

症例報告

Strip biopsy法で切除したラズベリー様腺窩上皮型胃癌の1例

藤村寛之, 西川潤¹⁾, 浜辺功一, 和泉屋勇太, 松本怜子, 吉富晋悟, 伊藤駿介, 山岡祐子, 白澤友宏, 五嶋敦史, 橋本真一, 岡本健志, 星井嘉信²⁾, 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)

山口大学医学部附属病院病理診断科²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 腺窩上皮型胃癌, ラズベリー様, Strip biopsy, *Helicobacter pylori*

和文抄録

症例は38歳, 男性. 近医で施行された上部消化管内視鏡検査で, 胃穹窿部に隆起性病変を認めた. 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. 当院での上部消化管内視鏡検査では胃穹窿部にラズベリー様の5mm大の発赤調, 垂有茎性の隆起性病変を認めた. 背景粘膜に萎縮性胃炎は認めず, *Helicobacter pylori*は陰性であった. Strip biopsy法により内視鏡的に切除を行い, 病理組織学的には腺窩上皮型胃癌であった. 本邦報告例では, ラズベリー様腺窩上皮型胃癌は, 数mm大の粘膜内癌で, 一般的にESDの治療難易度が高いとされるU, M領域の大彎や胃穹窿部に発見されており, 簡便に短時間で治療が可能であるStrip biopsy法の良い適応と考える.

今回, Strip biopsy法で切除したラズベリー様腺窩上皮型胃癌の1例を経験したので, 文献的考察を加え報告する.

はじめに

近年, わが国では*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)の感染率が低下し¹⁾, *H. pylori*未感染胃癌の報告が増加している. 頻度は胃癌全体の0.42~2.5%であり

²⁻⁴⁾, 印環細胞癌などの未分化型癌の割合が高いと報告されている⁵⁾. 近年, 分化型腺癌も多く報告されるようになり, 特徴的なラズベリー様外観を呈する腺窩上皮型胃癌が注目されている.

早期胃癌に対する内視鏡治療は, 多田らが開発したStrip biopsy法⁶⁾が基礎となり, 発展してきた. 内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection: EMR) として広まり, 現在では, 内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) と区別されている⁷⁾. EMRはESDと比較して簡便に短時間で治療が可能であり, 偶発症が少ない利点がある⁸⁾. ラズベリー様腺窩上皮型胃癌は数mm大の粘膜内癌で, 一般的にESDの治療難易度が高いとされるU, M領域の大彎や胃穹窿に発見されるため⁹⁾, 簡便に短時間で治療が可能であるStrip biopsy法の良い適応と考える.

今回Strip biopsy法で切除したラズベリー様腺窩上皮型胃癌の1例を経験したので, 文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者 : 38歳, 男性.

主 訴 : なし.

既往歴・家族歴 : 特記すべき事項なし.

飲 酒 : なし.

喫 煙 : 20本/日×14年間, 4年前より禁煙.

現病歴：2020年3月に近医で施行された上部消化管内視鏡検査で、胃穹窿部に5 mm大の隆起性病変を認めた。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。

現 症：身長171.3cm，体重64kg，BMI21.8，体温36.5℃，血圧134/88mmHg，脈拍83回/分，整。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。表在リンパ節は触知せず，心音・肺音に異常を認めなかった。腹部は平坦・軟，圧痛なし，腸蠕動音正常。下腿浮腫は認めなかった。

血液・生化学検査所見（表1）：異常所見は認められず，抗*H. pylori*-IgG抗体は3 U/ml未満，尿素呼気試験は1.0%であり，ともに陰性であった。

上部消化管内視鏡検査：胃穹窿部に5 mm大の境界明瞭な亜有茎性の隆起性病変を認めた（図1 a）。肉眼的には発赤調であり，いわゆるラズベリー様の肉眼像を呈した。狭帯域光観察（Narrow band imaging：NBI）併用観察では，病変と背景粘膜の間には明瞭なdemarcation line（DL）を認めた（図1 b）。NBI併用拡大観察では，DL内部の微小血管構築像については，窩間部にはわずかに不整なループ状血管を認めることから，irregular microvascular（MV） patternと判定した。表面微細構造については個々の腺窩辺縁上皮の形状は均一，配列は規則的でありregular microsurface（MS）

