胃腺腫の癌化率と癌の形態発生

—— p53 と Ki-67 免疫染色からみて ——

新潟大学医学部第一病理学教室（主任：渡辺英伸教授）
前 島 威 人

The Sort and Portion of Malignant Transformation in Gastric Adenoma

— By p53 and Ki-67 Immunostaing —

Takehito MAEJIMA

First Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Hidenobu WATANABE)

The aim of this study was to elucidate what sort of gastric adenoma transforms into malignancy and where cancer develops in adenomatous tubule. The object was 111 gastric adenomas and 10 carcinoma arising in adenoma. p53 and Ki-67 immunostaing was performed for objective detection of small foci of microscopic carcinoma.

Malignant transformation was found only in adenoma of high-grade cytological atypia and of 19 mm or more in size. The rate was 8.3% (10/121) in total, 0% (0/71) in tumors less than 10 mm, 8.7% (2/23) in $10 \leqq x < 20$ mm tumors, and 29.2% (8/27) in $20 \leqq x$ tumors. Microscopic cancer was found in the proliferative zone (superficial layer) of adenomatous tubules by p53 immunostaing. The cancer tissue was of low-grade in cytological atypia, and cancer cells were Ki-67 positive. Then, cancer cells extended downwards along the adenomatous tubules. This is the first report which objectively verified these processes by p53 and Ki-67 immunostaing.

Key words: gastric adenoma, p53 immunostaining, Ki-67 immunostaining, cancer in adenoma
胃腺腫，p53 免疫染色，Ki-67 免疫染色，腺腫内癌

Reprint requests to: Takehito MAEJIMA,
First Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一病理学教室
前島威人

はじめに

一般に大腸癌の70%以上は腺腫から発生する．このため大腸腺腫は大腸癌の前癌病変として重視されている[1]．大腸癌に到るまでの遺伝子変化は，まず APC 遺伝子異常で大腸腺腫が発生し，K-ras 変異による腫瘍細胞の増殖能亢進や細胞異型度増加によって腺腫が増大し[2]，p53 変異で癌化すると考えられている[1)3)]．そして現在，p53 異常は癌の客観的指標になりうるとされている[3)-6)]．

胃腺腫も，大腸の adenoma-carcinoma sequence と同様に，胃癌の発生母地として重要で，しかも同様の遺伝子変化を経て癌化するのかどうかが1つの大きな研究課題となっている．しかし，これまでの研究をみるといくつかの問題点がある．すなわち，(1) 腺腫そのものの組織診断基準が時に報告者間で異なること，(2) 腺腫ないし分化型癌と考えられるものが dysplasia（組織学的に癌とは判定できないが，腫瘍性病変とされるもの）と表現されていること，(3) 分化型胃癌は細胞学的に，低異型度癌と高異型度癌とに分類される[5)7)]．しかしこれまでの研究は両者を区別していないこと，(4) 腺腫と低異型度分化型癌の組織学的区別が明記されていないこと，および (5) p53 免疫染色での p53 蛋白異常発現の定義が明確にされていないこと，である．

本論文では，筆者らの組織分類（大腸と胃の病変を含む）に基づいて，高度腺管形成を示す胃上皮性腫瘍を，腺腫，低異型度分化型癌と高異型度分化型癌に分類した．この組織分類は，(1) 3～9年に及ぶ各病変の経時的変化，(2) 遺伝子異常，(3) 細胞増殖能と粘膜下層浸潤能，さらに (4) 組織学的所見の形態計測と再分析，(5) 粘膜下層以深浸潤癌の粘膜内部分と浸潤部分との形態学的比較，を検討して得られたものである[5)7)]．

本研究では，前述の組織分類に，さらに癌の客観的指標となりうる p53 蛋白過剰発現を加えて，胃腺腫の癌化率，および癌化が腺腫のどの部から始まり，どのように進展するのかを形態学的に検討した．これら結果から，胃癌の前癌病変としての腺腫の重要性や胃腺腫の発生から癌化までの遺伝子異常を考察してみたい．

材料と方法

材料：1979年7月から1994年10月までに新潟大学医学部第一病理学教室で検索された外科切除材料のうち，腺腫95症例111病変（全例腸型腺腫[8)]）と腺腫内癌10症例10病変（全例粘膜内癌）を対象とした．このほかに，粘膜内に限局した胃分化型腺癌62症例64病変（低異型度癌52病変，高異型度癌12病変）を対照として用いた．

ホルマリン固定後，各病変を 3～4 mm 幅に全割し，割線入りの肉眼写真を撮った．全割病変の各ブロックから hematoxylin-eosion（HE）標本を作製し，病変の質ごとに，それを割線入りのカラー写真上に mapping した．

組織診断基準：腸型腺腫と分化型腺癌の組織診断基準は大局的には WHO のそれを用いた[8)]．しかし，筆者らのこれまでの研究成果から，欧米でしばしば用いられている胃や大腸の dysplasia は非腫瘍性幼若上皮から成る病変，腺腫（低異型度と高異型度），低異型度分化型癌と高異型度分化型癌に分類されうることを報告してきた[5)-7)]．したがって，本研究では筆者らの組織診断基準に準じて[5)7)]，対象病変を腺腫，低異型度分化型癌と高異型度分化型癌とに分類した．

後述する p53 染色陽性パターンが（＋＋）の場合でも，上述の組織診断基準で腺腫に相当する場合，腺腫として取り扱った．

免疫染色：HE 標本でみられた各病変のブロックを選んだ．腺腫ないし腺腫内癌では病変部を含む全ブロックからの切片に免疫染色を施行し，分化型腺癌では代表ブロック3～5個を選び免疫染色を行った．各ブロックから 3 μm の薄切連続切片を作製し，HE 染色用，p53 および Ki-67 免疫染色用とした．p53 と Ki-67 染色用切片は自然乾燥とし，micro-wave 処理後，SAB 法で染色した．一次抗体として，p53 には PAb1801（Oncogene Science：200倍）を，Ki-67 には MIB1（Immunotech：50倍）を用いた．p53 染色の発色時間は6分とした．

