いが少なかった。リンパ濾胞の出現程度は低かったが、Tリンパ球とサイトトキシックTリンパ球の出現程度は高く、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 9-1)。

粘膜下層の典型像において、リンパ濾胞の出現程度とリンパ球の出現程度をみた (表 9-1)。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、サイトトキシック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、サイトトキシック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。リンパ濾胞の出現程度に関わらず、Tリンパ球とサイトトキシック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。リンパ濾胞の出現程度の増加により、Bリン

パ球の出現程度が明らかに増加し、ヘルパーTリンパ球の出現程度も増加した。

9.6.5 リンパ濾胞近傍を含めた全体でのTリンパ球とBリンパ球の比較

表 9-3 は、小型のリンパ球浸潤胃癌 14 個における粘膜内の典型像と粘膜下層の典型像におけるリンパ濾胞近傍を含めた全体像としての浸潤リンパ球の種類と出現程度およびリンパ濾胞の出現程度である。

粘膜内でのTリンパ球の出現程度は、「2+」が 21.4% (3/14 個)、「3+」が 78.6% (11/14 個)であった (**表 9-4**)。粘膜内でのBリンパ球の出現程度は、「1+」が 57.1% (8/14 個)、「2+」が 28.6% (4/14 個)、「3+」が 14.3% (2/14 個)であった。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+」が 100% (14/14 個)であった。粘膜下層でのBリンパ球の出現程度は、「1+」が 7.1% (1/14 個)、「2+」が 14.3% (2/14 個)、「3+」が 78.6% (11/14 個)であった。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なかった ($p=0.09$)。

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上がっていた。小型のリンパ球浸潤胃癌では、粘膜内よりも粘膜下層でリンパ球浸潤が増加した。

9.6.6 リンパ濾胞近傍を含めた全体でのTリンパ球の種類

粘膜内でのサイトトキシックTリンパ球の出現程度は、「2+」が 53.8% (7/13 個)、「3+」が 46.2% (6/13 個)であった (**表 9-3**)。粘膜内でのヘルパーTリンパ球の出現程度は、「1+」が 91.7% (11/12 個)、「3+」が 8.3% (1/12 個)であった。粘膜内では、サイトトキシックTリンパ球がヘルパーTリンパ球よりも優位であった ($p<0.05$)。

粘膜下層でのサイトトキシックTリンパ球の出現程度は、「3+」が 100% (14/14 個)であった。粘膜下層でのヘルパーTリンパ球の出現程度は、「1+」が 8.3% (1/12 個)、「2+」が 33.3% (4/12 個)、「3+」が 58.4% (7/12 個)であった。粘膜下層でも、サイトトキシックTリンパ球がヘルパーTリンパ球よりも優位であった ($p<0.05$)。

サイトトキシックTリンパ球とヘルパーTリンパ球の出現程度は、粘膜内より粘膜下層で上がっていた。

小型のリンパ球浸潤胃癌では、リンパ濾胞近傍を含めた全体としてみると、粘膜内よりも粘膜下層でサイトトキシック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。

NK細胞の出現程度は、粘膜内では「-」が 41.7% (5/12 個)、「1+」が 58.3% (7/12 個)であり、粘膜下層では「-」が 8.3% (1/12 個)、「1+」が 91.7% (11/12 個)であった (**表 9-3**)。小型のリンパ球浸潤胃癌では、リンパ濾胞近傍を含めた全体としてみてもNK細胞の出現程度は低かった

9.6.7 リンパ濾胞近傍を含めた全体でのリンパ濾胞とリンパ球の関係

粘膜内の典型像内にはリンパ濾胞は無いが少なかった。そのために、リンパ濾胞近傍を除いた部分での検討と同様に、リンパ濾胞の出現程度は低かったが、Tリンパ球とサイトトキシックTリンパ球の出現程度は高く、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 9-3）。

粘膜下層の典型像において、リンパ濾胞の出現程度とリンパ球の出現程度をみた（表 9-4）。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、サイトトキシック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。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、サイトトキシック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リンパ球とサイトトキシック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。

9.7 考察

本研究は、多数の小型のリンパ球浸潤胃癌を対象とした初めての病理組織学的研究である。本研究では、浸潤リンパ球の出現程度をグレード分類で定量的に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リンパ球の変動の特徴を捉えることにした。Bリンパ球の浸潤がリンパ濾胞の出現に影響されるとの報告があることから、リンパ濾胞の出現がリンパ球の種類と出現程度にどのような影響を及ぼすのかについても調べることにした。リンパ球浸潤胃癌の浸潤リンパ球に関するこのような病理組織学的研究は、小型癌でも大型癌でもなされていない。

小型のリンパ球浸潤胃癌では、癌組織内部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部分でリンパ球の特徴をみることにした。その結果、小型のリンパ球浸潤胃癌の粘膜内の典型像の検討により、粘膜内では、浸潤リンパ球としてTリンパ球がBリンパ球より優位であること、サイトトキシック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。粘膜内では癌組織内にリンパ濾胞はほとんどないことも明らかにした。この組織所見は、推定される典型像の組織発生経路に関わらず、共通の特徴であった。粘膜内の典型像にみられた浸潤リンパ球の特徴が、リンパ球浸潤胃癌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、小型のリンパ球浸潤胃癌の粘膜下層の典型像において、リンパ濾胞近傍を除いた部分で検討すると、粘膜下層でも、粘膜内と同様に浸潤リンパ球としてTリンパ球がB

リンパ球より優位であること、サイトトキシク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。粘膜下層の癌組織内には、リンパ濾胞が多数形成されることを明らかにした。

小型のリンパ球浸潤胃癌の粘膜下層の典型像において、リンパ濾胞近傍を除いた部分でみると、Tリンパ球、サイトトキシクTリンパ球、ヘルパーTリンパ球、Bリンパ球、NK細胞の出現程度およびリンパ濾胞の出現程度は、粘膜内の典型像における出現程度よりも増加していた。このことから、小型のリンパ球浸潤胃癌では、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、リンパ濾胞が多数形成されるようになると考えられた。

小型のリンパ球浸潤胃癌においてリンパ濾胞の出現がリンパ球の種類と出現程度にどのような影響を及ぼすのかについて検討した。リンパ濾胞近傍を除いた部分で検討すると、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リンパ球とサイトトキシク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リンパ球とサイトトキシク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全体で検討しても、リンパ濾胞近傍を除いた部分の検討でみられたと同様なリンパ濾胞の出現程度とリンパ球の出現程度の変動がみられた。また、リンパ濾胞近傍を除いた場合よりリンパ濾胞近傍を含めた全体像でみた場合の方が浸潤リンパ球の出現程度は増加した。したがって、小型のリンパ球浸潤胃癌の粘膜下層の典型像においては、癌組織内に多数のリンパ濾胞が形成されることにより、癌組織内に浸潤リンパ球の増加を引き起こすと考えられた。

小型のリンパ球浸潤胃癌の検討から、浸潤リンパ球について次のように考察した。粘膜内の典型像が示す基本的組織像は、粘膜下層への進展に伴って、粘膜下層の典型像内への浸潤リンパ球の増加とリンパ濾胞の形成を呈すると考えられた。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、浸潤リンパ球がさらに増加して、粘膜下層にリンパ球浸潤胃癌の特徴的組織像を形成すると考えられた。

第 10 章 小型リンパ球浸潤胃癌の解析からみた リンパ球浸潤胃癌の発生経路と特徴的組織像の形成過程

表 10-1 は、小型のリンパ球浸潤胃癌 14 個にみられた組織型、病巣構築、胃腸型形質、浸潤リンパ球のまとめである。このなかで、粘膜内に典型像単独ないし管状腺癌を混在した典型像の病巣でみられる特徴が、小型のリンパ球浸潤胃癌の組織学的特徴であると考えられた。

小型リンパ球浸潤胃癌の解析からみたリンパ球浸潤胃癌の発生経路と特徴的組織像の形成過程を考察した (図 10-1)。

リンパ球浸潤胃癌は、粘膜内に典型像または典型像と管状腺癌が混在する組織型で、胃型形質を多く有し、サイトキニック T リンパ球優位のリンパ球浸潤を伴う癌として発生する場合が最も多いと考えられた。

典型像が粘膜内から粘膜下層に進展すると、胃型形質を多くもつ性質は維持しており、サイトキニック T リンパ球優位で、T リンパ球、ヘルパー T リンパ球も混在したリンパ球浸潤が増加すると考えられた。

粘膜下層の癌組織内に多数のリンパ濾胞が形成されると、サイトキニック T リンパ球、B リンパ球やヘルパー T リンパ球も増加することにより、リンパ球浸潤胃癌の特徴的組織像が形成されると考えられた。

リンパ球浸潤胃癌には、粘膜内に先行した管状腺癌から典型像が発生する経路が低頻度ながらあることが分かった。このようにして出現した胃型性質を多くもつ典型像は、粘膜から粘膜下層に進展する。そして、通常の発生経路に由来する典型像と同様に、リンパ球浸潤胃癌の特徴的組織像を形成すると考えられた。

