広島大学医学部第一内科

春間 賢◇隅井浩治 今西幸市 忌部 明

木村 学 上村直実 吉原正治 梶山梧朗

広島大学原爆放射能医学研究所内科 藤村欣吾 蔵本 淳

概要 本邦ではまれな疾患である悪性貧血を24例集積し、胃病変の有無と背景胃粘膜について検討した。全例に胃内視鏡検査を施行し、胃癌2例と胃過形成性ポリープ3例を認め、合併胃病変の頻度は20.8%と高率であった。また、組織学的に胃体部を中心に高度の萎縮を認め、著しい酸分泌の低下、高ガストリン血症、血中自己抗体陽性の結果と合わせ、その背景粘膜はStricklandらのA型胃炎に一致した。さらに、血清ペプシノーゲンI値について検討した結果、測定した21例全例が著しい低値(23ng/ml以下)で、今後、血清ペプシノーゲンIの測定は、悪性貧血の基本的病変である胃体部を中心とした、いわゆるA型胃炎の診断に有用なmarkerとなりうることを明らかにした。

〔日内会誌 77:1393~1398, 1988〕

緒 言

一般に、成人に発症する悪性貧血は、胃体部を中心とした広範な萎縮性胃炎のため内因子の産生が低下し、その結果ビタミンB₁₂の吸収障害が起こることが基本的な病態である。悪性貧血の基盤となる特殊な萎縮性胃炎については、Magnusら¹⁾が剖検胃を用いて病理組織学的に検討し、胃体部だけに限局する高度の萎縮性胃炎を指摘したことに始まり、その後、血中に壁細胞抗体(parietal cell antibody, 以下PCAと略す)や内因子抗体(intrinsic factor antibody, 以下IFAと略す)などの自己抗体が高率に出現することから、自己免疫疾患としてとらえられている。

Stricklandら²⁾は、このような胃体部を中心とした自己免疫疾患に属する胃炎をA型胃炎と定義し、その報告以来、欧米では萎縮性胃炎に関しては形態的な検討のみならず、PCAやIFAなどの自己抗体、胃酸分泌、血清ガストリンの測定など機

能面の変化を合わせ、総合的な観点から胃炎をとらえる方向にある。また、最近では胃底腺粘膜に由来する血清ペプシノーゲンI(以下PGIと略す)の測定が容易になったことから、血清PGIの測定から本病変を診断し、その病態を解明する試みもなされている³⁾⁴⁾。

悪性貧血については、このような特異な背景胃粘膜とともに、胃癌や胃ポリープなどの胃病変を高率に合併することが古くから指摘されており⁵⁾、さらに、カルチノイドやendocrine cell micronest(以下ECMと略す)との合併例も、近年多数報告されるようになり⁶⁾、その特異な背景胃粘膜がもたらす病態が注目されている。しかしながら、これらの種々の検討は、悪性貧血の発生率が高い欧米での報告が多く、本邦では本疾患がまれなことから、多数例についての同様の検討はなかなか困難なのが現状である。さらに、わが国では萎縮性胃炎の頻度が高いにもかかわらず、なぜこ

〔昭和63年2月26日受稿〕

Abnormalities of gastric mucosa in pernicious anemia

Ken HARUMA, Koji SUMII, Koichi IMANISHI, Akira INBE, Manabu KIMURA, Naomi UEMURA, Masaharu YOSHIHARA and Goro KAJIYAMA, The First Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

Kingo FUJIMURA and Atsushi KURAMOTO, The Department of Internal Medicine, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

のようなStricklandらのA型胃炎や、これを基盤に持つ悪性貧血の発生が少ないのか興味深いところである。

今回、広島大学附属病院および関連施設において24例の悪性貧血症例を経験し、合併胃病変について内視鏡的に検索するとともに、その背景粘膜について、機能と形態の両面から検討したので報告する。

