胃の形態学的加齢変化 **

Histological changes of the stomach in the aged

桑 原 紀 之* 和 田 了* 平 井 周*
NORIYUKI KUWABARA, M.D. RYO WADA, M.D. SHU HIRAI, M.D.
山 本 泰 一* 張 潔* 箱 崎 幸 也*
TAIICHI YAMAMOTO, M.D. JIE ZHANG, M.D. YUKIYA HAKOZAKI, M.D.
瀧 和 博*
& KAZUHIRO TAKI, M.D.

老化に伴う各臓器の形態的变化は実質細胞の減少と線維化の進展とされている。消化器系でも加齢に伴う萎縮性変化は、唾液腺・膵・肝の実質臓器と胃に認められる。今回、われわれは手術材料を中心に胃の加齢変化（固有腺の萎縮・中間帯の延長・腸上皮化生の出現）について言及した。さらにこれに伴った微小胃癌と、異型上皮巢の組織発生についてその背景粘膜との関係を考察した。

高齢者の胃では粘膜の加齢変化に応じて①分化型腺癌が多発する。②同時に異型上皮巢も多発する傾向が示唆された。

また、60歳未満でも腫瘍を有する場合、胃粘膜は『場』の設定がなされ、早くから加齢変化を認めた。しかし、これらのことは組織レベルの一事象にすぎず、「生体の老化は細胞の老化に基づく」概念の確立以来、老化の機序解明には細胞レベルでの生命現象そのものの研究が重要である。

索引用語：胃固有腺の萎縮，腸上皮化生，微小胃癌，異型上皮巢

Key words : Atrophy of ordinary gland, Intestinal metaplasia, Minute gastric cancer, Atypical epithelium (ATP)

はじめに

あらゆる生物には一定の寿命がある¹⁾(図-1)。ヒトの寿命は既往に病的状態を持たない場合100歳以上と言われており、加齢に伴い発育・成長・成熟・老化のステップをふんで、確実に死にいたる。周知のごとく、ヒト固体においても成熟期以降では各臓器の機能低下や障害を来し、疾病

の発生頻度が増加する。しかし器質的变化を除き、個体における機能低下を形態学的に光顕レベルで促えることは難しい。なぜなら各々の臓器は本来

動 物	寿命	動 物	寿命
カ メ	150年	カ エ ル	16年
ゾ ウ	100	ヤ ギ	14
オ ウ ム	80	イ ヌ	15
ワ シ	56	ネ コ	15
カ ラ ス	50	ウ サ ギ	8
ウ マ	50	モルモット	7
ヒキガエル	36	ハツカネズミ	3

Biology Data Book より引用

図-1 各種動物の寿命

* 順天堂大学医学部病理学第一講座

Department of Pathology (I), Juntendo
University School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第255回順天堂医学会学術集会〔Nov. 17, 1990 開催〕

〔Jan. 30, 1991 原稿受領〕

相当の予備能があり、また機能的適応が存在する。加齢にみられる予備能の低下を1対1の関係で形態的に明示することも難しい。

さらに経験豊富な病理医でも、真の『老衰死』(病的変化なく、単に生理的萎縮性変化で死亡)の剖検は極めて少ないとされている。実際、剖検例を丹念に組織標本で追求すると、各臓器毎の萎縮程度は不規則で、高齢者ながら萎縮の少ない胃固有腺や睪丸組織をみることがある。また逆に年齢不相応の変化を示す場合もある。個体年齢が臓器年齢に比例するとは限らず、萎縮性変化は単一組織および臓器よりも、かなりの程度差を持って全身に生ずることが多い。

本稿では加齢に伴い、萎縮性変化を確実にとらえられる胃粘膜の動きと二次的(あるいは必然的なのか)病変について記す。

老化とは

一般に、高齢者に好発する消化器系疾患は、逆流性食道炎・食道裂孔ヘルニア・食道癌・慢性胃炎・胃潰瘍・胃癌・虚血性腸炎・大腸憩室・大腸腫瘍・慢性脾炎、胆道系の結石症と癌などが挙げられる。

