気管支喘息の病理学的研究

—実験的喘息における気管支壁神経の病理形態学的
所見, とくに Cholinesterase および Monoamine
Oxidase 活性について—

*武内 健一

A Pathological Study of Bronchial Asthma

—With Special Reference to Cholinesterase and Monoamine
Oxidase Activities of the Bronchial Nerve Fibers—

Kenichi Takeuchi

Department of Pathology I and Department of Medicine III, School of
Medicine, Iwate Medical University, Morioka

For the purpose of elucidating the participation of the autonomic nerve in bronchial asthma, a histochemical study was made to estimate the activity and localization of cholinesterase (ChE) and monoamine oxidase (MAO) in the bronchial nerve fibers of guinea pigs with experimentally induced asthma.

The animals were divided into the following 7 groups consisting of 5 experimental groups and 2 control groups:

Experimental groups;

- group 1. a single inhalation of histamine (3 animals)
- group 2. a single inhalation of acetylcholine (3 animals)
- group 3. repeated inhalation of histamine, every 3 days, 15 times (8 animals)
- group 4. repeated inhalation of acetylcholine, every 3 days, 15 times (8 animals)
- group 5. antigen was injected after injection of homocytotropic antibody (10 animals)

Control groups;

- group 1. inhalation of distilled water only (3 animals)
- group 2. intravenous injection of physiological saline instead of antigen (3 animals).

In all experimental groups, specific ChE activity of the nerve fibers of bronchial walls was much higher than in the control groups, while MAO activity was either higher or lower than the control.

If the grade of ChE and MAO activities reflects the function of parasympathetic nervous system and sympathetic nervous system respectively, the results suggest that parasympathicotonia

*岩手医科大学医学部病理学第1講座
(主任 矢川寛一教授)
岩手医科大学医学部内科学第3講座
(主任 田村昌士教授)

associated with hyper- or hypofunction of the adrenergic nerve plays an important role in inducing experimental bronchial asthma.

Key words: experimental bronchial asthma, autonomic nerve fiber, cholinesterase, monoamine oxidase

はじめに

気管支喘息の発症要因には多くのものがあり、その中でもとくに自律神経異常説およびアレルギー説が注目されている。自律神経が気管支喘息の発症にかかわる重要性については古くから論じられている。しかし、気管支喘息における自律神経の病理形態学的変化についての業績は少なく、とくにこの形態的变化を機能的に検討した研究は少ない¹⁾²⁾。無江³⁾は気管支喘息の剖検例で肺内自律神経線維の鍍銀性亢進、線維の増生、不規則性硬化などを見出している。さらに富地⁴⁾は気管支喘息肺の気管支壁神経の形態学的変化は、発作が重症なものほど高度であると報告し、沢口⁵⁾⁶⁾はモルモットによる実験的喘息で、神経の形態学的変化は発作重症度、発作誘発回数および投与薬剤などと密接に関係していると述べている。

しかしこのような気道の自律神経の形態学的変化が機能的に気管支喘息発症機序においてどのような意義を有するのか明らかではない。

そこで著者は、気管支喘息における気管支壁神経線維について機能的面から検索する目的でモルモットに実験的喘息を作製し、気管支壁神経の cholinesterase および monoamine oxidase 活性を検討した。

実験材料および方法

1. 実験動物および実験群

体重400~500 g の Hartley 系モルモットを使用し以下のごとく実験群を作製した。

実験群, 1 回吸入誘発群: ヒスタミン 1 回吸入誘発群 3 匹, アセチルコリン 1 回吸入誘発群 3 匹, 反復吸入誘発群: ヒスタミン 15 回吸入誘発群 8 匹, アセチルコリン 15 回吸入誘発群 8 匹, homocytotropic antibody (以下, HTA と略す) 誘発群 10 匹。

対照群, 対照群 1: 蒸留水を 10~15 分吸入 3 匹, 対照群 2: HTA 血清感作後生理食塩水を注射 3 匹。

2. 感作および誘発方法

ヒスタミンおよびアセチルコリン吸入誘発群: ヒスタミンおよびアセチルコリン吸入による実験的喘息の発作誘発は沢口⁶⁾の方法に準じて行ない、塩酸ヒスタミンおよび塩化アセチルコリン液をモルモットにそれぞれ 1 回および反復吸入させた。気道閾値は沢口と同様 1 度以上の発作を誘発せしめる吸入液の最低濃度をもって表わした。また 1 回吸入誘発群では吸入開始から死亡するまでに要した噴霧薬剤量を 1 回投与量とした。さらに反復吸入誘発群では 1 回ごとに要した噴霧投与量の和を総投与量とした。

