

## 160.

615.785:612.1.32

諸種痙攣毒ノ家兎血清「カルシウム」  
含量ニ及ボス影響ニ就テ

岡山醫科大學藥理學教室（主任奥島教授）

醫學士 内 橋 禮 次

【昭和8年5月10日受稿】

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Okayama Medizinischen Fakultät**(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

Über den Einfluss verschiedener Krampfgifte auf den Blutkalkspiegel  
beim Kaninchen.

Von

Dr. Reizi Uchihashi.

Eingegangen am 10. Mai 1933.

Verf. untersuchte den Einfluss verschiedener Krampfgifte auf den Blutkalkspiegel beim Kaninchen, wobei auch ihr Wirkungsmechanismus auf den Calciumstoffwechsel diskutiert wurde. Die zur Anwendung gelangten Gifte wurden frisch in Wasser gelöst und je in Subkrampfdosis ausschliesslich subkutan injiziert. Die Resultate sind kurz zusammengefasst folgende:

Die Gifte, welche beim Kaninchen Krämpfe verursachen, wirken auf den Blutkalkspiegel nicht einheitlich. Picrotoxin, Santosol (santoninsaures Natrium) und Antipyrin rufen eine Herabsetzung des Ca-Gehaltes im Blute hervor, während Strychnin, Thebain, Codein und Caffein eine Steigerung desselben bewirken. Nach der beiderseitigen Durchschneidung der Nn. splanchnici und auch nach der Einwirkung von Yohimbin, welches die fördernden Fasern des Sympathicus zu lähmen vermag, tritt die Ca-verniedrigende Wirkung des Picrotoxins und Santosols nicht mehr auf. Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass diese Wirkung wohl durch eine Ca-Ionenverschiebung aus der Blutbahn in die sympathisch innervierten Stellen zustande kommt. Dagegen wird die Ca-erhöhende Wirkung des Strychnins, Thebains und Codeins durch Vorbehandlung mit Yohimbin gar nicht beeinflusst. Berücksichtigt man, dass

diese Gifte bekanntlich auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes sowie der oberen Zentren steigernd wirken, so liegt der Gedanke nahe, dass die sympathischen Zentren durch diese Substanzen wohl nicht beeinflusst werden, und dass diese Wirkungsweise vielleicht auf die Ca-Ionenverschiebung aus von anderen Nerven innervierten Stellen in die Blutbahn zurückzuführen sei. Die blutkalkvermehrnde Wirkung des Caffeins, welches als zentrales Sympathicusgift bekannt ist, wird durch Yohimbin zwar nicht völlig gehemmt, seine Wirkungsdauer aber deutlich verkürzt. Was den Wirkungsmechanismus des Caffeins auf den Ca-Stoffwechsel anbelangt, so werden Ca-Ionen bei der Einwirkung dieses Stoffes grösstenteils aus den sympathisch innervierten Stellen in die Blutbahn verschoben. Daneben wirkt es teilweise aber strychninartig. Endlich wird die blutkalkherabsetzende Wirkung des Antipyrins im Gegensatz zu derjenigen des Picrotoxins und des Santosols durch Yohimbin nicht beeinflusst. Über seinen Wirkungsmechanismus bleibt noch unentschieden. (*Kurze Inhaltsangabe*).

## 緒 言

「カルシウム」ノ生理學的竝ニ藥理學的研究ニ就テハ既ニ諸多ノ學者ニヨリテ論ゼラレ今日ニ至ルモ尙ホ其ノ停止スル所ヲ知ラズ。抑々「カルシウム」ハ骨、皮膚竝ニ肝ニ可成多量ニ存在シ、血液ニ於テハ或ハ解離セル「イオン」トシテ、或ハ不可離ノ鹽(Ca[ $\text{HCO}_3$ ]<sub>2</sub>)トシテ、或ハ又蛋白ト結合シテ存在ス<sup>1)</sup>而シテ此「カルシウム」ト植物性神經トノ關係ニ就テモ幾多ノ研究發表アリ。今暫ク其ノ文獻ヲ涉獵スルニ、先ツ Zondek<sup>2)</sup>ハ摘出臟器ニ於テ副交感神經刺戟作用ガ「カリウム」竝ニ「ナトリウム」ノ作用ニ相一致シ、「カルシウム」ノ作用ハ交感神經ノ興奮ニ相應シ、更ニ其ノ作用ト本質ヲ等シクスト説明セリ。Billigheimer<sup>3)</sup>ハ「アドレナリン」ガ寡血「カルシウム」ヲ起スコトヨリ交感神經興奮ハ血液中ヨリ「カルシウム」ヲ該神經興奮部位ニ移動セシムト言ヘリ。

