各種呼吸器疾患における気道壁神経の病態にかんする研究 — 生検材料によるacetylcholinesteraseおよび monoamine oxidase 活性と鍍銀所見について —

信州大学医学部第一内科学教室（主任 戸塚忠政教授）

小林 俊夫

HISTOCHEMICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL STUDIES ON THE BRONCHIAL NERVE FIBERS OF THE RESPIRATORY DISEASES —ACETYLCHOLINESTERASE, MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY AND SILVER IMPREGNATION FINDINGS OF BIOPSIED SPECIMENS—

Toshio KOBAYASHI

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Tadamasa Tozuka)

概要 各種呼吸器疾患患者47名について 主気管支粘膜生検を行ない、神経線維について 特異的cholinesterase, monoamine oxidase活性の組織化学的検索、鍍銀像の観察を行ない、各種疾患の病態生理の解明を試みた。気道症状(一)例、慢性気管支炎、その他の疾患例に比べ、気管支喘息では特異的cholinesterase活性の増強している例が多く、粘膜固有層と粘膜下組織の比較では、粘膜固有層の特異的cholinesterase活性線維は後者のそれより活性の増強しているものがみられた。気管支喘息ではcholinergicの機能が亢進しており、気道壁の粘膜固有層側にその変化が強いことが推定された。鍍銀像では、気管支喘息全例に、増生、肥厚、鍍銀性亢進、走行不整などの所見がみられた。気道症状の継続期間と鍍銀像との関連については、気道症状の遷延したものに、神経線維の各種異常所見のみられるものが多く、両者の間に密接な関連を認めた。

緒 言

呼吸器疾患の際に気道神経系の代謝面には種々の変化が生ずるものと考えられるが、従来、これら疾患における神経系の機能に関連した研究は極めて乏しく、その多くは形態学的研究にとどまっている。著者は一部剖検例を参考にしつつ、主に気管支生検材料により、各呼吸器疾患における気

道神経線維についての酵素組織学的面より検索を行なうとともに、鍍銀法による所見との比較を行ない、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

当内科の入院または外来患者で、気管支鏡検査を受けた各種呼吸器疾患患者47例について検索を行なった。この中で気道症状のみられないものは7例であつた(表1)。さらに非呼吸器疾患の剖検例、動物例(モルモット、ウサギ)についても検索を行なった。生検材料については各症例に4%

〔昭和47年3月14日受稿〕

本論文の要旨は、第65回日本内科学会講演会、第8回日本胸部疾患学会総会において発表した。

表 1. 検索材料

1. 気道症状(一)例	7 例
縦隔洞良性腫瘍	1 例
肋膜下良性腫瘍	1 例
縦隔洞良性腫瘍+肺結石	1 例
迷入甲状腺腫	1 例
貨幣状陰影	1 例
肺結核症	1 例
気管支肺炎治療	1 例
2. 気管支喘息	8 例
3. 慢性気管支炎	7 例
4. 気管支拡張症	4 例
5. 肺腫瘍, その他	11 例
6. 肺癌	10 例

計 47 例

キシロカインで咽頭、喉頭の表面麻酔後、気管支鏡を挿入し、気管分岐部より約 1.0～1.5cm 末梢の右主気管支内側壁より生検用鉗子で直径約 3～5 mm の組織片を採取した。これを直ちに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、5 分後に取り出し、同温度に冷却した試験管内に保存し、厚さ 25μ のクリオスタット標本を作製した。

特異的cholinesterase(ChE) 活性はKarnovsky & Roots法¹⁾に準じた方法、monoamine oxidase(MAO)活性はGlenner法²⁾によって検索した。以下著者の用いた方法を述べる。

Cholinesterase (Karnovsky & Roots法に準じた法)

1. クリオスタット標本を次の反応液に浸漬 (37°C 30分—60分)
 - a) Acetylthiocholine iodine 5 mg
 - b) 0.1M Sod. hydrogen malate buffer (pH 6.0) 6.5ml
 - c) 0.1M Sod. citrate 1.0ml
 - d) 30mM CuSO_4 1.0ml
 - e) Water 1.0ml
 - f) 5mM Potassium ferricyanide 1.0ml
- a)-f)の溶液を使用直前に振盪混和し、濾過して使用した。
2. 水洗
3. 10%中性ホルマリン固定
4. 水洗
5. グリセリンゼラチン封入

6. 鏡検

対照として、1)酵素阻害薬として 10^{-8} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-9} Mol DFP(diisopropyl fluorophosphate)溶液を作製し、切片を各濃度の本液中に60分、 37°C にて前処置した。DFP溶液はプロピレングリコールで 5×10^{-3} Mol濃度に原液を溶解したものを28% Na_2SO_4 溶液で順次希釈して作製した。2)対照浸漬液として基質を除いたものを用いた。

