信州医誌，42(3)：195～215，1994

胃の腺腫の臨床病理学的検討

坂 戸 政 彦
信州大学医学部第２内科学教室
（主任：古田 精市教授）

Clinicopathological Study of Gastric Adenoma

Masahiko SAKATO
Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine
(Director : Prof. Seiichi FURUTA)

The present study was undertaken to clarify the natural history of gastric adenoma, which has been called ATP (atypical epithelium) in Japan. To this purpose the author collected 433 lesions from 400 cases of gastric adenoma from various hospitals in Nagano prefecture. 397 lesions from 370 cases were found by gastric endoscopy, and 36 lesions were found in surgical specimens. The average age of the cases was 66.4 years, with higher age corresponding to an increased grade of histological atypia. The male-to-female ratio was 2.4 : 1. 93 % of the lesions were of the elevated type, while 3 % or 4 % were of the flat or depressed type. Histochemical study revealed that 7 lesions were of the gastric type and the rest of intestinal type. The grade of atypia of these lesions was mild in 35 lesions, moderate in 377 and severe in 21. In 2 lesions with severe atypia, cancer was identified 3 and 5 years later respectively. Histologically, the ratio of surface mucous cell-type adenoma cells to total adenoma cells increased with the increase in the grading of histological atypia. 97 lesions from 91 cases had been followed for more than one year. Alteration of the atypia grading and size was rarely observed. The present study suggested that gastric cancer develops quite rarely, if at all, in typical adenoma. *Shinshu Med J 42 : 195-215, 1994*

(Received for publication December 24, 1993)

Key words : gastric adenoma, natural history of gastric adenoma, adenoma proceeding into the cancer
胃腺腫，胃腺腫の自然史，腺腫の癌化

Ⅰ はじめに

胃のいわゆる異型上皮巣（atypical epithelium, ATP）についての研究報告は，わが国のNakamuraら[1]による1966年の論文にはじまる。その後，自然発生的に生じたATPなる用語が同様な病態を表現するために慣用的に用いられてきたが，命名およびその定義については現在も議論が続いている。ATPのある程度まとまった症例数を検討した報告の大多数は，国立がんセンターや癌研究会のように悪性腫瘍を有する紹介患者を中心にあつかっているいわば三次の診療施設からのもので，悪性腫瘍が疑われて紹介された症例や手術材料で初めて発見された症例が多く含まれており，そのためにその検討の対象となった症例は，胃の異型上皮巣の自然史の検討にはかならずしも適しているとは言えない。また，多数例での経過観察の検討も少なく，高分化型腺癌との鑑別や悪性化の問題など，

別刷請求先：坂戸 政彦
〒400 山梨県甲府市幸町14-6 市立甲府病院内科

臨床的な取り扱いが問題となる場合がしばしばある。

著者は，胃のいわゆる異型上皮巣を，Watanabe[2]，遠城寺と渡辺[3]が述べているように胃腺腫と理解して，その自然史を明らかにする目的で，第1発見者となる機会の多い長野県内の医療機関の材料を中心に症例を収集し，臨床病理学的な検討を行ったので報告する。

II 対象と方法

松本市医師会医療センター，長野県内の地域基幹病院5施設，および信州大学医学部附属病院で過去5年間に胃の腺腫であることが確認された400例433病巣である。松本医師会医療センターでは，開業医での検査の結果，あるいは集団検診の結果，精査を受けるように指示された患者を胃内視鏡検査あるいは胃X線検査により精査しているほか，長野県内の開業医あるいは中小規模病院から生検および手術材料が送付されている。そのために第1線のいわば1次医療の症例が対象になる。地域基幹病院5施設では直接訪れる患者と開業医あるいは中小規模病院からの紹介患者があり，いわば2次医療の症例が対象となる。信州大学医学部附属病院ではその多くが紹介患者であり，いわば3次医療の症例が対象となっていると考えられる。

松本市医師会医療センターの症例については医療センター内視鏡室の検査台帳および病理検査室の検査台帳から，長野県内の5病院については各病院の内視鏡検査台帳および病理検査台帳から，信州大学医学部附属病院の症例については中央検査部病理検査室のデータベースから，生検例ではgroup III以上の診断がついた症例，手術例では腺腫あるいは関連する診断名のついた症例，さらには癌との鑑別が問題となった症例を選択した。これらの症例について，組織切片で後に述べる診断基準に従って腺腫と見なされる症例，および関連症例を選択し，その上で各医療機関より可能な限りX線フィルムおよび内視鏡フィルムを収集して検討した。

腺腫と確定診断された方法は，内視鏡所見とその生検結果によるものが363例390病巣，内視鏡的切除によって初めて確認されたものが7例7病巣，胃切除標本で初めて発見されたものが30例36病巣である。手術後に発見された30例中29例は胃癌との合併，1例はUl-IVの胃潰瘍との合併のため手術を受けていた。

また，腺腫との鑑別が問題となった癌症例は24例24病巣であった。この24例24病巣のうち18例18病巣は内視鏡検査時に発見され，内視鏡的切除標本（4例），胃切除標本（14例）で，最終的に癌と診断した。残りの内視鏡的に切除された4例4病巣，胃切除標本での2例2病巣は組織所見で腺腫か癌か問題になったが，病巣の一部に明らかな癌の部位を有し，腺腫と癌との鑑別が問題となった部位との間に明らかな境界が認められないことより最終的に病巣全体を癌と診断した。

このようにして収集した症例について次の項目を検討した。

1　頻度，性別と年齢：最初に腺腫を確認された年齢とし，胃内視鏡検査数および生検症例数に対する発見頻度を求めた。

2　個数：同一胃内の病巣数。

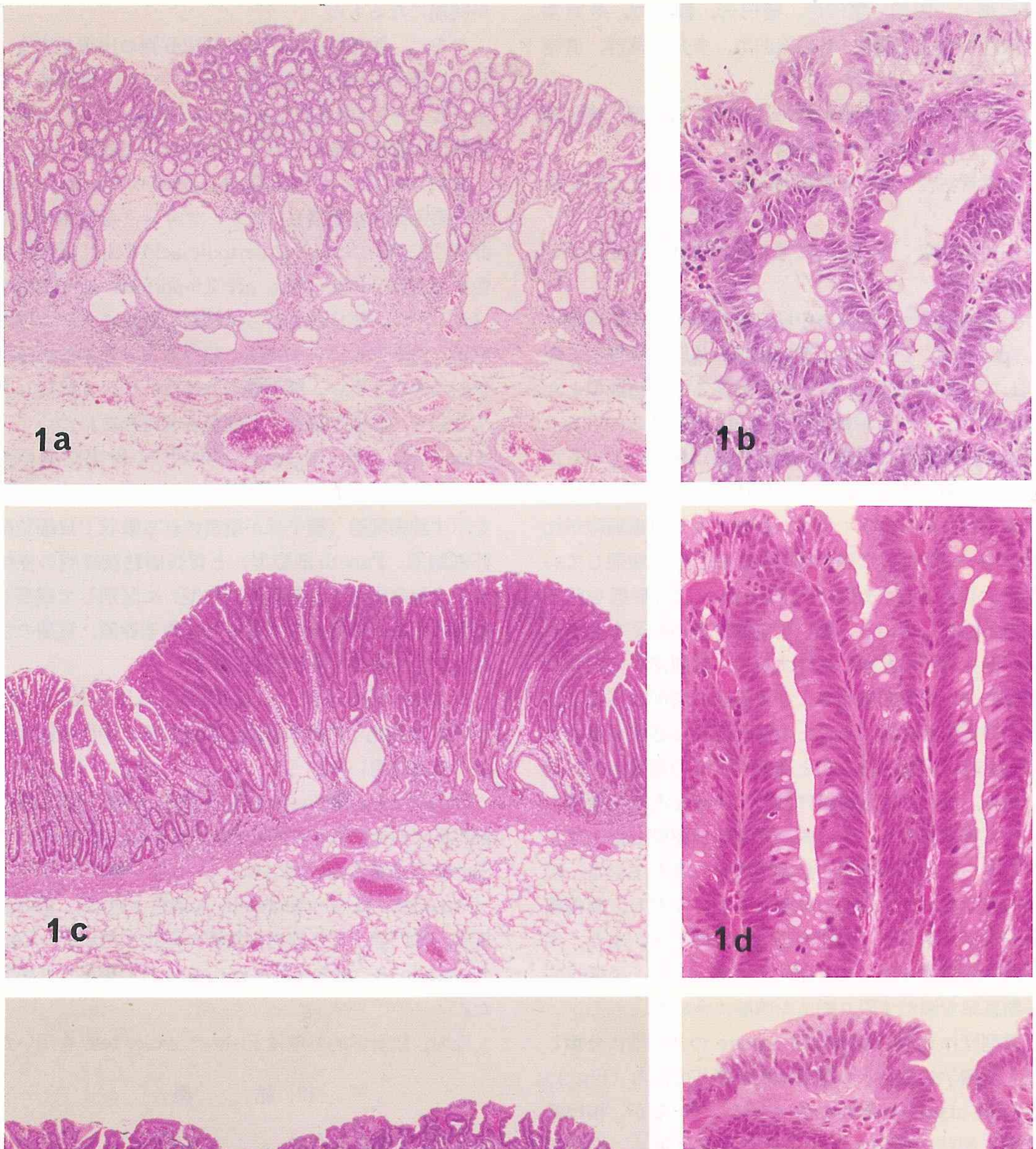
3　存在部位：胃の各部の名称は崎田ら[4]に準じ，胃の全周を，前壁，大弯，後壁，小弯と4等分し，さらに，上から穹窿部，胃体上・中・下部，胃角部，前庭部と区別して，病巣の存在部位を示した。

