消化管自動能, 特に胎生時消化管ならびに 腸壁神経除外標本における興奮伝播

徳島大学医学部 第一外科教授

田 北 周 平

THE AUTOMATISM OF THE DIGESTIVE TRACT ESPECIALLY IN THE EARLY FETAL STAGE AND IN THE SO-CALLED “GANGLION-FREE” CAT'S INTESTINE

Shuhei TAKITA

Department of Surgery, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima

In the digestive tract of the human embryo, it was confirmed previously that circular muscle first became demonstrable under light microscope which was then followed by the development of longitudinal muscle with intramural plexus between 6th and 9th week of the fetal life. The present work deals with the electron microscopic findings of the digestive tract in 10 human embryos. There was evidence to show that nerve cells, presumably those of the Auerbach's plexus and their axon structure, were demonstrated in embryos of 12 mm in length (6th fetal week) in the absence of discernible muscular structure. This finding is of considerable interest in the functional anatomy of the Auerbach's plexus. It was shown in microscopic cinematography that peristalsis of the fetal digestive tract initiated with the development of circular muscle. Conduction of peristalsis, however, was not directional. A divergent propagation of two peristaltic rings from a single contraction ring was demonstrated in the small intestine. One of the characteristic findings of the fetal alimentary tract was that contraction could occur anywhere along the digestive tract and peristalsis might pass in either direction. At this time of embryological development, nerve elements, particularly intramural nerves, were present in the intestinal wall of the fetus. Action potentials recorded from a cat's "nerve-free" ring muscle tube showed that contractions could propagate in either iso- or anti-peristaltic direction. The mode of contraction was considered to be quite similar to that of the fetal digestive tract. Practically identical result was obtained with a "nerve-free" ring muscle tube treated with tetrodotoxin. With preparations of circular and longitudinal muscle layers devoid of mucosa and submucosal structure, iso-peristaltic conduction was more dominant. Anti-peristalsis was found to disappear approximately after the 30th week of the fetal life. It is reasonable, therefore, to suppose that the Auerbach's plexus demonstrated in an early fetal stage was not actively participating in the regulation of the peristaltic direction.

序 言

消化管平滑筋の運動が Auerbach 神経叢 (以下略して A 神経叢) によって調節されていることは周知である。その筋収縮が筋原性なりや神経原性なりやの論争は Magnus¹⁻⁴⁾, Gunn-Underhill⁵⁾, Alvarez-Mahoney⁶⁾, Evans-Underhill⁷⁾, Tiegs⁸⁾ らの昔より活発に反復され

てきた。筋間神経叢が消化管運動をどのような形に支配しているかを明らかにした研究は少ない。それは神経筋間の連絡機構が形態学的に十分には証明されていないことや、神経要素と筋要素を別々に離してそれぞれの機能を観察することが至難であることなどに起因する。他方

臨床面においては, esophageal achalasia や Hirschsprung's disease の aganglionosis が指摘され, A 神経叢の機能脱落が病因と考えられるに至ったが, aganglionic segment そのものの中における輸送障害の実体を究明した研究はとばしい。また Alvarez⁹⁾ は消化管内容を下方に輸送する現象を説明するために, gradient-theory をうち立てた。すなわち腸は口側において excitability や metabolism が優位にあるがため上から下への gradient が確立されていると解し, これがために蠕動の下

向き伝播の方向性が生来決定されているものであると唱えた。この学説は広く一般の支持を得てきたが, われわれはこの理論の正否を追究するため, 解剖学教室の助力を得て, 筋神経発生をきわめて初期における形態と機能とを観察せんと企てた。他方では, ネコの腸を用いて Prosser ら¹⁰⁾ の実験を追試して掘り下げ, 輪状筋の管状標本について機能を観察し, 神経叢を除外した状態に関して興味ある結果を得たので, これらを総合して報告し, 諸家のご批判を受けたい。

実験方法

(1) 胎生学的観察

生理学的観察 (西島, 西村¹¹⁾, 浜¹²⁾) としては, 胎令5ないし30週のヒトの胎児40例を用い, 食道, 小腸あるいは大腸について, 自動運動の有無, 収縮の形式, 方向性などの諸問題に関して Tyrode 液中超生標本の顕微鏡映画記録法によって観察した。

組織発生学的 (西村, 浜, 久保添, 日下) には研究の初期において解剖学高島教授指導のもとに胎令5ないし40週 (頭尾長12~350mm) の胎児91例を用い, 食道, 胃, 小腸, 大腸の H. E. 重染色, Nissl 染色および Bielschowsky (荒木変法) 染色による組織学的観察を行なった。近年では解剖学大黒教授指導のもとに頭尾長9ないし18mmの胎児6例を用い, 脊髄, 迷走神経および消化管を含めて神経要素の発生経路について, H. E. 重染色, Azan 染色および Bielschowsky (鈴木変法) 染色により追跡し, 他方頭尾長10ないし21mmの胎児4例を用いて電子顕微鏡的に腸壁の神経要素の発生を追究した。

(2) 腸壁神経叢除外実験 (菅野, 辻村, 疋田)

