研 究

耳管におけるアドレナリン作働神経分布
に関する組織化学的研究

天 野 一

The Adrenergic Innervation of the Eustachian Tube

Hajime Amano

(Kansai Medical University)

There is much clinical evidence of a close relationship between the eustachian tube and the autonomic nervous system, especially in otitis media with effusion. However, the anatomical distribution of the autonomic nerves is not known.

Superficial and topographical adrenergic innervation of the tube was demonstrated by the glyoxylic acid method. The nerve fibers were most abundant in the pharyngeal area, sparser in the middle, and even fewer in the tympanic part. The fibers were arranged in an essentially longitudinal manner in all specimens. In the pharyngeal area, the adrenergic plexus formed a loose network of varicose fibers.

The cellular location of adrenergic nerves in the tube was then observed in freeze-dried sections by the Falck-Hillarp fluorescence method. Abundant adrenergic nerve fibers forming a network were observed around blood vessels, especially arteries of all the tubal regions. In the lamina propria of the tube, some varicose adrenergic nerve fibers ran separate from blood vessels, and they were abundant in the pharyngeal area. Adrenergic fibers were also seen around the tubal glands.

The superior cervical ganglion was transected to investigate the adrenergic nerve pathways and their origin.

No adrenergic nerve was seen in the perivascular region or around the glands after transection of this ganglion.

These studies show that the adrenergic nerve arises from the superior cervical ganglion and reaches the eustachian tube through the tympanic plexus and along the vessels supplying the tube from the external carotid artery.

The adrenergic nerve seems to affect the patency of the eustachian tube by controlling vasoconstriction. It is also speculated that patency of the tube is controlled by the adrenergic nervous system through the mucociliary system and the glands in the pharyngeal area.

目 次

1. 緒 言	5) 耳管軟骨周囲の観察
2. 材料および方法	C 上頸部交感神経節切断実験
A 試料採取	4. 考 按
B グリオキシル酸伸展法	A 耳管の機能組織学
C Falck-Hillarp 法	B 耳管の自律神経支配 (解剖, 臨床, 薬理)
D 上頸部交感神経遮断法	C 神経の蛍光組織化学的証明法
3. 結 果	D 耳鼻咽喉科領域におけるアドレナリン神経分布
A グリオキシル酸伸展法	E 耳管におけるアドレナリン神経分布, 頸部交感
B Falck-Hillarp 法による凍結乾燥切片標本	神経遮断実験および耳管機能と自律神経との関
1) 粘膜と皮下組織周囲の観察	係
2) 血管周囲の観察	5. 結 語
3) 耳管腺周囲の観察	6. 謝 辞
4) 耳管筋周囲の観察	7. 参考文献

緒 言

耳管の生理機能は鼓室との関係において意義がある。即ち鼓室内の換気作用、鼓室への異物進入阻止あるいは鼓室からの異物排除作用が最も重要な機能と考えられる。まず耳管の開閉に伴う換気には、耳管内腔の容積に関与する耳管粘膜の腫脹・萎縮、粘膜下血管の拡張・収縮等の因子が影響を与える。さらに異物の進入阻止・排除には耳管の線毛運動、粘膜の杯細胞の動態、耳管腺よりの分泌物の量が重要な因子と考えられる。

耳管の生理機能、換言すればこの諸因子に異常が起これば、私共耳鼻科医が日常临床上頻回に遭遇する耳管カタル、耳管狭窄症、さらには急・慢性中耳炎、滲出性中耳炎といった諸疾患が惹起される事になり、ここに耳管の生理・病理を研究する必要性がある。

上述の諸因子、即ち血管の拡張・収縮、耳管腺の分泌等は偏に自律神経による。すでに临床上熊沢¹⁾は自律神経節ブロックにより耳管機能が著明に変化することを報告しており、又 Jackson らは一連の実験的研究²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾で向自律神経薬剤と耳管機能との密接な関係を明確にしている。この様に耳管機能と自律神経との関係はきわめて大切であるにもかかわらず、耳管に於ける自律神経分布に関する報告はほとんど見られず、ごく最近、蛍光組織化学法の発達に伴って、著者ら⁶⁾および Uddman⁷⁾による予報的報告がなされたのが唯一のものと思われる。

著者は今まで報告のない伸展標本を材料として Glyoxylic acid を用いた耳管に於けるアドレナリン作動神経 (以下ア神経) の全体的分布、さらに組織切片を材料とした Falck-Hillarp 法による耳管周囲組織に於けるア神経分布を詳細に観察し得たので報告する。又頸部交感神経ブロックの耳管ア神経分布に及ぼす影響についても観察したので併せて報告する。

材料および方法

A) 実験材料採取

300~500 g の成熟モルモット20匹を使用した。モルモットをネンブタール腹腔内麻酔下

(30mg/kg) に開胸を行い、左室より2%グリオキシル酸溶液 (GA液) 400~600ml/kgを注入した。生体灌流終了後、断頭、側頭骨を採取

した。側頭骨はGA液内で中耳骨胞を開放、周囲の骨を除去した後、耳管軟骨および中耳粘膜の一部、耳管咽頭周辺の組織の一部を含めて耳管を1本の管として採取した。

B) グリオキシル酸伸展法

取り出した耳管をGA液内に入れ、耳管軟骨を除去し、さらに筋肉、腺等附属組織を可及的に除去後、耳管粘膜に長軸の切開を加えて内腔面がスライドガラスに接する様に無蛍光スライドガラス上に伸展した。その後、100°C、5分の熱処理を加え、Entellan®で封入後、Zeiss落射型蛍光顕微鏡（励起フィルター：BP435…490，第2次フィルター：LP520）で検鏡した。撮影にはKodak Ektachrome ASA 400（カラースライド）、Kodak tri-Xpan（白黒プリント）をそれぞれ使用した。

