

## 胃癌の背景粘膜についての病理学的検討 —Helicobacter pylori (H.p) の感染, 胃癌細胞増 殖能および p53 異常蛋白質の発現と関連して—

緑川昌子 半田豊 三坂亮一 川口実

東京医科大学内科学第4講座

(指導: 斎藤利彦教授)

**【要旨】** 胃癌発生にヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori, 以下 H.p と略) 感染が関連するとの報告がなされている. ヒトにおける胃癌発生に対する H.p の直接的関連性を証明するには「人為的介入試験」を行う以外証明の方法がない. しかし H.p が胃癌発生に関連すると仮定した上で, H.p が胃癌発生とどのように関連しているかを検討することは臨床的に大きな意義をもつ. 今回は東京医大・第四内科において外科的切除された長径 1 cm 以下の早期胃癌 44 例 47 病巣 (分化型腺癌 30 例 32 病巣, 未分化型腺癌 14 例 15 病巣) の背景粘膜を用いて特に H.p の感染, 胃癌細胞の細胞増殖能, p53 異常蛋白質の発現について病理学的に検討を行い, H.p 感染の胃癌発生への関わりについて考察した. 分化型腺癌では萎縮粘膜に囲まれた癌巣周囲での H.p 陽性率は 46.9% であった. また癌巣周囲には腸上皮化生が 87.5% の分化型腺癌に認められ, この腸上皮化生部においては p53 異常蛋白質の発現率が高かった. 一方未分化型腺癌では非萎縮粘膜で囲まれた癌巣周囲における H.p 陽性率は 73.3% と高く, H.p 陽性の胃底腺細胞の p53 異常蛋白質の発現率が高かった. 以上の結果から胃癌の組織型により癌巣周囲での H.p 陽性率, 萎縮の程度, p53 異常蛋白質発現細胞が異なっていることが明らかになった. また H.p 感染が胃癌の発生に関係すると考えられるので, 胃癌の背景粘膜について解析すると良いことが示唆された.

### はじめに

ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori, 以下 H.p と略) と各種胃, 十二指腸疾患との関連性については, さまざまな研究が行われ, その結果が報告されている. しかしながらその機序についてはまだ不明な点が多い. H.p と胃癌との関連性については血清抗 H.p 抗体陽性率と胃癌による死亡率との間に有意の相関関係が認められるとの疫学的研究<sup>1-3)</sup> の報告がある. さらに胃癌の組織型を分化型腺癌と未分化型腺癌に大別<sup>4)</sup> して検討すると, 分化型腺癌と H.p との間に強い関連性があることを指摘する報告<sup>5-9)</sup> が多い. これらに基づいて 1994 年

WHO/IARC は H.p を Group I, definite carcinogen と断定した<sup>10)</sup>. さらに Sugiyama ら<sup>11)</sup> は動物実験を用いて, H.p 単独感染にて胃癌発生を確認した. しかしながらヒトにおいてはこのような H.p と胃癌発生との直接的な関係は未だ不明であり, これを証明する方法は現在行われている「人為的介入試験<sup>12)</sup>」を行う以外に方法はない. このような現状にありながら情報化社会の現在では, 多くの患者が H.p と胃癌との関連性に不安を抱いている. 今回私達は H.p が胃癌発生に関連しているものと仮定した上で, どのように関連しているかを知る目的で以下のことを検討した. 1) 外科的切除された小胃癌症例を対象として, 胃癌の背景粘膜について H. pylori 感染

1998年6月10日受付, 1998年12月17日受理

キーワード: 胃癌, 細胞増殖能, 癌抑制遺伝子, Helicobacter pylori

(別刷請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第4講座 緑川昌子)

表1 対象

早期胃癌切除症例（長径 1 cm 以下）44 症例 47 病巣

組織型	分化型腺癌 (30 症例・32 病巣)	未分化型腺癌 (14 症例・15 病巣)
平均年齢	61.6 歳	52.1 歳
男女比	28 : 2	11 : 3
占居部位	M15 A17	C1 M6 A8
病理所見	0 IIc m 20 病巣 [9] 0 IIb m 7 病巣 0 IIa m 4 病巣 0 I m 1 病巣	0 IIc m 11 病巣 [4] 0 IIc sm 2 病巣 [2] 0 IIb m 1 病巣 0 IIa m 1 病巣 [ul+]

があるかどうか。2) H.p が感染した粘膜で細胞増殖能が亢進しているか否かを調べる目的で細胞増殖能を調べた。3) H.p 感染粘膜において DNA の変化がおこっているかどうかを調べるために、比較的臨床的診断に使用されている癌抑制遺伝子 p53 の産物である異常蛋白質の出現について病理学的に検討した。

本論文ではこれらの解析をもとに H.p 感染の胃癌発生への関わりについて詳しく考察した。

実験材料と方法

1. 対象

対象は胃癌発生初期の粘膜環境を比較的保持していると考えられる長径 1 cm 以下の外科的切除された早期胃癌 44 症例 47 病巣である。そのうち組織型は分化型腺癌が 30 症例 32 病巣であり、未分化型腺癌が 14 症例 15 病巣であった。男女比は分化型腺癌では 14 : 1、未分化型腺癌では 11 : 3 であり、平均年齢は分化型腺癌では 61.6 歳、未分化型腺癌では 52.1 歳であった。癌の占居部位別頻度は分化型腺癌、未分化型腺癌とも A 領域が最も多く、ついで M 領域で多くみられた。その他の背景因子は表 1 にまとめて示す。