増殖帯の判定法：Ki-67 陽性細胞が腺管内で部分的に集合している場合，以下の方法で増殖帯を定義した．すなわち，Ki-67 染色標本にある垂直切れ腫瘍腺管を選び，その表層から 50 μm ごとに区画し，各区間で全細胞数に占める Ki-67 陽性細胞の割合（Ki-67 陽性率：%）を算出した．Ki-67 陽性率が30%を超える区画をすべて増殖帯内の区画とし，その総和を増殖帯とした（筆者らの成績では，正常胃増殖帯の Ki-67 陽性率は30%以上であった．未発表データ）．

p53 免疫染色パターンとその応用：p53 免疫染色は核にのみ褐色の微細顆粒状の発色がみられるものを陽性とした．

p53 染色パターンは病巣内での陽性細胞分布により，(＋＋＋)：腫瘍全体にびまん性に出現するもの，(＋＋)：部分的に連続・集簇（30個以上の細胞）して出現するもの，(＋)：腫瘍内に散在性に出現するもの，および (－)：

陽性細胞が全くみられないもの，に分けた．筆者らの今までの成績から，（＋＋＋）と（＋＋）を p53 蛋白過剰発現とした[3)-6)9)10)]．この過剰発現は癌の客観的指標として有用である．しかし，渡辺らの組織診断基準で腺腫に相当する病変のうち，0.8～1.5％が p53 染色パターン（＋＋）を示すと報告されている[5)11)]．本研究でも，p53 陽性（＋＋）腺腫で，p53（＋＋）部と p53（－）ないし p53（＋）部とが再検でも同一組織所見を示す場合は全体を腺腫として取り扱った．p53 陽性（＋＋＋）病変（部）はすべて，渡辺らの診断基準で，癌に相当した．

p53 陽性率：これは以下のようにして算定した．p53 染色パターンが（＋）で陽性細胞が腺管の増殖帯内に限局している場合（連続切片の Ki-67 染色標本で増殖帯を確認した），増殖帯内の全細胞数に対する p53 陽性細胞数の割合（％）で表現した．増殖帯以外の部にある場合，p53 陽性細胞が分布する領域で p53 陽性率を算出し，それに対応する領域で Ki-67 陽性率を算出した．

一方，p53 染色パターンが（＋＋）の場合には，陽性細胞が出現する範囲内の全腫瘍細胞数に対する p53 陽性細胞数の割合（％）で表現した．後者の場合も，Ki-67 陽性率は p53 陽性部に対応する部位で測定した．

有意差検定：カイ二乗検定または Fisher の直接確立法を用い，$p<0.05$ を有意差ありとした．

結　　果

1．腺腫の癌化率（表 1）

腺腫組織を有する病変に癌がみられる場合を「腺腫の癌化」とすると，癌化率は腺腫全体で 8.3％であった．大きさ別のそれは，10 mm 未満で 0％，10 mm 台で 8.7％，20 mm 以上で 29.2％であった．癌化率は 20 mm 未満の病変に比べ，それ以上で有意に高値であった（$p<0.01$）．

2．腺腫内癌での癌部と腺腫部の大きさと分布（表 2）

腺腫内癌は10個中 2 個が最大径 19 mm で，残りの 8 個は 20 mm 以上であった．癌部と腺腫部の長径比が 47.1％以下の 3 病変では，癌部は病巣のほぼ中央にあり，完全に腺腫で取り囲まれていた．両者の比が 100～133％の 3 病変（症例 3，4，9）では，癌部が病巣の中心部から辺縁部にまで及び，癌部の両側周辺に腺腫が存在していた．症例 2，5，8，10では癌部の一側周辺に腺腫が存在していた．

3．非腫瘍粘膜の p53 と Ki-67 陽性率（表 3）

慢性胃炎粘膜にある幽門腺および腸上皮化生腺で，しかも p53 陽性の腺管を，それぞれ，4 腺管選び，その p53 陽性率，Ki-67 陽性率，とその比を検討した．

単位腺管当たりの，p53 陽性細胞は 1～2 個と少なく，それは増殖帯内に限局していた．増殖帯内での p53 陽性率は 1.3％以下で，p53 陽性率と Ki-67 陽性率の比は 2.4％以下であった．

表 1　腺腫ないし腺腫部分を含む病変の大きさと癌化率

	病変の大きさ（mm）				
	≦5	5＜x＜10	10≦x＜20	20≦x	全体
癌化率	0/34（0％）	0/37（0％）	2/23（8.7％）	8/27（29.2％）	10/121（8.3％）

表 2　腺腫内癌における癌部と腺腫部それぞれの長径と短径

腺腫内癌	病変全体の大きさ	a：癌部の大きさ	b：腺腫部の大きさ	a/b の長径比
	長径/短径（mm）	長径/短径（mm）	長径/短径（mm）	
1.	19/17	1/1	18/16	5.6％
2.	19/11	11/9	8/5	137.5％
3.	20/14	15/8	13/6	115.4％
4.	20/15	16/12	12/6	133.3％
5.	27/27	27/22	19/8	142.1％
6.	30/20	4/3	27/20	14.8％
7.	30/17	8/6	17/16	47.1％
8.	30/26	26/18	28/12	92.9％
9.	37/16	22/15	22/6	100.0％
10.	45/32	45/18	9/6	500.0％

