

# 無酸胃における胃癌発生増殖に関する実験的研究

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8627">http://hdl.handle.net/2297/8627</a>

## 無酸胃における胃癌発生増殖に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座(主任:宮崎逸夫教授)

高島茂樹

(昭和51年3月1日受付)

本論文の要旨は昭和47年第31回日本癌学会総会に於いて発表した。

胃癌は疫学的に人種、性別、年齢、気候、遺伝など種々の要因によりその発生頻度の異なることが知られており<sup>1)</sup>、このことは胃癌発生において外的 noxa のみならず、その個体のもつ内的因子が関与することを示唆するものである。即ち、胃癌の発生機構を解明するには外的 noxa の追究もさることながら生体のもつ内的因子を究明することが極めて肝要と言える。

胃は体液性並びに自律神経性支配の下に、正常な状態ではpH 1~2の強酸性の胃液を分泌し、これが外来性物質に対して消化作用及び解毒作用を営んでいることは衆知の事実である。

ところで、胃癌の場合、1895年 Boas<sup>2)</sup>の報告以来多数の研究報告に見る如く、臨床的に無酸症あるいは低酸症を合併することが極めて多い。この胃癌と無酸症の関連性については従来より問題にされながら、その病態生理に関して未だ解明されていない。即ち、無酸症が癌に先行するのか、あるいは胃癌発生が胃酸分泌機構に影響を及ぼすための二次的変化として無酸症を把握すべきかについて証明されていないのである。

Berkson ら<sup>3)</sup>は無酸症患者857人の追跡調査を行い、無酸症における胃癌発生率は期待値よりはるかに高いと報告し、Hitchcock ら<sup>4)</sup>は無酸症あるいは低酸症のものは期待頻度比に比し4.5倍の胃癌発生率を示したと述べている。

更に、Segal ら<sup>5)</sup>は有酸群906人、無酸群684人の計1590人の追跡調査から無酸群16人(2.3%)、有酸群3人(0.3%)の胃癌発生をみ、その発生頻度比は7:1と無酸群に多いことを報告している。

一方、胃液過分泌、高酸状態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<sup>6)</sup>によれば剖検例9171例中0、Fischer ら<sup>7)</sup>は0.1%、斎藤<sup>8)</sup>は505例中0と極めて低く、Bockus<sup>9)</sup>は「著明な

胃液過分泌、高酸の患者は胃癌で死ぬことは稀れ」とさえ述べている。

このような臨床的事実を裏付ける基礎的実験はその実験の困難性から全く行われていない。

1967年 Sugimura ら<sup>10)</sup>によって Escherichia coli の突然変異物質である N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (略して MNNG) を飲料水に溶解し、Wistar 系ラットに連続経口投与することによりラット腺胃に癌腫を発生せしめ、実験胃癌作成モデルを確立するに至ってはじめて、この胃癌と無酸症の因果関係の解明への糸口を可能にしたと言える。

そこで、著者は MNNG を発癌物質とし、胃液分泌の主体をなす胃底腺領域を外科的に切除した実験的無酸胃ラットを作成し、無酸という内的環境の胃が胃癌発生にどのような影響を及ぼすか、その相関性について検索した。

更に、Frazekas<sup>11)</sup>や Norman ら<sup>12)</sup>が示唆している如き、胃粘膜に対して慢性刺激因子として作用する外来性(経口的)塩酸の投与を併せて行い、発癌物質 MNNG 以外の慢性刺激物質に対して無酸胃が如何なる変化を呈するかを検索し、若干の知見を得たので報告する。

## 〔I〕胃底腺領域切除胃における MNNG 誘発腺胃悪性腫瘍の発生増殖に関する研究

## I. 実験材料及び実験方法

## 1. 実験動物

体重 100~130g の Wistar 系雄性ラットをオリエンタル固型飼料及び水道水で 6~8 週間飼育し、体重 200~250g としたのち実験に供した。

## 2. 胃底腺領域切除胃ラット作成方法

## 1) 術前処置及び麻酔

24時間絶食後、ペントサル300mg、硫酸アトロピ

An experimental study on the influence of hypoaciditic stomach on establishment and development of gastric cancer. Shigeki Takashima, Department of surgery (II) (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

0.5mgを生理的食塩水60mlで溶解し、その溶液をラット体重100gにつき0.5ml当て腹腔内に注入し5~10分後開腹した。

### 2) 胃底腺領域切除方法

ラット胃は前胃と腺胃からなるが、切除範囲は図1の如くである。胃底腺領域切除後のラット胃の再建は前胃と腺胃幽門前庭部を6-0 (U.S.P. 号数) silk, 針型 U-U の血管縫合糸 (日腸工業株式会社製) を用い、端々一層連続縫合で行った。閉腹時にはテトラサイクリン5mg加生理的食塩水4mlを腹壁皮下に注射した。なお、胃底腺領域切除の確認はラット剖検時の胃の組織学的検索で確かめ、胃底腺細胞の残存する動物は実験対象から除外した。

### 3) 術後管理

術後3日間絶食、その間、テトラサイクリン5mg加5%ブドウ糖溶液4mlを腹壁皮下に注射し、4日目より水道水を投与、5日目からオリエンタル固型飼料を与え飼育した。

## 3. MNNG 及び塩酸による腺胃悪性腫瘍発生

### 実験

#### 1) 実験群

次の6群に分けた。

##### i) 無処置群

- |                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 1群: MNNG 単独連日投与群            | 30匹 |
| 2群: MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群 | 20匹 |
| 3群: 0.02N HCl 単独連日投与群       | 20匹 |

##### ii) 胃底腺領域切除群

- |                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 4群: MNNG 単独連日投与群            | 53匹 |
| 5群: MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群 | 31匹 |
| 6群: 0.02N HCl 隔日投与群         | 41匹 |

### 2) MNNG 及び塩酸の投与方法

術後4週目より、N-methyl-N'-nitro-N-nitroso guanidine (和光純薬工業株式会社製) 500mgを10lの水道水に溶解し、できるだけ新しい溶解水をアルミ箔で遮光したポリエチレン給水壺に分注し、一方、塩酸は遮光せず同様の給水壺で、ラットに ad libitum に連続的に飲用させた。

### 3) 腺胃癌判定基準

MNNG 及び塩酸投与後、50週目に全例屠殺剖検したが、それまでに死亡したラットを含め、腺胃に肉眼的に腫瘤を認め、しかも、異型腺増生が粘膜筋板を破り、粘膜下層に侵入しているもののみ癌と判定した。肉眼的及び組織学的分類は全て胃癌取扱規約<sup>13)</sup>に準じた。

なお、本実験において前胃と腺胃幽門前庭部の吻合部にまたがる病変は手術操作による粘膜の翻転、迷入が考慮されたため、対象より除外した。

### 4) 悪性腫瘍発生率の算定法

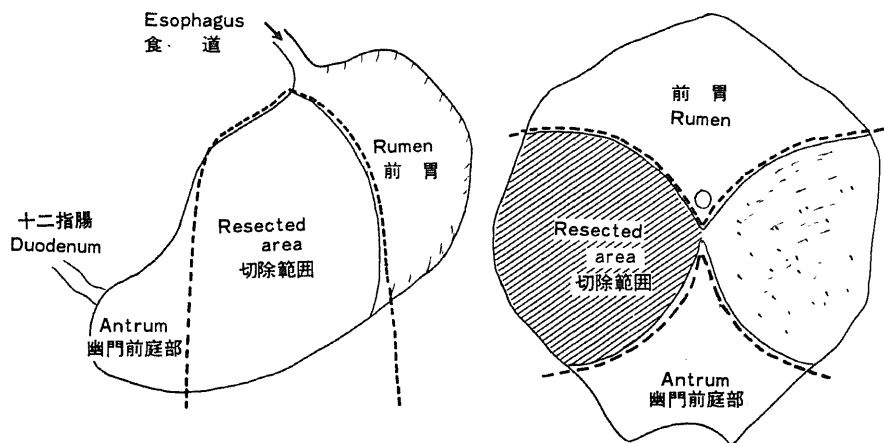
6実験群の中で、死亡したラット腺胃に最初に悪性腫瘍が発見された時点における6実験群各々の生存ラット数を有効匹数とし、次式の如く算定した。

腺胃悪性腫瘍発生率(%)

$$= \frac{\text{腺胃に癌腫又は肉腫を認めた匹数}}{\text{有効匹数}} \times 100$$

### 5) 体重測定法

胃底腺領域切除群では外科的侵襲が考慮されるため、術後1週目まで連日、以後4週目まで1週毎に体重測定を行い、発癌実験開始以降は6週毎に体重測定を行った。その数値は各群の平均値をもって表わした。



(77)

図1 胃底腺領域切除範囲

表1 腺胃悪性腫瘍発生率

	無処置群	胃底腺領域 切除群
MNNG 単独 連日投与群	6/19(32%)	23/31(74%)
MNNG 及び 0.02 N HCl 隔日投与群	5/11(45%)	10/13(77%)
0.02N HCl 単独 連日投与群	0/13(0%)	0/24(0%)

## 6) 胃酸酸度の測定方法

胃底腺領域切除後4週目のラット8匹について、Shay<sup>10)</sup>の方法に準じ胃液検査を行った。即ち、48時間絶食とし、但し飲料水は ad libitum に与え、エーテル麻酔下で開腹し、幽門輪部を周囲の血管及び腹膜を損傷しないように結紮し、閉腹す。結紮2時間後再びエーテル麻酔下で開腹し、食道噴門部を結紮、胃を切離別出した。次いで、別出胃を大彎側で切開し胃液を採取した。採取胃液は極く少量のため pH の測定にとどめ、Hitachi IBA pH メータ/M-7を用い行った。

## II. 実験結果

## 1. 腺胃悪性腫瘍発生率

表1に示す如く、無処置群では MNNG 単独連日投与群有効匹数19匹中6匹(32%)、MNNG 及び 0.02 N HCl 隔日投与群11匹中5匹(45%)、0.02N HCl 単独連日投与群13匹中0匹(0%)であり、胃底腺領域切除群では MNNG 単独連日投与群31匹中23匹(74%)、MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群13匹中10匹(77%)、0.02N HCl 単独連日投与群24匹中0匹(0%)であった。

以上の結果より、無処置群と胃底腺領域切除群について、腺胃悪性腫瘍発生率を比較検討すると、MNNG 単独連日投与群では前者32%、後者74%で推計学的に  $P < 0.001$  ( $\chi^2$  検定) の危険率で有意差を認めた。MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群では前者45%、後者77%で胃底腺領域切除群に発生率の増大傾向をみたが有意差は認められなかった。

次に、0.02N HCl 単独連日投与では腺胃悪性腫瘍の発生はみられなかったが、塩酸投与の面から悪性腫瘍発生率の変化を検討すると、無処置群では MNNG 単独連日投与群32%、塩酸隔日付加群45%で、胃底腺領域切除群でも同様に、前者74%、後者77%で、いずれも塩酸隔日付加投与群に悪性腫瘍発生率の増加傾向を認めたが有意差はみられなかった。

