

農薬ドリ剤の循環器系機能に及ぼす作用

第 2 編

ドリ剤の蛙心に及ぼす作用

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木 潔教授）

副 手 兵 頭 浩 二 郎

【昭和43年7月10日受稿】

内 容 目 次

第1章 緒 言

第2章 実験材料

第3章 実験方法

第4章 実験成績

第5章 総括並びに考按

第6章 結 語

第1章 緒 言

ドリ剤の中でもエンドリンによる中毒事故は近年増加しつつあり、しかも激しい中毒に陥るところから我が国で発生する農薬中毒の中では重要な位置を占めつつある。

ドリ剤中毒の臨床症状は第一編で述べた如く神経系の症状を主とし、重症例では呼吸麻痺によつて死亡するようであるが、他方頻脈、不整脈のみられたもの⁴⁰⁾、急性中毒時心筋梗塞のみられたもの³⁹⁾などがあり、ドリ剤の心臓へ及ぼす作用についても検討の必要がある。

しかしながら、ドリ剤中毒に関する研究発表は比較的少なく³⁾⁴⁾²¹⁾²⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴⁴⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾、若干の臨床的研究はみられているが、基礎的研究は非常に少ない¹⁾²⁾¹⁹⁾²⁰⁾³⁹⁾。薬理学的研究についてはGowdeyら⁴³⁾の発表をみるのみである。私はドリ剤中毒の本態解明の一つとして、第一編に引き続き本剤の心臓に及ぼす作用を蛙心を用いて検討した。

第2章 実験材料

1. Dieldrin: 武田薬品製乳剤 (18.5%)

2. Aldrin: 日本農薬製乳剤 (24.0%)

3. Endrin: 三共製乳剤 (19.5%)

以上何れも用に臨み後記の冷血動物用 Ringer 氏液で稀釈し混和して使用した。

4. atropine: 硫酸アトロピン結晶を溶解使用

5. adrenaline: 三共の注射液

6. acetylcholine: Roche の注射液

7. benzyimidazolin: 山之内製薬のイミダリン注射液

8. 実験動物: 内地産とのさま蛙 (*Rana nigromaculata*) を野外で捕獲後そのまま使用した。

9. 冷血動物用 Ringer 氏液: Bayless³⁸⁾ により NaHCO_3 0.02%, CaCl_2 0.012%, KCl 0.014%, NaCl 0.65% の組成を有するものである。但し NaHCO_3 は用時混和した。

10. 磷酸緩衝液: 0.9078% KH_2PO_4 と 2.3883% $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ とを 3 : 7 の割合に混和し、pH 7.17 として使用した。

前記リンゲル氏液にこの緩衝液を使用時に 7 : 3 の割合に混和して用いた。

第3章 実験方法

Straub-Fühner⁵²⁾ の灌流法に従い、カニューレ液柱の高さは 2 cm、液量は 1 cc とし灌流液は空気を泡立たせて酸素の欠乏を防いだ。煤紙上には chronograph で 6 秒毎の時標を同時に描記した。実験は 7 月から 10 月の間に行つた。

第4章 実験成績

I Drin 剤単独作用

1) Dieldrin 単独作用

i) Dieldrin 1×10^{-8} 倍液 (2 例) (Dieldrin 乳剤原

液を 1×10^{-8} 倍に希釈したものである。以下 Drin 剤については同様の希釈法によつた。）

ii) Dieldrin 1×10^{-7} 倍液 (3 例)

iii) Dieldrin 1×10^{-6} 倍液 (3 例) (図 1)

いずれも変化はみられなかつた。

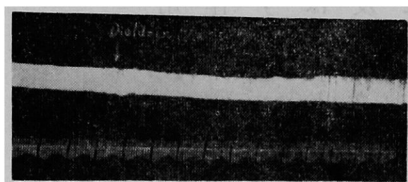


図 1 Dieldrin 1×10^{-6} 倍液

iv) Dieldrin 1×10^{-5} 倍液 (3 例)

2 例では変化はみられなかつたが (図 2), 他の 1 例では 1 分 30 秒にわたり軽度振巾の増加がみられた。

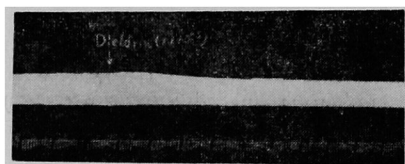


図 2 Dieldrin 1×10^{-5} 倍液

v) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液 (5 例)

3 例は全く無変化であつた。他の 1 例は次第に振巾は減少し心搏数も軽度に減少したが心搏停止には到らなかつた (図 3)。他の 1 例では振巾の減少とブロックをみた。

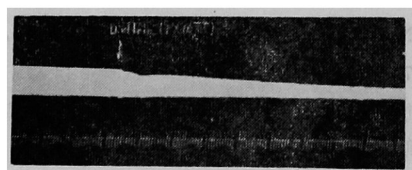


図 3 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液

vi) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液 (3 例)

