

実験的胃癌の発生増殖と自律神経との関連

金沢大学大学院医学研究科病理学第2講座(主任 石川大刀雄教授)
(研究主任 水上哲次教授)

正 来 恭 定

(受付昭和46年12月28日)

本論文の要旨は昭和45年第29回及び昭和46年第30回日本癌学会総会において発表した。

胃は自律神経系の支配下にあつて、その機能を強く反映する臓器の一つであり、胃疾患成立における自律神経系関与の重要性は、Bergmann¹⁾、Lottig²⁾をはじめとして多数の研究者により指摘されているところである。1943年、Dragstedt & Owens³⁾が2例の十二指腸潰瘍患者に迷走神経切断術を施行してから、消化性潰瘍と自律神経系の関連性についての研究は著しい発展をとげた。

しかし、自律神経機能と胃癌との関連性については未だ充分な検討はなされていない。わずかに、1964年 Capper ら⁴⁾は十二指腸潰瘍患者で迷走神経切断術を受けた後、早期に胃癌が発生した2例症例を報告し、また1965年 Graham⁵⁾により迷走神経切断術後1年以内に胃癌が発生した3症例が発表されたことから、彼らは迷走神経切断が胃癌発生に何らかの関連性を有していることを示唆した。

しかし、実験動物に胃癌を人工的に発生せしめることが困難であったため、これらを裏付ける基礎的実験に乏しく、唯1964年に Vilchez ら⁶⁾がマウスの腺胃粘膜下層に 20-methyl-cholanthrene を注入することにより、その浸潤度を増すと報告や、1968年 Morgenstern⁷⁾が Wistar 系ラットで腺胃前壁に 20-methyl-cholanthrene を浸み込ませた糸を縫着させることにより誘発される腺胃腫瘍の発生頻度が迷走神経切断によって高まることを報告しているに過ぎない。しかし、20-methyl-cholanthrene による腫瘍は肉腫及び肉腫と癌腫の併発が多い⁸⁾ことが知られ、実験的胃癌発生増殖の研究に対して問題があると思われる。

1967年 Sugimura ら⁹⁾によって動物に実験的胃癌を高い再現性でしかも高率に発生せしめる方法が報告された。すなわち、Escherichia coli の突然変異物

質である N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (以下略して NG) 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腺胃に実験的胃癌を発生せしめることに成功している。これは早期胃癌についての研究への機運が高まる中で初期の病変を経時的に比較することが可能であることを示唆した点で注目に値する。

ところで三輪¹⁰⁾は NG を発癌物質として Wistar 系雄性ラットに投与し、腹部自律神経切断術すなわち、迷走神経切断術及び内臓神経切断術を行なって、迷走神経切断群においては腺胃に悪性腫瘍の発生増加を認めると報告した。

そこで著者も NG を発癌物質とし、これら迷走神経切断における腺胃悪性腫瘍発生増加の機作を解明するため、腹部自律神経切断術の外、ラット胃に胃切除、胃腸吻合などの侵襲を加えて NG 誘発腺胃悪性腫瘍の発生増殖を検討すると共に、NG 投与を20週間に限定して連続経口投与を行なった後に腹部自律神経切断を行ない、これが腺胃の粘膜内異型腺増生の進展に如何なる影響を及ぼすかを検討し、2・3の興味ある知見を得たので報告する。

〔I〕 各種外科的処置を施したラットにおける NG 誘発腺胃悪性腫瘍の発生増殖に及ぼす迷走神経切断の影響

著者は以下の如き迷走神経切断を含めた、各種外科的処置を施したラットに NG を投与し、迷走神経切断が、どのように NG 腺胃悪性腫瘍の発生増殖に影響を与えるかということを検討した。

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

Relations Between the Experimentally Induced Gastric Cancer and the Automatic Nerves. Yasusada Masaki. Department of Pathology (II), (Director : Prof. T. Ishikawa), School of Medicine, Kanazawa University,

ントラル固型飼料及び水道水で7～14日間飼育後実験に供した。

2. 腹部自律神経切断方法

12時間絶食後、ペントサル 250 mg・硫酸アトロピン 0.5mg を生理的食塩水で 50cc に溶解した液を体重 100g につき 1cc 腹腔内に注射し、10～15分後エーテル麻酔を追加し開腹した。

1) 迷走神経切断方法

食道に沿って下降する左右の迷走神経を確認し、上端及び下端をひきちぎるように切除した。

2) 内臓神経切断方法

右側においては、右方の肝臓横隔膜面を鉤にて上方に圧排し、右横隔膜椎体脚右方より腹腔に入る右内臓神経を確認し、その部位においてピンセットで剝離・切断、できるだけ長く切除した。左側においては大動脈の左側を下降し、左副腎の内上方にて大動脈前面を横切る左内臓神経を確認し、右側と同様に横隔膜直下にて切断切除した。

3) 単開腹

同様な麻酔下で開腹し、内臓を手指で攪拌した。

4) 幽門形成術

幽門筋を眼科用ハサミにて約 0.5 cm の長さで横に充分に切開し、血管縫合用 キャット・ガット No. 6 にて縦に縫合した。

5) 胃腸吻合術

胃体部前壁の幽門に近くかつ、大彎から 0.5 cm の部分と十二指腸空腸屈曲部より肛門側約 5 cm の空腸部とを逆蠕動的に吻合口約 1 cm になるように吻合した。

6) 胃切除術

幽門前庭部切除術を行ない、Billroth II 法にて吻合した。すなわち、十二指腸を分離し、その断端閉鎖を行ない、腺胃部分を約 2/3 切除し十二指腸断端より約 10 cm の空腸部と吻合を行なった。

各処理ラットとも、オキシテサイクリン 5mg/ml 加生理的食塩水 5cc を腹壁皮下に注射し、閉鎖した。術後24時間は絶食とした。

3. 各種外科的処置を施したラットにおける NG 腺胃悪性腫瘍発生実験

1) 実験群

次の 6 群に分けた。

- i) 単開腹群 (対照群) (40匹)
- ii) 幽門形成術群 (50匹)
- iii) 迷走神経切断+幽門形成術群 (50匹)
- iv) 胃腸吻合術群 (50匹)
- v) 迷走神経切断+胃腸吻合術群 (50匹)

vi) 胃切除術群 (幽門前庭部切除術群) (50匹)

2) NG 投与方法

各群とも術後15日目より、N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (和光純薬工業株式会社製) 500mg を 10 l の水道水に溶解し (50mg/L), アルミ箔で遮光したポリエチレン給水壇に分注し、ラットに ad libitum に連続的に飲用させた。

3) 腺胃癌判定規準

NG 投与後50週にて全例屠殺剖検したが、それまでに死亡したラットの腺胃に肉眼的に腫瘍を認め、かつ組織学的に異型腺増生が粘膜筋板を破り、粘膜下層以下に侵入しているもののみを癌と判定した。肉眼的及び組織学的分類はすべて胃癌取扱い規約¹¹⁾に準じた。

