

胃全摘術後逆流性食道炎の発生機序

横浜市立大学第2外科 (指導: 土屋周二教授)

細 井 英 雄

PATHOGENESIS OF POSTOPERATIVE REFLUX ESOPHAGITIS

Hideo HOSOI

Second Department of Surgery Yokohama City University School of Medicine

(Director: Prof. Shuji Tsuchiya)

胃全摘術後逆流性食道炎の病態解明のために実験的、臨床的検討を行った。雑種成犬を用いた実験的検討では、膵液が胆汁より重要な発生因子と考えられ、膵酵素活性阻害剤 aprotinin の経口投与が本症の発生防止に有効 ($P < 0.01$) であった。食道粘膜組織中 histamine の増加は組織学的変化に先行し、軽度食道炎の際に既に正常例の3.5倍に増加 ($P < 0.01$) していた。臨床的検討では、臨床症状と組織学的変化は必ずしも一致しないが、臨床症状と組織中 histamine 量には相関 ($P < 0.01$) が認められ、検査所見と臨床症状の一致しないことの多い軽度食道炎の際の症状発現に組織中 histamine の増加が重要な役割を果していると考えられた。

索引用語: 術後逆流性食道炎, 組織中 histamine, aprotinin, ポリアクリル酸ソーダ

I. はじめに

胃全摘術後の患者を悩ます後遺症の1つに術後逆流性食道炎がある。これは手術による噴門部の生理的逆流防止機構の破壊とそれに伴う胆汁、膵液等の消化液の食道内への逆流が原因とされている。近年、本症の発生機序、診断、治療に検討^{1)~5)}が加えられ、病態解明がなされているが不明な点も多い。著者は本症の病態を解明し、治療法を見出すため以下の研究を行った。

II. 実験的研究

1. 実験方法

雑種成犬 (9~15kg, 各群 6頭づつ) を用い pentobarbital sodium 25mg/kg, 静脈麻酔下でシリコンチューブ (外径1.5mm, 内径1.0mm) を用いた頸部食道瘻を造設し、覚醒24時間後から表1のような各種濃度の胆汁酸溶液、十二指腸液、これらに蛋白分解酵素活性阻害剤 aprotinin を加えたものなどの10種の溶液200ml を8時間かけて1日1回、連続4日間灌流し24時間後に屠殺、食道を摘出した。なお、灌流に使用した十二指腸液、総胆管胆汁は正常犬より採取した。摘出した食道は hematoxylin-eosin 染色による組織学的検索を行い、また一部は isopentane-dry ice 中で急速凍結後、真空乾燥させ食道粘膜組織中の histamine

表1 各実験群の灌流液の組成 (各群 n = 6)

- 1群: 生理食塩水
- 2群: 1% taurocholic acid
- 3群: 1% glycocholic acid
- 4群: 総胆管胆汁
- 5群: 10% 胆汁末溶液
- 6群: 十二指腸液 (除く胆汁)
- 7群: 1% taurocholic acid + 十二指腸液
- 8群: 1% glycocholic acid + 十二指腸液
- 9群: 10% 胆汁末溶液 + 十二指腸液
- 10群: 9群 + 蛋白分解酵素活性阻害剤 aprotinin

表2 逆流性食道炎の組織学的分類

- 組織学的分類0度 (正常)
- 組織学的分類I度 (粘膜上皮層、基底細胞層の肥厚、粘膜固有層の軽度細胞浸潤)
- 組織学的分類II度 (粘膜表皮層の剝離消失、粘膜固有層、粘膜下層までの中等度細胞浸潤)
- 組織学的分類III度 (粘膜上皮層の消失、粘膜固有層、粘膜下層の高度細胞浸潤)
- 組織学的分類IV度 (粘膜層全体の破壊、高度細胞浸潤)

を orthoptaldehyde (OPT) 法⁶⁾ で定量した。同時にその分布動態を OPT 法により蛍光顕微鏡下に観察した。

2. 実験成績

発生した食道炎を組織学的変化の程度から5段階に分類し (表2) 各灌流液による変化を検討した。

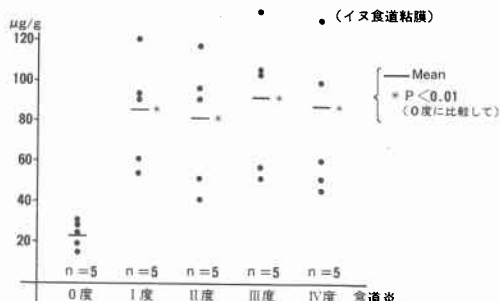
i) 灌流実験群と食道炎の程度 (表3)

