

慢性肝疾患における特徴的胃体部 発赤所見に関する研究

新潟大学医学部内科学第三教室（主任：市田文弘教授）

塚田 芳久

Studies on The Red Spots on Gastric Mucosa in
Patients with Chronic Liver Disease

Yoshihisa TSUKADA

*The Third Department of Internal Medicine, Niigata
University School of Medicine
(Director: Prof. Fumihiko ICHIDA)*

In the series of endoscopic examinations of the patients with chronic liver disease, I found the specific gastric mucosal changes, named red colored caviar like gastritis (RCC gastritis). The distinctive features of RCC gastritis were as follows: 1 They were the red spots of gastric mucosa having the appearance just like "a red colored caviar". 2. These red spots appeared in the gastric area and were surrounded by a fine white reticular pattern separating the areas. This gastritis occurred mainly on the fundal gland regions in greater curvature of gastric body.

Histological findings of RCC gastritis were as follows: There were dilated vessels, ectasia of capillaries and veins in the red spots. No acute inflammatory changes were observed, at all.

RCC gastritis recognized in 29.4% out of 218 patients with liver cirrhosis and 29.1% out of 24 patients with primary biliary cirrhosis. Mean ICG R15 levels were 29.6% in 45 patients with RCC gastritis and 20.1% in 145 patients without RCC gastritis (statistically significant $p < 0.01$).

Percutaneous transhepatic portography was achieved 24 patients in this series. Under the condition of collateral vein routes, they were classified into 3 types. RCC gastritis was recognized at 71.4% in type 1 (paraesophageal route only), 33.3% in type 2 (paraesophageal and other routes), none in type 3 (others except paraesophageal routes). Mean

Reprints request to: Yoshihisa TSUKADA
The Third Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第三内科学教室
塚田 芳久

portal vein pressures in patients with RCC gastritis were 362 ± 47 mmH₂O and 286 ± 86 mmH₂O in without RCC gastritis ($p < 0.05$).

In summary, RCC gastritis was pathogenetically congestive gastropathy under the condition of portal hypertension due to chronic liver disease and was considered to take part in the hemorrhagic gastric mucosal lesions in such clinical features.

Key words: Chronic liver disease, Hemorrhagic gastritis, Red colored caviar like gastritis

慢性肝疾患, 出血性胃炎, イクラ状胃炎

I. 結 言

慢性肝疾患における上部消化管病変について従来の報告の多くは, 食道静脈瘤や潰瘍病変を中心に取り上げられてきた。それは, 慢性肝疾患において, これらの病変が出血源として予後を左右するためである。最近, その出血源となる病変として, 胃炎が加えられて注目されるようになってきた。しかし, 出血性胃炎を適確に捕らえるためには, 緊急内視鏡検査を行う必要があるだけでなく, 出血のために胃粘膜性状の観察が困難であることを克服する必要がある。その上に, 食道静脈瘤や潰瘍による出血と併発した場合には, 上部消化管における出血源としての確認ばかりでなく病変としての認識すらできないことがある。そのため出血性胃炎の病態を把握しようとしても, 直接的観察を行うことが困難で, 詳細な検討は不可能に近かった。

一方, 慢性肝疾患患者の胃内視鏡所見には, 特徴的な発赤所見や特異な粘膜状態があるとの報告が散見されるようになった¹⁾²⁾³⁾。そして, これらは出血性胃炎の前後に観察されるので, 出血性病変を分析するためには検討する必要があると考えた。そこで, 慢性肝疾患に特徴的な胃粘膜所見として, 胃体部の斑状発赤をイクラ状胃炎 (Red Colored Caviar-like Gastritis: RCC-Gastritis) と呼称し, その特徴を明らかにするとともに肝疾患との関連性の検討を加え, 両病変の関係を探ろうとした。

本研究ではこのイクラ状胃炎を中心に, 基礎疾患である肝疾患や門脈圧亢進と上部消化管病変との関連性について検討したので, その大要を報告する。

II. 対 象

対象症例は, 新潟大学付属病院第三内科に入院し, 肝組織診断を受けた症例に限った。すなわち1980年1月から1984年12月の5年間に得られた症例は658例であり,

この中から同時期に上部消化管内視鏡検査を受けた429例を本研究の対象とした。

III. 方 法

イクラ状胃炎とは, 内視鏡的に観察された特徴的斑状発赤を指し, その所見がイクラ (“Red Colored Caviar”) に似ているところから命名したものである。以下にその特徴を示す。