Monoamine oxidase (Glenner法)

1. クリオスタット標本を次の反応液に浸漬 (37°C , 90分—180分)
 - a. 塩酸トリプタミン 25mg
 - b. 硫酸ナトリウム 4mg
 - c. 0.1M 磷酸緩衝液 (pH 7.6) 9ml
 - d. 250mg%ニトロブルーテトラゾリウム 1 ml
- a, bをcに溶解したものをdと混和し、濾過したものを使用した。
2. 水洗
3. 10%中性ホルマリン固定
4. 水洗
5. グリセリンゼラチン封入
6. 鏡検

対照として、1) 最終濃度 10^{-8} Molシアン化カリウムと 10^{-1} Mol malsilid phosphateを添加した反応液を用いた。2) 対照浸漬液として基質を除いたものを用いた。一方染色のたび毎に同一の飼育室、食餌で飼育したモルモットを屠殺し、ChE活性については、その大腿筋、MAO活性は頸部交感神経節および腎のクリオスタット標本をそれぞれ作製し、同一条件、同一反応液で染色を行ない、大腿筋のmotor endoplateでChE活性を、頸部交感神経節の神経細胞および神経線維と腎の尿細管のMAO活性を、それぞれ比較し、染色の状態をcheckした(写真1～3)。またBielschowsky-Gros氏および鈴木氏変法をmodifyした鍍銀法³⁾を用いて、神経線維の検索を行ない、HE標本も参考にした。

酵素活性度の判定は 10^{-7} M DFP溶液で前処

置した標本でChE活性神経線維および線維束の太さにより、 2.5μ 毎に7段階に分けて、固有層、粘膜下組織別に計測し、活性度を以下の如く、ChE活性は4段階、MAO活性は5段階に分けて記載し、最も頻度の高い活性度をもって、それぞれの症例の固有層、粘膜下組織の神経線維の活性度とした。

酸素活性度の判定

ChE活性		MAO活性	
低下	±	不染	—
普通	+	低下	±
増強	++	普通	+
著明な増強	+++	増強	++
		著明な増強	+++

神経線維の密度の判定は標本の全視野につき、400倍の拡大で神経線維の本数を数え、一視野あたりの平均値を求めた。

結 果

1. ChEおよびMAO活性所見

表2の如く気道症状のみられなかつた症例ではChE活性の程度は固有層では活性「低下」から「普通」までの神経線維がみられ、粘膜下組織では「普通」ないし「増強」にいたる神経線維がみられる(写真4)。また $10^{-5}M$ DFP溶液で前処置すると、7例中1例を除いて他はすべて抑制されている。MAO活性線維は固有層にはみられず、粘膜下組織には1例のみ「普通」の活性を示す線維がみられた(写真5)。また、ChE活性神経線維の密度については、400倍の拡大で一視野にみられる平均値の比較では、固有層では1.0～4.8

表2. 対照 気道症(一)例

症例番号	年令	性	ChE					MAO		
			P		S		10 ⁻⁵ M DFP 処理	P	S	上皮
			活性	密度	活性	密度				
1	22	♀	±	4.3	±~+	1.5	—	—	—	±
2	70	♂	+	3.5	+	2.0	—	—	—	+
3	48	♂	±~+	2.8	±~+	3.0	—	—	—	+
4	62	♀	+	4.8	±~+	3.2	+	—	+	±
5	25	♀	+	1.7	±~+	2.3	—	—	—	±
6	76	♂	±~+	1.0	+	1.0	—	—	—	±~+
7	63	♂	±~+	1.7	+	3.8	—	—	—	±~+

P 粘膜固有層
S 粘膜下組織

表3. 気管支喘息

症例 番号	年 令	性	型	経 過	使腎皮質 ホルモン 用	生検 時期	ChE				MAO			
							P		S		10 ⁻⁵ M DFP 処理	P	S	上 皮
							活性	密度	活性	密度				
8	18	♀	アトピー	2年	(+)	+	++	2.7	+	1.5	+	—	—	±
	再 検					+	++	2.8	+	2.0	+	—	—	±
9	20	♀	混合	6年	+	+	+	5.2	++	8.4	+	—	—	±
10	25	♂	混合	3.5年	+	+	+	3.5	+	3.7	+	—	—	±~+
11	42	♀	混合	8年	—	+	++	3.0	+	2.0	+	—	—	±~+
12	67	♀	感染	7月	(+)	+	+	4.2	+	7.5	+	+	+	±~+
13	41	♂	感染	1年	—	+	+	5.0	+	5.8	—	—	—	±
14	56	♂	感染	3.5年	—	+	+	1.3	+	1.6	—	+	+	±

