

## 短期間に増大したラズベリー一様腺窩上皮型腺癌の1例

尾上 耕治<sup>1)</sup> 吉山 一浩<sup>2)</sup> 宮崎 貴浩<sup>2)</sup> 山田 浩己<sup>1)</sup>  
 北村 亨<sup>1)</sup> 稲倉 琢也<sup>1)</sup> 高崎るみ子<sup>1)</sup> 黒岩麻里子<sup>1)</sup>  
 新川仁奈子<sup>1)</sup> 山本雄一郎<sup>1)</sup> 小坂 裕之<sup>3)</sup> 林 透<sup>4)</sup>

**要約：**経過観察中に急に増大したピロリ未感染の低異型度腺窩上皮型胃型腺癌（ラズベリー型胃癌）に腺窩上皮型過形成性ポリープを併存した1例を経験した。73歳男性。ポリープの経過観察のため、毎年内視鏡検診を受けていた。ABC分類ではA群であり内視鏡的に粘膜の萎縮はなく、ピロリ未感染と判断された。内視鏡検査では前庭部に前年より著明に増大した10mm大の鮮紅色の表面顆粒状隆起を認めた。また、噴門部と穹窿部に微小な淡紅色の表面粗大顆粒状隆起を認めたが、前年と著変なかった。前庭部の隆起の生検結果、異型度は低かったが免疫染色MIB-1とMUC5ACが陽性のため、腺窩上皮型胃型腺癌疑いと診断された。内視鏡的切除標本の病理学的結果、同診断に至った。なお、噴門部と穹窿部の隆起は過形成性ポリープであった。ラズベリー型胃癌と過形成性ポリープを鑑別するのは必ずしも容易ではない。両者を疑った場合、免疫染色の追加・検討が必要と思われた。

[令和2年6月22日入稿, 令和2年8月26日受理]

## 緒 言

胃癌の発生は*Helicobacter pylori*（以下、ピロリと略）と密接な関係があり<sup>1)</sup>、ピロリ未感染の胃癌の頻度は1%未満で非常に稀であると報告<sup>2,3)</sup>されてきた。しかし近年、ピロリ感染率の低下に伴い、ピロリ未感染胃癌が相対的に増加し、ピロリ未感染胃癌への関心が高まってきている<sup>4-6)</sup>。最近では、胃底腺型腺癌の報告<sup>7-13)</sup>や腺窩上皮型腺癌の報告<sup>14,15)</sup>も見られる。今回、経過観察中に急に増大したピロリ未感染低異型度胃型腺癌（腺窩上皮型）のラズベリー一様形態を呈するラズベリー型胃癌<sup>15)</sup>に腺窩上皮型過形成性ポリープを併存した1例を内視鏡の検診で経験したので報告する。

## 症 例

**患者：**73歳，男性。**主訴：**なし（検診）。**既往歴：**高血圧にて内服中。逆流性食道炎のためプロトンポンプ阻害薬を長期服用中。**家族歴：**特記事項なし。**現病歴：**胃がんリスク層別化検診（ABC分類）のA群であったが、毎年内視鏡検査を受け、発赤調のポリープがあり要観察と指摘されていた。検診の経鼻内視鏡検査にて、前庭部前壁に10mm大の鮮紅色の、表面顆粒状の亜有茎性隆起を認めた。前年までは3mmほどで、今回著明に増大していた。また、噴門部小弯と穹窿部後壁に亜有茎性隆起を2個認めた。穹窿部後壁の隆起は淡紅色の4～5mm大の表面粗大顆粒状であった。前回と著変を認めなかった（穹窿部後壁のポリープは、前回生検にて過形成性ポリープと診断されていた）。**検診時所見：**腎機能軽度異常（BUN 24.2mg/dl, CRE 1.02mg/dl, e-GFR 55.0）、脂質代謝軽度異常（TCHO 190mg/dl, HDL 52mg/dl, LDL/HDL 2.3）、糖代謝異常（GLU 135mg/dlおよびHbA1c 7.2%）、肺機能検査軽度異常（1秒率63.4%、%1秒量90.3%、%肺活量108.6%）。心電図異常あり（頻発性上室性期外

