

主題

非乳頭部十二指腸腺腫・癌の拡大内視鏡診断

自施設での考え方

郷田 憲一
吉永 智則
菅谷 武史
石田 和之

阿部 圭一朗
石川 学
富永 圭一
増山 仁徳

近藤 真之
山口 真太郎
鈴木 統裕
長崎 秀彰

金森 瑛
久野木 康仁
漆原 史彦
入澤 篤志

胃 と 腸

第 58 卷 第 8 号 別刷
2023 年 8 月 25 日 発行

Stomach and Intestine (Tokyo) Vol. 58 No. 8 2023. IGAKU-SHOIN, Tokyo, Japan

医学書院

主題

十二指腸拡大内視鏡の最新知見

非乳頭部十二指腸腺腫・癌の拡大内視鏡診断

自施設での考え方

郷田 憲一¹⁾
 阿部 圭一郎
 近藤 真之
 金森 瑛
 吉永 智則
 石川 学
 山口 真太郎
 久野木 康仁
 菅谷 武史
 富永 圭一
 鈴木 統裕
 漆原 史彦
 石田 和之²⁾
 増山 仁徳³⁾
 長崎 秀彰⁴⁾
 入澤 篤志¹⁾

要旨●最近, 本邦における非乳頭部十二指腸癌の罹患率が欧米に比し高いことが判明した. 実際に本邦における日常臨床で表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)に遭遇する機会は急速に増加している. 近年, 胃・十二指腸上皮性腫瘍の粘液形質が免疫組織化学的に解析可能となり, 粘液形質に基づいたSNADETの臨床病理学的特徴が徐々に明らかとなってきた. 粘液形質および *Helicobacter pylori* 感染状態と, 拡大内視鏡所見を含めたSNADETの臨床病理像との関連性について探索的に検討した結果も踏まえ, 現時点での筆者らの見解を述べたい.

Key Words 十二指腸 非乳頭部 腺腫 腺癌 内視鏡診断

1) 獨協医科大学内科学(消化器)講座

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林880 E-mail: goda@dokkyomed.ac.jp

2) 同 病理診断科

3) 増山胃腸科クリニック

4) 長崎病院外科・消化器科

はじめに

近年, 欧米で十二指腸癌は増加傾向であり, 最近, 本邦における非乳頭部十二指腸癌の罹患率が欧米に比し高いことが判明した¹⁾. 実際に本邦において日常臨床で表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(superficial non-papillary duodenal epithelial tumor; SNADET)に遭遇する機会は急速に増加している. しかし, 本邦で増加傾向にあるとは言え, これまで希少疾患であったため, 症例の蓄積が十分でなく病態解明がなされていない. したがって, 腺腫・早期癌の内視鏡所見や病理組織像において不明な点が多い.

近年, 特異的な粘液産生をコードする *MUC* 遺伝子の関連抗体が市販され²⁾, SNADETにも粘液形質に基づく分類が応用されるようになった. 胃型と腸型に大別され, 進行癌を含めた今までの報告³⁾⁴⁾では胃型形質が十二指腸非乳頭部癌の高悪性度形質(SM浸潤および予後不良因子)に関連していることが示唆されている. また, SNADETの内視鏡的切除例において, 胃型の場合, 腸型に比し腺腫でなく癌とされる率が高いとの報告¹⁾もある. しかしながら, SNADETの約90%は腸型とされており, 報告数が少なく, 胃型の臨床病理学的特徴像については不明な点が少ない⁵⁾.

さらに, 最近ではSNADETと *Helicobacter pylori* (H.

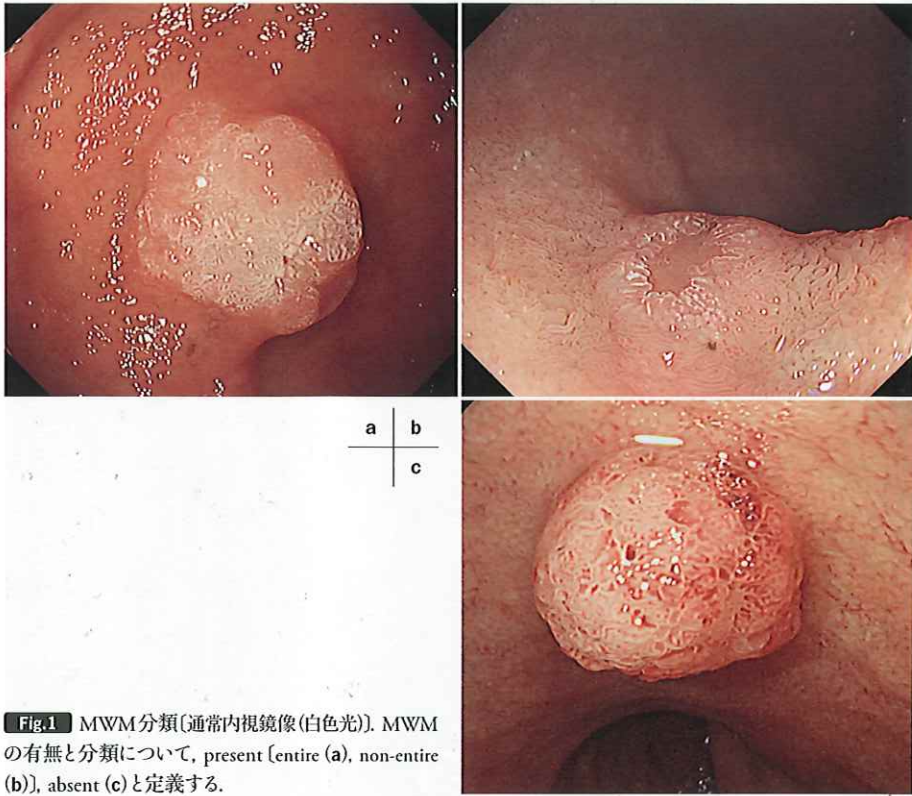


Fig.1 MWM分類(通常内視鏡像(白色光)). MWMの有無と分類について, present (entire (a), non-entire (b)), absent (c)と定義する.

*pylori*感染との関連性についても議論されるようになったが⁸, 胃型・腸型ともに *H. pylori*感染との関連性は controversial だとされている⁶⁾⁷⁾. 本邦において上部消化管内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy ; EGD) を受ける動機として, *H. pylori*感染の有無や除菌後または *H. pylori*関連病変(胃十二指腸潰瘍・胃腺腫・早期胃癌など)治療後のフォローを目的とする場合が大半を占める. よって, *H. pylori*感染状態に応じた SNADET の臨床病理学的特徴像を明らかにすることは重要と考えられている.