第 11 章 小括

第 6 章から第 10 章までの小型のリンパ球浸潤胃癌の研究により、リンパ球浸潤胃癌の組織学的特徴について次の知見を得た。

I 組織型と病巣構築

- ① 典型像ないし管状腺癌を混在する典型像としての発生が主経路であった。
- ② 先行した管状腺癌から典型像へ移行する発生経路は少数であった。

II 胃腸型粘液形質

- ① 従来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。
- ② 幽門腺粘液の糖鎖抗原を加えた胃腸型粘液形質型分類では、粘膜内と粘膜下層ともに胃型が多いことが判明した。
- ③ 上記の違いは、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。
- ④ リンパ球浸潤胃癌は胃型形質を多く有する癌として粘膜内に発生し、粘膜下層へ進展する場合が多かった。

III 浸潤リンパ球

- ① T リンパ球が B リンパ球より優位であった。
- ② サイトトキシック T リンパ球がヘルパー T リンパ球より優位であった。
- ③ 癌が粘膜内から粘膜下層へ進展すると、粘膜下層部分にサイトトキシック 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。
- ④ 粘膜下層の癌組織内での多数のリンパ濾胞形成に伴い、リンパ球浸潤は増加した。

第 12 章 総括

本研究は、「リンパ球浸潤胃癌の病巣形成、胃腸型粘液形質発現、浸潤リンパ球の特徴についての研究」と題して遂行された。リンパ球浸潤胃癌の発生経路と特徴的組織像の形成過程について、次の結論を得た。

リンパ球浸潤胃癌は、粘膜内に胃型形質を多くもち、サイトトキシック T リンパ球主体のリンパ球浸潤を伴う低分化腺癌として発生する 경우가最も多い。

リンパ球浸潤胃癌では、粘膜下層への進展および粘膜下層の癌組織内での多数のリンパ濾胞の形成に伴い、粘膜下層の癌組織内への多彩なリンパ球の増加により、特徴的組織像が形成される。

謝辞

稿を終えるにあたり、御指導をいただきました新潟大学大学院保健学研究科 岩渕三哉教授に深く感謝いたします。

参考文献

第1章

- 1) House AK, Watt AG S. Survival and the immune response in patients with carcinoma of the colorectum. Gut; 20:868-874, 1979.
- 2) Rosenberg SA. The immunotherapy of solid cancers based on cloning the genes encoding tumor-rejection antigens. Annu Rev Med; 47: 481-491, 1996.
- 3) Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, Ohtani H. CD8+T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. Cancer Research 58, 3491-3494, 1998.
- 4) Tahara H, Siozaki H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Miyata M, Wakasa K, Skurai M, Mori T: Principal lymphocyte subpopulation in local host response to human esophageal cancer. Virchow Arch [A]; 416: 329-334, 1990.
- 5) Schumacher K, Haench W, RÖefzaad C, Schlag PM. Prognostic significance of activated CD8+ T cell infiltrations within esophageal carcinomas. Cancer Research 61, 3932-3936, 2001.
- 6) Yuuko, K: Tumor infiltrating lymphocytes are valuable for expecting survival prognosis in patients with esophageal carcinomas treated with and without preoperative chemoradio therapy, kitasato, 2006.
- 7) Watanabe, H. Enjoji, M. Imai, T: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer 38:232-243, 1976.
- 8) Kaizaki Y, Hosokawa O, Miyanaga T, Asaumi Y, Ito H, Shin H, Dohden K, Hattori M : Pathological Characteristics of Gastric Carcinoma with Lymphoid Stroma. Stomach and Intestine. 45:1916-1925, 2010.
- 9) 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 p 110-116, 2015.

- 10) Fukuyama M: Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *PatholInt.* 60:337-350, 2010.
- 11) Uemura, Y. Tokunaga, M. Arikawa, J. Yamamoto, N. Hamasaki, Y. Tanaka, S. Sato, E:Land, C EA unique morphology of Epstein-Barr virus-related early gastric carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers Prev*3:607-611, 1994.
- 12) hirosita H, Watanabe H, Ajioka Y, Watanabe G, Nishikura K and Kitano S: Re-evaluation of mucin phenotypes of gastric minute well-differ-entiated-type adenocarcinomas using a series of HGM, MUC5AC, MUC6, M-GGMC, MUC2 and CD10 stains. *Pathol Int.* 54:311-321, 2004.
- 13) Ikeda Y, Nishikura K, Watanabe H, Watanabe G, Ajioka Y and Hatakeyama K: Histopathological differences in the development of small intestinal metaplasia between antrum and body of stomach. *Pathol Res Pract.* 201:487-496, 2005.
- 14) Tsukashita S, Kushima R, Bamba M, Sugihara H, Hattori T. : MUC gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 2001, 94 : 166-170.
- 15) Tajima Y. · Shimoda T. Nakanishi Y. Yokoyama N. Tanaka T. Shimizu K. Saito T. Kawamura M. Kusano M. Kumagai K. : Gastric and Intestinal Phenotypic Marker Expression in Gastric Carcinomas and Its Prognostic Significance: Immunohistochemical Analysis of 136 Lesions. *Oncology* 2001, 61:212-220.
- 16) Keita Koseki Touichirou Takizawa Morio Koike Masashi Ito Zenro Nihei and Kenichi Sugihara.: Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cncer* 2000, 89:724-732
- 17) Sugiura, M. Imai, S. Tokunaga, M. Koizumi, S. Uchizawa, M. Okamoto, K. Osato, T. Transcriptional analysis of Epstein-Barr virus gene expression in EBV-positive gastric carcinoma: unique viral latency in the tumour cells. *British journal of cancer.* 74:625-631, 1996.
- 18) Saiki, Y. Ohtani, H. Naito, Y. Miyazawa, M. Nagura, H: Immunophenotypic characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: massive infiltration by proliferating CD8+ T-lymphocytes. *Lab Invest* 75:67-76, 1996.

- 19) Lertprasertsuke, N. Tsutsumi, Y: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Analysis using mucin histochemistry and immunohistochemistry. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology.* 414:231-241, 1989.
- 20) Ito, H. Masuda, H. Shimamoto, F. Inokuchi, C. Tahara, E: Gastric carcinoma with lymphoid stroma: pathological and immunohistochemical analysis. *Hiroshima journal of medical sciences.* 39:29-37. 1990.
- 21) Iwase, H. Morise, K: Immunohistochemical study of dendritic cells, macrophages and lymphocytes in gastric cancer. *Journal of the Japan Society of the Reticuloendothelial System* 32:235-348, 1992.

第2章

- 1) 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 p 110-116, 2015.
- 2) Shirosita H, Watanabe H, Ajioka Y, Watanabe G, Nishikura K and Kitano S: Re-evaluation of mucin phenotypes of gastric minute well-differentiated-type adenocarcinomas using a series of HGM, MUC5AC, MUC6, M-GGMC, MUC2 and CD10 stains. *Pathol Int.* 54:311-321, 2004.
- 3) Ikeda Y, Nishikura K, Watanabe H, Watanabe G, Ajioka Y and Hatakeyama K: Histopathological differences in the development of small intestinal metaplasia between antrum and body of stomach. *Pathol Res Pract.* 201:487-496, 2005.
- 4) Tsukashita S, Kushima R, Bamba M, Sugihara H, Hattori T. : MUC gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 2001, 94 : 166-170.
- 5) Tajima Y. · Shimoda T. Nakanishi Y. Yokoyama N. Tanaka T. Shimizu K. Saito T. Kawamura M. Kusano M. Kumagai K. : Gastric and Intestinal Phenotypic Marker Expression in Gastric Carcinomas and Its Prognostic Significance:

Immunohistochemical Analysis of 136 Lesions. *Oncology* 2001, 61:212-220.

- 6) Keita Koseki Touichirou Takizawa Morio Koike Masashi Ito Zenro Nihei and Kenichi Sugihara.: Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cancer* 2000, 89:724-732
- 7) Hollingsworth, Michael A. Swanson, Benjamin J.: Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nature reviews. Cancer* 4:45-60, 2004
- 8) Tatematsu M, Ichinose M, Miki K, Hasegawa R, Kato T and Ito N: Gastric and intestinal phenotypic expression of human stomach cancers as revealed by pepsinogen immunohistochemistry and mucin histochemistry. *Acta Pathol Jpn.* 40:494-504, 1990
- 9) Kushima R and Hattori T: Histogenesis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol.* 120:103-111, 1993
- 10) Bara j, Chastre E, Mahiou J, Singh RL, Forgue Lafitte ME, Hollande E and Godeau F: Gastric M1 mucin, an early oncofetal marker of colon carcinogenesis, is encoded by the MUC5AC gene. *Int J Cancer.* 75:767-773, 1998.
- 11) Reis CA, David L, Carvalho F, Mandel U, deBole C, Mirgorodskaya E, Clausen H and Sobrinho-Simoes M: Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and coexpression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *J Histochem Cytochem.* 48:377-388, 2000.
- 12) 渡辺玄, 渡辺英伸, 味岡洋一, 白下英史, 西倉健: 胃型の高分化型早期胃癌の病理学的特徴. *胃と腸.* 38:693-700, 2003.
- 13) Kabashima A, Yao T, Sugimachi K and Tsuneyoshi M: Relationship between biologic behavior and phenotypic expression in intramucosal gastric carcinomas. *Hum Pathol.* 33:80-86, 2002.

