

# 自律神経液性作用物質に関する実験的研究

京都大学医学部外科第2講座

(主任 青柳安誠教授)

大学院学生 勝田泰成

(原稿受付 昭和27年12月13日)

## Experimental Studies on the Autonomic Nervous Chemical Transmissions

From the 2nd Surgical Clinic, Kyoto University Hospital.

(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

by

YASUSHIGE KATSUDA

I examined the quantity of the different autonomic nervous chemical transmissions in the human blood and studied their increase and decrease in relation with the individual differences, conditions of diseases and the changes of circumstances. I carried out experiments of T. E. A. B. (Tetraethylammoniumbromide) for the first time in Japan, and experimentally confirmed that the reagent coincides the "Low of the Domination of the Autonomic Nerves" that DEANIELOPOLU insistend from the clinical experience.

1) Presuming that the pharmaco-dynamical action indicates the intensity of the autonomic nervous tonus, the latter was not always indicated by the chemical transmissions in the blood. It happens very often that these factors diverge each other, and I interpreted that the divergency comes from the compensative functional excitement of suprarenal body or others.

2) I divided the autonomic nervous disorders in various diseases into two types: i) the compensations type or the divergent type, for instance sympathicotonic in the pharmacodynamical test with the cholinergic blood, and vice versa. ii) the incompensations type or the convergent type, for instance sympathicotonic with the adrenergic blood, and vice versa.

3) The blood that shows the tendency of the cholinergic are observed in gastric and duodenal ulcer, appendicitis, spastic enterostenosis, bronchial asthma, exophthalmic goiter, and among those the gastric ulcers and spontaneous gangrenes were considered as the incompensations type. Especially the spontaneous gangrene found in Japan often shows vagotonic and cholinergic, and the fact leads to the conclusion that the said disease must be considered as the parenchial change occurred in the wall of the vein and differs from the RAYNAUD's disease which is considered as one of the spastic disease of the vein.

4) The cases which tend to present adrenergic were blood of aching disease as burn, chilblain, abdominal neurosis and postlaparotomy cases. Especially in case of abdominal pain accompanied by cholinergic blood preoperative changed into remarkably adrenergic during or after laparotomy. This fact shows the adrenal reaction against excitement and could be understood, otherwise, as an antispasmodic reaction presuming colicky pain as an indicator.

5) I examined quantity of cholinesterase, when the blood presented adrenergic, but could not find any recognizable increment of this enzyme, that is, adrenergic after laparotomy could not be explained by the increment of cholinesterase, but should be understood

as functional excitement of suprarenal body or others, as stated above.

6) Autonomic nervous system is divided physiologically and anatomically into two parts namely, the dominantly controlled area of craniosacral parasympathetic center and the dominantly controlled area of thoracolumbal sympathetic center in the spinal cord, and the T. E. A. B. acts as to depress the function of the dominant side. Namely the action is almost similar to the glomectomy.

7) The quantities of the acetylcholine, adrenaline and histamine increased after glomectomy for a time. However, I believe that the essential effect of the glomectomy acts as to remove the autonomic nerveerethism and cannot be explained only by the increment and decrement of the chemical transmissions in the blood.

## 目 次

### 第 1 章

Tetraethylammonium bromide の薬理作用より  
見たる自律神経の支配形式に関する実験的研究

- 1) 実験その1 (動物実験)
  - i) 家兎の血圧及び呼吸に及ぼす影響
  - ii) 家兎の腸管運動に及ぼす影響
  - iii) 豚の心臓に及ぼす影響
- 2) 実験その2 (臨床実験)
  - i) 健常人に対する作用
  - ii) 各種疾患に於ける成績
- 3) 総括並びに考按

### 第 2 章

血液の自律神経刺激性に関する研究

- 1) 緒 言
- 2) 実験材料並びに実験方法
- 3) 実験成績
  - i) 種々なる反応とその判定規準
  - ii) 健常人の反応
  - iii) 各種疾患の反応
  - iv) 各種外科的侵襲及び薬剤投与に依る反応
  - v) 各種疾患の自律神経緊張度に対する薬力学的判定と血中液性因子との関係
- 4) 所見総括並びに考按

### 第1章 Tetraethylammonium bromide の薬理作用より見たる自律神経の支配 形式に関する実験的研究

#### 1) 実験その1 (動物実験)

Tetraethylammonium bromide (以下T.E.A.B.と略す)を臨床的に応用するに先立ち、先ず動物実験に依

### 第 3 章

血中 Cholinesterase の消長に関する研究

- 1) 緒 言
- 2) 実験材料並びに実験方法
  - ) 実験成績
- 4) 考 按

### 第 4 章

血中 Acetylcholine, Adrenaline, Histamineの消長  
に関する研究

- 1) 緒 言
- 2) 血中 Acetylcholine の消長に関する実験
  - i) 実験材料並びに実験方法
  - ii) 実験成績
- 3) 血中 Adrenaline の消長に関する実験
  - i) 実験材料並びに実験方法
  - ii) 実験成績
- 4) 血中 Histamine の消長に関する実験
  - i) 実験材料並びに実験方法
  - ii) 実験成績
- 5) 総括並びに考按

### 第 5 章

総括並びに結論

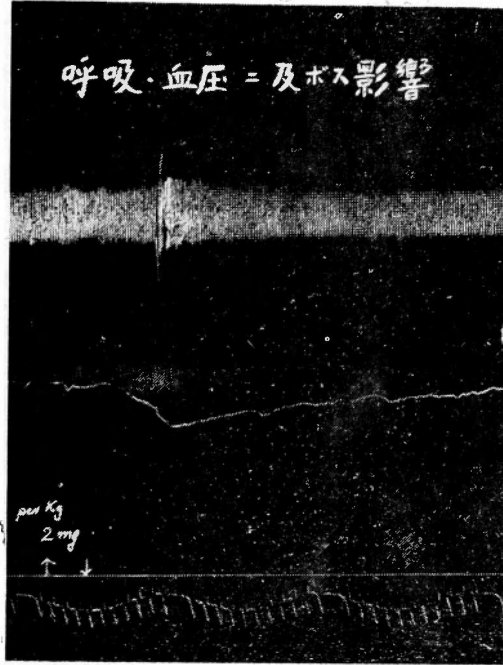
りその自律神経節遮断作用を追試し、又その副作用の有無を検討した。即ち呼吸、血圧、腸管運動並びに心臓に対する作用を家兎及び豚に就いて検討した。