いずれも比較的速やかに振巾は減少し、心搏数も緩除となり 6 ~ 12 分後に心搏は停止した (図 4)。

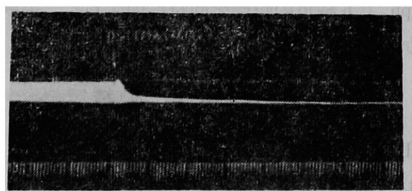


図 4 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液

vii) Dieldrin 1×10^{-2} 倍液 (2 例)

2 例共に心搏は速やかに停止した (図 5)。

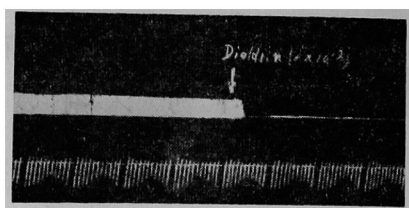


図 5 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液

viii) Dieldrin 1×10^{-1} 倍液 (2 例)

共に心搏は速やかに停止し、停止後心筋の著明な収縮がみられた (図 6)。

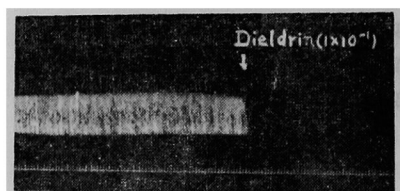


図 6 Dieldrin 1×10^{-1} 倍液

2) Endrin 単独作用

i) Endrin 1×10^{-8} 倍液 (2 例)

いずれも全く変化はみられなかつた (図 7)。

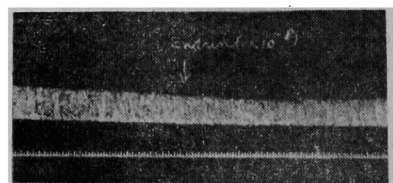


図 7 Endrin 1×10^{-8} 倍液

ii) Endrin 1×10^{-7} 倍液 (3 例)

2 例では全く変化はみられなかつたが、他の 1 例では Endrin 作用 60 秒後から時々房室ブロックと軽度の振巾減少がみられた。なおブロックは以下何れの場合も房室ブロックであつた (図 8)。



図 8 Endrin 1×10^{-7} 倍液

iii) Endrin 1×10^{-6} 倍液 (3 例)

いずれの例でもブロックがみられたが、第 1 例では薬液交換直後から (図 9)、第 2 例では 54 秒後か

ら、第3例では5分後からブロックをみた。



図9 Endrin 1×10^{-6} 倍液

iv) Endrin 1×10^{-5} 倍液 (3例)

第1例は Endrin 作用直後からブロックが5回みられ、振巾も減少する傾向がみられた (図10)。他の2例は特に変化はみられなかった。

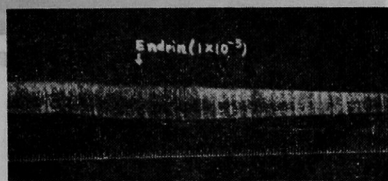


図10 Endrin 1×10^{-5} 倍液

v) Endrin 1×10^{-4} 倍液 (2例)

共に比較的速やかに振巾の減少がみられ、時にブロックがみられた。しかし、30分後までには心停止には到らなかった (図11)。

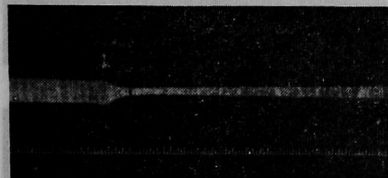


図11 Endrin 1×10^{-4} 倍液

vi) Endrin 1×10^{-3} 倍液 (3例)

3例共に振巾の減少は速やかであつたが、2例においては心室の搏動停止後にも心房の搏動がしばらくみられた (図12)。

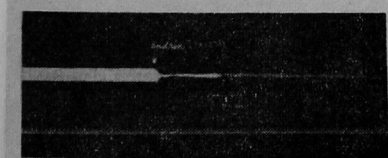


図12 Endrin 1×10^{-3} 倍液

vii) Endrin 1×10^{-2} 倍液 (3例)

3例共に速やかに心停止がみられ、1例は心停止後次第に心筋は収縮し、描記線は上昇した (図13)。

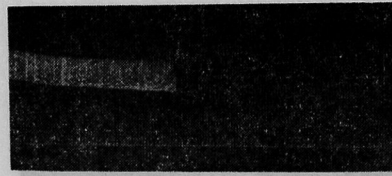


図13 Endrin 1×10^{-2} 倍液

viii) Endrin 1×10^{-1} 倍液 (2例)

2例共に速やかに心は停止し、心停止後著明な心筋の収縮がみられた (図14)。

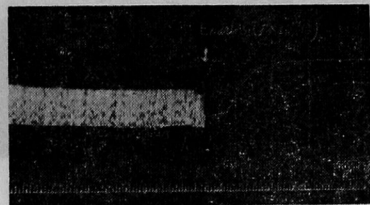


図14 Endrin 1×10^{-1} 倍液

3) Aldrin 単独作用

i) Aldrin 1×10^{-8} 倍液 (2例)

Aldrin 1×10^{-7} 倍液 (2例)

共に変化はみられなかった (図15)。

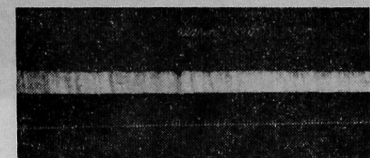


図15 Aldrin 1×10^{-7} 倍液

ii) Aldrin 1×10^{-6} 倍液 (3例)

