

逆流性食道炎に伴う食道噴門腺の病理組織形態・ 粘液形質・細胞増殖活性の変化についての研究

有 賀 諭 生

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器・肝臓内科学分野

(指導：青柳 豊教授)

Analysis of the Alterations in the Histopathological Characteristics, Mucin phenotype, and Cell Proliferative Activity of the Esophageal Cardiac Gland in association with Reflux Esophagitis

Yukio ARUGA

Division of Gastroenterology,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Professor Yutaka AOYAGI)

要 旨

食道噴門腺がバレット粘膜の発生母地になりうるとする考え方の妥当性を検証するため、逆流性食道炎に伴う食道噴門腺の病理組織形態、粘液形質、細胞増殖活性の変化について検討した。食道亜全摘術が施行された食道扁平上皮癌症例 68 例の 669 切片を検索対象とした。HE 染色標本で、逆流性食道炎の有無、食道噴門腺の表層露出の有無（非露出型か露出型か）と大きさを、MUC5AC・MUC6・Ki-67 の 3 重免疫染色で、粘液形質発現のパターンと細胞増殖活性を、それぞれ検討した。逆流性食道炎（－）例は全て非露出型で、露出型は逆流性食道炎（＋）例のみにみられた。非露出型は、逆流性食道炎（－）例は（＋）例に比べ、有意に小さく、細胞増殖活性も低く、MUC6 発現が優位であった。逆流性食道炎（＋）例では、MUC6 と MUC5AC の共発現頻度が高くなり、露出型に比べ非露出型で増殖活性の亢進と大きさの増大がみられ、粘液形質の発現パターンも MUC5AC と MUC6 のモザイク状混在から上皮内極性（MUC5AC と MUC6 発現領域が、それぞれ上皮中層～表層と同深層に極性化）を示すものの頻度が高くなった。こうした粘液形質発現の上皮内極性を示す露出型食道噴門腺では、増殖細胞の高密度領域（増殖帯）形成もみられた。露出型食道噴門腺にみられた粘液形質発現のパターンは、バレット粘膜の移行型上皮に類似している。また、露出型食道噴門腺と、逆流性食道炎のない非露出型食道噴門腺とは、組織像、粘液形質、細胞増殖活性ともに連続したスペクトラムの組織であることが推定される。これらのことは、“逆流性食道炎の炎症刺激を受けた食道噴門腺が、バレッ

Reprint requests to: Yukio ARUGA
Division of Gastroenterology and Hepatology
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学医歯学総合研究科消化器・肝臓内科学分野
有賀諭生

ト粘膜の発生母地になりうる”ことの妥当性を示していると考えられる。

キーワード：逆流性食道炎，食道噴門腺，粘液形質，細胞増殖活性，バレット食道

緒 言

重層扁平上皮で覆われる食道粘膜の一部が，胃から連続した円柱上皮に置換されていることがある。円柱上皮で覆われる食道粘膜はバレット粘膜，バレット粘膜を有する食道はバレット食道^{1)～3)}と呼ばれる。バレット粘膜は，壁細胞や主細胞を伴う胃底腺型上皮，胃噴門腺や幽門腺に類似した粘液腺を有する移行型上皮，および不完全腸上皮化生上皮に類似した特殊円柱上皮により構成される⁴⁾。バレット粘膜は，傷害を受けた食道扁平上皮粘膜の再生過程で発生すると考えられているが，傷害の原因としては逆流性食道炎（胃酸の食道への逆流）が重視されている⁵⁾。欧米では逆流性食道炎症例の5～15％にバレット食道が認められ^{6)～8)}，更に逆流性食道炎の持続期間が長いもの程バレット食道の発生頻度も高いことが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。バレット食道の重要な合併症として腺癌の発生がある。欧米ではバレット食道に発生した腺癌の頻度が，食道癌全体の半数を越えている¹¹⁾。しかし，腺癌の発生母地となるバレット粘膜が，組織学的にどのような過程を経て形成されてゆくののかについては，解明されていない。

これまで，バレット粘膜の発生母地としては，胃噴門腺粘膜¹⁾，食道扁平上皮¹²⁾¹³⁾，食道腺もしくはその導管¹⁴⁾，などが想定されてきたが，近年食道噴門腺を発生母地とする考え方^{15)～17)}が注目されるようになってきた。食道噴門腺は扁平上皮下の粘膜固有層内に散在する円柱上皮で，組織学的には胃噴門腺に類似し²⁾，食道胃接合部から10～26mmまでの範囲に存在する¹⁷⁾¹⁸⁾。食道噴門腺の中には食道粘膜表面に直接露呈し，円柱上皮島（周囲を扁平上皮で囲まれた円柱上皮粘膜）を形成するものがあることも知られている^{14)～16)}。組織学的に食道噴門腺が類似する胃噴門腺は，バレット粘膜を構成する移行型上皮と類似してい