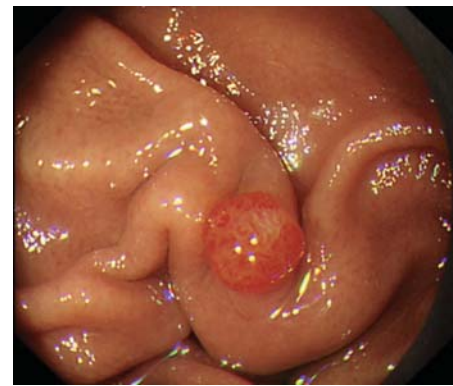
patternと判定した。以上の所見より，VS classification systemによりirregular MV pattern plus regular MS pattern with a DLと判定し，癌と診断した^{10, 11}。背景粘膜は*H. pylori*未感染を示す所見であるregular arrangement of collecting venules（RAC）陽性であり，萎縮性変化は認めなかった。

胸・腹部CT検査所見：明らかなリンパ節転移，遠隔転移は認めなかった。

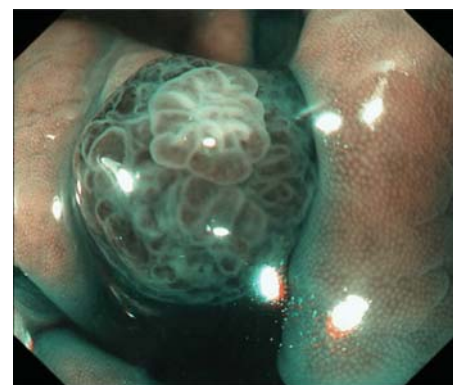
臨床経過：前医の生検では，中等度から一部に高度異形成を伴う腺管構造を認め，高分化型腺癌が疑われた。入院の上，第2病日にStrip biopsy法による切除術を行った。病変の粘膜下に生理食塩水を局注し，病変を挙上させ，2チャンネルスコープの一方からスネアを，他方から把持鉗子を挿入した。病変の一端を鉗子で把持し，その周囲にスネアをかけ，

表1 血液・生化学検査所見

WBC	6410 / μ l	BUN	12 mg/dl
Hb	14.9 g/dl	Cre	0.92 mg/dl
Plt	30.6 $\times 10^9$ /l	CRP	0.03 mg/dl
PT%	90.2 %	BS	96 mg/dl
APTT	29.1 sec	T.Chol	188 mg/dl
TP	6.3 g/dl	TG	71 mg/dl
Alb	4.1 g/dl	ChE	349 IU/l
T.Bil	0.9 mg/dl	UA	3.7 mg/dl
ALP	76 IU/l	Na	143 mmol/l
AST	14 IU/l	K	3.8 mmol/l
ALT	18 IU/l	Cl	107 mmol/l
LDH	141 IU/l	CEA	1.6 ng/ml
γ -GTP	20 IU/l	CA19-9	2.7 U/ml
Amy	57 IU/l	抗 <i>H. pylori</i> -IgG抗体	3 U/ml 未満