対象および方法

昭和47年から昭和61年までの14年間に、広島大学第一内科および関連施設にて経験した悪性貧血例のうち、上部消化管の内視鏡検査を施行した24例を対象とした。

悪性貧血の診断は末梢血所見、骨髓所見およびSchilling testなどの結果をもとに行った。

以上の症例について、内視鏡検査にて胃病変を検索するとともに、胃酸分泌能、血清ガストリン、血清PGI、生検組織による胃粘膜の萎縮性変化の程度および血中PCA、IFAの検討を行なった。

1) 胃酸分泌能：日本消化器病学会胃液測定委員会の方法に従い、基礎分泌(BAO)および刺激後分泌(MAO)を測定した。

2) 血清ガストリンの測定：既報⁷⁾のRIAにて測定し、血清ガストリンは加齢により変動するため、当施設における年代別健常人対象の値と比較した。

3) 血清PGIの測定：CISのkitを用いRIAにて測定し、当施設における健常人対象と比較した。

4) 胃粘膜の組織学的検討：内視鏡施行時に、前庭部小彎および胃体中部前後壁より2カ所以上の組織を採取し、十分な組織が採取されていたものについて、幽門腺および胃底腺の萎縮の程度を、平福の基準⁸⁾に準じて、まったくないか軽度萎縮(F_0 , P_0)、中等度萎縮(F_1 , P_1)、高度の萎縮(F_2 , P_2)に、また、腸上皮化生の程度を、全くみられない(I_0)、軽度～中等度(I_1)、高度(I_2)の3段階にそれぞれ分類した。

5) 血清PCA：ラット胃を用いた間接蛍光抗体法にて測定し、血清の希釈倍率8倍にて壁細胞全体にびまん性に蛍光を認めるものを陽性とし

た。

6) 血清IFA：Corning社のIMMO PHASE IF Blocking Antibody Radioimmunoassay kitを用い判定した。

結 果

表に24症例の年齢、性別および各種検査成績を示す。男性14例、女性10例、平均年齢は65.0才(42～80才)であった。

1) 合併胃病変

24症例のうち症例14、15の2症例にIIa型(胃体部)およびBorrmann I型(前庭部)のいずれも隆起型胃癌を認めた。また、症例3、16、17の3症例にポリープの合併があり、生検およびポリペクトミーにて病理組織学的に過形成性ポリープであった。今回検討した症例のうち、胃癌を合併した2例は、悪性貧血発症後14年と10年であり、ポリープの合併例はいずれも初診例であった。胃体部にIIa型胃癌を合併した症例14は胃全摘術を施行し、術後の検索にて、胃体部に限局する高度の萎縮性胃炎と、その萎縮した胃体部粘膜内に多発するECMを認めた。本症例の詳細は既に報告している⁹⁾。Borrmann I型を合併した症例15は、手術拒否例のため切除胃の検索は行っていない。

2) 胃酸分泌能

症例5、12、23を除く21症例に胃液検査を施行したが、いずれの症例も著しい低酸か無酸を示し、その平均はBAO 0.017mEq/h、MAO 0.015mEq/hであった。

3) 血清ガストリン値

血清ガストリン値は加齢により変動するため、年代別の健常人対照の値と比較した。悪性貧血症例では、症例15を除く23症例で測定したが、最低値350pg/ml、最高値3690pg/ml、平均1366pg/mlで、いずれも当施設における年代別の健常人対照⁷⁾と比較し著しい高値であった。

