

(症 例)

PPI長期内服患者に発生した ラズベリー様腺窩上皮型胃癌と考えられた1例

周藤 紀之¹⁾ 星野 由樹¹⁾ 岩本 拓¹⁾ 三村 憲一¹⁾
満田 朱里¹⁾ 田中 久雄¹⁾ 山根 哲実²⁾

鳥取赤十字病院 内科¹⁾
病理診断科²⁾

Key words : ラズベリー様腺窩上皮型胃癌, PPI, *Helicobacter pylori*未感染

はじめに

近年, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染率の低下に伴い, *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%¹⁾であり, 印環細胞癌などの未分化型癌や胃底腺型胃癌が大部分を占めている. その他の稀なものとして発赤調の過形成性ポリープに類似したラズベリー様腺窩上皮型胃癌が報告されている²⁾. 今回, Proton Pump Inhibitor (PPI) 長期内服患者で, 本腫瘍と考えられたポリープを経験したため報告する.

症 例

患者: 58歳, 男性

主訴: なし (検診)

既往歴: 逆流性食道炎のためPPI (ラベプラゾール 10mg) を約15年間と長期内服中

家族歴: 父: 胃癌で手術歴あり (詳細不明)

生活歴: アレルギー: なし, 飲酒: ビール3~4缶/日, 喫煙: なし

現病歴: 14年前より検診として毎年内視鏡検査を受けていた. 13年前より胃体上部大弯に鮮紅色のポリープを認め過形成性ポリープとして経過観察されていた. 今回も以前までと同様に胃体上部大弯に7mm大の鮮紅色のポリープを認めた. 13年前は3mmほどで経時的にわずかに増大傾向を認めたため, ラズベリー様腺窩上皮型胃癌の可能性を考え, 同部を生検した. 病理結果はgroup 4, Adenocarcinoma (tub1) 疑いであったため, 治療目的に当科入院となった.

現症: 身長177cm, 体重80kg, 体温36.7°C, 血圧141/103mmHg, 脈拍82回/分, 腹部: 平坦・軟, 圧痛なし

血液検査: 特記異常なし, 抗*H.pylori*-IgG抗体は3U/ml未満と陰性.

上部消化管内視鏡検査: 胃角部にRAC (regular arrangement of collecting venules) を有し, 背景胃粘膜に萎縮性変化や腸上皮化生は認めなかった (図1a). 胃体部から穹窿部にかけて多数の胃底腺ポリープを認め, 多くは水腫様外観を呈していた (図1b). 胃体上部大弯に約7mm大の境界明瞭な山田Ⅲ型ポリープを認めた (図1c). ラズベリー様であり, 表面は脳回様構造であった (図1d). NBI拡大観察でも脳回様の腺構造を認め, 窩間部内部に拡張した微小血管を認めた (図2a, b).

臨床経過: ラズベリー様ポリープをEMRで一括切除した. 術後経過は良好で, 術後4日目に退院となった.

摘出標本の病理組織学所見: 粘膜下層にはよく発達した胃底腺が見られ, その表層側には異型のない腺窩上皮の過形成が存在する. 更に表層側に異型上皮の増生が見られた (図3a). 異型度は軽度~中等度であり, 通常の胃腺癌と比較すると弱い核の偽重層化を認める (図3b, c). 免疫染色にて異型上皮はMUC5ACを発現し, MUC6/MUC2/CD10は陰性, Ki-67は腺窩基部を中心に帯状に陽性であった (図4). 病変は粘膜内に留まっておらず血管浸潤やリンパ管浸潤を認めない. 最終病理結果としてはgroup 2 (良悪性不明), 腺窩上皮型胃癌に関しては合意が得られている概念で無いためコメント出来ない, という結果であった. なお, 摘出検体の背景粘

