症　　例

宮崎医会誌　2021；45：176-182.

ピロリ菌未感染胃癌５症例の検診内視鏡画像
～病変を見過ごさないために～

尾上　耕治[1)]　　山田　浩己[1)]　　宮﨑　貴浩[2)]
吉山　一浩[2)]　　新川仁奈子[3)]

要約：従来ピロリ菌未感染胃癌は稀で全胃癌の１％未満と報告されていたが，近年増えてきている。当施設にても2016年に初めて経験して以来５年間で５例のピロリ菌未感染胃癌を経験した。それらは特徴的な内視鏡像を呈していた。全例深達度Mの早期癌であった。５例のうち３例は腺窩上皮型腺癌で，体部大弯２例および前庭部前壁１例であったが，いずれも内視鏡像は鮮紅色の表面粗造なポリープ様病変（ラズベリー様外観）であった。残りの２例は印環細胞癌で，いずれも内視鏡像は胃角部の白色調の段差のないⅡb病変であった。これら５例は，白色光では見過ごされることがあるので，腺窩上皮型腺癌にはインジゴカルミン色素撒布と生検時免疫染色を追加すること，また印環細胞癌には，Flexible spectral Imaging Color EnhancementもしくはBlue Laser Imagingを追加することが有用と思われた。

〔令和３年２月８日入稿，令和３年８月25日受理〕

緒　　言

ヘリコバクター・ピロリ菌（以下ピロリ菌と略）は，1994年にIARC（International Agency for Research on Cancer）により胃癌の明らかな発がん物質（Group１）と認定され[1)]，ピロリ菌未感染胃癌の頻度は全胃癌の１％未満と報告[2-3)]されていた。しかし，ピロリ菌感染率の経年的な低下[4-5)]とともにピロリ菌未感染の胃癌が相対的に増加し，近年ピロリ菌未感染胃癌の報告[6-12)]が増えてきており，鈴木[6)]らの既報告のまとめた結果によると0.42～5.4％とある。当施設でも2016年に初めてピロリ菌未感染胃癌を経験してから，2020年12月まで7,091人の内視鏡検診のうち５人が発見され，同期間中の全胃癌27例の19％に相当した。これら５症例は見過ごされそうな病変であったが，特徴的な内視鏡像を認めた。見過ごさないための注意点を含め，ピロリ菌未感染胃癌の検診内視鏡画像を報告する。

１）宮崎市郡医師会病院健診センター
２）潤和会記念病院消化器科
３）宮崎大学医学部病態解析医学講座放射線医学分野

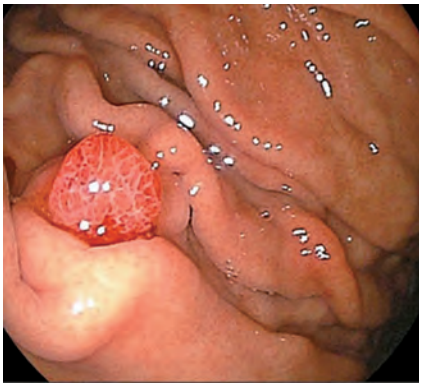
症　　例

症例１：59歳男性。喫煙なし。飲酒１日１～２合未満。ピロリ菌未感染（内視鏡検査にて胃粘膜の萎縮なし，ABC検診のA群すなわちピロリ菌抗体検査陰性・慢性萎縮性胃炎陰性および鏡検にてピロリ菌陰性）。毎年内視鏡検査を受けていたがポリープを指摘されたことはなかった。検診内視鏡像を図１に示す。白色光像（1a）で胃体部大弯に鮮紅色の表面粗造な６mm大のポリープ様病変が認められた。図1bのインジゴカルミン色素撒布像（以下，色素像と略）で表面乳頭状構造が認識された。腺窩上皮型腺癌いわゆるラズベリー型腺癌（以下，ラズベリー型腺癌と略）が強く疑われ，生検され，免疫染色が依頼された。HE像にては過形成性ポリープと診断されたが，追加の免疫染色にてMIB1とMUC5ACともに陽性で腺窩上皮型腺癌疑いと診断された。粘膜下層切開剥離術（以下，ESDと略）にて治療されたが，腫瘍残存はほとんどなく，総合的に深達度Mの早期胃癌で，ラズベリー型腺癌と診断された。