- 1) 宮崎市郡医師会成人病検診センターX線読影委員
- 2) 潤和会記念病院消化器科
- 3) 宮崎市郡医師会病院病理
- 4) さがら病院宮崎病理診断科

収縮)。腹部超音波異常あり(脂肪肝)。その他特記事項なし。検診時上部消化管内視鏡所見：前庭部前壁にラズベリー様外観を呈した鮮紅色の隆起を認めた(Fig.1a)。インジゴカルミン色素コントラ

スト像(Fig.1b)にて表面は顆粒状~乳頭状であった。青色の6×3mm大の半球状マークと比較して(Fig.1c),約10mmと推測された。また,噴門部小弯と穹窿部後壁に隆起を認めた(Fig.2a)。穹窿部



Fig.1 (検診時内視鏡所見).

- 1a: 前庭部前壁に鮮紅色の隆起を認めた。
- 1b: インジゴカルミン色素にて表面顆粒状~乳頭状であった。
- 1c: 青色の6×3mm大の半球状マーク(左端)と比較し,0mm以上の大きさと推測された。

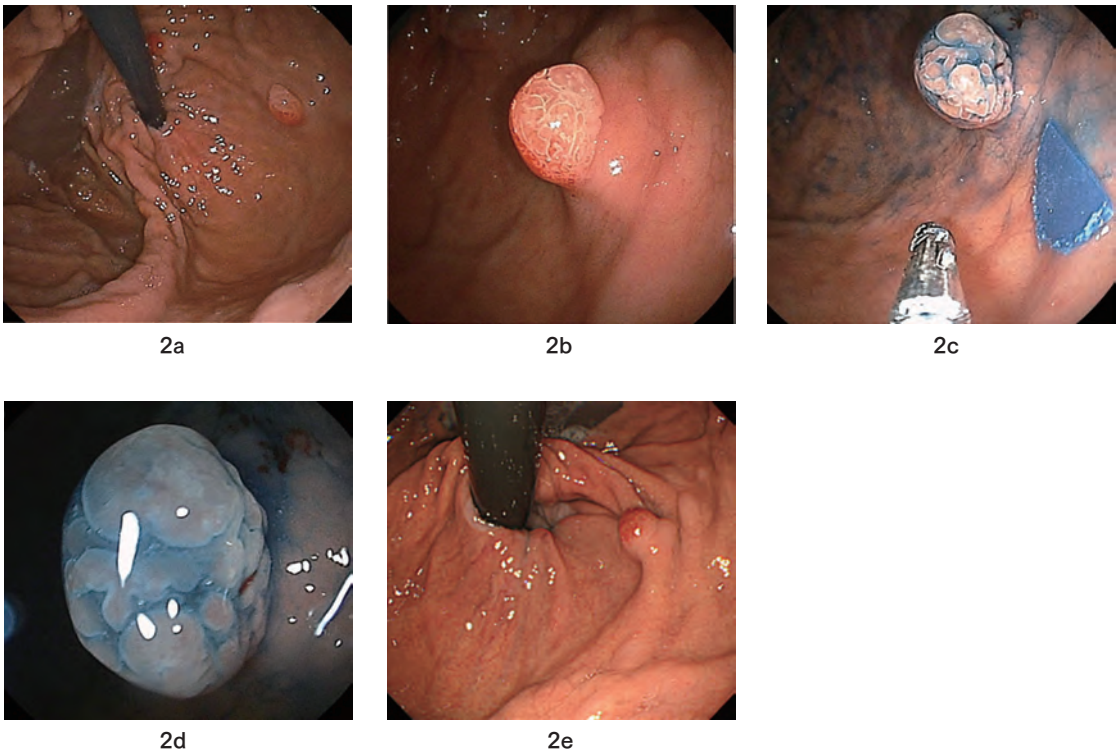


Fig.2 噴門部と穹窿部の隆起。

噴門部小弯と穹窿部後壁に隆起を認めた(2a)。穹窿部後壁の隆起は淡紅色で,表面は大小不同の丈の低い隆起より構成されていた(2b, 2c, 2d)。大きさは5mm大ほどであった(2c)。なお精査時(2e)にては,噴門部小弯の隆起は一部鮮紅色を呈していた。

