

実験胃癌の進展に及ぼす胃酸分泌の影響

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/2297/9013

実験胃癌の進展に及ぼす胃酸分泌の影響

金沢大学医学部外科学第2講座 (指導: 宮崎逸夫教授)

北 村 秀 夫

(昭和57年9月27日受付)

(本論文の要旨は第38回日本癌学会総会にて発表した。)

胃癌に及ぼす胃酸分泌の影響を Wistar 系雄性ラットを用いて検討した。胃癌は N - methyl-N' - nitro - N - nitrosoguanidine (MNNG) を飲料水に溶解し (0.05 mg/ml) 20 週間投与して作成した。その後、AOC - tetragastrin 2000 μ g/kg. bw を depot form で 10 週間、連日皮下注射した。別の実験では、ガストリンを 750 μ g/kg. bw とし長期投与を行った。すなわち、21 週より 24 週までは毎日、以後は 50 週まで隔日に皮下注射した。両実験とも、胃酸分泌能は Shay の方法によって測定し、実験開始後 50 週目で屠殺、剖検した。ガストリンを 10 週間注射した群では、第 30 週目には、 $165 \pm 40 \mu$ Eq/100 g.4 hr の酸分泌量を示し、対照群の $83 \pm 19 \mu$ Eq/100 g.4 hr に比して有意の差 ($P < 0.01$) であった。胃癌発生率においては、ガストリン群と対照群の間に有意差はなかったが、癌腫の大きさでは両群の間に有意の差 ($P < 0.01$) がみられ、対照群の癌腫径 18.8 ± 9.8 mm に対してガストリン群は 4.8 ± 2.6 mm であった。さらに、ガストリン群の癌腫の 86 % が粘膜下層にとどまるものであったのに対し、対照群では 38 % にすぎなかった。次に、ガストリンの長期投与の実験でも、胃酸分泌を増大させる効果が得られ、対照群の癌腫径 15.9 ± 9.6 mm に対してガストリン群は 4.3 ± 3.3 mm であった ($P < 0.02$)。以上の成績は、胃癌の進展が胃酸分泌の亢進により抑制されることを示している。

Key words MNNG, 実験胃癌, ガストリン, 胃酸分泌

古くより癌胃は無酸あるいは低酸胃液であることが知られている¹⁾²⁾が、その検索対象の多くは進行癌であった。

しかし、近年、胃癌に対する診断能力の向上につれ早期症例が増え、胃癌初期での胃酸分泌能も次第に明らかになってきた。すなわち陸起型を示す早期胃癌においては進行癌と同様に低酸あるいは無酸を示すが、潰瘍型早期胃癌では酸分泌能が保持されている症例の多いことが報告されている³⁾⁴⁾。さらに、潰瘍型早期胃癌に観察される悪性サイクルは高酸、正酸例に多く、潰瘍の消長は良性潰瘍と同様に胃酸分泌動態と密接な関係があることが示唆されている⁵⁾⁶⁾。

そこで著者は、胃癌の進展における胃酸分泌の意義を検索するため、ラットに早期胃癌を作成し、ガスト

リン投与による胃酸分泌亢進状態が胃癌の進展にどのような影響を及ぼすかを実験的に検討したので報告する。

材料および方法

1. 実験動物および飼料
体重 100 - 120 g のウィスター系雄性ラットを用いた。飼料はオリエンタル固型飼料を用いた。
2. 胃癌作成法
発癌物質として和光純薬工業製の N - methyl - N' - nitro - N - nitrosoguanidine (以下 MNNG と略) を用いた。投与法は MNNG 500 mg を 10 l の蒸留水に溶解、アルミ箔で遮光したポリエチレン給水壇に分注し飲料水として ad libitum に与えた。

Influence of Gastric Acid Secretion on Development of Experimental Gastric Cancer.
Hideo Kitamura, Department of Surgery (II), (Director, Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

3. 胃酸分泌刺激剤

オリーブ油に懸濁した AOC-tetragastrin (日本化薬製) を用いた。

4. 実験群

1) MNNG 投与および MNNG 投与後ガストリン注射の胃酸分泌に及ぼす影響をみるため実験動物を以下の4群に分けた。

- i) MNNG 非投与群 (40 匹)
- ii) MNNG 投与群 (50 匹)
- iii) MNNG 投与後 AOC-tetragastrin 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ 注射群 (30 匹)
- iv) MNNG 投与後 AOC-tetragastrin 750 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ 注射群 (10 匹)

i) 群は MNNG 非投与、無処置である。ii) 群は MNNG を 20 週間投与し、以後水道水を与えた。iii) 群と iv) 群はガストリン注射群であるが、ガストリンの大量短期投与と少量長期投与の差異をみるためにグループ分けを行った。すなわち、iii) 群は MNNG 20 週間投与終了時よりガストリン 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ を連日 10 週間皮下注射し、iv) 群は MNNG 20 週間投与終了時よりガストリン 750 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ を初めの 4 週間は連日、以後は隔日に実験終了時の第 50 週目まで皮下注射した。

胃液測定は各群につき以下の時点で行った。

- i) 群：実験開始前 (12 匹)、20 週目 (12 匹)、50 週目 (10 匹)
- ii) 群：20 週目 (11 匹)、25 週目 (12 匹)、30 週目 (10 匹)、50 週目 (10 匹)
- iii) 群：25 週目 (8 匹)、30 週目 (7 匹)、50 週目 (11 匹)
- iv) 群：50 週目 (7 匹)

胃液測定のためのラットの抽出は無作為に行った。またガストリンの注射は胃液測定の前日まで行い、胃液測定日には注射しなかった。摘出胃に腫瘍をみたものは対象より外した。

2) MNNG 胃癌発生に及ぼすガストリン注射の影響をみるため実験動物を以下に分けた。

a) ガストリン大量短期注射の影響をみるための実験

- a) AOC-tetragastrin 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ 注射群 (28 匹)
- b) オリーブ油注射群 (40 匹)

a) 群のガストリンの注射は MNNG 20 週間投与終了時より 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ を連日 10 週間皮下注射した。b) 群は a) 群のガストリンに代えオリーブ油 0.25 ml を同様な方法で注射した。実験は MNNG 投与開始後第 50 週目で全例屠殺し終了した。

b) ガストリン少量長期注射の影響をみるための実験

- a) AOC-tetragastrin 750 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ 注射群 (24 匹)

b) オリーブ油注射群 (24 匹)

a) 群のガストリンの注射は MNNG 20 週間投与終了後、初めの 4 週間は 750 $\mu\text{g}/\text{kg}.\text{bw}$ を連日、以後は隔日に実験終了時まで皮下注射した。b) 群では a) 群のガストリンに代え、オリーブ油 0.1 ml を同様な方法で注射した。実験は MNNG 投与開始後第 50 週目で全例屠殺し終了した。

5. 胃液測定法

Shay⁷⁾の方法に準じた。すなわち検査前 48 時間は飲料水を ad libitum に与える以外は絶食とした。幽門輪の結紮はエーテル麻酔下に開腹し、幽門輪周囲の血管、腹膜を損傷しないように行った。結紮 4 時間後、再度エーテル麻酔下で開腹し、食道を噴門上部で結紮、胃を切離摘出した。次いで摘出胃を大彎側で小切開し、胃液を採取した。液量は体重 100 g 当りに換算し、酸度測定は pH meter で測定した。遊離塩酸度は 1/50 N, NaOH による滴定で胃液 1 ml につき pH 2.9, また胃液酸度は pH 7.0 の時点での規定液使用量を mEq/l として算出し、酸分泌量は胃液酸度に胃液量を乗じたものとした⁸⁾。

