



Are Helicobacter pylori and gastric metaplasia in the duodenal bulb mucosa critical in the pathogenesis of duodenal ulcer?

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 二見, 肇 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1074

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 221号	学位授与年月日	平成 9年 3月26日
氏 名	二 見 肇		
論文題目	<p><i>Are Helicobacter pylori</i> and gastric metaplasia in the duodenal bulb mucosa critical in the pathogenesis of duodenal ulcer?</p> <p>(十二指腸潰瘍の病因として十二指腸球部粘膜の <i>Helicobacter pylori</i> と胃上皮化生は不可欠か?)</p>		

博士(医学) 二 見 肇

論文題目

Are *Helicobacter pylori* and gastric metaplasia in the duodenal bulb mucosa critical in the pathogenesis of duodenal ulcer ?

(十二指腸潰瘍の病因として十二指腸球部粘膜の *Helicobacter pylori* と胃上皮化生は不可欠か?)

論文内容の要旨

[はじめに]

Helicobacter pylori (以下 *H.pylori*) は胃炎、消化性潰瘍患者に高率に検出され、その病因として重要な役割をはたしていると考えられるが、発生機序については依然明確になっていない。十二指腸潰瘍の発症における *H.pylori* と十二指腸胃上皮化生の役割についての仮説が提唱されているが、*H.pylori* と胃上皮化生の量的関係について詳細に検討した報告はない。今回、十二指腸潰瘍患者における十二指腸球部胃上皮化生の頻度及び程度を組織学的、又内視鏡的に評価し、更に胃前庭部及び十二指腸球部の *H.pylori* 量を competitive PCR 法 (以下 c PCR) を用いて測定し、胃潰瘍、慢性胃炎患者と比較することにより、十二指腸潰瘍の発症、再発における、十二指腸球部胃上皮化生と *H.pylori* の病因的意義を検討した。

[対象ならびに方法]

対象は十二指腸潰瘍患者40例 (平均47歳)、胃潰瘍患者19例 (平均50歳)、慢性胃炎患者22例 (平均55歳) の計81例である。十二指腸球部胃上皮化生は、内視鏡検査時に十二指腸球部に0.5%メチレンブルーを内視鏡下に直接散布し、水で洗い流した後の不染部として認められ、その程度を球部全体に対する不染部の占める割合として表した。胃上皮化生の程度は生検検体より PAS 染色を用いて組織学的にも評価した。更に胃前庭部と十二指腸球部の *H.pylori* 量を生検検体より cPCR で測定し、各疾患群における胃上皮化生の程度と *H.pylori* 量について検討した。

(cPCR について) プライマーは HPU18N、54N を用い、これにより132bp の *H.pylori* DNA が増幅される。これとは別に同じプライマーで増幅され塩基長の異なる DNA (66bp の competitor) を合成し、5倍稀釈段階を作成しておく。生検検体より抽出しておいた一定量の未知の濃度の DNA とこの competitor を混合し、同時に PCR を行うことにより、*H.pylori* DNA 量を測定する。PCR の条件は denaturing 94℃、1分、annealing 72℃、1分、extension 55℃、1分、35回で行った。この products をアガロースゲル上で電気泳動し、このバンド濃度をデンストメトリーで測定する。そして、5倍稀釈の66bp の competitor と132bp の *H.pylori* バンドの濃度比が1となるところを *H.pylori* 量とした。単位は生検検体の DNA 1g に対しての *H.pylori* DNA 量を p mole 単位で表した (p mole/DNAg)。

[結果]

1. 十二指腸胃上皮化生及び球部 *H.pylori* の頻度は、十二指腸潰瘍患者ではそれぞれ100%、97.5%であったのに対し、胃潰瘍患者では47.4%、5.2%、慢性胃炎患者では36.4%、18.2%と、十二指腸潰瘍患者で有意に高度であった ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。
2. 十二指腸胃上皮化生の広がり、内視鏡的及び組織学的な検討において、十二指腸潰瘍患者ではそれぞれ 0.46 ± 0.04 、 $33.5 \pm 8.6\%$ であったのに対し、胃潰瘍患者では 0.04 ± 0.02 、 $1.5 \pm 0.6\%$ 、慢性胃炎患者では 0.05 ± 0.01 、 $5.6 \pm 2.3\%$ と、十二指腸潰瘍患者で有意に広範囲であった ($p < 0.001$, $p <$

0.001)。

3. 胃前庭部の *H.pylori* 量は、十二指腸潰瘍患者 (64.7 ± 22.1 pmole/DNAg) は胃潰瘍 (8.0 ± 2.3)、慢性胃炎患者 (4.8 ± 2.2) に比し有意に多く認められ ($p < 0.001$)、又十二指腸球部の *H.pylori* 量においても十二指腸潰瘍患者 (25.6 ± 13.1 pmole/DNAg) は胃潰瘍 (0.53 ± 0.53)、慢性胃炎患者 (0.02 ± 0.01) に比し有意に多く認められた ($p < 0.001$)。
4. 十二指腸球部の *H.pylori* 量は胃前庭部の *H.pylori* 量 ($r = 0.43, p = 0.02$) と十二指腸球部の胃上皮化生の程度 ($r = 0.44, p = 0.02$) に有意に相関した。

