

胃壁の加齢変容に関する研究

—— 特に壁組織構成の変動の観点から ——

岩 淵 馨

東京慈恵会医科大学病院病理部

(受付 平成 19 年 11 月 26 日)

A STUDY ON THE AGING OF THE STOMACH : ESPECIALLY FROM THE VIEWPOINT OF MURAL ALTERATION

Kaoru IWABUCHI

Department of Pathology, Clinical Service, The Jikei University School of Medicine

In the alimentary canal, the stomach is the most popular site of various pathological events, such as polyp, erosion, ulcer, chronic inflammation and cancerous process. From the pathogenetic supposition that stress mode of stomach may be deeply correlated with these morphological changes, we analyzed the basic structure of the fundic, corporal and antral wall of the stomach from the viewpoint of their aging alteration. Results are: 1) The stomach is the first integrated place of enteral and parenteral digestion. 2) As well as manhood shortening of small and large intestine, stomach also shows “manhood shortening” not only of total surface area, but also circular and longitudinal length. 3) In the epithelial system, the proper fundic gland decreases gradually from fundus to pyloric ring, with contrast to increase of foveolar epithelium, and the aging accelerates and potentiates this morphological gradation. 4) Though the priority of the circular muscle is held in antral part, it is noticeable an age-reinforcement of the outer longitudinal muscle and especially increase of two musculatures in the gastric body. 5) Muscularis mucosae shows inevitably potential increase in the aging process. 6) Intestinal metaplasia accelerates itself in the manhood in pyloric and body, but in the fundic area, which is on the linear increase. 7) Overwhelming majority of plasmacytes in mucosal stroma decrease exponentially after 70 years old. 8) Lymph nodule develops mostly by the manhood term and then after takes the decline course. The participation of the neutrophile and the macrophage means the intervention of eventual inflammatory activities. These basic processes are supposed as a compromising form between functional stress and morphological adaptation. And on its extreme state, it should be implicated the accelerated factors of the various pathological manifestation.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2008 ; 123 : 197-210)

Key words : gastric mucosa, aging, manhood shortening, muco/muscular ratio, morphometry

I. 緒 言

1. 背景

高齢化社会に突入している今日、腫瘍はその頻度のみならず、重複腫瘍の比率も増大しつつある。この事実は腫瘍化現象と加齢的要因との間にはあ

る程度の関連性があることを示唆していると言えよう¹⁾²⁾。翻って我が国に多い胃癌の場合、その素地となる胃上皮そのものへの加齢的ストレスの在り方や上皮を取り巻く機能生理的環境は無視できず、おのずとそこへと関心が向けられる。しかしこの問題を問い詰めると、意外と「胃の加齢変化」

に関する論究³⁾⁻⁵⁾が多くない事に気づかされる。一方、腫瘍のみならず、びらん、潰瘍、ポリープを始め、邦人に多い慢性胃炎の形態についても、症候学や内視鏡画像の発達とは必ずしも有機的な対応の中で理解されているわけではない。

2. 目的

上記の疑問点から出発して、ここでは胃壁の加齢変容の実態調査に眼目を置いた。その第一は粘膜から漿膜までの各組織成分が層状重積する姿から各層の厚さの形態計測や絶対的、相対的関連をそれらの相互関係を観て分析することである。また胃壁の機能的形態分極に際しては粘膜での“上皮系の働き”と“間質の炎症細胞のそれ”を2つの相としてそれぞれの質的、量的変化を捉える事も重要と考えた。ここでの目的はそれらをヒトの一生の時間の長さで展開した時、どのような動向が見えてくるかを知ることにある。

II. 対象と方法

平成10年から10年間の293例の胃癌手術例の無作為選択切除胃(全摘201例,部分切除92例)を対象とした(Fig. 1)。生理的な胃の状態を知るには胃病変の無い切除胃が理想的であるが、現実には剖検胃か切除胃を観察する他はない。前者は終末病態による影響が強く、それに対し組織保存が良好な点ではやはり切除胃を観察せざるを得なかった。

まず、胃全体のサイズを知るため、縦長Lと胃体部周長W1、幽門周長W2より胃粘膜面積をL(W1+W2)/2として粗算した。胃底部、胃体部、幽門部の3部位において非腫瘍部の胃壁の層構造を陰窩上皮FOV: foveolar epithelium, 固有胃腺P: parenchymal gastric gland, 粘膜筋板MM: muscularis mucosa, 粘膜下層SM: submucosa, 内輪筋PM1: circular muscle, 外縦筋PM2: longitudinal muscleを区別しておおの計測した。実際の計測に当たってはZeiss社顕微鏡形態計測ソフトAXIMを利用した(Fig. 2)。その後、粘膜固有層間質内の炎症細胞の種類(形質細胞PL, リンパ球L, 好酸球E, 好中球N)とそれらの密度を定性的に4段階(-, 1+, 2+, 3+)で評価した。さらにリンパ小節の出現頻度をあわせて評価した。腸上皮化生は必ずしも一様ではなく、点在, 表層のみなどの拡がりのみならず、完全, 不完全に分類されるが、それらの区別は問わず、「化生」とし、拡がりの程度を同様に4段階で評価した。

具体的な検討項目は以下のごとくである。I. 胃壁の組織層構成, II. 構成組織の加齢推移と相関, III. 胃粘膜における炎症細胞の動態に区別した。さらにそれぞれにIでは総体的変化として1) 胃のサイズと形, 2) 壁構成の加齢変化を, IIでは1) 上皮系の変容として, a) FOVとP, b) MMの加齢変化を, 2) 固有筋層の変容として, a) PM1とPM2, b) 内外筋比, c) 粘筋比の加齢変化を, III

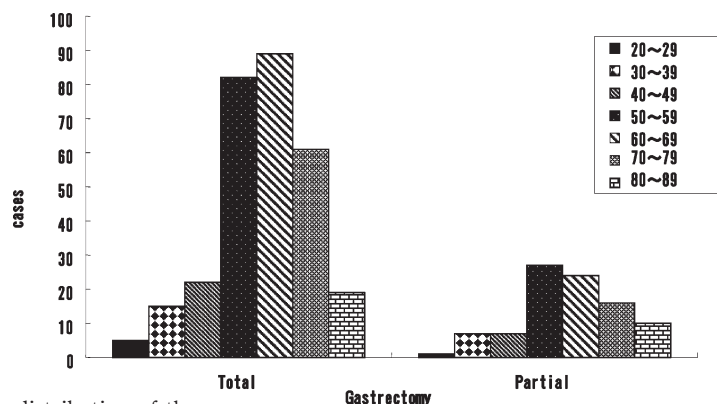


Fig. 1. Age distribution of the cases

The 293 cases of the stomach were studied. In these cases, 201 cases were total gastrectomy. And 92 cases were partial gastrectomy. The age of the cases distributed like this figure.

