

症例

Helicobacter pylori 感染に伴う Ménétrier 病に 早期胃癌を合併した 1 例

齋藤悠¹⁾、高橋広喜¹⁾、鶴飼克明¹⁾、鈴木森香¹⁾、森俊一¹⁾、塩塚かおり²⁾、荒誠之²⁾

1) 国立病院機構仙台医療センター 総合診療科

2) 国立病院機構仙台医療センター 消化器内科

抄録

症例は 67 歳、男性。全身の浮腫と息切れを自覚し、近医を受診。胸・腹水貯留と低蛋白血症を認めたため当科へ紹介となった。当科受診時、顔面、体幹、下肢におよぶ著明な浮腫を呈していた。血液検査では、総蛋白 4.3g/dl、アルブミン 1.8g/dl と低値を認めた。血中抗 *H.pylori* IgG 抗体は陽性であった。胸腹部 CT 検査では、胸水、腹水の貯留を認め、体幹部の皮下組織は浮腫により高度に肥厚し、胃壁の肥厚も認めていた。蛋白漏出シンチグラフィ検査で胃からの蛋白漏出を認めたこと、更に上部消化管内視鏡検査において胃体部を中心に巨大皺壁を呈していたことから、*H.pylori* 感染に伴う Ménétrier 病による蛋白漏出性胃腸症と診断した。*H.pylori* の除菌治療を開始したところ、約 2 週間の経過で全身の浮腫は速やかに改善した。除菌治療 10 日目に施行した上部消化管内視鏡検査では、巨大皺壁や粘膜腫脹の改善を認めた。また、前庭部の後壁に境界明瞭な 0・II a 病変を認め、生検にて高分化型管状腺癌であった。退院 1 か月後に内視鏡的粘膜下層剥離術を施行、合併症なく終了し、病理組織学的にも治癒切除の結果であった。除菌 2 か月後に行った *H.pylori* の便中抗原は陰性であった。*H.pylori* 除菌療法が奏功した Ménétrier 病による蛋白漏出性胃腸症の症例を経験した。Ménétrier 病に合併する胃癌の検索も重要であることを示唆する症例であった。

キーワード：Ménétrier 病、胃癌、蛋白漏出性胃腸症、*Helicobacter pylori*

1. はじめに

Ménétrier 病は、胃の巨大皺壁を特徴とする肥厚性胃炎であり、しばしば蛋白漏出性胃腸症を伴う疾患である。近年、発症原因として *Helicobacter pylori* (以下 *H.pylori*) 感染との関連が明らかとなり、除菌療法によって軽快することが知られている¹⁻³⁾。今回我々は、蛋白漏出性胃腸症に起因する全身性浮腫をきっかけに、*H.pylori* 陽性の Ménétrier 病と診断し、*H.pylori* 除菌治療および合併した早期胃癌の内視鏡治療により良好な経過を確認できた 1 例を経験したので報告する。

2. 症例

症 例：67 歳、男性

主 訴：全身の浮腫

家族歴：特記すべき事項なし

生活歴：喫煙：10 本 /47 年間、飲酒：週 3 回程度 (焼酎約 100ml /回)

既往歴：30 歳代 十二指腸潰瘍穿孔手術

現病歴：20XX 年 1 月中旬より下腿に浮腫を自覚するようになった。浮腫は徐々に全身に広がり、軽い労作時の息切れ、腹部膨満、陰茎部の浮腫のための排尿困難、眼瞼浮腫による視野の狭窄などの症状を訴え、近医を受診した。全身の浮腫に加え胸・腹

水と著明な低蛋白血症を認めためたため当科紹介となった。

初診時現症：身長 163cm、体重 63 kg（半年前より約 15 kg 増加）、BMI 23.7、体温 36.1℃、脈拍 86 回/分・整、呼吸数 15 回/分、血圧 175/90mmHg、SpO₂:97%（room air）。顔面は全体に浮腫状に腫脹を呈していた。眼瞼結膜蒼白なく、眼球結膜に黄染を認めず。表在リンパ節を触知せず、頸静脈怒張を認めず。呼吸音清、心雑音聴取せず。体幹から両下肢に著明な浮腫を認め、陰茎にも高度の浮腫を呈していた。

血液検査：総蛋白 4.3g/dl、アルブミン 1.8g/dl と著明な低蛋白血症を認めた。軽度の腎機能障害を認めるが肝機能障害なく腫瘍マーカーは正常範囲内であった。血中抗 *H.pylori* IgG 抗体は陽性であった (Table1)。

