

腸管囊腫様気腫，気腹，Chilaiditi 症候群，
 吸収不良症候群を伴った強皮症の
 消化管粘膜の超微細構造

川崎医科大学 消化器内科

内田 純一，石原 健二
 荻田 祥三，市川 由美子
 木原 彊

(昭和53年1月6日受付)

**Morphological Alteration of the Upper Gastrointestinal
 Tract in Scleroderma associated with Pneumatosis
 cystoides intestinalis, Chilaiditi's Syndrome,
 Pneumoperitoneum and Malabsorption**

Junichi Uchida, Kenji Ishihara
 Shozo Kukida, Yumiko Ichikawa
 and Tsuyoshi Kihara

Division of Gastroenterology, Department of Internal
 Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on Jan. 6, 1978)

腸管囊腫様気腫，気腹，Chilaiditi 症候群，吸収不良症候群を伴う強皮症の1例を報告するとともに，その上部消化管粘膜の直視下生検を行い，生検組織について，組織学的な検討を行った。光学顕微鏡的には，いずれの組織も特に変化は認めなかったが，超微細構造において，食道粘膜有棘層の細胞周辺から細胞間突起内の *desmosome* に向って *tonofilament* の増加を認めた。

胃・十二指腸粘膜細胞の基底膜とそれに接する固有層の部分に膠原線維群が不規則に増加しているのを認め，これらは $400\sim 500\text{ \AA}$ の幅をもつ成熟した正常組織にみられると同様の構造を示した。十二指腸粘膜吸収細胞間隙は著しく拡張しカイロマイクロンで充満し，この拡張像は基底膜まで連続していた。強皮症に極めて稀に認められる気腹，腸管囊腫様気腫の原因は不明であるが，細胞間隙の拡張はこれらの成因に関係があると推論した。吸収細胞の細胞質には *phagosome-vacuole*，*lysosome* の増加を認め，吸収不良症候群の吸収細胞の変化を認めた。

A case of scleroderma with pneumatosis cystoides intestinalis, Chilaiditi's syndrome, pneumoperitoneum and malabsorption is reported. The occurrence of pneumatosis and pneumoperitoneum accompanying scleroderma is rare as com-

plication and the nature of such pathologic changes is unknown.

We have recently had an opportunity to evaluate a patient with these conditions and our histological and electron microscopic findings on intestinal biopsy prompt us to make this report.

The biopsies specimens of the esophagus, stomach and the 3rd portion of the duodenum were obtained by the endoscopic biopsies.

Microscopically the esophageal mucosa at the E-C Junction showed chronic inflammation.

Electronmicroscopically, in all sections of prickle cells, the tonofilaments associated with the desmosomes and the cytoplasmic filaments increased in number. The mucosa of stomach and duodenum appeared unaltered microscopically. However, the irregularly anchoring collagen bundles were observed in the basal lamina of mucosa. These collagen bundles had 400 Å~500 Å thick fibrils with a round cut surface.

Intercellular spaces of the duodenal absorptive cells were dilated and filled with chylomicron. The dilatation of these spaces could have led to a breach of epithelial cell continuity. The etiology of pneumatosis remains obscure, but it has been postulated that gas enters through these dilated spaces and permeates submucosally.

Increased numbers of lysosomes and phagosome-vacuoles were found in the villus absorptive cells of the duodenum and this finding was identical with mal-absorption syndrome.

1. 緒 言

強皮症は主として、皮膚を中心として膠原線維が増加する疾患であるが、膠原線維の増加は皮膚のみに限局することなく全身の臓器、組織に増加することが明らかにされてきた。また、強皮症がしばしば消化管病変を伴うことはよく知られているが、著者らは食道や腸管にしばしば報告されている所見のほかに、腸管囊腫様気腫、気腹、Chilaiditi 症候群を合併した極めて稀な強皮症を経験したので、上部消化管粘膜生検を行い組織学検討を行い、原因不明とされる腸管囊腫様気腫、気腹の成因について考察を加え報告する。

