

残胃の癌の発生, とくに胆汁酸の影響

山口大学医学部外科学教室第2講座(指導:石上浩一教授)

美 崎 幸 平

[原稿受付:昭和60年10月25日]

Cancer Development in the Gastric Remnant, Especially the Effect of Bile Acids

KOHEI MISAki

The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. KOICHI ISHIGAMI)

The carcinoma of the gastric remnant in the clinical cases was investigated. Autoradiographic study was performed on the gastric remnant after distal partial gastrectomy. The effect of bile acids on the proliferation of gastric epithelial cells was investigated in male Wistar rats.

1) The gastric remnant carcinoma in the clinical cases develops predominantly after Billroth II resection and in the stump or near the anastomotic site.

2) The number of cells in the gastric pit and the proliferative zone was significantly greater in the gastric remnant than in the non-operated stomach and significantly greater near the anastomotic site than in the fundus, irrespective of the type of reconstruction.

3) Proliferation index was significantly greater in the gastric remnant than in the non-operated stomach, irrespective of the type of reconstruction. The expansion of the proliferative zone was observed in the gastric remnant.

4) ^3H -thymidine incorporation was significantly greater in the pyloric gland area than in the fundic gland area.

5) In the fundic gland area, the peroral administration of cholic acid (CA), deoxycholic acid (DCA) or MNNG didn't increase ^3H -thymidine incorporation.

6) In the pyloric gland area, the peroral administration of CA, DCA or MNNG increased ^3H -thymidine incorporation, but the addition of CA or DCA to MNNG didn't increase ^3H -thymidine incorporation.

It is suggested that the gastric remnant is a disorder of proliferation which may predispose to malignant transformation.

Key words: Gastric remnant, Gastric remnant carcinoma, Autoradiography, ^3H -thymidine incorporation, Bile acid.

索引語: 残胃, 残胃の癌, オートラジオグラフィ, ^3H -thymidine のとり込み, 胆汁酸.

Present address: The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube, Yamaguchi 755, Japan.

はじめに

胃癌の成因および発生機序は現在なお解明されていない。胃切除後の残胃に発生した癌は欧米を中心に報告されてきたが、本邦では比較的少ないものと考えられていた。しかし、最近残胃の癌の報告が増加する傾向がみられる。胃切除後の残胃に発生する癌は胃癌の発生母地や癌発生機序の解明に貴重な資料を提供するものと思われる。欧米諸国では残胃を precancerous condition として位置づけしているものもあり²⁸⁾、また、残胃の癌を iatrogenic cancer と名付けている学者もある⁷⁾。残胃の癌の発生に関しては、胆汁を含む十二指腸液の逆流の関与^{7,31)}が注目されている。

著者はまず教室における残胃の癌の症例を検討し、次に末梢側胃切除後の残胃の細胞動態を in vitro autoradiography によって検討した。残胃の癌の発生が Billroth I 法 (以下 B I) で再建された残胃よりも Billroth II 法 (以下 B II) で再建された残胃に多く^{6,34)}、また吻合部に多い^{6,18,26,34)} といわれている点

を考慮して、再建法の違い (B I および B II)、吻合部付近と離れた部位にわけて検討した。また、ラットに発癌物質および胆汁酸を経口投与し、ラット胃粘膜上皮の増殖にどのような影響を与えるかを検討した。

I. 教室における臨床例の検討

次の各項目について検討を加えた (表1, 2)。

1. 症 例

症例は1970年1月から1985年9月までに残胃に発生した胃癌手術例17例である。初回手術はすべて末梢側胃切除術であった。初回の手術が良性疾患に対して行われたもの (以下初回良性群) は8例、悪性疾患に対して行われたもの (以下初回悪性群) は9例であった。

2. 分 類

藤田らの分類¹³⁾に従って以上の症例を検討すると、初回良性群では断端癌が4例、吻合部癌が1例、狭義の残胃癌が1例、残胃全体が癌で発生部位が不明のものが2例であった。初回悪性群では、初回手術が他医

表1. 残胃の癌の臨床所見

症例 No.	年齢 性	初回病変	初回術式	再手術までの期間	分類	肉眼型	大きさ (cm)	進行度 (Stage)	手術の根治度	予 後
1	49 女	胃潰瘍穿孔	BII aB (-)	9 年	不明	—	—	S ₃ N ₇ P ₃ H ₂ (IV)	—	死 1ヵ月
2	56 男	胃潰瘍	BII rB (-)	6年7ヵ月	不明	—	—	S ₂ N ₇ P ₇ H ₃ (IV)	—	死 19日
3	55 男	上腹部盲管銃創	BII rB (-)	32年	断端癌	Borr III	6×7	S ₂ N ₂ P ₂ H ₀ (IV)	絶・非	死 1年8ヵ月
4	45 男	胃潰瘍	BII rB (-)	8年	断端癌	Borr III	6×6	S ₃ N ₃ P ₁ H ₀ (IV)	絶・非	死 4ヵ月
5	51 男	十二指腸潰瘍	BII rB (+)	23年	残胃癌	II c	1.5×1.5	S ₀ N ₀ P ₀ H ₀ (I)	絶・治	生 2年5ヵ月
6	60 男	胃潰瘍	BII rB (-)	19年	断端癌	Borr III	4×6	S ₃ N ₄ P ₀ H ₀ (IV)	絶・非	死 1年
7	68 女	胃潰瘍	BII rB (-)	19年	吻合部癌	Borr I	3×3	S ₀ N ₀ P ₀ H ₀ (I)	絶・治	生 2年3ヵ月
8	75 男	胃潰瘍	B I	25年	断端癌	Borr V	6.5×5.5	S ₂ N ₁ P ₁ H ₀ (IV)	絶・非	死 1年3ヵ月
9	42 男	胃 癌	B I	11年	断端再発	Borr III	7.5×6.5	S ₂ N ₂ P ₀ H ₀ (III)	相・治	死 2年
10	52 男	"	BII rB (-)	12年	"	Borr III	12×10	S ₃ N ₄ P ₀ H ₀ (IV)	絶・非	死 3ヵ月
11	73 男	"	BII rB (-)	1年9ヵ月	"	Borr I	5×4	S ₂ N ₂ P ₀ H ₀ (III)	相・治	死 1年6ヵ月
12	86 男	"	B I	2年2ヵ月	"	Borr II	2.2×2.4	S ₀ N ₀ P ₀ H ₀ (I)	絶・治	死 2ヵ月(肺炎)
13	60 男	"	BII rB (-)	1年9ヵ月	"	—	—	S ₃ N ₇ P ₀ H ₃ (IV)	—	死 3ヵ月
14	62 男	"	B I	2年1ヵ月	"	Borr III	6×5	S ₃ N ₂ P ₀ H ₀ (IV)	相・治	生 2年4ヵ月
15	53 男	"	B I	1年	"	—	—	S ₂ N ₄ P ₁ H ₀ (IV)	—	生 2ヵ月
16	76 男	"	BII rB (+)	17年	"	Borr IV	5×5	S ₁ N ₁ P ₀ H ₀ (II)	相・治	生 2ヵ月
17	63 男	"	BII rB (-)	12年	断端部遠残癌	—	—	S ₇ N ₇ P ₃ H ₇ (IV)	—	生 1ヵ月

