

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

成木 佐瑛子

専攻分野：病理病態学

コース：

指導教授：高木 正之

主論文の題目：

Histopathologic and Immunohistochemical
Characterization of Human Gastric Oxyntic Mucosa with
Parietal Cell Protrusions and Investigation into the
Association Between Such Mucosal Changes of the Stomach
and Use of Proton Pump Inhibitors

(Parietal Cell Protrusion がみられるヒト胃底腺粘膜の
組織学的・免疫組織化学的特徴およびプロトンポンプ阻害
薬投与との関連性の検討)

共著者：

Takashi Fujino, Shigeko Ohnuma, Akira Endo, Hirotaka Koizumi,
Yo Kato, Masayuki Takagi

緒言

プロトンポンプ阻害薬(Proton pump inhibitor: PPI)は、胃の壁細胞に存在するプロトンポンプ(H^+/K^+ -ATPase)に結合し、水素イオン分泌を阻害して胃酸分泌を抑制する。これまでの報告で、PPIの投与により、parietal cell protrusion (PCP)やいわゆる胃底腺ポリープの出現や増大といった胃粘膜の変化が知られている。組織学的にPCPは、壁細胞が胃底腺の管腔側に凸状に突出することを特徴とし、しばしば管腔の拡張(oxyntic dilatation)を伴う。また、いわゆる胃底腺ポリープは、嚢胞状に拡張した胃底腺(cystically dilated gland: CDG)が多数出現することを特徴とする。今回我々は、ヒトにおける、PCPやCDGの出現とPPI

投与との関連性、および PCP を呈する胃粘膜の特徴を明らかにするため、組織学的・免疫組織化学的検討を行った。

方法・対象

2013 年の 1 年間に聖マリアンナ医科大学病院で行われた上部消化管内視鏡生検例のうち、組織標本で胃底腺が観察できる検体 468 症例を PCP と CDG の有無で分類した。それぞれの群において、カルテ上で内視鏡検査から過去 1 年間の PPI 内服薬処方の有無について調べ、これらの出現と PPI 投与の関連性を検討した。統計はカイ二乗検定を用いた。

さらに、2011 年から 2013 年の間に聖マリアンナ医科大学病院および東横病院にて外科的に切除された胃検体のうち、PCP のみられる症例 (PCP(+)) 群) 26 例と、PCP のみられない症例 (PCP(-)) 群) 26 例において、各粘膜の厚さ、および胃底腺領域の胃の固有上皮の数と分布について、組織学的・免疫染色化学的に検討した。免疫組織化学的な検討では、抗 MUC5AC、抗 Aquaporin 4 (AQP4)、抗 H^+/K^+ -ATPase、抗 MUC6、抗 MIST、抗 Ki-67 抗体を用いた。統計は ANOVA 法で有意差があることを確認後、Student's test で各項目の 2 群間の差を検定し、 $p < 0.05$ を有意とした。

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認番号第 2288) の承認を得て行われた。

結果

生検検体を用いた検討では、PCP(+)) 群の中で、PPI 投与例の割合は 71.3% と高く、PCP の出現と PPI 投与との間に有意な関連性を認めた ($p < 0.001$)。CDG の出現と PPI 投与には有意な関連性はなかった。

手術検体を用いた検討で、PCP(+)) 群では、PCP(-)) 群と比べて、胃底腺粘膜の中層にある峽頸部の厚さが延長し、深層にある腺底部の厚さが短縮していた。次に、免疫組織化学的な検討を行った。PCP(+)) 群では、AQP4 陽性細胞域の厚さが延長していた。また、PCP(+)) 群では

H⁺/K⁺-ATPase 陽性細胞(壁細胞)の数が増加し、MIST1 陽性細胞(主細胞)の数が減少していた。H⁺/K⁺-ATPase 染色標本を用い、壁細胞の細胞質面積を比較したところ、PCP(+)群では面積の増大がみられた ($p < 0.001$)。Ki-67 陽性の上皮細胞の数には2群間で有意な差を認めなかった。

考察

今回の検討でPCPの出現とPPI投与との間に関連性が示された。一方、PCP(+)群の中に、PPI投与のない症例が認められたが、他院でのPPI処方の可能性やPPI以外の要因によってPCPが生じた可能性が考えられた。

胃の固有上皮は、峽部にある幹細胞から分化する。幼弱な細胞は、粘膜上層と下層の双方に移動しながら、各種の腺上皮へと分化する。壁細胞には、浅層と深層では機能的・分化的な相違がある。AQP4は正常ヒト胃粘膜では、胃底腺の主に深層の壁細胞と主細胞に発現することが知られている。PCP(+)群では、胃底腺浅層にもAQP4陽性の壁細胞がみられ、AQP4陽性細胞域が延長していた。この結果から、PCP(+)群での壁細胞分化の異常が示唆された。また、PCP(+)群でのH⁺/K⁺-ATPase陽性細胞(壁細胞)の数の増加から、PCPが過形成性病変であることが示された。一方、主細胞は頸部粘液細胞から分化する。頸部粘液細胞のマーカであるMUC6は、主細胞へ分化するとその発現は消失する。PCP(+)群では腺底部でもMUC6陽性細胞が観察された。これは、主細胞分化の阻害と考えられた。

PCP症例では、壁細胞の細胞質は腫大し、しばしば空胞を伴う。また、PCPとCDGの双方が観察される症例では、CDG内の水分貯留がよく観察される。PCP症例におけるoxyntic dilatation、CDG、いわゆる胃底腺ポリープの形成の原因として、AQP4陽性細胞が増加する結果、間質から胃底腺管腔側へ流れる水分が増大し、管腔内の静水圧が上昇することが考えられた。

結論

ヒト胃底腺粘膜でのPCPの出現とPPI内服の間に有意な関連性を示した。さらに、PCPを呈する胃底腺粘膜は、AQP4陽性細胞域の厚さの延長、壁細胞の腫大と数の増加、および主細胞の数の減少によって特徴付けられることを示した。