

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 5 報 Insulin, Adrenalin 及び Atropine 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）

（10. VIII. 1953 受付）

緒 論

これ迄著者は一連の實驗に於て種々の自律神経毒を用いて、組織學的所見に基づいてそれら自律神経毒の拮抗作用を検して來た。そしてこれ等の實驗の結果から、之等の拮抗作用の本態の中核をなすものは、各自律神経毒の自律神経系に対する作用乃至態度であり、又自律神経毒の拮抗作用をみる場合には、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こと、この点から見ると既に組織學的に著者が証明した所であるが、Pilocarpine と Atropine との如く副交感神経興奮剤とその遮斷劑、また實驗はしてないが之迄の實驗結果から容易にそうであることが推察できる交感神経興奮剤とその遮斷劑とが、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ことを論じた¹⁾。そして從來漠然と拮抗すると考えられている交感神経興奮剤 Adrenalin と副交感神経興奮剤 Pilocarpine とは上述の意味に於て拮抗作用を呈するものでないことを組織學的に証明した。

尚を第 1 報²⁾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、そのように生体はそのエネルギーを消耗させてまで、自律神経平衡を保とうとする傾向があることを、之迄の私共の實驗の結果から並に文獻學的に種々の例をあげて述べて來た。

さてかなり多くの學者によつて、Insulin 分泌は副交感神経を興奮させるという考えが支持されて居り (RICHINS 1945, HOSKINS 1916 等)³⁾、又 Insulin と Adrenalin とはその作用が拮抗的で一方の過剰は調節的に他方の分泌を促すという意見が支持されているが、このような考えは私共が之迄述べて來た考え方と果して一致するか否かを檢すると同時に、之迄の報告に於て私共の述べて來たことを更に實驗的に確証するために次の實驗を企圖した。

實驗の方法と實驗材料の處理

230g 前後の体重を有する白鼠 50 匹 (雌雄を撰ばず) を試獸とし、之を 5 群にわけ各群を 10 匹とした。之迄の私共の實驗を通じて白鼠の体重の多い少いは、組織像を見るためには余り重要な意義のないことが分つた。

第 1 群の試獸には千倍 Adrenalin 1ml, 第 2 群には千倍 Atropine 1ml, 第 3 群には Insulin 20 單位 (Iszilin “Simizu” 1ml)、第 4 群には千倍 Adrenalin 1ml と Insulin 20 單位とを同時に、第 5 群には千倍 Atropine 1ml と Insulin 20 單位とを同時に、各々皮下注射を施行した。一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。しかし一時間以内に試獸が死んだ時は頸動脈切斷を行わないで、殺した時と同様に腦と肝臓とを直ちに取り出し 10% の Formalin に固定した。その後に腦の Area Praecentralis 及び肝臓の小片より 6μ の切片を作り、この切片

を1%のカルボール溶液にThioninを飽和状態にとかした染色液で染色した。

實驗所見

各群の試獣に見られる所見は大体に於て殆ど全く共通であるので、此處に各實驗例に於ける所見を一々記述することをやめて、各群の總括的所見を述べることにする。

第1群A Adrenalin注射による肝細胞所見

第2報及び第4報に記載したのと同様の所見であるが、簡単に述べることにする。肝小葉の中心靜脈の周圍に於ける肝細胞の變化はさ程著しくはなく、中間帶からGLISSON氏鞘に近づくに従つて變化が明らかに見られる。即ちこの部に於ける肝細胞に於ては、Chromatolysisが一帯に見られ、症例によつては標本全体に亘つてTigroid小体の明瞭に見られる細胞は殆どない位に變化の甚しいものもあつた。そして標本の處々特に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

大脳皮質第五層の巨態錐体神経細胞を檢索の対象とした。その理由は之迄の報告に述べた通りである。

この場合の組織像はNissl小体を明確に認め得る細胞もあり、又Chromatolysis即ちNissl小体の顆粒状崩壊、Chromophilia即ち細胞原形質の瀰漫性青染、或はそれ等兩者を伴つた像を呈する細胞もあり、大体に於て肝細胞の組織像に平行する變化を認めた。

第2群A Atropine注射による肝細胞所見

第2報に於て述べたのと同様の所見が見られたので簡単に述べる。肝小葉の中心靜脈附近から中間層にかけての範圍では、肝細胞には殆ど

とりあげるに足る程の變化はなく、肝細胞Tigroid小体を明瞭に見ることはできるが、中間層よりも外方、特にGLISSON氏鞘附近では集團的にChromophilia及びChromatolysisの像を見ることができた。

第2群B Atropine注射による神経細胞所見

この場合はところどころ集團的にChromatolysis及びChromophiliaの像を見ることができ、特に總体的に云つてNissl小体の明瞭に見られる細胞が多いということが出来る。