- i) 家兎の血圧及び呼吸に及ぼす影響

1.0mg/kg 以下の耳静脈内投与に於ては血圧及び呼吸に対する影響は殆んど認められなかつたが、2.0mg/kg を15秒以内に注射した場合には、第1図の如

く血圧は直ちに下降し始め、30秒前後で15~20mm Hgの血圧下降を招来し、同時に呼吸振幅は軽度増大し、呼吸数も増加した。その後血圧は徐々に上昇し、約1分30秒後には呼吸と共に略々旧態に復した。又10mg/kg投与に於ては血圧下降は極めて顕著であり、その回復に要する時間も延長した。

第1図 T.E.A.B.の薬理作用



ii) 家兔の腸管運動に及ぼす影響

第1表の如く胃運動に対しては略々抑制的に作用

し、小腸・大腸運動に対しては亢進的に作用するものが多かつた。而して運動亢進を来す場合は、注射直後より2分以内に症状発現し、その緊張亢進と振幅増大を来し、2~10分以上持続した。これ等の諸症状は概ねその用量の増加に比例して、その程度とその持続時間が増大した。

iii) 蕁の心臓に及ぼす影響

Engelmann 法生体実験に於てはその影響が少く、500mg/kg 注射に依り、始めて心搏数の増加とその振幅の減少を認めた。併しそれ以上の投与に際しても何等変化を呈しないもの多く、一定の傾向を見出す事が出来なかつた。又Straub法に依る摘出心臓標本に於ても2%水溶液0.5cc内外の投与では殆んど認むべき変化を来さなかつたが、1.0cc以上滴下すれば心臓の急止する事が屢々あつた。即ち本薬物の心臓機能に対する作用は蕁の個体差に依り大いに異り、一定の傾向は見出されなかつたが、兎に角心臓に対する作用は甚だ軽微で、相当大量を投与する事に依つて始めて毒作用(抑制)を呈した。

2) 実験その2 (臨床実験)

先ず健康人に就てその血圧、脈搏、呼吸、瞳孔に及ぼす影響、その他種々の副作用に就いて測定し、その作用効果を検討した。更に自律神経系の機能的失調に起因すると思われる疾病、例えば特発性脱疽、アクロチアノーゼ等の末梢血管痛に対し、又高血圧症、習慣性便秘症、気管支喘息等に対して使用した。又T.E.A.B.は10%の滅菌水溶液を筋肉内或は静脈内に注射し

第1表 家兔胃腸管運動に及ぼす影響

	投与量mg/kg		症例数						計
			0.05mg	0.1mg	1mg	5mg	10mg	20mg	
胃	亢進				1				1
	無変化	1	3	3	1				8
	抑制		2	10	19	8	2		41
小腸	亢進	1	2	8	25	11	3		50
	無変化	1	5	4	2	2			14
	抑制		2	8	5	4			19
大腸	亢進	1	4	6	14	5	3		33
	無変化		4	6	5				15
	抑制			3	9	3			15

第2表 健康人「血圧」に対する作用 (その1)

症例	年齢	性別	分量	注射部位	時間 血圧	時間														
						前	5分	10分	15分	20分	25分	30分	40分	50分	60分	75分	90分			
東	52	男	5% 1c.c.	肘 静 脈	最高	104	98	92	91	94	94	96	98	110	108					
					最低	66	66	10	0	0	54	10	0	60	60					
田	56	男	5% 10c.c.	肘 静 脈	最高	116	112	102	98	96	100	101	108	112	114	110	114			
					最低	64	66	62	62	65	66	66	66	66	66	66	66	66		
光	27	女	10% 3c.c.	肘 静 脈	最高	104	106	108		108		108				104				
					最低	66	88	78		74		74				70				
中	23	女	10% 5c.c.	上 膊 筋	最高	112	112	115	115	115	115	115								
					最低	60	65	60	65	66	60	60								
岸	29	男	10% 10c.c.	肘 静 脈	最高	108	98	94	90	92	98	104	106							
					最低	62	60	54	54	60	64	62	66							
山	36	男	10% 5c.c.	肘 静 脈	最高	118	104	112	110	118	110	118	118	118	118					
					最低	87	78	80	82	88	80	86	82	82	82					
中	16	女	10% 7c.c.	臀 筋	最高	115	127	123	120	120	120	115	118	115	115					
					最低	70	79	85	85	85	90	90	78	70	70					
橋	23	男	10% 7c.c.	肘 静 脈	最高	96	90	80	90	90	94	94	94	94	94	94	96			
					最低	70	34	36	65	65	65	65	72	70	70	70	70	70		
佐	32	女	10% 7c.c.	肘 静 脈	最高	116	118	112	108	106	104	104	108	106						
					最低	64	68	68	62	60	60	66	68	70						
西	39	女	10% 7c.c.	肘 静 脈	最高	110	110	92	98	96	100	100	98		100	100				
					最低	70	70	64	70	68	68	70	70		70		70	70		
小	36	女	10% 7c.c.	肘 静 脈	最高	105	98	94	98	98		98	98	98	100	100				
					最低	70	72	70	70	70		70	70		70	70	70	70		

第3表 健康人「血圧」に対する作用 (その2)

症例	年齢	性別	分量	注射部位	時間 血圧	時間															
						前	1分	2分	3分	4分	5分	10分	15分	20分	25分	30分	40分	50分	60分	75分	90分
小	46	男	10% 7c.c.	肘 静 脈	最高	118	94	90	94	98	98	106	108	110	110	110	106	104	108	110	118
					最低	66	20	30	46	58	66	62	62	62	64	60	60	64	56	56	56
松	18	男	10% 7c.c.	肘 静 脈	最高	106	80	70	72	72	78	86	100	100	102	108	106	104	106		
					最低	80	50	50	50	50	60	78	78	80	80	80	80	78	78		
中	20	女	10% 7c.c.	肘 静 脈	最高	116	96	96	100	106	110	114	116	116	116	116	116	116	116		
					最低	76	70	70	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	78	78	

