日消外会誌　19（5）：881～886，1986年

原　著

胃良性疾患に対する胃部分切除後長期経過例における残胃粘膜の変化
—残胃癌発生のriskに関する検討—

弘前大学第2外科
小澤　正則　三上　泰徳　杉山　譲
羽田　隆吉　小野　慶一

LONG TERM OBSERVATION OF GASTRIC MUCOSA FOLLOWING PARTIAL GASTRECTOMY FOR BENIGN CONDITIONS: CHRONIC GASTRITIS OF REMNANT STOMACH IN PATHOGENESIS OF CARCINOMA

Masanori OZAWA, Yasunori MIKAMI, Yuzuru SUGIYAMA, Ryukichi HADA and Keiichi ONO
2nd Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

胃良性疾患のため胃部分切除を施行しBillroth II法で再建した43例について術後7～21年6ヵ月経過後の胃粘膜を検討対象とした．内視鏡所見では吻合部の発赤・びらんは30.3%，ポリープ病変は11.6%にみられたが，これと胆汁逆流との因果関係は明らかでなかった．残胃生検標本において固有胃腺萎縮の程度は吻合部に最も高度で，その改築像としての偽幽門腺化，腺管嚢胞状拡張および腺管異型の所見も同部に高頻度で出現した．しかし術後15年を境に症例を2群に区分して各組織所見の出現頻度を比較すると後半の症例で増加する傾向は認められなかった．また腸上皮化生が残胃に新生したものは4.7%と著しく低率であることを指摘した．

索引用語：慢性萎縮性胃炎，残胃癌，幽門側胃部分切除術，Billroth II法，腸上皮化生

I. はじめに

胃部分切除後の残胃に癌の発生を最初に報告したのは1930年Eichelter[1]とされている．その後，ことに1950年代以降，欧米では胃部分切除後にBillroth II法で再建されて長期に経過した症例の残胃にはgeneral populationに比較して発癌のriskが高いとの報告を多数みるようになってきた[2)3)]．しかしこれに関してはかならずしも意見の一致をみているとはいえないのが現状である[4)~6)]．

そこで著者らは教室において胃良性疾患のため幽門側胃切除が施行されBillroth II法で再建された症例のうち長期経過例について胃粘膜を内視鏡ならびに生検により観察したところ，発癌のriskにつき若干の知見を得たので報告する．

＜1985年11月12日受理＞別刷請求先：小澤　正則
〒036　弘前市在府町5　弘前大学医学部第2外科

II. 対象および方法

弘前大学第2外科において昭和36年8月より51年5月までの14年9ヵ月間に胃良性疾患のため幽門側胃切除を施行し，再建術式としてBillroth II法を採用されたものは242例あった．このうち昭和58年2月現在生存し検査の呼び出しに応じたもの43例（17.8%）を対象とした．これら43例の原疾患は消化性潰瘍39例，慢性胃炎1例，胃ポリープ3例で，検査時における術後経過期間は7年より21年6ヵ月に及んでいた．性別は男39例，女4例で検査時年齢は35～83歳（平均60.4歳）であった．検査は身体状況に関する問診，理学的検査，末梢血，血液生化学検査ならびに内視鏡と直視下生検とともに胃内の胆汁酸と細菌叢検査をおこなった．本稿はこのうち内視鏡所見および生検標本の組織学的検査の結果を報告する．

図1　生検部位

① 吻　合　部
② 断端縫込み部
③ 前・後壁中央
④ 大　　弯

生検部位は図1に示すように，①胃空腸吻合部，②胃断端縫込み部，③前壁または後壁中央，④大弯の4点と定めた．得られた生検数は184個で，この標本を粘膜筋板側に目印のため点墨の上，垂直に薄切しヘマトキシリン・エオジン重染色を施し鏡検した．組織診断可能な標本数は159個であった．また腸上皮化生の検討のために初回切除標本を対照として検索した．