そこで, 筆者らは *H. pylori*感染の有無と粘液形質を胃型・腸型に大別し, SNADET の通常・拡大内視鏡像を含め臨床病理学的解析を行った. その探索的研究成果をもとに文献的考察を加えたい. なお, 本稿において SNADET 病変内にみられる乳白色所見を通常内視鏡で観察された場合を MWM (milk-white mucosa), NBI (narrow band imaging) 拡大内視鏡で観察された場合を WOS (white opaque substance) と呼称した.

対象と方法

本検討は単施設後ろ向き横断研究である. 対象は 2018年9月~2022年10月の期間に, 当科で術前内視鏡検査された後に内視鏡的切除され, 病理組織学的に SNADET と診断された 48例51病変である.

1. 通常内視鏡診断

SNADET 病変の色調(有意な色調), MWMの有無と分類(present (entire, non-entire), absent⁹⁾, Fig.1), 腫瘍長径, 局在部位を評価した. 胃粘膜の萎縮範囲については, 木村・竹本分類¹⁰⁾を用いて判定した.

2. 拡大内視鏡診断

全病変に対して NBI 拡大内視鏡を用いて評価した. 筆者らが過去に報告した合計4つから成る微細構造 (mucosal pattern ; MP)・微小血管パターン (vascular pattern ; VP) に, enlarged MP・unclassified VP を加えた6つの所見について評価した⁸⁾ (Fig.2). 前者4つの NBI 拡大内視鏡所見は筆者らの既報を参照されたい.

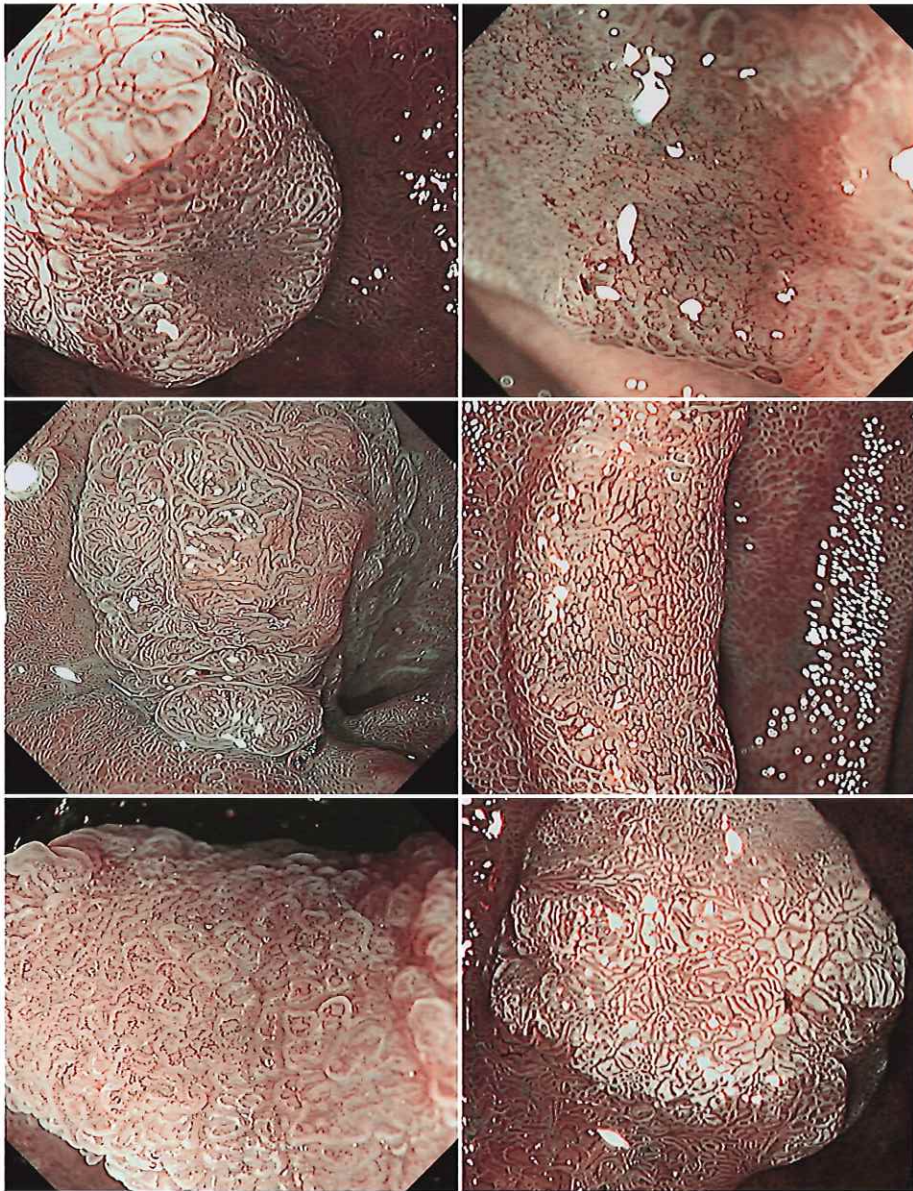


Fig.2 NBI拡大内視鏡所見。MP (a~c)とVP (d~f)に分けて定義する。MPについて、周囲粘膜と比べ形や大きさが異なるものをheterogenous (a), 表面構造の不明瞭や消失を認める場合はobscure (b), 背景粘膜の絨毛構造より大きい構造を呈する場合はenlarged (c)と定義する。また、VPについては、network (d), 絨毛構造内に蛇行・口径不同を認めるIVS (intra-villous-structure) irregular (e), 血管構造が不明瞭であるunclassified (f)に分けて評価する。

また、enlarged MPは既存の正常と考えられる十二指腸絨毛と比し、約5倍以上に肥大した構造(単一or癒合)と定義した。unclassified VPは分類が不可能な場合で、領域性に血管構造が視認不可能な場合も含む(MWMに伴う場合など)と定義した。

内視鏡的切除標本を用いて、全症例(病変)に対し

てHE染色を行い、免疫組織化学染色(Ki-67, p53)所見に基づきlow-grade adenomaとhigh-grade adenoma/adenocarcinomaに大別した。また、粘液形質に関しては3種類のムチン分泌型コア蛋白抗体(MUC5AC, MUC6, MUC2染色)とCD10染色を用いて免疫組織化学染色を施した。これら粘液形質の判定基準は、腫

Table 1 患者・病変の臨床病理学的所見：粘液形質 胃型 vs. 腸型

	胃型(12例13病変)	腸型(36例38病変)	p値
年齢中央値(四分位範囲)	73(70~77)歳	72(64~74)歳	0.415*
性別(男性:女性)	7:5	27:9	0.317**
腫瘍長径中央値(四分位範囲)	8.0(6~15)mm	9.5(6~16.5)mm	0.552*
局在部位(球部:下行部・水平部)	8:5	2:36	0.001**
肉眼型(0-I:0-IIa or 0-IIc)	10:3	24:14	0.290**
色調(発赤調:白色調 or 同色調)	8:5	21:17	0.893**
組織型(低異型度腺腫:高異型度腺腫・粘膜内癌)	9:4	34:4	0.082**

*: Mann-Whitney U test, **: Fisher's exact probability test.