第1例では2分30秒後から房室ブロックが現われ、他の2例では Aldrin 液作用後に振巾は軽度減少した (図16)。

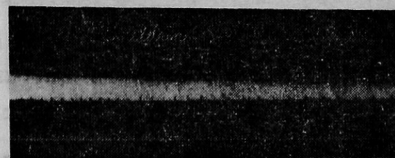


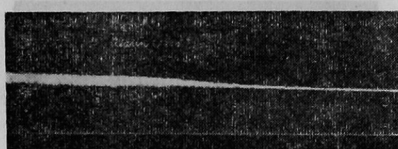
図16 Aldrin 1×10^{-6} 倍液

iii) Aldrin 1×10^{-5} 倍液 (3例)

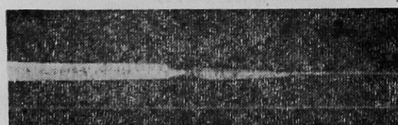
3例ともに振巾の変化はみられなかったが、2例においてはブロックがみられた (図17)。

図 17 Aldrin 1×10^{-5} 倍液iv) Aldrin 1×10^{-4} 倍液 (3 例)

3 例ともに Aldrin 作用後次第に振巾は減少し (図18), 1 例では同時にブロックがみられた。

図 18 Aldrin 1×10^{-4} 倍液v) Aldrin 1×10^{-3} 倍液 (4 例)

いずれも振巾は比較的速やかに減少し, 3 例は 6 分以内に心停止に到つたが, 他の 1 例の搏動は持続した (図19)。

図 19 Aldrin 1×10^{-3} 倍液vi) Aldrin 1×10^{-2} 倍液 (1 例)

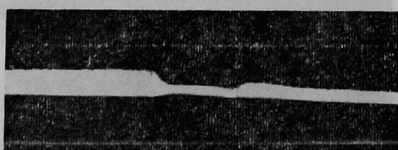
作用後速やかに拡張期心停止に到つた。

vii) Aldrin 1×10^{-1} 倍液 (1 例)

速やかに心は停止し, その後心筋の著明な収縮がみられた。

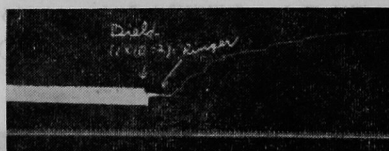
4) Dieldrin の作用の可逆性について

i) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用させ 1 分 50 秒後振巾が減少したとき, 再び Ringer 氏液にもどすと振巾は増大したが Dieldrin 作用前の振巾にまでは到らなかった (図20)。他の 1 例では 6 分後に Ringer 氏液にもどしたが振巾の増大はみられなかった。

図 20 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液作用後 Ringer 氏液

ii) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用させて, 心停止に到る前に Ringer 氏液に交換すれば再び搏動が現われ, 振巾も増大したが, Dieldrin 作用前の状態にまでは回復しなかった。

iii) Dieldrin 1×10^{-2} 倍液を作用させ, 心搏動停止寸前に Ringer 氏液にもどしたが, 心搏は停止し, 再び搏動は現われなかった (図 21)。

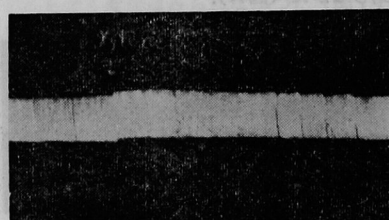
図 21 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液作用後 Ringer 氏液

II xylene による対照実験

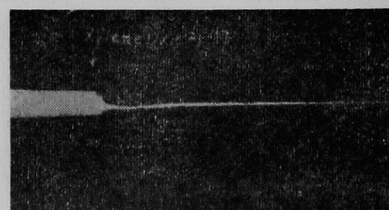
Drin 剤の乳剤には溶剤として一般に xylene が用いられ, 乳剤原液の約 70% を占めるといふ。そこで xylene による対照実験を行つた。

i) xylene 1×10^{-4} 倍液 (2 例)ii) xylene 1×10^{-3} 倍液 (2 例)

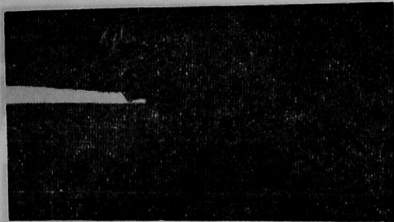
以上は全く変化をみなかった (図 22)。

図 22 xylene 1×10^{-3} 倍液iii) xylene 1×10^{-2} 倍液 (2 例)

比較的速やかに振巾の減少がおこり約 5 分後に心停止に到つた (図 23)。

図 23 xylene 1×10^{-2} 倍液iv) xylene 1×10^{-1} 倍液 (2 例)

