

胃切除術式の残胃癌発生プロモーションに 及ぼす影響に関する実験的研究

九州大学医学部第2外科

左野 千秋 神代龍之介 井口 潔

福岡歯科大学外科

佐々木 攻

PROMOTING EFFECT OF PARTIAL GASTRECTOMY ON CARCINOGENESIS IN THE REMNANT STOMACH

Chiaki SANO, Ryunosuke KUMASHIRO and Kiyoshi INOKUCHI

Department of Surgery II, Faculty of Medicine, Kyushu University

Osamu SASAKI

Department of Surgery, Fukuoka Dental College

胃切除術式の残胃癌発生プロモーションに及ぼす影響を実験的に検討するため、ラットに83 μ g/ml MNNG水溶液をイニシエーションとして20週間経口摂取させたのち、各種の胃切除術を施行した。術後40週目にラットを屠殺し胃癌の発生状況を検索した。残胃癌の発生はBillroth I法21.1%、Mayo法44.0%、Roux en Y法14.3%であった。非切除群における胃癌発生率はGastrotomy群、非手術群とも81.5%であり、その残胃相当部発癌率はGastrotomy群18.5%、非手術群25.9%であった。以上のことより、十二指腸液の胃内逆流の多い胃切除術式は残胃癌発生にプロモーター作用として促進的に作用すると考えられた。

索引用語：残胃癌，残胃発癌のプロモーション作用，胃切除術と残胃癌，胆汁酸，N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

緒 言

胃・十二指腸良性疾患に対する胃切除術後、その晚期合併症として新しく作られた残胃環境が癌発生に促進的に働くか否かは外科医にとって興味のある問題である。最近、北欧や西ドイツを中心とした欧米諸国から臨床例^{1)~6)}や動物実験^{7)~9)}での検討から、残胃癌の発生が全胃の発癌率より高率であり、さらにBillroth II再建法が他の再建法より高率に残胃癌発生を認めるとい報告がなされている。逆に残胃癌の発生は非切除胃の発癌率より低率だとい報告もある⁹⁾¹⁰⁾。今日、癌の発生機構は、イニシエーションとプロモーションとからなるいわゆる二段階説¹¹⁾で説明されており、とくにプロモーターの重要性が示されている。なかでも胆

汁酸は大腸癌のプロモーターとして注目されており¹²⁾¹³⁾、胆汁酸の逆流を許す残胃環境が残胃における癌発生に関与している可能性が想定される。残胃に発癌剤を投与して、その発癌率をみた実験はいくつかなされているが⁷⁾⁸⁾、これらはイニシエーションとプロモーションとを同時にみているのであり、残胃環境と発癌のプロモーションとの関連を検討した報告はみあたらない。本研究は、胃切除術によって作られる残胃環境がプロモーターとして胃癌発生に促進的に作用するか否かを検討するため、まずN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)をイニシエーションとしての量だけ投与した後、プロモーションとしての残胃環境を各種胃切除術式で作成し、残胃における癌の発生状況を調べた。すなわち、発癌のイニシエーション段階を各術式間とも共通にしたうえで、発癌のプロモーションという面から各術式間で発癌率に差がある

か否かを分析したのでその結果について述べる。

方 法

動物：8週齢の Wistar King A 系雄ラット（九州大学純系動物飼育場）の Specific pathogen free animals（体重200g前後）を使用した。食餌は CE-2固型飼料（日本クレア KK, 大阪, 日本）を与え barrier system¹⁴⁾にて飼育した。

発癌剤投与方法：MNNG は和光純薬 KK（大阪, 日本）より購入した。1日おきに脱イオン水で1mg/mlの保存液を作製し遮光びん中で冷暗所に保存した。投与液は、保存液を1日おきに投与直前に水道水で83 μ g/mlに希釈して調整し、遮光した給水びんに入れ自由に摂取させた¹⁵⁾。

胃手術方法：手術前24時間の絶食後、エーテル麻酔下に上腹部正中切開で開腹した。胃切除は口側では腺胃部小弯側1/2点と大弯側1/2点を結ぶ線上で、肛側では十二指腸球部で切離し、腺胃部の1/2を切除した。胃切開術は胃切除の口側線と同じ線上の前壁で行った。消化管の吻合はすべてポリグリコール酸縫合糸（Dexon® 5-0, アメリカンサイアナミッド社, ニューヨーク）を用いた。閉腹時、クロラムフェニコール25mgを腹腔内に注入し、術後24時間絶食させた。術式は以下のごとく行った（図1）。

① Billroth I 法

Resectio ventriculi gastroduodenostomia termino-terminalis oralis superior.