瘍内における各種マーカー陽性細胞数の割合を検鏡下で半定量的に算出し、約10%以上の陽性細胞を認めた場合に各形質陽性とした。MUC5AC, MUC6のみ陽性(両方 or どちらか一方)であった場合を胃型、MUC2, CD10のみ陽性(両方 or どちらか一方)の場合を腸型、胃型と腸型の両方の形質を示した場合を胃腸混合型とした。本検討では胃型・胃腸混合型を合わせて胃型とし、腸型と2つに大別して比較検討した。すべての染色法で陰性であった場合はnull型とした。

H. pylori感染状態の判定には、①除菌歴、②H. pylori血清抗体、③内視鏡的胃粘膜萎縮の3項目を用いた。①②③のすべてがなし、もしくは陰性の場合のみ、H. pylori未感染とし、それ以外はすべて感染(既・現感染)とした¹¹⁾。

以下のように主要・副次評価項目を設定し、H. pylori感染状態と粘液形質・内視鏡像など臨床病理学的所見との関連性について解析した。

主要評価項目：H. pylori感染群とH. pylori未感染群における臨床病理学的特徴/内視鏡所見の比較検討。

副次評価項目：H. pylori感染群・未感染群での各粘液形質の臨床病理学的特徴/内視鏡所見の比較検討。

結果

1. SNADET症例の臨床病理学的所見

48例51病変の臨床病理学的所見において、年齢は中央値72歳、性比(男性:女性)は2.4:1と男性が2倍以上多く、腫瘍長径中央値は10mm以下の病変が62%、20mm以下の病変が84%を占めていた。局在部

位は十二指腸下行部が約2/3を占め最も多く(35/51病変, 69%)、水平部が8病変(16%)であった。肉眼型では過半数が0-IIaで(27/51病変, 53%)、次いで0-IIcが14病変(27%)、0-Iが10病変(20%)であった。色調は過半数が発赤調(29/51病変, 57%)で、白色調・同色調がそれぞれ10病変(20%)・12病変(24%)であった。MWMは41病変(80%)で認められた。病理組織学的には高異型度腺腫・粘膜内癌が18病変(35%)で低異型度腺腫が33病変(65%)であった。癌病変はすべて粘膜内癌であり、粘膜下層浸潤癌はなかった。H. pylori未感染群は22例で、既感染と現感染を合わせた感染群は26例であった。

2. 粘液形質：胃型 vs. 腸型

Table 1に胃腸混合型を胃型に分類した場合における患者・病変背景および通常内視鏡所見の比較検討結果を示す。局在部位において胃型と腸型とで有意差を認め、胃型では十二指腸球部、腸型では十二指腸下行部・水平部に局在する病変が有意に多かった($p=0.001$)。また、有意差はないものの、胃型において病理組織学的に高異型度腺腫・粘膜内癌が多い傾向がみられた。

胃型・腸型に分類した場合における拡大内視鏡所見(白色光観察でのMWMを含む)の比較検討結果をTable 2に示す。胃型でMWM presentの病変は1病変のみ、腸型では約80%の病変でMWM presentであり有意差を認めた($p<0.001$)。NBI拡大内視鏡所見のMPにおいてobscureが腸型に($p=0.044$)、enlargedが胃型に($p=0.010$)有意に高頻度であった。VPにおいては、有意差はないもののnetworkが腸型に多い傾向が

Table 2 通常内視鏡(白色光)所見・NBI拡大内視鏡所見:粘液形質 胃型 vs. 腸型

	胃型(12例13病変)	腸型(36例38病変)	p値*
通常内視鏡(白色光)			
MWM			
present (entire or non-entire): absent	1 (8%):12 (92%)	30 (79%):8 (21%)	<0.001
NBI拡大内視鏡			
MP			
heterogenous	8(62%)	24(63%)	0.584
obscure	1 (8%)	14(37%)	0.044
enlarged	8(62%)	8(21%)	0.010
VP			
network	2(15%)	17(45%)	0.095
IVS irregular	8(62%)	16(42%)	0.187
unclassified	2(15%)	9(24%)	0.404

* Fisher's exact probability test.

MWM: milk-white mucosa, MP: mucosal pattern, VP: vascular pattern, IVS: intra-villous-structure.

Table 3 患者・病変の臨床病理学的所見:H. pylori未感染 vs. 感染

	H. pylori未感染 (22例23病変)	H. pylori感染 (26例28病変)	p値
年齢中央値(四分位範囲)	68.5(60~73)歳	73.5(70~78)歳	0.003*
性別(男性:女性)	15:7	19:7	0.779**
腫瘍長径中央値(四分位範囲)	10(8~16)mm	7.5(5~15)mm	0.350*
局在部位(球部:下行部・水平部)	3:20	6:22	0.344**
肉眼型(0-I:0-IIa or 0-IIc)	4:19	6:22	0.137**
色調(発赤調:白色調 or 同色調)	15:8	14:14	0.204**
組織型(低異型度腺腫:高異型度腺腫・粘膜内癌)	16:7	17:11	0.359**
粘液形質(胃型:腸型)	3:20	10:18	0.065**

*: Mann-Whitney U test, **: Fisher's exact probability test.

あった。

3. H. pylori未感染群 vs. 感染群

Table 3にH. pylori未感染群と感染群との比較を示す。未感染群が感染群に比し、有意に年齢が低かった($p=0.003$)。粘液形質において有意差はないものの、未感染群に腸型形質を示す病変が多い傾向がみられた(20/23病変, 87%)。

Table 4にH. pylori未感染群と感染群における拡大内視鏡所見(白色光観察でのMWMを含む)の比較検討結果を示す。VPのnetworkにおいてのみ、有意差はないものの、未感染群に多い傾向がみられた。

Table 3に示したとおり、H. pylori未感染群の胃型粘液形質は3病変のみと極めて少ないため、H. pylori感染群における粘液形質別の比較検討のみ行った。H. pylori感染群において胃型は腸型に比し有意差をもって、年齢が高く、十二指腸球部に多く、高異型度腺腫・粘膜内癌の比率が高かった(Table 5)。内視鏡所見では胃型においてMWMの出現率が有意に低く、enlarged MPを示す割合が有意に高かった(Table 6)。

症例

[症例1] 70歳代, 男性. closed type (C-3)の萎縮

Table 4 通常内視鏡(白色光)所見・NBI拡大内視鏡所見: *H. pylori*未感染 vs. 感染

	<i>H. pylori</i> 未感染 (22例23病変)	<i>H. pylori</i> 感染(26 例28病変)	<i>p</i> 値*
通常内視鏡(白色光)			
MWM			
present (entire or non-entire): absent	20 (87%):3 (13%)	22 (79%):6 (21%)	0.434
NBI拡大内視鏡			
MP			
heterogenous	16(70%)	16(57%)	0.268
obscure	8(35%)	7(25%)	0.324
enlarged	7(30%)	9(32%)	0.570
VP			
network	12(52%)	7(25%)	0.053
IVS irregular	11(48%)	13(46%)	0.572
unclassified	4(17%)	8(29%)	0.289

*: Fisher's exact probability test.

