食道アカラシアの食道運動に関する臨床的、実験的研究

大阪大学医学部 第一外科学教室

(主任： 曲直部寿夫教授)

菅 原 一 郎

A CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON THE ESOPHAGEAL MOTILITY IN ESOPHAGEAL ACHALASIA

Ichiro SUGAWARA

First Department of Surgery, Osaka University School of Medicine, Osaka

(Director: Prof. H. Manabe)

Eighteen patients with esophageal achalasia were investigated by an esophageal manometry and a mecholyl test in contrast of normals, patients with cancer of the esophagogastric junction and diffuse spasm.

Compared with normals, esophageal achalasia showed 1) increased pressure and aperistalsis in the esophagus, 2) increased pressure and impaired relaxation in the lower esophageal sphincter.

None of these findings, however, was specific to esophageal achalasia in comparison with the cancer and diffuse spasm. The most specific feature for esophageal achalasia was a positive mecholyl response.

Two models of esophageal achalasia were experimentally produced in dogs and a manometric study was performed.

A selective destruction of the myenteric plexus in the lower esophagus resulted in the same manometric changes that observed in human esophageal achalasia including a definite response to mecholyl.

On the other hand, bilateral thoracic vagotomy produced a temporarily atonic dilatation of the esophagus which differed fundamentally from humans. Mecholyl test was negative in the vagotomy group.

These data suggested that the most specific feature of esophageal achalasia is a positive mecholyl response, which testifies to a myenteric degeneration.

緒

食道アカラシアとは、器質的に何らの狭窄原因が見出されないにもかかわらず、食道下部から胃噴門部に亘る部の頑固で持続的な通過障害と、口側食道の著明な拡張を来す疾患である。

本症の存在は既に古く、1674年、Willisによって記載されているが、その本態および病因に関しては永らく不明のまゝ、噴門痙攣症、特発性食

言

道拡張症、巨大食道症、横隔膜痙攣症など、徒らに数多くの同義語の生ずるところとなった (Ellisら, 1969; 赤倉ら, 1965; Roth, 1974)。

ようやく近年、本症の食道運動が、レ線的、内視鏡的および食道内圧的に、次第に明らかにされるにおよび、本症が食道の自律神経異常に起因する疾患であることは、もはや異論のないところと

なった。すなわち、本症が延髄の食道運動中枢から、迷走神経を主とする外来神経、さらに壁内神経に至る支配経路のどこかに、あるいは、それらの複数個所に亘って異常が存在するであろうことが確実視されるに至った。

しかし、その何れによって起こるかは、今尚、議論の多いところであり、その学説は、交感、副交感神経拮抗性支配欠如説 (Creamer ら, 1957; Casella ら, 1964) と、壁内神経病変説 (Rake, 1927; Ueda ら, 1958) の二つに大別出来る。言い換えれば、本症の自律神経異常が、preganglionic か、postganglionic かが、議論の焦点となっていると言える。

前者の根拠は、実験的に迷走神経を切断することにより、本症に類似する病像、すなわち、食道の拡張と噴門の無弛緩を惹起せしめ得ることであり、本症の原因は、迷走神経ないしその中枢核の器質的変化あるいは機能脱落にあるとしている (Creamer ら, 1957; Kramer ら, 1949)。

後者は、病理組織学的に、本症中下部食道の壁内神経の変性、消失が毎常見出されることより、本症の自律神経異常は壁内神経の変性による機能脱落にあるとし (Trounce ら, 1957; Miseiwickz ら, 1969), お互いに対立論争を続けているのが現状である。

本症の病因論が一定しない理由として、食道の拡張を来す疾患が単一なものではないにもかかわらず、種々の要因によって起った食道自律神経支配異常あるいは食道拡張症候群ともいふべき疾患群がすべて、食道アカラシアという単一の疾患

に無理矢理に押し込まれているところに問題があると考えられる (岡本ら, 1971; 岡本ら, 1975)。

現に、食道アカラシア様動物は、実験的に、壁内神経破壊 (Corelli ら, 1957; Okamoto ら, 1964; 岩崎, 1965; Okamoto ら, 1967), 迷走神経切断 (Okamoto ら, 1964; 岩崎, 1965, Carveth ら, 1962), 迷走神経中枢破壊 (Higgs ら, 1965), 抗コリンエステラーゼ剤長期投与 (Harris ら, 1960) などによって惹起されており、食道アカラシアの本態の解明のための実験が、かえって本症の概念の混乱を来たしている感すらある。

ここにおいて、著者は、かゝる食道拡張症候群ともいふべき多くの疾患を包含した食道アカラシアは、病態生理学的に、必ずしも同一視出来ないのではないかと考え、以下の臨床的、実験的研究を行った。

まず臨床的に、大阪大学医学部第一外科および兵庫医科大学第一外科で外科的治療を行い壁内神経病変を証明された食道アカラシア 18 例を中心に、正常人、食道下部噴門部で通過障害を来した口側食道の拡張を示した食道下部噴門癌および食道アカラシアとの異同が問題になっている diffuse spasm を対象とし、食道運動を食道内圧およびメコリール反応にて検索し、壁内神経病変を有する食道アカラシアの食道運動の病態生理の特異性を追求した。次いで、その特異性を実証せんがために、実験的に、壁内神経破壊と迷走神経切断の二群の食道アカラシア様犬を作製し、食道運動を同様の方法にて検索し、もって、本態の混然とした食道アカラシアの概念の整理に資さんとした。

臨 床 的 研 究

I. 研究対象

昭和 43 年より昭和 52 年 4 月までに、大阪大学医学部第一外科および兵庫医科大学第一外科にて経験した食道アカラシア 18 例、口側食道の拡張を示した食道下部噴門癌 5 例、中下部食道の痙攣を示す diffuse spasm 3 例および正常対照として健康男子学生 14 名について、食道内圧とメコリール反応を検索した。

