

逆流性食道炎の成因に関する実験的研究

とくに食道粘膜のペプシンおよびトリプシン
消化に対する抵抗性について

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 青柳安誠教授)

高 槻 春 樹

(原稿受付 昭和34年7月1日)

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PATHOGENESIS OF REFLUX ESOPHAGITIS, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE RESISTANCE OF ESOPHAGEAL MUCOSA TO PEPTIC OR TRYPTIC DIGESTION

by

HARUKI TAKATSUKI

From the 2nd Surgical Department, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

The pathogenesis of reflux esophagitis that frequently follows esophagocardiotomy, total gastrectomy and cardioplasty, is not fully clarified, and various theories on its occurrence have been advanced. The fact that only an esophageal mucosa among mucosa of the entire alimentary tract is liable to suffer from the digestion of the gastric or duodenal juice, might be due to the difference in the nature of each mucosa protein. On this assumption, the author measured quantitatively the resistance of esophageal mucosa protein to peptic or tryptic digestion, and compared it with those of different portions of the alimentary tract. Further the specificities of esophageal mucosa to be exhibited toward several components contained in the gastric or duodenal juice, were studied histologically.

MATERIALS AND METHODS OF EXPERIMENTS:

The alimentary tracts of dogs were used.

In the first place, the purified mucosa proteins of the esophagus, stomach, small intestine and large intestine were prepared. Then the minimum amounts of pepsin or trypsin to decompose a definite quantity of each mucosa protein were measured by the modification of KLEINMANN'S nephelometric method.

In the second place, the various separated slices were taken out from the walls of different portions of the alimentary tract, and were soaked in several solutions, which contained one or more of the following solutions; acid, alkali, pepsin, trypsin, dog-bile and cystein, sustaining at 38°C for one hour. Then the histological findings

of these slices were observed.

In the third series of experiment, certain operations were carried out on dogs, for the purpose of bringing about the peptic esophagitis in vivo.

EXPERIMENTAL RESULTS:

(1) The purified mucosa protein of esophagus showed the lowest resistance to peptic activity among the mucosa proteins of each portion of alimentary tract. The order of such resistance of each protein is demonstrated in the following ratio; gastric mucosa protein: small intestinal m. p.: large intestinal m. p.: esophageal m. p. = 47.5: 11.5: 1.69: 1.

(2) In the same manner, the esophageal mucosa protein showed also the lowest resistance to tryptic activity. The order of the resistance of each mucosa protein is shown as follows; small intestinal mucosa protein: large intestinal m. p.: gastric m. p.: esophageal m. p. = 1.97: 1.56: 1.21: 1.

(3) The existence of antitryptic substance in living mucosa tissues was examined by using the homogenized fresh mucosa of the alimentary tract. However, no homogenized mucosa of various portions denoted any evidence of such sensitivities.

(4) In the observation of the separated esophageal slices, it could be seen that the injuries by a pH 1.4 acid solution or pH 8.0 alkaline solution produced no histological changes in the mucosa, and that a pH 8.0 alkaline-tryptic solution or pH 6.2 mixed solution of trypsin and bile caused mild changes. Furthermore, a pH 1.4 acid-peptic solution or pH 8.0 mixed solution of trypsin and bile caused the most severe changes in the squamous epithelium of the esophagus. On the other hand, it was observed that the addition of cystein, activator of cathepsin, into these solutions increased the activities of the pepsin, trypsin or bile.

(5) In the comparative observation of the histological changes of each separated slice, it was found that esophageal mucosa was most affected by chemical injuries, among the mucosa of different portions of the alimentary tract.

(6) A special operation with end-to-side anastomosis between jejunum and cervical esophagus was carried out in dogs. In the dogs the whole duodenal juices were let flow into the esophagi, and severe esophagitis with ulcerations or perforations occurred within three days. However, in the dogs, where the ligation of the choledochus was added, only minimum esophagitis were observed.

In view of the above-mentioned experimental results, it is considered that the highest sensitivity of the esophageal mucosa protein to peptic or tryptic activity has an important significance on the occurrence of reflux esophagitis. It is possible to understand that this sensitivity is increased by adding the action of bile, activation of catheptic activity or disturbance of circulation in the esophageal wall, and that in these occasions the esophageal mucosa may be digested easily.

目 次

緒 言

第1節 実験材料

第1章 食道粘膜蛋白質のプロテアーゼ作用に対する特異性に関する生化学的実験

第2節 消化管各部位粘膜蛋白質のペプシン消化に対する抵抗性の比較

- 第1項 実験方法
- 第2項 実験成績
- 第3節 消化管各部位粘膜蛋白質のトリブシン消化に対する抵抗性の比較
 - 第1項 実験方法
 - 第2項 実験成績
- 第4節 粘膜組織内におけるトリブシン抑制物質の検討
 - 第1項 実験方法
 - 第2項 実験成績
- 第5節 小 括
- 第2章 胃液および十二指腸液中に含まれる各成分の粘膜組織に対する傷害作用の比較検討
 - 第1節 実験材料
 - 第2節 実験方法
 - 第3節 実験成績
 - 第1項 食道粘膜の変化
 - 1) 酸またはアルカリによる影響
 - 2) 酸・ペプシンによる影響
 - 3) アルカリ・トリブシンによる影響

- 4) トリブシンと胆汁とによる影響
- 5) トリブシン, 胆汁およびシステインによる影響
- 第2項 食道粘膜と他の消化管粘膜との損傷度の比較
- 第4節 小 括
- 第3章 生体内における食道炎の誘発実験
 - 第1節 実験動物および実験材料
 - 第2節 空腸・頸部食道特殊吻合法による自己十二指腸液の食道内導入法
 - 第1項 実験方法
 - 第2項 実験成績
 - 第3節 トリブシンおよび犬胆汁の食道内点滴灌流実験
 - 第1項 実験方法
 - 第2項 実験成績
 - 第4節 小 括
- 第4章 総括ならびに考按
- 第5章 結 論
 - 参考文献

緒 言

近時食道あるいは噴門部手術における外科技術が進歩し、食道噴門部切除術、胃全別出術などの外科的操作が頻繁に行われるようになるにつれて、術後の愁訴の原因の一つとして逆流性食道炎が臨床的に大きく注目されるようになった。病理解剖例としての潰瘍性食道炎は1901年の Lubarsch の報告にも見られ、古くから知られていたが、臨床的な食道の消化性潰瘍に関する記載は1929年 Jackson, C.²⁶⁾ の報告に始まり、以来多くの症例報告とその原因に関する研究がなされており、その結果この潰瘍性食道炎の大部分は胃、十二指腸または空腸の内容がなんらかの理由で食道内に逆流することによって発生するものと考えられるに至り、逆流性食道炎の名で呼ばれるようになった。したがって胃全別出術、食道噴門部切除術、あるいは噴門成形術などの外科的侵襲によつて、いわゆる噴門括約筋機構¹¹⁾²⁷⁾の作用が障害され、胃または腸の内容物の食道内逆流が容易となつた場合には、かなりの高率でこの疾患の発生がみられる。Ripley, H. R.⁵²⁾、桑折慶長³⁷⁾、および山口逸郎⁶²⁾らの報告によれば、上記の手術を受けた患者の43%ないし53%に食道鏡検査、レントゲン検査などで逆流性食道炎を証明したという。

しかしこの逆流性食道炎の成因に関しては、酸・アルカリによる化学的損傷説⁵³⁾、消化酵素による消化説¹⁰⁾³¹⁾⁵³⁾、細菌感染説²⁶⁾⁴⁴⁾、循環障害説⁵¹⁾、全身の栄養

障害もしくは老年のための食道粘膜の抵抗力の低下を主因とする説⁶¹⁾などが唱えられているが、これらはいずれも単独では本疾患の成因を充分明らかにするものとは考え難い。とくに逆流した消化液の作用と、それに対する食道粘膜の示す反応との関係には、なお不明の点が多い。したがって逆流液中の傷害性物質作用の分析的検討と、それに対する食道粘膜の局所的特異性; 更にはその他の全身的、局所的な内因性因子の影響などをあわせ考慮する必要があるものと思われる。このうち消化液に対する食道粘膜の特異性に関しては、Wangensteen, O. H.⁵⁹⁾、Kiriluk, L. B.³¹⁾ および Cross, F. S.¹⁰⁾らの臨床的ならびに実験的報告がみられるが、これらはいずれも組織学的に食道炎の発生を認めたことにおいて論じているものであり、食道粘膜の抵抗性の低いことを定量的に実証した業績はまだみられない。

私は同一個体の消化管粘膜の中でも、食道だけがとくに消化性の損傷をこうむりやすいという事実注目し、これを主として粘膜構成蛋白質の性状の差異によるものと考え、まずプロテアーゼ作用に対する消化管各部位粘膜蛋白質の抵抗性を定量的に比較し、更に胃液および十二指腸液中に含まれる個々の成分に関して食道粘膜の特異性を追求する目的で以下の実験を行った。

第1章 食道粘膜蛋白質のプロテアーゼ

第1表 材料採取消化管部位

精製粘膜蛋白質粉末	材料粘膜採取部位
食道粘膜蛋白質	食道全長
胃粘膜蛋白質	噴門部および幽門腺部を除いた胃
小腸粘膜蛋白質	十二指腸・空腸口側1/3および回腸肛門側1/3を除いた小腸
大腸粘膜蛋白質	盲腸および直腸を除いた結腸

第2表 消化管各部位粘膜蛋白質1mgの分解に要する最小ペプシン量(γ)
Pepsin (×2) N. B. C. 使用.

