<原 著>

老年者胃黄色腫に関する研究

ーとくに血清脂質，胃粘膜組織像との関係についてー

内藤 通孝 三浦 悟 舟木 千明
建石 徹 葛谷 文男

<要 約> I. 当科関連病院において胃内視鏡を施行し，同時に血清脂質を検査できた131例(男性42例，女性89例；年齢48～96歳，平均 $75.6 \pm S.D. 12.3$ 歳)について胃黄色腫の有無と血清脂質との関連を中心に検討した。1) 男性17例(40.5%)，女性23例(25.8%)の計40例(30.5%)に胃黄色腫を認めた。2) 年齢別では60歳代から80歳代にかけて多く見られ，70歳代で40.0%と最大頻度を示した。3) 単発例は42.5%で，5個以上の多発例が17.5%みられた。4) 部位別では70.2%が幽門前庭部に見られた。5) 血清脂質(総コレステロール，エステル型コレステロール，遊離コレステロール，HDL-コレステロール， β -リポ蛋白，中性脂肪，遊離脂肪酸，リン脂質，アポ蛋白，過酸化脂質)，総蛋白，アルブミン，空腹時血糖，ヘモグロビン，ヘマトクリットはいずれも胃黄色腫の有無と相関を示さなかった。

II. 胃黄色腫部および佐野らの4点法の胃生検を施行した94例(胃黄色腫有45例，年齢56～88歳，平均 76.0 ± 8.2 歳；胃黄色腫無49例，年齢52～93歳，平均 75.6 ± 10.7 歳)について，胃黄色腫の有無と胃粘膜組織像との関連を検討した。1) 組織学的には胃黄色腫の76%が幽門腺領域に見られた。2) 黄色腫近傍胃粘膜には強い萎縮性変化を伴う例が89%と圧倒的に高く，腺窩上皮の過形成，腸上皮化生も高率にみられた。3) 胃黄色腫を有する例では背景胃粘膜の萎縮および腸上皮化生の程度の強いものが多かった。

III. 老年者における胃黄色腫の発生は血清脂質とは関係がなく，胃粘膜局所における要因，とくに胃粘膜の萎縮性変化に伴う局所脂質代謝の異常が関与すると考えられる。胃黄色腫の発生は胃粘膜老化の指標となる可能性が示唆される。

Key words : 胃黄色腫，血清脂質，萎縮性胃炎，局所脂質代謝，老化

はじめに

胃黄色腫は胃粘膜局所の脂質沈着によって生ずる黄白色の小斑ないし小隆起で，最近の内視鏡機器の進歩に伴ってその診断は容易になった。しかし，胃黄色腫は良性疾病で，臨床的意義も明らかでないために関心をもたれることは少なく，それに関する報告も極めて少数である。

胃黄色腫は組織学的には胃粘膜間質における泡沫細胞，即ち脂質を取り込んで泡沫状に見える組織球あるいはマクロファージの集簇である¹⁾²⁾。胃黄色腫の泡沫細胞は高脂血症に伴う皮膚やアキレス腱の黄色腫および粥状動脈硬化の初期病変と考えられている脂肪線条

における泡沫細胞と形態学的には同一である。この事実により，胃黄色腫の発生には血清脂質あるいは胃粘膜局所における脂質代謝異常の関与が推測される。

本研究では老年者胃黄色腫と胃粘膜組織像および血清脂質との関連を検討したので報告する。

対象と方法

検討 I. 当科関連病院(いわゆる老人病院)において胃内視鏡を施行し得た抗高脂血症剤を使用していない131例(男性42例，女性89例；年齢48～96歳，平均 $75.6 \pm S.D. 12.3$ 歳)について胃黄色腫の有無と血清脂質との関係，黄色腫の発生個数別，年齢別，部位別頻度を検討した。血清脂質等の検査項目としては，血清総コレステロール(TC)，エステル型コレステロール(EC)，遊離コレステロール(FC)， β -リポ蛋白(β -LP)，HDL-コレステロール(HDL-C)，中性脂肪(TG)，遊

