

原 著

切除胃全割切片による *Helicobacter pylori* と 化生性病変の分布についての免疫組織化学的研究

金 仁 順, 伴 慎一, 高濱素秀

Immunohistochemical Study on the Relationship between the Distributions of *Helicobacter pylori* and Metaplastic Lesions using Whole-mucosal Step Sectioning of Resected Stomachs

Ren Shun Jin, Shin-ichi Ban, Motohide Takahama (Second Department of Pathology, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

Chronic active gastritis caused by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection tends to progress to atrophic gastritis and is often associated with intestinal metaplasia of the foveolar epithelia and pseudopyloric gland metaplasia in the fundic gland area. To determine the relationship between *H. pylori* infection and metaplastic changes in the gastric mucosa, whole-mucosal step sectioning studies were performed using 10 surgically resected stomach specimens that histologically showed *H. pylori* attached to the foveolar epithelial cells as well as chronic active gastritis. The 10 specimens were obtained from 5 cases of gastric or duodenal ulcers, 3 cases of early gastric carcinoma, and 2 cases of advanced gastric carcinoma. All formalin-fixed stomachs were sectioned into numerous tissue blocks and embedded in paraffin. A series of 5 μ m-thick serial paraffin sections were made from every tissue block and stained as follows: (1) haematoxylin and eosin stain, (2) immunostaining for *H. pylori* (HP), and (3) double-staining using human gastric mucin (M1) immunostaining and alcian blue (AB). After each section was histologically evaluated, 5 staining properties were selected and the positively stained areas were plotted on photographic copies showing the stomach specimens. The five staining properties were as follows: (1) HP⁺, (2) IM⁺ · AB⁺ (compatible with complete intestinal metaplasia), (3) IM⁺ · AB⁺M1⁺ (compatible with incomplete intestinal metaplasia), (4) Fov⁺ · AB⁺M1⁺ (foveolar epithelia without obvious intestinal metaplasia but with an intestinalized phenotype), and (5) PM⁺ · AB⁺ (pseudopyloric gland metaplasia, mucous neck cells or pyloric glands with an intestinalized phenotype). The 10 stomach specimens were then classified into three types according to the distribution of these 5 staining properties: type I, showing HP⁺ IM⁺ PM⁺ (5 cases); type II, showing HP⁺ IM⁺ PM⁻ (2 cases); and type III, showing HP⁺ IM⁻ PM⁺ (3 cases). In type I, the distributions of *H. pylori* and the metaplastic changes, especially pseudopyloric gland metaplasia, overlapped. In types II and III, the distributions of *H. pylori* and the metaplastic changes, especially intestinal metaplasia, did not overlap. In 4 out of 5 type I cases, *H. pylori* was observed in areas of incomplete intestinal metaplasia epithelia (IM⁺ · AB⁺M1⁺). Type II and III cases generally showed higher degrees of mucosal inflammation and atrophy of proper glands than type I cases. Four out of 5 type II and III cases were associated with carcinoma, whereas only 1 type I case was associated with carcinoma. The other cases were associated with ulcer lesions. In conclusion, areas of pseudopyloric gland metaplasia with mild intestinal metaplasia may include areas of *H. pylori* infection, as observed in type I stomach specimens. This condition may induce ulcers. On the other hand, areas of marked intestinal metaplasia associated with severe inflammation, as observed in type II and III specimens, do not contain areas of *H. pylori* infection but may increase the risk of carcinogenesis.

Keywords: resected stomach, whole-mucosal step sectioning, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia, pseudopyloric gland metaplasia

J Saitama Med School 2001;28: 81- 88

(Received December 27, 2000)

緒 言

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染によって惹起された慢性活動性胃炎¹⁾が、表層性胃炎から萎縮性胃炎へと進行する過程で、その多くが腸上皮化生を伴い萎縮性化生性胃炎を呈してくる^{2,3)}。近年、この萎縮性化

生性胃炎と胃癌の発生との関連が論じられていることを考慮すると⁴⁾, *H. pylori*感染と腸上皮化生との関係を検討することは重要である。

しかしその一方で、腸上皮化生を呈する上皮には *H. pylori*感染がみられないという矛盾が知られている^{2,3,5)}。この理由につき、堤ら⁶⁻⁸⁾は、腸上皮化生粘膜において分泌型IgAが優位であり、上皮からの

secretory component (SC) 産生が活発で、炎症所見が軽減していることから、腸上皮化生粘膜では *H pylori* に対する局所免疫が成立して *H pylori* を排除しており、腸上皮化生は *H pylori* の持続感染に対する免疫学的適応現象であるとする仮説を提唱している。しかし、堤ら⁶⁾の検討は切除胃から切り出された少数の組織片を研究対象としている。慢性胃炎は、胃全体あるいは少なくともある領域をもった病態であること、胃の中で腸上皮化生の占める領域が経時的に一定の方向性をもって変化するという報告^{9,10)}を考慮すると、胃全体を全割した標本を検索して *H pylori* 感染と腸上皮化生との関係を検討する必要があると思われる。

