—原 著—

ヒト慢性胃炎の細胞増殖に関するオート ラジオグラフィー法による研究

谷上 好文

日本医科大学第2病理学教室 (主任: 福士勝成教授)

Autoradiographic studies on the cell proliferation of the human chronic gastritis

Yoshifumi Yagami

The Second Department of Pathology, Nippon Medical School

Cell proliferation of human gastric mucosa was studied in the cases of chronic gastritis using the in vitro incubation method of ^3H -thymidine autoradiography. The study was carried out using the material consisted of 92 biopsy specimens and 83 stomachs diagnosed as carcinoma, peptic ulcer, duodenal ulcer and chronic gastritis.

Fresh gastric mucosae were taken from the antrum and pylorus of the stomach under gastroscopic observation and also from extirpated stomachs. The tissues were trimmed into rice-grain-sized pieces and were incubated for one hour at 37°C in Eagle medium and $2\mu\text{Ci}$ of ^3H -TdR.

The gastric mucosae were divided light microscopically into five subtypes by Hirafuku criteria as the following: superficial, simple, atrophic hyperplastic, atrophic and metaplastic gastritis.

The labeled cells were ordinally observed in the proliferative compartment, which was situated in the glandular neck region and active mitotic figures.

The labelling index was expressed in a percentage of labeled cells in ratio to the total number of epithelial cells. In the normal gastric mucosae, ^3H -TdR labeled cells were in the neck region of the gastric gland, but did not appear in the surface epithelium. Higher incorporation of ^3H -TdR was observed in the lower part of the neck region of the glands. The average indices, both labeling and mitotic, were generally higher in the antrum than in the pylorus in the cases of chronic gastritis and also higher than normal mucosae.

Superficial gastritis showed many labeled cells which were located in the neck region and foveolae. Simple gastritis showed scattered labeled cells in various parts of mucosae. In atrophic and atrophic hyperplastic gastritis, labeled cells were found in the neck and foveolae of the gastric glands. Metaplastic gastritis showed labeled cells especially in the neck regions. The average labeling index is higher in simple chronic gastritis than in other superficial gastritis, atrophic, atrophic hyperplastic and metaplastic gastritis. Information concerned with cell renewal and proliferation is important for further understanding of the development of disease.

Key words: chronic gastritis, gastric mucosa, biopsy, ^3H -thymidine autoradiography, cell kinetics

緒 言

胃粘膜は飲食物による直接刺激をはじめ外・内因的種々の環境下で一般内臓組織と異なり、特に再生修復の繰り返しが生起されるとみなされている。その際、粘膜細胞の新生にあたり胃小窩の底部から胃腺の頸部にかけて存在する細胞が、その増殖の基盤になると考えられている¹⁻³⁾。また、胃の各種の疾患、例えば胃潰瘍では潰瘍辺縁の胃腺の未分化細胞が増殖し潰瘍表面を被覆、さらに表面を覆った再生上皮細胞は深部に向かい、侵入、腺腔を形成するとされている⁴⁾。その他、化生上皮あるいは癌細胞の発生機転などが注目されており、正常幽門腺領域粘膜で、粘膜表層より腺底までのうち、中間の3分の1の高さに細胞増殖帯が存在するのに対して、化生上皮粘膜では増殖帯は粘膜の下方3分の1の高さに分布していることが知られている⁵⁾。胃癌についても、早期胃癌と進行癌とは、それぞれの増殖態度に差異がみられているが、発癌への前段階と考えられている各種慢性胃炎から異型上皮形成、さらに早期胃癌への進展の上での増殖過程が注目されているにもかかわらず、いまだ統一見解が得られていない。そこで著者は、各種慢性胃炎粘膜の上皮細胞の増殖形式、あるいはその増殖好発帯を知る目的で、慢性胃炎患者からの生検材料および切除胃を用いて、*in vitro*における³H-thymidineの取り込みから標識率を算定し、胃粘膜細胞の動態を定量的に観察検討して、いささかの興味ある知見を得たので報告する。

研究材料および方法

(1) 材料

検索した症例は、昭和42年4月より3年間の平塚胃腸病院、昭和51年10月より1年間の鹿島白十字病院で臨床的に胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、慢性胃炎と診断された症例のうち、胃生検92例および切除胃83例を対象とした(表1)。

症例総数は175例で、年齢別にみると、10代1例、20代26例、30代52例、40代35例、50代27例、60代32例、70才以上の症例は2例で、男性が140例、女性は35例であった。

(2) 方法

胃生検材料はファイバースコープBL型(町田製作所製)、を用いて直視下に幽門部・胃体部より胃粘膜の組織小片を採取、あるいは外科手術摘出後、可及的に早く切除胃の主要病変以外の部位より約1mm²

