

Non-steroidal anti-inflammatory drugs および胆汁による reactive gastritis の組織像についての比較

梅 沢 裕 信

東京医科大学内科学第四講座
(指導：斎藤利彦主任教授)

【要旨】 NSAIDs と胆汁は異なった因子であるにも関わらず、それらの胃粘膜障害は reactive gastritis として同じ病名に分類されている。そこで筆者は NSAIDs 内服 15 例の reactive gastritis と胆汁逆流による 23 例の reactive gastritis (残胃 14 例と非手術例 9 例) の組織像の違いについて病理組織学的に比較検討した。NSAIDs による reactive gastritis は胆汁による reactive gastritis に比べて、有意に腺窩上皮の粘液量が多かった、また有意に増殖帯は短く、さらに粘膜内平滑筋線維の量や粘膜内毛細血管数が有意に多かった。Sydney System の reactive gastritis には異なった因子による胃粘膜障害が含まれており、今後、各因子別に reactive gastritis を再検討する必要がある。

はじめに

1986年に Dixon ら¹⁾ は 98 例の胃生検材料 (残胃 23 例を含む) を検討し、胃内胆汁酸濃度の高い群では特徴的な病理組織像が認められることを報告している。すなわち、高胆汁酸濃度群では腺窩上皮の過形成、粘膜内浮腫、線維筋症、および毛細血管の拡張、急性および慢性炎症細胞浸潤が有意に低いと述べている。彼等はこれら一連の病理組織像を示す胃炎を reflux gastritis とし、胃内胆汁逆流が原因であるとしている。

1990年に Sobala ら²⁾ は、胃手術歴の無い 316 症例の胃生検材料を検討した結果、15% が reflux gastritis と同様の病理組織所見を呈し、これら症例においては非ステロイド系抗炎症薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs : 以下 NSAIDs) を長期に内服している率が有意に高値であるが、胃内胆汁酸濃度は有意な高値を示さないと報告している。彼等はこれらの原因が、NSAIDs 長期内服によることと考え、chemical gastritis の呼称を提唱している。その後も NSAIDs 内服者に reflux gastritis もしくは chemical

gastritis が多く見られる (16.3~32.0%) とする報告がなされている^{3~11)}。

1990年に Price 等により作成された Sydney system¹²⁾ では、reflux gastritis または chemical gastritis は reactive gastritis と呼ぶことが提唱されている。同システムでは臨床情報に基いて胆汁逆流が原因と考えられる場合には Bile-associated reactive gastritis (以下 BARG)、また NSAIDs 服用が原因と考えられる場合には NSAIDs-associated reactive gastritis (以下 NARG) とそれぞれ呼ぶことが提唱され、両者は組織病理学的には同一に扱われている。1995年に改定された The up-dated Sydney System¹³⁾ でも、reactive gastritis と化学物質や薬剤との因果関係が示唆されているが、原因別に reactive gastritis の組織所見に差があるかどうかは検討されないまま現在にいたっている。

今回、筆者は reactive gastritis のうち、NARG と BARG の病理組織像に差があることを見出したので報告する。

2000年1月31日受付, 2000年3月3日受理

キーワード: 反応性胃炎, 非ステロイド系抗炎症薬, 胆汁

(別刷請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第四講座 梅沢裕信)

対象と方法

1. 対象

対象症例は、組織学的に reactive gastritis の像を示し、*Helicobacter pylori* が陰性の症例とした。胃手術歴が無く NSAIDs 内服を少なくとも4週間以上（4週～96週，平均12週）続けた症例100例（以下 NSAIDs 内服例）のうち，対象となった症例は15例であった。

胆汁逆流による reactive gastritis は以下の2群である。1つは Billroth II 法による胃垂全摘出術施行後少なくとも10年以上経過（10年～22年，平均15年）後に何らかの理由で残胃を摘出された症例40例（以下残胃例）のうちから抽出された14例と，胃手術歴が無く胃内視鏡検査にて胃内胆汁逆流を認めた15例から対象となった9例である。そのうちのわけは（Table 1）に示す通りで対象となった各群間で年齢，性比に有意差は認めなかった。

2. 検討部位と検討数

NSAIDs 内服例は，前庭部小弯，大弯の活動性病変（内視鏡的に潰瘍またはびらん辺縁，あるいは発赤粘膜）からの生検材料（平均2.3個，各症例1～5個），および前庭部小弯，大弯の非活動性病変（内視鏡的正常粘膜）からの生検材料（平均1.7個，各症例1～4個）をそれぞれ用いた。胆汁逆流による reactive gastritis で残胃例は，手術材料の肛側吻合部より1cm以内の肉眼的正常粘膜部の小弯，大弯からそれぞれ1切片ずつを作製し用いた。胃手術歴の無い全胃例は，前庭部の活動性病変（内視鏡的潰瘍またはびらん辺縁，あるいは発赤粘膜）よりの生検材料を（平均2.3個，各症例2個～4個）用いた。各材料は10% フォルマリン固定後パラフィン包埋された。

