

腎の神経分布に関する形態学的研究

(その1) 成熟腎について

金沢大学大学院医学研究科内科学第一講座(主任 武内重五郎教授)

水 村 泰 治

(昭和40年1月18日受付)

本論文の要旨は昭和38年9月28日第6回日本腎臓学会総会において発表した。

腎の神経を種々の条件下で刺激したり、切断したりすると腎血流量・尿量・電解質の排泄などに変化がおこることが知られている。また精神緊張・疼痛・中枢神経の電気刺激などによつても腎機能に変化がおこる。このように腎の生理を考える上に神経の関与を除くことはできない。しかし糸球体や尿細管の機能が直接に神経支配を受けているかどうかは大いに議論のあるところであり、腎の神経支配について明確な形態学的うらづけが必要である。

一方、腎の神経分布に関する形態学的研究は古くから多くの学者により行なわれているが、まだ意見の一致をみない点がかかなり残されており、とくに糸球体周辺の神経分布、糸球体内の神経線維の有無、尿細管の神経分布、髄質の神経分布などの諸問題については異論の多いところである。

そこで著者は成熟イヌの腎を用い上記の諸点を中心に検索し、若干の知見をえたので報告する。

材料および方法

材料：成熟したイヌを脱血死させ、ただちに腎をとりだし、10%中性ホルマリン液(飽和炭酸リチウム液でpH 7.0とした)に固定した。用いたイヌは12頭、用いた腎は12個である。

方法：12および20μのパラフィン連続切片とし、Romanes法¹⁾²⁾により神経染色を行なつた。具体的方法はつぎのごとくである。

1) 下記の液で58°C, 16時間鍍銀する。

| | | |
|---------------|--------|------|
| 0.1 g/dl 硝酸銀液 | 3.0 ml | } 混合 |
| 蒸溜水 | 100 ml | |
| 0.1 g/dl 食塩水 | 1.0 ml | |

これに高度希釈アンモニア水(蒸溜水 100 ml に28%アンモニア水を10滴加えたもの)を数滴加えpH 7.8とする。

2) ただちにつぎの液(18~20°C)に入れ5分間還元する。

| | |
|------------|--------|
| ハイドロキノン | 1 g |
| 無水亜硫酸ナトリウム | 10 g |
| 蒸溜水 | 100 ml |

3) 蒸溜水で十分に水洗する。

4) 0.5% 塩化金に10分間つける。

5) 蒸溜水で1分間水洗する。

6) 2% 蔞酸液に3~5分間つける。

7) 蒸溜水で十分に水洗する。

8) 5%チオ硫酸ナトリウム液に3~5分間つける

9) 水洗。

10) 脱水後、バルサムに封入する。

成 績

1. 腎内の血管に分布する神経線維について

腎の神経は腎動脈・腎静脈に沿つて腎に入り、腎内では動脈の分枝(葉間動脈・弓状動脈・小葉間動脈・輸入血管)に沿つて糸球体の近くまで達する。葉間動脈(写真1)や弓状動脈(写真2)に伴行する神経線維は太い神経束となつて走るが、小葉間動脈や輸入血管上では網状あるいは菱形状の神経叢をつくり(写真3)、動脈を包むようにして走っている。これらの神経叢は外膜内にひろがるが、おもに外膜と中膜の境に多く分布し、一部は中膜にも入っている。動脈上の神経叢内にはCajalの間質細胞(interstitial cell)といわれる細胞が多数存在し、微細な突起でたがいに連絡し網状系をつくり、さらにこの網状系に神経叢から

分岐した神経線維が合流しているように見える(写真4, 5, 6).

小葉間動脈の末梢は腎実質を貫いて被膜に達し, 被膜に分布する血管となるが, 神経線維も小葉間動脈とともに被膜に達し, 被膜に分布する神経線維となる(写真7).

腎杯部では葉間動脈からラセン(螺旋)状の動脈(ラセン動脈)がでて腎杯壁にひろがるが, 葉間動脈に沿う神経線維の一部もラセン動脈とともに分岐し, この動脈に従って腎杯壁にひろがっている(写真8).

腎内の静脈系に沿って腎内にひろがる神経線維は少数しかみられず, 動脈上の神経線維のごく一部が静脈の外膜に分布するにすぎない.