6. 胃癌の判定基準および記載法

癌の判定は腺胃に肉眼的に腫瘤を認め、異型腺管が粘膜筋板を破り、粘膜下層以下に浸潤、増殖しているものとした⁹⁾。組織学的分類は胃癌取扱い規約 (第 10 版¹⁰⁾) に準じた。なお、肉眼的に腫瘤として観察され組織学的には肉腫、または肉腫の一部に腺癌が混在したものは対象より外した。

7. 胃癌の病理学的検査法

摘出胃のホルマリン固定標本を肉眼的に観察し、腫瘤として認められるところを中心として小彎に沿って 3 mm 幅に切り出し、数条から全割までのパラフィンブロック標本作製した。標本は 5 μ に薄切後、Hematoxylin-Eosin 染色、Alcian blue-PAS 染色を行い、鏡検した。

8. 胃癌発生率算定法

MNNG 胃癌の進展は、実験開始後 36 週目から 40 週目にかけて粘膜下層への増殖が盛んになることから⁹⁾、ガストリンの影響をみるため 36 週目以上生存したものを有効動物とした。胃癌発生率は 36 週目より実験終了時の 50 週目の屠殺時までには胃癌を認めた匹数を有効動物数で除した百分率で算定した。

成 績

I MNNG 投与および MNNG 投与後ガストリン注射の胃酸分泌に及ぼす影響

1. MNNG 非投与ラットの胃酸分泌能の推移

実験開始前の胃酸分泌能は、遊離塩酸度 62.2 ± 18.4 mEq/l (M \pm SD), 胃液酸度 93.7 ± 14.9 mEq/l (M \pm SD), 酸分泌量 188 ± 76 μ Eq/100g. 4 hr (M \pm SD) であった (図 1)。

第 20 週目では遊離塩酸度 61.5 ± 13.5 mEq/l, 胃液酸度 98.7 ± 10.4 mEq/l, 酸分泌量 197 ± 58 μ Eq/100g. 4 hr であった。

第 50 週目では遊離塩酸度 64.2 ± 18.3 mEq/l, 胃液酸度 107.0 ± 16.3 mEq/l, 酸分泌量 225 ± 85 μ Eq/100g. 4 hr であった。第 50 週目での酸分泌量は実験開始前より多かったが有意ではなかった。

すなわち, MNNG 非投与のラットでは, ラットは成長しても胃酸分泌能の有意な変化を認めなかった。

2. MNNG 投与ラットの胃酸分泌能の推移

MNNG を 20 週間投与と直後のラット胃酸分泌能は, 遊離塩酸度 30.3 ± 8.6 mEq/l, 胃液酸度 68.7 ± 12.4 mEq/l, 酸分泌量 63 ± 14 μ Eq/100g. 4 hr, であり遊離塩酸度, 胃液酸度, 酸分泌量ともに MNNG 非投与のラットに比して有意 ($P < 0.01$) に低下した (図 1)。第 50 週目のラットでも遊離塩酸度 38.7 ± 18.2 mEq/l, 胃液酸度 65.4 ± 19.5 mEq/l, 酸分泌量 102 ± 36 μ Eq/100g. 4 hr, であり MNNG 非投与のラットにくらべて遊離塩酸度, 胃液酸度, 酸分泌量ともに有意に低下して

いた ($P < 0.01$)。すなわち, MNNG を 20 週間投与したラットでは胃酸分泌能は著しく低下し, MNNG 投与中止 30 週間後でも胃酸分泌能の有意な回復は得られなかった。

3. MNNG 投与後の AOC - tetragastrin 2000 μ g/kg. bw 注射の影響

MNNG 20 週間投与後, ガストリン 2000 μ g/kg. bw を連日 5 週間皮下注射したラットの胃酸分泌能は, ガストリン非注射の対照群との比較で, 遊離塩酸度 43.4 ± 8.9 mEq/l (対照群 32.3 ± 9.7 mEq/l), 胃液酸度 79.9 ± 12.6 mEq/l (対照群 70.9 ± 11.6 mEq/l), 酸分泌量 155 ± 28 μ Eq/100g. 4 hr (対照群 72 ± 12 μ Eq/100g. 4 hr) となり, 遊離塩酸度, 酸分泌量は対照群より有意 ($P < 0.01$) に高値であった (図 1)。さらに, ガストリンを 10 週間注射した第 30 週目のラットでは, 遊離塩酸度 47.3 ± 9.4 mEq/l (対照群 32.6 ± 13.5 mEq/l), 胃液酸度 80.5 ± 13.9 mEq/l (対照群 67.2 ± 10.3 mEq/l), 酸分泌量 165 ± 40 μ Eq/100g. 4 hr (対照群 83 ± 19 μ Eq/100g. 4 hr) と, 遊離塩酸度, 酸分泌量は対照群より有意 ($P < 0.01$) に高値であった。

しかし, 実験終了時の第 50 週目のラットでは遊離塩酸度 42.8 ± 14.4 mEq/l (対照群 38.7 ± 18.2 mEq/l), 胃液酸度 76.5 ± 13.1 mEq/l (対照群 65.4 ± 19.5 mEq/l), 酸分泌量 132 ± 54 μ Eq/100g. 4 hr (対照群 102 ± 36 μ Eq/100g. 4 hr) であり, 対照群より高い酸分泌能を示したが, 有意の差ではなかった。すなわち, MNNG 投与による酸分泌能の低下が, ガストリンの注射により回復することが示された。しかし, MNNG 非投与のラ

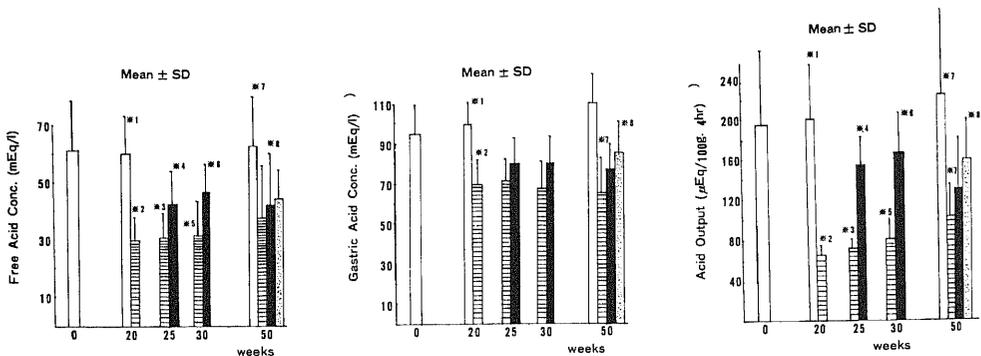


Fig. 1. Influence of MNNG and gastrin on gastric secretion in rats. (Studied by the 4-hr pyloric ligation technique.) Free acid conc. and gastric acid conc. were determined by titration to pH 2.9 and pH 7.0, respectively, with 0.02N NaOH, using a buret and pH meter. Acid outputs are expressed as microequivalents of H^+ per 4 hours.

