食道炎診断における Transmucosal potential difference 測定の有用性に関する実験的研究

岩手医科大学 第一外科学教室

(主任: 森 昌造教授)

近 藤 宗 廉

AN EXPERIMENTAL STUDY ON ESOPHAGEAL TRANSMUCOSAL POTENTIAL DIFFERENCE AND ITS DIAGNOSTIC VALUE IN ESOPHAGITIS

Munekiyo KONDO

Department of Surgery I, Iwate Medical University

School of Medicine, Morioka

(Director: Prof. S. Mori)

Since Donné reported on the existence of transmucosal electrical potential difference in 1834, many investigations have been made on this subject. Recently, the fact that the potential difference reflects mucosal integrity has been utilized to examine the extent of mucosal pathology of various parts of the alimentary tract. Few reports, however, have so far been made on the esophageal mucosal potential difference.

The author experimentally studied on the esophageal mucosal potential difference to seek its significance in making the diagnosis of esophagitis. A total of 25 mongrel dogs were used and divided into two groups, control and esophagitis group. Endoscopic examination, recording of potential difference and autopsy were made after preparation of esophagitis.

The results obtained were as follows:

1) Esophagoscopy of the esophagitis group revealed various types of esophagitis in all the dogs.

2) Gastric mucosal potential difference varied according to the degree of mucosal damage.

3) In esophagitis group, esophageal mucosal potential difference showed the higher values than those of the control group.

4) At the area of localized esophagitis, the value of esophageal mucosal potential difference was higher than that of the intact mucosa.

It is concluded that the measurement of potential difference of the esophageal mucosa is useful for detecting the extent of esophageal mucosal damage.

I. 緒

言

胃の漿膜面と粘膜面との間の電氣的勾配,
Transmucosal potential difference (以下 PD と

略す) の存在について最初に報告したのは 1834
年 Donné であるという. 以後, 諸家によりその

成因あるいは意義などについて種々の検討がなされ、その成因についてはある程度説明されているが詳細は今日なお不明の点が多い。欧米では近年になり、粘膜の炎症、腫瘍などの際に PD が変化することが注目され、PD 測定は消化管粘膜の病態把握の一方法として臨床面での評価が確立されつつある。しかし、本邦においては PD に関する報告は少なく、その消化管粘膜の病態検索法としての有用性についても十分に検討されていると

は言い難い。また、そのほとんどが胃、十二指腸あるいは大腸に関するもので、食道に関するものはほとんどみられない。そこで著者は、食道炎診断に際し従来の内視鏡検査による肉眼的観察に加え PD 測定を一診断法として応用すべく測定方法の改良を行い、併せてイヌで食道炎作成後にその胃および食道粘膜の PD 測定を行い、正常粘膜の PD と実験的に比較検討した。

II. 実験対象および方法

体重 12~19kg の雑種成犬 25 頭を使用した。その内訳は表 1 に示したように、対照群として 10 頭、食道炎群のうち急性実験として 10 頭、慢性実験として 5 頭である。

表 1. 実験対象 (雑種成犬計 25 頭)

1. 対照群 (非手術犬)	10 頭
2. 急性食道炎群 (頸部食道瘻作成)	
1) 人工胃液滴下注入群	5 頭
2) 胆汁・トリプシン液滴下注入群	5 頭
3. 慢性食道炎群 (Wendel 法・ヒスタミン刺激群)	5 頭

A. 対 照 群

非手術犬をペントバルビタール 25mg/kg 静脈麻酔下に背臥位とし、まず内視鏡検査を行って胃および食道に病変のないことを確認したあとに PD 測定を行って対照群とした。

B. 急性食道炎群

雑種成犬 10 頭にペントバルビタール 25mg/kg の静脈麻酔を施し、右側臥位に固定し左側頸部を切開したあと、頸部食道から胃側へ向けて 14Fr のネラトンカテーテルを約 15cm 挿入固定し、術後 2~3 日目から後述する 1, 2 の操作により急性食道炎を作成した。

1. 人工胃液滴下注入

人工胃液として 0.1N 塩酸 1% ペプシン溶液 200ml を 37°C に加温したものを用い、頸部食道瘻のネラトンカテーテルより約 1 時間かけて滴下注入した。この操作を 1 日 1 回、7 日間連続して行い、その翌日に内視鏡検査と PD 測定を施行した。終了直後に剖検を行い食道と胃を摘出し、粘膜面の変化を観察した。なおペプシンは和光純薬

製ペプシン末 1:100 を用いた。

2. 胆汁・トリプシン液滴下注入

胆汁は胆石症で T ドレーンを設置した患者から採取したヒト胆汁を用い、トリプシン末を加えて 1% トリプシン加胆汁とし、さらにトリプシン活性の至適 pH となるように 0.05M NaOH 溶液を加えて pH 8.0~9.0 に調整した。トリプシンは Difco 社製トリプシン末 1:250 を用いた。この溶液 200ml の滴下注入を人工胃液の場合と同様に約 1 時間かけて頸部食道瘻より 1 日 1 回、7 日間連続して行い、翌日に内視鏡検査、PD 測定の後、剖検を行った。

C. 慢性食道炎群

5 頭に Wendel 法による噴門成形術を施行し、最低 1 ヶ月の回復期間をおいたあと、ヒスタミン刺激により逆流性食道炎を惹起せしめ、内視鏡検査、PD 測定の後、剖検を行った。