2. 糸球体およびその周辺の神経分布について

輸入血管に沿う神経線維はその外膜内を蛇行あるいは波状に走行し, たがいに吻合しながら糸球体に近づく. この線維からさらに微細な線維が分かれ, 糸球体旁細胞(juxtaglomerular cells)のまわりに微細な神経網をつくる. 糸球体の近くに達した神経線維の一部はBowman嚢や付近の尿細管周囲に分布するが, 糸球体に入る神経線維をみとめることはできなかった. むしろ糸球体近くに達した神経線維の大部分は輸入血管から直接に輸出血管に達している(写真9, 10, 13). このさい神経線維が輸入血管・輸出血管および遠位尿細管でかこまれる部位を横切るのが観察された. また糸球体旁細胞に密接したかなり太い神経線維が輸出血管に達する途中で濃斑細胞(macula densa)の一部に密接している例もみとめられた(写真14).

3. 旁髄(juxtamedulla)部および髄質の神経分布について

旁髄部の糸球体(旁髄糸球体:juxtamedullary glomerulus)からでる輸出血管は太く幾重にも分岐して髄質に入る. この輸出血管(偽直達動脈)に沿う神経線維も皮質外層のそれとくらべて太く(写真11), 偽直達動脈に沿って(写真15), 髄質に入り, さらに分岐し横走・斜走する枝でたがいに吻合し, 付近の尿細管の周囲にも神経線維を送っている(写真12). さらに葉間動脈周囲の神経束より分岐した神経線維が腎杯壁に分布することは前述のとおりであるが, この神経線維の一部が髄質にも侵入している. すなわち髄質の神経線維はおもに偽直達動脈に沿って髄質に入るが, 一部のものは腎杯から直接に髄質に入っている.

4. 尿細管の神経分布について

尿細管への神経線維は付近の血管上の神経線維に由来する. すなわち, 弓状動脈・小葉間動脈・輸入血管・輸出血管上の神経叢より多数の神経線維がでて付近の

尿細管周囲に分布する. とくに輸血管に沿う神経線維はその血管とともに分岐し, 途中多くの微細な神経線維を尿細管周囲に送っている. これら尿細管周囲に分布する神経線維からさらに微細な線維がでてCajalの間質細胞を介して尿細管壁や尿細管周囲に繊細な終末網を形成する(写真16). しかし尿細管細胞内や細胞間には神経終末を確認することはできなかった.

考 察

腎の神経分布についてはすでに前世紀から問題とされ, Pappenheim (1841)³⁾は3歳と30歳のヒトの腎について観察し, 直径0.3mmまでの動脈に神経線維が存在すると記している. その後Holbrook (1883)⁴⁾, Berkley (1893)⁵⁾, Azoulay (1895)⁶⁾⁷⁾, さらに今世紀に入ってからSmirnow (1901)⁸⁾以後多くの研究者により腎の神経分布が探求され, 腎内の神経線維はおもに動脈に沿って分布することが確認されている. 著者の所見もこれに全く一致するものである. 腎内の動脈壁の神経分布の様式に関しては, Berkley⁵⁾, Azoulay⁶⁾⁷⁾およびSmirnow⁸⁾らはGolgi法により, またde Muylder⁹⁾はCajal法でそれぞれ神経染色を行ない, 中膜の平滑筋上に紡錘状となつて終っている神経終末をみとめたと報告し, Maillet¹⁰⁾もモルモット(cobaye)の腎をChampyのオスミウム酸ヨウ化カリウム法とCoujard法で染め, 動脈の内膜直下にまで神経線維が入り込み, ここで平滑筋細胞に接し膨隆して終るとのべている. さらにKnoche¹¹⁾¹²⁾はヒトの腎をBielschowsky法で神経染色し, 動脈の外膜に豊富な終末網(terminal reticulum)をみとめている. 著者の所見では外膜内に豊富な神経叢がみられ, Cajalの間質細胞を介し微細な終末網が中膜をとりかこんでいるのが観察されている.