*₁₋₂; *₃₋₄; *₅₋₆; *₇₋₈; $p < 0.01$. ; controls, ; rats administered with MNNG for 20 weeks. ; rats injected with depo-gastrin (2000 μ g/kg. bw) subcutaneously every day from week 21 to 30 after administration of MNNG for 20 weeks. ; rats injected with depo-gastrin (750 μ g/kg. bw) subcutaneously, after administration of MNNG for 20 weeks, every day from week 21 to 24, then every other day until the end (50th week) of the experiment.

ットの胃酸分泌能を上まわることはなかった。

4. MNNG 投与後 AOC - tetragastrin 750 μ g/kg. bw 注射の影響

MNNG 20 週間投与後、ガストリン 750 μ g/kg. bw を初めの 4 週間は連日、以後は隔日に実験終了時まで皮下注射した。実験終了時の第 50 週目の胃酸分泌能は、ガストリン非注射の対照群との比較で、遊離塩酸度 45.1 ± 10.6 mEq/l (対照群 38.7 ± 18.2 mEq/l)、胃液酸度 84.6 ± 13.5 mEq/l (対照群 65.4 ± 19.5 mEq/l)、酸分泌量 161 ± 42 μ Eq/l oog.4 hr (対照群 102 ± 36 μ Eq/l oog.4 hr) であった。胃液酸度、酸分泌量は対照群に比して有意に高い値 ($P < 0.01$) であった (図 1)。

II MNNG 胃癌発生に及ぼすガストリン注射の影響

1. MNNG 投与ラットの腺胃粘膜の組織像

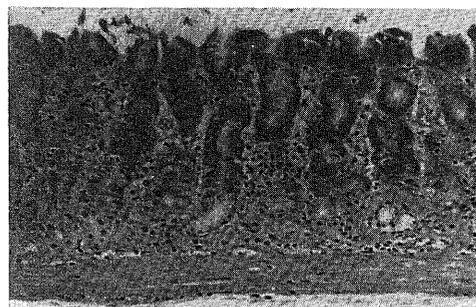
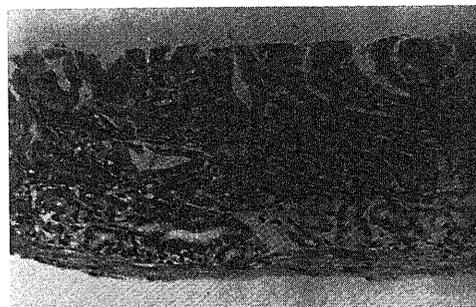
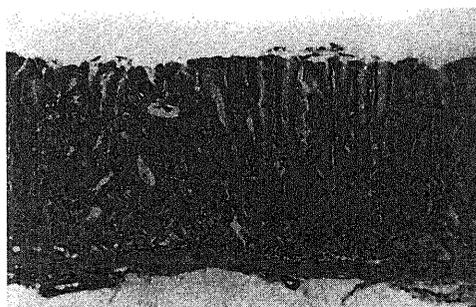


Photo. 1, 2, 3; Gastric antral mucosae of rats after the administration of 50 μ g/ml of MNNG for 20 weeks. There are atypical (Photo. 1, 2), and atrophic (Photo. 3) glands in the mucosal layer.

MNNG 20 週間投与直後のラット、および実験終了時すなわち第 50 週目のラットの腺胃を大彎で切開、その固定標本で小彎に 1 条、前壁と後壁に各 2 条の切片を作製し、H-E 染色、Alcian blue - PAS 染色を行った。なお、MNNG 投与、非投与の各 5 匹に屠殺 1 時間前に ^3H -Thymidine 1 μ Ci/g を腹腔内に注射し、Autoradiography による検索を行った。

その結果、MNNG 20 週間投与終了直後では胃幽門腺粘膜の腺管下方に細胞異型を伴う腺管配列の乱れた部分 (写真 1, 2)、固有腺の軽度な萎縮、粘膜筋板の肥厚 (写真 3) が認められた。

^3H -Thymidine による Autoradiography では MNNG 非投与ラットの正常胃粘膜においては胃小窩底部の腺頸部の細胞群が層をなして特異的に標識される (写真 4) が MNNG 20 週間投与ラットの幽門腺粘膜では ^3H -Thymidine で標識される細胞が腺管の上下に広く散在している像もみられた (写真 5)。しかし、MNNG 20 週間投与直後の時点では異型腺管の粘膜下



Photo. 4 ^3H -Thymidine autoradiograph of the glandular stomach of a rat not administered with MNNG. Labeled cells are regularly distributed in epithelial cells of the "neck" region of the antral mucosa.

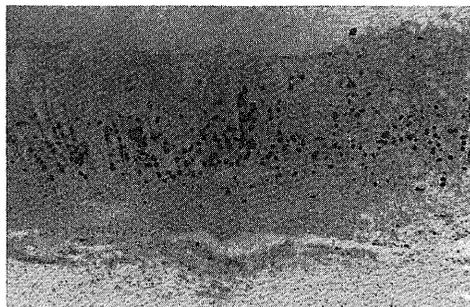


Photo. 5 ^3H -Thymidine autoradiograph of the glandular stomach of a rat after administration of MNNG for 20 weeks. Increased number of labeled cells are irregularly distributed in epithelial cells.

層への浸潤, すなわち癌の存在は認められなかった。

第 50 週目では幽門腺領域の非癌部粘膜には細胞異型, 構造異型を伴う腺管が観察され悪性変化を疑わせる部分があり (写真 6), ^3H -Thymidine で標識される細胞が不規則に分布していた (写真 7)。

一方, 胃底腺粘膜では, MNNG 投与群で第 20 週目

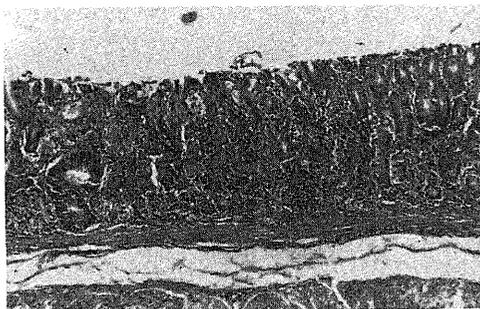


Photo. 6 Pyloric region of a control rat. (30 weeks after the administration of $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ of MNNG for 20 weeks.) Neoplastic nests were seen in the antral portion of the glandular stomach.

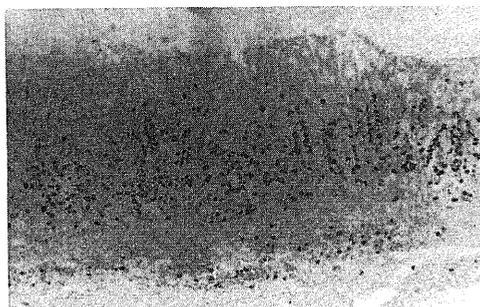


Photo. 7 ^3H -Thymidine autoradiograph of the glandular stomach of a control rat. (30 weeks after the administration of MNNG for 20 weeks.) Highly increased number of labelled cells are irregularly distributed in epithelial cells.

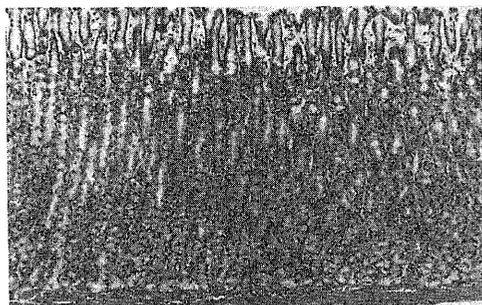


Photo. 8 Gastric corpus mucosae of a rat after the administration of $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ of MNNG for 20 weeks. There are little changes in the mucosa.