腸上皮化生はPaneth細胞の有無により完全型と不完全型とに分類されているが^{11,12)}、堤ら⁶⁻⁸⁾は免疫組織化学的検討の結果から分泌型IgAなどが関連する局所免疫反応に関して両者の間に差が認められなかったとしている。しかし、近年、*H pylori* 感染がみられる不完全型腸上皮化生粘膜の存在が報告されており¹³⁻¹⁵⁾、腸上皮化生粘膜と *H pylori* 感染との関係は再検討する必要がある。

慢性胃炎に伴っている化生性病変には、腸上皮化生の他、胃底腺領域に発生する偽幽門腺化生 (pseudopyloric gland metaplasia) が知られている¹⁶⁻¹⁸⁾。しかし、*H pylori* 感染に関連した慢性胃炎において後者は前者ほど注目されていない。滝澤ら¹⁷⁾は、15例の全摘胃を全割し、組織学的に検討して慢性胃炎の分類を行い、腸上皮化生を主体とするものの他、偽幽門腺化生が主体のものを挙げているが、当時はまだ *H pylori* についての知見は一般的ではなく、それについては触れ

ていない。

われわれは、今回、*H pylori* 感染と胃粘膜上皮の化生性病変との関係を明らかにする目的で、切除胃全体における *H pylori* の分布と腸上皮化生および偽幽門腺化生の分布を比較検討した。上皮に関しては、特に粘液形質からみた腸型化に注目した。

対象と方法

1998年2月から2000年3月までに埼玉医科大学附属病院およびその関連病院で胃・十二指腸潰瘍、胃癌のため切除された431例の切除胃のうち、組織学的に *H pylori* 感染が確認され、腸上皮化生を伴った慢性活動性胃炎を呈した亜全摘切除例10例を対象とした (Table 1)。*H pylori* 感染の確認に際しては、検討した切除胃が通常の病理診断のために固定されたものであって粘液層の保存状態が必ずしもよくなかったため、上皮細胞表面あるいは上皮間に *H pylori* が確認できたものに限定した。病変別では、胃・十二指腸潰瘍例が5例、早期胃癌例が3例 (うち1例は胃潰瘍を合併)、進行胃癌例が2例であった。患者は男性6名、女性4名、年齢は43～79歳で、平均年齢は59.4歳であった。いずれの患者も過去に除菌治療は受けていない。

10%ホルマリンで48～72時間固定された各切除胃の粘膜面をコピー機で撮影した後、幅3～5mm、長さ25～35mmの大きさで全割し、コピー上に切り出し図を書き入れ、組織パラフィンプロックを作製した。すべてのパラフィンプロックより5μm連続切片を作製し、(1) HE染色、(2) 抗 *H pylori* モノクローナル抗体 (clone

Table 1. Clinicopathological features of 10 cases

	case 1	case 2	case 3	case 4	case 5	case 6	case 7	case 8	case 9	case 10
Age	71	43	50	55	52	76	63	55	50	79
Sex *	F	M	M	F	M	F	F	M	M	M
Pathological diagnoses **	Duodenal ulcer Gastric ulcers (multiple)	Duodenal ulcer	Duodenal ulcer	Gastric carcinoma IIC, por1, T1(M) Gastric ulcer	Gastric ulcer	Gastric carcinoma type 2, tub1, T3(SE)	Gastric carcinoma Ila+IIb, tub1, T1(SM)	Gastric ulcer	Gastric carcinoma IIC, tub2, T1(SM)	Gastric carcinoma type 3, tub2, T2(SS)
Type ***	type 1					type 2		type 3		

* M; male, F; female

** according to Japanese classification of gastric carcinoma 13th ed.,1999

*** see Figure 3 and the text

371/254. 55; Novocastra Laboratories, Newcastle, UK; 希釈倍率 1:50) を用いた免疫組織化学染色 (HP), (3) 抗human gastric mucinモノクローナル抗体 (clone45M1; Novocastra Laboratories, Newcastle, UK; 希釈倍率 1:50) を用いた免疫組織化学染色 (M1) と alcian blue pH2.5 (AB) の二重染色を行なった. 免疫組織化学染色の前処理として, *H. pylori* ではトリプシン処理法 (37 °C, 10 分), human gastric mucin ではクエン酸緩衝液中でマイクロウェーブ照射 (500W, 10 分) による抗原性賦活化をそれぞれ行なった. 免疫組織化学染色は間接法で行ないDABで発色した.

