

「デギタリス」類藥物（「ストロファンチン」 及ビ「デギフォリン」）ノ慣習性ニ就キテ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

宇 都 宮 博 章

「デギタリス」類藥物ノ慣習性ノ有無ニ關シテハ、其研究甚妙キモ、既ニ疾ク Heide¹⁾ ハ「ヘレボレイン」及ビ不純ナル「デギタリン」ヲ犬及ビ家兔ニ與ヘテ實驗セル結果、夫レ等ノ物質ニ對シテ中樞神經系ノミナラズ、心臟モ亦慣習スベキモノナルコトヲ論ゼリ。其後 Fränkel²⁾ ハ「デギタリン」ノ一定量ヲ一定ノ間隔ヲ置キテ皮下ニ反覆注射シ、92日間著シキ中毒症狀ナクシテ堪ヘ得タル猫ニ、1/5 丈増量シテ引續キ注射シタルニ猫ハ間モナク強キ中毒症狀ヲ起スコトヲ認メ、心臟ノ「デギタリン」ニ對スル慣習性ヲ否定シ、Heideノ說ヲ駁セリ。今 Fränkelノ成績ヲ詳細ニ觀察スルニ、「デギタリン」ノ致死量ハ猫ノ體重1kgニ對シ0.48mgニシテ、氏ハ猫ガ2.0mg（對體重1kg）ノ92日間ノ反覆注射ニ堪ヘ得タル結果ヲ、該物質ノ蓄積性ノ弱キコトノミニ歸セルモ、之ヲ他方ヨリ推考スレバ、此事實ハ既ニ猫ガ「デギタリン」ノ該量ノ長時ノ連用ニヨリテ夫レニ慣習シタルノ結果トモ見做スヲ得ベク、此場合ノ「デギタリン」ノ慣習度ハ恰度蓄積度ト相平行シ、互ニ相消殺セル爲ニシテ、氏ノ實驗ノ如キ増量ノ場合ハ、假令少量ナリト雖モ、蓄積度ガ慣習度ヲ凌駕スルニ至リ、爲ニ中毒症狀ヲ呈シタルモノトモ考ヘ得ラザルニ非ズ。故ニ氏ノ如キ簡單ナル實驗成績ノミヲ以テシテハ、未ダ此問題ヲ否定スルニ足ラザルベシ。

周知ノ如ク、「デギタリス」類藥物ノ蓄積性ハ其通有性トモ謂ヒ得ベキヲ以テ、若シ Heideノ說ノ如ク、本物質ガ慣習性ヲモ併有スルモノトセバ、連用ニ當リ、相互ニ幾分カ消殺セル結果トナリ、從ツテ臨牀上ニモ兩面ヨリノ留意ヲ要スベク、甚ダ重要トナル理ナリ。余ハカカル臨牀上重要ナル着眼點ヨリ本實驗ヲ思ヒ立ち、「デギタリス」類藥物ノ代表トシテ「ストロファンチン、メルク」及ビ「デギフォリン、チバ」ヲ選ビ、之ニ對スル慣習性ノ有無ヲ檢セント企テタリ。

「モルフィン」ニ慣習スル原因ニ關シ、Faust³⁾ ハ連續シテ「モルフィン」ヲ與ヘタル犬ノ糞便中ヨリ再ビ檢出シ得ル量ノ次第ニ減ルヲ認メ、之ニ據リ其原因ハ主トシテ連用ニ際シ漸次體中ニ於ケル之ガ分解能力ノ増進スルガ爲ナリト謂ヘリ。其後 Rabsamen⁴⁾ ノ實驗ニ據レバ、慣習セル際ハ分解能力ノ増進ハ之ヲ認ムルモ、併シ他面麻醉及ビ其他ノ中毒症狀ヲ起サザル場合ニモ注射後一定時ノ間ハ、體中ニ於テ不分解ノ「モルフィン」ノ一定量ヲ證明スルヲ得、而モ其量タルヤ慣習セザル動物ニ對シテハ、重キ中毒症狀ヲ惹起セシムルニ足ルト。此事實ヨリ慣習スルニハ分解能力増進ノ他亦慣習動物ノ細胞ノ感受性ノ減退ヲモ假定セザ

ルベガラズ。此ノ Rubsumen ノ説ハ更ニ其後 Egmond⁵⁾、田村⁶⁾、高柳⁷⁾氏等ニヨリテ確證セラルルニ至レリ。

然ルニ「デギタリス」類藥物ニアリテハ、普ク知ラレタルガ如ク、其吸收後再ビ排泄物中ニ發見セラレタルコトナキヲ以テ、其解毒ハ侵襲部組織内ニ於ケル毒物ノ分解竝ニ體內ニ於ケル分配状態ノ變化ニ歸スベキモノト考ヘザル可カラザル現状ニ在ルガ故ニ、「モルフィン」ノ如ク排泄物中ヨリ其分解セザル部分ヲ測定シ、其分解能力ガ慣習ニヨリテ増加スルヤ否ヤヲ測定スルヲ得ズ。加之現今ニ於テハ未ダ豫メ作用セシメタル「デギタリス」類有效成分ヲ、侵襲部臓器中ヨリ化學的ニ抽出シ、其不變化ノ存在ヲ決定スルノ域ニ達セズ。然レドモ事實ニ於テ、致死量以下ヲ與ヘタル際ハ早晩解毒起ルヲ以テ、反覆投與ニヨリテ、細胞ノ分解機能ノ上達ニ依リ其毒物ノ分解度次第ニ大トナルハ洞察スルニ難カラズ。又「デギタリス」類ト雖モ等シク化學的刺戟物タル以上ハ、其程度ノ差コソアレ、矢張り「モルフィン」ニ對スル如ク、之等ニ對スル細胞ノ感受性次第ニ減退スベキハ當然ノ理ナリ。唯此「デギタリス」類ノ慣習現象研究ニ當リ最モ考慮スベキハ本劑連續應用ノ際ニハ蓄積作用ガ慣習性ヲ掩蔽スルコトナリ。故ニ余ハ蓄積作用ニヨリテ動物ガ益々衰弱シ行カザルガ如キ分量ヲ限度トシテ、比較的大量ヲ動物ニ反覆注射シ、之ガ研究ヲ遂行セント企テタリ。又從來此種ノ研究ニハ、比較的大量ヲ隔日ニ注射スルモノト、漸次ニ分量ヲ増加シ行キ死ニ至ランムルモノトアレドモ、何レモ最後ノ毒性測定ニ當リテハ、特ニ意ヲ用ヒテ前述ノ蓄積作用ヲ除外スルノ方法ヲ執レルモノヲ觀ズ。余ハ之ニ鑑ミ、下記ノ如キ前處置ヲ加ヘタル動物ヲ最後ノ注射時ヨリ 48 時間ヲ經テ、最小致死量ヲ索ムルトコニヨリテ、之ガ同一藥物ニ對スル抵抗ノ増加即チ其慣習性ヲ測定セリ。

又此機會ニ於テ、先述ノ如キ藥物學上同一類ニ屬セシメラレ、唯僅ニ作用ノ速度、蓄積度等ニ於テノミ異ルト稱セラルルニ物質ガ、慣習性ニ於テ互ニ特異性ヲ示スヤ否ヤヲモ檢セリ。

實 驗 方 法

試驗動物トシテハ、余ノ前實驗⁸⁾ニ鑑ミ、比較的蓄積作用ノ輕度ナル「マウス」ヲ使用セリ。之ヲ使用スル時ハ尙ホ其他甚ダ多數ノ類似條件ニアルモノヲ蒐集シテ平行試驗ヲ施行スルニ便ナリ。