阿南<sup>4)</sup>ハ機械的ニ或ハ交感神經毒ヲ以テ温中樞ヲ刺戟興奮セシメタル際血液「カルシウム」含量ハ減少シ、其ノ下降曲線ハ體温上昇曲線ト互ニ逆行シ、更ニ氏<sup>5)</sup>ハ「カルシウムイオン」ト痙攣トノ密接ナル關係ヨリシテ痙攣毒ノ血液「カルシウム」含量ニ及ボス影響ヲ研究シ、Pikrotoxin, Hexeton, Guanidin等ハ體温下降ヲ來シ、痙攣ヲ起スト共ニ血液「カルシウム」含量ノ増加スルヲ見タリ。氏ハ之等藥物ハ腦ノ痙攣中樞内ニ於ケル「カルシウム」含量ヲ一様ニ減少セシメ、以テ痙攣ヲ起スモノナラント謂ヘリ。尙ホ痙攣中樞ハ一般ニ副交感神經性ト認メラルル所ニシテ痙攣毒ヲ與ヘシ場合體温ノ下降セシハ體温下降ト副交感神經トノ間ニ密接ナル關係アルベキヲ考ヘシムト。然ラバ氏ニ從ヘバ副交感神經ノ刺戟興奮ハ該中樞ヨリ血液中ニ「カルシウム」ヲ移動セシムト考フルモノノ如シ。然レ共冷中樞ニ關シテハ既ニ Rosenthal, Licht u. Lauterbach<sup>6)</sup>竝ニ藤野<sup>7)</sup>等ノ發表セルガ如ク寧ロ該中樞ハ交感神經性ノモノト見ルガヨリ妥當ナラン。果シ

テ Hasama<sup>9)</sup> ハ氏ノ汗中樞ニ關スル研究ニ於テ、中樞性交感神經興奮ニ於テハ「カルシウムイオン」ハ中樞ヨリ血液中ニ、「カリウムイオン」ハ血液中ヨリ中樞ニ移動シ、之ニ反シテ中樞性交感神經麻痺ニ於テハ「カルシウムイオン」ハ血液中ヨリ中樞ニ、「カリウムイオン」ハ中樞ヨリ血液中ニ移動スルモノナラント結論セリ。

一方 Cloetta u. Thomann<sup>9)</sup> ハ睡眠藥ニヨル麻酔ニ於テハ規則正シク血液中「イオン」ハ移動シ、血液中「カルシウム」含量ハ麻酔ト共ニ減少シ、「カリウム」含量ハ反之増加ス。更ニ Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin ノ如キ交感神經毒ハ興奮ト共ニ血液中「カルシウム」量ヲ増加セシムト。Glaser<sup>10)</sup> 竝ニ To'masson<sup>11)</sup> モ同様ノ結論ニ到達セリ。而シテ Cloetta u. Brauchli<sup>12)</sup> ハ「モルヒン」ハ其ノ作用ノ複雑性竝ニ個人ノ感受性ノ差異ニヨリ「カルシウム」含量ニ及ボス作用ニ於テハ一定セズト附加ヒリ。又 Brauchli u. Schnider<sup>13)</sup> ハ睡眠狀態ニ於テハ血液中「カルシウム」含量ハ減少シ、Caffein,  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin 及ビ Campfer ニヨル興奮ニ於テハ「カルシウム」含量ハ増加ス。而シテ睡眠狀態ト血液中「カルシウム」含量減少トハ發生的 (genetisch) ニ同一ナラント結論セリ。Demole<sup>14)</sup> モ直接漏斗狀部ニ「カルシウム」ヲ注射セシニ實驗動物猫ハ睡眠狀態ニ陥レリト。

現狀斯クノ如シ。余ハ諸種痙攣毒ガ血液「カルシウム」含量ニ對シ如何ナル作用アリヤ、更ニ其ノ作用機轉如何ヲ系統的ニ研索セント欲セリ。然ルニ曩ニ篠崎<sup>15)</sup> ハ血液凝固機轉竝ニ血餅凝集力ニ及ボス諸種ノ痙攣毒ノ影響ヲ檢セシニ、痙攣毒ノ種類ニヨリテ其ノ作用ニ定量的ノミナラズ定性的ノ差異アルヲ見タリ。仍テ余モ亦氏ノ使用セシ諸藥ヲ以テ茲ニ本實驗ヲ企テタリ。

### 實驗方法竝ニ材料

實驗動物ニハ總テ成熟雄性家兎ヲ用ヒ、採血ハ耳靜脈ヨリシ、「カルシウム」測定ニハ de Waard 氏法<sup>16)</sup> ノ一變法タル井上氏法<sup>17)</sup> ヲ以テセリ。藥品ハ新鮮ナル水溶液トシ、側腹部皮下ニ注射セリ。但シ「ヨヒンピン」ノミハ靜脈内注射ヲ行ヘリ。藥品ノ用量ハ家兎體重 1 kg ニ對スル mg 量ヲ以テ記載ス。

使用セル藥品ハ次ノ如シ。1) 「ピクロトキシン」(Merck), 2) 「サントゾール」(「サントニン」酸「ナトリウム」), 3) 硝酸「ストリヒキニーネ」, 4) 鹽酸「テバイン」(Merck), 5) 磷酸「コデイン」, 6) 安息香酸「ナトリウムカフェイン」及ビ 7) 「アンチピリン」

### 實驗成績

#### A. 正常家兎血清「カルシウム」含量ニ及ボス影響

##### 1. 對照實驗

余ハ先ヅ健康家兎血清「カルシウム」量ヲ檢シタルニ平均 14.5 mg % ヲ得タリ。次ニ毎回 5 cc ノ採血ヲ 5 時間前後ニ 5 回行フ事ガ家兎血清「カルシウム」量ニ如何ナル影響アリヤヲ檢シタルニ、第 1 回ノ採血後 1 時間 1½ 時間及ビ 3½ 時間ト續イテ 3 回ノ採血時ニ於ケル「カルシウム」

