

手術を受けた胃の発癌リスク

金沢大学第2外科

三輪 晃一 宮田 龍和 宮崎 逸夫

福井医科大学第1病理

服 部 隆 則

CANCER RISK IN THE OPERATED STOMACH

Koichi MIWA, Ryuwa MIYATA, Itsuo MIYAZAKI

IInd Department of Surgery, School of Medicine, Kanazawa University

Takanori HATTORI

Ist Department of Pathology, Fukui Medical School

胃手術後の発癌リスクを Wistar 系雄性ラットで検索した。各種胃手術後に N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) を投与したラットの50週後の発癌率は単開腹群を1.0とすると、胃底腺領域切除2.0, 迷切1.9, 迷切+幽門成形0.9, 迷切+胃腸吻合0.6, 幽門成形0.6, 胃腸吻合0.6, 幽門腺領域切除0.6で、胃癌好発部位を残存させた減酸手術で、胃内容嚮帯をきたす手術に胃癌が高率に発生した。また、MNNGを20週間投与した後に減酸手術を行ったラットの50週後の発癌率は単開腹群1.0に対し、胃底腺領域切除3.4, 迷切1.7で、減酸手術が胃癌の進展を促進した。また、十二指腸液胃内逆流手術を行ったラットに12カ月・20カ月後に吻合部に胃癌が発生した。

索引用語：残胃癌, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, 十二指腸液胃内逆流

はじめに

胃の良性疾患で胃切除された残胃に発生した癌を欧米では gastric stump carcinoma, 本邦では残胃癌とよんでいる。残胃癌は、胃癌の発生頻度の高いわが国では従来少ないと言われていたが、近年増加傾向にありまれではなくなっている。また、欧米では胃癌がいちじるしく減少する中で、残胃癌だけは増加していると報告されている。残胃癌の発生率は、消化管再建法がビルロート1法より2法に高く、その原因として十二指腸液の胃内逆流が挙げられている。さらに、消化性潰瘍の手術は、胃切除後障害をできるだけ防ごうと、近年迷走神経切断術の導入により、胃切除を行わないか、あるいは行っても小範囲にとどめるようになっており、このような手術では残胃粘膜が広にだけに胃癌の発生率が高まらないかとの危惧が生じている。

私どもはこれらの問題を動物実験で検索してきたので、その成績を報告する。

材料および方法

1. 実験動物

Wistar 系雄性ラットを用いた。

2. 発癌物質の投与

N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (以後 MNNG と略す)500mg を10% の飲料水に溶解し、アルミ箔で遮光したポリエチレン給水瓶に分注し、ad libitum に飲用させた。

3. 胃癌判定基準

MNNG 投与による発癌実験での、胃癌の判定基準は腺胃に肉眼的に腫瘍を認め、組織学的に異型腺増生が粘膜筋板を破り、粘膜下層以下に浸潤増殖するものを癌とした。

4. 手術方法

麻酔はペントサル腹腔内注射とエーテル吸入であった。

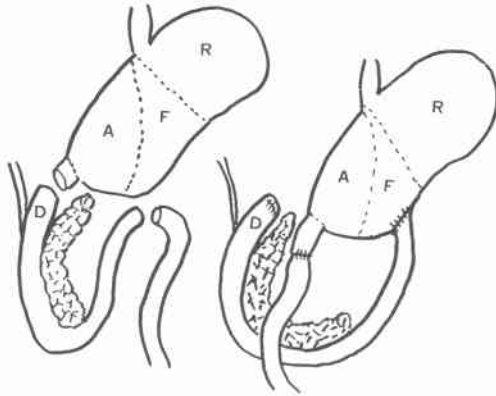
迷走神経切断術(以後迷切)は横隔膜下で、食道に

※第30回日消外会総会シンポ2：消化器実験外科の進歩と新しい展開

<1987年9月28日受理>別刷請求先：三輪 晃一

〒920 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部第2外科

図1 十二指腸液胃内逆流手術



そして下降する両側の迷走神経を確認し、切除した。
 胃底腺領域切除術は、腺胃の皺壁を指標に、胃底腺領域を切除し、前胃と幽門腺領域を端端吻合した。
 幽門形成術は幽門輪を消化管の走行に沿って縦に0.5cm切開し、横に縫合した。
 胃腸吻合術は腺胃大弯と空腸を1cmの大きさの吻合孔で、逆蠕動的に側側吻合した。

