

氏名	はせがわ りの 長谷川 梨乃		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1859 号		
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Magnified endoscopic findings of multiple white flat lesions: a new subtype of gastric hyperplastic polyps in the stomach （胃過形成性ポリープの新しい亜型である多発性白色扁平隆起の拡大内視鏡所見）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	長谷川 傑
	（副査） 福岡大学	教授	白澤 専二
	福岡大学	准教授	濱田 義浩

内容の要旨

【目的】

2007年に胃体部から穹窿部にかけて白色調の扁平隆起病変が多発してみられる症例が存在することが学会報告され、その後、2011年に多発性白色扁平隆起（Multiple white flat lesion ; MWFL）という名称が提唱され、制酸剤（プロトンポンプ阻害薬またはH2受容体拮抗薬）を長期に服用している症例で高頻度に見られることが学会報告されている。しかし、MWFLの特徴的内視鏡所見や臨床病理学的特徴について研究し、それらについて出版された論文はない。そこで我々はMWFLの内視鏡的所見、臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に、本研究を計画した。

【対象と方法】

研究デザインは、後ろ向きの観察研究である。2014年4月から2015年3月までにスクリーニングあるいは有症状者に対する原因検索を目的に上部消化管内視鏡を施行した連続した症例を対象とした。除外基準は胃全摘術後の症例、カルテに制酸剤内服歴などの詳細な記載がない症例とした。内視鏡ファイリングシステムに記録された内視鏡画像と診療記録を見直し、以下の項目について検討した。1. MWFLの有無、2. MWFLの内視鏡所見（通常観察像、NBI非拡大観察像、NBI拡大観察像）、3. MWFLの病理組織学的特徴、4. 年齢、5. MWFLの発生部位、6. 背景粘膜の萎縮の有無、7. 性別、8. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

感染の有無，9. 制酸剤内服の有無，9. 制酸剤内服期間について検討を行った．背景粘膜の萎縮の有無に関しては，白色光通常観察画像を見直し，木村・竹本分類に従って評価した．胃角小弯に褪色调粘膜と血管透見像が存在した粘膜を認めた場合は萎縮ありと定義した．*H. pylori* 感染の診断は血清抗 *H. pylori* IgG 抗体，尿素呼気試験，または鏡検法のいずれか1つが陽性である症例を *H. pylori* 感染例とした．なお血清抗 *H. pylori* IgG 抗体，尿素呼気試験，または鏡検法のいずれの検査もしていない症例に関しては，内視鏡画像上広範囲の萎縮が見られる症例は *H. pylori* 感染例と判定した．また *H. pylori* 除菌後の症例に関しては *H. pylori* 感染例と判定した．2 群間の頻度と出現率の比較には，カイ二乗検定を用い $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した．

【結果】

上部消化管検査を行った連続した 179 例のうち，胃全摘術後の症例 1 例と診療記録に薬剤内服歴の詳細な記載がない症例 1 例を除外した後，177 症例を解析対象とした．MWFL の有無については 177 例中 13 例，7.3% に MWFL を認めた．MWFL の内視鏡所見は，以下の通りであった．MWFL の白色光による通常観察は，胃底部と胃体部に大小様々な白色調の丈の低い扁平隆起病変が多発していた．それぞれの病変と背景粘膜との境界は明瞭であった．NBI 併用非拡大観察により背景粘膜が褐色調を呈し，白色病変と背景粘膜の色調コントラストが上昇し，病変の存在が容易に視認できるようになった．NBI 併用拡大観察像の特徴は，扁平隆起性病変の基部に明瞭な境界を認め，病変表層の微小血管構築像は視認できなかった．粘膜表面微細構造については，個々の腺窩辺縁上皮の形態は細長い楕円形であり，互いの形状は均一であった．腺窩辺縁上皮の幅は広く，窩間部については，幅がやや広くなっており薄い焦げ茶色を呈していた．MWFL の病理組織学的所見では，すべての症例に腺窩上皮の過形成性変化を認め，特徴的な所見であった．それに加え胃底腺において胃壁細胞の腫大，胃底腺の拡張を認め，生検標本の病理組織学的検索により腸上皮化生はまったく認めなかった．MWFL を認めた 13 例は平均年齢 74.5 歳で，発生部位は穹窿部のみが 11 例，穹窿部から体部にかけて認めた症例が 2 例であり，背景粘膜が萎縮していた症例は 4 例 (30.8%) であった．性別は男性 3 例，女性 10 例であり，*H. pylori* 感染に関しては 1 例 (7.7%) であった．また制酸剤内服は 13 例 (100%) であり，制酸剤内服期間は 3.7 年であった．