本論文の悪性腫瘍発生率は腺胃にのみ発生部位を限定し算定したが、MNNG による悪性腫瘍の発生は、消化管では腺胃の他に小腸、腸間膜、肝臓などにみられることが知られており<sup>15)</sup>、著者の実験でも胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群に十二指腸癌が一例認められた。

小括：以上の成績から無処置群に比し胃底腺領域切除群の MNNG 誘発腺胃悪性腫瘍発生率は有意差をもって増加し、MNNG 単独連日投与群、MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群では無処置群に比し各々2.3倍、1.7倍の発生率の増大を認めた。

塩酸単独連日投与群では悪性腫瘍の発生は認められなかった。MNNG 単独投与群と MNNG に塩酸を付加投与した際の悪性腫瘍発生率の変化は塩酸付加投与群において増加傾向をみたが有意差は認められなかった。

## 2. 腫瘍死出現時期及び腫瘍死亡率

各実験群の50週屠殺時までの腫瘍死は胃底腺領域切除群では MNNG 単独連日投与群で36週目、40週目、43週目の各1例、計3例であり、MNNG 及び 0.02 N HCl 隔日投与群で、43週目の1例であった。無処置群では MNNG 単独連日投与群の42週目の1例のみであった。

50週屠殺時点までの腫瘍死亡率は胃底腺領域切除群では MNNG 単独連日投与群31匹中3匹(9.7%)、MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群13匹中1匹(7.7%)で、無処置群では MNNG 単独連日投与群19匹中1匹(5.3%)、MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群11匹中0匹(0%)であり、胃底腺領域切除群で腫瘍死亡率の増加傾向を認めたが有意差はみられなかった。

小括：50週屠殺時以前の最初の腫瘍死は胃底腺領域切除群で36週目に、無処置群で42週目に認められ、胃底腺領域切除群で早い傾向にあった。又、50週までの腫瘍死亡率は胃底腺領域切除群で増加傾向をみたが有意差は認められなかった。

## 3. 腺胃腫瘍の肉眼的及び組織学的分類

## 1) 腫瘍の占居部位及び数

図2、3の如く無処置 MNNG 単独連日投与群の症例No.4で胃体部に、No.11で大彎線上にみられた以外は幽門前庭部小彎を中心に前後壁に均等に認められた。

腫瘍の多発症例は無処置群では MNNG 単独連日投与群6例中2例(33.3%)、MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群5例中1例(20.0%)で、胃底腺領域切除群では MNNG 単独連日投与群23例中7例(30.4

%)、MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群10例中 3 例 (30.0%) にみられたが、両者間には多発性に関して有意差は認められなかった。

又、塩酸付加投与によっても腫瘍の多発性が增大する傾向はみられなかった。

小 括：腫瘍の占居部位は腺胃幽門前庭部小彎を中心に前後壁に均等にみられた。腫瘍の多発性については胃底腺領域切除群と無処置群の間には有意の差は認められなかった。又、塩酸付加投与によっても腫瘍の占居部位・多発性には影響をみなかった。

2) 腫瘍の肉眼的分類

得られた腺胃悪性腫瘍は全て隆起性で、Borrmann

1型及び胃癌取扱い規約の早期胃癌肉眼分類のI型、IIa型に相当するものであった。

各実験群において得られた全腫瘍に対するこれらの肉眼形態の出現頻度は表2に示す如く、無処置 MNNG 単独連日投与群では Borrmann 1型1例 (12.5%)、I型2例 (25.0%)、IIa型5例 (62.5%) で、無処置 MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群では Borrmann 1型1例 (16.7%)、I型2例 (33.3%)、IIa型3例 (50.0%) であり、胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群では Borrmann 1型3例 (9.7%)、I型4例 (12.7%)、IIa型24例 (77.4%) で、胃底腺領域切除 MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与

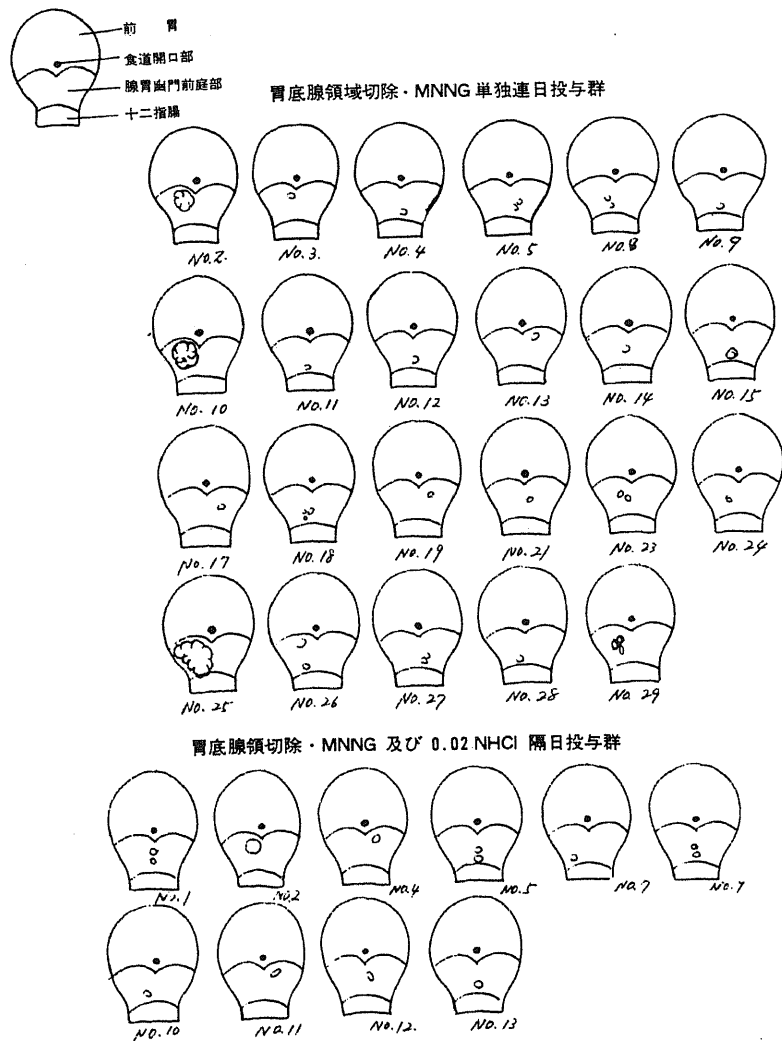


図2 腺胃悪性腫瘍の占居部位及び個数

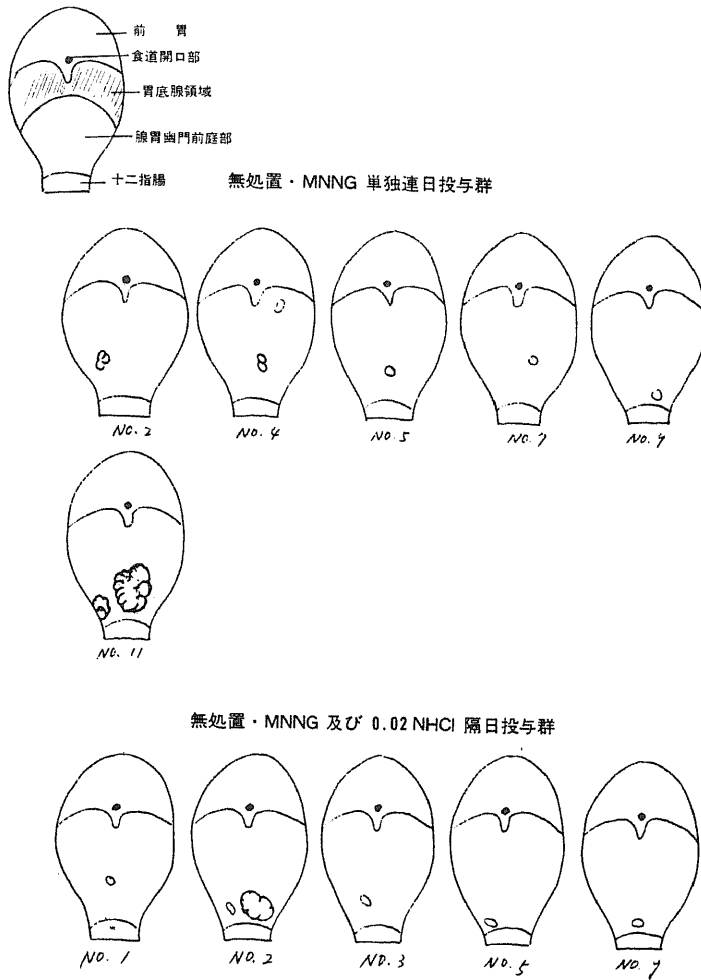


図3 腺胃悪性腫瘍の占居部位及び個数

表2 腺胃悪性腫瘍の肉眼的形態

		Borrmann I型	I 型	II a 型	計
無処置群	MNNG 単独 連日投与群	1 (12.5%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	8
	及び MNNG 0.02N HCl 隔日投与群	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	6
胃領底腺切除群	MNNG 単独 連日投与群	3 (9.7%)	4 (12.7%)	24 (77.4%)	31
	及び MNNG 0.02N HCl 隔日投与群	1 (7.7%)	3 (23.1%)	9 (69.2%)	13
計		6 (10.3%)	11 (19.0%)	41 (70.7%)	58

群では Borrmann 1型 1例 (7.7%), I型 3例 (23.1%), IIa型 9例 (69.2%) であった。

Borrmann 1型を呈した 6例中, 無処置 MNNG 単独連日投与群のNo.11と胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群のNo.25の 2例は Spindle cell sarcoma であり, 胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群のNo.10は単純癌で, 他の 3例は腺管腺癌であった。又, I型及びIIa型を示した症例は一見粘膜下腫瘍を思わせる隆起を呈し, 粘膜の色調, 光沢, 性状とも軽微なものであった。

小 括: 得られた腫瘍は全て Borrmann 1型, 早期胃癌肉眼分類の I型, IIa型の隆起性腫瘍で, その発生頻度について胃底腺領域切除群と無処置群との間には有意の差は認められなかった。

### 3) 組織学的分類

得られた腺胃悪性腫瘍の組織基本型は, 無処置群 MNNG 単独連日投与群 (表 3) ではNo.11に Spindle cell sarcoma と腺管腺癌の併存例を認めた以外, 全て腺管腺癌であった。無処置 MNNG 及び 0.02 N HCl 隔日投与群 (表 4) では 5例中No.2の 1例に腺房腺癌と腺管腺癌の修飾型の異なる 2個の腫瘍

の併存をみたが他の 4例は腺管腺癌であった。

胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群 (表 5) では 23例中 21例が腺管腺癌であった。残り 2例中 1例は No.25の Spindle cell sarcoma であり, 他の 1例は No.10の印環細胞の混在する未分化癌であった。本症例は腫瘍浸潤が胃筋層を貫き, 漿膜面に広く波及し, しかも連続性に肝臓への浸潤を伴い胃壁内リンパ管に明らかな腫瘍浸潤を認める 1y2 の人胃癌類似の未分化癌症例である。なお, Alcian-blue 及び mucicarmine 染色による陽性結果から印環細胞の存在を確認している。胃底腺領域切除 MNNG 及び 0.02 N HCl 隔日投与群 (表 6) では 10例すべてが腺管腺癌であった。

