

I 型胃神経内分泌腫瘍（胃 NET）と A 型胃炎

長岡中央総合病院 佐藤祐一

要旨

○萎縮性胃炎を背景に発生する I 型胃 NET は、腫瘍径は小さく多発性であり、組織学的にも低悪性度で、予後がよいのが特徴とされる。

○一方、リンパ節転移や肝転移を来す I 型胃 NET が低頻度ながら存在し、その危険因子として、①腫瘍径 10mm 以上②Ki67 index 高値③固有筋層以深の深部浸潤、などの臨床的特徴が挙げられている。

○A 型胃炎は、特徴的な拡大内視鏡像として、保存された血管のネットワーク像と腺管開口部の消失が認められ、また自己免疫性甲状腺炎を合併する例があることに注意する。さらに除菌判定の際には、尿素呼気試験で偽陽性になる場合に注意しなくてはならない

胃 NET（Neuroendocrine tumor；神経内分泌腫瘍）の臨床分類

胃 NET（Neuroendocrine tumor；神経内分泌腫瘍）はその発生の背景の相違により、I 型；萎縮性胃炎に合併する胃 NET、II 型；多発性内分泌腫瘍症 1 型（multiple endocrine neoplasm syndrome type 1）/Zollinger-Ellison 症候群に合併する胃 NET、III 型；散発性胃 NET の 3 種類に分類される（1）。臨床的特徴として、I 型、II 型は、ECL 細胞由来の腫瘍で、高ガストリン血症を合併し、腫瘍径は小さく多発性で、予後がよいのに対し、III 型は血中ガストリン値は正常で、単発で大きく、予後が悪い。また、3 つのタイプの中では I 型胃 NET が最も頻度が高い（表 1）。

表 1．胃カルチノイドの臨床的分類

I 型		II 型	III 型
背景疾患	慢性萎縮性胃炎 (A 型胃炎、 <i>H. pylori</i>)	Zollinger-Ellison 症候群	散発性
頻度	70–80%	5–10%	<20%
血清ガストリン値	高値	高値	正常
腫瘍の個数	多発	多発	単発
腫瘍径	<1 cm	<1 cm	2–5 cm
好発部位	穹窿部・体部	穹窿部・体部	どこでも
転移	<5%	<10%	>50%
組織学的分化	高分化	高分化	通常、低分化
予後	きわめて良い	非常に良い	腺がんに準ずる

