

肺癌における所属リンパ節の免疫グロブリンに 関する免疫組織学的研究

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科

邱 安 富

(原稿受付 昭和49年10月1日)

I. 緒 言

抗原刺激を受けた部位の所属リンパ節が腫大することは古くから知られており、肺癌患者の肺門部所属リンパ節が転移の有無に関わらず、腫大することも、胸部外科医にとって常識的な事実である。このように癌転移の有無を問わず、肺癌の所属リンパ節が腫大する場合は、何らかの腫瘍抗原刺激があり、それにより所属リンパ節の細胞が免疫学的反応性の変化を来たすためもあるのではないかと推察される。既に、腫瘍特異抗原の証明は実験的動物のみでなく人の癌についてもなされつつある^{1,2)}。

腫瘍免疫における所属リンパ節の役割についてはかなりの実験的研究がなされている。Fisherら³⁾によると、実験動物に抗原性の確認されている腫瘍を移植する実験を行ない、その移植の直前または直後に、所属リンパ節を摘出すると、“Immunizing Tumor”が28日間まで生存しつづけても、なお *semicomitant* も *concomitant immunity* も殆んど現われてこないという。花岡ら⁴⁾はS系マウス由来のリンパ球白血病細胞 SCL 細胞を A/JAx 系マウスの一側の腋窩皮下に移植し、1週間後にその所属リンパ節及び反対側のリンパ節を剔出して、それぞれのリンパ球様細胞と10倍量の SCL 細胞とを培養すると、所属リンパ節の細胞にのみ増殖抑制能のあることを報告している。

このように癌における所属リンパ節は一種の

機械的な濾過機構だけではなく、腫瘍免疫にも関与する重要な関門でもあると言われている^{5,6)}。

癌免疫に関する知見が深められていく一方、基礎免疫学の方面ではリンパ球をその機能と発生母地とからTリンパ球とBリンパ球に分ける概念が確定せられた。形態学的に区別することは出来ないが、mitogenの種類によるリンパ球の *blast-formation*、またはTリンパ球は細胞膜表面に羊赤血球に対する *receptor* を有しており、Bリンパ球は免疫グロブリンを保有している等によって、リンパ球はTリンパ球とBリンパ球に分けられる。腫瘍免疫を含む所謂細胞性免疫に関与するのは主としてTリンパ球である。Bリンパ球は実際の抗体産生に当たるが、細胞性免疫に関与するか否かは尚不明である⁷⁾。しかし、湯徳⁸⁾、北野⁹⁾、Ran¹⁰⁾らは癌免疫に液体性抗体も関与するという成績を報告している。癌の所属リンパ節内の抗体保有細胞を検討した報告はまだみられない。そこで、著者は肺癌の所属リンパ節内の免疫グロブリン保有細胞の変動について検討した。

肺癌患者の末梢血中リンパ球数と血清中免疫グロブリン値の変動に関する報告は多くの研究者によってなされており、一般には末期に至ってリンパ球数は減少するが、免疫グロブリン値は低下しないとされている¹¹⁾。

浜島¹²⁾らによると、抗原と反応する抗体は免疫グロブリンに属し、リンパ組織で産生され、

とくにリンパ球様細胞は主要な源であるとされている。

ヒト肺癌に於いて、免疫反応の第1関門であり、しかも免疫グロブリン産生母地である所属リンパ節が、抗原刺激を受けた後、そのリンパ節内の免疫グロブリン保有細胞の分布の変動が起るであろうことは当然予想され、これを追求することは生体の局所または全身の免疫反応の究明に意義があると考えられる。

本研究は、蛍光抗体法（直接法，主として二重染色法）で肺癌所属リンパ節内の IgG, IgM と IgA 保有細胞の分布と相互の間の比率の変動を調べ、もし、免疫グロブリン保有細胞が関与するならば、そのうち IgG, IgM と IgA のいずれが主な関係を有しているかを検討した。対照として、肺結核症と自然気胸の肺門部所属リンパ節における免疫グロブリン保有細胞の分布と変動についても検討し、免疫組織学的にその意味を検討した。同時に、症例の血清免疫グロブリン値を測定し、所属リンパ節における変動と比較検討した。

II. 材 料

(i) 検 索 対 象

a) 肺門部所属リンパ節

検索症例は扁平上皮癌11例(43~72才)、腺癌7例(64~54才)、小細胞型未分化癌2例(52と54才)、自然気胸5例(19~42才)および肺結核症例9例(23~59才)の計37例である。これら症例の手術時に採取した肺の所属リンパ節について検討した。肺の所属リンパ節は気管支肺リンパ節を肺門リンパ節とし、気管気管支リンパ節、気管分岐部リンパ節および Bottalo 氏管リンパ節などを肺門外リンパ節とする Engel¹³⁾ の分類に従って2群に大別した。

