

## 悪性貧血発症より17年後の再発時に 胃癌の合併をみた1例

北野 喜良<sup>1)</sup> 今井 俊輔<sup>1)</sup> 鍛治 良一<sup>1)</sup> 鈴木 陽一<sup>1)</sup>  
斉藤 博<sup>1)</sup> 野沢 敬一<sup>1)</sup> 嶋倉 勝秀<sup>1)</sup> 上野 一也<sup>1)</sup>  
古田 精市<sup>1)</sup> 丸山 雄造<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部第2内科学教室

2) 信州大学附属病院中央検査部

### A Case with pernicious Anemia Developing Early Gastric Cancer during 17 years' Follow-up

Kiyoshi KITANO<sup>1)</sup>, Shunsuke IMAI<sup>1)</sup>, Ryoichi KAJI<sup>1)</sup>, Yoichi SUZUKI<sup>1)</sup>,  
Hiroshi SAITO<sup>1)</sup>, Keiichi NOZAWA<sup>1)</sup>, Katsuhide SHIMAKURA<sup>1)</sup>  
Kazuya UENO<sup>1)</sup>, Seiichi FURUTA<sup>1)</sup> and Yuzo MARUYAMA<sup>2)</sup>

1) Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

2) Central Clinical Laboratories, Shinshu University Hospital

A case with pernicious anemia developing early gastric cancer of type 1 during 17 years of follow-up is reported. A 67-year-old male was first admitted to our hospital in 1964 with complaints of general fatigue and stomatitis. He was diagnosed as having pernicious anemia and was given vitamin B<sub>12</sub> with good response. Six years after the therapy ended the pernicious anemia recurred, but was again resolved by the same therapy. In 1975, he was found on X-ray examination to have a gastric polypoid lesion, and gastric biopsy revealed an adenomatous polyp. In June 1981 he was readmitted because of anemia and stomatitis. A diagnosis of pernicious anemia was made on the findings of peripheral blood, which indicated macrocytic-hyperchromic anemia, bone-marrow aspiration, which showed numerous megaloblasts, and a positive Schilling test. Endoscopic examination disclosed a type 1 early gastric cancer on the lesser curvature of the body, with subsequent histological confirmation by biopsy as a low atypical adenocarcinoma in an adenomatous polyp, which was the same one found in 1975, and also atrophic gastritis diffusely but most markedly above the body. A subtotal gastrectomy was performed. The resected specimen of the stomach showed the same findings as observed by endoscopy.

The autoimmune mechanism is considered to be involved in the etiology of both pernicious anemia and atrophic gastritis. The therapy for pernicious anemia is well established, but as the underlying gastric lesions have remained irremediable the complication of gastric cancer should be a matter of concern, as seen in the present case. *Shinshu Med. J.*, 31: 146-154, 1983

(Received for publication November 25, 1982)

---

**Key words :** pernicious anemia, gastric cancer, atrophic gastritis

悪性貧血, 胃癌, 慢性胃炎

---

## 悪性貧血発症より17年後の再発時に胃癌の合併をみた1例

### I はじめに

悪性貧血の成因については、自己免疫学的機序が注目され、萎縮性胃炎との関連が問題となっている。また、治療法が確立された現在、予後を考える上で胃癌の合併は重要な問題となってきている。今回我々は、悪性貧血初回発症より11年目に胃ポリープ、さらに6年後の再発時に同ポリープ部位に早期胃癌を合併した1例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

### II 症 例

69才、男性、元教師。

主訴：貧血、口内炎。

家族歴：兄、胃癌。

既往歴：34才、肺結核。

現病歴：昭和39年全身倦怠感、口内炎が出現し当科受診、貧血の精査のため入院した。血液所見、臨床検査成績、ならびに骨髓像にて図1に示したとき巨赤芽球を認め悪性貧血と診断、ビタミンB<sub>12</sub>筋注療法にて軽快退院となる。以後外来にて不定期に経過観察を行っていたが、昭和45年再び貧血出現、外来治療（ビタミンB<sub>12</sub>筋注）により軽快した。昭和50年8月胃検