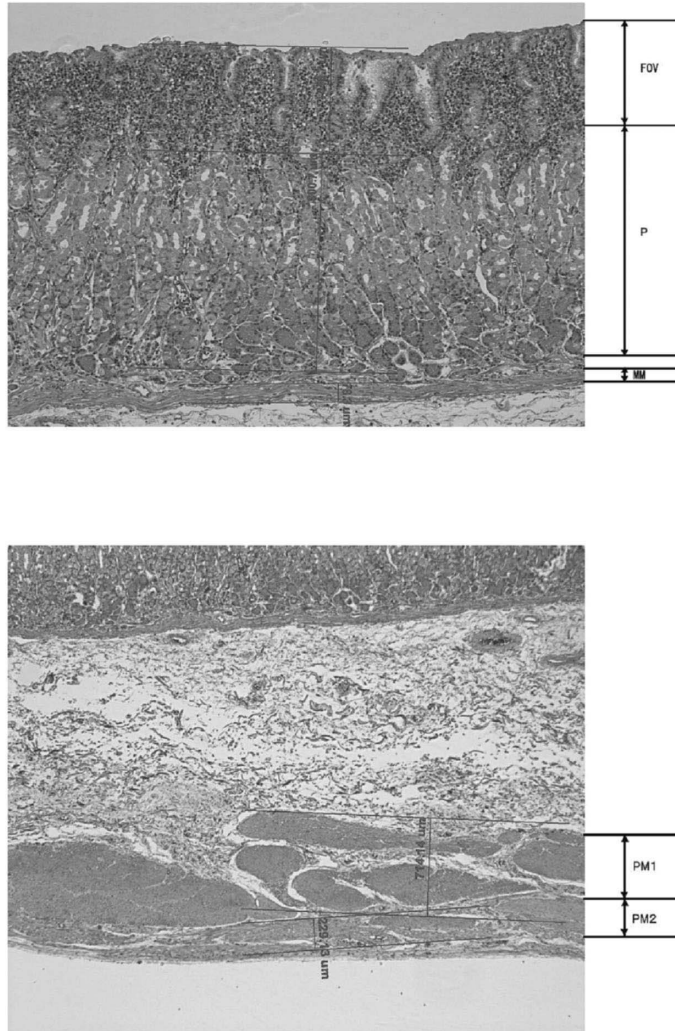


Fig. 2. Method of measurement

Foveolum(FOV), gastric gland(P), muscularis mucosae(MM), inner circular muscle (PM1)and outer longitudinal muscle(PM2)were measured at the three area of the stomach, fundus, body and antrum.

では a) 形質細胞とリンパ球, b) 好酸球などの動態を調査した。さらにここでは化学的消化を担う上皮系, 内容を攪拌, 移動させる筋肉系, そして造血器のルーツである粘膜間質の間葉組織の動態に注目し, 粘筋比など各構成成分間の比率も検討した。

結果で示すグラフの大半は各年齢層の平均値の動向を観たものである。なお要因解析をするには更に症例の集積をする必要があり, 統計的有意性検定に関しては例数を鑑み, 平均動向の比較を主にした。なお必要に応じて *t* 検定にて有意差の検

討を加えた。また胃壁全体の各層の部位特性をみると成長期は各部が相対成長に従う発達を遂げる⁶⁾ため比較的規則的である。ここでの観察は各部の個人差が際立ってくる青壮年期以降を対象とするため 25 歳以下は除いた。

III. 結 果

1. 胃のサイズの加齢変化

Fig. 3 は胃の縦長, 胃体部と幽門部の周長を測定し, 総胃粘膜面積を求めその加齢推移を示した

ものである。壮年期の著明な収縮と65歳以降の減少が特筆されるが、40歳代と60歳代との比較 t 検定では $p=0.027$, $t=-2.246$ と有意差を認めた。その内容は胃体部周長 (Fig. 3b) の極度の増加と減少の二相性を呈する事と幽門部の30歳代の著明な短縮 (Fig. 3c) と60歳代に始まる加齢的減少の合成によるもので、胃縦長 (Fig. 3a) は総面積の動向 (Fig. 3d) に準じている (両年代間の t 検定値は $t=-1.86$, $p=0.067$)。

2. 胃壁の層構成の推移

1) 部位別の壁層比較 (Fig. 4)

胃壁は粘膜層では最表層のFOV層, P層, MM層, SM層, PM1層, PM2層と6層に分けられる。この中でP層は胃底部で最も発達し、平均値では胃体部, 幽門部へと6:4:3の比率で低減している (Fig. 4b)。一方, FOV層は幽門部の壮年期菲薄化と胃底部の初老期減少が指摘できる (Fig. 4a)。MM層は部位に左右されず加齢増強を示している (Fig. 4c)。なお, SM層は定常組織というより疎性結合織層で、加齢的にも機能生理上も変数として不定 variable であるため非固定層として今回の分析には加えないこととした。

それに対し輪状筋層であるPM1層は肛門側ほど肥厚し、その比率は口側より6:7:9で漸増している (Fig. 4d)。PM2層は2:2.5:3と同様の傾向を示すも偏差が少なく、幽門部でやや肥大する傾向がある (Fig. 4e)。

2) 年齢別の層変化

胃底部では最も目立つ変化はP層の加齢的漸減 (Fig. 4b) とMM層の加速的な漸増 (Fig. 4c) である。筋層は壮年期以降のPM1層の漸増 (Fig. 4d) が注目されるが、PM2層は胃底部での高齢者における減少 (Fig. 4e) がむしろ印象的であるが、変動係数62.0%と個人差が大きい。胃体部ではP層は初期減少を示すも比較的恒常性を保つ (Fig. 4b)。固有筋層は胃底部を除きPM1, PM2層ともに軌を一にしてやや加速的に増加する (Fig. 4d, 4e)。

3) 粘膜腺管系の加齢推移

胃腺は増殖帯を境にFOV層とP層に大別される。前者は壮年期において他の部位に近似するが、幽門部においては加齢に伴い増大傾向を示す (Fig. 4a)。後者は幽門部では恒常的なのに対し胃

底部は漸減、胃体部は初期には加速的な減少を示す (Fig. 4b)。

4) 胃壁厚, 粘筋比, 固有腺比の加齢推移 (Fig. 5)

