— 原 著 —

内視鏡的生検による背景胃粘膜所見と機能的 検査成績との比較検討

胃潰瘍、胃癌症例について

花牟礼康生

日本医科大学外科学第2教室 (内視鏡科)

Gastric mucosa investigated by endoscopic biopsy and functional study

Yasuo Hanamure

The Second Department of Surgery,
Department of Endoscopy, Nippon Medical School

This study investigated the relationship between the gastric mucosa, gastric emptying and the peroral iron loading test in gastric ulcer and gastric cancer cases. The gastric mucosa in gastric ulcer cases was similar to that in gastric cancer cases. Gastric emptying in the M portion was delayed more than in the C and A portions as well as in the control group. In both early and advanced gastric cancer cases, gastric emptying was delayed slightly more than in the control group. The results of the peroral iron loading test showed that the serum iron level in the gastric ulcer cases in the active stage increased more remarkably than in the healing stage. In early gastric cancer cases the results of the peroral iron loading test were similar to those of the gastric ulcer cases. In advanced gastric cancer cases, the quantity of the serum iron did not increase significantly. In both gastric ulcer and gastric cancer cases, the quantity of serum iron in the cases with anemia was significantly increased. In both gastric ulcer and gastric cancer cases, negative correlation was recognized between serum ferritin and an increased quantity of serum iron. In gastric ulcer cases on the M portion, positive correlation was recognized between the increased quantity of serum iron and gastric emptying. In both gastric ulcer and gastric cancer cases, the increased quantity of serum iron in cases with severe atrophic gastric mucosa was more significant than in those with mild atrophic gastric mucosa.

Key words: gastric mucosa, gastric emptying, peroral iron loading test

緒 言

胃十二指腸疾患に関する形態学的研究は内視鏡学的にすでに詳細を極め、枚挙に遑ない。生検標本を用いた病理組織学的検索による成果も多数報告されている¹⁻³⁾。機能面においても内視鏡を用いた内圧、運動、血流、粘液、重炭酸、PD、pHなどの測定により、多方面から検討されている⁴⁻⁹⁾。しかし、形態と機能との関連性を直接比較検討した研究は意外に少ない^{4,6,10)}。今回、胃潰瘍および胃癌症例について、内視鏡直視下に採取された胃生検標本の組織学的検索により判定さ

れた背景胃粘膜と胃排出能、鉄経口負荷試験成績などを中心とした機能的な成果とを比較し、それら相互の関連性の検討を試みた。

研究対象および方法

(1) 対象

胃排出能は当科において内視鏡的に診断の確定した胃潰瘍67症例、胃癌21症例について測定した。胃潰瘍12例、胃癌15例において、胃生検により採取した生検標本を組織学的に検索し、背景胃粘膜を検討した。鉄経口負荷試験は胃潰瘍24例、胃癌25例に実施した。なお、これらの症例には、胃十二指腸併存潰瘍例、びらん性胃炎などを合併するものは除外した。また、内視鏡的に上部消化管内に限局性病変を認めず、無愁訴

Correspondence to Yasuo Hanamure, Department of Endoscopy, Nippon Medical School First Hospital, 3-3-5 Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo 102, Japan

の 18 症例を対照群とした。

(2) 方法

1) 背景胃粘膜の検討

胃生検標本は佐野ら¹¹⁾の方法に準じ、胃前庭部中部小弯、胃体下部小弯、胃体中部前壁、胃体中部後壁の 4 点において採取した。これらの部位には内視鏡的に限局性病変を認めないことを前提とした。それらについて、伊藤ら¹⁾の方法により粘膜層の構成比率、粘液胞体の形成、炎症性細胞浸潤をそれぞれ 3 段階に判定した。すなわち、粘膜層の構成比率は腺窩上皮層(A)と固有胃腺層(B)の厚さの比： $A/B \leq 1/2$, $1/2 < A/B \leq 1$, $1 < A/B$ の順に grade I, II, III. 粘液胞体の形成は粘液胞体が細胞核に接する、核に接しないが細胞だけの半分以上に形成、細胞だけの半以下の順に grade I, II, III. 炎症性細胞浸潤は腺窩上皮層内の 2 つの隣接腺管の直径 a, c とその間の距離 b を測定し、 $a+c/2 > b$, $=$, $< b$ の順に grade I, II, III とした¹⁾。