表3 灌流実験モデルと食道炎の程度

| 灌流液 | 食道炎 | | | | |
|-------------------------|-----|---|----|-----|----|
| | 0 | I | II | III | IV |
| 1群: 生理食塩水 | 6 | | | | |
| 2群: 1% taurocholic acid | | 5 | 1 | | |
| 3群: 1% glycocholic acid | | 5 | 1 | | |
| 4群: 総胆管胆汁 | | 6 | | | |
| 5群: 10% 胆汁末溶液 | | | 3 | 3 | |
| 6群: 十二指腸液 | | | 2 | 4 | |
| 7群: 1% TC + 十二指腸液 | | | | 5 | 1 |
| 8群: 1% GC + 十二指腸液 | | | | 5 | 1 |
| 9群: 10% 胆汁末溶液 + 十二指腸液 | | | | 1 | 5 |
| 10群: 9群 + aprotinin | | | 5 | 1 | |

1群と2,3群 (P<0.01)
 2,3群と7,8群 (P<0.01)
 9群と10群 (P<0.01)

表4 食道炎の程度と組織中 histamine



1群は何の変化も認めなかった。2~4群ではI度程度の軽い食道炎が発生した。5, 6群ではII~III度の中等度の食道炎が発生した。7~9群ではIII~IV度の高度の食道炎が発生した。10群はII度程度の中等度食道炎しか発生しなかった。

なお食道炎の程度を統計学的に検討すると、I群(対照群)と2, 3群(生理的濃度の胆汁酸溶液)には有意差 (P<0.01) を認め、さらに2, 3群とこれらに十二指腸液を加えた7, 8群との間にも有意差 (P<0.01) を認めた。また9群と10群 (aprotinin 使用群)の間にも有意差 (P<0.01) を認め、aprotinin の蛋白分解酵素活性阻害作用により食道炎が軽減した。

ii) 食道炎の程度と組織中 histamine 量の関係 (表4)。

組織学的分類 0~IV度の各食道炎におけるイヌ食道粘膜中の組織中 histamine 量は、乾燥組織では正常組織: 23.2±5.6µg/g, I度: 85.6±27.0µg/g, II度: 81.2±31.2µg/g, III度: 91.0±32.3µg/g, IV度: 77.4±32.1µg/g, であった。したがって、組織学的にはほとんど変化のないI度程度の時期に既に組織中 histamine は正常時に比べ3.5倍以上と有意に増加 (P<0.01) していたが、I度からIV度へと食道炎が増

悪してもほぼ同じで著増は示さず、I度~IV度の各群の間には有意差は認めなかった。

iii) 組織中 histamine の分布 (写真1~5)

0~IV度における組織中 histamine の分布は、0度の正常組織では微小ながら散在性に比較的明るい histamine 蛍光を粘膜固有層、粘膜下層に小数認めた(写真1)。I度では正常時より明るさを増した histamine 蛍光を粘膜固有層、粘膜下層、特に基底細胞層直下に多く集中しているのを認めた(写真2)。II度では histamine 蛍光はI度のように基底細胞層直下に集中することなく、粘膜固有層、粘膜下層に明るく広範に認めた(写真3)。III度では histamine 蛍光は粘膜固有層にも認めるが、粘膜下層にさらに多量に広範に認め、食道腺付近にも多く認めた(写真4)。IV度では histamine 蛍光は粘膜下層全体に明るく増加し、食道腺、筋層中にも多く認めた(写真5)。

