

# 細胞異型度分類からみた分化型胃癌の 生物学的悪性度の検討

—— 高・低異型度癌の sm 浸潤能と細胞増殖能の比較から ——

新潟大学医学部第三内科学教室（主任：朝倉 均教授）

飯 利 孝 雄

Comparison of Biological Behavior of Differentiated Type Gastric  
Adenocarcinoma by Their Cytological Grade of Atypia  
—— From the Aspect of Invasive Capacity and  
Cell-Proliferative Activity ——

Takao IIRI

*The Third Department of Internal Medicine,  
Niigata University, School of Medicine  
(Director: Prof. Hitoshi Asakura)*

Differentiated type gastric adenocarcinomas are subclassified into high-grade and low-grade by their cytological atypia. We aimed to clarify the difference in biological behavior (grade of malignancy) of high-grade and low-grade carcinomas in the aspect of invasive capacity and cell-proliferative activity. Forty-six high-grade and fifteen low-grade gastric submucosal carcinomas (well or moderately differentiated) were selected for the study. High-grade carcinoma showed smaller (trend) intramucosal spread while greater ( $P<0.01$ ) area of submucosal invasion and its proportion to the intramucosal spread than low-grade carcinoma. Cell-proliferative activity was estimated by Ki-67 labeling index. For both intramucosal and submucosal area, high-grade carcinoma showed higher ( $P<0.01$ , respectively) Ki-67 labeling index than low-grade carcinoma. These results indicate that high-grade carcinoma has a higher invasive capacity and proliferative activity than low-grade carcinoma and suggesting that high-grade carcinoma is a high-grade malignancy and low-grade carcinoma is a low-grade malignancy.

---

Key words: cellular atypia, gastric adenocarcinoma, biological behavior,  
癌の細胞異型度, 胃癌, 生物学的態度

---

Reprint requests to: Takao IIRI,  
The Third Department of Internal  
Medicine, Niigata University School of  
Medicine, Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第三内科学教室 飯利孝雄

## はじめに

日本の胃癌取り扱い規約<sup>1)</sup>や WHO の胃癌組織分類<sup>2)</sup>に見るように、胃癌(腺癌)は主にその構造異型から、高分化型、中分化型、低分化型に分類されてきた。一般に癌の組織異型度は生物学的悪性度と相関することが多く、高分化型と中分化型は低悪性度癌(low grade)、低分化型は高悪性度癌(high grade)とされ<sup>2)</sup>、前2者は分化型として一括されている。癌の組織異型度を構成する要素としては、構造異型の他に細胞異型がある。しかし、これまでの胃癌組織分類には、癌の細胞異型度は考慮されてこなかった。

従来より、分化型胃癌の中には粘膜内進展部が広範な割に sm 浸潤量の少ないものや、その逆に病変の大きさが小さいにも関わらず大量の sm 浸潤を来しているものなど、sm 浸潤能に多様性があることが指摘されていた<sup>3)</sup>。また、逆追跡例の実測値でみた生長曲線でも、分化型癌を含む早期胃癌には生長の速いものと遅いものがある<sup>4)</sup>。sm 浸潤能、生長(増殖)率、ともに癌の生物学的悪性度を規定する因子であり、上記のことは、分化型胃癌の生物学的悪性度には多様性があることを示している。しかし、これら癌の生物学的悪性度の多様性は、構造異型度のみに準拠した従来の組織分類体系では十分に説明することはできない。

近年渡辺らは、消化器分化型癌(胃癌<sup>5)</sup>、大腸癌<sup>6)</sup>、胆道癌<sup>7)</sup>、食道癌<sup>8)</sup>、膵癌<sup>9)</sup>)をその細胞異型度から、高異型度癌と低異型度癌とに分類することを提唱している。大腸分化型腺癌では、高異型度癌は低異型度癌に比べて細胞増殖能<sup>10)</sup>、sm 浸潤能<sup>11)</sup>、脈管侵襲能・リンパ節転移能<sup>12)</sup>が高く、前者は高悪性度癌、後者は低悪性度癌に相当すると考えられている。胃分化型腺癌の生物学的悪性度の多様性も、癌の細胞異型度(高・低異型度癌)の違いを反映している可能性がある。こうした背景を元に、本研究は胃分化型腺癌の細胞異型度(高・低異型度癌)による生物学的悪性度の違いを、sm 浸潤能と細胞増殖能の点から明らかにすることを目的とした。

## 材料と方法

### 1. 材料

新潟大学第一病理学教室で検索が行われた、外科切除ホルマリン固定分化型胃 sm 癌を検討母集団とした。その中から、1) 全割切片が作成され、2) 粘膜内部がほぼ残存し、3) 粘膜内部、sm 浸潤部ともにほぼ全体(90%以上)が同一の細胞異型度の癌から構成される、