(Fig.2bと2c)の隆起は淡紅色で、表面は粗大であったが、顆粒状というよりは丈が低い大小不同の隆起から構成されていた。大きさは5mmほどであった (Fig.2d)。なお、噴門部小弯の隆起は精査時

(Fig.2e)には一部鮮紅色を呈していた。前庭部前壁の隆起は低異型度胃型腺癌(腺窩上皮型)であるラズベリー型胃癌を強く疑い生検し、病理医にその旨を伝え、免疫染色まで依頼した。生検による病

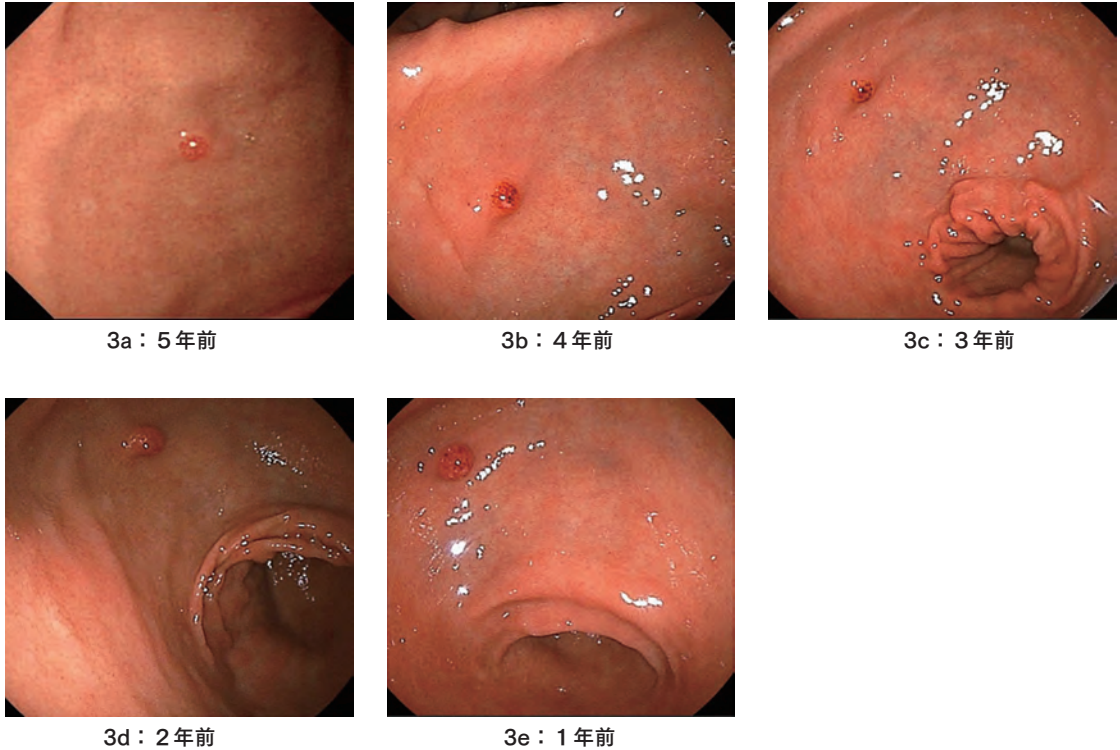


Fig.3 前庭前壁の病巣の5年間の経過.

