光顕・電顕的に検索した Barrett 食道潰瘍の 1 例

小堀清久, 横山 明, 設楽光弘
竹内宏明, 鷺田雄二, 横田善次
小内正幸

東邦病院内科 (院長: 駒井 実)

西岡利夫, 関口利和, 小林節雄

群馬大学第 1 内科 (主任: 小林節雄)

鈴木慶二

群馬大学医療技術短期大学部 (主任: 鈴木慶二)

大関秀雄*

小海赤十字病院内科 (院長: 茂木秀允)

(昭和59年6月8日 受付)

はじめに

下部食道が円柱上皮によって被われた状態は Barrett 食道といわれ, 食道における潰瘍, 狭窄, 腺癌などの発症と密接な関係があるとされている^{1,2,3)}. 本邦においても Barrett 食道症例の報告が増えつつあるが, 電子顕微鏡による検索を行った報告は見られない. 今回われわれは, 潰瘍を伴った Barrett 食道の 1 例を経験し, 光顕および電顕的に検索を行ったので報告する.

症 例

患者: 71才, 男性

主訴: 胸やけ

現病歴: 昭和56年11月12日, 高血圧症にて小海赤十字病院を受診した際, 時々胸やけがあることを訴えた. 来院時, 眼瞼結膜や眼球結膜に貧血や黄疸はなく, 最高血圧166mmHg, 最低血圧74mmHgであった. 胸部聴診所見では異常なく, 腹部では肝, 脾, 腫瘍などは触知されなかった. 昭和56年11月26日, 胃レ線検査を行ったところ, 食道下部に滑脱型食道裂孔ヘルニアとニッシェ像を認めた. 昭和57年

1月14日, 食道内視鏡検査を行ったところ, 門歯より37cmの下部食道に辺縁がやや隆起した不整形の潰瘍を1個認めた. 以後, 制酸剤等の抗潰瘍剤を投与し, 胸やけはやや軽減したが, 昭和57年3月19日の内視鏡検査にて同様の潰瘍を認め, 以後も外来通院にて経過観察している.

既往歴: 30才のころ胃潰瘍といわれ, 投薬を受けたことがあった. 昭和51年8月, 高血圧性脳症を発症し, 初めて高血圧を指摘された. その時以来, 降圧剤を服用している.

家族歴: 特記すべきことなし.

諸検査成績: 末梢血液検査および血液生化学検査では異常を認めず, 梅毒血清反応は陽性であった. 尿検査では異常なく, 便潜血反応も陰性であった(表1).

食道・胃レ線所見: 食道下部に輪状の狭窄があり, その口側と肛門側は嚢状に拡張し, 滑脱型食道裂孔ヘルニアの所見を呈していた. 狭窄部の口側には, 小豆大のニッシェ像を1個認め, その周囲の食道粘膜は不整形であった(図1). 胃粘膜に著変はなかった.

食道内視鏡所見: (昭和57年1月14日) 門歯より約37cmの部位に, 食道全周のほぼ $\frac{1}{4}$ を占める, 長円形で辺縁不整の潰瘍性病変を1個認めた. 潰瘍辺縁

*現在, 大関内科医院

表1 Laboratory data (S.57.3)

Blood chemistry		Peripheral blood	
T-P	7.0g/dl	Hb	15.6g/dl
ZTT	10.0	Ht	47%
CCLF	(-)	RBC	460×10^4
GOT	29U	WBC	5100
GPT	20U	TPHA	(2+)
AL-p	8.8U	Urinalysis	normal
LDH	394U	stool	
γ -GTP	24.8U	occult blood	(-)
BUN	15.0mg/dl	ECG	normal
Creat.	1.1mg/dl	Chest X-p	normal
Na	142mEq/l		
K	4.4mEq/l		
Ca	10.0mg/dl		
Cl	105mEq/l		
Se-Fe	187 μ g/dl

図1 食道レ線所見で、滑脱型食道裂孔ヘルニアがあり、その口側には小豆大のニッシェ像を認める。

は境界明瞭で、軽度に発赤し、表面は白苔に被われていた。潰瘍周囲の食道粘膜には、数か所に小隆起が見られ、その部の食道内腔は軽度の狭窄を示していた。潰瘍は内腔狭窄の最強部に始まり、それより

図2 食道内視鏡所見。食道全周のほぼ1/4を占める潰瘍性病変を認め、その肛門側は軽度に狭窄している。

口側にかけて発生していた(図2)。狭窄部より肛門側は、胃粘膜様の赤色粘膜で被われていた。

観 察 方 法

潰瘍辺縁部および潰瘍底部より生検組織を採取し、光顕および電顕標本を作製した。

光顕的観察： 採取した組織を10%緩衝液加中性ホルマリン液で固定したのち、エタノールで脱水した。パラフィンに包埋して薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)を施して、光顕的に観察した。

