

胃食道逆流防止機構

くらもと ひろふみ とりはし しげこ
藏本博史1)、鳥橋茂子2)

- 1) 京都工芸繊維大学繊維学部応用生物学科 助教授
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科機能形態学講座分子細胞学分野 助教授

要旨

胃食道逆流防止機構はいくつかの要素が複合的に機能することで成立する。形態学的には三大要素として横隔膜脚、His 角、そして Lower esophageal sphincter (LES) が挙げられる。横隔膜脚は急激な腹圧上昇に対し食道裂孔において逆流防止作用がある。His 角は胃の内斜筋が肥厚する事で粘膜が隆起し、主として胃底部の内圧上昇時に逆流防止効果がある。LES は輪走筋の部分的な肥厚に相当し、迷走神経や壁内神経の巧妙な調節により嚥下などの刺激に対応して収縮と弛緩を生じ、内容物の通過や逆流防止に機能している。

Key words

下部食道括約筋、横隔膜脚、ヒス角

本文

胃と食道は本来形態学的にも生理学的にも異なった器官であるがその境界部には胃と十二指腸の境界部に相当する目立った閉鎖機構は存在せず、一見連続しているように見える。しかし胃から食道への逆流はまれにしか生じない。従って何らかの逆流防止機構が存在すると思われる。この胃食道逆流防止機構を形態学的に明らかにすることは病態である逆流症を考える基礎となる。この逆流防止機構はいくつかの要素が複合的に作用する結果であるがここでは主たる要素である横隔膜脚、His 角、Lower esophageal sphincter (LES)についてまとめる。

1. 横隔膜脚と横膈食道膜

下部食道が横隔膜を貫通する食道裂孔では、通常横隔膜の右脚から延びる筋束が食道を取り巻いている(図1)。この筋束は呼吸により横隔膜が規則的に収縮する際、

同時に収縮して食道裂孔で食道壁を締めるように作用する。通常の吸気ではその圧力は10-20mmHg程度であるが、横隔膜が強く収縮すると100mmHgに達することもある1)。腹圧が急上昇するような時にはこの横隔膜脚による食道裂孔の締めつけは食道への逆流を防ぐ上で重要な役割を果たしている。また常に動きのある横隔膜と食道が位置関係を正常に保っているのは横膈食道膜の発達による。この横膈食道膜は図2のように腹膜と横隔膜の間にある横隔膜下面の筋膜が食道裂孔で上葉と下葉に分かれて形成している。下葉は短くて噴門のすぐ上方で食道壁に結合しているが、上葉は食道裂孔を通りぬけて上行し横膈膨大部の上縁で食道外膜や一部は粘膜下層に結合している。この膜は膠原線維や弾性線維にとみ、柔軟性があるので食道と横隔膜の相互位置関係を保つのに役立つと共に、神経の通路としても機能している。横膈食道膜の発達は個人差があり、また年齢による差も大きい。新生児では発達が悪く、高齢者では脂肪組織が増加し膜の柔軟性が著しく低下する。この横膈食道膜の働きが弱い事が裂孔ヘルニアの一因となり、さらには横膈膜脚の逆流防止機構が働かない要因にもなっている2)。

2. His 角

胃の筋層は三層構造をとると言われるが、筋層の厚さや走行は一定ではなく著しい部位差がある。特に内斜走筋は食道輪走筋の左半分が継続した形で胃体部と胃底部に分布するが、小湾からやや離れた前壁と後壁に偏って走行する(図3)。この内斜筋の筋束がHis角を形成する上での主体となっている。His角では内斜筋がやや肥厚し、筋束を被う粘膜は内腔に隆起している(食道噴門弁ともいう)。これだけでは食道を閉ざすに不十分であるが、胃底部圧が昂進すると食道の管腔を狭める方向に粘膜が突出し、ある程度胃から食道への逆流を防ぐ役割を果たしている。

3. 下部食道括約筋(Lower esophageal sphincter)

噴門には厳密な意味での括約筋に相当する筋束は存在しない。しかし図3で示されるように、His角を形成する内斜筋と小湾の口側を走る中輪走筋が互いに交差する様に走り、管腔をループ状に取り巻くさまを幽門括約筋に対して噴門括約筋と呼ぶこともある。この内斜筋と中輪走筋は全く形態学的にも生理学的にも独立した筋でしかも厚さが最大