食道アカラシアの年齢分布は、20~70 才で、平均年齢 38.6 才、性別は男性 7 名、女性 11 名である。

主訴は全例嚥下障害であり、13 例に嘔吐を、8

例に胸骨下部痛を合わせ認めた。嚥下障害は食道下部から噴門部にわたる部の頑固で持続的な通過障害であったが、全例において胃管はこの部を何の苦もなく通過し、器質的な狭窄はなかった。

病期期間は、2~20 年であり、5 年以内 8 例、10 年以内 6 例、10 年以上 4 例であった (表 1)。

食道疾患研究会の食道アカラシア取扱い規約による X 線分類 (食道疾患研究会, 1974) では、SP 型 11 例、F 型 5 例、S 型 2 例であり、拡張度では、Ⅰ度 1 例、Ⅱ度 9 例、Ⅲ度 8 例である (図 1)。

手術は、Heller 氏手術を 2 例に、Gröndahl 氏

表 1. 食道アカラシア症例 (1968-1977)
大阪大学医学部第一外科, 兵庫医科大学第一外科

	症例	年齢	性	主 訴	病恹期間 (年)	X線分類 (最大径 cm)	手 術 術 式
1	T.S.	46	女	嚥下障害, 嘔吐	5	SPI (3.4)	Heller 氏手術
2	K.A.	35	男	"	13	SPII (5.5)	"
3	H.S.	41	男	"	12	FIII (11.0)	Gröndahl 氏手術
4	T.M.	34	男	嚥下障害, 嘔吐, 疼痛	8	SPII (5.5)	Long lateral myectomy with fundoplication
5	S.A.	21	女	"	5	SII (5.3)	Gröndahl 氏手術
6	Y.F.	41	女	"	20	SPIII (6.5)	"
7	F.K.	67	女	嚥下障害, 嘔吐	4	FIII (6.5)	"
8	A.A.	43	女	"	3	SPIII (6.8)	Long lateral myectomy with fundoplication
9	M.I.	21	女	"	2	SPIII (6.6)	"
10	K.S.	46	女	嚥下障害	10	SPII (5.2)	"
11	K.T.	20	男	嚥下障害, 嘔吐, 疼痛	2	SPII (5.3)	"
12	T.A.	29	男	"	7	FIII (6.3)	"
13	O.M.	25	男	"	8	SPIII (6.8)	"
14	H.N.	51	女	嚥下障害	6	FII (4.5)	"
15	H.K.	30	女	"	8	FII (5.6)	"
16	Y.E.	29	女	嚥下障害, 嘔吐	9	SPII (4.8)	"
17	S.K.	46	女	嚥下障害, 嘔吐, 疼痛	7	SPII (5.7)	"
18	K.H.	70	男	"	5	SIII (6.2)	"

S.K. 46才 女
SP, II (5.7cm)

H.K. 30才 女
F, II (5.6cm)

H.H. 70才 男
S, III (6.2cm)

図 1. 食道アカラシア X線分類 (食道疾患研究会)

左: 紡錘型 Spindle type (Sp.), 中央: フラスコ型 Flask type (F.), 右: S状型 Sigmoid type (S.)

手術を4例に, および, 我々が考案した long lateral myectomy with fundoplication (岡本ら, 1976) を12例に行っている (表 1).

手術時, 食道下端および可及的口側の拡張せる食道壁より筋層の試験切片を採取し, これを病理組織学的に, H-E 染色, Mallory 染色および鈴

木氏鍍銀染色にて検索し、全例に Auerbach's plexus の神経細胞の変性、消失を認めている。

食道下部噴門癌と diffuse spasm 症例でも、手術時同様に検索したが、壁内神経病変は認められていない。

II. 研究方法

食道内圧は、Fyke ら、(1955) の電気内圧計を使用する open tipped method により測定した(図 2)。

図 2. 食道内圧検査法

食道の内圧変化を体外に誘導する導管として、内径 1.5mm のポリエチレン管を使用した。長さ 1.2m のものを 3 本束ねて、各々の先端を鉛で封入し、内径とほぼ一致する大きさの側孔をあけて受圧面とした。受圧孔の間隔は原則として 5cm とした。

測定は、水を導体とし、受圧孔が粘膜により封じられたり、チューブ内に気泡が混入したりするのを防止するため、原則として、三方活栓にて持続注入ポンプ (Harvard 社製) を使用し、0.37 ml/min で灌流しながら行った。

圧変化を電気的变化に転換する装置は、低圧力用トランスデューサー (Statham 社製) を、記録装置としては多用途監視記録装置 (日本光電製) を使用し、大気圧を零点として測定した。

食道内圧測定は、早期空腹時に何の前処置も加えない状態で行い、静止内圧と嚥下時内圧変化を検索した。

静止内圧は、嚥下運動を伴わない時の食道各部位の内圧で、誘導管を胃内まで挿入し、被検者に嚥下運動を行わないように命じ、1cm/sec の速度で静かに且つ滑らかに引き抜き記録した。

嚥下時内圧変化は、嚥下運動を行わせた時の内圧変化で、誘導管を食道の任意の位置に固定し、空嚥下を命じ、同時に三部位の圧変化を記録した。

メコリール反応は、acetyl- β -methyl choline chloride (塩化メタコリン、第一化学) 0.1mg/kg を皮下注射し、その前後の食道運動を食道内圧、レ線およびレ線映画にて観察した。

