

十二指腸胃逆流によるラットの胃発癌と細胞動態

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9407

十二指腸胃逆流によるラットの胃発癌と細胞動態

金沢大学医学部医学科外科学第二講座(主任:三輪晃一教授)

高野 靖

十二指腸胃逆流による幽門前庭部の発癌を経時的に実験的に観察した。ウイスター系雄性ラット310匹に、十二指腸液が幽門より胃へ逆流する手術 (duodenogastric reflux, DR) と対照の単開腹 (sham operation, SO) を行った。これらの動物を発癌剤の投与なく飼育し、50週まで10週毎に犠牲死させた。各週の屠殺動物数は、DR群、SO群それぞれ10週で14匹、6匹、20週で8匹、6匹、30週で12匹、6匹、40週で13匹、3匹、50週で14匹、4匹であった。腺胃をホルマリンで固定し、幽門輪から1cm口側までの幽門前庭部を小弯に平行な3mm間隔の階段状切片とし、H・Eで染色し鏡検した。胃腫瘍は、SO群では見られなかったが、DR群では、20週で1匹(13%)、40週で1匹(8%)、50週で2匹(29%)、総計4匹、6個観察された。組織像は、管状腺癌が2個、腺腫が4個であった。腫瘍関連病変としての腺嚢胞増生は、SO群では見られなかったのに対し、DR群で20週13%、30週42%、40週31%、50週50%の頻度で発生し、癌腫の発生以前に観察された。腸上皮化生は、DR群、SO群のいずれにおいても認められなかった。術後30週のDR群は、幽門前庭部粘膜の腺窩上皮の高さが $235.2 \pm 26.7 \mu\text{m}$ で、SO群の $171.7 \pm 8.5 \mu\text{m}$ に比べ有意に高く($P < 0.05$)、また腺窩上皮/幽門腺の高さの比率も 4.6 ± 0.3 で、SO群の 3.4 ± 0.2 に比べ有意に高く($P < 0.01$)、これらの高値は50週まで持続した。また、術後10週における背景粘膜の増殖帯細胞数および、BrdU標識率 (labeling index, LI) は、それぞれ、DR群で 9.3 ± 2.8 個、 $50.2 \pm 17.2\%$ で、SO群で 5.9 ± 1.4 個、 $52.5 \pm 16.2\%$ で、LIは変化しないものの、増殖帯細胞数はDR群で有意に高値であった($P < 0.001$)。以上より、幽門からの十二指腸胃逆流は、幽門腺粘膜の増殖帯を刺激し、腺嚢胞増生を経て腺腫・胃発癌へと誘導することが示された。

Key words duodenogastric reflux, stomach carcinogenesis, cell kinetics, bromodeoxyuridine

良性疾患に対する胃切除後の残胃癌の疫学的調査結果から、胃切除からの経過年数が長くなるにつれ残胃癌の発生する頻度が高率となり、しかも、ビルロートI法よりビルロートII法において著明であることが示されている^{1)~8)}。この原因として十二指腸液の胃内への逆流が推察され、ラットでは非切除胃でも、十二指腸胃逆流手術により高率に胃癌が発生することが報告されている⁹⁾。しかしながら、十二指腸液の胃内への逆流により、胃粘膜がどのように変化し発癌に至るのか明らかではない。そこで、本研究においては、幽門輪より十二指腸液を腺胃に逆流させ、組織学的検討と、ブロモデオキシウリジン (bromodeoxyuridine, BrdU) 標識率をBrdUに対するモノクローナル抗体を用いて測定することにより、細胞動態を経時的に検索し、逆流による胃発癌過程を観察した。

材料および方法

1. 実験動物および飼育条件

実験動物は、体重200g前後のウイスター系雄性ラットを310匹用いた。飼育条件は、ラットを1ケージ3匹ずつに分け、室温は $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 、湿度は $55 \pm 5\%$ に保ち、飼料はCRF-1固形飼料(日本 Charles River, 横浜)を、飲料水は水道水を与えた。実験期間中に発癌剤は用いなかった。

2. 十二指腸液逆流動物の作製方法

24時間絶食の後、ジエチルエーテルの吸入麻酔下で正中切開により開腹し、以下の手術を行った。

1) 十二指腸胃逆流 (duodenogastric reflux, DR)

空腸をTreitz靭帯から肛門側約4cmの部分で切離後、その口側端を2重結紮にて閉鎖し、肛門側断端を腺胃胃底腺領域大弯に側端吻合した。作成動物数は275匹で、検索し得た有効動物数は61匹である。

2) 対照群 (sham operation, SO)