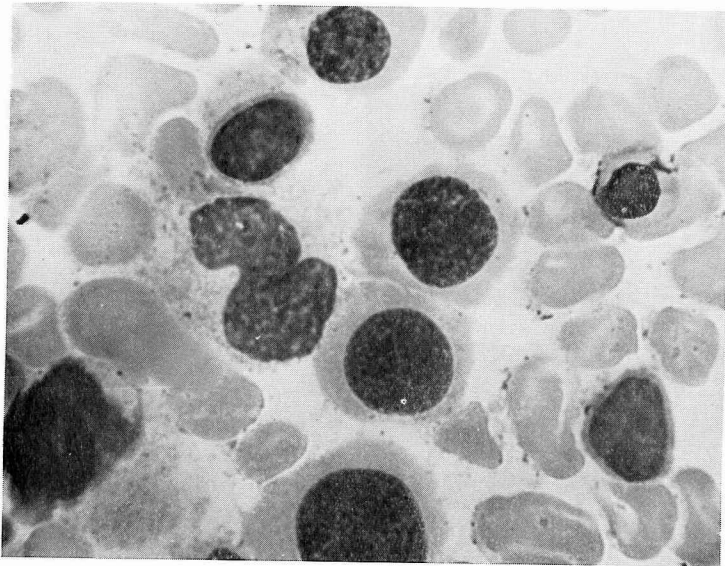


図1 昭和39年入院時骨髓像

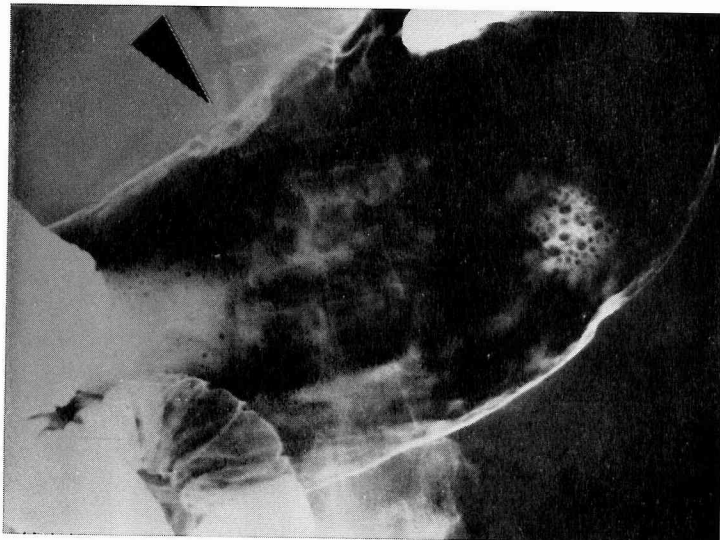


図2 昭和56年入院時胃レントゲン検査。矢印は隆起性病変を示す。

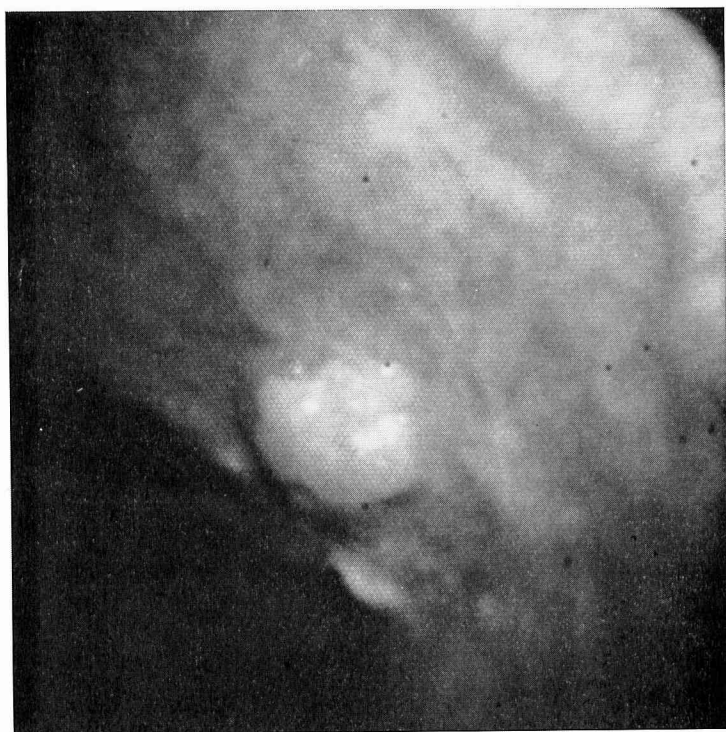


図 3 a 昭和50年内視鏡検査

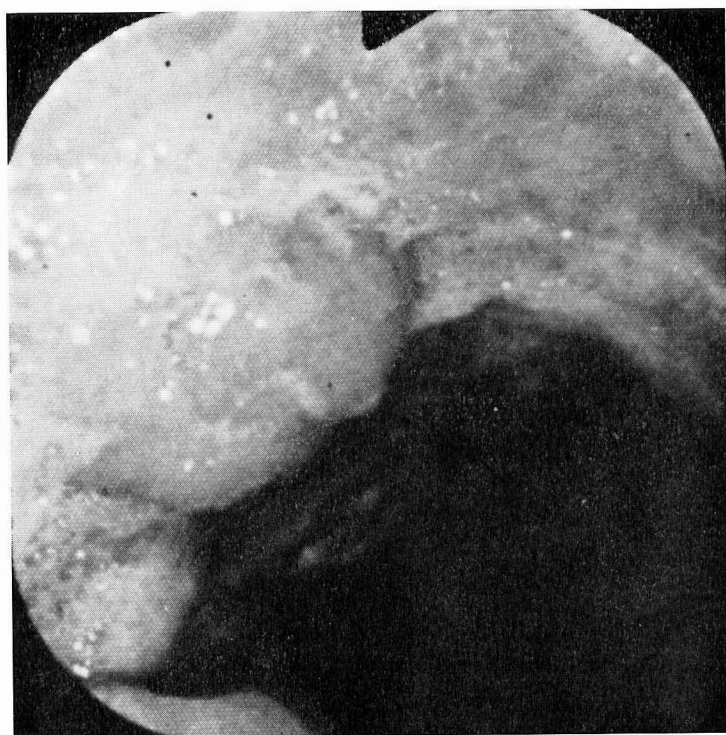


図 3 b 昭和56年内視鏡検査