3. 免疫染色方法

各ブロックから室温自然乾燥させた3μm連続薄切片を作成し，ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色に続いて *H. pylori*，Ki-67，デスミンの各免疫染色を行なった。免疫染色は，ヒストファイン SAB-PO キット（ヒストファイン Co. LTD，東京）を用い SAB（streptavidin-biotin）法にて施行した。すなわち，切片を脱パラフィン後 PBS 洗浄し内因性ペルオキシダーゼ除去，10% 正常ウサギ血清で

Table 1 Details of patients investigated

Subclassification of reactive gastritis		Male	Female	Mean age (range)
NARG	Whole stomach	6	9	67 (43～83)
BARG	Remnant stomach	8	6	71 (53～87)
	Whole stomach	5	4	65 (41～80)

NARG: NSAIDs-associated reactive gastritis.
BARG: Bile-associated reactive gastritis

非特異的反応ブロッキングを施し，一次抗体を各々反応させた。使用した一次抗体は抗 *H. pylori* 抗体（B471，ウサギポリクローナル抗体，1:100，DAKO Co. LTD，東京），抗 Ki-67 抗体（MIB1，マウスモノクローナル，1:50，Immunotech，S.A フランス）および抗デスミン抗体（D33，マウスモノクローナル，1:100，DAKO Co. LTD，デンマーク）である。次いでビオチン標識ウサギ抗マウス IgG 抗体を反応させ，更にストレプトアビジンペルオキシダーゼを反応させた。これをジアミノベンチジンにより発色させ，最後に *H. pylori* と，デスミン免疫染色はメチルグリーン後染色を，Ki-67 免疫染色はヘマトキシリン後染色を施した。なお，抗原賦活化の目的で Ki-67 免疫染色に先だってマイクロウェイク処理を，また *H. pylori* と，デスミン免疫染色に先だって 0.1% トリプシン処理をそれぞれ行なった。

4. 免疫染色の陽性判定

Ki-67 陽性細胞は，濃度の濃淡にかかわらず核が茶褐色に染色された細胞とした。陽性コントロールとして上皮増殖帯やリンパ濾胞胚中心細胞を用い，これらが陰性の場合には対象から除外した。*H. pylori* 免疫染色で茶褐色の染色はそれぞれその濃度や形状に関係なく，*H. pylori* 陽性と判定した。*H. pylori* 免疫染色の妥当性については既知の *H. pylori* 陽性標本を同時に染色し確認した。デスミン陽性細胞は濃度の濃淡に関わらず細胞質が茶褐色に染色された細胞とした。正常平滑筋細胞（粘膜筋板や固有筋層の細胞）を陽性コントロールとし，これらが陰性の場合には対象から除外した。

5. 胃炎の評価

各検体は Sydney System^{12, 13)} に準じて評価し、腺窩上皮の過形成、粘膜内浮腫、平滑筋の増生や毛細血管の拡張がみられ、慢性および急性炎症細胞浸潤は正常範囲内か軽度のものを reactive gastritis とした (Fig. 1, 2, 3). この reactive gastritis 症例につき、NARG 群と BARG 群を、内視鏡所見別に、腺窩上皮粘液量、腺窩上皮過形成の程度、粘膜内平滑筋線維量、粘膜表層部毛細血管数、および腺窩上皮幅についてそれぞれ比較検討した. すなわち、(1). 腺窩上皮粘液量の評価は Kawano ら¹⁴⁾ の評価法を基準とし、HE 標本上で各切片毎に垂直切れ腺管 10 腺管を選び、各腺管から 10 細胞について核上部細胞質の長さ (μm) と粘液部分の長さ (μm) とを測定し、両者の比率 (%) を算定した (Fig. 4, 5). (2). 腺窩上皮の過形成の程度を評価するため、各症例の大弯側から得られた検体より、Ki-67 免疫染色標本にて垂直切れ腺管を平均 3 本 (2~4 本) 選びそれぞれの腺管を粘膜表層から 50 μm ごとの区間に分け、各区間で全細胞に占める Ki-67 陽性細胞の割合が 30% を越える区間をすべて増殖帯の区画とみなし、それらの総和を増殖帯と定めた. その増殖帯より表層側部分を腺窩上皮部、深層側部分を腺部と定め、それぞれの部分の長さ (μm) を測定した. そして、各部分が全腺管長に占める割合 (%) を算出した (Fig. 6). (3). 粘膜内平滑筋線維の量の評価のため、デスミン免疫染色標本 (Fig. 7) の増殖帯

