自律神経毒作用知見補遺

Ⅱ. 生体及び摘出腸管並びに摘出子宮運動に於ける Adrenaline 及び Noradrenaline 作用に及ぼす 節遮断剤の影響に就て

金 内 修

(京都大学医学部薬理学教室)

(昭和31年9月12日受付〔特〕)

前報¹⁾に於て TEA 及び C₆ の如き節遮断剤はそれらに特有の節遮断作用の他に Adrenergic 神経支配臓器に於て特異的な末梢作用を示すことを証明した。即ち猫の瞬膜の交感神経節後繊維の電氣的刺激並びに Ad, NAd の静注による収縮効果はこれらの遮断薬の投与後には著しく増強された。更に著者等²⁾ はこれらの Ad 及び NAd 作用増強効果を種々の動物に就いて血圧、瞳孔、腸管及び子宮等を用い分析検討した結果、節遮断剤は交感神経節後繊維の電氣的刺激及び Ad, NAd の投与による抑制効果のみを末梢性に抑制又は阻止し、その結果見かけ上促進効果が増強されて出現するに由ると考えた。

しかるに摘出腸管及び子宮に於ける実験では、動物の種類により上述の説明が必ずしも適合しないものが見られた。即ち家兎腸管では Ad による運動抑制作用は C₆ により殆んど影響されないに拘わらず、猫腸管ではむしろ Ad の抑制作用を増強した如くである。又家兎子宮に於ける Ad の促進作用は C₆ の前処置後も殆んど影響されないに反し、猫子宮に於る Ad の抑制作用は C₆ によつて抑制又は阻止された。

以上の様に Ad 作用並びにこれに及ぼす C₆ の影響に就いて一見帰一的でない成績が得られたのは、これらの動物臓器に於る交感神経支配、従つて Ad 及び NAd の作用に特異なものがあることに由来するのではないかと、猫、犬、モルモット及び家兎の摘出並びに生体位腸管及び摘出子宮運動に及ぼす Ad 及び NAd の作用を比較し、併せてこれらに及ぼす C₆ の影響を追及検討した。

実験方法

実験は家兎、猫、犬及びモルモットに就て行つた。

1) 生体位腸管運動 家兎、猫、及び犬は Evipan sodium 麻酔(20~30mg/kg 腹腔内)の下に開腹し Balloon 法により腸管内圧の変化を、モルモットでは Urethane 麻酔(1g/kg 腹腔内)の下に開腹し懸垂法により腸管運動を煤紙上に描記した。前者の実験では同時に2カ所又は3カ所の腸管運動を描記した。Balloon 圧は概ね20~30cm 水圧である。被検薬物はいずれも静脈内に与えた。

2) 摘出腸管 各動物の小腸を摘出しその各部位について Magnus 法によつて検討すると共に福原³⁾ がとれた腸管縦走筋と輪走筋の態度を顧慮して縦走筋条片(以下L条片)及び輪走筋条片(以下R条片)標本を、猫では Gasser⁴⁾ 家兎及びモルモットでは貫田⁵⁾ の方法に倣い作製し、38°Cの温度の下に十分な空気補給をしつつ Ringer-Locke 液に懸垂し、その運動を煤紙上に描記した。

3) 摘出子宮 家兎、猫並びにモルモットに就き摘出子宮全条片及び小原⁶⁾ に倣いL並びにR条片標本作製し、上記と同様に Magnus 法に従いその運動を煤紙上に描記した。

用いた薬物は l-Adrenaline hydrochloride, dl-Noradrenalin hydrochloride, Hexamethonium bitartrate 及び Priscol (Benzylimidazoline hydrochloride) である。

実験成績

I. 生体位腸管

1) C_6 の影響 C_6 0.2~10mg/kg の静注では、動物に於て軽度の緊張の上昇を伴う律動の増大が見られた。このような C_6 の腸管運動促進作用は初回の注入時には強く、反復投与すると作用が減弱する傾向即ち所謂 Tachyphylaxis 現象が見られたが、その血圧下降作用に就いて見られたものほど顕著なものではなかった。

Wien and Manson⁷⁾ は Urethane 麻酔下の家兎の胃運動は C_6 によつて抑制されるとの結果を得たが、本実験では Urethane 又は Cyclopan Sodium 麻酔下に於て Balloon 法及び懸垂法ともに C_6 の注射後には胃及び小腸の緊張が促進されること他の動物に於る成績と異なる点は見られなかった。又この促進作用は Atropine 0.1~0.5 mg/kg 静注後にも同様に見られた。