腫瘍深達度は無処置群 (表 3, 4) では MNNG 単独投与群も塩酸付加群も全て sm までであった。胃底腺領域切除群 (表 5, 6) では MNNG 単独連日投与群のNo.2の症例で ss, No.10の症例で s<sub>3</sub> の深達度を見たが, 他は全て sm であった。塩酸付加群では 10例とも sm を示した。

CAT (細胞異型度) は無処置群 (表 3, 4) では MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群のNo.2の症例に

表 3 腺胃悪性腫瘍組織学的分類 無処置・MNNG 単独連日投与群

No	死亡週	腫瘍の個数	肉眼的分類	基本型	深達度	CAT	SAT	INF	備考
2	42週	1	I	腺管腺癌	sm	I	1	α	
4	屠殺	2	IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	α	
5	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	α	
7	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	α	
9	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	α	
11	"	2	I Borr-1	腺管腺癌 Spindle cell sarcoma	sm	I	1	α	

表 4 腺胃悪性腫瘍組織学的分類 無処置・MNNG 及び 0.02 HCl 隔日投与群

No	死亡週	腫瘍の個数	肉眼的分類	基本型	深達度	CAT	SAT	INF	備考
1	屠殺	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	α	
2	"	2	I Borr-1	腺房腺癌 腺管腺癌	sm sm	II I	3 1	α α	
3	"	1	I	腺管腺癌	sm	I	1	α	
5	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	α	
9	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	α	

表5 腺胃悪性腫瘍の組織学的分類 胃底腺領域切除・MNNG 単独連日投与群

No	死亡週	腫瘍の個数	肉眼的分類	基本型	深達度	CAT	SAT	INF	備考	
2	36週	1	Borr-1	腺管腺癌	ss	I	1	$\alpha$	十二指腸癌合併  V <sub>0</sub> ・ly <sub>2</sub> 肝へ直接浸潤す。  前胃に化骨あり。	
3	40週	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
4	43週	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\beta$		
5	屠殺	2	IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
8	"	2	IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
9	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
10	"	1	Borr-1	単純癌	s <sub>3</sub>	III	3	$\gamma$		
11	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
12	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
13	"	1	I	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
14	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
15	"	1	I	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
17	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
18	"	3	IIa, IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
19	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
21	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
23	"	2	IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
24	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
25	"	1	Borr-1	Spindle cell sarcoma						十二指腸粘膜下へ浸潤す。
26	"	2	IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
27	"	2	I, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
28	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		
29	"	2	I, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$		

表6 腺胃悪性腫瘍組織学的分類 胃底腺領域切除・MNNG 及び0.02 NHCl 隔日投与群

No	死亡週	腫瘍の個数	肉眼的分類	基本型	深達度	CAT	SAT	INF	備考
1	43週	2	IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
2	屠殺	1	Borr-1	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
4	"	1	I	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
5	"	2	IIa, I	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
7	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
9	"	2	IIa, IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
10	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
11	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
12	"	1	I	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	
13	"	1	IIa	腺管腺癌	sm	I	1	$\alpha$	



CAT II の細胞異型をみたが、それ以外は MNNG 単独投与群においても全て CAT I の細胞異型の少ないものであった。胃底腺領域切除群(表 5, 6)では MNNG 単独連日投与群の No.10 の症例に CAT III を認めた以外、塩酸付加群でも CAT I を示した。

SAT (配列異型度)は無処置群(表 3, 4)では MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群の No. 2 の腺房腺癌例で SAT 3 をみたが、他は全て SAT 1 であった。一方、胃底腺領域切除群(表 5, 6)では MNNG 単独連日投与群の No.10 の単純癌例の SAT 3 を除きすべて SAT 1 の配列異型度の小さいものであった。

INF (浸潤度)は無処置群(表 3, 4)では MNNG 単独投与及び塩酸付加投与群ともすべて、INF  $\alpha$  であった。胃底腺領域切除群(表 5, 6)では MNNG 単独連日投与群の No. 4 の症例に INF  $\beta$ , No.10 の症例で INF  $\gamma$  を認めたが、残り全て INF  $\alpha$  の浸潤度の小さいものであった。

小括：得られた腺胃悪性腫瘍の組織基本型は胃底腺領域切除群および無処置群の 1 例ずつに Spindle cell sarcoma をみたが、他は全て癌腫であった。癌腫は胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群の 1 例に未分化型の単純癌を認めた以外、全例分化型腺癌であった。

Spindle cell sarcoma と腺管腺癌、腺房腺癌と腺管腺癌の併存例が 1 例ずつ存在した。

深達度・CAT・SAT・INF について各実験群間の差異を検討したが有意の差は認められなかった。ただ、胃底腺領域切除群で INF の高い傾向がうかがえた。

塩酸付加投与による深達度・CAT・SAT・INF に対する影響は認められなかった。

#### 4) 塩酸単独連日投与群の組織像

無処置塩酸単独連日投与群の腺胃における組織像は胃底腺領域粘膜には殆んど異常所見を認めなかったが、全例、幽門前庭部粘膜全域にわたって慢性に、軽度の細胞浸潤及び粘膜筋板の著しい肥厚を伴い、幽門腺が消失した著明な萎縮性変化を呈した。一見、大腸粘膜を見る如き慢性萎縮性胃炎の像であった。

一方、胃底腺領域切除群では無処置群にみられた萎縮性変化に加え、Paneth 細胞の存在しない腸上皮化生様変化が認められ、しかも生検分類の group-III に相当する組織の存在を認めた。なお、1 例のみであるが腺腫様病変がみられた。

#### 5) MNNG 腺胃腫瘍及び塩酸投与組織像の特徴 ここで代表例について述べる。

症例 1. 胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群、

No.10, 単純癌, 50週屠殺。

写真 1 に見る如く、胃幽門前庭部前壁に 12×11×7 mm の Borrmann 1 型の粘膜面粗造で、光沢に乏しい腫瘍を認める。写真 2 は組織像の弱拡大で、写真 3, 4 は強拡大であるが、印環細胞の混在がみられ、腫瘍は粘膜筋板、筋層を貫通し漿膜面に広く浸潤し、しかも、肝臓へ連続性に浸潤が波及している。深達度 s<sub>3</sub>, CAT III, SAT 3, INF  $\gamma$ , ly2 の単純癌であった。印環細胞は Alcian-blue, mucicarmine 染色で確認した。

症例 2. 無処置 MNNG 単独連日投与群, No.11, 肉腫+腺管腺癌, 50週屠殺。

写真 5 の如く、幽門前庭部小彎を中心に 13×12×8 mm の Borrmann 1 型の粘膜の光沢良好、やや灰白色、表面凹凸不整の腫瘍と、幽門前庭部大彎線上に 3×3×2 mm の I 型の粘膜下腫瘍を思わせる腫瘍の 2 個を認める。写真 6 は前者の組織像で紡錘型細胞が錯綜した配列を示し、強拡大 1 視野に 2~3 個の割合で核分裂像を認めた。写真 7 は後者で粘膜筋板を破って異型腺の増生がみられ、深達度 sm, CAT I, SAT 1, INF  $\alpha$  の腺管腺癌であった。

症例 3. 無処置 MNNG 及び 0.02N HCl 隔日投与群, No. 2, 腺房腺癌+腺管腺癌, 50週屠殺。

写真 8 の如く、幽門前庭部小彎線上に 8×7×5 mm のやや表面粗造の Borrmann 1 型腫瘍と、幽門前庭部前壁十二指腸側に胃皺壁の一部が肥厚したような表面平滑、光沢良好な I 型腫瘍の二病変を認める。写真 9 は前者の組織像で異型腺増生が粘膜下層に浸潤した sm, CAT I, SAT 1, INF  $\alpha$  の腺管腺癌である。

写真 10 は後者の弱拡大であり、写真 11 は強拡大で癌細胞巣が球状に配列し、内腔を有しない小管状構造が比較的密に存在する腺房腺癌であった。なお、深達度 sm, CAT II, SAT 3, INF  $\alpha$  を示した。

症例 4. 無処置 0.02N HCl 単独連日投与群, No. 3, 50週屠殺, 慢性萎縮性胃炎。

胃粘膜には腫瘍形成は見られず、肉眼的には殆んど正常な外観を呈したが、写真 12 の如く、幽門前庭部全域にわたって慢性に細胞浸潤及び粘膜筋板の著しい肥厚を伴い、幽門腺の消失が認められる萎縮性変化の著明な像を呈している。

症例 5. 胃底腺領域切除 0.02N HCl 連日単独投与群, No.1, 腸上皮化生様変化+慢性萎縮性胃炎, 50週屠殺。

腺胃粘膜面には腫瘍形成はみられないが、写真 13 の如く、幽門前庭部全域に慢性に萎縮性変化を認めると同時に、Paneth 細胞の存在しない腸上皮化生様

変化が認められる。更に、生検分類の Group III に相当する組織の出現をみる。

4. 体重変化

図4は胃底腺領域切除群における術後4週目までの体重変化である。術後1週目まで減少傾向をたどり、術後2～3週の間で術前体重に戻り、4週目に至って完全に術前体重を上回った。術後4週目に於いて外科的侵襲が解除されたと考えられる。

図5は6実験群の実験開始から50週屠殺時に至るまでの平均体重の推移である。6実験群とも30週目まで漸次増加傾向を示すが、30週目を境にして MNNG 投与群では横ばい状態から減少傾向がみられた。塩酸単独連日投与群では50週に至るまで減少傾向はみられず、増加が徐々に緩徐となる傾向を認めた。

小括：胃底腺領域切除による体重推移は術後4週目で完全に術前体重を上回るに至り、この時点で外科的侵襲が解除されたと考えられ、これ以後における著者の実験の妥当性がうかがわれた。

実験終了時までの体重の変化は塩酸付加投与を含めた MNNG 投与群で30週目を境にして横ばい状態から減少傾向がみられたのに対し、塩酸単独連日投与群では体重の増加傾向が緩徐となったが減少傾向は認められなかった。

5. 胃液酸度の変化

胃底腺領域切除胃ラット8匹について、術後4週目に胃液 pH を測定したが、 $pH 6.48 \pm 0.23$  で完全に無酸状態であった。

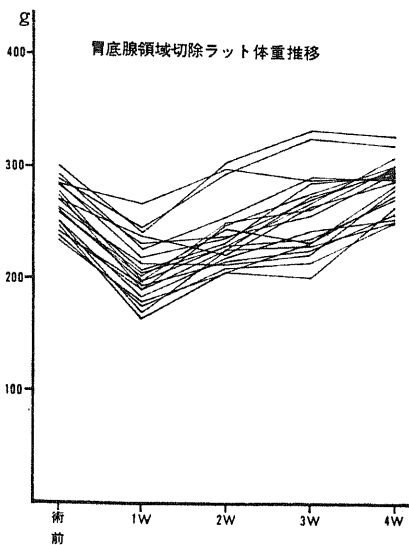


図4 胃底腺領域切除ラット体重推移

〔II〕 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (略して MNNG) の pH の変化による分解率に関する研究

