

# 種々の自律神経毒注射による神経細胞並に肝細胞の 變化——組織像より見たる自律神経毒の 拮抗作用に就て

## 第3報 Nicotine及びMorphine注射による神経細胞肝細胞の變化

尾 野 成 治

ONO-SHIGEHARU

弘前大學醫學部精神病学教室（指導 丸井清泰學長）

### 緒 論

著者は神経細胞並に肝細胞に存する染色物質（NISSLシヨルレン、NISSL顆粒並に肝細胞チグロイドシヨルレン（Tigroid Body）、肝細胞Nucleoproteid-like Granule（丸井））の變化特にChromatolysis並にChromophilyを標識として、種々の藥物特に自律神経毒の拮抗作用を検する方法を考案し、第1報に於てはAdrenalinとHistamineの間に拮抗作用を証明した。それによつて、交感神経と副交感神経とは互に微妙な拮抗作用を營んで居り、一方の興奮は他方の一程度迄の興奮を招来するという假説を立てた。更に第2報に於ては、従前より相互の間に拮抗作用が存在すると云はれて居た副交感神経末梢興奮劑Pilocarpineと副交感神経末梢麻痺劑Atropineとの間の拮抗作用を組織學的所見より確認し、私共の組織像による藥物の拮抗作用の検査法の妥當性を知ると同時に、上述の私共の立てた假説の妥當性を例をあげて論じて置いた。

今回は第1報に於て予報しておいた如く、私共の方法を用いて、交感神経、副交感神経の兩者に共に作用すると云はれて居るNicotineの注射によつて起る組織像の變化を検し、何がこのNicotineの作用を零にし得るかの問題を解決するために、この實驗を企圖するに至つた。

### 實驗の方法と實驗材料の處理

250g前後の体重を有する白鼠50匹（雌雄を擇ばず）を試獸とし、これを5群に分け各群を10匹とした。

第1群の試獸には百倍塩酸Morphine 1ml、第2群には千倍Nicotine 1ml、第3群には百倍塩酸Morphine 1mlと千倍Nicotine 1mlとを同時に、各群に皮下注射した。又第4群には一万倍Nicotine 1ml、第5群には百倍塩酸Morphine 1mlと一万倍Nicotine 1mlとを同時に皮下注射をした。そして一時間に亘る臨床的觀察の後に試獸を頸動脈切斷によつて殺した。腦と肝臓とを直ちに取出し10%のFormalinに固定した後、腦のArea praecentralis及び肝臓の小片より6 $\mu$ の切片をつくり、この切片を1%のカルボール溶液にThioninを飽和状態にかした染色液で染色した。

### 實驗所見

各群の試獸に見られる所見は大体に於て共通であるので、此處に各實驗例に於ける所見を一々記述する事をやめて、各群の總括的所見を述べよう。

### 第1群A Morphine注射による肝細胞所見

全体として軽度の變化が見られる。ところどころ散在性にChromatolysis, Chromophilyがあつたり、或は稍々集團的にGLISSON氏鞘附近に上述の所見が見られたりした。散在性に變化があると云つても、第1報に述べた様に、GLISSON氏鞘附近の細胞に肝細胞の染色物質が最も多量に存在する關係上、その部位に變化が比較的最も起り易いのである。標本全体として肝細胞チグロイドシヨルレン（Tigroid Body）は明瞭且つ多量に見られた。

### 第1群B Morphine注射によつる神経細胞

## 胞所見

全体として變化は軽度である。標本から見て——私共は第1報でも述べたように、標本作製の途上に起る人工操作の影響が最も現はれ難いと思はれる大脳皮質第五層即ち巨態錐体細胞の變化を對象として主に検索を行つた——ごく散在性に多くはChromophilyを、時にはChromatolysisと思はれる所見を見たが、全体から云つてNISSL ショルレンは明瞭且つ多量に見ることが出来た。

## 第2群A 千倍Nicotine注射による肝細胞所見

著明な變化が見られた。即ちChromatolysis並にChromophilyの所見が全視野に現れ明瞭な肝細胞チグロイドショルレンは殆どないと云つてよい有様であつた。細胞原形質に空泡形成、蜂窩様造構の見られるものもあつた。且つ肝細胞柱が迂曲し、細胞自体の配列が多少著明に亂れて居るのを目撃することが出来た。藥物による急性中毒、或は自律神経毒によつて自律神経が強度に興奮する際に、細胞自体の配列が亂れるものと推定された。之は細胞自体が腫張するためであらう。

