

令和元年5月28日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09293

研究課題名(和文)長期高ガストリン血症の胃粘膜に及ぼす影響

研究課題名(英文)Effects of long-term hypergastrinemia on gastric mucosa

研究代表者

岩切 勝彦 (IWAKIRI, katsuhiko)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：50221099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：プロトンポンプ阻害剤(PPI)を4年以上長期内服されている高ガストリン血症の患者20名に、観察期間内では神経内分泌腫瘍や胃癌の発生は認められなかった。病理組織学的に、全例で壁細胞の変性を認めたが、神経内分泌腫瘍の起源とされるクロム親和性細胞および内分泌細胞の形態変化は認められず、それらの細胞数が増加することもなかった。以上より既存のPPI投与時における高ガストリン血症と神経内分泌細胞腫瘍との関連は乏しいと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、PPI長期内服することで高ガストリン血症をきたしても神経内分泌腫瘍や胃癌の発生はみられず、病理組織学的にも有意な変化は認められなかった。したがってPPIを長期内服されている患者において、腫瘍発生のリスクが増加することはなく、安全に内服を継続することができることが示された。この結果は、今後さらに増加すると予想される逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症診療において重要な臨床的意義を有すると考える。

研究成果の概要(英文)：There were no neuroendocrine tumor (NET) or gastric epithelial neoplasia cases observed among any of the 20 patients with hypergastrinemia throughout the PPI treatment longer than four years. Histologically, parietal cell protrusion was recognized in all patients. However, no morphological changes in ECL cells or neuroendocrine cells were observed, including linear and micronodular ECL cell hyperplasia. There was no relationship between serum gastrin levels and the number of chromogranin A, which is a marker of ECL cells, positive cells in the fundic gland area. Hypergastrinemia secondary to long-term PPI treatment proved not to be associated with ECL cell tumorigenesis including NET.

研究分野：逆流性食道炎の病態・治療

キーワード：高ガストリン血症 プロトンポンプ阻害薬(PPI) カルチノイド腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年本邦においても逆流性食道炎、とくにプロトンポンプ阻害薬(PPI)抵抗性逆流性食道炎の増加が報告されている。これらの粘膜傷害は欧米で急増しているパレット腺癌の発生につながることから治療が重要となる。その中でより強力な胃酸分泌抑制を有するカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(P-CAB)が登場し、PPIを上回る治療効果が報告されている。一方でP-CAB投与によりPPI投与では通常認めない高ガストリン血症がみられ、これを原因とする神経内分泌腫瘍の発生が懸念されているが、長期高ガストリン血症の胃粘膜に及ぼす影響は明らかでない。

2. 研究の目的

P-CAB投与と高ガストリン血症と神経内分泌腫瘍の関連を明らかにするために、既存のPPI長期投与に続発する高ガストリン血症が、クロム親和性(ECL)細胞に与える影響を病理組織学的に検討する。

3. 研究の方法

方法：400pg/mL以上の高ガストリン血症20人を対象とした。患者の胃体部と前庭部から2個ずつ生検した。Chromogranin A (CgA)、Ki67、ガストリン、CCKB/ガストリン受容体(CCKBR)の免疫染色を施行し、各々の陽性細胞数を20倍の視野でカウントした。相関関係の検討は、Pearsonの積率相関係数を用いた。更に血清ガストリン値を1000pg/mLで区切って2群間のCgA陽性細胞数を比較するためMann-Whitney U検定を用いた。

4. 研究成果

観察期間中(4-10年;中央値7.6年)高ガストリン血症の患者20名に、神経内分泌腫瘍や胃上皮性腫瘍の発生は認められなかった。組織学的に、全例で壁細胞の変性(parietal cell protrusion)を認めたが、ECL細胞および内分泌細胞の形態変化(過形成・微小胞巣)は認められなかった。

