

萎 縮 性 胃 炎

渡 辺 敦 光

筑 豊 博 物 第 20 号 ( 昭 和 50 年 12 月 ) 別 刷

Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA No.20

December 1975

## 萎 縮 性 胃 炎

理学博士 渡 辺 敦 光 \*

はじめに

昨年度は胃癌のお話をしましたが、その時分化型の胃癌（普通に胃癌と言われるものでかなり多い種です）は萎縮性胃炎、特に、腸上皮化生を母地として発生する事を述べました。今回は萎縮性胃炎について人の場合及び実験動物の場合についてお話を進めて行こうと思います。

### 胃の構造と機能

本題に入る前に胃について基礎的な事項に触れておきます。胃は消化管の一部で、受胎後15日頃から出現し、食道につづいたところが袋状に脹んで出来た器官です。食べたものが一時的にここで蓄えられると共に、胃の壁にある筋肉の伸縮による機械的な作用と、その内面を被り粘膜から分泌される胃液の化学的な作用によって食物をかゆ状に消化する働きをしています。

胃の壁を作るのは主として内胚葉由来の粘膜層と中胚葉由来の筋肉層であって、筋肉層の外側は腹膜の続きの漿膜によって被われています。これらの各層には血管や自律神経が分布しています。筋肉層は平滑筋から出来ていて、筋線維の走り方の異った3層からなっていますので、この筋肉が微妙に伸び縮みして食物を胃液と混合したり、食物を十二指腸に送ったりする事が出来るわけです。普通食物が胃に留まる時間は2～5時間ですが、炭水化物は一般に速く胃を去り、脂肪は比較的長く胃に留まります。

粘膜にはしわが多く、その表面にごく小さ

な穴（胃小窩）が無数にあって、胃液を分泌する腺（胃腺）はこの胃小窩の底に開きます。

胃腺は胃体部にあるものを胃底腺といい、幽門部にあるものを幽門腺といって、大きく分けて2種類が存在します。どちらも細長く伸びた管状の腺ですが、幽門腺はたった一種類の細胞（粘液産生細胞、図では粘膜上皮となっています）からなっていると考えられていましたが、最近ではガストリンやセクレチン等の内分泌ホルモンを分泌する細胞群が存在している事も知られて来ましたが、どのような細胞が存在するか全貌はわかっていません。

胃底腺は蛋白分解酵素の一つであるペプシンを分泌する主細胞、塩酸を分泌する壁細胞（傍細胞）及び粘液産生細胞から出来ています。主細胞から分泌されるペプシノーゲンは塩酸の存在下で始めて蛋白分解酵素として働きを持つペプシンになり、又、酸の存在下で酵素作用が強くなります。胃は他の臓器に比べて大変 pHが低く、胃酸は壁細胞から一日、約2ℓも分泌されます。その濃度は約0.5%で、この濃度ですと亜鉛を溶かしたり、細胞を殺す程の力があります。しかし胃の中の塩酸は食物中の細菌を殺したり、唾液のアミラーゼの働きを止めたり、線維の多い食物を柔くするとか、ペプシンの産生を促すとかの有用な作用のみを示します。一寸と横道に逸れますが、この様な強酸や蛋白分解酵素が出ていてどうして胃自己は消化されないか不思議に思われるでしょう。その理由の一つは、粘液産生細胞から分泌される粘液や脂肪等によって胃粘膜表面が被われているからです。例

