

壁細胞機能不全症 (parietal cell dysfunction)

石岡充彬¹⁾, 平澤俊明²⁾, 河内 洋³⁾

1) がん研究会有明病院 上部消化管内科
2) がん研究会有明病院 上部消化管内科 副部長
3) がん研究会有明病院 臨床病理センター病理部 部長

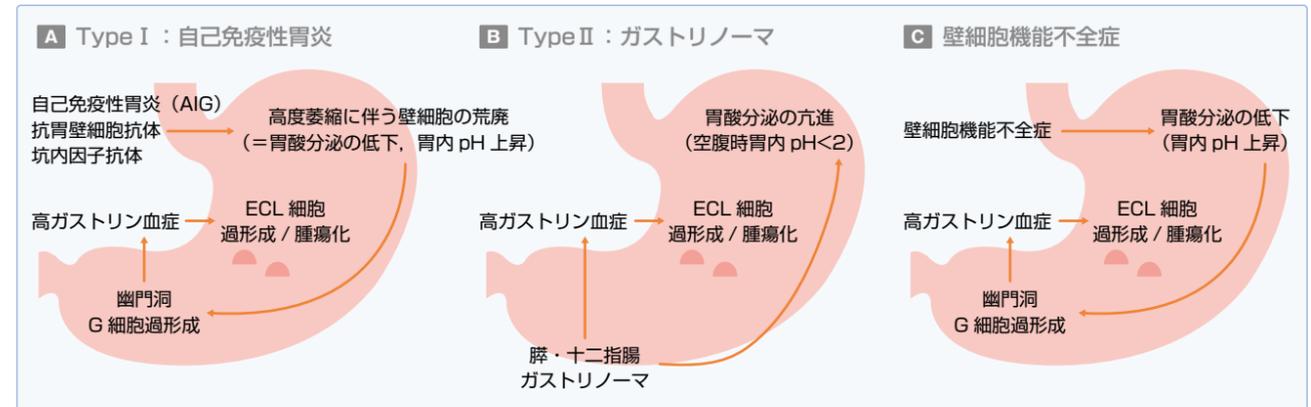


図1 胃カルチノイドの病態. Type I, IIはRindiの分類による

胃カルチノイドは、その発生機序により古典的にはRindiらの提唱したType I～Ⅲの3型に分類されるが、近年、このいずれにも相当せず、「壁細胞機能不全症」を背景とした第4の型が注目されている。臨床的には、高ガストリン血症を伴い、胃内の低酸/無酸状態がある点において自己免疫性胃炎を背景とするType I病変と類似するが、胃粘膜萎縮を伴わないことが本疾患を疑い契機となり得る。病理組織学的所見においては、自己免疫性胃炎では高度萎縮に伴う壁細胞の荒廃が見られる一方、壁細胞機能不全症では萎縮性変化は認めず、著明な高ガストリン血症に伴いPPI長期投与時と類似した壁細胞変性が観察され、免疫染色で壁細胞におけるH⁺/K⁺-ATPase陰性所見を証明することで確定診断が得られる。壁細胞機能不全症に伴う胃カルチノイド症例は、現段階においては症例報告レベルに留まり、極めて稀な病態と考えられる一方、臨床的に疑わなければ必ずしも診断が容易ではないため、正しい病態理解が必要である。

り酸分泌能が低下し、フィードバックにより前庭部のG細胞が増加し血中ガストリンレベルが上昇することでECL細胞が過形成/腫瘍化したものである(図1A)。Type IIは、ガストリノーマ(主に膵十二指腸由来)を背景とした高ガストリン血症により、ECL細胞が過形成/腫瘍化したものである(図1B)。

一方で、Type IIIは高ガストリン血症を伴わず、ガストリン非依存性のsporadicな発生で、一般的にType I, IIに比して悪性度が高いとされてきた。近年、内視鏡検査の普及とその診断能の発達により、小病変の発見頻度が上昇していること、また疾患発生頻度が稀であることより、悪性度についての後方視的多施設共同研究が新たに行われた。その結果、従来の報告と一致しType IIIはリンパ節転移が高頻度に見られたが、10mm以下の粘膜下層以浅にとどまるNET G1病変に限っては内視鏡治療でも良好な生命予後が見込まれ、治療選択肢の1つとして許容される可能性があることがわかった⁶⁾。

壁細胞機能不全症の基本的な病態はType Iに類似し、胃内低酸/無酸状態によるG細胞の増加、血中ガストリンレベル上昇に起因したECL細胞の過形成/腫瘍化であるが、胃内低酸/無酸状態が自己免疫性胃炎によるものではなく、壁細胞において本来存在するはずのプロトンポンプ(H⁺/K⁺-ATPase)がないことによる壁細胞機能不全の結果であることが重要な相違点である(図1C)。一部にはこの病態をType IVと記述するものがあるが、現在のところは正式な名称ではない。

また古くから、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の長期内服に伴う血中ガストリン値の上昇が、ECL細胞由来の胃カルチノイドを発生させるのではないかとの懸念が挙げられている。実際に約20～25%程度のPPI長期服用者において血中ガストリン値の上昇が認められるが、その上昇幅はおおむね軽微なものに留まり(200～400 pg/mL)⁷⁾、これまでモデルマウス以外の種においてカルチノイドの発生との直接の因果関係を示したものはない。

診断のプロセス

胃カルチノイドの多くは検診を含むスクリーニング発見で偶発的に指摘されるケースが多く、早期では典型的には表層の血管拡張を伴う黄色調の粘膜下腫瘍様の隆起性病変として視認される(図2A,B)。真の粘膜下腫瘍とは異なり粘膜深層に主座を置くため、EUSも鑑別診断には有用である(図2C)が、多くの場合は内視鏡下生検で確定診断が得られる(図2D,E)。

胃カルチノイドの確定診断が得られた後の、壁細胞機能不全症を含めた発生機序の診断プロセスを図3に示す。概要を以下に示す。①高ガストリン血症の有無の確認(=Type IIIの鑑別)。Type IIIを除く病態においては、前述のごとくいずれも高ガストリン血症を有する。②画像診断(CT/MRI/EUS/SASI test/SRI)によるガストリノーマ(主に膵・十二指腸)の存在有無の確認。ただし、微小なガストリノーマは種々の画像検査でも検知が困難

はじめに

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasms: NEN)は、細胞増殖能の指標であるKi-67指数および核分裂像に基づいてNET(neuroendocrine tumor) G1, G2, G3およびNEC(neuroendocrine carcinoma)に分類するWHO分類が広く用いられている¹⁾。胃に発生するNENの大半はECL細胞(enterochromaffin-like cell)に由来する非機能性NETであり、いわゆる胃カルチノイドに相当する(本稿では以後あえて胃カルチノイドの呼称を使用する)。

胃カルチノイドは、古典的にはRindiが提唱したtype I～Ⅲの3型に分類されるが、近年type I～Ⅲのい

れにも該当しない「壁細胞機能不全症」に伴う胃カルチノイド症例が報告され、注目されている²⁾。本病態は未だ数例の症例報告を見るのみで³⁻⁵⁾、その正確な発生頻度は不明であるが、当院では2例の壁細胞機能不全症を病理組織学的・免疫組織化学的に証明し、これを報告した²⁾。本稿では、壁細胞機能不全症の臨床的診断ストラテジー、および病理組織学的診断のポイントについて概説する。

胃カルチノイドの病態

自己免疫性胃炎と胃カルチノイドに関しては、別稿を併せて参照されたい。Type Iは、主に自己免疫性胃炎を背景とした胃底腺領域の萎縮(特に壁細胞の減少)によ