

症例報告

悪性貧血と胃カルチノイド腫瘍を合併した一症例

宮崎睦子¹⁾, 中森芳宜¹⁾, 田口昭彦¹⁾, 富永貴元¹⁾, 篠原健次¹⁾, 亀井敏昭²⁾山口県立中央病院血液内科¹⁾ 防府市大字大崎77 (〒747-8511)
同病理科²⁾

Key words : 悪性貧血, 胃カルチノイド腫瘍

緒言

カルチノイド腫瘍は原腸系臓器の内分泌細胞腫瘍であり70-80%は消化管に, 気管, 肺などの呼吸器に20-30%発症する¹⁾. 消化管では小腸に約30%, 虫垂に20%, 直腸に10%, 胃に2-3%程度発症する¹⁻³⁾. 胃カルチノイド腫瘍には糖尿病, 甲状腺機能低下症, アジソン病, 悪性貧血, A型(autoimmune)萎縮性胃炎などの自己免疫性疾患や内分泌性疾患を伴い易い²⁾. また悪性貧血には食道癌, 胃癌, 胃カルチノイド腫瘍, 膵臓癌, 骨髄性白血病, 多発性骨髄腫などが合併する頻度が高いことが知られている⁴⁾. 悪性貧血に於いてはA型慢性萎縮性胃炎にカルチノイド腫瘍が合併することが1952年に報告されて以来多くの症例が報告されており³⁻¹⁰⁾, その合併の頻度は10%と高く⁶⁾, 実際内視鏡的にスクリーニングすると健常人における頻度よりはるかに高く1-7%の頻度でカルチノイド腫瘍が認められた⁷⁾. しかし一般の日常臨床の場でこれらの合併例に遭遇することは稀であり, 本邦でも1994年までに7例報告されているに過ぎない¹⁰⁾.

我々は49歳と比較的若年の患者に悪性貧血を診断した際に, 胃カルチノイド腫瘍の合併を認めたので文献的考案を含めて報告する.

症例: 49歳 男性

既往歴: 41歳時, 糖尿病を指摘された. 43歳時, 虫垂炎にて手術.

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 平成13年9月下旬より全身倦怠感, 両手指のしびれを自覚していた. 10月10日他病院を受診し血液検査にてHb 6.0 g/dlと貧血を認め入院となった. 消化管出血の疑いにて上部消化管内視鏡検査, 便潜血検査を施行されたが異常を認めなかった. 10月12日, Hb 4.7 g/dlと貧血の進行を認め, 赤血球輸血が施行された. 10月15日精査加療目的にて当院へ紹介され入院となった.

入院時現症: 身長166cm, 体重80kg. 血圧116/80 mmHg, 脈拍102/分, 体温36.4℃. 眼瞼結膜貧血あり, 眼球結膜黄染なし. 胸腹部理学所見異常なし. 入院時検査所見(表1): 末梢血は正球形正色素性貧血の像を呈していた. 網状赤血球の増加は認めなかった. 生化学ではLDHは上昇しており, またアイソザイムでは1,2が優位であった. ハプトグロビンは低下していた. ビタミンB12は低下しており, 葉酸は上昇を認めた. 血中ガストリンは高値を呈し, 抗壁細胞抗体および内因子抗体は陽性であった. 骨

Peripheral Blood	LDH	2416 IU/l	Bone Marrow
RBC	Isozyme1	41%	Hypercellular marrow
Hb		2	Megaloblast+
Ht		3	M/E
MCV		4	Rubriblast
MCH		5	Prorubri
MCHC	ALP	126 IU/l	Rubri
Ret	BUN	12 mg/dl	Metaruburi
PLT	Cre	0.6 mg/dl	Mycloblast
WBC	Na	142 mmol/l	Promyelo
Neutro	K	4.0 mmol/l	N Myelo
Lympho	Cl	107 mmol/l	N Metamyelo
Mono	Ferritin	607 mg/ml	N Band
Aty Ly	Transferrin	158 mg/dl	N Seg
	Haptoglobin	7 mg/dl	Eosino
Blood Chemistry	Vit B12	150 pg/ml	Lympho
TP	Folic acid	14.1 ng/ml	Mono
Alb	Gastrin	>3000pg/ml	Plasmo
T-Bil	Anti parietal cell antibody×20		
D-Bil	Anti intrinsic factor antibody+		
AST			
ALT			

