

症例報告

Helicobacter pylori 陰性胃腺窩上皮型の
低異型度分化型腺癌の1例佐々木翔, 西川 潤¹⁾, 永尾未怜, 小川 亮, 五嶋敦史, 橋本真一,
岡本健志, 鈴木千衣子²⁾, 星井嘉信³⁾, 坂井田功山口大学大学院医学系研究科消化器内科学(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学大学院医学系研究科基礎検査学¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
阿知須共立病院 内科²⁾ 山口市阿知須4841-1 (〒754-1277)
山口大学医学部附属病院病理診断科³⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)Key words : *Helicobacter pylori* 陰性, 低異型度分化型癌, 胃型, 胃腺窩上皮型

和文抄録

症 例

患者は36歳, 男性. 心窩部痛を主訴に受診し, 上部消化管内視鏡検査で, 萎縮のない粘膜を背景とした胃体上部大弯に, 5 mm大の山田II型ポリープを認めた. *Helicobacter pylori* 感染は陰性であった. 生検組織の病理診断は, 胃型粘液形質の低異型度分化型腺癌で, 腫瘍細胞はMUC5AC陽性細胞が主体であり, 胃腺窩上皮型癌と診断された. 後日施行した内視鏡的粘膜切除後の標本に腫瘍は認めなかったため, 生検により腫瘍部は完全切除されたものと推定された.

患者: 36歳, 男性.

主 訴: 心窩部痛.

既往歴: 特になし.

家族歴: 祖父: 心疾患, 祖母: 糖尿病.

飲 酒: ビール350ml/日.

喫 煙: 20本/日×16年間.

現病歴: 1ヵ月前より心窩部痛, 胸焼けを自覚するようになり, 近医を受診した. 上部消化管内視鏡検査で, 胃体上部大弯に5 mm大のポリープを認めた. 生検でGroup4であったため, 精査加療目的に当院を紹介受診した.

はじめに

近年, わが国では*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染率の低下に伴い, *H. pylori* 陰性の胃癌への関心が高まっており, 近年では胃底腺型胃癌などの新しい疾患概念の報告もある¹⁾. また, 病理組織学的研究の進歩により, 腫瘍の異型度や粘液形質についての理解が深まってきている²⁾. 今回*H. pylori* 陰性の胃に発生した胃腺窩上皮型の低異型度分化型癌の1例を経験したので報告する.

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	3720 / μ l	TP	7.5 g/dl
RBC	452x10 ⁴ / μ l	Alb	4.5 g/dl
Hb	14.3 g/dl	T-Bil	0.7 mg/dl
Ht	41.2 %	AST	17 IU/l
PLT	20.0x10 ⁴ / μ l	ALT	19 IU/l
Coagulation test		ALP	167 IU/l
PT	103.4 %	γ -GTP	23 IU/l
APTT	30 sec	AMY	76 IU/l
Serology		LDH	157 IU/l
CRP	0.02 mg/dl	BUN	13 mg/dl
Antibody		Cr	0.76 mg/dl
抗 <i>H.pylori</i> -IgG抗体	3 U/ml未満	Na	139 mEq/l
		Cl	106 mEq/l
		K	4.2 mEq/l
		FBS	104 mg/dl

平成28年11月17日受理

現 症：身長174cm, 体重57.6kg, BMI 19.0

体温36.6℃, 血圧105/65mmHg, 脈拍74回/分, 腹部：平坦・軟, 圧痛なし。

血液検査 (表1)：異常所見は認められず, 抗*H. pylori*-IgG抗体は3 U/ml未満の陰性であった。

上部消化管内視鏡検査 (前医) (図1)：胃体上部大彎のほぼ直線状のひだの間に5 mm大, 山田Ⅱ型で, 立ち上がりの軽度発赤した隆起性病変を認めた。近接の観察では, 隆起表面の軽度発赤した色調とや

