

「ピロカルピン」ノ交感神経作用ニ就テ

岡山醫科大學薬物學教室主任(奥島教授)

醫學士 谷 尙 一

緒 言

「ピロカルピン」ハ副交感神経興奮薬トシテ吾人ノ日常研究上ニ缺ク可カラザル薬物ナレドモ、之ニ關スル學者ノ業績ノ二三ヲ觀ルニ、「ピロカルピン」ハ此作用以外ニ他ニモ侵襲點ヲ有スルガ如シ。

即チ心臟作用ニ關シテ、Burridge¹⁾ハ一定量ノ「ピロカルピン」ニヨリテ *Rana temporaria* ノ心臟機能ハ増進シ、此作用ハ營養液中ノ Ca 含有量ヲ増加スルコトニ因リ著シク増強スト。Athias²⁾ハ「ピロカルピン」ヲ犬ニ注射スレバ心臟ノ抑制神経纖維ヲ刺激シテ心搏動ヲ緩徐ナラシムルモ、間モナク此作用ハ逆轉シテ心臟機能ハ促進セラルト云ヘリ。血壓作用ニ關シテハ、Athiasニ據レバ「ピロカルピン」ハ犬ノ血壓ヲ上昇セシムト。Hoet³⁾ニ據レバ「ピロカルピン」ハ腦髓ヲ遮斷セル猫ノ血壓ヲ上昇セシメ、之ハ「ニコチン」又ハ「エルゴタミン」ノ前處置ニ因リテ抑壓セラルト。瞳孔ニ對スル作用ニ關シテハ、Waddell⁴⁾ハ白鼠ノ瞳孔ハ「ピロカルピン」ニ因リ散大セラルト云ヒ、Koppányi u. Theodore⁵⁾等モ「ピロカルピン」ハ「モルモット」及白鼠ノ瞳孔ヲ散大セシムルモノニシテ、此作用ハ頸部交感神経切斷後ニ於テモ發現スレドモ、視神経及ビ毛様神経ヲ切斷シタル虹彩ニ於テハ作用逆轉シ縮瞳ヲ呈スト云ヘリ。

滑平筋臟器ニ對スル作用ニ關シテハ、高折⁶⁾ニ據レバ、「ピロカルピン」ハ家兎ノ脾臟ノ容積ヲ縮小セシムト云ヒ、Hoet³⁾モ同様猫ニ「ピロカルピン」ヲ注射スルカ、又ハ太陽神経節ニ「ピロカルピン」ヲ塗布スレバ脾臟ノ容積ヲ縮小セシメ、此作用ハ「ニコチン」及ビ「エルゴタミン」ヲ以テ前處置スルコトニ因リテ抑制セラルト云ヘリ。藤谷⁷⁾及ビ近藤⁸⁾ハ「ピロカルピン」ノ大量ハ冷血動物ノ胃及ビ食道ヲ先ヅ興奮セシメ後チ之ヲ抑制セシムト云ヒ、近藤ハ更ニ蛙ノ腸ニ於テモ「ピロカルピン」ノ大量ハ之ヲ抑制スト云ヘリ。Roth u. George⁹⁾ハ蛙腸ノ縱走筋ハ「ピロカルピン」ニ因リテ抑制セラレ、其輪狀筋ハ興奮セラルト。梅田¹⁰⁾ハ「ピロカルピン」ハ蛙及ビ鳩ノ腸運動ヲ抑制スルモ、「モルモット」、猫及ビ家兎ノ腸運動ヲ促進セシムト云ヘリ。藤田¹¹⁾及ビ藤野¹²⁾ニ據レバ「ピロカルピン」ハ家兎ノ子宮附屬器、猫ノ圓韌帶及ビ廣韌帶ヲ興奮セシムルコト弱クシテ、特ニ妊娠時ニ於テハ却ツテ抑制ヲ起スト。

上述ノ如ク「ピロカルピン」ガ心臟機能ヲ促進セシメ、動物ノ種類ニ因リテハ血壓ヲ上昇セシメ、或ハ散瞳作用ヲ呈シ、内臟諸臟器ニ於テ抑制ヲ惹起スル等ノ事實ハ「ピロカルピン」ガ副交感神経以外ニ他ニモ侵襲點ヲ有スル所以ニシテ、最近藤田¹¹⁾ハ「アトロピン」前處置後「ピロカルピン」ガ家兎小腸ヲ抑制セシムルヲ以テ「ピロカルピン」ハ小腸ニ於テハ副交感神経末端ヲ興奮セシムルノミナラズ、交感神経抑制纖維ヲ刺激シテ之ヲ抑制セシムト。又村上¹³⁾ハ人間ノ子宮(特ニ妊娠子宮)、同臍帶及ビ胎盤動脈ハ「ピロカルピン」ノ大量ニヨリテ抑制又ハ擴張セラ

レ、之ハ「ピロカルピン」ガ交感神経抑制纖維ヲ刺激スルニ基クトセリ。

斯ノ如ク「ピロカルピン」ガ副交感神経以外ニ他ニモ侵襲點ヲ有スルハ今ヤ疑フ可カラザル事實トナレリ。サレバ其侵襲點タルヤ果シテ藤田及比村上等ノ主張セルガ如ク交感神経抑制纖維ニアリトセバ、夫レハ單ニ小腸ニ於テノミ見出サルル事實ナリヤ、他臟器ニ於テモ之ヲ證明シ得ザルヤ。且夫レハ氏等ノ云ヘル如ク交感神経ノ抑制纖維ニ對スル作用ノミヲ有スルニ非ズシテ、其催進纖維ニ對シテモ作用ヲ有スルニ非ズヤ。之等ノ問題ヲ解決センコトハ甚ダ興味深ク且意義重大ナリト信ズルヲ以テ、余ハ次ノ實驗ヲ施行セリ。

