

特集 企画編集 村上和成

ピロリ菌未感染胃粘膜に発生する種々の疾患

- 4 特集にあたって 村上和成
- 6 ① ピロリ菌未感染の定義と未感染胃粘膜の内視鏡的特徴
水上一弘, 村上和成
- 12 ② プロトンポンプ阻害薬に関連した胃粘膜変化
—GAPの臨床的特徴—
鎌田智有, 綾木麻紀, 西山典子, 石井克憲, 村尾高久
- 22 ③ 自己免疫性胃炎は増えているのか? いかに診断するのか?
どう対応すべきか?
古田隆久
- 29 ④ ピロリ菌未感染自己免疫性胃炎の内視鏡診断
小寺 徹
- 37 ⑤ 自己免疫性胃炎に合併した胃癌
丸山保彦, 星野弘典
- 44 ⑥ 胃底腺型胃癌の臨床病理学的検討
関 英幸, 松蘭絵美, 小林良充, 曾我部 進, 菅井 望, 鈴木 昭

- 53 ⑦ ピロリ菌未感染胃粘膜に発生する腺窩上皮型胃腫瘍
柴垣広太郎, 三代 剛, 岡 明彦, 荒木垂寿香, 石原俊治
- 60 ⑧ 未感染粘膜の印環細胞癌
藤崎順子, 東 佑香, 並河 健, 高松 学
- 66 ⑨ ピロリ菌未感染胃粘膜に生じる胃腫瘍の特徴と胃底腺領域,
幽門腺領域の分化型腺癌
吉村大輔, 吉村理江, 水谷孝弘, 原田直彦
- 73 ⑩ 家族性大腸腺腫症患者と非家族性大腸腺腫症患者における
ピロリ菌陰性胃癌の比較検討
高綱将史, 高橋一也, 水野研一, 竹内 学, 寺井崇二
- 80 ⑪ 未感染進行胃癌の臨床病理学的特徴
原 裕一, 蔵原晃一, 大城由美, 池上幸治
- 87 ⑫ 未感染胃癌の早期発見のためのスクリーニング戦略
石橋史明, 鈴木 翔, 平澤俊明
- 94 ⑬ 非ピロリ菌・非薬剤性胃潰瘍 (特発性胃潰瘍) の要因と内視鏡像
寺井智宏, 丸山保彦

102 特別記事 | 腹部症状から遺伝性血管性浮腫 (HAE) の早期診断を導くために

106 次号予告

112 バックナンバーのご案内

6

胃底腺型胃癌の臨床病理学的検討

関 英幸¹⁾, 松蘭絵美¹⁾, 小林良充¹⁾, 曾我部 進¹⁾, 菅井 望¹⁾, 鈴木 昭²⁾

1) KKR 札幌医療センター 消化器内科

2) KKR 札幌医療センター 病理診断科

胃底腺型胃癌はピロリ菌未感染胃粘膜に発生するまれな胃癌で、胃底腺へ分化を示し小さな病変でも高率にSM浸潤をきたすが、低異型度・低悪性度であり予後良好な胃癌と考えられている。胃底腺型胃癌の内視鏡所見は①粘膜下腫瘍様の隆起性病変、②褪色・白色調、③拡張した樹枝状の血管、④背景粘膜に萎縮性変化を認めない、の4所見が特徴的である。しかし、平坦・陥凹型の病変、発赤調の病変や拡張した樹枝状血管を欠く病変も存在するので、胃底腺型胃癌を診断するためには胃底腺型胃癌の内視鏡的な特徴を理解し、疑わしい病変を発見した場合には生検で病理診断をつける必要がある。胃底腺型胃癌の治療は、明らかなSM深部浸潤の所見を認めない場合は、診断的治療目的の内視鏡切除が行われることが多く、最近では切除後SM深部浸潤していても完全に切除されている場合には患者に十分なインフォームドコンセントを行い、経過観察される症例が増えてきていると思われる。

はじめに

一般型胃癌の多くは、*Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 感染からの萎縮性胃炎を背景に発生することが知られている^{1,2)}。一方、胃底腺型胃癌は発生にピロリ菌の関与が低いとされ^{3,4)}、萎縮のない胃粘膜に発生し胃底腺への分化を示す低異型度の分化型腺癌で、まれな胃癌と認識されている。しかし、最近では胃底腺型胃癌の認識が高まり、その報告例も増加している。