幽門腺領域切除術は胃皺襞を指標に幽門腺領域を切除し、切除断端と空腸をビルロート2法で、再建した。
 十二指腸液胃内逆流手術はまず上部空腸を切離し、その肛門側端を腺胃大弯胃底腺領域に端側吻合した。ついで、十二指腸上部を切離し、その肛門側端を縫合閉鎖し、口側端を切離された空腸の肛門側と端端吻合した(図1)。

単開腹術は開腹後内臓を手指にして攪拌し、閉腹した。

5. 実験群

1) 胃手術後の胃癌発生

実験は3回にわたって行われた。

手術術式と行った動物数を括弧内に示すと、実験1では迷切(23)、単開腹(39)、実験2では胃底腺領域切除(53)、単開腹(30)、実験3では迷切+幽門形成(50)、迷切+胃腸吻合(50)、幽門成形(50)、胃腸吻合(50)、幽門腺領域切除(50)、単開腹(40)である。

術後3~5週後より、MNNG溶解飲料水を50週にわたり飲用させ、50週で屠殺し、胃癌発生を観察した。

2) 減酸手術と胃癌の進展

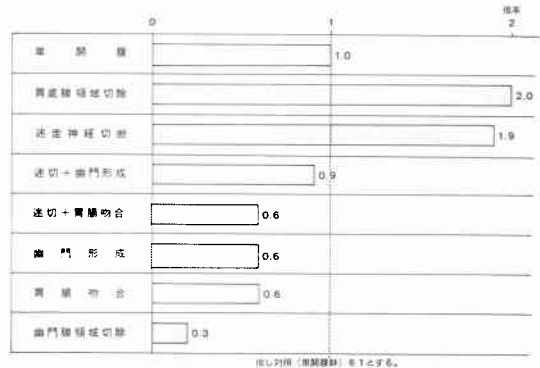
MNNG溶解飲料水を20週間投与し、胃粘膜癌を作成し、減酸手術を行い、50週で胃癌の進展を観察した。

実験は2回に分けて行われた。手術術式と動物数を

表1 胃手術後の胃癌発生率

	動物数	癌動物数	発生率
迷走神経切断	17	10	59%
対照群	36	11	33% (p<0.05)
胃底腺領域切除	31	23	74%
対照群	19	23	37% (p<0.01)
迷切+幽門形成	24	14	59%
迷切+胃腸吻合	25	11	44%
幽門形成	32	14	44%
胃腸吻合	28	11	40% (p<0.05)
幽門線領域切除	26	5	19% (p<0.0001)

図2 胃手術ラットのMMNG胃癌発生頻度



括弧で示すと、実験1では迷切(50)、単開腹(50)、実験2では胃底腺領域切除(96)、単開腹(58)である。
 なお、21週以降は、発癌物質の投与を止め、実験終了まで水道水を飲用させた。