2) 胃排出能測定

Acetaminophen 法¹²⁾を用いたが、今回は Acetaminophen 1.0 g 投与により実施した。

3) 鉄経口負荷試験

カプセルに入れた硫酸第一鉄 1.0 g を午前 9 時に少

量の蒸留水とともに経口的に服用させる。その 10 分後および 3 時間後(午前 12 時)に大島の方法¹³⁾にしたがって一定の試験食(パン 100 g, バター 10 g, 牛乳 180 ml)を摂取させる他は絶飲食とした。早朝空腹時(午前 8 時 50 分)、鉄剤投与 2 時間後、4 時間後、8 時間後の計 4 回採血し、各々の血清鉄値を測定した。また、血清フェリチン濃度も早朝空腹時に採血し測定した(Fig. 1)。

4) 血清鉄測定

Bathophenanthroline 法¹⁴⁾により測定した。

5) 各測定値の推計学的検討は各群の分散が等しいので student の t 検定により行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。平均値はすべて $\text{mean} \pm \text{s.e. (standard error)}$ で示した。なお、相関は Pearson の相関係数を用い、t 検定により危険率を算出し、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

成 績

1. 背景胃粘膜

胃潰瘍症例の背景胃粘膜を粘膜層の構成比率、粘液胞体の形成、炎症性細胞浸潤の 3 因子について各々 3 段階に判定した。粘膜層の構成比率は grade II 50.0% が最も多く、次いで grade I 41.7%, grade III 8.3% の順であった。粘液胞体の形成の頻度は grade I 50.0%, grade II 41.7%, grade III 8.3%, 炎症性細胞浸潤は grade I 70.0%, grade II 20.0%, grade III 10.0% の順であった(Fig. 2a)。胃癌症例の背景胃粘膜を胃潰瘍と同様に判定すると、粘膜層の構成比率は grade I 58.3% において最も多く、次いで grade II 25.0%, grade III 16.7% の順であり、粘液胞体の形成は grade II 53.3%, grade I 46.7%, また炎症性細胞浸潤は grade I 46.7%, grade II 40.0%, grade III 13.3% の順であった(Fig. 2b)。

2. 胃排出能

胃潰瘍症例の胃排出能を時相別にみると、Fig. 3a のごとく、活動期 $6.9 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ ($n=21$) ($p < 0.01$)、治癒過程期 $7.3 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ ($n=18$) ($p < 0.05$)、癒痕期 $7.9 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ ($n=28$) ($p < 0.1$) の成績を示し、対照群 $9.5 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ ($n=18$) に比し各々遅延していた。ただし治癒過程期、癒痕期になるにつれて胃排出能がやや亢進する傾向を認めた。一方、胃癌症例の胃排出能は健常群に比しやや遅延していたが、明らかな差は認められなかった。早朝胃癌 $8.5 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Proceeding of peroral iron loading test.

Fig. 2 Gastric mucosa of gastric ulcer and gastric cancer patients. a : gastric ulcer, b : gastric cancer.

Fig. 3 Gastric emptying of gastric ulcer and gastric cancer patients. a : gastric ulcer, b : gastric cancer.

(n=8) と進行胃癌 $8.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ (n=13) の胃排出能はほぼ近似していた (Fig. 3b).

胃潰瘍症例の胃排出能は時相別に分け、各々を胃癌取り扱い規約に準じて発生部位別に比較した。活動期

のうち M 領域の症例 $5.9 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ (n=14) は C 領域 $9.0 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ (n=3) ($p < 0.01$), A 領域 $8.7 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ (n=4) ($p < 0.05$) の症例および対照群 $9.5 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ (n=18) ($p < 0.001$) より有意に遅延

Fig. 4 Gastric emptying in patients with gastric ulcer, stage and localization. a : active stage, b : healing stage, c : healed stage.

Fig. 5 Episodic change of serum-fe. a : control group, b : gastric ulcer, c : gastric cancer.

していた (Fig. 4a). 治癒過程期の症例でも、ほぼ同様の傾向が認められたが、有意の差が認められたのは、対照群と M 領域に発生した潰瘍群との間のみであっ

た ($p < 0.05$) (Fig. 4b). また、癒痕期では 4 者間に明らかな差は認められなかった (Fig. 4c).

3. 血清鉄の日内変動

対照群の血清鉄の日内変動を鉄経口負荷試験と同時刻についてみると、Fig. 5a に示したように 8:50 に最も高く、11:00, 13:00, 17:00 と時間の経過とともに、血清鉄値が低くなる傾向を認めた。胃潰瘍症例においては 11:00 がやや高く、13:00 あるいは 17:00 は低かった (Fig. 5b)。胃癌症例では対照群に類似する低下傾向を基調とするが、その変化は大きくなかった (Fig. 5c)。