61病変(高異型度癌46病変、低異型度癌15病変)を抽出して検討対象とした。61病変の全割パラフィン包埋切片全てに HE 染色を行い、組織検索用とした。また、sm 浸潤中心部を含む代表ブロックからは、HE 用切片と連続して免疫組織化学用切片を作成した。なお、61病変は全て腺腫非併存癌であった。

### 2. 方法

#### 1) 癌の細胞異型度分類

癌の細胞異型度は渡辺らの基準<sup>5)</sup>(表1)に基づき、高異型度癌と低異型度癌とに分類した(図1)。拡張・変性した腺管や、周囲の炎症細胞浸潤が高度なものは判定から除外した。病変の癌細胞異型度判定は、全割標本全てを検鏡して行った。

#### 2) 癌の進展面積の測定

分化型胃癌の細胞異型度別粘膜下層(sm)浸潤能を検討するため、病変のカラー写真上に m 癌部と sm 浸潤部の範囲を(肉眼所見も参考にして)閉鎖曲線としてマッピングし(図2)、画像解析装置(Olympus Avio Sp-500)を用いてそれぞれの平面積を計測した(以下 m 面積と sm 面積)。sm 浸潤部が微小で単一標本上にしか認められない場合(閉鎖曲線が描けない場合)は、標本上の sm 浸潤部水平長を二乗して sm 面積の代用とした。sm 浸潤部が非連続的に認められた場合は、それぞれの平面積を合計した。

#### 3) 免疫組織化学

癌の細胞増殖能を検討する目的で、HE 染色切片と連続した3μm 厚薄切切片を作成し、細胞増殖マーカーである抗ヒト Ki-67モノクローナル抗体 MIB-1(immunotech, France)を用いた免疫染色(以下 Ki-67染色)を SAB(Strept-avidin-biotin immunoperoxidase)法にて行った。核染色にはヘマトキシリン染色を用いた。核が均一に茶褐色に染まるものを陽性とし、同一切片内のリンパ濾胞明中心もしくは非腫瘍性腺管増殖帯を陽性コントロールとした。

#### 4) 細胞増殖能の評価

sm 浸潤部とその直上粘膜内癌部とを対象とした。粘膜内部、sm 浸潤部それぞれ無作為に視野を移動させ、×400 視野で500個以上の細胞を算定した。算定全細胞数に占める Ki-67染色陽性細胞の比率を Ki-67 index として細胞増殖能の指標とした。sm 浸潤部が複数箇所存在する病変では、sm 浸潤量が最も多い箇所を対象とした。sm 浸潤部直上粘膜内部、sm 浸潤部ともに領域が微小で算定細胞数が500個に満たない場合は、領域内の全ての細胞を対象とした。粘膜内部で腺管の拡張

表 1 胃分化型低・高異型度癌の組織学的特徴

	低異型度癌	高異型度癌
1) 腺管構造 分岐, 発芽像	管状, 乳頭管状 +	管状, 乳頭管状 ++
2) 細胞分化		
粘液細胞	+ ~ -, (++)	- ~ +
杯細胞	- ~ + (+++)	- ~ +
パネート細胞	- ~ +	-, (+)
内分泌細胞	- ~ +	-, (+)
好酸性細胞	+++	+++
ゴルジ野	- > +	- > +
3) 細胞形態	円柱状	円柱状, 立方状
4) 核(偽重層)と細胞との 高さの比率(%)	50 ~ 80	70 ~ 95
5) 核所見		
形態	紡錘形, 卵円形	円形, 卵円形, 紡錘形
大きさ(μm)	10 ~ 15 × 5 (7.5), 7.5 × 5	10 ~ 15 × 5 ~ 7.5
核縁	整 ~ 不整	不整 ~ 整
染色質	粗大点状 ~ 均一青紫	粗大点状, 明調 ~ 暗青紫
偽重層	+ > -	++, + > -
極性消失	+ > -	++, +
6) 核小体	好酸性 ~ 好塩基性	好酸性 ~ 好塩基性
大きさ(μm)	< 2.5	≥ 2.5
7) 核分裂像	限局性 ~ びまん性	多数・びまん性

(文献 5 より引用・一部改変)

張や変性, 破壊が見られる部位は算定から除外した。また, sm 浸潤部直上粘膜内部が潰瘍により脱落しているものは, 脱落部に近接した粘膜内部を対象とした。

#### 5) 統計的解析

高・低異型度別の癌面積および Ki-67 index の比較には, Mann-Whitney U-test を用い, p 値が 0.05 未満の場合を有意差ありとした。