壁厚は幽門部が他の倍近くと厚いが、胃体部腺層厚の70歳からの加齢的漸増と対照的な胃底部腺層厚の80歳からの加速的な減少が注目される (Fig. 5a)。固有筋層に対する粘膜層の比率は粘筋比といわれる。壮年期に最も高いが、加齢による粘膜減少は胃底部と胃体部で漸減するのに比し、幽門部は比較的定常的である。そのため粘筋比は胃底部で高く、幽門部で低い。この傾向は壮年期で較差が大きく、高齢者では胃底部と胃体部では平行し、幽門部においては著減する (Fig. 5b)。粘膜全層に対する固有腺の比率を固有腺比として定義した場合、これは予想通り幽門部で低く、胃底部で高い。成長期での胃体部高値、幽門部低値が是正され、そのまま平行してゆっくりと加速する加齢的減衰を辿る (Fig. 5c)。

5) 筋層系の加齢推移

粘膜筋板は粘膜面収縮、固有筋層は胃管の運動の主たる駆動体である。この中で胃底部におけるMM層の菲薄さとPM2層の優位性が注目される。加齢的には壮年期前では共通して著減するも、とりわけMM層の減衰と加齢に伴う増大は印象的である (Fig. 4c)。後者の動向も軽度ながらそれに準じた傾向が窺える。Fig. 6はMM層に注目して、その動向をみたものである。MM層の厚さの胃体部優位性と加齢に伴う増強に加えて、幽門領域が他の領域の動向に準じないで固有の壮年期と老年期の減衰動向を示している (Fig. 4c)。筋板/粘筋比では胃底部における着実な加速的な増大傾向を辿る (40歳代と70歳代以上の年代では p 値は胃底部0.026, 胃体部0.455, 幽門部0.046となり、また胃体部は変動係数は61.6%と個人差が大で有意差は認められない) (Fig. 6a)。一方、筋板/固有筋層比は幽門部に比して胃体部が相対的に低下するが、加齢的には胃体部の70歳代を除いて比較的定常である (Fig. 6b)。

6) 腸上皮化生の加齢動向 (Fig. 7)

予想されるように程度においても、その増強の加速性においても幽門部が最も高く、その波が胃体部, 胃底部へと続くが、とりわけ胃体部に

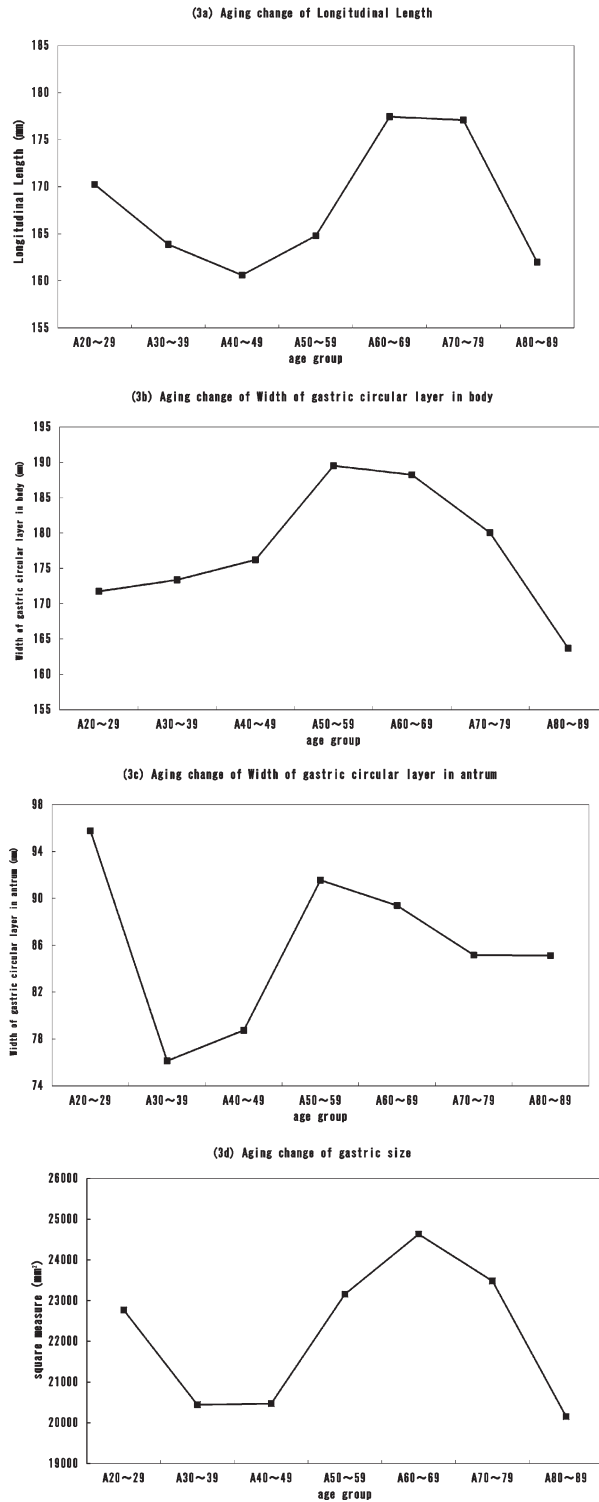
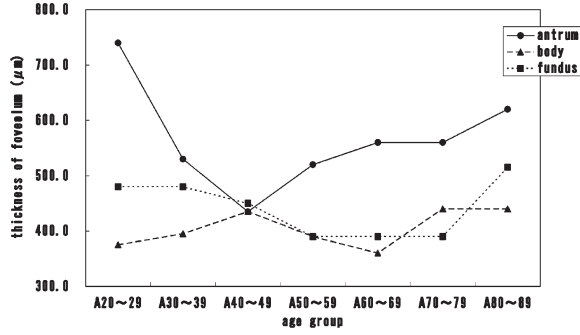
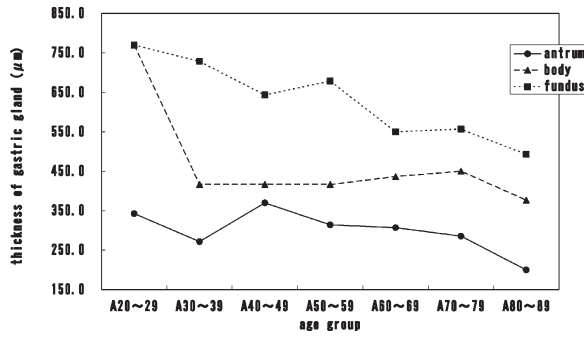