余ガ實驗ハ次ノ如キ順序ニ行ハレタリ。下記一定條件ノ下ニ飼育セル「マウス」ノ皮下ニ上記ニ物質ヲ注射スルコトニヨリテ、先ヅ夫レ等ノ致死量ヲ索メ、次ニ夫レ等致死量ノ 1/2 量ヲ隔日ニ反覆注射ス。斯ク處置セル「マウス」ニ就キテ約 1 箇月、2 箇月、3 箇月後更ニ夫レ等ニ物質ニ對スル致死量ヲ測定シ、上記ノ前處置ニヨリテ起レル致死量ノ移動ヲ知ル。然レドモ、動物ノ抵抗力ハ新陳代謝ト共ニ季節ニヨリテ動搖スルヲ以テ、致死量測定ノ場合ハ、總テ同時ニ前處置ヲ施サザル「マウス」ノ致死量ヲモ計リテ、「マウス」ノ致死量ノ季節的變動ヲ控除シ、前處置ニ基ク眞ノ移動ヲ知ラントセリ。而シテ此ノ眞ノ致死量移動ヨリ「マウス」ノ等ニ物質ニ對スル慣習性ノ有無及ビ程度ヲ推測セント試ミタリ。

藥物ハ總テ皮下ニ應用セリ。「マウス」ハ同時ニ購入シ、實驗前一定時及ビ實驗中ハ可及的同一條件ノ下ニ

飼育セリ。殊ニ實驗中ハ性別ニ飼育セリ。且成績ノ亂搖ヲ避ケンガ爲メ、「ストロファンチン」ニハ雌性ノミヲ、「ヂギフォリン」ノ際ハ雄性ノミヲ使用セリ。溶解液トシテハ「ストロファンチン」ノ際ハ生理的食鹽水ヲ使用シ、前處置トシテ反復注射ノ際ハ4日毎ニ製シタル2萬倍溶液ヲ。致死量檢定ノ際ハ效力ノ變動ヲ避クルタメ毎使用時新ニ調製セル1萬倍溶液ヲ使用シタリ。「ヂギフォリン」ノ場合ハソノ注射液ヲ其儘使用セリ。

第1章 「マウス」ニ於ケル「ヂギタリス」類ニ對スル慣習試驗

1. 「ストロファンチン」及ビ「ヂギフォリン」ノ

「マウス」ニ對スル致死量ノ檢索 (4月30日實驗)

前述ノ如ク、動物ノ藥物ニ對スル抵抗力ハ季節ニヨリテ異ルガ故ニ、余ハ先ヅ此季節ニ於ケル致死量ヲ知ランカ爲、4月30日鼠記ノ如キ1萬倍「ストロファンチン」液及ビ「ヂギフォリン」注射液ノ種々ノ量ヲ、前述ノ條件ヲ具備セル多數ノ「マウス」ニ注射シ、ソノ最小致死量ヲ檢索セリ。而シテ第1表A、Bニ示サガ如キ成績ヲ得タリ。

之ニ據レバ「ストロファンチン」ノ「マウス」ニ對スル最小致死量ハ、皮下應用ノ際ハ、其體重1gニ對シ0.0013mgニ相當スルヲ知ル。而シテ「ヂギフォリン」ノ最小致死量ハ、同條件ニ於テ、體重1gニ對シテ0.026ccニ相當ス。

余ガ前⁸⁾ニ施行セル實驗ニテハ、3月初旬ニ於テハ「マウス」ニ對スル「ヂギフォリン」注射液ノ致死量ハ、其體重1gニ對シ0.017ccナリシヲ觀レバ、「マウス」ニ對スル本劑ノ致死量モ、季節ニヨリテ著シク亂搖シ暖期ニ向フニ從ヒテ「マウス」ハ抵抗ヲ増大スルコトヲ知ル。

第1表 A. 「ストロファンチン」致死量檢索

實驗 番號	「マウス」ノ體 重(g)及ビ性	體重1gニ對 スル注射量 (mg)	1萬倍溶液 全注射量 (cc)	結 果	致死ノ場合 ノ所要時間 (分)	摘 要
1	17.0 ♀	0.002	0.34	死	42	20分後ヨリ苦悶シ始ム
2	15.0 "	0.001	0.15	生存		呼吸速迫シ、苦悶ノ狀アルモ死セズ、1時間後ヨリ次第ニ恢復
3	16.0 "	0.0015	0.24	死	53	實驗1ト略同様
4	10.0 "	"	0.15	死	20	動物若キ爲カ反應著シク強シ
5	15.0 "	0.0012	0.18	生存		實驗2ト略同様
6	15.5 "	"	0.19	生存		同上
7	16.5 "	"	0.2	死	36	實驗1ト略同様
8	12.5 "	0.0013	0.16	死	47	同上
9	13.0 "	"	0.17	生存		實驗2ト略同様
10	11.0 "	"	0.14	死	48	實驗1ト略同様

第 1 表 B. 「ヂギフオリン」致死量検査

實驗 番號	「マウス」ノ體 重(g) 及 び 性	體重 1g = 對 スル 注射量 (cc)	全 注 射 量 (cc)	結 果	致死所要 時 間	摘 要	
1	15.0 公	0.02	0.3	生存		注射後幾何モナク動物ハ呼吸速迫 スルモ、數時間後ヨリ緩徐トナリ、 疾メルガ如キモ數日後ニ至ル迄死 セズ	
2	" "	"	"	生存			
3	" "	"	"	生存			
4	14.5 "	0.022	0.32	生存			
5	16.0 "	"	0.35	生存			
6	15.0 "	"	0.33	生存			
7	" "	0.024	0.36	死	翌朝迄ニ		上記ノ症候強シ
8	" "	"	"	生存			
9	14.0 "	"	0.34	生存			
10	" "	0.026	0.36	死	翌朝迄ニ		
11	12.0 "	"	0.31	生存			
12	13.5 "	"	0.34	死	翌朝迄ニ		

2. 反覆注射ニヨル前處置 (自5月1日至7月28日)

余ガ業ニ「ヂギタリン」類藥物ノ蓄積性研究ノ際報告セルガ如ク、「ヂギフオリン」ノ蓄積性ハ「ヂギタリン」ノ夫レト略類似シ、「ストロファンチン」ヨリハ強キモ、「マウス」ハ其最小致死量ノ半量ノ反覆注射ニ頗ル長ク堪ヘ得タリ。加之既記ノ如ク、Fränkel²⁾ノ實驗ニ就テ觀ルモ、「ヂギタリン」ト略同様ノ蓄積性ヲ有スル「ヂギタリン」ハ、比較的蓄積性强シト稱セラルル猫⁵⁾ニ於テスラ、其致死量ノ殆ド半量ニ近キ量 0.2 mg ノ 92 日間ノ連用ニ堪ヘ得タルコトヲ知ル。

之等ノ事實ニ據レバ、「マウス」ハ「ヂギフオリン」及ビ「ストロファンチン」ノ夫レニ對スル致死量ノ半量ノ連用ニ堪ヘ得ルコト想像シ得ルヲ以テ、余ハ前章ニ於テ得タル該二物質ノ最小致死量ノ各半量ヲ、既記ノ條件ノ下ニアル多數ノ「マウス」ニ隔日即チ約 48 時間ノ間歇ヲ以テ反覆注射シ、該動物ヲシテ上記二物質ニ慣習セシメント試ミタリ。注射回数ハ上記二物質ノ各場合共ニ、實驗動物總數ノ内 1/3 ハ 15 回 (1 箇月)、他ノ 1/3 ハ 30 回 (2 箇月)、残りノ 1/3 ハ 45 回 (3 箇月) ニ及ベリ。斯ル處置ヲ反覆セル「マウス」ニ就キテ、一般狀態及ビ平均體重ノ増減等ヲ觀察セリ (第 2 表參照)。

