

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 <sup>634</sup>  号	氏名	福田 昌英
審査委員会委員	主査氏名	猪股 雅史	
	副査氏名	波多野 豊	
	副査氏名	水上一 弘	

論文題目

Histological analysis of fundic gland polyps secondary to PPI therapy  
(PPI 関連胃底腺ポリープの組織学的解析)

論文掲載雑誌名

Histopathology

論文要旨

胃底腺ポリープは日常診療で高頻度に遭遇する胃の良性ポリープである。胃潰瘍や逆流性食道炎などの疾患に使用されるプロトンポンプ阻害薬 (Proton pump inhibitor : PPI) で胃底腺ポリープが発生、増大することが報告されているが、その機序は不明である。本研究では、上部消化管内視鏡検査を施行し組織学的に胃底腺ポリープと診断された 158 人、196 病変を PPI 内服群と PPI 非内服群に分け、臨床・組織学的因子について後ろ向きに比較検討を行なった。ポリープの大きさ、嚢胞径は PPI 内服群が有意に大きく (7.9mm vs 3.8mm,  $p < 0.001$ ) (387um vs 281um,  $p < 0.001$ )、腺窩上皮型の嚢胞、腺窩上皮細胞過形成、parietal cell protrusion (PCP)、単球浸潤の所見も PPI 内服群に有意に多く認めた。Ki-67 index は粘膜浅層・深層共に PPI 内服群が高く、特に浅層より深層での陽性率が高かった。PPI 内服群の胃底腺ポリープで  $\beta$ -catenin の遺伝子変異を 9.7% に認めた。以上の結果より、粘膜深層での腺窩上皮細胞の増殖が胃底腺ポリープの増大に関与している可能性や、PCP が腺管の内圧を上昇させることで胃底腺の嚢胞径を拡張し、ポリープを増大させる可能性を報告している。さらに、PPI 内服群の  $\beta$ -catenin の遺伝子変異は 9.7% と低値であったことから、 $\beta$ -catenin の遺伝子変異が PPI 内服群の胃底腺ポリープの形態変化を惹起しているのではないと報告している。本研究のさらなる検証のためには、前向き長期観察が必要であると述べている。

本研究は、消化器疾患を担当する臨床医にとって重大な clinical question のひとつである PPI 内服に伴う胃底腺ポリープの発生、増大の機序の一端を明らかにしており、その意義は高いと思われる。

最終試験  
の結果の要旨  
学力の確認

審査区分 課・論	第 <sup>634</sup> 号 	氏名	福田昌英
審査委員会委員		主査氏名	猪股雅史 
		副査氏名	波多野豊 
		副査氏名	水上一弘 
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から、研究の目的、方法、結果、考察について、以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 胃底腺ポリープの内視鏡写真を用いた解析において、ポリープの大きさの測定はどのような方法で客観性を持たせたか。</li> <li>2. PPI使用の原因となった症状や病態が、今回得られた結果に影響している可能性を述べよ。</li> <li>3. Fundic gland type, Foveolar type, Mixed typeの分類基準は確立されたものを用いているか。</li> <li>4. Fundic gland typeとFoveolar typeは分化の観点からどのような関係にあるのか。</li> <li>5. MUC5AC陽性細胞におけるKi67陽性率はPPI投与群で非投与群に比較して有意に高いと結論づけているが、両群間の陽性率の差は10%程度でその差はわずかである。このようなわずかな差に生物学的意義があるのか。</li> <li>6. 3つの重染色 (Ki67およびMUC5AC、MUC6) を選択して評価を行った根拠と意義を述べよ。</li> <li>7. Ki67染色の評価は浅層と深層で分類して評価している。その意義を述べよ。</li> <li>8. 今回の機序から考えると、PPIを内服すると、元々存在していた散発性FGPは大きくなるのか、また新しくPPI起因性ポリープが発生してくるのか。</li> <li>9. PPI起因性FGPは悪性化しないのか。</li> <li>10. 壁細胞の過形成はPPIを内服した背景粘膜でも起こるのか。</li> <li>11. 今回のβカテニン遺伝子変異は既存の報告より低い。その理由について述べよ。</li> <li>12. βカテニンにおけるポストゲノム異常の存在について、その可能性を述べよ。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者はおおむね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 福田 昌英

## 論 文 題 目

Histological analysis of fundic gland polyps secondary to PPI therapy

(PPI関連胃底腺ポリープの組織学的解析)