2) Ad 及び NAd の作用並びにこれに及ぼす C_6 の影響

o) 家兎 Ad 及び NAd 1~10 γ /kg を静注すると胃及び小腸は各部位ともにその緊張は下降し律動は減少した。即ちこれらの薬物はともに胃腸の運動を抑制した。抑制作用の強さは小腸の上部ほど稍々強い傾向であり、又同一量の Ad と NAd との抑制作用を比較すると常に Ad は NAd より強力であつた。廻腸では Ad が抑制作用を示したに拘わらず、これと同一量の NAd は時に緊張上昇及び律動増大等の促進作用或は一過性の抑制後に促進作用を来したものがあつた。

C_6 0.5~5mg/kg 静注後には Ad の胃及び小腸上部及び下部に於る抑制作用は殆んど影響を蒙らなかつたが、NAd の抑制作用は減弱の傾向を示し逆転と見るべき場合もあり、NAd の小腸下部に於る促進作用は稍々増強される感があつた。

なお Prisol 5~10mg/kg 静注後には Ad 及び NAd の抑制作用は減少又は消失したが NAd の促進作用は殆んど影響されなかつた。

6) 猫 Cyclopan sodium 麻酔下では一般に腸管運動は甚だ弱く、時には自動が肉眼的にも見られないことがあつた。Ad 1~5 γ /kg の静注では小腸各部位ともに運動抑制作用のみが見られたが、一般に小腸の下方に進むに従い、特に廻腸では上述の抑制作用に連続して軽度の緊張の上昇と律動の増大とが見られた。NAd 1~5 γ /kg の静注時、空腸では Ad と同様の運動抑制作用が見られたが、運動抑制作用は同一量を以て比較すると Ad のそれより軽度であり、又抑制作用に先行する緊張上昇が特徴的であつた。廻腸では軽度の緊張上昇と律動増大との促進効果が見られた。

C_6 0.5~5mg/kg 静注後には空腸に於る Ad の上述の両 Amine 抑制効果は著しい影響を受けなかつたが、NAd に強く見られた促進効果は増強されたのみならず、それに続く抑制作用も不著明となるかに思われた。廻腸では C_6 の投与後 Ad の抑制効果は僅に抑制され NAd の促進効果は明かに増強された (第1図)。

Prisol 5~10mg/kg 注入後には Ad 及び NAd 1~5 γ /kg 注入による抑制作用は減弱又は消失したが NAd の促進作用には全く影響を見なかつた。

c) 犬 上述の Ad 及び NAd 作用及び小腸の各部位による作用態度の相違は犬では更に顕著に見られた。即ち小腸運動抑制作用に於ては Ad は常に NAd より強く、又 NAd の注入時には廻腸に於る促進作用は強く出現した (第2図)。

C_6 0.2~3mg/kg の静注後には NAd の促進作用が増強されたこと猫に於る実験成績と同様であるが、犬では更に小腸各部位ともに Ad 及び NAd による運動抑制作用は減弱せられ、NAd のそれは全く消失し促進効果のみを示すに至つたこと第2図に示す如くである。又猫に於ると同様に Prisol 5~10mg/kg 静注後には Ad 及び NAd による抑制作用は減弱又は消失したが Ad 及び NAd の促進作用は殆んど影響をうけなかつた。

d) モルモット 空腸に於ては Ad 及び NAd 1~5 γ /kg ともに軽度の運動抑制作用を来した。

その作用の強さを同一量で比較すると、毎常 Ad は NAd より強力であつた。しかるに廻腸では Ad 及び NAd ともに軽度の運動抑制の後に促進効果を示した。しかし両者の促進効果は他の動物に於るに反し Ad が NAd より強力のものゝ如くであつた。

C_6 0.5~5mg/kg 静注後には空腸の Ad 及び NAd の抑制効果は僅かに減弱されるか或は無影響であつたが、廻腸に於る Ad 及び NAd による抑制効果は減弱され促進効果は他の動物と同様増強された。

第1図. 猫の生体位腸管に於ける Ad 及び NAd 作用並びにこれに及ぼす C_6 の影響.

第2図. 犬の生体位腸管に於ける Ad 及び NAd 作用並びにこれに及ぼす C_6 の影響.

上述の Balloon 法又は懸垂法による各種動物生体位腸管運動に及ぼす Ad 及び NAd の作用並びにこれに及ぼす C_6 及び Priscoll の影響を総括すると次の如くである。即ち 1) 小腸上部では Ad 及び NAd の静注はともにその運動を抑制することが多く、抑制作用の強さは Ad が NAd よりも強かつた。2) 小腸下部では Ad も抑制の他に促進作用を示すことがあり、NAd は殆んど常に促進作用を示した。Ad と NAd との促進作用の強さはモルモットでは Ad が少し大であつたが、その他の動物では常に NAd に於て大であつた。3) Ad 及び NAd とともに用量によつて作用の性質が異なる傾向は見られなかつた。4) C_6 投与後には Ad 及び NAd による抑制作用は、いずれの動物でも小腸上部では影響されないか或は稍々減弱された。小腸下部では Ad 及び NAd の抑制作用は減弱せられたのみならず作用の逆転するものもあり又その促進作用は増強された。これらの影響は特に NAd