2. 症 例

患者：45歳，女性，農業。

主訴：水様性下痢，手足のしびれと硬化，

体重減少。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和48年春，両手の指先が蒼白になったのに気がついたが，知覚，運動障害なく，放置した。昭和48年8月，顔面，両手前腕に浮腫が出現し，岡山県河本病院を受診し，4カ月間外来治療を受けた。同年12月，手足のしびれと硬化が著明になり強皮症と診断され，3カ月間河本病院に入院しステロイドホルモンの投与を受け，皮膚の硬化，手足の硬化も改善した。以後，ステロイド維持療法を続けている。昭和51年2月末，水様性下痢が出現し3月中旬より河本病院に再度，入院し加療を受けたが，軽快せず，昭和51年4月，川崎医大消化器内科に入院した。河本病院に2回目入院中の胸部レ線像で Chilaiditi 症候群の合併が診断され，右横隔膜下に遊離ガス像を認めている。最近2年間に約9kgの体重減少を認めた。

現症：体格中等，栄養貧，皮膚は薄く光沢

あり、レイノー現象を伴う肢端硬化症を認む。仮面様顔貌、小口症あり。眼瞼結膜は貧血、眼球結膜に黄疸なし。心臓に異常なく、聴診にて右肺底部に捻髪音を聴取する。腹部は平坦、軟で肝脾腫はなく、打診にて鼓音、肺肝境界は打診にて消失していた。皮膚科学的所見と皮膚組織生検所見より、強皮症と診断された。

臨床検査成績：末梢血；赤血球 276×10^4 ，Hb 9.6 g/dl, Ht 29.5%，白血球 3900 で大赤血球性貧血。血液化学；空腹時血糖，血清尿素窒素，肝機能検査は正常，コレステロール 130 mg/dl. 血沈 1 時間値 12 mm, 2 時間値 36 mm. 尿，異常なし。糞便；潜血（-），澱粉顆粒を数視野に 1 個，脂肪滴を 10 視野に 1 個認める。血清電解質；正常，血清鉄 50 γ /dl, 総鉄結合能 227 γ /dl. 血清蛋白 7.9 g/dl, 血清蛋白分画；A/G 比 0.98, アルブミン 49.6%， γ -グロブリン 29.7%。CRP（-），梅毒反応（-），抗核抗体；8 倍（+），抗 DNA 抗体；80 倍（+），免疫グロブリン；正常域。PSP 試験；15 分値 30%。消化吸収試験； ^{131}I -トリオレイン脂肪消化吸収試験糞便排泄率 2.5%，D-キシロース吸収試験（25 g 法）4.9 g, PS 試験ほぼ正常域，肺機能検査；肺拡散能の低下あり，比較的軽度の拘束性機能障害を認める。心電図；低電位。

胸部 X 線像：両側下肺野にわずかに小結節像を認めるほか肺野に著変はない。右横隔膜下に遊離ガス像を認める（Fig. 1 矢印）。その下方にガスで充満した結腸肝彎曲部が，肝後面から横隔膜下に嵌頓した像が認められ，腹部の所見として，気腹と Chilaiditi 症候群が確認された。

上部消化管 X 線像：食道下部は拡張し正面像で胸椎体の幅より太く，バリウムの停滞と逆蠕動が認められた。胃には，とくに変化は認められなかったが，十二指腸係蹄は拡大し，いわゆる Nachmagen, loop sign を呈した。小腸 X 線像では輪状襻は太く，ひだの山と谷が深く，小腸拡張像と造影剤の停滞がみられ，transverse barring 像を呈した。遠位空腸の約 25 cm に亘りほぼ円形の径 6 mm～8 mm の 10 数個の腸管壁内に局限した移動性のない透

亮像を正面像と側面像として認めた（Fig. 2 矢印）。この透亮像は遠位空腸の腸管囊腫様気腫の X 線像と診断した。小腸，大腸内のガス像が著明であったが，鏡面像は認められなかった。

注腸 X 線検査では直腸は正常，S 状結腸は長い，結腸に憩室様突出，狭窄は認められない。注腸 X 線検査時，Chilaiditi 症候群は消失していたが，立位で右横隔膜下に遊離ガス像を認めた（Fig. 3 矢印）。

診断と入院後の経過

身体的所見，臨床検査成績，皮膚生検所見より，強皮症に一般にみられる消化管合併症のほかに，腸管囊腫様気腫，気腹，Chilaiditi 症候群，さらに吸収不良症候群を伴ったものと診断した。全粥食と十分な綜合消化薬，ビタミン剤の投与で入院後 1 週間で下痢は消失し正常便となった。