## 要 旨

## 緒言

胃底腺ポリープは日常診療で高頻度に遭遇する胃の良性ポリープである。組織学的には、不規則な胃底腺の構造や胃底腺の構築異常などが特徴的である。また、分子病理学的には $\beta$ -catenin(CTNNB1)の遺伝子変異が胃底腺ポリープの64-91%に観察されることがわかっており、腫瘍性の増殖機序が示唆されている。一方、近年、消化器内科領域の診療で胃潰瘍や逆流性食道炎などの疾患に広く使用されているプロトンポンプ阻害薬(Proton pump inhibitor :PPI)で胃底腺ポリープが発生、増大することが国内外から報告されている。しかし、これらPPI関連胃底腺ポリープの組織学的な特徴に関する検討はほとんどなく、発生、増大の機序は不明である。

## 研究対象

2000年1月から2018年6月までの間に滋賀医科大学医学部附属病院で上部消化管内視鏡検査を受け、組織診断で胃底腺ポリープと診断された349人、448病変を対象とした後ろ向き研究である。除外基準(診療録が不明瞭である、内視鏡画像が不明瞭である、家族性大腸腺腫症の既往・家族歴がある、生検以外で採取された組織である、組織標本が不適切である)に該当する症例、病変を除外し、158人、196病変を解析の対象とした。診療録を参照し、PPIの内服歴の有・無によりPPI非内服群と、PPI内服群に分けて比較検討した。内視鏡的にポリープの大きさを評価した。組織学的な検討項目としては、HE

標本により、嚢胞径、嚢胞の種類(胃底腺型、腺窩上皮型、混合型)、腺窩上皮細胞過形成の有無、parietal cell protrusion(PCP)の有無、血管増殖の有無、単球浸潤の有無、好中球浸潤の有無、腸上皮化生の有無を検討した。Ki67染色標本により、それぞれの群で粘膜表層・深層での陽性率を調べた。さらに、Ki67染色、MUC5AC染色、MUC6染色による免疫重染色を行い、各共陽性率の違いを調べた。また、PPI内服群の41病変を用いて $\beta$ -catenin遺伝子についてダイレクトシーケンスで解析を行った。統計解析にはFisher's exact test、Mann-Whitney U-testを用いた(倫理委員会 承認番号 28-064)。

## 結果

ポリープの大きさは、非PPI内服群(mean $\pm$ SD、3.76 $\pm$ 2.12mm)に比べPPI内服群(7.90 $\pm$ 4.68 mm)で有意に大きかった(P<0.001)。嚢胞径は、非PPI内服群(281 $\pm$ 134 $\mu$ m)に比べPPI内服群(387 $\pm$ 166 $\mu$ m)で有意に大きかった(P<0.001)。腺窩上皮型の嚢胞、腺窩上皮細胞過形成、PCP、単球浸潤の所見は有意にPPI内服群で多く観察された(P<0.001)。Ki67 indexは粘膜浅層・深層のいずれの領域でもPPI内服群がPPI非内服群に比べて高かったが(p=0.039, p<0.001)、特に浅層より深層での陽性率が高かった。免疫重染色の結果、PPI非内服群でもPPI内服群でもKi67陽性細胞と共陽性になった細胞はMUC5AC陽性細胞が多かったが、PPI内服群ではPPI非内服群に比べKi67陽性・MUC5AC共陽性が有意に高かった(p=0.029)。PPI内服群の胃底腺ポリープで $\beta$ -cateninの遺伝子解析を行った結果、9.7%に変異が認められた。

## 考察

PPI内服群の胃底腺ポリープでは、腺窩上皮細胞過形成、PCPの所見が多くみられ、特に粘膜深層でのKi67陽性細胞の多くが腺窩上皮細胞であったことから、粘膜深層での腺窩上皮細胞の増殖が胃底腺ポリープの増大に関わっている可能性があると考え。さらに、文献的考察により、PCPは腺管の内圧が上昇させ、このことが胃底腺の嚢胞径を拡張し、ポリープを増大させる可能性があると考え。遺伝子解析の結果、PPI内服群の $\beta$ -cateninの遺伝子変異は既報と比べ少なかったことから、PPI内服患者の胃底腺ポリープでは $\beta$ -cateninの遺伝子変異により形態変化が起こっているわけではないと考えた。

## 結語

PPI内服患者の胃底腺ポリープでは、PCPや腺窩上皮細胞の過形成、特に粘膜深層での腺窩上皮細胞の過形成が嚢胞径を増大させ、ポリープが増大する可能性があることを示した。