— 綜 説 —

胃癌組織の形態と機能との関連

Laurén 分類と各種マーカーの出現

恩田昌彦・徳永 昭・木山輝郎・吉行俊郎・清水康仁・水谷 崇
西 恵吾・和田雅世・塩田吉宣・橋本正好・松倉則夫・田中宣威

日本医科大学第1外科学教室

浅野伍朗

日本医科大学第2病理学教室

Human gastric cancer with expression of CEA, ER, E₂, EGF and EGF-R

Masahiko Onda, Akira Tokunaga, Teruo Kiyama, Toshiro Yoshiyuki,
Yasuhito Shimizu, Takashi Mizutani, Keigo Nishi, Masayo Wada, Yoshinobu Shioda,
Masayoshi Hashimoto, Norio Matsukura, Noritake Tanaka and Goro Asano*

The First Department of Surgery, *Department of Pathology, Nippon Medical School

はじめに

わが国の胃癌症例は1962年に胃癌研究会が発足して以来今日まで胃癌取扱い規約¹⁾に基づいて分類検討され、数多くの成果をあげてきた。胃癌は一般に胃壁深達度に基づいて早期癌、進行癌に分類される。肉眼分類として古くから Borrmann 分類が用いられてきたが、早期癌の概念の普及とともに、時を同じくして1962年に日本内視鏡学会によって定められた早期癌の肉眼分類²⁾が現在では広く利用されている。一方、純形態学的な組織分類として、胃癌取扱い規約では一般型および特殊型に分けられており(表1)、さらに、癌組織中の間質結合織の多寡、周囲組織における癌の増殖様式、深達度、癌細胞のリンパ管や静脈への侵襲の有無を詳細に付記することが推奨されている。その後WHOからは histological typing of gastric and oesophageal tumors (1977)³⁾が提唱されているが、その内容はわが国の胃癌取扱い規約と大きな差はない。

ところで胃癌の発生母地に関して、Morson(1955)⁴⁾が腸上皮化生からの癌発生の可能性を示唆して以来、腸上皮化生と胃癌の関連性が重要視されてきた。腸上皮化生粘膜は小腸指標酵素, sulfo-mucin, Paneth 細胞の出現の有無により、小腸粘膜類似の完全型と、非類

表1 胃癌の組織分類

(胃癌研究会：胃癌取扱い規約¹⁾より)

一般型(common type)
乳頭腺癌(papillary adenocarcinoma; pap)
管状腺癌(tubular adenocarcinoma; tub)
高分化型(well differentiated type; tub ₁)
中分化型(moderately differentiated type; tub ₂)
低分化型腺癌(poorly differentiated adenocarcinoma; por)
膠様腺癌(mucinous adenocarcinoma; muc)
印環細胞癌(signet-ring cell carcinoma; sig)
特殊型(specific type)
腺扁平上皮癌(adenosquamous carcinoma; as)
扁平上皮癌(squamous cell carcinoma; sq)
カルチノイド腫瘍(carcinoid tumor; cd)
未分化癌(undifferentiated carcinoma; ud)
その他(miscellaneous; ms)

似の不完全型に大別できる⁵⁾。直径5mm以下の微小癌の周辺粘膜について検索すると、高分化型腺癌の80%は不完全型腸上皮化生により囲まれており、高分化型腺癌は不完全型腸上皮化生と密接な関係があることが示唆されている⁶⁻¹¹⁾。

Laurén (1965)¹²⁾は胃癌をその進展様式から diffuse gastric carcinoma と intestinal type の2型に分類し

(表2), さらにそれらの2型間には臨床的にみて予後に差があることを報告した。事実 intestinal type を主とする限局型は膨張性の増殖を示し, 境界明瞭であり, 血行性肝転移が多く, diffuse type の多い浸潤型は深部への増殖傾向が強く, 漿膜浸潤を生じやすいため腹膜播種の頻度が高いことも Laurén の指摘とよく一致する。さらに, 中村(1982)¹³⁾は Laurén の diffuse type に相当する未分化型胃癌が胃固有粘膜から発生し, intestinal type に相当する分化型胃癌が胃の腸上皮化生粘膜あるいは腸上皮化生の過程で発生するとしている。このように, Laurén 分類は胃癌の組織発生, 発育進展様式, 転移様式などの臨床病理学的特徴とも極めてよく関連し実用的である。