表1 入院時検査所見

平成15年2月13日受理

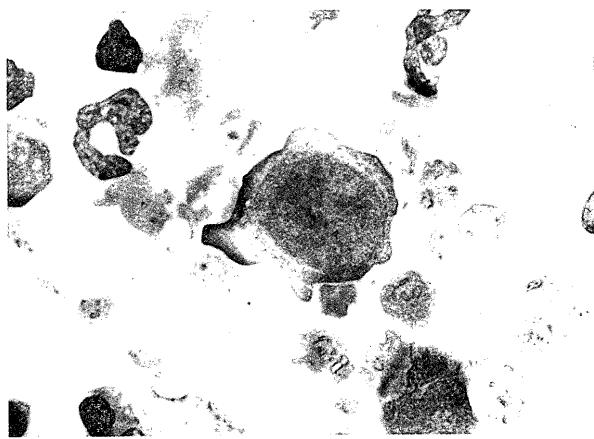


図1 巨赤芽球.

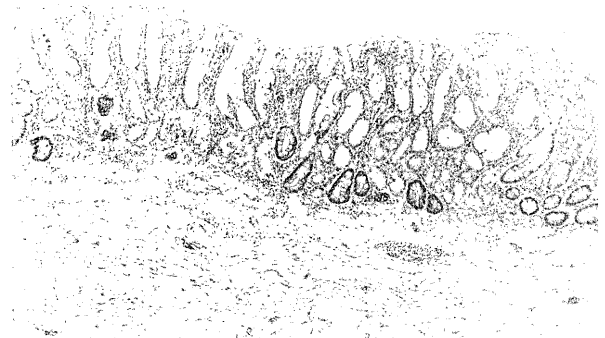


図3 萎縮性胃炎の顕微鏡所見. 胃固有腺の萎縮及び腸上皮化生を認めた. HE染色×100.

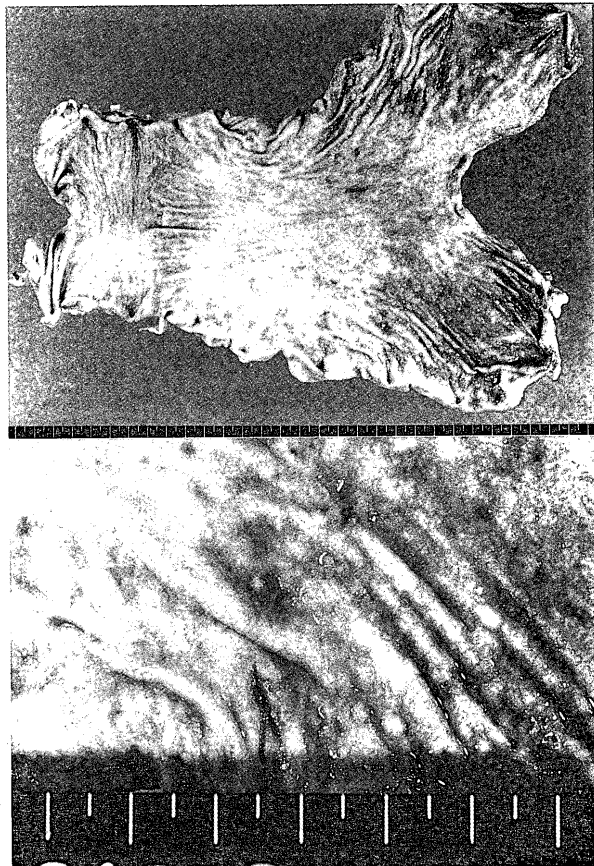


図2 切除胃. 萎縮性胃炎及びび体部, 底部における多数の隆起性病変. 上.弱拡大, 下.強拡大.

