

(東女医大誌 第46巻 第7号)  
頁 575~582 昭和51年7月)

# 胃上皮化生の発生機序に関する検討

## —特に十二指腸潰瘍の治癒経過との関連において—

東京女子医科大学成人医学センター (所長: 渋谷 実教授)

上地 六男・前田 淳・藤原 純江・山田 和毅・  
ウエチ ムツオ マエダ フツン フシワラ 純江 ヤマダ カズキ  
山下 克子・山内 大三・横山 泉・市岡 四象  
ヤマシタ カツコ ヤマウチ タイソウ ヨコヤマ イズミ イチオカ シンヨウ

同学 消化器内科

田中三千雄・渡辺伸一郎・丸山 正隆・  
タナカ ミチオ ワタナベシンイチロウ マルヤマ マサタカ  
大井 至・竹本 忠良  
オオイ イタル タケムト タタヨシ

同学 消化器外科

鈴木 茂・鈴木 博孝・榊原 宜  
スズキ シゲル スズキ ヒロタカ サカキハラ ノブル

同学 放射線科

田 崎 瑛 生  
タ サキ エイ セイ

熊谷市藤間病院

藤 間 弘 行  
トウ マ ヒロ ユキ

(受付 昭和51年5月6日)

### The Clinical Course of Duodenal Ulcer and Gastric Metaplasia

**Mutsuo UECHI, Atsushi MAEDA, Sumie FUJIWARA, Kazuki YAMADA,  
Katsuko YAMASHITA, Daizo YAMAUCHI, Izumi YOKOYAMA,  
and Shisho ICHIOKA**

The Institute of Adult Disease (Director: Prof. Minoru SHIBUYA)

Tokyo Women's Medical College

**Michio TANAKA, Shinichirō WATANABE, Masataka MARUYAMA, Itaru ŌI,  
Tadayoshi TAKEMOTO, Shigeru SUZUKI, Hiroataka SUZUKI  
and Noburu SAKAKIBARA**

The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

**Eisei TAZAKI**

The Institute of Radiology, Tokyo Women's Medical College

**Hiroyuki TŌMA**

The Institute of Gastroenterology, Tōma Hospital, Kumagaya

Histological studies on the origin of gastric epithel in the duodenal mucosa were made.

Distribution of the gastric metaplasia was evaluated using twenty resected specimens after gastrectomy by means of Alcian blue-hematoxylin staining.

Histological analysis and autoradiographic studies were performed using 200 biopsy specimens taken from gastric metaplasia in the duodenal bulb.

The results were as follows:

1) The gastric epithelial cells in the duodenum occurred in higher frequency as the progress of healing process of the duodenal ulcer.

2) In 9 of 20 cases, the resected Samples showed higher than UI III.

3) In the tests with  $^3\text{H}$ -Thymidine,  $^{35}\text{S}$ -Sulfate, and  $^3\text{H}$ -glucose autoradiography, it was confirmed that the gastric metaplasia occurred not only in G-zone but in Brunner's glands partially.

In the mucin metabolism test with  $^{35}\text{S}$ -sulfate and  $^3\text{H}$ -glucose, the cells showed the metabolic characteristics of regenerated epithels.

## I. 緒 言

十二指腸球部における胃型上皮の出現については、主として形態学的な側面より検討され、われわれも何回か報告してきた。すでに1923年に Nicholson が異所性胃粘膜は発生学的に化生であることを示唆する報告を行なっている<sup>1)2)</sup>。最近では、十二指腸球部における胃型上皮の発生機転はほとんどが化生であることが明らかになつてきた。しかし、病理形態学的に十二指腸潰瘍の治癒傾向と胃型上皮発現との相関関係については詳細な報告はみられない。内視鏡的には、1972年に竹本らが十二指腸潰瘍の辺縁に観察し、報告したものが最初の記載と思われる<sup>6)9)12)</sup>。最近、十二指腸潰瘍や十二指腸球部ビランにみられる胃型上皮についての形態学的報告が散見され<sup>14)</sup>、われわれも発生学的立場よりアプローチし、臨床的意義についても解析を試みている<sup>16)17)</sup>。今回は、十二指腸潰瘍の経過と胃型上皮の発現との相関関係につ