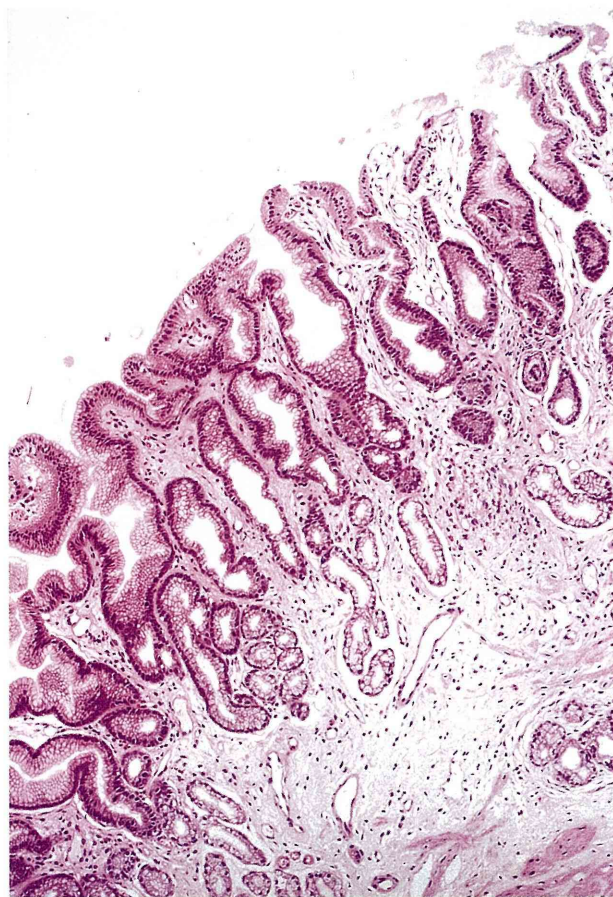


Fig. 1 Biopsy specimen from an area of mucosa with an endoscopically normal appearance in a patient taking NSAIDs, showing foveolar hyperplasia, edema, fibrosis, telangiectasia and a paucity of inflammatory cells.

Diagnosed as NSAIDs-associated reactive gastritis. H&E $\times 25$

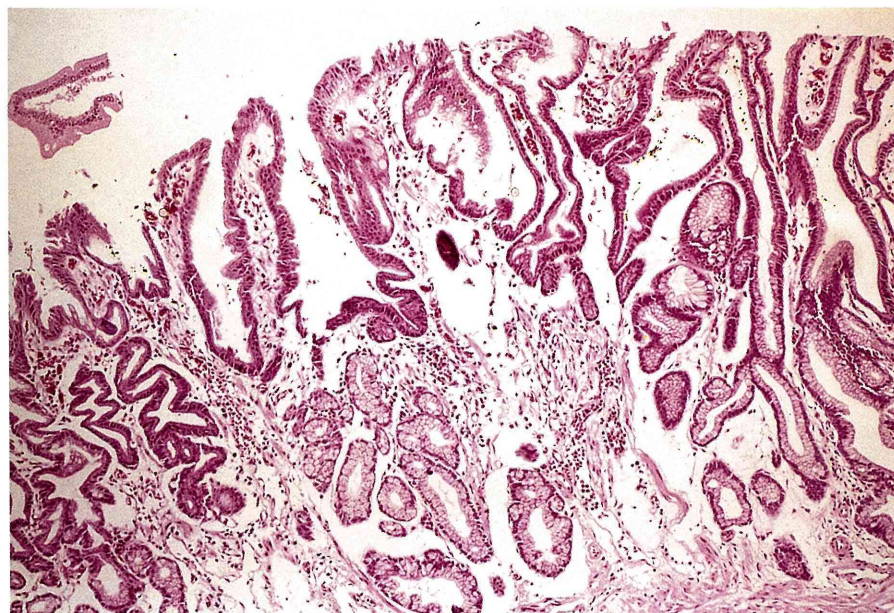


Fig. 2 Surgical specimen of the remnant stomach, showing foveolar hyperplasia, edema, fibrosis, telangiectasia and a paucity of inflammatory cells.

Diagnosed as bile-associated reactive gastritis. H&E $\times 25$

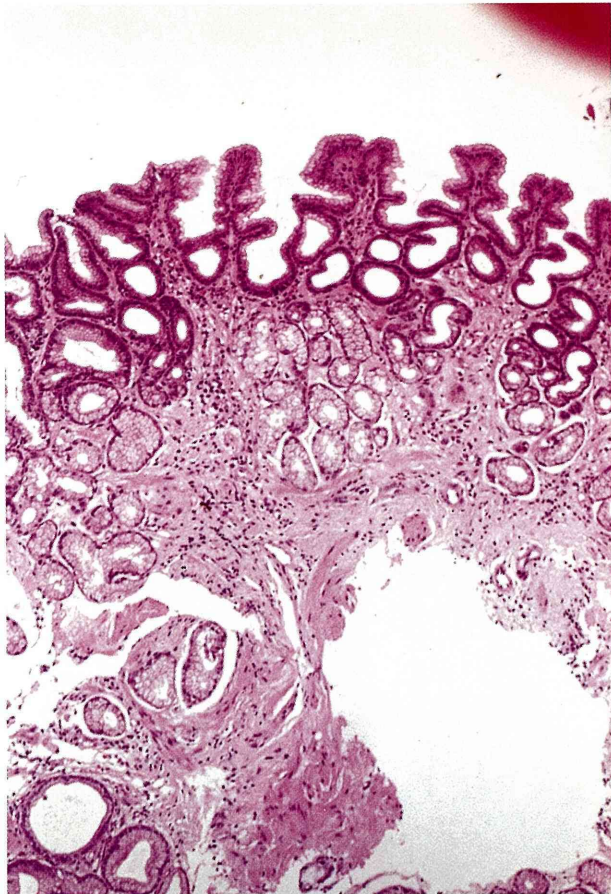


Fig. 3 Biopsy specimen from a patient with bile reflux in the stomach recognized endoscopically. In this case the stomach was not resected, showing foveolar hyperplasia, edema, fibrosis, teleangiectasia and a paucity of inflammatory cells.