5年前(3a)、4年前(3b)、3年前(3c)、2年前(3d)および1年前(3e)は大きさ3mm大ほどで著変を認めなかった。

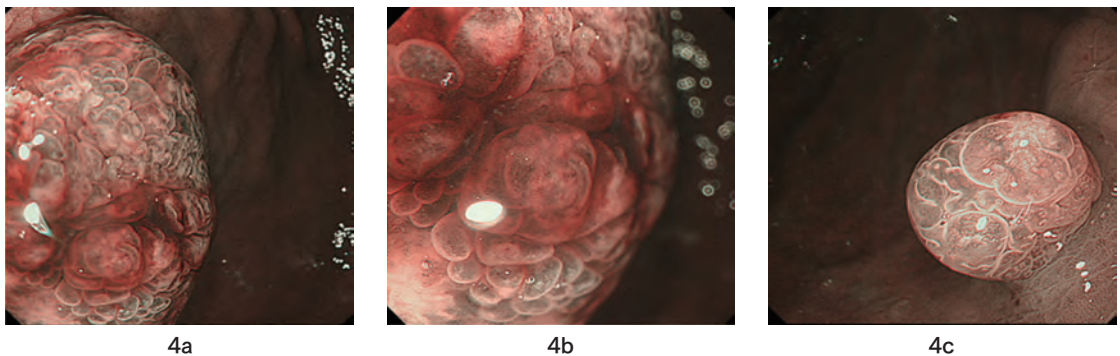


Fig.4 NBI拡大内視鏡所見.

4aと4bは前庭部前壁の病変。乳頭状構造を認めた。表面微細構造はやや不整で、窩間部の血管は視認困難であった。4cは穹窿部後壁の隆起性病変。窩間部は開大し粗大な構造を呈していたが不整ではなかった。窩間部の血管に明らかな不整は認めなかった。

**理組織学的結果：**生検HE標本にて細胞異型および構造異型はともに乏しかったが、細胞増殖マーカーであるMIB1陽性細胞の増加と胃型マーカーで腺窩上皮の分化を示唆するMUC5ACが陽性であり、group 4：低異型度腺窩上皮型腺癌疑いと診断された。穹窿部後壁の隆起はgroup 1：過形成性ポリープと診断された。潤和会記念病院に精査および内視鏡的治療を依頼した。**過去5年間の内視鏡所見：**前庭部前壁の隆起性病変の5年前 (Fig.3a)，4年前 (Fig.3b)，3年前 (Fig.3c)，2年前 (Fig.3d) および1年前 (Fig.3e) を示す。過去5年間、大きさ3 mmほどで著変を認めなかったが、今回は10mmを超えており、著明に増大していた。なお、噴門部と穹窿部の隆起性病変は大きさ5 mm大ほどで今回も含めて著変を認めなかった。なお、精検時の内視鏡検査 (2e) では、噴門部小弯の隆起は一部鮮紅色であった。**Narrow Band Imaging (NBI)・**

**拡大内視鏡所見 (Fig.4a,4b,4c)：**前庭部前壁の隆起性病変は大小不同の絨毛状ないし乳頭状構造を認めた (Fig.4a)。窩間部の血管は視認困難であった (fig.4b)。穹窿部後壁の隆起性病変 (Fig.4c) は、窩間部は開大し大小不同の脳回様模様を呈していた。また、窩間部の血管を視認できたが明らかな不整は認めなかった。**治療：**潤和会記念病院消化器科にて、前庭部前壁の隆起は内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)，噴門部小弯と穹窿部後壁の隆起は内視鏡的粘膜切除術 (EMR) が施行された。**摘出標本の病理組織学的結果 (Fig.5)：**前庭部前壁の隆起は低異型度腺窩上皮型腺癌 (深達度M)，噴門部小弯と穹窿部後壁の隆起は腺窩上皮型過形成性ポリープと確定診断に至った。Fig.5に病理組織像を示す。前庭前壁の隆起はHE染色 (5a) にて、種々の程度の細胞異型があり、部分的に明らかな構造異型 (5b) を伴っていた。深達度Mの腺癌と診断

