

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 4 報 Adrenalin 及び Pilocarpine 注射による神経細胞 並に肝細胞の變化

尾 野 成 治

ONO-SHIGEHARU

弘前大學醫學部精神醫學教室（指導 丸井清泰學長）

(8. VI. 1953 受附)

緒 論

先に著者は第一報¹⁾に於て Adrenalin と Histamine との拮抗作用、第二報²⁾に於て副交感神経末梢興奮劑 Pilocarpine と副交感神経末梢麻痺劑 Atropine との拮抗作用を組織像より証明した。次いで第三報³⁾に於て Nicotine と Morphine との拮抗作用を組織像より証明し、その際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対する態度であることを論述した。さて Nicotine による組織像の變化が起る原因は、自律神経節に対する Nicotine の作用に基すくものと考えられる。つまり Nicotine によつて自律神経節の麻痺が起るのであるが、自律神経節の麻痺は組織像に變化を生じさせるためには積極的な役割を演じないで、麻痺の前段階の興奮によつて組織像に變化が起ることは前報に於て述べた。このことは Atropine 注射による組織像の變化も、Atropine によつて惹起された副交感神経麻痺が主役を演ずるのではなくして、第二報に述べた如く、麻痺に拮抗して起る副交感神経興奮によるものと考えられるのであつて、何れも興奮によるという点に於て軌を一にすることである。

若し上述の如く、Nicotine による組織像の變化が、自律神経節の興奮即ち交感神経及び副交感神経の同時に起る興奮によるものであるとすれば従來漠然と臨床的に拮抗作用があると考え

られている交感神経興奮劑 Adrenalin と副交感神経興奮劑 Pilocarpine とを同時に注射した場合に、私共は Nicotine 注射の際の組織像と類似した組織像を期待して差支えないのではあるまいか。そして若しもこの際類似した組織像が實際に見出されたとすれば、私共が従來ただ漠然と Adrenalin と Pilocarpine とは拮抗する、つまり交感神経興奮劑と副交感神経興奮劑とは互に拮抗作用を有するという考えは訂正され、新しい角度から検討されねばならぬことになるのであろう。

依つて著者は次の實驗を企圖し、従來の自律神経系の働らき方に対する考えを檢討することにした。

實驗の方法と實驗材料の處理

150 g 前後の体重を有する白鼠 30 匹（雌雄を擇ばず）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 Adrenalin 1 ml、第 2 群には百倍 Pilocarpine 1 ml、第 3 群には千倍 Adrenalin 1 ml と百倍 Pilocarpine 1 ml とを同時に皮下注射を行つた。そして 1 時間の臨床的觀察の後に試獸を頸動脈切斷によつて殺した。しかし 1 時間以内に試獸が死んだ時は、殺した場合と同様に腦と肝臟とを直ちに取り出し 10% の Formalin で固定した。その後腦の Area praecentralis 及び肝臟の小片より 6 μ の切片をつく

り、この切片を1%のカルボール溶液にThioninを飽和状態と化した染色液で染色した。

実験所見

各群の試獣に見られる所見は大体に於て共通であるので、此處には各実験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 Adrenalin注射による肝細胞所見

詳細は第一報に記載した通りであるから簡単に述べる。肝小葉の中心静脈の周圍に於ける肝細胞の變化は然程著しくはなく、中間帯からGLISSON氏鞘に近づくに従つて變化が明らかに見られた。即ちこの部に於ける肝細胞に於てはChromatolysis即ちTigroid小体の顆粒狀崩壊が一帶に見られ、症例によつては標本全体に亘つてTigroid小体の明確に見られる細胞は殆どない位變化の甚だしいものもあつた。そして標本の處どころ特にGLISSON氏鞘附近にはChromatolysisとChromophiliaを伴つた細胞が孤立的に或は集團的に認められた。この種の細胞では多少瀰漫性に青染した原形質の中に崩壊したTigroid小体が透見された。肝細胞原形質内の空泡形成や蜂窩様構造も認められたが、元々肝細胞内の染色物質の量は試獣の榮養状態の良否に著しく關係があるので、これを直ちにAdrenalinの注射に結びつけて説明することは警戒を要する。

第1群B Adrenalin注射による神経細胞の變化

神経細胞の組織像に現われる變化を追求する対象として、私共の之迄の實驗に於て、大脳皮質第5層の巨態錐体細胞を選んできたが、その理由は第一報に述べたので再びこゝで觸れないことにする。又大脳皮質の各層の神経細胞は所謂正常的動物に於ても、試獣の榮養状態或は生理的状态に關するの否或は又標本作成の途上に起る人工的操作の結果なのか明確に云う事の困難な所見、即ち神経細胞の青染(Chromophilia様現象)、細胞の萎縮その他私共が種々の病的状態に見る所見と同様の所見が種々の程度に於て見出されることがあるので、神経細胞の組織