悪性貧血発症より17年後の再発時に胃癌の合併をみた1例



図 4 a 昭和50年内視鏡胃生検組織像

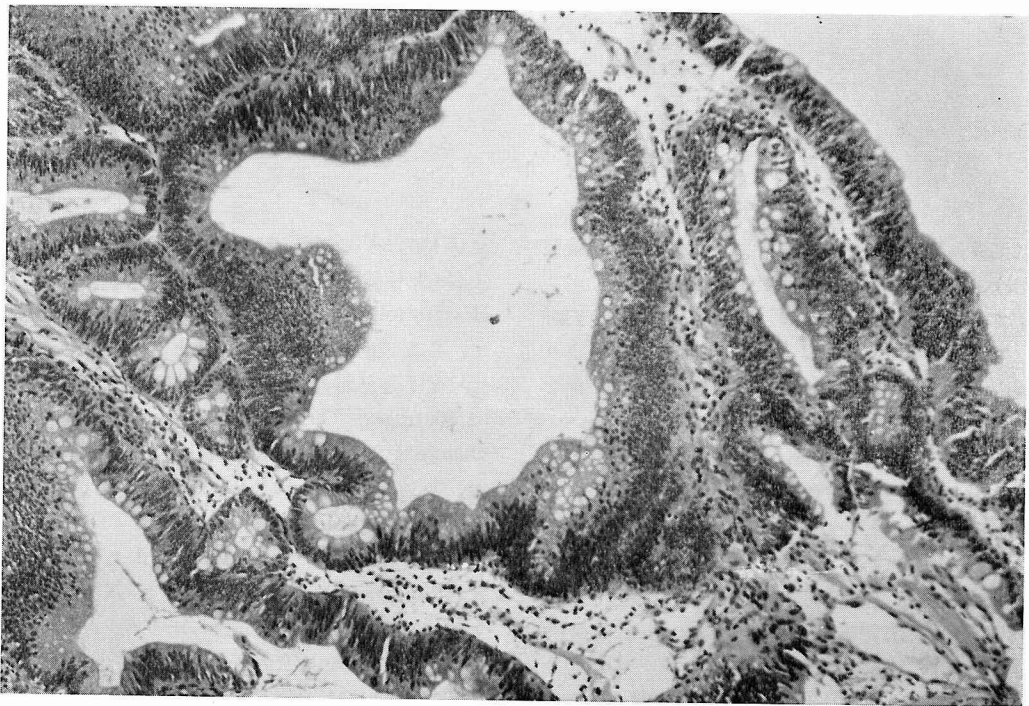


図 4 b 昭和56年内視鏡胃生検組織像

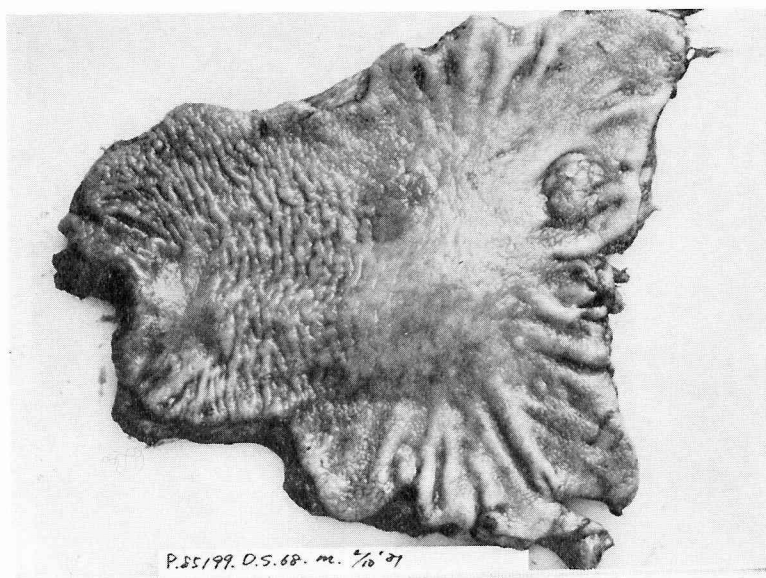


図5 切除胃標本

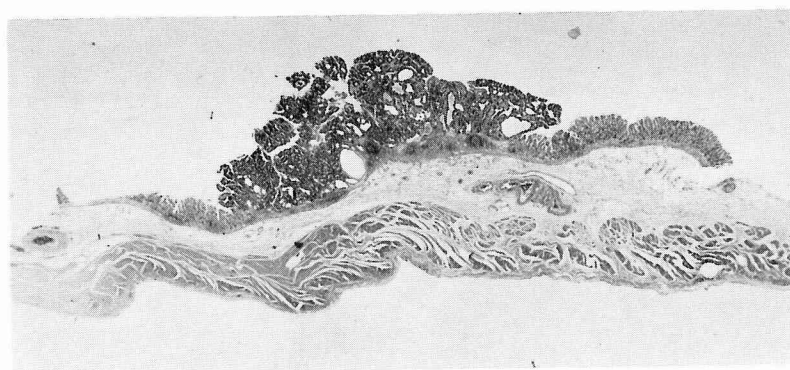


図6 切除胃標本ルーペ像,  
I型早期胃癌

診にて胃体部に隆起性病変を指摘されたが、内視鏡検査では山田Ⅱ型ポリープで、生検の結果は腺腫性ポリープであった(図3a, 図4a)。昭和54年7月より内痔核にて当院外科に通院していたが、昭和56年6月より口腔内、舌の荒れる感じが出現、血液検査にて貧血を指摘され、精査のため8月10日入院した。

入院時現症：身長 161cm, 体重 61kg。血圧 124/70 mmHg。脈拍数56/分、整。白髪(昭和39年より)。結膜貧血様、黄疸なし。舌は軽度浮腫状、乳頭萎縮を認めた。胸部では心肺に異常なく、腹部は平坦で柔軟、肝、脾触知せず、圧痛は認めなかった。神経学的には振動覚低下や知覚障害などの異常は認められなかった。

