東海大学医学部内科

柴田 晴通◇ 原沢 茂 三輪 剛

MEASUREMENTS AND COMPARISONS OF GASTRIC EMPTYING AND
ESOPHAGEAL MANOMETRY IN PATIENTS WITH REFLUX ESOPHAGITIS

Harumichi SHIBATA, MD, Shigeru HARASAWA MD and Takeshi MIWA, MD

Department of Internal Medicine, School of Medicine Tokai University, Isehara

概要 本研究は逆流性食道炎の病態生理に関し、胃排出能の面と食道機能との関係を検討した。1) 下部食道括約部圧 (LESP) は低値傾向、食道acid clearing (=AC)は有意差をもつて延長していた。2) 逆流性食道炎患者における胃排出能は全体では有意差をもつて遅延していた。3) 胃排出能試験で $7.0\mu\text{g/ml}$ 以下の胃排出能遅延群と $12.0\mu\text{g/ml}$ 以上の胃排出能亢進群に分けて見ると、遅延群ではLESPは正常範囲であるのに対し、亢進群では有意差をもつてLESPは低値を示した。4) 食道ACは胃排出能遅延群、亢進群ともに延長していた。以上より逆流性食道炎の病態にはLESPの低値、食道ACの延長に加え胃排出能の遅延が病因として考えられた。

I. 結 言

胃液や腸液の食道内への逆流によつてもたらされる逆流性食道炎は食道炎の多くを占め、内視鏡的並びに組織学的診断が通常の内視鏡検査時に行なわれている^{1)~3)}。

また本疾患の病態生理について、食道裂孔ヘルニアとの因果関係は古くから論じられており、さらに下部食道括約部圧 (LESP) の低値、食道acid clearing の延長などがすでに解明されている^{4)~10)}。

逆流性食道炎の発生は食道機能異常のみでなく、幽門狭窄など胃内容物の通過障害によつても引き起こされることは考えられ、そこで本研究では逆流性食道炎患者における胃排出能の役割を中心に検討を加え、食道機能と胃機能との相関関係について述べてみたい。

II. 対象および方法

対象： 食道疾患研究会での内視鏡分類により逆流性食道炎と診断され、なおかつ20%以上の肥

満のない成人患者42例である。うち男33例、女9例で平均 51.1 ± 2.8 (SE) 才であつた。

合併疾患として胃炎15例、胃潰瘍7例、十二指腸潰瘍19例、胃・十二指腸潰瘍1例であり、器質的幽門狭窄のあるものは除外した。なお、食道裂孔ヘルニアは12例、28.5%であつた。

方法：

A. 胃排出能試験

対象全42例には試験食負荷によるアセトアミノフェン (APAP) 法¹¹⁾にて胃排出能検査を行ない、負荷後の45分値をもつて胃排出能とした。合せて血中ガストリンの変動並びにガストリン放出反応 (IGR) を測定した。

B. 食道内圧、LESPの測定

測定法はopen-tip infusion methodのstationary pull-throughで測定した。カテーテルはシャウッド社製で内径は1.6mmで材質はポリ塩化ビニールを使用、持続注入ポンプで流量0.3ml/分、pull-through速度5秒毎に5mmで行なつた。内圧は $\text{cm H}_2\text{O}$ で表示した。