C) Falck-Hillarp 法

同様の方法により取り出された耳管を氷点にまで冷却したイソペンタンに投入し、急速冷凍した。凍結した試料は凍結乾燥器（山本製作所

SK-200）を用いて、-40°Cより-17°Cまで徐々に温度を上げながら真空乾燥を行った。乾燥後ホルムアルデヒドガス処理（80°C，1時間）を行い、パラフィン包埋後、ミクロトームで7～10μの厚さに薄切し、無蛍光スライドガラス上で脱パラした後Entellan®で封入し、Zeissの落射型および透過型蛍光顕微鏡で検鏡した。なお撮影フィルムは伸展法と同様、Kodak Ektachrome および Kodak Tri-Xpan を使用した。

D) 上頸部交感神経節遮断法

モルモットの頸部を腹腔内麻酔下に切開し、手術用顕微鏡下に一侧の上頸部交感神経節を露出し、その節前部で神経を外科的に離断し、頸部の創を閉鎖した。手術後1週間および3週間後に断頭し、手術側の耳管および対象として無処置側の耳管を採取し、Glyoxylic acid 法を用いた伸展法、さらには凍結乾燥切片を作成し、Falck-Hillarp 法によりそのア線維分布の変動を観察した。

結

ア神経線維は蛍光顕微鏡下で黄緑色に輝く細かい varicose を含んだ線維として確認できる。軟骨、膠原線維、粘膜上皮あるいは腺細胞の顆粒等の蛍光物質とはその色、解剖的位置、輝度等により、一般に容易に鑑別し得た。

A) グリオキシル酸法による伸展標本

耳管粘膜面のア神経線維の走行を伸展法により topographic に観察した。咽頭粘膜を含む耳管咽頭口ではア神経線維の走行が豊富に見られ、神経叢と称し得るほどの密な網状構造が見られた（図1）。線維は1本ずつ蛇行して血管とは遊離した走行と思われた。ただ咽頭口部の比較的厚い標本では、粘膜下の血管周囲に沿って網状構造をもって走行する線維も見られた。

咽頭部から耳管中央部にかけては、ア神経線維は著明に減少し弱拡大における観察では2～3本の耳管長軸に沿った単走線維が見られた（図2）。これらの線維は相互間の連絡は見ら

果

れなかったが側枝を出しているものは見られた。

耳管中央部より耳管鼓室口にかけては、ア神経線維の走行はさらに粗となり1～2本が部分的に耳管の長軸に沿って走行しているのが見ら

図1 耳管咽頭口付近における伸展標本：アドレナリン神経の走行が豊富に見られ、神経叢と称し得るほどの密な網状構造が見られる。（グリオキシル酸伸展法×64）

れるのみで (図3), 鼓室口部に近い部分では皆無であった。

耳管粘膜は耳管鼓室口を経て中耳粘膜へと移行するが, 中耳粘膜部ではア神経線維は急激にその量を増し, 咽頭口部に見られたのと同様密な網状構造を形成しているのが見られた (図4)。

以上の観察結果を要約すると耳管咽頭口および中耳粘膜ではア神経線維は豊富に見られ, 神経叢と称されるほどの発達した網状構造が見られる。咽頭口から鼓室口に向かうにしたがいア神経線維の分布は粗となり, 細い線維が耳管の

長軸に沿って走行する。また走行線維は一般に血管に附随しているものでなく遊離のものと思われた。以上の分布様式を模式図に描く (図5)。

B) Falck-Hillarp 法による凍結切片標本

モルモットの耳管は鼓室側は骨に被われ, スリット状に開口する耳管鼓室口には, 耳管軟骨, 耳管粘膜およびそれを取りまく若干の結合組織のみであるが, 咽頭側に向かうにしたがって耳管筋が見られ, しだいにその大きさを増すとともに中央部付近より耳管腺が存在し, 耳管咽頭側では豊富な耳管腺が見られる。これら耳管を取りまく各組織にもア神経線維の分布が見られ, これらを Falck-Hillarp 法により観察した。

図2 耳管中央部付近における伸展標本: アドレナリン神経は著明に減少し耳管長軸に沿って単走する線維が見られ, 一部の線維は側枝を出しているのが見られる。(グリオキシル酸伸展法×64)

図4 鼓室粘膜における伸展標本: 咽頭口と同様, 密な網状構造を形成しているのが見られる。(グリオキシル酸伸展法×64)

図3 耳管中央部より鼓室口側における伸展標本: アドレナリン神経の走行はさらに粗となり, この標本では一本の線維が見られるのみである。(グリオキシル酸伸展法×64)

図5 グリオキシル酸伸展法により観察された耳管粘膜あるいは粘膜下におけるアドレナリン神経分布の模式図。

1) 粘膜上皮下周囲の観察

耳管を長軸方向および輪状方向に連続切片を作製し、それぞれ観察を行なった。長軸方向の切片では耳管咽頭口付近の粘膜上皮より耳管腺までの結合組織（固有層）中に散在性にア神経線維の走行が見られた（図6）。峽部にかけては固有層が急激にその厚みを減じ、ア神経線維も激減して切片中に0～1条の走行が見られるのみであった（図7）。さらに耳管鼓室口側へかけてはア神経線維は全く見られなかった。

2) 血管周囲の観察

耳管に分布する血管は上行口蓋動脈、上行咽

頭動脈、中硬膜動脈、翼突管動脈各耳管枝より供給されており、耳管に付随する耳管筋、耳管腺さらにそれらの間隙に存在する支持組織中には10～60 μ の細動脈、小動脈が数多く見られ、これら血管の周囲には数本～10数本のア神経線維が取り囲んでおり、細動脈においても、それら線維間に吻合枝を出し、網状構造を形成していた。血管周囲に沿って見られるア神経線維は、血管外壁に接して走行するが、大きな血管においても線維が外壁を貫ぬいて平滑筋層に達しているものはなかった。