て観察した。

i) 健康人に対する作用

血圧に対する作用は第2, 3表の如く、動物実験の際と略々同様に血圧下降を招来する例が多く、この際第3表の如く注射後直ちに下降し始め、注射15分後迄に大体その最高に達し、60分後には概ね注射前の状態に回復した。脈搏に対する作用は脈搏数10以上増加したものの14例中8例で、10以上減少を来したものは1例に過ぎなかつた。かゝる症状は注射直後より注射15分後迄の間に発症するものであり、大体60分前後で注射前の状態に回復した。呼吸に対しては変化を与えない場合が多く、呼吸数1分時3以上増加したものの例中3例で、減少した症例は認められなかつた。瞳孔に対しては概ね注射直後から散大作用を呈し、約30分間持続した。又眩暈乃至二重視を訴えるもの数例を認めた。

その他本薬剤投与に依る症状として、頭痛、口咽

感、全身灼熱等の症状を伴つた。特に静脈内注射に際しては必ず口咽感乃至灼熱感を伴い、丁度カルシウム剤を静脈内に注射された際の如き感を訴えた。

ii) 各種疾患に於ける成績

特発性脱疽及びアクロチアノーゼ等末梢血管系の疾患に対しては、その四肢血管痛及びチアノーゼ等は注射数分後から緩解或は消失し、その効果は2乃至4時間持続した。その際に於ける瞳孔散大、心臓機能の亢進、血圧下降、小腸運動亢進等の諸作用は健康人に於けるよりも遙かに鋭敏に作用した。又習慣性便秘症に対しては、毎日連続投与に依り可成りの効果が認められ、本態的高血圧症の患者に対しても第4表の如く、健康人に比しその血圧下降作用は顯著であつた。その他ワゴトニーの際の遅脈に対しても可成り著しき脈搏数の増加を招来し、秘剔手術後に発現した腹痛に対しても著効を認めた。又気管支喘息の如く各種刺激に對し過敏な患者には、少量(通常使用量の半量以下)で



以上要するに、従来1つの器官の2つの部分、例えば胃の幽門と噴門、或は胆道平滑筋とオディー氏筋という2つの部分が Antagonistische Innervation の關係に置かれ、機能を円滑に進めているという考え方を、更に広く1つの Organ-system の各部に当てはめて考える事も可能である。此の事実より、自律神経中枢の特に副交感神経中枢の上下に分れて局在するという事実は、生理学的に有意義と考えられるのである。本薬剤の作用が必しも一定方向に現われず、同一器官に対しても個体に依り相反する効果(血圧、腸運動)を示した事は薬剤作用時に於ける自律神経系の平衡状態が相異なる準備状態にあつたからであると言う点も考慮しなければなるまい。

## 第2章 血液の自律神経刺激性に関する研究

### 1) 緒言

従来自律神経刺激性物質に関する測定方法に就いては種々の方法が考案されているが、血液中に於ける自律神経作用物質が全体として、交感或は副交感神経の何れを刺激する様な形に傾いているかを知る方法は少い様である。従つて私は従来の方法に依り Adrenaline (以下Adと略す) Acetylcholin (以下 Ach と略す) Cholinesterase (以下Cheと略す) 及びHistamine (以下Hisと略す)の定量を行うと同時に、Musser-Grimm 氏法に依り血中液性作用物質の消長を検索した。本法は Musser, Grimm 自身が指簡している如く、薬物学的観点から見れば失敗しているが、血液が全体として交感性に傾いているか、或は副交感性に傾いているかを知る為には最も簡便適切な測定方法である。即ち本章に於て研究の対象としたものは、血液中の液性作用物質個々の絶対量ではなくして、全体としての性状であり、血液が自律神経系に対し如何なる方向の刺激を与えているかと言う点である。

### 2) 実験材料並びに実験方法

新鮮な摘出家兔十二指腸片を Tyrode 氏液50ccを入れた容器内に懸引し、腸運動の一定するを待つて、先づ既知濃度の Acetylcholine 及び Epinephrine (以下 Eph.と略す) に対する予備実験を行い、それ等に対する反応が略々一定した後本実験を行つた。即ち被検血液を注加することに依り、十二指腸管運動に変化を来した場合、その運動回復を待つて、更に標準 Ach0.3γ 次で標準 Eph3γ を加えて、それ等に対する反応を比較

検討した。

### 3) 実験成績

#### i) 種々なる反応とその判定規準

血液が十二指腸筋に対して、その緊張及び振幅を亢進せしめる場合を cholinergic (以下 CHO と略す) と見做し、その緊張及び振幅を減退せしめる場合を adrenergic (以下ADRと略す) とし、その反応の発現しないものを negative (以下 NEG と略す) とした。又反応の程度を3群に分ち、標準 Ach0.3γ 及び標準 Eph3γ に対する反応と比較して、それより反応僅少なものを(1)、略々同程度なものを(2)、標準より甚しく反応顕著なものを(3)とした。更に反応発現時期並びにその持続時間を区別する為に、血液注加時より十二指腸運動発現迄の時間が30秒以上経過したものをDとし、その後該反応が5分以上存続したものをPを以て示した。又少数の例に於て、第2図の如く最初cholinergic であり、後に adrenergic に変化した場合もあつた。この際には CHO→ADRの→印を以て表示する事にした。

#### ii) 健康人の反応

第5表の如く殆んど一定の傾向は認められなかつたが、量的には左程高度のものはなく、標準薬液の反応

第5表 各種疾患の血中液性要素の消長

病名	血液要素	ADR	CHO	ADR ↓ CHO	NEG	
胃潰瘍			15	2	1	
悪性腫瘍		2	9	1	8	
(胃癌)	(2)	(6)	(1)	(6)		
虫垂炎			9	1	1	
気管支喘息			2		2	
特発性脱疽		1	6		2	
痙攣性腸閉塞症			6	1		
麻痺性腸閉塞症		5	1		1	
腹部神経症		8	1		1	
火傷・凍傷		3			1	
バセドー氏病			4			
対照(健康人)		11	15	4	8	
計		30	68	9	25	132

に比し、何れも腸管運動を軽度亢進或は抑制する程度であつた。又同一人に就いてその反応を時間的に追求した結果、同一条件の下に於ては変動少く、例えばCHOのものがADRの反応に変化する如く、全く反対の結果を招来したものは1例も認められなかつた。

