

原

著

胃癌の発育進展に伴う組織型・細胞異型度の推移

新潟大学医学部第一病理学教室（主任：渡辺英伸教授）

遠藤 泰志

Changes of Histologic Type and Cytologic Atypia in the
Extension of Differentiated-type Gastric Cancer

Yasushi ENDOH

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

There is a big difference in ratio of differentiated- and undifferentiated-type gastric cancer between intramucosal microcarcinomas (5 mm or less) and advanced carcinomas (microcarcinomas; 80~90% vs. 10~20%, advanced carcinomas; 50% vs. 50%). The aim of this study was to elucidate the reasons, using 336 intramucosal, 178 submucosal and 297 advanced cancers. Pure undifferentiated-type carcinoma was similar in incidence among tumors of three groups. However, pure differentiated-type carcinoma decreased with the size of intramucosal tumors, as well as with the degrees of cancer invasion into the gastric wall. Each histological type in mixed-type cancer showed the same p53 immunoreactive pattern, and were mixed in a complicated form. Therefore, it may be concluded that mixed-type cancer is not collision tumor. Frequency of mixed-type cancer, i.e., transformation of differentiated-type to undifferentiated type, was closely related with progression of cytologic atypia, and gastric phenotype of differentiated-type carcinoma.

From these findings, it is suggested that transformation of differentiated-type to undifferentiated-type cancer occurs at a stage of intramucosal carcinoma and then at an invasive stage with progression of cytological atypia (high-grade from low-grade), and in predominantly gastric phenotype tumor.

Key words: Gastric cancer, Histologic type, Progression, Cytologic atypia, Cytologic phenotype

胃癌, 組織型, 発育・進展, 細胞異型, 細胞形質

Reprint requests to: Yasushi ENDOH,
First Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine,
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

遠藤 泰志

結 言

胃癌は、分化型癌（ないし腸型癌）と未分化型癌（ないしびまん型癌）に二大別される¹⁾²⁾。そして、分化型癌と未分化型癌は、それぞれ、腸上皮化生粘膜と胃固有上皮粘膜（幽門腺や胃底腺粘膜）から発生し、両者はその発生母地を異にすると報告されている¹⁾。さらに両組織型の比率が国別で、ないし同一の国でも経時的にみて異なることは、腸上皮化生の程度や頻度の差を反映しているとする報告もある¹⁾。しかし、粘膜内癌と進行癌との比較、または進行癌の粘膜部分と粘膜下層以深部分との比較から、分化型から未分化型への移行が特に進行癌でしばしばみられている¹⁾³⁾⁴⁾。

分化型癌と未分化型癌の比率は、胃癌全体でみると、ほぼ1対1と報告されている^{4)~6)}。しかし、5 mm 以下の微小胃癌全体でみると、分化型癌が80~90%、未分化型癌が10~20%で⁷⁾⁸⁾、胃癌全体のそれと大きく異なる。この差を明らかにするには、大きさ（特に粘膜内癌）や粘膜下層以深への深達度をそろえて、同一病変内で組織型の移行を分析する必要がある。なぜなら、進行癌では粘膜内の原発組織型が潰瘍などで脱落したり、粘膜下層浸潤癌が粘膜内へ逆浸潤し、粘膜内の原発組織型と異なった組織型を示すこともあるからである。

今回、筆者は、「発生早期に相当する微小胃癌では分化型癌が多く、大きさの増大と共に分化型癌のあるものは粘膜内で細胞異型度を高め、未分化型癌へ移行し、それが粘膜下層以深へ浸潤するため、胃癌全体でみると分化型癌と未分化型癌の比が1対1になるのではあるまいか」と推測して本研究を行った。また、同時に癌の細胞形質や癌が発生した粘膜環境が癌の組織型に関与する因子となるかどうかを検討した。

材 料 と 方 法

材料：1991年から1995年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例の胃癌から、無作為に抽出された811病変（早期癌：514個、進行癌：297個）を対象とした。早期癌では、その深達度をみるために、全例を3~5 mm 幅に全割した。502病変では病変全体をブロックとし、全ブロックのhematoxylin-eosin (HE) 標本作製し、12個では肉眼的最深達度部分と肉眼所見を異にする部分とからHE 標本作製した。

進行癌に対しても、表面と断面から詳細な肉眼観察を行い、最深達部分の腫瘍全割 HE 標本と肉眼所見を異にする各部分の HE 標本とを作製した。

癌の深達度分類と大きさ：粘膜内（m）癌、粘膜下（sm）浸潤癌と進行癌（固有筋層以深に浸潤したもの）とに分類した。sm 癌は、その浸潤度により sm1 癌（癌浸潤が粘膜下層の上1/3に止まるもの）、sm2 癌（中1/3に達するもの）と sm3 癌（下1/3に達するもの）に分類した。癌の分布と深達度をカラーコピーまたはカラープリント上にマッピングした（図1）。2つの組織型が混在し、どちらが面積的に優勢かの判定が難しい病変では、両組織型のマッピングを行った（図2）。

癌の組織型：胃癌を分化型と未分化型に2大別した¹⁾。両組織が混合している場合、混合型とし、面積の大きさによって、分化型優勢または未分化型優勢とした。

分化型癌の細胞異型度：渡辺らの判定基準⁷⁾に準じて、分化型癌組織（純粋分化型癌と混合型癌の分化型癌部分）の細胞異型度を高異型度と低異型度に分類した。sm 以深浸潤癌では sm 以深で細胞異型度の判定を行った。