る⁴⁾。バレット粘膜が食道噴門腺を発生母地とする考え方は，こうした組織学的類似性を出发点とし，食道噴門腺が食道胃接合部近傍に分布していることや，その露出型である円柱上皮島の存在から，逆流性食道炎により粘膜表面に露出した複数の食道噴門腺が進展・融合することで，バレット粘膜の移行型上皮が形成されると推定している^{15)～17)}。しかし，逆流性食道炎により食道噴門腺の表層露出が生じるかどうかについての検証はなされていない。

粘液形質は，円柱上皮の代表的な細胞形質である。粘液は蛋白骨格（粘液コア蛋白）と多数のオリゴ糖からなる分子量40万以上の巨大分子であるが¹⁹⁾，粘液コア蛋白の発現には臓器・組織特異性があることがわかっている²⁰⁾。また，その発現様式や正常組織からの変異の解析は，種々の消化管疾患の研究に応用されている²¹⁾。バレット粘膜にみられる移行型上皮では，胃噴門腺や幽門腺粘膜²²⁾と同様に，上皮中層～表層では胃腺窩上皮型粘液コア蛋白であるMUC5ACが，上皮深部では幽門腺型粘液コア蛋白であるMUC6が発現している²³⁾。バレット粘膜が食道噴門腺を母地として発生するなら，両者の間には粘液コア蛋白発現で解析される粘液形質の発現パターンにも相同性が予想される。本研究は，食道噴門腺とバレット粘膜の組織発生的関連を検討するため，逆流性食道炎に伴う食道噴門腺の病理組織形態，粘液形質，細胞増殖活性の変化について検討した。

材料と方法

1. 検討対象

食道亜全摘術が施行され食道扁平上皮癌症例68例を対象とした。対象症例の年齢は68.6±7.2（48～85）歳，性別は男性57例，女性11例であった。術前に化学療法や放射線療法が施行されて

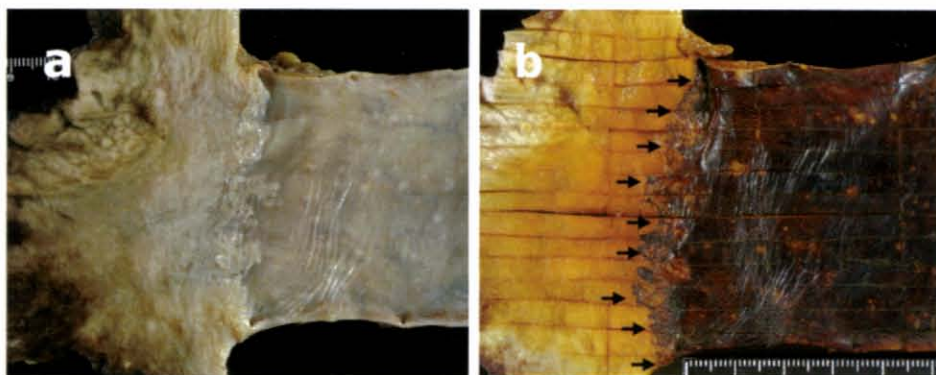


図1 食道亜全摘症例の食道胃接合部領域

ホルマリン固定材料。a：ヨード溶液散布前。b：ヨード溶液散布後。ヨード溶液散布で食道扁平上皮が黒褐色に染色されるため、食道胃接合部（矢印）が明瞭になる。対象症例は全例とも、食道胃接合部を含む全周性の切り出しと標本作製が行われた。

いた症例や、食道胃接合部から3 cm以内に癌病変を認めた症例は対象から除外した。対象例68例のホルマリン固定材料にヨード溶液散布を行い、肉眼観察で食道胃接合部を確認した後（図1）、食道胃接合部から食道側3 cm以内を含む領域を全周性に4～5 mm幅で切り出した。切り出し切片的HE染色標本を鏡検して食道噴門腺が存在する切片を抽出し、更にHE染色標本と免疫染色用に4 μ m連続切片を作製して、組織学的・免疫組織学的検討を行った。抽出された切片数の合計は669枚、一症例当たり 9.8 ± 2.1 枚（中央値10枚）である。

2. 病理組織学的検討

HE標本669切片にみられた食道噴門腺を非露出型（表層を扁平上皮が覆うもの）と露出型（噴門腺円柱上皮が食道粘膜表面に露呈するもの）に分類し（図2）、個々の食道噴門腺の大きさ（長径×短径）を顕微鏡観察下マイクロメーターで測定した。また、同一HE標本を用いて逆流性食道炎の有無を検索した。逆流性食道炎は、扁平上皮全層の2/3以上の高さまで乳頭部延長がみられるか、扁平上皮全層の1/6以上の高さまで基底細胞増生がみられるもの²⁾、とした（図3）。