耳管腺、耳管筋には主に10～30 μ の血管が多く見られ、横断面で5～15本のア神経線維が点状に血管を取り囲んでいるのが見られた（図8）。

縦断された血管では血管壁に沿って2～3本のア神経線維が1束となり、2束が平行して走行したものも見られ、接線方向に切られた血管壁ではそれに沿って走行する網状のア神経線維が見られた（図9）。耳管筋内を走行する血管に沿うア神経線維は一部筋束間に短い分枝を出しているのが見られた。また耳管筋に接した腺房の基底部に互いに吻合しながら分枝している線維も見られ耳管腺の腺房間を走行する小動脈に沿うア神経線維は、分枝して各腺房間に伸展しているのが見られた（図10）。

直径が10 μ 前後の細動脈では、ア神経線維は

図6 耳管咽頭口粘膜下、結合組織中にアドレナリン神経の蛍光が散在性に見られる。
C：耳管内腔，E：耳管粘膜上皮，LP：固有層，G：耳管腺（×64）

図7 耳管咽頭口一峽部のほぼ中央部、粘膜下固有層結合組織中にアドレナリン神経の走行が見られる。
CA：耳管軟骨，C：耳管内腔，E：耳管粘膜上皮，LP：固有層，G：耳管腺（×64）

図8 耳管腺間結合組織に見られる動脈の横断面には、血管壁に接して走行するアドレナリン神経が点状に見られる。（×64）

小動脈はど多くは見られなかったが2〜3本の線維が血管の周囲に沿って走行しているのが見られた(図11)。縦断切片では互いの吻合も少なく、網状構造は小動脈のそれに比して粗であった。結合織を走行する血管は比較的大きく、直径が $50\sim 60\mu$ のものが多く見られた。これらの血管にも他と同様に血管周囲に直接接して点状のア神経線維が密に見られ、神経叢の形成が見られた。これらの線維からは結合織中に伸びる遊離線維が分枝しているのが見られた(図12)。結合織中には、小動脈に随伴して直径 $70\sim 150\mu$ の静脈が走行しており、その周囲にも血管壁に直接接してア神経線維の走行が見られた。静脈に分布するア神経線維は動脈に比して

少なく、相互間の吻合も粗で、横断切片では血管周囲にほぼ均等に分散して光る小さな点状の蛍光体として観察された。

3) 耳管腺周囲の観察

モルモットの耳管腺は耳管咽頭口周囲、耳管峡部より耳管咽頭口部にかけて密に発達しており、一部の腺房は筋束間にも散在しているのが見られた。耳管腺でのア神経線維の分布は散在性に見られ、腺房間を走行している血管に伴なったア神経線維からの分枝が腺房間に進展し、耳下腺と同様に腺房細胞の基底に近接して腺房を取り囲むように走行しているのが見られた

図9 結合織中を走行する動脈。縦断面ではアドレナリン神経が血管壁に沿って走行し互いに連絡し合って網状構造を形成しているのが見られる。(×64)

図10 耳管腺間結合織に見られる動脈に沿って走行するアドレナリン神経は分枝して腺胞間に進展しているのが見られる。(×64)

図11 小動脈の周囲には多くのアドレナリン神経が見られるが、右側に見られる細動脈にも2〜3本のアドレナリン神経が見られる。(×64)

図12 動脈壁の周囲にはアドレナリン神経が密に見られ、分枝し周囲の結合織にも進展しているのが見られる。さらに静脈壁の周囲にも散在性にアドレナリン神経が見られる。A: 動脈, V: 静脈 (×64)

(図13). しかし, 基底部を貫ぬいて細胞間に進展した線維は見られなかった.

4) 耳管筋周囲の観察

モルモットの耳管にもヒトの口蓋帆張筋, 口蓋帆挙筋に相当する耳管筋が耳管に沿って見られる. 咽頭側では耳管の下方, および耳管腺を隔てて前方に見られ, その横断面では筋束に沿って走行していると思われるア神経線維が数本, 筋束間に点状に散在しているのが見られた. また, かなり太い線維が血管より筋束間を横断する様に進展しているものも見られた (図14). 縦断面では散在性に血管とは離れ, 遊離して筋束に沿って走行する線維が見られ, 走行

図13 腺胞間結合織中に見られる動脈にも多くのアドレナリン神経が血管壁に沿って走行するのが見られ, 分枝した線維が腺胞間に進展しているのが見られる. (×64)

図14 耳管筋縦断切片. 右上に見られる血管には網状のアドレナリン神経が見られ, さらに筋束間にも散在性にアドレナリン神経が見られる. (×64)

途中で分枝している線維も見られた (図15).

5) 耳管軟骨周囲の観察

耳管軟骨周囲のア神経線維の分布はほとんど見られなかったが, 部分的に軟骨膜の外側に沿って1~2本のア神経線維の走行が見られた. しかし, 軟骨に達した線維は見られなかった (図16).

C) 上頸部交感神経節切断実験

神経節切断後, 1週間目の同側耳管の伸展標本ではア神経線維の全く見られない標本が殆んどであるが (図17), まれに咽頭口部にあるいは中央部付近に1~2本短くかつ細いア神経の残存するものも観察された. いずれにせよ, 対照標本に比して極めて著明にア神経線維が消失していた.