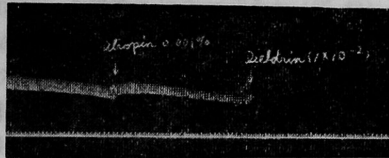
2 例とも速やかに心停止がみられた (図 24)。

図 24 xylene 1×10^{-1} 倍液

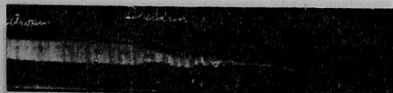
Ⅲ Drin 剤と自律神経毒との併用

1) atropine 作用後の Dieldrin の作用

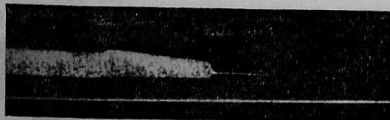
i) atropine 1×10^{-5} 倍液を作用せしめて後 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液を作用すれば速やかに振巾は減少し、心停止に到った (図 25)。

図 25 atropine 1×10^{-4} 倍液 作用後
Dieldrin 1×10^{-2} 倍液

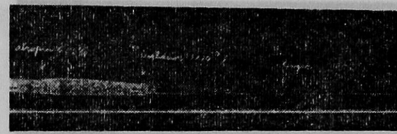
ii) atropine 1×10^{-4} 倍液を加えて後 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用せしめると速やかに振巾は減少し、心停止に到った (図 26)。

図 26 atropine 1×10^{-4} 倍液作用後
Dieldrin 1×10^{-3} 倍液

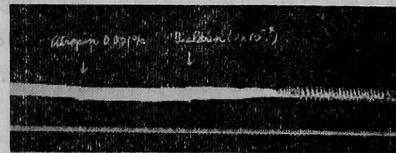
iii) atropine 1×10^{-5} 倍液を加え 4 分 50 秒後に Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用させると 3 例中 2 例で振巾は速やかに減少した (図 27)。

図 27 atropine 1×10^{-5} 倍液作用後
Dieldrin 1×10^{-3} 倍液

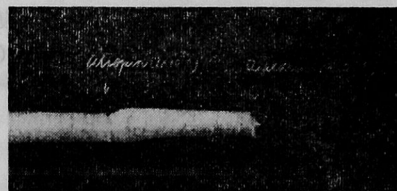
iv) atropine 1×10^{-4} 倍液にて搏動せしめて後 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用せしめれば 3 例共にブロックと振巾減少がみられた (図 28)。

図 28 atropine 1×10^{-4} 倍液作用後
Dieldrin 1×10^{-4} 倍液

v) atropine 1×10^{-5} 倍液を作用せしめて後 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用すれば振巾の減少は軽度で、ブロックが認められた (図 29)。

図 29 atropine 1×10^{-5} 倍液作用後
Dieldrin 1×10^{-4} 倍液

vi) atropine 1×10^{-5} 倍液作用によつては振巾はほとんど変化しないが、Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用せしめると速やかに振巾は停止した (図 30)。

図 30 atropine 1×10^{-5} 倍液作用後
Dieldrin 1×10^{-3} 倍液

vii) atropine 1×10^{-5} 倍液を同様に作用せしめたのち Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用させた 2 例では 1 例で振巾はわずかに減少したにすぎなかったが他の 1 例はより振巾の減少が著明であつた。(図 31)

図 31 atropine 1×10^{-5} 倍液作用後
Dieldrin 1×10^{-4} 倍液

2) Dieldrin 作用後の atropine の影響

i) Dieldrin 1×10^{-2} 倍液を作用し、速やかに心搏停止に到つた後 atropine 1×10^{-4} 倍液に交換したが、もはや再び心搏動はみられなかつた (図 32)。

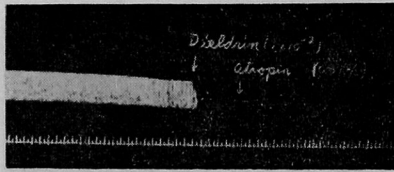


図 32 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液作用後
atropine 1×10^{-4} 倍液

ii) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用し、その後 atropine 1×10^{-4} 倍液に交換した 6 例では atropine 液によつて 5 例にブロックの一時的消失、振巾の増大、あるいは再開などがみられたが、多くは一時的あるいは軽度の回復を示すにすぎなかつた (図 33)。

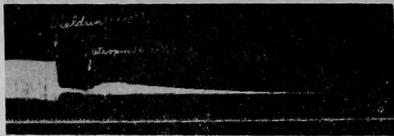


図 33 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後
atropine 1×10^{-4} 倍液

Dieldrin 作用後軽度の振巾減少を来たした時(60秒後)に atropine を作用した例のみが、振巾の回復が良好であつて、Dieldrin 作用前の状態に復した (図 34)。

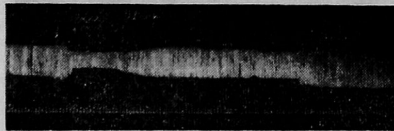


図 34 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後
atropine 1×10^{-4} 倍液

iii) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用し一定時間後に atropine 1×10^{-5} 倍液を作用せしめた 3 例をみると、軽度に振巾減少した 1 例では atropine によつて回復した (図 35) が、ブロックを示した 2 例では atropine 作用 78 秒後にブロックは消失、他の 1 例ではブロックは持続した (図 36)。