M. Naito, S. Miura, C. Funaki, T. Tateishi, F.

Kuzuya : 名古屋大学医学部老年科学講座

受付日 : 1991. 2. 12 採用日 : 1991. 3. 28

離脂肪酸 (NEFA), リン脂質 (PL), アポ蛋白 (A-I, A-II, B, C-II, C-III, E), 過酸化脂質 (LPO, 八木別法), 総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 空腹時血糖 (FBS), ヘモグロビン (Hb), ヘマトクリット (Hct) を早朝空腹時採血により測定した。統計処理はt検定(両側)によって行った。

検討II. 胃黄色腫部の生検とともに佐野らの4点法による胃粘膜生検³⁾を施行した94例(検討Iとは別群), そのうち胃黄色腫を有するもの45例(男性13例, 女性32例; 年齢56~88歳, 平均76.0±S.D. 8.2歳), 胃黄色腫を有しないもの49例(男性19例, 女性30例; 年齢52~93歳, 平均75.6±S.D. 10.7歳)について, 黄色腫の有無と胃粘膜組織像との関連を黄色腫近傍胃粘膜と背景胃粘膜において比較検討した。背景胃粘膜における固有胃腺の萎縮の程度, 腸上皮化生の程度はⅠ~Ⅲの4段階で評価した。胃黄色腫近傍胃粘膜においては, 固有胃腺の萎縮, 円形細胞浸潤の程度をⅠ~Ⅲの4段階で表示し, 腸上皮化生, 腺窩上皮過形成の有無を-/+で示した。

内視鏡機種は検討I, IIともにオリンパス GIF-P₃またはP₂₀を使用した。

結 果

検討I. 男性42例中17例(40.5%), 女性89例中23例(25.8%)の計40例(30.5%)に胃黄色腫を認めた。年齢別では60歳代から80歳代にかけて頻度が高く, 70歳代で最高の40.0%を示した(図1)。90歳代の7例では胃黄色腫は見られなかった。黄色腫の42.5%は単発性で, 5個以上の多発例が17.5%に見られた(図2)。多発例は男性に多い傾向がみられた(図2)。部位別では, 70%以上が幽門前庭部に観察された(図3)。また, 前・

図2 胃黄色腫の個数

図3 胃黄色腫の部位別分布

図1 胃黄色腫の年齢分布

後壁, 大・小弯側に分けてみると, 小弯側には少ない傾向があった(図3)。血清脂質(TC, EC, FC, β -LP, HDL-C, TG, NEFA, PL, Apo A-I, A-II, B, C-II, C-III, E, LPO), TP, Alb, FBS, Hb, Hct はいずれも胃黄色腫の有無によって有意差を示さなかった(表1)。

検討II. 胃内視鏡検査を実施した症例のうち, 佐野らの4点法³⁾による生検を行った94例について, 胃黄色腫の有無と胃粘膜組織像との関連を検討した(図4)。胃黄色腫を有する例では対照に比して背景胃粘膜全般の固有胃腺萎縮および腸上皮化生の程度が強いものが多く認められた(図4A)。即ち, 固有胃腺の萎縮の強いもの(Ⅱ~Ⅲ)の割合は, 対照群では42.9%であるのに対し, 胃黄色腫を有する群では80.0%, 腸上皮化生の強いもの(Ⅱ~Ⅲ)の割合は対照群で32.7%, 黄色腫群で57.8%と, いずれも黄色腫群で高頻度であった。

胃黄色腫の75.6%は幽門腺(偽幽門腺を含む)領域に見られた(図4B)。黄色腫近傍の胃粘膜は固有胃腺の強い萎縮(Ⅱ~Ⅲ)を示す例が89.2%を占めた。また, 腸上皮化生(64.9%), 腺窩上皮の過形成(64.9%)