(+)内は既往に副腎皮質ホルモン使用

本、粘膜下組織では1.0～3.8本で両者にほとんど差をみとめない。

各疾患別に観察すると、気管支喘息では、表3の如く、ChE活性の増強しているものが大部分であり、固有層では生検時喘鳴のあつた2例に「著明な増強」を示す線維を認め(写真7)、4例に活性の「増強」、2例に「普通」の活性を認めた。また粘膜下組織では「普通」から「増強」にいたる線維がみられ、この部分では、気道症状(一)例と比べ特に差はみられない。8例のうち2例が粘膜下組織に比べ、固有層の線維に活性が強く、また2例は同程度または固有層により強い活性を示すことが特に注目される。また、気道症状(一)例や他疾患症例では $10^{-5}M$ DFP溶液、前処置でChE活性は大部分抑制されるが、気管支喘息例では半数以上が抑制されず、この所見はChE活性が明らかに増強している所見と考えられる(写真12, 13)。神経線維の密度は固有層では1.3～5.2本までであり、粘膜下組織では1.5～8.4本までの間にあり、ばらつきがみられる(表3, 図3)。粘膜下組織の分布密度とChE活性の程度の間には、一定の関係はみられない。これらの症例の鍍銀染色では後述の如く、固有層、粘膜下組織の両者に線維の増生、肥厚、その他の変化を示す例が多く(写真9, 10, 11)、特に症例8のアトピー型の例では、固有層に 7.4μ の肥厚、不規則な走行、鍍銀性亢進を示す神経線維がみられた(写真9)。また、鍍銀標本で、神経線維の増生、鍍銀性亢進、走行不整などの所見を無視して、太さの計測を行ない、ChE活性と比較したが、神経線維および線維束の太さとChE活性の間には相関はみられな

図1. 主気管支壁神経線維 および線維束の太さと ChE活性

表4. 慢性気管支炎および気管支拡張症, 慢性気管支炎

症例番号	年令	性	経過	ChE				MAO		
				P		S		10 ⁻⁵ M DFP 処理	P	S
				活性	密度	活性	密度			
15	56	♂	10年	++	2.0	+	2.0	—	—	—
16	36	♂	長期	++	2.5	++	1.0	—	—	—
17	23	♂	2年	+	2.2	++	3.4	—	—	—
18	57	♂	12年	+	3.4	+	5.0	+	—	+
19	36	♂	20年	±	0.3	±	0.5	—	—	+
20	39	♀	6年	+	3.0	±~+	5.3	—	—	±
21	44	♂	30年	+	1.7	++	7.0	+	—	++

気管支拡張症

22	67	♂	3月	+	4.8	++	4.8	+	—	++
23	40	♂	+	++	3.5	++	7.7	—	—	±
24	56	♂	3年	±	3.7	+	7.0	+	—	±
25	40	♀	10月	+	0.9	+	5.2	—	—	±

つた(図1). 気道症状(一)群の結果も図1の如く, 両者の間に相関は認められない. 表3で上皮のMAO活性は低下しているものが大部分であり, MAO活性線維は固有層ではみられず(写真8), 粘膜下組織では8例中2例に「普通」の程度の活性で認められた(写真14). 慢性気管支炎で

図2. 各種疾患における気道壁神経線維の変化

はChE活性は固有層で「増強」を示すものが2例, 「普通」のものが4例, 「低下」しているものが1例あり, 粘膜下組織では「増強」を示すものから「低下」を示すものまで種々のものがみられる(表4). 固有層の線維の活性度が粘膜下組織のそれより, 増強しているものは2例のみで, 10⁻⁵M DFP溶液前処置で多くの例は抑制される. 神経線維の密度は, 固有層では一視野に 0.3~3.4で少なく, 粘膜下組織では 0.5~7.0本でばらつきがみられる(表4, 図3). 気管支拡張症では, 4例で症例数が少ないが, ChE活性は固有層では「低下」から「増強」, 粘膜下組織では「普通」から「増強」まで種々の程度を示し, 慢性気管支炎例と比べ差はみられない(表4, 写真17). MAO活性については1例において粘膜下組織に活性の増強した線維が認められ(写真18), ChE活性は10⁻⁵M DFP溶液で抑制されなかつた. ChE活性線維の密度は, 粘膜下組織では4.8~7.7本で, 他疾患に比べ, 比較的多くみられる(表4, 図3). 肺膿瘍, その他の

写真 1. モルモット大腿筋motor endplateのChE活性 ($10^{-5}M$ DFP 前処置 200×)

写真 2. モルモット尿細管のMAO活性 100×
糸球体は活性がみられない。

写真 3. モルモット上頸部交感神経節のMAO活性 100×
神経細胞の原形質および中心部を斜走する神経線維の明瞭な活性が認められる。

写真 4. 症例 4, 気道症状(一)例(迷入甲状腺腫) ChE活性 ($10^{-7}M$ DFP 前処置) 100×
固有層および粘膜下組織のChE活性線維, それぞれ「普通」, 「普通〜増強」の程度を示す。

