日消外会誌　20（4）：856～859，1987年

実験的胃癌発生に及ぼす妊娠・分娩・哺乳の影響

大阪府立成人病センター外科，病理*
古河　洋　岩永　剛　建石　竜平*　谷口　春生*

EXPERIMENTAL STUDIES OF CARCINOGENESIS OF THE RAT STOMACH DURING PREGNANCY, DELIVERY AND LACTATION

Hiroshi FURUKAWA, Takeshi IWANAGA, Ryuhei TATEISHI* and Haruo TANIGUCHI*
Departments of Surgery and Pathology, The Center for Adult Diseases, Osaka

NG（N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine 50μg/ml＋0.04%Tween 60）を生後4週齢のWistar系雌性ラットに4カ月間投与し，妊娠・分娩・哺乳の発癌に対する効果を検討した．12カ月後の発癌率をみると，NG投与のみの群（①群，発癌率0％）にくらべて，途中4カ月目～5カ月目に妊娠・分娩させる群（②群，33％）や，さらに哺乳させる群（③群，18％）では有意に発癌率が高かった（$p<0.05$）．また，妊娠中にはびらんの程度がもっとも軽度であった．さらにEP（エストロゲン＋プロゲステロン）投与により発癌がみられたことから，妊娠・分娩（哺乳）による雌ラットの発癌率の増加は，妊娠から分娩に至る変化，とくに性ホルモンの変化が原因と考えられた．

索引用語：実験胃癌，発癌と妊娠，発癌促進因子

緒　言

臨床例で，妊娠・分娩後間もなく発見された胃癌症例の中には非常に進行したものが多いとする報告が散見される．妊娠中には検査を受け難いことや，胃症状があっても，妊娠のための症状であるとされてしまう可能性があるが，妊娠，分娩の過程で，発癌あるいは癌の発育が促進されることも考えられる．

一方，われわれは，発癌剤MNNGを使ったラットの発癌実験で，雌ラットは雄ラットにくらべて発癌しにくいこと，また，雄ラットに女性ホルモンを注射すると発癌率が低下することを示した[1]．そこで，今回は，発癌実験の途中で雌ラットを妊娠・分娩させて，その発癌に対する効果を検討した．

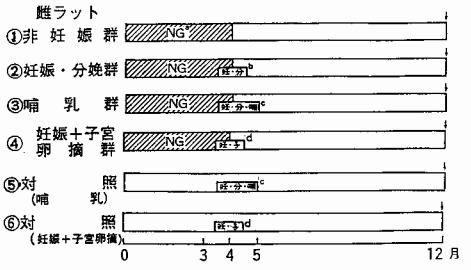
対象および方法

生後4週齢のWistar系雌ラット（静岡動物農協sle）に発癌剤としてNG（N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine 50μg/ml＋0.04%Tween 60）を4カ月間投与し，以下の各群に分けた．①NGを投与するが妊娠させない（対照）群（①群，有効30匹）．②NGを投与し，4カ月目より妊娠・分娩させる群（②群，15匹）．③NGを投与し，4カ月目より妊娠・分娩・哺乳させる群（③群，39匹）．④NGを投与し4カ月目に妊娠させ，途中で開腹して卵巣と子宮を摘出する群（④群，27匹）．⑤NGを投与せず，4カ月目より妊娠・分娩・哺乳させる群（⑤群，8匹）．⑥NGを投与せず4カ月目に妊娠させて，卵巣・子宮を摘出する群（⑥群，4匹）．以上，①～⑥群は12カ月後に屠殺し，その腺胃の組織学的検索を行った（図1）．

次に，①群と同様にNGを投与する群（⑦群，11匹），②群と同様に妊娠させる群（⑧群，10匹），②群と同様に分娩させる群（⑨群，12匹），③群と同様に哺乳させる群（⑩群，12匹）の各群について，早い時期（4～5カ月後）の腺胃のびらん，異型腺の存在について検討した．⑦群はNG終了直後に，⑧群は妊娠中に，⑨群は分娩後2～3日目に，⑩群は哺乳中に屠殺した（図2）．さらに，妊娠中のホルモン環境を表現するために，EPホルモン（エストラジオールとプロゲステロンの合剤）を雌ラットに注射した．⑪雌ラットに①群と同様にNGを投与し，3カ月目より，EP（エストラジ