Prosser¹⁰⁾ ら記載の方法にしたがい, 約2.5~3.5kgのネコ60例について小腸のほぼ中央より約5cmの腸管を5個内外採取し, 腸管の縦走筋と粘膜を剝離除去することにより A 神経叢や Meissner 神経叢 (以下略して M 神経叢) の本幹を除去した。かかる実験は Magnus 以来, 神経叢除去の良法と解せられ, Prosser はその原著において ganglion-free intestine と称した。しかし厳密には, terminal reticulum や Cajal cell が含まれている。われわれはこの ring-muscle tube (輪状筋管) を 37°C 加温 Tyrode 液中で至適直径 (通常 9mm) のガラス棒に通し, 輪状筋に対する持続的の伸展性刺激を与え, 筋の表面には縦軸線上に直径 100 μ の Ag-AgCl 電極を 1cm ごと (一部の実験では 0.5cm ごと) に 4 本垂直に立て, 電極接着部のみをわずかに水面上に出し, 脳波装置 (三栄測器製, 時定数 0.003sec, 速度 1.0~2.5 cm/sec) を用いて, 表面導出法で, ただし不関電極は

図 1. 腸管神経叢除外実験

ネコの小腸輪状筋管における興奮伝播の記録法で, ガラス棒にさした各種筋管および4本の導出用電極 (間隔 1.0cm, 一部において 0.5cm) を示す。

Tyrode 液に入れ, それぞれの電極から活動電位を記録した (図1)。4本の電極1~4のうち2と3の間において tube に circular slit を入れ, その範囲を部分的 slit (60%) から全周 slit (100%) までの段階に分けて興奮の伝播状態を観察した。また電極2から3にまたがる longitudinal slit を加えた場合をも追加した。tube は自発興奮を営む場合が多いので, 特殊の場合にのみ, 矩形波刺激 (日本光電社製, 20V, 500 msec) を加え, またはピンセットによる pinch により起こされる興奮の伝播状態を記録し, 他方では 16mm 映画により収縮の経過を記録した。別に対照実験として, 以上と同様な実験を粘膜と粘膜下層を剝脱した2層筋管 (すなわち M 神経叢欠如管) ならびに全層健在の正常腸管についても実施した。

実験成績

(1) 胎生学的観察

ヒトの胎生初期において 19 例の小腸の自発運動を顕微鏡映画的に記録するに、腸壁には胎令 6~8 週において、輪状筋発生とともに弱い輪状収縮輪の発現をみる。この収縮輪は明らかに伝播性であって浅蠕動の形を示し、胎令が進めば強い形態となる。特筆すべきことは、この収縮輪が正蠕動方向にも逆蠕動方向にも進行することである。図 2 は胎令 12 週の腸壁に見られた蠕動の所見であって、一個所で収縮輪が強いくびれとなって巾を増し、2 個の収縮輪を形成し、正逆両方向へ進む蠕動輪として divergent に伝播する (図 2, No. 2-5)。周期は、相ついで頻発する場合は約 7sec を数えるが、一般には不定である。しばしば 2 つの収縮輪が convergent に進み衝突する場面も見られるが、これは相隣接した 2 つの pace maker から正逆両蠕動が進発し、途中で衰弱することなく伝播して来たことを意味する。一方へ向かう蠕動が早く衰弱すると蠕動はあたかも一方向性のごとく見られることもあり、その方向性には定律がない。正蠕動と逆蠕動の発現する頻度は、この胎児の例では、ほぼ同数である。腸壁はどの部分でも pace maker となりうるものであって、多数の個所で at random に、それぞれ無統制の収縮が反復されている。腸内容は肉眼的にも顕微鏡的にも明瞭ならず、ただ粘膜皺襞が蠕動収縮によって右に左に圧排されつつある所見を顕微鏡の透過光線により認識しうるのみである。

一般に胎令が進むとともに蠕動運動は活発化し、胎令 12 週内外で初めて少量の黄緑色腸内容を認め、順次その量を増している。腸壁の発生が進んで増大し内容も増量してくると、自然に逆蠕動伝播が減少するが、胎令約 30 週ごろまでは逆蠕動はなお消失していない。

他方、光学顕微鏡的に腸壁構造を観察した結果を参照するに、小腸では輪状筋の初発する 7~8 週において運動も初発する。この原始的収縮といえども、その形は蠕

動であって必ず 2 方向伝播性を認める。従来の光学顕微鏡的知見によれば、輪状筋のみが最初に出現し、A 神経節と縦走筋の発現は約 1 週内外の遅れを示すと称せられ、著者もまた同様に報告¹¹⁻¹⁴⁾してきたが、電顕的に精査すると事実は異なることが判明した。図 3, A は頭尾長 12mm (胎令 6 週相当) のヒトの胎児小腸上部に相当した位相差顕微鏡所見である。白矢印は漿膜に比較的近い腸壁において数個の細胞群が多少周囲の細胞とは形態を異にする疑いを以て、その部分を目標にして電顕で追究 (図 3, B) したことを意味する。この標本においては筋細胞の分化は明瞭でない。図 3, B は図 3, A の矢印の部位に一致して、一群の fibroblast (F) に取り巻かれた neuroblast (Nb) と axon (Ax) およびこれに随伴する Schwann cell (S) が明かに識別し得ることを示している。図 3, C は他の位相における強拡大で、neuroblast の核 (Nnb)、形質中には mitochondria (Mt), Golgi complex (G), dense body with central core (B), endoplasmic reticulum (Er), tubular structure (T) などの形態が散在し、神経突起の形成も認められ、これに接して axon (Ax) 群の断面も見ることできる。すなわち光学顕微鏡的に初めて輪状筋を発見する直前の胎生 6 週においてすでに原始的な神経細胞とその突起類をも発見することができた。この事実は光顕所見における隘路を償い今までの成績を全面的に修飾するものである。すなわち腸壁が動き初めた時はすでに A 神経叢の細胞は原基として存在していることを意味する。しかしこれのみを以て直ちに収縮の神経原性か筋原性かを判断することはできない。