組織所見の記載にあたっては，固有胃腺の萎縮程度の表現に大井ら[7]の判定基準を用い，また腺管異型に関してはMorson[8]の区分に準拠した．

また結果の信頼性についてはχ^2検定法にイェーツの補整を施して統計処理した．

III. 結　　果

A. 内視鏡所見

内視鏡検査時，胃内に胆汁貯留を認めたものは43例中16例（37.2%）で，残る27例（62.8%）においては胆汁を認めなかった．そこで胆汁の胃内貯留と内視鏡所見，とくに吻合部における発赤・びらんとポリープ病変との関係について検討をおこなった．吻合部発赤・びらんは43例中13例（30.3%）にあり，このうち胃内胆汁貯留をともなったものは7例(16.3%)であった．一方胆汁の逆流なく発赤・びらんを認めたものは6例（14.0%）であり，逆に胆汁の逆流はあっても発赤・びらんの出現していないものも9例(20.9%)あった．これを統計的に処理すると胆汁逆流と吻合部発赤・びらんには有意の関係はみられなかった（$p>0.10$）（**表1**）．

一方，吻合部におけるポリープ病変については，43例中5例（11.6%）に観察された．これを胃内胆汁逆流との関係からみると，胆汁とポリープ病変とを同時に認めたものは1例（2.3%）のみで，ほかの4例（9.3%）には胆汁との関係は明らかでなかった．これを統計的にみると，ポリープ病変の出現と残胃内胆汁貯留との間には有意の関係はみとめることができなかった（$p>0.10$）（**表2**）．

B. 生検組織所見

表1　吻合部発赤・びらん

（　）内，%

		胆汁逆流		計
		＋	－	
吻合部発赤・びらん	＋	7例(16.3)	6 (14.0)	13 (30.3)
	－	9 (20.9)	21 (48.8)	30 (69.7)
計		16 (37.2)	27 (62.8)	43 (100)

表2　吻合部ポリープ

（　）内，%

		胆汁逆流		計
		＋	－	
ポリープ病変	＋	1例(2.3)	4 (9.3)	5 (11.6)
	－	15 (34.9)	23 (53.5)	38 (88.4)
計		16 (37.2)	27 (62.8)	43 (100)

1. 固有胃腺の萎縮程度と部位別頻度

残胃43例の生検組織標本における慢性胃炎をSchindler[9]分類に準拠して診断した．この結果，表層性胃炎，肥厚性胃炎の所見は認められず，程度は種々であっても全例が萎縮性胃炎の所見を呈した．そこで固有胃腺の萎縮程度を大井らの判定基準[7]に則して3段階に分けると，萎縮が軽度にとどまるものは4例（9.3%），中等度21例（48.8%），高度にみられるもの18例（41.9%）であった．

そこで固有胃腺の萎縮程度と部位別に比較してみた．その結果は**表3**に示す通り吻合部においては全例萎縮を呈したが，他部位では病的所見のない症例が9.5～12.8%にみられた．萎縮を認めた症例のうち軽度萎縮を示したものは吻合部において43例中4例（9.3%）と低く，断端縫込み部では42例中11例（26.2%），前・後壁中央は43例中15例（34.9%），大弯39例中22例（56.4%）の順に上昇をみた．吻合部の軽度萎縮を呈する頻度は最も低率で断端縫込み部との間には$p<0.05$で有意差があり，また前・後壁および大弯との間にもそれぞれ$p<0.01$で有意差が検定された．一方，高度萎縮の出現頻度についてみると，吻合部においては43例中18例（41.9%）と他部位に比較して著明に高く，断端縫込み部ならび前・後壁における頻度との間にはいずれも$p<0.01$で有意差を認めた．

2. 組織所見と部位別出現頻度

固有胃腺の萎縮とともに出現した組織所見はおおむね腺管異型，腺管嚢胞状拡張，偽幽門腺化，細胞滲潤，腸上皮化生，浮腫などであった．各組織所見の出現頻

表3　部位別にみた固有胃腺萎縮の程度

( )内，%

		吻合部	断端縫込み部	前・後壁	大弯
固有胃腺萎縮の程度	なし		4 (9.5)	5 (11.6)	5 (12.8)
	軽度	4例(9.3)	11**(26.2)	15* (34.9)	22* (56.4)
	中等度	21 (48.8)	25 (59.5)	21 (48.8)	12 (30.8)
	高度	18 (41.9)	2* (4.8)	2* (4.7)	
計		43 (100)	42 (100)	43 (100)	39 (100)