量ハ變動ヲ示サザルモ、5½時間ニ於ケル第5回採血時ニ於テハ稍々減少ニ傾ケルヲ觀タリ  
(第1表参照)。

第1表 正常家兎血清「カルシウム」量並ニ毎回5cc宛ノ採血ガ夫レニ及ボス影響

家 兎 Nr.	體 重 kg	「カ ル シ ウ ム」 量 (mg%)				
		對照	1 時間後	1½ 時間後	3½ 時間後	5½ 時間後
1	1.97	15.4	15.3	15.3	15.0	14.8
2	1.80	16.2	15.6	16.2	16.0	15.2
3	2.25	15.6	15.4	15.6	15.6	15.4
4	2.17	13.2	13.2	13.2	13.1	12.6
5	1.83	13.0	12.9	13.1	13.0	13.0
6	2.20	14.2	14.2	14.0	13.8	13.6
7	2.46	14.0	14.0	14.0	14.0	13.8
8	2.34	14.4	14.4	14.4	13.8	14.0
9	2.56	14.2	14.4	14.0	14.4	13.8
平均		14.5				

## 2. 「ピクロトキシシン」

本物質ハ pro kg 0.1 mg ニテハ血清「カルシウム」量ニ對シテ作用セズ. 0.3 mg ヨリ 2.0 mg  
ニテ痙攣ヲ起スニ至ル迄、何レノ分量ニ於テモ「カルシウム」量ヲ減少セシム. 而シテ該作用ハ  
30分ニシテ現レ、3乃至5時間ニテ最高ニ達シ、ソレヨリ消失ニ向ヘリ(第2表参照)。

第2表 「ピクロトキシシン」ノ正常家兎血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兎 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	「カ ル シ ウ ム」 量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射前	30 分	1 時間	3 時間	5 時間
1	2.10	0.1	13.6	13.6( )	13.8( )	13.6( )	13.4( )
2	2.09	—	13.4	13.4( )	13.4( )	13.4( )	13.2( )
3	2.05	0.3	14.4	13.9(-3%)	13.8(-4%)	13.8(-4%)	13.6(-5%)
4	2.34	—	13.6	13.4( )	13.4( )	13.2(-3%)	13.4( )
5	2.10	0.5	15.9	15.7( )	14.9(-6%)	13.6(-14%)	14.4(-9%)
6	2.10	—	16.7	16.6( )	15.1(-9%)	14.6(-12%)	14.8(-11%)
7	2.20	—	15.4	15.0(-3%)	14.4(-6%)	14.6(-5%)	14.0(-9%)
8	2.05	1.0	14.2	14.0( )	13.6(-4%)	13.4(-5%)	13.5(-5%)
9	2.01	—	13.6	13.3( )	13.4( )	13.0(-4%)	13.2(-3%)
10	1.83	1.5	15.6	14.8(-5%)	14.8(-5%)	14.8(-5%)	13.4(-14%)
11	2.54	2.0	14.2	14.0( )			

## 3. 「サントゾール」

「サントゾール」ハ 50 mg ニ於テハ未ダ作用明カナラザルモ、100 mg ニ於テハ「カルシウム」  
量ヲ僅ニ減少セシメ、注射後1時間ニシテ最低ニ達シ、此作用ハ5時間後ニ於テ略ホ恢復ス。

200, 300 及ビ 400 mg ニ於テモ同様ニ作用シ, 其ノ作用持續ハ延長シテ, 5 時間以上モ尙ホ減少ハ持續ス(第 3 表参照).

第 3 表 「サントゾール」ノ正常家兎血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兎 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射前	30 分	1 時間	3 時間	5 時間
1	1.83	50	14.2	14.2( )	14.0( )	14.0( )	14.2( )
2	2.10	—	13.0	13.2( )	13.0( )	12.9( )	12.7( )
3	2.47	100	13.2	13.0( )	12.8(-3%)	13.2( )	12.4( )
4	2.02	—	13.5	13.0(-4%)	12.8(-5%)	13.2( )	13.2( )
5	2.46	200	15.6	14.8(-5%)	14.9(-5%)	14.6(-6%)	14.8(-5%)
6	2.41	—	14.6	14.5( )	14.1(-3%)	14.0(-4%)	14.4( )
7	1.94	300	13.2	12.8(-3%)	12.4(-6%)	12.4(-6%)	12.0(-7%)
8	1.83	—	13.0	12.2(-6%)	12.2(-6%)	12.0(-8%)	11.8(-9%)

#### 4. 「ストリヒニン」

「ストリヒニン」0.01 mg ハ「カルシウム」量ニ對シテ著明ナル變化ヲ及サズ 0.05 mg ニ於テモ同様ナリ. 0.1 乃至 0.3 mg ニ至ツテ「カルシウム」量ヲ増加セシム. 即チ注射後 30 分乃至 1 時間ニテ最高トナリ, 其ノ後ハ減少ス. 0.5 mg ニテハ注射後 1 時間ニシテ反射痙攣ヲ起セシモ, 注射後 30 分ニ於テハ同様増加作用ヲ認メタリ(第 4 表参照).

