

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²報 アトロピン及びピロカルピン注射

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)

私共は第¹報に於て、組織像の上からアドレナリン及びヒスタミンの拮抗作用を証明し報告した。その際の組織像に現はれる神経細胞のニツスル小体並にニツスル顆粒、及び肝細胞チグロイド小体並に肝細胞スクレオプロテイド様顆粒(丸井)の變化——クロマトリーゼ並にクロモフィリーを、組織像を見る時の標徴とした。而して其等染色物質並にクロマトリーゼ及びクロモフィリー等の發見の沿革、意義に就ては第¹報に於て大体を述べたのでここでは繰り返さないことにする。第¹報に於ける私共の行つた實驗に於て、私共は組織像を以てする種々の藥物特に各種の自律神経毒の拮抗作用を判定せんとする私共の方法に、種々の特徴を認めることが出来、且つこれらの實驗によつて私共の精神を支配して居るアンビヴァレンシー、アンビテンデンシーの法則が、私共が自律神経系又は植物神経系と呼んで居る神経系にも行はれているのであるまいかという予想をいだいたわけである。それで今回は従前から、拮抗作用の存在して居ることがはつきりと知れ渡つて居る2種の自律神経毒アトロピンとピロカルピンとを用いて實驗することとした。而して兩者を別個に注射することによつて白鼠の神経細胞並に肝細胞は如何に變化するか、兩者を同時に注射することによつて全く無變化のまゝに止まり得るかを検索することは甚だ興味あり、且つ私共の方法の妥當性を檢証する爲にも非常に意義ある實驗と思考するものである。

實驗の方法と實驗材料の處理

330g前後の体重を有する雄の白鼠30匹を試獸とし、これを3群に分け各群を10匹とした。

第1群の試獸には千倍アトロピン1ml、第2群のそれには百倍ピロカルピン1ml、第3群のそれには千倍アトロピン1mlと百倍ピロカルピン1mlとを同時に皮下注射した。そして1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り出し、10%のフォルマリンで固定し、腦の「あれあ、ふれせん」とらーりす」及び肝臓の小片より6ミクロンの切片をつくり、この切片を1%のカルボール溶液にチオニンを飽和状態にとかした染色液で染めた。

實驗所見

各群の試獸に見られる所見は殆ど共通であるので、此處には各實驗例に於ける所見を一々記述する事をやめ、各群に於ける總括的所見を述べる。

第1群A アトロピン注射による肝細胞所見

肝小葉の中心靜脈附近から中間層にかけての範圍では、肝細胞には始どとりあぐるに足る程の變化はなく、肝細胞チグロイドシヨルレンを明瞭に見ることが出来るが、中間層よりも外方、特にグリツソン氏鞘附近では一帯に集團的に肝細胞クロモフィリー及びクロマトリーゼの像を見ることが出来る。此處にグリツソン氏鞘附近の肝細胞は正常的に染色物質を多量に保有

してゐる事實、並に今迄の種々の實驗に於て肝細胞の變化がいつもこの部に顯著にあらはれた事を注意しておきたい。

第1群B アトロピン注射による神経細胞の變化

第1報で述べたと同様の理由で主として皮質第5層に於ける巨態錐体神経細胞を對象として變化を見て行くことにした。この場合の神経細胞の組織學的所見は、ところどころ集團的にクロマトリーゼ、クロモフィリーの像を見ることが出来る。總体的に云つてニツスルシヨルレンの明瞭に見られるものが多いといふことが出来る。

第2群A ピロカルピン注射による肝細胞の變化

この場合は實に顯著な變化が起る。明瞭に認め得る肝細胞チグロイドシヨルレンの数は甚だ減少して居て、標本の殆ど全体にわたつてクロマトリーゼ、クロモフィリーの像が見られる。中心静脈附近が變化の軽度なものもあるが、この種の例数は少い。