### iii) 各種疾患の反応

各疾患別の断定的結果は得られなかつたが、第5表に依り大体の傾向を察知する事が出来た。即ち胃及び十二指腸潰瘍患者の血液は殆んど総てがCHOであり、初めCHOで後にADRの作用を呈したものが、2例あつたのみである。その他主として多くCHOを呈する症例は虫垂炎、痙攣性腸閉塞症、気管支喘息、パセドー氏病等に見られ、気管支喘息の一例は喘息発作の際に急にCHOの度が強くなつた。又 Sympathikotoniker に多く発現すると言われる特発性脱直患者の血液は、9例中6例がCHOであつた。これに比し悪性腫瘍患者特に胃癌患者の血液は15例中6例がCHOを呈し、この中4例は胃潰瘍より転じた潰瘍癌であつた。これ等と反対に腹部神経症乃至植物神経症7例中及び麻痺性腸閉塞症5例中各1例を除き、他は総てADRであり、腹痛発作に際してその程度が益々強く発現した。又組織中にヒスタミンが増量されると考えられる凍傷及び火傷患者の血液は、受傷数日後は反対にADRであつた。

### iv) 各種外科的侵襲及び薬剤投与に依る反応

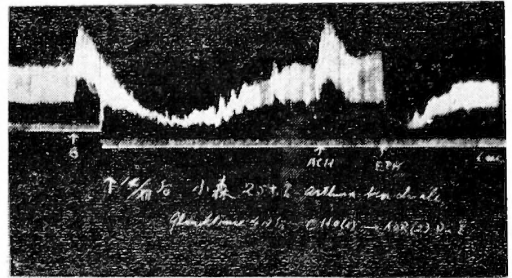
種々の外科的手術侵襲に際して、血液は大体ADRに傾くものであり、特に開腹術に於てその程度が強くと発現するが、時日の経過と共に漸次回復し、概ね7~10日間で術前に復した。併しワゴスタグミン等の腸運動促進剤の使用量如何に依り、その回復時間に多少の長短があつた。

併し特発性脱直に対する動脈周囲交感神経切除術に際しては、術後間もなく血液はCHOとなり、腰部交感神経節摘除術に際しては、術後数日間はADRであつたが、その後高度のCHOに変化した。その他頸動脈結紮術に於ては第2図の如く、術後1~2日間は高度にCHOに傾き、術3日後頃より同時にADRの作用も発現し、約2週間以上その状態が持続し、而も反対側手術の際にはその程度及び持続期間が更に延長した。

又種々の薬剤例えばワゴスタグミンの注射及びベルカミンの腰髄麻酔に際しては、血液は一過性にCHOを呈し、又T.E.A.B.の注射に際しては、注射前CHOであつたものはADRに、ADRであつたものはCHO

になる如き傾向を認めた。又 Pseudo-cholinesterase を非可逆的に抑制すると言われるD.F.P.1.0~2.0mgを注射すると、注射3~4日後頃より血液は著明にCHOとなり、約1ヶ月以上もその状態を維持した。

### 第2図



25才、男、気管支喘息

術前 cholinergic であつたが 術後 cholinergic, adrenergic 両様の作用を呈した。

### v) 各種疾患の自律神経緊張度に対する薬力学的判定と液中液性因子との関係

薬力学的自律神経緊張判定結果と液性作用物質との相関々係を知る為、臨床例に就て本検査と同時に薬力学的検査を併せ行つた。薬力学的試験の判定は上田氏法に準拠した。

その結果を表示すると、第6、7、8表の如くであり、これ等の中CHOを呈する胃潰瘍及び十二指腸潰瘍患者は、アドレナリン、ピロカルピン両者に対して敏感なもの、即ち Amphotonie 型が圧倒的に多く、従来から言われている Vagotoniker に胃潰瘍が発生し易いと言う普遍的傾向は認められず、寧ろ自律神経の一般的緊張亢進と血液のコリン性亢進状態を示した。その他腹部神経症、気管支喘息、特発性脱直等の植物神経機能失調に基くと考えられる疾患は、何れも Amphotonie 型が多く、薬力学的に Vagotonie と判定された患者の血液は必ずしもCHOであるとは限らず、又 Sympathicotonie の血液がADRであるとは限らない。却つて第6表の如く Vagotoniker の血液は屢々ADRであり、又 Sympathicotoniker の血液がCHOである事が多いと言う事を見出した。私はこれを自律神経緊張度と液性作用物質との間には、一種の平衡状態存在の可能性を示すものと考えた。

### 4) 所見総括並びに考按

i) 健常人の血液はNEGの事もあり、どちらかに偏する事もある。又一日の間にも多少変化するものであ

第6表 薬力学的判定と血中液性因子との関係  
(1) 兩者相反する傾向を示すもの

症例	病名	血中液性要素	薬物試験	
			アドレナリン	ピロカリン
山	胃潰瘍	CHO(3)	+	-
樋	胃潰瘍	CHO(2)→ ADR(1)D.P.	+	-
玉	胃癌	CHO(1)→ ADR(2)D	-	+
下	胃癌	ADR(1)	-	+
金	胃癌	CHO(1)	+	+
和	胃癌	CHO(2)	+	+
松	虫垂炎	CHO(3)	+	+
掛	特発性脱疽	ADR(1)	÷	+
浅	腸結核	ADR(1)	+	+
三	結核性腹膜炎	ADR(1)	+	+
羽	腸閉塞症	ADR(2)D.P.	-	+
早	腹部神経症	ADR(2)D.P.	+	+
保	腹部神経症	CHO(1)	+	+
吉	第2度凍傷	ADR(1)	+	+
渡	第2度凍傷	ADR(2)	+	+
北	膽石症	ADR(2)	-	+

第7表 薬力学的判定と血中液性因子との関係  
(2) 兩者略々平行するもの

症例	病名	血中液性要素	薬物試験	
			アドレナリン	ピロカリン
藤	胃潰瘍	CHO(3)	-	+
大	胃潰瘍	CHO(1)P	-	+
川	胃潰瘍	CHO(2)	÷	+
宮	十二指腸潰瘍	CHO(3)D	+	+
山	特発性脱疽	CHO(2)P	-	+
小	特発性脱疽	CHO(2)P	-	+
丸	特発性脱疽	CHO(1)	÷	+
鶴	特発性脱疽	CHO(1)	÷	+
徳	気管支喘息	CHO(1)	+	+
堀	虫垂炎	CHO(3)	+	+
福	腸閉塞症	CHO(3)	+	+
服	結核性腹膜炎	CHO(1)	-	+