第 4 表 「ストリヒニン」ノ正常家兎血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兎 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射前	30 分	1 時間	3 時間	5 時間
1	2.00	0.01	15.4	15.6( )	15.8( )	15.8( )	14.8(-4%)
2	3.50	—	14.6	14.6( )	14.8( )	14.4( )	
3	1.95	0.05	14.8	14.8( )	14.8( )	14.2(-4%)	13.4(-9%)
4	1.96	—	15.2	15.3( )	14.9( )	14.6(-4%)	14.6(-4%)
5	2.30	0.1	15.2	15.7( 3%)	16.1( 6%)	11.8(-3%)	15.0( )
6	2.23	—	14.8	15.1( 2%)	14.6( )	14.8( )	14.4(-3%)
7	2.60	0.3	14.8	15.1( 2%)	15.8( 7%)	14.4(-3%)	13.8(-7%)
8	2.44	—	14.6	15.2( 4%)	15.5( 6%)	13.4(-8%)	14.0(-4%)
9	2.10	0.5	13.0	13.8( 6%)	痙攣		

#### 5. 「コ デ イ ン」

磷酸「コデイン」1.0 mg ハ血清「カルシウム」含量ニ對シテ作用セズ. 5.0 ヨリ 25.0 mg ニ至ル迄ハ何レモ「カルシウム」量ヲ増加セシメ, 該作用ハ注射後 30 分ニシテ既ニ現レ1 乃至 3 時間持續シ, 漸次消失ス. 40.0 mg ニ於テハ時ニ家兎ハ痙攣ヲ起シ, 一定セル値ヲ得ザリキ(第 5 表参照).

第 5 表 「コデイン」ノ正常家兔血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兔 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射前	注射後 30分	1時間	3時間	5時間
1	2.52	1.0	12.6	12.6( )	13.0(3%)	12.6( )	12.5( )
2	2.86	—	15.8	16.0( )	15.3(-3%)	15.0(-5%)	
3	2.41	5.0	14.2	14.8(4%)	14.8(4%)	13.8(-3%)	13.2(-7%)
4	2.71	—	13.6	14.2(4%)	14.6(7%)	14.6(7%)	14.0(3%)
5	2.77	10.0	15.0	15.4(3%)	16.0(7%)	15.2( )	13.8(-8%)
6	2.16	—	14.2	15.0(6%)	15.4(9%)	13.2(-7%)	12.6(-11%)
7	2.04	25.0	14.2	14.6(3%)	14.6(3%)	14.6(3%)	14.8(4%)
8	2.28	—	14.2	15.6(10%)	16.0(13%)	14.2( )	13.8(-2%)
9	2.02	40.0	15.0	14.0(?)	16.4(9%)	13.0(-13%)	14.0(-7%)
10	2.08	—	15.2	14.2(-7%)	痙攣		

## 6. 「テバイン」

「テバイン」ハ0.5乃至1.0mgニテハ「カルシウム」量ニ作用セズ。2.5乃至5.0mgニテ著明ナラザルモ増量セシメ、該作用ハ注射後30分ニ於テ著明ニ現レ1時間後モ持續スルアリ。7.5乃至10.0mgニ於テハ該増加作用ハ1時間ニモ及ビ、漸次減少ニ移行ス(第6表参照)。

第 6 表 「テバイン」ノ正常家兔血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兔 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射前	注射後 30分	1時間	3時間	5時間
1	1.95	0.5	13.2	13.2( )	13.0( )	12.0(-9%)	12.6(-5%)
2	2.35	—	14.4	14.4( )	14.2( )	14.4( )	13.8(-4%)
3	2.08	1.0	13.3	13.3( )	11.5(-14%)	11.2(-16%)	10.6(-20%)
4	1.64	—	13.3	—	13.1( )	12.8(-4%)	—
5	1.82	2.5	13.5	13.7( )	14.1(4%)	13.2(-3%)	13.2(-3%)
6	2.19	5.0	13.1	13.6(3%)	12.8(-2%)	12.2(-7%)	11.2(-15%)
7	2.30	—	12.2	13.6(11%)	12.8(5%)	12.0( )	11.2(-8%)
8	2.15	7.5	14.4	15.4(7%)	16.6(15%)	13.8(-4%)	12.6(-13%)
9	2.72	10.0	13.9	16.7(20%)	15.8(13%)	13.5(-3%)	12.1(-13%)
10	2.28	—	14.4	15.6(8%)	15.2(6%)	14.4( )	13.8(-4%)

## 7. 「カフェイン」

余ハ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ヲ用ヒシガ、1mgニ於テハ作用著明ナラズ。5.0乃至30.0mgニテハ注射後30分ニシテ「カルシウム」量ヲ稍々増加セシム。50.0乃至100.0mg或ハ200.0mgニ於テハ該持續作用ハ約1時間ナリ(第7表参照)。