4　大きさ：病巣の最大径を用いた。原則として臨床医が記載した数値を用いたが，記載されていない場合は透視フィルム上で計測した。また，手術例，内視鏡的切除例では実測値を用いた。

5　肉眼形態：隆起型，平坦型，陥凹型に大別し，さらに隆起型については斉藤ら[5]の分類に準じ，P型（polypoid type，I型早期胃癌に類似する形態をとるポリープ型），FP型（flat polypoid type, 全体としては平坦であるが，複数の隆起成分より成る形態をとる平坦隆起型），SP型（small polyp type, 小型で単一の隆起成分からなる小隆起型）の3型に亜分類した。なお，吉田ら[6]のF型（fold-like type, 腫大した粘膜襞のように見えるすうへき型）はFP型に含めた。福地と望月[7]，福地ら[8]のII a-subtypeおよび佐野[9]の扁平ポリープは，この分類では大きさによりFP型あるいはSP型に含まれる。なお，陥凹型は，病変の大部分がII c様に陥凹しているものとし，中心陥凹型のように全体が隆起していてその一部分だけが陥凹しているものは隆起型に含めた。また，正面像を永富ら[10]の分

Fig. 1　Histological atypia of gastric adenoma
Hematoxylin-eosin (H.E.) stain

a. Mild atypia	×22
b. Mild atypia	×170
c. Moderate atypia	×22
d. Moderate atypia	×170
e. Severe atypia	×22
f. Severe atypia	×170


1a
1b
1c
1d
1e
1f

類に準じ，円形，類円形，楕円形，瓢簞型，桑実型（結節が整と不整），中心陥凹型，多発集落群，潰瘍辺縁の9型に分類した。

6　色調：病巣の周囲粘膜に比べて，白色調，赤色調，変化なしの3群に分けて検討した。

7　背景粘膜：特に腺腫周囲の腸上皮化生について検討した。

8　共存病変：同一胃内にある腺腫以外の病変について検討した。

9　病理組織像：腺腫の組織学的な診断は次の基準にしたがった。すなわち，腫瘍細胞の基底部に柵状に配列している核は腫大して長楕円形あるいは紡錘型となり，クロマチンも増加してN/C比が上昇している。しかし，核異型は軽度で，核分裂像は増加しているが異型分裂像は認められない。胞体は弱好酸性で，円柱状あるいは高円柱状である。このような腫瘍細胞が比較的均一で規則的な腺管構造を形成しつつ増殖しているが，しばしば杯細胞や，Paneth細胞の形態を示すものが混在している。強い化生性胃炎の所見を示すことが多い周囲の粘膜に比較すると，腺腫部分の間質は比較的狭いが膠原線維および平滑筋の増加は高度である。非腫瘍部粘膜の上皮との移行部には必ずいわゆる増殖前線（非腫瘍性上皮と腫瘍性上皮の接触点）が見出せる。また，腺腫組織は粘膜の表層を占めて増殖している場合が多く，その際，深部には萎縮した上皮からなり，しばしば拡張した幽門腺が残存している。以上の基準を満たす病変を腺腫とした。ただし，腫瘍細胞が胃型であるか，腸型であるかを問わず，また，肉眼的に隆起型であっても陥凹型であっても，組織学的診断基準を満たす限り総てを腺腫に含めた。

異型度はmild, moderate, severeの3段階に分類した。組織学的な判定の基準は次の通りである（Fig. 1)。

Mild atypia：腺腫の基準はみたしているが，核は基底部に柵状に配列し，N/C比は正常に近く，規則的な腺管構造を形成しつつ増殖している。そのため，反応性の過形成，あるいは再生異型との鑑別が必要となるもの。

Moderate atypia：定型的な腺腫組織で，長楕円形の核は基底部に柵状に配列しており，N/C比はやや高い。しかし，構造異型は乏しい。

Severe atypia：腺腫の範疇にはとどまるが，核の基底部の柵状配列はやや乱れ，N/C比も増大傾向にあり，腺管構造もわずかであるが規則性に乱れを生じている。つまり，細胞異型，構造異型の点で癌との鑑別が問題になるもの。

さらに，腺腫のそれぞれの構成細胞の出現頻度を，(－)（認められないもの)，(±)（ごく少数認められもの)，(＋)（相当数認められるもの)，(＋＋)（腺腫全体の大部分に認められるもの）として検討した。

検討の対象とした全例のHematoxylin-eosin (H.E.) 染色標本を観察したほか，ブロックを借用できた症例(283例)についてはperiodic acid-Schiff (PAS)染色あるいはAlcian blue pH 2.5-periodic acid-Schiff (AB-PAS) 重染色も行って観察した。さらに一部の症例（25例）については次に述べるような粘液組織化学的な染色を行い，腫瘍細胞の性格について検討した。すなわち，腺腫を構成する細胞の表現形質について，AkamatsuとKatsuyama[11]や中村[12]の胃癌細胞の表現形質の分類に従って，腺腫細胞を腸型の上皮の性格を示す腫瘍細胞（刷子縁が観察される吸収上皮細胞型，杯細胞型，Paneth細胞型）と胃表層粘液細胞の性格を示す腫瘍細胞（表層粘液細胞型）に区別して観察し，腸型の上皮の性格を有するものを腸型腺腫，胃型の性格を有するものを胃型腺腫とした。

Alcian blue pH 2.5-periodic acid-Schiff (AB-PAS) 重染色：粘液の検出，酸性粘液と中性粘液の鑑別のために用いた。

Galactose oxidase-Schiff (GOS) 反応：胃の表層細胞型の粘液の同定に用いた。Galactose oxidaseはSigma社の製品を使用した。

Paradoxical concanavalin A染色 (PCS)：胃の副細胞，幽門腺上皮に固有な粘液の同定に用いた。Concanavalin A, peroxidaseはSigma社の製品を使用した。

なお，統計学的処理はFisher's exact testを用いた。

III　結　　果

1　頻度，性別と年齢

松本医師会医療センター，長野県内の地域基幹病院5施設，および信州大学医学部附属病院で，過去5年間に胃の腺腫であることが確認できた症例は，それぞれ178例188病巣，149例162病巣，73例83病巣で，総計400例433病巣であった。

本研究では，対象の大多数の363例390病巣が内視鏡および生検で診断された。胃内視鏡検査施行回数に対する腺腫の発見頻度は，地域基幹病院では0.38%，信州大学医学部附属病院では0.45%で，平均0.40%であった。なお，松本医師会医療センターの症例について

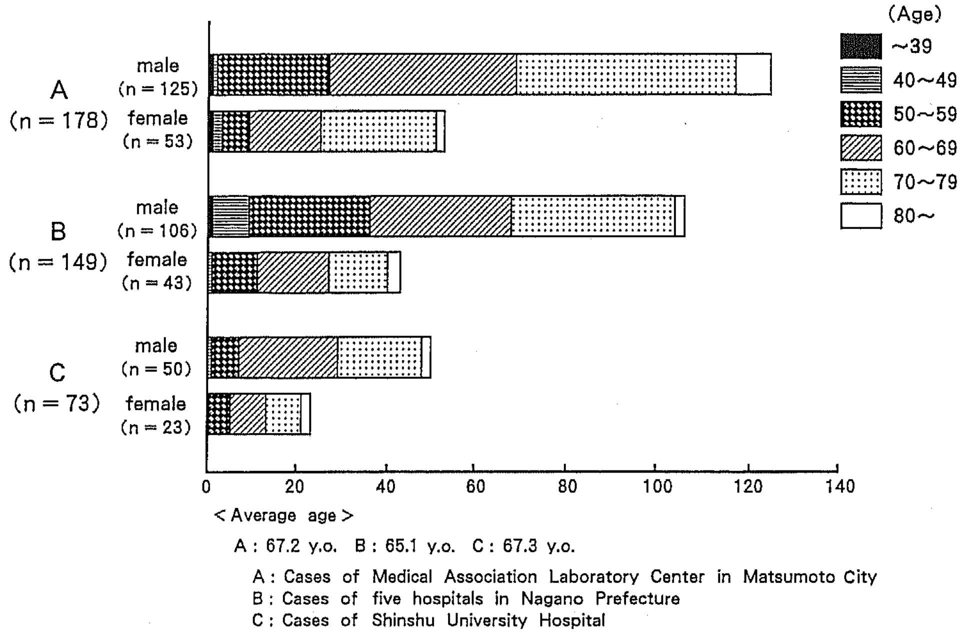


Fig. 2 Age and sex distribution of patients with gastric adenoma in each facilities

は開業医からの症例も多く，胃内視鏡検査施行回数の正確な把握ができなかった。胃の生検件数に対する腺腫の頻度は平均1.14%で，松本医師会医療センターでは0.90%，地域基幹病院では1.38%，信州大学医学部附属病院では1.61%と，1次，2次，3次の各医療の症例を対象とする施設になるに従い頻度が高くなる傾向がみられた（Table 1)。

医師会医療センター症例では男性125例に対し女性53例，地域基幹病院症例では男性106例に対し女性43例，大学病院症例では男性50例に対し女性23例で，それぞれのグループ間での性差の有意義はなく，男女比は2.4：1であった。年齢的には上記の3グループとも70歳代，60歳代に発見されるものが多く，40歳未満の症例は3例のみで，最若年者は30歳であった。3グループの平均年齢はそれぞれ67.2歳，65.1歳，67.4歳で有意差はなく，全体の平均年齢は66.4歳であった（Fig. 2)。

異型度別では mild atypia のものが65.1歳，moder-

Table 1 Frequency of detection of gastric adenoma in relation to number of gastric endoscopy and gastric biopsy