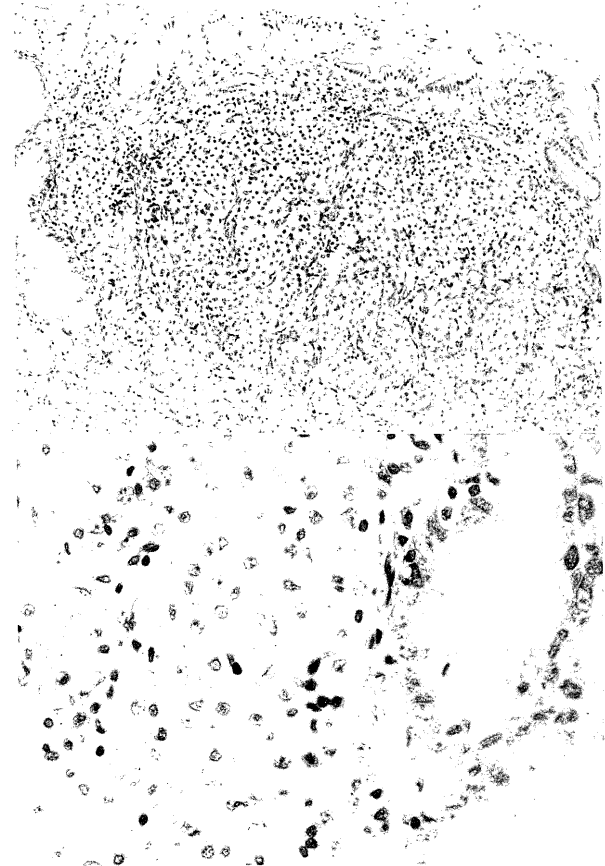


図4 胃カルチノイド腫瘍の顕微鏡所見. 胃粘膜深層に類円形細胞の充実性, 索状性の増生を認めた. HE染色, 上×100, 下×400.

髓は過形成性で赤芽球系の産生が亢進し, 巨赤芽球の出現を認めた (図1). 糖尿病は特別な治療はこなわれずコントロールされていた.

入院後経過: 悪性貧血と診断した. 通常悪性貧血は大球性貧血を呈するが本症においては正球性を呈していたのは前医にて行なわれた輸血の影響があった

ものと推測された. ビタミンB12 (500 μ g/day) の筋注を開始した. 投与8日目にはHb 9.1g/dl (網状赤血球 7.3%) と貧血は改善し, LDHは 746 IU/lに低下した. およそ1ヶ月間ビタミンB12を連日投与しその後は週1回の投与とし, 内科退院時はHb 12.8 g/dlにまで増加した. 入院中に施行された上部

消化管内視鏡検査にて萎縮性胃炎および胃体部、底部に径約0.5cmの多発性ポリープを認めた。内視鏡的粘膜切除術、ポリペクトミーを施行し、病理組織検査にてカルチノイド腫瘍と診断された。内科退院後数か月間内視鏡的に経過を観察したが、その間に腫瘍がさらに多発性に再発した。患者、家族に多発性に再発してきた為十分なインフォームドコンセントのもと患者は胃全摘を選択した。

切除胃では萎縮性胃炎及び胃体部、底部に径0.5cmの多数の隆起病変を認めた(図2)。局所リンパ節への転移性病変は認めなかった。

萎縮性胃炎(図3)及びカルチノイド腫瘍(図4)の顕微鏡的病理所見を示す。

考 案

ガストリンは共通のガストリン受容体を介して胃壁細胞よりの胃酸の分泌及びenterochromaffin-like (ECL)細胞よりのヒスタミンの放出を促す¹²⁾。ECL細胞より分泌されたヒスタミンは胃壁細胞よりの胃酸の分泌を促進しpHが下がるとnegative feedbackにより胃前庭部のG細胞よりのガストリンの産生を抑制する⁵⁾。ガストリンはECL細胞にのみtrophicに作用し、RAS-MAP kinase系のシグナル伝達経路を刺激する¹²⁾。