写真1 正常食道では微小な histamine 蛍光を認める。

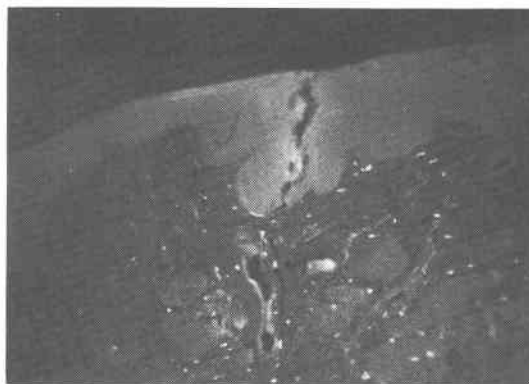


写真2 I度では明るさを増した histamine 蛍光を基底細胞層直下に多く認める。

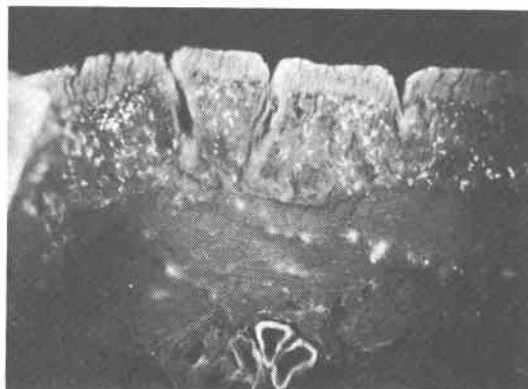


写真3 II度では明るさを増した histamine 蛍光を粘膜下層に多く認める。

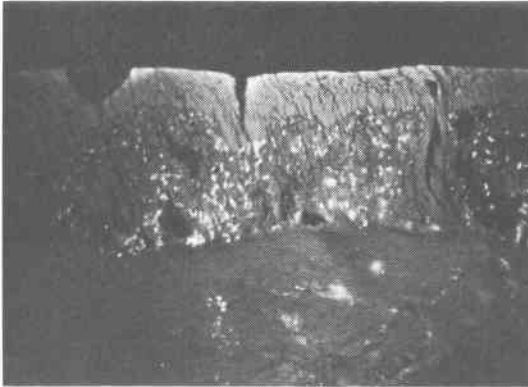
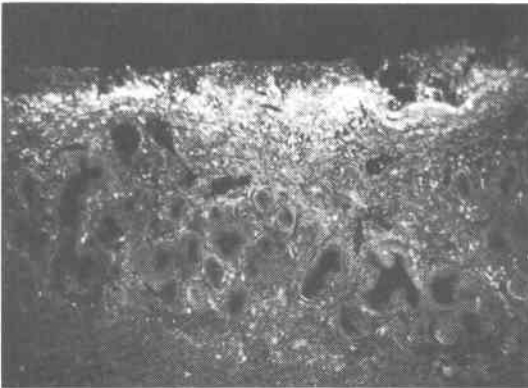


写真4 III度では histamine 蛍光を食道腺付近まで認める。



3. 小括

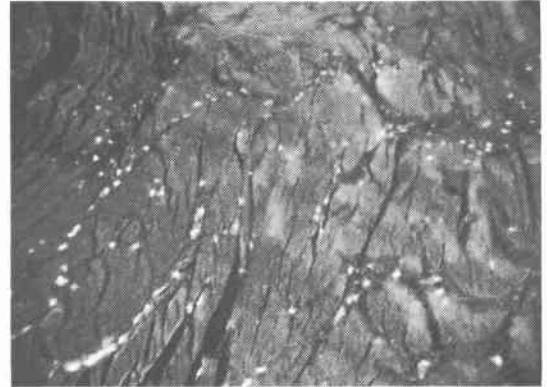
① 十二指腸液に見られる様な1%程度の胆汁酸溶液の灌流のみでは軽度な食道炎しか発生せず、さらに胆汁末溶液を使用して総胆汁酸濃度を15%と上昇させても中等度の食道炎しか発生しない。② 胆汁酸溶液に膵液を含む十二指腸液を加えて灌流すると高度な食道炎が発生する。しかしこれに trypsin, chymotrypsin の活性阻害剤 aprotinin を混入すると軽度な食道炎しか発生しない。③ 組織中 histamine は正常食道では上皮層を除く粘膜層全体に極めて少量存在するにすぎないが、食道炎の進行に伴ない粘膜下層、筋層に多量に出現する。④ 組織中 histamine は食道炎の組織学的変化が起る前に増加する。

III. 臨床的研究

1. 対象

1977年1月～1981年12月の5年間に横浜市立大学第

写真5 IV度では histamine 蛍光は筋層まで出現する。



2 外科および横須賀共済病院外科における胃全摘症例中、癌腫再発、消化管通過障害のあるもの、経過不良例のものなどを除いた125例を対象とした。なお、再建法は空腸間置法：42例、Roux-Y法：74例、その他：9例である。

2. 方法

125例について胸やけなどの臨床症状の発生頻度、内視鏡所見、食道粘膜組織中 histamine 量、蛋白分解酵素活性阻害剤 aprotinin の局所使用の効果について検討した。

3. 結果

i) 術後逆流性食道炎の発生頻度

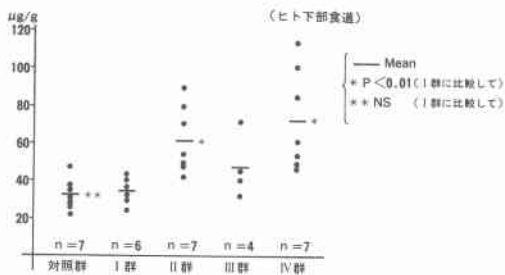
125例中、胸やけ、胸部灼熱感等の臨床症状を有するものは軽度なもので含めると48例(38%)であった。各再建法別発生率は空腸間置法：42例中14例(33%)、Roux-Y法：74例中30例(41%)、その他：9例中4例(44%)であり、各再建法間に有意差を認めなかった。

