原 著

アクリルアミド投与による食道アカラシア様モデルにおける

食道運動機能と組織学的評価

東京慈恵会医科大学第1外科

中川 辰郎 藤崎 康人 桜井 健司

Acrylamide を成犬20頭に投与し、食道アカラシア様犬を作成し、食道運動と迷走神経の軸索変性を 電気生理学的および電顕的に検討した。

Acrylamide 投与7週後から,失調,後肢筋萎縮,嘔吐,下痢,体重減少を認めた.下部食道最大横 径値は対照群で16.8±1.85mm,後期投与群で28.9±2.26mmと有意に(p<0.01)拡張した.下部食 道括約筋圧(LESP)は投与群で29.6±4.4cmH₂Oと有意に(p<0.01)亢進した.頸部迷走神経の電 気刺激により,投与群で%Fall値((静止内圧一電気刺激後最大弛緩圧)/静止内圧×100)は有意に低 下した.心電図 R-R間隔の変動係数は対象群で1.49±1.09%,投与群で0.77+0.45%と有意に(p< 0.05)減少した.組織学的検索では,投与群の食道の神経節細胞に変化はなかった.電子顕微鏡的検 討では,迷走神経の軸索変性がみられた.

このことから, 食道アカラシアの原因には迷走神経中の神経線維や軸索の変性による神経伝達輸送 の障害も関与していることが示唆される。

Key words: lower esophageal sphincter pressure, esophageal achalasia, manometry, acrylamide, axonopathy

I. はじめに

食道アカラシアの成因を究明するために、本症様病 態の動物を作成する試みがいろいろある。その方法に は壁内神経叢破壊¹⁾,中枢核破壊²⁾³⁾,自律神経毒投与⁴⁾⁵⁾ などがある。

Acrylamide は1958年 Kuperman⁶⁾の動物実験以後 神経毒として注目され,現在では末梢神経障害の研究 とくに dying-back neuropathy を作成し,その発生機 序を追究するための薬剤として有名である。

今回著者らは acrylamide 中毒症状の1つである嘔 吐,嚥下障害が食道アカラシア様所見によるものか, またどのような作用機序で起きるのかを電気生理学的 および電顕的検索によって検討し,古くから指摘され てきた食道 Auerbach 神経叢の変性以外にも食道アカ ラシア様症状をおこすことを証明しようとした.

II. 実験方法

実験動物は体重8-14kgの雌雄の雑種成犬20頭で

<1992年3月11日受理>別刷請求先:中川 辰郎 〒105 港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医科大学 第1外科 ある. Acrylamide (CH2=CHCONH2) monomer 結 晶の純品を蒸留水に溶解し200mg/mlの水溶液を飼料 に混合して(7mg/kg/day)与えた.実験群を3群に分 けた. 第1群 (n=5)には acrylamide のはいった飼 料を約7週,第2群 (n=5)には約12週間与えた. 第 3群 (n=10) は対照群で飼料だけを与えた.

Acrylamide 投与による影響をイヌの臨床症状,と くに失調(ataxia),筋萎縮(muscle weakness), 嘔 吐(vomiting)について観察し,体重測定も週1回行っ た.

Pentobarbital・Na25mg/kgを静注後,挿管し人工 呼吸または自発呼吸で維持し,前橈骨静脈からポリエ チレンチューブを留置,5%糖液を補液した.経鼻的 に胃管を挿入しポータブル装置を用い,仰臥位で食道 造影(barium)を行い,X線上の下部食道最大横径を 求めた.