かくのごとく、神経細胞や突起を証明しても腸収縮の伝播は決して下向き方向に統制されていない事実と、発生が進んで腸管が著しく大型に発育し A 神経叢の細胞が明瞭に染色認知されるようになって、なお蠕動伝播の方向性は下向きに統制されていないという事実は注目

図 2. ヒトの胎令 12 週における小腸運動の顕微鏡映画所見

1 秒ごとにコマを並べたものである。矢印は一個所に始まって divergent に伝播する正逆蠕動を示す。

図 3. A. 頭尾長 12mm (胎令6週相当) のヒトの胎児小腸における位相差顕微鏡所見
矢印の細胞群を目標として、つぎに電顕的観察 (図 3, B, C) で追究することを意味する。

図 3. B. 図 3A と同一腸壁の電子顕微鏡所見
位相差顕微鏡像の矢印の細胞群に一致して神経細胞や軸索の原基と思われるものを認める。

Ax: Axon	B: Dense body with central core	Er: Endoplasmic reticulum
F: Fibroblast (Mesenchymal cell)	G: Golgi complex	Mt: Mitochondria
Nb: Neuroblast	Nnb: Nucleus of neuroblast	S: Schwann cell
Sp: Subcapsular space	T: Neurotubuli (Tubular structure)	

図 3. C. 図 3A と同一腸壁の電子顕微鏡所見
強拡大像を示す。符合は B と同様。

に価する。もちろん筋神経の発育が進み内容物の量が増加するとともに漸次逆蠕動が減じ、約 30 週内外を境として一応逆蠕動の姿が消失する。この事実より胎生極初期には A 神経叢はすでに発生してはいるが収縮伝播の方向性を調節する能力がないと解釈される。換言すると約 30 週以後になれば、腸壁内神経細胞は筋細胞とともに、内容を正蠕動方向に輸送する能力を獲得するに至るものであって、筋と神経の役割り上の本質的な相違から考えて、少なくとも神経細胞が逆伝播を抑制する機能を発揮するに至ったと解することができる。その他、食道、胃、大腸について、胎生極初期の顕微鏡映画的観察

を行なうに、別報¹⁴⁾のごとく小腸とほぼ同様に明らかに 2 方向伝播を示す事実が証明された。

(2) 腸壁神経叢除外実験

前記の方法により作成した輪状筋管は、図 4 に示すごとく、その口側端または肛門側端を機械的に刺激すると明らかに spike burst を発生し、つぎつぎに伝播して秒速約 1cm 内外の正蠕動あるいは逆蠕動の形式がみられる。また自発的にも同様の蠕動が発生し、時として図 5 のごとく自発的に正逆両蠕動が現われ相衝突する所見あり、ほぼ 15 ないし 18 の spike が集合した spike 群が 1 個の蠕動輪に相当し、各 spike 群の週期すなわち蠕動

図 4. ネコの輪状筋管における興奮伝播

4 曲線は 1cm 間隔にある 4 本の電極のそれぞれの番号に相当し、明らかに蠕動性伝播の形式がみられる。機械的刺激(矢印)によっても、また自発的にも興奮が発生し、正逆両方向に伝播が起こる。

図 5. ネコの輪状筋管における興奮伝播
図 4 と同様の観察で、自発的逆蠕動と正蠕動の衝突がみられる。

週期は 6~7sec を示した。すなわち A 神経叢細胞を欠如する筋標本において明らかに蠕動は存在するが、その伝播は 2 方向性を示し、convergent waves や divergent waves の形式を示す。図 6 はある pace maker に発生した収縮輪が divergent waves となって上下 2 方向に伝播する所見を映画に記録し、0.5sec ごとの所見を並列したものである。いま iso-peristalsis と正逆両伝播すなわち bi-directional conduction との 2 種について、輪状筋管と 2 層筋管（すなわち Meissner 神経叢除去）標本の場合を比較したところ、輪状筋管で iso-peristalsis の頻度は 27.2%、bi-directional peristalsis は 72.7% を示し、2 層筋管では iso-peristalsis が 73.1%、bi-directional peristalsis が 26.9% であった。正蠕動の伝播速度は 2 層筋管が 2.3cm/sec に反して、輪状筋管では 1.3 cm/sec であって、はるかに遅い。

■輪状筋管は A 神経叢細胞の本幹が除去されているため“ganglion-free”と考えられてきたが、しかもなお

terminal reticulum や神経系との密接な関係を疑われている Cajal cell などが残存している。そこでこれらの影響を除外する目的で栄養液に tetrodotoxin を追加して 5×10^{-7} g/ml の濃度となしたところ、図 7 のごとく、明瞭な蠕動性伝播の機能が維持されている。その所見は tetrodotoxin を用いない場合と同様であって正蠕動も逆蠕動も認められる。tetrodotoxin の追加による残存神経系の完全遮断にもかかわらず、筋が至適伸展状態におかれているならば、蠕動の bi-directional conduction が認められることは筋原性伝播能を否定できないことを意味する。tetrodotoxin 投与の結果は 2 層筋管の場合でもほぼ同様であった。