然ルニ第 2 表 A. ニ於テ見得ルガ如ク、「ストロファンチン」ノ場合ニアリテハ、動物ハ注射後數分ニシテ、呼吸速迫苦悶ノ狀ヲ呈スルモ、約 1 時間後ヨリ次第ニ恢復スルガ如ク食慾ノ減退モ著シカラズ。其平均體重ニ就キテ觀察スルニ、本物質注射着手ニヨリテ、唯僅ニ減退セル體重ハ、數日後既ニ着手前ノ體重ヲ超ユルニ至リ、其後モ漸次増量シ、動物ハ殆ド普通ノ成長ヲ續ケ得ルガ如シ。而シテ注射回数ヲ加フルニ從ヒ、注射後ノ一般狀態ノ障碍セラルルコト漸次ニ輕度ナルガ如シ。

第 2 表 A. 「ストロファンチン」ノ連續注射

注射日附	動物頭數	動物ノ平均 體重 (g)	注射日附	動物頭數	動物ノ平均 體重 (g)	注射日附	動物頭數	動物ノ平均 體重 (g)
1. V.	42	14.2	31. V.	24	14.6	30. VI.	9	14.7
3. "	41	14.0	2. VI.	"	14.3	2. VII.	8	15.0
5. "	39	14.2	4. "	"	13.9	4. "	"	14.9
7. "	"	14.1	6. "	23	14.4	6. "	"	15.3
9. "	38	14.3	8. "	21	14.5	8. "	"	14.9
11. "	"	15.0	10. "	20	14.5	10. "	"	14.8
13. "	"	15.2	12. "	"	14.9	12. "	"	14.9
15. "	36	14.3	14. "	19	14.9	14. "	"	14.8
17. "	"	14.1	16. "	"	14.7	16. "	"	14.9
19. "	"	14.6	18. "	"	14.6	18. "	"	14.6
21. "	"	14.7	20. "	"	14.7	20. "	"	14.5
23. "	35	14.7	22. "	"	14.5	22. "	"	14.6
25. "	"	14.6	24. "	"	14.2	24. "	"	14.9
27. "	"	14.6	26. "	18	14.9	26. "	"	14.9
29. "	"	14.5	28. "	"	15.0	28. "	"	14.9

「デギフォリン」ノ場合(第2表B)ニアリテハ、「ストロファンチン」ノ場合ト稍其趣ヲ異ニス。周知ノ如ク、「デギタリス」葉製劑ハ長襲部組織ト結合ヲスルコト甚ダ遅ク且作用ノ持續長キガ故ニ、「デギフォリン」注射後動物ハ其作用ヲ受クルコト「ストロファンチン」ノ場合ニ比シ遙ニ遅ク、數十分後ヨリ徐々ニ微候ヲ發シ、數日間持續ス。其微候ハ、カカル分量ニ於テハ「ストロファンチン」ノ場合ト異リ呼吸ハ極メテ初期ニ於テノミ僅ニ速迫スルモ、幾何ナラズシテ緩徐トナル。實驗中各期ヲ通ジテ觀察スルニ、實驗初期ニ於テハ動物ハ著シク衰弱ヲ來シ、疾メルガ如ク、多クハ踴躍シ、甚ダシク食欲ヲ減ジ、體重ニ就テ觀ルモ、實驗着手後4日間ハ漸次ニ減少シ、其1頭平均13.1gヨリ10.8g迄即チ1頭ニ就キ2.3g減少セリ。其後ハ漸次體重ヲ増加セシモ、「ストロファンチン」ノ場合ニ比スル時ハ其恢復甚ダ緩慢ニシテ、12回目ノ注射時即チ實驗着手後22日ヲ經過セル後辛ウジテ原體重ニ復シ得タルノミ。體重ノ増加ト略平行シテ、注射後ノ一般状態モ漸次ニ輕快ニ赴キ、動物ハ稍活潑トナリ、注射回數著シク進ム時ハ呼吸ノ緩徐モ左程著シカラザルニ至レリ。

今本實驗ノ成績ヲ綜合シテ之ヲ考フルニ、「ストロファンチン」及ビ「デギフォリン」ノ最小致死量ノ半量ヲ隔日ニ皮下ニ反覆注射セル場合ハ、二劑何レノ場合ニ於テモ、初期ニハ其障碍著シキガ如キモ、日ヲ經ルニ從ヒテ次第ニ輕度トナリ、末期ニ於テハ一見スルモ動物ハ夫レ等ノ二劑ニ對シ慣習セルモノノ如シ。而シテ此二劑ニ就テ比較觀察スルニ、作用ノ蓄積性ト密接ナ

ル關係アルガ如ク、作用持續ノ長クシテ蓄積性大ナル「ヂギフォリン」ニ於テハ、「マウス」ハ慣習ニヨリテ體重及ビ全身症狀ヲ恢復スルコト「ストロファンチン」ヨリ遙ニ遲シ。

第2表 B. 「ヂギフォリン」ノ連續注射

注射日附	動物頭數	動物ノ平均 體重 (g)	注射日附	動物頭數	動物ノ平均 體重 (g)	注射日附	動物頭數	動物ノ平均 體重 (g)
1. V.	40	13.1	31. V.	26	13.2	30. VI.	14	13.6
3. "	"	11.3	2. VI.	"	12.7	2. VII.	"	14.1
5. "	39	10.8	4. "	"	12.7	4. "	"	13.8
7. "	"	11.4	6. "	"	13.0	6. "	"	14.2
9. "	38	11.7	8. "	"	13.3	8. "	"	14.4
11. "	"	12.4	10. "	"	13.3	10. "	"	14.4
13. "	"	12.5	12. "	"	14.0	12. "	"	14.4
15. "	"	12.1	14. "	"	13.7	14. "	"	14.5
17. "	"	12.2	16. "	"	13.5	16. "	"	14.8
19. "	"	12.8	18. "	"	13.6	18. "	"	14.4
21. "	"	12.9	20. "	"	13.8	20. "	"	14.6
23. "	"	13.2	22. "	"	13.6	22. "	"	14.7
25. "	"	13.1	24. "	"	13.6	24. "	"	14.9
27. "	"	13.0	26. "	"	13.9	26. "	"	14.7
29. "	37	13.1	28. "	"	13.9	28. "	"	14.8

3. 致死量ノ増減

前節ニ於テ述べタルガ如ク、既記二劑ヲ反覆注射スル場合ハ、注射後ノ諸症狀ハ回ヲ重ヌルニ從ヒ輕度トナリ、動物ハ之等ノ藥物ニ對シ漸次ニ慣習セルガ如シト雖モ、動物ノ藥物ニ對スル抵抗力ハ前記ノ如ク季節ニヨリテ動搖スルヲ以テ、以上ノ事實ノミヲ以テ「マウス」ガ本劑ニ慣習セリト斷定スルヲ得ズ。況ンヤ慣習度ヲヤ。於茲余ハ前記注意ノ下ニ前處置15回、30回、45回ヲ完了セル動物即チ1箇月、2箇月、3箇月後ニ於ケル動物ニ對スル該二劑ノ致死量ヲ檢索シ、之ヲ同時ニ測定セル、同條件ノ下ニアル正常「マウス」ニ對スル該二劑ノ致死量ト比較シテ、前處置ニヨリテ起リタル、該二劑ノ「マウス」ニ對スル致死量ノ純粹ノ増減ヲ窺ハント企テタリ。此處ニ注意スベキハ、「ヂギタリス」劑ハ其作用持續ノ長キヲ特徴トスルガ故ニ、致死量測定ニ當リ前回ニ注射セル藥物ノ作用ノ殘存ヲ可及的避ケンガ爲メ、余ハ前回ノ注射後48時間ノ間歇ヲ置キテ測定ヲ行ヘリ。

1) 1箇月後(5月31日實驗)

a. 「ストロファンチン」

既記ノ如ク隔日ニ15回ノ注射ヲ反覆シ、最後ノ注射時ヨリ48時間ヲ經タル後、其最小致死量ヲ索メタルニ第3表ニ示スガ如ク、體重1gニ對シ0.00156mgニシテ、之ヲ1箇月前ニ於ケル致死量0.0013mgニ