症例1は、2011年9月に胃穹窿部大彎の分化型胃癌として紹介された症例である。内視鏡を行うと、萎縮のない

いとてもきれいな胃の穹窿部大彎後壁に0-IIa+IIc様ではあるが粘膜下腫瘍様でもあり、中央に黒褐色の色素沈着を伴う病変を認めた(図1 A~C)。ピロリ菌は未感染であった。いつもみている胃癌とは違う！なんだかわからない違和感があった。ESDを行うと10×9mmの腫瘍は粘膜下層に0.6mm浸潤していて追加外科切除を行った。なんだかかもやもやしていた。そんな時、以前“胃と腸”で萎縮のない胃に発生し、小さなうちに粘膜下層に浸潤する胃癌が報告されていたことを思い出した。その文献⁵⁾を病理医のところを持っていき、免疫染色をしていただいて胃底腺型胃癌であることが判明した(図1 D

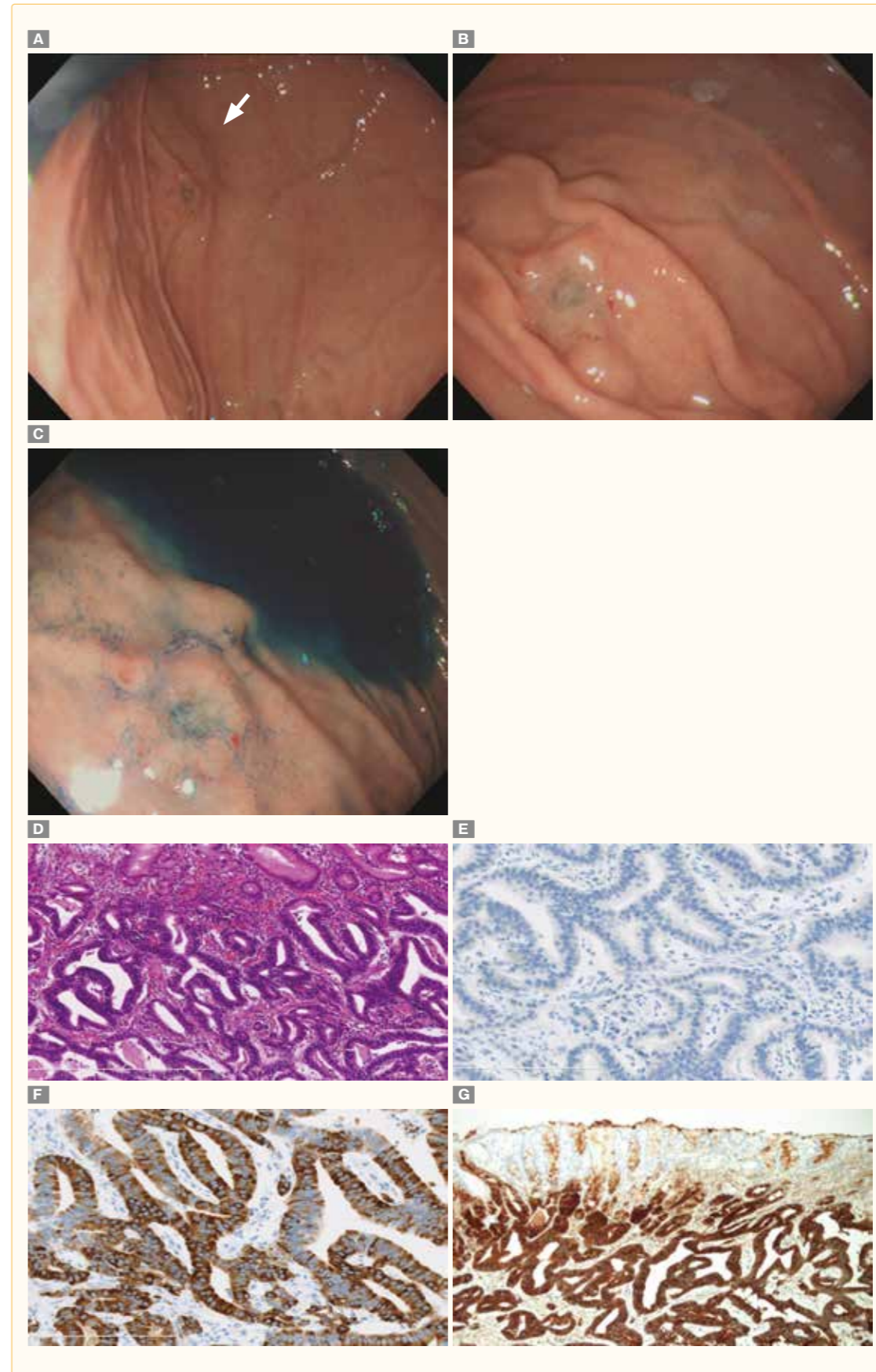


図1 症例1

60歳台、男性。

- A. 萎縮のない胃の穹窿部大彎後壁に径10mmの0-IIa+IIc病変を認めた。
- B. 近接すると病変の色調は褪色調で中央部に黒褐色の色素沈着を伴っていた。
- C. 色素撒布を行うと腫瘍表面は周囲と同様にみえ、SMT様の病変と思われた。
- D. HE染色では胃底腺への分化を示す腺上皮細胞が、不正な分枝・癒合を示す腺管を形成して増殖している。
- E. MUC5AC陰性。
- F. MUC6陽性。
- G. Pepsinogen-I陽性。

未感染粘膜の 印環細胞癌

藤崎順子¹⁾, 東 佑香¹⁾, 並河 健¹⁾, 高松 学²⁾

1) がん研有明病院 上部消化管内科

2) がん研究会がん研究所 病理部

当院で2020年3月より2021年11月までにESDを施行した早期胃癌中、ピロリ菌現感染14例、未感染例20例の印環細胞癌 (sig) 優位の病変を抽出し、比較検討を行った。現感染症例で0-IIc型10/14 (71.4%), sigと低分化腺癌 (por) 混在例7/14 (50%)が多く、未感染で0-IIc型10/20 (50%)全例がsigのみで構成されていた。NBI拡大所見では現感染の13/14 (92.9%)に血管パターンを認めた。これに対し、未感染では3/20 (15%)に血管パターンを認めた。ESD治癒切除率については現感染でeCuraC-2, 5/14 (35.7%)あり、SM浸潤、粘膜内脈管侵襲、範囲診断の誤診でサイズ2cm以上、UL1の因子であった。これに対し、未感染胃癌ではeCuraC-2はなかった。今回の対象症例外の未感染SM癌の1例はpor混在例であった。現感染では背景の炎症細胞浸潤に伴い範囲診断が難しい症例がみられた。