つぎに輪状筋管の中央すなわち電極 2 と 3 の中間点において circular slit を加えて興奮伝播能を検査した。いまその一例、円周の 60% に及ぶ slit を作った輪状筋管では自発的蠕動あるいは誘発された蠕動は、図 8 のごとく、正または逆の方向に一端から他端まで slit を越

図 6. 輪状筋管の収縮伝播状態を記録した映画

0.5秒間隔のコマを並列したもので、矢印のごとく、ある pacemaker に発生した収縮輪が巾を増して正逆 2 方向に伝播することを示している。標本の向かつて左が oral、右が anal で、初発収縮輪（矢印）の位置は写真番号 1 では第 1 電極（上方より刺入）の左側にあり、写真番号 6, 7 付近では収縮輪左右に拡がり右向き伝播（正蠕動方向）が電極を通過し、写真番号 12, 13, 14 付近では明らかに電極の右に進んでいる。写真 2, 7, 12 の横線は bi-directional conduction の進展状態を示すものである。

図 7. A. 輪状筋管に tetrodotoxin 5×10^{-7} g/ml を作用させ 5 分後の所見
薬剤非投与例とは著変がない。電極第 2 の部位から 2 方向伝播の蠕動が現われている。

図 7. B. 図 7A と同一標本で、12 分後の所見で、著変がみられない。

えてはば対照と同様に伝播することが判明した。この事実は、縦走筋や A 神経叢の本幹を欠如しても輪状筋の連絡が一部に残っておれば筋線維の横軸方向に興奮伝播が起こる能力があることを意味する。

さらに Prosser ら¹⁰⁾ の実験を追試するために、電極 2 と 3 の中央で、100% の circular slit すなわち完全切離の後に断端を接触させると、図 9 に示すように、標本の一端に加えられた刺激は最も近接した電極において

spike burst の発生を誘起するが、中央の創面を越えての蠕動性興奮伝播は絶対に見られなかった。

最後に輪状筋管に対して、電極 2 と 3 にまたがる longitudinal slit を作り、興奮伝播様式を観察した。標本の一端を機械的に刺激すると直ちにそれに近接した電極 1 (あるいは 4) において、図 10 のごとく、明瞭な spike burst 発現を認めるが、これが正あるいは逆蠕動として他端まで伝播する所見が見られなかった。slit の

図 8. 輪状筋管に 60% の circular slit を加えた場合
明らかに蠕動の形式で興奮の伝播が認められる。

図 9. 輪状筋管の中央において完全切離後に断端を接触せしめた場合
一方に起こった興奮はその側のみの伝播は見られるが、他側への伝播は少なくとも蠕動の形式では発現しなかった。

図 10. 輪状筋管の中ほどに縦軸切開を加えた場合
切開区域にある電極 2 と 3 では、蠕動の伝播が block されて他端に到達しない。

ある範囲の輪状筋は stretch された状態から緩解されているため至適伸展刺激が除かれ、蠕動発現閾値の上昇を招いている。したがって slit 区間は他の部とは全く環

境を異にした標本であって、自発興奮のみならず誘発された興奮でもこの区間では明らかに反応態度を異にする。興奮伝播の起りかたは、超生条件や刺激の程度によ

ってまちまちであるが、slit 区間にある2個の電極部位は常に同じ態度を維持し、他の stretched part に比し興奮性低下の状態にある。少なくとも口側端あるいは肛

門側端に発生した興奮は slit 区間を越えて順調に他端まで蠕動形式で伝播することは困難な状態である。

考

A 神経叢の機能については昔から興味深い研究が反復されてきた。特に近年では、これを欠如する疾患の病態生理を解明するために、ぜひ追究しなくてはならない問題となってきた。福原¹⁵⁾は実験的局所完全貧血により発生した腸壁神経破壊と通過障害を Hirschsprung 病のそれと同類と解し、この segment の過緊張状態が本病の aganglionic segment の態度に相当すると主張した。そのような腸壁の粘膜や筋層において環境障害が永く潜在しているはずであるから、筋が spasmophilic となることは当然であろう。おそらくこの段階において筋細胞の環境障害を組織像の上から確認することは困難であるかも知れない。著者は、この程度の病変を Hirschsprung 病の aganglionic segment と同一視する考えかたには、いまだ到達していない。この問題は、本疾患の本質を解明するため、今後に残された課題である。

そもそも Magnus¹⁻⁴⁾は A 神経叢を縦走筋とともに剝脱することにより残された輪状筋中には神経が欠如すると考え、後者の非運動性が神経欠如のためであるから、律動収縮は神経原性なりと解した。その後の学者^{5, 6, 16, 17)}はこれらを追試して、該輪状筋に律動収縮の存在を認めたので、律動収縮の筋原性説を唱えた。福原は、これらに対し、輪状筋標本は神経線維の終末が残存する以上神経要素欠如とは言いがたく、軸索の残存が acetylcholin の産生に参与するため輪状筋収縮が残存するものであると述べ、さらに独自の方法により腸管に完全貧血を起こさせると神経要素が除外されて運動は停止するとの根拠のもとに、律動収縮は神経原性なりと結論した。Kuriyama ら¹⁸⁾は tetrodotoxin 5×10^{-7} g/ml が心筋および横隔膜筋に対しては完全に spike を block するに反して taenia coli の平滑筋自発運動に対しては block することなく、むしろ spike frequency を増すことを認め、平滑筋における spike 発生機序は横紋筋の場合と本質的に異なるものありと証明した。