図15 筋束内を走行する血管に多くのアドレナリン神経が見られる. (×64)

図16 軟骨 (左側) 縁に近接して2本のアドレナリン神経が見られる.
CA: 耳管軟骨, G: 耳管腺 (×64)

同様神経節切断後1週間目の凍結乾燥法による横断切片では、対照標本で見られた耳管腺および血管周囲に見られたア神経線維は、ほぼ完全に消失し観察し得なかった(図18)。耳管筋においては、正常で見られるよりも少ないが筋束に沿ったア神経線維がごくわずかに見られた。

図17 上頸部交感神経節切断後1週間目の耳管粘膜。アドレナリン神経は見られない。(グリオキシル酸法, $\times 64$)

神経節切断後3週間目の標本では、耳管腺へのア神経線維の分布は見られないが、腺房間を走る血管には、かなりのア神経線維が残存し、網状に走行しているのが見られた。また耳管筋についてはその量は少ないが明らかにア神経線維の残存を認めた。

図18 上頸部交感神経節切断後1週間目の標本。血管周囲には全くアドレナリン神経は見られない。
A: 動脈 ($\times 64$)

考

A 耳管の機能組織学

耳管の自律神経分布を調べ、その結果から耳管機能に対する自律神経のはたす役割を考えるにあたり、耳管の組織学的特徴及びその組織学から推測される機能をまず知る必要がある。

耳管は鼻咽腔と鼓室との間に解剖学的に連絡を持つ管として存在し、31~38mmの長さを有し、耳管の内側 $\frac{2}{3}$ は軟骨、外側 $\frac{1}{3}$ は骨で被われ、耳管咽頭口より後上方に向けて伸び、鼓室口は咽頭口より2.0~2.5cm高位にある⁸⁾。耳管は骨部より峽部を経て軟骨部へと移行するが峽部は耳管中最も狭く、内径は2~3mmである。また軟骨部は内腔の内側に耳管軟骨内側板が固定しており、外側は線維性結合組織で構成され、内腔はスリット状の形態を示している。さらに外側の結合組織中には Ostmann 外側脂肪体があり(図19)、この圧力が耳管内腔閉鎖の大きな因子と考えられ、耳管中央部は常時閉鎖状態

按

にある。

耳管の通気度は耳管筋の動き、耳管内粘膜の変化、耳管内分泌、耳管軟骨の硬度、弾性周囲組織の圧力等によって左右される。耳管の開大機能については G.F. Miller⁹⁾ や K. Flisberg¹⁰⁾ により報告され、正常耳管では嚥下運動によって耳管は開大し、中耳腔内圧と大気圧との平衡が保たれる。耳管筋には口蓋帆張筋、口蓋帆拳筋があり、従来口蓋帆張筋が主に耳管開大に重要な役割をはたすと考えられていたが本庄ら¹¹⁾は口蓋帆張筋が単独に関与すると報告している。鼓室の換気作用は、この耳管筋による開大機構と共に、鼓室、咽頭間の圧差、さらには耳管のポンプ作用により正常に保たれるわけであるが、他の要因つまり炎症による耳管粘膜の変化、分泌物の貯留、また耳管中央部から咽頭口部にかけては粘膜下浮腫、血液量増大により容易に耳管は機械的に閉塞され得、これが耳

図19 ヒト，耳管横断面
「耳管の基礎と臨床」モノグラムより引用

管，中耳疾患の重要な病因となるといっても過言ではない。特に急性期の炎症状態，さらにこれら機械的原因にもとづく耳管狭窄の場合には血管，耳管腺に関連して自律神経系が重要な要素になると考えられる。

B 耳管自律神経支配

頭部への交感神経の経路は，一般に上頸部神経節から分枝した神経が外頸動脈に沿って見られる神経叢を経由して唾液腺，鼻咽頭などに分布している¹²⁾。耳管に達する自律神経の経路は古くより諸家^{8) 13) 14) 15)}により報告されているが，交感神経は内頸動脈の神経叢より頸鼓神経を経て鼓室神経叢に入り，耳管に達するとされている(図20)。また Wolff¹⁶⁾は頸鼓神経の枝として小動脈および2～3の小静脈に伴なって耳管に達し，中耳に向かって走行するとしている。彼らによれば，さらに副交感神経も耳管に分布しており，咽頭神経，舌咽神経の鼓室枝を経て耳管に達している。

耳管の開閉が自律神経に大きく影響されていることは従来より推測されており，臨床でも熊沢¹⁾は星状神経節ブロックにより同側耳管の開

図20 耳管の自律神経支配
(Graves, G.O. and Edwards, L.F. Arch Otolaryngol 39より引用)

塞, 翼口蓋神経節ブロックによって耳管の開大が見られることを報告している. 自律神経の耳管に対する作用は R.T. Jackson²⁾³⁾⁴⁾, S.E. Nathanson⁵⁾ らの報告にも見られるが, イヌの頸部交感神経の刺激により耳管の開大が見られ, 耳管粘膜の血管収縮に起因していることが推測され, また翼口蓋神経節の刺激により血管拡張の反応が見られると述べている.

これらの臨床のおよび基礎的研究の結果は自律神経の変調がいかに耳管の開閉に対して重要な要因を持っているかを示唆するものである.

C アドレナリン作働神経の蛍光組織化学的証明法

従来, 自律神経の神経分布に関する研究には鍍銀法が基本としてなされてきたが, その特異性, 信頼性の面で問題があり, また近年, 組織学的線維染色法とされる Mullet 染色においても自律神経に対して特異性はない.