に胃酸分泌能の低下を示していたが, 組織学的には壁細胞, 主細胞の萎縮所見は認められなかった (写真 8)。第 50 週目でも壁細胞, 主細胞の萎縮所見はなかった。また, ^3H -Thymidine 標識細胞の分布は規則的で幽門腺領域にみられるような乱れはなかった。

2. MNNG 胃癌への AOC-tetragastrin $2000 \mu\text{g}/\text{kg}$. bw 注射の影響

1) 胃癌発生率

実験開始後 36 週目までに死亡した無効動物数は, 対照群 8 匹, ガストリン群 4 匹であった。第 50 週目での胃癌発生率をみると, 対照群有効匹数 32 匹中 8 匹 (25%), ガストリン群有効匹数 24 匹 7 匹 (29%) で両者の間に有意の差はなかった (表 1)。

Table 1. Incidence of adenocarcinoma in the glandular stomach of rat

Experiment 1	
Group	Incidence
Control group	25% (8/32)
Gastrin ($2000 \mu\text{g}/\text{kg}$) group	29.2% (7/24)

p; not significant

(No. of rats bearing stomach cancer/No. of effective rats)

Fxp. 1. The rats were administered with MNNG for 20 weeks and randomly divided into two groups which were treated as follows: gastrin group: AOC-tetragastrin, $2000 \mu\text{g}/\text{kg}$. bw every day by depot injections for 10 weeks; and control group: every day injections of depot only, for 10 weeks. The rats were sacrificed at 50 weeks after the beginning of the experiment. The diagnosis of adenocarcinoma was applied when atypical adenomatous growth invaded the deeper layers beyond the muscularis mucosa.

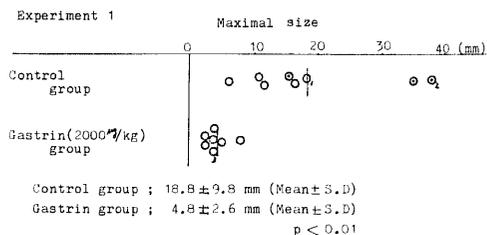


Fig. 2. The maximal size and macroscopic appearance of adenocarcinoma in the glandular stomach of rat.

○; polypoid lesion which is a protruding lesion.
 ◎; crater-like lesion which is an elevated lesion with a central area of depression. Three rats died before the end (50th week) of the experiment: ○₁: 39th W., ◎₂: 48th W., ◎₃: 46th w.. Exp. 1; the same way as shown in Table 1.

2) 胃癌の占居部位

対照群, ガストリン群ともに幽門腺領域に癌腫の中心を有しており, 胃底腺領域に癌が発生したものはなかった。

3) 胃癌の肉眼型

小さい癌腫では隆起様病変として, また一見, 粘膜

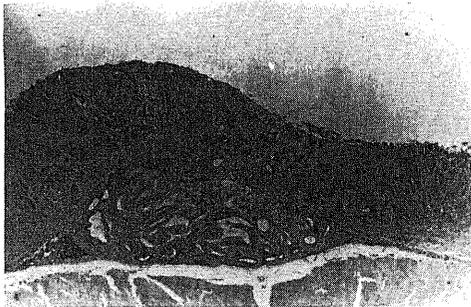
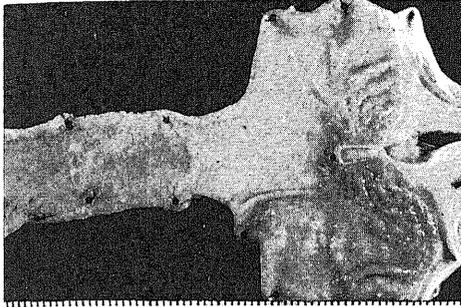


Photo. 9.10. Glandular stomach of a rat in gastrin group. 50th week. (the rat injected with gastrin 2000 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{bw}$ every day from week 21 to 30 after administration of MNNG for 20 weeks.) Tumor is seen in the pyloric antrum. Adenocarcinoma invaded the deeper layer beyond the muscularis mucosa.



Photo.11 Glandular stomach of a rat in control group. (30 weeks after the administration of MNNG for 20 weeks) A crater-like lesion is made up of tubular neoplastic tissue infiltrating into the muscularis propria.

下腫瘍を思わせる隆起 (写真 9, 10) を示すものがあった。対照群の大きい癌腫では中心に crater を形成するものがみられた (写真 11) が, ガストリン群では癌腫が小さく crater を形成するものはなかった (図 2)。

4) 癌腫最大径

新鮮標本での癌腫最大径をノギスで測定した。なお同一胃に癌腫が 2 個以上認められたものでは, そのなかで最も大きい癌腫の長径を測定した。

その結果, 対照群の腫瘍径が 6 mm から 38 mm, $18.8 \pm 9.8 \text{ mm} (\text{M} \pm \text{SD})$ であり, ガストリン群では 3 mm から 8 mm, $4.8 \pm 2.6 \text{ mm} (\text{M} \pm \text{SD})$ であった。なお, 担癌ラットで 50 週以前に死亡したラットが, 対照群に 2 匹, 39 週目 (腫瘍径 18 mm), 48 週目 (腫瘍径 38 mm) であった。ガストリン群では 1 匹, 46 週目 (腫瘍径 4 mm) であった (図 2)。

すなわち, ガストリン群に発生した胃癌は対照群の癌腫と比較して有意 ($P < 0.01$) に小さかった。

5) 胃癌の組織型および深達度

ガストリン群, 対照群ともに管状腺癌であり, いづれの群にも低分化腺癌, 印環細胞癌は認められなかった。

深達度では, ガストリン群の癌腫が小さいのに比例して粘膜下層までのものが 86% (6/7) にみられ, 対照群の 38% (3/8) にくらべて深達度の浅いものが多かった (表 2)。

なお, ガストリン群の 1 匹には胃幽門腺領域に肉腫 (spindle cell sarcoma) が認められた。深達度は漿膜下層, 腫瘍径は 22 mm であった。

以上, 胃癌の発生率はガストリン群と対照群との間に有意の差はなかったが, 癌腫の大きさはガストリン

Table 2. The depth of invasion of adenocarcinoma in the glandular stomach of rat

	Depth of invasion			
	sm	pm	ss	se
Control group	3	4	1	0
Gastrin (2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) group	6	1	0	0

(No. of cancer bearing rats)

The diagnosis of adenocarcinoma was applied when atypical adenomatous growth invaded the deeper layers beyond the muscularis mucosa. The cancers were all well-differentiated tubular adenocarcinoma. sm; tera submucosa, pm; tunica muscularis propria, ss; tera subserosa, se; serosa exposed,

Eep. 1; the same way as shown in Table 1.