3. 免疫組織学的検討

パレット粘膜の移行型上皮では、胃噴門腺や幽門腺粘膜²²⁾と同様に、上皮中層～表層では胃腺窩上皮型粘液コア蛋白であるMUC5ACが、上皮深層では幽門腺型粘液コア蛋白であるMUC6が発現している²³⁾（図4）。本研究では、食道噴門腺のこれら粘液コア蛋白の発現の有無と局在、および細胞増殖活性とを検討するため、streptavidin-biotin immunoperoxidase (SAB) 法（Histofine SAB-PO kit, Nichirei, Japan）を用いて、MUC5AC、MUC6と増殖細胞マーカーKi-67の3重免疫染色を行った。MUC5AC、MUC6、Ki-67に対するモノクローナル抗体にはHGM45M1（Novocastra, UK）、HIK-1083（Kanto Kagaku, Japan）、MIB-1（Immunotech, France）を、発色にはニューフクシン（Nichirei, Japan）（赤色）、SG（Vector, USA）（紺色）、DAB（Wako, Japan）（茶色）をそれぞれ用いた。HGM45M1とHIK-1083による免疫染色では陽性所見は細胞質粘液に、Ki-67免疫染色では陽性所見は核に、それぞれ認められる。3重免疫染色標本により、食道噴門腺の粘液形質発現のパターンを解析し、個々の食道噴門腺のKi-67標識率（全細胞の中でKi-67陽性細胞が占める割合：%）を算定した。

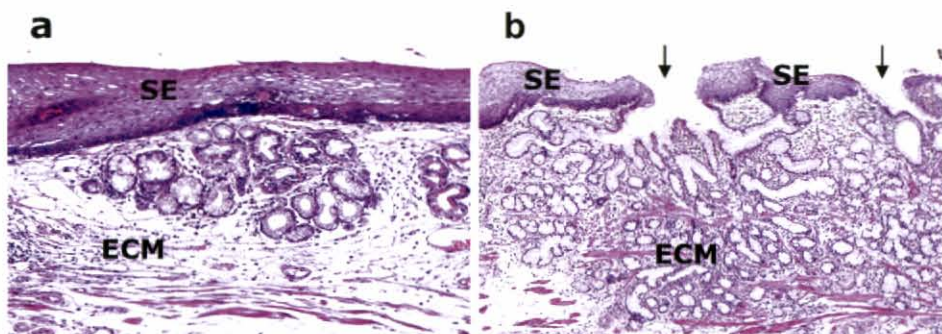


図2 食道噴門腺のHE標本病理組織像

a：非露出型。食道噴門腺（esophageal cardiac mucosa: ECM）の表層は扁平上皮（squamous epithelium: SE）で覆われる。b：露出型。食道噴門腺（ECM）は扁平上皮（SE）の間から、食道粘膜表面に露呈している（矢印）。

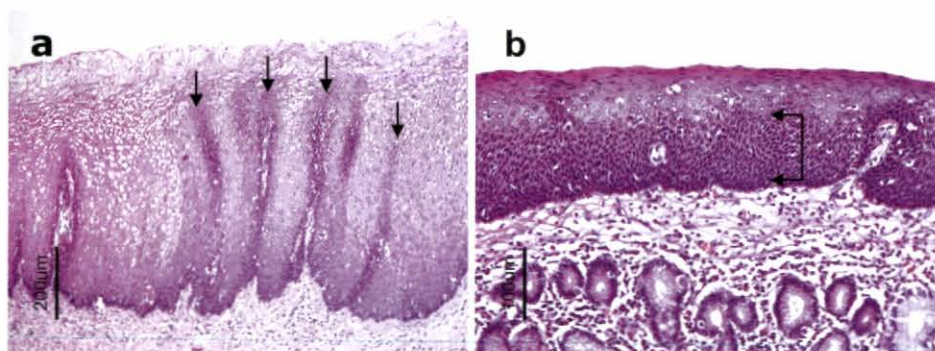


図3 逆流性食道炎による扁平上皮の変化

a：扁平上皮全層の2/3以上の高さまで、乳頭の延長がみられる（矢印）。b：扁平上皮全層の1/6以上の高さまで、基底細胞の増生がある（両矢印）。

統計検定には χ^2 乗検定とMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 逆流性食道炎と食道噴門腺

68症例669切片中、495個の食道噴門腺が認められ、露出型が303/495（61.2%）、非露出型が192/495（38.8%）であった。逆流性食道炎の有

無と食道噴門腺の型との間には有意の相関があった。逆流性食道炎（-）の食道噴門腺に露出型はなく、逆流性食道炎（+）のものでは露出型が192/423（45.4%）を占めた（ $p < 0.001$ ）（表1）。