② Mayo 法による Billroth II 法（以下 Mayo 法と略す）

Resectio ventriculi gastrojejunostomia antecolica terminolateralis oralis superior sine jejunostomia.

③ Roux en Y 法による Billroth II 法（以下 Roux en Y 法と略す）

Resectio ventriculi gastrojejunostomia termino-

terminalis oralis superior c̄ jejunostomia.

④ Gastrotomy

Gastrotomia anterior horizontalis.

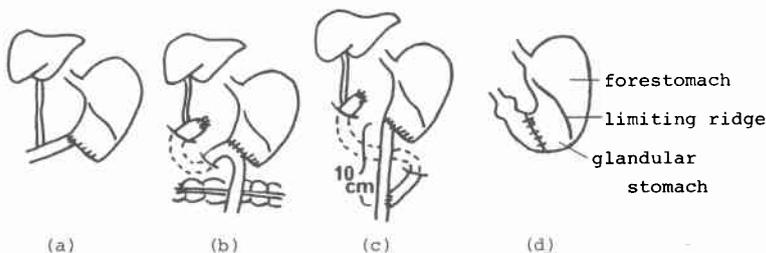
実験群：MNNG 投与群と非投与群に分け、おのおの Billroth I 法群, Mayo 法群, Roux en Y 法群, 胃切開術群, 非手術群の合計10群とした。MNNG 投与群については、実験開始時より83 μ g/mlの MNNG 溶液を飲料水として20週間自由に飲ませた後、1週間以内に手術を行い、手術後は MNNG を投与せず水道水を飲ませ、術後40週目に屠殺した。

病理組織学的検索：屠殺したラットの胃を大弯で切り開き、10%ホルマリン溶液で固定後、肉眼的に病変の認められないものは小弯線上、前壁、後壁の3カ所、病変の認められるものについては適宜、最高8カ所について組織学的検索のため標本を作製し Hematoxylin and eosin 染色を行った。癌の判定は、生物学的特性より組織学的特徴を重視した齊藤らの定義¹⁶⁾に従い、また組織学的分類は胃癌取扱規約¹⁷⁾に準じた。非癌病変の検索は、胃癌発生の経時的変化を観察した齊藤らの分類¹⁶⁾、手術操作にともなう cyst 形成を観察した Meister らの分類¹⁸⁾、および十二指腸液逆流による胃粘膜変化を観察した Lawson の分類¹⁹⁾に従って行った。非切除胃に関しては腺胃を残胃相当部とそれ以外の部とに分けて病変を検索した。なお、本論文では肉腫は癌に含めて発癌率を算出した。

残胃相当部癌の決定法：胃切開術群および非手術群において、残胃に相当する部分の発癌率を検討するため次のような方法を行った。癌の中心点をその腫瘍の発生点と仮定した。固定標本で腺胃部小弯側1/2点と大弯側1/2点を結ぶ線を想定し、腫瘍がその線より口側に位置するものを残胃相当部の癌とした。なお、丁度線上にあるものも残胃相当部癌として算出した。

残胃癌の発生部位の検討：残胃癌の発生部位を以下のごとく分類して検討した。

図1 各手術式
(a) Billroth I, (b) Mayo, (c) Roux en Y, (d) Gastrotomy.



