伴った粘液水腫の若年女性の1例

横須賀共済病院内科

前田 正人◇ 木嶋 祥磨 坂本 龍 金山 正明

A YOUNG FEMALE CASE OF MYXEDEMA ASSOCIATED WITH ATROPHIC GASTRITIS (TYPE A) WITH REMARKABLE HYPERGASTRINEMIA

Masato MAEDA, MD, Yoshimaro KIJIMA, MD, Shigemi SAKAMOTO, MD
and Masaaki KANAYAMA, MD

Department of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka

概要 症例は29才の女性で、26才頃より耐寒性が低下し、皮膚が粗糙で便秘傾向であった。27才より無月経となり、甲状腺の精査を勧められ入院となった。体温は35.2℃、甲状腺腫はなく、腋毛・恥毛は希薄であった。心臓超音波断層検査で著明な心膜液の貯留を認め、甲状腺機能検査では、 T_3 3.5ng/dl、 T_4 0.3 μ g/dl、TSH 218 μ U/ml、基礎代謝率-56.5%であり、粘液水腫と診断された。一方、血清gastrinは6830pg/mlと正常の約70倍の高値を示し、末梢血で小球性低色素性貧血を認め、血清ビタミン B_{12} は正常で、悪性貧血は伴っていないかった。胃液検査では、basal acid output (BAO) 0.27mEq/h、maximum acid output (MAO) 0.28mEq/hと無酸症を呈し、胃底腺領域の生検所見は、萎縮性胃炎の像を呈していた。また、経口的胃内酸負荷では、gastrinは急速に低下したため、本例における高gastrin血症は、萎縮性胃炎に伴う負のフィードバックによると考えられた。本例では、抗甲状腺自己抗体が陰性であるが、一般に特異性甲状腺機能低下症は橋本病が成因と考えられ、一方type A萎縮性胃炎では、抗胃壁細胞抗体が陽性のことが多く、その進展に自己免疫現象の関与が唱えられている。悪性貧血も橋本病などの自己免疫疾患との合併が多く、その本体が萎縮性胃炎に伴うビタミン B_{12} の吸収障害であることから、本例は、甲状腺疾患と胃病変の関連を考えるうえで示唆にとむ1例と考えられた。

はじめに

消化管ホルモンの測定がradioimmunoassayにより容易となり、gastrin, glucagon, secretinなどが測定され、他の内分泌腺と同様、これらのホルモンの分泌異常のあることが知られている。gastrinは胃の幽門前庭部のG細胞より分泌され、生理的には、胃酸分泌促進・ペプシン分泌促進・胃粘膜の血流増加などの作用がある。Zollinger-Ellison症候群、悪性貧血、萎縮性胃炎では、血清gastrinが高値をとることが知られているが、その他の疾患でも分泌異常を伴うことがあり、甲状腺

機能亢進症では過剰分泌¹⁾²⁾、機能低下症では分泌の低下を伴う¹⁾³⁾といわれている。

われわれは、著明な高gastrin血症を伴った粘液水腫の若年女性例を経験したので、その臨床像について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： M.H. 29才。女性。

主訴： 無月経。

家族歴： 特記すべきことはない。

既往歴： 11才のとき急性腎炎。初潮は11才で、妊娠歴はない。

現病歴 26才より耐寒性が低下し、皮膚は粗糙で、便秘傾向となり、27才より無月経と頭髪の

[昭和58年9月12日受稿]

表1. 検査成績

<ul style="list-style-type: none"> 血沈 25mm/h 末梢血 <ul style="list-style-type: none"> RBC 318×10^4/cmm Hb 7.5 g/dl Hct 25 % 網赤血球数 23 ‰ MCV 78 fl MCH 23.6 pg MCHC 30.3 % WBC 4900/cmm 血小板数 13.6×10^4/cmm 一般尿検査 <ul style="list-style-type: none"> たんばく (-) 糖 (-) 潜血 (-) ウロビリノーゲン (±) 沈渣 異常なし 	<ul style="list-style-type: none"> 便検査 <ul style="list-style-type: none"> 潜血 (-) 虫卵 (-) 血液生化学 <ul style="list-style-type: none"> GOT 67 IU/L GPT 12 IU/L LDH 901 IU/L CPK 1294 IU/L アルドラーゼ 4.8 IU/L クレアチン 1.29 mg/dl クレアチニン 1.0 mg/dl 総たんばく 8.0 g/dl 血清鉄 36 µg/dl TIBC 477 µg/dl ビタミンB₁₂ 1189 pg/ml 葉酸 4.2 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 血清学的検査 <ul style="list-style-type: none"> CRP (-) RA テスト (-) 抗サイログロブリン抗体 (-) 抗甲状腺 <ul style="list-style-type: none"> 抗甲状腺抗体 (-) 抗内因子抗体 (-) 抗胃壁細胞抗体 640倍 胃液検査 (tetragastrin法) <ul style="list-style-type: none"> BAO 0.27 mEq/h MAO 0.28 mEq/h
---	---	--