第3表 1箇月間前處置セル「マウス」ニ對スル「ストロファンチン」致死量(5月31日實驗)

實驗 番號	體重(g) 及ビ性	4月末ノ致死 量ニ對スル比 (%)	體重1gニ對 スル注射量 (mg)	1萬倍溶液 全注射量 (cc)	結 果	致死所要 時 間 (分)	摘 要
1	13.0 ♀	100	0.0013	0.17	死	41	初メ呼吸遠迫スルモ死ノ直前ニハ緩徐トナル
2	14.0 "	"	"	0.18	生存		苦悶ノ狀アルモ死セズ
3	12.0 "	"	"	0.16	生存		同上
4	12.5 "	120	0.00156	0.2	死	76	實驗1ト略同様
5	14.5 "	"	"	0.23	死	61	同上
6	12.5 "	"	"	0.2	死	16	同上
7	13.0 "	150	0.00195	0.25	死	25	同上
8	15.5 "	"	"	0.3	死	26	同上
9	14.5 "	"	"	0.29	死	28	同上
10	11.0 "	175	0.00228	0.25	死	22	同上
11	16.0 "	"	"	0.36	死	23	同上

對照	正常「マウス」ニ對スル「ストロファンチン」ノ致死量 (5月31日實驗)						
1	16.0 ♀	100	0.0013	0.21	生存		前處置ノ場合ニ比シ恢復遲シ
2	15.5 "	"	"	0.2	生存		
3	16.0 "	"	"	0.21	生存		
4	16.5 "	120	0.00156	0.26	生存		
5	18.0 "	"	"	0.28	死	36	
6	20.5 "	"	"	0.32	生存		
7	14.5 "	140	0.00182	0.26	死	29	
8	12.5 "	"	"	0.23	死	26	
9	17.5 "	"	"	0.32	死	27	

比スル時ハ、20%増大セルヲ觀ル。次ニ對照ノ爲、前ト同條件ノ下ニアル同性ノ普通ノ「マウス」ニ對スル本物質ノ致死量ヲ檢セシニ、上表ニ明カナルガ如ク、1箇月前ノ最小致死量ナル體重1gニ對スル0.0013mgニテハ「マウス」ノ死ヲ來タシ得ザルノミナラズ、1箇月前ノ前處置ヲ行ヘル「マウス」ニ對スル最小致死量0.00156mgニテハ尙ホ未ダ致死量ニ達セズ。1箇月前ノ致死量ヨリ40%増量セル0.00182mgニ至リテ始メテ

「マウス」ハ死ヲ來スヲ見タリ。故ニ「ストロファンチン」ニ對スル「マウス」ノ抵抗力ハ、4月30日ヨリ5月31日ニ至ル1箇月間ニ於テ、約40%丈ケ増強セリト云フヲ得ン。

今1箇月間前處置ヲ行ヘル「マウス」ニ對スル最小致死量ヲ、此季節ニ於ケル正常「マウス」ニ對スル致死量ト對照スル時ハ、前者ハ後者ヨリ少量ニテ其約86%ニ相當スルヲ以テ、既記ノ如キ「ストロファンチン」ノ1箇月間ノ前處置ニヨリテ、「マウス」ハ本劑ニ對スル抵抗力ヲ約14%丈ケ減弱セル理ナリ。

b. 「ヂギフォリン」

1箇月間「ヂギフォリン」ヲ以テ前處置シタル「マウス」ニ對スル「ヂギフォリン」ノ致死量ヲ檢セルニ、第4表ニ於ケルガ如シ。

第4表 1箇月間前處置セル「マウス」ニ對スル「ヂギフォリン」ノ致死量 (5月31日實驗)

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4 月 末 ノ 致 死 量 ニ 對 ス ル 比 (%)	體 重 1 g ニ 對 ス ル 注 射 量 (cc)	全 注 射 量 (cc)	結 果	致 死 所 要 時 間
1	11.5 合	120	0.0312	0.36	死	翌朝迄ニ
2	15.0 "	"	"	0.47	生存	
3	15.5 "	"	"	0.48	死	翌朝迄ニ
4	" "	140	0.0364	0.56	死	翌朝迄ニ
5	13.5 "	"	"	0.49	生存	
6	14.0 "	"	"	0.51	死	翌朝迄ニ
7	13.0 "	160	0.0416	0.54	死	同上
8	12.5 "	"	"	0.52	死	同上
9	" "	"	"	0.52	死	同上
對照	正常「マウス」ニ對スル「ヂギフォリン」ノ致死量 (5月31日實驗)					
1	17.0 合	120	0.0312	0.53	生存	
2	16.5 "	"	"	0.52	生存	
3	17.0 "	"	"	0.53	生存	
4	15.0 "	140	0.0364	0.55	死	約1時間半後
5	17.0 "	"	"	0.62	生存	
6	" "	"	"	0.62	死	翌朝迄ニ

之ニ據レバ「マウス」ノ體重1gニ對シ0.0312ccニテ動物ハ死ヲ來ス。此量ハ1箇月前ノ致死量ヨリ約20%丈ケ増大セルモ、第4表對照ニ見ルガ如ク、此季節ニ於テハ、普通ノ「マウス」ハ「ヂギフォリン」ニ對シ、抵抗力ヲ増大シ、其致死量ハ1箇月前ノモノ0.026ccニ比スレバ

40%丈ケ増シ、0.0364 ccナルコトヲ知ル。故ニ此場合ニ於ケル前處置「マウス」ノ致死量ハ對照「マウス」ノ夫レノ約86%ニシテ、1箇月間ノ「デギフォリン」注射ニヨリテ、本劑ニ對スル「マウス」ノ抵抗力ハ約14%丈ケ減弱セルヲ知ル。之ヲ「ストロファンチン」ノ場合ニ得タル成績ト比スル時ハ殆ド同様ノ結果トナル。

2) 2箇月後 (6月30日實驗)

a. 「ストロファンチン」

隔日ニ注射ヲ反覆スルコト30回即チ2箇月間「ストロファンチン」ヲ以テ前處置シタル「マウス」ニ對スル其最小致死量ハ、第5表ノ如ク、其體重1gニ對シ0.00208 mgナリ。而シテ同時ニ得タル、前處置セザル此季節ノ「マウス」ニ對スル本物質ノ最小致死量ハ0.00182 mgニテ、5月31日ノモノト同量ナリ。故ニ此時期ニ於テハ前處置セル「マウス」ニ對スル最小致死量ハ、對照動物ニ對スルモノニ比シ11%増加セリ。

第5表 2箇月間前處置セル「マウス」ニ對スル「ストロファンチン」致死量 (6月30日實驗)

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4月末ノ致死 量ニ對スル比 (%)	體重1gニ對 スル注射量 (mg)	1萬倍溶液 全注射量 (cc)	結 果	致死所要時間 (分)
1	15.0 ♀	120	0.00156	0.23	死	36
2	14.0 "	"	"	0.22	生存	
3	17.0 "	"	"	0.27	生存	
4	14.0 "	140	0.00182	0.26	死	63
5	15.2 "	"	"	0.28	生存	
6	14.0 "	"	"	0.26	生存	
7	17.5 "	160	0.00208	0.36	死	80
8	15.0 "	"	"	0.31	死	41
9	14.6 "	"	"	0.3	生存	
對照	正常「マウス」ニ對スル「ストロファンチン」致死量					(6月30日實驗)
1	15.5 ♀	120	0.00156	0.24	生存	
2	18.2 "	"	"	0.28	死	23
3	16.0 "	"	"	0.25	生存	
4	18.5 "	140	0.00182	0.34	死	34
5	17.9 "	"	"	0.33	生存	
6	17.7 "	"	"	0.32	死	29
7	17.0 "	160	0.00208	0.35	死	20
8	19.2 "	"	"	0.4	死	25
9	20.0 "	"	"	0.42	死	28