糸球体内の神経線維の有無に関しては, これをみとめる説とみとめない説とがある. すなわち, Holbrook⁴⁾(ヒト・ネコ・ウシ・ブタ; Cohnheim-Lowittの塩化金法による), Azoulay⁶⁾⁷⁾(ヒト・モルモット; Golgi法およびCajal法による), Smirnow⁸⁾(ヒト・イヌ・ネコ・リス・モルモット・ハムスター・ハツカネズミ・コウモリ; Golgi法による), Akimoto¹³⁾(ヒト・イヌ・モルモット・ダイコクネズミ・ハツカネズミ・ニワトリ・アヒル・ハト・ウミガメ・カエル; Cajal法による), Hirt¹⁴⁾(カエル; メチレン青法による), Kaufmann & Gottlieb¹⁵⁾(ヒト・イヌ・ネコ・モルモット・ダイコクネズミ; Bielschowsky法による), 久保¹⁶⁾(ヒト・イヌ・イエウサギ・ウマ・

ダイコクネズミ・ハト・ニワトリ・カエル; Cajal 法による), Harman & Davies¹⁷⁾ (サル・ネコ・ダイコクネズミ; Bodian 法による) などの諸学者はいずれも糸球体内に神経線維をみとめたと報告している。さらに最近 Knoche¹¹⁾¹²⁾ はヒトの腎を Bielschowsky 法で神経染色し, 糸球体の毛細管係蹄に神経線維の存在をみとめ, この神経系と糸球体旁細胞や Bowman 嚢に分布する神経線維は同じ神経叢より生じているものとし, この装置を反射弓と考え, この反射弓により糸球体の血流が, 調節されると推定している。また, Maillet¹⁰⁾ はモルモットの腎について観察し, 微細な神経系が糸球体内の毛細管をつつむように分布しており, この神経線維と Bowman 嚢に分布する神経が同じ線維に由来しているため, Bowman 嚢の伸縮 (糸球体が機能を営んでいる時は糸球体が伸縮し, それに応じて Bowman 嚢も伸縮すると推定) により, そこに分布する神経線維が興奮し, これが糸球体内の神経線維を介し, mesangium に伝わり糸球体の血流を調節すると推定している。また藤原¹⁸⁾ はヤクザルの腎を Bielschowsky 法で染め, 神経線維は糸球体血管極より糸球体に入り, 毛細管を相互に連絡する結合織内で微細な網目をつくり, 上皮細胞をつつむ終網となつて分布するとのべている。

以上の意見と反対に Retzius¹⁹⁾ (イエウサギ・ハツカネズミ; Golgi 法による) や Berkley⁵⁾ (ハツカネズミ; Golgi 法による) は Bowman 嚢のまわりに豊富な神経網がみられるが, 糸球体に入る神経線維はみられないと記している。また Christensen ら²⁰⁾ (ネコ; Bodian 法・Nonidez 法・Holmes 法による) や de Myulder⁹⁾ (ヒト・イヌ・ハツカネズミ; 主として Cajal 法による) は輸入血管に沿ってきた神経線維は糸球体に入らず, そのまま輸出血管に達するのべ, 糸球体内における神経線維の存在に対し否定的見解を有している。さらに Mitchell²¹⁾ は糸球体内に神経線維の存在する可能性はあるが, それを確認できなかったと記している。

このように糸球体内の神経線維の有無に関しては全く意見が分かれている。そこで著者は, 輸入血管に沿ってきた神経線維を連続切片で追究し, 神経線維が糸球体の血管極をとおり糸球体内に入るかどうかを探索した。しかし今日までの著者の研究ではさききのべたように, 糸球体内に入る神経線維の存在を証明することができず, むしろ輸入血管に沿ってきた神経線維の大部分は直接に輸出血管に達している所見を見出した。すなわち, 著者の所見は Christensen や de Myulder の観察と一致している。それ故, 糸球体の

