

氏 名 柿 木 里 枝

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 5 8 8 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 1 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 Re-evaluation of Histogenesis of Gastric Carcinomas:A Comparative
Histopathological Study Between Helicobacter pylori-Negative and
H.pylori-Positive Cases

(シ ド ニ ー シ ス テ ム を 用 い て 胃 癌 ・ 胃 腺 腫 の 組 織 発 生 を 再 評 価 す る)

審 査 委 員

主 査 教 授 小 笠 原 一 誠

副 査 教 授 谷 徹

副 査 教 授 岡 田 裕 作

論文内容要旨

※整理番号	593	氏名	柿木 里枝
学位論文題目	Re-evaluation of Histogenesis of Gastric Carcinomas: A Comparative Histopathological Study Between <i>Helicobacter pylori</i> -Negative and <i>H. pylori</i> -Positive Cases (シドニーシステムを用いて胃癌・胃腺腫の組織発生を再評価する)		
<p>[目的]</p> <p>胃癌は組織発生の観点から分化型胃癌と未分化型胃癌に分類され、分化型胃癌については腸上皮化生から発生し、未分化型胃癌は腸上皮化生のない胃の固有粘膜から発生すると考えられてきた。また1980年代に、胃炎の主たる原因として <i>H. pylori</i> が発見され、<i>H. pylori</i> が胃癌の発生に大きな役割を果たしていることが示唆されたことから、<i>H. pylori</i> が慢性活動性胃炎を惹起し結果として腸上皮化生から腸型（分化型）胃癌が発生するという仮説がたてられた。しかしながら、これまで <i>H. pylori</i> による慢性胃炎と胃癌発生の中の組織学的な検討は少ない。また <i>H. pylori</i> 感染のない胃癌 (<i>Hp</i>陰性胃癌) については特殊な組織型の胃癌の報告が多いが、通常の組織型の胃癌に関する検討はあまり行われていない。</p> <p>そこで我々は Updated Sydney System を用いて、<i>H. pylori</i> 感染のある胃癌 (<i>Hp</i>陽性胃癌) と <i>Hp</i>陰性胃癌を比較検討することにより胃癌の組織発生についての再評価を試みた。</p> <p>[方法]</p> <p>当院において2004年5月から2007年3月の間に内視鏡的粘膜剥離術 (ESD) で採取された胃腫瘍194例 (胃癌144例、胃腺腫50例)、一定の期間に当院で外科的切除された胃癌242例、関連病院で切除された217例、また可能な限り多くの <i>Hp</i>陰性胃癌を検討するために手元のファイルから収集した26の <i>Hp</i>陰性胃腫瘍 (胃癌23例、胃腺腫3例) を対象とした。</p> <p>胃癌の周囲の非腫瘍性粘膜を Updated Sydney System を用いて評価し、腺管の萎縮、腸上皮化生、単核球浸潤、好中球浸潤、<i>H. pylori</i> の密度についてそれぞれ0(normal)から3(marked)に分類した。今回の検討では <i>H. pylori</i> 陰性非萎縮性胃粘膜は「腺管の萎縮:0, 腸上皮化生:0-1, 単核球浸潤:0-1, 好中球浸潤:0, <i>H. pylori</i> 密度:0」と定義した。</p> <p>腫瘍について腸型形質マーカー (MUC2, CD10) 及び胃型形質マーカー (MUC5AC, MUC6) の免疫組織化学染色を行い、腫瘍の粘液形質発現を検索した。また <i>H. pylori</i> の検索のため Giemsa 染色を行った。また <i>Hp</i>陰性胃腫瘍については腸型形質マーカーとして CDX2 の染色を行った。</p> <p>[結果]</p> <p>・ <i>Hp</i>陰性腫瘍の頻度と臨床病理学的特徴</p> <p>当院で採取された胃腫瘍を用いて、<i>Hp</i>陰性腫瘍の頻度を検討した。<i>Hp</i>陰性腫瘍は、胃癌では3.11% (12/386)、ま</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

た胃腺腫では 4.00% (2/50) であった。組織型に関する内訳は分化型胃癌が 1.48%(4/270)、未分化型胃癌が 6.90%(8/116)であった。性別を考慮すると女性における未分化型腫瘍の頻度が最も高く(10.4%)、男性における分化型腫瘍の頻度が最も低かった(0.93%)。

収集した 26 例の *Hp* 陰性腫瘍に関して臨床病理学的に検討すると、組織型は分化型胃癌が 8 例、未分化型胃癌が 15 例、胃腺腫が 3 例であった。背景粘膜は胃底腺粘膜に発生した病変が多く(82.6%)、粘液形質は胃型または胃優位型を示すものが多かった(74.0%)。