diffuse type の多くを占めるスキルス胃癌は肉眼的には Borrmann 4 型を呈し, 胃壁の粘膜下層以下の全層に広範かつ浸潤性に増殖し, 高度の線維性間質の増生を伴っている。組織学的には未分化型腺癌が大半を占めるが, 免疫組織学的には消化管ホルモン, 酵素, 特殊な蛋白質などを認め, 機能的多分化能のあることが知られている¹⁴⁾。スキルス胃癌における癌細胞と間質の細胞, 特に線維芽細胞との相互作用については, 癌細胞が線維芽細胞に作用し膠原線維の増生を促すとされ, 癌細胞の増殖における間質の役割が重要と考えられてきている¹⁵⁾。

そこで教室で経験した胃癌を Laurén 分類, さらに癌と間質との量比から分類し, carcinoembryonic

antigen (CEA), estrogen receptor (ER), estradiol (E₂), epidermal growth factor (EGF: 上皮成長因子), epidermal growth factor-receptor (EGF-R) を指標として, 胃癌の形態と機能をこれらのマーカーの出現との関連性から検討した。なお, 検索したマーカーの生物学的特徴については各項ごとに述べる。

胃癌における各種マーカーの出現

1. Carcinoembryonic antigen (CEA)

血液中 CEA は消化器癌術後再発の早期発見や転移の有無を検索するのに臨床最上最も有用である¹⁶⁾。組織中 CEA の局在は当初大腸を中心に検討されてきたが, 最近では CEA はほとんどすべての臓器由来の腺癌において証明され, 悪性度の指標としても有用であると考えられている。

胃癌における CEA の免疫組織化学的検索による局在からそれぞれ, I. apical type (腺腔側のみに局在するもの), II. cytoplasmic type (細胞質内に局在するもの), III. stromal type (細胞質ばかりでなく, 周囲間質にも局在するもの) および陰性に分類される。早期癌では 75%, 進行癌では 96% に陽性であった。intestinal type, diffuse type (Fig. 1, 2), さらに scirrhous type, non-scirrhous type ではいずれも 90% 以上の陽性率を示した (表3, 4)。

CEA は腸上皮化生粘膜の上皮細胞の apical surface にも認められ, 染色性は管腔側に強く, 基底側に弱く, かつ異型腺管においても強く染色される。分化型腺癌では CEA はより早期に高率に管腔側に認められるが, 低分化型腺癌ではその陽性率は低い傾向にある¹⁷⁾。腺癌における免疫組織化学的検索の陽性率は一般に 75~95% で, その局在様式からの分類から血液中への移行の機序が検討され, 局在様式と血中の値は相関すると報告されている¹⁸⁾。さらに血液中 CEA は癌の進展度にも比例するとされている。また, 癌組織に

表2 胃癌の組織分類

Laurén, P. (1965) ¹²⁾	
1) intestinal type carcinoma	
2) diffuse gastric carcinoma	
Nakamura, K. and Sugano, H. (1967, 1968, 1982) ¹³⁾	
1) differentiated carcinoma (intestinal type)	
2) undifferentiated carcinoma (gastric type)	

表3 Laurén 分類と各種マーカーの出現

Marker	Intestinal type		Diffuse type	
	No. case	No. positive (%)	No. case	No. positive (%)
CEA	45	41 (91%)	51	46 (90%)
ER	41	8 (20%)	71	18 (25%)
E ₂	46	22 (48%)	96	31 (32%)
EGF-R	8	2 (25%)	7	5 (71%)
EGF	86	27 (31%)	94	35 (37%)

表4 間質量と各種マーカーの出現

Marker	Scirrhus type		Non-scirrhus type	
	No. case	No. positive (%)	No. case	No. positive (%)
CEA	46	32 (91%)	50	45 (90%)
ER	38	15 (39%)	74	11 (15%)*
E ₂	59	32 (54%)	83	21 (25%)**
EGF-R	9	5 (56%)	6	2 (33%)
EGF	42	29 (69%)	35	13 (37%)*

*p<0.01, **p<0.025

隣接する正常粘膜中の CEA 値は対照正常粘膜よりも有意に高く、癌腫から遠くなるにしたがって減少する。このように、胃癌とその周辺病変との関係を考える上で CEA の検討は有用である。

