

氏 名	さくら い たか き 桜 井 孝 規
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1897 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Gastric foveolar metaplasia with dysplastic changes in Brunner gland hyperplasia: possible precursor lesions for Brunner gland adenocarcinoma (十二指腸ブルンナー腺過形成に起こる胃粘膜化生の異型について: ブルンナー腺癌の前駆病変に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 武 藤 誠 教 授 横 出 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

十二指腸の癌は乳頭部を除けば比較的稀ではあるが、近年、表面陥凹を示す粘膜下腫瘍様の癌の報告が散見されるようになってい。我々は、ブルンナー腺過形成722例の検討を行い、ブルンナー腺過形成に生じる異型一癌の形態学的スペクトラムとその初期像の捉え方、その場合の臨床的対処法について検討した。

(対象) 京都大学医学部附属病院および関連病院において、1992年1月から2001年12月までの間に報告された十二指腸ブルンナー腺過形成、腺腫、癌の722例を対象とした。そのうち生検症例と切除症例でもなんら異型を認めなかったものを除くと、15例でなんらかの異型が観察された。内訳は男性9名、女性6名で、平均年齢は64.2歳(48歳—82歳)であり、切除後の経過観察期間は平均で2年6ヶ月であった(5ヶ月—7年8ヶ月)。

(臨床情報) 全例でカルテが利用でき、年齢、性別、部位、大きさと内視鏡所見について、検討した。

(組織学的評価と分類) WHO分類に従って、腺腫様の細胞異型を示すものを低異形成(LGD)、癌相当の細胞異型を示すものを高異形成(HGD)としたが、それでは分類困難な一群(細胞異型は見られるものの、N/C比は比較的低く、胃腺窩上皮に類似している。ただし乳頭状変化が目立つ。)を新たに異型過形成(AH)と定義した。またAHと同様の構造異型は見られるものの、まったく細胞異型の見られないものを乳頭状胃粘膜化生(GFMP)とした。

(結果) 722例のブルンナー腺過形成(BGH)中、15例になんらかの異型が認められた(A群)。6例が球部、9例が下行部にあり、3例は有茎性、12例が無茎性であり、無茎性のもののうち9例は表面が陥凹して顆粒状であった。大きさは8mmから78mmで、平均は21mmだった。

組織学的な内訳はLGDが8例、HGDが5例、AHが11例であり、多くでは複数の組織型が混在していた。2例で浸潤性の増殖が見られた。15例中13例で、GFMPを伴っており、うち11例ではGFMPからAHへの移行が観察された。組織型の混在割合は様々であり、分布も粘膜内に限局するものから、粘膜・粘膜下に分布するもの、粘膜下層に限局するものがあった。全例でMUC5ACがび漫性に陽性を示し、MUC6陽性細胞の混在が10例に認められた。浸潤を示した2例のうち、1例はAHの形態のまま(HGDのような細胞異型を示すことなく)の浸潤であった。HGD5例はすべてAHが並存していた。

異型のないBGH(B群)715例中、胃粘膜化生の合併は472例、GFMPの合併は41例であり、A群でのGFMPの合併率は有意に高かった。Helicobacter pyloriの感染はB群検索例118例中67例であり、A群との有意差は見られなかった。

(考察) BGHは過形成と呼ばれることが多いが、腺腫、過誤腫とも呼ばれ、いまだその本態は不明である。癌合併の報告は症例報告で散見される程度であり、偶然と考えられることが多かった。今回の結果、BGHの約2%でなんらかの異型を伴っており、粘膜内癌あるいは浸潤癌をその半数に合併していた。またHGDの全例でAHが並存していた。AHは全例で周囲にGFMPを伴っており、病変の広がりからブルンナー腺過形成の癌化の初期変化はブルンナー管の胃腺窩上皮化生であると考えた。細胞異型が少ない段階では過形成か腫瘍かの鑑別は難しいが、広がりが見られる場合にはAHと考え、なんらかの処置が望ましいと思われる。AHはHGDを合併しやすいが、再発は少ないので、肉眼的にポリープ状の場合は

内視鏡的な局所切除で十分である。しかし陥凹を伴う場合には、異型の少ないままで浸潤するものとの肉眼的な鑑別が難しいことから、大きさに関わらず外科的切除が望まれると考えた。

論文審査の結果の要旨

申請者らはブルンナー腺過形成 (BGH) に生じる癌の形態学的スペクトラムについて検討した。722例の BGH 中、なんらかの細胞異型を示したものは15例で、WHO 消化管腫瘍分類の low grade dysplasia (LGD), high grade dysplasia (HGD) にあたる病変が、それぞれ8例、5例存在した。それとは別に従来報告されていない病変の合併が見られ、胃粘膜化生様の細胞形態を示すものの、乳頭状変化が著しく、軽度の核異型を伴うものを atypical hyperplasia (AH)、核異型は伴わないものを gastric foveolar metaplasia with papillary feature (GFMP) と定義した。AH は11例、GFMP は13例に見られ、AH11例はすべて GFMP から連続して見られた。HGD5例はすべて AH に伴って見られ、浸潤癌2例中、1例は HGD の部分が、もう1例は AH の形態のままで浸潤していた。GFMP/AH/LGD/HGD のいずれも免疫染色では胃の腺窩上皮形質で発現している MUC5AC 陽性を示し、合併の多さと併せ、一連の病変と考えられた。H. pylori 感染との相関はなかったが、BGH は小さなものから胃粘膜化生の合併頻度が高く、BGH 表面のびらんから起こることが推測された。15例中12例が粘膜下腫瘍の形態を示し、表面の陥凹を効率に認めた。癌化している AH としていない AH の組織学的違いは見出せなかったことから、隆起性病変の場合は局所切除で十分であるが、表面陥凹病変の場合には外科的切除が望ましいと考えられた。

以上の研究は発癌過程が不明瞭である十二指腸癌の一つの発癌プロセスの解明に貢献し、今後の癌研究に寄与するところが大きい。したがって本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年1月26日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための諮問を受け、合格と認められたものである。