

学位論文題名

上部消化管内視鏡検査後の  
急性胃粘膜病変における組織学的検討  
—特に *Helicobacter pylori* との関連について

学位論文内容の要旨

【緒言】

我が国で上部消化管内視鏡検査が普及し始めた 1970 年代から、検査を受けた一部の患者が検査数日後に突然激しい心窩部痛を訴え、前回観察されなかった胃幽門部を中心とした多発びらん・黒苔を伴う出血性胃炎・多発胃潰瘍などの急性胃粘膜病変が観察されると報告されていた。この病態を「上部消化管内視鏡検査後の急性胃粘膜病変」(Postendoscopic acute gastric mucosal lesion: 以下 PE-AGML と略す)と呼んでいる。PE-AGML の原因は当初、一般の AGML と同一と思われており偶然にその発症前後を観察したと考えられていた。その後、内視鏡検査によるストレス説、内視鏡挿入・空気注入に伴う胃の過伸展による血流障害説などが主に推測されてきた。

著者および共同研究者は、この PE-AGML の原因が *H. pylori* 感染ではないかとの仮説を立て、1989 年以降 PE-AGML 患者の血清学的・分子生物学的研究を、さらに内視鏡機器の洗浄消毒法の改善と PE-AGML の発生頻度との関連についての研究をおこなった。

【目的】

*H. pylori* 関連の急性胃炎・急性潰瘍の報告は少なく、また、多数例でのその組織学的特徴を示した報告はない。本論文では、PE-AGML 患者から得られた組織標本を用い、*H. pylori* 密度および炎症細胞浸潤などの組織学的検討からその関連を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は 1976 年から 1989 年までに発生した PE-AGML 患者のうち、AGML 発症前に胃生検を受けた 12 例 (22 標本) と、AGML 発症から平均 3.2 日後に再度胃生検を受けた 36 例 (102 標本) である。胃生検標本は HE 染色、ギムザ染色および *H. pylori* 免疫染色をおこない、光学顕微鏡下にて以下の項目を検討した。① *H. pylori* 密度、②好中球浸潤、③単核球細胞浸潤については Updated Sydney System に従って、各々 3+ (marked)、2+ (moderate)、1+ (mild)、- (normal) の 4 段階に分け評価し、④びらんおよび壊死、⑤胃粘膜萎縮、⑥腸上皮化生についてはその有無で判断した。もっとも優勢な所見を採用し、1 例につき 1 所見として表示した。統計学的方法是

対応のない場合の Wilcoxon 検定、Fisher の直接確率法、回帰係数を用いた。  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

#### 【結果および考案】

1. 内視鏡所見：対象患者の平均年齢は発症前症例で 45.7 歳、発症後症例では 39.4 歳で、両群間に有意差はなかった。発症前症例でやや年齢が高かったのは何らかの内視鏡的異常所見を有する症例が集積されたためと考えられた。発症時の内視鏡検査所見は浮腫のみが 3 例、急性出血びらんが 14 例、黒苔を伴う出血性胃炎が 9 例、急性胃潰瘍が 10 (多発 9, 単発 1) 例で、いずれも急性胃粘膜病変の所見を呈していた。

#### 2. 組織学的所見：

① *H. pylori* は発症前症例で 3 例 25.0% に観察され、その密度はいずれも 1+ であった。発症後症例では 25 例 69.4% に認められ、その密度は 3+ が 6 例、2+ が 9 例、1+ が 10 例であった。*H. pylori* の検出率は発症後症例で有意に高かった ( $P=0.02$ )。また、*H. pylori* 密度は発症から胃生検までの日数が短いほど強く観察された ( $p < 0.01$ )。これらの結果は PE-AGML が *H. pylori* による急性感染であることを示唆する所見であった。

② 好中球浸潤は発症前症例で 3 例 25.0% に観察され、その程度はいずれも 1+ であった。発症後症例では 33 例 91.7% に認められ、その程度は 3+ が 14 例、2+ が 12 例、1+ が 7 例であった。好中球浸潤の検出率も発症後症例で有意に高かった ( $P=0.0001$ )。また、好中球浸潤の程度は発症から胃生検の日数が短いほど強く観察された。

③ 単核球細胞浸潤は発症前症例で 1 例、発症後症例で 3 例に観察され、その頻度はいずれも 8.3% であった。その程度は発症後症例の 1 例で 2+ を示した以外はいずれも 1+ であった。

④ びらんは発症前症例で 2 例 16.7% に観察され、発症後症例では 32 例 88.9% にみられた。壊死はそれぞれ 0 例、16 例 44.4% に観察された。

PE-AGML 患者における発症後症例で好中球浸潤の活動性が著しく、特に生検までの日数が短いほど著明に観察されたことや、発症前後の症例で慢性炎症の指標である単核球細胞浸潤がほとんど観察されなかったことなどは *H. pylori* による急性感染を示唆した。

⑤ 胃粘膜萎縮は発症前症例で 8 例中 2 例 25.0%、発症後症例では 31 例中 2 例 6.4% に観察された。PE-AGML 発症前後の症例全体では 10.3% であった。