脱毛に気づいている。29才のとき、近医で甲状腺の機能異常を指摘され、精査のため入院となった。この間、食事は充分摂取していた。

入院時身体所見：身長158.5cm、体重54kg、血圧112/80mmHg、脈拍60/分・整、体温35.2℃、結膜に貧血を認め、顔面は浮腫状で鼻根が開大し、皮膚は乾燥し粗糙で、甲状腺は触知しない。心濁音界は、右1.5横指、左3横指の拡大を認め、心音は微弱であった。肺野では、濁音・ラ音はなく、肝・腎・脾を触知しない。浮腫は前脛骨部に認め、圧痕を残さない。乳汁の分泌はなく、腋毛・恥毛は粗で、神経学的にはアキレス腱反射測度の弛緩相に延長を認めた。

入院時検査成績(表1, 2)：中等度の小球性低色素性貧血を認め、血清鉄は低値であったこと

表2. 内分泌学的検査成績

消化管ホルモン	gastrin 6830 pg/ml	下垂体前葉機能検査	ACTH (8:00 AM) 18 pg/ml
下垂体-甲状腺系機能検査		GH 1.6 ng/ml	
T ₃	3.5 ng/dl	LH 28.3 mIU/ml	
T ₄	0.3 µg/dl	FSH 22.2 mIU/ml	
TSH	218 µU/ml	プロラクチン 12.5 ng/ml	
reverse T ₃	1.5 ng/dl以下	副腎皮質機能検査	
基礎代謝率	-56.5 %	尿中 17-OHCS 2.65 mg/day	
¹³¹ I-摂取率	0.695% (24時間)	尿中 17-KS 0.76 mg/day	
カルシトニン	14 pg/ml	血清コルチゾール (8:00 AM) 8.0 µg/dl	
アキレス腱反射速度 (m Sec)		血清アルドステロン 0.9 ng/dl	
	(右) (左)	副甲状腺機能検査	
S-D (227±24)	190 210	PTH 165 pg/ml	
V-P (193±22)	600 580		
S-P (323±27)	720 700		

から、鉄欠乏性貧血であった。生化学検査では、GOT, CPK, アルドラーゼおよびLDHの上昇を認め、クレアチンの軽度増加を伴いLDHアイソザイムではLDH-1が増加していた。また、甲状腺機能検査では、T₃ 3.5ng/dl, T₄ 0.3µg/ml, TSH 218 µU/ml、と原発性甲状腺機能低下症の像を呈していた。TRH負荷試験でもTSHは持続的に高値を示し、PRLは正常の反応を呈した(図1)。また、

図1. TRH負荷試験

図2. 入院時の胸部X線像ならびに心電図

抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺マイクロゾーム抗体はいずれも陰性であった。ACTH負荷試験は施行していないが、下垂体副腎系は異常を認めなかった。胸部X線写真と心電図で、それぞれ著明な心拡大と低電位を認めた(図2)。一方、空腹時の血清gastrin濃度は6830pg/ml(ダイナボット社、一抗体法)と正常の約70倍の高値を示した。血清ビタミンB₁₂濃度は正常で、胃液検査(tetragastrin法)では無酸症を呈した。血清濃度は、経口的肉汁負荷では増加、経口的酸負荷では低下した。また、経静脈的にglucagon, secretinを負荷した場合には、Zollinger-Ellison症候群にみられるようなgastrinの上昇は認められなかった。calcitoninを経静脈的に負荷した場合には、血清カルシウムの変動を伴わず、gastrin濃度の低下がみられた(図3a～e)。以上より本例に認められた高gastrin血症は、正所性の胃幽門前庭部からの分

泌によるもので、しかも、胃内のpHの低下により血清gastrin濃度の低下が認められ、負のフィードバックのかかることから非腫瘍性の分泌によるものと考えられた。一方、重炭酸溶液を経口的に負荷したところ、経口的酸負荷の場合と同様、血清gastrin濃度の低下がみられた。また、Sephadex 50カラムクロマトグラフィーによりgastrinの分子量による分画をみると、図4に示すごとくほぼinsulinに一致したピークのみられたことから、big-gastrinが主体と考えられた。

