

胃潰瘍の病理組織学的研究

第1編 反応層(癒痕層)の形成とその意義

昭和34年6月11日受付

信州大学医学部病理学教室(指導:石井幸一郎教授)

佐久総合病院外科(指導:若月俊一院長)

越川 宏 一

Patho histological Studies on Human Gastric Ulcer

I. Formation and Significance of the Reactive Layer

Koichi Koshikawa

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Z. Ishii)

Surgical Clinic of Saku General Hospital

(Director: Dr. Sh. Wakatsuki)

〔I〕 緒 言

胃潰瘍底の病理組織学的研究は胃潰瘍を単一疾患として始めて記載した Cruveilhier の昔より数多くの業績があるが Askanazy^① の研究はこの方面に1つの epoch を作つたものとされている。彼は潰瘍の慢性の性格を重視して、その一般構造として滲出、類線維素壊死、肉芽、癒痕の4層が認められる事を明らかにし、その成立を組織欠損に対する修復性の機転で説明した。この4層構造は今日においても認められている所であるが各層に対する見解は一樣でなく、Konjeztzny^②によつて潰瘍発生に関する胃炎説消化説の論争の舞台にのせられ、現在猶深く追求されている^{④⑤}。併し潰瘍形態学がこのように発生に焦点をもつた事は、肉芽層迄の表面に近い各層の追求や周囲胃炎像の解明にのみ力が注がれる結果となり、最外層は単なる修復性癒痕組織として全く顧みられなくなつてしまつた。

私は以前より癒痕層の成立機転に対して疑問を持ち続けて来た。即ち慢性潰瘍に於て潰瘍が活動性を示し、深化拡大してゆく場合でもその最外層が常に癒痕組織があると云ふ事はおかしいと思われる。従来より潰瘍底の特徴の1つとして、潰瘍口の大きさや表層の炎症性変化に比してこの癒痕層が不釣合に大きい事が屢々指適されて来たが^{①⑥⑦}—見単純な非活動的に見える線維組織である為かその発生や活動性に関して厳密な検討を受けた事がなかつた。最近 Meyer^⑧は潰瘍底の Callus は perifokales Oedem によつて局所結合細胞が増殖して形成された反応性のもので、従来の考へ方即ち創傷治癒的なものでなく、反対に潰瘍は比の既に形成された Callus の上を深化するもの

であるとして問題を一步前進せしめている。併し彼の研究は潰瘍底に於ける平滑筋線維の再生、静脈壁の筋性改築、弾力線維叢の形成の諸現象と治癒の関係を追求したもので、癒痕層の形態学的特質や形成機転に関する具体的な検討は行つていない。

私は先づ潰瘍底の線維組織の一般構造を検討して、肉芽層に由来する修復性癒痕組織と異る、規則正しく形成された細線維組織が最外層として存在する事をたしかめ、その形成過程を急性、表存性のものより慢性に至る迄の各段階の潰瘍について追求し、之が反応性の線維増殖であることを証明した。又治癒せる潰瘍癒痕と比較検討してその活動性を明らかにすると共に、治癒に対するこの層の意義を考察した。以下反応層と記するものは Askanazy の癒痕層より修復性癒痕組織を除いた胃潰瘍底の最外層を指している。

〔II〕 検査材料と検査方法

研究材料は長野県南佐久郡佐久総合病院外科に於て昭和30年以降約4年間に切除された胃・十二指腸潰瘍168例中系統的に精査し得た128例で、その内容を大体村上^⑨に従つて分類すると次の如くである。

胃潰瘍: 円型楕円型	71
扁 平	6
対 称 性	12
多 発 性 (不規則排列)	13
(線状排列)	5
不 定 型	3
胃十二指腸潰瘍共存例	12
十 二 指 腸 潰 瘍	15
ストレス潰瘍 (剖検例)	1

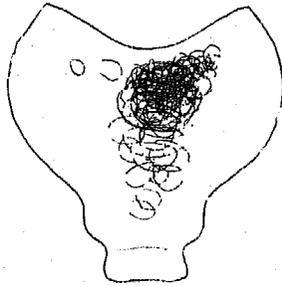


図1 慢性円形潰瘍の分布図

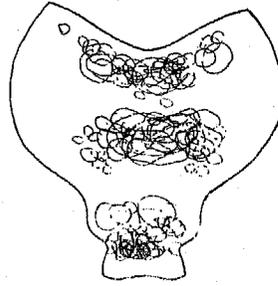


図2 その他の潰瘍の分布図

その発生部位は図1, 図2, に示した。

切除胃は大彎にて開き伸展して10%フォルモールで3~7日間固定し, 小彎及び前後壁の3ヶ所にて噴門側幽門側の胃切除断端をつなぐ連続した切片を作製した。特に肉眼的糜爛を含む全潰瘍及び治癒癒痕は之を落さない様留意した。

染色は全切片につきヘマトキシリン-エオジン染色, アザンマロリー染色, エラスチカワンギーソン染色, リリー氏PAS染色を行ひ一部必要例にギームザ染色, 鍍銀染色による観察を行ひ参考とした。

〔Ⅲ〕 検索成績

1. 胃潰瘍底反応層の一般構造

71例の慢性円形潰瘍を中心として潰瘍底反応層の共通な所見を求めると, 潰瘍底の大部分は規則正しく平行に走る細線維組織よりなるが, 之を従来の観察と逆に最末梢部よりすると, 粘膜下層の生理的に見られる疎鬆な結合線維組織は, 潰瘍口から遠く隔つたある一点より次第にその線維数と密度を増してくる。この線維増殖は必ず粘膜下を横走する血管を中心として起り, 胃壁各層に平行した繊細な膠原線維束よりなり(写真3, 4.) 潰瘍口附近にて捲き上つた形の固有筋層の断端に出逢うが, 固有筋層の断端と粘膜筋板の断端が融合する様な潰瘍に於ては粘膜下反応層の形成の度合いは低い。固有筋層の捲き上げが目立たない潰瘍ではその儘厚みを増しつつ潰瘍口に達する。漿膜下層の場合も全く同様で遠い一点より起つた細線維束は, 外縦筋層と平行して次第にその厚みを増しつつ潰瘍口に向ふが, (写真1, 2.) 固有筋層の断端の捲き上げが少い潰瘍では漿膜下の反応層の形成が少い事は, 粘膜下の場合と逆である。

潰瘍口に於てはこの反応層は, 肉芽層乃至は肉芽層に由来する修復性癒痕組織と接触する。この接触は比較的鮮鋭な境をもつて行われる場合もあるが, 多くは著明な境界なく移行する。炎症性破壊に対する真の意

味での修復性癒痕組織は, 大形の線維芽細胞によつて形成された太い膠原線維が不規則に縦横に走り, 反応層とは形態学的にも明らかな対比を示している(写真5, 6, 7, 8.)。

