

## 内臓における神経分布について

### I. 肺臓内知覚神経分布と肺臓機能との関連について

金沢大学医学部第二病理学教室(主任 石川大刀雄教授)

細 正 岡

(昭和35年7月25日受付)

肺の神経系に関する解剖学的研究は古くから行われており、19世紀の初めに既に、肺が交感・副交感神経の二重支配をうけることが知られていた。その後、19世紀の後半頃から組織学的研究が行われるようになり、多数の学者による研究の結果、肺臓内にも知覚終末が存在することが、哺乳動物 (Larsell: 1921, '22 ~ '23), 蛇 (Jones: 1926), 8カ月人胎児 (Larsell & Dow: 1933), 人 (Glaser: 1927) 等について明らかにされ、又、Sunder-Plassmann (1935), 林 (1937) らによつて終末神経網 Terminalreticulum の存在することが指摘され、更に Dijkstra (1939), Bronkhorst ら (1940) の組織・生理学的実験による結果、肺は単に胸廓の運動に伴つて受動的に収縮・拡張する肺胞が集つて出来た純機械的な臓器ではなく、肺の神経系の支配の下にあつて呼吸し、循環する一つの自動的な臓器であることが示された。しかしながら、本陣 (1956) によつても指摘されている如く、肺臓内神経終末に関する過去の多数の業績中には、染色技術の不備のため、神経要素以外の物質を神経として報告したものがあつたことは否定し得ず、又、Sunder-Plassmann らの報告においても、その終末神経網についての記載はとも角として、肺臓内の知覚終末装置については、中等大気管支枝の粘膜上皮及び粘膜筋膜内における分岐性或いは糸毬状終末及び上皮内線維の形成が報告されたに止まり、迷走神経が別名 *N. pneumogastricus* と称されている如く肺へ多数の枝を送つているのに、中等大気管支から末梢にかけての、その分布・終末については詳細を欠き、不明確であつた。

本陣 (1956) が、マウス肺を Cajal 写真銀法、Bielschowsky-鈴木氏法、メチレン青生体染色法、Weigert-Pal 髄鞘染色法等の本陣変法を用いての各種実験成績に基いて得た結論を中心として、最近にいたる迄に明らかにされたことを綜括すると、肺臓内の神

経分布は次のようである。

肺門部に存在する肺神経叢は、迷走神経の外に D2 ~ 5 の上胸部交感神経節から種々の経路を経て来た交感神経線維及び房神経叢等の肺枝によつて構成され、前肺神経叢及び後肺神経叢を作る。前肺神経叢は後肺神経叢に比して小さく、又、肺の神経支配における重要性も後者に比較すると少ないが、肺心臓神経を通じて心臓神経叢との間に連絡を有する点が重要であり、左右の前肺神経叢の間にも気管分岐部の前で繊細な神経線維による連絡が存在する。後肺神経叢は交感神経の枝を多くうけるために前肺神経叢よりも強大で、他側の後肺神経叢と気管分岐部の背面で連絡しているほか、大動脈神経叢及び食道神経叢との間にも連絡が存在している。これらの神経叢を形成する神経線維は、叢中の小神経節の神経細胞の突起と共に気管支及び肺動・静脈に沿つて肺臓内に入り、気管支周囲神経叢、肺動・静脈周囲神経叢及び気管支動脈周囲叢を形成し、これらの神経叢の走路中の所々に小神経節(肺内神経節)を装置することが判明した。更には、上記神経叢は無髄及び有髄神経線維から成るが、1) 無髄神経線維は、外部由来の無髄神経線維及び肺内神経節に起始する神経線維から成り、本陣らの提唱する終末神経網系 terminal nerve net system に合流する。これはその突起が互いに結合した Cajal の所謂中間細胞と呼ばれる細胞の合体細胞性細胞網で肺胞壁を含めて殆んど全肺組織内に分布している植物性神経遠心路の終末であり、Boeke の sympathetic ground plexus 及び Stoehr の Terminalreticulum に略々一致するものと考えられ、肺では気管支及び脈管壁に著明に存在している。2) 有髄神経線維は、末梢に近づくると分岐し、小肥大を以て終る樹枝状の遊離終末を作るが、その終末の存在部位は、従来の報告と略々一致し、気管支から呼吸細気管支に至る間の気管支上皮内及び平

On the Nerve Distributions in the Organs. Part I. The Sensory Nerve Distribution in the Lung and Its References to the Lung Function. Masakuni Hoso, Department of Pathology (II) (Director: Prof. T. Ishikawa), School of Medicine, University of Kanazawa.

滑筋内、間質結合組織内、縦隔及び葉間胸膜下等であることが立証された。

私も知覚終末装置及びその近接領域との機能的関連を明らかにする目的で、肺臓の各部位における有髄神経分布について検索した結果、臓器機能を考察するに足る所見を得ることが出来た。

### 方法の吟味

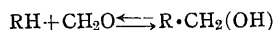
鈴木 (1958) が述べている如く、末梢神経の組織学的研究において最も困難を感じることは、神経の染色技術が難しく、その染色性が不定なことである。神経組織学者の努力は、今日まで主として染色技術の改善に用いられており、多数の神経染色法が発表されている。神経軸索の鍍銀染色法についても、Cajal, Bielschowsky の原法以外に無数の変法が発表されているが、私は凍結切片に、Bielschowsky 氏変法の中でも最も簡単であり且つ染色性の上から見ても優秀なものとされている Bielschowsky-鈴木氏法に若干の改善を加えた鍍銀法を施行し、その神経標本の数千枚から後記観察に示す所見を得ることが出来た。勿論、方法の遂行に際しては可成りの慎重さが必要であつた。

1) フォルマリン固定。死後変化を避けるため、可及的新鮮な材料を20%中性フォルマリン (炭酸カルシウムでもよいが、炭酸マグネシウムを使用した方がよい) で固定する。材料が新鮮でないとき失敗する。Feyrter も記載しているように、剖検屍材料は死後の融解過程により、末梢神経系が迅速且つ鋭敏に障害される。従つて研究材料が動物である場合は、心臓から20%中性フォルマリンを還流させて血管内の血液を追い出し生体固定する「生体内フォルマリン還流法」を施行したのち、20%中性フォルマリン貯蔵することが、殆んど生体のままの状態で固定するものとして好ましいことは鈴木氏の推奨するところである。組織片内部についても固定が迅速に進行するように、厚さ 0.5cm 以内の組織小片を固定液に保存するが、夏季 (室温 20~30°C) 固定材料の方が冬季 (室温 5~10°C) のものよりも鍍銀結果が良好であつたことから、固定温度は 25°C 前後が好ましいと思われる。固定期間は 4 週間でも充分であるが、1~2 年間固定したものが最も良好な結果を示すようである。固定液量は材料体積の 20 倍位を用い、日光の直射・重金属塩の混入などを極力阻止した。

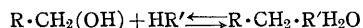
今日、慣用されているフォルマリンの固定操作は、技術面でも上記の如く微妙さを思わせるが、事実、鍍銀結果に影響するものとして、先ずその前提条件としての組織への Formaldehyd の作用が挙げられる。即

ち、金属銀の沈澱過程が鍍銀の基礎となるのであるが、これには固定に際しての、或いは、鍍銀法中のフォルマリン操作過程での、組織に吸着 或いは結合した Formaldehyd が参加しての硝酸銀液の還元が大いに与かることは確実である。

元来、組織蛋白質とフォルマリンとの反応は夥しく複雑である。何故なら多数の活性基と結合し、多くの場合、それらの間で bridging link を形成する (フォルマリンは重合固定液として隣接蛋白質鎖の間に link を形成する作用を有する) からである。French 及び Edsall (1945) によれば、最も普遍的なフォルマリンの反応は活性水素原子を含む化合物に追加され hydroxymethyl Compound を形成するものである。



この化合物も亦、通常、反応的で他の水素原子と縮合し Methylene bridge ( $-CH_2-$ ) を形成し得る：



この反応が暗示する如く、これらの Methylene bridge は水解により容易に破壊される。フォルマリンと組織蛋白質との結合の多くは可逆的であるが、一部には不可逆的のものもある。そしてフォルマリンによる蛋白質固定に殊に関連のある group は Amino, Imino 及び Amido, Peptide, Guanydyl, Hydroxyl, Carboxyl 及び Aromatic ring である。又、Methylene bridge は同様な二つの group の間に形成され、若干例を挙げると、 $NH_2$  又は、 $NH_2$  と Peptide (CONH) との間、又は  $NH_2$  と NH との間であるが、これらが生ずるには、最初に形成された Formaldehyd 附加化合物と適当な位置関係において第 2 の適当な group が存在せねばならぬ。

