

【症例報告（症例研究）】

比較的広範囲に認められた *Helicobacter pylori* 未感染早期胃癌の1例

楠本 智章^{#1,2}, 仲村 陸斗^{#1}, 神原 健^{#3}

^{#1}学校法人常翔学園 広島国際大学 保健医療学部 医療技術学科 臨床検査学専攻

^{#2}医療法人社団 日本鋼管福山病院 消化器内科

^{#3}医療法人社団 日本鋼管福山病院 外科

要旨

胃癌の90%以上は *Helicobacter pylori* (以下, HP) 感染が原因とされる. 近年, HP感染率の低下に伴い, HP除菌後胃癌やHP未感染胃癌が相対的に増加している. 本症例は70歳代の男性. HP未感染胃粘膜の胃角部から前庭部前壁に長径で20mmを超える印環細胞癌を認めた. 同病変に対して幽門側胃切除術を施行し, 術後病理組織結果は粘膜内癌でpStage IAであった. 術後約2年間が経過した現在まで無再発生存中である. 本稿では, 比較的広範囲に認められたHP未感染早期胃癌の1例として, 文献的考察を含めて報告する.

キーワード: 早期胃癌, ヘリコバクター・ピロリ未感染胃, 印環細胞癌

A case of early gastric adenocarcinoma with comparatively wide lesions in a *Helicobacter pylori*-uninfected stomach

Chiaki KUSUMOTO M.D. Ph.D.^{#1, #2}, Rikuto NAKAMURA^{#2}, Takeshi KANBARA M.D. Ph.D.^{#3}

^{#1} Department of Medical Science and Technology, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University

^{#2} Department of Gastroenterology, Nippon Kokan Fukuyama Hosipital

^{#3} Department of Surgery, Nippon Kokan Fukuyama Hosipital

Abstract

Over 90% patients with gastric cancer in Japan were infected with *Helicobacter pylori* (HP), but with the decrease in the number of infected with HP in recent years, many gastric cancers uninfected with HP have been discovered. In this time, we report a case of gastric cancer in HP-uninfected stomach. A patient is 70's years old man with no chief complaint. The esophagogastroduodenoscopy (EGD) revealed a discolored flat lesion, measuring over 20mm in diameter, at the anterior side of from angle to antrum in stomach. The histological findings showed "signet ring cell carcinoma". Hence, we performed laparoscopic distal gastrectomy as treatment for this gastric cancer. After operation, the resected cancer cells were located in the mucosa and no invasive lesion was detected in any lymph nodes and other organs (pStage IA). There are no recurrent lesions in a remnant stomach and no metastatic lesions for about 2 years after operation.

Keywords: Early gastric adenocarcinoma, *Helicobacter pylori*-uninfected stomach, Signet ring cell carcinoma

【症例】

症例；70歳代，男性

主訴；なし（早期直腸癌の術前精査）

既往歴；約40年前に虫垂切除．前立腺肥大症と脂質異常症にてフォロー中．HP除菌歴なし．抗生物質の使用歴もほぼなし．

生活歴；飲酒は毎日1～2合程度．喫煙は約15年前から禁煙．

家族歴；胃癌の家族歴なし

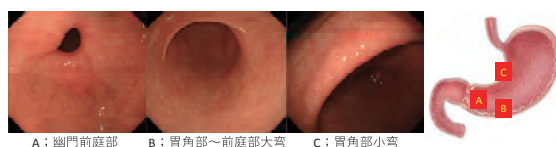
現病歴；便潜血陽性にて全大腸内視鏡検査を施行．そこで直腸Raに早期直腸癌を指摘．内視鏡的切除を行うも非治癒切除であったため，追加外科切除を予定した．術前精査目的に上部消化管内視鏡検査（以下，EGD）を施行．その結果，胃角部から前庭部の前壁に長径20mmを超える褪色域を指摘．組織検査にて印環細胞癌を認めたため，直腸癌の追加治療と併せて胃病変の外科治療を行う方針となった．