電顕的観察： 採取した組織を燐酸塩緩衝液加2.5%グルタルアルデヒドで4時間固定したのち、燐酸塩緩衝液加1%オスミウム酸で2時間、後固定し、エタノールで脱水してEpon812に包埋した。円柱上皮組織の部分を選び超薄切片を作製した後、酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色し、電子顕微鏡で観察した。

病理組織学的所見

潰瘍辺縁部からの生検標本では、粘膜表層は密に配列する単層円柱上皮で被われていた。その円柱上皮組織は、細胞質の明かい高円柱状の細胞(principal cell)と、それらの間に散在する、細胞質の腫大した goblet cell によって構成されていた。粘膜内には principal cell, goblet cell を有する多数の粘液腺があり、粘膜固有層にはリンパ球、形質細胞を主とする炎症細胞浸潤を認めた(図3)。円柱上皮組

図3 潰瘍辺縁部からの生検標本。円柱上皮組織を認め、高円柱状の principal cell と細胞質の明かるい goblet cell が見られる。粘膜深部には、管状の腺組織を認める。

図5 潰瘍中央部からの生検標本で、線維化と炎性細胞浸潤を認める。

図4 円柱上皮組織に接して扁平上皮組織を認める。円柱上皮側にはびらんがあり、固有層には炎性細胞浸潤を見る。

織に接して扁平上皮組織を認めることが多く、円柱上皮部分には、しばしば小びらんが見られ、扁平上皮の表層にも軽度のびらんを見ることがあった(図4)。

潰瘍底部からの生検標本では、潰瘍表面は線維素、壊死物質などで被われ、その直下には好中球、好酸球、リンパ球などの炎性細胞浸潤と線維化を認めた(図5)。

電子顕微鏡所見

Barrett 食道潰瘍周囲の円柱上皮は、principal cell, goblet cell および enterochromaffin cell の3種類の細胞により構成されていた。

principal cell は、内腔側の表層に $0.4\sim0.7\mu\text{m}$ の長さで、幅が約 $0.1\mu\text{m}$ のよく発達した microvilli を有していた。これらの microvilli は、double-unit-membrane から成る細胞膜で被われ、その中央部には、胞体内に及ぶ縦走する細線維束を認めた(図6)。深部の粘液腺に見られる principal cell の microvilli は、表層上皮のそれよりも一般に短かった(図7)。microvilli の間には直径 $35\sim50\text{nm}$ の spherical body を認め、この構造物は、粘膜深部の腺管の principal cell においてよく観察された(図8)。principal cell の細胞質上層には、直径 $1.2\mu\text{m}$ に至る、種々の電子密度を有する類円形の分泌顆粒を認めた(図6, 7)。核、粗面小胞体、リボゾームなどは、細胞質の中部から下部にかけて多く観察されたが、糸粒体は、細胞質全体にわたり存在していた(図6)。これらの principal cell は細胞質突起か

図6 principal cell の電顕像. 表層には, 多数の microvilli を認め, その中央部には胞体内に至る細線維束を有している. 細胞質内には, 直径 $1.2\mu\text{m}$ に至る類円形の分泌顆粒が多数観察される. 核, 粗面小胞体は細胞質の中部から下部に見られるが, 糸粒体は細胞質全体に認められる. $\times 6400$

ら成る interdigitation により, 互いに複雑に結合していた (図9). この結合部分の表層部では desmosome を有する tight junction が認められたが, 中部から深部にかけては, 一般に細胞間隙は広く, 電子密度の低い無構造物質で満たされることがあった (図9). また, これらの細胞間隙にはリンパ球の侵入を見ることがあった.

goblet cell の細胞質は類円形の粘液顆粒で満たさ

れ, 糸粒体や粗面小胞体などの細胞内小器官や核は, 細胞質の深部に観察された. これらの goblet cell は腸上皮に見られるものに類似していた (図10).

enterochromaffin cell は, 粘膜深部の粘液腺基底部に散見された. その細胞質は, 他の細胞に比して電子密度がやや低く, 細胞内には電子密度の高い内分泌顆粒を認めた. これらの顆粒は, 核下部の細胞基底側に多く観察された (図11).

