症例報告

消化管出血で発症し巨大皺壁形成を認めた 限局性肥厚性胃炎の1切除例

糸島医師会病院外科,福岡大学筑紫病院病理部*

吉岡 晋吾 池原 康人 冨田 昌良原岡 誠司* 岩下 明徳*

消化管出血で発症し、非上皮性腫瘍との鑑別が困難であった巨大皺壁を伴う限局性肥厚性胃炎の1切除例を経験したので報告する.症例は44歳の女性で,全身倦怠感と黒色便が出現,近医を受診し高度の貧血を指摘された.精査・治療目的で当院に入院し,胃内視鏡で,体上部後壁に出血性潰瘍を認め止血術を行った.翌日,同病変は腫大した粘膜皺壁を伴う半球状の粘膜下腫瘍様の形態を呈していた.潰瘍を合併した gastrointestinal stromal tumor(以下,GIST)を疑い生検組織診断・CT・MRI・超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography:以下,EUS)を行ったが,いずれもGISTを示唆する所見はなかった.後日行った胃内視鏡再検査では,体上部小彎を中心とする一部で立ち上がりが急峻な結節腫瘤状または耳垂様の病変に変化しており,悪性リンパ腫との鑑別が困難であった.胃全摘術を施行,病理組織学的には異所性胃腺管病変を伴った限局性肥厚性胃炎であった.

はじめに

胃巨大皺壁症は、さまざまな病態によりもたらされる著明な胃壁の肥厚を特徴とした疾患群の総称であり、スキルス胃癌や悪性リンパ腫においても同様の変化をきたすことが時に経験される.これらの疾患は、過去にさまざまな名称で報告されており、一般的には胃底腺領域の大彎側を主体としたびまん性の病変として認識される.しかし、肉眼的にも病理組織学的にも巨大胃皺壁が限局性に生じるものが比較的まれながら存在することのは、消化管出血で発症し、診断に苦慮した巨大皺壁形成を伴う限局性肥厚性胃炎の1切除例を経験したので報告する.

症 例

症例:44歳,女性 主訴:黒色便,貧血

既往歴:特記すべきことなし. 家族歴:特記すべきことなし.

現病歴: 2001年11月上旬より全身倦怠感と黒

< 2004 年 2 月 25 日受理 > 別刷請求先: 吉岡 晋吾 〒819 1112 前原市浦志 532 1 糸島医師会病院外 科 色便が出現,近医を受診し著明な貧血を認めたため,11月16日に精査・加療目的で当院紹介入院となった.

入院時現症: 身長 165cm,体重 65kg,血圧 118/42mmHg,脈拍 98/min,顔面および皮膚色は蒼白であり高度の貧血を認めた.腹部は平坦・軟で圧痛なく腫瘤は触知しなかった.表在リンパ節の腫大も認めなかった.

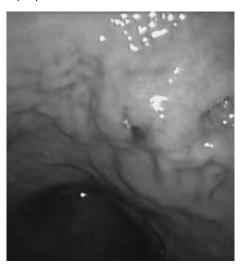
入院時検査:WBC 7,720/mm³, RBC 196×10^4 /mm³, Hb $3.7 \, \text{g/dl}$, Ht $13.8 \, \text{%}$, Plt 21.7×10^4 /mm³, TP $5.0 \, \text{g/dl}$, Alb $3.0 \, \text{g/dl}$ と高度の貧血と低蛋白血症を認めた.

入院時上部内視鏡検査:胃内に多量の凝血塊が 貯留しており,体上部後壁に出血性潰瘍を認め, エタノール注入による止血を行った.

翌日施行上部内視鏡検査:経過観察および精査目的のため再度内視鏡を行った.体上部後壁には,境界の比較的明瞭な半球状の隆起性病変とその中心に潰瘍を認めた.潰瘍周囲粘膜には明らかな上皮性の変化はなく,隆起の周囲には蛇行・腫大した粘膜皺が広がっていた(Fig. 1).なお,潰瘍周囲粘膜からの生検結果はGrouplであった.

2004年 8 月 23(1385)

Fig. 1 Endoscopic examination. Endoscopy revealed the semispherical appearance lesion with a central ulcer. There were enlarged gastric folds also seen at peripheral of the elevated lesion.



上部消化管造影検査:体上部後壁に中心に潰瘍を伴うなだらかな隆起性変化を認め,その周囲には bridging fold 様の腫大した粘膜皺が連続していた.病変部胃壁の伸展は比較的よく保たれていた(Fig. 2).