犬番号	蛋白質濃度 %	反応時間 分	塩酸反応	食道	胃	小腸	大腸
No. 21	0.1	30	pH 1.6	2	40	12	2
No. 23	0.1	30	pH 1.6	8	240	120	14
No. 24	0.1	30	pH 1.6	4	200	80	8
No. 25	0.1	30	pH 1.4	4	360	20	8
平均				4.5	210	58	8

作用に対する特異性に関する生化学的実験

第1節 実験材料

1) 消化管粘膜精製蛋白質粉末

体重6~15kgの成熟雑種の消化管を使用した。24時間絶食せしめ、大量のイソミタール静注によつて屠殺し、直ちに消化管を全長にわたつて採取し、これを第1表に示したような範囲で、食道、胃、小腸および大腸の4つの部分に分けて、それぞれを切開して冷水で充分水洗、濾紙で水分を除去した後、陶磁板上に伸展し、メスを用いて粘膜層のみを注意深く剝離し細切した。これに倍量の蒸溜水を加えて攪拌し、一旦ドライアイスおよびアセトンの槽内において組織の凍結を行つた後、氷冷却を行いつ、約10~20分間ホモゲナイザーにかけて磨砕液を作製し、更にこれを24時間氷室内に放置した後、毎分2000回転、20分間の遠沈によつて上清を分離し、99%アルコールを加えて全体が70%アルコール溶液となるようにし、生じた蛋白質沈澱を吸引濾過して、純アルコールおよびエーテルによつて脱水、脱脂肪を行つて、粘膜蛋白質の精製乾燥粉末を作製した。

2) 新鮮粘膜磨砕液

前記の精製粘膜蛋白質粉末作製の場合と全く同様の操作によつて、食道、胃、小腸および大腸の粘膜層をそれぞれ剝離し、倍量の蒸溜水を加えた後、凍結を行うことなく直ちに氷槽中で冷却しつゝホモゲナイザーで充分磨砕し、綿布で濾過したものをトリプシン抑制

物質を検する実験材料として使用した。

第2節 消化管各部位粘膜蛋白質のペプシン消化に対する抵抗性の比較

消化酵素に対する抵抗性の測定は Kleinmann の比濁法³²⁾⁵³⁾の原法を多少変えたものによつた。この方法によつて一定量の蛋白質を完全に分解するに要する酵素量を測定し、食道粘膜蛋白質と他の消化管各部位のそれらとを数値的に比較した。

第1項 実験方法

各消化管粘膜蛋白質粉末をそれぞれ30mg宛とつて、N/30 HCl 30.0ccに溶解して0.1%溶液となした。この際粉末は強酸性液には難溶性であるため、まず N/10 NaOH 10.0ccに充分溶解せしめ、直ちに N/10 HCl 20.0ccを加えた。これを各1.0cc宛試験管にとり、種々の濃度に作製したペプシン(Pepsin(×2) N. B. C. 米国製)水溶液1.0ccを加えて pH 1.6となし、38°Cの恒温水槽内に30分間おいた後、冷却し、10% Sulfosalicyl 酸溶液 0.5cc 宛を加えて、残存蛋白質によつて生ずる白色濁濁を波長 660mμ のタングステン光源単色光を用いて光電比濁した。かくして蛋白質の完全分解によつて濁濁を生じなくなる最低ペプシン濃度、すなわち1mgの蛋白質を完全に分解するに要する最小必要ペプシン量を測定した。

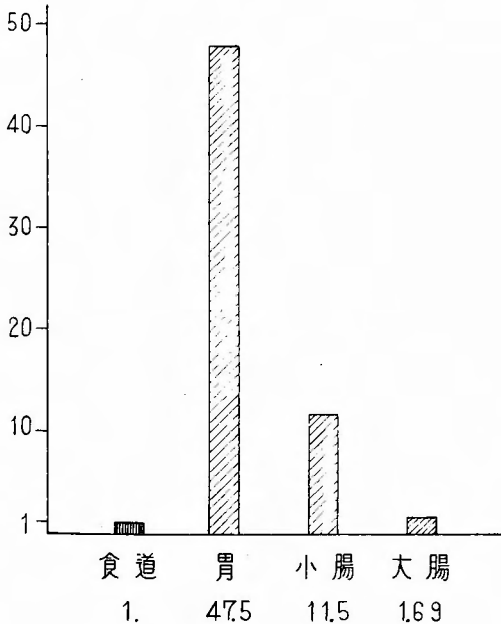
第2項 実験成績

第2表に示したように消化管各部位の粘膜蛋白質1mgを完全に分解するに要するペプシン量の平均値は、食道においては4.5γで最も少なく、胃では210γ

と著明に高い。更にどの実験群をみても胃に比較して食道ははるかに少量のペプシンによつて分解されており、かつ各部位の順序は常に一定であつた。これらの成績を各実験群毎に食道を1とした比率に換算して比較すると第3表のようになり、いずれの実験群とも、食道≦大腸<小腸≪胃の順序で消化作用を受けにくくなつていくことが分つた。したがつてpH1.6前後の環境のもとでは食道粘膜蛋白質は全消化管粘膜の中で最もペプシン消化に対して抵抗性が低いとみなすことができる。しかもその抵抗性は最も強い胃粘膜のそれにくらべると、ほぼ50分の1となり、極めて低く、大腸粘膜のそれとの間にはさほど著明な差異は認められな

第3表 消化管各部位粘膜蛋白質の分解に要するペプシン量の比率
(食道粘膜蛋白質を1とする)

動物番号	食道	胃	小腸	大腸
No. 21	1	20	6	1
No. 23	1	30	15	1.75
No. 24	1	50	20	2
No. 25	1	90	5	2
平均	1	47.5	11.5	1.69



第1図 ペプシン消化に対する各部位粘膜蛋白質の抵抗性 (食道粘膜蛋白質を1とする)

かつた。小腸粘膜蛋白質の抵抗性はこれらの両者の中間に位した (第3表ならびに第1図)。

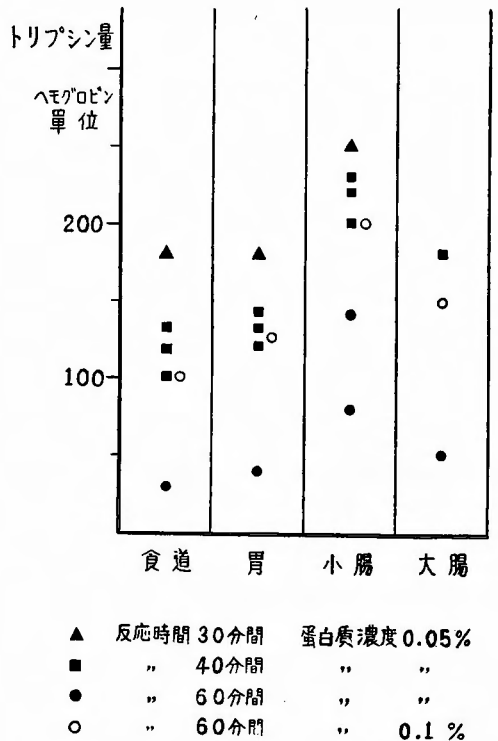
第3節 消化管各部位粘膜蛋白質のトリプシン消化に対する抵抗性の比較

第1項 実験方法

ペプシンの場合と同様の方法によつた。すなわち各粘膜精製蛋白質粉末20mg または40mg をとり、N/10 NaOH 4.0cc に充分溶解した後、蒸溜水にて10倍に希釈して、0.05% または0.1% の蛋白質 N/100 NaOH 溶液を作製した。別に系列を有する各種濃度のトリプシン (Trypure „Novo“ ノルウエー製、および Trypsilin „Mochida“ 邦製) 水溶液を作り、各々 1.0cc 宛と各粘膜蛋白質溶液 1.0cc 宛とを混じ、pH7.3 の Sørensen 磷酸塩緩衝液 2.0cc を加えて、38°C で一定時間 (30分、40分、60分間) 作用せしめた後、10% Sulfosalicyl 酸溶液 0.5cc 宛を加えて、残存蛋白質にもとずく濁濁の程度を光電比濁して、当該蛋白質の分解必要トリプシン量を測定した。

第2項 実験成績

消化管各部位粘膜蛋白質の一定量 (0.5mg または

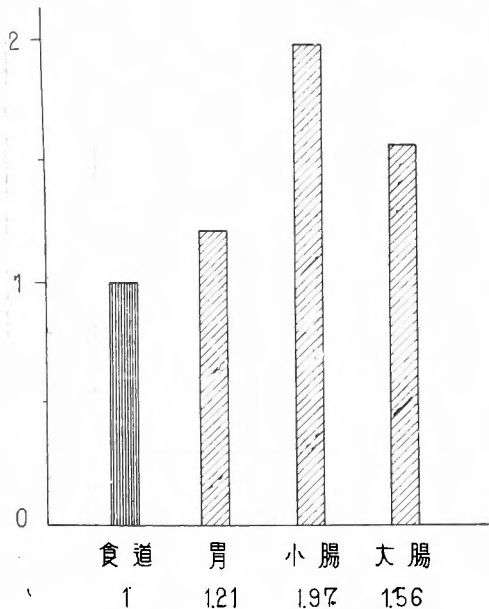


第2図 消化管各部位粘膜蛋白質の分解に要する最小トリプシン量

1mg)を分解するに必要なトリプシンの量を8例について検査した結果は第2図に示すようで、基質蛋白質の濃度ならびに反応時間にかかわらず各実験群とも順序は一定であった。かつこれらを食道を1とした比率に換算して比較すると、各部位相互の比率もほぼ一定していた(第4表ならびに第3図)。

第4表 消化管各部位粘膜蛋白質の分解に要するトリプシン量の比率 (食道粘膜蛋白質を1とする)

粘膜部位 蛋白質濃度(%)		反応時間(分)			
		食道	胃	小腸	大腸
0.05	30	1	1.00	1.39	1.50
	40	1	1.25	1.83	
	60	1	1.33	2.67	
0.1	60	1	1.25	2.00	1.50
平均		1	1.21	1.97	1.56



第3図 トリプシン消化に対する各部位粘膜蛋白質の抵抗性 (食道粘膜蛋白質を1とする)

トリプシンの場合抵抗性の最も高いのは小腸粘膜蛋白質であつて、食道のその約2倍の値を示し、大腸これに次ぎ、胃は更に低い値を示したが、食道粘膜蛋白質はペプシンに対すると同様に、トリプシンに対し

てもやはり全消化管の中で最も抵抗性が低いことが明らかとなつた。

第4節 粘膜組織内におけるトリプシン抑制物質の検討

前記の実験成績によつて、トリプシンに対する粘膜蛋白質の抵抗性については消化管の部位による差異が認められ、食道粘膜蛋白質が最も消化されやすいことが明らかとなつたが、ペプシン作用においてみられたような顕著な差異は実証されなかつた。そこで次のような疑問が起つてくる。すなわち乾燥された精製粉末としては抽出され得ないか、あるいはその能力を喪失してしまうところのトリプシン作用抑制物質、すなわちいわゆる Antitrypsin が生活粘膜組織内に存在し、このものがとくに小腸あるいは大腸には多く含まれているのではなからうかと想像される。もしそうだとすれば、生活小腸粘膜においてはトリプシン作用に対して in vitro において示された抵抗性を更に上廻る難消化性をあらわすことによつて、食道粘膜との対比を一層著明ならしめるであろう。かかる疑問を解明するため次の実験を試みた。

