



①

細胞回転からみたProton pump inhibitor  
治療時における胃潰瘍治癒過程の検討

(日本消化器内視鏡学会雑誌 38巻8号  
1996年8月掲載予定)

岩手医科大学第一内科  
有住純也

衛生学公衆衛生学講座教授 角田文男 

内科学第一講座教授 佐藤俊一 

## 要 旨

プロトンポンプ阻害薬 ( P P I ) による胃潰瘍治癒過程の組織学的特徴を明らかにする目的で、抗 B r d U 抗体による免疫組織化学的染色法を利用し、胃粘膜の再生能を再生上皮細胞の細胞回転を指標として H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 ( H<sub>2</sub> - R A ) や健常粘膜と比較検討した。DNA 合成期にある標識細胞数 / 胃粘膜上皮細胞数比から標識率 ( L I ) を求めた。潰瘍辺縁および潰瘍瘢痕部、背景粘膜の L I は、P P I 群、H<sub>2</sub> - R A 群とも健常対照群の粘膜と比較して高値を示した。また背景粘膜よりも潰瘍辺縁および潰瘍瘢痕部の方が L I が高値であった。P P I 群の潰瘍辺縁および潰瘍瘢痕部の L I は H<sub>2</sub> - R A 群のそれに比較し高い傾向があり、P P I で治療した胃潰瘍は H<sub>2</sub> - R A で治療を行ったものに比較して再生能が高まっていることが示唆された。また、P P I で初期治療を行った胃潰瘍瘢痕の L I は維持療法移行後経時的に低下し、9 カ月で健

常粘膜と同程度となることが明らかとなった。

CELL KINETIC STUDY ON THE PROCESS OF  
THE GASTRIC ULCER HEALING IN PATIENTS  
TREATED WITH PROTON PUMP INHIBITOR.

Junya ARISUMI

First department of internal medicine , Iwate medical university

To assess the healing process of gastric ulcers in proton pump inhibitor (PPI) treatment qualitatively , I investigated the regenerating capacity of the gastric mucosa by using regenerating epithelial cell turnover as an index.

Cell turnover was determined by an immunohistochemical technique with anti-Bromodeoxyuridine (BrdU) antibodies. The regenerating capacity of gastric mucosa in PPI treatment was compared with that in H<sub>2</sub> receptor antagonist (H<sub>2</sub>-RA) treatment and in untreated healthy controls. The percentage of labeled cells of the regenerative mucosa in the DNA synthetic phase was calculated as the Labeling index (LI) .

The LI of the ulcer margin , ulcer scar or the opposite side of the ulcer in both PPI group and H<sub>2</sub>-RA group were higher than that of the healthy control group . The LI of the ulcer margin or ulcer scar were

higher than that of the opposite side of the ulcer. The LI of the ulcer margin or ulcer scar in PPI group tended to be higher than that in H<sub>2</sub>-RA group , and the gastric ulcers treated with PPI appeared to have higher regenerative ability than those treated with H<sub>2</sub>-RA.

Furthermore, the LI of the gastric ulcer scars initially treated with PPI tended to decrease gradually after the transition to maintenance therapy and was found to reach the same level as that of healthy control mucosa nine months later.

## 1. 緒言

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は壁細胞における酸分泌最終移送酵素である  $H^+ / K^+ ATPase$  を阻害し、ガストリン、ヒスタミン、コリン作動性刺激などによるあらゆる酸分泌を抑制するため、胃潰瘍の初期治療において  $H_2$  受容体拮抗薬 ( $H_2 - RA$ ) と同等以上の治療効果をあげている<sup>1) 2)</sup>。しかしPPIによる初期治療時の細胞レベルでの特徴や維持療法移行後の状態に関する検討は少ない。

PPIによる胃潰瘍治癒過程の組織学的特徴を明らかにすることは、PPI登場後の潰瘍治療のあり方を検討する上で意義のあることと考えられる。そこで著者は胃粘膜防御機構のひとつである細胞回転に着目し、これを指標にしてPPI治療時の胃粘膜の再生能の特徴を明らかにするとともに、併せて維持療法移行後の細胞動態についても検討を行った。

## II . 対象および方法

### 1 . 対象

1993年10月から1995年11月までの2年2ヵ月の間に、何らかの腹部症状を主訴に岩手医科大学第一内科を受診し、上部消化管内視鏡検査でA<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>ステージと診断された未治療の胃潰瘍52例を対象とした。

初期治療期の検討は、上記期間を2期に分け、治療薬剤として前半はPPIを、後半はH<sub>2</sub>-RAを用い、PPI群33例、H<sub>2</sub>-RA群19例の2群で行った。

維持療法期の検討はPPI群で8週内服終了後に潰瘍の癒痕化を確認し、その後内視鏡的に経過を追い得た17例を対象とした。また健常対照として、癌、潰瘍などの局在性の病変をもたず、萎縮が目立たない内視鏡的健常例10例の生検材料を用いた。なお生検は、事前にその趣旨を十分に説明し承諾の得られた例に対して行った。

## 2. 薬剤の投与方法

### 1) 初期治療期

PPI群はランソプラゾール30mgを1日1回朝、H<sub>2</sub>-RA群は塩酸ロキサチジンアセテート75mgを1日2回朝、夕それぞれ8週間内服させた。

### 2) 維持療法期

8週で潰瘍の癒痕化を確認した症例に対し、H<sub>2</sub>-RAおよび防御因子増強薬で維持療法を行った。その内訳は表1に示すとおりH<sub>2</sub>-RAと防御因子増強薬を併用したものが10例、H<sub>2</sub>-RA単独投与が3例、防御因子増強薬単独投与が4例の計17例であった。

## 3. 内視鏡検査の時期と方法

内視鏡検査は初期治療期には、両群とも投与前、投与後4、8週に行い、維持療法移行後は3ヵ月毎に15ヵ月まで行った。

内視鏡機器はオリンパスGF-20、XK-200、Q-200を用いた。通常の方法で前処



置後、内視鏡を挿入し、胃内全体を観察するとともに潰瘍のステージを評価した。その後、後述する部位より直視下生検を行った。なお、潰瘍のステージ分類は、崎田・三輪分類<sup>3)</sup>に従った。

#### 4. 生検部位

潰瘍が活動期、治癒過程期の場合は白苔の近傍から、癒痕期の場合は潰瘍癒痕の中心部から2個生検した。また腺境界の幽門腺側で内視鏡的に正常な粘膜を背景粘膜と定め、潰瘍と同じ高さで小弯線を中心として対称となる部位から1個生検を行った。小弯中心の潰瘍については潰瘍と同じ高さで内視鏡的に幽門腺領域とみられる部位から生検を行った。また内視鏡的健常例の胃粘膜の増殖能を把握する目的で、健常対照群について幽門腺領域として前庭部小弯から、胃底腺領域として胃体上部大弯からそれぞれ1個ずつ生検を行った。

## 5 . B r d U の 標 識

生 検 に よ り 採 取 さ れ た 粘 膜 組 織 に 対 し 、  
佐 々 木 ら の 方 法 <sup>4</sup> ) に 準 じ B r o m o d e o x y -  
U r i d i n e ( B r d U ) の i n v i t r o 標 識 を 行  
っ た 。 す な わ ち 、 t h y m i d i n e f r e e  
H a m F 1 2 2 m l と 子 ウ シ 血 清 1 8 m l 中 に  
B r d U ( シ グ マ 社 ) 1 0 0 m g を 加 え 培 養 液  
を 作 製 し た 。 こ の 培 養 液 0 . 5 m l を 入 れ た 小  
バ イ ア ル に 粘 膜 組 織 を 投 入 し 、 密 閉 後 3 気 圧  
に 加 圧 し た 9 5 % 酸 素 、 5 % 二 酸 化 炭 素 の 混  
合 ガ ス を 注 入 し 3 7 ° C の 保 温 器 に て 5 0 分 間 培  
養 し た 。 そ の 後 7 0 % ア ル コ ー ル で 2 4 時 間 固  
定 し 通 常 の パ ラ フ ィ ン 包 埋 を 施 行 し た 。