## 第2群B 千倍Nicotine注射による神経細胞所見

ChromatolysisとChromophilyの所見が著明に現はれ、明瞭なNISSL ショルレンは殆ど見られなかつた。標本を一見して著明な變化が起つたことを知ることが出来た。標本によつては神経細胞が膨張したり、或は萎縮して所謂硬化像を呈するものもあつた。

大体に於て、神経細胞に於ける變化は肝細胞に於ける變化と平行した像を呈して居ると云うことが出来る。

## 第3群A 千倍NicotineとMorphineの同時注射の際に於ける肝細胞所見

全視野を見渡すと、ところどころ相當廣い範圍に亘つて集團的にChromophily並にChromatolysisの所見を見ることが出来た。その他の大部分では肝細胞チグロイドショルレンは明瞭に見ることが出来て、かゝる部分は殆ど正常と思はれる所見を呈して居た。千倍Nicotine注

射の際の肝細胞所見と照らし合はせて、明らかにMorphineとNicotineの間に拮抗作用が存在すると思はれたが、千倍NicotineとMorphineの拮抗作用は完全なものとは云い難い状態であつた。

## 第3群B 千倍NicotineとMorphineの同時注射の際に於ける神経細胞所見

ところどころ散在性Chromophily又はChromatolysisの所見を見ることが出来た。NISSL ショルレンは大半に於て明瞭に見ることが出来て、神経細胞に於ても肝細胞の場合と同様に、NicotineとMorphineとの間に拮抗作用を認めることができた。

## 第4群A 一万倍Nicotine注射による肝細胞所見

千倍Nicotine注射による變化に比して、遙かに軽度であつた。即ち一万倍Nicotine注射の場合には主にChromatolysisが見られ、散在性にChromophilyの所見が多く見られた。變化の見られた部位は主にGLISSON氏鞘附近であつた。肝細胞チグロイドショルレンはその数が減少していたが、明瞭なNISSL ショルレンもかなり多く見られた。

## 第4群B 一万倍Nicotine注射による神経細胞所見

この場合も主として起る變化はChromatolysisで、唯だ散在性にChromophilyの所見が見られた。NISSL ショルレンは大体に於て、明瞭に見られるものもかなり多くあつた。神経細胞に於ける變化も、Nicotineの量が少いと、それに比例して變化も軽度となり、肝細胞の所見と神経細胞の所見とが平行して居ることが分つた。

## 第5群A 一万倍NicotineとMorphineの同時注射の際に於ける肝細胞所見

GLISSON氏鞘附近の甚だ限局した狭い領域に於てChromatolysis並にChromophilyの像を見ることが出来たが、その他の大部分では肝細胞チグロイドショルレンも明瞭であり、その部分では殆ど正常の像を示していた。即ち一万倍Nicotine注射の場合と比較して、明らかにMorphineとNicotineとの間には拮抗作用が存在

し、Nicotineの作用がMorphineによつて打消される事が推定された。

#### 第5群B 一万倍NicotineとMorphineの同時注射の際に於ける神経細胞所見

ところどころ極めて散在性にChromophily並にChromatolysisの像を呈して居るが、全体としてNISSLシヨルレンは明瞭に見られ、全体的には殆ど正常像と云つてよいように思はれた。即ち神経細胞所見からもNicotineとMorphineの間に拮抗作用の存在することが分り、肝細胞所見と神経細胞所見とは平行して居ることが観取出来たのである。

#### 所見の總括及び考按

以上述べた実験所見を總括すると、Morphine注射によつて神経細胞並に肝細胞に見られる變化は軽度であり、後述の如くその變化はMorphineによつて副交感神経が興奮するためと思はれる。それに對してNicotine注射の場合には、著明な變化が起り、肝細胞並に神経細胞内の染色物質、即ち肝細胞スクレオプロテイド様顆粒(丸井)並に肝細胞チグロイド小体、神経細胞NISSL顆粒並にNISSL小体は所謂Chromatolysis、Chromophilyの現象を呈しつゝ減少することを認めた。而して第1報に述べた如く、これらの染色物質は蛋白性のエネルギー源としての意義を有し、生産的の官能に役立つものと考えられ、栄養、組織の新生と再建等の作用に關係するものと見做されて居り、且つ種々の自律神経毒の作用に鋭敏に反應して上述の如く減量するわけである。又組織學的所見からみると、前述の如くNicotineとMorphineの間には明らかに拮抗作用の存在することを証明することができたのであるが、此處にその拮抗作用の本態を考えてみることにしよう。