胃カルチノイド腫瘍は胃底部粘膜の胃内分泌細胞の殆どを占めるECL細胞に由来する³⁾。悪性貧血に伴うA型慢性萎縮性胃炎では胃壁細胞が破壊され無酸症をおこしnegative feedback controlがかからず胃前庭部のG細胞よりのガストリンの分泌が促進される。その結果おこる高ガストリン血症がECL細胞の増殖をきたしカルチノイド腫瘍を発症する⁵⁾。ラットの実験では、胃酸分泌を抑制するH₂-阻害剤、プロトンポンプ阻害剤の長期間投与により高ガストリン血症を来しHCL細胞の過形成、カルチノイド腫瘍を発症した報告があるが¹³⁻¹⁵⁾、ヒトではこの関係は明らかではなく1例の報告が有るのみである¹⁶⁾。本症例ではこれらの薬剤の投与はなかった。

胃カルチノイド腫瘍は4つに分類される^{3, 6)}。Type 1は慢性萎縮性胃炎に伴うもので50-80%を占め高ガストリン血症を伴い、悪性貧血の患者の5-10%に認められ、一般的に小さく(径<1cm)、体部、底部に多発し、組織的に異型性は無く良性で

あり、転移も無く死亡例は殆ど無い。Type 2は通常はmultiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)を伴うZollinger-Ellison症候群で高ガストリン血症を伴いしばしば胃底部に多発し、20%が悪性である。Type 3は慢性萎縮性胃炎、高ガストリン血症を伴っていないが、散発性で胃のどこにでも発症し、26%と高い悪性度を示しtype 2よりも転移し易い。Type 4は散発性、孤立性でありホルモン異常を伴わず、90%が未分化で高度悪性であり殆どの症例で転移を起こし、胃全摘を含めた強力な治療が必要である。

本症例ではこれらの内のType 1に相当するといえる。抗壁細胞抗体および抗内因子抗体が陽性であり、悪性貧血の自己免疫性という側面を示している。悪性貧血とカルチノイド腫瘍を合併した症例はカルチノイド腫瘍を合併しない症例と比較して平均年齢は40歳対55歳と有意に若いと報告されている³⁾。我々の症例も49歳と比較的若かった。一方MEN1においては原因遺伝子meninの変異が認められるが、本症例に関して測定していないので遺伝的背景は不明である¹⁷⁾。

治療法としてはtype 1のもので径が1-2cm以下で5個以下の数の場合には内視鏡的観察、切除術が適当であり、これより大きく、また数が多い場合は幽門前庭部切除術によりガストリン産生を抑制することが適当である。また大きい腫瘍は局所的切除が、一方浸潤性の場合には胃全摘が必要になる¹⁻¹²⁾。我々の症例はtype 1であり、内視鏡的経過観察、切除、あるいは胃前庭部切除術が適当と考えられたが、経過観察中、短期間に多発したことにより、消化器内科、外科医よりの説明及びインフォームドコンセントを行ったところ、頻回の内視鏡的観察よりも胃全摘術が選択された。

ま と め

悪性貧血に萎縮性胃炎および胃カルチノイド腫瘍を合併した症例を経験した。これらの疾患に伴う胃カルチノイド腫瘍は殆どの症例では良性の事が多いが、治療法は内視鏡的経過観察、内視鏡的腫瘍切除術、幽門前庭部切除術、胃全摘術などである。本症例はビタミンB12筋注による貧血改善の後、十分なインフォームドコンセントを行い胃全摘術が選択さ