写真 5. 同症例, MAO活性 100×
上皮の軽度の活性および粘膜固有層における「普通」程度のMAO活性を示す神経線維 (矢印)。

写真 6. 症例 2, 気道症例(一)例(肋膜下良性腫瘍) 銀像 400×
粘膜固有層の正常神経線維束

写真 7. 症例 8, 気管支喘息, ChE 活性 ($10^{-7}M$ DFP 前処置) 100×
固有層と粘膜下組織の境界部における著しい活性を示す神経線維束

写真10. 同症例, 鍍銀像 400×
粘膜下組織で腺に接して, 著しい不規則な肥厚, 鍍銀性亢進を示す神経線維束

写真 8. 同症例, MAO 活性 100×
上皮の活性の低下がみられる. 線維束はみられない.

写真11. 同症例, 鍍銀像 400×
肥厚 (7.5μ) の著しい神経線維

写真 9. 同症例, 鍍銀像 400×
粘膜固有層における肥厚 (7.4μ), 不規則な走行, 鍍銀性亢進を示す神経線維.

写真12. 症例 9, 気管支喘息 ChE 活性 ($10^{-7}M$ DFP 前処置) 100×
固有層, 粘膜下組織とも活性線維の増加がみられる.

写真13. 症例12, 気管支喘息, ChE活性 ($10^{-5} M$ DFP 前処置) 100×
固有層, 粘膜下組織とも活性線維の増加がみられる。

写真16. 症例20, 慢性気管支炎 鍍銀像 200×
固有層に近い粘膜下組織における神経線維の著明な増生。

写真14. 同症例, MAO活性 100×
上皮の活性は全般に弱く, 粘膜下組織に2カ所弱い活性を示す線維がみられる(矢印)。

写真17. 症例22, 気管支拡張症 活性ChE ($10^{-7} M$ DFP 前処置) 100×
粘膜下組織にやゝ強い活性を示す線維がみられる。

写真15. 症例19, 慢性気管支炎 鍍銀像 400×
粘膜下組織に肥厚, 増生, 鍍銀性亢進を示す線維がみられる。

写真18. 同症例, MAO活性 100×
上皮の強い活性と, 粘膜下組織における活性が「増強」を示す線維束。

写真19. 同症例, 鍍銀像 100×
固有層, 粘膜下組織における神経線維束の軽度の増生.

写真22. 同症例, MAO活性 100×
固有層, および粘膜下組織における明瞭なMAO活性線維束.

写真20. 同症例, 鍍銀像 400×
粘膜下組織における肥厚(5~7 μ). 鍍銀性亢進を示す神経線維.

写真23. 同症例, MAO活性 200×
粘膜下組織における著しい活性を示す線維束.

写真21. 症例38, 肺癌例ChE活性 ($10^{-7}M$ DFP 前処置) 100×
固有層, 粘膜下組織における著しい活性を示す線維束.

写真24. 肺結核例, 鍍銀像 200×
粘膜下組織における線維の増生.

図3. ChE活性線維の各疾患別分布密度

群の11例ではChE活性線維は「増強」を示すものが、固有層では2例、粘膜下組織では3例にみられ、MAO活性線維は固有層、粘膜下組織ともみられない(図2). 肺癌の神経線維のChE活性は「増強」を示すもの(写真21), 「普通」の程度のもがあり、各症例間に一定の傾向はみられない. MAO活性線維は粘膜下組織に10例中8例にみられ、うち2例は固有層にも及んでおり、活性の「著明な増強」を示すものがみられた(表5, 写真22, 23). ChE活性神経線維の密度は、固有層で0.8~5.7本の間に、粘膜下組織では1.0~8.0本の範囲にみられる.

粘膜下組織におけるChE活性線維の分布密度は気道症状(一)群に比べ、気管支喘息と同様、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺腫瘍、肺癌でも変異の幅が広く、ChE活性の程度に相関はみられない(図3).

気道症状の継続期間とChE活性の程度に関連に

表5. 肺癌

症例番号	年齢	性別	経過	ChE				MAO		
				P		S		10 ⁻⁵ M DFP 処理	P	S 上皮
				活性	密度	活性	密度			
38	58	♂	2月	+	5.7	+	8.0	+	+	±~+
39	78	♂	3月	±~+	3.7	±~+	8.0	+	+	±~±
40	49	♂	7年	+	1.8	+	2.0	—	—	±~+
41	55	♂	精査	+	1.5	±~+	2.0	—	+	±
42	57	♂	0	±	2.8	+	3.0	—	—	±~+
43	68	♂	9月	+	2.0	+	4.3	—	+	±~+
44	69	♂	1月	+	+	+	7.0	—	+	±~+
45	66	♂	3年	+	0.8	±~+	1.0	—	+	+
46	34	♀	精査	+	2.3	±~+	4.5	+	+	±~+
47	51	♀	8月	+	2.0	+	4.0	—	—	+