癌の細胞形質の判定：高~中分化型腺癌から成る胃癌は分化型癌と呼ばれている。この細胞形質を判定するために、以下の粘液染色を用いた。すなわち、胃型形質のマーカーとなる、galactose oxidase-Schiff (GOS) 染色、paradoxical concanavalin A (Con A) 染色と、diastase 消化後 alcian blue-periodic acid Schiff (dAB-PAS) 染色、腸型マーカーとなる high iron diamine-alcian blue (HID-AB) 染色と dAB-PAS 染色を用いた。この他に、HE 標本も細胞形質判定に用いた。

腸型形質とは、組織学的・粘液組織化学的に大腸上皮または小腸上皮に類似するものと定義し、胃型形質とは、組織学的・粘液組織化学的に胃腺窩上皮または幽門腺に類似するものと定義した。両細胞形質が混在する場合、面積的に優勢な形質で表現し、両形質がほぼ同程度に出現した癌は胃・腸形質型と分類した。癌の細胞形質判定は粘膜内にある分化型癌組織（分化型癌と混合型癌の分化型癌部分）のみで行った。

幽門輪から病変中心部までの距離：胃癌の組織型は癌の発生母地に大きく影響される。しかし、その母地の指標となる周辺粘膜の質は、癌の進展や萎縮性胃炎の進展と共に変化する。正常胃の胃前庭部の長さは幽門輪から5から8 cm（小彎上で7~8 cm、大彎上で6~7 cm）といわれている^{9)~11)}。そこで、後述する2つの特殊型胃癌を除いた、分化型癌や未分化型癌が前庭部粘膜、体部粘膜または移行部粘膜のうち、どこに発生したかを検討するために、幽門輪から癌巢中心部までの距離（Pyloricring-Lesion distance, 以下 PL-距離と略）（図3）

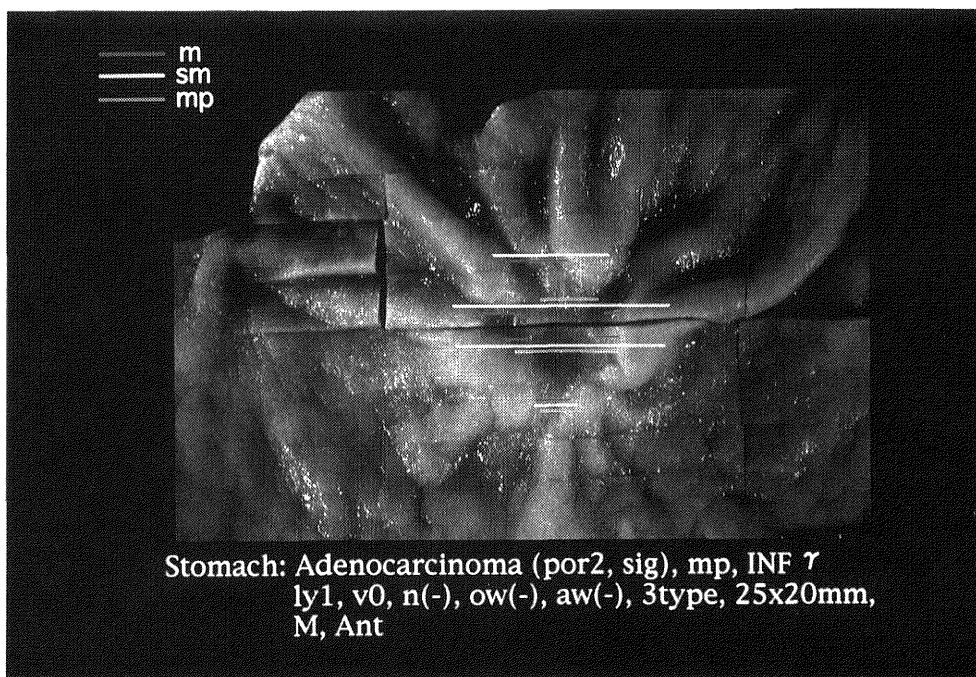


図 1 病変の分布と深達度のマッピング



図 2 病変の組織型の分布のマッピング

を測定した。

また、特殊型胃癌、未分化型癌の亜型に属するリンパ球浸潤癌 (carcinoma with lymphoid stroma)^{12)~17)} 18病変と、分化型癌の亜型に属する完全腸上皮化生型低異型度癌¹⁸⁾¹⁹⁾ 26病変の PL-距離も測定した。

混合型癌での p53 蛋白免疫染色：混合型早期癌26個 (m癌11個, sm 癌15個) を用いて、粘膜内部分にある分化型癌と未分化型癌の p53 蛋白発現パターンが同様

か否かを検討した。抗 p53 蛋白モノクローナル抗体 PAb1801 (Oncogene Science) を 200 倍希釈にて用い、免疫染色 (ホルマリン固定, パラフィン切片, 自然乾燥, micro-wave 処理, SAB 法) を施行した。

p53 蛋白陽性細胞は核にのみ褐色の微細顆粒状の発色が見られるものとした。陽性細胞の出現程度により, (一): 陽性細胞がないもの, (+): 腫瘍内に散発性に出現するもの, (++) : 部分的に連続・集簇して出現するもの, (+++) : 腫瘍全体にびまん性に出現するもの, に分類した。(++) と (+++) を p53 蛋白過剰発現とした²⁰⁾。

有意差検定: PL-距離の分布の相違についてはリジット解析を, その他についてはカイ 2 乗検定を用いた。p < 0.05 を有意差ありとした。

成 績

1. 粘膜内癌腫瘍径や sm 以深浸潤度と組織型

連続番号から抽出した m 癌 282 個の腫瘍最大径と組織型の関係を図 4 に, また sm 以深浸潤癌 400 個の深達度と組織型の関係を図 5 に示した。粘膜内癌のうち, 5 mm 以下では分化型癌が 92% (35/38), 未分化型癌が 8% (3/38) で, 混合型癌はなかった。しかし, 腫瘍径の増大とともに混合型癌の割合が増加した。逆に, 純粋