血流量が神経性影響をうける場合には, 輸入血管から直接に輸出血管に達している一連の神経が重要な役を果たすと推測される。

つぎに輸入血管の糸球体近くの中膜は通常の中膜筋細胞と異なることはすでに Ruyter²²⁾ がハツカネズミやダイコクネズミでみとめているところである。彼はこの部分が2~6層の上皮様細胞からなり, 紡錘状に肥厚し, Bielschowsky 染色でその周囲に豊富な神経分布がみられることから, この細胞群が糸球体の血流を調節するのではないかと推測した。ついで Goormaghtigh はヒトやネコにおいても糸球体近くの輸入血管中膜に同様の上皮様細胞の存在することをみとめこれを le segment artériel juxta-glomérulaire となづけた²³⁾。また彼はこの部分は神経に類似の筋細胞よりなる neuro-my-artériel segment の性格を有しており, しかもこの部の内皮細胞はうすく多孔性であり, このため上記の上皮様細胞が直接血液の化学変化を感受する受容体であろうと推測した²³⁾。後年彼はこの segment を旁糸球体装置 (juxtaglomerular apparatus) となづけた²⁴⁾²⁵⁾。また Zimmermann²⁶⁾ は Ruyter がのべた上皮様細胞群を Polkissen と呼んでいる。しかし現在ではこの上皮様細胞は旁糸球体細胞 (juxtaglomerular cells) となづけられている²⁷⁾。近年この旁糸球体細胞から renin が分泌され, この細胞は体循環に対し体液性の影響をおよぼすと考えられるようになってきている。著者は旁糸球体細胞のまわりに豊富な神経線維をみとめ, その線維の一部が濃斑細胞とも密接している所見をえているので, これらの神経線維がなんらかの形で旁糸球体細胞や濃斑細胞に神経性影響を与える可能性が推察される。しかしこれらの細胞に終つている神経終末を発見することはできず, 旁糸球体細胞や濃斑細胞が直接神経支配を受けているという確証はえられなかつた。

腎皮質の深層 (旁髄 juxtamedulla) は皮質外層と構造がやや異なつている。そこで Trueta²⁸⁾ は腎循環に皮質循環と髄質循環とがあり, crush syndrome のさいや腎神経・坐骨神経を強く刺激した場合には, 抵抗の少ない髄質循環の方に血流がそれると考え, この髄質循環が腎動脈系と静脈系間の短絡の作用をなすと推定した。後年この考えは多くの研究者により否定されているが, Trueta が特別の循環を考えたほど旁髄部は皮質外層と構造が異なつている。すなわち, この部の糸球体 (旁髄糸球体 juxtamedullary glomerulus) から出る輸出血管は太く, 幾重にも分岐して髄質に入り, 静脈となつて弓状静脈に帰る。de Myulder⁹⁾ は髄質には神経線維はなく無神経地帯であると

しているが、著者はあきらかに髄質にも神経線維の存在を確認している。すなわち、神経線維は偽直達動脈に沿って髄質に入り、さらに分岐し、横走・斜走する枝でたがいに吻合している。また腎杯壁の神経線維の一部も髄質に入っている所見をえている。

腎杯壁では葉間動脈から特殊なラセン状の動脈がで腎杯壁やさらに髄質乳頭部に分布することが知られており、この動脈は糸球体外血行路として腎血流調節の役割も果しているのではないかと推定されている²⁹⁾ ³⁰⁾ ³¹⁾。著者も腎杯壁においてこのラセン動脈に沿って神経線維が分布しているのをみとめている。ただしこの動脈に沿って髄質に入る神経線維はまだ証明していない。Baker³¹⁾はこの動脈が髄質乳頭部で直達血管(vasa recta)の枝と吻合しているとのべているが、もしこれが事実なら腎の血行動態に新しい知見をもたらすこととなり、そこに神経が分布するかどうかも重要な問題となろう。

尿細管の神経分布についても、古くから論議されている。Smirnow⁸⁾は尿細管の細胞内や細胞間にも、神経の自由終末がみとめられるとのべ、Harman & Davies¹⁷⁾は尿細管細胞内に紡錘状の神経終末を観察したと報告している。これに対し、Maillet¹⁰⁾は尿細管と神経終末網の間には密接な接触があるが細胞内には神経終末をみとめておらず、細胞間に神経終末が存在するかどうかは断言できないとのべている。またde Muylderも尿細管壁に接する神経線維はみとめられるが、尿細管細胞内にも細胞間にも神経線維は証明しえないとのべている。著者の所見では尿細管の周囲に多数の間質細胞がみられ、細い突起により連合しており、そこに神経線維が合流し終末網を形成している。これらの終末網は尿細管周囲や尿細管に密着しているが、この終末網に合流してきた神経線維は非常に繊細であり、これより末梢部を追求することは可視光顕微鏡では不可能であるように思われる。したがって著者は尿細管細胞内や細胞間に入る神経線維を確認することはできず、神経線維が尿細管細胞内に入り直接に尿細管に働らくという証拠はえられなかつた。しかし尿細管壁上やその周囲に豊富な神経終末網がみられるので、尿細管の機能に神経がなんらかの形で関与することは否定できないであろう。