表6. 鍍銀像

症例番号	増生	肥厚	鍍銀性進	走行整	その他
	P S	P S	P S	P S	P S
気道	1	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—
4	—	+	—	—	—膨化
5	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—
7	—	+	—	—	—
気管支	8	++	++	+	—
9	++	++	—	—	—
10	++	+	—	—	—
11	++	—	—	—	—
12	++	—	—	—	—
13	+	—	—	—	—
14	—	++	++	—	—

ついて調べると、固有層、粘膜下組織とも、気道症状のないものと、あるものとの間にはChE活性の増強するものがやや多くなる傾向があるが、明瞭な差はみられない.

2. 鍍銀像の所見

a) 正常所見について: 剖検例についての教室の百瀬⁸⁾の観察によれば、気管支壁の粘膜固有層における神経線維は細線維群とその中に1~3本の1 μ 以上の太さの線維が混在し、走行が円滑であることが特徴とされるが、著者が生検標本および一部の剖検例の観察の結果も同様の所見であり、とくに生検標本では上皮側に終る神経線維の終末までよく観察される例が多かつた. 神経線維束は400倍の強拡大の一視野に3カ所以下にみられ、個々の線維束でも増生はみられない. 気道症状(一)群の7例についても、固有層および粘膜

活性度 部位	P		S		P		S	
	気道症状(-)		気道症状(+) 1年未満		気道症状(+) 一年以上		気道症状(+) 一年以上	
増生					..			
肥厚			...	...	...	...	...	...
走行不整		...		...	..	...		
銀性充進	...	...						
萎縮		..			..			

図4. 気道症状の継続期間とChE活性

下組織に肥厚を認めた1例および粘膜下組織のみに肥厚を認めたもの1例にすぎず、これらはいずれも銀性充進はみられなかった(表6, 写真6).

b) 各疾患群の銀像: 強拡大で一視野の線維束が3カ所以上または一線維束でも著明な線維の増加を認めたものを増生とし、著しい太さの増大を肥厚とし、その他、走行不整、銀性充進を異常所見とし、さらに退行性変性所見として断裂、顆粒状変化、じゅず状変化、空胞形成などを検索し、これらの変化を萎縮として一括した。気道症状(-)群では上記の如く異常所見は極めて少なかったが、気管支喘息例では増生は全例にみられ、肥厚は7例中4例に、銀性充進は3例に、走行不整が2例にみられた(表6, 写真9, 10, 11)。その他の疾患群では図2の如く、異常所見は慢性気管支炎では全例に、肺癌では半数に、気管支拡張症では4例中3例に、肺化膿症、その他では9例中4例に認められる(写真15, 16, 19, 20, 24)。

気道症状の経過と銀像の変化との比較では、図5の如く気道症状(-)群とさらに気道症状(+)

	気道症状(-)群	気道症状(+)群	
		1年未満	1年以上
4 所見		●	●
3 所見			●●
2 所見	●	●	●●●●●
1 所見	●●	●●●●	●●●
正常	●●●●●●	●●●	●●
萎縮		●	●

図5. 銀像の変化と気道症状(生検例)

群を1年を境にわけると、1年未満群では(-)群に比べ、異常所見をもつたものが多く、かつ1所見がもつとも多く、1年以上の群では2所見のものがもつとも多く、以下1所見のものがこれに次ぎ、萎縮所見は各群は1例ずつにみとめられた。気道症状の経過の遷延とともに銀像で増生、肥厚、銀性充進などの異常所見が多くなることがいい得る。

考 案

1921年Löwiは迷走神経の電気刺激でその末端から心抑制を生ずるVagusstoff(後にacetylcholineと解明された。)が遊離することを見出したが、この化学伝達物質の研究は自律神経系の組織化学的研究の糸口となつた。その後Daleは1934年、自律神経系を、交感神経、副交感神経という解剖学的分類をはなれて、神経末端より放出される伝達物質を基準としてadrenergic nerve, cholinergic nerveと分類することを提唱した。Cannon(1931)らは交感神経系の末梢で放出される物質について、sympathinなる名を用いた。その伝達物質は、後にEuler(1946)らによりnoradrenalineが主体であることが明らかにされた。その後、noradrenalineのほかadrenaline, serotonin, dopamineなどのcatecholamine(CA)も化学伝達物質として検