1) 内視鏡的に認めた胃粘膜の斑状発赤所見で, 多くは瀰漫性に見られる (red spots resembling “a Red Colored Caviar”: Figure 1 カラー付図)。

2) 胃体部大彎の胃底腺領域に多く認められ, 発赤は胃小区模様を呈しその境界は白色網状のコウラ模様を示す (a fine white reticular pattern separating the areas: Figure 2 カラー付図)。ただし, 萎縮性変化の強い領域, 特に胃体部小彎での胃小区模様は不鮮明である (Figure 3 カラー付図⁴⁾)。

3) この斑状発赤の内視鏡所見は空気注入量により左右されることはない。臨床的には, 非代償性肝硬変への移行の前後, 食道静脈瘤に対する手術や硬化療法の前後⁵⁾, など経過観察の過程で, 程度の増減や出没といった差異を認めることがある。そして, 時には発赤から漏出性出血を生じることがある⁶⁾ (Figure 4 カラー付図)。

4) 嘔吐反射による胃穹窿部の食道への滑脱などが原因で生じた斑状発赤や, 内視鏡などの機械的刺激による発赤は除く。

以上の特徴を示す胃粘膜所見をイクラ状胃炎と呼称し, 多少にかかわらず認められた症例を陽性者として, 以下の観点から分析検討した。

1. イクラ状胃炎の光顕所見と粘液状況

胃粘膜生検標本の光顕像及び拡大内視鏡所見から見た発赤と, 粘液染色所見について検討した。

2. 背景因子としての肝疾患

イクラ状胃炎陽性者の頻度と肝組織診断や肝機能成績

との関係を比較して、肝疾患との関連性を検討した。

3. イクラ状胃炎と門脈圧亢進

経皮経肝門脈造影 (PTP: Percutaneous transhepatic portography) 所見、門脈圧測定値および食道静脈瘤の程度とイクラ状胃炎との関連性を検討した。

IV. 成 績

1) イクラ状胃炎の光顕所見と粘液状況

A. イクラ状胃炎の生検組織像

典型的なイクラ状胃炎を示す胃体中部大彎からの生検組織の HE (Hematoxyline Eosin) 染色像では (Figure 5 カラー付図)、ほとんど萎縮のない胃底腺領域の所見を呈し、粘膜から粘膜下層にかけ極く表層に著明に拡張した細血管を多数認めた。イクラ状胃炎の生検組織像には、萎縮や細胞浸潤の程度に一定の傾向はなく、既存の胃炎分類の範疇に収めることはできなかった。発赤に一致する所見としては、各々の標本に拡張した細血管を認め、これが発色の主たる要因と考えた。また、この発赤は炎症所見に乏しく、そのためか内視鏡的には境界が鮮明となり胃小区単位で斑状に見えるが、その様子は拡大内視鏡により一層明かであった (Figure 6 カラー付図)。

B. イクラ状胃炎の粘液染色像

粘膜の状態を知るために生検組織像に粘液染色 (PAS + Alcian Brue 染色) を施し、その粘液量を比較した結果では、肝硬変症例の胃粘膜粘液量には症例によりかなりの差異があった (Figure 7 カラー付図)。とくにイクラ状胃炎の所見を経過中に度々認めた症例に粘液量の少ない傾向があったが、発赤の消長に伴う粘液量の増減はあまりなく、短期間の経過においては粘液の状態は各症例毎にはほぼ一定であった。したがって、発赤と粘液量の間に関係は確認できなかった。

2) 背景因子としての肝疾患

A. イクラ状胃炎出現頻度と肝組織診断

対象のうち 424 例の肝組織診断は、肝硬変 (LC: Liver Cirrhosis) 218 例、慢性肝炎活動性 (CAH: Chro-

nic Active Hepatitis) 57 例、慢性肝炎非活動性 (CIH: Chronic Inactive Hepatitis) ~ 正常 82 例、アルコール性肝線維症 (Alcoholic Hepatic Fibrosis) 43 例、原発性胆汁性肝硬変 (PBC: Primary Biliary Cirrhosis) 24 例であった。これらの症例のなかでイクラ状胃炎の出現頻度は、LC 64 例 (29.4%)、CAH 6 例 (10.5%)、CIH ~ 正常 1 例 (1.2%)、Alcoholic Hepatic Fibrosis 4 例 (9.3%)、PBC 7 例 (29.1%) であり LC と PBC において出現率は有意に高く ($p < 0.05$)、肝病変の悪化に伴い頻度が高くなる傾向を示した (Table 1)。

