関西医大誌 第10巻 第1号 一

集談会特輯

第34回関西医科大学医学会総会

昭和32年11月30日

薬理学的に観た意識消失の機構

関西医科大学薬理学教室

安原基弘

Consciousness and Drug Action

Motohiro Yasuhara

Department of Pharmacology, Kansai Medical School

意識という言葉は現在生理学者や精神医学者などそれぞれの分野において、或いは又その研究者個人の立場からいろいろの概念が与えられておりますが、まだはつきりした定義を下すことは困難であります。けれども私がここで取上げますのはこのようなむづかしい意味の意識についてではなく、従来薬理学において対象とされている大ざっぱな意味での意識の消失、即ち動物が周囲の状況に対して全く注意をはらわなくなるような状態を生ずる薬物の作用機序について、私が今までに行つて来ました研究を中心として述べてみたいと思うのであります。

現在知覚を対象とした薬物の作用機序の研究にとつて最も優れた方法は誘発電位を対象とした方法でありますけれども、この研究には通常求心性の1次、2次反応を始めとして、この他に reverberating response, recruiting response, local cortical response などが研究の対象とされております。これらの研究は総て動物を Horsley-Clarke の装置に固定して行われたものであります。この Horsley-Clarke の装置は刺激電極や誘導電極を中枢神経内の特定の個所に正確に挿入出来る装置であります。このようにして得られた活動電位の発生機構については現在 Eccles の説明が広く採用されておまして、例を local cortical response

にとりますと、皮質表面に近い神経組織の興奮する時には電流は深層より表層に向つて流れ、そのために活動電位は表面誘導によつて negative な phase として記録されるのであります。ついで深層が興奮するようになりますが、その時には逆に positive な phase として記録することが出来るのであります。Eccles は local cortical response の発生機構をこのように説明しておりますが、いづれにしてもこのような活動電位を対象として、これに対する薬物の作用態度から種々の薬物の作用部位を正確に知ることが出来るのであります。この詳細をくわしく述べてもよいのですが、それがこの目的でもありませんので、このうち最も重要な Morphine の求心性の誘発電位に対する作用についてのみに述べてみますと、Morphine は求心性の伝導路を通つて上昇する1次、2次反応のうちで下等な protopathic なものだけを脊髄で遮断することが明らかにされております。この実験成績の図は詳略しますが、内臓神経を刺激しますと、大脳皮質では大体3相性の電位の小さな1次反応とこれよりも電位の大きい2次反応とが認められます。ところがこの誘発電位は Morphine を 6 mg/kg 静脈内に注射しますと消失してしまうのであります。これと同様の現象は脊髄から誘導した場合にも認められておまし

第1表 誘発電位に対する諸種薬物の作用

薬物名		Ether	Morp -hine	Barbit -urate
反応の種類				
坐骨神経	1次反応	—	—	—
	2次反応	+	—	—
内臓神経	1次反応	+	+	+
	2次反応	+	+	+
reverberating response		+	+	+
recruiting response		+	+	+
local cortical response		+	+	—

註：＋は抑制作用を示す

て、このようにしていろいろの誘発電位に対する薬物の作用からその薬物の作用部位を知ることが出来るのであります。そこで次にこの誘発電位に対する Ether, Morphine, Aminopyrine の作用を一括してみますと表のようになるのでありまして、Morphine の鎮痛作用は今述べました求心路に対する作用によるものではないかと考えられるのでありますが、この鎮痛の問題はさておきまして、このうち適量の投与下に意識の消失を来す薬物は何かと申しますと、それは Ether だけでありまして、Morphine や Aminopyrine は適量の投与下には意識の消失を来すことは認められておりません。しかし Morphine はこれらの反応に対して、epicritic なものの含まれる求心性の活動電位を除き、これを総て抑制しております。このことは逆にいいますとこれらの反応の中に意識の消失と直接関係のあるものは存在しないということになるのでありまして、事実 Ether と同様意識の消失を来す Barbiturate は適量の投与下にこれらの反応をかえつて増大することが知られております。

それではこの Ether や Barbiturate のような意識の消失を来す薬物の作用部位はどこかということが問題となるわけですが、これは結果を先に述べますと、ascending reticular activating system であるといわれております。この ascending reticular activating system についてはまだよく知られていないかと思いますが、これは主に脳幹の網様体によつて形成されてありまして、この部分の機能については最初 Magoun たちによつて運

