

原 著

胃液, 胆汁あるいは膵液逆流による逆流性食道炎, Barrett 食道, 腺癌の発生に関する実験的検討

石川県済生会金沢病院外科

川浦 幸光 川上 和之 岩上 栄

胃液, 胆汁, 膵液の逆流モデルを作製して, 逆流性食道炎, Barrett 食道, 食道腺癌に至る経過を6年以上にわたって観察した。雑種成犬を用いて胃液のみの逆流群 (A 群), 胆汁のみの逆流群 (B 群), 膵液のみの逆流群 (C 群), 単開腹のみの群 (D 群) を作製した。A 群では12頭中8頭において手術から平均38か月後に Barrett 食道を認めた。手術から平均52か月後, 3頭に Dysplasia を認めた。手術から72か月後, 1頭において腺癌を認めた。B 群では14頭中6頭において手術から平均23か月後に Barrett 食道を認めた。手術から平均41か月後, 4頭に Dysplasia を, 手術から60か月後, 1頭において腺癌を認めた。C 群では Barrett 食道, 腺癌ともに認められなかった。A, B 群で認められた腺癌はいずれも高分化型で隆起型の癌であった。以上の結果, 胃液あるいは胆汁の逆流で Barrett 食道や腺癌が発生するが, 膵液のみの逆流では生じない可能性を示唆した。

Key words: reflux of gastric juice, reflux of bile juice, reflux of pancreatic juice, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma

はじめに

胃切除後に食道癌が発生しやすいことが古くから報告され¹⁾²⁾, 胃液や十二指腸液の食道内逆流が原因であると考えられている³⁾。ラットに消化液の分離逆流モデルを作成して胃発癌⁴⁾あるいは食道発癌⁵⁾を検討した報告があるが, 逆流性食道炎の発生から Barrett 食道に至る経過さらに Dysplasia あるいは食道腺癌の発生を長期間にわたって検討した報告は見当たらない。著者らは雑種成犬を用いて3か月ごとに内視鏡による観察を行い, 6年以上の長期にわたって, 食道粘膜に与える消化液分離逆流の影響について検討した。本論文の特徴は十二指腸液の食道への逆流を遮断した上で, 胃液のみ, 胆汁のみ, 膵液のみの逆流が食道粘膜にどのような影響を及ぼすかを詳細に観察する目的で実験が行われたことである。

対象および方法

1. 実験群の作成

体重20kg 前後の雄性雑種成犬を用いた。絶食絶飲水とし, 塩酸ケタミン50mg の筋注にて麻酔した。上腹部正中切開を行い, 以下の手術操作を行った。A 群 (胃

液の逆流のみ): 幽門側胃切除後, 胃および十二指腸断端を閉鎖した。Treitz 靭帯から10cm の部位で空腸を切離, 肛側端を胃底部大彎側に吻合した。吻合口から約40cm の部位で空腸口側端を Roux-Y 吻合とした (n=12)。B 群 (胆汁のみの逆流): 胃全摘後, 10cm 長の有茎空腸片を作製し, 口側を食道と吻合し, 肛側端を閉鎖した。下部総胆管を切離し, 有茎空腸に端側吻合した。さらに空腸口側を Roux-Y 吻合とした (n=14)。C 群 (膵液のみの逆流): 胃全摘後, B 群と同様な有茎空腸を作製した。食道空腸吻合を行った後, 腹側膵ならびに背側膵を膵頭部で切離し, 食道空腸の吻合部から1cm の部位においておのおの端側吻合した。膵頭部切離端は閉鎖した。空腸口側端と輸出脚との間に Roux-Y 吻合を行った (n=12)。D 群 (対照): 単開腹とした (n=3)。A, B, C 群の頭数は3か月以上耐術し, 経過観察が長期間可能であった数である (Fig. 1)。