4) 血清PGI値

症例12、15、21を除く21症例について検討したが、いずれも23ng/ml以下で、当施設における正常値37～95ng/ml¹⁰⁾と比較し著しい低値を示した。

5) 血中PCAおよびIFA

表. 悪性貧血症例

Case	Age	Sex	BAO (mEq/h)	MAO (mEq/h)	Gastrin (pg/ml)	PGI (ng/ml)	PCA	IFA	Atrophy of Gastric Gland		Intestinal Metaplasia		Gastric Lesion
									Fundus	Antrum	Fundus	Antrum	
1	65	M	0.048	0.05	3300	9	—	—	F ₂	P ₁	I ₁	I ₀	Hyperplastic polyp
2	61	M	0.06	0.075	546	17	+	+	F ₂	P ₀	I ₂	I ₀	
3	64	F	0	0	2500	11	+	+	F ₂	P ₁	I ₁	I ₀	
4	73	F	0.04	0.052	623	11	—	—	F ₂	P ₂	I ₂	I ₂	
5	71	F	N.T.	N.T.	894	11	—	+	F ₂	P ₂	I ₀	I ₀	
6	71	M	0.039	0.024	1377	18	+	+	F ₂	P ₂	I ₁	I ₂	
7	80	M	0	0.004	2060	9	+	+	F ₂	P ₁	I ₂	I ₀	
8	62	F	0	0	438	11	+	+	F ₂	P ₁	I ₁	I ₀	
9	52	F	0.048	0	1048	20	+	+	F ₂	P ₀	I ₀	I ₀	
10	71	M	0.07	0.03	755	23	+	+	F ₂	P ₁	I ₁	I ₁	
11	62	F	0	0	1580	16	+	+	F ₂	P ₀	I ₂	I ₀	
12	65	F	N.T.	N.T.	350	N.T.	+	+	F ₂	P ₁	I ₀	I ₀	
13	76	M	0	0	3690	21	+	+	F ₂	P ₂	I ₁	I ₂	Gastric Cancer (IIa) Gastric Cancer (Borrmann I) Hyperplastic Polyp Hyperplastic Polyp
14	51	M	0.008	0.012	1320	11	+	+	F ₂	P ₀	I ₂	I ₀	
15	73	M	0	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	F ₂	N.T.	I ₂	N.T.	
16	42	M	0.032	0.02	612	11	+	+	F ₂	P ₁	I ₀	I ₀	
17	56	F	0	0	2000	16	—	N.T.	F ₂	P ₀	I ₀	I ₀	
18	72	F	0	0	407	16	+	+	F ₂	P ₂	I ₁	I ₂	
19	72	M	0	0	1437	6	+	+	F ₂	P ₀	I ₂	I ₀	
20	52	F	0	0	2410	13	—	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	
21	66	M	0.008	0.05	1935	N.T.	—	+	F ₂	P ₂	I ₂	I ₂	
22	60	M	0	0	460	8	+	+	F ₂	P ₁	I ₁	I ₀	
23	66	M	N.T.	N.T.	800	8	+	+	F ₂	P ₀	I ₀	I ₀	
24	76	M	0	0	875	16	—	+	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	

*正常値 BAO : 0.465~1.363mEq/h, MAO : 8.326~10.274mEq/h, Gastrin : 20~245pg/ml, PGI : 37~95ng/ml (BAO, MAO およびGastrinについては年齢により変動するため, 対象とした悪性貧血の平均年齢が65.0才であることから60代の正常値を用いた)
N.T. : Not Tested

PCAは23例中16例(69.6%), IFAは22例中19例(86.4%)が陽性であった。両者とも陽性のものは16例で、両者とも陰性のものは3例であった。

6) 胃粘膜の組織学的検討

胃体部については22例, 前庭部については21例で検討できた。胃体部では22例全例が萎縮は高度(F₂)であり, 前庭部の萎縮については全くないか軽度のもの(P₀)7例(33.3%), 中等度のもの(P₁)8例(38.1%), 高度のもの(P₂)6例(28.6%)と種々の程度のものが認められた。腸上皮化生については, 胃体部ではなし(I₀)6例(27.3%), 軽度~中等度(I₁)8例(36.4%), 高度(I₂)8例(36.4%)で, 前庭部ではそれぞれ15例(71.4%), 1例(4.8%), 5例(23.8%)で, 胃体部で高頻度にかつ高度に, 逆に, 前庭部では認めないものが多かった。