第3章

- 1) Hollingsworth, Michael A. Swanson, Benjamin J.: Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nature reviews. Cancer* 4:45-60, 2004

- 2) Tatematsu M, Ichinose M, Miki K, Hasegawa R, Kato T and Ito N: Gastric and intestinal phenotypic expression of human stomach cancers as revealed by pepsinogen immunohistochemistry and mucin histochemistry. *Acta Pathol Jpn.* 40:494-504, 1990
- 3) Kushima R and Hattori T: Histogenesis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol.* 120:103-111, 1993
- 4) Bara j, Chastre E, Mahiou J, Singh RL, ForgueLafitte ME, Hollande E and Godeau F : Gastric M1 mucin, an early oncofetal marker of colon carcinogenesis, is encoded by the MUC5AC gene. *Int J Cancer.* 75:767-773, 1998.
- 5) Reis CA, David L, Carvalho F, Mandel U, deBole C, Mirgorodskaya E, Clausen H and Sobrinho-Simoes M: Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and coexpression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *JHistochem Cytochem.* 48:377-388, 2000.
- 6) 渡辺玄, 渡辺英伸, 味岡洋一, 白下英史, 西倉健 : 胃型の高分化型早期胃癌の病理学的特徴. *胃と腸.* 38:693-700, 2003.
- 7) Shirosita H, Watanabe H, Ajioka Y, Watanabe G, Nishikura K and Kitano S: Re-evaluation of mucin phenotypes of gastric minute well-differentiated-type adenocarcinomas using a series of HGM, MUC5AC, MUC6, M-GGMC, MUC2 and CD10 stains. *Pathol Int.* 54:311-321, 2004.
- 8) Kabashima A, Yao T, Sugimachi K and Tsuneyoshi M: Relationship between biologic behavior and phenotypic expression in intramucosal gastric carcinomas. *Hum Pathol.* 33:80-86, 2002.
- 9) Ikeda Y, Nishikura K, Watanabe H, Watanabe G, Ajioka Y and Hatakeyama K: Histopathological differences in the development of small intestinal metaplasia between antrum and body of stomach. *Pathol Res Pract.* 201:487-496, 2005.
- 10) Tsukashita S, Kushima R, Bamba M, Sugihara H, Hattori T. : MUC gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 2001, 94 : 166-170.

- 11) Tajima Y. · Shimoda T. Nakanishi Y. Yokoyama N. Tanaka T. Shimizu K. Saito T. Kawamura M. Kusano M. Kumagai K. : Gastric and Intestinal Phenotypic Marker Expression in Gastric Carcinomas and Its Prognostic Significance: Immunohistochemical Analysis of 136 Lesions. *Oncology* 2001, 61:212-220.
- 12) Keita Koseki Touichirou Takizawa Morio Koike Masashi Ito Zenro Nihei and Kenichi Sugihara. : Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cancer* 2000, 89:724-732
- 13) Katsuyama T and Spicer SS: Histochemical differentiation of complex carbohydrates with variants method. *J Histochem Cytochem* 26:233-250, 1978.
- 14) 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.

第4章

- 1) Sugiura, M. Imai, S. Tokunaga, M. Koizumi, S. Uchizawa, M. Okamoto, K. Osato, T. Transcriptional analysis of Epstein-Barr virus gene expression in EBV-positive gastric carcinoma: unique viral latency in the tumour cells. *British journal of cancer.* 74:625-631, 1996.
- 2) Saiki, Y. Ohtani, H. Naito, Y. Miyazawa, M. Nagura, H: Immunophenotypic characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: massive infiltration by proliferating CD8+ T-lymphocytes. *Lab Invest* 75:67-76, 1996.
- 3) House AK, Watt AG S. Survival and the immune response in patients with carcinoma of the colorectum. *Gut* 1979; 20:868-874.
- 4) Rosenberg SA. The immunotherapy of solid cancers based on cloning the genes encoding tumor-rejection antigens. *Annu Rev Med* 1996; 47: 481-491.
- 5) Tahara H, Siozaki H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Miyata M, Wakasa K, Skurai M, Mori T: Principal lymphocyte subpopulation in local host response to human

oesophageal cancer. Virchow Arch [A] 1990; 416: 329-334.

- 6) Schumacher K, Haench W, RÖefzaad C, Schlag PM. Prognostic significance of activated CD8+ T cell infiltrations within esophageal carcinomas. Cancer Research 61, 3932-3936, 2001.
- 7) Yuuko, K: Tumor infiltrating lymphocytes are valuable for expecting survival prognosis in patients with esophageal carcinomas treated with and without preoperative chemoradio therapy, kitasato, 2006.

第5章

- 1) Uemura, Y. Tokunaga, M. Arikawa, J. Yamamoto, N. Hamasaki, Y. Tanaka, S. Sato, E: Land, C EA unique morphology of Epstein-Barr virus-related early gastric carcinoma. Cancer epidemiology, biomarkers Prev 3:607-611, 1994.
- 2) Fukuyama M: Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Pathol Int. 60:337-350, 2010.
- 3) 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 p 110-116, 2015.
- 4) Kaizaki Y, Hosokawa O, Miyanaga T, Asaumi Y, Ito H, Shin H, Dohden K, Hattori M : Pathological Characteristics of Gastric Carcinoma with Lymphoid Stroma. Stomach and Intestine. 45:1916-1925, 2010.
- 5) Kijima Y, Ishigami S, Hokita S, et al : The comparison of the prognosis between Epstein-Barr virus (EBV)-positive gastric carcinomas and EBV-negative ones. Cancer Lett 200:33-40, 2003.

第7章

- 1) Watanabe, H. Enjoji, M. Imai, T: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer 38:232-243, 1976.
- 2) Kaizaki Y, Hosokawa O, Miyanaga T, Asaumi Y, Ito H, Shin H, Dohden K, Hattori M : Pathological Characteristics of Gastric Carcinoma with Lymphoid Stroma.

Stomach and Intestine.45:1916-1925,2010.

- 3) Fukuyama M: Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. PatholInt. 60:337-350, 2010.
- 4) Uemura, Y. Tokunaga, M. Arikawa, J. Yamamoto, N. Hamasaki, Y. Tanaka, S. Sato, E:Land, C EA unique morphology of Epstein-Barr virus-related early gastric carcinoma. Cancer epidemiology, biomarkers Prev3:607-611,1994.
- 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 p 110-116, 2015.
- 6) Kenji Kudo, Yosuke Suenaga, Kiyoshi Kawamoto, Tatsushi Iwagaki and Hiroyuki Sato: 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 孝, 槇信一郎, 八坂太親, 八尾建史, 高木靖寛, ほか. 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. 2010;45(12):1975-80.
- 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. 2005;95(3):577-9.
- 9) 太田智之, 村上雅則, 折居裕, 村松司、伊藤貴博, 佐藤龍, ほか. 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. 2002;37(1):109-115.

第 8 章

- 1) Katsyyama T and Spicer SS: Histochemical differentiation of complex carbohydrates with variants method. J Histochem Cytochen 26:233-250, 1978.
- 2) 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.
- 3) Hollingsworth, Michael A. Swanson, Benjamin J: Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. Nature reviews. Cancer 4:45-60, 2004

- 4) Tatematsu M, Ichinose M, Miki K, Hasegawa R, Kato T and Ito N: Gastric and intestinal phenotypic expression of human stomach cancers as revealed by pepsinogen immunohistochemistry and mucin histochemistry. *Acta Pathol Jpn.* 40:494-504, 1990
- 5) Kushima R and Hattori T: Histogenesis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol.* 120:103-111, 1993
- 6) Bara j, Chastre E, Mahiou J, Singh RL, ForgueLafitte ME, Hollande E and Godeau F : Gastric M1 mucin, an early oncofetal marker of colon carcinogenesis, is encoded by the MUC5AC gene. *Int J Cancer.* 75:767-773, 1998.
- 7) Reis CA, David L, Carvalho F, Mandel U, deBole C, Mirgorodskaya E, Clausen H and Sobrinho-Simoes M: Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and coexpression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *JHistochem Cytochem.* 48:377-388, 2000.
- 8) 渡辺玄, 渡辺英伸, 味岡洋一, 白下英史, 西倉健 : 胃型の高分化型早期胃癌の病理学的特徴. *胃と腸.* 38:693-700, 2003.

第9章

- 1) Sugiura, M. Imai, S. Tokunaga, M. Koizumi, S. Uchizawa, M. Okamoto, K. Osato, T. Transcriptional analysis of Epstein-Barr virus gene expression in EBV-positive gastric carcinoma: unique viral latency in the tumour cells. *British journal of cancer.* 74:625-631, 1996.
- 2) Saiki, Y. Ohtani, H. Naito, Y. Miyazawa, M. Nagura, H: Immunophenotypic characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: massive infiltration by proliferating CD8+ T-lymphocytes. *Lab Invest* 75:67-76, 1996.
- 3) Lertprasertsuke, N. Tsutsumi, Y: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Analysis using mucin histochemistry and immunohistochemistry. *irchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology.* 414:231-241, 1989.
- 4) Iwase, H. Morise, K : Immunohistochemical study of dendritic cells, macrophages and lymphocytes in gastric cancer. *Journal of the Japan Society of the Reticuloendothelial System* 32:235-348, 1992.

図説

図 2-1 リンパ球胃癌の肉眼像

a : 肉眼像、b : ルーペ像、c : HE 染色・組織像

リンパ球浸潤胃癌は、著明なリンパ球浸潤を伴い、癌細胞が充実性、腺房状あるいは腺腔形成の明らかなでない小胞巣状に増殖する低分化腺癌である。

図 2-2 癌の胃腸型粘液形質発現

陽性細胞の出現程度：「1+」と「3+」

図 2-3 病巣を構成する癌の組織像

a : 典型像（低分化腺癌＋リンパ球）、b : 管状腺癌

図 2-4 リンパ球浸潤胃癌の胃腸型粘液形質型分類

a : 典型像の HE 染色、b : 典型像（胃型）の MUC5AC 陽性.

c : 典型像の HE 染色、d : 典型像（腸型）の MUC2 陽性.