食道内圧測定には先端トランスジューサー型カテー テルを用いたが、カテーテルは直径2mm、長さ1mの polyurethane 製で先端から5cm 間隔にセンサーを3 個付けた3点同時測定用カテーテルである(英国 2(1362)

Gaeltec 社製16-307type).成犬を前日より絶飲絶食 とし仰臥位でカテーテルを鼻孔より胃内まで挿入し, 呼吸,脈波が安定するのを確認して測定を開始した. 胃内からカテーテルを1mm/sec の速さで引き抜き始 め,1mm/sec の速さで記録されている圧が上昇を開始 した時点で,切歯の部分でカテーテルに印をつけた. さらに引き抜いてくると下部食道括約筋圧(lower esophageal sphincter pressure 以下 LESP)が描出さ れ,やがて食道内圧に移行していき,圧波形が完全に 食道内圧になった時点で,再度カテーテルに印をつけ た.2つの印の間の距離を計測し,それを下部食道括 約筋長(lower esophageal sphincter length以下 LESL)とした.これらの操作を3回以上施行し,その 平均値をもって,LESPおよび LESL を求めた.なお 0点は胃内呼気終圧である.

次いで頸部迷走神経を両側とも nodosa ganglion の 下方で切断し,遠位側頸部迷走神経に双極の白金電極 を接触させ,電気刺激による LES の内圧変化について の検討を加えた.

電気刺激による LES に対する内圧変化の指標として"%Fall"((静止内圧一電気刺激後最大弛緩圧)/静止 内圧)×100%を用いた.電気刺激の条件は, intensity 1~20volts, frequency 1~50Hz, pulse duration 0.1~6msec, train length 1~10sec の直流矩形波とし て(簡易型刺激装置 DPS-06ダイヤメディカルシステ ム社製)電気刺激の周波数,強度, pulse duration の 影響を記録,検討を行った.

食道内圧,呼吸運動曲線,心電図は交流増幅器(日本電気三栄1253A および1258)による交流増幅の後, 多用途ポリグラフ(日本電気三栄365-12)に直記,記 録し同時に多チャンネルデーターレコーダー(TEAC MR-30)を用い,上記の諸電気活動を磁気テープに収 録した.なお心電図は標準肢誘導によった.

III. データ解析

A. 心電図 R-R 間隔とその変動係数

磁気テープを再生し、データ用解析用コンピュー ター(日本電気三栄,シグナルプロセッサ7T-17)を用 いて心電図の R-R 間隔とその変動係数((500区間の R-R 間隔の標準偏差/平均値)×100)を求めた。

B. 統計学的解析

測定値はそれぞれ, 平均値および標準偏差を求め, t-検定, X2-検定を用い, p<0.05をもって有意差とした.

IV. 病理組織学的検討

A. 食道の病理組織学的検討

Acrylamide 投与犬では臨床症状, X-線観察, 内圧 測定の面から食道アカラシア様動物と認めたときは屠 殺し, 噴門部を含めた食道各部分についてヘマトキシ リンエオジン染色を行い Auerbach 神経叢の変化を検 討した. 対照犬5頭の摘出食道を対照とした.

B. 透過型電子顕微鏡による迷走神経,および視床 下部の観察

対照犬4頭, acrylamide 投与犬7頭に対して, 実験 終了後, 筋生検用鉗子にて食道に近い迷走神経, およ び視床下部の腹内側視床下核付近より, 各組織を採取 し, ただちに glutaraldehyde 液 (pH7.3)内に固定し たのち Millonig 緩衝液 1%オスミウム酸(4°C, pH7.3)で約2時間固定を行い, エタノール濃度系列に よる脱水をして Epon812にて包埋した.

V.結果

A. 行動観察および体重変化

Acrylamide 投与犬は,対照群と異なりさまざまな 行動をする.Acrylamide 投与開始20日ころから摂水 量,摂食量が減りはじめ,活動性も乏しくなりしばし ばうずくまった状態で終日を過ごく傾向を認めた.投 与後約5週頃に立ち上がる際に前方または側方にふら つきやすくなり,また歩行に際しても躯幹のふらつき を認めた(ataxia 失調).Acrylamide 投与後約7週目 頃から後肢の脱力があらわれ,後肢は開大伸展位をと り,主として前肢で努力歩行をするようになった (muscle weakness,後肢筋萎縮).

筋力低下発現時期よりやや遅れて嘔吐,下痢が出現 した.**Table 1**のA1~A5は嘔吐出現直後実験を施行し た(第1群).**Table 1**のA6~A10は 嘔 吐 続 行 中 acrylamide の追加投与を 4 週行い,実験を施行した (第2群)ものである.体重は全例投与後に減少した.初 期群,後期群ともに減少率は10%前後でもっとも減少 したのがA7の例で15%であった(**Table 1**).

