

綜 説

神経遮断剤の作用部位について

野 村 進*

curare は古く Magendie (1821), Bernard (1857) により運動神経と横紋筋の接合部を遮断することが生理学的に証明され、更にその作用機序は接合部に存在すると推定されている receptor と化学的に結合することが多くの研究者により主張された。この curare の刺激伝導遮断作用と同様の考え方が, atropine の心筋に対する作用, 或いは nicotine の自律神経節に対する作用にもおし広められ、現在では多くの末梢神経遮断剤が接合部の receptor に作用するものと考えられている。我々は運動神経の代りに自律神経を横紋筋に結合させる実験を行なったが、その際種々の神経遮断剤をその接合部に使用してみた結果、従来の考え方とは矛盾する幾つかの事実を見たので、その一端を述べ少しく考察を加えたい。

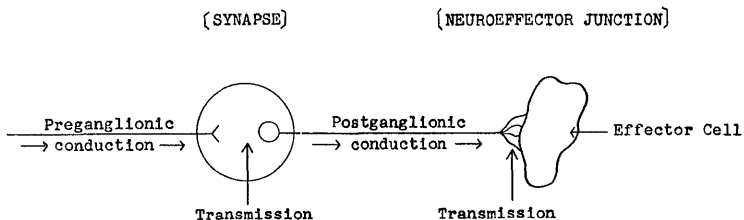
従来の説について

まず現今の学界で一応認められている考え方を簡単に説明すると、Loewi (1921), Cannon (1933) 及び Dale (1933) によつて展開された化学伝達説の結果、神経衝撃は2つの神経要素の接合部 (synapse) と、神経と支配細胞の接合部 (neuroeffector junction) において化学的物質によつて媒介されると考えられるに至つた (図1)。この支配細胞には神経より分泌される化学的物質を受け入れる receptor が存在し、両者は化学的に結合して始めて細胞に反応を惹き起すものである。receptor は現在の所、支配細胞の一部であつて、決して神経の一部であつたり、神経に含まれるものではないと考えられている。

Acetylcholine は神経の分泌する 化学的物質の1つであるが、これを分泌する線維、即ち choline 作動性線維には、(1) 自律神経の節前線維、(2) 副交感節後線維、(3) 交感節後線維の一部 (汗腺に分布するもの)、(4) 副腎の神経、(5) 運動線維の如く色々の線維があり、それ故 receptor も1種ではなく数種あると考えられている。この鑑別には色々の神経遮断剤が使用され、今の所 atropine-sensitive receptors, tetraethylammonium (TEA)-sensitive receptors 及び curare-sensitive receptors の3種を分けている。それぞれの神経遮断剤はそれぞれの receptor と特異性 specificity を持つている (図2)。この図より atropine は副交感節後線維と支配細胞の接合部には特異的に遮断作用を示すが、運動線維と横紋筋との接合部には全く作用しないと考えられていることが分る。receptor のもつ特異性のために curare に反応する receptor には atropine が作用しないと一般には推定している。

次に重要なことは、遮断剤は決して神経末梢における化学的物質の放出或いは製産を阻害するものではないという考え方である (Dale 等 1936, Mc Intyre 1947)。現在では、遮断剤は通常化学的物質と結合するはずの receptor と先に結合してしまい、receptor を占領するので、神経より分泌された化学的物質は結合する相手がなく、特有の反応を起しえず、ここに神経衝撃の遮断が生ずると考えている (図3) (主として Wescoe 1958 による)。これらの説を次に述べる我々の実験成績と比較してみる。

図 1



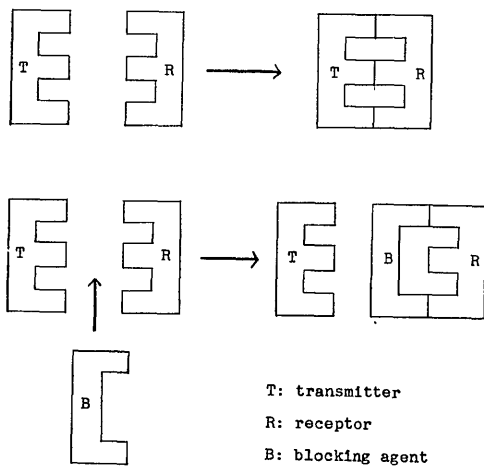
* 金沢大学助教授

図 2

Junction	Blocking agent	Action
Ganglionic	Tetraethylammonium Atropine (transient) Curare	± ± ±
Postganglionic	Atropine Tetraethylammonium Curare	± — —
Neuromuscular	Curare Tetraethylammonium Atropine	± ± —