第7表 「カフェイン」ノ正常家兎血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兎 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射後 注射前	30分	1時間	3時間	5時間
1	2.50	1.0	13.9	15.1( )	15.1( )	13.8(-7%)	14.4(-3%)
2	2.40	—	15.8	16.0( )	15.4(-3%)	15.8( )	15.2(-4%)
3	2.79	5.0	13.4	13.7( )	13.4( )	12.6(-6%)	13.6( )
4	2.00	—	13.8	14.0( )	13.8( )	12.8(-7%)	13.2(-4%)
5	2.03	10.0	14.0	14.6( 4%)	13.7( )	13.2(-6%)	12.8(-9%)
6	2.55	—	13.4	13.9( 4%)	13.4( )	13.2( )	13.0(-3%)
7	1.73	30.0	13.0	13.4( 3%)	12.6(-7%)	12.2(-7%)	12.2(-7%)
8	1.90	—	12.4	13.0( 5%)	12.4( )	12.0(-3%)	12.2( )
9	1.79	50.0	13.4	14.0( 5%)	13.6( )	13.0(-3%)	12.8(-5%)
10	2.68	—	14.0	14.8( 5%)	14.5( 4%)	13.8( )	13.5(-4%)
11	3.09	100.0	15.6	16.0( 3%)	16.2( 4%)	15.6( )	15.0(-4%)
12	2.73	—	14.0	14.4( 3%)	14.1( )	13.8( )	14.0( )
13	2.35	200.0	15.2	16.0( 5%)	15.8( 4%)	15.4( )	15.0( )
14	2.15	—	14.4	14.8( 3%)	14.8( 3%)	14.4( )	14.2( )

8. 「アンチピリン」

「アンチピリン」ハ50.0 mgニ於テハ著明ノ作用ナキモ, 100.0 mgヨリ 1000.0 mgニ至ル迄何レノ用量ニ於テモ「カルシウム」量ヲ減少セシメ, 5時間後ニ於テモ尙ホ恢復セザルモノアリキ(第8表参照).

第8表 「アンチピリン」ノ正常家兎血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兎 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射後 注射前	30分	1時間	3時間	5時間
1	2.11	0.05	11.6	11.5( )	11.2(-4%)	11.0(-5%)	11.0(-5%)
2	1.95	—	11.6	11.2(-4%)	11.6( )	11.8( )	11.2(-4%)
3	1.95	0.1	14.0	14.0( )	13.8( )	14.2( )	13.4(-4%)
4	1.92	—	14.0	13.8( )	13.7( )	13.4(-4%)	12.8(-9%)
5	1.98	0.25	13.4	13.2( )	13.0(-3%)	13.2( )	12.6(-6%)
6	1.76	—	12.4	12.0(-3%)	12.0(-3%)	12.2( )	12.0(-3%)
7	1.93	0.5	12.9	10.7(-17%)	10.6(-18%)	10.8(-16%)	10.8(-16%)
8	1.91	—	13.5	12.6(-7%)	13.0(-4%)	13.4( )	13.4( )
9	1.83	1.0	13.2	12.9( )	12.1(-8%)	11.8(-11%)	11.6(-12%)
10	1.94	—	12.5	12.2( )	12.6( )	死	

B. 内臓神経切断家兎或ハ「ヨヒンピン」前處置家兎ニ於ケル實驗

余ハ既ニ諸種痙攣毒ノ家兎血中「カルシウム」量ニ及ボス作用ヲ檢シ, 痙攣毒ニハ該作用ニ於テ2様ノ群ノ存在スルヲ知レリ. 茲ニ於テ余ハ更ニ兩側ノ内臓神経ヲ切断セル家兎又ハ「ヨヒ

ンビン]前處置家兔ニ就テ同様ノ實驗ヲ遂行セリ。蓋シ北山<sup>18)</sup>或ハ小田<sup>19)</sup>ハ「カルシウム」代謝ニ於テハ交感神經殊ニ内臟神經ガ重大ナル役割ヲ有スト發表セルヲ以テナリ。

### 1. 對照實驗「ヨヒンビン」

「ヨヒンビン」ノ家兔血中「カルシウム」量ニ及ボス影響ニ就テハ既ニ赤松<sup>20)</sup>ノ發表アリ。氏ニ依レバ少量ハ「カルシウム」量ヲ増加シ、大量ハ之ヲ減少セシムト。余ハ之ヲ追試シタルニ聊カ異ル所アリ。即チ「ヨヒンビン」ノ 0.5 mg ハ「カルシウム」量ニ作用セズ、而シテ 1.0 mg ニ於テハ「カルシウム」量ヲ減少セシメ、注射時 3 時間ニシテ「カルシウム」量ハ最低ニ達シ、5 時間目ニハ恢復セリ。2.0 ヨリ 10.0 mg ニ至ル各量ニ於テモ何レモ減少作用ヲ見タリ。即チ少量ヨリ大量ニ至ル迄何レモ「カルシウム」量ヲ減少セシムル結果ヲ得タリ(第 9 表參照)。

第 9 表 「ヨヒンビン」ノ家兔血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兔 Nr.	體 重 kg	用 量 mg	血清「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
			注射前	注射後 30 分	1 時間	3 時間	5 時間
1	2.53	1.0	14.2	14.0( )	13.6(-4%)	13.4(-6%)	13.8(-3%)
2	2.20	—	11.9	11.7( )	11.4(-4%)	10.4(-13%)	12.0( )
3	1.98	—	11.6	11.5( )	11.0(-5%)	11.0(-5%)	11.9( )

### 2. 「ピクロトキシシン」

#### a) 兩側内臟神經切斷家兔ニ於ケル實驗

4 例中 1 例ニ於テノミ「ピクロトキシシン」1.0 mg 注射後 1 時間ニシテ「カルシウム」量ハ減少シ、後 3 時間作用持續セシモ、他ノ 3 例ニ於テハ何レモ誤差内ノ變動ヲ示スノミナリキ(第 10 表參照)。