第 1 章 家兔摘出子宮ニ於ケル作用

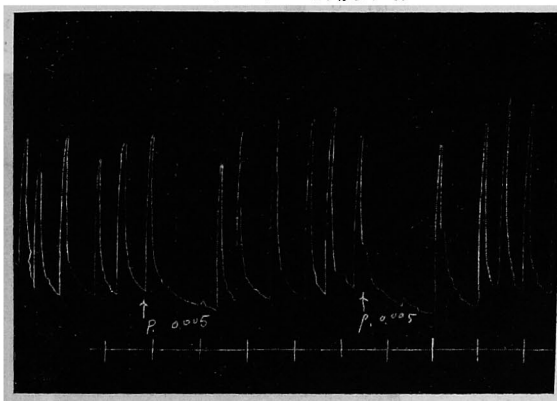
實驗方法ハ Magnus 氏法ニ據リテ之ヲ施行セリ。

1. 「ピロカルピン」ノ單獨作用

家兔ノ子宮ハ中等量以下ノ「ピロカルピン」ニ因リテハ每常分量ニ比例シテ強キ興奮ヲ呈スルモ、0.005% 以上ノ「ピロカルピン」ニ因リテハ初メヨリ興奮ヲ呈スルコトアレドモ、屢々興奮ニ先チテ抑制ヲ呈スルモノアリ(第1圖)。此「ピロカルピン」ニ因ル初期抑制ハ大量ニ至ルニ從ヒテ、ヨリ頻發シ、且其示ス抑制程度モ著シ。一方「ピロカルピン」ノ甚ダシキ大量 0.5% ヲ與フルモ子宮筋ハ容易ニ麻痺ニ陥ラザルコトハ其際「バリウム」又ハ「アドレナリン」ガ尙ホ能ク興奮的ニ作用スルニヨリ明カナリ。

斯ノ如ク家兔子宮ニ對シ「ピロカルピン」ハ少量ヨリ常ニ興奮的ニ作用スレドモ、大量ニ至レバ興奮ニ先チ屢々初期ニ抑制的作用ヲ呈スルヲ特異トス。

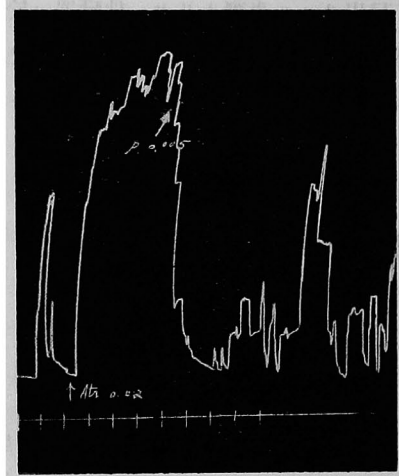
第 1 圖 家兔子宮ニ於ケル鹽酸「ピロカルピン」0.005% ニ因ル抑制作用



2. 「アトロピン」ト「ピロカルピン」トノ關係

中等量(0.005%)以下ノ「ピロカルピン」ニ因ル子宮ノ興奮ハ少量ノ「アトロピン」(0.0002—0.0005%)ニ因リテ能ク解除セラレ、逆ニ少量ノ「アトロピン」前處置後ハ此分量ノ「ピロカルピン」ハ何等ノ作用ヲ呈セザルモ、夫レヨリ大量ノ「ピロカルピン」ニ因ル子宮興奮ハ少量ノ「アトロピン」ニ因リテ解除セラルルコトナク、少量ノ「アトロピン」前處置後モ大量ノ「ピロカルピン」ハ依然子宮ノ興奮ヲ起ス。即チ少量ノ「アトロピン」ハ中等量(0.005%)以下ノ「ピロカルピン」トハ拮抗スルモ、大量ノ「ピロカルピン」トハ拮抗セズ。然ルニ大量(0.02—0.05%)ノ「アトロピン」ハカカル大量ノ「ピロカルピン」ノ作用ト拮抗スルヲ得。即チ此量ノ「アトロピン」前處置後「ピロカルピン」ヲ與フレバ每常著明ニ逆作用ヲ呈シ、子宮ヲ抑制セシム。反對ニ

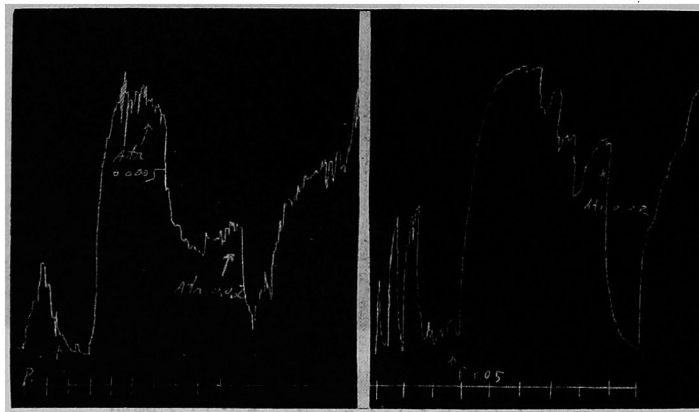
「ピロカルピン」ニ因リテ興奮セル子宮ニ「アトロピン」ヲ與フレバ、之ヲ完全ニ解除スルコトアレドモ、又夫レハ一程度ニ止マルコトアリ(第2—3圖)。此際「ピロカルピン」作用後「アトロピン」ノ注加運キニ失シタル時ハ兩藥物ノ子宮興奮作用合加シテ一層強キ興奮ヲ呈ス。



第 2 圖

1. 硫酸「アトロピン」 0.02% 作用後
2. 鹽酸「ピロカルピン」0.005%

第 3 圖
 左…1. 鹽酸「ピロカルピン」0.05% 作用後
 2. 硫酸「アトロピン」 0.0005% 及ビ 3. 0.02%
 右…1. 鹽酸「ピロカルピン」0.05% 作用後
 2. 硫酸「アトロピン」 0.02%



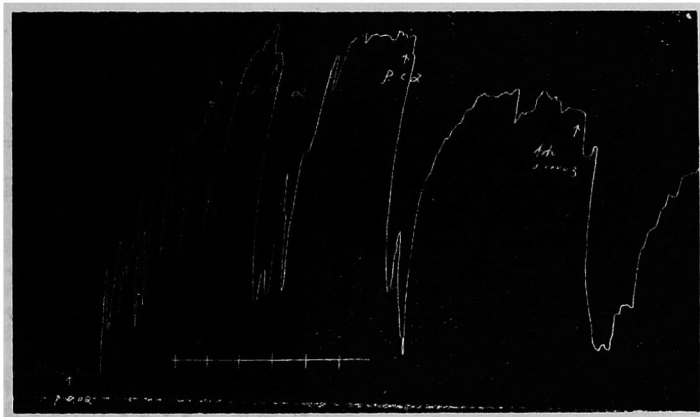
即チ中等量以下ノ「ピロカルピン」ノ子宮興奮作用ハ副交感神経末端ヲ麻痺スルガ如キ少量ノ「アトロピン」ニヨリ完全ニ拮抗セラルルモ、大量ノ「ピロカルピン」ノ作用ハ然ラズシテ、之ヨリ大量ノ交感神経進纖維ヲ麻痺スル量ノ「アトロピン」ニヨリテ始メテ拮抗セラル。而モ其拮抗ハ一定迄ニシテ、少量ノ「ピロカルピン」作用ノ場合ノ如ク完全ナラズ。