図 2-5 胃腸型粘液形質発現

a : 「粘膜内の典型像」、b : 粘膜内の管状腺癌は胃優位型 (MUC5AC (2+)、MUC6 (-)、MUC2 (2+)、CD10 (-))、c : 粘膜下層の典型像は胃型 (MUC5AC (2+)、MUC6 (-)、MUC2 (1+)、CD10 (-)).

図 2-6 胃腸型粘液形質発現

a : 「粘膜内の典型像」、b : 粘膜内の典型像は胃型 (MUC5AC (2+)、MUC6 (-)、MUC2 (-)、CD10 (-))、c : 粘膜下層の典型像は分類不能型 (MUC5AC (1+)、MUC6 (-)、MUC2 (-)、CD10 (-)).

図 3-1 胃型粘液形質の発現の比較

この癌は、幽門腺粘液のコア蛋白抗原を認識する MUC6 (-) (a)、幽門腺粘液の糖鎖抗原を認識する HIK (+++) (b) であった。

図 4-1 浸潤リンパ球の出現程度

出現程度は、200 倍視野で観察し、「1」 (<50 個)、「2」 (50~500 個)、「3」 (≥500 個) に判定した。

図 4-2 Tリンパ球とBリンパ球の比較

a : 粘膜内典型像のTリンパ球、b : 粘膜内典型像のBリンパ球、
c : 粘膜下層典型像のTリンパ球、d : 粘膜下層典型像のBリンパ球
粘膜内、粘膜下層ともにTリンパ球が優位であった。

図 5-1 EBER - in situ hybridization

a : 典型像・胃型の2個が陽性となった、b : 典型像・腸優位型の1個が陽性となった、c : 管状腺癌・胃型の1個が陽性となった、d : 管状腺癌・胃優位型の1個が陰性となった。