に強く見られた。5) Priscoll の投与後には Ad 及び NAd の抑制作用のみは消失したが促進作用には著しい影響を与えなかつた。

以上の成績から C_6 は Ad 及び NAd の小腸上部に於ける抑制作用には影響が少いが、小腸下部では Ad 及び NAd の抑制作用を減弱、阻止又は逆転し、又その促進作用は増強する傾向が確められた。これらを表示すると第1表の如くである。

第1表 生体位腸管に於ける Ad 及び NAd 作用並びにこれに及ぼす C_6 の影響。

動物の種類	小腸部位	Ad 作用	Ad 作用に及ぼす C_6 の影響	NAd 作用	NAd 作用に及ぼす C_6 の影響
家兎	上部	抑制作用	殆んどなし	抑制作用	減弱、阻止、時に逆転
	下部	抑制作用	殆んどなし	促進作用	稍々増強
猫	上部	抑制作用	殆んどなし	軽度の促進作用 次で抑制作用	増強 減弱、阻止
	下部	抑制作用 次で促進作用	稍々減弱 稍々増強	促進作用	増強
犬	上部	抑制作用	減弱、阻止	軽度の促進作用 次で抑制作用	増強 減弱、阻止、逆転
	下部	抑制作用	減弱、阻止、時に逆転	促進作用	増強
モルモット	上部	抑制作用	殆んどなし	抑制作用	殆んどなし
	下部	抑制作用 次で促進作用	稍々減弱 稍々増強	軽度の抑制作用 次で促進作用	減弱 増強

註：家兎、猫及び犬は Balloon 法、モルモットは懸垂法による成績である。

I. 摘出腸管

1) C_6 その $10^{-8} \sim 5 \times 10^{-4}$ 濃度の適用ではいずれの動物に於ても全、L 並びに R 条片ともに殆んど特記すべき作用は見られなかつたことは生体位に於る実験成績と対照的であつた。

2) Ad 並びに NAd 作用及びこれに及ぼす C_6 の影響

a) 家兎 i) 全条片：Ad 及び NAd とともに腸管の部位如何に拘わらず緊張を下降、運動振幅を減少し、即ち抑制的に作用した。その最少有効量は夫々 5×10^{-9} 、 10^{-8} でその強さは Ad が NAd より強力であつた。 C_6 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ 適用後には上述の Ad 及び NAd 作用は小腸上部では殆んど影響は見られなかつたが小腸下部では稍々減弱された。ii) L 条片：Ad 及び NAd 作用及びこれに及ぼす C_6 の影響は定性並びに定量的にも全条片に就き得られた成績と異なる点は見られなかつた。iii) R 条片：本標本は殆んど自動性を示さないが Ad 及び NAd は緊張の下降を示し、その最少有効量はそれぞれ 5×10^{-8} 、 10^{-7} であり、又常にその強さは Ad が NAd に勝るものであつた。 C_6 のこれらの薬物作用に対する影響は小腸上部では殆んど認められなかつたが小腸下部では稍々減弱された。時に NAd が廻腸 R 条片に対し軽度の緊張上昇作用を示すことがあつたが初めの 2～3 回の投薬のみに認められその後は消失することが多かつた。

b) 猫 i) 全条片：Ad 及び NAd とともに $2 \times 10^{-8} \sim 5 \times 10^{-8}$ 以上の濃度に於てそれぞれ抑制作用を示し、その強さは両者の間に大なる差違は見出し得なかつた。しかしその抑制作用は廻腸では運動振幅の減少を示したが、空腸では更に強い緊張の下降がそれに伴つた。 C_6 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ 投与後、空腸の Ad 及び NAd の抑制作用は僅に増強されるか或は殆んど影響をうけず、減弱される傾向は見られなかつたが廻腸では稍々減弱された。ii) L 条件：自動性に乏しく Ad 及び NAd とともに作用態度は全条片と同じであつたが感受性は低くその最少有効濃度はそれぞれ 3×10^{-7} 、 10^{-6} であつた。尚廻腸の L 条件に於いて NAd が軽度の興奮作用を示したものを二、三経験した。 C_6 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ 適用後にも小腸上部の Ad 及び NAd の抑制作用は大なる影響を蒙らなかつた。反之小腸下部の標本では両薬物の投与作用は減弱され NAd の促進作用は稍々増強された。iii) R 条片：L 条片同様に自動性に乏しく Ad 及び NAd に対する感受性も同様に低く最少有効濃度はそれぞれ 2×10^{-7} 、 5×10^{-7} であつ