はじめに

Helicobacter pylori (ピロリ菌) 未感染を背景にした代表的な早期胃癌は、印環細胞癌、胃底腺型胃癌、腺窩上皮型胃癌が報告されている¹⁻⁶⁾。なかでも印環細胞癌は、ML領域の褪色調のIIb病変として発見されている^{1,2)}。組織学的には、純粋印環細胞癌で粘膜中層に局限している病変が多いことが特徴であった^{1,2)}。さらに我々は、ピロリ菌未感染印環細胞癌のKi-67を用いた増殖能の検討で、生物学的悪性度が現感染に比べ低いことを報告した⁷⁾。また、長期にわたりピロリ菌未感染印環細胞癌に後方視的に内視鏡写真解析が行われ、変化がなかった症例の報告もある⁸⁾。ピロリ菌未感染背景の印環細胞癌は、

生物学的悪性度が低く進行癌になる可能性は低いのではないかと推測がある。今回我々は、2020年3月より2021年11月までに経験したピロリ菌未感染、現感染の印環細胞癌ESD症例の比較検討を行った。

方法

2020年3月から2021年11月までに当院で内視鏡治療を施行した早期胃癌全例中、最終組織診断がsig, sig > porを抽出し、ピロリ菌未感染、現感染に分類し、それぞれ肉眼形態、治癒切除率、非治癒因子の分析を行った⁹⁾。また萎縮の程度¹⁰⁾、発生部位、NBI拡大内視鏡所見についても検討を行った。残胃症例、遺伝性胃癌、組織学的

表1 ピロリ菌現感染と未感染の比較

	現感染 14	未感染 20
男性：女性	8：6	15：5
年齢	60.7 (37～83)	57.5 (41～75)
部位	U：M：L 2：12：2	0：10：10
組織型	sig	7 (50)
	sig, por	7 (50)
肉眼型	IIc	10 (71.4)
	IIb	4 (28.6)
大きさ	16.3 (2～15) mm	7.3mm (2～15) mm
深達度	M	12 (85.7)
	SM	2 (14.3)
脈管侵襲+	1	0
UIの有無	1	0
大きさ2cm以上	3	0
EcuraC-2	5 (35.7)	0