交感神経は節後線維にノルアドレナリンを伝達物質として含むことが知らされているが, モノアミンの組織化学は1943年 Erös¹⁷⁾, 1952年 Eränkö¹⁸⁾ らの報告が最初とされ, さらに1962年スウェーデンの Falck¹⁹⁾, Hillarp²⁰⁾ らは新しいモノアミン蛍光組織化学的手技を発表した. この Falck-Hillarp 法によると交感神経や中枢の神経細胞, 神経終末に含まれるモノアミンを鮮明に蛍光顕微鏡下に検出することができる. これは神経伝達物質の最初の組織化学的検出法であり, その高感度で特異性の高いことが評価され, その後モノアミンの研究は飛躍的な進歩をとげた. わが国では1966年田中らのグループによりこの方法で唾液腺の交感神経支配が最初に報告され²¹⁾方法論についても藤原, 田中²²⁾, 佐野²³⁾が総説している. 最近, より高感度であるといわれているグリオキシル酸法²⁴⁾が実用化され, さらにこれら方法の応用が期待されている.

Falck-Hillarp 法はカテコールアミンとホルムアルデヒドとの反応により, 第一段階の縮合反応, 第二段階の脱水素酵素反応により蛍光物

質を生成し, 蛍光顕微鏡でその蛍光を検鏡するわけであるが, ドーパミン, ノルアドレナリン, アドレナリンあるいはセロトニンといったアミン間の組織化学的同定基準については H.Corrodi, G.Jonsson²⁵⁾ の報告に準じた. モノアミン-ホルムアルデヒド反応の至適反応条件はモノアミンによって異なり, またドーパミン, ノルアドレナリン, アドレナリンの蛍光は, 励起波長410nm, 蛍光波長480nm~500nmを示し, セロトニンは励起波長410nm, 蛍光波長525nmを示す. これは蛍光顕微鏡の励起側のフィルターに BP 435...490, 二次フィルターとして LP 520 を用いることによりカテコールアミンは緑色, セロトニンは黄色蛍光を示すことによってこの両者を容易に鑑別できうる. またリポフスチン, 弾力線維などは黄色または黄緑色の蛍光を示すがこれらは輝度が弱く鑑別にそれほど困難を要さない. さらにモノアミン蛍光と非特異蛍光のまぎらわしい物に対しては NaBH₄ による還元反応により, 蛍光が消失するか否かで鑑別し得る.

軸索内のモノアミンはその含有量が少ないため Falck-Hillarp法でそれを検出するためには, 種々の補助手段が必要とされることがあるが, 近年さらに高感度のモノアミン組織化学としてグリオキシル酸法が開発された. これはグリオキシル酸とモノアミンの縮合反応とによって, さらに強い蛍光物質を生じるもので, 伸展標本²⁶⁾, 薄切組織標本²⁷⁾による手技がある. 著者はこの手技の中でグリオキシル酸による生体灌流を全例に使用し, これに加えて Falck-Hillarp 法, 伸展標本を行なうことにより好成績を得ることができた. 今後も交感神経線維のモノアミン, 主にノルアドレナリンを検出し, その神経分布を検索する上で充分有用な方法と思われる.

D 耳鼻科領域におけるアドレナリン作働神経分布に関する報告

耳鼻咽喉科領域において耳管以外にそれぞれの疾患と自律神経の間に密接な関係のある部位

として主として鼻と内耳とがあげられる。鼻についてはアレルギー性鼻炎、特に血管運動性鼻炎とア神経線維とは密接な関係があり、自律神経の機能的研究はネコの鼻粘膜で集中的に研究がなされ^{28) 29) 30) 31)}、さらに鼻粘膜における自律神経支配の形態学的研究の大半はヒトの材料でなされている^{32) 33) 34)}。

A. Änggård³⁵⁾ らはネコ鼻粘膜を Falck-Hillarp 法を用いてア神経線維の分布を調べているが、正常の鼻粘膜では全ての部分にア神経線維の分布が観察されている。また様々の大きさの血管には多くのア神経線維がその周囲を取り囲んでいるが、腺の部分では腺房を取り囲んでまばらに見られる程度である。鼻粘膜への交感神経分布は Vidian 神経切断実験により確かめられ、顎骨甲介 (maxilloturbinal area) の部分は Vidian 神経を経由して分布しているが、鼻介骨および篩骨甲介の部分 (nasoturbinal and ethmoturbinal area) は他の経路に沿って分布している。これらの鼻におけるア神経線維の分布様式は、著者らの観察した耳管におけるそれと近似したものである。

一方、内耳における自律神経分布の研究も多くある。古くは1945年に報告³⁶⁾され、以来、耳鳴、めまい、メニエール病、また突発性難聴といったような内耳の疾患が自律神経失調に起因している可能性があるのではないかと考えられている^{37) 38)}。このような理由から内耳の自律神経、中でもア神経線維の分布に関心が持たれ、Falck-Hillarp 法の登場以来、Spoendlin & Lichtensteiger^{39) 40)}、Densert⁴¹⁾、Vinnikov⁴²⁾ ら、また Terayama ら^{43) 44)} がネコ、ラット、ウサギ、モルモットでそれぞれ詳細に報告している。要約すると、前庭へは血管に沿って、また一部前庭神経と共に半規管の稜、卵形嚢にア神経線維の分布が見られる。蝸牛へのア神経線維の走行は椎骨動脈、脳底動脈、下小脳動脈、迷路動脈の神経叢に沿って蝸牛軸に至るまで見られる。しかし膜迷路にはほとんど見られない。ラセン靱帯および血管条の血管にはア神経線維

の分布は見られない。

その他の部位としては最近、中耳粘膜におけるア神経線維の分布に関する研究がなされ、その結果は中耳腔前方、とくに耳管開口部付近の粘膜にア神経線維の豊富な分布を認めたという⁴⁵⁾。