症例２：38歳男性。喫煙あり。飲酒１日１合未満。ピロリ菌未感染（内視鏡検査にて胃粘膜の萎縮

なし，ABC検診のＡ群および鏡検にてピロリ菌陰性）。また，２年前の内視鏡検査では異常を指摘されなかった。検診内視鏡画像を図２に示す。白色光像（2a）で胃体部大弯に鮮紅色のポリープ様病変が認められた。色素像（2b）で表面乳頭状構造が認識された。腺窩上皮型腺癌が強く疑われ，HE像と免疫染色のMIB1，P53およびMUC5ACともに陽性により腺窩上皮型腺癌と診断された。ESDにて治療され，６mm大の深達度Mの早期胃癌で，ラズベリー型腺癌と診断された。

症例３（本会誌既報告[13]より改変掲載）：73歳男性。喫煙なし。飲酒なし。高血圧，高脂血症および糖尿病にて内服中。プロトンポンプ阻害薬を長期服用中。ピロリ菌未感染（内視鏡検査にて胃粘膜の萎縮なし，ABC検診のＡ群および鏡検にてピロリ菌陰性）。５年前から内視鏡検査で発赤したポリープを指摘され経過観察を勧められていた。検診内視鏡画像を図３に示す。５年前から１年までは前庭部



1a

1b

図１（症例１）：59歳男性，胃体部大弯，深達度M，６mm大の腺窩上皮型腺癌（ラズベリー型腺癌）

1a：白色光像.　　1b：色素撒布像.

白色光像（1a）で鮮紅色の表面粗造なポリープ様病変が認められた．色素撒布像（1b）にて表面乳頭状構造が認識された．

2a

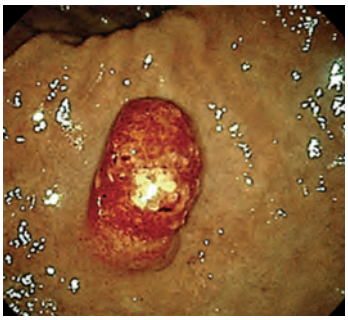
2b

図２（症例２）：38歳男性，胃体部大弯，深達度M，６mm大の腺窩上皮型腺癌（ラズベリー型腺癌）

2a：白色光像.　　2b：色素撒布像.

白色光像（2a）で鮮紅色のポリープ様病変が認められた．色素撒布像（2b）にて表面乳頭状構造が認識された．


3a


3b

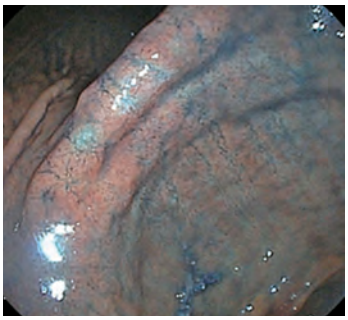

3c

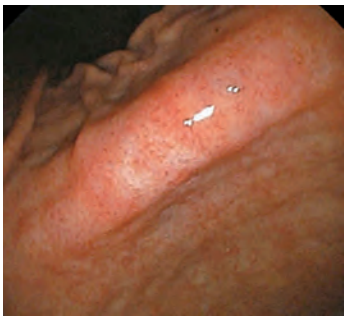
図３（症例３）：73歳男性，胃前庭前壁，深達度M，10mm大の腺窩上皮型腺癌（ラズベリー型胃癌）本会誌既報告「短期間に増大したラズベリー型腺窩上皮型腺癌の１例」より改変掲載.

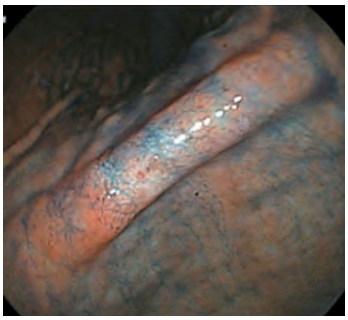
3a：白色光像.　　3b：FICE（Flexible spectral Imaging Color Enhancement）.　　3c：色素撒布像.

白色光像にて鮮紅色の隆起が認められた．FICE（3b）にて色調は強調されているが，表面構造は白色光と変わらない．色素撒布像（3c）にて表面乳頭状構造が認識された.


4a


4b


4c


4d


4e

図４（症例４）：59歳男性，胃角部小弯，深達度M，10mm大の印環細胞癌.

4a：１年前の白色光像.　　4b：１年前の色素撒布像.

4c：発見時の白色光像.　　4d：発見時の色素撒布像.　　4e：発見時の色素撒布後LCI（Linked Color Imaging）.