術式の a : 結腸前胃腸吻合術

r : 結腸後胃腸吻合術

B(+): Braun 吻合が付加されているもの

B(-): Braun 吻合が付加されていないもの

絶・非: 絶対非治癒切除

絶・治: 絶対治癒切除

相・治: 相対治癒切除

表2. 残胃の癌の病理組織所見

症例 No.	組織型	INF	深達度	脈管侵襲	リンパ節転移
1	sig	—	—	—	—
2	ud	—	—	—	—
3	ud	γ	se	ly ₃ v ₃	n ₂
4	tub ₂	γ	sei	ly ₃ v ₃	n ₃
5	por	β	sm	ly ₀ v ₀	n ₀
6	tub ₂	β	se	ly ₁ v ₁	n ₄
7	tub ₂	γ	ss	ly ₁ v ₁	n ₀
8	muc	β	se	ly ₃ v ₂	n ₂
9	—	—	—	—	—
10	tub ₂	γ	se	ly ₃ v ₃	n ₄
11	tub ₂	γ	se	ly ₃ v ₃	n ₂
12	tub ₂	β	pm	ly ₁ v ₁	n ₀
13	—	—	—	—	—
14	tub ₂	γ	sei	ly ₃ v ₃	n ₂
15	por	—	—	—	—
16	tub ₁	β	se	ly ₁ v ₀	n ₁
17	—	—	—	—	—

で行われたもの6例を含み、情報が十分ではなかったが、断端部遺残癌が1例で、残り8例は断端再発と思われた。

3. 初回疾患

初回良性群では、胃潰瘍が6例(穿孔例1例を含む)、十二指腸潰瘍が1例、上腹部盲管銃創が1例であった。初回悪性群では、全例が胃癌であった。

4. 初回手術時の再建法

初回良性群では、B I が1例、B II が7例であった。B II では結腸後胃腸吻合が5例、結腸後胃腸吻合+Braun 吻合が1例、結腸前胃腸吻合が1例であった。初回悪性群では、B I が4例、B II が5例であった。B II では、結腸後胃腸吻合が4例、結腸後胃腸吻合+Braun 吻合が1例であった。

初回良性群ではB II が圧倒的に多かったが、初回悪性群ではB I、B II ともほぼ同数であった。B II でも結腸後胃腸吻合が多く、Braun 吻合が付加されていないものが多かった。

5. 性別、年齢別

初回良性群では男性が6例、女性が2例、初回悪性群では全例が男性で、いずれの群でも男性が多かった。

初回良性群の平均年齢は57.4歳(49~75歳)、初回悪性群のそれは63.0歳(42~86歳)であった。

6. 初回手術より再手術までの期間

初回良性群では平均17.7年(6年7カ月~32年)、初回悪性群では平均6.8年(1年~17年)であった。

初回良性群では10年以上経過例は5例、20年以上経過例は3例であった。初回悪性群では10年以上経過例は4例、20年以上経過例はなかった。初回手術時にow(+)で、12年経過した症例があった(症例17)。

7. 病期進行度

初回良性群ではStage I が2例のみで、他はすべてStage IV であった。早期癌は1例のみであった。治療切除が施行できたものはStage I の2例のみであった。初回悪性群ではStage I が1例、Stage II が1例、Stage III が2例、Stage IV が5例であった。治療切除が5例に行われた。両群とも進行例が多く、治療切除は困難であった。

8. 癌腫の肉眼型と大きさ

初回良性群では、IIc が1例、Borrmann I が1例、Borrmann III が3例、Borrmann V が1例であった。5 cm 以上が4例(4/6)であった。初回悪性群では、Borrmann I が1例、Borrmann II が1例、Borrmann III が3例、Borrmann IV が1例であった。5 cm 以上が5例(5/6)であった。両群ともBorrmann III が多く、大きいものが多かった。

9. 病理組織所見

初回良性群では、ud が2例、sig が1例、muc が1例、por が1例、tub₂ が3例であった。浸潤増殖様式ではINF β が3例、INF γ が3例で、深達度はsm が1例、ss が1例、se が3例、sei が1例であった。脈管侵襲は、早期癌の1例以外のすべてに認められ、リンパ節転移はse以上の症例すべてに認められ、n₂以上であった。初回悪性群では、por が1例、tub₁ が1例、tub₂ が4例であった。またINF β が2例、INF γ が3例であった。深達度はpm が1例、se が3例、sei が1例であった。リンパ節転移はpm癌の1例以外の全例に認められた。

10. 予 後

初回良性群では、2年以上生存は絶対治療切除された2例のみで、各々2年5カ月、2年3カ月で、現在生存中である。絶対非治療切除でも1年以上生存した例が3例あった。初回悪性群では、2年以上生存は1

例のみで、相対治癒切除され、2年4カ月現在生存中である。両群とも予後は不良である。しかし、初回良性群にみられたように、非治癒切除でも、切除した方が延命効果がみられるように思われた。

II. 残胃胃粘膜の細胞動態

1. 材 料

末梢側胃切除後の残胃について胃内視鏡下に次の各群、すなわち B I で再建された残胃の吻合部より約 2 cm 離れた部の胃粘膜 (以下 BIA), 胃底部粘膜 (以下 BIF), B II で再建された残胃の吻合部より約 2 cm 離れた部の胃粘膜 (以下 B II A), 胃底部粘膜 (以下 B II F), 非手術胃の胃底部粘膜 (対照) から生検標本を採取した。