3. 「ピロカルピン」相互間ノ關係

少量ノ「ピロカルピン」ニ因リテ子宮ノ興奮セル時、之ニ更ニ同量以下ノ「ピロカルピン」ヲ注加スレバ作

用合加シテ一層強キ興奮起ルモ、中等量(0.005%)以上ノ「ピロカルピン」ニ因リテ子宮ノ興奮セル時、更ニ之ニ同量以上ノ「ピロカルピン」ヲ與フレバ、毎常著明ニ作用逆轉シ、子宮ハ一時的ナレドモ緊張弛緩シ、運動抑制ヲ呈ス(第4圖)。此「ピロカルピン」相互ニ因ル逆作用ハ第2回目ニ注加スル「ピロカルピン」量ガ第1回目ニ與ヘタル量ヨリ小ナル時ハ著明ナラズ。大量ノ「ピロカルピン」ヲ單獨ニ與ヘタル時ニアリテモ先述セル如ク子宮ハ初期抑制ヲ呈シ後テ興奮スルモ、上記ノ「ピロカルピン」相互間ニ於ケル逆作用ハ「ピロカルピン」單獨ニヨリテ現ルル抑制現象トハ趣ヲ異ニシ、其抑制程度モ甚ダシク著明ナリ。

第 4 圖
 1. 鹽酸「ピロカルピン」0.02% 作用後
 2. 同 0.2%
 3. 鹽酸「アドレナリン」0.0003%

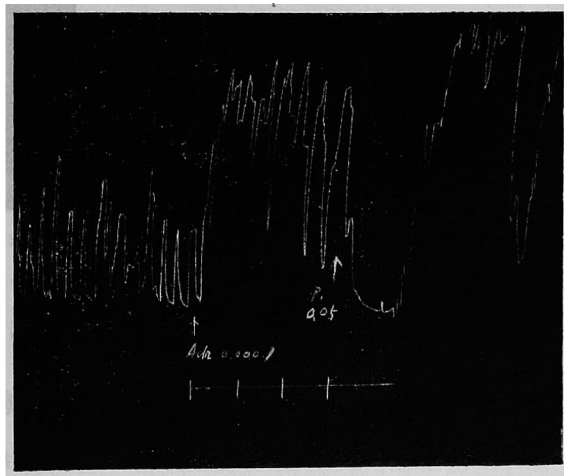


4. 「アドレナリン」ト「ピロカルピン」トノ關係

「アドレナリン」ハ子宮ニ於ケル交感神経末端ヲ刺激シテ強ク子宮ヲ興奮セシムルハ周知ノ事項ナリ。「アドレナリン」ノ少量(0.0001%以下)ニ因リテ子宮ノ興奮セル時、之ニ中等量(0.005%)以下ノ「ピロカルピン」ヲ與フレバ兩作用合加シテ一層強キ興奮ヲ呈スルモ、此際大量(0.005%以上)ノ「ピロカルピン」ヲ與フレバ毎常作用ハ著明ニ逆轉シ、一時的ナレドモ子宮ノ緊張ハ急激ニ下降シ運動抑制ヲ呈ス(第5圖)。此分電ノ「ピロカルピン」ヲ以テ前處置シタル後少量(0.00005—0.0002%)ノ「アドレナリン」ヲ與ヘタル時モ、著明ニ逆作用ヲ呈ス(第4圖參照)。

第 5 圖

1. 鹽酸「アドレナリン」0.0001% 作用後
2. 鹽酸「ピロカルピン」0.005% ニ因ル逆作用



斯ノ如ク大量(0.005%以上)ノ「ピロカルピン」ト少量ノ「アドレナリン」トハ相互的ニ逆作用ヲ起ス。

5. 「ヒニーン」ト「ピロカルピン」トノ關係

「ヒニーン」ハ交感神經催進纖維ノ興奮性ヲ減弱スルガ故ニ、之ト共ニ「アドレナリン」ヲ與フレバ、其作用ハ逆轉シテ、元來催進作用ヲ呈スル場合ニ却ツテ抑制作用ヲ呈スルハ村上¹³⁾、藤野¹⁴⁾等ノ證セル所ナリ。故ニ余ハ「ヒニーン」ト「ピロカルピン」トガ子宮ニ於テ如何ナル相互的關係ヲ示スカラ檢シタリ。

「ヒニーン」ノ少量ヨリ大量ニ至ル各分量ヲ以テ前處置シタル子宮ニ、如何ナル分量ノ「ピロカルピン」ヲ與フレバ決シテ逆作用ヲ呈スルコトナク、又「ピロカルピン」ノ大量(0.005%以上)ヲ以テ前處置シタル後「ヒニーン」ヲ與ヘタル場合モ同様逆作用ヲ呈スルコトナク、何レノ場合モ毎常兩作用合加シテ一層強ク子宮ヲ興奮セシメタリ。

即チ「ヒニーン」ト「ピロカルピン」トハ家兎子宮ニ於テ相互的ニ逆作用ヲ呈スルコトナシ。

6. 「ヨヒンビン」及「アトロピン」ト「ピロカルピン」トノ關係

山内¹⁵⁾ニ據レバ一定量ノ「ヨヒンビン」ハ交感神經催進纖維ノ末端ヲ麻痺セシムルガ故ニ之ト共ニ「アドレナリン」ヲ與フレバ其作用ヲ逆轉セシムト。余ハ「ヨヒンビン」ト「ピロカルピン」トガ家兎子宮ニ於テ如何ナル相互的關係ヲ示スカラ檢シタリ。

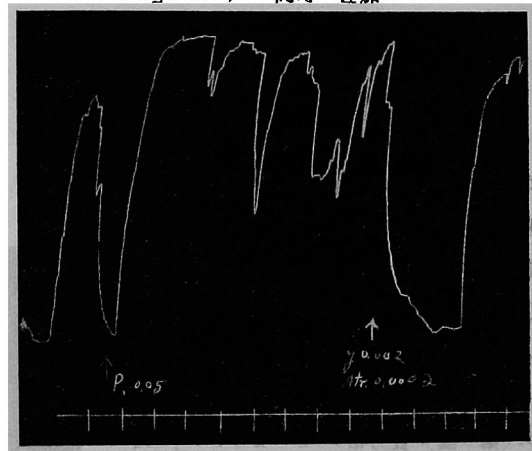
種々ナル分量ノ「ヨヒンビン」ニ因リテ子宮ノ興奮セル時、之ニ「ピロカルピン」ノ如何ナル分量ヲ注加スルモ逆作用ヲ呈スルコトナケレドモ、逆ニ大量(0.008%以上)ノ「ピロカルピン」ニ因リテ子宮ノ興奮セル時ニ0.001—0.003%ノ「ヨヒンビン」ヲ與フレバ、毎常ニハ非ザルモ此興奮ヲ一程度迄解除スルヲ見タリ。