腹部 CT: 胃体部小彎から後壁側の胃皺壁は著しく肥厚していたが, 胃壁自体は比較的軟らかい印象であり, 明らかな腫瘍性病変の同定は困難であった. 周囲リンパ節に腫大はなく, 肝臓に多発血管腫を認めたが, その他の異常所見は認めなかった(Fig. 3).

EUS:病変部位は 第1,2層の肥厚と部分的な第3層の肥厚として描出され,周囲との境界は不明瞭であった.しかし,肥厚したそれぞれの層構造は比較的保たれていた.また,第3層に散在性の小嚢胞状エコーを認めた(Fig. 4).

胃内視鏡所見より,当初は潰瘍を伴った粘膜下腫瘍(主にGIST)を疑ったが,CTやEUSの結果からはいわゆる広義のGISTと矛盾していた.また,スキルス型胃癌を含む上皮性腫瘍も,画像診断や生検結果からは否定的であった.潰瘍の経過観察と診断のために再度内視鏡検査を施行した.

第 18 病日施行上部内視鏡検査:体上部後壁の病変は,隆起の辺縁が比較的急峻な結節腫瘤状あ

Fig. 2 UGI series. Double-contrast studies of the stomach showed an elevated lesion with a central depression. Enlarged gastric rugae were also shown.



Fig. 3 Enhanced CT. The gastric wall from the lesser curvature to the posterior was thickened but lacking for a schirrous change. The neoplastic lesion was not clarified in the gastric wall.



るいは耳垂様の形態に変化しており、さらに隆起部分は小彎を介して前壁側へ鞍状に広がっていた(Fig. 5).後壁の潰瘍は瘢痕化していたが、前壁側の隆起部にも新たに活動性潰瘍の発生を認めた、今回も生検結果は前回と同様にGroup Iで、間質にも腫瘍細胞の存在を疑わせる所見はなかった、なお、採取された生検組織には、検鏡上いずれもHelicobacter pylori は認めなかった.

Fig. 4 Endoscopic ultrasonography showed marked thickening of first, second and third layers of the gastric wall (arrows). Small cystic echo were scattered in third layer (asterisk). The structure of forth layer was well preserved (arrowhead)

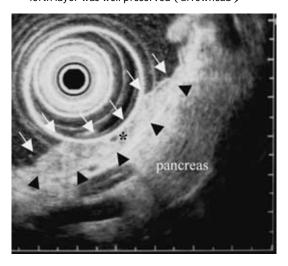
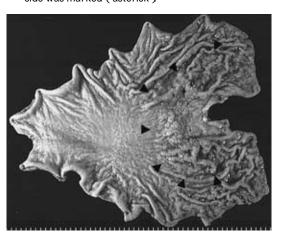


Fig. 5 Endoscopic re-examination. The elevated lesion of the posterior wall of the upper stomach revealed a nodular configuration rimmed by a precipitous verge.



最終的に既出の諸検査の結果からは確定診断は得られなかった.しかし,大量出血をきたした潰瘍を合併した病変であり,なおかつ絶食・TPN管理・プロトンポンプ阻害薬投与による保存的潰瘍治療を継続中でありながら,新たな潰瘍の出現

Fig. 6 Macroscopic findings (formalin fixed specimen). Relatively well-circumscribed area of giant folds predominantly mounted the lesser curvature in the upper stomach (arrowhead). The surface of hypertrophic gastric rugae revealed rough and a small nodular arrangement. An ulcer in the anterior side was marked (asterisk)



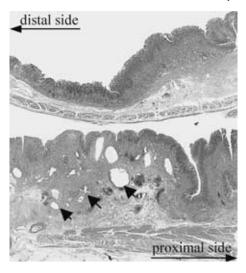
を認めた治療抵抗性病変であること、さらに悪性 リンパ腫の可能性が完全に否定できないことなど を本人と家族に説明し承諾を得たうえで手術(胃 全摘・1 群所属リンパ節郭清、空腸パウチを付加 した Roux-en Y 法再建)を施行した.

摘出標本肉眼所見:体上部小彎を中心に前後壁にまたがる約11.0×4.0cmの境界の比較的明瞭な隆起病変を認めた.隆起粘膜の表面は顆粒状で前後壁側の粘膜皺は著明に腫大していた.前壁側にやや深い潰瘍を認め,後壁側の潰瘍は瘢痕化していた(Fig. 6).

