

イヌ実験胃癌による硬性癌の研究

鹿児島大学第1外科

野村 秀洋 西 満正 川路 高衛
金子 洋一 高尾 尊身 面高俊一郎

STUDIES OF SCIRRHOUS CANCER IN DOG STOMACH INDUCED BY ORAL ADMINISTRATION OF N-ETHYL-N'-NITRO-N-NITROSOGUANIDINE

Hidehiro NOMURA, Mitsumasa NISHI, Takae KAWAJI,
Youichi KANEKO, Sonshin TAKAO and Syunichiro OMODAKA
The First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

生後4カ月の雑犬4頭と生後6カ月のビーグル犬4頭の計8頭に150 μ g/mlのENNGを栗原法にて1日1回8カ月間連続投与した。その結果1,105日目と1,245日目に屠殺した雑犬2頭に次のごとき硬性癌を作成し得た。

1. 硬性癌の肉眼型はBorrmann 3型(se) 1病変, II c型進行癌(pm) 1病変, II c型早期癌(sm) 3病変であった。
2. 硬性癌の組織型は低分化型腺癌4病変, 印環細胞癌1病変であった。
3. 硬性癌の発生部位は胃下部4病変, 胃中部1病変で, 胃上部には認めなかった。腺領域別では幽門腺粘膜領域に4病変, 境界領域に1病変が認められ, 胃底腺粘膜領域には認められなかった。

索引用語: イヌ実験胃癌, N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG), 硬性癌

I はじめに

イヌ実験胃癌がヒト胃癌と形態学的にきわめて類似しており, 癌の発生および進展形式などの解明に役立つ疾患モデルとなりうることはほぼ確立している^{1)~7)}。

我々も, 栗原らの開発したENNG (N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) によるイヌ胃癌発生実験を行い, ビーグル犬および雑犬に胃癌を作成し得た。

今回は発生した胃癌のうち, 硬性癌(粘膜下層以下をfibrosisを伴って進展しているdiffuse carcinoma)をとりあげて, 病理組織学的に検索した結果を中心に報告する。

II 実験材料および方法

実験材料として生後4カ月の雑犬(雄平均体重4.2kg)4頭と生後6カ月のすべて純系のビーグル犬(雄平均体重7.8kg)4頭の計8頭を用いた。

実験方法は栗原らの開発した方法に準じた。ENNG 150 μ g/mlに0.4%Tween 60溶液を添加, 250mlの水溶液を作成し, 固形飼料にふりかけて, 1日1回8カ

月間連続投与した。以後2年以上飼育し, 順次屠殺後検索に供した。現在8頭中6頭に胃腫瘍発生をみている。5頭屠殺し, 他3頭は経過観察中である。

検査方法は剖検胃。約5mm幅に全割し, H.E. 染色, PAS-Alucian blue 重染色, Azan-Mallory 染色にて病理組織学的に検索した。

III 検索成績

1) 硬性癌の発生頻度

表1は5頭中4頭に発生した腫瘍77病巣の内訳であ

表1 イヌ実験腫瘍(ENNG)

Dog No.	期間	癌		異型腺管			過形成性ポリープ	計
		早期	進行	IV	III	II		
1	575日	4	0	1	2	0	1	8
2	622日	0	0	0	1	0	1	2
3	1105日	5	2(2)	1	2	7	0	17
4	1245日	9(3)	0	8	11	16	6	50
計		18(3)	2(2)	10	16	23	8	77

(): 硬性癌

表2 イヌ実験硬性癌 (ENNG)

Dog No.	癌巢 No.	肉眼型	大きさ (cm)	占居部位			腺領域		組織型	深達度	ly	V	転移
				C	M	A	P.G.	F.G.					
3	1	Borr. 3型	3.0×3.0			○	○		por.	se	+	-	リンパ節 (+)
	2	IIc 進行型	3.0×2.5			○	○		por.	pm	-	-	
4	3	IIc	1.0×0.9			○	○		por.	sm	-	-	(-)
	4	IIc	0.8×0.7			○	○		sig.	sm	-	-	
	5	IIc	1.2×1.0		○		○		por.	sm	-	-	
計				0	1	4	5	0			1	0	