次ニ此分量ノ「ピロカルピン」ニ因リテ子宮ノ興奮セル時ニ、此分量ノ「ヨヒンビン」ト少量(0.0002—0.0005%)ノ「アトロピン」トヲ同時ニ注加スレバ、「ピロカルピン」ニ因ル興奮ハ多クノ場合解除セラル(第6圖)。逆ニ此分量ノ「ヨヒンビン」及「アトロピン」ヲ以テ前處置シタル子宮ニ大量(0.01%以上)ノ「ピロカルピン」ヲ與フレバ「ピロカルピン」ハ逆作用ヲ呈シ能ク之ヲ抑制セシム。

即チ「ヨヒンビン」ハ大量ノ「ピロカルピン」ニヨル子宮興奮作用ニ對シ完全ナル拮抗ヲナサザレドモ、「ピロカルピン」ヲ先ニ作用シタル場合ニ輕度ナル拮抗作用ヲ呈ス。然ルニ「ヨヒンビン」ト少量ノ「アトロピン」トヲ同時ニ作用セシムレバ、大量ノ「ピロカルピン」ノ作用ト完全ニ拮抗シ、「ピロカルピン」ノ興奮作用ハ逆轉シテ抑制ニ移行ス。

第 6 圖

1. 鹽酸「ピロカルピン」0.05%作用後
2. 鹽酸「ヨヒンビン」0.002%及「アトロピン」0.0002%ヲ同時ニ注加ス



第 1 章 ノ 總 括

家兎子宮ニ於テ一定量以上ノ「ピロカルピン」ハ興奮ニ先チ屢々抑制作用ヲ呈ス。斯ノ如キ抑

制作用ノ際尙ホ筋ハ少シモ麻痺セラレ居ラザルコトハ「バリウム」及ビ「アドレナリン」ニ對スル反應ヨリ明カナリ。而シテ斯ル大量ノ「ピロカルピン」ノ興奮作用ハ副交感神経ヲ麻痺スルニ至ル少量ノ「アトロピン」ニヨリテハ拮抗セラレザルモ、夫レヨリ大量ノ交感神経催進纖維ヲモ麻痺スル量ノ「アトロピン」ニヨリテハ一程度迄拮抗セラル。又「ヨヒンビン」及ビ少量ノ「アトロピン」ヲ同時ニ作用セシメテ交感神経催進纖維及ビ副交感神経ノ兩者ヲ麻痺セシメタル子宮ニ於テハ大量ノ「ピロカルピン」ハ興奮作用ヲ呈スルコトナク、却ツテ抑制的ニ作用シ、即チ逆作用ヲ呈ス。尙ホ大量ノ「ピロカルピン」作用後大量ノ「ピロカルピン」ヲ作用セシムレバ同様逆作用ヲ呈ス。又少量ノ「アドレナリン」ト相前後シテ作用セシムル時ハ相互ニ他ノ逆作用ヲ起シ、各々興奮作用ノ代リニ抑制作用ヲ呈ス。然ルニ「ヒニン」ニヨリテハ「ピロカルピン」ノ興奮作用ハ影響セラレズ。

第 2 章 家兎摘出膀胱ニ於ケル作用

家兎膀胱ニ於ケル神経分布ニ就テハ山内¹⁶⁾ニ據リ詳細ニ報告セラレタリ。即チ膀胱三角部筋ハ交感神経ノ抑制及ビ催進兩纖維ヲ有スルモ、利尿筋ハ抑制纖維ヲ有スレドモ、催進纖維ノ分布ヲ受ケズ。又副交感神経ハ兩部筋ニ於テ共ニ其收縮運動ヲ司ルト謂フ。即チ三角部ノ神経支配ハ子宮ニ於ケルト定性的ニ同様ニシテ唯交感神経纖維ノ分量的ニ差異アルノミナレドモ利尿筋ニ於テハ子宮ノ場合ト定性的ニモ異リ、此部ニハ交感神経催進纖維ノ分布ヲ缺ク。カカル故ヲ以テ本兩部筋ニ於テ「ピロカルピン」ガ如何ナル作用ヲ呈スルヤヲ檢センコトハ「ピロカルピン」ノ作用法ヲ判斷スル上ニ基テ有效ノモノナラン。

實驗方法ハ剔出家兎膀胱利尿筋及ビ三角部筋ヨリ條片ヲ作製シ、Böhminghans¹⁷⁾及ビ山内¹⁶⁾法ニ據リテ之ヲ施行セリ。

A. 利尿筋ニ於ケル作用

1. 「ピロカルピン」單獨作用

本物質ハ最小有效量(0.000005%)ヨリ大量(0.2—0.3%)ニ至ル迄毎常濃度ニ比例シテ強キ興奮作用ヲ呈シ、該筋ノ緊張ヲ上昇セシメ運動頻數及ビ振幅増大ヲ招來ス。而シテ子宮ニ於テ見タルガ如キ「ピロカルピン」ニ因ル該筋ノ抑制ハ之ヲ認め得ズ。

2. 「アトロピン」ト「ピロカルピン」トノ關係

種々ナル分量ノ「ピロカルピン」ニ因リテ惹起セラレタル利尿筋ノ興奮ハ少量(0.0005%以下)ノ「アトロピン」ニ因リテ毎常能ク解除セラレ、逆ニ少量ノ「アトロピン」前處置後「ピロカルピン」ノ少量ハ作用ヲ呈セズ。大量トナルモ興奮作用ヲ呈スルコトナク却ツテ抑制ヲ呈ス。

即チ本部筋ニアリテハ「ピロカルピン」ノ少量ニ因ル興奮ガ少量ノ「アトロピン」ニヨリテ抑制セラルコトハ子宮ニ於ケルト同様ナレドモ、「ピロカルピン」ノ大量ニヨル興奮モ同様ニ少量ノ「アトロピン」ニ因リテ解除セラレ、又少量ノ「アトロピン」前處置後ニアリテハ興奮作用ヲ呈セズ、却ツテ逆ニ抑制作用ヲ呈スルコトハ子宮ノ場合ト大ニ趣ヲ異ニス。

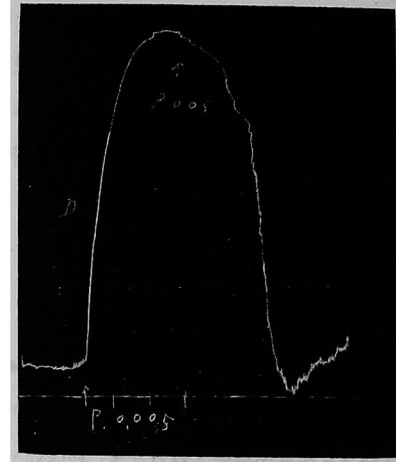
3. 「ピロカルピン」相互間ノ關係

少量ノ「ピロカルピン」作用後, 更ニ之ニ少量ヨリ大量迄ノ各分量ノ「ピロカルピン」ヲ注加スレバ毎常兩作用合加シテ一層強キ興奮作用ヲ示スモ, 中等量(0.005%)以上ノ「ピロカルピン」ニ因リテ本筋ノ興奮セル時更ニ之ニ同量以上ノ「ピロカルピン」ヲ注加スレバ, 毎常ニハ非ザルモ作用逆轉シテ本筋ノ緊張ハ弛緩シ運動ハ抑制セラル(第7圖). 然レドモ第2回目ニ注加スル「ピロカルピン」量ガ第1回目ニ與ヘタル夫レヨリ小ナル時ハ多クハ一層強キ興奮作用ヲ呈ス.

