症例報告

Gastritis cystica polyposa を発生母地とした残胃リンパ球浸潤癌の1例

山本 将輝¹⁾ 加納 幹浩¹⁾ 杉山 陽一²⁾ 向田 秀則¹⁾
平林 直樹¹⁾ 多幾山 渉¹⁾ 金子 真弓³⁾

¹⁾広島市立安佐市民病院外科

²⁾JA 広島総合病院外科

³⁾広島市立安佐市民病院病理部

症例は47歳の男性で、14歳時に十二指腸潰瘍に対して広汎胃切除、Billroth-II (B-II) 再建を受けた。M蛋白血症で当院血液内科通院中、悪性リンパ腫除外目的に行われたFDG-PETにて胃に異常集積を指摘された。上部消化管内視鏡検査で残胃空腸吻合部口側にポリープ状隆起と不整な潰瘍性病変を認め、生検にて高分化型腺癌と診断された。CTではリンパ節転移や遠隔転移は認められず、残胃癌と診断し、開腹残胃全摘術を施行した。病理所見では、ポリープ状隆起は胃小窩の延長や幽門腺に類似した粘液腺の増生および嚢胞化を認め、gastritis cystica polyposa (以下、GCPと略記)と見なされた。また、GCP表層部分において腫瘍細胞の核にEpstein-Barr virus (以下、EBVと略記)の感染を伴うリンパ球浸潤癌の像を認めた。今回、GCPを発生母地としたEBV関連リンパ球浸潤癌と考えられるまれな症例であったため報告する。

キーワード：gastritis cystica polyposa, 残胃癌, gastric carcinoma with lymphoid stroma

はじめに

胃切除術後の胃空腸吻合部に発生したポリープ状の粘膜隆起性病変はgastritis cystica polyposa (以下、GCPと略記)と表記され、前癌病変とされている^{1)~4)}。また、癌周囲に著明なリンパ球浸潤を伴うgastric carcinoma with lymphoid stroma (以下、GCLSと略記)はEpstein-Barr virus (以下、EBVと略記)の感染を伴うことが多く低分化型腺癌との混在病変であっても予後が良好であることがあり、胃癌取り扱い規約第14版から特殊型に分類されている。今回、GCPを発生母地として、EBVの関与が疑われるGCLSが発生したまれな症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：47歳、男性

主訴：なし（検査異常）。

既往歴：10歳時に虫垂炎に対して虫垂切除術、14歳時に十二指腸潰瘍穿孔に対して広汎胃切除を施行され、Billroth-II (以下、B-IIと略記)再建を受けた。

現病歴：2012年よりM蛋白血症で当院血液内科通院中、悪性リンパ腫の除外目的にて行われたFDG-PETにて残胃に異常集積を認め、上部消化管内視鏡検査で残胃癌と診断され、手術目的に当科紹介となった。

Fig. 1 Esophagogastroduodenoscopy findings show a half circular sessile polypoid lesion (arrowheads) with irregular ulceration (arrow) at the gastrojejunostomy site after distal gastrectomy and Billroth-II reconstruction.

Fig. 2 Wall thickening with contrast effect at the gastrojejunostomy site (arrows) on enhanced abdominal CT without lymph node enlargement nor distant metastasis.

入院時現症：腹部は平坦かつ軟，圧痛はなく腫瘍も触知しなかった．上腹部正中と右下腹部に各々広汎胃切除術と虫垂切除術の手術創を認めた．

血液検査所見：軽度肝胆道系酵素の上昇を認めるのみでその他の血液・生化学検査に異常は認めなかった．腫瘍マーカーは CEA 1.8 ng/ml, CA19-9 3.0 U/ml と正常範囲内であった．

FDG-PET 所見：残胃空腸吻合部に限局した SUV max 11.6 の集積を認めた．その他の部位には異常集積を認めなかった．

上部消化管内視鏡検査所見：残胃空腸吻合部口側に大きさ 30×35 mm 大の半周性の隆起性病変を認めた．一部に不整な潰瘍性病変が認められ，同部位の生検にて Group V（高分化型腺癌）の所見を認めた (Fig. 1)．

胸腹部造影 CT 所見：残胃空腸吻合部に一致して造影効果を伴う壁肥厚を認めた．漿膜側の平滑性は保たれており，他臓器への浸潤は認めなかった．また，有意なリンパ節腫脹や遠隔転移は認められなかった (Fig. 2)．