全経過を通じ，患者は消化管穿孔の自覚症状も，身体的所見でも腹膜炎の徴候は全く認めず，白血球増多，発熱もなかった。治療により下痢が消失し，鼓腸も軽度になり 1 カ月後退院した。退院時，Chilaiditi 症候群も気腹も消失していた。

3. 上部消化管粘膜の病理学的所見

a) 肉眼病理所見

オリンパス GI type D₂ を用い，食道，胃十二指腸内視鏡検査を行い，上部消化管内視鏡検査を行うと共に，食道，食道噴門接合部，胃角部，前庭部，十二指腸第 III 部の粘膜生検を行った。上中部食道は収縮がみられず拡張しており，粘膜は粗糙で薄い褐色調を呈していた。門歯列より約 35 cm の部位に発赤，出血，びらん形成があった。胃内には多量食物残渣あり，胃粘膜皺壁は太く肥厚し幽門輪の前後は筒状で収縮は悪い。十二指腸第 2，第 3 部の輪状襻はやや太く，起伏に富む。

b) 食道，胃，十二指腸粘膜の生検組織所見
生検片は，10%中性ホルマリン固定後，H. E 染色，PAS 染色，Van Gieson 染色，Mallory Azan 染色を行い検討した。中部食道粘膜には

異常所見なく、食道噴門接合部の胃側粘膜の萎縮と固有層にリンパ球浸潤を認めた (Fig. 4). 胃角部前庭部粘膜は腸上皮化性を認めるが特別の変化なし、十二指腸粘膜では強皮症に認められるとされる¹⁾ プルンネル腺周囲の結合織の増加は認められなかった。

C) 食道, 胃, 十二指腸粘膜に認められた超微細構造の変化

生検粘膜は、2.5% グルタルアルデヒド (磷酸緩衝液) と1% オスミウム酸 (同緩衝液) の二重固定を行い、エタノール系列による脱水、エポキシ包埋、超薄、ウラニール鉛の二重染色を行い観察した。食道の有棘層では細胞間の隣接する突起内の desmosome に向って細胞周辺部から多数の tonofilament が認められ、同年齢の正常組織に比較し明らかに増加している (Fig. 5) (Fig. 6).

胃角部, 前庭部を構成する細胞群の超微細構造にはとくに変化は認められなかった。

十二指腸粘膜絨毛の細胞群は細胞脱落部から絨毛の中間部, 基底部について, それぞれの部分を確認し, それらの細胞群を観察した。

Fig. 7 に示すように各部の吸収細胞間隙 (I. S) は著しく拡張し, カイロマイクロンで充満しており, この拡張は基底膜まで連続していた。これら吸収細胞間隙の拡張は, 基底部, 中間部, 細胞脱落部 (絨毛の先端部) に到るに従って高度に認められた。吸収細胞の細胞質には phagosome-vacuole (V) を多く認め, lysosome も健康対照例に比較して増加していた。

粘膜細胞の基底膜が固有層に接する部分は, 胃, 十二指腸粘膜に共通の変化が認められ, (Fig. 8, 9) に示すように, 基底膜とそれに接する固有層に膠原線維群が不規則に増加していた。これらの膠原線維群はすべて $400\sim 500\text{\AA}$ の幅をもつ成熟したもので正常組織にみられると同様の構造をもったものであった (Fig. 10).