るが、同一条件の下ではその変動少く、全く正反対の反応を示す様な事は先づない。従つて本法は特別のStressの加つた場合、即ち炎症、腫瘍その他特定の疾患並びに種々な環境の変化、特に手術前後に於ける血中液性作用物質の検索方法として充分に応用し得る。

ii) その中血液が概ねCHOを呈する疾患として、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、痙攣性腸閉塞症、気管支喘息、特発性脱疽等があり、ADRを呈する傾向にある疾患として、腹部神経症、麻痺性腸閉塞症、凍傷、火傷等がある。

iii) 自律神経緊張度と液性作用物質の間には一種の平衡関係が存在し、薬力学的に Vagotomie と判定された患者の血液は必ずしも CHO とは限らず、又 Sympathicotomie の血液が ADR であるとも限らない。寧ろ第6表の如く自律神経緊張度と液性作用物質

第8表 薬力学的判定と血中液性因子との関係  
(3) 一定の傾向を示さざりしもの

症例	病名	血中液性要素	薬物試験	
			アドレナリン	ピロカリン
森	胃潰瘍	NEG	-	-
足	胃潰瘍	CHO(2)	+	+
奥	胃潰瘍	CHO(1)P	+	+
島	胃潰瘍	CHO(2)	+	+
瀬	胃癌	NEG	-	+
岡	胃癌	NEG	+	+
木	胃癌	NEG	+	+
小	胃癌	ADR(1)	+	+
小	気管支喘息	CHO(1)	+	+
宝	気管支喘息	NEG	-	+
斎	特発性脱疽	NEG	-	+
柳	腸閉塞症	CHO(2)	-	-
籃	糞瘻	NEG	-	+
源	腹部神経症	NEG	+	+
辰	第2度火傷	ADR(2)	-	-
伊	バセドウ氏病	CHO(2)	+	+
元	バンチー氏病	ADR(1)	+	+



が相反する偏り方をする場合が屢々見受けられる。これを私は一応代償の平衡状態と考えたい。

iv) 併し喘息発作時或は腹痛発作時等に於ては此の均衡が破れ、前者に於ては著しく CHO を呈し、後者に於ては ADR となつた。

v) 本実験結果からすると、第 7 表の如く従来 Sympathicotonie と考えられていた特発性脱道の患者が、胃潰瘍と同様に薬力学的からしても、血液性状からしても Vagotonie であつた事は不思議に感ぜられるが、実際に和田仁氏も統計的に之等両疾患が屢々合併して現われると言う事実を報告している点等から考えると、體質的にはこれ等両疾患は互に近親関係にあるものゝようでもある。

vi) 自律神経の緊張と液性作用物質との間には絶えず一定の平衡関係が存在するのであるが、手術侵襲と言うものは個体にとつては多少共不測の刺激であつて、その平衡が破られようとするものである。即ち手術時の疼痛は凡て液性因子を ADR へと傾かしめ、特に開腹の際には著明に ADR となる。これはショックに対する一種の防衛作用とも考えられるが、然し一面に於て此の事実は又意外な効果を齎らすものである。例えば結核性腹膜炎の通過障碍や、痙攣性腸閉塞症の如き症状は、開腹しただけでその後数日間 ADR の状態が続くから、腸管の安静を取り戻し、他に特別の操作を施さなくとも著明に軽快する場合がある。

vii) 頸動脈毬別術に際しては、血液は術後 CHO → ADR の作用を呈する。この事実は生物学的定量試験と対照すれば、Ach 及び Ad が共に血中に増加した事を意味するものであり、従つて本手術の効果は液性要素の面から観ても、自律神経系に対して単に一方的作用のみ有するものではないと言う考えの有力な根拠となり得る。

### 第 3 章 血中 Cholinesterase の消長に関する研究

#### 1) 緒言

前述の如く各種外科的手術に依り、一般に血液は ADR に変動するものであるが、これは Ad 増量乃至は Ach 減量に基くものか、或は Ach の分解酵素たる Che が血中に増加した為かを確かめる目的で本実験を行つた。

#### 2) 実験材料並びに実験方法

冷血動物用リンゲル氏液 15c.c. を入れた容器内に股

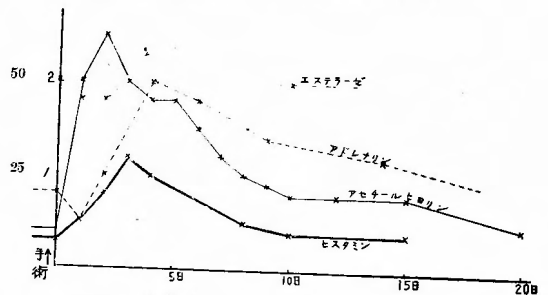
様蛙の直腹筋を懸引し、その感度の一定するを待つて実験を行つた。即ち彼検血液を一定の濃度(通常 1/10)に稀釈し、それと標準 Ach 1000 $\gamma$  とを等量に混じて、60秒を経た混合液 0.2c.c. を直腹筋に作用せしめ、標準 Ach を破壊する量、即ち最初標準 Ach 1000 $\gamma$  0.1c.c. を作用せしめた際の収縮の高さを 100 とし、血液と標準 Ach 1000 $\gamma$  との各 0.1c.c. 混合液に依る収縮高の減少を数量的に計測し、その値を以て血中 Che 量とした。

#### 3) 実験成績

健康人の血中 Che 含有量は大体 50~60 の範囲内であり、特に極端に多いもの或は少ないものはなく、1日の間にも殆んど変動は認められなかつた。併し癌患者の血液は健康人のそれに比し少々減少していた。

各種外科的侵襲特に開腹術を行つた 11 例に就いて検査した結果、術直後からワゴスチグミンの注射を数回施した症例を除き、他は総て血中 Che 含有量が増加した。又開腹術の中でもその手術時間の長いもの程、即ち手術侵襲の大なる胃癌の摘除例等は、その増加の程度も甚だしく、又その持続期間も延長され、大体術 20 日以後に於ても術前値より尙増量値を示した。これに比べて虫垂切除術の如きは術後 5 日以内で略々術前値に復した。又頸動脈毬別術に依つては第 9 表の如く開腹術の際に於けると反対に術直後から Che の減少を来したが、3~4 日で概ね旧に復した。