いて、切除標本を用いて実体顕微鏡観察を行い、その臨床的意義についても検討した。

## II. 内視鏡的検討

十二指腸潰瘍の分類については、内視鏡的観察が日常におこなわれている現在においても一定の診断基準が確立されていないのが現状である。今回は、従来われわれが日常的に使用している大井の分類<sup>7)</sup>を基準にして検討し、さらに最近、丸山らが内視鏡的に十二指腸潰瘍の微細観察をおこない分類した「十二指腸潰瘍の内視鏡的 stage 分類<sup>29)</sup>」の所見と比較をしながら胃型上皮との相関について検討した。大井ら、丸山らの分類は表1のとおりであるが、この表をみると、胃型上皮の出現は治癒過程とよく一致することがわかる。特に再生上皮とはほぼ同傾向を示す。胃型上皮は丸山らの分類では癒痕期Iをピークにして減少傾向を示している。この事実は胃型上皮の消失を示唆する重要な意義を含んでいる。今、十二指腸潰瘍の

表1 十二指腸潰瘍の病期分類と胃型上皮

病期分類	活動期		治癒期			癒痕期	
	活動期	中間期			治癒期	癒痕期	
		I	II	III		I	II
白苔	卅 はみ出し(+)	卅 (-)	卅	+	十 わずか	— 褪色斑(+)	—
辺縁発赤	卅	卅	卅	+	十 十~十	十~十	十~一
再生上皮	—	十	十~十	卅	卅	ほぼ完全	完全
胃型上皮	—	—	十	+	卅	卅	卅

各 stage と胃型上皮の出現について内視鏡的に観察してみた。写真1は中間期Ⅲの内視鏡像であるが、潰瘍の辺縁にわずかながら胃型上皮の出現がみられる。写真2は治癒期の内視鏡像であるが、潰瘍の辺縁にかなり密に胃型上皮の出現がみられる。写真3は癒痕期Ⅰの内視鏡像で、やはり潰瘍辺縁に多く胃型上皮がみられる。このように観察してみると、胃型上皮は確かに治癒過程と一致することがわかる。内視鏡的には通常の再生上皮と区別がつかず、通常の絨毛上皮細胞と同じ再生機転で生ずることがうかがえる。潰瘍辺縁を内視鏡的に追跡してみても、胃型上皮が潰瘍の肛門側よりも口側に多くみられることに気付いた。このことは胃液の影響が考えられるが、次の機会に報告したい。

### III. 実体顕微鏡的検討

生検材料を使つて H-E, PAS, Sudan Ⅲ 染色をほどこし、胃型上皮を観察してみたが、今回は切除標本を使用し実体顕微鏡下に観察をおこなつた<sup>6)</sup>。写真4は十二指腸潰瘍辺縁の実体顕微鏡像である。潰瘍の辺縁の再生上皮にまじつて一部集簇した胃型上皮がみられる。写真5は本来の胃上皮の実体顕微鏡像であるが表面構造、特に胃小窩模様は殆んど同一形態を示している<sup>9)12)18)</sup>。写真4は AH (Alcian blue Hematoxylin) 染色であるが、胃型上皮に一致して Hematoxylin のみが染まっている。細胞学的に本来の胃上皮と同一性質を有していると思われる<sup>10)</sup>。写真6は十二指腸潰瘍にて切除した標本を AH 染色を施した実体顕微鏡像である。胃粘膜側よりはなれて十二指腸側に島状に散在して胃型上皮がみられる。胃と十二指腸粘膜の移行は通常不明確であるが、ある程度一線を引くことができると考えられ、幽門輪近傍における胃型上皮の出現はそのような幽門輪の粘膜構成を抜きには考えられない<sup>10)</sup>。ごく一部に胃粘膜が十二指腸粘膜内に島状に取り残されてそれが内視鏡的に胃型上皮として認められることがあり写真6などはその典型と思われる<sup>17)</sup>。したがつて胃・十二指腸粘膜移行部に出現する胃型上皮にはごく一部ながら写真6のような本来の胃上皮が含