現症；身長170cm，体重69kg，血圧125/75mmHg，結膜に貧血および黄染認めず，虫垂切除後癒痕以外に胸腹部に特記所見なし，下腿浮腫なし．

検査所見；CRP 0.04mg/dL，白血球5,670/ μ L，ヘモグロビン15.7g/dLと炎症反応の増多や貧血は認めず．CEA<1.7ng/mL，CA19-9<2.1 U/mLと腫瘍マーカー上昇なし．また，血中HP-IgG<3U/mLとHP抗体は陰性であった．

EGD所見；胃粘膜に内視鏡的な萎縮は認めず，胃角部小弯側には規則的な集合細静脈の配列を確認でき，内視鏡的にはHP未感染と診断した（図1）．また，胃角部から前

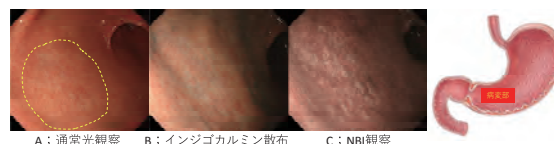
図1：上部消化管内視鏡像（正常部）



庭部～幽門前庭部にかけて，粘膜萎縮や腸上皮化生は認めず．胃角部小弯には集合細静脈の規則的な配列（RAC）を認めた．内視鏡的にはHP未感染胃粘膜として矛盾なし．

庭部の前壁に非萎縮粘膜を背景とした長径20mm超の褪色調平坦病変を指摘した．色調変化を呈していたが，通常光観察では病変境界は一部不明瞭な部分もあった．インジゴカルミン散布では明らかな陥凹面は確認できず．Narrow Band Imaging（NBI）を用いた観察では，Micro Vascular Pattern（MVP）やMicro Surface Pattern（MSP）の評価は不十分であったが，褪色調の病変部分は正常胃粘膜と比して明瞭に認識できた（図2）．内視鏡的には印環細胞癌もしくはHP陰性のMALTリンパ腫を疑い，確定診断目的に病変部位より生検を行った．

図2：上部消化管内視鏡像（病変部）



胃角部から前庭部の前壁に，非萎縮粘膜を背景とした長径20mmを超える褪色域を指摘（A；点線枠内が病変部）．インジゴカルミン散布では明瞭な陥凹面を認めず．NBI観察では褪色域が明瞭となり，正常胃粘膜と病変部との識別が可能となった．

生検における病理組織所見；胃粘膜固有層の表層部に豊富な胞体を持つ細胞の集簇を確認．免疫染色にてAE1/AE3陽性，CD68陰性であり，印環細胞癌と診断した．また，HP菌体は指摘できず．

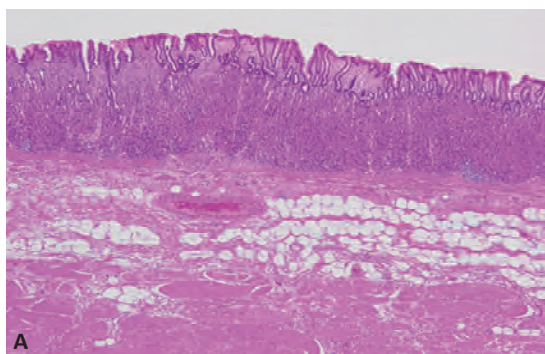
胸腹部CT；直腸Raおよび胃角部から前庭部に腫瘤影は認めず．他臓器および所属リンパ節に転移を疑う所見もなし．胸腹水貯留もなし．

臨床経過；胃病変の術前診断は，早期胃角部癌（M, Gre, Ant, 0-IIb, >2cm, sig, T1a (M)N0M0, cStage I）であった．このため，腹腔鏡下直腸高位前方切除術と同時に腹腔鏡下幽門側胃切除術を行う方針とした．術前のEGDにて病変口側のstep up wise biopsyを行い，生検結果Group 1を確認．同時に，病変口側辺縁から約2cm部位にマーキングクリップを置いた．手術は型通りに展開し，

