發育障害を伴なつた蛋白喪失性腸症 限局性腸炎

大阪大学医学部西川内科

水野 義晴, 安賀 昇, 沢田 憲志
松本 一郎, 岩崎 雅行, 中田 俊士
横村 徹

大阪大学医学部陣内外科

妹尾 亘明, 片山 純
岩田 吉一, 陶 文暁

大阪府立成人病センター

平松 誠一

PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY WITH INFANTILISM REGIONAL ENTERITIS

Yoshiharu MIZUNO, Noboru YASUGA, Kenji SAWADA, Ichiro MATSUMOTO,
Masayuki IWASAKI, Shunji NAKATA and Toru YOKOMURA

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Osaka University

Tsuneaki SENOO, Jun KATAYAMA, Yoshiichi IWATA and Humiaki SUE

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Osaka University

Seiichi HIRAMATSU

Center for Adult Diseases, Osaka

概要 本症例は、限局性腸炎に低蛋白血症と發育障害を伴なつた20才の女子である。低蛋白血症は、腸管内への血漿蛋白漏泄によるものである。切除した病変部の組織標本では、潰瘍形成とともに、腸壁全層のリンパ管拡張と浮腫が著明な所見であつた。腸管、腸間膜におけるリンパ系の病変が、限局性腸炎の病理發生に重要な役割を演ずるとともに、随伴する腸管内蛋白漏泄の原因をなしていると考ええる。一方、内分泌学的には hypogonadotropic hypogonadism を認めたが、これは、成長障害とともに、低蛋白血症などに基づく二次的な変化であろう。病変腸管の切除によつて、血清蛋白質はたゞちに正常化し、術後、かなり急速な身長、体重の増加をみている。

症 例

上○邦○ 20才, 女.

主訴: 發育障害.

家族歴: 類症なし.

既往歴: 出産正常. 乳幼児期は健康であつた.

現病歴: 5~6才頃より、顔色がすぐれず、軽い運動でも息切れがあつた。この頃から身体の發育は著明におくれた。13才頃から全身に浮

昭和39年11月21日 第55回近畿地方会推薦

腫が出没、時々下痢があつた。15才、浮腫がつよくなつたので学校を中退、自宅で臥床し、主として近医の治療を受けた。17才、強直性間代性の痙攣がおこり、5分間ほど意識を喪失したことがある。現在まで、初潮、性毛の発生をみない。1962年9月より3カ月間、大阪府立成人病センターに入院。この時、持続的な低蛋白血症（3.8～4.8 g/dl）が発見された。1963年12月初め、1日2～4行の下痢が続く、同月17日、強直性間代性の痙攣が数回発来し、19日まで意識混濁シテタニー様の手位を伴つたため阪大西川内科に入院した。

入院時現症： 体格小、身長140.3cm、坐高78cm、体重28kg、栄養不良、貧血状、顔貌小児様、乳腺の発達ほとんど認めず、性毛なし。意識は、阪大入院時、痙攣をくり返した直後であつたので混濁していたが、一兩日で明瞭となつた。知能ほぼ正常。脈拍80、整。血圧98/56mmHg。浮腫なし。眼球、瞳孔、眼底に異常なし。心濁音界正常、心尖部に軽い収縮期雑音。腹部平坦、腹水なく、肝2横指触知、辺縁鈍、やゝ硬く圧痛なし。腱反射正常、病的反射なし。

臨床検査成績： 尿異常なし。糞は有形、時に泥状で、粘液付着、潜血反応は多くの場合陽性であつた。赤血球396万、Hb55%、白血球6600、分類正常、血清鉄35 μ g/ml。血清アルカリフォスファターゼ（al-P-aseと略す）は3.9Bessy-Lowry単位で軽度増加。血清電解質、肝機能異常なし。