第1項 実験方法

抑制物質被検材料として消化管各部位の新鮮粘膜磨砕液を用い、基質は一定とするため4%精製ゼラチン液とし、粘膜磨砕液2.0cc, 375u/cc トリプシン水溶液2.0cc, 基質緩衝液溶液10.0cc およびpH7.5 磷酸塩緩衝液10.0ccを栓付小瓶にとり、よく混和してトルオール1.0ccを重層せしめた後、38°Cの孵卵器中におき、混和直後および孵置3, 21, 48時間後に反応組成の5.0ccをホルビベットで採取して、Sørensen の Formol 滴定法によつて酸値を測定し、各時間における酸値増加値を算出した。別に対照として粘膜磨砕液のかわりに生理的食塩水を用いた実験を行つた。更に主反応の組成のうちトリプシン水溶液を蒸留水におきかえたものにより各粘膜磨砕液中の酵素による基質の分解量を、また基質緩衝液溶液を緩衝液のみにおきかえたものについてトリプシンの磨砕液蛋白質の分解量を、またこれらの対照反応の組成から更に磨砕液を生理的食塩水におきかえて基質およびトリプシンの水解量を、それぞれ別個に測定し、上記の主反応組成の酸値増加値を補正して、粘膜磨砕液のトリプシン作用に対する抑制能の有無を消化管各部位別に検した。

第2項 実験成績

結果は第5表に示したようであつた。すなわち添加された新鮮粘膜磨砕液は消化管各部位ともにトリプシ

第5表 消化管各部位の新鮮粘膜磨砕液のトリプシン作用に対する影響

反応時間	粘膜磨砕液の種類	Formol 滴定法による酸値増加量 (N/10 NaOH, cc)		
		粘膜磨砕液添加	粘膜磨砕液不加	判定: (+)賦活, (-)抑制
3時間	食道	0.32	0.32	±0.00
	胃	0.42	0.43	-0.01
	小腸	1.11	0.61	+0.50
	大腸	0.53	0.41	+0.12
	対照	0.29		
24時間	食道	0.59	0.43	+0.16
	胃	1.07	0.69	+0.38
	小腸	3.06	1.58	+1.48
	大腸	0.95	0.58	+0.37
	対照	0.34		
48時間	食道	0.67	0.46	+0.21
	胃	1.31	0.79	+0.52
	小腸	4.07	2.40	+1.67
	大腸	1.26	0.67	+0.59
	対照	0.34		

ン作用に対して全く抑制を示さなかつた。むしろいずれの磨砕液を加えた場合にも、逆にトリプシンのゼラチン分解能の亢進が証明されたが、この促進作用はとくに小腸において最も著明であつた。これは小腸粘膜に最も多く含まれるといわれている粘膜組織内のカテプシンおよび Dipeptidase の作用がトリプシン作用に協同的にはたらいたことによるものと解釈される。

第5節 小 括

消化管各部位の粘膜から作製した精製蛋白質について、pH 1.6におけるペプシン作用、およびpH 7.3におけるトリプシン作用に対する抵抗性を、その分解必要酵素量によつて各部位相互に比較した結果、そのいずれに対しても全消化管の中で食道が最も分解され易い蛋白質構造を有することを認めた。更に新鮮粘膜磨砕液についてトリプシン作用に対する抑制物質の有無を検討したところ、いずれの部位の粘膜磨砕液においても、かかる抑制物質の存在を証明することはできなかつた。

第2章 胃液および十二指腸液中に含まれる各成分の粘膜組織に対する傷害作用の比較検討

消化管各部位から、全層を有する一定の大きさの新鮮な管壁切片をとり、これを体温に保たれた種種の消化性物質の溶液中に一定時間浸すことは、いいかえれ

ば生体内において消化管壁の一部がちょうどその大きさだけ全身の体液循環から遮断された状態となつて、それが管腔内の消化液に曝される場合と同一であると仮定することができる。こうした状態のもとで粘膜の受ける損傷の程度が、食道の各部位を初めとする消化管の各部位によつてどう異なるか、また消化性物質の組成に関係をもっているかどうかを組織学的に検討した。この方法によつて全く同一条件のもとにおいて、同一個体の消化管の部位的な差異ならびに傷害性物質による差異を比較することを目的とした。

第1節 実験材料

1) 遊離粘膜組織片

犬の消化管を用い、屠殺後直ちに次のような各部位から1×1.5cmの長方形の管壁の全層の切片を多数作製した。すなわち食道上部、同中部、同下部、胃底腺部、幽門腺部、十二指腸、小腸上部、同下部、虫垂、大腸中部の各部位である。

組織片の作製に当つては細菌による影響を排除するために消化管内面はできるだけよく流水によつて洗滌し、かつ新鮮さを保つために低温時を選んで迅速に操作を行い、また粘膜表面に対する機械的損傷を与えないように注意した。

2) 胆 汁

犬の胆嚢内胆汁を使用。予め死亡直後の他の犬の胆嚢から無菌的に採取し、氷室内に保存しておき、個性

差を少なくするために3頭分以上をよく混和し、使用に際しては10倍稀釈液となるように作用溶液中に混和して用いた。

第2節 実験方法

N/30 塩酸, N/100 苛性ソーダ, ペプシン (Pepsin 1:10000, „N. B. C.“), トリプシン (Trypsilin „Mochida“), 犬胆汁および塩酸シスチン結晶をそれぞれ用意し, これらを組合わせて次のような種類の溶液を作製した。なお緩衝液はすべて Sørensen の磷酸塩緩衝液を使用した。

溶液組成:

- A液: N/30 塩酸溶液 (pH 1.4).
- B液: N/30 塩酸にペプシンを3%の割合に溶解したもの (pH 1.4).
- C液: N/100 苛性ソーダとpH 8.0の緩衝液とを1:9の割合に混じたもの (pH 8.0).
- D液: C液にトリプシンを30,000u/dlの割合に溶解したもの (pH 8.0).
- E液: C液と犬胆嚢胆汁とを9:1の割合に混和し, これに30,000 u/dl の割合にトリプシンを溶解したもの (pH 8.0).
- F液: 犬胆嚢胆汁とpH 6.2の緩衝液とを1:9の割合に混和して, これに30,000u/dlの割合にトリプシンを溶解したもの (pH 6.2).
- G液: F液に更に塩酸シスチンを0.005 molの割合に加えたもの (pH 6.2).

対照として次の2溶液は食道組織片についてのみ検査した。

H液: pH 7.0の緩衝液に30,000 u/dlの割合にトリプシンを溶解したもの (pH 7.0).

I液: 0.005mol 塩酸シスチン緩衝液溶液 (pH 6.2).

以上の各溶液をそれぞれ約100cc宛, 大型のシャーレにとり, その中に各部位の消化管組織片を1箇宛粘膜面を上に向けて平等に浸し, 38°Cの恒温槽中に1時間おいた後, 軽く水洗して直ちにホルマリン固定を行い, パラフィン包埋し, 10~12μの切片を作り, ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。検鏡によつて各傷害物質間の差異, 消化管各部位による粘膜の抵抗性の差異およびpHの影響などを比較観察した。

第3節 実験成績

第1項 食道粘膜の変化

1) 酸またはアルカリによる影響

結果は第6表に示したとおりであつたが, 食道粘膜の変化のみを部位別に観察すると, まず酸またはアルカリのみによつてはこうした比較的短時間の作用によつては, 粘膜被蓋上皮層において原形質または核の染色性の多少の低下がみられ, ところどころわずかに表層の細胞の膨化が認められる程度で, 細胞の崩壊, 剝離などの損傷性変化は全く認められなかつた (第4図および第5図)。また食道の上部, 中部, 下部の間に差異は認められなかつた。

2) 酸・ペプシンによる影響

被蓋上皮細胞はいたる所で著明な消化崩壊像を呈し, ところどころ上皮細胞全層の剝離脱落がみられ, 固有層が露出している部分が認められた。固有層にお

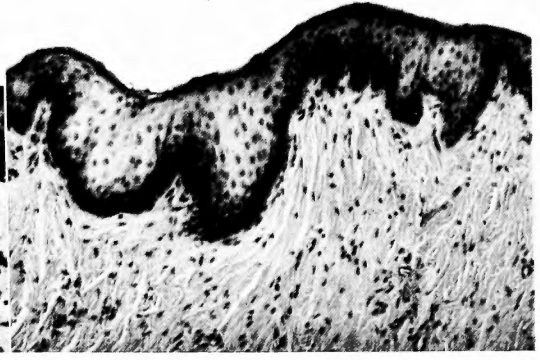
第6表 各種消化性物質による食道粘膜の損傷程度

	使 用 溶 液		食 道 粘 膜 の 損 傷 程 度		
	反 応	組 成	上部食道	中部食道	下部食道
A	pH 1.4	酸	—	—	—
B	pH 1.4	酸+ペプシン	卅	卅	卅
C	pH 8.0	アルカリ	—	—	—
D	pH 8.0	アルカリ+トリプシン	+	+	+
E	pH 8.0	アルカリ+トリプシン+胆汁	卅	卅	卅
F	pH 6.2	トリプシン+胆汁	+	+	+
G	pH 6.2	トリプシン+胆汁+シスチン	卅	卅	卅
H	pH 7.0	トリプシン	—	—	—
I	pH 6.2	シスチン	—	—	—

記号説明; (卅)上皮層剝離を認めたもの, (卅)上皮細胞の高度の崩壊を認めたもの, (+)上皮細胞の軽度の破壊を認めたもの, (—)変化のないもの (細胞の軽度の膨化を認めたものも含む)



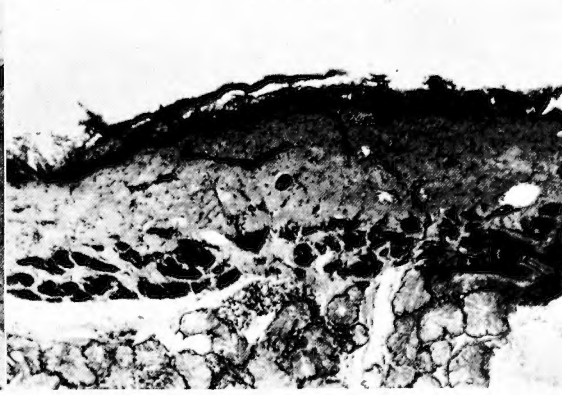
第4図 塩酸溶液 (pH 1.4) の作用を受けた下部食道粘膜の状態 (×90)



第5図 アルカリ溶液 (pH 8.0) の作用を受けた中部食道粘膜の状態 (×80)



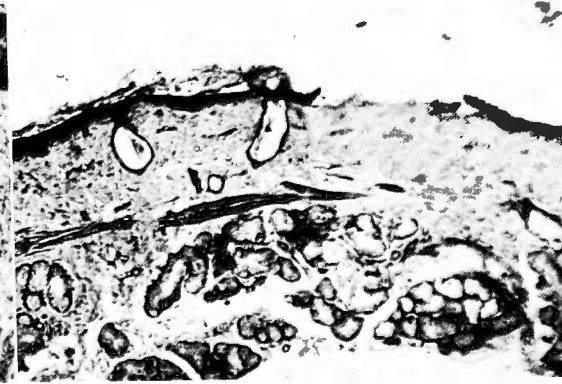
第6図 塩酸・ペプシン溶液 (pH 1.4) による中部食道粘膜の変化 (×50)



