

蛙ノ直腹筋ノ Acetylcholin-痙縮ト夫ニ對 スル Atropin ノ拮抗作用ニ就テ

金澤醫科大學生理學教室(主任上野教授)

大 井 成 之

Shigeyuki Ohi

(昭和18年8月14日受附)

内 容 抄 録

著者ハ先ヅ蛙ノ直腹筋ニ Acetylcholin (以下 Ac.ch. トスル)ヲ500万倍ヨリ1万倍ノ範圍ノ諸濃度ニ作用サセテ、筋ノ短縮度ト Ac.ch. 濃度ノ關係ヲ求メタ處、濃度—作用—曲線ハ最大濃度ニ到ルマデ彎曲ヲ變ズル事ナク上昇シ續ケテ、Clark ノ理論ニ一致シナイ成績

ヲ得タ。次ニ Ac. ch. 液ニ Atropin ヲ添加シテ、Ac. ch. 痙縮ガ全ク抑制サレル場合ノ Atropin ト Ac. ch. ノ濃度比ヲ求メタ處、ソノ値ハ Ac. ch. ノ濃度ニ伴ツテ増大スル傾向ヲ示シ、之又 Clark ノ藥品拮抗作用ノ理論ニ一致シナイ。

目 次

緒 論

實驗方法

實驗成績

A. Acetylcholin ノ濃度ト筋短縮度ノ關係

B. Atropin ノ拮抗作用

考 察

總 括

文 獻

緒 論

蛙筋ノ Ac. ch. 痙縮ニ對スル Atropin ノ拮抗作用ニ關シテハ、夙ニ Riesser u. Neuschloss⁽¹⁾ガ腓腸筋ニ於テ0.001% Ac. ch. ノ作用ガ0.001% Atropin ニ依リ抑制サレル事ヲ報告シテ居ル。Clark⁽²⁾⁽³⁾ハ Ac. ch. ノ濃度—作用—曲線トシテ酸化ヘモグロビン」ノ解離曲線ト相似ノ曲線ヲ得、之ヨリ Ac. ch.—Atropin—拮抗ノ濃度ノ關係モ同シ曲線トナリ、且ツ Ac. ch. 作用ヲ一定度(ソノ最大作用ノ或%)マデ抑制スルニ必要ナ Atropin ト Ac. ch. ノ比ハ一定ナル事ヲ蛙ノ心筋及ビ直腹筋ニ就テ示シ、最近 Abdon⁽⁴⁾

モ亦蛙ノ諸器官ニ就テノ實驗ニ基イテ Clark ノ說ヲ實證シテ居ル。一方金⁽⁵⁾ハ直腹筋ニ就テ0.001% Ac. ch. ニ依ル痙縮ガ0.1—0.2% Atropin ニ依ツテ完全ニハ抑制サレナカツタト述ベテ居ルガ、之ハ藥液ヲ塗布シテ實驗シタノデアアルカウ實驗條件ガ完全トハ考ヘラレナイ。

著者ハ既ニ河原トノ共著⁽⁶⁾ニ於テ蛙ノ諸筋ノ Ac. ch. 痙縮ニ於ケル濃度ト筋短縮度ノ關係ヲ報告シタガ、ソノ後更ニ直腹筋ノミニ就テ精密ナ實驗ヲ行ヒ、且ツ又 Ac. ch.—Atropin—拮抗ノ濃度關係ヲ研究シタ故、茲ニソノ成績ヲ報告

シテソレガ果シテ Clark ノ説ニ一致スルカラ考 察シ様ト考ヘル。

實 驗 方 法

蛙ノ直腹筋ヲ切り出シ容量約100ccノ硝子管中ニ吊シテ懸垂槓杆ニ連結シ1gノ負荷ヲ與ヘタ。藥品ハ Ringer 液ニ溶解シ管ノ上部ヨリ内壁ニ沿フテ翻ニ、標本全體ヲ浸漬スルマデ注入シテ作用サセタ。藥液交

換ニハ舊液ヲ下部ノ「ゴム管ヨリ放出サセ、Ringer 液ヲ以テ3回洗滌シテ前痙縮ノ全ク消失スルヲ待ツテ後次ノ液ヲ作用サセタ。痙縮ニ於ケル筋ノ短縮度ハ正常筋長ニ對スル百分率ヲ以テ示シタモノデアル、