の粘膜組織片を切り出して採取し、以下の方法により検索した。すなわちこれらの生検組織材料および切除胃粘膜組織片は³H-thymidineの2μC/ml濃度のイーグルの培養液に37°C、60分incubateし、その後15%ホルマリン液にて固定を行い、約4μmのパラフィン薄切片とし、材料1個につき約10枚の薄切標本として、これらをすべてオートラジオグラフィー観察用とした。各パラフィン切片はエオジン単染色を施行し、さらにこれらのパラフィン切片に、Sakuraオートラジオグラフィー用乳剤(Nk-M₂)を用いて、デIPPING法にて乳剤を被覆、乾燥後密封包装の上、4°Cの冷暗室で8週間露光した。露光後標本はコニドールXで20°C、5分間現像し、コニフィックスで20°C、20分間定着、水洗いを行い、ヘマトキシリンにて後染色、ビオライト封入、観察に供した。採取された胃粘膜は、光学顕微鏡的に平福¹⁰⁾の分類基準に従い慢性胃炎を分類し、それぞれについて被覆上皮細胞および腺窩上皮細胞を、各標本上で全細胞を数え、その中に含まれる標識細胞(1個の核内に5個以上のgrainを有するもの)の割合を百分率にて表し、標識率(Labelling Index, 以下LIと略す)とした。なお標本の採取は各症例ごとに、幽門部、胃体部とより任意に行い、標識細胞の観察は被覆上皮、腺窩部上部・下部、腺頸部上部・下部とに分け(表2)、それぞれの部分における³H-thymidineの取り込みの標識率を算定した。³H-thymidineの取り込みは被覆上皮および腺窩部細胞をすべて計算し、その中に含まれる標識細胞、すなわち1個の核内に5個以上の顆粒を有するものの比率を百分率で表し標識率(LI)とした。

各疾患における³H-thymidine標識率について統計的に部位別に平均および標準誤差を求め、F検定およびt検定を行い有意差の検討を行った。

観察結果

1. 光学顕微鏡の所見

著者は採取した標本の胃粘膜病変を光顕的に以下の形態的特徴に基づき分類した。すなわち、①正常例(写真1); 粘膜に著変のないもの。②表層性胃炎例(写真2); 炎症性変化が粘膜表層部に局限しており、慢性胃炎としては最も軽度の病変である。③単純性慢性胃炎例(写真3); 腺の萎縮も過形成もなく、多くの場合、粘膜被覆上皮の変性、剝離、再生像も軽度で、したがって腺窩の構造的変化も軽度である。固有層の細胞浸潤の程度は種々多様で、一般に固有層表層に強

いが、固有層全層に認められる場合も少なくなかった。④萎縮性胃炎例（写真 4）；腺の萎縮，減少，消失をきたした慢性胃炎である。⑤萎縮性過形成性胃炎例（写真 5）；腺の高度な萎縮と粘膜被覆上皮の過形成を示す。⑥化生性胃炎例（写真 6）；腸上皮化生，すなわち組織学的特徴は吸収上皮，杯細胞が認められ，時に paneth 細胞の出現がみられる。

上記分類による結果では正常例が 12 例，表層性胃炎例が 49 例，単純性慢性胃炎例が 19 例，萎縮性胃炎例が 57 例，萎縮性過形成性胃炎例が 9 例，化生性胃炎例が 29 例であった。平均年齢でみると化生性胃炎症例は他症例に比して高齢であった。

2. 正常胃粘膜上皮のオートラジオグラフィー所見

(1) 生検胃正常粘膜上皮の標識率

検索の対象となった生検胃 10 例の正常胃粘膜上皮では， ^3H -thymidine の標識は均一性を欠き，主として腺頸部上部・下部細胞に見られた（写真 7）。標識率よりみると正常粘膜上皮では最低値を示した例で 0.06%，最高値を示した例で 10.43% であり，平均値は 1.93% でその分布をみると，0～5% の間に多くの症例が分布していた。

正常胃粘膜上皮では，被覆上皮 0%，腺窩部上部 0.82%，下部 2.22%，腺頸部上部 4.73%，下部 4.32% で平均 1.93% であった。腺窩部の下部，腺頸部の上部に標識率の高い傾向が認められた。

(2) 切除胃正常粘膜上皮の標識率

正常粘膜上皮においては腺窩部に標識をみた。標識率は 0.06% と 0.07% で，平均値は 0.07% であった。これらは胃底腺領域の標識率であり，幽門腺領域上皮細胞の正常粘膜の被検材料は得られなかった。切除胃における正常粘膜上皮では腺窩部下部 0.16% で他の部位は 0% であった。