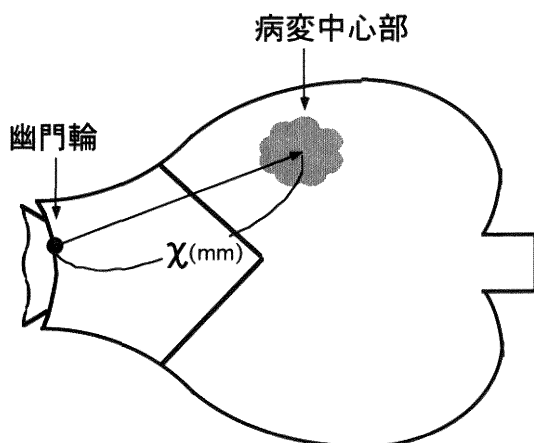


図 3 PL-距離の定義

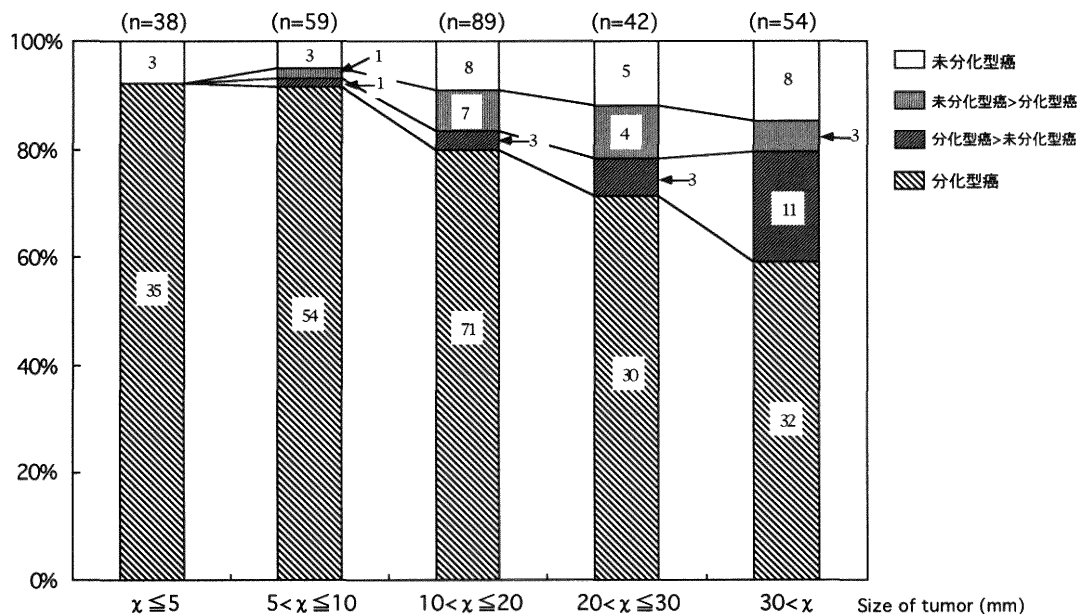


図 4 粘膜内癌の腫瘍最大径と組織型の関係

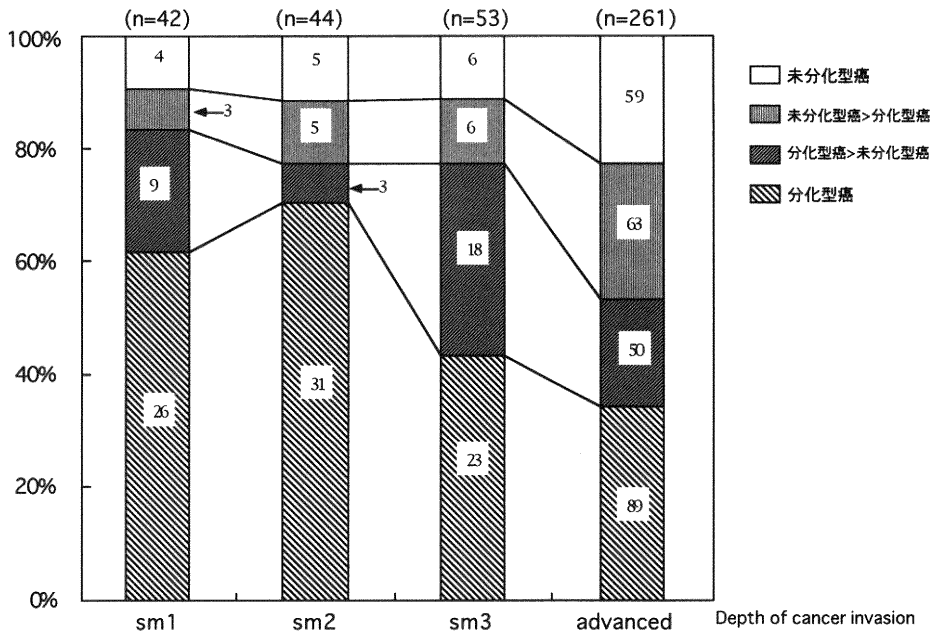


図5 sm 以深浸潤癌の深達度と組織型の関係

分化型癌は減少し、20 mm 未満のものに比べ 30 mm より大きいもので有意に減少していた ($p < 0.01$)。しかし、純粋未分化型癌の頻度は大きさと無関係であった。

sm 以深の浸潤癌のうち、sm1 癌と sm2 癌とを一緒にした群では混合型癌が23% (20/86) であったが、sm3 癌や進行癌ではそれが有意に増加していた ($p < 0.01$)。逆に、純粋分化型癌は有意に減少していた ($p < 0.01$)。純粋未分化型癌は、sm1+sm2 癌に比べ、進行癌でのみ有意に増加していた ($p < 0.05$)。sm3 癌と進行癌での混合型癌増加は主に純粋分化型癌の減少に起因していた。sm 癌の大きさと組織型の間に相関はみられなかった。