B. 食道の X-線観察

Fig. 1はA8の食道造影で右は嘔吐出現後約4週後のもので、下部食道の拡張像がみられ、造影剤が停滞し胃内への排出時間は延長していた。下部食道最大横径は、対照群と第1群に比べて第2群では有意(p<0.01)の拡張を認めた(Fig. 2).

C. 食道内圧測定

1. LESP および LESL

LESP は対照群に比較して acrylamide 投与群で有

Animal	Ataxia		Muscle Weakness		Regurgitation		Weight loss	
	Day (W)	Dose (mg/kg)	Day (W)	Dose (mg/kg)	Day (W)	Dose (mg/kg)	Kg	
A ₁	5	252	8	392	8	392	10 → 9	
A ₂	5.7	279	8.2	402	8.3	407	10 → 9	
A ₃	5.5	270	7.9	387	8	392	14 →12	
A ₄	5.2	255	8	392	8.2	402	14.5→13	
A ₅	5	252	8.3	407	8.5	417	13.3→12	
A ₆	5	245	6.5	319	7.8 (4)	382 (196)	13.5→12	
A ₇	4.6	225	7.2	353	7.5 (4)	368 (196)	11.8-→10	
A ₈	5.2	255	7	343	7.2 (4.2)	353 (205,8)	14.3→13	
A ₉	4.8	235	8.3	407	8.2 (4.1)	402 (200.9)	14 →13	
A ₁₀	5.1	250	7.8	382	7.8 (4)	382 (196)	13.2→12	
Mean	5.11	251.8	7.72	378.0	7.95 (4)	389.7 (198.9)		
S.E.M	0.32	15.4	0.61	29.95	0.39 (0.1)	19.13 (4.4)		

Table 1 Clinical features of acrylamide neuropathy in the dog

Fig. 1 Barium swallow examination of the lower thoracic esophagus in a control (left panel) and acrylamide affected (right panel) dog (A-8). AAM total dose is 7,990mg. The uniform dilatation of the thoracic esophagus in the affected animal contrasts with the tear drop shaped bolus of the control stage. AAM; acrylamide



意(p<0.01)に亢進していた(**Fig. 3**). **Fig. 5**は1mm/ sec の引き抜き速度の LESP の典型例を示したもの で, acrylamide 投与犬で亢進していた. LESL は対照 群に比べて acrylamide 投与群では有意 (p<0.01) に Fig. 2 Maximum transverse diameters of lower esophaguses. There are no statistic differences in control and early stage of AAM affected dog. However, there are statistic differences in control or early stage and late stage of AAM affected dog. AAM; acrylamide



短縮した (Fig. 4).

2. 頸部迷走神経の電気刺激による LES の内圧変化

a. 電気刺激の周波数(frequency)の影響(他のパ

 $\overline{\mathcal{P}} \times - \mathcal{P}$; intensity: 10v, pulse duration: 2msec,

4(1364)

Fig. 3 Lower esophageal sphincter pressure. The lower esophageal sphincter pressure are significantly lower in control dogs.



Fig. 4 Lower esophegeal sphincter length (LESL). The lower esophageal sphincter length are significantly smaller in acrylamide affected dogs.



train length: 4sec).

刺激の周波数を1Hz から50Hz まで上昇させると% Fall 値は対照群に比較して, acrylamide 投与群では 各刺激で有意に (p<0.01) 減少した (**Fig. 6, 7A**).

b. 電気刺激の強度 (intensity) の影響 (他のバラ メータ; frequency: 10Hz, pulse duration: 2msec train length: 4sec).

刺激の強度を1voltsから20voltsまで上昇させると 刺激後の%Fall値は,対照群に比較して acrylamide 投与群では各刺激で有意に (p<0.01) 減少した (Fig. 7B). Fig. 5 Resting pressure profile of lower esophageal sphincter in control and acrylamide affected dog as detected by microtransducer. above; control below; acrylamide affected dog





acrylamide affected dog

c. 電気刺激の pulse duration の影響(他のパラ メータ:frequency: 10Hz, intensity: 10v, train length: 4sec).