1. Wendel 法 (噴門成形術)

雑種成犬をペントバルビタール 25mg/kg 静脈麻酔下に右側臥位に固定し、左第 8 肋間で開胸した。次に横隔膜食道靱帯を食道の付着部から左半周にわたって切開し、下部食道および胃噴門部を遊離したあと、下部食道前壁から胃噴門部にかけ全層縦切開を加えた。切開の長さは食道胃接合部から食道側 2.5cm、胃側 1.5cm、計 4.0cm とした。縦切開創は横に広げ、2 層に縫合閉鎖した。

2. ヒスタミン刺激

ヒスタミン刺激の方法は Hay ら (1942) の方法に従って調製した histamine-beeswax を用いた。まず、2 塩酸ヒスタミン 600mg を湯煎してある乳鉢にとり、乳棒にて微粉末とし、予め加温して溶解してある beeswax 0.8ml と鉱物油 2.8ml を

加え、よく混合して 1 ml に 100 mg のヒスタミンを含む histamine-beeswax を調製した。これをツベルクリン用注射器に 0.4 ml ずつとり冷却保存した。使用時には約 50°C に加温し、Wendel 法術後少なくとも 1 ケ月以上経過したイヌの背筋内に 1 日 1 回、7 日間連続して注射した。その後、ヒスタミンの直接作用が消失するまで 1 日の間をおき、内視鏡検査、PD 測定、そして剖検を行った。

図 1. PD 探査電極

Ag/AgCl 皮膚表面電極を装着したディスポーザブル注射器にポリエチレンチューブを接続し、注射器内とチューブ内に 3 M KCl 3% 寒天を充填してある。チューブ先端には 3 M KCl に浸した綿花をつけている。

D. 電極の作成

図 1 は自作の PD 探査電極であるが、その作成にあたってはまずディスポーザブル注射器の内筒の先端に心電図記録用の Ag/AgCl 皮膚表面電極（日本光電、NS-205 T）を装着し、外筒には外径 2.2 mm、長さ 200 cm のポリエチレンチューブを接続した。次に加熱した 3 M KCl 水溶液に寒天末を 3% の割合になるように加えて十分攪拌して均一にしたあと、それを電極つき注射器から粘膜への誘導ブリッジであるポリエチレンチューブへと充填した。この際、気泡、断裂を生じないように注意した。ポリエチレンチューブの先端には 3 M KCl 水溶液に浸した綿花をつけて測定の際の粘膜の損傷を防止し、かつ、粘膜との接触が確実となるようにした。不関電極には探査電極と同じ心電図記録用の Ag/AgCl 皮膚表面電極を使用した。

E. PD 測定

胃内および食道内に食物残渣があれば PD 測定

図 2. PD 測定装置

および内視鏡検査の妨げとなるため、前処置としてイヌを 24 時間絶食として胃および食道内が空虚となるようにした。ペントバルビタール 25 mg/kg 静脈麻酔下にイヌを背臥位に固定し、左前腕部を十分に剃毛清拭したあと、3 M KCl 3% 寒天ゲルを塗布して不関電極を密着固定した。図 2 は PD 測定装置全体を図示したものであるが、PD 測定の際はまず、内視鏡 (Olympus, GIF-K) を経口的に食道内へ挿入し、粘膜面を十分に観察しながら内視鏡を胃内まで進めたあと、生検鉗子口より誘導ブリッジであるポリエチレンチューブを挿入し直視下に目的部位にその先端を接触させた。次に、ポリエチレンチューブ先端と粘膜との接触を保ちながら内視鏡とともに毎分 60 mm の速度で胃内から食道へと引き抜き、PD を直流増幅器（日本光電、RDH-5）を介して多用途監視記録装置（日本光電、RM-150）にて連続的に記録した。PD の測定範囲は食道胃接合部を中心に胃側は 8 cm、食道側は 10 cm とした。引き抜く方向は鼻尖部を 0 時として、0 時、3 時、6 時、胃ではそれぞれ前壁中央、小彎、後壁中央にあたる 3 方向で行った。

以上のようにして得られた PD 引き抜き曲線について食道胃接合部を中心に 0.5 cm 間隔でその数値を読みとり、それぞれの点における PD 値を比較検討した。

F. 内視鏡検査と剖検

内視鏡検査は、対照群、急性および慢性食道炎群の全てのイヌについて内視鏡挿入後、PD 測定に先立って行い、病変のないことや食道炎の程度を観察した。食道炎の判定に際しては、食道疾患

研究会の食道炎の内視鏡分類に従って、食道粘膜の色調変化（発赤、白色混濁など）を主とする色調変化型、食道粘膜面の欠損を主病変とするびらん・潰瘍型、食道粘膜の多発性の小隆起もしくは肥厚を主体とする隆起肥厚型の3型に分類した。

剖検では、屠殺後にイヌを開腹・開胸して気管

分岐部の高さから幽門に至るまでの食道と胃を摘出した。肉眼的な粘膜変化の観察は、原則として大彎側（食道は9時方向）で展開して、摘出直後と10%ホルマリン半固定後に行った。ここでは内視鏡所見に加えて、より詳細な病変の把握を目的とした。

III. 成

績

A. 対照群（図3）

1. 0時方向のPD

胃粘膜PDは食道胃接合部から0.5cmの部位を除いては平均 $-24.8 \sim -16.9$ mVであった。食道胃接合部より4cmの部でみると、 $-38 \sim -18$ mV, 平均 -24.8 mVであり個体差が大きく、その他の部位でも個体によりPD値の変動がみられた。PD曲線では食道胃接合部付近で急峻な立ち上がりを示し、食道では部位および個体によるPD値の差異は少なく、 $-3 \sim +3$ mV, 平均 $+1.8$ mVであった。