る。Dog No. 1と2がビーグル犬で、Dog No. 3と4が雑犬である。ENNG投与開始後575日目と1,105日目と1,245日目に屠殺したDog No. 1, 3, 4に癌の発生をみている。その内訳は早期癌18病巣、進行癌2病巣である。

スキルス、いわゆる fibrosis を伴って粘膜下層以下にびまん性に浸潤する硬性癌 diffuse carcinoma は、No. 3の雑犬に発生した進行癌2病巣とNo. 4の雑犬に発生した早期癌 (sm 癌) 3病巣の計5病巣である。

2) 硬性癌5病巣の性状

表2は硬性癌の5病巣の内訳である。肉眼型はBorrmann 3型とIIc進行型の各1病巣とIIc型早期癌3病巣である。大きさはBorrmann 3型が3.0×3.0cm, IIc進行型が3.0×2.5cm, IIc型が1.0×0.9, 0.8×0.7, 1.2×1.0cmである。占居部位は下部4病巣、中部1病巣で、腺領域別では、幽門腺領域に5病巣認められるも、胃底腺領域には認められない(表3)。組織型は低分化型腺癌4病巣、印環細胞癌1病巣で、深達度はsm 3病巣, pm, se 各1病巣である。Dog No. 3には、組織像で著明なリンパ管侵襲像が認められ、腫瘍に近接した大弯リンパ節と幽門下リンパ節に転移が

認められた。

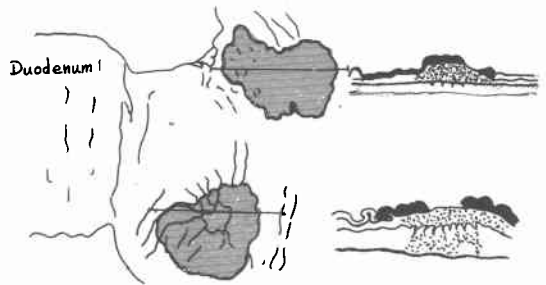
図1は1,105日目に屠殺したDog No. 3の切除標本写真とその組織学的再構築図のシェーマである。Aの部にBorrmann 3型 se 癌が、Bの部にIIc型進行 pm 癌が観察される。

図2はA病巣の剖面ルーベ像である。潰瘍性病変を

図1 Dog 3. 切除固定標本 (前庭部) とそのシェーマ



B.....IIc advanced
por. pm, INF7
3.0×2.5cm



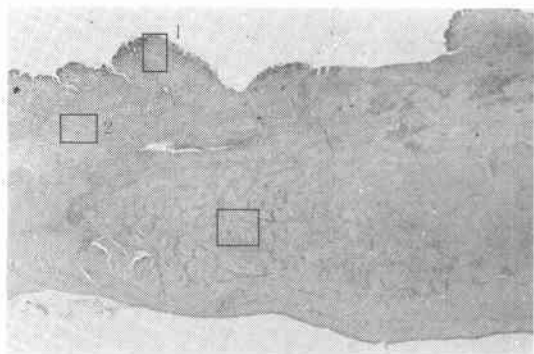
A.....Borr. 3 type
por se, INF7, 1y(+)
3.0×3.0cm

表3 イヌ実験胃癌における腺領域と組織型

腺領域	癌巢	組織型	
		未分化型	分化型
噴門腺	0	0	0
胃底腺	2	1	1
幽門腺	18 (5)	14 (5)	4
計	20 (5)	15 (5)	5

() : 硬性癌

図2 Dog 3 A病巣の剖面ルーベ組織像



伴ない、漿膜まで fibrosis を伴った癌巣の浸潤が認められる。深部増殖形式は INF γ の形態とを呈している。

図3, 4は, A病巣の粘膜固有層および粘膜下層の組織像である。印環細胞癌を含む低分化型癌の像が主として認められ, 著明な線維化を伴っている。一部に中分化型腺癌の像が認められる。組織像の多様性が認められる。