B I A および B I F では、男 5 例、女 1 例、平均年齢は 63.5 歳 (31~84 歳) で、初回手術時、全例が胃癌で、術後 8 カ月~22 年経過しており、再発の徴候のないものである。B II A および B II F では、男 5 例、女 1 例、平均年齢は 66.2 歳 (54~78 歳) で、初回手術時、胃癌が 4 例、胃潰瘍が 1 例、十二指腸潰瘍が 1 例で、術後 7 カ月~25 年経過しており、再発の徴候のみられなかったものである。対照では、男 5 例、女 1 例、平均年齢は 52.5 歳 (46~70 歳) で、病変のないと思われた

症例である。

2. 方 法

Sasaki の方法³⁶⁾に準じて in vitro autoradiography を行った。すなわち、生検標本を冷リン酸緩衝液 (Dulbecco PBS(-): NaCl 8.0 g, KCl 0.2 g, Na₂HPO₄ 1.15 g, KH₂PO₄ 0.2 g, ad aq 1000 ml, pH 7.4) によって洗浄したのち、組織片を 1 mm³ 程度にメスの刃によって細片し、2 ml の培養液を入れた 3 ml の小 vial 中に入れた。carbogen (炭酸ガス 5% 添加した酸素) 3 気圧下で、1 時間、37°C、60 strokes/min., の恒温振盪槽で、incubation を行った。培養液としては、thymidine 不含 Ham F12 培地 (Nissui Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Japan) に 20% となるように calf serum を添加し、methyl-tritiated thymidine (TRA 310, specific activity 2 Ci/mmol, The Radiochemical Center, Amersham, England) の最終濃度が 5 μCi/ml になるように調整したものを使用した。incubation 後、標識組織を 10% ホルマリン液によって固定し、パラフィン切片を作製した。切片の厚さは 4 μm とした。同標本を脱パラ後、40°C で乳剤で coat しシリカゲルを入れた遮光箱に入れ、-20°C 冷凍庫中で、14 日間の露光を行った。その後 20°C で現像、停止、定着および水洗を行い、Hematoxyline-Eosin 染色を行った。乳剤は Type ET 2F (Fuji Photo Film Co., Tokyo) を用い、使用時に蒸留水で 2 倍に希釈して使用した。現像液は Fuji Rendol (Fuji Photo Film Co.), 定着液は Fuji Fix (Fuji Photo Film Co.) を使用した。

autoradiography による観察は、粘膜表面に垂直に薄切され、胃小窩が全長にわたって見られ、かつ十分

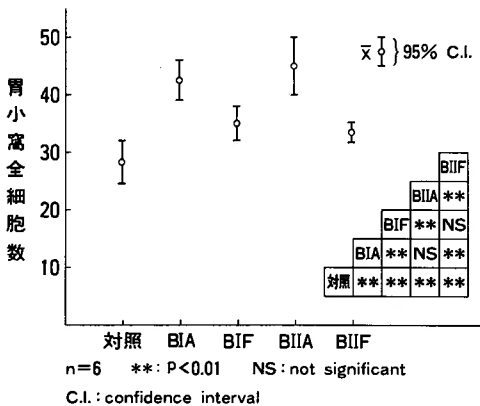


図1. 胃小窩全細胞数
 対 照: 非手術胃の胃底部粘膜
 B I A : BI で再建された残胃の吻合部より約 2 cm 離れた部の胃粘膜
 B I F : BI で再建された残胃の胃底部粘膜
 B II A : BII で再建された残胃の吻合部より約 2 cm 離れた部の胃粘膜
 B II F : BII で再建された残胃の胃底部粘膜

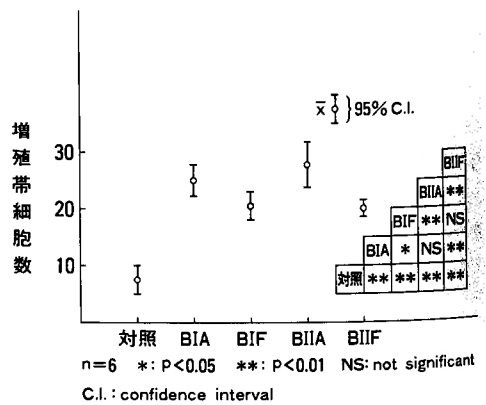


図2. 増殖帯細胞数

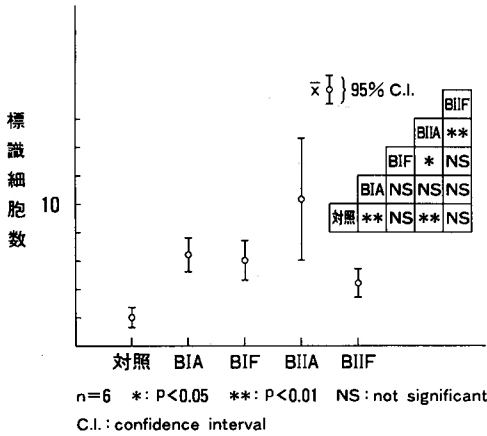


図3. 標識細胞数

に標識されている範囲に限定して行った。各標本について10個以上の胃小窩を観察した。油浸レンズ下(×1000)にて3個以上の銀粒子を有する細胞を標識細胞とした。そして胃小窩全細胞数 (total number of cells in the gastric pit, 以下 GPC), 増殖帯細胞数 (number of cells in the proliferative zone, 以下 PZC), 標識細胞数 (number of labeled cells in the proliferative zone, 以下 LC) を求めた。増殖帯は胃小窩の最高位の標識細胞以下とした。次に増殖指数 (Proliferation Index)¹⁾ (以下 PI), 胃小窩標識率 (labeling index of the gastric pit, 以下 LIGP) および増殖帯標識率 (labeling index of the proliferative