CEA の生物学的意義はいまだ明らかでないが、CEA がリンパ球抑制因子を放出させ、免疫抑制効果を発揮し、結果的に腫瘍の増殖に促進的に作用する可能性が示唆されている¹⁹⁾。最近私たちが患者血清 CEA 値が高い例ではヌードマウス可移植率が高いことを明らかにし、血清 CEA 値とヌードマウス腫瘍形成能との間に密接な関係のあることを報告した²⁰⁾。今後さらに CEA の生物学的意義が詳細に検討される必要があるものと考ええる。

2. Estrogen receptor (ER), estradiol (E₂)

最近、性ホルモンの非標的臓器、特に消化器癌にホルモン受容体の出現することが報告され、その意義がにわかに注目されている。

すなわち胃癌と性ホルモンの関係について、胃癌患者の尿エストロゲンは男女とも高値であること²¹⁾、同患者の血中テストステロンは低値であることが指摘され²²⁾、いずれも胃癌患者ではエストロゲン優位の環境下にあることが示唆されている。エストロゲンはエストロゲンレセプターと結合し、内分泌機能を発揮することが知られている。

ER を estradiol (E₂) との結合能から検索してみるとその 20% に陽性であり²³⁾、さらに E₂ を免疫組織化学的に検索してみると 35% に陽性であった²⁴⁾。この際の E₂ の局在は主に癌細胞の細胞膜ならびに細胞質にみられ、間質成分の多い症例では、時に線維芽細胞にもみられた (Fig. 3, 4)。同一症例で両者を検討したところ、75% で一致した²⁵⁾。intestinal type, diffuse type では、各々 ER は 20% と 25%、E₂ は 48% と 32% に陽性であり、両者に差はみられなかった。ところが scir-

rhus type では ER (p<0.01)、E₂ (p<0.025) ともに non-scirrhus type よりも有意に高い陽性率を示し (表 4)、特に Borrmann 4 型、scirrhus type の女性では 7 例中 5 例 (71%) に ER 陽性を示しており、胃癌のうちでも、これらの形態像を示すものに性ホルモン、特に E₂ の関与があることが強く示唆された²⁶⁾。さらに、線維芽細胞に E₂ の局在が認められたことは、collagen 代謝の key enzyme である collagenase 活性が E₂ によって抑制されることと合わせて考えて、scirrhus type の胃癌の形成に E₂ が強く関与している可能性が示唆される。

胃癌細胞の性ホルモン依存性に関して、納賀ら²⁷⁾はエストロゲンによって増殖が促進される胃癌細胞株を樹立し、その性質の詳細を報告している。最近著者らもヌードマウス可移植性胃癌において腫瘍の増殖がエストロゲンによって増強される例と抑制される例の存在することを確認している。胃癌細胞の増殖における性ホルモンまたは消化管ホルモンの役割についてはいまだ確たる結論が得られていないのが現状であり、今後この方面のさらなる検討が必要と思われる。

3. Epidermal growth factor (EGF), epidermal growth factor-receptor (EGF-R)

EGF は Cohen によって雄マウス顎下腺から分離され²⁸⁾、上皮細胞の増殖、分化に関与している。ヒト EGF は尿、唾液、乳汁、精液などに存在し、皮膚および角膜の発育、修復に重要な作用を有し、胃に対しては胃酸分泌抑制作用を示すことも知られている。in vitro において腫瘍細胞に増殖作用を示すことが明らかにされ、in vivo でも腫瘍増殖作用が推察されている。

胃癌組織の EGF を免疫組織化学的に検索したところ、25% に陽性であった。EGF は主に癌細胞の細胞質に局在し、時に周囲間質の線維芽細胞や血管内皮細胞にも認められた (Fig. 5, 6)。陽性例は早期癌よりも進

Fig. 1 CEA in the intestinal-type gastric carcinoma. CEA is positive in the luminal border and the luminal surfaces in the well differentiated glands of carcinoma. ($\times 200$)

Fig. 2 CEA in the diffuse-type gastric carcinoma. CEA is positive in both the cell surface and the cytoplasm of signet ring cells. ($\times 200$)