ii) 臨床症状と内視鏡所見

逆流性食道炎の臨床症状の程度と食道炎の内視鏡診断基準(食道疾患研究会編⁷⁾)の所見を比較した。すなわち、無症状の10例では内視鏡的異常を認めないもの7例、色調変化型2例、糜爛潰瘍型1例、症状軽度なもの12例では内視鏡的異常を認めないもの7例、色調変化型3例、糜爛潰瘍型2例、臨床症状の強度なもの12例では内視鏡的異常を認めないもの1例、色調変化型3例、糜爛潰瘍型7例、隆起肥厚型1例であった。このように臨床症状が強度になるに従がい糜爛潰瘍型が増加するものの、臨床症状と内視鏡所見は必ずしも一致しなかった。

iii) 内視鏡所見と病理組織学的変化

表5 臨床症状と組織中 histamine



食道炎生検標本の病理組織学的分類(食道疾患研究会編⁹⁾)で急性および糜爛性食道炎の必要条件としている好中球浸潤, 上皮欠損等について見ると, 内視鏡所見から糜爛潰瘍型に分類される9例中8例(88%)にはこれらの所見があったが, 色調変化型では8例中4例(50%)にしか認められなかった。

iv) 臨床症状と組織中 histamine 量(表5)

胃全摘術後症例を臨床症状と内視鏡所見より, I群: 臨床症状, 内視鏡的異常を共に認めないもの, II群: 臨床症状は有するが内視鏡的異常はほとんど認めないもの, III群: 臨床症状は認めないが内視鏡的異常を認めるもの, IV群: 臨床症状, 内視鏡的異常をともに認めるもの, の4群に分けた。各群の下部食道(食道空腸吻合部直上)より生検組織を5コづつ内視鏡的に採取, 採取後直ちに急速凍結真空乾燥し, 乾燥重量を基準として組織中 histamine 量を測定した。組織中 histamine 量は, 対照群: $32.1 \pm 7.6 \mu\text{g/g}$, I群: $34.2 \pm 6.2 \mu\text{g/g}$, II群: $61.3 \pm 16.4 \mu\text{g/g}$, III群: $47.0 \pm 14.6 \mu\text{g/g}$, IV群: $72.3 \pm 23.7 \mu\text{g/g}$, であった。統計学的にはI群に比べII群, IV群は有意に増加($P < 0.01$)しており, 臨床症状と組織中 histamine 量の増加には関連が認められた。

v) 本症の発生防止に対する aprotinin の効果

II. 実験的研究で述べたように灌流実験では本症の発生防止に trypsin, chymotrypsin の活性阻害剤である aprotinin が有効であった。そこで臨床症状を有する20例の症状発現時に aprotinin のみを5~10万単位(5~10ml)経口投与し, また同じ症例に他の日に同量の注射用蒸留水を placebo として経口投与し比較したところ, aprotinin 投与後は19例に症状の軽減を認めたが, 注射用蒸留水投与後は2例が軽減したのみであった。

iv) aprotinin-sodium polyacrylate (以下 PANA) 製剤の効果

aprotinin の単独投与の有効性は30分程度なので, 食品添加物である PANA 溶液を粘着性粘膜保護剤を兼ねた基剤として40万単位 aprotinin/0.5% PANA 100 ml の製剤を作成し, 20例に症状発現時または毎食後3回, 就眠前に1回5~10ml を経口的に投与したところ, 全例に症状の軽減を認め, 3~4時間持続した。また PANA 溶液単独投与では有効率は20例中8例(40%)であり, aprotinin-PANA 溶液に比べ低かった。aprotinin-PANA 投与後3週間の内視鏡検査では18例中15例(83%)に発赤の低下, 消失, 糜爛, 潰瘍の軽減, 消失が認められ食道炎が軽快していることが確認された。

4. 小括

① 胃全摘術後の逆流性食道炎の発生頻度は軽度なものまで含めると38%に達した。また各再建法により発生率に差を認めなかった。② 臨床症状が強度になるにつれ, 内視鏡的に糜爛潰瘍型が増加するが必ずしも一致しないものもあった。③ 下部食道粘膜組織中 histamine 量の増加と臨床症状の発生には関連が認められた。④ aprotinin-PANA 製剤の経口投与が本症の治療に有効であった。

IV. 考 察

1. 実験結果について

胃全摘術後逆流性食道炎の発生機序は手術による噴門機能消失に伴う十二指腸液の食道内への逆流が主な原因とされている。胃全摘後, 食道内へ逆流する消化液は主として胆汁と膵液であり, 本症の発生には胆汁および膵液の性状, 量, 逆流持続時間などが問題となる。実験的逆流性食道炎の組織学的変化については多くの報告^{9)~15)}があるが, 実験動物の種類, 灌流液の種類, 灌流時間などにより組織学的変化は多彩である。Cross¹³⁾のネコを使用した実験ではその変化を潰瘍形成, 糜爛, 出血などから3段階に分類し, 羅¹⁴⁾はラットを用いた実験で糜爛, 潰瘍形式, 細胞浸潤, 粘膜上皮層の再生増生, 基底細胞層の増殖などを基準として検討している。内田¹⁾はラットの実験的食道炎では組織学的にはヒトの食道潰瘍と似た組織像を呈するが, 粘膜上皮層の肥厚, 角化の傾向はヒトのそれに比べ高度であることに注意する必要があると述べている。