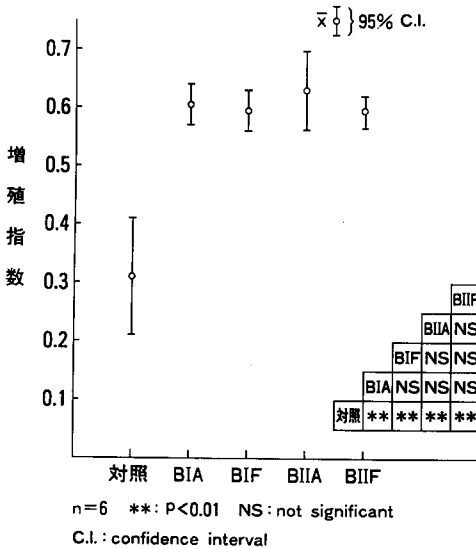


図4. 増殖指数

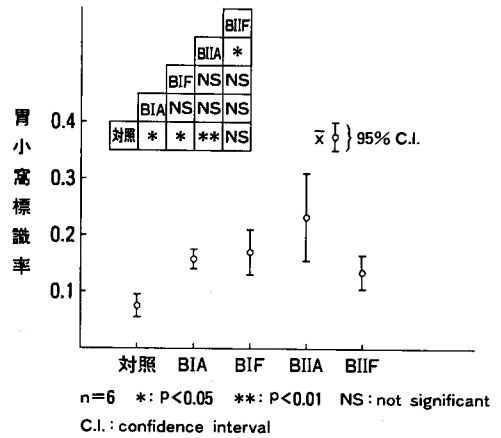


図5. 胃小窩標識率

zone, 以下 LIPZ) を求めた。ここに PI は胃小窩に存在する全細胞数に対する増殖帯に位置する細胞数の比であり, LIGP は胃小窩に存在する全細胞数に対する標識細胞数の比であり, LIPZ は増殖帯に位置する全細胞数に対する標識細胞数の比である。

なお, 統計学的有意差は Student's t test を用いて判定し, $p < 0.05$ のとき有意差ありとした。

3. 結果

GPC については, 対照に比して各群とも有意に高値を示した ($p < 0.01$). B I A と B I I A の間, および B I F と B I I F の間には差を認めなかった (図 1). PZC については, GPC と同様であった (図 2). 従って, GPC, PZC については, 次の3群 (対照) < (B I F, B I I F) < (B I A, B I I A) にわかれる。LC

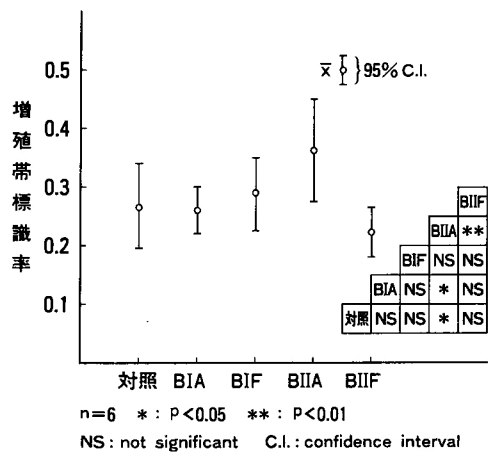


図6. 増殖帯標識率

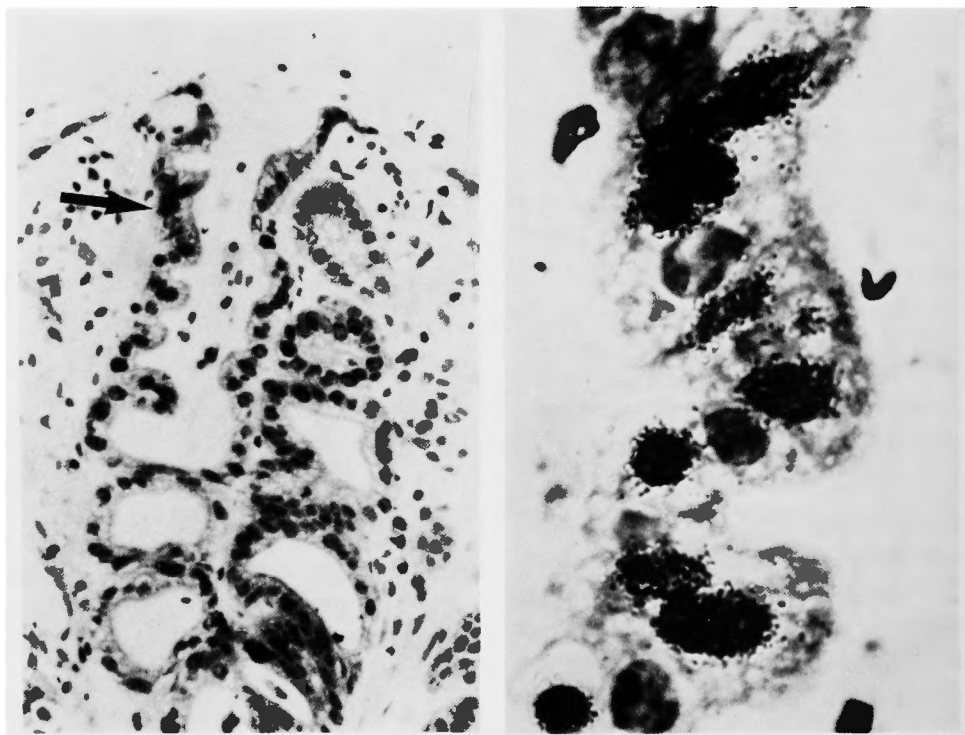


図7. Autoradiography
B II A の 1 例

左: $\times 100$ 右: 左の \rightarrow 部の $\times 1000$

著明な標識細胞を多数認め、著しい増殖帯の拡大を認めた。

は同様の傾向があるが、明確ではなかった(図3)。PI については、対照に比して各群とも有意に高値を示した ($p < 0.01$) (図4)。しかし、それぞれの群間には差を認めなかった(図4)。LIGP, LIPZ についても同様の傾向があるが、明確ではなかった(図5, 図6)。

図7は B II A の 1 例で、著明な標識細胞を多数認め、著しい増殖帯の拡大を認めた。

III. ラット胃粘膜上皮に及ぼす胆汁酸の影響

1. 実験動物

実験動物としてウイスター系雄性ラット (体重 170 ~ 200 g, 成和実験動物, 福岡) を用い、オリエンタル実験動物用固型飼料 MF で飼育した。

2. 薬 剤

胆汁酸は一次胆汁酸としてコール酸 (以下 CA), また二次胆汁酸としてデオキシコール酸 (以下 DCA) の Na 塩 (Sigma) を用いた。化学発癌剤として N-

methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine (以下 MNNG, Sigma) を用いた。