+ strong action, ± weak action,
— no demonstrable action

図 3



我々の実験の知見

現在我々は種類の異なつた神経(運動, 知覚, 自律)の交叉縫合実験を行ない, 異質の神経線維が再生して終末臓器に到達した場合, 果して機能的な結合を作りうるかどうかを調査している. その目的の1つとして自律神経を運動神経に縫合し, 再生自律線維が横紋筋

線維と如何に結合しうるかを調べた. 交感神経については現在なお実験中であるが, 副交感神経については前論文(野村等1963)に報告し, その結果副交感節前線維が横紋筋線維と機能的に結合しうることを説明した. その主なる所見をまとめると次の通りである.

実験には成熟した家兎(体重約3kg)を用い, その1側の迷走神経を舌下神経に縫合し, 迷走神経の再生線維が舌下神経末梢幹を通過して舌筋に到達してから(術後3月以後), 二心同心型針電極を舌筋に刺入して筋電図を記録した. この方法によつて舌筋より呼吸に同期する spike 放電(R波)と, 毎秒10ないし20回前後の頻度をもつ律動波(P波)を得て, 薬物学的検査の結果R波は運動線維に由来するものであるが, P波は副交感節前線維を伝わる遠心性 impulse により生じたものと推定した(図4).

通常P波は図5の如く連続性の律動波であるが, 時に図6の如く断続性の波状に変動するものも少数得られた. 後者がP波と同一の性質のものであることは vagostigmin の静注により図5の如く連続性の律動波に変わること, 及び atropine により遮断されることで説明出来る.

中枢より出された impulse が迷走神経の副交感節前線維を通り, 舌の横紋筋線維に達し, これを収縮させ, これが筋電図でP波となつて現われたものである以上, 副交感線維と筋線維とが機能的に結合出来ることは証明出来るが, その接合部が如何なる形態(例えば終板様構造をなしているかどうか)をしているかは不明で, 目下神経染色により組織学的に調査中である. しかしこの副交感節前線維と筋の接合部を薬物学的に種々の神経遮断剤を用いて調査した所, 次の成績を得た.

運動神経・筋接合部遮断剤: curare(図7)或いは succinylcholine chloride のような所謂終板遮断剤を静

図 4

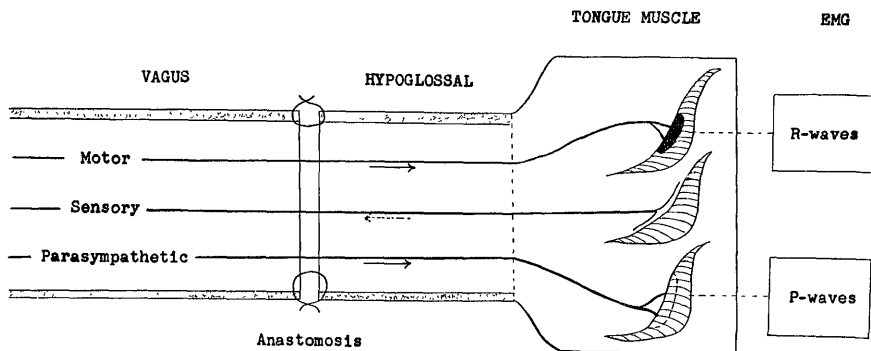


図 5
P-WAVE

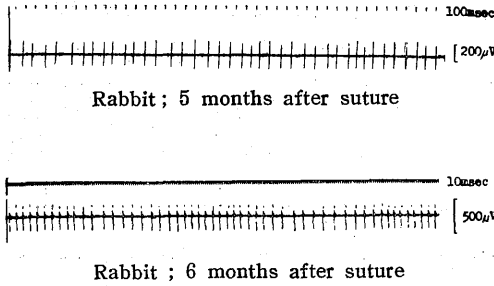


図 6
P-WAVE

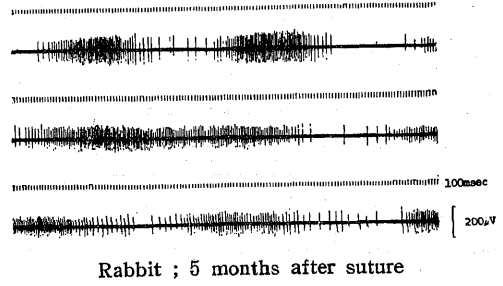


図 7
Injection of curare (0.3 mg)