開腹後、腹腔内臓器を手指で攪拌した。作成動物数は35匹、有効動物数は25匹である。

なお、消化管吻合は、atraumatic needle付き7-0絹糸による結節一層縫合で行った。

3. 実験スケジュール

手術後、10週、20週、30週、40週および50週目にラットを屠殺・剖検し、病理組織学的検索、胃液検査、及びBrdU標識率測定を行った。

4. 実験方法

屠殺前24時間絶食とし、屠殺1時間前に生理食塩水5mlに溶かしたBrdU (Sigma, St. Louis, USA) を体重1kgあたり50mg腹腔内に注入した。ジエチルエーテル吸入麻酔下で開腹し、食道、

平成10年12月2日受付, 平成11年2月1日受理

Abbreviations: ACP, adenocystic proliferation of glands; BrdU, bromodeoxyuridine; DR, duodenogastric reflux; LI, labeling index; ODC, ornithine decarboxylase; NOR, nucleolar organizer regions; PCNA, proliferating cell nuclear antigen; SO, sham operation

十二指腸，空腸脚を結紮後，前胃前壁より生理食塩水5mlを胃内に注入し胃液を採取した。採取液を遠心分離し上清を採取し，胆汁酸濃度，pHを測定した。

5. 組織学的検索法

摘出臓器を前壁切開し10%ホルマリンで固定した。切片は，幽門輪から1cm口側まで小弯に平行に，3mm間隔の階段状切片で作製した。パラフィン包埋後5 μ mに薄切し，H・E染色で

鏡検した。表層より頸部までを腺窩上皮，それよりも深部を幽門腺とした。増殖帯細胞数は，BrdUで標識された細胞の最表層と最深層の間に含まれる細胞数とした(図1)。幽門腺領域小弯について，幽門腺、腺窩上皮の高さ，増殖帯細胞数を測定した。

6. BrdU 染色方法

脱パラフィン後，2N HClで30分間処理しDNAを単鎖化し，

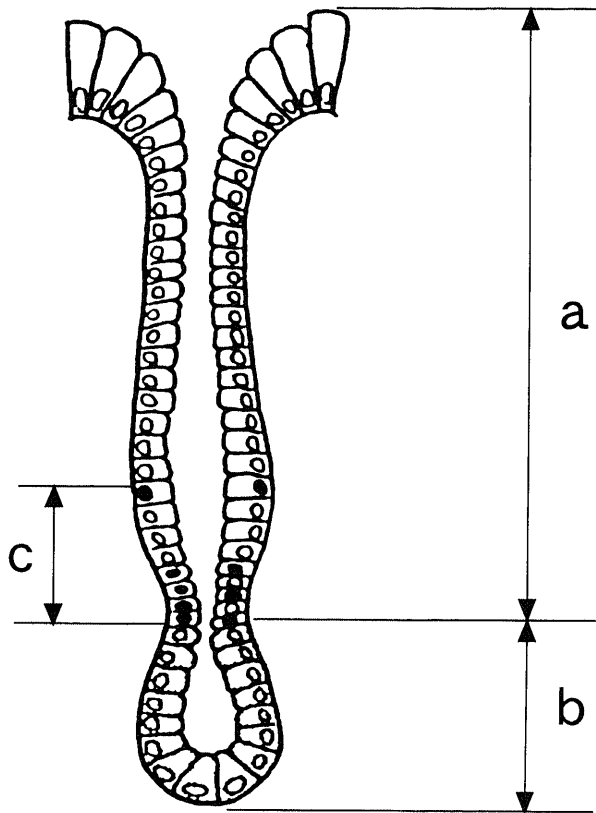


Fig. 1. Definition of morphometric parameter of the pyloric gland.

a, foveolar epithelium; b, gland epithelium; c, generative zone.

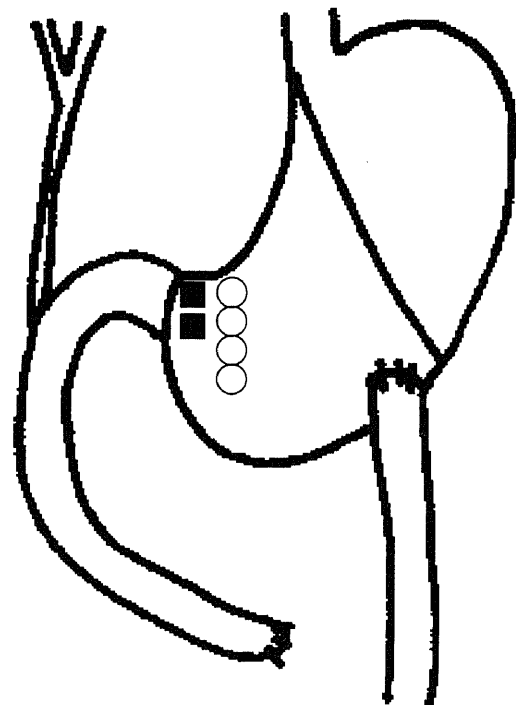


Fig. 2. Operative procedures and the location of tumor.