b) 術前、術後の血清免疫グロブリン値

検索症例の術前または術後の空腹時に採血して、その血清中 IgG, IgM と IgA 免疫グロブリン値をパルチゲン法で調べた。

検索にもちいた症例はいずれも臨床上他に合併症が認められなかったものに限った。肺結核の症例は化学療法により病巣がほぼ安定化して

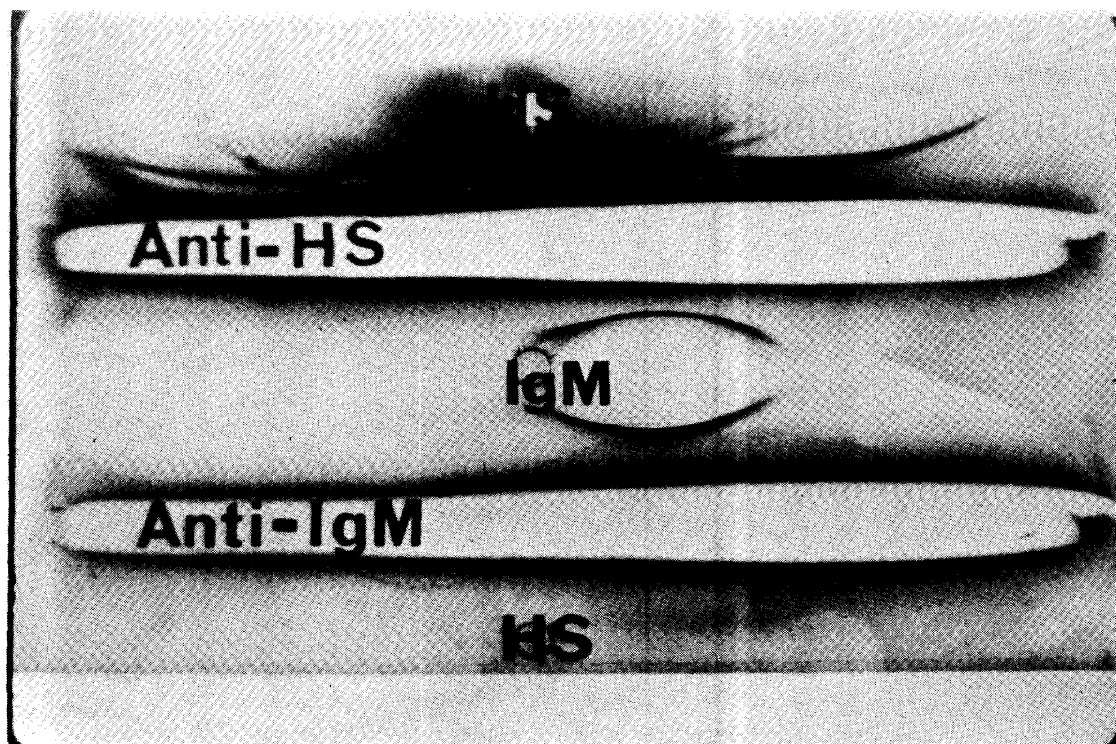


写真1 免疫電気泳動法にて抗 IgM 抗血清の特異性を確認。

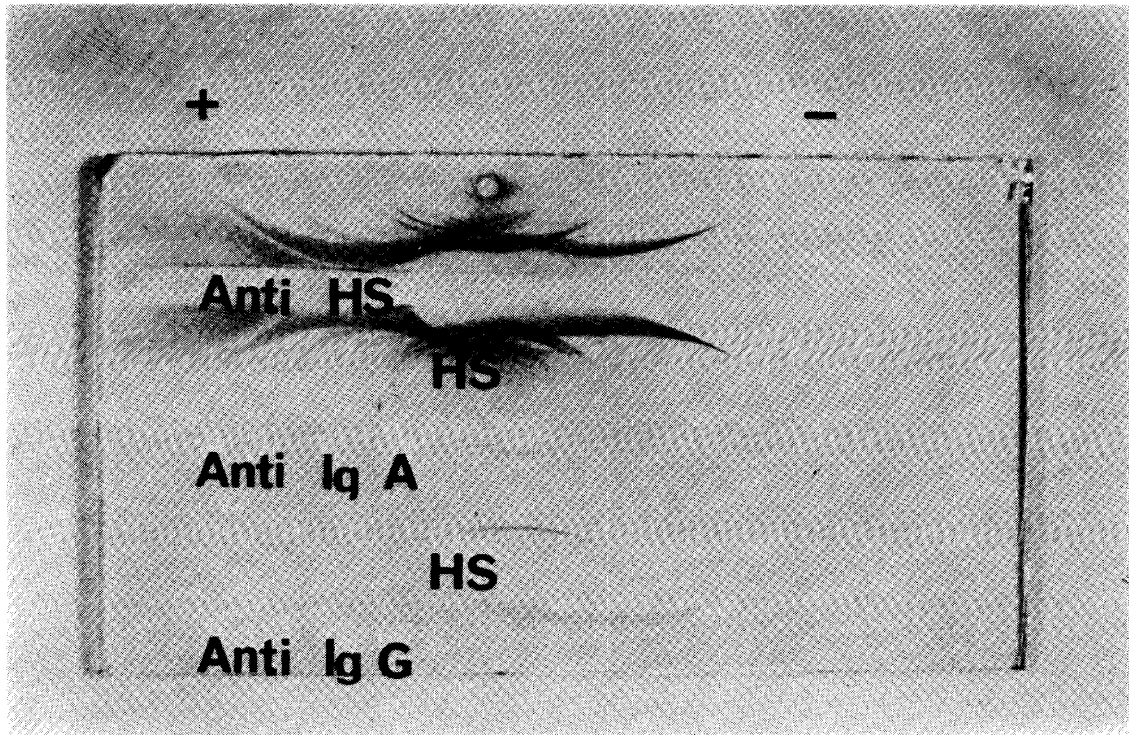


写真2 免疫電気泳動法にて抗 IgG と抗 IgA 抗血清の特異性を確認。

いるものであり、肺癌の症例は肺門部以外の遠隔転移がなく、しかも手術可能であったものに限った。自然気胸の症例は一応保存的療法で膨張したが、再発を繰返したため、手術療法が行なわれた症例である。各症例とも臨床検査で腎機能は正常、SGOT と SGPT も正常値であり、macroglobulinemia でないことも paper electrophoresis によって確認してある。

(ii) 抗血清について

a) 螢光色素標識抗血清

FITC (fluorescein isothiocyanate) で conjugate した抗 IgM 血清は Behring Werke 社の antihuman IgM rabbit antiserum を用いた。FITC と TRITC (tetramethylrhodamine isothiocyanate) で conjugate した抗 IgG と抗 IgA 抗血清は京大外科陳世沢博士¹⁴⁾ の好意にて提供されたものを使用した。いずれも精製した人の IgG と IgA で家兎を免疫してから得た抗血清である。各抗血清の特異性は免疫電気泳動法にて確認した(写真1, 2)。染色する前にさらに各異種抗血清を用いて吸収してから使用した。二重染色した切片上の免疫グロブリン保有細胞

表1 二重染色の色の配合

色	Green	Orange
免疫グロブリン保有細胞 螢光色素標識抗血清		
TRITC IgG と FITC IgA	IgA	IgG
TRITC IgG と FITC IgM	IgM	IgG
TRITC IgA と FITC IgG	IgG	IgA
TRITC IgA と FITC IgM	IgM	IgA

の色の配合は表1の通りである。

b) Tri-partigen immunodiffusion plate

血清中免疫グロブリン値の測定には、Behring Werke 社製 Tri-partigen immunodiffusion plate を使用した。

III. 方 法

(i) リンパ節の固定・染色・対照染色および免疫グロブリン保有細胞の算定

手術時の機械的損傷のない肺門部所属リンパ節の Hilus を中心として短軸方向に 1~2 mm の厚さに切り出し、4°C 95%エチルアルコールの中に1晩固定したのち、さらに冷純エチー

ルアルコールで1晩、冷無水エチルアルコールで1日固定する。型の如くパラフィン包埋を行ない、ブロックを作成したのち、3 μ の連続切片を作った。

染色は切片上に各種抗血清を滴下して行ない、単染色の場合は FITC 標識抗血清だけで6時間から1晩室温にて染色した。二重染色の場合はこれをさらに cold staining buffer (以下 PBS と略す) で洗浄してから、TRITC 標識抗血清で再度1晩から2晩かけて染色した。

染色出来た切片は PBS で洗浄したのち、glycerin-buffer に封入した。標本は Nikon 蛍光顕微鏡で観察し、Fujichrome R 100 のフィルムで撮影した。撮影の露出時間は5～8分である。

特異蛍光と非特異蛍光との鑑別に用いた対照染色 (control test) は、unconjugated 特異抗血清による block test, または無免疫操作の家兎の normal crude globulin を蛍光色素で標識した血清と conjugated 特異抗血清との染色比較によって行なった。

検鏡にあたって、蛍光を有する免疫グロブリン保有細胞の分布と数は全切片で観察し、その数を算えた。但し、血管内に存在する細胞は除外して加算しなかった。必要がある場合は cover glass をはがし、hematoxylin-eosin 後染色を行ない、同定した。

(ii) リンパ節腫大度と癌転移の程度を表わす基準

リンパ節の腫大度については次の基準を用いた。即ち、検索に用いたリンパ節のうちで最も小さかった 5 \times 3 \times 2 mm³ のもの (自然気胸の症例) を土とし、その略2倍のものを卍、3倍を卍、4倍を卍、5倍を卍とした。