以上より，残胃癌 U Less-Ant, B-32-A, subtotal gastrectomy, B-II anastomosis, Type 5 cT2 (MP) N0 M0 Stage IB と診断し，手術目的に入院とした．

手術所見：腫瘍は残胃空腸吻合部に存在し漿膜面への露出は認めなかった．再建は Braun 吻合を伴う B-II 法で，再建ルートは結腸後で行われていた．残胃周囲および挙上空腸腸間膜のリンパ節の腫大はなく，腹膜播種，肝転移を認めなかった．このため Braun 吻合部の切離まで含めた残胃全摘術と小腸間膜のリンパ節郭清，結腸後経路による Roux-en-Y 再建を施行した．

切除標本肉眼所見：胃空腸吻合部口側において小彎側を中心に 30×35 mm 大の半周性の無茎性の隆起性病変を認めた (Fig. 3)．小彎の隆起部分の一部で不整な潰瘍性病変を認めた．なお，空腸側への明らかな浸潤は認めなかった．

病理組織学的検査所見：ルーペ像 (Fig. 4A) では吻合部近傍の胃は粘膜筋板が挙上しているのが認められる (矢頭)．Fig. 4B において胃小窩の延長 (矢印)，粘液腺の増生および嚢胞化 (矢頭)，Fig. 4C では，粘膜下層内への粘液腺の侵入を認め (矢印)，これらは GCP の所見とみなされた．中心部ではリンパ球が腫瘍細胞間に多数浸潤 (Fig. 5A) し腺管構造が不明瞭となっておりリンパ球浸潤癌 (GCLS) と診断した．また，*in situ* hybridization (ISH) により腫瘍細胞の核に EB virus encoded small RNA 1 (以下，EBER-1 と略

Fig. 3 A half-circular sessile polypoid lesion at the gastrojejunostomy site (arrowheads).

Fig. 4 A: Magnifying glass imaging of the elevation of the muscularis mucosae (HE stain, ×magnifying glass image), B: Extension of the gastric pit (arrow) and cystic hyperplasia of the mucus glands (arrowhead) can be recognized (HE stain, ×2). C: Invasion of the mucus glands in the submucosal layer is recognized (arrows) (HE stain, ×2).

記)の信号を認めた (Fig. 5B)。最終病理組織診断としては U Less-Ant, B-32-A, subtotal gastrectomy, B-II anastomosis, Type 5, 180×40 mm, GCLS>tub1>tub2, pT2 (MP), med, INFα, ly0, v1, pN0 (0/34), M0 Stage IB であった。

術後経過：術後経過は良好にて第 17 病日に退院した。術後補助化学療法は行わず、定期外来でフォローアップを行っているが、術後 18 か月の現在まで再発は認めていない。

考 察

残胃の発癌リスクについて、欧米では癌の発生頻度が増加すると報告されており、Toftgaard⁵⁾の prospective cohort study では術後 20 年を超えると胃癌発生率は 2～3 倍になり、特に男性の B-II 法群は 3.2 倍と最も高い発生率として報告している。Caygill ら⁶⁾も同様に 20 年を超えると癌発生率は 4 倍になり、B-II 法が危険群であると報告している。本邦では、近藤ら⁷⁾の報告において B-II 法後の残胃癌発生頻度は術後 20 年以上経過した場合に高くなり、特に初回手術が 40 歳未満の男性が危険群であると示唆している。B-II 法に残胃癌の発生が多い原因として、胆汁や腸液などの逆流による化学刺激に反復して暴露されている頻度が高いという見解がある。Langhans ら⁸⁾は発癌物質を用いることなく腸液が逆流するタイプの胃空腸吻合をラットに作成することにより胃癌が発生したと報告している。

GCP とは、胃切除後に長期間を経て胃空腸吻合部の胃側に発生するポリープ状の粘膜過形成隆起性病変であり、1965 年の Nicolai ら⁹⁾により gastritis cystica として初めて報告され、現在では、Littler ら¹⁰⁾により gastritis cystica polyposa、あるいは、古賀ら¹¹⁾により stromal polypoid hypertrophic gastritis といわれている。

遠城寺ら¹²⁾によると、GCP の病理組織学的特徴は 1. 胃小窩上皮の幼若化および胃小窩の延長、2. 幽門腺類似の粘液腺の増生および嚢胞化・粘膜下層への侵入や中等度の慢性炎症細胞浸潤、3. 体部腺の萎縮、4. 粘膜筋板の円弧状の挙上とされる。自験例においては、吻合部近傍の胃小窩の延長、粘液腺の増生および嚢胞化、粘膜下層内への粘液腺の侵入を認め、GCP と診断された。