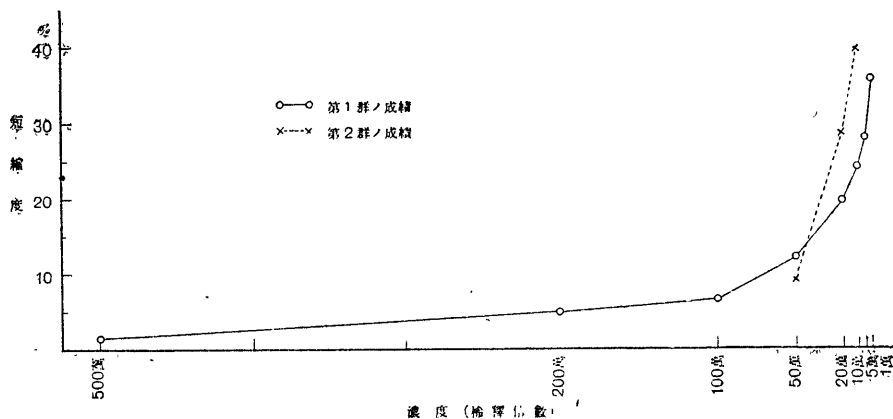
實 驗 成 績

實驗ハ昭和15年5月(室溫18—22°C)行ツタモノデアル。

A. Acetylcholin ノ濃度ト筋短縮度ノ關係
今回ハ直腹筋(Rectus abdominis)ノ同一標本ニ就テ、500萬倍ノ稀釋(0.00002%)ヨリ始メテ漸次高濃度ヲ作用サセタモノデ、最高濃度ハ1萬倍(0.01%)デアル。斯クシテ得タ16例ノ平均

値ハ第1群ノ成績トシテ第1圖ニ示ス様ニ500萬倍デハ短縮ガ微弱(1.5%)デアルガ、200萬倍デハ稍々著明(5%)ナリ、以後濃度ノ増加ニ伴ツテ逐次短縮モ大トナリ、1萬倍ニ於テハ約35%ニ達シタ。此ノ曲線(之モ一種ノ濃度一作用一曲線デアル)ノ形ハ大體既報ノ第5圖ニ似テ居ル。

第 1 圖 Acetylcholin ノ濃度ト短縮度ノ關係



次ニ第1圖ノ第2群ノ成績ト稱スルモノハ、次項ノ Atropin 實驗ノ當初ニ各別個ノ標本ニ於テ、50萬倍、20萬倍、10萬倍ノ Ac.ch. 液ヲ作用サセタ時ノ短縮度ノ平均値(但シ各濃度共實驗例ハ16宛)デアツテ、ソノ曲線ハ傾斜ガ急ナル點デ既報ノ第6圖ニ似テ居ル。此ノ兩群ノ相違ハ逐次高濃度ヲ作用サセル場合ニ、筋ノ Ac.ch. ニ對スル感受性ガ減退スル傾向アル事ヲ示

唆スルモノデアルガ、此處ニハ之以上觸レナイ。

兎ニ角何レノ成績ニ於テモ濃度ノ増加ニ伴ツテ短縮度ノ増加モ逐次大トナリ、曲線ガ最後マデ上方ニ向ツテ凹形ヲナス事ハ注目スベキ事實デアル。

B. Atropin ノ拮抗作用

Atropin ノ拮抗作用ヲ見ルニハ、一ツノ標本

ニ就テ先ヅ Ac.ch. ノ一定濃度液ヲ作用サセ、次ニ Ac.ch. 液 80cc = Atropin ノ一定濃度液ヲ逐次 1cc 宛増加シテ加ヘタモノヲ作用サセテ、痙縮ガ全ク起ラナクナルマデ續ケタ。各液作用ノ後 Ringer 液デ充分ニ洗滌スル事ハ前實驗ト

同ジデア。Ac.ch. ノ濃度ハ 10 萬倍、20 萬倍、50 萬倍ノ 3 通りトシ、之ニ夫々 Atropin ノ 10 倍、20 倍、50 倍液ヲ加ヘタ。實驗ハ各濃度 16 例宛行ツタモノデソノ成績ノ平均ヲ第 1 表ニ示ス。