2. 食道噴門腺の粘液形質発現パターン

食道噴門腺の粘液形質発現には次の3つのパターンがあった。Type A: MUC5AC（-）/MUC6（+）、Type B: MUC5AC（+）/MUC6（+）で、

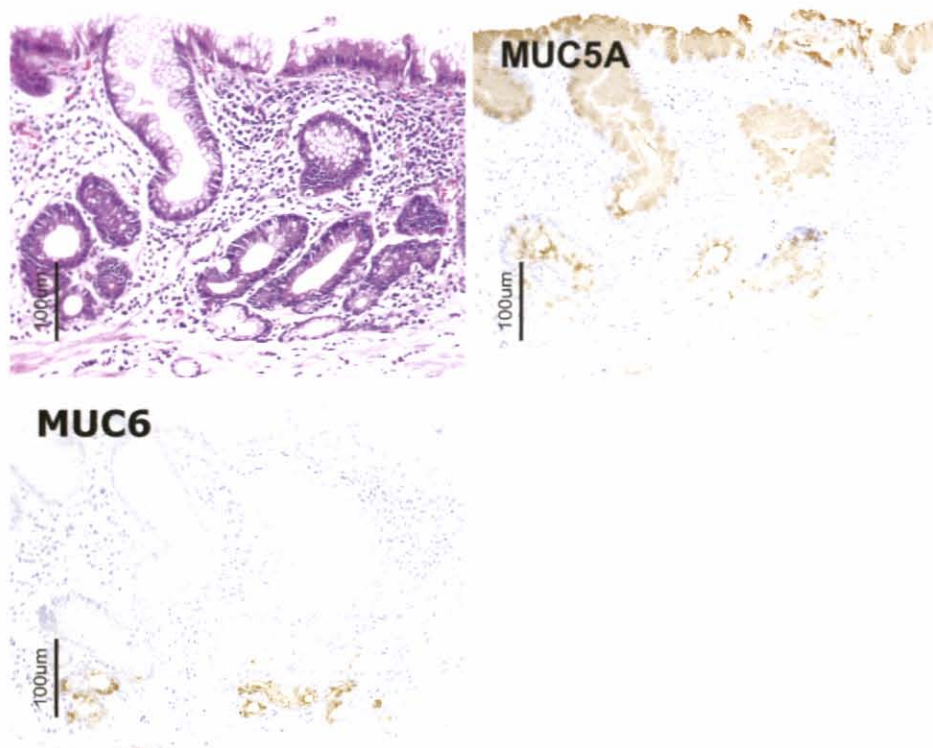


図4 バレット粘膜移行帯型上皮の MUC5AC と MUC6 発現

SAB 法で DAB (茶色) で発色。上皮中層～表層では、胃腺窩上皮型粘液コア蛋白 (MUC5AC) が、同深層では幽門腺型粘液コア蛋白 (MUC6) が発現している。

それぞれを発現する細胞がモザイク状に混在、Type C: MUC5AC (+) / MUC (+) で、それぞれの発現に上皮内極性があり、MUC5AC (+) 細胞は上皮中層～表層細胞に、MUC6 (+) 細胞は同深層に分布する (図 5)。

3. 逆流性食道炎、食道噴門腺の型、粘液形質発現パターンとの関係

逆流性食道炎 (一) の非露出型食道噴門腺では、MUC6 のみが発現する type A (40.3 %) と MUC5AC と MUC6 発現細胞がモザイク状に混在する type B (50.0 %) で全体の 90.3 % を占めた。逆流性食道炎 (+) の食道噴門腺では、非露出型は type B (66.2 %) と type C (MUC5AC と MUC6

の両者が上皮内極性をもって発現) (22.5 %) で全体の 88.7 % を占め、露出型には type A はなく、type C が 91.7 % を占めた (表 2)。

非露出型食道噴門腺を対象に、逆流性食道炎の有無と粘液形質発現パターンとの関係を見ると、非露出型でも逆流性食道炎 (+) のものは同 (一) に比べ、有意に MUC5AC 発現頻度が高かった (type A vs type B + C) (表 3)。次に、逆流性食道炎 (+) 症例のみを対象に、非露出型と露出型で MUC5AC と MUC6 の発現パターンを比較すると、露出型は非露出型に比べ、両粘液コア蛋白の発現に上皮内極性を示すものの頻度が有意に高かった (type B vs type C) (表 4)。