たが、此際或は緊張の上昇を或は下降を示した、同一量濃度に於ける両者の作用を比較すると、抑制作用では Ad が NAd に勝り、促進作用では NAd が Ad より強力であるものの如く思われた。〔一般に小腸上部の標本は抑制作用を示したが、小腸下部の標本では最初の 2~3 回の投薬時には緊張上昇を示し実験の途中から緊張下降を示すに至った。〕

C₆ 10⁻⁶~10⁻⁴適用後には小腸上部の Ad 及び NAd の抑制作用は殆んど影響をみなかつたが、小腸下部の両物質の抑制作用は阻止或は逆転して収縮を示すに至ることが多かつた。この C₆ 適用後に於る収縮への作用変化は特に NAd により著明に見られ Ad では時により甚だ不著明であつた。

c) モルモット i) 全条片：十二指腸：Ad 及び NAd は夫々 5×10^{-9} ~ 10^{-6} 濃度の範囲内では概ね抑制作用のみが見られた。その作用の強さは Ad と NAd との間には著明な差違は見出されなかつた。空腸：その上部は十二指腸と、その下部は廻腸と同様の態度を Ad 及び NAd に対し示した。廻腸：一般に低濃度即ち 5×10^{-9} ~ 10^{-7} 、時には 10^{-6} 濃度でも Ad 及び NAd に対し抑制的態度を示した。しかし Ad 及び NAd の濃度が大きくなるとともに即ち 10^{-6} 以上、時には 10^{-7} 以上の濃度でも上記とは反対の促進作用が見られた。第 4 図は Ad の低濃度に於ける抑制と高濃度に於る促進作用を示すものである。これら Ad と NAd との二相作用の濃度範囲は標本によりかなり異なるものであるが、一般に上述のような範囲を指摘し得る他に、抑制又は促進効果の最も大なる濃度の存在を確め得た。濃度の増すと共に抑制作用は次第に増加し次で減少し促進作用を示すに至るが、この促進作用も更に適用濃度の増加とともに次第に増大し、次で再び減弱するに至つた。Ad 及び NAd は適用濃度により或は抑制或は促進を来し高濃度になると常に促進を見る。但しこの促進を呼ぶ濃度は NAd が Ad より高濃度である(第 3 図)。

小腸上部に於ける Ad 及び NAd の抑制作用は C₆ の前処置により影響をうけなかつたが、小腸下部ではその 10^{-6} ~ 10^{-4} の前処置後には減弱又は阻止されるのみならず、更に促進作用へ逆転された。

Ad、又は NAd の抑制作用が C₆ の前処置によつて減弱されるか或は逆転されるかは、C₆ の適用濃度が 10^{-6} ~ 10^{-4} の範囲内では前述の如く両 Amine の適用濃度如何に左右されるものである。即ち前述のように Ad と NAd の二相作用の間には臨界濃度が存し、

若し適用濃度が臨界濃度より著しく低濃度のときには減弱効果のみを、若し両者が接近する時には阻止のみならず逆転を見るものゝ如くである。

高濃度の Ad 並びに NAd 適用時に於る廻腸の促進作用は C₆ の前処置後には増強されるものと全く無影響のものが見られた。前者は Ad 又は NAd が促進作用発現の前に一過性の抑制作用を示す時に多く見られた。C₆ による促進作用増強効果は殆んど毎常 Ad が NAd より著しい傾向を示した。しかし 10^{-4} 以上の C₆ の適用時には却つて Ad 及び NAd の促進作用を抑制した。ii) L 条片：小腸上部及び下部に於ける L 条片の Ad 及び NAd に対する態度はほぼ全条片に於る成績と一致した。C₆ の影響に就いても略々同様であつた。iii) R 条片：小腸上部の R 条片は自動性に乏しく、Ad 及び NAd の夫々 2×10^{-8} 、 5×10^{-7} 以上の適用時には抑制的態度を示し、用量を著しく増加すると抑制作用は増強されなかつた。小腸下部の R 条片は自動が活潑であるものが多く、Ad 及び NAd は共に 10^{-8} 及び 10^{-7} ~ 10^{-6} の濃度で抑制作用を示した。その作用の強さは一般に Ad が NAd より大であつた。しかし自動性に乏しい少数のものでは Ad 及び NAd とともに甚だ弱い促進効果を示したものもあつた。

第 3 図. モルモットの抽出腸管全条片(廻腸)に於ける Ad 作用並びにこれに及ぼす C₆ の影響。

C_6 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ の適用後には Ad 及び NAd の抑制作用は小腸下部の標本では少々減弱されるの感もあるが上部標本では全く無影響であつた。又小腸下部に於る Ad 及び NAd 特に前者の促進効果は C_6 $10^{-7} \sim 10^{-6}$ 適用後には増強されたが 10^{-5} 以上濃度の適用後にはむしろ抑制される傾向であつた。

