



胃粘膜におけるガストリンおよびクロモグラニン A 発現細胞数の関連

二木敏彦、 中澤有希、 立矢裕子、 油野友二

金沢赤十字病院 検査部

Number of gastrin-positive cells and chromogranin A-positive cells in gastric mucosa

要旨

A型胃炎の有無による胃前庭部のガストリン発現と、胃体部のクロモグラニン A(以下、CgA)発現との関連について、A型胃炎を認めた5例(A群)と、臨床的にA型胃炎を認めなかった5例(B群)について検討を加えた。その結果、胃前庭部ガストリンと胃体部CgAの発現細胞数における相関係数はA群0.816、B群0.482、全体0.722と正の相関を両発現細胞数間に認めた。このことから、A型胃炎の有無に関わらず胃前庭部ガストリン発現細胞数の増加は、胃体部ECL細胞数を誘導することが推測された。

Toshihiko Futagi, et al : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 41 : 26-30,2008 (2007.11.30 受理)

KEYWORDS

A型胃炎、胃カルチノイド、G細胞、enterochromaffin-like cell

【はじめに】

A型胃炎は、自己免疫の関与が示唆される慢性胃炎であり、その多くは抗壁細胞抗体や抗内因子抗体などを認め、胃体部に萎縮性病変を生じるとされる。¹⁾ また、壁細胞の破壊による胃酸産生の減少は、幽門腺G細胞のガストリン分泌の過剰をきたし、胃底腺のenterochromaffin-like cell(以下、ECL細胞)の過形成や、endocrine cell micronestの形成、さらにカルチノイド発生に関与するとされている。²⁾⁻⁶⁾ そこで、胃前庭部のガストリン発現と、胃体部のクロモグラニン A(以下、CgA)発現との関連について、胃全摘、幽門側胃切除あるいは胃生検を行ったA型胃炎を含む10症例について検討を加えたので報告する。

1. 対象

A群; A型胃炎 5例、B群;臨床的にA型胃炎は否定的であった胃ガン3例(内、胃GIST合併1例)、胃MALT lymphoma 1例、十二指腸カルチノイド 1例

2. 方法

胃体部のECL細胞と、胃前庭部ガストリン産生細胞を鏡検によりカウントし、両細胞数について評価した。

1) 評価部位の選択

幽門側切除胃あるいは全摘胃の大弯切開標本は、小弯側切り出し部位より胃体部ならびに胃前庭部のブロックを選出し、変則的切り出し標本は、可能な限り胃体部ならびに胃前庭部を含むブロックを選出し検体とした。また、胃生検検体は全てを選出し検体とした。

2) 免疫組織化学染色

ECL細胞は特異抗体が未知とされているためCgA陽性細胞をその指標とし、ガストリン産生についてはガストリン陽性細胞を指標とした。そこで、選択された胃体部検体にCgA、胃前庭部検体にガストリンの免疫組織化学染色を外委託にて行った。

3) 評価

幽門側切除胃あるいは全摘胃標本から得られた検体は、強拡大(×400)20視野における発現細胞数のカウントを行い、生検胃検体は強拡大(×400)全視野における発現細胞数のカウントを行うことにより、それぞれ1視野平均の発現細胞数を算出した。

3. 結果と考察

1) 症例概要

A群(症例1~5): A型胃炎5例の概要を表1に示す。いずれも高ガストリン血症を伴い、内視鏡検査では萎縮性胃炎あるいは多発性隆起性病変を認めた。カルチノイドを認めた4例中3例(内1例は、胃ガン合併)は外科的切除が行われたが、1例(症例4)は自然消失したため経過観察中である。また、壁細胞抗体および抗内因子抗体は検索を行ったそれぞれ3例中2例、2例中1例に認め、ヘリコバクタ・ピロリの感染は、検索を行った4例中1例が迅速ウレアーゼテスト陽性であったことから示唆された。(表1)