Diagnosed as bile-associated reactive gastritis. H&E $\times 25$

部分～表面上皮に及ぶ $425\mu\text{m}$ 四方 (20×10 倍視野) の領域を, (4~8 領域, 平均 4.5 領域) 無作為に設定した. 画像解析装置 (Image Command 5098 : オリンパス光学工業(株), 東京) を用いてそれぞれの領域におけるデスミン陽性細胞の総面積を算出した. (4). 表層粘膜内の毛細血管数の評価のために, HE 標本上で増殖帯～表面上皮に及ぶ表層側に $425\mu\text{m}$ 四方 (20×10 倍視野) の領域を (4~8 領域, 平均 4.5 領域) 無作為に設定した. 画像解析装置を用いて毛細血管数 ($/10^4\mu\text{m}^2$) を算出した. (5). 腺窩上皮幅の評価のために, 各症例から HE 標本上で垂直切れ腺管を選び, 腺窩上皮部分の腺管最大幅 (μm) を計測した (Fig. 8).

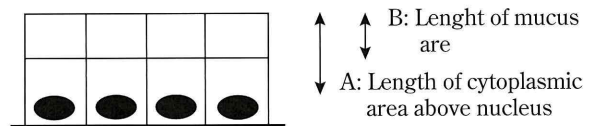
6. 統計処理

有意差検定はスチューデントの t 検定, あるいは



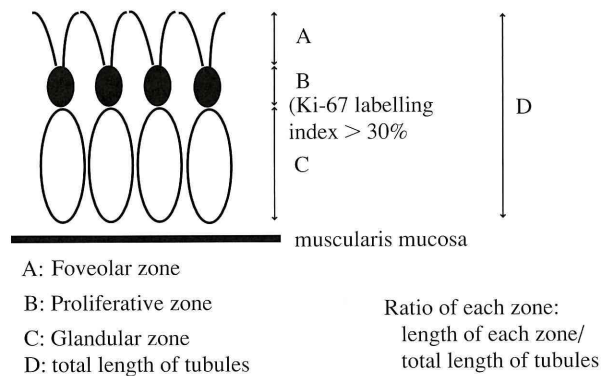
Fig. 4 Amounts of mucus in foveolar epithelium: $(B/A) \times 100\%$

A: Length of cytoplasmic area above nucleus
B: Length of mucus area
H&E $\times 400$



$(B/A) \times 100\%$: Amounts of mucus

Fig. 5 Amounts of mucus



A: Foveolar zone
B: Proliferative zone
C: Glandular zone
D: total length of tubules

Ratio of each zone:
length of each zone/
total length of tubules

Fig. 6 Length of each zone

ウエルチの検定を用いて行ない, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

1. 腺窩上皮細胞粘液量の比較 (Table 2)

NARG 群は, BARG 群に比べて, 内視鏡的正常部ばかりでなく病変部でも, 腺窩上皮細胞粘液量は

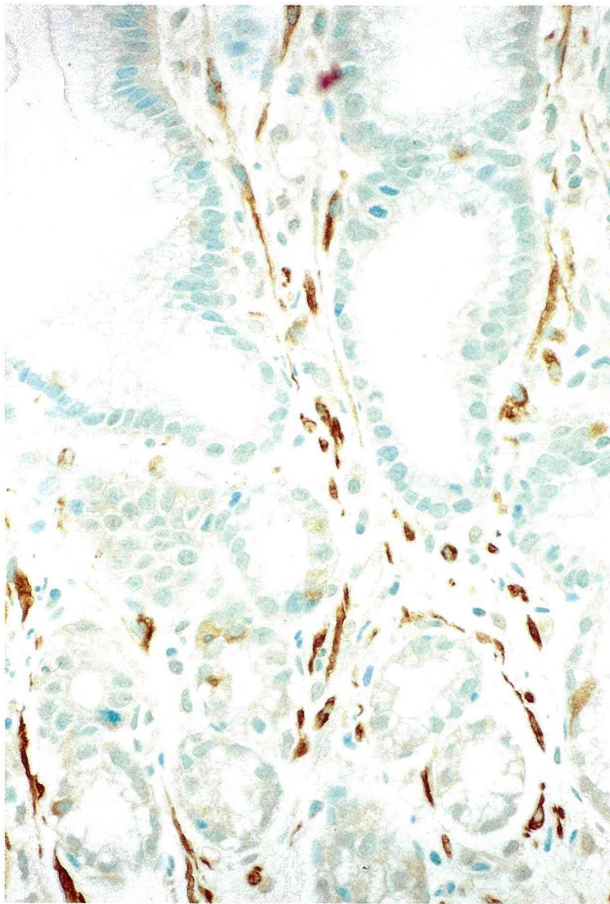


Fig. 7 Desmin Immunostaining. Smooth muscle fiber in the superficial mucosa is stained.
The biopsy specimen was diagnosed as NSAIDs-associated reactive gastritis. × 200

