



慢性酸型逆流性食道炎モデルにおける ランソプラゾールの作用の検討

Effects of lansoprazole on chronic acid reflux esophagitis in rats

浅岡 大介
(Daisuke Asaoka)

順天堂大学医学部消化器内科



はじめに

近年、食生活の欧米化・*Helicobacter pylori*の低感染率化・高齢化社会などを背景に、逆流性食道炎を含めた胃食道逆流症(gastro-esophageal reflux disease; GERD)は増加傾向にある。GERDのうち、内視鏡的にびらんを認める逆流性食道炎は、バレット上皮、バレット腺癌発症のリスクを高めるとされているが、その発症・病態に関してはいまだ不明な点が多い。一方GERDの中で、定型的症状を有しながらも内視鏡的には明らかかなびらんを認めない内視鏡陰性GERD(non-erosive GERD; NERD)も、わが国ではGERD患者の7~8割を占めるとされ、その症状の強さと低いQOLの点から注目されている疾患である。こうしたGERDへの関心の高まりを背景に、世界的にもGERDの定義が定められ、その中では、食道外症候群である逆流性喘息や逆流性喉頭炎といった疾患もGERDとの関連性を取り上げられている。しかしながら、これらGERD・NERD関連疾患を検討していくうえで、ヒトを対象にした研究には限界があり、動物実験モデルを用いた詳細な検討が不可欠である。そこでわれわれは、ラット慢性酸型逆流性食道炎モデルを用いて検討してきた。



慢性酸型逆流性食道炎モデルにおける食道粘膜防御機構の変化

近年、幽門近傍の十二指腸にネラトンカテーテルを被覆縫着することにより胃液の十二指腸への排出を遅延させ、前胃・腺胃境界部を結紮することによって胃液の食道内への逆流を促進し慢性的に逆流性食道炎を発生させるモデルがOmuraら¹⁾により開発された。われわれは、さらにこのモデルを一部改変したモデルを作成した。このモデルでは、慢性的な逆流性食道炎の発症の経過を詳細に観察することが可能であり、われわれが臨床で経験する逆流性食道炎に類似した生理的なモデルといえる。逆流性食道炎は胃液の逆流による攻撃因子と、唾液・食道運動機能・下部食道括約筋(lower esophageal sphincter; LES)圧・TLESR(transient LES relaxation)・食道粘膜防御機構などによって構成される防御因子との不均衡によって生じると考えられている。われわれはこのうち食道粘膜防御機構に注目し、胃液の逆流による食道上皮の細胞間結合(タイト結合)への影響を検討するため、食道上皮におけるタイト結合蛋白の発現変化を観察し、その結果、慢性酸型逆流性食道炎モデルではタイト結合蛋白の発現が変化していることを発見した。そして、肉眼的にびらんを認めない正常な食道粘膜において、すでに粘膜下でmicroscopicな変化をきたしていることを明らかにした。こうした食道粘膜防御機構の破綻と

同時に、食道上皮下ではすでに多核白血球の浸潤を多数認めており、上皮も著明に肥厚し、この変化が経時的に増大傾向にあった²⁾。



ラット咽頭食道移行部近傍の上部食道の検討およびPPIの粘膜保護効果の検討

このように、これまでにわれわれはこのモデルを用いて主に下部食道の上皮の変化について検討してきた。しかし、近年咽喉頭酸逆流症 (laryngopharyngeal reflux disease; LPRD) などに代表されるGERDの食道外病変が注目されるよ

うになってきた。またGERDへの関心の高まりにより2006年には“Montreal Definition of GERD, Global Consensus”が発表され、GERDは食道症候群と食道外症候群の2つに大きく分類された³⁾。食道外症候群のうち、逆流性咳嗽・逆流性喉頭炎および逆流性喘息症は、GERDとの有意な関連が認められるとされている。これらを引き起こすメカニズムとして、直接的(誤嚥)あるいは間接的(神経刺激による)な胃食道逆流の影響が考えられるが、まだその発症機序に関しては明らかでない。そこで今回、われわれは食道外病変、特に咽頭食

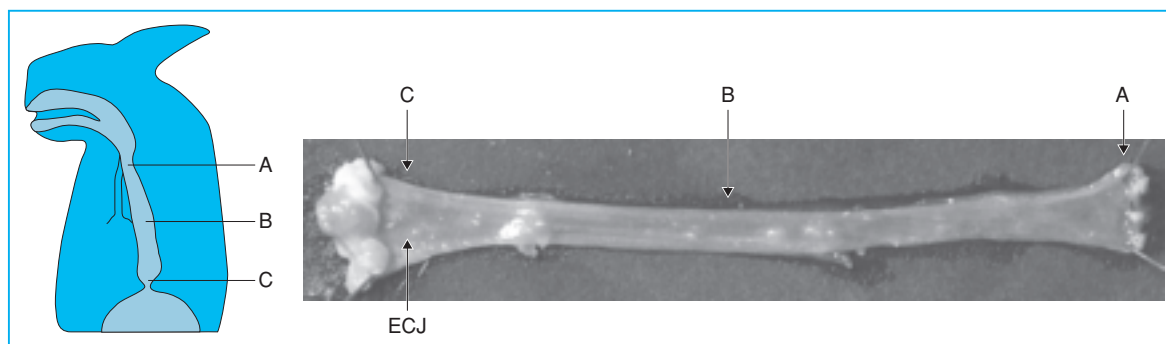


図1. ラット咽頭食道移行部近傍の上部食道を含む全食道粘膜の検討

慢性酸型逆流性食道炎モデル作成後、1週間後にsacrificeし食道粘膜を採取した。得られた食道を、咽頭食道移行部を(A:上部食道)、EC-junction (ECJ)から500 μ m口側を(C:下部食道)、ECJと咽頭食道移行部の中間点を(B:中部食道)とし、おのおのの部位において食道粘膜下の上皮肥厚長・多核白血球浸潤・IL-1 β 陽性細胞を各3群間(無処置群・病態対照群・LP群)で比較検討した。