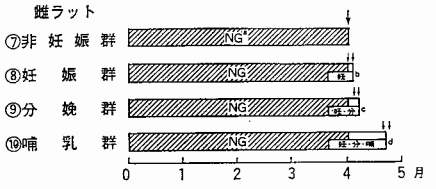
＜1986年7月9日受理＞別刷請求先：古河　洋
〒537　大阪市東成区中道1－3－3　大阪府立成人病センター外科

図1　実　験（1）



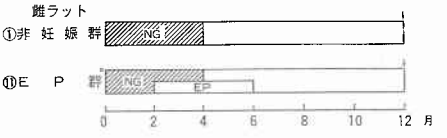
a．NG：N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 50μg/mℓ +0.04% Tween 60
b．妊・分：4～5ヵ月目に妊娠・分娩させる。
c．妊・分・哺：4～5ヵ月目に妊娠・分娩・哺乳させる。
d．妊娠＋子宮卵摘：実験開始4ヵ月目～5ヵ月目に妊娠させ途中で，子宮と，卵巣を摘出する。

図2　実　験（2）



a．NG：N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 50μg/mℓ+0.04% Tween 60
b．妊：4～5ヵ月目に妊娠させ，妊娠中に屠殺。
c．妊・分：4～5ヵ月目に妊娠・分娩させ，分娩後1～2日目に屠殺。
d．妊・分・哺：4～5ヵ月目に妊娠・分娩・哺乳させ，哺乳中に屠殺。

図3　実　験（3）



a．EP：3ヵ月目より4ヵ月間EP(E₂ 400μg/kg＋Progesterone 20μg/kg 週2回皮下注する。

オール400μg/kg＋プロゲステロン20μg/kg)を4カ月間，週2回注射する群(⑪群，17匹)．12カ月後に屠殺し，腺胃の発癌について検討した（図3）．

結　果

(1) 妊娠・分娩・哺乳による胃癌の発生

腺胃の粘膜下層以下に浸潤した異型腺管を癌とした．

①～⑥群の12カ月後の腺胃における発癌を観察した．(⑦～⑩群には癌を認めなかった)①群ではまったく発癌を認めなかった(0％)．②群では発癌が高率で(5/15，33％)，③群でも発癌がみられた(7/39，18％)．これらの②群と③群は①群にくらべて有意に高率であった($p<0.05$)．これに対して，妊娠の途中で子宮・卵摘を行った④群ではほとんど発癌しなかった(2/27，7％)．発癌剤を投与しない対照⑤群と⑥群では発癌はなかった．

今回，規定上癌としなかった粘膜内異型についても調べた．①群では17％（5/30）であったが，②群（4/15，27％）や③群（8/39，21％）ではより高率であった．これに対して，④群ではほとんどなく(2/27，7％)，⑤群，⑥群ではまったくみられなかった（**表1**）．

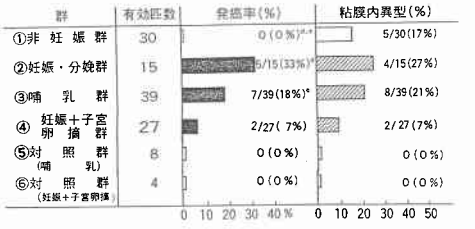
(2) 早期の変化について

⑦～⑩群について，びらん，粘膜内異型の頻度を調べた．びらんについて，NG投与終了時の⑦群では高率であった（8/11，72％）が，妊娠中の⑧群では非常に低率になり(2/10，20％)，分娩後の⑨群では再び高率にみられた(12/12，100％)．哺乳中の⑩群では67％(8/12）であった．粘膜内異型は，⑦群（2/11，18％）と⑩群（2/12，17％）にみとめたが，⑧群（0％）と⑨群（0％）にはみられなかった（**表2**）．

