

膀胱腫瘍の病理組織学的研究

第2報：局所リンパ濾胞・immunoblast cell の意義について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

安本 亮二・井関 達男・山本 啓介・坂本 亘

西島 高明・西尾 正一・前川 正信

HISTOPATHOLOGICAL STUDIES ON BLADDER CARCINOMA

2: ROLE OF LOCAL LYMPH FOLLICLE AND IMMUNOBLAST CELL

Ryoji YASUMOTO, Tatsuo ISEKI, Keisuke YAMAMOTO, Wataru SAKAMOTO,

Takaaki NISHIJIMA, Shoichi NISHIO and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. M. Maekawa)

The relationship between the cellular stromal reaction and systemic immunity was examined in 34 cases of bladder tumors. To determine the cellular stromal reaction, we examined the local lymph follicles such as peritumoral lymphocyte accumulation, and the immunoblast cells having abundant, basophilic cytoplasm with large vesicular nuclei which contained 1-3 large and irregular nucleoli. To measure systemic immunity, lymphocytes, T cells, B cells, IgG-Fc receptor T cells, and lymphocyte blast formation ratio with PHA were examined. The survival rate was higher in the group with a strong stromal reaction. The distribution of the immunoblast cells showed a tendency to accumulate in the paracortical area of the local lymph follicles. Examination of the depth of tumor infiltration and grade revealed many local lymph follicles and immunoblast cells in pT2 and G2 groups. The groups in which lymph follicles and/or immunoblast cells were positive showed a tendency of high lymphocyte blast formation ratio with PHA accompanied by a low percentage of IgG-Fc receptor T cells.

These findings suggest that local lymph follicles and immunoblast cells may be a manifestation of the systemic immunity acting as a tumor defense mechanism.

Key words: Stromal reaction, Bladder carcinoma, Local lymph follicle, Immunoblast cell

緒 言

尿路悪性腫瘍の間質反応については、以前より多くの研究者により、検討が加えられてきた¹⁻³⁾。そのなかでも細胞性間質反応が患者の予後の重要な因子となりうることは広く認められており⁴⁾、著者も同様の結果を報告してきた⁵⁾。しかし、この細胞性間質反応が全身性免疫能の組織学的表現か否かの検討は、いまだ充分になされているとはいえない。このたび、細胞

性間質反応の顕著な例として、膀胱腫瘍の先端部に認められる小円形細胞の集積像(局所リンパ濾胞と略す)に注目し、これと全身性免疫能との関係について若干の検討を加えたので報告する。

対象ならびに方法

対象として大阪市立大学ならびにその関連病院にて膀胱全摘術ならびに膀胱部分切除術にて得られた34例を検討に資した。病理組織学的検索として、泌尿器科

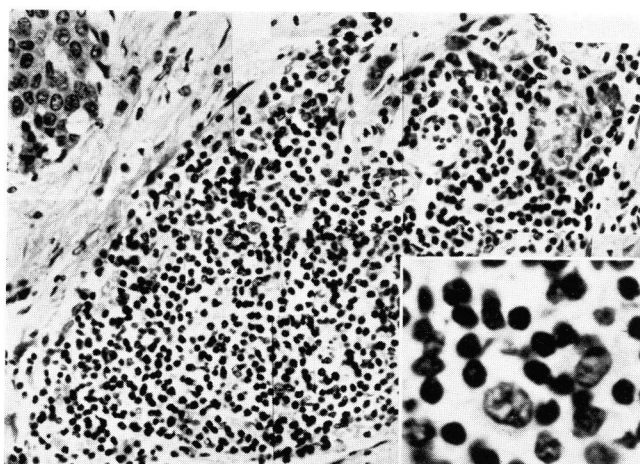


Fig. 1. Immunoblastoid cell having abundant, basophilic cytoplasm with large vesicular nuclei which contain 1-3 large, irregular nucleoli

・病理膀胱癌取扱い規約⁶⁾に従い分類した。

細胞性間質反応 cellular reaction は井関ら⁵⁾の報告と同様, Sarma⁷⁾の基準にほぼ準拠して分類した。

局所リンパ濾胞(local lymph follicle)に関しては, 標本スライドあたり2つ以上認められるものを陽性群(lymph follicle (+)), それ以外を陰性群(lymph follicle (-))と分類した。

immunoblast cell は Fig. 1 に示す基準にて判定し, 局所リンパ濾胞内の全細胞数の2%以上を有するものを陽性群(immunoblast cell (+)), それ以外を陰性群(immunoblast cell (-))に区別した。