2. 測定項目

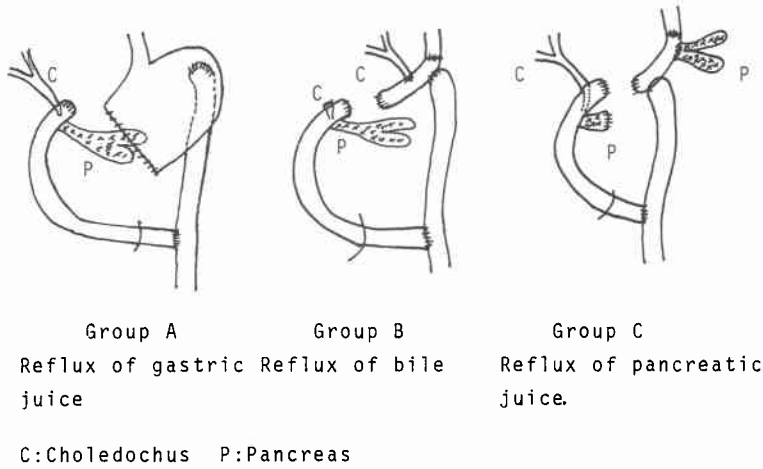
1) 逆流性食道炎, Barrett 食道, 腺癌の発生

食道疾患研究会による食道炎診断基準⁶⁾に基づきいづれかの型にあてはまった例を逆流性食道炎とした。Barrett 食道の定義は棚状血管の下端から2cm 以上連続して, 全周性に円柱上皮が認められるものとした。例によっては島状に円柱上皮が認められたものがあつ

<1996年4月3日受理>別刷請求先: 川浦 幸光

〒920-03 金沢市赤土町ニ13-6 石川県済生会金沢病院外科

Fig. 1 Operative procedures



たがこのような例を Barrett 食道としなかった。

Dysplasia の程度については Morson⁷⁾の基準に準じた。

2) 食道内 pH の測定

A~C 群とも下部食道に術後 1 週間目に pH メーターのプロープを置き、24時間の pH をモニターした。

3) 食道粘膜 DNA ヒストグラム

Feulgen 顕微蛍光測光法を用いた。生検材料を36時間 Pease の中性緩衝ホルマリン液にて固定⁸⁾後、パラフィン包埋した。Feulgen 染色は Koike の方法⁹⁾に従った。蛍光顕微測光は落射式蛍光顕微鏡 Standard 18型 (Zeiss 社製) に顕微測光装置 Nikon PI (日本光学社製) をとりつけて行った。緑色励起光を選択し、ダイクロイックミラー (DM575) (日本光学社製) を経て、Feulgen 染色標本に照射した。蛍光測光のコントロールとして、各症例ごとに組織中のリンパ球核を 30~50個測定して、その最頻値を 2 倍体 DNA 量 (2C) とした。核 DNA 量の測定値を各標本のリンパ球から求めた 2C の値で除し、おのおのを共通単位系 (A.U. 単位=arbitrary unit) で表し、これを横軸に、核の個数を縦軸にとって DNA ヒストグラムとした。

4) 病理組織学的検査

生検組織あるいは摘出標本をホルマリン固定とし、パラフィン包埋後薄切切片とした。Haematoxylin and Eosin (HE と略)、Gastrin 染色を行った。

なお、Barrett 食道の分類は Paull の分類¹⁰⁾を用いた。

Table 1 Course and prognosis in group A

Dog. No.	reflux esophagitis	Barrett's esophagus	low-grade dysplasia	adenocarcinoma
A-1	6m	39m	—	—
2	9m	—	—	—
3	3m	21m	—	—
4	12m	48m	60m	—
5	15m	—	—	—
6	36m	54m	—	—
7	6m	24m	—	—
8	9m	—	—	—
9	6m	57m	—	—
10	6m	36m	54m	72m
11	9m	—	—	—
12	12m	27m	63m	—

Note: m means the diagnosed month from the operation.
— means that the findings were not seen.

結 果

1. 逆流性食道炎, Barrett 食道, 腺癌の発生

A 群では12頭に逆流性食道炎を認めた。最短で3か月後、最長で15か月後、平均すると8か月後に認めた。8頭に Barrett 食道を認めた。手術から最短で21か月後、最長54か月後、平均すると38か月後であった。3頭に dysplasia を認めた。手術から最短で54か月後、最長63か月後、平均すると59か月後であった。papilloma は認められなかった。1頭に腺癌が発生し、手術から72か月後であった (Table 1)。high-grade dysplasia が存在した部位に腺癌が存在し、一部に high-grade dysplasia が残存した。B 群では12頭に逆流性食道炎を認めた。最短で3か月後、最長で12か月後、平均す

Table 2 Course and prognosis in group B

Dog. No.	reflux esophagitis	Barrett's esophagus	low-grade dysplasia	adenocarcinoma
B-1	3m	21m	—	—
2	3m	—	—	—
3	6m	—	—	—
4	3m	18m	33m	—
5	6m	—	—	—
6	9m	—	—	—
7	12m	21m	51m	—
8	—	—	—	—
9	9m	—	—	—
10	6m	30m	45m	60m
11	3m	—	—	—
12	3m	21m	36m	—
13	—	—	—	—
14	9m	27m	—	—

Note: m means the diagnosed month from the operation.
 — means that the findings were not seen.