## 6 . 染 色

3  $\mu$  m の 薄 切 切 片 を 2 枚 作 製 し 、 1 枚 は 免 疫  
組 織 化 学 染 色 、 1 枚 は ヘ マ ト キ シ リ ン ・ エ オ  
ジ ン 染 色 ( H E 染 色 ) を 行 っ た 。 免 疫 組 織 化  
学 染 色 は 抗 B r d U モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体

( B e c t o n D i c k i n s o n 社 ) と モ ノ ク ロ

ーナルディテクターキット (Biomedica 社) を用いて Avidin - Biotin - Peroxydase Complex (ABC) 法で染色し 3, 3'-diaminobenzidine-tetrahydrochloride (DAB) (和光純薬) により発色した。

7. 標識率 (Labeling Index: LI) の算定

Figure 1 に免疫組織染色を示す。BrdU を取り込んだ核は茶褐色に染色され、ヘマトキシリンにより青色に染色された核と明瞭に区別できる。BrdU 標識率は、粘膜表面に垂直に薄切された標本についてのみ行い、11 潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕部の再生上皮、背景粘膜の上皮の任意の部で 1000 個以上の腺上皮細胞の核を数え、その中の BrdU 陽性核の割合を標識率 (Labeling Index) (%) とした。なお、背景粘膜については HE 染色で胃底腺粘膜か幽門腺粘膜か

を識別し、幽門腺粘膜のみを検討の対象とした。

#### 8. 統計学的処理

LIは平均値±標準偏差で表した。 $\chi^2$ 検定、U検定、Student t検定を用い危険率5%以下を有意差ありとした。

### Ⅲ . 成 績

#### 1 . 患 者 背 景 お よ び 潰 瘍 の 性 状

T a b l e 2 に 患 者 背 景 お よ び 潰 瘍 の 性 状 を 示 す 。

P P I 群 は 男 性 2 2 例 ( 6 6 . 7 % ) 、 女 性 1 1 例 ( 3 3 . 3 % ) 、 平 均 年 齢 5 5 . 2 歳 、 H<sub>2</sub> - R A 群 は 男 性 1 4 例 ( 7 3 . 7 % ) 、 女 性 5 例 ( 2 6 . 3 % ) 、 平 均 年 齢 5 6 . 3 歳 で あ っ た 。 潰 瘍 歴 は P P I 群 は 初 発 1 9 例 ( 5 7 . 6 % ) 、 再 発 1 3 例 ( 3 9 . 4 % ) 、 不 明 1 例 ( 3 . 0 % ) で 、 H<sub>2</sub> - R A 群 は そ れ ぞ れ 1 1 例 ( 5 7 . 9 % ) 、 5 例 ( 2 6 . 3 % ) 、 3 例 ( 1 5 . 8 % ) で 、 両 群 間 の 患 者 背 景 因 子 に 差 は な か っ た 。

ま た 潰 瘍 の 発 生 部 位 は P P I 群 は 胃 体 部 2 0 例 ( 6 0 . 6 % ) 、 胃 角 部 9 例 ( 2 7 . 3 % ) 、 前 庭 部 4 例 ( 1 2 . 1 % ) で 、 H<sub>2</sub> - R A 群 は そ れ ぞ れ 1 4 例 ( 7 3 . 7 % ) 、 4 例 ( 2 1 . 0 % ) 、 1 例 ( 5 . 3 % ) で あ っ た 。 H e l i c o b a c t e r p y l o r i 陽 性 例 は P P I 群 は 3 1 例 ( 9 3 . 9 % ) 、 H<sub>2</sub> - R A 群 は 1 7 例 ( 8 9 . 5 % ) で あ り 、 両 群

間の潰瘍の性状に差を認めなかった。

なお、H.pの存在診断は潰瘍治療に先立って胃体上部大弯と幽門前庭部大弯からそれぞれ3個生検し、培養法、鏡検法、CLOテストのいずれかで陽性を示した場合を陽性とした。

## 2. 健常対照群のLI

健常対照群の幽門腺粘膜のLIは $9.4 \pm 2.0\%$ で、胃底腺粘膜のLIは $9.7 \pm 3.7\%$ であった。

## 3. 初期治療期におけるLIの経時的変化

Figure 2に初期治療期におけるLIの経時的変化を示す。

PPI群の潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕部のLIは投与前は $13.9 \pm 4.7\%$ 、投与4週後は $15.9 \pm 4.0\%$ 、投与8週後は $15.9 \pm 4.9\%$ であった。背景粘膜のLIはそれぞれ $12.8 \pm 4.9\%$ 、 $14.3 \pm 6.4\%$ 、 $13.4 \pm 5.5\%$ であった。

H<sub>2</sub>-RA群の潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕

部の L I は投与前は  $13.8 \pm 4.4\%$ 、投与4週後は  $13.4 \pm 5.2\%$ 、投与8週後は  $11.3 \pm 4.0\%$ であった。背景粘膜の L I はそれぞれ  $13.4 \pm 4.8\%$ 、 $10.2 \pm 3.5\%$ 、 $11.5 \pm 2.5\%$ であった。

投与8週後において、P P I 群の潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕部の L I は  $H_2$ -R A 群に比較して高い傾向にあった。

#### 4. 初期治療期におけるステージ別にみた L I の変化

Figure 3 にステージ別にみた L I の変化を示す。

P P I 群の潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕部の L I は活動期は  $14.3 \pm 4.8\%$ 、治癒過程期は  $13.9 \pm 3.3\%$ 、瘢痕期は  $16.3 \pm 4.5\%$ であった。背景粘膜の L I はそれぞれ  $12.8 \pm 4.9\%$ 、 $13.3 \pm 6.1\%$ 、 $14.3 \pm 6.1\%$ であった。

$H_2$ -R A 群の潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕部の L I は活動期は  $13.8 \pm 4.4\%$ 、治癒過

程期は  $14.4 \pm 5.3\%$ 、癒痕期は  $11.3 \pm 4.2\%$  であった。背景粘膜の LI はそれぞれ  $13.4 \pm 4.8\%$ 、 $8.6 \pm 5.1\%$ 、 $11.6 \pm 1.5\%$  であった。癒痕期において PPI 群の潰瘍癒痕部の LI は  $H_2$ -RA 群に比較して有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

#### 5. 累積治癒率および $S_2$ ステージ移行率

PPI 群の 4 週治癒率は  $53.6\%$  ( $15/28$ )、8 週治癒率は  $100\%$  ( $28/28$ ) で、 $S_2$  ステージ移行率は、それぞれ  $17.9\%$  ( $5/28$ )、 $39.3\%$  ( $11/28$ ) であった。

一方、 $H_2$ -RA 群の 4 週治癒率は  $37.5\%$  ( $6/16$ )、8 週治癒率は  $73.3\%$  ( $11/15$ ) で、 $S_2$  ステージ移行率は、それぞれ  $6.3\%$  ( $1/16$ )、 $20\%$  ( $2/10$ ) であった。

PPI 群は  $H_2$ -RA 群に比較して 4 週治癒率と 4、8 週の  $S_2$  ステージ移行率が高い傾向にあり、8 週治癒率は有意に高値であった。