フォルマリンの結合力について、Nitschmann 及び Hadorn (1943) は興味深い実験を行つている。即ち、水流洗 5 時間で蛋白質に残存結合していたフォルマリンの相当量は、24 日間の水洗で除去し得るが、組織学的及び組織化学の実験における水洗の極限を遙かに過ぎての相当期間も、若干のフォルマリンは蛋白質と不可逆的結合を行つて残存するのである。例えば、1.5 時間水洗したカゼインの 1 例では 2.6% のフォルマリンが含まれていたが、12 日間の水洗しても 1.9% 含まれていた。これらの実験成績により、鍍銀法に際してフォルマリン処置した結果、使用試薬と反応すべき蛋白質活性基の大部分が閉鎖されていること及び水洗により可逆的結合フォルマリンと吸着フォルマリンとが徐々に遊離され、還元性が縁かに行われることが判る。而して、神経標本における鍍銀殊に撰択的な鍍銀効果が特別の組織成分・構造で特に著しく著われるが、こ

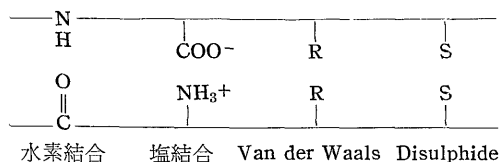
これは組織における Formaldehyd の吸着及び結合が一樣でなく、全く差別的なためであるとも理解される。この際、組織においては、カゼインの如く簡単な構造の蛋白質でなく、全く複雑な複合特殊蛋白質が問題になることは忘れてはならない。

上記の如く、フォルマリン固定は神経染色(鍍銀法)にとって不可欠の要素であるが、固定操作により生体はその本来の様相・形態を変ずることは自明のことであり、且つ又、それが唯一の欠点でもある。

2) 凍結切片化。上記の如くにして固定した組織片を蒸留水で簡単に洗い、 $10\sim 40\mu$  の厚さの凍結切片とし、5%フォルマリンに保存して逐次必要に応じて使用するのであるが、10日間保存したものでもよく染まる。 $10\mu$  位の薄片では成功した場合の所見が鮮麗であるが、 $25\sim 40\mu$  の切片では神経の経過を追跡出来る利点がある。

3) アルコール処置(原法には記載がない)。神経染色においては、先ず十分な経験が必要とすることは勿論であるが、末梢神経系が如何様にしても上手く鍍銀されない場合でも一寸した処置を加えることにより、案外、好結果を得ることがある。凍結切片を蒸留水で簡単に洗ったのち、前処置に先立ち或いは前処置を除外して行うアルコール処置もそれである。その本態は不明であるが、蛋白質凝固剤として、或いは、脂肪溶媒としての作用によるものであろう。

概して、アルコール等による凝固に際しての蛋白質の変性は、その group 反応性を三方面から変化させるものであるらしい: a) 分子の部分を各種の反応液から接近し難いように変える、b) 斯様な反応液が蛋白質内に拡散する際にその率を変える(従つて組織切片では著明でない)、c) 蛋白質分子内の予め分離された group に接近させ新しい立体化学的關係を作る。これらに際しての変性効果は、或る程度迄は可逆的であるが、その他は不可逆的である。蛋白質を相互に結合する cross linkage には幾つもの型があるが、下図の如き場合を例示すると;



アルコールが蛋白質を外方へ変化させる(各々から遠去かる)のに際して作用し、水素結合及び塩結合を分ち、側鎖の結末期を変化する程度迄に露わすように作用するであろうと推察されているが、明確な機構及び

側鎖遊離の程度は全く不明である。フォルマリンの作用と比較しても、アルコールの方が組織の各種 group の反応性の変化が小さいと想像され易いが実際にはその根拠はなく、却つて酵素研究のためにフォルマリン固定材料(但し  $0^{\circ}\text{C}$ 、4時間固定)が推奨されている事実がある。

次に脂肪溶媒としてのアルコールの意義であるが、吾々が鍍銀操作を行う場合、特にリポイド・脂肪の豊富な組織において、神経細線維も鍍銀されているのであろうが、背景も瀰漫性に濃染し、観察に著しい困難を来たす場合があり、同一例を可及的に淡染させた場合には、背景は美麗でも細線維が鍍銀不十分なことが多い。斯様な場合には、アルコールを使用すると好結果を得ることが多いから、背景を形成している細胞・組織に存在する脂肪体等がアルコールの作用で嗜銀性を減弱させられたと考えることは可能である。但し、アルコールを長期にわたつて作用させると神経細線維の嗜銀性も減弱するようである。

アルコール処置としては、95%アルコールに1時間浸漬処置するのを普通としたが、その程度の作用で、如何程の影響があるものかは不明である。臓器及び組織、動物種によつては使用しない方が良好である場合も多いが、ここでは一つの操作として記載しておく。

4) 前処置。アルコール処置後、簡単に蒸留水洗し、或いは5%フォルマリンに保存してあつた凍結切片を直接、前処置液へ浸す。前処置液(BUF液: 中性フォルマリン 40cc、重曹 5g、ウロトロピン 6g を蒸留水 60cc に加えたもの)は、鈴木苦心にかかる所産であり、使用しなくても染まるが、概して使用した方が好結果を得るようである。30分~1時間の浸漬が好ましく、1回毎に濾過して使用する(最近、鈴木は BUF 液として、中性フォルマリン 30cc、重曹飽和溶液 70 cc を混和し、これにウロトロピン 13 g を加えたものを発表しているが、新処方では濾過操作が不要である点が長所であり、約1時間の浸漬を可としている。但し、私は旧法で好結果を得ている)。

5) 水洗。蒸留水をいれたビーカー3個で、順次、切片を30秒位ずつ洗い、余分の吸着フォルマリンを除く。

6) 浸銀。20%硝酸銀(着色瓶に保存。濾過して使用する。永く使用可能であるが、あまり長期にわたると還元銀の浮游・沈澱を来し、標本が汚れる)を遮光容器内で切片に反応させるが、その浸漬時間は、動物・臓器の種類及び四季(室温)等によつて相違し、色調で覚えると便利であるが、標本が全汎に黄色化した頃に中止したらよい場合、若干茶褐色になつた程度

で中止するとよい場合等々と各材料によつて異なるから各々の場合について熟考すべきである。

7) 水洗. 切片を硝酸銀液から10% フォルマリン(使用の都度新製)に移し、15~30秒間浸した後、蒸溜水をいれたビーカー3個で順次切片を15秒位ずつ、出来るだけ手早く洗い、余分の硝酸銀・フォルマリンを除く。手早くしないと還元銀形成によつて蒸溜水が濁り、その結果、切片が汚れる。又、切片での沈澱形成、好ましからざる異常な粗大鍍銀等を防ぐ意味で、原法の如く2回水洗するよりは3回(ビーカー3個)水洗した方がよい。

8) アンモニア硝酸銀液浸漬. 20%硝酸銀5ccを遮光容器にいれ、過飽和強アンモニア水(28~30%)を該容器を振盪しながら滴下し(この際、各1滴を加えた都度、10~15秒間待ち、作用が次の1滴を加える前に終るようにする)、黒褐色沈澱が溶け終る境界点で滴下を止め、場合に応じて更に1~3滴のアンモニア水をを追加する。この反応液は使用の都度新調製するが、多量の $[Ag(NH_3)_2]NO_3$ を含む醋銀液であり、 $[Ag(NH_3)_2]OH$ 及び硝酸銀をも含み、その他、アンモニア水が炭酸ガスを吸収していると $[Ag(NH_3)_2]_2CO_3$ をも混成することになり、醋塩の神経鍍銀性が複雑になる(鍍銀速度は $-OH$ 、 $-NO_3$ 、 $-CO_3$ の順におそく、コントラストの強さはその逆になっている)。

この反応液内に浸漬する時間も絶対的な数はなく、温度・材料によつて異なるから、すべては経験的に行うが、カナリヤ色或いは淡褐色になつた時に中止する。

9) 還元. 酒石酸カリ・ソーダ(ロッシェル塩・セニエツト塩)液で還元するものであるが、この際もビーカーを3個用意し、先ず第1のビーカーで約10秒間、切片を簡単に洗つて余分の反応液を除く(使用後の液は棄てる)。次いで第2のビーカーで30秒~1分間、切片を充分に洗う(液は次回の第1液として使用可能)。最後に第3のビーカーで(冬季ならば約37°Cに加温)、切片が黄~帯褐色にまる迄還元する(液は次回の第2液として使用可能)。第3液は常に新しいものを用いるが、貯蔵しておくことも可能であり、その際にはカビが生えぬように注意せねばならぬ。

10) 水洗. 蒸溜水で5分間以上水洗するが、この際も水洗を2~3回に分け、充分に反応液を除く。

11) 鍍金. 鍍金液(ハイポ3g, ロダン・アンモン3g, 1%塩化金水溶液3ccを蒸溜水100ccに溶かしたものに、臓器・液の温度等によつて適宜3~5分~1時間浸漬し、褐~黒褐~紫黒色になる迄放置す

る。鍍金操作は省略してもよいが、鍍金して方が神経像は明瞭で観察に便利なことが多い。

12) 水洗. 蒸溜水で10分間以上、充分に水洗する。切片に吸着されている反応液の作用によつて、切片が乾燥過程で若干黒変する傾向を有するから、この際もビーカーを数回交換して充分に水洗する必要がある。

13) 標本化. 切片を被覆硝子に載せ、孵卵器内で乾燥させ、充分に脱水させるために、これを更に99%アルコールに浸し、再び孵卵器内で充分に乾燥させ、キシロール透徹後、バルサムで載物硝子上に封入する。