表1に示すように低蛋白血症がある。濾紙電気泳動像では、 α_2 、 β 、 γ -グロブリンの軽度の相対的増加をみるのみ。total exchangeable albuminは減少し、一方、アルブミンの半減期は2.8日といちじるしく短縮している。 ^{131}I -PVPの糞中排泄は4日間20.6%と高値を示し、本症例の低蛋白血症が消化管内への蛋白漏泄によるものであることが確かめられた。窒素平衡は正であり、糞中の窒素、脂肪はごく軽度に増加しているが、 ^{131}I -trioleinの吸収、およびSchilling法によるVB₁₂の吸収は正常である。

表1. 血清蛋白質代謝と消化吸收能

serum protein	
total	4.3 g/dl
albumin	40.7%
globulin	59.3%
α_1	7.4%
α_2	13.0%
β	16.3%
γ	22.6%
serum albumin metabolism	
serum alb. conc.	2.0 g/dl
T.E.A.	70.3 g
T $\frac{1}{2}$	2.8 days
degradation	20.7 per cent/day
	0.422g/kg/day
^{131}I -PVP test	20.6 per cent/4days
N-balance	+ 4.5g/day
fecal N	2.4g/day
fecal fat	4.1g/day
	(13.5%)
^{131}I -triolein test	
fecal excretion	1.4%
urinary excretion	
in the first 24 hrs.	
Schilling's test	13.8%/2days

X線検査では、胃角部に小潰瘍を認め、小腸では回腸上部に数十cmに亘つて辺縁不整で異常なレリーフ像を見せる部分がある。一部では内腔が狭小であるが、通過障害はない（写真1）。リンパ管造影ではリンパ本幹に異常なし（写真2）。骨端線の多くはなお開存し、骨年齢は13～14才である。胸部、トルコ鞍異常なし。

腹腔鏡検査では、腸管全体やゝ浮腫状であり、下腹部正中付近に腸壁に強い充血のある部分を認めた。

内分泌機能は、表2に示すように、PBI B、MRは正常、ACTH-Z試験、SU4885試験、feedback試験いずれも正常である。尿中ステロイドの分画測定を行なつたが、17-OHCSは、総量、分画ともに正常である。しかし、17-KSは総量が低く、しかもその大部分を11- β 位の酸化されたものが占めている。尿中gonadotropinは検出されなかつた。

入院後経過： 1964年7月4日、阪大陣内外科で開腹手術を行なつた。Treiz帯から270cmの部

写真 1

写真 2

写真 3

写真 4

分から80cmの長さにわたって、腸壁と腸間膜の肥厚、充血があり、この部の腸間膜リンパ節は多数腫大し、大きいものは径2cmに及んだ。病変腸管の一部にリンパ管の拡張を認めた。回腸末端約50cmは正常であつた。病変部を切除し、端端吻合を行なつた。粘膜面には多数のzirkulärに長い楕円形の潰瘍があつた。ひだはかなり乱れてはいるが、なおかなり原型を保ち、いわゆるcobble-stone

様の外観を呈する部分はなかつた(写真3)。

組織標本では、潰瘍底にはリンパ球を主とする炎症細胞の浸潤をみ、非特異的炎症像であつた。潰瘍のない部分では、絨毛および腸腺組織はほぼ正常の形態を保っているが、粘膜下層、漿膜下層には著しい浮腫があり、粘膜固有層以下腸壁全層からさらに腸間膜にも、多数のリンパ管拡張を認めた(写真4)。腸壁のリンパ濾胞は増生している

表2. 内分泌機能

PBI	4.5~5.3 γ /dl
BMR	+19.5~36.9%
ACTH-Z test	normal
Su-test	normal
feedback test	normal
尿中 steroids (γ /day)	
17-OHCS	
6 β -F	160
THF+THE+F	3200
allo THF	280
THS	50
total	3690
17-KS	
11 β -OH-etiocholanolone	±
11-keto-etiocholanolone	36
11 β -OH-androsterone	180
dehydroepiandrosterone	±
etiocholanolone	48
epiandrosterone	±
androsterone	27
total	291

尿中 gonadotropin < 6 m.u.u.