○, adenoma; ■, tubular adenocarcinoma.

Table 1. The incidence of histological change at antral area in the two groups of animals at 10 weekly intervals after operation

Histological changes	Post operative weeks				
	10	20	30	40	50
DR (n)	14	8	12	13	14
Carcinoma	0	0	0	0	2
Adenoma	0	1	0	1	2
ACP	0	1	5	4	7
Intestinal metaplasia	0	0	0	0	0
SO (n)	6	6	6	3	4
Carcinoma	0	0	0	0	0
Adenoma	0	0	0	0	0
ACP	0	0	0	0	0
Intestinal metaplasia	0	0	0	0	0

DR, duodenogastric reflux; ACP, adenocystic proliferation; SO, sham operation.

0.1M Na₂B₄O₇で10分間中和した。0.05% プロテアーゼで10分間処理後抗 BrdUモノクローナル抗体 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA) を一次抗体としてアビジン・ビオチン染色法を用いてBrdUを褐色に染色した。対象とした腺管は、粘膜に対し垂直に切れた腺管のみで、各動物につき少なくとも10腺管を検索し、染色された細胞数を増殖帯細胞数で除した値をBrdU標識率 (labeling index, LI) とし、平均値で表した。

7. 組織学的判定基準

組織学的に腺増生が粘膜筋板を破り、粘膜下組織以下に浸潤増殖するものの中で、異型性の強いものを癌、弱いものを腺腫、異型性が無いものを腺嚢胞増生 (adenocystic proliferation of glands, ACP) とした。吸収上皮、杯細胞、パネート細胞の出現を認めた場合に腸上皮化生とした。

8. 統計学的分析

統計学的分析は、術後10週ごとにDR群とSO群を比較し行った。百分率の検定は χ^2 検定で、平均値の検定はt検定で行い、5%未満を有意差ありとした。



Fig. 3. Tubular adenocarcinoma at the antral mucosa in an animal after 50 weeks after DR operation. H × E stain × 200. Bar indicates 100 μ m.



Fig. 4. Area of adenocystic glandular proliferation in the submucosa in an animal after 30 weeks after DR operation. H × E stain × 40. Bar indicates 20 μ m.

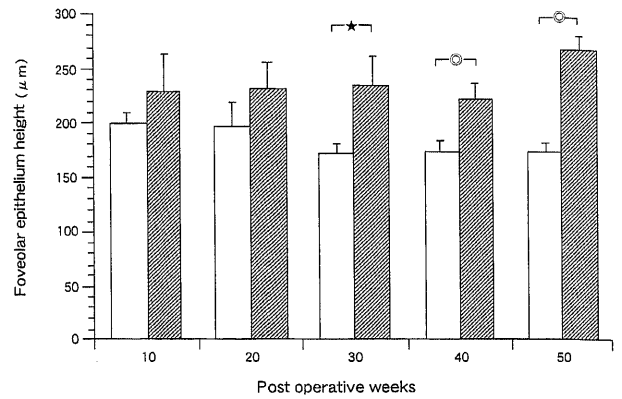


Fig. 5. Foveolar epithelium height of prepyloric mucosa of glandular stomach at 10 weekly intervals after operation. □, SO; ▨, DR. ★ P<0.05; ◎ P<0.001. Values are expressed as $\bar{x} \pm SD$.

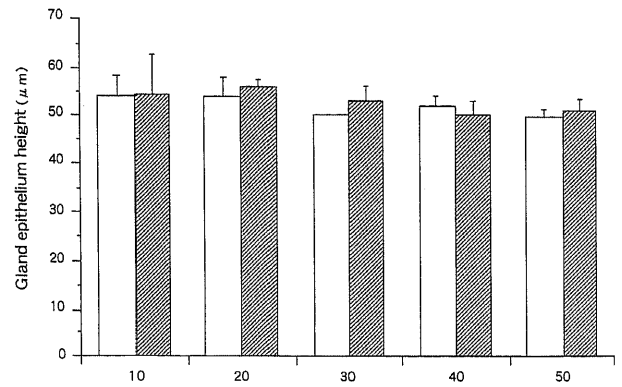


Fig. 6. Gland epithelium height of prepyloric mucosa of glandular stomach at 10 weekly intervals after operation. □, SO; ▨, DR. Values are expressed as $\bar{x} \pm SD$.