肺癌の場合、肺門部該当リンパ節への転移の程度を表現する基準としては次の基準を用いた。全く転移がないものを一、癌細胞転移巣が切片の全面積の5分の1以下を占めるものを+、2/5を占めるものを卍、3/5を卍、4/5を卍、5分の4以上のものを卍として示した。

(iii) 血清中免疫グロブリン値測定

血清中免疫グロブリン値の測定については、

術前および術後の患者の早朝空腹時に採血し、可及的速かに血清を分離、-20°C に凍結保存した。測定時には凍結血清を冷蔵庫 (+5°C) にて自然に融解させて用いた。その凍結期間は平均2週間である。但し、2回以上の凍結融解は避けた。測定は Anderson ら¹⁵⁾の方法に従って施行した。

IV. 成 績

(i) リンパ節内免疫グロブリン保有細胞の分布












検索に用いた各疾患の肺門部所属リンパ節内の IgG, IgM および IgA 保有細胞の分布状態は以下に述べるような、ほぼ一定の傾向がみられ、髄索に最も多く見られる。皮質については submarginal sinus のまわりと interfollicular zone には散在性に存在する。1次リンパ濾胞に於ては、時にその中心部に1～3個の免疫グロブリン保有細胞が見られる以外、殆んど蛍光が見られない。一方、2次リンパ濾胞に於ては、まわりの mantle には特異蛍光はみられない。germinal center には蛍光がみとめられるが、ほとんどの場合1種の免疫グロブリンしか見られなかった。きわめて稀には絶対多数の単1種の免疫グロブリン保有細胞以外にごく少数個の別の種類の免疫グロブリン保有細胞がみられる時がある (写真5, 6, 7, 8)。

リンパ節の基本構造が炎症や癌の浸潤またはその他の抗原刺激等によって破壊されている場合には、皮質と髄質の区別が出来ないために、免疫グロブリン保有細胞の分布の局在性が不明瞭となり、免疫グロブリン保有細胞はびまん性に散布する (写真3)。follicular hyperplasia は肺癌の場合によくみられ、ついで肺結核症に多くみられ、自然気胸の場合は一番少なかった。本研究で検討した範囲では皮質に存在する post-capillary venule のまわりに特に免疫グロブリン保有細胞の集簇が見られるというようなことはなかった (写真4)。

(ii) 各疾患におけるリンパ節内の IgG, IgM および IgA 保有細胞の比率

扁平上皮癌11例の所属リンパ節内 IgG, IgM

表 2 扁 平

症例 No.	性 別	年 令	X-Ray film Sketch	術 式	肺 門 リ ン パ 節								
					腫大 度	該 節 への 転移	リンパ 節への 転移	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)
1	♂	52		右下切	卍	—		2446	65/35	1154	74/26		
2	♂	63		右上切	卍	+		1745	66/34			1387	31/69
3	♂	72		左下切	卍	—		2716	73/27	1120	67/33		
4	♂	61		右全剔	卍	卍		171	95/5	22	42/58		
5	♂	50		左全剔									
6	♂	43		右中下切	卍	++		1942	68/32			1589	17/83
7	♂	45		左全剔	卍	卍				314	53/47	813	18/82
8	♀	48		右上切	卍	—		1823	65/35	860	74/26		
9	♂	63		右中下切	卍	—				813	68/32	1428	18/82
10	♀	52		右上切	卍	—		2057	66/34			1791	17/83
11	♂	65		左全剔	卍	卍		1641	71/29	717	66/34		

上 皮 癌

IgG:IgM:IgA (%)	肺 門 外 リ ン パ 節								
	腫大 度	該 節 への 転移	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)	IgG:IgM:IgA (%)
58:31:11	++	—	1323	63/37	707	70/30			54:32:14
58:30:12									
64:24:12									
88: 5: 7	###	++	2216	70/30	993	67/33			61:26:13
	##	+			764	73/27	1305	16/84	59:30:11
60:28:12	###	+	2475	64/36	1196	74/26			57:32:11
68:17:15	##	++	1664	69/31			1354	15/85	61:28:11
58:31:11									
59:28:13	##	—	1472	65/35			1165	21/79	55:30:15
58:30:12									
62:25:13	##	##			514	86/14	1208	7/93	65:30: 5

表 3 腺

症例 No	性 別	年 令	X-Ray film Sketch	術 式	腫大該当リンパ		肺 門		リ ン		パ 節	
					度	節への転移	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)
1	♀	54		左上切	卍	—	2382	69/31	1095	68/32		
2	♂	50		左下切	卍	卍	1158	70/30			929	12/88
3	♂	46		左全剔	卍	卍	768	79/21	274	58/42		
4	♀	54		右下切	卍	—	1837	66/34	897	72/28		
5	♂	50		左下切	卍	—			843	73/27	1497	15/85
6	♂	49		右上切	卍	—	2533	64/36	1154	76/24		
7	♀	52		左下切	卍	—	1853	69/31	821	69/31		

表 4 未 分

症例 No	性 別	年 令	X-Ray film Sketch	術 式	腫大該当リンパ		肺 門		リ ン		パ 節	
					度	節への転移	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)
1	♂	67		右下切	卍	—	1923	64/36	961	73/27		
2	♂	54		右中下切	卍	卍	1158	69/31			926	14/86
3	♂	56		左全剔	卍	卍			79	54/46	239	15/85
4	♂	52		右上切	卍	—			913	68/32	1452	20/80
5	♂	54		左全剔	卍	卍			362	74/26	798	12/88










癌

IgG:IgM:IgA (%)	肺 門 外 リ ン パ 節								
	腫大度	該当リンパ節への転移	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)	IgG:IgM:IgA (%)
60:27:13	++	—			1072	73/27	1830	16/84	59:30:11
64:27:9	+++	++	1840	65/35	800	80/20			60:32:86
69:18:13									
57:31:12	++	—			829	64/36	1308	23/77	55:29:16
60:29:11	+++	+			1324	86/14	2107	9/91	58:36:65
59:31:10									
61:27:12									

化 癌






IgG:IgM:IgA (%)	肺 門 外 リ ン パ 節								
	腫大度	該当リンパ節への転移	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)	IgG:IgM:IgA (%)
56:32:12	+++	—	1978	67/33	1001	65/35			57:28:15
62:28:10	++	+++	453	89/11			432	17/83	68:18/14
72:15:13	+++	++	1144	80/20			1113	21/79	68:17:15
56:30:14	++	—			1043	63/37	1610	24/76	54:29:17
66:25:9	+++	++	1677	65/35			1301	17/83	58:31:11

表 5 肺 リン

症例 No.	性 別	年 令	X-Ray film Sketch	術 式	備 考	肺 リン					
						腫大 度	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count
1	♂	33		右 上 切		++	1696	66/34	951	61/39	
2	♂	56		右 上S ⁶ 部 切		++			808	64/36	1323
3	♀	48		左 下 切	気 管 支 拡 張 型	++	1317	63/37			1095
4	♂	31		右 上 切		+++			1289	67/33	1934
5	♂	52		右 上 切	喘 息 歴 あ り	++			810	79/21	1292
6	♂	52		左 S ¹⁺² 区 切		++			928	59/41	1473
7	♂	23		右 中 切	一 部 リンパ節 caseous necrosis	+++			1378	64/36	2052
8	♂	54		右 上 切							
9	♂	36		右 上 切		++			1423	53/47	1368