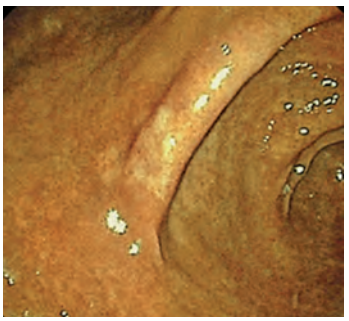
白色調のⅡb病変．１年前にも病変が存在し，色素撒布を施行されたが，生検には至らなかった．色素撒布像（4b，4d）は病変の存在が不明瞭となり，LCI（4e）はさらに不明瞭となった.

前壁に５mm未満の鮮紅色のポリープ様病変が認められていたが，今回の白色光像（3a）では，10mm程あり著明に増大していた。3bのFICE（Flexible spectral Imaging Color Enhancement（以下，FICEと略））にて色調は強調されているが，表面構造は白色光像と変わらない。色素像（3c）にては乳頭状構造が認識された。腺窩上皮型腺癌が強く疑われ，生検のHE像と免疫染色のMIB1およびMUC5ACともに陽性により腺窩上皮型腺癌と診断された。ESDにて治療され，総合的に10mm大の深達度Mの早期胃癌で，ラズベリー型腺癌と診断された。

症例４：59歳男性。喫煙あり。飲酒は１日１～２合未満。ピロリ菌未感染（内視鏡検査にて胃粘膜の萎縮は認めず，ABC検診のＡ群および鏡検にてピロリ菌陰性）。その他特記事項なし。内視鏡画像を図4a，4b，4c，4dおよび4eに示す。１年前の白色光像（4a）にて胃角小弯に白色調の段差のないⅡb病変が存在し，色素撒布が施行された（4b）が，生検には至らなかった。発見時白色光像（4c）にても同様に，胃角小弯に白色調の段差のないⅡb病変を認めた。色素像（4d）にて病変の存在が不明瞭となりLinked Color Imaging（以下，LCIと略）はさらに不明瞭となった（4e）が，生検にて印環細胞癌と診断された。ESDにて治療され，深達度Mおよび10mm大の早期胃癌であった。

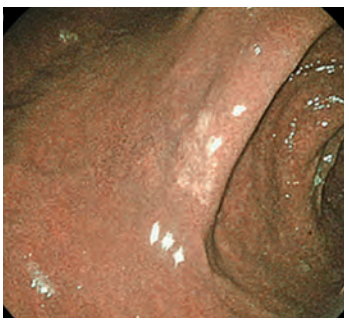
症例５：45歳男性。喫煙あり。飲酒はほとんどなし。ピロリ菌未感染（内視鏡検査にて胃粘膜の萎縮なし，尿素呼気試験および鏡検にてピロリ菌陰性）。その他特記事項なし。検診の内視鏡画像を図５に示す。白色光画像（5a）にて，胃角部前壁に白色調の段差のないⅡb病変を認めた。FICE（5b），LCI（5c）およびBLI（5d）の強調画像は各々病変が強調されていたが，淡色系のLCIより濃色系のFICEかBLIのほうが認識しやすい。色素撒布施行な

5a



5b

5c



5d

図５（症例５）：45歳男性，胃角小弯の深達度M，９mm大の印環細胞癌.
5a：白色光像.　　5b：FICE（Flexible spectral Imaging Color Enhancement）.
5c：LCI（Linked Color Imaging）.　　5d：BLI（Blue Laser Imaging）.
白色調のⅡb病変（5a）．FICE（5b），LCI（5c）およびBLI（5d）の強調画像は各々病変が強調されていたが，LCIよりFICEかBLIのほうが認識しやすい.

し。生検にて印環細胞癌と診断された。ESDにて治療され，深達度Mおよび９mm大の早期胃癌であった。

考　　察

ピロリ菌未感染胃癌は１）胃噴門部癌または食道胃接合部腺癌，２）胃底腺領域にみられる胃型形質の低異型度高分化型腺癌，３）胃底腺と幽門腺領域の境界領域に好発する印環細胞癌，４）幽門腺領域の好発する高分化型腺癌のタイプがあると報告[11,14]されているが，２）と３）に該当するラズベリー型腺癌３例と印環細胞癌２例を経験した。これらは悪性疾患と認識されないことがあるが，特徴的な内視鏡画像を呈していた。その特徴を明らかにし，内視鏡検診での拾い上げを向上させることを目的として報告した。