	Adenoma (a)	Gastric endoscopy (b)	Gastric biopsy (c)	Ratio (%) (a/b)	(a/c)
A.	176	—	19,553	—	0.90
B.	144	37,895	10,435	0.38	1.38
C.	70	15,504	4,358	0.45	1.61
Total	390	53,399*	34,346	0.40*	1.14

*B+C

A. Cases of Medical Association Laboratory Center in Matsumoto City
B. Cases of five hospitals in Nagano Prefecture
C. Cases of Shinshu University Hospital

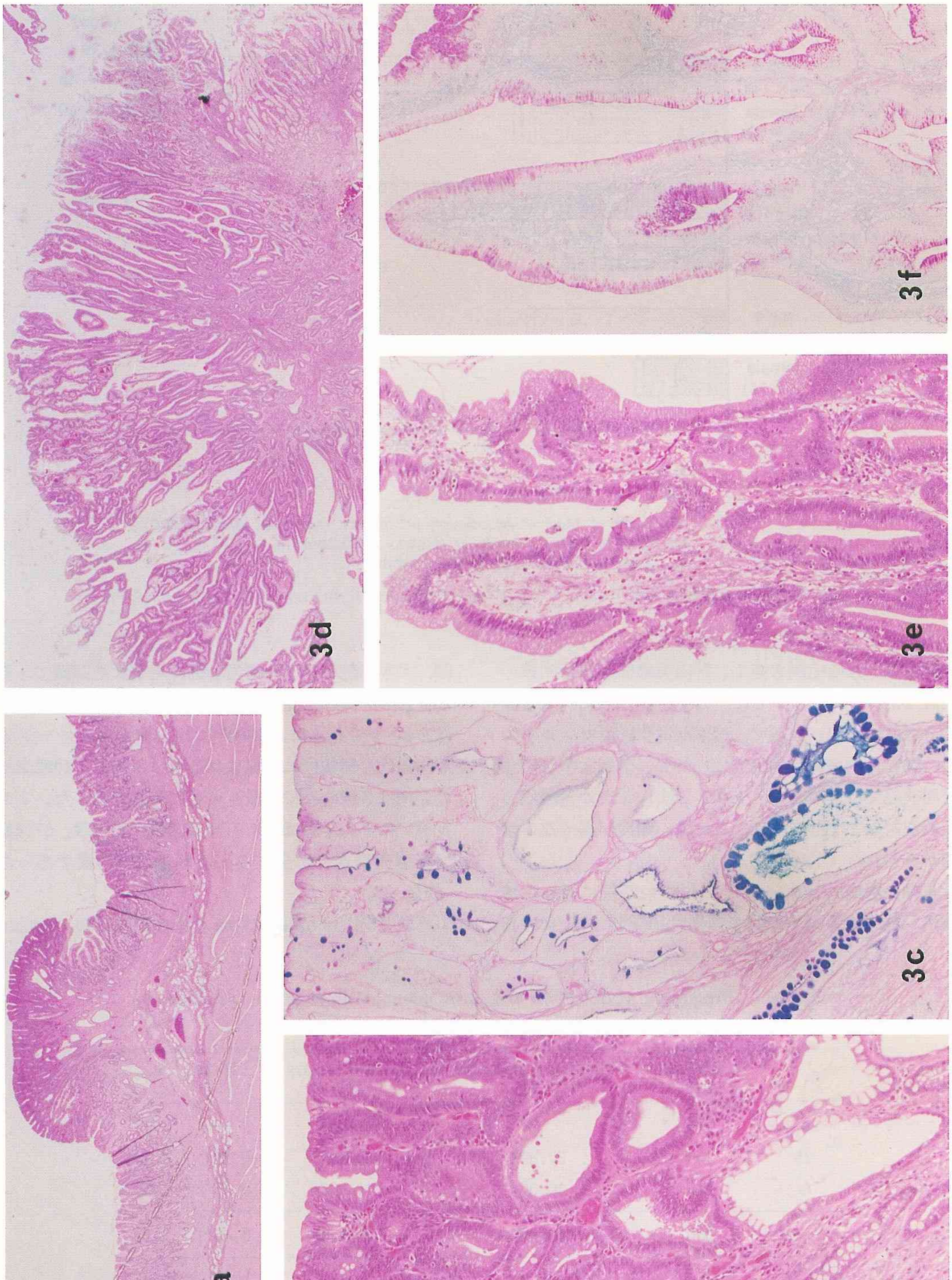

3f
3d
3e
3a
3c
3b

Table 2 Age and sex distribution of patients with gastric adenoma

Atypia	Sex	Age -39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-	Total
Mild		1		11	8	11	3	34
	male	1		9	4	9	2	25
	female			2	4	2	1	9
Moderate		2	13	64	125	129	13	346
	male	1	10	46	90	86	8	241
	female	1	3	18	35	43	5	105
Severe				4	3	10	3	20
	male			3	2	8	2	15
	female			1	1	2	1	5
Total		3	13	79	136	150	19	400
	male	2	10	58	96	103	12	281
	female	1	3	21	21	47	7	119

〈Average age〉

mild atypia (n=34) 65.1 y.o.
moderate atypia (n=346) 66.3 y.o.
severe atypia (n=20) 70.7 y.o.

ate atypia のものが66.3歳，severe atypia のものが70.7歳と異型度が上がるに連れて年齢が上昇する傾向がみられた（Table 2)。

2 個数

腺腫400例中，2個以上の病巣が認められた症例は31例（7.8%）（男性26例，女性5例）で，そのうち3病巣が見出された症例が2例であった。同一胃内に4個以上認められた症例はなかった。手術後に発見された28例中，2個のものは6例であった。

複数の病巣をもつ症例は，49歳から85歳で平均年齢68.1歳，3病巣を持った2症例はそれぞれ73歳，85歳でともに男性であった。

同一胃内に複数認められる腺腫の存在部位は，同一部位ないし隣接する部位に認められるものが23例で，離れて存在したものが8例であった。異型度はともに moderate atypia のものが28例，ともに mild atypia のもの，moderate atypia と severe atypia のもの，ともに severe atypia のものが各1例であった。

3 存在部位（Table 3)

腺腫の存在部位では，前庭部小弯に最も多く，前庭部だけで約半数を占めていた。前庭部，胃角部，体下部，体中部，体上部，穹窿部と口側になるにしたがい

Fig. 3 Intestinal type and gastric type in gastric adenomas

a. Intestinal type H.E. ×8.5
b. Intestinal type H.E. ×85
c. Intestinal type: The goblet cell like cells are stained intensely and show alcianophilia, and cuticular border is evident.
Alcian blue pH2.5-periodic acid-Schiff (AB-PAS) ×85
d. Gastric type H.E. ×8.5
e. Gastric type H.E. ×85
f. Gastric type: The surface mucous cell like cells are stained intensely. AB-PAS ×85

減少した。穹窿部に認められたものは２例のみであり，いずれも噴門近傍に認められた。

病変の存在部位と組織異型度の強さには明らかな相関関係は認めなかった。

4　大きさ（Table 4）

腺腫433病巣のうち，大きさが確認できなかった81病巣を除いた352病巣について検討したところ，６～10mm のものが最も多く，15mm 以下が大多数であり，最大のものは長径30mm であった。病巣の大きさと組織学的な異型度の強さには明らかな関係はみられなかった。

5　肉眼形態（Table 5）

形態が確認できた423病巣では，大多数が隆起型であり，さらに隆起型の中でもＦＰ型が全病巣数の過半数を占めていた。平坦型は，内視鏡で色調の変化によって発見されたもの６病巣（白色調３病巣，赤色調３病巣），色調変化がなく手術によりはじめて発見されたものが８病巣であった。陥凹型は，内視鏡でⅡｃ型

Table 3　Site distribution of gastric adenoma

Site	Lesser curvature	Greater curvature	Anterior wall	Posterior wall	Total
Fornix	〈 0〉 0(0) [0]	〈 0 〉 0(0) [0]	〈 0〉 0(0) [0]	〈 0〉 2(2) [0]	〈 0〉 2(2) [0]
Upper body	〈 2〉 9(7) [0]	〈 0〉 1(1) [0]	〈 0〉 3(3) [0]	〈 0〉 10(9) [1]	〈 2〉 23(20) [1]
Middle body	〈 1〉 15(12) [2]	〈 1〉 6(5) [0]	〈 0〉 4(4) [0]	〈 0〉 9(8) [1]	〈 2〉 34(29) [3]
Lower body	〈 3〉 29(23) [3]	〈 1〉 3(2) [0]	〈 0〉 14(14) [0]	〈 1〉 18(16) [1]	〈 5〉 64(55) [4]
Angular region	〈 5〉 46(41) [0]	〈 0〉 19(19) [0]	〈 2〉 20(15) [3]	〈 0〉 18(16) [2]	〈 7〉 103(91) [5]
Antrum	〈 6〉 72(62) [4]	〈 1〉 37(36) [0]	〈 2〉 43(38) [3]	〈 10〉 55(44) [1]	〈 19〉 207(180) [8]
Total	〈 17〉 171(145) [9]	〈 3〉 66(63) [0]	〈 4〉 84(74) [6]	〈 11〉 112(95) [6]	〈 35〉 433(377) [21]

〈 〉 mild atypia

( ) moderate atypia

[ ] severe atypia

Table 4　Size of gastric adenoma in each histological atypia

Atypia	Size (mm) -5	6-10	11-15	16-20	21-	Total
Mild	5	16	2	1		24
Moderate	66	149	60	15	18	308
Severe	5	7	4	2	2	20
Total	76	172	66	18	20	352