さてNicotineの作用は非常に複雑であり、少くとも三方面の作用を有するものと考えられて居る。それは中樞神経系統、あらゆる自律性神経節及び隨意筋の神経終末に對する作用である。而して各作用は初期に於ては刺戟ついで麻痺を招來することになつて居る(GROLLMAN及びSLAUGHTER)<sup>3)</sup>。尙ほNicotineの作用の複雑さを増す因子として、副腎の活動がNicotine

によつて増強せられる事實を考慮すべきで、流血中Adrenalinの含量が増加することが証明されて居る(TORALD SOLLMANN, GROLLMAN a. SLAUGHTER)<sup>4)</sup>。例えば喫煙によるNicotineの急性中毒は一般によく知れ亘つて居るが、それは主として末梢自律神経節の興奮に基づくものであり、その際交感並に副交感神経の興奮が共に現はれ、しかも交感神経興奮はNicotineによるAdrenalin分泌の増強によると云はれて居る(F. EICHHOLTZ)<sup>5)</sup>。又私共の實驗に於てNicotineの濃度を千倍並に一万倍の二種類として實驗を行つたのであるが、Morphineとの拮抗作用は、一千倍のNicotine注射の場合よりも一万倍Nicotine注射に於て遙かに完全であることが証明された。その理由はNicotine濃度差に基づくものと考えられる。前述の如くNicotineはすべての自律神経節に對して刺戟ついで麻痺が來るわけであるが、一千倍Nicotine注射の場合是一万倍Nicotine注射の場合よりも自律神経節の麻痺が強度に起り、その前段階の刺戟も高度に起こるものと考えられる。之は後述に試獸の臨床所見からも背かれるところである。而して病理組織學的所見に變化を招來するNicotineの作用は、自律神経節に對する作用であつて、中樞神経系に對する作用は組織像には殆ど主要な役割りを演ずるものでないと思定する。その理由は後述せる如くMorphineはNicotineによる中樞性起源の痙攣を阻止できず、臨床所見からは兩者に拮抗性を見出すことはできなかつた事實から考へて明らかである。従つて病理組織學的變化は自律神経系に對する作用であると推定される。而してこの際病理組織學的變化は自律神経系の興奮によつて起り、麻痺の段階は病理組織學的變化を招來することには積極的な役割りを果さないで、二次的に他方の興奮を招來することによつて——例えば、第二報に述べた如くAtropine注射の際には副交感神経が麻痺されるが、病理組織學的變化は、それに拮抗して生ずる副交感神経興奮によつて起るのである——病理組織學變化が見られるのである。従つて千倍Nicotine注射の際、強い變化が組織像に見られるのは、初期の自律神経の興奮が強

いために生ずるのであつて、麻痺の段階には積極的な意義はないわけである。

又 Morphine 注射の際に軽度の變化が組織像に見られるのは、Morphine がコリン効果性 (Cholinergic) の作用を有するためであると考えられる。Morphine がコリン効果的に作用し、従つて副交感神経の興奮を招來する事實の証明として種々の實驗があるが、その二三を述べよう。先づ人体に於て Morphine による瞳孔收縮機轉は長い間不明であつたが、MC CRAE 其他によれば Morphine による縮瞳は Neostigmine の動眼神経に對する作用によつて強化される事實をあぐべきである。次に SLAUGHTER 等によると、犬では Neostigmine が Morphine の胃に對する作用を高めることになつて居る。又神経支配遮断や Neostigmine が Morphine の作用を高めると共に、適量の Atropine が Morphine の胃腸効果を妨げる等の事實がある。尚ほ種々の事實は Morphine の胃腸に對する作用の殆どすべてがコリン効果性であることを示して居ると云はれて居る (GROLLMAN & SLAUGHTER)。