I. 実験方法

純度98%の MNNG-methyl-<sup>14</sup>C (第一化学薬品株式会社製, Lot No.302-05) 0.02mCiを1mlの脱イオン水に溶解し、その溶液をpH 1, 2, 3, 4, 7, 7.8 に調整した溶液 5 ml に各々溶解した。これらを37°C の状態で持続振盪し、1, 2, 3, 4, 6時間後、それぞれ1滴ずつ採取し Butanol : Acetic acid : Water = 40 : 10 : 20 (V/V/V) の溶媒系を用いて、paper chromatography (東洋化学産業株式会社製) にかけて、乾燥後 paper scintillation counter にて算出した。

なお、Rf は

N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	0.87
N-methyl-N'-nitroguanidine	0.67
N'-nitroguanidine	0.57
Nitrocyamide	0.46
Guanidine	0.35

を用いた<sup>15)</sup>。

II. 実験結果

図6の如く、pH 1では1時間後 MNNG の残存は

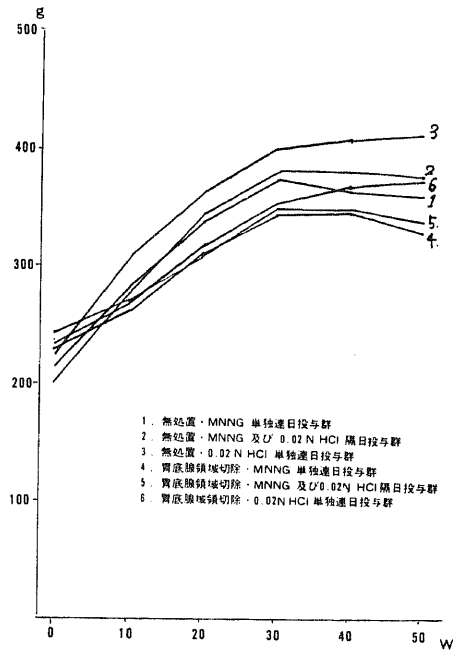


図5 各実験群の体重推移

認められず、Rf 0.67のN-methyl-N'-nitroguanidineの出現を認め、MNNGが完全に分解されたことが判明した。図8に示す如く、pH 2, 3, 4, 7では2時間後までMNNGの一定の分解率を示し、2時間後の残存MNNGはpH 2で35%, pH 3 58%, pH 4 53%, pH 7 59%で、以後plateauとなった。pH 7.8では3時間後残存MNNG 29%となり以後plateauとなった。

小括：図7の如く、37°Cの状態ではMNNGはpH 3より1に向かって分解が強く起こり、pH 3~7では酸による影響は少なく、一定のMNNG分解率を示した。又、アルカリに対してもMNNGの分解が促進されることが判明した。

### 考 察

胃癌の発生は人種・地域・性別・年齢・遺伝・気候などにより異なる<sup>1)</sup>。また日本人のハワイ移住者は代を経るに従い胃癌発生率が低下し現地的な癌発生に変っていくという事実<sup>17)</sup>は胃癌発生に於ける発癌物質の存在を強く示唆するものである。

又、胃癌は女性より男性に多く、高齢者に多く、一部遺伝関係も認められる事実は個体それぞれの内的条件の重要性を意味する。

即ち、胃癌と言えども他の疾病と同様、外的noxaと生体の内的条件の相互の関連性の下に成立すると考えられる。

動物胃に癌腫を発生せしめようとする試みは芳香族炭化水素系化合物の経口投与あるいは胃壁内注入により試みられてきたが肉腫の発生の多いこと、前胃腫瘍、小腸及び他臓器腫瘍の発生などが多くみられ、腺胃に選択的に確実に癌腫を発生せしめ得る物質は見られなかった。

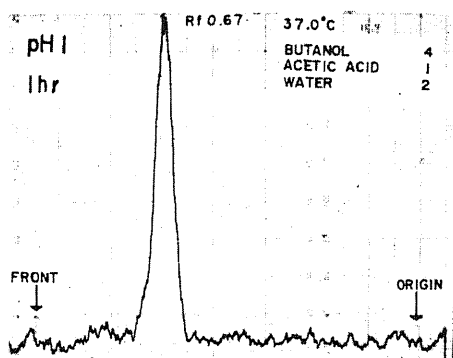


図6 pH1, 1時間後(37°C) MNNGの残存は認められず、完全に分解されている。

1967年 Sugimura ら<sup>10)</sup>は Escherichia Coli の突然変異物質である N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (略して MNNG) の経口投与により動物に腺胃癌を高率に発生せしめ得ることに成功し、胃癌発生機序解明への足掛りを築いたと言える。

この MNNG が天然に存在するか否かは未だ判然としないが、1968年 Sander ら<sup>18)</sup>は食飼中二級アミンと亜硝酸が胃内の低い pH の状態で反応し発癌性を有する Nitrosamine が合成されることを報告した。これらの二級アミン及び亜硝酸は自然界で広く分布する物質であり、発癌性の無い二物質が生体胃内で反応して nitrosamine という発癌物質を生成することはニトロソ化合物の人間胃癌発生原因説を極めて有力にしたものと言える。

かかる観点からすれば、二級アミン、亜硝酸塩は外的 noxa となるが、この物質は胃癌にかからない人でも十分摂食していることは当然であり、これらの物質からのニトロソ化合物の生成及びこれに対する胃あるいは生体の内的条件が胃癌発生上極めて重要であることを示唆するものであろう。

胃癌発生と無酸あるいは低酸症との関連性は古くより注目を集めてきたが、原因であるのか結果であるのか実験胃癌作成の困難性から未だ判然としていない。1895年 Boas<sup>2)</sup>の胃癌と低酸胃の合併報告以来、多数の一致した結果が出ているとはいえ、対象がいずれ

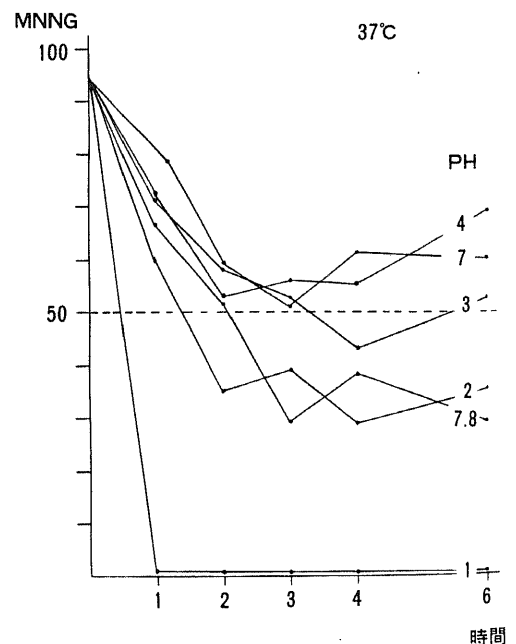


図7 酸による MNNG の分解

も進行胃癌であり二次的变化を否定できないまま今日に至っている。近年、本邦において早期胃癌の概念及び診断能力の向上により早期の胃癌での病態生理も明らかになりつつあり、福富ら<sup>19)</sup>は早期胃癌でも胃液酸度は低く、隆起性癌で殊にその傾向が強いと報告し、進行癌と同様の所見を認めている。

一方、胃液過分泌、高酸で発症するといわれる十二指腸潰瘍患者は胃癌発生率が低く、Portis ら<sup>5)</sup>によれば剖検例171例中0、Fischer ら<sup>7)</sup>は0.1%、斎藤<sup>3)</sup>は505例中0と極めて低く、最近、小野ら<sup>20)</sup>の早期胃癌での十二指腸潰瘍の合併例の検討でも600例中16例、2.7%の頻度であると述べている。

また、Capper ら<sup>21)</sup>や Grahame<sup>22)</sup>は十二指腸潰瘍患者に於いて迷走神経切断後早期に胃癌発生を見た臨床例を報告し、迷走神経切断によって胃癌発生が促進されることを示唆している。

実験的には1969年三輪<sup>23)</sup>はMNNGを発癌物質としてWistar系雄性ラットに腹部自律神経切断術を施行、腹部自律神経と胃癌発生との相関性を検索し、その結果、MNNG誘発腺胃悪性腫瘍発生率は迷走神経切断群55.6%、内臓神経切断群15.0%、単開腹群21.2%で、迷走神経切断により腺胃悪性腫瘍の発生が促進され、対照に比し1.9倍の増大をみた報告している。1972年正来<sup>24)</sup>は同様に幽門形成術、胃腸吻合術、胃幽門側切除術を行った群と、各々に迷走神経切断術を付加した群との間でMNNG誘発腺胃悪性腫瘍の発生について検索し、迷走神経切断付加群に腺胃悪性腫瘍発生率の増大を認めたと述べている。

その他、1968年Morgenstern<sup>25)</sup>は20-Methyl-cholanthreneを浸み込ませた綿糸をラット腺胃前壁に縫着させる方法で、また、Kowalewski<sup>26)</sup>はラットに2,7-Diacetylaminofluoreneを経口投与する方法で、いずれも誘発胃腫瘍の発生が迷走神経切断により促進されることを報告している。

これらの迷走神経切断による胃癌発生の促進結果について彼等はその大きな要因として胃液酸度の低下を挙げている。即ち、迷走神経切断は胃液分泌に於ける脳相性分泌を遮断し、胃液分泌を抑制することが知られておりこのことから迷走神経切断に伴う胃癌発生率の増大要因として胃液酸度の低下が考えられるのは当然である。

さて、正来<sup>24)</sup>の実験で対照に比し胃幽門側切除群で腺胃悪性腫瘍発生率の低下を認めている。胃幽門側切除術はガストリン分泌の主体をなす幽門前庭部切除により低酸胃が惹起されると考えられるが、MNNG誘発悪性腫瘍の好発部位である幽門前庭部自体を切除し

ているため、言い換えれば胃癌の好発部位そのものを切除しているため腺胃悪性腫瘍の発生に対する低酸という内的環境を検索するには不適と言える。

そこで、著者は胃癌発生と無酸あるいは低酸症との関連性を検索する目的で、外科的に腺胃悪性腫瘍の好発部位である腺胃幽門前庭部を残存せしめ、胃液分泌の主体をなす胃底腺領域を切除した実験的無酸胃を作成し、この胃液酸度の低下した胃がMNNG誘発腺胃悪性腫瘍の発生増殖に如何なる影響を及ぼすかを検索した。

その結果、MNNG誘発腺胃悪性腫瘍発生率は胃底腺領域切除群ではMNNG単独連日投与群74%、MNNG及び0.02N HCl隔日投与群77%を示したのに対し、無処置群ではMNNG単独連日投与群32%、MNNG及び0.02N HCl隔日投与群45%と胃底腺領域切除群において腺胃悪性腫瘍発生率は有意の差( $P < 0.001$ )をもって増大した。

この結果から、正常では体液性並びに自律神経性支配の下に塩酸、諸種酵素及び粘液を含めpH 1~2の強酸性の胃液状態で保持され外来物質に対して解毒的に働いている胃が胃液分泌の主体をなす胃底腺領域の欠如によってMNNGという外来性noxaに対し、その感受性を高め、抵抗性を減弱せしめたと考えられる。