粘液形質が完全胃型や胃優位型を示した症例に関しても免疫組織化学染色で腸型形質マーカーである CDX2 蛋白の発現が認められた。その発現頻度は pT1stage で 90.9%、pT2stage 以上の症例では 100%であった。

・ ESD で採取された *Hp* 陽性腫瘍の臨床病理学的特徴と周囲の非腫瘍性粘膜の評価

Hp 陽性腫瘍は男性に多く認められる傾向があり、その発生部位は胃の肛門側 1/3 が 55.5%を占めていた。胃の口側 1/3 に発生したものはわずか 11.5%であった。分化型胃癌の周囲の非腫瘍性粘膜の胃炎スコアは萎縮 1.713, 腸上皮化生 1.629, 慢性炎症 1.497, 好中球浸潤 0.832 であった。胃腺腫においてはそれぞれ 1.583, 1.667, 1.497, 1.771 であった。

Hp 陽性腫瘍の粘液形質は、胃癌では胃型または胃優位型を示すものが多く(61.6%)、腺腫では腸型または腸優位型を示すものが多かった(73.0%)

[考察]

組織学的検討では *Hp* 陰性腫瘍の多くは胃底腺粘膜から発生し、粘液形質は胃型または胃優位型であった。一方、*Hp*陽性腫瘍は幽門腺粘膜から発生することが多い。この結果からは *Hp*陰性腫瘍は胃底腺粘膜から発生するので胃型形質を呈するというように思われる。しかしながら胃型または胃優位型の粘液形質を示す癌であっても、部分的には腸型形質発現があり、また CDX2 蛋白の発現も認められている。pT2stage 以上に限定すると、胃型または胃優位型の粘液形質の胃癌であっても全例で CDX2 蛋白の発現が認められた。これらの結果をあわせて考えると胃癌の粘液形質は周囲粘膜に由来するものではなく、腫瘍の成長に伴って形質が胃型から腸型に変化することが示唆された。また胃癌は胃型または胃優位型、胃腺腫は腸型または腸優位型と主たる粘液形質発現が異なることから adenoma-carcinoma sequence は胃癌の発生においては主要経路ではないと考えられた。

これまで一般的には胃癌は萎縮し荒廃した腸上皮化生粘膜から発生すると考えられてきたが、今回の *Hp*陽性胃癌の背景粘膜における検討では、腺管の萎縮、慢性炎症、腸上皮化生の平均スコアは 1.4-1.8 であった。この結果から *Hp*陽性胃癌は萎縮が進行しつつある軽度から中等度萎縮した粘膜に多くが発生すると考えられた。

[結論]

Hp 陰性胃癌の発生頻度は胃癌全体の 3%程度であった。また胃底腺領域から発生し、組織型は未分化型であることが多かった。粘液形質は胃型または胃優位型が多かった。

Hp 陽性の胃癌と胃腺腫の検討結果から、adenoma-carcinoma sequence は胃癌発生の腫瘍経路ではなく、また腸上皮化生は前癌病変ではなく傍癌病変であるという仮説を支持するものであった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	593	氏名	木村 望 次
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は胃の発癌に関してシドニーシステム、粘液形質を用いて組織学的に検討したものである。腫瘍周囲の非腫瘍性粘膜における萎縮や腸上皮化生のスコアの平均から、ピロリ菌陽性の胃癌は、荒廃した粘膜ではなく萎縮や化生が進みつつある粘膜に発生することが示唆された。胃腺腫のスコアの平均は、胃癌に比較して明らかな違いは認められなかった。粘液形質発現については、胃癌は胃型優位、胃腺腫は腸型優位と明らかな違いが認められた。ピロリ菌陰性の胃癌は胃癌全体の約3%を占め、胃底腺領域に多く発生し、また女性に多く、未分化型を示す傾向が認められた。ピロリ菌陰性胃癌の粘液形質は胃型を多く示したが、CDx2発現の検討結果では腫瘍の進展に伴って腸型化することが示唆された。</p> <p>以上から、胃癌においては Adenoma-Carcinoma sequence は主要経路ではなく、腺腫や萎縮、腸上皮化生は傍癌病変であると考えられた。また、ピロリ菌感染のない胃癌も頻度は低いが存在し、ピロリ菌陽性腫瘍とは異なった特徴を持つことが示された。</p> <p>本研究はピロリ菌陽性腫瘍について組織学的に検討したこと、またわが国ではピロリ菌感染率が低下傾向であることからピロリ菌陰性腫瘍の特徴を明らかにしたことで、胃の腫瘍性病変の診断の一助となり、申請者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものである。</p>			
(平成21年2月16日)			