

論文内容要旨

Characteristic epithelium with low-grade atypia
appears on the surface of gastric cancer after successful
Helicobacter pylori eradication therapy

(*Helicobacter pylori* 除菌後発見胃癌にみられる表層
低異型度上皮の特性について)

Helicobacter, 19: 289-295, 2014.

主指導教員：茶山 一彰 教授
(応用生命部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授
(病院 内視鏡医学)

副指導教員：田妻 進 教授
(病院 総合診療医学)

北村 陽子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】*Helicobacter pylori* (Hp) 除菌治療後に発見される胃癌（以下、除菌後胃癌）は近年増加傾向にある。以前、我々は、既存の胃腫瘍症例に Hp 除菌治療を行うと胃腫瘍が不明瞭化し、また腫瘍表層に異型度の低い上皮（以下、低異型度上皮）が特異的に出現することを報告した(Ito et al. AP&T 2005)。今回、除菌後胃癌における低異型度上皮の臨床病理学的特性を解析し、その内視鏡診断に及ぼす影響について解析した。

【対象と方法】1998 ～ 2012 年に広島大学病院で内視鏡的切除が施行された早期胃癌患者のうち、Hp 除菌治療から少なくとも 1 年以上経過後に胃癌が診断された 33 例（男性 23 例、平均年齢 65.1 歳）を抽出し、このうち組織学的評価が不能な 4 例、低分化腺癌の 1 例、印環細胞癌の 1 例の 6 例を除外した計 27 例（男性 21 例、平均年齢 65.7 歳）の分化型早期胃癌例を除菌後群（after eradication 群；AE 群）として解析対象とした。

まず、AE 群の腫瘍表層の低異型度上皮の出現頻度について、年齢、性別、組織型および深達度をマッチさせた Hp 陽性胃癌 27 例（対照群）を対照として、比較検討した。なお、今回の検討において、低異型度上皮は、1. 胃癌組織の表層に出現している、2. 楕円形ないし紡錘形の核を有する高円柱上皮から成る、4. 核の極性が保たれている、5. 周辺の非腫瘍腺窩上皮とは連続性がなく区別される、以上の 5 項目を満たすものと定義した。

低異型度上皮の評価には、内視鏡的に切除した検体の HE 染色標本を用い、低異型度上皮の拡がり、腫瘍最大断面において低異型度上皮が腫瘍表層を被覆する割合によって、0 から 3 にスコア化（低異型度上皮が全くみられないもの：スコア 0、腫瘍の 5%未満のもの：スコア 1、30%未満のもの：スコア 2、30%以上のもの：スコア 3）した。

さらに低異型度上皮の粘液形質を検討するため、低異型度上皮を認めた症例の組織切片を用いて免疫組織化学染色を施行した。胃型の形質判定には抗HGM 抗体および抗HIK 抗体を、腸型の形質判定には抗MUC2 抗体、抗SIMA 抗体および抗CDX2 抗体を用いた。さらには、p53抗体および抗Ki-67 抗体を用いた免疫染色も併せて施行した。なお、HGM, HIK の染色態度はMUC5AC, MUC6 とそれぞれ同等であることが知られている。

最後に、低異型度上皮が出現した症例の臨床病理学的特性を解析し、また低異型度上皮の出現程度と除菌後観察期間との関連性を検討した。

【結果】低異型度上皮は、AE群27例のうち、22例（81%）に観察された。また、スコア2以上の低異型度上皮は、対照群では27例中わずか2例（7%）であったが、AE群では15例（56%）に認められた。すなわち、除菌後胃癌では通常胃癌と比較して有意に高い頻度で低異型度上皮が出現していた（ $p<0.01$ ）。

次に、14例の内視鏡的粘膜下層剥離術による切除検体を用いて、低異型度上皮の粘液形質を検討したところ、HGM は、14 例中10 例（71%）で陽性であった。一方、腸型粘液（MUC2 またはSIMA）の発現は、14 例中8 例（57%）の癌組織で認められたものの、低異型度上皮での発現例は3例（21%）のみであった。すなわち低異型度上皮は、癌組織や癌周囲粘膜の粘液形質とは無関係に、高頻度にHGM を発現していた。また、低異型度上皮にはCDX2 発現はみられず、p53 とKi-67 も低異型度上皮には全く発現していなかった。

次に、低異型度上皮が広範に出現する症例の特性を明らかにするため、全27症例を、低異型度上皮スコアが2以上の症例（15例）と、1以下の症例（12例）の2群に分け、臨床病理学的特徴の比較を行った。性別、年齢、腫瘍占居部位、腫瘍肉眼型、背景胃粘膜の萎縮程度、血清学的マーカー（ガストリン、ペプシノゲン）値、いずれにおいても両群に有意な差はみられなかった。

最後に、除菌成功後に毎年サーベイランスを受けていた18例（平均観察期間59.6ヶ月）について、低異型度上皮の被覆割合と、胃癌発見までの期間との相関について検討したところ、両者には正の相関が認められた($y = 0.155x + 6.158$, $R = 0.448$)。このことより、低異型度上皮が広範囲に被覆している腫瘍では、存在診断に至るために、より頻回の内視鏡検査を必要とすることが示唆された。なお、18例のうち、3例は粘膜下層浸潤癌として発見されていた。これらは、いずれもgrade2以上の低異型度上皮を有し、除菌後から比較的長期間が経過していた。

【結論】除菌後胃癌の腫瘍表層部には低異型度上皮が高頻度に出現する。この現象は、除菌後症例における内視鏡的胃癌診断能に負の影響を及ぼす。