## 結 果

### 1. 検討対象の内訳

低異型度癌 15 病変, 高異型度癌 46 病変の年齢, 肉眼型, 最大径, 局在を表 2 に示す。低異型度癌症例は全て男性で, 最大径が高異型度癌に比べやや大きい傾向があり, C 領域に発生したものはなかったが, 各項目とも, 低・高異型度癌症例で有意差はなかった。病変の肉眼型は低・高異型度癌ともに IIa + IIc (または IIc + IIa) が最も頻度が多く, それぞれ 9/15 (60%) と 27/46 (58.7%)

を占めていた。

### 2. 癌の細胞異型度と m, sm 面積および sm/m 面積比

低異型度癌, 高異型度癌別の m 面積, sm 面積および両者の比率(sm/m 面積比)を表 3 に示す。m 面積には両異型度癌間で有意差はなかったが, 「sm/m 面積比」の平均は高異型度癌 (0.23) が低異型度癌 (0.03) に比べ有意に高値であった。

m 面積は(平均値の検定では両異型度間に有意差はなかったものの), 高異型度癌が低異型度癌に比べ小さい傾向があった。高・低異型度で m 面積の分布様式を比較すると(図 3), 低異型度癌では分布が比較的均等であったのに対し, 高異型度癌では 1 ~ 2 cm<sup>2</sup> が最も頻度が多く (23.9%), 4 cm<sup>2</sup> 未満が全体の 56.6% を占めていた(低異型度癌は同面積が 33.3%)。

m 面積と「sm/m 面積比」との関係を散布図に示した(図 4)。低異型度癌は(1 例を除き) m 面積の大小

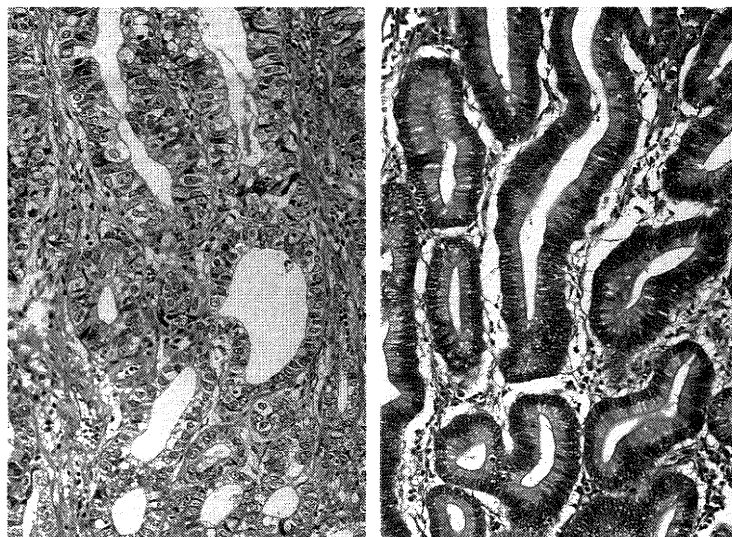


図 1

## a 胃分化型高異型度癌 (NS 6509-3, ×50)

核は腫大円形～卵円形, 粗大点状明調な染色質を持ち著明な大小不同を示す. 核と細胞質との高さの比率は80%を越える.

## b 胃分化型低異型度癌 (NS 11568-3, ×50)

核は紡錘形が主体で染色質は微細点状～均一青紫であり, 細胞基底側に規則正しく配列し, 核と細胞質との高さの比率は50%前後.

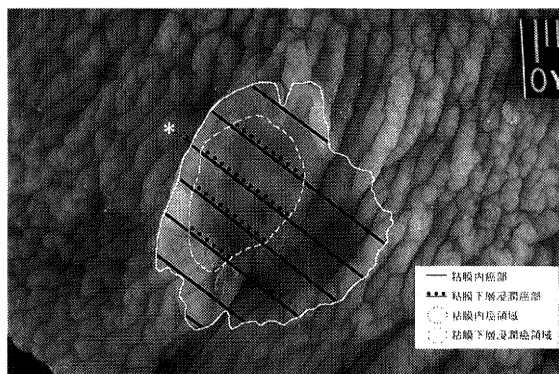


図 2 胃分化型 sm 癌のマッピング図

切り出し線に沿った実線は粘膜内癌部を, 同じく点線は粘膜下層浸潤部を表す. 平面積計測の際には, それぞれの領域を肉眼所見も参考にしながら閉鎖曲線とした.

