

## 学内グラント 報告書

## 平成27年度 学内グラント終了時報告書

胃型形質を持つ胃の低悪性度上皮性腫瘍の発生と  
プロトンポンプ阻害薬との関連性の解明

研究代表者 藤野 節 (国際医療センター 病理診断科)

研究分担者 新井 晋\*

## 背景

強力な胃酸分泌抑制作用を有するプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) は、1990年代以降、H2受容体拮抗薬に取って代わる形で臨床に供され、瞬く間に広く普及していった消化性潰瘍治療薬である。PPIの普及に伴い、PPIの服用に特徴的な胃粘膜の変化が知られるようになった。代表的なものには、壁細胞の過形成と内腔への鋸歯状の突出 (parietal cell protrusion: PCP)、いわゆる胃底腺ポリープの増大・新規発生が知られている<sup>1,2)</sup>。

PPIの服用で胃酸分泌が低下すると、代償性の高ガストリン血症を来すことから、このような胃粘膜の変化は、ガストリンの栄養効果 (trophic effect) によるものと考えられている<sup>3,4)</sup>。

一方、胃型形質を有する胃の低悪性度上皮性腫瘍 (腺腫および超高分化腺癌) は近年増加傾向にあるといわれており、消化器内視鏡と病理組織診断の両分野で、改めて注目を集めている病変である。しかしながら、その成因についての詳細な報告は見当たらない。胃型形質を有する胃の低悪性度上皮性腫瘍は、腸型形質を有する低悪性度上皮性腫瘍より数が少ないことが知られている。そこで、胃の低悪性度腫瘍が改めて注目されるようになったのは、PPIの普及に伴い、症例数の増加しているためではないかと考え、PPIの服用や、これに伴う代償性の高ガストリン血症が、胃型形質を有する胃の低悪性度上皮性腫瘍の発生に、直接的あるいは間接的に影響しているのではないかと考えた。

胃でガストリン受容体を発現する細胞は、壁細胞とECL細胞であるが、胃底腺頸部の前駆細胞においても発現がみられることが示されている<sup>5,6)</sup>。申請者は、胃固有の腺上皮の幹細胞 (stem cell) から、腺頸部粘液細胞 (副細胞)、および各成熟上皮 (腺窩上皮細胞、壁細胞、主細胞、幽門腺細胞) への分化途上にある細胞が腫瘍化したものが、いわゆる胃の胃型形質を有する低悪性度

腫瘍 (腫瘍細胞の細胞分化が高度な癌 = 超高分化腺癌) であると考えている。PPIは長い間安全な薬剤と考えられ、広く普及している一方で、長期のPPIの投与により、胃癌の発生頻度が増加するとの報告がある<sup>7,8)</sup>が、そのような研究報告の数は非常に限られたものであり、長期のPPIの投与と腫瘍発生との関連性については十分に解明されていない現状にある。そこで、PPI投与と胃型の細胞形質を有する胃の上皮性腫瘍の発生との関連性について、当院の症例で検討したいと考えた。

## 方法

当院で切除された粘膜癌 (壁深達度pT1a (M)) の中で、HE標本上、腫瘍細胞に胃型形質が窺える症例を対象とし、10症例を抽出した (平均年齢69.3±5.2 (標準偏差)、男性8例、女性2例)。各症例につき、(1) PPIの投与歴の有無 (電子カルテの記載に基づく)、(2) 腫瘍の大きさ、(3) 免疫染色による腫瘍上皮の胃型上皮マーカーの発現状態を検討した。胃型形質の発現を以下の蛋白を発現する腫瘍細胞の有無で確認した。

(1) TFF2 (腺頸部粘液細胞の分化マーカー、(2) MUC6 (腺頸部粘液細胞、幼弱な主細胞、および幽門腺のマーカー)、(3) プロトンポンプ ( $H^+/K^+-ATPase$ 、壁細胞のマーカー)、(4) Mist1 (主細胞のマーカーとなる核蛋白で、形質細胞のマーカーでもある)。なお、Mist-1については背景の胃底腺主細胞、ないしは形質細胞と同様の染色強度を示す場合を陽性と判断することにした。胃型形質は、MUC5ACを発現するものを腺窩上皮型、MUC6を発現するものを幽門線型、プロトンポンプ、ないしはMist1を発現するものを胃底腺型と分類した。ただし、MUC6とMist1を共発現するものは胃底腺型とした。さらに、単一の胃型形質を示すものを純粋型、複数の胃型形質を示すものを混合型に分類することにした。