表 3　慢性胃炎を伴う幽門腺および腸上皮化生腺の p53 と Ki-67 陽性率とその比率

腺　　管	a：p53 陽性率	b：Ki-67 陽性率	a/b
1. 腸上皮化生腺	1/75（1.3％）	40/74（54.1％）	2.4％
2. 〃	2/162（1.2％）	124/168（73.8％）	1.6％
3. 〃	2/219（0.9％）	92/132（69.7％）	1.3％
4. 〃	1/194（0.5％）	162/241（67.2％）	0.7％
1. 幽門腺	1/109（0.9％）	50/108（46.3％）	1.9％
2. 〃	1/144（0.7％）	75/135（55.6％）	1.3％
3. 〃	1/100（1.0％）	69/82（84.1％）	1.2％
4. 〃	1/253（0.4％）	146/223（65.5％）	0.6％

表 4　腺腫，腺腫内癌と分化型腺癌の p53 蛋白過剰発現

	p53 染色パターン			
	（－）	（＋）	（＋＋）	（＋＋＋）
腺腫（n＝111）	40（36.0）	70（63.1）	1（0.9）	
腺腫内癌（n＝10）				
腺腫部	0（0）	9（90.0）	1（10.0）	
癌部	0（0）	7（70.0）	2（20.0）	1（10.0）
分化型腺癌（粘膜内癌）				
低異型度（n＝52）	16（30.8）	29（55.8）	4（7.7）	3（5.8）
高異型度（n＝12）	2（16.7）			10（83.3）

（　）：％

p53 陽性細胞と Ki-67 陽性細胞とが連続切片で一対一に対応できたものでは，p53 陽性のものは Ki-67 陽性であった．

4．腺腫，腺腫内癌および分化型腺癌の p53 染色パターン（表 4）

p53 蛋白過剰発現は腺腫 111 病変中わずか 1 病変（0.9％）にみられ，同発現部は 18×10 mm 大の腺腫内に 1 か所（最大径 0.5 mm，p53（＋＋）陽性パターン）みられた（**図 1**）．細胞異型度別にみると，p53 過剰発現は低異型度腺腫にはみられず（0/61），高異型度腺腫の 2.0％（1/50）に認められた．

腺腫内癌の p53 蛋白過剰発現は腺腫部で10％，癌部で30％であった．分化型癌のうち，低異型度癌のそれは 13.5％，高異型度癌で 83.3％と高値であった．特に，高異型度癌では p53 陽性細胞がびまん性に出現していた．

5．p53 染色パターン（＋）腺腫の p53 と Ki-67 陽性率およびその比率（表 5）

腺腫のうち，p53 陽性パターンが（＋）の腺腫13個から p53 陽性細胞を含む腺管を15個選び，p53 陽性率と Ki-67 陽性率をみた．

p53 陽性細胞が増殖帯内に 1～3 個出現する腺管では，p53 陽性率は，非腫瘍腺管のそれと同様に，1％前後と低く，p53 陽性率と Ki-67 陽性率の比も 2.2％以下と低かった．p53 細胞が増殖帯内に 4～23個出現する腺腫腺管では，Ki-67 陽性率が非腫瘍腺管のそれより低下しているにもかかわらず，p53 陽性率は 5.5～16.1％と上昇し，p53 陽性率と Ki-67 陽性率比も 12.4～38.3％と高くなっていた．

さらに p53 細胞が39～42個と増加した 3 つの腺腫腺管では，増殖帯での Ki-67 陽性率が 31.2～38.3％と低いのに，p53 陽性率は 22.3～33.1％と高くなり，p53 と Ki-67 の陽性率比が 71.5～86.4％と異常に高値となっていた．しかし，p53 細胞は増殖帯内にあり，密集・集合の形態をとっていなかった．

p53 細胞が増殖帯以外の部にみられた 2 腺管では p53 陽性率に比べ，Ki-67 陽性率が低く，両者の比は 100％以上であった．p53 陽性細胞の中には Ki-67 染色で陰