動系に対して促進及び抑制的な作用を及ぼすことが明らかにされたのであります。その後1949年に到り同じ Magoun たちによつてこの部分が知覚と関係のあること、そしてこの部分の持続性の活動が覚醒状態の基礎となり、一方その活動の減少或いは消失が睡眠を促進するという考えを提案したのであります。この ascending activating system はその高さの主知覚路よりの側枝から impulse を受けて興奮するものでありまして、あらゆる種類の知覚により等しく興奮することが明らかにされておりますが、初めこの system は脳幹網様体より Jasper のいう diffuse thalamocortical projection system を経て大脳皮質に放散すると考えられておりました。ところが最近薬物に対する作用態度からこの上向路は Jasper の diffuse thalamocortical projection system を通るのではなくて、thalamus を通るにしてもこれとは異つた組織であつて脳幹網様体と同様の構造を有する組織を介して放散するということが、即ち diffuse thalamocortical projection system とは別の経路により放散することが明らかにされております。又最近ではこの ascending activating system は大脳皮質より逆に神経線維を受けることが明らかにされております。要するにこの部分は大脳皮質との密接な相関関係によつて高次の精神活動に関与することが考えられるのであります。このように ascending activating system は精神活動と関係があるのでありますけれども、これが最初このような機能と関係のあることは脳波に対するこの部分の刺激と破壊の影響から考えられるようになったのであつて、この部分を刺激しますと、覚醒反応と同様の速波の出現することが知られております。又この部分の破壊は睡眠時と同様の波型の出現することが明らかにされております。ですからこのような覚醒反応を目標として、これに対する薬物の影響を調べることににより、その作用部位を知ることが出来るのであります。この覚醒反応の刺激閾値に対する薬物の作用の実験からは Barbiturate がこれに対して強い影響を及ぼすことが明らかにされております。このようにこの ascending activating system の働きは覚醒反応によつて知ることが出来るのでありますが、この部

分の活動は前述のように活動電位としても記録することが出来るのであります。ところでこの system を経由する活動電位であります。これは他の求心性の活動電位、即ち1次、2次反応に比較してごく最近まで見出されなかつたのでありまして、これは動物実験を行うに際していろいろの麻酔薬を使用するために、それらの薬物によりこの system がその機能を失つていたためであるといわれております。この活動電位も Magoun たちによつて初めて記録されておりますが、最近では覚醒反応よりもこの活動電位に対する薬物の作用の方がよく調べられております。そしてこのような研究から Ether や Barbiturate のような麻酔薬や青酸カリ、酸素欠乏或いは低血糖のような状態の際、主知覚路の誘発電位よりも ascending activating system を上行する誘発電位の強く抑制されることが明らかにされております。このように ascending activating system の誘発電位はいろいろの状態により抑制されますが、ところがこれとは逆に Strychnine や Metrazol のような興奮薬はこの誘発電位を増大せしめることが知られております。以上述べて来ましたことから、意識の消失を来す薬物は1次反応の伝導路である主知覚路には大した影響を及ぼすことなく、ascending activating system に強い影響を及ぼすことが考えられるのであります。これは意識の消失を来すいろいろな疾患の場合にもいえるのでありまして、糖尿病や尿毒症の時の coma の意識消失もこの system の障害によることが考えられるのであります。ですからこのような場合の対症療法としては今述べたことから分るようにこの system に対して刺激的作用を有する Metrazol のような興奮薬が与えられればよいわけでありまして、

このようにいろいろの臨床疾患の意識消失は ascending activating system の障害によることが考えられるのであります。その他に臨床ではこれとは全く異つた機序によると思われる意識の消失が知られております。それは小発作の際の意識の消失であつて、この場合大脳皮質には spike and dome と呼ばれる特異な波型の脳波が認められておりますが、このような機序による意識の消失は薬理学的にも考えられますので、次にこれに