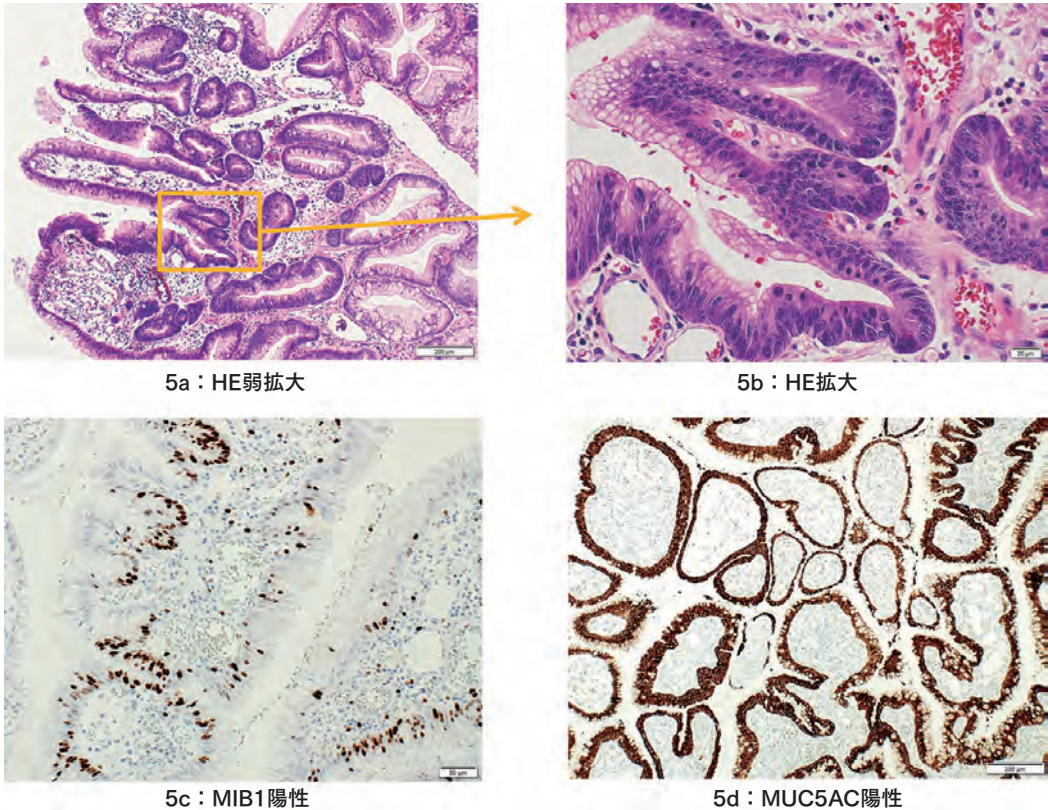


Fig.5 切除標本の病理組織学的結果。

HE染色 (Fig.5aと5b)にて、種々の程度の細胞異型があり、部分的に明らかな構造異型を伴っている。Adenocarcinomaと診断された。MIB1陽性 (Fig.5c) およびMUC5AC陽性 (Fig.5d) であった。

されたが、細胞増殖マーカーであるMIB1陽性細胞の増加 (Fig.5c) および腺窩上皮のマーカーであるMUC5AC陽性 (Fig.5d) であり、総合的に腺窩上皮型腺癌と診断された。

## 考 察

胃癌の約99%は現在または過去のピロリ菌感染による萎縮粘膜を背景として発生すると報告<sup>1)</sup>され、ピロリ菌と胃癌は密接な関係がある。逆に過去に全くピロリ菌に感染したことがない未感染胃癌はまれ<sup>2,3)</sup>で1%未満とされている。しかし最近、ピロリ未感染胃癌の報告が見られるようになった。ピロリ未感染胃癌は未分化型が多く、最も多く見られるものは印環細胞癌である<sup>2)</sup>。一方、ピロリ未感染胃癌の中でも分化型癌の組織像を示す症例の報告が見られるようになった。ピロリ未感染の胃型粘液形質の低異型度分化型腺癌である、胃底腺型胃癌や胃底腺粘膜型胃癌の報告<sup>7-13)</sup>や腺窩上皮型腺癌の報告<sup>14,15)</sup>がある。平澤ら<sup>16)</sup>によると、低異型度胃型腫瘍を1) 腺窩上皮型腺癌、2) 胃型腺腫・胃型腺腫由来癌、3) 胃底腺型腺癌、4) 胃底腺粘膜型腺癌に分類している。さらに、腺窩上皮型腺癌には本症例のようにラズベリー様外観を呈するもの<sup>15)</sup>と、褪色調または同色調の平坦または陥凹性病変を呈するもの<sup>17)</sup>の2つタイプがある。今回我々は、経過観察中に急に増大したラズベリー様外観を呈する腺窩上皮型の低異型度胃型腺癌 (以下、ラズベリー型胃癌と略) と、ラズベリー型胃癌と鑑別困難な過形成性ポリープ (ピロリ菌未感染症例の頻度は少ない) を併存した1例を経験したので報告した。