之ニ據リテ、「ストロファンチン」ニ對スル「マウス」ノ抵抗力ハ、2箇月間前處置ノ場合ニアリテハ、1箇月前處置ノ場合ニ反シ、普通ノ「マウス」ノ抵抗力ヨリ約11%増大シ、之ヲ1箇月間前處置セル「マウス」ノ抵抗力ニ比スル時ハ約33%増大セルコトヲ知ルヲ得。

b. 「デギフォリン」

「デギフォリン」ヲ以テ2箇月間前處置セル「マウス」ニ對スル同劑ノ最小致死量ハ、其體重1gニ對シ0.0468ccナリ。然ルニ普通ノ「マウス」ニ對スル此季節ノ本物質ノ最小致死量ハ、5月31日ノ實驗ニ得タルモノト同様ニテ0.0364ccナリ(第6表)。故ニ前者ハ後者ノ約129%ニ當ル。

第6表 2箇月間前處置セル「マウス」ニ對スル「デギフォリン」ノ致死量(6月30日實驗)

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4 月 末 ノ 致 死 量 ニ 對 ス ル 比 (%)	體 重 1 g ニ 對 ス ル 注 射 量 (cc)	全 注 射 量 (cc)	結 果	致 死 所 要 時 間
1	12.8 公	120	0.0312	0.4	生存	翌朝迄ニ 約1時間後
2	14.2 "	"	"	0.44	生存	
3	15.2 "	"	"	0.47	生存	
4	11.8 "	140	0.0364	0.43	死	
5	12.7 "	"	"	0.46	生存	
6	13.6 "	"	"	0.5	生存	
7	15.1 "	160	0.0416	0.63	生存	
8	13.0 "	"	"	0.54	生存	
9	16.5 "	"	"	0.69	生存	
10	13.0 "	180	0.0468	0.61	死	
11	12.7 "	"	"	0.59	死	
12	16.5 "	"	"	0.77	生存	
對照	正常「マウス」ニ對スル「デギフォリン」ノ致死量					(6月30日實驗)
1	16.0 公	120	0.0312	0.5	生存	翌朝迄ニ 同上
2	" "	"	"	0.5	生存	
3	14.0 "	"	"	0.44	生存	
4	14.4 "	140	0.0364	0.52	死	
5	15.4 "	"	"	0.56	生存	
6	" "	"	"	0.56	死	
7	11.0 "	160	0.0416	0.46	死	
8	14.0 "	"	"	0.58	生存	
9	10.3 "	"	"	0.43	死	

之ニ據レバ、「デギフォリン」ニ對スル「マウス」ノ抵抗力ハ、2箇月間「デギフォリン」ヲ以テ前處置セル場合ハ、普通ノ場合ヨリ約29%増強シ、1箇月間前處置セル場合ニ比セバ實ニ約50%増大セルコトヲ知ル。斯ノ如ク、2箇月後實驗ノ場合ニ於ケル本劑ニ對スル抵抗力増大ノ程度ハ「ストロファンチン」ノ場合ヨリ遙ニ大ナルヲ見ル。

3) 3箇月後 (7月30日實驗)

a. 「ストロファンチン」

準備的注射ヲ反覆スルコト45回後ノ「マウス」ニ對スル「ストロファンチン」ノ最小致死量ハ、第7表ニ於ケルガ如ク、少クとも0.00234mgナルコトヲ知ル。而シテ此季節ニ於テハ、普通ノ「マウス」ハ、前述ノ5月31日、6月30日實驗ノ場合ヨリモ、「ストロファンチン」ニ對スル抵抗力ヲ稍々減ジ、其最小致死量ハ0.00156mg(對照)ナリ。

第7表 3箇月間前處置セル「マウス」ニ對スル「ストロファンチン」ノ致死量 (7月30日實驗)

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4月末ノ致死 量ニ對スル比 (%)	體重1gニ對 スル注射量 (mg)	1萬倍溶液 全注射量 (cc)	結 果	致死所要時間 (分)
1	15.9 ♀	140	0.00182	0.29	生存	
2	14.8 "	"	"	0.27	生存	
3	13.7 "	160	0.00208	0.29	生存	
4	14.0 "	"	"	0.29	生存	
5	14.7 "	180	0.00234	0.34	死	36
6	14.3 "	"	"	0.34	生存	
7	14.7 "	200	0.0026	0.38	死	55
8	15.5 "	"	"	0.4	死	47
對照	正常「マウス」ニ對スル「ストロファンチン」ノ致死量 (7月30日實驗)					
1	18.1 ♀	120	0.00156	0.2	死	66
2	15.5 "	"	"	0.24	生存	
3	14.0 "	"	"	0.22	死	38
4	16.0 "	140	0.00182	0.29	死	25
5	12.0 "	"	"	0.22	死	24
6	17.0 "	"	"	0.31	死	30
7	14.2 "	160	0.00208	0.3	死	24
8	15.5 "	"	"	0.32	生存	
9	13.0 "	"	"	0.27	死	45
10	11.3 "	180	0.00234	0.26	死	20
11	18.7 "	"	"	0.44	死	24
12	16.0 "	"	"	0.37	死	29

故に3箇月間「デギフォリン」ヲ以テ前處置セル場合ハ、「マウス」ハ「デギフォリン」ニ對シ其抵抗力ヲ増スコト50%ナリ。然レドモ2箇月間前處置ノ場合ニ於テ、既ニ「マウス」ハ約11%ノ抵抗力ヲ増加セシヲ以テ、最後ノ約1箇月間ノ前處置ヲ加フルコトニヨリテ増大シタル抵抗力ハ實際ハ約39%ナル理ナリ。

b. 「デギフォリン」

3箇月間「デギフォリン」ヲ以テ前處置シタル場合ハ、「マウス」ノ夫レニ對スル最小致死量ハ0.052 ccニシテ、此季節ニ於ケル對照「マウス」ニ對スル本物質ノ最小致死量ハ0.0364 ccナリ（第8表）。

第8表 3箇月間前處置セル「マウス」ニ對スル「デギフォリン」ノ致死量（7月30日實驗）

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4 月 末 ノ 致 死 量 ニ 對 ス ル 比 (%)	體 重 1 g ニ 對 ス ル 注 射 量 (cc)	全 注 射 量 (cc)	結 果	致 死 所 要 時 間
1	12.3 合	160	0.0416	0.51	死	翌朝迄ニ
2	12.0 "	"	"	0.5	生存	
3	15.0 "	"	"	0.62	生存	
4	13.1 "	180	0.0468	0.61	死	翌朝迄ニ
5	14.0 "	"	"	0.66	生存	
6	17.7 "	"	"	0.83	生存	
7	16.2 "	200	0.052	0.84	死	翌朝迄ニ
8	13.7 "	"	"	0.71	生存	
9	15.0 "	"	"	0.78	死	翌朝迄ニ
10	14.7 "	220	0.0572	0.84	死	約1時間後
11	12.5 "	"	"	0.72	生存	
12	14.7 "	"	"	0.84	死	翌朝迄ニ
13	15.1 "	240	0.0624	0.94	死	同上
14	12.0 "	"	"	0.75	死	同同
對照	正常「マウス」ニ對スル「デギフォリン」ノ致死量					(7月30日實驗)
1	13.2 合	120	0.0312	0.41	生存	
2	15.7 "	"	"	0.49	生存	
3	16.0 "	"	"	0.5	生存	
4	15.4 "	140	0.0364	0.56	生存	
5	15.1 "	"	"	0.55	死	翌朝迄ニ
6	14.3 "	"	"	0.52	死	同上
7	13.5 "	160	0.0416	0.56	死	同上
8	17.0 "	"	"	0.71	死	同上
9	15.5 "	"	"	0.65	死	同上