4. 負荷前血清鉄値

負荷前血清鉄値は胃潰瘍症例 $87 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ ($n=24$)、早期胃癌症例 $94 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ ($n=10$)、進行胃癌症例 $118 \pm 14 \mu\text{g/dl}$ ($n=15$)、対照群 $134 \pm 12 \mu\text{g/dl}$ ($n=5$) で対照群の値が最も高かった。しかし、4 者間に有意の差は認められなかった (Table 1)。

5. 負荷前血清フェリチン濃度

胃潰瘍症例のフェリチン濃度 $112 \pm 19 \text{ ng/ml}$ ($n=24$) は進行胃癌症例 $130 \pm 30 \text{ ng/ml}$ ($n=15$) とほぼ近似していた。一方、早期胃癌症例では $40 \pm 11 \text{ ng/ml}$ ($n=10$) で対照群 $92 \pm 22 \text{ ng/ml}$ ($n=5$)、胃潰瘍、進行胃癌より明らかに低かった (Table 1)。

Table 1 Serum-Fe and Serum-Ferritin before loading

	Se-Fe ($\mu\text{g/dl}$)	Se-Ferritin (ng/ml)
Gastric ulcer ($n=24$)	87 ± 6	112 ± 19
Early gastric cancer ($n=10$)	94 ± 6	40 ± 11
Advanced gastric cancer ($n=15$)	118 ± 14	130 ± 30
Control group ($n=5$)	134 ± 12	92 ± 22

Fig. 6 Results of peroral iron loading test in patients with gastric ulcer.

Table 2a Increased quantity of Serum-Fe in patients with gastric ulcer and gastric cancer, stage of ulcer and carcinoma infiltration

a.

		Increase of Se-Fe $\mu\text{g/dl}$ (2 hr)	Increase of Se-Fe $\mu\text{g/dl}$ (4 hr)
Gastric ulcer	Active stage (n=11)	135 ± 21	127 ± 14
	Healing stage (n=9)	28 ± 11 **	39 ± 9 *
Gastric cancer	Early (n=9)	118 ± 27 *	113 ± 29 *
	Advanced (n=12)	25 ± 10 *	18 ± 13 *

Table 2b Increased quantity of Serum-Fe in patients with gastric ulcer and gastric cancer in order of anemia

b.

		Increase of Se-Fe $\mu\text{g/dl}$ (2 hr)	Increase of Se-Fe $\mu\text{g/dl}$ (4 hr)
Gastric ulcer	Anemia(+) (n=4)	275 ± 46	296 ± 45
	Anemia(-) (n=20)	92 ± 16 **	84 ± 17 **
Gastric cancer	Anemia(+) (n=4)	192 ± 43 *	215 ± 49 *
	Anemia(-) (n=21)	65 ± 16 *	59 ± 18 *

* : $p < 0.01$ ** : $p < 0.001$

Fig. 7 Results of peroral iron loading test in patients with gastric cancer.

6. 鉄経口負荷試験成績

(1) 胃潰瘍

Hb 10 g/dl 以下の貧血の認められない活動期胃潰瘍 11 例において、負荷 2 時間後 $232 \pm 17 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.001$), 4 時間後 $224 \pm 20 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.001$), 8 時間後 $157 \pm 20 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.05$) の血清鉄値は、いずれも負荷前値 $98 \pm 7 \mu\text{g/dl}$ より有意に高い値であった (Fig. 6a)。一方、貧血の認められない治癒過程期胃潰瘍 9 例においては鉄負荷 2 時間後 $136 \pm 13 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.01$), 4 時間後 $125 \pm 13 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.01$) とともに負荷前値 $97 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ より有意に高い血清鉄値を示した (Fig. 6b)。しかし、8 時間値 $83 \pm 12 \mu\text{g/dl}$ は負荷前値より低かった。すなわち、活動期における鉄経口負荷試験成績のほうが、治癒過程期より血清鉄の上昇傾向が著しかった (Table 2a)。

他方、貧血の認められる胃潰瘍 4 例では負荷 2 時間後 $312 \pm 41 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.001$), 4 時間後 $333 \pm 41 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.001$), 8 時間後 $271 \pm 52 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.01$) の血清鉄値は Fig. 6c のごとく負荷前値 $37 \pm 5 \mu\text{g/dl}$ より有意に上昇し、2 時間後増加量 $275 \pm 46 \mu\text{g/dl}$ ($p <$

0.001), 4 時間後増加量 $296 \pm 45 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.001$) は貧血の認められない群より著明であった (Table 2b)。

