日消外会誌　12（8）：481～485，1979年

特　集1*

逆流性食道炎の発生と修復に関する実験的検討

長崎大学第1外科
内田　雄三*　畦倉　薫　羅　向垚
三浦　敏夫　辻　泰邦
（*現・大分医科大学外科）

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE REFLUX ESOPHAGITIS IN RATS

Yuzo UCHIDA,[1] Kaoru AZEKURA,[2] Thang Yaw LUO,[2]
Toshio MIURA[2] and Yasukuni TSUJI.[2]
[1] Department of Surgery, Oita Medical College
[2] First Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

索引用語：逆流性食道炎，実験，発生因子，修復機序，胃全摘後，

はじめに

逆流性食道炎は縫合不全および吻合部狭窄とともに胃全摘術ならびに胃噴門側切除術後の大きな合併症の1つである．その発生頻度は術式により異っている．食道炎に関する記載は古く[1]，その後，食道炎の臨床像および病理像に関する多くの報告のみならず，その発生機序に関する実験的研究の成果もいくつか報告されてきた．しかし，実験的研究の多くが食道・胃吻合術後の食道炎または食道内へ消化液あるいは薬物を注入した場合の食道病変に関するものである．著者らは各術式別の術後逆流性食道炎の発生機序と逆流性食道炎の修復過程を知る目的で実験を行った．

実験方法

動物は生後約5カ月の Wistar 系雄ラット（体重300～400g）を用い，外科的処置に際してはエーテル麻酔を，消化管吻合にはC-3針付6－0のテフテック糸を使用した．

食道炎の発生機序を知る目的で，消化液の逆流が食道粘膜におよぼす影響を急性期と慢性期にわけて検索した．

1）急性実験：逆流する各消化液（胃液，胆汁，膵液，小腸液）およびその種々の組合せの混合液が食道粘膜におよぼす影響を知る目的で9通りの術式と対照群（1）（2）の計11群，各群10匹について，術後20時間目の所見を観察した[2]．屠殺時，食道粘膜面の pH を測定した．1－A群：膵液，胆汁，小腸液が逆流．1－B群：膵液，小腸液が逆流．1－C群：胆汁，小腸液が逆流．1－D群：小腸液が逆流．1－E群：胃液のみ逆液．1－F群：胃液，膵液，胆汁，小腸液が逆流．1－G群：胃液，膵液，小腸液が逆流．1－H群：胃液，胆汁，小腸液が逆流．1－I群：胃液，小腸液が逆流．対照群（1）：pH 1.0の塩酸0.5ml を食道内に溜める．対象群（2）：開腹のみ．以上110匹．

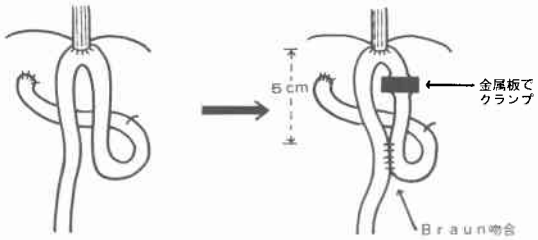
2）慢性実験：長期間にわたる消化液の逆流が食道粘膜におよぼす影響を知る目的で，臨床例における胃全摘後の再建術式に応じた5通りの術式と噴門部筋切離群，対照群の計7群，各群10匹について，術後30日目の所見を観察した[2]．屠殺時，食道粘膜面の pH を測定した．2－A群：胃全摘後，食道・十二指腸吻合．2－B群：同，食道・空腸吻合(Roux-en-Y)．2－C群：同，食道・空腸吻合（Braun 吻合なし）．2－D群：同，食道・空腸吻合（Braun 吻合あり）．2－E群：同，食道・空腸吻合（double tract 法）．2－F群：噴門部筋切離群．対照群：開腹のみ．以上70匹．

逆流性食道炎の修復過程を観察する目的で，上記2－C群の術式(胃全摘，食道・空腸吻合，Braun 吻合なし）を施したラットに次のような処置を加えた．

---

* 第13回日消外総会シンポⅡ
逆流性食道炎をめぐる諸問題

図1　ルート変更術



1)　食道粘膜面保護：Sodium Polyacrylate ポリアクリール酸ナトリウム（PA-Na と略記）を経口的に投与した．投与方法は，A群：1％ PA-Na 水溶液1.5ml を1日1回，ゾンデを用いて食道内に注入．B群：1％ PA-Na 含有固型飼料を自由に摂取．C群：0.5％ PA-Na 水溶液を自由に摂取．