本表ニ於テ濃度比ト稱スルハ混合液中ニ於ケ

第 1 表 Ac.ch. = Atropin ヲ添加シタ場合ノ濃度比ト筋短縮度ノ關係

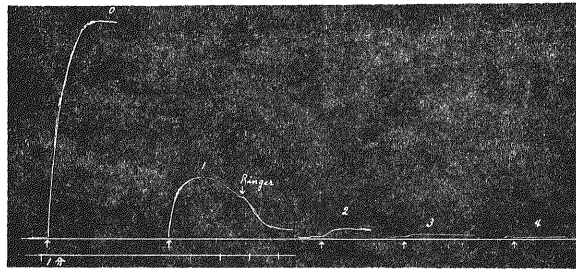
Atropin 液 添加量 (cc)	0	1	2	3	4	5	
Ac.ch. ト Atropin ノ 濃度比	1 : 0	1 : 125	1 : 250	1 : 375	1 : 500	1 : 625	
筋短縮度 (%)	Ac.ch. 10 萬倍	39.8	7.8	1.5	0.5	0	0
	Ac.ch. 20 萬倍	28.3	2.1	0.7	0.2	0	0
	Ac.ch. 50 萬倍	9.3	1.0	0.1	0	0	—

ル Ac.ch. ト Atropin ノ濃度ノ比ヲ計算シタモノデアツテ、Ac.ch. 液ノ濃度ヲ高メル場合、添加スベキ Atropin ノ濃度モ同ジ割合ニ高メタ故、濃度比ハ Atropin ノ添加量ニ比例スルノミ

デ Ac.ch. ノ濃度ニハ無關係デア。ル。

先ヅ Atropin ノ添加ニ依ツテ Ac.ch. 痙縮ガ如何ニ變化スルカラ示ス爲一實驗例ヲ第 2 圖トシテ掲ゲル。本例ハ Ac.ch. 10 萬倍液ニ Atropin

第 2 圖 蛙ノ直腹筋ニ 10 萬倍 Ac.ch. ヲ作用サセ (0)、次イデ之ニ 10 倍 Atropin ヲ逐次 1, 2, 3, 4cc 宛加ヘテ作用サセタ場合



10 倍液ヲ添加シタモノデ、添加量ハ各曲線ノ上ノ數字 (單位 cc) = 依ツテ示ス。圖ヲ一見シテ明ナ様ニ Atropin ノ添加ニ依ツテ痙縮ハ逐次減少シ、Atropin 4cc = 於テハ殆ド完全ニ抑制サレタ。然シ Atropin ノ影響ハ痙縮ノ程度丈ニ止マラズ、ソノ經過ニモ及ンデ居ル。即チ Atropin 1cc

ノ添加ノ際起ツタ正常ヨリ弱イ痙縮ハ僅ニ 1—2 分間持續スルノミデソノ後ハ比較ノ急速ニ減退シ始メタ。本例デハ曲線下降ハ稍々緩慢デア。ルガ、他ニ屢々急速ナル例ガアリ、稀ニハ數分間デ殆ド零位マデ下ツタモノモアル。

此ノ事實ハ既ニ Riesser u. Neuschloss⁽¹⁾ モ記

第 2 表 Atropin 添加時ノ筋ノ比較的短縮

Ac.ch. — Atropin 濃度比	1 : 0	1 : 125	1 : 250	1 : 375	1 : 500	
比較的短縮 (%)	Ac.ch. 10 萬倍	100	19.6	3.8	1.3	0
	Ac.ch. 20 萬倍	100	7.4	2.5	0.7	0
	Ac.ch. 50 萬倍	100	10.8	1.1	0	0

載シテ居ル處デ、彼等ハ之ニ依ツテ Ac.ch. ガ Atropin ヲヨリモ速ニ受容物質 (receptive substance) ニ連スルト稱シタ。而シテ Clark⁽³⁾ モ亦 Atropin ノ作用速度ハ Ac.ch. ノ $1\frac{1}{2}$ ヲヨリ小ナリト云フ。果シテ然ラバ、Atropin ノ痙縮抑制ノ程度ハ充分ナル時間ノ經過ヲ待ツテ初メテ知り得ル譯デアルガ、曲線ノ下降ハ必ズシモ一定時間ノ經過ノ後或限界ニ達シテ停止スルモノデハナイ故、著者ハ兎ニ角痙縮初期ノ曲線ノ最高位ニ依ツテ Atropin 添加時ノ短縮度ヲ求メタ。而シテ曲線ノ上昇ヲ殆ド認め難イ時ニ拮抗作用完全ナリトシタノデアル。次ニ成績ヲ詳述スル。