すべての標本を顕微鏡で観察し, 各染色の判定結果を切り出し図上に記録した. また, 幽門前庭部と体部の小弯および大弯につき, 粘膜の炎症の程度, 固有腺の萎縮の程度を Updated Sydney System¹⁹⁾ に従って判定した.

結 果

1. 粘液および *H. pylori* の染色態度と観察要素の抽出

a. 粘液の染色態度

胃の粘膜上皮には, M1 のみ陽性 ($M1^+$), AB のみ陽性 (AB^+), および両者が陽性 (AB^+M1^+) の部位が認められた. 腸上皮化生のみられない腺窩上皮の多くは $M1^+$ であったが, AB^+M1^+ を呈する部位も認められた (Fig. 1a, b). 腸上皮化生上皮は, AB^+ の部位と AB^+M1^+ の部位とが認められた. AB^+ の腸上皮化生は完全型に相当する組織像であり (Fig. 1c, d), AB^+M1^+ の腸上皮化生は不完全型に相当する組織像であった (Fig. 1e, f). 胃底腺領域では, AB^+ を呈する副細胞の増殖あるいは偽幽門腺化生が認められた (Fig. 1g, h). また, 前庭部では AB^+ の幽門腺が少数ながら認められた.

b. *H. pylori* の染色態度

H. pylori の陽性像は, 上皮表面の粘液層内, 腺窩上皮の細胞表面および細胞間に認められ (Fig. 1i), 一部では腺窩の深部でも認められた. また, 粘膜固有層でマクロファージに貪食された像も観察され, そのような部位では周囲に好中球浸潤が高度に認められた. 腺窩内に好中球が見られた部位では, *H. pylori* の陽性像が高頻度に認められた. 潰瘍や癌などの病変部では, 病変表面の粘液内や周囲の粘膜には *H. pylori* が陽性となったが, 潰瘍底の肉芽組織や癌細胞表面には認められなかった.

c. 観察要素

以上の所見をふまえ, 上皮の粘液形質の腸型化と組織像の観点から, 切り出し図上にマッピングする 5 つの観察要素を定めた (Fig. 2). それらは, (1) *H. pylori* の分布 (HP^+), (2) AB^+ の腸上皮化生の分布 ($IM \cdot AB^+$), (3) AB^+M1^+ の腸上皮化生の分布 ($IM \cdot AB^+M1^+$), (4) AB^+M1^+ の腺窩上皮の分布 ($Fov \cdot AB^+M1^+$), (5) AB^+