斯ノ如ク本筋ニ於テモ大量ノ「ピロカルピン」ハ相互的ニ逆作用ヲ喚起スルモ, 夫レハ子宮ニ於ケルガ如ク毎常必發スルモノトハ限ラズ, 又逆作用程度モ子宮ニ於ケル場合ニ比シテ稍々弱シ.

第7圖 家兔膀胱利尿筋ニ於ケル作用

1. 鹽酸「ピロカルピン」0.005% 作用後
2. 0.05%ノ「ピロカルピン」ニ因ル逆作用



B. 三角部筋ニ於ケル作用

1. 「ピロカルピン」單獨作用

本部筋ニ於テモ「ピロカルピン」ハ最小有效量(0.000005%)ヨリ大量(0.3%)ニ至ル迄毎常分量ニ比例シテ強キ興奮ヲ呈シ, 抑制作用ヲ示スコトナシ.

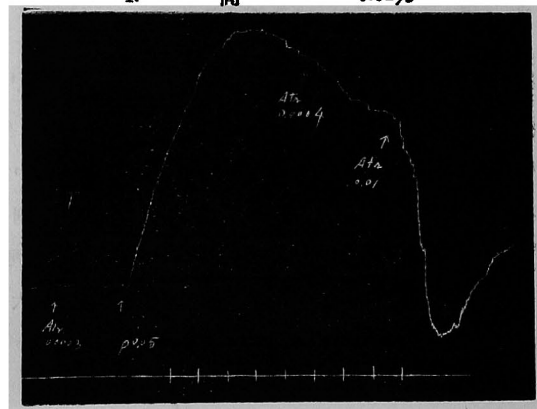
2. 「アトロピン」ト「ピロカルピン」トノ關係

中等量(0.005%)以下ノ「ピロカルピン」ニ因リテ惹起セラレタル興奮ハ毎常少量(0.0002—0.0005%)ノ「アトロピン」ニ因リテ完全ニ解除セラレ, 少量ノ「アトロピン」前處置後ハ此分量ノ「ピロカルピン」ハ作用ヲ呈セズ. 即チ中等量以下ノ「ピロカルピン」ノ作用ハ少量ノ「アトロピン」ニヨリ完全ニ拮抗セラル. 然ルニ大體(0.008%以上)「ピロカルピン」ニ因ル興奮ハ少量ノ「アトロピン」ニ因リテハ解除セラレズ, 大量(0.02—0.05%)ノ「アトロピン」ニ因リテ始メテ完全ニ拮抗セラル. 又此分量ノ「アトロピン」前處置後, 大量ノ「ピロカルピン」ハ抑制作用ヲ呈ス(第8圖).

斯ノ如ク本部筋ニアリテモ子宮ニ於ケルト同様大量ノ「ピロカルピン」ハ副交感神經ヲ麻

第8圖 家兔膀胱三角部筋ニ於ケル作用

1. 硫酸「アトロピン」 0.0003%
2. 硫酸「ピロカルピン」0.05%
3. 硫酸「アトロピン」 0.0004%
4. 同 0.01%



痺スルニ足ル少量ノ「アトロピン」ニヨリテ拮抗セラレザルモ、交感神経ノ催進纖維ヲモ麻痺スル大量ノ「アトロピン」ニヨリテ能ク拮抗セラレ、「ピロカルピン」ニヨル興奮ハ逆轉シテ抑制ヲ呈ス。

3. 「ピロカルピン」相互間ノ關係

中等量以下ノ「ピロカルピン」ヲ作用セシメタル後ニ、如何ナル分量ノ「ピロカルピン」ヲ與フルモ毎常一層強キ興奮ヲ呈スレドモ、大量(0.005%以上)ノ「ピロカルピン」作用後更ニ同量以上ノ「ピロカルピン」ヲ與フレバ毎常著明ナル逆作用ヲ呈ス。

即チ本部筋ニ於テモ大量ノ「ピロカルピン」ハ相互的ニ逆作用ヲ呈ス。

4. 「アドレナリン」ト「ピロカルピン」トノ關係

少量ノ「アドレナリン」ハ本筋ニ於テハ抑制的交感神経ヲ刺激シテ之ヲ抑制セシムルモノニシテ、其量ノ範圍ハ最小有效量(0.00001%)ヨリ0.00005%ナリ。之以上ノ分量ノ「アドレナリン」ハ交感神経催進纖維ヲ刺激シテ、毎常強キ興奮作用ヲ呈ス。

少量ノ「ピロカルピン」ヲ與ヘタル後「アドレナリン」ノ本筋ヲ興奮セシム可キ量(0.00005%以上)ヲ注加スレバ毎常一層強ク之ヲ興奮セシムルモ、大量(0.008%以上)ノ「ピロカルピン」ニ因リテ本筋ノ興奮セル時、之ニ0.00005—0.0002%ノ「アドレナリン」ヲ與フレバ作用逆轉シテ一時的ナレドモ緊張ハ大ニ弛緩シ運動モ著明ニ抑制セラル。此分量ノ「アドレナリン」前處置後、上記分量ノ「ピロカルピン」ヲ注加スルモ同様著明ナル逆作用ヲ呈ス。