鍍銀過程においては、一寸した夾雑物でも著しく悪影響を与えるから、上記試薬類はすべて「試薬特級」を使用し、容器は厳重に蒸溜水洗した清潔なものを使用し外、切片の移し換えの操作すべてに金属製品を避け、充分に清潔な硝子棒で行つた。

次に、後記観察例における鍍銀法遂行上の具体例を表の如くにまとめてみた。ここに挙げた標本例は、顕微鏡写真を得るに適した所見を示したものに限定されているわけであるから、すべての実験標本についての結論は得られないが、とも角、肺に関する限り、概してアルコール処置は加える必要がなく、前処置後浸漬は必要であると結論することは可能である。

又、1回の鍍銀で確実に数枚の美麗な神経標本を得るためには、実験内容を複雑化した方がよいと考え色々苦心した。そのためには一連の実験の遂行に際して、先ず1個の組織片から10~40 $\mu$ の各種の厚さの凍結切片数十枚を作製し、これを5%フォルマリンに保存し、その20数枚を任意の時期に逐次鍍銀したが、その際、更に各試薬による反応時間を切片の各々について種々に変化させた。従つて、[表1]における手技細目の7~10の項の数値はすべて中間値を示す。

### 観察と所見及び考察

上記の鍍銀方法を施行した神経標本のうちから、各領域における代表的な所見を、顕微鏡写真によつて示しながら観察する。

#### A. 導管部領域

肺神経叢から肺の内部へ走行・分布する神経線維の大部分は、気管支周囲神経叢を形成し、その途中で多数の神経節を含む。肺臓は形態学的には「複胞状管状腺」と理解することが出来るが、腺の導管部に相当する中・小気管支領域の気管支壁の神経叢は大きく2大別することが出来る。

気管支軟骨の外側、即ち、気管支線維膜と肺実質との間の結合組織中に存在し、種々の太さの有髓神経線維及び多数の繊細な無髓神経線維が互いに吻合しながら

〔表1〕 観察例における鍍銀法

手技細目		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		月	カ月	日間	月	分間	分間	分間	分間	分間	分間
2 B	ネ コ	7	14	5	9	—	30	10	5	3	15
2 C	ネ コ	7	14	8	9	—	30	15	10	5	20
7 B	ネ コ 7カ月 人胎児	8	2	10	10	—	20	13	5	5	8
8 A	ネ コ	7	17	0	12	—	30	30	10	25	10
12 C	イヌ	11	2	7	1	—	30	33	8	20	20
15 B	イヌ	11	3	4	2	25	20	50	5	5	5
15 C	イヌ	11	3	7	3	15	25	15	5	5	3
17 B	ネ コ	7	20	1	3	—	50	20	5	15	45
17 C	ネ コ	7	20	2	3	—	50	20	5	15	35
18 A	ネ コ	7	20	0	3	—	—	15	5	15	35
18 C	ネ コ	7	20	8	3	—	60	15	5	10	30
19 A	ネ コ	7	21	1	4	—	40	40	15	10	45
73 A	イヌ	11	6	1	4	60	—	30	10	10	—
74 A	イヌ	11	6	1	4	60	—	25	10	15	—

手技細目の記号内容

1. 固定時期 2. 20%フォルマリン固定期間 3. 5%フォルマリン保存期間
4. 鍍銀法施行時期 5. アルコール処置時間 6. 前処置液内浸漬時間
7. 浸銀時間 8. アンモニア銀浸漬時間 9. 還元時間 10. 鍍銀時間

ら、太い神経線維束の集合として気管支の長軸方向に沿って走行するものは、通常、軟骨外側神経叢又は基礎神経叢或いは第1次神経叢と呼ばれ、その神経線維の間には大小様々な神経節及び神経節細胞が認められ、末梢へ行くに従ってその大きさと数とを減少している。この神経叢は、肺の内部に分布する神経線維束の中心をなし、気管支の神経支配のみに与かるものではなく、肺血管及び気管支周囲の肺実質中にも分布する神経線維を含んでいる。

一方、気管支軟骨と気管支平滑筋との間の組織結合中に存在し、有髄神経線維に乏しく無髄神経線維に富む軟骨内側神経叢は、軟骨外側神経叢から分れてきたものであるから、第2次神経叢と呼ばれるが、その規模は小さく、神経節及び神経節細胞も貧弱である。

その外、更にこれから分れた第3次神経叢として、気管支粘膜上皮の直下或いはそれと気管支平滑筋との間の結合組織内に存在する上皮下神経叢が挙げられている。

〔観察1〕 肺内小神経節と神経節細胞について

肺に神経節の存在することは Remak (1844) によって初めて報告され、その後、多数の学者によつて確認されている。既に知られている如く、植物神経系の神経節細胞は多極性であり、Dogiel によつて3型に分類されたが、Stoehr (1926, 51), Reiser (1933) は突起の状態から2型に分類した。しかしながら、稲葉

(1957) によれば、これらの分類には若干の疑義もあるとのことであり、私自身も神経節細胞における形態学的相違については、明確な差別を認め難かつたことにもよるが、問題にしないで観察を進めた。

腺臓器と理解しての肺臓における気管支壁の神経節細胞は、主として導管部から潤管部上位領域にかけて極めて富豊に存在するが、その大部分は気管支の軟骨外側神経叢中に存在する。孤在する神経節細胞を認めることもあるが、概ね5~20個の神経節細胞が集団として神経節を形成しており、肺門に近いものは細胞数が多く従つて大きく、又、一般に繊細な結合組織性被膜を有するのに対し、末梢に位置するものは、構成細胞が少なく従つて小さく、又、被膜を欠くようである。

写真1に示した神経節は、tangential に切断されているので、神経叢との関係が充分に示されるが、神経節細胞の胞体内に繊細な神経線維網が存在し周辺に向つて細線維を出しているのが認められる外、これらの神経節細胞の周辺において著明な神経終末装置形成を認める。即ち、気管支周囲として、植物性神経を伴つた有力な有髄神経線維束が結合組織性被膜を破つて神経節内に入っている外に、弱小有髄神経束及び植物性神経線維も周辺組織から被膜を貫通して神経節内に入っているのであるが、有髄神経は神経節細胞間を経過した後、或いは直ちに、神経節細胞の周辺に到達

し、小膨大を形成して終末している。一方、植物性線維は神経前細胞内の細線維網に合流しているようである。写真2においては、これより稍々末梢の小気管枝領域における孤立神経節細胞及び被膜を有しない神経節を示すが、これも亦、有髄神経との関連が十分に認められる。写真3においては、潤管部上位領域に相当する小気管支壁の神経節を示すが、上皮下神経叢との関連が観察される。而して前2者とは若干所見を異にし、無髄神経線維の他にごく著明な髄鞘を有する太い求心性線維が造構細胞間を経過していること、及び、造構細胞を脱した神経細線維が終末神経網に合流していることが確認された。この所見が位置的・形態学的に極めて類似することから、これ迄翠丸等で詳細に研究・報告された副交感性パラグングリオンに一致するものでなからうかとも一応は考えたのであるが、肺内小神経節とするのが妥当であることは構成細胞を精査した結果、明白にされた。

以上の所見を綜括すると、神経節細胞が、その細胞周囲における知覚終末装置及び遠心性の終末神経網と関連し、肺臓機能と密接な関連のある「シナプス」を行っていることが明白にされたというべきである。

#### 〔観察2〕 上皮内の求心性神経分布について

中気管支領域の粘膜上皮へ分布する求心性神経は、Sunder-Plassmann, 林等が記載している如く、軟骨外の気管壁に沿って肺の末梢に進む気管支周囲神経叢(第1次神経叢)から分離し軟骨内側を経過(第2次神経叢)した後、上皮直下に来て数本の分枝(第3次神経叢)に岐れ、更に上皮内に入り徐々に太さを減じつつ2~3回分岐した後、知覚終末を形成するが、元来、肺の求心性神経線維については、これを二つの系統に大別することが出来るらしく、一つは迷走神経性の知覚神経線維であり、他は脊髄後根性のものとされていた。斯様な肺の二重求心性知覚支配においては、迷走神経性要素が圧倒的に優勢であり、脊髄後根性のものは副次的な役割を果すにすぎないと考えられるが、私は有髄求心性神経線維が導管部領域の粘膜上皮内へ豊富に分布し、殊に、その末梢では上皮内へ入ると共に髄鞘を失い、結局は特異な形態を示す神経終末装置を形成することを観察した。

写真4の顕微鏡写真では、標本が観察に適した厚さ(25 $\mu$ 前後)であるため、上皮細胞間を縫って経過し、小肥大(開いた傘のような形態)をもつて細胞内或いはその周辺で終る樹枝状の求心性神経分布及びその遊離終末装置が極めて立体的に示されている。林、瀬戸等は尖鋭状の先端で終る単純性分岐性終末を成すと記載しているが、写真によつて明白な如く、終末装