核		症							
パ 節		肺 門 外 リ ン パ 節							
IgA/IgG (%)	IgG:IgM:IgA (%)	腫大度	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)	IgG:IgM:IgA (%)
	54:28:18	++	1281	63/37			1107	27/73	51:30:19
22/78	56:28:16	+++	1108	68/32	637	57/43			54:26:20
25/75	52:31:17								
21/79	54:31:15	+++	1230	66/34			1027	21/79	56:29:15
13/87	58:33:9	++			617	82/18	1110	10/90	62:31:7
26/74	54:27:19								
27/73	53:30:17	+++			796	58/42	1479	28/72	58:22:20
		++	881	68/32			815	26/74	55:26:19
29/71	53:25:22	++	750	64/36	459	59/41			51:29:20

表 6 自 然

症例 No	性 別	年 令	X-Ray film Sketch	術 式	備 考	肺 門 リ ン					
						腫 大 度	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count
1	♂	19		左 部 切	ツ 反 応 陽 性	±	672	67/33	414	54/36	
2	♂	42		左 部 切	ツ 反 応 陽 性	卅	1233	69/31			1187
3	♂	18		右 部 切	ツ 反 応 陰 性	±			664	48/52	865
4	♀	32		右 部 切	ツ 反 応 陽 性						
5	♂	24		右 部 切	ツ 反 応 疑 陽 性	卅	1130	64/36			1100

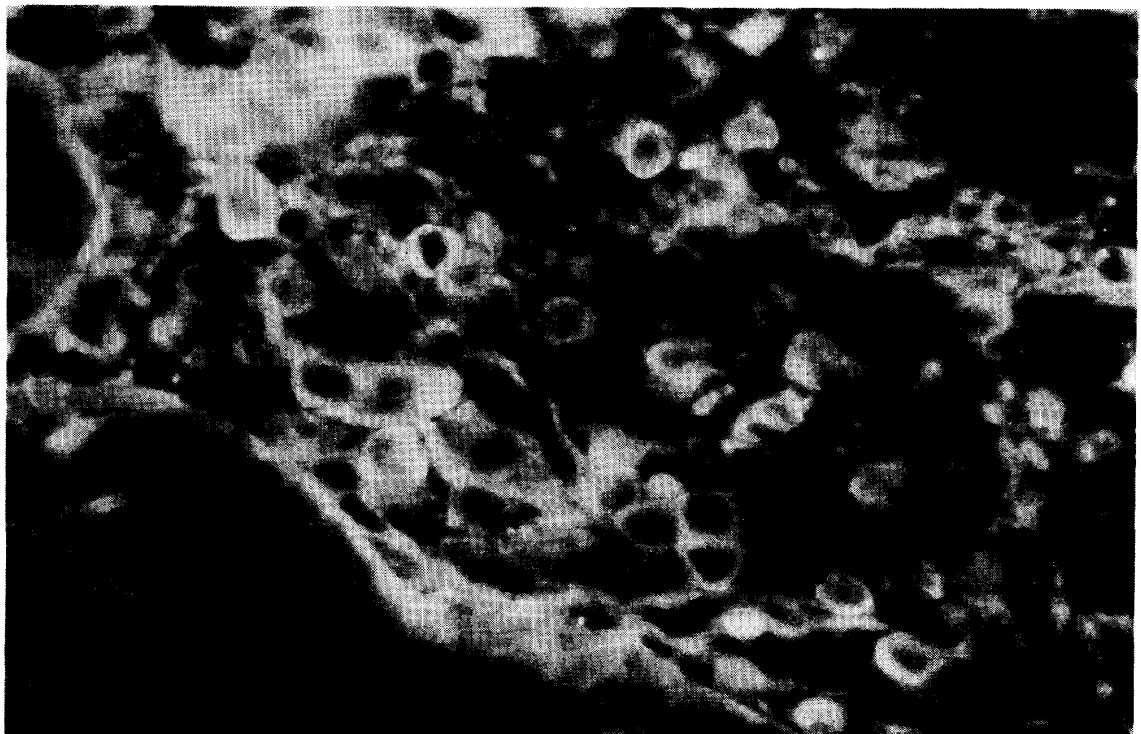


写真3 視野の左と左下は cancer nest, 癌細胞には蛍光が見られない。他の部分に沢山の免疫グロブリン保有細胞が見られる。殆んど IgG 保有細胞である。(400倍率)。

気 胸

パ 節		肺 門 外 リ ン パ 節							
IgA/IgG (%)	IgG:IgM:IgA (%)	腫大度	Cell Count	IgG/IgM (%)	Cell Count	IgM/IgA (%)	Cell Count	IgA/IgG (%)	IgG:IgM:IgA (%)
	52:26:22	±			532	50/50	758	35/65	48:26:26
28/72	55:24:21								
40/60	44:27:29	±			492	54/46	708	32/68	50:27:23
		±	468	66/34	340	53/47			47:27:26
34/66	48:27:25								

