

原 著

気管支腺に関する神経支配および形態学的観察

清 水 浩 安

信州大学医学部第一内科学教室 (主任: 戸塚忠政教授)

INNERVATION AND MORPHOMETRICAL FINDINGS
OF THE BRONCHIAL GLANDS

Hiroyasu SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. T. TOZUKA)

Key words: 気管支腺 (bronchial gland), 神経支配 (innervation)

序 論

気道および肺の神経支配についての形態学的研究に関しては, Glaser¹⁾, Sunder-Plassmann²⁾, Larsell³⁾, Hayasi⁴⁾, Dijkstra⁵⁾, 佐々木⁶⁾らの詳細な報告がみられるが, 人の気管支腺と自律神経との関連についての研究は余りみられず, Miller⁷⁾, Larsell⁸⁾, 三宅⁹⁾, Hayasi⁴⁾, Dijkstra⁵⁾をかぞえるにすぎない。著者は人の気管支腺について, 鍍銀法, Acetylcholinesterase による酵素活性などの検索を行ない, 自律神経の関与についての組織学的変化を観察するとともに腺自体の変化についても形態学的に観察し, Reid¹⁰⁾らにならい計測を行なって2, 3の知見を得たので報告する。

方法, 材料

当科入院患者で剖検例52例および気管支生検例10例, 手術材料2例について検索した(表1, 2, 3, 4)。剖検例は左または右主気管支, 症例によっては主気管支のほかに区域気管支より輪状の組織片を採取し, 10%フォルマリン液固定後20 μ の水結切片とし, Bielschowsky 変法による鍍銀染色を行ない, さらに薄切片で Nissl 染色, パラフィン切片で H. E., PAS 染色を行ない観察に供した。鍍銀染色および Nissl 染色についてはその都度, 対照として人の上頸部交感神経節の水結切片をもちいて染色を行ない, その結果か

ら気管支腺の神経線維および神経細胞突起の染色結果をチェックした。生検例は厚さ10 μ のクリオスタット標本で Diisopropylfluorophosphate 処理による Karnovsky & Roots 法変法¹⁰⁾で Acetylcholinesterase 活性(特異的 AChE 活性)を検索した。AChE 活性については動物としてモルモットについても検索を行なった。計測については H. E 染色標本または PAS 染色標本で Reid らの方法に準じて任意に6ヶ所の腺組織を選び, 100倍の倍率で一視野または一小葉中の全粘液腺房数と漿液腺房数を数え, 両腺房数の比を求め(粘液腺房数/漿液腺房数; M/S), さらに5~6視

表 1 対 象

| | |
|--------------|----|
| I 気管支・肺疾患例 | |
| 1) 剖 検 例 | |
| 慢性気管支炎 | 2 |
| 肺 結 核 | 2 |
| 原発性肺癌 | 16 |
| 肺 転 移 癌 | 4 |
| そ の 他 | 4 |
| 2) 手 術 例 | |
| 肋膜中皮腫 | 1 |
| 気管支腺腫 | 1 |
| 3) 気管支生検例 | 10 |
| II 非気管支・肺疾患例 | |
| 1) 剖 検 例 | 24 |

表 2 非 気 管 支 ・ 肺 疾 患 例

| No. | 氏 名 | 性 | 年令 | 診 断 | R I | MD | S D | M/S |
|-----|------|---|----|---------------|------|------|------|------|
| 1 | H. T | ♂ | 43 | 続 発 性 萎 縮 腎 | 0.44 | 63.5 | 50.1 | 1.11 |
| 2 | S. T | ♀ | 56 | 関 節 リ ウ マ チ | 0.24 | 46.3 | 33.6 | 3.63 |
| 3 | M. O | ♂ | 64 | 脾 癌 + 癌性腹膜炎 | 0.30 | 49.6 | 33.7 | 0.60 |
| 4 | M. T | ♂ | 69 | 胃 癌 + 肝 転 移 | 0.40 | 50.3 | 40.0 | 1.39 |
| 5 | H. O | ♀ | 52 | 脾 癌 + 癌性腹膜炎 | — | 47.1 | 34.4 | 1.12 |
| 6 | T. I | ♂ | 59 | 囊 胞 腎 | 0.38 | 55.6 | 45.4 | 1.11 |
| 7 | K. N | ♂ | 72 | 肝 癌 | 0.27 | 45.4 | 41.0 | 1.41 |
| 8 | S. M | ♀ | 51 | アミロイドーシス | 0.31 | 51.8 | 40.6 | 1.74 |
| 9 | K. F | ♂ | 20 | 特 発 性 心 筋 炎 | 0.23 | 38.9 | 38.0 | 0.42 |
| 10 | Y. N | ♂ | 32 | 続 発 性 萎 縮 腎 | 0.33 | 48.8 | 37.5 | 1.00 |
| 11 | H. A | ♀ | 60 | 結 腸 癌 | 0.37 | 45.7 | 34.4 | 0.63 |
| 12 | Y. I | ♀ | 65 | 多 発 性 骨 髄 腫 | 0.23 | 54.6 | 41.3 | 0.75 |
| 13 | T. A | ♂ | 60 | 肝 硬 変 + 肝 癌 | — | 48.8 | 38.6 | 1.08 |
| 14 | Y. S | ♂ | 56 | 肝 癌 | 0.37 | 49.3 | 48.1 | 1.66 |
| 15 | S. Y | ♂ | 56 | 心 筋 硬 塞 | 0.38 | 54.0 | 41.0 | 1.51 |
| 16 | Y. H | ♀ | 70 | 肝 硬 変 + 脳 血 栓 | — | 52.4 | 38.4 | 2.21 |
| 17 | H. Y | ♀ | 54 | 慢 性 腎 炎 | 0.37 | 47.6 | 38.2 | 1.25 |
| 18 | M. W | ♂ | 81 | 心筋硬塞+左自然気胸 | — | 60.2 | 49.7 | 0.77 |
| 19 | Y. M | ♀ | 67 | 胆 道 癌 | 0.31 | 52.1 | 41.1 | 3.26 |
| 20 | Y. S | ♂ | 28 | 急性骨髓性白血病 | 0.25 | 48.4 | 43.5 | 0.73 |
| 21 | T. Y | ♂ | 38 | 〃 〃 | 0.30 | 47.3 | 37.0 | 0.96 |
| 22 | W. F | ♂ | 32 | 〃 〃 | 0.42 | 59.9 | 51.3 | 0.66 |
| 23 | K. A | ♀ | 22 | 〃 〃 | 0.36 | 44.5 | 45.6 | 0.25 |
| 24 | M. A | ♀ | 66 | 髓 膜 腫 | 0.38 | 49.3 | 45.0 | 0.79 |