Table 5　Gross type and front view in each histological atypia of gastric adenoma

a　Gross type

Atypia	Elevated*			Flat	Depressed	Total
	P	FP	SP			
Mild	9	15	5	2	3	34
Moderate	44	221	82	11	10	368
Severe	4	10	4	1	2	21
Total	57	246	91	14	15	423

b　Front view

Atypia	Round	Roughly round	Oval	Gourd-shaped	Mulberry-form		Centrally depressive	Grouped	Ulcer's edge	Total
					Regular nodule	Irregular nodule				
Mild	5	3	2		1	2	2		3	18
Moderate	44	61	29	21	35	36	23	3	2	254
Severe		7				5	2			14
Total	49	71	31	21	36	43	27	3	5	286

*Elevated type was classified into following three types

P ; polypoid, FP ; flat polypoid, SP ; small polyp

Table 6　Color of gastric adenoma in each histological atypia

Atypia	Color			Total
	Whitish	Normocolored	Reddish	
Mild	8	9	2	19
Moderate	209	52	11	272
Severe	11	4	2	17
Total	228	65	15	308

早期胃癌を疑ったものが14病巣，手術後発見されたものが1病巣で，生検前に腺腫と考えたものはなかった。組織学的な異型度との関連性は認められなかった。

正面像は確認できた286病巣では，類円形，桑実型がやや多かった。組織上 severe atypia のものでは類円形が7病巣，結節が不整の桑実型が5病巣，中心陥凹型が2病巣であった。

6　色調（Table 6）

腺腫で色調が確認できた308病巣について検討すると，周辺粘膜に比べて白色調のものが最も多かった。赤色調の15病巣のうち7病巣は陥凹型，3病巣は平坦型，5病巣には中心陥凹を伴っていた。

組織学的な異型度との関連では，moderate としたものでは白色調のものが多かったのに対し，mild としたものでは周囲粘膜に比べて変化のないもの，赤色調のものの割合が高く，severe なものでは赤色調のものの割合が高い傾向がみられた。

7　背景粘膜

腺腫周囲の腸上皮化生については組織上で確認できた420病巣（腸型腺腫413病巣，胃型腺腫7病巣）では完全型腸上皮化生，不完全型腸上皮化生がそれぞれ206病巣（49%），201病巣（48%）と約半数ずつを占め，化生粘膜が認められないものは13病巣（3%）のみであった。腸型腺腫だけでは完全型腸上皮化生206

病巣（50%），不完全型腸上皮化生196病巣（47%）であった。同一胃内に複数の腺腫を持つ例ではいずれも腸上皮化生を伴っており，3病巣をもつ胃では2例とも不完全型腸上皮化生を伴っていた。

8　共存病変

腺腫のある胃内に腺腫以外の病変を認めた症例は79例あり，癌が47例（11.8%）（癌として手術後に腺腫が発見されたもの30例，術前に内視鏡検査で癌と腺腫の合併が確認されたもの17例），潰瘍が23例（5.8%）（潰瘍と癌を併存するもの1例），過形成性ポリープが9例（2.2%）であった。また2例は癌として手術を受けた残胃に認められた。癌が認められた47例中，同一病巣内に癌と腺腫が存在するものは4例で，大きさはそれぞれ10mm，15mm，25mm，30mmとやや大きかった。この4例中2例はmoderate atypia，2例はsevere atypiaで共存する癌はいずれも分化型早期癌であった。腺腫とは別の部位に認められた癌は，早期癌が30例，進行癌が13例で，分化型癌が35例，未分

Table 7　Frequency of the types of gastric adenoma cells

Surface mucous cell-type	−	±	+	++	Total
Intestinal type					
Mild atypia	8	19	4		31
Moderate atypia	233	118	23		374
Severe atypia	7	9	5		21
Gastric type				7	7
Total	248	146	32	7	433
Absorptive cell-type	**−**	**±**	**+**	**++**	**Total**
Intestinal type					
Mild atypia		4	19	8	31
Moderate atypia		25	192	157	374
Severe atypia		7	14		21
Gastric type	3	4			7
Total	3	40	225	165	433
Goblet cell-type	**−**	**±**	**+**	**++**	**Total**
Intestinal type					
Mild atypia		5	17	9	31
Moderate atypia	3	56	157	158	374
Severe atypia	3	12	6		21
Gastric type	5	2			7
Total	11	75	180	167	433
Paneth cell-type	**−**	**±**	**+**	**++**	**Total**
Intestinal type					
Mild atypia	22	3	3	3	31
Moderate atypia	127	76	125	46	374
Severe atypia	14	7			21
Gastric type	7				7
Total	170	86	128	49	433

Histology	*No. of lesion*	*Size*	*No. of lesion*
Mild atypia	6	no change	5
		enlarged	1
Moderate atypia	84	reduced	12
		no change	67
		enlarged	5
Severe atypia	7	no change	3
		enlarged	4

(2 lesions proceeded into the cancer)

Fig. 4 Clinical follow up study of gastric adenoma in each histological atypia (97 lesions)

化型癌が8例であった。潰瘍との位置関係では，潰瘍の辺縁にあるものが4例5病巣，潰瘍より肛門側にあるものが18例19病巣，潰瘍より口側にあるものは1例1病巣のみであった。

9 病理組織像

H.E.標本で腫瘍細胞が粘液に富んだ明るい胞体を持ち，PASに強染する腫瘍細胞が腫瘍の2/3以上を占めるものを胃型腺腫と分類すると，胃型腺腫は7病巣のみで，残りの426病巣は腸型腺腫であった（Fig. 3)。胃型の7病巣はいずれも単発例で，4病巣は異型が軽度で過形成性ポリープとの鑑別が必要であった。また，胃型腺腫の周囲粘膜では化生粘膜が認められないものが2例，不完全型腸上皮化生を伴うものが5例で，完全型腸上皮化生を伴うものは認めなかった。

腺腫を構成する細胞の表現形質について，Akamatsu と Katsuyama[11]や中村[12]の胃癌細胞の表現形質の分類に従って観察すると，腺腫組織の表層には，腸型の被蓋上皮あるいは表層粘液細胞型腫瘍細胞が主として分布し，深層に Paneth 細胞型腫瘍細胞が分布する構造が高率に観察され，腺腫組織にもいわゆる類器官構造がみられた。さらに，腺腫の構成細胞の出現頻度を検討した。表層粘液細胞型は認められないもの（－）が過半数で，（＋＋）は胃型腺腫のみであった。腸型腺腫で胃型上皮様の粘液が認められるものでは，いずれも通常の胃型上皮の粘液に比べてわずかで，管腔側に位置していた。刷子縁が観察される吸収上皮細胞型は，まったく認められない3病巣はいずれも胃型腺腫であり，相当数認められるもの（＋）が過半数であった。腺腫に認められる刷子縁は，通常の腸上皮化生粘膜にみられる刷子縁に比べて貧弱なものが多かった。杯細胞型は（＋），（＋＋）のものが多かった。Paneth 細胞型は61％の病巣に認められた。腺腫にみられる杯細胞型，Paneth 細胞型腫瘍細胞は，通常の腸上皮化生粘膜に認められるものに比べ小さく，大小不同もみられた。

また，腺腫の異型度ごとにその構成細胞の出現頻度をみると，moderate atypia に比べ mild atypia, severe atypia では表層粘液細胞型の見られる割合が高く，吸収上皮細胞型，杯細胞型，Paneth 細胞型のみられる割合が減少した。この傾向は severe atypia で特に著明であった（Table 7)。

粘膜下層まで確認できる切除例89例97病巣について検討すると，腺腫内の毛細血管は周囲粘膜に比較してほとんど増減がなく，間質には軽度ないし中等度の炎症細胞浸潤を伴い，平滑筋の増生もみられた。典型的な二階建て構造が認められるものが多かったが，認められないものも20病巣あった。腺腫の周辺粘膜はほとんどが萎縮しており腸上皮化生を伴い，その間質には軽度ないし中等度の炎症細胞浸潤がみられた。粘膜下組織の膠原線維や平滑筋の増加は6病巣に軽度ながら

Table 8 Histochemical properties of gastric adenoma

	AB-PAS	GOS	PCS
Intestinal type (n＝22)	＋～＋＋	－～＋	－
Gastric type (n＝3)	＋＋	＋＋	－

認めたが，潰瘍瘢痕を思わせるような所見ではなかった。1例は内視鏡的切除後に手術された例でUl-IIsの潰瘍瘢痕を伴っていた。

AB-PAS，GOS，PCSの粘液染色を行った25例の内訳は腸型腺腫22例，胃型腺腫3例であった。AB-PAS重染色においては，腸型腺腫では杯細胞型腫瘍細胞と刷子縁が酸性粘液を，胃型腺腫では表層粘液細胞型腫瘍細胞が中性粘液を有していた。胃型腺腫の表層粘液細胞型腫瘍細胞では強いGOS反応性を示した。PCSにおいては，腺腫25例全例で腺腫内にPCS陽性細胞を認めなかった（Table 8）。

10 経過観察（Fig. 4）

1年以上経過観察し得た症例は91例97病巣で，その内訳は1年以上2年未満が52例53病巣，2年以上3年未満が19例19病巣，3年以上4年未満が8例9病巣，4年以上5年未満が5例9病巣，5年以上が7例7病巣で，最長は5年9カ月であった。91例97病巣中，縮小したもの12病巣（12%），変化のないもの75病巣（78%），増大したもの10病巣（10%）で，癌化したものは増大したものの中の2病巣（2%）であった。

初回診断がmild atypiaであったものは6例6病巣（いずれも男性）で，観察期間は1年以上2年未満が5例5病巣，5年6カ月が1例1病巣で平均1年11カ月であった。1例は1年1カ月の経過で内視鏡的にやや増大していたが，生検組織所見では変化がなかった。もう1例は1年1カ月の経過でmoderate atypiaの組織像に移行していた。他の4例は肉眼像，組織像とも変化がみられなかった。6例とも内視鏡検査，生検組