が、肉芽腫は認めない。腸間膜リンパ節は組織学的には反応性増殖の像であつた。

術後の経過の概要を表3に示した。血清蛋白質は急速に正常化した。 ^{131}I -PVPの糞中排泄は、20.6%から1.2%へと正常化した。アルブミンの半減期も2.2日から9日に延長した。この9日という値は、われわれの正常値(15.2 $\pm$ 2日)に比べるとなお短縮しているが、尿蛋白も陰性であり、おそらく本症例が代謝上なお小児の段階にあるためであろう。術後、小腸通過は極めて速やかとなり、1日最高20数回に及ぶ下痢に悩まされ、現在も

表3. 手術前後の諸検査値の変動

	S37	S39	9月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Serum Protein %/dl	Total													
	albumin													
Albumin T $\frac{1}{2}$	2.2 days							9 days						
^{131}I -PVP test	20.6%/4 days							1.2%/4 days						
Hb.	55%							85%						

なお5~7回の泥状便があるが、それでも、術後6カ月で体重は42kgに達し、身長も4cm増加した。術前、かなり高度な鉄欠乏性貧血を認めたが、これは糞中への潜出血のためであり、術後、血色素量は正常に戻った。入院前には初潮をみなかったが、入院後の一般療法による全身状態の改善のためであろう、手術直前に一度初潮とおもわれる性器出血があつた。術後は不規則ではあるが数回の月経をみている。乳腺も術前にくらべかなり発達してきている。

考 察

限局性腸炎がしばしば低蛋白血症を伴うことは以前から知られていたが、最近、それが腸管内への血漿蛋白の漏泄によるものであることが明らかにされてきた¹⁾。しかし、この漏泄がどのような機作でおこるのかについては、今まで論じられていない。

本例の病変部の組織学的変化をみると、潰瘍形成を別にすれば、主な所見はリンパ管の拡張と浮腫であつた。この変化は病変部腸壁全層にみられ、さらに腸間膜に及んでいる。われわれは、このようなリンパ管系の変化が、限局性腸炎の病理発生に主役を演ずるとともに、蛋白漏泄のメカニズムにも重要な関係を持つていると考えている。

限局性腸炎の病因はまだわかつていない。しかし、その特有の組織学的変化の発生については、腸壁のリンパうつ滞がそのおもな原因であろうと考える根拠がある。

限局性腸炎の組織像における、もつとも著明かつconstantな変化はリンパ浮腫である。Warrenら²⁾は、おもな病的過程は進行性の肉芽腫性リンパ管炎だと確信しており、他の研究者も多くは同様の考えをもっているようである。Ammannら³⁾は、典型的な病変部の口側にある未だ潰瘍を形成しない部分の変化を多数の標本について調べ、リンパ浮腫と、おそらくそれに基づくと思われる絨毛の扁平化が、もつとも早期の一次的な変化であろう、と考えている。たゞ、われわれの例では、絨毛の扁平化は認められなかった。

Castleman⁴⁾は、これに関連して、興味ある症例を報告している。その症例は、数年来X線像上限局性腸炎の像を呈した患者であつて、外科的に切除したところ、腸管には下部回腸40cmに亘つて典型的な限局性腸炎を認めたが、腫大した腸間膜リンパ節はmalignant lymphomaで、周囲の脂肪組織に浸潤をみた。重要なことは、腸壁そのものには腫瘍組織がまつたくなかつたことである。この両疾患の因果関係についてははつきりせず、偶然的の併発かも知れない。しかし、リンパ閉塞と限局性腸炎の発生との関係を論ずるうえで、示唆に豊む材料であらう。

