学位論文題名

病態生理学的立場からみた胃炎の検討

学位論文内容の要旨

I 緒言

胃炎とは胃粘膜の炎症性病変を意味する総括的な疾患概念である。病理組織学的には胃粘膜に単核球や多核白血球などの炎症細胞浸潤が存在すれば胃炎と診断される。一方臨床的には、上腹部症状を有し、内視鏡的に胃粘膜の発赤、びらん、出血などの所見が認められた場合に、胃炎と診断されていた。したがって胃炎の分類は、病理学的立場と内視鏡的立場の異なる観点から独立してなされ、お互いの接点がなかなか見いだせなかった。しかし1983年に胃内の細菌である*Helicobacter pylori* (以下HP)が発見され、本菌と胃炎、消化性潰瘍との関連性が明らかになってくるにつれ、胃炎に対して細菌感染症という観点から多くの研究が行われるようになってきた。胃炎の分類も成因としてHPを考慮し、かつ病理学的立場と内視鏡的立場を並列した新しい胃炎分類であるシドニー分類が1990年の世界消化器病会議で提唱され、新たな展開をみせている。本研究では内視鏡的胃炎と病理組織学的胃炎との関連についてシドニー分類に基づいて検討を行うとともにHP感染と血清ペプシノーゲン(以下PG) I、II及びI/II比との関連、血清ガストリンとの関連について検討を行い、総合的に胃炎を再評価した。

II 対象と方法

対象は北海道大学医学部付属病院第三内科で内視鏡検査を受けた200症例である。内視鏡検査はオリンパス社製の電子スコープ(EVIS200システム)を使用した。内視鏡所見の記載はシドニー分類に従った。内視鏡検査と同時にantrumとcorpusより生検を行った。また血清として-20℃で測定まで凍結保存とした。全例生検及び採血に際してinformed consentを得た。HE染色を行った生検組織を炎症細胞浸潤、萎縮、腸上皮化生についてシドニー分類に従ってgradingを行った。HPの存在診断は生検標本を鏡検することにより一ヶ所でもHPが確認されたならば、HP陽性と診断し、すべての標本に認められないときにHP陰性と診断した。またEvansらの方法に従ってELISA法による血清抗HP IgG抗体の測定を行った。血清PGIとPGIIはダイナボット社製のキットにて二抗体法によるradioimmunoassay (RIA)で測定し、さらにPGIとPGIIの比を計算した。ガストリンはRIAキット2(ダイナボット社製)で測定した。統計学的検討は、 χ^2 検定、Yatesの補正式、Fischerの直接確率計算法、unpaired t-testを用いて、危険率0.05以下の場合を有意差ありとした。

III 結果

年代別HP陽性率は鏡検では40代で最も高く、50代以降減少傾向がみられた。一方HPのIgG抗体の陽性率は40代以降約70-80%前後でほぼ一定の値を示した。有症状群の内視鏡的胃炎の頻度は無症候群に比して、発赤を認めるerythematous gastritisやびらんを認めるflat erosive gastritisが多くみられ、atrophic gastritisは少ない傾向を示した。内視鏡的胃炎のHPの陽性率を有症状群と無症候群とで比較したところ有意差はみられなかった。胃粘膜の炎症細胞浸潤とHPの陽性率との関連について検討した結果、HPの陽性率は単核球、好中球ともその浸潤の程度が強くなる程高くなった。鏡検によるHPの陽性率は胃粘膜の萎縮が進行すると低下した。一方、HPのIgG抗体で診断したHPの陽性率は、胃粘膜萎縮の存在する症例で高い傾向を示した。さらに腸上皮化生の程度とHPの陽性率との関係を検討すると、鏡検によるHPの陽性率は、腸上皮化生の程度が強くなるほど低い傾向を示した。対照的に、IgG抗体によるHPの陽性率は腸上皮化生を伴う症例の方が高い傾向を示した。IgG抗体によるHP陽性群と陰性群のPGI、PGII、PGI/II、血清ガストリンの平均値を検討するとPGIはHP陽性群と陰性群とで有意差はなかったが、PGIIはHP陽性群の方が高値を示し、PGI/II比は逆に明らかに低値を示した。血清ガストリン値はHP陽性群では高値を示した。

IV 考案

HPは胃炎の原因の80%以上に関わっていると新しい胃炎分類のシドニーシステムで述べられ、消化性潰瘍の再発の原因の最も大きな原因の一つであることも明らかになってきている。また、HP感染が持続すると、胃粘膜萎縮延いては腸上皮化生を生じ、胃癌殊に分化型胃癌の発生と密接な関わりを有することが明らかになりつつある。HPの感染診断は、第一に直接H. pyloriを証明する培養法と鏡検法、第二にHPの有するurease活性を利用したrapid urease test、第三に間接的な方法としてHPの抗IgG抗体を測定する方法が行われている。今回の検討では、HPの陽性率は鏡検よりHP抗体測定の方が高い値を示した。これは、萎縮が進行し腸上皮化生を生じると、その部位にはHPが存在しにくくなるため鏡検では偽陰性が生じるためと考えられる。年代別のHP感染率の検討で50代以降の高齢者で鏡検とHP抗体との間でみられた解離も同様の理由で説明可能と思われる。また、血清PGI/II比と萎縮性胃炎の病理組織学的重症度が関連し、高ガストリン血症と胃粘膜の萎縮の関連性が明らかとなったことの他に、これら胃炎の血清マーカーはHP感染と明らかな関連性を認めた。これらの結果より、胃炎の発生、進展には、HP感染が密接に関連しており、内視鏡所見以上に病理所見が胃炎の評価に重要であることが示された。