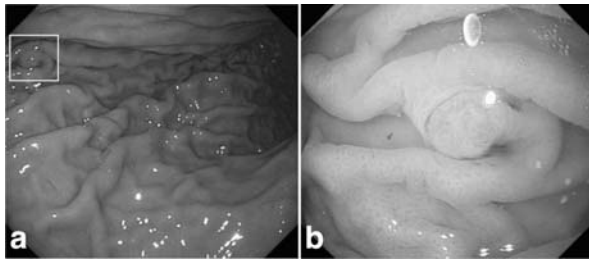


図1 上部消化管内視鏡検査 (前医)
胃体上部大彎前壁よりのほぼ直線上のひだの間に5 mm大, 山田Ⅱ型の隆起性病変を認めた (a)。隆起表面は軽度発赤し, 塑像な表面構造の変化から背景の非萎縮粘膜とは明瞭な境界を有していた (b)。

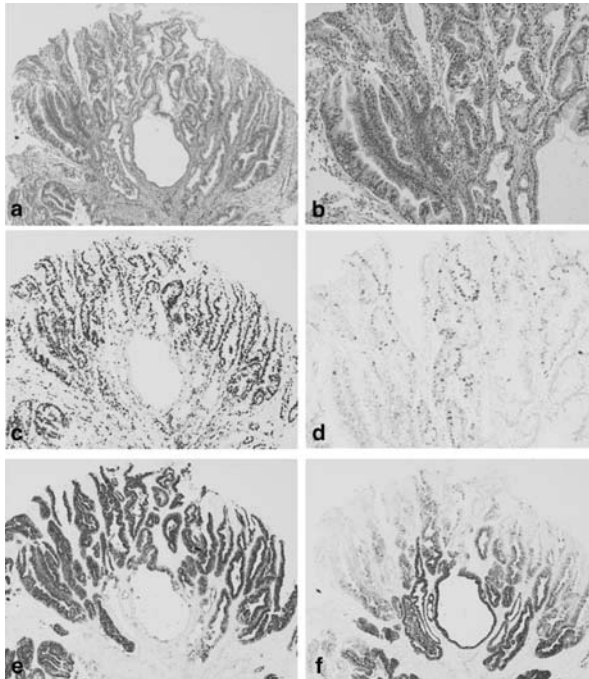


図2 生検病理組織 (前医)
異型の乏しい胃腺窩上皮型の細胞が増生しており, 核はわずかにクロマチン量が増大するも基底膜側に位置し極性の乱れは乏しかった (HE染色, a. 弱拡大像, b. 強拡大像)。Ki-67 indexは70%と非常に高く (c), p53陽性細胞は一部強陽性であり, 同部位では一腺管あたり40%陽性であった (d)。免疫染色では, MUC5AC (e), MUC6 (f) が陽性, MUC2, CD10は陰性であった。

や塑像な表面構造の変化から背景の非萎縮粘膜とは明瞭な境界を有しており, 腫瘍と考えられた。表面には一部ヘマチンの沈着があった。

生検病理組織 (前医) (図2)：異型の乏しい胃腺窩上皮細胞が増生しており, 核は基底膜側に位置し極性の乱れは乏しかった。しかし, 核は小さいながらもクロマチン量が増加していた。Ki-67 indexは70%と非常に高く, また, p53陽性細胞は一部強陽性であり, 同部位では一腺管あたり40%陽性であったことから, 低異型度の高分化腺癌が強く疑われた (Group4)。また, 免疫染色では, 腫瘍部はMUC5ACが強陽性であり, 深層部を中心としてMUC6も陽性となったが, MUC2やCD10は陰性であった。

上部消化管内視鏡検査 (当院) (図3)：背景粘膜の萎縮性変化はなく, 胃角部のRAC (regular arrangement of collecting venules) は明瞭であった。体上部大彎に5 mm大, 山田Ⅱ型の発赤調, 隆起性病変を認めた。NBI拡大観察では, 表面微細構造は規則的であり, 中央では, 弧状から線状の腺窩辺縁上皮が褐色調の広い窩間部を形成していた。辺縁では, 窩間部がやや狭くなり, 腺窩辺縁上皮は楕円状を呈した。いずれも微小血管構築像に不規則性