HTA 誘発群: モルモットを benzyl penicilloyl bovine gamma globulin とアルミナで感作後の血清をモルモットの心内に 0.2 ml 注射し、7 日後に抗原 (benzyl penicilloyl bovine serum albumine) を心内注射して発作を誘発した。なお発作重症度は Yagura の重症度分類に従った。

3. 屠殺方法

ヒスタミンおよびアセチルコリン 1 回吸入誘発群はそれぞれ薬剤を死亡するまで吸入させた。

HTA 誘発群は全例が発作により死亡した。ヒスタミンおよびアセチルコリン反復吸入誘発群は 15 回目の発作誘発後 2 日目に、また対照群は吸入しないし心内注射後にネブタール 4~6 ml を腹腔内に注射し、呼吸停止後開胸した。

4. 標本作製法

呼吸停止または死亡後、ただちに開胸し、気管支および肺をとり出した。これをドライアイスアセトンで -70°C に冷却した n-hexane 内で急冷し、厚さ 25~30 μ のクリオスタット標本作製した。

特異的コリンエステラーゼ活性 (以下, ChE 活性) は Karnovsky & Roots 法, モノアミンオキシダーゼ活性 (以下, MAO 活性) は Glenner Bertner et Brown 法に準じた方法で行なった。

神経線維の観察のために残りの一側肺を 20% 中性ホルマリン液で固定後、凍結切片として作

製し Bielschowsky- 鈴木鍍銀法を用いて染色した。さらに髄鞘の有無を区別するためにルクソールファストブルーで重染を行なった。また同時にパラフィン切片を作製し H.E. 染色により気管支、肺の形態学的変化を観察した。

5. 検索方法

酵素活性については、モルモット 1 匹あたり、一側肺の 4 ヶ所から標本作製し、25~30 μ ごとに 4 枚ずつ切片を作り観察した。神経線維の観察は軟骨のみられる気管支壁について、軟骨内側および軟骨外側にわけて行なった。

酵素活性度は ChE および MAO 活性とも対照群に通常みられた最も頻度の高い陽性像をもって普通 (+) とし、それより活性の低下しているものを(±)、活性の増強しているものを(++)、さらに増強しているものを著明な増強(+++)とした。

また観察神経線維総数に対するそれぞれの活性度を示す神経線維数の割合を酵素活性度別神経線維出現率として百分率で表わし、対照群および実験群とも 1 匹あたりについて算出した。

実験成績

1. 各実験群の発作状況

1) 1 回吸入誘発群

ヒスタミン 1 回吸入誘発群 (以下、ヒ 1 回群) の発作重症度はⅢ度 1 匹、Ⅳ度 2 匹、死亡までの平均時間は 9 分であった。閾値は全例 300 γ /ml、ヒスタミン投与量は平均 470 γ であった (表 1)。

アセチルコリン 1 回吸入誘発群 (以下、ア 1 回群) の発作重症度はⅢ度 2 匹、Ⅳ度 1 匹、死亡までの時間は平均 21 分であった。閾値は全例 1000 γ /ml で、アセチルコリンの投与量は平均 5300 γ であった (表 2)。

2) 反復吸入誘発群

ヒスタミン 15 回吸入誘発群 (以下、ヒ 15 回群)

表 1 ヒスタミン 1 回吸入誘発群の気道過敏性閾値と発作状況

No.	ヒスタミン 閾値(γ /ml)	誘発までの 時間 (分)	ヒスタミン 投与量(γ)	死亡までの 時間 (分)	発作重症度 (Yagura)
1	300	2	510	11	Ⅳ
2	300	2	450	8	Ⅳ
3	300	1	450	8	Ⅲ
平均	300		470	9	

表 2 アセチルコリン 1 回吸入誘発群の気道過敏性閾値と発作状況

No.	アセチルコリン 閾値(γ /ml)	誘発までの 時間 (分)	アセチルコリン 投与量(γ)	死亡までの 時間 (分)	発作重症度 (Yagura)
4	1000	5	6700	43	Ⅲ
5	1000	1	2300	14	Ⅳ
6	1000	3	6900	7	Ⅲ
平均	1000		5300	21	

表 3 ヒスタミン 15 回吸入誘発群の気道過敏性閾値と発作状況

No.	ヒスタミン 閾値(γ /ml)	ヒスタミン総 投与量 (mg)	発作重症度 (Yagura)
7	300	3.3	Ⅱ
8	300	3.7	Ⅱ
9	300	4.0	Ⅱ
10	300	4.7	Ⅱ
11	300	5.4	Ⅱ
12	300	4.2	Ⅱ
13	300	3.9	Ⅱ
14	300	3.8	Ⅱ
平均	300	3.5	