以上により生検胃組織片と切除胃材料よりの組織片との標識率をみると，切除胃では 0.07% であり，生検胃組織片の標識率より低く領域別の標識率はすべてが胃底腺領域より得られたもので，一般に生検胃組織片の標識率より低く腺窩部下部でも切除胃が低い値を示していた（表 1，2，図 1，2A）。

3. 各種慢性胃炎の粘膜上皮のオートラジオグラフィー所見

(1) 表層性胃炎

1) 生検胃

表層性胃炎では， ^3H -thymidine が見られるのは，主として腺窩部下部と腺頸部とであった（写真 8）。標識率よりみると，表層性胃炎で図 1 に示すように最低値 0.03%，最高値は 10.66% であり，平均値は 1.63% で標識率の分布は正常粘膜上皮の分布と同じ範囲内で，かつ 1% 以下の低値を示すものが多かった。0～5% の間に大部分が分布しており，表層性胃炎症例では，検索の対象となった標本は大部分が胃底腺領域に属していた。胃底腺領域標識率は平均値は 1.74% (0.04～10.66%) で，幽門腺領域では平均値は 0.82% (0.03～1.4%) であった。

部位別では被覆上皮 0%，腺窩部上部 0.78%，下部 1.8%，腺頸部では上部 4.51%，下部 4% であり，腺窩部では下部が高く，腺頸部では上下ともほぼ同じ値を示した。

2) 切除胃

切除胃においては，表層性胃炎の症例は 17 例で，標識率では最低のもので 0.16%，最高のもので 5.86% であり，平均値は 1.48% であった。標識率の分布をみると 0～5% にその多くは分布していた。

領域別にみると，表 1 にみるように，胃底腺領域で平均値 1.51% (0.16～5.86%)，幽門腺領域では 0.37% の値を示した。

切除胃における表層性胃炎では，被覆上皮 0%，腺窩部上部 0.52%，下部 1.35%，腺頸部では上部 4.29%，下部 3.29% であり，腺窩部では下部，腺頸部では上部が高かった。

生検胃組織片と切除胃材料よりの組織片との標識率は，切除胃では生検胃とほぼ同程度であり，領域別の標識率でも胃底腺領域と幽門腺領域は生検胃とほぼ同じ値を示していた（表 1，2，図 1，2B）。

(2) 単純性慢性胃炎

1) 生検胃

単純性慢性胃炎では， ^3H -thymidine の標識は被覆上皮ではわずかで，腺頸部および腺窩部各部に均等状にみられた（写真 9）。単純性慢性胃炎は，表 1 に示すように標識率は平均値 6.8% (0.96～24.6%) であった。標識率の分布は図 1 のごとく 10% 以下の症例が最も多かった。

領域別では胃底腺領域で 24.6%，幽門腺領域で平均値 3.84% (0.96～6.77%) であった。

部位別では被覆上皮 0.86%，腺窩部上部 5.75%，下部 9.81%，腺頸部では上部 7.07%，下部 4.38% であった。

表 1 各種慢性胃炎の ³H-thymidine 標識率 (LI%)

表 1 各種慢性胃炎の 1 例 1									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

上段: 生検例, 下段: 切除例

※ P<0.05

表 2 各種慢性胃炎の ³H-thymidine の部位別の標識率 (LI%)