Fig. 3. Aging change of gastric size
 Longitudinal length(L) (3a), width of gastric circular layer in body(W1) (3b) and width of gastric circular layer in antrum(W2) (3c) were measured. Size of mucosal area was calculated by the formula of $L \times (W1 + W2) / 2$. (3d)

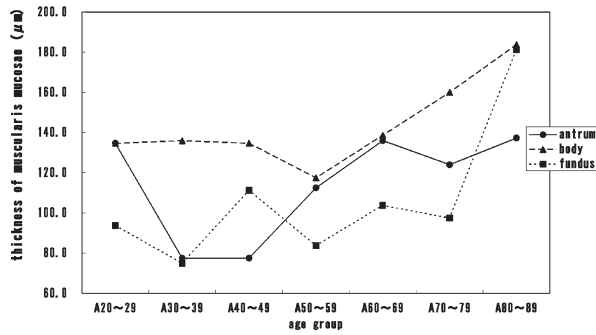
(4a) aging change of the thickness of foveolum



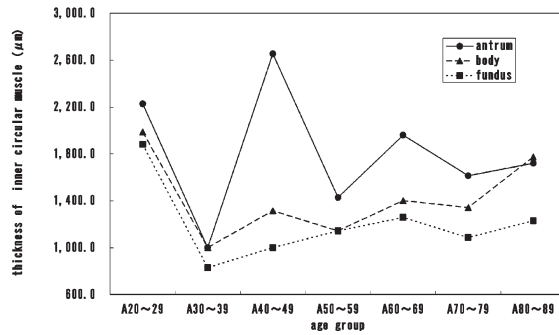
(4b) aging change of the thickness of gastric gland



(4c) aging change of the thickness of muscularis mucosae



(4d) aging change of the thickness of inner circular muscle



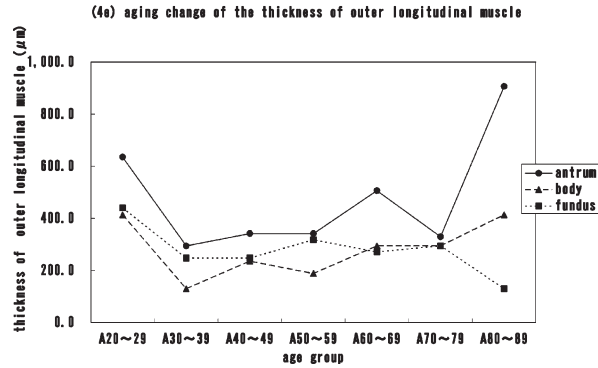


Fig. 4. Aging change of gastric mucosa
The thickness of foveolium(4a) and gastric gland(4b) muscularis mucosae(4c), inner circular muscle(4d) and outer longitudinal muscle(4e) was measured at antrum, body and fundus.

ては壮年期加速が加わり、80歳以降は急減するの
が注目される。

3. 粘膜間質の炎症細胞

粘膜は陰窩腺管—増殖帯—固有胃腺の上皮成分
とそれらの間を補填する間質部分よりなる。後者
は粘膜筋板からの叢状の立ち上がりである格子線
維の叢状構成に支えられて、その間に多くのいわ
ゆる炎症細胞を介在させている。浅層は空間的に
豊かであるが、深層は大半が固有腺に占拠されて
いるため極めて狭隘である。基本的には浅深層間
の炎症細胞の種類の変差は目立っていないが、断
らない限りは主に浅層の在り方を観察した。

1) 炎症細胞の密度 (Fig. 8a)

壮年期には幽門部と胃体部で一時的に細胞密度
が高く、その後は加齢的減少して低密度ながら微
増性定常化を示すのに対し、胃底部では対照的に
密度が高まり、その後は加齢とともに高密度レベ
ルで微増していく。

2) 炎症細胞種の加齢変化 (Fig. 8b)

周知の如く粘膜間質における炎症細胞の種類は
圧倒的に形質細胞が多く、生理的には優に95%を
超えている。部位により多少の疎密性を示しても、
その出現頻度は高い恒常性を示している。一般的
に形質細胞は加齢とともに増加すると言われてい
るが³⁾、ここでは予想に反して Fig. 8bのごとく70
歳代からの加速的減少カーブを辿る。しかしその
傾向は胃底部の優位性が保持される中で、幽門部
ほど異常な減少動向を示す(70歳代における部位
間の有意差 *t* 検定では *p* 値は胃底部—胃体部間

0.903, 胃体部—幽門部間 0.170, 幽門部—胃底部間
0.009)。

Fig. 9は形質細胞以外の炎症細胞として好中
球, 好酸球, リンパ球の動向を観たものであるが,
まず一定の低密度(2~3%)で好酸球が出現して
いることが注目される。好酸球は部位, 粘膜の深
さを問わず, 恒常的で, しかも加齢の変動は余り
目立たない。さらにとくに20歳代や壮年期の部位
較差が加齢とともに減少している(Fig. 9a)。それ
に対しリンパ球は胃底部で多少の加わりを示すも
生理的には有意の増加はみられない(Fig. 9b)。一
方, 好中球は変動幅が大きい, 高値例のほとん
どは活動性びらんや潰瘍, ヘリコバクター感染例
に集中している事が確認できた。

Fig. 10はリンパ小節の部位別加齢動向をみた
ものである。胚中心を有する二次小節とそれを欠
く1次小節を区別してある。ともに壮年期の幽門
部, 胃体部に最も現れやすいが, リンパ球の場合
と同様に加齢的に漸減の途を辿り, 70歳以降は
その傾向が加速している。とくに二次小節は胃体部
により強く発現しやすい。また幽門部でのリンパ
小節の減少は顕著である。それに対し胃底部は比
較的恒常的で変動が少ない。

IV. 考 察

胃の器官発生のモチーフは経腸的消化における
咀嚼後の化学的食塊処理にあるが, 三大栄養素の
内では最も安定した蛋白質の分解に照準が定めら
れている⁷⁾。一方, この経腸的消化の賄い切れない