入院時検査所見(表1, 表2)：末梢血液検査では、赤血球数 $317 \times 10^4/\text{cmm}$ 、血色素12.3g/dl、ヘマトク

リット37.1%, MCV  $117 \mu\text{m}^3$ , MCH 38.8pg と大球性高色素性貧血を認め、赤血球は大小不同あり、Howell-Jolly 小体も散見され、白血球数4,500/cmmで、分画で過分葉好中球を認めた。腸骨からの骨髓生検像は脂肪髄であり、骨髓穿刺では有核細胞数32,500/cmm, G/E1.8, 赤芽球系に megaloblastic change を認め、巨大桿核球、巨大後骨髓球も見られた。血液化学検査では LDH 189mIU/ml, 総ビリルビン0.8mg/dl, 血清鉄 $107 \mu\text{g}/\text{dl}$ , TIBC $250 \mu\text{g}/\text{dl}$ と正常、ビタミン  $\text{B}_{12}$  は 130pg/ml と低下し、葉酸は 15.0ng/ml と増加が認められた。尿中メチルマロン酸は 29mg/日 と正常上限、尿中ホルムイミノグルタミン酸は 2.7mg/日と正常範囲であった。血清ガストリンは 251.11pg/ml と増加していた。血清学的検査では、直接クームス試験陰性で、サイロイドテスト

Table 1 Hematological findings on admission

Peripheral blood			Bone marrow		
RBC	317 × 10 <sup>4</sup>	/cmm	NCC	32,500	/cmm
Hb	12.3	g/dl	G/E	1.8	
Hct	37.1	%	Myeloblast	0.4	%
MCV	117	μm <sup>3</sup>	Promyelo.	2.4	%
MCH	38.8	pg	Myelo.	4.8	%
MCHC	33.2	%	Met.	3.2	%
Ret.	18	%	Stab	20.4	%
WBC	4,500	/cmm	Seg.	17.6	%
Stab	2	%	Eosino.	1.2	%
Seg.	15	%	Erythropoiesis	27.6	%
	19	%	Megaloblast	18.0	%
	10	%	Baso. E. B.	1.6	%
	5	%	Poly. E. B.	0.8	%
Eosino.	1	%	orth. E. B.	7.2	%
Lym.	47	%	Lym.	21.2	%
Plat.	21.0 × 10 <sup>4</sup>	/cmm	Plasma cell	1.2	%
Blood coagulation			Lymphocyte subpopulation		
PT	9.3	sec	T cell	82	%
APTT	30.6	sec	B cell	6	%
Fibrinogen	320	mg/dl	Karyotype	normal	

10<sup>3</sup>倍、マイクロゾームテスト80<sup>3</sup>倍と陽性を示し、血清補体価 CH<sub>50</sub> は 26.6 U/ml とやや低下していた。胃壁細胞抗体、内因子抗体はともに陽性であった。胃液検査では無酸であり、ガストリン刺激にまったく反応はみられなかった。Schilling 試験では、<sup>58</sup>Co-ビタミンB<sub>12</sub> 吸収率は5.1%と低下し、内因子付加 <sup>57</sup>Co-ビタミンB<sub>12</sub> 吸収率は15.5%と正常範囲であった。以上より悪性貧血と診断した。

また、胃レントゲン検査にて胃体上部前壁に隆起性病変を認め(図2)、内視鏡検査で同部位に山田II型ポリープ様病変を認め(図3b)、生検にて group IV, low atypical adenocarcinoma と診断された(図4b)。胃粘膜は全体に萎縮性胃炎の像を呈し、特に胃体部に強かった。

臨床経過：9月14日よりハイドロコバラミン1,000 μg 筋注週3回を開始し、2週間後にはHb14.6g/dl, RBC 441 × 10<sup>4</sup>/cmm, Hct 43.4%, MCV 98 μm<sup>3</sup> と貧血は改善し、10月2日 Billroth II 法にて胃全全摘術を行った。図5に切除胃標本を示すが、胃体部前壁に 21 × 16 × 5 mm の周囲との境界明瞭な隆起性病変を認め、表面は凹凸不整、硬さは軟、筋層との可動性は良好であった。組織学的検索では、良性腺腫性ポリ

ープの一部に癌巣を認め、ポリープの癌化と考えられ、深達度はmであった(図6)。胃体部では、胃底腺は消失し、腸上皮化生を伴う萎縮性化生性粘膜像を呈していた。幽門腺領域にも一部腸上皮化生を認めた。Grimelius 法による好銀染色では腫瘍部に陽性細胞は認められなかったが、幽門から体部にかけて陽性細胞が散在していた。