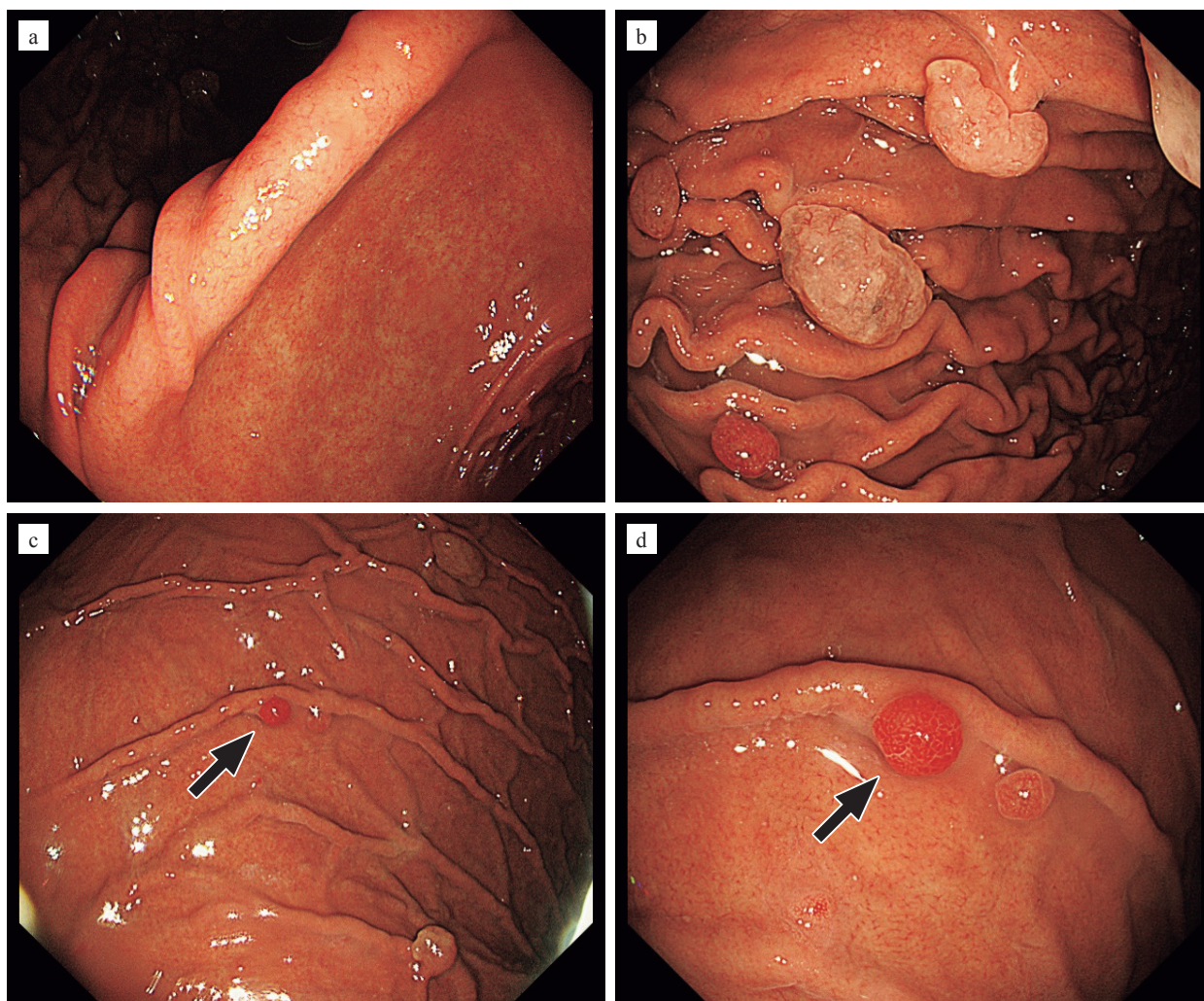


図1 通常内視鏡所見

- a: 胃角部のRACは明瞭であった。
 b: 胃体部から穹窿部にかけて多数の胃底腺ポリープを認め、多くは水腫様外観を呈していた。
 c: 胃体上部大弯に約7mm大の境界明瞭な山田Ⅲ型ポリープを認めた(矢印)。
 d: 表面はラズベリーの様な外観であった(矢印)。背景粘膜に萎縮性変化は見られなかった。