() 内は%

にtub2が含まれるものは除外した。

未感染の定義は①除菌歴なし、②内視鏡的萎縮なし、③ピロリ菌検査2項目以上で陰性、④最終ESD症例標本で活動性胃炎、萎縮を認めない、とした¹¹⁾。現感染の定義は①除菌歴なし、②内視鏡的京都分類でびまん性発赤、皺壁腫大、白濁粘液の所見が陽性、③ピロリ菌検査で1項目以上で陽性、④最終ESD症例標本で活動性胃炎あり、とした。抽出された症例は、現感染14例未感染20例であった。

結果

結果を表1に示す。年齢、男女比に大きな差はなかった。現感染は10/14 (71.4%)が陥凹を呈していた。これに対して未感染では陥凹を呈した症例は10例 (50%)で褪色調IIbの形態が半数を示した。また組織型ではpor混在例が現感染で7/14 (50%)、未感染では純粋印環細胞癌が20/20 (100%)であった。深達度も現感染でSM癌が2/14 (14.3%)にみられたが未感染では今回の対象期間では1例もなく、結果ESD後のeCuraC-2症例も現感染で圧倒的に高く、35.7%が非治癒であった。

表2に萎縮の程度、病変部位、NBI拡大内視鏡所見における血管パターンの有無について検討した。萎縮の程度は現感染でclosed type 4/17 (17.1%)未感染では

表2 病変部位背景と病変部 NBI 拡大所見の比較

	現感染 14	未感染 20
萎縮の程度	Close	4 (17.1)
	Open	10 (71.4)
発生部位の背景	萎縮領域内	6
	腺境界	8
NBI 拡大所見	胃底腺領域内	18
	血管パターン	13 (92.9)
	FWP	3
	WMV	6
	CS	4
	窩間部開大	1
		17

() 内は%

100%であった。対象がESD症例であったためか、病変部位は現感染で萎縮領域内が半数、腺境界が半数であった。これに対して未感染では90%が胃底腺領域内であり、腺境界に10%が位置していた。拡大観察で血管パターン (fine wavy pattern, wavy micro vessels, corkscrew pattern) が認識された症例は、現感染で13/14 (92.9%)未感染で3/20 (15%)と現感染で血管パターンが認識できる症例が多かった。

症例提示

症例1：ピロリ菌未感染 (図1)

典型的な未感染背景の印環細胞癌である。前庭部前壁の褪色調病変で陥凹ははっきりせず、0-IIbと診断できる。NBI弱拡大で背景がきれいな胃底腺領域であることがわかる。NBI拡大像では、窩間部開大所見があるも血管パターンは認めない。

ESDを施行すると7mm大の純粋印環細胞であった。粘膜の中層にのみ限局する印環細胞癌である。ESDが施行され7mm sig, pT1a, HM0, VM0, UL0, Ly0, v0, eCuraAであった。

症例2：ピロリ菌現感染 (図2)

体下部後壁の0-IIc病変である。WLIで褪色調病変、浅い陥凹を呈している。NBI非拡大では褪色のふちどりがあり、褪色面として認識できる。NBI拡大観察でwavy micro vesselsの血管パターンが確認できた。