4. 逆流性食道炎と食道噴門腺の型、大きさ、細胞増殖活性との関係

食道噴門腺の大きさ（長径×短径; mm²）は、逆流性食道炎（+）のものが（-）に比べ有意に

表1 逆流性食道炎の有無と食道噴門腺の型

食道炎	食道噴門腺の型	
	非露出型	露出型
なし	72	0
あり	231	192
	303	192

p<0.0001

大きく（0.60, 1.88 vs 0.19）（表5）（図6-a, b），逆流性食道炎（+）では露出型が非露出型に比べ有意に大きかった（1.88 vs 0.60），Ki-67 標識率（%）でみた細胞増殖活性も，逆流性食道炎（+）のものが（-）に比べ有意に高く（4.21, 12.5 vs 0.36），逆流性食道炎（+）では露出型が非露出型に比べ有意に高かった（12.5 vs 4.21）（表5）。逆流性食道炎の有無によらず非露出型食道噴門腺では，Ki-67 染色陽性の増殖細胞の分布には一定の傾向はみられなかったが，露出型食道噴門腺では，増殖細胞は MUC5AC 陽性領域（上皮中層～表層）と MUC6 陽性領域（上皮深層）の間に高密度に分布し，増殖帯を形成する傾向が見られた（図6-c, d）。

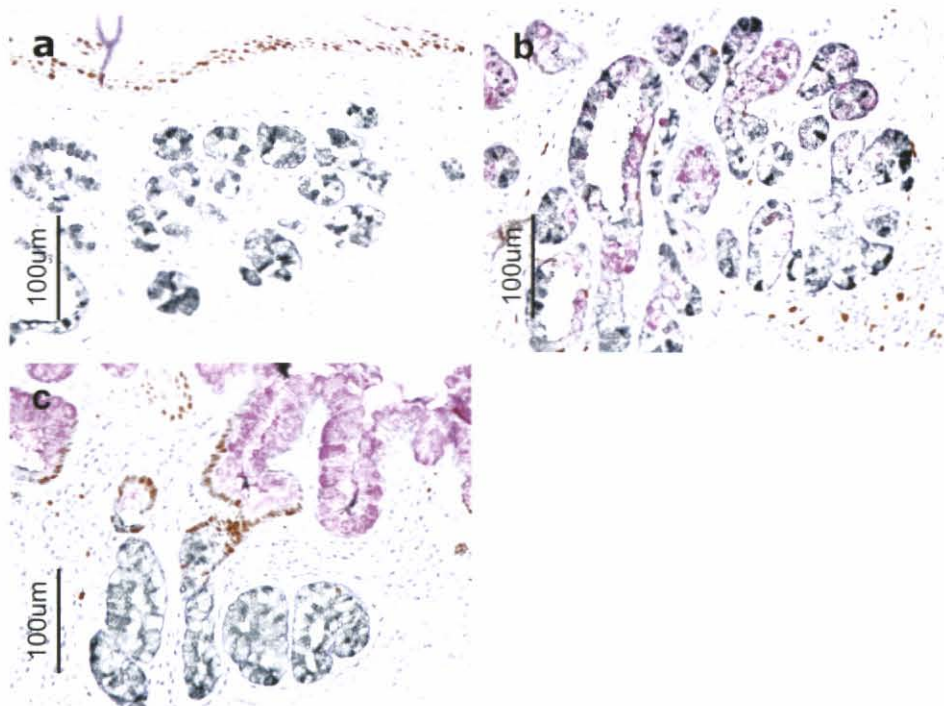


図5 食道噴門腺の MUC5AC/MUC6/Ki-67 3重免疫染色

MUC5AC は細胞質粘液が赤に，MUC6 は同粘液が紺に，Ki-67 は核が茶色に，それぞれ染色されている。a：type A，食道噴門腺は MUC6 のみが陽性で，MUC5AC は陰性。b：type B，食道噴門腺は MUC5AC，MUC6 共に陽性だが，両者の陽性細胞はモザイク状に混在している。c：type C，食道噴門腺の MUC5AC と MUC6 発現に上皮内極性がある。MUC5AC 陽性細胞は上皮中層～表層に，MUC6 陽性細胞は同深層に分布する。

表2 逆流性食道炎の有無，食道噴門腺の型，粘液形質発現パターンとの関係

粘液形質発現 パターン	食道炎 (-)	食道炎 (+)	
	非露出型	非露出型	露出型
Type A	29 (40.3%)	26 (11.3%)	0
Type B	36 (50.0%)	153 (66.2%)	16 (8.3%)
Type C	7 (9.7%)	52 (22.5%)	176 (91.7%)
	72 (100%)	231 (100%)	192 (100%)

Type A: MUC5AC (-)/MUC6 (+)
Type B: MUC5AC (+)/MUC6 (+)で、両粘液コア蛋白発現細胞がモザイク状に混在
Type C: MUC5AC (+)/MUC6 (+)で、それぞれのコア蛋白発現細胞に上皮内極性あり