( $P < 0.01$ ) (Figure 4)。

#### 6. 維持療法期におけるLIの推移

Figure 5に維持療法期におけるLIの推移を示す。

PPI群において潰瘍瘢痕部のLIは初期治療終了（初期治療開始8週後）時は

15.9 ± 4.9%であり、維持療法開始3ヵ月後は13.3 ± 4.3%、6ヵ月後は14.2 ± 4.0%、9ヵ月後は9.5 ± 2.0%、12ヵ月後は9.5 ± 1.9%、15ヵ月後は9.3 ± 2.0%であった。背景粘膜のLIはそれぞれ14.5 ± 6.8%、14.8 ± 7.4%、14.7 ± 7.0%、10.0 ± 3.5%、10.9 ± 3.8%、8.5 ± 0.9%であった。

維持療法開始時の潰瘍瘢痕部のLIは、6、9、12、15ヵ月に比較して有意に高値であった( $P < 0.05$ )。また維持療法開始時および維持療法移行後3、6ヵ月後の潰瘍瘢痕部のLIは、対照群の幽門腺粘膜に比較して有意に高値であった( $P < 0.005$ ,  $P < 0.025$ ,

P < 0 . 0 5 ) 。

なお維持療法移行時のステージの内訳は S<sub>1</sub>ステージが6例、S<sub>2</sub>ステージが11例であった。S<sub>1</sub>ステージとS<sub>2</sub>ステージのLIの推移に関しては明らかな違いは見いだせなかった。また維持療法の内容、すなわちH<sub>2</sub>-RAの量や防御因子増強薬併用の有無とLIについても関係は見いだ出し得なかった。

#### IV . 考 按

H<sub>2</sub>-R A が登場し、それに続いてさらに酸分泌抑制効果の高い P P I が臨床応用されるに至り、初期治療における早期の自覚症状の改善、治癒率の向上がもたらされた。そして現在の潰瘍治療は再発の少ない、いわゆる質の高い治癒を得ることに重点がおかれている。

H<sub>2</sub>-R A は強力な酸分泌抑制効果により、組織修復機転に歪みを来たし、そのため再発が多いのではないかと考えられている<sup>5)</sup>。

P P I は胃酸分泌の最終段階である H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-A T P a s e (プロトンポンプ) を阻害するため、いかなる分泌刺激に対しても胃酸分泌抑制作用を有している。そして初期治療において H<sub>2</sub>-R A 以上の治癒率をあげている<sup>1) 2)</sup>が、反面強力な酸分泌抑制作用ゆえに、H<sub>2</sub>-R A と同様に再発に関する懸念も持たれている<sup>6)</sup>。しかし P P I による潰瘍治療時の治癒の特徴に関する検討は、現段階ではまだ多くは

ない。したがってこれを明らかにすることは、初期治療および維持療法のあり方を検討する上で意義のあることと考えられる。胃粘膜防御機構の諸因子としては粘液、重炭酸イオン、リン脂質、微小循環、アラキドン酸代謝などとともに細胞回転があげられる<sup>7)</sup>。そこで著者は再生上皮細胞の細胞回転に着目し、これを指標としPPI治療時の胃粘膜の再生能について検討した。

増殖細胞が分裂するに先立ちDNA合成が行われるが、細胞回転はG1期（DNA合成前期）、DNA合成期（S期）、G2期（DNA合成後期）、細胞分裂期（M期）という細胞周期から成り立っている。分裂細胞の同定は必ずしも容易ではないため、細胞動態に関する検索の方法として、以前は<sup>3</sup>H-thymidineを用いてS期にある細胞を同定する方法<sup>8)</sup>が用いられてきた。すなわちDNA合成の必須塩基はアデニン、グアニン、サイトシン、チミンであるが、このうちチミ

ンの前駆体であるチミジンをトリチウムで標識させ、S期の細胞に取り込まれたトリチウムを定量する方法である。しかし放射性同位元素を使用するため応用範囲に制約があり、また結果を得るまでに相当な時間を要する状況にあった。1982年 Gratzner<sup>9)</sup>は

Bromodeoxy-Uridine (BrdU) に対するモノクローナル抗体を開発した。次いで BrdU の *in vitro* 標識法は *in vivo* 法と比較して同等の結果が得られ、かつその染色性に差はみられないことが報告<sup>4) 10) 11)</sup>され、より簡便な方法での検索が可能となった。BrdUはチミジンのアナログであるためS期にある細胞では、合成されるDNA内に取り込まれる。その後DNAを単鎖化するために塩酸処理を行い、露出したBrdUと抗BrdUモノクローナル抗体を反応させ、免疫組織学的染色によりS期細胞を標識する。そして全細胞に対するS期細胞の割合により細胞増殖動態を知ることが出来る<sup>12)</sup>。すなわ

ち L I が高いほど細胞新生が盛んと考えられる。

初期治療期における経時的な L I の検討では、潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕部の L I は背景粘膜に比較して高値を示したが、健常対照群の幽門腺粘膜に比べると、潰瘍辺縁部もしくは潰瘍瘢痕部のみならず背景粘膜の L I も高値であった。胃潰瘍の背景粘膜における L I が正常例より高い値をとることは、他の報告者<sup>13)~16)</sup>も共通して認めている。この理由について山下<sup>17)</sup>は実験胃潰瘍の修復過程の観察により、治癒の主役は潰瘍辺縁部の拡大した細胞増殖帯であるとし、有村<sup>16)</sup>は潰瘍の治癒過程において潰瘍周辺の増殖帯の拡大が必須要因であると述べている。しかし有村<sup>16)</sup>は背景粘膜の生検部位を、潰瘍辺縁もしくは瘢痕中心より 1 c m 離れた内視鏡的正常粘膜と規定しており、小弯線を中心に潰瘍と対称部位とした著者の成績を説明するには増殖帯の拡大だけでは十分ではない。

ガストリンは Epidermal growth factor などとともに胃粘膜上皮の増殖再生能を亢進させる因子として知られている。酸分泌抑制薬投与により酸分泌を抑制すると、フィードバック機構によりガストリンの分泌が促進される。加藤ら<sup>18)</sup>によれば、51例の胃・十二指腸潰瘍患者にオメプラゾールを投与したときの血清ガストリン値は、投与前が 132.6 pg/ml であったのに対し、投与6, 8週後には 237.7 pg/ml と有意に上昇している。したがって高ガストリン血症により胃全体の増殖再生能が高まっていることも一因と考えられる。実際治療薬剤別に比較した場合 H<sub>2</sub>-RA 群より PPI 群が高値を示したことは、H<sub>2</sub>-RA により血中ガストリンは有意な上昇を示さないことからみても、ガストリンの影響も看過できないことを示唆していると考えられる。

また細胞を取りまく pH が、その増殖に影響を及ぼすことはよく知られている。桑山

19) は培養液の pH を変化させ胃粘膜細胞の増殖能を比較すると、トリチウムチミジンの DNA への取り込みは酸性側では顕著に抑制されたと報告している。また胃液の酸度と胃粘膜の LI は逆相関を示すとの報告<sup>8)</sup>もある。したがって PPI などの酸分泌抑制による細胞増殖促進作用も関与しているものと考えられる。

今回検討した PPI 群の 8 週治癒率は 100% であり H<sub>2</sub>-RA の 73.3% に比較して治癒速度が早いため経時的な比較だけでは同程度の治癒の状態を比較していない可能性がある。このためステージ別にも検討を加えた。

H<sub>2</sub>-RA 群、PPI 群ともに LI は活動期から治癒期にかけては同レベルで推移するが、H<sub>2</sub>-RA 群が癒痕期で低下する傾向があるのに対して、PPI 群は有意に増加していた。