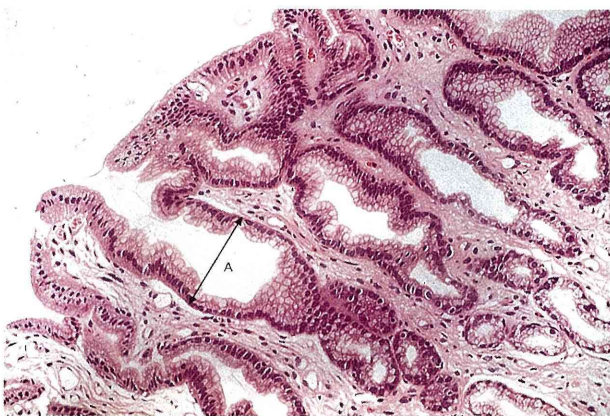


Fig. 8 Width of tubules
A: Longest distance of interbasement membrane of foveolar epithelium horizontal to muscularis mucosa
The biopsy specimen was diagnosed as NSAIDs-associated reactive gastritis. H&E × 100

有意に多かった。

2. 腺窩，増殖帯，腺の長さの比較 (Table 3)

NARG 群は，BARG 群に比べて，内視鏡的正常部位における腺管の増殖帯が有意に短かった。

しかし，腺窩長や腺長は両群で差を示さなかった。

3. 表層粘膜の平滑筋線維量の比較 (Table 2)

表層粘膜内平滑筋線維量の指標としたデスミン陽性細胞面積は，内視鏡的正常部や異常部に関係なく NARG 群で有意に高値を示した。

4. 表層粘膜内毛細血管数の比較 (Table 4)

単位面積当たりの粘膜内毛細血管数は，内視鏡的正常部や異常部に関係なく，NARG 群で有意に多かった。

5. 腺窩上皮部分の腺管幅の比較 (Table 4)

腺管幅は，NARG 群と BARG 群との間で内視鏡所見の相違別で差を示さなかった。

考 察

1990年の Sydney System では腺窩上皮過形成，粘膜内浮腫，毛細血管拡張や平滑筋増生が顕著で，炎症細胞浸潤が正常から軽度の組織所見を示す胃炎を reactive gastritis とし，この胃炎は化学物質や薬剤と因果関係があるとしている。例えば，NSAIDs や胆汁，アルコールなどである²⁻¹⁵⁾。そして NSAIDs 内服歴があれば NSAIDs-associated reactive gastritis，胆汁逆流を認めれば bile-associated reactive gastritis と呼ぶことを提唱し，両者は組織病理学的には同一に扱われている。

しかし，NSAIDs と胆汁は異なった原因であり胃粘膜障害発生機序も異なる¹⁶⁻¹⁹⁾，それに起因する胃粘膜障害の組織像には違いがあるのではないかと，というのが今回筆者が研究を始めるにあたり立てた仮説である。そこで筆者は NARG と BARG (胆汁逆流によるとされる残胃炎と胆汁逆流性胃炎) との間で様々な組織所見について比較検討を行なった。

比較検討項目として 1. 腺窩上皮粘液量，2. 腺窩，増殖帯，腺の長さ，3. 表層粘膜の平滑筋線維量，4. 表層粘膜内毛細血管数，5. 腺窩上皮部分の腺管幅を用いた，その理由として，これら 5 項目は Sydney System^{12, 13)} の中で胃粘膜障害の組織学的所見として重要不可欠な項目であるとされているが，各所見の程度分類を規定していない (Non-graded variables に分類)，その為にこれらの項目について

Table 2 Comparison of amounts of mucus in foveolar epithelium and desmin-positive area in superficial mucosa in NARG and BARG

Subclassification of reactive gastritis			Endoscopic finding	Location	Number of specimens	Amounts of mucus	Desmin positive area (μm^2)
NARG	Whole stomach	n = 15	Normal	Antrum	28	83.8 \pm 7.5% ¹⁾	3041.6 \pm 934.6 ^{1)*}
			Abnormal	Antrum	28	72.9 \pm 10.0% ²⁾	4437.9 \pm 1513.9 ^{2)*}
BARG	Remnant stomach	n = 14	Normal	Stoma	28	50.3 \pm 12.4% ³⁾	1180.0 \pm 654.5 ^{3)*}
	Whole stomach	n = 9	Abnormal	Antrum	18	52.8 \pm 8.4% ⁴⁾	3304.4 \pm 633.6 ^{4)*}