リンパ節はD1+郭清とした。残胃の再建はBook Binding Technique (BBT) 変法による三角吻合で残胃十二指腸吻合をBillroth I法で行った。術中トラブルはなし。術後経過において、明らかな縫合不全は確認できなかったが、吻合部浮腫を認めた。保存的加療可能と判断し、再手術は行わず経過を追った。その後、吻合部浮腫は徐々に改善し、経口摂取も十分量可能となり、術後35日目に退院となった。退院後は定期的に外来フォロー中である。現時点で術後約2年が経過したが、異時性多発や局所再発および遠隔転移を疑う兆候は認めず。

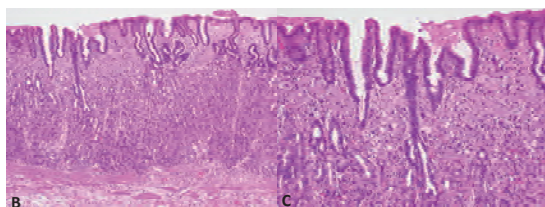
術後病理組織所見（胃病変のみ）（図3）；細胞内に豊富な粘液を有する核形不整のある腺上皮細胞が腺管内外で散在性に認められた。印環細胞癌の組織像で、癌は粘膜筋板を超えず粘膜内に限局していた。病変部

図3A：ヘマトキシリン・エオジン染色 弱拡大像（対物×4）



図の左約2/3が病変部（癌部）で、右約1/3が非癌部の胃底腺領域。病変部では癌の影響で腺頸部において腺管密度が減少していた。

図3B, C：ヘマトキシリン・エオジン染色 中・強拡大像（対物×10, ×20）



腺頸部の腺管密度が減少した部分で印環細胞癌を認めた。癌は粘膜内に限局しており、粘膜下層浸潤はなく、脈管およびリンパ管浸潤もなし。腺上皮表層と胃底腺の底部には癌の浸潤は認められず、正常構造が保たれていた。また、慢性胃炎を示唆する活動性の炎症像や腸上皮化生およびHP菌体も指摘できず。

では腺頸部において腺管密度が減少していたが、腺上皮表層と胃底腺の底部には癌の浸潤は認めず、正常構造が保たれていた。

また、慢性胃炎を示唆する活動性の炎症像や腸上皮化生およびHP菌体も確認できなかった。そして、郭清されたリンパ節には癌細胞は認めず、リンパ節転移なしと診断した。切除標本において近位および遠位側断端に癌細胞の露出は無く、最終病理診断はpT1a (M), Ly0, V0, pPM0, pDM0, pN0となりpStage IAであった。

【考察】

HPは、1994年にWHOより1群のdefinite carcinogenに認定された¹⁾。また、HP持続感染に伴う萎縮性胃炎および腸上皮化生などの組織学的変化が胃癌発生に関連していると考えられている²⁾。本邦において、HP感染率は高値で推移しており、1992年の報告によると、40歳以上（1950年以前に生まれた世代）ではどの世代でも70%を超えるHP感染率を示していた³⁾。しかしながら、2013年にHP感染胃炎におけるHP除菌治療が健康保険適応となって以来、HP除菌者数は増加の一途をたどり、「国民総除菌時代」に突入したとされる⁴⁾。これに伴い、従来のHP関連胃癌と比して、HP陰性胃癌であるHP除菌後胃癌やHP未感染胃癌の割合が相対的に増加している。今回注目するHP未感染胃癌は、本症例のような腺境界領域に好発することの多い胃底腺型胃癌（広義）、低異型度分化型胃癌などが組織学的分類として挙げられる。特に、胃底腺型胃癌は2010年に疾患概念が提唱されて以来、症例報告やその病態に迫る臨床研究結果が多数報告されつつある⁵⁾⁶⁾。