⑥ 腸上皮化生は発症前症例で 12 例中 4 例 33.3%、発症後症例では 36 例中 1 例 2.8% であった。PE-AGML 発症前後の症例全体では 10.4% であった。

胃粘膜萎縮や腸上皮化生は今日では *H. pylori* による慢性持続炎症の結果と考えられている。PE-AGML 患者での胃粘膜萎縮や腸上皮化生の頻度は日本人の同世代に比し明らかに低く、PE-AGML 患者の大半が発症前に *H. pylori* に感染していなかったことを示唆しており、これらの結果も *H. pylori* による急性感染像と矛盾しない。

#### 【結論】

以上の組織学的検討結果から PE-AGML の大部分は *H. pylori* による急性感染と考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博  
副 査 教 授 吉 木 敬  
副 査 教 授 小 池 隆 夫

学 位 論 文 題 名

## 上部消化管内視鏡検査後の 急性胃粘膜病変における組織学的検討 —特に *Helicobacter pylori* との関連について

上部消化管内視鏡検査後の急性胃粘膜病変 ( postendoscopic acute gastric mucosal lesion, 以下 PE-AGML) が *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) による急性感染像か否かを、PE-AGML 発症前症例 12 例 (22 標本)、発症後症例 36 例 (102 標本) の胃生検組織を用い、HE 染色、ギムザ染色、*H. pylori* 免疫染色を行い組織学的に検討した。*H. pylori* 検出率は発症前症例で 25%であったのに比較し発症後症例では 69%と有意に高く、*H. pylori* 密度は発症から胃生検までの日数が短いほど著しかった。好中球浸潤の陽性率も発症前症例で 25%であったのに比較し発症後症例で 92%と有意に高く、その程度も発症から胃生検までの日数が短いほど強かった。胃粘膜萎縮は発症前症例 25%、発症後症例 6%、症例全体では 10%であった。腸上皮化生は各々 33%、3%、10%であった。胃粘膜萎縮や腸上皮化生は今日では *H. pylori* による慢性持続感染の結果と考えられている。これらの所見は PE-AGML の大半が発症前に *H. pylori* に感染していなかったことを示唆しており、ほとんどの PE-AGML は組織学的に *H. pylori* による急性感染像と考えられた。

公開発表にあたって、副査の吉木教授から *H. pylori* 陰性の PE-AGML 11 例の考察についての質問があった。申請者は、このうち 3 例は血清学的に *H. pylori* 抗体の陽転化を確認しており *H. pylori* 感染例であること、組織学的に *H. pylori* を検出できなかった残りの 8 例は、壊死の強い部位や多発胃潰瘍の辺縁からの生検であり、このような部位からの生検診断はしばしば偽陰性を示すことが文献的に知られており、組織学的に *H. pylori* を検出できなかったと考えられ必ずしも *H. pylori* との関連を否定できないと回答した。続いて、急性感染から慢性感染移行に関する宿主因子の質問があった。申請者は PE-AGML 例は長期の経過観察をしていないので不明であると回答した。また、AGML を起こした *H. pylori* のサブタイプについての質問があった。申請者は、*H. pylori* のサブタイプは菌株が保存されていないので検討していないと答えた。さらに、動物モデルの有無についての質問があった。申請者は近年胃

炎を引き起こす動物モデルが開発されたと回答した。最後に血清 *H. pylori* 抗体のクラスについての質問があった。申請者は測定し得たのは IgG 抗体であると答えた。次に、副査の小池教授から PE-AGML を引き起こす *H. pylori* の菌種についての質問があった。申請者は、発症前症例 12 例の中にすでに *H. pylori* 陽性の症例が 3 例あり、これらの症例でも内視鏡的には AGML を引き起こしており、ブースター効果により発症したと考えられるが、菌種の違いかどうかについては不明であると回答した。続いて、*H. pylori* 感染後の血中抗体の上昇時期に関する質問があった。申請者は過去の我々の症例での測定では平均 7 週間目で上昇したと答えた。また、血中 *H. pylori* 抗体の機能についての質問があった。申請者は再感染時の中和作用は無いと回答した。さらに、PE-AGML のこの 10 年間の推移についての質問があった。申請者は我々の一連の検討から内視鏡機器の洗浄消毒法が改善され激減していること、しかし、なお、日本で少数ながら発生しているので、洗浄消毒の徹底が必要であると答えた。次に日本人の *H. pylori* 感染率についての質問があった。申請者は 1950 年以前に生まれた日本人の感染率は 70—80% で、若年者では 20—30% であると回答した。最後に、主査の浅香教授から PE-AGML の原因として従来ストレス説や血流障害説などがあったが本研究の結果感染説が主体となったと考えてよいかとの質問があった。申請者は、過去に様々な要因を検討したがいずれも決定的な結果を示し得ず、今回の一連の検討結果から PE-AGML の原因は内視鏡を介した微生物感染その中でも *H. pylori* が中心をなしていると考えていると回答した。

本研究は、PE-AGML の大半が *H. pylori* 初感染によることを明らかにし、消化器病学および公衆衛生学的に貴重なデータを提供した発表であったため、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。