ピロリ未感染の定義としては、2つ以上の感染診断で陰性、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<sup>2)</sup>。本症例は、ABC分類のA群すなわち、ピロリ抗体検査陰性、ペプシノーゲン法にて慢性胃炎は陰性、かつ内視鏡検査にて胃粘膜萎縮はなかったため、ピロリ未感染と判断した。

プロトンポンプ阻害薬 (以下、PPIと略) の長期服用とポリープに関して、胃底腺ポリープの増大の報告<sup>18,19)</sup>、および胃癌発生頻度増加の報告<sup>20,21)</sup>があるが、本症例もPPI長期服用中であつた。これまで

にラズベリー型胃癌がPPI服用で増大したという報告はなく、本例でも増大の原因がPPIであつたかは不明である。5年前の内視鏡所見で隆起の色調や形態から、胃底腺ポリープではなく過形成性ポリープかラズベリー型腺癌と思われるが、大きさ3mmほどで小さく、また、ラズベリー型腺癌の認識も当時はなかったため経過観察としていた。5年間ほとんど変化はなかったが今回1年間で急速に増大した経過は興味深い。ラズベリー型胃癌を含め「胃型形質の低異型度分化型胃癌は浸潤傾向に乏しく、成長が緩徐で予後のよいものがほとんどであるが、腹膜癌腫の死亡例や他の進行癌症例もある」との報告<sup>22)</sup>がある。ラズベリー型胃癌には播種、転移、死亡例の報告はないが、まだ報告数は少なく今後慎重な検討が必要であらう。

内視鏡所見に関して、通常白色光にてラズベリー型胃癌は鮮紅色で赤みが強いが、過形成性ポリープは淡紅色で赤みが弱く、福山らの報告<sup>15)</sup>とほぼ一致していた (ただし、噴門部小弯の過形成性ポリープは一部鮮紅色であつた)。表面の形態はラズベリー型が顆粒状であるのに対し、過形成性ポリープは顆粒状というよりは丈の低い大小不同の隆起からなっていた。福山ら<sup>15)</sup>は過形成性ポリープの表面を脳回様と表現しており若干異なっていたが、ラズベリー型胃癌と過形成性ポリープとでは、色調と表面形態が異なるという点では同じであつた。NBI拡大観察に関して、ラズベリー型胃癌は絨毛状構造を認め、表面微細構造はやや不整であつた。窩間部の血管は視認困難であつた。なお、腺窩辺縁上皮 (white zone) の幅は狭かつた。一方、過形成性ポリープは、粗大な構造を呈し窩間部は拡大し大小不同を認めたが、表面微細構造に不整は乏しく、窩間部の血管は視認できたが明らかな不整は認めなかつた。なお、腺窩辺縁上皮の幅は狭かつた。福山ら<sup>15)</sup>は、「ラズベリー型胃癌は、鮮紅色で、絨毛状を呈し、窩間部が狭くなり、腺窩辺縁上皮の幅が狭く、血管視認性がよい。一方過形成性ポリープは、淡紅色、脳回様、窩間部が広く、窩間部辺縁上皮の幅が広く、血管視認性が悪い。」と①色調、②表面構造、③腺窩辺縁上皮 (white zone)、④窩間部の血管視認性の4点で差異を認めたと報告している。