2)　ルート変更術：術後2週目に再開腹し，食道・空腸吻合部への輸入脚を金属板で圧迫閉鎖し，それよりもやや口側の輸入脚と食道・空腸吻合部から5cm 肛門側の輸出脚との間に Braun 吻合を施した（**図1**）．ルート変更により，この群は生理学的には Roux-en-Y 術後の状態になった．

3)　対照群：術後無処置．

1)2)3)のいずれも初回手術後30日目の食道粘膜を検索した．

全実験を通して，屠殺，解剖後，生の食道粘膜，10％フォルマリン液中で30分間固定後の食道粘膜，ならびに48時間以上固定後の食道粘膜の肉眼的観察と写真撮影を行い，スケッチした後，組織標本を作製した．

成　績

1)　急性実験群：

本実験を行うに先だって，体重約350g の Wistar 系雄ラットの消化液分泌量を調べた．胃液の24時間の分泌量は3～3.5ml で，pH は1.35～1.5，胆汁＋膵液の24時間の分泌量は2～5ml，pH は7.45～7.6，膵液の24時間の分泌量は0.3～0.5ml, pH は7.2～7.7であった．急性実験群1－A～1－I の全ラットは，術後20時間後には，消化液が口腔内に逆流し，口の周囲が湿っていた．

食道粘膜面の pH：食道と腺胃の接合部または食道・腸吻合部から0.5cm および1.5cm 口側の2点で，術前および術後の pH を測定した．逆流液が胃液を含まない群ではアルカリ性に傾き，胃液のみが逆流する群（1－E群）では酸性に傾き，胃液と他の消化液が混合している群では手術の前後でほとんど変化がなかった．

食道粘膜の病変：主な肉眼的病変はびらん・潰瘍形成であり，組織学的にはびらん・潰瘍形成と炎症細胞の浸潤である．逆流する消化液とこれらの病変の関係を示したものが**表1**である．すなわち，胃液のみが逆流する群または胃液，胆汁，膵液，小腸液の混合液が逆流する群ではほぼ全例に潰瘍形成と炎症細胞浸潤がみられ，胃液と胆汁が逆流する群でも40％に潰瘍形成がみられた．膵液と胆汁，小腸液が逆流する群および膵液と小腸液が逆流する群では潰瘍形成は少なく，むしろ炎症細胞浸潤が主体であった．胆汁と小腸液，小腸液のみ，ならびに胃液，膵液，小腸液が逆流する群では明らかな病変はみられなかった．塩酸を20時間接触させた食道粘膜は，膨化と変性が目立ち，他の群のびらん・潰瘍とは所見が異なっていた．

表1　実験的急性逆流性食道炎

術式	実験群 逆流液 胃	胆	膵	腸	ラット数	組織所見 びらん潰瘍	炎症細胞浸潤
1－A		○	○	○	10	3	6
1－B			○	○	10	1	6
1－C		○		○	10		
1－D				○	10		
1－E	○				10	9	10
1－F	○	○	○	○	10	10	10
1－G	○		○	○	10		
1－H	○	○		○	10	4	5
1－I	○			○	10		1
対照(1)	HCl（pH 1.0 0.5ml）				10	4*	7
対照(2)	開腹のみ				10	0	0

*変性

2)　慢性実験群

術後の体重減少は2－A群，2－B群，2－C群，2－D群で認められ，とくに2－C群および2－D群で著明であった．2－E群では不変，2－F群ではむしろ増加していた．

食道粘膜面の pH：2－A群，2－C群および2－D群ではわずかに pH の上昇がみられたが2－B群では変化がなかった．術後の pH をみると，2－B群および2－F群では対照群と差がなく，他の4群ではすべて弱アルカリ性を呈した．

食道粘膜の病変：肉眼的病変として，びらん・潰瘍形成，粘膜の肥厚，粘膜面光沢の消失などがみられた（**写真1**）．組織学的変化として，びらん・潰瘍形成（**写真2**），炎症細胞浸潤，粘膜上皮層の肥厚などがみられた．とくに粘膜上皮層の肥厚は，①　上皮層が単に厚くなっ