第 9 表 毬別後の血中液性要素の消長



ヒヨリン ( $\gamma$ )  
 ヒスタミン ( $\gamma$ )  
 アドレナリン (稀釈度)  
 エステラービ (%)

#### 4) 考按

本実験に依り開腹術は血中 Che の増量、特に術後の腸管麻痺の甚しいもの程、その増量の程度が著明である事を立証し得たのであるが、此の事実は前述したように、大体手術に依つて血液が ADR に傾くと言

り事等から考えると、一面手術という一種の刺戟に依つて Ach と Che の 量的平衡状態に破綻を来し、急速に Che の増量を招来せるもので、即ち開腹術に依つて血液性状が ADR に変化する事実と切り離しては考えられぬことである。

又野動脈袼剔出術に依り軽度ながら血中 Che 量の減少を来すのであるが、これに依つて又二次的に Ach 量が増加するものであるか否かは尙確言し得られないが Ach 量の増加が著しいに拘らず、Che 量の減少が僅少である事、又その減少期間も 3~4 日の短期間である事等より考えると、Che の消長から血中 Ach の消長を充分に説明することは不可能である。

#### 第4章 血中 Acetylcholine, Adrenaline, Histamine の消長に関する研究

##### 1) 緒言

第2章に於て血中液性要素が全体として如何に変動されるかを検索し、又第3章に於てはそれを Che の増減から説明を試みたのであるが、本章に於ては血中液性要素たる Ach, Ad, His, の定量実験を行い、特に野動脈袼剔出術に依る消長を追求し、袼剔出術効果の本態を液性作用物質の面から究明せむとしたのである。既述の如く、袼剔出術施行後に於ては血液が全体として CHO→ADR となり、Che 量は一過性に減少するが、この事実は Ad の増量と共に同時に Ach, His の減少、乃至は Ach 又は His の増量と共に Ad の減少を来した為か、或は又 Ad, Ach, His が共に増加乃至は減少したものは明かでない。従つて私は以下述べるような定量実験を行い、これが解明に努めたのである。

##### 2) 血中 Ach の消長に関する実験

###### i) 実験材料並びに実験方法

Ach の抽出には Chang 及び Gaddum の三塩化醋酸法を採用した。又その定量は臍出臍心法 (Straub法) に依つた。

###### ii) 実験成績

健常人では何れも近似の値を示し、大体血液 1cc 中の Ach 様物質含有量は 0.3~0.7 の範囲内であり、年令的には老年者に比べて若年者の方が多少の増量を認めた。又各種外科的疾患例えば胃潰瘍、気管支喘息、特発性脱疽等に於ても、量的には特別の変化は認められず、唯バセドー氏病の 2 例に於て著明な減少を証明

し、特にその基礎代謝の高度のもの程その減少度が著しかつた。

併し野動脈袼剔出術に依る消長は第9表の如く、各症例共に術後間もなく著明な増量を来し、その程度の最も甚しいものは術前の 8 倍に、増加の少い症例でも大体 2 倍弱の増量を示した。而してその増加の傾向は各症例に依り多少の差異はあつたが、概ね術後 5 時間で既に増加し始め、1~3 日後がその程度最も強く、その後漸次減少して一定の期間後には何れも略々術前値に復帰した。その術前値復帰に要する時日も区々であり、長いものは 1 ヶ月以上、短いものでも 2 週間前後を要した。又第 2 回目 (反対側) 手術の際は、前回の手術に依る Ach 量増加が未だ旧に回復していない間に手術を行つた為か増加率は低いが、増加量に於ては前回の手術時と同程度か、寧ろそれ以上に増量した。又袼剔出術と交感神経切除術とを比較する意味で、第 1 回目は袼剔出術を、第 2 回目には野部交感神経切除術を施行した所、野部交感神経切除術に依つても袼剔出術時と略々同様に増量し、術前の約 3 倍量に迄達し、術 1 週間後に於ても尙増量を認めた。

又袼剔出術に依る血中 Ach 様物質の増量とその効果との關係を検討した結果、本手術効果の顯著であつた気管支喘息に於ては、術後直ちに喘息様発作が止まり、特発性脱疽に於ては手術前迄訴えていた四肢疼痛は全く消失した。併し胃潰瘍に依る胃部疼痛に対し、袼剔出術は非常に効果的であつたが、手術 3 週間後に更に野部交感神経切除術を行つた所、疼痛は再現し、寧ろ臨牀的には胃潰瘍の症状が以前より悪化した。而も此の際は前述の如く、袼剔出術時と略々同様に血中 Ach の増量を認めた。以上の如く本手術後に起る血中 Ach 増量と手術効果とは必ずしも平行するものではなく、交感神経切除後にも血中 Ach 量は袼剔出術時と略々同様に増加していたにも拘らず、臨牀的治療効果は正反対の如く思われた。

##### 3) 血中 Ad の消長に関する実験

###### i) 実験材料並びに実験方法

臍出蛙眼球 (Block 氏法) を採用した。即ち臍出した蛙眼球に血液稀釈液を直接作用せしめ、その臍孔散大を求す最大稀釈度を以て、各被検者の血中 Ad 様物質の増減を比較検討した。

###### ii) 実験成績

主として野動脈袼剔出術前後に於ける消長を測定し

た。その結果は大体第9表の如く、手術後1~3日間は少々減少するを常としたが、その後急速に増量を来し、3~7日後に最高となり、術前の2~3倍に達し、以後は漸減して時日の経過と共に術前値に復した。

#### 4) 血中 His の消長に関する実験

##### 1) 実験材料並びに実験方法

His の抽出には臨床的に最も簡便に抽出し得られる Barsoum & Gaddum の変法を採用した。又その定量にはモルモットの小腸筋を用いた。

##### ii) 実験成績

従来多くの人々に依つて血中 His 様物質の測定がなされ、その成績も区々であるが、私の実験では血液 1cc 中の含有量は  $0.1\gamma \sim 0.3\gamma$  で、健常人及び気管支喘息、特発性脱疽等に於ても特別の変動は認められなかつたが、毬剔出術に依り著明な変化を示した。即ち第9表の如く、概ね Ach 増減曲線と平行して増減し、その最高値は術前の2~4倍に達した。