E 耳管におけるアドレナリン作働神経分布および頸部交感神経遮断実験

耳管においても自律神経と諸疾患についての相関は緒言において述べたごとく非常に密接なつながりがあるが、現在までに耳管のア神経線維分布における組織学的な報告はほとんどない。部分的には1965年中村⁴⁶⁾はヒトの剖検例より耳管咽頭口周辺に分布する神経の観察を行い、その中で鍍銀法によって交感神経の分布に触れ、固有層および腺に分布する血管の周囲に見られると述べている。新しい組織化学的技法による耳管の自律神経分布の報告は1979年著者および協同研究者によるグリオキシル酸法を用いた topographic な報告⁶⁾が最初であり、又同年に Uddman による Falck-Hillarp 法による報告⁷⁾がある。しかしこれらいずれの報告もきわめて予報的なものであり、耳管全体をとらえた詳細な報告は今日までなされていない。

今回のグリオキシル酸法による耳管の粘膜直下の topographical なア神経線維分布の観察で耳管の咽頭開口部付近にきわめて豊富な分布がみられ、中央部から骨部にかけては疎で、中耳腔に入る付近からまた密なる分布が見られた。粘膜直下のア神経線維はおそらく線毛の働きや goblet 細胞の活性に、すなわち mucociliary system に関与するものと考えられる。咽頭開口部付近に分布が豊富な理由は、おそらく咽頭から経耳管的に中耳腔に侵入する最初の関門がこの部に存在し、異物をこの部ですす上述した mucociliary system によって耳管内に入れずに咽頭へ逆におしもどす作用をされると考えられる。もしこの第一の関門を異物が突破すれば、異物は抵抗なく鼓室口の近くまで進入し、この鼓室口付近が第2の関門となり、中耳腔内へ異

物が入るのを防禦する。以上のような耳管の異物防禦および排除機構を自律神経を介した **mucociliary system** が制禦しているものと推測した。

耳管および耳管周囲の **Falck-Hillarp** 法による詳細なア神経線維の分布観察で、まず血管周囲、とくに動脈の周囲にきわめて豊富なア神経線維の分布を認めた。耳管の血管分布について述べると、耳管咽頭口へは外頸動脈、顔面動脈、上行口蓋動脈を経て分布しており、耳管の咽頭側、下外側へは外頸動脈、上行咽頭動脈耳管枝を経て分布している。また耳管の中央部付近、軟骨部と骨部とは上顎動脈、中硬膜動脈耳管枝が、軟骨部の上内側表面には上顎動脈、翼突管動脈が分布しており⁴⁷⁾、ア神経線維は外頸動脈の血管周囲神経叢よりそれぞれの血管周囲に沿って耳管各部へ分布しているものと考えられる。

耳管機能、主にその通気性は、1つの要因として耳管に分布する血管の血流量に左右されることはすでに明らかにされており¹²⁾、また上頸部交感神経節の刺激により耳管通気性が増強し、**Vidian** 神経の刺激により耳管通気性の減少が生じる。前者は交感神経刺激による血管収縮のため耳管内腔が開大したためと思われる、また後者は副交感神経刺激により、その逆のメカニズムによって生じたものと思われる。耳管に分布する血管には直径10 μ 前後の細動脈に至るまで多くのア神経線維が見られたが、これら交感神経が血管の収縮機能に関与し、耳管内腔の大きさに大きな影響を与えることは十分に推測し得るものである。

一方、今回の観察で耳管腺周囲にも腺房の周囲に接してア神経線維の分布が証明された。

耳管腺は軟骨部より耳管咽頭側にかけて数多く見られるが、それらは唾液腺、鼻腺と同様に粘液腺、漿液腺の両方を持った混合腺である⁸⁾。唾液腺⁴⁸⁾、鼻腺³⁵⁾は交感神経および副交感神経の両方の支配を受けるが交感神経は漿液腺に対し優位性がある²¹⁾。

耳管腺が咽頭開口部付近に多くみられ、かつこの腺をア神経をはじめとする自律神経が支配している事実は、上述の **mucociliary system** に加えて、耳管腺よりの分泌液が咽頭口で異物の耳管内進入を防禦する働きをし、またはいったん中耳腔又は耳管内に侵入した異物を分泌液にのせて排出するという機構の存在することを想像してかたくないと思われる。この機構にも自律神経が大いに関与していることになる。

粘膜下固有層には血管とは遊離したア神経線維がみられた。これはおそらく前述の **mucociliary system** に関与するであろうが、一方、固有層に鼻粘膜と同じ様な筋上皮の様なものが存在し³⁴⁾、直接自律神経が粘膜を収縮させる可能性を考え、特殊染色により慎重にその存在を検索したが発見できなかった。

軟骨周囲では軟骨に近接して走行するア神経線維の見られる標本はあったが、軟骨膜を貫ぬいて軟骨に達している像は見られなかった。また耳管筋では、筋束間に散在性にア神経線維の見られる標本もあったが、耳管筋は横紋筋であり、ア神経が耳管筋に直接に作用を及ぼしているかどうかは現在の段階では明快な推理をなし得ない。

ア神経線維の起源、あるいは経路を探る上で一側の頸部交感神経幹や上頸部神経節の部分を化学的または外科的に切断してその変化を見る方法がとられる。著者の行った一側上頸神経節の外科的切断実験では、同側の血管周囲神経叢をはじめ耳管腺、耳管筋、粘膜固有層等の正常ではア神経線維の見られた部分もほとんど全てア神経線維の蛍光は見られなかった。この所見から、耳管に分布するア神経線維は内耳あるいは鼻と同様、上頸部交感神経節を介して分布しているものと思われる。上頸部神経節から耳管への経路は大部分は血管に沿って形成される神経叢を経由して耳管に至る。

