

学位論文題名

拡大内視鏡観察による胃粘膜微細血管像と

組織学的胃炎の関係

学位論文内容の要旨

緒言

胃炎は最近まで病因が明らかでなかったため、その疾患概念は長い間不明確であった。1983年における *Helicobacter pylori*(以下 *H.pylori*)の発見以降、*H.pylori* が胃炎、消化性潰瘍、胃 MALT リンパ腫など多くの上部消化管疾患の成因に深く関与していることが明らかとなった。*H.pylori* と胃炎の関わりを解明するため、新しい胃炎分類である The Sydney System が提唱された。現在では一部改変された Updated Sydney System が広く使用されている。以前から組織学的所見と内視鏡所見が必ずしも一致しないことが指摘されており、Sydney System では組織学部門と内視鏡部門は独立した分類となっている。これまで *H.pylori* 感染と内視鏡所見との関連性については様々な報告がなされているが、多くは通常の内視鏡を用いた検討であり、*H.pylori* 感染に特異的な内視鏡所見は明らかになっていない。本研究では、拡大内視鏡検査で観察される集合細静脈の形態と *H.pylori* 感染の関連性を検討して、拡大内視鏡による組織学的胃炎の診断の可能性を探ることを目的とした。

対象と方法

2000年2月から2001年9月までにスクリーニング内視鏡検査が予定された連続した患者92人を登録した。貧血や全身に影響を及ぼす重篤な基礎疾患(肝硬変、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患、膠原病)をもつ患者、NSAIDsなど胃粘膜に障害を与える薬剤を内服した患者、出血傾向のある患者、*H.pylori* 除菌治療後の患者は除外した。使用した内視鏡は、上部消化管拡大内視鏡 GIF-Q240Z (Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japan) である。通常観察を行った後、前庭部大弯、体下部大弯、体下部小弯を、約80倍にて拡大観察を行った。観察された集合細静脈の形態により、3つのパターンに分類した。大小不同がなく、第2、3分枝まで観察可能で、互いに一定の距離(約0.4~0.5mm)を保って存在する集合細静脈の形態を Regular pattern (R pattern)、集合細静脈が観察されるが、大小不同があり、第2、3分枝まで観察不可能で、互いに一定の距離を保って存在せず、また、隣の集合細静脈と癒合するような像や集合細静脈が横倒しになったような形態を Irregular pattern (I pattern)、集合細静脈が観察されない所見を Disappeared pattern (D pattern) と分類した。拡大観察部位より生検し、*H.pylori* 感染の有無、hematoxylin and eosin にて染色し、Updated Sydney System に従って組織学的評価を行った。Activity, Inflammation, Atrophy, Metaplasia の組織学的重症度を normal を0点、mild を1点、moderate を2点、marked を3点と点数化した。生検組織内の集合細静脈の形態を確認する目的で、血管壁を特異的に

染色するアルカリフオスタファーゼ染色を用いて、生検組織を直接染色し実体顕微鏡観察を行った。

結果

被検者は男性 56 名、女性 36 名であった。平均年齢は男性 56.2 (21-78) 歳、女性 55.0 (21-75) 歳、全体で 55.6 (21-78) 歳であった。

形態分類別の *H.pylori* 感染率は前庭部大弯の R pattern で 0%、D pattern で 61.9%、I pattern で 76.9%であった。体部大弯では R pattern では 0%、D pattern で 80%、I pattern で 85.7%に *H.pylori* 陽性であった。体部小弯では R pattern では 0%、D pattern で 82.8%、I pattern に 80%で *H.pylori* 陽性であった。全ての拡大観察部位において、R pattern の場合はすべて *H.pylori* 非感染例であり、R pattern は D pattern、I pattern に比べ有意に *H.pylori* 陽性率は低かった。R pattern、I pattern、D pattern を示した胃粘膜の生検標本を血管壁を特異的に染色するアルカリフオスタファーゼ染色で実体顕微鏡下に観察すると、R pattern では胃内腔面から正常の集合細静脈が観察され、I pattern では不整な集合細静脈が観察された。D pattern では、側面像からは集合細静脈が観察されたが、正面像からは拡大内視鏡所見と同様に集合細静脈は透見できなかった。体部大弯での拡大像パターンと同部位からの組織像を Updated Sydney System にて評価すると、I pattern、D pattern は R pattern より、Activity, Inflammation, Atrophy, Metaplasia のスコアが有意差をもって高かった。また、I pattern と D pattern の間では Atrophy のスコアにおいて、I pattern のほうが有意差をもって高かった。

考察

今回の検討で、拡大内視鏡観察による集合細静脈の見え方は、*H.pylori* 感染に伴う炎症反応により影響され、集合細静脈自体が観察されなくなったり (D pattern)、不規則な形態を示したりする所見 (I pattern) が認められた。

以前から胃炎の診断において、組織学的所見と内視鏡所見が必ずしも一致しないことが指摘されており、Sydney System では組織学部門と内視鏡部門は独立した分類となっている。今回の研究では、拡大内視鏡観察を行うことによって、集合細静脈の見え方と *H.pylori* 感染、組織学的胃炎の関連性が明らかとなってきた。