3. 方 法

1) 薬剤投与方法

CA および DCA は水道水で 1 mg/ml の濃度として投与した。MNNG は蒸留水に 1 mg/ml の濃度で溶かし、ストック液とした。遮光瓶中で 4°C で保存し、使用直前に水道水で希釈し 100 μ g/ml の濃度として投与した。1週間に2回新しく調整した。

薬剤液の投与は、次の各群、すなわち、① CA のみ、② DCA のみ、③ MNNG のみ、④ MNNG + CA、⑤ MNNG + DCA にわけて行い、⑥ 水道水のみを投与を対照とした。

動物には、薬剤液を自由に摂取せしめた。

2) 処 置

投与6ヵ月後に methyl-tritiated thymidine (TRA 310, specific activity 2 Ci/mmol, The Radiochemical Center, Amersham, England) 0.1 μ Ci/g を腹腔内投

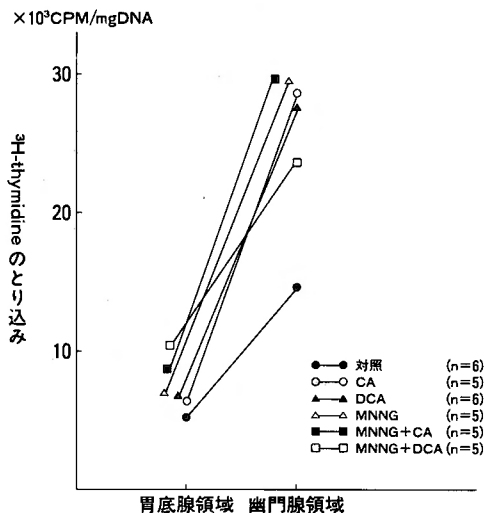


図8. ³H-thymidine のとり込み

対照	* *
CA	* *
DCA	* *
MNNG	* *
MNNG+CA	* *
MNNG+DCA	* *

F vs P

F	CA	NS				
	DCA	NS	NS			
	MNNG	NS	NS	NS		
	MNNG+CA	NS	NS	NS	NS	
	MNNG+DCA	NS	NS	NS	NS	NS
		対照	CA	DCA	MNNG	MNNG+CA
P	CA	**				
	DCA	**	NS			
	MNNG	**	NS	NS		
	MNNG+CA	**	NS	NS	NS	
	MNNG+DCA	**	NS	NS	NS	NS
		対照	CA	DCA	MNNG	MNNG+CA

F: 胃底腺領域, P: 幽門腺領域

** : P<0.01 NS : not significant

表3. ³H-thymidine のとり込みの p-Table

与し、腺胃粘膜 DNA へのとり込みを検索した。

3) 試料作製

³H-thymidine の腹腔内投与 1 時間後、胃を摘出した。腺胃を胃底腺領域と幽門腺領域にわけて、はさみで粘膜を剝離した。

4) ³H-thymidine のとり込みの測定

DNA の抽出は Schmidt-Thannhauser の変法³³⁾ によった。すなわち、試料 200 mg を、1 N KOH 2 ml の入った試験管の中へ移し、密封した上で 37°C、18 時間、incubator 内に入れておいた。この液に水冷下に 6 N HCl 0.4 ml と 10% trichloroacetic acid (以下 TCA) を 2 ml 加えて混和し、5 分間遠沈 (3000 RPM) した。上清を捨て沈渣に冷 10% TCA を 2 ml 加えてガラス棒にて、その沈渣を細かくつぶしながら攪拌し、ふたたび 5 分間遠沈した。この 10% TCA による洗浄操作をさらに 1 回、計 3 回くり返し、できた沈渣に 5% TCA 2 ml を加えて同様に攪拌して、90°C の熱湯内で加熱した。適時攪拌しながら 15 分間抽出を行い、遠沈してその上清を保存し、ふたたび 5% TCA 2 ml を加えて攪拌し、ついで遠沈し、その上清をさきものに加えて、DNA 分画抽出液を得た。

DNA の定量は Diphenylamine 反応によった。すなわち、抽出液 1 ml に Diphenylamine 試薬 (Diphenylamine 1 g を氷酢酸 98 ml に溶かし、濃硫酸 2 ml を加えたもの) 2.5 ml を加え、沸騰水浴中で 5~10 分間加熱した。冷却後、日立 200-20 型ダブルビーム分光光度計を用いて 595 nm の吸光度を測定した。

³H-thymidine の測定は、抽出液 1 ml と液体シンチレーション用液 10 ml とを混和したのち、liquid scintillation counter (Packard 4640) を用いて測定した。

4. 結果

³H-thymidine のとり込みは、胃底腺領域に比べて、幽門腺領域では、各群とも有意に高値を示した (p<0.01) (図 8, 表 3)。胃底腺領域では、各群間に差を認めなかった (図 8, 表 3)。幽門腺領域では、対照に比して各群とも有意に高値を示した (p<0.01)。しかし、それぞれの群間にはいずれも差を認めなかった (図 8, 表 3)。

すなわち、ラット腺胃においては、胃底腺領域では、CA, DCA, MNNG を投与しても、³H-thymidine のとり込みの増加は認められず、MNNG に CA, DCA を合併投与しても増加は認められなかった。幽門腺領域では、CA, DCA, MNNG の投与で ³H-thymidine のとり込みは有意に増加を示した (p<0.01) が、MNNG に CA, DCA を合併投与しても ³H-thymidine のとり込みの促進は認められなかった。

考 案

良性潰瘍に対して胃切除術を行ったのちに発生する残胃の癌については、1922年 Balfour の論文²⁾ が最初であると思われる。その後、Beatson (1926)³⁾ の胃腸吻合術後例、Eichelher (1930)¹¹⁾ の B II 胃切除術後例が報告され、世界中の文献で 2000 例以上が報告されて

いると思われる²⁵⁾。本邦では、1934年松尾²⁴⁾の胃潰瘍楔状切除後の胃癌例の報告以来、山下⁴⁷⁾、島津⁴⁰⁾の本邦集計がある。島津⁴⁰⁾によると、1979年では未だ151例と欧米に比べて少く、本邦の文献ではきわめて稀なものと考えられたとしている。しかし、年々増加傾向にあると思われる。