置は上皮細胞と密接な関係を有して豊富な鍍銀効果を示す小肥大した状態で観察される。写真5においては、中気管支から小気管支へ移行する分岐部(鋭角部)における所見を示す。一般に有髄神経は上気道で最も良好に発達し、気管支領域から末梢にかけては徐々に劣弱化するのであるが、この部位では、上皮下神経叢髄有における神経分布が殊に豊富であり、上皮内樹枝状遊離終末装置形成も豊富に認められる。このことは、呼吸に際しての気管支知覚と関連して、甚だ合目的的な知覚終末配置であるというべきであろう。写真6においては、写真5と向いあう分岐部(鈍角部)におよぶ所見を示す。軟骨内側神経叢から出た有髄神経線維が、粘膜下で垂平に直線状の拡かりを成して分枝し上皮下神経叢を形成しているが、その拡がりから略々垂直に上皮内へ神経枝を送り、結局は、やはり小肥大をもつて終る遊離終末装置を形成している。小気管支領域と比較すれば、その発達の程度に大差を認めないが、鋭角部と比較すれば、可成り差異があるように思われる。

上皮層の直下迄は髄鞘を有したままで経過するが、上皮層に入ると共に髄鞘を失つて無髄神経線維になり、上皮細胞を経過した後、細胞周辺で形成しているこれらの知覚性神経終末については、これ迄、咳嗽反射が临床上、上部気道において著明である点と考え併せて、咳嗽反射に関係するものであるとされ、このことは略々間違いないと思われている。

#### 〔観察3〕 平滑筋内の求心性神経分布について

気管支平滑筋中に分布する求心性神経線維は、部位に応じて、気管支周囲神経叢の軟骨外側神経叢、軟骨内側神経叢又は上皮下神経叢から分岐して分布して行くものであり、これらの可成り太い有髄神経は、特異な太さの変化を示しつつ、恐らくは筋層間結合組織内において、多数の分岐を出して平滑筋線維に沿って走行し、結局は遊離性の神経終末を形成している。写真7においては、その間の神経経過の様相が極めて立体的に示され、終末装置については、写真8の所見と共に、素朴な形による遊離性終末であるか又は数本の神経細線維に分枝してのホーク状終末であることが示される。

滝野(1950)は、喘息発作時に酸素吸入を行つても決して空気飢餓感が消失しないことから、恐らく喘息発作時の呼吸困難は、気管支平滑筋の牽縮によつてこれらの知覚神経終末が刺戟されて生ずるものと考えている。即ち、気管支平滑筋に分布する知覚神経終末の機能によつて、円滑なる呼吸機能が反射時に行われるものであるが、その際、写真9に示した如く、上皮下

神経叢から分枝した神経線維が、一方では筋層へ、一方では上皮内へ分布していることから、呼吸に際しての両種知覚の緊密性が示唆される。

〔観察4〕 気管支粘膜下結合組織における知覚神経終末について

小気管支領域の粘膜下結合組織において、写真10図に示した如く、特異の神経終末を認めた。Sunder-Plassmann (1933) は、人の肺内気管支の粘膜筋膜層中に類似の所見を認め、植物神経性感受体 *Neurovegetative Rezeptorenfelder* と名付け、求心性の刺激を感受する神経終末装置であると述べ、迷走神経切断による変性実験で確認している。一方、その組織像としては、Sunder-Plassmann (1930) が頸動脈洞及び大動脈弓で、且つ、Nonidez (1937) が上空一、下空静脈及び肺静脈基部で発見した知覚神経終末と類似するもので、瀬戸 (1937) が大動脈及び心臓の知覚神経終末について行った分類に従えば、Hering 氏血圧下降反射に関係する知覚神経終末の第 I 型に相当するものである。かかる所見は、佐々木 (1943) が人喉頭蓋の喉頭面の粘膜下固有膜で報告した血圧下降反射に関係する知覚終末第 I 型及び複雑性糸球状終末の各々の所見、稲葉 (1957) が気管支粘膜筋膜層中で報告した血圧下降反射に関する知覚終末についての所見等と一致するものと思われるが、若干の差異も認められる。

即ち、写真10に示した所見では、気管支軟骨を失った小気管支壁において、気管支周囲神経叢中の有髄神経線維が粘膜下を水平に経過し、その結合組織内で樹枝状の分岐を営み、繊細な神経原線維網が数個の結合組織細胞内或いは周辺で密接に分布して遊離性の神経終末枝で終っている。

かかる装置は、大動脈弓及び頸動脈洞の神経終末装置が、これに加わった刺激によつて血圧・心臓のリズム・呼吸及び胃腸の運動等に影響すると同様に、気管支壁の拡張及び収縮に際して刺激され、これによつて呼吸のリズム或いは深さに変化を及ぼすものであると考えることが可能である。

#### B. 潤管部領域

気管支軟骨を有する導管部領域の気管支周囲神経叢は3つの神経叢に分類されたが、軟骨を失った潤管部領域においては漸次劣弱化し、上皮下神経叢のみを認めるようになり、神経節及び神経節細胞も認められない。

〔観察5〕 *Endophytie* した上皮性細胞集団への神経支配について

潤管部においては、各臓器共通に、殊に脾・腎等で著明に、*Endophytie* (Feyrter) なる現象を認める。

即ち、腺臓器の潤管部相当部位においては、種々の物質に対する吸収能を認めるが、更には又、その上皮には未分化性が保たれており、何らかの刺激によつて間質へ出芽を生じ内部寄生 *Endophytie* 的増殖を来たして、分離上皮を外部に孤在せしめ得るとされている。かかる細胞集団については、各学者から内分泌(或いは傍分泌)能が考慮されており、肺においては、Froehlich の所謂 "*helle Zellen*" が考慮されている。

写真11では、胞体の明るい上皮性細胞集団が、細気管支の粘膜筋膜を押出して粘膜下結合組織内に認められ (Feyrter の分類によれば絞窄を保つた型)、可成り豊富な有髄神経がこれに分布しているのが示された。そして *dimension* の差異で、写真11では明瞭でないが、その有髄神経から分枝した繊細な神経細線維が個々の細胞に分布し、細線維性終末をなしての全く特異の所見を呈している。

Froehlich は気管枝粘膜の所謂 *helle Zellen* について *nervose Endorgane* としての見解を述べ、更に Buechner らは、これを或る種の *Sinnesorgane* とし、*Acetylcholin* を合成し、副交感性神経終末を経て或いは直接に、気管支筋を牽縮させると述べ、又、Stutz は *Bronchogramm* で認められる気管支の収縮と *helle Zellen* の集積とが一致するとの想定を述べているが、かかる細胞、しかも *Endophytie* した細胞群については、過去に神経分布を認めたという記載がない。恐らくは、かかる *Endophytie* 現象を認める標本に遭遇することが稀なることの外に、神経鍍銀に成功することが稀だつたことが原因の一つであろう。しかしながら、上記学者の意見の如く、かかる造構によつて肺はその正常呼吸運動を助長されるものであろう。

〔観察6〕 上皮内の求心性神経分布について

呼吸細気管支(恐らくは終末細気管支の一部を含めて: *Clara*) は、腺臓器と理解しての肺の潤管部に相当するとの観点に基づき、吾が教室同人により、今迄に主として潤管部領域の機能形態学を中心として徹底的に研究されてきたが、私は上位気管支領域と比較すれば可成り劣弱化しているが、細気管支領域においても、神経叢及びそれに起始する上皮内への求心性神経分布を確認した。この際には、写真12に示した如く、気管支周囲神経叢から分枝した有髄神経が上皮下を直線状に垂平に走行し、そこから上皮内へ神経小枝を送っていたが、基本的には上位呼吸道と同様、粘膜上皮下で無髄化した神経線維が、上皮内へ進入して小肥大形成として観察される遊離終末装置を形成している。但し、それが上皮細胞内のものか或いはその周辺即ち

上皮細胞間のものかは、今迄と同様、不明確である。又、呼吸細気管支の最末梢としての肺胞管 *Ductus alveolaris* 起始部においては、写真13に示した如く、厳密な意味では樹枝状分岐を成しこの遊離終末装置形成であると形容することは不当であろうが、有髓神経線維が分枝後直ちに無髓化し、細胞間を過して夫々の肺胞管起始部上皮に向つて走行し、上皮細胞内又はその周辺を包むように分布し、小肥大形成として観察される遊離終末装置を成すことが認められた。