B. イクラ状胃炎と ICG 停滞率

対象症例のうち同時期の ICG 停滞率 (R 15) の値の得られた症例は 190 例であった。これらをイクラ状胃炎の認められた群 45 例と認められなかった群 145 例に分け、各々の ICG 停滞率を比較すると、 $29.6 \pm 14.5\% : 20.1 \pm 12.6\%$ となり、二群間には有意の差を認めた ($p < 0.01$)。

また逆に ICG-R 15 の値からイクラ状胃炎の出現率を比較してみた。10%以下 41 例中 2 例 (4.9%)、10% ~ 20% 61 例中 13 例 (21.3%)、20% ~ 30% 41 例中 12 例 (29.3%)、30% ~ 40% 23 例中 8 例 (34.8%)、40% 以上 24 例中 11 例 (45.8%)、と ICG 停滞率の上昇に伴ってイクラ状胃炎の出現頻度も有意に ($p < 0.05$) 増加していた (Figure 8)。

3) イクラ状胃炎と門脈圧亢進

A. イクラ状胃炎と側副血行

PTP 所見により側副血行路の方向を検討した 24 例について、イクラ状胃炎の出現頻度との関係をみた。PTP 像から側副血行路を傍食道方向 (Type 1) とそれ以外の方向 (Type 2) に分けると、Type 1 は 14 例でそのうちイクラ状胃炎を認めるものが 10 例 (71.4%) であった。Type 1 と Type 2 の二方向に側副血行路を持つ症例は 3 例でイクラ状胃炎は 1 例 (33.3%) にのみ見た。一方、Type 2 のみが造影された症例 7 例には 1 例もイクラ状胃炎を認めなかった (Figure 9)。

Table 1 Red Colored Caviar like Gastritis and Liver Histology

Histological Diagnosis	Red Colored Caviar like Gastritis
Liver Cirrhosis	64 / 218 Cases (29.4%)
Chronic Active Hepatitis	6 / 57 Cases (10.5%)
Chronic Inactive Hepatitis ~ Normal	1 / 82 Cases (1.2%)
Alcoholic Hepatic Fibrosis	4 / 43 Cases (9.3%)
Primary Biliary Cirrhosis (PBC)	7 / 24 Cases (29.1%)