結 論

成熟イヌの腎の神経分布を、Romanes染色により神経組織学的観察を行ない、つぎの結果をえた。

1) 腎内の神経線維は動脈に沿って分岐し、おもにその外膜内に密な神経叢をつくり、間質細胞を介し終

末網を形成する。

2) 輸入血管に沿い糸球体近くに達した神経はBowman 嚢や付近の尿管に神経枝をだし、旁糸球体細胞のまわりにも豊富な神経網を形成する。しかし糸球体に入る神経線維はみとめられず、輸入血管に沿う神経線維の大部分はそのまま輸出血管に達し、輸出血管の分岐に沿って分布する。

3) 旁髄部の糸球体の輸出血管(偽直達動脈)に沿う神経線維は皮質外層のそれにくらべたく、その血管とともに髄質に入り、髄質に分布する神経線維となる。

4) 尿細管への神経線維は血管上の神経線維に由来し、間質細胞を介し尿細管壁上やその周囲に微細な終末網を形成する。しかし尿細管細胞内や細胞間に入る神経線維を証明することはできなかった。

稿を終るに臨み、ご指導とご校閲を賜りました恩師武内重五郎教授に深甚な謝意を表します。またご教示とご助言を頂いた本学第二解剖学教室酒井恒助教授ならびに顕微鏡写真撮影にご援助頂いた本学写真部神戸竜雄氏に厚く感謝致します。

文 献

- 1) Romanes, G. J. : J. Anat., London, 84, 104 (1950).
- 2) 酒井 恒 : 解剖誌, 34, 167 (1959).
- 3) Pappenheim, S. : 文献 9) の p. 6 より引用.
- 4) Holbrook, M. L. : Proc. Amer. Soc. Micr., 6, 51 (1883).
- 5) Berkley, H. J. : J. Path. Bact., 1, 406 (1893).
- 6) Azoulay, L. : Compt. rend. Soc. biol., Paris, 46, 336 (1894).
- 7) Azoulay, L. : ibid, 47, 590 (1895).
- 8) v. Smirnow, A. E. : Anat. Anz., Jena, 19, 347 (1901).
- 9) de Muylder, C. G. : The "Neurility" of the Kidney, Oxford, Blackwell, 1952.
- 10) Maillet, M. : Acta neuroveget., Wien, 20, 155 (1959).
- 11) Knoche, H. : Zschr. Anat. Entw. gesch., 115, 97 (1950).
- 12) Knoche, H. : Zschr. Zellforsch., 36, 448 (1951).
- 13) Akimoto, K. : Transact. Jap. Path. Soc., 18, 321 (1928).
- 14) Hirt, A. : Zschr. Anat. Entw. gesch., 91, 581 (1930).
- 15) Kaufmann, J. & Gottlieb, R. : Am. J. Physiol., 96, 40 (1931).
- 16) 久保正哉 : 京府医大誌, 9, 809 (1933).
- 17) Harman, P. J., & Davies, H. : J. Comp. Neurol., 89, 225 (1948).
- 18) 藤原 知 : 解剖誌, 39, 95 (1964).
- 19) Retzius, G. :