Normal: Normal appearing mucosa

Abnormal: Hyperemic mucosa, or erosion, or ulcer margin

1) vs 3): P < 0.01 (Welch's t-test)

2) vs 4): P < 0.01 (Student's t-test)

1)* vs 3)*: P < 0.01 (Student's t-test)

2)* vs 4)*: p < 0.05 (Welch's t-test)

Table 3 Comparison of length of foveolar, proliferative, and glandular zones in NARG and BARG

Subclassification of reactive gastritis			Endoscopic finding	Location	Number of specimens	Length of each zone μm		Glandular zone
						Foveolae zone	Proriferative zone	
NARG	Whole stomach	n = 15	Normal	Antrum	20	174 \pm 44 (27.4 \pm 4.6)*	215 \pm 37 ¹⁾ (34.3 \pm 3.0)*	243 \pm 49 (38.4 \pm 5.2)*
			Abnormal	Antrum	20	176 \pm 33 (26.9 \pm 4.4)*	263 \pm 71 ²⁾ (40.0 \pm 9.9)*	221 \pm 92 (33.1 \pm 10.8)*
BARG	Remnant stomach	n = 14	Normal	Stoma	14	192 \pm 18 (26.2 \pm 6.7)*	325 \pm 53 ³⁾ (42.6 \pm 1.4)*	248 \pm 83 (31.2 \pm 6.9)*
	Whole stomach	n = 9	Abnormal	Antrum	11	166 \pm 31 (25.4 \pm 4.1)*	251 \pm 10 ⁴⁾ (38.6 \pm 4.7)*	233 \pm 39 (35.8 \pm 4.3)*

()*: Ratio of each zone = length of each zone/total length of tubules (%)

1) vs 3): P < 0.01 (Student's t-test)

2) vs 4): N.S.

は過去に詳細な比較検討がされていないからである。

上記5項目について比較した結果、両者にはいくつかの組織像の違いがあることが明らかとなった。すなわち NARG は BARG に比べて、有意に腺窩上皮の粘液量が多く、有意に増殖帯は短く、さらに粘膜内平滑筋線維の量や粘膜内毛細血管数が有意に多

いという結果であった。

NSAIDs の抗炎症作用機序は一般に炎症局所でのアラキドン酸からのプロスタグランジン (PG) 合成阻害である²⁰⁾。しかしこの PG は炎症局所のみならず胃粘膜中にも豊富に存在し胃粘膜防御に関わる胃粘膜血流、胃壁運動、重炭酸分泌などの因子を統括するものとして近年注目されている^{16, 17, 21, 22)}。

Table 4 Comparison of number of capillaries in superficial mucosa and width of tubules in NARG and BARG

Subclassification of reactive gastritis			Endoscopic finding	Location	Number of specimens	Number of capillaries/ $10^4 \mu\text{m}^2$	Width of tubules (μm)*
NARG	Whole stomach	n = 15	Normal	Antrum	28	$1.67 \pm 0.51^{1)}$	$64.4 \pm 17.8^{1)*}$
			Abnormal	Antrum	28	$1.85 \pm 0.55^{2)}$	$79.8 \pm 18.2^{2)*}$
BARG	Remnant stomach	n = 14	Normal	Stoma	28	$1.12 \pm 0.22^{3)}$	$60.7 \pm 12.8^{3)*}$
			Abnormal	Antrum	18	$1.15 \pm 0.25^{4)}$	$75.2 \pm 16.8^{4)*}$

1) vs 3): $P < 0.05$ (Welch's t-test)2) vs 4): $P < 0.01$ (Welch's t-test)

1)* vs 3)*: N.S.

2)* vs 4)*: N.S.

Ueki ら²³⁾ は NSAIDs 投与による PG 欠乏が胃壁運動の顕著な亢進や血流異常を起こすと報告している, Rainsford ら²⁴⁾ は, NSAIDs により発生した活性酸素, フリーラジカルが胃粘膜内微小循環動態の変化を起こし, 胃粘膜障害が生じるとしている. また NSAIDs 投与時には迷走神経を介したコリン作動性機序にもとづく顕著に亢進した胃粘膜平滑筋の収縮-弛緩運動が起こり, 胃粘膜内血行動態が虚血-再灌流を繰り返し粘膜障害が発生するとの報告もある²⁵⁾. NARG では粘膜表層部に平滑筋量が多く(線維筋症が高度), また毛細血管数も多いという検討結果は, 胃壁運動の亢進や粘膜内微小循環動態の変化と言った NSAIDs による胃粘膜変化を現わしているのかもしれない.