表3 逆流性食道炎の有無別にみた，非露出型食道噴門腺の粘液形質発現パターン

粘液形質発現パターン	非露出型	
	食道炎 (-)	食道炎 (+)
MUC5AC (-) (Type A)	29	26
MUC5AC (+) (Type B+C)	43	205
	72	231

p<0.001

表4 非露出型と露出型食道噴門腺の粘液形質発現パターン（有逆流性食道炎例）

粘液形質発現 パターン	食道炎 (+)	
	非露出型	露出型
極性なし (Type B)	153	16
極性あり (Type C)	52	176
	205	192

p<0.001

表5 逆流性食道炎の有無別にみた、食道噴門腺の型と大きさ、細胞増殖活性との関係

	食道炎 (-)		食道炎 (+)	
	非露出型		非露出型	露出型
大きさ (mm ²)	0.19±0.24		0.60±0.75	1.88±1.82
Ki-67標識率 (%)	0.36±0.58		4.21±8.10	12.5±9.27

* p<0.01

考 察

バレット食道は欧米に多く、日本では少ない病態とされてきた。しかし近年日本でも、バレット食道の原因として重視されている逆流性食道炎発生頻度が上昇しており²⁴⁾、それに伴いバレット食道の発生頻度の増加も予想される。日本で逆流性食道炎が増えている理由としては、第一に *Helicobacter pylori* に対する除菌療法の普及が挙げられる。*Helicobacter pylori* 除菌により萎縮性胃炎例も減少するため、高齢になっても胃酸分泌が低下せず、その逆流による食道粘膜傷害の発生頻度が増加することが考えられている²⁵⁾。バレット粘膜は食道腺癌の発生母地であり、欧米ではバレット食道に発生した腺癌の頻度が、食道癌全体の半数を越えている¹¹⁾。今後、日本でも逆流性食道炎およびバレット食道発生頻度の上昇を背景に、食道腺癌の増加も予想され、その早期発見のためにもバレット粘膜の組織発生機序を明らかにすることが必要と考えられる。バレット粘膜の発生母地は必ずしも単一組織とは限らない。これまでに推定されてきた、胃噴門腺粘膜¹⁾、食道

扁平上皮¹²⁾¹³⁾、食道腺またはその導管¹⁴⁾、食道噴門腺^{15) - 17)}、それぞれがバレット粘膜の発生起点になる可能性は否定できない。しかしいずれの考え方も、逆流性食道炎を背景にどのような過程を経てバレット粘膜へと進展するかについては検証されていない。本研究では、食道噴門腺を発生起点とする考え方に焦点を当て、その妥当性について検討した。

本研究で対象とした食道噴門腺には、従来指摘されてきたように^{15) - 17)}、表層を扁平上皮で覆われたもの（非露出型）以外に食道粘膜表面に直接露呈するもの（露出型）とがあったが、露出型は全て組織学的に逆流性食道炎（+）とされる食道にのみ認められ、逆流性食道炎（-）例は全て非露出型であった（表1）。非露出型でも、逆流性食道炎（-）のものは逆流性性食道炎（+）に比べ有意に小さく、Ki-67 標識率でみた細胞増殖活性も 0.36 % と極めて低く（表5）、粘液形質 MUC6 のみが発現する type A の頻度が有意に高かった（表3）。本研究対象は全例食道扁平上皮癌手術例であり、癌の存在に伴う嘔吐などにより、食道扁平上皮に組織学的変化が現れない程度の胃