2. 粘膜内癌腫瘍径や sm 以深浸潤度と細胞異型度

分化型癌と分化型優勢混合型癌のうちから無作為に抽出した、m癌 255 個を用いて腫瘍最大径と細胞異型度の相関を (図 6)、および sm 以深浸潤癌 304 個を用いて深達度と細胞異型度の相関 (図 7) を検討した。5 mm 以下の微小癌では純粋低異型度癌が49% (17/35)、 $20 < x \leq 30$ でも38% (14/37) を占めていたが、30 mm より大きい癌ではそれがわずか13% (6/46) であった ($p < 0.01$)。これに伴い、高・低異型度混在癌が増加していた (図 6)。純粋高異型度癌の頻度と癌の大きさは無関

係であった。

sm 以深での細胞異型度は高異型度癌が主体であった。低異型度癌のみが sm 浸潤したのは sm1 癌で5% (2/38)、sm2 癌で3% (1/39) にみられたのみであった。高・低異型度混在癌の頻度は、sm1 癌や sm2 癌に比べ、進行癌では減少していた ($p < 0.05$)。

すなわち、分化型粘膜内癌では 30 mm より大になると、それ以下に比べて、低異型度癌から高異型度癌への転化が有意に高く起こっていた ($p < 0.01$)。また、分化型癌は深達度が進むとともに、細胞異型度そのものも低から高へ変化していた。

3. 分化型癌と混合型癌分化型部分の細胞異型度と深達度

分化型癌と混合型癌のうちから無作為に抽出したm癌 286 個を用いて、分化型癌部分の細胞異型度が高くなると未分化型癌の混在 (混合型癌) が多くなるかどうかを検討した (表 1)。

高異型度分化型癌は22% (31/142) で未分化型癌を伴っていた。低異型度分化型癌を有するもの (低異型度癌と高・低異型度の癌) はわずか5% (7/144) で未分化型癌を伴い、それは高異型度分化型癌部分にのみ出現していた。

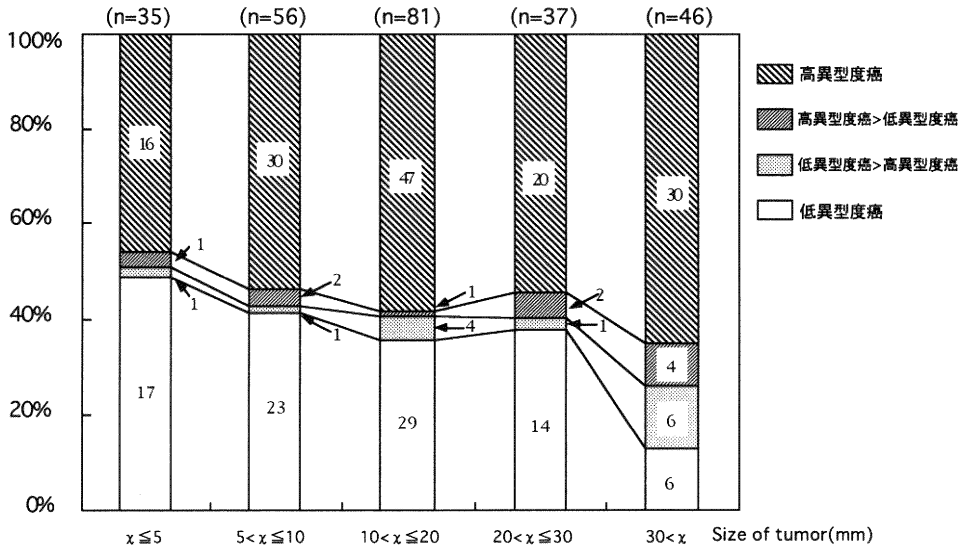


図 6 分化型粘膜内癌（分化型癌と分化型優勢混合型癌）の腫瘍径と細胞異型度の関係

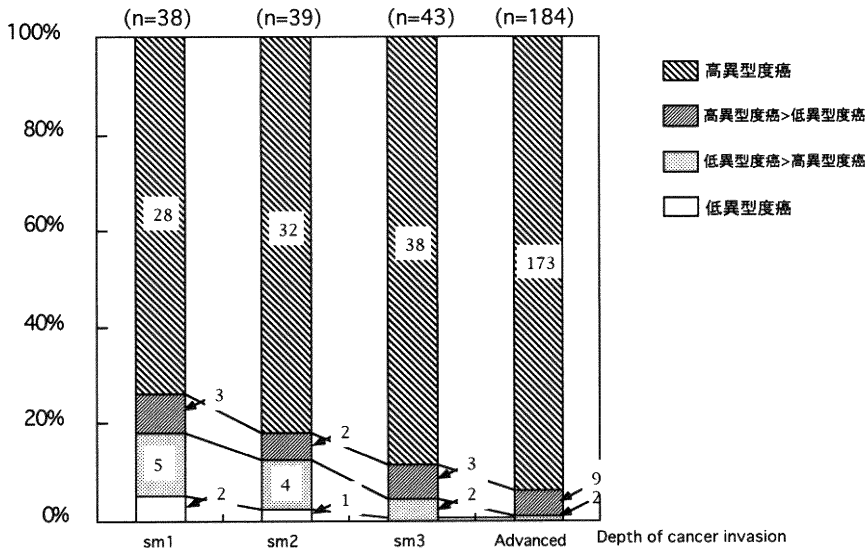


図 7 分化型 sm 以深浸潤癌（分化型癌と分化型優勢混合型癌）の深達度と細胞異型度の関係

表1 粘膜内癌（分化型癌と混合型）における分化型癌部分の細胞異型度と組織型の関係

分化型癌の細胞異型度	m癌	
	分化型	混合型
低異型度癌	105 (42.3%)	0
高・低異型度癌	32 (12.9%)	7 (18.4%)
高異型度癌	111 (44.8%)	31 (81.6%)
計	248	38

