

原 著

幽門結紮ラットによる急性食道潰瘍の検討

九州大学医学部第2外科

夏田 康則 杉町 圭蔵 松崎 浩一
松浦 弘 桑野 博行 甲斐 秀信
井口 潔

ACUTE ESOPHAGEAL ULCERATION BY PYLORIC LIGATURE IN RATS

Yasunori NATSUDA, Keizo SUGIMACHI, Koichi MATSUZAKI,
Hiroshi MATSUURA, Hiroyuki KUWANO,
Hidenobu KAI and Kiyoshi INOKUCHI

Department of Surgery II, Kyushu University School of Medicine

ラットを用い幽門結紮と下部十二指腸結紮の2群を作り、結紮後24時間後の逆流性食道潰瘍の発生状況を検討した。胃液だけが逆流する幽門結紮群の平均胃液酸度は50.6mEq/lであり、100%にUI 2以上の深い潰瘍がみられ、好発部位は気管支分岐部付近の生理的狭窄部であった。一方、胃液に加え十二指腸液が逆流する下部十二指腸結紮群では平均胃液酸度は4.71mEq/lと幽門結紮群にくらべて有意に低く、潰瘍の発生は皆無であった。幽門結紮解除後の食道潰瘍の治癒過程は速やかであり、3、4週目にはすでに潰瘍底の癒痕化と上皮の再生がみられたが、この期間中に円柱上皮化生を示唆する像は見出せなかった。

索引用語：幽門結紮潰瘍，実験的食道潰瘍，Barrett 上皮，逆流性食道炎

はじめに

ラットの幽門結紮によって前胃に発生する胃潰瘍、すなわち幽門結紮潰瘍はShay¹⁾によって考案されたが、前胃と同じ重層扁平上皮である食道にも潰瘍が形成される。しかし、実験的食道潰瘍の方法論という立場から本法をとりあげた報告はなく、Shay自身も詳細な検討は行っていない。

そこで、本法の食道潰瘍作製法としての意義を検討するため、ラットの幽門結紮をおこなって食道潰瘍の発生頻度や性状を明らかにし、さらに本潰瘍の治癒過程について若干の検討を行った。一方、胃酸の存在下では十二指腸液(胆汁と膵液)によって逆流性食道炎が増悪するとの報告があり^{2)~5)}、幽門結紮に加え下部十二指腸結紮による食道潰瘍の発生についても実験的検討を行った。

実験材料ならびに方法

生後8週 of Wistar 系雄ラット40匹を48時間絶飲食とした後、エーテル吸入全麻下に上腹部正中切開で開腹した。幽門結紮群(20匹、平均体重192.9g)では幽

門輪の結紮をおこない、下部十二指腸結紮群(20匹、平均体重198.4g)では幽門輪より3cm 肛門側の下部十二指腸を結紮した。術後24時間でvinyl tubeを胃内に挿入して胃液を採取し、さらに10%ホルマリン液20mlを注入して頸部食道を結紮した。食道と胃をen blocに摘出し、発生した潰瘍を肉眼的、組織学的に検索するとともに、胃液のpH、総酸度をEndpoint titration system (Radiometer 社製、TES 611)で測定した。

さらに、生後8週 of Wistar 系雄ラット20匹(平均体重185.3g)を用い、上述した幽門結紮群と同様の手技で幽門結紮を行い、24時間後再開腹して結紮糸を除去した。この間死亡した4匹を除く16匹について、1、2、3、4週後各4匹ずつ脱血屠殺した。摘出した食道と胃について潰瘍の治癒状態を肉眼的、組織学的に検索した。