2. 3時方向のPD

胃粘膜PDは食道胃接合部より4cmの部でみると $-25 \sim -16$ mV, 平均 -21.7 mVであったが食道胃接合部に近づくにつれて低値を示す傾向にあり、食道胃接合部より1.5cmの部で平均 -23.7 mVと最も低値を示した。PD曲線では0時方向と同様に食道胃接合部で急峻に立ち上がり、食道粘膜PDは $-4 \sim +4$ mV, 平均 $+2.0$ mVと安定していた。

3. 6時方向のPD

胃粘膜PDは0時および3時方向のPD値と比較して全体に低値を示した。食道胃接合部より4cmの部では $-48 \sim -16$ mV, 平均 -28.2 mVで、食道胃接合部での立ち上がりは0時および3時方向と同程度で、食道粘膜PDは $-1.9 \sim +2.4$ mV, 平均 $+1.7$ mVであり、0時および3時方向との差異はみられなかった。

B. 食道炎群

1. 内視鏡所見と剖検時肉眼的所見

a. 人工胃液滴下注入群

内視鏡所見では5頭中3頭に線状発赤を主体とする色調変化型食道炎が、残りの2頭にはびらん・潰瘍型食道炎がみられ、易出血性であった。線状発赤、びらん、潰瘍の発生部位に関しての特定の方向性はみられず、いずれも食道内へ挿入したネラトンカテーテル先端部よりはじまり、それより胃側の食道にみられたが、カテーテル先端にその程度が強い傾向にあった。胃粘膜には軽度の発赤を認めたが、びらん・潰瘍はみられず全体と

図3. 対照群のPD (n=10)

図 4. 人工胃液滴下注入群の摘出標本の代表例 (Dog No. 67)

上：胃粘膜面には一部に軽度の発赤を認め、食道粘膜にはびらん・発赤を認める。

下：上の写真の食道部分のみの拡大写真であるが、食道粘膜の皺壁にそって口側から食道胃接合部に向って線状の発赤およびびらんを認め、口側に向うにつれて著明となっている。

してさほど著明な変化は認めなかった。

剖検時肉眼的所見でもほぼ同様の所見であった。図4は人工胃液滴下注入群の代表例で、胃粘膜には著明な変化はみられなかった。一方、食道

粘膜は食道胃接合部より人工胃液を滴下注入したネラトンカテーテル先端までの間の皺壁にそって線状びらんを認め、かつ、その程度は口側に向うに従って強くなっていた。

図 5. 胆汁・トリプシン液滴下注入群の摘出標本の代表例 (Dog No. 82)

上：胃粘膜には幽門部を除き，全体に発赤，一部びらんを認めるが，食道粘膜は白色調を帯び，びらん・潰瘍は認められない。

下：上の写真の食道部分のみの拡大写真であるが食道粘膜にはびらん，潰瘍は認められず，粘膜面は粗糙で脆弱化がみられ，一部に軽度の発赤を認める。

b. 胆汁・トリプシン液滴下注入群

内視鏡所見では食道粘膜は5頭中全例が全体に白色調を帯び，一部発赤のみられた部分もあったが，びらん，潰瘍は認めず，一見ほぼ正常に思わ

れた。粘膜の変化はむしろ胃粘膜に強く，全例に噴門から体部にかけて粘膜の発赤が著明で一部にびらん，潰瘍を認めた。

剖検時肉眼的所見では食道粘膜は全例が粘膜粗

図 6. Wendel 法・ヒスタミン刺激群の摘出標本の代表例 (Dog No. 42)

上： この例では胃粘膜に軽度の発赤と、食道胃接合部から口側に向って食道にびらん、潰瘍を認めた。

下： 上の写真の食道胃接合部付近の拡大写真であるが食道胃接合部から口側 3cm の範囲の食道に潰瘍を認め、口側に向うに従って炎症の程度は軽度となっている。

糙, 脆 弱化を示し, 明らかに正常粘膜とは異なり, 内視鏡所見と併せて考えると色調変化型食道炎と思われた. 図 5 は胆汁・トリプシン液滴下注入群の代表例であるが, 胃粘膜は幽門部を残し全体に

著明な発赤を認め, 食道粘膜は食道胃接合部より粗糙となっていた.

c. Wendel 法・ヒスタミン刺激群

内視鏡所見, 剖検時肉眼的所見ともに 5 頭中全

図 7. 対照群と人工胃液滴下注入群の PD の比較

例にびらん・潰瘍型食道炎を認め、その程度は食道胃接合部付近が最も強く、口側に向うにつれて軽度となっていた。胃粘膜は食道粘膜に比してそれほど著明な変化を認めず、一部に軽度の発赤がみられるのみであった。

Wendel 法・ヒスタミン刺激群の代表例を図 6 に示す。この例では胃粘膜に軽度の発赤を認め、食道粘膜は食道胃接合部付近に著明なびらん、潰瘍を認め、口側に向うにつれてその程度は軽度と

なっていた。

2. 食道炎群の PD

a. 人工胃液滴下注入群 (図 7)

0 時方向では、胃粘膜 PD は対照群とほぼ同程度の値を示し、また食道胃接合部での立ち上がりも対照群とさほど差はなかった。食道粘膜 PD は食道胃接合部から 0.5 cm 以内では対照群とほぼ同等の値であるが、それより口側では平均 +6.4 ~ +10.2 mV で対照群に比しておよそ 4~7 mV