生検組織標本のアルカリフオスタファーゼ染色による実体顕微鏡観察から、D pattern を示す胃粘膜では、血管構築として集合細静脈が消失するのではなく、光学的に集合細静脈が透見されない状態であると考えられた。また、萎縮が進むと I pattern となることから、*H.pylori* に感染すると、炎症細胞浸潤、腺窩上皮の過形成などにより、集合細静脈が胃の内腔から観察されない状態 (Disappeared pattern) となり、その後、粘膜の萎縮が進むと、炎症により変形した集合細静脈が胃内腔より観察される状態 (Irregular pattern) になると考えられた。*H.pylori* 感染により惹起される胃炎は粘膜表層だけでなく粘膜固有層にもリンパ球、好中球など炎症細胞が浸潤するため、胃腺の萎縮、過形成により粘膜微細血管構築にも変化が起き、血管密度および血管径が減少するとされている。我々の観察していた I pattern の集合細静脈の見え方の変化は、この粘膜微細血管構築の変化をとらえたものであると考えられた。

結語

1. 胃粘膜の拡大内視鏡観察で、R pattern を示す胃粘膜は *H.pylori* 陰性で組織学的に胃炎がないと診断できる。
2. D pattern と I pattern の場合には、*H.pylori* による組織学的胃炎の存在があり、特に I pattern の場合には、萎縮の強い胃粘膜であるといえる。

3. 拡大内視鏡により，通常内視鏡では診断できない組織学的胃炎の診断の可能性が見いだされた。

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 小 池 隆 夫

学 位 論 文 題 名

拡大内視鏡観察による胃粘膜微細血管像と 組織学的胃炎の関係

現在、胃炎の分類には Updated Sydney System が広く使用されているが、以前から組織学的所見と内視鏡所見が必ずしも一致しないことが指摘されている。本研究では、拡大内視鏡検査で観察される集合細静脈の形態と *H.pylori* 感染の関連性を検討して、拡大内視鏡による組織学的胃炎の診断の可能性を探ることを目的とした。2000年2月から2001年9月までにスクリーニング内視鏡検査が施行された患者92人を登録した。上部消化管拡大内視鏡 GIF-Q240Z を使用し、通常観察の後、前庭部大弯、体下部大弯、体下部小弯を、約80倍にて拡大観察を行った。観察された集合細静脈の形態により、3つのパターン (Regular pattern、Irregular pattern、Disappeared pattern) に分類し、拡大観察部位の生検組織を Updated Sydney System に従って組織学的評価を行った。形態別の *H.pylori* 感染率は、全ての拡大観察部位において、R pattern の場合はすべて *H.pylori* 非感染例であった。I pattern、D pattern は R pattern より、すべてのスコアが有意差をもって高く、また、I pattern と D pattern の間では Atrophy のスコアにおいて、I pattern のほうが有意差をもって高かった。このことより、胃粘膜の拡大内視鏡観察で、R pattern を示す胃粘膜は *H.pylori* 陰性で組織学的に胃炎がないと診断でき、D pattern と I pattern の場合には、*H.pylori* による組織学的胃炎の存在があり、特に I pattern の場合には、萎縮

の強い胃粘膜であるといえた。拡大内視鏡により、通常内視鏡では診断できない組織学的胃炎の診断の可能性が見いだされた。

口頭発表に際し、副査の長嶋教授より、集合細静脈の解剖学的特徴、炎症により集合細静脈が観察されなくなる機序、他疾患の拡大内視鏡所見についての質問があった。申請者は、胃粘膜の血管形態、血流の流れについて解説し、炎症の存在により、腺窩上皮の過形成、粘液の増加などが集合細静脈が観察されなくなる機序として推測されると回答した。次に、副査の小池教授より、*H.pylori* 除菌前後での拡大内視鏡所見の違いについて質問があった。さらに、胃内の各部位別で拡大内視鏡所見の差についての質問があった。申請者は、*H.pylori* 除菌前後では集合細静脈の見え方は変化ないが、腺管構造の変化 (Pin-hole 状の Pit-pattern) 除菌成功例に認められること、そして、胃内各部位で拡大内視鏡所見に差があることについて説明した。主査の浅香教授より、D pattern と I pattern の組織学的胃炎の違いについての質問があり、また、除菌によって R pattern に変化する症例の割合、変化までの期間についての質問があった。さらに、D pattern となる機序についての質問があった。申請者は、R pattern に変化する症例の割合、変化までの期間については現在検討中ではあるが、除菌後早期に R pattern に変化する症例は比較的少なく、除菌後数年経った症例で半数近くに観察され、D pattern と I pattern の組織学的胃炎の違いについて、また、D pattern となる機序についてはさらなる検討が必要と回答した。

本研究は、拡大内視鏡を用いて、今まで内視鏡所見から診断し得なかった組織学的胃炎をはじめ科学的に分析し報告したという点で高く評価され、より正確な胃炎診断に結びつくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。