本例の胃粘膜の生検組織像では、胃体部粘膜の壁細胞の消失と偽幽門腺化生 pseudopyrolic glandなどの萎縮性胃炎の像がみられた(図5)。一方、幽門前庭部の生検胃粘膜を抗gastrin抗体を用いて酵素抗体法で染色すると、図6に示すごとくG細胞が密に存在していることがわかる。

本例において、粘液水腫に対してl-thyroxine sodium (T₄)による補償療法で甲状腺機能が正常になったが、血清gastrin濃度は7560pg/ml, 5700pg/mlと依然として治療前とほぼ同様の高値を示した。

考 案

本例は、著明な高gastrin血症を伴った粘液水腫の若年女性例である。

Gastrinは胃幽門前庭に分布するG細胞から分泌され、生理的には胃酸分泌・ペプシンの分泌を促進し、胃粘膜の血流を増大させる⁴⁾。生体内では、アミノ酸の数の異なるいくつかのpolypeptideとしての存在様式をとることが知られ、分子量によりbig-big-gastrin, component 1, big-gastrin little-gastrinなどの分画にわけることができ⁴⁾。前庭部粘膜では90%以上がlittle-gastrinであり、末梢血ではbig-gastrinが大半を占める⁵⁾。

一般に血中のホルモンが高値をとる場合には、正所性か異所性の分泌の増大によるが、高gastrin血症においては、正所性の過剰分泌として悪性貧血、萎縮性胃炎、異所性のそれとしてZollinger-Ellison症候群が知られている。

本例は、血清gastrin濃度が6830pg/mlという異常な高値であったことから、gastrinの分泌動態に

図 4. Sephadex G50(1cm×50cm) ゲル濾過Pattern

図 5. 胃体部の粘膜の生検組織像。壁細胞の消失と偽幽門腺化生を示す。

図 6. 抗gastrin抗体を用い幽門部粘膜のG細胞を示す（酵素抗体法）。

ついて諸種の検索を行なった。tetragastrin刺激による胃液検査では無酸症を呈し、経口的胃内酸負荷では、gastrin分泌の抑制、肉汁負荷では分泌の亢進が認められた。一方、経静脈的にglucagon, secretinを負荷しても、Zollinger-Ellison症候群においてみられるようなgastrinの上昇は認められなかつた。また、ビタミン剤服用の既往はなく、血清ビタミンB₁₂濃度は正常で、血液像でも大球性貧血を示していないことから、悪性貧血の合併はない。また、今回行なつた測定は、一抗体法に基づく測定キットによるため、抗gastrin抗体の存在に伴う測定上のみかけの異常値であるとは考えられず、本例の高gastrin血症は、正所性の分泌、すなわち幽門前庭部粘膜からの分泌増大によるものである。

Strickland⁶⁾、Kormanら⁷⁾は、萎縮性胃炎をtype A (I型)とtype B (II型)に分類している。type Aでは、胃底腺領域に著明な萎縮性変化を認め胃酸分泌障害を伴うが、幽門腺領域は正常に保たれているため無酸症に対する負のフィードバックにより血清gastrinは高値をとり、また抗胃壁細胞抗体が陽性となることが多い。一方、type Bでは、びまん性に胃粘膜が障害されるため、血清gastrinは正常で、抗胃壁細胞抗体は、ほとんどの例で陰性である。したがって、本例はtype A萎縮性胃炎に伴う高gastrin血症を呈し、同時に粘液水腫を認めた若年女性の1例である。

甲状腺機能の異常に伴う血清gastrinの変化は、機能亢進症では過剰分泌¹²⁾、機能低下症では分泌低下¹³⁾を認め、甲状腺機能の改善とともに正常化するとの報告⁸⁾がある。甲状腺機能亢進症に伴う高gastrin血症の機序として、i) 胃酸分泌の低下、ii) gastrin分泌のβ受容体の反応性の亢進などが考えられている⁹⁾。

本例では、T₃・T₄の著明な低下とTSHの上昇より原発性甲状腺機能低下症と診断されたが、甲状腺腫はなく、抗甲状腺自己抗体も検出されず、生検も未施行であるため橋本病との確定診断はえられていない。しかし、特発性甲状腺機能低下症の大半は橋本病によるものと考えられている¹⁰⁾。