ついて述べてみたいと思います。薬物によるこの spike and dome の発現はいろいろの興奮薬によつても認めることが出来ますが、最も興味のあるのは Morphine によるものであります。そこで次にこの Morphine による spike and dome の発現と求心性の誘発電位の抑制との関係を調べてみますと、spike and dome の発現しない例では求心性の誘発電位は抑制されることなく、spike and dome の発現している例に於いてのみこの抑制が強く認められているのであります。即ち大脳皮質に spike and dome が現われて来ますと、求心性の誘発電位は抑制されるようになるのでありまして、この実験から Morphine は spike and dome の現われる量では求心路に対して protopathic なもののみでなく、epicritic なものをも抑制することが分るのであります。そしてこの場合 Morphine は図に示す如く spike and dome の focus に作用して、間接的に求心路を抑制することが知られるのであります。即ち薬理学的には前述べました ascending activating system に対する直接作用による意識の消失の他に、今述べたような間接的な意識の消失が考えられるのであります。もつともこの間接作用の場合の意識の消失も終局的には ascending activating system の麻痺によることが推測されるのであります。いずれにしても意識の消失にこのような大別して2つの case のあることはいろいろの疾患の意識消失の薬物治療の際に当然想起されねばならぬことでありまして、特に spike and dome は Barbiturate 投与下によく認められるということが知られておりま

第1図 Barbiturate と Morphine の意識消失機構を示す図

すので、このことは実際治療上にとつても非常に重要な問題ではないかと思ひます。これと同様の問題につきましては先に東京医科歯科大学の島本教授が疫痢の際の意識消失に高張ブドウ糖を投与することによつて spike and dome の出現することを指摘されておりますが、このような場合には意識消失に対する治療がかえつて逆の効果を導くことがありうるわけであり、分り易くするために更にくわしく説明しますと、ascending activating system の麻痺による意識消失の場合、spike and dome の focus は興奮し易くなつておりますので、そのような場合にはこの focus に強い作用を有する薬物を与えますと、それがたとえ ascending activating system に対し強い興奮作用を有するものであつても activating system よりも spike and dome の focus に対する作用の強く出てくる可能性があるのでありまして、その場合、意識の消失はかえつて強められることがある

わけです。ですからこのような ascending activating system の麻痺の場合の意識消失にとつて最もよい治療薬は、先にも述べましたようにこの system に対して興奮作用を有する薬物ではありませんけれども、これは出来得る限り spike and dome の focus に対しては作用しないもの、むしろこれに抑制的な作用を有する薬物であることが望まれるわけであり、一方この spike and dome の focus の興奮による意識の消失には、同じ理由によりまして ascending activating system の麻痺の場合とは逆に spike and dome の focus の興奮を抑制し、activating system に対してはむしろ刺激的な作用を有する薬物であることが望ましいわけであり、現在このような理想的な意味での薬物はみあたりませんが、適当に薬物を配伍することによつて或る程度この目的を達することが出来るのではないかと思う次第であります。

副腎除去による炎症反応の変形について

関西医科大学病理学教室

平 田 も と 亮

Studies on the Modified Inflammatory Cell Reactions of the Incomplete Adrenalectomized Animals

Motoe Hirata (Assistant Professor)

Department of Pathology, Kansai Medical School

私は1943年来炎症細胞に関する研究に着手した。当時の炎症細胞論は、結合組織その他の間葉細胞についての Möllendorff, Maximow, 清野及び Sabin 等の優れた研究があつたが尚、極めて不備であつた。単球と組織球とに関する諸問題もその重要課題であつた。そこで我々は先づ組織内単球の問題を追究しようと考えて、腹水細胞及び皮下組織内細胞を研究材料として採用し、この際、これらの細胞を単に形態学的に研究するのみならず、機能的立場に於ても亦これを検討すべく、諸種の血液学的検査術式を応用する事にした。当時既

に Sabin は遊離細胞に関しては、中性赤・ヤーマス緑を以てする超生体観察法を考案していたが、この方法を固定塗抹染色法と併用する事により、よく細胞の機能形態学的特徴をとらえる事が出来た。そこで我々は大綱、皮下結合組織の如き薄膜に対しても、Sabin 法に準じた超生体観察法と、マイ、ギムザ染色法を施した固定伸展観察法とを併用する事を考案し、これによつて漸く結合組織内の固定間葉細胞の観察を、遊離細胞と同程度にまでなし得る事が出来るようになった。即ち、この方法によつて先づ結合組織内組織球の超生体観察