- a タイプ；癌の中心が吻合部と一致するもの。
- b タイプ；癌の中心は吻合部と一致しないが、癌と吻合部が重なるもの。
- c タイプ；癌が吻合部と明らかに離れて存在するもの。

胃内胆汁酸濃度の測定：MNNG 非投与群のラットを用いて、全胃または残胃内の胆汁酸濃度を測定した。約6時間の絶食後、開腹を行い食道、輸入脚、輸出脚を結紮後、胃摘出を行った。切除胃の大弯を切開し、10mlの水で胃粘膜および胃内容物を洗浄し、ろ過した後-20℃に凍結保存した。

判定は Radioimmunoassay (ダイナボット社, RIA kit, 日本) にて行った。

推計学的処理：結果は χ^2 検定あるいは t 検定で行い $p < 0.05$ を有意の差とした。

結 果

1) MNNG 総摂取量, ラット体重および有効数について

MNNG 総摂取量は、表1に示すように各群間に有意差はみられなかった。ラットの体重は、実験開始時より順調に増加し MNNG 投与群と非投与群、手術群と非手術群における体重曲線に差はみられなかった。

表1 MNNG 総摂取量

群	匹数	mg/匹/20週
Billroth I	60	313.6±14.8
Mayo	60	291.6±11.1
Roux en Y	90	272.7±15.1
Gastrotomy	38	309.6±20.2
No operation	40	281.7±15.6

表2 各術式別有効数

群	手術時有効数	術後死亡数	有効数
MNNG 群			
Billroth I	35	16	19
Mayo	33	8	25
Roux en Y	47	12	35
Gastrotomy	37	10	27
No operation	40	13	27
非 MNNG 群			
Billroth I	9	0	9
Mayo	6	1	5
Roux en Y	6	0	6
Gastrotomy	9	1	8
No operation	19	4	15
	241	65	176

屠殺時まで生存したラットを有効数とし、術後、呼吸器感染症や小腸肉腫などにより死亡したラットは除外した(表2)。なお、術後死亡例には胃癌の発生はみられなかった。

2) 切除胃所見

腺胃の遠位側1/2切除によって切除された胃を詳細に検索したが、癌病巣は全例においてみられなかった。

3) 術式別発癌率

有効匹数分の発癌匹数として発癌率をあらわすと(表3)、MNNG 投与群では Billroth I 法群4/19 (21.1%), Mayo 法群11/25 (44.0%), Roux en Y 法群5/35 (14.3%), 胃切開術群22/27 (81.5%), 非手術群22/27 (81.5%)であった。非切除群と切除群の発癌率には、推計学的有意差がみられた。(p<0.01)。胃切除群における残胃癌発生率は、Mayo 法群が Roux en Y 法群に比べ有意に高率であった(p<0.05)。胃切開術群、非手術群において、残胃相当部に限定した発癌率はそれぞれ5/27 (18.5%), 7/27 (25.9%)であり、残胃相当部に関してみれば Billroth I 法や Roux en Y 法群の残胃癌発生率と推計学的有意差はみられなかった。胃切開術群と非手術群の残胃相当部発癌率と Billroth I 法、Roux en Y 法の残胃癌発生率の合計は21/108 (19.4%)であり、Mayo 法の残胃癌発生率との間に推計学的有意差がみられた(p<0.01)。MNNG 非投与群のラットにおいて、実験期間内における胃癌発生

表3 各術式別発癌率

術式	MNNG群	非MNNG群
Billroth I	4/19(21.1%)	0/9
Mayo	11/25(44.0%)	0/5
Roux en Y	5/35(14.3%)	0/6
Gastrotomy	5/27(18.5%)* 22/27(81.5%)**	0/8
No operation	7/27(25.9%)* 22/27(81.5%)**	0/5

*残胃相当部発癌率

**全腺胃発癌率

表4 残胃癌の術式別最大径と深達度

	Billroth I	Mayo	Roux en Y
最大径 (平均)	6.3±3.9mm	5.0±3.0mm	8.6±2.2mm
m	2	2	1
sm	0	2	0
深達度			
pm	1	1	0
ss	0	2	1
se	1	4	3
合計	4	11	5