Table 9-1 Size, gross type and color of gastric carcinoma liked adenoma

a Size

-5 mm	6-10 mm	11-15 mm	16-20 mm	20- mm	Total mm
1 (4)	4 (17)	6 (24)	4 (17)	9 (38)	24 (100)

b Gross type

Elevated			Flat	Depressed	Total
P	FP	SP			
11 (46)	9 (38)	1 (4)		3 (12)	24 (100)

c Color

Whitish	Normocolored	Reddish	Total
3 (20)	5 (33)	7 (47)	15 (100)

( ) %

Table 9-2 Frequency of types of the gastric carcinoma cells

	−	±	+	++	Total
Surface mucous cell-type	4 (17)	13 (54)	7 (29)		24 (100)
Absorptive cell-type		17 (71)	7 (29)		24 (100)
Goblet cell-type	7 (30)	8 (33)	8 (33)	1 (4)	24 (100)
Paneth cell-type	15 (63)	7 (29)	2 (8)		24 (100)

( ) %

織による検索のみで経過観察中である。

初回診断が moderate atypia のものは78例84病巣（男性56例，女性22例）で，1年以上2年未満が47例48病巣，2年以上3年未満が15例15病巣，3年以上4年未満が6例7病巣，4年以上5年未満が5例9病巣，5年以上が5例5病巣で，平均は2年2ヵ月，最長は8年6ヵ月であった。最終的な処置としては胃切除術が3例3病巣（1例は癌との合併を認めた），内視鏡的切除例が6例6病巣で，生検により経過観察中のものが69例75病巣である。肉眼所見で縮小ないし消失したものは12例12病巣（14%），増大したものは5例5病巣（6%）で，61例67病巣（80%）は変化を認めなかった。組織所見で severe atypia や癌に変化したものはなかった。

初回診断が severe atypia のものは7例7病巣（男性3例，女性4例）で，2年以上3年未満が4例4病巣，3年以上4年未満が2例2病巣，5年3ヵ月が1例1病巣で平均3年2ヵ月であった。最終的な処置としては胃切除術を施行したものが4例4病巣で，生検により経過観察中のものが3例3病巣である。肉眼所見で縮小ないし消失したものはなく，増大したものは4例4病巣（57%）で，3例3病巣（43%）は変化を認めなかった。増大した4例中，2病巣はそれぞれ2年11ヵ月，5年3ヵ月後に胃切除術を受け，組織学的に高分化型腺癌と診断された。この2例とも非常によく分化した癌であり，部分的には異型が強く明らかな癌の形態をとっている一方で，最初に生検診断された組織像と大差がなく腺腫と考えうるような部分も認められた。増大傾向が見られた他の2例は2年4ヵ月，3年2ヵ月の経過でやや異型度を増し，腺腫と癌の境界のような組織像を示した。

11　腺腫との鑑別が問題となった癌症例（24例24病巣）について（Table 9）

性別は，男性13例，女性11例で男女比は1.2：1であった。年齢では70歳代，60歳代に発見されるものが多く，平均年齢は67.8歳であった。個数は，24例とも各1病巣で，複数の病巣をもつものはなかった。存在部位は，前庭部後壁（4病巣）に最も多く，前庭部前壁（3病巣）が続いていた。前庭部全体では9病巣（38%）で口側になるにつれて減少した。

大きさは，20mm をこえるものが比較的多く，最大のものは長径58mm であった。肉眼形態は隆起型が多く，その中でもP型，FP型が多かった。また，正面像を確認できた19病巣では類円形，結節が不整の桑実型，中心陥凹型，潰瘍辺縁に認めたものがそれぞれ5，7，6，1病巣であった。色調では，周囲粘膜に比べ赤色調のものが最も多かった。

周囲粘膜の腸上皮化生については，完全型が10病巣に，不完全型が14病巣にみられた。

共存病変として，同一胃内に癌が4例，腺腫が2例（腺腫の組織異型度はそれぞれ moderate atypia, severe atypia），潰瘍（瘢痕）が2例，過形成性ポリープが1例認められた。

癌を構成する細胞では，定型的な腺腫に比べ表層粘液細胞型腫瘍細胞が相対的に増加し，吸収上皮型，杯細胞型，Paneth 細胞型腫瘍細胞は減少し，severe atypia の腺腫に類似していた。

最終的な処置は胃切除が16例，内視鏡的切除が8例であった。24例中2例は pm まで浸潤した進行癌であったが，他の22例は早期癌であった。最初に発見された後，6ヵ月以上1年未満の経過があるものは2例，1年以上の経過のあるものは4例で，最長は1年10ヵ月であった。この6例は総て胃切除術を受け，分化型早期癌と診断された。6例中1例にわずかの sm 浸潤を認めたが，他の5例はいずれも深達度 m であった。

Ⅳ 考　　案

著者は，日本人の胃粘膜にしばしばみられる，癌ではないが異型性のある限局性の上皮性病変の本体を腺腫として検討を加えた。前述したように，このような粘膜病変は過去に，平盤状隆起，胃ポリープ特殊型，異型上皮（巣），ATP，Ⅱa-subtype, 扁平ポリープ，dysplasia, 腺腫など様々な名で呼ばれてきた。もちろん，それぞれの呼び名はそれぞれの研究者のこの病態に対する認識を反映している。まず，この病態に対するこれまでの記述を概観して，著者の立場を明確にしておきたい。

このような病変の報告は松本[13]による高齢者の胃粘膜にみられる前癌病変としての平盤状隆起の記載に始まる。彼は老年者の剖検例を組織学的に検索し，112例中15例に平盤状隆起を認め，異型性増殖および腸上皮化生の著しいのが多いことを指摘している。同年，中村ら[14]は，胃ポリープを病理組織学的に3型に分類し，その中に，肉眼的に花壇状あるいは山脈状のポリープで，正常上皮との間に明瞭な境界を形成する異型上皮からなる腫瘍性あるいは腫瘍状の増殖巣をⅢ型として位置づけた。彼らは腸上皮化生との関連を重視し，悪性変化の頻度が高いと述べている[15]。

ついで，1966年，Nakamuraら[1]は，組織学的に分化型の早期胃癌からatypical epitheliumを区別したが，彼らの報告では肉眼的な形態でII aが優勢ではあるがII cの頻度が相対的に高い点に特徴がある。彼らの報告例のうち9例（35%）が癌で，陥凹型が8例（31%）も含まれているなど，現在我々がATPあるいは腺腫に対して抱いているイメージとはかなり異なっている。その後，高木，菅野，中村（恭一）らの研究グループが同様な病変を異型上皮（巣）あるいはATPと称して，系統的な病理組織学的，臨床的な研究を継続し，ATPとしての概念を普及させた。福地と望月[7]，福地ら[8]は，II a様の肉眼像を示しながらそれを構成している上皮が腸上皮化生型の性格を示す非悪性上皮であるものをII a-subtypeと称した。彼らは当然のことながらこの呼び名を隆起型の病変に限定して使用しており，陥凹型は除外している。さらに，経過観察によって肉眼的形態と組織学的所見に変化がないものがほとんどであると報告した[16]。一方，佐野[9]の分類した胃ポリープの中で彼が扁平ポリープとして分類したものは，肉眼的にいわゆるATPあるいはII a-subtypeに一致するが，19例中9例は癌または癌化したとみられる症例であった。なお，彼は2cm以上の症例に癌が多いこと，さらにこの病変の前癌病変としての重要性を指摘している。

1975年にわが国の代表的な消化管病理および内視鏡の研究者らによりこのテーマが注目され，その後の研究に大きな影響を与えた。遠城寺と渡辺[3]は，長期にわたり存続する病変であること，増殖前線の形成があること，周辺粘膜の圧排像があること，類器官様の細胞の分化がありその構築が腸の腺腫によく似ていることなどから，陥凹型も含むいわゆる境界病変を総て腺腫として一括し，有茎性の腺腫性ポリープと同一の範疇で扱っている。一方，長与[17]は境界領域病変をATPと同一の病態と捉えながら，その容積の増加が必ずしもみられないことからadenomaには入れ難い病変と考えており，dysplasiaとして一括するように提案している。このように病巣の容積の増加が十分でないとして，この病変をあえて腺腫としない考え方は多くの消化管病理の研究者に共通しており，ATPなる呼称が生まれた理由の一つでもある。しかし，著者の考えでは，たとえばII cでは腫瘍組織は正常粘膜に比べてむしろ萎縮しており，容積の増減は腫瘍と判断する際の本質的な条件ではなく，遠城寺と渡辺の腺腫の基準が現時点では最も妥当性があると思われる。

一方，欧米では，WHO分類が胃の良性上皮性腫瘍としてadenomaのみを挙げている[18]のにもかかわらず，dysplasiaとしての議論[19)20]が盛んである。本邦でも最近dysplasiaを腺腫や癌と同じように一つの疾患単位として認めようとしている研究者もある[21]が，その本態については十分に検討されておらず，形態学的に異型を伴う再生上皮から明らかな癌まで含まれており，このようなあいまいな用語の使用には臨床的には問題が多い。

今回，腺腫の自然史を検討するために，広義の異型上皮巣から腺腫を組織学的にできる限り厳密に定義して分離し，検討した。腺腫を構成する細胞は，腸上皮の性格を示すものが主体であったが，胃の表層粘液細胞の性格を示すものが認められた。しかし，検討した範囲内で腺粘液細胞の性格を示すものはみられなかった。著者は，この様な観察の結果，腫瘍細胞の表現形質とその異型度から腺腫を分類した。すなわち，腺腫を，主として腸型の上皮から構成されている腸型（通常型）腺腫と，頻度は低いが胃の表層粘液細胞の性格を示す上皮が主体となった胃型腺腫に分けて観察した。このように，腺腫の表現形質から腺腫を分類する試みは従来の報告にはみられない。この様な検討の結果明らかになった点について以下に論じたい。