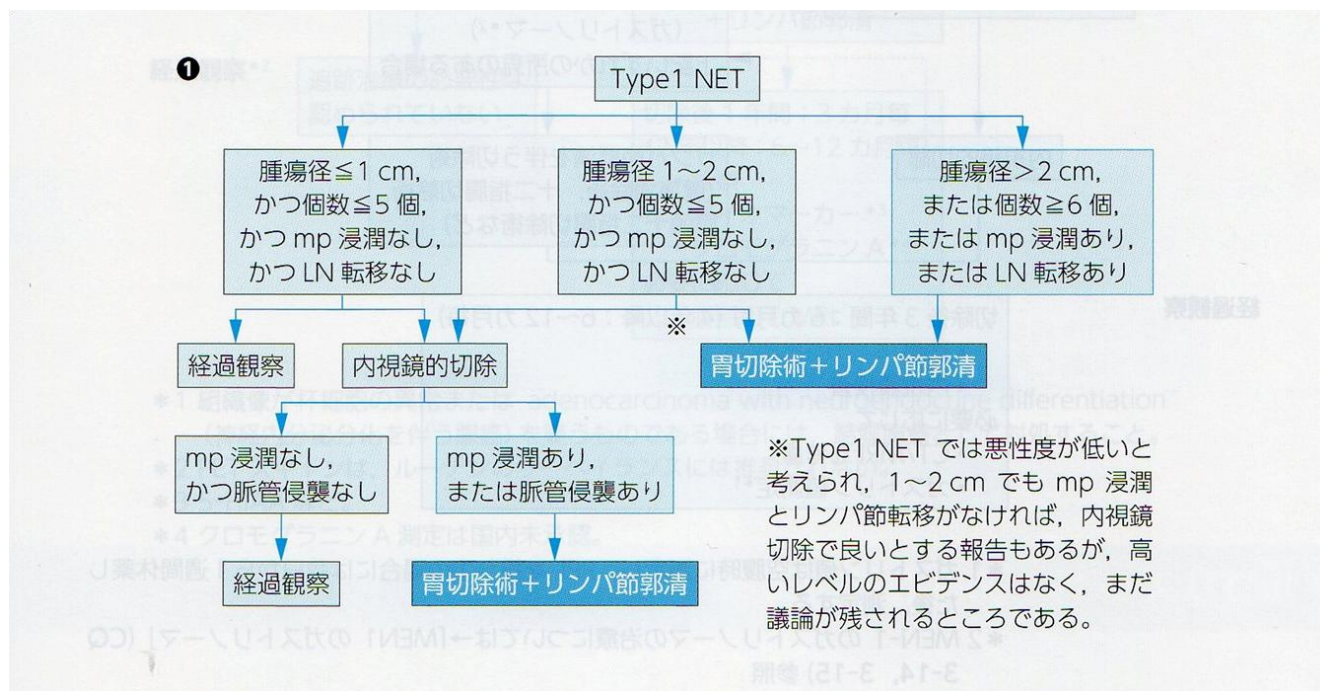
I 型胃 NET の大部分は A 型胃炎（自己免疫性胃炎）が背景疾患にあり、本邦においても胃 NET の 87.1% に A 型胃炎が認められた(2)。その一方、*H.pylori* 感染による萎縮性胃炎の関与も示唆されている（3,4）。また 2010 年の WHO 分類(4)では、NET を核分裂数と Ki-67 指数による組織学的 grading によって、NET G1 (carcinoid), NET G2, NEC (Neuroendocrine carcinoma; large cell or small cell type ; G3 に相当)、MANEC (mixed adeno-neuroendocrine carcinoma)、Hyperplastic and preneoplastic lesion に分類するようになった。I 型胃 NET の多くは NETG1 である。

I 型胃 NET の内視鏡的特徴と診断・治療

I 型胃 NET は粘膜深層部の内分泌細胞から発生し、次第に粘膜下層に向かって膨張性に発育すると考えられ、粘膜下腫瘍様の形態を呈する。一般的に、表面粘膜は正常から黄色調の色調で、大きくなるにつれ中心陥凹（ときに潰瘍）や発赤、pit の拡大・消失や血管走行の異常像を認めるようになる（5）。通常は、生検組織で NET の診断は可能だが、EUS-FNA も有用である（6）。

治療のアルゴリズムを図 1 に示す（7）。I 型胃 NET の場合、腫瘍径・個数・浸潤度・リンパ節転移の有無により治療を選択するが、元々予後がよい腫瘍なので、小さいものは経過観察でもよいとされている。また、内視鏡治療に関して、EMR では切除断端が陽性になることが多いが、ESD は粘膜下層への浸潤があっても腫瘍境界の確保が容易なため完全切除率が高く、その有用性が示唆されている(8)。

図 1. I 型胃 NET の治療アルゴリズム



最近の報告から見た I 型胃 NET の臨床的予後

我々が行った、本邦での I 型胃 NET の検討 (9,10) では、固有筋層以深の浸潤は 1 例のみ ($1/64=1.6\%$) で、脈管侵襲は 8 例 ($8/82=9.8\%$; リンパ管/静脈とも陽性は 3 例、リンパ管 3 例、静脈 2 例) であり、リンパ節転移は 1 例 ($1/82=1.2\%$) で、遠隔転移例はなかった。また疾患関連死亡例は 1 例もなかった。

しかし、最近の報告では、I 型胃 NET でも G3 症例やリンパ節転移・遠隔転移が認められており (11-17)、それでは、①腫瘍径 10mm 以上②Ki67 index 高値 (G3 は特に注意が必要) ③固有筋層以深の深部浸潤、の 3 つが現段階でのリンパ節転移・肝転移の危険因子と考えられている (表 2)。