第2群B ピロカルピン注射による神経細胞の變化

著しい變化が見られ殆ど標本の大半にわたつてクロマトリーゼ、クロモフィリーの像が見られ、はつきり認め得るニツスルシヨルレンの数は甚だ減少して居る。

第3群A アトロピン及びピロカルピンの同時注射の際に於ける肝細胞所見

この場合には肝細胞チグロイドシヨルレンは標本の殆ど全体にわたつて明瞭に見ることが出来る。クロマトリーゼ又はクロモフィリーは殆どなく、あつても甚だ限局した狭い範圍に止まり、細胞数を数えても一視野に數個に過ぎない。私共はアトロピンとピロカルピンがこの實驗に於てかくも見事に作用するのを、組織像の上に於て發見することが出来て一驚を喫した次第である。

第3群B アトロピン及びピロカルピンの同時注射の際に於ける神経細胞所見

この場合は大体に於てニツスルシヨルレンははつきり見られ、クロモフィリー又はクロマトリーゼ等の變化を示す神経細胞は殆どないか、或はあつても極めて散在性に而も軽度のクロモフィリーを示すものを見るに過ぎず、要するに對照の標本における大差なき所見に遭遇したのみである。

所見の總括及び考按

以上述べた實驗所見を總括すると、副交感神経末梢麻痺藥たるアトロピンと、副交感神経末梢刺戟藥たるピロカルピンの何れによつても、肝細胞並び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並に肝細胞チグロイド小体、神経細胞ニツスル染色体並にニツスル顆粒は所謂クロマトリーゼ、クロモフィリーの現象を呈しつゝ減量して行く事が明らかとなつたのである。そして副交感神経末梢麻痺藥である千倍アトロピン1mlとこれと拮抗的に作用することが周知である副交感神経末梢興奮藥である百倍ピロカルピン1mlとを同時に注射した場合に、兩者の作用が全く或は殆ど全く打消されて現はれなくなることは第1報同様に私共の非常に興味深く感ずる處である。このことはアトロピンとピロカルピンとが副交感神経に對して拮抗的に作用することが周知のことであるから當然なわけであるが、それを組織像に見事に証明し得たことは、私共の組織像を以て藥物の拮抗性を検査する方法の妥當性を証明するものと考えて差支えないと思ふ。又組織像によつて藥物の作用乃至拮抗性を判定することの意義、價值に就ては第1報に述べてあるので、こゝでは繰返さないこととする。尙ほ千倍アトロピン1ml、百倍ピロカルピン1mlを注射した場合に、後者に於て前者よりも量的には遙かに高度の變化を組織像に發現したが、質的には同様の變化と見做して差支えないと思ふ。その意義に關しては第1報に於て私共の立てた假説——植物性神経系統の作用に於ける交感神経と副交感神経の作用は互に兩極性に拮抗性に現はれ、恰かも鋭敏なる天秤の竿の敏感に上下し、一方の作用は同時に他方の拮抗或は反對作用を招來する——に基づいて再びこゝで例をとつて考えて見たいと

思ふ。それで今腺臓内分泌機能と自律神経との関係をとりあげることとする。兩者の關係は臨床的にはインシュリン注射時に於ける諸種の症状から推定されて居るが、インシュリンの分泌は副交感神経緊張を充進することは一般に多くの學者によつて支持されている(沖中、RICHINS 1945, HOSKINS 1916, 森⁴⁾、⁵⁾)。又インシュリン注射後心臓搏動、呼吸數共に減少し、ショックに對する感受度が増加するが、インシュリンと共に葡萄糖を與えても同じ反應が現はれることで分る(SANTENOISE 1923, 1924⁴⁾)。即ちインシュリン多量投與後低血糖症候群の起る前の唾液分泌増加、胃腸の蠕動充進等は副交感神経機能充進による症状と考えられる。私共の第1報に提出した前述の假説からすれば、インシュリン注射による副交感神経機能充進と共に、之と拮抗的に交感神経の機能充進も現れて來ることになるのであるが、之を裏書きする事實として、次の事があげられる。即ち長時に亘つてインシュリン注射を繼續すると副腎髓質の肥大を誘發する。然しこの際内臓神経を予め切斷しておく、クローム親和系の興奮を起すべき交感神経路が斷たれてゐるから、アドレナリン分泌を増加せしめない。従つてこの調整路を破壊した後では、即ち副腎別出又はアゼン氏病患者ではインシュリンに對して敏感となる(森、1949⁵⁾)。又インシュリン注射後の極度に達した低血糖症候群は、インシュリン注射のために起つた副交感神経興奮に對抗して起る交感神経アドレナリン系統の異常興奮と見るべきものであらうと云はれて居る(沖中、1950)。

