

慢性腎不全に合併した gastric antral vascular ectasia (GAVE) の 1 症例

井尾浩章 武田之彦 奥村京子 坂本直治
尾林慶子 鈴木重伸 船曳和彦 堀越 哲
白土 公 富野康日己

A case of gastric antral vascular ectasia (GAVE) with chronic renal failure

Hiroaki IO, Yukihiro TAKEDA, Kyoko OKUMURA, Naoharu SAKAMOTO, Keiko OBAYASHI, Shigenobu SUZUKI, Kazuhiko FUNABIKI, Satoshi HORIKOSHI, Isao SHIRATO, and Yasuhiko TOMINO

Division of Nephrology, Department of Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

A 76-year-old woman was admitted to our hospital complaining of tarry stool, general fatigue and marked anemia (Hb 5.2 g/dl). Gastric endoscopic findings showed longitudinal red stripes and diffuse erythematous spots, indicating dilated vascular vessels. They resembled the stripes of a watermelon at the gastric antrum. The marked anemia was caused by chronic blood loss from the abnormally dilated mucosal and submucosal capillary veins in the gastric antrum. She was diagnosed as having gastric antral vascular ectasia (GAVE) with chronic renal failure (CRF). The association of GAVE and CRF is considered to be rare according to previous reports in Japan. Endoscopic argon plasma coagulation therapy was performed three times. After therapy, capillary dilatation disappeared, and the marked anemia was greatly improved.

Argon plasma coagulation therapy was found to be a safe and effective procedure for this disease. Although GAVE is essentially a benign gastric disease, endoscopic therapy should be the treatment of first choice for this disease.

Jpn J Nephrol 43 ; 2001 : 82-87.

Key words : GAVE, watermelon stomach, argon plasma coagulation therapy, CRF

はじめに

Gastric antral vascular ectasia (GAVE) は、1984 年に Jabbari ら¹⁾が提唱した比較的稀な疾患で、消化管出血の原因として近年注目されている。GAVE は、内視鏡所見で放射状に幽門輪に向かって縦走する発赤帯がスイカの模様を似ていることから、watermelon stomach とも呼ばれており、oozing の持続により高度の貧血を生じる胃病変である。慢性腎不全に GAVE を合併した症例は、われわれが検索した限りでは本邦で 10 症例と稀であり、内視鏡所見とともに報告する。

症 例

患 者：76 歳，女性

主 訴：全身倦怠感，タール便

家族歴：父母 高血圧，兄 大腸癌

既往歴：41 歳 卵巣嚢腫摘出術

53 歳 慢性腎炎

71 歳 うつ病

現病歴：慢性腎炎症候群の診断で他院を外来通院していたが、徐々に腎機能の低下を認め、平成 10 年 7 月に順天堂大学腎臓内科を紹介され受診した。初診時尿蛋白定性 2 (+) を示し、血中尿素 (BUN) 42 mg/dl、血清クレアチニ