まれていることがわかる。そのような胃上皮は、十二指腸潰瘍辺縁に生ずる metaplasia としての胃型上皮と区別して考える必要がある。しかし、胃十二指腸粘膜移行部に炎症性病変が存在しない場合は、化生か迷入かの鑑別は大変むづかしいと思われる。

### IV. 病理学的検討

胃生検材料 200例、胃切除標本20例について検索した。

#### 1) 胃生検材料の検討

胃生検材料 200例中51例が十二指腸潰瘍病変で、今回は大井、丸山らの分類<sup>7)28)</sup>の治癒期、癒痕期を中心に生検を行なつた。その結果写真7のように十二指腸潰瘍辺縁で P A S 染色陽性を示す症例が51例中48例にみられ、そのうち癒痕期Ⅰ、治癒期の順に多くみられた。

#### 2) 胃切除標本の検討

胃潰瘍10例、十二指腸潰瘍8例、胃十二指腸潰瘍2例、計20例の切除標本について検討した。やはり胃型上皮は治癒傾向の強い潰瘍病変に出現しやすく、丸山らの分類では癒痕期Ⅰに最も多く、殆どが再生上皮、特に不偏上皮にほぼ一致した部位に多くみられる(写真8)。治癒傾向と同様、潰瘍の深さとの相関関係が示唆され、考察してみた<sup>15)</sup>。検索した切除標本20例中5例 UI Ⅲ、4例が UI Ⅳであり、圧倒的に浅い潰瘍より深い潰瘍に胃型上皮の出現が多く、胃型上皮の分布密度も高いように思われた。内視鏡的に観察した症例と比較検討してみても、やはり胃型上皮の出現は UI Ⅲ～Ⅳの症例に圧倒的に多くみられ、したがつて胃型上皮は潰瘍の深さに平行して出現すると思われる。また内視鏡観察例、切除標本例のいずれにおいても、線状潰瘍や難治性潰瘍に多くみられることが推測され、臨床的にも注目すべき結果と思われる。

### V. Autoradiography による検討

十二指腸潰瘍辺縁にみられる胃型上皮について、その発生機序をあきらかにするため細胞再生機転の検討に <sup>3</sup>H-Thymidine<sup>18-27)</sup>、細胞代謝の検討に <sup>35</sup>SO<sub>4</sub>、<sup>3</sup>H-glucose を使用して autoradiograph

表2 In vitro Autoradiography

1. 組織片の採取 (内視鏡生検材料)
2. 2~3 $\mu\text{Ci/ml}$ の $^3\text{H-Thymidine}$ , $^{35}\text{SO}_4$ , D-glucose-6- $^3\text{H}$ を含有する Eagle's minimum essential medium, Y-LE 培地 (仔牛血清混合) に組織片を投入
3. 37°C, 1~24時間 Incubation
4. 10%中性ホルマリンにて固定
5. パラフィン包埋
6. 3~4 $\mu$ の切片を作成
7. dipping (オートラジオグラフィ用写真乳剤サクラ NR-M <sub>2</sub> 使用) にてオートラジオグラフィ施行
8. 4~5週間, 4°Cにて露出
9. 現像, 定着, 水洗
10. Hematoxylin-Eosin 染色 (P A S 染色は dipping 操作前に施行), ビオライト封入
11. 鏡検, 標識細胞の算定

を作成した。方法は表2のとおりである。写真9は十二指腸潰瘍辺縁の再生粘膜であるが、 $^3\text{H-thymidine}$ ,  $^{35}\text{SO}_4$  の二重標識をおこなうと、crypt に一致してかなりの取り込みがみられ、再生増殖のさかんなことが推測され、同時に増殖帯が上下に広がるのびていることがわかる。同組織のブルネル腺に注目してみるとかなり広く標識がみられ、特にブルネル腺増生が強い部位は標識も強い傾向がみられる。通常、ブルネル腺は $^3\text{H-thymidine}$  の取り込みはほとんどみられないといわれるが、胃型上皮の出現する場合はブルネル腺増生とともに $^3\text{H-thymidine}$  のブルネル腺での取り込みが増加する<sup>17)</sup>。さらに写真10のブルネル腺の拡大写真をみると、 $^{35}\text{SO}_4$  の強い取り込みがみられ、粘液代謝面においても胃型上皮と近似した取り込み分布を示す。したがって胃型上皮の発現は十二指腸炎症病変発生時のブルネル腺増生と関係があると考えられ、胃型上皮発生機転をブルネル腺に求める根拠もそこにある。