固有筋層に於ける反応層は前二者程著明には見られないが, やはり可成り隔つた場所より始まり筋線維束間結合織の血管周囲細線維増殖として, 潰瘍口に近づくにつれて目立つてくる様になる(写真9, 10)。併し潰瘍底に於ける平滑筋線維の解離や破壊は總て肉芽層内で起り, 炎症性細胞浸潤や之に伴ふ線維芽細胞の増殖によつて行われる(写真11)。

潰瘍が小彎上に発生した場合, その進展により小網膜にも同様の細線維増殖が起る(写真12)。この場合脂肪織の小葉間血管を中心として発生する為, 円形に近い走行をとるが遂には大量の脂肪組織や所属リンパ節迄捲き込んで直接潰瘍底をつくるようになる。

以上のような反応層の細線維は, 古い潰瘍の潰瘍口附近に於ては互ひに融合して太い成熟した膠原線維を形成するようになるが, 鍍銀染色によつても末梢側の反応層には鍍銀染色により黒染する細線維が多く潰瘍口附近では太く黄色調を帯びて来る(写真8)。PAS染色では末梢側の線維細胞の豊富な反応層の線維は, 色調の明るい弱陽性を示し, 潰瘍口附近の太い線維は融合部丈が暗い色調の弱陽性に染まる事が多い。更に近づくと全体が陽性となり肉芽層乃至はその附近に於ては線維の表面に強陽性の顆粒を附着するようになる。末梢と潰瘍口との中間の部分は症例によつてまちまちである。

胃潰瘍底最外層即ち反応層の線維構造は以上の如くであるが, 完全に治癒した潰瘍癒痕を除いては通常その活動性を証明する2, 3の血管反応の他, 二次的な変化と思われる浮腫, 滲出や炎症性細胞浸潤を伴つてをり, 之等により3つの型に分けて観察する事が出来る。

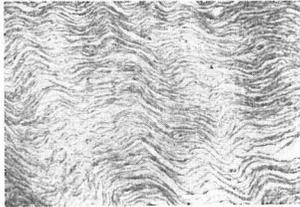
第1型, 既存細小血管外膜細胞の増殖, 規則正しい

走行を示す毛細血管の豊富な新生とその内被細胞の肥大、外膜細胞の増殖、細線維間或は毛細血管周囲に豊富な組織脂肪細胞の出現が見られるもの。

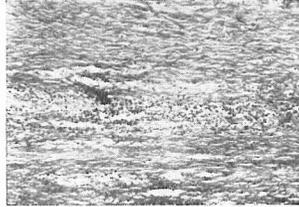
第2型、第1型に限局性の浮腫や漿液の滲出や、血管周囲性の形質細胞、リンパ球、好酸球等の浸潤、リ

ンパ濾胞形成等の加わつたもの。

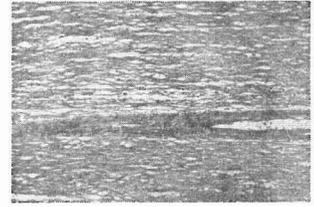
第3型 びまん性高度の浮腫や漿液滲出が見られ、為に既存細線維の膨化、細裂、不規則化が起り、時に各種炎症細胞のびまん性軽度の浸潤が加わる事もあるが第1型と異り組織脂肪細胞は少ないもの。



第 1 型



第 2 型



第 3 型

反 応 層 の 諸 相

このうち第2型は既に形成された、或は形成されつゝある反応層が潰瘍底表層の炎症の影響を受けた変化で、末梢に向つて漸減し遂には第1型に移行する事が多い。第3型は、全身的な高度の貧血や低蛋白血症の影響を受けたと考へられる変化である。第2、第3型は反応層形成中或ひは後に蒙る二次的な変化に属し反応層に対してむしろ破壊的に働くものであり第二編に於て詳しく検討するが第1型は潰瘍底最外層の最も基本的な組織像と考へられる。

2. 反応層の形成に関して

胃潰瘍の発生について、胃粘膜の糜爛や表在性潰瘍が亜急性潰瘍となり更に典型的な慢性円形潰瘍となると考へる進行様式は消化説に於ても胃炎説に於ても変りない^{③⑨⑪⑬⑮⑳㉑}。胃壁深部の血管梗塞によつて発生すると云ふ Hauser の古説を信ずるものは今日少く、アレルギーによる深部発作を説く岡林^⑩もその主な個所を粘膜筋板附近と想定しているので胃潰瘍の大部分は胃粘膜乃至はその附近より発生する事が認められていると考へてよい。しからばこの表層より深化発展する各段階の潰瘍の反応層を追求する事は、反応層形成の姿をも示すものと考へられよう。

a) 糜爛及び表在性潰瘍

胃に於ける糜爛は粘膜筋板より粘膜側の組織欠損であるが、表在性潰瘍と云ふ言葉は人により種々な意味に用いられて来た^{⑫⑬}。最近村上^⑭は潰瘍を1-4度に別け1度を糜爛、2度を組織欠損が粘膜下層に達したものの、3度は固有筋層に達したものの、4度は胃壁全層が破られたものとしているがこゝでは表在性潰瘍を村上の第2度と同様に純解剖学的に扱う事とする。

先づ糜爛の問題であるが、私の材料に於ては潰瘍胃に共存する糜爛として所謂尖堤糜爛、上皮又は腺組織

の壊死より発生した糜爛、更に粘膜基底部分に見られるリンパ濾胞の過熱破壊によつて発生した糜爛等が見られたが、その種類の如何にかゝらず組織欠損が粘膜筋板を越えない場合は周囲に、何等の反応性線維増殖を見る事がなかつた。

之に対して組織欠損が粘膜筋板を越えて始めて粘膜下層に及んだとき、急性潰瘍と云われる状態が出現する。私の材料では第2度の潰瘍はわずか10例であり、その内容は急性単発性のもの2例、慢性再発性のもの2例、ストレス潰瘍1例、胃十二指腸潰瘍共存例2例(内1例は治癒癒痕)多発性潰瘍中の治癒癒痕3例であつた。

〔症例1〕藤○高○ 60才 男

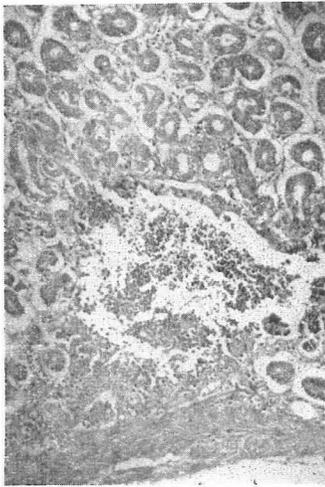
飲酒家で、3年前脳卒中発作があり、若い頃より胃障害を訴えていた。約1週間来下血及び眩暈があり、胃癌の疑いの下に、胃切除術を施行したが、胃角部小彎上に2.5c.m.×4.5c.m.の不定形巨大な潰瘍を認めた。術後4日目ショック状態にて死亡、直ちに剖検を行つた。その主要所見は胃及び腸管内の大量の出血で、胃粘膜には噴門部大彎に沿つて大小多数の出血性糜爛及び何等硬結を伴わない打抜き潰瘍を認めた(写真a.)。