全身性免疫能のパラメーターとしては, T cell (ロゼット法), B cell (蛍光抗体法), IgG-Fc receptor T cell (Tr; ダブルロゼット法), PHA によるリンパ球幼若化率(SI値)などを取り上げた。

結 果

1) 細胞性間質反応と実測生存率

Fig. 2 に示すごとく, 1~3年の各生存率はいずれも細胞性間質反応陽性群が陰性群に比して高値を示した。

2) pTMN 術後病理組織学的分類・原発腫瘍病理組織学的分化度ならびに局所リンパ濾胞・immunoblast cell との関係について

Table 1 に示すように, lymph follicle や immunoblast cell は high stage 群に比して, pT₁~T₂群に多くみられる傾向があった。いっぽう, 分化度についてみるとG 2群に陽性症例を, G 3群に陰性症例を比較的多く認めた(Table 2)。

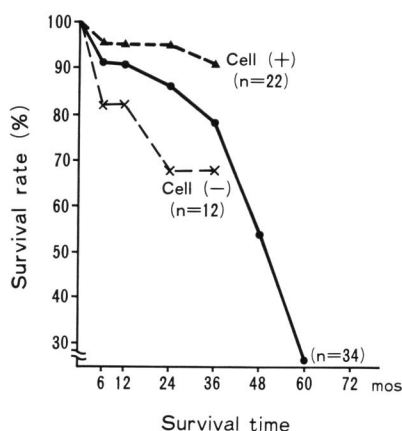


Fig. 2. Survival rate with and without cellular stromal reaction in 34 cases of bladder tumor. The survival rate is high in the group having cellular stromal reaction

Table 1. Relationship between stage and cellular stromal reaction. Local lymph follicle and immunoblast are found in pT2

Stage	lymph follicle		immunoblast cell	
	(+)	(-)	(+)	(-)
pT1	1	8	1	8
pT2	11	2	9	4
pT3	2	4	2	4
pT4	3	1	1	3

Table 2. Relationship between grade and cellular stromal reaction

Grade	lymph follicle		immunoblast cell	
	(+)	(-)	(+)	(-)
1	3	2	2	2
2	10	4	8	6
3	5	8	4	10

Table 3. Immunoblast cell is well related to local lymph follicle

	Lymph follicle	
	(+)	(-)
Immunoblast cell	10	2
	7	12

($\chi^2=4.679$, $P<0.01$)

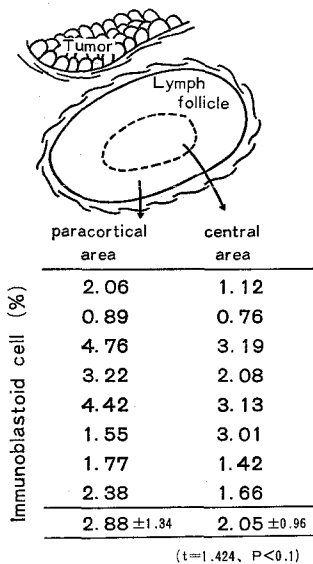


Fig. 3. Distribution of the immunoblast cells in a local lymph follicle. They show a tendency to accumulate in the paracortical area

3) 局所リンパ濾胞と immunoblast cell との関係について

これらの関係についてみると, lymph follicle 陽性群に immunoblast cell 陽性症例を多く数えた (Table 3).

さらに, immunoblast cell の lymph follicle 内での局在について, paracortical area と central area とに分けてその分布を調べたところ, immuno-

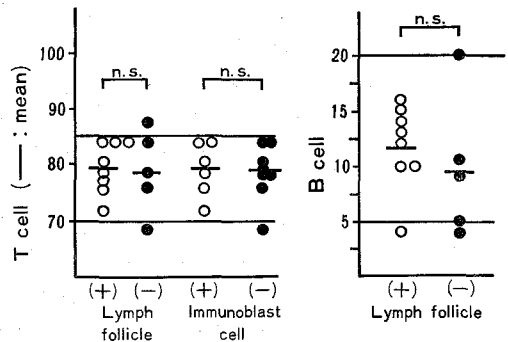


Fig. 4. Relationship between T cells and lymph follicles & immunoblast cells, and that between B cells and lymph follicles. No specific relationship is found