表1 A群: A型胃炎を認めた5症例

	症例1 53才、男 幽門側切除胃	症例2 71才、女 幽門側切除胃	症例3 75才、男 全摘胃	症例4 52才、女 生検	症例5 73才、男 生検
内視鏡所見	胃体部・胃前庭部に萎縮 胃体部に単発性粘膜下腫瘍	胃底部・胃体部に高度萎縮 胃体部に多発性隆起性病変、粘膜下腫瘍	胃前庭部に軽度萎縮 胃前庭部に0-IIc病変 胃体部に多発性隆起性病変、粘膜下腫瘍	胃底部・胃体部に高度萎縮 胃体部・前庭部にびらん(生検1)1ヶ月後、びらん不明瞭(生検2)5ヶ月後、びらん、隆起性病変認めずカルチノイド自然消失	胃底部に高度萎縮
血清gas.	2351 pg/ml	6095 pg/ml	11776 pg/ml	4416 pg/ml	667 pg/ml
HP	nt	(-)*1	(-)*2	(-)*1	(+)*1
抗壁細胞抗体	nt	nt	(+)	(+)	(-)
抗内因子抗体	nt	nt	(+)	nt	(-)
病理所見	胃体部にカルチノイド腫瘍 0.8×0.4cm 深達度 Sm	胃体部にカルチノイド腫瘍 最大1.5×1.5cm 深達度 Sm	胃角部に低分化腺癌 0.5×0.3cm 深達度 M	生検1 胃体部にカルチノイド腫瘍 生検2 同部位にカルチノイド腫瘍認めず	カルチノイド腫瘍認めず
腫瘍部のIHC	CgA	(+)	(+)	(+)	(+)
	gas.	(-)	(-)	(-)	nt.

血清 gas.:血清ガストリン値(基準値:42~200 pg/ml)、HP:ヘリコバクタ・ピロリ、IHC:免疫組織化学染色、CgA:クロモグラニンA、gas.:ガストリン、*1:迅速ウレアーゼテスト、*2:ヘリコバクタ・ピロリIgG抗体、nt.:not test

表2 B群: A型胃炎が否定的であった5症例

	症例6 88才、男 全摘胃	症例7 61才、男 幽門側切除胃	症例8 74才、男 幽門側切除胃	症例9 61才、男 幽門側切除胃	症例10 40才、女 幽門側切除胃
内視鏡所見	胃底部に多発潰瘍・びらん伴う腫瘍性病変	前庭部に中等度萎縮 胃体下部・胃前庭部にびらん多発	体下部に萎縮 胃体部に潰瘍、びらん	胃体部に潰瘍	十二指腸に隆起性病変
血清gas.	nt.	nt.	nt.	nt.	101
HP	(+)*1	nt.	(+)*1	(+)*2	nt.
病理所見	胃底部にMALT type lymphoma 7.2×6.4cm	胃体部にGIST(良性) 1.0cm 前庭部に高分化腺癌 1.1×1.5cm 深達度 M	胃体部に高分化腺癌 1.7×1.0cm 深達度 Sm2	胃体部に低分化腺癌 4.0×3.0cm 深達度 Sm	十二指腸カルチノイド 1.3cm 単発性
腫瘍部のIHC(CgA)	nt.	nt.	nt.	nt.	(-) ごく一部(+)

血清 gas.:血清ガストリン値(基準値:42~200 pg/ml)、HP:ヘリコバクタ・ピロリ、IHC:免疫組織化学染色、CgA:クロモグラニンA、*1:迅速ウレアーゼテスト、*2:ヘリコバクタ・ピロリIgG抗体、nt.:not test

B群(症例6~10): 臨床的にA型胃炎が否定的であった胃ガン3例(内、胃GIST合併1例)、胃MALT lymphoma 1例、十二指腸カルチノイド1例の概要を表2に示す。内視鏡検査では、胃前庭部から胃体下部の萎縮性胃炎を2例に認め、潰瘍・びらんを4例に認めた。ヘリコバクタ・ピロリの感染は、検索を行った3例中3例ともに迅速ウレアーゼテストあるいは、ヘリコバクタ・ピロリIgG抗体陽性であったことから示唆された。また、十二指腸にカルチノイドを認めた症例10は、血清ガストリン低値であり単発性であった。(表2)

