



Expression of cyclooxygenases in helicobacter pylori gastritis and residual gastritis after distal gastrectomy

福本, 聰

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2005-05-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2825

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002825>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 155 】

氏 名・(本 籍) 福本 聰 (兵庫県)
博士の専攻分野の名称 博士(医学)
学 位 記 番 号 博ろ第1947号
学位授与の 要 件 学位規則第5条第2項該当
学位授与の 日 付 平成17年5月11日

【 学位論文題目 】

Expression of Cyclooxygenases in Helicobacter pylori
Gastritis and Residual Gastritis after Distal Gastrectomy
(幽門側胃切除後の残胃炎とヘリコバクターピロリ胃炎における
シクロオキシゲナーゼ発現に関する検討)

審 査 委 員

主 査 教 授 東 健
教 授 前 田 盛
教 授 横 野 浩 一

従来、幽門側胃切除後の胆汁逆流が残胃炎の主因と考えられてきたが、ヘリコバクターピロリ（以下 *Hp*）の発見以降、*Hp* が残胃炎の成因の一つとして考えられるようになった。しかし *Hp* 胃炎という概念もあり、残胃炎における胆汁逆流と *Hp* の関連性に関しては未だ明確に区別された十分な解明はなされていなかった。

胃粘膜防御作用に関与するプロスタグランдин生合成経路において重要なシクロオキシゲナーゼ(COX)には COX-1 と COX-2 の 2 種類があり、COX-1 は様々な組織に恒常に発現して正常胃の粘膜保護に関与しているのに対し、COX-2 は炎症などにより誘導されて発現して組織修復などの機序に関与するものと考えられている。

本研究の目的は、残胃炎の発生機序における *Hp* 感染と胆汁逆流の関連を明確にすることで、その予防に寄与することにある。*Hp* 感染モデルとして一般的な砂ねずみに幽門側胃切除を施行して、その炎症の程度を組織学的および COX 発現の観点から検討をすることで、残胃炎の発生機序における 2 つの成因の関与を検討した。

(方法)

砂ねずみを用いて顕微鏡下手術にて幽門側胃切除を施行し Billroth

I 法で再建した。術前および術後 4 週目の摘出標本を *Hp* 感染群、*Hp* 非感染群について、胃炎の程度は Rauws' score による組織学的検討を行い、免疫学的組織染色法にて COX-1 と COX-2 の発現について比較検討した。

(結果)

まず、残胃炎の発生の基本である胆汁逆流の有無を確認するために、術前後の胃内 pH の変動について検討したところ、*Hp* 非感染群では術前 2.00 ± 0.16 が術後 4.13 ± 0.30 と上昇を認め、*Hp* 感染群においても同様に、術前 2.08 ± 0.15 が術後 3.86 ± 0.37 と上昇を認め、残胃における胆汁逆流が証明され、吻合部狭窄のない残胃炎モデルであることが確認された。

Hp 非感染群での Rauws' score は、術前 0.20 ± 0.20 が術後 2.25 ± 0.63 と手術によって明らかに上昇していたが、*Hp* 感染群においては術前 5.33 ± 0.35 が術後 5.43 ± 0.20 と、術前から score の上昇を認めていたために、手術自体での上昇は認めなかった。

COX-1 は *Hp* 感染や手術にかかわらず恒常に発現が確認されたが、術後で軽度の発現増加が認められた。COX-2 は、*Hp* 非感染群において術前に発現を認めなかつたものが、術後には軽度の発現

を認めた。Hp 感染群においては術前に軽度の発現が認めたものの、術後にはさらに強い発現を認めた。

(考察)

残胃炎における胆汁逆流と Hp 感染の関与を検討するために、砂ねずみを用いた胃切除モデルを確立した。Hp 感染にかかわり無く術後の胃内 pH の増加が確認できたことから、本モデルにおいて吻合部狭窄も無く残胃内への胆汁逆流が確認された。

その上で、残胃炎の程度を Rauws' score で評価したところ、Hp 非感染群における術後の score 上昇は胆汁逆流のみによる胃炎であると考えられる。これに対して Hp 感染群では術前より score の上昇を認め、術後と大差はなかった。Hp 感染群においては胆汁逆流の影響は少なく、Hp 感染自体の影響が大きいものと考えられた。これらのことから、残胃炎には手術自体の影響つまり胆汁逆流と Hp 感染の二つの因子がそれぞれ独立して関与していることが明確になった。