GCP の発生頻度を手術術式別に検討した佐田ら¹³⁾の報告では Billroth-I（以下、B-I と略記）法では 33.4%、B-II 法では 42.5%、近藤ら¹⁴⁾は B-I 法ではまれであるのに対し、B-II 法では 67%に認めると報告しており、GCP は逆流した腸液や胆汁の暴露を受けやすい B-II 法に多い傾向である。

化学刺激の反復的暴露を受けやすい部位に生じた GCP が残胃癌の発生母地となる可能性がある^{1)～4)}が、

Table 1 Reported cases of residual gastric cancer (poorly differentiated adenocarcinoma) with GCP in Japan								
No.	Author	Year	Age	Sex	Primary	Reconstruction methods	Postoperative time (year)	Histology
1	Kondo ¹⁴⁾	1982	69	M	GU	B-II	21	med
2	Suzuki ⁴⁾	1985	41	M	GU	B-I	22	por
3	Yasoshima ²⁹⁾	1997	71	F	GC	B-I	20	por
4	Ochiai ³⁰⁾	1998	36	M	GU	B-II	24	por
5	Our case		47	M	DU	B-II	33	GCLS
GU: gastric ulcer, DU: duodenal ulcer, GC: gastric cancer								

Ochiai ら¹⁵⁾は GCP において癌抑制遺伝子である p53 遺伝子に欠損などの異常を認めたと報告している。また、細胞増殖関連抗原 Ki-67 の標識率で GCP 粘膜の細胞活性はそれ以外の残胃粘膜と比較して著明な亢進を認め、癌と同程度の値を示していたとも報告している。

自験例において、GCP の表層に認められた腫瘍の細胞核に EBER-1 の信号を確認しており、GCP を発生母地とした EBV 感染による残胃癌発症への関与が疑われた。GCP を伴う胃癌における EBV 感染率は 31.1% で、GCP を伴わない胃癌における EBV 感染率 5.8% に比べて有意に高く¹⁶⁾、さらに、EBV の感染率は非残胃癌に比べて残胃癌で有意に高いとする報告もある¹⁷⁾。これは消化液の逆流などによる粘膜障害が GCP を引き起こし EBV の感染率を上昇させる¹⁸⁾ことが一因とされている。EBER-1 の発現はほぼ全ての癌細胞に認められ¹⁹⁾、EBV 関連胃癌において癌関連遺伝子のプロモーター領域におけるメチル化が特異的に観察される²⁰⁾ことから、EBV の感染は癌化への重要なメカニズムであると考えられる。

また、EBV 関連胃癌は、1992 年の Shibata ら²¹⁾の報告以降、5～15%の症例において報告され²¹⁾²²⁾、特に癌周囲に著明なリンパ球浸潤を伴う GCLS との関連性も注目されている。

GCLS は間質にリンパ球浸潤を著明に認め、低分化型にもかかわらず、予後が良好であり、胃癌取扱い規約第 14 版から特殊型とみなされた胃癌である。癌組織内に著明なリンパ球浸潤を伴う胃癌症例の予後が良好であることは、1921 年に MacCarty ら²³⁾により初めて報告されている。Watanabe ら²²⁾は漿膜浸潤のある進行癌においては通常の胃癌の 5 年生存率が 39.4%であるのに対し、リンパ球浸潤を伴う胃癌の 5 年生存率は 77.5%と有意な差を認めたと報告している。また、菊池²⁴⁾は癌組織に浸潤するリンパ球は T リンパ球が主体で T リンパ球浸潤が強いものほどリンパ節転移や脈管侵襲が少ないと報告している。

GCLS の発生頻度は全胃癌の 1.06～4.0%²⁰⁾²⁵⁾²⁶⁾と報告されている。EBV 関連胃癌の組織型では GCLS のような未分化型が多いといわれている²²⁾が、その理由として EBV が感染した癌細胞は細胞が幼弱化するようなトランスフォームが起きている可能性が予想されている²⁷⁾。1990 年に Burke ら²⁸⁾がリンパ球浸潤性髄様癌の癌細胞中に EBV の DNA を証明したのが最初で、リンパ球浸潤性髄様癌の 82.2～93.3%に EBV が陽性であるとされている。