R I : Reid Index

MD : 粘液腺房径 (μ)S D : 漿液腺房径 (μ)M/S : $\frac{\text{粘液腺房数}}{\text{漿液腺房数}}$

表 3 気 管 支 ・ 肺 疾 患 例

| No. | 氏 名 | 性 | 年令 | 診 断 | R I | MD | S D | M/S | 計測部位 |
|-----|------|---|----|---------------------|------|------|------|------|------|
| 25 | S. M | ♂ | 31 | 慢 性 気 管 支 炎 | 0.70 | 73.6 | 47.0 | 5.93 | 右 主 |
| | | | | | — | 68.4 | 43.4 | 3.04 | 右 区域 |
| 26 | M. M | ♀ | 72 | 慢 性 細 気 管 支 炎 | 0.57 | 58.2 | 60.7 | 0.36 | 右 主 |
| | | | | | — | 61.2 | 50.7 | 2.91 | 右 区域 |
| 27 | S. M | ♀ | 65 | 肺 結 核 | 0.48 | 59.5 | 41.9 | 5.65 | 左 主 |
| 28 | K. A | ♂ | 66 | 肺結核 + 左渗出性肋膜炎 + 脾臓癌 | 0.30 | 54.8 | 42.6 | 0.88 | 左 主 |
| | | | | | 0.40 | 55.9 | 43.3 | 1.67 | 右 主 |
| 29 | A. K | ♀ | 23 | Good pasture 症候群 | 0.41 | 46.2 | 44.8 | 1.83 | 右 主 |
| 30 | Y. H | ♂ | 58 | 硅 肺 症 + 大動脈弁閉鎖不全 | 0.50 | 43.6 | 47.9 | 0.41 | 右 主 |
| 31 | T. K | ♂ | 55 | 肺 胞 微 石 症 | 0.33 | 58.6 | 51.0 | 0.84 | 右 主 |
| | | | | | — | 57.5 | 44.3 | 1.80 | 右 区域 |
| 32 | H. N | ♂ | 72 | 肺 線 維 症 | — | — | — | — | 非計測例 |

気管支腺に関する神経支配および形態学的観察

肺 癌 症 例

| No. | 氏 名 | 性 | 年令 | R I | MD | S D | M/S | 計測部位 | 備 考 |
|-----|------|---|----|------|------|------|------|------|---------------|
| 33 | Y. O | ♂ | 64 | 0.34 | 43.8 | 45.6 | 0.17 | 左 主 | 右原発 → 両側 |
| 34 | H. Y | ♂ | 57 | 0.28 | 55.0 | 46.7 | 0.41 | 左 主 | 右 |
| 35 | M. K | ♂ | 70 | 0.33 | 56.7 | 48.8 | 0.82 | 右 主 | 右, 肝硬変 |
| 36 | M. S | ♂ | 59 | 0.32 | 61.2 | 50.8 | 0.89 | 右 主 | 右 |
| 37 | R. K | ♀ | 37 | 0.47 | 50.6 | 41.8 | 1.61 | 左 主 | 右原発 → 両側 |
| 38 | Y. K | ♂ | 73 | 0.48 | 64.6 | 44.7 | 1.62 | 左 主 | 右 |
| 39 | K. S | ♂ | 70 | 0.47 | 46.0 | 41.3 | 0.84 | 左 主 | 左 |
| | | | | 0.51 | 58.9 | 50.2 | 1.87 | 右 主 | |
| 40 | M. F | ♀ | 51 | 0.52 | 45.1 | 43.9 | 1.08 | 左 主 | 肺胞上皮癌, 両側溜慢性 |
| | | | | 0.33 | 56.3 | 44.4 | 2.64 | 右 主 | |
| 41 | S. N | ♂ | 60 | 0.45 | 52.9 | 43.9 | 0.74 | 左 主 | 左+左陳旧性結核 |
| | | | | 0.44 | 61.1 | 55.2 | 1.29 | 右 主 | |
| 42 | T. K | ♂ | 63 | 0.42 | 72.1 | 48.8 | 1.52 | 左 主 | 左+両側結核 |
| 43 | S. Y | ♀ | 59 | 0.59 | 54.9 | 45.2 | 1.16 | 左 主 | 右原発 → 両側 |
| | | | | 0.46 | 56.7 | 46.2 | 2.73 | 右 主 | |
| 44 | M. U | ♂ | 55 | 0.59 | 58.0 | 51.9 | 0.97 | 右 主 | 左 |
| 45 | M. I | ♀ | 60 | 0.46 | 63.0 | 40.6 | 2.92 | 右 主 | 肺胞上皮癌, 両側 |
| 46 | M. A | ♂ | 30 | 0.40 | 58.2 | 45.9 | 3.43 | 右 主 | 左原発 → 両側 |
| 47 | T. A | ♂ | 32 | 0.33 | 53.9 | 39.5 | 3.34 | 左 主 | 右 |
| | | | | 0.38 | 58.7 | 44.8 | 5.28 | 右 主 | |
| 48 | K. M | ♂ | 37 | 0.52 | 54.9 | 52.3 | 0.82 | 右 主 | 左 |
| | | | | | 肺 | 転 | 移 | 癌 | |
| 49 | H. M | ♂ | 76 | 0.45 | 55.2 | 42.1 | 1.62 | 左 主 | 前立腺癌 + 左陳旧性結核 |
| | | | | 0.34 | 61.7 | 48.0 | 3.31 | 右 主 | |
| 50 | H. M | ♀ | 65 | 0.42 | 49.1 | 35.8 | 2.35 | 右 主 | 胃癌 |
| 51 | A. N | ♀ | 46 | 0.61 | 51.7 | 40.5 | 0.89 | 右 主 | 悪性絨毛上皮腫 |
| 52 | D. T | ♂ | 65 | — | — | — | — | 非計測例 | 甲状腺癌 |

野で計30個ずつの粘液腺房直径 (MD) と漿液腺房直径(SD) をそれぞれ計測し、平均値を算出した。

Reid Index¹¹⁾，(腺/壁比；腺の厚さと同じ点における上皮基底層より軟骨内縁までの厚さの比)は6ヶ所以上の点で計測し，平均値を求めた。

結 果

I 神経組織について

1. 对 照 例

鏡銀標本についての観察では細い神経線維が気管支壁の腺房間結合組織中を走行しているのが認められる(図2矢印)。一部は線維が明らかに腺房を囲むようにそれに接して存在するのが認められるが、その密度については粘膜下組織にくらべて少なく、また部位によりある程度差異がみられる。 10^{-7} Mol DFP (Diiso-