斯ノ如ク大量ノ「ピロカルピン」ト一定量ノ「アドレナリン」トハ相互的ニ逆作用ヲ呈スルハ子宮ニ於テ觀タルト全ク同ジ現象ナリ。

第2章ノ總括

如何ナル分量ノ「ピロカルピン」モ子宮ニ於ケルト異リ、此兩部筋ヲ興奮セシムルモノニシテ、交感神経ノ催進纖維ノ分布ナシト云ハルル利尿筋ニ於テハ「ピロカルピン」ニ因ル興奮ハ「ピロカルピン」ノ分量如何ニ拘ラズ毎常少量ノ「アトロピン」ト能ク拮抗スルモ、交感神経ノ混合纖維テ有スト云ハルル三角部筋ニ於テハ「ピロカルピン」ト「アトロピン」トノ關係ハ、利尿筋部ニ於ケル夫レト異リ、前章ノ子宮ノ場合ト同様、「ピロカルピン」ノ少量ノ作用ハ少量(副交感神経ヲ麻痺スル量)ノ「アトロピン」ニヨリ能ク拮抗セラルルモ、大量ノ「ピロカルピン」ノ作用ハ之ニヨリ拮抗セラレズシテ、大量(交感神経催進纖維ヲモ麻痺スル量)ノ「アトロピン」ニヨリ拮抗セラルルヲ特異トス。尙ホ三角部筋ニ於テ、大量ノ「ピロカルピン」ト一定量ノ「アドレナリン」トガ相互的ニ逆作用ヲ呈スルコト及ビ此兩部筋ニ於テ大量ノ「ピロカルピン」ハ相互的ニ逆作用ヲ呈スルコトハ家兎子宮ニ於ケルト全ク相同ジ。

第3章 家兎摘出小腸ニ於ケル作用

實驗方法ハ Magnus 氏法ニ據リテ之ヲ施行セリ。

1. 「ピロカルピン」單獨作用

家兔腸管ハ本物質ノ最小有效量(0.00001%)ヨリ中等量(0.005%)ニ至ル迄ノ分量ニ因リテハ毎常分量ニ比例シテ強キ興奮ヲ呈スルモ、之以上ノ分量ニ因リテハ毎常ニハ非ザルモ興奮ヲ示ス前ニ一時的抑制ヲ呈スルモノアリ。

曩ニ藤田¹¹⁾ハ雞ノ腸管ハ大量ノ「ピロカルピン」ニ因リテ抑制ヲ呈スト云ヒ、藤谷⁷⁾及ビ近藤⁸⁾ハ冷血動物ノ食道及ビ胃ハ大量ノ「ピロカルピン」ニ因リテ先ヅ興奮シ、後抑制ヲ呈スト云ヘリ。余ハ家兔ノ小腸モ大量ノ「ピロカルピン」ニ因リテ時ニ初期抑制ヲ呈スルモノアルヲ知レリ。

2. 「アトロピン」ト「ピロカルピン」トノ關係

家兔小腸ハ「アトロピン」ノ中等量(0.002%)以下ニ因リテハ分量ニ比例シテ強キ抑制ヲ呈スルモ、之以上ノ分量ニ因リテハ其抑制甚ダ弱ク、時ニ多少興奮ヲ呈スルモノアリ。

中等量(0.005%)以下ノ「ピロカルピン」ニ因ル腸管ノ興奮ハ0.0002—0.002%ノ如キ少量ノ「アトロピン」ニ因リテ能ク解除セラレ、此分量ノ「アトロピン」前處置後ハ此分量ノ「ピロカルピン」ハ殆ド何等作用ヲ呈セス。大量ノ「ピロカルピン」(0.005—0.1%)ニ因ル腸管ノ興奮モ少量ノ「アトロピン」ニ因リテ能ク解除セラレ、而シテ少量ノ「アトロピン」前處置後ハ大量ノ「ピロカルピン」(0.008—0.01%以上)ハ著明ナル抑制作用ヲ呈ス。

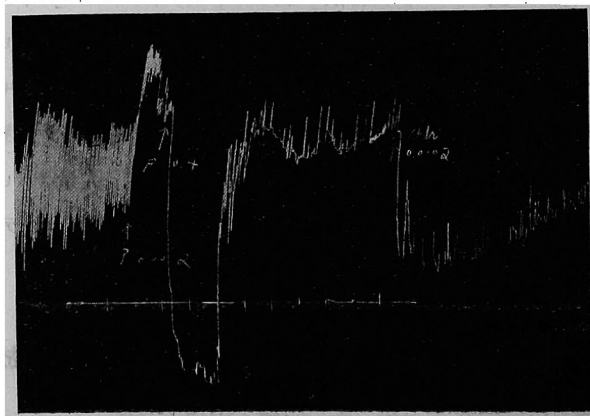
要之、腸管ニ於テハ如何ナル分量ノ「ピロカルピン」ノ興奮作用モ少量ノ「アトロピン」ニヨリ拮抗セラレ、「アトロピン」作用後ハ「ピロカルピン」ノ大量ハ興奮ヲ起スコトナク、却ツテ著明ナル抑制作用ヲ呈ス。此成績ハ藤田ノ夫レト略ポー一致スル所ナリ。

3. 「ピロカルピン」相互間ノ關係

0.002%以上ノ「ピロカルピン」ニ因リテ腸管ノ興奮セル時、之ニ更ニ0.01%以上ノ「ピロカルピン」ヲ注加スレバ子宮ニ於ケルガ如ク必發スルニ非ザルモ著明ナル抑制ヲ呈スルモノアルヲ認メタリ(第9圖)。此際モ第2回目ニ注加スル「ピロカルピン」量ガ第1回目ノ夫レヨリ小ナル時ハ毎常一層強キ興奮起ル。

第9圖 家兔腸管ニ於ケル作用

1. 鹽酸「ピロカルピン」0.002%
2. 同 0.4%
3. 鹽酸「アドレナリン」0.0002%



4. 「バリウム」ト「ピロカルピン」トノ關係

「バリウム」ハ腸管筋自己ヲ刺激シテ之ヲ興奮セシム。種々ノ分量ノ「バリウム」作用後、如何ナル量ノ「ピロカルピン」ヲ與フルモ逆作用ヲ呈セズ。「ピロカルピン」ヲ以テ前處置シタル後「バリウム」ヲ與ヘタル時モ決シテ作用逆轉スルコトナク、何レノ場合モ一層強キ興奮ヲ呈ス。

第3章ノ總括

家兔小腸ニ於テハ大量ノ「ピロカルピン」ハ每常ニハ非ザルモ、興奮ヲ示ス前ニ抑制ヲ呈スルコトアリ。少量ハ固ヨリ大量ノ「ピロカルピン」ニヨリ腸管ノ興奮ハ少量ノ「アトロピン」ニヨリ完全ニ拮抗セラレ、「アトロピン」前處置後ハ大量ノ「ピロカルピン」ハ著明ナル抑制作用ヲ呈ス。尙ホ「バリウム」ニ因ル腸管ノ興奮時ニ大量ノ「ピロカルピン」ヲ與フルモ作用逆轉セザレドモ、「ピロカルピン」ニ因ル興奮時、之ヨリ大量ノ「ピロカルピン」ヲ與フレバ逆作用ヲ呈ス。