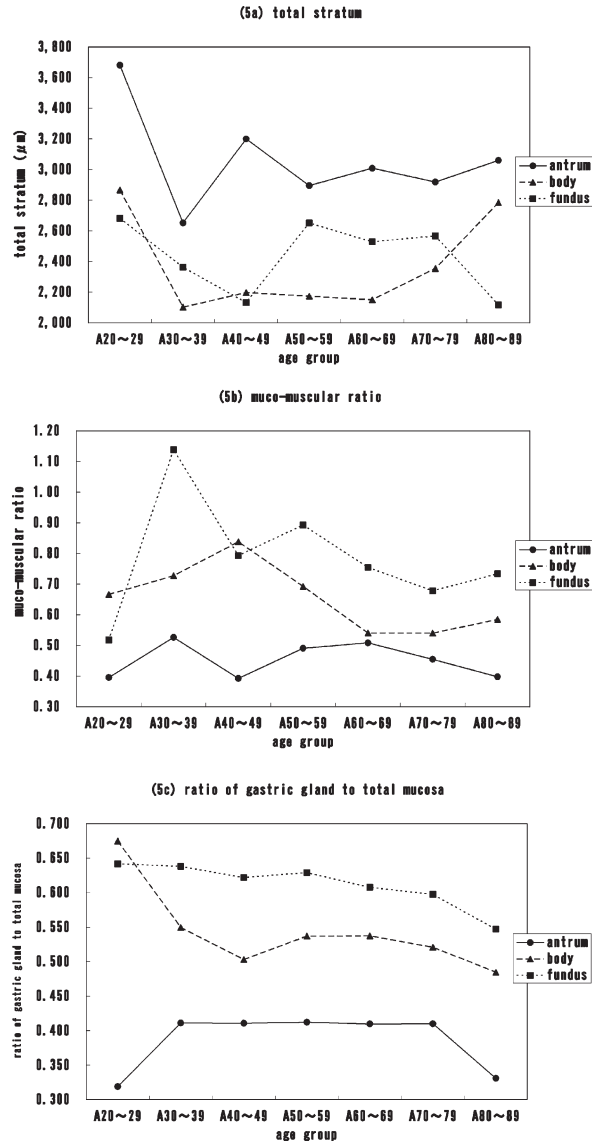


Fig. 5. Total stratum, muco-muscular ratio and ratio of gastric gland to total mucosa
 Total stratum was calculated by $FOV + P + MM + PM1 + PM2$ (5a). Ratio of muco-muscular ratio was calculated by $(FOV + P) / (PM1 + PM2)$ (5b). Ratio of gastric gland to total mucosal thickening was calculated by $P / (P + FOV)$ (5c).

混入物または内部に発生する異物に対しては別途に食細胞とそれを強化支援する細胞連携システムが造血器として進化してきた。系統発生⁸⁾⁻¹¹⁾では元々造血器のルーツは消化管にある。即ち外界からの摂取物の内界化の手続き上、最初にかかわり合うフロントとして腸管壁粘膜内の原始間葉細胞から炎症細胞が分化してくるが、それらは魚類から爬虫類へ、爬虫類から哺乳類への進化のなかで、

腸管の壁から脾臓が分離独立する一方、造血の場を泌尿器、両生類から爬虫類時代の肝脾造血を経てヒトのような恒温哺乳動物では遂には骨髓にまで造血の場を遷移させている。その間、造血細胞種も顆粒球を主体に血球細胞が多彩かつ多様に分化してくる(赤芽球系と巨核球系は血路を利用する過程での本来の避腸的消化への参画を放棄し、それぞれ血管内および血管壁成分との関り合いへ

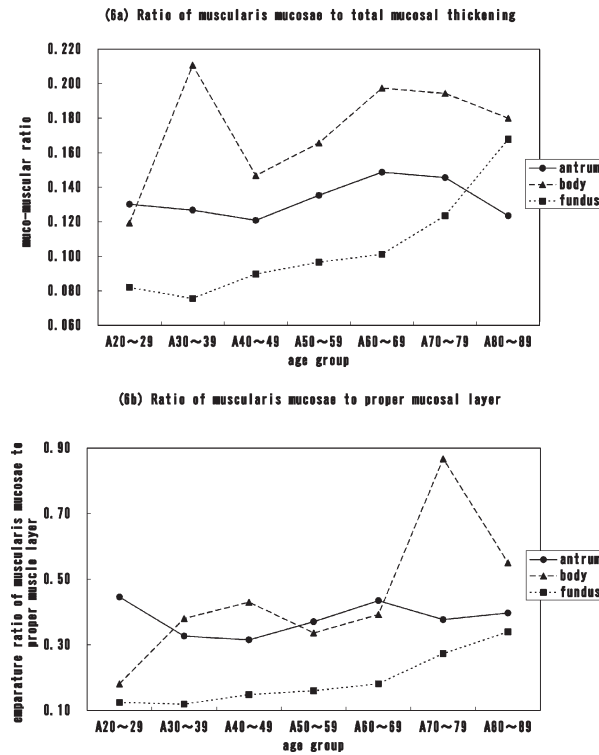


Fig. 6. Aging of muscularis mucosae
The ratio of muscularis mucosae to total mucosal thickening (6a) and ratio of muscularis mucosae to proper mucosal layer (6b) change by aging. The ratio of muscularis mucosae to total mucosal thickening was calculated by $MM / (FOV + P)$. And ratio of muscularis mucosae to proper mucosal layer was calculated by MM / P .

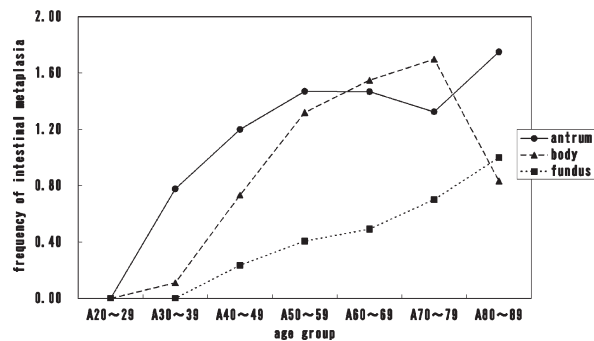


Fig. 7. Intestinal metaplasia in aging
Aging change of the frequency of intestinal metaplasia. The frequency was measured in three area, antrum, body and fundus by four stage. "0" means no metaplasia in the field of view. And "3" means many metaplasias were in the area.