はみられなかった。

4) 残胃癌の発生数, 大きさ, 深達度, 部位, および組織型

残胃癌の発生したラット20匹の腫瘍はすべて単発で, 最大径は Billroth I 法3~12mm, Mayo 法1.5~12mm, Roux en Y 法5~10mmの範囲にあり, 術式により癌腫が多発する傾向やその最大径, 深達度に差はみられなかった(表4)。残胃癌20病変のうち, 癌の中心が吻合部と一致するもの2例, 癌の中心は吻合部と一致しないが, 癌と吻合部が重なるもの5例, 癌が吻合部と明らかに離れて存在するもの13例であった(図2)。残胃癌の組織型は術式間に差を認めなかった(表5, 図3)。

5) 非癌病変について

非癌病変を斎藤らの分類¹⁶⁾に従って観察した結果(表6), MNNG 非投与群では Mayo 法群に, 再生腺管, 上行性腺腫様増生(図3)がおのおの1病変ずつ認められ, MNNG 投与群では, びらん, 再生腺管, 上行性腺腫様増生, 下行性腺腫様増生が各群とも同程度認められた, Meister らの分類¹⁸⁾に従った結果(表7), MNNG 投与, 非投与によって Cystic formation の発生に差はなく, 手術施行によってこれらの病変が生じたが術式間で差はなかった, Lawson の分類¹⁹⁾に従って観察すると(表8), MNNG 非投与群の Mayo 法群において Atrophic gastritis がみられた。さらに MNNG 投与により, Mayo 法群では Epithelial proliferation や Pseudopyloric metaplasia が増加し Atrophic gastritis も5病変認められた。

6) 胃内胆汁酸濃度

図2 残胃癌発生部位と例数—とくに吻合部との関連について—



タイプ (a) (b) (c)
ラット数 2 5 13

表5 残胃悪性腫瘍の組織型

術式	高分化腺癌	低分化腺癌	肉腫
Billroth I	4	0	0
Mayo	9	0	2
Roux en Y	3	1	1

表6 各群における非癌病変(1)

群	非 MNNG 群					MNNG 群				
	ラット数	a	b	c	d	ラット数	a	b	c	d
Billroth I	9	1	0	0	0	19	3	2	2	4
Mayo	5	0	1	1	0	25	2	4	3	5
Roux en Y	6	0	0	0	0	35	1	7	3	2
Gastrotomy	8	0	0	0	0	27	4	2	4	3
No operation	15	0	0	0	0	27	0	3	5	1

- a : びらん
- b : 再生腺管増生
- c : 上行性腺腫様増生
- d : 下行性腺腫様増生

表7 各群における非癌病変(2)

群	非 MNNG 群					MNNG 群				
	ラット数	a	b	c	d	ラット数	a	b	c	d
Billroth I	9	1	4	0	0	19	0	1	3	0
Mayo	5	1	4	1	0	25	0	2	5	1
Roux en Y	6	0	3	1	0	35	0	4	5	0
Gastrotomy	8	1	0	1	0	27	1	2	2	1
No operation	15	0	0	0	0	27	0	0	0	0

- a : 膨化した体部腺の集簇
- b : 粘膜および粘膜下層において嚢腫状に腫大した腺構造
- c : 嚢腫状に腫大した腺構造を有する腺腫様増生
- d : 異形性腺腫様増生

表8 各群における非癌病変(3)

群	非 MNNG 群						MNNG 群					
	ラット数	a	b	c	d	e	ラット数	a	b	c	d	e
Billroth I	9	0	1	0	0	0	19	0	4	1	0	1
Mayo	5	0	2	0	0	1	25	0	15	4	0	5
Roux en Y	6	0	1	0	0	0	35	0	2	1	0	0
Gastrotomy	8	0	0	1	0	0	27	0	0	1	0	0
No operation	15	0	0	0	0	0	27	0	0	0	0	0

- a : ポリープ様または乳頭様胃粘膜
- b : 上皮性増殖
- c : 偽幽門腺化生
- d : 腸上皮化生
- e : 萎縮性胃炎

表9 術式別胃内胆汁酸濃度

術式	ラット数	総胆汁酸濃度(μg/ml)
Billroth I	8	19.5 ± 4.5
Mayo	5	4207 ± 1816*
Roux en Y	6	16.5 ± 1.1
Gastrotomy	8	18.8 ± 4.0