III. 研究成績

A. 正常人および食道アカラシアにおける食道運動

1. 食道内圧所見

正常食道静止内圧は、咽頭食道接合部 (Pharyngo-Esophageal Junction, PEJ)、食道胃接合部 (Esophago-Gastric Junction, EGJ) に各々陽圧の上部昇圧帯、下部昇圧帯を有し、その間の胸部食道は陰圧を呈し、胃では僅かな陽圧を呈した(図 3)。

図 3. 食道静止内圧 (正常人, 食道アカラシア)

PEJ は、正常人と食道アカラシアとの間で、その位置、幅および圧に差を認めなかった。EGJ は、位置と幅には、正常人と食道アカラシアとの間に差を認めなかったが、圧は正常人 20.8 ± 4.5 mmHg (M $\pm$ SD) であるのに対し、食道アカラシアでは 26.3 ± 6.9 mmHg と高値を示した。また、PEJ と EGJ の中間部、すなわち、胸部食道静止

図 4. 嚥下時内圧変化 (正常人, 食道アカラシア)

図 5. 食道胃接合部の運動

上: 正常人 弛緩陽性
中: 食道アカラシア 弛緩陰性
下: 食道アカラシア 弛緩不完全

内圧は、正常人では $-3.3 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ であるのに対し、食道アカラシアでは $7.6 \pm 2.6 \text{ mmHg}$ と陽圧を呈し、明らかな内圧の上昇を認めた。

正常食道嚥下時内圧変化は、内圧記録上、陽性波および陰性波として出現した。陽性波は嚥下運動直後に、まず、咽頭に出現し、時差をもって順次上部食道から下部食道へと伝播された。その波型は、咽頭では、陽性棘波として現われるが、食道を下行するにつれて、次第に持続時間が延長し、幅の広い山型の陽性波を示した。陰性波は、PEJ, EGJ において、嚥下運動に呼応して出現した。PEJ では、嚥下運動直後に小さな陰性波が出現し、咽頭より陽性波の到達で消去され、陽性波に移行した。EGJ においても嚥下運動より僅かに遅れて陰性波が出現し、食道よりの陽性波の到達で消去され陽性波に移行した。この伝播性陽性波が蠕動を、陰性波が physiologic sphincter の反射的弛緩を表現すると考えられる (図 4)。

食道アカラシアでは、咽頭および PEJ の陽性波、陰波性の形状、発現時期および持続時間に、正常人と比較し有意の差は認めなかった。胸腔内

図 6. 食道アカラシアの食道運動

上: 強い同期性反復性陽性波
下: 弱い同期性陽性波

食道では、上部食道は正常人と比較して差はなかったが、中下部食道では同期性陽性波の出現が認められ、正常人に比し、著しく相異なる点であった。EGJ においては、正常人で嚥下時に際して

みられる陰性波は、食道アカシアでは全く欠如するか、あっても不完全であった(図 5)。また、比較的早期と思われる拡張度の少ない症例では、中下部食道の異常収縮を推測させる同期性陽性波

図 7. 食道アカシアのメコリール反応

上: 食道内圧, 下: レ線映画

(S. A. 21 Y Female, 左注射前, 右 mechohyl 注射後)

の反復性出現を認め、一方、比較的晩期と思われる拡張度の著しい症例では、陽性波自体が出現しにくく、同期性陽性波の平低化を認めた(図6)。

2. メコリール反応

正常人では、メコリール注射前後で、食道内圧的に殆ど変化を認めず(食道静止内圧注射前 $-3.3 \pm 1.7 \text{ mmHg}$, 後 $-2.1 \pm 1.7 \text{ mmHg}$)、レ線的にも殆ど変化を認めなかった。

食道アカラシアでは、メコリール注射後1〜3分で、食道内圧的には、中下部食道の静止内圧の亢進(注射前 $7.6 \pm 2.6 \text{ mmHg}$, 後 $17.7 \pm 3.0 \text{ mmHg}$)、同期性陽性波の増強、頻発するのが認められた。レ線的には、狹小部が攣縮してさらに狹小となり、狹小部が口側に向って延長する所見、すなわち、収縮輪の上昇を認め、拡張した中下部食道に非蠕動性収縮が増強、頻発するのが認められた(図7)。この反応は、比較的早期と考えられる拡張度の少ない症例に著明で、晩期と考えられる拡張、弛緩の著しい症例では比較的弱い傾向を認めたが、全例に 5 mmHg 以上の静止内圧上昇を認め陽性であった(図8)。

B. その他の食道疾患における食道運動

1. 食道下部噴門癌

臨床的に口側食道の拡張を来たす疾患に食道下部噴門癌があり、食道アカラシアとの鑑別を要する場合がある。

図8. 食道アカラシアのメコリール反応(晩期例)メコリール注射後、同期性反復性陽性波が出現する。

著者の検索した食道下部噴門癌5例における食道内圧の特徴は、静止内圧で、胸部食道静止内圧の上昇($7.9 \pm 2.0 \text{ mmHg}$)を認め、EGJ静止内圧

図9. 食道下部噴門癌の食道内圧およびメコリール反応

は、器質的狭窄、閉塞により、高値を示した。嚥下時内圧変化では、狭窄部口側食道に時に同期性陽性波もみられるが、原則として伝播性の陽性波を認め、EGJにおける陰性波は欠如していた。

メコリール反応では、食道内圧的に著変を認めず(注射前 7.9 ± 2.0 mmHg, 後 8.7 ± 2.5 mmHg), レ線的にも著変を認めず陰性であった(図 9)。