今1箇月後、2箇月後、3箇月後ニ行ヒタル、前處置セザル「マウス」ニ對スル「デギフォリン」ノ致死量檢索ノ成績ヲ通覽スルニ、最小致死量ヨリ稍々大ナル量即チ體重1gニ對シ0.0416ccヲ注射セル場合ハ、1箇月及ビ2箇月後ノ兩實驗ニ於テハ、其死亡率 $\frac{3}{5}$ ナルニ、3箇月後ノ實驗ニ於テノミハ $\frac{3}{5}$ 即チ動物ハ全部死セリ。之ヲ「ストロファンチン」ニ於ケル場合ヨリ推察スルモ、此季節ニ於テハ「マウス」ハ再ビ其抵抗力ヲ減ズルモノノ如シ。

本實驗ニ據リテ之ヲ觀ルニ、「デギフォリン」ノ場合ニアリテハ、3箇月間ノ前處置ニヨリテ「マウス」ハ約43%以上本物質ニ對シ抵抗力ヲ増大セル理ナリ。然ルニ、2箇月間ノ前處置ニヨリテ既ニ約29%増大セルコト既記ノ如シ。故ニ最後ノ1箇月間ニ於ケル抵抗力ノ増大ハ、實際ハ14%以上ナリト謂フヲ得。故ニ最後ノ1箇月間ニ於ケル「マウス」ノ「デギフォリン」ニ對スル抵抗力ノ増大ハ「ストロファンチン」ノ場合ニ比シ遙ニ小ナレドモ、3箇月ノ全期間ニ於ケル抵抗力ノ増大ノ程度ハ兩劑ニ於テ略一致スルヲ觀ル。

4. 成績 概 括

今本章ニ於テ得タル成績ヲ綜合スルニ、「マウス」ノ「ストロファンチン」及ビ「デギフォリン」ノ各致死量ノ半量ヲ隔日ニ反覆注射スル時ハ、該「マウス」ノ夫レ等藥物ニ對スル抵抗力ハ、15回ノ注射後即チ1箇月後ニ於テハ兩劑ノ場合共ニ減退シテ、普通ノ「マウス」ノ抵抗力ノ86%トナレルモ、30回ノ注射後即チ2箇月後ニ於テハ却ツテ抵抗ノ増大ヲ示シ、「ストロファンチン」ノ場合ハ114%ニ、「デギフォリン」ノ場合ハ129%トナリ、45回ノ注射後即チ3箇月後ニ於テハ抵抗ノ増加ハ益々著シク、前者ノ場合ハ150%、後者ノ場合ハ143%以上トナル。

斯ノ如ク1箇月後ノ抵抗力ノ減少ハ慣習性ガ尙ホ未ダ「デギタリス」類特有ノ蓄積性ニ及バザルガ爲ナリト解スルヲ得ベク、2箇月後3箇月後ニ見ルガ如キ抵抗力ノ漸次ノ増大ハ、「マウス」ガ本劑ニ對シ能ク慣習シ、上記ノ量ニ於テハ漸次ニ蓄積性ヲ凌駕スルニ至ルモノナルコトヲ知リ得ベシ。

第 2 章 「デギタリス」類慣習ノ特異性

余ハ前記實驗ニヨリテ得タル成績ヨリ、「デギタリス」類モ亦他ノ藥物ノ如ク慣習性ヲ有スルモノナルコトヲ知レリ。然ラバ斯ル慣習性ハ「デギタリス」類物質相互間ニ於テモ Biberfeld¹⁰⁾ガ囊ニ「モルフィン」ト「モルフィン」誘導體ノ間ニ於テ或程度迄證明セシガ如キ(假令 Joel 及ビ Ettinger¹¹⁾ノ「モルフィン」ニ慣習セル「ラツテ」ニ於ケル實驗ニテハ、此特異性ノ認め得ラザリト雖モ)、種族特異性存在スルモノナリヤ、將タ又 Haffner 及ビ Wind¹²⁾ガ種々ノ麻醉劑ニテ證明シタルガ如ク共通性ノモノナリヤ疑問ナリ。之ヲ例ヘバ「ストロファンチン」ニ慣習セル動物ハ「デギフォリン」ニ對シテモ同等ニ感受性鈍キヤ、或ハ反對ニ其一ニ慣習セル動物ト雖モ他者ニ對シテハ平常ノ感受性ヲ有スルヤ、或ハ少クトモ尙ホ同一藥物ニ對スルヨリハ阴カニ大+

ル感受性ヲ呈スルヤ、否ヤ。蓋シ「モルフィン」ト「コデイン」又ハ「オイコダール」ノ如キハ其作用ニ於テモ既ニ多少ノ差異アリ、又互ニ作用ノ協力(相乗)ヲ起シ得ルコト諸家ニモリ認メラルル所ナレドモ、「ヂギタリス」類ニアリテハ之ト趣ヲ異ニシ、Hatcher 及ビ其門下¹³⁾ニヨリテ唱導セラレ今尚ホ多クノ學者ヨリ信ゼラルルガ如ク、此種ノ物質ハ其作用相加ハルモノニシテ共通性藥物學の類屬體ノ典型ト目セラルルモノナレバ、以上ノ「モルフィン」族ノ物質間ノ關係トハ稍々異ルモノナラント見ルベキナリ。然ルニ最近ニ至リ Snamenski¹⁴⁾ハ、「ヂギタリス」葉製劑ト「ストロファンチン」トハ作用協力スルコトヲ證明シテ世ノ耳目ヲ惹ケリ。茲ニ於テカ如上ノ問題ヲ檢索スルハ、「ヂギタリス」類藥物ノ作用本態ヲ明カニスル上ニモ重要ナルノミナラズ又本問題自身トシテ實地上甚ダ有意義ナルハ言テ俟タズ。仍ツテ余ハ、余ガ前實驗時殘存シタル少數ノ「マウス」ニ就キテ實驗ヲ行ヘリ。

1. 「ストロファンチン」ニ慣習セル動物ノ

「ヂギフォリン」ニ對スル感受性

余ハ「ストロファンチン」ヲ以テ 3 箇月間處置シタル後致死量ヲ測定シタル「マウス」ノ殘存セルモノ 6 頭ニ就キ、7 日後元氣恢復スルヲ確メ、先ヅ其内 2 頭ニ體重 1g ニ就キ既記 4 月末ノ致死量ノ 160% ニ相當スル量 0.0021 mg ノ「ストロファンチン」ヲ注射セシニ、1 頭ハ 48 分後、他ノ 1 頭ハ 70 分後死セリ(第 9 表)。

第 9 表 3 箇月間「ストロファンチン」ヲ以テ處置セル後致死量測定ニ使用シ殘存セル「マウス」ヲ更ニ 7 日間休養セシメ「ストロファンチン」ヲ注射セシ例

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4 月末ノ致死 量ニ對スル比 (%)	體重 1g ニ對 スル注射量 (cc)	1 萬倍溶液 全注射量 (cc)	結 果	致死所要時間 (分)
1	14.5 ♀	160	0.00208	0.3	死	48
2	14.4 "	"	"	0.3	死	70

前述ノ余ノ實驗ニ據レバ、「ストロファンチン」注射後ノ恢復ハ、約 1 時間後ヨリ始マリ、致死量ヲ超ユルコト大ナレバ大ナル程速ニ死シ、上ノ如ク遅ク死スル場合ハ、必ズ致死量ニ接近セル量ヲ注射セル場合ニ限レルコトヲ知ル。故ニ此場合ノ最モ致死量ニ近キモノナルコトヲ推定シ得。而シテ 3 箇月間前處置後 48 時間ヲ經タル「マウス」ノ致死量ハ 4 月末致死量ノ 180% ナリキ。故ニ「マウス」ノ「ストロファンチン」ニ對スル慣習ハ、7 日間ノ休養ニヨリテ 180% ヨリ 160% 迄(13%)減弱セルモ、而モ尚ホ高度ニ殘留セルヲ知ル。