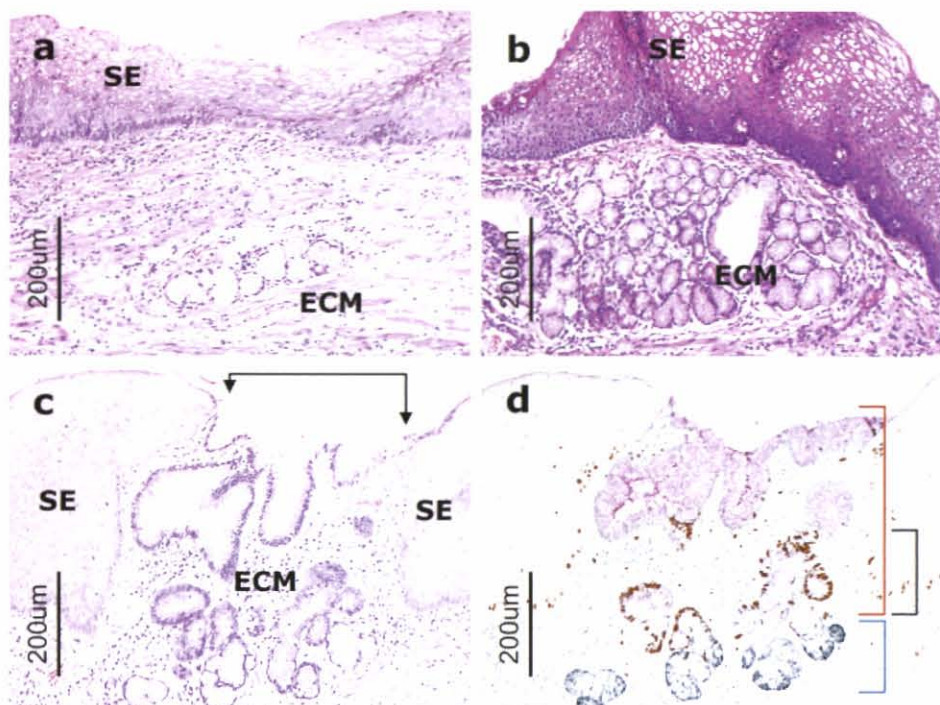


図6 逆流性食道炎に伴う食道噴門腺の変化

a: 逆流性食道炎 (-) で扁平上皮 (SE) 下に存在する非露出型食道噴門腺 (ECM). b: 逆流性食道炎 (+) で扁平上皮 (SE) 下に存在する非露出型食道噴門腺 (ECM). c: 逆流性食道炎 (+) で、扁平上皮 (SE) の間から表層に露呈 (両矢印) する露出型食道噴門腺 (ECM). d: c の3重免疫染色標本. MUC5AC 陽性細胞領域 (上皮中層～表層: 赤括弧) と MUC6 陽性細胞領域 (上皮深層: 青括弧) に上皮内極性があり、増殖細胞 (核が茶色に染色) 高密度領域 (増殖帯) が両者の間に形成されている (黒括弧).

食道逆流が発生していた可能性は否定できない。従って、逆流性食道炎 (-) の食道が全くの正常状態であるとはいえないが、本研究で示された逆流性食道炎 (-) 非露出型食道噴門腺の組織、粘液形質、細胞増殖活性の特徴は、正常の食道噴門腺のそれに近似したものであると考えられよう。

逆流性食道炎 (+) 例では、MUC6 と MUC5AC の共発現頻度が高くなり (表3)、露出型と非露出型との比較では、前者は後者に比べ細胞増殖活性は高く、大きさも大きく (表5)、粘液形質も type C (MUC5AC と MUC6 発現領域が、それぞれ上皮中層～表層と同深層に極性化) が有

意に高頻度であった。すなわち、逆流性食道炎による炎症刺激により、食道噴門腺には細胞増殖活性の亢進に伴う大きさの増大 (過形成)、食道粘膜表層への露出、MUC5AC の高発現、MUC5AC と MUC6 発現領域の極性化という一連の変化が生じることが考えられる。露出型食道噴門腺には更に増殖細胞高密度領域 (増殖帯) の形成がみられたが (図6)、このことは、露出型食道噴門腺が胃幽門腺粘膜と同様に、2方向性分化 (上皮表層に向かって胃腺窩上皮型粘液コア蛋白 MUC5AC を発現する細胞へ分化し、深層に向かって幽門腺型粘液コア蛋白 MUC6 を発現する細胞へと分化

する)の上皮であることを示している。同様の現象は、炎症性粘膜傷害に対する小腸上皮の(偽)幽門腺化生にもみられる²⁶⁾。すなわち、露出型食道噴門腺は、逆流性食道炎という炎症刺激に対応して、“胃幽門腺に類似した細胞の増殖・分化機構の獲得”という、細胞系列転換(化生)を来した上皮であると推定される。

露出型食道噴門腺にみられた粘液形質発現パターン(type C)は、バレット粘膜の移行帯型上皮(図4)に類似している。また、露出型食道噴門腺と、逆流性食道炎のない非露出型食道噴門腺とは、組織像、粘液形質、細胞増殖活性とともに連続したスペクトラムの組織であることが推定される。これらのことは、“逆流性食道炎の炎症刺激を受けた食道噴門腺が、バレット粘膜の発生母地となりうる”ことの妥当性を示していると考えられる。