本症の発生因子については種々の報告^{9)11)13)~19)}があるが胆汁と膵液を混合した時に強度の食道炎が発生するという報告が多い。しかし灌流液の種類, 濃度, 組成から詳細に検討した報告は少ない。Henderson¹¹⁾, Redo¹⁷⁾, Lambert¹⁸⁾は胆汁, 胆汁酸単独では食道炎は

ほとんど発生しないと報告しているが、Cross¹³⁾、Helsingen²⁰⁾、Moffat²¹⁾は単独でも発生すると述べている。これは胆汁酸濃度、灌流時間および間隔などが異っているためと考えられる。著者の実験では生理的濃度の胆汁酸溶液のみの灌流でも軽度な食道炎が発生したが、濃度を高めても中等度の食道炎しか発生せず、胆汁酸単独では高度な食道炎は発生しないと考えられた。しかし、胆汁酸濃度をうすめてもこれに十二指腸液が混入すると高度な食道炎が発生し、食道炎の増悪には胆汁よりも膵液が重要な役割を果たしていると考えられた。そして aprotinin を加えて膵液中の蛋白分解酵素の活性を阻害すると、軽度ないし中等度の食道炎しか発生しなかった。Lambert¹⁸⁾もラットを用いた実験で腹腔内への trypsin-inhibiting agents の投与により食道炎が軽快したと報告している。したがって、本症の発生には膵液中の活性化された trypsin, chymotrypsin などの消化酵素が重要な役割を果たしていると考えられた。胆汁中の胆汁酸は mucosal barrier を破壊する²²⁾²³⁾ことにより表層上皮細胞の cytolysis を発生させる²⁴⁾と考えられている。膵液中の trypsin, chymotrypsin は胆汁酸により cytolysis を起した粘膜上皮を分解消化することにより食道炎を増悪させると考えられ、本症の発生増悪には胆汁と膵液が同時に食道粘膜に作用することが重要な意義を有しているといえる。

組織中 histamine は serotonin, plasmin, bradykinin などとともに生体における炎症の chemical mediator²⁵⁾の1つとして重要な役割を果たしていることが知られている。このような炎症の mediator としての histamine はラットなどの動物実験では量的変動も大きく、これに伴う組織の反応も鋭敏である。しかし、ヒトの炎症では量的変動は著明でなく、増量した程度の histamine の局所の投与のみでは炎症反応の再現は困難である。したがって、ヒトにおける histamine の増量は炎症の初期においてのみ意味を有することの考え方もある²⁶⁾。組織中 histamine は mast cell 由来のものと、血液中の好塩基球由来の2種が主なものとされており、その含有量は mast cell は $1.0 \times 10^{-5} \mu\text{g}^{27)}$ 、好塩基球は $1.6 \times 10^{-6} \mu\text{g}^{28)}$ と報告されている。逆流性食道炎では食道粘膜に持続的な刺激が加えられ、mast cell が局所的に増加して histamine の遊離が絶えず行なわれ、histamine によって平滑筋収縮、血管拡張、毛細血管の透過性亢進、白血球遊走などが起り、炎症の進行に関与していると考えられる²⁹⁾。一方、

組織中 histamine は哺乳動物のほとんどの正常組織中存在するといわれている³⁰⁾。本実験でも正常食道組織中に少量の histamine を認めたが、外的刺激などによる mast cell からの histamine の脱顆粒は1分以内に終了するといわれ³¹⁾、これが食道摘出時の刺激により mast cell から脱顆粒されたものか、mast cell 内に存在している histamine かの判定は困難であった。これに比べ、本実験では軽度食道炎でもすでに組織中 histamine は著明に増加しており、組織学的変化に先行し組織化学的には大きな変化が出現していることが確認された。