MWM: milk-white mucosa, MP: mucosal pattern, VP: vascular pattern, IVS: intra-villous-structure.

Table 5 *H. pylori*感染群の患者・病変の臨床病理学的所見: 粘液形質 胃型 vs. 腸型

	胃型(10例10病変)	腸型(16例18病変)	<i>p</i> 値
年齢中央値(四分位範囲)	75(62~85)歳	71.5(63~81)歳	0.003*
性別(男性:女性)	7:3	12:4	0.491**
腫瘍長径(四分位範囲)	8(3~24)mm	6.5(3~38)mm	0.350*
局在部位中央値(球部:下行部・水平部)	6:4	0:18	0.003**
肉眼型(0-I:0-IIa or 0-IIc)	2:8	2:16	0.491**
色調(発赤調:白色調 or 同色調)	6:4	8:10	0.696**
組織型(低異型度腺腫:高異型度腺腫・粘膜内癌)	3:7	14:4	0.019**

*: Mann-Whitney U test, **: Fisher's exact probability test.

性胃炎を認め、除菌歴があることから既感染とされ“感染群”に分類した。十二指腸球部に24mm大で発赤調の丈の高い隆起性病変を認め、分葉状の凹凸不整な表面構造を示した(Fig.3a,b)。通常観察でMWMはabsentで、NBI拡大観察において形状・腫瘍径ともに不均一なenlarged MPを認め、その肥大した絨毛構造内にはうっ血または口径不同の拡張した血管構造が屈曲・蛇行する像を認め、IVS irregular VPを認めた(Fig.3c,d)。

一括切除された内視鏡的粘膜下層剝離術(endoscopic submucosal dissection; ESD)標本において、核小体が明瞭で腫大した円形核と好酸性胞体(Fig.3f, 黒

線内)を有する円柱状の腫瘍細胞が、乳頭状あるいは不整な管状に増殖する像を認めた(Fig.3e,f)。Ki-67は表層までびまん性に陽性で、p53はwild patternを示した(Fig.3g,h)。病理組織学的診断は乳頭腺癌であった。粘液形質に関しては、MUC5AC・MUC2はびまん性陽性、MUC6・CD10陰性であり、胃腸混合型で本検討では胃型に分類した(Fig.3i~l)。

[症例2] 70歳代、男性。open type (O-1)の萎縮性胃炎を認め、*H. pylori*抗体価25で除菌歴がないことから現感染とされ、“感染群”に分類された。十二指腸下行部に8mm大で白色調を呈する隆起性病変を認め、隆起の肛門側には陥凹を伴っていた(Fig.4a,b)。通常

Table 6 *H. pylori*感染群の通常内視鏡(白色光)所見・NBI拡大内視鏡所見:粘液形質 胃型 vs. 腸型

	胃型(10例10病変)	腸型(16例18病変)	p値*
通常内視鏡(白色光)			
MWM			
present (entire or non-entire): absent	1 (10%):9 (90%)	15 (83%):3 (17%)	0.008
NBI拡大内視鏡			
MP			
heterogenous	5 (50%)	11 (61%)	0.430
obscure	1 (10%)	6 (33%)	0.184
enlarged	6 (60%)	3 (17%)	0.028
VP			
network	1 (10%)	6 (55%)	0.161
IVS irregular	6 (60%)	7 (39%)	0.249
unclassified	2 (20%)	5 (28%)	0.475

*: Fisher's exact probability test.

MWM: milk-white mucosa, MP: mucosal pattern, VP: vascular pattern, IVS: intra-villous-structure.

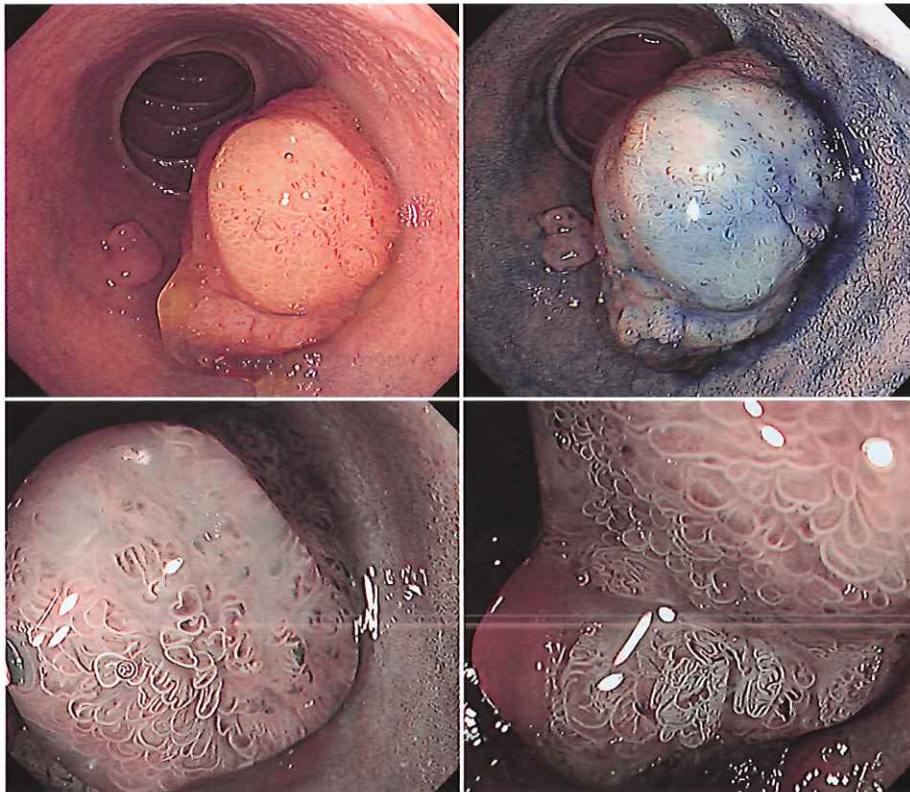


Fig.3 [症例1] 乳頭腺癌の内視鏡像.
a 通常内視鏡像(白色光).
b インジゴカルミン色素撒布像.
c,d NBI拡大像.