以下の特徴がみられた。

①全例深達度Mの早期癌：文献的にもピロリ菌未感染胃癌は早期癌がほとんどであり[6-11]，進行癌の報告[12]は少ない。また著者らは，除菌後胃癌の報告[15]をしたが，除菌後胃癌17症例は全例早期癌（深達度M：16症例，SM：１症例）であった。ピロリ菌未感染胃癌５例と除菌後胃癌17症例すなわちピロリ菌がいない状況下の胃癌22症例には進行癌がなかった。いまだ症例数は少ないが，ピロリ菌の存在は癌の発育進展に関連しているのではないかと推察された。Yoshimuraら[16]は「ピロリ菌未感染の状態では印環細胞癌は進行が緩徐で浸潤癌になりにくい可能性が示唆される。」と報告している。今後慎重な検討が必要であろう。

②ラズベリー型胃癌は鮮紅色で赤みが強いポリープ様隆起：ラズベリー型胃癌は鮮紅色なので視野に入れば存在診断は容易であった。ただし，発生部位は体部大弯が最も多い[11]と報告されており，空気少量の場合は大弯の襞に隠れて見逃されることがあるので，注意を要する。質的診断において，白色光だけでは表面粗造であることは認識できても乳頭状構造が不明なことがあり，乳頭状構造の認識には色素撒布が有用であった。なお色素を用いても，発赤調の隆起を呈する過形成性ポリープとの鑑別が困難な場合がある。鑑別点に関して我々[13]は他報告[17]との共通点として，「ラズベリー型胃癌はピロリ菌未感染，色調は鮮紅色で赤みが強い，表面が乳頭状（絨毛状）および腺窩辺縁上皮の幅（white zone）が狭い等の特徴があげられるが，過形成性ポリープはピロリ菌感染であることが多く，色調は発赤調であるがラズベリー型胃癌よりは赤みが強くない，表面は脳回様およびwhite zoneの幅が広いなどの特徴がある。」と報告した。乳頭状構造の認識に色素撒布は有用である。さらに，White zoneの幅の評価は拡大内視鏡が有用であるが，検診では拡大内視鏡は使用されない場合が多い。よって，検診で迷った場合は生検をすべきである。病理組織学的に細胞異型と構造異型ともに乏しいことがあるので，できれば免疫染色まで追加して頂くほうが望ましい。

③印環細胞癌は白色調の段差のない病変：ピロリ菌未感染印環細胞癌は，「喫煙者に有意に多く，好発部位に関して胃角部から前庭部に集中している」と報告[11]がある。本症例４および５も喫煙者で部位は胃角部と共通していた。印環細胞癌の色調に関して褪色調と表現されることが多いが，褪色調というよりはむしろ白色調が適切と思われる（褪色とは色が褪せたという意味であるが，赤みの色が褪せた色で，黄色～橙色調の色を帯びているという印象がある）。なぜ白色調になるのかを吉村ら[11]は「印環細胞癌の豊富な粘液が内視鏡からの投射光を強く後方散乱させることにより，境界明瞭な白色調の外観を呈すると考えられる。」と報告している。なお，白色調のⅡb病変は白色光だけでは見逃される可能性がある。一方，「上部消化管腫瘍性病変の拾い上げには白色光よりLCIが優れていた。」と他施設共同前向きランダム化比較研究にて報告されている[18]。そこでLCIなどの強調画像の有用性がでてくるが，症例４においてLCIは有用でなかった。LCIのように明るい淡色系の背景で白色調病変を探すよりは，FICE，BLIおよびNBIなど暗い濃色系の背景で白色調病変を探すほうが適していると考えられた。また，症例４の１年前の経験（病変には気づかれたが，色素像により見過ごされ，生検未施行となったこと）から色素像は有用でないと思われた。段差のない病変にコントラスト法であるインジゴカルミン色素を使用しても効果がないことは原理から考えても当然である。また，「除菌後胃癌に対してインジ

ゴカルミン色素撒布は多くの症例に有効であったが，白色調の段差のない印環細胞癌には無効であった。」と報告[15]したこともあった。そして，症例５において色素撒布はされなかった。よって，白色調の段差のない印環細胞癌に対しては，白色光だけでは見逃される可能性があり，FICEかBLIの強調画像が有用で，LCIと色素像は有用ではないと推察された。

以上，ピロリ菌未感染胃癌は悪性度が低いと推察されるが，今後慎重な検討が必要でありその存在は軽視すべきではない。胃角から前庭部の白色調Ⅱb病変，赤みの強いポリープ様病変およびその他のピロリ未感染胃癌には留意し，見過ごさないように注意すべきである。

なお，ピロリ未感染胃癌が全胃癌の19%存在したので，ABC検診のＡ群の取り扱いに関して問題が出てくることが想定される。ABC単独の検診でなく，他検査との併用検診が望ましいと考えられた。

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）International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994 ; 61: 177-240.