## V. 考 案

十二指腸潰瘍辺縁における胃型上皮の出現についてはすでに多くの報告があり<sup>12)~17)</sup>、瘢痕期の潰瘍の辺縁に多いことも明らかになつてきた<sup>15)16)17)</sup>。十二指腸潰瘍辺縁を大井ら、丸山らの分類に従がつて内視鏡的に観察してみると、胃型上皮は

あきらかに治癒傾向と一致して出現する<sup>7)28)</sup>。しかし丸山らの分類でいう瘢痕期Iをピークに減少傾向を示し胃型上皮の消失を裏付ける所見といえる。 $^3\text{H-thymidine}$  autoradiography 検討<sup>18)~26)</sup>では、 $^3\text{H-thymidine}$  標識のあるものとなないものがあり、 $^3\text{H-thymidine}$  標識のない胃型上皮は crypt で再生され、絨毛の頂上より腸管へ脱落していく絨毛上皮細胞と同様の経過をとつて消失していくものと思われるが、その点に関してはさらに検討を要する。潰瘍辺縁を口側と肛門側にわけて胃型上皮の分布をみると、わずかに口側に分布が多い。このことは腸上皮化生が十二指腸に近い部位に多いことを考えれば発生学的にも興味がある。また胃液にさらされやすいことも考慮する必要がある。最近になつて線状潰瘍や再発をくりかえすいわゆる難治性潰瘍ほど胃型上皮が多くみられ、さらに十二指腸潰瘍の深さと胃型上皮の出現する時期がほぼ一致することが推測された。すなわち検索した20例中約50%がUIⅢ以上であり、この結果は胃型上皮の出現および分布密度がある程度潰瘍の深さを反映した因子であることを裏付けている。また胃型上皮がいかなる機序で発現するか大きな課題であるが、このことに関してはすでに報告している<sup>17)</sup>。われわれは胃型上皮のほとんどが crypt の G-zone で再生されるものと考えているが、一部にブルネル腺より発生することを示唆する所見もあり、 $^3\text{H-thymidine}$  autoradiography 検討でも確認している。なかでも興味ある所見は G-zone にある胃型上皮の中に  $^3\text{H-thymidine}$  の標識がみられることであり、胃型上皮が幼若性の細胞であることを示唆する所見といえるし、胃型上皮は潰瘍の経過とともに消失する場合もあり、消失しない場合もありうることを裏付けるものといえよう。