なお潰瘍による背景粘膜への影響を除くため、潰瘍併存胃癌は対象から除外した。病巣内潰瘍合併は分化型腺癌で 9 病巣、未分化型腺癌で 6 病巣であった。

2. 病理組織学的検討

前述の小胃癌の外科的切除材料を 10% ホルマリンで固定した後、3~5 mm 幅で全割し病理組織学的に検索した。これらの組織標本について H.p の感染の有無、萎縮の広がり、炎症細胞浸潤の程度、

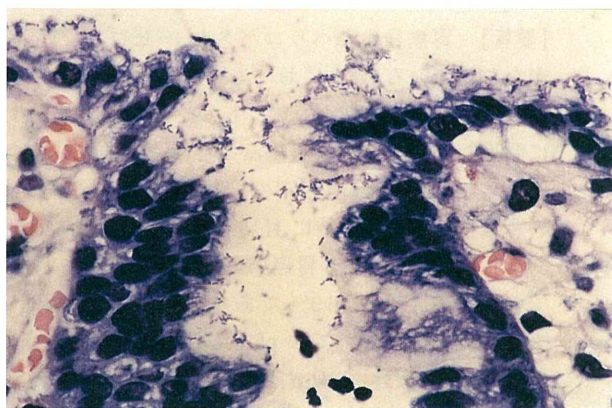


図1 Giemsa 染色による H.p の確認  
被覆上皮表面に螺旋状の H.p を認める(400 ×)

腸上皮化生の有無を検討した。胃癌病巣を切除胃全体（以後胃全体）と癌巣から 1 cm 以内（以後癌巣周囲）の二つに分け、これらの検討項目について組織型別に検討した。H.p の鏡検を行う場合にはヘマトキシリン・エオジン（H-E）染色、ギムザ（Giemsa）染色を施した試料で見出される被覆上皮表面の螺旋状の菌体を H.p と判定し（図 1）、これが不明瞭な例はさらに抗 H.p 抗体（DAKOJAPAN 社）を用いて免疫組織化学的に判定した。背景粘膜の萎縮は木村・竹本の内視鏡的腺境界分類<sup>13)</sup>を参考にして組織学的に萎縮の広がり进行分类するとともに、癌巣と萎縮腺境界との位置関係について検討した。炎症細胞浸潤の程度は好中球が鏡検下 400 倍で 1 視野 20 個以上存在する場合を（+）とし、それ以下の場合を（-）とした。単核細胞浸潤の程度は 400 倍で 1 視野 300 個以上の場合を（++）とし、それ以下の場合を（+）とした。胃全体については病巣周囲以外の切片上に 1 ケ所でも好中球（+）、

あるいは単核細胞浸潤(++)が認められる症例をそれぞれ胃全体, 好中球(+), および胃全体, 単核細胞浸潤(++)というように表記した. 腸上皮化生では腸上皮化生性腺管を1腺管でも認めれば腸上皮化生(+), その他を(-)として扱い病巣周囲と胃全体について組織型別に検討した.

### 3. 細胞増殖能の検討

細胞増殖能は抗Ki-67抗体(DAKOJAPAN社)を用いて免疫組織染色を行うことにより得られるKi-67陽性率(Labeling Index:L.I.と略)で検討した.L.I.は秋山ら<sup>14)</sup>の報告におけるPCNA(Proliferating cell nuclear antigen)の計測法に準じた. すなわち, 胃癌標本の各切片においてその切片を代表する組織学的所見の2腺管を選び出し, まずその陽性細胞数を測定した. さらに構成細胞数200個中のこの陽性細胞数を計測し, その陽性細胞数の構成細胞数200個に対する百分率をもってL.I.とした. 腺管の構成

細胞数が200個に満たない場合には隣接する腺管を含めて計測した.

細胞増殖能は癌巣周囲と胃全体とを別々に検討しさらに細胞増殖能とH.pの有無[(+)(-)]についても検討した. 癌巣周囲については癌巣周囲の数切片を胃全体については前庭部小彎, 胃体部大彎の切片を含む数切片について測定した. なお, この場合のH.pの(+)(-)は, 細胞増殖能を測定した腺管のみならず, 測定切片上にH.pを認めたものは全てH.p(+)とした.

### 4. 遺伝子変異の検討

遺伝子変異についてはp53異常蛋白質の発現を抗p53抗体(DAKO社製)を用いて免疫組織化学的に検討した. 免疫組織染色標本でみると一切片上少数の陽性細胞を数切片に認める症例(+)(図2-A, 図2-B)から腺管単位で陽性細胞を認める症例(++)(図3-A, 図3-B)まで幅があり, 今回はわず