2）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.

3）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.

4）Kobayshi M, Takeuchi M, Ajioka Y, et al. Mucin phenotype and narrow-band imaging with magnifying endoscopy for differentiated-type mucosal gastric cancer. J Gastroenterol 2011 ; 46 : 1064-70.

5）Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief predominant type) : proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2010 ; 34 : 609-19.

6）鈴木　翔, 上堂文也, 河上　洋, 他. *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の臨床的特徴. 胃と腸 2020 ; 55 : 981-7.

7）上山浩也, 八尾隆史, 永原章仁, 他. *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的特徴-胃底腺型胃癌. 胃と腸 2020 ; 55 : 1006-21.

8）今村健太郎, 八尾建史, 岩下明徳, 他. *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的特徴-*H.pylori*未感染胃を背景発生した胃底腺粘膜型胃癌に内視鏡的所見の特徴と臨床病理学的特徴についての検討. 胃と腸 2020 ; 55 : 1022-35.

9）中沢　啓, 吉永繁高, 斎藤　豊, 他. *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的特徴-胃型腺腫（幽門腺腺腫）. 胃と腸 2020 ; 55 : 1036-42.

10）柴垣広太郎, 三代　剛, 丸山理留敬, 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 2020 ; 55 : 1043-50.

11）吉村大輔, 吉村理江, 加藤誠也, 他. *H.pylori*未感染胃上皮性腫瘍の内視鏡的特徴-印環細胞癌. 胃と腸 2020 ; 55 : 1051-60.

12）吉田雄一朗, 蔵原晃一, 八坂弘樹, 他. *H.pylori*未感染進行胃癌の臨床病理学的特徴. 胃と腸 2020 ; 55 : 1061-76.

13）尾上耕治, 吉山一浩, 宮﨑貴浩, 他. 短期間に増大したラズベリー様腺窩上皮型腺癌の１例. 宮崎医会誌 2020 ; 44 : 92-98.

14）吉村大輔, 吉村理江, 加藤誠也, 他. *H.pylori*未感染胃癌-現状と未来の課題. 胃と腸 2018 ; 53 : 658-70.

15）尾上耕治, 吉山一浩, 宮﨑貴浩, 他. 内視鏡検診における除菌後胃癌に対するインジゴカルミン色素有用性の検討. 宮崎医会誌 2021 ; 45 : 8-16.

16）Yoshimura D, Yoshimura R, Kato s, et al. Gastric cancer without Helicobacter pylori infection other than gastric cardia cancer is less invasive. Gastroenterology 2018 ; 154 : 936.

17）福山知香, 柴垣広太郎, 九嶋亮治, 他. 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 2019 ; 54 (2) : 265-72.

18）Ono S, Kawada K, Dohi O, et al. Linked Color Imaging Focused on Neoplasm Detection in the Upper Gastrointestinal Tract. Ann Intern Med 2021 ; 174 : 18-24.

Endoscopic images on screening five gastric cancers without *Helicobacter pylori* infection: How to avoid overlooking findings

Koji Onoe[1)], Hiroki Yamada[1)], Takahiro Miyazaki[2)], Kazuhiro Yoshiyama[2)], Ninako Shinkawa[3)]

[1]Health Chekup Center of Miyazaki Districts Medical Association Hospital
[2]Department of Gastroenterology, Junwakai Memorial Hospital
[3]Department of Radiology, Miyazaki University

Abstract

The historical prevalence of gastric cancers without *Helicobacter pylori* infection has been low, with the total rate among all gastric cancers being under 1%. However, the prevalence has recently been increasing. We have encountered five cases without *Helicobacter pylori* infection at our center since 2016. The endoscopic images revealed characteristic findings. All cases were early and intramucosal gastric cancer. Three of the five were foveolar-type adenocarcinoma: two in the greater curvature of the stomach body and one in the anterior wall of the antrum; with all showing polypoid figures such as a raspberry-like appearance that was bright red with a rough surface. The other two cases were signet- ring cell carcinoma, which were white and ⅡＢ without step lesions in the gastric angle. These five cases were sometimes missed with white light endoscopy, and so we considered that it would be useful to add indigo-carmine dye spraying and biopsy with immunostaining for cases of foveolar-type adenocarcinoma; and to add Flexible Spectral Imaging Color Enhancement or Blue Laser Imaging for cases of signet-ring cell carcinoma.

Key words：Gastric cancer, gastro-endoscopic examination, no infection by *Helicobacter Pylori*