Table 1. Laboratory data on admission

WBC	2,900/mm ³	TP	5.2 g/dl	CEA	5.6 ng/dl
RBC	172 × 10 ⁴ /mm ³	Alb	3.1 g/dl	ANA	× 1,280
Hb	5.2 g/dl	BUN	57 mg/dl	Anti-Mit-Ab	× 320
Ht	16.2 %	sCr	5.26 mg/dl	(Mit : mitochondrial)	
MCV	94.4 fl	UA	7.1 mg/dl	TSH	3.52 μIU/ml
MCH	30.5 pg	T-Cho	173 mg/dl	Free T ₃	2.1 pg/dl
MCHC	32.1 g/dl	HDL-C	58 mg/dl	Free T ₄	1.1 ng/dl
Plt	12.8 × 10 ⁴ /mm ³	TG	101 mg/dl	Intact-PTH	270 pg/dl
		Glu	81 mg/dl	Epo	181 mU/ml
ALP	803 IU/l	Na	140 mM/l	(Erythropoietin)	
GOT	30 IU/l	K	4.5 mM/l	Gastrin	430 pg/ml
GPT	15 IU/l	Cl	111 mM/l		
LDH	356 IU/l	Ca	7.8 mg/dl	BGA	room air
LAP	355 GRH	Pi	3.7 mg/dl	pH	7.351
γ-GTP	85 IU/l	Fe	16 μg/l	PaCO ₂	35.6 mmHg
T-Bil	0.31 mg/dl	TIBC	257 μg/dl	PaO ₂	99 mmHg
CPK	72 IU/l	Ferritin	8.1 μg/ml	HCO ₃ ⁻	19.9 mmol/l
CHE	609 IU/l	CRP	0.1 mg/dl	BE	-4.4 mmol/l
Urinalysis	Protein 2(+)	Sediment	RBC 1~5/HPF		
	Sugar (-)		WBC 6~10/HPF		
	pH 6.5		Hyaline cast		
	S. G 1.008		Granular cast		
	Ccr 6.04 ml/min	β ₂ -MG	12,260 μg/day		
	Protein 0.6 g/day	NAG	2.4 U/day		
	Sugar 0 g/day				

ン(sCr)4.52 mg/dl であった。同年8月下旬頃より全身倦怠感を自覚し、10月初旬にはタール便を認めた。10月12日の外来検査で、末梢赤血球数172万/mm³、Hb 5.2 g/dl、Ht 16.2%と低下していたため緊急入院となった。

入院時現症：身長142.5 cm、体重37.0 kg、体温36.0°C、血圧142/80 mmHg、脈拍78/分・整であった。眼瞼結膜の貧血が著明であったが、眼球結膜には黄疸は認められなかった。胸部には心雑音を含め異常所見はみられなかった。肝・脾は触知せず、腹部正中に手術痕を認める以外、異常所見は認められなかった。また、表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：高度の小球性低色素性貧血と便潜血反応陽性を認め、血清鉄とフェリチンは著明に低下していた。その他、胆管系酵素の軽度上昇を認めた。抗核抗体1,280倍、抗ミトコンドリア抗体320倍と上昇し、CEAも軽度上昇(5.6 ng/dl)していた。血中ガストリンは430 pg/mlと高値を示した。尿所見は尿蛋白定性2(+)を認めた。腎機能としてはBUN 57 mg/dl、sCr 5.26 mg/dlと高値を示し、クレアチンクリアランス(Ccr)6.04 ml/minと著

明に低下していた。また、低蛋白血症(血清総蛋白5.2 g/dl)と軽度の代謝性アシドーシスも認められた(Table 1)。

胃内視鏡所見：萎縮性胃炎はみられたが、明らかな出血巣は認められなかった(Fig. 1)。

腹部超音波所見：軽度の萎縮腎と腎嚢胞が認められた。

腹部CT所見：副脾がみられたが、そのほかには異常所見は認められなかった。

注腸・小腸造影所見：上行結腸の憩室と、小腸中部の癒着を疑う所見が認められた。

大腸内視鏡・出血シンチ所見：異常所見はみられなかった。

全身Gaシンチ所見：異常所見は認められなかった。

臨床経過：鉄欠乏性貧血と消化管出血を疑い、鉄剤の投与と種々の検査を行ったが、明らかな出血巣は認められなかった。しかし、頻回の輸血を必要とした。その間、便潜血反応は相変わらず陽性であり、一時期食止めとし中心静脈栄養(IVH)管理としたところ、便潜血反応は陰性となり、貧血の進行も抑えられた(Fig. 2)。食事を開始したところ、再び便潜血反応が陽性となり、貧血の進行を認め



Fig. 1. Atrophic gastritis

た。当院消化器内科に依頼し胃内視鏡検査を繰り返し行ったところ (Fig. 3), 胃幽門前庭部の点状発赤と発赤帯が幽門輪に向かって縦走する所見 (watermelon stomach) を認め, 胃前庭部毛細血管拡張症 (gastric antral vascular ectasia : GAVE) と診断された。アルゴンプラズマ凝固療法を計 3 回施行した (Fig. 4)。その後は食事を再開しても便潜血反応は陰性のままで, 貧血の進行は認めなかった。しかし, 腎機能の悪化を認め, BUN 57 mg/dl, sCr 8.18 mg/dl, Ccr 0.63 ml/min まで低下し, 食欲不振など症状も出始めたため, アルゴンプラズマ凝固療法 3 回目終了後に透析導入となった (Fig. 2)。