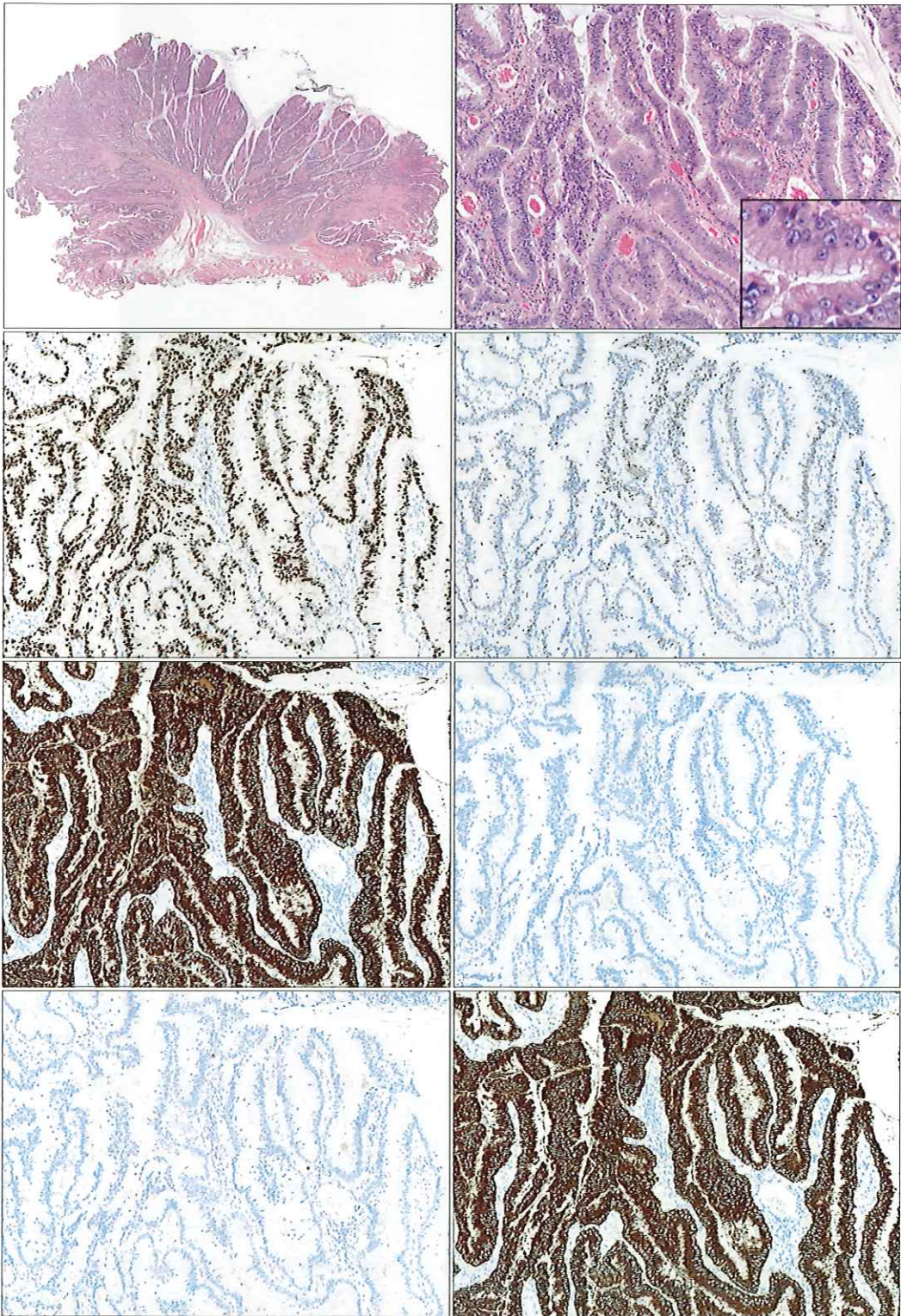


Fig.3 [症例1] 乳頭腺癌の免疫組織化学染色像.

e	f
g	h
i	j
k	l

e, f ESD 標本の HE 染色像.
g: Ki-67 (びまん性陽性), h: p53 (wild pattern), i: MUC5AC (びまん性陽性), j: MUC6 (陰性), k: CD10 (陰性),
l: MUC2 (びまん性陽性).

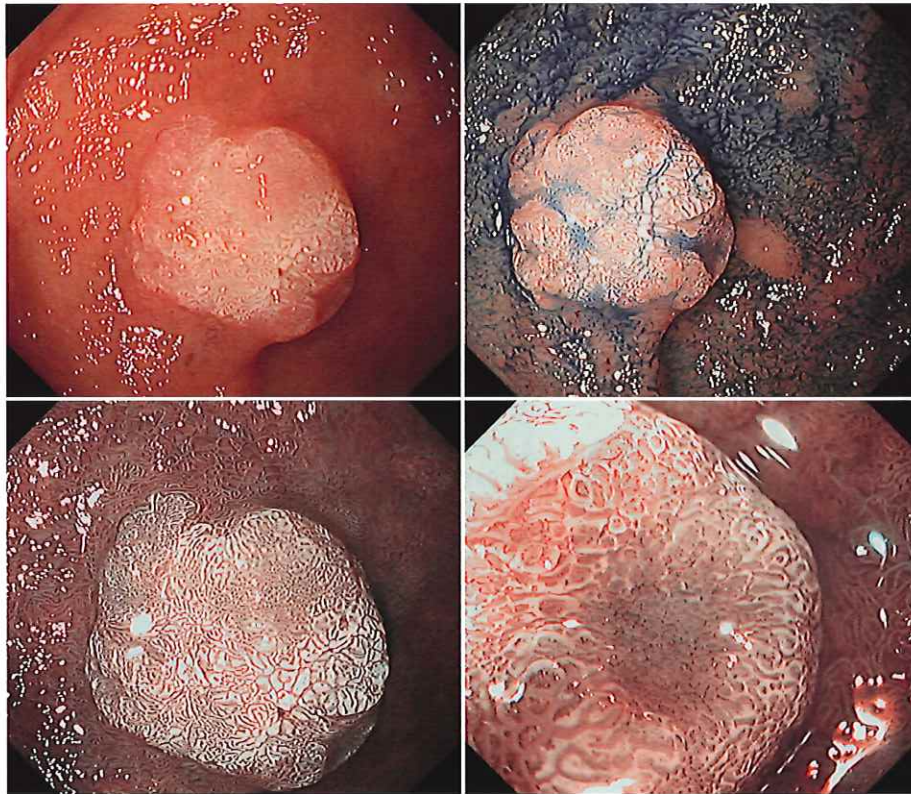


Fig.4 [症例2] 低異型度管状腺腫の内視鏡像および病理組織像。
 a 通常内視鏡像(白色光).
 b インジゴカルミン色素撒布像.
 c,d NBI拡大像.