考 案

欧米では悪性貧血に胃癌が高率に合併することは古くから指摘され, その報告は多いが, 本邦では悪性貧血の発生頻度が低いことから, この様な合併胃病変についての検討は少ない。本邦において多数例の悪性貧血を集計した報告としては, 白壁ら¹¹⁾が1950年から1969年までの悪性貧血を文献的に検討し, 257例中15例(5.8%)に, また, 内視鏡的に詳細に検討した報告としては, 福地ら¹²⁾が18例中2例(11.1%)に, 黒川ら¹³⁾は20例中5例(25%)に胃癌の合併を認めている。当施設において内視鏡的に検討した24例の悪性貧血では2例(8.3%)に胃癌の合併を認めた。今回の集計では初診例が多いが, 胃癌を合併した2例は, 悪性貧血発症後10年と14年を経過していた。萎縮性胃炎を長期に観察し, 高率に胃癌の発生を認めた報

告¹⁴⁾もあり、この様な胃癌の合併を検討する場合、観察期間を加味し、その評価をする必要がある。

悪性貧血に胃癌の合併頻度が高い理由は明らかではないが、一つには胃体部を中心に認められる高度の萎縮性胃炎が胃癌発生の母地となること、また、最近では胃酸分泌の低下のため、胃内pHが上昇し、窒素産生菌が増殖を来し、その結果ニトロソアミンなどの発癌性窒素化合物が産生され、それにより発癌が起こると言う説¹⁵⁾や、高ガストリン血症による胃底腺へのtrophic作用と発癌に関連づける説¹⁶⁾などが注目されている。

悪性貧血に合併する胃病変としては胃癌以外にも、胃ポリープ、さらに、最近ではカルチノイドやECMなどの合併が報告されている。我々の検討でも、胃過形成性ポリープを3例(12.5%)に、また、症例14の胃癌合併例に多発性のECMを認めた。一般には、悪性貧血と胃癌の合併が注目されその報告も多いが、悪性貧血に胃ポリープが高率に合併すること¹⁷⁾、また逆に、ポリープを持つ胃には高率にA型胃炎を伴うことがすでに指摘されている¹⁸⁾。我々も、胃過形成性ポリープの酸分泌能、ガストリン動態、組織学的検討などから、その背景胃粘膜はA型胃炎類似の病態であることをすでに報告¹⁹⁾している。悪性貧血の発生頻度は本邦では極めて低いが、胃ポリープは本邦ではまれな疾患ではなく、従って、その背景にあるA型胃炎に類似した胃炎は決してまれなものでないと考えられる。カルチノイドやECMの合併については、高ガストリン血症との関連において注目されているが、最近の内視鏡的検討では悪性貧血に高率に認められた報告⁶⁾もあり、今後、萎縮性胃炎の多い本邦においても、背景粘膜の病態と合わせ十分に検討されねばならない病変である。

悪性貧血が胃底腺の高度の萎縮のため無酸症を呈すること、また、RIAによるガストリンの測定法の確立以来、本疾患が高ガストリン血症を示すことはすでに多くの報告でも明らかである²⁰⁾。当施設の検討においても、350~3690pg/mlと、年令を考慮しても著しい高値を示した。この様な血清ガストリンの増加は、胃酸分泌低下によるnegative

feedbackと解され、胃体部の高度な萎縮に比し前庭部の萎縮は軽度である本疾患の特異な背景粘膜に起因している。

近年では、胃底腺に由来する血清PGIが、十二指腸潰瘍を中心とする各種消化器疾患で測定され、その背景胃粘膜との関連が注目されている。Varisらは悪性貧血症例の血清PGIを測定し、全例に低PGI血症が認められたことより、先に述べた血清ガストリン値の上昇と合わせ、血清PGIはA型胃炎のsubclinical markerとなりうることを指摘している。当科においても21例について血清PGIを測定したが、いずれも23ng/ml以下、平均14.7ng/mlと、当施設の正常値に比し著しい低値を示しており、本邦においても欧米における報告と同様に、血清PGIの測定はガストリンなどの因子と組み合わせることにより、A型胃炎などの特殊な病態では、背景胃粘膜を予測するmarkerとなりうる可能性が示唆された。