4) 悪性腫瘍発生率算定法

6 実験群中で、死亡したラットの腺胃に最初に悪性腫瘍が発見されたものと、その時点における 6 実験群それぞれの生存ラット数を有効区数とし、次式の如く算定した。

腺胃悪性腫瘍発生率(%) =

$$\frac{\text{腺胃に癌腫または肉腫を認えた匹数}}{\text{有効匹数}} \times 100$$

5) 体重測定法

各群において 5 週毎に体重測定を行ない、各群の平均値をもって表わした。

6) 脾重量測定法

NG 投与後50週目に屠殺したラットにおいて湿重量にて測定し、ラット体重 100g 当りに換算した。

II. 実験成績

1. 腺胃悪性腫瘍発生率

表 1 の如く、単開腹群では有効匹数28匹のうち19匹 (67.9%)、幽門形成術群では 32匹のうち 14匹 (43.6%)、幽門形成+迷走神経切断術群では 24匹のうち 14匹 (58.3%)、胃腸吻合術群では28匹のうち11匹 (39.3%)、胃腸吻合+迷走神経切断術群では 25匹のうち 11

表 1 各種外科的処置ラット NG 腺胃悪性腫瘍発生率

実験群	悪性腫瘍発生率
単開腹群	67.9%
幽門形成群	43.6%
幽門形成+迷切群	58.3%
胃腸吻合群	39.3%
胃腸吻合+迷切群	44.0%
胃切除群	19.2%

匹 (44%)、胃切除群においては26匹のうち5匹 (19.2%) に腺胃悪性腫瘍の発生が認められた。

NG による悪性腫瘍の発生は、消化管においては、腺胃の他に小腸、腸間膜、肝臓等にみられることは知られている¹²⁾。著者の実験においても腺胃の他に十二指腸、小腸、腸間膜等にも腫瘍の発生をみたが、本論文では腫瘍発生部位を腺胃のみに限定し、悪性腫瘍発生率を算定した。

小括：以上の成績から、対照群に比し胃切除術群 (幽門前庭部切除術群) において NG 腺胃腫瘍発生率の低下が認められた。また、胃切除術群及び胃腸吻合術群においては肉腫の発生が多くみられた。幽門機能の廃絶を目的とした幽門形成術群及び、腺胃内容のドレナージである胃腸吻合術群では NG 腺胃腫瘍の発生率の低下が認められた。しかし、その腫瘍発生抑制効果は何れも同時に行なった迷走神経切断によって阻止され、NG 腺胃腫瘍の発生率を増加せしめることが判明した。

2. 生存曲線

図1の何くである。単開腹群では NG 投与44週目において初めて発癌死亡例を認め、比較的平坦なカーブを画きながら50週に至り、生存率は83%であった。

幽門形成術群では NG 投与後28週目に発癌死亡例を認め、43週目より生存曲線の下降がみられ、50週目における生存率は80%であった。

胃腸吻合術群においては 31週目に 発癌死亡例を認め、急峻な下降曲線を画き50週に至る。50週目にお

ける生存率は58%であった。

胃腸吻合+迷走神経切断術群では29週目に初めて発癌死亡例を認め、胃腸吻合単独群に比べ急峻なる下降曲線を示し50週における生存率は50%であった。

幽門形成+迷走神経切断術群においては29週目にはじめて発癌死亡例を認め、幽門形成単独群に比し急峻なる下降線を示し、50週目における生存率は49%であった。

胃切除術群では 31週目にはじめて 発癌死亡例を認め、最も急峻なる下降曲線を画き50週に至り、生存率は32%であった。発癌死亡例はすべての群において対照群に比し早期にみられる傾向を示したが、何れも有意の差はなかった。

小括：単開腹術群及び幽門形成術群においては生存率は高く、幽門形成術群及び胃腸吻合術群の生存率は迷走神経切断を加えることによりその生存率の低下を示すカーブを画くことが判明した。

3. 腺胃悪性腫瘍の肉眼的及び組織学的分類

1) 腺胃悪性腫瘍の肉眼的分類

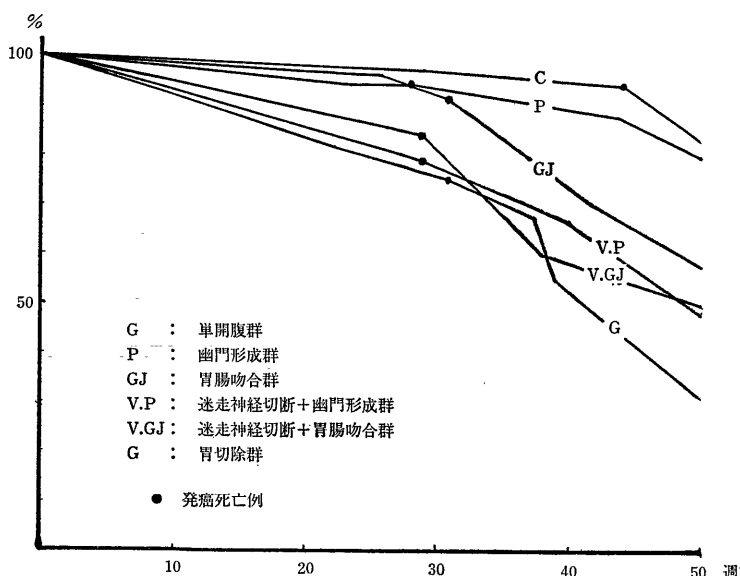
肉眼的には Borrmann I ~ III型までの腫瘍が認められた。

Borrmann I型は No.23 の胃腸吻合術群にみられる如く、組織学的には腺管腺癌であった。

Borrmann II型は No.21 の胃切除術群においてみられる如く、すべて組織学的には腺管腺癌であった。

Borrmann III型は No.186 の単開腹術群においてみられる如く、組織学的には腺管腺癌であった。

図1 NG投与後生存曲線



2) 組織学的分類

表2・3・4・5・6・7に示す如く、腫瘍の基本型は単開腹術群において19例のうちNo.154の1例に癌腫と肉腫の併存例を認める他はすべて腺管腺癌であった。幽門形成術群においてはNo.98の症例に肉腫を認める他はすべて腺管腺癌であった。幽門形成+迷走神経切断術群ではNo.94の症例に肉腫を認める他はすべて腺管腺癌であった。胃腸吻合+迷走神経切断術群においてはNo.195の症例で肉腫を認め、残る10例はすべて腺管腺癌であった。胃切除術群ではNo.21の1例のみに腺管腺癌の発生を認めたが、残るNo.38, No.61, No.82, No.202の4つの症例ではすべて肉腫の形成を認めた。これら悪性腫瘍の他に腺腫、ポリープ様腫瘍を多数認めたが、本論文ではこれらの症例は除外した。

腫瘍深達度は、単開腹群においては粘膜下層(sm)84.2%、固有筋層(pm)5.3%、漿膜下層(ss)5.3%、漿膜(s)0%であった。幽門形成術群において

はsm71.4%、pm0%、ss21.4%、s0%であった。幽門形成+迷走神経切断術群ではsm85.7%、pm7.1%、ss0%、s0%であった。胃腸吻合術群ではsm54.5%、pm9.1%、ss0%、s9.1%であった。胃腸吻合+迷走神経切断術群ではsm90.9%、pm、ss、sともに0%であった。胃切除術群ではsm20%、pm、ss、sともに0%であった。以上5群の間における腫瘍深達度の差異は認められなかった。

細胞異型度(CAT)においては、単開腹群のNo.200における腺管腺癌の症例でCAT I~IIを、胃腸吻合術群のNo.162の症例でCAT IIIを認めた他はすべてCAT Iであり、6群の間に細胞異型度の差異は認められなかった。