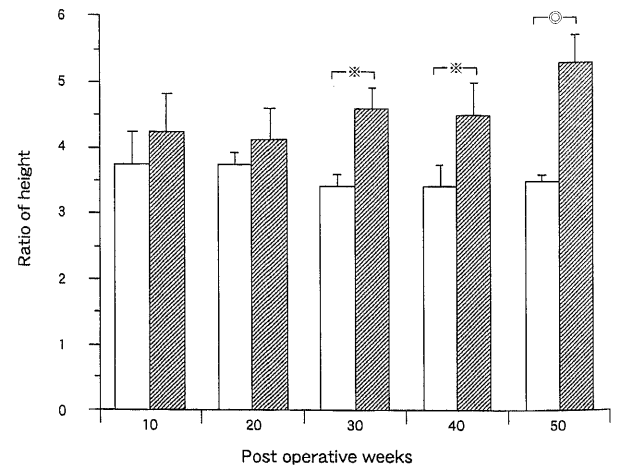


Fig. 7. The ratio of the height of foveolar epithelium to that of gland epithelium. □, SO; ▨, DR. ※ P<0.01; ◎ P<0.001. Values are expressed as $\bar{x} \pm SD$.

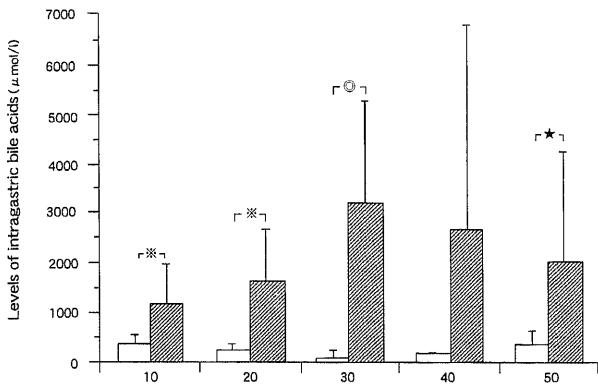


Fig. 8. Levels of intragastric bile acids at 10 weekly intervals after operation. □, SO; ▨, DR. ★ P<0.05; ※ P<0.01; ◎ P<0.001. Values are expressed as $\bar{x} \pm SD$.

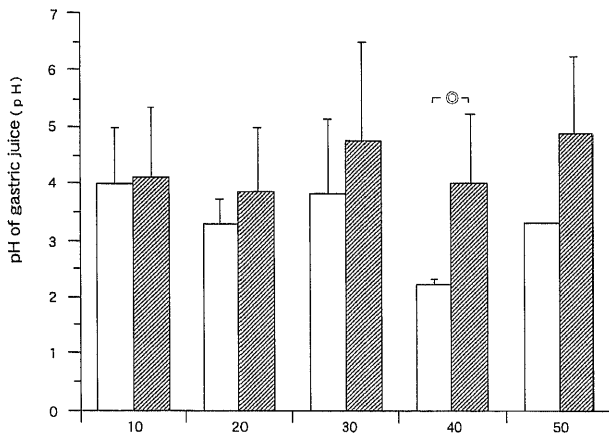


Fig. 9. pH of gastric juice at 10 weekly intervals after operation. □, SO; ▨, DR. ◎ P<0.001. Values are expressed as $\bar{x} \pm SD$.

成 績

I. 胃の組織学的所見

腫瘍の発生率はSO群では50週までの観察ではいっさい発生しなかったのに対し、DR群で術後20週13% (1/8)、40週8% (1/13)、50週14% (2/14) に出現し合計6個で、多発を2動物に認め全て幽門前庭部に発生した(表1)(図2)。癌は50週屠殺例に2個認め、組織型は管状腺癌で、深達度は粘膜下層と固有筋層であった(図3)。腺腫はDR群の術後20週、および40週に各1個、50週に2個認めた。

ACPはDR群に認められ、SO群には認められなかった。その発生は、術後20週13% (1/8)、30週42% (5/12)、40週31% (4/13)、50週50% (7/14) と30週以降に増加した(図4)。

腸上皮化生はDR群、SO群のいずれの群においても、発生しなかった。

II. 胃粘膜上皮の高さ

幽門前庭部胃粘膜の腺窩上皮の高さは、DR群において術後30週以降は術後30週 P<0.05、40週 P<0.001、50週 P<0.001 とSO群に比較して有意に高かったが(図5)、幽門腺の高さには差を認めなかった(図6)。腺窩上皮/幽門腺の高さの比率は、術後30週以降は30週 P<0.01、40週 P<0.01、50週 P<0.001 とSO群に比較して有意に高かった(図7)。