悪性貧血は自己免疫疾患と考えられており、血中に高率に自己抗体が認められることが指摘されているが、当施設での検討ではPCAは23例中16例(69.6%)、IFAは22例中19例(86.4%)で、両者とも陰性のものは3例あった。これまでの報告と異なりPCAの陽性率が低く、逆にIFAの陽性率が高いのは、当科では間接蛍光抗体法によるPCAの測定を血清希釈倍率を8倍で行ったため感度がやや低く、また、IFAについては、最近開発されたRIAにて測定したため感度が高くなったためと考えられる。

悪性貧血では以上のような機能面の変化とともに、胃粘膜の組織所見を正しく評価することが問題となる。本症では胃体部にのみ高度の萎縮性胃炎を認め、前庭部では萎縮が認められないという、特殊な胃炎を組織学的に明らかにしたのはMagnusらであるが、その後、その報告を支持するものや、逆に、必ずしも萎縮性胃炎をとまなわないとするものまで多々ある。当施設の胃生検による検討では、全例に胃体部の高度の萎縮を認め、一方、前庭部については、萎縮がほとんどないものから高度の萎縮を示すものまで、種々の程度の

ものが認められた。これまでの我々の健常者についての検討¹⁹⁾からも、一般に加齢とともに前庭部の萎縮は進行し、悪性貧血でも経過とともに同様の変化が起こればと考えられるが、今回対象とした悪性貧血例では、60才以上のものが大多数であるにもかかわらず、21例中7例(33.3%)は前庭部に萎縮がほとんど認められず、組織学的に経過を追っていないため断言は出来ないが、本症では胃体部とは異なり、前庭部の萎縮はむしろ進みにくいことが示唆された。

胃体部と前庭部の萎縮を対比してみると、胃体部の萎縮が高度な、組織学的にA型胃炎と考えられるものは21例中15例(71.4%)で、両者とも高度の萎縮を示すものが21例中6例(28.6%)で、胃体部に比し前庭部の萎縮が高度な、いわゆるStricklandらのB型胃炎に相当するものはなかった。また、胃粘膜の萎縮性変化と密接な関係にある腸上皮化生の検討からも、悪性貧血では胃体部に高頻度にかつ高度に存在したのに対し、前庭部では腸上皮化生が認められないものが多く、この結果も前庭部に比し胃体部に萎縮が強いというA型胃炎のパターンを裏づけている。

A型胃炎は胃体部を中心とした萎縮性胃炎で、前庭部は萎縮があっても軽度とされている。本来、わが国は前庭部を中心とした、いわゆるStricklandらのB型胃炎の頻度が高いことから、今回の症例の中で前庭部と胃体部におよぶ広範な萎縮を示した症例は、基本的病変がA型胃炎であっても、その進行につれ前庭部にも萎縮性変化をきたし、その結果、胃全体におよぶ広範な萎縮性胃炎へと進展した可能性がある。悪性貧血の特殊な胃粘膜変化については、既に本邦でも、福地ら¹²⁾や黒川ら¹³⁾の報告があるが、A型胃炎の概念が浸透するにつれて、本邦においても胃カルチノイド症例を中心にその報告が増加している。

本邦では、これまで萎縮性胃炎の診断は組織学的な検討が中心になってきたが、今回の悪性貧血例で明らかのように、A型胃炎では高ガストリン、低PGI血症、さらに血中PCA、IFA陽性などの所見を呈しており、今後本邦においても、この様な機

能面からの萎縮性胃炎へのアプローチにより、その成因の解明に新たな展開が生まれることが期待できる。

結 論

1. 悪性貧血24例に内視鏡検査を施行し、胃癌2例(8.3%)と胃過形成性ポリープ3例(12.5%)を認め、胃病変の合併は20.8%と高率であった。また、IIa型胃癌を合併した例では、胃体部に限局した多発するECMを認めた。