生体位に於けると異つて摘出腸管では C_6 は 10^{-4} 濃度にいたるまで認むべき影響は見られなかつた。

Ad 及び NAd の作用に関しては次の点が確められた。1) いずれの動物に於ても小腸上部よりの全条片では Ad 及び NAd とともに運動抑制効果のみが認められ、その作用の強さは両者の間に殆んど差異が見られないか或は Ad が少々強い傾向を示した。2) 小腸下部よりの全条片では家兎及び猫では小腸上部に於ける成績と大なる差違は見出し難かつたが、モルモットでは Ad 及び NAd とともに小量では抑制作用を、大量では促進作用を認めその作用の強さは Ad が NAd より著しかつた。3) L 条片に於ける成績は略々各動物ともに上述の全条片に於けるものに一致した。4) R 条片ではモルモット、家兎及び猫ともにしばしば促進作用が認められた。5) C_6 $10^{-6} \sim 10^{-5}$ の前処置後には小腸上部の全、L 及び R 条片では Ad 及び NAd 作用は一定の傾向の変化を蒙らなかつたが、小腸下部の全及び L 条片の抑制作用は減弱され、R 条片では減弱、阻止或は逆転された。特にモルモットでは Ad 及び NAd の全及び L 条片の抑制作用は C_6 により減弱、阻止、逆転せられ又その促進作用は C_6 の $10^{-7} \sim 10^{-5}$ の範囲では常に増強せられた。これらを表示すると第 2 表の如くである。

第 2 表. 摘出腸管に於ける Ad 及び NAd 作用並びにこれに及ぼす C_6 の影響。

動物の種類	小腸部位	条片の種類	Ad 作用	Ad 作用に及ぼす C_6 の影響	NAd 作用	NAd 作用に及ぼす C_6 の影響
家兎	上部	全, L, R 条片	抑制作用	殆んどなし	抑制作用	殆んどなし
	下部	全, L 条片 R, 条片	抑制作用 抑制作用	少々減弱 少々減弱	抑制作用 (初め 2~3 回の投薬は促進作用) 途中から抑制作用	少々減弱 抑制作用を減弱
猫	上部	全, L, R 条片	抑制作用	殆んどなし	抑制作用	殆んどなし
	下部	全, L 条片 R, 条片	軽度の抑制作用 (初め 2~3 回の投薬は促進作用) 途中から抑制作用	少々減弱 抑制作用を阻止、逆転	抑制作用 時に軽度の促進作用 (初め 2~3 回の投薬は促進作用) 途中から抑制作用	少々減弱 少々増強 抑制作用を阻止、逆転
モルモット	上部	全, L, R 条片	抑制作用	殆んどなし	抑制作用	殆んどなし
	下部	全, L 条片	少量の Ad は抑制作用 大量の Ad は促進作用	減弱、阻止、逆転 増強	少量の NAd は抑制作用 大量の NAd は促進作用	減弱、阻止、逆転 少々増強
		R 条片	抑制作用 促進作用	減弱 少々増強	抑制作用 或は促進作用	減弱 少々増強

Ⅲ. 摘出子宮

1) C_6 の影響 家兎、猫及びモルモットの非妊子宮は共に C_6 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ 濃度の適用ではその運動に対し著しい影響は見られなかつた。

2) Ad 及び NAd 作用並びにこれに及ぼす C_6 の影響。

a) 家兎 全、L 及び R 条片は Ad 及び NAd に対し促進的態度を示した、その最少有効濃度は全条片は Ad 5×10^{-9} , NAd 2×10^{-8} , L 条片は Ad 5×10^{-9} , NAd 2×10^{-8} , R 条片は Ad 10^{-8} , NAd 5×10^{-8} である。同一濃度に於ける作用の強さを比較すると常に Ad が NAd より強力である。一方 C_6 $5 \times 10^{-6} \sim 10^{-4}$ 適用後にも Ad の促進作用は増強されるものが多かつたに反し、NAd では殆んど影響されなかつた (第 4 図)。例外的に Ad 及び NAd とともに抑制作用を示したもの (この際は NAd が Ad より大) では C_6 の $10^{-5} \sim 10^{-4}$ 適用後には減弱及び阻止されたのみならず逆転作用も見られた。

b) 猫 いずれの条片に就いても Ad 及び NAd は抑制効果を示すことが多かつたが少数例では促進効果をも示した。抑制効果を示すものでは最少有効量は全及び L 条片は Ad 10^{-9} , NAd 2×10^{-8} , R 条片は Ad 10^{-7} , NAd 2×10^{-7} で同一量の作用の強さは Ad が NAd より大であつた。又促進効果に就いては最少有効量は全及

第4図. 家兎摘出子宮全条片に於ける Ad 及び NAd 促進作用に及ぼす C_6 の影響.