Fig. 3 E₂ in the intestinal-type gastric carcinoma. E₂ is located in the cell membrane and the cytoplasm of well differentiated adenocarcinoma, but E₂ reactivities are ranged weak to strong in the same malignant gland. ($\times 200$)

Fig. 4 E₂ in the diffuse-type gastric carcinoma. E₂ is localized in the cell membrane and the cytoplasm of the tumor cells. ($\times 200$)

Fig. 5 EGF in the intestinal-type gastric carcinoma. EGF is located in the cell membrane and the cytoplasm of well differentiated adenocarcinoma. ($\times 200$)

Fig. 6 EGF in the diffuse-type gastric carcinoma. EGF is localized in the cell membrane and the cytoplasm of the tumor cells. ($\times 200$)

行癌に、早期癌の中でもより進行したものに、リンパ節転移陰性例よりも陽性例に多くみられた。また、陽性例の予後は陰性例に比べて有意に不良であった。intestinal type, diffuse type における陽性率は31%と37%であり、両者に差はみられなかった。しかし、scirrhous type では non-scirrhous type よりも有意に高い陽性率であった($p < 0.01$)。Tahara ら²⁹⁾も同様に進行した症例や、scirrhous type に陽性例が多いことを報告している。また、私たちは切除胃癌の EGF 陽性率とヌードマウス可移植性に相関を見いだしており³⁰⁾、EGF は悪性度の指標になるものと考えている。近年癌細胞の増殖と成長因子の関連性を検討した研究が数多くみられ、癌細胞は自己の増殖に必要な成長因子を自ら産生するという autocrine 機構が提唱されている。

当初、EGF は上皮細胞のみに作用すると考えられていたが、最近になって非上皮系細胞も含めて多くの細胞に作用することが明らかとなった。EGF は線維芽細胞(ヒト, ラット)、ヒト角化細胞、ヒトグリア細胞、平滑筋細胞(ヒト, ウシ)、ヒト血管内皮細胞などに対する細胞増殖作用が明らかになっている。EGF の作用には細胞特異性がなく、しかも種特異性も示さないことから、細胞の増殖分化に重要な役割を果たしている成長因子の一つと考えられている。

EGF の作用は標的細胞の細胞膜の EGF-R と結合することによって発現する。EGF-R の大部分がいわゆる癌遺伝子であるトリ赤芽球症ウイルスの遺伝子産物 *v-erb-B* 蛋白質と同一構造であることより³¹⁾、EGF-R は潜在的に発癌性を持っていると考えられる。ヒト類扁平上皮癌由来の A 431 細胞で EGF-R 遺伝子が増幅している事実が発見され、この過剰発現が癌細胞の増殖と密接に関連していると考えられている。

EGF-R の検索を EGF の binding assay により行うと15例中7例に陽性であった。しかも陽性例はいずれもリンパ節転移を伴う進行した症例であった。一般に EGF-R は扁平上皮癌で高頻度に発現が観察されるが、私たちの検索では胃癌においても同様に高い binding capacity を示す例もみられている。また、ヌードマウス移植腫瘍では EGF-R 量と増殖との相関が示されている³²⁾。これら EGF-R の遺伝子レベルでの増幅、または蛋白質レベルでの発現と癌細胞の増殖、さらに癌患者の予後判定との関連が明らかにされつつあり³³⁾、EGF-R の解析は癌細胞の悪性度を知る上で有用である。このように癌遺伝子の発現を従来の腫瘍マーカー

と対比して検索することは胃癌のもつ生物学的特性を明らかにする上で重要であり今後の研究が期待される。

おわりに

胃癌のうち、intestinal type, 分化型腺癌はその周辺粘膜に腸上皮化生が高頻度に出現するのに対し、diffuse type, 未分化型腺癌の周辺粘膜には腸上皮化生との関連がみられないことから発生母地はそれぞれ異なる可能性がある。腸上皮化生が前癌病変であるか否かについてはいまだ結論は得られていないが、最近癌遺伝子の検索が展開され新たな側面から胃癌の発生について解明されつつある³⁴⁾。さらに scirrhous growth を呈する diffuse type 胃癌は種々のホルモン、成長因子などを産生する多分化能を有し、癌の進展に適した環境または条件を自ら形成する可能性が示唆される。