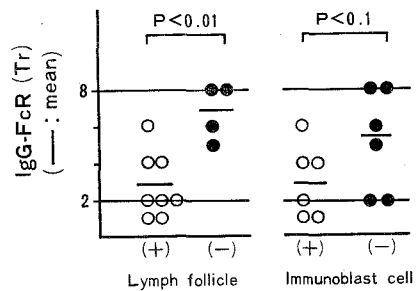


Fig. 5. Relationship between IgG-Fc receptor T cells and local lymph follicles or immunoblast cells

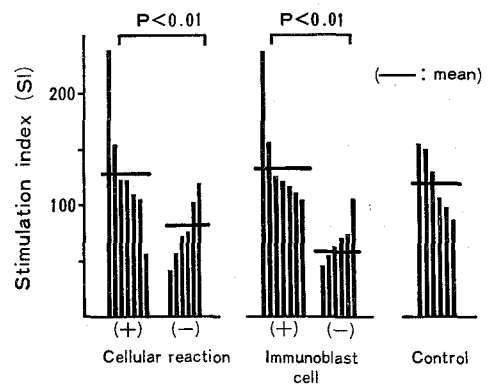


Fig. 6. Relationship between lymphocyte blast formation ratio with PHA (stimulation index) and cellular stromal reaction or immunoblast cells. They are well related

blast cell は Fig. 3 に示すように paracortical area に集積する傾向を認めた。

4) 全身性免疫能のパラメーターと局所リンパ濾胞・immunoblast cell との関係について

Fig. 4 は全身性免疫能のパラメーターとしての T cell ならびに B cell との関係を示したもので一定の傾向は認めなかった。しかし, IgG-Fc receptor T cell (Tr) との間では, immunoblast cell 陽性群に Tr 低値症例を多く数えた (Fig. 5)。

また, PHA によるリンパ球幼若化率すなわち S I 値との関係についてみると, 細胞性間質反応陽性群の S I 値はほぼ control 群と同程度の値を示すのに対し, 陰性群ではそれより低い値を示した。同様の傾向が immunoblast cell についても認められた (Fig. 6)。

考 察

1922年 McCarty⁸⁾ が悪性腫瘍周囲に認められる慢性炎症性細胞浸潤の予後への影響を発表して以来, 悪性腫瘍の defence barrier としての細胞性間質反応に関する研究は広くなされてきた。しかし, その発現程度は様ではなく, 悪性腫瘍の組織型・浸潤様式・宿主の免疫能あるいは線維性間質反応の程度などに左右されるものと考えられている⁹⁾。

膀胱癌患者の全身性免疫能のひとつである細胞性免疫能に注目があつめられており, 西尾らもその臨床的意義について報告してきた^{9,10)}。しかし, 組織病理学的な立場よりの細胞性間質反応と全身性免疫能(とくに細胞性間質反応)との関係に注目し臨床的な検討を加えた報告は少ない。白日¹¹⁾は肺癌症例において末梢血中 T cell 数および PHA 刺激によるリンパ球幼若化能は細胞性間質反応の著明な例に高値を示すと報告している。著者も IgG-Fc receptor T cell (Tr) の低値群ならびに PHA によるリンパ球幼若化率の高値群に細胞性間質反応は強く認められたことにより, 全身性免疫能との関係を推論させる結果と考えている。

さて腫瘍の stage との関係について調べた結果では, 細胞性間質反応は pT2 症例に一番多くみられ, stage の進むにつれて弱くなるという傾向が認められた。これは“腫瘍のもつ抗原刺激”が腫瘍基部の基底膜を越え, 粘膜固有層に達することにより, はじめて全身免疫系に伝達されているのではないかと推察される。このように, 腫瘍先端部の小円形細胞の集積像はただ単なる barrier defence としてではなく, 腫瘍よりの抗原刺激による反応性増殖像と考えられる。

なお, 局所リンパ濾胞中に認められる immunoblast cell¹²⁾は Busch (1976)¹³⁾や Gorson (1972)¹⁴⁾が renal transplantation の時に認められる active transformed lymphocyte に一致しており, cellular immunity に関与しているものと考えられている。現