Table 3 Course and prognosis in group C

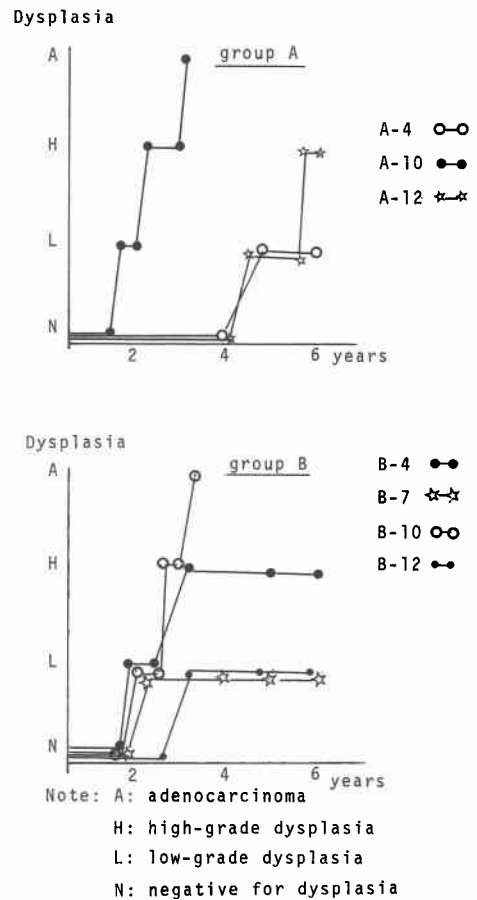
Dog. No.	reflux esophagus	Barrett's esophagus	low-grade dysplasia	adenocarcinoma
C-1	—	—	—	—
2	—	—	—	—
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	—	—	—	—
9	9m	—	—	—
10	—	—	—	—
11	—	—	—	—
12	—	—	—	—

Note: m means the diagnosed month from the operation.
 — means that the findings were not seen.

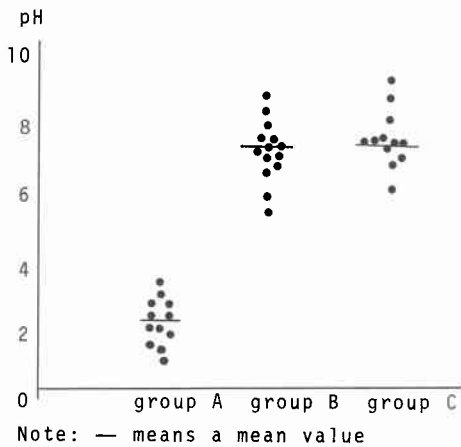
ると7か月後であった。6頭に Barrett 食道を認めた。手術から最短で18か月後、最長30か月後、平均すると23か月後であった。4頭に dysplasia を認めた。手術から最短で33か月後、最長で51か月後、平均すると41か月後であった。1頭に腺癌が発生し、手術から60か月後であった (Table 2)。C群では9か月後に1頭のみ逆流性食道炎を認めたが、Barrett 食道、dysplasia、腺癌は認められなかった (Table 3)。

dysplasia の程度の変化を検討すると次のごとくであった。A群における dysplasia 3頭のうち1頭 (A-10)に18か月後に low-grade dysplasia を認め、その6か月後に high-grade dysplasia さらにその後12か月後