配列異型度(SAT)では単開腹群のNo.200の腺管腺癌の症例でSAT 1~2を、胃腸吻合術群のNo.162においてSAT 3を認めた他はすべてSAT 1であり、6群の間における配列異型度の差異は認められなかった。

表2 各種外科的処置ラットNG腺胃腫瘍の組織学的分類
単開腹群 67.9% (19/28)

No.	基本型	深達度	CAT	SAT	INF	備考
70	腺癌	sm	I	1	α	
156	"	"	"	"	"	
166	"	"	"	"	"	
167	"	"	"	"	"	
168	"	"	"	"	"	
169	"	pm	"	"	β	
170	"	sm	"	"	α	
171	"	"	"	"	"	
173	"	"	"	"	"	
174	"	"	"	"	"	
179	"	"	"	"	"	
184	"	"	"	"	"	
185	"	"	"	"	β	
186	"	ss	"	1~2	"	
190	"	sm	"	1	α	
191	"	"	"	"	"	
192	"	"	"	"	"	
200	"	"	I~II	1~2	β	
154	癌腫+肉腫					

表3 幽門形成術群 43.6% (14/32)

No.	基本型	深達度	CAT	SAT	INT	備考	
92	腺 癌	s s	I	1	α		
97	"	"	"	"	"		
101	"	"	"	"	"		
102	"	s m	"	"	"		
103	"	"	"	"	"		
108	"	"	"	"	"		
109	"	"	"	"	"		
113	"	"	"	"	"		
122	"	"	"	"	"		
123	"	"	"	"	"		
137	"	"	"	"	"		
165	"	"	"	"	"		
196	"	"	"	"	$\alpha \sim \beta$		
98	肉 腫						Spindle cell sarcoma

表4 幽門形成+迷走神経切断術群 58.3% (14/24)

No.	基本型	深達度	CAT	SAT	INT	備考
11	腺 癌	s m	I	1	α	
47	"	"	"	"	"	
63	"	p m	"	"	"	
87	"	s m	"	"	"	
110	"	"	"	"	"	
116	"	"	"	"	"	
117	"	"	"	"	"	
118	"	"	"	"	"	
119	"	"	"	"	"	
120	"	"	"	"	"	
125	"	"	"	"	"	
130	"	"	"	"	"	
152	"	"	"	"	"	
94	肉 腫					

表5 胃腸吻合術群 39.3% (11/28)

No.	基本型	深達度	CAT	SAT	INF	備 考
23	腺 癌	p m	I	1	β	
71	"	s m	"	"	α	
133	"	"	"	"	"	
145	"	"	"	"	"	
158	"	"	"	"	"	
159	"	"	"	"	"	
161	"	"	"	"	"	
162	"	s	III	3	β	
93	肉 腫					Spindle cell sarcoma
132	"					Leiomyo sarcoma
144	"					Leiomyo sarcoma

表6 胃腸吻合+迷走神經切斷術群 44% (11/25)

No.	基本型	深達度	CAT	SAT	INF	備 考
40	腺 癌	s m	I	1	α	
126	"	"	"	"	"	
128	"	"	"	"	"	
129	"	"	"	"	"	
135	"	"	"	"	"	
136	"	"	"	"	"	
141	"	"	"	"	"	
142	"	"	"	"	"	
193	"	"	"	"	"	
194	"	"	"	"	"	
195	肉 腫					Leiomyo sarcoma

表7 胃切除術群 19.2% (5/26)

No.	基本型	深達度	CAT	SAT	INT	備 考
21	腺 癌	s m	I	1	α	
38	肉 腫					Spindle cell sarcoma
61	"					"
82	"					"
202	"					Leiomyo sarcoma

浸潤度 (INF) では、単開腹群の No.69, No.185, No.186, No.200 の4例において INF β を、胃腸吻合術群では No.23, No.162, の2症例に INF β を、幽門形成術群では No.196 の症例で INF $\alpha\sim\beta$ を認め、残る他の症例はすべて INF α で、INF r の症例は6群中に1例も認められず、浸潤度による差異は認められなかった。

リンパ管及び静脈侵襲、神経周囲組織侵襲はいずれも認められず、リンパ節転移は全例認められなかった。

小括：以上の結果の如く、6実験群における腫瘍の基本型・深達度・細胞異型度・配列異型度・浸潤度の差異を検討したが有意の差異は認められなかった。腺癌における細胞異型度・配列異型度・浸潤度はいずれも軽度かあるいは中等度であった。

3) NG 腺胃腫瘍症例

以下代表的症例につき記載する。

症例 No.200 (単開腹群)

写真1に示される如く、小彎前壁幽門部に近い部位に 7mm×8mm の隆起性病変を認める。組織学的には写真2・3に見られるように腫瘍は粘膜下層、筋層を外側より圧排し平滑筋の腫瘍による破壊が認められる。好酸球の密な浸潤、細胞の紡錘化及び、腫瘍周囲粘膜の細胞の大型化、配列の乱れが認められ、腫瘍の深達度は sm, CAT I~II, SAT 1~2, INF β の症例である。

症例 No.162 (胃腸吻合術群)

写真4に示す如く、腺胃全体に Borrman III 型の 20mm×20mm の中心壊死、潰瘍形成を示す腫瘍である。写真5及び6はそれぞれ腫瘍部の弱拡大・強拡大写真であるが、腫瘍は漿膜外に出ており大型の細胞が密に並び、血管の硬化像が強く、放射線状の配列を示している。深達度は s, CAT III, SAT 3, INF β の症例である。

症例 No.154 (単開腹群)

癌腫+肉腫の症例である。写真7に示す如く、腺胃全体に 1.2cm×1.4cm の中心に潰瘍を有する Borrman III 型の腫瘍と幽門部十二指腸に近く、8mm×8mm の Borrman I 型の腫瘍の合併をみた症例である。写真8は肉腫部及び癌腫部の拡大写真であり、写真9, 10は癌腫部の弱拡大及び強拡大写真である。深達度は sm, CAT I, SAT 1, INF α であった。写真11は肉腫部の拡大写真であり、漿膜外にまで腫瘍の浸潤を認め、神経束の肥厚、配列の一定な形態を示し、Leiomyo Sarcoma であった。

〔II〕 腹部自律神経切断によるラット腺胃粘膜へ

の H³-Thymidine のとりこみの変化

三輪¹⁰⁾の実験によると、迷走神経切断後胃の拡張のみならず、単位重量の増加が認められることが知られている。著者は自律神経切断の影響が胃粘膜の H³-Thymidine のとりこみにいかなる変化をもたらすかということに興味をもち、以下の実験を行なった。

I. 実験材料及び実験方法

1. 実験動物

〔I〕. I. 1に同じ。

2. 腹部自律神経切断方法

〔I〕・I・2に同じ。

3. 実験群

1) NG 非投与腹部自律神経切断実験群

- i) 単開腹群 9匹
- ii) 迷走神経切断群 9匹
- iii) 内臓神経切断群 9匹

2) NG 投与腹部自律神経切断実験群

- i) 単開腹群 9匹
- ii) 迷走神経切断群 9匹
- iii) 内臓神経切断群 9匹

4. NG 投与方法

〔I〕・I・3・2)に同じ。

5. 実験器具

ラット重量測定用秤

Torsions. balance: 臓器測定用に使用した。

Homogenizer: Potter-Elvehjem 型ガラスホモゲナイザー (容量 10ml) で臓器を細断後ホモゲナイズするために使用した。

遠心装置: Schneider 法による分画のさいの遠心沈澱に用いた。

Isotope 測定器械: Liquid Scintillation Counter (神戸工業社製 EA-26 型 Liquid Scintillation Sample Changer) で 1900 Volt で Gain 1.5 で使用し、後に述べる液体シンチレーターに試料を溶解し測定した。