群では対照群に比較して小さいものが多く、深達度も浅い結果が得られた。

3. MNNG 胃癌への AOC-tetragastrin 750 μ g/kg. bw 注射の影響

1) 胃癌発生率

実験開始後 36 週目までに死亡した無効動物数は、対照群 4 匹、ガストリン群 6 匹であった。第 50 週目での胃癌発生率は、対照群有効匹数 20 匹中 7 匹 (35%)、ガストリン群有効匹数 18 匹中 6 匹 (33%) であった。両者間に有意の差はなかった (表 3)。

2) 胃癌の占居部位および肉眼型

対照群、ガストリン群ともに癌腫の中心は幽門腺領域にあり、胃底腺領域に発生したものはなかった。ただ、胃底腺領域に肉腫が発生し、同一胃の幽門腺領域

に腺癌の発生をみたものがガストリン群に 2 匹あった。

肉眼型では、小さい癌腫は隆起様病変または粘膜下腫瘍様の隆起を示した。対照群の大きい癌腫では中心に crater を形成するものがあったが、ガストリン群では癌腫が小さく、crater を形成するものはなかった (図 3) 癌腫最大径

対照群の腫瘍径は 6 mm から 33 mm, 15.9 \pm 9.6 mm (M \pm SD) であり、ガストリン群では 3 mm から 9 mm, 4.3 \pm 3.3 (M \pm SD) であった。ガストリン群の腫瘍径は対照群に比較して有意 ($P < 0.02$) に小さかった。なお、担癌ラットで 50 週以前に死亡したラットが、対照群 3 匹 (38 週目, 腫瘍径 33 mm), (47 週目, 腫瘍 15 mm), (49 週目, 腫瘍径 18 mm) であったが、ガストリン群では 1 匹 (48 週目, 腫瘍径 3 mm) であった (図 3)。

4) 胃癌の組織型および深達度

ガストリン群、対照群ともに管状腺癌であり、低分化腺癌、印環細胞癌は認められなかった。

深達度は、ガストリン群の腫瘍径が小さいのに比例して粘膜下層までのものが 83% (5/6) にみられ、対照群の 43% (3/7) にくらべ深達度の浅いものが多かった (表 4)。

なお、ガストリン群で、胃底腺領域に肉腫を有するものが 2 匹あり、いずれもその深達度は筋層で、腫瘍径は 9 mm と 20 mm であった。対照群では一匹に胃幽門腺領域に肉腫 (深達度: 粘膜下層, 腫瘍径 8 mm) がみられた。

以上, MNNG 投与後, ガストリンを少量長期間注射し胃癌の進展に及ぼす影響を検討したが, ガストリン大量短期間注射の実験と同様に癌腫の長径と深達度が抑制される結果が得られた。

Table 3. Incidence of adenocarcinoma in the glandular stomach of rat

Experiment 2	
Group	Incidence
Control group	35% (7/20)
Gastrin (750 μ g/kg) group	33.3% (6/18)

p; not significant

(No. of rats bearing stomach cancer/No. of effective rats)

Exp. 2. The rats were administered with MNNG for 20 weeks and randomly divided into two groups which were treated as follows: gastrin group: AOC-tetragastrin, 750 μ g/kg. bw by depot injections, and control groups; injections of depot only, respectively, every day from week 21 to 24, then every other day until the end (50th week) of the experiment. The diagnosis of adenocarcinoma was applied when atypical adenomatous growth invaded the deeper layers beyond the muscularis mucosa.

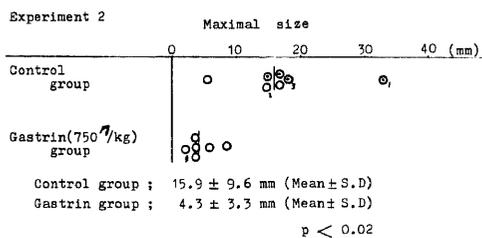


Fig. 3. The maximal size and macroscopic appearance of adenocarcinoma in the glandular stomach of rat.

○; polypoid lesion which is a protruding lesion.
 ⊙; crater-like lesion which is an elevated lesion with a central area of depression. Four rats died before the end (50th week) of the experiment;
 ⊙₁: 38th w., ⊙₂: 47th w., ⊙₃: 49th w., ⊙₄: 48th w.. Exp. 2; the same way as shown in Table 3.

Table 4. The depth of invasion of adenocarcinoma in the glandular stomach of rat

Experiment 2	Depth of invasion			
	sm	pm	ss	se
Control group	3	2	2	0
Gastrin (750 μ g/kg) group	5	1	0	0

(No. of cancer bearing rats)

The diagnosis of adenocarcinoma was applied when atypical adenomatous growth invaded the deeper layers beyond the muscularis mucosa. The cancers were all well-differentiated tubular adenocarcinoma. sm; tera submucosa, pm; tunics muscularis propria, ss; tera subserosa, se; serosa exposed.

Exp. 2: the same way as shown in Table 3.

考 察

胃癌患者の胃液は、1895年のBoas¹⁾の報告以来、無酸あるいは低酸を示すものが多いとされてきた。

しかし、近年の本邦での早期癌症例の検索では、隆起型早期癌では進行癌と同様に無酸あるいは低酸を示すが、潰瘍型早期癌では正酸、時には高酸を示すものがあることが明らかになってきている³¹⁾。また胃癌患者の胃酸分泌能は胃癌に随伴する萎縮性胃炎の分布や拡がりど密接な関係があることも示されている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。

胃癌の発生と胃酸分泌能、および萎縮性胃炎との関係については諸家の膨大な業績があり¹⁴⁻¹⁸⁾、胃癌発生機構の解明への貴重な足掛りとなっているのは周知の事実である。しかし、臨床的あるいは切除胃を研究対象とした病理学的検索のほかに、胃癌の発生を実験的に検索しようとするアプローチも大切と思われる。

MNNGによるラット胃癌の作成は1967年Sugimuraら¹⁹⁾によって初めて報告され、以後、犬でも作成しうることが明らかとなり²⁰⁾、今日では胃癌の実験モデルとして広く研究されている方法である²¹⁾。MNNGラット胃癌の特徴は、癌の占居部位の多くは幽門腺領域で、組織型は分化型腺癌であり、腸上皮化生を伴わないとされている²²⁾。

また、MNNGラット胃癌の発生過程における胃酸分泌能の変化は、著者の実験ではMNNG 50 mg/lを20週間経口投与した時点で、遊離塩酸度、酸分泌量ともに著明に低下し、MNNG投与中止後30週、すなわち実験開始50週後でも胃酸分泌能の回復はみられなかった。

しかし、Bralowら²³⁾は、ウィスター系雄性ラットにおいてMNNG 83 mg/lを52週間飲用させ胃酸分泌能の変化を観察しているが、52週目まで対照群と有意の差はなかったことを報告している。小山²⁴⁾は犬実験胃癌においてMNNG 50 mg/lを40週間飲用させることにより胃酸分泌能は低下するが、MNNG投与の中止により胃酸分泌能は回復するとし、胃酸分泌の低下はMNNGによる胃粘膜のピラン性変化にもとづく一時的な機能不全によるものとしている。柚木ら²⁵⁾はウィスター系雄性ラットにMNNG 50 mg/lを飲用させ胃酸分泌能の低下をみているが、その詳細は明らかではない。

Saitoら²⁶⁾は、ウィスター系雄性ラットにMNNG 167 mg/lを40週間、その後はMNNG 83 mg/lを飲用させ、胃底腺粘膜には主細胞よりも壁細胞の萎縮性変化を見ることを報告している。