(3) EP投与による胃癌の発生

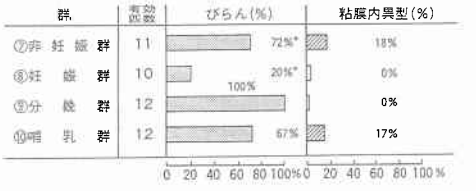
①群では12カ月後に胃癌は全く発生しなかったが（0％)，⑪群では12カ月後に少数ながら発癌がみられ

表1　結　果（1）



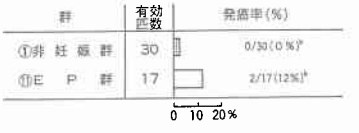
d.e：$P<0.05$

表2　結　果（2）



e：$P<0.05$

表3　結　果（3）



b：$P<0.125$

た(2/17, 12%). ①群と⑪群間には有意差は得られなかった（$p<0.125$）（表3）.

考　察

以上の実験結果から，妊娠・分娩・哺乳の発癌に与える影響について次のような点が考えられた．①妊娠・分娩は雌ラットの発癌を促進する．②哺乳によって発癌がやや抑制される．③妊娠の中断（子宮卵摘）は発癌に対してほとんど影響を与えない．④妊娠は発癌剤によるびらんを抑制するが，分娩すると再び増加する．⑤妊娠・分娩による発癌率の増加は，そのホルモン環境の変化が原因であることが示唆された．

ヒトにおける妊娠・分娩と胃癌についての報告は主として婦人科領域にみられ[2)3)]，そのほとんどは「妊娠・分娩期に発見された胃癌は非常に進行したものであった」と報告されている[4)]．また，われわれは，34歳以下の若年女性胃癌で，手術前2年以内に，妊娠・分娩した患者には進行した癌が多いと報告した[5)]．このような臨床例からは，妊娠・分娩が胃癌の発育を促進することが示唆されたが，発癌率が増加するか否かについては不明であった．そこで，ラットを使った発癌実験で，非常に発癌しにくい雌ラットを妊娠・分娩・哺乳させることにより，発癌率が増加することを観察しようとしたものである．

今回の結果から，妊娠・分娩（哺乳）は雌ラットの発癌を促進すると考えられた．その役割は，発癌剤MNNG投与後，そのままでは発癌しないのであるが，妊娠・分娩（哺乳）することにより，癌が生じるわけで，一種のプロモーターのような働きであるといえる．MNNG 50μg/mlというのは，他の研究者[6)]の報告とくらべて，かなり低濃度であり，雌のように発癌しにくい動物にとってはイニシェーターであると考えることもできる．実際にイニシェーター，プロモーターという言葉を使うには，定義上種々の問題があるようなので[7)]ここでは使用しなかった．

次に，妊娠・分娩のどの時期が問題であるかという点について，今回の実験では，妊娠中よりも，分娩後にびらんがひどくなることから，妊娠につづく分娩が何らかの促進作用を果していると考えられた．この点については胃潰瘍と妊娠・分娩の報告がみられる．Strauss[8)]は妊娠中の影響は明らかではないが，分娩したり哺乳させると胃液分泌が増加にするとしている．これに対してTakeuchi[9)]は妊娠中には胃液分泌が増加して胃粘膜のhyperplasiaがおこると報告している．今回の実験で，MNNGによる胃粘膜の変化が妊娠中には軽度になったのは，胃液分泌の亢進や，胃粘膜の増生により，MNNGの影響を受けにくくなり，かつ，びらんが修復されたためであると考えられた．多段階発癌の考えからすると，MNNG投与期間中に妊娠することによっておこった胃粘膜の変化は，のちの発癌に促進的に働いたのか，抑制的に働いたものかは不明である．性ホルモンの点から考えると，妊娠中はエストロゲン（とくにエストリオール）とプロゲステロンが非常に高値を示し[10)]，分娩するとすみやかに低値になり，哺乳させるとプロラクチンが増加してくる．かつて，われわれが報告したように，女性ホルモンは胃癌の発生を抑制するという考え方からみると[11)]，妊娠中は，女性ホルモンが非常に高値に存在して，発癌に対しては抑制的であろうと考えられる．したがって，問題はホルモン低値になる分娩（または哺乳）期で，この時期，あるいはこのようにホルモン量が急に低下することが胃粘膜にびらんを生じやすくなり，発癌を促進するのではないかと考えられる．