血管視認性に関しては、我々の症例とは逆であった。ただし、我々は本症例以外に2例ラズベリー型胃癌を経験している<sup>23)</sup>が、その2例は福山らの報告と同じく「鮮紅色で、絨毛状を呈し、窩間部が狭くなり、腺窩辺縁上皮の幅が狭く、血管視認性がよい。」で4点一致していた。NBI拡大観察に関しては今後症例の積み重ねが必要であろう。

既報との共通点は、1) 鮮紅色で赤みが強いこと、2) 表面構造は絨毛状、3) 腺窩辺縁上皮の幅が狭いことである。異なる点は、1) 胃U、M領域(胃底腺領域)に発生することがほとんどであると報告されていたが、本症例は前庭部にあったこと、2) 経過が長いと報告されていたが、本症例は急に増大したこと、3) 大きさ5mm以内が多いと報告されていたが、本症例は10mm大であったこと、4) 窩間部の血管視認性が悪かったことである。

病理組織学的結果について、生検HE標本では構造異型と細胞異型ともに乏しかったが、免疫染色の腫瘍増殖能を示唆するMIB1陽性細胞の増加、腺窩上皮の分化を示唆するMUC5ACが陽性であり、ラズベリー型胃癌が疑われた。摘出標本の病理組織学的検査によりラズベリー型胃癌の確定診断に至った。我々が経験したラズベリー型胃癌の過去2症例<sup>23)</sup>も生検組織の免疫染色の結果が有用であった。文献的<sup>14,15)</sup>にもHE染色だけでは細胞異型・構造異型ともに弱いので、免疫染色の有用性は高い。ラズベリー型胃癌を疑った場合は、免疫学的染色の検討を行うことが望ましいと思われた。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

- 1) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter infection and the development of gastric cancer. NYJM 2001 ; 345 : 784-9.
- 2) 伊藤公訓, 松尾泰治, 田中信治, 他. *Helicobacter pylori*陰性胃癌の定義と判定. 胃と腸 2014 ; 49 : 835-9.
- 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) 青木利佳, 安田 貢, 山野井昭, 他. 検診施設における*Helicobacter pylori*未感染胃癌の時代変遷. 胃と腸 2014 ; 49 : 841-53.
- 5) 藤崎順子, 山本智理子, 五十嵐正広, 他. *Helicobacter pylori*陰性未分化型早期胃癌の特徴. 胃と腸 2014 ; 49 : 854-61.
- 6) 八坂弘樹, 八尾隆史, 洲上忠彦, 他. *Helicobacter pylori*陰性分化型早期胃癌の特徴. 胃と腸 2014 ; 49 : 863-73.
- 7) Tsukamoto T, Yokoi T, Maruta S, et al. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation. Pathol Int 2007 ; 57 : 517-22.
- 8) Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. AM J Surg Pathol 2010 ; 34 : 609-19.
- 9) 八坂弘樹, 蔵原晃一, 八尾隆史, 他. 胃底腺胃癌の臨床的特徴 X線・内視鏡所見を中心に. 胃と腸 2015 ; 50 (2) : 1493-506.
- 10) 大原秀一, 北川 靖, 加藤勝章, 他. 胃底腺癌胃癌の臨床的特徴 内視鏡所見を中心に. 胃と腸 2015 ; 50 (2) : 1507-20.
- 11) 中川昌浩, 安部 真, 高田晋一, 他. 胃底腺癌胃癌の臨床的特徴 内視鏡所見を中心に. 胃と腸 2015 ; 50 (2) : 1521-31.
- 12) 上山浩也, 八尾隆史, 松本健史, 他. 胃底腺癌胃癌の臨床的特徴 拡大内視鏡所見を中心に. 胃と腸 2015 ; 50 (2) : 1533-47.
- 13) 藤原昌子, 八尾建史, 今村健太郎, 他. 胃底腺型胃癌と胃底腺粘膜型胃癌の通常内視鏡・NBI併用拡大内視鏡所見. 胃と腸 2015 ; 50 (2) : 1548-58.
- 14) 佐々木翔, 西川 潤, 永尾未怜, 他. *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 : 41-5.
- 15) 福山知香, 紫垣光太郎, 九嶋亮治, 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ポリープの1例. 胃と腸 2019 ; 54 (2) : 265-72.
- 16) 平澤俊明, 河内 洋, 藤崎順子. 低異型度胃型腫瘍. 消化管症候群 (第3版). 日本臨床2019 ; 9 : 237-40.
- 17) Amy EN (ed). Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology. 4th. Wolters Kluwer. 2017
- 18) Parconnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-31.
- 19) 菅原通子, 今井幸紀, 齋藤詠子, 他. プロトンポンプ阻害薬長期投与中に増大した胃底腺ポリープの検討. Gastroenterological Endoscopy 2009 ; 51 (8) :