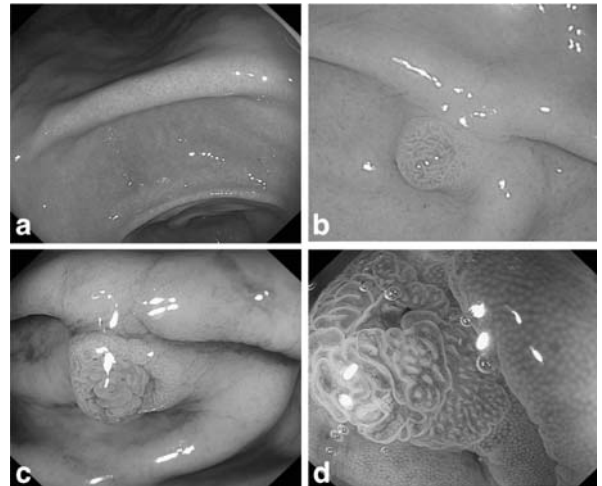


図3 上部消化管内視鏡検査 (当院)
背景粘膜の萎縮性変化はなく, 胃角部のRACは明瞭であった (a)。体上部大彎に5 mm大, 山田Ⅱ型の発赤調, 隆起性病変を認めた (b, c)。NBI拡大観察では, 表面微細構造は規則的であり, 隆起の中央には弧状から線状の腺窩辺縁上皮が褐色調の広い窩間部を形成していた。辺縁では, 窩間部がやや狭くなり, 腺窩辺縁上皮は楕円状を呈した。いずれも微小血管構築像に不規則性は認めなかった (d)。

は認めなかった。明らかな悪性所見は得られず、良性胃ポリープと診断した。しかし、前医での生検が低異型度の高分化腺癌の疑いであったため、内視鏡的治療を行う方針とした。周囲4点マーキング後に、生理食塩水を局注し、Strip biopsy法により一括切除した。

病理組織学的検査：病変は境界明瞭な3mm×3mm大の隆起性病変であった。一部に異型のない腺窩上皮の過形成があり、隣接して拡張した胃底腺が認められた。癌の所見はなかった。前医の生検組織では、構造異型、核異型の乏しい低異型度の高分化腺癌であり、粘液形質の検討からは胃腺窩上皮型と考えられたが、生検により完全切除されたと考えられ、内視鏡的粘膜切除後の標本に腫瘍は認められなかった。

考 察

本例の腫瘍は、生検組織の免疫染色でMUC5AC（胃腺窩上皮）が優位に陽性、MUC6（幽門腺型）が粘膜深層の一部に陽性であり、MUC2（杯細胞型）、CD10（小腸吸収上皮のマーカー）は陰性であった。腫瘍細胞の核は基底膜側に位置し異型に乏しかったが、腫瘍部におけるKi-67の陽性率が70%分布もびまん性であり、p53染色も一部強陽性であった。従って、胃型形質の中でも、胃腺窩上皮主体の低異型度の腺癌と考えられた。なお、主訴の心窩部痛は受診後に改善したため、病変との関連はなかったものと推察する。

岩下らは、低異型度分化型癌の組織学的分類を提唱し、胃型〔胃腺窩上皮型、胃固有腺型（胃底腺型、

幽門腺型〕、腸型、混合型（胃腸型）、腺窩上皮型過形成性ポリープ内癌、幽門腺型腺腫内癌に分類している²⁾。本例は、生検病理組織診断で低異型度の胃腺窩上皮型癌と考えられた。この分類においては、胃腺窩上皮型か、もしくは腺窩上皮型過形成性ポリープ内癌に分類されるかが問題となる。EMR後の切除標本には一部に過形成性変化があるものの、そこから発生した癌なのか、過形成性変化が生検後の二次性の変化なのかの判断は病理組織からも困難であった。ただし、胃過形成性ポリープは、*H. pylori*感染が76~100%であり^{3, 4)}、一般に、慢性胃炎やびらん、消化性潰瘍などによる粘膜障害に対する過剰な再生によるものとされている⁵⁾。本例は、慢性胃炎のない粘膜を背景としており、また、血清学的に*H. pylori*未感染であるため、過形成性ポリープは発生しにくい環境であったと考えられ、*de novo*に*H. pylori*未感染、非萎縮粘膜から腺窩上皮型の癌が発生したと考えられた。