病理像を提示する。ルーペ像で陥凹部にsig > porを

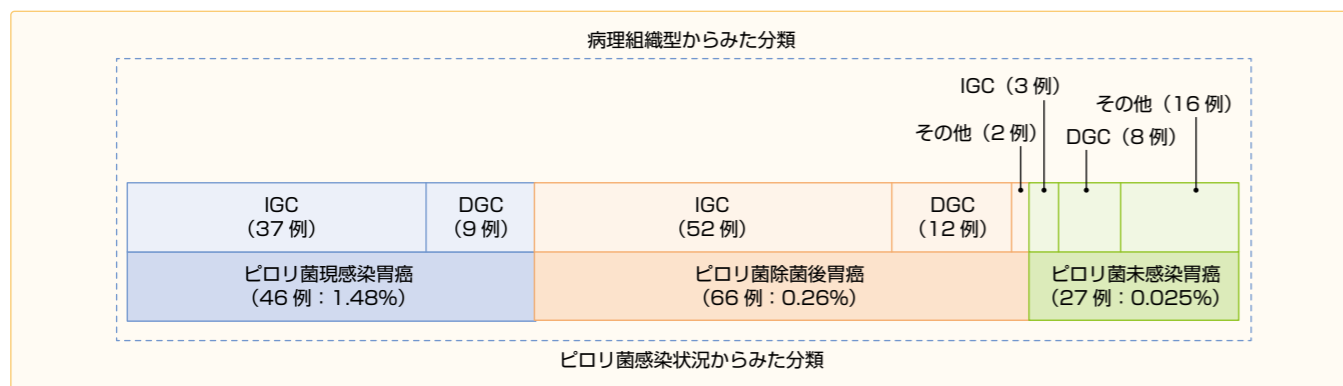


図1 ピロリ菌未感染胃癌の定義

病因からみた胃癌の分類とピロリ菌感染状態からみた分類は一致しないことがわかる。その他には胃底腺型腺癌、腺窩上皮型腺癌が含まれる。

IGC：intestinal type gastric cancer, DGC：diffuse type gastric cancer

胃粘膜にも発生しうる胃癌として、*CDHI* 遺伝子変異、*APC* 遺伝子変異、ミスマッチ修復遺伝子変異などの germ line 変異を背景とする家族性胃癌が報告されてきた。一方で近年、純粋印環細胞癌、胃底腺型腺癌（胃底腺粘膜型腺癌を含む）、腺窩上皮型腺癌（ラズベリー様腫瘍を含む）など、遺伝的背景のない孤発例としてのピロリ菌未感染胃癌の報告が相次ぎ、関連学会を中心に疾患概念の形成が急がれている。

ピロリ菌未感染胃癌という概念はピロリ菌感染状態からみた分類に基づいており、胃癌の病理組織型とは完全には一致しない。筆者らの関連施設において、2016年4月から2022年3月までに対策型および任意型検診で実施した137,182件の上部消化管内視鏡検査で発見された胃癌の発見数（発見率）を図1に示す。血清抗*H. pylori*-IgG抗体陰性、尿素呼吸試験陰性、便中*H. pylori*抗原陰性、病理組織学的にピロリ菌陰性のいずれかのうち最低2項目を満たし、内視鏡所見上粘膜萎縮がなく、かつピロリ菌除菌歴がない胃癌症例をピロリ菌未感染胃癌と定義した。ピロリ菌未感染胃癌の頻度はピロリ菌未感染症例108,120例のうちわずか27例（0.025%）であった。一方で、除菌後胃癌の発見数は25,410例中66例（0.26%）と、未感染胃癌の10倍以上の発見率であった。図1に示すとおり、ピロリ菌現感染胃癌、除菌後胃癌、未感染胃癌それぞれを病理組織型で分類すると、除菌後胃癌の中にもその他に分類される胃底腺型腺癌や腺窩上皮型腺癌が含まれることがわかる。また一概にピロリ菌未感染胃癌といっても、そこに含まれる癌は実に多彩で、病理組織型ごとの

内視鏡所見上の特徴を理解することが重要である。

2011年のMatsuoらの報告によると、3,161例の胃癌症例の検討で、ピロリ菌未感染と確定できた症例はわずか21例であり、未感染胃癌の胃癌全体に占める割合は0.66%（95%CI：0.41-1.01）であった³⁾。我々の施設における検討では、発見された胃癌症例全体に占めるピロリ菌未感染胃癌の割合は、139例中27例（13.9%）であり、大きな乖離がある（図1）。この理由は、後述するように胃底腺型腺癌やラズベリー様腫瘍など新たに提唱された概念を含むかどうかが大きく影響しているものと考えられる。加えて、ピロリ菌未感染胃癌という概念を正確に理解できているかどうか、発見数に大きく関わっていることが推測される。

ピロリ菌未感染胃粘膜における胃癌発生リスクの層別化

ピロリ菌未感染症例すべてが同一の胃癌発生リスクを有するわけではない。前述したように、特定の遺伝子の germ line 変異を有する家系においては、ピロリ菌感染とは関係なく家族性胃癌のリスクが高いことが報告されている。

CDHI は細胞間接着因子である E-cadherin タンパクをコードする遺伝子で、germ line に *CDHI* 変異を有する家系は胃癌と乳癌のリスクが高く、80歳までに70%が胃癌を経験するとされる⁴⁾。*CDHI* 変異に伴い発生する胃癌は、Lauren 分類におけるびまん型胃癌（diffuse type