- 文献9) の p. 6 より引用. 20) **Christensen, K., Lewis, E., & Kuntz, A.** : J. Comp. Neurol., **95**, 373 (1951). 21) **Mitchell, G. A. G.** : Acta. anat., Basel, **13**, 1 (1951). 22) **Ruyter, J. H. C.** : Zschr. Zellforsch. u. mikr. Anat., **2**, 242 (1925). 23) **Goormaghtigh, N.** : Arch. biol., Paris, **43**, 575 (1932). 24) **Goormaghtigh, N. & Grimson, K. S.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **42**, 227 (1939). 25) **Goormaghtigh, N.** : *ibid.*, **42**, 688 (1939). 26) **Zimmermann, K. W.** : Zschr. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig, **32**, 176 (1933). 27) 原田澄 : 腎臓と糸球体装置, 64頁, 東京, 南江堂, 昭38. 28) c. f. **Goodwin, W. E., Sloan, R. D., & Scott, W. W.** : J. Urol., Baltimore, **61**, 1010 (1949). 29) **Spanner, R.** : Klin. Wschr., **16**, 1421 (1937). 30) v. **Kügelgen, A., & Passâge, E.** : Zschr. Anat. Entw. gesch., **122**, 86 (1960). 31) **Baker, S. B. de C.** : Brit. J. Urol., **31**, 53 (1959).

Abstract

A study of the innervation of the kidney of the adult dog, based on neurohistological observations by means of Romanes' stain, is presented. The results obtained are summarized as follows:

1. In the renal parenchyma, the nerve fibers mainly follow the branches of the arteries and, to a lesser extent, the veins. The bulk of the nerve fibers are found in the adventitia and form the well-developed plexus, from which the thin fibers come out and flow into the net system built up of the anastomosing network of the interstitial cells of Cajal.

2. The nerve fibers approach the glomerulus along the afferent arteriole. A part of them extend the Bowman's capsule or surround the juxtaglomerular cells closely. The greater part of them pass from the afferent to the efferent arteriole. On the way, in a few instances, they closely attach to the macula densa. Then the fibers run along the branches of the efferent arteriole. But any nerve fibers entering into the glomerulus cannot be recognized.

3. The tubules are encircled by the nerve fibers which come from above the arteries and arterioles. The delicate fibers branching off from these nerve fibers flow into the net system composed of the interstitial cells of Cajal. Any fibers ending between or inside the tubular cells cannot be recognized.

4. In the juxtamedulla, the nerve fibers on the efferent arteriole (arteriola recta spuria) are relatively thick, occasionally form a network on the arteriole, and enter into the medulla.

5. In the wall of the pelvis, the spiral arteries are accompanied with the nerve fibers which come from the plexus on the lobular artery.

6. The distal part of the interlobular artery accompanied with the nerve fibers penetrate the cortex to reach the capsule of the kidney.

写 真 説 明

- 写真1 葉間動脈 (A) 周囲の神経束(矢印), V : 葉間静脈. ×100
- 写真2 弓状動脈 (A)・静脈 (V) 周囲の神経束 (矢印). ×300
- 写真3 小葉間動脈 (A) 上の神経叢 (矢印). ×480
- 写真4 小葉間動脈 (A) 外膜内の Cajal の間質細胞 (矢印) と終末網. ×830
- 写真5 輸入血管起始部 (A) の Cajal の間質細胞 (矢印) と終末網. ×830
- 写真6 小葉間動脈 (A) 外膜内の Cajal の間質細胞 (矢印) と終末網. ×960
- 写真7 小葉間動脈の末梢 (A) は皮質を貫いて被膜に達するが, 神経線維 (矢印) もこれに沿って被膜に達する. ×300 左上は左矢印部を拡大したもの. ×690
- 写真8 ラセン動脈 (A) に沿う神経線維 (矢印). ×300
- 写真9 輸入血管 (A) から輸出血管 (E) に達する神経線維 (矢印). ×480
- 写真10 同上. ×480
- 写真11 旁髄系球体の輸入血管に沿ってきた神経線維 (矢印) が輸出血管 (E) (偽直達動脈) に達している. ×480
- 写真12 髄質内の神経線維 (矢印). ×480
- 写真13 輸入血管 (A) から輸出血管 (E) に達する神経線維 (矢印). ×830
- 写真14 旁系球体細胞 (JG) をとりかこむ神経線維 (矢印1) の一部は濃斑細胞 (macula densa) にも密接している (矢印2). ×960
- 写真15 偽直達動脈 (A) に沿う神経線維 (矢印). ×480
- 写真16 尿細管周囲の終末網. 矢印は Cajal の間質細胞. Nは輸出血管の枝に沿う神経線維. ×960