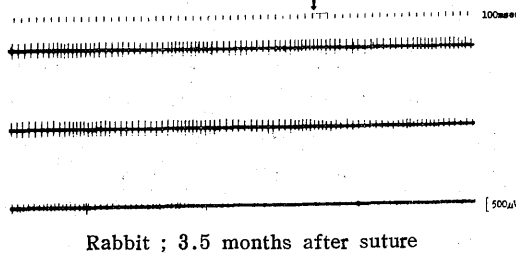
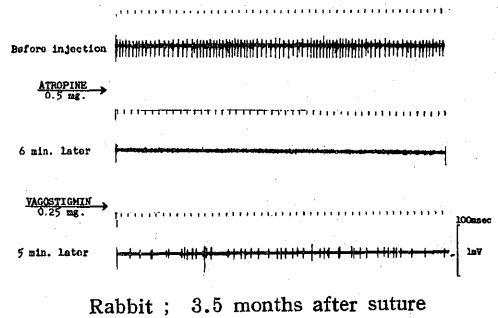


図 8



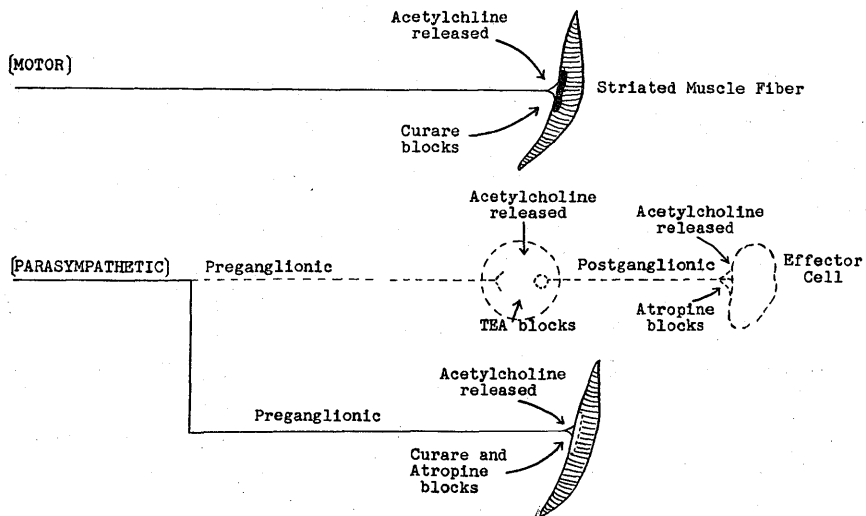
脈注射すると、P波は完全に遮断される。即ち副交感神経節前線維・筋接合部は curare 等により遮断される性質をもっている。

副交感神経節後線維・支配細胞接合部遮断剤：副交感神経末梢性遮断剤である atropine を静脈注射すると、P波は完全に遮断されるか(図8)、或いは著明に抑制される。即ち副交感神経節前線維・筋接合部は atropine に

よっても遮断される性質をもっている。なお atropine により遮断された直後、vagostigmin 等の副交感神経刺激剤を静脈注射するとP波が復活してくる。これよりP波は副交感性の impulse に由来することが分る。

以上の成績をシェーマとして図9に示した。点線の所は従来の説であり、実線は本研究の結果を示している。

図 9



従来の説と実験の所見の比較

図9をみると、副交感節前線維が節後線維を介在せず直接に支配細胞に結合し、しかもこの場合の支配細胞が横紋筋線維であるために、これまで考えられなかつた遮断剤の作用機序の変化が生じている。