図5は筋層の組織像である。筋層内を癌細胞が fibrosis を伴って浸潤し, 硬性癌の像を呈している。

図3 A病巣 図2-1の組織像 (H.E. 染色)。粘膜固有層—印環細胞癌を含む低分化型腺癌の像を認める。



図4 A病巣の組織像(図2-2)。粘膜下層, 著明な fibrosis, 伴った低分化型腺癌の像が認められる。

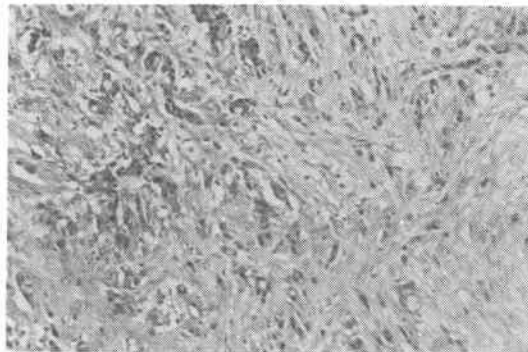


図5 A病巣の筋層内組織像 (図2-3)。癌細胞が fibrosis を伴って浸潤している。

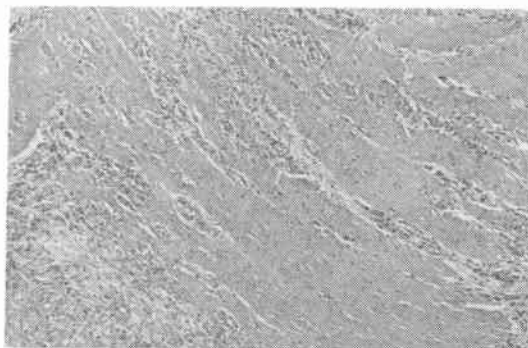
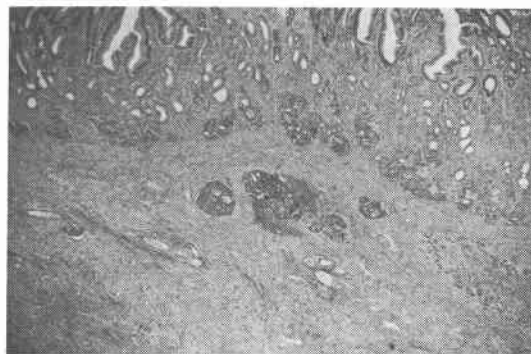


図6 A病巣辺縁に認められたリンパ管侵襲像。低分化型腺癌の栓塞像を認める。



microalveolar pattern である。

図6はA病巣周辺, 粘膜筋板上下に認められたリンパ管侵襲像である。一部ひよわな腺管形成傾向のある腺癌の栓塞像を認める。

以上のごとく, イヌ胃癌の硬性癌の形態は, ヒト癌

に認められるとはほぼ同様な形態を呈していた。

IV 考 察

実験胃癌の研究は1967年杉村ら¹⁾の N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) 経口投与によるラット腺癌の発生実験の成功により急速な発展をとげている。

1969年杉村ら²⁾藤田ら³⁾は、MNNG をイヌに投与し、胃癌の作成に成功した。

1973年には栗原ら⁵⁾は、MNNG の同族体である N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG) を用い、イヌにより特異的に胃癌の作成を可能にした。それ以後イヌ実験胃癌に関して村上⁶⁾、栗原⁷⁾、藤田⁹⁾、斎藤¹³⁾、砂川らの¹⁵⁾、¹⁶⁾優れた研究がある。そしていまやイヌ胃癌は肉眼型も組織型もヒト胃癌に似て多彩で、リンパ節転移、肝、肺、骨など臓器転移、皮膚転移、癌性腹膜炎の併発まで作られている。MNNG 発癌では高分化型腺癌、隆起型胃癌が多いのに比べて、ENNG 発癌では、高分化型腺癌に加え、印環細胞癌や低分化型腺癌の発生をみ、陥凹型胃癌も多く報告されている。