第4章 總括及ビ考察

1. 「ピロカルピン」ハ家兔膀胱利尿筋及ビ三角部筋ニ於テハ每常興奮作用ヲ呈スルモ、家兔子宮及ビ腸管ニ於テハ然ラズシテ、中等量以下ノ「ピロカルピン」ハ同様興奮作用ヲ呈スルモ、大量ノ「ピロカルピン」ハ屢々抑制作用ヲ呈ス。
2. 「ピロカルピン」ノ抑制作用ノ際ニハ「アドレナリン」及ビ「バリウム」ハ依然本來ノ作用ヲ呈ス。
3. 「ピロカルピン」ノ少量ノ有スル興奮作用ハ以上ノ何レノ臓器ニ於テモ少量ノ「アトロピン」ニヨリテ抑制セラルルコト周知ノ如クナルモ、大量ノ「ピロカルピン」ノ興奮作用ハ臓器ノ別ニヨリ「アトロピン」ニ對スル關係ヲ異ニス。即チ交感神経ノ催進纖維ヲ有セザル膀胱利尿筋及ビ腸管ニアリテハ「ピロカルピン」ノ作用ハ其量ノ如何ニ關セズ少量ノ「アトロピン」ニヨリ拮抗セラルルモ、交感神経催進及ビ抑制兩纖維ヲ有スル子宮及ビ膀胱三角部筋ニ於テハ然ラズシテ、少量ノ「アトロピン」ニヨリテハ何等影響セラレズ、大量ノ交感神経催進纖維ヲモ麻痺スル分量ノ「アトロピン」ニヨリテ始メテ拮抗セラル。而シテ大量ノ「アトロピン」前處置後大量ノ「ピロカルピン」ハ著明ナル抑制作用ヲ呈ス。
4. 子宮ニ於テハ「ピロカルピン」ノ大量ノ興奮作用ハ「ヨヒンビン」ノミヲ以テ前處置ニテハ抑止スルコト能ハザルモ、「ヨヒンビン」及ビ少量ノ「アトロピン」ヲ同時ニ作用セシメテ交感神経催進纖維及ビ副交感神経ノ兩者ヲ麻痺セシムレバ該作用完全ニ抑制セラルルノミナラズ每常反對ニ抑制作用ヲ呈ス。
5. 尙ホ「ピロカルピン」ノ大量ハ子宮竝ニ膀胱三角部ニ於テ「アドレナリン」ノ作用ヲ逆轉セシメ、又一定量ノ「アドレナリン」前處置後ニハ「ピロカルピン」ノ大量ハ逆作用ヲ呈シ、通常ノ興奮ノ代リニ著明ナル抑制作用現ル。又大量ノ「ピロカルピン」ノ後ニモ大量ノ「ピロカルピン」

ノ作用ハ逆轉ス。然ルニ「バリウム」ノ作用後ニハ「ピロカルピン」ハ依然興奮作用ヲ呈シ決シテ逆作用ヲ呈スルコトナシ。

以上ノ成績ヨリ考察スル時ハ「ピロカルピン」ハ一般ニ知ラレタル如ク副交感神經ノ末端ヲ刺戟興奮セシメテ、諸種平滑臓器ノ收縮ヲ起ス作用ノ外ニ尚ホ他ノ作用ヲモ有スルコトヲ認メザル可カラズ。即チ一ハ既ニ藤田、村上等ノ主張セル交感神經抑制纖維ニ對スル作用ニシテ、上述ノ子宮及ビ腸管ニ於ケル筋麻痺ニ非ザル一時的抑制作用及ビ子宮竝ニ膀胱三角部ニ於テ「アドレナリン」、「ピロカルピン」、大量ノ「アトロピン」等ノ併用ニヨリテ現ルル抑制作用ハ之ヲ本作用ニ歸セザル可カラズ。其他余ハ以上ノ實驗成績ヨリ「ピロカルピン」ニハ交感神經催進纖維ヲモ刺戟スル作用ノ存在スルコトヲ主張セント欲ス。何トナレバ第一ニ「ピロカルピン」ノ大量ニヨル興奮作用ト「アトロピン」トノ關係ガ臓器ノ種類ニヨリ異ルヲ以テナリ。若シ此大量ノ「ピロカルピン」ニ因ル興奮ガ單ニ副交感神經末端ノ興奮ニ基クモノトセバ何レノ臓器ニ於テモ該神經ノ末端ヲ麻痺セシムルニ足ル少量ノ「アトロピン」ニヨリテ抑制セラレザル可カラズ。又「ピロカルピン」ノ分量大ナルガ爲メニ之ヲ吸着ノ關係ニテ排除スルニハ從ツテ「アトロピン」モ大量ヲ要スルモノトセバ何レノ臓器ニ於テモ其際大量ノ「アトロピン」ニテ始メテ拮抗作用現ルベキ筈ナリ。然ルニ該作用ハ腸管及ビ膀胱利尿筋ニ於テハ少量ノ「アトロピン」ニヨリテ完全ニ拮抗セラレドモ、子宮及ビ膀胱三角部筋ニ於テハ然ラズシテ大量ノ「アトロピン」ニヨリテ始メテ拮抗セラレルナリ。サレバ斯ル關係ノ異ル原因ハ之等臓器ニヨリ神經分布ニ差異アルニ歸セザル可カラズ。即チ腸管及ビ膀胱利尿筋ハ交感神經抑制纖維ノミ有スレドモ、同神經催進纖維ハ存在セズ。然ルニ子宮竝ニ膀胱三角部ニハ交感神經催進抑制兩纖維存在スルナリ。而シテ「アトロピン」ノ大量ハ周知ノ如ク交感神經催進纖維ヲモ麻痺ス。斯ル理由ヨリ「ピロカルピン」ハ大量ニテハ交感神經催進纖維ヲモ刺戟興奮セシムル作用アルコト殆ド疑フノ餘地ナシ。又「ヨヒンビン」ガ「アトロピン」ノ少量ト共ニ作用スル時ハ「ピロカルピン」ノ大量ノ興奮作用ヲ抑制又ハ轉向セシムルコトモ以上ノ見解ヲ立證スルモノナリ。何トナレバ「ヨヒンビン」ハ交感神經催進纖維ヲ麻痺セシムル作用ヲ有シ、少量ノ「アトロピン」ハ副交感神經ヲ麻痺セシムルガ故ニ、其後ハ唯「ピロカルピン」ニヨリ交感神經抑制纖維ノミ刺戟セラレルニ至ルモノト考ヘラルルガ故ナリ。又「ピロカルピン」ノ作用ガ「アドレナリン」竝ニ「ピロカルピン」自身ニ因リテ轉向セラレルコト及ビ「ピロカルピン」ガ「アドレナリン」ノ作用ヲ轉向セシムルコトモ以上ノ「ピロカルピン」ノ交感神經兩纖維侵襲説ニヨリテ容易ニ説明セラレ得ルト共ニ、該見解ノ證左トモナルモノナリ。即チ「ピロカルピン」ノ大量ハ交感神經催進纖維ヲ初メ強く刺戟スルガ故ニ次デ其部ヲ疲勞セシメ、夫レガ爲メ後ヨリ作用スル「アドレナリン」又ハ「ピロカルピン」ハ最早催進纖維ヲ興奮セシメ得ズ、唯抑制纖維ノミヲ興奮セシメテ抑制作用ヲ呈スルモノナラン。又「アドレナリン」ヲ先行的ニ作用セシメタル時モ同様「アドレナリン」ハ交感神經兩纖維就中催進纖維ヲ強く刺戟スルガ故ニ次ニ此部ヲ興奮不能ナラシメ、後ニ「ピロカルピン」ヲ作用セシムレバ催進纖