* p < 0.01

MNNG 非投与ラットを用い、胃内総胆汁酸濃度を測定したが(表9)、Mayo 法は他法に比べ有意に高い胆汁酸濃度が検出された ($p < 0.01$)。

考 察

胃・十二指腸良性疾患に対して胃切除を受けた患者において、残胃癌の発生が切除を受けてない胃の発癌率より高く^{1)~4)}、とくに Billroth II 法で再建された場合にその率が高い⁵⁾⁶⁾ことが報告されている。

また、動物実験においても、ラットに胃切除を行い、その後 MNNG を経口投与した結果⁷⁾⁸⁾、Billroth I 法群、Billroth II 法群の残胃における発癌率は、非手術

(c) MNNG 群 Roux en Y 法の残胃に発生した肉腫。(×100)

mitosis が散見される。肉眼的に腫瘍は大きかった。

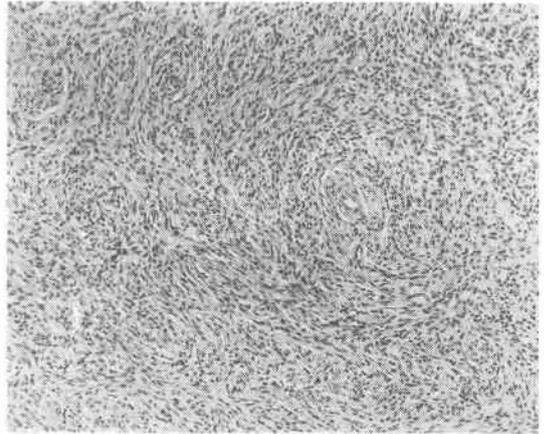
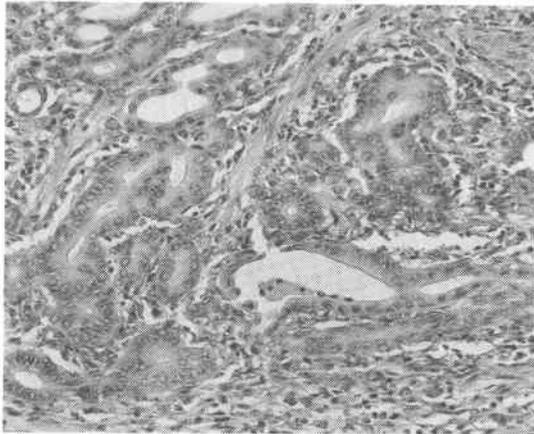


図3 組織像

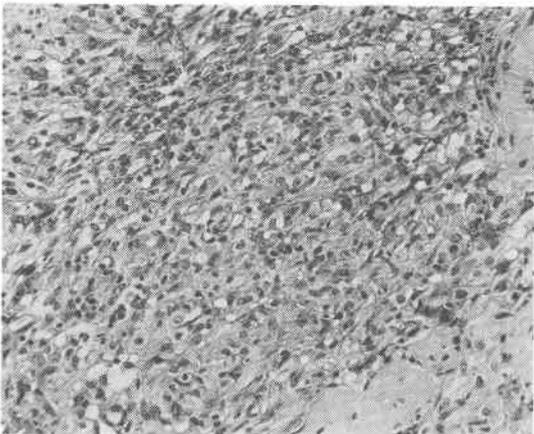
(a) MNNG 群 Billroth I 法の残胃に発生した高分化腺癌。(×200)