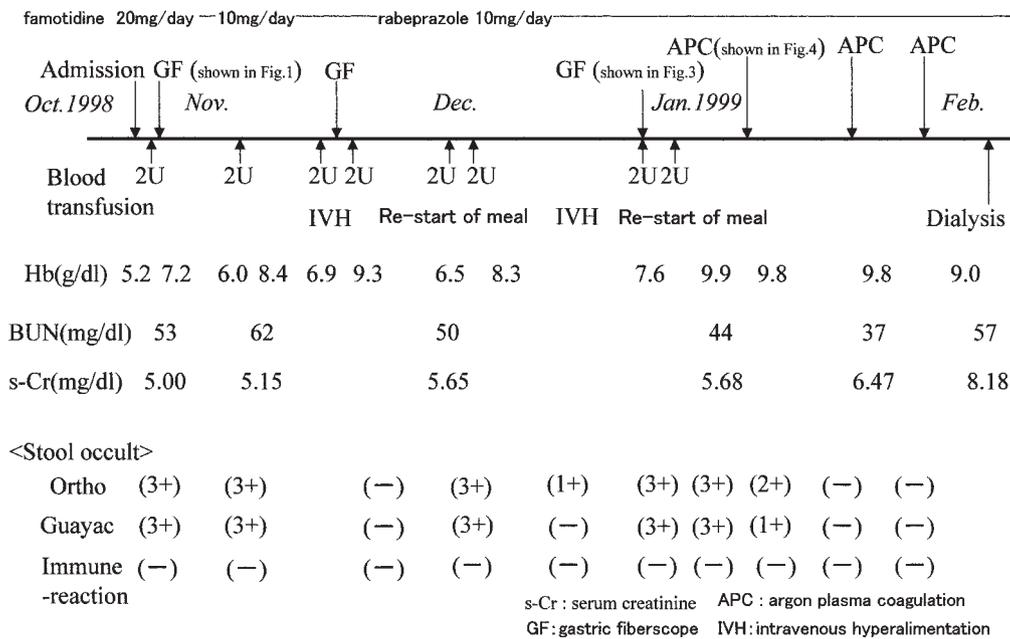


Fig. 2. Clinical course and laboratory data

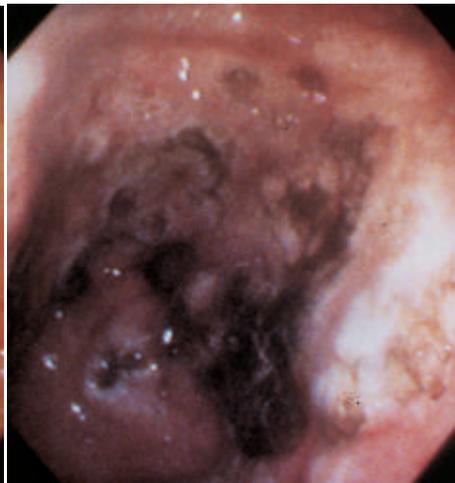


Fig. 3 | Fig. 4

Fig. 3. Watermelon stomach
Fig. 4. Argon plasma coagulation therapy

Table 2. Reported cases of GAVE associated with chronic renal failure (CRF) in Japan