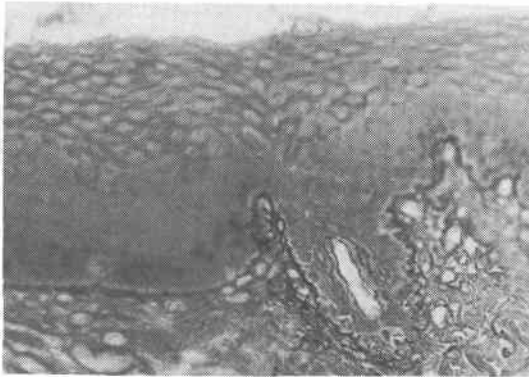
2. 臨床的検討について

近年、胃癌に対する胃全摘術がさかんに行われ、術後生存も増加したため術後逆流性食道炎が重要な問題となっている^{32)~34)}。遠藤³⁵⁾、山田ら³⁶⁾の報告では軽度なものまで含めると、その発生頻度は空腸間置法再建では17.4%、Roux-Y法再建では25%、 β 物合法再建では45%であったという。また島津ら³⁴⁾の報告ではB-II型物合法再建では85%に発生し、重症例が大部分であったが、Roux-Y法再建、 ρ 物合法再建では32%と低く、重症例は11%と少なかったという。本症の発生を少なくするため、空腸間置法では間置空腸を40cm以上としたり、Roux-Y法では食道空腸吻合部から空腸空腸吻合部までの長さを35cm以上とするなどの改良³⁷⁾がなされているが、完全に本症の発生を防止することはできない。

食道炎の内視鏡所見は発赤、糜爛、潰瘍、出血^{38)~45)}などで、食道疾患研究会はその診断基準⁷⁾を色調変化型、糜爛潰瘍型、隆起肥厚型の3つに分類している。食道炎の生検病理所見分類⁸⁾もなされており、急性炎症所見：好中球浸潤、糜爛性炎症所見：上皮の欠損、慢性炎症所見：間質の線維化を診断基準としている。しかし、逆流性食道炎では臨床症状、内視鏡所見、病理組織所見の一致しないことがしばしば見られ、遠藤³⁹⁾はとくに軽度食道炎の際に不一致が多いと報告している。曾我ら⁴⁵⁾も内視鏡所見と生検病理所見は約1/3が一致しなかったと報告している。林は³⁹⁾同様の検討で、発赤型のいわゆる色調変化型食道炎の際には病理学的所見が比較的出現しにくいと報告している。これらは著者の成績と一致していた。

著者は組織中 histamine の増加と臨床症状の出現には相関を認めたが、histamine には神経刺激による発痛作用があることが古くから知られている^{46)~48)}。食道の知覚は交感神経を介するものと迷走神経を介するも

写真6 基底細胞層乳頭内の神経終末(鍍銀染色)



のことがあり、瀬戸⁴⁹⁾はヒト食道の各層に知覚神経終末を認め、それらのうち表層に近いものは基底細胞層の乳頭内にまで分布しているといい、著者もこれを観察できた(写真6)。著者の実験では組織学的変化がほとんどない軽度食道炎の際にもすでに組織中 histamine が粘膜固有層付近に著明に増加しており、このことと食道の知覚神経終末の分布状態を考えあわせると、この時期の症状発現には組織中 histamine の増加が原因の1つであろうと考えられた。

さて術後の逆流性食道炎に対しては粘膜保護剤が主として用いられ^{50)~53)}、sodium polyacrylate の効果については畦倉¹²⁾、内田¹⁶⁾、中沢⁵³⁾の詳細な報告がある。しかし、逆流性食道炎に対してその発生因子である trypsin, chymotrypsin の活性を直接的に阻害する aprotinin の使用についての報告はない。本研究で使用した aprotinin-PANA 溶液は粘着性粘膜保護剤 PANA に aprotinin を混入することにより、その効果を持続させることが可能となった。また PANA 溶液中の aprotinin の作用は混和後15日を経ても90%程度の力価を維持しており、臨床的に使用可能であった。aprotinin の作用機序は trypsin, chymotrypsin と結合し複合体を生成することにより発現され、aprotinin 1単位は trypsin 0.6 μ g, chymotrypsin 0.4 μ g の活性を阻害する⁵⁴⁾とされている。そして95%阻害までは反応は直線的に進むため理論値とほぼ同量の aprotinin で trypsin chymotrypsin の活性阻害が可能である⁵⁴⁾。Doubilet⁵⁵⁾の報告からヒト膵液中の蛋白分解酵素の1日量の活性阻害に必要な aprotinin 量を推定すると、正常分泌例では30~40万単位、高分泌例では180~230万単位となる。しかし症例により、消化液の逆流量、逆流持続時間、逆流回数も異なるため臨床的

には40万単位 aprotinin/0.5%PANA 100ml の溶液が適当と考えられ、この量では長期投与例の観察においてもとくに副作用の発生は認められなかった。