表 4 アセチルコリン 15 回吸入誘発群の気道過敏性閾値と発作状況

No.	アセチルコリン 閾値(γ /ml)	アセチルコリン 総投与量 (mg)	発作重症度 (Yagura)
15	1000	13.4	Ⅱ
16	1000	17.0	Ⅱ
17	1000	8.3	Ⅱ
18	1000	6.8	Ⅱ
19	1000	9.4	Ⅱ
20	1000	7.1	Ⅱ
21	1000	15.3	Ⅱ
22	1000	10.5	Ⅱ
平均	1000	11.0	

の発作重症度は全例Ⅱ度、閾値は全例 300 γ /ml で、総投与量は平均 3.5 mg であった (表 3)。

アセチルコリン 15 回吸入誘発群 (以下、ア 15

表 5 部位別の ChE 活性陽性神経線維

出現部位 実験群	気管支壁全体	軟 骨 内 側	軟 骨 外 側
対照群 1	55.33±15.01	34.33±6.81	15.67±6.51
対照群 2	127.33±41.30	112.67±32.93	14.67±12.66
ヒ 1 回群	61.33±11.93	52.33±9.24	9.00±3.00
ア 1 回群	136.67±40.20	110.00±46.78	26.67±18.50
HTA 群	155.55±60.10	126.82±51.43	28.73±13.24
ヒ 15 回群	139.75±59.95	105.50±42.16	21.88±13.22
ア 15 回群	131.63±63.04	107.75±54.38	22.63±11.16

M±SD (本)

表 6 部位別の MAO 活性陽性神経線維

出現部位 実験群	気管支壁全体	軟 骨 内 側	軟 骨 外 側
対照群 1	34.00±9.54	27.00±7.97	7.33±2.08
対照群 2	24.33±16.80	18.67±14.57	5.67±5.03
ヒ 1 回群	20.33±8.33	13.67±7.37	6.67±4.73
ア 1 回群	41.67±23.37	23.33±23.96	18.33±20.50
HTA 群	38.64±22.46	19.91±14.02	18.73±9.41
ヒ 15 回群	30.00±14.41	20.00±11.93	10.00±5.55
ア 15 回群	29.63±12.02	24.00±11.54	5.63±3.96

M±SD (本)

表 7 ChE 活性度別神経線維出現率

活性度 実験群	±	+	++	+++
対照群 1		96.2±4.2	3.8±4.2	
対照群 2	2.5±2.5	81.5±6.9	16.0±8.9	
ヒ 1 回群		73.8±19.2	24.9±20.1	1.3±1.3
ア 1 回群		66.8±2.7	31.9±2.9	1.3±2.2
HTA 群	2.1±5.8	61.8±10.2	34.8±11.6	1.3±1.9
ヒ 15 回群		69.7±7.9	29.8±8.2	0.5±0.5
ア 15 回群		73.2±6.9	26.6±6.7	0.2±0.3

±：低下，＋：普通，++：増強，+++：著明な増強 M±SD(%)

回群) の発作重症度は全例Ⅱ度，閾値は全例 1000 μ/ml で，総投与量は平均 11.0 mg であった (表 4)。

3) HTA 誘発群 (以下，HTA 群)

呼吸困難，眼球チアノーゼなど発作重症度Ⅱ度の症状を呈するまでの平均時間は 1 分 30 秒，その後全例Ⅳ度の発作をおこし平均 4 分 25 秒で死亡した。

2. ChE および MAO

活性陽性を示す神経線維の分布

ChE 活性を示す神経線維は軟骨内側の固有層，平滑筋内および軟骨外側の結合組織に束状，網状ないし樹枝状にみられた。その分布を部位別にみると，対照群 1, 2 とともに軟骨外側より軟骨内側に多かった。また各実験群で ChE 活性陽性を示す神経線維の分布状態は対照群とほぼ同様でいずれも軟骨内側に多かった。しかし対照群 1 (以下，対 1 群) は対照群 2 (以下，対 2 群) と比較して，またヒ 1 回群は他の実験群と比べ，ChE 活性陽性神経線維数は少なかった (表 5)。

一方，MAO 活性陽性の神経線維は軟骨内側の固有層および軟骨外側の結合組織にみられた。その分布を部位別にみると対照群 1, 2 および各実験群で軟骨内側に多くみられた (表 6)。

気管支壁全体にみられた ChE および MAO 活性陽性を示す神経線維について，MAO 活性陽性神経に対する ChE 活性陽性神経の比をみると，それぞれ対 1 群，

1.6 対 2 群，5.2 ヒ 1 回群，3.0 ア 1 回群 3.3，HTA 群 4.0，ヒ 15 回群 4.7，ア 15 回群 4.5 であった。平均値は対照群 3.4，実験群 3.9 で両者の間に有意差はみられなかった。