表1 胃黄色腫の有無と血液検査成績

	Gastric xanthomas	
	-	+
Number	74	39
Age (y)	74.6±14.0	75.3±7.5
TC (mg/dl)	174.8±38.6	172.8±44.4
EC (mg/dl)	127.7±27.8	119.4±28.1
FC (mg/dl)	50.2±18.9	53.4±25.7
β -LP (mg/dl)	378.7±115.7	385.9±120.1
HDL-C (mg/dl)	41.6±11.9	39.9±12.7
TG (mg/dl)	104.9±48.2	103.8±42.5
NEFA (mEq/l)	0.59±0.37	0.65±0.48
PL (mg/dl)	192.5±34.5	189.8±34.7
Apo A-I (mg/dl)	119.9±26.8	113.9±25.6
A-II (mg/dl)	28.4±8.5	26.8±8.0
B (mg/dl)	107.3±36.7	104.1±29.0
C-II (mg/dl)	3.2±1.3	3.3±1.9
C-III (mg/dl)	8.1±4.8	9.6±10.4
E (mg/dl)	5.0±1.1	4.7±1.4
LPO (nmol/dl)	1.34±1.19	1.40±1.26
TP (g/dl)	6.6±0.7	6.5±0.6
Alb (g/dl)	3.7±0.5	3.6±0.6
FBS (mg/dl)	87.2±20.5	87.0±21.6
Hb (g/dl)	11.7±1.9	12.1±2.2
Hct (%)	35.7±5.6	35.7±5.7

考 察

従来わが国で報告されてきた胃黄色腫の頻度は0.7~13.5%^{4)~9)}とかなりの開きがあるが、今回の結果は30.5%と非常に高頻度である。従来の報告のいくつかは胃カメラ時代のものであり、今回の直視式ファイバースコープの結果とは単純に比較できないが、我々の結果が非常に高い頻度であるのは明らかである。その原因として、今回の対象が大部分60歳以上の老年者であることがあげられる。他の報告^{7)~9)}においても、年齢別頻度を出しているものでは、加齢とともに胃黄色腫の頻度は増加するとしている。今回の研究ほど老年者を中心に検討した報告はないが、60歳代あるいは70歳代で最高頻度を示している。本研究においても70歳代で最高頻度(40.0%)を示した。90歳代には胃黄色腫はみられなかったが、症例数が少なく(7例)、その意義づけは不明である。しかし、70歳代で最高頻度を示した後、80歳代ではやや頻度が低下するので、胃黄色腫が可逆性で80歳代以上の高齢では消失する可能性、あるいは80~90歳以上まで生き延びる長寿者には胃黄色腫の発生が少ない可能性なども考えられる。

また、性別では今回は男性にやや高頻度にみられたが、他の報告では男性に多いとするもの⁸⁾と女性に多いとするもの⁷⁾⁹⁾があり、本質的に大きな性差はないと推定される。

今回の結果では胃黄色腫の50%以上が多発性で、多発例は男性に多い傾向がみられた。他の報告^{7)~9)}でも多発例の頻度は高いので、胃黄色腫そのものは局所性病変であるが、胃粘膜全般における易黄色腫形成性変化を示唆するものと考えられる。

以前から胃黄色腫の発生は血清脂質値とは無関係であると報告されてきた⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾。しかし、これらの報告はいずれも血清脂質として血清総コレステロール値を比較したのみであり、十分な検討が行われてきたとはいえない。本研究では血清総コレステロール値の他、HDL-コレステロール、中性脂肪、アポ蛋白、過酸化脂質などの比較を行ったが、いずれも胃黄色腫の有無で差を認めなかった。今回の検討では1回の採血結果のみを用いているので、黄色腫を有している症例が過去において高脂血症などの脂質代謝異常を伴っていた可能性は否定できないが、血清脂質値が一生を通して個人で一定の傾向を保持することを考慮すれば、その可