- 1686-91.
- 20) Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population based cohort study. *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 1503 - 7.
- 21) Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, et al. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in mongolian gerbils infected with helicobacter pylori. *Gut* 2011 ; 60 : 624 -30.
- 22) 海崎泰治, 青柳裕之, 波佐谷兼慶, 他. 胃型形質の低異型度分化型胃癌の悪性度. *胃と腸* 2018 ; 53 : 61-8.
- 23) 尾上耕治, 吉山一浩, 宮崎貴浩, 他. ピロリ未感染低異型度腺窩上皮型腺がん (ラズベリー型腺がん) 2例の報告 [抄録]. *日消がん検診誌* 2020 ; 58 (2) : 213.

---

A case report of a raspberry-like foveolar-type adenocarcinoma, which enlarged suddenly during follow-up

Koji Onoe<sup>1)</sup>, Kazuhiro Yoshiyama<sup>2)</sup>, Takahiro Miyazaki<sup>2)</sup>, Hiroki Yamada<sup>1)</sup>  
Tohru Kitamura<sup>1)</sup>, Takuya Inakura<sup>1)</sup>, Rumiko Takasaki<sup>1)</sup>, Mariko Kuroiwa<sup>1)</sup>  
Ninako Shinkawa<sup>1)</sup>, Yuichiro Yamamoto<sup>1)</sup>, Hiroyuki Koita<sup>3)</sup>, Tohru Hayashi<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Cancer Screening Committee of Multi-phased Health Screening Center of Miyazaki Districts Medical Association

<sup>2)</sup>Department of Gastroenterology, Junwakai Memorial Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Miyazaki Medical Association Hospital

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Sagara Hospital Miyazaki

#### Abstract

We experienced a case of low-grade foveolar-type adenocarcinoma of gastric phenotype (cancer with raspberry-like appearance), which enlarged suddenly during follow-up without infection of *Helicobacter Pylori*, with foveolar hyperplastic polyp. The patient was 73 years old and male. He had had gastro-endoscopy annually for follow-up of polyps. As he was group A of ABC classification and had not atrophic gastritis on endoscopic examination, he was decided to have no infection with *Helicobacter Pylori*. We recognized a protrusion which enlarged significantly since last year with 10 mm in diameter, bright red and granular surface in antrum by endoscopy. And two protrusions, which were discovered in cardia and fornix, had no particular change since last year. By the pathological findings of biopsy on a protrusion in antrum, a foveolar type adenocarcinoma of gastric phenotype was suspected, because it was low-grade but positive by immunostaining MIB-1 and MUC5AC. The pathological findings of endoscopic excision specimen determined same diagnosis. On the other hand, the pathological findings of biopsy on both two protrusions in cardia and fornix revealed foveolar hyperplastic polyps each other. To distinguish cancer with raspberry-like appearance from hyperplastic polyp is not always easy. If both are suspected, additional immunostaining should be discussed.

**Key words** : Raspberry-like appearance, gastro-endoscopic examination, no infection with *Helicobacter Pylori*, low-grade adenocarcinoma, foveolar-type