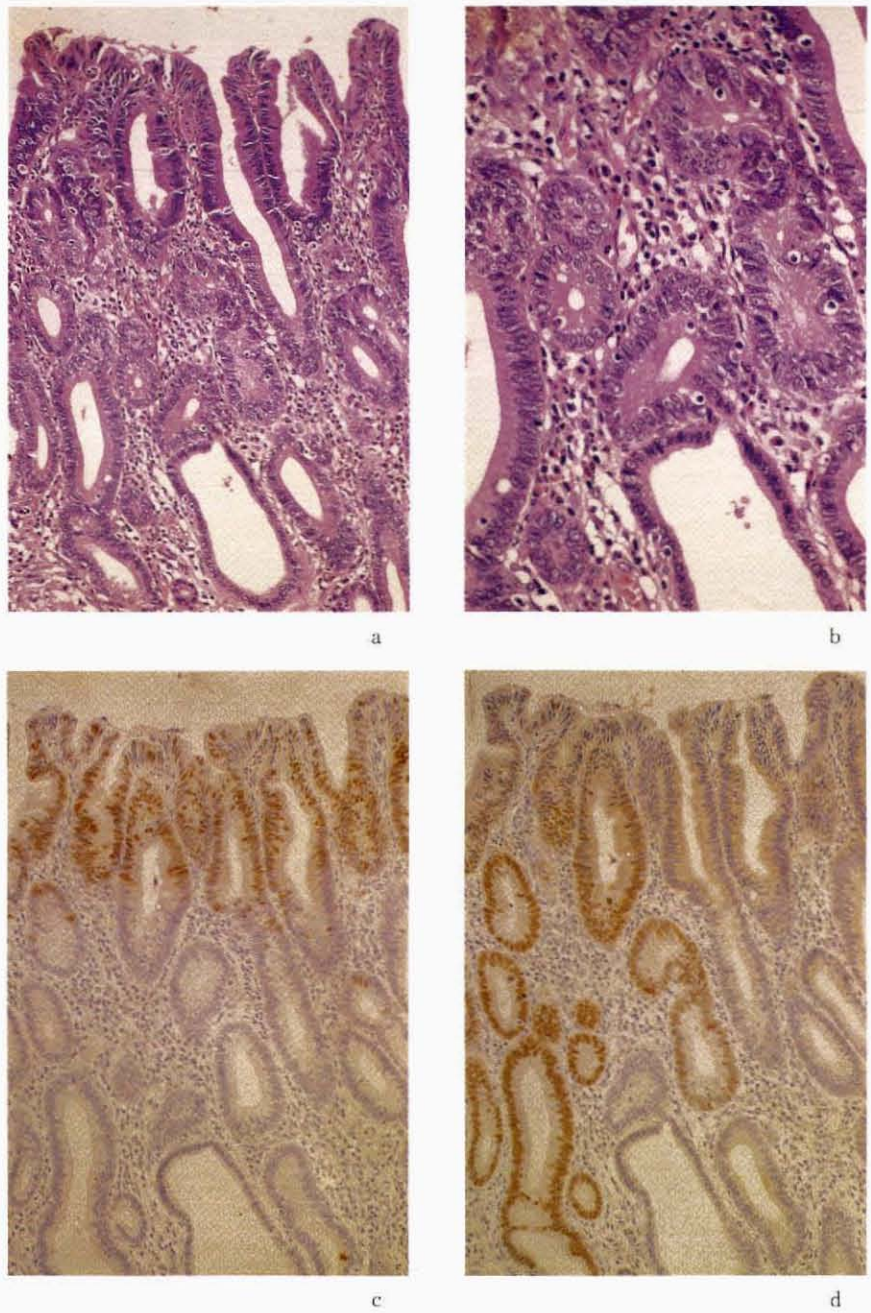


図 1　p53 陽性（＋＋）の胃腺腫

高異型度腺腫で（a，b），増殖帯（褐色の Ki-67 陽性細胞が密集する部）は腺管表層部にみられる（c）．p53 陽性細胞（褐色）は増殖帯ばかりでなく，その深層部にまで分布している（d）．（NS-701-9．a（H.E），c（Ki-67 染色），d（p53 染色）：×50．b（H.E）：×100）

表 5　p53 染色パターン（＋）腺腫の p53 と Ki-67 陽性率およびその比率

腺　腫	p53 陽性細胞の分布	a：p53 陽性率	b：Ki-67 陽性率	a/b
1.	増殖帯外	19/80（23.7％）	7/80（8.75％）	269.3％
2.	〃	19/83（22.9％）	11/90（12.2％）	187.7％
3.	増殖帯内	39/118（33.1％）	46/120（38.3％）	86.4％
4.	〃	42/157（26.8％）	62/180（34.4％）	77.9％
5.	〃	42/188（22.3％）	89/285（31.2％）	71.5％
6.	〃	10/62（16.1％）	29/69（42.0％）	38.3％
7.	〃	23/158（14.6％）	80/171（46.8％）	31.2％
8.	〃	5/49（10.2％）	31/47（65.9％）	15.5％
9.	〃	4/73（5.5％）	54/122（44.3％）	12.4％
10.	〃	1/92（1.1％）	50/104（48.1％）	2.2％
11.	〃	1/91（1.1％）	51/92（55.4％）	1.9％
12.	〃	1/126（0.7％）	48/114（42.1％）	1.8％
13.	〃	3/413（0.7％）	154/389（39.6％）	1.8％
14.	〃	1/136（0.7％）	83/149（55.7％）	1.3％
15.	〃	1/167（0.6％）	123/179（68.7％）	0.8％

表 6　p53 染色パターン（＋＋）腫瘍の p53 と Ki-67 陽性率およびその比率

p53（＋＋）部の病変	p53（＋＋）部		増殖帯の部位と長さ（mm）	a：p53 陽性率	b：Ki-67 陽性率	a/b
	大きさ（腺管数）	長さ/腺管全長（mm）				
1. 腺腫（高異型度）腺管	0.25 mm（3）	表層から 0.35/0.60	表層，0.20	643/838（76.7％）	306/869（35.2％）	217％
2. 〃	0.10 mm（1）	深層から 0.30/0.40	深層，0.20	216/250（86.4％）	74/257（28.7％）	301％
3. 〃	0.50 mm（5）	表層から 0.65/0.65	表層，0.20	1057/1345（78.6％）	365/1441（25.3％）	311％
4. 腺腫内癌腺管の癌部	0.30 mm（2）	表層から 0.50/1.35	表層，0.35	481/577（83.4％）	205/554（37.0％）	225％
5. 〃	0.30 mm（3）	表層から 0.35/0.80	表層，0.30	450/491（91.6％）	236/522（45.2％）	202％
6. 癌（低異型度）腺管	0.10 mm（1）	表層から 0.36/0.42	表層，0.28	113/149（75.8％）	54/142（38.0％）	199％

番号1，2と5は同一病変内のもの．
番号4と6は同一病変内のもの．（表 4 の p53 染色パターン（＋＋）結果では，4病巣のみを採用した）

性のものがあった（野生型蛋白を発現していると考えられる，非腫瘍腺管内の p53 陽性細胞は Ki-67 陽性）．

6. p53 染色パターン（＋＋）の腫瘍部（表 6）

p53 陽性（＋＋）部はいずれも小部分で，高異型度腺腫部分ないし低異型度癌部分にのみ認められた．p53 陽性（＋＋）部は，腺腫や癌を問わず，増殖帯内に主座し，さらに増殖帯の外にも及んでいた．