Fig. 2 Prognosis of dysplasia in group A and B



に腺癌が生じた。この例では high-grade dysplasia と診断した部位に腺癌が認められた。A-4では Barrett 食道の診断から12か月後 (手術から60か月後) に low-grade dysplasia を認めたが、以後、low-grade dysplasia のままであった。残り1頭 (A-12) では手術から63か月後に low-grade dysplasia を認め、その14か月後に high-grade dysplasia となり、high-grade dysplasia のまま手術から6年が経過した。B群における dysplasia 4頭のうち、B-4においては手術から33か月後に low-grade dysplasia となり、そのまま経過した。B-10においては手術から45か月後に low-grade dysplasia が生じ、その後9か月に high-grade dysplasia となり、さらにその6か月後に腺癌となった。B-12では手術から36か月後に、B-7では手術から51か月後に low-grade dysplasia が生じ、以後 low-grade dysplasia のまま経過した (Fig. 2)。

Fig. 3 Changes of pH at the lower esophagus

2. 食道内圧 pH の変化

A 群では平均 2.4 ± 0.6 と酸性で、特に夜間6時間の平均は 1.8 ± 1.1 と強い酸性であった。B 群では平均 7.7 ± 1.2 とアルカリ性で、特に夜間6時間の平均は 8.1 ± 1.4 と強いアルカリ性であった。C 群では平均 7.9 ± 1.0 で、夜間6時間の平均は 8.0 ± 1.2 と強いアルカリ性であった (Fig. 3)。

3. 食道粘膜 DNA ヒストグラムの変化

A, B, C 群とも逆流性食道炎の時期では DNA ヒストグラムは diploid chromosomal component (2C) ま

たは tetraploid chromosomal component (4C) であった。A, B 群とも Barrett 食道が発生して24か月以内では DNA ヒストグラムは2Cまたは4Cであったが、24か月を越えた A 群の2頭において aneuploid を呈した。dysplasia に進展した3頭のうち2頭および腺癌例ではヒストグラムが同様に aneuploid であった。B 群では Barrett 食道6頭のうち2頭において DNA ヒストグラムが aneuploid であった。dysplasia 4頭のうち3頭および腺癌例では DNA ヒストグラムが aneuploid であった。C 群ではすべての例でヒストグラムが2Cまたは4Cであった (Fig. 4)。

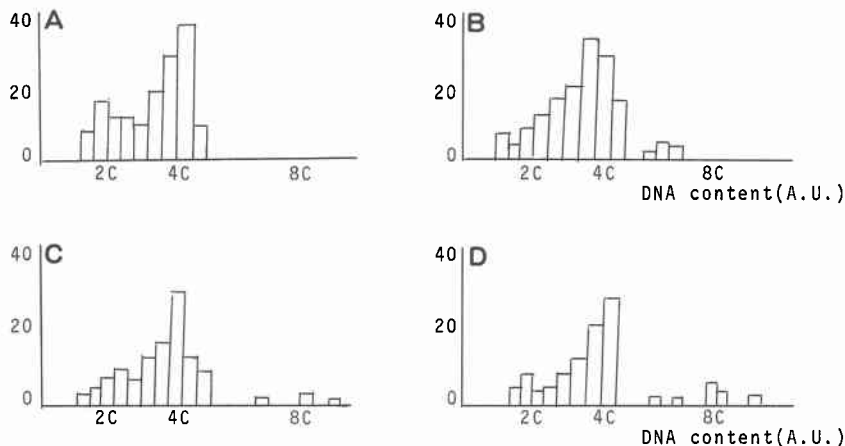
4. 病理組織学的検査所見

A, B 群で認められた逆流性食道炎はほとんどがびらん・潰瘍型であり、隆起肥厚型は A 群で1頭、B 群で1頭であった。食道潰瘍による狭窄を認めた例は A 群で1頭、B 群で2頭であった。

Barrett 食道を Paul の分類に従って記載すると、A 群の8頭のうち gastric-fundic type 単独2頭、junctional type 1頭、specialized columnar type 単独2頭、specialized columnar type を伴った混合型3頭であった。B 群で Barrett 食道を認めた6頭のうち4例とも specialized columnar type であった (Table 4)。

A, B 群で認められた食道腺癌はいずれも隆起型の高分化型腺癌であった (Fig. 5)。

A 群における gastric-fundic type の1頭および混

Fig. 4 DNA histogram

Note: A: Normal esophagus, B: Barrett's esophagus (preoperation) (over 24 months)
C: High-grade dysplasia, D: Adenocarcinoma