高い値を示した。

3 時方向では、胃粘膜 PD は対照群に比して高値を示す傾向にあった。食道胃接合部での立ち上がりは緩慢で、食道粘膜 PD は食道胃接合部から 1.5cm 位より口側に向うに従って高値を示す傾向にあり、対照群との差はおおよそ 3~6mV であった。

図 8. 人工胃液滴下注入群にみられた食道炎と食道粘膜 PD (1)

上： 内視鏡では食道粘膜に食道胃接合部に向って 3~4 条の線状発赤を認め、発赤と発赤の間の粘膜はほぼ正常であった。

下： 食道粘膜 PD を同じ高さで約 3/4 周にわたって連続的に記録してみると発赤の部分では最大約 10 mV の PD 値の上昇を認めた。

6 時方向では、胃粘膜および食道粘膜 PD ともに対照群に比して高値をとる傾向にあり、食道ではその差はおおよそ 3~7 mV であった。

また、人工胃液滴下注入群の PD 測定に際して興味ある結果が得られた。図 8 は人工胃液滴下注入実験の経過中にみられた線状発赤を主体とする色調変化型食道炎の内視鏡写真と PD 曲線である。食道粘膜は頸部食道瘻から挿入したネラトンカテーテルの先端付近で最も炎症が強く、粘膜のほぼ全体に発赤がみられたが、その程度は胃側に向うにつれて軽くなり、食道胃接合部から口側へ約 8cm の範囲では図 8 上に示すように数本の線

図 9. 人工胃液滴下注入群にみられた食道炎と食道粘膜 PD (2)

上： 内視鏡検査では食道胃接合部付近に線状発赤を認めた。

下： PD を同じ高さで約 2/3 周連続的に記録してみると発赤の部は正常と思われる部に比して約 4~10 mV 高値を示した。

状発赤がみられた。線状発赤の間の粘膜は内視鏡所見では正常であった。この正常の部と線状発赤の部の粘膜の PD を食道の約 3/4 周にわたって連続的に記録してみると、図 8 下の如く発赤の部分では PD が約 5~10 mV 高い値を示した。別の例でも同様の所見が得られた (図 9)。

b. 胆汁・トリプシン液滴下注入群 (図 10)

胃粘膜 PD は、0 時、3 時、6 時の 3 方向とも対照群に比して明らかに高値を示し、平均 $-18.2 \sim -9.8 \text{ mV}$ であり、とくに 6 時方向でその差が著明であった。食道粘膜 PD も 3 方向とも対照群よりおおよそ 3~8 mV 高い値を示した。

c. Wendel 法・ヒスタミン刺激群 (図 11)

胃粘膜 PD は、0 時および 3 時方向では対照群とほぼ同程度の値を示し、6 時方向では対照群よりやや低値をとる傾向にあった。食道粘膜 PD は、0 時および 3 時方向で食道胃接合部より 2 cm 位までの範囲では対照群とほぼ同程度の値を示したが、口側に向うにつれて次第に上昇する傾向にあり、最終的にはおおよそ 4 mV ほど対照群を上回る値を示した。

図 10. 対照群と胆汁・トリプシン液滴下注入群の PD の比較

6 時方向では、食道粘膜 PD は測定した範囲全体にわたり対照群よりおよそ 2~5mV ほど高値を示した。

d. 対照群と食道炎群の胃および食道粘膜 PD の比較

表 2 は対照群と食道炎群の胃および食道粘膜 PD を 0 時、3 時、6 時の 3 方向で比較したものであるが、食道粘膜 PD は食道胃接合部より 1 cm、2 cm の 0 時および 3 時方向の Wendel 法・ヒスタミン刺激群の値を除き、対照群に比して明

らかに高値を示した。

C. 不関電極の装着部位、食道内 pH が PD に与える影響、および呼吸停止、心停止後の PD の変化

不関電極を左前腕と左下肢の皮膚においた場合の PD の比較を図 12 に示した。0 時、3 時、6 時のいずれの方向でも PD 曲線はほぼ類似しており、両者の PD 間に有意の差を認めなかった。

食道内の pH が食道粘膜 PD に与える影響を検討するために食道内に 0.1N HCl 溶液 (pH

図 11. 対照群と Wendel 法・ヒスタミン刺激群の PD の比較

1.02) および 0.05 M NaOH 溶液 (pH 12.7) 約 20 ml を注入し、その前後で 0 時方向の PD を測定し比較した。図 13 に示す如く胃粘膜 PD は呼吸運動の影響をうけやすく曲線に多少のずれが生じているが、食道粘膜 PD は 3 例とも 0.1N HCl 溶液および 0.05 M NaOH 溶液注入による影響はみられなかった。

また、図 14 には胆汁・トリプシン液滴下注入群の 3 頭に、ペントバルビタール麻酔下の PD 測

定後、致死量のチオペンタール追加静注を行い、その際、呼吸停止前、呼吸停止 5 分後、心停止 5 分後の PD 曲線の推移を示した。いずれにおいても、呼吸停止前と比べて呼吸停止 5 分後の PD 曲線は胃粘膜 PD 値の上昇および食道粘膜 PD 値の低下を示し、食道胃接合部では緩慢な立ち上がりを示した。さらに心停止後には胃粘膜 PD および食道粘膜 PD は互いに 0 mV に近づき、最終的にはその電位差が消失した。

表 2. 対照群と食道炎群の胃および食道粘膜 PD の比較

(MEAN $\pm$ S.E.M. mV)