対照群で0.1, 2, 3, 6msec 刺激後の%Fall 値は 81.2±4.3, 79.6±2.1, 80.2±1.8, 79.6±2.7%で, acrylamide 投与群ではおのおの10.0±2.5, 11.6± 3.8, 12.1±4.3, 10.5±5.1%で各刺激で有意に (p< 0.01) に減少した (**Fig. 7C**).

D. 心電図の R-R 間隔とその変動係数

対照群の心電図の R-R 間隔は350.9msec~706.1 msecの範囲で, acrylamide 投与群のそれは337.1 msec~815.5msecの範囲で差がなかった.しかし R-R 間隔の変動係数は acrlyamide 投与群で有意 (p< 0.05) に減少していた (Table 2).

E. 病理組織学的検討

1. 光顕による病理組織学的観察

Table 2 Effect of acrylamide on ECG of dog

Animal	N	R-R interval Range (msec)	Mean (msec)	S.D.	CV _{R-R} (%)
Control	10	350.9-706.1	481.7	7.57	1.49
Acrylamide affected dog	9	337.1-815.5	490.9	4.0	0.77*

*: p<0.05

N:Number of experimental animals. SD : Standard deviation. $CV_{R\mbox{-}R}$: Coefficient of variation of R-R intervals **Fig. 6** A typical response of the lower esophageal sphincter (LES) with stimulation of the peripheral end of the vagus in the control and acrylamide affected dog. The peripheral end of the left vagus is stimulated after bilateral cervical vagotomy, with stimulus of 10v, square waves of 2msec duration at 1, 5, 10Hz for 4sec. Note a fall in LES pressure a little after the onset of the stimulus. The LES relaxation lasts longer than the vagal stimulation. Also note that after the relaxation is over, the LES pressure returns to prestimulatoin base-line pressure.



Fig. 7 Effect of frequency, intensity, pulse duration of stimulation of the peripheral end of the vagus on the lower esophageal sphincter pressure. Peripheral end of one of the vagus nerves is stimulated in animals who have bilateral cervical vagotomy.(A) shows the effect of varying the frequency of stimulation from 1 \sim 50Hz with square wave pulses of 2msec duration, 10v and with a tain duration of 4sec. Each point is mean ±S.D in 5 animals. Note that the degree of LES relaxation increases with increasing frequency of stimulation. Note that note of the frequencies of stimulation causes a contraction of the LES. The maximal fall in LES pressure occurs at a frequency of 10Hz.(B) shows the effect of varying the voltage of stimulation from 1 \sim 20 with square wave pulses of 2msec duration, frequency=10Hz, and train duration 4sec. (C) shows the effect of different pulse durations with square wave of frequency=10Hz, 10V, and train length 4sec.



6(1366)

Fig. 8 High-power view of esophagus. Auerbach cells have peripheral distribution in ganglion (above, arrow). Note no absence of Auerbach cells with mononuclear infiltrates have peripheral distribution in ganglion (below, arrow). (hematoxylin eosin stain, ×400) above; control below; acrylamide affected dogs



肉眼的には、対照犬および acrlyamide 中毒犬の両 者で食道炎を認めなかった。H-E 染色の壁在神経叢の 変化をみると、対照群では節細胞の空胞形成、核の濃 縮の変性像は認めず, acrlyamide 中毒犬で、1 例のみ に節細胞の核の膨大化を認めただけで、対照犬に比較 して変化はなかった (Fig. 8).

2. 透過型電子顕微鏡による迷走神経,および視床下 部の腹内側視床下核の観察

迷走神経の軸索の電顕的変化を検索しえた第1群 (acrylamide を7週間連日投与した群)および,第2群 (acrylamide を12週間連日投与した群)の両群で対照群 に比較し,迷走神経の軸索にいろいろな微細構造の変 化が観察された.