No.	Reporter	Year	Age(y. o)	Sex	Chief complain	Therapy
1	Kobayashi et al. ⁵⁾	1993	60	F	General fatigue	Gastrectomy
2	Nakase et al. ⁶⁾	1996	77	F	Anemia	Heat probe
3	Inoue et al. ⁷⁾	1996	56	F	Tarry stool	Lazer
4	Nakano et al. ⁸⁾	1996	77	F	Anemia	Heat probe
5	Okuda et al. ⁹⁾	1997	65	F	Anemia	Microwave
6	Nakazawa et al. ¹⁰⁾	1997	48	M	Tarry stool	Lazer
7	Nakazawa et al. ¹⁰⁾	1997	68	M	General fatigue	Lazer
8	Kodama et al. ¹¹⁾	1998	85	F	Tarry stool	Lazer
9	Masuda et al. ¹²⁾	1998	58	M	Tarry stool	Microwave
10	Tamai et al. ¹³⁾	1998	46	M	Anemia	Lazer
11	Our case	1999	75	F	Tarry stool	Argon plasma coagulation

All patients maintained hemodialysis. F : female, M : male

考 察

慢性腎不全患者にみられる特徴的消化器病変は、胃のびらん性病変であり、その病変からの出血も高率に認められる。定期検診での上部内視鏡検査で慢性腎不全患者では erosion 41.3%, spotty hemorrhage 11.2% であり、健康人の 12.8%, 0.0% と比べ胃粘膜病変が高率であり、腎不全患者にみられる胃びらん、点状出血からの出血頻度(33.7%)は、非腎不全患者のそれ(8.9%)に比べ有意に高率である。また、vascular ectasia の発現頻度は上部内視鏡検査の 1.3% に認められている²⁾。中西ら³⁾の報告では、腎不全例の上部消化管の出血源として、びらん性病変が 62.4% を占めている。

Jabbari らは GAVE の臨床的特徴として、①慢性の消化管出血による貧血、②内視鏡的に胃前庭部に限局する毛細血管拡張を伴うひだの幽門輪に向かう縦走、③病理組織学的に粘膜固有層における小血管の拡張と線維筋増生および粘膜下層における静脈の拡張蛇行、をあげている。内視鏡所見の放射状に幽門輪に向かって縦走する発赤帯がスイカの模様に見えることから、watermelon stomach とも呼ばれている。一方、同様に胃前庭部に限局した毛細血管拡張症であるが、watermelon stomach のような形態をとらず、び慢性に点状から斑状の毛細血管拡張症を認める diffuse antral vascular ectasia (DAVE) と呼ばれる疾患概念がある⁴⁾。しかしながら、両疾患の本質的な差異は現時点では明らかではなく、現在では GAVE の一亜型と考えられているようである。主訴としては、貧血や貧血症状が最も多く、黒色便がこれに次いでいる。Hb 値は報告症例で記載のあったものでは、3.9~10.0 g/dl で平均は 6.2 g/dl であった。本症例も、Hb 6.2g/dl, Ht 16.2% と貧血は

高度であり、血清鉄とフェリチンも著明に低下していた。また、エリスロポエチンは高値を示していた。

本邦における慢性腎不全に GAVE を合併した報告例は、われわれが検索した限りでは Table 2 に示すように 10 例と稀である。しかし、最近 2~3 年で増加傾向にあり、これまで腎不全例でみられた胃前庭部のびらんや点状出血とされた症例のなかにも GAVE が含まれているものと思われる。また、GAVE は止血時には小発赤斑としかみえず、出血源としての確認が困難であり見逃されている可能性も考えられる¹⁴⁾。本症例においても入院時より高度の貧血、タール便を認め、食事中止により改善、再開により再発し、消化管出血を考えて胃内視鏡検査を繰り返した。しかし、vascular ectasia の所見が次第に明らかになるまで出血源は確認されなかった。vascular ectasia は初回の内視鏡検査で発見されることは少なく、典型的な形状(watermelon stomach)を呈するまで数カ月から数年、発見されるまでの出血歴は平均 6.5 年との報告もある²⁾。本症例のような慢性腎不全例にみられる GAVE では、代謝障害による高ガストリン血症が存在し、それによる血管拡張作用、蠕動運動亢進の関与が考えられる。本症例で消化管出血がみられたときは、すでに腎不全の進行と低蛋白血症、軽度のアシドーシスがみられており、uremic ulcer として知られている急性粘膜病変の関与も考えられる。また、体内に蓄積された尿毒性物質による血小板機能の低下や出血傾向、腎性貧血、腎機能低下による制酸剤投与の制限なども関与し、高度な貧血が持続したものと考えられる。報告された 10 症例はすべて血液透析導入後数年経っており、透析の導入もしくは透析効率を上げることにより GAVE の改善をみた症例は検索できなかった。