		食道胃接合部からの距離									
		胃					食道側				
		5 cm	4 cm	3 cm	2 cm	1 cm	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm
0 時方向	A	-23.3 $\pm$ 2.3	-24.8 $\pm$ 2.0	-23.7 $\pm$ 1.3	-22.5 $\pm$ 1.8	-21.8 $\pm$ 3.1	3.1 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.5
	B		-20.6 $\pm$ 2.2	-27.8 $\pm$ 4.2	-24.8 $\pm$ 2.6	-20.4 $\pm$ 4.8	6.4 $\pm$ 0.7	8.0 $\pm$ 0.6	8.6 $\pm$ 0.8	8.4 $\pm$ 0.8	10.2 $\pm$ 0.5
	C	-13.4 $\pm$ 1.7	-16.0 $\pm$ 1.8	-16.0 $\pm$ 2.1	-14.4 $\pm$ 3.1	-15.2 $\pm$ 3.3	9.2 $\pm$ 0.6	8.8 $\pm$ 0.6	7.8 $\pm$ 0.9	7.8 $\pm$ 0.9	6.2 $\pm$ 1.4
	D	-27.0 $\pm$ 4.5	-25.4 $\pm$ 4.3	-23.2 $\pm$ 4.1	-22.8 $\pm$ 2.8	-22.4 $\pm$ 3.1	3.0 $\pm$ 1.9	3.6 $\pm$ 2.0	4.4 $\pm$ 1.6	5.2 $\pm$ 1.3	5.4 $\pm$ 1.4
3 時方向	A	-21.1 $\pm$ 1.7	-21.7 $\pm$ 1.1	-24.0 $\pm$ 2.1	-23.7 $\pm$ 3.3	-22.4 $\pm$ 3.4	2.6 $\pm$ 0.7	2.5 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 1.0
	B	-15.5 $\pm$ 0.5	-16.0 $\pm$ 3.0	-17.4 $\pm$ 2.2	-18.0 $\pm$ 0.9	-10.2 $\pm$ 3.1	4.0 $\pm$ 1.1	7.6 $\pm$ 1.0	8.6 $\pm$ 0.5	8.6 $\pm$ 0.4	8.4 $\pm$ 0.5
	C	-16.4 $\pm$ 2.9	-17.8 $\pm$ 4.3	-16.2 $\pm$ 3.6	-14.2 $\pm$ 3.6	-14.2 $\pm$ 2.8	8.8 $\pm$ 1.5	10.6 $\pm$ 0.7	9.2 $\pm$ 0.9	8.8 $\pm$ 0.6	7.0 $\pm$ 1.0
	D	-20.0 $\pm$ 5.7	-21.8 $\pm$ 4.7	-21.6 $\pm$ 1.7	-21.0 $\pm$ 1.1	-19.4 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 2.4	3.7 $\pm$ 1.7	5.0 $\pm$ 1.4	5.8 $\pm$ 1.2	6.4 $\pm$ 0.7
6 時方向	A	-27.0 $\pm$ 3.4	-28.2 $\pm$ 3.5	-29.9 $\pm$ 3.2	-29.0 $\pm$ 4.4	-24.8 $\pm$ 2.5	1.5 $\pm$ 1.0	2.0 $\pm$ 0.9	2.1 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 0.7
	B	-22.2 $\pm$ 4.7	-24.2 $\pm$ 5.3	-24.4 $\pm$ 5.4	-21.0 $\pm$ 4.6	-12.4 $\pm$ 3.5	6.0 $\pm$ 1.8	8.0 $\pm$ 1.4	9.0 $\pm$ 1.0	9.2 $\pm$ 0.9	8.0 $\pm$ 1.0
	C		-9.8 $\pm$ 2.9	-10.0 $\pm$ 2.9	-15.4 $\pm$ 1.8	-18.4 $\pm$ 2.5	4.6 $\pm$ 1.6	8.4 $\pm$ 1.0	7.8 $\pm$ 1.0	7.8 $\pm$ 1.0	8.2 $\pm$ 0.9
	D	-30.5 $\pm$ 3.2	-34.5 $\pm$ 2.8	-34.3 $\pm$ 4.1	-33.8 $\pm$ 2.6	-26.8 $\pm$ 1.0	5.8 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.4	7.3 $\pm$ 1.2	6.8 $\pm$ 1.1	6.8 $\pm$ 1.0

A : 対照群, B : 人工胃液滴下注入群, C : 胆汁・トリプシン液滴下注入群, D : Wendel 法・ヒスタミン刺激群

図 12. 不関電極の装着部位による PD の差異

IV. 考

案

消化管粘膜の PD は Ingram ら (1953) によれば, 1834 年 Donné の発表が最初であるという。その後しばらくの空白期間があり, 1900 年代になって Mond (1927), Swyngedauw (1928), Sarre (1934) らも追試によってその存在を確認している。PD 測定の臨床面への応用を最初に試みたのは Goodman (1942) であり, 正常人と胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃癌などの疾患の際の胃粘膜の PD を比較し, 胃粘膜病変の診断における PD 測定の有用性を示唆している。その後 Sawyer (1942), Ingram (1953) らが追試を行い, Good-

man の報告を支持する結果を得た。PD 測定の臨床面への応用に関する検討はさらに Andersson ら (1965), Beck ら (1969) によって行われ, PD は粘膜の integrity の客観的指標とされ, 粘膜病態検索の一方法として確立されてきた。