III. 胃の細胞動態

幽門前庭部粘膜における増殖帯細胞数は、DR群の術後10週 P<0.001 および20週 P<0.01 で有意に高値であった。

幽門前庭部胃粘膜における1腺窩あたりのLIは、DR群とSO群の間に有為差は無かった(表2)。

IV. 胃液検査

胃液中胆汁酸値はDR群ではSO群と比較して高値で推移し、術後10週 P<0.01、20週 P<0.01、30週 P<0.001 および50週 P<0.05 と有意に高値で、また40週で高値の傾向を示した(図8)。

胃液 pH はSO群では全体に低値で、しかも10週の4.0から50週の3.3へと低下する傾向にあったのに対し、DR群では20週以降でSO群より高い傾向を示し、10週の4.1から50週の4.9へと上昇する傾向が認められた(図9)。

Table 2. Effect of surgical procedures upon the labeling index (LI) and number of generative zone cells per column of antral mucosa of glandular stomach at 10 weekly intervals after operation

Histological changes	Post operative weeks				
	10	20	30	40	50
DR					
LI of back ground mucosa (%)	50.2 ± 17.2	58.6 ± 9.5	58.8 ± 5.7	62.0 ± 10.1	62.6 ± 12.3
Generative zone cell of back ground mucosa (no)	9.3 ± 2.8 ^a	8.2 ± 0.9 ^b	7.9 ± 1.4	8.6 ± 1.4 ^c	9.8 ± 3.2 ^c
SO					
LI (%)	52.5 ± 16.2	54.4 ± 14.1	55.6 ± 4.2	61.4 ± 10.9	57.8 ± 10.9
Generative zone cells (no)	5.9 ± 1.4	5.4 ± 1.3	6.3 ± 1.4	5.4 ± 1.3	6.9 ± 1.2

DR, duodenogastric reflux; SO, sham operation.

a) p<0.001 vs SO.

b) p<0.01 vs SO.

c) p<0.05 vs SO.

考 察

本研究では幽門輪よりの十二指腸胃逆流モデルを作成し、発癌剤を使用せず飼育し、胃粘膜の発癌に至る過程を病理組織学的所見および BrdU 標識率による細胞動態の経時的観察により検討した。その結果、対照群では腫瘍が観察されなかったのに対し、逆流動物の 50 週における腫瘍発生率は 14% を示した。

十二指腸胃逆流による発癌剤投与なしの胃発癌の報告はいくつかみられる。Langhans ら⁹⁾ は各種の手術を行いラットを飼育したところ、術後 56 週の発癌率は、ビルロート I 法で 10%、II 法で 30%、ルー・ワイ法で 0%、ビルロート II 法とブラウン吻合併用で 23% で、胃切除を伴わない胃腸吻合では 71% となり、十二指腸胃逆流の程度に比例して発癌率が増加すると報告している。Salmon ら¹⁰⁾ もビルロート II 法胃切除で術後 34 週に 15% に浸潤性膠様癌が発生したと述べている。さらに、長谷川¹¹⁾ は十二指腸胃逆流により術後 50 週でラットに胃癌を発生させ、逆蠕動性十二指腸胃逆流群では幽門前庭部に 41%、順蠕動性十二指腸胃逆流群では胃空腸吻合部に 31% に発生したとしている。このように十二指腸胃逆流は、切除胃だけでなく非切除胃でも発癌剤の投与なしで胃癌を誘発する。

発癌までの期間について、Taylor ら¹²⁾ はラットに胃腸吻合を行った後、8 週毎 56 週まで経時的に屠殺したところ、16 週に軽度の異型性が、また 32 週に癌が見られ、癌のほとんどは分化型の粘液産生癌であったと報告した。さらに、近藤ら¹³⁾ はラットに胃切除を行い、吻合が輸入部と輸出部の 2 カ所の十二指腸液逆流手術を行ったところ、癌は 20 週で発生し、経時的に病変の程度は高度となったと述べている。

胃腸吻合部の発癌について Kondo ら¹⁴⁾ は、吻合操作より十二指腸液逆流が残胃の癌発生増殖を促進させると述べている。また、尾形ら¹⁵⁾ は、ラット胃切除後に単開腹群、逆流防止群、逆流群を作成したところ、逆流群の輸入脚部にのみ腺癌が発生し (46%)、背景には異型上皮細胞の出現や腸上皮化生、腺嚢胞状拡張を伴っていたことから、胃切除、吻合操作より十二指腸液の逆流が発癌の原因と考えた。本研究における腺腫及び癌は、幽門前庭部に認められ、この発癌は吻合操作の加わらない部位にも発生することが明らかになり、逆流による十二指腸液の癌原性が示された。