表 2 I 型胃 NET の臨床的特徴

	Manfredi ら	Vanoli ら	Chung ら	Sagatun ら	Gronzinsky-Glasberg ら
症例数	84	123	142	26	254
男/女	30/54	45/78	50/92	7/19	記載なし
G1/G2/G3/非記載	43/14/1/26	111/11/1/0	89/26/0/27	24/2/0/0	記載なし
固有筋層以深への浸潤症例数	記載なし	2	14	6	記載なし
リンパ節転移 or 遠隔転移症例数	5	6	11	5	20

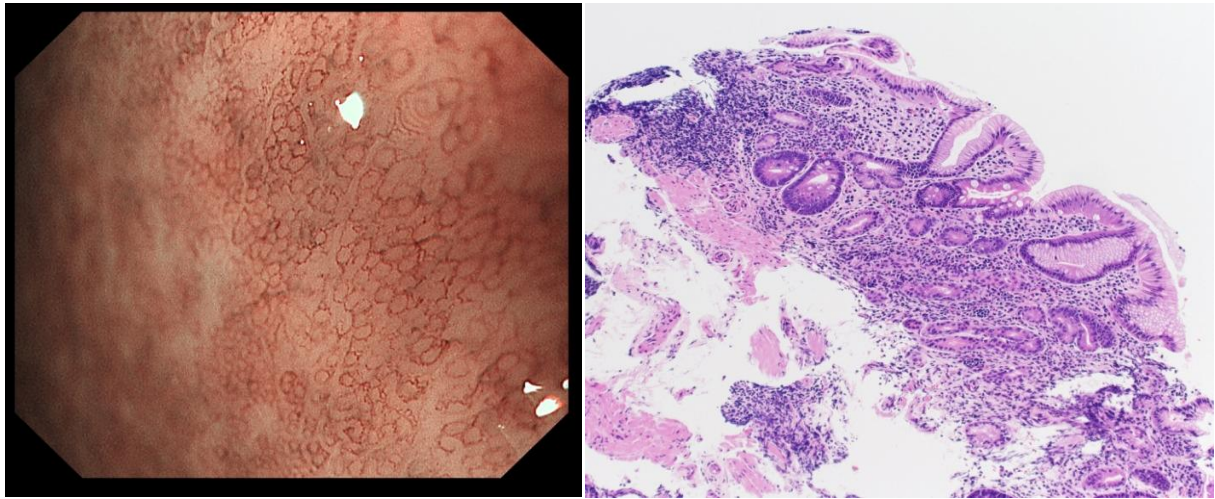
A 型胃炎をめぐる最近の話題

H.pylori 感染率の低下に伴い、A 型胃炎にそのもの自体にも最近、注目が集まっている。

A 型胃炎では、抗壁細胞抗体により炎症が惹起され、胃体部の胃底腺の壁細胞のみならず主細胞を含む胃底腺全体が破壊される。そのため、病理組織学的特徴として、胃底腺の萎縮や壁細胞の消失が認められ、炎症が長期に及ぶと腸上皮化生が見られるようになり、さらに非腫瘍性の内分泌細胞微小胞巣（endocrine cell micronest; ECM）が多発する。

A 型胃炎の内視鏡的特徴と言え、前庭部に炎症・萎縮所見が乏しく、体部に強い萎縮が認められる、いわゆる“逆萎縮”とよばれる像が典型的である。一方、拡大内視鏡像では、“ネットワーク状の毛細血管像は認めるが、中央の腺開口部が不明瞭な所見”が見られることが特徴的である（図 2）（18）。これは、粘膜全層に炎症が及ぶ *H.pylori* 感染胃炎と違い、A 型胃炎の場合、粘膜深層の腺部の炎症と破壊が進行する一方、腺窩上皮部の炎症は軽度なため、その構造が比較的保たれていることに由来すると考えられる。