実験結果

食道、前胃、腺胃の各部位における潰瘍の有無を表1に示す。幽門結紮群では20匹のすべてに食道潰瘍が

表1 部位別潰瘍発生率

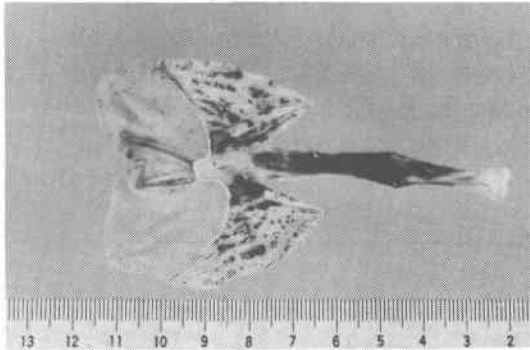
	潰瘍発生部位		
	食道	前胃	腺胃
幽門結紮群 (n=20)	20 (100%) [†]	19 (95%) [†]	2 (10%) ^{††}
下部十二指腸結紮群 (n=20)	0	0	5 (25%) ^{††}

† 食道潰瘍穿孔3匹,前胃潰瘍穿孔4匹

††幽門輪近傍のerosion

図1 幽門結紮ラット (Shay rat) による食道, 前胃潰瘍

幽門結紮後24時間で, 生理的狭窄部である気管分岐部付近を中心に食道長の1/2~2/3を占める巨大潰瘍が発生した。深さはUI 2以上の深いものが多く, 穿孔も3匹にみられた。また, 前胃潰瘍はerosionも含め一般に多発性で, 穿孔潰瘍は胃入口部にみられた。



発生し, 前胃の潰瘍も19匹95.0%にみられたが, 腺胃ではわずか2匹10.0%にerosionがみられた以外, 異常を示さなかった。一方, 下部十二指腸結紮群では食道, 前胃に潰瘍の発生はなく, 腺胃のerosionが5匹25.0%にみられた。

図1のように, 幽門結紮群でみられた食道潰瘍は出血性かつ単発性であり, 多くは食道長の1/2~2/3を占める巨大潰瘍であった。潰瘍の中心は生理的狭窄部である気管分岐部付近にあり, 深さはUI 2以上の深いものが多く, 穿孔も3匹15.0%にみられた。前胃潰瘍はerosionも含めると一般に多発性であったが, 穿孔性潰瘍は胃入口部の前後壁に多くみられた。食道潰瘍の組織学的所見では, 潰瘍底の出血と毛細血管拡張, 好中球を主とする炎症性細胞浸潤が特徴的であり, 粘膜下層の浮腫も散見された(図2)。前胃潰瘍の組織学的所見も, 食道潰瘍のそれとほぼ同様であった。

表2に示す胃液のpHと総酸度は幽門結紮群でそれ

図2 食道潰瘍の組織学的所見 (Hematoxylin-Eosin染色, ×110)

幽門結紮後24時間で発生した食道潰瘍の組織像であるが, 潰瘍は粘膜下層に達するUI 2で潰瘍底には出血と好中球を主とする炎症性細胞浸潤がみられた。

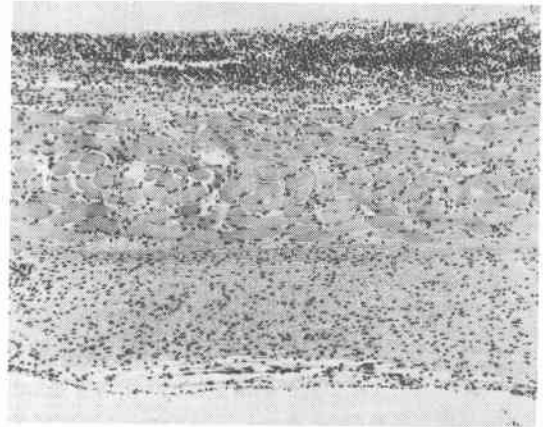


表2 胃液のpHと総酸度

	pH	総酸度 (mEq/l)
幽門結紮群 (n=18) [†]	3.15 ± 0.65*	50.6 ± 12.1**
下部十二指腸結紮群 (n=20)	5.80 ± 1.65*	4.71 ± 5.79**

(Mean ± SE)

† 2匹は潰瘍穿孔のため胃液採取不能

*,** p < 0.001

ぞれ3.15±0.65, 50.6±12.1mEq/l, 下部十二指腸結紮群で5.80±1.65, 4.71±5.79mEq/lとpH, 総酸度のいずれも幽門結紮群で有意に低, 高値を示した(pH, 総酸度とも p < 0.001)。

