

## 皮膚に対するフェノール類の作用 II

フェノールおよびその2価, 3価異性体の遅延型感作性と  
牛血清アルブミンとの結合性

政本幸三 高瀬吉雄  
信州大学医学部皮膚科学教室

### Action of Phenols on the Skin II Delayed Contact Sensitivity and Bovine Serum Albumin Binding of Mono-, Di- and Trivalent Phenols

Yukimitsu MASAMOTO and Yoshio TAKASE  
Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

Delayed contact sensitivity and bovine serum albumin binding of phenols were studied in relation to their chemical structure. In both subcutaneous and split-adjuvant sensitizing methods, catechol, pyrogallol and hydroquinone showed a high sensitization, while phenol and resorcinol produced no sensitization of guinea-pig skin. In the ultrafiltration method, the binding capacities of phenol or hydroxyhydroquinone to bovine serum albumin were higher and were irreversible, but those of catechol, resorcinol, hydroquinone, pyrogallol and phloroglucinol were lower and these bound phenols were partially reversible and recovered as free phenols by phosphate buffer dilution.

The bovine serum albumin binding capacity of phenols was shown to be unrelated to their chemical structure and also their delayed contact sensitizing capacity. *Shinshu Med. J.*, 31: 522-528, 1983

(Received for publication June 18, 1983)

**Key words:** phenols, delayed contact sensitivity, protein binding

フェノール類, 皮膚感作性, 蛋白結合性

### I 緒 言

フェノール(水酸基1ケ, 1価), レゾルシン(水酸基2ケ, 2価)およびピロガロール(水酸基3ケ, 3価)などのフェノール類は2価以上の場合は, その水酸基の位置の相互関係によりオルト, メタそしてパラフェノールと呼ぶ。これらは古くより皮膚科領域において各種の治療目的に, また化粧品領域では殺菌・防腐および染色の目的に好んで用いられてきた。そのためフェノール類に感作されることも少くない。今日

でも湿疹・皮膚炎群患者にはフェノール類貼布試験陽性者を相当認める。

著者らは前報にてフェノール類のモルモット皮膚一次刺激性試験と培養細胞レベルでの毒性試験を行い, それらの化学構造との関係について比較研究した。その結果, フェノール類の皮膚一次刺激性および培養細胞レベルの毒性が反応基の水酸基がメタ位ではみられないのに, オルトおよびパラ位ではみられることを第1報として報告した<sup>1)</sup>。

本報ではフェノール類の感作性と化学構造との間に

前報と同様の関係が成立するかを確かめる目的で、モルモット皮膚での皮下投与方法、スプリット—アジュバント法による感作性試験および牛血清アルブミンとの結合性を測定し、比較検討した結果を報告する。