前庭部の腺嚢胞増生は 20 週で逆流動物に認められ、それ以降も高率に認められた。Taylor ら¹²⁾ は、胃切開群と胃空腸吻合群を比較したところ、腺嚢胞増生は両群とも 16 週から見られ、頻度や時期に差がなく、また異型性の発現とはほぼ同時期であったと報告している。Mason ら¹⁶⁾ は、ラットの胃切除後、各種の再建を行ったが、腸上皮化生や腺嚢胞増生は発癌と関係しないことを示した。しかしながら、近藤ら¹³⁾ は腺嚢胞増生に相当する異型を持つ過形成が、ラット胃切除後の吻合部に 10 週から見られ、その頻度が発癌とよく相関し、また発癌に先行したと述べ、尾形ら¹⁵⁾ は腺管の嚢胞状拡張が発癌の見られた逆流群のみに認められ、癌発生に先行したと報告した。著者の実験での腺嚢胞増生は幽門前庭部に発生しており発癌との何らかの関係があるものと考えられた。

本実験では、管状腺癌を発生した幽門腺領域の粘膜高の変化と細胞動態を検索した。その結果、幽門腺領域では 30 週より有意に腺窩上皮が増高し、10 週より増殖帯細胞数が対照群に比べ多かった。Taylor ら¹²⁾ は発癌剤を使わず、胃切開群と胃空腸

吻合群を比較したところ、胃底腺領域の腺頸部の過形成が胃切開群では低率だったのに比し、胃空腸吻合群では 8 週から全例に見られ、過形成が癌の増殖に先行していると述べた。Langhans ら¹⁷⁾ はラットにビルロート I 法、ビルロート II 法、ルー・ワイ吻合、ビルロート I 法とブラウン吻合の併用および胃腸吻合をおこない検討したところ、³H-チミジンの LI はそれぞれ 135%、236%、100%、284%、353% で、十二指腸液逆流程度に比例して高値となっていたと報告した。尾形ら¹⁵⁾ は増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 陽性細胞標識率が、逆流群の輸入脚で対照に比し 10 週からすでに高く、また経時的に高率となったと報告している。岩井¹⁸⁾ は犬を用い十二指腸胃逆流モデルを作製し、組織変化、BrdU 標識率を検討した。BrdU 標識率が部位に関わらず術後 3 カ月や 12 カ月では差がなかったが、術後 6 カ月で高かったと述べた。また、鎌田¹⁹⁾ はラットにビルロート I 法胃切除およびビルロート II 法胃切除を行い細胞動態を検討したところ、ビルロート II 法ではビルロート I 法に比べ増殖帯細胞数が増加し、DNA 合成時間や世代時間の延長が見られたと報告している。これらの研究は十二指腸液の逆流が細胞回転を促進させ、腺嚢胞増生を惹起し、ひいては腺腫および腺癌の発生を導くことを明らかにしたもので、著者の幽門前庭部の検索でも同様な結果が得られた。

臨床における十二指腸逆流と細胞増殖の研究で Onoda ら²⁰⁾ は胃切除後患者症例を用い、内視鏡的生検材料からオルニチンデカルボキシラーゼ (ornithine decarboxylase, ODC) 活性と S 期比率を測定したところ、大弯より吻合部で ODC 活性と S 期比率が高く、しかも S 期比率はビルロート II 法の 5 年以上経過例でもっとも差が大きかったと述べた。³H-チミジンの LI^{21)~24)} あるいは核小体形成部位 (nucleolar organizer regions, NOR)²⁵⁾ を用いた研究などでも、逆流する十二指腸液に最も暴露する部位や、胃炎での細胞動態の亢進が示されており、動物の成績と一致する。

また、臨床における腺嚢胞増生と残胃癌発生に関する検討では、近藤ら²⁶⁾ は 5 年以上経過胃切除例の吻合部生検の検討から、腺嚢胞増生はビルロート II 法に有意に高頻度で、経過年数とともに増加し 20 年経過例では 65% に見られたと報告し、横山ら²⁷⁾ は残胃癌の検討から、背景の嚢胞状拡張腺管上皮には PCNA 陽性細胞が見られ、p53 蛋白の核内異常集積が見られたことから、嚢胞状拡張腺管上皮が前癌病変である可能性が示唆されたとしている。

本研究では、幽門より逆流する十二指腸液は、それ自体で胃癌を誘発する作用があることが実験的に示され、ヒト胃癌の要因のひとつとなる可能性が示唆された。

結 論

ラットを用い胃切除を伴わない十二指腸胃逆流モデルを作成し、発癌剤を使用せずに飼育し、胃粘膜の発癌に至る過程を病理組織学的所見および BrdU 染色率による細胞動態の経時的観察により検討し以下の結果を得た。