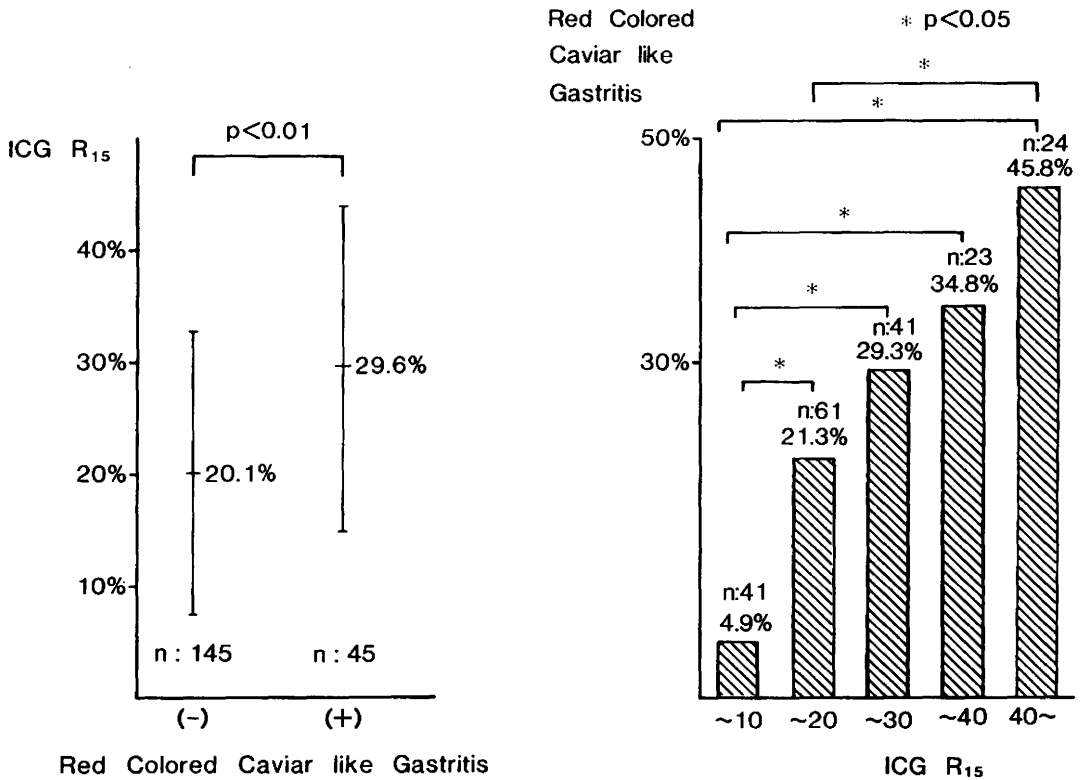


Figure 8 Red Colored Caviar like Gastritis and ICG R₁₅

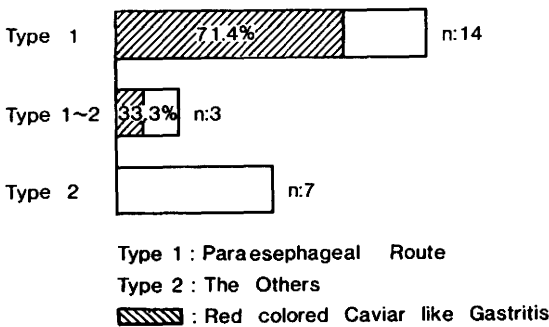


Figure 9 Collateral Vein and Red Colored Caviar like Gastritis

B. イクラ状胃炎と門脈圧

PTP 施行時に測定した門脈圧について検討した。イクラ状胃炎を認めた12例の門脈圧は $362 \pm 47 \text{mmHg}$ で、イクラ状胃炎の認められない9例の $286 \pm 86 \text{mmHg}$ に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。また、イクラ状胃炎の頻度の高いPBC症例4例の門脈圧は、LC症例の門脈圧に比べ更に高い傾向にあった (Figure 10)。

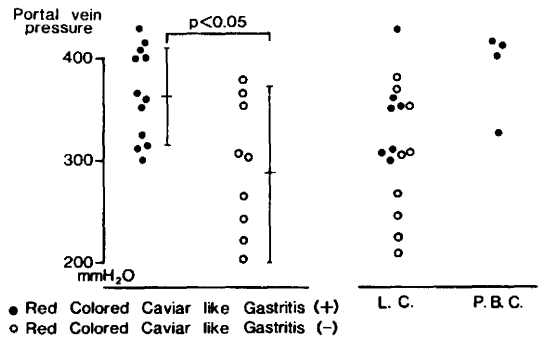


Figure 10 Red Colored Caviar like Gastritis and Portal Vein Pressure

C. イクラ状胃炎と食道静脈瘤

イクラ状胃炎と食道静脈瘤の関係を検討する目的で、LC症例218例についてF因子毎のイクラ状胃炎出現率を示した (Figure 11)。食道静脈瘤を認めない44例中5例 (11.4%) や F 1 症例100例中19例 (19.0%) に比べ F 2 以上の74例中40例 (54.1%) は有意に高い出現率であった ($p < 0.05$)。