A. 背景胃粘膜組織像

固有胃腺萎縮の程度

対照群	—~+	++~+++
黄色腫群	—~+	++~+++

腸上皮化生の程度

対照群	—~+	++~+++
黄色腫群	—~+	++~+++

B. 近傍胃粘膜組織像

固有胃腺	幽門腺(偽幽門腺)	胃底腺
固有胃腺の萎縮	+	++~+++
円形細胞浸潤	—~+	++~+++
腸上皮化生	—	+
腺窩上皮の過形成	—	+

図4 胃黄色腫の有無と胃粘膜組織像：A、対照群および黄色腫群の背景胃粘膜組織像、B、黄色腫近傍胃粘膜組織像

能性は低いと考えられる。

したがって、老年者胃黄色腫の発生には血清脂質の異常よりもむしろ胃粘膜局所における脂質代謝の異常が関与している可能性が推定される。胃以外の部位に発生する黄色腫、とくに皮膚やアキレス腱の黄色腫は高脂血症との関連が明白なものがあり、また、これら黄色腫の泡沫細胞や粥状動脈硬化の初期病変と考えられている脂肪線条の泡沫細胞は変性リポ蛋白を取り込んだマクロファージと考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。即ち、マクロファージは正常なリポ蛋白、とくに低比重リポ蛋白 (LDL) を取り込んで泡沫化することはないが、LDL が種々の変性 (とくに酸化的変性が注目されている) をきたし、マクロファージのスカベンジャー受容体に認識されるようになると、マクロファージはこれを取り込んで泡沫化すると考えられている。マクロファージが正常血漿脂質を取り込んで泡沫化することがないのは一般的性質と考えられ、胃黄色腫においてもマクロファージ由来の泡沫細胞に取り込まれているのは変性リポ蛋白と推定される。実際、抗酸化作用を有するプロブコールが血清脂質を低下させることなく家族性高コレステロール血症患者の皮膚およびアキレス腱黄色腫を退縮させること¹²⁾、家族性高コレステロール血症のモデル動物である WHHL ウサギの粥状硬化進行を抑制すること¹³⁾が報告されており、また、プロブコールは血清脂質に対する影響と関係なく、胃黄色腫を消失させる可能性も示唆されている¹⁴⁾。

胃黄色腫の発生部位による検討では70%以上が幽門前庭部に認められたが、これは過去の報告と一致した分布を示している⁷⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。黄色腫近傍胃粘膜には腺窩上皮の過形成、腸上皮化生も高率に認められたが、胃黄色腫の発生と最も関係が深いと考えられるのは胃粘膜の萎縮性変化で、大多数の例で近傍胃粘膜の強い萎縮性変化を伴っていた。萎縮性胃炎に胃黄色腫を伴う頻度が高いことは既に報告されてきており¹⁾⁶⁾⁹⁾¹⁶⁾、胃粘膜の病的老化現象と考えられる萎縮性変化が胃黄色腫、とくに老年者のその下地となっていることは確実と考えられる。したがって、胃粘膜の萎縮に伴う局所の脂質代謝異常が黄色腫の発生に関与するものと推察される。マクロファージに取り込まれて泡沫化をきたす脂質が酸化的変性リポ蛋白である可能性を考えれば、萎縮性胃炎の胃粘膜では活性酸素などのフリー・ラジカルが発生しやすいか、またはそれらに対する防御・処理能力が低下している可能性が推察される。胃黄色腫の発生は胃粘膜老化の指標となる可能性が示唆

され、今後さらに検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は第31・32回日本老年医学会総会において報告した。