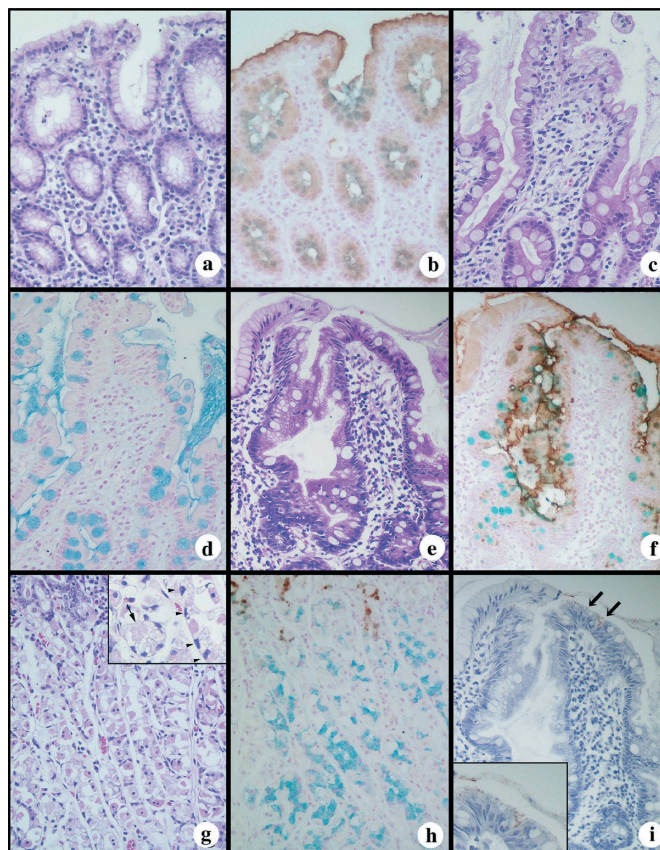


Fig. 1. Microphotographs showing the histological appearances and the histochemical and immunohistochemical staining of the gastric mucosa (a, c, e, g: HE; b, d, f, h: double-staining using M1 immunostaining and AB; i: immunostaining for *H. pylori*). a) Foveolar epithelium without obvious intestinal matplasia. b) A serial section adjacent to Fig. a showing positive results for both AB and M1 (AB^+M1^+). c) Complete intestinal metaplasia. d) A serial section adjacent to Fig. c showing positive AB results (AB^+). e) Incomplete intestinal metaplasia. f) A serial section adjacent to Fig. e showing positive results for both AB and M1 (AB^+M1^+). g) Fundic gland mucosa with an increase in mucous neck cells and pseudopyloric gland metaplasia. Inset shows a higher magnification of the mucous neck cells (arrowheads) and pseudopyloric gland metaplasia (arrow). h) A serial section adjacent to Fig. g showing positive AB results (AB^+). i) A serial section adjacent to Fig. e and f showing positive *H. pylori* results (HP^+). Inset shows a higher magnification of the area indicated by the arrows.

の副細胞・偽幽門腺化生および幽門腺の分布 ($PM \cdot AB^+$), とした.

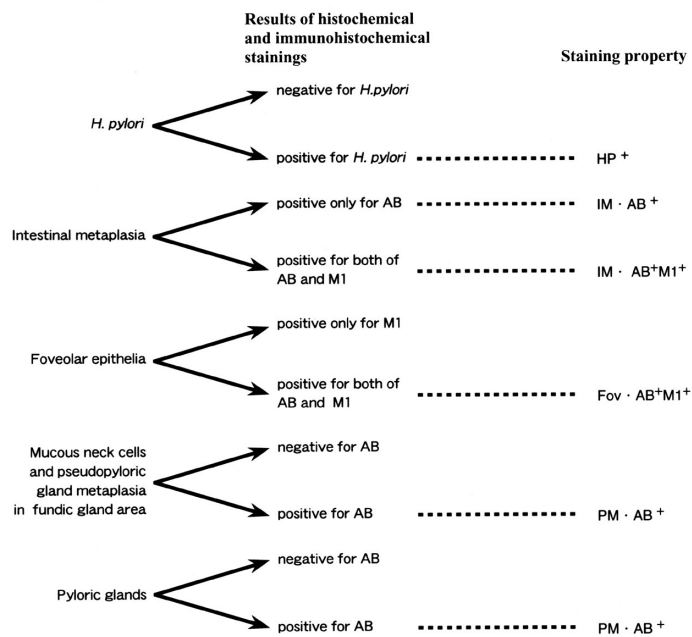


Fig. 2. Staining properties of the gastric mucosa and abbreviations.

2. 各観察要素の分布のパターン

各観察要素の分布からみて、検討した10症例を以下の3つのtypeに分類した (Fig. 3).

Type I: Fov · AB⁺M1⁺およびPM · AB⁺が幽門部から体部全体にかけて広範囲に分布し、IM · AB⁺およびIM · AB⁺M1⁺は、ともに幽門部から体下部に局限して比較的軽度認められたもの。このtypeではHP⁺をほぼ胃全体に認め、化生性変化の分布と重なりが見られた。

Type II: Fov · AB⁺M1⁺およびPM · AB⁺が胃全体にまばらに分布し、IM · AB⁺およびIM · AB⁺M1⁺が、ともに幽門部および小弯を中心にした体部に比較的密に分布していたもの。このtypeではHP⁺は胃体部に見られ、腸上皮化生の分布と逆相関していた。

Type III: Fov · AB⁺M1⁺の分布は胃体部にわずかにみられ、PM · AB⁺は体部に比較的密に分布していた。HP⁺は胃体部に見られ、PM · AB⁺の分布と類似しており、type IIと同様に腸上皮化生の分布とは逆相関する傾向にあった。

以上の結果を、*H. pylori*が分布する領域 (HP⁺) における腸上皮化生 (IM) と偽幽門腺化生 (PM) の有無という視点からみると、type IはHP⁺IM⁺PM⁺型、type IIはHP⁺IM⁺PM⁻型、type IIIはHP⁺IM⁻PM⁺型と表現できる。