#### b) 「ヨヒンビン」前處置家兔ニ於ケル實驗

先ヅ「ヨヒンビン」2.0 mg ヲ注射シ、後 15 分ニシテ「ピクロトキシシン」1.0 mg ヲ注射セシガ「カルシウム」量ハ 30 分ニシテ増シ、1 時間目ニハ恢復シ後減少セリ(第 10 表參照)。

即チ a) 及ビ b) ノ成績ハ正常家兔ニ於テハ見得ザル成績ニシテ、先ニ認メタル「ピクロトキシシン」ノ血清「カルシウム」ニ對スル作用ハ内臟神經切斷又ハ「ヨヒンビン」作用後ニハ殆ド發現セザルヲ見ル。

本實驗ニヨリ内臟神經切斷及ビ「ヨヒンビン」前處置ハ何レモ「ピクロトキシシン」ノ「カルシウム」量ニ對シ殆ド同様ノ影響ヲ與ヘシヲ以テ、以下内臟神經ヲ切斷セル家兔ニ於ケル實驗ヲ略シ、専ラ「ヨヒンビン」前處置家兔ニ於テ實驗ヲ行ヒタリ。

### 3. 「サントゾール」

「ヨヒンビン」2.0 mg 注射後 15 分ニシテ「サントゾール」300.0 mg ヲ注射セシニ、正常家兔

ニ於テハ注射後30分ニシテ既ニ「カルシウム」量ハ3%, 1時間後ニハ6%内外ノ減少ヲ來タシタルニ, 本實驗ニ於テハ3時間目ニ於テモ尙ホ「カルシウム」量ニ著變ヲ起サザリキ(第10表參照).

第10表 内臟神經切斷家兎及ビ「ヨヒンビン」前處置家兎ニ於ケル「ピクロトキシ」及ビ「サントゾール」ノ影響

家兎 Nr.	體重 kg	前處置方法	用 量 mg	血清「カルシウム」量(mg%) 並ニ其ノ増減率				
				注射前	30分	1時間	3時間	5時間
1	2.50	内臟神經切斷家兎	Pic. 1.0	13.2	13.1( )	13.4( )	13.2( )	13.2( )
2	2.35	—	—	13.8	14.0( )	13.8( )		
3	2.85	—	—	15.0	15.0( )	15.2( )		
4	2.28	—	—	17.0	16.6(-2%)	15.8(-7%)	16.4(-4%)	16.8( )
5	1.95	*Y. 2.0	—	14.1	15.0(6%)	14.2( )	13.5(-4%)	12.0(-15%)
6	2.25	—	—	12.3	14.0(14%)	13.5(9%)	13.4(9%)	12.0( )
7	2.25	—	Sant. 300.0	10.7	10.9( )	10.8( )	11.2(5%)	10.3(-4%)
8	1.87	—	—	13.4	13.5( )	13.5( )	13.6( )	12.8(-5%)

備考: Pic.=「ピクロトキシ」, Sant.=「サントゾール」及ビ Y.=「ヨヒンビン」

#### 4. 「ストリヒニン」

「ヨヒンビン」2.0 mg 注射後15分ニシテ0.3 mgノ「ストリヒニン」ヲ注射セシニ, 「カルシウム」量ノ變化ハ正常家兎ニ於ケル實驗成績ト略ボ同様ノ結果ヲ示セリ. 即チ注射後30分ニシテ「カルシウム」量ノ増加ヲ見, 其ノ後漸次減少シ, 3時間目ニハ對照ヨリ稍々減少セリ(第11表參照).

#### 5. 「コ デ イ ン」

「ヨヒンビン」1.0 mg 又ハ2.0 mg 注射後15分ニシテ磷酸「コデイン」10.0 mg ヲ注射セシガ, 本實驗モ「ストリヒニン」ニ於ケルト同様ニ「カルシウム」量ノ增量作用ノ變化ヲ見ザリキ(第11表參照).

#### 6. 「カ フ エ イ ン」

「ヨヒンビン」1.0乃至2.0 mg 注射後15分ニシテ安息香酸「ナトリウムカフェイン」100.0乃至200.0 mg ヲ注射セシニ, 正常家兎ニ於テハ注射後1時間モ「カルシウム」量ノ増加作用ノ發現スルニ拘ラズ, 本實驗ニ於テハ30分後ニハ增量作用發現スルモ, 稍々輕度ニシテ, 且既ニ1時間目ニハ恢復シ, 後減少ニ向ヘリ(第11表參照).