われわれはネコの輪状筋管の組織学的検索により、先人のごとく神経要素を完全に欠くものとして取り扱うことには抵抗を感じる。しかし A 神経叢の細胞体を欠くことにより神経叢の本幹が除去されて神経系機能に著しい障害が加えられたものであると解するので、この観察法は A 神経叢除外実験の一種として有力な示唆を与えるものと信じている。かくのごとき条件下において輪状筋管は明らかに周期性自発興奮を示し、しかも一点の収縮輪から正逆両蠕動が生まれて上下2方向に伝播す

察

る。このような興奮が随時随所に発現し、所によれば両側から収縮輪が集合的に来襲して一点に合流する。これらの形態が多数の個所で不定の週期で複雑に展開されてゆく場面はあたかも心臓細動を見るの感がある。A 神経叢を完全に備えた標本（すなわち2層筋管）と輪状筋管とを比較してみると、蠕動伝播速度は2層筋の方が明らかに速く、iso-peristaltic conduction と bi-directional conduction の頻度の差をみると、二層筋の方がはるかに isoperistalsis が多い。

さらに tetrodotoxin を2層筋管や輪状筋管に投与して残存神経要素を除外したところ、興奮の発生や伝播の形式など control となんら異なるところを発見しなかった。これは Kuriyama ら¹⁸⁾の観察と相通ずるものがある。

すなわち神経要素を完全に除外したと思われる実験において2方向伝播機能が残されている事実は動かしがたい。これを以て消化管平滑筋運動の筋原性説を樹立するには、なおいく多の証明追加を必要とするが、従来着目されなかった一つの有力な事実がここに発見されたことに間違はない。

ひるがえって先人の観察記録を考察するに、縦走筋剝脱後の輪状筋運動を単なる収縮とのみ解して、その伝播様式に関する精細な観察はいまだ行なわれていなかった。Prosser ら¹⁰⁾は ganglion-free cat's intestine では spike burst の存在と slow potential の欠如を認め、刺激による興奮は muscle spiral によって伝播が可能と説いた。その掲載する曲線を精査するに、自発的収縮の伝播特に bi-directional divergent propagation の機能に関する着目がない。この様式は緩徐な伝播であって、多数の電極を使用し映画記録を用いて証明しうるものであり、消化管運動の基本形式と称して過言ではない。

さらに Prosser ら¹⁰⁾は横切離再接触標本において ephaptic transmission の存在を強調した。われわれの実験では slow potential の欠如に関しては討議しがたいが、切離再接触実験では蠕動形式の transmission は絶対に証明されなかった。

平滑筋自動能の基本的追求のためには、胎生極初期の原始的運動の解明や電子顕微鏡による組織発生を観察など多方面の考察が必要である。ヒトの胎児特に初期における光学顕微鏡観察によれば、消化管平滑筋の発生は、直腸は別として、上部ほど早期に進む。多少の変動はあるが、6~8 週において輪状筋発生とともに収縮運動が

証明された。しかもその様式は明らかに bi-directional conduction を示し、特に小腸においては一点に始まる収縮輪が巾を増して2つに分かれ正蠕動と逆蠕動となって divergent に伝播し、他の部位では2つの収縮輪が convergent に集合し衝突する場面があり、この所見が腸壁のいたるところに不規則に発生し、それぞれの態度間にはなんらの連絡もなく全体的統一がない。この所見は前述の輪状筋管の所見と酷似する。

われわれは研究の順序として、既報¹¹⁻¹⁴⁾のごとく、光学顕微鏡的観察を行ない、最初に輪状筋を確認した胎令は食道、胃では6週、小腸8週、大腸8週で、縦走筋は食道11週、胃12週、小腸10週、大腸13週、A神経叢細胞は食道9週、胃11週、小腸10週、大腸9週であった。それらの報告は染色の技術や胎令判定の困難性、摘出操作にもとづく胎児の破壊などのため、筋神経発生の時点を確認するに不十分のそしりを免がれない。そこで本研究ではさらに壁内壁外両神経の発生を極初期から掘り下げて電顕ならびに光顕的に観察することとした。頭尾長16mm(胎令7週相当)では脊髄より伸長した神経線維が腸間膜の方向に進入するかたわら、上部消化管では迷走神経が外側より進入するので、腸壁にはきわめて早期から外来神経の線維が存在することは明白である。A神経叢における神経細胞がいかにして筋間に発生するかという問題については現在までの発生学では解明されていない。しかしわれわれの電顕的観察では、頭尾長12mmの腸管においては、筋細胞の発生が明らかでないにもかかわらず、すでに神経細胞の原基が発現し、Schwann細胞に取りまかれた neuroblast やこれに付随する axon の存在を認めている¹⁹⁾。この所見は腸管が動きはじめる前から外来神経はもちろんA神経細胞の原基が発見されたことになる。この筋間細胞の由来を論ずるに足る根拠はまだ不十分であるから本論文には触れないが、現段階では神経細胞原基がどのような機能を持つかを考察することに意義がある。