6. Isotope の投与方法

H³-Thymine 3 μ Ci/ラット体重を腹腔内注射法により投与した。

7. 屠殺方法

H³-Thymidine を投与1時間後無麻酔下にて断頭屠殺し十分に瀉血し脱血させた。

8. 被検臓器

屠殺後速やかに開腹し、腺胃を剔出し、生理的食塩水で充分洗滌し、濾紙でふきとった後腺胃粘膜を眼科用ハサミにて採取し、Torsions balance にて重量を測定した。

9. 測定用試料の調整

腺胃粘膜 200 mg を等張蔗糖液 0.8 ml とともに Potter-Elvehjem 型ホモゲナイザーでホモゲナイズし、Schneider 法¹³⁾ で分画した。すなわち、10% Trichloroacetic acid (以下略して TCA) 2.5 ml を加え、遠心沈澱する操作を3回くり返して除蛋白を行ない、次いで上清を捨て、残渣に 95% Ethylalcohol 5cc を加え遠心沈澱、更に 3:1 Alcohol-Ether 混合液 5cc を加え遠心沈澱操作を3回くり返す。次いで 5% TCA 5cc を加え15分間温浴中で (90~95°C) 煮沸し、冷却後遠心沈澱を行ない上清を試料とした。

また Liquid Scintillation Counter 使用の際の Liquid Scintillation Counter の処方には PPO 10g と POPOP 250 mg Naphthalene 100g を 1000 ml の Dioxane に溶解試用した。測定には、この液 10 cc に前述の最終上清 1 cc を加え、数時間測定瓶中に入れ攪拌し、液体 Scintillation Counter にてカウント数を5分計測し、平均 ppm/min として求めた。

10. DNA の測定法

Diphenylamine 法¹⁴⁾ で測定した。すなわち DNA を含む試料 (9. の最終上清) 1 ml に Diphenylamine 1.0g と氷酢酸 98 ml と濃硫酸 2 ml の混合液を 2.5 ml を加え、20時間放置後、コールマン光電比色計を使用、フィルター 600m μ で比色した。

以上の如く得られた DNA 量及び Count 数を腺胃粘膜 1 mg における cpm に換算し cpm/DNAmg として求めた。

II. 実験結果

1. NG 非投与群

表8の如くであり、各群は3匹の平均値をもって表わした。

単開腹群では、術後2週の腺胃粘膜への H³-Thymidine のとりこみは 33.1 \pm 8.4 cpm/DNAmg であり、16週では 28.1 \pm 2.4 cpm/DNAmg, 32週では 37.0 \pm 12.7 cpm/DNAmg, 2週から32週まではほとんど変化のない平坦な値を示した。

迷走神経切断群では、第2週目 82.5 \pm 12.2 cpm/DNAmg, 16週で 74.4 \pm 38.4 cpm/DNAmg, 32週で 41.0 \pm 24.2 cpm/DNAmg と2週から16週まで単開腹群に比しかなり高い値を示したが、32週では単開腹群と同様の値を示した。

内臓神経切断群では、第2週目 50.2 \pm 2.7 cpm/DNAmg, 16週で 55.4 \pm 14.3 cpm/DNAmg, 32週で 106.4 \pm 0.7 cpm/DNAmg となり、2週、16週と平坦であるが、32週においては3群の中で最も高いとりこみ値を示した。

2. NG 投与群

表9の如くである。すなわち、単開腹群では、NG 投与後10週目で、腺胃粘膜への H³-Thymidine のとりこみは 22.2 \pm 2.7 cpm/DNAmg, 20週では 56.7 \pm 1.7 cpm/DNAmg, 30週では 34.5 \pm 14.0 cpm/DNAmg となり、20週においてやや高い値を示した。

迷走神経切断群では、10週目のとりこみは 62.5 \pm 2.39 cpm/DNAmg, 20週目では 82.8 \pm 23.8 cpm/DNAmg, 30週目においては 28.4 \pm 4.0 cpm/DNAmg という結果を得、単開腹群に比し10週、20週目におけるとりこみは高値を示した。

内臓神経切断群では、10週において 18.1 \pm 2.8cpm

表8 腺胃粘膜への H³-Thymidine のとりこみ
NG 非投与群 (cpm/DNAmg)

	2 週	1 6 週	3 2 週
単開腹群	33.1 \pm 8.4	28.1 \pm 2.4	37.0 \pm 12.7
迷走神経切断群	82.5 \pm 12.2	74.4 \pm 38.4	41.0 \pm 24.2
内臓神経切断群	50.2 \pm 2.7	55.4 \pm 14.3	106.4 \pm 0.7

表 9

NG 投与群 (cpm/DNAmg)

	1 0 週	2 0 週	3 0 週
単開腹群	22.2 \pm 2.7	56.7 \pm 1.7	34.5 \pm 14.0
迷走神経切断群	62.5 \pm 32.9	82.8 \pm 23.8	28.4 \pm 4.0
内臓神経切断群	18.1 \pm 2.8	33.1 \pm 16.1	33.4 \pm 1.5

/DNAmg, 20週で 33.1 ± 16.1 cpm/DNAmg, 30週では 33.4 ± 1.5 cpm/DNAmg という結果を得た。

小括: NG 非投与実験群及び NG 投与実験群においてともに迷走神経切断群は20週目までは単開腹群, 内臓神経切断群に比べ腺胃粘膜における H^3 -Thymidine のとりこみの明らかな上昇を示す。しかし30週以後では他の2群に比し H^3 -Thymidine の低いとり込み値を示した。

〔Ⅲ〕 NG 誘発腺胃粘膜内異型腺増生の進展に及ぼす自律神経切断の影響

三輪¹⁰⁾の実験においては、予め腹部自律神経を切断したラットにおいて NG 投与を行ない、迷走神経切断群が明らかに腺胃腫瘍の発生率を増加せしめることが判明したが、しからば逆に予め NG を一定期間投与した後、腹部自律神経を切断した場合、腺胃腫瘍の発生増殖にいかなる変化を来すかということをしらべるため以下の実験を行なった。

I. 実験材料及び実験方法

1. 実験動物

〔I〕. I. 1 に同じ。

2. 腹部自律神経切断方法

〔I〕. I. 2 に同じ。

3. NG による腺胃腫瘍発生実験

1) 実験群

次の3群に分けた。

- i) 単開腹群 50匹
- ii) 迷走神経切断群 50匹
- iii) 内臓神経切断群 50匹

2) NG 投与方法

体重 90~120g の Wistar 系雄性ラットに NG500 mg を 10 l の水道水に溶解し、アルミ箔で遮光し飲料水として20週間 ad libitum に連続的に飲用させ、21週目に腹部自律神経切断を行ない、それ以後は NG 投与を行わず、水道水を飲料水として与えた。