術後経過は良好で、退院後外来にて経過観察を行っているが、貧血そのほかの異常は認められていない。

### III 考 察

悪性貧血(以下 PA)の成因については、患者血中に内因子抗体、胃壁細胞抗体が見い出され、自己免疫学的機序が考えられている。本例は大球性高色素性貧血を呈し、骨髓にて巨赤芽球を認め、ビタミンB<sub>12</sub>(以下 B<sub>12</sub>) 低値を示し、Schilling 試験より胃内因子分泌障害に基づく B<sub>12</sub> 吸収障害による PA と考えられた。PA の予後との関連上、胃癌の合併は重要な問題としてとり上げられている。以下、これらの点を中心に本例と対比し文献的考察を加える。

PA に胃癌の合併の多いことが知られており、欧米における報告では Kaplan と Rigler<sup>1)</sup> らは293例中36



Table 2 Laboratory findings on admission

ESR	6	mm/h	Serological test		
Urinalysis	n. p.		CRP	(-)	
Feces	n. p.		RA	(-)	
Blood chemistry			D. Coombs	(-)	
TP	6.9	g/dl	LE test	(-)	
Alb	61.98	%	ANF	(-)	
$\alpha_1$	2.98	%	STS	(-)	
$\alpha_2$	7.72	%	Thyroid test	$\times 10^3$	
$\beta$	10.21	%	Microsome test	$\times 80^3$	
$\gamma$	17.11	%	Parietal cell antibody	$\times 10$ (+)	
BUN	17	mg/dl	Intrinsic factor antibody	(+)	
Uric acid	4.7	mg/dl	CEA	1.25	ng/ml
GOT	19	KU	IgG	1,290	mg/dl
GPT	11	KU	IgM	104	mg/dl
LDH	189	mIU/dl	IgA	177	mg/dl
T. Bil	0.8	mg/dl	CH <sub>50</sub>	26.6	U/ml
Alp	71	mIU	Others		
Fe	107	$\mu$ g/dl	Methylmalonic acid in urine		
TIBC	250	$\mu$ g/dl		29	mg/day
Cu	48	$\mu$ g/dl	Formiminoglutamate in urine		
Ferritin	220	ng/ml		2.7	mg/day
Vit. B <sub>12</sub>	130	pg/dl	Schilling test		
Folic acid	15.0	ng/ml	<sup>58</sup> Co-B <sub>12</sub>	5.1	%
Gastrin	251.11	pg/ml	<sup>57</sup> Co-B <sub>12</sub> plus intrinsic factor		
Erythropoietin	50	mIU/ml		15.5	%
			Gastric juice	anacidity	
			5-HIAA in urine	1.2	mg/l

例 (12.3%), Mosbeck と Videbaek<sup>2)</sup> は 115 例中 14 例 (12.2%) と高率であり, Elsborg と Mosbeck<sup>3)</sup> によれば PA の患者は一般人口における胃癌発生の頻度の約 3 倍高いと報告している。我国においては, PA は比較的まれな疾患であり, 胃癌の合併を報告した例は本例を含めて 30 例と少ない。白壁<sup>4)</sup> は 257 例中 15 例 (5.83%), 黒川<sup>5)</sup> は 20 例中 5 例 (20%) の胃癌合併を報告している。

最近, 貧血症例に対して B<sub>12</sub> の投与が多く行われるようになり, PA の病像を示す例が減少していることが推定されるが, PA の基礎病態としての胃の病変は B<sub>12</sub> の投与により消失するとは考えられず, 胃癌特に胃体部より上部に発生する胃癌症例の中には, 一部 PA と同様の病態の上に発生しているものが含まれている可能性がある。本例は PA 発症より 11 年後に胃ポリープ, さらに 6 年後に同ポリープ部位に胃癌の合併