## VII. 結 語

十二指腸潰瘍治癒経過に伴う胃型上皮出現について、内視鏡的、病理形態学的検討をおこない、以下のような結論をえた。

1) 胃型上皮は十二指腸潰瘍の治癒傾向とよく一し、大井ら、丸山らの分類では瘢痕期、特に瘢

## 上地・他論文付図〔I〕

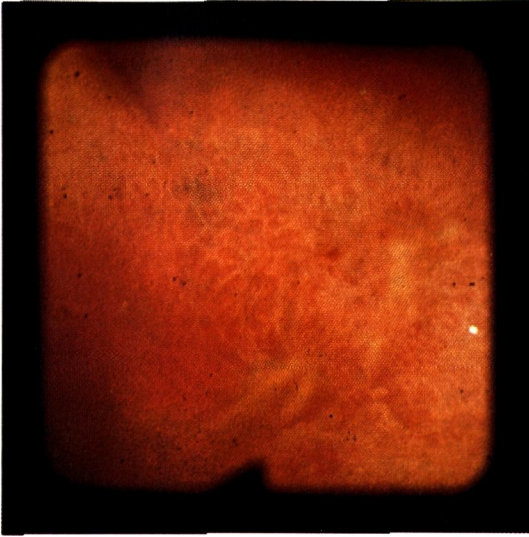


写真 1

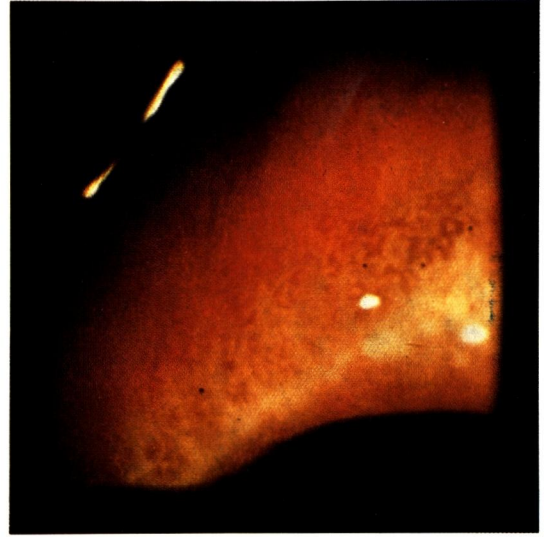


写真 2

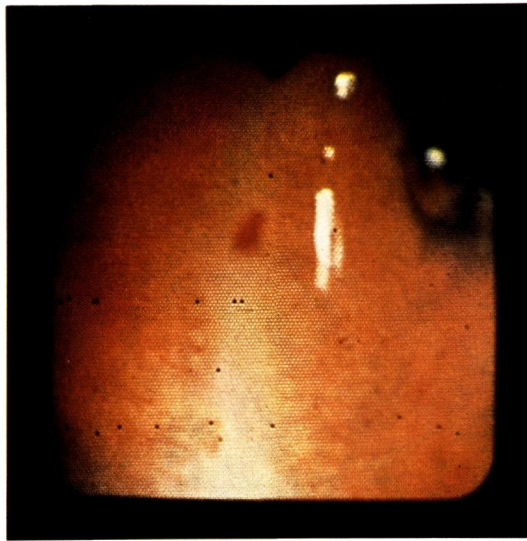


写真 3

## 付 図 説 明

- 写真 1 中間期Ⅲの内視鏡像  
 写真 2 治癒期の内視鏡像  
 写真 3 癒痕期Ⅰの内視鏡像  
 写真 4 十二指腸潰瘍の切除標本の実体顕微鏡像 (A・H 染色)  
 写真 5 胃粘膜の実体顕微鏡像  
 写真 6 胃十二指腸粘膜移行部の実体顕微鏡像 (A・H 染色)  
 写真 7 生検組織像 (P A S 染色)  
 写真 8 癒痕期の組織像  
 写真 9 十二指腸潰瘍再上絨毛の  $^3\text{H}$ -Thymidine オートラジオグラフ  
 写真 10 ブルンネル腺の  $^{35}\text{SO}_4$  オートラジオグラフ