Fig. 5 Adenocarcinoma in group A and B

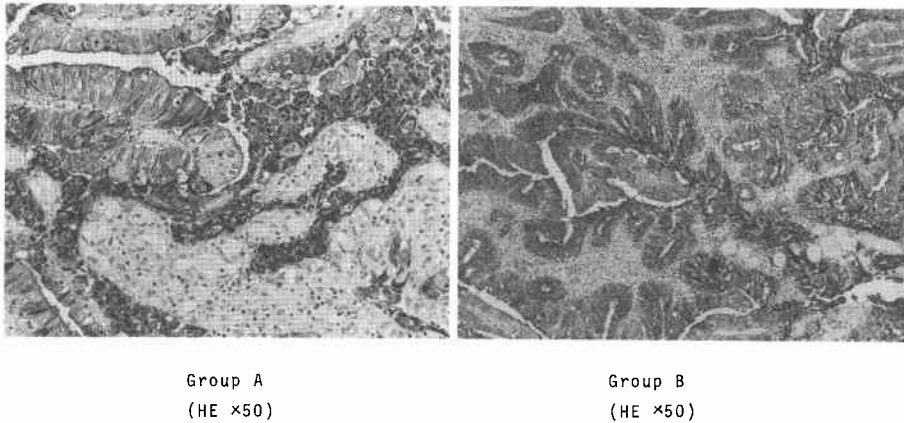


Fig. 6 Histochemical finding in gastrin stain

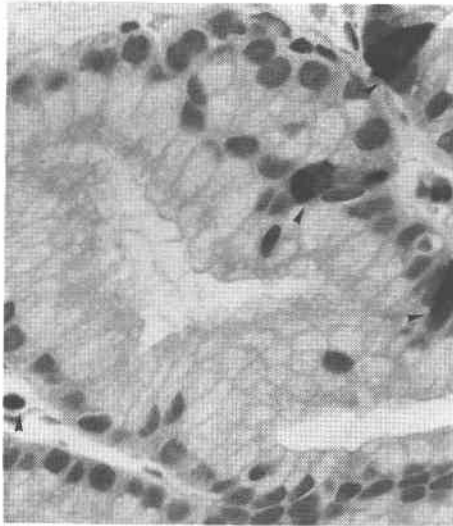


Table 4 Classification of Barrett's esophagus by Paull and gastrin stain in group A and B

Dog No.	Classification by Paull	Gastrin
A-1	specialized columnar type	-
3	gastric-fundic type	+
4	specialized columnar type	-
6	gastric-fundic type	-
7	junctional type	-
9	specialized columnar type + gastric-fundic	-
10	specialized columnar type	-
12	specialized columnar type + junctional type	+
B-1	specialized columnar type	-
4	specialized columnar type	-
7	specialized columnar type	-
11	specialized columnar type	-
12	specialized columnar type	-
14	specialized columnar type	-

合型の1頭に Gastrin 陽性細胞が認められたが B, C 群ではすべての例で陰性であった。また、腺癌の2頭においても Gastrin 陽性細胞は認められなかった (Fig. 6) (Table 4)。

考 察

逆流性食道炎が長期間継続すると Barrett 食道の発生や腺癌の発生母地になる。遠藤¹¹⁾は逆流性食道炎に合併した Barrett 食道の頻度を9%, そのうち2.4%が腺癌となったと報告した。前田は胃切除後の下部食道に癌が発生したのは39.4%と報告したが、一方では胃切除術の既往歴のない症例の食道癌発生率と有意差がなかったと報告している¹²⁾。胃全摘術後の症例にも Barrett 食道や腺癌を認めたとの報告がある¹³⁾。胃全

摘術例では胃液の逆流がない訳であるから、胆汁や膵液、十二指腸液の逆流に原因を求めねばならない。著者らは胃液のみを逆流せしめた群、胆汁のみを逆流せしめた群、さらに膵液のみを逆流せしめた群を作成して Barrett 食道や腺癌の発生状況並びにその経過を検討した。その結果、胃液あるいは胆汁のみを逆流せしめたいずれの群 (A, B 群) でも Barrett 食道や腺癌が発生したが膵液のみを逆流せしめた群 (C 群) では Barrett 食道も腺癌も発生しなかった。著者らが作成した群ではいずれの群も十二指腸液の逆流が遮断され、実験系がより単純化された。十二指腸液の逆流すなわちアルカリ性の消化液による発癌を論じた報告も