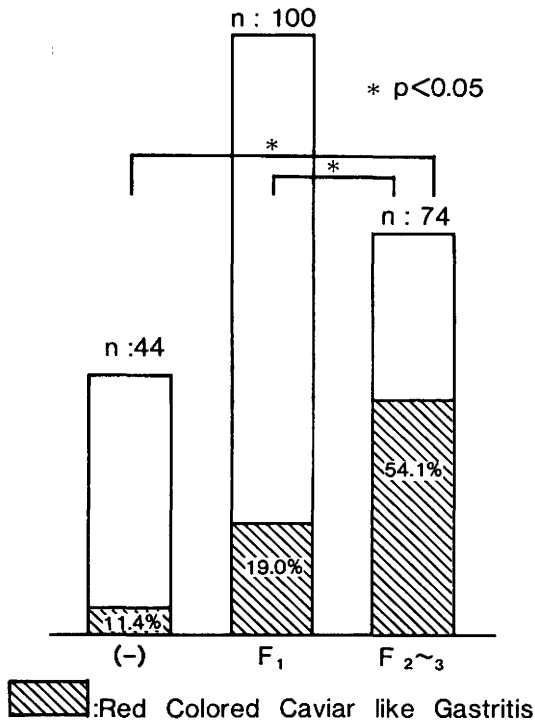


Figure 11 Red Colored Caviar like Gastritis and Esophageal Varices

また、食道静脈瘤に伴う発赤所見である R-Csign との関係を見た (Figure 12)。イクラ状胃炎は、R-Csign のない 339 例のうち 33 例 (9.7%) に認められるに過ぎず、R-Csign の認められた 90 例中 44 例 (48.9%) に比べ有意に低率であった (相関係数 Cr: 0.407)。同様に LC 症例についても R-Csign のない 142 例中 22 例 (15.5%) と、R-Csign を認めた 76 例中 42 例 (55.3%) の間にも有意の差を認めた (Cr: 0.406)。

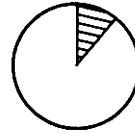
V. 考 按

従来から、慢性肝疾患における胃粘膜の発赤所見の報告はいくつかあったが⁷⁾、その病的意義については推測の域をでていない。しかも発赤所見の内視鏡的特徴についての記載はまちまちで、表現も曖昧であったため、各々の成績を比較することは困難であった。具体的には、表層性胃炎⁸⁾に特徴的とされる櫛状発赤を含むものや、萎縮性胃炎⁹⁾時に強調される胃底線領域の瀰漫性発赤などとの異同が明らかでないなどである。

ここでは、イクラ状胃炎と診断した胃体部の斑状発赤についてその所見の特徴を明らかにし、これを慢性肝疾

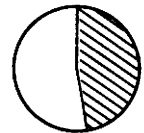
All cases

n: 339



R-C sign (-)

n: 90

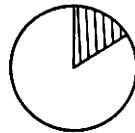


R-C sign (+)

Cr: 0.407

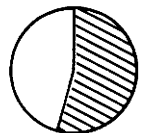
LC cases

n: 142



R-C sign (-)

n: 76



R-C sign (+)

Cr: 0.406

Red Colored Caviar like Gastritis

Figure 12 Red Colored Caviar like Gastritis and Red Color Sign on Varices

患に関連のある所見としてとらえ、出血性胃炎に発展する可能性が高い胃粘膜所見として位置づけようとした。

1) 慢性肝疾患と出血性胃炎

出血性胃炎の臨床的意義について、1982年1月から1984年12月までの間に当教室で扱った死亡例96例のうち、出血を死因とするか死亡前4週以内に大量出血をおこした、32例についてその基礎疾患と出血源を調査した (Table 2)。すなわち基礎疾患では肝疾患が圧倒的に多く、

Table 2 Massive Hemorrhage within 4 Week Prior to Death (1982.1.-1984.12.)

Hepatocellular Carcinoma	13 Cases
Primary Biliary Cirrhosis (PBC)	4 Cases
Metastatic Liver Tumor	4 Cases
Liver Cirrhosis	3 Cases
Others	8 Cases
Total	32 Cases
Bleeding Focus	
Hemorrhagic Gastritis	17 Cases (53.1%)
Esophageal Varices	8 Cases (25.0%)
Gastric Ulcer	7 Cases (21.9%)

出血性病変としては出血性胃炎が大半(53.1%)を占めていた。この出血性胃炎には多発性ピランなど限局性病変からの出血は含まず、瀰漫性出血に限った。実際にはストレス等にもみられる前庭部型の急性胃粘膜病変(AGML: Acute Gastric Mucosal Lesion)はなく、体部型 AGML とでも呼ぶべき瀰漫性出血が多かった。これらの病変の検討には、止血直後の再検査や剖検による他の出血源の否定をおこなっている。出血源としての出血性胃炎の頻度は他の報告に比べて高いが、死亡例を対象にしたためばかりでなく、実際にもかなり高率に発生しているものと考えた。