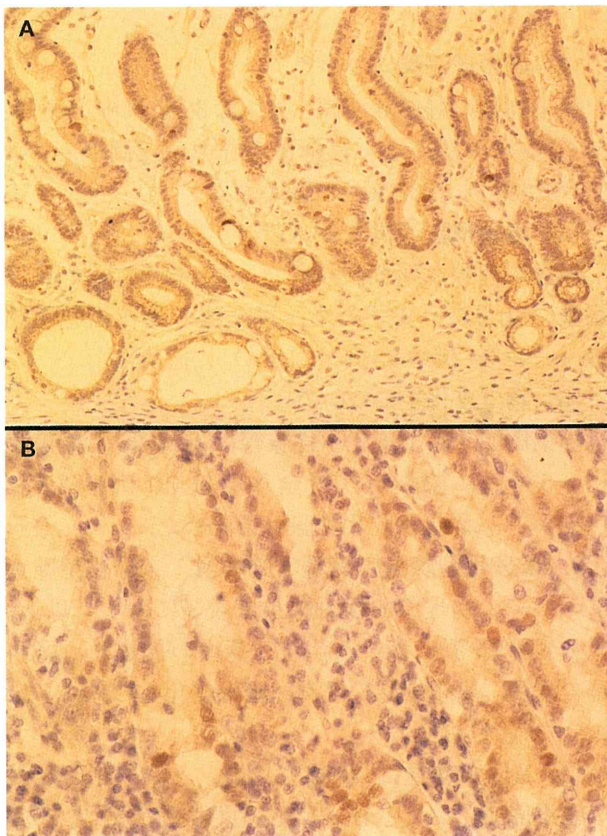


図2 一切片上少数の陽性細胞を数切片に認める症例(+)  
-A; 腺底部から中層にかけて免疫染色陽性の核を有した細胞を少数認める(腸上皮化生粘膜におけるp53異常蛋白質の発現)  
-B; neck zoneに免疫染色陽性の核を有する細胞を少数認める(胃底腺粘膜におけるp53異常蛋白質の発現)

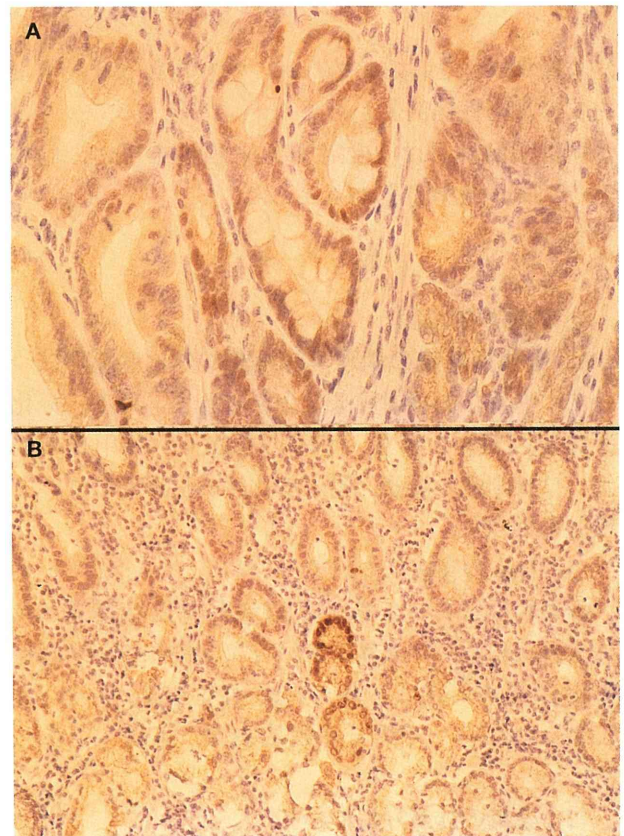


図3 腺管単位で陽性細胞を認める症例(++)  
-A; 腸上皮化生粘膜におけるp53異常蛋白質の発現  
-B; 胃底腺粘膜におけるp53異常蛋白質の発現(neck zoneに免疫染色陽性の核を有する細胞を多数認める)

表2 癌巣周囲と胃全体の病理学的検討（分化型腺癌）

	H.p 陽性率	萎縮	好中球浸潤	単核細胞浸潤	腸上皮化生
癌巣周囲	15/32 46.9%	31/32 96.9%	17/32 53.1%	16/32 50.0%	28/32 87.5%
胃全体	30/30 100%	30/30 100%	20/30 66.7%	22/30 73.3%	29/30 96.7%

\*p < 0.05

表3 癌巣周囲と胃全体の病理学的検討（未分化型腺癌）

	H.p 陽性率	萎縮	好中球浸潤	単核細胞浸潤	腸上皮化生
癌巣周囲	11/15 73.3%	9/15 60.0%	7/15 46.7%	12/15 80.0%	6/15 40.0%
胃全体	14/14 100%	10/14 71.4%	12/14 85.7%	13/14 92.9%	10/14 71.4%

\*p < 0.05

かな変異原性をみるため (+) のものも p53 異常蛋白質発現陽性症例とした。

統計学的検討は t 検定及び  $\chi^2$  検定を用い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

結 果

I. 病理学的検討

1. 分化型腺癌の病理学的検討：分化型腺癌についての病理学的検討結果は表2に示す。以下、分化型腺癌の H.p の存在，萎縮の拡がり，好中球の浸潤，単核細胞の浸潤，腸上皮化生の拡がりについて検討を行った。

(1) H.p の存在について

癌巣周囲において H.p は 32 病巣中 15 病巣 46.9% に認められた。胃全体においては全例で、いずれかの部に量的多寡はあるものの H.p が認められた。しかしながら、その分布は散在性、不均一であった。

(2) 萎縮の拡がりについて

32 病巣中 31 病巣 96.9% が萎縮粘膜内に存在し、胃全体でみると木村・竹本の内視鏡的腺境界分類<sup>11)</sup> の C-2 type が 1 例、C-3 type が 2 例、他の 29 例は open type に相当する萎縮の拡がりであった。