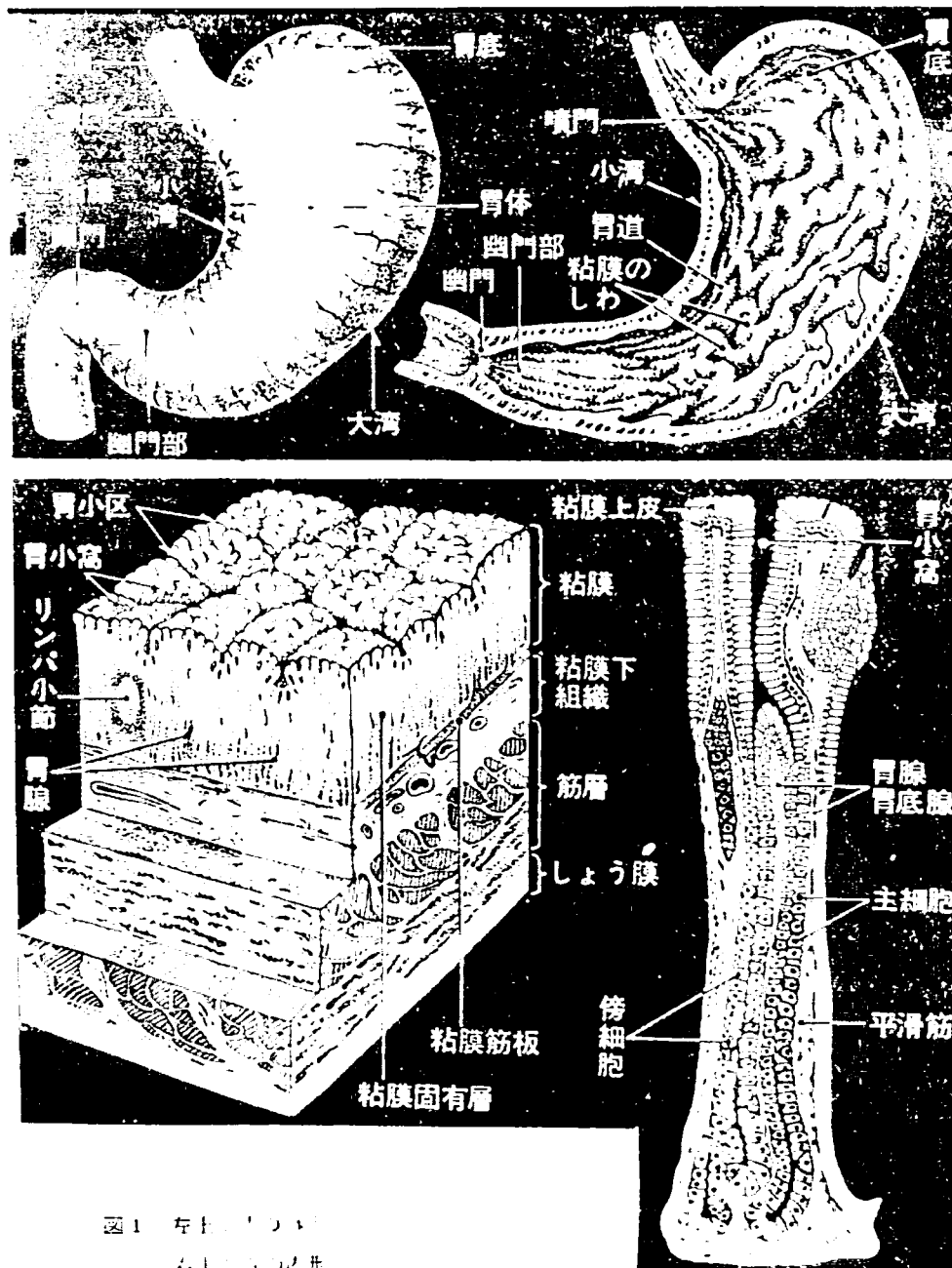


図1 左中：胃の内部構造  
 右上：胃の内部構造  
 左下：胃壁の構造を示す模式図  
 右下：胃底腺の構造を示す模式図

(平凡社：世界大百科事典より)

えば時折り強アルカリの胆汁が胃の方に逆流して来ますと、潰瘍が生じます。これは胆汁によって被膜物質が取り除かれ、裸になった胃の粘膜が直接胃酸に触れ、自分自身が消化される事を示しています。別の理由として考えられるのは胃粘膜細胞の速やかな更新状態があるからです。胃では、細胞の種類によって多少異なりますが、1分間に約50万個という驚くべき数の粘膜細胞が剥離しているのが普通です。しかしそれに合うだけの細胞が新生されているので粘膜が次第に薄くなる様な事はありません。結局、胃の内張は3日に1回の割合で完全に新調されているわけです。このすばらしい更新があるために、胃に起った障害も数時間から数日で修復されるのです。以上の2つの理由から胃は自分自身を消化せずを守られていると考えられています。大分横道に逸れましたが、胃は普通、分泌作用は行いますが、食物の吸収作用は行いません。しかしアルコールだけは例外的に胃から吸収される様です。