2. Diffuse spasm

diffuse spasm は、中下部食道に異常収縮を認め、胸骨後方部痛を伴う嚥下障害を呈する疾患で、食道アカシアとの異同が問題になっている。

著者の検索した diffuse spasm 3 例における食道内圧の特徴は、食道静止内圧は正常よりやや高く (2.7 ± 0.9 mmHg), EGJ 静止内圧は正常範囲 (20.6 ± 5.9 mmHg) であった。嚥下時内圧変化では、食道中下部に同期性陽性波が頻発するのが特徴的で、伝播陽性波は、同一症例でも認める場合と認めない場合があった。EGJ における陰性波は正常に認められた。

メコリール反応では、食道内圧的に著変を認めず(注射前 2.7 ± 0.9 mmHg, 後 4.2 ± 0.9 mmHg), レ線的にも著変を認めず陰性であった(図 10)。

図 10. diffuse spasm の食道内圧およびメコリール反応

実験的研究

実験動物を二群に分ち、第一群に食道下部噴門部壁内神経選択的破壊、第二群に両側胸部迷走神経切断を行い、食道アカシア様動物を作製し、その食道運動を食道内圧とメコリール反応を組合わせて検索し、人の食道アカシアと比較検討した。

I. 実験方法

食道下部噴門部壁内神経選択的破壊法は、岡本、岩崎 (1964) の 0.002% 昇汞加タイロッド氏液による灌流阻血法により行った(図 11)。

10~15kg の雑種成犬 5 頭を用い、ネンブター

ル $25 \sim 30$ mg/kg 静脈麻酔下に、上腹部正中切開にて開腹した。噴門部および下部食道 5~7cm を、左胃動静脈のみを残し、大網、小網、横隔膜および周囲組織から完全に剝離し、遊離した食道の最口側端および噴門より 1~2cm の胃体部において、直角鉗子および腸鉗子をかけ、左胃動静脈を用いて同領域をタイロッド氏液約 60ml にて灌流し血液を完全に駆出し蒼白にせしめた後、0.002% 昇汞加タイロッド氏液 30ml にてさらに灌流、置換し、左胃動静脈を一時結紮した。一時間放置の後、同動静脈の結紮を解除すると共に、

図 11. 食道下部噴門部壁内神経選択的破壊法

図 12. 両側胸部迷走神経切断法

鉗子を解放し、血流をもとの状態にもどし、操作を終了した。

両側胸部迷走神経切断法は、岡本、岩崎 (1964) の方法により行った (図 12)。

10~15kg の雑種成犬5頭を用い、ネンブタール 25~30mg/kg 静脈麻酔下に、気管チューブ挿管にて気道を確保し、人工呼吸器を装着した。頸部を横切開し、両側頸部迷走交感神経幹を露出し、これを胸膜外に下方にたどり、同神経幹が、胸部迷走神経と下頤交感神経節に分岐した直下にて両側胸部迷走神経切断術を行った。

各種実験動物に対して、術前および術後数回、食道内圧測定およびメコリール反応を検索した。

食道内圧測定は、ネンブタール 25~30mg/kg 静脈麻酔下に、仰臥位に四肢を固定し、内圧誘導管をバイトブロックの孔より挿入し、臨床的研究

と同様に open-tipped method により行った。嚥下運動を起こさせる方法としては、咽頭部にバルーン付カテーテルを挿入し、水注入で同部を刺激することにより行った。

メコリール反応は、メコリール 0.1mg/kg 皮下注射により、その前後の変化を、食道内圧とレ線にて観察した。

II. 実験成績

A. 食道下部噴門部壁内神経選択的破壊犬の食道運動

1. 臨床的観察所見

術後、抗生物質および糖電解質輸液を投与し、術後3日間は絶食させ、4日目より流動食を投与した。術後10日目までは、流動食を少量ずつ摂取したが、2~3分後に唾液を多量に混入して全量嘔吐を繰り返した。術後2週間より流動食は嘔吐なしに摂取するが、小さな固型物は、摂取と嘔吐を繰り返しながら数時間かけて全量を摂取し得るようになった。術後1ヶ月になると小さな固型物は殆ど嘔吐なく摂取し、次第に嘔吐の回数は減少して来たが、大きな固型物は必ず嘔吐し、この状態は長時間持続した。

2. 食道内圧所見

術前の正常犬食道内圧測定では、正常人とほぼ同様で、胸部食道静止内圧は $-2.3 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ 、EGJ 静止内圧は $14.0 \pm 2.7 \text{ mmHg}$ であり、嚥下時内圧変化では、食道の伝播性陽性波および EGJ における陰性波の発現を全例に認めた (図 13)。

術後7日目の食道下部噴門部壁内神経破壊犬では、胸部食道静止内圧は $2.1 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ 、EGJ 静止内圧は $23.2 \pm 5.7 \text{ mmHg}$ と何れも術前正常犬より高値を示した。嚥下時内圧変化では、上中部食道には伝播性陽性波を認めたが、灌流阻血部食道には、同期性陽性波を認め、EGJ には陰性波の発現を認めなかった。

3. メコリール反応

メコリール注射後1分頃より、食道内圧では食道静止内圧の 10 mmHg 以上の上昇 (注射前 $2.1 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ 、後 $15.7 \pm 6.5 \text{ mmHg}$) を認め、レ線でも、灌流阻血部の攣縮傾向を認め、造影剤の通過はさらに妨げられ、メコリール反応陽性であった (図 14)。

B. 両側胸部迷走神経切断犬の食道運動

図 13. 正常犬の食道内圧 (静止内圧, 嚥下時内圧変化)

図 14. 食道下部噴門部壁内神経選択的破壊犬の食道内圧およびメコリール反応

1. 臨床的観察所見

両側胸部迷走神経切断直後にチェーン・ストークス様呼吸となるが、麻酔覚醒時には殆ど正常呼吸となった。術前、抗生物質および糖電解質輸液を投与し、術後3日間は絶食させたが、術後1日