腺腫の1個（病変1）では p53 陽性細胞が腺管の表層部増殖帯にびまん性にみられ，さらに深層の Ki-67 陽性率が低い部のうち，増殖帯近傍では p53 細胞がびまん性に陽性，それより深部では陰性であった．別の腺腫（病変2）では，増殖帯が腺管の深層部にあり，p53 細胞分布は，病変1と比べ，逆になっていた．残りの腺腫（病変3）では，p53 細胞が表層部の増殖帯から，さらにその深部へも及び，深部の p53 細胞のほとんどが Ki-67 陰性であった（**図 1**）．

高異型度腺腫と H.E 標本で診断されたが，p53 免疫染色で，癌が腺管の表層部に，腺腫が腺管の深層部にある腺管（病変4，5）が発見された（**図 2**）．癌部では p53 染色がびまん性に陽性で，このびまん性陽性は Ki-67 陽性細胞が多い増殖帯ばかりでなく，増殖帯直下の Ki-67 細胞が少ない部でも認められた（**図 2**）．しかし，癌の深層にある腺腫では p53 細胞はみられなかった．低異型度癌のみから成る腺管でもびまん性の p53 細胞出現が増殖帯ばかりでなく，その直下の Ki-67 細胞が少ない部にも認められた．しかしその深部には p53 細胞がみられなかった．

7．p53 染色パターン（＋＋＋）の癌

p53 細胞が病巣全体にびまん性に出現したのは癌（部分）のみであった．p53 細胞のびまん性出現は癌腺管の浅層から深層までに及んでいた．このびまん性出現は増殖帯が浅層にある癌（特に，低異型度癌に多い）（**図 3**）ばかりでなく，増殖帯が全層に及ぶ癌（高異型度癌に多い）にもみられた．

考　　察

胃腺腫の癌化率は4～60％と広い幅に及ぶ[12)13)]．日本では4～16％で，外国では22～60％と特に高率である[12)-14)]．今回の成績では 8.2％であった．癌化率が研究者間で異なる最大の理由は，腺腫と癌の組織診断基準が異なること，さらに取り扱った病変の大きさが異なることである．

中村らは大きさ 20 mm 以上のものにのみ癌化がみられたと報告している[14)]．今回の成績でも癌化例10個のうち，2個は 19 mm で，残り8個は 20 mm 以上であった（**表 1**）．腺腫部分のみの最大径は 8～28 mm に及び，癌部と腺腫部の最大径比は6～500％に及んでいた（**表 2**）．従って，腺腫の癌化は 10 mm 台で起こりうると考えられよう．

胃腺腫の組織診断基準は WHO の本でも定義されている[8)]．しかし，依然として，dysplasia の用語を用い，この中に腺腫も含ませている研究者もある[15)-17)]．渡辺らは，経過観察，浸潤能，細胞増殖能，p53 蛋白過剰発現などを分析し，dysplasia が非腫瘍性幼若上皮から成る病変，腺腫と癌に分類できること，腺腫と癌はさらに低異型度と高異型度とに分類されることを報告している[3)-6)10)11)]．特に，p53 染色による p53 蛋白過剰発現は腺腫内の微小癌病巣や細胞異型度の低い分化型癌の客観的診断に有用と考えられる．この方法を用いて，腺腫や癌の従来の組織診断基準を再検討する必要があろう．

胃腺腫の癌化は腺腫腺管のどの部分から起り，発生した癌は腺管内をどのように進展するのであろうか．この問題に挑戦した論文はない．その最大の理由は癌診断の客観的手段がなかったことである．p53 と Ki-67 の免疫染色は，今回の検討からも，その客観的手段の1つと考えられよう．

すなわち，p53 陽性（＋＋＋）所見は癌と診断する客観的所見であった（**図 3**）[3)-6)]．この p53 陽性（＋＋＋）癌の Ki-67 染色標本から，癌腺管内における癌細胞の動きを読み取ることができる．癌腺管内をみると，Ki-67 陽性・p53 陽性細胞は主に表層部で増殖帯を形成し（特に低異型度癌），その下方は Ki-67 陰性・p53 陽性で占められている（**図 3**）．この所見は，増殖能を有する p53 陽性細胞が腺管深層へ移動していることを意味している．

p53 陽性（＋＋）所見も腺腫の癌化を示す客観的指標と考えられる．この所見は非腫瘍腺管や低異型度腺腫には認められず，腺腫内癌腺管の癌部（2病巣）と低異型度癌（1病巣）にみられた（**表 6**，**図 2**）．しかし，この所見は高度異型腺腫50個中1個と，腺腫内癌の高度異型腺腫10個中1個（病巣は2か所）にも認められた（**表 6**，**図 1**）．高異型度腺腫内の p53 陽性（＋＋）部分は216～1,057個と多数の p53 陽性細胞から成り，しかも，それらが増殖帯外にも及び，p53 陽性率も77～86％と異常に高く，p53 と Ki-67 の陽性率比も 217～311％と高い．これらの所見は，「p53 陽性（＋＋）部分は現在の組織診断基準では高異型腺腫と診断されるが，p53 染色と Ki-67 染色の結果からは低異型度癌にほぼ相当する」と考えたほうが妥当であろう．p53 陽性（＋＋）部の分析から，腺腫腺管内での癌化は腺腫の増殖帯内（ほとんどの場合，表層部にある）で，しかも低異型度癌の形態で始まると推定される．発生した癌細胞は腺腫増殖帯内で増殖して，腺腫増殖帯のほぼ全体を占めるようになり，さらに腺腫細胞を置換しながら腺管深層へ進展し，同時に細胞増殖能が低下すると考えられる（**図 2**，**3**）．

他方，p53 陽性（＋）で，陽性細胞は増殖帯に限局しているが，陽性細胞が39～42個と多く，p53 と Ki-67 の陽性率比が71～86％と高い腺腫がある（**表 5**）．これらでは，p53 陽性細胞のいくつかが増殖帯内で癌化している可能性もあろう．また p53 陽性（＋）で，増殖帯の外に p53 陽性細胞がみられ，同部での p53 と Ki-67 の陽性率比が 100％以上の腺腫もみられた（**表 5**）．増殖帯内や増殖帯外で異常増殖した p53 陽性細胞が p53