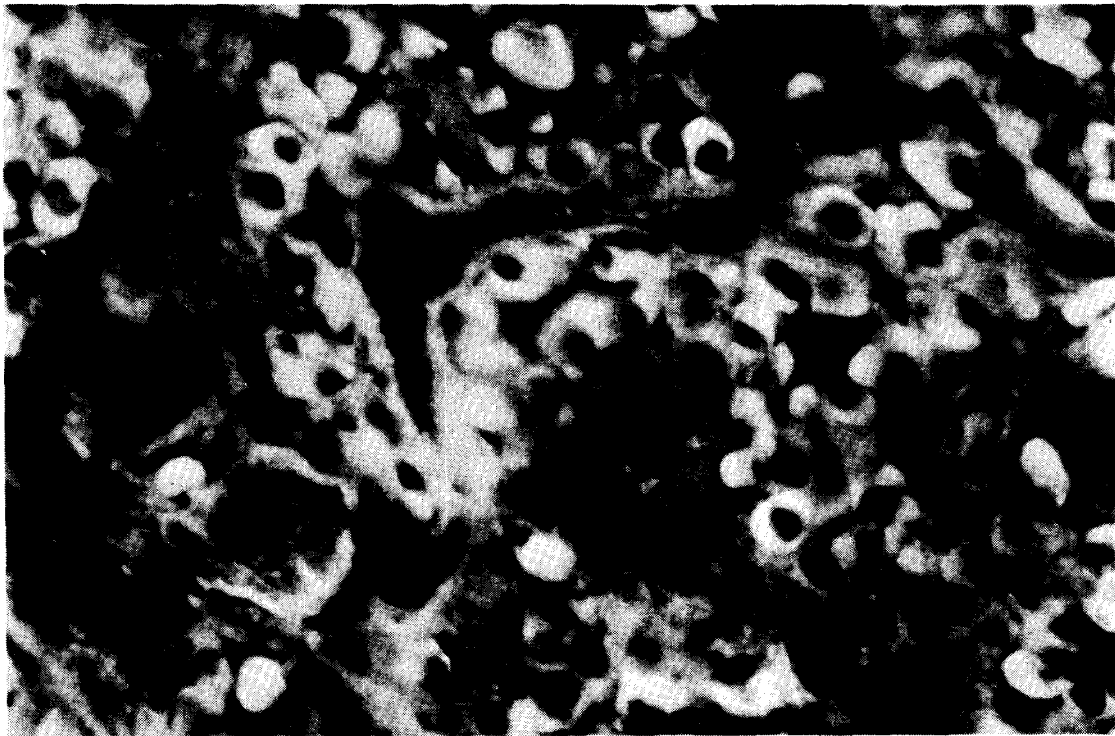


写真4 視野の中央にある鋸状の空管は post-capillary venule で、そのまわりに免疫グロブリン保有細胞が見られるが、他の部分と比べて、とくに免疫グロブリン保有細胞の集簇があるわけではない。(400倍率)



写真5 扁平上皮癌（症例 No. 6）の肺門リンパ節。癌転移あり。FITC (green) は IgM 保有細胞, TRITC (orange) は IgG 保有細胞。ここは髄質の部分であるが, 視野の右下と左上に蛍光が見られないリンパ小節が存在してある。(100倍率)

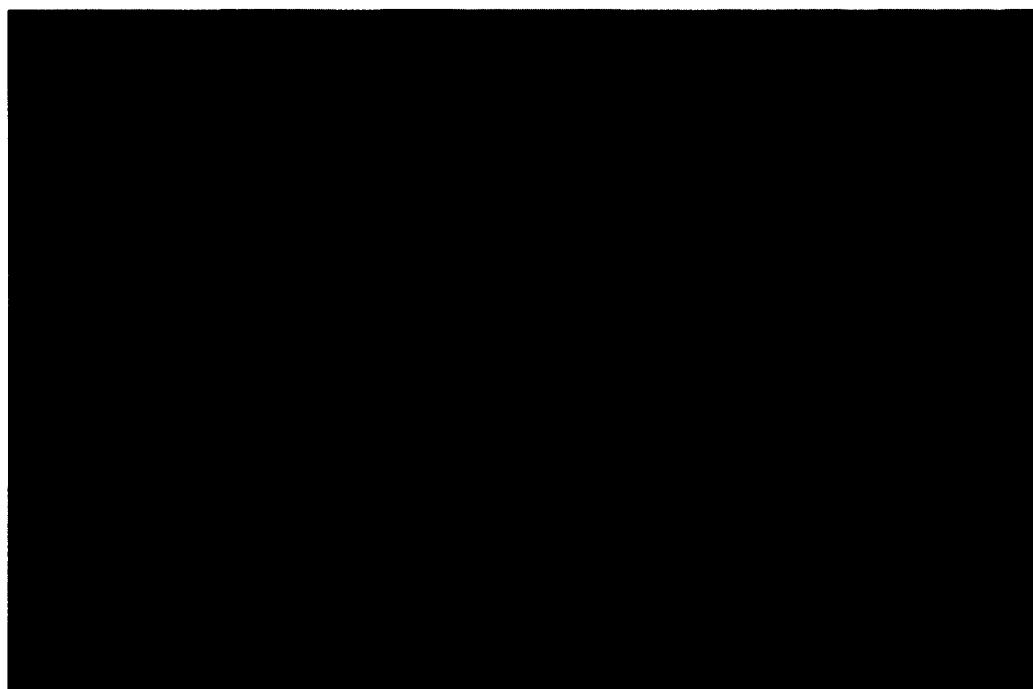


写真6 未分化癌（症例 No. 2）の肺門リンパ節。癌転移あり。FITC (green) は IgG 保有細胞, TRITC (orange) は IgA 保有細胞。(400倍率)



写真7 腺癌（症例 No. 2）の肺門外リンパ節。癌転移あり。TRITC (orange) は IgG 保有細胞, FITC (green) は IgM 保有細胞。視野の右上は皮質の部分で蛍光が殆んど見られない。(100倍率)

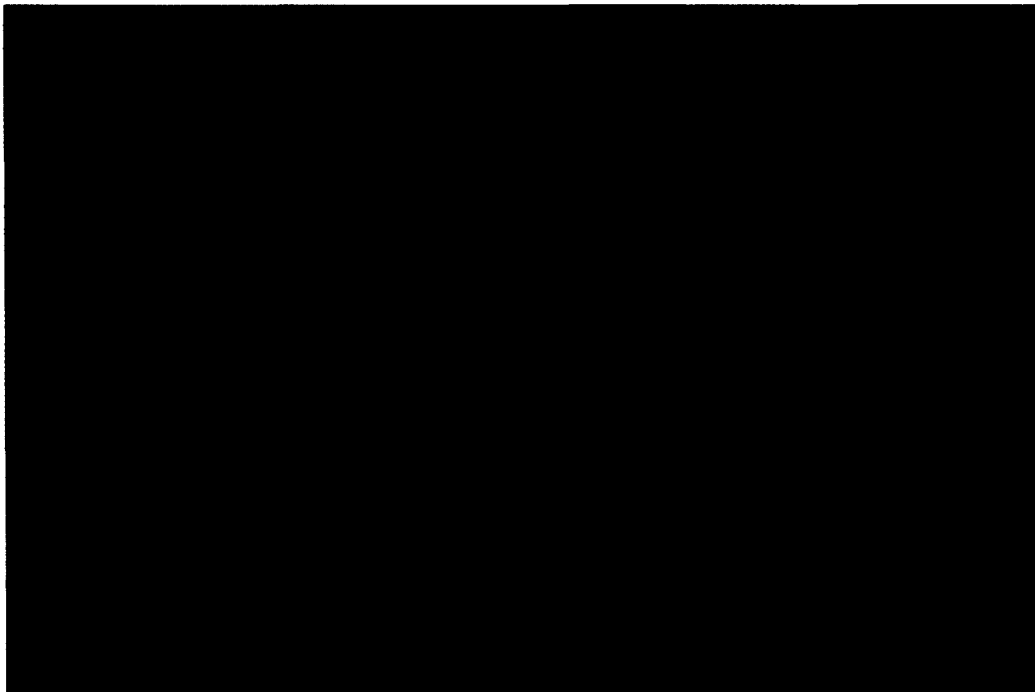


写真8 肺結核症（症例 No. 5）の肺門外リンパ節。FITC (green) は IgM 保有細胞, TRITC (orange) は IgA 保有細胞。(400倍率)

表7 扁平上皮癌と腺癌の比較

免疫グロブリン保有細胞 危険率(P) 転移の有無	IgG	IgM	IgA
癌 転 移 あ り	$P > 0.5$	$P > 0.5$	$0.2 > P > 0.1$
癌 転 移 な し	$P > 0.5$	$P > 0.5$	$P > 0.5$