古くから老化は、加齢に伴って生じる個体の構成細胞減少と生理的機能の低下が不可逆性に進行するとされている¹⁾²⁾¹¹⁾。これらの変化はむしろ結果としてみられるもので、その機序はいくつかの説(体細胞の突然変異、プログラムのDNA内組み込み、免疫機構の異常など)があるものの、いまなお明確ではない。その病理学的変化は①動脈硬化に基づく諸臓器の生理的变化②実質細胞の萎縮と間質の線維化が二大特長になる。

光顕的に組織や臓器レベルでの老化は、心筋内のリポフスチン蓄積、動脈のアテローム形成、中枢神経系のリポフスチン顆粒の蓄積や老人斑の出現、神経原線維変性、真皮の弾力線維増加などの変化で代表される。

Stieglitz¹⁾はヒトの代表的機能における加齢的消長を表示した(図-2)。それによると『栄養と

(Stieglitz による。杉より引用)。

図-2 ヒトの各種機能の逐齡的消長

代謝』は生下時から発育期にかけて高機能を有し、成長期以降は platou の時期が意外に長く保たれる。消化器系では消化・呼吸・代謝がなされていて、加齢変化としての機能低下は広く認められるものの、80歳台までは呼吸・代謝機能は維持される。しかし近年、各々の物質そのものの代謝機能に関しては疑問がもたれようになってきた。

老化現象を実質細胞の萎縮性変化にしばってみると、消化器系臓器のなかで確実にその変化をとらえるものは、肝・脾・唾液腺などの実質臓器と胃である。食道は本来、固有腺に乏しく十二指腸を除く多くの腸管も同様で、表層上皮やそれぞれの腺組織も再生能がいちじるしく、萎縮性変化をとらえることが困難である。

胃の加齢変化

胃粘膜は表層上皮、腺頸部と部位(噴門、胃底あるいは胃体、幽門部)に応じた固有腺からなる。萎縮性変化は固有腺にみられ、本邦では幽門腺領域が主となるが、人種により発生部位に差がある。加齢に伴う粘膜変化を追求するとき、手術標本では20~30歳代(生検は10歳代)以降の報告にならざるをえない。しかも、本来有する疾患の影響の少ない大弯よりの胃底腺部を対照とする報告が多い²⁾³⁾。しかし、「いつ」正常の固有腺が完成され、萎縮性変化が「どの固有腺のどの細胞から、どんな原因で」で開始されるのか、個人差もあり不明の点が多い。写真-1は2カ月乳児の胃底腺

写真-1 2ヵ月乳児期の胃底腺：粘膜固有層に軽度の炎症細胞浸潤

図-3 胃粘膜の加齢的变化 (中村より引用)

粘膜で、成熟時に比べ約 $2/3$ と薄く、固有腺の未発達がみられる。

しかし、成熟期以降は固有腺に萎縮が生じ、同時に腸上皮化生が出現する。粘膜下層以下は変化に乏しく、固有筋層にわずかに萎縮傾向を示すとする報告もある³⁾⁵⁾。小動脈の硬化性病変は不規則で、粘膜変化と相関する所見は得られない。図-3は中村³⁾ (浅井) の粘膜層の厚さの計測 (実測値) を一部修正したもので、45歳頃から徐々に固有腺 (胃底腺) の萎縮を認める。総論的には分化度の高い細胞ほど、障害に弱く再生能力に欠ける。

胃底腺では主細胞・壁細胞・副細胞の順に細胞数が減少する。主細胞が zymogen 顆粒を失い、明るい胞体からなる粘膜細胞 (幽門腺様) に化生した偽幽門腺 (pseudopyloric gland) を通常よくみる。やがて壁細胞も消失し、幽門腺化生が完成し中間帯の移動が生じる。しかし本邦の胃ではより幽門腺の萎縮性変化が早くからみられる。従って、高齢者の胃は幽門腺領域と中間帯が拡大し、固有腺の萎縮と腸上皮化生が進行しており Moszkowicz の云う萎縮像が完成する。