表 5 氣管支腺計測值平均值
(主氣管支)

| | |
|-----------|--------------|
| 氮管支・肺疾患例 | |
| RI | 0.45 ± 0.06 |
| MD | 57.9 ± 7.3 μ |
| SD | 47.5 ± 6.3 μ |
| M/S | 1.93 ± 1.46 |
| 非氮管支・肺疾患例 | |
| RI | 0.33 ± 0.06 |
| MD | 50.5 ± 5.4 μ |
| SD | 41.2 ± 5.1 μ |
| M/S | 1.25 ± 0.79 |

propylfluorophosphate) 処理後の Acetylcholinesterase (AChE) 活性の標本での観察では、腺房をとり囲む所見が明瞭であり (図3, 4), 鍍銀標本にお

ける場合より線維の追求が容易で、かつ、線維の数も鍍銀標本にくらべ明らかに多く認められる。これは細い神経線維の場合には一般剖検例における鍍銀法の限界を示すものと思われる。腺房の近くにみられる血管壁に終る神経線維は一般には少ない(図5矢印)。神経線維束は鍍銀標本の観察では腺房附近にも粘膜固有層と同様にみられ、その中には太い線維が少数と細い線維が多数混在している(図6)。さらに腺と神経節との関連については、気道に異常を認めない例にも神経節が比較的高い頻度で小葉に接するかまたは小葉内に認められる(図7)。腺が軟骨の外側にひろがっている例では神経節は軟骨外にて腺に接してみられる例もある。神経節の大きさは種々であり、小さなもので

はまれには上皮に近く平滑筋附近、または上皮側に遊離して存在する腺の附近に2~3個の神経節細胞を認めることもあり、これらも腺分泌に関係があるものと考えられる。Nissl 染色では軟骨周囲の神経節細胞において原形質内に Nissl 顆粒が明瞭に分布している例がみられた(図8)。

鍍銀染色で、腺に接する神経節細胞の突起は正常例ではその走行は円滑で、太さにも増加はみられなかった。いわゆる衛星細胞(satellite cell)の増生は気道症状のみられない場合でも高齢者においては認められる場合もあり、この点、衛星細胞の増生は年齢因子の関与もあるものと考えられる(図16)。同一症例においても上記所見のものと正常の神経節の混在する例もみ

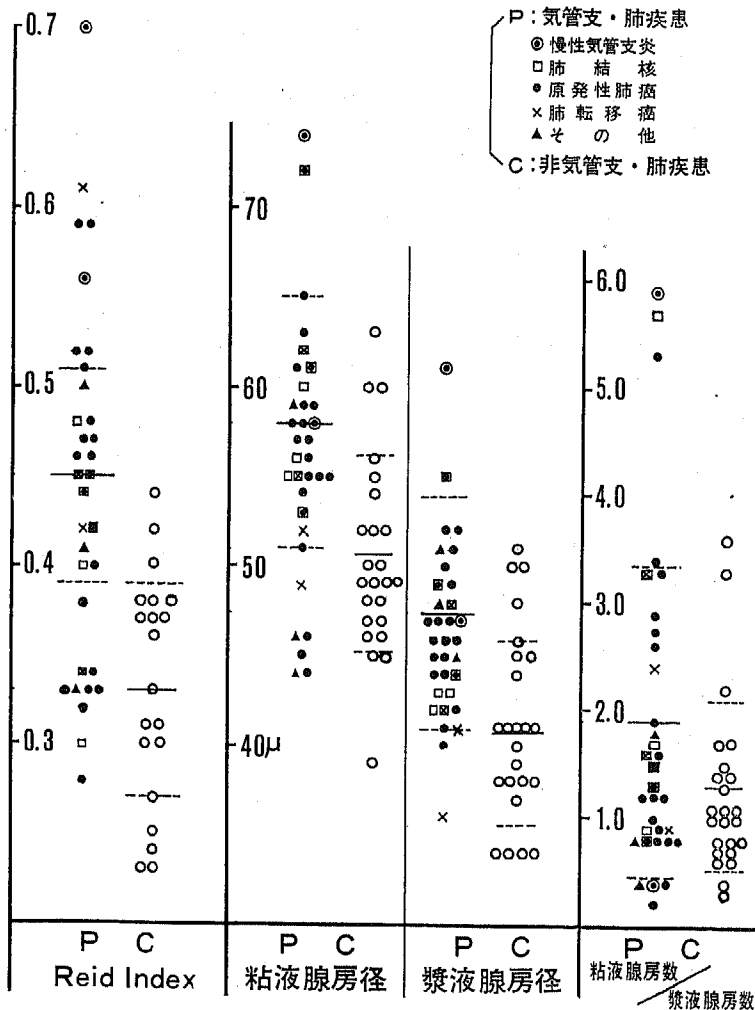


図 1 疾患別気管支腺各計測値

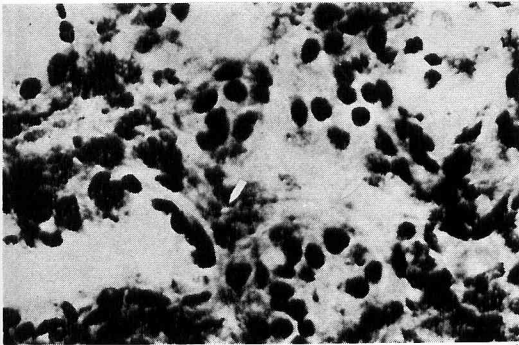


図 2 鍍銀, 400×, 腺間質内の神経線維(矢印)。K・I ♂ 70才 末梢気管支腺腫, 手術例。

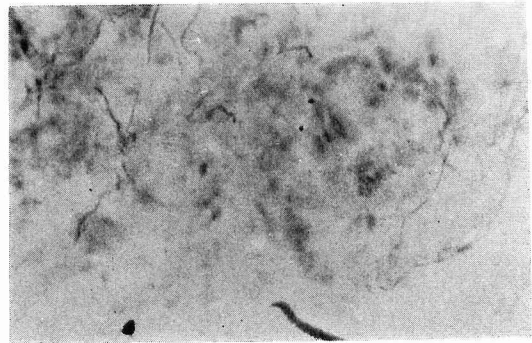


図 3 10^{-7} Mol DFP 処理, AChE 活性, 200×, 腺間質にみられる細い、AChE 活性の神経線維, 一部は腺房をとり囲む。図2と同一例。