表8 腺癌と未分化癌の比較

免疫グロブリン保有細胞 危険率(P) 転移の有無	IgG	IgM	IgA
癌 転 移 あ り	$0.4 > P > 0.3$	$0.05 > P > 0.02$	$0.2 > P > 0.1$
癌 転 移 な し	$P > 0.05$	$P > 0.5$	$0.1 > P > 0.05$

表9 未分化癌と扁平上皮癌の比較

免疫グロブリン保有細胞 危険率(P) 転移の有無	IgG	IgM	IgA
癌 転 移 あ り	$P > 0.5$	$0.5 > P > 0.4$	$0.5 P > 0.4$
癌 転 移 な し	$0.3 > P > 0.2$	$P > 0.5$	$0.2 > P > 0.1$

表10 肺癌の転移があるリンパ節と転移がないリンパ節の比較

免疫グロブリン保有細胞 危険率(P) 癌転移の有無	IgG	IgM	IgA
癌転移ありと癌転移なし	$P < 0.001$	$P < 0.05$	$P < 0.05$

表11 肺癌と肺結核症の比較

免疫グロブリン保有細胞 危険率(P) 疾患別	IgG	IgM	IgA
肺癌の転移がある場合と肺結核症	$P < 0.001$	$0.1 > P > 0.05$	$P < 0.001$
肺癌の転移がない場合と肺結核症	$P < 0.01$	$0.3 > P > 0.2$	$P < 0.01$

表12 肺癌と自然気胸の比較

免疫グロブリン保有細胞 危険率(P) 疾患別	IgG	IgM	IgA
肺癌の転移がある場合と自然気胸	$P < 0.001$	$0.3 > P > 0.2$	$P < 0.001$
肺癌の転移がない場合と自然気胸	$P < 0.001$	$P < 0.01$	$P < 0.001$

表13 肺門リンパ節と肺門外リンパ節の比較

免疫グロブリン保有細胞 危険率(P) 疾患別	IgG	IgM	IgA
肺癌 癌 転移 あり	$P > 0.5$	$P > 0.3$	$0.1 > P > 0.05$
肺癌 癌 転移 なし	$0.1 > P > 0.5$	$P > 0.4$	$0.3 > P > 0.2$
肺 結 核 症	$P > 0.5$	$0.4 > P > 0.3$	$P > 0.5$
自 然 気 胸	$P > 0.5$	$P > 0.4$	$P > 0.5$

表14 血清中免疫グロブリン値 (mg/dl)

症 例	術 前			術後 1 週間			術後 2 週間			術後 3 週間			術後 4 週間		
	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA
扁平上皮癌 No. 2				1875	188	368	1875	165	448						
// No. 3							2290	128	604						
// No. 4	1970	230	516	1540	158	400									
// No. 5	935	120	198	980	154	198	1400	218	266	1940	186	458	1995	178	424
腺 癌 No. 1	1630	128	238	1340	183	264				1380	156	250			
// No. 3	2270	343	480	2274	343	482	2270	340	498	2215	366	516			
// No. 4	1730	213	498	1520	135	414	1885	208	498						
// No. 7	1470	110	222	1320	246	224	3240	235	338				1890	128	210
未分化癌 No. 1	1945	110	198				2280	146	264				1785	183	250
// No. 2	1520	187	652	1220	146	554							1410	146	547
// No. 4	2175	213	308												
// No. 5	1910	177	301	1260	169	182									
肺結核症 No. 1	1490	230	462	780	196	368									
// No. 3				1670	174	280									
// No. 6	1390	58	400							1970	103	706	1920	95	664
// No. 7	1430	142	182	1265	434	204	1680	320	248	1490	267	198	1585	220	210
// No. 8							1820	142	346	1697	134	402	1586	150	338
// No. 9	1870	135	328	1870	248	352	2610	545	424				2425	550	500
自然気胸 No. 1	1820	240	112	1355	229	112	1980	393	222						
// No. 2	895	180	184	820	220	210									
// No. 3	1835	230	390												

と IgA 保有細胞数の比率は表 2 の通りである。癌細胞の転移がみられる場合には、IgG 保有細胞の平均比率は 64%、IgM は 25%、IgA は 11% であった。癌細胞の転移がみられない場合には、IgG 保有細胞の平均比率は 58%、IgM は 29%、IgA は 13% であった。

腺癌 7 例の所属リンパ節内 IgG、IgM と IgA 保有細胞数の比率は表 3 の通りで、癌細胞の転移が見られる場合には、IgG 保有細胞の平均比率は 63%、IgM は 28%、IgA は 9% であった。癌細胞の転移が見られない場合には、IgG 保有細胞の平均比率は 59%、IgM は 29%、IgA は 12% である。

未分化癌のうち大細胞型未分化癌 2 例、小細胞型未分化癌 3 例 (3 例とも oat cell carcinoma) である。大細胞型未分化癌と小細胞型未分化癌とでは臨床上的性質はかなり相違があるが、例数が少ないので、1 つのグループにした。その所属リンパ節内 IgG、IgM と IgA 保有細胞数の比率は表 4 の通りである。癌細胞の転移がみられる場合には、IgG 保有細胞の平均比率は 66%、IgM は 22%、IgA は 12% であった。癌細胞の転移が見られない場合には、IgG 保有細胞の平均比率は 56%、IgM は 30%、IgA は 14% である。

肺結核症 9 例の所属リンパ節内 IgG、IgM と IgA 保有細胞数の比率は表 5 の通りである。IgG 保有細胞の平均比率は 55%、IgM は 28%、IgA は 17% である。

自然気胸 5 例の所属リンパ節内 IgG、IgM と IgA 保有細胞数の比率は表 6 の通りである。IgG 保有細胞数の平均比率は 49%、IgM は 26%、IgA は 25% であった。

(iii) 統計学的検討

a) 肺癌の組織型別の比較

肺癌は組織型によって扁平上皮癌、腺癌および未分化癌の 3 群に分けた。表 2、表 3 および表 4 に示したように、癌細胞の転移巣が見られる場合と見られない場合とでは免疫グロブリン保有細胞の分布比率がかなり異なるので、各組織型について、さらに癌転移のあるものと癌転

移がないものの 2 グループに分けて検討した。表 7、表 8 と表 9 に示したごとく、腺癌と未分化癌との比較で癌転移のある場合に於て、IgM 保有細胞が有意差をもって腺癌の方が多いが、それ以外では癌転移の有るものと癌転移の無いものの 2 グループについて組織型別には有意差が認められなかった。

b) 肺癌転移があるリンパ節と転移がないリンパ節の比較

表 10 に示すように、転移のあるリンパ節と転移のないリンパ節とでは、IgG 保有細胞については $P < 0.001$ 、IgM と IgA については $P < 0.05$ で、いずれも有意差が認められた。転移があるリンパ節の方が IgG 保有細胞が高く、IgM と IgA 保有細胞が低い比率を示した。

c) 肺癌と肺結核および自然気胸との比較

表 11 と表 12 に示したように、IgM 以外については有意差が認められた。肺癌では転移がある場合と転移がない場合も肺結核と自然気胸の症例に比較して、IgG 保有細胞の比率が高くなっている。

d) 肺門リンパ節と肺門外リンパ節の比較

肺門リンパ節と肺門外リンパ節について、その中に含まれている IgG、IgM と IgA 保有細胞の比率を比較検討したところ、表 13 に示すように、いずれも有意差が認められなかった。