写真 1 対照群 2, ChE 活性。
粘膜下層にみられる活性普通 (+) を示す
神経線維 (↑)。

写真 2 ヒ15回群, ChE 活性。
活性増強 (++) を示す神経線維 (↑)。

図 1 ChE 活性度別神経線維出現率

3. ChE および MAO 活性を示す神経線維の活性度別出現率

ChE 活性を示す神経線維の出現率は表 7, 図 1 のごとくで, 対 1 群では普通 (+) $96.2 \pm 4.2\%$, 増強 (++) $3.8 \pm 4.2\%$, 対 2 群では低下 (±) $2.5 \pm 2.5\%$, 普通 (+) $81.5 \pm 6.9\%$, 増強 (++) $16.0 \pm 8.9\%$ であった (写真 1)。一方,

実験群では普通を示す神経線維の出現率は対照群と比較していずれの群でも減少し, 増強 (++) を示す神経線維がそれぞれヒ 1 回群 $24.9 \pm 20.1\%$, ア 1 回群 $31.9 \pm 2.9\%$, HTA 群 $34.8 \pm 11.6\%$, ヒ 15 回群 $29.8 \pm 8.2\%$, ア 15 回群 $26.6 \pm 6.7\%$ にとめられた (写真 2, 3)。この増強を示す神経線維の出現率はいずれの実験群も対照群

写真 3 ア15回群, ChE 活性。
粘膜下層にみられる著明な活性(卅)を示す神経線維(↑)。

写真 4 対照群 1, MAO 活性。
粘膜下層および軟骨外にみられる活性普通(+)を示す神経線維(↑)。

と比較して有意の高値($p < 0.01$)を示した。また一部に著明な増強(卅)を示す神経線維がヒ1回群 $1.3 \pm 2.3\%$, ア1回群 $1.3 \pm 2.2\%$, HTA 群 $1.3 \pm 1.9\%$, ヒ15回群 $0.5 \pm 0.5\%$, ア15回群 $0.2 \pm 0.3\%$ とめられた。なお活性低下(±)を示す神経線維は HTA 群で $2.1 \pm 5.8\%$ みられた。

以上 ChE 活性を示す神経線維についてみると、対照群と比較していずれの実験群でも活性増強を示す神経線維が高率にみられ、一部に対照群にみられない著明な増強を示すものがみられた。

ヒスタミン、アセチルコリン吸入誘発群および HTA 誘発群の間に活性度別出現率の差はみられず、発作誘発方法の相違による違いはみとめられなかった。また1回吸入誘発群と反復吸入誘発群の間でも出現率に差はみられなかった。しかし1回吸入誘発群では著明な増強を示すものがやや多い傾向にあった。

表 6 に示した MAO 活性陽性の神経線維について、活性度別の出現率をみると表 8、図 2 のごとくである。対 1 群および対 2 群では、MAO 活性普通がそれぞれ $98.4 \pm 1.9\%$, $97.6 \pm 4.1\%$ で、増強(卅)は $1.5 \pm 1.9\%$, $2.4 \pm 2.4\%$ と大部分が MAO 活性普通を示す神経線維

表 8 MAO 活性度別神経線維出現率

実験群	活性度			
	±	+	卅	卅
対照群 1		98.4 ± 1.9	1.5 ± 1.9	
対照群 2		97.6 ± 4.1	2.4 ± 4.1	
ヒ 1 回群	2.9 ± 5.0	89.5 ± 9.5	7.6 ± 9.7	
ア 1 回群	58.5 ± 20.8	39.8 ± 18.7	1.7 ± 3.0	
HTA 群	38.4 ± 13.5	46.6 ± 11.4	15.0 ± 11.1	
ヒ 15 回群	30.3 ± 15.8	36.3 ± 9.1	27.3 ± 4.9	6.1 ± 11.5
ア 15 回群	20.3 ± 9.9	63.0 ± 13.6	16.0 ± 6.3	0.7 ± 11.5

±：低下, +：普通, 卅：増強, 卅：著明な増強, $M \pm SD$ (%)

であった(写真 4)。実験群では普通を示す神経線維の出現率は対照群と比較して減少し、MAO 活性低下、増強を示すものがみられた。すなわちヒ1回群では低下(±) $2.9 \pm 5.0\%$ 、増強(卅) $7.6 \pm 9.7\%$ と少なく、ア1回群では増強(卅) $1.7 \pm 3.0\%$ で対照群との間に有意差はないが、活性の低下(±)を示すものが $58.5 \pm 20.8\%$ と目立った。次にヒ15回群、ア15回群は低下(±) $30.3 \pm 15.8\%$ 、増強(卅) $20.3 \pm 9.9\%$ とそれぞれの活性を示す神経線維が増加し、ヒ15回群では増強を示すものがとくに顕著であった。HTA 群は低下しているものは $38.4 \pm 13.5\%$ と多く、増強しているものは $15.0 \pm 11.0\%$ であった(写真 5, 6)。