4. 考 案

強皮症に認められる消化管の病的変化は食道粘膜の hyperkeratosis, 炎症, 潰瘍形成, 食道

から大腸に至るまでの粘膜下層, 筋層, 漿膜下層, 漿膜にみられる膠原線維の増殖とそれによって生じた各層の二次的变化, 細胞浸潤が主な変化とされており, さらに症例によっては神経叢の変性が加わり消化管の運動障害を増強するとされている。これらの変化の精細な報告は主として剖検例についてなされ²⁾³⁾⁴⁾, 強皮症にみられる消化管の運動異常, 吸収障害などの病態に関係づけられてきた。消化管の粘膜の変化については粘膜生検例を中心に報告がみられ, 十二指腸 Brunner 腺をとりかこむ結合織の増加や, 粘膜下層の膠原線維の増加が報告されているにすぎなかった¹⁾。著者らは全く感染症を伴わない気腹と腸管囊腫様気腫を伴う強皮症の上部消化管の生検組織について組織学的な検討を行ったが食道, 胃, 十二指腸粘膜には従来の報告と同様, 光顕レベルでの病的変化を認めなかった。電顕レベルでの観察では, 食道有棘細胞層の細胞間突起内に多数の tonofibril の増加を認めた。胃, 十二指腸粘膜の基底膜が固有層に接する部分に膠原線維群の不規則な増加を認め, これらの膠原線維はすべて, 正常にみられる膠原線維と同様の超微細構造であり, Fisher E. R. らの強皮症の皮膚における膠原線維の報告と一致した⁵⁾。一方, 十二指腸の吸収上皮細胞間の間隙の異常拡張像を認めたが, この拡張像は強皮症固有のものか, 本症例にみられた十二指腸の低緊張状態や十二指腸内容の停滞に関係のあるものかは不明である。本例は遠位空腸に腸管囊腫様気腫を合併していたが, この合併症は極めて稀である^{6)~11)}。

腸管囊腫様気腫の成因については新生物説, 細菌性成因説, 機械的発生説, 食事性発生説, 化学説などがあるが, 機械的発生説が有力視され, とくに強皮症に合併した場合の原因として小腸の一過性の部分的閉塞, 拡張などにより, 一見, 完全な粘膜やわずかな粘膜欠損により腸内ガスが粘膜下, 漿膜下を通過し囊腫を形成する^{6)~11)} と説明されている。本例の十二指腸粘膜吸収上皮細胞の細胞間隙は著しく拡大しており, とくに絨毛先端の細胞脱落部に高度に認められ, 個々の細胞においても上皮細胞の先端か

ら基底膜に向って連続的に拡張像が認められた。これらの事実は、腸内ガスの増加や停滞によって腸内ガスが物理的に細胞間隙を通じて固有層内へ侵入し、さらに粘膜下層への移動して気腫形成する可能性を考えせしめる。

強皮症に伴った腸管囊腫様気腫の子後は腸内感染によって不良化されている⁹⁾¹¹⁾が、6年以上も経過した強皮症の報告¹²⁾も 1 例認められ、本例を含め、症例により必ずしも予後が悪いとは決めがたい。自験例ではさらに気腹を伴っており、しかも腹膜炎の症状を欠き、いわゆる消化管穿孔に由来するような気腹でなく、長期間、全く炎症所見を伴わずに気腹が存在している。強皮症に合併する腸管囊腫様気腫と気腹の合併例は少なく、予後が極めて悪いとされているが、自験例では腹膜炎の症状も認めず、内科治療により下痢の消失、腸内ガスの減少と共に気腹は消失した。本症例の気腫、気腹の成因の追求は推定の域を出ないが、上皮細胞間隙の拡張していることや基底膜とそれに接する固有層に膠原線維の増加が関係して、小腸内ガスが極めて緩徐に上皮細胞間隙を通り粘膜内に移行し気腫を作り漿膜外に出たものと推定される。腸管内の細菌は上皮細胞内の junctional complex によって侵入を阻止されたか、細菌の侵入があっても、その細菌数が少ないため組織内外の macrophage にもより気腫内や腹膜腔の感染

が阻止されていたものと推定される。

5. 結 論

腸管囊腫様気腫、気腹、Chilaiditi 症候群、吸収不良症候群を伴った強皮症の 1 例について報告し、その上部消化管粘膜の超微細構造について組織学的な検討を行い次の結論を得た。

1. 食道粘膜有棘層の細胞周辺部から細胞間突起内の desmosome に向って tonofilament の増加を認めた。

2. 胃、十二指腸粘膜細胞の基底膜が固有層に接する部分に膠原線維群が不規則に増加しているのを認めた。これらの膠原線維群はすべて 400~500 Å の幅をもつ成熟した正常組織にみられると同様の構造をもっていた。