PPI 治療時の細胞動態に関する検討はないが、H<sub>2</sub>-RA 投与時や未治療時の胃潰瘍の細胞動態については以下の報告がある。有村



16) は著者と同様に BrdU を用い、潰瘍辺縁粘膜の LI は A, S<sub>1</sub>, H, S<sub>2</sub> ステージの順に低下したが、各期間に有意差はないと述べている。<sup>3</sup>H-thymidine によるオートラジオグラフィを用いた検討では、星島<sup>13)</sup> は A<sub>1</sub> ステージから H<sub>2</sub> ステージまでの潰瘍辺縁粘膜の LI は各期においてほとんど差がなかったと述べている。小林ら<sup>14)</sup>、坂上ら<sup>15)</sup> は A<sub>2</sub> ステージで最も高い LI を示し以後漸減するが、有意差はないと報告している。

また H<sub>2</sub>-RA 使用の有無については、Eastwood ら<sup>20)</sup> はラットに最長1年間シメチジンを継続投与して胃粘膜上皮細胞動態に変化がなかったと報告している。坂上<sup>15)</sup>、有村<sup>16)</sup> も LI に差異はみられず、H<sub>2</sub>-RA は潰瘍治癒過程における再生粘膜の再生能に直接影響をおよぼすものではないと述べている。しかし鎌田<sup>21)</sup> はラット実験潰瘍による検討であるが、コントロール群に比較して H<sub>2</sub>-RA を含めた薬剤投与群は有意に高い

LIを示し、抗潰瘍剤を投与することにより再生粘膜上皮細胞の細胞動態がより活発になると報告している。同様にSeimaら<sup>22)</sup>も細胞回転が有意に増加したと述べている。

このようにH<sub>2</sub>-RAの再生能におよぼす影響について一定の見解はないが、H<sub>2</sub>-RA投与時や未治療時の細胞動態については各ステージ間に有意の増減は認めないと言える。これに対して癒痕期のLIがH<sub>2</sub>-RAに比較して有意に増加していることがPPIの特徴と考えられる。これは前述のようにPPIによるpHの中性化やガストリンのtrophic actionによるものと考えられた。

以上より、PPI群はH<sub>2</sub>-RA群に比較して初期治療終了時にLIが高値を示しており、潰瘍の治癒過程において重要な防御能が亢進していることが明らかとなった。PPI治療による潰瘍のS<sub>2</sub>ステージ移行率は諸家の報告<sup>23)~25)</sup>では8週で35.1~67で、H<sub>2</sub>-RAの15~20%<sup>26)27)</sup>に比べ高値である。

著者の検討でも P P I 群は 39.3% であるのに対し、H<sub>2</sub>-R A 群は 20.0% と同様の成績を得た。これらの成績は高い L I の重要性を裏付けるものと考えられる。

次に維持療法移行後の細胞動態についての検討である。今回の検討で P P I で初期治療を行った胃潰瘍の潰瘍瘢痕部ならびに背景粘膜の標識率は時間の経過とともに低下し、内視鏡的正常粘膜と同程度になるには 9 カ月を要することが明らかとなった。この点からみれば、最低でも 9 カ月は維持療法が必要と考えられた。

三宅ら<sup>28)</sup>は胃潰瘍を 18 カ月観察し、S<sub>1</sub> ステージからの再発率が 49.3% であったのに対し、S<sub>2</sub> ステージからは 13.3% であったと報告している。中澤<sup>29)</sup>もシメチジンによる維持療法下で 12 カ月後の再発率は S<sub>1</sub> ステージが 30.9%、S<sub>2</sub> ステージが 18.7% であったとしている。また超音波内視鏡<sup>30)</sup> 31) や拡大内視鏡<sup>32)</sup> の観点からも、

より再発の少ないいわゆる質の高い潰瘍治癒を得るために、S<sub>2</sub>ステージをもって治癒とするべきであるとの意見が多い。しかし星島<sup>13)</sup>はS<sub>2</sub>ステージに入っても3ヵ月を経過しないものでは、3ヵ月以上経過したものに比較してLIは有意に上昇していると述べている。著者の検討でも維持療法移行時にS<sub>2</sub>ステージであった症例においてもLIが対照群と同じレベルに落ち着くには9ヵ月を要した。したがって細胞動態的に治癒が完成したといえるまでには、内視鏡的治癒判定よりもかなりの時間的経過が必要と考えられた。

以上よりPPIによる初期治療期においては、その持つ強力な酸分泌抑制作用によるpHの中性化や高ガストリン血症により再生粘膜の細胞回転は亢進しており、PPIの早期の治癒を裏付ける結果と考えられた。また、細胞レベルでの潰瘍の治癒は内視鏡的な治癒よりも時間的経過を要し、維持療法の重要性があらためて確認された。

## V . 結 論

P P I による胃潰瘍治療過程の組織学的特徴を明らかにする目的で、未治療の活動期の潰瘍52例をP P I投与群とH<sub>2</sub>-R A投与群に分け、細胞回転を指標とし比較検討した。細胞回転は抗B r d U抗体による免疫組織化学染色法を利用し、D N A合成期にある標識細胞数の胃粘膜上皮細胞数に対する標識率(L I)として表し、以下の結果を得た。

1) P P I群とH<sub>2</sub>-R A群の両群において、初期治療期におけるL Iは潰瘍辺縁部もしくは瘢痕部、背景粘膜ともに対照群の幽門腺粘膜に比較して高値であった。

2) P P I群とH<sub>2</sub>-R A群の両群において、初期治療期における潰瘍辺縁部もしくは瘢痕部のL Iは背景粘膜に比較して高値であった。

3) 初期治療期においてH<sub>2</sub>-R A群のL Iは経時的に低下する傾向にあるのに対し、P P I群は増加する傾向にあった。

4) 初期治療期においてステージ別にL Iを

比較すると、PPI群、H<sub>2</sub>-RA群ともに活動期から治癒過程期にかけては同程度のレベルで推移するが、H<sub>2</sub>-RA群が癒痕期で低下する傾向があるのに対し、PPI群は増加しており両群間に有意差を認めた(P < 0.01)。

5) PPI群の8週累積治癒率は100%、S<sub>2</sub>ステージ移行率は39.3%で、H<sub>2</sub>-RA群はそれぞれ73.3%、20.0%であった。

6) PPIで初期治療を行った胃潰瘍の癒痕部、背景粘膜のLIが対照群と同程度になるのに9ヵ月を要した。

以上よりPPIによる初期治療では細胞回転が亢進しており、早期の治癒を裏付ける成績が得られた。また細胞レベルでの治癒は内視鏡的な治癒よりも時間的に遅れ、維持療法の重要性が示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました佐藤俊一教授、狩野敦客員教授に深謝いたしますとともに、御助言、御校閲を賜った衛生学・公衆衛生学講座角田文男教授に深謝いたします。また、直接御指導をいただきました佐藤邦夫助教授、加藤智恵子助手ならびに御助力いただいた教室員各位に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第81回日本消化器病学会総会（横浜）、4th United European Gastroenterology Week（Berlin）、第37回日本消化器病学会大会（名古屋）において発表した。

## 文献

1. 三好秋馬, 谷内 昭, 後藤由夫, 松尾裕, 常岡健二, 岡部治彌, 三輪 剛, 中澤三郎, 三宅健夫, 鎌田武信, 竹本忠良, 井上幹夫, 中島光好. Omeprazoleの胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討; 多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較. 薬理と治療 1988; 16: 71-89.
2. 竹本忠良, 並木正義, 後藤由夫, 松尾裕, 三輪 剛, 竹内俊彦, 川井啓市, 鎌田武信, 小川暢也. 胃潰瘍に対するLansoprazole (AG-1749)の臨床的有用性の検討; 多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較. 臨床成人病 1991; 21: 327-45.
3. 崎田隆夫, 三輪 剛. 胃の病変—胃潰瘍. 崎田隆夫編: 胃カメラ研修の実際. 中外医学社, 1970; 188.
4. 佐々木功典, 荻野哲朗, 村上知之, 高橋