MAO 活性低下を示す出現率を比較すると、ヒ1回群では少ないがア1回群、HTA 群、ヒ15回群、ア15回群の順に高値を示し、実験群の

図 2 MAO 活性度別神経線維出現率

写真 5 ヒ 15 回群, MAO 活性。
活性低下 (±) を示す神経線維 (↑)。

写真 6 HTA 群, MAO 活性。
活性増強 (++) を示す神経線維 (↑)。

間で有意差がみられた ($p < 0.01$)。MAO 活性増強を示す神経線維の出現率は対 1 群とア 1 回群の間では差がなく、ヒ 1 回群ではア 1 回群および対 1 群より有意の高値を示した。HTA 群ではヒおよびア 1 回群より有意の高値を示した。反復吸入誘発群ではア 15 回群よりもヒ 15 回群の方が有意の高値を示した。すなわち反復吸入誘発群では 1 回吸入誘発群に比べ MAO 活性

増強を示す神経線維が多く、ヒ 15 回群でもっとも高値を示した。HTA 群では反復吸入誘発群に近い値を示した。なお一部で著明な増強(++)を示す神経線維がヒ 15 回群 $6.1 \pm 11.5\%$ 、ア 15 回群 $0.7 \pm 11.5\%$ みられた。

以上 MAO 活性を示す神経線維の出現率は、実験群は対照群に比較して普通を示すものが減少し、低下ないし増強を示すものがみられた。

写真 7 HTA 群, 鍍銀像。
神経線維の膨化と空胞変化。

写真 8 ヒ15回群 H. E. 染色。
気管支粘膜土皮のひだ状隆起および杯細胞化。好酸球などの小円形細胞浸潤。

写真 9 肺の組織像, H. E. 染色。
左: HTA 誘発群, 肺の急性過膨張。
右: 対照群。

4. HTA 誘発群の気管支壁神経線維の変化出現率

HTA 誘発群における気管支壁神経線維の形態学的変化は軟骨内側および外側にみられる有髄神経線維の膨化ないし空胞化であった(写真7)。そこで沢口⁶⁾の方法と同様に観察神経線維数に対する膨化ないし空胞化を呈する神経線維数を神経変化出現率として百分率で表わした。

HTA 群の神経変化出現率は $41.2 \pm 9.6\%$ で、沢口の報告したヒスタミン、アセチルコリンおよび α -アミレース吸入誘発群のいずれのそれよりも高値であった。

5. 気管支, 肺の病理形態学的所見

1) 肉眼的所見

実験群における肺の主な変化は気腫状膨隆と出血であった。

肺の気腫状膨隆は対照群にはみられないが、ヒ1回群は全例、ア1回群は3匹中1匹、HTA群は全例にみとめられ、とくにHTA群に著明であった。しかし反復吸入誘発群では1例もみられなかった。

肺の斑状および点状出血はヒ1回群で3匹中2匹、ア1回群で3匹中1匹にみとめられた。しかしHTA群、ヒおよびア15回群、対照群ではみられなかった。

2) 組織学的所見

各実験群とも葉ないし区域の比較的太い気管支には粘膜のひだ状隆起や上皮の杯細胞化がみとめられた。

また実験群のほぼ全例に気管支壁にリンパ球や好酸球を混じえた小円形細胞浸潤がみとめられ、とくに反復吸入誘発群で著明であった(写真8)。

ヒおよびア1回群、HTA群に肺の急性過膨張がみられ、とくにHTA群で著明であった(写真9)。

考 按

気管支喘息における気管支壁神経の病理形態学的研究にはいくつかの報告^{2)~7)}がみられるが、酵素組織化学的に検討した報告¹⁾²⁾は少ない。

気管支壁神経の形態学的変化と気管支喘息の病態生理との関係について、沢口は実験的喘息を作製し、その気管支壁神経の形態学的変化が発作重症度、発作誘発回数および投与薬物などと密接な関係にあると述べている⁶⁾。しかし気管支喘息の発症要因において、気管支壁神経の形態学的変化が機能的にどのような意義を有するのか明らかでない。

そこで著者は気管支喘息における気管支壁神経について、機能的面から検索する目的で、モルモットにヒスタミン、アセチルコリンおよびHTA血清を用いて実験的喘息を作製し、その気管支壁神経のcholinesteraseおよびmonoamine oxidase 活性を検討した。

モルモットにヒスタミンを吸入させたり、anaphylaxisをおこさせると種々の程度の呼吸困難を呈する。それは主に迷走神経反射と気管支の収縮によるといわれている⁸⁾。ヒスタミンはコリン作動性神経を刺激することにより気管

支平滑筋を収縮させる。それは迷走神経の遠心路の活性増強によるといわれている⁹⁾。また一方でヒスタミンはirritant receptorを刺激して反射的に気管支を収縮させると報告されている⁹⁾。