〔観察7〕 呼吸細気管支から肺胞間にかけての領域における求心性神経分布について

この領域の分岐部所見は、写真13で観察したが、更に、他の神経標本によつて観察を進める。

豊富な気管支周囲神経叢を基点とする上位気管周囲のもの、及び、比較的豊富な有髓神経束を認める小葉間結合組織の周囲のものは別として、普通、呼吸細気管支から肺胞管にかけての領域においては、気管支周囲神経叢の最末梢として、数本（恐らくは2本内外）の有髓神経線維を認めるに止まる写真14では、かかる気管支周囲神経叢から、一方では呼吸細気管支分岐部としての肺胞管起始部隔壁に求心性神経を送り、一方では肺胞管壁を肺胞へ向つて植物性神経を走行せしめていることを示す。その前者所見においては、*tangential* に観察されるので、その神経経過を精査するのに便利である。即ち、これらの求心性線維は、神経叢を出ると共に細線維化し、もはや分岐することなくそのまま伸展しているが、その途中で上皮細胞内或いはこれを密接に囲んで結節状の装置（顕微鏡下では *intraprotoplasmatisch* の分布）を形成しているが、結局はやはり小肥大をもつて終る遊離終末装置を形成しているのが認められる。又、写真15に示した如き特異な所見を得ることも出来た。即ち、肺胞管の上皮下において、呼吸細気管支壁を経過して来た有髓神経が、若干膨大した後、不規則な多数の分枝として神経細線維を直ちに放散し、その各々が単純性終末を形成するが、全体的には、糸毬状の形態を成す一つの知覚小体として観察されるものである。その位置が、上皮内ものか、或いは、従来、呼吸細気管支から肺胞管にかけての領域にも豊富であるといわれる滑平筋と関連するものか、更には、上皮下結合組織内のものであるかは定め難いが、少なくとも上皮細胞と上皮細胞との間に所在することは確実である。この所見が、呼吸細気管支壁と肺胞管壁との間において、細気管支壁を経過してきた有髓神経によつて形成されているものであるだけに、その存在意義は重大であると考えられる。

Larsell (1933) は、これに若干類似した神経終末を8カ月人胎児肺胞房壁で認めているが、Stoehr は、メチレン青染色によるその験果を甚だ疑わしいものであると指摘し、その他の学者も、かかる複雑な知覚神経終末を発見出来ないでいる。しかし、今、私によつて確認されたこの知覚小体とも称すべき神経終末は、各々の肺臓潤管部末梢領域に存在すると考えられ、これら造構の数個或いは多数個が共同して一つの知覚単位を構成していることも考えらる。

### C. 腺主領域

肺の腺主部に求心性し神経線維が分布していることは確実であり、その発見される頻度は極めて僅かであるとされてきたが、私は屢々これを認めた。但し、本陣 (1956) も記載している如く、その神経経過は小葉間胸膜下を走行するもので、肺胞領域に明確な知覚終末を形成する事実はないようである。しかしながら、植物性神経線維と判断される神経分布は肺胞領域においても著明である。

〔観察8〕 肺胞壁における植物性神経分布について

これ迄観察してきた如く、肺胞管起始部迄は有髓神経線維の分布を認めたのであるが、写真16に示す如く、肺胞壁においては無髓神経分布を認めるのみであり、これはその *Varikositætae* によつて植物性神経線維であると判断される。従つて、肺胞領域における神経分布は、肺胞括約筋（稲葉）の存在と関連して、むしろ、潤管部領域からの求心性インパルスに応じての遠心性効果の遂行に関連するものであらうと判断される。

×            ×            ×

以上、中気管支から、肺胞管領域を含む潤管部領域迄の上皮系を中心として、有髓求心性線維及びその知覚終末装置について観察してきたのであるが、ここで、呼吸との関係について考察する：

肺は換気面から見た場合には、一般に、胸部の運動にともない受動的に収縮・拡張する臓器であると理解されているが、それだけでなく、それ自体の自律性によつて伸縮する臓器であり、その肺の自律性の解剖学的基礎になるものは、肺の神経系と筋肉系及び血管系である。この3系統の間には相互に密接な関係が存在し、殊に、肺に分布する筋肉系が肺の神経系の影響の下に肺機能に重要な役割を果していることは多くの学者の一致した見解であり、筋・神経系 (*Neuro-muscular System*) と名称される一つの単位を成すとされている。

肺の平滑筋は、気管支壁をめぐる輪状に存在するが、気管支系から肺の呼吸系に移行する部分である終



末細気管支・呼吸細気管支においても輪状又は螺旋状の複雑な筋肉網が存在し、更には、肺胞管から肺胞にかけても劣勢ながら括約筋様肥大を示す平滑筋線維が存在することは、稲葉 (1957) ら多くの学者によつて明らかにされている。

これらの平滑筋の機能としては、その収縮によつて、気管支内腔或いは肺胞腔の縮小を来とし、その弛緩によつて気管支内腔等の拡張を来すものであることは明白であるが、領域によつて他の機能も問題になる。即ち、導管部領域においては、上皮内神経知覚装置と関連しての咳嗽反射における筋肉反応が問題になり、又、病的状態例えば肺腫瘍や気管支喘息の如く、気道の閉塞乃至狭窄のあるとき、呼吸気量を増すことは出来ないが喘鳴を伴う努力呼吸を行うことに際しての筋肉反応も問題になる。他方、潤管部領域から末梢、細気管支から肺胞にかけての筋肉系は更に複雑である。即ち、呼吸を調節するのは脳幹・延髄の網状核系統にある呼吸中枢へ伝達される迷走神経呼吸性インパルスであり、Adrian (1933) の猫についての実験的研究により、肺胞管と肺胞房部からの求心性インパルスがその任にあたる事が明らかにされた。従つて、写真14・写真15等に示された知覚終末が呼吸中枢へ向つて求心性インパルスを送り、吸気を抑制して極度に肺がふくらまぬようにし、又、肺が縮んだときは、第2のインパルスを送つて吸気を促進するものと理解してよいであろう。この際、潤管部領域から肺胞領域にかけての豊富な植物神経支配と関連して、筋肉系或いは血管系との関係が問題になり、結論的には、neuro-epithelo-musculo-vascular に把握することが必要である。例えば、上に述べた如く、Adrian によつて実験的に証明された Hering-Breuer 反射の受容体は肺胞管附近に多いのであるが、正常時は吸気の終りに肺が膨張しきつたとき吸気を招制するように働くが、肺実質の弾力性減少・鬱血等により肺の伸縮が自在に行われず硬化・腫脹した場合には、感度が上昇して Hering-Breuer 反射を来とし、吸気が浅くなる。又、肺血管の圧上昇に際しては、Churchill-Cope 反射がおこり、共に呼吸刺激によつて浅く速い呼吸を来とし、心喘息発作を来すと考えられている。この際も、Rodbard (1950) によれば、肺の血流調節は迷走神経によつて緊張する細小気管支筋の働きと関連し、正常の気管支筋緊張であれば吸気時に毛細血管の充実をよくして肺胞呼吸機能を有利に営ませるが、もし左心がその還流血量を拍出し得ないときは上流に相当する肺血管が拡張され、その結果、反射性細小気管支筋収縮を来し、肺胞内に陽圧呼吸同様の滲出阻止作用を及

え、肺血管抵抗を高めるものである。それ故に、肺においては、その末梢領域を中心として、腺管管と血管系との間には、相互に因果関係が存在するものである。しからば、血管系を主体として考察すれば、その神経系との関連はどうであろうか。これについては、以下、観察を進めて考察する。

#### D. 肺動・静脈領域

気管支動脈は全身性血行で、迷走神経と交感神経に支配され、前者が刺戟されると拡張を来し、後者が刺戟されると収縮を起し、Bruner 及び Schmidt (1947) によれば、多数薬品及び  $O_2$  と  $CO_2$  との異常濃度に対する反応も他の全身性血管の反応に類似する。これに反し、同様に迷走神経と交感神経の両者で支配される肺動脈とその分枝については、明らかに両者とも確実な収縮効果を殆んど示さず、求心作用が主体であるらしいことが判つた (Drinker 1954)。これより先、Adrian の方法を利用した Walsch (1947) は、小さな肺動脈枝にある受容器から生じた求心性の迷走神経インパルスが、呼吸の増加を導くらくいと結論に達している。

#### 〔観察9〕 気管支周囲神経叢と肺動脈周囲神経叢との神経連絡について

肺門部から肺血管に伴つて肺の内部へ走行・分布する神経線維は、主に肺動脈に沿つて経過するが、この肺動脈周囲神経叢は気管支周囲神経叢と相異し、主に無髄神経線維から成るもので、これら神経線維は肺動脈の血管外膜中で、無数の神経細線維によつて、相互に吻合しつつ複雑な神経叢を形成している。この場合も、気管支周囲神経叢におけると同様、肺門部肺動脈及びその附近における太い肺動脈に最も著明に発達して、末梢にゆくにつれてその量及び太さを減少するが、小さな肺動脈枝では少量の神経線維を認めるだけである。斯様な肺動脈周囲神経叢が、気管支周囲神経叢から有髄神経分布を受けていることを観察したので、ここに所見を述べる。

胎生時、腺臓器として发育してきた肺は、出産を境として、上皮細胞の脱落が行われ、その起源・機能が問題にされている肺胞上皮で囲まれた肺胞の形成を見るのであるが、7カ月人胎児肺の神経鍍銀標本で、写真17に示した所見を得た。即ち、将来、細気管支或いは肺胞管・肺胞に化すべき腺構造細胞群に分布する有髄・無髄神経線維が、肺動脈へ神経連絡枝を送つていことが確認された。一方、肺動脈壁においては、肺動脈周囲神経叢として無髄神経線維による終末網系が認められるが、連絡枝のうち、無髄神経線維は、肺動脈壁外側に存在する Cajal の所謂 interstitielle