病理組織学的所見: No. 564 胃粘膜の著明な炎症像と、限局性腺組織壊死より第2度迄の各段階の急性潰瘍が見られた。

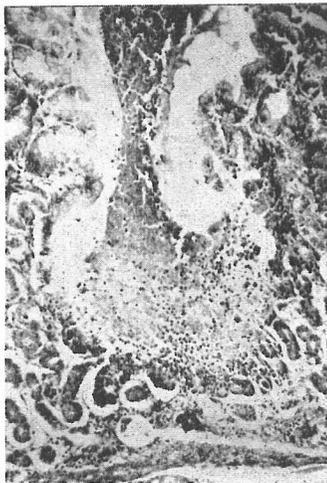
即ち2ヶの限局性腺壊死と1ヶの糜爛、1ヶの第2度急性潰瘍が見られる。第1の腺組織壊死は粘膜筋板直上にあり、胃内腔と交通せず、円形を呈し周囲と鮮鋭に境されている。中心部は壊死に陥つた腺上皮細胞の核影が集積し、大量の赤血球及び少数の好中球が見られたが粘膜下層には何等の変化も認められない(写真b.)。



写 真 a



写 真 b



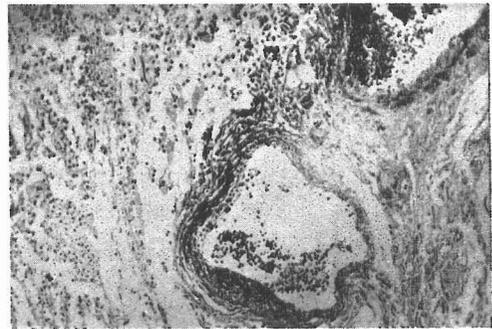
写 真 c

第2の腺組織壊死も同様の所見を呈し、第3の腺組織壊死は糜爛となつて胃内腔に壊死物質の噴出を見る

がやはり粘膜下層に変化を認めない(写真c)。

第4の表在性潰瘍は標本上0.25c.m.の胃粘膜及び粘膜筋板の缺損を見、表面には Askanazy の滲出層に当る壊死物質と白血球が見られ、その直下に一本の太い静脈が横走している。この血管壁の胃腔側は類線維素壊死に陥っているが漿膜側には外膜細胞の増殖が見られる丈である。肉芽層は未だ形成されていないが、上記静脈の内側の粘膜下組織には多数の線維芽細胞様の円形単核細胞の増殖が見られる。この細胞は血管外膜細胞由来のものと考えられ胞状の大きな円形の核をもち、原形質は少いが、既に細長い原形質を持った定型的な線維芽細胞との間にはあらゆる段階の移行像が認められる(写真d)。

潰瘍底よりやや離れた部分でも毛細血管や細血管の外膜細胞の増殖が見られ、特に興味ある事はこのような部分に、既に可成りの組織肥胖細胞が見られる事である(写真e)。



写 真 d



写 真 e

炎症性細胞浸潤は表面に近く、又粘膜筋板附近に好中球、リンパ球、形質細胞が極く少数見られる丈で大部分は線維芽細胞、線維細胞のみその儘増殖している。

以上の所見は胃粘膜深部の限局性腺組織壊死巣が表面に破れて胃液の消化を受け、表在性潰瘍に発達して行く過程を示している。云ふ迄もなく本症例は現在 Stress 潰瘍とされているものであり^⑩、円形潰瘍に進展するものとは異なるものと考へられているが、表面より発生し深部に進展して潰瘍を形成する場合、胃液に直接さらされた組織に起る変化と、之に対する生体の反応を最も端的に示したものと云へよう。即ち類線維素壊死層は胃液にさらされた結合織或いは血管壁に出現し、その下に肉芽層より早く反応性の線維芽細胞の増殖と線維形成が起る事である。本症例は潰瘍発生後最大4日の経過しか持たないわけであるが、炎症性細胞浸潤に先行して細血管及び毛細血管外膜細胞の増殖と之に由来する多数の線維芽細胞の出現、即ち血管間葉系の反応としての線維形成が見られる事は興味ある事実である。

b) 慢性潰瘍

胃潰瘍底の病理組織学的構造が慢性の非特異的炎症である事は、今日一般に認められてをり、殊に手術適応の問題もあつて我々の目に触れる大部分は慢性潰瘍と名づけられるものである。Hauser^⑪は慢性潰瘍の特徴を慢性の炎症性結合織増殖であるとし、Stewart^⑫は潰瘍の急性、悪急性、慢性の区別は、胃壁に穿通している深さ及び潰瘍底に於ける炎症の種類程度によつて別けられるとしている。併し実際には急性増悪や再燃の問題もあつてその組織像は複雑な場合が多い。こゝでは潰瘍の進展に伴ふ反応層の態度を、第3度、第4度の潰瘍のうち治癒期にあるものや特殊な状態にあるものを除外した症例について検討する。

〔症例2〕小○善○○ 62才 男

約10年来殊に毎春胸やけがあり、重曹を常用していたが、最近食后及び空腹時に心窩痛を感じるようになった。33年5月9日農作業中突然嘔気を感じ何等腹痛なく嘔吐した。翌日歩行中再びコーヒー残渣様の嘔吐が2回あり眩暈を感じて11日入院14日胃切除術を行った。潰瘍は円形を呈し浅く小彎上や前壁寄りに認められた。

病理組織学的所見：No. 813 (図3, 症例2) 外縦筋層は大体に於て完全に保たれているが、肉芽層よりの炎症性細胞浸潤が固有筋層中に波及し筋線維の解離や破壊が高度な第3度の潰瘍である。潰瘍底は幽門側にやゝ深く傾斜し滲出層は著明でないが噴煙状の部も見

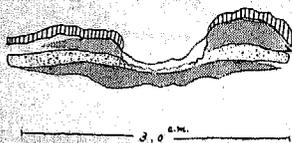


図3 (症例2)

られる。類線維素壊死層は中等度に発達し平坦に肉芽層を被っている。肉芽層の形成もあまり高度でなくこの部の炎症性細胞は主として血管周囲細胞浸潤として深部に波及し、所によつてはリンパ瀰胞を形成しているが、外縦筋外側の反応層には細胞浸潤を殆んど見ない。漿膜下の反応性線維形成は高度で豊富な毛細血管と有核の細線維が胃壁に平行して全く規則正しく形成されている。この部分には組織肥胖細胞が豊富に見られるが、炎症性細胞は全く認められず、浮腫・漿液滲出等を見ない。この反応層の細線維はPAS弱陽性に染まり、その陽性度は末梢に行くに従つて高い。又この線維細胞は毛細血管壁細胞と密接な関係を示す排列をとり、毛細血管壁に近く多量に見られ外形も亦似ている。時には細胞核の2個ある線維細胞も見られるが、肉芽層に見られる如き大形の線維芽細胞を見る事はない。未だ小網膜には反応性線維形成が起つていない。粘膜炎層の反応層は粘膜炎板と固有筋層との融合により潰瘍口と隔てられその形成が弱く、著明な浮腫の存在により線維の細裂が起りPAS染色所見は陰性となつている。粘膜炎板附近には粘膜炎より波及したリンパ球の散在性の浸潤を見るが、この浮腫と細胞浸潤は胃炎の影響と思われこの部分に組織肥胖細胞は少い。