(3) 好中球浸潤について

癌巣周囲の好中球浸潤 (+) は 32 病巣中 17 病巣 (53.1%) に認めた。胃全体の好中球浸潤 (+) は 30 例中 20 例 (66.7%) に認めた。

(4) 単核細胞浸潤について

癌巣周囲の単核細胞浸潤 (++) は 32 病巣中 16 病巣 (50.0%) に認めた。胃全体の単核細胞浸潤 (++) は 30 例中 22 例 (73.3%) に認めた。

(5) 腸上皮化生について

癌巣周囲の腸上皮化生性腺管は 32 癌巣中 28 癌巣 (87.5%) に認めた。胃全体では 30 例中 29 例 (96.7%) に腸上皮化生性腺管を認めた。

2. 未分化型腺癌の病理学的検討：未分化型腺癌についての病理学的検討結果は表3に示す。以下、未分化型腺癌の H.p の存在，萎縮の拡がり，好中球の浸潤，単核細胞の浸潤，腸上皮化生の拡がりについて検討を行った。

(1) H.p の存在について

癌巣周囲における H.p は 15 癌巣中 11 癌巣 (73.3%) に認めた。胃全体においては分腺と同様、全例胃内のいずれかの部に H.p を認めた。

(2) 萎縮の拡がりについて

15 癌巣中 9 癌巣 (60.0%) が萎縮粘膜内に存在するが 6 癌巣 (40.0%) は非萎縮粘膜にかこまれてい

た。胃全体で見ると C-1 type が1例、C-2 type が2例、C-3 type が1例で、他の10例は open type に相当する萎縮の拡がりであった。

### (3) 好中球浸潤について

癌巣周囲の好中球浸潤 (+) は15癌巣中7癌巣 (46.7%) に認めた。胃全体の好中球浸潤 (+) は14例中12例 (85.7%) に認めた。

### (4) 単核細胞浸潤について

癌巣周囲の単核細胞浸潤 (++) は15癌巣中12癌巣 (80.0%) に認めた。胃全体の単核細胞浸潤 (++) は14例中13例 (92.9%) に認めた。

### (5) 腸上皮化生について

癌巣周囲の腸上皮化生性腺管は15癌巣中6癌巣 (40.0%) に認め、胃全体では14例中10例 (71.4%) に認めた。

## II. 細胞増殖能の検討

### 1. 分化型腺癌における細胞増殖能

胃全体および癌巣周囲粘膜の細胞増殖能について図4に示す。その結果、癌巣周囲粘膜の Ki-67 L.I. は34.6%で、胃全体では L.I. は32.6%であり、癌巣周囲と胃全体の細胞増殖能の差は認めなかった。

癌巣周囲粘膜の H.p の存在と細胞増殖能について図5に示す。その結果、癌巣周囲の H.p が存在する切片における Ki-67 L.I. は38.9%で、一方 H.p を認めない切片の L.I. は31.7%であった。

### 2. 未分化型腺癌における細胞増殖能

胃全体および癌巣周囲粘膜の細胞増殖能について図4に示す。その結果、癌巣周囲粘膜の Ki-67 L.I. は44.6%で、胃全体の L.I. は40.7%であり、分化型腺癌同様、癌巣周囲と胃全体の細胞増殖能に差は認めなかった。しかし、分化型腺癌と比較すると未分化型腺癌の方が有意に L.I. は高値であった。

癌巣周囲粘膜の H.p の存在と細胞増殖能について図5に示す。その結果、癌巣周囲の H.p が存在する切片における Ki-67 L.I. は43.0%で、H.p を認めない切片の L.I. は40.7%であり、分化型腺癌と未分化型腺癌の間に有意差は認めなかった。

## III. 遺伝子変異の解析

### 1. 分化型腺癌の癌巣周囲および胃全体における p53 異常蛋白質発現陽性率について

癌巣周囲粘膜では腸上皮化生性腺管の63.3%に p53 異常蛋白質の発現を認めた。これを H.p の有無についてみると、表4に示すように H.p (+) の切片上の腸上皮化生性腺管では78.6%に、H.p (-) の切片上の腸上皮化生性腺管では50.0%に発現を認めた。

胃全体で検討すると腸上皮化生性腺管の腺底部で93.3%と高率に p53 異常蛋白質発現を認め、胃底腺粘膜では頸部に16.7%認めるのみであった (表5)。

なお、図6に示すように非癌粘膜で腺管形成細胞の半数以上に p53 異常蛋白質の発現を認めた腺管は、不完全型腸上皮化生性腺管と軽度の異型を伴った萎縮腺管であった。

### 2. 未分化型腺癌の癌巣周囲および胃全体における p53 異常蛋白質発現陽性率について

癌巣周囲の胃底腺の85.7%に p53 異常蛋白質の発現を認め、これを H.p の有無に分け検討すると、H.p 陽性切片上では全病巣で胃底腺に p53 異常蛋白質の発現を認め、H.p 陰性切片上では胃底腺に p53 異常蛋白質の発現を認めなかった。腸上皮化生性腺管では H.p 陽性切片上では60.0%に p53 異常蛋白質の発現を認めた (表4)。

胃全体では胃底腺粘膜の頸部に92.9%と異常発

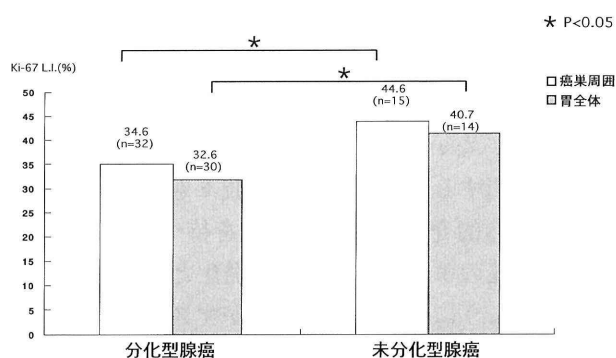


図4 胃全体および癌巣周囲粘膜の Ki-67 L.I.