1. 病理組織学的に、腫瘍は SO 群では発生しなかったのに対し、DR 群では 20 週で 13% (1/8)、40 週で 8% (1/13)、50 週で 14% (2/14) に合計 6 個発生した。腫瘍の組織学的な内訳は腺癌は 2 個、腺腫は 4 個だった。腺癌の組織型は、2 個の管状腺癌が術後 50 週の吻合操作のない幽門前庭部に発生した。癌の深達度は、1 例は粘膜下組織で、もう 1 例は固有筋層であった。幽

門前庭部には腫瘍関連病変としてACPが出現し、20週13%、30週42%、40週31%、50週50%の頻度で、癌腫の発生以前に観察された。

2. 幽門前庭部胃粘膜の腺窩上皮の高さは、術後DR群がSO群と比較して、30週 $P < 0.05$, 40週 $P < 0.01$, 50週 $P < 0.001$ と高かった。幽門腺の高さは、両群間に差が無かった。腺窩上皮/幽門腺の高さの比率は、術後30週以降DR群がSO群と比較して、30週 $P < 0.01$, 40週 $P < 0.01$, 50週 $P < 0.001$ と高かった。1腺管あたりの増殖帯細胞数は、DR群が10週 $P < 0.001$, 20週 $P < 0.01$, 40週 $P < 0.05$, 50週 $P < 0.05$ とSO群と比較して多かった。LIは、両群間に差が無かった。

3. 胃液中胆汁酸値は、DR群ではSO群と比較して高値で推移した。胃液中pHは、DR群では20週以降でSO群より高い傾向を示し、経時的に上昇する傾向が認められた。

以上、本研究において幽門からの十二指腸液胃逆流により、手術操作が加わらない幽門前庭部粘膜の増殖帯細胞数が増加し、腺嚢胞増生を経て腺腫および癌が発生する過程が示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師三輪晃一教授に深甚の謝意を捧げます。また、終始直接御指導を頂いた金沢医科大学一般消化器外科教室小坂健夫助教授に深謝致します。さらに病理学的検索に御教示頂いた滋賀医科大学第一病理学教室服部隆則教授、富山市民病院病理科斎藤勝彦先生に御礼を申し上げます。

なお本論文の要旨は第51回日本癌学会総会(1992年9月、大阪)にて発表した。

文 献

- 1) Viste A, Bjørnstad E, Opheim P, Skarstein A, Thunold J, Hartveit F, Eide GE, Eide TJ, Søreide O. Risk of carcinoma following gastric operation for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 2: 502-505, 1986
- 2) Arnthorsson G, Tulinius H, Egilsson V, Sigvaldason H, Magnusson B, Thorarinsson H. Gastric cancer after gastrectomy. *Int J Cancer* 42: 365-367, 1988
- 3) Lundegardh G, Adami HO, Helmick C, Zack M, Meirik O. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med* 319: 195-200, 1988
- 4) Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1: 929-931, 1986
- 5) Toftgaard C. Gastric cancer after peptic ulcer surgery. A historic prospective cohort investigation. *Ann Surg* 210: 159-164, 1989
- 6) Stalsberg H, Taksdal S. Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *Lancet* 2: 1175-1177, 1971
- 7) Offerhaus GJA, Tersmette AC, Huijbregtse K, Van de Stadt J, Tersmette KWF, Stijnen TH, Hoedemaeker PhJ, Vandenbroucke JP, Tytgat GNJ. Mortality caused by stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions: 40 years of follow up of an Amsterdam cohort of 2633 postgastrectomy patients. *Gut* 29: 1588-1590, 1988
- 8) Ovaska JT, Havia TV, Kujari HP. Risk of gastric stump carcinoma after gastric resection for benign ulcer disease. *Ann Chir Gynaecol* 75: 192-195, 1986
- 9) Langhans P, Heger RA, Hohenstein J, Schlake W, Bünte H. Operation sequel carcinoma of the stomach. Experimental studies of surgical techniques with or without resection. *World J Surg* 5: 595-605, 1981
- 10) Salmon RJ, Merle S, Zafrani B, DeCosse JJ, Sherlock P, Deschner EE. Gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine: role of gastrectomy and duodenal reflux. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 76: 167-172, 1985
- 11) 長谷川 啓. 十二指腸逆流によるラットの胃癌発生. *日消病誌* 88: 1517-1524, 1991
- 12) Taylor PR, Mason R, Filipe M, Vaja S, Hanley DC, Murphy GM, Dowling RH, McColl I. Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens: morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism, and labeling index. *Gut* 32: 1447-1454, 1991
- 13) 近藤 建, 小島 宏, 浜口道成, 大西由佳乃, 竹島英介, 秋山清次, 山内晶司, 伊藤勝基, 渡辺 正, 高木 弘. 十二指腸液逆流と胃癌発生. *消化器癌の発生と進展* 3: 99-103, 1991
- 14) Kondo K, Suzuki H, Nagayo T. The influence of gastrojejunal anastomosis on gastric carcinogenesis in rats. *Gann* 75: 362-269, 1984
- 15) 尾形真光, 寺西 寧, 寺島信也, 渡辺 智, 井上 仁, 元木良一. 残胃吻合部粘膜の十二指腸液逆流による経時的変化に関する実験的研究. *日外会誌* 96: 286-294, 1995
- 16) Mason R, Filipe I. The aetiology of gastric stump carcinoma in the rat. *Scand J Gastroenterol* 25: 961-965, 1990
- 17) Langhans P, Bues M, Heger RA, Hohenstein J, Korfsmeier KH. Cell-kinetic investigations in the operated rat stomach to show the influence of duodenogastric reflux. *Scand J Gastroenterol* 19 (suppl 92): 87-90, 1984
- 18) 岩井壽生. 十二指腸液胃内逆流による胃粘膜の組織学的変化, BrdU 標識率, ならびにDNAメチル化に関する実験的研究. *日外会誌* 95: 234-241, 1994
- 19) 鎌田 徹. 残胃の発癌に対する実験的検討-Billroth I法とBillroth II法吻合の比較-*日外会誌* 94: 104-113, 1993
- 20) Onoda N, Nakanishi I, Chung Y, Maeda K, Nishimura S, Sato S, Kubo T, Kato Y, Yoshikawa, K, Matsui-Yuasa I, Otani S, Sowa M. Analysis of cell proliferation in endoscopically biopsied specimens of stomal mucosa of the gastric remnant. - with special reference to ODC activity and cell cycle-. *Dig Endosc* 6: 176-180, 1994
- 21) Hart Hansen O, Larsen JK, Svendsen LB. Changes in gastric mucosal cell proliferation after antrectomy or vagotomy in man. *Scand Gastroenterol* 13: 947-952, 1978
- 22) Offerhaus GJA, Van de Stadt J, Samson G, Tytgat NJ. Cell proliferation kinetics in the gastric remnant. *Eur J Cancer Clin Oncol* 21: 73-79, 1985
- 23) Assad, RT, Eastwood GL. Epithelial proliferation in human fundic mucosa after antrectomy and vagotomy. *Gastroenterol* 79: 807-811, 1980
- 24) Bechi P, Balzi M, Becciolini A, Amorosi A, Scubla E, Giachè V, Mazzanti R, Tonelli P, Cortesini C. Gastric cell proliferation kinetics and bile reflux after partial gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 86: 1424-1432, 1991