図 2．A 型胃炎の体部小弯の拡大内視鏡像と組織像



また、これまでも A 型胃炎の患者には、自己免疫性疾患を合併することが知られていたが、一部の A 型胃炎は、自己免疫性多腺性内分泌不全症（Autoimmune polyendocrine syndrome (APSs)）の中の Type 3 B に含まれ、自己免疫性甲状腺炎を合併している(19)。このため、甲状腺疾患の患者を診察する際には、A 型胃炎の存在を頭の片隅に置いておく必要がある。

さらに、A 型胃炎の *H. pylori* 感染診断においては、*H. pylori* は既に除菌されているにもかかわらず、尿素呼気試験が偽陽性となる点に注意を要する。これは A 型胃炎による無酸症が原因となって、本来であれば胃酸で死滅するようなウレアーゼ産生菌が胃液中に存在しているためと考えられる。このことを認識していないと、実際は除菌に成功しているにもかかわらず、レジメンを変えて何度も除菌治療を行ってしまう、いわゆる“泥沼”除菌に陥ることになる(20)。この場合、便中抗原でピロリ菌感染を確認するとともに、A 型胃炎の合併を疑って、抗壁細胞抗体や血清ガストリン値を調べる必要がある。

さらに A 型胃炎は、I 型胃 NET だけでなく、胃癌の発生母地になることから、A 型胃炎を発見したら、胃癌にも注意して内視鏡観察をすべきである。

文献

- (1) Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (ed). WHO classification of Tumours of the digestive system. IARC, Lyon, 13-14 2010
- (2) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol. 45:234-43. 2010
- (3) Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, et al. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci. 47:579-85. 2002
- (4) Solcia E, Arnold R, Capella C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the stomach In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (ed). WHO classification of Tumours of the digestive system. IARC, Lyon, 64-68 2010
- (5) Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, et al. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol. 22(30):6817-28. 2016.
- (6) Attili F, Capurso G, Vanella G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Dig Liver Dis. 2014 ;46(1):9-17.
- (7) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) (編). 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 第一版. 金原出版. 9. 2015
- (8) Sato Y, Takeuchi M, Hashimoto S, et al. Usefulness of endoscopic submucosal

dissection for type I gastric carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection. *Hepatogastroenterology* 60: 1524-1529. 2013;

(9) Sato Y, Imamura H, Kaizaki Y, et al. Management and clinical outcomes of type I gastric carcinoid patients: retrospective, multicenter study in Japan. *Dig Endosc.*26(3):377-84.2014

(10) 佐藤 祐一, 今村 祐志, 海崎 泰治 他. 胃カルチノイドの長期経過. *胃と腸*. 52; 431-440.2017

(11) Manfredi S, Walter T, Baudin E, et al. Management of gastric neuro-endocrine tumours in a large French national cohort (GTE). *Endocrine*. 57:504-511. 2017

(12) Vanoli A, La Rosa S, Miceli E, et al. Prognostic evaluations tailored to specific gastric neuroendocrine neoplasms: Analysis of 200 cases with extended follow-up. *Neuroendocrinology*. 107:114-126. 2018

(13) Spampatti MP, Massironi S, Rossi RE, et al. Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 24:589-93. 2012;

(14) Chung CS, Tsai CL, Chu YY, et al. Clinical features and outcomes of gastric neuroendocrine tumors after endoscopic diagnosis and treatment: A Digestive Endoscopy Society of Tawian (DEST). *Medicine (Baltimore)*. 97(38):e12101. 2018

(15) Sagatun L, Fossmark R, Jianu CS, et al. Follow-up of patients with ECL cell-derived tumours. *Scand J Gastroenterol*. 51:1398-405. 2016

- (16) Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, et al. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol*. 19(46):8687-95. 2013
- (17) Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, et al. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol*. 18:2826-32. 2011
- (18) 丸山保彦 , 吉井重人 , 景岡正信、他. A型胃炎. *胃と腸* 53 ; 1516-1521, 2018,
- (19) Lafranchi S.. *Pediatr Ann* ;21:29, 32-9. 1992
- (20) Furuta T, Baba S, Yamane M, et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of *H. pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 48 : 370-377, 2018