測定方法についても Cochran ら (1973) が内視鏡直視下に PD 測定を行う方法を報告し, 従来目の盲目的測定に比べより確実な測定が可能になってきた。しかし現在まで胃あるいは十二指腸, 大腸の粘膜 PD に関する報告に比して, 食道の粘膜 PD に関する報告は少ない。特に本邦においては

図 13. 酸およびアルカリ溶液食道内注入による PD の変化

最近になってようやく胃，十二指腸，大腸の PD 測定に関する報告が散見されるようになってきたが，食道に関するものは皆無といってよい現状である。

消化管粘膜，ことに胃あるいは大腸粘膜 PD の起因に関しては Cooperstein ら (1958), Forte ら (1963), Kitahara (1967), Hernandez ら (1969), Geall (1970) らにより検討され，現在では粘膜上皮細胞の Na^+ , K^+ , Cl^- などの各種イオンの能動あるいは受動輸送，浸透圧勾配，拡散などのいくつかの因子の総和と考えられているが詳細はなお不明である。食道粘膜 PD の起因に関する報告は著者の調べ得た範囲ではみあたらなかったが，やはり粘膜上皮細胞の Na^+ , K^+ , Cl^- などのイオンの移動に関連があるものと思われる。

不関電極の装着部位については Andersson ら (1965) は血液と皮膚で検討しほぼ同様の結果が得られたと報告しているが，今回の実験では今後の臨床面への応用を考えて不関電極は皮膚におくこととした。皮膚の部位による PD の差異については，左前腕部皮膚と左下肢皮膚との比較を行ったがその差はほとんどないことが判明したため，今回の実験に際し不関電極は左前腕部皮膚におき，また皮膚と電極との間に生ずる電位差を最小限とするために，探查電極作成の際に使用した

3M KCl 3% 寒天ゲルを皮膚に十分塗布してから不関電極を密着固定し，測定は可及的に短時間で行うように努めた。

PD 測定の範囲は胃体部から噴門さらに食道であるが，特に方向については通常の食道内視鏡検査の際の方向と同様に鼻尖部を 0 時とし，0 時（前壁中央），3 時（右側壁），6 時（後壁中央）の 3 方向とし，方向による PD の差異も併せて検討した。

対照群では，食道胃接合部より胃側 5cm の範囲では 0 時と 3 時方向にさほど差はみられず，胃粘膜 PD は $-38 \sim -16 \text{ mV}$ ，平均 -23.3 mV であったのに対し，6 時方向では $-48 \sim 16 \text{ mV}$ ，平均 -28.2 mV と低い値を示す傾向にあった。一方，食道粘膜 PD は 0 時，3 時，6 時の 3 方向とも同程度で，測定した範囲では $-4 \sim +4 \text{ mV}$ ，平均 $+1.8 \text{ mV}$ であった。

胃粘膜 PD の部位による差異については，本邦では Pulkadang (1978) の報告があるが，それによればヒト正常胃では胃底腺領域は幽門腺領域に比して PD 値が低く，方向では小彎側は大彎側に比べ PD 値が高い傾向にあるとしている。このことは壁細胞，主細胞，副細胞の分布状態に関係があるようでもあるが，詳細については不明であり今後の検討が必要とされる。今回の実験では 3

図 14. 呼吸・心停止後の胃・食道粘膜 PD の推移

方向の中で後壁に比べ小彎側と前壁の PD がやや高い値を示したが、方向による PD の差については結論を出すには尚早と考えられ、今後詳細に検討したい。

人工胃液滴下注入群の食道粘膜 PD は、0 時および 3 時方向では食道胃接合部付近でのみ $+0.6 \sim +4.0 \text{ mV}$ と対照群とほぼ同程度の値を示したが、それより口側では $+5.8 \sim +9.4 \text{ mV}$ と高値であった。6 時方向では、測定した食道の全範囲にわたって対照群に比して PD 値の上昇を認めた。胃粘膜 PD は、0 時方向は対照群とさほど変りない値であったが、3 時方向および 6 時方向では対照群より高値を示す傾向にあった。この理由については、人工胃液滴下注入実験において PD 測定の際、背臥位で行っており胃内、ことに 6 時、3

時方向に食物残渣がみられたことがあり、そのため PD 値が高値を示したものと思われる。

胆汁・トリプシン液滴下注入群では、人工胃液滴下注入群、Wendel 法・ヒスタミン刺激群のような酸性食道炎の場合と異なり、内視鏡所見で食道粘膜の変化に乏しかった。反面、胃粘膜に発赤、びらんがみられたが、剖検時肉眼的所見では食道粘膜は粗糙で明らかに正常とは趣きを異にしていた。PD 曲線では胃粘膜 PD は対照群、人工胃液滴下注入群、および Wendel 法・ヒスタミン刺激群に比して高値を示す傾向にあり、およそ $-19 \sim -10 \text{ mV}$ であった。食道粘膜 PD は粘膜の変化が肉眼的には比較的軽度であったにもかかわらず、明らかに高値を示した。

胃粘膜の胆汁による傷害については Daven-

port (1964, 1972), Ritchie (1975, 1977) らによって臨床的, 実験的に研究がなされ, 胆汁酸が胃粘膜関門を破壊し胃内腔から粘膜内への H^+ の逆拡散がおこり粘膜障害をひきおこすとしている. その際の胃粘膜関門の障害の鋭敏な指標として胃粘膜 PD 測定が用いられており, H^+ の逆拡散がおこるときには PD の減少が認められるとの報告がある. 今回の胆汁・トリプシン液滴下注入実験において胃粘膜に発赤あるいはびらんが認められ, 同時に PD の減少すなわち PD 値の上昇がみられたが, このことは諸家の報告と一致する.