2. 胃癌を合併した2例は、それぞれ悪性貧血発症後10年と14年経過しており、悪性貧血に合併する胃癌の早期発見のためには長期におよぶ観察が必要と考えられる。

3. 血中自己抗体についてはPCAは23例中16例(69.6%)、IFAは22例中19例(86.4%)が陽性で、両者とも陰性のものは3例あった。

4. 組織学的には、胃体部は高度の萎縮、前庭部については正常～高度の萎縮まで種々の段階のものが認められた。腸上皮化生は胃体部に高頻度にかつ高度で、前庭部では認められないものが多かった。

5. 機能面からの検討では無酸、高ガストリンおよび低PGI血症が特徴的であり、今後本邦においても、これらのmarkerから、悪性貧血の基本的病変であるA型胃炎の診断も可能と考えられる。

文 献

- 1) Magnus HA, Ungley CC: The gastric lesion in pernicious anaemia. *Lancet* 1: 420, 1938.
- 2) Strickland RG, Macky IR: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Amer J Dig Dis* 18: 426, 1973.
- 3) Varis K, et al: An appraisal of tests for severe atrophic gastritis in relatives of patients with pernicious anemia. *Dig Dis Sci* 24: 187, 1979.
- 4) Samloff IM: Pepsinogens I and II: Purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum. *Gastroenterology* 82: 26, 1982.
- 5) Riger LG, Kaplan HS: Pernicious anemia and tumors of the stomach. *J Nat Cancer Inst* 7: 327, 1947.
- 6) Borch K, et al: Gastric endocrine cell hyper-

- plasia and carcinod tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 88: 638, 1985.
- 7) Tahir H, et al: A statisical evaluation of the age and sex distribution of basal serum gastrin and gastric acid secretion in subjects with or without peptic ulcer disease. *Hiroshima J Med Sci* 33: 125, 1984.
 - 8) 平福一郎: 慢性胃炎の病理組織像—臨床面との関連を重視して—, 胃と腸 2: 1257, 1967.
 - 9) 春間 賢, 他: 悪性貧血に多発性Endocrine cell micronestを伴ったIIa型早期胃癌の1例. 癌の臨床 33: 1101, 1987.
 - 10) 上村直美: 血清ペプシノーゲンI測定の臨床的意義に関する研究. 広島大医誌 35: 587, 1987.
 - 11) 白壁彦夫, 他: Addison-Biermer悪性貧血の胃癌合併例について. 胃と腸 12: 785, 1977.
 - 12) 福地創太郎, 他: 悪性貧血における胃粘膜病変とガストリン分泌動態. 胃と腸 15: 187, 1980.
 - 13) 黒川きみえ, 他: 悪性貧血とその家系の胃粘膜像と胃癌合併に関する検討. *Gastroenterol Endosc* 23: 66, 1981.
 - 14) Cheli R, et al: A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis. *Amer J Dig Dis* 18: 1061, 1973.
 - 15) Reed PI, et al: Gastric juice n-nitrosamines in health and gastroduodenal disease. *Lancet* 2: 550, 1981.
 - 16) Elsborg L, Mosbeck J: Pernicious anemia as a risk factor in gastric cancer. *Acta Med Scand* 206: 315, 1979.
 - 17) Elsborg L, et al: Gastric mucosal polyps in pernicious anaemia. *Scand J Gastroenterol* 21: 21, 1986.
 - 18) Laxen F: Gastric carcinoma and pernicious anaemia in long-term endoscopic follow-up of subjects with gastric polyps. *Scand J Gastroenterol* 19: 535, 1984.
 - 19) 春間 賢: 胃ポリープにおける萎縮性胃炎の特徴に関する臨床的研究. 広島大医誌 30: 399, 1982.
 - 20) McGuigan JE, Trudeau WI: Serum gastrin concentrations in pernicious anemia. *New Engl J Med* 282: 358, 1970.
-