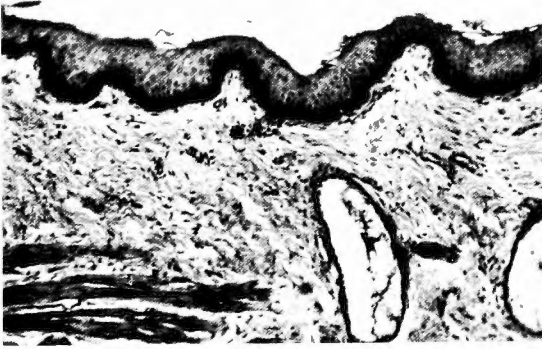
第7図 塩酸・ペプシン溶液 (pH 1.4) による下部食道粘膜の変化 (×50)



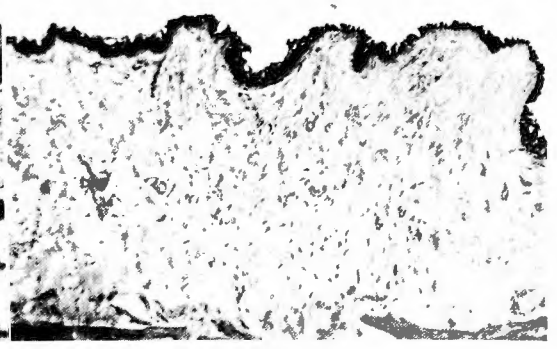
第8図 アルカリ・トリプシン溶液 (pH 8.0) による下部食道粘膜の変化 (×80)



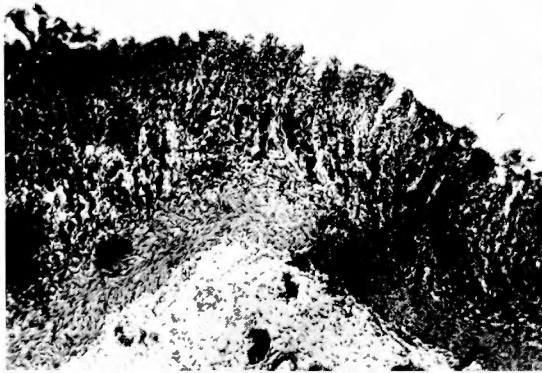
第9図 アルカリ・トリプシン・胆汁混合溶液 (pH 8.0) による下部食道粘膜の変化 (×50)



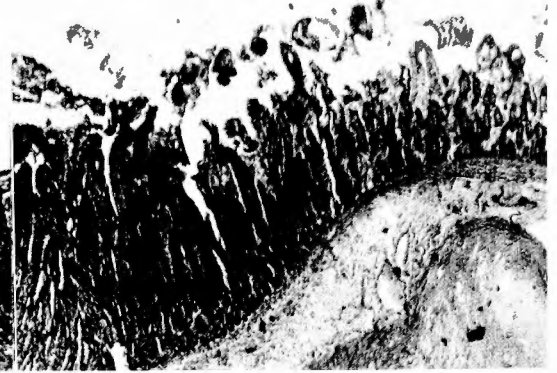
第10図 トリプシン・胆汁混合溶液 (pH 6.2) による中部食道粘膜の変化 (×80)



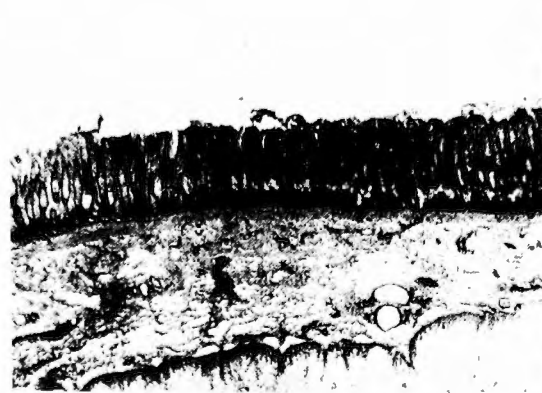
第11図 トリプシン・胆汁・塩酸システイン (pH 6.2) による下部食道粘膜の変化 (×50)



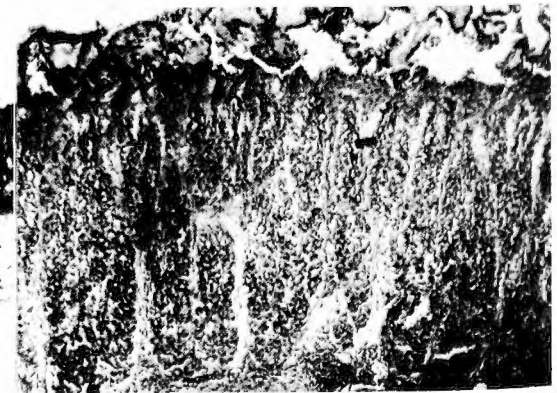
第12図 塩酸・ペプシン溶液による胃粘膜の変化 (×50)



第13図 塩酸・ペプシン溶液による小腸粘膜の変化 (×50)



第14図 塩酸・ペプシン溶液による大腸粘膜の変化 (×25)



第15図 アルカリ・トリプシン・胆汁混合溶液による胃底腺部粘膜の変化 (×50)

いては上皮層にみられた程、組織破壊像は著明でなく、多くは正常の姿で残存し、粘膜筋板以下に消化作用が及んでいるものは認められなかつた(第6図および第7図)。これらの変化は食道の中部、下部において著明に認められ、上部食道では上皮細胞の崩壊のみで剝離は認められず、わずかながら変化は軽度のように思われた。

3) アルカリ・トリプシンによる影響

pH 8.0におけるアルカリ・トリプシン溶液では前記の酸・ペプシンの場合にみられたような著明な粘膜の変化は認められなかつた。すなわち上皮細胞は一般に膨化した観を呈し、染色性の低下がみられ、最表層の細胞列が破壊された状態がところどころに認められたが、それも表層より第1層もしくは第2層の細胞層までにとどまり、それ以下の細胞はほとんど正常であつた(第8図)。

これらの変化は食道の上部、中部、下部の間にとくに差異を有しなかつた。

なおpH 7.0およびpH 6.2のトリプシン溶液では粘膜の変化は全く認められなかつた。

4) トリプシンと胆汁とによる影響

pH 6.2の場合ではトリプシンとアルカリの場合とほぼ同程度か、やや強い程度の変化、すなわち上皮細胞の膨化像がみられた程度であつたが(第10図)、これに更にアルカリを加えてpH 8.0にした場合の変化をみると、上皮のかなり高度の破壊像が認められた。またところどころに全上皮層の脱落も認められて、酸・ペプシンによる損傷に等しい程度の変化をみることができ、またこれらの変化は食道の各部位において認められたが、下部食道において最も著明であつて、上部食道ではやや軽度であつた(第9図)。

5) トリプシン、胆汁およびシステインによる影響

生体の組織内に存在する自己蛋白融解酵素カテプシンはシステインによつて賦活されて、働型のH-S型カテプシンとなるといわれている。共同研究者松尾裕²⁴⁾によつて、食道カテプシンの至適pHは弱酸性4.0~7.0の間、殊に4.5の周辺にあり、またシステインの賦活作用の最適濃度は0.005molであることが明らかにされた。しかしこの濃度のシステインのみを含む溶液に浸した組織片では粘膜に変化を認めることができなかつた。

そこでpH 6.2のトリプシン、胆汁の混合液に塩酸システインを加えて組織片を検したところ、上皮層の破壊、剝離が著明に認められ、システインを加えない場合に比べて明らかに変化の程度が高度であり、粘膜筋板の筋線維にも膨化が認められたが、粘膜下層、食道腺には変化を認めえなかつた(第11図)。このようにシステインを加えたことによつて傷害性変化が強くみられるようになることは興味ある事実であつて、粘膜損傷に関してカテプシンの影響が大きいことを物語るものといえよう。

第2項 食道粘膜と他の消化管粘膜との損傷度の比較

胃以下の粘膜上皮はすべて腺構造をなしており、食道粘膜とは全く形態を異にするので、厳密な比較は困難であつたが、腺開口部周辺の上皮細胞、すなわち管腔に直接面する上皮細胞の変化を中心に観察した。

酸またはアルカリのみによつてはいずれの粘膜もほとんど損傷を受けなかつたが、酸・ペプシンによる損傷もしくはトリプシン・胆汁混合液による損傷の程度は、消化管の部位によつて相当な差異がみられた。結果は第7表に示したとおりである。すなわち、いずれの損傷性物質溶液によつても常に食道粘膜が最も高度

第7表 各種消化性物質による消化管粘膜の損傷程度

	使 用 溶 液		消化管各部位粘膜の損傷程度			
	反 応	組 成	食道下部	胃底腺部	小腸上部	大腸中部
A	pH 1.4	酸	—	—	—	—
B	pH 1.4	酸+ペプシン	卅	+	卅	卅
C	pH 8.0	アルカリ	—	—	—	—
D	pH 8.0	アルカリ+トリプシン	+	+	—	—
E	pH 8.0	アルカリ+トリプシン+胆汁	卅	卅	+	+
F	pH 6.2	トリプシン+胆汁	+	—	—	—
G	pH 6.2	トリプシン+胆汁+システイン	卅	卅	+	+

記号説明は第6表参照

の変化を受けていることがわかつた。また粘膜の損傷が最も軽度なのは生理的に消化液成分としてこれらの物質に平素接触している部位の粘膜であつて、その損傷程度の差異は前章のペプシンおよびトリプシンに対する抵抗性の順序に全く一致しているものとみなすことができた(第12~15図)。

第4節 小括

消化管各部位から一定の大きさの全層切片をとり、各種の消化性物質を含む溶液中に浸し、粘膜層の受ける損傷の程度を鏡検して次のような結果を得た。すなわちpH 1.4およびpH 8.0の酸またはアルカリによつてはいずれの粘膜もほとんど変化を受けなかつた。塩酸酸性ペプシンの作用によつては食道粘膜は高度の破壊を受けたが、胃粘膜は強い抵抗性を示した。トリプシンの作用は単独でははなはだ微弱であつて、胆汁を伴つた場合に初めてその消化能を充分に発揮した。一方システインを加えて粘膜組織内のカテプシンの賦活を促すことによつて、トリプシン・胆汁混合液の作用は増強された。要するに食道粘膜上皮の崩壊脱落を起したのは次の3つの場合であつた。1) 塩酸・ペプシン混合液、2) アルカリ性トリプシン・胆汁混合液、3) 弱酸性トリプシン・胆汁・システイン混合液。