図 7-1 病巣構築

最大径 20mm の癌。 a : 肉眼像、b : ルーペ像、c : 粘膜内の典型像、d : 粘膜下層の典型像。

図 7-2 病巣構築

最大径 16mm の癌。 a : 肉眼像、b : ルーペ像、c : 粘膜内の典型像、d : 粘膜内の典型像と管状腺癌の混在

図 7-3 病巣構築

最大径 15mm の癌。 a : 肉眼像、b : ルーペ像、c : 粘膜内の管状腺癌、d : 典型像は粘膜内の管状腺癌の深部にあり、粘膜下層に進展している。

図 8-1 粘膜内の典型像

a : 表層部の典型像は MUC5AC 陽性、b : 深部の典型像は HIK 陽性。

図 8-2 粘膜内の典型像と管状腺癌

a : 表層部の管状腺癌は MUC5AC 陽性、b : 深部の典型像は HIK 陽性

図 9-1 リンパ濾胞近傍における浸潤リンパ球

a : HE 染色、b : Tリンパ球、c : Bリンパ球

図 9-2 サイトトキシック Tリンパ球とヘルパー Tリンパ球

a : CD8 陽性サイトトキシック Tリンパ球、b : CD4 陽性ヘルパー Tリンパ球

図 10-1 リンパ球浸潤胃癌の発生経路と特徴的組織像の形成過程

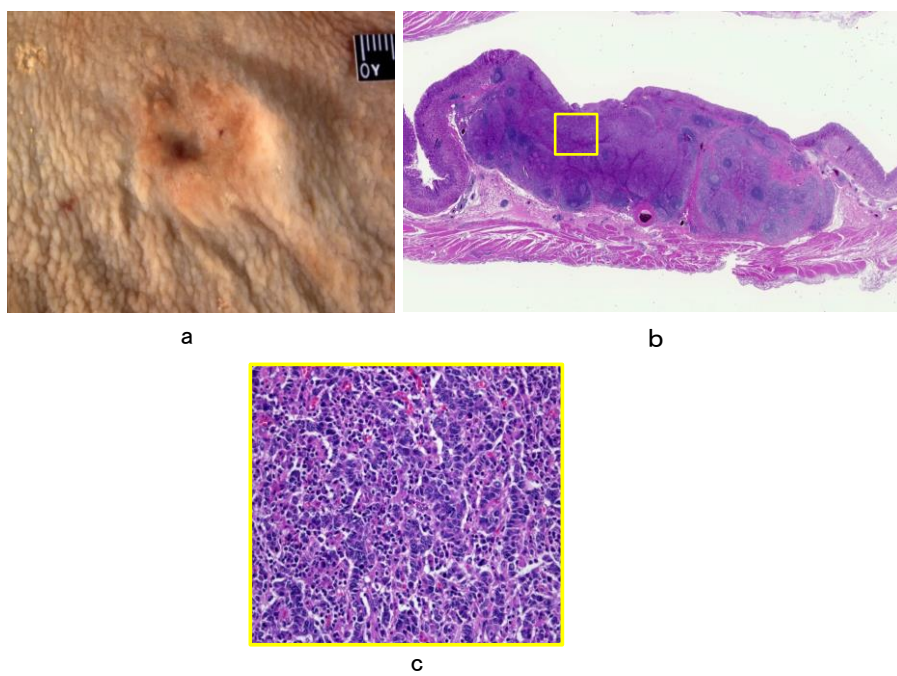


図2-1 リンパ球浸潤胃癌

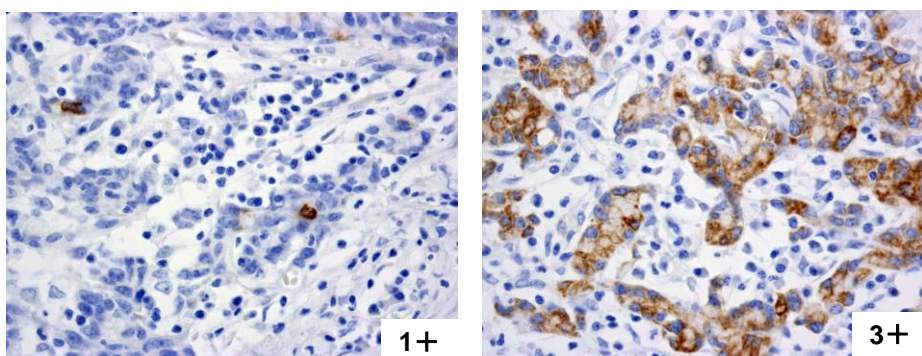


図2-2 癌の粘液形質発現