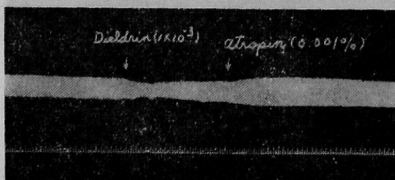


図 35 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後
atropine 1×10^{-5} 倍液

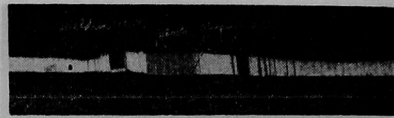


図 36 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後
atropine 1×10^{-5} 倍液

iv) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液作用 348 秒後に atropine 1×10^{-4} 倍液を作用せしめた 1 例では一過性の振巾増大と心搏の持続がみられた (図 37)。



図 37 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液作用後
atropine 1×10^{-4} 倍液

3) Endrin 作用後の atropine の影響

i) Endrin 1×10^{-3} 倍液作用後に atropine 1×10^{-4} 倍液を作用した 2 例では 1 例で振巾はかなり回復し搏動は持続した (図 38) が、他の 1 例では振巾は漸次減少し心搏停止に到つた (図 39)。

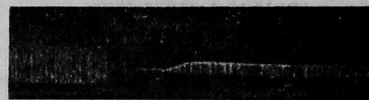


図 38 Endrin 1×10^{-3} 倍液作用後
atropine 1×10^{-4} 倍液

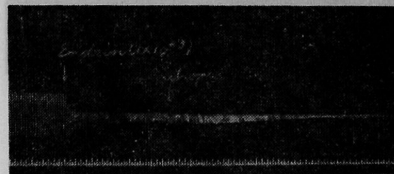


図 39 Endrin 1×10^{-3} 倍液作用後
atropine 1×10^{-4} 倍液

ii) Endrin 1×10^{-2} 倍液作用後振巾は速やかに減少し、心停止に到つた。ここで atropine 1×10^{-4} 倍液を作用せしめたがもはや心搏は再び現われなかつた (図 40)。

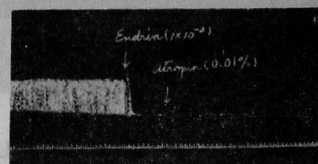


図 40 Endrin 1×10^{-2} 倍液作用後
atropine 1×10^{-4} 倍液

4) Dieldrin 作用後の adrenaline の影響

i) Dieldrin 1×10^{-2} 倍液を作用し速やかに心搏が停止した後 adrenaline 1×10^{-9} 倍液を作用させたが、心搏動は再び現われなかつた (図 41)。

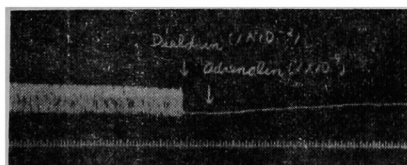


図 41 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液作用後
adrenaline 1×10^{-9} 倍液

ii) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用して振巾の減少をみた42秒後に adrenaline 1×10^{-10} 倍液を作用すれば Dieldrin 作用前の状態に帰つた (図 42)。また Dieldrin 1×10^{-3} 倍液によつて心搏停止に到つた蛙心に adrenaline 1×10^{-9} 倍液を作用せしめた1例でも再び振巾の増大、搏動の持続がみられた (図 43)。

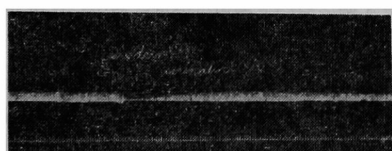


図 42 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後
adrenaline 1×10^{-10} 倍液

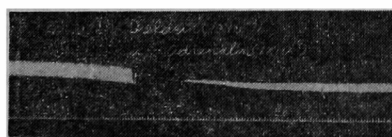


図 43 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後
adrenaline 1×10^{-9} 倍液

iii) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液で振巾は減少を来たしたが、adrenaline 1×10^{-9} 倍液によつて振巾は再び増強した (図 44)。

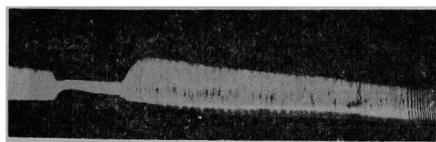


図 44 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液作用後
adrenaline 1×10^{-9} 倍液

iv) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後振巾がかなり減少した時 adrenaline 1×10^{-5} 倍液を作用すると振巾は

軽度に増大し搏動は持続した。(図 45)

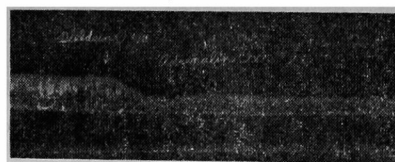


図 45 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液作用後
adrenaline 1×10^{-5} 倍液

v) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液によつて振巾の減少がみられた時 adrenaline 1×10^{-6} 倍液を作用すれば同様に振巾は軽度に増大した。

vi) Dieldrin 1×10^{-2} 倍液を作用して速やかに心搏停止に到つた時 adrenaline 1×10^{-6} 倍液を作用せしめたが心搏動は再び現われなかつた (図 46)。

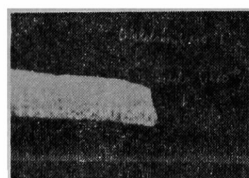


図 46 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液作用後
adrenaline 1×10^{-6} 倍液