固有筋層に於ける反応性線維増殖も筋線維束間の毛細血管を中心として起り、潰瘍口より遠い部分では薄く、中心に近づくにつれ次第に厚く発達し、筋線維束自身小さく区分されて来る。しかし筋線維の破壊は肉芽層内で行われ、所謂光輝細胞の遊出を見るようになる。筋層内の反応層にも組織肥胖細胞は非常に多量に認められる。

以上の所見は滲出、類線維素壊死、肉芽の各層が平均して発達した第3度の慢性潰瘍に於て、毛細血管壁由来の線維細胞による温和な規則正しい線維形成が最外部に起つている事を示している。この場合反応性線維形成の少い粘膜炎層では、高度の浮腫が見られしかも一旦形成された線維組織の破壊像が見られるに反し、漿膜側では浮腫、滲出等がなく高度に典型的な線維増殖が見られる事は、此の層の発生機転を示して興味あることと考へられる。

〔症例3〕中○喜○○ 32才 女
約5年来空腹痛、胸やけ等があつたが半年前より食慾不振におちいり体重減少が著明となつて来た。33年1月入院胃切除術を行った。潰瘍は小彎上にあり円形を呈し潰瘍底は比較的浅い。

病理組織学的所見：No. 481 (図4, 症例3) 固有筋層が完全に離断され、潰瘍口に向つて捲き上げられて

病変は、潰瘍の深部に達し、固有筋層が完全に離断され、潰瘍口に向つて捲き上げられて

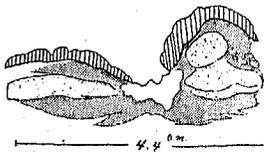


図4 (症例3)

いる第4度の潰瘍で、滲出層は辺縁部に著明に見られ殊に噴門側に噴煙状の線維素、白血球の滲出を見る。類線維素壊死層は一部を残して消失し肉芽層が直接潰瘍表面に露出している。この層には炎症性細胞浸潤が島状に所々に認められる丈で、大形の線維芽細胞の高度の増殖と之に伴う膠原線維の不規則な形成が見られ、硬化して細胞成分の少い真に癒痕組織と呼ぶにふさわしい部分も認められる。肉芽層の炎症細胞は好中球は表面近くわずかに見られるのみで、大部分はリンパ球、形質細胞、好酸球である。このうち形質細胞は血管周囲細胞浸潤として反応層内に次第に勢力を弱めつゝ侵入して行くが、末梢部に於ては第2例の最外層と同様規則正しく走る幼若細線維と組織肥胖細胞のみとなり炎症細胞をみなくなる。反応層の細線維は末梢に於てはPAS染色弱陽性で中心に近づくにつれて陰性となり、更にこれ等が2本3本と合して太くなりその融合部が暗い弱陽性になって行く状態が認められるが、症例により不規則で場所により必ずしも一定しない。又反応層には組織肥胖細胞が極めて豊富に見られるが肉芽層、癒痕層内には殆んど見られない。最外側には小網膜にも反応性線維化が認められる。粘膜下の反応層は漿膜側に比し発達が悪く、固有筋層と粘膜筋板の両断端の融合が見られる。殊に噴門側に於ては輪走筋及び粘膜筋板より大量の再生平滑筋線維の結節状増殖が見られ、潰瘍縁盛り上りの原因をなしている。

以上の所見は典型的な慢性潰瘍に於ても、潰瘍底の大部分をなす最外層は反応層であり、真の意味の癒痕組織はその内側のわずかな部分を占めているに過ぎない事を示している。しかもこのような比較的古い潰瘍に於ても、反応層には常に線維の形成が行われ、しかも末梢部に幼若な細線維が多い事、及びこの部に豊富な毛細血管の新生を見、血管内被細胞の肥大や外膜細胞の増殖の著明な反面、その閉鎖されたものを見ない事はこの層が非活動的な癒痕組織でない事を示している。

3. 潰瘍治癒癒痕に於ける反応層

胃潰瘍発生の問題と共に治癒の問題は重要であり、病理組織学的にも深い関心が払われて来たが、私は反応層が活動性の慢性潰瘍と治癒した癒痕性潰瘍との間にどのような異つた組織像をもっているか、又治癒現象と反応層との間にどのような関連性が認められるか興味を抱くものである。

急性潰瘍が治癒し易く、又慢性潰瘍でも浅く小さいもの程治癒し易い事は周知の事実であるが⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾、慢性潰瘍の場合、終局的な治癒、即ち潰瘍底の再生上皮による被覆や、腺組織の分化の起る前に2つの問題がある。1つは再生筋線維⁽⁷⁾⁽¹²⁾⁽²⁰⁾、新生弾力線維⁽⁷⁾⁽²⁴⁾、癒痕組織等⁽²⁾の収縮による潰瘍面積の縮小であり、1つは肉芽組織の発達による組織欠損の充填⁽¹⁾⁽²⁰⁾と之に引き続いて起る潰瘍底の清浄化である。

又潰瘍底に於ける血管の変化は当然治癒に関係ある問題であるが、その数多くなされている研究の大部分は潰瘍の発生と結びつくものである⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾。

私の材料によると、完全に上皮化の起つた治癒癒痕は17例に23個認められた。その内容は慢性円形潰瘍3例(3個)扁平潰瘍1例(1個)対称性潰瘍4例(7個)不規則の排列を示す多発性潰瘍4例(5個)線状排列を示す多発性潰瘍3例(5個)胃十二指腸共存潰瘍2例(2個)である。

之等の治癒癒痕を深さで分けると、第4度14個、第3度5個、第2度4個であつた。

このうち平滑筋線維再生の極めて旺盛な例は第4度のものに6例、第3度のものに1例認められたがMeyer⁽⁷⁾の云う如く真の再生でなく、増殖間葉細胞のeine funktionell induzierte Differenzierungであるか否かわ別として、その他の例も全体として再生現象は良好な所見を示していた。再生した平滑筋線維は旧潰瘍底の表層近く見られ主として粘膜筋板由来のものと考えられるが、症例3に示したような固有筋層より起つたと考へられるものも認められた。