(2) 胃癌

貧血の認められない早期胃癌 9 例では、負荷前血清鉄値 $98 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ は 2 時間値 $217 \pm 23 \mu\text{g/dl}$, 4 時間値 $210 \pm 25 \mu\text{g/dl}$ へと有意 ($p < 0.001$) に上昇した。しかし、8 時間値 $128 \pm 18 \mu\text{g/dl}$ は負荷前値に近く減少していた (Fig. 7a)。なお、その増加量は進行胃癌より著しく多かったが、活動期胃潰瘍より少なかった (Table 2a)。一方、貧血の認められない進行胃癌 12 例では負荷前血清鉄値 $138 \pm 11 \mu\text{g/dl}$, 2 時間値 $164 \pm 15 \mu\text{g/dl}$, 4 時間値 $157 \pm 16 \mu\text{g/dl}$, 8 時間値 $104 \pm 14 \mu\text{g/dl}$ で、負荷後の血清鉄増加量が少なかった (Fig. 7b)。他方、貧血の認められる胃癌 4 例の負荷前血清鉄値 $44 \pm 6 \mu\text{g/dl}$ は 2 時間値 $233 \pm 43 \mu\text{g/dl}$, 4 時間値 $259 \pm 51 \mu\text{g/dl}$ へと有意 ($p < 0.01$) に上昇した。その血清鉄増加量は貧血の認められない群より著しく高かった (Table 2b)。8 時間値も $173 \pm 53 \mu\text{g/dl}$ と高値を示した (Fig. 7c)。

Gastric ulcer

Fig. 8 Relationship between serum-ferritin and increased quantity of serum-Fe in patients with gastric ulcer.

Gastric cancer

Fig. 9 Relationship between serum-ferritin and increased quantity of serum-Fe in patients with gastric cancer.

7. 血清フェリチン濃度と血清鉄増加量との関連性

(1) 胃潰瘍

血清フェリチン濃度と負荷前値から2時間値までの血清鉄増加量との関連性をみると、Fig. 8a のように両者の間に負の相関 $r=0.8168$, $p<0.01$, ($n=24$) が認められた。Fig. 8b に示したように血清フェリチン濃度と4時間値までの血清鉄増加量との間にも同様に負の相関 $r=0.7345$, $p<0.01$ ($n=24$) が認められた。

(2) 胃癌

胃癌（早期胃癌＋進行胃癌）においても胃潰瘍と同様に血清フェリチン濃度と2時間値 $r=0.8111$, $p<0.01$, ($n=25$) および4時間値 $r=0.7917$, $p<0.01$, ($n=25$) の血清鉄増加量との間に負の相関が認められた (Fig. 9a, b)。

Fig. 10 Relationship between serum-ferritin and increased quantity of serum-Fe in patients without anemia. a: gastric ulcer, b: early gastric cancer, c: advanced gastric cancer.

(3) 貧血のない症例における血清フェリチン濃度と血清鉄増加量との関連性

胃潰瘍、早期胃癌、進行胃癌のうち特に貧血の認められなかった症例について検討した。(1), (2)の項で2時間値と4時間値の間に大きな相違がみられなかったため、2時間値における血清フェリチン濃度と血清鉄増加量との関連性を疾患別に観察した。その結果、胃潰瘍 $r=0.7889$, $p<0.01$, ($n=20$) および早期胃癌 $r=0.6798$, $p<0.05$, ($n=9$) では両者の間に負の相関が認められた (Fig. 10a, b)。しかし、進行胃癌においては関連性が認められなかった (Fig. 10c)。

8. 胃排出能と血清鉄増加量との関連性

(1) 胃潰瘍

貧血の認められないM領域の胃潰瘍症例について、2時間値の血清鉄増加量と胃排出能との関連性を時相別に検討した。Fig. 11 に示したように、活動期 $r=$

Fig. 11 Relationship between gastric emptying and increased quantity of serum-Fe in patients with gastric ulcer.

0.7567, $p < 0.05$ ($n=9$) (Fig. 11a), 治癒過程期 $r=0.8047$, $p < 0.05$ ($n=7$) (Fig. 11b) とも両者の間には正の相関が認められた。すなわち、胃排出能の亢進した症例ほど高い血清鉄増加量を示した。

(2) 胃癌

貧血の認められない早期胃癌 (Fig. 12a) および進行胃癌症例 (Fig. 12b) についても胃潰瘍と同様の検討を行ったが、血清鉄増加量と胃排出能の間には全く関連性が認められなかった。

9. 背景胃粘膜と血清鉄増加量との関連性

(1) 胃潰瘍

胃潰瘍症例において、背景胃粘膜の各因子と鉄負荷後2時間値の血清鉄増加量との関連性を検討した。Fig. 13a に示したように、粘膜層の構成比率、粘液胞体の形成、炎症性細胞浸潤とも grade II の群が grade I の群より血清鉄増加量の多い傾向がみられた。特に粘液胞体の形成では両群の間に有意差 ($p < 0.05$) が認