ところで、人胃は加齢に伴い胃粘膜の萎縮性変化、即ち、萎縮性胃炎の頻度を増し、しかも、それに伴い胃液分泌機能も低下に傾き、無酸症の頻度が増大することが知られている。

1943年Guissら<sup>27)</sup>は人間の胎児から90才の老人にいたる胃粘膜の組織学的検索を加え、胎児や生後間もない胃には全く萎縮性変化が見られないこと、21才で初めて腸上皮化生の出現を認め、少数ではあるがこの頃から萎縮性変化が見られること、次いで、30才代では40%、40才代では70%、50才代では80%、以後年齢とともに増大し、90才代では100%に出現すると述べている。本邦でも胃粘膜の加齢による萎縮性変化に関する研究報告は多数みられ、欧米に比しその発生頻度は高く、若年者で既に20%前後に発生していることが報告されている<sup>28)~29)</sup>。

胃粘膜の萎縮性変化に起因する胃液分泌機能の障害は胃酸分泌障害が最も起り易く、早期に無酸症あるいは低酸症の発現を見るが、胃粘膜の変化の割にペプシン、内因子分泌障害が惹起され難いことが判明している。勿論、萎縮性変化が高度に進展すればペプシン、内因子の順で分泌障害が発生する訳であるが、これら諸成分の分泌障害にみられる解離の原因について、

Glass ら<sup>30)</sup>は酸分泌細胞がペプシン分泌細胞より胃粘膜上表層に存在しているため、酸分泌細胞の方がより早く萎縮性変化を受け易いと考へた。Vilardell<sup>31)</sup>はペプシン分泌細胞量が酸分泌細胞量より多いためと推定している。

さて、この早期から低酸あるいは無酸を呈し、人胃粘膜の加令現象として扱えられる慢性萎縮性胃炎と胃癌の関連性については、Konjetzney<sup>32)</sup>は切除標本の広汎な組織学的検索から胃癌は慢性胃炎の基盤の上に生ずると発表し、Hurst<sup>33)</sup>は諸報告の集計から、胃癌に先行した疾患として萎縮性胃炎75%、ポリープ0.5%、腺腫4.5%、慢性潰瘍20%と報告している。本邦では久留<sup>34)</sup>は手術胃癌標本315例の調査から、胃炎癌37.8%であったとし、胃癌の前癌状態として慢性胃炎が重要な地位を占めることを強調した。

慢性萎縮性胃炎が前癌状態であるか否かは今なお、結論されていないが、Siurala ら<sup>35)</sup>は慢性萎縮性胃炎患者116人の10~15年間の追跡調査から9人(8%)の胃癌発生を報告、同様に Walker ら<sup>36)</sup>は10~23年間の追跡調査から40人のうち10%の高い胃癌発生をみた述べている。一方、Glass<sup>37)</sup>によれば萎縮性胃炎患者家系は対照家系に比べ、4倍の胃癌発生の危険性があるという。

又、古くから胃癌の共存することで知られている悪性貧血に関して、Wilkinson<sup>38)</sup>は悪性貧血と胃癌との間に存在する唯一の共通因子は、慢性胃炎に伴って起きる無酸症であると考えた。一方、Doll<sup>39)</sup>は無酸症と悪性貧血患者の追跡調査から両者における発癌率の高い原因は慢性萎縮性胃炎であろうと述べている。Walker ら<sup>36)</sup>は悪性貧血と慢性萎縮性胃炎患者における発癌率には差異はみられないと報告している。

このように、胃癌と萎縮性胃炎との関連性は極めて緊密であるが、その共通の臨床像として把握される無酸症の観点から検討を加えると、Berkson ら<sup>3)</sup>は無酸症患者857人の追跡調査を行い、無酸症における胃癌発生率は期待値よりはるかに高かったと述べ、Hitchcock ら<sup>4)</sup>は無酸症あるいは低酸症のものは期待頻度の4.5倍の高い発癌率を示したと報告し、Gregor<sup>40)</sup>は無酸症患者75人の13年間の追跡調査から3人に早期胃癌の発生を見た述べている。更に、Segal ら<sup>5)</sup>は40才以上で、胃X線検査で特定の疾患のない有酸群906人、無酸群684人の追跡調査から胃癌発生は無酸群16人(2.3%)、有酸群3人(0.33%)に認め、発生頻度比は7:1で無酸群に高く、この傾向は60才以上の人に限定すると2.8%:0.29%で9.7:1となり、無酸群における胃癌発生率の増加することを報告

している。

ここで、発癌物質 MNNG による Wistar 系雄性ラットの発癌過程における経時的な病理組織学的変化と MNNG 投与による胃液酸度の変化についてみると斎藤ら<sup>41)</sup>は MNNG 投与3日後に胃幽門部粘膜の多発性の浅いピランを、1週後に慢性のピランが出現する。3~5週では深い限局性のピランが現われ、その辺縁に不規則な腺管増生がみられる。10週になるとピランの慢性化と regenerative glandular hyperplasia と名付けられる旺盛な腺管増生があらわれ、20週を過ぎるとピランの辺縁の腺管増生は粘膜筋板を中断し、粘膜下層に侵入する。同時に、胃内腔への隆起する増生がみられる。この段階では腺管構造の異型性が認められるが細胞異型は認められず30週を過ぎて初めて異型性腺管が出現すると報告している。

MNNG 投与による胃癌発生過程での胃酸分泌の変化について、Bralow ら<sup>42)</sup>はダイコクネズミにおいて塩酸分泌の mean volume, acid output とともに MNNG 投与52週目まで減少しなかったと述べているが、柚木ら<sup>43)</sup>はダイコクネズミでの実験的胃潰瘍作成群と無処置群との比較から、MNNG 投与群は両群とも MNNG 非投与群に比し著しい胃液酸度の低下をみたと報告している。

更に、最近、河内ら<sup>44)</sup>はニトロソグアニジンのアルキル基の連鎖を長くすることによって実験動物に萎縮性胃炎を発生させることに成功しており、ニトロ化合物が癌発生と同時に萎縮性胃炎を発生せしめる物質であるという報告は非常に興味深い。

以上から、著者の無酸胃における MNNG 誘発腺胃悪性腫瘍発生の促進効果を考え合わせると、無酸性胃が胃癌発生の好適内的環境になっていることは推定に難くない。

しかも、加令という一種の生理的現象による胃粘膜の萎縮性変化、あるいは長期間の慢性刺激など何らかの要因で産生された萎縮性変化の下では早期に胃酸分泌が抑制され、無酸若しくは低酸状態に陥り、そこに、更に慢性刺激因子や発癌物質が作用した場合、感受性の高まった且つ抵抗性の減弱した内的環境と相乗して、その萎縮性変化が促進され病態の進展に伴って変性、剥離、再生を繰り返す過程で異型性上皮の出現をみるに至るのではないかと推測される。

さて、最近、診断学の進歩に伴い、人早期胃癌の病態及びその特徴が解明されつつある。

人早期胃癌は形態学的に潰瘍形成型と隆起型とに大別され、両者間に大きな差異が見い出されている<sup>45)~46)</sup>

即ち、潰瘍形成型では若年者に多く、胃液酸度は正

酸あるいはそれに近似の酸度を示し未分化癌が多い。

隆起型は高齢者に多発し、低酸を呈し、胃粘膜は広汎な化生性胃炎を随伴し分化度の高い腺癌がみられることが判明している。逆に胃液酸度の低下を伴う慢性胃炎を基盤として発生したと考えられる腸上皮化生型の胃癌はその病理組織学的検索から肉眼的には隆起型であり、殆んど全てが分化型腺癌とされている。

著者の実験で得られた腺胃悪性腫瘍は単純癌の一例を除き全て分化型腺癌であり、肉眼形態は単純癌を含め全例隆起型であった。又著者と同濃度の MNNG 投与を行った三輪、正来らの報告でも、全て分化型腺癌であり、胃液酸度の低下がみられる迷走神経切断群では潰瘍形成型は認められていない。

これらのことから、胃癌の肉眼形態は腺管増生の盛んな時期の胃液酸度の高低に左右されることが推察される。

著者の実験において胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群の1例に漿膜を破り、肝へ連続性に浸潤する CATⅢ、SAT 3、INF  $\gamma$ 、ly2 の人胃癌類似の未分化癌を見たが、一般に、Wistar 系ラットの MNNG 単独発癌実験では殆んどが分化型腺癌とされている。

ところが、未分化癌の発生はハムスターや犬などの種族の異なる動物で比較的高頻度に認められている<sup>41)</sup>。Wistar 系ラットにおいては、田原ら<sup>42)</sup>はヒスタミン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン、セロトニンなど各種消化管ホルモンの腹腔内投与を行い、体液性内的環境の変化した状態での MNNG 発癌実験からガストリン投与群30%、セロトニン投与群20%に未分化癌の発生を見たこと述べている。

更に、高橋ら<sup>43)</sup>は MNNG 投与に界面活性剤である Tween 60 の添加経口投与を行い高頻度に未分化癌及びリンパ節転移を認めている。この界面活性剤 Tween 60 の作用要因として胃粘膜の粘液性防禦作用の低下が挙げられている。即ち、胃粘液は噴門腺粘膜上皮、胃底腺、幽門腺の被覆上皮細胞と頸部副細胞から分泌され、その生理的役割や分泌機序については現在盛んに研究されているところであるが、従来より胃粘膜を機械的並びに化学的刺激から保護する点では一致している。著者の胃底腺領域切除群でもこの粘液の低下が考えられ、粘液の欠如が MNNG の胃粘膜への接触性を亢進せしめ、発癌し易いことは推測されるところであるが、これだけで未分化癌の発生に結びつくとは思われない。

さて、胃底腺領域切除によって惹起される発癌機構に及ぼす要因として次の

1. 胃酸分泌の低下
  2. 胃粘膜の粘液性防禦能の低下
  3. 胃運動機能の変化
- の三点が挙げられる。

ここで、胃運動機能の低下と発癌について述べる。胃運動機能の低下に伴い胃から十二指腸への排泄時間が延長し、食粥の胃内うっ滞が起り、同時に MNNG の作用時間が延長する可能性がある。

迷走神経切断では Nylander ら<sup>44)</sup>によればラット迷走神経切断後1カ月の実験で食餌投与後60分で、対照群では19%しか食粥が胃内に貯溜しないのに迷走神経切断後では53%の食粥の貯溜をきたすと述べている。

著者の胃底腺領域切除の実験では手技上迷走神経の損傷は避けられず、胃排泄能の低下が起こることは予想され、発癌物質の胃内停滞が促進的に働くことは十分想定される。

三輪ら<sup>50)</sup>によれば人胃排泄機能減弱は慢性胃炎患者及び早期胃癌患者で認められる事実であり、低酸と胃排泄機能減弱は相伴う現象であると述べている。

このような成績から胃癌発生の speculation が許されるならば、こと MNNG による発癌では胃液酸度の低下と胃排泄機能の低下は相加的に癌発生を促進させていると考えられる。