多い⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が、十二指腸液には十二指腸分泌腺、胆汁、膵液が混じるため、発癌助長の因子を決定することが困難である。したがって著者らは十二指腸液が逆流しない実験群を作成した。著者の実験では胆汁の逆流においても Barrett 食道や腺癌が発生した。ところで、胆汁は97%が水分であり、3%が塩である。さらに塩の中の67%が胆汁酸である¹⁶⁾。胆汁を含む十二指腸液が逆流しやすい吻合法では逆流しにくい吻合法よりも残胃癌の発生率が高いことが報告されている^{17)~19)}。胆汁酸は強力な化学発癌物質であり²⁰⁾、胆汁の逆流によりアルカリ性となった胃内には硝酸塩還元菌が増加し、亜硝酸塩濃度が高くなる²¹⁾。Salmon²²⁾、Kivilaakso²³⁾は胆汁の逆流自体が食道癌発生の一因であることを報告し、胃酸が存在しない場合すなわち胃全摘後では脱抱合型胆汁酸とトリプシンが細胞を障害すると報告した。一方、著者らの実験では膵液の逆流のみでは発癌しなかったが、膵液が胃癌発生に重要な役割があるとの報告がある²⁴⁾²⁵⁾。膵液中のトリプシンが十二指腸液の存在下で活性型のトリプシンに変化し、発癌作用を発揮するとされている。著者らの実験モデルでは十二指腸液の逆流がないためトリプシンは非活性型のままである。佐原⁵⁾は胃液のみの逆流では食道発癌が生じなかったが十二指腸液の逆流で高頻度に Barrett 食道や腺癌が生じたことを報告した。

著者らの以前の報告で N-amyl-N-methylnitroso amine (AMN) を低濃度に投与した場合、食道に扁平上皮癌も生じた²⁶⁾にもかかわらず、今回の実験で AMN を投与しなかった理由から扁平上皮癌は認められなかった。臨床例では Barrett 食道に合併した扁平上皮癌の報告がある²⁷⁾が、発生に至った理由は明らかではない。以上の報告を参考にすると十二指腸液はじめ、胆汁、膵液が混じたアルカリ性の消化液が逆流するとき、扁平上皮癌のみならず、腺癌も高頻度に食道に発生する可能性があるかと推測される。

著者の実験のごとく、長期間にわたって逆流性食道炎、Barrett 食道、腺癌の発生を観察した報告はないが、臨床例では Tytgat ら²⁸⁾が Barrett 食道から腺癌の発生には2.1年から8.5年、平均3~4年を要すると報告した。Lee²⁹⁾は3~10年と報告した。さらに腺癌にみられた Barrett 食道は腸上皮化生を伴う type、すなわち、Paull の分類で specialized columnar type であったと報告した。

dysplasia と腺癌の関係について、遠藤¹¹⁾、Hamilton ら³⁰⁾、Rabinovitch ら³¹⁾、Reid ら³²⁾が腺癌の周囲に

dysplasia を見ることが多く、腺癌が多中心性にみられたことから dysplasia が腺癌の前癌状態であると報告した。一方、大倉ら³³⁾、渡辺ら³⁴⁾は腺癌の周りに異型組織 (dysplasia とはいわない) がモザイク状に存在していることを認めているが、腺癌に随伴する異型扁平上皮を認めないとして、dysplasia を腺癌の前癌状態とは考えていない。渡辺は dysplasia という言葉自体があいまいで不必要な用語であるとした。著者らは Morson ら⁷⁾の報告に従ったため、本論文では dysplasia という用語を使用した。著者らの結果では以前に high-grade dysplasia であった部位に腺癌が認められたことから遠藤ら¹¹⁾の報告を支持することとなった。

ガストリンの意義について考察する。ガストリンには胃腸管粘膜の増殖作用、腸管の腫瘍の増殖を助長する作用があると報告されている³⁵⁾³⁶⁾。ガストリン陽性細胞とソマトスタチン陽性細胞が Barrett 食道において高率に出現することを Buchan ら³⁷⁾が報告した。その報告の中で重要な点は次のようである。ガストリン陽性細胞の出現は gastric-fundic type に限ってみられ、specialized columnar type には認められないこと、および、これら内分泌細胞が成熟して免疫学的に検出されるには長期間を要するということである。著者らの結果でもガストリン陽性細胞を認めたのは gastric-fundic type の部位においてであった。腺癌へ移行しやすいのは specialized columnar type であるから、ガストリン陽性細胞の出現と腺癌の発現との関係は否定的と考えられる。著者らの実験結果でもガストリン陽性細胞が認められなかった。Rindi ら³⁸⁾の報告では、Barrett 上皮はどのような形態にも分化でき、実に多種類の内分泌細胞を認めることができている。つまり、ガストリンに限らずその他の内分泌細胞の出現が発癌のマーカーとはならないことを示している。