5) adrenaline 作用後の Dieldrin の影響

i) adrenaline 1×10^{-9} 倍液の作用によつて振巾は特に変化しなかつたが約100秒後に Dieldrin 1×10^{-1} 倍液を作用せしめると振巾は速やかに減少し、心搏停止に到つた。心搏停止後心筋の収縮が著明に認められた (図 47)。

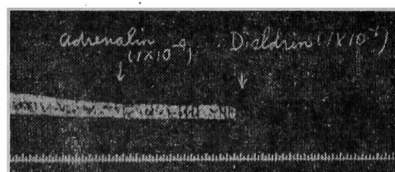


図 47 adrenaline 1×10^{-9} 倍液作用後
Dieldrin 1×10^{-1} 倍液

ii) adrenaline 1×10^{-8} 倍液を作用せしめて150秒後に Dieldrin 1×10^{-2} 倍液を作用させたところ振巾は速やかに減少し心搏停止に到つた。

iii) adrenaline 1×10^{-10} 倍液を作用せしめたところ、振巾は軽度に増大した。132秒後に Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用させると振巾は比較的速く減少したが心搏動はその後かなり長く持続した (図 48)。

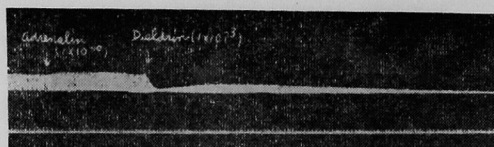


図 48 adrenaline 1×10^{-10} 倍液作用後 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液

iv) adrenaline 1×10^{-9} 倍液を作用せしめてのち Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用させた 3 例では 2 例において Dieldrin 作用後に軽度の一過性の振巾の減少がみられた (図 49) が, 他の 1 例では Dieldrin 作用後も振巾に変化はみられなかった。

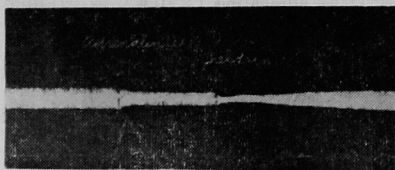


図 49 adrenaline 1×10^{-9} 倍液作用後 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液

v) adrenaline 1×10^{-6} 倍液を作用せしめてのち Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用すれば振巾の著明な減少とブロックがみられた。そこで再び adrenaline を作用せしめるとブロックの軽減と振巾の増大がみられた (図 50)。



図 50 adrenalin 1×10^{-6} 倍液作用後 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液および adrenaline 1×10^{-6} 倍液

vi) adrenaline 1×10^{-6} 倍液を作用後 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用すれば振巾にはほとんど変化はみられなかった。

vii) adrenaline 1×10^{-5} 倍液を作用すれば振巾は著明に増大したがこの時 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液を作用させると振巾は速やかに減少し心停止に到り心筋の収縮が著明であつた (図 51)。

viii) adrenaline 1×10^{-5} 倍液を作用後 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用すれば振巾の減少が著明にみられた (図 52)。

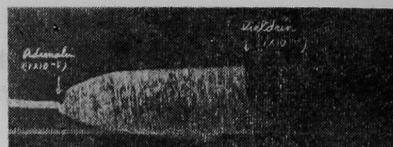


図 51 adrenaline 1×10^{-5} 倍液作用後 Dieldrin 1×10^{-2} 倍液

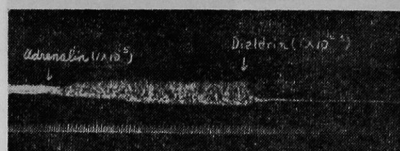


図 52 adrenalin 1×10^{-5} 倍液作用後 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液

6) acetylcholine の単独作用

i) acetylcholine 1×10^{-10} 倍液を作用させると振巾は軽度に減少したが, 心搏動は持続した。

ii) acetylcholine 1×10^{-11} 倍液を作用せしめた 2 例では 1 例において振巾は軽度に減少したが, 他の 1 例では特に変化はみられなかった。

iii) acetylcholine 1×10^{-12} 倍液を作用せしめた 2 例ではともに振巾の減少がみられた。1 例では次第に振巾は減少しつづけたが他の 1 例では振巾の減少は軽度にとどまり時にブロックがみられた。

7) Dieldrin 作用後の acetylcholine の影響

i) Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用せしめて振巾の減少或は心搏停止がみられた時に acetylcholine 1×10^{-10} 倍液を作用させたがいずれも再び搏動はみられなかった。

ii) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液作用後に acetylcholine 1×10^{-12} 倍液を作用せしめると振巾は次第に減少し心停止に到つた。なお 1 例では acetylcholine 作用後にブロックがみられた (図 53)。

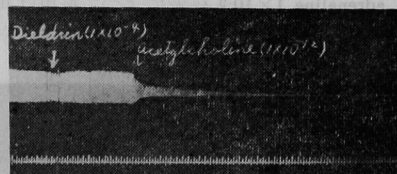


図 53 Dieldrin 1×10^{-4} 倍液作用後 acetylcholine 1×10^{-12} 倍液

iii) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用後 acetylcholine 1×10^{-10} 倍液を作用させるとブロック, 軽度の振巾減少がみられた。