すなわち,第1群の3頭中1頭および第2群の4頭 中全頭に,有髄性と無髄性の両者の軸索の多くで細線 維状の物質が豊富にみられ,神経細糸 (neurofilaments)の異常な増加や空胞形成を認めた. また,辺縁部軸索原形質が大小さまざまに内腔にむ Fig. 9 (A) Electron micrograph showing vagusneurofilaments from non-intoxicated, control dog. ×10,000. (B) Electron micrograph showing myelinated and unmyelinated axons of vagus nerve from acrylamide-intoxicated dog. All the axons observed contain increased neurofilaments in their axoplasm. Mitochondria are unchanged. ×15,000



Fig. 10 Electron micrograph showing one myelinated axon distributed vagus nerve within esophagus from acrylamide-intoxicated dog. Unlike those in the previous micrograph, axon here are severly damaged to such an extent that the interiors surrounded by myelin sheaths contain only axoplasmic debris. On the contrary, myelin sheaths appear as intact. ×100,000



1992年6月

Fig. 11 Electron micrograph showing serevral nerve fibers distributed vagus nerve within esophagus from acrylamide-intoxicated dog. With regard to myelin wrapping such axon, lamellar pattern still remains a normal appearance, but the itself protrude into the axonal side in several places so that, similar to axon, myelin sheaths also exhibits bizarre configuration $\times 10,000$



かって突出していた(Fig. 9). さらに, 第2群の4頭 中3頭では一部の神経線維の軸索は強く障害され, 残 渣状の物質を残して軸索構成成分はすでに破壊, 消失 していた. また高度の軸索傷害像をもつ有髄線維のい くつかのものにおいては, 髄鞘が Schwann 細胞内で 虚脱状態となっていた (Fig. 10).

また,第2群の4頭中3頭では,髄鞘の個々の層板 状構造に異常を認めないが,髄鞘全体の輪郭が極めて 不整となり,軸索側に向かってさまざまなくぼみを形 成していた (**Fig. 11**).

つぎに,第2群の4頭中3頭において視床下部の腹 内側視床下核付近に散在している有髄性軸索の多くの 軸索原形質内に,末梢神経レベルでのものと同様に神 経細糸の異常な増加, 微細管(microtubules)の変形 を認めた.また髄鞘の層板構造,とくに周期線(major dense line)が不明瞭になった.

VI.考察

自律神経毒の一種である acrylamide を投与すると 食道アカラシア様変化による嘔吐, 嚥下障害が発現す るのではないかという仮説をたて, 実験モデルを作製 した. アカラシア様動物の作製では, LES の弛緩不全, 食道陽性波の同期性収縮, X 線像で噴門部の通過障害 を確認できたものを成功例と判定するというのが諸家 の一致した意見である. 従来の成功例は, 12%~35% とあまり高くなく⁷⁾, 嘔吐が起こるとすぐ死亡する傾 向が強い.しかしこの研究では成功率が85%と高く, 嘔吐が出現してもすぐに死亡することもなく,かなり 長期間にわたって観察できた.

今回の実験結果を食道アカラシア研究会のX線分 類⁸⁾にあてはめると, acrylamideの蓄積量が407mg/ kgの初期投与例の下部食道膨大部の最大横径は,約15 mm で対照群と違いはなく,拡張度はI度であるが, 拡張型からみると下部食道が筆先状になっておりSp (spindle) type と分類できる.Fig.1の右側は acrylamide 投与後(総蓄積量603mg/kg)の造影像で 下部食道膨大部の横径は約30mmと拡張しているの で,拡張度はII度,拡張型はF(flask) type になる.