C. 食道acid clearing (=AC) test

Boothら⁸⁾の方法に準じて行ない、注入に用いた酸は0.1N塩酸15mlとし、注入後1分間に1回の

〔昭和60年3月30日受稿〕

本論文の要旨は第70回日本消化器病学会総会、ワークショップ：逆流性食道炎をめぐる諸問題の項で発表した (昭和59年3月)。

図1. 逆流性食道炎患者の胃排出能, LESP, acid clearing値とそれぞれの正常対象群との関係

間隔で空嚥下を命じ, pHの変動としてpH 5.0まで上昇する時間(分)で表わした。測定時間内は唾液の嚥下は禁じた。

D. 胃液検査

日本消化器病学会胃液分泌測定法委員会の方法に準じ, tetragastrin 4r/kg筋注で刺激を行ない, BAO, MAOをmEq/hで表わした。

E. 推計学的検討

各検査群での成績を平均±SEで表示し, 有意差検定unpaired Student's "t" testにて行ない, p<0.05をもつて有意差とした。

III. 成 績

1. 胃排出能, LESPおよび食道ACとの関係

胃排出能, LESP, 食道ACについて, 逆流性食道炎患者群と正常対象群との成績を一覧にして表1に示した。なお胃排出能の正常対象群は正常ボランティア15人で, 男3人, 女12人の平均33.0±3.1(SE)才であり, LESPと食道ACの食道内圧検査の正常対象群は胸やけ等の症状のない, 内視鏡検査で逆流性食道炎を有さない成人10例で, 男7人, 女3人の平均47.2±4.9(SE)才である。これに基づいた推計学的検討を加えたグラフを図1に表わした。胃排出能では本疾患群全42例は6.9±0.6μg/mlで正常対象群9.4±0.6μg/mlに比し, p<0.025をもつて有意差を認める遅延を示した。LESPに関しては有意差は認めないものの本疾患

表1. 逆流性食道炎患者の胃排出能, LESP, acid clearing値

	Reflux Esophagitis	Normal Subject
Gastric Emptying μg/ml	6.9 ± 0.6 n=42	9.4 ± 0.6 n=15
LESP cmH ₂ O	12.4 ± 0.9 n=27	15.5 ± 1.7 n=10
Acid Clearing min	20.4 ± 1.7 n=23	11.4 ± 0.9 n=10

Mean ± SE

群では12.4±0.9cmH₂Oと低値の傾向にあつた。さらに食道ACでは本疾患群は20.4±1.7分で正常対象群の11.4±0.9分に比しp<0.05の有意差を認める延長を示した。

次に胃排出能試験において, 胃排出能正常群を除く7.0μg/ml以下の胃排出能遅延群と12.0μg/ml以上の胃排出能亢進群に分けて検討した。遅延群は14例, 亢進群は7例あり, これら2群においてLESP, 食道ACとをのの比較検討した(図2, 図3)。

胃排出能遅延群に関して, LESPは14.4±1.4cmH₂Oで正常対象群との間に差を認めず, 胃排出能亢進群におけるLESPは9.2±0.8cmH₂Oで正常対象群との間にp<0.05の有意差をもつて低値を示した(図2)。つまり胃排出能が亢進している群は全42例中7例あり, この群では主にLESPの有意な低値が認められた。

Gastric Emptying
Delayed Group < 7.0 $\mu\text{g/ml}$, 14 cases
Rapid Group > 12.0 $\mu\text{g/ml}$, 7 cases

図2. 胃排出能遅延群、亢進群とLESとの関係

図3. 胃排出能遅延群、亢進群と食道acid clearingとの関係

同様の検討を食道ACに関して行なった。胃排出能遅延群、亢進群ともに正常対象群に比し $p < 0.05$ の有意差をもつて遅延していた(図3)。しかし、両者間に差は認められなかった。

2. 胃液検査成績

本疾患対象患者29例に胃液検査を行ない、全体ではBAO 1.74 ± 0.49 mEq/h, MAO 9.57 ± 1.24

Gastric Emptying (GE)
Delayed Group < 7.0 ng/ml, n=13
Rapid Group > 12.0 ng/ml, n=8

図4. 胃排出能遅延群、亢進群とBAO, MAOそれぞれの関係

LES
Low level ≤ 10 cmH₂O, n=16
Normal level > 10 cmH₂O, n=10

図5. LESの10cmH₂O以下、以上の群とBAO, MAOそれぞれの関係

mEq/hであつた。

胃排出能, LES, 食道ACそれぞれの成績とBAO, MAOとの関係を検討した。

胃排出能遅延群(7.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下)と胃排出能亢進群(12.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上)に分けて、それぞれとBAO, MAOとの関係を図4に示したが、これらでは明らかな関係は認められなかった。