II 実験材料と方法

A 実験材料

使用した検体は図1に示す一連のフェノール化合物である。検体はすべて東京化成工業のものを特に精製せず使用した。

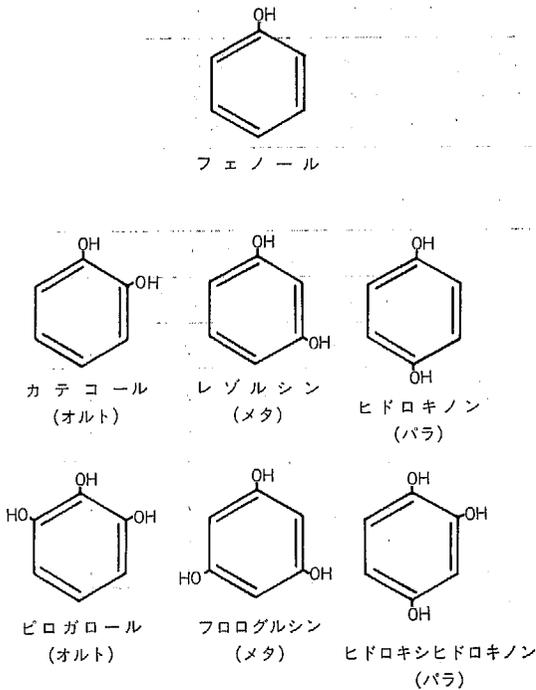


図1 フェノール類の構造 ( ) : 異性体名

表1 皮膚刺激性の評価

判定	刺激性
—	透見も陰性
±	透見のみ発赤を認める
+	皮膚面より発赤を認める
++	皮膚面より発赤、浮腫を認める
+++	皮膚面より発赤、浮腫、びらんを認める
####	皮膚面より発赤、浮腫、びらん、潰瘍を認める

B 方法

1 モルモット皮下投与方法による感作性試験

白色ハートレー系モルモット (♀, 平均体重350g) を感作動物とした。検体を0.2M 含む生理食塩水溶液とフロイント完全アジュバントを1:1に混合して終末濃度を0.1Mにし、乳鉢にて乳化したもので感作した。モルモットの頸、足蹠の皮下に1週間に4回、すなわち1日1回、1カ所、3日間連続皮下注射 (0.1ml×3)、さらに4日後に再度頸部に1回の計4回の皮下注射を行った。最初の感作日より4週間後、皮内注射および閉鎖貼布試験による惹起を行い、型のごとく皮膚表面より肉眼判定、さらに屠殺、剝離皮膚を透見し、表1の評価基準にしたがい判定した。

2 スプリット—アジュバント法による感作性試験<sup>2)</sup>

白色ハートレー系モルモット (♀, 平均体重350g) を感作動物とした。検体を0.5M 含有する1%ドデシル硫酸ナトリウム配合カーボポールゲルの約200mgを2×4cmのリント布に塗布し、毛刈りおよび剃毛したモルモットの肩甲骨上に閉鎖貼布24時間行った。この操作を1, 4, 7, 10日目の計4回を行い、3回目 (第7日目) の感作の直前にはフロイント完全アジュバント、各0.05mlを感作部位の4カ所に皮内注射する。その注射部位の上に3回目の閉鎖貼布を行った。4回目は1, 2回目と同様貼布のみ行った。惹起方法は感作開始日より4週間後 (最終感作より約2週間後) に閉鎖貼布で行い、型のごとく皮膚表面より肉眼判定、さらに屠殺、剝離皮膚を透見し、表1の評価基準にしたがい判定した。

3 牛血清アルブミンへの結合率の測定

牛血清アルブミン (Sigma 社製, フラクションV) 10mg/ml 含有0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.0) 4.5mlに検体の0.1%水溶液0.5mlを加えて最終濃度を100μg/mlとし、37°C, 60分反応させた。濾過能を確かめたDIA-FLO membrane centriflo CT-25型 (Amicon 社製) に反応液2mlを入れ、1,000×g, 30分, 5°Cで遠心限外濾過を行った。採取した濾液中の検体濃度Aは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い、表2に示す分析方法で測定した。一方牛血清アルブミン溶液のかわりにリン酸緩衝液 (0.1M, pH7.0) 調製の溶液を同様に処理して得た濾液中の濃度Bを測定し、(B-A/B)×100%の式から蛋白結合率を計算した。結合の可逆性は濾過後の濾紙残渣にリン酸緩衝液を加え、遊離してくる検体濃度より測定した。

表2 HPLC 分析条件

機種：島津 LC-3 A  
 カラム：Nucleosil-10C<sub>18</sub> 4φ×250mm (Nagel)  
 検出器：島津 SPD-2 A  
 検出波長：280nm  
 流速：1ml/min  
 温度：室温

移動相	検体	溶出時間 (min)
5%メタノール含有 水溶液	ヒドロキノン	8.2
	レゾルシン	12.1
5%メタノール含有 0.01M NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH2.5) 水溶液	ピロガロール	8.1
	フロログルシン	8.5
20%メタノール含有 0.01M NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (pH2.5) 水溶液	カテコール	8.7
	ヒドロキシヒドロキノン	4.8
	フェノール	16.5