また消化管各部位の変化を比較すると、酸・ペプシン作用に対しては、

食道>大腸=小腸>胃

トリプシン・胆汁作用に対しては、

食道>胃>大腸=小腸

の順に粘膜が損傷を受けやすいことが明らかとなつた。

第3章 生体内における食道炎の誘発実験

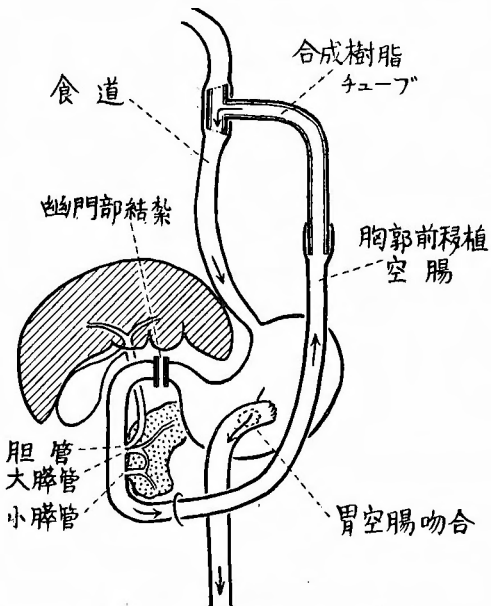
第1節 実験動物および実験材料

試獣として体重 8.4~11.9kg の成熟雑犬を使用。灌流に使用した胆汁は、他の犬の胆嚢から無菌的に採取したものを氷室内に保存して、なるべく犬の個性差を除くために10頭以上の分を混和したものである。

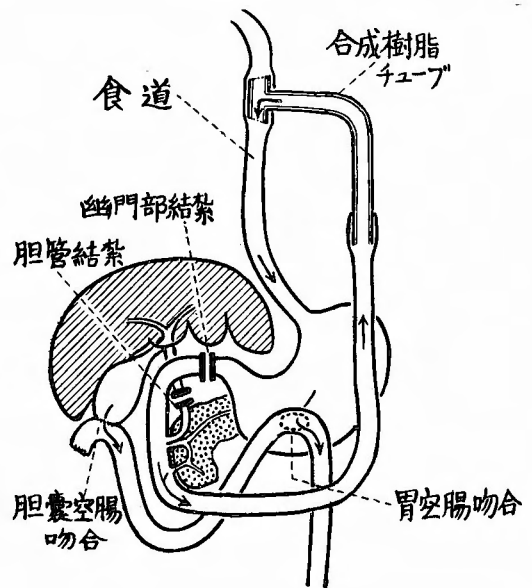
第2節 空腸・頸部食道特殊吻合法による自己十二指腸液の食道内導入法

第1項 実験方法

動物をミンタル静脈麻酔のもとに開腹してTreitzの靱帯から約50cm肛側において空腸を切断し、その口側端を左胸郭前皮下に挙上した。一方左側頸部に切開を加え頸部食道を露出し、前記の空腸端との間に、胸郭の形に合せて作製した第18図にみられるようなポリエチレンのT字管を介在せしめて、胸郭前皮下において吻合を完成した。更に第1群の犬においては幽門を結紮し、新たに胃の排出口として、胃の前壁に空腸の肛側端を側側吻合した(第16図)。また第2群の犬に



第16図 十二指腸液食道内導入実験手術模式図



第17図 膵液(無胆汁十二指腸液)食道内導入実験手術模式図

第8表 空腸・頸部食道吻合法による食道粘膜の変化

動物番号	胆管結紮施行の有無	食道内流入液	術後生存日数	肉眼的所見			組織学的所見
				びらん	潰瘍	穿孔	
No. 54	行わず	全十二指腸液	3日	+	+	+	卅
No. 63	〃	〃	3日	+	+	-	卅
No. 64	〃	〃	2日	+	+	-	卅
No. 77	施行	無胆汁十二指腸液	1日	-	-	-	+
No. 80	〃	〃	4時間(衰弱死)	-	-	-	-
No. 81	〃	〃	3日	-	-	-	+

おいては同じく幽門を結紮するとともに、輸胆管を結紮し、切断部より肛側の空腸と、胆嚢ならびに胃とを吻合した(第17図)。術後は適量の水と牛乳とを経口的に与え、また毎日生理的食塩水、ポリタミンなどを皮下に注射するとともに、術後より剖検する日まで毎日ペニシリン30万単位を筋注した。なお手術時、局所にはサルファ剤の粉末を大量に撒布した。

以上の手術によつて、第1群においては、胃液の混入しない脾液および胆汁の全量が腸液とともに食道内に流入し、頸部より胃に向つて流れることとなり、第2群においては、胆汁を含有しない、主として脾液のみが流れる結果となつた。

いずれも長期間の生存は困難であつた。術後3日以内に屠殺して、肉眼的および組織学的に食道の病変を検討した。

第2項 実験成績

輸胆管結紮を行わなかつた3頭の犬においては、いずれも食道内に胆汁性色調を帯びた液の存在がみられ、胃の中にも同様の液の貯溜が認められた。食道粘膜は肉眼的にも胆汁色に着色し、全般に充血が著明であつて、いたるところにびらんが認められ、またところどころに粟粒大より拇指頭大までの種々の大きさの潰瘍が認められた。中でも1頭は3日目に急激に衰弱を來たし死亡したため直ちに剖検したところ、第18図のように多数の潰瘍に混つて下部食道右壁に相等して5×0.8cmの穿孔の存在が認められ、胸腔内には多量の胆汁を混じた滲出液が貯溜していた。

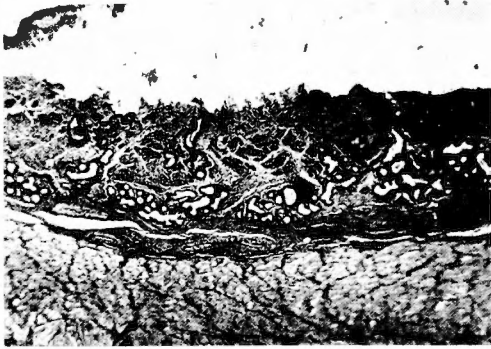
組織学的には被蓋上皮の脱落、欠損が著明であつて、潰瘍部においては粘膜筋板は露出され、滑平筋線維は乱れて、膨化し、壊死に近い像を示していた。粘膜下層の変化は比較的乏しく、白血球、リンパ球の浸潤がみられたが、食道腺には変化を認め難かつた。穿孔部位を除いては筋層以下の変化はきわめて乏しかつ



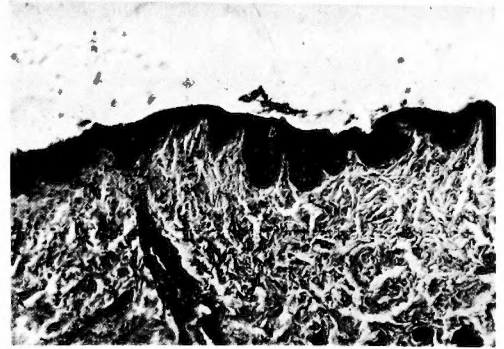
第18図 No. 54 犬の食道内面所見

た(第19図)。

次に輸胆管結紮を行つた犬では、手術侵襲が大きいため術後の回復が不良で、衰弱が著明であつたが、術後12時間頃にはポリエチレン管内を比較的透明な液体が流れているのがみられ、剖検時の食道内分泌物にはトリプシンの作用が証明された。しかし食道の肉眼的所見では吻合部周辺における手術操作に起因した充血以外には異常を認め得なかつた。組織学的にも前者の実験群に比べて、粘膜の変化ははるかに軽度であり、一般に被蓋上皮層の構造はよく保たれておつたが、と



第19図 No. 54 犬の食道粘膜組織像 (×30)



第20図 No. 81 犬の食道粘膜組織像 (×50)

ころころ被蓋上皮細胞の類壊死がみられ、また上皮剝離も稀に認められた(第20図)。しかし粘膜固有層以下においては、壊死性変化は認め難く、細胞浸潤もきわめて軽度であつた。

第3節 トリプシンおよび犬胆汁の食道内点滴灌流実験

第1項 実験方法

ミンタル静脈麻酔を施した犬において、第21図に示した方法によつて、点滴注入実験を行つた。使用灌

流液はpH 6.2のトリプシンと犬胆汁との混合液で、点滴終了後直ちに剖検して粘膜の変化を検した。

次に予め開胸を行い、胸腔内の食道を全長にわたつて周囲組織から剝離し、食道固有動脈および左右気管支動脈などから食道に入る血管分枝を切断することによつて、食道の血液供給を不良となした犬に対して、24時間後に同様の点滴注入実験を行つた。

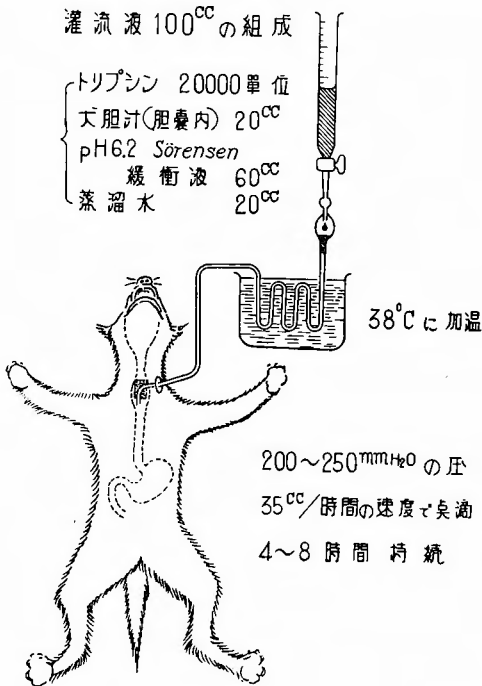
第2項 実験成績

灌流液のpHを弱酸性としたのは、Vonk, H. J.⁵⁸⁾の主張した、トリプシン作用はpH 6.2において最も著明に胆汁によつて促進を受けるとの説と、Hume, H. V.⁵⁹⁾, Grayzel, D. M.¹⁸⁾らの測定による、正常十二指腸内のpHは6.0前後の弱酸性の場合が多いという結果に従つたものであつて、同時に食道粘膜組織内のカテプシンの作用を促進せしめることをも目的とした。