1　頻度，性別と年齢

今回の検討により，胃内視鏡検査数および生検症例数に対する腺腫の発見頻度が初めて得られ，それぞれ0.40%，1.14%であった。従来の報告は総て切除胃における発生頻度で，1.46%から4.82%[3)22)23]にわたる値が報告されており，今回得られた頻度に比べてかなり高い。この差が生じた理由としては次の二つの可能性が考えられる。まず，内視鏡的検査では一般的に2mm程度が発見される最低限の大きさとされている[24)-26]のに対し，切除胃における検討では，組織学的にはミクロン単位の大きさの腺腫も発見されるはずである。事実，竹腰ら[27]が切除胃の全割標本で検討した研究では5mm以下が48.7%を占めており，そのうちの臨床発見例は2.8%にすぎなかったとしている。次に，今回収集した症例の多くは第1線病院で内視鏡的にはじめて発見された症例で，生検診断はGroup IIIとなり必ずしも治療の対象とはならず，切除胃の数は内視鏡検査数，生検症例数に比べるとかなり少ない。つまり，腺腫の発生頻度を求める上で手術例を対象とするのには問題がある。したがって，内視鏡で発見され得る大きさ以上に限れば，今回得た腺腫の頻度は最

も真実に近いものと考えられる。また，今回の検討では，１次の症例が対象になる松本医師会医療センターの腺腫の頻度に比べ，２次の地域基幹病院，３次の信州大学医学部附属病院となるに従い，頻度が高くなる傾向がみられた。この要因として，一つは，胃内視鏡検査を受ける対象が，胃内に病変がありその精査のために紹介される症例の占める割合によるものと考えられる。つまり紹介患者の割合が高いほど発生頻度は高くなる。

性別では2.4対１と男性に多かった。従来の報告では，3.3対１[3]，2.37対１[6]，3.2対１[22]，2.7対１[28]とより男性に多いが，切除例を中心に検討した研究がほとんどであり，癌の罹患率1.57対１[29]の性比を考慮すると，著者の得た数値とほぼ近似した値である。

今回の検討では，年齢は70歳代，60歳代に発見されるものが多く，平均年齢は66.4歳と従来の報告（平均年齢61.1〜63.1歳）[3][22][23]と比べてもより高年齢者にみられた。これも従来の報告の対象が切除例がほとんどであるために高齢者では胃切除可能な症例が少なくなることによると思われる。

２　個数

多発例は今回の検討例では7.3%と少なく，単発例がほとんどであった。従来多発例が８〜18%[6][23][30][31]と報告されており，前述したように手術例では内視鏡で確認できないような微小病変が発見されるためと考えられる。今回の検討でも，手術後に発見された28例中６例（21%）に２個の腺腫が認められた。

３　存在部位

存在部位については，本研究の対象の大多数が内視鏡および生検で診断されているため，崎田ら[4]の内視鏡区分を用いた。腺腫は前庭部小弯に最も多く認められ，前庭部と胃角部小弯のみで過半数（58%）を占めていた。これは，従来の報告にみられる内視鏡区分では前庭部に多く認められること[3][6][10]，胃癌取り扱い規約による区分ではA，M領域の小弯に多く認められること[22][30][32][33]と一致すると考えられる。

４　大きさ

今回検討した腺腫の大きさは，発見時で最大径20mm以下が94%を占めていた。大きさと組織学的異型度との間に有意の関連はみられなかった。今回は最大径６〜10mmのものが48.9%と最も多かったが，切除胃の全割標本で検討した竹腰らの報告を除くと，従来は11〜20mmにピークを示す報告[3][8][10][23]が多く，全体に大きめである。この理由は手術の対象となる腺腫はある程度の大きさをもつものに限られているためと考えられる。

また従来の報告では，20mmを境界としてそれより大きいものには癌の共存が多いとされている[22][34]。今回の検討例でも癌の共存例とした４例のうち２例は20mmを超しており，大きさとの関連では従来の報告を裏付ける結果で，残りの２例も15mm，10mmであった。ただ，20mmを超える病巣の比率は5.6%と従来の報告の6.7〜21.6%[3][8][10][23][27]に比べて著しく低率であったが，その理由は比較的小さい早期に発見されるものが多かったためと考えられる。

５　肉眼形態

今回の成績では隆起型93%，平坦型３%，陥凹型４%と，ほとんどが隆起型であり，定型的の腺腫は隆起型であると言える。肉眼形態と組織学的異型度との間に有意の関連はみられなかった。

肉眼的な形態についての従来の報告では，隆起型67〜81%（ただしⅡa+Ⅱc様のもの2.8%[22]，11.2

Table 10　Size of gastric adenoma in each gross type

Gross type	Size (mm) -5	6-10	11-15	16-20	21-	Total
Elevated	62 (19)	167 (51)	62 (19)	17 (5)	19 (6)	327 (100)
Flat	8 (67)	3 (25)	1 (8)			12 (100)
Depressed	6 (46)	2 (15)	3 (23)	1 (8)	1 (8)	13 (100)
Total	76 (21)	172 (49)	66 (19)	18 (5)	20 (6)	352 (100)

(　) %

Table 11 Color of gastric adenoma in each gross type

Gross type	Color			Total
	Whitish	Normocolored	Reddish	
Elevated	224 (77)	61 (21)	5 (2)	290 (100)
Flat	3 (50)		3 (50)	6 (100)
Depressed	1 (8)	4 (34)	7 (58)	12 (100)
Total	228 (74)	65 (21)	15 (5)	308 (100)

( ) %

%[32]を含む)，平坦型11～20%，陥凹型5～13%とされている[3)22)27)32)34)35)]。自験例との間で特に平坦型，陥凹型の頻度についてこのような差が生じた理由として，今回の成績が内視鏡検査を中心にして集計されているため，平坦型は発見しにくいこと，また平坦型や陥凹型は小病変が多く[3)27)32)35)36)]，切除標本ではじめて発見されることが多いことによると考えられる。実際，今回の検討でも，平坦型は14病巣中8病巣が手術後に発見されている。

今回の検討例を大きさと肉眼形態との関連でみると(Table 10)，平坦型の67%，陥凹型の46%が5mm以下であるのに対し，隆起型では5mm以下はわずか19%を占めるに過ぎず，明らかに有意の差がみられた。この成績は，腺腫が発生初期には平坦ないし陥凹型を呈し，増大（発育）するに従い隆起型を呈してくる可能性を示している。著者のこのような考えを裏付ける報告が最近大腸腺腫でみられる。すなわち，大腸のde novo cancerの初発病変として注目を集めているいわゆるIIc病変を家族性大腸腺腫症で検討したKubotaとKino[37)]の研究によると，5mm以下では陥凹型が優位を占めるが，大きさを増すにつれて隆起型が優性になると言う。したがって，彼らはいわゆるIIc病変がde novo cancerの初発病変とは考え難いと結論している。

6 色調

今回の検討では，腺腫の74%が周囲粘膜に比較して白色調で，赤色調のものは5%のみであった。また，色調と肉眼形態との関連をみると，赤色側の15病巣のうち陥凹型が7病巣，平坦型が3病巣あり，さらに赤色調のものが各肉眼形態でみられる比率は，陥凹型で58%，平坦型で50%，隆起型で2%であった（Table 11)。今回の観察では腺腫内の毛細血管は周囲粘膜に比較してほとんど増減が認められなかった。したがって，腺腫の色調は腺腫自体の血管網の発達を反映するのではなく，粘膜固有層の血管網を透過して観察した結果であり，隆起型では白色調を呈するようになると考えられる。

従来の報告でも，腺腫（異型上皮巣）が周囲粘膜に比べ白色調のものが51～69%，変化がないものが10～35%，赤色調のものが8～14%とされており[6)10)32)]，やはり白色調を示すものが多い。赤色調を示すものが従来の報告では今回の検討より多かったのは陥凹型の比率を反映しているためと考えられる。なお，大井田ら[38)]は，隆起型異型上皮巣16病変についてIIa型早期胃癌とともに検討し，蒼白または周囲粘膜と変化のないものは病巣部の血管数が周囲粘膜に比し少ないが，発赤を呈しているものでは必ずしも血管数が多くなく，びらんなどが関係していたと述べている。しかし，著者が検討した限り，腺腫表面がびらん状となることはむしろまれで，びらんが発赤の原因とは考え難い。

7 背景粘膜

腸上皮化生との関連では，今回の検討で腺腫の周囲粘膜に化生が認められたものは全体で96.9%，特に腸型腺腫では標本上その周囲に化生が認められないものは11病巣（2.7%）のみであった。したがって，化生のない胃粘膜に腸型腺腫の発生する可能性はきわめて低いと考えられる。従来から，腺腫の周囲粘膜に腸上皮化生が高率に認められることは指摘されており，高度の萎縮性胃炎を伴っていることを酸分泌，血清ペプシノゲンI値，血清ガストリン値の面から確認した報告もある[39)]。今回，胃型腺腫とした症例においても7

例中5例で不完全型腸上皮化生が認められたが，2例にはみられなかった。定型的な腸型の腺腫に比べてその背景粘膜が異なる可能性があり，今後検討する必要がある。

8　共存病変

腺腫の同一胃内に合併する病変として，癌，潰瘍，過形成性ポリープなどとの関連が従来より検討されている。

癌との合併については，今回の検討では11.8%（手術後に腺腫の合併を確認した30例，内視鏡的に癌と腺腫の合併を確認した17例）であった。切除胃を材料とした場合45～77.9%[22)23)34)]，内視鏡的に検討した場合7.6～19.2%[33)40)41)]に腺腫と癌の合併がみられたと報告されており，手術の対象になる病変を考慮するとこの差は理解できる。なお，自験例では分化型癌と未分化型癌の比は39：8であった。中村ら[42)]の研究で，分化型癌は腸上皮化生を伴った粘膜を足場として発生することが多く，一方，未分化型癌は胃固有粘膜から発生するとされており，腺腫の背景をなしている粘膜に発生する癌に分化型が多いことは理解できる。