になるレベルが異なっている3-5)。His角を形成する内斜筋の方がより口側で肥厚している。いずれも粘膜上皮が重層扁平上皮(食道タイプ)から単走円柱上皮(胃型)へと移行するすぐ肛門側で厚さが最大となる(図4)。一般に小彎側の中輪走筋の方が生理学的に神経による調節機構が発達し噴門の開閉に重要である為、これを下部食道括約筋(LES)と呼ぶことが多い。本稿でもそれに従うことにする。

4. LESの神経支配

通常、噴門部は胃液が食道内に逆流するのを防ぐために閉じているが、食物が食道を通過して胃に入る際にはLESは弛緩する必要がある。LESの運動は、嚥下や食道の蠕動運動および胃壁の伸展などによって活性化される中枢神経による支配とそれらから情報を受け取り、作動する食道壁内神経による局所的な支配の二種類の神経支配によって統合的に調節されている(図5)。

ネコの実験では、食物が咽頭で嚥下されると、この時点ですでにLESは弛緩する。嚥下の刺激はその反射によって延髄の迷走神経背側運動核(DMV)に位置する一部のニューロンを活性化し、それらのニューロンに由来する迷走神経の遠心枝(vagal efferent)が(LESを含む)下部食道壁内にある筋層間神経叢の抑制性ニューロンに効果を及ぼす。しかし、食物がLESを通過する際には、その刺激がDMVに分布する別のニューロンを活性化し、それらの迷走神経遠心枝が今度は食道壁内の促進性ニューロンに働き、逆にLESの収縮に向かわせる6)。また、食物が食道の途中を通過する時も、LESの弛緩は生じている2)。このように食物の伸展刺激から、DMVニューロン⇒迷走神経遠心枝⇒筋層間神経叢のニューロン、という一連の神経反射経路によって、LESの開閉運動は調節されていると考えられている。嚥下およびバルーンの食道伸展刺激によるLESの弛緩作用の最終的なメディエーターは、一酸化窒素(NO)であることがオポッサムのLESの薬理学的実験によって示されている7)。また、モルモットLESの神経支配に関する形態学的研究によると、LESを含む下部食道にある筋層間神経叢に分布する多数のNO作動性ニューロン(inhibitory neuron)がLESへ投射している8)。以上のことから、LESの弛緩は迷走神経遠心枝を介して、筋層間神経叢に局在するNO作動性ニューロンからのNO放出によって惹起されるものと推測される(図6)。さらには、LES領域の平滑筋や筋層間神経叢にはVIP9)、エンケファリン10)、ガラニン11)などのニューロペプ

チド含有神経が分布しており、これらのペプチドも NO と同様に LES に対して抑制的に作用するようである。一方、迷走神経遠心枝を介した LES の収縮の効果⁶⁾は筋層間神経叢に存在するアセチルコリン作動性ニューロン(excitatory neuron)に依存しているものと考えられている。また、迷走神経求心枝も LES 運動に関与している。知覚神経における痛みの伝達物質として知られているサブスタンス P (SP)を含有する神経線維が LES の平滑筋や筋層間神経叢に多数分布している¹²⁾。イヌやフェレットの LES に SP を投与すると、結果的に弛緩を引き起す^{13) 14)}。この効果は知覚神経と壁内の抑制性(NO)ニューロンの機能的な連絡経路に依存するものであると解釈されている¹⁴⁾。

LES の神経支配に関しては最近カハールの介在細胞 interstitial cells of Cajal (c-Kit 陽性細胞)が重要な役割を果たしている事が示されている。例えばマウスの LES では NO の神経伝達を増強し、この細胞を欠損するミュータントではその抑制性神経伝達効果が著しく阻害されている¹⁵⁾。しかしその神経伝達調節のメカニズムはまだ解明されておらず不明の点が多い。