		被覆		腺窩部			腺頸部			平均値	
		上皮		上部	下部	計	上部	下部	計		
正常粘膜上皮		生検例 切除例	0 0 (0)	0.73 0.82 (0)	1.99 2.22 (0.16)	1.36 1.52 (0.08)	4.14 4.73 (0)	3.78 4.32 (0)	3.96 4.53 (0)	1.72 1.93 (0.07)	
慢性胃炎	表層性胃炎	生検例 切除例	0 0 (0)	0.67 0.78 (0.52)	1.61 1.8 (1.35)	1.14 1.29 (0.93)	4.41 4.51 (4.29)	3.7 4 (3.29)	4.05 4.25 (3.79)	1.56 1.63 (1.48)	※
	単純性慢性胃炎	生検例 切除例	0.24 0.86 (0.02)	1.77 5.75 (0.38)	3.13 9.81 (0.8)	2.45 7.78 (0.59)	4.96 7.07 (4.21)	3.94 4.38 (3.79)	4.45 5.73 (4)	2.83 6.8 (1.44)	
	萎縮性胃炎	生検例 切除例	0.06 0 (0.06)	1.54 2 (1.28)	2.57 3.21 (2.21)	2.06 2.6 (1.74)	4.27 4.73 (4.01)	3.71 4.77 (3.1)	3.99 4.75 (3.56)	2.4 3 (2.01)	※
	萎縮性過形成性胃炎	生検例 切除例	0 0 (0)	0.86 0 (0.96)	1.73 7.82 (1.05)	1.3 3.91 (1.01)	1.91 5.21 (1.54)	1.84 5.21 (1.46)	1.87 5.21 (1.5)	1.55 6.8 (0.96)	
	化生性胃炎	生検例 切除例	0.19 0.24 (0.15)	0.97 1.41 (0.64)	1.84 2.93 (1)	1.41 2.17 (0.82)	4.26 5.02 (3.66)	3.8 4.74 (3.07)	4.03 4.88 (3.36)	1.55 2.34 (0.95)	
	小計		生検例 切除例	0.09 0.11 (0.07)	1.17 1.63 (0.84)	2.17 3.1 (1.51)	1.67 2.36 (1.17)	4.29 4.87 (3.88)	3.67 4.42 (3.13)	3.98 4.64 (3.5)	2 2.62 (1.56)
計		生検例 切除例	0.1 0.08 (0.07)	1.52 1.14 (0.83)	2.98 2.16 (1.49)	2.25 1.65 (1.16)	4.85 4.28 (3.82)	4.4 3.67 (3.08)	4.63 3.98 (3.45)	2.52 1.98 (1.54)	※

上段: 生検例, 下段: 切除例

※ P<0.05

2) 切除胃

切除胃材料でみると, 部位別では主として腺頸部と腺窩部下部に標識細胞を認めた。

単純性慢性胃炎の切除胃は 13 例であったが, 標識率は最低値を示すもので 0.04%, 最高値を示すもので 4.57% であり, 平均値は 1.44% であった。標識率の分布は図 1 のごとくその多くは 2% 以下であった。領域別にはすべてが幽門腺領域であった。幽門腺

領域の標識率は最低値が 0.04%, 最高値で 4.57% であり, 平均値は 1.44% であった。

部位別には被覆上皮 0.02%, 腺窩部上部 0.38%, 下部 0.8%, 腺頸部上部 4.21%, 下部 3.79% であり, 腺窩部では下部, 腺頸部では上部が高かった。

切除胃材料の標識率は, 生検胃組織片の標識率より一般に低かった。領域別にみてもすべてが幽門腺領域で, 生検胃組織片の標識率より低値を示していた。被

図 1 各種慢性胃炎の ³H-thymidine 標識率の分布

A
正常粘膜炎

B
表層性胃炎

図2 各種慢性胃炎の ³H-thymidine 標識細胞の分布模式図

C
单纯性慢性胃炎 D
萎縮性胃炎

E 萎縮性過形成性胃炎

F 化生性胃炎

覆上皮と腺窩部では切除胃が低く、腺頸部上部では切除胃が低く、下部ではほぼ同じであった (表 1, 2, 図 1, 2 C)。

(3) 萎縮性胃炎

1) 生検胃

生検胃材料では、腺窩部および腺頸部に標識がみられた (写真 10)。

萎縮性胃炎を示す症例は 28 例で標識率は最低のもので 0.17%, 最高では 10.64% であり、平均値は 3% であった。標識率の分布をみるとほとんどが 5% 以下であった。

領域別に標識率をみると、胃底腺領域では最低のもので 0.81%, 最高のもので 10.64% であり、平均値は 3.65% であった。幽門腺領域では平均値 2.62% を示した。

部位別では被覆上皮 0%, 腺窩部上部 2%, 下部 3.21%, 腺頸部では上部 4.73%, 下部 4.77% であり、腺窩部では下部のほうが高かった。

2) 切除胃

切除胃材料では標識率の平均は 2.01% であり、その標識率の分布をみると 2% 以下に多くみられた。

領域別には胃底腺領域では 1.47%, 幽門腺領域では最低値 0.1%, 最高値 15.6% であり平均値は 2.18% であった。

部位別では被覆上皮 0.06%, 腺窩部上部 1.28%, 下部 2.21%, 腺頸部では上部 4.01%, 下部 3.1% であり、腺窩部では下部、腺頸部では上部が高かった。

切除胃材料より得られた組織では、生検胃組織片の標識率より全般に低く、領域別の標識率をみると、胃底腺領域では生検胃組織片の標識率 3.65% より約 1/2 と低いが、幽門腺領域では 2.62% に対し 2.18% とほぼ同じ値を示した。腺窩部上部、下部、腺頸部下部では生検胃に対し切除胃で低い値を示した (表 1, 2, 図 1, 2 D)。