3) 腺胃癌判定規準

〔I〕. I. 3. 3) に同じ。

4) 悪性腫瘍発生率算定法

〔I〕. I. 3. 4) に同じ。

5) 体重測定法

〔I〕. I. 3. 5) に同じ。

6) 脾重量測定法

〔I〕. I. 3. 6) に同じ。

II. 実験結果

1. 腺胃悪性腫瘍発生率

表10の如くである。単開腹群では有効匹数は24匹

で、うち8匹に悪性腫瘍が認められ、腺胃悪性腫瘍発生率は33%であった。

迷走神経切断群では有効匹数21匹で、12匹に悪性腫瘍を認め、発生率は57%であった。

内臓神経切断群では有効匹数23匹で、7匹に悪性腫瘍を認め、発生率は39%であった。

表10 NG腺胃腫瘍発生率 (NG 20週限定投与実験群)

実験群	悪性腫瘍発生率
単開腹群	33%
迷走神経切断群	57%
内臓神経切断群	39%

小括: 迷走神経切断群の腫瘍発生率は 57% (12/21) であり、単開腹群の 33% (8/24) に比し、約1.7倍と高率を示し、腺胃粘膜内異型腺増生は促進される傾向が認められたが、内臓神経切断は39% (7/23) であり、対照群に比して腫瘍発生率には明らかな影響を与えなかった。

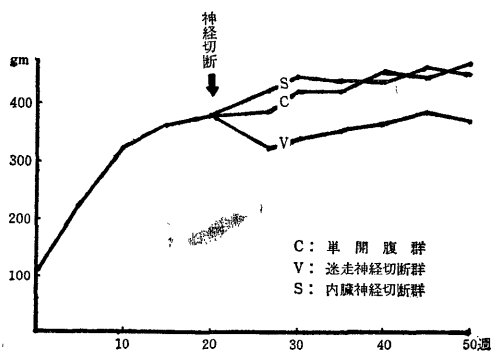
2. 体重変化

図2は3実験群の平均体重の変化である。単開腹群では術後50週目までは体重の減少は認められず、徐々に体重の増加を示すカーブを画いている。

迷走神経切断群では神経切断後6週目まで体重の減少を示し、その後徐々に体重の増加が認められるが、ほぼ神経切断時の体重に復するのは術後25週目である。単開腹群に比し 50~100g の体重の減少を示している。

内臓神経切断群では単開腹群とほぼ同様の傾向を示し、体重の減少を認めることはなく徐々に体重増加を示す。

図2 神経切断後の体重変化



3. 脾臓重量の変化

脾臓をラット 100g 体重に換算した重量は単開腹群では $0.19 \pm 0.04 \text{ g}/100 \text{ g}$ 体重, 迷走神経切断群では $0.18 \pm 0.05 \text{ g}/100 \text{ g}$ 体重, 内臓神経切断群では $0.29 \pm 0.05 \text{ g}/100 \text{ g}$ 体重であった。内臓神経切断群では単開腹群に比し1.5倍の脾重量の増大を認めた。これはウッ血による脾重量の増加のためであった。

4. 腺胃重量の変化

術後4週目における単開腹群と迷走神経切断群の腺胃重量は各群10匹において検索したところ, 単開腹群 $0.28 \pm 0.03 \text{ g}/100 \text{ g}$ 体重, 迷走神経切断群 $0.40 \pm 0.04 \text{ g}/100 \text{ g}$ 体重と迷走神経切断群が約1.4倍の腺胃

重量の増加を示した。

5. 腺胃腫瘍の肉眼的及び組織学的分類

1) 腫瘍占居部位及び数

表11, 12, 13に示す如く, 腫瘍の大多数は幽門前庭部に発生するが, 6例は体部にも発生をみている。腫瘍の多発した症例は単開腹群3例, 迷走神経切断群4例, 内臓神経切断群3例であり, 腫瘍の発生数に関しては3群の間に有意の差異を認めなかった。

2) 腫瘍の肉眼的分類

得られた腺胃腫瘍は肉眼的に変化は少なく **Borrmann** 分類を適用するものは認めず, 日本内視鏡学会早期胃癌肉眼分類のI型(隆起型), あるいはIIa型

表11 NG20週限定投与による腺胃腫瘍の組織学的分類

単開腹群 33% (8/42)

No.	死亡週	腫瘍	部位	数	基本型	CAT	SAT	INF	深達度	十二指腸・腸間膜
27	45	+	C	1	腺癌	I	1	α	s m	腺癌+Leiomyo sarcoma Malignant Mesenchymoma Leiomyo sarcoma
30	47	-								
31	48	-								
85	50	+	A	1	腺癌	I	1	α	s m	腺癌 (I, 1, α , s)
86	"	-								
87	"	-								
88	"	-								
89	"	-								
90	"	+	A	3	腺癌	I	1	α	s m	腺癌 (II, 1, β , s)
91	"	-								
92	"	+	A	1	腺癌	I	1	α	s m	
93	"	+	A	2	"	"	"	"	"	腺癌 (I, 1, α , pm)
94	"	-								
95	"	+	A	1	腺癌	I	1	α	s m	
96	"	-								
97	"	+	A	1	腺癌	I	1	α	s m	粘液癌 (III, 3, τ , s)
98	"	-								
99	"	-								
100	"	-								
101	"	-								
102	"	-								
103	"	-								
104	"	-								
105	"	+	A	2	腺癌	I	1	α	s m	

(平坦隆起型), IIc 型 (平坦陥凹型) に相当する腫瘍として認められた。

3) 組織学的分類

表11, 12, 13に示す如く, 腫瘍の基本型は単開腹群ではすべて腺管腺癌であり, 肉腫の発生は認められなかった。迷走神経切断群では単開腹群と同様にすべて腺管腺癌であり, 肉腫発生は認められなかった。内臓神経切断群では No.70, No.75 において肉腫の発生をみたが, 他はすべて腺管腺癌であった。

腫瘍深達度は, 単開腹群ではすべて粘膜下層 (sm) にとどまる腫瘍発生を示した。固有筋層 (pm), 漿膜下層 (ss), 漿膜 (s) に至る腫瘍発生は認められなかった。迷走神経切断群では No.62 において pm が認められた他はすべて sm であり, ss, s の症例は認められなかった。内臓神経切断群においても No.76 にのみ pm を認め, 他はすべて sm であり, ss, s に至る腫瘍発生は認めなかった。以上3実験群におけ

る深達度に有意の差異は認められなかった。

細胞異型度 (CAT) においては, 単開腹群, 迷走神経切断群, 内臓神経切断群の3群の全症例とも CAT はすべて I であり, CAT II, CAT III の症例は1例も認められなかった。

配列異型度 (SAT) においても, すべて SAT は 1 であり, SAT 2, SAT 3 の症例は3実験群中に1例も認めることは出来なかった。

浸潤度 (INF) では, 内臓神経切断群における No. 82 のみが INF β を示したが, 単開腹群, 迷走神経切断群においてはすべての症例で INF は α であった。INF γ は3実験中に全く認められなかった。

以上 CAT, SAT, INF の差異を検討したが, 3実験群の差異は認められず, CAT, SAT, INF とも軽度であり, 中等度以上のもは認めなかった。

リンパ管及び静脈侵襲, 神経周囲組織侵襲はいずれも認められず, リンパ節転移もみられなかった。

表12 迷走神経切断群 57% (12/21)