表3 フェノール類の皮膚一次刺激性\*1

検体	惹起方法 惹起濃度(M)	皮内注射*2			閉鎖貼布*3			
		0.1	0.05	0.01	0.5	0.1	0.05	0.01
フェノール		10/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10	0/10
2 価 群	カテコール	1/10	0/10	0/10	14/14	0/17	0/17	0/12
	レゾルシン	1/10	0/10	0/10	0/9	0/18	0/10	0/8
	ヒドロキノン	2/10	0/10	0/10	8/9	0/15	0/10	0/10
3 価 群	ピロガロール	0/10	0/10	0/10	12/14	0/10	0/10	0/10
	フロログルシン	0/10	0/10	0/10	0/9	0/20	0/10	0/10
	ヒドロキシヒドロキノン	10/10	19/19	35/35	0/9	0/15	0/20	0/19

(\*1) 刺激性はプラス1以上

(\*2) 生理食塩水溶液、モルモット背部、0.05ml皮内注射、注射24時間後判定

(\*3) 吸水軟膏配合、モルモット背部、24時間閉鎖貼布、除去24時間後判定

すなわち、濾紙残渣(蛋白結合物)にリン酸緩衝液2 mlを加え、分散、溶解させ、再度遠心限外濾過を行い、濾液中に回収される遊離検体濃度C<sub>1</sub>をHPLCで測定した。同操作をもう1度行い遊離検体濃度C<sub>2</sub>を測定し、総遊離濃度C(C<sub>1</sub>+C<sub>2</sub>)を求めた。牛血清アルブミン-検体結合物からの検体遊離率はC/B-A×100%の式で計算した。

### III 結果

#### A モルモット皮下投与による感作性試験

##### 1 皮内注射による惹起試験

フェノールの0.1M感動物での皮内注射惹起反応

は、惹起濃度0.05Mで1プラス以上の陽性反応が15匹中0、すなわち0/15、以下同様に0.01Mで0/15であった。

2価群ではカテコールおよびレゾルシンは、惹起濃度0.05M、0.01Mに対しすべて0/15であった。ヒドロキノンでは0.05Mで4/15、0.01Mで0/15であった。

3価群ではピロガロールは惹起濃度0.05Mで14/21、0.01Mで7/21であった。フロログルシンは0.05Mで6/15、0.01Mで2/15であった。ヒドロキシヒドロキノンでは0.05M、0.01Mの惹起濃度は皮膚一次刺激性のため判定不可能であった。

##### 2 閉鎖貼布による惹起試験

表4 フェノール類の遅延型感作性

感作物質		感作方法		皮下注射法				スプリット-アジュバント法		
		惹起方法		皮内注射*1		閉鎖貼布*2		閉鎖貼布		
		惹起濃度 (M)								
		0.05	0.01	0.1	0.01	0.1	0.05	0.01		
	フェノール	0/15	0/15	0/8	0/8	0/10	0/10	0/10		
2 価 群	カテコール	0/15	0/15	3/8	0/8	7/8	4/8	0/8		
	レゾルシン	0/15	0/15	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8		
	ヒドロキノ	4/15	0/15	7/8	1/8	9/10	8/10	3/10		
3 価 群	ピロガロール	14/21	7/21	6/8	3/8	8/8	8/8	3/8		
	フロログルシン	6/15	2/15	1/8	0/8	0/10	0/10	0/10		
	ヒドロキシヒドロキノ	—	—	3/8	0/8	4/11	1/11	0/11		

(\*1) 検体は生理食塩水溶液, モルモット背部, 0.05ml皮内注射, 注射24時間後判定

(\*2) 検体は吸水軟膏配合, モルモット背部, 24時間閉鎖貼布, 除去24時間後判定

フェノールの0.1M感作動物での閉鎖貼布惹起反応は惹起濃度0.1Mで1プラス以上の陽性は8匹中0, すなわち0/8, 0.01Mで0/8であった。

2価群ではカテコールは惹起濃度0.1Mで3/8の陽性, 0.01Mで0/8であった。レゾルシンは0.1Mで0/8, 0.01Mでも0/8であった。ヒドロキノンは0.1Mで7/8, 0.01Mで1/8の陽性を示した。