3) 十二指腸液胃内逆流による胃癌発生

十二指腸液胃内逆流手術を83匹に行い、胃癌の発生を12カ月後に屠殺した6匹と20カ月後に死亡した1例で検索した。

実験結果

1. 胃手術後の胃癌発生

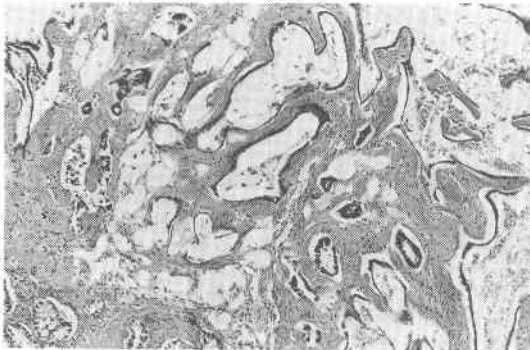
3実験群の胃癌発生率は表1に示す通りで、これを対照群を1.0としてまとめて発生率の高い順に並べると、図2のようになる。胃底腺領域切除や迷切など、MNNG胃癌の好発部位である幽門腺領域を温存し減酸を行う手術では、2.0倍、1.9倍と高頻度で、胃腸吻合のドレナージ手術や好発部位を切除する幽門腺領域切除では、0.6倍、0.3倍と低率になった。

発生した癌は多くは幽門腺領域に占拠する限局型の隆起で、大きなものでは潰瘍がみられた。

表2 減酸手術後の胃癌発生率

	動物数	癌動物数	発 生 率
迷走神経切断 対照群	23	13	57%
胃底腺領域切除 対照群	24	8	33% (p<0.1)
胃底腺領域切除 対照群	30	20	67%
迷走神経切断 対照群	44	9	20% (p<0.001)

図3 十二指腸液胃内逆流手術で発生した粘液癌 (HE, ×10)



組織学的には約9割が腺管腺癌で、まれに印環細胞癌が見られ、肉腫は約10%の頻度で発生した。

各実験群・手術術式により発生した癌腫には、発生部位・肉眼型・組織像などに差異は生じなかった。

つまり、胃癌好発部位を残存した減酸手術と胃内容物鬱滞をきたす手術で、MNNG胃癌の発生が高率になる結果であった。

2. 減酸手術と胃癌の進展

50週での胃癌発生率を表2に示した。

発生率は対照群に比べ、迷走神経切断群では1.7倍、胃底腺領域切除群では3.4倍で、胃底腺領域切除群では有意に高率となった。

得られた癌は肉眼的・組織学的に手術術式による差異を認めなかった。

従って、無酸胃では胃癌の進展が促進する結果であった。

3. 十二指腸液胃内逆流による胃癌発生

1年後に屠殺した6匹では1匹に胃空腸吻合部の胃に2個の隆起性病変、1匹に潰瘍性病変が見られた。

隆起性病変は、組織学的には大部分は腺腫様病変であったが、一部にdysplasiaが認められた。潰瘍性病変の組織像は潰瘍痕で、辺縁に異型を示す細胞が見られた。肉眼的に腫瘤を認めなかった例で、吻合部近傍

に異型をおびた腺腫様病変がみられ、³H-thymidineによるradioautographyでは、grainが細胞にat randomにとりこまれており、癌と診断した。12カ月後の発生率は17% (1/6)であった。さらに、20カ月後の死亡ラットに、浸潤性のある粘液癌がみられた(図3)。吻合部胃粘膜は組織学的には、偽幽門腺化生を起し、嚢胞腺管・粘膜下嚢胞などヒトのビルロート2法の残胃吻合部粘膜で観察されると同様な病理所見がみられた。

考 察

臨床的に、幽門側胃切除後の残胃は前癌状態であるとの見解が欧米ことに北欧諸国にみられる。

残胃癌のリスクを検索する動物実験は、杉村ら¹⁾によって報告された胃発癌物質MNNGの登場によって可能になった。われわれのいろいろな胃手術ラットへのMNNGの投与による発癌実験では、迷切や、胃底腺領域切除などの胃癌好発部位を残存した減酸手術と胃内容物鬱滞をきたす手術にMNNG胃癌が発生しやすいことが明らかになった。