## 胃 炎

胃についての基礎的な事が大分長くなりましたが、胃炎とは胃カタルと通例呼ばれているものです。これには急性胃炎と慢性胃炎とがあります。前者は暴飲暴食をしたり、強酸や強アルカリ、ジキタリス、ヨード剤、アスピリン、オーレオマイシン等を飲んだ時の薬物による中毒（もちろんアルコールを多量に飲んだ場合もそうですが）、腸チフス、ジフテリア、インフルエンザ、麻疹等の急性伝染病及び魚貝類を食べて起るアレルギー性胃炎の場合に起ります。この場合、食欲不振、悪心、嘔吐、口臭、舌苔等の症状があり、しばしば下痢を伴いますが1~2日で全快する事

が多い様です。

一方慢性胃炎の場合には胃粘膜の修復が間に合わず慢性に病気が進行します。この際、胃粘膜の腺上皮の萎縮、再生、化生等の構造的改変を生じ、又間質組織に細胞浸潤やリンパ組織の増生や線維化等を伴います。

この慢性胃炎は更に2種類に分けられます。一つは胃粘膜のしわの部分が肥厚して粗大となり、胃酸分泌、運動機能が亢進し、むねやけやゲップ等の過酸状態を示し、みぞおちの痛みが空腹時に特に強くなります。この様な場合を肥厚性胃炎といい、胃癌はこの病変からはあまり発生しない様です。もう一つは胃粘膜のしわが狭く小さくなり、酸の分泌や、運動機能は減退しますので食欲不振となり、胃部の重圧感や膨満感を訴え、貧血、下痢等を伴う事が多い様です。組織学的には胃腺組織の萎縮消失、特に壁細胞の萎縮が強く、胃小窩の一部が腸上皮に変わります。この場合を萎縮性胃炎と言います。この際、昨年お話ししました様に胃酸の不足で胃内の細菌が増殖し、二級アミンと亜硝酸塩からニトロソ化合物が出来、それが発癌物質として胃粘膜に作用すると考えられています。

胃の上皮が腸の上皮に変わりますと、分泌上皮から吸収上皮となりますので、機能的には低次な粘膜に変わったと考えられています。今まで腸にしか存在しなかった胚細胞とかパネート細胞等が胃の粘膜に出現するわけで、この様な変化を腸上皮化生と言います。これらの病変は30才頃から現われ始め40才になると殆んどの人に現われ、年齢と共に増加します。主に幽門腺に出現しますが胃底腺と幽門腺の中間帯にも強く出現し、胃体部には少ない様です。しかしこの様な病変があっても前述した様な症状を訴える場合が少なく、一種の老

化と考えられています。又、日本人には腸上皮化生を持っている人が多く、欧米人には少ないのですが、国民性の差というものは良くわかっていません。ただ言える事は日本人には胃癌が多く、欧米人には胃癌が少ないという事と大変よく一致するという事です。

この萎縮性胃炎の場合にしばしば壁細胞に対する抗体が出現します。又悪性貧血の場合にはビタミンB<sub>12</sub>の吸収障害が起ります。その障害を起すものは胃液の内因子に対する抗体(内因子抗体)です。この内因子抗体と壁細胞抗体が産生され、胃に慢性障害を起すと考えられています。自分自身の抗原に対して一般に抗体は産生されないのですが、抗体が産生された場合を自己抗体が出来たと言います。萎縮性胃炎の場合には主に自己抗体が見い出されるのが普通です。そこで次に自己免疫について少しお話ししましょう。

## 自己免疫

生体にとって異物となるものを排除する機構、すなわち生体の恒常性を維持し、生体を守るために備った機構がありますが、その一つに免疫反応があります。異物が抗原となり、生体内にそれを排除するための抗体が出来、抗原抗体反応を起して異物を除去するわけです。この反応は生体にとっては必ずしもすべてが有利に働くわけではなくその反応の結果きわめて不都合な事も起ります。例えばアレルギーやジンマシン等も一種の免疫病です。この様に免疫の成立した個体にある時期抗原の滞留するとか、あるいは同一抗原が再侵入した場合には強い免疫反応が起り、個体の細胞や組織が障害をうける事があります。個体側からみて自己の体内に存在する抗体と反応する物質が自己の体成分である場合を自己免