4. 萎縮性過形成性胃炎

(1) 生検胃

萎縮性過形成性胃炎では、被覆上皮は標識はみられず、腺窩部下部、腺頸部にのみ標識がみられた。その標識率は 6.8% であった (写真 11)。

(2) 切除胃

切除胃材料における萎縮性過形成性胃炎例は 8 例であった。標識率は最低値 0.07%, 最高値 2.71% であり、平均値は 0.96% であった。標識率は 2% 以

下に多くみられ、領域別には胃底腺領域で 2.35%, 幽門腺領域では平均値は 0.79% であった。

切除胃における萎縮性過形成性胃炎では腺窩部上部 0.96%, 下部 1.05% でほぼ同じで、切除胃材料では生検胃組織片の標識率より低い値を示した (表 1, 2, 図 1, 2 E)。

5. 化生性胃炎

(1) 生検胃

生検胃で腸上皮化生を示している症例は 15 例であった。被覆上皮、腺窩部、腺頸部に標識がみられたが、腺頸部の標識率が多かった (写真 12)。標識率は最低値 0.04%, 最高値 15.36% であり、平均値は 2.34% であった。

領域別では胃底腺領域 3.63%, 幽門腺領域 1.91% であった。

化生性胃炎では被覆上皮 0.24%, 腺窩部上部 1.41%, 下部 2.93%, 腺頸部では上部 5.02%, 下部 4.74% であり、腺窩部では下部、腺頸部では上部が高かった。

(2) 切除胃

平均標識率 (LI%)

図 3 各種慢性胃炎の平均標識率の比較

切除胃は 14 例であった。標識率の平均値は 0.95% であり、領域別には胃底腺領域で 0.73%, 幽門腺領域で 0.97% であった。切除胃における化生性胃炎では、被覆上皮 0.15%, 腺窩部上部 0.64%, 下部 1%, 腺頸部では上部 3.66%, 下部 3.07% であり、腺窩部では下部、腺頸部では上部が高かった。

切除胃材料では、生検胃組織片の標識率より低く、また各部位いずれも低い値を示していた (表 1, 2, 図 1, 2 F)。生検例で表層性胃炎と萎縮性胃炎の間に、切除例で化生性胃炎、萎縮性過形成性胃炎と萎縮性胃炎の間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた (図 3)。

考 察

正常胃粘膜の細胞増殖についてみると、胃粘膜は各種刺激に対し常になんらかの生体反応を示していることが考えられる。その一つの表現として粘膜上皮細胞、あるいは腺上皮細胞は常に再生増殖を繰り返している。すなわち、胃粘膜上皮細胞は一定の寿命を持っており、その補充は胃小窩底部の増殖細胞帯の細胞分裂と上下への細胞移動で行われていると考えられる。このような細胞の再生増殖については、核内 DNA 合成の動態を知る目的で ^3H -thymidine が広く利用されているが¹⁻¹³⁾、ヒト胃粘膜の細胞動態について検索したものの^{3, 5, 6, 12-18)}は必ずしも十分とはいえない。一般に正常胃粘膜上皮においては、 ^3H -thymidine による標識上皮細胞は腺頸部に限局して帯状に見られるが、その他の部位では、標識細胞はほとんどみられない。須藤ら¹⁹⁾によると、粘膜の全上皮性細胞中の標識細胞の標識率は、1.4~3.8% と述べられているが、著者の検索においても生検例で 1.93% を示した。加来ら⁹⁾によると、このような組織における細胞の増殖反応は、増殖細胞の増殖時間と成熟細胞の生活期間とによって支配されており、この二つの因子を規制したり変動させたりする制御因子、すなわち環境因子が重要であり、増殖細胞の増殖が正常より活発になっても、成熟細胞の生活期間が短縮され、細胞分化が円滑に行われる場合は見かけ上、正常と同様に見えると述べている。胃の領域別に増殖の動態をみると、胃底腺領域ではその他の部位におけるよりも ^3H -thymidine の標識率は高い値を示す。これを実験動物を用いた加来ら⁹⁾のデータでみると、胃体部 25%, 幽門部 30% の値を示し、胃粘膜の増殖細胞は、約 30 時間で分裂サイクルを一回りすると考えられる。この結果は服部ら¹⁾のヒト胃粘膜における検索で増殖細胞の世代時間が

35 時間で、被覆上皮の寿命が 2~3 日であるというデータとほぼ一致する。

一方、ラットにおいては、正常胃粘膜上皮の細胞増殖帯は被覆上皮と腺上皮の中間部にあり、腺上皮細胞の増殖能は認められないという報告²⁰⁾もあるが、腺上皮細胞では胃体部に比して幽門部では細胞の寿命は比較的短いようである。著者のヒト胃粘膜における検索では、被覆上皮には標識細胞は認められず、一般に ^3H -thymidine の取り込みは、腺窩部では下部、腺頸部では上部に多い傾向にあった。