動物実験について述べると、Reichertら⁵⁾は、イヌの腸管の漿膜下リンパ管にbismuth oxychlorideなどを注入し、その領域の腸管にヒトの限局性腸炎に似た病変を作るのに成功した。注入後2週間以内で、粘膜下層、漿膜下層、筋層は肥厚し、浮腫状で、リンパ管拡大、白血球の浸潤をみる。変化はこのまゝ持続し、慢性の病変となる。1カ月以上になると、急性炎症像は消失するが、浮腫は持続し、粘膜下層や筋層間のリンパ管が硬化と栓塞により閉塞されている像がみられる。粘膜固有層を除く各層の肥厚は著しい。この像はヒトの限局性腸炎に酷似しているが、たゞ、イヌの実験では潰瘍が発生しない。Ammann⁶⁾もこの実験を追試確認している。彼は、ヒトの限局性腸炎での潰瘍形成が、ひだの歪みと密接な関係をもつて発生することをみ、粘膜下層の浮腫がひだに力学的な歪みをおこさせ、潰瘍発生の原因となるのだらうと述べている。そして、イヌでの実験で潰瘍が発生しないのは、この動物の腸管がひだを持たないからだらう、と推論している³⁾。

以上の事実から、限局性腸炎の一次的病変は腸壁および腸間膜のリンパ系にあり、進行した病変の多彩な変化は、閉塞性リンパ浮腫に基づくものだ、と考えるのが至当であらう。

さて、この症例の低蛋白血症であるが、これが腸管内への血漿蛋白の漏泄によるものであることは明らかである。腸管内への潜出血はあるが、ア

ルブミンの分解率は1日20.7%であり、血管内アルブミンについては40%が1日に分解されていることになるから、これは出血に伴うアルブミンの喪失ではあり得ない。出血とは別の機転で血漿蛋白が腸管内へ漏出していたものである。

数年前、蛋白喪失性腸症の概念が確立されたが、このうち、こゝに報告した限局性腸炎やMénétrier病、Whipple病、潰瘍性大腸炎などのほかに、腸壁のリンパ管拡張のみを唯一の所見とするものが発見され、lymphangiectasia intestinalisと呼ばれてきた。われわれは、自験例の解析から、このいわゆるlymphangiectasia intestinalisや収縮性心包炎における消化管内蛋白漏泄は、リンパの還流障害による腸管リンパうつ滞が原因であるとの確証を得た。さらに、動物実験をも加えて、その発生条件を検討してきた⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

われわれの上の知見に基づけば、この症例における蛋白喪失も、腸管のリンパうつ滞が原因であらう。すでに述べたように、限局性腸炎の組織学的変化が主として閉塞性リンパ浮腫によるものとすれば、われわれは、この疾患の病理発生と、随伴する腸管内蛋白喪失とを、共通の基礎病変から説明することができる。

いわゆるlymphangiectasia intestinalisは、消化管全体、もしくは比較的広い範囲にリンパ浮腫をおこすが、リンパ管の閉塞は比較的不完全であり、一方、限局性腸炎は、おかされる範囲はふつう限局しているが、リンパ管閉塞はより完全なのであらう。われわれが今までに経験したいわゆるlymphangiectasia intestinalisは、いずれも、リンパ本幹の変化がリンパ管造影で確認されている。しかし、本例では、リンパ本幹には異常がなく、病変は腸間膜根よりも末梢にある。病変部位のこのような違いが、おそらく、リンパうつ滞の程度と範囲を左右しているのであらう。腸間膜は、他の部分から遊離しているので、そこにリンパ閉塞が生じた場合、側副路形成によつて流通をおぎなうことは困難である。そのためにはリンパ本幹の場合に比べ、閉塞は強度になりやすいのであらう。