8) benzylimidazolin 単独作用

i) benzylimidazolin (以下 B. I. と略す) 1×10^{-3} 倍液を作用させると 1 例では軽度の振巾増大のちブロックが現われ急激に心搏動は停止した、他の 2 例でもブロックがみられた。

ii) 1×10^{-4} B. I. を作用せしめると軽度の振巾増大がみられたがブロックを起すものもあつた。

9) Dieldrin 作用後の B. I. の影響

i) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用後 B. I. 1×10^{-6} 倍液を作用せしめたが特に変化はみられなかつた。

ii) Dieldrin 1×10^{-4} 倍液を作用し、その後 B. I. 1×10^{-4} 倍液を作用せしめた 3 例では 1 例において振巾は一過性に増大したが、他の 2 例では軽度の振巾増大とブロックがみられた。

10) B. I. 作用後の Dieldrin の影響

i) B. I. 1×10^{-5} 倍液を作用後 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用させると振巾は次第に減少し、ブロックがみられた。

ii) B. I. 1×10^{-4} 倍液を作用後 Dieldrin 1×10^{-3} 倍液を作用せしめると振巾は比較的急速に減少した。

iii) B. I. 1×10^{-4} 倍液を作用後 Dieldrin 1×10^{-4} 倍及び 1×10^{-5} 倍液を作用せしめると振巾は軽度の一過性増大を示したものがあつた、他方無変化のものもあつた。

iv) B. I. 1×10^{-5} 倍液を作用してのち Dieldrin 1×10^{-5} 倍液を作用させた 4 例では振巾の無変化のもの及び軽度の減少をきたすものもあつた。

第 5 章 総括並びに考按

実験結果から Drin 剤は蛙心に抑制的に働くことは明らかである。

Dieldrin $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-6}$ 倍液では殆んど無変化であるが、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 倍液では軽度の一過性の振巾増大を示すもの、あるいは無変化のものがあり、また 1×10^{-4} 倍液では軽度の振巾の減少、ブロックを示すものもあつた。しかし 1×10^{-3} 倍液以上の高濃度液ではいずれも振巾の減少がみられ、その作用は高濃度になるにつれて著明で、全て心停止に到つた。

なお高濃度液では拡張期心停止ののち、心筋の著明な収縮がみられた。

Endrin, Aldrin も蛙心には抑制的に働き、房室ブロック、振巾減少、心停止などが特徴的であつた。

Drin 剤乳剤原液には溶剤として xylene が約 70 %

含有されている。 1×10^{-3} 倍以下の濃度の xylene 液では振巾、心搏数に影響はみられなかつたが、 1×10^{-2} 、 1×10^{-1} 倍 xylene 液では著明な振巾の減少、さらに心搏停止がみられた。高濃度の Drin 剤による心搏動の抑制には xylene の影響がある程度加わっているものと思われる。したがつて他の薬剤との比較、相互の作用をみる場合には主として 1×10^{-3} 倍以下の濃度の Drin 剤液について実験を行つた。

硫酸 atropine の蛙心に及ぼす影響について横山³⁶⁾は冬期とのさまがえるに於て、 10^{-6} 倍硫酸 atropine 以下の濃度では振巾ならびに搏動数は増加し、 10^{-3} 以上の濃度では抑制作用をみている。また夏期では常に無作用か、抑制作用を呈するという。そしてこの結果は、とのさま蛙の心臓は冬期には迷走神経緊張状態にあり、夏期にはその緊張を欠くためであるという。

諸家³⁷⁾³⁸⁾の研究でも少量の atropine は促進的に作用するが、大量ではかえつて抑制作用がみられるという。神山⁷⁾、萩野³⁾によれば 5,000 倍以上の atropine は心動作を抑制し、心筋自身を侵襲するものであろうという。そこで本実験では 1×10^{-4} (0.01%)、 1×10^{-5} (0.01%) 倍硫酸アトロピン液を用いた。

atropine 作用後に Dieldrin を作用せしめた群をみるとやはり Dieldrin の心搏抑制作用はみられ、これは Dieldrin 単独での抑制作用に比較して特に軽減されなかつた。この事実から Dieldrin の心搏抑制作用は副交感神経末端に働くものでなく、acetylcholine 様の作用によるものではないと思われる。Dieldrin 作用後に atropine を作用させた例ではある程度の振巾の増大、心搏の持続のみられたものがあるが、cholinesterase blocker である parathion での蜂谷²⁴⁾の実験でみられるような atropine の明らかな拮抗作用はみられなかつた。第 1 編で述べた如く Drin 剤は末梢血管の拡張作用を持つが、その作用は atropine によつて抑制されず血管壁の収縮性細胞を直接刺激するものと思われる点を考え合せて、Drin 剤は心臓に於ても自律神経毒としてではなく、心筋自体に作用してその機能を抑制するものと思われる。