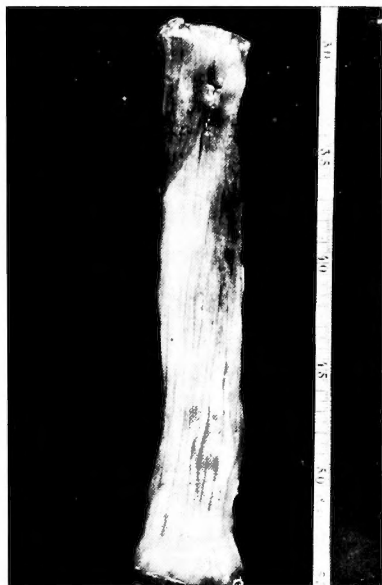
正常食道に対する灌流においては、全般に肉眼的、組織学的ともにほとんど正常とみて差支えない粘膜所見が認められたにすぎなかつた。ただ噴門に近接してごく小さいびらんが点在していたが、周囲の充血は認められなかつた。これに反して、予め剝離された食道においては、肉眼的にも全般にうつ血、浮腫が著明であつて、胸部食道全体に点在性のびらんが認められ、しかもこれらの変化は胸部食道の中部から上部にかけて著明であつた(第22図)。また組織学的には上皮の壊死および欠損が認められ、粘膜固有層には白血球浸潤が著明であつて、粘膜下層の血管周囲にも多数のリンパ球の遊出が認められた。食道腺ならびに導管の細胞には変化は認められなかつた(第23図)。

第4節 小括

健全な犬を用いて、胃液の混入をさけつつ、十二指腸液が手術的に設けられた通路をとおつてすべて食道



第 21 図



第22図 No.100犬の食道粘膜所見；中部および下部食道に発赤、浮腫がみられ、多数のびらんが認められる（上方の創は灌流のための管を挿入した切開創）



第23図 No.100犬の食道中部組織像

内に流入するようにしたところ、著明な消化性食道炎の発生をみた。なお1例においては下部食道右壁に穿孔を発生した。組織学的には、被蓋上皮層の病変が主であつて、食道腺ならびに導管の細胞には変化が認められなかつた。したがつてこれらの変化は、細菌感染にもとづくものではなく、消化性の損傷に基因する変化とみなしうるものであつた。

またトリプシンと犬胆汁とを混じて弱酸性にした液を頸部より食道内に灌流せしめたところ、健常な食道はほとんど損傷を受けることがなかつたのに反して、血液供給の低下している食道の粘膜においては、消化性の損傷とみなされる変化が発生する傾向を認めた。

第4章 総括ならびに考按

食道粘膜が胃液に対して非常に高い感受性を示すことは古くから注目されており、Wangensteen, O. H.⁵⁹⁾らは食道炎の原因を塩酸ペプシンの消化作用によるものであると主張し、Ferguson, D. J.¹⁵⁾らおよび Kiriluk, L. B.³¹⁾は動物実験においては塩酸ペプシンによつて正常食道粘膜の破壊が起ることを実証した。一方腸内消化液による食道粘膜の損傷の可能性が考えられるようになったのは比較的最近のことであるが、

この方面の研究としては、Cross, F. S.¹⁰⁾が猫の食道内に犬の膵液および胆汁の混合液を注入することによつて粘膜の損傷を来たすことを報告しており、また古賀成昌³⁴⁾による犬の十二指腸液を用いた同様の実験においても、犬の食道粘膜がそれに対して強い感受性を示すことを明らかにしている。

私の実験においても、精製粉末となした消化管各部位粘膜蛋白質のペプシンおよびトリプシン消化に対する抵抗性の比較において、そのいずれの酵素作用に対しても食道粘膜蛋白質が全消化管のそれらの中で最も分解を受けやすいことを定量的に証明することができた。更にこれらの酵素液に浸した消化管各部位の組織片における粘膜面の傷害性変化を比較検討したところ、以上の成績を裏書きするような結果を得た。

さて消化管各部位別に、その粘膜精製蛋白質のプロテアーゼ作用に対する抵抗性について、数値的に検討を加えてみると、まずペプシンに対しては、胃の粘膜蛋白質の抵抗性は圧倒的に高く、食道のそれのほゞ50倍の値を示した。胃底腺部の粘膜中にはペプシノーゲンが存在しており、酸性域においてはこれらが賦活されて強い活性度を示すため、この作用を加えて考えるならば、胃粘膜蛋白質の抵抗性は実際には以上の値より更に高いものと推定することができよう。一方小腸と食道との粘膜蛋白質の抵抗性の比率は1:11.5という割合となつて、有意の差が認められた。このことは胃液内のペプシンの濃度が小腸粘膜と食道粘膜のそれぞれの蛋白質の抵抗性の限界の中間にあるものと仮定するならば、この胃液が小腸に対してはなんらの傷害を与えないにもかかわらず、一旦食道内に逆流した場合には食道粘膜の破壊を起しうることを意味するもの

と考えられる。次に食道と大腸との粘膜蛋白質の抵抗性を比べると、1:1.69の割合であつて、明らかな差異とはいひがたい。このことのみから推理すると、健常の生体内にあつては、胃液が大腸に達するまでには酸の中和によるペプシンの不活性化や、トリプシンによるペプシンの分解³⁵⁾などがあるために問題はないが、もし大腸が胃液の作用を直接に受けるような立場におかれた場合には、食道の場合に似た影響が全くないとは断言し得ないわけである。したがつて Lee, C. M.³⁶⁾の行つた結腸を胃全剝出後の食道十二指腸間に移植する方法を、胃の部分切除の際に応用したり、または食道噴門切除後の食道再建法として、食道・胃の間に結腸を使用する方法には、この点において若干の疑義が存するものと考えられる。

次にトリプシンに対する抵抗性の比較においては、順序の上からいへば、小腸、大腸、胃、食道の各粘膜蛋白質の順に弱くなつてゐるが、これを数値的にみた場合には、それぞれ 1.97:1.56:1.21・1となるのであつて、この関係はペプシンの場合と比べるといささか意味を異にするように思われる。すなわち、小腸のトリプシンに対する抵抗性は食道のそれに比べると、せいぜい2倍弱であつて、胃と食道とのそれらの間の差異も著明なものではなかつた。かりに脾液中のトリプシンのみによつても食道炎が惹起されうるものとするならば、生理的狀態において常に濃厚な脾液に曝されている十二指腸および空腸の粘膜は、トリプシンに対してもつと高い抵抗性を必要とするのではなからうか。また最近臨床的にトリプシンの製剤が壊死物質の除去に利用されているが、かかる場合のトリプシン作用を観察してみると、壊死部組織に対する消化作用は強いが、健常な肉芽組織や皮膚の消化はまずみられない。こうした事実から考えると、果して健常な粘膜がトリプシンのみによつて消化されるとは直ちに断言することができないのである。このことは第2章ならびに第3章の実験成績によつても明らかである。

かかる点より生体の組織内では、トリプシンの作用を抑制する物質の働きがあるのではないかと考えられた。しかし新鮮粘膜磨砕液を用いて、この抑制物質の存在を調べた成績では、消化管のいずれの部位においても、その粘膜磨砕液によるトリプシン作用の抑制という現象は全く証明されなかつた。一方精製粘膜蛋白質粉末内に、トリプシン作用またはペプシン作用に対する抑制物質が存在するか否かの問題に関しては、すでに浅尾寅次郎²⁾が豚の胃および小腸の粘膜蛋白質粉

末を用いた実験において、これを否定している。したがつて、トリプシン作用に対する抵抗性を示す上記の比率は、Antitrypsin 作用による補正を要せず、そのまま各部位粘膜蛋白質の抵抗性をあらわすものと考えねばならない。

消化管粘膜蛋白質を精製粉末として取り出す操作によつて、必然的にある程度の蛋白質の変性を来たすことはやむを得ない。しかしこれらの過程においては、消化管各部位について全く同一条件のもとにおいて取扱うよう努めたから、各部位の蛋白質は同程度の変性を受けると考えられ、その抵抗性を消化管各部位相互の比率によつて検討するには一応差支えないものとみなして実験を行つた。

しかしこれらの精製蛋白質についての結果をもつて、直ちに生活粘膜の抵抗性を論ずることは危険を伴うものである。そこで第2章の実験を行つたのであるが、各部位の粘膜に対する傷害性物質の作用をすべて同一の条件におくために、組織を遊離切片としてそれらの溶液に浸すこととした。いわば *in vitro* と *in vivo* の中間にあたる実験とみることができよう。この実験の結果において注目されたことは、第1に食道粘膜に対する酸・ペプシン作用はきわめて著明であつたのに対して、アルカリ・トリプシンのそれは非常に軽微であることであつて、第2に胆汁を伴つたトリプシンの作用は、酸・ペプシンの作用に匹敵するほど強くなるということであつた。前者の事実は第1章の実験成績において、蛋白質の抵抗性の比率が、前述のようにペプシンとトリプシンとの間に差異のあることを裏書きするものとみられ、後者は生体内では脾液は常に胆汁と共存して協同的に作用する事実から考えて興味ある事柄であろう。

共同研究者松尾裕⁴¹⁾は Fuld Gross 氏法増田氏変法によつて、pH6.2~7.5におけるゼラチンを基質としたトリプシンと胆汁との共存下における消化作用を調べたところ、大胆汁および胆汁酸塩がいずれの pH においてもトリプシン消化を促進することを証明した。Cross, F. S.¹⁰⁾は前述の猫の食道における注入実験において、犬の脾液のみによつては著明な食道炎は起りにくいのに反して、犬の脾液と胆汁との混合液、犬胆汁のみあるいは人胆汁のみによつて、著明な食道炎が高率に発生し、更に Taurochol 酸塩あるいは Glycochol 酸塩では、全例に高度の食道炎の発生をみたと報告している。加藤一雄²⁸⁾は家兎の食道に対して、酸性またはアルカリ性環境下でペプシン、トリプシンおよび

胆汁酸のいろいろの組合わせの溶液を灌流したところ、トリプシンまたは胆汁酸単独では食道の損傷は軽微であつたのに対して、アルカリ性のトリプシンと胆汁酸の混合液によつて最も強い食道炎の像を呈したと述べている。私の実験成績もこれらの報告と大体一致するものであつた。ただ食道粘膜に対する作用に関しては、Vonk, H. J.⁵⁸⁾のようによつて胆汁酸のもつトリプシンの賦活作用は必ずしも弱酸性の場合に限られるとは考え難く、中性もしくはアルカリ性においても証明することができた。この結果は松尾裕⁴¹⁾の成績ともよく一致している。また Cross, F. S. ら¹⁰⁾の報告では胆汁または胆汁酸塩のみの作用によつて高度の食道粘膜の損傷が起ることを指摘しているが、この場合使用した胆汁は異種動物のものであり、また胆汁酸塩の溶液については濃度の記載がみられない。