- 25) 青柳慶史朗, 孝富士喜久生, 児玉一成, 辻 義明, 末松哲, 武田仁良, 掛川暉夫. Nuclear organizer regions よりみた残胃粘膜の細胞動態に関する検討. 日消外会誌 28: 1-6, 1995
- 26) 近藤 建, 菊池 学, 横山 功, 横山泰, 長与健夫. 残胃

吻合部粘膜の生検組織所見から見た残胃癌の発生. 癌の臨 33, 651-660, 1987

- 27) 横山慶一, 服部隆則. 残胃癌の特性とその発生機序について. 日消誌 92: 761-768 1995

Effect of Duodenogastric Reflux on Rat Gastric Carcinogenesis and Cell Kinetics Yasushi Takano, Second Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 - J. Juzen Med Soc., **108**, 150 - 156 (1999)

Key words Duodenogastric reflux, stomach carcinogenesis, cell kinetics, bromodeoxyuridine.

Abstract

Three-hundred and ten male Wistar rats underwent either a duodenogastric reflux operation (DR) or a control sham operation (SO). The animals were fed a standard diet and tap water containing no carcinogens and sacrificed at 10 weekly intervals till 50 weeks after the surgery. None of the control animals developed adenomas or carcinomas in the glandular stomach. In contrast, tubular adenocarcinomas had developed in the prepylorus region in 2 animals (14%) of the DR group at 50 weeks. Adenomas also developed in 1 at 20 weeks, 1 at 40 weeks and 2 at 50 weeks. All of the adenocarcinomas and adenomas developed in the prepylorus region which was not directly affected by the surgical trauma. In addition, animals subjected to the DR procedure showed hyperplasia of the prepyloric mucosa. Adenocystic proliferation of glands were found in the prepylorus region in the DR group before any carcinomas were found. The ratio of the height of prepyloric foveolar epithelium to that of gland epithelium was higher in the DR than in the SO group. The number of generative zone cells in the antral mucosa were higher in the DR than in the SO group. Conclusively, this study suggests that duodenogastric reflux through the pylorus promotes cell proliferation in the antral mucosa, causing adenocystic proliferation of glands and eventually gastric carcinogenesis in rats.