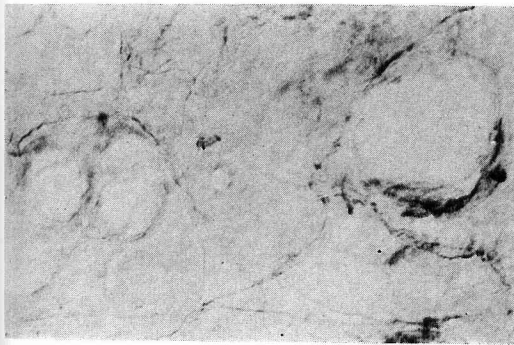


図 4 AChE 活性, 200×, 腺をとり囲む AChE 活性線維。Y・M ♂ 44才 慢性気管支炎, 生検例。

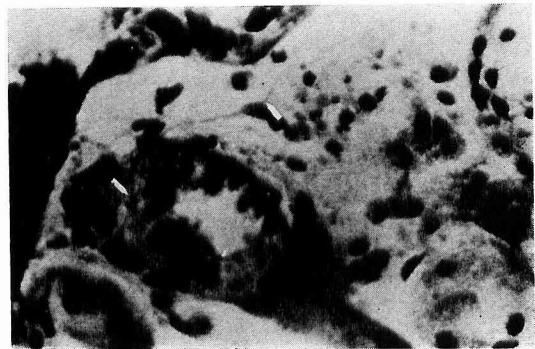


図 5 鍍銀, 400×, 血管壁に終る神経線維(矢印)。H・N ♂ 72才 肺線維症。



図 6 鍍銀, 200×, 腺小葉の周辺にみられる神経線維束。Y・N ♀ 17才 限局性肋膜中皮腫, 手術例。

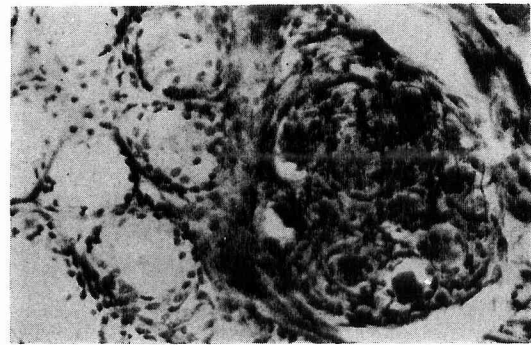


図 7 鍍銀, 200×, 軟骨外腺小葉に接してみられた神経節, 主に節前線維がみられる。A・N ♀ 46才 絨毛上皮腫肺転移。R I 0.61

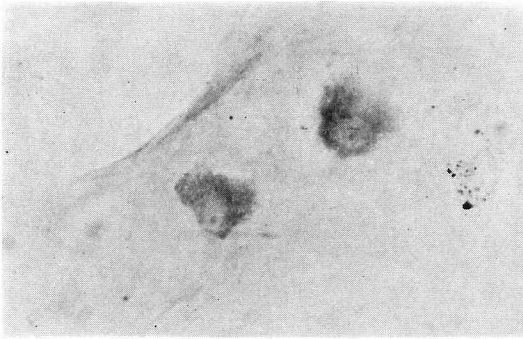


図8 Nissl, 400×, 腺に接した神経節内神経細胞, Nissl 顆粒が正常にみられる。
Y. K ♂ 73才 肺癌。R I 0.48

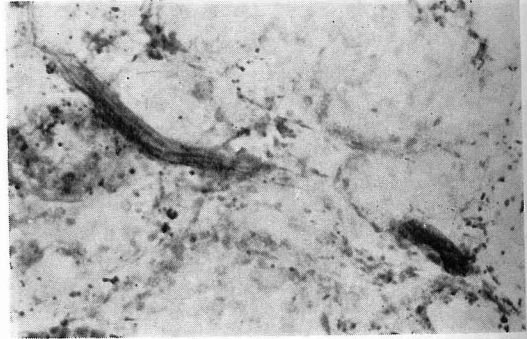


図9 鍍銀, 200×, 腺小葉内を走る神経線維束。腺の肥大増生が著明で神経線維も一部肥厚, 鍍銀性亢進がみられる。M. M ♀ 72才 慢性細気管支炎。R I 0.57

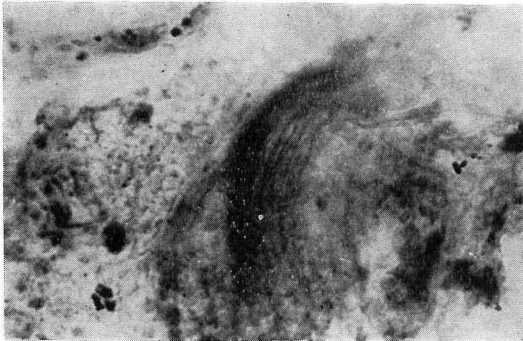


図10 鍍銀, 400×, 腺間質内の鍍銀性亢進, 不規則肥厚のみられる神経線維束, 図9と同一例。



図11 鍍銀, 油浸, 同上症例, 同じ部位の著しく不規則な肥厚, 鍍銀性の低下, 亢進の混在, 断裂などのみられる神経線維束。

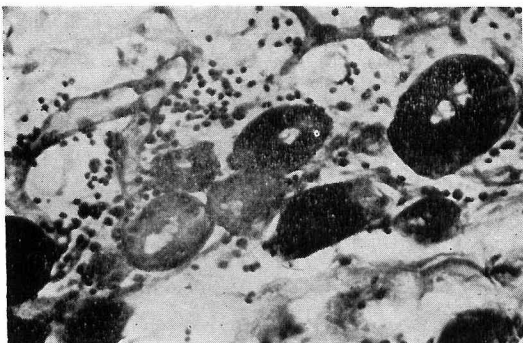


図12 P A S, 200×, 血管と腺(漿液腺, 粘液腺)と密接な関連を有することがよく了解される。K. M ♂ 61才 慢性気管支炎+肺線維症, 生検例。

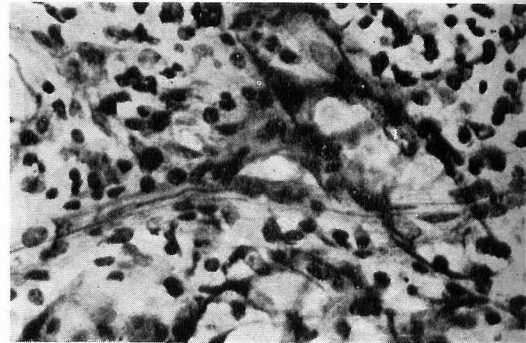


図13 鍍銀, 400×, 腺の増生および拡張した血管と相接する神経線維束。D. T ♂ 65才 甲状腺癌肺転移。



図14 鍍銀, 200×, 腺周囲の血管と神経線維束(矢印), 腺の増生がみられる。K・A ♀ 22才 急性骨髄性白血病。
R I 0.36

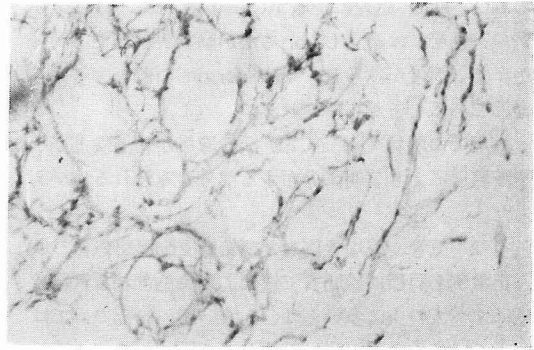


図15 $10^{-7}M$ DFP 処理, AChE 活性, 200×, 腺房をとり囲む多数の cholinergic の線維。T・I ♀ 32才 気管支喘息。生検例。