第1の問題点は、従来 *atropine* は副交感節後線維の終末部、支配細胞との接合部に作用してこれを遮断するものであつて、節前線維の接合部（通常は節細胞との接合部）には作用しないものであるが、我々の場合は節前線維の接合部にも *atropine* が作用している事実である。勿論この場合の支配細胞は節細胞ではなく横紋筋線維であり、又節後線維を除いた節前線維と支配細胞の直接接合に対する *atropine* の反応についての研究は今まで行なわれていないが、節前線維と節細胞の接合に対しては *atropine* が作用せず、節前線維と筋線維との接合に対しては *atropine* が作用する。*atropine* が神経終末部には作用せず、支配細胞の *receptor* と化学的に結合する⁹⁾としても、横紋筋線維の *receptor* に *atropine* が作用するという事実は今まで述べられたことはない。図2に示した如く、運動神経と筋の接合部には *atropine* が作用しないことは証明されており、我々の実験でも運動線維と筋との結合により生じたR波は *atropine* により遮断されなかつた。故に横紋筋線維の *receptor* は副交感（節前）線維と接している場合には *atropine* と化学的に結合するが、運動線維と接している場合は *atropine* と反応しないことになり、*receptor* が或る神経遮断剤に特異性をもつという原則に反することとなり、この場合神経の種類によつて1つの *receptor* の性格が左右されるように思われる。

第2の問題点は、副交感節前線維と横紋筋線維との接合部が *atropine* のみならず *curare* 等運動神経・筋接合部遮断剤によつても遮断される事実である。図2で分る如く、*curare* は一般に自律神経節前線維の接合部にも、節後線維の接合部にも効果を示さないことが証明されている。然るに本実験では横紋筋と機能的に結合しうる線維が、運動神経であろうと、副交感線維であろうと、すべて筋・神経接合部が *curare* により遮断される。

更に又、我々は現在交感神経と横紋筋の結合実験を行なつているが、これでも又P波に似た律動波を検出し、これを薬物学的に調査した結果、交感神経と筋の接合部が *atropine* によつては遮断されないが、或る種の交感神経遮断剤と共に *curare* によつても遮断される事実を得ている（詳細は近く発表の予定）。

以上より考えると、各種の神経と横紋筋との接合部に対して、*atropine* は神経の種類によつて作用が異なり（神経に特異性をもつ）、*curare* は神経の種類に関係なく同じ作用を行なう、即ち神経ではなく筋線維に特異性をもつといつてもよからう。故に従来の考え方の如く、*curare* に特異性をもつ *receptor* は神経側ではなく支配細胞（この場合筋線維）側に属しているといえるが、*atropine* に特異性をもつ *receptor* は従来の説とは異なり、支配細胞（筋線維）側に属せず神経側に属しているものか、或いは何か神経に強く影響される性格のものとしか考え難い。故にすべての神経遮断剤が、図3に示した如く、支配細胞側に属する *receptor* と結合し、神経よりの化学的物質の製造や分泌を阻止するものでないとする従来の説に大いに疑問がもたれる。

かかる疑問は今迄に少数の学者により述べられて来た。例えば今泉（1952）は、交感神経遮断剤の研究において、交感神経より分泌する化学的物質を分解する物質（*adrenaline* 脱水素酵素）を賦活して化学的物質を速かに分解させる役目をするのが遮断剤の作用であると、現在までの自律神経麻痺剤に対する薬理学的な考え方を変更する必要があると強調している、更に最近では *adrenaline* 作動性線維の化学的物質遊離を抑制する新薬（*Bretylum*, *Guanethidine* 等）が発見されており、又 *choline* 作動性線維の *acetylcholine* 遊離を抑制する新薬も見出されつつある（佐久間 1963）。故に図3に示した如き遮断剤の作用の考え方をすべての遮断剤に広げることが出来なくなつたが、*atropine* や *curare* 等の作用は今でも支配細胞側にある *receptor* と結合するものと考えられている。

atropine が副交感節後線維の支配細胞接合部にのみ作用し、何故同じ *choline* 作動性神経の接合部である神経節細胞の *synapse* や運動神経筋終板の *acetylcholine* を遮断しないのかについての理由は明らかでない。ただ *Marrazzi* (1939) は *acetylcholine* に反応する種々の *receptor* の *atropine* に対する感受性は、質的な差よりむしろ量的な差により説明されると述べており、又、*Henderson and Roepke* (1937) も副交感節後線維により支配される *receptor* の中にさえ *atropine* の感受性が大いに差をもつことを述べている。

我々の実験の結果、*atropine* は横紋筋が運動神経と接合する場合に働かず、副交感線維と接合する場合には効ある所より、横紋筋の *receptor* が *atropine* に特異性を持つとはいへぬし、又例え横紋筋に副交感線維特有の *receptor* が別に新生されたと仮定しても、

