

氏名(本籍)	谷 中 昭 典 (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第312号
学位授与年月日	昭和60年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科 生理系専攻
学位論文題目	消化性潰瘍再発の病態生理 一分泌刺激に対する壁細胞酸分泌反応性 の生理学的, 形態学的, 生化学的検討一
主査	筑波大学教授 医学博士 岩崎洋治
副査	筑波大学教授 医学博士 小形岳三郎
副査	筑波大学教授 医学博士 藤木素士
副査	筑波大学教授 医学博士 松下松雄
副査	筑波大学助教授 理学博士 坂内四郎

論 文 の 要 旨

a. 研究目的

消化性潰瘍は、極めて再発しやすい疾患であり、その再発機序を解明し、再発を防止することが、消化性潰瘍の治療上、最大の課題となっている。

現在までに、消化性潰瘍の再発と胃液分泌の関連性については、種々の報告がなされているが、一定の結論は得られていない。また、tetragastrin 刺激に対する酸・ペプシンの分泌反応性について、再発という点から論じた報告は見られない。

臨床的には、頻回に再発を繰り返す症例と、瘢痕のまま再発しにくい症例とが経験される。

本研究では、消化性潰瘍の再発と壁細胞刺激反応性の関係を明確にすべく、消化性潰瘍患者（再発群、非再発群）及び正常者における壁細胞の刺激反応性について、胃液分泌動態、壁細胞微細構造、胃粘膜 adenylate cyclase (AC) の3方面から、比較検討した。

b. 研究対象

筑波大学附属病院消化器内科外来において、3カ月以内の間隔で2年以上、内視鏡的に経過観察中の胃・十二指腸潰瘍患者（再発群、非再発群）及び内視鏡的正常胃粘膜を有する健常人を対象とした。

再発、非再発の分類は、経過観察中に1回以上再発を確認した症例を再発群とし、最初から瘢痕

のまま経過している症例を非再発群とした。

潰瘍の存在部位は、十二指腸潰瘍では球部、胃潰瘍では、胃角部、胃体下部の症例に限定した。また、本研究における検討は、全例白色瘢痕期において行った。

c. 研究方法

A. 胃液分泌動態

各群に対して、段階的増量法による tetragastrin infusion test [0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$] を施行し、基礎分泌時及び各刺激時における酸・ペプシン分泌量を求め、tetragastrin 刺激に対する酸・ペプシン分泌の dose response curve を各群間で比較した。

B. Tetragastrin 刺激後の壁細胞微細構造の経時的変化

内視鏡検査時に、胃体中部大湾側より粘膜組織を採取した後、tetragastrin 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を筋注し、5分、15分、30分後に同一部位より組織を採取した。得られた組織を型のごとく処理した後、1時点について任意に選んだ10視野の壁細胞の電子顕微鏡写真を、各時点について撮影した。得られた写真を10,500倍に拡大し、Weibel の point counting 法を用いて壁細胞の形態計測を行った。ミトコンドリア、細胞内分泌細管、小胞構造の各体積率 (V_m , V_{ic} , V_{tv}) を求め、それらの経時的変化を各群間で比較した。

C. Histamine 刺激に対する胃粘膜 AC 活性の変化

- ①内視鏡検査時に胃体中部大湾より採取した粘膜組織をホモジェナイズした後、 α - ^{32}P -ATP を加えて2つに分けた。
- ②一方はそのまま、他方は submaximal dose である 10^{-5} M histamine を加えて、37℃にて10分間インキュベートし、各々の AC 活性を求めた。
- ③Histamine刺激による AC 活性の増加率を各群間で比較した。

d. 成績

A. 胃液分泌動態

胃・十二指腸潰瘍共に、

- ①基礎分泌・最大刺激分泌について、再発群と非再発群で差異を認めなかった。
- ②Tetra gastrin 刺激に対する酸・ペプシンの分泌反応性は、再発群で、非再発群、正常者群より亢進していた。

B. Tetra gastrin 刺激後の壁細胞微細構造の経時的変化

胃・十二指腸潰瘍共に、

- ①刺激後の細胞内分泌細管の増大及び小胞構造の減少は、再発群で、非再発群、正常者群より急速に進行した。
- ②いずれの群でも、刺激によるミトコンドリアの数量形態学的変化は認められなかった。
- ③各群間において、細胞内小器官に構造的差異は認められなかった。

C. Histamine 刺激による胃粘膜 AC 活性の変化

Submaximal dose の histamine 刺激による胃粘膜 AC 活性の増加率は、胃・十二指腸潰瘍共に、

①再発群では、非再発群・正常者群より大きかった。

②非再発群と正常者群間に差異は認められなかった。

c. 結 論

胃・十二指腸潰瘍の再発群では、分泌刺激に対する壁細胞の酸分泌反応性が亢進していることが、生理学、形態学及び生化学的に確認された。また、消化性潰瘍の再発機序として、分泌刺激に対する壁細胞の酸分泌反応性亢進が強く関与することが示唆された。

審 査 の 要 旨

近年 H₂-レセプターの拮抗剤を主要薬剤とした抗消化性潰瘍剤の出現によって、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療に要する期間は著るしく短縮されたにも拘わらず、本症の再発率は極めて高い。

著者は胃潰瘍、十二指腸潰瘍の患者を再発群と、非再発群に分け、両群のテトラガストリンやヒスタミンに対する被刺激性を胃液分泌の動態、形態学的変化および adenylyate cyclase 活性の変動によって検索した。その結果、論文要旨にみられるごとく、潰瘍再発群では、テトラガストリンの submaximal dose に対する反応性が非再発群や正常人と比較してより亢進していることを見出した。またテトラガストリン投与時における胃粘膜の壁細胞内の分泌細管の増大と小胞構造の減少が、再発群では早期に出現することを確認した。またヒスタミン投与でも再発群では、adenylyate cyclase 活性の増加率が高いことを証明した。

このように再発群では、非活動期にあっても、刺激に対しての反応性が亢進していることを証明し、この事実が再発の機構上に関係するものと推論している。

地味ながら複雑な因子がからむ研究課題に真面目にとりくみ、いくつかの手法を用いて、潰瘍再発機構の一部を解明し得たことは、高く評価されてよい。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。