一方、橋本病、Basedow病では、抗胃壁細胞抗体が認められることがあり、なかでも橋本病では、抗甲状腺抗体陽性例の約半数に抗胃壁細胞抗体が認められる⁶⁾¹¹⁾ことから、本例にみられる甲状腺の機能障害と萎縮性胃炎の発症に共通した自己免疫現象の関与が示唆される^{12)~15)}。また、橋本病と悪性貧血の合併することは比較的よく知られており¹⁶⁾¹⁷⁾、悪性貧血の成因として自己免疫現象による萎縮性胃炎が考えられているが、本例は悪性貧血のないtype A萎縮性胃炎を伴った特発性甲状腺機能低下症の1例である。しかも先に述べたごとく、甲状腺機能低下症の成因として自己免疫機序が疑われることから、萎縮性胃炎と甲状腺機能低下の背景に共通の自己免疫現象の関与が示唆される。これまでの報告では、甲状腺機能低下症の場合、gastrin分泌は低下するとされており、ホルモンの補償により、血清gastrinも正常化するといわれている。この場合に胃粘膜の変化については言及してはいないが、本例の場合は、甲状腺ホルモンの低下に伴うgastrin分泌の機能的な変化とは考えられず、それは補償療法により甲状腺機能が正常化して2年経過した後も治療前と同様な高gastrin血症が持続していることから裏づけられる。

結 語

粘液水腫に著明な高gastrin血症を伴った若年女性の1例を提示し、gastrinの分泌動態について若干の検討を行なった。橋本病に悪性貧血を合併することは比較的よく知られているが、本例は、橋本病が原因と考えられる粘液水腫に自己免疫によると考えられる萎縮性胃炎を伴った例である。甲状腺疾患と胃病変の関連を考えるうえで示唆にとむ1例と考えられた¹⁶⁾¹⁷⁾。

謝辞 稿を終るにあたり、御校閲をいただきました東京医科歯科大学第二内科武内重五郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Seino Y, et al: The role of the β -adrenergic

- mechanism in hypergastrinemia of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 368, 1980.
- 2) Seino Y, et al: Hypergastrinemia in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 852, 1976.
- 3) Seino Y, et al: Hypogastrinemia in hypothyroidism. *Digest Dis* 23: 189, 1978.
- 4) 石森 章, 中目千之: ガストリン, 内科セミナー; 消化管ホルモンとその異常. 織田敏次, 他編. 永井書店, 東京, 1979, p157.
- 5) 養田俊二, 他: Gastrinの臨床的研究(第9報)胃粘膜内のimmunoreactive gastrinの検討. *日内会誌* 74: 234, 1977.
- 6) Strickland RG and Mackey IR: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Digest Dis* 18: 426, 1973.
- 7) Korman MG, et al: Serum gastrin in chronic gastritis. *Brit Med J* 2: 16, 1971.
- 8) 露崎和敏: 甲状腺機能亢進症の治癒経過による高ガストリン血症の推移. *医学のあゆみ* 101: 538, 1977.
- 9) 本多幸博: 甲状腺機能亢進症の高ガストリン血症について. *日消会誌* 74: 116, 1977.
- 10) 橋 敏也, 他: 本態性成人粘液水腫と慢性甲状腺炎. *内科* 24: 528, 1969.
- 11) Reinhardt JD, et al: Autoimmune atrophic gastritis with hypergastrinemia. *South Med J* 69: 1551, 1976.
- 12) 大野文俊, 他: 潜在性自己免疫性甲状腺炎に伴う慢性胃炎—橋本病胃炎との関連. *日消会誌* 73: 144, 1976.
- 13) 片山 敬, 他: 自己免疫現象からみた慢性胃炎の臨床的研究. *内科* 31: 714, 1973.
- 14) Ganguli PC, et al: Radioimmunoassay of plasma gastrin in pernicious anemia, achlorhydria without pernicious anemia, hypochlorhydria and in controls. *Lancet* 1: 155, 1971.
- 15) 片山 敬, 阿部 帥: 胃炎と免疫異常—慢性胃炎から悪性貧血への移行の問題. *最新医学* 31: 1955, 1976.
- 16) Irvine WJ, et al: Immunological relationship between pernicious anemia and thyroid disease. *Brit Med J* 18: 456, 1962.
- 17) Wiersing WM and Toubert JL: The relation between gastrin, gastric acid and thyroid function disorders. *Acta Endocrinol* 95: 341, 1980.