構造異型とともに細胞異型が認められる。



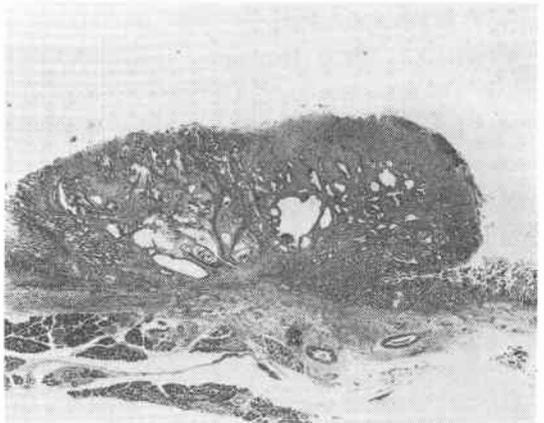
(b) MNNG 群 Roux en Y 法の残胃に発生した低分化腺癌。(×200)

大小不同の核が認められる。



(d) 非 MNNG 群 Mayo 法の残胃に発生した上行性腺腫様増生(×13)

構造異型と一部に骨化が認められる。



群の全腺胃のそれより高率であったが、Roux en Y 法では残胃癌発生率が低下したことから、胆汁酸などの逆流が残胃癌発生に促進的に働いたとする報告がみられる。

しかし、これらの実験では、切除胃の胃液 pH が非切除胃の場合に比べて高くなっていることが、MNNG の酸による分解を防ぎ、このために発癌率が上昇した可能性がある。

また MNNG が吻合に使用した絹糸にしみ通り継続的に吻合部に作用し発癌率の増加をみた可能性も否定することはできず、残胃癌発生におよぼす術式の影響

的に分析することが困難である。

そこで本実験では、ラットにまずイニシエーションとして MNNG を経口投与した後、各種胃切除術を施行し、その後の経過において残胃癌の発生状況を検討した。このわれわれの実験は、MNNG に対する pH の影響、縫合糸の吻合部発癌におよぼす影響などの問題は除外することができるし、さらに切除術式のプロモーション作用を分析することができるという利点を持つものである。

残胃環境が残胃癌発生のプロモーターになりうるか否かについて検討を行った本研究で、胆汁酸や膵液を主とする十二指腸液の逆流が必ず起こる術式である Mayo 法と、それが起こりにくい Roux en Y 法間に発癌率の差をみたことは、十二指腸液に残胃癌に対するプロモーター作用があるということを示唆するものと考えられた。

なお、胆汁酸はラットの大腸発癌実験においてプロモーター作用を示すことが報告されており¹²⁾¹³⁾、本実験でも、残胃癌発生率の高かった Mayo 法において胃内総胆汁酸濃度が高かったことより、胃においても胆汁酸がプロモーター作用を有する可能性のあることを示唆するものとする。

また、一般にいわれている縫合部に発癌率が高いという事実と反して、本研究では胃断端部、吻合部および切開部に発癌率の増加を認めなかったことより、胃の切開、縫合による組織の再生、修復はプロモーター作用としては働かなかったと考えられた。

胃切除術により胃内 pH が上昇し胃内細菌叢の変化を生じ亜硝酸塩を発生することが報告されているが²⁰⁾²¹⁾、Billroth I 法、Roux en Y 法の発癌率が、胃切開術、非手術群の残胃相当部発癌率と有意差がなかったというわれわれの実験成績により、亜硝酸塩が本研究で関与した可能性は低いと考えられる。

非癌病変、とくに MNNG 非投与群のそれは、残胃の癌発生過程を明らかにするうえで興味深い、少数例の腺腫様増生や萎縮性胃炎が認められたにすぎず、その前癌病変としての意義は今後の検討に待たなければならない。

残胃発癌に対するプロモーターには種々の因子が関与しているであろうが、そのなかで十二指腸液がプロモーター作用を有することが本研究により示されたと思われる。したがって、胃切除に際しては、より十二指腸液逆流の少ない術式を選択することが、残胃癌発生抑制の点からは大切であると考えられる。

結 語

胃切除術によって作られた残胃環境が、発癌のプロモーター作用に及ぼす影響を検討するため Wistar King A 系ラットにまずイニシエーション作用として N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine を 20 週間投与し、その後にプロモーション作用として各種術式による胃切除術を行い、残胃の発癌状況を観察し次の結果を得た。