V 結語

- 1) HP感染の有無と上腹部症状の発現頻度には関連性が認められなかった。
- 2) 胃粘膜における炎症細胞浸潤はHP感染者で明らかに強い関連が認められた。
- 3) 胃炎が進展し胃粘膜の萎縮や腸上皮化生を伴ってくる原因の多くはHP感染であると考えられた。
- 4) 血清PGI、IIとI/II比およびガストリンは単に胃粘膜の萎縮の状況を示すだけではな

く、HP感染の有無を判定するマーカーとしても有用であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 長 嶋 和 郎

副 査 教 授 加 藤 紘 之

学 位 論 文 題 名

病態生理学的立場からみた胃炎の検討

胃炎の多くは胃に存在する細菌である *Helicobacter pylori* (以下HP) によって引き起こされることが明らかになってきた。HPによる胃炎は胃粘膜に炎症細胞浸潤を惹起するが、この状況を内視鏡的に診断することは困難であるといわれてきた。今回、内視鏡的胃炎と病理組織学的胃炎との関連について検討を行うとともに、HP感染と胃炎の血清マーカーとして知られている血清ペプシノーゲン (以下PG) I、II、I/II比との関連および血清ガストリンとの関連について検討を行い総合的に胃炎を再評価した。

対象は内視鏡検査を行った200症例である。内視鏡検査の際に antrum と corpus の前後壁より生検を行った。次にHE染色を行った生検組織を単核球と好中球の炎症細胞浸潤、萎縮、腸上皮化生についてgradingを行った。HPの存在診断は生検標本を鏡検し、一ヶ所でもHPが確認されたならばHP陽性と診断し、すべての標本に認められないときにHP陰性と診断した。またELISA法による血清抗HP IgG抗体の測定を行った。血清PGI、II、およびガストリンはRIA法で測定した。

年代別HP陽性率は鏡検では40代で最も高く50代以降減少傾向がみられた。一方ELISA法の陽性率は50代以降約70-80%前後ではほぼ一定の値を示した。内視鏡的胃炎のHPの陽性率を有症状群と無症候群とで比較すると有意差はみられなかった。胃粘膜の炎症細胞浸潤とHPの陽性率との関連について検討した結果、HPの陽性率は単核球、好中球とも、その浸潤の程度が強い程高くなる傾向を示した。鏡検によるHPの陽性率は胃粘膜の萎縮が進行し、腸上皮化生の程度が強い程低下した。一方、ELISA法で診断したHPの陽性率は、萎縮や腸上皮化生を伴う症例の方が高い傾向を示した。HPの陽性率は鏡検よりHP抗体測定の方が高かったが、これは萎縮が進行し腸上皮化生を生じると、その部位にはHPが存在しないため鏡検では偽陰性が生じるためと考えられた。年代別のHP陽性率の検討で50代以降の高齢者で鏡検とELISA法との間でみられた解離も同様の理由で説明可能である。総体的にHP陽性群と陰性群のPGI、PGII、PGI/II、血清ガストリンの平均値を検討するとPGIIはHP陽性群と陰性群とで有意差はなかったが、PGIIはHP陽性群の方が高値を示し、PGI/II比は逆に低値を示した。血清ガストリン値はHP陽性群で高値を示した。

血清PGIIは、胃炎のマーカーとして知られているが、今回の検討でHP陽性者が高い傾向を示したことは、HP陽性者に胃粘膜の炎症所見が多くみられることを示している。また血清PGI/II比は胃粘膜萎縮のマーカーとして知られているが、今回HP陽性者が低い傾向を示したことは、HP陽性者に胃粘膜萎縮が多くみられることを示している。これらの結果は生検によって得られた結果と一致した。以上より胃炎の発生、進展には、HP感染が密接に関連していることが示された。

口頭発表にあたり、第二外科の加藤教授より急性胃炎と慢性胃炎を一括して論じる点、鏡検ではHP陽性率が低下するという結果に対して偽陰性と表現した点、胃炎に対して正常例をコントロールとして設定していない点について方法論として問題はないか、また胃炎の自然史、IgG抗体の意義、HPを除菌すると胃炎、血清ガストリンは変化がみられるか等についての質問があった。次に第二病理の長嶋教授よりHPの検出方法で免疫染色では感度が高くなるか、HPの増殖部位、増殖に必要なfactor、HP陽性例で好中球浸

潤をきたす機序、腸上皮化生の部位にHPが存在しない理由、HP陰性胃炎の組織像の特徴、HPと胃癌および胃悪性リンパ腫との関連性等に関する質問があった。さらに会場から第一内科宮本助教授よりHPの胃内における存在様式、方法論として4点生検の意義等についての質問が、第一内科西村講師から実際問題として胃炎に対する診断、治療はどうするのか、HP感染者には必ず胃炎が存在するか等の質問を受けたが、申請者はいずれの質問にも概ね妥当な答えをなしたものと考えられた。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。