WBC	5400 / μ l	TP	4.3 g/dl
RBC	426 10 ³ / μ l	Alb	1.8 g/dl
HB	13.1 g/dl	T-Bill	0.4 mg/dl
PLT	21.7 10 ⁴ / μ l	AST	32 IU/L
PT-INR	0.85	ALT	18 IU/L
		Ch-E	111 IU/L
CEA	3.9 ng/ml	γ-GTP	29 IU/L
CA19-9	2.8 U/ml	LDH	330 IU/L
AFP	3.3 ng/ml	BUN	22 mg/dl
		Tchol	66 mg/dl
IgA	131 mg/dl	CREA	1.02 mg/dl
IgG	586 mg/dl	Na	149 mEq/L
IgM	82 mg/dl	K	3.8 mEq/L
H.p-IgG	> 100	Cl	115 mEq/L
		血糖	95 mg/dl
CRP	1.4 mg/dl		

Table 1 : 入院時血液検査

胸腹部 CT 検査：胸・腹水の貯留を認め、体幹部の皮下組織は浮腫により高度に肥厚していた。胃壁の肥厚を認めたが、肝脾腫なく、胸腹部のリンパ節腫大は認めなかった (Figure 1)。

蛋白漏出シンチグラフィ検査：^{99m}Tc-HAS (human serum albumin) を用いた蛋白漏出シンチグラフィでは、試薬を静注した 1 時間後より胃に淡い集積を認め、時間経過とともに小腸へ移行したため、胃からの蛋白漏出と考えられた (Figure 2)。

上部消化管内視鏡検査：胃体上部から中部の粘膜は全体的に発赤調で巨大皺壁を呈していた (Figure



Figure 1

入院時 CT 所見：胸腹部 CT 検査：胸水、腹水の貯留を認め、体幹部の皮下組織は浮腫により高度に肥厚していた。胃壁の肥厚を認めたが、肝脾腫なく、胸腹部のリンパ節腫大は認めなかった。

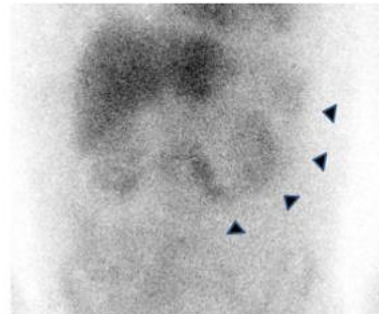


Figure 2

蛋白漏出シンチグラフィ検査：^{99m}Tc-HAS (human serum albumin) を用いた蛋白漏出シンチグラフィでは、1 時間後より胃に淡い集積を認めた (矢頭)。

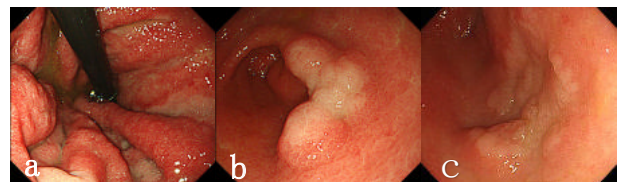


Figure 3

上部消化管内視鏡検査

a: 胃体上部から中部の粘膜は全体的に発赤調で巨大皺壁を呈していた。

b: 前庭部後壁中央付近にびらん・陥凹を伴う褪色調の隆起性病変を認めた。

c: 前庭部の後壁に O・II a 病変を認めた (再検時)。

3a)。前庭部後壁に、中心にびらん・陥凹を伴う 2cm 強の褪色調隆起性病変を認めた (Figure 3b)。

胃生検病理組織検査：胃体部の肥厚した皺壁より生検した結果、胃粘膜は腺窩上皮の過形成を呈していた。固有層には浮腫状変化を伴い、好中球を含む炎症細胞浸潤、線維芽細胞、毛細血管の増生を認