と定向進化を遂げることになる)。「腸管の彼方で、いやもっと厳密に言えば肝臓¹²⁾の彼方で消化されたものは人間化される」と至言した R. Löbke はこの機微をもって、胃を生理的炎症臓器としての

「避腸的消化器」とも位置づけている¹³⁾。この過程で消化管粘膜では主役のマクロファージの食細胞活動はなりを潜め、代って、すでに観たように抗体産生役の形質細胞が圧倒的主勢を占めるように

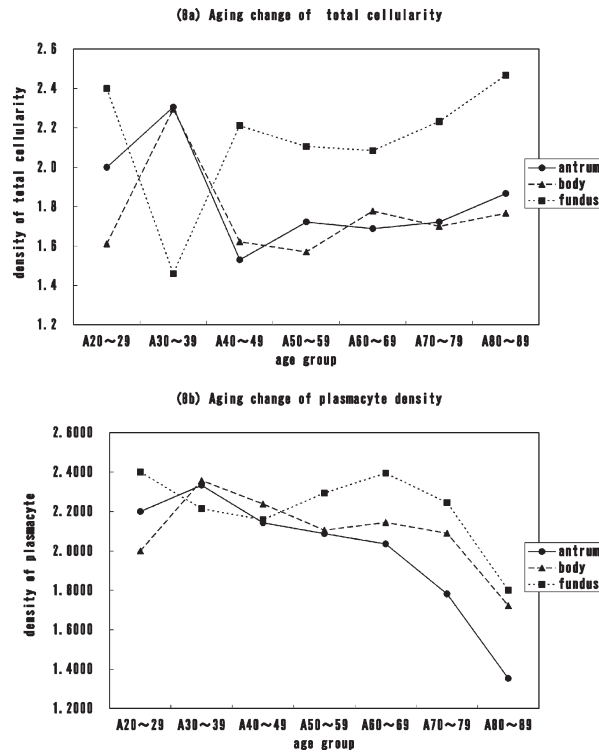


Fig. 8. Density of inflammatory cells
The density of inflammatory cells, total cellularity (8a) and plasmacyte(8b) was measured by three level at fundus, body and antrum.

なる。

以上の進展史を背景に持ちながら腸管の粘膜分化は表面拡大の必要から上皮面の高度の折り襞の形成ならびに腺管形成を展開するが、とりわけ口側の食道、肛門側の十二指腸の間に位置する胃は上皮・間質からなる粘膜とその面収縮を司る粘膜筋板と消化管の蠕動運動などを司る固有筋層からなる同層性重積型の機能を実現すべく精力的に構造化することになる。

消化液産生を旨とする上皮系は固有腺組織とその導管に当たる陰窩上皮を分化させるが、胃底部と幽門部にも分節分化が生じている。この場合、胃底部はペプシンを主とする深層の主細胞と塩酸分泌を主とする浅層の壁細胞を分極させ、ともに化学的消化の担い手として任じている。ここに密接な補空間存在として介在する形質細胞は、この経腸的・化学的消化活動に任ずる上皮系の手には負えない侵入物に対する免疫的処理を通して避腸的消化 parenteral digestion を担うことになる。

疾病の観点からするとここにはびらん、慢性胃炎、潰瘍の他にポリープ、腫瘍などの諸種の病変が他の消化管区間とは隔絶する程の好発部位として賑わいを見せている¹⁴⁾。それゆえこれらの病変発症の基盤をなす胃粘膜組織の特性があらためて問いかけられている。

今回の形態分析の狙いの1つは管分化の胃底部、胃体部、幽門部の動向を加齢変化の観点から眺めることにあるが、第2は上記の経腸的と避腸的消化の歴史の経緯が現在のヒトの粘膜でどのような形の折り合いを見出し、統合されているのかを探る点にある。それはまた、こうした有機的構造の破綻の一表現としての炎症や腫瘍化が前二者との関連で生じた可能性を検討するための構造的基盤を探求することでもある。

1. 胃の加齢変容

ヒト胃の系統発生上の特徴を比較解剖図から眺めると、胃体部腺領域が著しく拡大している事と固有筋層の発達が不良で、常に拡張位にあること

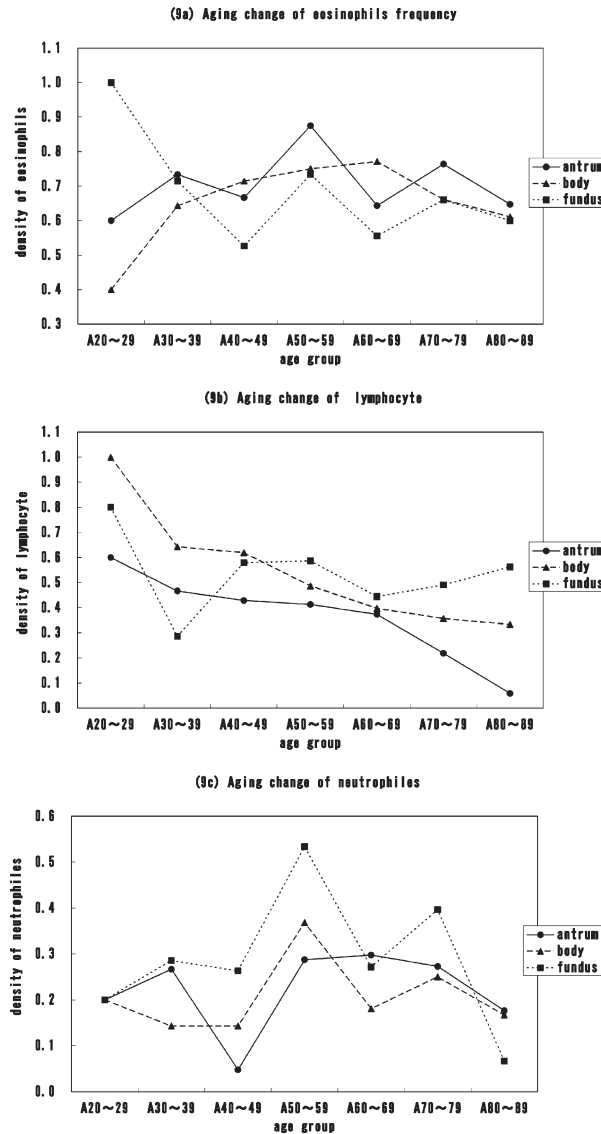


Fig. 9. Inflammatory cells except plasmacytes
The density of inflammatory cells, eosinophils(9a), lymphocytes(9b) and neutrophiles(9c) was measured by three level at fundus, body and antrum.