められた。

(2) 胃癌

Fig. 13b に示したように胃癌症例も胃潰瘍と類似した傾向を示し、粘液胞体の形成においてのみ grade I, II 間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

考 察

消化管の形態、機能についての研究は多方面から行われているが、それら相互の関連性を検討した文献^{4,6,10)}は比較的少ない。そこで著者は形態面としては胃生検標本の組織学的検索による背景胃粘膜を、また機能面では胃排出能、鉄経口負荷試験成績などを胃潰瘍、胃癌について比較観察した。これらの関連性について直接検討した文献は著者の調べた範囲では見当たらない。

胃潰瘍の背景胃粘膜の成績をみると、粘膜層の構成比率、粘液胞体の形成、炎症性細胞浸潤の3因子とも、grade I, II がほとんどを占め、grade III は10%ないしはそれ以下に過ぎなかった (Fig. 2)。胃癌でも胃潰瘍とほぼ類似した傾向を示したが、粘膜層の構成比率、炎症性細胞浸潤における grade III は各々16.7%, 13.3%と胃潰瘍より多かった。大島¹⁵⁾は各種胃疾患の背景胃粘膜を内視鏡的に検討し、胃潰瘍患者においては平均50.3%の萎縮性胃粘膜像を、また進行胃癌患者では平均76.9%のそれを認め、かなりの相違を示している。しかし、今回の生検標本による組織学的検索では、胃潰瘍と胃癌の背景胃粘膜の間にさほど大きい相違は認められなかった。この差は大島が胃潰瘍と進行胃癌の胃粘膜を比較し、早期胃癌を含めなかったのに対し、著者の成績では進行胃癌と早期胃癌とを併せて論じたためであろう。また、自験例では未分化型胃癌が約半数を占めていたが、それも少なからず関連していると考えられる³⁾。

胃潰瘍症例の胃排出能を時相別にみると、活動期、治癒過程期の症例では対照群に比し有意に遅延していた (Fig. 3a)。また、活動期から治癒過程期、瘢痕期になるにつれて、胃排出能は改善していた。この成績は従来の報告^{10,16)}とよく一致している。一方、早期胃癌と進行胃癌の胃排出能はほぼ近似し、対照群よりやや遅延していたが、明らかな差は認められなかった (Fig. 3b)。三輪¹⁶⁾は進行胃癌の胃排出能は見かけ上亢進し、IIc型早期胃癌のそれは遅延していたと報告している。すなわち、今回の著者の成績とは進行胃癌においてやや異なった傾向を述べている。

Fig. 12 Relationship between gastric emptying and increased quantity of serum-Fe in patients with gastric cancer.

Fig. 13 Relationship between gastric mucosa and increased quantity of serum-Fe.

Fig. 4 に示したように、時相別に分けた胃潰瘍症例の胃排出能を発生部位別に観察すると、活動期においては M 領域の症例が C 領域、A 領域、対照群より有意に遅延していた。治癒過程期でもほぼ同様の傾向がみられた。また、癒痕期では 4 領域間に明らかな差は認められない。これらの成績は少数例において行った報告¹⁷⁾と比べてよく類似している。文献上^{10,16)}、胃潰瘍の胃排出能は遅延しているといわれていたが、著者の成績からは、胃潰瘍のうち発生頻度の最も高い M 領域症例のみにおいて胃排出能遅延が認められた。他領域においては対照群と近似した値を示していた。

今回、著者は鉄経口負荷試験により胃潰瘍、胃癌症例の機能の一端を検討することを試みた。しかし、この方法により鉄吸収の状態を絶対値として把握しようとしたわけではない。鉄経口負荷試験のみでは臓器組織への鉄捕捉力、骨髄の血色素合成能などの諸因子を明らかに分離測定できないことは、すでに知られて

いる¹³⁾。しかし、鉄剤の経口負荷に対する生体の反応を各種疾患、状態間で比較することは意義あることと考え検討した。今日ことに研究面では、放射性同位元素などを用いて検索するのが一般的であるが、設備、費用などの点からも鉄経口負荷試験は臨床的に簡便にどこでも実施できる利点があり、あえてそれを選択した。しかもこの方法には放射性同位元素による患者への負担は皆無である。

血清鉄の日内変動を疾患別にみると、Fig. 5 に示したように対照群と胃潰瘍症例とではほぼ類似した傾向が認められたが、胃癌症例ではやや趣を異にしていた。正常人の血清鉄値は早期に最も高く、その後次第に減少し深夜に最も低くなることはよく知られている^{18,19)}。しかし、胃潰瘍、胃癌症例における日内変動についての報告は見当たらない。胃潰瘍、胃癌において本試験が示す血清鉄増加の曲線と前記症例の示す日内変動とは明らかに異なる。鉄負荷による生体の吸収に