潰瘍の合併は今回5.8%と従来の報告の2.6～2.9%[22)33)41)]に比べやや高い数値が得られた。これはなんらかの症状があって内視鏡検査を受けることが多い第1線病院の症例が多いための影響が考えられる。担癌胃における潰瘍の発生率に比較すると腺腫組織に合併する潰瘍の頻度は相対的に低いが，正常胃粘膜に比較するとかなり高い。粘膜防御因子として重要な表層粘液ゲル層を検討したAkamatsuら[43)]は，大腸粘膜ではあるが，腺腫の表面では粘液層がほとんど消失していることを報告している。粘液細胞が著しく減少している胃の腺腫の表面でも，表層粘液ゲル層は当然ほとんど形成されないものと考えられ，腺腫組織やその周辺で潰瘍の形成がみられる現象は理解できる。ただ，胃の腺腫においても，その表面にびらん性病変がみられることはむしろまれで，腺腫細胞がそなえている防御機構については今後検討する必要があろう。

なお，今回の検討では潰瘍との位置関係について興味深い結果が得られた。すなわち，潰瘍を共存した症例ではその大多数が潰瘍の肛門側に発生していた。潰瘍は中間帯が好発部位で，その肛門側である幽門前庭部は腸上皮化生の好発部位であり，腺腫と，胃粘膜の萎縮や腸上皮化生が関連していることを示唆するものと考えられる。

9　病理組織像

著者は，腺腫を構成する細胞の表現形質に着目し，AkamatsuとKatsuyama[11)]や中村[12)]の胃癌細胞の表現形質の分類に従って，腺腫細胞を腸型の上皮の性格を示す腫瘍細胞と胃表層粘液細胞の性格を示す腫瘍細胞に区別して観察した。その結果，腺腫組織にもいわゆる類器官構造がみられることが明らかとなった。すなわち，腺腫組織内における各表現形を示す腫瘍細胞の分布を見ると，表層には吸収上皮細胞型，杯細胞型，あるいは表層粘液細胞型腫瘍細胞が主として分布し，深層にはPaneth細胞型腫瘍細胞や未分化な腫瘍細胞が分布する構造が高率に観察された。これは，中村[12)]の分化型胃癌の分類では完全腸上皮化生型あるいは不完全腸上皮化生型に類似した構造であり，腺腫組織もその意味では類器官様分化を示すことになる。類器官構造とは，腫瘍組織がその発生母地，あるいは表現形質からみた類似正常組織の細胞構築を模倣するような細胞分化を示す現象で，いままでに，胃癌[11)12)]，膵癌[44)]，胆嚢癌（太田浩良　私信）における胃粘膜に類似した類器官構造，大腸腺腫における小腸粘膜に類似した類器官構造[45)]などが知られており，胃癌ではその進展に深く関係すると考えられている。

また，3群に分類した腺腫の異型度ごとにその構成細胞の出現頻度を検討した。腺腫の異型度が高度になると胃の表層粘液細胞の性格を示す細胞が相対的に増加し，吸収上皮細胞，杯細胞，Paneth細胞といった腸上皮に見られる細胞の減少が認められた。

なお，今回の検討では，腺腫細胞に胃の腺粘液細胞型の腫瘍細胞型の粘液産生を確認できなかった。腺腫と特に関連が深い分化型胃癌においては，中村[12)]の研究によれば，表層粘液細胞型癌細胞が全症例の21%に，腺粘液細胞型癌細胞が51%に認められており，腺腫において腺粘液細胞が認められない理由は明らかではない。

羽生[23)]は，異型度と腺腫を構成する細胞との関連についても検討しており，異型度が強くなるにつれて，杯細胞，Paneth細胞が減少したと述べ，今回の結果と一部同様の結果となっているが，異型度分類として生検組織のGroup分類を用いており，今回の異型度分類とは異なって癌であるものも含まれている。ただ，従来の報告には，胃腺腫における表層粘液細胞型形質発現について明確に触れられた報告はない。

経過観察例でsevere atypiaから2例の癌化例が認められたが，moderate atypiaで異型度の変化が少なく，さらに腺腫の表面にびらんが認められたものは2

病巣のみで，また潰瘍辺縁に認められた腺腫は5病巣のみであった点から考えると，moderate atypia つまり典型的な腺腫は，腸上皮の表現型を示し，非常によく分化した状態と考えられ，一度完成してしまうとその後は変化が少ないものと考えられる。

今回の検討では，胃型腺腫は1.6%とまれであった。胃型腺腫の周囲粘膜には，腸型腺腫に比べて腸上皮化生はあまり著明ではなく，しかも軽度である。また，構成する腫瘍細胞の主体が腸上皮にみられるようなPaneth 細胞，杯細胞でなく胃の粘膜上皮に類似していることから，一般の腺腫で考えられているような腸上皮化生への分化の過程で形成されたもの[3)23)]とは異なる発生形態を有しているものと考えられる。廣田ら[22)]は，明るい胞体を有し杯細胞やPaneth 細胞がみられず，正常の腺窩上皮や幽門腺に類似しているものを胃型とし，腺腫の5.2%，加藤[46)]は，胃型異型上皮巣の組織像を腺窩上皮類似の固有上皮から成る異型腺管とし，広義の異型上皮巣の2.4%と報告しており，今回の結果と同様腺腫としてはまれである。

10 経過観察

今回の検討では縮小12%，増大10%，癌化2%と形態の変化しないものがほとんどである。腺腫あるいは異型上皮巣としての概念が一般に認められてきた1980年代の経過観察例についての報告をみると，形態変化は縮小4.9〜20%，増大0〜7%[10)28)30)33)]。腺腫の癌化例は，神谷ら[33)]の10.8%と多いものもあるが，他の多くの報告では，癌化例なし[10)28)30)]あるいは1%[41)]とかなりまれであるとされており，今回の結果と一致する。

今回，腺腫を初回生検時の組織学的異型度に分類して検討した結果，増大例はsevere atypia で最もその割合が高く，癌化した2例はいずれもsevere atypia からのものであり，mild atypia, moderate atypia から severe atypia あるいは癌へと進展したものはなかった。つまり組織学的異型度が mild ないし moderate のものからの癌化はきわめてまれと考えられる。Severe atypia のものに対しては高危険群として対処していく必要があるし，発生当初から癌であった可能性も否定できない。

11 腺腫との鑑別が問題となった癌症例について

癌症例では，性別，年齢，個数，存在部位，肉眼形態，共存病変については腺腫と有意差がなかった。大きさについては，従来より20mm を境に癌であるものが多いとされており，今回の検討でも20mm を超える癌は9例（38%）あるが，10mm 以下の癌は5例（20%），20mm を超える腺腫も20例（6%）あり，大きさのみでは鑑別は難しい。色調について，今回の検討では癌症例で赤色調のものが47%と多く，注意すべき点と考えられる。吉田ら[6)]も色調の違いを内視鏡における高危険群の第一にあげている。これら症例の組織像では腺腫例に比べ，表層粘液細胞型腫瘍細胞が相対的に多く，杯細胞型，Paneth 細胞型腫瘍細胞は少なかった。

腺腫との鑑別が問題となった癌症例については，内視鏡所見では色調の変化に差がみられたが他は有意差がないため臨床所見のみでは鑑別が難しく，病理所見もふまえ慎重に対応していく必要がある。

以上の検討結果から，内視鏡に見出し得る大きさの腺腫の頻度は，0.40%と推測された。腺腫は一旦発生すると自然消滅例，縮小例は少なく，明らかに恒常性のある病変である。内視鏡および組織学的に定型的な腺腫は，増大例は少なく，異型度が高くなったものはなく，その癌化を考える必要はないものと考えられた。すなわち定型的な腺腫それ自体は治療の必要がないと考えられる。定型的な所見から逸脱するもの，特に組織学的異型度が高いものに関しては癌の可能性も考え，慎重に対処する必要があると思われた。

V 結 語

胃の腺腫400例433病巣を臨床病理学的に検討し以下の結論を得た。

1 腺腫の発見頻度は胃内視鏡検査数に対しては0.40%，胃の生検症例数に対しては1.14%であった。

2 腺腫の男女比は2.4対1。平均年齢66.4歳と従来の報告に比べ高齢者にみられた。

3 定型的な腺腫は，単発で，前庭部小弯に多く，15mm 以下であり，隆起型を呈し，周囲粘膜に比べ白色調である。

4 腺腫の周囲粘膜にはほとんど腸上皮化生を伴っている。腺腫の同一胃内に合併する病変は，癌11.8%，潰瘍5.8%，過形成性ポリープ2.2%であった。

5 腺腫を構成する細胞の表現形質に着目して観察した結果，腺腫組織にもいわゆる類器官構造がみられた。

6 組織像では，異型度が高くなると胃の表層粘液細胞の性格を示す腫瘍細胞が相対的に増加し，腸上皮にみられる細胞の減少が認められた。胃型腺腫は1.6%とまれであった。