- 学．モノクローナル抗 B r d U r d 抗体を利用  
した人癌組織の標識率測定法．病理と臨床  
1985；3：565-7．
- 5．原田一道，横田欽一，白田克美，林 英  
樹，梶 巖，水島和雄，岡村毅与志，並木正  
義．ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬により、  
特異な治癒経過を呈した胃潰瘍の内視鏡的  
観察—切除胃による病理学的検討を含めて—  
．Gastroenterol Endosc 1984；  
26：1481-8．
- 6．三輪 剛，丹羽寛文，常岡健二．胃潰瘍お  
よび十二指腸潰瘍に対するプロトンポン  
プ・インヒビター，オメプラゾンの全国共  
同研究—「治癒の質」の面からの検討—．  
薬理と治療 1993；21：3751-68．
- 7．小林絢三．潰瘍の成因をめぐる最近の進  
歩．臨床消化器内科 1990；5：897-  
907．
- 8．Hansen O H，Pedersen T，

- Larsen J K . A method to study cell proliferation kinetics in human gastric mucosa . Gut 1975 ; 16 : 23 - 7 .
- 9 . Gratzner H G . Monoclonal antibody to 5 - bromo - and 5 - iododeoxyuridine : A new reagent for detection of DNA replication . Science 1982 ; 218 : 474 - 5 .
- 10 . 多田利彦 , 児玉哲朗 , 渡辺 昌 , 佐藤雄一 , 下里幸雄 . BrdU ( Bromodeoxyuridine ) モノクローナル抗体を用いた細胞動態解析法の基礎的検討とその臨床応用 . 医学のあゆみ 1984 ; 135 : 510 - 3 .
- 11 . 高橋 学 , 佐々木功典 , 村上知之 . Bromodeoxyuridine 標識による細胞動態の解析 . 最新医学 1985 ; 40 : 80 -

4 .

1 2 . D o l b e a r e F , G r a t z n e r H ,  
P a l l a v i c i n i M G , G r a y  
J W . F l o w c y t o m e t r i c  
m e a s u r e m e n t o f t o t a l D N A  
c o n t e n t a n d i n c o r p o r a t e d  
b r o m o d e o x y u r i d i n e . P r o c N a t l  
A c a d S c i U S A 1 9 8 3 ; 8 0 :  
5 5 7 3 - 7 .

1 3 . 星 島 説 夫 . 胃 潰 瘍 に お け る 胃 粘 膜 細 胞 動  
態 の 臨 床 的 意 義 . 日 消 誌 1 9 8 0 ; 7 7 :  
1 7 3 3 - 4 0 .

1 4 . 小 林 裕 子 , 内 野 治 人 , 三 宅 健 夫 . 3 H -  
t h y m i d i n e a u t o r a d i o g r a p h y に  
よ る ヒ ト 胃 粘 膜 再 生 上 皮 の 観 察 . 日 消 誌  
1 9 8 7 ; 8 4 : 1 9 9 - 2 0 4 .

1 5 . 坂 上 博 , 水 上 祐 治 , 平 林 靖 士 , 柴 田  
洋 , 山 下 省 吾 , 太 田 康 幸 . 細 胞 動 態 か ら み  
た 胃 潰 瘍 治 癒 過 程 の 検 討 . G a s t r o -

enterol Endosc 1987 ; 29 :

867 - 72 .

16 . 有村明彦 . 抗 bromodeoxyuridine

モノクローナル抗体を用いた胃潰瘍治癒過

程における S phase 細胞の検討 . 日消誌

1991 ; 88 : 664 - 71 .

17 . 山下滋夫 . 3H - Thymidine

Autoradiography による実験的胃

潰瘍の再生過程の研究 . 京府医大誌

1975 ; 84 : 693 - 711 .

18 . 加藤智恵子 , 佐藤邦夫 , 菅原光宏 , 岩崎美

樹 , 村田 望 , 遠山 潤 , 藤野靖久 , 磯崎一

太 , 山敷宏正 , 遠藤稔弥 , 佐藤俊一 , 狩野

敦 . 胃・十二指腸潰瘍に対する Omepra

-zole の臨床効果 . Gastroenterol

Endosc 1994 ; 36 : 471 - 81 .

19 . 桑山 肇 . 潰瘍治癒機転における細胞増

殖の役割 . 川井啓市編 : 胃潰瘍の治り方を

みつめ直す (講演会記録集) . 東京 : メデ

- イカルトリビューン, 1994; 4-5.
20. Eastwood G L, Quimby G F. Effect of chronic cimetidine ingestion on fundic and antral epithelial proliferation in the rat. Dig Dis Sci 1983; 28: 61-3.
21. 鎌田 広基. 実験胃潰瘍の再生粘膜における細胞動態に関する研究. 岩手医誌 1992; 44: 25-35.
22. Seima Y, Itoh T. Effect of cimetidine on deoxyribonucleic acid biosynthesis in gastrointestinal mucosa of rats. J. Pharmacol 1981; 31: 269-74.
23. 加藤 智恵子, 佐藤 邦夫, 菅原 光宏, 金子 能人, 遠山 潤, 遠藤 龍人, 有住 純也, 安西 美雪, 歳 弘 真貴子, 佐藤 俊一. 胃・十二指腸

潰瘍に対する Lansoprazole の臨床効果  
（第一報）— S<sub>2</sub> stage 移行率の検討  
— 薬理と治療 1995 ; 23 : 273 - 82 .

24 . 木谷道隆 , 森迫和仁 , 田中哲夫 , 西園正  
敏 , 稲津東彦 , 板野晃也 , 大門佳弘 , 坂田純  
一郎 , 大橋 剛 , 原口靖昭 , 江藤 尚 , 河野  
敦子 , 野辺俊文 , 小緑英行 , 田中彰人 , 坂本  
英典 , 神戸 光 , 押川達巳 , 福田 実 . 消化  
性潰瘍に対する Lansoprazole の成績  
; S<sub>2</sub> 移行率の検討 . 薬理と治療 1994 ;  
22 : 1565 - 72 .

25 . 中川健一 . 胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対す  
るランソプラゾールの使用経験 : S<sub>2</sub> ステ  
ージへの移行率の検討 . 新薬と臨床  
1994 ; 43 : 1149 - 57 .

26 . 村田悦男 , 垣内正典 , 永光彰典 , 植高文  
夫 , 砥上幸一郎 , 松尾忠明 , 内田満國 , 小澤  
清治 , 上村邦紀 , 田辺大朗 , 磯貝雅裕 , 川口  
英敏 , 中熊健一郎 , 牧 祥二郎 , 大熊利

- 忠，宮内好正．ラニチジンによる消化性潰瘍のS<sub>2</sub>ステージへの移行について．医学と薬学1988；20：533-42．
- 27．安海義曜．胃潰瘍の維持療法．臨床と薬物治療1992；11：541-5．
- 28．三宅健夫，有吉浄治，洲崎 剛，大石雅巳，酒井正彦，塩村惟彦，上田俊二．胃潰瘍の再発に関する臨床統計的研究；特に治療判定と再発防止についての提案．内科宝函 1980；25：147-61．
- 29．中澤三郎．胃潰瘍に対する薬物治療．北島政樹編：消化性潰瘍の新しい展開．東京：蟹書房，1986；391-402．
- 30．丹羽康正，塚本純久，芳金弘昭．病態生理を加味した胃潰瘍瘢痕の超音波内視鏡像の解析．小林絢三編，Q O U H を求めて；第3回 Quality of ulcer healing を考える会記録．メディカルトリビューン 1992；22-8．

3 1 . 芳野 純治 , 中澤 三郎 , 山雄 健次 , 乾 和  
郎 , 山近 仁 , 印牧 直人 , 若林 貴夫 , 渡辺 健  
一 , 奥村 泰明 , 朝倉 直子 , 藤本 正夫 , 奥嶋 一  
武 , 渡辺 量巳 , 平野 謙 , 中村 常哉 . 消化性  
潰瘍をめぐるとピックス ; 超音波内視鏡 .  
診断と治療 1992 ; 80 : 677 - 81 .