在表面抗原マーカーの研究がなされており, 将来 cell population の同定もなされるものと考えられる。現在, 著者の結果より immunoblast cell は局所リンパ濾胞周辺部に局在し suppressor T cell と逆相関を示し, 形態学的にリンパ球の幼若化像に類似していることより active transformed T cell と考えているが, 今後この細胞の免疫学的な面よりの検討が必要と考える。

結 語

膀胱腫瘍の先端部にみられるリンパ球の集積像(局所リンパ濾胞と略す)の臨床病理学的意義ならびに全身性免疫能との関係について若干の検討を加え, 以下のような結果を得た。

- 1) 細胞性間質反応の疲度の差により, 予後に有意な差が認められた。
- 2) 局所リンパ濾胞内には, immunoblast cell—transformed lymphocyte が認められ, その濾胞の直径が大きくなる程 immunoblast cell が多く観察され, その局在は局所リンパ濾胞の周辺部位に集積する傾向が認められた。
- 3) 病理組織学的深達度ならびに異型度との検討にて, 局所リンパ濾胞・immunoblast cell は pT₁~pT₂群, G2 群に多く観察された。
- 4) 細胞性間質反応が強くあらわれた群または immunoblast cell の多く観察された群では, S I 値は高値を, Tr は低値を示す傾向が認められた。T cell, B cell と局所リンパ濾胞・immunoblast cell との間に一定の傾向は認められなかった。
- 5) 以上より, 膀胱腫瘍の先端部における局所リンパ濾胞 (immunoblast cell も含めて) は全身性免疫能の腫瘍局所での組織表現のひとつと考える。

参 考 文 献

- 1) Martinez-Pineiro JA, Gramablio C, Isora S, Marron C, Ortas C and Contreras F: Significance and prognostic values of morphology of regional lymph nodes and peritumoral lymphocytes infiltration in bladder. Eur Urol 5: 7~13, 1979
- 2) 松田 稔・長船匡男・古武敏彦・園田孝夫: 腎細胞癌, 発育形式およびリンパ球浸潤の臨床的意義. 日泌尿会誌 67: 1064~1069, 1976
- 3) Dixon EJ and Moore RA: Testicular tumor: A clinico-pathological study. Cancer 6: 427~454, 1953

- 4) Mihatsch MJ, Rist M, Romppanen J and Rutishauser G: Prognostic significance of peritumoral inflammation in invasive urothelial bladder carcinoma. *Urol Research* 7: 97~102, 1979
- 5) 井関達男・山本啓介・西尾正一・前川正信・安本亮二・松村俊宏・辻田正昭：膀胱腫瘍の病理組織学的研究 第1報 間質反応の臨床的意義. *日泌尿会誌* 72: 1138~1144, 1981
- 6) 泌尿器科・病理 膀胱癌取り扱い規約. 第1版, 金原出版株式会社, 東京, 1980
- 7) Sarma KP: The role of lymphoid reaction in bladder cancer. *J Urol* 104: 843~847, 1970
- 8) McCarty WC and Mahle AE: Relationship of differentiation. Lymphocyte infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. *J Lab Clin Med* 6: 473~480, 1922
- 9) 西尾正一・和田誠次・堀井明範・森川洋二・川喜多順二・西島高明・前川正信：膀胱癌患者の細胞性免疫能に関する研究. *泌尿紀要* 25: 897~904, 1979
- 10) 島谷 昇：膀胱腫瘍患者の IgG Fc receptor 陽性T細胞について. *泌尿紀要* 27: 637~647, 1981
- 11) 白日高歩：肺癌病巣周囲リンパ球浸潤の意義—組織型および全身免疫能との関連—. *癌の臨床* 24: 1277~1281, 1978
- 12) McPhaul JJ Jr, Mauk R and Mullins JD: Renal transplantation; some contemporary problems. p.323-357, *Immunologic mechanisms of renal disease*, Churchill Livingstone, 1979
- 13) Busch GJ, Schamberg JF, Moretz RC, Strom TB, Tilney NL and Carpenter CB: T and B cell patterns in irreversibly rejected human renal allografts. Correlation of morphology with surface markers and cytotoxic capacity of the isolated lymphoid infiltrates. *Lab Invest* 35: 272~282, 1976
- 14) Corson JM: The pathologist and the kidney transplant. *Ann Pathol* 7: 251~292, 1972

(1983年2月18日受付)