以上の観察結果より、交感神経の耳管に対する第一の作用は、耳管の血管系を介して軟骨部、耳管峡部より耳管咽頭口にかけての耳管内

腔の大きさに直接の影響を与えること、さらに耳管腺に関連してその分泌液の多寡が加わり、この両者により耳管の通気度を変化させることにあると思われる。第二の作用として耳管粘膜の **mucociliary system**, さらに耳管腺よりの分泌液に影響を与え、経耳管的中耳腔内異物進入を防禦し、または排泄することに関与すると思われる。

これらの作用は当然のことであるが、交感神経単独で行われるわけではなく、副交感神経との拮抗的作用にもとづいて機能しているわけで

ある。しかし耳管における副交感神経分布についての詳細な報告はいまだない。さらに最近、第3の自律神経として神経ペプチドの存在も明らかにされつつあり、これの耳管における支配もいまだ一つ明らかでない。これらを解明し耳管におけるア神経、コリン作働性神経、神経ペプチドといった各自律神経の詳細な分布を知ることにより、近い将来、耳管における自律神経の関与が明らかになり、ひいては耳管、中耳疾患の治療にこれらの知識が寄与するものと思われる。

結 語

グリオキシル酸伸展法および **Falck-Hillarp** 法を用いて、耳管咽頭口より鼓室口におよぶ耳管全体および咽頭側耳管附属組織における交感神経の分布を観察した。

グリオキシル酸伸展法による耳管粘膜下における分布は、咽頭側に多くの分布が見られたが峽部、鼓室にかけてはその量は激減し、鼓室口付近では全く見られなかった。

Falck-Hillarp 法による耳管各部位の粘膜下分布の観察でも、耳管咽頭側にその分布の集中が見られた。

粘膜下固有層、耳管腺間結合組織および耳管筋を走行する血管には、いずれも数多くのア神経線維が血管周囲を取り囲んで走行しているのが見られ、上頸部交感神経切断実験の結果からも耳管に分布する交感神経の大部分は同神経節より発し、外頸動脈神経叢を経由して、耳管に分布する血管に沿って耳管へ到達するものと考えられた。

耳管の通気度は耳管、特に咽頭側の血流量の変化が要素の1つと考えられるが、著者の観察結果からも、交感神経が耳管各部の血管の収縮に直接関与していることは充分推測することができ、交感神経が耳管腔の変化に影響を与える1つの要因となり得ることを推定した。

耳管腺自体は血管に見られるほど多くのア神経線維は見られなかったが、腺房周囲に散在性に見られ、又その周囲に神経叢を伴った血管が多く見られることより、交感神経が耳管腺の分泌液の性状、分泌量に影響を与えると考えた。

また、交感神経の咽頭側、**mucociliary system** への直接の影響も予測され、耳管腺の働きと共に耳管の通気度、異物の進入防止あるいは排泄に関与していると推測した。

なお、本論文の要旨の一部は第81回耳鼻咽喉科学会、宿題報告「耳管の基礎と臨床」（熊沢忠躬教授）の中で発表された。

本研究は文部省一般研究(B)56480289の研究補助を受けて行われた。

謝 辞

本稿を終わるに臨み終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜りました恩師、熊沢忠躬教授に深甚の謝意を捧げますとともに直接の御指導、御助言を賜りました山下敏夫助教授に深謝いたします。また本研究の技術面での御指導、御助言を賜りました神戸大学薬理学教室田中千賀子教授、吉田信芳先生並びに同教室の皆様へ深謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) 熊沢忠躬 : 耳管の基礎と臨床, 日耳鼻 83 : 1416, 1980.
- 2) Jackson, R.T. : Pharmacological mechanisms in the Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80 : 313, 1971.
- 3) Jackson, R.T. : Autonomic stimulation, osmolarity and prostaglandin effects in the Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 25 : 187~193, 1976.
- 4) Jackson, R.T. and Davis, L.D. : Patency changes in dog's Eustachian tube in response to alpha and beta adrenergic drugs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 79 : 117, 1970.
- 5) Nathanson, S.E. and Jackson, R.T. : Vidian nerve and the Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85 : 83, 1976.
- 6) Yamashita, T., Amano, H., Kumazawa, T., Yoshida, N. and Tanaka, C. : Adrenergic innervation in the Eustachian tube of guinea pigs. *Arch Otolaryngol* 105 : 225~279, 1979.
- 7) Uddman, R., Alumets, J., Densert, O., Ekelund, M., Håkanson, R., Lorén, I. and Sundler, F. : Innervation of the Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88 : 557, 1979.
- 8) Graves, G.O. and Edwards, L.F. : The Eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 39 : 359, 1944.
- 9) Millar, G.F. : Eustachian tubal function in normal and diseased ears. *Arch Otolaryngol* 81 : 41, 1965.
- 10) Flisberg, K. : Ventilatory studies on the Eustachian tube. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.* 219, 1966.
- 11) Honjo, I., Okazaki, N., Kumazawa, T. : Experimental study of the Eustachian tube function with regard to its related muscles. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 87 : 84, 1979.
- 12) Noback, C.R. : The human nervous system. International student edition. chapter 6.
- 13) Mitchel, G.A.G. : The autonomic nerve supply of the throat, nose and ear. *J Laryngol Otol* 68 : 495, 1954.
- 14) Warwick, R. and Williams, P.L. : Gray's Anatomy. 35th Ed. Philadelphia, Saunders P. 1007, 1973.
- 15) Proctor, B. : Embryology and anatomy of the Eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 86 : 503, 1967.
- 16) Wolff, D. : Microscopic observations of the Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 40 : 1005, 1931.
- 17) Erös, G. : Eine neue Darstellungsmethode der sogenannten "gelben" argentaffinen Zellen des Magendarmtraktes. *Zbl. allg. Path.* 54 : 385, 1932.
- 18) Eränkő, O. : Histochemistry of noradrenaline in the adrenal medulla of rats and mice. *Endocrinology*, 57 : 363, 1955.
- 19) Carlsson, A., Falck, B., Hillarp, N.-Å., Thieme, G. and Torp, A. : A new histochemical method for visualization of tissue catecholamines. *Med. Exp.* 4 : 123, 1961.
- 20) Falck, B., Hillarp, N.-Å., Thieme, G. and Torp, A. : Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.* 10 : 348, 1962.
- 21) Fujiwara, M., Tanaka, C., Honjo, I. and Okegawa, T. : Histochemical demonstration of noradrenaline in rat salivary glands. *Jap. J. Pharmacol.* 15 : 369, 1966.
- 22) 田中千賀子, 藤原元始 : 生体活性アミンの組織化学, 組織化学. 生体の科学 22 : 36, 1970.
- 23) 佐野 豊 : モノアミン作働ニューロンの研究. 最新医学 25 : 2031, 1970.
- 24) Axelsson, S., Björklund, A., Falck, B., Lindvall, O. and Svensson, L.A. : Glyoxylic acid condensation : a new fluorescence method for the histochemical demonstration of biogenic monoamines. *Acta. physiol. scand.* 87 : 57, 1973.
- 25) Corrodi, H. and Jonsson, G. : The formaldehyde fluorescence method for the histochemical demonstration of biogenic monoamines. *J. Histochem. Cytochem.* 15 : 65, 1967.
- 26) Lindvall, O., Björklund, A., Hokfelt, T. and