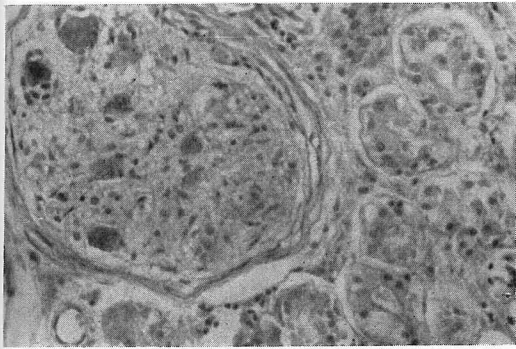


図16 H・E, 200×, 粘液腺に接した神経節。神経細胞は萎縮的で衛星細胞がやゝ増生している。M・A ♀ 66才 髄膜腫。
R I 0.38



図17 H・E, 400×, 軟骨外の気管支腺と接した神経節。腫大した神経細胞および衛星細胞がみられる。K・M ♂ 37才 肺癌。
R I 0.52

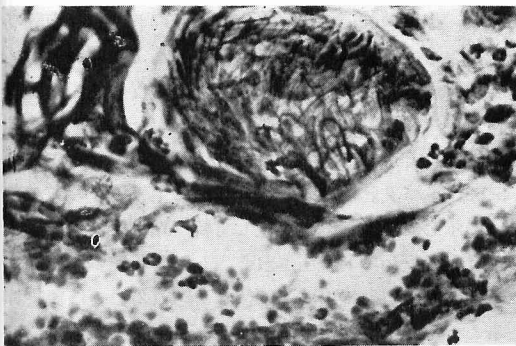


図18 鍍銀, 400×, 主気管支粘膜下腺房近傍の神経節, 神経細胞突起の不規則肥厚。同上症例。

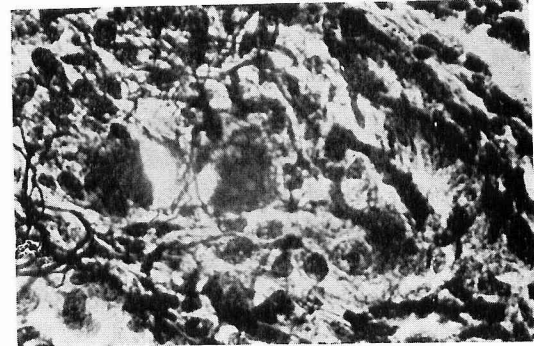


図19 鍍銀, 400×, 粘液腺内神経節, 細胞突起の増生, 肥厚。周囲は腺で囲まれ, 腺の増生も強い。S・N ♂ 60才 肺癌+肺結核。R I 0.45

られた。DFP 処理による AChE 活性では、人体生検例の神経節には遭遇しなかったが動物実験例では明らかに強い活性がみられ、cholinergic の働きをもつ神経節であることが了解される。

腺房での所見では AChE 活性線維が粘液腺よりは漿液腺房により著明に分布する部分のみられる例があった。

2. 気管支腺増生例および気管支肺疾患例

正常例と同様に腺間質で鍍銀にて染色される神経線維はすべての例に多いとはいえないが、一部の例では明らかに多くの細線維が間質を走る所見を認め、線維束も小葉内に多く認める例がある。線維束には太い線維と細い線維の混在するものが認められる (図9, 10, 11), 腺の増生例では血管の拡張が目立ち (図12), 鍍銀標本でその周囲に線維束の増生が相接している所見がしばしば認められ (図13, 14), 血管と神経線維の関連が明瞭であることがうかがわれる。また同部分の神経線維の肥厚, 不規則走行, 鍍銀性亢進などもみられた (図9, 10, 11)。

慢性気管支炎例で観察すると肥大した粘液腺の周囲に多くの神経節がみられ, 個々の神経節細胞は腫大, 膨化, または空胞を形成したもののほかに, 突起の肥厚, 断裂などもみられる。さらに, 長期間炎症が続いている例では神経節は gliosis をおこすかまたは多くの標本で神経節の発見率が著しく低下している所見が観察された。さらに神経線維については, 肥大増生した粘液腺の部に拡張した血管がみられ, それに伴う線維束の増生が目立っていた。

肺癌例でも粘液腺の増生の著しい例があり, これらの腺房に接するかまたはその近傍に神経節がみられ, 神経節細胞の腫大 (図17), 突起の不規則肥厚, 走行不整 (図18, 19), また gliosis を示すもの, 癌浸潤により神経節が全くみられないものなど各段階の変化が認められた。気管支壁への癌浸潤で腺房が萎縮している例では鍍銀標本にて腺間質を走る神経線維の鍍銀性低下, 断裂などの変性所見がみとめられた。先述の如く高齢者では気道症状のない例の神経節で神経細胞の萎縮, 衛星細胞の増生などを認めるものが混在し年齢的因子も関与することも考えられるが, 呼吸器疾患ではより強い変化がみられた。

AChE 活性では腺増生例で腺房を囲む神経線維の増生と活性の増強のみられる例があった (図15)。

Ⅱ 気管支腺の形態所見について

1. 対 照 例

主気管支における Reid Index (RI) は対照例である非気管支肺疾患では平均値は 0.33 ± 0.06 であり, 粘液腺房径 (MD) $50.5 \pm 5.4 \mu$, 漿液腺房径 (SD) は $41.2 \pm 5.1 \mu$ であり, 粘液腺房数と漿液腺房数の比 (M/S) は 1.25 ± 0.79 である (表2, 表5)。RI, MD, SD と同かなりの変動がみられる (図1)。これら対照例中 RI が高値を示す例で SD が $m + \sigma$ をこえる高値を示すものが2例あり, この2例は MD も高値の傾向を示している (第1例, 第22例)。両腺房数の比からみて, 数の点からも漿液腺房数の増加による M/S の低値を示すものが2例あり (第9例, 第12例), RI が低値でかつ M/S の低値なものも数例あり, これらの所見より対照例においても粘液腺と比較して漿液腺に必ずしも常に萎縮, または数の減少があるとは限らないことを示している。

2. 気管支肺疾患例

主気管支における各計測値の平均値はそれぞれ, RI 0.45 ± 0.06 , MD $57.9 \pm 7.3 \mu$, SD $47.5 \pm 6.3 \mu$, M/S 1.93 ± 1.46 , の値を示した (表3, 4, 5, 図1)。

