

氏 名 (本籍) なが さき あき お
 長 崎 明 男

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 9 7 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 2 年 2 月 2 3 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 4 5 年 3 月

 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Response of Lower Esophageal Sphincter
 Pressure to Beef Soup or AOC-tetrapeptide
 Stimulation in Esophagitis
 (肉スープまたは, AOC-テトラペプチド刺激に対
 する食道炎の食道括約圧反応について)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 後 藤 由 夫 教 授 齊 藤 達 雄

 教 授 葛 西 森 夫

論文内容要旨

最近、食道内圧検査は、食道疾患の診断法の1つとして臨床に導入されてきたが、食道内圧に及ぼす各種刺激物質の影響、特に、消化管ホルモンの作用機序については、未だ不明の点も少なくない。本論文は、これらの点を解明する目的で、刺激物質として、ビーフ・スープ、AOC-テトラペプチド等を投与し、食道内圧に対する反応を食道炎と健常者と比較し、更に、これらの知見を基礎にして、食道炎にみられる逆流機構についても、病態生理学的見地から考察を加えたものである。

< 方 法 >

食道内圧検査に使用されるチューブは、長さ1 m、内径1.5 mmの3本の同質のチューブから成り、それらは、1本のチューブとして束ねられている。2本のチューブは、内圧測定の為に、他の1本は、胃液の採取や、種々の薬剤注入の為のものである。なお、内圧測定の為の2本のチューブは、夫々に内径1.5 mmの側孔があり、遠位孔は胃底部圧を、近位孔は食道括約圧(LESPと略す)を測定する為に5 cm離して作られている。実際には、チューブに蒸溜水が1分間0.5 mlの速度で注入されるが、内圧は、トランスジューサーで受け、バイオ・フィジオグラフ・レコーダーを介して、レクテグラフに連続的に記録される。なお、胃底部圧を0として、cmH₂Oで表現している。実施は、被検者を前夜から空腹にして臥位で行った。まず、透視下にチューブの先端を胃内に挿入した後、連続的に記録される波形をみながらチューブを引き抜き、遠位孔が胃底部に、近位孔が食道括約部にあることを確認した後、チューブを固定し静止圧を測定した。刺激物質を投与する場合、最初の20分間静止圧を測定し、次いで、ビーフ・スープ(200 ml, 200 Cal)をチューブを通して胃内に注入、40分に亘って連続的に静止圧を測定した。また、AOC-テトラペプチドを投与する場合も、静止圧を測定した後に夫々、0.3 r/kg、0.5 r/kgを生理的食塩水に混じて静注し、投与後15分間圧を測定した。

< 成 績 >

1) 健常者、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸症状のない強皮症、食道炎のない食道裂孔ヘルニアの静止圧は、夫々、 13.1 ± 1.7 、 12.8 ± 1.4 、 13.7 ± 1.4 、 12.0 、 12.8 ± 1.4 cmH₂Oで、健常者のLESPとの間に有意差を認めない。食道裂孔ヘルニアを伴う食道炎、食道裂孔ヘルニアのない食道炎、ピルロトII法胃垂全摘による食道炎症例では、夫々、 10.2 ± 1.2 、 10.1 ± 0.9 、 6.9 ± 1.2 cmH₂Oであり、健常者のそれと比較して有意に低値を示した。また、Zollinger-Ellison症候群では、静止圧は 24.1 ± 0.5 cmH₂Oであり健常者に較べて静止圧は高い。(P<0.001) 2) ④ビーフ・スープ投与後のLESPの変動を健常者と食道炎例で比較すると、投与後の最高LESPは健常者で、 25.7 ± 0.5 、食道炎例で、 17.1 ± 1.8 cmH₂O

である。静止圧に対する上昇率は、健常者で、 211.0 ± 4.2 、食道炎例で、 $180.5 \pm 10.5\%$ である。経時的変動をみると、健常者および食道炎例では、投与後共に30分で最高値を示すが、その値は、両者間で明らかに有意であり、特に20から40分までは、その差は著明であった。

④AOC-テトラペプチド 0.3 r/kg 投与後の最高LESPは、健常者では、 19.4 ± 0.5 、食道炎例では $12.6 \pm 3.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、静止圧に対する上昇の比率は、夫々 $148.1 \pm 12.5\%$ 、 $121.2 \pm 15.0\%$ であった。また、 0.5 r/kg 投与では、最高LESPは、健常者で、 25.8 ± 3.5 、食道炎例で、 $13.7 \pm 3.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、静止圧に対する割合は、夫々 $184.3 \pm 16.3\%$ 、 129.2 ± 14.5 であった。AOC-テトラペプチド投与後のLESPを経時的にみると、健常者では、投与後3分、食道炎例で6分で最高値を示した。しかし、食道炎例のLESP値は、いずれも健常者より低く、特に3分から5分で、その差は著明である。