である。これはヒト胃が他の動物と異なり手による料理という事前処置が胃管咀嚼の負荷を著しく減弱させた結果という¹⁵⁾。

個体史からみると壮年期の異常な粘膜面の縮小に続いてその後の加齢による胃拡張と70歳を過ぎての縮小の3つの相を経る。この壮年期の縮小現象は小腸、結腸で河上によって初めて指摘され、manhood shortening¹⁶⁾と呼称されているが、胃でも存在する事が確認された事になる。多分にこ

れは当年代の社会的ストレスによる「内なる反応状態」とも言われ、多分に迷走神経緊張型の機能的なものによるのであろう。続く胃拡張はコラーゲンを始めとする拡張力性構成組織成分の加齢性素材減少が主成因と想われる。

2. 壁成分の変動

胃粘膜は無数の陥入孔により腺管すなわちFOV層が生じ、その先にP層を発達させている¹⁷⁾。またFOV層とP層の分化の間にいわたる

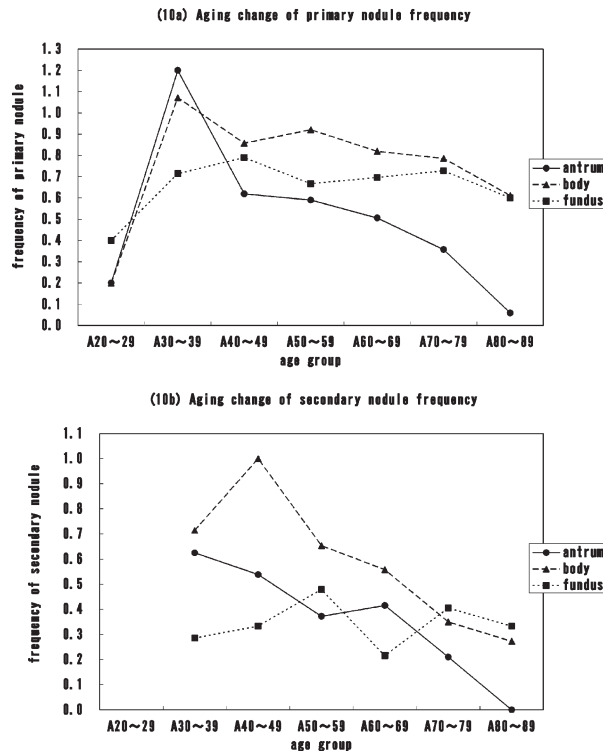


Fig. 10. Aging & lymphocytic nodule
Aging change of the frequency of primary nodule(10a) and secondary nodule(10b). The frequency was measured in three area, antrum, body and fundus by four stage. "0" means no nodule in the field of view. And "3" means many nodules were in the area.

増殖帯 M が介在している。P 層はしかし胃体部、幽門部での固有腺分化と異なり、胃底部では整然とした層構造を成し、FOV 層を極力抑えて蛋白分解酵素の機能発現を旨とし P 優位性を示すのに対し、幽門部側では FOV 層と増殖層よりなる二層性を示し、塩酸など酸度の高い環境に対する保護的役割を担っている。また前者の P 優位性は口側ほど発達し、壮年期の恒常性が高いが、70 歳以降の減衰が目される。それに対して後者の二層性はそれと拮抗する様に陰窩上皮系が肛門側部より漸増する。

固有腺の衰退は胃が胃であることの放棄とも言えるが、肛門側より上行する陰窩上皮の増強過程においては再生の際に化生を生じやすく、邦人では大井¹⁸⁾の指摘するように、「桜前線」として幽門部から噴門部に向かって腸上皮化生の波が上行するのに対応している。

また多数の解剖例によりドイツ人胃粘膜を眺め

てきた河上は「日本人の胃粘膜では胃固有腺の消退が著しく、多分にそれは欧州人とは対照的に夜食量が多く、過食就寝する邦人の食生活習慣に関連している部分が多い。従って腸上皮化生の頻度も実に多い」と述べている。

また粘膜衰退に伴い MM 層が肥大する。MM は縦列詰め合わせ構造を示す固有胃腺の下面敷となっているが、渦状円盤を敷き占めたような構造物で面収縮に供している。この構造は固有筋層における内層の輪状配列と外層の縦型配列の幾何学的複合からなる構造と対照的であるが、後者が食餌攪拌・駆動を担うのに対し、前者は粘膜のデリケートな面収縮に供している。そのため、慢性胃炎や潰瘍などの辺縁ではとくに力学的負荷の増大を反映して層数を増しながら肥厚するが、加齢的にも自然漸増する。日常病理診断の最も多い検体の 1 つである胃生検の組織観察においてこの点がしばしば等閑視されている現状は一顧に値する。

潰瘍周辺で無い場合でも加齢に伴う粘膜層の剛性の高まりのため、可塑性が低下してMM層の肥大が生ずる事が示唆される。しかも胃底部ほど強化されるのは上記の胃の固有機能が加齢と共に胃底部に集約されるための負荷増強によるものと推測される。

一方、管内の食塊駆動を司る固有筋に関しては幽門部の駆動負荷、とりわけ加齢による外縦筋の増強が特記される。以上の総合が結果的には胃底・胃体部により目立つ粘筋比の低下を招いている。

ここで避けて通れないのは胃潰瘍発生に関する大井実の二重規制学説¹⁸⁾との関連についての考察である。胃潰瘍の好発年齢である若年層と老年層とは病態が異なるが、狭窄性動脈硬化などの修飾要因の関与の強い後者に対し、前者における胃潰瘍は、胃底腺粘膜と幽門腺粘膜の境界部に近接して、しかも塩酸分泌部である胃底腺区域の対側つまり幽門腺区域の潰瘍が集約しやすいという粘膜法則と胃壁前後の縦走筋束と境界輪状筋束とで形成される好発ひずみ性（つまり小弯を中心とする好発）という筋法則が胃潰瘍発生の規制要因となるとの学説である。これまでの観察では、粘膜にあっては *manhood shortening* への胃全体の動きの中で、幽門部・胃体部の固有胃腺の菲薄化と、筋層にあっては全領域の内輪筋の異常な若年層の菲薄化が目目されるが、この事態が一種のきっかけとして若年者層の形態動向を特徴づけている可能性を否定できない。一方、この条件下での粘筋比の相対的保全こそが大井の主張する“ひずみ”の代償性の実態かも知れない。

3. 経腸的消化と避腸的消化

胃粘膜は他の消化管粘膜と同様に最も古い原形的造血組織であったという¹⁵⁾。単純な体制の個体では消化管の占める機能的、空間的位置は大きい。これが更に進化すると諸器官への分極分化の中で統合され、一局集中を排する、いわゆる脱中心化 *decentralization* の道を辿ることになるが、そこには各部の進化のズレによる中間形態または未分極の混成形態がうかがえる。事実、造血の場は系統発生的に初期脊椎動物の腸造血から魚類の腎造血、両生類の肝脾造血、恒温脊椎動物の骨髓造血へと変遷するばかりでなく、個体発生においても