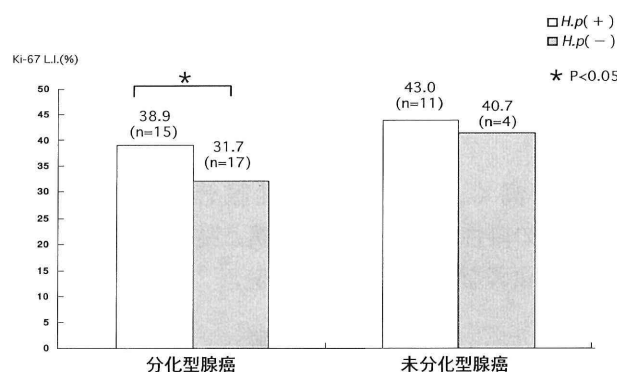


図5 癌巣周囲粘膜の Ki-67 L.I.

表4 癌巣周囲の p53 異常蛋白質発現陽性率

		p53 異常蛋白質発現陽性率	
分腺 32 病巣		腸上皮化生 19/30 (63.3%)	胃底腺粘膜 0/2 (0%)
	H.p (+)	78.6% 11/14	0% 0/1
	H.p (-)	50.0% 8/16	0% 0/1
未腺 15 病巣		腸上皮化生 4/8 (50.0%)	胃底腺粘膜 6/7 (85.7%)
	H.p (+)	60.0% 3/5	100% 6/6
	H.p (-)	33.3% 1/3	0% 0/1

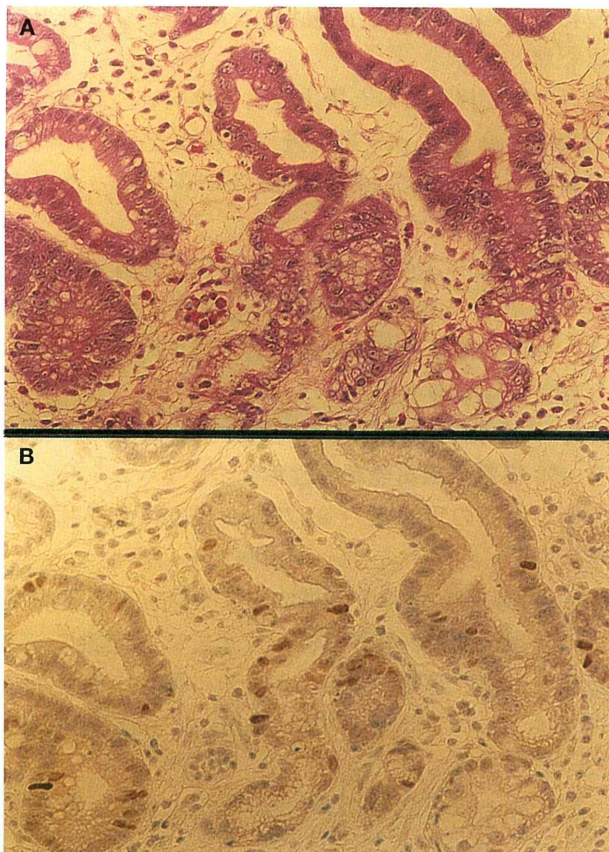


図6 萎縮性胃炎の粘膜細胞における p53 異常蛋白質の発現  
-A; 不完全型腸上皮化生には含まれた萎縮粘膜腺管には中等度の細胞異型を認める (H-E 染色)  
-B; 同部位の免疫染色では陽性の核を有した多数の細胞を認める