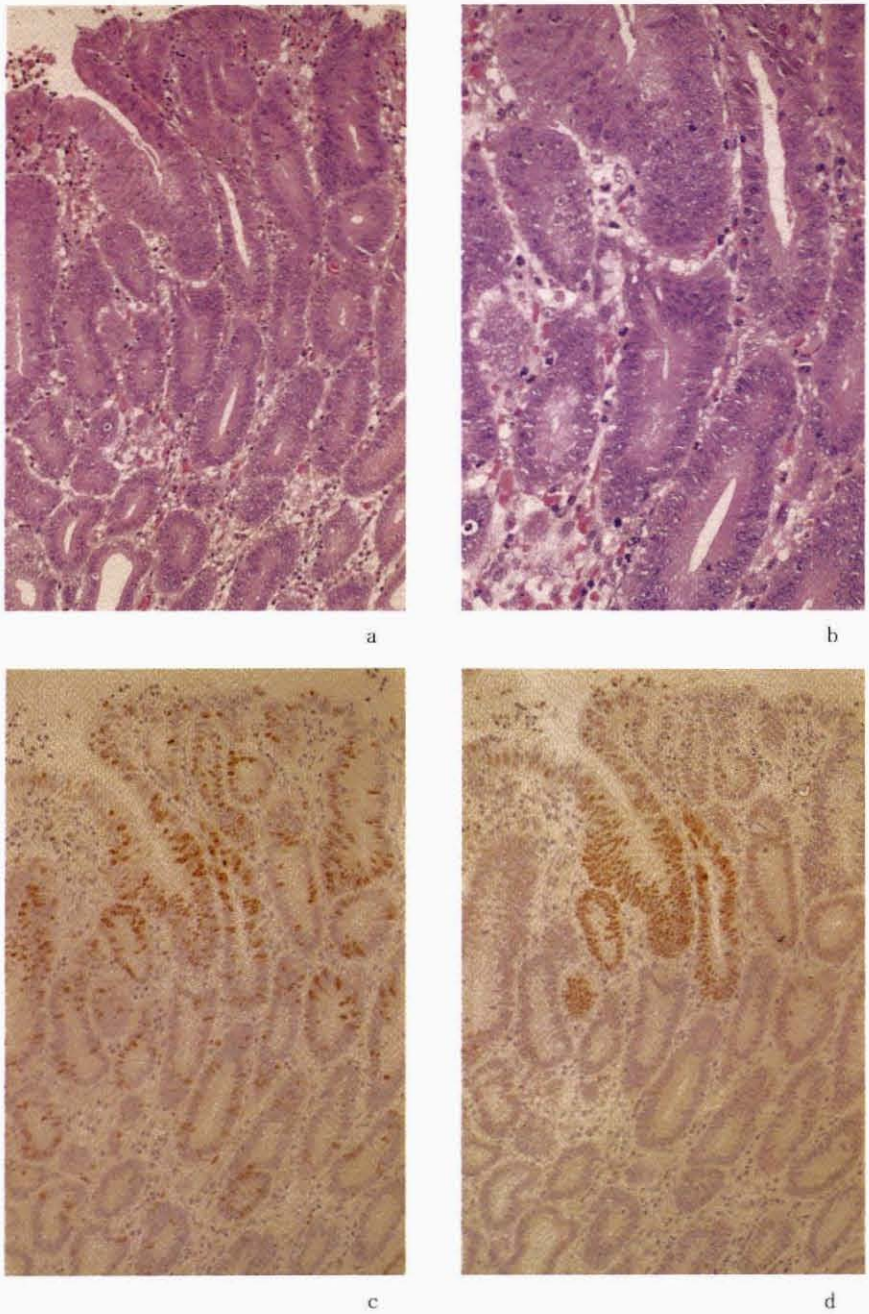


図 2 p53 陽性（＋＋）の胃腺腫内癌

p53 染色で癌の存在が明らかとなった．p53 蛋白過剰発現部とそれ以外の部で，核小体（癌部は好酸性で大型の核小体が明瞭）やゴルジ野（癌部は不明）が異なる（a，b）．増殖帯は腺管表層部にあり（c），p53 過剰発現部（癌部）は増殖帯とその直下にある（d）．その深層には腺腫（高異型度）がみられる．（NS-4370-10．a（H.E），c（Ki-67 染色），d（p53 染色）：×50．b（H.E）：×100）