謝辞：御助言頂いた日本医科大学付属第一病院内視鏡科大島博教授、伊藤正秀講師に深謝する。

文 献

- 1) Zafrani ES, Bitoun A, Paillard A, Lenormand Y, Deporte A, Gallian A: Le xanthélasma gastrique. Étude endoscopique et anatomopathologique de 10 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 4 : 194—199, 1980.
- 2) 竹林茂夫：胃粘膜及びその病変の電顕像。(13) 黄色腫。福大医紀 10 : 144, 1983.
- 3) 佐野量造, 福富久之, 竹沢久武：胃生検による慢性胃炎のための4点法。胃と腸 6 : 227—231, 1971.
- 4) 中村逸朗, 市岡四象, 大森 満, 水岡昭吾, 伊藤朗喜, 鎌田達雄, 南 正夫：胃キサントームの内視鏡的観察。Gastroenterol Endosc 6 : 170, 1964. (抄録)
- 5) 田中弘道, 西尾太郎：Xanthom に関する臨床的研究(第1報)。Gastroenterol Endosc 5 : 393, 1963. (抄録)
- 6) 水岡昭吾：胃黄色腫(キサントーム)の臨床的並びに内視鏡学的研究。Gastroenterol Endosc 8 : 283—297, 1966.
- 7) 後町暁子：胃キサントームの形態に関する内視鏡学的研究。Gastroenterol Endosc 18 : 260—269, 1976.
- 8) 石原 國, 田中弘道：胃黄色腫。新内科学大系17 B, 消化管疾患IV b, 中山書店, 東京, 1978, p80—84.
- 9) 倉 禎二, 磯長 光, 清水義人, 大島 博：内視鏡診断の立場からみた胃黄色腫。Progress of Digestive Endoscopy 28 : 102—105, 1986.
- 10) Brown MS, Goldstein JL: Lipoprotein metabolism in the macrophage. Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 52 : 223—261, 1983.
- 11) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320 : 915—924, 1989.
- 12) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Kishino B, Hayashi R, Hirobe K, Kikkawa T: Effects of

- probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 48 : 157—166, 1983.
- 13) Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A, Yoshida H, Kawai C: Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 5928—5931, 1987.
- 14) 大野 敦, 高桑 博, 金城 修, 植木彬夫, 能登谷 洋子, 伊藤久雄, 似内 滋: 胃サキントームと血清脂質に対する Probucol(ロレルコ®)の効果, 薬理と治療 15 : 1305—1311, 1987.
- 15) 佐高真理雄, 飯田洋三, 榊 信広, 小田原満, 永富裕二, 斎藤 満, 後藤一紀, 竹内一憲, 多田正弘, 原田 元, 岡崎幸紀, 竹本忠良: 胃 Xanthoma の背景粘膜に関する検討 (第1報). *Gastroenterol Endosc* 24 : 739—744, 1982.
- 16) 高梨秀子, 竹本忠良, 常岡健二, 吉井隆博: 胃サキントームとくにその胃内分布について. *Gastroenterol Endosc* 9 : 58, 1967. (抄録)

Abstract

Gastric Xanthomas in the Elderly

Michitaka Naito, Satoru Miura, Chiaki Funaki, Tohru Tateishi and Fumio Kuzuya

Gastric xanthomas are single or multiple yellowish-white small nodules or plaques in the gastric mucosa. Microscopically they consist of macrophage-derived foam cells full of lipids. However, because of their benign nature, there are few reports of gastric xanthomas in the literature and their clinical significance still remains unknown. In this study, we studied 131 elderly cases (42 males and 89 females) with the average age of 75.6 ± 12.3 (S.D.) years old who were examined gastroendoscopically. The endoscopic finding of gastric xanthomas was observed in 17 males (40.5%) and in 23 females (25.8%). Gastric xanthomas tended to increase with age, and the frequency was highest in the seventies (40.0%). Of the xanthoma cases, 42.5% had a solitary xanthoma, and 17.5% had more than 5 xanthomas. More than 70%

of xanthomas were observed in antral and pyloric regions. There was no difference in serum lipids between the cases with and without xanthomas. Gastric mucosa biopsied from around xanthomas showed moderate to severe atrophic change of gastric glands in most cases (89%). Hyperplasia of gastric-pit epithelia and intestinal metaplasia were also often observed. However, there was no correlation between gastric xanthomas and small round cell infiltration in the gastric mucosa. It was concluded that gastric xanthomas in the elderly arise from the mucosa with atrophic change in most cases, which may have a disturbance of local lipid metabolism, and that the presence of gastric xanthomas may be a marker of the pathological aging change of gastric mucosa.

key words: *gastric xanthoma, elderly, serum lipids, atrophic gastritis, local lipid metabolism*
(*Jpn J Geriatr* 28: 683—687, 1991)

Department of Geriatrics, Nagoya University School of Medicine