に関わらず「sm/m 面積比」が 0.2 未満であった. すなわち低異型度癌では sm 浸潤部は粘膜内進展部のほぼ 1/5 以下の面積を占めるに過ぎなかった. 一方高異

型度癌では, (全体の 56.6% を占める) m 面積  $4\text{ cm}^2$  未満の群には「sm/m 面積比」0.2 未満と 0.2 以上の病変がほぼ同数含まれていたのに対し, m 面積  $4\text{ cm}^2$  以

表2 検討対象の内訳

	低異型度癌	高異型度癌
病変数	15	46
性別 (M: F)	15: 0	42: 4
年齢 (m ± sd)	65.7 ± 11.0	66.8 ± 9.1
肉眼型		
I, I + a	2	2
II a	2	3
II a + II c, II c + II a	9	27
II c, II c + III	2	14
最大径 (cm) (m ± sd)	3.49 ± 1.66	3.01 ± 1.78
局在		
C	0	8
M	9	20
A	6	18

上の病変の大部分は、低異型度癌と同様に「sm/m 面積比」が0.2以下であった。

### 3. 癌の細胞異型度と Ki-67 index

低異型度癌、高異型度癌の sm 浸潤部およびその直上粘膜内部の Ki-67 index と算定細胞の平均数を表4に示す。sm 浸潤部、直上粘膜内部ともに、高異型度癌の Ki-67 index が低異型度癌に比べ有意に高値であった。粘膜内癌部における Ki-67陽性細胞の分布様式は、

表3 癌の細胞異型度別にみた、sm 癌粘膜内部 (m) と sm 浸潤部 (sm) の平面積および sm/m 面積比 (m ± sd)

	低異型度癌	高異型度癌	p 値
病変数	15	46	
m 面積 (cm <sup>2</sup> )	6.25 ± 4.99	4.83 ± 5.42	0.21
sm 面積 (cm <sup>2</sup> )	0.14 ± 0.16	0.84 ± 1.46	<0.01
sm/m 面積比	0.03 ± 0.05	0.23 ± 0.27	<0.01

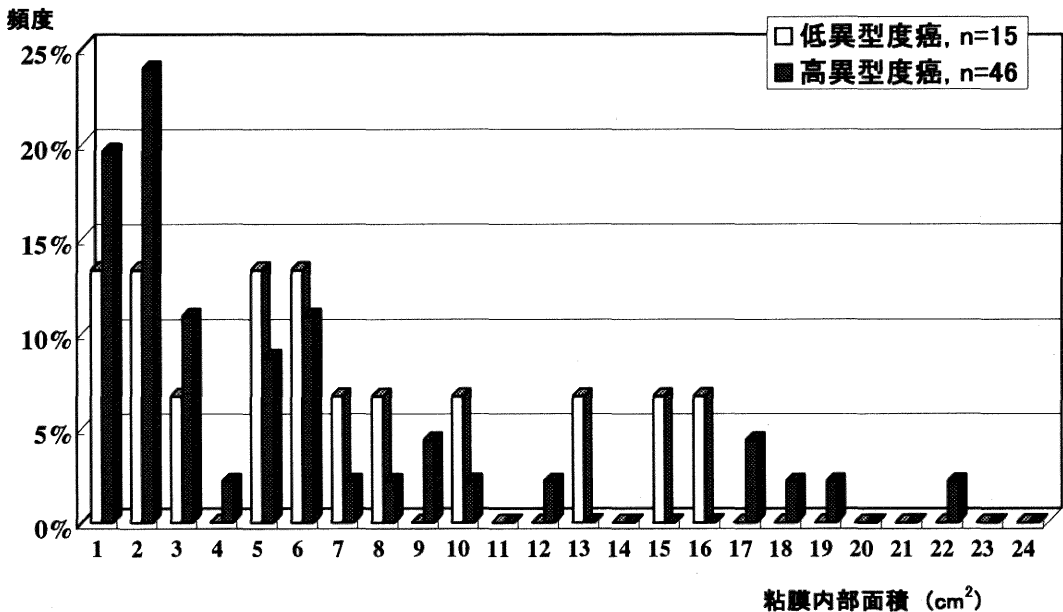


図3 癌の細胞異型度別にみた sm 癌粘膜内部面積の分布

低異型度癌は比較的均一な分布を呈するのに対し、高異型度癌では粘膜内部面積の小さいものに偏在があり、1～2 cm<sup>2</sup>が最も頻度が多く(23.9%)、4 cm<sup>2</sup>未満で全体の56.6%を占める(低異型度癌では同面積が33.3%)

