

2—3 交感神経毒ノ催進及ビ抑制性交感 神経纖維ニ對スル作用強度比較研究

(第3回報告)

家兎血壓、末梢血管及ビ摘出心臟ニ對スル作用比較

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

醫學士 谷 尙 一

緒 言

余ハ曩ニ¹⁾「アドレナリン」、「アドレナロン」、d-「ズブラレニン」、「フェニールエタノールアミン」、「エフェドリン」、「ミドリアチン」、「テトラヒドロβナフチールアミン」及ビ「チラミン」ノ8種交感神経毒ニ就テ、交感神経作用ガ抑制ヌ呈スル牛及ビ馬ノ摘出氣管支筋、白鼠子宮、家兎腸管及ビ膀胱利尿筋ニ對シ之等各物質ノ抑制的交感神経作用強度ヲ、又交感神経作用ガ抑制及ビ催進ノ何レノ作用ヲモ呈スル家兎正常及ビ妊娠子宮竝ニ膀胱三角部筋ニ對シ、之等諸物質ノ抑制及ビ催進的作用強度ヲ比較研究シタルニ、之等ノ内、或ル物質ハ催進的交感神経作用甚ダ強ケレドモ抑制的作用弱ク、他ノ物質ハ抑制的交感神経作用ハ強クシテ催進的交感神経作用ヨリ勝レルヲ知レリ。是レ等シク交感神経毒ト云ハルルモ、前者ハ催進的交感神経作用性ヲ多分ニ有シ、後者ハ抑制的交感神経作用性ヲ多分ニ有スルモノナリ。前者ニ屬スル第1ハ「アドレナリン」ニシテ催進的作用ニ於テハ之等諸毒中最モ強キモ、抑制的作用ハ稍々弱シ。次ニ「フェニールエタノールアミン」、「テトラヒドロβナフチールアミン」、「チラミン」及ビ「ミドリアチン」ノ順ニシテ、何レモ催進的作用甚ダ強ケレドモ、抑制的作用ハ甚ダ微弱ナリ。後者ニ屬スル第1ハ「アドレナロン」ニシテ抑制的作用ニ於テハ之等諸毒中最モ強キモ、催進的作用ニ於テハ、以上ノ諸臓器ニアリテハ之等諸毒中最モ弱シ。次ニd-「ズブラレニン」及ビ「エフェドリン」モ其催進的作用ニ比シ抑制的作用甚ダ強シ。又前者ニ屬スルモノニシテ比較的強キ筋作用ヲ有スルモノハ「テトラヒドロβナフチールアミン」ニシテ、次ハ「チラミン」ナリ。後者ニ屬スル夫ハ「エフェドリン」ナリ。

本報告ニ於テハ更ニ交感神経刺激ガ主トシテ催進的ニ作用スル家兎血壓、家兎耳殻血管、蛙後脚血管及ビ摘出青蛙心臟ニ對スル作用ニ就テ以上諸毒ノ作用ヲ比較研究セントス。

I. 家兎血壓ニ於ケル實驗

「アドレナリン」ガ末梢血管ヲ收縮セシメ血壓上昇セシムルコトハ周知ノ事項ナリ。而シテ Dale²⁾ハ猫ニ於テハ「アドレナリン」ノ血壓作用ハ「エルゴトキシシン」ノ豫備的注射ニヨリ逆作用

ヲ示スモ、犬及び「モルモット」ニ於テハ弱ク、家兎ニ於テハ全ク之ヲ認メズト云ヘリ。

「アドレナロン」ハ Loewi 及び Meyer³⁾, Barger 及び Dale⁴⁾, Jager⁵⁾, Dakin⁶⁾ 等ニ據レバ、家兎血壓ヲ上昇セシメ、夫ハ「アドレナリン」ノ如ク末梢血管ヲ收縮セシムルニ基因スルモノナリト。然ルニ Elliot⁷⁾ ハ猫ニ於テ、藤田⁸⁾ ハ家兎ニ於テ其少量ハ却ツテ血壓ヲ下降セシムト云ヘリ。d-「ズブラレニン」ニ關シテハ Cushny⁹⁾, Abderhalden u. Müller¹⁰⁾ 等ハ其血壓作用ハ「アドレナリン」ニ比シ約 12—15 倍弱シト。