(iv) 血清中免疫グロブリン値

各疾患患者の術前、術後 1、2、3、4 週目に採血して測定した血清中の免疫グロブリン値は表 14 の通りである。

V. 考 按

(i) 所属リンパ節の構造と免疫グロブリン保有細胞の分布

抗原刺激を受けた部位の所属リンパ節が腫大することはよく見られる事実であり、その本態は抗原刺激に対するリンパ球と形質細胞の増殖

反応にはかならないと言われている。尾曾越¹⁶⁾の動物実験によると、免疫反応におけるリンパ節内の免疫細胞増殖の第1段階をなすのは、リンパ節の皮質のいわゆる毛細管後静脈 (post-capillary venule) の周辺部における免疫細胞の増殖であり、この細胞は免疫の初期には強く増殖するが、その後においては増殖能が衰える。免疫細胞増殖の第2段階をなすのは、2次小節の明中心 (germinal center) を形成する所謂明中心細胞の増殖であるという。本研究で検索した自然気胸、肺結核および肺癌の肺門部所属リンパ節について、リンパ節の基本構造が保たれている場合には、IgG, IgM と IgA 保有細胞の分布状態は、疾患別に差異はなく一定の傾向が認められた。すなわち、免疫グロブリン保有細胞は髄索に最も多くみられ、皮質では sub-marginal sinus の周囲と interfollicular zone に散在性にみられた。リンパ節の基本構造が、炎症や癌の浸潤により破壊されている場合には、免疫グロブリン保有細胞の局在性は不明瞭となり、びまん性に散在する所見がえられた。いずれの場合においても毛細管後静脈の周囲とくに免疫グロブリン保有細胞の集簇がみられるということにはなかった。尾曾越のいう初期の変化像をとらえる症例を臨床的に得ることは困難なことと思われる。

germinal center についてみると、Mellors¹⁷⁾らによれば殆んどどのリンパ組織の germinal center には一種の免疫グロブリンしか見られないという。一方 Chiappino らは^{18,19)} germinal center には常に2種類の免疫グロブリンが存在しているのがみられると報告している。

Burtin らは¹⁹⁾この点について蛍光抗体法で人のリンパ組織を調べた結果、少数の例外以外、殆んどどの germinal center には1種類の免疫グロブリンしか見られず、従ってある一定時期には germinal center の細胞は一種の免疫グロブリンしか産生しないと報告している。本研究で調べたところやはり Burtin らが報告したように殆んどどの germinal center には一種の免疫グロブリンしか見られなかった。

数量的変化について検討すると、癌転移のあ

る所属リンパ節内の免疫グロブリン保有細胞数は癌細胞浸潤により当然減少するが、尚、follicular hyperplasia や germinal center は依然多くのリンパ節に見られた。そして、そのリンパ節構造の残っている部分では、免疫グロブリン保有細胞の数は減少しないか或いはむしろ増加する傾向を示している。肺癌と肺結核または自然気胸とを比較してみると、肺癌肺門部所属リンパ節内に follicular hypaplasia が一番多く見られ、免疫グロブリン保有細胞も増加していた。腫瘍免疫をも含めていわゆる細胞性免疫に関与するのはTリンパ球であり、免疫グロブリンを保有しているBリンパ球の役割は明らかでないが、本研究により腫瘍抗原に対して、肺癌の肺門部所属リンパ節内の免疫グロブリン保有細胞の増殖反応が活発であることを思わしめる所見が得られた。

(ii) 所属リンパ節内の免疫グロブリン保有細胞の比率

Crandall らの²⁰⁾動物実験によると感染の初期に所属リンパ節内の IgM 保有細胞がまず増加して来るが、感染の晩期或いは hyperinfection の後には IgG 保有細胞がふえてくるといふ。Chen は²¹⁾炎症に患された虫垂を調べたところ、やはり炎症の early stage には IgM 保有細胞がふえてくるが、late stage または hyperinfective stage には IgG 保有細胞が増加してくると報告している。本研究では肺癌および病巣が一応安定化した肺結核の肺門部所属リンパ節においては、IgM 保有細胞の比率はほぼ一致し、相互の間に有意差を認めなかったが、肺癌の IgG 保有細胞は肺結核症のより高く、有意な増加がみられた。とくに癌転移が見られる所属リンパ節の IgG 保有細胞の比率はもっとも高い値を示した。転移のある群と転移のない群との間に有意差が見られたことから、癌の転移と免疫グロブリン保有細胞の変動との間に何らかの免疫学的関係があるのではないかと推察される。

尚、肺癌(転移のあるものと無いもの)、肺結核、自然気胸の各症例において、肺門リンパ節

と肺門外リンパ節との間には、免疫グロブリン保有細胞の比率に有意差は見られなかった。両者の間の距離がわずか数 cm 以内であることから充分納得出来る結果であるといえる。

癌の組織型と所属リンパ節内の免疫グロブリン保有細胞の比率をみると、各組織型の間有意差が認められなかった。池田ら²⁾は肺の非角化扁平上皮癌から腫瘍特異抗原を抽出し、家兎を免疫して家兎抗血清を作成し、蛍光抗体法で肺癌の特異抗原を調べたところ、腺癌は18例のうち16例が陽性、扁平上皮癌は18例のうち7例が陽性、未分化癌は14例のうち7例が陽性を示したという。このことのみから、肺癌の腫瘍抗原が各組織型に共通であるとは断定しがたいが、本研究の結果と合せ考えると興味深い点である。

Tumor Specific Transplantation Antigen (TSTA) に対する過免疫血清が腫瘍の増殖を促進することは良く知られている。Ran ら¹⁰⁾は免疫グロブリンの IgG₂ 分画は腫瘍の増殖を促進すると報告し、湯徳は⁸⁾ IgG と IgM は共に腫瘍に対し増殖性に働くと報告している。本研究で見られた上記の成績のみから、IgG 保有細胞の比率の増加の意義を云々することは出来ないと考えている。ただ、IgG, IgM および IgA のなかでは、IgG が局所の腫瘍免疫に最も関係があると考えられる。

(iii) 末梢血清免疫グロブリン値と所属リンパ節内免疫グロブリン保有細胞との関係

Melvin ら¹¹⁾が肺癌患者の末梢リンパ球と血清中免疫グロブリン値を検討したところ、肺癌患者の病期の進行とともに、末梢血リンパ球は徐々に減少するが、血清中の免疫グロブリン値は依然として同様なレベルを保ち、あまり変動しないと報告している。泉は⁷⁾文献的考察と実験成績とから次のように述べている。すなわち、Tリンパ球は循環性大であるが、Bリンパ球は比較的局在性なものである。機能面より見ると、癌免疫をも含めて所謂細胞性免疫に関するものは主としてTリンパ球である。Bリンパ球は実際の抗体産生に当るが、細胞性免疫に関与す