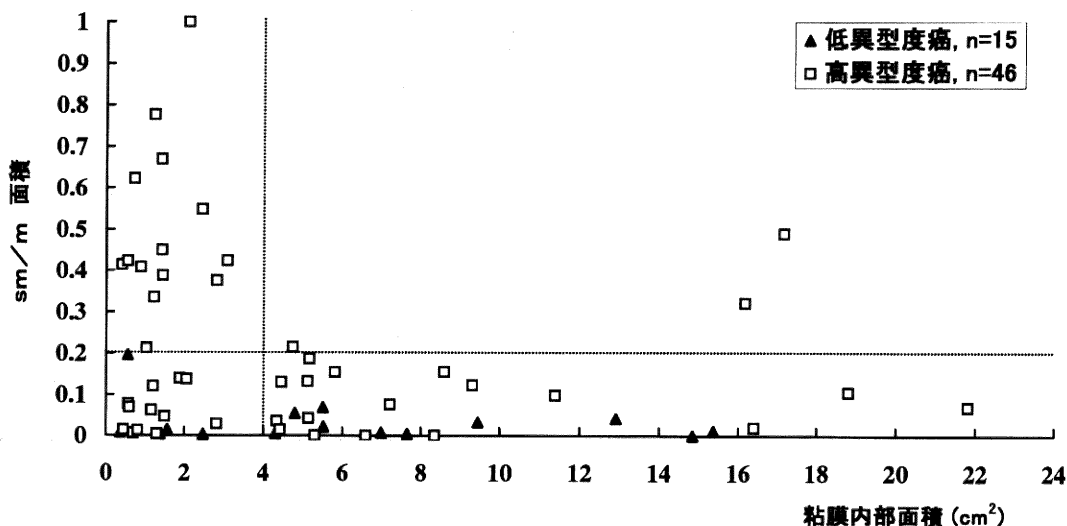


図4 癌の細胞異型度別にみた sm 癌粘膜内部面積と sm/m 面積比との関係

低異型度癌は（1例を除き）m 面積に関わらず sm/m 面積比は 0.2 未満であった。それに対して高異型度癌では（全体の 56.6 % を占める：図 3）m 面積  $4\text{ cm}^2$  未満と以上では sm/m 面積比の分布に違いがある。  $4\text{ cm}^2$  未満では sm/m 面積比 0.2 未満と以上とがほぼ半数を占めるのに対し、  $4\text{ cm}^2$  以上では同比は低異型度癌と同様に大多数が 0.2 以下であった。

高異型度癌では陽性細胞が腺管全長にわたってびまん性に分布していたのに対し、低異型度癌では粘膜表層部もしくは深部に陽性細胞高密度領域が巣状に存在し、増殖帯を形成していた（図 5）。sm 浸潤部では、両異型度癌ともに Ki-67 陽性細胞分布に一定の傾向はなかった。

## 考 察

癌の生物学的悪性度を規定する因子としては、増殖能、浸潤能、脈管侵襲能、リンパ節転移能、他臓器転移能、予後、がある。本研究ではそれらの中で、細胞増殖能と粘膜下層浸潤能の点から、分化型胃癌の細胞異型度と生物学的悪性度との関連を検討した。

### 1. 分化型胃癌の細胞異型度別 sm 浸潤能

in vivo における癌の sm 浸潤能は、1) sm 浸潤率（sm 癌/粘膜内癌+sm 癌）、2) 粘膜内癌部面積に対する sm 浸潤部面積の割合、3) 粘膜内に発生した癌が sm 浸潤を開始するまでの時間経過、の 3 つの観点から評価する事ができる。

第一の観点で西倉ら<sup>13)</sup>は、微小分化型胃癌を高・低異型度癌に分けて検討した結果、高異型度癌の sm 浸潤率が 6 %（5/84）であったのに対し、低異型度癌では 0 %（0/99）であったとしている（ $p=0.019$  : Fis

表 4 癌の細胞異型度別にみた、粘膜内部と sm 浸潤部の Ki-67 index ( $m \pm sd\%$ )

	低異型度癌	高異型度癌	p 値
粘膜内	$31.1 \pm 12.5$ (899.3 cells)	$58.1 \pm 20.0$ (1064.6 cells)	$<0.01$
sm 浸潤部	$10.8 \pm 10.3$ (497.2 cells)	$33.1 \pm 19.8$ (761.3 cells)	$<0.01$

（ ）内は平均算定細胞数

her の直接確率計算）。すなわち、sm 浸潤率からみて、高異型度癌は低異型度癌に比べ sm 浸潤能が高い癌であることが推定されている。

第二の“粘膜内癌部面積に対する sm 浸潤部面積の割合”は本研究の「sm/m 面積比」であり、粘膜内に拡がった癌で sm 浸潤能を獲得したもの割合を示している。高・低異型度癌別の「sm/m 面積比」については渡辺ら<sup>3)</sup>が m 面積との関係から分化型胃癌 39 例を用いて検討しており、その結果「粘膜内に発生した高異型度分化型癌（部分）は粘膜内の低異型度癌に比較して、明らかに粘膜下層浸潤能が高い」と報告している。