〔考察〕

十二指腸潰瘍発症における *H.pylori* と胃上皮化生の役割についての仮説が Wyatt らによって提唱されているが、その量的関係についての詳細な報告はない。その理由として、球部 *H.pylori* 数が少なく測定が困難なこと、球部胃上皮化生が不均一に存在することが挙げられる。本研究においては cPCR とメチレンブルーを併用することにより、この問題を解決し、これまで問題となっていた十二指腸潰瘍患者だけでなく、胃潰瘍、慢性胃炎患者においても、十二指腸球部胃上皮化生の頻度、および程度、また胃前庭部、球部の *H.pylori* の頻度、量についての関係が明確に示された。

〔結論〕

十二指腸潰瘍患者において、十二指腸球部 *H.pylori* の存在の重要性が示唆され、その量は十二指腸球部の胃上皮化生の割合と胃前庭部の *H.pylori* 量に関連しており、この両因子が十二指腸潰瘍の発症、再発に大きく影響している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Helicobacter pylori (以下 *H.pylori*) は胃炎、消化性潰瘍患者に高率に検出され、その病因として重要な役割をはたしていると考えられる。また十二指腸潰瘍の周辺上皮はしばしば粘液の性質上、胃上皮の特徴を有し胃上皮化生といわれる。十二指腸潰瘍の発症における *H.pylori* と十二指腸胃上皮化生の役割について依然明確になっていない。胃に棲息する *H.pylori* が十二指腸球部胃上皮化生に接着し、十二指腸潰瘍を発生させるとの仮説が提唱されているが、*H.pylori* と胃上皮化生の量的関係について詳細に検討した報告はない。本研究は、十二指腸潰瘍患者における十二指腸球部胃上皮化生の頻度及び程度を組織学的、又内視鏡的に評価し、更に胃前庭部及び十二指腸球部 *H.pylori* 量を定量的 competitive PCR 法 (以下 cPCR) を用いて測定し、胃潰瘍、慢性胃炎患者と比較することにより、十二指腸潰瘍の発症、再発における、十二指腸球部胃上皮化生と *H.pylori* の病因的意義を検討したものである。

十二指腸潰瘍患者40例 (平均47歳)、胃潰瘍患者19例 (平均50歳)、慢性胃炎患者22例 (平均55歳) の81例を対象とした。十二指腸球部胃上皮化生の程度をメチレンブルーを用いて内視鏡的に、PAS 染色を用いて組織学的に評価した。同時に、胃前庭部と十二指腸球部の *H.pylori* 量を生検検体より cPCR で測定し、各疾患群における胃上皮化生の程度と *H.pylori* 量について検討した。

結果として、十二指腸胃上皮化生の頻度は、十二指腸潰瘍患者において胃潰瘍患者、慢性胃炎患者に比し有意に高く、その広がりも、内視鏡的及び組織学的な検討において十二指腸潰瘍患者では、胃潰瘍、慢性胃炎患者に比し有意に広範囲であった。*H.pylori* は、胃前庭部だけでなく十二指腸球部にも存在し、それぞれの量は、ともに十二指腸潰瘍患者は胃潰瘍、慢性胃炎患者と比し有意に多く認められた。更に

十二指腸球部の *H.pylori* 量は胃前庭部の *H.pylori* 量と十二指腸球部の胃上皮化生の程度に有意に関連した。これらの成績から、十二指腸潰瘍患者において、十二指腸球部 *H.pylori* の存在の重要性が示唆され、その量は十二指腸球部の胃上皮化生の割合と胃前庭部の *H.pylori* 量に関連しており、この両因子が十二指腸潰瘍の発症、再発に密接に関与している可能性が示唆された。

これまで、*H.pylori* 感染におけるそのレセプターとしての胃上皮の性格が重要とされてきたが、胃上皮化生は十二指腸における *H.pylori* 感染に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究により、菌数の少ない十二指腸球部の *H.pylori* を検出、定量化し、不均一に存在する球部胃上皮化生を同定、定量化することが可能となり、これにより、十二指腸球部胃上皮化生の頻度、および程度、また胃前庭部、球部の *H.pylori* の頻度、量についての関係を明確に示した点が高く評価された。

論文審査の課程で申請者に対し、以下の質疑がなされた。

- 1) *H.pylori* の診断法(ラビッドウレアーゼテスト、呼気テスト等)について
- 2) *H.pylori* の形態的特徴と鞭毛の機能とウレアーゼの役割について
- 3) 胃上皮化生と異所性胃粘膜の差異について
- 4) 色素内視鏡(メチレンブルーテスト)で胃上皮化生と鑑別を要する他の病変について
- 5) 内視鏡的胃上皮化生の程度と組織学的程度の相関について
- 6) *H.pylori* 陰性で胃上皮化生のある症例について
- 7) 十二指腸下行脚より肛門側の *H.pylori* 及び胃切後の小腸側の *H.pylori* の存在について
- 8) 胃上皮化生の程度、頻度の年齢的变化について
- 9) 画像解析装置撮影時のバイアス(角度による変化、開放性潰瘍の場合等)について
- 10) *H.pylori* の胃粘膜上のレセプターとその選択機序について
- 11) *H.pylori* 接着の阻害薬剤について
- 12) PCR の特異性と交叉性について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 梶 村 春 彦

副査 客員教授 大 橋 京 一 副査 講師 今 野 弘 之