現率が高く、腸上皮化生性腺管では腺底部に 35.7% の陽性率で、胃底腺粘膜と腸上皮化生性腺管の間に顕著な差を認めた (表5)。

考 察

近年、H.p に関する研究が盛んに行われ、H.p 感

染と胃癌発生との間に強い相関があることが報告されている<sup>1-3)</sup>。また 1994 年には世界保健機構 (WHO) の下部組織である国際研究機関 (IARC: International Agency for Research on Cancer World Health Organization) が H.p は definite carcinogen (Group I に属する) であると結論するに至った<sup>10)</sup>。IARC が結論づけた H.p と胃癌発生との相関性の根拠は主として、胃癌患者と対照との抗 H.p 血清抗体陽性率を用いたコントロールスタディによって示されたものである。また浅香<sup>8)</sup> は抗 H.p 抗体陽性率や血清ペプシノーゲン I, II 値と胃癌の組織型を検討した結果、H.p の感染が急性胃炎、萎縮性胃炎、腸上皮化生を経て胃の分化型腺癌を発生させる可能性を強く示唆すると報告している。我々のこれまでの研究でも胃癌患者の H.p に対する抗体保有率は 80% と高く、また切除胃の病理組織学的検討でも全例に H.p の存在を認めたことより H.p と胃癌との強い関係を報告している<sup>15)</sup>。さらに分化型腺癌の場合の H.p と未分化型腺癌の場合の H.p には遺伝子学的に差があることも報告している<sup>15)</sup>。一方 1998 年 Sugiyama ら<sup>11)</sup>、Watanabe ら<sup>16)</sup> はスナネズミの実験にて H.p 単独感染にて胃癌の発生を確認した。結果は H.p 感染と胃癌発生には極めて強い関連があることを示唆している。しかしヒトにおいては H.p と胃癌発生との間の直接的因果関係はいまだ証明されていない。ヒト胃癌と H.p との直接的因果関係を証明するためには、現在我々も参加し行っている「人為的介入試験」の結果を待つ以外にない。しかし前述のように H.p と胃癌発生との関連が強く疑われるようになり、そのことがマスコミを通じ広く一般大衆にも知れ渡ると不安を抱く患者は少なくない。この様な状況下において H.p が胃癌発生と

表5 背景粘膜の p53 異常蛋白質発現陽性率

	陽性細胞の種類					
	腸上皮化生			胃底腺粘膜		
	表層	中層	底部	表層	中層(頸部)	底部
分腺 30 例	0	33.3% 10/30	93.3% 28/30 *	0	16.7% 5/30 *	0
未腺 14 例	0	0	35.7% 5/14	64.7% 9/14	92.9% 13/14	0

\*p &lt; 0.001

関係あると仮定しそれらの相互関係を検討することは意義深いと考えられる。私達は表1に示すように比較的胃癌発生当初の粘膜環境を保持していると考えられる1cm以下で併存潰瘍を伴わない早期胃癌を対象として、分化型腺癌と未分化型腺癌の背景粘膜をH.pの存在、Ki-67を用いた細胞増殖能、p53異常蛋白質発現率からみた癌抑制遺伝子異常に注目して検討した。その結果、癌巣周囲と胃全体を比較すると分化型腺癌においても未分化型腺癌においてもほぼ同様の所見を呈し、癌巣周囲の特殊性は認めなかった(表2,表3)。しかし分化型腺癌と未分化型腺癌とを比較すると顕著な差異が認められた(表4,表6,図4)。すなわち従来言われているように、分化型腺癌では癌巣は萎縮性粘膜に囲まれ、腸上皮化生性腺管を高率に認めた。癌巣周囲のH.pの存在率は比較的低く、細胞増殖能も未分化型腺癌に比し低く、p53異常蛋白質は腸上皮化生性腺管に高率に認められた。一方表3に示すように未分化型腺癌の癌巣は非萎縮性粘膜に囲まれ腸上皮化生性腺管は少なかった。また癌巣周囲のH.pの存在率は比較的高く、細胞増殖能は分化型腺癌に比し高く、p53異常蛋白質は胃底腺粘膜に極めて高率に認められた。

以上のように分化型腺癌と未分化型腺癌の背景粘膜におけるH.pの分布が大きく異なることが判明した。

従来よりH.p感染は分化型腺癌と関連が強いと報告されてきた<sup>1)</sup>。この場合の機序としてはH.p感染により胃に炎症が生じ、炎症の持続の結果、慢性活動性胃炎の状態になり、さらに慢性活動性胃炎が続くと萎縮性胃炎、腸上皮化生が生じ、腸上皮化生

を背景として分化型腺癌が生じると考えられてきた。H.p感染により胃炎が生じることはヒトボランティアを対象とした試験でのH.p経口感染<sup>17)</sup>や動物でのH.pの経口投与実験<sup>18)</sup>などによって、胃粘膜にH.p感染が成立すると著明な多核白血球浸潤を呈することが確認されている。また、コッホ(Koch)の4条件を満たすことよりH.p感染が胃炎の原因であることは定説となっている。また慢性活動性胃炎の持続にて萎縮性胃炎が進展し<sup>19)</sup>、除菌療法にてH.p除菌に成功すると活動性胃炎が改善したり<sup>20)</sup>萎縮の進展が停止するという多くの報告<sup>19)</sup>がある。すなわち慢性活動性胃炎から萎縮性胃炎へ進展し、この進展にH.p感染が関係していると考えられる。しかし萎縮性胃炎から腸上皮化生の発生についてはまだ不明な点が多い。佐野<sup>21)</sup>は腸上皮化生を胃粘膜の低価値の再生と位置づけている。すなわち萎縮性胃炎の最終段階としている。しかしこの概念はまだH.pが発見される以前であり、H.pが発見された現在では腸上皮化生に対する概念も再考の必要がある。萎縮性胃炎の拡がりや腸上皮化生性腺管の分布の検討では、萎縮性胃炎の進展に引き続き腸上皮化生が拡がることより、腸上皮化生は萎縮性胃炎に続く変化と考えられている。腸上皮化生性腺管ではH.pが存在せず、IgAが多量に産生され、H.pを排除しようとする局所免疫が働いている<sup>22)</sup>。従って萎縮性胃炎から腸上皮化生の出現過程にはH.pは大きな役割は果たしているとは考えられず、むしろH.pは排除される段階であり、宿主の免疫機能が主体と考えられる。H.pが排除され腸上皮化生に置き換えられた粘膜では炎症も消褪する。腸上皮化生性腺管からの癌発生については議論の余地は