慢性胃炎における細胞増殖についてみると、まず胃炎の分類に関しては、すでに平福¹⁰⁾、佐野²⁰⁾、竹本²¹⁾、森山²²⁾らにより報告されているが、それぞれ各研究者により提唱された概念は異なり、何を基準にして分類するかは各著者の考えに応じて異なる。例えば最近、森山²²⁾は胃炎の組織学的診断を粘膜の厚さ、固有層内に見られる細胞浸潤、上皮の形態像をもってその分類基準を呈示しているが、実際には切除標本、生検材料では、それぞれ組織標本の採取範囲により分類が困難な場合がある。著者は材料採取を生検あるいは切除胃標本より行い、そこに見られる粘膜変化より慢性胃炎を表層性胃炎、単純性慢性胃炎、萎縮性胃炎、萎縮性過形成性胃炎、化生性胃炎とし、それぞれについて ^3H -thymidine の取り込みを観察した。それによると、正常粘膜上皮に比して各種粘膜病変で細胞の増殖像は相違することが明らかとなった。慢性胃炎全例の平均標識率は、正常粘膜上皮の標識率に比して一般に高く、標識部位は幽門腺領域に比して胃底腺領域に高い傾向にあった。胃炎の中では萎縮性過形成性胃炎は、過形成を示す被覆上皮の深部付近、腺窩部上部に標識細胞がみられ、化生性胃炎では標識細胞は、腺頸部、腺窩部下部にて帯状にみられるが、化生粘膜では、本来の増殖帯とともに化生上皮の増殖帯があり、二個所の増殖帯が同一粘膜で接しており、不均一な細胞増殖が行われていることを示唆している。標識率にしても、表層性胃炎で萎縮性胃炎に比して低い傾向にあり、なかでも単純性慢性胃炎では被覆上皮、腺窩部、腺頸部と一様に高い値を示している。また萎縮性胃炎においては、腺窩部より腺頸部に増殖細胞がみられる。このように慢性胃炎の種類により、 ^3H -thymidine による標識細胞の出現率は異なる事実が明瞭である。結局、生検例でみると正常粘膜上皮の標識率は 1.93% で、表層性胃炎になると 1.63% と低下している。これは胃粘膜に炎症が起り、一時的に細胞の

増殖状態が低下した状態であると考えられる。単純性慢性胃炎となると標識率は 6.8% と高くなっている。これは低下した細胞増殖状態が活発になった結果と考えられる。また萎縮性胃炎、化生性胃炎となると標識率が単純性慢性胃炎より低下している。これは炎症反応がある程度おさまリ、細胞増殖状態が単純性慢性胃炎のそれよりも低下した結果と考えられる。樋口ら¹⁴⁾によると、表層性胃炎でも胃腺頸部に標識細胞を認めるとともに、腺窩にその標識細胞の局在を観察しており、過形成性萎縮性胃炎では腺窩の底部に、萎縮性胃炎では広い範囲に標識像をみており、腸型胃粘膜では粘膜の底部にのみ標識細胞を観察している。この点、著者の観察結果とほぼ類似している。一方、領域的には、一般に幽門腺領域に比して胃底腺領域で高い値を示している。これは細胞の寿命ならびに再生の差異が存在している可能性を示唆しているものと考えられる。著者はその他の胃疾患については、今回の検索の対象より除外したが、一般に異型上皮における細胞の増殖帯は、前述の慢性胃炎症例に比して範囲は広く一定しないものが多いとされている。例えば、胃潰瘍例では胃潰瘍辺縁の再生上皮において各々の症例で、治癒再生の過程で標識細胞率は異なるとされ、早期胃癌例では標識細胞率が高く、表層増殖型あるいは深部浸潤型との間では、標識細胞率に特に差異は認められないという¹⁵⁾。ラットを用いた竹岡¹⁶⁾の実験によると、胃粘膜を切除するとその増殖細胞帯は切断端に向かって扇状に広がり、被覆上皮と腺上皮細胞が増殖能を持つようになり、潰瘍面には扁平上皮、立方上皮細胞が現れて表面を被覆する。しかしこの際、表面上皮には増殖能は認められず、再生上皮は増殖帯から潰瘍面への押し出されたものであると述べている。このように胃炎や胃潰瘍、胃癌などにおいては、胃粘膜上皮の病的構造異常に加えて、増殖細胞の場所的、数的変動がみられ、細胞の増殖帯は異なることが知られており、このように各疾患における胃粘膜上皮の増殖形態の定性ならびに定量的手技を用いる解析ならびにその増殖好発帯の分析は、それらの病態解析、ひいては治療法の確立の上できわめて有用であると考えられる。