この促進因子は加齢とともに人胃でも発生してくる状態であり、ニトロソ化合物の胃内での生成が明らかでないといえ、発癌物質の解毒の意味では重要な示唆を与えているものと思う。

今後、ニトロソ化合物の胃癌誘発物質としての可能性が更に強まり、胃内生成における胃液 pH の至適条件と分解抑制の好適条件が一致した時胃癌発生機序はより明らかになると考えられる。

次に、塩酸投与の観点からみると、Narat<sup>51)</sup>は長期間の塩酸の皮フ塗布の繰り返しによって肉腫の発生を、Suntzeff ら<sup>52)</sup>は皮下に連続的に塩酸を注射し肉腫の発生を報告している。このことは塩酸が生体に対し慢性刺激因子として作用することを意味する。

胃は正常な状態では絶えず pH 1~2 の強酸性の胃液にさらされており、このような胃粘膜が外来性の弱酸性塩酸に対して如何なる反応を呈するか検索した。

1953年 Frazekas ら<sup>11)</sup>はウサギに25%の塩酸を発癌剤として13カ月間連続経口投与を行ったが胃腫瘍の発生は認められなかったと述べている。Norman ら<sup>12)</sup>は fundic resection を行った Sprague-Dowley ラットに塩酸を2年間連続経口投与し、19匹中2匹に腺管腺癌の発生をみ、対照群に比し化生性変化

が強かったと報告している。

著者の実験では無処置群、胃底腺領域切除群のいずれの群にも、塩酸単独連日投与では腫瘍の発生は認められなかったが、MNNG 単独連日投与群に比し塩酸付加投与群で、無処置群では前者32%に対し後者45%であり、胃底腺領域切除群では前者75%に対し後者77%と腫瘍発生率の増加傾向を認めたが有意ではなかった。

塩酸単独連日投与群における腺胃組織像は無処置群では幽門前庭部粘膜に全例、ヒ慢性に軽度細胞浸潤及び粘膜筋板の著しい肥厚を伴った著明な萎縮性変化を呈した。更に、胃底腺領域切除群ではこの萎縮性変化に加え、腸上皮化生様変化が認められ、しかも生検分類の Group III に相当する組織の存在が観察された。

このことは、外来性の塩酸が胃粘膜に対して慢性刺激因子として作用することを示唆するものであり、胃底腺領域切除によって惹起された無処置胃では外来性塩酸が慢性刺激因子としてより作用し易い状態にあることが推察される。即ち、胃底腺領域切除胃は発癌物質 MNNG に対しても、塩酸の如き慢性刺激物質に対しても働き易い内的環境を形成していると言える。

ここで、1968年の Sander ら<sup>10)</sup>の報告の、食餌中の二級アミンと亜硝酸から胃内で MNNG と同様の発癌性を有する Nitrosamine が生成され、しかも、nitrosamine の合成され易い胃内の至適 pH は 1~3 の強酸性の状態、pH の上昇とともに合成率は低下することと著者の実験結果を考え合わせると一つの仮説が成立する。

pH 1~2 の強酸性胃内では nitrosamine の合成量が多くても強酸性胃液のためその作用を十分に發揮するに至らない。ところが、加令並びに nitrosamine を含めた慢性刺激因子に起因する萎縮性胃粘膜状態では低酸あるいは無酸に陥り、nitrosamine の合成量が極く微量であっても、その発癌性を十分に發揮でき、発癌への道をたどると考えられる。このことは、実験的に MNNG の投与量が極く微量であっても、著明な発癌性が認められることから裏付けられる。

以上、胃底腺領域切除に起因する無酸性胃が MNNG 誘発腺胃悪性腫瘍発生に好適な内的環境を形成していることから、胃癌発生における胃液酸度の低下の持つ意味を考察した。

#### 結 論

著者は胃癌と無酸症の関連性を解明する一端とし

て、胃液分泌の主体となす胃底腺領域切除による内的環境の変化が MNNG による腺胃癌発生の内因としていかなる影響を持つか検索すると同時に、慢性刺激物質として外来性塩酸の経口投与が胃底腺領域切除胃にどのような影響を及ぼすか検索し、以下の結論を得た。

1. 実験開始50週目の腺胃悪性腫瘍発生率は MNNG 単独連日投与群では無処置群32%、胃底腺領域切除群74%であった。MNNG 及び0.02N HCl 隔日投与群では無処置群45%、胃底腺領域切除群77%であった。

2. 0.02N HCl 単独連日投与では無処置群、胃底腺領域切除群のいずれの群にも腺胃悪性腫瘍の発生は認められなかった。

3. 最初の腫瘍死亡症例は胃底腺領域切除群では36週目に、無処置群では42週目に認められた。50週屠殺時までの腫瘍死亡率は MNNG 単独連日投与群では胃底腺領域切除群9.7%、無処置群5.3%であり、MNNG 及び0.02N HCl 隔日投与群では胃底腺領域切除群7.7%、無処置群0%であった。

4. 得られた腺胃悪性腫瘍は全例隆起型で Spindle cell sarcoma 2例と単純癌1例を除き全て分化度の高い腺管腺癌であった。

5. 得られた腺胃悪性腫瘍について部位、多発性、肉眼的形態・組織基本型・深達度・細胞異型度・構造異型度・浸潤度を検討したが、胃底腺領域切除 MNNG 単独連日投与群の一例に、Borrmann 1型、CA T III, SAT 3, INF $\gamma$ , s<sub>3</sub>, 1 $\gamma$ <sub>2</sub>の単純癌を認めた以外、無処置群と胃底腺領域切除群との間には有意の差はみられなかった。又、MNNG に加え塩酸の隔日投与によっても差異は見い出されなかった。

6. 胃底腺領域切除後のラット体重の推移は術後1週目まで減少し、以後増加傾向を示し、術後2~3週の間で術前体重を上回った。実験開始後の体重の推移は MNNG 投与では無処置群、胃底腺領域切除群のいずれの群においても30週目を境にして増加傾向から横ばい状態に、以後、減少傾向を示した。

塩酸単独投与群では経時的に緩徐な上昇カーブを描いたが、減少傾向は認められなかった。

7. 塩酸単独連日投与群の組織像は無処置群においても胃粘膜の萎縮性変化が著明で、胃底腺領域切除群では更に著しく、これに加え生検分類グループ III の細胞の出現を認めた。

8. 胃底腺領域切除胃の Shay ラット作成による胃液 pH は  $6.48 \pm 0.23$  で無酸であった。

9. 37°C の状態での MNNG の分解について、pH

1では1時間後に残存 MNNG は0%となった。pH 2, 3, 4, 7では2時間以後 plateau となり、残存 MNNG は pH2では30~40%, pH3, 4, 7では50~60%となった。

以上、胃液分泌の主体をなす胃底腺領域切除によって惹起された無酸性胃は MNNG 誘発腺胃悪性腫瘍の発生に促進的に作用することが判明し、胃液酸度の低下が MNNG 胃癌の発生増殖に対して重要な内的因子であると結論した。

更に、慢性刺激物質としての外来性(経口的)塩酸の投与に対しても胃液酸度の低下した胃は影響を受け易い状態にあると結論した。

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授並びに故水上哲次教授に衷心から感謝の意を捧げます。又、終始御助言、御支援をいただいた三輪晃一博士、国立金沢病院外科医長高松脩博士に、また、病理学的検索に御教示を仰ぎました金沢医科大学病理学武川昭男教授、ならびに御協力をいただいた教員各位に深甚の謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 瀬木三雄・栗原 登：癌研究の進歩(中原・吉田監修)、第2版、309, 335頁、東京、医学書院、1960。
- 2) Boas, J. : Zentralbl. F. inn. Med., 25, 611 (1895).
- 3) Berkson, J., Comfort, M. W. & Butt, H. R. : proc. Staff. Meet. MyoClin., 31, 383 (1956).
- 4) Hitchcock, C. R., Maclean, L. D. & Sullivan, W. A. : J. natn. Cancer Inst., 18, 795 (1957).
- 5) Segal, H. L. & Samloff, I. M. : Digestive Diseases, 18, 295 (1973).
- 6) Portis, S. A. & Jaffe, R. H. : JAMA, 110, 6 (1938).
- 7) Fischer, A., Clagett, O. A. & McDonald, J. R. : Surgery, 21, 168 (1947).
- 8) 斉藤 章：東北医学雑誌, 70, 115 (1964).
- 9) Bockus, H. L. : Gastroenterology, 1, 647 (1943).
- 10) Sugimura, T. & Fujimura, S. : Nature, 216, 1063 (1967).
- 11) Frazeckas, I. G. : Endokrinologie, 30, 45 (1953).
- 12) Norman, B. & Ackerman, M. D. : Gastroenterology, 53, 280 (1967).
- 13) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約、改訂8版、東京、金原出版、1971。
- 14) Shay, H. : Gastroenterology, Baltimore, 5, 43 (1945).
- 15) 藤村真示・杉村 隆：胃と腸, 3, 809 (1968).
- 16) Sugimura, T., Fujimura, S., Kogure, K., Aaba, T., Saito, T., Nagao, M., Hosoi, H., Shimosato, Y. & Yokoshima, T. : GANN Monograph, 8, 157 (1969).
- 17) 平山 雄：日本臨床, 26, 1829 (1968).
- 18) Sander, J., Schweinsblig, F. & Menz, H. P. : Hoppe-Seyleis Z. physiol. Chem., 349, 1691 (1968).
- 19) 福富久之・崎田隆夫・小黒八七郎・三輪 剛・霞 朝雄・吉森正己・谷 礼夫・椎名裕朗・島田昌輝・黄 沾：胃分泌研究会誌、第5回研究会記録、74 (1973).
- 20) 小野美貴子・前川勝次郎・佐野量造・下田忠和・広田映五：第17回日本消化器病学会抄録、117 (1975).
- 21) Capper, W. M. & Johnson, H. D. : Lancet, 14, 1063 (1964).
- 22) Grahame, E. M. : Lancet, 9, 109 (1965).
- 23) 三輪晃一：十全医会誌, 78, 384 (1969).
- 24) 正来恭定：十全医会誌, 81, 65 (1972).
- 25) Morgenstern, L. : Arch. Surg., 96, 920 (1968).
- 26) Kowalewski, K. : Can. J. Surg., 16, 210 (1973).
- 27) Guiss, L. W. & Stewart, F. W. : Arch. Surg., 46, 823 (1943).
- 28) 春日井達造・横山純夫・白石彰三・高瀬達郎：老年病, 7, 100 (1963).
- 29) 吉 利和・内海 胖・田中勝次・丹羽寛文・大森皓次・日下 洋・吉谷和男・金子栄蔵・藤田健三・梅田典嗣・三輪 剛：老年病, 7, 374 (1963).
- 30) Glass, G. B. J., Speer, F. D., Nieburgs, H. E., Ishimori, A., Jones, E. L., Buker, H., Shiwarz, S. A. & Smith, R. : Gastroenterology, 39, 429 (1960).
- 31) Virardell, F. : Gastroenterology, edited by H. L. Bockus, Vo. 1, W. B. Saunders Co., 368 (1963).
- 32) Konjetzny, G. E. : Bruns' Beitr. Klin. Chir., 85, 455 (1913).
- 33) Hurst, A. F. : Lancet, 2, 1023 (1929).
- 34) 久留 勝：日外会誌, 53, 587 (1952).