a

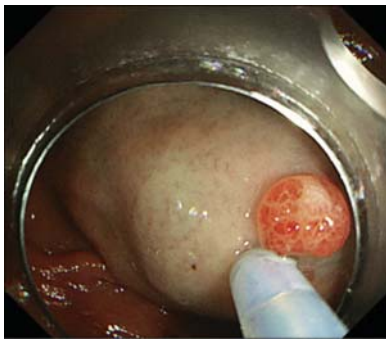


b

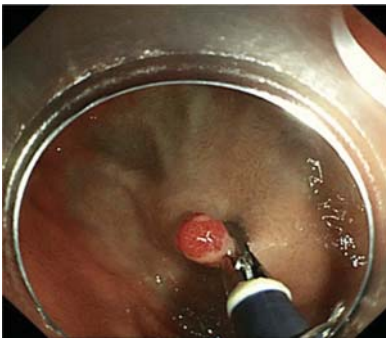
図1 上部消化管内視鏡検査

a：白色光観察。胃穹窿部に5 mm大の境界明瞭な発赤調，亜有茎性の隆起性病変を認める。

b：NBI併用拡大内視鏡観察。乳頭状の構造を呈し，表面微細構造については個々の腺窩辺縁上皮の形状は均一，配列は規則的であった。



a



b

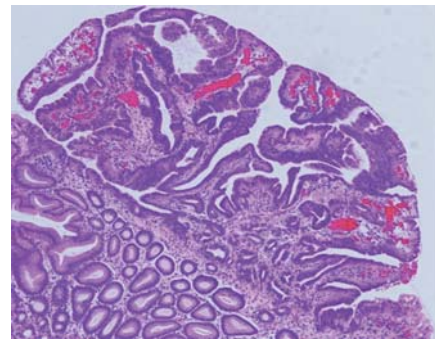


c

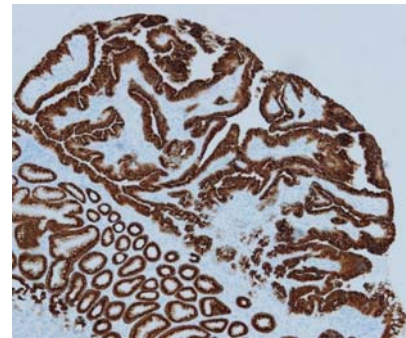


d

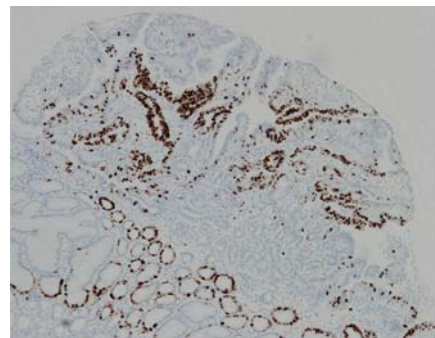
図2 Strip biopsy法による切除
 a : 粘膜下に生理食塩水を局注し，病変を挙上させる。
 b : 2チャンネルスコープの一方から把持鉗子を挿入し，病変の基部を把持する。
 c : 把持鉗子により病変を軽く牽引し，他方のチャンネルから挿入したスネアで絞扼する。
 d : 電気凝固により切除後の人工潰瘍，病変は一括切除され，出血や穿孔は認めない。



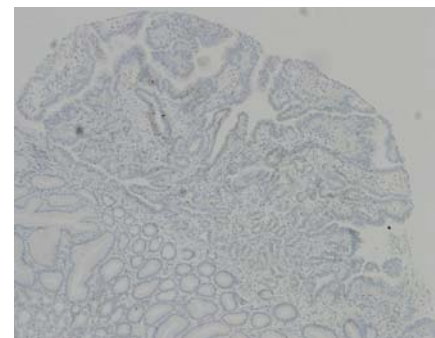
a



b



c



d

図3 病理組織学的所見（対物4倍）a : HE染色，免疫組織化学（b : MUC5AC. c : Ki-67. d : p53.）
 a : 腫瘍腺管が表層の腺窩上皮を置換しながら増生している。
 b : 腫瘍細胞の大部分にMUC5ACが陽性である。
 c : 腫瘍細胞にはKi-67が表層を除いてびまん性に発現していた。
 d : p53はごく少数の細胞のみ陽性であり，過剰発現はみられない。