自験例と同様な報告例を検討するために、医学中央雑誌にて 1977 年から 2015 年の期間で「gastritis cystica polyposa」, 「残胃癌」をキーワードとして検索した結果、本邦では 16 例の報告があった。この GCP を伴った残胃癌に関する報告のうち GCLS と考えられる「低分化型腺癌」を抽出し、我々の 1 例を加えると、本邦における報告例はわずか 5 例⁴⁾¹⁴⁾²⁹⁾³⁰⁾と極めてまれとなる (Table 1)。

自験例は、初回胃切除から 30 年が経過しており、長期に胆汁や腸液などの逆流による化学刺激に反復して暴露されたことにより GCP が形成された可能性が高い。さらに、今回吻合部の GCP の表層の細胞核には EBV が確認されており、EBV 感染による GCLS 関連胃癌が示唆されうる。

GCP を発生母地としたと思われる、EBV 関連 GCLS 残胃癌を経験した。比較的予後は良いとされるが、今後も注意しながら経過観察をしていく予定である。

利益相反：なし

文献

- 1) 真次 康弘, 高橋 信, 吉岡 新吉郎, 岡島 正純, 田代 裕尊, 豊田 和弘, ほか. Gastritis cystica polyposa を母地として発生したと考えられた早期残胃癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 1991;24:2211-5.
- 2) 剣持 雅一. Gastritis cystica polyposa を伴う残胃癌の2例. 日本臨床外科学会雑誌. 2003;64:1645-9.
- 3) 落合 正宏, 船孝 孝彦, 神保 康子, 神野 治, 内村 正史, 丸田 祐司, ほか. Gastritis cystica polyposa を伴った残胃癌の3例. 日本臨床外科学会雑誌. 1998;59:2037-42.
- 4) 鈴木 恵子, 山道 昇, 松能 久雄, 小西 二三男. Gastritis Cystica Polyposa を基盤として発生した残胃早期胃癌の検討. 金沢医科大学雑誌. 1985;10:128-34.
- 5) Toftgaard C. Gastric cancer after peptic ulcer surgery. A historic prospective cohort investigation. Ann Surg. 1989;210:159-64.
- 6) Caygill CP, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. Lancet. 1986;1:929-31.
- 7) 近藤 建, 山内 晶司, 佐々木 隆一郎, 秋山 清次, 伊藤 勝基, 渡辺 正, ほか. 残胃癌の統計的および臨床病理学的研究—B-II 法残胃の癌発生リスクについて—. 日本消化器外科学会雑誌. 1991;24:2105-12.
- 8) Langhans P, Heger RA, Hohenstein J, Schlake W, Bunte H. Operation-sequel carcinoma of the stomach. Experimental studies of surgical techniques with or without resection. World J Surg. 1981;5:595-605.
- 9) Nicolai N, Muller D. The clinical and pathologic anatomical picture of cystic gastritis. Bruns Beitr Klin Chir. 1965;210:367-78.
- 10) Littler ER, Gleibermann E. Gastritis cystica polyposa (Gastric mucosal prolapse at gastroenterostomy site, with cystic and infiltrative epithelial hyperplasia). Cancer. 1972;29:205-9.
- 11) 古賀 淳, 渡辺 英伸, 遠城寺 宗知. 胃腸吻合部に見られるポリープ状病変, 吻合部ポリープ状肥厚性胃炎. 福岡医学雑誌. 1976;67:285-96.
- 12) 遠城寺 宗知, 古賀 淳. 胃腸吻合部の良性病変, 吻合部潰瘍と吻合部ポリープ. 胃と腸. 1977;12:893-902.
- 13) 佐田 博, 舟田 公治, 佐藤 康雄. 残胃癌に注目 Gastritis Cystica Polyposa の癌化を認めた早期胃癌I型の1例. 消化器内視鏡. 1999;11:1565-70.
- 14) 近藤 健, 鈴木 春見, 長与 健夫. 残胃癌の病理. 癌の臨床. 1982;28:1615-23.
- 15) Ochiai M, Matsubara T, Zhi L, Funabiki T, Sakurai Y, Hasegawa S, et al. Gastritis cystica polyposa associated with a gastric stump carcinoma, with special reference to cell kinetics and p53 gene aberrations. Gastric Cancer. 2000;3:165-70.
- 16) Choi MG, Jeong JY, Kim KM, Bae JM, Noh JH, Sohn TS, et al. Clinical significance of gastritis cystica profunda and its association with Epstein-Barr virus in gastric cancer. Cancer. 2012;118:5227-33.
- 17) Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, Tanaka S, Shirahama H, Nakamura T, et al. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. Cancer. 1994;74:805-9.
- 18) Dougherty S, Foster C, Eisenberg M. Stomach cancer following gastric surgery for benign disease. Arch Surg. 1982;117:294-7.
- 19) Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S, Fukayama M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. J Gastroenterol. 2005;40:570-7.
- 20) Kang GH, Lee S, Kim WH, Lee HW, Kin JC, Rhyu MG, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma. Am J Pathol. 2002;160:787-94.
- 21) Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinoma. Am J Pathol. 1992;140:769-74.
- 22) Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer. 1976;38:232-43.
- 23) McCarty WC, Mahle AE. Relation of differentiation and lymphocyte infiltration to postoperative longevity in gastric carcinoma. J Lab Clin Med. 1921;6:473-80.
- 24) 菊池 浩吉. 癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義. 外科診療. 1982;12:1839-48.
- 25) 浜崎 美景, 沢山 興, 栗矢 勉. 胃の“リンパ球浸潤を伴う髄様癌”—予後良好な胃癌の一組織型—. 細胞核病理学雑誌. 1968;12:115-20.
- 26) 岩下 明德, 植山 敏彦, 山田 豊, 有田 正秀, 恒吉 正澄, 渡辺 英伸. 胃のリンパ球浸潤性髄様癌 (medullary carcinoma with lymphoid stroma) の臨床病理学的検索. 胃と腸. 1991;26:1159-66.
- 27) 竹尾 浩真, 山下 裕一, 大島 孝一, 菊池 昌弘, 白日 高歩. Epstein-Barr virus ゲノム陽性胃癌における潜伏遺伝子産物の発現と臨床病理学的所見に関する検討. 日本消化器外科学会雑誌. 1998;31:2206-14.
- 28) Burke AP, Yen TSB, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. Mod Pathol. 1990;3:377-80.
- 29) 八十島 孝博, 秋山 守文, 水島 康博, 相沢 誠, 三高 俊広, 伝野 隆一, ほか. 残胃の癌の5手術例—gastritis cystica polyposa を併存した4症例を含めて—. 臨牀と研究. 1997;74(10):2525-8.
- 30) 落合 正宏, 松原 俊樹, 神野 治, 浦口 貴, 桜井 洋一, 長谷川 茂, ほか. 幽門側胃切除後長期経過例における残胃粘膜の細胞増殖能—残胃癌切除例からの検討—. 藤田学園医学会誌. 1998;122(2):35-9.