中間帯は噴門-胃底腺、胃底-幽門部に存在するが、共に胃底腺に向かう方向で進行拡大し、終局的には本来の胃底腺領域が減少・消失する。しばしば部分切除された胃では、中村⁴⁾の示した f. や F 線を引くことが出来ない症例も存在するが、中間帯は加齢により通常型が減少し、萎縮型が増加することになる。この中間帯は程度の異なる偽幽門腺や残存、あるいは再生された表層上皮、さらに腸上皮化生や過形成上皮が多彩に混在し、病変の場として極めて重要である。

もう一つの加齢変化に腸上皮化生がある。この変化は30歳代から出現し、50歳代でピークに達する。中間帯あるいは幽門部から、徐々に胃体部に向かって進行・増加する。またパネート細胞の出現の有無により、完全型・不完全型に大別されるが、分類の意義は結論を出すに至っていない。細胞動態的には、癌発生に興味ある関連性を有する報告が多い⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

加齢変化に伴随する病的変化

従来、人の細胞は60歳を超える頃から生理的再生でもエラーを生じる率が高くなり、腫瘍発生頻度が増加するとされている。高齢者の胃でも上記の萎縮性変化に加へ腫瘍発生頻度が増す。しかも高齢者の胃癌は厳重な定義が必要になるが、多中心性発生を示し、分化型腺癌が多い⁹⁾¹²⁾。そこで、1968年1月からの20年間に経験された全早期胃癌 (消化器内科・中検病理) 879例について、分化型・低分化型の二型に大別し、年齢分布表を示して

図-4 早期癌の年齢別頻度—分化型と低分化型の比較

Case No.	Age	Sex	Minute Ca. Inf. depth, size	Hist. type	Main lesim	Int. metaplasia surrounding of minute Ca.	Atrophy of P-gl.	F-gl.	Remarks
1	39	M	Ⅱ c (sm) 5 × 5 mm	poorly	(-)	(-)	+	(-)	
2	48	F	Ⅱ c (m) 4 × 4 mm	well	○	+	+	+	Ⅱ c + Ⅱ a. (sm). 20 × 20 mm (PP-gland)
3	50	M	Ⅱ b (m) 3 mm	well	○	+	+	+	Bor. 2. (ssa). 40 × 40 mm (P-gland)
4	55	M	Ⅱ b (m) 2 mm	well	○	+	+	+	Ⅱ c + Ⅱ b. (sm). 30 × 25 mm (P-gland)
5	56	M	Ⅱ c (m) 5 × 2 mm Ⅱ b (m) 2 mm	well well	○	+	+	+	Ⅱ c + Ⅱ. (sm). UI/Is 40 × 30 mm poorly
6	57	M	Ⅱ b (m) 2 × 2 mm	poorly	○	(-)	+	(-)	Ⅱ c adv. (ssy). 32 × 22 mm poorly

Dept. Path. Juntendo Univ.
(1988. 1~1990. 9)

表-1 微小胃癌とその背景粘膜変化 (60歳未満)

Case No.	Age	Sex	Minute Ca. Inf. depth, size	Hist. type	Main lesim	Int. metaplasia surrounding of minute Ca.	Atrophy of P-gl.	F-gl.	Remarks
1	62	M	Ⅱ b (m) 2 mm Ⅱ b (m) 1 mm	well well	(-)	+	+	+	
2	63	M	Ⅱ b (m) 1 mm	well	○	+	+	+	Bor. 2 (pm). 35 × 30 mm at cardia Ⅱ c adv. (pm). 30 × 30 mm Ⅱ a (m). 6 × 3 mm
3	66	M	Ⅱ b (m) 2 mm	well	○	+	+	+	Ⅱ c adv. (pm). 45 × 35 mm poorly.
4	67	M	Ⅱ b (m) 2 × 2 mm	well	(-)	+	+	+	ATP
5	71	F	Ⅱ c (m) 3 × 3 mm	well	(-)	+	+	+	
6	73	F	Ⅱ a (m) 5 × 5 mm	well	○	+	+	+	Ⅱ a. (m). 30 × 20 mm ATP (three)
7	74	M	Ⅱ c (m) 2 mm	well	○	+	+	+	Ⅱ c + Ⅱ. (sm). 60 × 45 mm at cardia ATP
8	83	F	Ⅱ a (m) 3 × 3 mm	well	○	+	+	+	Bor. 2. (pm). 60 × 45 mm poorly Ⅱ. (m). 15 × 14 mm Ⅱ a. (m). 20 × 13 mm Ⅱ a. (m). 13 × 10 mm Ⅱ c. (m). 6 × 6 mm