絞扼して通電することにより一括切除した(図2 a-d)。術時間は4分で、出血や穿孔などの偶発症なく終了した。術後経過は良好であり、第9病日に退院となった。

切除標本の病理組織学的所見：くびれのある隆起性病変を認め、腫瘍腺管が表層の腺窩上皮を置換しながら増生していた(図3 a)。腫瘍は粘膜内に限局しており、粘膜筋板への浸潤や脈管侵襲は認めなかった。胃型形質を表すMUC5ACは陽性(図3 b)、MUC6は一部の腫瘍細胞が陽性となっているのみで、大部分は陰性であった。腸型形質を表すMUC2・CD10は陰性であった。以上より、腫瘍の粘液形質は胃型形質であり、腺窩上皮型胃癌と診断した。腫瘍細胞には細胞増殖能マーカーであるKi-67染色は表層を除いて、びまん性に発現しており(図3 c)、p53はごく少数の細胞のみに陽性であった(図3 d)。病理診断は、Tubular adenocarcinoma, well differentiated (tub1), U, Gre, 切除標本径10×10mm, 病変径3×3mm, Type 0-IIa, pT1a (M), pUL0, Ly0, V0, pHM0, pVM0であり、内視鏡的根治度A (eCuraA)¹²⁾の治癒切除であった。背景粘膜に活動性の炎症や腸上皮化生は認めず、鏡検法でも*H. pylori*は陰性であった。

考 察

胃癌全体の中で*H. pylori*未感染胃癌が占める割合は0.42~2.5%²⁻⁴⁾と比較的稀である。しかし、*H. pylori*感染者の減少に伴い、*H. pylori*未感染胃癌の胃癌全体に占める割合は増加することが予測される。従来、*H. pylori*未感染胃癌は印環細胞癌などの未分化癌の割合が高いとされてきたが⁵⁾、分化型腺癌も多く報告されるようになり、腺窩上皮型胃癌もその一つである。腺窩上皮型胃癌とは腺窩上皮に分化を示す腫瘍であり、免疫染色でMUC5ACを発現する胃型腺癌である。このうち柴垣らは、特徴的な鮮紅色の隆起性病変をラズベリー様と表現し、ラズベリー様腺窩上皮型胃癌として報告した⁹⁾。自験例も発赤調で表面顆粒状のポリープであり、いわゆるラズベリー様の肉眼像を呈していた。

Strip biopsy法は、多田らによって1980年代に開発された手技である¹⁾。Polypectomyとは異なり、Strip biopsy法は粘膜下に生理食塩水を局注し、2

チャンネルスコープを用いて、把持鉗子で病変を牽引することで切除予定範囲を確実にスネアリングできる。従って、平坦な病巣や陥凹した病変も周囲の正常粘膜を含んで切除することが可能であり、Strip biopsy法は早期胃癌の標準治療として広く普及した¹³⁾。Strip biopsy法とは現在EMRと総称される手技のうち、前述のように2チャンネルスコープを用いて切除する方法を指す⁶⁾。

現在の早期胃癌に対する内視鏡治療は、デバイスの改良により、大きい病巣や線維化を伴う病巣の切除も可能になり、ESDが選択されることが多くなっている¹⁴⁾。EMRは簡便に短時間で治療が可能であり、偶発症が少ない利点がある⁸⁾。我々は、Strip biopsy法による一括完全切除率は10mmを超える病変、U、M領域の小彎や後壁の病変で低くなることを報告し、現在はM、L領域の前壁、大彎の10mm以下の病変をStrip biopsy法の適応としている¹⁵⁾。

ラズベリー様腺窩上皮型胃癌の本邦での報告は、医学中央雑誌(会議録を除く)で検索したところ、われわれが検索しうる限りでは38例45病変であった¹⁶⁻²¹⁾(表2)。特徴としてはいずれも*H. pylori*未感