各計測値はいずれの値も対照例より高値を示すが変動の中も大であり, RI のみ対照例に比して統計的に有意の差を認める ($P < 0.05$)。慢性気管支炎例では2例共, RI は0.70, 0.57, と著しい高値を示し, 主気管支における MD も同様に高値を示している。主気管支と区域気管支レベルでの計測値の比較では, たとえば第26例のごとく細気管支炎が主体であった例では主気管支での MD は 58.2μ と平均値に近い値を示しているが, 区域気管支における MD は 61.2μ , SD は 50.7μ で漿液腺房径も比較的高値を示し, M/S は主気管支では0.36, 細気管支では2.91と著しい差を認め, 病変の強い細い気管支レベルにおける粘液腺の増生をものがたっている。第25例のごとく両気管支レベルで著しい変化のみられた慢性気管支炎例では, 主気管支では MD は 73.6μ , SD は 47.0μ , 区域気管支ではそれぞれ 68.4μ , 43.4μ で, M/S は主気管支では5.93, 区域気管支では3.04とともに主気管支の方が高値を示し, 病変部位に一致して特に粘液腺の肥大増生が計測の上からも証明される。しかも第26例のごとく漿液腺にも肥大増生する部位がみられることは興味あることと思われる。

考 案

哺乳類の気管支の自律神経支配に関してはほかの大部分の器管と同様に副交感神経および交感神経から二

重の支配をうけていることが知られている。機能的な面よりすれば, cholinergic, adrenergic の両支配下にあるといえる。そして気管支腺における形態学的研究では瀬戸, 福山¹²⁾, Hayasi¹³⁾ により唾液腺のそれとよく似ているという記載のほかには生理学の分野での研究に乏しく, 薬理学的研究でも同様であり, 唾液腺における分泌神経の研究とくらべ著しいおくれを示している。

一般に気管支腺に至る cholinergic な線維は先ず迷走神経の中を走り分枝して胸腔内に至る。肺門部で頸部交感神経よりの分枝などと前・後両肺神経叢を作り, これより出た線維は主に気管支に沿って末梢に走っている。気管支に沿う神経は多くの神経叢を作っているが, 二つの神経叢に大別される, すなわち軟骨外神経叢と軟骨内神経叢である。さらに両神経叢より分れ, 気管支粘膜上皮と気管支平滑筋の間に上皮下神経叢が認められ, これが主に気管支腺を支配するとされる¹³⁾¹⁴⁾。こゝを出た節後線維は多数の分岐をしながら腺中隔に入り多くの腺細胞と密に接してこれを取りまきながら走る。Bensch¹⁵⁾ によれば, 粘液腺および漿液腺よりなる気管支腺は組織学的に, 1) 外分泌細胞, 2) 筋上皮細胞, 3) 神経分泌顆粒を持つ細胞 (Kultschitzky) からなるとされ, 電顕的に神経線維の終末は筋上皮細胞と密に接して終り, 一部は同細胞の中に入りこんでいて, これらの線維が cholinergic の機能を持つものと考えた。著者の検索では光顕でも多くの cholinergic な線維が腺房をとり囲むごとくに多数見られ, 明らかに腺房の機能は cholinergic な支配が優位であることを示している。現在までのところ気管支腺について adrenergic な線維を実際に形態的に証明した例はみられない¹⁶⁾¹⁷⁾。著者の教室でも人の生検気管支について Falk-Hillarp 変法で観察しているが, 現在までのところはっきりした所見を得ていない。

前述のごとく唾液腺については形態的にも生理学的にも神経と分泌の関係が検索されており, たとえば島本¹⁸⁾は主に漿液腺からなるラットの顎下腺には Falk-Hillarp 法にて腺小葉に多数のつよい catecholamine 蛍光を認めたとし, 粘液腺が主体である舌下腺には認めないという。田辺¹⁹⁾は MAO 活性の検索で, 犬では舌下腺, 顎下腺, 耳下腺の順に活性が弱まるとし, 漿液腺のみからなる耳下腺には MAO 活性が弱く, AChE 活性は腺全体につよく, cholinergic の所見を認めている。瀬戸, 福山¹²⁾はほりねずみの唾液腺では神経細胞が顎下腺, 舌下腺には多く認められるが耳下腺には

認められないとしている。気管支腺についても著者は腺近傍に多くの神経節をみているが, 漿液腺, 粘液腺の分布の比率の相違が神経支配の面にも異なつたかたちで現れることが推定されるので, 今後気管支腺についてもこれらの観点からの研究が望まれる。唾液腺について生理学的には²⁰⁾, 一般に鼓索神経刺激により顎下腺の分泌が始まり, 液の性状は稀薄で多量であり, 腺内の血液量の増加がみられる。交感神経 (頸部交感神経) を刺激した場合には唾液は粘稠で少量であり, 血管は収縮しているという。この事実より副交感神経刺激は水分の多い唾液を多量に分泌し, 交感神経刺激は固形分に富む唾液を少量分泌するといえる。

形態学的には腺内の血管については神経線維が血管壁に多くみられることを Dijkstra⁵⁾, 瀬戸, 福山¹²⁾ も強調しており, 腺に向うものと同一の線維が分岐して細血管壁へも分布していると述べている。すなわち Dijkstra によればねずみの唾液腺小葉間結合組織内に存在する血管壁には極めて多数の神経線維がみられ, 腺とともに血管の神経支配が行なわれ, これが腺分泌機構に重要な役割を果すことが了解される。著者の観察では特に気道粘液腺の肥大増生のみられる例では鍍銀像で血管拡張が著明であるとともに, その周囲に神経線維束の増生が相接してみられ, 腺の分泌亢進とともに血管神経の変化がうかがわれ, 興味深い所見と思われる。これは教室の百瀬²¹⁾も同様な観察をしている。一方生理学的には²⁰⁾ atropine 注射後は鼓索神経刺激で, 血管拡張がおこるにかかわらず唾液分泌はみられず, 分泌は血管の変化による二次的な変化ではなく分泌神経の存在を意味しているという意見もあるが, 上記の血管壁での形態的所見より, 血管の腺分泌に対する役割の重要性は否定出来ないと考えられる。

気管支腺の変化を検索するさいの方法として定性的表現のほかに従来より形態変化を計量的に表現する方法がとられて来た。そのなかでも Reid Index がもっともよく知られ¹¹⁾, その他 point counting 法²²⁾²³⁾, paper cut out weighing 法²⁴⁾, 面積測定法²⁵⁾, などがあり, また Reid⁹⁾らは Reid Index に加え腺房径, 粘液腺房数と漿液腺房数を算出して比較している。著者もこれに準じて検討を行なった。