観察でMWMはentire typeを示し(Fig.4a), NBI拡大観察において, 病変部の大部分において絨毛状~脳回様あるいはpit様の構造が混在しておりheterogeneous MPがみられ, WOSも伴っており血管構造は視認困難であった(Fig.4c). 陥凹部においては, 表面構造が不明瞭で, obscure MPで軽度の口径不同を伴うnetwork VPを認めた(Fig.4d).

一括切除標本では, 陥凹部で最も組織学的異型度が高かった(Fig.4e). 陥凹部には腫大した紡錘形核と好酸性胞体(Fig.4f, 黒線内)を有する高円柱状の腫瘍細胞が, 腺管状に増殖する像を認めた(Fig.4f). 細胞極性は保持され, 構造異型は軽度であった. Ki-67は腺頭部主体に陽性でp53はwild patternを示した(Fig.4g,h). 病理組織学的診断は低異型度管状腺腫であった. 粘液形質に関しては, MUC5AC・MUC6はともに陰性(MUC6はBrunner腺部のみ陽性), MUC2・

CD10陽性であることから腸型に分類した(Fig.4i~l).

[症例3] 60歳代, 男性. 胃粘膜に萎縮性変化を認めず, *H. pylori*抗体価6で除菌歴もないことから“未感染群”に分類された. 十二指腸水平部に25mm大で淡い発赤調が主体で一部に白色調を伴う扁平な隆起性病変を認めた(Fig.5a). MWMは一部に認められnon-entire typeとした(Fig.5a). NBI拡大観察では, 病変部の大部分において大きさ・形状ともに不均一な絨毛状構造を示しheterogeneous MPで部分的にWOSを伴っていた(Fig.5b~d). 絨毛様構造を示すheterogeneous MP内には口径不同を伴う不規則に屈曲蛇行するIVS irregular VPを認めた(Fig.5d, 白点線内).

ESDにて一括切除され, 病理組織学的に腫大した紡錘形核と好酸性胞体を有する高円柱状の腫瘍細胞が, 不整な乳頭状構造を示しつつ増殖する像を認めた(Fig.5e,f). 表層で細胞極性の乱れが観察され,

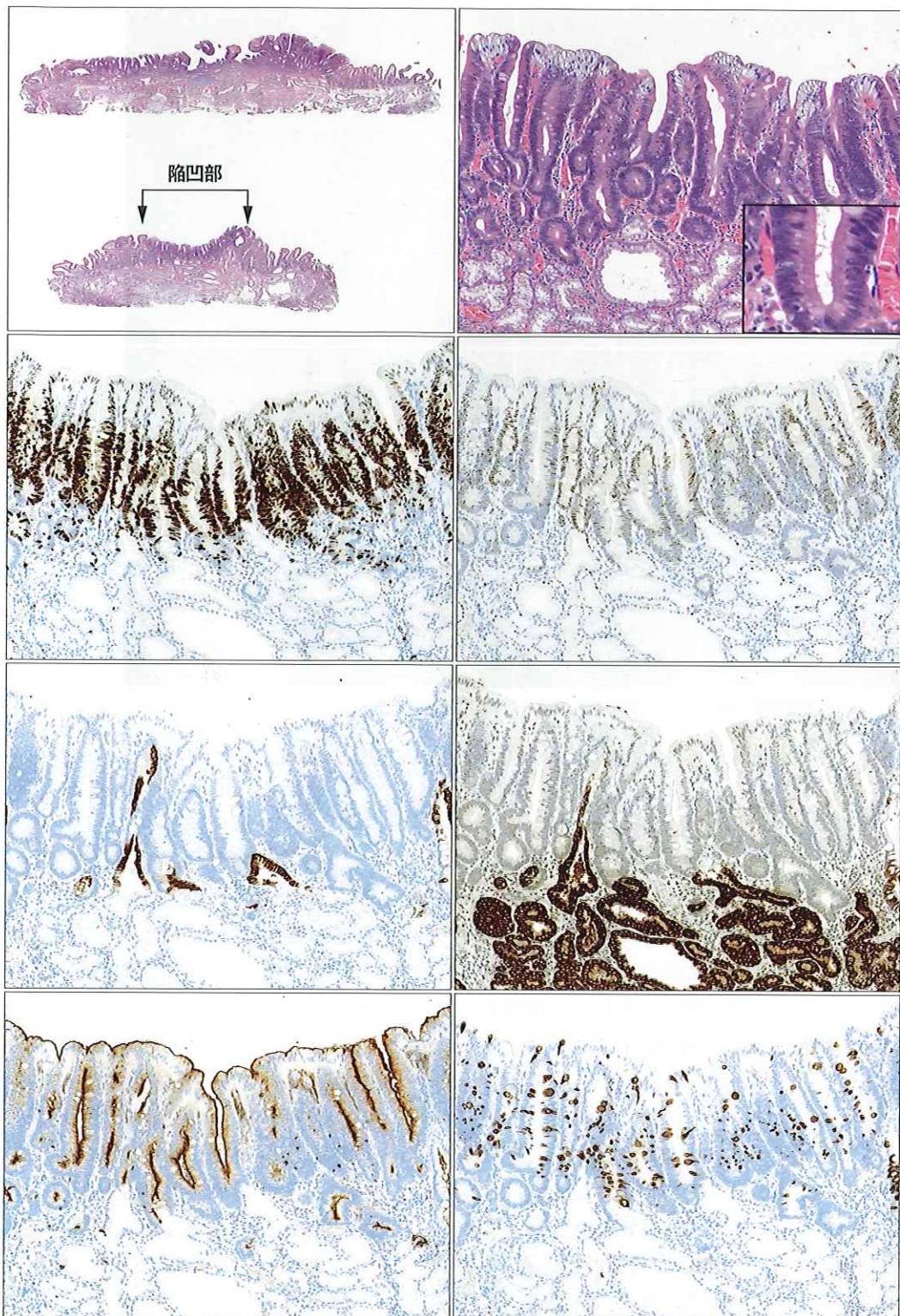


Fig.4 [症例2] 低異型度管状腺腫の免疫組織化学染色像。

e
g
i
k

f
h
j
l

e, f HE 染色像。

g: Ki-67 (腺頸部主体に陽性), h: p53 (wild pattern), i: MUC5AC (陰性), j: MUC6 (陰性, Brunner腺部のみ陽性),

k: CD10 (陽性), l: MUC2 (陽性)。



Fig.5 [症例3] 上皮内癌の内視鏡像および病理組織像。
 a インジゴカルミン色素撒布像。
 b~d NBI拡大像。不規則に屈曲蛇行するIVS irregular VPを認める(白点線)。