表2 ラズベリー様腺窩上皮型胃癌38例45病変の臨床病理学的特徴

		n (%)
年齢(才)	中央値(範囲)	54 (36-78)
性別	男性	26 (68.4)
	女性	12 (31.6)
部位	U(上部)	26 (57.8)
	M(中部)	19 (42.2)
肉眼型	0-I	1 (2.4)
	0-IIa	44 (97.6)
腫瘍径(mm)	中央値(範囲)	3 (1-7)
深達度	粘膜内	45 (100)
治療法	ESD	5 (11.1)
	EMR	36 (80.0)
	生検により消失	4 (8.9)

染であり，U，M領域に発生する数mm大の病変で，肉眼形態は表面隆起型（0-IIa），隆起型（0-I型）と報告されている¹⁶⁻²¹⁾。治療としてはESDよりEMRを選択している割合が高く¹⁶⁻²¹⁾，中には生検により完全切除されたものも含まれていた^{17, 21)}。組織型はいずれも分化型腺癌で，深達度は粘膜内であった。ラズベリー様腺窩上皮型胃癌が多く存在するU，M領域の大彎や胃穹窿部は，一般的にESDの治療難易度が高いとされている²²⁻²⁴⁾。U領域の病変へのStrip biopsy法の適応には注意を要するが，自験例のように5 mm以下の小病変が多いため，簡便に短時間で治療できるStrip biopsyは有効と考える。

*H. pylori*未感染は，これまでの報告を参考にするに，i) 除菌歴がない，ii) 血清抗体，便中抗原，尿素呼気試験，迅速ウレアーゼ試験，鏡検法の2つ以上で陰性が確認されたもの，iii) 内視鏡所見で萎縮を認めないこと，iv) 組織学的に慢性胃炎の所見がないことの4項目すべてを満たすものとされることが多い²⁻⁴⁾。自験例も，除菌歴は認めず，血清抗体および尿素呼気試験が陰性，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。

Strip biopsy法は，早期胃癌の治療に応用され，低侵襲で術後のQOLの高い治療として，早期胃癌の内視鏡治療の確立に多大な貢献をしてきた。ラズベリー様腺窩上皮型胃癌のような新しい概念の疾患に対してもStrip biopsy法は良い適応と考える。

引用文献

- 1) Shiota S, Murakami K, Suzuki R, et al. *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 7 : 35-40.
- 2) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011 ; 16 : 415-419.
- 3) 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.
- 4) Yamada A, Kaise M, Inoshita N, et al. Characterization of *Helicobacter pylori*-naïve early gastric cancers. *Digestion* 2018 ; 98 : 127-134.
- 5) Kiso M, Yoshihara M, Ito M, et al. Characteristics of gastric cancer in native test of serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen test : a multicenter study. *Gastric Cancer* 2017 ; 20 : 764-771.
- 6) 多田正弘，村田 誠，村上不二夫，ほか。Strip-off biopsyの開発。 *Gastroenterol Endosc* 1984 ; 26 : 833-839.
- 7) Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4490-4498.
- 8) 多田正弘，時山 裕，中村弘毅，ほか。早期胃癌に対する内視鏡治療の効果判定—特に不完全切除例の効果判定。 *胃と腸* 1998 ; 33 : 1559-1565.
- 9) Shibagaki K, Fukuyama C, Mikami H, et al. Gastric foveolar-type adenomas endoscopically showing a raspberry-like appearance in the *Helicobacter pylori* -uninfected stomach. *Endosc Int Open* 2019 ; 7 : E784-E791.
- 10) Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K, et al. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 462-467.
- 11) Muto M, Yao K, Kaise M, et al. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endosc* 2016 ; 28 : 379-393.
- 12) 日本胃癌学会編。胃癌治療ガイドライン，第5版。金原出版，東京，2018 ; 20-24.
- 13) 多田正弘。胃内視鏡治療 Strip biopsyの実際，第1版，医学書院，東京，1998, 2-9.
- 14) 小野裕之，八尾建史，藤城光弘，ほか。胃癌に対するESD/EMRガイドライン。 *Gastroenterol Endosc* 2020 ; 62 : 275-285.
- 15) Nishikawa J, Satake M, Hamabe K, et al. Fine-

tuning the criteria for strip biopsy and endoscopic submucosal dissection improves the outcome of early gastric carcinoma treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 25 : 1514-1517.