目より頻回の泡沫状嘔吐を繰返した。その後も食欲はあまりなく、少量の食物摂取でも嘔吐し、術後10日目前後で、栄養低下、誤嚥による気管支肺炎で死亡するものが半数であった。これに乗切ったものは、術後2週目頃より次第に食欲を増

し、嘔吐の頻度も少なくなる傾向を認めた。

2. 食道内圧所見

術後3日目の食道静止内圧は $1.9 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ で正常よりやや高く、EGJ 静止内圧は $7.9 \pm 2.6 \text{ mmHg}$ で、正常よりやや低値を示した。嚥下時内圧変化では、食道には伝播性陽性波は認められず、弱い同期性波形のみが認められ EGJ の陰性

波も認められなかった。

3. メコリール反応

メコリール注射前後で、食道内圧に著変を認めず (注射前 $1.9 \pm 2.2 \text{ mmHg}$, 後 $2.1 \pm 1.6 \text{ mmHg}$)、レ線的にも著変を認めず陰性と判定された (図 15)。

図 15. 両側胸部迷走神経切断犬の食道内圧およびメコリール反応

総括ならびに考按

食道内圧測定は、1899 年、Kronecker ら (1883) の Balloon-Kymograph 法による研究に端を発し、最近の電子工学の発達に伴って優秀な電気圧力計による open-tipped method が開発され、食道内圧変化を検索することが可能になっている。

本法の問題点は、食道内腔が血管系の如く液体で満たされた閉鎖系ではなく、液体と気体が同時に嚥下される複雑な系であり、さらに食道には内腔を閉鎖する如き運動や、食道胃接合部の如き狭い管腔があり、受圧孔が粘膜により封じられたり、チューブ内に気泡が混入したりする危険のあるところである。

その解決法として、最近、測定チューブ内を少量の水を灌流しながら測定する perfusion method が一般化されている (Winans ら, 1967; Pope, 1970, 菅原, 1976)。

本法によりはじめて食道胃接合部内圧と逆流症

状との相関が明らかになり (Pope, 1967), 正確な再現性のある圧変化が得られるようになった (Dodds ら, 1976)。著者の今回の研究も原則として perfusion method により行った。

まず、食道アカラシアの食道運動が、正常人のそれと比較して如何に変化しているかを著者の得た食道内圧所見から検討してみる。

食道アカラシアの特徴的所見としては、1) 胸部食道静止内圧の上昇、2) EGJ 静止内圧の亢進、3) 中下部食道における同期性陽性波の出現、4) EGJ における嚥下性陰性波の欠如ないし不完全の4点を抽出することが出来る。

多数の先人によってなされて来た本症の食道内圧所見も著者の所見にほぼ合致する (Butin ら, 1953; Olsen ら, 1957; Vantrappen ら, 1963; Cohen, 1965; 塩田, 1970; Cohen ら, 1971)。

本研究において著者が最も問題としたのは、こ

表 2. 臨床的研究のまとめ

	食 道 内 圧 所 見				メコリール 反 応
	静 止 内 圧		嚥下時内圧変化		
	胸 部 食 道	食道胃接合部	胸 部 食 道	食道胃接合部	
			同期性陽性波	陰性波の欠如	
正 常 人	→	→	—	—	—
食道アカラシア	↑	↑	+	+	+
食道下部噴門癌	↑	↑	—	+	—
diffuse spasm	↑	→	+	—	—

これらの特徴的所見が食道アカラシアに如何程特異的であるか否かの吟味である。

そこで著者は、臨床的に食道アカラシアと類似症状を呈する食道下部噴門癌と diffuse spasm の食道運動を同様に検索し、食道アカラシアの所見との比較を行った (表 2)。

まず、静止内圧所見についてであるが、胸部食道静止内圧の上昇は、食道下部噴門部で器質的閉塞および狭窄を来たす食道下部噴門癌でも、また、中下部食道の hypermotility を特徴とする diffuse spasm でも認められた。

また、EGJ 静止内圧の亢進も、EGJ が器質的に破壊され、狭窄、閉塞を惹起された食道下部噴門癌において認められた。

嚥下時内圧変化所見については、中下部食道の同期性陽性波は、diffuse spasm の特徴的所見として毎常認められ、食道下部噴門癌の口側拡張食道にも、時に誘発されるのが認められた。

また、EGJ の嚥下性陰性波は、diffuse spasm では正常に出現したが、食道下部噴門癌では欠如していた。

このように、種々の疾患における個々の所見の発生機序にかなり違いがあると考えられるが、食道アカラシアの特徴的所見として抽出された所見の個々は、究極的には決して本症のみに特異的な所見とは言えないことが判明した。

臨床で、定型的な食道アカラシアは、これらの非特異的所見を総合することにより診断は可能であるが、重要なことは、境界線上にある症例に決定的な判断を下すことであり、食道アカラシアにのみ特異的な所見が要求される。

著者の本研究成績の中で、上記の要求に応じ得

る唯一の手段は、メコリール反応であった。すなわち、メコリールの投与により、食道アカラシアでは、食道内圧的には、胸部食道静止内圧の上昇および中下部食道の同期性陽性波の増強、頻発が誘発され、レ線的には、中下部食道の非蠕動性収縮の増強、頻発および狭小部収縮輪の上昇が認められたことである。一方、正常人、食道下部噴門癌および diffuse spasm では、メコリール投与により、食道内圧的にも、レ線的にも何らの変化を認めず陰性であった。

以上の臨床的研究より、メコリール反応陽性所見が、食道アカラシアの唯一の特異的所見であり、且つ、著者の対象が壁内神経病変を証明された食道アカラシアであることより、メコリール反応陽性は、壁内神経病変に起因するのではないかと推察された。