#### 5) 総括並に結論

i) 血中 Ach 様物質含有量は毬剔出術5時間後から既に増量し始め、1~3日後がその最高値を示して術前の3~7倍に達し、その後漸減して2~4週間後に術前値に復した。

ii) 毬剔出を行わずに叢神経のみの切断に際しても又頸部交感神経切断に際しても、共に同様に術1~2日後には血中 Ach 様物質含有量は増加したが、その増量の程度は毬剔出時に比し少々少く、又大体1週間内外で術前値に回復した。

iii) 血中 Ad 様物質含有量は毬剔出後 Ach 様物質量の最高値を示す術後2~3日間は却つて減少する場合が屢々認められたが、その後大体 Ach 様物質増加曲線と平行して増量した。

iv) 血中 His 様物質含有量は毬剔出後 Ach 様物質増減曲線と略々平行して増減しが、その程度は Ach のそれに比し軽度であつた。

以上の総括事項から2, 3の考察を加えてみよう。

今日迄野動脈毬剔出術は臨床上種々な疾患に応用されて来たが、毬自体の生理に関しては依然として不明の部分が多く、現在尙定説を見ないのであるが、私は液性伝導学説の観点から、毬剔出術前後に於て血中に出現する各種液性作用物質の消長を定量し、且つ各種疾患並びに2, 3の手術に就てそれを比較検討する事

に依り、毬体の生理並びに本手術の効果の本態を解明する一新知見を得た。

即ち毬剔出術の効果は末梢血管内の流血中に Ach 及び His 様物質が増量し、その為に末梢血管が拡張され、特発性脱疽及びアクロチアノーゼ等に奏效すると言う考え方は一応肯定し得るが、気管支喘息に対しては却つてその症状を増悪せしめる結果とならねばならない筈である。而もその際血中 Ad 様物質量は Ach 様物質の最高値を示す手術2~3日後には却つて減少している事でもあり、之等の点より考えると、術後2~3日間は気管支喘息の最も増悪すべき時期であるにも拘らず、事実は毬剔出術後から患者はその苦痛より解放されるのが常であつて、いかにも矛盾しているのである。

又上記の如き液性作用物質の増減と自覚症状との關係を検討した処、術後増量の甚しいもの程その手術効果が顯著であつたとは限らず、又その増量期間にも長短があつたが、その期間と効果の程度とは平行しなかつた事等から考えると、毬剔出術効果の本態は血中液性要素の消長とは直接の關係を証明し得ざるものであり、従つて毬体の生理に關しても液性要素のみから説明し得べき根拠を把握し得なかつた。従つて自律神経過敏除去性に働くと云う事がその主体であるかも知れぬ。かゝる事実の存在する証拠として、術前少量のピロカルピンで直ちに喘息発作を招来した患者に毬剔出後等量を注射しても発作は襲来せず、その倍量乃至それ以上の量で始めて軽度の喘息発作を招来した一症例があつた。

以上を要するに毬剔出術が特発性脱疽、本態的高血圧症、カウザルギー等に効果的に作用するのは、交感神経の緊張除去性に働いたものと理解すべきであり、気管支喘息の一部、肢端紅痛症、進行性筋萎縮症、痙攣性便秘症等に対しては、副交感神経の緊張除去性に働いたと見るのが寧ろ妥当であり換言すれば本手術効果が前述の如く両面に作用する事実は T.E.A.B. の自律神経作用効果に一脈相通ずるものがあると言へるのである。

#### 第5章 総括並びに結論

以上私は人体血液中含有された種々の自律神経液性作用物質を絶対的又は相対的に定量し、健常人に於ける場合と各種疾患及びその環境の急激な変化、例えば各種外科的侵襲時に於ける消長等を比較検討した。

又自律神経遮断剤であるT.E.A.B.を初めて日本でも試作実験し、この薬剤に対して示す生体反応はDanielopoluが臨床経験から主張した自律神経優勢支配の法則に従う事を立証したのである。即ち

1) 薬力学的作用を以て表示する自律神経緊張度と血液中の液性作用物質とは必しも同一方向を示指するとは限らず、寧ろこれ等が相反する偏り方をする場合が屢々である。而も私は斯る兩者の相反現象を副腎の反応機転から次の如く解釈した。即ち副腎は特殊な交感神経即ちコリン性交感神経に支配され、それに依つてアドレナリンを血中へ放出するものであり、而も此の交感神経は副交感神経と同様にアセチルコリンに依つて刺激を伝達し、交感神経と言ひ条実はコリン性神経である。従つてアセチルコリンが血中に増加すれば、副交感神経が興奮したと同一の条件下に置かれ、その為副腎からのアドレナリン分泌が旺盛となるのである。若しその際副腎が非常に敏感であれば、血中のアドレナリン作用はアセチルコリン作用を凌駕して反つてアドレナリン血の状態を現出して来るわけである。即ち自律神経系が平衡異常に直面すれば直ちにこれを代償するような機構が自然に出来上つていふと言う事が出来る。

2) cholinergicを呈する傾向の疾患としては胃及び十二指腸潰瘍、虫垂炎、痙攣性腸閉塞症、気管支喘息、バセドウ氏病等があり、又代償不全型と思われる中に胃潰瘍と特発性脱直があり、殊に本邦の特発性脱直の如きはワゴトニー且つcholinergicを呈する場合が多く、自律神経系の痙攣性疾患たるRaynaud氏病と一律には考え難く、寧ろ血管壁の器質的病変とすべきである。

3) adrenergicを呈する傾向の疾患としては種々の疼痛性疾患、例えば火傷、凍傷、腹部神経症及び開腹術後であつた。殊に腹部神経症に於ては腹痛発作に際してcholinergicのものが著明にadrenergicに変化した。これは刺激に対する副腎反応であるが、痙攣を指標として考えると、これを軽減せむとする自律神経反射とも言えるであろう。