ヒトでは X線拡張度と病悩期間は関連性があり病 悩期間が1年未満では拡張度 I 度が半数以上で、5年 以上の症例では拡張度が II 度以上が80%を占めてい る.今回の研究では acrylamide 投与後約12週で Sp type, 24週で F type を示し、病悩期間が長くなれば拡 張型も進展し、ヒトのアカラシア症例に似てくる.こ れは acrylamide の総投与量が症状発現に関係してい るためであろう。アカラシア様動物の LESP は上昇 し、LESL は短縮する傾向にあるが、著者の結果も LESP は約20cmH₂O、LESL は14mm とほぼ諸家の結 果と一致していた。幕内ら⁹は食道アカラシアにおけ る LES の上昇を迷走神経系の障害による相対的なも のであると述べている。これに関しては著者らも同意 見である。

電気刺激の周波数 (frequency), 強度 (intensity) を上げていくと、%Fall 値も増加するが、おのおの frequency が10Hz. intensity が10vのときに内圧は定常 状態となった。この変化は対照群および acrylamide 投与群の両方でみられたが、%Fall値は対照群の75% に比べて acrylamide 投与群で17%と低下した. これ は acrylamide 投与による迷走神経の axonopathy が、伝達障害を発現させたためであると思われる。 両 側迷走神経を切断して末梢端を電気刺激すると、刺激 の頻度ならびに強度によって LES の弛緩反応が強化 するのは、LES の弛緩が迷走神経の遠心性作用として 起こるものに他ならない. Rattan らも同様に迷走神経 の末梢端刺激により、正常では LES の弛緩反応を認め たが、アカラシア群では確認できないとしている¹⁰⁾.中 枢端刺激の場合は LES の収縮を起こすが、LES 収縮 に関係する遠心性線維は迷走神経中には存在せず、下 部胸部交感神経中に遠心性線維が含まれる。食道アカ ラシアでは迷走神経と交感神経のアンバランスを起こ

8(1368)

し、交感神経中の興奮性の遠心性線維が優位になり LESの収縮を引き起こす結果 LES が上昇する。

食道アカラシアの原因として Auerbach 神経叢中の 神経節細胞の変性,消失があげられている¹¹¹¹²

今回の著者らの acrylamide による食道アカラシア 様犬の組織像では、1例のみに神経節細胞の核の膨大 化を認めただけで、対照群とちがいはなかった.この 理由として acrylamide neuropathy では sensory receptor の変性が神経節細胞のそれよりさきに発現 したためか、慢性疾患モデルでは神経の再生が起こり はじめており神経節細胞への影響が発現するまえに、 正常にもどるものとも考えられる.また、知覚末梢神 経に障害をうけた動物では、消化管とくに食道がもっ とも臨床症状が発現しやすいともいわれる.

つぎに,第1群および第2群の両群で対照群に比較 して,迷走神経の軸索にいろいろな微細構造の変化が 観察された.しかし,第1群では第2群にくらべ神経 細糸の異常な増加や空胞形成などは認めたが,軸索が 強く障害されたり,残渣上の物質を残して軸索構成成 分が破壊,消失することはなかった.

また,第2群の4頭中3頭において視床下部の有髄 性軸索の多くの軸索原形質内に,末梢神経レベルでの ものと同様の神経細糸の増加を認め,中枢神経系にお ける障害の存在も認められた。

以上の研究結果から病変の主座は神経線維遠位末端 部にあること,さらに軸索変化とくに神経細糸の異常 な増加と蓄積が主たる原因であることが明らかにされ た.

したがって食道アカラシアではその原因を節細胞の みに求めるばかりではなく、中枢から末梢までのいず れかで神経が障害をうけたときにおこるものと考えた 方が良いのではないかと思う.

今回の結果を支持する知見として Tanaka ら¹³⁾の 基礎的研究や白羽ら¹⁴⁾の報告がある。

白羽ら¹⁴⁾は臨床的にアカラシアと診断された患者の 中に Auerbach 神経叢がほぼ正常で,抗S-100蛋白に よる染色では,その染色性をほとんど欠く例があり, 神経線維や軸索の変性による,神経伝達輸送の障害を 予想している.