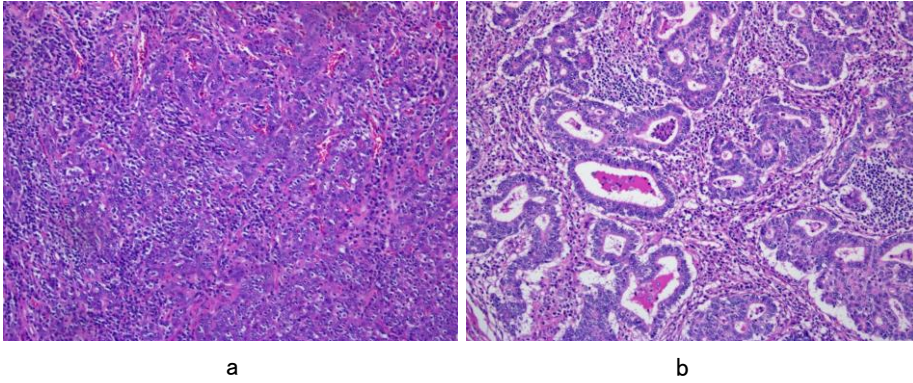


図2-3 病巣を構成する癌の組織像

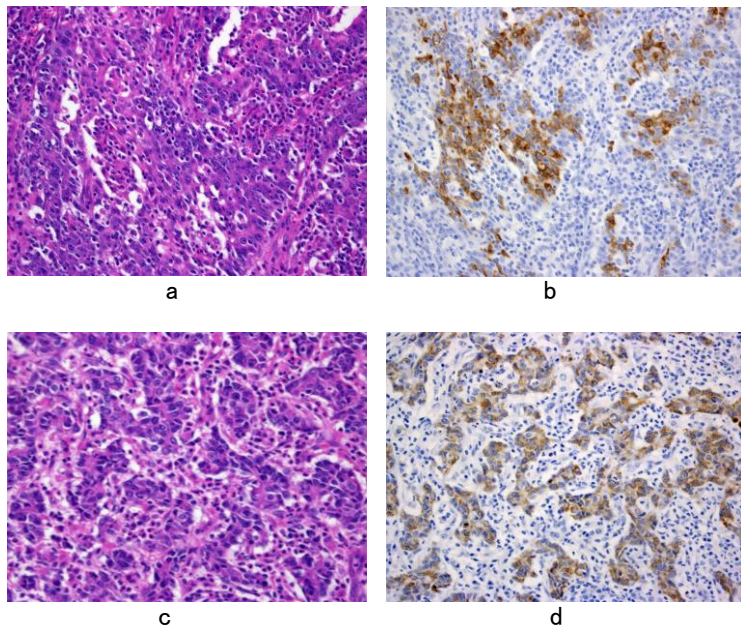


図2-4 リンパ球浸潤胃癌の粘液形質型

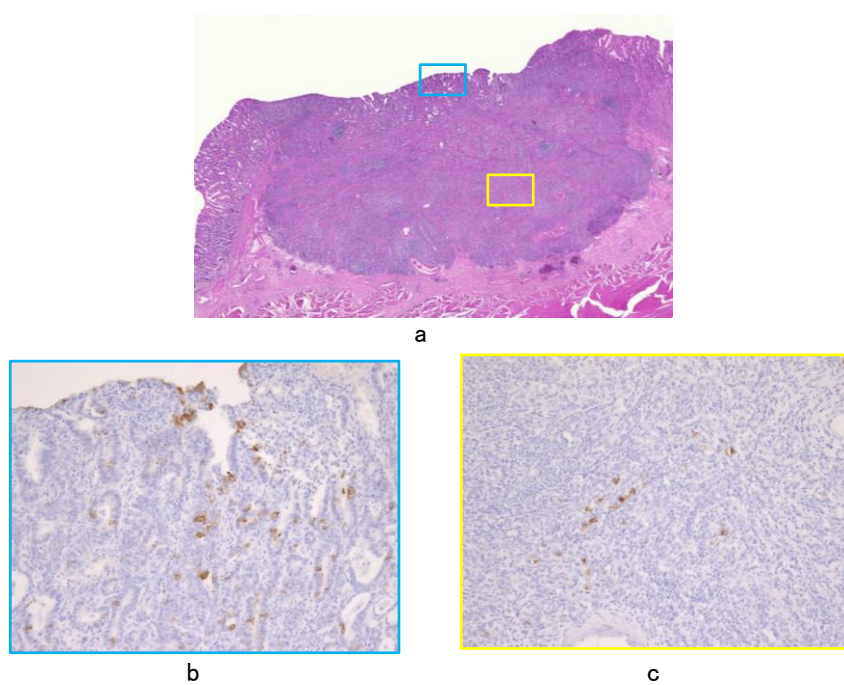


圖2-5 粘液形質発現

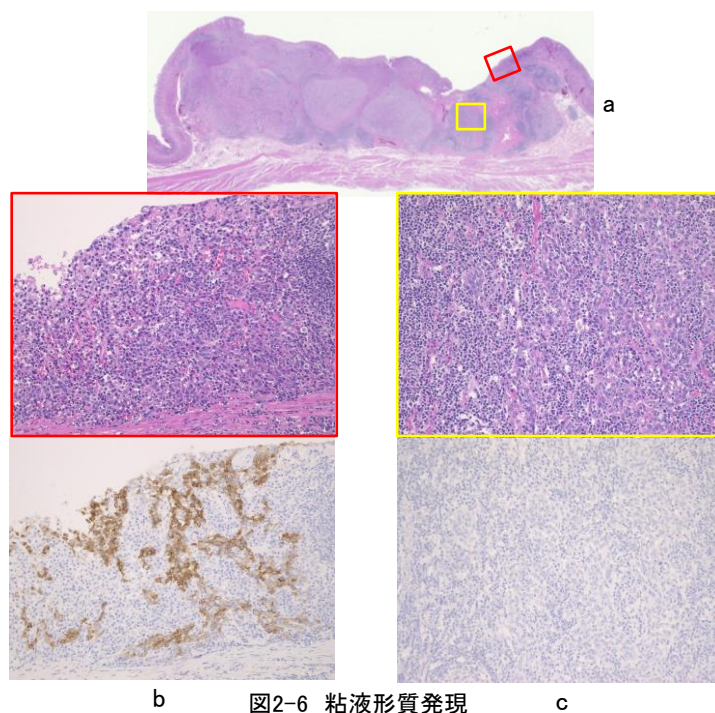


圖2-6 粘液形質発現

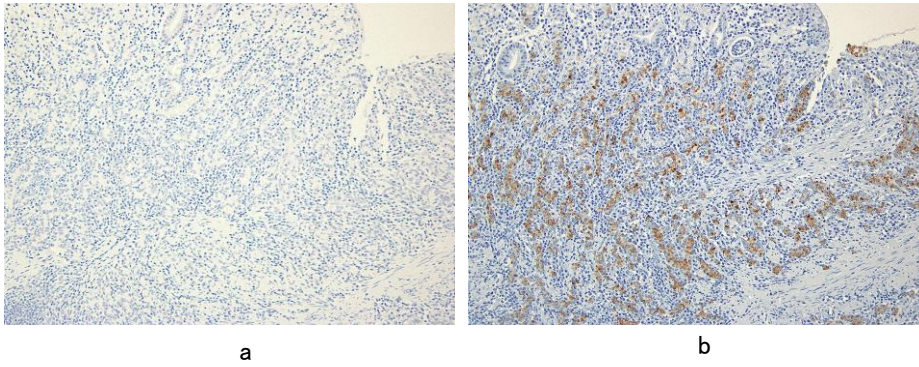


図3-1 粘液形質の比較

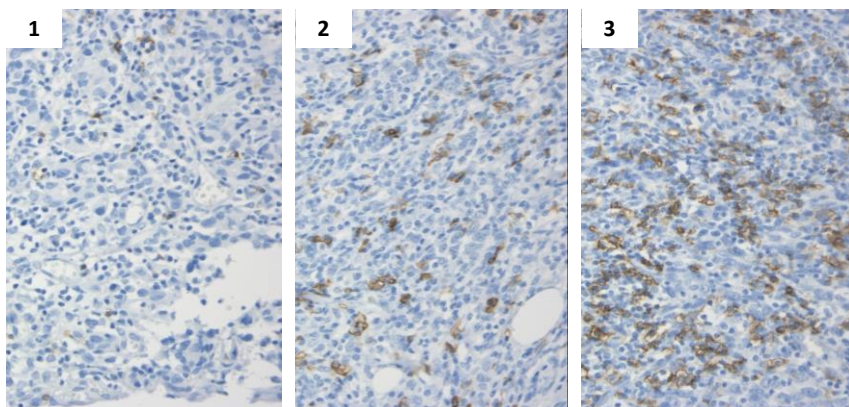


図4-1 浸潤リンパ球の出現程度

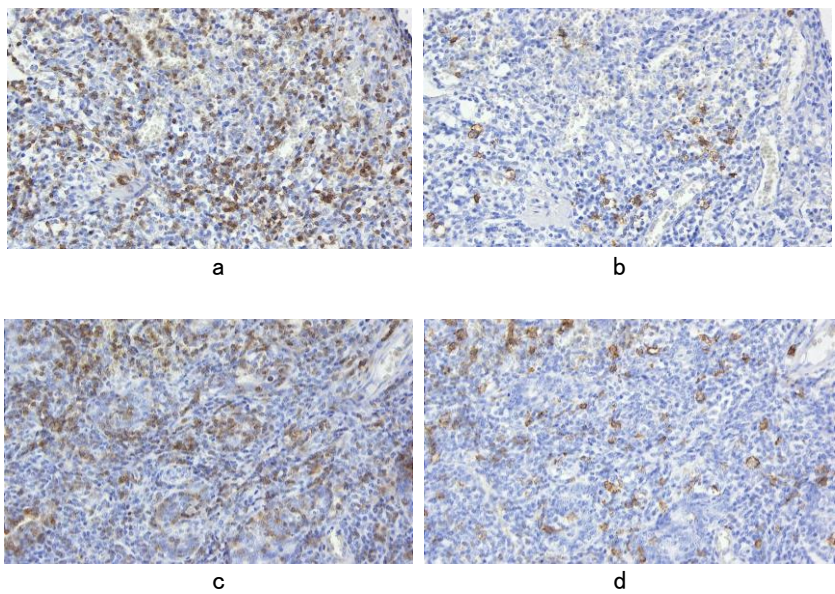


図4-2 Tリンパ球とBリンパ球の比較

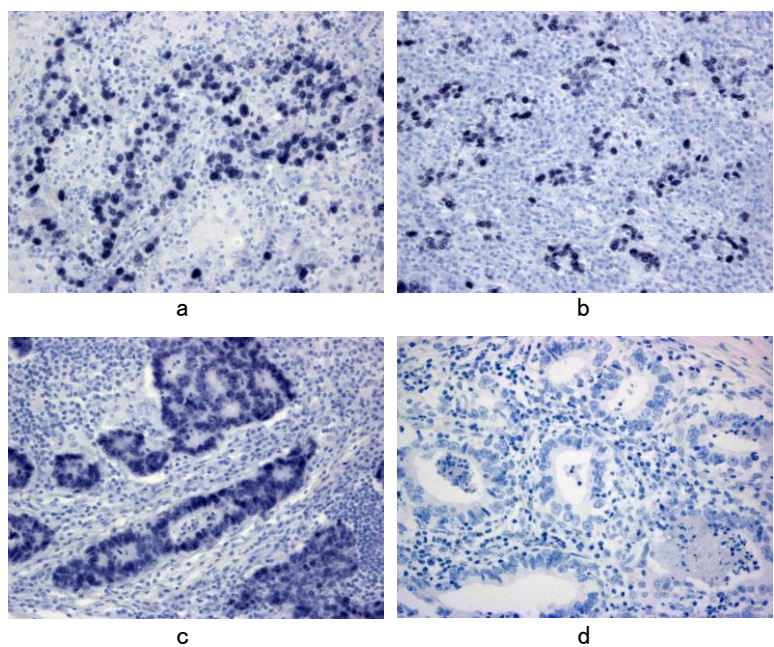
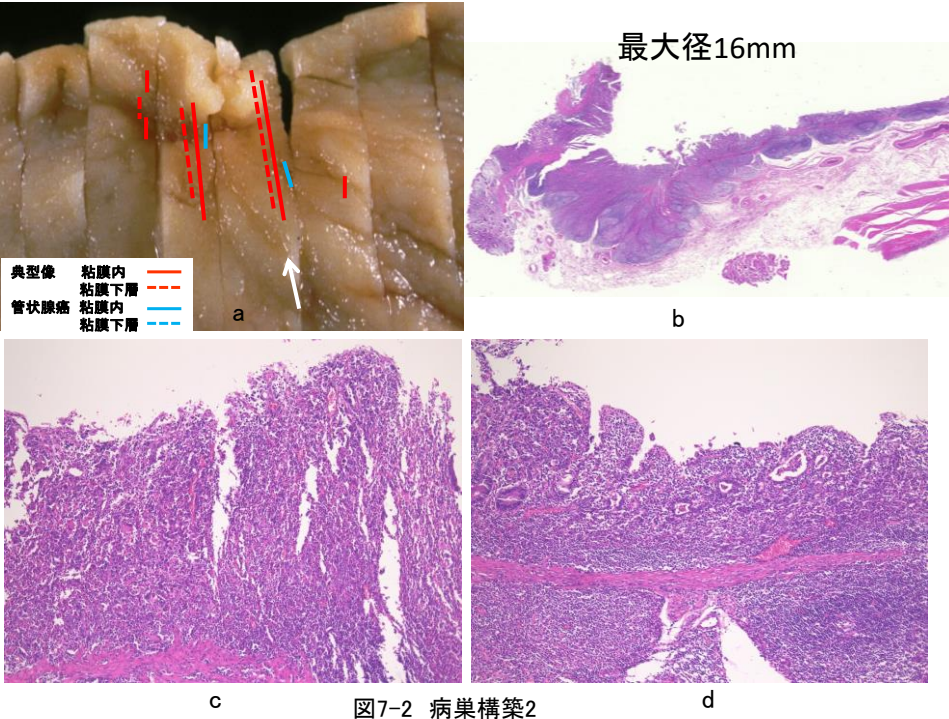
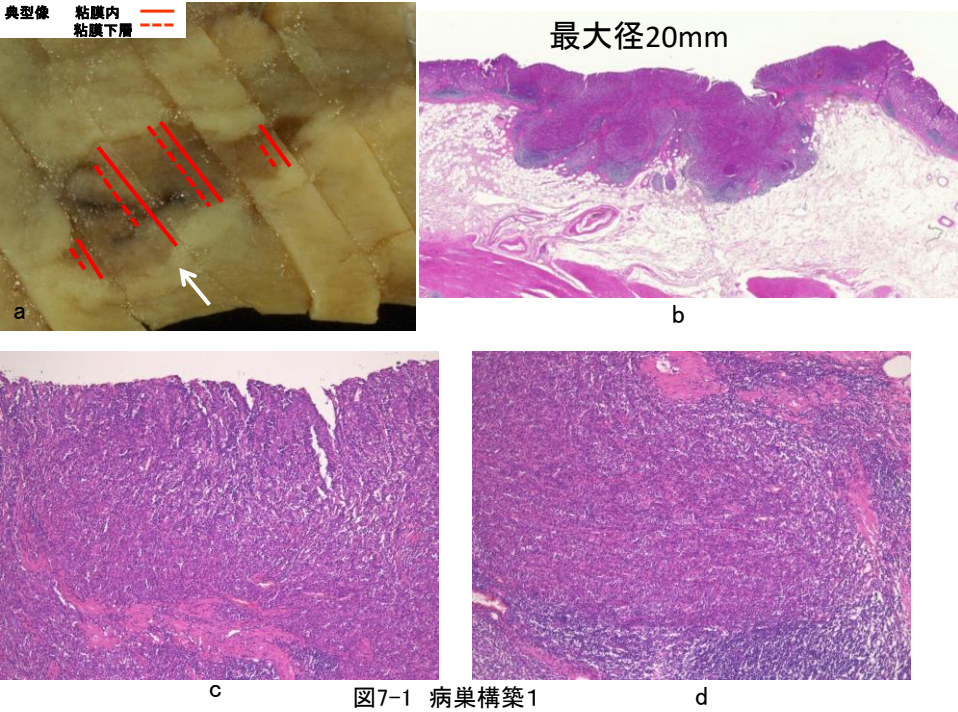


図5-1 EBER - in situ hybridization



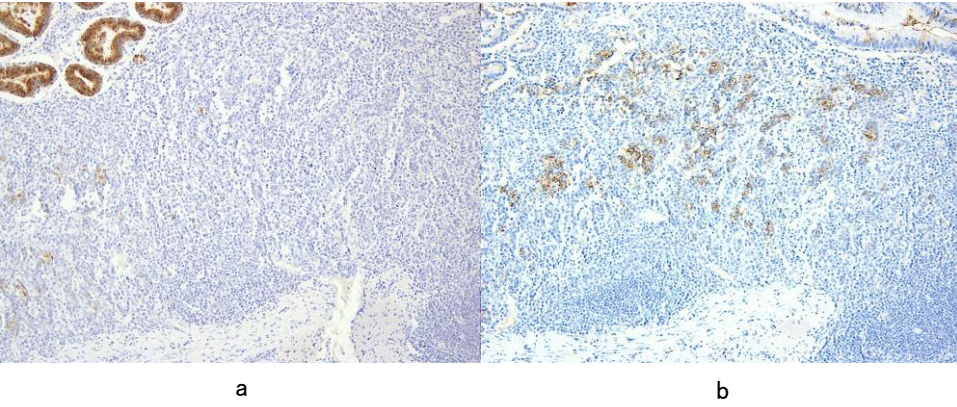
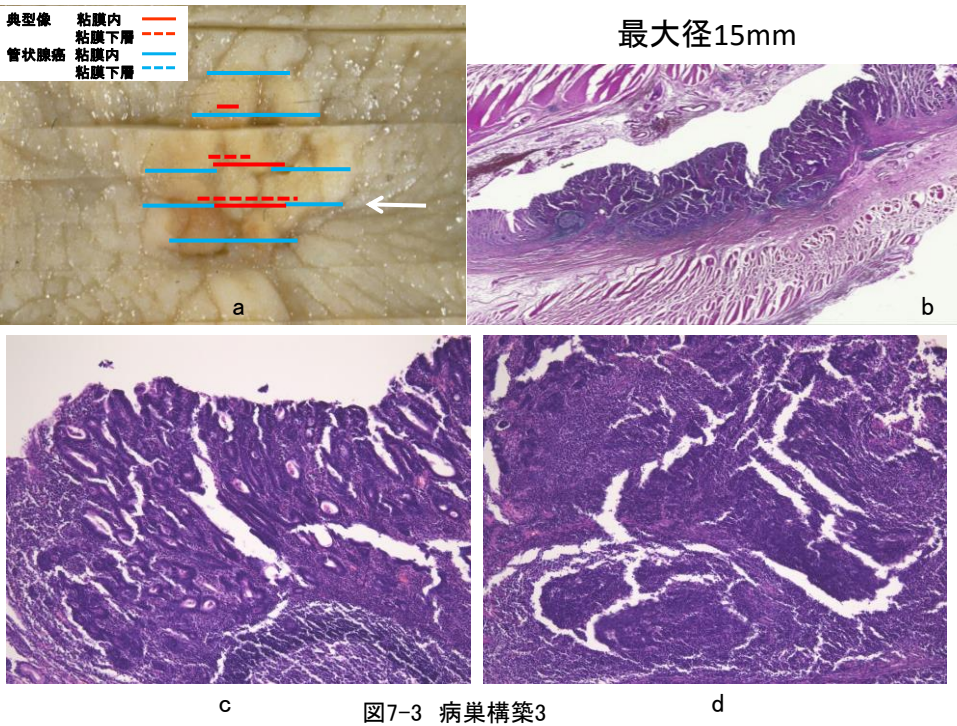