次ニ余ハ殘餘ノ 4 頭ニ「ヂギフォリン」ノ種々ノ量ヲ注射セリ。然ルニ第 10 表ニ見ル如ク、其體重 1g ニ對シ 0.0468 cc 注射ノ場合ニ於テノミ死シ、0.0416 cc 以下ノ場合ニハ死セズシテ、數日後漸次ニ恢復セリ。

第10表 3箇月間「ストロファンチン」ヲ以テ處置セル後致死量測定ニ使用シ殘存セル「マウス」ヲ更ニ7日間休養セシメ「デギフォリン」ヲ注射セシ例

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4月末ノ致死 量ニ對スル比 (%)	體重 1gニ對 スル注射量 (cc)	全 注 射 量 (cc)	結 果	致死所要時間
1	14.0 ♀	140	0.0364	0.51	生存	
2	" "	160	0.0416	0.58	生存	
3	15.2 "	180	0.0468	0.71	死	翌朝迄ニ
4	16.4 "	200	0.052	0.95	死	同上

今茲ニ得タル致死量ヲ、「デギフォリン」ヲ以テ3箇月處置後48時間ヲ經テ索メタル「デギフォリン」ノ致死量0.052ccニ比スル時ハ11%丈ケ少量ナリ。然レドモ此際實驗ニ供シタル「マウス」ハ、7日間ノ休養ニヨリテ「ストロファンチン」ニ對スル慣習モ既ニ13%丈ケ減弱セルコトヲ知レルヲ以テ、「デギフォリン」ニ對スル此減少モ當然ナルベシ、仍ツテ之ヲ惟フニ、「ストロファンチン」ニ慣習セル動物ハ「デギフォリン」ニ對シテモ亦其感受性ヲ殆ド同等ニ減退セルコトヲ知ル。

2. 「デギフォリン」ニ慣習セル動物ノ

「ストロファンチン」ニ對スル感受性

余ハ前ト同様ニ3箇月間「デギフォリン」ヲ以テ處置シ、其致死量ヲ測定シタル「マウス」ノ殘存シタルモノ6頭ニ就キ、7日後「ストロファンチン」ノ種々ノ量ヲ注射セリ。然ルニ第11表ノ如ク、余ノ實驗ノ何レノ場合ニ於テモ動物ハ死ヲ來セリ。

第11表 3箇月間「デギフォリン」ヲ以テ處置セル後致死量測定ニ使用シ殘存セル「マウス」ヲ更ニ7日間休養セシメ「ストロファンチン」ヲ注射セシ例

實驗 番號	體 重 (g) 及 ビ 性	4月末ノ致死 量ニ對スル比 (%)	體重 1gニ對 スル注射量 (cc)	1 萬倍溶液 全 注 射 量 (cc)	結 果	致死所要時間 (分)
1	13.8 合	180	0.00324	0.32	死	23
2	14.3 "	"	"	0.34	死	24
3	15.0 "	160	0.00208	0.31	死	28
4	" "	140	0.00182	0.28	死	34
5	18.0 "	120	0.00156	0.28	死	33
6	14.6 "	100	0.0013	0.19	死	34

今此成績ニ就テ觀ルニ、1ノ場合ト趣ヲ異ニシ、「ヂギフオリン」ニ慣習セル動物ハ「ストロファンチン」ニ對シテハ其感受性減退セザルノミナラズ、該季節ノ正常「マウス」ニ對スル致死量0.00156 mg(前章參照)ノ約83%ニ相當スル量即チ0.0013 mgノ注射ニヨリテ死ヲ來セルノ事實ハ、却ツテ此ノ場合「ストロファンチン」ニ對シテ共痛セル慣習ナキノミナラズ却ツテ感受性鋭敏トナレルコトヲ語ルモノナリ。

3. 成績ノ考察

以上ノ成績ニ據レバ「ストロファンチン」ニ對シテ慣習セル動物ハ「ヂギフオリン」ニ對シテモ抵抗大ニシテ、正常致死量ヨリモ大量ニ堪ヘ得ルコト、「ストロファンチン」ニ對スルト殆ド同等ナリ。然ルニ之ニ反シ、「ヂギフオリン」ニ慣習セル動物ハ「ストロファンチン」ニ對シテ少シモ感受性低下セズ、加之却ツテ抵抗ノ減弱ヲ見ル。今此成績ニ就テ按ズルニ、一面ヨリ之ヲ觀レバ「ストロファンチン」ニ對スル慣習ハ「ヂギタリス」葉製劑ニ對シテモ有效ナルガ故ニ二物質ニ對スル慣習ハ共通ナリト觀ルヲ得。從ツテ之等物質ノ心臟ニ於ケル作用ハ同方向ニ向ケラレタルモノニシテ、作用本態モ其類似セルモノナルヲ知ル。然ルニ他方ニ於テ「ヂギタリス」葉製劑ニ對シテ賦與セラレタル慣習ガ「ストロファンチン」ニ對シテ全然無效ナルノ事實ハ、一見以上ノ見解ヲ根柢ヨリ覆スガ如ク見ユ。余ハ此奇異ナル事實ヲ次ノ如ク説明セント欲ス。即チ余ガ囊⁸⁾報告セルガ如ク、「ヂギフオリン」ハ假令靜脈内ニ注入セラレシ場合ト雖モ侵襲部組織ト結合ヲ了スルコト頗ル遅キニ反シ、「ストロファンチン」ハ Hatcher 教室ノ實驗¹⁵⁾ニ據レバ其結合ヲ了スルコト迅速ナルヲ以テ、侵襲部組織ト結合スルコトノ遅々タル「ヂギフオリン」ニ慣習セル心臟ニ於テモ、急速ニ作用スル「ストロファンチン」ニ對シテハ抵抗大ナラズ、長時ノ「ヂギフオリン」前處置ノ爲、一部ハ一定程度ノ「ヂギフオリン」ノ有效成分ガ必ズヤ尙ホ心臟組織内ニ貯蓄セラレ居ル爲ト、又一部ハ續發的ニ諸種臟器ノ抵抗減弱セルガ爲トニ由リ、動物ハ却ツテ少量ニテ死ヲ致セルモノニ非ルカ。之ニ反シ急速ナル侵襲部ヲ有スル「ストロファンチン」ニ慣習セルモノハ、類似ノ慢性ナル侵襲ヲ營ム毒物ニ對シテモ亦同等ノ抵抗ヲ示スヲ得ルモノナラント考察セラル。換言スレバ、兩劑相互間ノ慣習性ノ不一致ハ、其作用本態ノ差異ニ歸スベキモノニ非ズシテ、主トシテ其作用速度ノ差異ニ歸スベキモノニ非ザルヤト思惟セラル。

第 3 章 總 括

1. 可及的一定條件ノ下ニ飼育セル「マウス」ニ、「ストロファンチン」及ビ「ヂギフオリン」ノ二劑ヲ、其最小致死量ノ半量宛、隔日ニ「マウス」ノ皮下ニ反覆注射スル時ハ、實驗初期ニ於テハ動物ハ衰弱ヲ來ス。「ヂギフオリン」ノ場合ニ於テ殊ニ其障礙著シ。然レドモ反覆注射ノ回ヲ重ヌルニ從ヒ、注射後ノ障礙ハ漸次ニ輕度トナリ、動物ハ體重ヲ恢復ス、即チ「ストロファンチン」ノ場合ニ於テハ實驗着手後數日後既ニ原量ニ復シ、「ヂギフオリン」ノ場合ニ於テハ初メ