この点を実験的に確かめるために、壁内神経選択的破壊および両側胸部迷走神経切断の二群の本症様動物を作製し、臨床的研究と同様の方法で、食道運動を検索し、人の食道アカラシアの所見との比較検討を行った (表 3)。

壁内神経破壊は、岡本、岩崎 (1964) の方法で行ったが、本法では、筋粘膜組織は肉眼的にも組織学的にも殆ど侵されず、壁内神経のみが選択的に破壊出来るとされている。また、迷走神経切断は、人の食道アカラシアに最も類似する病変を呈するとされている両側胸部迷走神経切断術 (Okamoto ら, 1964; 岩崎, 1965) を行った。

壁内神経選択的破壊犬の食道運動の検索では、食道静止内圧の上昇、EGJ 静止内圧の亢進、灌流阻血部における伝播性陽性波の欠如および嚥下性陰性波の欠如を認めた。症状的にも嚥下障害は

表 3. 実験的研究のまとめ

	食 道 内 圧 所 見				メコリール 反 応
	静 止 内 圧		嚥下時内圧変化		
	胸 部 食 道	食道胃接合部	胸 部 食 道	食道胃接合部	
			同期性陽性波	陰性波の欠如	
食道アカラシア	↑	↑	+	+	+
正 常 犬	→	→	—	—	—
壁内神経選択的破壊犬	↑	↑	+	+	+
両側胸部迷走神経切断犬	↑	↓	+	+	—

長期に亘り持続した。

これらの所見は、人の食道アカラシアの所見に類似し、たゞ異なるのは、実験的には、食道下部の約 7cm 程度しか灌流阻血操作が出来ないので、人の食道アカラシアにみられる中下部食道の広範囲に亘る伝播性陽性波の欠如を認めないことである。

一方、両側胸部迷走神経切断犬の食道運動の検索では、胸部食道静止内圧の上昇、中下部食道の伝播性陽性波の欠如および EGJ の嚥下性陰性波の欠如の所見は、人の食道アカラシアのそれに類似しているが、EGJ 静止内圧がむしろ低下すること、食道は弛緩性に拡張して陽性波を認めがたいことおよび症状的にも通過障害は一過性であることなどの相異点がある。

壁内神経選択的破壊群と両側胸部迷走神経切断群との決定的な相異点は、前者においては、人の食道アカラシアに特異的にみられたメコリール反応が陽性であり、後者では陰性であったことである。

以上、実験的食道アカラシアの食道運動の検索より、種々の点で、壁内神経選択的破壊群が迷走神経切断群より人の食道アカラシアに近似することが明らかで、特に、人の食道アカラシアに特異的なメコリール反応が、壁内神経選択的破壊群に陽性、迷走神経切断群に陰性であることより、メコリール反応陽性は、食道アカラシアの特異的所見であることが実証された。

さて、本症壁内神経病変についてであるが、1924 年 Hurst が初めて本症の壁内神経細胞の変性、崩壊所見を見出して以来、多数の研究者

(Rake, 1927; Ueda ら, 1958; Trounce ら, 1957; Miseiwickz ら, 1969) が等しくその所見を追証している。岡本、岩崎 (1964) は、従来の壁内神経細胞の検索のみならず、神経線維およびその終末形態をも詳細に検索し、本症食道では、壁内神経の変性、消失を認めると共に、迷走神経を主とする外来神経線維は健存し、破壊された神経節に侵入して来るがそこで盲端に終り、筋層内に直接終末する所見は認められないとしている。

すなわち、壁内神経細胞の消失と共にそれ以下の神経装置が完全に消失しており、たとえ外から迷走、交感神経が入って来ても、それらの接続する最終ニューロンが欠如しているため、同部の筋細胞に支配を及ぼすことが出来ない、つまり、完全な除神経状態にあることを明らかにしている。

メコリール反応は、1949 年, Kramer ら, (1951) により、食道アカラシアの診断に有力な手段として報告された。彼らは、メコリール投与により、食道静止内圧の上昇を認め、その機構を純粹に生理的見地から、本症食道筋層の除神経状態を想定し、Cannon's Law of Denervation (Cannon, 1939) を適用しているが、前述した病理組織学的所見はその仮説に有力な根拠を与えるものである。

しかし、メコリール反応陽性が食道アカラシアに特異的所見であることについては、かなりの批判があり、また、メコリールという薬剤の副作用が少なくなく、本反応はあまり広く使われていないのが現状である (Ellis ら, 1969)。

Hightower ら (1954) は、本反応が食道アカラシアに特異的であるとし、その有用性を認めているが、経過の長い拡張、弛緩の著明な進展例で

は、有意の食道静止内圧の上昇を認めなかったと報告している。

著者の検索においても、拡張、弛緩の著明な進展例では確かに弱い、全例に陽性と判定し得た。長期に亘る拡張、伸展により、筋変性、筋機能廃絶のため、刺激に対して筋が全く反応しない可能性もあろうが、著者の経験では、従来行われている食道内圧のみの観察だけでなく、レ線も併用しての慎重な検索により、食道アカラシアでは、陽性所見が必ず得られると考えている。

Kramer ら (1967, a) は、diffuse spasm におけるメコリール反応陽性例を報告している。

彼らはその説明として、diffuse spasm に壁内神経病変の可能性を推測しているが、現在その証拠はなく、むしろ、diffuse spasm から食道アカラシアへの移行 (Kramer ら, 1967, b), あるいは, Sanderson ら (1967) のいう vigorous achalasia の範疇に入るものではないかと考えられる。

また, Kolodny ら (1968), Herrera ら (1970) は、胃底部癌の食道壁内浸潤例でメコリール反応

陽性例を報告している。両者共、病理組織学的にかなり広範囲な食道壁内神経の破壊所見を証明しており、メコリール反応陽性が食道アカラシアに特異的所見ではないと主張している。