しかし、著者の実験でMNNG 50 mg/l、20週間経口投与では、MNNGの量が少かったためか、あるいは投与期間が短いためか、幽門腺粘膜の萎縮性変化をみる

が、胃底腺粘膜の萎縮は明らかではなかった。このことから、著者の実験でMNNG投与により胃酸分泌の低下をみた原因は壁細胞の量的な減少ではなく別の原因が考えられる。

Bralowら²³⁾によればラットに発癌剤2,7-fluorenylenebinsacetamide (2,7-FAA)を腹腔内に注射すると、幽門腺粘膜、胃底腺粘膜ともに変化をみないが酸分泌障害が著しくなるという。また、MNNGの場合Sugimuraら²⁰⁾は核酸だけでなく細胞内タンパク質とも反応し、機能を変化させ得るとし、MNNGが胃腺のかなり深部まで浸透することを¹⁴Cで標識したMNNGのAutoradiographyで証明している。MNNGにも2,7-FAAと同様な壁細胞へのtoxic effectがあることは自験の成績から推察できるであろう。

また、MNNGの経口投与はラットの幽門腺粘膜に障害を与え、幽門前庭部に多数のピランの発生と、粘膜固有層の浮腫、腺窩上皮および固有腺の萎縮、局所的な細胞異型、構造異型をきたす⁷⁾²⁵⁾²⁶⁾。このことから幽門腺粘膜の腺頸部付近に存在するガストリン産生細胞が同時にMNNGにより障害を受け、そのために胃酸分泌が低下することも考えられる²⁷⁾²⁸⁾。著者の実験でMNNG投与後、ガストリンの注射により胃酸分泌が増大したが、これは外因性ガストリンの胃底腺への酸分泌刺激作用および胃底腺へのtrophic effectによるものと考えられる²⁹⁾³⁰⁾⁴²⁾。

以上のごとく、著者のMNNG実験胃癌ではMNNGの投与により胃酸分泌能が障害され、その酸分泌の低下した内部環境の中で、萎縮性変化をきたした幽門腺領域での癌の発生、進展をみているものといえよう。

ところで、临床上、胃液過分泌、高酸胃液で知られている十二指腸潰瘍患者における胃癌発生率はPortisら³¹⁾、Fisherら³²⁾、斎藤³³⁾らの報告のように0~0.1%と極めて少ない臨床的事実より、高酸胃液は胃癌の発生進展に抑制的に作用しているものと考えられてきた。しかし、これらは対象がいずれも進行癌であったため十二指腸潰瘍の合併の有無が判然としないうところがあった。

近年、本邦において早期胃癌例の増加とともに早期胃癌での十二指腸潰瘍合併例も報告されるようになってきた。佐野³⁴⁾は600例中16例、窪ら³⁵⁾は370例中9例、村上ら³⁶⁾は52中5例と報告し、必ずしも従来いわれてきたような稀なものではないが、やはり少ない。佐野³⁴⁾の報告によれば、早期胃癌600例中、十二指腸潰瘍を合併した16例のうち15例までが潰瘍型胃癌であり、そのうち粘膜内にとどまる癌症例が7割も占めている。すなわち、胃酸が癌の発育、進展を抑制していることが考えられる。

そこで著者は発癌剤 MNNG をラットに経口投与し、癌細胞が腫瘍組織として発育進展していく過程に、胃酸分泌刺激剤であるガストリンを注射し、胃癌の発育進展に及ぼす胃酸分泌の影響を実験的に検索した。

MNNG を 20 週間投与し粘膜内に癌が発生したラットに、初期にガストリンを大量注射し、癌の初期において胃酸による癌細胞の消化、脱落を期待して^{31)~6)37)38)} depot type の ACC - tetragastrin 2000 $\mu\text{g}/\text{kg. bw}$ を連日皮下注射した。

その結果、胃酸分泌は亢進したが実験終了時の第 50 週目での胃癌発生率は対照群と有意の差はなかった。しかし、第 50 週目での癌腫の大きさは対照群よりも有意に小さく、深達度の浅いものが多かった。

このことからガストリンの注射により亢進した胃酸分泌は癌腫の発育を抑制していたことが示唆された。

胃酸分泌が胃癌に及ぼす影響は潰瘍型早期胃癌にみられる悪性サイクルに伴う癌細胞の消化、脱落のほか、Teorell 以来の H^+ Back diffusion theory によれば³⁹⁾、萎縮性胃炎を示す粘膜は正常粘膜よりも、また、幽門腺粘膜は胃底腺粘膜よりも H^+ の back diffusion が大きいとされ、粘膜内に侵入した H^+ が癌細胞の発育に障害を及ぼすことが考えられる。古賀⁴⁰⁾は、細胞培養実験で胃癌細胞は正常胃粘膜の細胞に比べて、低い pH 液に低抗性が少ないことを報告している。

ここで、外因性ガストリンの胃粘膜に対する影響をみると、Crean ら⁴¹⁾は depot type の Pentagastrin 4 mg/匹をウイスター系雄性ラットに 21 日間連日皮下注射し、その効果を報告している。すなわち、壁細胞は著明に増生し、同時に 21 日目には 4 倍の酸分泌量を見ている。一方、幽門腺粘膜に対しては粘膜の mass を減少させるようであり、その効果は統計的に有意ではないが、幽門部の粘膜上皮の成長をガストリンが抑制し得ることを示唆している。Neuburger ら⁴²⁾は Zollinger - Ellison syndrome の胃粘膜を調べ、壁細胞の増生と幽門腺粘膜の mass の減少をみ、胃外性ガストリンが幽門腺粘膜の成長を抑制していることも考えられると述べている。

また、Tomkins らはラットに Pentagastrin 250 $\mu\text{g}/\text{kg. bw}$ の一回注射により ^3H -Thymidine の up take を観察し、胃底腺粘膜では 300%、回腸では 400% の増加を見ている。このガストリンの DNA 合成刺激作用はヒスタミン H_2 -receptor の拮抗剤である Methiamide を使用しても認められ、胃酸分泌刺激作用とは全く独立した効果であることが証明されている⁴³⁾。

このガストリンと胃癌との関係については実験的には、田原ら⁴⁴⁾は MNNG ラット胃癌において、水性とした gastrin 50 $\mu\text{g}/\text{kg. bw}$ を 3 日間隔で 20 回腹腔内に

注射し、スキルス型胃癌の発現をみており、ガストリンの胃底腺粘膜への trophic effect が胃底腺粘膜での MNNG による発癌作用を高めた結果であろうと推定している。

しかし、著者の実験⁴⁵⁾では田原らのいう水性ガストリンによる特異的な影響を示唆する結果が得られなかった。

一方、depot type のガストリンの注射による検討では、Tatsuta らはラットに MNNG 50 mg/l を 25 週間経口投与後、depot type の AOC - tetragastrin 300 $\mu\text{g}/\text{匹}$ を実験終了時まで皮下注射し、その結果、胃癌の発生率の減少を、また胃癌の組織学的な差異を報告している⁴⁶⁾。

しかし、著者の実験では MNNG 50 mg/l を 20 週間経口投与後、depot type の AOC - tetragastrin を 300 $\mu\text{g}/\text{匹}$ に相当する 750 $\mu\text{g}/\text{kg. bw}$ を実験終了時まで皮下注射し、胃酸分泌能の増大を得たが、発癌率の差、胃癌の組織学的な差異は認められなかった。しかし、実験終了時での癌腫の大きさが対照群に比べ有意に小さい結果が得られた。