慢性気管支炎の判定には Reid Index が有意義であることが報告され²⁶⁾²⁷⁾, Reid は同疾患の重症度判定および喀痰量の推定も可能であるという。しかし粘液腺肥大の程度の強い症例にはよいとしても軟骨内以外に分布した腺房, たとえば軟骨と軟骨の間にひろがる

場合または軟骨の外側にみられる場合は計測の対照外となり、腺の実態を表現出来ないとする意見があり、大気汚染、喫煙などの腺に対する影響をみるなど比較的軽い病変のものには不適当と思われるが、著者のしらべた2例の慢性気管支炎の症例では非気道疾患にくらべて著しい増加を示し Reid¹¹⁾, Takizawa²⁰⁾ 等と同じ結果を示している。Dunnill²²⁾の point counting 法は組織標本の方眼紙上への投影法による、点上の組成を個々にかぞえあげて、腺房のみならず筋肉、軟骨、結合組織の相対的な容量を知ることが出来るとともに粘液腺の漿液腺に対する比率も比較することが可能で、各組織成分の比較では意義のある検索法であるが、Reid Index¹⁾はこの point counting 法による腺成分(腺%)と密接に相関することが Takizawaによって報告されている ($r=0.86$)。

Reidは主気管支で RI が正常では 0.26 ± 0.026 (0.14~0.36)、慢性気管支炎で 0.59 ± 0.020 (0.41~0.79)を示し、Takizawaは正常対照群では 0.38 (0.34~0.41)、慢性気管支炎群 0.58 (0.46~0.63)をあげるとともに point counting 法による腺比率は、正常群では平均値 7.63% で 6.27% から 8.44% の狭い範囲を示し、慢性気管支炎では平均値 15.66%、範囲は 8.2% から 19.0% を示し、慢性気管支炎を除く呼吸器疾患では 5.41% から 14.1% という広い範囲を示しているとのべた。その他 Hartung²⁷⁾は RI は単一の部位の測定では値が高く出る傾向にあり、多点計測では重量法とよく一致するとし、これによる主気管支での計測値は正常者 0.24、カタル性気管支炎 0.33、Intramurale Bronchitis では 0.34 を示し、区域気管支ではそれぞれ 0.19, 0.24, 0.17 と各主気管支の値より低値を示している。著者の慢性気管支炎例は RI は対照群 0.33 ± 0.06 に対し 2 例とも 0.70, 0.57 と著しい高値を示している。

粘液腺房径については Takizawa は正常群は 38.9μ (33.5~45.1)、非慢性気管支炎群 44.2μ (29.7~49.8)、慢性気管支炎群 49.3μ (40.0~55.4) であり、後者は 5 例中 3 例は 54μ を越え著しい直径の増加を示し、2 例は正常群と同程度の 40μ 台を示した。(統計的には正常群との間に有意差を認めない。)前田²⁸⁾は粘液腺房径は対照例は $52.1 \pm 0.45\mu$ 、肺癌例は $58.9 \pm 0.52\mu$ とし、著者の例では対照群では $50.5 \pm 5.4\mu$ (38.9~63.5)、気管支肺疾患群 $57.9 \pm 7.3\mu$ (43.6~73.6) であり、うち慢性気管支炎の 2 例は 73.6μ , 58.2μ (区域気管支 61.2μ) であり著しい増加を示している。

慢性気管支炎では粘液腺の腫大増生がこれらの成績より計量的にも証明されている。

Takizawa は point counting 法により mucous cell ratio (粘液腺房数/粘液腺房数+漿液腺房数) は平均値では慢性気管支炎群で、もっとも高く 0.48 (0.26~0.62) であるが、正常者群 0.38 (0.16~0.55)、非呼吸器疾患群 0.39 (0.30~0.53) でそれぞれ広い変動を示し、多くの overlap を認めて慢性気管支炎群に有意差は認められないとしている。著者の所見でも M/S は主気管支に於て対照群 1.25 (0.25~3.63)、気管支肺疾患群 1.93 (0.17~5.93) と有意差はみられない。しかし興味あることは粘液腺の増生の際の漿液腺の変化である。たとえば前述の細気管支炎では M/S は区域気管支では主気管支にくらべ著しい差を示し、かつ漿液腺房径も高値を示すなど漿液腺の変化も無視しえないと考えられる。漿液腺は時に標本中の 50% をしめることもあるとされ²⁰⁾、著者の症例中にも対照例のみならず気管支肺疾患例にも M/S が 1 に近いまたはそれ以下の値を示し、かつ漿液腺房径の高値を示すものが少なからず存在しており、その機能ないし病態については知見に乏しく、自律神経との関連についても今後の研究に待たねばならない。Glynn³⁰⁾は慢性気管支炎および気管支喘息例の生検で次のように述べている。慢性気管支炎では粘液腺の腺房の数と大きさの増加が著しく、経過の長い程粘液腺の変化は強く、この変化は腺房の新しい形成ではなく、漿液腺は消失の傾向をとるもので粘液腺の変化は漿液腺から粘液腺への transformation の結果であろうとした。彼は漿液腺の顆粒の大多数は粘液腺の原形質と同じ染色態度を示すとし、この両者の変換は正常機能の中でもくり返し起こるものだろうと述べ、唾腺における二つの腺の分泌の如く劃然と分かれていないとしており、慢性気管支炎のこの様な粘液腺の変化は分泌組織の作業肥大の結果であるとしている。気管支喘息では深部の腺は形態的には正常か漿液腺を多く含んでいるとした。しかし粘液細胞は腺頸部導管上皮細胞よりも分化新生しうるということが今日認められており、粘液腺細胞は同上皮細胞の Verschleimung (粘液化) により形成されるといわれるが³¹⁾、前田²⁸⁾は Glynn の示した漿液腺房の消失は粘液化の増進がおこって漿液腺細胞がつよく圧排された結果であろうとした。Reid⁹⁾も粘液腺房の計測より直径の著しい増加による容量の増大が漿液腺を押しやってしまうという考えから漿液腺の transformation は否定の立場をとっている。著者の

観察では、慢性気管支炎例の PAS 染色標本で漿液腺細胞内に島しょ状円形に PAS 陽性化の部分が単発または多発している所見は漿液腺が粘液化をおこしていると考えられ、Glynn の説を否定しうることは出来ないと思われる。一方気道疾患例および非気道疾患例で漿液腺の果す役割が常に受身的変化であるとは限らず、直径、数の増加を示すこともあることは前述したが、これが粘液腺への移行の有無に関しては今後の研究、検索にまつべきものと思われる。

結 論

第一内科教室に入院した各種疾患の剖検例、手術例および気管支生検例の気管支壁につき Bielschowsky 変法による鍍銀染色、Nissl 染色、H.E その他の染色を行い、生検例には Acetylcholinesterase 活性の検索もおこない、気管支腺の神経支配につき観察をするとともに腺の計測を試みて次の結果を得た。