胆汁中の胆汁酸は, 胃粘膜に作用し細胞増殖活性を亢進するとの報告がある, 村上ら²⁶⁾ はラット胃粘膜において胆汁逆流例では ornithine decarboxylase (ODC) 活性値が高いことを示している. また Ooyama ら²⁷⁾ は BrdU を用い, 青柳ら²⁸⁾ は AgNOR の検討で同様の報告をしている. 筆者は今回の検討で Ki67 免疫染色を用いて BARG では増殖帯が有意に延長している事を示した. この結果は過去の諸報告と一致するものであった. また胆汁酸は胃粘膜関門を破壊し, 粘液細胞に直接作用して代謝を阻害し, 粘液合成の低下を起こすことで胃粘膜障害を惹起するとの報告がある²⁹⁾, 一方で Murray ら³⁰⁾

は人胃粘膜の gastric transmucosal electrical potential difference (PD) を測定する事により NSAIDs 投与ではこの胃粘膜関門に変化を起こさないと報告している, この事もまた筆者の検討結果の NARG は BARG に比べ腺窩上皮の粘液量が多いという結果を示唆するものであった. 我々の得た結果は胃炎成因として NSAIDs により引き起こされる胃壁運動の亢進や胃粘膜内微小循環動態の障害の結果としての変化, また胆汁酸による細胞増殖活性の亢進や, 直接的作用による粘液細胞代謝阻害, 粘液合成低下のあらわれと考えられた.

従来報告では reactive gastritis と *Helicobacter pylori* 胃炎との差のみが注目されていた^{31, 32)}. NARG, BARG 両者供, *Helicobacter pylori* 胃炎と比較すると, 炎症細胞浸潤がほとんど無く, 表層粘膜に毛細血管増生, 線維筋症が目立つという特徴を有している. しかし, 詳細に NARG と BARG を比較した筆者の結果では明らかに形態学的に腺管像や間質(粘膜固有層)所見に差がみられた. さらに興味ある点は NARG では内視鏡的に正常にみえる部位でも粘膜表層部に平滑筋量が多く(線維筋症が高度), また毛細血管数も多いことであった. これらの所見は reactive gastritis から NARG を抽出し真の胃炎の原因を知る手がかりになりうる知見といえよう.

胃炎の組織分類は, その組織形態から原因が判定

できる分類であることが望ましい^{9,10)}。その第一段階として、今回筆者は NSAIDs に起因する胃炎と胆汁に起因する胃炎の組織像に違いがあることを明らかにした。今後詳細な分析を行うことによって、組織像と原因とが一對一に対応する胃炎の組織診断基準が新しく作製されることが期待されよう。

結 語

1. NSAIDs 内服例と、残胃例および胃手術歴のない胃内胆汁逆流例の、reactive gastritis の組織像について比較検討した。

2. その結果 NARG は BARG に比べ腺窩上皮の粘液量が多く、増殖帯は短く、粘膜内平滑筋線維の量や粘膜内毛細血管数が多かった。

3. これらは胃炎成因として、NSAIDs により引き起こされる胃壁運動の亢進や胃粘膜内微小循環動態の障害の結果としての変化、また胆汁酸による細胞増殖活性の亢進や、直接的作用による粘液細胞代謝障害、粘液合成低下のあらわれと考えられた。

4. 以上の結果から NARG と BARG との組織像には違いがあることが明らかとなり、今後、組織像と原因とが一對一に対応する組織診断基準が作られる必要があると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜わりました東京医科大学第4内科斎藤利彦教授ならびに、新潟大学第1病理学教室渡辺英伸教授、西倉健先生に深甚なる謝辞を表します。また本研究に様々御協力いただいた教室各位に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Dixon MF, O'connor, Axon ATR, King R FJ, Johnston D : Reflux gastritis: distinct histopathological entity? J Clin Pathol **39** : 524~530, 1986
- 2) Sobala GM, King RFG, Axon ATR, Dixon MF : Reflux gastritis in the intact stomach. J Clin Pathol **43** : 303~306, 1990
- 3) Quinn CM, Bjaranason I, Price AB : Gastritis in Patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. Histopathology **23** : 341~348, 1993
- 4) Taha AS, Nakshabendi I, Lee FD, Sturrock RD : Chemical gastritis and *Helicobacter pylori* related gastritis in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: Comparison and correlation