## 結果

年齢は平均69.3歳 (59-75) 歳、腫瘍の大きさは平均

\* 国際医療センター 消化器内視鏡科

16.9 mmで、10例中8例にPPIの投与歴があった(80%)。表1に10例の概要を示す。10例の胃型形質は全例が混合型であり、純粋型は認められなかった。表2に、症例の胃型形質の概要を、図1、2に代表的な組織写真を示す。

## 考 察

本研究では、10例中8例にPPIの投与歴が認められたが、うち6例は投与期間が2年未満と短いこと、残り2例は当院受診前医の投与歴が不明なため、PPIの投与と胃の低悪性度上皮性腫瘍の発症について有意な関連性があるということできない。

免疫組織化学的には、10例全例が混合型であった。この要因として、腫瘍の起源となった細胞が、胃の各固有上皮への多分化能を有している可能性や、腫瘍細胞が、同時に複数の胃型形質を示している可能性が考えられた。また、腺頸部粘液細胞のマーカーであるTFF2陽性の腫瘍細胞が10例中9例で認められたことは、腺頸部粘液細胞への細胞分化と同時に、腫瘍細胞の細胞分化の幼弱性の傍証と考え

られた。

一方、Ueyamaらの報告により、腫瘍細胞が胃底腺の構成上皮への分化を示す癌、すなわち胃底腺型胃癌の存在が広く知られるようになった<sup>9)</sup>。症例報告もまだ限られたものであるが、HE標本上、腫瘍細胞に胃底腺上皮への分化が窺える癌のようである。本研究では、症例4では、腫瘍上皮に胃底腺上皮の分化が窺え、免疫組織化学的にも裏付けられた(図2右上)が、HE標本上、腫瘍細胞に胃底腺上皮への分化を捉えることが困難な症例でも、免疫組織化学的には胃底腺分化を示す症例も存在した(図3)。したがって、日常の病理診断時に、胃の低悪性度上皮性腫瘍に遭遇した場合には、プロトンポンプ、Mist-1の免疫染色による検討を加えることで、潜在的な胃底腺型胃癌の発見に役立つと考えられた。

今後は、報告時に腫瘍細胞の細胞形質にまで言及されていない低悪性度上皮性腫瘍についても、本研究で行った一連の免疫染色で、胃型形質の有する症例を拾いあげ、症例数を蓄積して検討を重ねたい。

表 1. 症例の概要

症例	年齢 平均69.3	性 M:F=8:2	PPIの投与歴	腫瘍の大きさ(mm) 平均16.9
1	73	M	切除の12か月前から	24
2	69	F	切除の約2年前から	10
3	73	M	切除の約1年8か月前から	18
4	75	M	切除の約1年前から	8
5	59	F	なし	13
6	63	M	切除の約1年9か月前から	6
7	70	M	切除の約1か月前～	31
8	73	M	なし	27
9	64	M	当院受診前から(詳細不明)	17
10	74	M	当院受診前から(詳細不明)	15

表 2. 症例の胃型形質

症例	陽性腫瘍細胞					形質
	TFF2	MUC5AC	MUC6	プロトンポンプ	Mist1	
1	あり	あり	あり	なし	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型)
2	あり	あり	あり	なし	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型)
3	あり	あり	あり	なし	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型)
4	あり	あり	あり	あり	あり	混合型(胃底腺型+腺窩上皮型)
5	あり	あり	あり	あり	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型+胃底腺型)
6	あり	あり	あり	あり	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型+胃底腺型)
7	あり	あり	あり	なし	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型)
8	あり	あり	あり	なし	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型)
9	あり	あり	あり	なし	あり	混合型(腺窩上皮型+幽門線型+胃底腺型)
10	なし	あり	あり	あり	なし	混合型(腺窩上皮型+幽門線型+胃底腺型)