さて Nicotine と Morphine の組織像に現はれる拮抗作用の最も重要な因子は、兩者の自律神経系に對する態度である。即ち Nicotine 注射によつて交感副交感神経兩方の興奮が起るが、その際 Nicotine によつて副腎が刺戟せられるため交感神経興奮がより強く起り、他方 Morphine によつて副交感神経興奮が招來され、互に拮抗することになるわけであるが、一千倍 Nicotine 注射の際は上述の興奮が甚だ高度であり、一万倍 Nicotine 注射の場合は自律神経系の興奮も軽度で副腎からの Adrenalin 分泌による交感神経興奮が主導的な立場を占めることとなり、従つて Morphine との拮抗作用は一万倍 Nicotine 注射の際は殆ど完全であり、一千倍の Nicotine 注射の際は遙かに不完全であることが組織像から証明できた。

自律神経系に對する藥物の態度が、組織像に現はれる拮抗作用の中核であるということは、之迄の私共の實驗結果から見て、既述の Atropine と Pilocarpine、Histamine と Adrenalin、Morphine と Nicotine に限らず、すべての自律

神経毒に關して云ひ得るものと考えられる。

之迄に臨床的觀察に基づいて Nicotine と Morphine との拮抗作用を見ようとする實驗は行はれて居る。即ち D. BOVET 及び V. G. LONGO (1951) の實驗がそれである。その實驗の結果では Nicotine と Morphine との間には拮抗作用は見出されなかつた。兩氏の實驗は Nicotine 注射による中樞性の間代性痙攣を抑制する藥物を見出だそうとする方法であつた。私共の行つた臨床的觀察だけからは Morphine と Nicotine との間に拮抗性があるとは云ひ得なかつた。即ち一万倍 Nicotine 注射の場合には、白鼠は初め軽度に呼吸困難を示し、元氣もさして衰えず全体として靜かにして居り、千倍 Nicotine 注射の際は、注射后直ちに強直性次いで間代性の痙攣を示した。時には強直性痙攣が現はれないで間代性痙攣のみのこともあつた。呼吸困難はかなり著明であつたが、死ぬものは一例もなかつた。Morphine と一万倍 Nicotine 同時注射の場合は、軽度に呼吸困難が現はれ、刺戟に對する逃避運動は活潑でなかつた。Morphine と千倍 Nicotine 同時注射の場合には呼吸困難はかなり著明であり、強直性ついで間代性痙攣が起り、又は間代性痙攣のみのこともあり、全体として千倍 Nicotine 單獨注射の症状と大差は見られなかつた。Morphine 單獨の注射の場合は始めから靜かで呼吸も平靜であり、時の経過と共に相當元氣が衰えてぐつたりとなり、Nicotine 單獨の注射の際に時間の経過につれて元氣を回復するのと對蹠的であつた。

以上の臨床的事實からみて、Nicotine と Morphine との間には拮抗作用の存在は、臨床的狀態のみの觀察からは確認することはできなかつたのである。又以上の臨床的觀察によつて知られる如く、Morphine は Nicotine による中樞性起源の痙攣を阻止できなかつたのであるから、私共が肝臟並に腦髓の組織學的所見から兩者の間に拮抗作用を証明できたことは、前述の如く Nicotine と Morphine の自律神経系に對する態度に組織像に現はれる拮抗作用の本態が存在することを推論せしむるものと云うべきである。之に類似して、TEA (tetraethylammonium

bromide)、C5 (pentamethylenebistrimethylammonium iodide) は神経節に對しては Nicotine と拮抗するが、中樞性起源の Nicotine に由る痙攣に對しては拮抗作用がないのである (LONGO, 1950)。然るに D. BOVET 及び V. G. LONGO 兩氏よると PARKINSON 氏病の臨床的治療上効果ある Diparcol, Panparnit, Artane 等は Nicotine による痙攣に對して効果あり、この点に關し Nicotine と拮抗作用があると云う。又 Benadryl, Phenergan, Trasentine, Amphetamine 等の薬も Nicotine に對して同様の中樞性の効果があると報告されて居る。