一方, 胆汁の食道粘膜におよぼす影響については Kivilaakso (1980) によれば食道内が酸性の場合は抱合型胆汁酸であるタウロコール酸が H^+ の存在下で障害をひきおこし, アルカリ性の場合には脱抱合された遊離型の胆汁酸であるデオキシコール酸, およびケノデオキシコール酸, またトリプシンが食道粘膜に障害をおこすとしている.

食道炎の肉眼的所見の差異に関しては多田 (1974) がイヌを用いた実験を行い, 塩液ペプシンでは比較的限局性で深い変化をおこし, 胆汁酸・トリプシン液では浅くびまん性の変化をきたしたとしているが, 今回の実験でも塩酸ペプシンを人工胃液として用いた人工胃液滴下注入群に比して胆汁・トリプシン液滴下注入群の食道粘膜の傷害は肉眼的には軽微であった. 人工胃液滴下注入群と胆汁・トリプシン液滴下注入群の食道粘膜 PD を比較してみると, 最も高値を示した部での PD 値は両者ともほぼ同程度であり, 肉眼的な粘膜傷害の程度と PD とは必ずしも一致しないように思われた.

Wendel 法・ヒスタミン刺激群では, 食道炎の程度は内視鏡所見および剖検時肉眼的所見とも食道胃接合部付近が最も強く, びらん, 潰瘍を認め, 口側に向うにつれてその変化は軽微となっていた. PD 曲線では 0 時および 3 時方向の炎症が最も強かった部でむしろ対照群と同程度の値を示し, 口側に向うにつれて PD 値が高値を示す傾向にあった. 6 時方向では測定した食道の全範囲にわたり対照群に比して高値を示したが, 最も高値を示した部でも人工胃液滴下注入群および胆汁・トリプシン液滴下注入群の PD 値と比較してやや低い値をとる傾向にあった.

また, 人工胃液滴下注入群の PD 測定に際して

1 つの興味ある結果が得られた. 食道粘膜に数本の線状発赤が認められた例において, 内視鏡検査で粘膜に発赤がみられた部分と正常の部分の PD を連続的に記録すると, 発赤の部分の PD 値は正常の部分より約 $4\sim 10\text{mV}$ ほど高値を示し, 食道炎と PD との間に密接な関連があることが示唆された.

以上のように対照群と食道炎群の PD 値の比較では食道炎群が明らかに高値を示したが, この結果は Khamis ら (1978) の報告と一致する. また, 食道炎群のうち傷害が強くびらん, 潰瘍のみられた部分ではさほど PD 値の上昇はみられず, むしろ炎症の程度の軽い部分で明らかな PD 値の上昇を認めた. 食道炎の程度と PD の関係についての報告は, 著者の調べた範囲では見出せなかったが, 現在 PD の起因と考えられている Na^+ , K^+ , Cl^- などの各種イオンの移動に関与する粘膜上皮細胞の状態に密接な関係があると思われる. すなわち, びらんあるいは潰瘍の部分では粘膜上皮細胞の欠損のため厳密には PD は存在せず, また, 発赤の部分では粘膜上皮細胞の活動状態が正常とは異なり各種イオンの移動に障害をきたすため PD 値の上昇をひきおこすものと考えられる.

PD と pH との関連については, 胃粘膜 PD と胃内容 pH に関して Quigley (1937), Ingram (1953) らが胃内に pH の異なる溶液を注入してその際の PD の変化について検討しており, PD は胃内容の pH とは無関係であると報告している. 今回の実験に際し, 食道内に 0.1N HCl 溶液 (pH 1.02), および 0.05M NaOH 溶液 (pH 12.7) を注入してその前後の PD を測定して比較してみると, 0.1N HCl 溶液および 0.05M NaOH 溶液注入でも PD 値に有意の変化はみられなかった.

また, チオペンタール致死量の静脈内投与後 5 分ごとに PD 測定を行い検討してみると, 内視鏡所見では呼吸停止後, 速かに胃および食道粘膜には hypoxia による蒼白化が出現し, PD 曲線では, およそ 5 分後より食道胃接合部での立ち上がりがなだらかになって胃粘膜 PD の減少がみられ, 25~50 分後には胃粘膜 PD と食道粘膜 PD はほぼ同等となり曲線は平坦化した. この際の PD の変化は胃および食道の粘膜上皮細胞の hypoxia によるものと思われた.

V. 結

実験的に食道炎を作成し、対照群と食道炎群の食道粘膜 PD 測定を行い比較することにより、食道炎診断の際の PD 測定の有用性を検討し次の成績を得た。

1) 対照群の胃粘膜 PD は 0 時, 3 時, 6 時の 3 方向で、それぞれ平均 -24.8mV , -21.7mV , -28.2mV であり個体による差が大きかったが、食道粘膜 PD は 0 時, 3 時, 6 時の 3 方向で、それぞれ平均 $+1.8\text{mV}$, $+2.0\text{mV}$, $+1.7\text{mV}$ であり個体による差異は少なかった。

2) 人工胃液滴下注入群では胃粘膜の変化は軽微で、その PD は対照群よりわずかに高値をとる傾向にあったが、食道炎を示した食道粘膜 PD は全例において対照群に比べ $3\sim 7\text{mV}$ の高値を示した。

3) 胆汁・トリプシン液滴下注入群では内視鏡検査では食道炎は軽微で、胃粘膜には著明な発赤やびらんが観察されたが、その PD は胃、食道ともに対照群に比して明らかな高値を示した。