2) イクラ状胃炎と出血性胃炎

それでは斑状発赤を主とする特徴的粘膜所見であるイクラ状胃炎は、出血を起こす病変の母地になり得るか否か。イクラ状胃炎から出血性胃炎への移行を直接内視鏡的に確認できるのは極く稀であるので、推測の域を出ないが、まず生検組織像からは発赤の主たる要因でもある細血管の拡張所見があげられ、これらは McCormack¹⁰⁾、足立²⁾、加藤¹¹⁾らの報告とも一致した。さらに、加藤¹¹⁾によれば電顕的検討からも有窓毛細血管小孔の増加拡大など漏出性出血の生じ易い状況にあるといわれる。また、内視鏡的に白色網状にとらえられる浮腫に対応する組織所見に細胞浸潤はほとんどなく、これも加藤¹¹⁾や足立²⁾らの成績と同様で、門脈圧亢進や A-V シャントなどによる局所の静脈圧亢進や鬱血状態などの循環不全状態(Hypodynamic State)によると考えた¹¹⁾。

これらの組織所見は、そのままイクラ状胃炎の内視鏡所見に一致している。そして発赤所見については、細血管内の血液量によりその消長を生じるものと考えた。したがって、発赤の消失した場合も、イクラ状胃炎の基本的状況に大差はなく、注意深い観察によりその特徴的内視鏡所見をとらえることが可能であり、Congestive Gastropathy と考えている¹⁰⁾。

イクラ状胃炎の生検組織標本の粘液染色からは、粘液量の減少を認め、胃粘膜病変発生の準備状態と考えた。また、胃粘液を主たる胃粘膜防御因子と考えれば、防御機能低下状態にあると考えた。

3) イクラ状胃炎と肝疾患

基礎疾患としての肝疾患によるイクラ状胃炎の出現頻度を、肝組織診断の方向から検討したが、肝硬変と PBC においては有意に高率であった。同様に ICG 停滞率についての比較でも、停滞率の遅延とともに出現頻度は増していた。このように、イクラ状胃炎は肝疾患の重症度や慢性度が増すに連れて増加する傾向にあった。

4) イクラ状胃炎と門脈圧亢進

PTP による側副血行の検討では、傍食道方向への短絡路とイクラ状胃炎の関係が深かった。門脈圧との関係は明らかで、圧亢進がイクラ状胃炎出現の重要な背景因子と考えた。

VI. 結 論

慢性肝疾患患者の胃体上部に、胃小区単位に見える斑状発赤と白色網状所見を、その内視鏡所見からイクラ状胃炎(Red Colored Caviar like Gastritis: RCC-Gastritis)と呼称し検討した。

1) イクラ状胃炎は臨床的には出血性胃炎との関連性があり、出血性胃炎へと移行する可能性が高い。また、慢性肝疾患に伴う出血性胃炎は体部型 AGML の形態をとった。

2) 生検組織からの検討により、イクラ状胃炎の発赤は、細血管の増加拡張によるものであり炎症によるものではなく、局所循環不全状態にある Congestive Gastropathy と考えた。

3) イクラ状胃炎は、基礎疾患である肝疾患の重症度や慢性度の進行に伴って多く認められた。

4) イクラ状胃炎は、傍食道方向への短絡路の形成と、門脈圧亢進状態下に多く認められた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました市田文弘教授に深甚なる謝意を表します。また、御助言を頂きました富沢峰雄先生、成沢林太郎先生ならびに清水武昭先生と PTP を御担当くださいました大野隆史先生に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は第30回日本消化器内視鏡学会総会(松江)シンポジウム“肝疾患と消化管病変(食道静脈瘤は除く)”において発表した。

参 考 文 献

- 1) 加藤啓一郎: 肝硬変における胃体上部粘膜の内視鏡的および生検組織学的研究. *Gastroenterol. Endosc.*, **29**: 2166~2177, 1987.
- 2) 足立ヒトミ: 肝硬変症における胃粘膜病変及びその成因に関する検討. *Gastroenterol. Endosc.*, **29**: 455~471, 1987.
- 3) 下津浦康裕, 豊永 純: 肝硬変胃粘膜病変の内視鏡所見と微小循環動態の検討(肝硬変胃粘膜所見程度分類の試み). *Gastroenterol. Endosc.*, **28**: 1133~1135, 1986.