図7 粘膜深部の腺管に見られる principal cell の microvilli (矢印) は、表層上皮のものより短かい。L:腺管内腔 ×3900

図9 principal cell の側面は、細胞質突起から成る interdigitation により結合している。深部に細胞間隙の広い部分(*)が見られ、無構造物質で満たされている。×9700

図8 principal cell の microvilli の間には、直径 35~50nm の spherical body の集合 (矢印) を認める。×16400

考 察

1950年 Barrett¹⁾ は、食道炎や食道潰瘍を認めた症例を検討し、それらの潰瘍は先天性の short esophagus により胃の一部が縦隔内に侵入し、そこに生じた胃潰瘍であろうと考えた。Allison ら²⁾ は、下部食道が円柱上皮で被われ、逆流性食道炎や潰瘍を伴った7症例をレ線学的、組織学的に検討し、それらが胃粘膜に被われた食道部分であると考え、それらの患者の多くが、裂孔ヘルニアや噴門機能不全を伴っていることから、胃液の逆流が原因となって生じた食道潰瘍が、その治療過程で胃粘膜上皮によって被われた可能性を示唆した。また Barrett⁴⁾ は、このような食道に見られる円柱上皮が、組織学的に胃上皮と異なることを認め、胃上皮のような分泌機能を持たないであろうと考えた。Barrett 食道の患者を経時的に観察し、円柱上皮部分が上昇したことから、扁平上皮で被われた部分が胃液の逆流に

図10 腸上皮に類似した goblet cell が観察され、細胞質内には類円形の粘液顆粒で満たされている。×3000

より破壊され、Barrett 型の円柱上皮によって再生されたとする報告もある^{5~8)}。

Barrett 食道上皮についての詳細な組織学的研究も報告されている。Abram ら⁹⁾ や Burgess ら¹⁰⁾ は、Barrett 食道上皮に goblet cell を有する腸上皮型の部分と、parietal cell を有する胃底部型の部分があることを観察した。Paul ら¹¹⁾ は、Barrett 食道症例を組織学的に検索し、gastric fundic type epithelium, junctional type epithelium の他に、parietal cell が無く goblet cell を有し、どの消化管上皮にも類似しない specialized columnar epithelium が存在することを認め、同一症例において、これらの上皮が混在することを観察した。また specialized columnar epithelium は Barrett 食道円柱上皮部分の最も口側に見られ、潰瘍や狭窄は specialized columnar epithelium の部分か、または、この上皮と扁平上皮との境界部に生じるとした。その後、Barrett 食道潰瘍が specialized columnar epithelium の部分や、この上皮と扁平上皮の境界部

図11 腺上皮の基底部には enterochromaffin cell が観察され、細胞質内には、電子密度の高い内分泌顆粒を認める。N：核 ×4200

に生ずるとする多数の報告がなされ^{12,13,14)}、Barrett 上皮の成因として、胃液の逆流によって生じた食道潰瘍が、円柱上皮によって被われたことが考えられた^{12,14)}。本例においても、潰瘍周囲の生検標本に、specialized columnar epithelium と扁平上皮が混在して見られたことから(図4)、本例の潰瘍も、これらの上皮の境界部に存在しているといえる。

Trier¹⁵⁾ は、Barrett 食道粘膜表層を被う乳頭状の上皮に最も多く見られる細胞は、核が基底部にあり、表層に多数の分泌顆粒を有する特殊な高円柱上皮であることを認め、これを principal cell と名付けた。また、この上皮の直下にある腺管は principal cell, goblet cell, enterochromaffin cell の3種類の細胞から構成されていることを観察した。また彼らは、これらの細胞を電顕的に観察し、principal cell において特徴的な所見があることを示した。すなわち principal cell の表面には多数のよく発達した microvilli があり、その中央には細胞質内に至る細線維束を有し、それらの microvilli の間には直径 25~50nm の spherical body を認めた。goblet cell

や enterochromaffin cell は、腸上皮に見られるものと同様の所見を呈していた。Berenson ら¹⁶⁾ も、Barrett 食道上皮を電顕的に観察し、Trier¹⁵⁾ と同様の所見を報告した。本例においても、Trier¹⁵⁾ の所見と同様の microvilli や spherical body を有する principal cell (図 6, 7, 8) が電顕的に観察されるときに、腸上皮に類似した goblet cell (図 10) や enterochromaffin cell (図 11) を認め、典型的な Barrett 食道上皮細胞の所見を示していた。Barrett 食道上皮が、このように特殊な組織像を呈することから、食道のレ線所見および内視鏡所見と、生検組織所見より確定診断することが可能であると考えられる。

このように特殊な組織像を呈する Barrett 食道上皮が、先天的に存在するのか後天的に生じたのか、あるいは、その両者に起因するのかについては、未だ不明な点があり、その成因の究明には、今後さらに多数の症例について検討が必要であろう。

ま と め

食道裂孔ヘルニアを伴った Barrett 食道潰瘍の 1 例に、光顕・電顕的検索を加えて報告した。本例の食道生検標本は、組織学的に Barrett 食道上皮の典型的所見を呈し、特に電顕的には、その食道上皮に特徴的な principal cell を認め、その細胞に microvilli や spherical body が観察された。これらの所見から、本例はその発生に後天説を示唆する結果となったが、今後 Barrett 食道上皮の詳細な組織学的検索により、その診断を確実にするのみでなく、その発生機序についての解明も得られるものと考えている。