光学顕微鏡的に嗜銀性を発揮するはずの神経細胞が従来このような初期に認識されなかったことは細胞自体の機能がまだ不十分であったものであろうと想像される。動きはじめた時期には、すでに神経線維も細胞も存在するという新事実が判明したからには、あたかも平滑筋運動の神経原性説を裏付けるかのごとく解せられるかも知れないが、輪状筋管の神経遮断実験や tetrodotoxin 作用の観察がこれを否定する。輪状筋のみの標本において神経を遮断しても筋線維相互間において興奮伝播が起こり得ることは解剖学的に裏付けることが可能である。筋層は古くより正確な輪状走行でなく spiral に配列されていると言われ、広岡²⁰⁾はこれを否定し網目状と唱え、吉井²¹⁾はさらにヒトの腸で硝酸浸漬法の観察により

spiral 走行を主体となすことを述べた。さらに縦走筋がこれに加われば輪状筋間同志の連絡もより一そう効果的になることは当然の理である。また個々の筋細胞間には微細な結合があると考えられてきた²²⁾。特に nexus すなわち細胞間の融合は筋細胞間の興奮伝播の可能性を肯定するものである²³⁾。

そもそも筋間神経細胞は筋の機能に対してなんらかの制約を加える立場にある。平滑筋の2方向伝播という基本的機能を強化あるいは抑制することが神経系の使命であると考えて支障はない。しかるに胎生初期では、神経系の存在にもかかわらず、長期にわたり蠕動の方向性が確立していない。30週間後より逆伝播が姿を消し、筋神経の急速な増大とともに蠕動の下方向き伝播性が確立されてくる。この順次的な機能改変は神経機能が同じテンポで発育したためと解することができる。逆にそれ以前の神経は未熟であって方向性を調節する能力がないと考えざるを得ない。

Alvarez⁹⁾は腸には gradient があるために下向き伝播の polarity が天性具備されていると唱えたが、著者の胎児における事実は gradient-theory を適用することは不可能である。しからばなにゆえに胎令が進むとともに蠕動が下向きに統制されるかという疑問が当面解決すべき最後の関門となる。さような機能は神経の能力に帰すべきものと説明することは、神がかり理論のそしりを免がれない。

次に客観的に事実を列挙して当面の問題に考察を加えたい。

ヒトの胎児は8~11週ごろよりすでに羊水嚥下動作を営むことが証明されている²⁴⁻²⁶⁾。われわれの観察では、腸の上部において胆汁の初めを思わせる暗色の内容を発見する時期は約12週内外である。腸内諸酵素の発現は13週ごろより証明され^{27,28)}、腸上皮や腸腺の著しい増殖²⁹⁾は6~8週より見られ、その増殖による腸壁筋の伸展は小腸上部に著明で、十二指腸が最も強く、腸液の増量と相まって固有筋細胞に加えられる内圧は腸の上部において高いはずである。脱落した粘膜や腸内分泌物など液状内容物は腸壁筋の反応性収縮により圧排される。強く分化発育しつつある幽門括約筋により上を遮断されている関係上、幽門筋収縮相では必然的に腸内容は下方に流れる。腸内容の存在部位については、12~14週の間上部腸管内に認められるが、15~16週では回腸までおよび、30週以後ではすでに大腸に移動している。要するに内容はきわめて緩徐に下方へと圧送されつつあると考えたい。

食道内では嚥下動作が起こる以上、強力な内圧上昇とともに、内容は食道から胃内に押し下げられる。胃中では強大な胃壁筋収縮により攪拌され、上下に圧排される

が、食道収縮と幽門弛緩および十二指腸起始部弛緩の3現象が一致した瞬間、当然胃内容は水力学的または胃収縮にもとづいて腸の中に強く圧迫排出される。もちろん逆方向圧排の場面も存在しうる。一般的に言って、消化管上部が内圧が高い関係にあると解してよいから、個々の腸収縮輪が2方向伝播を営むにあたり、逆蠕動伝播は常に強い抵抗に直面し、はなはだしい場合は蠕動輪の進行停止あるいは伝播途中で消滅を招く。

かような伝播能の衰弱や消滅の現象は腸閉塞作成実験により証明することが可能である。このような局所環境の変化は消化管のいたるところで存在し進展し、発生分化が進むと、消化管の急速な増大、収縮運動力の強化が招かれ、消化管内容の増量と相まって、蠕動の逆方向伝播はますます抵抗を増すに反して正蠕動方向への伝播は容易となる。

腸の最下端では括約の発生に基づいて、大腸や直腸には内容停滞という上部とは異なる環境にあり、したがって蠕動伝播機能の改変あるいは分化がこれに順応するものであることは当然である。このような消化管の条件が30週の長きにわたって続かたなら、筋神経は分化増殖する。特に筋機能が環境に順応しつつ発達し、これに呼応しつつA神経叢では調節的な機能を獲得するようになることと想像される。逆に環境に反抗するような最高中枢様の機能を獲得するものとは考えがたい。すなわち逆伝播能が長期のうち消失する事実は環境にしたがった自然現象の傾向というべきであって、いわゆるconditioningが大きな役割を持つ。しかしA神経叢が発達したから逆伝播が抑制されたと考えるには、まだ形態学的な証明が十分でない。今後筋細胞と神経要素との間の関係特にsynaptic vesicleの態度などを電顕的に究明することができるならば、その期待は大きい。