写真1　2—C群，術後30日．食道・空腸吻合部から約 2.5cm にかけて食道潰瘍があり，さらにその口側に粘膜の肥厚がみられる．

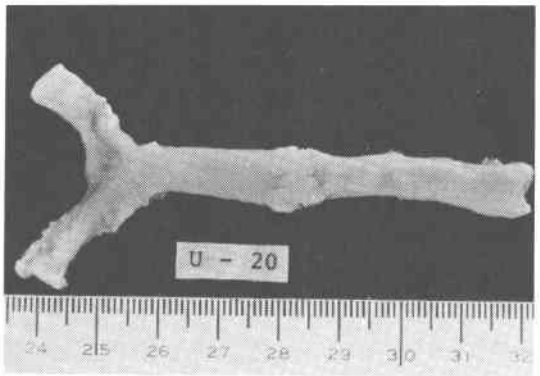


写真2　2—C群，術後30日．食道潰瘍

ただけのもの，② 食道内腔に向って乳頭状に増生しているもの，③ 基底細胞層が厚くなり，粘膜筋板に向って延長し，粘膜固有層が厚くなったものの3群に分類された．これらの所見と胃全摘後再建術式との関係をみると，びらん・潰瘍形成は膵液，胆汁が順蠕動性に流れて行く途中に食道・空腸吻合部が存在する群（2—C群），および逆蠕動の位置であっても十二指腸乳頭部から食道吻合部までの距離が短い群（2—A群）で発生しやすい傾向がみられた．とくに2—C群では全例に潰瘍形成がみられた．炎症細胞の浸潤は，2—A群および2—C群では潰瘍に随伴するものが多かったが，2—D群では潰瘍とは無関係に認められるものもあった．再建術式との関係は，びらん・潰瘍形成と全く同じ傾向を示した．

慢性実験群におけるびらん・潰瘍形成および炎症細胞浸潤のほとんどが食道吻合部より 5cm 以内の食道にみられた．粘膜上皮層の肥厚はびらん・潰瘍を形成しやすい群で，しかも吻合部より 5cm 以内の食道に多発しており，粘膜面がアルカリ性の群にのみ認められた．

3）粘膜面保護実験群

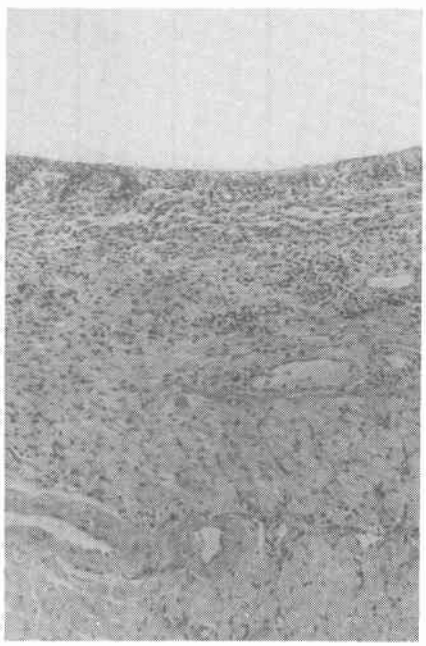
胃全摘，食道・空腸吻合，Braun 吻合なし（2—C）の手術をし，その後無処置のままの対照群では，30日後全例に潰瘍形成および上皮層の肥厚がみられた．

PA-Na を投与したものでは，A群，B群，C群ともにびらん・潰瘍形成または上皮層の肥厚がみられたが，対照群と比較して潰瘍形成は少なく，上皮層の肥厚が多くみられた．B群およびC群，とくにC群では潰瘍辺縁寄り，または潰瘍底の一部に粘膜の再生がみられた（**写真3**）．

4）ルート変更群

胃全摘後，食道・空腸吻合，Braun 吻合なし（2—

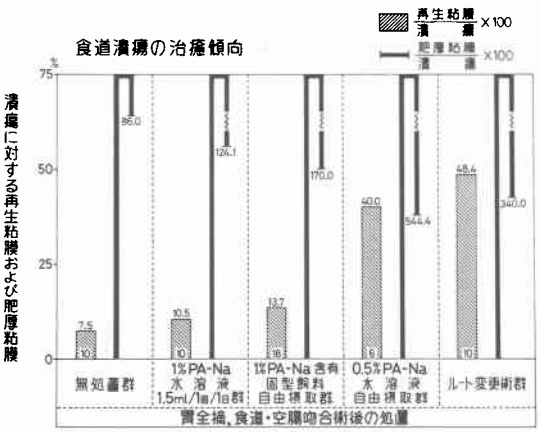
写真3　術式2—C施行後，0.5％ PA-Na 水溶液自由摂取群，術後30日．潰瘍面は幼若な扁平上皮によっておゝわれている．