4. PL-距離からみた癌の存在部位と組織型

連続番号から抽出した早期癌400個（m癌272個，sm癌128個）と分化型進行癌84個を用いて，PL-距離と組織型との関係を検討した（図8，9，11）．分化型早期癌はPL-距離が30～60mmの部位にピークをもって分布するのに対し，未分化型早期癌は60～90mmの部位に最も多く分布し，両者の分布には有意差が認められた（図8）（ $p<0.05$ ）．混合型早期癌を（リンパ球浸潤癌を除く），分化型優勢と未分化型優勢に分けてみると，分化型優勢癌は分化型癌の分布と類似し，未分化型優勢癌は未分化型癌のそれに類似していた（図8）．

分化型進行癌84病変は，PL-距離30mmから60mmの間に44%（37/84）が分布し，分化型早期癌に比べ，幽門輪に近い領域に分布していた（図8）．

リンパ球浸潤癌のPL-距離は，その分布のピークが90～120mmにみられ，分化型早期癌や未分化型早期癌の分布と有意に異なった（図9）．

分化型癌の中には，完全型腸上皮化生に類似した構成細胞から成るために，極めて細胞異型が低く，癌の判定に躊躇するが，腺管が蛇行，分岐，融合を示すことから癌と診断できる一群がある（図10）¹⁸⁾¹⁹⁾．この型の癌，完全腸上皮化生型低異型度癌はPL-距離が120mmを越えた部分ピークを有し，分化型早期癌や未分化型早期癌の分布と有意に異なっていた（図11）．

5. 分化型癌と混合型癌の分化型癌部分とでの細胞形質

早期癌のうち分化型癌63個と分化型癌部分を有する混合型癌26個を用いて，粘膜内の分化型癌部分の細胞形質を比較した（表2）．胃型形質を含む癌は分化型癌では37%（23/63），混合型癌の分化型癌部分では62%（16/26）で，後者に胃型形質が多く含まれていた（ $p<0.05$ ）．