CASE REPORT

Carcinoma with Lymphoid Stroma of the Remnant Stomach That Derived from Gastritis Cystica Polyposa

Masateru Yamamoto¹⁾, Mikihiro Kano¹⁾, Yoichi Sugiyama²⁾, Hidenori Mukaida¹⁾,
Naoki Hirabayashi¹⁾, Wataru Takiyama¹⁾ and Mayumi Kaneko³⁾

¹⁾Department of Surgery, Hiroshima City Asa Citizens Hospital

²⁾Department of Surgery, JA Hiroshima General Hospital

³⁾Department of Pathology, Hiroshima City Asa Citizens Hospital

A 47-year-old man received distal gastrectomy with Billroth-II reconstruction for duodenal ulcer 33 years previously. He presented to our hospital with monoclonal gammopathy. An abnormal uptake in the stomach was pointed out and the patient underwent PET-CT in order to exclude the possibility of malignant lymphoma. Esophagogastroduodenoscopy found a torose mucosal polypoid lesion with the irregular ulcerative lesion at the portal side of the gastrojejuno anastomosis. It was diagnosed as well-differentiated adenocarcinoma. He underwent total remnant gastrectomy for residual gastric cancer. The extension of the gastric pit and the hyperplasia of glands and the cystic mucus glands similar to the pyloric gland were recognized and regarded as gastritis cystica polyposa (GCP) histopathologically. An image of the lymphocyte infiltration cancer with EB virus (EBV) infection at the surface layer of GCP was observed. The amplification of EB encoded a small RNA1 (EBER-1) gene in the nucleus of tumor cells was recognized. Here we report a case of EBV-associated lymphocyte infiltration cancer that derived from GCP.

Key Words: gastritis cystica polyposa, remnant gastric cancer, gastric carcinoma with lymphoid stroma

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(11):1090-1096]

Reprint requests: Masateru Yamamoto Department of Surgery, Hiroshima Prefectural Hospital
1-5-54 Uzina Kanda, Minami-ku, Hiroshima, 734-8530 JAPAN

Accepted: June 22, 2016