3. 十二指腸粘膜吸収細胞間隙は著しく拡張し、カイロマイクロンで充満していた。この拡張像は基底膜まで連続していた。

4. 2)3)の変化は感染を伴わない腸管囊腫様気腫、気腹の成因に関係があると推論された。

5. 吸収細胞の細胞質には、phagosome-vacuole を多く認め、lysosome も増加しており、一般に吸収不良症候群にみられる変化と一致した。

本研究の一部は厚生省特定疾患調査研究費補助金による。

文 献

- 1) Rosson, R. S. and Yesner, R.: Peroral duodenal biopsy in progressive systemic sclerosis. *New England J. Med.*, 272: 391—394, 1965.
- 2) Hoskins, L. C., Norris H. T., Gottlieb L. S. and Zamcheck N.: Functional and morphologic alterations of the gastrointestinal tract in progressive systemic sclerosis (Scleroderma). *Am. J. Med.*, 33: 459—470, 1962.
- 3) Bevans, M.: The pathology of scleroderma, with special reference to the changes in the gastrointestinal tract. *Am. J. Path.*, 21: 25—32, 1945.
- 4) Goldgraber, M. B. and Kirsner, J. B.: Scleroderma of the gastrointestinal tract—a review. *Arch. Path.*, 64: 255—270, 1957.
- 5) Fisher, E. R. and Rodan, G. P.: Pathologic observations concerning the cutaneous lesion of progressive systemic sclerosis; an electron microscopic, histochemical and immunohistochemical study. *Arthritis and Rheumat.*, 3: 536—540, 1960.
- 6) Clavdetscher, P.: Complications of cutaneous scleroderma. *J. A. M. A.*, 232: 390—391, 1975.

- 7) Mueller, C., Morehead, R., Alter, A. J. and Michener, W.: Pneumatosis intestinalis in collagen disorders. *Am. J. Roent.*, 115, 300—305, 1972.
- 8) Hughes, D. T. D., Gordon, C. D., Swann, J. C. and Bolt, G. L.: Pneumatosis cystoides intestinalis. *Gut*, 7 : 553—557, 1966.
- 9) Gompels, B. M.: Pneumatosis cystoides intestinalis associated with progressive systemic sclerosis. *Brit. J. Radiol.*, 42 : 701—703, 1969.
- 10) 安藤 博, 渡辺典文, 吉沢良平, 菅野武, 大原敬二, 堀江吉宏: 硬皮症に合併した腸管囊腫様気腫の1例について *外科診療*, 15 : 105—110, 1973.
- 11) Meihoff, W. E., Hirschfield, J. S., and Kern, F.: Small intestinal scleroderma with malabsorption and pneumatosis cystoides intestinalis. *J. A. M. A.*, 204 : 854—859, 1968.
- 12) White, W. D.: Pneumatosis in scleroderma of the small bowel. *J. A. M. A.*, 212 : 1068, 1970.
- 13) Fleischmajer, R. and Prunieras, M.: Electron microscopy of collagen, cells and the subcutaneous tissue. *Arch. Derm.*, 106 : 515—524, 1972.

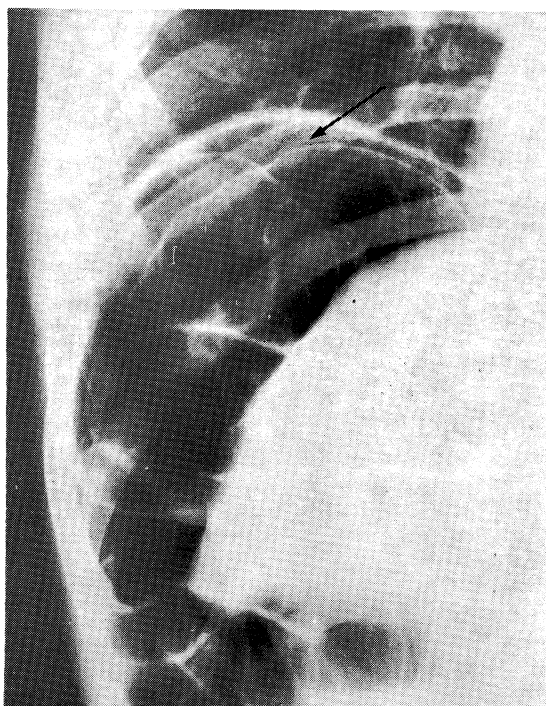


Fig. 1. The roentgenogram of the chest revealed Chilaiditi's syndrome with a small quantity of right subdiaphragmatic free air (arrow).