6. p53 蛋白発現（表3）

混合型癌のp53蛋白過剰発現の有無を，各病変毎に

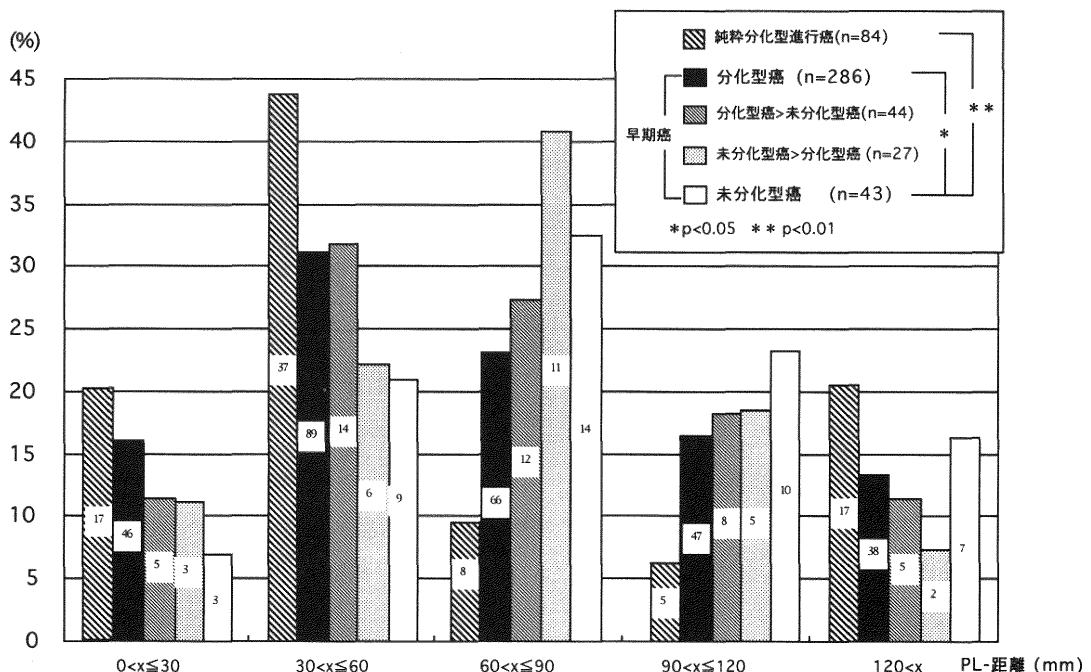


図8 PL-距離からみた早期胃癌と分化型進行癌の存在部位と組織型の相関

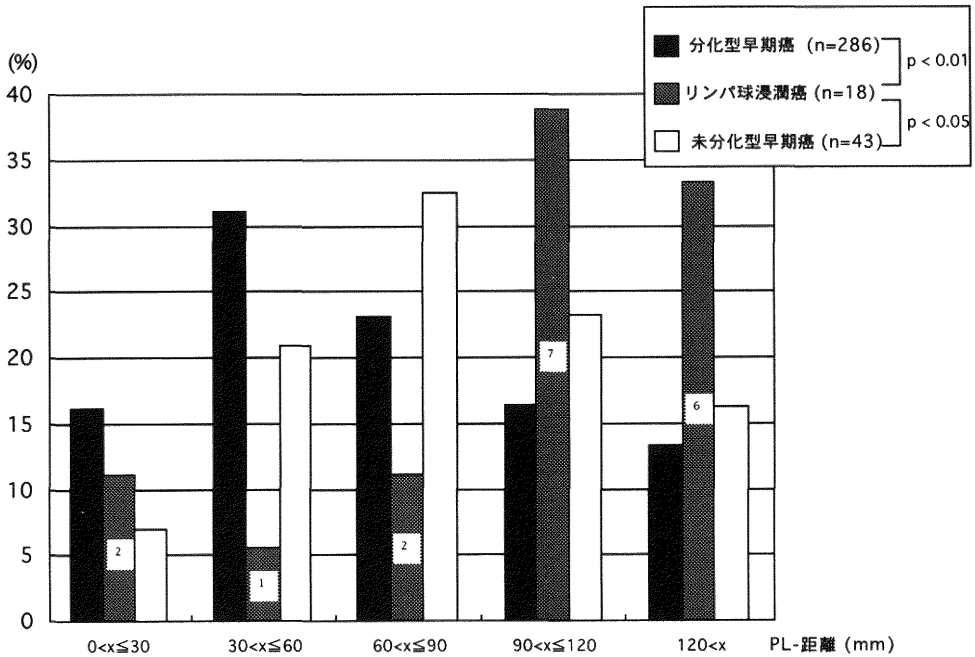


図 9 PL 距離からみたリンパ球浸潤癌の存在部位

表 2 分化型癌組織（純粋分化型癌と混合型癌の分化型癌部分）の細胞形質の比較（早期癌の粘膜内部分で比較）

癌の組織型	細胞形質			Total
	腸 型	胃・腸型	胃 型	
分化型癌	40 (63.5)	21 (33.3)	2 (3.2)	63 (100)
混合型の分化型癌部分				
分化型>未分化型	1 (20.0)	4 (80.0)	0	5 (100)
未分化型>分化型	9 (42.9)	9 (42.9)	3 (14.3)	21 (100)

() : %

表 3 混合型早期胃癌の分化型癌部分と未分化型癌部分との p53 蛋白発現の比較（粘膜内部分での比較）

		分化型癌部分の p53 染色パターン	
		(-), (+)	(++), (+++)
未分化癌部分の p53 染色パターン	(-), (+)	18	0
	(++), (+++)	0	8

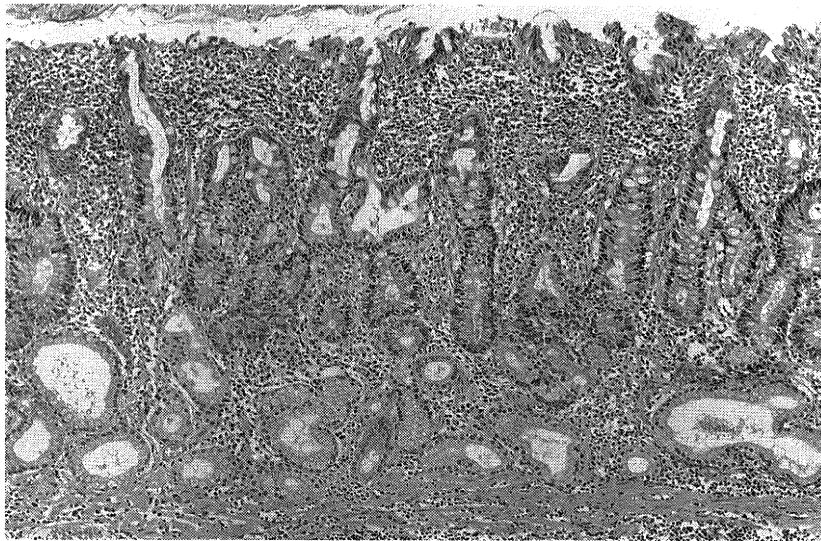


図 10-a 完全腸上皮化生型低異型度分化型癌の組織像。腺管の異常走行・分岐がみられる (NS9346, $\times 25$)

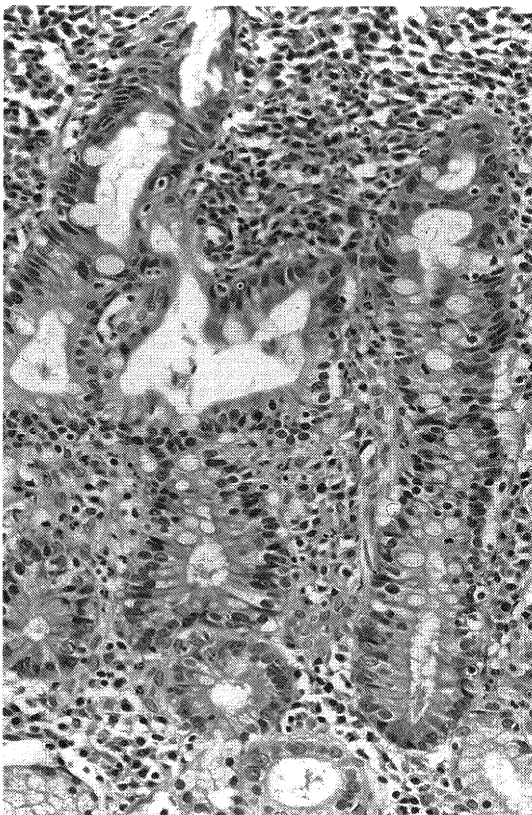


図 10-b 同中拡大像。刷子縁を有する小腸吸収上皮様の腫瘍細胞や腫瘍性杯細胞がみられる。その下に非腫瘍性偽幽門腺がある ($\times 66$)