1) 胃切除術後の残胃における発癌率は、胃切開術群または非手術群の全腺胃における発癌率に比べると、いずれも低かった。

2) Billroth I 法で胃切除術を行った群の残胃の発癌率は、コントロール群である胃切開術群および非手術群の腺胃の残胃相当部の癌発生率とはほぼ同じであった。

3) Mayo 法による Billroth II 法群での残胃の発癌率は、他の群の残胃および残胃相当部の発癌率より高く、とくに Roux en Y 法による Billroth II 法群に比べ有意に高かった。

4) 残胃および残胃相当部の発癌率は、胃内総胆汁酸濃度とはほぼ相関を示した。

以上のことから、十二指腸液が胃内に逆流しやすい胃切除術式で作られた残胃環境は、残胃の癌発生にプロモーター作用として促進的に作用すると考えられた。

文 献

- 1) Stalsberg H, Taksdal S: Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *Lancet* 27: 1175-1177, 1971
- 2) Schrumf E, Serch-Hanssen A, Stadaas J, et al: Mucosal changes in the gastric stump 20-25 years after partial gastrectomy. *Lancet* 3: 467-469, 1977
- 3) Domellöf L, Janunger K-G: The risk for gastric carcinoma after partial gastrectomy. *Am J Surg* 134: 581-584, 1977
- 4) Orlando R, Welch JP: Carcinoma of the stomach after gastric operation. *Am J Surg* 141: 487-491, 1981
- 5) Morgenstern L, Yamakawa T, Seltzer D: Carcinoma of the gastric stump. *Am J Surg* 125: 29-38, 1973
- 6) Dahm K, Eichen B, Werner B, et al: Gastroenterale Anastomosen und Carcinom im Operierten Magen. *Chirurg* 47: 494-495, 1976
- 7) Dahm K, Werner B, Eichen R, et al: Experimental cancer of the gastric stump. In: Herfat

- CH, Schlag P, eds. Gastric cancer. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1979, p44—59
- 8) Borchard F: Formal pathogenesis of chemically -induced cancers after gastric operation. In: Herfart CH, Schlag P, eds. Gastric cancer. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1979, p60—63
 - 9) Côté R, Dockerty MB, Cain JC: Cancer of the stomach after gastric resection for peptic ulcer. Surg Gynecol Obstet 107 : 200—204, 1958
 - 10) 徳留信寛, 古野純典, 池田正人ほか: 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
 - 11) Weinstein IB, Troll W: National cancer institute workshop on tumor promotion and cofactors in carcinogenesis. Cancer Res 37 : 3461—3463, 1977
 - 12) Narisawa T, Magadia NE, Weisburger JH, et al: Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. J Natl Cancer Inst 53 : 1093—1097, 1974
 - 13) Reddy BS, Watanabe K, Weisburger JH, et al: Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. Cancer Res 37 : 3238—3242, 1977
 - 14) Heine W: About planning and designing of barrier type animal laboratories for research. Z Versuchstierk 8 : 335—350, 1966
 - 15) Sugimura T, Fujimura S: Tumor production in glandular stomach of rats by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Nature 216 : 943—944, 1967
 - 16) Saito T, Inokuchi K, Takayama S, et al: Sequential morphological changes in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine carcinogenesis in the glandular stomach of rats. J Natl Cancer Inst 44 : 769—783, 1970
 - 17) 胃癌研究会: 胃癌取扱い規約. 第10版, 金原出版, 東京, 1979
 - 18) Meister H, Schlag P: Epithelium at the gastroenteral borderline—Comparison of animal experiments and clinical pathological investigation. In: Herfart CH, Schlag P, eds. Gastric cancer. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1979, p32—43
 - 19) Lawson HH: Duodenogastric reflux and epithelial lesions. In: Herfart CH, Schlag P, eds. Gastric cancer. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1979, p112—119
 - 20) Schlag P, Bockler R, Ulrich H, et al: Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach? Lancet 5 : 727—729, 1980
 - 21) Domellöf L, Reddy BS, Weisburger JH: Microflora deconjugation of bile acids in alkaline reflux after partial gastrectomy. Am J Surg 140 : 291—295, 1980
-