対する積極的な反応が認められる。

負荷前血清鉄値を疾患別にみると、胃潰瘍、早期胃癌、進行胃癌、対照群の4者間に有意差は認められなかった。胃癌の血清鉄値は著しく低かったとの報告もある²⁰⁾。しかし、その当時の対象症例は種々の検査成績から見て、今日では考えられないほど進行した進行胃癌であったものと想像される。

血清フェリチン濃度を疾患別にみると、進行胃癌においても胃潰瘍においても、むしろ対照群よりやや高い値を示していた (Table 1)。大島²¹⁾は手術時に得られた肝標本において肝フェリチン分画鉄量を測定し、進行胃癌において胃潰瘍より著しく低い値を報告している。貯蔵鉄量は血清フェリチン濃度と相関するといわれていることを考慮すると^{22,23)}、血清フェリチン濃度の点からも、癌の進行度がやはり以前とは大きく異なっていると考えられる。なお、胃癌症例の血清フェリチン濃度は 200 ng/ml 以下の正常範囲内にあるとされる²⁴⁾。

貧血の認められない胃潰瘍症例の鉄経口負荷試験成績を時相別にみると、各時間値とも活動期、治癒過程期において負荷前値に比し有意に高い値を示した (Fig. 6)。また、血清鉄増加量は活動期のほうが著しく多かった (Table 2a)。この時相による相違についての報告は見当たらない。しかし、Table 2b に示したように、貧血の認められる胃潰瘍例における鉄経口負荷試験では、血清鉄増加量は貧血の認められない症例より明らかに多かった。出血および貧血と血清鉄増加量の間には密接な関連性があることは、すでに大島¹³⁾が強調している。これらを総合すると活動期の胃潰瘍において鉄経口負荷後に著しく高い血清鉄値を示すのは、出血およびそれに伴う貧血と関連しているものと考えられる。このような時には、鉄の吸収も促進されるのであろう。

胃癌症例の鉄経口負荷試験成績をみると、進行胃癌の血清鉄値は鉄負荷後にわずかな増加傾向しか示さないが、平均値では治癒過程期の胃潰瘍症例より各時間値とも高い値を示した (Fig. 7b)。一方、早期胃癌では各時間値とも負荷前値より有意に増加した (Fig. 7a)。しかし、その増加量は活動期胃潰瘍より少なかった (Table 2a)。胃癌例においても胃潰瘍例と同様に貧血の認められる群の方が貧血の認められない群より血清鉄増加量が有意に高く (Table 2b)、貧血と血清鉄増加量との間に明らかな関連性が認められた。これはすでに大島¹³⁾の報告した成績とまったく同一である。胃

癌症例では一見鉄吸収不良と見られる曲線を示すが、その原因として従来、幽門部通過障害、無酸症などが考えられていた^{13,25)}。しかし、自験例には幽門部通過障害例はまったく含まれておらず、また背景胃粘膜の成績から酸分泌も比較的保たれていると考えられる。過去の報告では、対象とした進行胃癌患者の全身状態がきわめて悪く、同一レベルで論ずることはできないものとする。

血清フェリチン濃度と血清鉄増加量との関連性をみると、胃潰瘍症例 (Fig. 8) および早期と進行胃癌をまとめた胃癌症例 (Fig. 9) とも両者間に負の相関を示した。すなわち、血清フェリチン濃度の低い症例ほど血清鉄増加量は著しく高かった。文献上^{22,23)}、貯蔵鉄量と血清フェリチン濃度とが相関することはよく知られているが、著者の成績は鉄欠乏があると鉄吸収が亢進するという報告^{22,26)}とよく一致していた。しかし、貧血のない進行胃癌 12 例のみにおいては血清フェリチン濃度と血清鉄増加量との間に相関が認められず (Fig. 10c)、血清鉄量増加によって示される鉄吸収傾向と貯蔵鉄との間に明らかな関連性は認められない。胃癌症例には鉄吸収不良例が多く、その原因として無酸症および何らかの鉄吸収阻害因子が古くから考えられている^{13,25)}。そのような因子の存在により進行胃癌と胃潰瘍との間に種々の相違が生ずるのではなかろうか。