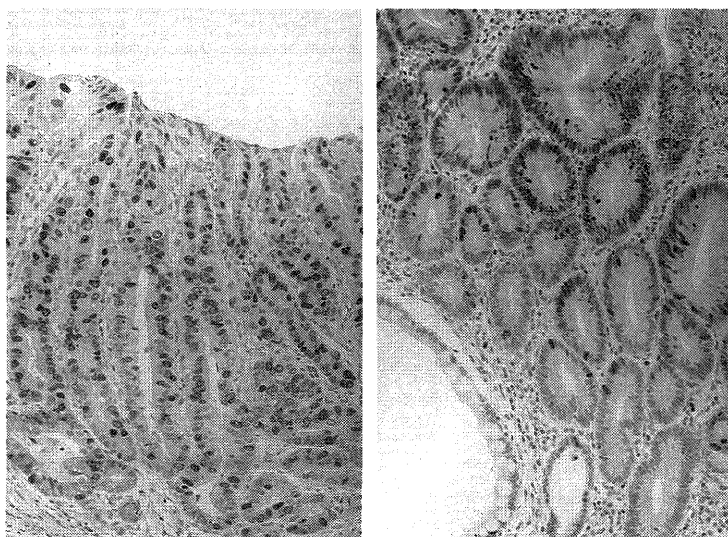


図 5

- a 高異型度癌（粘膜内）の Ki-67免疫染色像（Ns 1105 - 4,  $\times 50$ ）  
Ki-67陽性細胞（増殖細胞）が腺管全長にわたってびまん性・高密度に分布する。
- b 低異型度癌（粘膜内）の Ki-67免疫染色像（NS 8184 - 17,  $\times 50$ ）  
Ki-67陽性細胞（増殖細胞）の高密度領域が腺管表層～中層に局限し、増殖帯を形成している。

61例を対象とした本研究でも、同比は高異型度癌（ $0.23 \pm 0.27$ ）が低異型度癌（ $0.03 \pm 0.05$ ）に比べ有意に高い（表 3）。すなわち、高異型度癌は低異型度癌に比べ sm 浸潤能を獲得した癌の比率が高く、渡辺らの報告を支持する結果であった。

第三の観点は癌の sm 浸潤能を直接評価する方法であるが、これまでに十分な検討は行われていない。その理由として、in vivo で癌の発生から sm 浸潤までの時間経過を prospective に検討することは倫理的に許されないためと、遡及的検討であっても、癌 sm 浸潤の正確な時点を臨床画像的に判定することは不可能だからである。しかし、in vivo で癌の sm 浸潤までの時間経過は、「sm 浸潤を開始したと考えられる時点での粘膜内部の癌量」に変換して近似評価することが可能である<sup>11)</sup>。すなわち、「sm 浸潤開始時の粘膜内部の癌量」が小さい病変ほど、「発生から sm 浸潤までの時間経過の短い癌」、すなわち「sm 浸潤能の高い癌」と考えることができる<sup>11)</sup>。本研究では sm 癌の粘膜内部進展面積（癌が発生してから sm 浸潤を開始するまでに生長した癌の量）を測定することで、第三の観点からの

高・低異型度癌の sm 浸潤能を比較検討した。

高・低異型度 sm 癌の粘膜内部（m）面積は、平均値の比較で有意差はなかったものの（表 3）前者は後者に比べ小さい傾向があった。また、高異型度癌の m 面積分布は低異型度癌に比べ小さいものに偏在しており、 $4 \text{ cm}^2$  未満が全体の 56.6 %（低異型度癌は 33.3 %）を占めていた（図 3）。このことは、高異型度癌は低異型度癌に比べ発生からより早期の段階（粘膜内病変が小さい内に）で sm 浸潤を開始していたことを示唆しており、高異型度癌は低異型度癌に比べ高い sm 浸潤能を有していることが推定される。m 面積  $4 \text{ cm}^2$  は、粘膜内の癌の広がりを中心と仮定すると直径 11.3 mm に相当することから、高異型度癌の半数以上は最大径 10 mm 前後で sm 浸潤を開始すると考えることができる。

高・低異型度癌 m 面積の平均値に有意差がなかった理由として、m 面積の大きな高異型度癌の中に、低異型度癌の発生・生長が先行していた病変が含まれていた可能性が考えられる。大腸分化型腺癌でもその多くは低異型度癌として発生し、生長の過程で高異型度癌へと progression を来すことが報告されている<sup>11)14)</sup>。この

ことは、癌の m 面積と「sm/m 面積比」との関係(図 4)からも推定される。すなわち、高異型度癌の中で m 面積が大きく(4 cm<sup>2</sup>以上)“「sm/m 面積比」が 0.2 以下の群は低異型度癌の分布と重複し、低異型度癌から progression を来した高異型度癌である可能性がある。これら高異型度癌の m 面積は、(高異型度癌が sm 浸潤を開始するまでの時間経過ではなく)先行発生していた低異型度癌部分を高異型度癌が置換するまでの時間経過を示しており、それらを含むことで高異型度癌全体の m 面積が過剰算定され、低異型度癌との間に有意差が証明されなかったと考えられる。この問題は、胃分化腺癌の細胞異型度別にみた組織発生や低異型度癌から高異型度癌への progression の過程を検討することで解決してゆく必要がある。