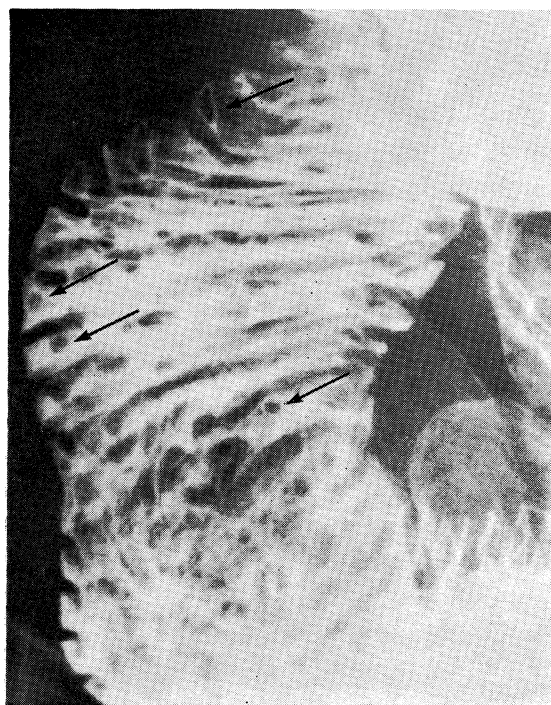


Fig. 2. Small bowel pneumatosis (arrow).

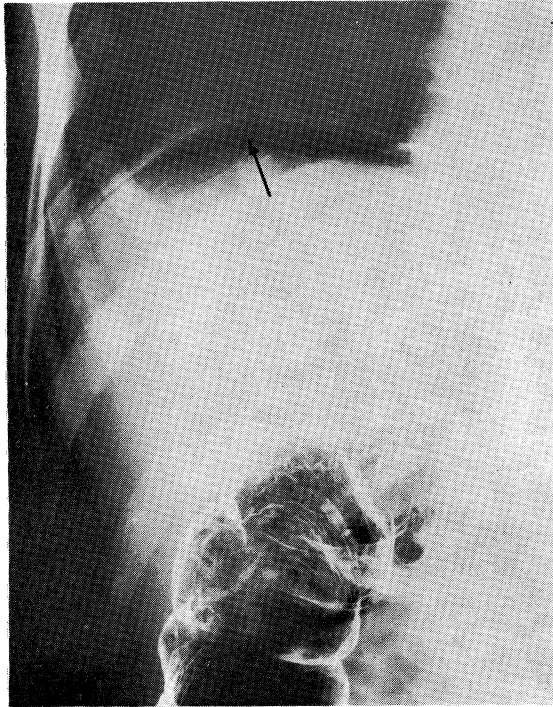


Fig. 3. Barium enema showing hepatic flexure of colon and free abdominal air under right hemidiaphragm. (arrow).

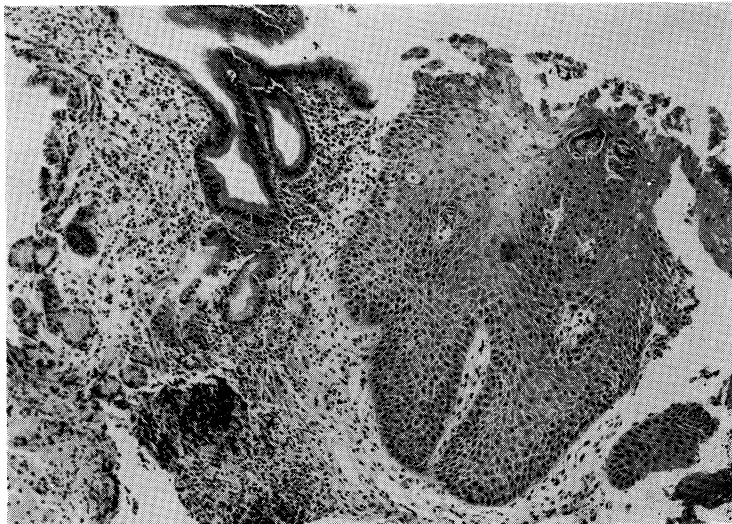


Fig. 4. Endoscopic biopsy from the esophago-gastric junction revealed normal mucosa with mild cell infiltration. (H. E. $\times 100$).