アセチルコリンによる気道の収縮はアセチルコリンの気管支筋への直接作用による。

気管支に分布する副交感神経(迷走神経)は気管支壁の小結節でneuronをかえ節後線維となって気管支に分布する。副交感神経の節前および節後線維はともにコリン作動性である。一方交感神経は頸神経節(星状神経節)でneuronをかえ節後線維となり気管支壁にみられる。この節後線維はアドレナリン作動性である。

現在、アセチルコリンの分解酵素である特異的コリンエステラーゼを組織化学的に証明する方法としてKarnovsky & Roots法、一方ノルアドレナリンを証明する方法としてGlenner, Burtner et Brown法が広く用いられている¹⁰⁾¹¹⁾。

モルモットの気管支および肺におけるChEおよびMAO活性所見は従来ヒトおよび動物でいわれている所見^{2)12)~16)}とよく一致し、小林²⁾および宇尾野¹²⁾の所見とほぼ同様であった。

著者は薬物喘息としてヒスタミンおよびアセチルコリンを用い、また実験的アレルギー喘息¹⁷⁾としてHTA血清を用いてモルモットに喘息発作を起こさせ検討した。発作重症度は1回吸入誘発群ではⅢないしⅣ度、反復吸入誘発群ではⅡ度とやや軽度であった。HTA群は全例Ⅳ度であった。また組織学的には沢口の報告した所見⁵⁾とほぼ同様であった。

ChEおよびMAO活性を示す神経線維の分布は軟骨外側より軟骨内側に多くみられた。モルモットの肺は交感神経と副交感神経の支配を受けており、副交感神経優位といわれている^{18)~21)}。交感神経は気管支平滑筋に少なく、細気管支ではほとんどみられないといわれている²²⁾。さらに交感神経の支配は気管までであるとさえいわれている²²⁾。著者の成績は気管支壁全体では、MAO活性を示す神経線維とChE活性を示すものの比が、対照群1:3.4、実験群1:3.9と副交感神経優位であった。このため、モルモットは最もanaphylaxisを起こしやすい

く²³⁾⁻²⁵⁾, 過敏性の実験動物として最適であると思われる。

ChE 活性を示す神経線維を活性度別にみると活性増強を示す神経線維はすべての実験群でみられ, その出現率は対照群よりも実験群で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。誘発方法, 発作誘発回数および重症度による差はみとめられなかった。

小林²⁾はヒトの 気管支粘膜生検例において, 気管支喘息患者の特異的 ChE 活性の増強を示す神経線維が多くみられ, とくに生検時喘鳴のみられた症例に著明であったと報告している。しかし一方, 野々村¹⁾はモルモットのアナフィラキシーショックおよびメコリール吸入による実験的喘息で ChE 活性の減弱を思わせる所見をみとめたと述べている。著者の成績ではいずれの実験群でも対照群より ChE 活性増強を示す神経線維が多くみられた。このことは, cholinergic nerve の機能亢進すなわち副交感神経の緊張状態を示唆するものと考えられ, ヒトの気管支喘息発作時の副交感神経緊張亢進説と一致していた。

MAO 活性を示す神経線維は活性度別にみると実験群で対照群と比べ MAO 活性低下を示すものと増強を示すものとが増加し, 普通を示すものが減少していた。これらの変動はヒ 1 回群では軽度であったが, 反復吸入誘発群および HTA 群では高度にみられた。また A 1 回群では低下を示すもののみが著明に増加していた。ヒ 1 回群で MAO 活性の低下も増強も少なかったことは, ヒスタミンの 1 回吸入のみでは交感神経におよぼす影響が軽度であるためと思われる。

アセチルコリンは本来, 副交感神経と交感神経節前線維の neurotransmitter であるが, 副交感神経が交感神経へも働きかけていると報告されている。著者の成績では, アセチルコリン 1 回の吸入により著明な MAO 活性の低下をみとめたが, 1 回の吸入のみでなぜこのような低下が出現したかは不明である。

反復吸入誘発群ではヒスタミンとアセチルコリンの吸入により活性の低下を示すものも増強を示すものもほぼ同様に増加しており, 作用機序が異なっても反復刺激により MAO 活性を示

す神経線維はほぼ同様の所見を示してくるものと思われた。

MAO 活性の低下および増強が交感神経の機能低下および亢進をある程度反映するとすれば, 著者の作製した実験的喘息においては, 誘発後, 交感神経機能低下を示すものと亢進を示す神経線維が併存することになる。

また一方においては ChE 活性は増強し, これが機能面を反映するとすれば, 副交感神経緊張状態を示していることになる。この副交感神経緊張に対するための生体の防衛反応として交感神経機能亢進を示す神経線維が存在するのかもしれない。また交感神経機能低下および亢進を示す神経線維の混在は実験喘息発作による交感神経の機能低下とそれに対応するための機能亢進を表わす所見とも思われる。