HP感染の診断方法は、培養法、検鏡法、迅速ウレアーゼ法、胃液や胃粘膜のPCR法などの侵襲的診断法と、抗体法、尿素呼気

試験, 便中抗原法, 糞便PCR法などの非侵襲的診断法がある. HP感染診断には, それぞれの検査法の利点および欠点を考慮して適切に選択する必要がある. 保険診療においては, 組み合わせには制限があるものの, 1つの検査法で陰性の場合には別の検査法で再度診断を行うことができる. 本症例においても, 血中抗体陰性であり病理組織における検鏡法にて慢性胃炎を示唆する組織像やHP菌体は指摘できず, HP未感染と診断できた.

また, HP感染診断にはEGDでのスクリーニングを行う必要がある. これは, HP除菌治療前段階における健康保険上の縛りや, 他の胃疾患を除外する目的があることはもちろん, 内視鏡所見から胃炎の有無およびその重症度が評価できるためである. 本邦では, その評価法として胃炎の京都分類が有用であることが報告されている⁷⁾⁸⁾. 胃炎の京都分類は, 特徴的な内視鏡所見からHP未感染・現感染・既感染を判断し, 萎縮, 腸上皮化生, 粘膜ひだ腫大, 鳥肌, びまん性発赤の5つの評価項目を点数化して, 胃癌リスクの層別化を行うシステムである⁹⁾. 胃炎の京都分類におけるHP感染状態別の特徴的な内視鏡所見を表に示す(表1). 本症例では, 胃粘膜全体に萎縮や腸上皮化生やびまん性発赤を認めず, 胃体部の皺襞腫大

や白濁粘液も確認できなかった. また, 胃角部小弯側を中心に集合細静脈の規則的配列(regular arrangement of collecting venules; RAC)が見られ, 胃炎の京都分類に照らした結果からもHP未感染胃粘膜であると診断できた. なお, 「HP陰性胃粘膜」とは, HP未感染およびHP既感染のことを指し, 表1からもこれらの内視鏡所見は異なることが分かる. つまり, HP陰性胃癌の背景胃粘膜の内視鏡的特徴は, HP未感染胃癌とHP除菌後胃癌(HP既感染)とで異なることに注意が必要である. 本症例は, HP未感染胃粘膜に発生した未分化型胃癌(印環細胞癌)であった.

本症例のような幽門腺および胃底腺の腺境界部に好発する印環細胞癌は, 2014年に藤崎らがHP陰性胃癌として35病変を報告して以来, HP未感染胃癌の代表的組織型であることが確立されてきた¹⁰⁾. この胃癌の特徴として, 発生部位はM/L領域の腺境界部で, 腫瘍径は比較的小さく, 腫瘍深達度は粘膜内が多いと報告されている¹¹⁾. そのうち, 腫瘍径に関しては10mm以下の報告例が大部分を占め, 本症例のように長径が20mmを超えるような粘膜内癌の報告は極めてまれである. また, 腫瘍深達度に関しては腫瘍径が15mmを超えると全層発育し, 粘膜下層に浸潤する可能性が高まるとされる¹²⁾. さらに, 粘膜下層浸潤および進行癌となる症例は, 組織型において純粋な印環細胞癌のみではなく, 低分化型腺癌(por)の成分が混在する傾向があるが, なぜそのような組織型で強い浸潤傾向を示すかの理由は不明である. 本症例は, 内視鏡診断にて20mmを超えていたため, 現行の「胃癌治療ガイドライン」に準ずると内視鏡治療の適応外であり, 外科的治療が選択された. リンパ節転移も認めず, 術後病理組織診断にて低分化型腺癌成分の混在はなかった. 外科的治療よりも低侵襲とされる内視鏡治