著シク減ジタル體重ハ、22日ヲ經タル後原量ニ復ス。其後ハ兩場合共漸次ニ體重ヲ増加ス。之ニ據ルモ上記二劑ハ動物ニ對シ慣習性ヲ有スルモノノ如シ。

2. 上述ノ如キ反覆注射15回、30回、45回ヲ完了セル後即チ約1箇月、2箇月、3箇月ノ前處置ヲ了リタル「マウス」ニ就キ、夫レ等二劑ニ對スル致死量ヲ索メタリ。其際蓄積ノ影響ヲ可及的除外センガ爲最後ノ注射時ヨリ約48時間ヲ經過シタル後本檢索ヲ行ヘリ。然ルニ「ストロファンチン」ニアリテハ、當時ニ於ケル正常「マウス」ニ對スル致死量トノ比、1箇月後ハ86%、2箇月後ハ111%、3箇月後ハ150%トナリ。「デギフォリン」ノ場合ニハ各86%、129%、143%トナル。斯ク2箇月以後ニ於テ致死量ノ増大スルハ、「マウス」ノ抵抗力ノ増大、換言セバ「マウス」ガ之等二劑ニ慣習セルコトヲ語ルモノナリ。

3. 「ストロファンチン」ニ慣習セル「マウス」ハ「デギフォリン」ニ對シテモ殆ド同様ニ感受性減退セルニ反シ、「デギフォリン」ニ慣習セル「マウス」ハ「ストロファンチン」ニ對シ感受性減退セザルノミナラズ寧ロ鋭敏トナル。此事實ハ、「デギタリス」類ノ慣習性ハ共通タルベキ可能性存在スレドモ、夫レ等物質ノ侵襲部組織ニ對スル結合速度ト關連スルモノナルコトヲ推定セシム。

4. 本實驗ニ當リ留意スベキコトハ、前處置セル「マウス」ニ於テ致死量ヲ測定セントスルニ當リ、可及的蓄積ノ影響ヲ除外センガため48時間ノ間歇ヲオキタルコト、當實驗ノ際ノ分量ハ各其當時ノ體重ヨリ算セシコト及ビ各實驗期ニ於テ常ニ其同時期ノ正常ノ「マウス」ニ對スル致死量ヲ對照トセザル可カラザルヲ見タルコト等ナリ。余ハ4月末日ニ測定シタル以上二劑ノ致死量ガ、「ストロファンチン」ノ場合ニハ1箇月後140%、2箇月後140%、3箇月後120%トナリ、「デギフォリン」ニ於テハ夫々140%、140%、140%弱トナレルヲ觀タリ。(2. 3. 19. 受稿)

文 獻

- 1) Heide, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 19, S. 127, 1885.
- 2) Fränkel, Ebenda Bd. 51, S. 84, 1934.
- 3) Faust, Ebenda Bd. 44, S. 217, 1900.
- 4) Rübssamen, Ebenda Bd. 59, S. 227, 1908.
- 5) van Egmonds, Ebenda Bd. 65, S. 197, 1911.
- 6) Tamura, Mitteilung d. med. Fakultät d. kais. Universität zu Tokio Bd. 23, S. 219, 1920.
- 7) Takayanagi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 102, S. 183, 1924.
- 8) Utsunomiya, Zentralorgan d. Okayama med. Gesellschaft Nr. 444, 1927.
- 9) Hatcher, Arch. of Intern. Medicine 10, P. 268, 1912.
- 10) Biberfeld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III, S. 91, 1920.
- 11) Joel u. Ettinger, Ebenda Bd. 115, S. 334, 1926.
- 12) Haffner u. Wind, Ebenda Bd. 116, S. 123, 1926.
- 13) Hatcher u. Brody, American Journal of Pharmacy Vol. 82, P. 360, 1910.
- 14) Snamenski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 116, S. 147, 1926.
- 15) zit. nach 13).

*Kurze Inhaltsangabe.***Über die Gewöhnung an die Gifte der Digitalisgruppe.**

VON

Hiroaki Utsunomiya.

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

Eingegangen am 19. März 1927.

Es interessiert uns die Frage, ob der Organismus sich auch an die Mittel der Digitalisgruppe wie an andere Gifte, z. B. Narkotica, durch wiederholte Behandlung gewöhnen kann, wenn auch dabei der Grad der möglichen Gewöhnung verschieden sein mag. Wenn dieses der Fall wäre, so müsste bei der praktischen Anwendung der Mittel der Digitalisgruppe noch mehr Acht gegeben werden, denn diese Eigenschaft und die bekannte kumulierende könnten einen gegenseitigen Einfluss auf einander haben. Von diesem klinisch wichtigen Gesichtspunkt aus kam ich auf diesen Versuch.

Die Resultate sind etwa folgendermassen zusammenfassen:

1. Wenn Mäuse unter möglichst gleichen Bedingungen in einem Intervall von je 48 Stunden mit $1/2$ der einzelnen letalen Dosis des Strophanthins und Digifolins wiederholt subkutan injiziert werden, so erleiden die Tiere anfangs unter starken Vergiftungserscheinungen an ihrem Körpergewicht eine Einbusse, die beim Digifolin besonders hochgradig ist. Doch je öfter die Injektion wiederholt wird, desto leichter wird die Störung. Und die Tiere erholen sich wieder, ja nehmen sogar allmählich an ihrem Körpergewicht zu. Diese Tatsache scheint schon zu beweisen, dass das Tier an die beiden Mittel gewöhnbar ist.

2. Nach der 15. 30. und 45. Injektion, d. h. nach der Vorbehandlung von 1, 2 und 3 Monaten, wurde die minimale letale Dosis der beiden Mittel für das Tier ermittelt, und zwar immer 48 Stunden nach der letzten Injektion. Dabei zeigte die Verhältniszahl der letalen Dosis für die giftgewöhnte Maus zu der für die normale bei jeder Versuchszeit eine grosse Schwankung. Beim Strophanthin war die Verhältniszahl nach 15 Injektion 86%, nach 30 Injektionen 111% und nach 45 Injektionen 150%; beim Digifolin war dieselbe für die entsprechenden Zeiten 86%, 129%, 143%. Daher unterliegt es keinem Zweifel, dass diese Tiere zwar im Anfang den beiden Mitteln gegenüber ihre Toleranz vermindern, aber im weiteren in Folge der Gewöhnung diese erhöhen können.

3. Die an Strophanthin gewöhnte Maus ist auch für Digifolin in gleichem Masse unempfindlich. Im Gegensatz dazu zeigt das an das letztere gewöhnte Tier für das

erstere nicht eine herabgesetzte, sondern vielmehr eine gesteigerte Empfindlichkeit. Auf Grund dieser neuen Befunde ergibt sich, dass unter Umständen eine Gewöhnung an alle Mittel der Digitalisgruppe gemeinsam eintreten kann, dass aber diese Gemeinsamkeit von den Unterschied der Verbindungsgeschwindigkeit mit dem Angriffspunkt sehr abhängig zu sein scheint.

4. Bei diesem Versuche ist zu bemerken, dass die Untersuchung der Letaldosis an der vorbehandelten Maus 48 Stunden nach der letzten Injektion ausgeführt wurde, um den Einfluss der kumulierenden Wirkung der Mittel auszuschliessen, dass die Giftdosen bei der Vorbehandlung stets aus dem Körpergewicht für jede Zeit berechnet wurden. Wir wussten ferner, dass bei jeoem Versuche die Lataldosis der normalen Maus für die entsprechenden Zeiten als Kontrolle zu benutzen ist. Denn wir fanden, dass die Letaldosis des Strophanthins für das normale Tier am Ende April, nach 1, 2 und 3 Monaten zwischen 100%, 140%, 140% und 120%, und die des Digifolins gleichfalls zwischen 100%, 140%, 140% und 140% schwankte. (Autoreferat).