以上を要するに、消化管平滑筋の原始的運動はその発現と同時にすでにbi-directional peristalsisの形式を示しているものであって、腸壁の外来神経はもちろんA神経叢の細胞体さえも原基がすでに発生しているものである。しかしその神経はまだbi-directional conductivity

をiso-peristaltic conductivityに変化させる能力はない。生下時のすでに完成された消化管では、神経の作用は興奮伝播の強さや方向性を壁内性単独あるいは外来神経との関連下において調節する能力があるものと考えられる。したがって成人の消化管といえども潜在的にはbi-directional conductivityの能力があるのであるから、病態時や超生実験時に局所刺激の異常化にもとづいて、まれに逆蠕動が発現することは理解できる。

Hirschsprung病におけるaganglionic segmentが内容輸送に不適であることは周知であり、福原¹⁵⁾はこれを異常緊張上昇として解釈している。その他にこのsegment自身の機能に関する研究はとぼしい。神経細胞を欠如する筋管の運動は方向性が確立していないという事実は輸送効果を示さないことを意味するものであるが、われわれの観察結果をそのまま本疾患に適用することは遠慮したい。しかしA神経叢の本幹を実験的に除きさらにtetrodotoxinにより神経除去を徹底化させた場合の機能patternは少なくとも本症の局所機能を理解するための一助とはなるものであろう。この方面の臨床的ならびに実験的観察は今後automaticityの本質解明と直結する興味深い研究を展開することであろう。

2分された輪状筋管を単に相接触させるだけでephaptic transmissionが起こるというProsserら¹⁰⁾の学説は消化管吻合に親しむ外科医に夢を与えた。われわれは同様の実験を追試して、さらに精しく観察したところ、peristaltic transmissionの発見は不可能であった。しかし吻合線のconduction blockを起こす原因すなわち組織障害を最小限にとどめて吻合することに成功するならば、術後機能回復が早いであろうという、当然の理論を改めて認識させるものである。

輪状筋管の部分的横軸切開がconduction blockを示さない事実は臨床的意義が大きい。これに対して、縦軸切開のslit区域輪状筋は至適伸張刺激から緩解されて興奮性の低下を招き、slit区間の伝播障害が起こり得るという事実は側側吻合の欠点すなわち吻合区域の拡張弛緩を明快に説明するものである。

結 論

1. 従来、光学顕微鏡的観察によれば、胎生6~9週におけるヒトの胎児消化管では、まず最初に輪状筋が発生し、これに次いで筋間神経叢と縦走筋が発現すると報告され、著者もこれを追試して同様の結果を以前に報告¹³⁾した。今回さらにヒトの胎児10例について電子顕微鏡ならびに光学顕微鏡を併用し、次の新しい結果を得た。

頭尾長12mm(胎令6週相当)の小腸について精査す

るに、筋細胞の形態がいまだ発見されない極初期であるにもかかわらず、A神経叢の細胞体と思われる神経細胞の原基やこれに伴う軸索の存在を認めた。この所見はA神経叢の機能を論ずるにあたり、見逃がしてならない事実である。

2. ヒトの胎生初期における消化管運動を顕微鏡映画記録法によって観察すると、輪状筋細胞の発生とともに輪状収縮が認められ、この収縮はbi-directional conduc-

tion を示すところの peristalsis に相当する。この原始的 peristalsis は食道から大腸に至るまで、その様式に多少の相違はあるが、いずれも2方向であることが特長であり、特に小腸ではある個所に発生した興奮から divergent propagation がみられた。これらの収縮輪は随時随所に発生して統一性がなく、蠕動方向性が確立されていない。この時期においてすでに神経要素特に筋間神経叢は電子顕微鏡的にも光学顕微鏡的にも証明されている。

3. ネコの小腸管を用いて、Prosser ら¹⁰⁾の実験方法を modify し、粘膜・粘膜下層を除去した2層筋管と、さらに縦走筋ならびにA神経叢を剝脱した輪状筋管の両種の標本について、活動電位の面より興奮伝播の状態を解察した。さらに一部の例において tetrodotoxin (5×10^{-7} g/ml) を作用せしめ残存神経要素の影響を除去して観察した。その結果、A神経叢の本幹を除去した輪状筋標本ならびにさらに tetrodotoxin を作用させた標本においては、明らかに自発的収縮が認められ、しかも bi-directional peristaltic conduction を営み、一点にはじまる正逆両蠕動が標本のいたるところに発現し、統一した方向性が見られない。その所見は前記の胎生極初期

における小腸の興奮伝播状態に酷似する。2層筋管標本では輪状筋管よりも正蠕動の発現はるかに多く認められた。

4. 胎令約30週ごろまでは逆蠕動が明らかに発見され、それ以後は漸次見られなくなる。すなわち、胎生初期においてはA神経叢の形態は存在していても機能がないか未熟であると解せざるを得ない。胎生初期における消化管の発育増大が口側において著明であること、消化管内液の分泌と粘膜層自身の増殖の程度が上部腸管において高度であり、強力な嚥下動作と胃収縮などを考慮すると、消化管内圧特に小腸内圧に関しては口側においてより高く、したがって内容の自然流動という現象のみを取りあげて推論すれば、液の流れは上から下への方向性が存在する。このような環境の変化は胎生発生が進んで増大の度が加わるほど顕著になるものと想像される。なにゆえに胎生後期になって逆蠕動が消失するかという理由は、発育増大と環境の変化という conditioning に基づいて、筋神経の順応が起こるということが一つの理由になると思われる。今後のA神経叢における微細構造の研究が問題解決の鍵となることであろう。