今回の実験を通して胃液のみの逆流、胆汁のみの逆流および膵液のみの逆流が食道粘膜にどのような変化をもたらしたかが6年以上にわたる経過観察によって明らかになった。その結果、胃液、胆汁単独の逆流で Barrett 食道、腺癌が生じたが膵のみの逆流ではそれらが生じなかった。

本論文作成に際し、病理組織学的検査所見を御教示頂きました金沢大学医学部第1病理学教室 河原栄元講師 (現・金沢大学医療短期大学助教授) に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Sherman DJC, Finlayson NDC, Arnott SJ et al: Carcinoma of the esophagus after gastric surgery. *Lancet* 21 : 581—582, 1970
- 2) 前田迪郎, 古賀成昌, 金山博友ほか: 胃切除後の食道癌。手術 38 : 1419—1424, 1984
- 3) Maeta M, Koga S, Shimizu T et al: Possible association between gastrectomy and subsequent development of esophageal cancer. *J Surg Oncol* 44 : 20—24, 1990
- 4) 藤村 隆: 十二指腸液胃逆流によるラット胃発癌—胆汁, 膵液の分離逆流モデルによる検討—。日外会誌 92 : 933—939, 1991
- 5) 佐原博之: 逆流による食道発癌の実験的研究—胃液と十二指腸液の分離逆流—。日消外会誌 28 : 1630—1640, 1995
- 6) 食道疾患研究会編: 食道炎の診断基準。金原出版, 東京, 1978。
- 7) Morson BC, Sobin LH, Grundmann E et al: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 33 : 711—721, 1980
- 8) Pease DC: Histological techniques for electromicroscopy. 2nd ed. Academic Press, New York, 1964, p51—56
- 9) Koike Y, Suzuki Y, Nagata A et al: Studies on DNA content of hepatocytes in cirrhosis and hepatoma by means of microspectrophotometry and radioautography. *Histochemistry* 733 : 549—562, 1982
- 10) Paull A, Trier J, Dalton M et al: The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 295 : 476—480, 1976
- 11) 遠藤光夫: Barrett 食道の歴史的展開。胃と腸 25 : 391—397, 1990
- 12) 前田迪郎, 古賀成昌, 金山博友ほか: 胃切除後の食道癌。手術 38 : 1419—1424, 1984
- 13) Meyer W, Vollmar F, Bar W: Barrett-esophagus following total gastrectomy. *Endoscopy* 12 : 121—126, 1979
- 14) 瀬川正孝: 胃十二指腸液逆流によるラットの食道発癌実験。日消外会誌 26 : 971—978, 1993
- 15) 東儀公哲: 実験食道癌の発生に及ぼすアルカリ性逆流性食道炎の影響。日消外会誌 22 : 1977—1986, 1989
- 16) Iy AC, Goldman L: Physiology of biliary tract. *JAMA* 113 : 2413—2417, 1939
- 17) Dahm K, Eichen R, Mitschke H: Das Krebsrisiko im Resektionsmagen-Zur Bedeutung des duodenogastrischen Refluxes bei verschiedenen gastroentwralen Anastomosen. *Langenbecks Arch Chir* 344 : 71—82, 1977
- 18) Klarfeld J, Resnick G: Gastric remnant carcinoma. *Cancer* 44 : 1129—1133, 1979
- 19) 西土井英昭: MNNG 投与によるラット残胃癌発生に関する実験的研究。日外会誌 83 : 1218—1227, 1982
- 20) Hill MJ: The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids and steroids and its relation to colon cancer. *Cancer* 36 : 2387—2400, 1975
- 21) Muscroft TJ, Deane SA, Youngs D et al: The microflora of the postoperative stomach. *Br J Surg* 68 : 560—564, 1981
- 22) Salmon R, Hem B: Bile reflux esophagitis a critical study of two models in the rat. *Digestion* 22 : 73—79, 1981
- 23) Kivilaakso E, Fromm D, Silen W: Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. *Surgery* 87 : 280—285, 1980
- 24) Mason RC, Taylor PR, Filipe MI et al: Pancreaticoduodenal secretions and the genesis of gastric stump carcinoma in the rat. *Gut* 29 : 830—834, 1988
- 25) Lillemoie KD, Johnson LF, Harmon JW: Alkalkine esophagitis: A comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit esophagus. *Gastroenterology* 85 : 621—628, 1983
- 26) 川浦幸光, 川上和之, 道伝研司ほか: Barrett 上皮の neoplastic potential に関する実験的検討。Gastroenterol Endosc 35 : 979—989, 1993
- 27) Rosengard AM, Hamilton SR: Squamous carcinoma of the esophagus in patients with Barrett esophagus. *Mod Pathol* 2 : 2—7, 1989
- 28) Tytgat GNJ, Hameeteman W: The neoplastic potential of columnar-lined (Barrett's) esophagus. *World J Surg* 16 : 308—312, 1992
- 29) Lee RG: Dysplasia in Barrett's esophagus. A clinicopathologic study of six patients. *Am J Surg Pathol* 9 : 845—852, 1985
- 30) Hamilton SR, Yardly JH: Regeneration of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastrostomy. *Gastroenterology* 72 : 669—675, 1977
- 31) Rabinobitch PS, Reid BJ, Haggitt RC et al: Progression to cancer in Barrett's esophagus is associated with genomic instability. *Lab Invest* 60 : 65—71, 1988
- 32) Reid RJ, Weinstein WM, Lewin KJ: Endoscopic biopsy detected early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 94 : 81—90, 1988