ガストリンの胃癌に及ぼす影響は、胃酸分泌の増大によるもののほかに、前述の Crean ら⁴¹⁾、Neuburger ら⁴²⁾の報告からガストリンは発癌の場である幽門腺粘膜にも作用し癌の発生に直接的に影響することも考えられる。

また、大倉ら⁴⁷⁾はヒト胃癌をヌードマウスに移植し、ガストリンを注射しているが、その影響は明らかではない。松尾⁴⁸⁾はヴィールス性癌細胞をウサギ胃の漿膜下に移植し、ガストリン注射により癌腫への抑制効果を見ている。一方、小堀ら⁴⁹⁾はラット胃癌細胞を無血培地でガストリンを加えて培養したところ癌細胞の増殖が促進したと報告している。

以上のように、現在のところガストリンの胃癌に対する直接のホルモン効果はなお明らかではないとするのが妥当であろう。

結 論

胃癌の進展に及ぼす胃酸分泌の意義を解明するため、発癌剤 MNNG をウイスター系雄性ラットに飲用させ早期胃癌を作成後、ガストリンを注射し胃癌の増殖がいかなる影響をうけるか検討し、以下の結論を得た。

1. MNNG 50 mg/l を 20 週間投与直後のラットの胃酸分泌能は、遊離塩酸度 $30.3 \pm 8.6 \text{ mEq/l}$ 、酸分泌量 $63 \pm 14 \mu\text{Eq}/100 \text{ g. hr}$ で、MNNG 非投与のラットの遊離塩酸度 $61.5 \pm 13.5 \text{ mEq/l}$ 、酸分泌量 $197 \pm 57 \mu\text{Eq}/100 \text{ g. 4 hr}$ に比べ有意な低下を示した。実験終了時の第 50 週目 (MNNG 投与中止 30 週後) においても胃酸分

泌能は回復しなかった。すなわち、MNNGには胃酸分泌を抑制する効果があり、MNNG投与中止後も、その効果は持続した。

2. MNNG 50 mg/l を20週間投与後、depot type のAOC-tetragastrin 2000 μ g/kg. bw を連日10週間皮下注射することにより、胃酸分泌量は165 \pm 40 μ Eq/100 g. hr (対照群 83 \pm 19 μ Eq/100 g. hr) と有意な増大を示した。実験終了時の第50週目(ガストリン注射中止20週後)では、胃酸分泌能は対照群に比べやや高かったが有意の差ではなかった。

また、depot type のAOC-tetragastrin を750 μ g/kg. bw とし21週目より最初の4週間は連日、以後は隔日に皮下注射した実験でも、第50週目での酸分泌量は対照群より有意に高かった。

3. MNNG 50 mg/l を20週間投与後、depot type のAOC-tetragastrin 2000 μ g/kg. bw を連日10週間皮下注射したが、実験終了時の第50週目における胃癌の発生率は対照群と差を認めなかった。また、胃癌の発生部位、肉眼型、組織型には対照群と差はなかった。しかし、腫瘍径は4.8 \pm 2.6 mm (対照群 18.8 \pm 9.8 mm) と対照群に比べ有意に小さく、腫瘍の深達度も浅いものが多かった。また、depot type のAOC-tetragastrin を750 μ g/kg. bw とし、21週目より最初の4週間は連日、以後は隔日に皮下注射した実験でも、第50週目での腫瘍の最大径は対照群より小さく、深達度の浅いものが多かった。

以上の成績は、胃癌の進展が胃酸分泌の亢進により抑制されることを示している。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った宮崎逸夫教授に心からの謝意を表します。また、終始、御指導、御教示を頂いた福井医科大学第1外科、三輪晃一助教授に深く感謝致します。また、病理学的検索に御教示を仰ぎました金沢大学第1病理学、勝田省吾博士に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Boas, J.: Bemerkungen zur diagnostischen Bedeutung und zum Nachweis der Gärungsmilchsäure im Mageninhalt. Centralblatt für innere Med., 25, 610 - 611 (1895).
- 2) Grossman, M. I., Kirsner, J. B. & Gillespie, I. E.: Basal and histalog-stimulated gastric secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer. Gastroenterology, 45, 14 - 26 (1963).
- 3) 古賀成昌・井上淳・安達秀雄: 胃液酸度からみた早期胃癌の陥凹化についての考察. 胃と腸, 11, 585 - 590 (1976).
- 4) 崎田隆夫・福富久之・谷礼夫・畑俊一・竹沢久武: 各種胃疾患・特に早期胃癌における胃液酸分泌機構について. 総合臨床, 21, 2504 - 2514 (1972).
- 5) Palmer, W. L. & Humphreys, E. M.: Gastric carcinoma: observations on peptic ulceration and healing. Gastroenterology, 3, 257 - 274 (1944).
- 6) Sakita, T., Oguro, Y., Takasu, S., Hokutomi, H., Miwa, T. & Yoshimori, M.: Observations on the healing of ulcerations in early gastric cancer. Gastroenterology, 60, 835 - 844 (1971).
- 7) Shay, H., Sun, D. C. & Gruenstein, M.: A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. Gastroenterology, 26, 906 - 913 (1954).
- 8) Moore, E. W.: The terminology and measurement of gastric acidity. Ann. N. Y. Acad. Sci., 140, 866 - 874 (1967).
- 9) 杉村隆, 河内卓, 高橋道人: 胃癌(杉村・村上編), 第1版, 54 - 164頁, 東京, 講談社, 1974.
- 10) 胃癌取扱い規約(胃癌研究会編), 第10版, 東京, 金原出版, 1979.
- 11) 岸清一郎・関啓: 胃液の臨床, 第1版, 68 - 119頁, 東京, 金原出版, 1978.
- 12) 川井啓一・関啓: 胃その形態と機能(川井啓一編), 第1版, 219 - 224頁, 東京, 医学書院, 1975.
- 13) 福富久三・石森章: 癌胃の胃液分泌に関する研究. 厚生省癌研究助成金による研究報告集, 122 - 128頁, 1970.
- 14) Bonne, C.: Morphology of the stomach and gastric secretion in Malays and Chinese and the different incidence of gastric ulcer and cancer in these races. Amer. J. Cancer, 33, 265 - 279 (1938).
- 15) Segal, H. L. & Samloff, I. M.: Gastric cancer - Increased frequency in patients with achlorhydria. Amer. J. Digest. Diseases, 18, 295 - 299 (1973).
- 16) Ruddell, W. S. J., Bone, E. S., Hill, M. J., Blendis, L. M. & Walters, C. L.: Gastric - juice nitrite (A risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach?). Lancet, II, 1037 - 1039 (1976).
- 17) Nagayo, T., Ito, M. & Yokoyama, H.: Early phases of human gastric cancer: Morphological study. GANN, 56, 101 - 120 (1965).
- 18) Correa, P., Cuello, C. & Duque, E.: Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian Migrants. J. Nat. Cancer Inst., 44, 297 - 306 (1970).