1. Ac.ch. 10萬倍 (0.001%)、Atropin 10倍 (10%) ノ場合

第1表ニ見ル様ニ Atropin ヲ添加サセヌ時ハ約40%ノ短縮度ヲ示シタモノガ、Atropin 液 1, 2, 3cc ノ添加ニ依ツテ逐次短縮度ヲ減ジ、4cc (濃度比 1:500) デ遂ニ全ク痙縮ヲ起サナクナツタ。然シ個々ノ標本ニ就テ見レバ Atropin 3cc (濃度比 1:375) ノ時ニモ殆ド痙縮ノ認め難キモノガ約半数アツタ。

2. Ac.ch. 20萬倍 (0.0005%)、Atropin 20倍 (5

%) ノ場合

第1表ニ見ル様ニ Atropin 液 4cc ノ添加ニ依ツテ痙縮ハ全ク抑制サレタ。此ノ時ノ Ac.ch. ト Atropin ノ濃度比ハ前ノ場合ト同ジデアルガ、然シ個々ノ標本ニ就テ見レバ 3cc (濃度比 1:375) デ痙縮ノ殆ド抑制サレタ例ガ過半数アリ、2cc デモ數例アツタ。

3. Ac.ch. 50萬倍 (0.0002%)、Atropin 50倍 (2%) ノ場合

第1表ニ見ル様ニ Atropin 液 3cc (濃度比 1:375) ノ添加ニ依ツテ全ク痙縮ガ抑制サレタ。而シテ個々ノ例ヲ見レバ Atropin 2cc (濃度比 1:250) デ痙縮ノ殆ド認めラレヌモノガ過半数アリ、1cc デモ數例アツタ。

以上ヲ總括スレバ Ac.ch. 痙縮ヲ抑制スルニ要スル Atropin ノ量ハ Ac.ch. 量ニ對シテ、Ac.ch. 10萬倍液ノ場合ニハ約375—500倍、Ac.ch. 20萬倍液ノ場合ニハ約375倍、Ac.ch. 50萬倍液ノ場合ニハ約250倍デ、即チ Atropin—Ac.ch.—濃度比ハ一定デナクテ Ac.ch. ノ濃度ニ伴ツテ増大スル事ガ充分窺ハレル。

考 察

Clark⁽²⁾ ハ Ac.ch. ノ濃度—作用—曲線トシテ $Kx = \frac{y}{100-y}$ 又ハ $Kx' = \frac{y}{100-y}$ ヲ提唱シタ。但シ x ハ Ac.ch. ノ濃度、y ハ作用ノ程度ヲ最大作用ノ百分率デ表ハシタモノデアル。此ノ曲線ハ酸化ヘモグロビン」ノ解離曲線ニ相似ノ二重彎曲ノ曲線デアル。從ツテ高濃度ニ於テハ曲線ガ上方ニ凸形ニ彎曲シ、作用度ハ漸次一定ノ限界値ニ接近スル筈デアル。然ルニ著者ノ第1圖ニ於テハ最後マデ凹形デ、上昇ヲ續ケテ居ル。而シテ著者ノ前論文⁽⁶⁾ノ第5—6圖ニ於テモ、直腹筋デハ常ニ、他ノ筋デハ2—3ノ例外ヲ除ケバ大體皆彎曲ヲ變ジナイノデアル。即チ著者ノ使用シタ濃度ノ範圍デハ Clark ノ說ニ一致シナイ。