2) 胃前庭部ガストリンおよび、胃体部CgA発現細胞数

各症例における胃前庭部ガストリン発現細胞数を図1、胃体部CgA発現細胞数を図2に示した。(図1、図2)

カルチノイドを認めたA群の症例1~3における胃前庭部ガストリン発現細胞数は高値を示したが、胃体部CgA発現細胞数に一定の傾向を認めなかった。一方、カルチノイドを認めなかったA群の症例5における胃前庭部ガストリン発現細胞数は低値を示し、血清ガストリン値も667 pg/mlとA群の他4症例と比較して低値であったことから、強いG細胞の活性化を生じなかったと推測された。

A群の症例4は胃体部の生検検体のみであったため、ガストリン発現細胞数のカウントはできなかった。また、B群において胃前庭部ガストリン発現細胞数が高値を示した症例6は血清ガストリン値は未測定であったが、胃底部に7.2×6.4cmのMALT type lymphomaを認め病変部粘膜の脱落を認めた症例であった。ヘリコバクタ・ピロリの感染⁷⁾あるいは粘膜脱落による胃内低酸状態が強いG細胞の活性化を誘導した可能性を否定できないがその原因は明らかではない。次に、A群とB群におけるガストリンおよびCgA発現細胞数の平均値を比較した。A群の両発現細胞数はB群に比して共に高い傾向を示したが、ウェルチの検定(危険率5%)を行ったところそれぞれp値0.215、0.437であり統計学的有意差を認めず、A型胃炎の有無と両発現細胞数の増減について明らかな関連を認めなかった。(図3A,B)この結果は、高ガストリン血症を伴うA型胃炎群が高値を示す⁸⁾との予測に反したが、原因としてA型胃炎の重症度によるG細胞活性化の程度差あるいは、G細胞の活性化を促す因子(例えば、プロトンポンプインヒビターの使用^{9,12)}などによる胃内低酸状態やヘリコバクタ・ピロリ感染など)の影響などが示唆された。