V. 結 語

胃全摘術後逆流性食道炎の発生増悪には胆汁と膵液が食道粘膜に同時に作用することが重要である。また食道灌流実験により蛋白分解酵素活性阻害剤 aprotinin で膵液中の trypsin, chymotrypsin の活性を阻害すると軽度な食道炎しか発生せず膵液の重要性が確かめられた。臨床的にも aprotinin-PANA 溶液を経口的に投与することにより食道炎の改善が認められ、その発生防止にも有効であった。実験的には軽度食道炎の際にすでに組織中 histamine 蛍光が粘膜固有層付近に多く認められ、食道炎の増悪に伴ない深層に出現するようになった。その増加は実験例、臨床例でも組織学的変化に先行しており、軽度食道炎でも既に著明に増加していることがわかった。逆流性食道炎の臨床症状、内視鏡所見、生検病理所見は必ずしも一致しないが、臨床症状の出現と組織中 histamine 量の増加には関連が認められた。食道壁の知覚神経は基底細胞層直下の粘膜固有層から深層にまで分布しているため、histamine の神経刺激作用、炎症発現作用を考え併せると、病理所見が極めて軽度でも食道壁の浅層に逆流液の刺激などに基づく組織中 histamine の増加があると、知覚神経は容易に刺激され臨床症状があらわれると考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った横浜市立大学第2外科、土屋周二教授に深甚なる感謝の意を表わすとともに、直接御指導、御協力をいただきました高知医科大学第2外科、米沢 健講師、本学第二外科、池田義雄博士に心から謝意を表します。尚、本稿の要旨は第11, 12, 14回日本消化器外科学会総会、第16回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 内田雄三, 畦倉 薫, 羅 向森ほか: 逆流性食道炎の発生と修復に関する実験的検討. 日消外会誌 12: 481-485, 1979
- 2) Morrow D, Passaro ER: Alkaline reflux esophagitis after total gastrectomy. Am J Surg 132: 287-291, 1976
- 3) 小泉博義, 長井孝夫, 今田敏夫ほか: 逆流性食道炎の診断—内視鏡診断基準を中心とした検討—. 日消外会誌 12: 492-497, 1979
- 4) 林 恒男, 吉田 操, 遠藤光夫: 逆流性食道炎の臨床的検討—主に内視鏡検査例を中心に—. 日消外会誌 12: 498-502, 1979

- 5) 佐々木哲二：内視鏡的食道炎の生検所見一生検3点採取法の検討—慶応医 57：55—80, 1980
- 6) Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH： A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J Pharmacol Expt Therapy* 127：182—186, 1959
- 7) 食道疾患研究会編：食道炎の内視鏡診断基準。東京，金原出版，1973
- 8) 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
- 9) 加藤一雄：術後逆流性食道炎知見補遺。日胸外会誌 8：219—243, 1960
- 10) Ferguson DJ, Paromera ES, Sako Y, et al： Studies on experimental esophagitis. *Surg* 28：1022—1039, 1950
- 11) Henderson RD, Mugashe F, Jeejeebkoy KN, et al： The role of bile and acid in the production of esophagitis and the motor defect of esophagitis. *Ann Thorac Surg* 14：465—473, 1972
- 12) 駐倉 薫：逆流性食道炎の修復に関する実験的研究。長崎医学会誌 55：399—419, 1980
- 13) Cross FS, Wangenstein OH： Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 77：862—866, 1951
- 14) 羅 向森：胃全摘術後の逆流性食道炎に関する実験的研究。長崎医学会誌 53：26—44, 1978
- 15) Ingram PR, Keswani RK, Muller WH： A corelative histopathologic study of experimental surgical reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 111：403—411, 1960
- 16) Gillison EW, Castro VAM, Nyhus LM, et al： The significance of bile reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet* 134：419—424, 1972
- 17) Redo SF, Barnes WA, Sierra AO： Perfusion of the canine esophagus with secretions of the upper gastro-intestinal tract. *Ann Surg* 149：556—564, 1959
- 18) Lambert R： Relative importance of biliary and pancreatic secretions in the genesis of esophagitis in rats. *Am J Dig Dis* 7：1026—1033, 1959
- 19) Levert M, Lambert R, Kirskbaum G： Esophagitis produced by reflux of duodenal contents in rats. *Am J Dig Dis* 7：564—573, 1962
- 20) Helsingin N： Oesophageal lesions following total gastrectomy in rats. *Acta Chir Scandinav* 118：202—216, 1959/1960
- 21) Moffat RC, Ernest MB： Bile esophagitis. *Arch Surg* 91：963—966, 1965
- 22) Ivey KJ： Gastric mucosal barrier. *Gastroenterology* 61：247—257, 1971
- 23) Shirazi SS, DenBesten L, Zike WL： Effect of bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. *Gastroenterology* 68：728—735, 1971
- 24) Clark AG, Hirom PC, Millbarn P： Absorption of some organic compounds from the biliary system of the rats. *J Pharm Pharmacol* 23：150—152, 1971
- 25) 富田謙吉，市川 厚：生体アミン。安平公夫，鶴藤丞，水島 裕編，炎症のchemical mediator。東京，医学書院，1976，p10—30
- 26) 山崎英正，村岡三郎：ヒスタミン。吉利 和，石川浩一，真下啓明編，臨床薬理学大系，第6巻，東京，中山書店，1969，p3—28
- 27) Connell JT： Asthmatic deaths. Role of the mast cell. *JAMA* 215：769—776, 1971
- 28) Ishizaka T, DeBernardo R, Tomioka H, et al： Identification of basophil granulocytes as a site of allergic histamine release. *J Immunol* 108：1000—1008, 1972
- 29) Beaven MA： Histamine： Its role in physiological and pathological processes。小倉保己，佐伯清美，和田 博訳，東京，理工学社，1981，p4—33
- 30) Paton WDM： The release of histamine. *Progr Allergy* 5：79—148, 1958
- 31) 山崎英正：ヒスタミンの遊離とその機構について。第17回日医会総会学術講演集 1：555—578, 1967
- 32) 佐藤 博：胃全摘術後の再建術式 Interposition。外科治療 36：336—341, 1977
- 33) 堀 雅晴，中島聰総，高木国夫：胃全摘再建法（Double tract法）。日消外会誌 9：507—512, 1976
- 34) 島津久明，安達秀治，富山次郎ほか：胃全摘， ρ 吻合の術後障害および術後愁訴。日消外会誌 9：520—526, 1976
- 35) 遠藤光夫，山田明義，井手博子ほか：逆流性食道炎。消外 2：509—515, 1979
- 36) 山田明義，小林誠一郎，榊原 宣ほか：術後愁訴よりみた胃全摘術後の再建術式の検討。日消外会誌 9：513—519, 1976
- 37) 岡島邦雄：術後逆流性食道炎とその対策。臨外 32：1097—1103, 1977
- 38) 遠藤光雄，小林誠一郎，山田明義ほか：逆流性食道炎。外科診療 18：250—256, 1976
- 39) 林 恒男，吉田 操，小藤田礼章ほか：逆流性食道炎の組織像について—主に肉眼所見および内視鏡所見との関連性について—。Progr Dig Endoscopy 7：44—48, 1975
- 40) 多田正安，安積奎三，安富正幸ほか：逆流性食道炎