上述したように、貧血は血清鉄増加量に關与する重要な因子である。そこで、鉄経口負荷試験と胃排出能との関連性を明らかにするために、貧血の認められない M 領域胃潰瘍症例における血清鉄増加量と胃排出能との関係を検討した。活動期、治癒過程期の胃潰瘍とも両者の間に正の相関を示した (Fig. 11)。すなわち、胃排出能の亢進した症例ほど血清鉄増加量が多く、その傾向は治癒過程期の方が活動期より強かった。前述したように活動期の胃潰瘍では出血およびそれに伴う貧血の影響を受けやすいのに対し、その影響のほとんどない治癒過程期の方が胃排出能との関連が認めやすいものとする。すなわち、胃排出能は胃潰瘍症例の鉄吸収の状態に影響を与え得る因子の 1 つであると考えられる。一方、早期胃癌症例、進行胃癌症例とも血清鉄増加量と胃排出能の間に関連性を示さなかった (Fig. 12)。

次に血清鉄増加量と背景胃粘膜との関連性をみると、胃潰瘍、胃癌症例とも、粘膜層の構成比率、粘液胞体の形成、炎症性細胞浸潤のすべてにおいて grade II 群のほうが grade I 群より血清鉄増加量が多かった

(Fig. 13). 特に粘液胞体の形成においては、両群の間に有意差が認められた。これらを総合し、胃粘膜萎縮の強い群の方が血清鉄の増加量が多かったといえる。一般に萎縮の強い胃粘膜の方が酸分泌量が少なく、また酸分泌量が少ないと鉄の吸収は良くないと古くからいわれている²⁶⁾。著者の成績は酸分泌の点から考えると一見矛盾しているように思われる。しかし、鉄吸収に良好な状態にあるとはいえない胃粘膜萎縮の強い群に鉄剤を投与すると、萎縮の弱い群よりむしろ高い血清鉄値の増加を認めたことになる。生体は十二指腸において積極的な鉄吸収態度を示すものと解釈される。

先にも述べたように、背景胃粘膜を検討した3因子のうち粘液胞体の形成と血清鉄増加量との関連性が明らかであった(Fig. 13)。すなわち、粘液胞体が細胞の高さの半分以上に形成されているか、まったく認められない場合には血清鉄増加量が高かった。最近、胃粘膜防御における粘液物質についての研究がさかんに行われているが^{8,27)}、直接鉄吸収との関連性について報告したものはない。著者の成績より、粘液産生の多寡が鉄経口負荷試験の成績に大きく関与していることは明らかである。

結 論

1) 胃潰瘍と胃癌の背景胃粘膜は粘膜層の構成比率、粘液胞体の形成および炎症性細胞浸潤に関する生検病理組織学的検討においてほぼ類似していた。

2) M領域胃潰瘍の胃排出能は対照群、C領域、A領域より有意に遅延していた。

3) 進行胃癌、早期胃癌の胃排出能は近似し、対照群よりやや遅延していた。

4) 血清鉄の日内変動において、胃潰瘍では対照群に類似し、午後に低い血清鉄値を示すが、胃癌ではやや趣を異にしていた。

5) 胃潰瘍症例の鉄経口負荷試験において、活動期では負荷後の血清鉄増加量が治癒過程期のそれより高かった。

6) 早期胃癌と胃潰瘍症例の鉄経口負荷試験ではほぼ類似した成績を示したが、進行胃癌では血清鉄の増加量が少なかった。

7) 胃潰瘍、胃癌において血清鉄増加量と貧血の間に強い関連性が認められた。すなわち、貧血の認められる症例では、その認められない群より鉄負荷後の血清鉄増加量が著しく高い。

8) 胃潰瘍、胃癌とも血清鉄増加量と血清フェリチン

との間に負の相関が認められたが、貧血のない進行胃癌のみではその関係が明らかでなかった。

9) 胃潰瘍では血清鉄増加量と胃排出能との間に正の相関が認められたが、胃癌では両者の間にまったく関連性がみられなかった。

10) 胃潰瘍、胃癌とも胃粘膜萎縮の強い群の方が血清鉄増加量は多かった。

稿を終わるに臨み、御校閲頂いた日本医科大学外科学第2教室 庄司 佑主任教授ならびに終始直接の御指導を賜った日本医科大学内視鏡科大島 博教授に心より感謝致します。また、鉄代謝について御教示頂いた日本医科大学生化学第2教室吉野芳夫名誉教授ならびに病理学的な御助言を頂いた同大学病理学第2教室浅野伍朗教授に厚く御礼申し上げます。さらに生検標本の判定に御助力頂いた当内視鏡科伊藤正秀講師、本研究に御協力下さった内視鏡科医局の各位に謝意を表します。