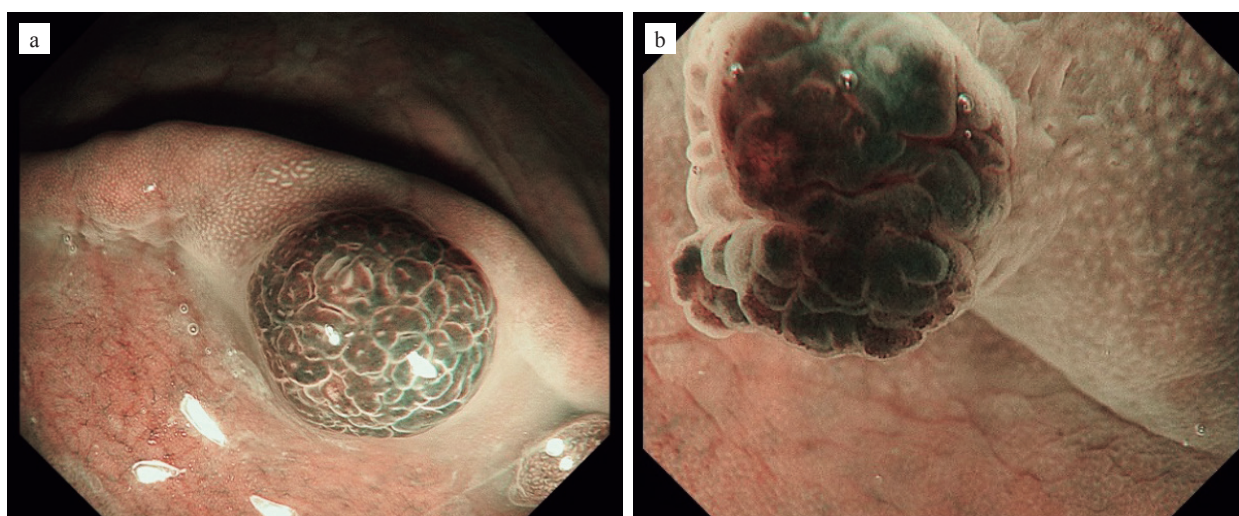


図2 NBI併用拡大観察

- a: 脳回状の腺構造を認める。
 b: 生検後のためサイズ変化あり。窩間部内部に拡張した微小血管を認めた。

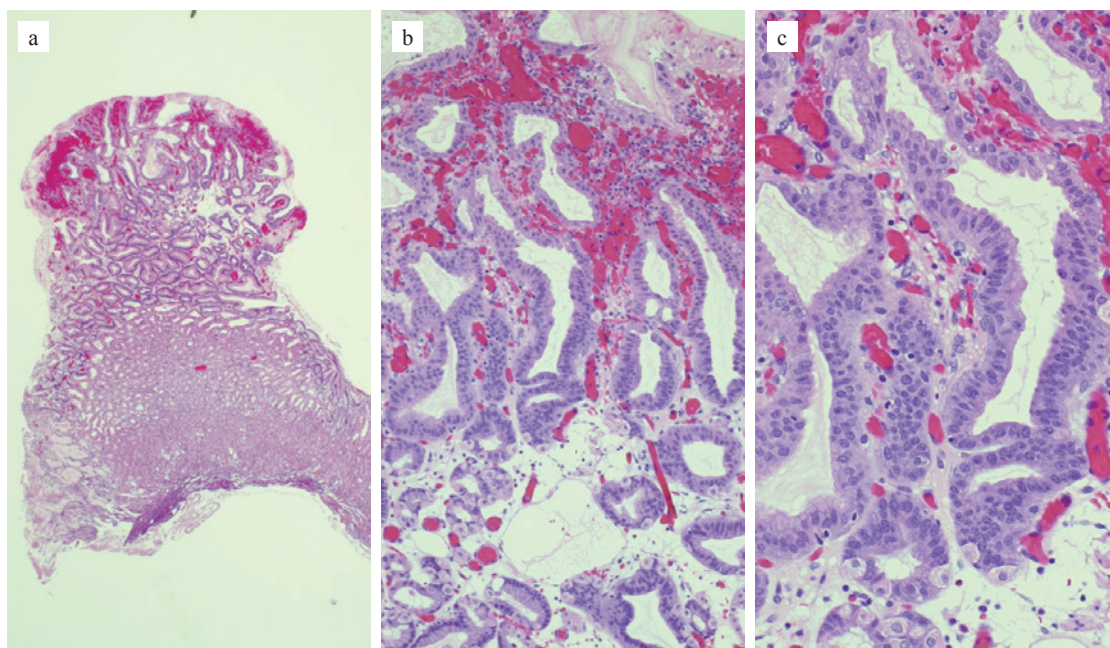


図3 病理組織学的所見 (HE染色)

- a: 弱拡大, 表層側に異型上皮の増生が見られた.
- b: 中拡大, 腺管の不規則な増生を認める.
- c: 強拡大, 異型度は軽度~中等度. 通常の腺癌と比較すると弱いが核の偽重層化を認める.