No.	死亡週	腫瘍	部位	数	基本型	CAT	SAT	INF	深達度	十二指腸・腸間膜
25	40	+	A	1	腺癌	I	1	α	sm	腺癌 (I, 1, β , s)
28	44	-								
51	50	-								
52	"	+	A	1	腺癌	I	1	α	sm	
53	"	-								
54	"	+	A	1	腺癌	I	1	α	sm	
55	"	-								
56	"	+	A	1	腺癌	I	1	α	sm	
57	"	-								
58	"	-								
59	"	+	A	2	腺癌	I	1	α	sm	
60	"	+	A	2	"	"	"	"	"	
61	"	+	A	1	"	"	"	"	"	
62	"	+	A.C	3	"	"	"	"	pm	
63	"	+	A	1	"	"	"	"	sm	
64	"	+	C	1	"	"	"	"	"	
65	"	-								
66	"	+	A	2	腺癌	I	1	α	sm	腺癌 (I, 1, β , s) + Malignant Mesenchymoma
67	"	-								
68	"	+	C	1	腺癌	I	1	α	sm	
69	"	-								

総括並びに考察

胃疾患成立における自律神経系関与の重要性は、Bergmann¹⁾、Lottig²⁾をはじめとして多数の研究者により指摘されているところであるが、胃癌と自律神経系における相関性についての実験的研究は、実験的胃癌作成の困難性から未だ充分な検討はなされていなかった。しかし、1969年 Sugimura³⁾ によって動物に実験的胃癌を高い再現性でしかも高率に発生せしめる方法が報告された。すなわち、*Escherichia coli* の突然変異物質であるところの N-methyl-N'-nitro-N-nitroso-guanidine (以下略して NG) を飲料水に溶解し、Wistar 系ラットの腺胃に実験的胃癌を作成する方法が報告されている。最近胃癌の Carcinogenesis が一般の注目を浴びているところとなっている。

そこで著者も各種外科的処置を加えたラットに NG 投与を行ない、発生せしめた実験的胃癌が迷走神経切断により如何なる影響をうけるか、また NG 投与を20週に限定し、その時点で腹部自律神経切断を行ない、腺胃粘膜の変化が迷走神経切断により如何なる影響をうけるかを検討した。

1969年三輪¹⁰⁾は NG を発癌物質とし、Wistar 系雄性ラットに 50 mg/LNG 水道溶解水を ad libitum に連続的に飲用させ、腹部自律神経切断すなわち、迷走神経切断及び内臓神経切断術を行ない、それぞれの腺胃悪性腫瘍発生率を求めたが、その結果、迷走神経切断群55.6%、内臓神経切断群15.0%、単開腹群21.2%と迷走神経切断群において腺胃悪性腫瘍の発生率が高いことを報告した。

著者は幽門形成術、胃腸吻合術、胃切除術とそれに迷走神経切断術を加えた実験的腺胃悪性腫瘍発生率を検討したが、幽門形成術群では腺胃悪性腫瘍発生率は43.6%、幽門形成+迷走神経切断術群では58.3%、胃腸吻合術群では39.3%、胃腸吻合+迷走神経切断術群では44.0%、胃切除術群では19.2%、単開腹群では67.9%であった。それぞれの外科的侵襲単独群に比し、迷走神経切断を加えた実験群の腺胃悪性腫瘍発生率はすべて高いという結果を得た。

更に NG を20週間投与後に腹部自律神経切断を行ない、以後水道水を与えたラットにおける腺胃悪性腫瘍発生率は迷走神経切断群57%、内臓神経切断群39%、単開腹群33%であった。以上それぞれ異なった立場から行なった実験における腺胃悪性腫瘍の発生率の比較からみて、迷走神経切断は腺胃腫瘍発生に大きな影響を及ぼすものと考えられる。

ところで従来人胃癌における胃液酸度は無酸あるいは低酸を呈するものが多く認められていることは衆知の事実である。この胃液酸度の低下は年令とともに表層性胃炎から萎縮性変化の頻度を増し¹⁵⁾¹⁶⁾、また胃分泌機能も低下し、胃分泌量も少なく、無酸性となり¹⁷⁾¹⁸⁾、酸度の低下を反映し、胃癌と萎縮性胃炎とが関係を有するものと考えられている。

迷走神経切断は胃、十二指腸潰瘍に対する一つの外科的療法は減酸と胃機能を調節するいわゆる機能的手術と見做されまた、幽門洞兼迷走神経切断術においては減酸と胃機能の洞裂並びに局所的、解剖学的因子の除去を意図する方法として行なわれて来た。しかしこの幽門洞切除兼迷走神経切断術では壁細胞領域ほをとんと残存するが、脳相性分泌は迷切により、胃相性分泌は幽門洞切除により遮断され除去されるので減酸効果が得られるとされ、本術式は主として欧米において多数例に実施されて来た。

一方1964年 Capper⁴⁾は十二指腸潰瘍患者に対して迷走神経切断術を行なった後、早期に胃癌発生をみた2臨床例を報告し、また1965年 Graham⁵⁾も迷走神経切断後胃癌発生をみた症例を報告し、迷走神経切断により胃癌発生が促進される可能性を示唆している。しかし、これらを裏付ける基礎的実験は乏しく、1964年 Vilchez⁶⁾がマウスの腺胃粘膜下層に 20-methyl-cholanthrene を注入することにより発生した腺胃腫瘍が、迷走神経切断により、浸潤度を増すとの報告や、更に1968年 Morgenstern⁷⁾が Wistar 系ラットの腺胃前壁に 20-methyl-cholanthrene を浸み込ませた糸を縫着させることにより誘発される腺胃腫瘍の発生頻度が迷走神経切断によって高まることを報告しているに過ぎない。しかも Morgenstern, Vilchez^らの 20-methyl-cholanthrene による胃癌発生は胃壁に人工的に操作を加え発癌させるものであり、しかも肉腫あるいは、肉腫と癌腫の併発することが知られており、粘膜面から発生する胃癌とは著しく様相を異にするものである。

そこで著者は NG を経口的に投与しての胃癌発生実験を行ない、この際迷走神経を切断することによって腺胃悪性腫瘍の発生率が增大することを認めた。

ところで胃癌は先ず胃粘膜内において発生することは衆知の事実であり、この粘膜内における腫瘍性変化はその後増殖を続けながら周囲に拡がり、あるいは粘膜下層に入り、さらに胃壁内を進展しつつ、進行胃癌となるものと考えられて来た。しかし、最近の胃癌診断技術の進歩により胃粘膜内あるいは粘膜下層に限局する早期胃癌の時点での発見、その経過が多数例報告

され、胃癌の発生増殖に関する研究がいろいろ積み重ねられ、胃癌の発生機作は徐々に解明されつつある。一方実験的胃癌の作成も NG により容易に行なわれるようになり、杉村ら¹⁹⁾、井口ら²⁰⁾は人胃癌のモデルとして犬を用い、NG 投与後、レントゲンの或いは内視鏡的に胃癌の初期病変の追求を行ない早期において胃癌の発生病理の解明に多大な寄与をなしている。

胃粘膜内に発生した悪性病変の進展は 3つの方向、すなわち、胃内腔へ向うもの、胃壁に沿って横に向うもの、あるいは深部に向うものがあるといわれている²¹⁾⁻²⁴⁾。この粘膜内の癌組織の粘膜下層侵入の形式として門倉²⁵⁾は粘膜筋板を破壊して侵入する際、粘膜筋板の組織間隙を伝わって侵入する場合と、潰瘍瘢痕を貫いて侵入する場合のあることを報告している²⁶⁾⁻²⁹⁾。