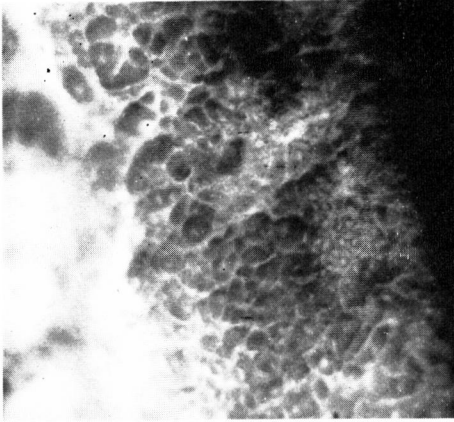


写真 4

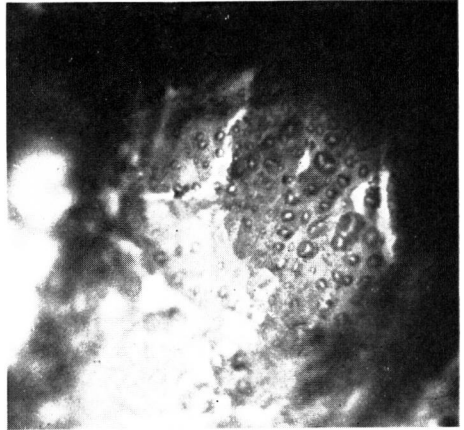


写真 5



写真 6



写真 7

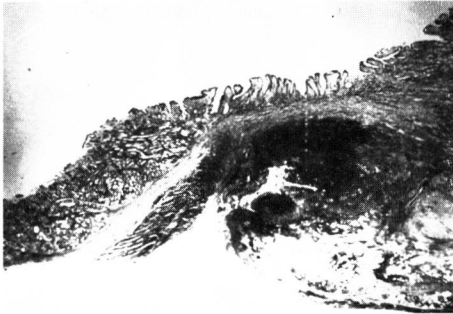


写真 8

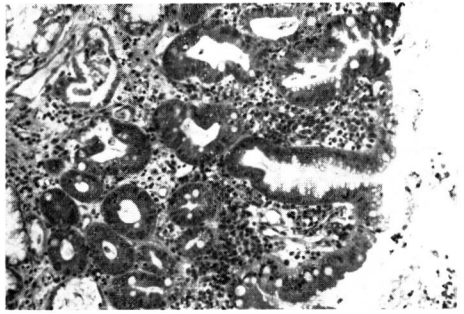


写真 9

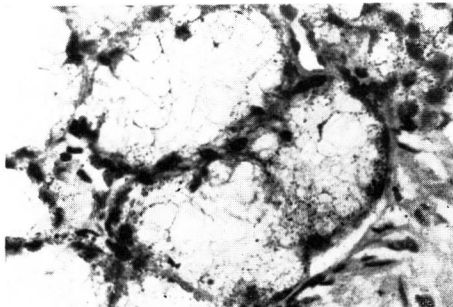


写真10

痕期 I にピークがみられ、その後減少傾向がみられた。

2) 胃切除標本20例について潰瘍の深さと胃型上皮の相関関係をみると、圧倒的に UI III 以上の潰瘍に胃型上皮の出現が多くみられた。

3) autoradiography 検討では、一部ブルネル腺が胃型上皮の発生起点と思われる所見がえられた。以上より胃型上皮はほとんどが化生によるものであり、十二指腸潰瘍の辺縁にみられる胃型上皮は潰瘍の治癒傾向や深さを推測する指標になると思われる。今後臨床的視点より胃型上皮とブルネル腺の関係について検討を加えてみたい。

稿を終るにあたり、いろいろご指導頂いた本学第1病理学教室今井三喜教授に深く謝意を表する。

本論文の要旨は日本消化器内視鏡学会第21回関東地方会にて報告した。

#### 文 献

- 1) **Poindecker Hans:** Über einen Fall heterotoper Magenschleimhaut in Dümdarm. Centralbl f. Allgemeine Pathologie u. Pathol. Anatomic Bd. XXiii No. 11 (1912)
- 2) **Nicholson, G.W.:** Heteromorphoses (Metaplasia) of the alimentary tract. J PATH BACT 26 399~417 (1923)
- 3) **Leonard F. BÉLAN:** Autoradiographic visualization of S- in corporation and turnover by the mucous glands of the gastrointestinal tract and other soft tissues of Rat and Hamster. Ana Rec 118 755~771 (1954a)
- 4) **JAMES, A.H.:** Gastric epithelium in the duodenum. Gut 5 285~294 (1964)
- 5) **WALTER, C. MAC Donaro, et al.:** Cell proliferation and migration in the stomach, Duodenum, and Rectum of man. Radioautographic Studies. Gastroenterology 46 (4) 405~417 (1964)
- 6) **BELBER, J.A. and R. MUSICK:** Gastric mucosa in the duodenum. Gastroenterology 58 (6) 1063 (1970)
- 7) **大井 至・他:** 十二指腸の内視鏡検査。総合臨床 19 307 (1970)
- 8) **Hoedemaeker. Ph.J.:** Heterotopic Gastric Mucosa in the duodenum. Digestion 3 165~173 (1970)
- 9) **丸山正隆・竹本忠良・他:** 十二指腸球部粘膜