著者はこれらの興味ある報告をメコリール反応の因果関係を如実に示唆する所見と受けとめた。

以上の臨床的ならびに実験的研究から、著者は、食道アカラシアの本態的病変が本症に毎常見出される壁内神経病変にあることを確信するに至った。

この壁内神経病変に起因する食道アカラシアは、その他の原因による食道拡張症候群から明らかに区別されるべきひとつの disease entity と言えよう。著者は、これを dysganglionic achalasia と呼称することを提案し、本態の混乱とした食道拡張症候群の概念の整理を主張する。

本症の壁内神経病変は明らかに後天的、一次的なものであり、その原因の追求こそ今後の重要な課題であると考えている。

結

語

臨床的に食道壁内神経病変を証明された食道アカラシア 18 例を中心に、正常人および、食道アカラシアと類似病像を呈する食道下部噴門癌と diffuse spasm の食道運動を食道内圧およびメコリール反応にて検索し、壁内神経病変を有する食道アカラシアの病態生理学的特徴を追求した。

次いで実験的に、食道下部噴門部壁内神経選択的破壊および両側胸部迷走神経切断の二群の食道アカラシア様犬を作製し、両群の食道運動を同様に検索し、何れが人の食道アカラシアに近似するかを追求し、以下の知見を得た。

1. 食道アカラシアの食道内圧所見を正常人のそれと比較検討した結果、食道アカラシアの特徴的所見として、胸部食道静止内圧の上昇、食道胃接合部静止内圧の亢進、中下部食道における同期性反復性陽性波の出現および食道胃接合部における嚥下性陰性波の欠如ないし不完全の 4 点があげられた。

2. しかし、食道アカラシアと類似病像を呈する食道下部噴門癌および diffuse spasm の食道内圧所見の検索結果と比較検討すると、上記の食道アカラシアの特徴的所見の個々は何れも、食道ア

カラシアに特異的な所見ではなかった。

3. メコリール反応は、食道アカラシアで全例に、食道静止内圧の上昇、同期性陽性波の増強、頻発を惹起し、陽性と判定された。

正常人、食道下部噴門癌および diffuse spasm では、同反応は、陰性であった。

4. 実験的食道下部噴門部壁内神経選択的破壊犬の食道内圧所見では、胸部食道静止内圧の上昇、食道胃接合部静止内圧の亢進、壁内神経破壊部食道における同期性陽性波の出現および食道胃接合部の嚥下性陰性波の欠如を認め、人の食道アカラシアとは同様の所見を得た。

5. 実験的両側胸部迷走神経切断犬の食道内圧所見では、胸部食道静止内圧の上昇、伝播性陽性波の欠如、食道胃接合部の嚥下性陰性波の欠如などの所見は、人の食道アカラシアに類似していたが、食道胃接合部の静止内圧はむしろ低下していること、食道に陽性波を認め難いことなどの相異点があった。

6. メコリール反応は、食道下部噴門部壁内神経選択的破壊犬では陽性を呈し、両側胸部迷走神経切断犬では陰性であり、壁内神経破壊犬が迷走

神経切断犬より、人の食道アカラシアに近似することが判明した。

7. 以上より、食道アカラシアに最も特異的な所見は、メコリール反応が陽性を呈することであり、本反応は、壁内神経病変に密接な関連性を持つことが推定された。

8. 食道の壁内神経病変を有する食道アカラシアを、*dysganglionic achalasia* と呼称し、本態の混然とした食道拡張症候群より明確に分離すべき

ことを提案する。

拙筆に臨み、御指導、御校閲を賜った曲直部寿夫教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始直接に御指導、御教示を賜った兵庫医科大学第一外科岡本英三教授に心より謝意を表し、また、研究に御協力いただいた研究室各位に感謝する。