弾力線維の新生は第4度の潰瘍の2例に著明であるのみで、殆んど見るべき新生を示さないものも可成りあつた。この弾力線維は古い潰瘍の修復性癒痕組織の部分に主として形成され、上記平滑筋の再生線維に誘導されて発生すると思われる所見があり、(写真22, 23)あたかも横紋筋の腱の如く、断裂した固有筋層と中央の癒痕組織をつないでいるものも見られた(写真22)。したがつて平滑筋再生線維を混じらない反応層には相当古い治癒癒痕中にも全く認められない事が多い(写真24)。

次に反応層の態度である。治癒過程の進行と共に反応層の細線維は次第に太い成熟した膠原線維となり、細胞核は少くなり場所によつては波状を呈し受動的に収縮している(写真19, 20)。炎症性細胞浸潤は時と共に消失すると全時に、組織肥胖細胞は比較的古いものにも見られるが之もやがて消失して行く。豊富な毛細血管は内皮細胞の肥大がなくなり外膜細胞も目立た

なくなつて来るが血流は最后迄失われない場合が多い(写真20, 24)。

治癒癒度に於ける線維成分は従来より可成りの吸収を受けると考へられているが⁽²⁰⁾、潰瘍治癒癒痕も反応層の側方の拡がりは高度であつても厚さの少ないものが多く、全体として活動時より相当扁平化しているものと思われる。この傾向は殊に中央部に強く、かつての肉芽層乃至は癒痕層(写真17, 18)が強大でない潰瘍が治癒し易い事を示している。

〔症例4〕 森〇栄〇〇 53才 男

不規則の排列を示す多発性潰瘍で、1個の再燃性潰瘍と3個の治癒癒痕をもち夫々第4度(No.440)、第3度(No.444)、第2度(No.441)、第4度(No.442)の深さを示している。

病理組織学的所見：(図5) 粘膜筋板は0.6cmに亘つて欠損しその上を幽門腺に分化した、丈の高い再生粘膜が完全に覆つている。肉芽組織は見られない。修復性の癒痕組織はその不規則な線維走行と密度

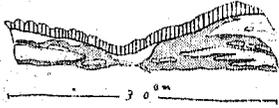


図5 (症例4)

の差によつて、反応層とまだはつきり區別出来るが、一般に固有筋層兩断端から胃壁各層に平行するような走行を示す再生平滑筋線維の増殖によつて、可成りの改築を受けている。反応層は粘膜下にも漿膜下にも厚く広範囲に形成され、旧潰瘍口附近では強く波状を呈している。線維は不規則に太くなり細胞核は明らかに減少している。毛細血管は内被細胞、外膜細胞が目立たなくなり、生理的のものに近くなつていて血流の途絶は見られない。反応層に炎症細胞は見られないが組織肥胖細胞は比較的多数認められた。

(症例5) 小〇久〇 28才 男

小彎上に第4度の円形潰瘍(No.101)後壁に第4度の治癒癒痕(No.103)が見られる。

病理組織学的所見：No.103, 1.2cmの粘膜筋板の欠損の上を複雑に腺組織に分化した粘膜が覆つている。反応層の横の拡がりは広汎であるが中央部が特に薄い事は図6に示した通りである。この部の修復性癒

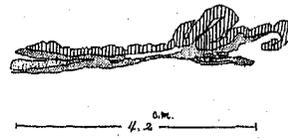


図6 (症例6)

痕組織は、症例4と同様固有筋層由来の平滑筋再生線維の横走による改築が高度であり、為に潰瘍底全体がアザン染色では赤橙色に、PAS染色では黄色に染まつて見える程である。又このような再生平滑筋線維一本一本の外側を包む如く、驚く程大量の弾力線維の新生が見られるが、一方平滑筋線維再生の全く見られない反応層には弾力線維も見られない。反応層の膠原線維は症例に比しより多く太いものが混じている。又毛細血管は数も少くなり、内被細胞の状態も全く生理的なものと同じで外膜細胞はその存在が明らかでない。組織肥胖細胞も少く、炎症細胞もみられない。

〔IV〕 総括と考按

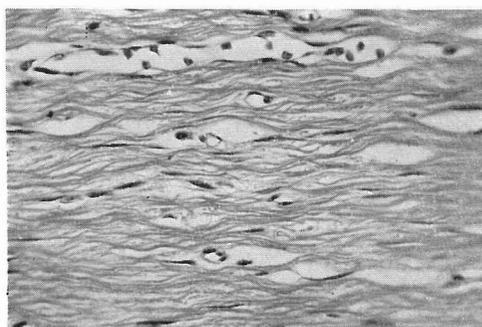
胃潰瘍が胃壁の如何なる部分より発生し、又その初期の変化が如何なるものであるかと云う事は、発生病理に直接つながる重要な問題であり古くより種々論議されて来た所である。我が国に於ても近時これに関する業績が相ついで発表されているのであるが⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾⁽²⁴⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³¹⁾、未だ解決された問題でなく、その発生部位に関しても意見の相違が見られている。併しいづれの説をとり、いづれの部位より発生するとすものでも、今日では組織障害発生後に加わる胃液の消化作用が認められてをり、潰瘍は粘膜又は粘膜筋板附近の粘膜下組織より発生し、次第に深化拡大して行くものと考えられている。この場合慢性潰瘍の最外層を癒痕層と固定して考へる事は困難で、慢性潰瘍に於てもその活動が持続し深化して行く場合は最外層には常に造線維作用が進行していると考へねばならない。私はこの観点より総ての胃潰瘍の最外層を病理組織学的に検討し、Askanazy以来癒痕組織として疑われる事のなかつたこの層が潰瘍の深化拡大に伴つて反応性に形成された特徴ある線維組織であり、潰瘍表面の炎症性破壊に伴つて発生する修復性癒痕組織とは著しい対比を示すもので(表1)潰瘍底は正確には滲出、類線維素壊死、肉芽、癒痕、反応の5層に区分されねばならないこ

表 1. 癒 痕 層 と 反 応 層 の 差 異

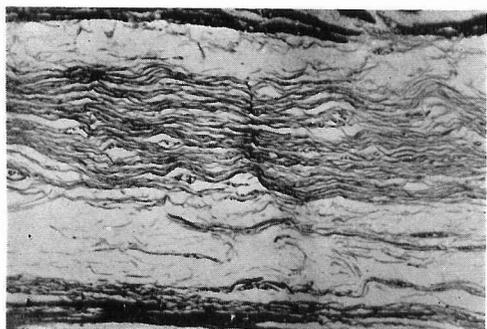
	位置と拡がり	線 維 構 造	造線維細胞	組織肥胖細胞	炎症性細胞	既存血管の変化
癒 痕 層	肉芽層と反応層の間、小範囲	太い膠原線維不規則に配列	線維芽細胞	豊 富	びまん性に多数	(+) ~ (卅)
反 応 層	最 外 層 広 範 囲	細い膠原線維規則正しく配列	線 維 細 胞	少量又は(-)	血管周囲性に少数 或は (-)	(-) ~ (+)