「フェニールエタノールアミン」ハ狭間¹¹⁾ ニ據レバ血壓昇進作用甚ダ強ク、「エフェドリン」ノ約 3—4 倍ノ強度ヲ有スト。

「エフェドリン」及び「ミドリアチン」ニ關シテハ天津及び久保田¹²⁾, 又「エフェドリン」ニ就テハ Chen u. Schmidt¹³⁾, Chen u. Meek¹⁴⁾, Nagel¹⁵⁾, Dale²⁾, Kreitmair¹⁶⁾ 等ハ何レモ「エフェドリン」ガ長ク持續スル血壓上昇作用ヲ有スト云ヘリ。又 Chen ハ「エフェドリン」ガ斯ク血壓ヲ上昇セシム可キ十分ノ血管收縮作用ヲ示サザルヲ以テ、其上昇作用ハ主トシテ心臟機能昂進作用ニ基クト云ヘリ。Nagel ハ此血壓作用ハ本物質ガ滑平筋自己ヲ刺激スルニ因ルモノニシテ、「エルゴタミン」作用後ト雖モ、本物質ハ何等逆作用ヲ呈セズト。Eds u. Butt¹⁷⁾ 及び Kreitmair 等モ此血壓作用ハ「エルゴタミン」ニ因リテ何等逆作用ヲ呈セズト云ヘリ。然ルニ最近 Curtis¹⁸⁾ ハ猫ニ於テ酒石酸「エルゴタミン」注射後「エフェドリン」ハ逆作用ヲ呈スルヲ報告セリ。

「テトラヒドロβナフチールアミン」モ血壓上昇作用アルハ、Pick¹⁹⁾, Cloetta 及び Waser²⁰⁾, Januscu²¹⁾ 及び藤田⁸⁾ ノ犬、猫及び家兎ニ於ケル實驗ニ於テ明カナリ。此血壓上昇作用モ主トシテ血管收縮神経作用ニ基クトセラレシガ Januscu ハ中樞作用モ關與スト云ヘリ。Wiechoński²²⁾ ハ之ニ反シ、家兎ニ於テ本物質ハ主トシテ血壓低下ヲ惹起スルヲ認メ、Cloetta 及び Waser ハ犬ニ於テ第 2 回注射ニ因リテ血壓下降スルヲ見タリ。

「チラミン」ノ家兎血壓上昇作用ニ就テハ Dale u. Dixon²³⁾, Bickel u. Pawlow²⁴⁾, Barger 及び Dale⁴⁾, Barbour²⁵⁾, 富永²⁶⁾, 藤田⁸⁾ 等ノ猫、犬及び家兎ニ於テ實驗シタル所ナリ。

仍テ余ハ以上諸物質ノ家兎血壓ニ及ボス作用強度ヲ比較スルト同時ニ、他方「エルゴタミン」ヲ用ヒテ之等物質ノ逆作用ノ發現スルヤ否ヤニヨリ抑制的交感神経ニ對スル作用ヲモ窺ハントス。

實驗方法

家兎ヲ背位ニ固定シ、無麻醉ノ下ニ之ヲ行ヒタリ。家兎ノ頸動脈ニ挿入シタル「カニウレ」ヲ 20% ノ硫酸「マグネシウム」液ヲ以テ充セル厚壁ノ「ゴム」管及び硝子管ノ媒介ニヨリ水銀「マノメーター」ニ聯結シ、其水銀柱ノ移動ヲ檢シタリ。藥液ハ總テ耳靜脈内ニ注射セリ。