*p<0.01
**p<0.05　吻合部との差

表4　部位別組織所見

( )内，%

	吻合部	断端縫込み部	前・後壁	大弯
腺管異型	26例(60.5)	7* (16.7)	6* (14.0)	
のう胞状拡張	21 (48.8)	7* (16.7)	2* (4.6)	1* (2.6)
偽幽門腺化	17 (39.5)	9 (21.4)	7 (16.3)	6 (15.4)
細胞滲潤	18 (41.9)	28 (66.7)	25 (58.1)	23 (59.0)
腸上皮化生	5 (11.6)	4 (9.5)	3 (7.0)	4 (10.3)
浮腫		1 (2.4)	2 (4.6)	1 (2.6)
その他	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (5.2)
病的所見なし		4 (9.5)	5 (11.6)	5 (12.8)
検索標本数	43	42	43	39

*p<0.01　吻合部との差

度を部位別にみると**表4**に示すような結果となった．すなわち腺管異型についてみると，吻合部では60.5%にみられたが断端縫込み部では16.7%，前・後壁は14.0%と著明に低下し，大弯には認められなかった．吻合部における頻度は他部位より高く，その間にはいずれも $p<0.01$ で有意差をみとめた．

腺管嚢胞状拡張および偽幽門腺化の所見においても，その出現頻度は腺管異型より低値ではあるが，部位別出現頻度の傾向は同様に吻合部で高く断端縫込み部，さらに前・後壁，最後に大弯の順に低下し，これらの変化は固有胃腺の萎縮程度に相応した．これらの所見のうち嚢胞状拡張には吻合部と他部位との間に $p<0.01$ で有意差を認めたが，偽幽門腺化については統計的に差がなかった（$p<0.05$）．

3．腺管異型の程度と部位別頻度

慢性胃炎における腺管異型の程度をMorsonの分類[8]に準拠して3段階に区分し，その出現頻度を部位別に検討した．吻合部の観察では腺管異型のないものは43例中18例（41.9%）を占め，他部位に比べ有意に低い頻度を示した（$p<0.01$）．一方異型を認めた25例(58.1%)について，その程度をみると異型軽度のもの7例(16.3%)，中等度10例(23.3%)，高度8例(18.6%)であった．高度の異型を呈する頻度を部位別に比較すると，吻合部における18.6%は断端縫込み部の2.6%および前・後壁4.7%より高く，この間に有意差をみとめた（$p<0.05$）．

表5　部位別にみた腺管異型の程度

( )内，%

		吻合部	断端縫込み部	前・後壁	大弯
腺管異型の程度	なし	18例(41.9)	35* (83.3)	37* (86.0)	39* (100)
	軽度	7 (16.3)	3 (7.1)	4 (9.3)	
	中等度	10 (23.3)	3 (7.1)		
	高度	8 (18.6)	1**(2.5)	2**(4.7)	
検索標本数		43	42	43	39

*p<0.01
**p<0.05　吻合部との差

なお大弯より採取された39例の生検切片には，いずれも腺管異型を認めなかった（**表5**）．

4．残胃と腸上皮化生

残胃において腸上皮化生を認めたものは7例あり，43例中の16.3%に相当した．この腸上皮化生の由来を

表6　腸上皮化生

( )内，%

		生検標本		計
		＋	－	
初回切除胃	＋	5例(11.6)	4 (9.3)	9 (20.9)
	－	2 (4.7)	32 (74.4)	34 (79.1)
計		7 (16.3)	36 (83.7)	43 (100)