次ニ Clark⁽³⁾ ハ Ac.ch.—Atropin 拮抗ノ濃度

比ニ就テモ、「ヘモグロビン」ニ對スル酸素ト—酸化炭素ノ結合關係ニ相似ノ式ヲ誘導シ、之ヨリ進ンデ Ac.ch. 作用ヲ一定度マデ抑制スルニ必要ナ Atropin ノ濃度ハ Ac.ch. ノ濃度ニ正比例シ、兩者ノ比ハ Ac.ch. ノ濃度ノ如何ニ拘ラズ一定ナル事ヲ示シ、最近 Abdon⁽⁴⁾ モ亦蛙ノ諸器官ニ就テ Ac.ch. ノ最大作用ノ50%ヲ25%ニ抑制スル場合、兩者ノ比ガスベテノ器官ニ就テ一定ナル事ヲ實證シタ。然ルニ著者ノ成績ハ上述ノ如ク、Ac.ch. 痙縮ヲ全ク抑制スルニ要スル Atropin ノ濃度ハ Ac.ch. ノ濃度ニ伴フテ増加スル傾向ヲ明ニ示シテ居ル。尙此ノ關係ヲ他ノ側カラ見ル爲ニ著者ハ Atropin ノ抑制度ノ比較トシテ比較的短縮度ヲ計算シタ。第1表ニ於テ Ac.ch. 10萬倍ニ依ル短縮ハ筋長ノ39.8%デ

アル。之ガ Ac.ch.—Atropin ノ濃度 1:250 = 依ツテ 7.8% = 減シタ。故ニ比較的短縮度 (之ハ Clark ノ y = 相當スル) ハ $\frac{7.8}{39.8} \times 100 = 19.6\%$ デ之ガ小ナル程抑制ガ強イ事ヲ示ス。斯様ニシテ求メタ値ハ第 5 表ニ示ス様ニ、Ac.ch. 濃度 50 萬倍、濃度比 1:125 ノ場合ヲ除キ、同ジ濃度比ニ於テハ常ニ Ac.ch. 濃度ノ小ナル程小デ、即チ抑制ノ強イ事ガ分ル。即チ Clark ノ云フ如ク一定ノ濃度比デ常ニ一程度ノ抑制ヲ認メル事ハ出來ナカツタ。斯クシテ拮抗作用ニ就テモ著者ノ

成績ハ Clark ノ説ニ一致シナイ。

Riesser u. Neuschloss ハ 0.001% ノ Ac.ch. 作用ハ同濃度ノ Atropin デ抑制サレタト云フガ、ツレハ前述ノ如ク先ヅ痙縮ガ起リ、次イデ痙縮ガ消失シタノテアル。最初ヨリ全ク痙縮ヲ起サヌ爲ニハ Atropin ハ著者ノ場合 Ac.ch. ノ 375—500 倍ノ濃度ヲ要シタ。故ニ金ガ Ac.ch. ト同濃度ノ Atropin ヲ以テ而モ塗布實驗ニ依ツテ抑制作用ヲ充分認メル事ガ出來ナカツタノハ寧ロ當然ト考ヘラレル。

總 括

1. 蛙ノ直腹筋ニ就テ Ac.ch. ノ濃度トツレニ依ル痙縮トノ量的關係ヲ求メルト、濃度 500 萬倍ヨリ 1 萬倍マデノ範圍ニ於テ、痙縮ハ濃度ニ伴フテ増強シ、且ツ増強ノ割合ハ濃度ノ大ナル程大デアツテ、Clark ノ濃度—作用—曲線ノ理論ニ一致シナイ。

2. Ac.ch. 痙縮ガ Atropin ニ依ツテ完全ニ抑

制サレル場合ノ Atropin ト Ac.ch. ノ濃度比ヲ求メルト、ソノ値ハ Ac.ch. ノ濃度ニ伴フテ増大スル傾向ヲ示シ、之又 Clark ノ Ac.ch.—Atropin 一拮抗作用ノ理論ニ一致シナイ。

(撰筆ニ當リ終始御懇篤ナル御指導ト御校閲ノ勞ヲ賜リシ恩師上野教授ニ感謝ノ意ヲ表ス)

文 獻

- 1) Riesser, O. u. S. M. Neuschloss: Arch. f. exp. Path. u. Phaom. Bd. 91, S. 342, 1921.
- 2) Clark, A. J.: Journ. of Physiol. Vol. 61, P. 530, 1926.
- 3) Clark, A. J.: Journ. of Physiol. Vol. 61, P. 546, 1926.
- 4) Abdon,

- N. O.: Acta Physiologica Scanpinavica. Vol. 1, P. 153, 1940.
- 5) 金鐘仁: 朝鮮醫學雜誌, 第28卷, 732頁, 昭和13年.
- 6) 大井成之, 河原久義: 十全會雜誌, 49卷, 頁, 昭和19年.