さらに長与³⁰⁾はこの粘膜筋板の存在が粘膜下層浸潤の防御壁となるということ述べている。斎藤ら³¹⁾は NG 167 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 水を Wistar 系雄性ラットに連続投与しその粘膜の変化を経時的に追跡しているが、それによれば、NG 投与 1 週間後に浅いびまん性のびらんが出現する。3~5 週には深い限局性のびらんとその辺縁に不規則な腺管増生が盛んとなる。10 週になるとその腺管増生は更に強くなり、20 週を過ぎると腺管増生は粘膜筋板を中断して粘膜下層に侵入する。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 週を過ぎると腺癌が出現し始め、固有筋層に浸潤する異型腺増生と細胞異型が認められると報告している。

著者も NG 投与を 20 週に限定し、その時点でのラット腺胃における粘膜内異型腺増生の進展を 10 匹についてみたが、20 週においては腺管増生が粘膜筋板を破り、粘膜下層にまで侵入している所見を得た。しかし、20 週においては細胞異型度は 1 例も認めなかった。かかる腺管形成の旺盛な時期における迷走神経切断群に発癌率の高いことは、迷走神経切断は胃粘膜における癌化過程の初期段階において何らかの影響を与える。換言すれば癌化促進へのひきがねとなることは推定に難くないところである。

迷走神経切断がこの腺胃悪性腫瘍発生過程の如何なる時期に強く作用しているかという点に関しては全く報告をみない。そこで著者は迷走神経切断の H^3 -Thymidine の腺胃粘膜へのとりこみを NG 投与群と非投与群において検討したが、投与群、非投与群とも 20 週までにおいて H^3 -Thymidine が高いとりこみ値を示し、それ以後は単開腹群及び内臓神経切断群に比し低値を示す結果を得た。この事実からみて迷走神経切断が腺胃腫瘍発生の粘膜筋板から粘膜下層侵入時に

働くことが推察され、また NG 投与群及び非投与群の両群ともに同様の高いとりこみ値を示すことは迷走神経切断によって腺胃粘膜への NG の作用期間の延長による発癌促進効果に基因するものではないことを推定せしめるものである。いずれにしても実験胃癌の発生増殖に迷走神経切断は促進的に働くことは事実であるが、その機序については三輪¹⁰⁾も述べている如く、胃の局所に及ぼす影響の他に全身的影響の面からも検討されねばならない。著者は全身的影響の一つの指標として各実験群の体重変化の推移を調べたが、迷走神経切断群は異化使用が強く現われ明らかに体重増加は遅れ、迷走神経切断の消化吸収に及ぼす影響の大きいことが示唆された。今後この方面の検索が望まれるところである。

結 論

著者は迷走神経切断による NG 腺胃悪性腫瘍発生率の増加が如何なる機作によるものかを解明する一端として迷走神経切断を含めた各種外科的侵襲を加えたラット腺胃における NG 腺胃悪性腫瘍の発生増殖を追求するとともに、NG 投与を腺管増生の旺盛な 20 週目で中止し、この時点で腹部自律神経切断を行ない、迷走神経切断が胃癌の発生増殖の如何なる過程に作用するかを検索し以下の結論に達した。

1. 迷走神経切断を含む各種外科的処置を施したラット腺胃における NG 誘発腺胃悪性腫瘍の発生率は、単開腹群 67.9%、幽門形成術群 43.6%、迷走神経切断+幽門形成術群 58.3%、胃腸吻合術群 39.3%、迷走神経切断+胃腸吻合術群 44.0%、胃切除術群 19.2%であった。

2. 生存曲線は迷走神経切断を含む各種外科的処置を施した実験群及び単開腹群において後者では NG 投与 44 週目で初めて発癌死亡例を認め、比較的平坦なカーブを画き 50 週に至るが、前者のうち幽門形成術群では 28 週で初めて発癌死亡例を認め、50 週における生存率は 80% であった。幽門形成+迷走神経切断術群では幽門形成術単独群に比し急峻な下降線を画き 50 週に至る。胃腸吻合術群では 31 週目に発癌死亡例を認め、50 週目における生存率は 58% であり、胃腸吻合+迷走神経切断術群では胃腸吻合術単独群に比し急峻なカーブを画き 50 週目における生存率は 50% であった。胃切除術群では最も急峻なカーブを画き 50 週目における生存率は 32% であった。

3. 腺胃重量の変化

術後 4 週における腺胃重量は単開腹群では $0.28 \pm 0.03\text{g}/100\text{g}$ 体重、迷走神経切断群では $0.40 \pm 0.04\text{g}/$

100g 体重と迷走神経切断群が1.4倍の腺胃重量の増加を示した。

4. 脾臓をラット 100g 体重に換算した重量は単開腹群では 0.19 ± 0.04 g/100 g 体重, 迷走神経切断群では 0.18 ± 0.05 g/100 g 体重, 内臓神経切断群では 0.29 ± 0.05 g/100 g 体重という結果を得た。内臓神経切断群における脾臓重量の増大はウツ血によるものであった。

5. 迷走神経切断を含む各種外科的処置を施した実験群及び NG20週限定投与後の腹部自律神経切断実験群に発生した腺胃悪性腫瘍の病理学的検索において腫瘍の数, 形態, 基本型, 深達度, 細胞異型度, 配列異型度, 浸潤度を検討したが, それぞれの群の間に有意な差異を認めなかった。

6. 腹部自律神経切断後のラット腺胃粘膜への H^3 -Thymidine のとりこみ実験において, NG 非投与群でそのとりこみは単開腹群では 2~32週までほとんど変化のない平坦な値を示したが, 迷走神経切断群では 2, 16週目に単開腹群に比し高い値を示したが, 32週目では低値を示した。

一方腹部自律神経切断後に NG 投与を行なった腺胃粘膜への H^3 -Thymidine のとりこみは, 迷走神経切断群において, 10, 20週目のとりこみは単開腹群及び内臓神経切断群に比し高い値を示したが, 30週目で低値を示した。

7. NG 投与を20週で中止し, その時点で腹部自律神経切断を行ない, 以後水道水を投与し50週目における腺胃悪性腫瘍発生率は単開腹群では33%, 迷走神経切断群では57%, 内臓神経切断群では39%であった。

以上の実験成績から胃切除, 幽門形成術あるいは胃腸吻合術は実験的 NG 胃癌の発生率を低下せしめるが, これに迷走神経切断を加えることによってその効果が減弱し, 且つ迷走神経切断は腺胃癌化の初期に強く作用し, しかも迷走神経切断による全身の異化作用と相まって胃癌の発生増殖が促進されることが判明し, 自律神経殊に迷走神経はこの際重要な役割を演ずるものであることを指摘したい。

稿を終るに臨み, 終始ご懇篤なるご指導ご校閲を賜った 恩師石川太刀雄教授, 恩師水上哲次教授に衷心から感謝の意を捧げます。なお実験のご指導を頂きました金沢大学第2外科学教室の高松脩講師, 三輪晃一博士に, また病理学的検索にご教示を仰ぎました国立金沢病院病理部部長武川昭男博士ならびにご協力を頂いた第2外科学教室研究員各位に深甚の謝意を表します。本研究は文部省癌特別研究費の援助を受けている。