索されている。酵素組織化学的方法がcholinergicおよびadrenergic nerveの化学伝達物質の研究に用いられるようになった。すなわちcholinergic nerveではGomori (1948), Koelle & Friedenwald (1949) らがacetylcholineを不活性化するChEを証明する方法を開発し、後にKamovsky & Roots¹⁾が改良法を発表した。一般にcholinesteraseは化学伝達物質であるacetylcholineを特異的に分解する特異的cholinesteraseと、種々のcholinesteraseを分解する非特異的cholinesteraseに分類される。非特異的cholinesteraseはD F P溶液前処置により、ほぼ確実に抑制されるといわれる。Snell⁴⁾によれば神経線維の変法時にはChE活性は低下し、再生時には増強するといひ、また石井⁵⁾は、中枢神経系の発生的研究でChE活性の強さは神経活動の出現および活発な時期と密接な関連があると報告している。

一方、adrenergic nerveの酵素系は、はるかに複雑多岐であるだけにその研究もかなり遅れ、近年になり、初めてその全貌が明らかにされてきた。adrenergic nerveにおける伝達物質がnoradrenalineが主役を演じていることが明らかにされ、noradrenaline, adrenalin, serotoninなどを不活化する酵素としてMAOが注目され、そして、それを検索する高松(1956), Koelle & Valk (1954), Glenner²⁾(1957)などの組織化学的方法が提出された。その中で、著者の用いたGlennerの方法がもっともすぐれた方法として広く用いられている。MAOは基質特異性が低く、noradrenaline, adrenalineなどのCA類、benzylamine類、aliphatic amine類などの基質に作用し、各種amine類の中間代謝および解毒機構に関与するので、MAOとadrenergic nerveの関係はChEとcholinergic nerveの如く単純ではない。CAの不活性化には、従来知られていたMAOによる酸化のほかにcatechol-o-methyltransferase(COMT) によるO-メチル化が行なわれることがAxelrod(1957)らにより明らかにされた。

Kopin⁶⁾は、CAの神経終末の存在様式とMAO

およびCOMTの関係についてCAの貯蔵部位には機能的にPool IとPool IIの2種類が存在し、前者のCAはneurohormoneとして機能をもち、神経刺激やtyramineなどによつて遊離され、COMTによつて代謝され、Pool IIのCAは貯蔵所としての機能をもちMAOにより代謝されると報告している。

Eränko (1954), Falk-Hillarp(1962)らにより蛍光顕微鏡でCAを検出する、いわゆる蛍光法が発見され、細胞レベルでCAの分布を観察できるようになり、adrenergic nerveにかんする研究は急速な進歩を遂げた。前田⁷⁾は中枢神経系のMAO活性とCAの分布の相関をGlenner法と蛍光法で観察し、橋の青斑核ではMAO活性とCAが密接な関係を示したが、しからざる部位もあり、またnoradrenaline線維の終末とみなされる視床下部では他の部位と比べてMAO活性が強いことを観察している。岩田⁸⁾、広岡⁹⁾は性周期に応じて変動する間脳部のnoradrenaline含有量はその部位のMAO活性の強さの変動と一致すると報告している。以上よりMAO活性の意義については、神経伝導の方面と同時に、代謝面でも問題にされるべきものと考えられる。

MAO, ChEの組織化学的研究はKoelle¹⁰⁾、沖中ら¹¹⁾の全身各臓器にわたる一連の研究があるが、気管、気管支の自律神経についての報告では、Koelleがネコの気管支で、宇尾野¹²⁾、室ら¹³⁾が、イヌ、家兎、ラット、マウス、ヒトでいずれもChE, MAO活性について行なっており、Dahlström¹⁴⁾は蛍光法で検索しており、それらの結果は、ほぼ一致している。すなわち、気管ではChE活性は筋層に強く、筋層下にはcholinergic fiber, cholinergic ganglionの集団がみられ、気管支近傍にも同様な所見がみられるとされる。一般にChE活性は気管、気管支では活性は弱く、気管支梢、肺胞に至るに従い、活性が低下する。一方MAO活性は気管粘膜上皮、筋層、神経線維にもかなり強くみられ、気管ではcholinergicおよびadrenergicの両者の自律神経支配が濃厚であり、またMAO活性は

気管、気管支、気管支梢、肺胞に至るまで一貫してかなり強い活性を有している。著者も剖検例および動物実験例についての検索で同様の成績を得ている。

室¹³⁾は気管支、気管支梢周囲の平滑筋にみられる強力なChE活性分布はそれらがcholinergicの支配下にあることを示し、気管支喘息の病態生理やanaphylaxisの解明に重要な所見であることを示唆したが、その後、現在まで、気管支喘息にかんした神経系の組織化学的報告はみられない。喘息患者の気管支が、健康人に比べ、異常に敏感になっていることは、牧野¹⁵⁾が、アセチルコリンやヒスタミン吸入により、1秒量を10%以上低下させる最少量は健康人に比べ、喘息患者は著しく低値であることから推定することができる。

滝野¹⁶⁾は、気管支喘息の発作発生機序について迷走神経の先天性異常の角度から追求し、organ vagotoniaとして、肺迷走神経緊張亢進が最も重要な条件であると主張した。