表6 癌巣周囲粘膜の病理学的差異

	H.p 陽性率	萎縮	好中球浸潤	単核細胞浸潤	腸上皮化生
分腺 32	15/32 46.9%	31/32 96.9%	17/32 53.1%	16/32 50.0%	28/32 87.5%
未腺 15	11/15 73.3%	9/15 60.0%	7/15 46.7%	12/15 80.0%	6/15 40.0%

\*p < 0.05

あるが、少なくとも不完全型腸上皮化生は分化型腺癌の発生母地となる。これらの H.p 感染から始まる胃炎から分化型腺癌発生を考えると、H.p 感染で生じた慢性活動性胃炎が持続し、ある程度の時間を経て萎縮性胃炎へ進行し、この段階までは H.p 感染が大きく関係する。その後他の要因により萎縮性胃炎から腸上皮化生が発生し H.p を排除する機序が生じ、この腸上皮化生の一部から分化型腺癌が発生する。したがって H.p 感染から分化型腺癌発生までは、H.p の関わりと他の要因の関わりがあり、時間的にもかなりの時間が経過していると考えられる。

H.p と未分化型腺癌との関係については報告が少ない。しかし今回の検討ではむしろ癌巣周囲では H.p の存在する率が高く、細胞増殖能も亢進している。これらの事実から考察すると、H.p 感染にて生じた胃炎が活動しているその場では細胞増殖能が亢進した状態になっており、そこに何らかの要因が加わり、未分化型腺癌が発生したと考えられ、分化型腺癌の場合よりもむしろ未分化型腺癌の方が H.p が直接的に関係している可能性が示唆される。

すなわち同じ胃癌でも分化型腺癌の背景粘膜と未分化型腺癌の背景粘膜は大きく異なっている。その背景粘膜の最初の変化である活動性胃炎が H.p により生じることは明白である。しかしその後の組織型による背景胃粘膜の差に H.p が関係するかあるいは関係するとしたらどのように関係するかは不明である。我々は以前胃癌組織型による H.p の遺伝子学的差異を検討し、組織型により菌株の違いを報告している<sup>22)</sup>。この事実と今回の病理組織学的背景粘膜を考え合わせると H.p の菌株の差が背景粘膜を規定する大きな要因の一つと考えられる。もちろん宿主側の応答、さらに食塩など H.p 以外の要因も考える必要がある。

今回はさらに癌抑制遺伝子である p53 を指標として背景胃粘膜における遺伝子異常についても検討した(表5)。ここでも p53 異常蛋白質出現をどの程度から陽性とするかという判定の問題や、検討が担癌胃粘膜に限っているという問題点が残っている。しかし少なくとも胃癌の組織型にて背景胃粘膜の p53 異常蛋白質出現細胞の種類が異なる事実は注目すべきと思われる。すなわち同じ腸上皮化生性腺管でも分化型腺癌の背景腸上皮化生性腺管には p53 異常蛋白質出現率が高く、未分化型腺癌の背景腸上皮化生性腺管では低い。一方分化型腺癌の背景胃底腺粘膜細胞の p53 異常蛋白質出現率は低いが、未分化型腺癌の背景胃底腺粘膜細胞では極めて高率である。

この事実は従来から報告されている腸上皮化生性腺管から分化型腺癌が、固有胃腺から未分化型腺癌が発生するという説を強く示唆している。

今後は非担癌症例における腸上皮化生性腺管、胃底腺粘膜の p53 異常蛋白質出現率を H.p の有無別に検討する必要があると考えられる。

### 結 論

1) 癌巣周囲と胃全体の背景粘膜を比較すると分化型腺癌、未分化型腺癌とも H.p 陽性率、萎縮の拡がり、炎症細胞浸潤の程度、腸上皮化生の有無において有意な差は認めない。しかしながら分化型腺癌と未分化型腺癌とを比較すると 2) 分化型腺癌癌巣周囲では、H.p の存在率は低く、萎縮性粘膜に囲まれ、腸上皮化生性腺管が多く、細胞浸潤は軽度であった。分化型腺癌癌巣周囲では細胞増殖能の亢進はみられないが、腸上皮化生性腺管に p53 異常蛋白質出現が高率にみられた。3) 未分化型腺癌癌巣周囲では H.p の存在率が高く、非萎縮性粘膜に囲まれ、腸上皮化生性腺管は少なく、細胞浸潤は高度



であった。細胞増殖能は亢進し、胃底腺粘膜の p53 異常蛋白質出現率は高率にみられた。4) 以上の分化型、未分化型という胃癌の組織型による背景粘膜の病理学的所見の差を規定する要因の一つとして H.p 感染が考えられた。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師斎藤利彦教授に深く感謝致します。並びに教室員各位に厚く感謝の意を表します。また標本作製にあたり御助力を戴いた戸田国治氏にも御礼申し上げます。