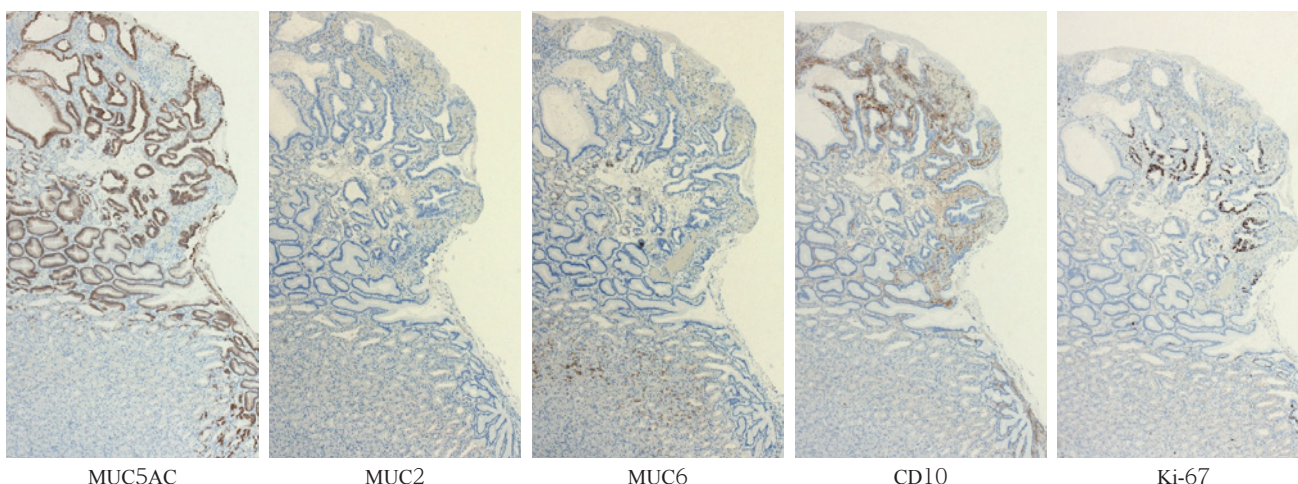


図4 免疫染色所見

MUC5AC (腺窩上皮型) 陽性, MUC2 (杯細胞型) 陰性, MUC6 (幽門腺型) 陰性, CD10 (小腸吸収上皮マーカー) 陰性, Ki-67 (Mib-1) は腺窩基部を中心に帯状に陽性を認めた.

膜に活動性の炎症や腸上皮化生は認めず, 免疫染色でも *H.pylori* 陰性であった.

考 察

胃癌の大部分は現在または過去の *H.pylori* 感染による萎縮粘膜を背景として発生すると報告され, *H.pylori* と胃癌には密接な関係がある³⁾. 本邦では2013年より *H.pylori* に対する除菌治療が保険収載され, 除菌治療の普及と衛生環境の改善により本邦ではピロリ菌感染率が急速に低下している. 一方で *H.pylori* 未感染胃癌に関しては相対的に報告数が増えている⁴⁾. 代表的なものとし

ては印環細胞癌などの未分化型胃癌や胃底腺型胃癌などがあるが, さらに近年, ラズベリー様腺窩上皮型胃癌の報告が増えている^{2, 5, 6)}. 肉眼的には鮮紅色で表面顆粒状の小ポリープであり, その名の通りラズベリー様の肉眼像を呈し, 萎縮の無い胃体上中部大弯に好発するとされる. 柴垣らの32例の検討⁶⁾ では, NBI拡大像で軽度の形態不整を伴う乳頭状または脳回様の腺構造を呈し, 窩間部はbrownishで走行不整を伴う異常血管の増生を認めたとしている. 本症例でも脳回状の腺構造を示し, 窩間部に拡張した血管を認めており, 内視鏡所見は合致している. また, 免疫染色では全例で腺窩上皮の分化を示

唆するMUC5ACを発現し、Ki-67は表層を除いてびまん性に過剰発現することが多いとしているが、本症例でもMUC5AC陽性の異型腺窩基部にKi-67の過剰発現（70%程度）を認めた。異型度の乏しさから本症例では病理で確定診断とはならなかったものの、総合的に超高分化型腺癌であるラズベリー様腺窩上皮型胃癌に相当するものと考えた。