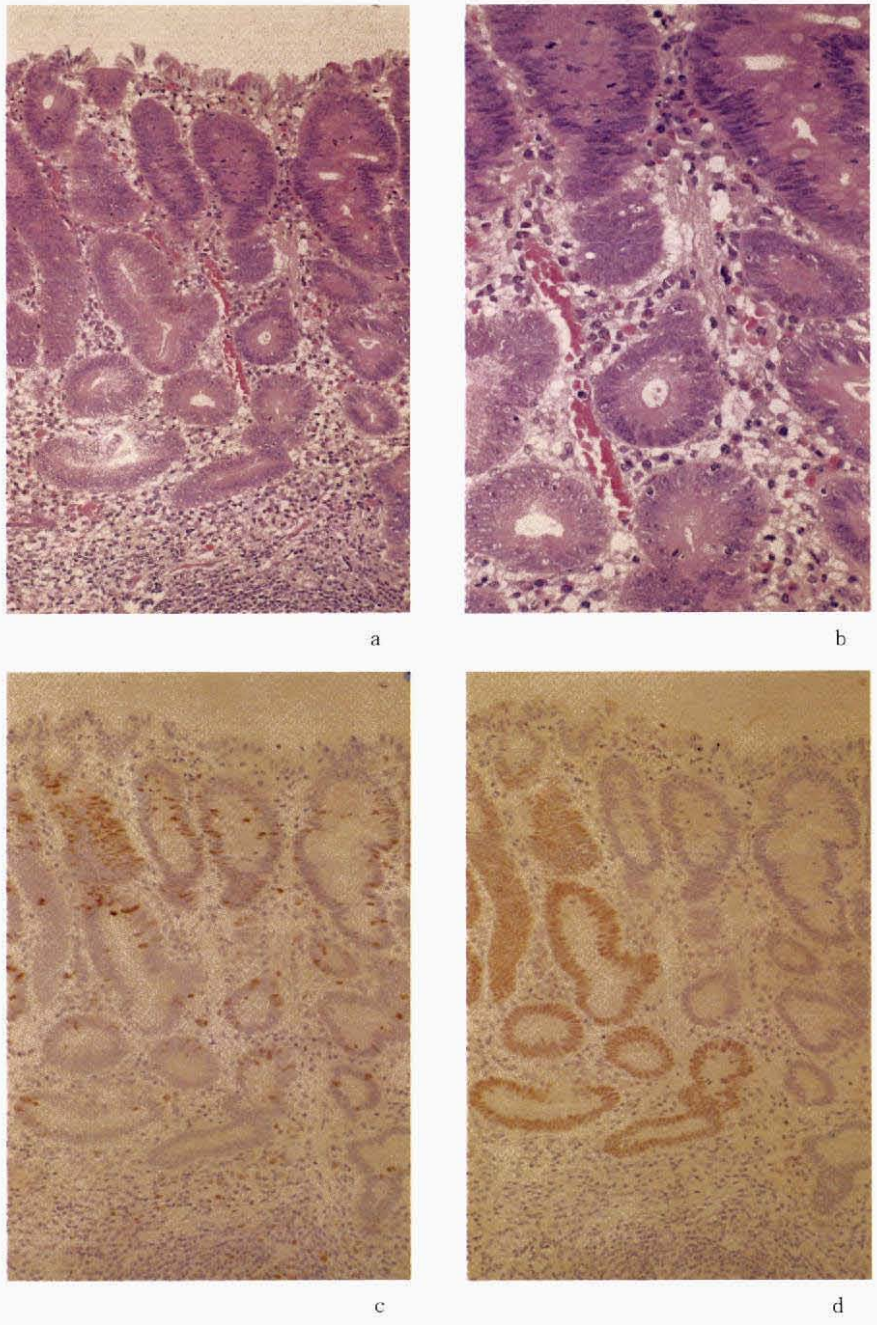


図 3　腺　腫　内　癌

低異型度癌と高異型度腺腫の境界部.

癌は好酸性で，大型の核小体を有する（a，b）．癌部，腺腫部ともに，増殖帯は表層部にある（c）．p53 蛋白過剰発現は癌部にのみ認められ，Ki-67 陰性細胞でも p53 陽性である（d）．(NS-4370-10．a（H.E），c（Ki-67 染色），d（p53 染色）：×50．b（H.E）：×100)

変異を起こしているのかどうか，今後検討する必要があろう．p53 変異が証明されれば，腺腫内での癌化部位，そこでの癌細胞の増殖や癌細胞の増殖帯外への進展がさらに詳細に理解されることになろう．

胃腺腫は胃癌の前癌病変として重要な地位を占めているのであろうか．胃腺腫の10年間罹患率は0.14で早期癌のそれに近似する[18]．腺腫の発育は遅く[7][18]，その大きさは 10 mm 以下が多く，20 mm 以下での癌化率は極めて低いとされ，今回の成績でも 2.1％（2/94）であった．5 mm 以下の分化型微小胃癌 183 病変に腺腫合併例は1例もみられていなかった[5]．

一方，5 mm 以下の大腸上皮性腫瘍 1,672 病変（粘膜内病変のみ）は腺腫を 98.2％，腺腫内癌を 1.8％，純粋癌を 0.7％に含んでいた．5＜x＜10 mm 大の大腸腫瘍でも，腺腫が 90.8％，腺腫内癌が 4.2％，純粋癌が 2.5％であった．

したがって，胃では，大腸癌に比べて，腺腫の前癌病変としての意義は低いと考えられよう．

胃腺腫の発生から癌化までにどのような遺伝子異常が生ずるのであろうか．

腺腫に APC 変異が20％（6/30）と報告されている[19]．K-ras 変異は0％（0/13，0/19，0/30）との報告が多いが[19]-[21]，Kihana らは 42.9％（3/7）と報告し，さらに病変は 4.5，9，14 mm で大きさと無関係であったと述べている[22]．また，DCC の LOH が 14.3％（1/7）とも報告されている[19]．p53 変異は0％（0/30）[19]，と30％（3/10）[23] と報告されているが，後者の報告では p53 染色で蛋白過剰発現は0％（1/61）であったと述べている．今回の成績では0.9％（1/111）であった．

一方，腺腫内癌の腺腫部では p53 蛋白過剰発現が 21.1％（4/19）[21]，癌部では 26.3％（5/19）[21]，また癌部での p53 変異は 10.5％（2/19）と述べられている．今回の成績では，p53 蛋白過剰発現が腺腫部で10％（1/10），癌部で30％（3/10）であった．

これら報告で，成績のずれが生ずる原因には，腺腫や癌の組織診断基準の違い，遺伝子分析法に関する種々の因子，などが考えられる．

しかし，これら報告結果から，胃腺腫の発生には APC 遺伝子変異が関与し，腺腫の癌化には p53 異常が大きく関与していると推定される．K-ras 変異は大腸腺腫の場合と異なり，胃腺腫の生長に関与していない可能性が大であろう．

これまでの胃腺腫とその癌化の遺伝子変化は腺腫と分化型腺癌との対比で語られている．しかし，分化型癌の発生には adenoma-carcinoma sequence と de novo 発生とがある．両者の遺伝子変化は大腸でも異なることが指摘されている．したがって，胃腺腫の癌化にみられる遺伝子変化は腺腫内癌の癌部を分析することが必要であり，今後の課題である．

謝　辞

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました渡辺英伸教授に深謝いたします．また，標本や写真作成に御協力いただいた第一病理技官の皆様に御礼申し上げます．

参　考　文　献

1) **Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., Kern, S.E., Preisinger, A.C., Leppert, M., Nakamura, Y., White, R., Smith, A.M. and Bos, J.L.**: Genetic alterations during colorectal-tumor development. N. Engl. J. Med., **319**: 525～532, 1988.