3. 各typeと胃病変との関係

type Iは、5例のうち4例が胃あるいは十二指腸の

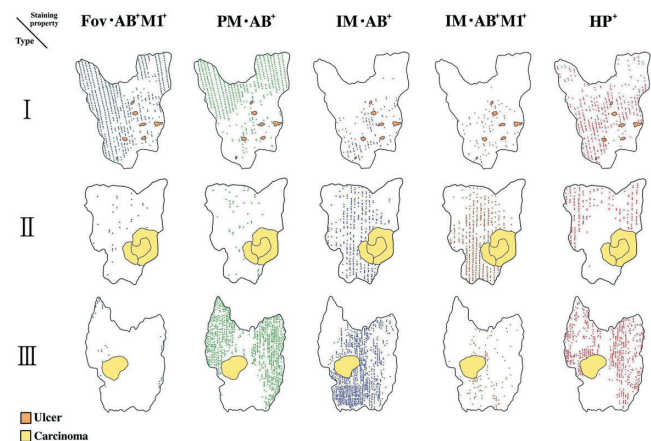


Fig. 3. Distribution of the 5 staining properties plotted on the entire gastric mucosa in a representative case of each type: Fov · AB⁺M1⁺, foveolar epithelia positive for both AB and M1; PM · AB⁺, mucous neck cells, pseudopyloric gland metaplasia, and pyloric glands positive for AB; IM · AB⁺, intestinal metaplasia positive only for AB; IM · AB⁺M1⁺, intestinal metaplasia positive for both AB and M1; HP⁺, *H. pylori*. According to the distribution of the five segregated properties, the stomachs specimens were classified into three categories: type I, type II and type III.

潰瘍例、1例が胃潰瘍を合併した早期胃癌例であった。type IIは2例みられ、進行胃癌例1例、早期胃癌例1例であった。また、type IIIは3例で、胃潰瘍例1例、早期胃癌例1例、進行胃癌例1例であった (Table 1).

4. 各typeと炎症の程度、粘膜萎縮の程度との関係 (Table 2 ~ 4)

全症例とも慢性活動性胃炎を呈していた。type Iとtype IIでは、慢性炎症細胞浸潤、好中球浸潤ともに軽度から中等度が主体であった。type Iでは体部よりも幽門部に強い炎症が見られ、type IIでは幽門部よりも体部に強く見られる傾向にあった。type IIIでは、慢性炎症細胞浸潤は中等度から高度、好中球浸潤は軽度から中等度が主体で、粘膜の部位による差はtype I, type IIほど明瞭ではなかった。好中球浸潤の程度と固有腺の萎縮の程度はtype IIとIIIがtype Iより強い傾向にあった。

5. 腸型形質を有する上皮における*H. pylori*の存在

検討した切除胃10例のうち4例で、一部のIM · AB⁺M1⁺の上皮表面に*H. pylori*が陽性であった (Fig. 1f, i). 4例ともtype Iで、潰瘍例が3例、胃潰瘍を合併した早期胃癌例が1例であった。AB⁺M1⁺の腺窩上皮 (Fov · AB⁺M1⁺) にも*H. pylori*の陽性像が認められた。

Table 2. Degrees of choronic inflammation of each case

	type 1					type 2		type 3		
	case 1	case 2	case 3	case 4	case 5	case 6	case 7	case 8	case 9	case10
antrum lesser curvature	++~ +++	++	+~++	++	++	+	++	++	++~ +++	++~ +++
antrum greater curvature	++~ +++	++	++	++	+++	+	++	++	++~ +++	++
body lesser curvature	+	++	+	+~++	+~++	+~++	++	++	+++	++~ +++
body greater curvature	+	+~++	+	+	++	++	++	++	++	++

-, Normal, +; Mild, ++; Moderate, +++; Marked

Table 3. Degrees of polymorphonuclear neutrophil activity of each case

	type 1					type 2		type 3		
	case 1	case 2	case 3	case 4	case 5	case 6	case 7	case 8	case 9	case10
antrum lesser curvature	++	+	++	+~++	++	-~+	+	+	+~++	++
antrum greater curvature	++	+	++	+	++	-~+	+~++	+	+~++	+~++
body lesser curvature	+	+	+	+	+~++	+~++	++	+	++	++
body greater curvature	+	+	+	+	+~++	+~++	+~++	+	+	++~ +++

-, Normal, +; Mild, ++; Moderate, +++; Marked

Table 4. Degrees of glandular atrophy of each case

	type 1					type 2		type 3		
	case 1	case 2	case 3	case 4	case 5	case 6	case 7	case 8	case 9	case10
antrum lesser curvature	-~+	+~++	++	+~++	++~ +++	++~ +++	++~ +++	++~ +++	++	++~ +++
antrum greater curvature	-~+	+	++	++	++	++~ +++	+~++	++	+	++
body lesser curvature	+~++	++	+	+~++	+~++	++~ +++	+++	+~++	++	++~ +++
body greater curvature	-~+	+~++	+	+	+~++	++	++	+~++	+	++