Zellen に濃厚分布したのち終末網系と合流しており、有髓神経線維は、中・外膜に及んでいるにも拘らず、上皮系で認められたような知覚終末装置は認められず、終末網系と区別するのが困難である。

気管支系と肺動脈との間に有髓神経連絡が認められるのは胎生期に限ったことではない。写真18に示した例では、中気管支壁から小気管支壁へ向つて走行する気管支周囲神経叢の強力な有髓神経束が、直接、その領域における肺動脈へ有髓神経枝を送っていること、更には、気管枝粘膜上皮下を経過する第3次神経叢の数本の有髓神経枝が上記神経枝と合流して肺動脈壁へ送られることが確認された。その他、細小気管支領域即ち潤管部の上位領域において、気管支周囲神経叢から肺動脈への植物神経分布を認めた。即ち、写真19の所見を得た神経標本は切片が可成り厚く(30 $\mu$ 前後)、更に、動脈壁が斜横断されているので、神経経過と神経要素の観察のためには絶好の標本であるが、Cajalの *interstitielle Zellen* を経過した後、動脈壁外膜に到達し、肺動脈周囲神経叢と吻合している植物性神経が示されている。

とも角、腺管系と肺動脈との間に相当強力な有髓・無髓神経連絡を認めることは確実であり、殊に、有髓求心性神経が送られることから、腺管系・血管系における知覚性線維の連関、ひいてはその(呼吸-)機能における関連性が神経組織学的に証明されたとしてよいであろう。従つて、先に述べた Walsch の結論は妥当であることが判る。

〔観察10〕 肺小動脈壁における知覚終末装置について

肺動脈周囲神経叢は、主として無髓神経線維によつて形成されるが、稲葉によれば、肺門部より末梢の神経叢中においては気管支周囲神経叢と相連して、決して神経節及び神経節細胞の存在を認めないが、有髓神経線維についても肺門部の近くにおいてのみ少量存在するのを認めるに止まるとのことである。従つて、以下観察する有髓神経及びその神経終末については、すべて気管支周囲神経叢からの分枝であると判断される。

写真20の顕微鏡写真は、肺小動脈中膜における有髓神経経過を示す。又、写真21には肺小動脈中膜における神経終末を示す。この両所見により、肺動脈に対する有髓求心性神経分布に際して、その中膜迄は髓鞘を失わないで進入することが判るが、ここで写真21の所見が重要である。即ち、中膜まで進入してきた有髓神経は、ここで急速にその太さを減じ、無髓性の神経細線維に分枝するが、その繊細な神経細線維は動脈中膜

の稍々クロマチンに乏しい卵円形核を有する数個の細胞を纏絡して終つている。このことから、肺動脈における知覚終末が、上皮系への分布の如く所謂遊離知覚終末としての独自の造構を成すものでなく、瀰漫性知覚受容器であることが判る。更に写真22では、中位潤管部領域即ち呼吸細気管支領域の肺動脈への有髓神経分布を示すが、この場合も肺動脈壁へ進入した後、中膜で多数の細線維に分枝し、クロマチンに富む円形核を有する細胞周囲を瀰漫性に纏絡して知覚受容器を形成している。

先にも述べた如く、肺動脈壁において知覚受容器を形成する有髓神経は気管支周囲神経叢からの分枝であると判断されるが、肺動脈壁に達すると共に走向を変えるため、1枚の神経標本でその経過を示し難い。

〔観察11〕 肺小動脈壁における神経分布について

気管支周囲神経叢からの有髓求心性神経分布による知覚受容器形成については既に観察したが、Drinkerの如く、肺動脈に分布する神経線維が求心性作用を主としているとするならば、その外の神経分布所見を記載する必要がある。而して、ここで問題にする所見は(内皮細胞については後記)、遠心性効果を有するとしてもその刺戟で肺動脈収縮を来たそうにも中膜が存在しないので不可能な小動脈から細動脈にかけてのものである。

写真23においては、小動脈壁を経過する比較的太い植物性神経線維及びこれより遙かに繊細な神経細線維が、ヴェール状の所見を示しながら、血管周囲細胞及び内皮細胞と密接な神経性の関係を示すのが認められる。ヴェール状に一きわ強い鍍銀効果を示す部位が知覚受容器であると考えれば、これも瀰漫性の終末装置であると形容し得る。写真24においても植物性神経分布の概要は一致し、内皮細胞の直下で血管周囲細胞の内側を走行しているが、ここで問題になるのは、動脈内腔に臨む2個の淡明核細胞に著明な鍍銀効果を示す神経物質を認めることである。この細胞は恐らく内皮細胞であると思われるが、その細胞種を問わず、知覚終末装置であることには相違ない。写真25では、同一標本におけるその末梢における所見を示す。腺管系においては、肺胞管・肺泡領域にいたる迄有髓求心性神経分布を認めたが、それに相応し、血管系においても、写真25の如く毛細血管直前の細小動脈に求心性線維と判断される神経分布を認めた。この際も、その神経走行は明白であり、血管外膜細胞及び内皮細胞と密接な神経性の関係を有している。

〔観察12〕 肺細小動脈壁における神経分布について  
肺静脈に知覚神経終末が存在することについては少

数の学者によつて明らかにされているが、今日迄のところ、その知見はすべて肺外肺静脈及び肺門附近の肺静脈間に限られており、肺内肺静脈に分布する知覚神経終末においては、殆んどどの学者は否定的の見解を有している。そして知覚終末の状在自体が極めて稀であるとされているが、植物神経線維に関しても、肺動脈壁と比較すれば遙かに劣弱であるとされている。殊に、肺静脈が細くなるとその量が激減し、細静脈壁においては痕跡状に認められるにすぎないとのことであるが、私は、写真26に示した如く、毛細血管後の細小静脈壁において可成り太い植物性神経線維が、細小動脈におけると同様に、内皮細胞直下を走行し、外膜細胞及び内皮細胞と関連しているのを認めた。

過去の記載によれば、肺静脈の血管運動神経は肺動脈の血管運動神経と同様の分布様式を示して血管外膜中に存在する神経叢から出た繊細な神経線維は分岐をくりかえした後、最後には極めて繊細な神経原線維から成る植物性神経終末網の形をとり、肺静脈中膜の平滑筋細胞を取り囲んで植物神経支肺を行うものであるが、写真26の最小静脈は毛細管直後のものであるため、平滑筋細胞を認めないこと、植物神経線維が可成り太く神経終末網を伴っていないこと、これら細小静脈における植物神経分布は痕跡程度であるとされ斯様な所見の記載がないこと等から、或いは求心性要素でなからうかと判断される。

×            ×            ×

肺血管系には、動・静脈ともに圧感受体があり、この部の血圧上昇は、体循環の血圧下降（肺減圧反射）、徐脈、呼吸促進（深頻呼吸：両側の迷走神経中を求心性に走る所謂 Churchill-Cope 反射）を来たすが、その外、各種の機能的意義が想定されている。例えば、老人に見られる心臓喘息は、屢々小気管支痙攣を伴い、気管支喘息様の呼吸を営むものもあるが、気管支痙攣の説明には種々の学説があり、肺間質に浮腫液が貯溜するための反射以外に、肺細小動脈からの反射等で起るとされている。このことは既に迷へた Rodbard の説と共に、腺管系の知覚装置の血管系の知覚受容器とが、相互に因果関係を維持しつつ、呼吸に関与することを示すものである。

これ迄観察してきた如く、肺の血管系における求心性要素は、主として中膜細胞、末梢においては血管外膜細胞及び恐らくは内皮細胞をも纏絡して終末し、腺管系とは相違し、小肥大を形成せず瀰漫性に或いは写真24の如く結節状に終末するのであるが、気管支周囲神経叢から可成り豊富な量を受けていることも上記の関連性を考え併せて興味深い。

## む す び

1) 形態学的に、複胞状管状腺として理解される肺について、求心性神経分布を観察した。(イ) 腺管系については、導管部としての中・小気管支領域、及び潤管部としての細気管支から肺胞管にかけての領域における上皮内知覚終末を中心として、(ロ) 血管系については、小動物における中膜、場合によつては、内膜及び外膜に終末する神経分布を中心として、肺内知覚神経分布及びその臓器機能との関連について考察するのに十分な観察を行い、所見を顕微鏡写真に示した。

2) イヌ・ネコ及びヒト胎児肺に、Bielschowsky-鈴木氏法に若干の変更を加えた鍍銀法を施行し、得られた数千枚の神経標本から好所見を精選して観察材料にしたが、成功率が数パーセントであつたことから、方法の遂行についても味を加え、各種条件について能う限りの理論的根拠を展開したがの嵩上を得たが、なお万全といひ得る術式にまとめなかつた。

3) 肺内主要領域への知覚神経分布については、図1にその概略を示したが、気管中周囲神経叢から支配される腺管系においては、種々要素の存在もあつて分布様式が複雑である。

a) 導管部領域としては：

肺門部から小気管支領域にかけて、多数の肺内小神経節及び孤在神経節細胞を認めたが、これらが迷走神経性のものであることは本陣によつて確定されており、その細胞周囲の知覚終末装置と配下腺管部領域への著明な節後神経線維との間にシナプス作用が考慮され、更には、肺における反射による局地的自働性が示唆された。又、