LESは正常圧15.5 ± 1.7 cmH₂Oであることから、LES 10.0 cmH₂O以下の低圧群と10.0 cmH₂O以上の群とに分けて、おのおのとBAO, MAOとの関係を図5に示すと、LESが10.0 cmH₂O以上に保たれている群の方がLESの低圧群よりもBAO, MAOは低い傾向にあつた。しかし有意差は認められなかった。

図 6. 食道acid clearing, 20分以上遅延群, 以下の群とBAO, MAOそれぞれの関係

次に食道ACを20分以上の高度延長群と20分以下の群とに分けて, おのおのとBAO, MAOとの関係を図 6 に示すが明らかな関係は認められなかった。

3. 血清ガストリン値の成績

空腹時ガストリン (FGL) と試験食負荷後のガストリン放出反応 (IGR) について27例に行なつたところ, 全体ではFGLは 57.6 ± 5.1 ng/mlを示し, IGRは 1.25 ± 0.16 であつた。逆流性食道炎のない対象群19例では, FGL 32.9 ± 4.2 ng/ml, IGR 2.2 ± 0.4 であつた。本疾患患者のIGRは対象群に比し, 低値の傾向にあつた。

次に胃排出能, LESP, 食道ACそれぞれとFGL, IGRとの関係を検討した。

胃排出能遅延群 ($7.0 \mu\text{g/ml}$ 以下) と胃排出能亢進群 ($12.0 \mu\text{g/ml}$ 以上) とに分けて, おのおのFGL, IGRとの関係を図 7 に示すが, 明らかな関係は認められなかった。

LESPを $10.0 \text{cmH}_2\text{O}$ 以下の低圧群と $10.0 \text{cmH}_2\text{O}$ 以上の群とに分けて, それぞれFGL, IGRとの関係を図 8 に示すものの, これらの間には有意な関係は認められなかった。しかしLESP低圧群がLESP $10.0 \text{cmH}_2\text{O}$ 以上の群に比し, IGRは低値の傾向にあつた。

図 7. 胃排出能遅延群, 亢進群とFGL, IGRそれぞれの関係

図 8. LESPの $10 \text{cmH}_2\text{O}$ 以下の群, 以上の群とFGL, IGRそれぞれの関係

図 9. 食道acid clearing 20分以上遅延群, 20分以下の群とFGL, IGRそれぞれの関係

食道ACを20分以上の高度延長群と20分以下の群とに分けて、それぞれFGL, IGRとの関係を図9に示すが、明らかな関係は認められなかった。

IV. 考 案

逆流性食道炎は胃液や胆汁、膵液などが食道内へ逆流することによって発生するが、逆流が生じても必ずしも食道炎となるわけではない。

本疾患の病態生理に関して、LESPの低値による逆流防止機構の破綻と逆流内容物の排除障害などが考えられる。その結果、下部食道粘膜を損傷して逆流性食道炎を生ずるとされている^{6)~10)12)13)}。

Boothら⁸⁾とStanciuら⁹⁾は食道内圧および食道acid clearing testは食道機能を総合的に把握する上で有用な検査であるとし、彼らの報告では逆流性食道炎の有無並びにその程度と、食道内圧および食道ACとの間には有意な相関関係がみられたとしている。

著者らの検査成績でもLESPの低値と食道ACの有意な延長を示し、ほぼ同様の結果であった。LESPの低値と食道ACの延長、すなわち食道内への逆流と逆流内容物に対するwash outの破綻は本疾患の発症に重要な因子となつていることは問題ない。

また食道機能異常とは無関係と考えられている幽門狭窄に伴う逆流性食道炎も臨床上経験するものであり、胃の機能としての胃排出能の面から逆流性食道炎を検討することは、意味のあるものと考えられる。