GAVE の成因の一つとして、門脈圧亢進症による胃粘

Table 3. Possible etiologies of GAVE

Hyperexcretion of gastrin
Portal hypertension ⁴⁾
Hormonal disorder
<i>Helicobacter pylori</i>
Autoimmune disease ¹⁶⁻¹⁸⁾
Prostaglandin ¹⁹⁾
Nitric oxide (NO) ²⁰⁾

膜のうっ血が関与しているとする説⁴⁾が報告されている。しかし、実際には本症と食道静脈瘤の程度、門脈圧との間に相関がみられないことや、portal hypertensive gastropathy では胃底腺領域の血管拡張が主体で、本症とは病変の分布が異なることから、門脈圧亢進症による胃粘膜のうっ血のみでこの病態を説明することは困難と考えられている¹⁵⁾。その他の仮説として、エストロゲン代謝異常などのホルモン代謝異常や *Helicobacter pylori* 感染、自己免疫異常の関与などが考えられている (Table 3)。本症例では抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体も高値であり、自己免疫異常の関与も否定できなかった。

本症の治療法については、大きく外科的治療 (胃切除術) と内視鏡治療、ステロイド治療などの保存的治療に分けられる。1992 年頃までは胃切除術が多かったが、その後は内視鏡的に治療されている症例が多い。具体的には、エタノール局注療法、高周波電気凝固療法、レーザー療法、ヒータープローブ療法、アルゴンプラズマ凝固療法などがある。症例によってはこのいくつかを併用している症例もみられ、良好な成績が報告されている。本症例では、3 回のアルゴンプラズマ凝固療法により改善が認められた。しかし、いずれの治療方法も予後についての検討は不十分であり、再発も含んだ長期的な予後評価が必要と思われる。

結 語

慢性腎不全患者で数回の内視鏡検査を繰り返すうちに明らかにされた GAVE の 1 症例を報告した。慢性腎不全と GAVE の因果関係については十分には解明しえなかったが、腎不全による二次性高ガストリン血症や尿毒性物質が関与しているものと思われた。出血傾向を示す慢性腎不全患者や透析患者で出血源が不明でも、便潜血反応が陽性、もしくは本例のようにタール便がみられた場合には、GAVE を念頭において繰り返し内視鏡検査を行う必要があると思われる。