しかし、MNNG胃癌の成績を、そのまま胃手術の発癌リスクに結び付けて良いかには慎重でなければならない。それは、MNNGの化学的な不安定さにある。つまり、酸性ではN-methyl-N'-nitroguanidineとNitrous acidに、アルカリ性ではDiazomethaneとNitrocyanamideに分解され²⁾、これら分解産物には発癌性が認められていない。減酸手術では胃内のpHは上昇するから、正酸では生ずるMNNGの分解が抑制され、MNNGのcarcinogenicityが強まる機序である。

そこで、あらかじめMNNGをラットに20週間投与した後で、減酸手術を行い、以後MNNGの投与を止め、50週での胃癌発生を検討した。その結果、胃底腺領域切除術では胃癌の進展促進傾向が認められ、迷切でも促進傾向が明らかに認められた。誘発された胃癌の発育が無酸胃で促進することは、発癌がMNNG以外の方法であっても同様と推測され、重要な事実と考えられる。

無酸胃では胃内に細菌が増殖するが、この細菌の中には、食物中の硝酸を亜硝酸に変化させるものがあり、亜硝酸はアミンやアミドと結合して、発癌性のあるN-ニトロソ化合物が生成されるとの報告³⁾がある。これによると無酸胃は発癌のpromotionだけでなく、initiationにも格好な環境であり、減酸手術は胃癌が発生しやすい状態を作っていることになる。

筆者らの実験で、減酸手術でも胃底腺領域切除や迷切では発癌率が高まったが、幽門洞切除では低下した。この差異は、MNNG胃癌の好発部位である幽門洞を温存したことと切除したことの違いによる。近年、消化性潰瘍で近位選択的迷走神経切断術や噴門側胃部分切除術が行われているが、胃癌の好発部位である胃下部が温存されているので、幽門側胃部分切除術以上に癌発生リスクが高いことが動物実験からは予測される。

十二指腸液の胃逆流による胃発癌への関与について、胆汁酸に promotor 作用があることはよく知られている。また、ラットに胃切除を行いビルロール2法で再建すると、発癌物質の投与を行わずとも胃癌が発生することが Langhans⁴⁾、Kondo⁵⁾によって報告されている。筆者らは胃切除を行わずに十二指腸液を胃内に流入させる手術をおこなったが、12カ月と20カ月後に吻合部胃粘膜に胃癌が発生した。同時に、偽幽門腺化生・嚢胞腺管・粘膜下嚢胞など、ヒト残胃吻合部胃粘膜にみられると同様な組織像がえられた。十二指腸液の残胃への逆流が残胃癌発生に重要な役割を演じていることを示唆する所見と思われる。

まとめ

ラットで各種胃手術後胃癌の発生リスクを検討し、以下の成績が得られた。

1. 迷切術や胃底腺領域切除術などの胃癌好発部位を残存した減酸手術と胃内容鬱滞をきたす手術にMNNG胃癌の発生率が高かった。

2. 手術的に作成された無酸胃では、MNNG胃癌の進展が促進した。

3. 十二指腸液の胃内逆流で、発癌物質の投与を行わなくとも、胃癌が発生した。

これらは、選択的近位迷切術や噴門側胃切除術など胃癌好発部位を広範に残存させる減酸手術は残胃癌の発生率をたかめること、十二指腸液胃内逆流は残胃癌の発生原因となる危険性を示している。

文 献

- 1) Sugimura T, Fujimura S: Tumour production in glandular stomach of rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 216: 943-944, 1967
- 2) Mckay AF, Wright GF: Preparation and properties of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Am Chem Soc* 69: 3028-3030, 1947
- 3) Schlag P, Bockler R, Peter M: Nitrite and nitrosamines in gastric juice: Risk factors for gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 17: 145-150, 1982
- 4) Langhans P, Heger RA, Hohenstein J et al: Operation-sequel carcinoma of the stomach. Experimental studies of surgical techniques with or without resetion. *World J Surg* 5: 595-605, 1981
- 5) Kondo K, Suzuki H, Nagayo T: The influence of gastro-jejunal anastomosis on gastric carcinogenesis. *Gann* 75: 362-369, 1984