びL条片は Ad 10^{-8} , NAd 5×10^{-8} R条片は Ad 10^{-6} NAd 10^{-7} であるが, 同一量の作用の強さには促進効果に見られるような強い相違は認めなかつた.

C_6 $10^{-6} \sim 10^{-5}$ の適用後には全条片の Ad 及び NAd の抑制効果はともに減弱した. これら C_6 適用による Ad 及び NAd の抑制効果阻止作用は NAd に於けるよりも Ad に於て強く見られた. 又両 Amine の促進効果を示すものでは C_6 前記濃度の前処置はこれを少し増強した.

L条片に於ける Ad 及び NAd 作用に及ぼす C_6 の影響に就いては上述の全条片に於ける成績より著明に両 Amine の抑制作用を抑制したが, 逆転をきたさず, 両 Amine の促進作用に対してはこれを増強した. R条片では Ad 及び NAd の抑制効果は C_6 の上記濃度の適用により阻止されたのみならず屢々促進効果を示すに至つた. 両 Amine が促進効果を示したR条片に対して C_6 はこれを僅かに増強の傾向があつた.

c) モルモット 全条片とL及びR条片との Ad 及び NAd に対する態度には著しい差異が見られた. 全及びL条片では普通 Ad 及び NAd は抑制効果を示すものが多かつた. その最少有効濃度はそれぞれ 10^{-7} , 5×10^{-7} であり同一濃度の抑制作用を比較すると常に Ad が NAd より大であつた. 標本によつては時に両 Amine が部位の如位を問わず促進効果のみを示したが, 同一子宮の角上部からとつた全条片は促進, 角中部からの全条片は抑制作用を示したが如く, 部位の相違により全々作用態度の異なるものもあつた. 何れの作用も同一量の作用を比較すると常に NAd が Ad より強力であつた.

R条片では Ad 及び NAd はともに促進を示すもの多く, その作用の強さは NAd が僅かに Ad より大である感があつた. R条片に於ける上記 Amine の作用は一般に弱かつたが, 最少有効量は全及びL条件と著しく異なるものではなかつた. $10^{-6} \sim 10^{-5}$ の C_6 適用後は上述の Ad 及び NAd の抑制効果は減弱, 阻止又は逆転された. 又 Ad 及び NAd の促進効果は僅に増強された.

上述の実験成績を総括すると, 摘出非妊子宮では Ad 及び NAd が促進作用を示すものは家兎であり, 抑制作用を示すものは猫及びモルモットであつた. しかし標本によつては家兎でも抑制的に, 猫及びモルモットでも促

第3表. 摘出子宮に於ける Ad 及び NAd 作用並びにこれに及ぼす C_6 の影響.

動物の種類	条片の種類	Ad 作用	Ad 作用に及ぼす C_6 の影響	NAd 作用	NAd 作用に及ぼす C_6 の影響
家兎	全, L, R条片	促進作用	増強	促進作用	殆んどなし
	例外的} 全, L, R条片	抑制作用	減弱, 阻止, 逆転	抑制作用	減弱, 阻止, 逆転
猫	全, L条片	抑制作用	減弱	抑制作用	少々減弱
	R条片	抑制作用	阻止, 逆転	抑制作用	阻止, 逆転
	例外的} 全, L, R条片	促進作用	増強	促進作用	少々増強
モルモット	全, L条片	抑制作用	減弱, 阻止, 逆転	抑制作用	減弱, 阻止, 逆転
	R条片	促進作用	少々増強	促進作用	殆んどなし
	例外的} 全, L条片	促進作用	増強	促進作用	増強

進的態度を示すものがあつた。C₆の前処置後にはいずれの場合にも促進作用の増強は NAd よりも Ad に強く又抑制作用の阻止又は逆転も同様に Ad に強かつた。これらを表示すると第3表の如くである。

考 察

腸管運動に及ぼす Ad 及び NAd の影響並びにその作用の強さの比較に就いては多数の業績がある。一般に両者ともに腸管抑制作用を示すが、lAd と dNAd とでは前者が後者の凡そ 1~2 倍の強さを示すことに諸家の報告は一致している。しかしこの原則に一致しないものが存することは West⁹⁾ が指摘した如くである。