尙ほ私共の實驗を O. LOEWI (1921) によつて始めて唱えられ、H. H. DALE によつて完成された神経作用の体液傳導學説からみると(沖中⁶⁾)、ピロカルピンはヒヨリン性節後神経支配の奏效器細胞に刺戟的に働いてアセチルヒヨリンを遊離する藥劑であり、それに反してアトロピンはヒヨリン性節後神経支配の奏效器細胞に遮斷的に働らく藥劑であるから、アトロピンとピロカルピンを同時に注射すれば、それに相應して組織像に變化が現はれぬことは至極當然のことと考えられる。DALEの學説は諸種の自

律神経性現象を説明する上に於て卓越したものであり、殊に自律神経の解剖的分類と藥理的分類の間に起つた矛盾を一應明快に説明したが、まだこの學説を以てしても説明し難い現象がある。その代表として ROGOWITZ 現象と發汗の問題があるので(沖中、1949⁶⁾)、まだ完全な學説とは云ひ難いし、且つ自律神経線維の組織學的構造が充分明らかでない現段階に於ては、私共はこの學説を以て詳細に私共の實驗を論ずることは保留したいと思ふ。

結 論

(1)千倍アトロピン 1ml、又は百倍ピロカルピン 1mlの皮下注射によつて、肝細胞染色物質(肝細胞ヌクレオプロテイド様顆粒及び肝細胞チグロイド小体)及び神経細胞染色物質(ニツスル顆粒及びニツスル小体)は或程度平行的にクロマトリーゼ、クロモフィリーの現象を呈しながら減量する。

(2)アトロピンに對して拮抗作用を有することが周知であるピロカルピンの百倍溶液 1mlと千倍アドレナリン 1mlとを同時に皮下注射することによつて、上述のアトロピン及びピロカルピンの作用は零或は殆ど零に近くなり、ここに兩者の拮抗作用を有することを組織學的に証明することが出來、且つ私共の組織像によつて藥物の拮抗作用を檢查する方法の妥當性を確認することが出來た。

(3)從來分泌神経の支配が明らかでない肝、腎——特に肝は、アトロピン、ピロカルピンの作用を殆ど受けないといふ考え方は、上述の藥物の注射によつて、顯著な變化が組織像に出現することを認めることが出來た以上は、再考又は訂正の余地あるものとする。

(4)千倍アトロピン溶液 1mlの注射によつて、百倍ピロカルピン溶液 1ml注射の場合と質的には同じ所見が肝細胞並に神経細胞に輕度に認められた。その理由は、第1報に述べた私共の假説により、アトロピンの注射によつて、その反對作用である副交感神経末梢興奮がある程度起るのであると考えて差支えないのではあるまいかと思はれる。

欄筆に臨み、御指導御校閲を賜つた丸井學長並に

山村教授の御好意に深謝す。

文 献

- 1) 尾野成治：種々の自律神経毒注射による神経細胞並に肝細胞の変化—組織像より見たる自律神経毒の拮抗作用に就て。第1報、アドレナリン及びヒスタミン注射による神経細胞肝細胞の変化。弘前醫學、2巻2号、1951, p.134—137.
- 2) 丸井清泰：精神病學。2版昭11, p.37—39.
- 3) F. EICHHOLTZ : Lehrbuch d. Pharmakologie, Berlin. 1939, p. 151—159.
- 4) 沖中重雄：自律神経系研究と其の臨床的應用の一面。1版、1950, p. 119.
- 5) 森茂樹：内分泌學、4版、1949, p. 435—436.
- 6) 沖中重雄：自律神経系と臨床。改訂2版、1949, p. 45—50.
- 7) 福田得志：藥理學講本、二篇、各論上、昭25, p. 133—141.