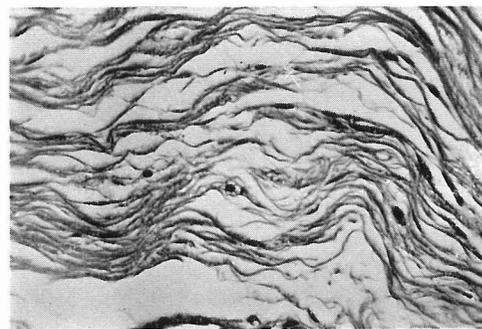
(写真 1) 漿膜下に広範囲に形成された反応層
(症例 2 No.813 PAS)



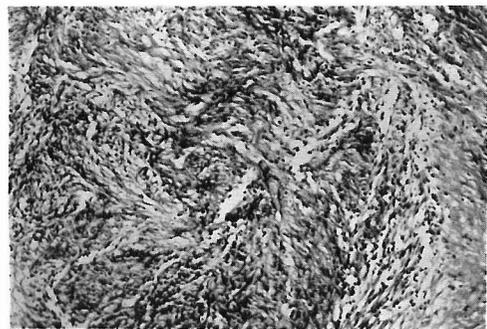
(写真 2) 同左 毛細血管の規則正しい新生
(症例 2 No.813 H. E.)



(写真 3) 粘膜炎下反応層の末梢部
(症例 3 No.481 Azan)



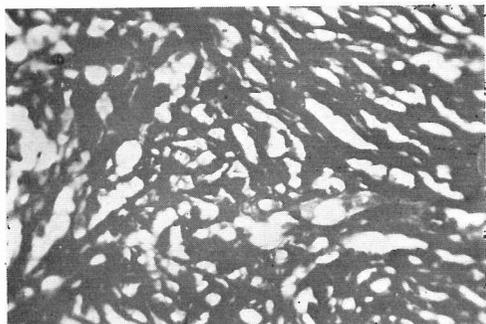
(写真 4) 同左 幼若な線維と組織肥胖細胞
(症例 3 No.481 PAS)



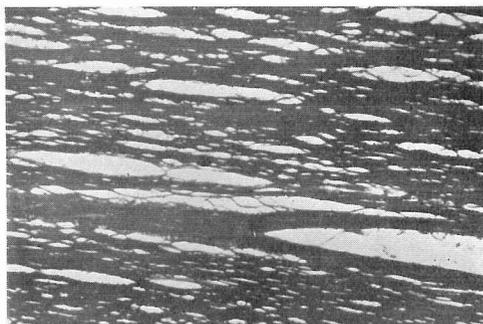
(写真 5) 修復性癒痕組織
(症例 3 No.481 H. E.)



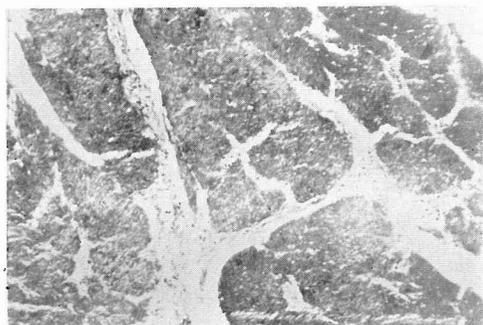
(写真 6) 同左 大形の線維芽細胞の不規則高度の増殖
(症例 3 No.481 Azan)



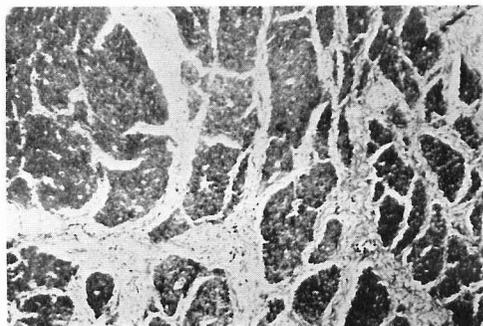
(写真7) 癒痕層の不規則な太い膠原線維
(症例3 No.481 銀)



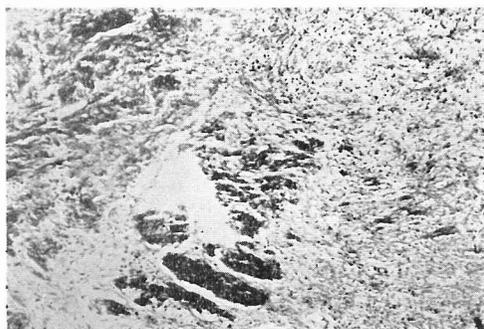
(写真8) 末梢に近い反応層
(症例3 No.481 銀)



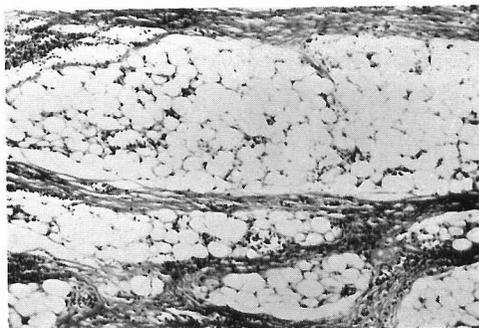
(写真9) 固有筋層内の反応性線維形成
(症例2 No.813 Azan)



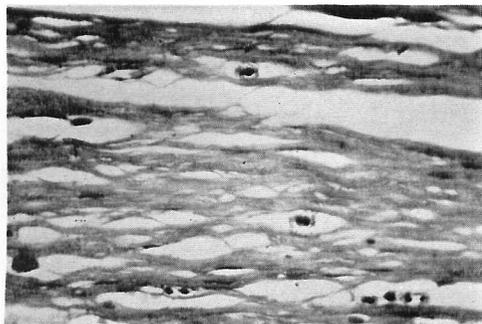
(写真10) 同左 潰瘍口に近い部分で高度
(症例2 No.813 Azan)



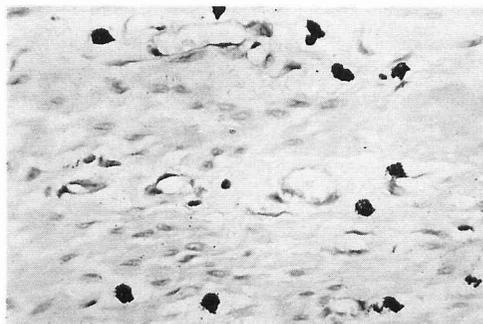
(写真11) 肉芽層に於ける固有筋層の破壊
(症例2 No.813 Azan)



(写真12) 小網膜に形成されつゝある反応性線
維形成 (症例3 No.481 Azan)



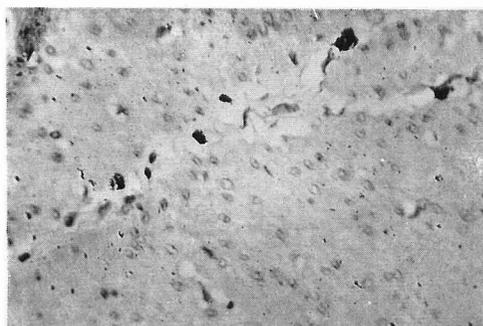
(写真13) 反応層の組織肥胖細胞
(症例 3 No.481 PAS)