図8-1 粘膜内の典型像

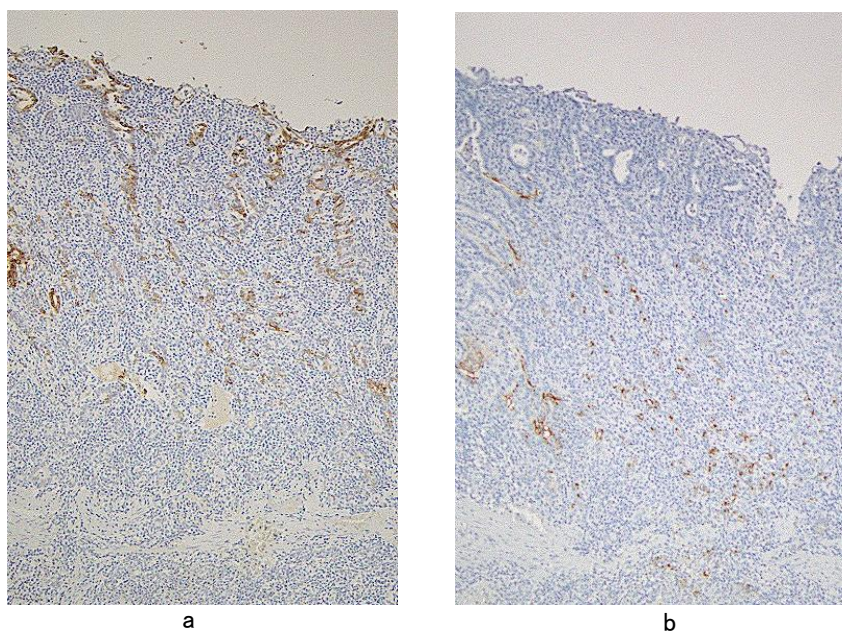


図8-2 粘膜内の典型像と管状腺癌

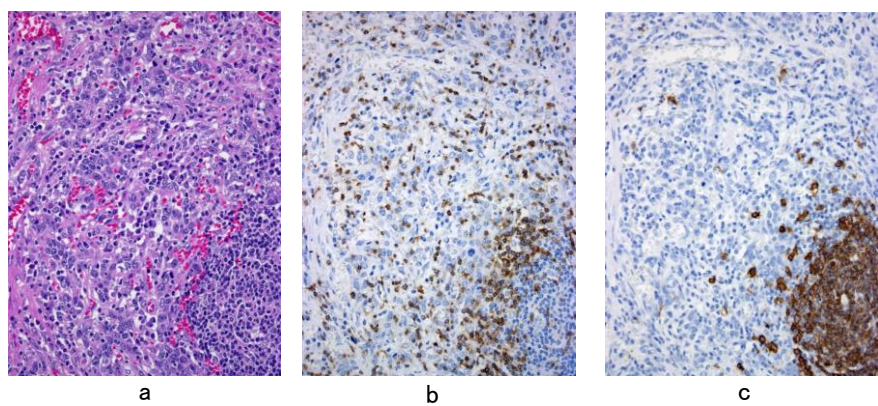


図9-1 リンパ濾胞出現の程度と浸潤リンパ球の関係

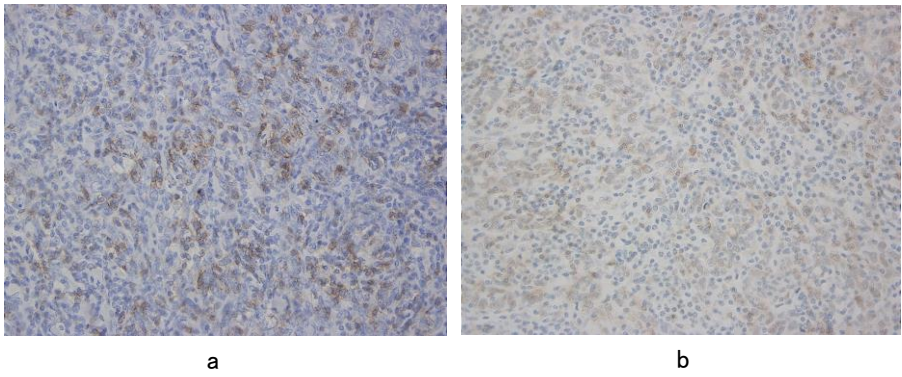


図9-2 サイトキニックTリンパ球とヘルパーTリンパ球

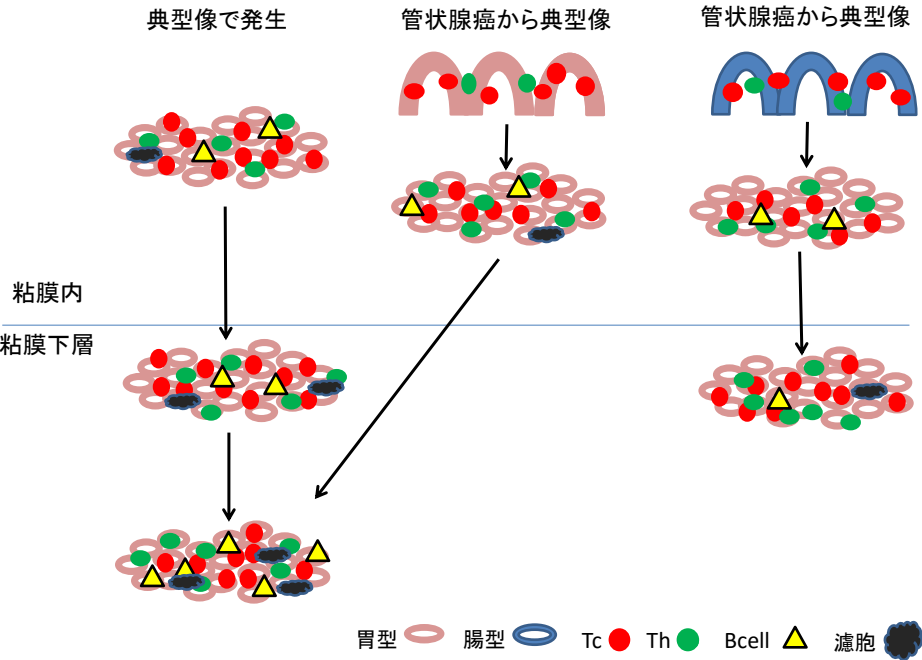


図10-1 リンパ球浸潤胃癌の発生経路と特徴的組織像の形成過程

表2-1 病巣構築

パターン	粘膜内			粘膜下層		症例数
	典型像	管状腺癌		典型像	管状腺癌	
①	+	－		+	－	10個
②	+	+		+	－	18個
③	+	+		+	+	6個
④	－	+		+	+	6個
⑤	－	+		+	－	2個
⑥	－	－		+	+	1個
⑦	－	－		+	－	2個

表2-2 粘膜内における典型像の粘液形質型

粘液形質型	管状腺癌を伴わない典型像	管状腺癌を伴う典型像	計
胃型	4個	15個	19個
混合型 胃優位型	1個	2個	3個
分類不能型 (MUC5AC 1+)	2個	3個	5個
分類不能型	1個	1個	2個
混合型 腸優位型	2個	3個	5個

表2-3 粘膜内の典型像とこれに共存する粘膜内の管状腺癌の粘液形質型

管状腺癌		典型像	
胃型	16個	胃型	11個
混合型胃優位型	2個	混合型胃優位型	1個
分類不能型 (MUC5AC 1+)	4個	分類不能 (MUC5AC 1+)	7個
混合型腸優位型	2個	分類不能型	3個
		混合型腸優位型	2個

表2-4 粘膜下層における典型像の粘液形質型

粘液形質型	管状腺癌を伴わない典型像	管状腺癌を伴う典型像	計
胃型	5個	4個	9個
混合型 胃優位型	1個	0個	1個
分類不能型 (MUC5AC 1+)	7個	2個	9個
分類不能型	13個	6個	19個
混合型 腸優位型	2個	1個	3個
腸型	3個	0個	3個

表2-5 粘膜下層の典型像とこれに共存する管状腺癌および
粘膜内の典型像の粘液形質型

粘膜内・粘膜下層の 管状腺癌		粘膜下層 典型像		粘膜内 典型像	
胃型	26個	胃型	9個	胃型	15個
混合型 胃優位型	3個	混合型 胃優位型	1個	混合型 胃優位型	2個
分類不能型 (MUC5AC 1+)	10個	分類不能型 (MUC5AC 1+)	9個	分類不能型 (MUC5AC 1+)	9個
分類不能型	1個	分類不能型	19個	分類不能型	5個
混合型 腸優位型	4個	混合型 腸優位型	3個	混合型 腸優位型	4個
		腸型	3個		

表3-1 リンパ球浸潤癌の病巣構築パターン

パターン	粘膜内		粘膜下層		症例数
	典型像	管状腺癌	典型像	管状腺癌	
①	+	+	+	+	7例
②	+	+	+	－	20例
③	－	+	+	+	5例
④	－	+	+	－	2例
⑤	+	－	+	－	8例

表3-2 粘液形質の比較

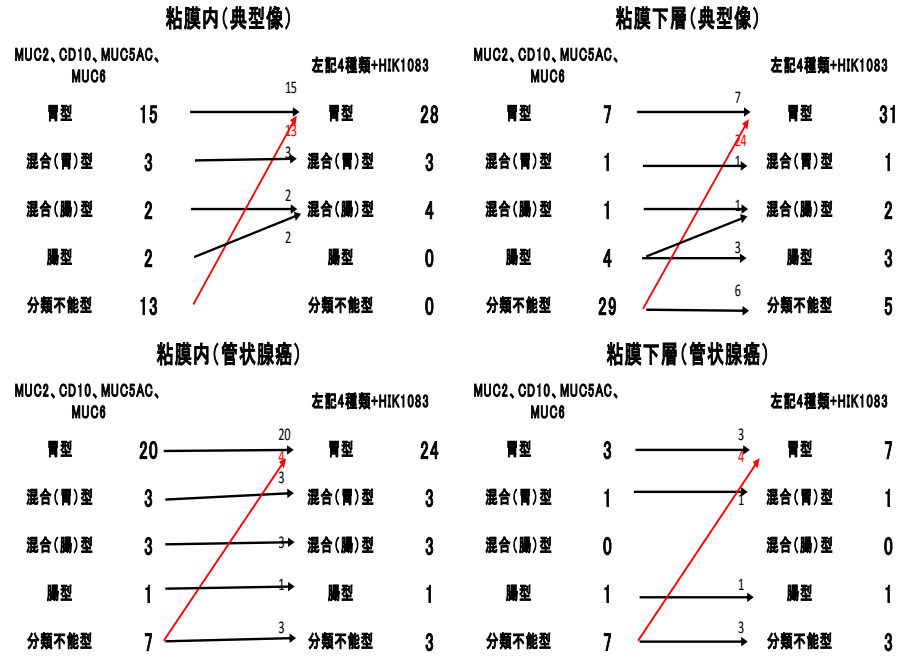
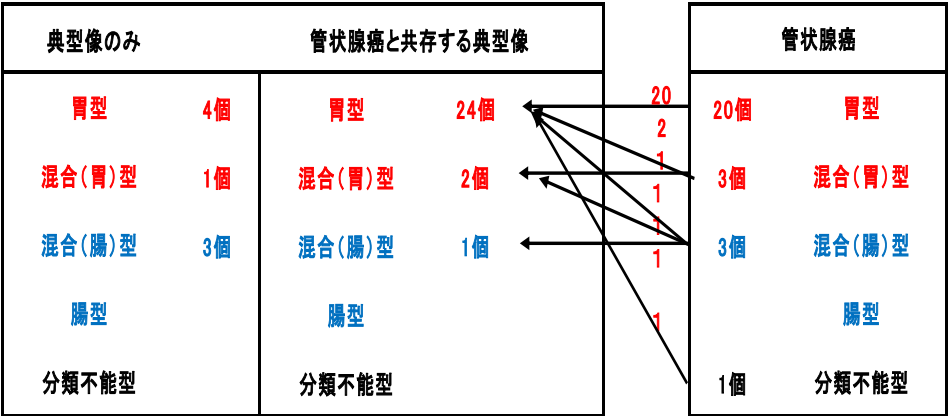
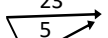
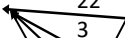