結 論

食道噴門腺は逆流性食道炎の炎症刺激により、小型で増殖活性が低く、MUC6発現優勢の非露出型から、増殖活性の亢進による過形成とMUC6とMUC5ACの共発現という変化を経て、バレット粘膜移行型上皮に類似した粘液形質発現パターンを示す露出型に推移することが想定された。このことは、逆流性食道炎の炎症刺激を受けた食道噴門腺が、バレット粘膜の発生母地になりうることの妥当性を示していると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学医歯学総合研究科消化器・肝臓内科学分野・青柳 豊教授、同分子・診断病理学分野・味岡洋一教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Barrett NR: Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis. *Br J Surg* 38: 175 - 182, 1950.
- 2) DeBarduf FGm Riddell RH: Esophagus, In: Sternberg SS (ed) *Histology for Pathologists*. 2nd ed. Lippincott - Raven, Philadelphia, New York, pp461 - 480, 1997.
- 3) 日本食道学会編：食道癌取扱い規約，第10版，金原出版，東京，pp40，2007.
- 4) Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P and Goyal RK: The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *New Engl J Med* 295: 476 - 480, 1976.
- 5) Spechler SJ and Goyal RK: Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 315: 362 - 371, 1986.
- 6) Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, Curtis DJ, Esposito RL, Hacker JF 3rd, Johnson DA, Cruess DF, Cotelingam JD and Gurney MS: Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 92: 118 - 124, 1987.
- 7) Corder AP, Jones RH, Sadler GH, Daniels P and Johnson CD: Heartburn, oesophagitis and Barrett's oesophagus in self - medicating patients in general practice. *Br J Clin Pract* 50: 245 - 248, 1996.
- 8) Csendes A, Smok G, Burdiles P, Korn O, Gradiz M, Rojas J and Recio M: Prevalence of intestinal metaplasia according to the length of the specialized columnar epithelium lining the distal esophagus in patients with gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 16: 24 - 28, 2003.
- 9) Lieberman DA, Oehlke M and Helfand M: Risk factors for Barrett's esophagus in community - based practice. GORGE consortium. *Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. Am J Gastroenterol* 92: 1293 - 1297, 1997.
- 10) Romero Y, Cameron AJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Hardtke CL, Murray JA and Locke GR 3rd: Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives. *Am J Gastroenterol* 97: 1127 - 1132, 2002.
- 11) Devesa SS, Blot WJ and Fraumeni JF Jr: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83: 2049 - 2053, 1998.
- 12) Moersch RN, Ellis FH Jr and McDonald JR:

- Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Gynecol Obstet* 108: 476 - 484, 1959.
- 13) Salo JA, Kivilaakso EO, Kiviluoto TA and Virtanen IO: Cytokeratin profile suggests metaplastic epithelial transformation in Barrett's oesophagus. *Ann Med* 28: 305 - 309, 1996.
- 14) Wright NA: Migration of the ductular elements of gut - associated glands gives clues to the histogenesis of structures associated with responses to acid hypersecretory state: the origins of "gastric metaplasia" in the duodenum of the specialized mucosa of barrett's esophagus and of pseudopyloric metaplasia. *Yale J Biol Med* 69: 147 - 153, 1996.
- 15) 渡辺英伸, 小向慎太郎, 落合淳志, 下田忠和, 味噌岡洋一, 西倉 健, 橋立英樹, 山野三紀, 田中一雄: Barrett 上皮の病理学的特徴, 胃と腸 34: 123 - 132, 1999.
- 16) 加藤 洋, 富松久信, 宇都出公也: Barrett 食道の進展と腺癌発生, 消化管癌の発生と自然史, 金原出版, 東京, p49 - 58, 2000.
- 17) Nakanishi Y, Saka M, Eguchi T, Sekine S, Taniguchi H and Shimoda T: Distribution and significance of the oesophageal and gastric cardiac mucosae: a study of 131 operation specimens. *Histopathology* 51: 515 - 519, 2007.
- 18) 渡辺英伸, 田邊 匡, 八木一芳, 藍原龍介, 白下英史, 味噌岡洋一, 橋立英樹, 西倉 健, 向井 玄, 藤井幹雄: 食道接合部癌の病理学的特徴, 胃と腸 36: 634 - 650, 2001.
- 19) Iztzkowitz SH, Yuan M, Montgomery CK, Kjeldsen T, Takahashi HK, Bigbee WL and Kim YS: Expression of Tn, Sialosyl - Tn, and T antigen human colon cancer, *Cancer Res* 49: 197 - 204, 1989.
- 20) Gum JR: Mucin genes and the protein they encode: Structure, diversity, and regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7: 557 - 564 1992.
- 21) Jass JR: Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. *J Cell Mol Med* 5: 327 - 351, 2001.
- 22) Machado JC, Nogueira AMMF, Carneiro F, Reis CA and Sobrinho - Simoes M: Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6). *J Pathol* 190: 437 - 443, 2000.
- 23) Arule GS, Moorghen M, Myerscough N, Alderson DA, Spicer RD and Corfield AP: Mucin gene expression in Barrett's oesophagus: an in situ hybridization and immunohistochemical study. *Gut* 47: 753 - 761, 2000.
- 24) 本郷道夫, 木暮 喬: GERD は増えているか: 世界的視野に立って, 星原芳雄編, GERD の診断と治療. メディカルビュー社, 東京, pp3 - 12, 1999.
- 25) Labenz J and Malfertheiner P: Helicobacter pylori in gastro - oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 41: 277 - 280, 1997.
- 26) Kushima R, Borchard F and Hattori T: A new aspect of gastric metaplasia in Crohn's disease: bidirectional (foveolar and pyloric) differentiation in so - called "pyloric metaplasia" in the ileum. *Pathol Int* 47: 416 - 419, 1997.

(平成20年12月18日受付)