3 2 . 榊 信廣 , 原田 元 , 竹内 憲 , 多田 正  
弘 , 齊藤 満 , 飯田 洋三 , 岡崎 幸紀 , 竹本 忠  
良 . 拡大内視鏡観察による胃潰瘍の治癒判  
定 . 胃と腸 1984 ; 19 : 979 - 86 .



Table 1. Regimen and case number of maintenance therapy.

Table 2. Characteristics of patients and gastric ulcer.

Figure 1. BrdU stain

Figure 2. The change of LI with the passage of time during the initial therapy.

Figure 3. The change of LI in each stage during the initial therapy.

Figure 4. The cumulative endoscopic cure rate and the rate of transition to S2 stage.

Figure 5. The change of LI with the passage of time during the maintenance therapy of PPI group.

Table 1

H <sub>2</sub> -RA usual dose + MDA	5
H <sub>2</sub> -RA half dose + MDA	5
H <sub>2</sub> -RA usual dose	2
H <sub>2</sub> -RA half dose	1
MDA	4

17

H<sub>2</sub>-RA : H<sub>2</sub>receptor antagonist  
MDA : mucosal defensive agent

Table 2

		PPI	H <sub>2</sub> -RA	
Sex	man	22 (66.7)	14 (73.7)	N.S
	woman	11 (33.3)	5 (26.3)	
Age	~29	1 ( 3.0)	0	N.S
	30~64	26 (78.8)	14 (73.7)	
	65~	6 (18.2)	5 (26.3)	
Ulcer history	primary	19 (57.6)	11 (57.9)	N.S.
	recurrence	13 (39.4)	5 (26.3)	
	unknown	1 ( 3.0)	3 (15.8)	
Location (1)	upper body	7 (21.2)	3 (15.8)	N.S.
	middle body	8 (24.2)	3 (15.8)	
	lower body	5 (15.2)	8 (42.1)	
	angle	9 (27.3)	4 (21.0)	
	antrum	4 (12.1)	1 ( 5.3)	
Location (2)	anterior wall	5 (15.2)	3 (15.8)	N.S.
	lesser curvature	17 (51.5)	8 (42.1)	
	posterior wall	10 (30.3)	7 (36.8)	
	greater curvature	1 ( 3.0)	1 ( 5.3)	
Size	small ( $\leq 5\text{mm}$ )	9 (27.3)	4 (21.0)	N.S.
	middle (6~15mm)	18 (54.5)	11 (58.0)	
	large (16mm $\leq$ )	6 (18.2)	4 (21.0)	
Depth	shallow	13 (39.4)	4 (21.0)	N.S.
	middle	18 (54.5)	13 (68.4)	
	deep	2 ( 6.1)	2 (10.6)	
Helicobacter pylori	positive	31 (93.9)	17 (89.4)	N.S.
	negative	2 ( 6.1)	2 (10.6)	