- with peptic ulcer. J Clin Pathol **45** : 135~139, 1992
- 5) McCarthy CJ, Dermott MMc, Hourihane D, O'Morain C : Chemical gastritis induced by naproxen in the absence of *Helicobacter pylori* infection. J Clin Pathol **48** : 61~63, 1995
- 6) Wyatt JI, Dixon MF : Chronic gastritis-A pathogenetic approach. J of pathology **154** : 113~124, 1988
- 7) Shah K, Price AB, Talbot IC, Fenn CG, Bjarnson I : Effect of longterm misoprostol coadministration with NSAIDs histological study. Gut **37** : 195~198, 1995
- 8) Correa P : Chemical irritational gastritis Gut **88** (6) : 973~974, 1993
- 9) Taha AS, Dahill S, Sturrock RD, Lee FD, Russell RI : Predicting NSAID related ulcers assessment of clinical and pathological risk factors and importance of differences in NSAID. Gut **354** : 891~895, 1994
- 10) HALA MT, El-Zmaity, Genta RM, Graham DY : Histological feature do not define NSAID-induced gastritis. Human pathology **27**(12) : 1348~1354, 1996
- 11) Appelman HD : Gastritis: Terminology, Etiology, and Clinicopathological correlations. Human pathology **25**(10) : 1006~1019, 1994
- 12) Price AB : The Sydney System: Histological division. J of Gastroenterology and Hepatology **6** : 209~222, 1991
- 13) Dixon MF, Genta RM, Yardly JH, Correa Pelayo : Classification and Grading of Gastritis The updated Sydney System. Am J Surg Pathol **20**(10) : 1161~1181, 1996
- 14) Kawano S, Tsujii M, Nagano K, Ogihara T, Tanimura H, Hayasi N, Iho T, Sano N : Different effect of *Helicobacter pylori* on the human gastric antral and body mucosal intracellular mucin. Scand J Gastroenterol **25** : 997~1003, 1990
- 15) Laine L, Weinstein WM : Histology of alcoholic hemorrhagic gastritis Gastroenterology **94** : 1254~62, 1988
- 16) 奥村泰啓 : NSAIDs 惹起性胃病変の発生機序に関する研究。大阪医大誌, **49** : 1~10, 1990
- 17) 浅田修二, 奥村泰啓, 大柴三郎 : NSAIDs による胃十二指腸病変の発生機序とその修復過程。消化器科, **14** : 505~512, 1991
- 18) Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RFG, Axon ATR, Dixon MF : Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J of clin patho **46** : 235~240, 1993
- 19) Yokoyama M, Tatuta M, Baba M, Kitamura Y : Bile Reflux: A possible cause of stomach ulcer in

- treated mutant mice of W/W^v Genotype. *Gastroenterology* **82** : 857~863, 1982
- 20) Vane JR : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature New Biol* **231** : 232, 1971
- 21) Whittle BJR, Higgs GA, Eakins KE : Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature* **284** : 272~273, 1980
- 22) White BR : Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indometacin in the rat. *Gastroenterology* **80** : 94~98, 1981
- 23) Ueki S, Takeuchi K, Okabe S : Gastric motility in an important factor in the pathogenesis of indomethacin induced gastric mucosal lesion in rats. *Dis Dis Sci* **33** : 209~216, 1988
- 24) Rainsford KD : Microvascular injury during gastric mucosal damage by antiinflammatory drugs in pigs and rats. *Agents Actions* **13** : 5~6, 1983
- 25) 山口貴司, 谷 和宏 : 胃粘膜障害と胃運動. *G.I. Resarch* **1** : 371~375, 1993
- 26) 村上信三, 春間 堅, 隅井浩治, 田利 晶, 吉原 治 : 残胃胃粘膜内オルニチン脱炭酸酵素活性の検討. *癌の臨床* **36** : 485~487, 1990
- 27) Ooyama S, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I, Sasaki T : Proriferation assay of human gastric remnant by bromodeoxyuridine and flow cytometry. *Gastroenterology* **103** : 789~793, 1992
- 28) 青柳慶史朗, 孝富士喜久生, 児玉一成, 辻 義明, 末松 哲 : Nucleolar organizer regions よりみた残胃胃粘膜の細胞動態に関する検討. *日本消化器外科学 会雑誌* **28** : 1~6, 1995
- 29) Bowen BK, Krause WJ, Ivey, KJ : Effect of sodium bicarbonate on aspirin induced damage and potential difference changes in human gastric mucosa. *Br. Med. J* **2** : 1502, 1977
- 30) Murray HS, Strottman MP, Cooke AR : Effect of several drugs on gastric potential difference on man. *Br. Med. J* **1** : 19, 1974
- 31) O'Connor HJ, Wyatt JI, Dixon MF, Axon ATR : *Campylobacter* like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* **39** : 531~534, 1986
- 32) 川北直人, 長畑洋司, 安積靖友 : 胃切除後胃炎に対する *Helicobacter pylori* の関与. *日消誌*, **92** (5) : 862~869, 1995

Comparison in pathology of NSAIDs-associated reactive gastritis and bile-associated reactive gastritis

Hironobu UMEZAWA

The Fourth Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

(Director: Professor Tosihiko SAITO)

Gastric mucosal damage induced by both non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and bile was classified in the same histological category named reactive gastritis, in spite of the fact that they are different factors from each other. The aim of this study was to study the difference of the histopathohistological findings between NSAIDs-associated reactive gastritis and bile-associated reactive gastritis. Concerning reactive gastritis induced by NSAIDs, the volume of mucus secreted from foveolar epithelium, volume of smooth muscle fiber and the number of capillaries in the superficial mucosa were significantly higher, and the proliferative zone was significantly shorter than that seen in the reactive gastritis induced by bile. Gastric mucosal damage caused by different factors was classified in the same histological category named reactive gastritis in the criteria of the Sydney System. Further study regarding reactive gastritis induced by each factor should be reexamined.

〈**Key words**〉 Reactive gastritis, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Bile.
