

Title	人胃潰瘍治癒過程における炎症性反応の検討
Author(s)	篠山, 喜昭
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39439">https://hdl.handle.net/11094/39439</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	まさ 山 よし あき 篠 山 喜 昭
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 2 5 7 6 号
学位授与年月日	平成 8 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	人胃潰瘍治癒過程における炎症性反応の検討
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信  (副査) 教授 門田 守人 教授 本田 武司

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

人胃粘膜における炎症性変化の機序の詳細には不明な点が多い。そこで本研究では健康人および胃潰瘍患者における炎症の消長とその調節因子を検討するために、組織好中球浸潤の指標である Myeloperoxidase (MPO) 活性と白血球刺激作用を有するインターロイキン 8 (IL-8) を測定し、両者の関連を検討した。さらに最近、消化性潰瘍や胃炎との関連が注目されている Helicobacter pylori (HP) 感染のこれらに対する影響を調べた。

#### 【方法及び対象】

対象は上部消化管に内視鏡検査にて胃病変が認められなかった 23 名と、内視鏡検査時にみられた胃潰瘍患者 53 名である。HP 感染は、胃生検材料を用い、検鏡法、培養法、迅速ウレアーゼテストによって行い、いずれかが陽性のものを HP 感染者とした。生検組織をホモジネートし、上清中の IL-8 免疫活性を enzyme-linked immunosorbent assay により測定した。MPO 活性は Bradley の方法に準じて測定し単位蛋白あたりの活性値で表した。

#### 【結果】

胃病変のない症例及び胃潰瘍症例の両者で IL-8 値と MPO 活性の間には、有意な正の相関がみられた。

潰瘍辺縁部では、IL-8 値及び MPO 活性が上昇し、A2 ステージにおいて IL-8 値は  $1398.4 \pm 108.4 \text{ pg/mg prot}$ 、MPO 活性は  $361.1 \pm 15.3 \text{ U/mg prot}$  と最も高くなり、その後減少し、S2 ステージでは IL-8 値は  $299.0 \pm 44.1 \text{ pg/mg prot}$ 、MPO 活性は  $53.3 \pm 15.1 \text{ U/mg prot}$  と正常対照群のそれら ( $141.2 \pm 44.2 \text{ pg/mg prot}$ ,  $38.4 \pm 8.4 \text{ U/mg prot}$ ) と同程度となった。また、潰瘍辺縁からの距離が遠ざかるにつれて、MPO 活性は低下したが、A2、H1 ステージでは、潰瘍辺縁より 6 cm 離れた部位の MPO 活性も有意に高値であった。

HP 感染によるこれらのパラメーターに対する影響を検討すると、胃病変のない症例では、HP 陽性群での IL-8 値  $184.5 \pm 44.1 \text{ pg/mg prot}$ 、MPO 活性  $57.3 \pm 13.5 \text{ U/mg prot}$  は陰性群のそれら ( $93.9 \pm 16.9 \text{ pg/mg prot}$ ,  $17.8 \pm 7.8 \text{ U/mg prot}$ ) に比してともに有意に高値であり、人胃粘膜内 IL-8 値の上昇は胃粘膜内好中球浸潤を増加させること、HP 感染はこの反応をさらに増強させることが明らかとなった。しかし、潰瘍辺縁粘膜では IL-8 値、MPO 活性はともに HP 陽性群と陰性群の間に有意差は認めず、潰瘍辺縁における粘膜内好中球浸潤への HP の関与は少ないと考えられた。

H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤による治療に対し治癒の遷延する難治症例と易治症例での潰瘍辺縁粘膜で

のMPO活性を比較すると、難治症例で有意に高かった。IL-8値も有意差はないが難治症例で高値となる傾向がみられた。

#### 【総括】

健常者及び胃潰瘍患者の胃粘膜内IL-8とMPO活性の間に良好な相関がみられることから、IL-8は人胃粘膜内好中球浸潤の程度を決定する因子の一つであると考えられた。

内視鏡的正常胃粘膜においては、IL-8値とMPO活性はいずれも、HP陽性群で陰性群に比し有意に高く、HP感染がIL-8の上昇と好中球浸潤を亢進させることが示された。一方、胃潰瘍患者では潰瘍辺縁のIL-8値とMPO活性は活動期において最も高くなり、潰瘍が癒痕期に至るまで減少した。また、A2、H1ステージでは、潰瘍辺縁より6cm離れた部位でもMPOが高値であり、潰瘍周辺の好中球浸潤の程度とその広がり潰瘍治癒に伴い変化することが示された。また、潰瘍辺縁のIL-8値とMPO活性はHP陽性群、陰性群の間に差がなく、潰瘍におけるこれらの変化にはHP感染の関与が少ないことが示唆された。

難治性潰瘍症例では、潰瘍辺縁のMPO活性が、易治症例に比し有意に高いことが示された。すなわち、胃潰瘍においては、過剰な好中球浸潤は治癒の遷延因子として働くと考えられた。IL-8も統計学的に有意差はないが難治例で高値となる傾向がみられ、難治性胃潰瘍での好中球浸潤の成因である可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

胃潰瘍において炎症性細胞の浸潤が見られることは古くから知られているが、その意義については未だ不明であり、炎症惹起の機序の詳細も判明していない。

本研究では人胃潰瘍の治癒過程に焦点をあて、潰瘍辺縁粘膜において、浸潤好中球数の指標であるMyeloperoxidase (MPO) 活性と、好中球の遊走因子であるInterleukin-8 (IL-8) を測定し、両者と潰瘍治癒との関連を追求した。その結果、局所のIL-8レベルとMPO活性は良好な正の相関を示し、人胃粘膜においてはIL-8が好中球浸潤の促進因子である可能性が示された。また、潰瘍辺縁粘膜における炎症性反応は潰瘍治癒過程の時相により変化し、潰瘍治癒期における過剰な炎症反応は潰瘍の難治化に関与していることを明らかにした。

潰瘍を含め創傷治癒過程における炎症反応の変化とその意義については従来明らかにされておらず、潰瘍治癒における好中球浸潤の変化とIL-8の関与を臨床的に明らかにした本研究は学位の授与に値すると思われる。