3価群ではピロガロールは0.1Mで6/8, 0.01Mで3/8の陽性であり, フロログルシンは0.1Mで1/8の陽性, 0.01Mで0/8であった。またヒドロキシヒドロキノンは0.1Mで3/8の陽性, 0.01Mで0/8であった。

皮内注射および閉鎖貼布惹起試験の成績より次のごとく要約することができる。

フェノールは皮内および閉鎖貼布ともに, この条件下では惹起陰性で感作は成立していない。皮内注射惹起は2価群でパラのヒドロキノンが0.05Mで約1/4弱に惹起陽性, 3価群では0.01Mでオルト, メタともに陽性であったが, オルトの陽性率がほぼ40%と高かった。閉鎖貼布では0.1Mで, 2価群ではオルトとパラに, そして3価群ではほぼ3異性体とも陽性, 0.01Mでは2価群のパラと3価群のオルトが陽性であった。

#### B スプリット-アジュバント法による感作性試験

フェノールの0.5M感作動物での閉鎖貼布惹起反応は, 惹起濃度0.1Mで1プラス以上の陽性は10匹中0, すなわち0/10, 0.05Mで0/10, 0.01Mで0/10であった。

2価群ではカテコールは0.1Mで7/8, 0.05Mで4/8

の陽性, 0.01Mで0/8であった。レゾルシンは0.1Mで0/8, 0.05M, 0.01Mでも0/8であった。ヒドロキノンは0.1Mで9/10, 0.05Mで8/10, 0.01Mで3/10の陽性を示した。

3価群ではピロガロールは0.1Mで8/8, 0.05Mで8/8, 0.01Mで3/8の陽性であった。フロログルシンは0.1M, 0.05Mそして0.01Mのいずれの濃度においても0/10で陰性であった。ヒドロキシヒドロキノンは0.1Mで4/11, 0.05Mで1/11, 0.01Mで0/11であった。

以上の成績より次のごとく要約することができる。2価群および3価群のオルト, パラのフェノール群は0.05Mの閉鎖貼布惹起では陽性であり, また0.01M惹起で2価群ではパラ, 3価群ではオルトに陽性であった。しかるにフェノール, レゾルシンそしてフロログルシンなどのメタのフェノール群は閉鎖貼布惹起陰性で感作は成立していない。皮下投与方法とスプリット-アジュバント法による感作性試験ではいずれの場合もオルト, パラ異性体に強い陽性を認めた。

#### C フェノール類の牛血清アルブミンとの結合性

フェノール類と牛血清アルブミンとの結合性を調べるため, 遠心限外濾過法を用い蛋白結合率を測定した。また結合の可逆性についてはリン酸緩衝液を加える希釈抽出法で得られる遊離フェノール量より比較検討した。

フェノールの結合率は51.8%で, その結合体からのフェノールの遊離はほとんど認めなかった。

2価群ではカテコールの結合率は36.4%で, その内

表5 フェノール類の牛血清アルブミン結合性

検 体		結合率 (%)
	フェノール	51.8
2 価 群	カテコール	36.4
	レゾルシン	25.0
	ヒドロキノ	17.0
3 価 群	ピロガロール	13.2
	フロログルシン	20.5
	ヒドロキシヒドロキノ	44.1