結 論

各種慢性胃炎粘膜の上皮細胞の増殖形式あるいはその増殖好発帯を知る目的で慢性胃炎患者からの生検材料および切除胃を用いて、in vitro における ³H-thymidine の取り込みから標識率を算定し、胃粘膜細胞

の動態を定量的に観察検討して以下の結論を得た。

- 1) 正常粘膜上皮では腺頸部に増殖帯があり、被覆上皮には標識細胞は認めない。
- 2) 粘膜上皮での ³H-thymidine の取り込みは一般に腺窩部では下部、腺頸部では上部に多い傾向にあった。
- 3) 慢性胃炎全例の平均標識率は、生検例 2.62%、切除例 1.56% であり、正常粘膜上皮の生検例 1.93%、切除例 0.07% より高かった。
- 4) 慢性胃炎例の領域別の標識を比較すると、一般に胃底腺領域 > 幽門腺領域 の関係にあった。
- 5) 単純性慢性胃炎では、表層性胃炎、萎縮性胃炎、萎縮性過形成性胃炎、化生性胃炎に比して平均標識率は高く、後者では増殖が限局性でしかも炎症反応が非活動的になった状態と考えられる。
- 6) 標識率は生検例で切除例との間で相違がみられた。
- 7) 以上の細胞増殖に関する知見は各種胃炎における粘膜の増殖の特徴を理解する上で有益であると考えられた。

稿を終えるにあたり本研究に対し御助言、御指導を頂いた本学第2病理学教室 浅野伍朗助教授に深謝申し上げるとともに、また貴重な材料の提供を賜った平塚胃腸病院、鹿島白十字病院外科の各位、ならびに標本作製にあたり御指導いただいた本学第2病理学教室の各位に深謝申し上げます。また統計処理に御協力いただいた麻布大学生理学教室加藤漸教授、本学第2病理学教室亀山孝二副手に厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は昭和45年、第38回日本医科大学医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Hattori, T., and Fujita, S.: Tritiated thymidine autoradiographic study on histogenesis and spreading of intestinal metaplasia in human stomach. *Pathol. Res. Pract.*, **164**, 224~237, 1979.
- 2) Stiller, K.J., Engel, C., and Bergmann, M.: In-vitro incubation of gastric mucosae biopsies using tritiated thymidine. *Beitr. Pathol.*, **149**, 280~283, 1973.
- 3) 加来博: 胃粘膜上皮の動態とその解析; ³H-thymidine オートラジオグラフィによる研究. *Arch. Histol. Jpn.*, **27**, 223~246, 1966.
- 4) 吉羽宣男, 須藤宏: 実験的胃潰瘍の再生に関する ³H-thymidine autoradiograph 的研究. *日消病会誌*, **72**, 339~354, 1974.
- 5) 服部隆則, 藤田哲也: 腸上皮化生の組織発生とその進展様式. *医のあゆみ*, **98**, 483~485, 1976.
- 6) 小林二郎: 早期胃癌の増殖性に関する研究; Thymidine-H³ autoradiograph による種々の胃疾患との比較検討. *北関東医学*, **19**, 112~128, 1969.