を観察しえた貴重な症例といえる。

胃集検で発見される胃ポリープの頻度は 0.30%<sup>6)</sup>, 剖検例では 0.49%<sup>7)</sup> と少ないが, 一方 PA には胃ポリープの合併は多く, Elsborg ら<sup>8)</sup> によれば 68 人の PA の 4 年間の経過観察中, 胃ポリープを 25 人, 36.8% の高頻度に認めている。しかし, そのうち癌化したものは 1 例も認められていない。本例は, 中村<sup>9)</sup> による胃ポリープの病理組織学的分類の IV 型ポリープに相当し, 腺腫性ポリープの一部に癌化が認められた。中村は IV 型ポリープ 36 例中 13 例 (33.3%) に focal cancer を認め, 癌化は高率であり, 大腸腺腫以上に警戒すべき病変と考える必要があると述べている。一方, 種子田と石井<sup>10)</sup> は, 604 例のポリープ症例中胃生検により悪性を否定し得た 68 例の 6 カ月以上の経過観察で悪性化したものは 1 例もなく, 10~20 年の長期間の観察が必要であると述べている。本邦における PA

の胃癌合併例のうち胃ポリープの癌化例の報告はなく、I型早期癌も本例を含めて4例であり、PAの胃ポリープについては、その組織像に注目し、長期的観察が必要と思われた。

次に胃癌の発生部位に関しては、一般に胃癌は幽門前庭部に多く発生し、全体の70%を占めるとされるが、PAでは趣きを異にしており、Schellら<sup>11)</sup>はPAの胃癌合併94例中58.3%が、またGlass<sup>12)</sup>は179例中56.9%が胃体部ないし噴門部に発生をみた述べている。本例も胃体部前壁に認められた。このことは、PAでは胃底腺領域に高度の粘膜萎縮を認めることと関係が深いと考えられた。Stricklandら<sup>13)</sup>は、慢性萎縮性胃炎を免疫現象、形態学および分泌機能によりA型、B型に分け、24年以上にわたる長期的追跡観察を行ったが、壁細胞抗体陽性で、びまん性の胃体部胃炎を示し、無酸症で高ガストリン血症を示したA型30例のみから悪性貧血5例(16%)の発生を見ている。福地ら<sup>14)</sup>は、ファイバースコープによる直視下生検法による系統的な生検組織学的検索を行い、PAの胃粘膜の特異的变化は、胃底腺粘膜のびまん性の高度の萎縮と考えられると述べている。本例も胃体部から噴門の粘膜萎縮は著明であった。

PAの成因に関しては、InadaとGlass<sup>15)</sup>は壁細胞抗体および内因子抗体を含むヒトIgGをラットに12週連日投与して、これら抗体がPAあるいは慢性胃炎の胃粘膜障害を促進している可能性を示唆する所見を得ている。JacobとGlass<sup>16)</sup>はヒト胃粘膜切片に壁細胞抗体ないし内因子抗体を作用させ、壁細胞内で抗原とcomplexを作り、これが補体結合性を示したと報告している。阿部ら<sup>17)</sup>はPAおよび慢性胃炎の半数にCH<sub>50</sub>の軽度の低下が証明されたとしているが、本例でも、26.6U/mlと低値を示した。また、本例では、抗甲状腺抗体が陽性を示したが、PAでは高率(50~

60%)に陽性であり<sup>18)</sup>、橋本病の合併がみられること、PAにおけるB<sub>12</sub>吸収不良がステロイドホルモン投与によって改善された症例のある<sup>19)</sup>ことも、自己免疫学的機序の関与を推論させる。他方、Roseら<sup>20)</sup>はB<sub>12</sub>吸収不全を伴わない血清内因子陽性の甲状腺疾患を3~7年観察し、PAへの移行はみられなかったという。Irvineら<sup>21)</sup>も90例の無酸症の萎縮性胃炎を1~15年間観察し、この間に血清内因子陽性7例、陰性10例にB<sub>12</sub>吸収障害を認めたと報告している。このように血清内因子抗体がPAの発症に直接関連するものではないことを示す報告もある。また、細胞性免疫に病的意義を求めようとする試みもあるが、今後さらに検討が必要と思われる。PA患者が同一家系内に多発することもみられ、遺伝的素因も検討されているが、染色体、HLAの検索では関連性ははっきりしていない。

B<sub>12</sub>は成人人体内に約5mg存在し、1日の必要消費量は2.6μgと言われ、体内貯蔵量が10%以下、すなわち500μg以下になると巨赤芽球性貧血が現れるといわれている。胃全摘手術をうけると内因子欠如により食物中からのB<sub>12</sub>吸収は途絶えるが、この胃切除後悪性貧血では、約5年後に貧血が出現する計算になる。本例は初回発症より2回の再発をおこしたが、第1回目は6年後に、第2回目はさらに11年後に発症している。このような再発期間の差は、B<sub>12</sub>による治療法、B<sub>12</sub>体内貯蔵量、B<sub>12</sub>吸収量が関係すると思われるが、本例の経過はPAの再発を考える上で参考になり、術後も十分な観察が必要と考えられた。

