

氏名(本籍)	石塚 泉(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第328号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位論文題目	Immunohistochemical analysis of short-segment Barrett's esophagus  (Short-segment Barrett's esophagusにおける免疫組織化学的検討)
審査委員	主査 教授 谷 徹 副査 教授 小笠原 一誠 副査 教授 岡部 英俊

## 論文内容要旨

※整理番号	331	(ふりがな) 氏名	いしづか いずみ 石塚 泉
学位論文題目	<b>Immunohistochemical analysis of short-segment Barrett's esophagus</b> (Short-segment Barrett's esophagus における免疫組織化学的検討)		
<p><b>【背景と目的】</b></p> <p>Barrett 食道は、胃酸などの胃内容の逆流による組織傷害からの修復過程で生じた円柱上皮であると考えられている。一般にこの下部食道の円柱上皮化が、本来の食道胃粘膜接合部から 3cm 以上に及ぶものを Barrett 食道と称してきた。しかし 3cm に満たない Barrett 上皮からも Barrett 腺癌が発生することが明らかになっている。Barrett 食道を 3cm 以上の Long-segment Barrett's esophagus (以下 LSBE)、3cm 以下の short-segment Barrett's esophagus (以下 SSBE) に分け、それぞれにおける食道腺癌早期発見の内視鏡的サーベイランスが必要とされている。組織学的に、食道円柱上皮は胃底腺型、移行上皮型、特殊円柱上皮型の 3 つの型に分類され、特殊円柱上皮は最も malignant potential が高い粘膜と考えられている。本研究では、内視鏡下生検材料を用い特殊円柱上皮の免疫学的検討から、その潜在的悪性度を評価した。</p> <p><b>【対象と方法】</b></p> <p>インフォームド・コンセントの得られた、LSBE 患者 10 症例、SSBE 患者 81 症例に対し以下の検討を行った。</p> <p>I. 生検材料にムチン染色を行い、その粘液形質から従来の 3 つの型に分類し、特殊円柱上皮はさらに渡辺らの分類に従い 5 つの亜分類を行った。</p> <p>II. バレット上皮の確認は、固有食道腺の存在以外に、サイトケラチン 7/20 染色パターンにて判別を行った。</p> <p>III. 生検材料に Ki67 免疫染色を行い、各分類された粘膜の増殖能を検討した。</p> <p>IV. SSBE 81 症例のうち 43 症例に対して、拡大内視鏡観察を行い、表面微細構造 (pit pattern) と粘液形質の関連について検討した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>I. LSBE は 10 症例すべて特殊円柱上皮と分類された。SSBE では、81 症例中胃底腺型 26 例、移行上皮型 16 例、特殊円柱上皮型 39 例に分類された。特殊円柱上皮の亜分類では、SSBE では非杯細胞型・杯細胞型が 76.9% を占めたのに対し LSBE では 80% が大腸型もしくは大腸・小腸型に分類された。</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。

II. 表層、深層腺管の両方がサイトケラチン7で強陽性、表層のみがサイトケラチン20陽性のものをバレット型とすると、84%の特殊円柱上皮がこのパターンを示した。

III. Ki67免疫染色による細胞増殖能の検討では、LSBEで80%にその増加が認められ、SSBEでは胃底腺上皮型は23%、移行上皮型は25%、特殊円柱上皮型は43.5%にその増加が認められた。特殊円柱上皮の亜分類では大腸型、大腸・小腸型に増殖能の増加が高率に認められた。

IV. Pit patternを4種に分類したところ、楕円状pitの70%、絨毛状pitの71%が特殊円柱上皮であった。

#### [考案]

バレット上皮の免疫組織学的検討から、食道粘膜の腸上皮化生への伸展は、組織学的、形態学的に連続的に起こる変化であるという仮説がある。はじめに、MUC2陽性で胃型(幽門型)の上皮細胞で杯細胞をもたない不完全型腸上皮化生(非杯細胞型)の変化が起こり、続いて杯細胞型の化生、次に大腸型の吸収細胞や杯細胞を持ち、パネート細胞を持たない腸上皮化生(大腸型)がおこり、不完全型腸上皮化生の最終段階としてパネート細胞を持った大腸・小腸型となるというものである。本研究の結果では、SSBEにおいては杯細胞型の不完全型腸上皮化生が優位であった。さらに、不完全型腸上皮化生では非杯細胞型と杯細胞型の胃型(幽門型)が76.9%であった。これに対し、ほとんどのLSBEは大腸型または大腸・小腸型であった(10例中8例、80%)。このようにSSBEにおける腸上皮化生の大部分は胃型であり、これに対しLSBEは腸型であった。

Ki67免疫染色による増殖能の検討ではLSBEの80%、SSBEの43.5%に増殖能の増加を認め、胃底腺型23%、移行型25%よりも高かった。増殖能の増加はバレット食道の腸上皮化生の潜在的悪性度と結びついていると考えられる。

通常内視鏡によるSSBEの診断は非常に不正確であり、腸上皮化生の発見はさらに困難である。診断の精度を上げるために、拡大内視鏡とメチレンブルー染色が有用であり、楕円形や絨毛状ピットは非常に強く腸上皮化生であることを示唆した。腸上皮化生の亜分類とピットパターンの関連づけを試みたが関連は明らかではなく、腸上皮化生の型と内視鏡的なピットパターンは関連がないという結論であった。

#### [結語]

SSBEにおいては特殊円柱上皮の大部分は非杯細胞型または杯細胞型であり腸上皮化生の初期に存在する。これらの観察がバレット食道の腸上皮化生が疾患の進展により変化することが指摘された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	331	氏名	石 塚 泉
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>Barrett 粘膜は、胃酸などの胃内容の逆流による組織傷害からの修復過程で生じた円柱上皮であると考えられている。本邦においては典型的な Barrett 食道は少ないが、円柱上皮の長さ 3cm 以下の short-segment Barrett's esophagus (以下 SSBE)における食道腺癌の発生が多く報告されるようになった。そこで SSBE からの食道腺癌早期発見の内視鏡的サーベイランスが必要とされている。今回著者は、内視鏡下生検材料を用い SSBE の免疫学的検討から、その潜在的悪性度を評価するとともに、拡大内視鏡観察によるサーベイランスの可能性について検討した。</p> <p>その結果、SSBE では、81 症例中 39 例に特殊型円柱上皮を認め、ムチン形質による腸上皮化生の亜分類では、非杯細胞型・杯細胞型が 76.9%を占めることを証明した。また Ki67 免疫染色を用いた増殖能の検討では、特殊円柱上皮型の 43.5%に増殖能の亢進を認め、亜分類では腸型で、より高率にその亢進があることを明らかにした。</p> <p>拡大内視鏡観察では、4 種の表面微細構造(pit pattern)に分類し、long oval pit の 70%、villous pit の 71%が特殊円柱上皮であり、それぞれ高率に増殖能の亢進も認めることを示した。</p> <p>本邦において今後増加し続けると予想される SSBE に対し、内視鏡下生検にて特殊型円柱上皮の存在と、増殖能の亢進を示し、拡大内視鏡観察により、生検を行わずとも、その潜在的悪性度を予測できる可能性を示唆するものであり博士(医学)の学位授与に値するものと評価された。</p>			
(平成 17 年 2 月 21 日)			