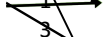



表3-3 粘膜内の典型像とこれに共存する粘膜内の管状腺癌の粘液形質型



典型像			管状腺癌		
粘膜内		粘膜下層	管状腺癌		粘膜内・粘膜下層
28個	胃型		31個	胃型	
3個	混合(胃)型		1個	混合(胃)型	
4個	混合(腸)型		2個	混合(腸)型	
	腸型		3個	腸型	
	分類不能型		5個	分類不能型	
25個	胃型		3個	混合(胃)型	
	混合(胃)型		2個	混合(腸)型	
	混合(腸)型		2個	腸型	
	分類不能型		2個	分類不能型	

粘膜内				計
Tリンパ球	Bリンパ球			
	1	2	3	
1	1	0	0	1
2	12	2	0	14
3	9	8	1	18
計	22	10	1	33

粘膜下層				計
Tリンパ球	Bリンパ球			
	1	2	3	
1	0	0	0	0
2	1	0	0	1
3	4	19	16	39
計	5	19	16	40

表7-1 小型リンパ球浸潤胃癌の病巣構築

症例	大きさ	病巣構築				推測される 典型像の発生経路
		粘膜内		粘膜下層		
		典型像	管状腺癌	典型像	管状腺癌	
1	8mm	+	-	+	-	典型像として発生
2	20mm	+	-	+	-	
3	6mm	+	+	+	-	
4	10mm	+	+	+	-	典型像に管状腺癌を混在 して発生
5	13mm	+	+	+	-	
6	13mm	+	+	+	-	
7	13mm	+	+	+	-	
8	16mm	+	+	+	-	
9	18mm	+	+	+	-	
10	18mm	+	+	+	-	
11	12mm	+	+	+	+	管状腺癌から典型像が 発生
12	15mm	+	+	+	-	
13	20mm	+	+	+	+	中心潰瘍のため不明
14	20mm	+	+	+	+	

表8-1 小型リンパ球浸潤胃癌における粘液形質発現

	Mucシリーズ														
	粘膜内										粘膜下層				
	典型					管状腺癌					典型				
	Muc5AC	Muc6	Muc2	CD10	HIK	Muc5AC	Muc6	Muc2	CD10	HIK	Muc5AC	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
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

表8-2 リンパ球浸潤胃癌における粘液形質型

	粘膜内				粘膜下層			
	典型		管状腺癌		典型		管状腺癌	
	Mucシリーズ	HIK	Mucシリーズ	HIK	Mucシリーズ	HIK	Mucシリーズ	HIK
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

表8-3 小型リンパ球浸潤胃癌の粘液形質型の比較

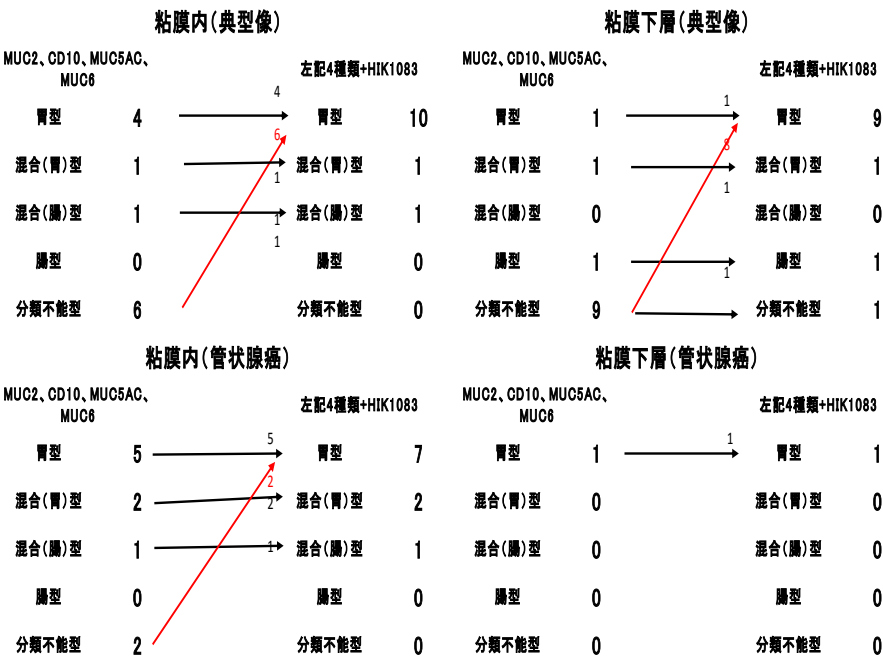


表8-4 小型リンパ球浸潤胃癌の粘膜内典型像の粘液形質型分類

典型像(典型像として発生、典型像と管状腺癌の混在として発生)		管状腺癌から典型像が発生	
典型像のみ	管状腺癌と混在する典型像	典型像	管状腺癌
胃型 1個	胃型 8個	1個	1個 胃型
混合(胃)型	混合(胃)型	1個	混合(胃)型
混合(腸)型 1個	混合(腸)型		1個 混合(腸)型
腸型	腸型		腸型
分類不能型	分類不能型		分類不能型

表8-5 小型リンパ球浸潤胃癌の粘膜内と粘膜下層の典型像の粘液形質型分類

粘膜内		粘膜下層	
胃型	10個	9個	胃型
胃優位型	1個	1個	胃優位型
腸優位型	1個		腸優位型
腸型		1個	腸型
分類不能型		1個	分類不能型

表9-1 リンパ球浸潤胃癌における浸潤リンパ球の種類と出現程度（リンパ球近傍を除く）

	粘膜内（典型像）						粘膜下層（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

p<0.05

p<0.05

p<0.05

p<0.05

表9-2 リンパ濾胞出現の程度とリンパ球の関係（リンパ濾胞近傍除く）

粘膜内の典型像における出現程度				
Tリンパ球	Bリンパ球			計
	1	2	3	
1	0	0	0	0
2	3	0	0	3
3	5	5	1	11
計	8	5	1	14

粘膜下層の典型像における出現程度				
Tリンパ球	Bリンパ球			計
	1	2	3	
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	1	5	8	14
計	1	5	8	14

表9-3 リンパ球浸潤胃癌における浸潤リンパ球の種類と出現程度(全体像)

	粘膜内(典型像)						粘膜下層(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

p<0.05

p<0.05

p>0.05

p<0.05

表9-4 リンパ濾胞出現の程度とリンパ球の関係(全体)

粘膜内の典型像における出現程度				
Tリンパ球	Bリンパ球			計
	1	2	3	
1	0	0	0	0
2	3	0	0	3
3	5	5	1	11
計	8	5	1	14

粘膜下層の典型像における出現程度				
Tリンパ球	Bリンパ球			計
	1	2	3	
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	1	2	11	14
計	1	2	11	14

表10-1 小型のリンパ球浸潤胃癌の組織型、胃腸型、浸潤リンパ球

粘膜内構築		典型像ないし管状腺癌混在	管状腺癌→典型像	管状腺癌→典型像
n		10	1	1
胃腸型	粘膜内(典型像)	胃型9／腸優位型1	胃型→胃型	腸優位型→胃優位型
	粘膜下層(典型像)	胃型8／腸型1／不能型1	胃型1	胃優位型1
粘膜内典型像	T(3:2;1)	7;3:0	3→3	2→3
	B(3:2;1)	1;3:6	1→1	1→1
	濾胞(3:2;1;-)	0;0;3;7	1	-
	Tc(3:2;1)	2;7:0	2→3	2→3
	Th(3:2;1)	1;7:0	1→1	1→1
粘膜下層典型像	T(3:2;1)	10;0;0	3→3	3
	B(3:2;1)	8;2;0	2→3	1
	濾胞(3:2;1;-)	7;1;2	3	1
	Tc(3:2;1)	10;0;0	3	3
	Th(3:2;1)	5;2;1	2	3