#### 7. 「ア ン チ ビ リ ン」

「ヨヒンビン」1.0乃至2.0 mg 注射後15分ニシテ「アンチピリン」500.0 mg ヲ注射セシニ, 正

常家兔ニ於ケルト同様ノ減少作用ヲ呈シタリ。即チ注射後30分ニシテ既ニ「カルシウム」量ハ減少シ、5時間後ニ於テモ尙ホ恢復セザリキ(第11表参照)。

第11表 「ストリヒニン」, 「コデイン」, 「カフェイン」及ビ「アンチピリン」ノ「ヨヒンビン」前處置家兔血清「カルシウム」量ニ及ボス影響

家兔 Nr.	體重 kg	前處置方法 mg	用 量 mg	「カルシウム」量 (mg%) 並ニ其ノ増減率				
				注射前	30分	1時間	3時間	5時間
1	2.93	Y. 2.0	Stry. 0.3	12.8	14.0( 9%)	13.6( 6%)	13.2( 3%)	12.8( )
2	2.58	—	—	15.6	16.6( 6%)	16.0( 3%)	14.0(-10%)	14.2(-9%)
3	2.25	—	—	16.2	18.0( 11%)	17.0( 5%)	16.0( )	15.6( )
4	2.60	Y. 1.0	Cod. 10.0	13.0	13.5( 4%)	13.5( 4%)	12.4(-5%)	12.8( )
5	2.85	Y. 2.0	—	13.2	14.4( 9%)	12.3(-7%)	12.6(-5%)	12.6(-5%)
6	2.08	Y. 2.0	Caf. 100.0	12.0	12.6( 5%)	11.4(-5%)	11.6(-3%)	11.6(-3%)
7	2.50	—	200.0	15.6	16.1( 3%)	15.6( )	14.0( 10%)	13.0(-17%)
8	1.98	Y. 1.0	Ant. 500.0	13.2	11.9(-10%)	11.8(-11%)	11.6(-12%)	1.8(-18%)
9	2.63	Y. 2.0	—	14.0	12.8(-9%)	12.5(-11%)	12.4(-11%)	11.6(-17%)

備考: Y. = 「ヨヒンビン」, Stry. = 「ストリヒニン」, Cod. = 「コデイン」,  
Caf. = 「カフェイン」及ビ Ant. = 「アンチピリン」

### 總括並ニ考按

1. 「ピクロトキシン」並ニ「サントゾール」ハ痙攣ヲ起サザル量ニ於テ、何レモ家兔血清「カルシウム」量ニ對シ減少ノ作用シ、此作用ハ内臓神經切斷後或ハ交感神經ノ末端ヲ選擇ノニ麻痺スル「ヨヒンビン」ヲ以テ前處置セル時ハ殆ド全ク抑制セラレ、或ハ轉向セラルルヲ見タリ。

以上ノ成績ニ依リ、余ハ之等兩毒ハ「カルシウム」代謝ニ對シ中樞性ニ作用シ、内臓神經ヲ介シテ末梢部交感神經ヲ興奮セシメ、其ノ結果「カルシウムイオン」ハ該神經支配部ニ移動シ、以テ血中「カルシウム」量ヲ減少セシメタルニ非ズヤト思惟ス。

H. Meyer<sup>21)</sup> ガ温中樞ハ交感神經系ニ、而シテ冷中樞ハ副交感神經系ニ屬シ、痙攣毒「ピクロトキシン」, 「サントゾール」等ノ如キ痙攣毒ガ體温下降作用ヲ有スルハ恐ラク副交感神經ニ屬スル冷中樞ヲ刺激興奮セシムル爲メナラント提唱セシ以來一般ノ信ズル所ナリシモ、1928年 Rosenthal, Licht u. Lauterbach<sup>6)</sup> ガ之等痙攣毒ノ血糖ニ及ボス作用ヲ研究シ、其ノ過血糖作用ハ交感神經末端麻痺作用ヲ有スル「エルゴタミン」ニヨリ完全ニ抑制セラルルコトヲ證明セシ以來、Licht<sup>22)</sup>, Fujii<sup>23)</sup> 並ニ藤野<sup>7)</sup> 等ハ種々ノ實驗ニ於テ之等痙攣毒ノ純副交感神經毒ニ非ズシテ寧ろ交感神經ニ作用スル事ヲ明カニセリ。是レ余ノ實驗成績ト興味アル一致ナリトス。

2. 以上ニ反シ、「ストリヒニン」, 「テバイン」及ビ「コデイン」ノ3物質ハ痙攣ヲ起サザル量ニ於テ何レモ血中「カルシウム」量ヲ増加セシム。之等ノ作用ハ「ヨヒンビン」ノ前處置ニヨリテ

何等ノ影響ヲ受クル所無シ。由來「ストリヒニン」ハ主トシテ脊髓ノ反射興奮性ヲ高メル物質トシテ知ラルルモ、尙ホソレヨリ上位ノ中樞ヲモ興奮セシムルモノナリ。之等ノ事實ヨリシテ恐ラク「ストリヒニン」ハ夫等中樞ヲ刺戟興奮セシメ、該興奮部位ヨリ血液中ニ「カルシウムイオン」ヲ移行セシメ以テ血中「カルシウム」量ヲ増加セシメタルモノナラン。而モ該中樞ハ「ヨヒンビン」トノ關係ヨリ恐ラク交感神経性ニ非ルベシ。尙ホ「テバイン」竝ニ「コデイン」ハ共ニ阿片中ニ含マルル「アルカロイド」ニシテ、其ノ化學構造式モ Dehydrodimethylmorphin 竝ニ Methylmorphin ナレドモ、麻醉作用ハ遙ニ「モルヒン」ヨリ弱ク、寧口痙攣毒ト稱セラレ、其ノ作用法ハ反射興奮性ヲ高メ以テ痙攣ヲ起スモノニシテ「ストリヒニン」様ナリ。恐ラク「カルシウム」代謝ニ對シテモ同様ノ作用機轉ヲ有スルモノナルベシ。