哺乳と発癌についての報告はみあたらないが，哺乳中の胃の生理について，Strauss[8)]は（さきに述べたように）胃癌分泌が亢進すると報告しており，Takeuchi[12)]は乳首を吸うことにより，pepsinのhypersecretionが始まるとしている．妊娠中とはホルモン環境も違い（プロラクチン高値），発癌との関係をみるには，さらなる検討が必要である．

妊娠中に子宮・卵摘をおこなつた場合（妊娠の中断），発癌率は増加しなかった．山形ら[13)]は，妊娠後半期における人工流産・早産後に胃癌増殖が急激に進むようだと述べている．今回の実験では，必ずしも流産と同じ条件とはいえないが，MNNG投与後にホルモン環境を変えた結果にはなっており，これは発癌促進に対して効果的でなかったといえる．むしろ，以前に報告した[1)]，雌のcastrationと同じ結果であり，流産に関しては，なお，実験系の検討が必要であると思われる．

まとめ

多癌剤MNNGを雌ラットに投与し，妊娠・分娩・哺乳あるいは妊娠中に子宮卵管を行ったところ，以下の結果を得た．

①妊娠・分娩により，12カ月後の発癌率が増加した．②妊娠，分娩後さらに哺乳させると12カ月後の発癌率はやや低下するものの，なお，高率であった．③妊娠の途中で子宮卵摘を行うと，12カ月後の発癌率は増加（変化）しなかった．④発癌剤を投与し，妊娠中の（4～5カ月）の胃粘膜はびらんが少なく，分娩すると再

び増加した．⑤EPホルモンを投与すると，12カ月後に，少数ながら発癌がみられた．

文　献

1) 古河　洋，岩永　剛，市川　長：ラットの胃癌発生に対する性ホルモンの影響―経時的観察―．日消病会誌　80：1410―1414，1983
2) 大塚貞光，副島一彦，原口幸昭ほか：妊娠に合併せる胃癌．臨と研　43：119―123，1966
3) 高橋　晃，籠田文夫，近藤　泰ほか：妊娠に合併した胃癌の4症例．産と婦　46：107―111，1979
4) 湯沢秀夫，中村修治，金沢浩二ほか：胃癌合併妊娠4症例の検討．日産婦新潟会誌　21：11―15，1981
5) 古河　洋，岩永　剛，市川　長ほか：34歳以下の若年者胃癌の検討―妊娠分娩の影響―．日消外会誌　17：857―861，1984
6) 斉藤貴生：胃癌の実験発生と宿主動物．医のあゆみ　96：247―255，1976
7) Hicks RM: Pathological and biochemical aspects of tumour promotion. Cardinogenesis 4：1209―1214，1983
8) Strauss MB, Castle WB: Studies of anemia in pregnancy I. Gastric secretion in pregnancy and the puerperium. Am J Med Sci 184：655―662，1932
9) Takeuchi K, Okabe S, Takagi K: Influence of pregnancy on the development of various gastric lesions in rats. Dig Dis Sci 21：853―858，1976
10) Roy EJ, Mackay R: The concentration of obstrogen in blood during pregnancy. J Obstet Gyenol Br Commonw 69：15―20，1962
11) 古河　洋，岩永　剛，寺沢敏夫：胃癌の発生進展に及ぼす女性ホルモンの影響．日消病会誌　76：2376―2381，1979
12) Takeuchi K, Okabe S: Factors related to gastric hypersecretion during pregnancy and lactation in rats. Dig Dis Sci 29：248―255，1984
13) 山形敞一：妊娠と悪性腫瘍の合併．内科の立場から．癌の臨　16：574―584，1970