疫と言います。すなわち自己の成分が変化し、そのために自己成分を非自己的なものとして誤った認識が起る場合、自己由来ではないが自己成分と共通の抗原を持つ異物が侵入した場合、生体の抗原的性質には変化が起らない場合でも本来隔離された自己成分(水晶体のクリスタリン、甲状腺のサイログロブリン等)がなんらかの異常のために流血中に漏出する場合や、生体の免疫機構の中に自己を非自己と認識する様な細胞群の出現した場合には自己成分に対する免疫反応が起ります。しかしこの様な自己免疫はどの様な原因で起るのか良くわかっていません。

自己免疫疾患として、リウマチ様関節炎、リウマチ熱、萎縮性胃炎、悪性貧血、甲状腺炎、睪丸炎等多くの病気が知られています。ある種のマウスでは胃炎とそれに伴う腎機能障害、肝、脾臓の腫大、本来存在しないリンパ球の出現、リンパ系の髄外造血等が見られ、形質細胞の増加、胚中心の増加、溶血性貧血、過剰のグロブリン血症、リウマチ因子及び核抗体の出現があるような自然発生の自己免疫が発生する系があります。この様な動物を使用したり、実験的に自己免疫病を作ったりする事により、自己免疫の発生機序の解明の研究が行われています。

## 実験的萎縮性胃炎

ここで我々の作った実験的萎縮性胃炎についてのお話を進めて行きます。

胃の粘膜をラットやマウスから集めてすりつぶします。これを抗原として、マウスにフロイドの完全アジュバント(流動パラフィン、界面活性剤と結核死菌を混ぜ合わせたもので、抗原に対する抗体産生反応を増強させる物質)と共に乳化して注射しますと、体内の

免疫産生機構が働いて、先に述べました自己免疫が自然に起るマウスの様に、脾臓やリンパ節が腫大したり、単球が増加したりして、胃粘膜に対する抗体が産生されます。この抗体が出来ると細胞や組織と反応して障害が起るわけです。

自己免疫を考える場合に自己の抗原を使用出来れば一番良いのですが、マウス等の小動物ではそれが不可能ですので、遺伝的に均一なネズミ純系を通常使用します。この様なネズミは兄妹交配を繰り返して作った動物で、皮膚の移植やその他の臓器の移植等も行い事も出来ます。

ある純系のマウスの胃を集め、同系の4週令のマウスに1週間に1回の割合で2回、胃抗原を注射してもあまり強い胃粘膜の萎縮は生じません。更にもう2回、同じ間隔で抗原を注射しても萎縮は強くなるどころか回復します。この際2回抗原を注射した時の脾臓の大きさが最大となっていて、それ以上抗原注射を行っても大きくなるどころかだんだんと小さくなって行きます。そこで2回抗原を注射し、3~4週間たちますと、脾臓の大きさは正常値に戻ります。その様な時に再び抗原の感作を行いますと、脾臓の重量が再び増し、幽門腺粘膜に強い萎縮が生じます。その後、少し時間がたちますと、胃底腺粘膜にも萎縮が起る様です。抗原は普通皮下もしくは筋肉内に注射していますが、腹腔内に注射しても同じ作用があります。3回目の注射を行う際、抗原をアルコール中で熱変性して注射しますと、胃底腺、特に壁細胞の萎縮が強く現われます。これらの事実は抗原投与の間隔を変えたり、変性させたりする事により、胃粘膜に萎縮が生じる事を示しています。すなわち、ある間隔で胃の粘膜に変性が生じると自己免

疫が産生されるのではないかという事を示しています。

そこで、壁細胞は動物の種類が変わっても抗原性は同じものを持っていると考えられていますので、次にラットの胃粘膜をマウスに注射してみました。やはり上記の実験と同様に週1回の割合で2回注射しますと幽門腺はそれ程変化しないのですが、抗原注射後2週間目から特に壁細胞に変性が起り、数がどんどん減少し、胃内のpHが上昇します。そして粘液産生細胞は中性多糖類を分泌しているのが普通ですが、その代りに腸の粘膜に存在する酸性多糖類が出現し、更にアルカリフォスファターゼ、蔗糖分解酵素、果糖分解酵素、乳糖分解酵素及びトレハロース等の腸粘膜に存在する酵素が認められる様になります。この事は生化学的には腸上皮化生を起した事を示しています。この際組織学的には人の場合に見られる様な型ではありませんが、一部には胚細胞やパネート細胞によく似た細胞も出現します。この様な変化は抗原を注射後一年間も続きます。以上の実験から胃底腺粘膜、特に壁細胞の萎縮に伴い胃内pHの上昇というものが、腸上皮化生を起すのではないかと考えられます。