- 16) 澁川成弘, 楠本侑弘, 伊藤麻里, ほか. 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.
- 17) 佐々木翔, 西川 潤, 永尾未怜, ほか. *Helicobacter pylori*陰性胃腺窩上皮型の低異型度分化型腺癌の1例. 山口医学 2017 ; 66 : 41-45.
- 18) Isono Y, Baba Y, Mukai K, et al. Gastric adenocarcinoma coexisting with a reddish semipedunculated polyp arising from *Helicobacter pylori*-negative normal gastric mucosa: a report of two cases. *Clin J Gastroenterology* 2018 ; 11 : 481-486.
- 19) 天野良祐, 金光高雄, 八尾建史, ほか. *Helicobacter pylori*未感染の胃底腺粘膜に発生した胃型純粹超高分化腺癌の1例. 臨牀消化器内科 2019 ; 34 : 1529-1534.
- 20) 中内脩介, 大川清孝, 小野洋嗣, ほか. *Helicobacter pylori*未感染胃粘膜に発生したラズベリー様の外観を呈する腺窩上皮型胃癌の1例. *Gastroenterol Endosc* 2020 ; 62 : 46-52.
- 21) 柴垣広太郎, 三代 剛, 川島耕作, ほか. *H. pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的特徴ーラズベリー様腺窩上皮型胃癌. 胃と腸 2020 ; 55 : 1043-1050.
- 22) 貝瀬 満, 山崎琢士, 仲吉 隆, ほか. 早期胃癌に対するESD切除成績と切除困難例の特徴. 胃と腸 2006 ; 41 : 45-51.
- 23) 豊永高史, 西野栄世, 廣岡大司, ほか. 胃体部大彎病変の克服. 消化器内視鏡 2006 ; 18 : 209-216.
- 24) 阿部清一郎, 小田一郎, 斎藤 豊, ほか. 胃ESD治療困難例に対するさまざまな手技の工夫. 消化器内視鏡 2018 ; 30 : 455-462.

A Case of Raspberry-like Foveolar-type Gastric Adenocarcinoma Resected by Strip Biopsy

Hiroyuki FUJIMURA, Jun NISHIKAWA¹⁾, Kouichi HAMABE, Yuta IZUMIYA, Satoko MATSUMOTO, Shingo YOSHITOMI, Shunsuke ITO, Yuko YAMAOKA, Tomohiro SHIRASAWA, Atsushi GOTO, Shinichi HASHIMOTO, Takeshi OKAMOTO, Yoshinobu HOSHII²⁾ 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) Faculty of Basic Laboratory Sciences, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 2) Division of Surgical Pathology, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

A 38-year-old man was referred to our hospital for detailed examination of a gastric polyp which was suspected to be early gastric cancer. Esophagogastroduodenoscopy revealed a semipedunculated polyp in the fornix. The shape of the polyp was like a raspberry. There was no atrophy of the gastric mucosa, and anti-*Helicobacter pylori* antibody was negative. Strip biopsy was performed, pathological examination showed that the lesion was a foveolar-type gastric adenocarcinoma. Complete en bloc resection was achieved, in accordance with the current Japanese guidelines. Raspberry-like foveolar-type gastric adenocarcinomas have been found as intramucosal carcinoma of a few millimeters in size and is a good indication for strip biopsy. We reported a case of foveolar-type gastric adenocarcinoma resected by strip biopsy with a review of the literature.