検体濃度 100 $\mu$ g/ml, 牛血清アルブミン濃度 1%, 37°C, 60分反応, 遠心限外濾過, 濾液中の検体は HPLC で分析

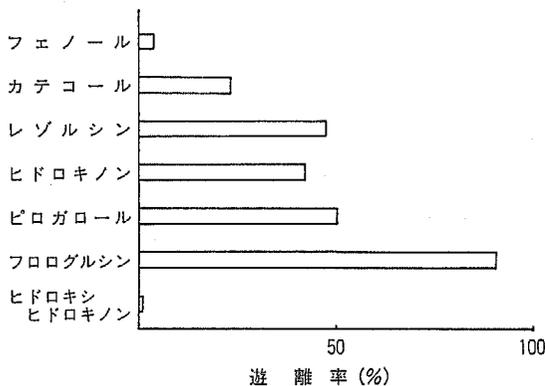


図2 フェノール類-牛血清アルブミン結合物中の遊離フェノール類量

検体濃度100 $\mu$ g/ml, 牛血清アルブミン濃度 1%, リン酸緩衝液 (pH7.0) 中で37°C, 60分反応後, 遠心限外濾過, 濾過残渣をリン酸緩衝液 (pH7.0) に溶解, 遠心限外濾過し, 濾液中の遊離検体量を HPLC で分析

約24%が遊離カテコールとして回収された。レゾルシンの結合率は25.0%で, その内48%が遊離レゾルシンとして回収された。またヒドロキノの結合率は17.0%で, その内約42%が回収された。

3価群ではピロガロールの結合率は13.2%で, その内50%は遊離ピロガロールとして回収された。フロログルシンの結合率は20.5%でその内ほぼ90%が回収された。またヒドロキシヒドロキノの結合率は44.1%で, ほとんど回収されなかった。

以上の成績より次のごとく要約することができる。1価, 2価そして3価フェノールの中でフェノールおよびヒドロキシヒドロキノの牛血清アルブミンとの

結合は非可逆的であるのに対し, 2価群カテコール, レゾルシンそしてヒドロキノおよび3価群のピロガロール, フロログルシンの結合のかなりの部分は可逆的であった。

当初著者はこの実験を開始するにあたり, フェノール類の非可逆性結合の有無とその程度が水酸基のオルト, メタそしてパラの位置に関するか否かを疑っていた。しかしこの結果は関連しなかった。

#### IV 考 察

化学物質の構造と皮膚反応性との間にある種の相関性が存在することは知られている。Takase と Koniishi<sup>3)</sup> はキサンテン系色素の中で光毒性を発現する化合物は構造中にいくつかのハロゲン分子を持つこと, 皮膚構成成分と安定結合し, 皮内残留性が高いこと等の特徴を指摘している。また Baer と Witten<sup>4)</sup> はパラフェニレンジアミンと交差感作性を示すアミノ化合物はパラ位にアミノ基をもつ化学構造が必要であると述べている。

フェノール類の感作性について, Rajka と Blohm<sup>5)</sup> は0.001%濃度のヒドロキノ水溶液を1日1回, 0.1 ml, 10日間連続モルモット皮内に投与することで感作できると報告し, その活性物質としてベンゾキノ生成を想定している。しかし Keil<sup>6)</sup> はレゾルシンで感作された皮膚炎患者がカテコール, ヒドロキノそしてピロガロール等のフェノール類と交差感作性を示すことから, 酸化キノ体生成は考えられないとしている。一方 Nathan と Stern<sup>7)</sup> はレゾルシンの交差反応ではメタ位の水酸基の1つをメチル化すると反応性は弱まり, 両方水酸基をメチル化すると完全に交差反応性が消失すると報告している。彼らの報告はいずれもフェノール類の感作および交差反応には水酸基が重要な役割をはたすことを示している。著者らの成績でもフェノール類の水酸基の結合部位および水酸基の数により感作性が大きく変化することを示した。すなわち構造的にフェノール水酸基に対しオルトおよびパラ位に水酸基をもつ2価, 3価フェノールの感作性は高く, かつ水酸基の増加につれて増大する。メタ位に水酸基をもつ2価のフェノールはいずれの感作法でも感作法を認めなかったが, 3価フェノールでは弱いながらも皮下投与法で感作性を認めた。1価フェノールでは感作性を認めず, オルトおよびパラ位に水酸基をもつフェノールはすでに2価で明らかに感作性を示し, メタ位のは3価で感作性を発現した。