- 内にみられる胃粘膜類似の組織島に対する考察及び検討。第14回日本消化器病学会合同秋季大会口演 (1972)
- 10) **Suzuki, H., M. Maruyama, and T. Takemoto:** Islands of gastric Mucosa in the duodenum Diagnosed by Duodenoscopy. International Workshop at Erlangen 14~18 (1972)
  - 11) **Sazuki, Sh., H. Suzuki, M. Endo and T. Takemoto, et al.:** Endoscopic Dyeing Method for Diagnosis of early Cancer and Intestinal Metaplasia of the stomach. Endoscopy 5 (3) 123~129 (1973)
  - 12) **丸山正隆・竹本忠良・他:** 十二指腸球部粘膜にみられる小隆起に関する考察。Prog Digest of Endosc, 1 120 (1972)
  - 13) **田中三千雄・他:** 十二指腸内視鏡検査におけるメチレンブルー着色法の応用—実体顕微鏡, 組織学的所見との比較検討—。Gastroenterological Endoscopy 6 (2) (1974)
  - 14) **竹本忠良・田中三千雄:** 十二指腸における胃粘膜島の諸形態。内科 35 127~131 (1975)
  - 15) **浦上慶仁:** 十二指腸粘膜における胃上皮化生の内視鏡的, 病理学的研究。日本消化器病学会雑誌 72 221~230 (1975)
  - 16) **上地六男・他:** 十二指腸における胃型上皮の内視鏡的検討。第17回日本消化器病内視鏡学会総会口演 (1975)
  - 17) **上地六男・他:** 十二指腸粘膜における胃型上皮の形態学的研究。Prog of Dig Endoscopy 7 145~148, (1975)
  - 18) **Lipkin, M.:** Cell replication in the gastrointestinal tract of man. Gastroenterology 48 616 (1965)
  - 19) **Lipkin, M., P. Sherlock and B. Bell:** Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. II. Cell renewal in stomach, ileum, colon, and rectum. Gastroenterology 45 721 (1963)
  - 20) **Winawer, S.J. and M. Lipkin:** Cell proliferation in intestinalized gastric mucosa. J Clin Invest 46 1133 (1967)
  - 21) **山下滋夫・加来 博・田中秋三:** オートラジオグラフィによる胃上皮の増殖の研究。日病会誌 56 184 (1967)
  - 22) **加来 博・他:** 腸管上皮の動態とその解析。日本組織学記録 23 (1) 7~19 (1962)
  - 23) **加来 博:** 胃粘膜上皮の動態とその解析。<sup>3</sup>H-Tymidine オートラジオグラフィによる研究。日本組織学記録 27 223~246 (1966)
  - 24) **井上四郎:** 表皮細胞の増殖と分化に関する研究。特に<sup>3</sup>H-Tymidine autoradiography による再生過程についての検索。日整外会誌 43

- 581~ 595 (1969)
- 25) 小林良一：小腸の実験潰瘍に関する研究，第2編  $^3\text{H}$ -Tymidine autoradiography による小腸実験潰瘍の治癒過程の解析，日消会誌 76 (5) 426~ 439 (1974)
- 25) Creamer, B. et al.: The turn over and shedding of epithelial cell, Gut 2 110~117 (1961)
- 27) 樋口次男・須藤 宏：慢性胃炎の  $^3\text{H}$ -Tymidine によるオートラジオグラフィ的研究，日消会誌 68 (3) 160~ 174 (1971)
- 28) 松田 弘：ヒトの胃，十二指腸潰瘍再生上皮の組織化学的，電子顕微鏡的研究，岡山医学雑誌 84 551~ 561 (1972)
- 29) 丸山正隆・他：十二指腸潰瘍の内視鏡的 Stage 分類，Progress of Digest Endoscopy 6 156~ 159 (1975)