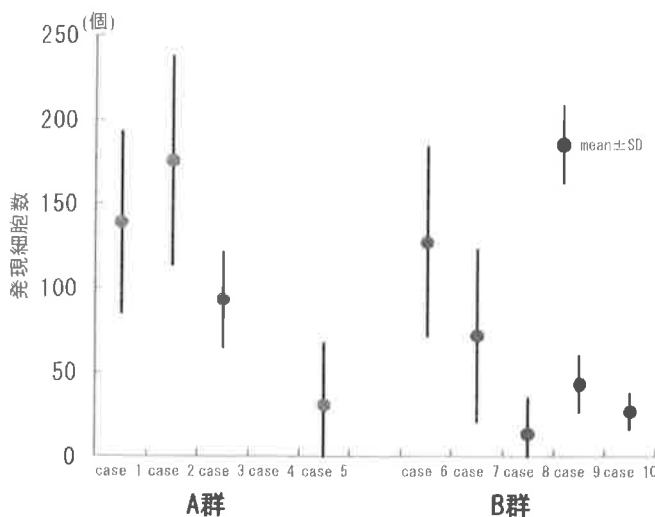


図1 各症例の胃前庭部ガストリン発現細胞数

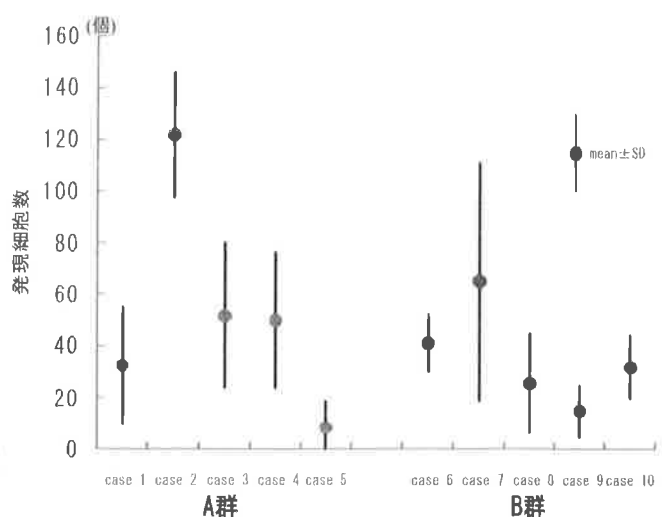


図2 各症例の胃体部CgA発現細胞数

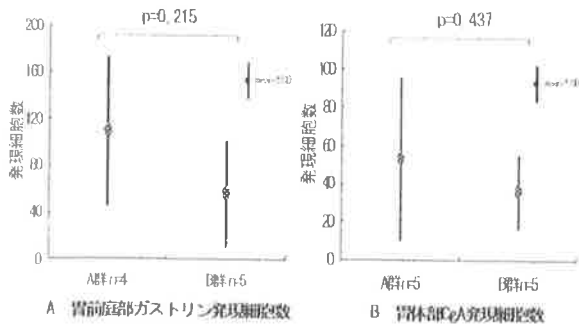


図3 A群とB群におけるガストリンおよびCgA発現細胞数の比較

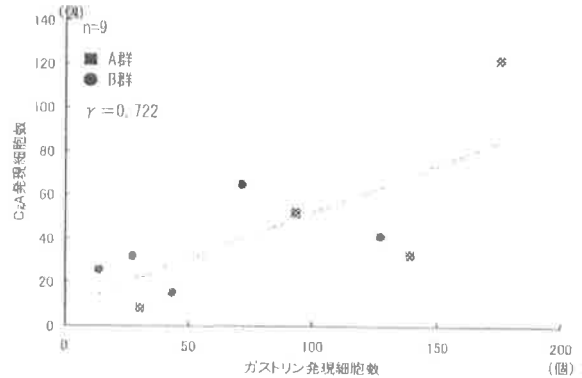


図4 胃前庭部ガストリン発現細胞数と胃体部CgA発現細胞数との相関

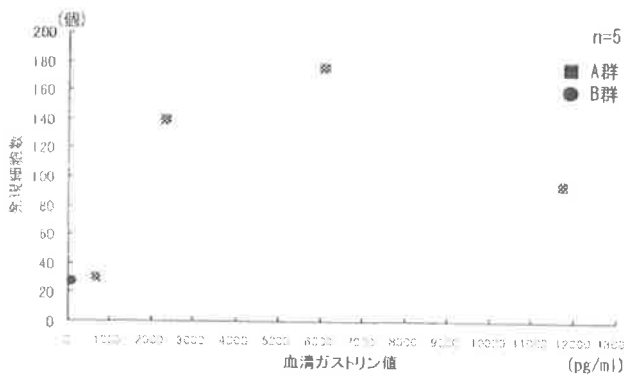


図5 血清ガストリン値と胃前庭部ガストリン発現細胞数

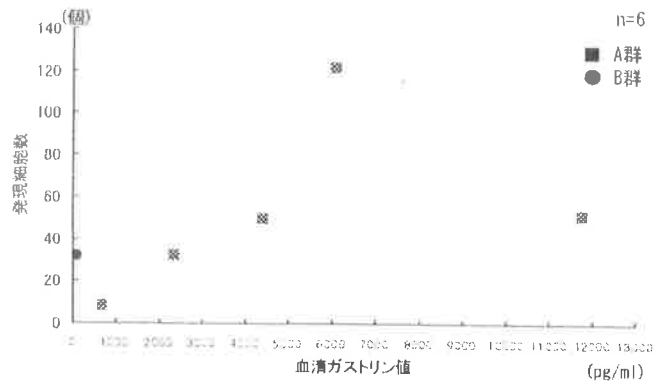


図6 血清ガストリン値と胃体部CgA発現細胞数

3) 胃前庭部ガストリンおよび胃体部CgA発現細胞数との相関

胃前庭部ガストリンと胃体部CgA発現細胞数との相関を図4に示した。(図4) A群における両者間の相関係数は0.816とやや強い正の相関、B群においては0.482と弱い正の相関、全体では0.722とやや強い正の相関を認めた。このことから、A型胃炎の有無に関わらず、ガストリン発現細胞数の増加は、ECL細胞数の増加を誘導することが推測された。