同じ蛋白喪失性腸症に加えられる疾患の中で、Whipple病は、リンパ節の変化と腸管のリンパ浮腫を主病変とするものであり、その蛋白喪失の機作は、限局性腸炎同様、腸管リンパうつ滞であると考えられる。Ménétrier病やnon-tropical sprueにおける蛋白喪失の機作は未だ明らかなでない。潰瘍性大腸炎は、われわれの経験でも、蛋白喪失は急性期に限られ、しかも軽度である。この際の蛋白喪失は、おそらく、出血や滲出によるものであつて、限局性腸炎やWhipple病とはその機作を異にするようである。

さて、本例の發育障害であるが、これが限局性腸炎による二次的なものであることは、罹患腸管の切除後、かなりな速度で身長が伸び始めていることから明らかである。

内分泌機能をみると、甲状腺機能は正常であり、17-OHCSの尿中排泄やそれに関係する下垂体機能にも異常を認めない。しかし、gonadotropinや17-KSの尿中排泄は、ほとんど認められない。つまり、gonadotropinと、おそらくは成長ホルモンの二つだけが、撰択的に抑制されているのである。

低蛋白栄養の際には、gonadotropinと17-KSの尿中排泄は早期に減少する¹⁰⁾。また、Srebnikら¹¹⁾のラットでの実験によると、5週間の無蛋白食で、下垂体のGH、FSH、ICSHの含有量は著減した。TSHは、幼若ラットでは軽度の減少をみたが、成熟ラットでは減少しなかつた。ACTHは測定されていない。

本例の場合、入院中にかんしては、栄養摂取、消化呼吸には異常を認めず、低栄養状態であつたとする根拠はない。しかし、手術によつて低蛋白血症がなくなる以前に、一度ではあるが初潮をみたのであるから、一概に低蛋白血症のみが成長成熟障害の原因だと考えることもむずかしい。おそらく、以前にくりかえしあつたであろう低栄養状

態や、低蛋白血症、貧血等が総合的に働いて成長と成熟を抑制していたものと思われる。

このような二次的な下垂体機能の変化は、単に受動的な変化であるばかりでなく、能動的な一種の適応にもなつていると考えられる。病的状況下では体にとって不要であるか、あるいはむしろ不利な結果を生ずるGHやGTPは早期に抑制され、一方、ACTH、TSHなど、体にとってより不可欠なホルモンは、可能な限り正常に保持されるのであろう。

本例の内分泌機能の今後の変化は、くわしく追究して、別に報告するつもりである。

むすび

低蛋白血症と發育障害を伴つた限局性腸炎の1例を報告した。病変腸管の切除により、低蛋白血症は速やかに治癒し、身長もかなりな速度で伸びつゝある。病変部の組織所見から、リンパ系の変化が、限局性腸炎の病理発生と、随伴する蛋白喪失に重要な関係を持つていていると考える。發育障害は二次的なものであり、その内分泌学的変化を明らかにすると共に、かかる変化の意義について論じた。

文 献

- 1) Steinfeld, J.L., Davidson, J.D., Gordon, R.S. and Greene, F.E.: Amer. J. Med., 29: 405, 1960.
- 2) Warren, S. and Sommers, S.C.: J.A.M.A., 154: 189, 1954.
- 3) Ammann, R.W. and Bockus H.L.: Arch. intern. Med., 107: 504, 1961.
- 4) Castleman, B.: New Engl. J. Med., 257: 135, 1957.
- 5) Reichert, F.L. and Mathes, M.E.: Ann. Surg., 104: 601, 1936.
- 6) Ammann, R.W.: Proceedings of the World Congress of Gastroenterology, Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1959, p. 914.
- 7) 西川光夫ほか: 日内会誌, 52: 1291, 1964.
- 8) 西川光夫ほか: 日内会誌, 53: 727, 1964.
- 9) 水野義晴ほか: 日内会誌, 印刷中.
- 10) Furman, R.H. and Howard, R.P.: Acta endocr. Suppl., 51: 319, 1960.
- 11) Srebnik, H.H. and Nelson, M.M.: Endocrinology, 70: 723, 1962.