本稿の一部は第 50 回日本消化器内視鏡学会総会 (1995)、第 83 回日本消化器病学会総会 (1997) において発表した。

### 文 献

- 1) Parsonnet J, Friedmann GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK : Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* **325** : 1127~1131, 1991
- 2) Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ : Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* **325** : 1132~1136, 1991
- 3) Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, Stacey AR, Wald N, Sitas F : Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *Br Med J* **302** : 1302~1305, 1991
- 4) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。64~65, 1993
- 5) Blaser MJ : Hypotheses on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori induced inflammation. *Gastroenterology*, **102** : 720~727, 1992
- 6) Correa P : Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process. *Cancer Res*, **52** : 6735~6740, 1992
- 7) Sipponen P : Long-term follow-up of patients with gastritis. *G I Research* **3** : 319~323, 1995
- 8) 浅香正博：Helicobacter pylori の疫学と各種胃炎・胃癌との関連。病態生理 **14** : 268~273, 1995
- 9) Asaka M, Kimura T, Kato M, Kudo M, Miki K, Ogoshi K, Kato T, Tatsuta M, Graham DY : Possible role of Helicobacter pylori infection in early gastric cancer development. *Cancer* **73** : 2691~2694, 1994
- 10) WHO/IARC working group : IARC Monographs, Vol **61** : 177~241, 1994
- 11) Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, Ishida K, Kawasaki S, Katsuyama T, Shimizu N, Tatematsu M : Helicobacter pylori Infection Enhances N-Methyl-N-nitrosourea-induced Stomach Carcinogenesis in the Mongolian Gerbil. *Cancer Research* **58** : 2067~2069, 1998
- 12) 齊藤大三, 杉山敏郎, 高橋信一, 朴 成和, 佐藤貴一, 榊 信廣, 福田能啓, 松島由美, 藤岡利生, 垣添忠生 : Helicobacter pylori 感染の早期発見とその除菌による胃がんの予防に関する研究。Current Therapy **14** : 143~148, 1996
- 13) Kimura K & Takemoto T : An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* **3** : 87~97, 1969
- 14) 秋山好光, 齊藤 澄, 大倉康男, 伴 慎一, 中村恭一 : PCNA 発現を指標としたヒト胃癌の増殖動態の研究。胃と腸 **30** : 113~119, 1995
- 15) 半田 豊, 谷 穰, 三治哲哉, 緑川昌子, 森田重文, 蔡 宗仁, 大野博之, 吉田 肇, 鶴井光治, 三坂亮一, 川口 実, 齊藤利彦 : Helicobacter pylori と未分化型腺癌の関係—分化型腺癌との比較検討。消化器癌の発生と進展, **7** : 135~139, 1995
- 16) Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M : Helicobacter pylori Infection Induces Gastric Cancer in Mongolian Gerbils. *Gastroenterology* **115** : 642~648, 1998
- 17) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ : Attempt to fulfil Kochs postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* **142** : 436~439, 1985
- 18) Fujioka T, Shuto R, Kodama R : Experimental model for chronic gastritis with Helicobacter pylori; Long-term follow-up study in Helicobacter pylori infected Japanese macaques. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **5** (suppl 1) : S73~S77, 1993
- 19) 榊 信廣 : 7年以上の内視鏡的経過観察症例からみた Helicobacter pylori 感染と胃粘膜萎縮の進展。消化器内視鏡 **7** : 845~851, 1995
- 20) 川口 実, 齊藤利彦, 大和宣介, 坂井康明, 梅沢裕信, 西巻 学, 谷 穰, 三治哲哉, 真田 淳, 緑川昌子, 半田 豊, 森田重文, 大野博之, 鶴井光治, 三坂亮一 : Sydney System の利点と問題点—臨床の立場から。胃と腸 **33** : 1079~1086, 1998
- 21) 佐野量造 : 胃疾患の臨床病理。医学書院, 1974
- 22) 半田 豊, 三坂亮一, 川口 実, 齊藤利彦 : Helicobacter pylori 研究の最前線—未分化型胃癌との関連は?。Progress in Medicine **16** : 1565~1568, 1996

Correlation between gastric carcinogenesis and *Helicobacter pylori*  
infection from the viewpoint of histopathology, cell proliferative activity,  
and gene mutation

Shoko MIDORIKAWA

Fourth Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University  
(Director: Professor Toshihiko SAITO)

In order to study the correlation between *Helicobacter pylori* (H.p.) infection and gastric carcinogenesis, we analyzed 47 lesions (44 cases), less than 1 cm in large diameter, of early gastric cancer including 32 lesions (30 cases) of intestinal type and 15 lesions (14 cases) of diffuse type adenocarcinoma, resected surgically in Tokyo Medical University Hospital, from the viewpoint of the histological type of cancer and histopathological findings of gastric mucosa involving infection of H.p., cell proliferative activity, and gene mutation of p53 protein.

H.p. infection and intestinal metaplasia were recognized in 46.9% and 87.5% of the total cases of intestinal type adenocarcinoma. P53 abnormal protein synthesis and gland atrophy were remarkable in the mucosa with intestinal metaplasia in the cases of intestinal type adenocarcinoma. H.p. infection was high (73.3%) in the cases of diffuse type adenocarcinoma. P53 abnormal protein synthesis in the gastric fundic gland cells was high, while gland atrophy was low in the cases of diffuse type adenocarcinoma. These results indicated that H.p. infection, gland atrophy, and p53 abnormal protein synthesis were different depend on the histological type of cancer. We concluded that analysis of the relationship between H.p. infection and the histopathological finding of gastric mucosa was important, because we thought H.p. infection had some role in the gastric carcinogenesis.

---

〈Key words〉 Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, Ki-67, p53

---