2) **Kobayashi, M., Watanabe, H., Ajioka, Y., Honma, T. and Asakura, H.**: Effect of K-ras mutation on morphogenesis of colorectal adenomas and early cancers; relationship to distribution of proliferating cells. Hum. Pathol., (in press), 1996.

3) **渡辺英伸，味岡洋一，小林正明，人見次郎，本山悌一**: 早期大腸癌と分子生物学．胃と腸，**29**（増刊号）: 171～180，1994.

4) **Oohashi, Y., Watanabe, H., Ajioka, Y. and Hatakeyama, K.**: p53 immunostaining distinguishes malignant from benign lesions of the gallbladder. Pathology International, **45**: 58～65, 1995.

5) **西倉　健，渡辺英伸，加藤法導，王　清芬**: 微小胃癌の組織学的種々像と鑑別診断．胃と腸，**30**: 1295～1307，1995.

6) **松田圭二，渡辺英伸，味岡洋一**: 潰瘍性大腸炎と大腸癌．Molecular Medicine，**32**: 1158～1168，1995.

7) **渡辺英伸，加藤法導，渕上忠彦，佐藤敏輝，岩渕三哉，味岡洋一，太田玉紀，本山悌一**: 微小胃癌からみた胃癌の発育経過—病理形態学的解析—．胃と腸，**27**: 59～67，1992.

8) **Watanabe, H., Jass, J.R. and Sobin, L.H.**: Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumors, **2nd ed.** WHO, Springer-Verlag, Berlin,

1990.

9) **Matsuda, K., Watanabe, H., Jass, J.R., Ajioka, Y., Kobayasi, M., Saito, H., Sasaki, M., Yasuda, K. and Kuwabara, A.**: Frequency of p53-positive cells in differing histological phase of ulcerative colitis. Acta Medica Biologica, **43**: 197～203, 1995.

10) **Ajioka, Y., Watanabe, H. and Matsuda, K.**: Overexpression of p53 protein in neoplastic changes in ulcerative colitis : Immunohistochemical study. J. Gastroenterol., **30**: 33～35, 1995.

11) **松田圭二，渡辺英伸，味岡洋一，小林正明，佐々木正貴，人見次郎**：5 mm 以下の大腸上皮性腫瘍の診断と取扱い．胃と腸，**30**: 1551～1564, 1995.

12) **渡辺英伸，坂口洋司，黒木祥司**：胃ポリープの時代的変貌．胃と腸，**15**: 49～58, 1980.

13) **Watanabe, H.**: Argentaffin cells in adenoma of the stomach. Cancer, **30**: 1267～1274, 1972.

14) **中村恭一**：胃癌の構造．**第2版**．医学書院，東京，1990.

15) **Rugge, M., Farunate, F., Mario, F.D., Buffa, R., Valiante, F. and Cardin, F.**: Gastric epithelial dysplasia. Hum. Pathol., **22**: 1002～1008, 1991.

16) **Shiao, Y.-H., Rugge, M., Correa, P., Lehmann, H. and Scheer, W.D.**: p53 alteration in gastric precancerous lesions. Am. J. Pathol., **144**: 511～517, 1994.

17) **Miracco, C., Spina, D., Vindigni, C., Flipe, M.I. and Tosi, P.**: Cell proliferation pattern and p53 expression in gastric dysplasia. Int. J. Cancer, **62**: 149～154, 1995.

18) **西澤　護**：胃良・悪性境界病変の問題点．胃と腸，**29**: 139～141, 1994.

19) **Maesawa, C., Tamura, G., Suzuki, Y., Ogasawara, S., Sakata, K., Kashiwabe, M. and Satodate, R.**: The sequential accumulation of genetic alterations characteristic of the colorectal adenoma-carcinoma sequence dose not occur between gastric adenoma and adenocarcinoma. J. Pathol., **176**: 249～258, 1995.

20) **Koshiba, M., Ogawa, O., Habuchi, T., Hamazaki, S., Shimada, T., Takahashi, R. and Sugiyama, T.**: Infrequent ras mutation in human stomach cancers. Jpn. J. Cancer Res., **84**: 163～167, 1993.

21) **Sakurai, S., Sano, T., Maeshima, A., Kashiwabara, K., Oyama, T., Fukuda, T. and Nakajima, T.**: Gastric adenoma-carcinoma sequence with special reference to p53 and Ki-ras gene alterations. Virchows Arch., **427**: 119～124, 1995.

22) **Kihana, T., Tsuda, H., Hirota, T., Shimosato, Y., Sakamoto, H., Terada, M. and Hirohashi, S.**: Point Mutation of c-Ki-ras oncogene in Gastric Adenoma and Adenocarcinoma with Tubular Differentiation. Jpn. J. Cancer Res., **82**: 308～314, 1991.

23) **Tohdo, H., Yokozaki, H., Haruma, K., Kajiyama, G. and Tahara E.**: p53 gene mutations in gastric adenomas. Virchows Arch. B Cell Pathol., **63**: 191～195, 1993.

（平成8年2月15日受付）