-, Normal, +; Mild, ++; Moderate, +++; Marked

考 察

胃の腸上皮化生上皮では、形態的に刷子縁や杯細胞の出現が見られるとともに、その粘液形質も腸型化する²⁰⁾。われわれは、組織形態所見に加え、Otaら¹⁴⁾の方法に準じて胃型粘液形質のマーカー (M1) と腸型粘液形質のマーカー (AB) の二重染色による粘液形質の変化もあわせて検討した。腸上皮化生は完全型と不完全型とに分類されている^{11,12)}。不完全型腸上皮化生は粘液形質の面からは胃型の形質を残していると考えられているが^{14,21)}、われわれの検討でも同様の結果であった。

一方、胃底腺領域に発生する偽幽門腺化生は、腸上皮化生とならんで慢性胃炎による固有腺萎縮の結果として生じる変化とされている¹⁶⁻¹⁸⁾。われわれは偽幽門腺化生の構成細胞の中で、AB⁺の腸型形質の粘液を有する化生細胞に特に注目し、腸上皮化生と比較検討した。AB⁺の反応は副細胞にも認められたところから、副細胞と偽幽門腺化生細胞とは粘液形質の腸型化という視点からは同質のものと考えられる。実験的にラットの胃底腺粘膜にびらんや潰瘍を生じさせると、AB⁺の副細胞増加や偽幽門腺化生がおこり^{22,23)}、これは傷害部の粘膜の保護と修復に関する変化であると理解されている。われわれの症例に認められたAB⁺の副細胞の増加および偽幽門腺化生も、*H pylori*の感染およびそれに関連した炎症による粘膜上皮の傷害に伴っておこった粘膜の保護と修復に関する変化と考えたい。また、前庭部の幽門腺細胞の一部にAB⁺の所見を認めたが、これも同様の変化と考えた。

本研究では、(1) HP⁺の分布、(2) IM・AB⁺の分布、(3) IM・AB⁺M1⁺の分布、(4) Fov・AB⁺M1⁺の分布、(5) PM・AB⁺の分布、という5つの観察要素を胃粘膜全体において検討した結果、*H pylori*の存在と粘膜上皮の化生性変化との関係をtype I (HP⁺IM⁺PM⁺型)、type II (HP⁺IM⁻PM⁻型)、type III (HP⁺IM⁻PM⁺型)の3つに分類した。

type Iでは腸上皮化生は前庭部のみに弱くみられるものの、*H pylori*は前庭部を含んだ胃全体に認められ、*H pylori*の分布と腸上皮化生の分布に重なりがみられた。従って、胃全体の視点からは、堤ら⁶⁻⁸⁾の仮説のようにIM領域で常に*H pylori*が排除されているとはいにくい。

一方、type IIでは、*H pylori*の分布と腸上皮化生の分布とが逆相関していた。*H pylori*感染初期には胃全体に感染がおこるものの²⁴⁾、腸上皮化生領域が年齢と共に幽門部から体部小弯に拡大するのに従って*H pylori*が排除され、腸上皮化生のおよんでいない体部前後壁で*H pylori*感染と強い炎症所見が残存しているとみなすことができる。このtype IIのように、*H pylori*の分布と腸上皮化生の分布とが逆相関していたとする

報告は他にもみられ^{25,26)}、腸上皮化生が*H pylori*の持続感染に対する免疫学的適応現象であるとする堤ら⁶⁻⁸⁾の仮説に胃全体からみてもあてはまる例といえる。

このtype Iとtype IIとの関係に関しては、type Iでは前庭部の炎症所見が強いことから、炎症の結果として腸上皮化生と萎縮がさらに進行すれば、前庭部で腸上皮化生と萎縮が強く、体部で炎症所見の強いtype IIの形へ移行していく可能性も考えられる。胃底腺領域においては、腸上皮化生は偽幽門腺化した粘膜に生じるとされている⁷⁾。また、今回の検討で腺窩上皮の一部に腸上皮化生と同様のAB⁺M1⁺の反応をみたことから、腸上皮化生はAB⁺M1⁺の腺窩上皮からも生じ得ると推定した。従って、type Iにみられた偽幽門腺化生やAB⁺M1⁺の腺窩上皮に腸上皮化生が生じて、type IIへ移行する可能性も考えねばならないが、これらの偽幽門腺化生やAB⁺M1⁺の腺窩上皮が好発していたtype Iの体部の前後壁には腸上皮化生が少なかったことから、それらが明らかな腸上皮化生に移行しやすいとはいえない。また、type IIの体部にはFov・AB⁺M1⁺やPM・AB⁺はわずかしみられなかった。以上のことを考えると、type Iがtype IIの前段階の状態とはいえず、独立した病態とみなしたい。