以上の所見を Szentivanyi の β 機能低下説²⁶⁾あるいは滝野の副交感神経緊張説²⁷⁾とただちに結びつけることには問題があるが, 一応ヒトにおける自律神経のアンバランスすなわち副交感神経機能亢進と交感神経機能低下というものがある程度裏づけていると思われる。

小林²⁾はヒト気管支喘息生検例で MAO 活性を示す神経線維が少なく, またみられてもすべて活性の弱いもので, β -receptor 遮断状態を示すと述べている。しかし著者の成績では, MAO 活性増強を示す神経線維もみとめられた。交感神経機能亢進を示す神経線維の存在はヒト気管支喘息では報告されておらず, 喘息患者では交感神経機能低下状態が存在するといわれ, この点が実験的喘息と異なっているのかもしれない。

気管支壁の神経線維の形態学的変化についてはいくつかの報告があるが, 富地⁴⁾はヒトの各種呼吸器疾患において, 神経のじゅう状変化, 棍棒状肥厚および空胞変性などの所見を報告している。またこれらの変化の程度は気管支喘息では重症度とくに呼吸困難の強さと一致したと述べている。また沢口⁶⁾は実験的喘息においてやはり重症度や誘発回数と関係していると述べている。著者も HTA 群において神経染色を行ない沢口⁶⁾および富地⁴⁾と同様の変化をみとめた。

これらの神経の変化が機能とどのように関係

しているか問題となる。富地⁴⁾はこれらの神経の変化は変性像すなわち機能低下を意味するが、刺激による反応ないし機能の亢進を示す可能性について否定していない。また小林²⁾はChE活性の増強と鍍銀像における異常所見はいずれもcholinergic nerveの機能亢進を示すと報告している。しかし神経の変化と機能との関係については連続切片を作製して今後さらに検討をする必要がある。

以上ヒスタミン、アセチルコリンおよびHTAによる実験的喘息において、誘発後ChE活性の増強とMAO活性の低下および増強の混在を証明し、これらの所見は副交感神経機能亢進と交感神経機能低下および亢進の両者の存在を示唆する所見と考えた。

すなわち、実験的喘息誘発は副交感神経緊張状態と交感神経緊張低下により気道閉塞がおり、一部の交感神経はそれに対処するために機能亢進状態を呈するものと考えた。

結 語

著者は気管支喘息における自律神経の関与を機能的に調べる目的で、モルモットにヒスタミンおよびアセチルコリンを吸入させ、またHTA誘発による実験的喘息を作製し、気管支壁神経のcholinesteraseおよびmonoamine oxidase活性を検討し、以下の成績を得た。

1. ChEおよびMAO活性を示す気管支壁の神経線維は対照群および実験群で、軟骨外側より軟骨内側に多くみられた。

2. ChE活性を示す神経線維の出現率を活性度別にみると、実験群では対照群と比較して活性増強を示す神経線維が多くみられ、一部に対照群にはみられない著明な増強を示すものもみられた。

MAO活性を示す神経線維の出現率は実験群において、対照群と比較して、普通を示す神経線維が減少し、低下ないし増強を示すものがみられた。

3. ChEおよびMAO活性を示す神経線維の出現率と誘発方法、発作誘発回数ないし発作重症度との間には一定の関係はみとめられなかった。

4. ヒスタミン閾値は1回および反復吸入誘

発群全例300 μ g/ml、アセチルコリン閾値は1回および反復吸入誘発群全例1000 μ g/mlであった。

5. 1回吸入誘発群の発作重症度はⅢないしⅣ度で、反復吸入誘発群は全例Ⅱ度、HTA誘発群は全例Ⅳ度であった。またHTA群では死亡までの時間が平均4分25秒と短かった。