るか否かは明らかでない。肺癌患者においては末期に至る迄、免疫グロブリンの低下を来たすことは少ない。末梢リンパ球数は減少傾向にあるが、Tリンパ球の比率は却って高まっており、従って、肺癌患者ではTリンパ球の機能は低下しているが、Bリンパ球の機能は正常或いは亢進しているという。

佐竹ら²²⁾は肺結核症の場合、血清中の IgG に増加傾向が見られるが、IgA はむしろ低下する傾向を示し、IgM には一定の傾向が見られないと報告している。

平松は²³⁾日本人の正常成人血清免疫グロブリン値の測定を行なっている。肺疾患患者の術前血清中免疫グロブリン値を平松の正常値と比較してみると、多少の増減が見られるが、肺門部所属リンパ節内 IgG, IgM と IgA 保有細胞の比率との間に一定の相関関係は認められなかった。尚、術後と術前とを比較すると、かなり変動が見られる。これは手術の侵襲、薬剤の投与または放射線治療の影響によるものと考えられる。

血清免疫グロブリン値の増減には、その産生母地である全身のリンパ組織、脾臓、骨髄、および血液と体液中の免疫グロブリンの turnover が関与するのであって、肺の所属リンパ節における免疫グロブリン保有細胞の分布だけでは、血清免疫グロブリン値に変化がもたらされないことは当然かも知れない。

VI. 結 語

肺癌の所属リンパ節内の免疫グロブリン保有細胞の分布と変動を蛍光抗体法直接法で検討し、次の結果を得た。

(i) Engel の分類による肺門リンパ節と肺門外リンパ節との間には、免疫グロブリン保有細胞の比率および分布状態に有意差はみられない。この点については、肺癌のみでなく肺結核と自然気胸においても有意差がみられなかった。

(ii) リンパ節の基本構造が保たれている場合には、免疫グロブリン保有細胞は髄索に最も多

く、皮質では interfollicular zone と submarginal sinus の周囲に散在性に認められた。germinal center には殆んどの場合、1種類の免疫グロブリン保有細胞しかみられなかった。これらの結果は、肺結核と自然気胸でも同様であった。

(iii) follicular hyperplasia は肺癌で最もしばしば認められ、病巣が安定化した肺結核と自然気胸の場合は少ない。

(iv) IgM 保有細胞の比率について、肺癌と肺結核との間には有意差を認めないが、肺癌の場合は IgG 保有細胞の比率は肺結核より有意な増加が見られた。

(v) 肺癌肺門部所属リンパ節に癌細胞転移がみられる場合には、転移がみられない場合より有意差をもって、IgG 保有細胞が高い比率を示す。

(vi) 肺癌肺門部所属リンパ節は癌転移がある場合には、相対的にリンパ組織の面積が減少するが、単位面積内免疫グロブリン保有細胞数は減少しないか或いは増加する傾向を示す。即ち、癌細胞の転移があっても所属リンパ節内の免疫グロブリン保有細胞の増殖反応は活発である。

(vii) 血清中免疫グロブリン値と肺門部所属リンパ節内免疫グロブリン保有細胞の比率には一定の関係が見出されなかった。

〔本論文の要旨は、第13回および第14回日本肺癌学会総会において報告した。御校閲、御指導を賜った寺松 孝教授、人見滋樹助教授（現関西電力病院呼吸器科医長）に深甚の謝意を表す。また研究に当り御指導と御協力を下さった伊藤元彦講師、陳 世沢博士にも深い感謝を捧げる。〕

文 献

- 1) 青木忠, 橋本嘉幸: 腫瘍免疫学, 新宿書房, p. 79, 1972.
- 2) 池田貞雄, 岡田慶夫: 肺癌における腫瘍特異抗原の検索, 日本癌学会総会記事, 第29回総会, p. 124, 1970.
- 3) Fisher, B. and Fisher, E. R.: Studies concerning the regional lymph node in cancer. I. Initiation of immunity. *Cancer*, 27: 1001~1004, 1971.
- 4) Hanaoka, M. and Notake, K.: Quantitative studies on the cellular antibody in vitro. I. Inhibitory effect of sensitized homologous lymph node cells on strain SCL of cultured leukaemic cells. *Ann. Rept. Inst. Virus Res.*, 5: 134~142, 1962.
- 5) Fisher, B. and Fisher, E. R.: Barrier function of lymph nodes to tumor cells and erythrocytes. *Cancer*, 20: 1907~1913., 1967.
- 6) Fisher, B. and Fisher, E. R.: Studies concerning the regional lymph node in cancer. II. Maintenance of immunity. *Cancer*, 29: 1469~1501, 1972.
- 7) 泉 孝英: 癌の免疫療法, 京大胸部研紀要, 7: 58~65, 1973.
- 8) 湯徳正道: 癌に対する血清抗体, 臨床免疫, 4: 833~745, 1972.
- 9) 北野司久: 腫瘍の移植免疫に関する実験的研究, 京大胸部研紀要, 2: 91~137, 1968.
- 10) Ran, M. and Witz, I. P.: Tumor associated immunoglobulins. Enhancement of syngeneic tumors by IgG₂ containing tumor eluates. *Int. J. Cancer*, 9: 242~247, 1972.
- 11) Krant, M. T. et al: Immunologic alternations in bronchogenic cancer. *Cancer*, 21: 623~631, 1968.
- 12) 浜島義博, 陳 世沢: Immunoglobulin 母地, 最新医学, 23: 1566~1567, 1968.
- 13) 長石忠三: 肺その構造, 医学書院, p. 86, 1958.
- 14) Chen, S. T.: Cellular sites of immunoglobulins. *Acta path. Jap.*, 20: 487~503, 1970.
- 15) Anderson, S. G. et al: Measurements of concentration of human serum immunoglobulins. *Eur. J. Immunol.*, 1: 224~231, 1971.
- 16) 尾曾越文亮: リンパ球の動態, 最新医学, 21: 1199~1201, 1966.
- 17) Mellors, R. C. and Korngold, L.: The cellular origin of human immunoglobulins. *J. Exp. Med.*, 118: 387~394, 1963.
- 18) Chiappino, G. and Pernis, B.: Demonstration with immunofluorescence of 19 S macroglobulins and 7 S gamma globulins in different cells of the human spleen. *Path. Microbiol. (Basel)*, 27: 8~15, 1964.
- 19) Burtin, R. and Buffe, D.: Synthesis of human

- immunoglobulins in germinal centers of lymphoid organs. *J. Immunol.*, 98: 536~542, 1967.
- 20) Crandall, R. B. et al: The relative proportions of IgG, IgA, IgM-containing cells in rabbit tissue during experimental trichinosis. *Immunology*, 12: 147~158, 1966.
- 21) Chen, S. T.: Cellular sites of immunoglobulins. II. The relative proportions of mucosal cells containing IgG, IgA and IgM and light polypeptide chains of kappa and lamda immunoglobulin in human appendices. *Acta path. Jap.*, 21: 67~83, 1971.
- 22) 佐竹辰夫他：呼吸器疾患と免疫グロブリン，現代医療，1：240~247，1968.
- 23) 平松誠一：Single radial immunodiffusion 法による正常日本人血清蛋白分画の定量値について，医学のあゆみ，77：157~162，1972.