Figure 2

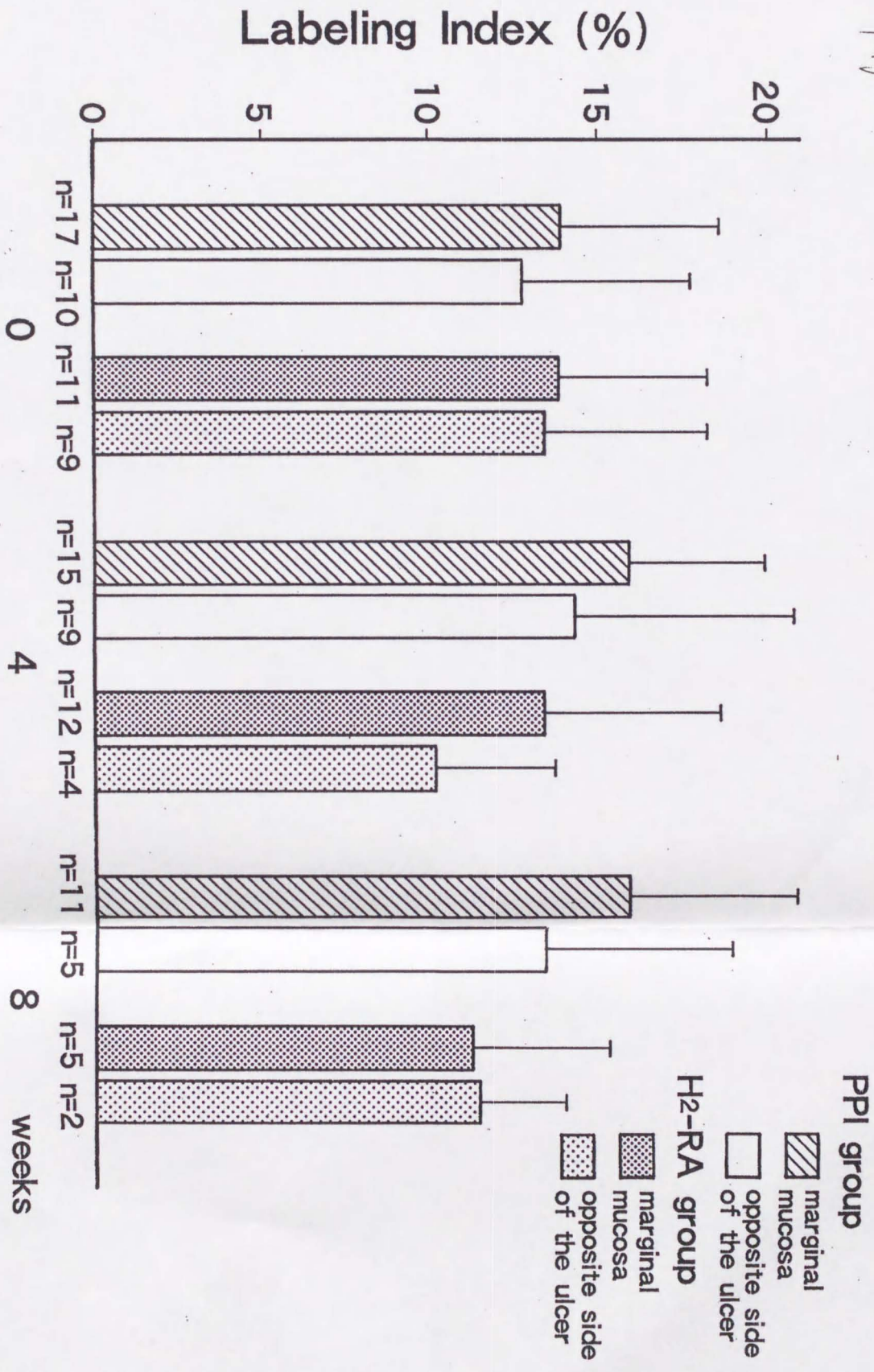


Figure 3

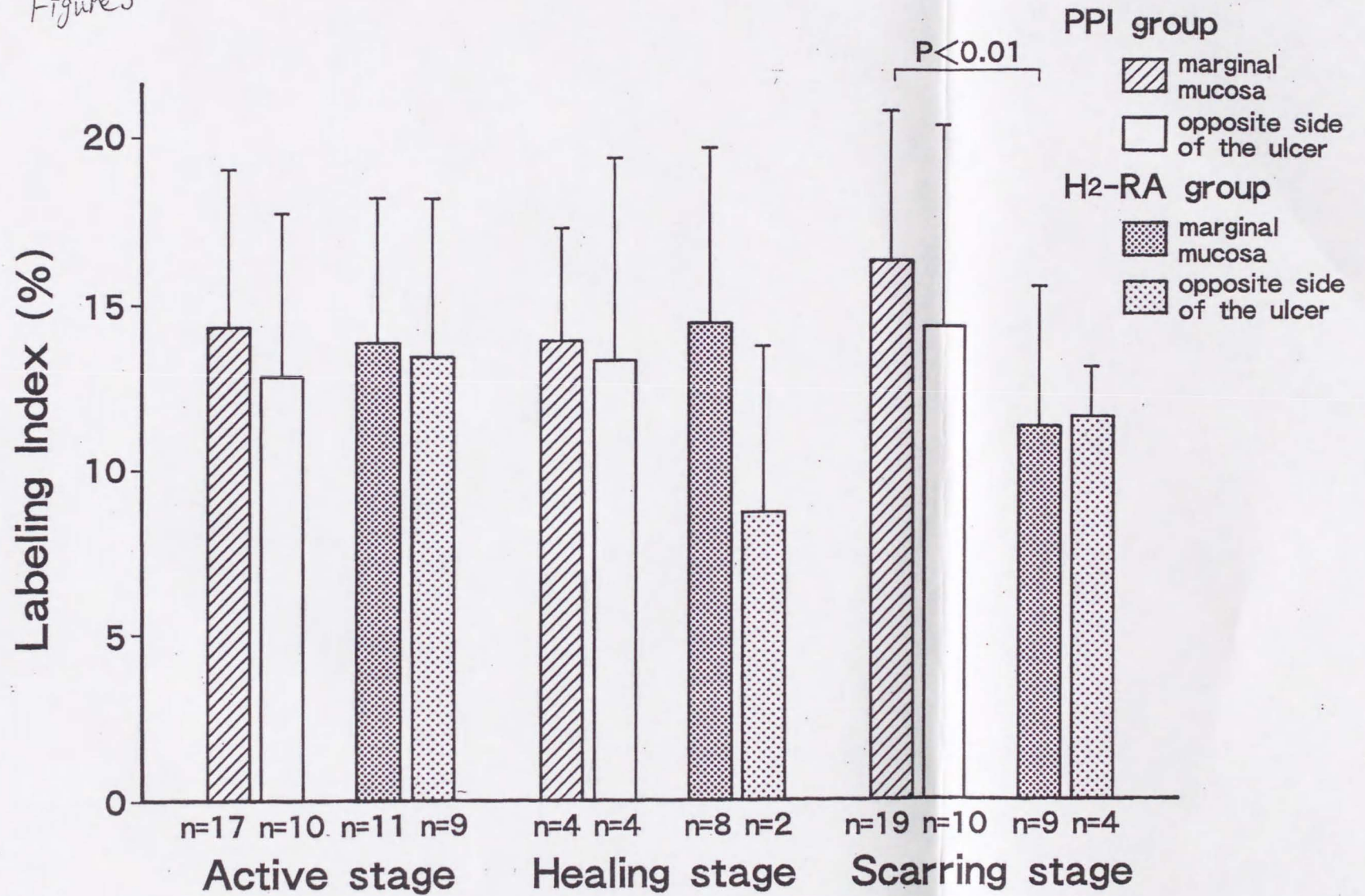


Figure 4

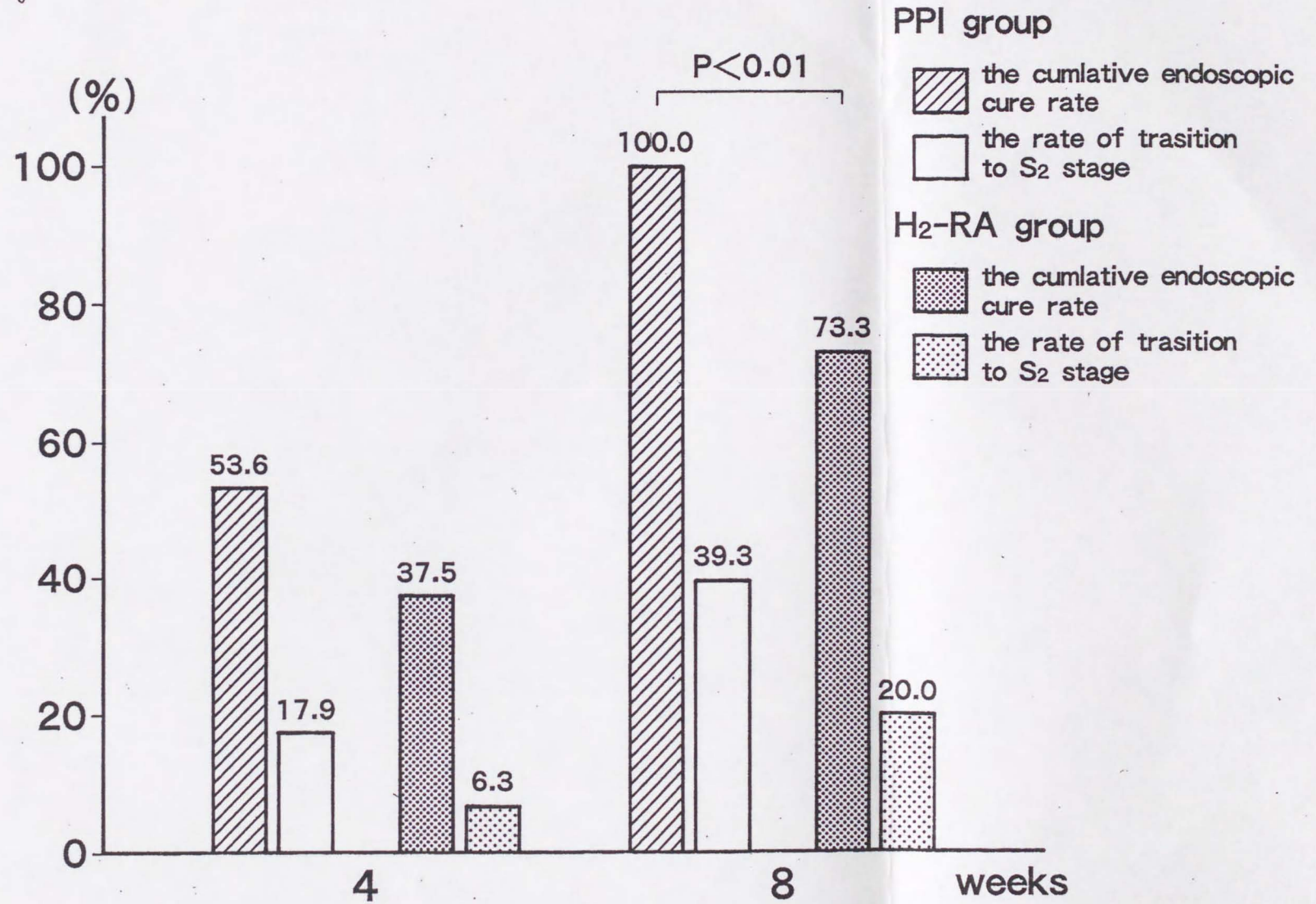
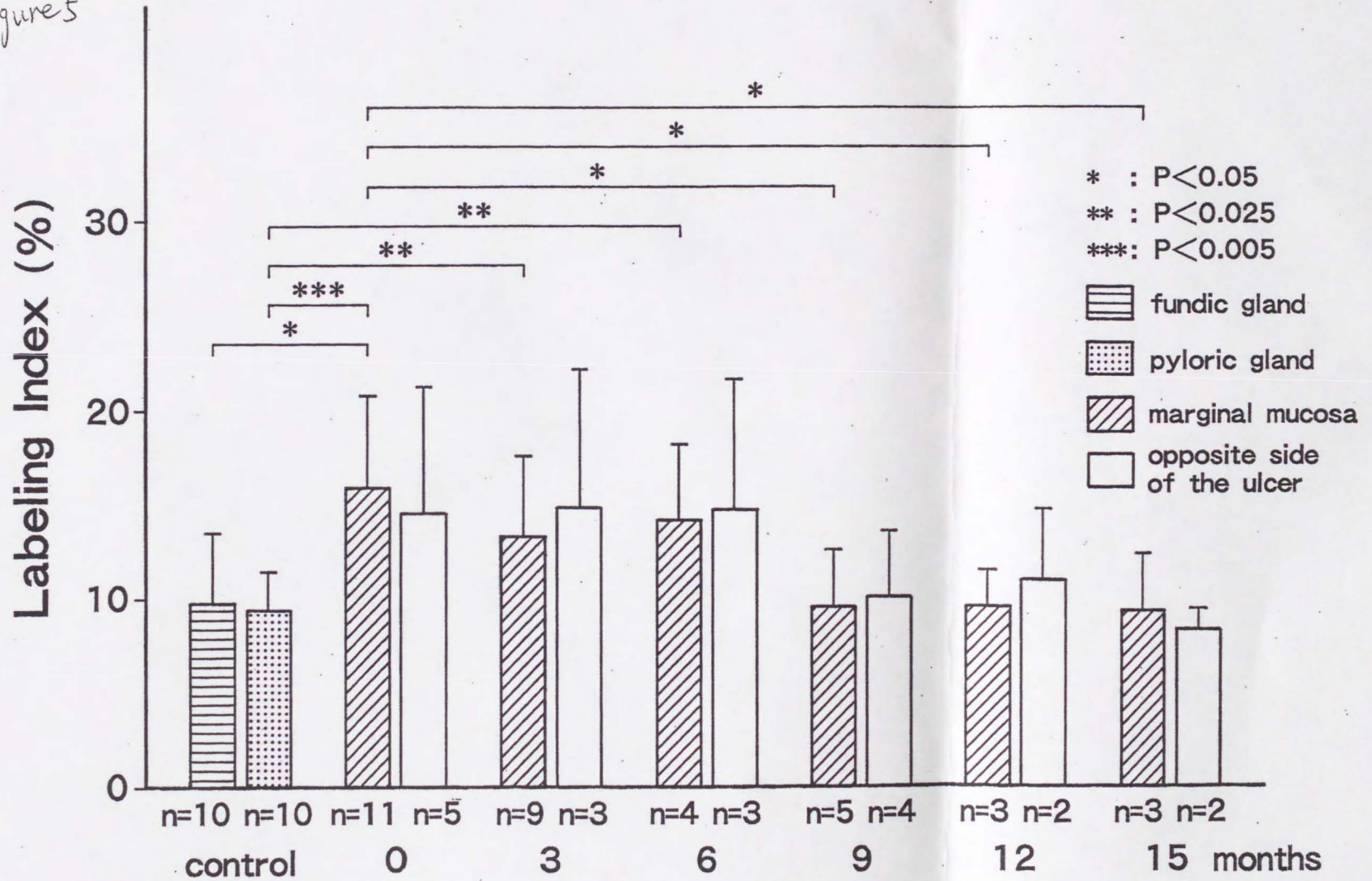