*H. pylori*未感染の定義としては、感染診断で陰性、内視鏡的に胃体部の萎縮性変化がないこと、組織学的に慢性胃炎の所見がないことの全てを満たすことが妥当とされる⁶⁾。その定義のもとで、*H. pylori*未感染の胃癌の発生頻度は、伊藤らは0.66%、Onoらは0.42%と報告している^{6, 7)}。現在、胃癌全体に占める割合は非常に少ないものの、本邦においても*H. pylori*感染率の低下に伴い、その頻度は増加する可能性がある。本例は、血清抗*H. pylori*抗体が陰性、内視鏡的に背景粘膜に萎縮を認めず胃角部のRACも明瞭であり、組織学的に慢性胃炎の所見がなかったことから、*H. pylori*未感染と診断した。*H. pylori*未感染の胃癌の特徴は未分化型が多

表2 Helicobacter pylori 陰性胃型の分化型癌の報告例

No.	報告者	年齢 (歳)	性別	部位	大きさ (mm)	色調	肉眼型	組織型	深達度	MUC5AC	MUC6	MUC2	CD10
1	高柳ら8)	60代	男	体上部前壁	12	発赤	0-I	tub1	M	+	+	NA	NA
2	紺野ら9)	50代	女	体中部大弯	32	同色	0-IIc	tub1	M	+	+	-	-
3	高橋ら10)	20代	男	穹窿部前壁	15	褪色	0-IIa	tub1	M	+	+	NA	NA
4	丸山ら11)	84	女	穹窿部大弯	21	褪色	0-IIa	tub1	M	+	+	-	NA
5	伊藤ら12)	60代	女	体上部前壁	18	発赤	0-IIc	tub1	M	+	+	-	-
6	八坂ら13)	30	女	体上部大弯	91	発赤	0-I	tub1	M	+	+	-	-
7		73	女	前庭部大弯	4	発赤	0-IIa	tub1	M	+	+	-	-
8		74	男	穹窿部大弯	50	発赤	3	tub2	SS	+	+	-	-
9	澁川ら14)	50代	男	体上部大弯	7	発赤	0-IIa	tub1	M	+	-	-	NA
10	本例	36	男	体上部大弯	3	発赤	0-IIa	tub1	M	+	+	-	-

NA, not assessed

く、褪色陥凹の形態をとることが典型例とされている。最近では、*H. pylori* 未感染または萎縮のない粘膜を背景として発生する胃底腺型胃癌が、八尾らにより提唱され¹⁾注目されている。これらの多くは、主細胞や壁細胞由来と考えられているものや両方への分化を伴う胃底腺粘膜型の癌である。八尾らは胃底腺型胃癌の内視鏡的特徴として、白色光観察での粘膜下腫瘍様病変、褪色调、樹枝状の血管拡張の所見を報告している。本例は軽度発赤調の隆起を主体とした病巣であり、上述の胃底腺型胃癌の内視鏡像とは異なる。今後は非萎縮粘膜に発生する隆起性病変の鑑別の一つとして、胃腺窩上皮型の癌を考慮する必要があると考える。

医学中央雑誌で「*Helicobacter pylori* 陰性」「分化型」「胃型」をキーワードに検索し、これから胃底腺型胃癌の症例を除くと、9例の報告が認められた⁸⁻¹⁴⁾(表2)。この中で本例に類似してMUC5AC陽性の細胞が主体となっている癌は、症例5と症例9の2例であった。本例を含めたこれら3例はいずれも体上部に発生しており、症例9は病変の形態が本例に酷似していた。この症例9は背景に腺窩上皮の過形成性変化が認められており、腺窩上皮型過形成性ポリープ内癌とされている。本例は、内視鏡的粘膜切除後の標本における過形成性の変化はごくわずかであるため、*de novo*に腺窩上皮型の癌が発生したと我々は考えている。胃腺窩上皮型の癌は、胃型の分化型腺癌のうち胃底腺型胃癌よりもさらに稀と考えられ、今後の症例の蓄積による臨床像の検討が必要である。

おわりに

H. pylori 未感染の胃に発生した胃腺窩上皮型の低異型度分化型癌の1例を経験した。大変稀な症例であるが、*H. pylori* 感染率の低下に伴い、同様の胃癌の頻度が増加する可能性がある。萎縮のない胃底腺領域に存在する病変の鑑別診断の一つとして胃腺窩上皮型の癌を考慮し、内視鏡診療に臨む必要がある。