像を見る場合には非常に慎重でなければならぬ。

さてAdrenalin注射の場合の組織像は、Nissl染色体を明確に認め得る細胞もあり、又Chromatolysis即ちNissl小体の顆粒狀崩壊、Chromophilia即ち細胞原形質瀰漫性青染或は兩者の伴つた像を呈する細胞もあり、大体に於て肝細胞と平行する像を認めた。

第2群A Pilocarpine注射による肝細胞の變化

この場合は顯著な變化が見られる。明瞭に認め得る肝細胞Tigroid小体の數は甚だ減少して、標本の殆ど全体にわたつてChromatolysis、Chromophiliaの像が見られる。しかし中心静脈附近は變化が比較的輕度である。

第2群B Pilocarpine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Chromatolysis、Chromophiliaの像が見られ、はつきり認め得るNissl小体の數は甚だ減少している。

第3群A Adrenalin及びPilocarpineの同時注射の際に於ける肝細胞所見

この場合はAdrenalin又はPilocarpine單獨注射の際の組織像よりもずつと顯著であり、Chromatolysis、Chromophiliaが標本の殆ど全部に見られるが、兩者の合併した像が最も多く見られることからしても變化の強さが窺われる。標本によつては明瞭なTigroid小体が殆ど全視野に亘つて數えるほどしかないという強さのものもあるが、多くは中心静脈附近を中心として明瞭なTigroid小体がところどころに見られた。

第3群B Adrenalin及びPilocarpineの同時注射の際に於ける神経細胞所見

この際も第3群A同様にAdrenalin、Pilocarpine單獨注射の場合よりも、變化は遙かに高度であり、Chromatolysis、Chromophilia及び兩者の合併した像等種々であるが、明確に見られるNissl小体は殆どないと云つて良い程度の強い變化が見られた。

所見の總括と考按

以上述べた實驗所見を總括すると、交感神経興奮劑 Adrenalin と副交感神経興奮劑 Pilocarpine 各々單獨注射の組織像よりも、兩者同時に注射した場合の組織像は遙かに變化が強いことが証明された。従つて組織像で觀察した結果からは、Adrenalin と Pilocarpine とは拮抗しないことは明瞭に觀取できるのである。

尙臨床的觀察の結果を述べると、Adrenalin、Pilocarpine 各々單獨注射の場合は一時間の觀察中に試獸は死ぬことはなく、途中一時元氣は衰えるが、時間の経過と共に却つて元氣を回復するのが見られた。勿論 Pilocarpine 注射の白鼠では著明な流涎、流涙、大小便の排泄が觀察された。Adrenalin と Pilocarpine 同時注射の白鼠では、大部分の試獸は10分内外で斃死し、一時間生きることのできたのは例外的といつてよかつた。なお同時注射の際の自律神経症狀としては、流涙、流涎が軽度に見られた。

以上の臨床的觀察から見て、Adrenalin と Pilocarpine との同時注射によつて生体のエネルギー消耗が除去されず、却つて増強され、たゞ臨床的に觀察された自律神経症狀のみが相殺されて稍々軽度に現われたに過ぎないと考ふべきであるから、EICHHOLTZ が自律神経系に於て一方の興奮が下がると他方は強くなると云つてゐるが、寧ろ實際は生体は一方の興奮がつよまつた時に他方の興奮も高まることによつて平衡を保とうとする、つまり生体のエネルギーの一層の消耗を犠牲にしても平衡をたもとうするのであつて、このことは既に第一報に述べたことである。この例として第二報に述べたごとく、長時日のインシュリン注射は副腎髓質の肥大を誘發すること、DALE の指摘した如く血管擴張作用を有する Histamine は副腎に働いてその反對作用を有する Adrenalin 産出を盛にすること、又 HOUSSAY 及び MOLINELLI の報告によれば Acetylcholine が血液中に増量すると副腎からの Adrenalin 産出が増加する等の事實があげられる。

さて Adrenalin と Pilocarpine 同時注射の際の

自律神経症狀のみをとりあげて觀察すると、各々單獨注射の自律神経症狀よりも軽度であるが、このことは同時注射の場合、この兩自律神経毒に基ずく各器官に於ける興奮効果が相殺されて減弱して現われた爲であると考えられるのであつて、之は決して生体に於ける自律神経緊張度の安定した平衡を示すものではなく、生体のエネルギーを高度に消費して漸く得た甚だ不安定な平衡と解釋すべきである。このことは同時注射の際白鼠の殆どすべてが注射後10分内外で斃死すること及び組織學的所見が單獨注射の際のそれよりも遙かに顯著であることによつて推察できるのである。

以上のことは第一報に述べた私共の考を裏書きするものであると思う。

又神経作用の体液性傳導學說から考へてみても、同時注射の際には交感、副交感神経共に興奮し、外部から觀察できる臨床的症狀即ち自律神経症狀だけは、兩方の興奮効果の差と見做し得るのであつて、生体のエネルギー消費は各々 Adrenalin、Pilocarpine 單獨注射の場合の相加と見なし得るのであり、従つて同時注射による組織像が單獨注射のそれより顯著であることは當然であり、恰かも Nicotine 單獨注射の像を彷彿させるものがある。