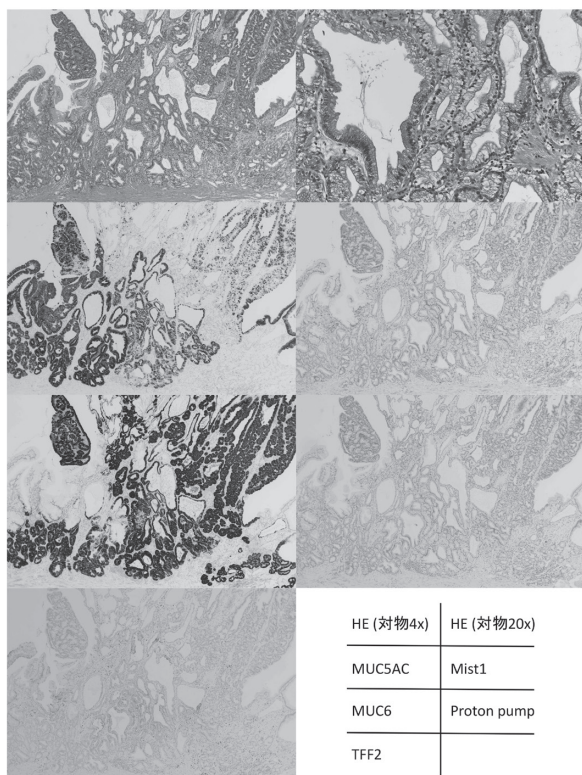


図 1. 胃型形質を持つ胃の低悪性度上皮性腫瘍の組織所見-腺窩上皮型+幽門線型 (症例1).

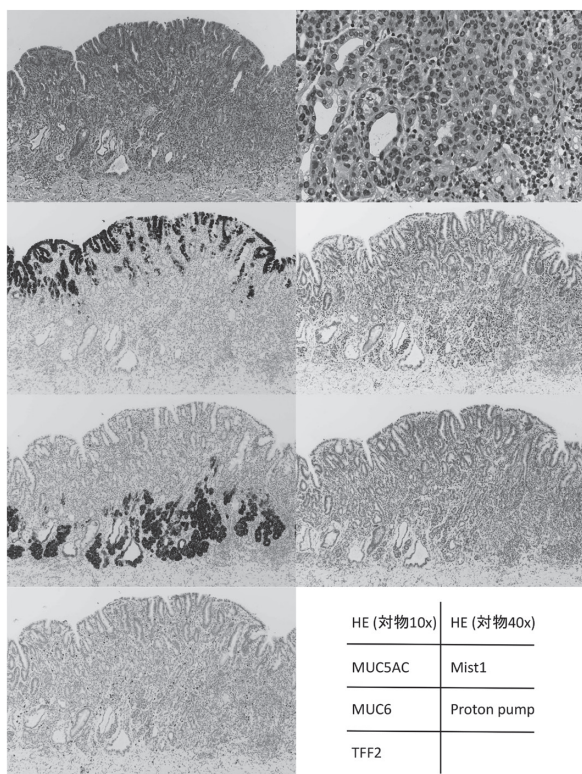


図 2. 胃型形質を持つ胃の低悪性度上皮性腫瘍の組織所見-胃底腺型+腺窩上皮型 (症例4).

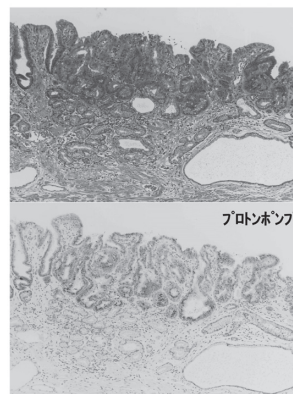


図 3. HE標本からは胃底腺分化を窺うのが難しい例 (症例6).

### 参考文献

- 1) Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007; 38(4): 527-36.
- 2) Hongo M, Fujimoto K; Gastric Polyps Study Group. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45(6): 618-24.
- 3) Dockray G, Dimaline R, Varro A. Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch* 2005; 449: 344-55.
- 4) Klöppel G. Overlapping but also distinct conditions in the gastroenteropancreatic neuroendocrine system: from hyperplasia to tumor and carcinoma. *USCAP* 2012.
- 5) Jain RN, Samuelson LC. Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291(5): G762-5.
- 6) Kazumori H, Ishihara S, Kawashima K, et al. Analysis of gastrin receptor gene expression in proliferating cells in the neck zone of gastric fundic glands using laser capture microdissection. *FEBS Lett* 2001; 489(2-3): 208-14.
- 7) Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1503-7.
- 8) Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in mongolian gerbils infected with helicobacter pylori. *Gut* 2011; 60: 624-30.
- 9) Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for new entity of gastric adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 609-19.