### 結 論

(1) 百倍塩酸 Morphine 1ml の皮下注射によつて生ずる肝細胞並に神経細胞に見られる變化は互に平行して軽度であり、Chromatolysis、Chromophily の所見が輕微である。而して Morphine によつて生ずる組織像に現はれる變化は Morphine の中樞神経系に對する作用によるのではなく、Morphine によつて副交感神経系が興奮するために生ずるものと考えられる。

(2) 千倍 Nicotine、一万倍 Nicotine 各々 1ml の皮下注射による變化として、肝細胞並に神経細胞の染色物質は互に一程度迄平行的に Chromatolysis、Chromophily の像を呈し乍ら減量し、組織像に現はれる變化の程度は Nicotine 注射量によつて異なり、千倍 Nicotine 注射の場合には上述の變化は著明で明瞭に見られる神経細胞 NISSL ショルレン、肝細胞チグロイドショルレンは殆ど見られず、肝細胞柱が紆曲して居るが、一万倍 Nicotine 注射の場合には上述の變化も比較的軽度で、肝細胞柱の紆曲は見られず、明瞭な NISSL 小体、肝細胞チグロイド小体も比較的少量に見られた。かくの如く一万倍 Nicotine 注射の場合に比して、千倍 Nicotine 注射による變化が遙かに高度であるのは、注射によつて起る自律系の興奮が一万倍 Nicotine 注射の場合よりも遙かに高度であるためで、興奮に次ぐ麻痺の段階並に Nicotine の中樞神経に對する作用は組織像に現はれる變化を起すことには積極的な意義をもたぬものと考えられる。このことは之迄の私共の實驗結果から見て、自律神経毒

による組織像の變化は自律神経——交感神経又は副交感神経、時には兩方例えば Nicotine の興奮によつて生ずるもので、麻痺は二次的に反對の興奮——例えば Atropine 注射の際は副交感神経が麻痺されるが、病理組織學的變化はそれに拮抗して生ずる副交感神経興奮によつて生ずる——によつて起こるものと考えられる。

(3) 百倍塩酸 Morphine 1ml と千倍 Nicotine 1ml、百倍塩酸 Morphine 1ml と一万倍 Nicotine の各々の同時注射によつて、Nicotine の作用は甚だ減弱し、ここに兩者は拮抗作用を有することを組織學的に証明できた。この際一万倍 Nicotine は千倍 Nicotine よりも Morphine に對して殆ど完全な拮抗作用を有するが、之は一千倍 Nicotine 注射の場合は自律神経系の興奮が甚だ高度であり、一万倍 Nicotine 注射の場合は自律神経系の興奮も遙かに軽度で Nicotine 注射のために副腎からの Adrenalin 分泌による交感神経興奮が主導的な立場を占めることとなり、Morphine による副交感神経興奮に對して一万倍 Nicotine は千倍 Nicotine に比して殆ど完全に拮抗することになるわけである。

(4) Nicotine と Morphine との組織像に現はれる拮抗作用の本態の中核をなすものは、兩者の自律神経系に對する態度であり、このことは私共の之迄の實驗結果から推して、すべての自律神経毒の拮抗作用を組織像から檢索する場合に適用せられる理論であると考えられる。

擧筆に臨み、御指導御校閱を賜つた丸井學長、並に山村教授、試薬、文献の御教示を賜つた薬理學の角田教授の御好意に深謝す。

### 文 献

- 1) 尾野成治：弘前醫學，2卷2號，1951，p.134—138.
- 2) 尾野成治：弘前醫學，2卷3號，1951，p.210—212.
- 3) GROLLMAN and SLAUGHTER：Pharmacology and Therapeutics, 13th Ed., 1947, p.430.
- 4) GROLLMAN and SLAUGHTER：ibid., 1947, p.435.
- 5) SOLLMANN：A Manual of Pharmacology, 6th Ed., 1943, p.401.
- 6) F. EICHHOLTZ：Lehrbuch d. Pharmakologie, Berlin, 1939, p.160—161.
- 7) GROLLMAN and SLAUGHTER：Pharmacology and Therapeutics, 13th Ed., 1947, ff. 330—344.
- 8) D. BOVET and V. G. LONGO：Journ. of Pharm. and Exper. Therap., 1951, Vol. 102, No. 1, p. 22.
- 9) D. BOVET and V. GLONGO：ibid, 1951, ff. 22—29.