type IIIは、*H pylori*の分布と腸上皮化生の分布に逆相関がみられ、type IIに類似する一方で、*H pylori*の分布域に一致するPM・AB⁺も認め、type Iにも類似したことから、type Iとtype IIの中間に位置付けられるが、高度の腸上皮化生に伴う*H pylori*の排除という点ではtype IIに近いと考えられた。

type Iとtype II, IIIでは、合併した胃病変が異なる傾向も認めた。即ち、type II, IIIの症例は5例中4例に癌を伴っていたが、type Iの症例では5例中癌を伴っていたのは1例のみで、しかも潰瘍を伴っており、残り4例は潰瘍のみの症例であった。

以上のことから、type Iとtype IIおよびIIIは、*H pylori*感染に関連した慢性萎縮性胃炎のそれぞれ異なる形態を示していると考えられる。いずれのtypeも上皮の形質の腸型化がみられることは共通している。しかし、type IIおよびIIIではそれが腸上皮化生の形でおこり、それによる*H pylori*の排除はおこるが、強い炎症が持続し、癌発生の危険性の亢進を生じやすいとみなされるのに対して、type Iでは、上皮の腸型化は、腸上皮化生に比べると弱いFov・AB⁺M1⁺、PM・AB⁺という形でおこり、癌発生の危険性は低いものの*H pylori*の排除が不十分であるために潰瘍病変を生じるとみなすことができるかもしれない。

今回検討した10例中4例でAB⁺M1⁺の腸上皮化生に*H pylori*感染を認めた。Gentaら¹³⁾の生検例についての報告では、*H pylori*感染を伴った不完全型腸上皮化生を全症例の8.5%に認めているが、その約80%は癌を伴わない潰瘍例であった。今回われわれの検討でも*H*

*pylori*が付着した不完全型腸上皮化生上皮を認めた4例はすべてtype Iで潰瘍を伴っていた。このことは、type Iでおこる上皮の腸型化が十分に*H. pylori*を排除できないことと関係し、type Iでは不完全型腸上皮化生上皮への*H. pylori*感染が潰瘍の危険因子のひとつになる可能性があることを示唆しているものと思われる。

われわれの3つのtypeのような、異なる胃炎形態を呈する原因に関しては、今回の検討では明らかではないが、宿主の免疫反応の多様性の他、菌種の違いがあるかどうか、今後さらに検討していく必要があると思われる。

結 論

1. *H. pylori*の胃粘膜上皮細胞付着を確認した10例の切除胃の全割組織標本を作製して、*H. pylori*の分布と粘液形質からみた腸上皮化生および偽幽門腺化生の分布との関係を検討した。
2. 切除胃粘膜全面における*H. pylori* (HP) の分布と腸上皮化生 (IM) および偽幽門腺化生 (PM) の分布を症例ごとに点描し、その分布パターンから全症例をtype I (HP⁺IM⁺PM⁺型)、type II (HP⁺IM⁻PM⁻型)、type III (HP⁺IM⁻PM⁺型) の3つのtypeに分類した。type Iは5例、type IIは2例、type IIIは3例であった。
3. type Iでは*H. pylori*の分布と腸上皮化生の分布が幽門部で重なり、type IIとIIIでは*H. pylori*の分布と腸上皮化生の分布とが逆相関を呈した。偽幽門腺化生は、type Iとtype IIIで顕著に観察され、*H. pylori*の分布と重なりが見られた。type Iでは体部よりも幽門部に強い炎症が見られ、type IIでは幽門部よりも体部に強く見られた。炎症の程度、固有腺の萎縮の程度はtype IIとIIIがtype Iより強い傾向にあった。type Iでは5例とも潰瘍を伴い、type IIとIIIでは4例が癌を伴っていた。
4. 以上より、type Iでは偽幽門腺化生や軽度の腸上皮化生による*H. pylori*の排除が不十分であり、これが潰瘍発生の誘因となりうることを示唆され、また、type II、IIIでは腸上皮化生部で*H. pylori*の排除が起こるものの強い炎症が持続し、癌発生のリスクが高まることを示唆された。
5. 従来、腸上皮化生では*H. pylori*は陰性とされてきたが、本研究ではtype Iに示されたように*H. pylori*の排除が不十分な腸上皮化生が存在し、これが潰瘍発生の誘因となりうることを示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり御協力を頂いた本学第二病理学教室満木凡子、後藤義也実験助手をはじめ全教室員に深謝致します。