- Ljungdahl, A.: Application of the glyoxylic acid method to Vibratome sections for improved visualization of central catecholamine neurons. *Histochemie* 35: 31, 1973.
- 27) Lindovall, O. and Björklund, A.: The glyoxylic acid fluorescence histochemical method: a detailed account of the methodology for the visualization of central catecholamine neurons. *Histochemistry* 39: 97, 1974.
- 28) Malcomson, K.G.: The vasomotor activities of the nasal mucosa membrane. *J Laryngol Otol* 73: 73, 1959.
- 29) Malm, L.: Stimulation of sympathetic nerve fibers to the nose in cats. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 75: 519, 1973a.
Vasodilation in the nasal mucosa of the cat and the effects of parasympatholytic and β -adrenergic blocking agents. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 76: 227, 1973b.
- 30) Änggård, A. and Edwall, L.: The effects of sympathetic nerve stimulation on the tracer disappearance rate and local blood content in the nasal mucosa of the cat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 77: 131, 1974.
- 31) Änggård, A.: The effects of parasympathetic nerve stimulation on the microcirculation and secretion in the nasal mucosa of the cat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 78: 98, 1974.
- 32) Cauna, N., Cauna, D. and Hinderer, K.H.: Innervation of human nasal glands. *J Neurocytol* 1: 49, 1972.
- 33) Dahlstöm, A. and Fuxe, K.: The adrenergic innervation of the nasal mucosa of certain mammals. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 59: 65, 1965.
- 34) Ishii, T.: The cholinergic innervation of the human nasal mucosa. *Pract. Otorhinolaryng.* 32: 153, 1970.
- 35) Änggård, A. and Densert, O.: Adrenergic innervation of the nasal mucosa in cat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 78: 232, 1974.
- 36) Montandon, A.: Le labyrinthe et le système nerveux végétatif. *Pract. Oto-Rhino-Laryng.* 7: 281, 1945.
- 37) Seymour, J.C. and Tappin, J.W.: The effect of sympathetic stimulation upon the cochlear microphonic potentials. *J Laryngol Otol* 65: 851, 1951.
- 38) Passe, G.: Surgery of the sympathetic nerve for Meniere's disease, tinnitus and nerve deafness. *Arch Otolaryngol* 57: 25, 1953.
- 39) Spoendlin, H. and Lichtensteiger, W.: The adrenergic innervation of the labyrinth. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 61: 423, 1965.
- 40) Spoendlin, H. and Lichtensteiger, W.: The sympathetic nerve supply to the inner ear. *Arch. Klin. Exp. Ohr. Nas Kehlkopfheilkd.* 189, 346, 1967.
- 41) Densert, O.: Adrenergic innervation in the rabbit cochlea. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 78: 345, 1974.
- 42) Vinnikov, J.A., Govyrin, V.A., Leontieva, G.R. and Anichin, V.F.: The adrenergic innervation of the organ of Corti. *Dokl Akad Nauk SSSR* 171: 484, 1966.
- 43) Terayama, Y., Holz, E. and Beck, C.: Adrenergic innervation of the cochlea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 75: 69, 1966.
- 44) Terayama, Y., Shige, E. and Sakamoto, T.: Distribution and origin of adrenergic nerve fibers in the vestibular apparatus and their arterial supply in the guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 76: 244, 1973.
- 45) 山下敏夫, 北尻雅則, 熊沢忠躬: 中耳粘膜の交感神経分布, *耳鼻臨床* 76: 95, 1983.
- 46) 中村 茂: 耳鼻咽喉口周辺の組織像と神経分布について, *日耳鼻* 8: 13, 1965.
- 47) Vorhees, R.L.: The vascular anatomy of the Eustachian tube in the guinea pig. *Laryngoscope* 86: 1087, 1976.
- 48) Norberg, K.-A., Hökfelt, T. and Eneroth, C.-M.: The autonomic innervation of human submandibular and parotid glands. *J. Neuro-Visceral Relations* 31: 280, 1969.

原稿到着: 昭和59年3月8日

別刷請求先: 天野 一

〒570 守口市文園町1

関西医科大学耳鼻咽喉科学教室