以上述べたごとく、私たちが検索した CEA, ER, E₂, EGF, EGF-R 等は、胃癌細胞の発生、増殖、進展における細胞生物学的研究にきわめて有用であると考ええる。

文 献

- 1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂11版，金原出版，東京，1985。
- 2) 田坂定孝：早期胃癌の全国集計。Gastroenterol. Endosc., 4, 4~14, 1962。
- 3) Oota, K. and Sobin, L.H.: Histological Typing of Gastric Oesophageal Tumors. International Histological Classification of Tumors, No. 18, World Health Organization, Geneva, 1977。
- 4) Morson, B.C.: Carcinoma arising areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. Br. J. Cancer, 9, 377~385, 1955。
- 5) Matsukura, N., Suzuki, K., Kawachi, T., Aoyagi, M., Sugimura, T., Kitaoka, H., Numajiri, H., Shiota, A., Itabashi, M. and Hirota, T.: Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinoma. JNCI, 65, 231~240, 1980。
- 6) 代田明郎：胃粘膜の腸上皮化生について。日消外会誌, 16, 497~506, 1983。
- 7) Kumagai, Y., Sasajima, K., Hashimoto, M., Numajiri, H., Tokunaga, A., Tanaka, N., Shiota, A. and Asano, G.: Cytochemical localization of alkaline phosphatase in intestinal metaplasia of the human stomach. Histochem. J., 13, 57~62, 1981。
- 8) Hashimoto, M., Tokunaga, A., Nishi, K., Wada, M., Masumori, K., Kumagai, Y., Numajiri, H., Matsukura, N., Yoshiyasu, M., Tanaka, N., Shiota, A. and Asano, G.: [³H]Thymidine autoradiographic and alkaline phosphatase histochemical studies of intestinal meta-