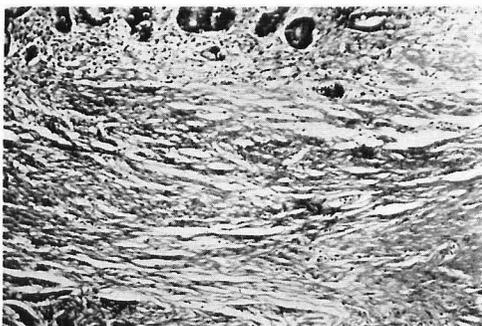
(写真14) 同左 毛細血管外膜細胞の増殖と肥
胖細胞 (症例 3 No.481 Giemsa)



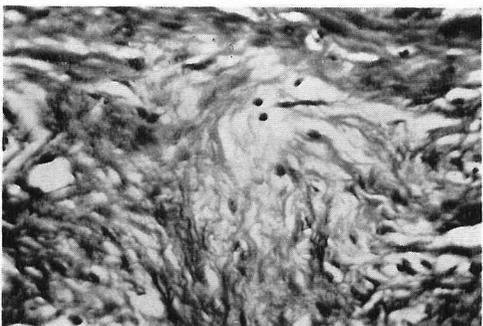
(写真15) 線維芽細胞に接触している肥胖細胞
(症例 1 No.563 Giemsa)



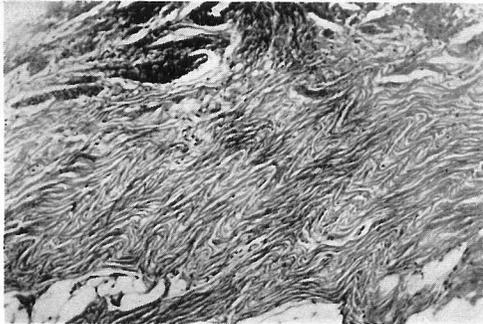
(写真16) 固有筋層内の反応性線維形成と肥胖
細胞 (症例 3 No.481 Giemsa)



(写真17) 再生粘膜とその下の癭痕層
(症例 4 No.442 H. E.)



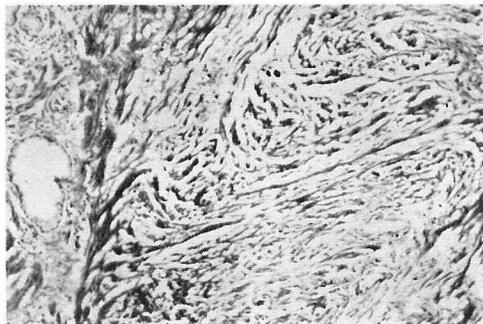
(写真18) 同左 不規則密な修復性癭痕
(症例 4 No.442 PAS)



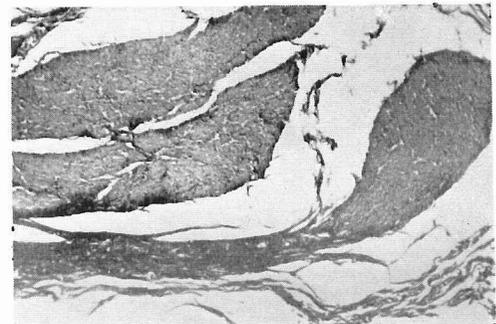
(写真19) 治癒潰瘍の漿膜下反応層
(症例 4 No.442 H. E.)



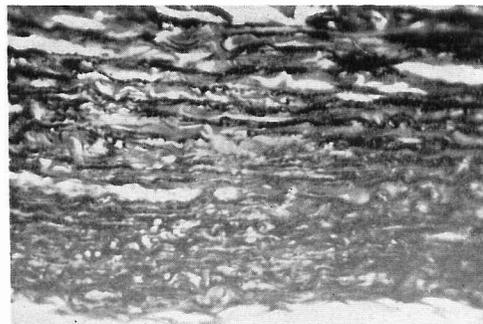
(写真20) 同左 古い反応層, 毛細血管目立たず
(症例 4 No.442 PAS)



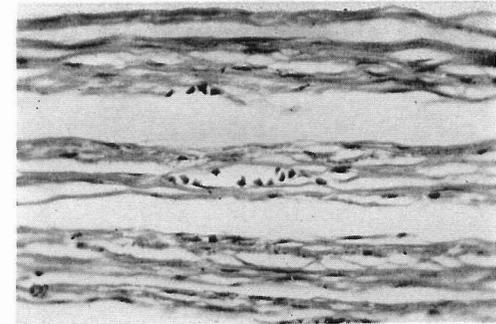
(写真21) 粘膜炎下反応層に結節状高度に再生した
平滑筋線維
(症例 3 No.481 Azan)



(写真22) 固有筋層より臍の如く癍痕層につな
がる弾力線維
(症例 5 No.103 El.-V. Gieson)



(写真23) 治癒癍痕中の再生平滑筋線維と弾力
線維
(症例 5 No.103 El.-V. Gieson)



(写真24) 平滑筋再生のない部分の反応層, 弾力
線維なし
(症例 5 No.103 El.-V. Gieson)

とを知つた。

この反応層の形態学的詳細は検索成績に記載したが、その形成に関し少しく考察を加へたい。先づ糜爛の状態ではそれが如何なる種類のものでも、周囲に結合織増殖を来す事がなく、組織缺損が粘膜炎下に及んだとき始めて血管壁外膜細胞の増殖とこの線維芽細胞転化による線維形成が起り次第に周囲に波及進行する。缺損が粘膜炎下に止まるもや、持続進行した型の潰瘍では肉芽層の形成が著明となり、表層に近く液体成分の滲出や、炎症性細胞浸潤が高度となり可成遠く迄リンパ球や形質細胞の浸潤が見られるようになるが最末梢部には、典型的な反応層が形成されて来る。固有筋層の断絶が起りつゝあつても縦走筋が保たれているような潰瘍では、その外側即ち漿膜炎下の反応層が炎症性細胞浸潤や浮腫、漿液滲出等が全くなく純粋な形で形成される事は症例3に記載した通りである。固有筋層の完全な断絶を来した如き慢性潰瘍の場合は、多かれ少かれ表面よりの炎症の影響をうけている事が多い。併しこの場合でも末梢に近づくにつれて純粋な型の反応層を見る事が出来る。