Ki-67が表層主体に陽性、p53の過剰発現を認めた (Fig.5g,h)。病理組織学的診断は上皮内癌であった。粘液形質に関しては、MUC5AC・MUC6はともに陰性、MUC2・CD10は一部に陽性を示すのみであった。CDX2を追加染色したところ、びまん性に陽性を示したため腸型に分類した (Fig.5i~l)。

考察

近年、NADETにおいて粘液形質に基づく分類が広くなされるようになり、胃型・腸型に大別されるようになった²⁾。SNADETのうち粘膜下層浸潤までの早期癌のみを対象とした検討では、胃型形質発現のある症例は有意にSM浸潤頻度が高く³⁾、進行癌を含めた十二指腸癌に対する切除後の治療経過において、腸型より胃型のほうが予後不良と報告された⁴⁾。また、胃型の場合、切除された場合、病理組織学的に腺腫でなく癌とされる率が高いとの報告¹⁾もあり、SM癌12例を検

討した報告¹²⁾ではSM癌は乳頭肛門側より乳頭口側に多く、多くは胃型を示し、約3割は病変サイズが小さなもの(12例中4例は10mm以下)があったと報告している。よって、現段階において胃型は腸型に比し、生物学的悪性度が高い可能性が極めて高い。

本検討では当科で内視鏡的に切除した48例51病変について粘液形質で胃型と腸型の2つに大別して拡大内視鏡像を含めた臨床病理学的所見を対比した。その結果、既報と同様に胃型病変は有意に高い頻度で球部に局在していた。組織学的異型度(低異型度腺腫 vs. 高異型度腺腫・粘膜内癌)に有意差はみられなかった。その理由として、本検討では胃型腫瘍(12例13病変)が少数であったこと、胃腸混合型を胃型に分類する妥当性は示されていないこと、粘膜下層浸潤癌が1病変も含まれていないことなどが考えられた。さらに、低異型度と高異型度腺腫、腺腫と粘膜内癌の鑑別には、そもそもゴールドスタンダードである病理組織学的

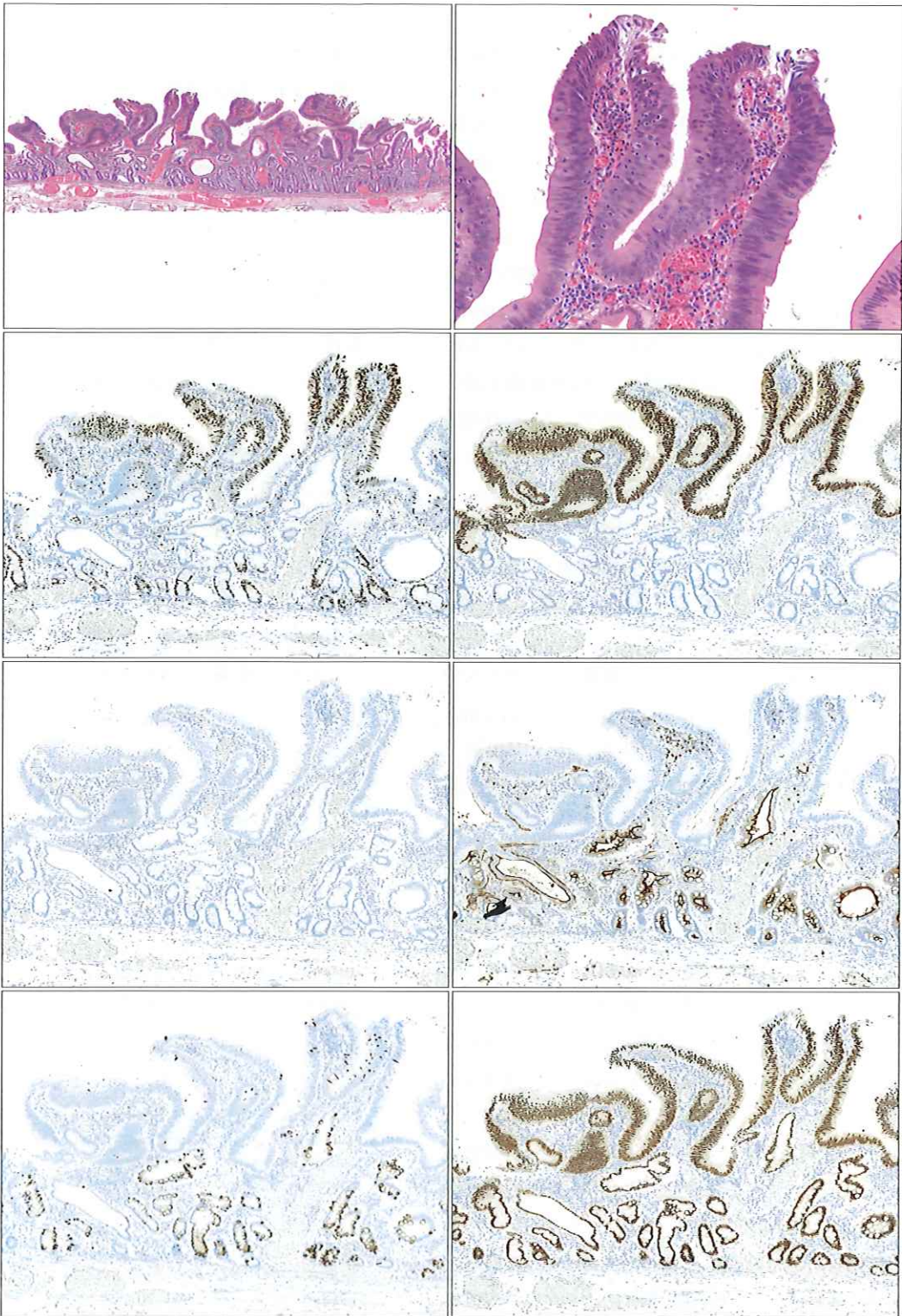


Fig.5 [症例3] 上皮内癌の免疫組織化学染色像.

e
g
i
k

f
h
j
l

e, f HE 染色像.

g: Ki-67 (表層主体に陽性), h: p53 (過剰発現), i: MUC5AC (陰性), j: CD10 (一部に陽性), k: MUC2 (一部に陽性),

l: CDX2 (びまん性に陽性).