摘出腸管に就いての実験成績では両薬物の抑制作用効果は家兎及び猫では両者の差が殆んど無いが、或いは少々 Ad が強いこと従来の多くの業績と一致した。然しモルモットの腸管作用は他の動物に比して甚だ複雑であつて、Munro¹⁰⁾ の言うように Ad 及び NAd とともに二相作用を示した。即ち小腸の下部では 10^{-9} ~ 10^{-7} の如き低濃度では抑制効果を、反之、 10^{-6} ~ 10^{-5} の如き高濃度では促進効果を示したのである。前者の作用の強さに就いて同一濃度の効果を比喩すると、成績は甚だ区々であり或は Ad が或は NAd が強く又時には両者の差が見られないこともあつた。他方促進作用の強さでは Ad は常に NAd よりも強かつた。そして又一般に Ad 及び NAd は個々の標本に就て臨界濃度を有し、それより低濃度の時は抑制を高濃度のものは促進を示し、該臨界濃度は Ad より NAd に於て大であつた。この事実はモルモットの腸管が Ad 及び NAd に対し促進と抑制との二効果を有し、小量適用時には抑制効果が、大量適用時には促進効果が夫々より強く発現するものと解される。又モルモットの腸管の上部では Ad 及び NAd は抑制作用のみを示すに拘わらず、下部に向うほど促進作用が強くなることは腸管上部は抑制効果のみを下方は加えて促進効果をも有するものと解せられ、上述の様な腸管が Ad 及び NAd に対し二相効果を有することを示す根拠となるものと思われる。

Munro¹⁰⁾ はモルモット摘出腸管に於ける Ad, NAd による収縮は腸管の神経節細胞の機能とは関係がなく、両薬物による ACh 或いは Histamine の遊離に原因するものでもなくて、Ad, NAd の直接平滑筋 Receptor に対する作用であること抑制効果と同様であると考えた。

腸管が Ad 及び NAd に対し抑制と促進との二効果を示すことは摘出標本に於てより、生体位標本に於て更に明瞭に示された。即ち小腸上部では Ad 及び NAd とともに抑制作用を示し、抑制作用の強さに於ては Ad は NAd より大なる傾向であつたに反し、小腸下部では両者の抑制作用は減少するのみならず、NAd はいずれの動物に於ても促進作用を示し、Ad も抑制に続く促進作用を示すに至つた。たゞモルモットに於てのみは促進作用が Ad 及び NAd とともに見られたのみならず、その作用の強さは Ad が NAd に比し強力であつた。

両 Amine は生体位の場合と摘出の場合と抑制現象の出現状態に何故相違がみられるかに就いては本実験結果から俄に推論を下し得ないが、促進作用は生体位では小腸下部に、摘出腸管では小腸下部の R 条片に軽度ながらこれを認めた。この成績は福原⁹⁾ が腸管の容積或は内圧の変化に対して主役を演ずるのは R 筋であると指摘したことも一致している。即ち私の Balloon 法による実験に於ては両 Amine の内圧上昇即ち緊張上昇作用は小腸下部の R 筋の収縮に由来すること大なるを思ひしめる。但し Balloon 法では数時間衰えることなく促進作用を反復し得たのに対し、摘出 R 条片の促進作用は軽度で且当初の 2~3 回の投薬に止まつた。こうした事実に関連しては既に福原⁹⁾ が家兎で摘出小腸の運動は摘出後暫く (30~60m) R 筋もかなり強く収縮するから各収縮波は蠕動波、分節運動として顕現するが時間の経過につれて R 筋の収縮は減弱し、L 筋の運動即ち振子運動のみが残ると指摘している。このように両 Amine の作用に関して生体位と摘出時の間に多少の相違は認められるが、両者を概観する時上述のように両 Amine は腸管に於て二相作用を有するものであつて、小腸上部では促進効果が殆んど無く、小腸下部では促進と抑制の二効果を有することがうかがわれる。

緒言に於て述べたように著者等²⁾ は C₆ が種々の交感神経臓器に於ける Ad 及び NAd の抑制効果のみを末梢性に遮断する作用を認めたが、腸管に於ける成績は区々であつたのでここに詳細な再検討を企てた。

生体位腸管では C₆ 0.2~5mg/kg の前処置後、小腸上部及び胃に於ける Ad 及び NAd の抑制効果は殆んど影響されなかつたに反し、小腸下部の Ad 及び NAd の抑制効果は減弱、阻止又は逆転された。又小腸下部に於ける NAd の促進効果は常に増強される傾向を示した。

これらの結果から C₆ は Ad, NAd に対する腸管の促進効果のみを増強し、抑制効果には影響がないものと

思われる。それ故にC₆の前処置後は両Amineが促進効果を有する小腸下部ではその促進作用は増強され、抑制作用は見かけ上、減弱、阻止或は逆転され、促進効果が殆んどない小腸上部では両Amineの作用は影響を受けることが少なかったと解せられる。このC₆の効果はPriscolが腸管に於けるAd, NAdの抑制作用のみを減弱、阻止し促進作用には殆んど影響を及ぼさなかったこと、全く対照的であつて興味あることに思われる。