表-2 微小胃癌とその背景粘膜変化 (60歳以上)

Dept. Path. Juntendo Univ.
(1988. 1~1990. 9)

	No. (%)
Rerected stomach	520
Multiple gastric cancer	39 (7.5)
Minute cancer	14 (2.7)
Cancer and ATP	10 (1.9)

Dept. Path. Juntendo Univ. (1988. 1~1990. 9)

図-5 検索材料

みた(図-4)。低分化型は40~50歳に、分化型癌では60歳代にピークがみられ、組織型により10歳前後の年齢差が生ずる。

さらに最大径5mm以下の微小癌で追求するとこの傾向はより大きくなる⁹⁾。

今回はさらに、60歳を基準に微小胃癌と異型上皮癌の背景粘膜変化についても比較検討を試みた。材料は図-5に示すごとく、1988年1月から2年9カ月間に切除された520症例である。このうち多発胃癌は39例(7.5%)であり、以前に比べ頻度が増加している。14例の微小胃癌と胃癌に合併した異型上皮癌(ATP)の10例を対象に、平福¹⁰⁾の『慢性胃炎病理組織像』にそった背景粘膜の萎縮性変化、中間帯の動きと腸上皮化生などの関連性を追求した。

表-1は60歳未満、表-2は60歳以上の微小胃癌について、癌巢の性状と背景粘膜変化を表したものである。60歳未満の症例1と6は従来の報告のごとく、癌巢周囲に腸上皮化生はなく、胃底腺の萎縮も認めない。一方、症例2から5は主病巣の影響で病的環境に基づく強い腸上皮化生や、

Case No.	Age	Sex	Carcinoma type, (Inf. depth) size, hist. type	Nos. of ATP (location)	Int. metaplasia surrounding of ATP	Atrophy of		Remarks
						P-gl.	F-gl.	
1	50	M	Ⅱa+Ⅱc adv. (pm) 17×10mm, poorly	2 (P-gland)	+	+	+	
2	53	M	Ⅱc (sm) 12×11mm, well	2 (PP-gland)	+	+	+	
3	58	M	Ⅱc+Ⅲ ⁺ (sm) 45×25mm, well	1 (P-gland)	+	+	+	*with ul-Ⅱs
4	58	F	Bor. 3 (se) 65×65mm, poorly	1 (P-gland)	+	+	-	

Dept. Path. Juntendo Univ.
(1988.1~1990.9)

表-3 異型上皮巣とその背景粘膜変化 (60歳未満)

Case No.	Age	Sex	Carcinoma type, (Inf. depth) size, hist. type	Nos. of ATP (location)	Int. metaplasia surrounding of ATP	Atrophy of		Remarks
						P-gl.	F-gl.	
1	60	M	Ⅱa (m) 14×11mm, well	2 (P-gland)	+	+	+	
2	64	M	Ⅱa+Ⅱc (sm) 15×12mm, well	2 (P,PP-gland)	+	+	+	multiple ulcer
3	65	M	Ⅱa+Ⅱc (m) 26×22mm, well	2 ⁺ (PP-gland)	+	+	-	*intermediate zone
4	70	M	Ⅱa in ATP (m) 20×15mm, well	3 (P,PP-gland)	+	+	+	
5	73	M	Ⅱa+Ⅱc (m) 15×15mm, well	2 (P-gland)	+	+	+	
6	76	M	Bor. 2. (ssβ) 45×45mm, poorly	1 ⁺ (PP-gland)	+	+	+	*intermediate zone

Dept. Path. Juntendo Univ.
(1988.1~1990.9)

表-4 異型上皮巣とその背景粘膜変化 (60歳以上)