C）の手術後2週目には，その約70%にすでにびまんまたは潰瘍形成がみられた．この時期に輸入脚を金属板で圧迫閉塞し，その口側で輸出脚との間に Braun 吻合を施し，初回手術より30日目に屠殺した群（**図1**）では，体重は初回手術後2週目には減少したが，再手術（ルート変更術）後は回復の傾向を示した．この群のラットの食道粘膜面には，潰瘍好発部位に，充血または浅いびらん，肥厚などがみられたが，びらんと思われる部位の表面は薄い膜によっておおわれている感じがした．組織学的には潰瘍面の一部または約1/2が薄い再生粘膜によっておおわれていた．その他には，炎症細胞の浸潤，上皮層の肥厚などが認められた．

実験的逆流性食道炎の治癒の傾向を知る目的で，食道全長にわたって縦軸方向に切り出した切片で，再生粘膜でおおわれている部分の長さ，および肥厚粘膜の長さの潰瘍部の長さに対する割合を求め，術後の処置別に比較した（**表2**）．A群（1% PA-Na 水溶液1.5ml，1日1

表2　逆流性食道炎（実験）



回投与）およびB群（1% PA-Na 含有固型飼料自由摂取）では，潰瘍が再生粘膜でおおわれる程度は無処置群と大差ないが，C群（0.5% PA-Na 水溶液自由摂取）およびルート変更群では無処置群よりも明らかに大である．とくにルート変更群では平均すると潰瘍の約1/2が再生粘膜でおおわれていることになる．粘膜肥厚の傾向はB群，C群，ルート変更群で大であり，潰瘍が発生し難いかまたは治癒傾向の大なる群でその傾向は著明である．したがって，粘膜上皮層の肥厚は，潰瘍の発生に関与する因子と何らかの関係を有するものと考えられる．

考　察

食道潰瘍および食道炎の成因に関しては，Winkelstein[3] が Peptic Esophagitis の概念を，Barrett[4]，Allison[5] らが Reflux Esophagitis の概念を提唱し，Pringle ら[6] が術後食道炎について報告して以来，食道炎は胃全摘および胃噴門側切除の大きな術後合併症の1つとして重要視され，研究されてきた．

人食道炎のモデルとしてラットを用いることは反論もあるが，系，生後月齢，数をそろえることの利点と，2—C術式ではほぼ100%に激症の食道炎を発生させることができ，しかも，組織学的には，人の食道潰瘍によく似た組織像を呈することから，人食道炎のモデルとして使用し得ると考える．ただし，粘膜上皮層の肥厚，角化の傾向は，人食道炎ではみられない位強調されていることに注意すべきである．

食道への逆流液として考えられる胃液，胆汁，膵液，小腸液に対する食道粘膜の抵抗性の問題は重要である．食道粘膜はペプシン[7]に，ペプシンおよびトリプシン[8]に，あるいはペプシンおよびトリプシンと胆汁酸の混合液[9][10]に対して抵抗性が低いことが報告されている．本実験でも，胃液のみ，胃液＋胆汁＋膵液，膵液＋胆汁で食道潰瘍が形成されることが証明された．胆汁のみではびらん・潰瘍は形成されなかったが，これは Redo[11]，多田[12]らの成績とも一致している．食道粘膜面の pH 自体は食道炎が発生する際の主役ではなく，ペプシンおよびトリプシン活性の至適 pH が重要である[2][6][8]．したがって逆流性食道炎の発生を考える場合，ペプシン＋Hcl の逆流の場合，トリプシン＋胆汁の逆流の場合，および両者が同時に起る場合とに区別して検討されるべきである．