Acrylamide は皮膚や消化管を通して吸収され神経 系領域では脳よりも末梢神経,とくにその末端に多く 取り込まれ,組織中の蛋白や蛋白のスルフヒドリル基 と強く結合し^{15/16)},蓄積性があり,その臨床像は投与総 量と直接関連がある¹⁷⁾. Acrylamide による神経障害の発生機序については なお十分解明されていない。この機序に関しては、こ れまで多くの研究があり、①神経系呼吸代謝への作 用¹⁵⁾, ②神経蛋白へのアミノ酸の取り込みへの影響¹⁶⁾, ③ axonal flow への影響¹⁸⁾などが検討されている

これらの知見からその発生機序に関して次のことが 推論できる.すなわち初期段階として acrylamide は 神経蛋白と結合して神経障害が発生する.これはさら に axonal flow の障害へと進展し末梢神経の知覚系を 主とする病理変化と伝達機能の低下を招き,神経症状 をひきおこす.

神経系の情報伝達に重要な役割を果たしている軸索 に、蛋白などの必要物質を供給する過程が軸索内輸送 とよばれる現象である¹⁹.この過程に異常が起これば、 とうぜん、軸索の構成と機能に直接その影響が及ぶ. いくつかの神経疾患モデルのうち著者らが acrylamideに注目した理由は、それが軸索内輸送を遅 延させるためである.

Acrylamide による軸索の変化は典型的な dying back 型である. Dying back 型変性とは, 罹患神経細 胞の細胞体の障害が軽徴であるのにかかわらず, その 突起部とくに軸索の変化が強く, その遠位末端部にま で著明に変性が神経線維末端部から逆行性に進行する ものをいう²⁰⁾.

今回,著者らは acrylamide を投与すると迷走神経 線維の軸索原形質内に神経細糸が豊富に出現するのを 電顕で観察した. Prineas²¹⁾は,この所見を本中毒の特 徴的なものであるといっているが,その他の化学物質 についての従来の電顕観察を総合すると,神経細糸の 異常な増加と集積からなる軸索変化は一中毒に特異的 な現象ではなく,dying back 型の変化をもたらすすべ ての中毒に共通した現象であると理解される.

心電図の R-R 間隔の変動度と自律神経障害による 諸症状との間には密接な関連があり,臨床的には R-R 間隔の変動係数が2%以下のときに起立性低血圧,下 痢,発汗異常などの症状を来すという²²⁾. Acrylamide を投与すると自律神経の一つである迷走神経心臓枝も axonopathyを起こし,心電図の R-R 間隔の変動度が 減少するものと考えられる. Acrylamide などの自律 神経毒を利用したこれまでの実験では形態学的に末梢 神経,脊髄,小脳の axonopathy を証明したものは多 く報告されているが, invivo における評価はほとんど なされていないのが現状であり,心電図の R-R 間隔の 変動係数 (CVR-R)を用いた自律神経機能の定量化は 1992年6月

意義があると思われる.

本論文の要旨は第91回日本外科学会総会(1991.4.京都) にて発表した.

本研究は文部省科学研究費(昭和62年度奨励A課題番号:62770986,平成2年度一般研究A課題番号: 02770805)によった。

文 献

- Deloyers L, Cordier R, Duprez A: A new approach to the physiology of so-called "cardiospasm": Experimental production of "cardiospasm" in cats after destruction of Auerbach's plexus. Ann Surg 146: 167-177, 1957
- 田中 隆,佐藤 博,吉田幸夫ほか:噴門痙攣症の 研究(第1報)噴門痙攣症と中枢神経との関連につ いて、日外会誌 63:917-918, 1962
- 3) 佐藤 博:特発性食道拡張症の基礎と臨床,(I)基 礎編。日消病会誌 59:779-787, 1962
- 4) Harris LD, Asthworth WD, Ingelfinger FJ: Esophageal aperistalsis and achalasia produced in dogs by prolonged cholinesterase inhibition. J Clin Invest 39: 1744-1751, 1960
- 5) 佐藤 博, 広田和俊, 平島 毅ほか: PMP 長期投 与による特発性食道拡張症様動物作製のこころ み. 日平滑筋会誌 3:135-139, 1967
- 6) Kuperman AS: Effect of acrylamide on the central nervous system of the cat. J Pharmacol Exp Therap 123: 180-192, 1958
- 7) 平嶋 毅:食道の良性疾患。南江堂,東京, 1981, p63-189
- (1) 食道疾患研究会編:食道アカラシア取扱い規約。
 金原出版,東京,1974,p1-4
- 9)幕内博康,町村貴郎,宋 吉男ほか:食道アカラシ アにおける食道胃接合部の病態と手術。日消外会
 誌 23:2477-2481, 1990
- 10) Rattan S, Goyal RK; Neural control of the lower esophageal shincter. Influence of the