< 考察および結論 >

食道内圧に対する基礎的、臨床的研究は、1970年以降、特に顕著であり、1970年、Cohen & Harris は、食道括約筋の強さと食道括約筋の強さと食道静止圧が良く相関することを報告している。わたくしは、静止圧が健常者に較べて、食道炎例では低値を示した成績から、臨床上、食道炎例でみられる逆流の原因の1つが、食道括約筋の強さの低下によることを明らかにした。消化管ホルモンは食道内圧に重要な影響を及ぼすが、その中で、ガストリンに関する研究が特に顕著である。Giles ら、Castell & Harris, Nebel & Castell, Lipshutz らの優れた研究によって、ガストリンがLESPをコントロールする1つの重要な因子であることは明らかにされたが、その作用機序や、健常者と食道炎で差異があるか否かについては、不明の点も少なくない。Lipshutz らによると、食道内圧を決定する極めて重要な因子として、ガストリンを位置づけているが、一方、Farrell らは、ペントガストリン投与後のLESPの上昇度が健常者と比較して低いことから、前者の主張に対して否定的な見解をとっている。わたくしは、ペントガストリンの代りに、AOC-テトラガストリンを投与して実験を行ったが、食道炎例では、健常者と比較して、最高LESPも、静止圧に対する最高LESPの比率でも低値を示す知見を得た。よって、これらのことから、ガストリンは、食道内圧を決定する1つの重要な因子であることは否定しないが、食道括約筋自体にも異常があり、このことが、ガストリンに対する感受性を低下させていると結論した。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、食道炎にみられる逆流機構を病態生理学的に解明する目的で行われたものである。著者は、Open-tip法、即ち、水で充満したポリビニール管を食道に挿入し、管の側端にある孔に加わる微量の圧を測定する方法を用い、健常者および各種消化器疾患、特に食道炎の食道括約部静止圧（LES_pと略す）を測定し、更に、刺激物質として、牛肉スープ、AOC-テトラガストリン等を投与し、食道内圧に対する反応を食道炎と健常者と比較し、次の様な成績を得ている。

LES_pは、健常者、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、強皮症、食道裂孔ヘルニアでは、夫々、 13.1 ± 1.7 、 12.8 ± 1.4 、 13.7 ± 1.4 、 12.0 、および 12.8 ± 1.4 である（単位 cmH_2O ）。Zollinger-Ellison症候群では、 24.1 ± 0.5 （ $P < 0.001$ ）、食道炎症例（食道裂孔ヘルニアを伴う症例、伴わない症例、および、ビルロート-Ⅱ胃垂全摘後の食道炎症例）では、 9.1 ± 1.9 （ $P < 0.01$ ）であった。空腹時血漿ガストリン値もまた、食道炎症例では、健常者より低値を示す傾向、Zollinger-Ellison症候群では、高値を示す傾向が認められた。肉エキス 200 ml を胃内に注入した時の食道括約圧の変動をみると、食道炎症例では、健常者と比較して、括約圧の最高値は、その絶対値、および静止圧に対する上昇度は、いずれも低く、また、AOC-テトラガストリン 0.3 r/Kg 、 0.5 r/Kg 静注した時も、肉エキス投与のそれとはほぼ同様の傾向を示した。

著者は、食道炎症例では、静止圧が健常者に較べて低値を示した成績から、食道炎症例でみられる逆流の原因の1つが、食道括約筋の強さの低下によることを明らかにした。近年、ガストリンがLES_pをコントロールする1つの重要な因子であることが明らかにされたが、その作用機序や、健常者と食道炎で差異があるか否かについては明らかでない。そこで、著者は、AOC-テトラガストリンの投与実験を行い、食道炎症例では、健常者と比較して、最高LES_pも、静止圧に対する最高LES_pの比率でも低値を示す知見を得た。このことより、著者は、ガストリンは、食道内圧を決定する1つの重要な因子であることは否定しないが、食道括約筋自体にも異常があり、このことが、ガストリンに対する感受性を低下させていると結論している。

本論文は、食道炎時の逆流現象と、ガストリンの食道内圧調節機構の解明、また、食道疾患の治療法に重要な示唆を与えるものであり、学位授与に値する。