れた。

文 献

- 1) Modlin I M, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997 ; **79** : 813-829.
- 2) Gough D B, Thompson G B, Crotty T B, Donohue J H, Kvols L K, Carney J A, Grant C S, Nagorney D M. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994 ; **18** : 473-480.
- 3) Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993 ; **104** : 994-1006.
- 4) Hsing A W, Hansson L-E, McLaughlin J K, Nyren O, Blot W J, Ekblom A, Fraumeni J F. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993 ; **71** : 745-750.
- 5) Scully R E, Mark E J, McNeely W F, Ebeling S H, Phillips L D. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1997 ; **336** : 861-867.
- 6) Kloppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996 ; **69** : 69-74.
- 7) Kokkola A, Sjoblom S-M, Haaplainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Jarvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumors in patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1998 ; **33** : 88-92.
- 8) Hagarty S, Huttner I, Shibata H, Katz S. Gastric carcinoid tumors and pernicious anemia: case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2000 ; **14** : 241-245.
- 9) Spoelstra-de Man A M E, Wagenaar S S, van der Sluys Veer A, Brouwer C B. Relationship between pernicious anemia and gastric neuroendocrine disorders. *Netherlands J Med* 2000 ; **56** : 56-62.
- 10) 足立 淳, 山本光太郎, 森 尚秀, 尾中祥子, 濱崎達憲, 浜中祐一郎, 鈴木 敏, 亀井敏昭. 悪性貧血に伴った胃カルチノイドの1例. *日臨外医会誌* 1995 ; **56** : 111-116.
- 11) 山田 保, 大和田 進, 竹吉 泉, 小川哲史, 細村泰夫, 森下靖雄. 高ガストリン血症を伴い胃粘膜内に内分泌細胞微小胞巣の増生を認めた1例. *癌の臨床* 1996 ; **42** : 819-822.
- 12) Kinoshita Y, Nakata H, Kishi K, Kawanami C, Sawada M, Chiba T. Comparison of the signal transduction pathways activated by gastrin in enterochromaffin-like and parietal cells. *Gastroenterology* 1998 ; **115** : 93-100.
- 13) Larsson H, Carlsson E, Mattsson H, Lundell L, Sundler F, Sundell G, Wallmark B, Watanabe T, Hakanson R. Plasma gastrin and gastric enterochromaffinlike cell activation and proliferation. Studies with omeprazole and ranitidine in intact and anetrectomized rats. *Gastroenterology* 1986 ; **90** : 391-399.
- 14) Tielemans Y, Hakanson R, Sundler F, Willems G. Proliferation of enterochromaffinlike cells in omeprazole-treated hypergastrinemic rats. *Gastroenterology* 1989 ; **96** : 723-729.
- 15) Havu N, Mattson H, Ekman L, Carlsson E. Enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat gastric mucosa following long-term administration of ranitidine. *Digestion* 1990 ; **45** : 189-195.
- 16) Haga Y, Nakatsura T, Shibata Y, Sameshima H, Nakamura Y, Tanimura M, Ogawa M. Human gastric carcinoid detected during long-term antiulcer therapy of H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor. *Digestive Diseases and Sciences* 1998 ; **43** : 253-257.
- 17) Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000 ; **62** : 3-18.

A Case of Pernicious Anemia Complicated with Gastric Carcinoid Tumor

Mutsuko MIYAZAKI¹⁾, Akihiko TAGUCHI¹⁾, Kenji SHINOHARA¹⁾
Toshiaki KAMEI²⁾

1) Division of Hematology, Department of Medicine,

2) Division of Pathology,

Yamaguchi Prefecture Central Hospital,

Osaki-77, Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan

SUMMARY

A 49-year-old man was hospitalized for further examination of anemia. Pernicious anemia was diagnosed by the presence of megaloblastoid cells in the bone marrow and the decreased serum vitamine B12 level. Gastroendoscopic examination revealed atrophic gastritis and multiple submucosal tumors which were removed by endoscopic resection and pathologically diagnosed as carcinoid tumor. The patient was followed for several months by the gastroendoscopic examination. However, multiple tumors recurred. Total gastrectomy was performed by the patient's wish with the informed consent.