vagus nerves. J Clin Invest 54: 899-906, 1974

- 11) Rake GW: On the pathology of achalasia of the cardia. Guys Hosp Report 77: 141-150, 1927
- Hurst AF, Rake GW: Achalasia of the cardia. Quart J Med 23: 491-500, 1930
- 13) Tanaka T, Inami O, Matsushita T et al: A clinical and experimental study on esophageal achalasia. Nihon Univ J Med 11: 1-13, 1969
- 14) 白羽 誠,野口 淳,寺田益士ほか:食道運動機能 からみた食道・胃接合部病変の病態と手術、日消外 会誌 23:2460-2464, 1990
- 15) Hashimoto K, Aldridge WN: Biochemical studies on acrylamide, a neurotoxic agent. Biochem Pharmacol 19: 2591-2604, 1971
- 16)橋本和夫,安藤 剛:アクリルアミド中毒一神経 障害の発症機序.医のあゆみ 78:686-689,1971
- 17) McCollister DD, Oyen F, Rowe VK: Toxicology of acrylamide. Toxicol Appl Pharmacol 6:172-181, 1964
- 18) Pleasure DE, Mischler KD, Engel WK: Axonal transport of proteins in experimental neuropathies. Science 166 : 524-525, 1969
- 19)小宮義璋:軸索内輸送と神経疾患. 医のあゆみ 139:959-965, 1986
- 20) Sumner AJ, Asbury AK: Physiological studies of the dying-back phenomenon. Brain 98:91-100, 1975
- 21) Prineas J: The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. Part II. An ultrastructural study of experimental acrlyamide intoxication in the cat. J Neuropath Exp Neurol 28: 598-621, 1969
- 22) 影山 茂,谷口郁夫,相原一夫:心電図 R-R 間隔 変動一その意義と臨床症状(起立性低血圧)との関 連一.最新医 39:466-472,1984

Esophageal Achalasia Induced in Dogs by Prolonged Acrylamide Administration

Tatsuro Nakagawa, Yasuto Fujisaki and Kenji Sakurai The First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

Twenty dogs orally given acrylamide developed an esophageal achalasia-like lesion, and esophageal motility and axonal degeneration of the vagus nerve were investigated electrophysiologically and electron microscopically. From 7 weeks after the start of acrylamide administration, vomiting, diarrhea and weight loss were observed in addition to neurological distrubances such as ataxia and muscle weakness of the hind limbs. The largest transverse diameter of the lower esophagus was 16.8 ± 1.85 mm in the control group and was significantly (p<0.01) increased to 28.9 ± 2.26 mm in the late stage of administration in the treated group. Lower esophageal sphincter pressure (LESP) was significantly (p<0.01) increased to 29.6 ± 4.4 cmH₂O in the treated group. By a set of electrodes stimulating the cervical vagus nerve, the percentage of the fall values [(LESP-LESP with vagal stimulation)/LESP) $\times 100\%$] was decreased significantly in the treated group. The coefficient of variation of the R-R interval in ECGs 10(1370)

was $1.49 \pm 1.09\%$ in the control group and was significantly (p<0.05) decreased to $0.77 \pm 0.45\%$ in the treated group. In the histologic examination, no changes in the esophageal ganglionic cells were observed in the treated group. Axonal degeneration of the vagus nerve in the treated group was revealed by electron microscopy. From these observations it seems mandatory to seek the cause of esophageal achalasia not only in the esophageal ganglionic cells but also in the central to peripheral nervous system.

Reprint requests: Tatsuro Nakagawa The First Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105 JAPAN