さらに、Hp 非感染群・感染群の両者において術後に COX-1 発現が増強していたことから、胃切除による胆汁逆流という因子の存在が明確となった。また、Hp 感染という因子によって、COX-1 のより強い発現を認めていることから、両因子の相乗的な効果も示唆

された。COX-2 においては、術前に発現を認めなかつた Hp 非感染群において、術後に軽度増加を認めた。また Hp 感染群では、術前はわずかな発現であったが術後に著明な発現増加を認めた。この結果により、手術に起因する残胃炎つまりは胆汁逆流という因子と Hp 感染という 2 つの因子の関与があつて COX-2 の発現誘導が起こっていることを示唆された。

すなわち、一般的に言われている残胃炎という病態には、手術自体に起因する胆汁逆流という因子とは独立して存在する Hp 感染という因子の 2 つの因子が存在しており、残胃炎と言っても複合した病態でことがわかつた。Hp 感染後の胃切除においては、2 つの因子によって COX-2 発現が非常に増強されるため、胃癌組織において強い発現が認められている COX-2 の関与の可能性を考えた場合、残胃癌の発症を少しでも減らすためにはこの 2 つの因子の関与を切り離すことが必要かも知れない。

除菌療法によって Hp は治療が可能であるが、手術に起因する外科的残胃炎は残る。しかし、本研究の結果から両因子の相乗効果を軽減することになるため、Rauws' score や COX 発現からもわかるように、炎症の程度は軽減するものと期待された。今後、COX 阻害

剤の可能性も含めて、更なる研究が必要であると考えられた。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙第,949号	氏名	福本聰
論文題目 Title of Dissertation	<p>Expression of Cyclooxygenases in <i>Helicobacter pylori</i> Gastritis and Residual Gastritis after Distal Gastrectomy</p> <p>幽門側胃切除後の残胃炎とヘリコバクターピロリ胃炎におけるシクロオキシゲナーゼ発現に関する検討</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 東 健 Chief Examiner 副査 月田 直 Vice-examiner 副査 橘野 浩一 Vice-examiner</p>		
審査終了日	平成17年5月2日		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

幽門側胃切除後の残胃炎は、残胃癌発症への関与が考えられ、その病態生理の解析は臨床上重要な問題点である。これまで、幽門側胃切除後の胆汁逆流が残胃炎の主因と考えられてきたが、ヘリコバクターピロリ（以下 Hp）の発見以降、Hp が残胃炎の成因の一つとして考えられるようになった。しかし Hp 胃炎という概念もあり、残胃炎における胆汁逆流と Hp の関連性に関しては未だ明確に区別された十分な解明はなされていなかった。

本研究の目的は、残胃炎の発生機序における Hp 感染と胆汁逆流の関連を明確にすることで、その予防に寄与することである。Hp 感染モデルとして一般的な砂ねずみに幽門側胃切除を施行して、その炎症の程度を組織学的およびシクロオキシゲナーゼ（COX）発現の観点から検討をすることで、残胃炎の発生機序における 2 つの成因の関与を検討した。

砂ねずみを用いて顕微鏡下手術にて幽門側胃切除を施行し Billroth I 法で再建した。術前および術後 4 週目の摘出標本を Hp 感染群、Hp 非感染群について、胃炎の程度は Rauws' score による組織学的検討を行い、免疫学的組織染色法にて COX-1 と COX-2 の発現について比較検討した。

Hp 非感染群での Rauws' score は、手術によって有意に上昇していたが、Hp 感染群においては術前から score の上昇を認めていたために、手術自体での有意な上昇は認めなかった。COX-1 は Hp 感染や手術にかかわらず恒常に発現が確認されたが、術後で軽度の発現増加が認められた。COX-2 は、Hp 非感染群において術前に発現を認めなかつたものが、術後には軽度の発現を認めた。Hp 感染群においては術前に軽度の発現が認めたものの、術後にはさらに有意な強い発現の増強を認めた。したがって、残胃炎という病態には、手術自体に起因する胆汁逆流という因子とは独立して存在する Hp 感染という因子の 2 つの因子が存在しており、残胃炎と言っても複合した病態でことがわかった。Hp 感染後の胃切除においては、2 つの因子によって COX-2 発現が非常に増強されるため、胃癌組織において強い発現が認められている

COX-2 の関与の可能性を考えた場合、残胃癌の発症を少しでも減らすためにはこの 2 つの因子の関与を切り離すことが有用であると考えられた。

本研究は残胃炎について、その病態を研究したものであるが、従来検討されていなかった Hp 感染の関与及び胆汁逆流と Hp 感染の関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。