残胃という状態、すなわち胃切除術やその他の手術操作を加えた胃には、非手術胃よりも胃癌の発生頻度が高いのかどうかは興味あることである。残胃という状態を precancerous condition と位置づけたり²⁸⁾、残胃の癌を iatrogenic cancer と名付けている⁹⁾。はたして本当に残胃が precancerous condition, すなわち前癌状態とまではいえなくても、癌化しやすい状態にあるのかは興味深い点であると思われる。Kühlmayer ²¹⁾は剖検例の検討から、胃癌発生率は胃手術を受けていないものでは5.9%であるのに対して、胃手術を受けたものでは、11.0%と約2倍の頻度であったと報告している。Hilbe ¹⁷⁾も剖検例の検討から10%と高い値を報告している。Helsing ¹⁵⁾は胃十二指腸潰瘍のため胃切除術を受けた222例のうち、平均20年後に残胃断端に癌を発生したものを11例に認め、同様の性および年齢構成の集団における胃癌発生の推計学的見込数に比して3倍も多く胃癌が発生したと報告している。一方、田中⁴⁵⁾は胃切除を受けたという手術的変化そのものが発癌に関係あるとは考えにくく、残胃が小さくなったこと、胃癌好発部位の切除を行っていることなどから残胃に発生する胃癌の頻度はそれだけ少なくなると述べている。徳留⁴⁶⁾は他の報告では期待値は残胃相当部位の率ではなく、全部位の胃癌の率で計算されているので、観察数と期待数の部位の比較性に問題があるとし、発生部位を補正しても原疾患として良性疾患があり、胃切除を受けた患者は、胃癌による死亡のハイリスク集団であるとはいえないとしている。Schafer ³⁷⁾も残胃においては癌発生のリスクは高くないと報告している。

また、末梢側胃切除後の残胃といっても、B I または B II で再建された2群があるが、一般に B I 後より B II 後の方が癌発生の頻度が高いといわれている。Dahm ⁴⁸⁾は93例の残胃の癌の手術術式を検討し、B I 後3例に対し、B II 後は90例であり、圧倒的に B II 後に残胃の癌が多かったと報告している。Orlando ³⁴⁾も17例のうち15例が B II で、胃腸吻合術のみが2例であったと報告し、結腸後胃腸吻合術を受けており、結腸前胃腸吻合術では残胃の癌のリスクが

低いと思われると述べている。Peitsch ³⁵⁾は、残胃の癌は B II で Braun 吻合の付加されていない結腸後胃腸吻合術のなされている胃に最も高率に発生すると述べている。自験例でも、初回良性群では B I 1例、B II 7例と B II に多かった。B II の中でも、Braun 吻合の付加されていない結腸後胃腸吻合が5例にみられ、最も多かった。Schlag ³⁸⁾によると、B II 患者の胃液では亜硝酸塩濃度および N-ニトロソ化合物濃度が健常者、B I 群、迷切群などに比べて明らかに上昇しており、これらのことが B II 後に残胃の癌の頻度が高い原因であるとも考えられた。しかし、徳留⁴⁶⁾は、残胃の癌は B I 施行例より B II 施行例に多いが、これはもともと B I より B II による手術例数が多かったということより説明できるのではないかと述べている。

残胃の癌の発生部位については、Morgenstern ²⁹⁾は、22例の残胃の癌を報告し、その91%が吻合部にみられたとし、これは吻合部に起こる胃粘膜変化によると結論している。Domellöf ⁸⁾、Kobayashi ¹⁶⁾、Orlando ³⁴⁾も吻合部が好発部位であると述べている。曾和⁴¹⁾は本邦の188例を集計し、B I 群では吻合部より残胃に占居する症例が多く、B II 群では吻合部、残胃ともに大差がみられなかったとしている。自験例では、初回良性群の1例のみが残胃で、吻合部1例、断端部10例と縫合部が好発部位と考えられた。

著者は以上より、残胃が前癌状態となりうるか否かを確かめるために、B I と B II、吻合部付近と離れた部にわけて、autoradiography によって検討した。GPC および PZC においては、有意に (対照) < (B I F, B II F) < (B I A, B II A) の成績がえられ、吻合部付近で最も増加していたが、B I と B II の間では差は認めなかった。また、対照に比して、PI については各群とも有意の増加 ($p < 0.01$) を示し、残胃では B I, B II にかかわらず増殖帯の拡大がみられた。しかし、増殖帯の拡大は、B I と B II の間、吻合部付近と離れた部の間には差が認められなかった。Assad ¹¹⁾、Hideura¹⁶⁾は増殖帯の拡大は前癌状態を示唆する所見であろうと述べている。従って、今回の検討では、B I, B II にかかわらず残胃が前癌状態となりうる可能性は十分あると思われる。また、吻合部付近において、この傾向はより著明であると思われる。

残胃の癌は、一般に、初回手術時良性疾患であったものに限定して残胃癌と呼ぶことが多い。それは初回手術時に癌が存在していなかったことを示すためであ

る。初回手術時に残胃となるべき部分に癌が潜在している可能性を除外できれば、初回手術時胃癌であっても、また初回手術から再手術までの期間が何年であってもよいと考えられる。しかし、同一施設で手術が行われなかったり、また、長年経過しているため、初回手術時の情報、特に、初回の原因疾患、残胃となる領域における癌病変の併存の有無が不明であることが少なくないため、術後一定期間以上経過していることを1つの条件として設定することが提唱されている。3年¹²⁾、5年¹⁵⁾、10年²⁹⁾、15年³²⁾といった期間が提唱されているが、一般には10年という期間を採用している報告者が多いようである。それは、残胃にたとえ見落とされた病巣や転移巣があっても、10年以内にはこの病巣によって死の転帰をとるであろうと推測されるからである。しかし、西ら³⁰⁾の粘膜胃癌断端遺残12年後再発切除症例、郡ら²⁰⁾の10年間逆追跡の可能であったpm胃癌などが報告されており、また自験例のうちの1例は初回手術時胃癌でow(+)であったが、12年後残胃の癌を発見された遺残癌であった。すなわち、緩慢に発育する胃癌があることを忘れてはならない。また藤田⁴⁾によると、胃癌の平均値的な自然史は、16.5~33年(平均25年)という長い経過をもつと推定されるという。またStalsbergら⁴²⁾は術後15年以内の残胃の癌発生率は低いが、その後経年的に発生率が高くなり、25年以上になると6倍になると報告している。従って、10年という期間では十分ではないように思われる。胃癌の診断技術の進歩した今日、術前には、病巣の存在部位を正確にしておき、術中においては、残胃内腔の十分な精査をすべきであると思われる。これらの点から、胃癌に対してはすべて全摘という考え方も、根治性の点からいえば合理的であると思われる。