病理組織学所見:正常部分の粘膜が1~1.5mm程度の厚さであるのに対し,病変部の粘膜は3~8mmと著明に肥厚していた.また 粘膜下層には嚢胞状に拡張したものも含む腺管の集簇巣が散在し,さらにその周囲には浮腫性変化を伴っていた(Fig. 7).肥厚した粘膜は,腺窩上皮細胞と胃底腺細胞のそれぞれが正常粘膜とほぼ同等の比率で増生しており,基底側ではしばしば拡張腺管を伴っていた.固有粘膜表層の間質には形質細胞を主体とする中等度の炎症細胞浸潤があり,一部でリンパ球の上皮内浸潤も認めた.病変部位のいずれにおいても異型上皮巣や腫瘍細胞の存在は認められなかった.

2004年 8 月 25(1387)

Fig. 7 Low-power photomicrograph of a representative section. Marked thickening of the hypertrophic mucosa with cystically dilated glands were apparent intermingled with nodular growth. Note normal mucosa (upper left) for comparison. Foci of heterotopic gastric glands (arrow) and marked interstitial edema were also found in the submucosal layer.



以上の所見より病理組織学的に異所性胃腺管病 変を合併した限局性肥厚性胃炎と診断した.

考察

胃巨大皺壁症は, さまざまな病因による巨大皺 壁形成を特徴とする疾患の総称である、代表的な ものとして Ménétrier 病³がよく知られるが, そ の他にも hyperplastic gastropathy (肥厚性胃炎 などの炎症性疾患も含まれる)スキルス胃癌やリ ンパ腫 ,Zollinger-Ellison 症候群などもその範ちゅ うに入る, いずれもその肉眼的特徴として一般的 とされるものは,胃粘膜の著しい増殖により胃粘 膜ひだが脳回転様にまで巨大となった病変がであ り,好発部位は胃底腺領域大彎側を主体とするび まん性病変と認識されがちである.しかし, Ménétrier³がその原著で限局性に粘膜腫大を示 した例も記載しているように, 比較的限られた領 域のみに巨大粘膜を示すものも報告されてい る^{2 ゅ で)} . Kenney ら⁷⁾の胃巨大皺壁症 20 例の検討 では7例が限局性変化であり、また他の報告では 幽門側胃に認められた例も報告されている20.今 回われわれが経験した例は,胃底腺領域に発生し その主体は小彎を中心に前・後壁にまたがって広 がっていたが、大彎側には明らかな変化を認めず、正常粘膜との境界は比較的明瞭な限局性の病変であった・過去の報告において、その発生部位について明らかな記載がなされているもののなかで、小彎側に粘膜変化を認めたものは極めて少ないことより®>>100、胃巨大皺壁症としての本症例は比較的まれなものであったと考えられた・

従来,胃巨大皺壁症では,その診断において悪性リンパ腫やスキルス胃癌などの悪性疾患と,肥厚性胃炎や急性胃炎などの炎症性疾患やその他の良性疾患との鑑別が問題となることがある。実際,われわれも当初はGISTを疑ったが諸検査結果からは否定的であり,最終的には悪性リンパ腫との鑑別が困難であった。この点については,良性疾患の胃巨大皺壁症の中に,限局性変化を示すものや小彎側に発生するものもまれながら存在するという認識が足りなかったことが要因と考えられた.

胃巨大皺壁症の鑑別診断について, EUS¹¹⁾や内 視鏡下胃粘膜全層生検®の有用性が報告されてい る .Songürら¹¹⁾によれば ,Ménétrier 病の超音波所 見は第2層の肥厚であり、スキルス胃癌や悪性リ ンパ腫では,胃壁の全層性変化を反映した第3層 以深の肥厚像を伴っていることを指摘している. しかし, 粘膜下層までの早期段階の癌や悪性リン パ腫,潰瘍病変が合併する巨大皺壁症については 鑑別診断上注意が必要であることも述べられてい る.渡辺ら12)は、巨大皺壁を呈する胃疾患に対する 病理組織学的検討において ,giant rugal hypertrophy については粘膜成分の肥厚であることを示し ている.一方,巨大皺壁を有した悪性リンパ腫や 良性リンパ組織過形成では,病変範囲が広範に及 ぶことはまれであること,胃壁の伸展性が比較的 良好であること、リンパ組織の増殖が粘膜内ある いは粘膜下層にあることを述べている. 限局性肥 厚性胃炎の粘膜腫大の原因は,組織学的には固有 粘膜層における変化であり, EUS 所見はそれを忠 実に表現していると考えられる 本例の EUS 所見 は,固有粘膜層である第1・2層の肥厚と,粘膜下 層に相当する第3層の部分的な肥厚およびその中 の散在性小囊胞エコーであった.限局性肥厚性胃 炎の所見としては一部矛盾したものであり、粘膜 病変だけでなく粘膜下層にも何らかの変化を伴っ ていることを示唆した.その第3層の所見に関し ては組織学的検討で,粘膜下層内に存在した異所 性胃腺管病変と,潰瘍の影響も含めた間質の浮腫 性変化を反映したものであることが判明した、限 局性肥厚性胃炎と異所性胃腺管病変の併存につい てその発生機序や関連性は不明であるが,過去の 報告にもこれらの併存がまれならず認められ た5). また ,巨大皺壁形成を示した異所性胃腺管病 変についての報告13)もあり,本例においても粘膜 下層の変化が巨大皺壁を呈した一因であったと考 えられた. すなわち本例では,肥厚した粘膜病変 のみならず粘膜下層の変化が加わっていたこと が,諸検査での鑑別診断に影響し,悪性リンパ腫 を完全に否定できなかった一因と考えられた、し かしながら 本例の EUS で認められた層構造が比 較的保たれていたという所見に注目し振り返って 考察すると, 充実性に増殖することが多い悪性リ ンパ腫との重要な鑑別点であったと考えられた.