$p<0.01$

表7　吻合部組織所見と術後期間

( )内，%

	15年未満 22例	15年以上 21例	計 43例
腺管異型	12例(54.5)	14例(66.7)	26例(60.5)
のう胞状拡張	13 (59.1)	8 (38.0)	21 (48.8)
偽幽門腺化	9 (40.9)	8 (38.0)	17 (39.5)
細胞渗潤	11 (52.4)	7 (33.3)	18 (41.9)
腸上皮化生	3 (13.6)	2 (9.5)	5 (11.6)
その他		1 (4.8)	1 (2.3)
病的所見なし			

知るため初回切除標本における腸上皮化生の分布範囲を比較検討した．切除標本において腸上皮化生が広範型を呈したものは9例（20.9%）あり，このうち残胃生検でも腸上皮化生を認めたものは5例あった．これらの症例では術前より存在した腸上皮化生の口側部分が残胃に遺残したものと判断された．したがって残胃に腸上皮化生が新たに出現した可能性を有するものは2例にすぎず，この頻度は43例中の4.7%に相当し，統計的には$p<0.01$で有意差を認めた（**表6**）．

5．術後経過期間と組織所見の変化

組織学的変化の最も著しい吻合部において術後経過期間が組織所見に及ぼす影響を検討した．各組織所見の出現頻度を比較するため便宜的に術後15年を境界に症例を2群に区分すると，15年未満群は22例，15年以上群が21例となった．そこでまず腺管異型についてみると15年未満群では22例中12例（54.5%）であり，15年以上群21例においては14例（66.7%）と幾分増加傾向がうかがわれたが有意差はなかった（$p>0.10$）．また嚢胞状腺管拡張，偽幽門腺化をはじめほかの所見においても増加は認められなかった（$p>0.10$）（**表7**）．

この結果，固有胃腺の萎縮性変化とその改築像としての種々の所見は，今回検討対象として扱った術後7年以降の症例では，その頻度を上昇させることなく継続することが示された．

IV．考　察

一般に胃部分切除後の残胃に慢性胃炎の発生する原因としては，1）十二指腸内容の逆流，2）幽門前庭部切除によるgastrin分泌の低下と壁細胞，主細胞の被刺激性の減退，3）手術操作に基づく血行の変化などが挙げられている．さらに胃粘膜損傷の程度は再建術式によっても大きな差があり，したがって残胃癌発生のriskもこれによって左右されるとの報告がある．すなわち実験的ならびに臨床的な比較の結果，Billroth II法はBillroth I法より発癌率は高いと述べられており[10)~14)]，この原因の1つとして十二指腸液の胃内逆流が重視されている．十二指腸液中には2次胆汁酸を含みその化学的刺激が胃粘膜を障害するだけでなく，逆流のため起こるpHの上昇が胃内細菌叢の増殖をもたらし，とくにfecal floraの出現はbile acidなどenterogenous steroidからcarcinogenを産生すると報告[2)]されている．また細菌の中でもClostridium属は食物中の硝酸塩を分解してN-nitroso化合物を含む亜硝酸塩を産生するとの発表[15)]もみられる．

さて残胃癌の初期肉眼型に関しては高橋ら[16)]の報告がある．すなわち残胃早期癌12例の肉眼型はI型5例，IIa 1例，IIb 1例，IIc 5例であり，隆起型6例に対して陥凹型は5例とほぼ同数であったがIIc＋III，III型の潰瘍病変をともなう症例は認めなかったというものである．これは癌との鑑別や癌の発生母地となる危険性からみて発赤・びらんとポリープ病変とはとくに注意深く観察すべき所見であることを示唆している．そこで著者らはこれらの所見を癌の好発する吻合部において検討してみた訳である．

Billroth II法後の吻合部における発赤・びらんについて中島[11)]は119例の検討から発赤52.9%，びらん15.9%と述べ，著者らの43例中13例（30.3%）より高い頻度を報告している．またポリープ病変の出現頻度に関しても古賀ら[14)]が23例中14例（65%），Kobayashi[12)]らは25例中10例（40%）と述べているが，いずれも著者らの43例中5例（11.6%）に比較するとかなり高い値を示している．

そこでこれらの所見に対する十二指腸液の影響をみるため胃内のbile poolingについて検討した．中島ら[11)]は内視鏡検査時，残胃内に胆汁を認めたものは6.0%と報告しているが，著者らの43例中では7例（16.3%）とやや高い傾向を示した．しかし残胃における発赤・びらんおよびポリープ病変との関係をみると，胆汁とこれらの所見が共存している頻度は低く，両者

間に因果関係を推定することはできなかった.