次に私の摘出子宮に於ける実験成績に於て見られた如く、Ad及びNAdは一般に家兎では促進作用を示し、猫及びモルモットでは抑制作用を示すが、時に家兎でも抑制的、猫及びモルモットでも促進的態度を惹起する場合のあることは既に諸家の報じているところである。これら反対現象の発現理由に就いて、妊、不妊、性周期等によるホルモンとの関連を論ずるもの、子宮支配の交感神経中に促進並びに抑制の両繊維を想定するもの、この両説を取るもの、或は α , β 受容体の仮定によるもの、又L筋とR筋箇々の反応から説明しているものなど異説が多く、学者の説くところ未だ一致を見ない。しかし私の実験は非妊子宮を使用した成績であり更にモルモットでは同一子宮に於て角上部からとつた全条片は抑制作用を、角中部からの全条片は促進作用を示すことのあるを認めた。従つてこゝにはホルモンとの関連性を考慮の外に置いて論じ得る。

子宮には自律神経節が存在しないことは既に確認されているところである。故に使用した動物のいずれの条片に於ても適当量のC₆の前処置がAd及びNAdの抑制作用に対しては減弱、阻止或は逆転を、促進作用に対しては増強を及ぼし、しかもこれらC₆の効果はNAdに対してよりもAdに強かつた本実験の成績はそのまゝ前報に於て証明した猫の膈膜、膈孔並びに虹彩摘出筋と全く同様の節遮断剤の末梢作用を示しているものといえよう。即ち摘出子宮に於てはC₆はAd及びNAdの抑制効果のみを末梢的に減弱、阻止する結果Ad及びNAdの促進作用は見かけ上増強されて出現し、抑制作用は減弱、阻止或は逆転を受けると解せられる。故にこのC₆の効果は本来NAdよりも抑制効果の強いAdに対しより顕著に現われるわけである。

結 論

1. 各種動物の腸管はAd及びNAdに対し抑制と促進との両作用を示したが、この二相効果は小腸下部に顕著に見られたが、小腸上部では抑制効果のみ強く、促進効果はないか又あつても非常に弱いものであつた。これらは摘出標本に於てよりも生体位に於て更に明瞭に示された。適当量C₆の前処置は小腸上部に於けるAd及びNAdの抑制作用には殆んど影響を及ぼさないに拘わらず、小腸下部の両Amineの抑制作用はこれを減弱、阻止或は逆転し、促進作用は増強した。

2. C₆は腸管に対するAd及びNAdの促進効果のみを特異的に増強すると考えられる。その結果両Amineが促進と抑制の二相効果を有する小腸下部では、促進作用は増強され抑制作用は見かけ上減弱、阻止或は逆転をうけた。しかるに促進効果が殆んどない小腸上部では両Amineの抑制作用はC₆によつて影響をうけることが少なかった。尚これらC₆の効果は本来Adより促進効果の強いNAdに対して顕著であつた。

3. 摘出子宮ではAd及びNAdが促進作用を示すものは家兎であり、抑制作用を示すものは猫及びモルモットであつた。しかし標本によつては家兎でも抑制的、猫及びモルモットでも促進的態度を示すものがあつた。これらいずれの場合にも適当量C₆の前処置後には抑制作用は減弱、阻止或は逆転され、促進作用は増強された。尚これらC₆の効果はNAdよりAd作用に強かつた。

4. C₆は子宮に対するAd及びNAdの抑制効果のみを末梢的に減弱、阻止すると考えられる。その結果両Amineの促進作用は見かけ上増強されて出現し、抑制作用は減弱、阻止或は逆転をうける。これらC₆の効果は本来NAdよりも抑制効果が強いAdに対し、より顕著に現われた。

引 用 書 目

- 1) 金内: 日薬理誌 **51**, 497 (1955).
- 2) Shimamoto, Kanauchi and Uchizumi: Jap. J. Pharmacol. **5**, 66 (1955).
- 3) 福原: 日薬理誌 **43**, 90 (1948).
- 4) Gasser: J. Pharmacol. **27**, 395 (1925).
- 5) 貫田: 日薬理誌 **20**, 153 (1935).
- 6) 小原: 日薬理誌 **48**, 273 (1952).
- 7) Wien and Manson: Brit. J. Pharmacol. **6**, 611 (1951).
- 8) West: Brit. J. Pharmacol. **2**, 121 (1947).
- 9) Munro: J. Physiol. **112**, 84 (1950); **118**, 171 (1952); Brit. J. Pharmacol. **8**, 38 (1953).