イヌ実験胃癌における MNNG および ENNG の単独投与では、スキルス、Borrmann 4 型胃癌の発生は極めてまれとされており、文献上も MNNG による中村ら¹⁷⁾の 1 頭、ENNG による村上ら¹⁸⁾の 1 頭を認めるにすぎない。

1978年栗原らは⁸⁾、1975年田原¹⁹⁾がラットに ENNG とガストリンを併用することによりスキルス型胃癌の発生をみたという報告に着目し、イヌに ENNG の経口投与とガストリン皮下注の併用を試み、幽門前庭部の壁肥厚と狭窄を有するスキルス型胃癌(10頭中3頭)の発生に成功した。その結果、従来の MNNG ないし ENNG の単独投与ではみられなかったことだけに、ガストリンの併用がスキルス型胃癌の発生にかかわることを示唆するものとして極めて興味深い。

ENNG 単独投与でも1981年藤田ら²⁰⁾は幼若犬に低濃度(50 μ g/ml)の水溶液を飲料水として与えて、選択的に15頭中6頭に低分化型腺癌の Borrmann 3 型胃癌(硬性癌)を作成することを成功している。組織学的には著明な間質結合組織増生を伴う低分化型腺癌で硬性癌の像をとっており基本的にはスキルス型胃癌である。

著者らの作成し得た本報告例も藤田らの報告例と酷似しており、基本的にはスキルス型胃癌である。

著者らの ENNG 投与方法は栗原らの方法に準じて、

固型飼料にふりかけて経口投与するもので、濃度は150 μ g/ml と比較的高い濃度である。しかし1日1回投与したので総量が7.3g と比較して少ない点と藤田らの同様雑犬に発生している点では類似性がある。組織学的にも藤田らの報告例とはほぼ同様である。

イヌスキルス型胃癌の発生分布を腺領域別に検討すると、栗原らの報告した3例も幽門前庭部の壁肥厚と狭窄を伴う幽門前庭部のスキルス型胃癌で、藤田ら²⁰⁾の報告した Borrmann 3 型胃癌6例も主として単発性の深い不整形の潰瘍が胃角から幽門前庭部に見られ、潰瘍中心にびまん性の胃壁肥厚、硬化が胃体部に向かって拡がるスキルス型胃癌であり、両報告例とも幽門腺領域から発生した硬性癌と推察される。著者らの本実験硬性癌もすべて胃幽門腺領域に発生したものである(表3)。著者らの実験作製胃癌20病巣中、低分化型腺癌1病巣(粘膜内癌)が胃弓隆部大弯側胃底腺粘膜領域に発生している。著者らの実験結果および諸家の報告からみてもイヌの胃底腺粘膜領域に未分化型腺癌が発生し得ることは事実である。しかしながらヒト胃癌における中村ら²¹⁾のいう胃底腺粘膜から発生した未分化型癌で Linitis plastica 型の進展形態を示すスキルス型胃癌のイヌにおける作製実験成功例の報告はまだまだない。

今後イヌ実験胃癌において胃底腺粘膜領域に原発巣を有する Linitis plastica 型胃癌の作製モデル実験の研究がイヌ発癌実験を研究する者にとって大きな課題といえる。

V 結 語

生後4カ月の雑犬4頭と生後6カ月のビーグル犬4頭の計8頭に150 μ g/ml の ENNG を栗原法にて1日1回8カ月間連続投与し、1105日目と1,245日目に屠殺した雑犬2頭に次のごとき硬性癌を作成し得た。