- 35) Siurala, M., Varis, K. & Wiljasalo, M. : Scand. J. Gastroent., 1, 40 (1966).
- 36) Walker, I. R., Strickland, R. G., Ungar, B. & Mackay, I. R. : Gut, 12, 906 (1971).
- 37) Glass, G. B. J. : Am. J. dig. Dis., 10, 376 (1965).
- 38) Wilkinson, J. F. : Lancet, 2: 576 (1950).
- 39) Doll, R. : Gastro-enterology, 86, 320 (1958).
- 40) Gregor, O. : Recent Advances in Gastro-enterology, Ed. 2. London, Churchill-Livingstone, 176 (1972).
- 41) 齊藤貴生・杉村 隆 : 癌の臨床, 16, 503 (1970).
- 42) Bralow, S. P., Gruenstein, M. & Shimkin, M. B. : GANN Monograph, 8, 209 (1969).
- 43) 柚木一雄・市来輝也・佐藤八郎・下川原宏・田中貞夫・田上容正・原地良幸・林 敏雄 : 第28回日本癌学会総会記事, 58 (1969).
- 44) 河内 卓・木暮喜久子・徳永 昭・風間敬子・杉村 隆・桑原紀之・高山昭三・中館正弘 : 医学のあゆみ, 88, 613 (1974).
- 45) 中村恭一・菅野晴夫・高木国夫・熊倉賢二 : 胃と腸, 6, 849 (1971).
- 46) 崎田隆夫・福富久之 : 医学のあゆみ, 76, 74 (1971).
- 47) 田原栄一・灰塚省二郎・山田 明 : 第33回日本癌学会総会記事, 54 (1974).
- 48) 高橋道人・福島昭治・花の内基夫・白井智之・佐藤寿昌 : 第29回日本癌学会総会記事, 74 (1970).
- 49) Nylander, G. & Olerud, S. : Surg. Gun. Obstetr., 112, 475 (1961).
- 50) 三輪 剛, 谷 礼夫, 鈴木荘太郎・福富久之・崎田隆夫 : ホルモンと臨床, 23, 2, 155 (1975).
- 51) Narat, J. K. : J. Cancer Res., 9, 135 (1925).
- 52) Suntzeff, V., Babcock, R. S. & Loeb, L. : Amer. J. Cancer, 39, 56 (1940). rat, J. K. : J. Cancer Res., 9, 135 (1925).

## Abstract

An influence of alteration of internal environment produced by the excision of the fundus of the rat's stomach, the acid-secreting area, on carcinogenesis in the glandular stomach induced by 0.005% N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (Abbreviated to MNNG, hereafter) dissolved in drinking water was investigated. Moreover, the effects of hydrochloric acid as chronic irritants on similarly treated rats were studied.

The obtained results were summarized as follows.

1) Rate of malignant tumor establishment in the glandular stomach 50 weeks after the commencement of MNNG administration was 32% in the unoperated group, 74% in the group with fundic resection.

That by MNNG plus 0.02N HCl administration on alternate days was 45% in the former, 77% in the latter.

2) By 0.02N HCl administration alone, gastric cancer was induced neither in the unoperated group nor in the group with fundic resection.

3) The first death from malignant tumor appeared in 36 weeks in the group with fundic resection, in 42 weeks in the unoperated group.

Rate of tumor's death by MNNG administration till autopsy 50 weeks after the beginning of experiment was 9.7% in the group with the fundic resection, 5.3% in the unoperated group.

That by MNNG plus 0.02N HCl administration on alternate days was 7.7% in the former, 0% in the latter.

4) all of the developed malignant tumors in the glandular stomachs were morphologically of protruding type.

Pathologically, two of these tumors were spindle cell sarcoma, one was carcinoma simplex and the others were all well differentiated adenocarcinoma.

5) Little difference was observed in the site of tumor establishment, tumor number, macroscopic form, fundamental structure, depth of invasion, cellular atypism (CAT\*), atypism of cellular arrangement (SAT\*) and grade of invasion (INF\*) between the unoperated group and the group with fundic resection.

Only one of the malignant tumors induced by fundic resection and MNNG administration established carcinoma simplex with Borrmann 1, CAT III, STA 3, INF  $\gamma$ ,  $s_3$  and  $ly_7^*$ .

6) The body weight after the excision of the fundus gradually decreased for a week.

After a time of decrease, postoperative body weight restored to preoperative level between 2 and 3 weeks after surgery.

Changes of the body weight showed nearly flat 30 weeks after the commencement of MNNG administration and decreased 50 weeks after either in the unoperated group or in the group with fundic resection, but by 0.02N HCl administration alone did not decrease till autopsy.

7) The histological findings induced by 0.02N HCl administration showed obvious atrophic changes of gastric mucosa in the unoperated group. In the group with fundic resection, the findings like intestinal metaplasia and cells of group III of the biopsy classification\* were observed in addition.

8) In the stomach resected the fundus, pH of gastric juice in Shay rat was  $6.48 \pm 0.23$ .

9) MNNG was completely disintegrated within one hour at 37°C at pH 1.

At pH 2, 3, 4 and 7, the curve of the disintegration of MNNG showed plateau after 2 hours and rest MNNG was 30% from to 40% at pH 2, from 50% to 60% at pH 3.4 and 7.

From these experimental findings, it is assumed that the alteration of internal environment of the organism produced by the excision of the fundus, acid-secreting area of the glandular stomach, provides favorable conditions for establishment and further development of gastric cancer, and in addition that hypoaciditic stomach produced by the fundic resection is also liable to be influenced by chronic irritation by hydrochloric acid.

\* The General Rules For the Gastric Cancer Study In Surgery and Pathology. (The 8th Edition) Japanese Research Society For Gastric Cancer.