今回はアセトアミノフェン法を用いて、試験食負荷による胃排出能の面から食道機能との関係を検討した。その結果逆流性食道炎と診断した本疾患患者全42例に対して行なつた胃排出能試験の成績は、正常対象群よりも有意差をもつて遅延していた。したがって胃排出能の遅延も本疾患の病態生理に関与していることが示唆された。

同様の報告はRichardらがアイソトープ法による試験食負荷後の胃排出能について、逆流性食道炎患者群では正常対象群に対して有意に遅延していたと述べている¹⁴⁾。

さらに正常対象群の胃排出能が $9.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ であることから、 $7.0 \mu\text{g/ml}$ 以下の胃排出能遅延群と $12.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の胃排出能亢進群に分けて、胃排出能異常例で検討してみた。胃排出能遅延群でのLESPはほぼ正常に保たれており、これに対して胃排出能亢進群でのLESPは有意差をもつて低値を示した。このことはLESの圧が正常範囲に保たれても、胃排出遅延が起これば逆流性食道炎の発症に関与してくることが考えられ、逆に胃排出能が正常以上に亢進している群については従来の報告のごとく、LESPの低値による逆流が考えられる。また胃排出能遅延群、亢進群のいずれの群においても、総合的な食道機能であるacid clearingは延長していたことは当然の結果と考えられる。

次にLESPの機能と各種消化管ホルモンの関係であるが、CastellおよびHarrisがペンタガストリンはLESPを著しく上昇させることを報告し、広く注目されることとなつた¹⁵⁾。以来ガストリンがLESPを上昇、一方セクレチン、コレシストキニン、グルカゴンがLESPを低下させることがわかっており、他の消化管ホルモンについてもLESPとの関係が解明されている¹⁶⁾。食事の摂取とくに蛋白食摂取がLESPの上昇とともに、血中ガストリン値の増加を促すと考えられている¹⁷⁾。すなわち食事摂取後に内因性ガストリンの上昇がみられ、LESPが上昇することによって逆流防止機構が働くと考えられる。

著者らが施行した胃排出能検査の試験食は200 ml—200kcal、蛋白質9.8g含有の流動食であり、内因性ガストリンの放出は認められるものと考えられる。これを踏えて検討すると逆流性食道炎患者群は対象群に比し、空腹時ガストリンについては差は認められないものの、試験食負荷後のガストリン放出能IGRについては低値の傾向にあつた。

またLESPとIGRについて興味ある結果が認められた。つまりLESPを $10.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 以下の低圧群と $10.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 以上の群とに分けてみると、LESP低圧群のIGRはLESP $10.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 以上群のIGRに比し、より低値の傾向にあつた。

これらのことは、LES調節の主役を演じている内因性ガストリンの食事摂取後の放出能(IGR)の低値が本疾患の逆流防止機構に関与していると考えられ、同様の報告をComdrらがしており、彼らも試験食に対して逆流性食道炎患者は正常対象群に比し、有意差をもつてIGRの低値が認められたと述べている¹⁸⁾。

最後に逆流性食道炎患者の胃液酸度BAO, MAOについて述べてみたい。本疾患群のBAOは $1.74 \pm 0.49 \text{ mEq/h}$ 、MAOは $9.57 \pm 1.24 \text{ mEq/h}$ であり、必ずしも高酸ではなく、本疾患患者の平均年齢 51.1 ± 2.8 才を考慮しても、正酸またはそれ以下であった。

Matikainen Mらは逆流性食道炎患者の男性についてのみBAO, MAOともに正常対象群に比し有意に高値を示したと述べ、さらに男女とも本疾患患者群の方が食道への酸逆流時間は正常対象群に比し、有意に長いと報告し、本疾患の病態には胃酸分泌能の高酸と逆流時間が関係していると述べている¹⁹⁾。