表1: 胃炎の京都分類におけるHP感染状態別の特徴的な内視鏡所見

局在	内視鏡所見名	HP現感染	HP未感染	HP既感染(除菌後)
胃粘膜全体	萎縮	○	×	○~×
	びまん性発赤	◎	×	×
	過形成性ゴリーブ	○	×	○~×
	地図上発赤	×	×	○
	黄色腫	○	×	○
	ヘマチン	△	○	○
	稜線状発赤	△	○	○
	腸上皮化生	○	×	○~×
	粘膜腫脹	○	×	×
胃体部	斑状発赤	○	○	○
	陰凹型びらん	○	○	○
	皺襞腫大	○	×	△~×
胃体部~ 胃陰部	白濁粘液	○	×	△~×
	胃底腺ゴリーブ	×	○	○
胃体下部~ 胃角小弯	点状発赤	○	×	△~×
	多発性白色扁平隆起	△	○	○
胃前庭部	RAC	×	◎	×
	鳥肌	○	×	△~×
	隆起型びらん	△	○	○

◎:よく観察される, ○:観察される, △:観察されることがある, ×:観察されない
(文献9より引用)

■ 本症例で確認できた項目

療は行えなかったが、幸いにも癌は粘膜内にとどまっていた。

HP未感染胃粘膜に発生する未分化型胃癌は、前述のように幽門腺と胃底腺との腺境界域に好発する。非萎縮粘膜を背景として、同部位における褪色調平坦病変として認識されることが多い。ある程度の病変サイズであれば、褪色調が目立つためEGDの通常光観察でも発見は比較的容易であるが、病変サイズが小さければ局所萎縮やその他の胃病変との鑑別が困難な場合もある。また、陥凹を有する病変の場合はインジゴカルミン散布が有用であるが、0-IIb型のような陥凹を示さない平坦病変が多く、0-IIc型が多い通常の分化型胃癌のように色素散布による病変の明瞭化は期待できないケースも多い。近年、NBIを用いた拡大内視鏡観察による胃癌診断として、Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G), VS classification system が広く用いられている¹³⁾。腫瘍表面の微細構造および表在血管の形態を拡大観察にて評価し、癌・非癌の診断に有用な方法であるが、EGDを行う全ての医療機関にNBI拡大観察が行えるシステムが配置されていないことも現状である。また、病変表層が非腫瘍性粘膜で覆われると、MESDA-Gにて癌と診断することが困難な症例も多い。本症例では、NBI観察によって色調変化から正常粘膜と病変との境界が明瞭となったが、NBI拡大観察による評価は行えなかった。術後の病理組織診断によると、病変表層に印環細胞癌は認めず正常構造が保たれていた。このため、術前にMESDA-Gで評価していたとしても癌と診断できなかった可能性が示唆される。つまり、HP陰性印環細胞癌の内視鏡診断においては、好発部位を含めて通常光観察での特徴を十分に認識しておくことが重要といえる。

HP以外の胃癌の原因として、生活習慣、

ウイルス感染、自己免疫機序、遺伝子異常などが挙げられる。そのうち、生活習慣として塩分摂取、喫煙、高血糖、コレステロール低値などがあるが、いずれも単独で胃癌の原因となるものではない¹⁴⁾。ウイルス感染では、Epstein-Barr (EB) ウイルスが胃癌と関係することが知られているが、EBウイルス陽性胃癌の多くは萎縮性胃炎を伴っている¹⁵⁾。このため、EBウイルスはHP陰性胃癌の単独の因子とは考えられていない。また、自己免疫機序としてはビタミンB₁₂不足に伴う悪性貧血 (Pernicious anemia ; PA) がHP陰性胃癌の病因のひとつとされるが、PA患者では前庭部と比して胃体部粘膜の萎縮が著明 (いわゆる逆萎縮) である。遺伝子異常については、細胞接着因子であるE-cadherinをコードする*CDHI*遺伝子異常の変異はdiffuse-typeの胃癌の要因であり、hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) の患者は*CDHI*遺伝子変異を伴うことが知られている¹⁶⁾。上記を本症例において検討すると、喫煙歴はあるが現在は禁煙状態であり、高血糖やコレステロール低値は当てはまらない (塩分摂取に関しては詳細不明)。粘膜内に限局する早期胃癌であり (diffuse-typeの胃癌ではない)、胃粘膜は体部および前庭部にも萎縮を認めておらず、Hb値からも貧血状態ではなかった。*CDHI* 遺伝子変異に関しては検索できていないが、胃癌の家族歴もなかった。つまり、EBウイルスやPAや家族集積性についても本症例における胃癌の原因とは考えにくい。