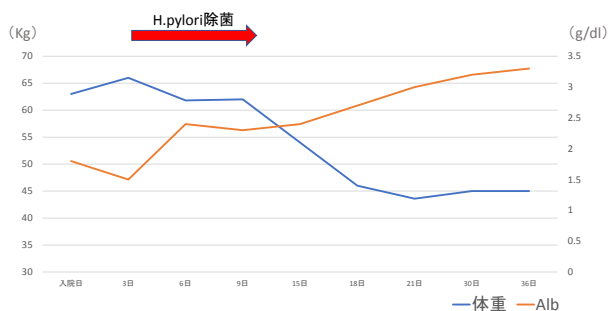


Table 2 : 入院後の体重とアルブミン値の推移

め、慢性胃炎の像を呈していた。生検検体からも *H.pylori* は軽度から中程度認められた。

入院後経過：全身性の浮腫は、*H.pylori* に関連した Ménétrier 病による蛋白漏出性胃腸症が原因と判断し、amoxicillin 1,500mg/日、clarithromycin 400mg/日、lansoprazole 60mg/日による除菌治療を開始した。除菌治療開始3日目頃より、血清アルブミン値が改善し、約2週間の経過で全身の浮腫も速やかに消失した (Table 2)。除菌治療10日目に施行した上部消化管内視鏡検査では、巨大皺壁、粘膜の腫脹は改善が見られた。前回の内視鏡検査で認めていた前庭部の後壁の病変は境界明瞭な0-II a病変を呈し、生検の結果、高分化型管状腺癌の診断であった (Figure 3c)。その1か月後に内視鏡的粘膜下層剥離術を施行し、経過は良好であった。除菌2か月後に施行した *H.pylori* の便中抗原は陰性であり除菌成功が確認された。

3. 考察

Ménétrier 病は1888年 Ménétrier が胃粘膜の著明な肥厚により巨大皺壁を来した症例を報告し⁴⁾、現在の疾患概念の基礎となっている。しかし、その病態や組織所見の解釈について、いまだ確立され

ていないため明確な診断基準は存在していないのが現状であり、実際は肥厚性胃炎または巨大皺壁症に低蛋白血症や低酸症を伴うものが本疾患として報告されている。1988年 Stolte⁵⁾らは、138人の Ménétrier 病患者の88%に *H.pylori* 感染が陽性であり、*H.pylori* 除菌治療成功症例の90%に巨大皺壁の消失を認めたと報告した⁶⁾。この頃より Ménétrier 病には *H.pylori* が大きく関わっていると考えられるようになったが、*H.pylori* 陰性例や除菌治療が奏功しない症例もあり^{7,8)}、すべての病因が解明されているわけではない。胃巨大皺壁症の発生には、Transforming growth factor- α ^{9,10,11)}、hepatocyte growth factor や Interleukin 1 β などの炎症性サイトカインが関与し¹²⁾、上皮細胞増殖・分化の異常を引き起こし、胃粘膜の肥厚、さらには、胃癌の発生との関連が指摘されている。

H.pylori 感染は胃癌のリスク因子の一つであり¹³⁾、*H.pylori* 感染が炎症性サイトカインの産生を亢進させることにより、酸分泌抑制や増殖因子、フリーラジカルの産生が起こり、DNA 損傷、癌抑制遺伝子の不活化、胃内細菌の増加などが引き起こされ、胃癌の発生につながると考えられている¹⁴⁾。皺壁幅と胃癌の発生率に相関があるとの報告¹⁴⁾もあり、巨大皺壁のない *H.pylori* 感染のある患者より、巨大皺壁も持つ患者は胃癌のリスクが増大している可能性が指摘されている。

1995年の足立ら¹⁵⁾以降、国内でも Ménétrier 病と *H.pylori* 感染の関連が報告されはじめた。過去20年間の医学中央雑誌で「Ménétrier 病」と「胃癌」をキーワードに検索 (1998～2018、会議録を除く) した結果、詳細に検討し得た両者の合併例は自験例を含め6例であった (Table 3)。平均年齢は58.1

年度	報告者	年齢/性別	症状	組織	部位	皺壁	低蛋白血症	H.p感染	除菌治療	経過
1999	堀ら	68/F	心窩部不快感、下痢	粘液腺癌	噴門直下	幽門部	+	記載なし	記載なし	胃全摘術、改善
2001	門脇ら	53/F	検診で発見	高分化型腺癌	胃体部	胃体下部～幽門部	-	記載なし	記載なし	幽門側胃全摘術、良好
2001	松田ら	46/M	検診で発見	低分化型腺癌	胃体部	胃体下部	-	+	治療試行	胃全摘術、化学療法
2010	小澤ら	48/F	貧血	高分化型/印環	胃全体	胃体部	+	+	治療済み	胃全摘術、良好
2012	赤穂ら	66/M	胃重苦感	高～中分化型腺癌 2カ所	胃体上部、下部	胃体部	-	+	治療試行	胃全摘術、良好
2018	本症例	68/M	浮腫	高分化型腺癌	幽門部	前庭部、胃体部	+	+	治療試行	良好、内視鏡的切除

Table 3 : 本邦における Ménétrier 病と胃癌の合併例 (1998～2018年)

歳で、性差はなく、腫瘍の組織型は高分化型管状腺癌が多数を占めた。半数に低蛋白血症を伴い、*H.pylori* 感染は記載のないもの以外全例陽性であった。いずれも *H.pylori* 除菌治療と腫瘍切除により全例良好な経過をたどっている。合併した胃癌は、自験例を含めた 4 例は巨大皺壁が見られた部位以外の部位であり、5 例は単発、1 例は多発病変であった¹⁶⁻²⁰⁾。また、巨大皺壁が影響し、胃癌の診断の困難な例も報告¹⁸⁾されており、慎重な検索と経過観察が必要と思われる。