1. 気管支腺の間質には主に cholinergic な神経線維が認められ、腺房をとり囲むとき像もみられる。これらの所見は鍍銀標本よりも Acetylcholinesterase 活性の検索の場合の方が密度が多く、かつ明瞭に認められた。腺小葉に接するか小葉内に種々の大きさの神経節が認められた。

2. 慢性気管支炎をはじめ、肺癌の一部の例では粘液腺の肥大、増生に伴い血管の拡張がみられ、それに接して神経線維の増生を認めた。また神経節細胞の膨化、空胞形成、樹状突起の肥厚、断裂などの変化をみとめた。経過の著しく長い例には神経節の gliosis を認めた。臨床経過の遷延する場合、病変による二次的な影響が神経系にも変化を来すものと思われる。

3. 気管支肺疾患群の Reid Index は 0.45 ± 0.06 , 粘液腺房径 $57.9 \pm 7.3 \mu$, 漿液腺房径 $47.5 \pm 6.3 \mu$, 腺房比 1.93 ± 1.46 , 対照群である非気管支肺疾患群ではそれぞれ 0.33 ± 0.06 , $50.5 \pm 5.4 \mu$, $41.2 \pm 5.1 \mu$, 1.25 ± 0.79 の平均値を得た。気管支肺疾患群の方がいずれも高値を示したが、Reid Index のみ有意差を認めた。

4. 2 例の慢性気管支炎の剖検例では、Reid Index, 粘液腺房径とも対照例に比して著しい大きな値を示し、両係数とも気管支腺腫大の指標として有意義であると考えられた。

本論文の要旨は、第11回日本胸部疾患学会総会に発表した。

文 献

- 1) Glaser, W.: Die Nerven in der Bronchialwand, Z. Anat., 83: 332-338, 1927
- 2) Sunder-Plassmann, P.: Über pathologische Veränderungen des intramuralen Gangliensapparates bei Bronchiektasie, Arch. Klin. Chir., 183: 166-170, 1935
- 3) Larsell, O. and Dow, Robert S.: The innervation of the human lung, Amer. J. Anat., 52: 125-146, 1935
- 4) Hayasi, S.: Mikroskopische Studien zur Innervation der Lunge, J. Orient. Med., 27: 37-74, 1937
- 5) Dijkstra, C.: Über die Innervation der Lungen, Beitr. Klin. Tbk., 92: 445-471, 1939
- 6) 佐々木義広: 人間気管の神経分布について, 東北医誌, 32: 595-601, 1943
- 7) Miller, W. S.: A study of the nerves and ganglia of the lung in a case of pulmonary tuberculosis, Amer. Rev. Tbk., 2: 123-139, 1918
- 8) 三宅荘造: 気管支喘息患者に於ける植物神経系の組織学的研究, 日内分泌会誌, 13: 802-815, 1943
- 9) Reid, L.: The Lung, ed. Liebow, A. A. pp. 92-93, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1968
- 10) Karnovsky, M. J. and Roots, S.: A "direct-coloring" thiocholine method for cholinesterase, J. Histochem. Cytochem., 12: 219-221, 1964
- 11) Reid, L.: Measurement of the bronchial mucous gland layer, a diagnostic yardstick in chronic bronchitis, Thorax, 15: 132-141, 1960
- 12) 瀬戸八郎, 福山右門: 「ハリネズミ」ノ唾液腺ノ神経分布ニ就イテ, 満洲医誌, 25: 177-196, 1936
- 13) 原沢道美, 福地義之助: 気管支の神経支配, 呼と循, 16: 544-551, 1968
- 14) 長石忠三, 長沢直幸, 山下政行, 岡田慶夫, 稲葉宣雄: 肺その構造, 下巻, pp. 137-141, pp. 169-176, 医学書院, 東京, 1958
- 15) Bensch, K. G., Gordon, G. B. and Miller, L. R.: Studies on the bronchial counterpart of the

- Kultschitzky (Argentaffin) cell and innervation of bronchial glands, *J. Ultrastruct. Res.*, 12 : 668—686, 1965
- 16) 西村忠郎：食道および気道における自律神経の組織化学的研究, *名市大医誌*, 19 : 807—826, 1968
- 17) 寺山吉彦, 曾田豊二：モルモットの食道, 気管支における adrenergic fiber の分布に関する研究, *耳鼻と臨床*, 13 : 10—19, 1967
- 18) 島本暉朗：生体活性アミンの蛍光組織学, 第21回日本自律神経研究会総会特別講演 (要旨), *自律神経*, 6 : 93, 1969
- 19) 田辺 等：Catecholamine および Monoamine Oxidase に関する組織化学的研究, *日新医学*, 48 : 20—29, 1961
- 20) 福原 武：新生理学, 下巻, 問田直幹, 内菌耕二編, 第三版, P. 471, 医学書院, 東京, 1971
- 21) 百瀬邦夫：気管支壁神経線維に関する病理組織学的研究, *信州医誌*, 17 : 646—656, 1968
- 22) Dunnill, M. S., Massarella, G. R. and Anderson, J. A. : A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subject, in status asthmaticus, in chronic bronchitis and in emphysema, *Thorax*, 24 : 176—179, 1969
- 23) Hale, F. C., Olson, C. R. and Mickey, Jr. M. K. : The measurement of bronchial wall components, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 89 : 978—987, 1968
- 24) Restrepo, G. L. and Heard, B. E. : The size of the bronchial glands in chronic bronchitis, *J. Path. Bact.*, 85 : 305—312, 1963
- 25) Anderson, Jr. A. E. and Foraker, A. G. : Relative dimension of bronchioles and parenchymal spaces in lungs from normal subjects and emphysematous patients, *Amer. J. Med.*, 32 : 218—226, 1962
- 26) Takizawa, T. and Thurlbeck, W. M. : A comparative study of four methods of assessing the morphologic changes in chronic bronchitis, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 103 : 774—783, 1971
- 27) Hartung, W. and Meyer-Carlstädt, D. : Über den Reidischen Index zur Diagnose der chronischen Bronchitis., *Beitr. Path. Anat.*, 137 : 85—98, 1968
- 28) 前田昌純：肺癌に於ける気管支腺の計測病理学的研究, *阪大医誌*, 18 : 311—325, 1966
- 29) Lamb, D. and Reid, L. : Histochemical and autoradiographic investigation of the serous cells of the human bronchial glands, *J. Path.*, 100 : 127—138, 1970
- 30) Glynn, A. A. and Michaels, L. : Bronchial biopsy in chronic bronchitis and asthma, *Thorax*, 15 : 142—153, 1960
- 31) 石沢政男：組織学提要, 第2巻, 第2版, p. 28, 金原, 東京, 1958,

(1973. 11. 2 受稿)