## 2. 分化型胃癌の細胞異型度別増殖能

胃癌の細胞増殖能はこれまで BrdU<sup>15)</sup>、PCNA<sup>16)</sup>、Ki-67<sup>17)</sup> 等をマーカーとして検討されている。その結果、増殖細胞頻度(各 labeling index)と脈管侵襲<sup>16)</sup>、リンパ節転移<sup>15)-17)</sup>、他臓器転移<sup>16)</sup>との間に相関があることが報告されており、細胞増殖能は胃癌の生物学的悪性度を規定する重要な因子のひとつと考えられている。

胃癌の細胞異型度と細胞増殖能との関係については、印環細胞癌<sup>18)-20)</sup>での研究が先行し、細胞異型の弱い印環細胞癌は高いものに比べて細胞増殖能が低いことが報告されている。一方分化型胃癌では、渡辺ら<sup>5)</sup>が PCNA 染色を用いて、西倉ら<sup>13)</sup>が Ki-67 染色を用いて微小癌で、それぞれ細胞異型度別の検討を行い、分化型胃癌でも異型の強い癌は弱い癌に比べ細胞増殖能が高い可能性を述べている。しかし、胃癌では増殖細胞分布が同一腫瘍内でも不均一なものが多く<sup>21)</sup>、異なった病変間での細胞増殖率の比較には、同一条件下の算定領域を選択する必要がある。

本研究では、増殖能算定領域を sm 浸潤部とその直上粘膜内部という同一条件で規定し、site-to-site で細胞異型度別の増殖能を比較した。細胞増殖能の検討に用いた Ki-67 は、増殖サイクルに入った細胞のみに存在する核内抗原であり<sup>22)23)</sup>、それに対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色で増殖細胞を in situ に同定できる。また、連続切片 HE 染色像との対比により、組織形態像と細胞増殖能との一対一対応が可能である。

本研究の結果では、sm 浸潤部およびその直上粘膜内部ともに高異型度癌は低異型度癌に比べ Ki-67 index が有意に高く(表 4)、site-to-site の検討でも分化型

胃高異型度癌は低異型度癌に比べ細胞増殖能が高いことが示された。sm 浸潤部直上粘膜内では増殖細胞(Ki-67 陽性細胞)の分布様式にも違いがある。高異型度癌は腺管全長にわたって増殖細胞が分布していたのに対し、低異型度癌では増殖細胞高密度領域が限局、すなわち増殖帯を形成する傾向があった(図 5)。増殖帯の形成は、1)細胞分裂後、増殖能を喪失した細胞群が一定の割合で形成されることと、2)それら増殖能を喪失した細胞が腺管深部もしくは表層部に移行するという細胞移動の極性を保持していること、を示している<sup>24)</sup>。すなわち、低異型度癌ではこうした細胞増殖動態の制御機構が保持されている可能性が示唆される。一方、高異型度癌は低異型度癌に比べ growth fraction(細胞回転にある細胞数/全細胞数)の上昇が起きているのみでなく、腺管全長が増殖帯に相当していた。また、高異型度癌で増殖細胞分布が粘膜深部まで延長していることは、同部での細胞増殖活性が高いことを意味し、(低異型度癌に比較して)高異型度癌の高い sm 浸潤能とも関連していると考えられる。

## 結 論

胃分化型腺癌の細胞異型度は sm 浸潤能・細胞増殖能と相関していた。すなわち、高異型度癌は低異型度癌に比べ sm 浸潤能、細胞増殖能ともに高く、高異型度癌は高悪性度癌、低異型度癌は低悪性度癌に相当すると考えられた。癌の生物学的悪性度を規定する他の因子(脈管侵襲能、転移能)や DNA ploidy pattern、癌遺伝子、癌抑制遺伝子変異等と細胞異型度との関連を検討して行くことが、今後の課題である。

## 謝 辞

本稿を終えるにあたり、直接ご指導いただきました第一病理学教室、渡辺英伸教授に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第12版。金原出版、東京、1993。
- 2) Watanabe, H., Jass, J.R. and Sobin, L.H.: Histological typing of oesophageal and gastric tumours. WHO, 2nd edn, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 3) Kodama, Y., Inokuchi, K., Soejima, K., Matsusaka, T. and Okamura, T.: Growth patterns and