- 19) Sugimura, T. & Fujimura, S.: Tumour production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature*, **216**, 943-944 (1967).
- 20) Sugimura, T., Fujimura, S., Kogure, K., Baba, T., Saito, T., Nagao, M., Hosoi, H. & Shimofato, Y.: Production of adenocarcinomas in glandular stomach of experimental animals by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *GANN Mono.*, **8**, 157-196 (1969).
- 21) 斉藤貴生: イヌ実験胃癌の発生過程の追求医学のあゆみ, **88**, 603-608 (1974).
- 22) 阿部令彦: 実験胃癌, その意義と問題点 (阿部編), 第37回胃癌研究会, 東京, 1981.
- 23) Bralow, S. P., Gruenstein, M. & Shimkin, M. B.: Gastric secretory changes in rats receiving chemical carcinogens, 2, 7-Fluorenylenebisacetamide, 2-Fluorenylacetylamide, or N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *GANN Mono.*, **8**, 209-228 (1969).
- 24) 小山靖夫: 犬の潰瘍と胃癌の関係に関する研究. 厚生省癌研究助成金による研究報告集, **285-286** 頁, 1971.
- 25) 柚木一雄・市来輝也・佐藤八郎: ニトロソグアニジン投与による胃実験腫瘍における胃液分泌およびその生化学的観察 (抄録), 第28回日本癌学会総会記事, p58 (1969).
- 26) Saito, T., Inokuchi, K., Takayama, S. & Sugimura, T.: Sequential morphological changes in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine carcinogenesis in the glandular stomach of rats. *J. Nat. Cancer Inst.*, **44**, 769-783 (1970).
- 27) Crivelli, O., Pera, A., Rizzetto, M. & Verme, G.: G-cell counts in antral endoscopic biopsies by immunofluorescence. *Scand. J. Gastroent.*, **12**, 721-726 (1977).
- 28) Stockbrügger, R., Larsson, L. I., Lundqvist, G. & Angervall, L.: Antral gastrin cells and serum gastrin in achlorhydria. *Scand. J. Gastroent.*, **12**, 209-213 (1977).
- 29) Willems, G. & Lehy, T.: Radioautographic and quantitative studies on parietal and peptic cell kinetics in the mouse. *Gastroenterology*, **69**, 416-426 (1975).
- 30) Miller, L. R., Jacobson, E. D. & Johnson, L. R.: Effect of pentagastrin on gastric mucosal cells grown in tissue culture. *Gastroenterology*, **64**, 257-267 (1973).
- 31) Portis, S. A. & Jaffe, R. H.: A study of peptic ulcer based on necropsy records. *J. A. M. A.*, **110**, 6-13 (1938).
- 32) Fischer, A., Clagett, T. & McDonald, J.: Coexistent duodenal ulcer and gastric malignancy. *Surgery*, **21**, 168-174 (1947).
- 33) 斉藤章: 消化管の潰瘍と癌の一つの見方. *東北医誌*, **70**, 115-155 (1964).
- 34) 佐野量造: 胃と腸の臨床病理ノート, 第1版 153-158 頁, 東京, 医学書院, 1977.
- 35) 崔相羽・片岡徹・石井淳一: 十二指腸潰瘍と共存した極小胃癌の症例. *日消会誌*, **66**, 657 (1969).
- 36) 村上忠重・世良田進三郎: 胃十二指腸潰瘍のすべて (吉利和編), 第4版, 100-101 頁, 東京, 南江堂, 1973.
- 37) 岡部治弥: 早期胃癌の経過. *日本臨床*, **25**, 1336-1345 (1967)0
- 38) 田坂定考: 早期胃癌の経過追跡に関する研究. 厚生省癌研究助成金による研究報告集, **75-84** 頁, 1968.
- 39) Ivey, K. J.: Gastric mucosal barrier. *Gastroenterology*, **61**, 247-257 (1971).
- 40) 古賀成昌: 組織培養からみた胃, 小腸, 粘膜上皮の塩酸に対する感受性の差について. *日外会誌*, **66**, 211-221 (1965).
- 41) Crean, G. P., Marshall, M. W. & Rumsey, R. D. E.: Parietal cell hyperplasia induced by the administration of pentagastrin to rats. *Gastroenterology*, **57**, 147-155 (1969).
- 42) Neuburger, P. & Bonfils, S.: Parietal and chief cell populations in four cases of the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, **63**, 937-942 (1972).
- 43) Johnson, L. R.: The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology*, **70**, 278-288 (1976).
- 44) 田原栄一・灰塚省二郎: MNNG ラット胃癌の組織発生に及ぼす GEP 内分泌系ホルモンの効果—ことにスキルス型胃癌の発生. *医学のあゆみ*, **92**, 430-432 (1975).
- 45) 北村秀夫・三輪晃一・石黒信彦・宮崎逸夫: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) ラット胃癌の進展に及ぼすガストリンおよびインシュリンの影響 (抄録), 第37回日本癌学会総会記事, p31 (1978).
- 46) Tatsuta, M., Itoh, T., Okada, S., Tamura, H. & Taniguchi, H.: Effect of pronged administra-

tion of gastric of experimental carcinogenesis in rat stomach induced by MNNG. 第35回日本癌学会総会記事, p29 (1976).

47) 大倉久直・岡崎伸生・丸山圭一・渡辺昌・亀谷徹: 胃癌のホルモン依存性, ノードマウス移植ヒト胃癌発育へのテトラガストリンの効果. 第38回日本癌学会総会記事, p255 (1979).

48) 松尾裕: 癌胃の発生. 進展と胃液の意義に関する研究. 厚生省癌研究助成金による研究報告集, 123 - 125 頁, 1970.

49) 小堀鷗一郎・Martin, F.: MNNGラット胃癌細胞に対する消化管ホルモンの増殖作用. 第40回日本癌学会総会記事, p355 (1981).

Influence of Gastric Acid Secretion on Development of Experimental Gastric Cancer Hideo Kitamura, Department of Surgery (II) (Director, Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. J. J. Med. Soc., 91, 836-847 (1982)

Key words: MNNG, Experimental gastric cancer, Gastrin, Gastric acid secretion

Abstract

The influence of gastric acid secretion on the gastric cancer was studied by using Wistar strain male rats. The gastric cancer was produced by oral administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) containing 0.05 mg/ml in the drinking water for 20 weeks. Thereafter, subcutaneous injection of 2000 μ g/kg.bw of AOC-tetragastrin in depot form was made every day for 10 weeks. In another experimental group of animals, gastrin was administered in a prolonged fashion: 750 μ g/kg.bw every day from 21st to 24th week, thereafter every other day until 50th week. In both experiments, the animals were investigated on their gastric acid secretion by Shay's method, sacrificed at the 50th week from the start of the experiments, and pathological examination of the stomach was made. The gastric acid output (M \pm SD) at the end of 30th week was 165 \pm 40 μ Eq/100g.4hr in the group in which gastrin was administered for 10 weeks and 83 \pm 19 μ Eq/100g.4hr in the control group ($p < 0.01$). There was not a significant difference in the incidence of gastric cancer between the gastrin group and the control group, while the maximal size of the cancer was 4.8 \pm 2.6mm in the former and 18.8 \pm 9.8 mm in the latter ($p < 0.01$). Cancer of which invasion was limited to the submucosa was found in 86% of cancers in the gastrin group and 38% of those in the control group.

Prolonged administration of gastrin showed an effect of increasing the gastric acid secretion and in this experiment, the maximal size of the cancer was 4.3 \pm 3.3 mm in the gastrin group and 15.9 \pm 9.6 mm in the control group ($p < 0.02$). The results indicate that increased gastric acid secretion suppresses the development of gastric cancer.