食道潰瘍の治癒過程を経時的に検討した16匹中15匹93.8%に食道潰瘍および潰瘍瘢痕がみられ, 4匹25.0%は瘢痕収縮が原因と推定される食道狭窄を合併していた。肉眼的には, 1週目で潰瘍は治癒傾向にあり, 境界明瞭な潰瘍辺縁と赤色調平滑な潰瘍底を認めた(図3)。組織学的にはリンパ球を主体とした炎症性細胞浸潤がみられるが, 肉芽, 再生上皮の形成はない(図4)。2週目では潰瘍底は白色調となり, 著明な狭窄例もみられた(図5)。3, 4週目になると, 肉眼的には境界不明瞭な陥凹を呈し, 肉芽増殖による不規則な隆起と狭窄がみられた。組織学的には一般に肉芽形成とその線維化がみられ, 潰瘍底は一層の再生上皮で被覆されたが, 円柱上皮化生と呼ぶべき像は見出せな

図3 食道潰瘍治癒過程の肉眼所見（幽門結紮除去後1週目）

明瞭な境界を有する潰瘍辺縁をみとめ、潰瘍底は赤色調で光沢がなく、出血は明らかでなかった。この時期では食道狭窄はみられず、また前胃には肉眼的に明らかな潰瘍痕を認めなかった。

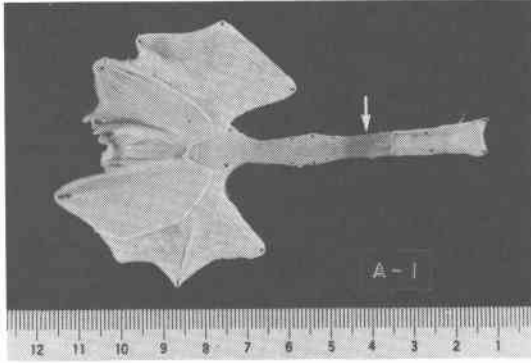
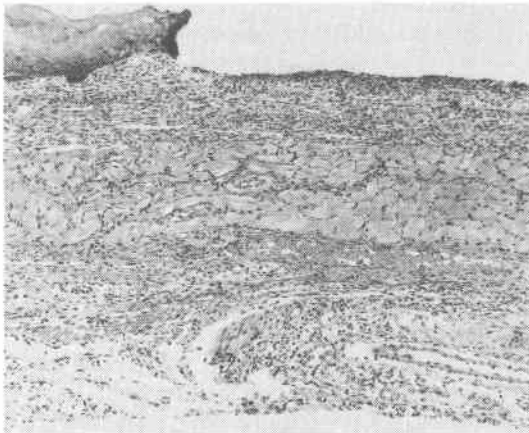


図4 食道潰瘍治癒過程の組織学的所見（幽門結紮除去後1週目、Hematoxylin-Eosin染色、×124）

明瞭な潰瘍辺縁を有し、潰瘍底の出血所見は軽度となり、リンパ球を中心とする炎症性細胞浸潤がみられるが、未だ肉芽形成、線維化はなく、再生上皮もみられない。本例はUl 1のerosionであった。



かった。さらに、1例には図6のように上記所見に加え、成因は不明であるが異物肉芽腫がみられた。

考 察

ラットの幽門結紮潰瘍はShay¹⁾によって考案されたが、胃潰瘍とともに食道にも潰瘍が発生することを指摘した報告はないようである。Shay自身もその論文中では“食道にも潰瘍が発生し、その程度は高度で広範のようだ。1例をあげると、屠殺前に横隔膜上の