- 7) 竹岡成：病理学より見た消化性潰瘍に関する新知見；トリチウムサイミジンオートラジオグラフィーによる胃粘膜再生過程の研究。診療，23，829～835，1970。
- 8) 服部隆則，藤田哲也：実験胃潰瘍の修復と偽幽門腺形成；³H-thymidine のオートラジオグラフィーによる研究。日病理会誌，65，207～208，1975。
- 9) Cairnie, A.B.: Renewal of goblet and paneth cells in the small intestine. Cell Tissue Kinet., 3, 35～45, 1970.
- 10) Matsumoto, H.: Autoradiographic studies on cellular proliferation in-vivo human gastric mucosa in normal and pathologic conditions after arterial perfusion of tritiated thymidine. J. Kyoto Prefect. Univ. Med., 80, 399～418, 1971.
- 11) Hansen, H.O., Johansen, A., Larsen, J.K., and Svendsen, L.: Cell proliferation in normal and diseased gastric mucosa autoradiography after in-vitro continuous labelling with tritiated thymidine. Acta Pathol. Microbiol. Scand. [A], 87, 217～222, 1979.
- 12) Castrup, H.J., and Fuchs, K.: Vergleichende wachstumskinetische Untersuchungen bei entzündlichen Magenschleimhauterkrankungen und beim Magencarcinom. Langenbecks Arch. Chir., Suppl. Chir. Forum, 117～121, 1974.
- 13) Kekki, M.T., Ihmaki, T., Sipponen, P., and Hovinen, E.: Heterogeneity in susceptibility to chronic gastritis in relatives of gastric cancer patients with different histology of carcinoma. Scand. J. Gastroenterol., 10, 737～745, 1975.
- 14) 樋口次男，須藤宏：慢性胃炎の ³H-thymidine によるオートラジオグラフィ的研究。日消病会誌，68，160～175，1971。
- 15) 七条小次郎，須藤宏，樋口次男，小林二郎，飯塚春太郎，関口利和：ヒト胃粘膜の thymidine-³H による autoradiograph 圧入による incubation 法について。北関東医，19，79～84，1969。
- 16) 須藤宏，樋口次男，小林二郎，中村篤，塚田穰，飯塚春太郎，関口利和，矢島英夫，飯島義次，月岡関夫，吉羽宣男，須賀勝久，大和田恒夫，田中瑞江，七条小次郎：ヒト慢性胃炎及び正常胃粘膜の ³H-thymidine autoradiograph 圧入による incubation について。日消病会誌，66，1240～1241，1969。
- 17) Tanaka, J.: Autoradiographic studies on the cell proliferation of the human gastric mucosa in supravital condition. Acta Pathol. Jpn., 18, 307～318, 1968.
- 18) Wolberg, H.W., and Brawn, R.R.: Autoradiographic studies of in vitro incorporation of uridine and thymidine by human tumor tissue. Cancer Res., 22, 1113～1125, 1962.
- 19) 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，2，1257～1264，1967。
- 20) 佐野量造：胃の臨床病理。医学書院，東京，1976。
- 21) 竹本忠良，鈴木茂：胃生検。p. 126，医学図書出版，東京，1971。
- 22) 森山昌樹：生検標本における慢性胃炎の診断；慢性胃炎の分類とその読みとりについて。日医大誌，43，324～329，1976。

写真説明

- 写真 1 正常粘膜上皮例 粘膜に著変のないもの。20 才，女性，胃底腺領域，HE 染色，×180
- 写真 2 表層性胃炎例 小円形細胞浸潤を伴う炎症性変化が粘膜表層部に局限している。42 才，女性，胃底腺領域，×100
- 写真 3 単純性慢性胃炎例 表層上皮に著変なく，固有層の細胞浸潤の程度は，固有層表層に強い傾向があり，固有層全層に認められ，固有腺の軽度萎縮を伴う。33 才，男性，胃底腺領域，HE 染色，×100
- 写真 4 萎縮性胃炎例 粘膜は薄くなり，固有腺の萎縮，減少，消失をきたし表層上皮の再生増殖がみられる。31 才，男性，幽門腺領域，HE 染色，×200
- 写真 5 萎縮性過形成性胃炎例 粘膜上皮の過形成と固有腺の軽度萎縮を示し，固有層に中等度の細胞浸潤と線維化をみる。25 才，男性，幽門腺領域，HE 染色，×100
- 写真 6 化生性胃炎例 上皮の腸型上皮化生，すなわち固有腺の軽度萎縮，吸収上皮，杯細胞の出現がみられ，固有層に浮腫小円形細胞浸潤をみる。37 才，女性，幽門腺領域，HE 染色，×100
- 写真 7 正常部胃粘膜上皮を示し，腺窩上皮下部および腺頸部に標識細胞がみられる。54 才，男性，標識率 10.43%，HE 染色，×200
- 写真 8 腺窩上皮上部下部と腺頸部に標識細胞がみられる。42 才，女性，表層性胃炎例，標識率 4.72%，HE 染色，×200
- 写真 9 腺頸部および腺窩上皮各部に標識細胞がみられる。23 才，男性，単純性慢性胃炎例，標識率 6.77%，HE 染色，×200
- 写真 10 腺窩上皮各部と腺頸部に多数の標識細胞がみられる。57 才，男性，萎縮性胃炎例，標識率 6.52%，HE 染色，×100
- 写真 11 腺窩上皮に標識細胞がみられる。38 才，男性，萎縮性過形成性胃炎例，標識率 6.8%，HE 染色，×280
- 写真 12 腺窩上皮ならびに化生上皮に標識細胞がみられる。59 才，男性，化生性胃炎例，標識率 15.36%，HE 染色，×400

(受付：1981 年 7 月 9 日)

谷上論文付図(1)

谷上論文付図(2)

谷上論文付図 (3)