そこで上記の可能性を証明するためには胃酸を止めてやれば良いわけです。胃酸の分泌は副交感神経により支配されていますので、この神経を切って酸の分泌を止めてやれば良いわけです。ラットや犬で副交感神経を切ってやると酸の分泌は止ったが、組織学的には腸上皮化生は生じなかったという報告があります。化学的に副交感神経を働かなくし、酸を止め胃潰瘍を治療する薬としてプロバンセリンというものがあります。この薬を飼に入れて、2ヶ月毎日マウスに食べさせますと、

たしかに副交感神経を切った時の様に壁細胞は残っていて、組織学的には腸上皮化生を起した様には見えませんが、腸に存在する酵素は検出されます。副交感神経を外科的に切った仕事は不幸にも組織学的にしか調べられていませんので一寸わかりませんが、胃酸を止めてやる事により、生化学的には腸上皮化生が生じる事です。更に組織学的にも完全な型の腸上皮化生を起すためには、単に塩酸を止めるだけでなく、壁細胞の消失が起る事も必要ではないかと考えています。

又、X線500ラドを毎日1週間ラットの胃部に照射しますと胃癌は出来ませんが、胃底腺の萎縮が生じ、500日ぐらいたちますと、一部の腺組織に杯細胞やパネート細胞が出現します。ニトログアニジンやX線で発癌処理を行いますと、時折腸上皮化生が見られ、その際胃底腺の萎縮が見られますし、人の場合にも先に述べました様に腸上皮化生の起った胃粘膜には塩酸分泌の低下や、壁細胞の萎縮が強い事が知られていますので、やはり胃底腺粘膜、特に壁細胞の萎縮、それに伴う胃内pHの上昇というものが腸上皮化生を起す要因の一つであろうと考えて良いと思われます。

年齢と共に萎縮性胃炎が強くなるというお話を前に述べました。その原因として、若い時期にはある程度抗体が産生されますとそれ以上抗体を産生させない様に働く細胞が存在していますが、年齢と共にその様な監視を行う細胞の数が減少して来ますので、今まで抑えられていた自己抗体産生がだんだんと現われて来ると考えられています。その様な監視を行う細胞は脾臓や、胸腺に存在していて、少量のX線を全身にかけたり、脾臓や胸腺を摘出してやれば除く事が出来るそうです。この様な処理を行っても生命には別状ありま

せん。脾臓や胸腺を除いたり、X線照射を行ったマウスにラットの胃抗原の注射を行いました。この際壁細胞の萎縮は強くなるどころか、あたかも同系の抗原を注射したかの如く幽門腺粘膜の萎縮が生じました。この原因については不明ですが、免疫産生を監視する細胞が減少したため、老化現象として、異種の粘液を同種と誤って認識したのかも知れません。一方壁細胞の萎縮が生じなかったという事は壁細胞に対する抗体が産生されなかったかも知れない事です。すなわち胸腺や脾臓には、抗体産生を行う細胞も存在していますので一緒に取り除かれたのかも知れません。更に強い萎縮を起すためには生体内の免疫産生機構がある程度働いていて、おまけに免疫産生を監視している細胞群を除いてやる必要があると思われれます。

以上の様に実験的に幽門腺粘膜や壁細胞の萎縮を起させる事が可能となりました。ある間隔で胃粘膜が変性を受け、それが抗原となり非自己として認識され、免疫産生を監視している細胞群の減少により更に変性を受けた胃粘膜が抗原となり、抗体が強く産生されるようになり、その様にして出来た抗体が胃粘膜に障害を与え、修復が間に合わず、萎縮性胃炎が生じるのではないかと考えています。

## おわりに

今回は萎縮性胃炎が自己免疫疾患であるというお話をしてみました。まだまだ発生機序は良くわかっていません。生化学的にも組織学的にも完全な型での腸上皮化生が実験的に生じるならば、これを手がかりにして発癌操作を行い胃癌発生機序も解明されるかも知れません。( 欄筆にあたり広大原医研広瀬文男教授の御指導と御校閲を深謝いたします。 )