- 4) 田中弘道：内視鏡による胃小区像の観察。慢性胃炎の臨床（竹本忠良編），35～45，文光堂，東京，1981.
- 5) 日高令一郎：肝硬変時の胃粘膜血流動態の検討—特に食道静脈瘤硬化療法前後での比較と胃粘膜病変との関連について—。Gastroenterol. Endosc., 27: 1929～1939, 1985.
- 6) 鎌田悌輔，小林絢三，山本祐夫：門脈圧亢進症の臨床実態と診断の要点。外科 MOOK 29—門脈圧亢進症（井口潔編），20～25，金原出版，東京，1983.
- 7) 石原 国，田中弘道，野田良吉，若月茂徳：肝硬変症における胃粘膜所見（肝硬変症と胃カタル）。消化器病の臨床，4: 491～499, 1962.
- 8) 齊藤 満，原田 元，榊 信弘，竹本忠良：表層性胃炎の内視鏡的検討。胃体部胃炎（竹本忠良，川井啓市，福地創太郎編），83～95，医学図書出版，東京，1984.
- 9) 市岡四象：慢性胃炎の分類。慢性胃炎の臨床（竹本忠良編），12～17，文光堂，東京，1981.
- 10) T.T. McCormack, J. Sims, I. Eyre-Brook, H. Kennedy, J. Goepel, A.G. Johnson and D.R. Triger: Gastric Lesions in Portal Hypertension: Inflammatory Gastritis or Congestive Gastropathy?. GUT., 26: 1226～1232, 1985.
- 11) 福田益樹，川野 淳，佐藤信紘，島津 亮，辻 晋吾，房本英之，鎌田武信：肝硬変症患者の胃粘膜血行動態および酸素需給動態の検討。日消病会誌，83: 26～32, 1986.
〔特別掲載〕（昭和63年1月18日受付）

塚田論文付図(I)

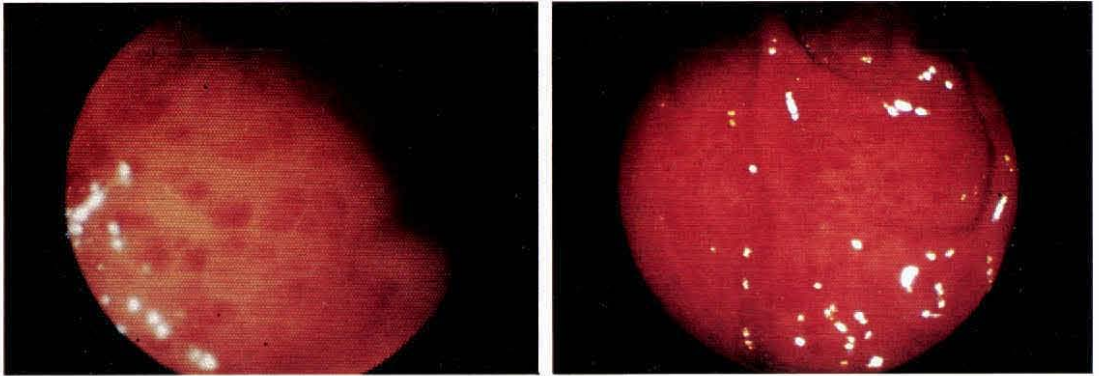


Figure 1 Endoscopic findings of red spots resembling "Red Colored Caviar"

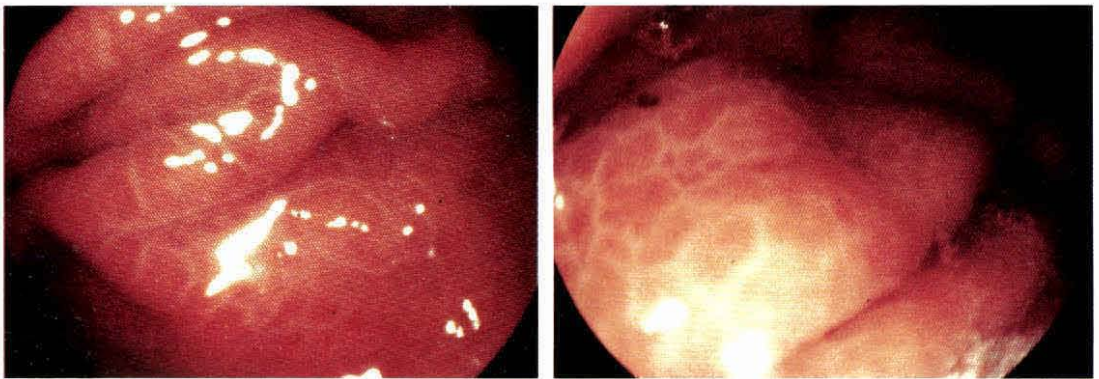


Figure 2 Endoscopic picture showing a fine white reticular pattern separating the areas