図5 食道潰瘍治癒過程の肉眼所見（幽門結紮除去後2週目）

気管分岐部付近の食道に高度な狭窄を認め、その口側食道に著明な拡張がみられた。

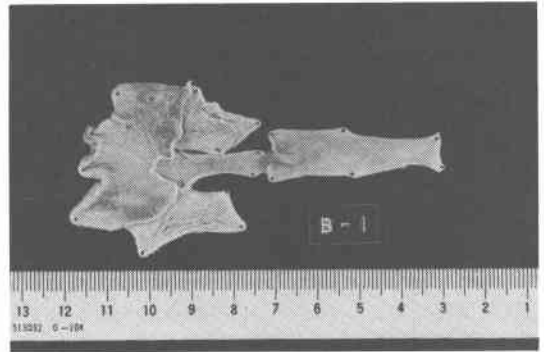
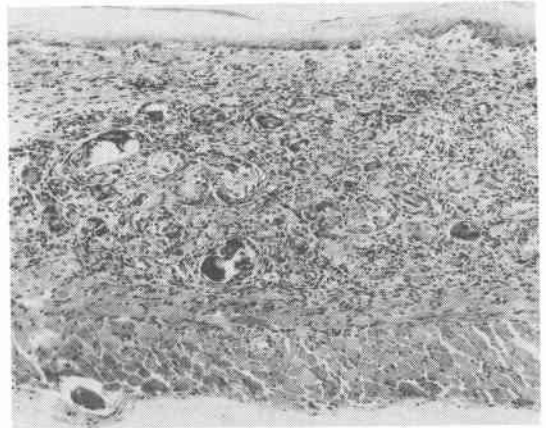


図6 食道潰瘍治癒過程の組織学的所見（幽門結紮除去後4週目、Hematoxylin-Eosin染色、×122）

潰瘍は固有筋層におよぶUl 3で、表層は幼若な再生上皮により被覆されているが、円柱上皮化生像はみられない。なお、本例では異物肉芽腫がみられたが、その成因は明らかでない。



食道穿孔が発生し、胸腔内に酸性を呈する4 ccの液体貯留がみられた”。と述べただけで、詳細な検討は行っていない。

これまでに報告されている実験食道潰瘍の方法論は以下のように3つに大別されるようである。すなわち、(1) 食道内にHCl, bile acid, pepsinなどを注入する³⁾⁴⁾⁶⁾⁻⁸⁾、(2) 物理的に粘膜を損傷する⁹⁾¹⁰⁾、(3) 手術的に逆流性食道炎を起させる²⁾⁵⁾¹¹⁾、などである。著者が用いた幽門結紮法は胃液による逆流性食道炎を利用するものであるが、従来の方法にくらべ手術操作が

簡単で、潰瘍の発生率も高い。また、深さもUI 2以上のものが多く、時には穿孔に至る深い潰瘍を形成し、実験モデルとしてきわめて有用なものであろう。

幽門結紮による胃潰瘍の発生には、胃内に滞留した胃液、とくに胃酸と pepsin が大きく関与するといわれており¹⁾、食道潰瘍も同じ成因によるものと推測される。これは、pepsin に関する検討を行なってはいないものの、幽門結紮群の総酸度が $50.6 \pm 12.1 \text{ mEq/l}$ と潰瘍の発生しなかった下部十二指腸結紮群にくらべ有意に高値であったことから明らかであろう。また、食道および前胃潰瘍の好発部位が、気管分岐部と胃入口部であったことは、胃液の逆流による粘膜損傷が生理的狭窄部位でおこりやすいという物理的一面を示すものであろう。

さて、胃液とともに十二指腸液が逆流する下部十二指腸結紮群では、食道潰瘍の発生は皆無であった。しかし臨床的には胃全摘術後のように十二指腸液が原因と考えられる逆流性食道炎も多くみられ、実験的にも多くの検討がなされているが、中でも胃液とともに十二指腸液が逆流すれば十二指腸液単独の場合にくらべ食道粘膜の損傷はより高度であるとの報告^{2)~5)}は興味深い。この機序としては、胃酸の存在下で trypsin の活性化が高められることや⁵⁾、胆汁酸による胃酸の H^+ の粘膜透過性が亢進することなどがあげられている⁴⁾。しかし、いずれも潰瘍形成まで長期間を必要としており、われわれの実験条件とは異なる、すなわち、24時間という短時間での食道潰瘍形成には、われわれの実験結果が示すように、胃液が高酸に保たれていることが必須の条件と思われた。