第3群A Insulin注射による肝細胞所見

この場合は全体として症例によつて變化の程度に差のあることが比較的顯著である。多くの症例では、Tigroid小体は減少しているものかなり多く見られ、肝小葉のGLISSON氏鞘附近その他ところどころに集團的にChromatolysisの像が見られた。それに加うるにChromophiliaの像を呈する肝細胞がかなり不規則に散在していることもある。極めて少數ではあるが、症例の中には明瞭に見られるTigroid小体が殆どなく、ChromatolysisとChromophiliaによつて占められているものもあつた。之迄の實驗と比較して、Insulin注射の場合には變化が比較的輕度なものから高度なものまで種々の程度のもが見られることは興味あることである。

第3群B Insulin注射による神経細胞所見

全体としてNissl小体の明瞭に見られるものは、減少はしているが、かなり多くあり、處々に稍々集團的にChromatolysis、Chromophiliaの像が見られ、且つ硬化像を呈する神経細胞もかなり多い。尙症例によつては、極めて少數の症例ではあるが、變化が極めて顯著でChromatolysis、Chromophilia、硬化像等の所見が標本全体にわたつていて、明瞭なNissl小体が殆どない位のものもあつた。總体的に云つて肝細胞の所見と平行的であると云つてよい。

第4群A Insulin、Adrenalinの同時注射による肝細胞所見

著明な變化が見られる。標本の殆ど全体にわたつてChromatolysisが見られ、明瞭なTigroid小体は殆どないか、或はあつても著しくその數を減少していることは一見して明らかである。

加うるに Chromophilia の像がところどころに孤立的、或は集團的に合併して見られる。標本によつては空泡等も見られた。

第4群B Insulin、Adrenalinの同時注射による神経細胞所見

肝細胞の所見同様著明な變化を呈する。この場合も Chromatolysis が著明で、明瞭な Nissl 小体は著しくその数が減少して居り、加うるにところどころに Chromophilia が見られ、肝細胞所見と平行していることが分る。

第5群A Insulin、Atropine 同時注射の際の肝細胞所見

變化は軽度である。即ち GLISSON 氏鞘附近で稍々集團的に軽度の Chromatolysis が見られるが、その他の場所では變化は殆どなく、Tigroid 小体は明瞭で、且つ余り減少していない。

第5群B Insulin、Atropine 同時注射の際の神経細胞所見

孤立的に Chromatolysis と Chromophilia の像が見られる外は、Nissl 小体は明瞭に見られ、その数もさして減少はしていない。

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 Insulin の同時注射の際の組織像は、Adrenalin、Insulin、Atropine 各々單獨注射による組織像の變化よりも遙かに著明であり、又一方 Insulin と副交感神経遮斷劑 Atropine との同時注射の組織像は、以上述べた四つの場合の組織像に比して遙かに軽度であつた。従つて組織像を観察した結果からでは、Insulin と Atropine とは互に拮抗するが、Insulin と Adrenalin とは拮抗しないと云つて差支えない。

從來から血糖に關しては Adrenalin と Insulin とは拮抗的で、Insulin による低血糖性昏睡を急速に覺醒させるために Adrenalin を注射することは周知のことであるが、Insulin と Adrenalin とは組織學的には拮抗しないで、兩者の同時注射は著明な組織學的變化を來たすのであるから、Insulin による低血糖及び Adrenalin による血糖の増加等は組織學的變化を惹起する上に於

て主役を演ずるものではなく、之迄の私共の報告に於て屢々指摘して來たように、各々の自律神経系に対する作用が組織學的變化を齎す上に於て最も重大なる關係があるとの考を強くするのである。即ちこの際には Adrenalin による交感神経興奮と Insulin による副交感神経興奮とが相加されて、恰かも Nicotine の單獨注射、乃至は Adrenalin と Pilocarpine の同時注射の際の如き組織像の變化が生じたものと考えてよいと思われる。

かように考えるならば、Insulin と Adrenalin との同時注射の際に軽度の組織學的變化が見られるに止まつたという事實は、Insulin による副交感神経興奮が Atropine の作用によつて阻止され、こゝに恰かも Pilocarpine と Atropine の同時注射の際の組織像に似たものが出現したと解釋できる。

尙参考までに臨床的觀察を簡単に述べると、Adrenalin、Atropine の各々單獨注射の場合には一時間の觀察中に死ぬことなく、途中一時的に元氣は衰えるが、却つて時間の経過と共に回復する。Insulin 注射の場合も一時間中に死ぬことはなく、流涎が中等度に認められ、元氣は衰える。Insulin と Adrenalin の同時注射の場合には流涎、流涙は極めて著明で、脱糞、放尿もあり、恰かも Pilocarpine 注射の臨床像を彷彿させた。元氣の衰退、呼吸困難は著明で10匹中4匹は一時間以内に斃死した。之に反して Insulin と Atropine の同時注射の際には元氣はさほど衰えない。又流涎、流涙、脱糞等は見られず、以上何れの場合よりも最も元氣がよい。