分化型癌部分と未分化型癌部分とで比較した。各病変とも両組織型は同様の p53 蛋白発現を示した。また、同発現は m 内部と sm 浸潤部でも同様であった。

考 察

胃癌の組織型は、その優勢像で分類すると、分化型と未分化型がほぼ 1:1 とされてきた¹⁾⁴⁾⁶⁾。特に、この比率は進行癌でよくみられ、今回の成績でもそれは 53%:47% であった。しかし、5 mm 以下の微小癌ではその比率が 80~90%:10~20% とされており¹⁾⁷⁾⁸⁾、今回の成績でも 92%:8% であった。微小癌を含む 10 mm 以下の早期癌で未分化型癌が少ない理由として、分化型癌は前庭部に好発し、肉眼的に明瞭な隆起や陥凹を呈するのに対し、未分化型癌は胃体部に分布し、明瞭な肉眼的変化を示さないこと、未分化型癌は深部浸潤能が高いために、臨床的に進行癌として捕えられること、が挙げられている⁸⁾。

一方、進行癌の中には、粘膜内癌部分が分化型優勢で、sm 以深浸潤部が未分化型優勢のものがみられることより、分化型癌は深部浸潤とともに未分化型癌へ移行することがあることも分かってきた¹⁾³⁾。しかし、分化型から未分化型への変化が粘膜内癌の時期に起こるのか、または sm 以深へ浸潤して起こるのかは明確にされていなかった。これまでの進行癌を用いた同変化の分析は、原発癌組織の脱落や sm 癌の m 内逆浸潤があるため、

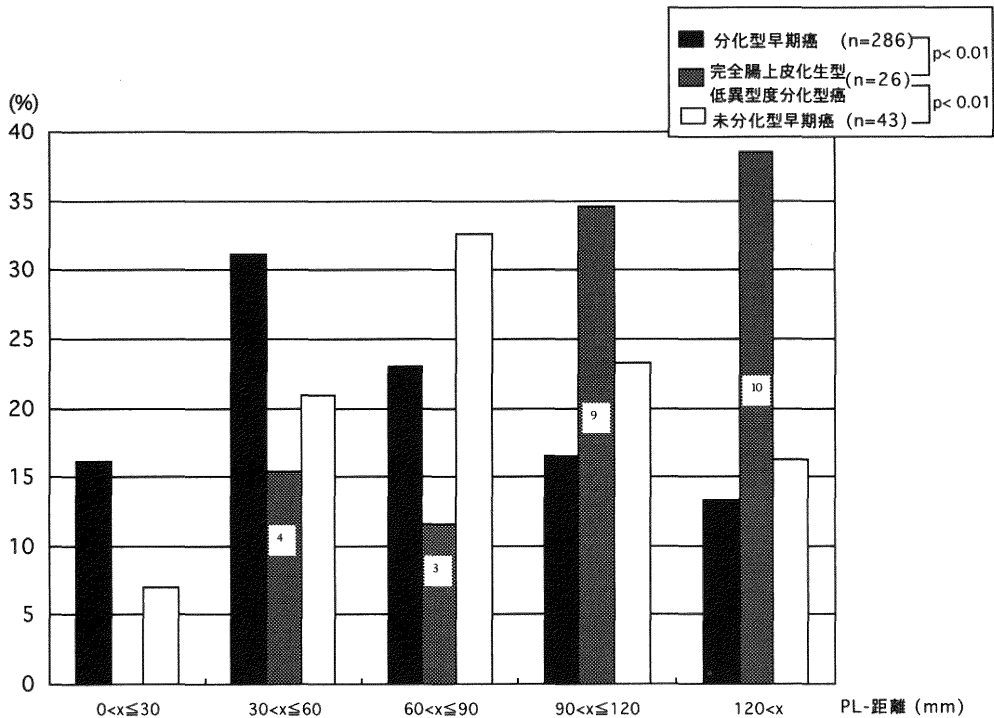


図 11 PL 距離からみた完全型腸上皮化生型分化型低異型度癌の存在部位

不正確と考える。

粘膜内癌を分析した今回の成績から、分化型癌の未分化型癌化はすでに 8 mm と 10 mm 大の粘膜内癌で起こっていた (図 4)。そして、分化型癌の未分化型癌化は、20 mm 以下の病変に比べ、30 mm より大の病変で有意に高くなっていた。したがって、分化型癌の未分化型癌化はすでに m 内癌の時期に始まっていると考えられよう。両癌組織は p53 蛋白過剰発現の有無が同じで (表 3)、未分化型癌は分化型癌から芽出する形態を示し、両組織型は複雑な混合を示していることから、混合型癌は衝突癌ではなく、分化型癌の未分化型癌化と考えられよう。

分化型癌の未分化型癌化は m 内部分のみでなく、sm 部でも認められた (図 5)。なぜなら、分化型癌や混合型癌の割合は 20 mm 以上の m 癌と sm1+sm2 の癌との間で差がなかったにもかかわらず、sm1+sm2 癌に比べ、sm3 癌や進行癌で有意に増加していたからである。また、組織学的にも sm 部分化型癌が未分化型へ直接変化する所見も見られたからである。

分化型癌の未分化型化 (混合型癌の出現) はどのよう

な分化型癌に起こりやすいのであろうか。その第一は、高異型度分化型癌である (表 1)。第二は、腸上皮化生粘膜由来ではなく、胃固有粘膜由来と考えられている¹⁹⁾²¹⁾、胃型形質を多量に有する分化型癌である (表 2)。分化型癌の未分化型化は低異型度にみられず、高異型度のみ出現するとの報告は筆者のものが初めてである。他方、胃型形質分化型癌が未分化型化しやすいことや、胃体部に発生しやすいことは、すでに石黒らが報告している²¹⁾。