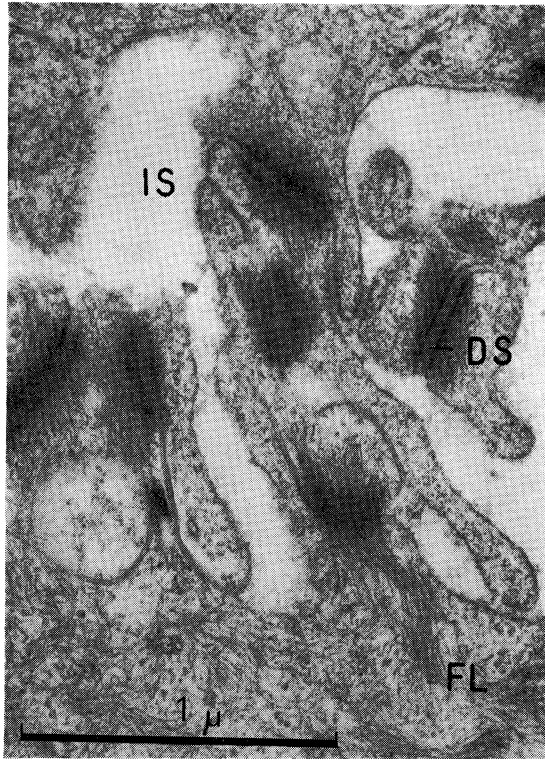


Fig. 5. The plane section of prickle cell has cut across an area of complex interdigitation. The filaments (FL) associated with the desmosomes (DS) increased in many places.
IS: intercellular space.
(uranyl acetate-lead citrate $\times 30,000$)

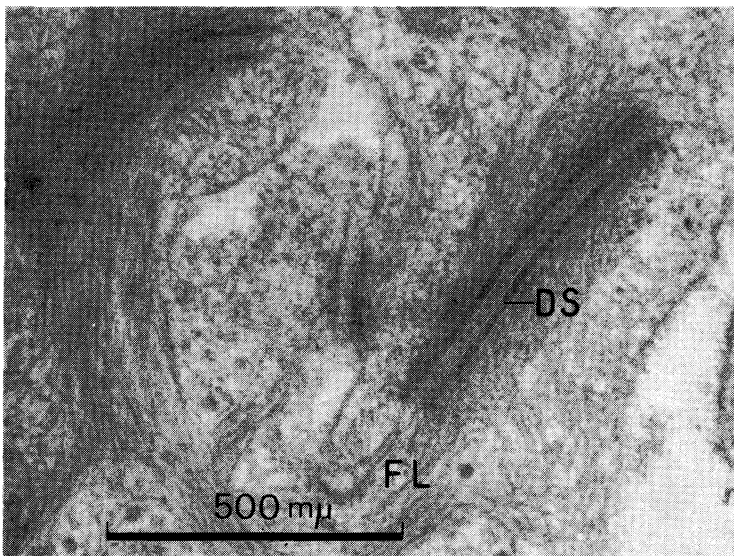


Fig. 6. Desmosome. The laminated structure is clearly seen and cytoplasmic filaments increased in number.
(uranyl acetate-lead citrate $\times 50,000$)