本論文の要旨は第 29 回日本腎臓学会東部学術大会 (1999 年 10 月 22 日、栃木) において発表した。

最後に、本症例の診断と治療にご協力いただいた佐藤信紘教授、山田俊夫先生はじめ、本学消化器内科の先生方に厚くお礼申し上げます。

文 献

- Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia; the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165-70.
- 松下一之, 蜂巢 忠, 浜口欣一. 上部消化管病変. *臨床透析* 1996; 12: 15-21.
- 中西太一, 前田益孝, 小沢 潔. 透析患者の消化管出血—当院最近 5 年の傾向—. *共済医報* 1996; 40: 36-40.
- Lee FI, Costello F, Flanagan N, Vasudev KS. Diffuse antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 87-90.
- 小林広幸, 淵上忠彦, 小田秀也, 平川雅彦, 武田一人, 原田篤実, 村田繁利, 松阪俊光, 岩下明德. 幽門前庭部毛細血管拡張症の一例. *Gastroenterol Endosc* 1993; 35: 304-7.
- 中瀬栄之, 増田栄治, 木村 新, 山口由美子, 野田勝久, 新井敬一, 山田幸則, 鈴木都男, 田中道夫, 吉原治正, 鎌田武信. 慢性腎不全に合併した gastric antral vascular ectasia (GAVE) の一例. *Gastroenterol Endosc* 1996; 38: 1896.
- 井上敏久, 永井 順, 二宮栄一郎. Watermelon stomach を合併した血液透析患者の一例. *日本透析医会誌* 1996; 29: 1004.
- 仲野 孝, 田中紀子, 辻江道子, 一色啓二, 柿原昌弘, 藤田峻作. 慢性透析患者に発症した GAVE の一例. *日本透析医会誌* 1996; 29: 921.
- 奥田和明, 杉本和史, 清水敦哉, 高瀬幸次郎, 中野 起, 吉村 平, 為田勲彦. Diffuse antral vascular ectasia (DAVE) の三例. *Gastroenterol Endosc* 1997; 39: 574.
- 中沢裕貴, 田添貴史, 民上真也, 西澤弘行, 鮎橋研一, 二階 亮, 遠藤 徹, 草刈幸次, 戸部直孝, 尾形靖一郎, 川本久紀. レーザー療法が有効であった慢性腎不全透析患者における胃前庭部毛細血管拡張症の二例. *Prog Dig Endosc* 1998; 52: 114-5.
- 児玉裕子, 池田容子, 代田さつき, 庭山 淳, 小倉三津雄, 福田祐幹, 吉田達也, 丸山道生. び慢性胃前庭部毛細血管拡張症 (DAVE) に対しレーザー治療が有効であった維持透析患者の一例. *日本透析医会誌* 1998; 31: 702.
- 増田康文, 網谷賢一, 中村俊彦, 山口朋禎, 立石淳一, 村澤恒男, 上田征夫, 原文男, 須山出穂, 角田誠之, 伊藤正秀. 慢性腎不全に合併した胃前庭部毛細血管拡張症 (GAVE) に内視鏡的高周波凝固治療が有効であった一例. *日本透析医会誌* 1998; 31: 702.
- 玉井 仁, 小林雄一, 中西秀和, 山下善正, 市川幹朗, 近藤俊文, 大澤源吾. 維持血液透析患者に認められた胃前庭部毛細血管拡張症 (GAVE) の一例. *日本透析医会誌*

- 1998 ; 31 : 702.
14. 原沢博文, 鈴木義充, 小林正樹, 鈴木賢治, 松川和平, 伊藤 晃, 山崎親男. 頻回の消化管出血をきたし, 診断が困難であった透析患者. 臨床透析 1994 ; 10(7) : 113-8.
 15. 塩出淳一, 西山仁樹, 森山 洋, 福岡 保, 狩山和也, 志茂公洋, 廣田昌子, 平良明彦, 渡邊朋子, 横井 徹, 糸島達也. 肝硬変に伴う diffuse antral vascular ectasia の2例. Gastroenterol Endosc 1993 ; 35 : 116-22.
 16. 貝瀬 満, 田中重之, 鈴木昭文, 小林義隆, 西村 誠, 領家俊雄, 村岡威士. 悪性貧血に合併した胃前庭部毛細血管拡張症(GAVE)の1例. Gastroenterol Endosc 1990 ; 32 : 93-9.
 17. 根橋良雄, 桑原三郎, 矢口 誠, 鳥居泰志, 外山圭助, 鈴木和信, 木村幸三郎. 自己免疫状態を伴い, 著明な貧血をきたし内視鏡的に特異な所見を示した gastric antral angiodysplasia の1例. 日内会誌 1989 ; 78 : 978-9.
 18. 山本智文, 桑野恭行, 青柳邦彦, 江口浩一, 八尾隆史, 田丸正明. バセドウ病を合併し, ヒートプローブ療法が有効であった胃前庭部毛細血管拡張症の1例. Gastroenterol Endosc 1997 ; 39 : 1225-9.
 19. Hirose H, Takeuchi K, Okabe S. Effect of indomethacin on gastric mucosal blood flow around acetic acid-induced gastric ulcers in rats. Gastroenterology 1991 ; 100 : 1259-65.
 20. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers. Eur J Pharmacol 1993 ; 239 : 215-7.