しかし、逆流性食道炎の発生要因は胃全摘後にも発生することを考えると、酸のみでなく胆汁や膵液などの逆流も重要な要素であることから必ずしも胃液の高酸例とは限らないと考えられる²⁰⁾。

以上、逆流性食道炎患者を対象に食道機能であるLESP, acid clearingと胃機能である胃排出能、胃酸分泌能、血清ガストリン値などそれぞれの相関関係を検討したところ、LESPの低値と食道acid clearingの延長は当然の結果であつたが、胃排出能の遅延も発生要因に重要であることが認められた。

結 論

逆流性食道炎の病態生理に関し、胃排出能の面から次の結論が得られた。

- 1) LESPは低値傾向、食道acid clearingは有意差をもつて延長していた。
- 2) 胃排出能は全体では有意差をもつて遅延していた。
- 3) 胃排出能試験で $7.0 \mu\text{g/ml}$ 以下の遅延群と $12.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の亢進群に分けると、胃排出能遅

延群ではLESPは正常範囲、胃排出能亢進群ではLESPは有意差をもつて低値を示した。

これらより逆流性食道炎の病態にはLESPの低値、食道acid clearingの延長に加え胃排出能の遅延が病因として考えられた。

文 献

- 1) 遠藤光夫, 他: 逆流性食道炎の内視鏡診断. 胃と腸 7: 1305, 1972.
- 2) 木暮 喬, 他: 食道炎の診断と経過—病理組織と対比した内視鏡診断基準—. 胃と腸 7: 1293, 1972.
- 3) 原沢 茂, 他: 食道胃接合部の形態と食道機能との関係についての検討—逆流性食道炎を中心として—. Gastroenterol End 24: 422, 1982.
- 4) Dyer NH, Pridie RB: Incidence of hiatus hernia in asymptomatic subjects. Gut 9: 696, 1968.
- 5) Wright RA, Hurmitz AL: Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis. Dig Dis Sci 24: 311, 1979.
- 6) Dodds WJ, et al: Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. New Engl J Med 307: 1547, 1982.
- 7) Ahtaridis G, et al: Lower esophageal sphincter pressure as an index of gastroesophageal acid reflux. Dig Dis Sci 26: 993, 1981.
- 8) Booth CD, et al: Acid clearing from the distal esophagus. Arch Surg 96: 731, 1968.
- 9) Stanciu C, Bennett JR: Oesophageal acid clearing: One factor in the production of reflux oesophagitis. Gut 15: 852, 1974.
- 10) Hendrix TR, Yardley JH: Consequences of gastroesophageal reflux. Clin Gastroenterol 5: 955, 1976.
- 11) 原沢 茂, 他: Acetaminophen法による胃排出機能検査法. 医学のあゆみ 100: 632, 1977.
- 12) Skinner DB, Demester TR: Gastroesophageal reflux. Curr Probl Surg 13: 62, 1976.
- 13) 幕内博康, 他: 逆流性食道炎の診断と治療—逆流性食道炎の発生機序を中心に—. 日消外会誌 12: 486, 1979.
- 14) Richard W, et al: Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. Gastroenterol 80: 285, 1981.
- 15) Castell DO, Harris LD: Hormonal control of gastroesophageal-sphincter strength. New Engl J Med 282: 886, 1970.
- 16) 常岡健二, 他: 下部食道括約筋の生理と臨床. 内科 43: 208, 1979.

-
- 17) Nebel OT, et al: Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. Gastroenterol 60: 778, 1972.
 - 18) Comdr LT, et al: Measurements and comparisons of lower esophageal sphincter pressures and serum gastrin levels in patients with gastroesophageal reflux. Gastroenterol 67: 415, 1974.
 - 19) Matikainen M, et al: Gastric acid secretion, oesophageal acid reflux, and oesophagitis in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux. Scand J Gastroenterol 16: 1043, 1981.
 - 20) Morrow D, Passaro ER: Alkaline reflux esophagitis after total gastrectomy. Amer J Surg 132: 287, 1976.
-