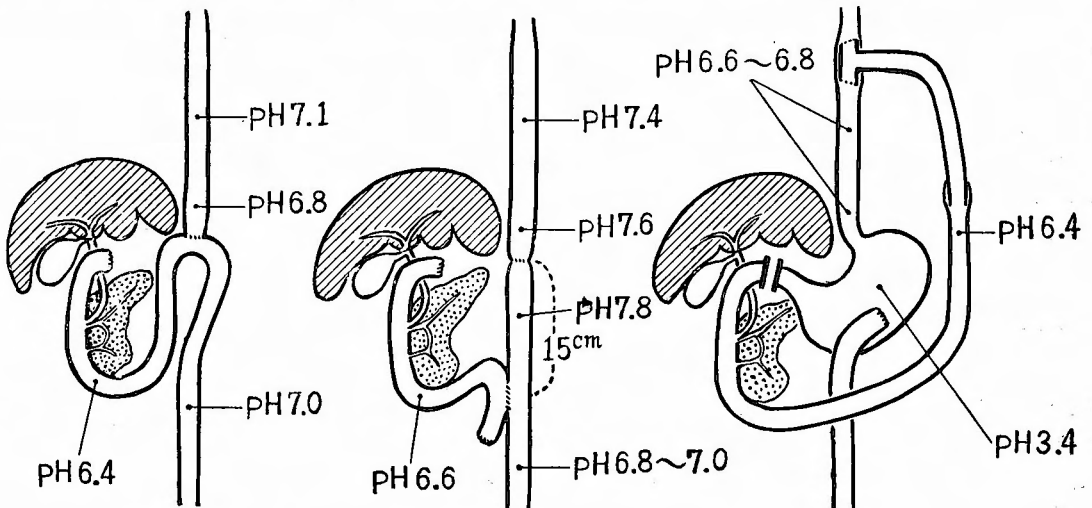
以上のような胆汁のトリプシン作用に対する影響を考慮しつつ、前述のトリプシンに対する蛋白質の抵抗性の差異を再考してみると、トリプシン単独の作用に対する消化管各部位間の差異は前記のように比較的小であつたが、トリプシン作用が胆汁によつて促進された状態においては、この差異は幾倍かに拡大されて、ペプシンの場合と同様に明瞭となるのではなからうかと想像される。

十二指腸液をすべて食道内に導入しうるような特殊吻合法を行つた犬では、強い潰瘍性食道炎の発生がみられたのに反して、これに輸胆管結紮を加え、更に胆嚢空腸吻合を施すことによつて(第17図)、胆汁を下部空腸へ別に流すようにした犬においては、食道粘膜の

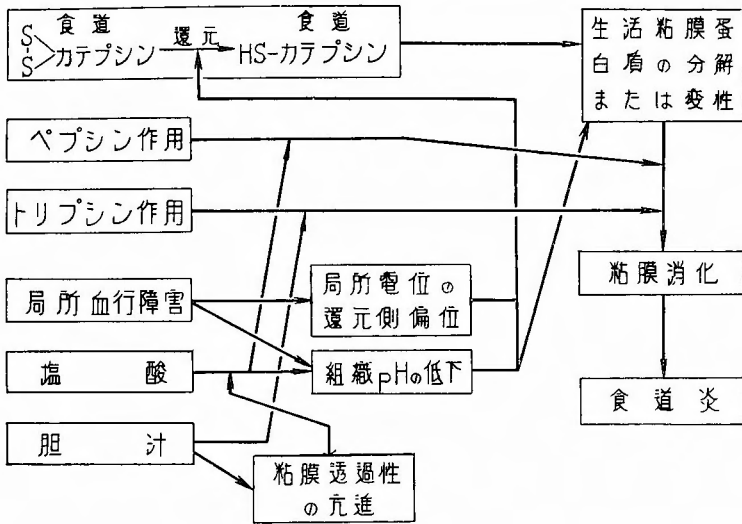
変化はきわめて軽度であつた。かかる実験結果は、膵液のみによつては食道炎は起りにくいことを物語るものであると同時に、逆流性食道炎の新しい外科的治療法に対する1つの示唆を与えるものと考えられる。

食道粘膜に対する酸およびアルカリの作用に関して、高山正道⁵⁹⁾は上部消化管粘膜の中では食道粘膜が酸およびアルカリに対して最も抵抗性の低いことを指摘しており、これらが食道炎の発生に重大な意義をもつものと考えている。しかし遊離組織片として取出された食道粘膜について私の調べたところでは、N/30 HCl およびpH 8.0のアルカリによる1時間以内の作用によつては、いずれも食道粘膜上皮にはほとんど変化を認めることができなかつた。しかしこれらはpHを左右することによつて、消化酵素とくにトリプシンの食道粘膜に対する作用に著明な影響を与えるものであることを認めた。したがつて酸、アルカリはその一次的損傷作用よりはむしろ粘膜構成蛋白質に働いて変性を起させ、プロテアーゼによる分解を容易にする作用と、環境を作用酵素の活動に適したpHに保つ働きとに意味をもつものと考えられる。

また生体が胃全別出を受けることによつて、胃における塩酸分泌能を喪失した場合には、体液の酸塩基平衡を保つために腸よりのアルカリの分泌量が減少すると考えられている。加藤一雄²⁸⁾によれば胃全別出術後の患者の食道内逆流液のpHは平均7.41であつたといわれているが、私共の胃全別出犬および空腸・頸部食道吻合犬における剖検時の食道内容について測定した結果では、Roux Y型吻合を行つた胃全別出犬のpH7.4~7.



第24図 胃全別出後ならびに幽門結紮後の食道および腸管内容のpH(犬)



第 25 図

を除いて、他はいずれもpH6.6~7.1であつて、ほぼ中性ないし弱酸性であつた(第24図)。

第2章の実験においてpH6.2のトリプシン・胆汁混合液にシステインを加えて検したのは、共同研究者間嶋正徳⁴⁰⁾、松尾裕²⁴⁾によつて存在が確認された食道カテプシンを賦活することによつて、トリプシン・胆汁との協同作用をみようとしたものである。その結果として、粘膜損傷の明らかな増強が立証された。次にpH6.2のトリプシン・胆汁混合液を用いた食道内灌流試験を食道の剣離を行つた犬について行つた。これは血行障害にもとづくカテプシンの賦活がトリプシン作用に及ぼす影響を生体内でみるために行つたものであるが、なに分例数が少ないため粘膜変化の増強の傾向を認めたとはいふにすぎない。

自己十二指腸液食道内導入実験により発生した食道炎は、一般に下部食道において著明であつたが、穿孔を来たした1例の穿孔部位は下部食道の右壁に相等し、食道の中でも最も血管分布の少ないといわれている場所²⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁸⁾に一致している。カテプシンは生体蛋白質のような環状蛋白質、しかも組織固有のそれを分解することができ、また局所の酸化還元電位によつてその作用が左右される点より、興味ある事実と考えられる。すなわちペプシンおよびトリプシンの分解するペプチド結合の形態には、それぞれ一定の条件があつて、生活蛋白質のような環状蛋白質はこの条件を具備せず、したがつてこれらによつては分解されないと理解されているからである⁵⁾⁶⁾⁷⁾¹⁶⁾²¹⁾²⁴⁾。山口逸郎⁶²⁾、

Lodge, V.K.³⁹⁾、大森亮英⁴⁷⁾の報告にみられるように、食道炎の好発部位が食道下部であることは、単に位置的に逆流消化液に接しやすいことによるものか、あるいはこの血管分布の少ないことに関係するものかは不明であるが、第2章の実験成績においては、食道内各部位の粘膜自体の間には特に抵抗性の差異は認められないようであつた。

なおペプシン、トリプシン、および血行障害などの相互関係については、松尾裕らの実験結果をも含めて第25図に示すような図式的な関係を想定してみた。

第5章 結 論

食道噴門部切除術または胃全別出術施行後、食道を胃、十二指腸ないし空腸と吻合した場合とか、噴門痙攣症に対して噴門成形術を施行した場合に発生する逆流性食道炎の成因を究明する目的で、犬を用いて実験を行い、次のような成績を得た。

1) 消化管各部位の粘膜蛋白質の精製粉末のペプシン作用に対する抵抗性を、Kleinmann氏比濁法によつて定量的に測定して比較したところ、食道粘膜蛋白質が最も低く、次いで大腸、小腸、胃の順に高くなり、その比率は1:1.69:11.50:47.50となつた。

2) 同様にトリプシン作用に対する抵抗性も食道粘膜蛋白質が最も低く、食道、胃、大腸および小腸の比率は1:1.21:1.56:1.97となつた。

3) 消化管各部位の新鮮粘膜磨砕液について、組織内のトリプシン抑制物質の有無を検討した結果、いづ

れの部位の粘膜においても、かかる抑制物質の存在を認めることができなかつた。

4) 食道壁の全層切片をとつて、各種の消化性物質を含む溶液中に浸すことによつて、粘膜の受ける損傷の程度を検査したところ、酸またはアルカリでは変化なく、アルカリ性トリプシン液および弱酸性トリプシン・胆汁混合液では軽度の変化を、酸性ペプシン液ならびにアルカリ性トリプシン・胆汁混合液では高度の変化をそれぞれ認めた。またシステインを加えて、食道カテプシンの賦活を促すことによつて、トリプシンおよび胆汁による変化が増強されることをしつた。

5) これらの損傷程度を消化管の各部位について比較したところ、いずれの場合においても食道粘膜が最も強い変化を受けることが明らかとなつた。

6) 犬の胸郭前において、食道・空腸間に特殊な吻合を設けて、十二指腸液がすべて食道内を流れるようにしたところ、強い消化性食道炎の発生を認めた。しかし輸胆管結紮によつて胆汁が食道内を流れないようにした犬においては、著明な食道炎の発生はみられなかつた。

以上の成績から考えると、逆流性食道炎の成因としては、食道粘膜を構成する蛋白質が、全消化管粘膜蛋白質の中で、ペプシンおよびトリプシン作用のいずれに対しても、最も低い抵抗性を示すということが重大な意義を有しているものと考えられる。更に食道粘膜蛋白質のこれらの抵抗性は、食道カテプシンの作用、胆汁の作用、または局所の循環障害などの影響を受けた場合には一層低下して、容易にペプシンまたはトリプシンによる消化を受けるに至るものと理解されるのである。