#### IV 結 語

悪性貧血の胃ポリープ、さらに同部位に早期胃癌を合併した1例を経験し、悪性貧血の胃癌合併、悪性貧血の成因について若干の考察を加えた。

#### 文 献

- 1) Kaplan, H.S. and Rigler, L.G. : Pernicious anemia and carcinoma of the stomach. *Am J Med Sci*, 209 : 339-348, 1945
- 2) Mosbeck, J. and Videbaek, A. : Mortality from and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anemia. *Br Med J*, 2 : 390-394, 1950
- 3) Elsborg, L. and Mosbeck, J. : Pernicious anemia as a risk factor in gastric cancer. *Acta Med Scand*, 206 : 315-318, 1979
- 4) 白壁彦夫, 徳弘英生, 平沢 康, 西沢 護, 武田從信, 松村康一 : Addison Biermer 悪性貧血の胃癌合併例について。胃と腸, 6 : 35-40, 1971
- 5) 黒川きみえ, 丸山正隆, 渡辺伸一郎, 白鳥敬子, 大田由己子, 鈴木博孝, 竹本忠良 : 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 : 66-77, 1981



- 6) 野本一夫：胃癌一癌のスクリーニングから確診まで一。治療，64：219-224，1981
- 7) 中村卓次：消化管ポリロープ診療に必要な数値表一。日臨，32：1669，1969
- 8) Elsborg, L., Andersen, D., Myhre-Jensen, O. and Bastrup-Madsen, P. : Gastric mucosal polyps in pernicious anemia. Scand J Gastroenterol, 12 : 49-52, 1977
- 9) 中村卓次：胃ポリロープの病理—腺腫を中心に—。最新医学，36：5-20，1981
- 10) 種子田哲郎，石井 学：胃ポリロープの経過観察。Gastroenterol Endosc, 16 : 311-313, 1974
- 11) Schell, R.F., Dockerty, M.B. and Comfort, M.W. : Carcinoma of the stomach associated with pernicious anemia. Surg Gynec Obstet, 97 : 710-820, 1954
- 12) Glass, G.B.J. : The natural history of gastric atrophy. Am J Dig Dis, 10 : 376-398, 1965
- 13) Strickland, R. G., Baur, S., Ashworth, L.A.E. and Taylor, K.B. : A correlative study of immunological phenomena in pernicious anemia. Clin Exp Immunol, 8 : 25-36, 1971
- 14) 福地創太郎，山田直行，紫芝良昌，山崎ゆう子，西蔭三郎，原 満，望月孝規：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，15：187-199，1980
- 15) Inada, M. and Glass, G.B.J. : Effect of prolonged administration of homologous and heterologous intrinsic factor antibodies on the parietal and peptic cell masses and secretory function of the rat gastric mucosa. Gastroenterology, 69 : 396-408, 1975
- 16) Jacob, E. and Glass, G.B.J. : The participation of complement in the parietal cell antigen-antibody reaction in pernicious anemia and atrophic gastritis. Clin Exp Immunol, 5 : 141-153, 1969
- 17) 阿部 師，片山 敬，小宮正文：慢性胃炎の免疫学的研究。内科，38：305-309，1976
- 18) 森下玲児，内野治人：自己免疫病としての悪性貧血。最新医学，34：2142-2151，1979
- 19) Jeffries, G.H. : Recovery of gastric mucosal structure and function in pernicious anemia during prednisolone therapy. Gastroenterology, 48 : 371-378, 1965
- 20) Rose, M.S., Chanarin, I., Doniach, D. and Brostoff, J. : Intrinsic factor antibodies in absence of pernicious anemia. Lancet, 2 : 13, 1970
- 21) Irvine, W.J., Cullen, D.R. and Mawhinney, H. : Natural history of autoimmune achlorhydric atrophic gastritis. Lancet, 2 : 482-485, 1974

(57. 11. 25 受稿)