自律神経の異常が喘息発作の原因なのか、喘息発作のおきた結果であるのか、または、結果がさらに原因の因子をつくりうるのかは議論のわかれるところであるが、気管支喘息の症例で、他疾患に比して、ChE活性の増強がみられ、とくに発作時の生検例で粘膜固有層のChE活性が著しく増強し、鍍銀像でも著しい形態異常を証明したことは、cholinergic nerveの興奮が高まっていることを証明しているものとして注目される。福岡¹⁷⁾は、病因に自律神経系が関与すると考えられる胃・十二指腸潰瘍の切除胃の鍍銀像で神経線維の異常な増生像を観察し、かつChE活性の増強していたという報告は興味がある。

1948年Ahlquistはadrenalineの血圧反転作用を説明するのに、2種類の受容体、即ち α -受容体と β -受容体を想定したが、後にPowellおよびSlater (1958)により、 β -lytic actionをもつDCI(dichloroisoproterenol)が発見されて、その仮説の妥当性が裏付けられた。

気管支喘息の際、この受容体が、どのような態

度を示すかは興味がある。Reed¹⁸⁾らは、気管支喘息患者は β -receptorの遮断状態にあり、これが気管支喘息の発症と密接な関係があると主張している。宮本¹⁹⁾らは β -receptorの遮断薬であるpropranololを用いて検討し、気管支喘息では、過敏であるものが多く、1秒量の著明な低下を示したものが17例中10例あり、重篤な発作を誘発したものが6例あつたと報告している。気管支喘息の治療としてadrenaline等の交感神経興奮薬の投与が呼吸困難を緩解させるのは、日常しばしば経験するところであるが、これは気管支副交感神経緊張亢進状態をゆるめるのか β -receptorの遮断状態を改善するのか興味があるが、著者の気管支喘息の症例でChE活性の著明な増強にもかかわらず、MAO活性線維のみられないものが多く、かつみられても活性の弱いものがすべてであつたことと、上皮のMAO活性の低下の所見はCAの気道への作用の不均衡が推定され、 β -receptorの遮断説に対しても、一つの意義をもつものと考えられ今後の研究が望まれる。

気管支と粘膜組織構造および生理機能の面で、多くの共通点を有し、呼吸器系の起始部としての鼻粘膜にかんしては多くの研究がなされている。岩田²⁰⁾は慢性副鼻腔炎患者の手術時摘出した上顎洞粘膜のChE活性を観察し、粘膜内神経分布、粘膜病変、自律神経機能との関係を比較検討し、粘膜内ChE活性分布は神経分布と密接な関係があり、細胞浸潤や浮腫の明らかに認められる炎症の旺盛な時期には、その程度に応じて、その酵素活性は低下し、また分布量も減少しており、炎症所見が比較的少なく、結合組織の増殖を主病変とするもの、そして炎症の静止期あるいは治癒状態においてはChE活性はもとに戻ると報告している。

著者の検索した慢性気管支炎、気管支拡張症の例ではChE活性線維は増強から低下にいたる種々の程度を示したが、その炎症所見や粘膜病変との相関を検索すれば、慢性副鼻腔炎のように、活性の程度がばらついている中にも一定の傾向がみられる可能性があり、今後検索されるべき問題と考

えられる。

肺癌例でMAO活性線維が比較的多く認められ、固有層に及ぶもの、または活性の著明な増強を示すものがみられたことは、代謝の面を含めて、CA量の増加を推定し得て興味をもたれる。MAOと高血圧との関連も考慮すべきであるが、肺癌例の約半数には高血圧は認められなかつた。

気管支壁の神経線維の形態的变化については、Sunder-Plasmann, 田坂, 東坂らの気管支拡張症についての報告があり、また教室の百瀬³⁾は気道症状と関連のうえて検索し報告している。著者の生検例において気道症状の期間と形態像との関連をしらべたが気道症状が1年以上のものに鍍銀像で増生、肥厚、走行不整、鍍銀性亢進などの異常所見が明らかに増加の傾向を認め、剖検例における百瀬の報告と同様な結果を得た。一般に形態像より神経系の機能を推定するのに困難な面がみられたが著者の行なつた鍍銀所見のほかに特異的ChE活性およびMAO活性など酵素組織化学的所見との比較により機能面についての考察にかなりの進歩がみられるものと考えられる。すなわち、特に気管支喘息例におけるChE活性の著明な増強と鍍銀像における各種の異常所見の存在はいずれもcholinergicの機能亢進の表現と解釈してよいものと考えられる。しかし、なお理想的には連続切片による鍍銀像と酵素組織化学的検索との対比が行なわれることが望ましいが、今回の検索では厳密に連続切片による観察は困難であつた。さらにadrenergicの機能をみるのに前述の如くMAO活性の検索だけでは充分でなく、直接adrenergic nerveの走行を追跡するのに便利なフォルムアルデヒドによる蛍光法の併用が今後望ましいと考えられる。