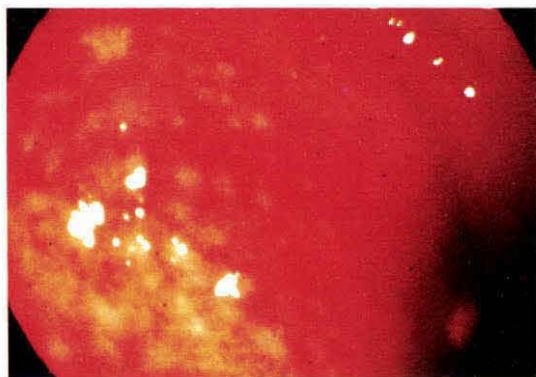


Figure 3 Endoscopic picture of red spots on the lesser curvature of gastric body

塚田論文付図(Ⅱ)



Figure 4 Endoscopic picture of hemorrhagic change on RCC-Gastritis

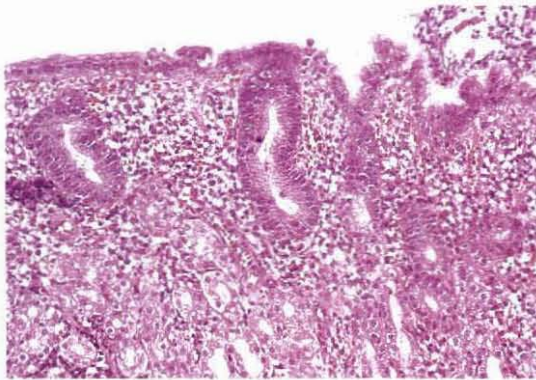
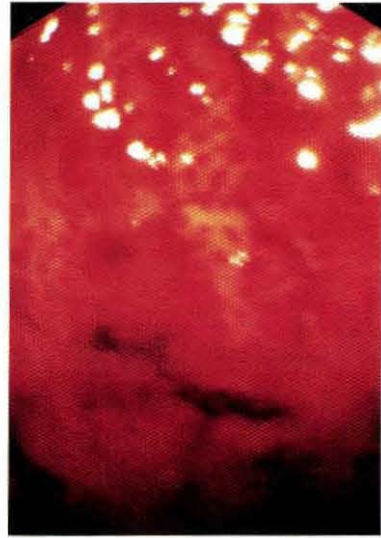


Figure 5 Biopsyspecimen of RCC-Gastritis. histological findings showing ectasia of capillaries and veins

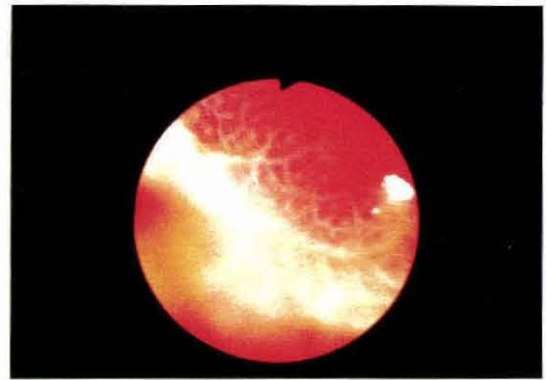


Figure 6 Endoscopic magnifying photography of RCC-Gastritis

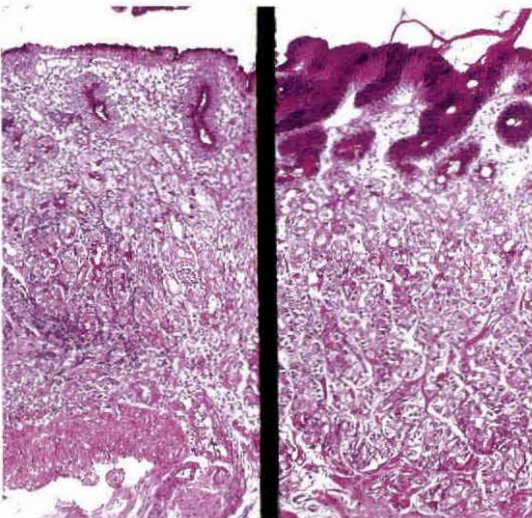


Figure 7 PAS and Alcian Blue stain of biopsy specimen from the greater curvature of gastric body