

## 2) メチル水銀および Vincristine による神経・筋障害と支配神経切断の影響

椿 忠雄\*

研究協力者 佐藤 猛\*\* 新名 清成\*\*\*

### 目 的

中毒性末梢神経疾患の患者の骨格筋においては、神経原性の筋萎縮に加え、時に強い筋線維の壊死を認めることがある。例えばメチル水銀中毒による水俣病は、一般には知覚性末梢神経障害が主体であるが、症例によっては神経原性筋萎縮が認められることがある。また白血病の治療に用いられる vincristine では、末梢神経の障害とミオパチーが起こることが報告されている。このような薬物による末梢神経障害では、その支配下の筋線維では薬物に対する感受性が増大し、筋病変の程度が強まるのではないかと推定した。そこで神経切断筋に対するメチル水銀や vincristine の影響をメチル水銀の定量や電顕により検索した。

### 方 法

#### 1. メチル水銀による神経・筋障害

1) 池田ら(1973年)の方法に従い、塩化メチル水銀混和ビスケットを作成した。カンクイザル6頭に1日0.18~0.01mg/kg相当のメチル水銀を62日~327日間、総量12.8~1.5mg/kg投与した。中枢神経、末梢神経および骨格筋などを光顕と電顕で検索した。またガスクロマトグラフィーにより各組織のメチル水銀を定量した。

#### 2) ラットの側坐骨神経を切断し、翌日

塩化メチル水銀0.5mgHg/kgを皮下注射した。経時的に2週間まで切断側と健側の腓腹筋のメチル水銀量を測定した。

#### 2. Vincristine による神経・筋障害

1) ラット(体重200g前後)の坐骨神経内に vincristine sulfate 1 $\mu$ gを注射した。

2) ラットの側坐骨神経を切断し、翌日0.1mg/100g体重の vincristineを腹腔内に注射した。これらラットは灌流固定後、電顕標本を作成した。

### 結 果

#### 1. メチル水銀による神経・筋障害

1) 実験的メチル水銀中毒サルにおける骨格筋の変化。脳と筋肉内のメチル水銀は次の如くであった。総投与量12.8mg/kg、投与期間62日で発症したサルNo.1では脳/筋肉=30.00/2.25 $\mu$ g/g, No.2; 総投与量3.7mg/kg, 87日, 5.60/1.20 $\mu$ g/g, No.3; 総投与量3.6mg/kg, 166日, 1.69/0.52 $\mu$ g/g, No.4; 総投与量8.7mg/kg, 327日, 1.49/0.52 $\mu$ g/g。このようにサルの骨格筋内には脳の約 $\frac{1}{5}$ ~ $\frac{1}{15}$ 量のメチル水銀が蓄積されていた。全身で占める骨格筋の体積が大きいことから、絶対量としては骨格筋にはかなり量のメチル水銀が蓄積され得ることがうかがわれた。

発症したサルNo.1では光顕で大脳皮質の神経細胞の変性・脱落、脊髄の錐体路の二次変性、腓腹神経の変性などが認められた。また骨格筋は軽度の神経原性萎縮に陥っていた。電顕では腓腹筋の筋肉内神経の軸索の変性、髄鞘の膨化と筋線維内の限局性のZ帯崩壊や

\*新潟大学脳研神経内科

\*\*新潟大学脳研神経病理

\*\*\*鹿児島大学医学部第三内科

筋原線維の崩壊などを認めた。

2) ラットの坐骨神経切断実験では、経時的に2週間まで両側の腓腹筋内のメチル水銀を定量した。その結果、投与1日後では神経切断側の腓腹筋では、 $1.622 \pm 0.062$ 、健側では $1.168 \pm 0.093 \mu\text{gHg/g}$  湿重量と切断側の方が $P < 0.05$ で有意にメチル水銀量が高かった。

## 2. Vincristineによる神経・筋障害

1) ラットの坐骨神経束内に vincristine  $1 \mu\text{g}$ を注射し、電顕で観察した。1日後、有髄および無髄神経の軸索は膨大し、著明に neurofilamentsが増加し、格子状あるいは結晶状配列をなすものもあった。2日後には軸索内にミトコンドリアや粗大顆粒が増加し、髄鞘も膨化してきた。腓腹筋で最も著明な変化は、小胞体やミトコンドリア外膜が渦巻状に重積してくるいわゆる spheromembranous bodyの形成であった。かかる膜の変化に比し、筋原線維の構造はよく保たれていた。

2) ラットの腹腔内に vincristine  $1 \mu\text{g}$ を注射すると、1)の神経束内注射とは異なり、腓腹筋には全く変化が認められなかった。

3) ラットの一側坐骨神経をあらかじめ切断しておき、1日後 vincristine  $0.1 \text{mg}/100 \text{g}$  体重を腹腔内に注射した。注射1日後、神経切断側の腓腹筋内には多数の spheromembranous bodyが認められた。しかるに健側の腓腹筋では異常を認めなかった。

4) Vincristineによる筋線維の spheromembranous bodyの形成過程を電顕で詳細に観察した。筋鞘直下、または筋原線維間の

筋形質内に autophagic vacuolesが形成されるが、この際 autophagic vacuolesは1層の膜で取り囲まれており、この膜は小胞体膜と連続していることがある。この膜の内部には筋形質の一部とミトコンドリア、グリコーゲン顆粒などが含まれていることが多い。この autophagic vacuolesの膜が次第に渦巻状に重層して、かつ隣接の膜と密に接着して、電子密度が高く、厚い膜が形成され、spheromembranous bodyとなる。また triad部の筋小胞体膜やミトコンドリアの外膜の電子密度が増大し、spheromembranous bodyの膜を形成するものも認められた。

## 考察と結論

メチル水銀中毒症では、従来知られている知覚性末梢神経障害に加え、神経原性筋萎縮も起こることを確かめた。さらに骨格筋におけるメチル水銀の蓄積も証明された。支配神経を切断すると、その支配下の骨格筋ではメチル水銀の濃度が増大した。

Vincristineでは、末梢神経および筋の変性が起こるが、支配神経を切断しておくと、筋病変は極めて起り易くなる。

以上の神経切断実験の結果から、薬物による中毒性末梢神経および筋病変では、支配神経が障害されるため筋の薬物に対する感受性が増大し、筋病変の強さが増強されるものと考えた。

また、vincristineによる筋の spheromembranous bodyの形成過程を明らかにした。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 目的

中毒性末梢神経疾患の患者の骨格筋においては、神経原性の筋萎縮に加え、時に強い筋線維の壊死を認めることがある。例えばメチル水銀中毒による水俣病は、一般には知覚性末梢神経障害が主体であるが、症例によっては神経原性筋萎縮が認められることがある。また白血病の治療に用いられる vincristine では、末梢神経の障害とミオパチーが起こることが報告されている。このような薬物による末梢神経障害では、その支配下の筋線維では薬物に対する感受性が増大し、筋病変の程度が強まるのではないかと推定した。そこで神経切断筋に対するメチル水銀や vincristine の影響をメチル水銀の定量や電顕により検索した。