胃全摘後，膵液および胆汁の長期間の逆流によって生じる食道粘膜病変は，びらん・潰瘍形成，炎症細胞浸潤，上皮層の肥厚などであり，これは Helsingen[13]，Lambert[14] らの実験成績と似ている．実験的に得られた食道のびらん・潰瘍，炎症細胞浸潤が食道炎の所見であることに異論はない．上皮層の肥厚と，単純な肥厚と乳頭の延長による肥厚は人の食道炎でもみられる所見[15]であるが，上皮層の食道内腔へ向っての乳頭状増殖は特異的である．しかし本実験の成績から明らかなように，上皮層の肥厚もまた潰瘍の発生と同じ因子が関与しており，食道炎の1パターンと理解され得る．

食道潰瘍の修復の程度は，潰瘍を発生させる因子と粘膜再生能との強さの関係で決まる．前者を弱めるか，後

者を強化するか，あるいは両者を併用することによって潰瘍は修復の方向へ向う．本実験では潰瘍の発生因子を除去する目的でルート変更術を旋し，潰瘍面を被覆保護する目的で PA-Na を経口投与した．これらの処置を施した群では，術後無処置群と比較して，潰瘍面の粘膜再生が促進されており，しかも，PA-Naの経口投与では投与方法によって大きな差が認められた．潰瘍の再生の形態は，臨床例の多くが扁平上皮[16]であるが，円柱上皮でおおわれている症例もある[17]．本実験では，これまでのところ，再生粘膜はすべて扁平上皮であった．

おわりに

ラットを用いて実験を行ない，逆流性食道炎の発生機序と食道炎の発生予防ならびに修復について検討した．20時間後の変化として，逆流液が胃液，胃液＋胆汁＋膵液＋小腸液の群では食道潰瘍が多発し，膵液＋胆汁＋小腸液が逆流する群では潰瘍形成もみられたが炎症細胞浸潤が主体をなしていた．胃全摘後の再建術式別には，食道・空腸吻合（Braun 吻合なし）群で全例に食道潰瘍および粘膜の肥厚がみられた．この群を用いて食道炎の予防と治癒実験を行ったが，ルート変更による食道炎発生因子の除去と，粘膜面保護剤（Sodium Polyacrylate）の経口投与により，潰瘍の発生率の低下，あるいは潰瘍面の扁平上皮による修復がみられた．粘膜面保護剤の場合，投与方法により，潰瘍面の修復傾向に明らかな差が認められた．

文　献

1) 鍋谷欣市他：逆流性食道炎．外科診療，15(11): 1313—1318，1973．
2) 羅　向垚：胃全摘術後の逆流性食道炎に関する実験的研究．長崎医学会雑誌，53（1）：26—44，1978．
3) Winkelstein, A.: Peptic esophagitis —A new clinical entity—. J.A.M.A., **104**(11): 906—909, 1935.
4) Barrett, N.R.: Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis. Brit. J. Surg., **38:** 175—182, 1950.
5) Allison, P.R.: Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair. S.G.O., **92:** 419—431, 1951.
6) 加藤一雄他：逆流性食道炎について．日胸外会誌，7：469—471，1959．
7) Ferguson, D.J., et al.: Studies on experimental esophagitis. Surgery, **28**(6): 1022—1039, 1950.
8) 石上浩一他：逆流性食道炎の成因に関する酵素学的研究．日外会誌，59：875—876，1958．
9) 加藤一雄：術後逆流性食道炎知見補遺．日胸外会誌，**8**（3）：219—243，1960．
10) Gillison, E.W., et al.: The significance of bile reflux esophagitis. S.G.O., **134:** 419—424, 1972.
11) Redo, S.F., et al.: Perfusion of the upper gastro—intestinal tract. Ann. Surg., **149:** 556—564, 1959.
12) 多田正安：逆流性食道炎の内視鏡的ならびに病理組織学的研究．大阪大学医学雑誌，**26**（9—12）：357—374，1974．
13) Helsingen Jr, N.: Oesophageal lesions following total gastrectomy in rats. Acta Chir. Scand., **118:** 202—216, 1959/1960.
14) Lambert, R.: Relative importance of biliary and pancreatic secretions in the genesis of esophagitis in rats. American Journal of Digestive Disease, **7**(11): 1026—1033, 1962.
15) 食道炎診断基準委員会：食道炎生検標本の病理組織学的分類（案），1978．
16) Bushkin, F.L., et al.: Alkaline reflux esophagitis. Major Probl. Clin. Surg., **20:** 64—71, 1976.
17) 内田雄三他：Barrett 食道の切除例に関する検討．日胸外会誌，27（1）：116—121，1979．