---



写真1 症例1. 胃底腺領域切除 MNNG 单独  
連日投与群。No.10 單純癌

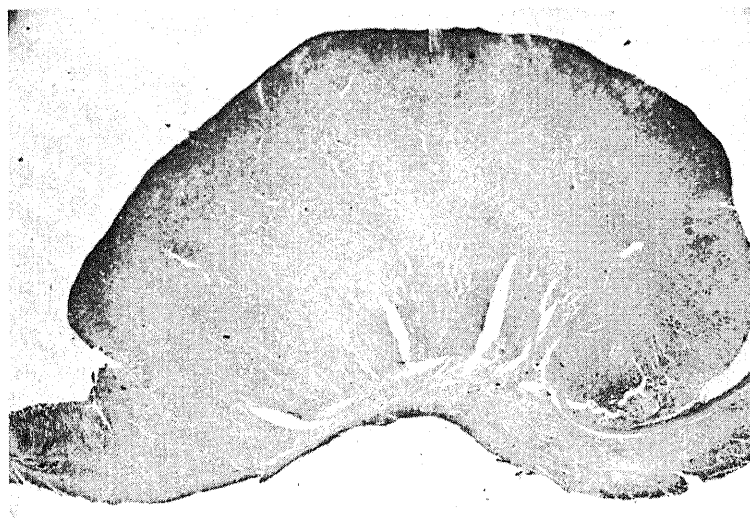


写真2 症例1. 單純癌  
H-E染色 ×40

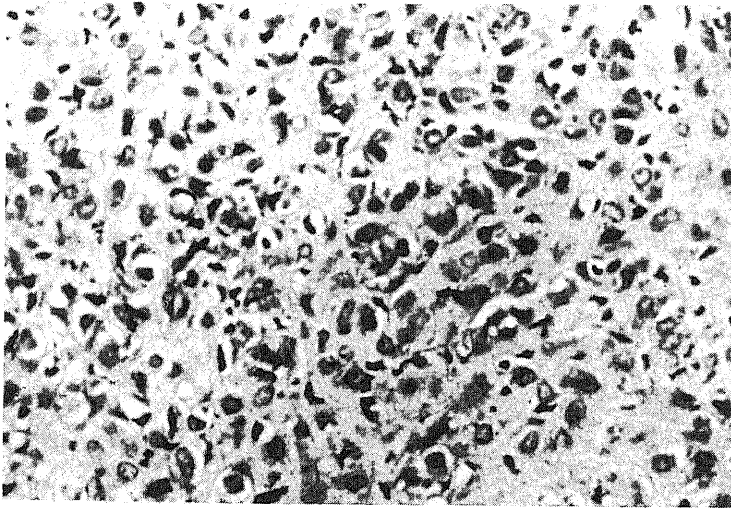


写真3 症例1. 単純癌  
H-E染色 ×400

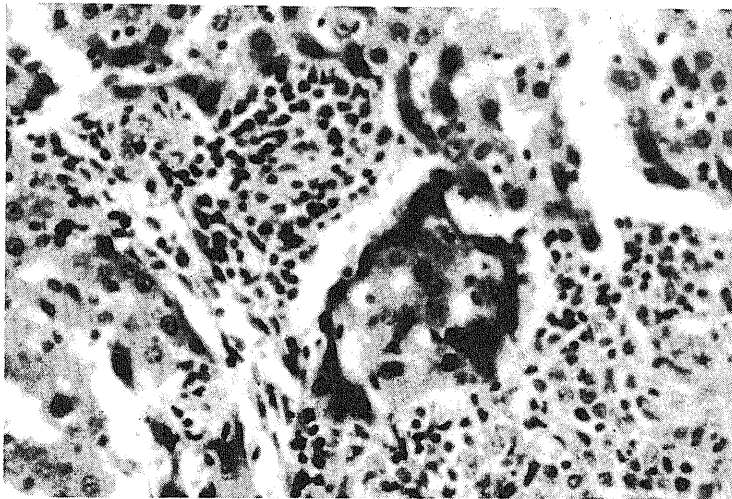


写真4 症例1. 単純癌  
H-E染色 ×400  
漿膜を破り肝臓へ連続性に浸潤している。

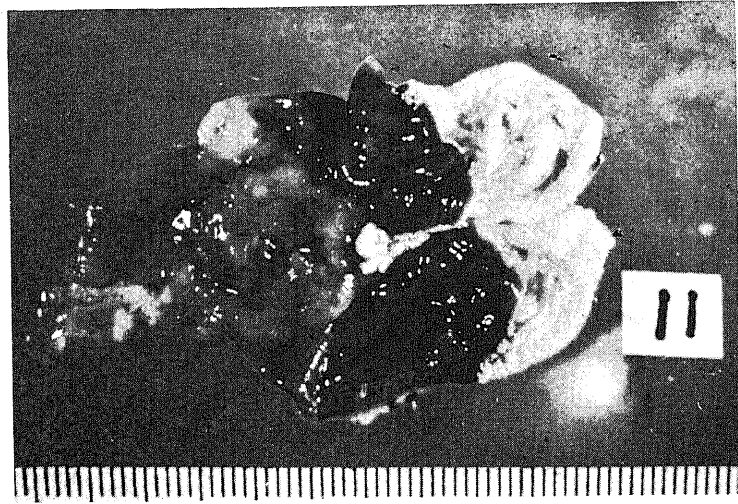


写真5 症例2. 無処置 MNNG 単独連日投与  
群, No.11 肉腫+腺管腺癌

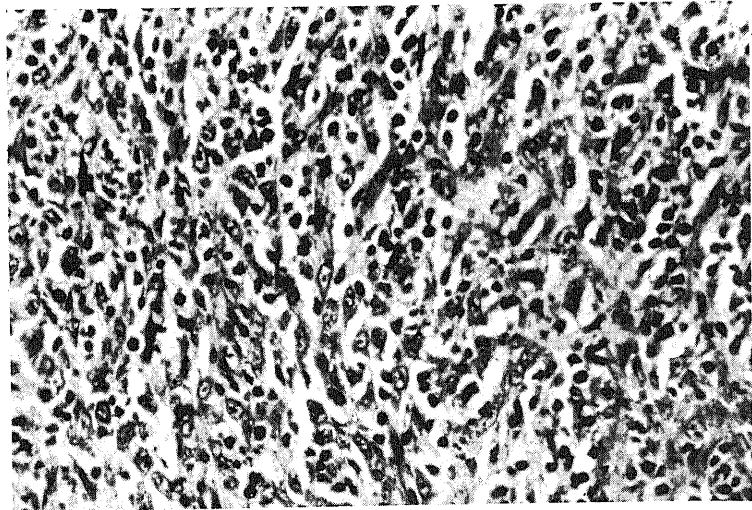


写真6 症例2. 肉腫+腺管腺癌 肉腫部分の  
組織像  
H-E染色 ×400

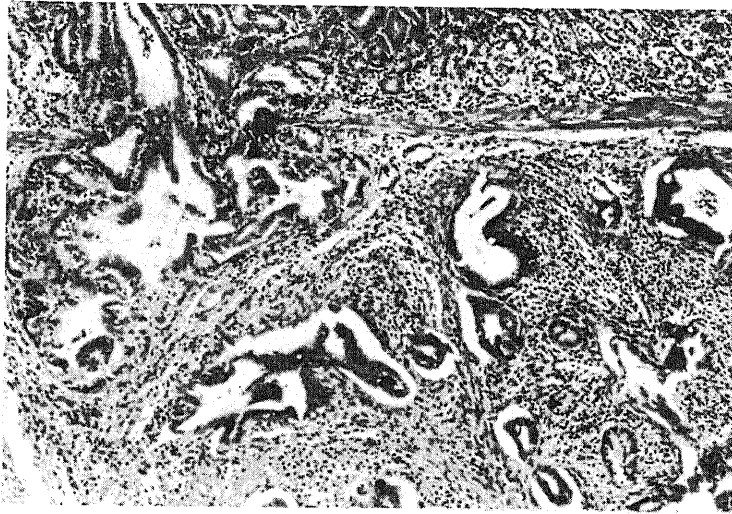


写真7 症例2. 肉腫+腺管腺癌 腺管腺癌部  
分の組織像  
H-E染色 ×200

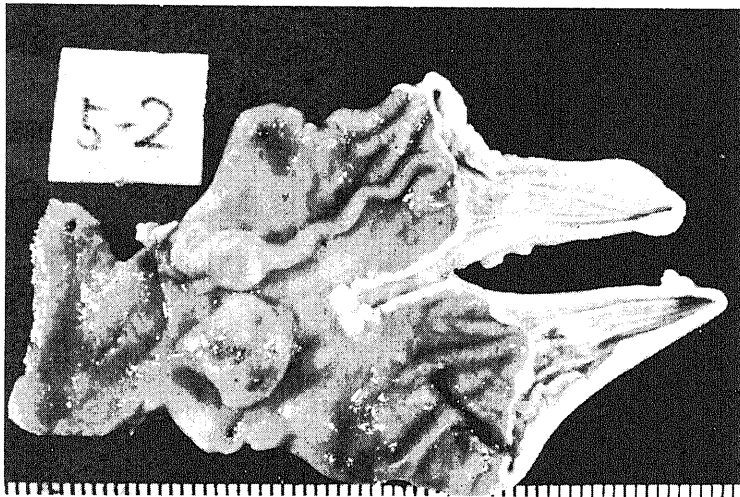


写真8 症例3. 無処置 MNNG 及び0.02N  
HCl 隔日投与群No.2 腺房腺癌+腺管腺癌

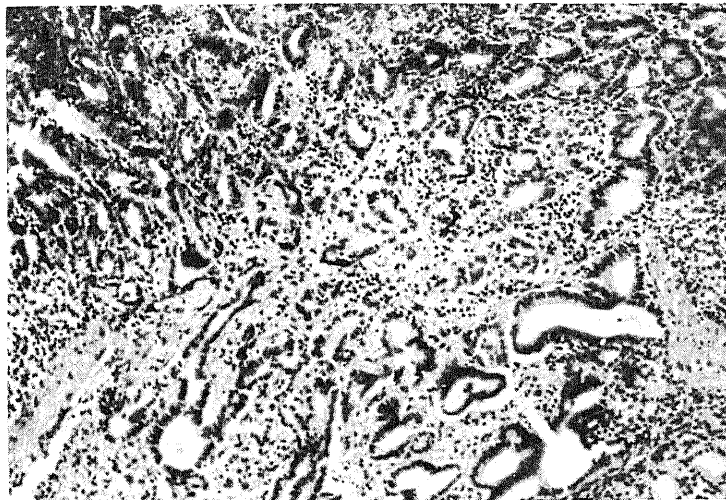


写真9 症例3. 腺房腺癌+腺管腺癌 腺管腺  
癌部分の組織像  
H-E染色 ×200

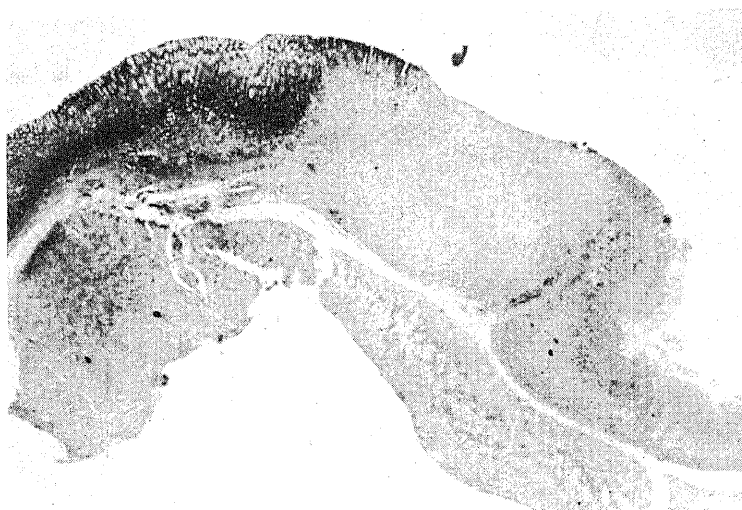


写真10 症例3. 腺房腺癌+腺管腺癌 腺房腺  
癌部分  
H-E染色 ×60



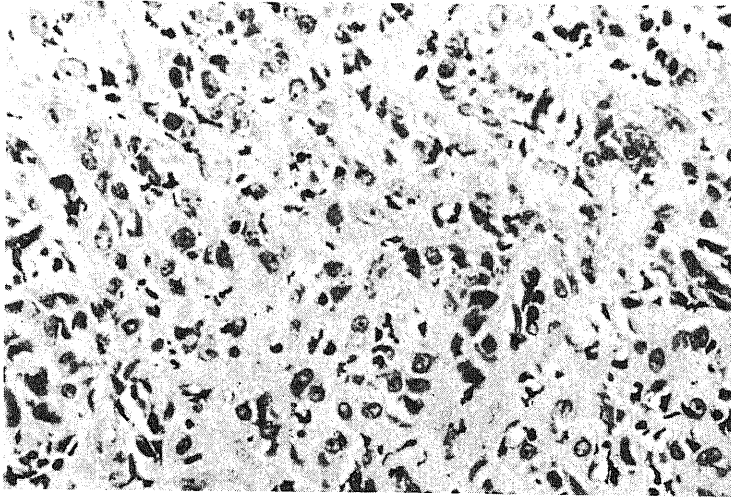


写真11 症例3. 腺房腺癌+腺管腺癌 腺房腺癌部分組織像  
H-E染色 ×400

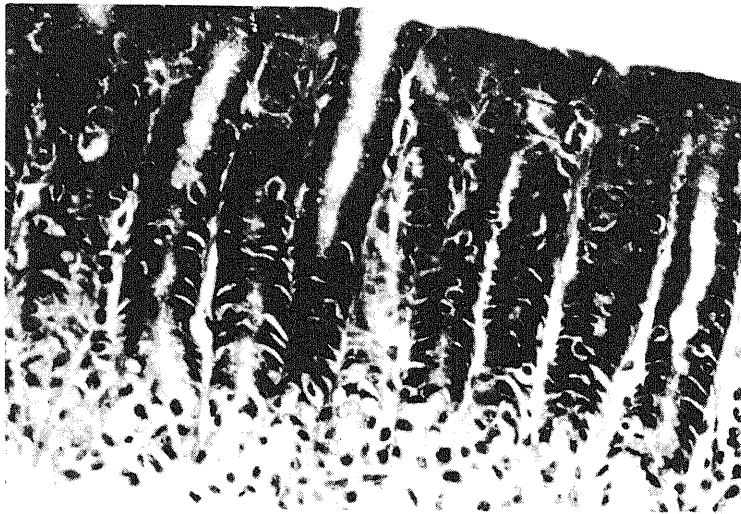


写真12 症例4. 無処置・0.02N HCl 単独連日  
日投与群 No.3  
H-E染色 ×400



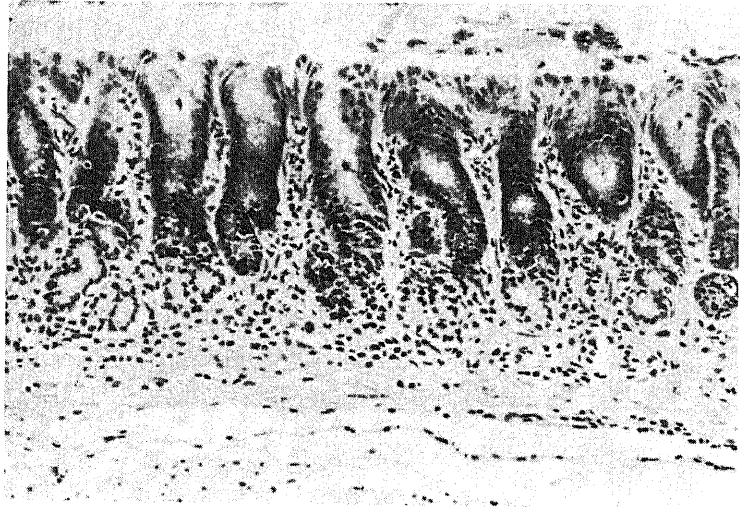


写真13 症例5. 胃底腺領域切除・0.02 N HCl  
単独連日投与群 No. 1  
H-E染色 ×200