しかし、ラズベリー様腺窩上皮型胃癌は全ての内視鏡医、病理医間でコンセンサスが得られている概念ではない。本腫瘍のこれまでの報告は全て粘膜内病変であり、粘膜下層への浸潤を認めた報告例は無い。海外では粘膜下層に浸潤しないものは癌としては扱われないため、果たして「癌」という名称が適当なのか不明である。本腫瘍の位置付けについては今後の検討課題であり、*H.pylori*未感染胃にラズベリー様ポリープを発見した場合の対応として直ぐに切除は無く、経過観察も妥当かもしれない。今後の症例の集積を待ちたい。

本症例では多数の水腫様外観を呈する胃底腺ポリープを認め、“PPI関連胃症”と考えられた。“PPI関連胃症”とはPPIの長期内服患者において報告されている多発白色扁平隆起、黒点、敷石状粘膜、ひび割れ様胃粘膜、PPI関連胃底腺ポリープをまとめたものである⁷⁾。本症例の胃底腺ポリープも、その肉眼的特徴からPPI関連胃底腺ポリープと考えられた。このような“PPI関連胃症”を呈する胃粘膜に過形成性ポリープ様の病変が出現することがあり⁸⁾、非萎縮粘膜に発生する発赤調の病変としてラズベリー様腺窩上皮型胃癌と鑑別が必要となる。“PPI関連胃症”で見られる過形成性ポリープ様の病変は敷石状粘膜を背景として発生するため、本症例の背景粘膜とは異なっていた。切除検体も本症例は異型上皮を伴っており、病理像も異なっていた。PPI長期内服とラズベリー様腺窩上皮型胃癌の関与についての報告は無く、柴垣らの32例の検討でもPPI内服者は8例（25.0%）のみである。しかし、PPI関連胃底腺ポリープでは上層に異型上皮を伴う症例も報告されており⁹⁾、本症例で認めた異型上皮への関与を否定出来ない。本症例では、逆流性食道炎症状はごく軽度であったため、PPIからH₂受容体拮抗薬に変更し経過をみる方針とした。

結 語

*H.pylori*未感染胃でPPI長期内服患者に発生したラズベリー様腺窩上皮型胃癌と考えられるポリープを経験した。腫瘍としての位置付けやPPIとの関与については依然明らかになっていない。今後の症例の集積のために、*H.pylori*未感染胃であってもその特徴的な外観に注目して注意深く内視鏡観察をする必要がある。

文 献

- 1) Yamada A et al : Characterization of *Helicobacter pylori*-native early gastric cancers. *Digestion* 98 (2) : 127–134, 2018.
- 2) 福山知香 他 : *Helicobacter pylori*未感染者の胃底腺粘膜に多発した低異型度胃型腺癌（腺窩上皮型）と腺窩上皮型過形成性ポリープの1例. *胃と腸* 54 (2) : 265–272, 2019.
- 3) Uemura N et al : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *NYJM* 345 (11) : 784–789, 2001.
- 4) 山本頼正 他 : ヘリコバクター・ピロリ菌陰性胃癌：その特徴と内視鏡所見. *Gastroenterol Endosc* 58 (9) : 1492–1503, 2016.
- 5) 天野良祐 他 : *Helicobacter pylori*未感染の胃底腺粘膜に発生した胃型純粋超高分化腺癌の1例. *臨床内科* 34 (12) : 1529–1534, 2019.
- 6) 柴垣広太郎 他 : *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的特徴 ラズベリー様腺窩上皮型胃癌. *胃と腸* 55 (8) : 1043–1050, 2020.
- 7) 福田昌英 他 : プロトンポンプ阻害薬と胃病変. *病理と臨* 39 (6) : 545–553, 2021.
- 8) Miyamoto S et al : Gastric Hyperplastic Polyps Associated with Proton Pump Inhibitor Use in a Case without a History of *Helicobacter pylori* Infection. *Intern Med* 56 (14) : 1825–1829, 2017.
- 9) 加藤 洋 他 : PPI長期投与と胃粘膜変化—病理の立場から—. *消内視鏡* 32 (8) : 1106–1126, 2020.