引用文献

- 1) Mittal PK, Rochester DF, McCallum RW : Effect of the diaphragmatic contraction on lower oesophageal sphincter pressure in man. *Gut* 28: 1564–1568, 1987
- 2) Patti MG, Gantert W, Way LW : Surgery of the esophagus. *Anatomy and Physiology. Surgical Clinics of North America* 77: 959–969, 1997
- 3) Liebermann–Meffert D, Allgöwer M, Schmid P, Blum A : Muscular Equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 76: 31–38, 1979
- 4) Stein HJ, Liebermann–Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR : Three–dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* 117: 692–698, 1995
- 5) Liu J, Oarashar VK, Mittal RK : Asymmetry of lower esophageal sphincter pressure: is it related to the muscle thickness or its shape? *Am. J. Physiol.* 35: G1509–G1517, 1997
- 6) Rossiter CD, Norman WP, Jain M, Hornby PJ, Benjamin S, Gills RA : Control of lower esophageal sphincter pressure by two sites in dorsal motor nucleus of the vagus. *Am J Physiol* 295: G899–G906, 1990.
- 7) Paterson WG, Anderson MAB, Anand N: Pharmacological characterization of lower esophageal sphincter relaxation induced by swallowing, vagal efferent nerve stimulation, and esophageal distension. *Can J Physiol Pharmacol* 70:1011–1015, 1991.
- 8) Brookes SJH, Chen BN, Hodgson WM, Costa M: Characterization of excitatory and inhibitory motor neurons to the guinea pig esophageal sphincter. *Gastroenterology* 111:108–117, 1996.
- 9) Rattan S, Said SI, Goyal RK: Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on the lower esophageal sphincter pressure(LESP). *Proc Soc Exp.Biol Med* 155: 40–43, 1977.
- 10) Howard JM, Belsheim MR, Sullivan SN: Enkephalin inhibits relaxation of the lower esophageal sphincter. *Br Med J* 285:1605–1606, 1982.
- 11) Lichtenstein GR, Reynolds JC, Ogorek CP, Parkman HP: Localization and inhibitory

actions of galanin at the feline lower esophageal sphincter. *Regul Pept* 50:213–222, 1994.

- 12) Sandler AD, Maher JW, Weinstock JV, Schmidt CD, Schlegel JF, Jew JY, Williams TH: Functional and morphological characteristics of neuronal substance P in the canine gastroesophageal junction. *J Surg Res* 55:372–381, 1993.
- 13) Sandler AD, Maher JW, Weinstock JV, Schmidt CD, Schlegel JF, Jew JY, Williams TH: Tachykinins in the canine gastroesophageal junction. *Am J Surg* 161:165–170, 1991.
- 14) Blackshaw LA, Dent J: Lower oesophageal sphincter responses to noxious oesophageal chemical stimuli in the ferret: involvement of tachykinin receptor. *J Auton Nerv Syst* 66:189–200, 1997.
- 15) Ward SM, Morris G, Reese L, Wang XY, Sanders KM. : Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology*. 115 : 314–29 1998.

図の説明

図 1

横隔膜右脚と食道裂孔

脊柱から延びる横隔膜右脚は横隔膜の食道裂孔で食道を取り巻き、吸気時の横隔膜収縮は右脚を介して食道をゆるく締めるように作用する。

図2

食道裂孔における横膈食道膜

横隔膜下面の筋膜から延びる横膈食道膜は上葉と下葉に分かれて横隔膜と食道の位置関係を保持している。

図3

胃の筋層

胃の噴門をリング状に取り巻く括約筋は存在しない。内斜筋の口側部が肥厚して His 角を形成し、中輪走筋の口側部がいわゆる LES となっている。

図4

イヌ LES の組織切片アザン染色写真

食道の粘膜(赤く染まる)が胃の粘膜(青く染まる)へ移行したすぐ肛門側に LES の肥厚部が存在する。

図5

食道下部および LES の神経支配。

迷走神経は食道下部および LES における筋層間神経叢の抑制性および促進性ニューロンを支配し、さらにそれらは食道下部の平滑筋や LES に効果を及ぼしている。

図6

ラット LES の凍結切片免疫染色写真。(A と B は同一切片。)

A: アセチルコリン合成酵素である choline acetyltransferase(ChAT)の分布を赤の蛍光色

素で染め出している。B: 一酸化窒素合成酵素である nitric oxide synthase(NOS)の分布を緑色の蛍光色素で示している。

LESの内輪筋層(I)には多数のChATあるいはNOS陽性神経線維が分布しているが、外縦筋層(O)には陽性神経線維は比較的少ない。筋層間神経叢のニューロンの集合である神経節(矢印)には、多数のNOS陽性ニューロン(A)が局在し、そのニューロンを多数のChAT陽性神経終末(B)が取り囲んでいる。