MWFL を認める症例と MWFL を認めない症例の検討項目を比較したところ MWFL を認める症例は女性に多い傾向を認め ($P=0.089$)，*H. pylori* 感染に関しては MWFL を認める症例は *H. pylori* 感染していない症例が有意に多かった ($P=0.016$)．また MWFL を認める症例は認めない症例と比較し有意に制酸剤内服率は高かった ($P < 0.001$)．その他の年齢，背景粘膜の萎縮率，制酸剤平均内服期間については，MWFL の有無による有意な差は認めなかった．

【結論】

MWFL は長期 PPI 服用症例で高頻度に見られると学会の抄録や日本語の総説で報告されているが、本研究によりはじめて、MWFL の内視鏡的特徴、病理組織学的所見について英語の原著論文において報告された。そして、本論文において MWFL は制酸剤内服との関連が示唆された。本ポリープの隆起部は、主に、腺窩上皮の過形成性変化により成り立っていた。本研究における MWFL から採取された生検標本の組織学的特徴は、胃底腺における胃壁細胞の腫大、胃底腺の拡張も伴っていたが、すでに報告されている PPI と関連する胃底腺ポリープ、過形成性ポリープや Hemorrhagic polyps formed like fundic gland polyps とはまったく異なる組織学的所見であった。また、本論文で報告した胃底部に存在する MWFL に類似した内視鏡像を腸上皮化生と記載した報告があるが、本研究で MWFL から採取した生検の病組織学的所見を検索したところ、腸上皮化生の所見をまったく認めず、前述したように隆起部は、腺窩上皮の過形成のみから成り立っていた。従って、MWFL は、病理組織学的に腸上皮化生ではなく、腺窩上皮の過形成である。本研究により、MWFL の内視鏡的特徴像、病理組織学的所見と MWFL の存在と制酸剤内服歴と関連性があることが示唆された。

審査の結果の要旨

本論文は、多発性白色扁平隆起 (Multiple white flat lesion: MWFL) の内視鏡的所見、臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした臨床研究である。2014年4月から2015年3月までに熟練した一人の内視鏡医によって、ルーチン検査目的に上部消化管内視鏡を施行した連続した症例を対象とし、MWFL の有無、MWFL 有無別の患者背景、MWFL の内視鏡所見の特徴、MWFL の病理組織学的特徴を検討している。その結果、MWFL の発生は制酸剤の内服と強く関連しており、MWFL の内視鏡所見と組織学的所見は既報の腺窩上皮過形成性ポリープや胃底腺ポリープとは全く異なっていることが明らかとなった。以下に、本論文の1. 斬新さ、2. 重要性、3. 研究方法の正確性、4. 表現の明瞭性、5. 公聴会での主な質疑応答について記載する。

1. 斬新さ

MWFL は、古典的な腺窩上皮過形成性ポリープや胃底腺ポリープとは異なった新しい疾患概念であることを示唆し、そして、MWFL の発生に制酸剤投与との関連を示唆した初めての原著論文である。

2. 重要性

本研究により MWFL の発生は制酸剤の内服と強く関連していることを示唆した探索的研究

成果である。MWFL の悪性化を含めた臨床的意義は未だに不明であるが、今後の前向き試験を計画する上での重要なパイロット研究と位置付けられる。

3. 研究方法の正確性

試験実施計画書を作成し、福岡大学研究倫理審査委員会（IRB）で審査を受け、研究を開始した。本研究の内視鏡検査は、熟練した一人の内視鏡医によって、安定した手技を用い、系統的な観察法を用いて施行されている点で、遡及的検討に耐えうる研究対象であった。採取された生検標本の病理組織学的検索も消化管専門の熟練した病理医により行われ再現性が高い所見が得られていると推測される。また正しい統計学的手法を用いて患者背景の比較が解析されている。以上より研究の質や統計解析などの研究方法は適切であると考えられる。

4. 表現の明瞭性

本論文は英語論文であり、試験の背景、方法、結果、考察について明瞭な表現を用いて記載され、国際的認知が得られたものと考えられる。

5. 主な質疑応答

Q: ホルマリン固定は 20%で使っているのはルーチンなのか。なぜ 10%より 20%の方が良いのか。

A: 当院では 20%で固定を行なっている。濃度が高い方が浸透しやすく、標本の固定がしっかり出来るため、しわのないきれいな標本が作成出来る。

Q: 制酸剤の種類によって MWFL の発現に差はあるのか。

A: 当院で行った前向き研究の結果では種類による差は認めませんでした。

Q: MWFL を認めた症例はなぜ制酸剤を使用されているのか。

A: 胸焼けや呑酸といった食道胃逆流症による症状によって制酸剤を内服していました。

Q: PPI 内服に関係なく、前から MWFL があった可能性はないのか。

A: PPI を内服していない症例でも MWFL を認める症例があるので、可能性はないとは言いきれない。しかし PPI を内服している方が明らかに MWFL を多く認めるので PPI 内服による何らかの機序により MWFL が認められると考えている。