短期間ながらその変遷を辿り見る事が可能である。胃間質における造血器の場の移動後の痕跡とも理解されよう。

こうした粘膜固有間質における異常なまでの形質細胞の恒久的発現が意味するものは上述の避腸的消化が上皮系の経腸的消化と表裏一体の関係で発現している事の証左にほかならない。この上皮とリンパ組織の表裏一体性は咽頭臓器の唾液腺や腮弓臓器の胸腺や甲状腺においてリンパ上皮腫性病変が生ずることと何らかの相同性が示唆される。胃はまた節外リンパ腫の主たる原発巣である事からも想像される。この一体性は胃粘膜では食系造血活動の退去に伴い残存空間には記憶対応型の抗体産生系である形質細胞のみが残ったと観ることも可能であろう。

消化管には入り口に当たる咽頭ワルダイエル輪から直腸の孤立リンパ小節に至るまで食餌性異物に対応するリンパ系組織が常時生理的に点在している。この機微を R. Lüble が「生理的炎症臓器」¹³⁾と、道破した事はすでに触れた。ここに炎症が加わると、まずマクロファージの賦活が生じる。急性滲出性炎症では好中球が誘導されやすいが、一般に好中球は部位、加齢を問わず、生理的には出現しない。むしろ出現の際は急性胃炎やヘリコバクター感染、活動性慢性胃炎や潰瘍周辺などの合併が必ずと言って良いほどに認められ、局所の状況依存性が高いことを示している。加齢動向でも一定の傾向は窺えない。一方、リンパ球は慢性炎症活動などの亢まった状態で、初めて粘膜筋板内外のリンパ小節の発現と共に出現するのが常である。部位間の差異をみると若年層寄りでは胃体部優位であるが、加齢と共に幽門部は減弱し、胃底部ほど目立つ傾向を示す。形質細胞ほどの目立った加速的減少は欠くが、これも「形質細胞は加齢的に増加する」⁹⁾と言う予想に反して一定の漸減傾向を辿るのが見て取れる。

この種の炎症の発現頻度が断突に高いのが胃粘膜であるが、異物接触の初期相のみならず、ここには蛋白という異物素材の消化活動とも不可分の関係が想定される。したがって臨床病理的にも漫然と「胃炎」と呼称するのではなく、ハードルを上げて生理的炎症を含めない「胃炎」を厳密に再定義づける必要が感じられる。

胃粘膜では胃底部は他部に比し通常、炎症細胞の出現密度が高く、加齢的には密度の漸増が伺われる。しかしリンパ小節は胃体部に発現しやすい。幽門腺領域は一般的に炎症細胞密度やリンパ小節形成が逆に最も低い傾向がある。この地理的差異は消化物との接触や化学消化の放擲状態にある化生上皮系と関係しているのかもしれない。ヘリコバクター感染も原則として化生上皮域には生じ得ない。

胃粘膜間質での絶対的優勢をしめる形質細胞に話を限定すると70歳以降の加速的な減衰が特筆される。またリンパ小節形成は若年層ほど高く加齢的減衰が伺われる。上皮系も加齢的に萎縮するが、これと最も相関するのは胃固有腺の衰退と化生上皮を含む陰窩上皮系の相対的増強である。

V. 結 語

1. 胃は総面積、縦長、周長において腸管系同様に manhood shortening を示す。

2. 部位による加齢的層変化は固有胃腺が胃底部から幽門側へ漸減するのに対し、固有筋層は逆の変容を示す。

3. 加齢的に胃体部一幽門部は固有腺が早くから著減するが、粘筋比の恒常性は比較的保たれる。

4. 粘膜筋板は加齢的に肥大する。

5. 粘膜固有層の炎症細胞の主体はほとんどが形質細胞で一定の好酸球を常に混在させているが、前者は70歳代からの加速的な加齢的減衰が著しい。これは胃粘膜内の避腸的消化機能の存続と上皮系変容に伴うその減弱像に外ならない。

以上を総合すると蛋白質分解の機能特化に殉じた胃機能は管としての腸管系の加齢動向に準じながらも経腸的ながら「始原的抗体産生の場」を温存して避腸的消化の重要な担い手ともなって、その役割を兼務している。

文 献

- 1) 宮下美奈. 胃癌の組織動態に関する臨床病理学的研究：特に肉眼・組織像のあり方の解析を通して. 東女医大誌 1994; 65: 997-1009.

- 2) 河上牧夫. ワークショップ“胃癌の組織多様性”基調講演：腫瘍組織の多様性が意味するもの. 第89回日本消化器病学会総会. 日消病会誌 2003; 89(増補版): 181.
- 3) 日本発生物学会 編. エイジングの生物学. 東京：岩波書店; 1972. p. 145-55.
- 4) Smith DW, Bierman EL. The biologic age of man: from conception through old age. Philadelphia: WB Saunders; 1973. p. 456-78.
- 5) 田内 久. 老化の形態学. 増訂版. 東京：理工学社; 1988. p. 68-70, 136-7.
- 6) Huxley JS. Essay on relative growth. London: Oxford Express; 1910. p. 245-75.
- 7) Guyton AC. Textbook of medical physiology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 687-742.
- 8) Romeis A. Vertebrate body. Philadelphia: WB Saunders; 1947. p. 158-63.
- 9) Portmann A. 脊椎動物比較解剖学. 島崎三郎訳. 東京：岩波書店; 1979. p. 162-78.
- 10) Gegenbauer C. Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere mit Berücksichtigung der Wirbellosen. Bd.2 Darmsystem und Athmungsorganen. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann; 1901. p. 21-5.
- 11) Stark D. Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere auf der evolutionsbiologischer Grundlage. Organe der Ernährung. Magen. Berlin: Springer Verlag; 1982. p. 770-80.
- 12) Kawakami M. Vascular architecture of the human liver. Digest Dis Pathol 1989; 2: 103-25.
- 13) Röbke R. Referat über Entzündung. Cbt Allg Pathol Anat 1923; 33: 18-68.
- 14) 斉藤良太, 小峯多雅, 原田 徹, 鈴木正章, 河上牧夫. 慢性胃炎と *Helicobacter pylori* 感染. 日病理会誌 2000; 90: 270.
- 15) 三木成夫. 生命形態の自然誌 第1巻 解剖学論集. 東京：うぶすな書院; 1989. p. 120-56.
- 16) 河上牧夫, 千葉 諭. 腸管壁構制的加齢変化. 日消病会誌(臨増) 1991; 88: 225.
- 17) Messmer K, Hammersen F, editors. Gastrointestinal microcirculation. In: Progress in applied microcirculation, 17. Basel: Karger; 1990. p. 1-19.
- 18) Oi M, Oshida K, Sugimura S. The location of gastric ulcer. Gastroenterology 1959; 36: 45.