Insulin と Adrenalin 同時注射の場合は Adrenalin と Pilocarpine 同時注射の場合と違つて、自律神経症狀が、恰かも Pilocarpine 單獨注射の場合の如く、副交感神経興奮症狀が強く出現したことは興味あることである。この理由は明らかでないが、生体のエネルギー消耗が過度に強く、自律神経系の平衡が破れた時は、どちらか一方の症狀が前景に現れるものであらう。而して一方 Pilocarpine と Adrenalin 同時注射の場合では殆んどすべての試獸が10分内外で斃死する程、生体のエネルギー消耗が強く、自律神経

系の何れか一方の興奮症狀が特に強く出現するまで試獣が生きて居られなかつたものと推測することもできる。このことは今後の研究に俟たねばならぬ。尤も生体はそのエネルギー消耗を犠牲にしても自律神経の平衡を保とうとすることは特に組織學的所見から見ても容易に考えられることであり、又Insulin注射はAdrenalinの分泌を亢進せしめ、Pilocarpine注射がAdrenalin分泌を促す等の報告と思ひ合せて興味深く考える。この様に生体はそのエネルギー消耗を犠牲にしても自律神経の平衡を保とうとすることに關して文獻的な報告は第4報に述べたのでこゝには繰り返さない。

以上述べたことから考へて、私共の始めた組織像によつて種々の自律神経毒の拮抗作用を検する方法は、組織像の變化を齎らす最も主要な因子が之等神経毒の自律神経系に対する作用に基ずくものであることが立証できたので、意義ある方法と云つて差支えないと思う。而してこの方法は、臨床的觀察では拮抗作用の存在の有無が疑わしい時に、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拮抗作用か否かを最も正確に指示する方法であると云つてよいかと思う。

換言すれば第4報に述べたように、拮抗作用というものは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だとすれば、眞の拮抗作用は檢すべき2種の自律神経毒を同時に注射した時に、起つた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。

本論文に於て私共は第4報に至るまでに述べた來た一連の私共の主張を再確認することができたものとする。

結 論

1) 千倍Adrenalin 1ml、千倍Atropine 1ml又はInsulin 20單位各々の皮下注射によつて、白鼠の肝細胞染色物質及び神経細胞染色物質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 1ml及びInsulin 20單位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單獨注射の組織像(第3報)又はAdrenalinとPilcarpineの同時注射の組織像(第4報)を彷彿させる。この理由はAdrenalinによる交感神経興奮とInsulinによる副交感神経興奮とが相加した爲であつて、血糖に關するAdrenalinとInsulinの拮抗作用は組織像の變化を惹起することに關しては直接の影響をもたぬと考えられる。

3) 千倍Atropine 1ml及びInsulin 20單位の同時注射による組織像の變化は輕微で、これはPilcarpineとAtropineの同時注射の際の如き機轉が組織像に反映したものと考えられる。即ちInsulinによる副交感神経興奮がAtropineによつて遮斷されたためであろう。

以上の事實は自律神経毒による組織像の變化が起る原因の最も主要なる因子は、各自律神経毒の自律神経系に対する作用であるという私共の主張と一致する。

4) 自律神経毒間の拮抗作用の存在は、臨床的觀察では不明な場合もあるが、私共の方法によると、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か否かを正確に示すことができる。

又生体はそのエネルギー消耗を犠牲にしても自律神経平衡を保とうとする傾向がある。換言すれば第1報に述べたように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認められる。

擧筆に臨み、銜指導銜校閱を賜つた丸井學長、並に山村教授、藥理學角田教授の御好意に深謝する。

文 献

- 1) 尾野成治：弘前醫學，1953，4，240.
- 2) 尾野成治：弘前醫學，1951，2，134.
- 3) 沖中重雄：自律神経系研究と其の臨床的應用の一面，1950，119.
- 4) 沖中重雄：自律神経系と臨床，改訂2版，1949，79.
- 5) 尾野成治：弘前醫學，1951，2，210.
- 6) 吳 建・沖中重雄：自律神経系，増訂4版，1944，67.
- 7) 尾野成治：弘前醫學，1952，3，49.
- 8) 吳 建・沖中重雄：自律神経系，増訂4版，1944，497.
- 9) HOUSSAY a. MOLINELLI：Am. J. Physiol. 1926，77，184.
- 10) 原 三郎：日本醫事新報，1953，No. 1513，76.