3. 「カフエイン」ハ痙攣ヲ起サザル量ニ於テ血中「カルシウム」量ヲ増加セシム。而シテ「ヨヒンビン」ノ前處置ニヨリ該増加作用ハ輕度トナリ持續時間著シク短縮セラレ。

本物質ハ中樞性交感神経毒ニシテ溫中樞ヲ刺戟興奮セシメ體溫ヲ上昇セシメ、又糖中樞ヲ興奮セシメテ血糖ヲ増加セシム。本成績ヨリ觀察スルモ、本物質ハ「カルシウム」代謝ニ對シテ恐ラク中樞性交感神経部位ヲ侵襲シ、内臓神経ヲ介シテ、血中「カルシウム」量ニ影響スルモノノ如シ。而シテ「ヨヒンビン」ノ前處置ニ依リ完全ニ抑制セラレザル點ヨリ一部ハ「ストリヒニン」様ニモ作用スルモノナラン。

茲ニ於テ余ハ一提言ヲナサン。即チ先ノ「ピクロトキシシン」竝ニ「サントゾール」及ビ本實驗「カフエイン」トノ關係ヨリシテ「カルシウム」代謝ニ於テモ交感神経ニハ一ハ血中「カルシウム」量ヲ減少セシメ、一ハソレヲ増加セシムル2様ノ機能ヲ司ル纖維ノ存在ヲ考ヘシム。

4. 「アンチピリン」ハ痙攣ヲ起サザル量ニ於テ血中「カルシウム」量ヲ減少セシムルコト恰モ「ピクロトキシシン」ノ如キモ、「ヨヒンビン」ニヨリ影響サレザル點ニ於テ差異アリ。從ツテ其ノ作用法ニモ相違アルモノト考ヘラル。余ノ實驗ハ之ヲ決定スルニハ不十分ニシテ、尙ホ今後ノ研究ニ俟ツベキモノナリ。

## 結 論

1. 家兎ニ痙攣作用ヲ呈スル諸種ノ藥物ノ家兎血中「カルシウム」量ニ對スル作用ニハ、一ハ之ヲ減少セシメ、一ハ之ヲ増加セシムル2様ノ群アリ。而シテ「ピクロトキシシン」、「サントゾール」及ビ「アンチピリン」ハ前者ニ屬シ、「ストリヒニン」、「テバイン」、「コデイン」及ビ「カフエイン」ハ後者ニ屬ス。

2. 夫等血中「カルシウム」量ヲ減少セシムル諸藥ノ中ニ於テ、兩側内臓神経切斷或ハ交感神経末端ヲ選擇的ニ麻痺スル「ヨヒンビン」前處置ニヨリ該作用ハ一ハ抑制或ハ轉向セララルニ拘ラズ一ハ何ノ影響ヲモ蒙ラズ。即チ「ピクロトキシシン」及ビ「サントゾール」ハ前者ニ屬シ、「アンチピリン」ハ後者ニ屬ス。

3. 同様ニ血中「カルシウム」量増加作用ヲ有スル藥物ノ中ニモ、「ヨヒンピン」ノ前處置ヨリ該増加作用ハ一ハ抑制セラレ、他ハ影響ヲ蒙ラズ。而シテ「カフェイン」ハ前者ニ屬シ、「ストリヒニン」、「テバイン」及ビ「コデイン」ハ後者ニ屬ス。

(昭和8年4月第7回日本藥理學會ニ於テ本論文要旨ヲ發表セリ)。

## 文 獻

- 1) *Mond u. Netter*, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 212, S. 558, 1926.      2) *Zondek*, Deutsch, med. W. schr. Nr. 50, S. 1520, 1921.      3) *Billigheimer*, Klin. W. schr. Nr. 6, S. 256, 1922.      4) 阿南, 長崎醫學會雜誌, 第5號, 第6頁, 昭和2年.      5) 阿南, 同上, 第70頁.      6) *Rosenthal, Licht u. Lauterbach*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 106, S. 233, 1925.      7) 藤野, 岡醫雜, 第474號, 第1514頁, 昭和5年.      8) *Hasama*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 153, S. 291, 1930.      9) *Cioetta u. Thomann*, Ebenda Bd. 103, S. 260, 1924.      10) *Glaser*, Klin. W. schr. S. 1492, 1924.      11) *To'masson*, Ebenda S. 2055.      12) *Cioetta u. Brauchli*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 111, S. 254, 1926.      13) *Brauchli u. Schnider*, Ebenda Bd. 119, S. 240, 1927.      14) *Demole*, Ebenda Bd. 120, S. 229, 1927.      15) 篠崎, 岡醫雜, 第501號, 第2654頁, 昭和6年.      16) *de Waard*, Bioch. Zeitschr. Bd. 97, S. 116, 1919.      17) 井上, 醫事新聞, 第1096號, 大正11年.      18) 北山, 岡醫雜, 第444號, 第1頁, 昭和2年.      19) 小田, 實驗藥物學雜誌, 第1卷, 第218頁, 昭和2年.      20) 赤松, 岡醫雜, 第515號, 第3047頁, 昭和7年.      21) *H. Meyer*, Verhandl. d. deutsch. Cong. f. inn. Med. Bd. 30, S. 15, 1925.      22) *Licht*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 121, S. 320, 1927.      23) *Fujii*, Ebenda Bd. 133, S. 242, 1928.