加齢変化が早く出現し、より分化型腺癌の発生母地が整っていたと考えられる。

60歳以上の8症例は、すべて強い腸上皮化生や胃底腺と幽門腺の萎縮がいちじるしく、例外なく分化型腺癌であった。ただし症例8は、特異的な例で83歳の高齢ながら主病変が低分化型を示し、そのほかの多発重複癌は分化型癌であった。なお、表-1~3とも主病巣(-)は微小癌のみにて手術された症例である。

次に、同様に60歳を基準に異型上皮巣(ATP)について検索した結果を表-3, 4に示した。当然のことながら ATP のみの症例はなく、主病巣に癌が存在するが、60歳未満の症例1と4(2/4)と60歳以上の症例6(1/6)の3例は低分化型であった。また、すべての症例で ATP 周囲に強い腸上皮化生が存在し、

図-6 ATP の癌化を示唆した症例

図-7 図-6の模式図

写真-2 分化型腺癌が一部粘膜筋板へ浸潤する。異型上皮巣は大部分癌で置換される。

表-5 胃内視鏡検査 (7448例) の異型上皮巣と胃癌例

Age	Cases of upper endosco.	Cases of biopsy	Cases of ATP	Cases of Carcinoma	
				Early	Advanced
~29	1490	33		1	3
30~39	687	58		4	5
40~49	1442	176		17	11
50~59	3651	374	2	26	16
60~	178	41	1	4	1
Total	7448	682	3	52	36

(1986.4~1989.3. Japan Self Defence Force Central Hospital. Dep. of Internal Medicine)

幽門腺の萎縮を伴っていた。高齢者では幽門部領域と中間帯が延長し、同部に多発する ATP が見られる傾向があった。ATP の癌化を示唆した症例は60歳以上の第4症例で、そのマクロ像 (図-6) と模式図 (図-7)、さらに組織像 (写真-2) を提示した。通常、40歳代以下で狭義の ATP をみることはまれである。表-5は1986年から3年間に、自衛隊中央病院で行われた7448例の上部内視鏡検査の所見である。このうち682例が生検され、わずかに3例の ATP が50歳以上に認められたにすぎない。癌は20歳代から計88例もみられたが

ATP は頻度が低く、しかも高齢者の病変として重要になる。

以上から明かなように、微小胃癌の分化型腺癌は年齢に左右されることなく、周囲粘膜に強い腸上皮化生と固有腺の萎縮を示した。ことに60歳以上では例外なく、60歳未満でも病的変化の蓄積により、場の設定がなされると分化型の発生母地となり得ることが示唆された⁴⁾⁹⁾¹²⁾。ATP も腸上皮化生や固有腺の萎縮と強い相関があり、幽門部や中間帯に多発する。従って、異型上皮巣の出現は胃の加齢変化の重要な指標になり得る⁴⁾。

一方、今回対象とした24症例はすべて幽門腺に強い萎縮性変化を認めたが、十二指腸の Brunner 腺は軽度、たかだか中等度の変化であり、従来の加齢に伴う報告と異なる一面を認めた。

おわりに

加齢に伴う胃粘膜の変化、ことに固有腺の萎縮、中間帯の移動、腸上皮化生の出現、更に微小胃癌や異型上皮巣の背景粘膜の関わりについて記した。しかし胃粘膜の変化は、いわゆる慢性胃炎や萎縮性胃炎の繰り返しによる可能性が高く、純粋な加齢に伴う形態変化だけとはいえない。それは各個人の生活史そのものに違いがありすぎ、経時的な形態学根拠に乏しく、一概に論じることが出来ないためである。たとえば腸上皮化生だけをとってみても、生理的変化なのか、病理変化の蓄積像なのか、また加齢による細胞の老年病性変化なのかを「何を指標」に決定すべきか難しい。さらに微小胃癌を用いた検索でも、腸上皮化生巣からの癌発生の細かい機序は、研究者により論議のわかれる所である。形態学的に、『老化とは』という問いに、単純に“萎縮”であると答えたとしても、臓器・組織レベルの出来事にすぎない。“分裂細胞”でもその分裂能には限度があり、寿命との関連性が強く指摘されている。老化の研究には細胞レベルでの分子生物学的な機序解明が必要なことは論をまたない。