評価において病理医間でばらつきが強いことが指摘されており、そのことが影響した可能性は否定できない。

MWMを含めた通常内視鏡像(白色光)とNBI拡大内視鏡像に関する検討において、MWMは胃型で有意に低頻度であり、既報の結果¹³⁾と同様であった。NBI拡大内視鏡所見としては、2つのMP (obscureとenlarged)において有意差を認めた。obscure MPは早期胃癌に対するNBI拡大内視鏡分類であるVS classificationのabsent patternに相当すると考えられる。本検討では腸型に多く有意差を認めた。病理組織学的所見はFig.4のとおり、丈の低く構造異型に乏しい直線的な異型腺管が密に増殖している場合にみられることが多く、腸型を代表するNBI拡大内視鏡所見であることが示唆された。筆者らの過去の検討⁹⁾では有意差をもって、低異型度腺腫より高異型度腺腫・粘膜内癌に多かったが、今回の検討では有意差はみられず、今後の検討課題としたい。

enlarged MPは既報の胃型に特徴的とされたNBI拡大内視鏡所見であるdilatation of the intervening part¹³⁾やクリスタルバイオレット染色拡大内視鏡所見であるpinecone pattern¹⁴⁾に相当する所見と考えられる。

明らかに腸型に多い傾向がみられたnetwork VPは、Fig.4に示すとおり、丈が低く構造異型に乏しい直線的な異型腺管を取り囲む微小血管構造と筆者らは考えている。よって、前述したobscure MPと対をなすVPとの筆者らの見解を支持する結果と思われる。

*H. pylori*感染群と未感染群との比較では、感染群で胃型が明らかに多い傾向がみられたことは興味深い結果であった。*H. pylori*感染初期には胃内が高酸となり、十二指腸潰瘍・びらんを来し、その結果、胃型腫瘍の発生母地とされる胃腺窩上皮化生・異所性胃粘膜やBrunner腺過形成を生じるものと推察され¹⁵⁾、胃型腫瘍の大多数が球部に局在していたとする既報の結果と矛盾しない¹²⁾¹³⁾。内視鏡所見については、NBI拡大内視鏡所見を含めすべてにおいて、*H. pylori*感染群と未感染群との間に有意差はなく、今後、症例を集積し解析を進めていく予定である。現在でもEGDにおいて多数を占める既感染を含む*H. pylori*感染群にお

ける粘液形質別の比較検討結果からは、*H. pylori*感染群に対する十二指腸観察において、有意に組織学的異型度が高い胃型病変は球部に多いことに留意し、病変を検出した際にはMWM/WOSの有無とNBI拡大内視鏡所見であるenlarged MPが胃型形質の予測因子になりえることが示唆されている。

おわりに

本邦においてEGDを受ける動機として、*H. pylori*感染診断や*H. pylori*関連病変(胃十二指腸潰瘍・胃腺腫・早期胃癌など)スクリーニングや治療後サーベイランスが多くを占めている。よって、*H. pylori*感染状態とSNADETとの関連性を検討し、*H. pylori*感染に応じた臨床病理学的特徴像を明らかにすることで、SNADETの内視鏡診断精度の向上や見逃しリスクの軽減に寄与できるのではないかと考えている。今後、分子生物学的所見も網羅したSNADETの検出・診断アルゴリズム構築の可能性を追求したい。

文献

- 1) Yoshida M, Yabuuchi Y, Kakushima N, et al; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. The incidence of non-ampullary duodenal cancer in Japan: The first analysis of a national cancer registry. *J Gastroenterol Hepatol* 36:1216-1221, 2021
- 2) Reis CA, David L, Correa P, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res* 59:1003-1007, 1999
- 3) Minatsuki C, Yamamichi N, Inada, K, et al. Expression of gastric markers is associated with malignant potential of nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 63:2617-2625, 2018
- 4) Ushiku T, Arnason T, Fukayama M, et al. Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 38:1484-1493, 2014
- 5) Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, et al. Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: Focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors). *PLoS One* 12:e0174985, 2017
- 6) Kakushima N, Ono H, Yoshida M, et al. Characteristics and risk factors for sporadic non-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 52:1253-1257, 2017
- 7) 川崎梓, 辻国広, 辻重継, 他. 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍における*H. pylori*感染と*H. pylori*未感染の違い. *Helicobacter Res* 26:58-61, 2022
- 8) Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, et al. Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. *Hepatogastroenterology* 57:462-467, 2010
- 9) Hara Y, Goda K, Hirooka S, et al. Association between endoscopic milk-white mucosa, epithelial intracellular lipid droplets, and histological grade of superficial non-ampullary duodenal

- epithelial tumors. *Diagnostics (Basel)* 11:769, 2021
- 10) Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 3:87-97, 1969
 - 11) 乾正幸, 大和田進, 乾純和. ハイブリッドABCを用いた胃がんリスク層別化の胃がん検診における有用性評価. *日消がん検診誌* 58:25-34, 2020
 - 12) 吉水祥一, 河内洋, 山本頼正, 他. 非乳頭部十二指腸SM癌の12例. *胃と腸* 54:1131-1140, 2019
 - 13) Akazawa Y, Ueyama H, Tsuyama S, et al. Endoscopic and clinicopathological features of superficial non-ampullary duodenal tumor based on the Mucin phenotypes. *Digestion* 102:663-670, 2021
 - 14) Toya Y, Endo M, Akasaka R, et al. Clinicopathological features and magnifying chromoendoscopic findings of non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Digestion* 97:219-227, 2018
 - 15) 九嶋亮治. 胃型形質を示す胃・十二指腸腫瘍—疾患概念の略史と今日的分類. *胃と腸* 57:1495-1498, 2022

Summary

Association between Mucin Phenotype, *Helicobacter pylori* Infection, and Magnifying Endoscopic Findings of Superficial Non-ampullary Duodenal Epithelial Tumors

Kenichi Goda¹⁾, Keiichiro Abe,
 Masayuki Kondo, Akira Kanamori,
 Tomonori Yosinaga, Manabu Ishikawa,
 Shintaro Yamaguchi, Yasuhito Kunogi,
 Takeshi Sugaya, Keiichi Tominaga,
 Tsunehiro Suzuki, Fumihiko Urushibara,
 Kazuyuki Ishida²⁾, Hironori Masuyama³⁾,
 Hideaki Nagasaki⁴⁾, Atsushi Irisawa¹⁾

Recent studies revealed a higher prevalence of non-papillary duodenal cancer in Japan than in Western countries. The chances of

encountering SNADET (superficial non-papillary duodenal epithelial tumors) in practical endoscopy in Japan are rapidly increasing. Recently, the immunohistochemical analysis of mucin phenotypes of gastroduodenal epithelial tumors has become possible, and the clinicopathological characteristics of SNADET based on mucin phenotypes have been clarified gradually. However, studies demonstrating the relationships between the clinicopathological characteristics and magnifying endoscopic findings of SNADET are limited. Therefore, this exploratory study was conducted to investigate the association between clinicopathological findings, including magnifying endoscopy of SNADET, and not only the mucin phenotypes but also *Helicobacter pylori* infection status in the patients. We stated our perspectives about these associations based on the study results and suggested an effective process of the endoscopic diagnosis of SNADET.

-
- 1) Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan
 - 2) Department of Diagnostic Pathology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan
 - 3) Masuyama Gastroenterology Clinic, Ohtawara, Japan
 - 4) Department of Surgery and Gastroenterology, Nagasaki Hospital, Ashikaga, Japan