維ノ刺戟症状ハ現レズ、唯抑制纖維ノ刺戟症状ノミ發現スルモノナルベシ。此際筋ノ疲勞又ハ麻痺ノ爲メナラザルハ「バリウム」ヲ以テ前處置セル時ニ斯ル逆作用ノ現レザルコトヨリ明カナリ。

結 論

「ピロカルピン」ハ少量ニテハ選擇的ニ副交感神経ヲ興奮セシムル作用アルコト勿論ナレドモ、尙ホ其他ニ交感神経催進抑制兩纖維ヲモ興奮セシムル作用アリテ此作用ハ稍々大量ヲ用ヒタル場合ニ著明ニ證セラル。

(6. 6. 22. 受稿)

主 要 文 獻

- 1) *Burridge, W.*, Arch. internat. de pharmacodyn. et detherap. Bd. 28, H. 1/2, S. 23—30, 1923. 2) *Athias, M.*, Cpt. rend des Sceance de la Soc. de biol. Bd. 97, 25, S. & 15, 1927. 3) *Waddel, J. A.* Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 12. ; Journ. of Pharm. Bd. 27, 1926. 4) *Koppanyi u. Theodore*, Journ. of Pharm. Vol. 36, p. 179, 1929, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 79, 1928. 5) *Hoel*, Ann. de Physiol. 5, 714, 1928. 6) 高折, Kioto Igaku Zasshi. Bd. 20, S. 329. 7) 藤谷, Ebenda Bd. 6, S. 195. 8) 近藤, Ebenda. Bd. 16, S. 663. 9) *Roth u. George*, Arch. internat. de pharmacodyn. et detherap. Bd. 27, H. 5/6, 333—346, 1923. 10) 梅田, 京都醫學雜誌, 第20卷, 1287頁. 11) 藤田, 岡醫雜, Jg. 39, Nr. 12, (Nr. 455), 1927. 12) 藤田及藤野, 日本藥物學雜誌, 第8卷, 4號. 13) 村上憲佑, 岡醫雜, 42年, 12號, 43年, 1號, 42年, 7號. 14) 藤野源三, 岡醫雜, 42年, 1188頁, 昭和5年. 15) 山内, 岡醫雜, Jg. 39, Nr. 11, (Nr. 454), 1927. 16) 山内, 岡醫雜, 436號, 574頁, 1926, 432號, 1頁, 1926. 17) *Böhminghaus*, Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 378.

Kurze Inhaltsangabe.

Über die Wirkung des Pilocarpins auf die Nervenendigungen des Sympathicus.

Von

Shoichi Tani,

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Med. Universität Okayama, Japan
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima.)*

Eingegangen am 22. Juni 1931.

Pilocarpin wirkt auf das Trigonum vesicae und den Detrusor der Kaninchenharnblase immer erregend. Am Kaninchendarm und Uterus bewirkt es in kleinen bis mittelgrossen Dosen auch Erregung, während es nach grossen Gaben oft eine Hemmung hervorruft, welche nicht auf einer Muskellähmung beruht. Die erregende Wirkung von kleineren Dosen Pilocarpin wird, wie bekannt, durch kleine Dosen Atropin völlig aufgehoben. Diejenige von grösseren Dosen Pilocarpin ist je nach dem Organe nicht eindeutig. Am Detrusor und Darm, bei denen keine Verteilung der fördernden Sympathicusfasern vorhanden ist, wird die Wirkung des Pilocarpins durch eine kleine Menge von Atropin ebenfalls gehemmt, während sie am Trigonum und Uterus, welche von den hemmenden und fördernden Sympathicusfasern innerviert werden, durch kleine Dosen Atropin nicht gehemmt, sondern erst durch grössere Dosen Atropin antagonistisch beeinflusst wird, wobei die Erregung in eine Hemmung umgekehrt wird. Infolge der verschiedenen Innervation dieser Organe mit Sympathicusfasern und auf Grund der Tatsache, dass Atropin in kleinen Dosen nur die parasymphathischen Nervenfasern lähmt, dass es in grösseren Dosen aber auch die sympathischen fördernden Fasern lähmen kann, scheint es sehr wahrscheinlich zu sein, dass Pilocarpin in grösseren Dosen auch die fördernden Fasern des Sympathicus angreift. Da ferner Pilocarpin in grossen Dosen oft eine nicht von der Muskellähmung herrührende Hemmung bewirkt, und die erregende Wirkung des Pilocarpins durch eine genügende Menge von Atropin umgekehrt wird, so ist ersichtlich, dass dieses Gift auch die hemmenden Fasern des Sympathicus mitangreift. Diese Annahme wird durch folgende Tatsache bestätigt. Die Erregung des Uterus durch grössere Dosen Pilocarpin kann nicht durch kleine Dosen Atropin gehemmt, aber durch Mitwirkung von Yohimbin, das die fördernden Sympathicusfasern zu lähmen vermag, leicht beseitigt und umgekehrt werden. Wird der Uterus und das Trigonum mit kleineren Dosen Adrenalin vorbehandelt, so wirken grössere Dosen Pilocarpin auf die bestehende Erregung hemmend und kehren sie um. Auch wird die durch grössere Dosen Pilocarpin hervorgerufene Erregung durch Adrenalin aufgehoben und umgekehrt. Ebenfalls nach der Erregung durch Pilocarpin kann Pilocarpin eine Umkehrung der Wirkung erzeugen. Dabei verhält sich also Pilocarpin ähnlich wie Adrenalin. Diese Tatsache kann auch durch die erwähnte Annahme des Verfassers erklärt werden.