4) 血清ガストリン値と胃前庭部ガストリン、胃体部CgA発現との分布
血清ガストリン値と胃前庭部ガストリンの

分布を図5、胃体部CgA発現との分布を図6に示した。(図5、図6) 血清ガストリン値6000 pg/mlまでは、胃前庭部ガストリン、胃体部CgA発現細胞数ともに正の相関を示すことが示唆された。しかし、血清ガストリン値11776 pg/mlと非常に高値を示したA群の症例3では、両発現細胞数の減少を認めておりその原因追及が必要と考える。

【まとめ】

A型胃炎を認めたA群5例および、臨床的にA型胃炎を認めなかった5例計10例について胃前庭部のガストリン発現と、胃体部のCgA発現との関連を検討した。まず、A群とB群における胃前庭部ガストリンお

よび胃体部 CgA の発現細胞数を比較したが、両発現細胞数共に A 群と B 群間に統計学的有意差を認めなかった。この原因として A 型胃炎の重症度あるいは、A 型胃炎以外の G 細胞活性化因子の影響などが推測された。次に、胃前庭部ガストリンと胃体部 CgA の発現細胞数との相関について検討したところ、両発現細胞数間に A 群と B 群それぞれに正の相関を認めたことから、A 型胃炎の有無に関わらず胃前庭部ガストリン発現細胞数の増加は胃体部 ECL 細胞数の増加を誘導することが推測された。

今回は、A 型胃炎の重症度による G 細胞活性化の程度差や、プロトンポンプインヒビター使用、ヘリコバクター・ピロリ感染など A 型胃炎以外の G 細胞活性化への影響が示唆される因子について検討しなかったが、今後これらを含めた検討を行うことにより、ECL 細胞由来の胃カルチノイド発生の予測や、G 細胞活性化の抑制による予防が期待できるであろう。

文献

- 1) 佐々木 徹、小泉和三郎、中山昇典ら：自己免疫性萎縮性胃炎、臨床消化器内科、18：1735-1740、2003
- 2) 岩渕 三哉、渡辺 徹、坂下千明ら：消化管内分泌細胞腫瘍の概念・分類・病理診断、臨床消化器内科、21：1361-1375、2006
- 3) 八尾 隆史、岩井 啓一郎、相島 慎一ら：胃カルチノイドの病態と分類、臨床消化器内科、21：1385-1390、2006
- 4) 伊藤 公訓、岡 志郎、田中 信治ら：胃カルチノイドの診断と治療、臨床消化器内科、21：1393-1398、2006
- 5) 西倉 健、味岡 洋一、渡邊 玄ら：胃内分泌細胞癌の病態・診断・治療、臨床消化器内科、21：1399-1407、2006
- 6) 中田 裕久：H. pylori 感染以外の胃癌の成因、臨床消化器内科、21：1141-1146、2006
- 7) 香川 二郎：Enterochromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils、*Helicobacter* (Blackwell Science Ltd)、2003
- 8) Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G et al：Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids、*Eur J Endocrinology*、152：443-448、2005
- 9) 中田 裕久：薬理からみた PPI 長期投与の効果、臨床消化器内科、17：161-167、2002
- 10) 古田 隆久、白井 直人：PPI 長期投与と遺伝子多型、臨床消化器内科、17：193-199、2002
- 11) 岡原 聡、松永 隆裕、高岡 朝子ら：PPI 長期投与の問題点 (1) 胃内分泌細胞増殖、臨床消化器内科、17：209-215、2002
- 12) 上村 直実：PPI 長期投与の問題点 (2) 胃炎の進展と胃粘膜萎縮に及ぼす影響、臨床消化器内科、17：217-222、2002