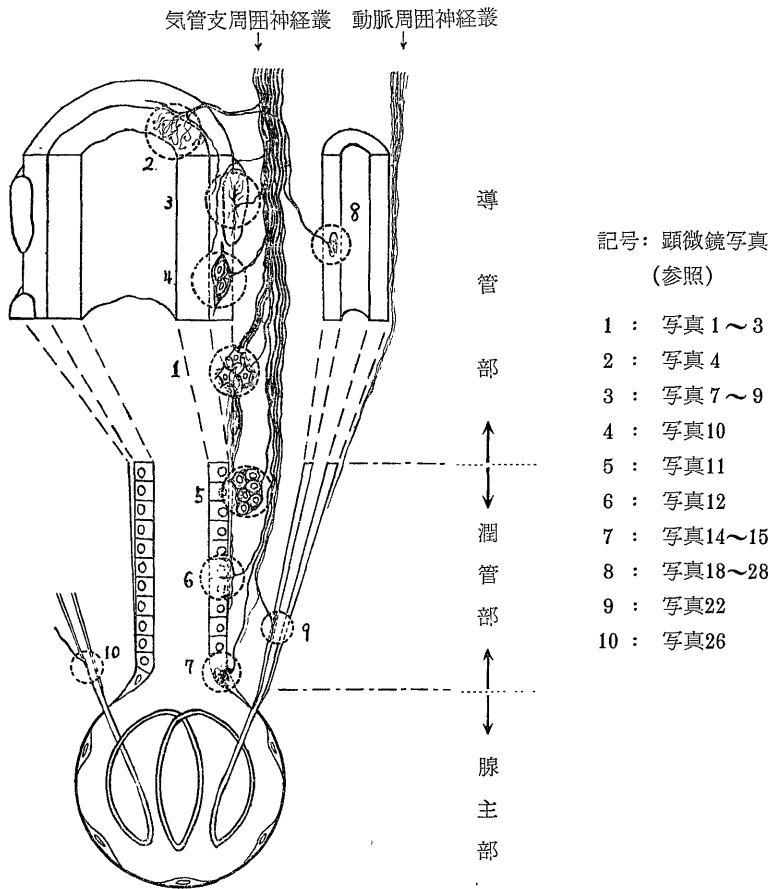
イ) 上皮内へ分布する求心性神経については、有髓神経が上皮層の直下まで到達すると、髓鞘を失い、上皮細胞間を経過した後、上皮細胞周辺で小肥大をもつて終る樹枝状遊離終末を形成することを示し、小気管支への分岐部においても豊富であるが、主として上位気管において著明であることから、咳嗽反射に関連するものであると想定した。

ロ) 気管支平滑筋においても、有髓求心性神経分布を観察し、呼吸機能における意義を考察した。

ハ) 又、導管部下位領域の気管支粘膜下結合組織において、気管支の拡張及び収縮に際して刺戟され、呼吸のリズム或いは深さに変化を与えることに関係すると思われる知覚装置 (Hering 氏血圧下降反射に關係する知覚神経終末の第 I 型) を認めた。

b) 潤管部領域としては：

〔図 1〕 肺内主要領域への知覚神経分布



潤管部特性としての内部寄生現象によると思われる粘膜下上皮性細胞群に対する、有髓求心性神経及び細線維による神経分布を認め、従来、かかる記載がないことは、内部寄生現象を認める標本に遭遇することが稀である以外に、神経鍍銀に成功することが稀であったことによるものであると考え、かかる造構の肺機能に与える意義の重大さを想定した。

上皮内へ分布する求心性神経も存在することを示し、呼吸胞気管支分岐部では樹枝状終末の原始型とも称すべき遊離終末装置形成を認めたが、これら領域における知覚終末は、劣弱化した気管支周囲神経叢から、分枝することなしに上皮下へ経過し、骰子状上皮細胞の周辺に終るものであることを確認した。

肺胞管領域に対する有髓求心性神経分布は近接上位気管支領域からの分枝にもよるが、減弱しつつ末梢へ走行する気管支周囲神経叢が存在することを確認し、後者の形式による求心性神経分布を観察した。その際、肺胞管起始部の上皮下で、有髓神経が若干膨大し

た後、直ちに数本の細線維に分枝し、上皮内であるか、滑平筋内或いは上皮下結合組織内であるかは定め難いが、少なくとも上皮細胞間で、綜括的には糸球状の知覚小体として観察される単純性終末群を形成するのを認めた。潤管部領域は、*neuro-epithelo-musculo-vascular* に重要な位置を占め、更には、Adrian の証明した *Hering-Breuer* 反射の受容体が肺管附近に多いことは明白であるから、病態生理学的にも、又、正常機能に際しても、これら知覚終末の占める位置は重要である。而して、これらの知覚終末の数個或いは多数個が肺末梢における知覚単位的一端を成し、呼吸機能、従つては、肺の円滑なる血流調節に関連することは明らかである。

c) 腺主部としては：

肺胞領域においても有髓神経を認めたが、知覚終末を形成する事実はないようであり、むしろ、肺胞管から肺胞にかけては、豊富な植物性神経線維の分布を認めた。恐らくは、肺胞壁に対し、その筋肉系・血管系

を中心として、遠心性効果を与えるものであろう。

4) 腺管系と肺動脈との間に相当強力な有髄神経及び植物性神経連絡が存在することを確認し、肺動脈が気管支周囲神経叢から求心性神経支配を受けていることを観察した。

肺動脈周囲神経叢は主として無髄神経線維によつて構成され、有髄神経線維については、肺門部の近くにおいてのみ、少量存在するとされてきたから、私が小動脈壁で確認した有髄求心性神経については、すべて気管支周囲神経叢からの分枝であると判断される。この際、中膜までは有髄神経として進入するが、ここで急速にその太さを減じ、無髄性の神経細線維に分枝して、中膜細胞周辺を纏絡し、知覚受容器を形成することを確認した。

その外、細小動脈において、内皮細胞及び外膜細胞と関連する植物性神経線維を認め、細胞内又は周囲で、ヴェール状或いは結節状に濃厚分布するのを認めた。肺小動脈には持続的で強力な収縮をもたらすに足ると思われる平滑筋があり、平滑筋を有しない肺細小動脈及び毛細血管では、その内皮細胞が全身性血行の場合と同様な、太さを減ずる緊張性傾向を有するが、これらの例における収縮は何れも肺の中で行われる正常な血流に大して影響せぬことが実験生理学的根拠から明白にされているから、Walschの推定した如し、私の認めた神経装置が呼吸作用等に際して求心性に関連するものであることは想像される。一方、血行調節作用としては肺動・静脈吻合も問題になるであろうが、倉田(1955)は、潤管部肺動脈中腹の上皮細胞肺に神経終末網を認めており、このことは興味深く考察される。

5) 毛細血管直後の肺細小静脈壁においても、内皮細胞及び外膜細胞と若干の関係を有する、求心性要素かも知れない植物性神経分布を認めた。

以上の結果、腺管系及び血管系における知覚装置の因果的或いは協調的機能により、円滑なる呼吸作用、固有の血流調節作用等が営まれるものであることが示されたが、病的状態、例えば肺の一部領域における失調、に際して個体が示す臨床像が複雑なことも、本文中で随意論議した如く、これらの神経支配の特殊性によつて充分理解されるものであることが示された。