以上述べたことによつてみると、臨床的所見つまり自律神経症狀が軽度であるからといつて、生体のエネルギー消耗の少ない安定した自律神経緊張の平衡状態と考えることは危険であつて、それには組織學的所見の裏付けが必要である。この点から見て、私共の之迄の組織像から種々の自律神経毒拮抗作用を考察する方法は意義あるものと考えている。

自律神経毒の拮抗作用を論ずる場合、その拮抗作用が生体のエネルギー消耗の少ない安定したものであることが必要條件と考えられるのであつて、眞の拮抗作用は私共の之迄の實驗から考へて、檢すべき2種の自律神経毒を同時に注射した場合の組織像の變化が零又はそれに近いものに限るべきである。かゝる点から見れば、Adrenalin と Pilocarpine とは拮抗作用を呈するものでなく、第二報に於て組織像から証明

した如く、Pilocarpine と Atropine のように副交感神経興奮剤とその遮断劑¹⁰⁾(現在は液性傳達説の立場から麻痺劑という言葉を用いないで一般に遮断劑と云われている)、まだ實驗してないが、之迄の實驗結果から容易にそうと推定できる交感神経興奮剤とその遮断劑とが生体エネルギー消耗の少ない安定した拮抗作用を示すものと考えられる。

結 論

1) 千倍 Adrenalin 1 ml 又は百倍 Pilocarpine 1 ml の皮下注射によつて、白鼠の肝細胞染色物質(肝細胞マクロプロテイド様顆粒(丸井)及び肝細胞チグロイド小体)及び神経細胞染色物質(Nissl 顆粒及び Nissl 小体)は或る程度平行的に Chromatolysis、Chromophilia の現象を呈し乍ら減量する。

2) 千倍 Adrenalin 1 ml 及び百倍 Pilocarpine 1 ml の同時注射による組織像の變化は兩者の單獨注射のそれよりも遙かに顯著であり、恰も Nicotine 單獨注射の像(第三報)を彷彿させるものがある。

3) 以上の組織像からいつて Adrenalin と Pilocarpine とは拮抗作用を有しない。尙兩者の同時注射の場合には、表面に現われる自律神経症状だけをとりあげてみると、各々單獨注射のそれよりも遙かに軽度であるが、白鼠の殆どすべてが注射後 10 分内外に斃死する点から見て、この場合の軽い自律神経症状は、決して生体の安定した自律神経緊張の平衡状態を示すものでなく、生体のエネルギーを高度に消費して漸く得た甚だ不安定な平衡状態と解釋すべきである。

よつて臨床的所見に於て、何か 2 種の自律神経毒の同時注射の際自律神経症状が軽度であるからと云つて、必ずしも生体のエネルギー消耗の少ない安定した自律神経緊張の平衡状態と考へべきでなく、それには組織學的所見の裏付けが必要である。

4) 自律神経の拮抗作用を論ずる場合に、その拮抗作用が生体のエネルギー消耗の少ない安定したものであることが必要條件と考へべきであるから、眞の拮抗作用は私共之迄の實驗からみて、檢すべき 2 種の自律神経毒を同時に注射した場合に起る組織像の變化が零又はそれに近いものに限るべきである。かゝる点から考へて Adrenalin と Pilocarpine は拮抗作用を有するものでなく、第二報に於て証明した Pilocarpine と Atropine の如く副交感神経興奮剤とその遮断劑、まだ實驗はしてないが之迄の實驗結果から容易に推定される交感神経興奮剤とその遮断劑とが、生体のエネルギー消耗の少ない安定した拮抗作用を示すものと考え得る。

5) 第一報に於て生体の自律神経系の一方の興奮は或る程度他方の興奮を惹起させる傾向があると述べたが、そのように生体にはそのエネルギーを消耗させて、表われる自律神経症状を最小にせんとする傾向が認められることを確認した。

擱筆に臨み、御指導御校閲を賜つた丸井學長、並に山村教授、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，1951，2，134.
- 2) 尾野成治：弘前醫學，1951，2，210.
- 3) 尾野成治：弘前醫學，1952，3，49.
- 4) 福用得志：薬理學講本，各論上，1950，145.
- 5) EICHHOLTZ：Lehrbuch der Pharmakologie，Berlin，1939，148.
- 6) 森 茂樹：内分泌學，第4版，1949，435.
- 7) TRENDELENBURG：Die Hormone，Bd. 1，1929，331.
- 8) HOUSSAY a. MOLINELLI：Amer. Journ. Physiol. 1926，77，184.
- 9) 沖中重雄：自律神経系と臨床，改訂第2版，1949，45.
- 10) 原 三郎：日本醫事新報，1953，No. 1513，76.