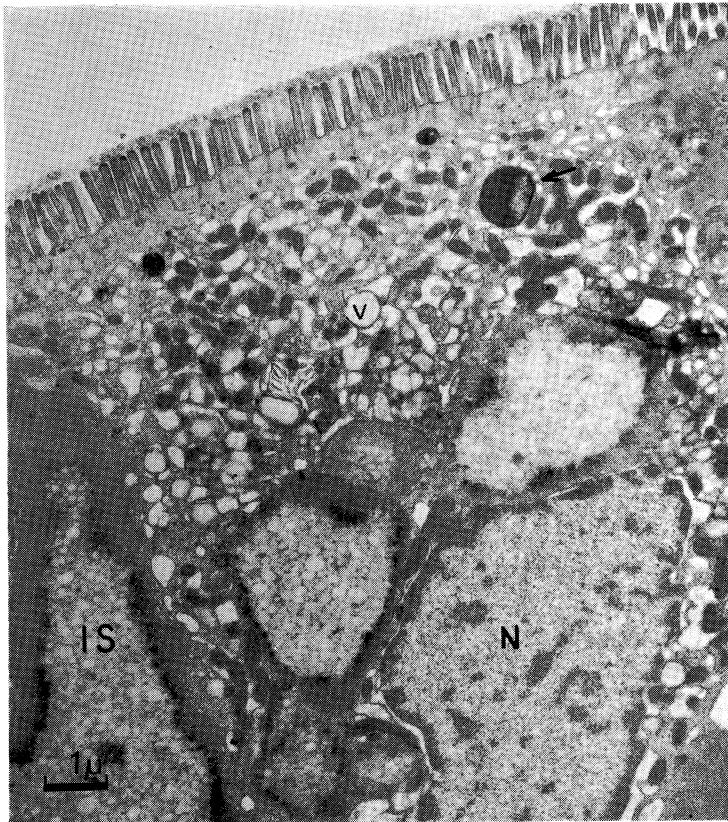


Fig. 7. An absorptive cell of duodenum. Intercellular space was wide and filled with chylomicron.
 IS: intercellular space.
 V: Vacuoles.
 N: Nucleus
 arrow: Lysosome.
 (uranyl acetate-lead citrate
 $\times 50,000$)

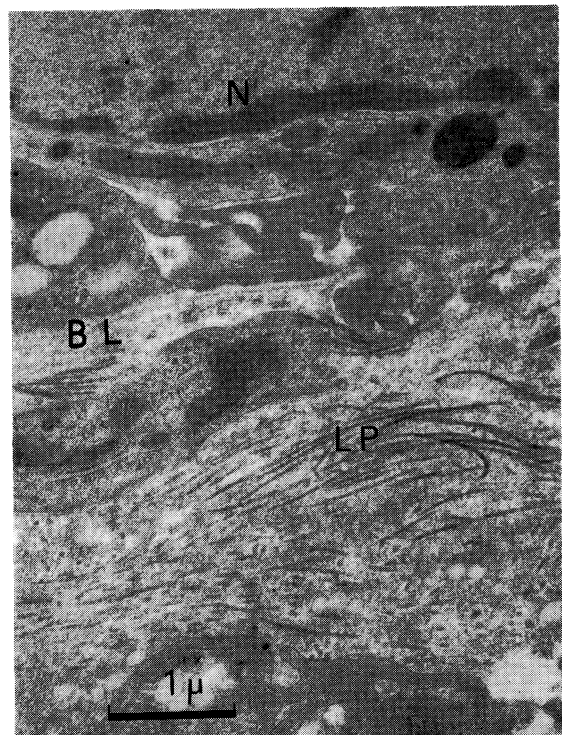


Fig. 8. In basal lamina (BL) of the duodenal absorptive cell, collagen fibrils randomly arranged.
 LP: lamina propria.
 (uranyl acetate-lead citrate
 $\times 10,000$)



Fig. 9. Collagen fibrils in basal lamina and lamina propria.
(uranyl acetate-lead citrate $\times 30,000$)

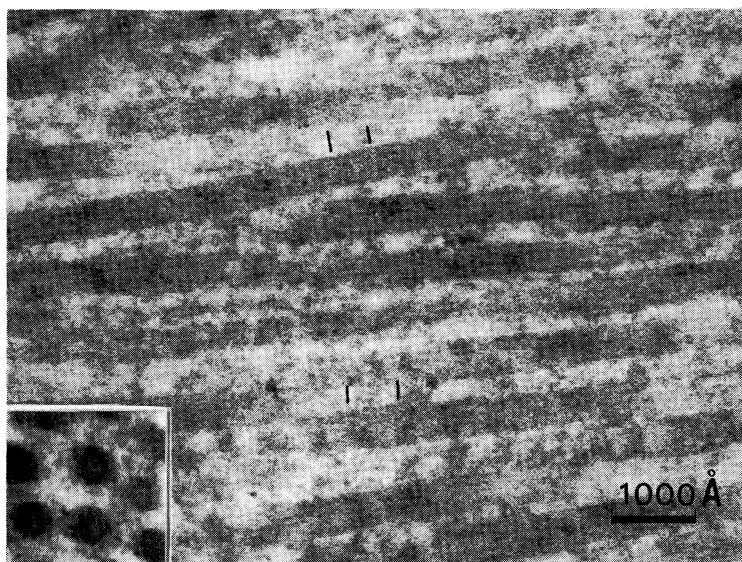


Fig. 10. Collagen fibrils in basal lamina show normal diameter and periodicity.
The inset shows cross section of collagen fibrils revealing normal diameter (400~500 Å).
(uranyl acetate-lead citrate $\times 50,000$)