本論文の要旨は、第 174 回日本消化器病学会関東甲信越地方会において発表した。

文 献

- 1) Barrett, N.R.: Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis. *Brit. J. Surg.*, 38: 175-182, 1950.
- 2) Allison, P.R. and Johnstone, A.S.: The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax*, 8: 87-101, 1953.
- 3) Bozyski, E.M., et al.: Barrett's esophagus. *Annals of Internal Medicine*, 97: 103-107, 1982.
- 4) Barrett, N.R.: The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*, 41: 881-891, 1957.
- 5) Goldman, M.C. and Beckman, R.C.: Barrett syndrome: case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology* 39: 104-110, 1960.
- 6) Mosbrg, S.M.: The columnar-lined esophagus (Barrett syndrome): an acquired condition? *Gastroenterology* 50: 671-676, 1966.
- 7) Endo, M., et al.: A case of Barrett epithelization followed up for five years. *Endoscopy* 6: 48-51, 1974.
- 8) Adler, R.H.: The lower esophagus lined by columnar epithelium: its association with hiatal hernia, ulcer, stricture, and tumor. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, 45: 13-34, 1963.
- 9) Abrams, L. and Heath, D.: Lower oesophagus lined with intestinal and gastric epithelia. *Thorax*, 20: 66-72, 1965.
- 10) Burgess, J.N., et al.: Barrett esophagus: the columnar-epithelial-lined lower esophagus. *Mayo Clin. Proc.*, 46: 728-734, 1971.
- 11) Paull, A., et al.: The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med.*, 295: 476-480, 1976.
- 12) Hamilton, S.R. and Yardley, J.H.: Regeneration of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastronomy. *Gastroenterology*, 72: 669-675, 1977.
- 13) Burbige, E.J. and Radigan, J.J.: Characteristics of the columnar-cell lined (Barrett's) esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*, 25: 133-136, 1979.
- 14) Meyer, W., et al.: Barrett-esophagus following total gastrectomy: a contribution to its pathogenesis. *Endoscopy*, 2: 121-126, 1979.
- 15) Trier, J.S.: Morphology of the epithelium of the distal esophagus in patients with midesophageal peptic strictures. *Gastroenterology*, 58: 444-461, 1970.

- 16) Berenson, M.M., et al. : Enzyme and ultra-structural characteristics of esophageal columnar epithelium. Digestive Diseases, 19 : 895-907, 1974.

**A CASE OF BARRETT ULCER :
LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATION**

**KIYOHISA KOBORI, AKIRA YOKOYAMA, MITSUHIRO SHITARA
HIROAKI TAKEUCHI, YUJI WASHIDA, ZENJI YOKOTA,
MASAYUKI ONAI**

Department of Internal Medicine, Tōhō Hospital

TOSHIO NISHIOKA, TOSHIKAZU SEKIGUCHI, SETSUO KOBAYASHI

1st Department of Internal Medicine, Gunma University

(Director : Prof. Setsuo Kobayashi)

KEIJI SUZUKI

College of Medical Care and Technology, Gunma University

(Director : Prof. Keiji Suzuki)

HIDEO ŌZEKI

Koumi Red Cross Hospital

A 71-year-old man with esophagus lined by columnar epithelium who complained heart burn was reported. Roentgenographic study showed an esophageal ulcer accompanied by sliding hiatal hernia. Endoscopy revealed an ulcer and stenosis at the level of 37cm from incisor.

In this study, esophageal biopsies were obtained from the ulcer edge, and those were studied by light and electron microscopy. Squamous epithelium and columnar epithelium were often seen in the same specimen by light microscope. The columnar epithelium with a villiform surface was composed of abundant tall columnar cells and scattered goblet cells. These tall columnar cells were called principal cells. This type of columnar epithelium was compatible with specialized columnar epithelium of Barrett esophagus.

The columnar epithelium contained three cell types by electron microscopic observation. These were principal cell, goblet cell and enterochromaffin cell. The principal cells contained many granules up to $1.2\mu\text{m}$ in diameter, and had well developed microvilli on the apical surface. Spherical bodies, approximately 35 to 50nm in diameter, were found interspersed between the microvilli. The cytoplasm of the goblet cell was packed with well formed mucous granules and resembled those described in the small intestine. The fine structure of enterochromaffin cells closely resembled that of enterochromaffin cells found in other portions of the alimentary tract.

We conclude that the epithelium of Barrett esophagus can be distinguished morphologically from other alimentary epithelia in this way.