- plasia of the human stomach. *Histochem. J.*, 15, 953~959, 1983.
- 9) Pongchairerks, P., Matsukura, N., Tokunaga, A., Tanaka, N., Onda, M., Miki, M., Asano, G. and Hirota, T.: Lectin histochemical studies on gastric intestinal metaplasia with ulex europaeus agglutinin-I dolichos biflorus and peanut agglutinins in comparison with gastric and small and large intestinal mucosa. *Acta Histochem. Cytochem.*, 20, 147~161, 1987.
- 10) 和田雅世: ヒト胃癌および胃粘膜腸上皮化生の生化学的ならびに組織化学的研究; とくに γ -Glutamyl transpeptidase を中心として. *日消病会誌*, 82, 1675~1683, 1985.
- 11) 沼尻秀章: 胃粘膜腸上皮化生の進展に関する酵素学的ならびに病理組織学的研究; とくに sucrase, trehalase 活性と組織学的所見との関連性について. *日消病会誌*, 76, 1031~1040, 1979.
- 12) Laurén, P.: The two histological main types of gastric carcinoma; Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 64, 31~49, 1965.
- 13) 中村恭一: 胃癌の構造. 医学書院, 東京, 1982.
- 14) Tahara, E., Ito, H., Nakagami, K., Shimamoto, F., Yamamoto, M. and Sumii, K.: Scirrhus argyrophil cell carcinoma of the stomach with multiple production of polypeptide hormones, amine, CEA, lysozyme, and HCG. *Cancer*, 49, 1904~1915, 1982.
- 15) 清水康仁: ノードマウス移植ヒト胃癌培養細胞の腫瘍増殖; 特に線維芽細胞の役割. *日医大誌*, 55, 505~517, 1988.
- 16) Sugarbaker, P.H., Skarin, A.T. and Zamcheck, N.: Patterns of serial CEA assays and their clinical use in management of colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 8, 523~527, 1976.
- 17) 塩田吉宣: ヒト胃腫瘍性病変ならびに関連病変における SC, CEA の局在について. *日医大誌*, 51, 47~55, 1984.
- 18) Hamada, Y., Yamamura, M., Hioki, K., Yamamoto, M., Nagura, H. and Watanabe, K.: Immunohistochemical study of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer; Correlation with plasma carcinoembryonic antigen levels. *Cancer*, 55, 136~141, 1985.
- 19) Medoff, J.R., Jegasothy, B.V. and Roche, J.K.: Carcinoembryonic antigen-induced release of a suppressor factor from normal human lymphocytes in vitro. *Cancer Res.*, 44, 5822~5827, 1984.
- 20) Kiyama, T., Onda, M., Tokunaga, A., Yoshiyuki, T., Shimizu, Y., Nishi, K., Matsukura, N., Tanaka, N., Sachira and Asano, G.: Serum CEA levels in patients with gastric carcinoma correlate with growth of their xenografts in nude mice. submitted to *Cancer*.
- 21) 脇坂順一, 柿添健二: Hormone 環境からみた胃癌と禿頭との関連性. *臨と研*, 47, 903~905, 1970.
- 22) Inutsuka, S., Kodama, Y., Natsuda, Y., Kumashiro, R. and Maekawa, T.: Serum testosterone level of patients with gastric carcinoma before and after gastrectomy. *Cancer*, 58, 2675~2679, 1986.
- 23) Tokunaga, A., Nishi, K., Matsukura, N., Tanaka, N., Onda, M., Shiota, A., Asano, G. and Hayashi, K.: Estrogen and progesterone receptors in gastric cancer. *Cancer*, 57, 1376~1379, 1986.
- 24) Nishi, K., Tokunaga, A., Shimizu, Y., Yoshiyuki, T., Wada, M., Matsukura, N., Tanaka, N., Onda, M. and Asano, G.: Immunohistochemical study of intracellular estradiol in human gastric cancer. *Cancer*, 59, 1328~1332, 1987.
- 25) 徳永昭, 恩田昌彦, 清水康仁, 吉行俊郎, 西恵吾, 松倉則夫, 田中宣威: 胃癌組織における生物学的特性の検討: Estrogen receptor (ER), Estradiol (E_2), Epidermal growth factor (EGF) を指標として. *日外会誌*, 88, 1113~1116, 1987.
- 26) 西恵吾: ヒト胃癌における Estrogen receptor の生化学的検索と内因性 Estradiol の局在に関する免疫組織化学的研究. *日医大誌*, 52, 553~559, 1985.
- 27) 納賀克彦, 勝又貴夫, 深井志摩夫, 石渡弘一, 長池一博, 阿部令彦: 胃癌に対する化学・内分泌療法の基礎的, 臨床的研究; エストロゲン依存性増殖を示すノードマウス可移植性胃癌株を用いて. *日外会誌*, 88, 1109~1112, 1987.
- 28) Cohen, S.: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J. Biol. Chem.*, 237, 1555~1562, 1962.
- 29) Tahara, E., Sumiyoshi, H., Hata, J., Yasui, W., Taniyama, K., Hayashi, T., Nagae, S. and Sakamoto, S.: Human epidermal growth factor in gastric carcinoma as a biologic marker of high malignancy. *Jpn. J. Cancer Res.*, 77, 145~152, 1986.
- 30) 吉行俊郎: ノードマウス可移植性ヒト胃癌における癌細胞の増殖と間質の変化. *日医大誌*, 55, 491~504, 1988.
- 31) Downward, J., Yarden, Y., Mayes, E., Scrace, G., Totty, N., Stockwell, P., Ullrich, A., Schlessinger, J. and Waterfield, M.D.: Close similarity of epidermal growth factor receptor and *v-erb-B* oncogene protein sequences. *Nature*, 307, 521~527, 1984.
- 32) Santon, J.B., Cronin, M.T., MacLeod, C.L., Mendelsohn, J., Masui, H. and Gill, G.N.: Effects of epidermal growth factor receptor concentration on tumorigenicity of A431 cells in nude mice. *Cancer Res.*, 46, 4701~4705, 1986.
- 33) Yamamoto, T., Kamata, N., Kawano, H., Shimizu, S., Kuroki, T., Toyoshima, K., Rikimaru, K., Nomura, N., Ishizaki, R., Pastan, I., Gamou, S. and Shimizu, N.: High incidence of amplification of the epidermal growth factor receptor gene in human squamous carcinoma cell lines. *Cancer Res.*, 46, 414~416, 1986.
- 34) Newbold, K.M.: Intestinal-type gastric carcinoma and colonic carcinoma; A common pathogenesis? *Lancet*, 1(8630), 131~133, 1989.

(受付: 1989年5月16日)