終りに、終始御指導と指鞭嚙を戴いた恩師石川教授、御教示を戴いた金大 本陣教授、御助力を戴いた倉田助教授、川筋繁俊氏そのほかの方々へ厚く感謝を捧げる。

## 文 献

1) 倉田自章：日新医学，41，1 (1954)；42，7

(1955). 2) Larsell, O. : J. Comp. Neur., 33, 105 (1921); 35, 97 (1922); Anat. Rec., 25, 138 (1923). 3) Jones, A. C. : J. Comp. Neur., 40, 371 (1926). 4) Larsell, O. & Dow, R. S. : Am. J. Anat., 52, 125 (1933). 5) Glaser, W. : Ztsch. f. Anat. u. Entw. Gesch., 83, 327 (1927); 83, 332 (1927). 6) Sunder-Plassmann, P. : Dtsch. Z. Chir., 240, 249 (1933); 250, 705 (1938); Arch. Klin. Chir., 183, 168 (1935). 7) Hayashi, S. : J. Orient. Med., 27, 37 (1937). 8) Dijkstra, C. : Beitr. Klin. Tuberk., 92, 445 (1939). 9) Bronkhorst, W. & Dijkstra, C. : Beitr. Klin. Tuberk., 94, 445 (1940). 10) 本陣良平：科学，26，100 (1956). 11) Honjin, R. : J. Morph., 95, 2 (1954); J. Comp. Neur., 105, 3 (1956). 12) 鈴木 清：脳神経領域，5，184 (1952)；6，58 (1953)；実験治験 310，25；311，49；312，73；313，97；314，121；315，145 (1958). 13) Pearse, E. : Histochemistry, Theoretical & Applied, p. 277, London, J. & A. Churchill LTD, 1953. 14) Stoehr, Ph. Jr. : Mikroskopischen Anatomie des vegetativen Nervensystems. S. 20, 32, 48, 111, Berlin, J. Springer, 1928.; Lehrbuch der Histologie und der Mikroskopischen Anatomie des Menschen, Aufl. 24, S. 257, Jena, G. Fischer, 1940. 15) Reiser : Z. Zellforsch., 17, 610 (1933). 16) 稲葉宣雄：結核研究所紀要(京大)，5，2 (1957). 17) 滝野増市：人体自律神経の病態生理，呼吸器神経を中心として，69頁，東京，東京修文館，1950. 18) Nonidez, J. F. : Am. J. Anat., 57, 259 (1935); 61, 203 (1937). 19) Seto, H. : Arb. Anat. Inst. Univ. Sendai, 20, 1 (1937). 20) 瀬戸八郎：脳と神経，1，5 (1949)；医学の進歩，5，225 (1949). 21) 佐々木義弘：東北医誌，32，569 (1943)；32，595 (1943). 22) Feyrter, F. : Über diffuse endokrine epitheliale Organe I, S. 56, Leipzig, J. A. Barth, 1938.; Klin. Wschr., 28, 533 (1950); Virchows Arch., 320, 551 (1951); 321, 134 (1952); Frankf. Z. Path., 63, 2 (1952); Über die Pathologie der vegetativen Nervösen Peripherie und ihrer Ganglionären Regulationsstätten, S. 8, 173, Wien, W. Maudrich, 1951.; Über die peripheren endokrien (parakrinen) Drü-

- sen des Menschen., Aufl. 2, S. 60, 174, Wien, W. Maudrich, 1953. 23) **Froehlich, F.** : Frankf. Z. Path., **60**, 517 (1949). 24) **Clara, M.** : Z. mikrosk. -anat. Forsch., **41**, 321 (1937). 25) 砂原茂一 : 最新医学, **8**, 2 (1953). 26) **Adrian, E. D.** : J. Physiol., **79**, 332 (1933). 27) **Drinker, C. K.** : The Clinical Physiology of the Lungs, p. 53, Springfield, 111., C. C. Thomas, 1954. 28) **Walsch, E. G.** : J. Physiol., **106**, 466 (1947). 29) **Lapp, H.** : Frankf. Z. Path., **62**, 537 (1951). 30) **Burmester, F.** : Frankf. Z. Path., **62**, 384 (1950). 31) **Buecherl, E.** : Klin. Wschr., **30**, 41 (1952). 32) **Patzelt, V.** : Wien. Klin. Wschr., **66**, 352 (1954). 33) **Totin, C. E. & Zariquiey, M. O.** : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **75**, 3 (1950). 34) 沖中重雄 : 医学の進歩, 第2集, 227頁, 東京共立出版, 1943. 35) **Heckmann, K.** : Muench. Med. Wschr., **93**, 18 (1951). 36) 上田英雄・徳沢邦輔 : 最新医学, **13**, 913 (1958).

#### Abstract

This neurohistological study has been done on the lung of dogs, cats and human embryos by means of silver impregnation method. The following results were obtained.

1) The peribronchial nerve plexuses send off distinct intraepithelial sensory nerve ending, not only at the duct, but also at the intercalary portion. Moreover, many special sensory apparatuses were observed in the connective tissue under the epithelium: At the bronchus which is duct area compared with ordinary glands, was observed sensible apparatuses in the connective tissue which may concern with the inspiration. At the bronchiolus which is intercalary portion of the lung having a special character, such as endophyty, was observed medullated nerve supply to the epithelial cell group in the subepithelial connective tissue which might be due to the endophyty. And the medullated and vegetative nerve connection from the peribronchial nerve plexuses to the perivascular nerve plexuses was clearly observed.

2) Also, in branches of A. pulmonalis, sensory nerve distributions were concentrated in the media of artery wall, sometimes in the intima and adventitia.

These observations are enough to discuss some problems on the sensory nerve distributions in the lung and its references to the lung function pathophysiologically.

## 写真説明

写真1：肺門に近い領域の小神経節。結合組織性被膜を有し、気管支周囲神経叢の豊富な神経束以外に劣弱有髄神経束及び植物性神経線維が周辺から入っている。74A-12のa。イヌ。×380。

写真2：被膜を有さぬ小神経節とこれに隣接する孤在神経節細胞への濃厚な有髄神経支配。2B-2のd。ネコ。×750。

写真3：小気管支壁の小神経節。上皮下神経叢の有髄神経が各神経節細胞の周辺に分布し、ここを逸した植物性神経線維が終末神経網に合流している。2C-1のd。ネコ。×750。

写真4：中気管領域粘膜上皮への有髄神経分布。樹枝状に分岐し、上皮細胞内或いはその周辺で小肥大して遊離性知覚を形成しているのが立体的に示されている。2B-2のc。ネコ。×750。

写真5：中・小気管支分岐部(鋭角部)の有髄神経分布。上皮下又は粘膜下膜における分岐が著明が上皮内での遊離終末形成も豊富である。2B-1のa。ネコ。×750。

写真6：同上(鈍角部)。小気管支領域の所見と一致し、上皮下神経叢との関係が示されている。2B-1のa。ネコ。×750。

写真7：気管支平滑筋内の求心性神経分布。筋層間組織の独特の神経分岐様式及びその後の神経々過が立体的に示されている。2B-1のb。ネコ。×690。

写真8：同上。神経分岐後の経過が明確に示され、1個或いは数個の平滑筋細胞に密接に関連していることが判る。2B-1のd。ネコ。×965。

写真9：小気管支領域粘膜上皮及び平滑筋への有髄神経分布。上皮下神経叢からの分岐が両者に分布している。17B-8のb。ネコ。×690。

写真10：小気管支粘膜結合組織における知覚終末装置。卵円形核を有する結合組織細胞に有髄神経及び植物性経過が密接に分布している。17C-2のd。ネコ。×690。

写真11：細気管支粘膜下層に Endophytie した上皮性細胞集団への求心性神経分布。有髄神経及びそれから分岐した神経細線維が分布している。2B-2のd。ネコ。×750。

写真12：呼吸細気管支の有髄神経分布。気管支周囲神経叢の可成り強力な有髄神経が粘膜上皮に分して遊離終末装置を形成している。15B-1のc。イヌ。×750。

写真13：呼吸細気管支分岐部への有髄神経分布。

細胞間を経過し、夫々の肺胞管起始部上皮細胞内又はその周辺で終末している。2C-1のe。ネコ。×750。

写真14：同上。tangential に示されているので求心性神経分布の経過が仔細に示されている。17B-4のc。ネコ。×750。

写真15：肺胞管起始部の知覚終末装置。細気管支壁を経過してきた有髄神経が肺胞管起始部上皮下で分岐して無髄化し、その各々が単純性終末を形成している。19A-5のb。ネコ。×750。

写真16：肺胞壁の神経分布。植物性神経が豊富である。2B-2のd。ネコ。×690。

写真17：腺管系から肺動脈へ向う神経連絡。将来、細気管支或いは肺胞管に分化すべき腺構造細胞群と肺動脈との間に有髄神経及び植物性神経が連絡している。7B-2のa。7カ月人胎児。×750。

写真18：中気管支領域の気管支周囲神経叢から肺動脈への有髄神経連絡。可成り強力な有髄神経束が所属領域肺動脈周囲神経叢へ送られる。8A-1のb。ネコ。×300。

写真19：肺小動脈への神経分岐とその肺動脈周囲神経叢との吻合。Cajal の interstitielle Zellen を経過した後、動脈壁の終末網に合流している。73A-5のb。イヌ。×750。

写真20：肺小動脈中膜の有髄神経分布。内皮細胞直下の中膜で特有の所見を示しつつ走行する有髄神経を認める。73A-1のa。イヌ。×690。

写真21：肺小動脈中膜の知覚終末。中膜迄は有髄神経として進入し、ここで急速に太さを減じ、中膜細胞周囲を神経細線維が分布している。18A-1のb。ネコ。×750。

写真22：潤管部領域の細小動脈の知覚終末。中膜細胞周囲の神経細線維が瀰漫性に纏絡分布している。2C-1のd。ネコ。×750。

写真23：潤管部領域の肺小動脈壁における神経分布。比較的太い植物性神経線維及び細線維が内皮細胞及び外膜細胞と密接に関連している。73A-1のb。イヌ。×750。

写真24：同上。植物性神経が内皮細胞下を経過して全動脈壁を一周して分布し、その際、動脈内腔に臨む2個の淡明核細胞に著明な鍍銀効果を認める73A-4のa。イヌ。×690。

写真25：毛細血管直前の肺細小動脈壁の神経分布。植物性神経線維が外膜細胞及び内皮細胞と関連しながら連続的に経過・伸展している。73A-4のa。イヌ。×750。

写真26：毛細血管直後の細小静脈壁の神経分布。内皮細胞下を走行しているが、神経終末網を伴わず、外膜細胞及び内皮細胞と関連している。12C-4のa。イヌ。×750。