本論文の要旨は日本胸部外科学会第1回関西地方会(昭和33年6月)において発表した。

稿を終るにあたり、終始懇切な御教示と御鞭撻をいただいた教室石上浩一講師に深甚の謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Allison, P. R.: Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair. *Surg. Gynec. & Obst.*, **92**, 4, 419-431, 1951.
- 2) Asao, T.: Über die Spezifität der Schleimhautproteine des Verdauungstraktus des Schweines. *J. Biochem.*, **16**, 1, 17-47, 1932.
- 3) Aylwin, J. A.: The physiological basis of reflux esophagitis in sliding hiatus diaphragmatic hernia. *Thorax*, **8**, 38-45, 1953.
- 4) Baronofsky, I. D. & O. H. Wangensteen: Obstruction of splenic vein increases weight of stomach and predisposes to erosion or ulcer. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **59**, 2, 234-238, 1945.
- 5) Bergmann, M., L. Zervas & J. S. Fruton: On proteolytic enzymes, VI. On the specificity of papain. *J. Biol. Chem.*, **111**, 1, 225-244, 1935.
- 6) Bergmann, M., L. Zervas & W. F. Ross: On proteolytic enzymes, VII. The synthesis of peptides of *l*-lysine and their behavior with papain. *J. Biol. Chem.*, **111**, 1, 245-260, 1935.
- 7) Bergmann, M., J. S. Fruton & H. Pollok: The specificity of trypsin. *J. Biol. Chem.*, **127**, 643-648, 1939.
- 8) Butt, H. R. & P. P. Vinson: Esophagitis, I. Anatomy and physiology and a review of the literature. *Arch. Otolaryng.*, **23**, 391-413, 1936.
- 9) Carver, G. M. & C. Sealy: Peptic esophagitis. *Arch. Surg.*, **68**, 3, 286-295, 1954.
- 10) Cross, F. S. & O. H. Wangensteen: Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anaemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **77**, 4, 862-866, 1951.
- 11) Cross, F. S. & E. B. Kay: The etiology and treatment of peptic esophagitis. *Ann. Surg.*, **143**, 3, 360-368, 1956.
- 12) Driver, R. L.: Ulcer production in intestines of dogs by various enzymes under hydrostatic pressure. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **59**, 2, 281-282, 1945.
- 13) Ellis, F. H. & R. T. Hood: Experimental esophagogastratomy; Relation of type of resection to development of esophagitis. *Surg. Gynec. & Obst.*, **98**, 1, 449-455, 1954.
- 14) Ellis, F. H.: Experimental aspects of the surgical treatment of reflux esophagitis and esophageal stricture. *Ann. Surg.*, **143**, 4, 465-470, 1956.
- 15) Ferguson, D. J., E. Sanchez-Palomera, Y. Sako, W. Clotworthy, R. W. Toon & O. H. Wangensteen: Studies on experimental esophagitis. *Surg.* **28** 1022-1039, 1950.
- 16) Fruton, J. S. & M. Bergmann: The specificity of pepsin. *J. Biol. Chem.*, **127**, 627-641, 1939.
- 17) Geever, E. D. & K. A. Merendino: An evaluation of esophagitis in dogs following the Heller and Cröndahl operations with and without vagotomy. *Surg.*, **34**, 4, 742-749, 1953.
- 18) Grayzel, D. M. & E. G. Miller: The pH of the contents of the gastrointestinal tract

- in dogs, in relation to diet and rickets. *J. Biol. Chem.*, **76**, 2, 423-436, 1928.
- 19) Herrin, R. C.: Ammonia content, pH and carbon dioxide tension in the intestine of dogs. *J. Biol. Chem.*, **118**, 2, 459-470, 1937.
- 20) Hoag, E. W., L. B. Kiriluk & K. A. Merendino: Experiences with upper gastrectomy; its relationship to esophagitis with special reference to the esophagogastric junction and diaphragm. *Amer. J. Surg.*, **88**, 1, 44-55, 1954.
- 21) Hofmann, K. & M. Bergmann: The specificity of trypsin II. *J. Biol. Chem.*, **130**, 81-86, 1939.
- 22) Hume, H. V., W. Denis, D. N. Silverman & E. L. Irwin: Hydrogen ion concentration in the human duodenum. *J. Biol. Chem.*, **60**, 3, 633-649, 1924.
- 23) 市岡冬太郎: 家兎脾臓の蛋白分解酵素作用に就て. *実験消化器病学*, **12**, 5, 806-807, 1937.
- 24) 石上浩一, 高槻春樹, 間嶋正徳, 松尾裕, 佃光雄: 食道外科における逆流性食道炎, とくにその成因について. *日本臨牀*, **16**, 8, 1233-1248, 1958.
- 25) 石川侃: カテプシンの病態生理学的意義に関する研究. *実験消化器病学*, **15**, 697-711, 765-793, 1940.
- 26) Jackson, C.: Peptic ulcer of the esophagus. *J. A. M. A.*, **92**, 5, 369-372, 1929.
- 27) Jackson, C. & C. L. Jackson: Broncho-esophagology. 3rd edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1955.
- 28) 加藤一雄, 他: 逆流性食道炎について. *日胸外会誌*, **7**, 4, 469-471, 1959.
- 29) 加藤哲男, 大田満夫, 古賀成昌: いわゆる消化性潰瘍の発生における粘膜の局所素因について. *日外会誌*, **56**, 6, 796, 1955.
- 30) Kiriluk, L. B. & K. A. Merendino: An experimental evaluation in the dog of esophagogastric resection for the high-lying gastric ulcer. *Ann. Surg.*, **134**, 5, 918-923, 1951.
- 31) Kiriluk, L. B. & K. A. Merendino: The comparative sensitivity of the mucosa of the various segments of the alimentary tract in the dog to acid-peptic action. *Surg.*, **35**, 4, 547-556, 1954.
- 32) Kleinmann, H. & K. G. Stern: Untersuchungen über tierische Gewebsproteasen. I. Mitteilung; Bestimmung und Reinigung der Milzproteinase des Rindes. *Biochem. Zeitschr.*, **222**, 31-83, 1930.
- 33) 児玉桂三: 胃潰瘍発生機転に関する2, 3の考察. *実地医家と臨床*, **10**, 12, 1113-1116, 1933.
- 34) 古賀成昌, 高山正道, 藏本俊吉: 胃全摘出後の逆流性食道炎について. *日胸外会誌*, **7**, 4, 468-469, 1959.
- 35) 神前武和: 酵素学. 至文堂, 東京, 1950.
- 36) Kosaki, T. & K. Ishikawa: Studies on the patho-physiological significance of cathepsin. *Jap. J. Gastroenterol.*, **11**, 4, 101-146, 1939.
- 37) 桑折慶長, 他: 胃全摘後の逆流性食道炎. *臨床外科*, **11**, 11, 717-725, 1956.
- 38) Lee, C. M.: Transposition of a colon segment as a gastric reservoir after total gastrectomy. *Surg. Gynec. & Obst.*, **92**, 4, 456-465, 1951.
- 39) Lodge, K. V.: The pathology of non-specific esophagitis. *J. Path. Bact.*, **69**, 1, 17-24, 1955.
- 40) 間嶋正徳: 胸郭前食道胃または食道空腸吻合創の治癒機転の研究. *日外宝*, **23**, 5, 1766-1783, 1959.
- 41) 松尾裕: 未発表
- 42) Merendino, K. A. & D. H. Dillard: The concept of sphincter substitution by an interposed jejunal segment for anatomic and physiologic abnormalities at the esophagogastric junction with special reference to reflux esophagitis, cardiospasm and esophageal varices. *Ann. Surg.*, **142**, 3, 486-509, 1955.
- 43) Miller, J. R. et al.: Resistance of explanted gastric mucosa to various chemical and physical agents. *Surg.*, **28**, 1, 1-10, 1950.
- 44) Mosher, H. P.: Infection as a cause of fibrosis of the esophagus. *Ann. Otol. Rhin. & Laryng.*, **50**, 3, 633-661, 1941.
- 45) 都谷枝万次郎: 食道の血管分布, (2) 犬の食道. *日外宝*, **9**, 4, 983-997, 1932.
- 46) 奥村太郎: 塩酸による消化管粘膜上皮等電点の変化について. *日外会誌*, **58**, 2, 279-293, 1957.
- 47) 大森亮英: 非特異性食道炎に関する病理解剖学的研究. *東京医科大学雑誌*, **15**, 5, 1063-1106, 1957.
- 48) 大沢達: 食道外科. *日外会誌*, **34**, 5, 1319-1590, 1933.
- 49) 大田満夫: 消化管壁の蛋白質の化学的研究. *日外会誌*, **55**, 8, 899-907, 1954.
- 50) Palmer, E. D.: Subacute erosive ("peptic") esophagitis. Histologic study. *Arch. Path.*, **59**, 1, 51-57, 1955.
- 51) Penner, A. & A. I. Bernheim: Acute postoperative esophageal, gastric and duodenal ulcerations: Further study of pathologic changes in shock. *Arch. Path.*, **28**, 129, 1939.
- 52) Ripley, H. R., A. M. Olsen & J. W. Kirklin: Esophagitis after esophagogastric anasto-

- mosis. *Surg.*, **32**, 1, 1-9, 1952.
- 53) Rona, P. & H. Kleinmann: Nephelometrische Untersuchungen über fermentative Eiweisspaltung, 5. *Biochem. Zeitschr.*, **169**, 320-343, 1926.
- 54) Skinner, H. H. & K. A. Merendino: An experimental evaluation of an interposed jejunal segment between the esophagus and the stomach combined with upper gastrectomy in the prevention of esophagitis and jejunitis. *Ann. Surg.*, **141**, 2, 201-207, 1955.
- 55) Stewart, J. D., W. M. Chardack & G. S. Alfano: Reflux esophagitis. *Ann. Surg.*, **141**, 5, 627-636, 1955.
- 56) 高山正道, 古賀成昌, 力丸竜二: 食道粘膜の酸アルカリに対する抵抗性について. *日胸外会誌*, **6**, 4, 340-341, 1957.
- 57) 為末博: 胃潰瘍生成に関する化学的機転について. *福岡医科大学雑誌*, **27**, 5, 1065-1085, 1934.
- 58) Vonk, H. J.: Die biologische Bedeutung des pH-Optimums der Verdauungsenzyme bei den Vertebraten. *Erg. Enzymforsch.*, **8**, 55-90, 1939.
- 59) Wangensteen, O. H. & N. L. Leven: Gastric resection for esophagitis and stricture of acid-peptic origin. *Surg. Gynec. & Obst.*, **88**, 5, 560-570, 1949.
- 60) Winkelstein, A.: Peptic esophagitis, A new clinical entity. *J. A. M. A.*, **104**, 11, 906-909, 1935.
- 61) Winkelstein, A. et al.: Peptic esophagitis with duodenal or gastric ulcer. *J. A. M. A.*, **154**, 11, 885-889, 1954.
- 62) 山口洸郎: 食道及び噴門癌根治手術後の愁訴としての食欲不振並びに術後逆流性食道炎について. *日胸外会誌*, **5**, 13, 1164-1186, 1957.
- 63) 吉岡一: 胃切除後食道炎. *日本医事新報*, **1745**, 20-25, 1957.