幽門結紮除去後には胃液逆流機序が働かないため、潰瘍の治癒過程は速やかであり、3、4週目には潰瘍底の肉芽の線維化と再生上皮による被覆化が認められた。また、潰瘍の深さが固有筋層以上に及べば著明な食道狭窄を合併することは、臨床との対比において興味深い事実である。

さて、下部食道の異所性円柱上皮である Barrett 上皮¹²⁾は、その特異な病態で興味深い疾患であり、成因については異論も多いが、一般的には逆流性食道炎に続発する場合が多いといわれ^{13)~15)}、実験的にも証明されている⁹⁾。一方、著者らは本実験において食道潰瘍の修復過程、とくに再生上皮の形態について経時的観察を行ったが、少なくとも4週間の観察では Barrett 上皮と呼ぶべき明らかな円柱上皮化生像は見出せなかった。

まとめ

ラットの幽門結紮と下部十二指腸結紮をおこない、急性食道潰瘍の発生状況を検討して次の結果を得た。

(1) 胃液だけが逆流する幽門結紮群の潰瘍発生率は100%でUI 2以上の深い潰瘍が多く、好発部位は気管分岐部付近の生理的狭窄部であった。

(2) 胃液に加え十二指腸液が逆流する下部十二指腸結紮群では潰瘍はまったくみられず、幽門結紮群にくらべ胃液の酸度も有意に低酸であった。すなわち、逆流による急性食道潰瘍の発生には高酸の胃液の存在が必須の条件と思われた。

(3) 幽門結紮による潰瘍は速やかな治癒過程をとり、3、4週目には潰瘍底の癍痕化と再生上皮がみられたが、この期間中に円柱上皮化生を示唆する像は見出せなかった。

文 献

- 1) Shay H, Komarow SA, Fels SS et al: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rats. *Gastroenterology* 5: 43-61, 1945
- 2) Lambert R: Relative importance of biliary and pancreatic secretions in the genesis of esophagitis in rats. *Am J Dig Dis* 7: 1026-1033, 1962
- 3) Henderson RD, Mugashe F, Jeejeebhoy 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
- 4) Safaie-Shirazi S, 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: 728-733, 1975
- 5) Mud HJ, Kranendonk SE, Obertop H et al: Active trypsin and reflux oesophagitis: An experimental study in rats. *Br J Surg* 69: 269-272, 1982
- 6) Eastwood GL, Castell DO, Higgs RH: Experimental esophagitis in cats impairs lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 69: 146-153, 1975
- 7) Higgs RH, Castell DO, Eastwood GL: Studies on the mechanism of esophagitis-induced lower esophageal sphincter hypotension in cats. *Gastroenterology* 71: 51-57, 1976
- 8) Punto L, Koivisto E: Effect of acid on the motility of the oesophagus of the pig coith experimentally induced oesophagitis. *Scand J Gastroent* 12: 775-780, 1977

- 9) Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH: Barrett's esophagus: Congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in dog. *Surgery* 68 : 209—216, 1970
 - 10) Philipsen HP, Fejerskov O: Normal histology and the effect of acute mechanical stress on the esophagus epithelium in the guinea pig. *Acta Odont Scand* 31 : 201—210, 1973
 - 11) Carle DJ: Experimental gastroesophageal reflux in the australian brush-tailed possum. *Gastroenterology* 69 : 625—629, 1975
 - 12) Barrett NR: The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 41 : 881—894, 1975
 - 13) Heitmann P, Strauszer T, Sapunar J et al: Lower esophagus lined with columnar epithelium: Morphological and physiological correlation. *Gastroenterology* 53 : 611—624, 1967
 - 14) Messian RA, Hermos JA, Robbins AH et al: Barrett's esphagus clinical review of 26 cases. *Am J Gastroenterol* 69 : 458—466, 1978
 - 15) Mayer W, Vollmar F, Bar W: Barrett-esophagus following total gastrectomy. *Endoscopy* 2 : 121—126, 1979
-