Gowdey ら⁴³⁾は猫で Aldrin 投与後に迷走神経の刺激を行うと心搏の緩徐はより一層著明となり、この効果は atropine の前処置によつて消失したという。この成績は私の実験成績と異なるようであるが、Drin 剤が著明な中枢神経刺激毒である点から生体に投与した場合には中枢神経を介しての作用が含まれるためではないかと思われる。また Gowdey ら⁴³⁾

はさらに Aldrin の適当量は循環器系に anticholinesterase 様の作用を持つというが、我々²⁹⁾や福原ら³¹⁾の急性エンドリン中毒症例では cholinesterase 活性の抑制はみられていない。

Loewi, Cannon らによる交感神経の化学伝達学説の立場から考えると、交感神経が興奮すればその末端に恐らく adrenaline が生じ、これが組織に作用する事によって交感神経の作用が現われるものと考えられている。

adrenaline は心筋に対しては促進的に作用するものであるが、或る条件の下では通常的作用と全く反対の作用、即ち所謂 adrenaline の逆作用が現われる事があるといわれている。そして高濃度の adrenaline は抑制作用を現わすといわれるが³²⁾¹²⁾²⁶⁾³⁴⁾、中根¹⁸⁾によると $1:10^3 \sim 1:10^6$ 程度の adrenaline は心運動の促進作用がみられるが、 $1:10^4$ 程度の高濃度では殆んど例外なく抑制作用を示すという。また横屋³⁵⁾も 10^{-4} adrenaline 液にて抑制作用をみている。そこで私は adrenaline 濃度として 1×10^{-6} 倍以下の濃度のものを用いた。

Dieldrin 1×10^{-2} 倍液によって既に心停止に到つたものには adrenaline はもはや無効であつたが、Dieldrin 1×10^{-3} 倍液、 1×10^{-4} 倍液による心搏抑制には adrenaline はよく促進的に働き、振巾を増強し、搏動を持続せしめた。

また、adrenaline をまず作用させて後 Dieldrin 液と交換させた例では Dieldrin の抑制作用は特に変らなかつた。

以上の如く、adrenaline は高濃度の Dieldrin によつて心停止に到つたものには、もはやその促進作用を示さないが 1×10^{-3} 倍以下の濃度の Dieldrin による心搏抑制作用にはよくこれと拮抗して、振巾を増強し、搏動を持続せしめた。

acetylcholine は副交感神経支配下にある奏効器に刺激的に作用し、心運動には抑制的に働く事は周知の事実であつて、摘出蛙心に於て acetylcholine は振巾の減少、拡張期心停止等を招来せしめる⁶⁾。

私の実験では acetylcholine は Dieldrin の心搏抑

制作用を増強し、振巾の減少、ブロックなどがみられた。

屋⁶⁾は benzyimidazolin の摘出蛙心に及ぼす作用についてその作用は何れも atropine 前処置により何等の影響を受けずに反してその心運動、振巾の増大は ergoianin 前処置により抑制されるところから benzyimidazolin の心臓に対する作用は交感神経の刺激作用と心筋自身に対する両者によるものと考えている。私の実験では benzyimidazolin の前処置は Dieldrin の心搏抑制作用に特に変化を与えなかつた。

第 6 章 結 語

Drin 剤の蛙摘出心に及ぼす作用を検索し、次の如き結論を得た。

1. Drin 剤の低濃度液は軽度の振巾減少を生ぜしめる。
2. 高濃度液では振巾の減少、ブロックがみられ、その作用は高濃度程著明で拡張期心停止に到る。
3. atropine の前処置は Dieldrin の心搏抑制作用を軽減し得なかつた。
4. Dieldrin 作用後に atropine を作用すればある程度の振巾の増大、心搏の持続がみられたものがある。
5. adrenaline の前処置によつても Dieldrin の抑制作用は特に変らなかつた。
6. Dieldrin 作用後、心搏停止前に adrenaline を作用すると振巾は増強し搏動は持続した。
7. Drin 剤は Cholinesterase blocker ではないと推量する。

擧筆に当り御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師平木教授及び実験の便宜を計られ御教示を賜つた本学薬理学教室山崎教授に深甚の謝意を表する。

(本論文の要旨は第 36 回日本産業医学会総会にて発表した。)

文献は巻末に一括表示する。

Action of Drin Compounds on the Function of the Circulatory System

Part 2. Action of Drin Compounds on the Frog Heart

By

Kojiro HYODO

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

By studying the action of drin compounds on isolated frog heart (Straub-Fühner's method), the author obtained the following results:

1. In the case of drin compounds at a low concentration there occurs a slight decrease in the amplitude of heart beats.

2. At a high concentration, atrioventricular block and low amplitude are observed.

Such changes are more prominent at a higher concentration, which eventually leads to diastolic cardiac arrest.

3. Premedication of atropine does not reduce the suppressive action of dieldrin.

4. When atropine is given to the heart after exposure to dieldrin, an increase in the amplitude and continuance of heart beats may be seen.

5. Application of adrenaline previous to dieldrin, does not influence the decrease in the amplitude of heart beats.

6. When adrenaline is applied just prior to the cardiac arrest by dieldrin, heart beats are maintained with an increase of their amplitude.

7. It is concluded that drin compounds are not cholinesterase blockers such as alkylphosphates.