Komorowski ら[®]は, Zollinger-Ellison 症候群や Ménétrier 病, あるいは hyperplastic hypersecretory gastropathy といった疾患では, それらの臨 床検査成績や特異な臨床症状と胃粘膜の組織学的 所見が非常によく相関することを指摘している. そのため hyperplastic gastropathy の鑑別のため には,通常の生検サンプルだけでは粘膜の一部分 のみの不十分な情報であり, 粘膜全層を評価でき る検体採取の必要性を強調している.現在,治療 的手技として内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection:以下,EMR)は広く一般化してお り,本例においても特に悪性疾患との鑑別や治療 方針の決定のためには、診断的 EMR の積極的な 実施が必要であったかもしれない.しかしながら, 病変の中に大量出血を来した潰瘍を合併したこと や,抗潰瘍治療の継続中でありながら新たな潰瘍 が出現したことは, EMR による出血合併の危険 性があり、その適応は慎重に考慮されるべきと考 えられた.

限局性肥厚性胃炎を含む hyperplastic gastropathy における胃粘膜腫大の発生機序についてはいまだ明確なものはない .Zollinger-Ellison 症候群は,ガストリン刺激による胃底腺の増生および壁細胞の増加が粘膜肥厚の本態と考えられており,Ming⁴の分類上は glandular type に相当し,病態と組織所見が非常によく反映されている本例は,組織学的には胃腺窩上皮細胞と胃底腺細胞の比率は,大体1:3~1:4程度で正常粘膜部とほぼ同様

であった.そしてこれらの細胞はともに増生し, Ming の分類上は mixed (mucous cell and glandular)type に相当したが, 粘膜の限局性肥厚や潰瘍 の合併に関してその発生機序は不明である. 文献 的には, 胃巨大皺壁症と Helicobacter pylori 感染の 関係や除菌治療により粘膜腫大が改善された報告 がある14)15).また一方で 細胞増殖因子の1つであ る transforming growth factor- α (以下, TGF- α) が、胃の腺窩上皮細胞の分化に関与することが報 告されており¹⁶⁾, さらに Ménétrier 病や hypertrophic lymphocytic gastritis などの炎症性疾患 における腺窩上皮細胞の増殖に関係していること も示唆されている17,189. 眞部ら9,1も,限局性病変で ある localized hyperplastic gastropathy (mucous cell type)の 1 例で,増殖した腺窩上皮細胞におい て免疫組織学的に TGF-α が過剰発現されたこと を報告している.これらに関して本例では,まず Helicobacter pylori 感染については , 血清学的検索 やウレアーゼテストなどは行っていないが,組織 学上は Helicobacter pylori を認めず同菌の感染の 関与は否定的であった、そして $TGF-\alpha$ について は,組織学的に本例は腺窩上皮細胞だけでなく胃 底腺細胞も正常粘膜と同様の比率でともに増生し ており ,一元的な $TGF-\alpha$ の関与だけでは説明でき ないものと思われ,今後さらなる検討が必要と考 えられた.

異所性胃腺管病変の合併や潰瘍の存在などにより術前診断が困難であったが,胃巨大皺壁症を取り扱ううえで,限局性変化をきたす良性病変の存在を考慮し,その鑑別には十分な注意が必要であると考えられた.