結 論

当内科教室で気管支鏡検査を行なつた各種呼吸器疾患患者47名について主気管支粘膜生検を行ない、主に神経線維についての特異的cholinesteraseおよびmonoamine oxidase活性の検索および鍍銀像の観察から次の結果を得た。

1) 粘膜固有層の神経線維の分布密度は各疾患群とも気道症状(一)群に比べ著しい差はみられない。粘膜下組織では変異の幅が広く、同部位の分布密度とChE活性の程度の間には相関はみられなかつた。

2) 気管支喘息では特異的ChE活性の増強している例が多く、気道症状(一)群、慢性気管支炎、その他の疾患例では、 $10^{-5}M$ DFP前処置で活性が抑制されるものが多いのに比べ、同疾患では7例中5例において抑制がみられなかつた。さらに、粘膜固有層と粘膜下組織の比較では、前者のChE活性線維が後者のそれより活性の増強しているものが認められ、とくに生検時喘鳴のみられた2例にその差が明瞭であつた。以上より気管支喘息ではcholinergicの機能が亢進しており、かつ喘鳴時には気道壁の粘膜固有層側にcholinergicの変化の強いことが推定される。

同疾患の鍍銀像では全例に増生がみられ、その他肥厚、鍍銀性亢進および走行不整などの所見がみられ、喘鳴時採取例ではとくにその程度の強いものがみられた。

3) 気道症状の期間と鍍銀像との関連については、気道症状が1年以上あるものに、神経線維の各種異常所見のみられるものが多く、両者の間に密接な関連を認めた。

文 献

- 1) Karnovsky, M.J. & Roots, L.: A "direct-coloring" thiocholine Method for cholinesterases, J. Histochem. Cytochem., 12: 219, 1964. —2) Glenner, G.G. Burtner, H.J. & Brown, G.W.: The histochemical demonstration of monoamine oxidase activity by tetrazolium salts. J. Histochem. Cytochem., 5: 591, 1957. —3) 百瀬邦夫: 気管支壁神経線維に関する病理組織学的研究, 信州医誌17: 636, 1968. —4) Snell, R.S.: The histochemical appearances of cholinesterase in the superior cervical sympathetic ganglion and the changes which occur after preganglionic section. J. Anat., 92: 408, 1958. —5) 石井良明: 中枢神経系に於ける cholinesterase の組織化学的研究 II. ラッテ胎生末期より成熟期に至る cholinesterase の組織化学的变化, 日組録12: 613, 1957. —6) Kopin, I.J.: Storage and Metabolism of Catecholamines:

The role of monoamine oxidase. *Pharmacol. Rev.*, 16: 179, 1964. —7) 前田敏博: MAO について. *神経進歩* 13: 140, 1970. —8) 岩田良司: 脳内 monoamine oxidase 活性からみた性周期の調節機序に関する実験的研究. *日産婦誌* 18: 291, 1966. —9) 広田肇造: 性周期の調節機序と脳内 catecholamine 代謝に関する研究. *日産婦誌* 20: 113, 1968. —10) Koell, G.B.: The histochemical differentiation of types of cholinesterases and their localizations in tissues of the cat. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 100: 158, 1950. —11) 沖中重雄: 自律神経系に関する研究. *東京医学雑誌* 70: 117, 1961. —12) 宇尾野公義: 食道, 気道の自律神経支配. *気食会報* 19: 34, 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, 1960. —14) Dahlström, A., Fuxe, K., Hökfelt, T. and Norberg, K.A.: Adrenergic innervation of the

bronchial muscle of the cat. *Acta physiol. Scand.*, 66: 507, 1966. —15) 牧野莊平: 気管支喘息における定量的アセチルコリンおよびヒスタミン吸入試験. *アレルギー* 15: 29, 1966. —16) 滝野増市, 滝野義忠: 気管支喘息の発症と各種因子の問題. *内科* 15: 837, 1965. —17) 福岡昭吉: 各種胃疾患における胃壁在神経の病理組織学的並びに組織化学的研究. *阪大医誌* 10: 2397, 1958. —18) Reed, C.E.: The role of the autonomic nervous system in the pathogenesis of bronchial asthma. Is the abnormal bronchial sensitivity due to beta adrenergic blockade? *Allergology* 402, Excerpta Medica Foundation, 1968. —19) 宮本昭正, 可部順三郎, 松村行雄, 斎藤恒子: 気管支喘息発症機序に関する研究. *アレルギー* 17: 562, 1968. —20) 岩田重信: 慢性副鼻腔炎粘膜病像よりみた cholinesterase に関する臨床的並びに実験的研究. *名市大医誌* 16: 1075, 1966.