稿を終わるにあたり、貴重なデータへの提示にご協力頂いた自衛隊中央病院内科部長白浜龍興博士に深謝する。

文 献

- 1) 田内 久：老化の形態学—基本的形態像とその周辺，理工学社，1980
- 2) 田内 久：老化と寿命をめぐって．日本老年医学会雑誌，**27**（3）：265～273，1990
- 3) 中村喜久子：ヒト胃組織の老性変化に関する組織学的微計測研究．日本老年医学会雑誌，**15**（6）：544～553，1978
- 4) 中村恭一：胃癌の病理—微小癌と組織発生．正常胃粘膜，7～32，金芳堂，京都，1972
- 5) 常岡健二，平川恒久，松下克己，他：加齢と消化管．—とくに病理組織学的検討について，胃と腸，**12**（5）：577～589，1977
- 6) 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，医学のあゆみ，**98**：483，1976
- 7) 和田 了，阿部 寛，桑原紀之，他：Bromodeoxyuridine (BrdU) *in Vitro* 標識法による各種胃疾患の細胞動態的検討．消化器と免疫，**24**：227～230，1990
- 8) Morson BC：Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Brit. J. Cancer*, **9**：377～385，1955
- 9) Taki K, Kuwabara N.: Studies on histogenesis of the gastric carcinoma using minute cancers. *Path. Res. Pract.* **127**（1～2）：176～190，1981
- 10) 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**（10）：1257～1264，1967
- 11) 細田四郎，他：（特集）加齢と消化器疾患. *Mebio*, **6**（8）：24～94，1989
- 12) 黒川 洋，柴田 好，並木正義，他：老年者（65歳以上）の胃癌の特徴—それ以下の年齢層との比較．日本老年医学会雑誌，469～473，1988

胃潰瘍は抗生剤で治癒？

胃・十二指腸潰瘍の成因については、いろいろなものが介在して単一でないが、最近胃粘膜病変にヘリコバクター（旧：キャンピロバクター）・ピロリ（以下Hp）というグラム陰性螺旋菌が多く認められることから、消化性潰瘍の一因でないかとされている。一見、胃内の高濃度酸性の中に常在菌が生息できるとは思えないが、細菌なりにその環境に適応したのであろうか。Hpは試験管内ではpH 6～8で発育し、低いとかえって生育しないという。この菌に有効な薬剤はセファロチン、AMPC、EM、メトロニダゾールなどで、バンコマイシン、ナリジクス酸は無効か耐性とか。又抗生剤以外ではビスマス製剤、ソファルコン、黄连、黄柏、シメチジンなどが低いMIC50を示し、この様にして除菌すると消化器症状も好転し、治癒するという。胃潰瘍は抗生剤で治癒させる時代になるのであろうか。またこの菌は消化性潰瘍のみならず、慢性胃炎や、ときには健康者の胃粘膜にもみとめるという。

今日、H₂受容体拮抗剤が消化性潰瘍の治癒機転に大きくかわり、手術も激減し、それなりの評価をうけているが、しかし潰瘍患者数は以前にもまして多く、また抵抗性あるいは再発が問題視されており、

H₂ブロッカーのみではオールマイティではないようである。

攻撃因子抑制、サイトプロテクションと抗菌剤の組合せが難治性の消化性潰瘍に有用性が得られるであろう。

最近また米国スタンフォード大学の研究によると、胃癌の発生にこのHpによりひきおこされた炎症が非常に関係あり、食餌や環境要因と共に一つの誘因ではないかと発表している。

発癌のメカニズムはまだ十分解明されたとはいえず、これら外的因子の他に個体それぞれの遺伝子（あるいは抑制遺伝の欠損）の問題や、素因（HLA）などとも関係するとされる。

潰瘍と癌は本質的に異なった発生で、相互に移行性はないとされて来たが、前記の如くともにHpの増殖が見られるという点で関連があるようでもあり、単に潰瘍も癌も胃粘膜が疲労し、脆弱化してHpが増菌したと見るべきか、Hpが発癌にイニシエーターとして働くのか、プロモートしているのか、いずれにしてもHpを押さえる様な生活が癌の一次予防につながるのではないだろうか。

（山梨県身延町 下山医院 京野春雄）