胃腸吻合部に生じるポリープ病変はLittlerら[17]が1972年gastritis cystica polyposaとして報告して以来注目され，1976年古賀ら[14]もこれを吻合部ポリープ状肥厚性胃炎と名付けて発表した．彼らによるとその組織像は胃小窩の延長，偽幽門腺化および腺管嚢胞状拡張を主体とし，胃底腺は激減するが腸上皮化生巣はみられないとされている．著者らはこうした一連の変化は固有胃腺の萎縮過程を表現するものであり，またMoszkowicz[18]の慢性胃炎の見解に基づくと，粘膜の受けた損傷の程度とそれに対する固有の再生能力に応じた改築像を示すものと解釈し，癌はここを出発点として発生，進展するものと推定している．

そこで大井らの判定基準[7]に基づいて固有胃腺の萎縮程度をみると，高度の萎縮性変化は吻合部で高頻度に発生し他部位に比較すると有意の差を認めた．一方，萎縮にともなう改築像としての組織所見には腺管異型，腺管嚢胞状拡張および偽幽門腺化などがあったが，その程度と出現頻度とは吻合部に顕著であり，固有胃腺萎縮の傾向と相呼応する変化を示した．これらの結果はBillroth II法の吻合部には癌化のriskが高いことを示唆するものと判断された．

一方，残胃癌発生には術後長い経過期間の必要なことを指摘する臨床報告があり，主に欧米に多くみられる[2)3)12)19)20]．それらの報告からすると術後の組織所見は時間の経過とともに漸次癌への道を進行するものであり，したがって慢性萎縮性胃炎にはその性質が潜在するものと解釈できる．鵜川[21]によれば術後3週末ですでに9例中4例は明らかな萎縮を認めたが，2年未満で50%，2年以上でも70%にとどまるとして，萎縮は早期に発現してその後緩徐に進行する傾向にあると報告されている．また，Gjeruldsenら[22]は術後3ヵ月で43.7%に中等度の萎縮を認め，12ヵ月では70.4%で中等度または高度の萎縮があったと述べている．

しかしながらKobayashiら[12]は術後短期間で高度萎縮のみられた例や，10年後も萎縮は軽度だった例を挙げて萎縮性胃炎が進行性であるとの実証はなかったと述べている．さらに，Palmer[23]も術後胃炎は数週より数年にわたり同じ性質を示すとしてその進行性については否定的である．著者らの43例は術後7年～21年6ヵ月と長期に経過しており，便宜的に15年で2群に区切って比較した結果からみると，両群の間には組織学的所見とその頻度に差異を認めることができなかった．少なくとも残胃粘膜の所見は今回検討の対象として扱った術後7年以降の症例においては，ほとんど進行せず経過するものと判断された．したがって発癌に占める時間的要因の重要性に関しては実証されなかった．

ここで一般に癌発生母地として注目されている腸上皮化生について検討してみた．残胃の腸上皮化生は7例あり，このうち5例は初回切除胃において広範型を示しており，腸上皮化生は残胃断端に遺残したものと考えられた．残胃で腸上皮化生が新生した可能性をもつものは2例（4.7%）と少数にすぎず，萎縮性胃炎の改築像としては頻度も低く，術後経過につれて増加傾向もないことより，残胃癌の発生母地としての関連性は強くないものと判断された．

V. まとめ

教室において胃良性疾患のため幽門側胃切除を施行し，再建術式としてBillroth II法を採用された症例のうち，術後7年～21年6ヵ月経過した43例に対して内視鏡および生検を施行し以下の結果をえた．