Q: なぜ 4 例のみに生検を行ったのか。病理組織がはっきりしていないのであれば、全例検査を行うのではないのか。

A: 循環器系の疾患がある方が多く、抗血栓薬を内服している方は生検を行なっていませんでした。

Q: 患者背景についてももう少し詳しく解析した方が良いのでは。

A: 分かりました。今後の前向き研究では詳しく解析したいと思います。

Q: 自然消失や薬をやめることで消失することがあるのか。

A: 制酸剤内服を中止する事で MWFL が小さくなったり、数が減少していたりした事は経験しています。

Q: 日本での報告が多いが、全世界ではどうなのか。

A: 欧米では腸上皮化生と診断されている報告があり、間違った診断をしている可能性があると考えます。

Q: 頻度が 10%程度と多いが、MWFL を発見した時には何もしなくて良いのか。

A: 悪性化している報告はなく、現時点では経過を見ていいと考えます。

Q: 2018 年に Internal Medicine で似たような論文があるが、その結果も MWFL のリスク因子が PPI 内服と女性、高齢であるが似たような結果であったとして良いのか。

A: 本研究でも似た様な結果でした。

Q: MWFL が起こる機序はどう考えているのか。

A: 現時点では高ガストリン血症が関連している可能性は否定出来ないが、高ガストリン血症によるものだけでは説明できず PPI 内服による直接的な影響があるのではないかと考えています。

Q: 論文の題名では hyperplastic polyp の亜型となっているが、発表では全く異なるとなっており、どちらと考えているのか。

A: 病理組織学的所見も異なるので亜型ではないと考えます。

Q: MWFL は幽門部には認めないのか。

A: 今まで経験した症例の中では幽門部に認めた症例はありませんでした。

Q: 幽門部から生検されて壁細胞が変化している症例はありましたか。

A: 今回検討した症例には認めませんでした。

Q: 腺窩上皮の過形成性変化と壁細胞の変化は関連があるのか。

A: 壁細胞の変化は PPI 内服による影響であり、現時点では腺窩上皮過形成性変化と壁細胞の変化の関連は考えてないです。

Q: 今までの報告は胃底腺の萎縮が特徴と言われていたが、今回の発表では萎縮がないとなっているが、その違いはどのように考えているのか。

A: PPI を内服している症例として *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 除菌後に酸分泌が強く内服している方や関係なく酸分泌が強く内服している方もいるので、患者背景によるものと考えます。しかし今後検討は必要と考えます。

Q: 春間先生や川口先生の報告では炎症細胞浸潤は軽度とされているが、今回の病理組織像は炎症細胞浸潤が強いように見えるが生検した標本は大体この程度の細胞浸潤はあるのか。

A: 炎症細胞浸潤が軽度な症例からやや高度な症例まであり、その方の背景粘膜の炎症の程度によって変化すると考えます。

Q: 病理組織像の Figure2 では腺窩上皮の過形成の直下に線維組織が少し肥厚している様に見えるが他の症例でも見られたのか。

A: 特に線維組織が肥厚している症例は見られなかったので、アーチファクトによるものと考えます。

Q: 増殖帯の検討はしているのか。

A: 今回はしておりません。

Q: 腺窩上皮が過形成するのは同じであると思うが、MWFL と hyperplastic polyp とはどのように違うのか。

A: 内視鏡画像は全く異なっており、また病理組織像でも hyperplastic polyp ほどの炎症細胞浸潤や毛細血管拡張は認めません。また背景粘膜が *H. pylori* 感染している症例に hyperplastic polyp を認め、*H. pylori* 除菌後や未感染の症例に MWFL を認めることが多いと考えます。

Q: 前向きの研究の結果では *H. pylori* 感染の有無での MWFL の有無の比較の結果が今回の発表と変わっていたがどの様に考えるのか。

A: 今回の検討では後ろ向き研究であり、正確に *H. pylori* 感染の診断は行なっていなかったため結果が異なるものとなったと考えます。

Q: 将来的に臨床的意義はどの様に考えているのか。

A: 悪性化する症例がある可能性もあり、今後症例の蓄積が必要と考えます。また欧米では腸上皮化生性変化とされているので NBI 併用非拡大観察、NBI 併用拡大観察を含めた内視鏡所見の特徴を報告していく必要があると考えます。

Q: 今回の論文での reviewer の反応はどうでしたか。

A: 今回投稿した雑誌は韓国の雑誌であり、韓国では MWFL を腺窩上皮過形成性変化と考えているのか特に反応はありませんでした。ただ欧米での報告に対して letter でこの病変は腺窩上皮過形成性変化であると送りましたが、やはり我々は腸上皮化生の変化と考えますとの letter to letter が届きました。

本論文は、斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明快さにおいて優れており、学位論文に値すると評価された。