6. 実験群の病理形態学的所見は比較的太い気管支の粘膜のひだ状隆起、杯細胞化や気管支壁の小円形細胞浸潤であった。

肺の急性過膨張は1回吸入誘発群およびHTA群にみられ、HTA群で著明であった。

7. HTA誘発群の気管支壁神経の変化出現率は41.2 $\pm$ 9.6%であった。

以上、モルモットの実験的喘息において、気管支壁神経のChE活性の増強とMAO活性の低下および増強の混在することをみとめた。

すなわちこれらの所見は実験的喘息誘発の際に、副交感神経機能亢進と交感神経機能低下および亢進の両者が存在することを示唆するものと考えた。

稿を終るに臨み、ご指導をいただいた矢川寛一教授、田村昌士教授ならびに須藤守夫助教授に感謝するとともに、直接のご指導をいただいた富地信和講師に深く感謝いたします。

またHTA血清を提供していただいた岐阜薬大薬理、江田昭英教授に感謝いたします。

なお本論文の一部は第28回、30回日本アレルギー学会総会において発表した。

参考文献

- 1) 野々村是哉：気管支喘息と自律神経に関する基礎的ならびに臨床的研究，東北医誌，38：126-140，1971.
- 2) 小林俊夫：各種呼吸器疾患における気道壁神経の病態に関する研究—生検材料によるacetylcholinesteraseおよびmonoamine oxidase活性と鍍銀所見について—，日内会誌，61：479-492，1972.
- 3) 無江昭子：気管支喘息の病理学的研究—気管支喘息の病理形態像—，アレルギー，20：885-902，1971.
- 4) 富地信和：気管支喘息の病理学的研究，気管支壁神経の変化に関する臨床病理学的観察，岩手医誌，29：673-688，1977.
- 5) 沢口常康：気管支喘息の病理学的研究，その1，実験的喘息における病態と病理所見，岩手医誌，30：663-673，1978.
- 6) 沢口常康：気管支喘息の病理学的研究，その2，実験的喘息における気管支壁神経の病理形態学的所見，岩手医誌，30：675-685，1978.

- 7) 須藤守夫: 呼吸器疾患における気管支壁神経系の電子顕微鏡的研究, 日胸疾会誌, 17 : 343-347, 1979.
 - 8) Mills, J.E. and Widdicome, J.G.: Role of the vagus nerves in anaphylaxies and histamine-induced bronchoconstrictions in guinea-pigs. Br. J. Pharmac., 39 : 724-731, 1970.
 - 9) Nadel, J.A.: Physiology and pharmacology of the airways. Marcell Dekker Inc., New York, p. 231, 1980.
 - 10) 日本組織化学会: 組織細胞化学の基礎技術と応用, 日本メディカルセンター, 東京, pp. 20-31, 1978.
 - 11) Glenner, G.G., Burtner, H.J., and Brown, G. W.: The histochemical demonstration of monoamine oxidase activity by tetrazolium salts. J. Histochem. Cytochem., 5 : 591-600, 1957.
 - 12) 宇尾野公義: 食道・気道と自律神経支配 (組織化学と臨床), 日気食会報, 19 : 34-41, 1968.
 - 13) 室隆雄: 末梢神経および血管系における Cholinesterase 活性分布について, 日新医学, 47 : 812-826, 1960.
 - 14) Bermami, A.-W., McNary, W.F. and Bradley, D.E.: The distribution of acetylcholinesterase and catecholamine containing nerves in the rat lung. Anat. Rec., 167 : 205-212, 1970.
 - 15) EL-Bermant A.-W.I., and Grant, M.: Acetylcholinesterase-positive nerves of the rhesus monkey bronchial tree. Thorax, 30 : 162-170, 1975.
 - 16) Koell, G.B.: The histochemical differentiation of types of cholinesterase and their localizations in tissues of the cat. J. Pharmacol. Exper. Therap., 100 : 158-179, 1950.
 - 17) 川保順一, 松下宏: 疾患モデル動物ハンドブック, 医歯薬出版, 東京, pp. 236-241, 1979.
 - 18) Richardson, J.B.: Nerve supply to the lungs. Ann. Rev. Respir. Dis., 119 : 785-802, 1979.
 - 19) Carlyle, R.F.: The model of action of neostigmine and physostigmine on the guinea pig trachealis muscle. Br. J. Pharmacol., 21 : 137-149, 1963.
 - 20) 力丸陽, 須藤睦子: モルモット気管平滑筋の神経支配, 日平滑筋誌, 7 : 35-44, 1971.
 - 21) Foster, R.W.: The nature of the adrenergic receptors of the trachea of the guinea pig. J. Pharm. Pharmacol., 18 : 1-12, 1965.
 - 22) O'Donnal, S.R., Saar, N. and Wood, L.J.: The density of adrenergic nerves at various levels in guinea pig lung. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 5 : 325-332, 1978.
 - 23) 田嶋嘉雄, 前島一淑, 江崎孝三郎, 藤原公策, 沢崎坦: 実験動物学概論, 朝倉書店, 東京. pp. 125-127, 1979.
 - 24) 藤井侑子, 小山良修: 動物実験手技, 協同医書出版社, 東京, p. 428, 1975.
 - 25) 倉持玄伯: 実験動物における気道反応性の研究, 第1報, アセチルコリン, ヒスタミンに対する気道反応性の基礎的検討, アレルギー, 15 : 221-227, 1966.
 - 26) Szentvanyi, A.: The beta adrenergic theory of atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy, 42 : 203-232, 1968.
 - 27) 滝野増市: アレルギー発症における自律神経の役割, アレルギー, 20 : 553-588, 1971.
- 別刷請求: 〒020 盛岡市内丸19-1
岩手医科大学医学部内科学第三講座
武内 健一
- (投稿受付 1981年2月10日)