1. 硬性癌の肉眼型は Borrmann 3 型 (se) 1 病変, II c 型進行癌 (pm) 1 病変, II c 型早期癌 (sm) 3 病変であった。

2. 硬性癌の組織型は por. 4 病変, sig. 1 病変であった。

3. 硬性癌の発生部位は胃下部4病変, 胃中部1病変で、胃上部には認められなかった。腺領域別では幽門腺粘膜領域に4病変, 境界領域に1病変が認められ、胃底腺粘膜領域には認められなかった。

本論文の要旨は、第17回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Sugimura T, Fujimura S: Tumor production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 216: 943-944, 1967
- 2) 田中宜威, 河内 卓, 杉村 隆ほか: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンによる犬の発癌実験. *日癌会29回総会記*, 48, 1970
- 3) 藤田昌英, 田口鉄男, 芝 茂: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンによる犬の胃腫瘍の発生. *日癌会29回総会記*, 66, 1970
- 4) Sugimura T, Tanaka N, Kawachi T et al: Production of stomach cancer in dogs by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann* 62: 67-68, 1971
- 5) Kurihara M, Shirakabe H, Murakami T et al: A new method for producing adenocarcinomas in the stomach of dogs with N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann* 65: 163-177, 1974
- 6) 村上忠重: 実験胃癌からみたヒト胃癌の発生. *現代外科学大系*, 1978-C, 中山書店, 東京, 1978, p29-38
- 7) 栗原 稔, 安井 昭: 実験胃癌—犬胃癌発生から人胃癌との対比まで—. 東京, 医学図書出版, 1975, p16-99
- 8) 栗原 稔, 山谷文夫, 丸山俊秀ほか: イヌ胃癌発生実験に及ぼすガストリン併用の効果—とくにスキルス型胃癌の発生—. *医のあゆみ* 104: 663-665, 1978
- 9) 藤田昌英, 高見元敏, 高橋 明ほか: イヌ実験胃癌の経過観察. *医のあゆみ* 88: 609-615, 1973
- 10) 栗原 稔, 炭田正孝, 泉 嗣彦ほか: ENNGによるイヌ実験胃癌の短期発生. *医のあゆみ* 84: 132-133, 1973
- 11) 藤田昌英, 田口鉄男, 高見元敏ほか: ENNGによる犬の実験腫瘍の研究. *胃と腸* 8: 661-669, 1973
- 12) 河内 卓, 村上忠重: 早期胃癌と実験胃癌の対比による前癌病変の動的的研究. *癌の臨* 19: 891-892, 1973
- 13) 斉藤貴生, 佐々木攻, 玉田隆一郎ほか: 実験胃癌の発生過程の追求. I. その主要な経過について. *癌の臨* 21: 881-891, 1975
- 15) 砂川正勝, 小嶋心一, 竹下公夫ほか: 胃癌の初期発生像の実験的研究. *医のあゆみ* 108: 344-345, 1979
- 16) 砂川正勝, 村上忠重, 竹下公夫ほか: イヌ実験胃癌における胃癌発生点, 特に印環細胞型癌発生点の“2層構造”について. *胃と腸* 16: 751-756, 1981
- 17) 小坂橋毅, 中野眼一, 長町幸雄ほか: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)投与により発生した Linitis plastica 様犬胃癌の発生過程. *日癌会34回総会記*: 30, 1975
- 18) 関塚宏己, 長井 章, 出雲井士郎ほか: 実験胃癌の研究(第7報). ENNG投与犬の長期経過観察. *日癌会35回総会記*: 47, 1976
- 19) 田原栄一, 灰塚省二郎: ENNG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. *医のあゆみ* 92: 430-432, 1975
- 20) 藤田昌英, 南平 繁, 塚原康生ほか: ENNGによるBorrmann 3型イヌ胃癌の作製. *胃と腸* 16: 761-766, 1981
- 21) 中村恭一: 胃癌の構造. 東京, 医学書院, 1982, p170-210