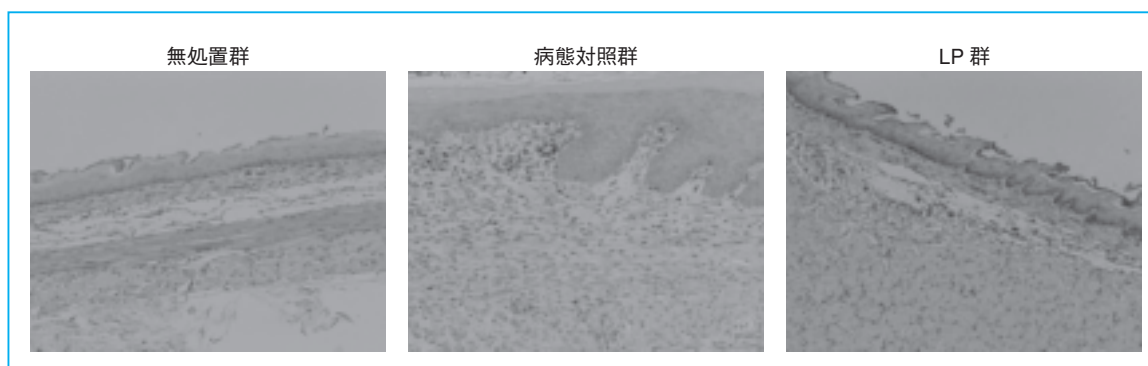


図2. ラット慢性酸型逆流性食道炎モデルにおける炎症性サイトカイン(IL-1 β)発現の検討

無処置群では上皮の肥厚はなく、ほとんどIL-1 β 陽性細胞の浸潤は認めない。病態対照群では、無処置群に比し著明に上皮は肥厚し、上皮下に多数の多核白血球浸潤および、IL-1 β の発現を多数認める。ランソプラゾール投与群(LP群)では、病態対照群で認めていた著明なIL-1 β の発現は認めなかった。写真はびらんを認めていない中部食道。

道移行部近傍の上皮について注目した。具体的には、術後1週間後に咽頭食道移行部を含む上部食道を採取し、肉眼的にびらんを認めていない同部位の観察を詳細に行うことにより、GERD関連疾患であるLPRDの病態を病理学的に詳細に検討することを目的とした。一方、胃酸の逆流による食道粘膜障害はきわめて重要であり、プロトンポンプ阻害薬(PPI)によってその食道粘膜保護効果が期待される。今回同モデルを用い、PPIの食道粘膜保護効果についても詳細に検討した。具体的には、無処置群および、病態対照群、ランソプラゾール投与群(LP群)の3群を設定し、術後1週間後に採取した食道をヘマトキシリン・エオシン(HE)染色し、(A)上部、(B)中部、(C)下部の3つの定点(図1)において、食道上皮肥厚長、多核白血球浸潤およびIL(interleukin)-1 β labeling index [上皮下のIL-1 β 陽性細胞を1視野でカウントしlabeling index化した(以下、IL-1 β L.I.)]について比較検討した(図2)。また、術後1週間後の①生存率、②潰瘍発生率、③潰瘍の大きさ、④潰瘍発生個数についても比較検討した。その結果、無処置群に比べ、病態対照群では、下部・中部食道において上皮が肥厚していた。多核白血球浸潤については上・中・下部の各食道部位で増加していた。LP群で上皮肥厚は中部・下部食道で、多核白血球浸潤およびIL-1 β L.I.については上・

中・下部の各食道部位において有意に抑制された。またLP群では潰瘍発生率、潰瘍の大きさ、潰瘍発生個数ともに病態対照群と比べ有意に抑制された。



おわりに

酸逆流により肉眼的に正常な咽頭食道移行部近傍の上部食道にまで粘膜内炎症を認めることが明らかになった。LP投与により肉眼的な潰瘍発生率・大きさ・個数を抑制するのみではなく、咽頭食道移行部近傍の上部食道の粘膜内炎症に対しても保護的に作用すると考えられた。

文 献

- 1) Omura N, Kashiwagi H, Chen G, et al : Establishment of surgically induced chronic acid reflux esophagitis in rats. Scand J Gastroenterol **34** : 948-953, 1999
- 2) Asaoka D, Miwa H, Hirai S, et al : Altered localization and expression of tight-junction proteins in a rat model with chronic acid reflux esophagitis. J Gastroenterol **40** : 781-790, 2005
- 3) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al : The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease ; A global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol **101** : 1900-1920, 2006