文 献

- 1) 伊藤正秀, 大島 博: 良性胃疾患とその背景胃粘膜に関する検討。消内視鏡の進歩, 31, 22~27, 1987.
- 2) ニッ木浩一: 陥凹型胃癌における生検診断上の問題点。日消会誌, 74, 1771, 1977.
- 3) 飯石浩康, 滝田正晴: 胃癌と背景胃粘膜としての体部胃炎と腸上皮化生に関する検討。Gastroenterol Endosc., 30, 1067~1068, 1988.
- 4) 松久威史: 噴門と幽門の形態と機能に関する内視鏡的検討。第2報 噴門と幽門の関連性について。Gastroenterol Endosc., 30, 14~25, 1988.
- 5) George, J.D.: New clinical method for measuring the rate of gastric emptying; The double sampling test meal. Gut, 9, 237~242, 1968.
- 6) 西岡利夫: 2,2-infused catheter 法。常岡健二, 三輪 剛, 関口利和 編, 上部消化管運動障害, p. 160~169, 文光堂, 東京, 1985.
- 7) 川野 淳, 佐藤信雄: 新しい内視鏡的機能診断学。胃微小循環系の解析。Gastroenterol Endosc., 30, 1073~1074, 1988.
- 8) 重本六男, 横山 泉: 被覆粘液層周辺の局所粘膜防御機構の動態。Gastroenterol Endosc., 30, 1078~1079, 1988.
- 9) 阪 正晴, 勝 健一, ツワン・ユージェル, 田島かほる, 矢部 諭, 伊藤 進: 内視鏡直視下 pH, PD 同時測定を試み, 第2報。消内視鏡の進歩, 30, 129~131, 1987.
- 10) 原沢 茂, 三輪 剛: 消化性潰瘍にみられる胃排出異常。長尾房大 編, 消化性潰瘍の新しい展開, p. 241~259, 蟹書房, 東京, 1986.
- 11) 佐野量造, 福富久之, 竹沢久武: 胃生検による慢性胃炎のため4点法。胃と腸, 6, 227~231, 1971.
- 12) 原沢 茂, 崎田隆一, 三輪正彦, 鈴木莊太郎, 谷 礼夫, 三輪 剛: Acetaminophen による胃排出性機能検査法。医学のあゆみ, 100, 632~634, 1977.
- 13) 大島 博: 胃癌及び胃十二指腸潰瘍患者と鉄代謝。第2報。日外会誌, 60, 30~45, 1959.
- 14) 榊屋富一, 梅田鉄哉: 血清鉄および鉄結合能の測定法とその意義。臨検, 8, 194~200, 1964.
- 15) 大島 博: 日本人とヨーロッパ人の胃粘膜像。臨消内科, 4,

- 1235~1241, 1989.
- 16) 三輪 剛, 谷 礼夫, 鈴木荘太郎, 福富久之, 崎田隆夫: 消化性潰瘍および早期胃癌の胃排出機能. 内科, 37, 643~649, 1976.
- 17) 花牟礼康生, 松久威史, 大島 博: 胃十二指腸潰瘍の内視鏡所見と胃排出能との関連性について. 消内視鏡の進歩, 32, 130~134, 1988.
- 18) 柴田 進: 血色素, 病態生化学, 柴田 進 編, p. 262~264, 金芳堂, 京都, 1982.
- 19) 刈米重夫: 血液・尿中微量金属測定とその解釈—鉄—. 臨検 Mook, 22, 151~166, 1985.
- 20) 大島 博: 胃癌及び胃十二指腸潰瘍患者と鉄代謝, 第1報. 日外会誌, 59, 1815~1831, 1959.
- 21) 大島 博: 胃癌及び胃十二指腸潰瘍患者と鉄代謝, 第5報. 日外会誌, 60, 2037~2047, 1960.
- 22) 吉野芳夫, 久安早苗: 鉄に関する最近の研究と知見. 栄養誌, 45, 155~164, 1987.
- 23) Walters, G.O., Miller, F.M. and Worwood, M.: Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. J. Clin. Path., 26, 770~772, 1973.
- 24) 漆崎一郎: XIV. 悪性腫瘍と血清フェリチン. 漆崎一郎 編, 血清フェリチン, p. 235~247, 東洋書店, 東京, 1980.
- 25) 広田正与: 胃癌の鉄代謝. 日血会誌, 18, 332~333, 1955.
- 26) 刈米重夫: 病気の生化学 (LIX). 代謝, 18, 69~80, 1981.
- 27) 上地六男, 新見晶子, 川村雅枝, 中井呈子, 前田 淳, 赤上晃, 山下克子, 横山 泉: 消化性胃潰瘍と粘液物質. 消内視鏡の進歩, 23, 37~42, 1983.

(受付: 1991年6月6日)