1）内視鏡検査で吻合部に発赤・びらんの所見を認めたものは43例中13例（30.3%）で，ポリープ病変は5例（11.6%）であった．しかしこれらの所見と十二指腸液逆流との因果関係は明らかでなかった．

2）残胃の4ヵ所(①吻合部，②断端縫込み部，③前・後壁中央，④大弯）から内視鏡下に生検をおこない，その組織所見から次の点を指摘した．

a）胃底腺萎縮の程度は吻合部において最も高度で，その改築像として出現する偽幽門腺化，腺管嚢胞状拡張および腺管異型の所見も同部に高頻度でみられた．これはBillroth II法で発癌のriskが上昇することを示唆するものと判断された．

b）一方，術後15年を境に2群に区分し組織所見とその出現頻度を比較すると，両群の間に有意差はなく，発癌で占める時間的要因の重要性に関しては実証されなかった．

c）残胃に腸上皮化生の新生されたものは43例中2例（4.7%）にすぎなかった．

文献

1) Eichelter G: Spontanperforation des paralytischerweiterten Duodenalschenkels wegen Ulcus. Dtsch Z Schr Chir 222: 106—114, 1930
2) Domellöf L, Reddy BS, Weisburger JH: Microflora and Deconjugation of Bile Acid in Alkaline Reflux After Partial Gastrectomy. Am J Surg 140: 291—295, 1980
3) Stalsgerg H, Taksdal S: Stomach cancer fol-

lowing gastric surgery for benign condition. Lancet 27：1175—1177, 1971
4) Peters H, Schugert HJ: Das Carcinom im Restmagen nach Resektion wegen gutartiger Befunde. Langenbecks Arch Chir 336：219—233, 1974
5) Nicholls JC: Stump cancer following gastric surgery. World J Surg 3：731—736, 1979
6) 徳留信寛，吉野純典，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
7) 大井 実，奥脇晴雄：胃炎の胃鏡所見と組織像との関係について．臨消病 6：335—352, 1958
8) Morson BC, Sobin LH, Grundmann E et al: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 33：711—721, 1980
9) Schindler R: Chronische Gastritis. Klin Wockensch 44：601—612, 1966
10) Langhans P, Heger RA, Hohenstein J et al: Operation-sequel carcinoma of the stomach. World J Surg 5：595—605, 1981
11) 中島敏夫：術後胃炎．胃と腸 2：1399—1405, 1967
12) Kobayashi S, Prolla JC, Kirsner JB: Late gastric carcinoma developing after surgery for benign conditions. Dig Dis Sci 15：905—912, 1970
13) Morgenstern L, Yamakawa T, Seltzer D: Carcinoma of the gastric stump. Am J Surg 125：29—38, 1973
14) 古賀 淳，渡辺英伸，遠城寺宗知：胃腸吻合部に見られるポリープ状病変．福岡医誌 69：285—296, 1976
15) Muscroft TJ, Deane SA, Youngs D et al: The microflora of the postoperative stomach. Br J Surg 68：560—564, 1981
16) 高橋知之，高木国夫，野口芳一ほか：残胃早期癌の検討．癌の臨 29：25—32, 1983
17) Littler ER, Gleibermann E: Gastritis cystica polyposa. Cancer 29：205—209, 1972
18) Moszkowicz L: Regeneration und Krebsbildungs an der Magenschleimhaut. Arch Klin Chir Langengcks 132：558—620, 1924
19) Assad RT, Eastwood GL: Epithelial proliferation in human fundic mucosa after antrectomy and vagotomy. Gastroenterology 79：807—811, 1980
20) Pulimood BM, Knudsen A, Coghill NF: Gastric mucosa after partial gastrectomy. Gut 17：463—470, 1976
21) 鵜川四郎：胃切除残胃の胃炎について．消内視鏡の進歩 18：47—51, 1981
22) Gjeruldsen ST, Myren J, Fretheim B: Alterations of gastric mucosa following a graded partial gastrectomy for duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 3：465—470, 1968
23) Palmer ED: Further observations on postoperative gastritis. Gastroenterology 25：405—415, 1953