低分子化合物が抗原性を発揮するためにはより大分子量のもの、多くの場合蛋白質と結合して完全抗原になる必要がある。接触皮膚炎の完全抗原化には、低分子化合物はおそらく多くの場合表皮内成分と結合するであろう。しかし蛋白質を含め活性末端結合部位をその物質はもっているという観点から言えば、結合部位をもつ物質は蛋白質でなくとも *in vitro* で大きく、かつ安定な結合をする。長村ら<sup>8)</sup> はε-アミノ基を持つ低分子化合物、cadaverine を用いフェノール系化合物、フェニレンジアミン系酸化染料の結合性を調べ、その結合性の強さと接触皮膚炎患者のパッチテスト、モルモット感作性試験結果ときわめて高い相関性を認めたと報告している。ただし彼らは結合安定性について検討はしていない。著者らはフェノール類の牛血清アルブミンとの結合性について測定した結果、モルモットでの感作性の強さと結合率および結合の強さとの間に相関性は認められなかった。著者はフェノール類と牛血清アルブミンとのインキュベーションを1回、1時間のみで実験を行った。これはフェノール類が急速に酸化され、いくつかの中間体になると予測したためである。このことはフェノール類の検出には便利であるが、フェノール類中間体が感作性の主体である時は、真の抗原性物質と牛血清アルブミンとの結合性を検討していないと言う欠点を含んでいる。したがって難しいことではあるが、インキュベーションタイムの複数設定および各中間体の同定とアルブミンとの結合などを著者は追求したい。しかしこうした欠点をふまえてつづつ中間的結論を下せば、高い結合率を示したフェノールはモルモットでの感作性を示していない。また次いで高い結合率を示すヒドロキシヒドロキノンにおいても感作率は低い。逆に感作性の強いカテコール、ヒドロキノンおよびピロガロールの結合率は低く、かつその内の約20~50%は可逆的な弱い蛋白結合であることが示された。前述のごとく、接触皮膚炎発生には、そして接触一次刺激性発生の一部には、低分子化合物が

表皮細胞の膜、細胞質および核を構成する蛋白質等の不溶性、組織蛋白質と結合すると思われる。このことは可溶性蛋白質と低分子化合物との結合率が低く、同時に結合安定性が小と云うことがもとめられる。我々の場合血清のみならず組織液中に大量かつ流動するアルブミンとの結合性が皮膚の遅延型感作性と正確に負の相関を示したのは当然である。著者は表皮細胞特有の蛋白質であるケラチン、細胞一般の他の蛋白質さらにはヒストンおよび非ヒストン核蛋白質とフェノール類との結合性および安定性が皮膚感作性といかなる関係にあるかを今後検討したい。

## V 結 語

- 1 1価、2価そして3価フェノールの遅延型感作性と牛血清アルブミンへの結合性についてそれらの化学構造と対比しつつ研究した。
- 2 フェノール類の遅延型感作性は皮下投与方法とスプリット-アジュバント法による感作性試験ではいずれの場合もオルト異性体(カテコール、ピロガロール)、パラ異性体(ヒドロキノン、ヒドロキシヒドロキノン)に強い陽性を認めた。3価メタ異性体(フロログルシン)は皮下投与方法でのみ陽性反応を示した。しかしフェノール、2価メタ異性体(レゾルシン)はいずれの感作法でも陽性反応を認めなかった。
- 3 フェノール類の遅延型感作性は水酸基の増加につれ増大する傾向を示した。
- 4 フェノール類の牛血清アルブミンとの結合率は1価、2価そして3価フェノールの中でフェノールとヒドロキシヒドロキノンがもっとも高く、非可逆的結合であるのに対し、2価群の3異性体および3価群のオルトとメタ異性体の結合率は低く、かなりの部分は可逆的結合であった。
- 5 フェノール類の遅延型感作性の強さと牛血清アルブミンとの結合率および結合の強さとの間に相関性は認められなかった。