高異型度分化型癌は胃型形質分化型癌がどのような機序 (接着分子の変化、遺伝子変化など) で未分化型癌へ変化しやすいかを今後解明する必要がある。

胃癌のうち、特殊組織型であるリンパ球浸潤癌は、しばしば分化型癌を粘膜内に伴い、sm 浸潤部では未分化型癌となり、高度のリンパ球浸潤を伴う。この癌は分化型部、未分化型部、共に胃型形質を持った癌であり^{13)~15)}、PL-距離からみても胃体部に 72% (13/18) が発生していた (図 9)。リンパ球浸潤分化型癌の未分化型化には、前述した胃体部発生で、胃型形質の癌である因子のほか、高度のリンパ球浸潤も関与している可能性がある。

胃体部に発生する分化型癌でも、未分化型癌への変化

が極めて低いものもある。すなわち、完全腸上皮化生型低異型度分化型癌である。この癌は、胃底腺粘膜に絶対的優位に発生する完全型腸上皮化生^{22)~24)}を母地として発生する¹⁸⁾¹⁹⁾。この癌は、大腸癌や小腸癌と同様に腸型形質をとること、さらに低異型度癌であることが未分化型化へ変化しにくい理由と考える。

進行癌と微小癌や粘膜内癌との間で、胃癌組織型の比が大きく異なるとすると従来の報告は分化型癌の未分化型化に十分な注意が払われていなかったといえよう。この未分化型化は sm 以深浸潤部で起こるばかりでなく、すでに粘膜内で始まっている。しかも、未分化型化は分化型癌の細胞異型度や細胞形質に大きく依存している。

分化型癌の未分化型癌への機序解明は癌の浸潤・転移や診断・治療を考える上でも重要な課題といえよう。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご懇意なる指導とご校閲を賜った渡辺英伸教授に深甚の謝意を表します。また、ご援助いただいた第一病理学教室標本制作室および写真室の諸兄姉に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 中村恭一：胃癌の構造，改訂第2版．医学書院，1990．
- 2) Lauren, P.: The two histological main types of gastric carcinoma; Diffuse and so-called intestinal type carcinoma, *Acta pathol. microbiol. Scand.*, **64**: 31~49, 1965.
- 3) 下田忠和，藤崎順子，櫻村弘隆，池上雅博，石井高曉，松井隆明，江頭由太郎，牛込新一郎：胃癌の組織型と胃壁内進展形式．胃と腸，**26**: 1125~1134, 1991.
- 4) Ikeda, Y., Mori, M., Kamkura, T., Haraguchi, Y., Saku, M. and Sugimachi, K.: Increased incidence of undifferentiated type of gastric cancer with tumor progression in 912 patients with early gastric cancer and 1245 with advanced gastric cancer, *Cancer*, **73**: 2459~2463, 1994.
- 5) 廣田映五，落合淳志，尾田 恭，板橋正幸，中村圭子，木下 平，笹子三津留，丸山圭一，平田克治：胃癌の組織型と予後．胃と腸，**26**: 1149~1158, 1991.
- 6) Kato, Y., Kitagawa, T., Nakamura, K. and Sugano, H.: Changes in the histologic types of gastric carcinoma in Japan. *Cancer.*, **48**: 2084~2087, 1981.
- 7) 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.
- 8) Mori, M., Enjoji, M. and Sugimachi, K.: Histologic features of minute and small human gastric adenocarcinomas, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **113**: 92~931, 1989.
- 9) 西巻 正，武藤輝一，渡辺英伸：消化性潰瘍の背景胃粘膜像，臨床と基礎，**3**: 33~41, 1984.
- 10) 江崎行芳，山城守也：腺境界と胃病変．胃と腸，**15**: 137~144, 1980.
- 11) 渡辺博芳：胃の中間帯に関する病理組織学的研究．日外会誌，**67**: 808~832, 1966.
- 12) Watanabe, H., Enjoji, M. and Imai, T.: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer*, **38**: 232~243, 1976.
- 13) 岩下明德，植木敏彦，山田 豊：胃のリンパ球浸潤性髄様癌（medullary carcinoma with lymphoid stroma）の臨床病理学的検索．胃と腸，**26**: 1159~1166, 1991.
- 14) Lertprasertsuke, N., 堤 寛：特殊型胃腺癌としてのリンパ球浸潤性髄様癌—粘液組織化学的ならびに免疫組織化学的解析．消化器と免疫，**21**: 230~233, 1988.
- 15) 岩淵三哉，渡辺英伸：胃 carcinoma with lymphoid stroma の特性—浸潤リンパ球の特性からみて：第53回日本癌学会総会記事，1994.
- 16) Nakamura, S., Ueki, T., Yao, T., Ueyama, T. and Tsuneyoshi, M.: Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Cancer*, **73**: 2239~2249, 1994.
- 17) Tokunaga, M., Land, C.E., Uemura, Y., Tokudome, T., Tanaka, S. and Sato, E.: Epstein-Barr virus in gastric carcinoma., *Am. J. Pathol.*, **143**: 1250~1254, 1993.
- 18) 遠藤泰志，渡辺英伸，人見次郎，西倉 健：胃底腺領域の分化型胃癌—その病理学的特徴．胃と腸，**29**: 1009~1023, 1994.
- 19) 西倉 健，渡辺英伸，加藤法導，遠藤泰志，前島威人，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.
- 20) 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），

171~179, 1994.

- 21) 石黒信吾：胃腺窩上皮型癌の意義—その組織発生と未分化癌との関係—。阪大医誌, **39**: 507~515, 1987.
- 22) Watanabe, H.: Argentaffin cells in adenoma of the stomach. Cancer, **30**: 1267~1274, 1972.
- 23) Kato, Y., Kitagawa, T. and Yanagisawa, A.: Site-dependent development of complete and incomplete intestinal metaplasia types in the Human Stomach. Jpn. J. Cancer Res., **83**: 178~183, 1992.
- 24) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 伊津野稔: 腸上皮化生と萎縮—胃癌との関連—。臨床科学, **21**: 87~94, 1985. (平成8年2月9日受付)