表1 ピロリ菌感染状態別の胃癌症例背景の比較

	ピロリ菌現感染 (2,756 例)	ピロリ菌除菌後 (17,568 例)	ピロリ菌未感染 (65,790 例)	p 値
胃癌例数	35 例 (1.26%)	45 例 (0.26%)	21 例 (0.032%)	
年齢	63.1 ± 2.0	63.4 ± 1.3	55.5 ± 1.6	p < 0.05
性別 (男：女)	23：12	35：10	11：10	n.s.
IC 数 (割合)	8 例 (22.9%)	32 例 (71.1%)	15 例 (71.4%)	p < 0.05
病理型				p < 0.05
分化型	27 例	38 例	6 例	
未分化型	8 例	6 例	5 例	
その他*	0 例	1 例	10 例	

IC：interval cancer, NS：not significant

年齢は平均±標準誤差で表記した。

*その他には胃底線型胃癌、ラズベリー型胃癌が含まれる。

gastric cancer：DGC）（病理組織所見は未分化型胃癌）を呈することが特徴である。このため、*CDHI* 変異を有する胃癌症例を遺伝性びまん型胃癌（hereditary diffuse type gastric cancer：HDGC）と呼称する。胃癌症例が DGC を呈し、かつ濃厚な家族歴がある場合は *CDHI* 遺伝子検査を考慮する。また、家族歴のみからでも HDGC を疑う場合には、年齢に関係なく胃内視鏡検査を受けるべきである。*CDHI* に近い機能を持つ遺伝子（*CTNNA1* など）に germ line 変異を有するまれな家系でも胃癌リスクが高いことが示されている。

家族性大腸腺腫症（FAP）は *APC* 遺伝子の germ line 変異を介して多発性大腸腺腫および高い大腸癌リスクを持つことで特徴づけられる疾患であるが、胃底線ポリープの癌化リスクが高いことも示されている。Bianchi らは、75 症例の FAP 患者の解析で全症例の 88% が胃底線ポリープを有し、41% が異型を有したと報告した⁵⁾。大腸癌研究会発行の『遺伝性大腸癌診療ガイドライン』内では、FAP の診断時点で、胃底線ポリープの癌化リスクの観点から 1 年ごとの胃内視鏡検査によるスクリーニングが望ましいとされる⁶⁾。

リンチ症候群（Lynch 症候群）は、消化管癌にかぎらず子宮・卵巣・尿路系癌が発生しうる遺伝性腫瘍症候群である。リンチ症候群の原因遺伝子は、germ line 上のミスマッチ修復に関わる遺伝子群（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*）である。Kim らは、約 4,000 症例のリンチ症候群の解析で、胃癌発生リスクとして、男性、高齢、*MLH1* あるいは *MSH2* 変異、1 親等以内の胃癌家族歴であることを明らかにした⁷⁾。リンチ症候群

の診断は遺伝子検査が必須であるが、大腸癌罹患時の年齢や家族歴などの項目から遺伝子検査（MSI 検査）を行う基準が作成されている（改訂ベセスダ基準）。若年発症の大腸癌で改訂ベセスダ基準を満たす場合には、遺伝子検査のうえでリンチ症候群の可能性が検討されるべきである。遺伝性大腸癌診療ガイドライン内では、リンチ症候群と診断がついた症例の場合、30 歳ごろから 1～2 年ごとにスクリーニングの胃内視鏡検査を受けることが推奨されている⁸⁾。

このように、特定の遺伝子の germ line 変異を有する場合は、その責任遺伝子によって胃癌の発生リスクが変化しうる。ピロリ菌未感染症例であっても第一親等以内の胃癌家族歴他、家族性胃癌を濃厚に疑う場合には、定期的なスクリーニングが推奨される。

検診（健診）コホートにおけるピロリ菌未感染胃癌の発見率と内視鏡検査間隔

遺伝的背景を持たない純粋印環細胞癌や胃底線型腺癌などのピロリ菌未感染胃癌は、実際にはどのように発見されているのだろうか。筆者らの関連施設で 2016 年 1 月から 2020 年 3 月までに行われた上部消化管内視鏡検査 86,114 件のうち、発見されたピロリ菌現感染胃癌 35 例、除菌後胃癌 45 例、未感染胃癌 21 例の症例背景を解析した（表1）。

ピロリ菌未感染胃癌は現感染胃癌、除菌後胃癌よりも若年者で多く発見され、性差は認めなかった。胃癌例のうち、5 年以内に内視鏡経験のある症例を interval