## 文 献

- 1) 政本幸三, 高瀬吉雄: 皮膚に対するフェノール類の作用. I. フェノールおよびその2価, 3価異性体の皮膚一次刺激性, 培養細胞への毒性. 信州医誌, 28: 367-374, 1980
- 2) Maquire, C. H.: The bioassay of contact allergens in the guinea pig. J Soc Cosmet Chem, 24: 151-162, 1973
- 3) Takase, Y. and Konishi, H.: Protein-combining properties of xanthene dyes in phototoxic cutaneous reactions, Sunlight and Man; Normal and Abnormal Photobiologic Responses. Fitzpatrick, B. T. (ed), pp. 445-457, University of Tokyo Press, Tokyo, 1972

- 4) Baer, R.L. and Witten, V.H. : Allergic eczematous contact dermatitis. In : Year Book of Dermatology and Syphilology, p.7, Chicago, 1956-1957
- 5) Rajka, G. and Blohm, G.S. : The allergenicity of paraphenyldiamine. Acta Derm Venereol (Stockh), 50 : 51-54, 1970
- 6) Keil, H. : Group reactions in contact dermatitis due to resorcinol. Arch Dermatol, 86 : 212-216, 1962
- 7) Nathan, E. and Stern, F. : Chemische Analyse der Hautberemfindlichkeit bei einem Fall von Resorzinidiosynkrasie. Derm Wschr, 91 : 1471-1475, 1980
- 8) 長村洋三, 浦山 功, 竹内吉男, 伊藤正俊, 野上哲則, 石原 勝 : 物質の感作予知のための *in vitro* test の試み. 日皮会誌, 91 : 1502-1514, 1981

(58. 6. 18 受稿)

ショートピックス

## Barrett's Esophagus

(Collective Review)

Berardi, R. S. and Devaiah, K. A.

Surg Gynecol and Obstet, 156 : 521-538, 1983

著者は Barrett's esophagus の定義, 成因, 組織像, 癌との関係, 合併症, X線像, 内視鏡像, 治療等, 本症のはほぼ全般にわたって文献の展望を行っている。Barrett が最初に記載した lower esophagus lined with columnar epithelium の概念は当初は ectopic origin として理解されてきたが, 著者は最近とくに議論の中心となりつつある 後天性発生の 考えに至る経過を詳述している。とくに食道の発生および粘膜上皮の形成過程に関する多数の基礎的業績の引用は巧みで, 本症の後天性発生説を抵抗なく受け入れるような気持ちになる厚みのある記載である。著者はさらに一步進めて, 下部食道の columnar epithelium が噴門部粘膜の伸長によるものか, あるいはびらん, 潰瘍等の再生過程で起こる化生かという問題にまで論及している。

食道癌の中には少数例ながら腺癌がみられるが, その発生母地として粘液腺由来と Barrett's mucosa 由来の2つがあることを主張している。本症の診断についてX線学的には潰瘍, 狭窄等が出現してはじめて診断可能であると述べているが, これは正しいか否か疑問である。この主張について放射線医は恐らく納得しないであろう。最終決定は内視鏡によらねばならないが, 同時に食道裂孔ヘルニアや短食道との関係を明らかにすることの必要性を強調している。この3疾患は逆流性食道炎の原因追及に際して常に議論の多いところである。

治療については狭窄症状が明らかでない場合には酸分泌抑制剤による薬物療法が主体となる。Antireflux operation については未だ十分な follow up data が報告されていないので, 正しい評価ができない現状といってよいようである。狭窄部の切除, 再建については種々の工夫がこらされた報告が紹介されている。しかし, 本症の外科的療法を行う際の外科医の大きな悩みである良性疾患にもかかわらず, 食道癌に準じた大きな手術を行わねばならないという難問に対しては何の解答も与えていない。

(信州大学医学部第2外科学 飯田 太)