HP陰性胃癌の病因は、いまだ十分に解明されていない。現状ではHPのような外的要因が病態形成の主因とは考えにくく、遺伝子変異などの視点からの原因究明が期待されている。前述のようにHP陰性胃癌には様々な組織型があり、臨床および病理学的にそれぞれ特徴が異なる。多くの症例が報告されつつあるが、病態解明に寄与するためにはさ

らなる症例の蓄積が必要となる。そして、HPに代表されるような明確な原因が分かっていない以上、HP陰性胃癌に対しては内視鏡的な早期診断が何よりも重要となる。今後、HP陰性胃癌は相対的に増加することは明らかであるため、その臨床的特徴および内視鏡所見を十分に理解しておくべきである。

本症例の要旨は、2022年10月の日本臨床衛生検査技師会 第55回中四国支部医学検査学会（広島市）にて口頭発表を行った。

文献

- 1) IRAC Working Group on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IRAC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 61, 177-240, 1994.
- 2) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 345, 784-789, 2001.
- 3) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology. 102, 760-762, 1992.
- 4) 草野 央, 池原久朝, 後藤田卓志: *H. pylori* 陰性胃癌とは何か? —今までとこれから— 消化器内視鏡, 34(2), 142-150, 2022.
- 5) Kusumoto C, Shigehara K, Take S, et al. Case report, gastric adenocarcinoma of fundic gland type with slow progression. Jpn J Gastroenterol. 113, 2042-2049, 2016.
- 6) Iwamuro M, Kusumoto C, Nakagawa M, et al. Endoscopic resection is a suitable initial treatment strategy for oxyntic gland adenoma or gastric adenocarcinoma of the fundic gland type. Sci Rep. 11(1), 7375, 2021.
- 7) 鎌田智有, 春間 賢, 井上和彦, 他: *Helicobacter pylori*感染と内視鏡的胃炎 —胃炎の京都分類—, 日本消化器病学会雑誌, 112, 982-993, 2015.
- 8) Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, et al. Efficacy of the Kyoto classification of gastritis in identifying patients at high risk for gastric cancer. Intern Med, 56, 579-586, 2017.
- 9) 春間 賢 (監), 加藤元嗣, 井上和彦, 村上和成, 他 (編): 胃炎の京都分類, 改定第2版, 日本メディカルセンター, 東京, 2018.
- 10) 藤崎順子, 山本智理子, 堀内祐介, 他: *Helicobacter pylori*陰性未分化型早期胃癌の特徴, 胃と腸, 49, 854-861, 2014.
- 11) 藤崎順子: 特集*Helicobacter pylori*感染陰性時代の消化管疾患: *Helicobacter pylori*感染陰性者に発症する胃癌の特徴, 日本内科学会雑誌, 106, 23-32, 2017.
- 12) 藤崎順子: 慢性胃炎を再考する: *Helicobacter pylori*未感染粘膜における印環細胞癌, 臨床消化器内科, 34(13), 1625-1630, 2019.
- 13) Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragnauth K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. Endoscopy, 41, 462-467, 2009.
- 14) Yamamoto Y, Fujisaki J, Omae M, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer: characteristics and endoscopic findings. Dig Endosc, 27, 551-561, 2015.
- 15) Yanai H, Murakami T, Yoshiyama H, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. J Clin Gastroenterol, 29, 39-43, 1999.
- 16) Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature, 392, 402-405, 1998.