7 経過観察例97病巣では，縮小12%，増大10%，癌

化2％と形態はほとんど変化しなかった。

8 腺腫との鑑別が問題となった癌症例は，やや大きく赤色調のものが多かったが，内視鏡所見のみでは腺腫との鑑別は難しかった。

9 腺腫の大多数は，内視鏡的に定型的な腺腫で，組織学的に異型度中等度であり，同一病巣内に癌の共存はみられなかった。内視鏡および組織学的に定型的な腺腫は，経過観察例をみても癌化したものはなく，その癌化を考える必要がないと思われる。ただし，増大傾向のあるもの，組織学的に異型度の高いものに対しては，病理学な初期診断が腺腫であっても，癌の可能性を考慮して対処していく必要がある。

本論文の一部は，1989年3月，第75回日本消化器病学会総会において発表した。

稿を終わるにあたり，終始懇篤なる御指導，御校閲を賜りました信州大学第2内科学教室古田精市教授，同赤松泰次博士，信州大学臨床検査医学教室勝山 努教授に深く感謝の意を表します。さらに，本研究をご援助下さった長野胃腸病院小西義男先生，草間病院草間次郎先生，長野県がん検診センター丸山雄造先生，辰野総合病院松崎 廉先生，長野赤十字病院羽田 悟先生ならびに信州大学第2内科学教室，信州大学臨床検査医学教室，松本市医師会医療センターの方々に心より厚く御礼申し上げます。

文 献

1) Nakamura K, Sugano H, Takagi K, Fuchigami A : Histopathological study on early carcinoma of the stomach : criteria for diagnosis of atypical epitherium. Gann 57 : 613-620, 1966
2) Watanabe H : Argentaffin cells in adenoma of the stomach. Cancer 30 : 1267-1274, 1972
3) 遠城寺宗知，渡辺英伸：胃の良・悪性境界領域病変．胃と腸 10 : 1443-1447, 1975
4) 崎田隆夫，大森浩次，小黒八七郎，福富久之，多賀須幸男，三輪 剛：消化管内視鏡研修の実際，改訂6版，pp 132-137, 中外医学社，東京，1980
5) 斉藤義昭，吉田茂昭，岡 裕爾，吉森正喜，平嶋登志夫，Eiko Makino，阿部一九夫，久保田仁，光島 徹，小黒八七郎，三坂亮一，板橋正幸，広田映五：胃 adenoma（異型上皮）の内視鏡像とその臨床的取り扱いについて．消内視鏡の進歩 16：87-91，1980
6) 吉田茂昭，秋谷正彦，山口 肇，斉藤大三，広田映五：胃の腺腫：私はこう取り扱う．胃と腸 22：693-700，1987
7) 福地創太郎，望月孝規：胃隆起性病変の診断におけるFGS生検法の意義．Gastroenterological Endoscopy 9：105-107，1967
8) 福地創太郎，桧山 護，望月孝規：胃のII a様境界領域病変（II a-subtype）の内視鏡診断．胃と腸 10：1487-1493，1975
9) 佐野量造：胃腺腫性ポリープの分類とその癌化について．胃と腸 3：73-76，1968
10) 永富裕二，河村 奨，川島正男，幡磨一雄，前谷 昇，東 光生，有山重美，河原清博，富士 仁，清水道彦，飯田洋三，岡崎幸紀，竹本忠良：胃の隆起型異型上皮巣の臨床的経過観察．Gastroenterological Endoscopy 22 : 275-283, 1980
11) Akamatsu T, Katsuyama T : Histochemical demonstration of mucins in the intramucosal laminated structure of human gastric signet ring cell carcionoma and its relation to submucosal invasion. Histochem J 22 : 416-425, 1990
12) 中村喜行：分化型胃癌における胃粘膜型形質の出現と類器官様構造について．信州医誌 39：731-744，1991
13) 松本道也：消化器の前癌状態．老年病 6：158-161，1962
14) 中村卓次，岩丸宗彦，竹川 清：胃ポリープの病理（分類）．日外会誌 10：949-951，1962
15) 中村卓次：胃ポリープ．日本臨牀 22：1979-1987，1964
16) 福地創太郎，早川和雄，山田直行，竹内和男，伊藤喜一，小川高伴，中島哲二，七海暁男，煎本正博，西蔭三郎，原 満，望月孝規：胃ポリープのnatural history．最新医学 36：55-62，1981

17) 長与健夫：胃の良・悪性境界領域病変．胃と腸　10：1437-1441，1975
18) Oota K, Sobin LH: Histological typing of gastric and oesophageal tumors. International Histological Classification of Tumors. No. 18, pp 37 Geneva, WHO, 1977
19) Ming SC: Dysplasia of gastric epithelium. Front Gastrointest Res 41: 164-172, 1979
20) Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A: Precancerous conditions and epitherial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 33: 711-721, 1980
21) 喜納　勇：胃の腺腫と dysplasia. 病院病理　4：9-11，1986
22) 廣田映五，滝沢千晶，金　乗琪，板橋正幸，藤本貴久：胃の腺腫：私はこう考える．胃と腸　22：657-665，1987
23) 羽生　丕：人胃のいわゆる境界領域異型上皮巣の臨床的，病理組織学的研究．日消誌　76：23-37，1979
24) 早川和雄，橋本光代，吉田行哉，星原芳雄，福地創太郎，惣名　司，小川高伴，海上雅光：微小胃癌診断のコツ．胃と腸　23：757-773，1988
25) 西沢　護，志賀俊明，池延東男，早川尚男，高木直行，浜田　勉，窪田　久：微小胃癌診断のコツ．胃と腸 23：775-780，1988
26) 浜田　勉，窪田　久，三輪洋人，伊藤哲朗，最所大輔，大蔵隆一，梁　承郁，大野雅子，渡邊晴生，吉峰二夫，白壁彦夫，池延東男：1 cm 以下の早期胃癌の拾い上げ．胃と腸　25：39-48，1990
27) 竹腰隆男，高木国夫，加藤　洋：胃の腺腫：私はこう取り扱う．胃と腸　22：683-688，1987
28) 福地創太郎，望月孝規：II a-subtype の形態と経過および臨床病理学的特異性について．胃と腸　17：407-413，1982
29) 多賀須幸男：本邦臨床統計集：胃癌．日本臨牀　41：1324-1335，1983
30) 長南明道，望月福治，池田　卓，豊原時秋，村上大平，長野正裕，山家　泰，渋木　諭，菅原伸之：内視鏡による臨床経過観察からみた胃の腺腫．胃と腸　22：701-709，1987
31) 菅野晴夫，中村恭一，高木国夫，熊倉賢二：消化管境界病変の病理形態．癌の臨床　18：834-842，1972
32) 成澤林太郎：胃腺腫の病理形態学的研究．新潟医学会雑誌　102：420-430，1988
33) 神谷利明，森下鉄夫，三浦総一郎，宗像良雄，朝倉　均，土屋雅春：胃隆起性異型上皮巣の内視鏡的・組織学的経過観察例の検討．Gastroenterological Endoscopy 22: 1752-1759, 1980
34) 加藤　洋，柳沢昭夫，菅野晴夫：胃の良性・悪性境界領域病変．最新医学　36：21-30，1981
35) 遠藤次彦，中村恭一，菅野晴夫：胃の異型上皮巣と分化型癌の病理組織学的比較．癌の臨床　21：1242-1253，1975
36) 柳井秀雄，多田正弘，苅田幹夫，岡　紳爾，和田和也，川野博章，重枝正樹，嶋田正勝，藤村　寛，大谷達夫，水町宗治，小西知己，小西景子，村田　誠，幡磨一雄，富士　仁，岡崎幸紀，竹本忠良：胃腺腫の診断・治療への strip biopsy の応用．Gastroenterological Endoscopy 29: 76-79, 1987
37) Kubota O, Kino I: Minute adenomas of the depressed type in familial adenomatous polyposis of the colon. Cancer 72: 1159-1164, 1993
38) 大井田正人，桑尾定仁，安海義曜，三橋利温，福井光治郎，勝又伴栄，西元寺克礼，三井久三，岡部治弥，比企能樹：胃の隆起型異型上皮巣の内視鏡的検討．Gastroenterological Endoscopy 21: 1236-1242, 1979
39) 春間　賢，隅井浩治，小笠原秀和，木村　学，森川章彦，吉原正治，今西幸市，梶山梧朗，田原栄一，藤堂祐子，日高　徹，国田俊郎：胃腺腫の背景粘膜とその臨床経過に関する検討ー胃癌発生の high risk group の可能性についてー．Gastroenterological Endoscopy 32: 20-27, 1990
40) 春日井達造，八木幹郎：異型上皮の内視鏡診断と内視鏡的・生検的 follow-up. 日消誌　68：308-310，1971
41) 三嶋　孝，奥田　茂，大島　明，石黒信吾，谷口春生：異型上皮巣を有する胃粘膜からの胃癌発生に関する検討．Gastroenterological Endoscopy 22: 622-627, 1980
42) 中村恭一，菅野晴夫，高木国夫，熊倉賢二：胃癌組織発生の概念．胃と腸　6：849-861，1971
43) Akamatsu T, Ota H, Ishii K, Nakayama J, Katsuyama T, Matsuzawa K, Sugiyama A: Histochemical

study of the surface mucous gel layer of the human large intestine. Excerpta Medica 9 : 90-95, 1992

44) Matsuzawa K, Akamatsu T, Katsuyama T : Mucin histochemistry of pancreatic duct cell carcinoma, with special reference to organoid differentiation simulating gastric pyloric mucosa. Hum Pathol 23 : 925-933, 1992

45) Ota H, Nakayama J, Fujimori Y, Furihata K, Katsuyama T, Moriyama S, Hata S, Ono K : Organized differentiation of tumor cells of villous adenomas of the large intestine. Acta Histochem Cytochem 26 : 117-125, 1993

46) 加藤　洋：胃の腺腫：私はこう考える．胃と腸　22：673-678，1987

(5．12．24　受稿)