本論文の要旨は、第23回日本自律神経研究会総会、第28回日本胸部外科学会総会、第18回日本平滑筋学会総会において発表した。

文 献

- 赤倉一郎, 中村嘉三, 今井康晴 (1965). いわゆる特発性食道拡張症. 日本胸部外科学会雑誌. **13**: 145-165.
- Butin, J.W. *et al.* (1953). A study of esophageal pressures in normal persons and patients with cardiospasm. *Gastroenterology* **23**: 278-293.
- Cannon, W.B. (1939). A law of denervation. *Am. J. Med. Sci.* **198**: 737-750.
- Carveth, S.W. *et al.* (1962). Esophageal motility after vagotomy, phrenicotomy, myotomy and myomectomy in dogs. *Surg. Gynec. Obstet.* **114**: 31-42.
- Casella, R.R. *et al.* (1964). Achalasia of the esophagus: Pathologic and etiologic consideration. *Ann. Surg.* **160**: 474-487.
- Cohen, B.R. (1965). "Cardiospasm" in achalasia: Demonstration of an elevated esophagogastric sphincteric pressure with parietal relay on swallowing. *Gastroenterology* **48**: 864.
- Cohen, S., Lipshutz, W. and Hughes, W. (1971). Role of gastrin supersensitivity in the pathogenesis of LES hypertension in achalasia. *J. Clin. Invest.* **50**: 1241-1247.
- Corelli, D., Canciullo, D. and Panebianco, G. (1957). Cardiospasmo sperimentale con alterazione dei plessi nervosi intramurali dell' esofago epicardio-cardiale. *Ann. Ital. Chir.* **34**: 144-155.
- Creamer, B., Olsen, A.M. and Code, C.F. (1957). The esophageal sphincter in achalasia of the cardia (Cardiospasm). *Gastroenterology* **33**: 293-301.
- Dodds, W.J., Stef, J.J. and Hogan, W.J. (1976). Factors determining pressure measurement accuracy by intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* **70**: 117-123.
- Ellis, F.H. and Olsen, A.M. (1969). *Achalasia of the esophagus*. Saunders Co., Philadelphia, W.B.
- Fyke, F.E. and Code, C.F. (1955). Resting and deglutitions pressures in the pharyngoesophageal resion. *Gastroenterology* **29**: 24-34.
- Harris, L.D. and Ashworth, W.D. (1960). Esophageal aperistalsis and achalasia produced in dogs by prolonged cholinesterase inhibition. *J. Clin. Invest.* **39**: 1744-1751.
- Herrera, A.F. *et al.* (1970). Achalasia or carcinoma? The significance of the mecholyl test. *Am. J. Dig. Dis.* **15**: 1073-1081.
- Higgs, B., Kerr, F.W.L. and Ellis, F.H., Jr. (1965). The experimental production of esophageal achalasia by electrolytic lesions in the medulla. *J. Thorac. Cardio. Surg.* **50**: 613-625.
- Hightower, N.C., Olsen, A.M. and Moersch, H.J. (1954). A comparison of the effects of acetyl-beta-methyl-choline chloride (mecholyl) on esophageal intraluminal pressure in normal persons and patients with cardiospasm. *Gastroenterology* **26**: 592-600.
- 岩崎 武 (1965). 噴門座瘻症に関する研究. 大阪大学医学雑誌 **17**: 255-265.
- Kolodny, M. *et al.* (1968). Esophageal achalasia probably due to gastric carcinoma. *Ann. Intern. Med.* **69**: 569-573.
- Kramer, P., Harris, L.D. and Donaldons, R.M. (1967, b). Transition from symptomatic diffuse spasm to cardiospasm. *Gut* **8**: 115-119.
- Kramer, P. and Ingelfinger, F.J. (1949). Motility of the human esophagus in control subjects and

- in patients with esophageal disorders II. Cardiospasm: A generalized disorder of esophageal motility. *Am. J. Med.* **7**: 168-173.
- Kramer, P. and Ingelfinger, F.J. (1951). Esophageal sensitivity to mecholyl in cardiospasm. *Gastroenterology* **19**: 242-253.
- Kramer, P. *et al.* (1967, a). Oesophageal sensitivity to mecholyl in symptomatic diffuse spasm. *Gut* **8**: 120-127.
- Kronecker, H. and Meltzer, S. (1883). Der Schluckmechanismus, Seine Erregung und seine Hemmung. *Arch. Anat. Physiol. (Physiol) Suppl.* 328-362.
- Miseiwick, J.J. *et al.* (1969). Achalasia of the cardia. Pharmacology and histopathology of isolated cardiac sphincteric muscle from patients with and without achalasia. *Quart. J. Med.* **38**: 17-30.
- 岡本英三, 桑田圭司, 菅原一郎 (1971). 自律神経研究のためのアプローチ—とくに食道アカシアについて—, 自律神経. **8**: 63-68.
- 岡本英三, 菅原一郎 (1975). 食道アカシアの病態生理と壁内神経. 日平滑筋誌 **11**: 1-14.
- 岡本英三, 菅原一郎 (1976). 食道アカシアに対する手術 Long Lateral Myectomy with Fundoapplication について. 手術 **30**: 1019-1023.
- Okamoto, E. *et al.* (1964). Pathogenesis of cardiospasm. *Med. J. Osaka Univ.* **14**: 245-274.
- Okamoto, E. *et al.* (1967). Selective destruction of the myenteric plexus: Its relation to Hirschsprung's disease, achalasia of the esophagus and hypertrophic pyloric stenosis. *J. Pediatr. Surg.* **2**: 444-454.
- Olsen, A.M., Ellis, F.H., Jr. and Creamer, B. (1957). Cardiospasm (Achalasia of the cardia). *Am. J. Surg.* **93**: 299-307.
- Pope, C.E.II. (1967). A dynamic test of sphincter: Its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* **52**: 779-786.
- Pope, C.E.II. (1970). Effect of infusion on force of closure measurements in the human esophagus. *Gastroenterology* **58**: 616-624.
- Rake, G.W. (1927). On the pathology of achalasia of the cardia. *Guy's Hosp. Rep.* **77**: 141-150.
- Roth, J.L.A. (1974). Achalasia and other motor disorders of the esophagus. In Bockus, H.L. *Gastroenterology*. Vol. 1, Saunders Co. Philadelphia.
- Sanderson, D.R. *et al.* (1967). Syndrome of vigorous achalasia: Clinical and physiologic observations. *Dis. Chest.* **52**: 508-517.
- 塩田彰郎 (1970). 電気内圧曲線よりみた特発性食道拡張症術前術後の食道動態に関する研究. 日外会誌 **71**: 319-342.
- 食道疾患研究会編 (1974). 食道アカシア取扱い規約.
- 菅原一郎 (1976). 人における食道胃接合部の機能とその異常. 日平滑筋誌 **12**: 182-185.
- Trounce, J.R. *et al.* (1957). Studies in achalasia of the cardia. *Quart. J. Med.* **26**: 433-443.
- Ueda, T. *et al.* (1958). Investigation on the pathogenesis of cardiospasm: Histological study of the intramural plexus of the esophagus and cardia. *Med. J. Osaka Univ.* **9**: 469-480.
- Vantrappen, G. *et al.* (1963). Manometric studies in achalasia of the cardia before and after pneumatic dilatation. *Gastroenterology* **45**: 317-325.
- Winans, C.S. and Harris, L.D. (1967). Quantitation of lower esophageal sphincter competence. *Gastroenterology* **52**: 773-778.