- 一内視鏡ならびに病理組織学的変化を中心として一。近畿大医誌 2:189-198, 1977
- 41) 木暮 喬, 秋山 洋, 板井悠二ほか: 食道炎の診断と経過—病理組織と対比した内視鏡診断基準—。胃と腸 7:1293-1304, 1972
- 42) Rasmussen CW: A new endoscopic classification of chronic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 65:404-415, 1976
- 43) Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58:163-174, 1970
- 44) 三浦敏夫, 羅 向志, 畦倉 薫ほか: 上部胃癌手術術後愁訴の検討。外科 43:257-265, 1981
- 45) 曾我 淳, 小林清男, 藤巻雅夫: 逆流性食道炎の病理—生検材料による診断—。外科 Mook, No. 14, 噴門, 東京, 金原出版, 1980, p26-38
- 46) Rosenthal SR, Minard D: Experiments on histamine as the chemical mediator for cutaneous pain. *J Exp Med* 70:415-425, 1939
- 47) Armstrong D, Dry RML, Keele CA, et al: Observations on chemical excitants of cutaneous pain in man. *J Physiol* 120:326-351, 1953
- 48) 山崎英正: 病覚機序における histamine の役割, リウマチの臨床, 整形外科の進歩, 第1集, 南江堂, 1957, p221-250
- 49) 瀬戸八郎: 人の知覚。東京, 医学書院, 1957, p129-131
- 50) 鈴木宏志, 松本好市: 疾患別薬物療法—食道炎—。日臨 39:1334-1335, 1981
- 51) 大阪道敏, 佐野宗明, 前田政克ほか: 術後逆流性食道炎に対するアルロイド G (アルギン酸ナトリウム) の使用経験。診療と新薬 17:161-164, 1980
- 52) Mckardy G: A multicentric randomized clinical trial of gaviscon in reflux esophagitis. *South Med J* 71 Suppl 1:16-21, 1978
- 53) 中沢三郎, 内藤靖夫, 今井健二ほか: 食道炎の内視鏡的観察—特に内科的治療による推移—。臨と研 57:2935-2941, 1980
- 54) Sholtan W: Bestimmung der Wechselwirkung zwischen Trypsin und dem Kallikrein-Inaktivator mittels der Ultrazentrifuge. *Z Physiol Chem* 348:1193-1196, 1967
- 55) Doubilet H, Fishman L: Human biliary-pancreatic secretion. *Am J Gastroenterol* 35:499-512, 1961