4) Wendel 法・ヒスタミン刺激群では発赤を伴うわずかな胃粘膜変化と全例にびらん・潰瘍型食道炎が観察されたが、PD では胃粘膜は対照

語

群とほぼ同程度の値であったのに対し、食道粘膜は急性実験群より低値であるが対照群と比べるといずれも高値を示した。

5) 食道炎の局在している部では、炎症のある食道粘膜 PD は周囲の正常粘膜 PD と比べて明らかに高値を示した。

6) 食道粘膜 PD は食道内に 0.1N HCl 溶液 ($\text{pH } 1.02$), 0.05 M NaOH 溶液 ($\text{pH } 12.7$) を注入しても変化はみられず、食道粘膜 PD は食道内 pH により影響をうけなかった。

7) 胃および食道粘膜 PD は呼吸停止後速かにその電位差を失った。このことより PD に影響を与える因子の 1 つとして hypoxia が考えられる。

以上のように食道炎群の食道粘膜 PD は対照群に比して明らかに高値を示し、食道炎診断に際し、食道粘膜 PD 測定は有用な検査法であることが示唆された。

稿を終るに臨み、御指導ならびに御校閲を賜った森昌造教授に深甚なる謝意を捧げると共に、終始直接御指導くださった篠福哲彦助教授をはじめ研究に御協力をいただいた渡辺正敏博士他教室の諸先生に深く感謝の意を表します。

文

献

- Andersson, S. and Grossman, M.I. (1965). Profile of pH, pressure, and potential difference at gastroduodenal junction in man. *Gastroenterology* **49**: 364-371.
- Beck, I.T. and Hernandez, N.A. (1969). Transmural potential difference in patients with hiatus hernia and oesophageal ulcer. *Gut* **10**: 469-476.
- Cochran, K.M. and Russell, R.I. (1973). The measurement of gastric transmucosal potential difference through a gastroduodenoscope. *Gut* **14**: 903-904.
- Cooperstein, I.L. and Brockman, S.K. (1958). The electrical potential difference generated by the large intestine: its relation to electrolyte and water transfer. *J. Gen. Physiol.* **30**: 435-442.
- Davenport, H.W., Warner, H.A. and Code, C.F. (1964). Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium. *Gastroenterology* **47**: 142-152.
- Davenport, H.W. (1972). The gastric mucosal barrier. *Digestion* **5**: 162-165.
- Forte, J.G., Adams, P.H. and Davies, R.E. (1963). Source of the gastric mucosal potential difference. *Nature* **197**: 874-876.
- Geall, M.G., Phillips, S.F., and Summerskill, W.H.J. (1970). Profile of gastric potential difference in man. *Gastroenterology* **58**: 437-443.
- Goodman, E.N. (1942). Improved method of measuring the potential difference across the human gastric membranes and its clinical significance. *Surg. Gynecol. and Obstet.* **75**: 583-592.
- Hay, L.J. et al. (1942). The experimental production of gastric and duodenal ulcers in laboratory animals by the intramuscular injection of histamine in beeswax. *Surg. Gynecol. and Obstet.* **75**: 170-182.
- Hernandez, N.A. and Beck, I.T. (1969). Gastroesophageal transmural potential difference measured by a new constant infusion method. *Amer. J. Dig. Dis.* **14**: 206-216.
- Ingram, P.W. and Richards, D.L. (1953). Observations on potential differences of the human stomach by a new electrode and measuring system. *Gastroenterology* **25**: 273-289.

- Khamis, B. *et al.* (1978). Transmucosal potential difference; diagnostic value in gastro-oesophageal reflux. *Gut* **19**: 396-398.
- Kitahara, S. (1967). Active transport of Na^+ and Cl^- by in vitro nonsecreting cat gastric mucosa. *Amer. J. Physiol.* **213**: 819-823.
- Kivilaakso, E., Fromm, D. and Silen, W. (1980). Effect of bile salts and related compounds on isolated esophageal mucosa. *Surgery* **87**: 280-285.
- Mond, R. (1927). Über die elektromotorischen Kräfte der Magenschleimhaut vom Frosch. *Pflüger's Arch. f.d. ges. Physiol.* **215**: 468-480.
- Pulukadang, F. (1978). 消化管粘膜の electrical potential difference の内視鏡直視下誘導とその臨床的応用. 日医大誌 **45**: 263-271.
- Ritchie, W.P. (1975). Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid and ischemia. *Gastroenterology* **68**: 699-707.
- Ritchie, W.P. (1977). Bile acid, the "barrier", and reflux-related clinical disorders of the gastric mucosa. *Surgery* **82**: 192-200.
- Sarre, H. (1934). Beziehungen des Eigenpotentials der Magenschleimhaut des Warmblüters zur Salzsäuresekretion. *Z. Biologie* **95**: 135-145.
- Sawyer, P.N., Rhoads, J.E. and Panzer, R. (1949). An evaluation of electrogastrography in the diagnosis of gastric cancer. *Surgery* **26**: 479-487.
- 食道疾患研究会編 (1978). 食道炎の内視鏡分類 金原出版
- Swyngedauw, J. (1928). Sur l'existence d'une difference de potentiel variable entre la bouche et l'estomac au cours de la sécrétion gastrique. *Compte Rendus de Séances de la Société de Biologie* **98**: 1431-1432.
- 多田正安 (1974). 逆流性食道炎の内視鏡的ならびに病理組織学的研究. 大阪大学医学雑誌 **26**: 105-122.

(1982年4月2日受付)