- prognosis in early gastric carcinoma—superficial spreading and penetrating growth types. *Cancer*, 51: 320~326, 1983.
- 4) 中村恭一：胃癌の構造，第2版，医学書院，1990.
  - 5) 渡辺英伸，加藤法導，洲上忠彦，佐藤敏輝，岩淵三哉，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。胃と腸，27：59~67，1992.
  - 6) 渡辺英伸，味岡洋一：大腸良悪性境界病変の病理。病理と臨床，6：1280~1292，1988.
  - 7) 渡辺英伸，鬼島 宏，黒崎 功，本山悌一，岩淵三哉，味岡洋一：胆嚢腫瘍の病理形態診断。病理と臨床，7：1184~1198，1989.
  - 8) 渡辺英伸，多田哲也，岩淵三哉，味岡洋一，本山悌一，石原法子，衛藤 薫：食道“dysplasia”の存在意義はあるのか。胃と腸 26：133~140，1991.
  - 9) 粕谷和彦，渡辺英伸，味岡洋一，大橋泰博，武井和夫，吉田光宏：膵管上皮の異型度分類。胆と膵，14：491~499，1993.
  - 10) Maeo, S., Ajioka, Y., Watanabe, H., Kobayashi, M. and Kobayashi, M.: The proliferating cell nuclear antigen (PCNA) index correlates with the grade of cytologic atypia in well-differentiated early adenocarcinoma of the large intestine. *Pathol. Int.*, 45: 359~365, 1995.
  - 11) 味岡洋一，渡辺英伸，片桐耕吾，小林正明，前尾征吾，吉田光宏，植木淳一：異型度と進展様式からみた早期大腸癌。消化器外科，15：1321~1328，1992.
  - 12) 片桐耕吾，渡辺英伸，味岡洋一，吉田光宏，酒井義浩：高分化型進行大腸癌の高・低異型度による生物学的悪性度の差について。胃と腸 29：841~849，1994.
  - 13) 西倉 健，渡辺英伸，加藤法導，遠藤泰志，前島威人，王 清分：微小胃癌の組織学的種々像と鑑別診断。胃と腸，30：1295~1307，1995.
  - 14) Yasuda, K., Ajioka, Y., Watanabe, H., Matsuda, K. and Maeo, S.: Morphogenesis and development of superficial spreading tumor of the colon and rectum. *Pathol. Int.*, 47: 769~774, 1997.
  - 15) Kamata, T., Yonemura, Y., Sugiyama, K., Ooyama, S., Kosaka, T., Yamaguchi, A., Miwa, K. and Miyazaki, I.: Proliferative activity of early gastric cancer measured by in vitro and in vivo bromodeoxyuridine labeling. *Cancer*, 64: 1665~1668, 1989.
  - 16) Maeda, K., Chung, Y.S., Onoda, N., Kato, Y., Nitta, A., Arimoto, Y., Yamada, N., Kondo, Y. and Sowa, M.: Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis. *Cancer*, 73: 528~533, 1994.
  - 17) Yonemura, Y., Ooyama, S., Sugiyama, K., Ninomiya, I., Kamata, T., Yamaguchi, A., Matsumoto, H. and Miyazaki, I.: Growth fraction in gastric carcinomas determined with monoclonal antibody Ki-67. *Cancer*, 65: 1130~1134, 1990.
  - 18) 秋山俊夫，宮地一馬，桜川文雄：腺窩上皮細胞に類似する胃癌について—表層拡大細胞癌の検討—。Gastroenterol Endoscopy 24：585~591，1982.
  - 19) Sasaki, K., Takahashi, M., Ogino, T. and Okuda, S.: An autoradiographic study on the labeling index of biopsy specimens from gastric cancers. *Cancer*, 54: 1307~1309, 1984.
  - 20) 山際裕史，吉村 平，大西長久：胃の印環細胞癌の臨床病理。癌の臨床，36：45~49，1990.
  - 21) Hoang, C., Polivka, M., Maragi, J.A., Valleur, P., Nemeth, J. and Galian, A.: Immunohistochemical detection of cell proliferation in gastric carcinomas with the monoclonal antibody Ki-67. A study of 24 cases. *Histol. Histopathol.*, 8: 149~153, 1993.
  - 22) Gerdes, J., Lemke, H., Baish, H., Wacker, U.S. and Stein, H.: Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol.*, 133: 1710~1715, 1984.
  - 23) Sasaki, K., Murakami, T., Kawasaki, M. and Takahashi, M.: The cell cycle associated change of Ki-67 reactive nuclear antigen expression. *J. Cell Physiol.*, 133: 579~584, 1987.
  - 24) 本間 照：抗 DNA polymerase  $\alpha$  モノクローナル抗体を用いた大腸上皮性細胞の増殖に関する研究—特に大腸腺腫の生長に関して—。新潟医学会誌 106：89~97，1992.

(平成11年1月29日受付)