4) 開腹術に際して胃潰瘍が知覚を失ひ、消化管の痙攣が除かれると言う事実と、これ等血液の変化とを結びつけて考えると甚だ興味深い。即ち血液がadrenergicに変化すれば、副交感系の機能は抑制され、当然血液のアセチルコリン作用は減弱し、従つて消化管の痙攣は除かれ得る。又木村助教授及び大場両氏の

実験に依ると、胃潰瘍はアセチルコリンの局所注入に依り知覚過敏となるものであり、従つて胃潰瘍の痛みもアドレナリン性血液の出現と共に除かれることになる。この様に開腹術を行うと血液はadrenergicに傾くが、此の状態はその後数日間続くものであり、従つて此の間夏々腸の運動痙攣を来す事もあるが、又一方消化管の痙攣が解けるので、例えば結核性腹膜炎や腸結核に於ける痙攣性イレウス症状の如きも、単に開腹術を行うだけで直ちに軽快する臨床経験はよく実験の事実と一致している。

5) この様に血液がadrenergicを呈した際に、血液中液性作用物質の一つたるコリンエステラーゼ量を定量したが、殆んど認むべき増量を証明出来なかつた。即ち開腹術に於けるadrenergicなる反応はコリンエステラーゼの増量からは説明出来ないもので、従つて前述の如く副腎の機能興奮と解すべきであろう。

6) 自律神経系は生理解剖学的には腎部叢部副交感神経優勢支配領域と胸腰叢部交感神経優勢支配領域とに別けられる。而してT.E.A.B.なる自律神経機能遮断剤はこれ等優勢側の機能を抑制する様に作用する。即ちこれは殆んど腎動脈球剔除術効果と類似の作用である。

7) 腎動脈球剔除術に依り血中アセチルコリン、アドレナリン、ヒスタミンは総て増量を示したが、球剔除術効果の本態をかくる血中液性要素の消長のみから説明する事は困難であつて、寧ろ中枢に於ける自律神経過敏除去性に働くものと考えべきである。

## 主要文献

- 1) Barsoum G.S, Acetylcholine equivalent of nervous tissues. *J.physiol.* 84, 3, 259-262 (1935)
- 2) Barsoum G.S&J.H. Gaddum, The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *J.physiol.* 85.1-14 (1935)
- 3) Berry R.L, K.N.Cambell, R.H. Lyons, G.K.Moe.&M.R. Sutler, The use of T.E.A.B. in peripheral vascular disease and causalgia states. A new method for producing blockade of the autonomic ganglia. *Surgery.* 20, 525 (1946)
- 4) Block R. Das enuklierte Froschaug als biologisches Testobjekt. *Zeit.chr. f.d.ges. exper. med.* 87.129-150 (1933)
- 5) Chang. H.C. &J.H Gaddum, Choline esters in tissue extracts. *J.physiol.* 79.3. 255-285 (1933)
- 6) Danielopolu.

D.A. Arian, I.Marcu, G.G. Proca, kurze Wissenschaftliche Mitteilungen über die physiologie des Sinus caroticus. kl. wochenschr. 6. 44. 2098 (1927)  
 7) Gaddum.J.H, Histamine. Brit. med. J.may. 8 867-873 (1948) 8) Harves R.C&G.A. Alles, Cholinesterase determinations. J. Lab, clin. Med. 26. 845-853 (1941) 9) 日笠頼則, 頸動脈綫剔出術後の血中アドレナリン様物質の消長並びに炭酸瓦斯吸入試験に就て, 最新医学, 4. 6, 348-350(昭24)  
 10) 木村潔. 化学剤による末梢神経系統内の刺戟傳達, 日新治療, 232 (昭12) 11) 木村忠司, 木村昇, 大場一誠, 勝田泰成, 頸動脈綫剔除に依る植物神経系の変調に就て, 日本外科学会雑誌 50.7.296-298 (昭25) 12) 木村忠司, 勝田泰成, 自律神経系に麻痺作用を有するテトラエチルアムモニウムブロマイドの使用経験, 最新医学 4.8.443-445 (昭24) 13)

Lyons R.H, S.V.Hoobler, R.B. Neligli, G.K. Moe. & M.M. Peet. Experiences with T.E.A.C. in Hypertension, J.A.M.A. 136.9.608, Feb. 28 (1948)  
 14) Musser M.J.&E.A. Grimm. Determination of adrenergic and cholinergic substances in the blood of man. J.clin.Invest. 28. 4. 653-660 (1949)  
 15) 中山恒明, 頸動脈綫の外科, 日本臨床6.10.-473-475(昭23) 16) 沖中重雄, 自律神経不安定状態の検査法, 治療28.1-2 (昭21) 17) 沖中重雄, コリンエステラーゼに関する最近の進歩, 日新医学, 37.1.1-17 (昭25) 18) 篠崎尙次, adrenaline及びAcetylcholineの定量法, 日本生理学会雑誌7.11.672-675(昭17) 19) 山田肇, 化学傳導学説から見た薬理学最近の進歩, 日新医学36.10.440-452(昭24) 20) 横山量平 Histamineに関する研究, 医学研究, 11.2.255-399(昭12)

#### 抗生物質療法中に生じたプロテウス及びプソイドモナスの感染

Development of Proteus and Pseudomonas Infections During Antibiotic Therapy.

Ellard M.Yow. M. D. Houston. J. A. M. A. July 26, 1952. P. 1184~88

最近抗生物質の発達につれて, 今迄余り病原性のなかつたプロテウス, プソイドモナスモニリヤによる感染が多くなつて来た様に思われる. 一般の感染は抗生物質療法により軽快するが, その治療中或は之を中止した後には屢々この感染が現われ, 今迄とよく似た症状を呈して来る. 然し健康な人体にもこれらの菌は皮膚, 腸管, 呼吸道等にいるのでこれらの菌を患者より証明したからといつて必ずしもこれらによる感染とは決定出来ない. 臨牀的に進行性感染があり, 然も血液, 尿, 髄液等より繰返し之等を純培養することが出来るならば, 之等による感染と云えるだろう.

療法は, 適当な外科的排膿, 死滅せる組織の除去は勿論であるが, プソイドモナスに対しては, Polymyxin-B が最も効果があり, 時に Neomycin, Terramycin, Streptomycin も効くことがある. プロテウスには抗生物質は余り効果がなく, 大量の Sulfonamid 剤と共に Streptomycin を用うることが最も効果的と思う.

(武田温雄抄訳)