反応層の線維形成が末梢に於て盛んに又純粋に行われている事は鍍銀染色所見によつても示されている。即ち末梢部に認められるような好銀性の細線維は潰瘍底に近づくに従つて次第に太く融合するものが多くなつてくる。この事柄はPAS染色所見によつても裏づけられる。即ち末梢の細線維は明るい弱陽性に染まるのに対し、潰瘍口に近づくにつれ不定となり陰性のもも見られ、肉芽層附近では暗い弱陽性となり更に強陽性の顆粒を附着するようになる。線維新生と間質多糖類の関係は近時次第に解明されつゝあるが、木村^⑧は胃潰瘍底の間質多糖類反応陽性物質(特にPAS-染色所見に於て)は極度の増量から軽度のもの迄その動揺が甚だしく、膠原線維の増生と必ずしも平行しないが、膠原線維が多量且つ太く成熟している例ではかへつて少いと云う成績を示している。私の検索では此の染色性の動揺が激しい事は主として表面よりの炎症の影響によるものと思われ、又末梢の細線維自身が明るい色調の弱陽性に染まる事は、この部分に細胞核の多い事と共に幼若な状態を示しているものである。

反応層の毛細血管は極めて豊富で、上記細線維と平行に規則正しく新生しているが、その大多数のものに血管内皮細胞の肥大と外膜細胞の増殖が見られるのはこの層の活動性を示すものである。殊に外膜細胞は周囲の幼若線維細胞核と区別し難いものや、2核のものも見られ、Maximow^⑨の undifferentiated perivascular cell と考へた方がよいようなものも多く認められ

た。いづれにしても、以上のような所見は反応層が血管間葉系の反応として形成されるものである事を示している。

更に反応層には肉芽層や癒痕層に比し著しく大量の組織肥胖細胞が認められる。殊に症例1の如く、潰瘍発生前最大4日の経過しかもたない例に於て、炎症性細胞浸潤なく反応性の線維増殖が起り、しかも血管周囲に可成りの組織肥胖細胞を見た事は印象的であつた。組織肥胖細胞が生理的にも胃腸管に豊富に存在する事は Ehrlich^⑩によつて指摘され、胃潰瘍底の固有筋層に著明に見られた例を Stewart^⑪も注目した。Holmgren^⑫, Maximow^⑬等によれば組織肥胖細胞は間葉系細胞から特殊に分化したもので、殊に Marchand はその起源を血管外膜細胞に求めている。又その好塩基性顆粒は結合織基質の一つである Heparin で、天野^⑭は試験管内実験に於て溶性膠原の線維形成に対する補助剤としてこの Heparin の意義を強調している。Stemmeler は腫瘍でも又肝硬変の如き疾患でも、結合織の産生が強ひられているときは組織肥胖細胞が増加し、反対に硬化の末期には全く見られなくなると云つてゐるが、この事は慢性胃潰瘍底の反応層についてもよく一致する。胃潰瘍治癒癒痕について反応層を検討すると、以上のような活動性は次第に見られなくなり、線維自身細胞核を失い太く硬化し、毛細血管は減少し内皮細胞は目立たなくなり、外膜細胞は殆んど見られず、組織肥胖細胞も消失してゆく。既述のように慢性潰瘍の治癒現象に関する組織学的研究は比較的多く、治癒に対する種々な因子が明らかにされて来ているが、この反応層の形成こそ最も重要な因子の一つとして重視されなければならない。その根拠は次の3つである。

(1) 壊死や内腔閉鎖を伴ふ如き胃潰瘍底の高度の血管変化は、主として肉芽層或ひは癒痕層内のみ見られるが、反応層には殆んど存在しない。このような血管変化が潰瘍発生の原因にせよ結果にせよ、治癒に関しては強い障碍になつてゐる事はたしかで、反応層に見られる豊富な毛細血管は閉鎖された既存の小動脈にかわり、潰瘍底の血行を維持する重要な副行枝を形成していると考へられる。

(2) 潰瘍口縮小と云ふ治癒機転に関して反応層は積極的な意味を持たないが、反応層形成自身が固有筋層の著しい破壊を伴わない事は、平滑筋機能の障碍とならない事を意味している。又平滑筋線維再生現象は治癒潰瘍によく認められる所見であるが、多くは治癒過程の相当進行したものに見られるのに反して、反応層の形成は発生初期より一貫して認められる、より重

要な血管間葉系の反応であり、穿孔より生体を守る合目的な意味すらはつきり認められるものである。

(3) 線維増殖の高度な所謂肝臓性潰瘍に於ては治癒が困難になつて来ると云ふ事は、従来より屢々指摘されて来たが、私の治癒症例では反応層が広範囲に形成された第4度のもも決して少くなかつた。このようなものに共通して認められる事は、修復性の瘢痕組織が少く全体として扁平で殊に中央部が薄い事である。この事は胃壁各層に対して平行して規則正しく形成される反応層は粘膜再生の妨げとならず、肝臓性潰瘍の難治の理由をもし組織学的に求めるならば、強大に発達した瘢痕組織と潰瘍口の深蝕が負うべきである。併し之もむしろ治癒し難い他の因子の為癒痕化が強大となり、この為更に治癒し難くなると云う悪循環として理解しなければならない。

以上のような治癒に関する潰瘍底結合織増殖の問題も、従来癒痕層とのみ扱われて来たものを、修復性癒痕組織と反応性線維組織の2つに別けて考察する事によつて始めてその矛盾が解決出来るのである。

[V] 結 語

Askanazy 以来癒痕層として全くかえり見られなかつた胃潰瘍底最外層の形成機転及び存在意義について疑問をもち、128例の潰瘍切除胃の系統的な病理組織学的検索を行い次の如き結論を得た。

(1) 潰瘍底に広汎に形成された線維組織の大部分は修復性癒痕組織ではなく、慢性潰瘍の活動の全期間

を通じて緩徐に形成され拡大して行く反応性の線維組織である。

(2) この反応性線維形成層と修復性癒痕層とは、組織学的に明確な対比を示す為、従来4層に別けられていた慢性胃潰瘍底の組織構造は、滲出、類線維素壊死、肉芽、癒痕、反応の5層に別けられねばならない。

(3) 反応層の形成は潰瘍表層よりの炎症性細胞浸潤や浮腫、漿液滲出等の影響によるものではなく、潰瘍底表層に炎症性細胞浸潤を起す刺戟と同じものが同時に血管間葉系の活動をうながし、遠心的に胃壁各層に平行した規則正しい細線維の増殖と毛細血管の新生をもたらすものであると考えられる。

(4) 慢性潰瘍の反応層が活動状態にある事を細線維の染色所見、毛細血管内皮細胞の肥大、外膜細胞の増殖、豊富な組織脂肪細胞の出現をもつてたしかめた。

(5) 治癒せる潰瘍癒痕の反応層は活動性が次第に減少し硬化するようになるが、反応層の形成自身生体防衛的な意味があるのみならず、此の層に豊富に新生された毛細血管は、閉鎖された既存の小動脈にかわり潰瘍底の血流を維持する副行枝をなすものである。したがつて反応層形成の良否は潰瘍の治癒傾向に影響する。

(文献は第2編に記載した)。