Figure 5



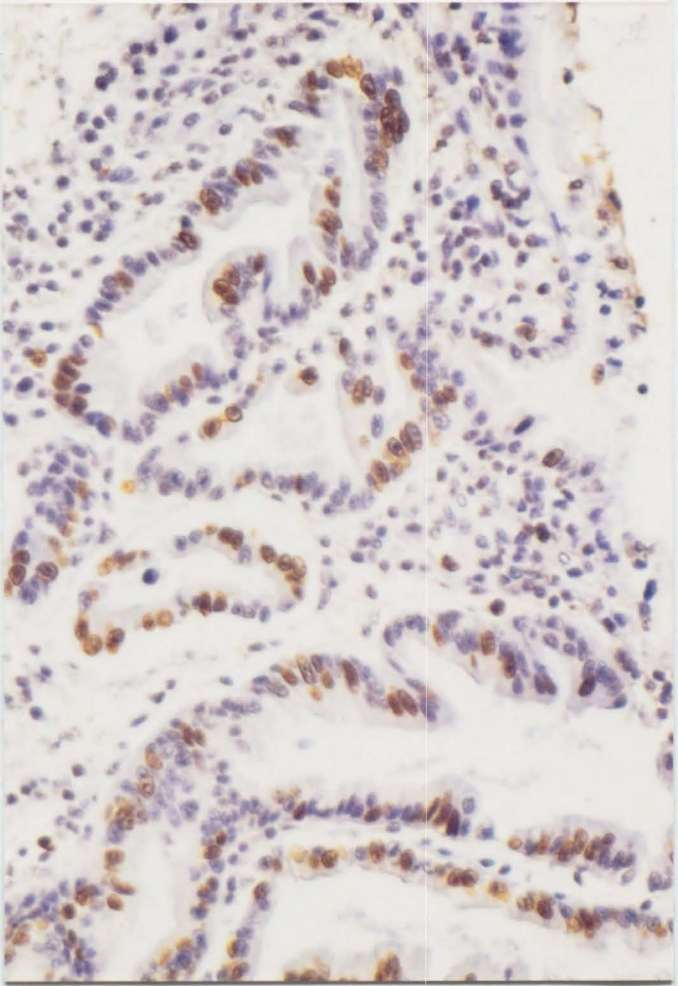


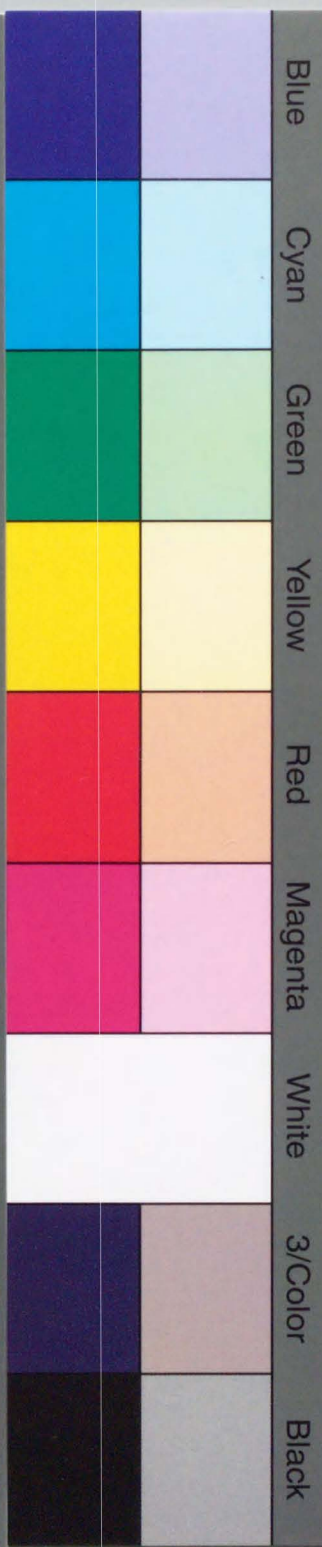
Figure 1  
BrdU stain



Inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