文

献

- 1) Magnus, R.: Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Arch. ges. Physiol., **102**, 123-151, 1904
- 2) Magnus, R.: Die Beziehungen des Darmnervensystems zur automatischen Darmbewegung. Pflügers Arch. ges. Physiol., **102**, 349-363, 1904
- 3) Magnus, R.: Die Erregungsleitung. Pflügers Arch. ges. Physiol., **103**, 515-524, 1904
- 4) Magnus, R.: Rhythmizität und refraktäre Periode. Pflügers Arch. ges. Physiol., **103**, 525-540, 1904
- 5) Gunn, J.A. & Underhill, S.W.F.: Experiments on the surviving mammalian intestine. Quart. J. exp. Physiol., **8**, 275-296, 1914
- 6) Alvarez, W.C. & Mahoney, L.J.: The myogenic nature of the rhythmic contractions of the intestine. Am. J. Physiol., **59**, 421-430, 1912
- 7) Evans, C.L. & Underhill, S.W.F.: Studies on the physiology of plain muscle. J. Physiol., **18**, 1-14, 1923
- 8) Tiesgs, O.W.: Studies on plain muscle. Austral. J. Exper. Biol. & Med. Sc., **1**, 131-150, 1924
- 9) Alvarez, W.C.: *The mechanics of the digestive tract*. 2. ed., Paul B. Hoeber, Inc., 1927
- 10) Prosser, C.L. & N. Sperelakis: Transmission in ganglion-free circular muscle from the cat intestine. Am. J. Physiol., **187**, 536-545, 1956
- 11) 西村荘介: 腸蠕動の方向性に関する研究, 日本生理誌, **20**, 143-162, 1958
- 12) 浜 昭典: 消化管自動能に関する研究, 四国医学誌, **16**, 620-641, 1960
- 13) Takita, S.: On the direction of the peristaltic conduction of the intestine. Jap. J. Physiol., **7**, 286-296, 1957
- 14) Takita, S.: Über den Ursprung der Peristaltik im Frühstadium des menschlichen Fetus. Pflügers Arch. ges. Physiol., **279**, 26-35, 1964
- 15) 福原 武: 壁内神経細胞による胃腸運動調節の機序, 日平滑筋誌, **3**, 1-18, 1967
- 16) Gasser, H.S.: Plexus-free preparations of the small intestine. A study of their rhythmicity and of their response to drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., **27**, 395-410, 1926

- 17) Evans, D.H.L. & Schild, H.O.: The reactions of plexus-free circular muscle of cat jejunum to drugs. *J. Physiol.*, **119**, 376-399, 1953
- 18) Kuriyama, H., Osa, T. & Toida, N.: Effect of tetrodotoxin on smooth muscle cells of the guinea-pig taenia coli. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **27**, 366-376, 1966
- 19) Kubozoe, T., Daikoku, Sh. & Takita, S.: Primordial Auerbach's plexus in the 12 mm. length human embryonal intestine revealed in the electron microscopy. *J. Neuro-visceral Relations*, in press
- 20) 広岡 治 : 人及び 2, 3 哺乳類小腸の組織構築的研究, *医学研究*, **12**, 2935-2979, 1938
- 21) 吉井 勇, 西尾騰五 : 腸管筋層の構造について, 第9回日本平滑筋学会総会 (京都), 1967 (会)
- 22) Stöhr, Ph., Jr.: *Lehrb. d. Histologie u. d. mikroskopischen Anatomie d. Menschen*, S. 112, Springer, Berlin, Göttingen u. Heidelberg, 1951
- 23) Dewy, M.M. & Barr, L.: A study of the structure and distribution of the nexus. *J. Cell Biol.*, **23**, 553-585, 1964.
- 24) Szendi, B.: *Arch. Gyn.*, **170**, 205, 1940, (11) より引用.
- 25) 藤田 茂, 春名完二 : 人胎児生理の研究, 人胎児羊水嚥下運動のX線的研究, *日本婦人雑誌*, **3**, 361, 1951, (11) より引用
- 26) 松尾竜雄 : 人胎児生理のレ線的研究, 第1編, 人胎児子宮内嚥下運動のレ線的研究, 付, 胎児消化管の形態的牧徴の 2, 3. *名古屋医誌*, **55**, 269-332, 1942.
- 27) 橘 冬雪 : 胎児の生理的検索 (第2回報告) 消化管の酵素に関する研究補遺, 腸管のペプトン分解酵素について, *近畿婦人科誌*, **10**, 1162, 1927.
- 28) 阿部 守 : 人胎児並に人初生児臓器デザミダーゼの研究, 其 3, 腸管デザミダーゼに就て, *近畿婦人科誌*, **13**, 634-643, 1930.
- 29) Arey, L.B.: *Developmental Anatomy*, 6. ed., p. 249, W.B. Saunders Co., Philadelphia & London, 1954.

(1967 年 7 月 17 日 受付)