Langhansら²³⁾は、ラットの実験から、発癌物質を投与しなくても十二指腸液が胃内に逆流するような手術をしておくと、胃癌の発生がみられると報告している。これは逆流の程度が強い術式ほど、発癌率が高かったとしている。また、autoradiographyによって、逆流が増加すると細胞増殖を著明とし、細胞増殖が胃癌に大いに関与していると思われると述べている²²⁾。Schlakeら³⁹⁾はラットにB I胃切除術を施行し、発癌剤を1回も投与していないのに、術後104週目に、進行胃癌の発生をみており、しかもその発生率がMNGを投与した群とはほぼ同率であったと報告している。

Dahmら⁵⁾、西土井³¹⁾はラット胃切除後にMNGを投与して術式別の残胃の癌の発生頻度を検討してい

るが、いずれも十二指腸液の逆流が多いと考えられる術式ほど発癌率が高かったと報告している。十二指腸液の中でも、特に胆汁酸の影響が考えられている⁹⁾。竹林ら⁴⁴⁾はラットに胆汁酸およびMNNGの投与を行い、胃癌発生率を検討し、胆汁酸が発癌に促進的に作用するとともに、発生母地を形成する可能性があることを示した。今回の実験でラットに胆汁酸、さらにMNNGの投与を行い、³H-thymidineのとり込みを検討したが、胃底腺領域に比べて幽門腺領域において有意に高値を示した($p < 0.01$)。Koboriら¹⁹⁾のMNNG投与によるラット腺胃癌の実験では、腺癌はすべて小彎側幽門腺領域にのみ限局して発生したという。胃癌は³H-thymidineのとり込みの多い部により発生しやすいのではないかと考えられた。ラット腺胃胃底腺領域では、CA、DCA、MNNGを投与しても、³H-thymidineのとり込みの増加を認めず、またMNNGにCA、DCAを合併投与しても、³H-thymidineのとり込みの増加は認められなかった。幽門腺領域では、CA、DCA、MNNGの投与で³H-thymidineのとり込みの増加を認めた($p < 0.01$)が、各々の間では差はなく、またMNNGにCA、DCAを合併投与しても、³H-thymidineのとり込みの増加促進は認められなかった。一般に、細胞増殖は癌化にとって必要な状態であり⁴⁾、刺激された増加は癌化を促進する¹⁰⁾といわれている。教室森田²⁷⁾は、結腸において二次胆汁酸による結腸粘膜DNAへの³H-thymidineのとり込みの著しい増加促進作用を示し、胆汁酸の大腸癌発生における促進作用の一面を示すものと考えられると述べたが、今回の実験では、ラット腺胃においては、一次胆汁酸であるCAの経口投与と二次胆汁酸であるDNAの経口投与との間には³H-thymidineのとり込みに及ぼす影響について差はみられなかった。残胃の癌臨床例がB II群、特にBraun吻合が付加されていない結腸後胃腸吻合群に多くみられた理由について考察すると、B II後にはblind loopが形成されるため、この部にEscherichia coli, Streptococcus fecalisなどの細菌が増殖し、当該個体の分泌する一次胆汁酸を胃粘膜上皮増殖作用の強い二次胆汁酸に変化せしめることが考えられるかも知れない⁴³⁾。

ま と め

残胃の癌の臨床例を検討し、残胃胃粘膜の細胞動態をautoradiographyによって検討した。また、CA、DCAおよびMNNGのラット腺胃粘膜に及ぼす影響

を ^3H -thymidine のとり込みより検討し、次の結果を得た。

1) 残胃の癌は、B II に多く、縫合部が好発部位と考えられた。

2) 残胃胃粘膜では、B I, B II にかかわらず、GPC, PZC が有意に高値を示し、吻合部付近では最も有意に高値を示した。

3) 残胃胃粘膜は、再建術式が B I か B II, また部位にかかわらず、増殖帯の拡大を示した。

4) ラット腺胃では、胃底腺領域に比べて幽門腺領域で、 ^3H -thymidine のとり込みは有意に高値を示した。

5) ラット腺胃胃底腺領域では、CA, DCA, MNNG の投与で ^3H -thymidine のとり込みの増加を認めなかった。

6) ラット腺胃幽門腺領域では、CA, DCA, MNNG の投与で ^3H -thymidine のとり込みの増加を認めたが、MNNG に CA, DCA を合併投与しても ^3H -thymidine のとり込みの増加促進を認めなかった。また一次胆汁酸である CA の投与と二次胆汁酸である DCA の投与の間には差を認めなかった。

以上の諸成績より、残胃という状態は前癌状態となりうる可能性は十分あると思われる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました石上浩一教授に心から感謝の意を表します。また、御教示、御助言をいただきました秀浦信太郎博士、内視鏡的胃生検に御協力いただきました山口大学医学部放射線科中田太志助教授はじめ諸先生方に深謝致します。