引用文献

- 1) 八尾隆史, 上山浩也, 九嶋亮治, 他. 新しいタイプの胃癌－胃底腺型胃癌；臨床病理学的特徴と発育進展様式および悪性度. 胃と腸 2010 ; 45 : 1192-1202.
- 2) 岩下明德, 田邊 寛. 低異型度分化型胃癌の診断. 胃と腸 2010 ; 45 : 1057-1060.
- 3) Ljubicic N, Banic M, Kujundzic M, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* infection on the course of adenomatous and hyperplastic gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 11 : 727-730.
- 4) Saito Y, Ohkusa T, Endo S, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric hyperplastic polyps : comparison between foveolar and fundic polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992 ; 4 : 89-92.
- 5) 八尾隆史, 三富弘之, 日高康博, 他. 胃ポリープの病理学的分類・鑑別診断と臨床的意義. 胃と腸 2012 ; 47 : 1192-1199.
- 6) 伊藤公訓, 松尾泰治, 保田智之, 他. *Helicobacter pylori* 陰性胃癌の定義と判定. 胃と腸 2014 ; 49 : 835-839.
- 7) Ono S, Kato M, Suzuki M, et al. Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese Endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion* 2012 ; 86 : 59-65.
- 8) 高柳 聡, 入口陽介, 小田丈二, 他. *Helicobacter pylori* 陰性の胃底腺領域に発生した0-I型早期胃癌の1例. 胃と腸 2012 ; 47 : 1276-1283.
- 9) 紺野直紀, 石幡良一, 高住美香, 他. ESDで治療し得た*Helicobacter pylori* 陰性の胃型分化型胃腺癌の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 2013 ; 55 : 3095-3101.
- 10) 高橋祥史, 竹内 学, 渡辺 玄, 他. 家族性大腸腺腫症に発生した*Helicobacter pylori* 陰性胃型早期胃癌の1例. 胃と腸 2014 ; 49 : 915-920.
- 11) 丸山保彦, 池谷賢太郎, 景岡正信, 他. *Helicobacter pylori* 陰性の胃に発生した胃型の低異型度分化型癌. 胃と腸 2014 ; 49 : 908-913.
- 12) 伊藤貴史, 上堂文也, 石原 立, 他. *Helicobacter pylori* 陰性分化型早期胃癌の1例. 胃と腸 2014 ; 49 : 903-907.

1) 八尾隆史, 上山浩也, 九嶋亮治, 他. 新しいタイプの胃癌－胃底腺型胃癌；臨床病理学的特徴

- 13) 八板弘樹, 蔵原晃一, 川崎啓祐, 他.
Helicobacter pylori 陰性分化型胃癌の臨床病理学的特徴. 胃と腸 2014; 49: 863-873.
- 14) 澁川成弘, 楠本侑弘, 伊藤麻里, 他. ヘリコバクター・ピロリ未感染の胃粘膜に生じた過形成性ポリープの1癌化例. 日本消化器病学会雑誌 2016; 113: 464-470.

Low-grade Differentiated Adenocarcinoma of the Gastric Foveolar Type Arising in the *Helicobacter pylori* -negative Stomach

Sho Sasaki, Jun Nishikawa¹⁾, Misato Nagao, Ryo Ogawa, Atsushi Goto, Shinichi Hashimoto, Takeshi Okamoto, Chieko Suzuki²⁾, Yoshinobu Hoshii³⁾ and Isao Sakaida

Department of Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of Basic Laboratory Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 2) Department of Internal medicine, Ajisu Kyoritsu Hospital, 4841-1 Ajisu, Yamaguchi, Yamaguchi 754-1277, Japan 3) Department of Diagnostic Pathology, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

A 36-year-old man who complained upper abdominal pain was referred to our hospital. Esophagogastroduodenoscopy indicated a Y-II type polyp, 5 mm in diameter, on the greater curvature of the upper gastric body. There was no atrophy of the gastric mucosa, and anti-*Helicobacter pylori* antibody was negative. Biopsy revealed a low-grade differentiated adenocarcinoma with gastric phenotype expression. MUC5AC was predominantly expressed in the tumor, so we diagnosed adenocarcinoma of the gastric foveolar type. The tumor was completely resected by biopsy. There was no tumor in a specimen retrieved by endoscopic mucosal resection. This was a rare case of low-grade differentiated adenocarcinoma of the gastric foveolar type arising in a *Helicobacter pylori* -negative stomach.