- 33) 大倉康男, 中村恭一, 細井薫三ほか: 生検による経過観察からみた食道の早期癌と“dysplasia”. 胃と腸 26: 141-152, 1991
- 34) 渡辺英伸, 多田哲也, 岩淵三哉ほか: 食道“dysplasia”の存在意義はあるのか. 胃と腸 26: 133-140, 1991
- 35) Johnson LR: Effect of exogenous gut hormones on gastrointestinal mucosal growth. Scand J Gastroenterol 74: 89-92, 1982
- 36) Sirinek KR, Levine BA, Moyer MP: Pentagastrin stimulates in vitro growth of normal and malignant human colonic epithelial cells. Am J Surg 149: 35-39, 1985
- 37) Buchan AMJ, Grant S, Freeman HJ: Regulatory peptides in Barrett's esophagus. J Pathol 146: 227-234, 1985
- 38) Rindi G, Bishop AE, Daly MJ: A mixed pattern of endocrine cells in metaplastic Barrett's esophagus: Evidence that the epithelium derives from pluripotential stem cell. Histochemistry 87: 377-383, 1987

Experimental Study of Expression of Esophagitis, Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma from Reflux of Gastric Juice, Bile or Pancreatic Juice

Yukimitsu Kawaura, Kazuyuki Kawakami and Sakae Iwakami
Department of Surgery, Ishikawaken Saiseikai Kanazawa Hospital

This experiment was designed to evaluate the role of reflux of gastric juice, bile or pancreatic juice in the genesis of reflux esophagitis. Barrett's esophagus and/or esophageal adenocarcinoma. Mongrel dogs were divided into four groups: reflux of gastric juice (group A, n=12), reflux of bile (group B, n=14), reflux of pancreatic juice (group C, n=12) and a control group with only laparotomy (group D, n=3). These dogs were observed over six years. Barrett's esophagus was seen after a mean of 38 months in eight of twelve dogs, dysplasia in three dogs after a mean of 52 months and esophageal adenocarcinoma in one dog after 72 months in group A. In four dogs, dysplasia after a mean of 41 months, and in one dog, esophageal adenocarcinoma after 60 months were observed in group B. Barrett's esophagus and adenocarcinoma were not seen in group C. These results suggested that Barrett's esophagus and/or adenocarcinoma may occur from reflux of not only gastric juice but also bile, but may not from reflux of pancreatic juice.

Reprint requests: Yukimitsu Kawaura Department of Surgery, Ishikawaken Saiseikai Kanazawa Hospital
13-6 Akatsu chimachi, Kanagawa, 920-03, JAPAN