文 献

- Fieber SS, Rickert RR: Hyperplastic gastropathy: analysis of 50 selected cases from 1955 1980. Am J Gastroenterol 76: 321 329, 1981
- Stamm B: Localized hyperplastic gastropathy of the mucous cell- and mixed cell-type (localized Ménétrier s' disease): a report of 11 patients. Am J Surg Pathol 21: 1334 1342, 1997
- Ménétrier P: Des Polyadenomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomach. Arch Physiol Norm Pathol 1: 32 35, 236 262, 1888
- Ming SC: Tumors of the esophagus and stomach. Atlas of tumor pathology. Fascicle 7. Second series. Armed forces institute of pathology, Wash-

2004年 8 月 27(1389)

- ington DC, 1973, p115 119
- 5)多賀須幸男,土谷春仁:胃巨大皺壁の病態 メネトリエ病の場合.胃と腸 15:531 541,1980
- 6) Rubio CA, Ost , Kato Y et al : Hyperplastic foveolar gastropathies and hyperplastic foveolar gastritis. APMIS 105: 784 792, 1997
- 7) Kenney FD, Dockerty MB, Waugh JM: Giant hypertrophy of gastric mucosa: a clinical and pathological study. Cancer 7: 671 681, 1954
- Komorowski RA, Caya JG: Hyperplastic gastropathy: clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol 15: 577 585, 1991
- 9) 眞部紀明,日高 徹,大越裕章ほか: Localized hyperplastic gastropathy (mucous cell type)の1 例.胃と腸 33:1541 1547,1998
- 10) Johnson HD, Stansfeld A: Giant rugal hypertrophy of the stomach. Br J Surg 44: 517 520, 1957
- 11) Songür Y, Okai T, Watanabe H et al : Endosonographic evaluation of giant gastric folds. Gastrointest Endosc 41 : 468 474, 1995
- 12)渡辺英伸,岩下明徳,坂口洋司:胃の Giant Rugae 病理形態面から.胃と腸 15:519 529, 1980
- 13) 天池 寿,内藤和世,柳田正志ほか:手術既往の ない胃に発生し,巨大皺壁形成を認めた gastritis

- cystica profunda の 1 例 . 日臨外会誌 60:412 416, 1999
- 14) Groisman GM, George J, Berman D et al: Resolution of protein-losing hypertrophic lymphocytic gastritis with therapeutic eradication of helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 89: 1548 1551, 1994
- 15) Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K et al : Méné trier s' disease associated with helicobacter pylori infection: resolution of enlarged gastric folds and hypoproteinemia after antibacterial treatment. Am J Gastroenterol 92: 1909 1912, 1997
- 16) Derynck R : Transforming growth factor α . Cell 54 : 593 595, 1988
- 17) Takagi H, Jhappan C, Sharp R et al : Hypertrophic gastropathy resembling Ménétrier s' disease in transgenic mice overexpressing transforming growth factor α in the stomach. J Clin Invest 90 : 1161 1167, 1992
- 18) Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ et al : Possible role of transforming growth factor α in the pathogenesis of Ménétrier s' disease : supportive evidence from humans and transgenic mice. Gastroenterology 103 : 1950 1963, 1992

A Report of Gastrointestinal Hemorrhage due to Localized Hyperplastic Gastritis
Associated with Giant Gastric Folds

Shingo Yoshioka, Yasuto Ikehara, Akira Tomita, Seiji Haraoka* and Akinori Iwashita*

Department of Surgery, Itoshima Medical Association Hospital

*Department of Pathology, Chikushi Hospital, Fukuoka University

We report a case of gastrointestinal hemorrhage due to localized hyperplastic gastritis associated with giant gastric folds. A 44-year-old woman admitted for malaise and tarry stools was found in upper gastrointestinal endoscopy to have a hemorrhagic ulcer at the upper stomach, which was treated hemostatically. The next day, the ulcerated lesion showed a semispherical appearance with enlarged gastric folds. We suspected a submucosal tumor of the stomach, specifically gastrointestinal stromal tumor (GIST), but histological examination of biopsy specimens, CT, MRI, and endoscopic ultrasonography (EUS) did not demonstrate concomitant findings. Further endoscopic examination showed a nodular or oblate lesion rimmed by a precipitous verge at the lesser curvature of the upper stomach, which was mistaken for malignant lymphoma, resulting in total gastrectomy. Histologically, the lesion was diagnosed as localized hyperplastic gastritis associated with foci of heterotopic gastric glands.

Key words: stomach, hyperplastic gastropathy, Ménétrier

[Jpn J Gastroenterol Surg 37: 1384 1389, 2004]

Reprint requests: Yoshioka Shingo Department of Surgery, Itoshima Medical Association Hospital

532 1 Urashi, Maebaru City, 819 1112 JAPAN

Accepted: February 25, 2004

 $@2004 \ The \ Japanese \ Society \ of \ Gastroenterological \ Surgery \qquad Journal \ Web \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Additional \ Method \ Site: \ http://www.jsgs.or.jp/journal/discounterological \ Surgery \ Method \ Method$