文 献

- Assad RT and Eastwood GL: Epithelial proliferation in human fundic mucosa after antrectomy and vagotomy. *Gastroenterology* **79**: 807-811, 1980
- Balfour DC: Factors influencing the life expectancy of patients operated on for gastric ulcer. *Ann Surg* **76**: 405-408, 1922
- Beatson GT: Carcinoma of the stomach after gastrojejunostomy. *Br Med J* **1**: 15, 1926
- Cayama E, Tsuda H, et al: Initiation of chemical carcinogenesis requires cell proliferation. *Nature* **275**: 60-62, 1978
- Dahm K, Eichen R, et al: Das Krebsrisiko im Resektionsmagen. *Langenbecks Arch Chir* **344**: 71-82, 1977
- Dahm K, Eichfuss HP, et al: Cancer of the gastric stump after Billroth II resection. *Front gastrointest Res* **5**: 164-169, 1979
- Domellöf L: Gastric carcinoma promoted by alkaline reflux gastritis—with special reference to bile and other surfactants as promoters of postoperative gastric cancer. *Medical Hypotheses* **5**: 463-476, 1979
- Domellöf L, Eriksson S, et al: Carcinoma and possible precancerous changes of the gastric stump after Billroth II resection. *Gastroenterology* **73**: 462-468, 1977
- Domellöf L, Reddy BS, et al: Microflora and deconjugation of bile acids in alkaline reflux after partial gastrectomy. *Amer J Surg* **140**: 291-295, 1980
- Eastwood GL: Gastrointestinal epithelial renewal. *Gastroenterology* **72**: 962-975, 1977
- Eichelster G: Spontanperforation des paralytisch erweiterten Duodenalschenkels 4 Jahre nach subtotaler Magenresektion wegen Ulcus. (Primäres Karzinom an der Anastomosenstelle) *Deutsch Z Chir* **222**: 106-114, 1930
- Freedman MA and Berne CJ: Gastric carcinoma of gastrojejunal stoma. *Gastroenterology* **27**: 210-217, 1954
- 藤田吉四郎, 伊藤一二, 他: 残胃の癌27例の外科的検討. *外科* **31**: 919-926, 1969
- 藤田哲也: 細胞動態からみた胃癌の発生と進展. *日病会誌* **70**: 23-54, 1981
- Helsing N and Hillestad L: Cancer development in the gastric stump after partial gastrectomy for ulcer. *Ann Surg* **143**: 173-179, 1956
- Hideura S: Experimental and clinical studies on Barrett's esophagus. *Arch Jpn Chir* **52**: 485-507, 1983
- Hilbe G, Salzer GM, et al: Die Carcinomgefährdung des Resektionsmagens. *Langenbecks Arch Klin Chir* **323**: 142-153, 1968
- Kobayashi S, Prolla JC, et al: Late gastric carcinoma developing after surgery for benign conditions. *Dig Dis* **15**: 905-912, 1970
- Kobori O, Gedigk P, et al: Early changes of glandular stomach in Wistar rats ingesting N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG): With special reference to light microscopic, electron microscopic, and enzyme histochemical study of the regenerating epithelium induced by MNNG. *Z Krebsforsch* **87**: 127-138, 1976
- 郡 大裕, 多田正大, 他: 10年間にわたり内視鏡的に逆追跡の可能であった IIc 早期胃癌類似進行癌の1例. *胃と腸* **8**: 621-625, 1973
- Kühlmayer R und Rokitansky O: Das Magencarcinom als Spätproblem der Ulcuschirurgie. *Langenbecks Arch Klin Chir* **278**: 361-375, 1954
- Langhans P, Bues M, et al: Cell-kinetic investigations in the operated rat stomach to show the influence of duodenogastric reflux. An experi-

- mental long-term study. *Scand J Gastroenterol* **19** (suppl 92): 87-90, 1984
- 23) Langhans P, Hegar RA, et al: Operation-sequel carcinoma—An experimental study. *Hepato-Gastroenterol* **28**: 34-37, 1981
- 24) 松尾信吉: 胃潰瘍楔状切除後11年目に発生せし胃癌. *九大医報* **8**: 321-324, 1934
- 25) Morgenstern L and Nicholls JC: Commentary in stump cancer following gastric surgery. *World J Surg* **3**: 731-736, 1979
- 26) Morgenstern L, Yamakawa T, et al: Carcinoma of the gastric stump. *Amer J Surg* **125**: 29-38, 1973
- 27) 森田理生: ラット結腸粘膜上皮の増殖に及ぼす各種胆汁酸の影響. *山口医学* **31**: 675-681, 1982
- 28) Morson BC, Sobin LH, et al: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* **33**: 711-721, 1980
- 29) 村上重忠, 戸部 勇: 吻合部癌の症例報告. *外科治療* **12**: 1-8, 1965
- 30) 西 満正, 関 正威, 他: 早期胃癌の断端再発症例—特に12年後の残胃再発再切除例について—. *胃と腸* **5**: 567-572, 1970
- 31) 西土井英昭: MNNG 投与によるラット残胃癌発生に関する実験的研究. *日外会誌* **83**: 1218-1227, 1982
- 32) 野口昌邦, 宮崎逸夫, 他: 胃切除後10年を経過した“残胃の癌”の3症例. *外科診療* **16**: 1262-1268, 1974
- 33) 大西峰雄: Organ culture を応用した制癌剤感受性試験に関する基礎的研究. *大阪大学医学雑誌* **22**: 277-284, 1970
- 34) Orlando R and Welch JP: Carcinoma of the stomach after gastric operation. *Amer J Surg* **141**: 487-491, 1981
- 35) Peitsch W and Becker HD: Frequency and prognosis of gastric stump cancer. *Front gastrointest Res* **5**: 170-177, 1979
- 36) Sasaki K: Measurement of tritiated thymidine labeling index by incubation in vitro of surgically removed cervical cancer. *Gann* **68**: 307-313, 1977
- 37) Schafer LW, Larson DE, et al: The risk of gastric carcinoma after surgical treatment for benign ulcer disease. *N Engl J Med* **309**: 1210-1213, 1983
- 38) Schlag P, Böckler R, et al: Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach? *Lancet* **1**: 727-729, 1980
- 39) Schlake W and Nomura K: Histogenesis of carcinoma in the glandular stomach of the rat after BI resection. In: *Current Topics in Pathology*, ed. by Grundmann E, 1-67, 1979, Springer-Verlag, New York
- 40) 島津久明, 小堀鷗一郎, 他: 残胃初発癌症例に関する検討. *日消外会誌* **12**: 713-723, 1979
- 41) 曾和融生, 松沢 博, 他: 残胃癌に関する考察. *外科診療* **28**: 738-744, 1981
- 42) Stalsberg H and Taksdal S: Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *Lancet* **2**: 1175-1177, 1971
- 43) Starzl TE, Butz GW, et al: The blind-loop syndrome after gastric operations. *Surgery* **50**: 849-858, 1961
- 44) 竹林正孝, 西土井英昭, 他: MNNG 投与によるラット実験胃癌発生に及ぼす胆汁酸の影響. *日外会誌* **86**: 207, 1985
- 45) 田中 隆, 高橋右一, 他: 残胃の癌の症例. *外科* **30**: 1460-1464, 1968
- 46) 徳留信寛, 古野純典, 他: 胃・十二指腸の良性疾患に対する胃切除後の残胃初発癌. *胃と腸* **17**: 1295-1301, 1982
- 47) 山下忠義, 多淵芳樹, 他: 残胃癌の統計的観察—本邦症例106例を中心として—. *外科* **34**: 719-725, 1972