血清ガストリン濃度と胃底腺領域のCgA陽性細胞数との間に相関関係は認められなかった。ガストリン値を1000pg/mLで区切って両者を比較しても有意差は認められなかった。胃底腺領域のKi67陽性数とCgA陽性数および血清ガストリン値との間に相関関係は認められなかった。血清ガストリン値と前庭部幽門腺領域におけるガストリン陽性細胞数とは相関していたが、胃底腺領域におけるガストリン受容体(CCKB/R)との間には相関関係は認められなかった。

本研究で、PPI長期投与患者における高ガストリン血症とECL細胞の増生や腫瘍化との間には関連がないことを明らかにすることができた。したがってPPIを長期投与されている患者においては、腫瘍発生のリスクが増加することはないため、血清ガストリン濃度を測定する必要もなく、安全に投与を継続することが示された。この結果は、今後さらに増加すると予想される逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症診療において重要な臨床的意義を有すると考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計8件)

Efficacy of long-term maintenance therapy with 10-mg vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. Tanabe T, Hoshino S, Kawami N, Hoshikawa Y, Hanada Y, Takenouchi N, Goto O, Kaise M, Iwakiri K. *Esophagus* 2019. <https://doi.org/10.1007/s10388-019-00676-x>

Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for non-erosive reflux esophagitis. Hoshikawa Y, Kawami N, Hoshino S, Tanabe T, Umezawa M, Kaise M, Iwakiri K. *Esophagus* 2019;16:201-206. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-00654-9>

Efficacy of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for mild reflux esophagitis. Umezawa M, Kawami N, Hoshino S, Hoshikawa Y, Koizumi E, Takenouchi N, Hanada Y, Iwakiri K. Digestion. 2018;97:309-315. <https://doi.org/10.1159/000485795>

Endoscopic diagnosis of hiatus hernia under deep inspiration is not consistent with esophageal manometric diagnosis. Hanada Y, Hoshino S, Hoshikawa Y, Takenouchi A, Umezawa M, Kawami N, Iwakiri, K. J Gastroenterol 2018;53:712-717 <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1403-5>

Effects of acotiamide on esophageal motility in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. Hoshino S, Takenouchi N, Hanada Y, Umezawa M, Sano H, Kawami K, Hoshikawa Y, Kawagoe T, Nomura T, Hoshihara Y, Iwakiri K. Esophagus. 2017;14:146-52. <https://doi.org/10.1007/s10388-016-0559-z>

Mechanisms underlying excessive esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. Iwakiri K, Hoshino S, Kawami N. Esophagus 2017;14:221-228. <https://doi.org/10.1007/s10388-017-0575-7>

Efficacy of Vonoprazan for Proton Pump Inhibitor-Resistant Reflux Esophagitis. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hanada Y, Hoshikawa Y, Kawagoe T, Sano H, Hoshihara Y, Nomura T, Iwakiri K. Digestion. 2017;95:156-161. <https://doi.org/10.1159/000456072>

Pathogenesis of Double-Dose Proton Pump Inhibitor-Resistant Non-Erosive Reflux Disease, and Mechanism of Reflux Symptoms and Gastric Acid Secretion-Suppressive Effect in the Presence or Absence of Helicobacter pylori Infection. Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hoshino S, Hanada Y, Hoshikawa Y, Sano H, Hoshihara Y, Nomura T, Uchida E, Iwakiri K. Digestion. 2017;95:140-145. <https://doi.org/10.1159/000455834>

〔学会発表〕(計 2 件)

Tatsuguchi A, HYPERGASTRINEMIA SECONDARY TO LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITOR TREATMENT DOES NOT CAUSE NEUROENDOCRINE TUMOR IN STOMACH. Digestive Disease Week 2019

辰口 篤志、長期ガストリン血症の胃粘膜に及ぼす影響、第 15 回日本消化管学会総会学術集会、2019 年 2 月

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：清水 章

ローマ字氏名： (SHIMIZU, akira)

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：大学院医学研究科

職名：大学院教授

研究者番号 (8桁): 00256942

研究分担者氏名：辰口 篤志

ローマ字氏名： (TATSUGUCHI, atushi)

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8桁): 10350125

研究分担者氏名：野村 務

ローマ字氏名： (NOMURA, tsutomu)

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8桁): 60287737

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。