4. 結語

蛋白漏出による著明な全身性浮腫で発症し、*H.pylori* 除菌治療が奏功し、かつ合併した早期胃癌を内視鏡的に切除しえた Ménétrier 病の 1 例を経験した。本症例のように、早期の段階で診断される例もあることから、Ménétrier 病では、合併する胃癌の可能性も念頭に検索を行うことも重要である。

5. 文献

- 1) Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, et al. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of Helicobacter pylori-Is Helicobacter pylori a pathogenic factor in Ménétrier's disease?. Gut 1994;35:701-704
- 2) Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, et al. Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in Helicobacter pylori associated enlarged fold gastritis. Gut 1994;35:1571-1574.
- 3) Murayama Y, Miyagawa J, Shinomura Y, et al. Morphological and functional restoration of parietal cells in Helicobacter pylori associated enlarged fold gastritis after eradication. Gut 1999;45:653-661
- 4) Ménétrier P. Des polyadenomes gastriques et leur rapport avec le cancer de l'estomac. Arch Physiol Norm Pathol 1. 1888;32:236-262
- 5) Bayerdorffer E, Ritter MM, Hatz R, et al. Menetrier's Disease and Helicobacter pylori. N Engl J Med 1993; 329:60
- 6) Stolte M, Bätz CH, Bayerdorffer E, et al. Helicobacter pylori eradication in the treatment and differential diagnosis of giant folds in the corpus and fundus of the stomach. Z Gastroenterol. 1995;33:198-201
- 7) Endo T, Arimura Y, Adachi Y, et al. A case of Ménétrier's disease without Helicobacter pylori infection : Dig Endosc. 2012;44:275-279
- 8) 佐藤望、中原一有、森田亮、他：肝門部胆管がんの腫瘍随伴症と考えられた Ménétrier 病の 1 例：日本消化器病学会雑誌 2016;113 : 975-982
- 9) Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ, et al. Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Ménétrier's disease: supportive evidence from humans and transgenic mice. Gastroenterology. 1992 ;103:1950-63
- 10) Nomura S, Settle SH, Leys CM, et al. Evidence for repatterning of the gastric fundic epithelium associated with Ménétrier's disease and TGFalpha overexpression. Gastroenterology. 2005 ;128(5):1292-305.
- 11) Bluth RF, Carpenter HA, Pittelkow MR, et al. Immunolocalization of transforming growth factor-alpha in normal and diseased human gastric mucosa. Hum Pathol. 1995 ;26:1333-40.
- 12) Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, et al. Increased production of interleukin 1β and hepatocyte growth factor may contribute to foveolar hyperplasia in enlarged fold gastritis. Gut 1996;39:787-794
- 13) Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, et al. Effect of Helicobacter pylori infection Combined with CagA and Pepsinogen Status on Gastric cancer Development among Japanese Men and Women: A Nested Case-Control Study:

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006 ;15:1341-1347
- 14) 村山洋子、佐野村珠奈、篠村恭久、他：皺襞肥大型胃炎の診断と治療：Gastroenterological Endoscopy 2013 ; 55 : 237-249
- 15) 足立英世：Helicobacter pylori の検出された Ménétrier 病の 1 例：茨城県医学雑誌 1995 : 31 : 43
- 16) 堀晴子、孝富士喜久生、青柳慶史郎、他：Ménétrier 病に合併した進行胃癌の 1 例：臨牀と研究 1999 ; 75 : 135-139
- 17) 門脇正美、滝口伸浩、幸田圭史、他：過形成胃炎類似の内視鏡像を呈した表層拡大型早期胃癌の 1 例：Progress of Digestive Endoscopy 1991;58:80-81
- 18) 松田俊太郎、清崎浩一、川妻史明、他：非腫瘍性巨大皺襞に発生した 4 型胃癌の 1 症例：自治医大紀要 2001 : 24 : 115-120
- 19) 小澤俊文、和知栄子、山下直行、他：早期胃癌と Ménétrier 病を合併し、家系内発症した胃限局型若年性ポリポージスの 1 例：日消誌 2010 ; 107 : 1641-1650
- 20) 赤穂宗一郎、津村剛彦、岡部純弘、他：胃巨大皺襞症を呈し、10 年間の経過観察中に粘膜下腫瘍様進行胃癌を発症した diffuse cystic malformation の 1 例：日消誌 2012 ; 109 : 1910-1919