文 献

- 1) V. Bergmann, G. : Münch. Med. Wochschr., 60, 170 (1913).
- 2) Lottig, H. : Luftfahrmed. Abh. 1, 65, 221 (1936~37).
- 3) Dragstedt, L. R. & Owens, F. M. Jr. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 53, 152 (1943).
- 4) Capper, W. M. & Johnson, H. D. : Lancet, 14, 1063 (1964).
- 5) Graham, E. W. : Lancet, 6, 109 (1965).
- 6) Vilchez, C. A. & Echave-Llanos, J. M. : Naturwissenschaften, 51, 142 (1964).
- 7) Morgenstern, L. : Arch. Surg., 96, 920 (1968).
- 8) Skoryna, S. C. & Bitchie, A. C. : Gastroenterology, Baltimore, 39, 737 (1960).
- 9) Sugimura, T. Fujimura, S. : Nature, 219, 943 (1967).
- 10) 三輪晃一 : 十全医会誌, 78, 384 (1969).
- 11) 胃癌研究会編 : 胃癌取扱い規約, 改訂6版, 東京, 金原出版 (1968).
- 12) 藤村真示・杉村隆 : 胃と腸, 3, 809 (1968).
- 13) Schneider, W. C. : J. Biol. Chem., 161, 293 (1945).
- 14) 藤井暢三 : 生化学実験法 (定量篇), 405頁, 第14版, 東京, 南山堂, 1961.
- 15) 春日井達三・横山純夫・白石彰三・高瀬達郎 : 老年病, 7, 100 (1963).
- 16) 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・金子栄三・藤田典嗣・三輪 剛 : 老年病, 7, 374 (1963).
- 17) Polland, W. S. : Arch. Int. Med., 51, 903 (1933).
- 18) Meyer, J., Spier, E. & Neuwelt, F. : Arch. Int. Med., 65, 171 (1940).
- 19) 杉村 隆・藤村真示・田中威宣・木暮喜久子・河内 卓・下里幸雄・野口真利・木下昭雄・山田達哉・市川平三郎 : 日本癌学会総会記事, 13 (1971).
- 10) 井口 潔・斎藤貴生・古沢元之助・副島一彦・友田博次 : 日本癌学会総会記事, 14 (1971).
- 21) 古賀成昌・住野弘之・安達秀雄・周藤彦彦・佐藤勝亮・山内義正 : 外科, 31, 735 (1969).
- 22) 西 満正・高木国夫・深見敦夫・鈴木宏彰・嶋田 久・柿田紀男 : 胃と腸, 3, 905 (1968).
- 23) 榎 哲夫・間島 進 : 外科治療, 16, 316 (1967).
- 24) 村上忠重・安井 昭・中山 旭・門倉萩郎 : 日臨, 25, 1322 (1967).
- 25) 門倉萩郎 : 日外会誌, 69, 555 (1968).
- 26) 岩永 剛・谷口春生・和田 昭・神前五郎 : 癌の

- 臨, 13, 338 (1967). 27) 高木国夫 : 癌の (1954). 30) 長与健夫 : 日病理会誌, 48,
 臨, 5, 737 (1959). 28) Taniguchi, H. : 29 (1959). 31) 斎藤貴生・井口潔・高山昭三
 Ann. Repor of Cancer for Adult disease, 6, ・杉村 隆 : 日本癌学会総会記事, 78 (1969).
 70 (1966). 29) 森崎邦夫 : 医研, 24, 89

A b s t r a c t

The influence of various surgical preparations including the severance of the vagus on carcinogenesis in the glandular stomach of a rat induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (abbreviated to NG) was investigated and the mechanism of the increase of the NG-tumor establishment produced by vagal severance was studied by ceasing the administration of NG and severing the abdominal automatic nerve in 20th week. The obtained results were as follows.

1. The rate of tumor establishment 50 weeks after the commencement of NG administration was 67.9% in the group with simple laparotomy, 43.6% with pyloroplasty, 58.3% with vagal severance plus pyloroplasty, 39.3% with gastrojejunostomy, 44.0% with vagal severance plus gastrojejunostomy, and 19.2% with gastrectomy.

2. The survival curves were nearly flat with the group of simple laparotomy and the group of pyloroplasty. The curve showed lowering after 29th week with the group of pyloroplasty plus vagal severance, while the curve lowered after 31st week with the group of gastrojejunostomy. The group with gastrojejunostomy plus vagal severance showed a descending curve after 29th week, which was steeper than that of the gastrojejunostomy group. The group with gastrectomy showed the steepest descending curve.

3. The weight increase of the glandular stomach four weeks after surgery was 0.28 ± 0.03 g/100 g body weight in the group of laparotomy and 0.40 ± 0.04 g/100 g body weight in the group of vagal severance.

4. The produced tumor induced by NG was examined histopathologically as to the number and shape of the tumor, fundamental structure, depth of invasion, cellular atypism, atypism of cellular arrangement, and grade of invasion, and little difference was observed among these groups.

5. The H^3 -Thymidine uptake into the mucosa of glandular stomach proved to be higher in the group of vagal severance than in the group of laparotomy or splanchnic nerve severance, in both NG free groups and NG administered groups.

6. The rate of tumor establishment in the group which the NG administration was discontinued in 20th week was 33% in the group with laparotomy, 57% the group with vagal severance, and 39% in the group with severance of the splanchnic nerve.

From these experimental findings, it is assumed that gastrectomy, pyloroplasty, or gastrojejunostomy decreases the rate of tumor establishment induced by NG administration in the glandular stomach of a rat, whereas additional vagal severance inhibits this effect, and the vagal severance affects most strongly at the beginning of carcinogenesis in the glandular stomach and accelerates tumor proliferation.

写 真 説 明

写真1 腺胃癌

症例 No. 200

写真2 腺胃癌

症例 No. 200 H-E 染色 ×15

写真3 腺胃癌

症例 No. 200 H-E 染色 ×100

写真4 腺胃癌

症例 No. 162

写真5 腺胃癌

症例 No. 162 H-E 染色 ×6

写真6 腺胃癌

症例 No. 162 H-E 染色 ×100

写真7 腺胃癌+腺胃肉腫

症例 No. 154

写真8 腺胃癌+腺胃肉腫

症例 No. 154 H-E 染色 実物大

写真9 腺胃癌+腺胃肉腫

症例 No. 154 腺胃癌部 H-E 染色 ×100

写真10 腺胃癌+腺胃肉腫

症例 No. 154 癌腫部 H-E 染色 ×200

写真11 腺胃癌+腺胃肉腫

症例 No. 154 肉腫部 H-E 染色 ×200

写真12 腺胃癌

症例 No. 76

写真13 腺胃癌

症例 No. 76 H-E 染色 ×10

写真14 腺胃癌

症例 No. 76 H-E 染色 ×100

写真15 腺胃癌

症例 No. 105

写真16 腺胃癌

症例 No. 105 H-E 染色 ×10

IIa 型に相当した腫瘍

写真17 腺胃癌

症例 No. 105 H-E 染色 ×100

写真18 腺胃癌

症例 No. 105 H-E 染色 ×10

IIc 型に相当した腫瘍

写真19 腺胃癌

症例 No. 105 H-E 染色 ×100