なお、本論文の要旨の一部は、第89回日本病理学会総会(2000年4月、大阪)において発表した。

文 献

- 1) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983;i:1273-5.
- 2) Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. Lancet 1995;345:1525-8.
- 3) Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: An endoscopic bioptic study of the gastric antrum. Gut 1992;33:16-20.
- 4) Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995;19(suppl1):S37-43.
- 5) 加藤 洋, 会津謙治, Barreto RZ, 丸山雅一. *H. pylori* と腸上皮化生および胃癌の関係. 木村 健, 他編. *Helicobacter pylori*と胃炎・胃癌. 第1版. 東京:医学書院; 1996:208-14.
- 6) Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K. Immune aspects of intestinal metaplasia of the stomach: An immunohistochemical study. Virchows Arch[Pathol Anat] 1984;403:345-59.
- 7) 堤 寛. 腸上皮化生の免疫学的意義. 病理と臨床 1992;10:1258-63.
- 8) 堤 寛. 腸上皮化生の機能. G.I. Research 1998;6:14-9.
- 9) 中村恭一. 胃癌の構造. 第2版. 東京:医学書院; 1990. p. 55-70.
- 10) Stemmermann GN, Hayashi T. Intestinal metaplasia of the gastric mucosa: A gross and microscopic study of its distribution in various disease states. J Natl Cancer Inst 1968;41:627-34.
- 11) Kawachi T, Kurisu M, Numanyu N, Sasajima K, Sano T, Sugimura T. Precancerous changes in the stomach. Cancer Res 1976;36:2673-7.
- 12) Matsukura N, Suzuki K, Kawachi T, Aoyagi M, Sugimura T, Kitaoka H, et al. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1980;65:231-40.
- 13) Genta RM, Gurer IE, Graham DY, Krishnan B, Segura AM, Gutierrez O, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. Gastroenterology 1996;111:1206-11.
- 14) Ota H, Katsuyama T, Nakajima S, El-zimaity H, Kim JG, Graham DY, et al. Intestinal metaplasia with adherent *Helicobacter pylori*: A hybrid epithelium with both gastric and intestinal features. Hum Pathol 1998;29:846-50.

- 15) Bravo JC, Correa P. Sulphomucins favour adhesion of *Helicobacter pylori* to metaplastic gastric mucosa. J Clin Pathol 1999;52:137-40.
- 16) 平福一郎. 慢性胃炎の病理組織像—臨床面との関連を重視して—. 胃と腸 1967;2:1257-64.
- 17) 滝澤登一郎, 小池盛雄. 病理形態学の立場からみた慢性胃炎. 胃体部腺の変化を中心に. 胃と腸 1985;20:611-24.
- 18) Whitehead R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1985.
- 19) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, the participants in the international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. Classification and Grading of Gastritis. The Updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.
- 20) Filipe MI, Ramachandra S. The histochemistry of intestinal mucins; Changes in disease. In: Whitehead R, editor. Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 73-95.
- 21) Inada K, Nakanishi H, Fujimitsu Y, Shimizu N, Ichinose M, Miki K, et al. Gastric and intestinal mixed and solely intestinal types of intestinal metaplasia in the human stomach. Pathol Int 1997;47:831-41.
- 22) 谷俊男, 土橋康成, 依岡省三, 丸山恭平, 光藤章二, 時田和彦, 他. 幽門筋切開術および酢酸グリセリンによるラットの実験的慢性胃炎. 日消誌 1990;87:173-80.
- 23) 須藤 宏, 一ノ瀬岩夫, 西岡利夫, 石田稔, 功刀正史, 風間直人, 他. 胃粘膜欠損の再生(ラット). 特に偽幽門腺の分化について. 日消誌 1981;78:991-8.
- 24) Dixon MF. Pathology of gastritis elicited by *Helicobacter pylori* infection. 日本消化器学会編, *Helicobacter pylori*の最新知見. 第1版. 東京: 中山書店; 1995. p. 205-14.
- 25) 伊藤重二, 郡 大裕, 宮地英生, 岩城真, 畑 正典, 山崎幸直, 他. 腸上皮化生と*H. pylori*. Ther Res 1992;13:205-14.
- 26) Shimizu T, Akamatsu T, Sugiyama A, Ota H, Katsuyama T. *Helicobacter pylori* and the surface mucous gel layer of the human stomach. Helicobacter 1996;1:207-18.