注意：以下示ス量ハ總テ對體重 1 kg ヲ以テス。

1. 「アドレナリン」

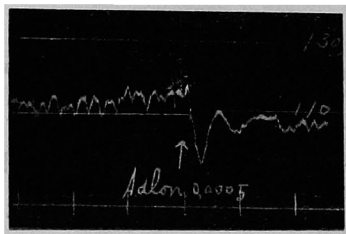
本物質ハ家兎耳静脈内ニ注射スルニ毎常著明ニ血壓ヲ上昇セシム。最小有效量ハ 0.001 mg ナルモ、0.0005—0.0008 mg ニテモ稀ニハ微弱ナル上昇作用ヲ呈スルコトアリ。此作用ハ分量ノ増大ニ伴ヒ愈々顯著トナル。

即チ血壓上昇値ヲ示セバ本物質 0.001 mg ノ注射ニアリテハ平均 7 mm Hg, 0.003 mg ニテハ 20 mm, 0.005 mg ニテハ 48 mm, 0.008 mg ニテハ上昇平均 60 mm, 0.01 mg ニテハ 73 mm, 0.05 mg ニテハ 82 mm, 0.1 mg ニテハ 90 mm.ヲ示セリ。而シテ本物質ハ極メテ少量ヨリ大量ニ至ル迄、決シテ血壓下降ヲ呈スルコトナシ。

次ニ酒石酸「エルゴタミン」5 mg ヲ豫メ注射シ、20—60 分後「アドレナリン」ノ少量 0.0005 ヨリ 0.01 mg 迄ノ濃度ニ於テ檢シタルニ、多クハ何等上昇ヲ呈セザルカ、又ハ本來ノ作用ヨリ弱キ上昇ヲ示スモ、決シテ逆作用ヲ呈セズ。是レ曩ニ Dale²⁾ ハ「エルゴタミン」ノ豫備的注射ニ因ル「アドレナリン」ノ血壓作用轉向ハ猫ニ於テハ明カナルモ、犬及ビ「モルモット」ニテハ弱ク家兎ニテハ全ク之ヲ認メズト云ヒ、藤田⁸⁾ モ之ニ賛シタルガ余ノ成績モ氏等ノ夫ト一致ス。

2. 「アドレナロン」

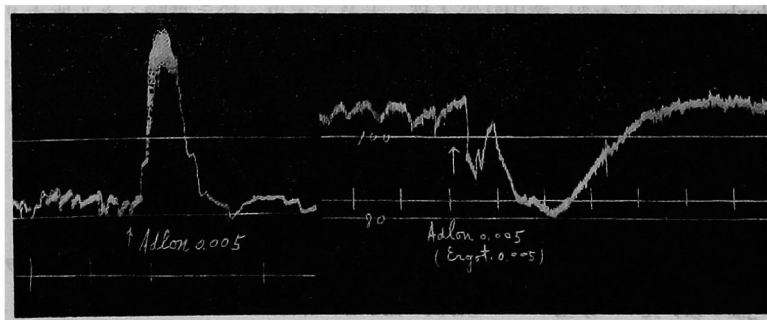
本物質ハ最小有效量 0.1 mg ヨリ 1 mg ニ至ル迄ハ「アドレナリン」ノ場合ト反對ニ常ニ血壓ヲ下降セシメ、2 mg 以上ニ於テハ初メ弱キ血壓上昇ヲ起スモ、次デ血壓ハ舊以下ニ下降シ、以テ正常ニ復歸ス。中間ノ 1.5 mg 内外ニヨリテハ血壓低下ノミヲ呈スルモノト初期ノ弱キ上昇ニ次デ舊以下ニ下降スルモノトアリ (第 1 圖)。



第 1 圖

家兎血壓作用
「アドレナロン」0.5 mg/kg

次ニ酒石酸「エルゴタミン」5 mg 注射後 20—60 分ニシテ本物質ヲ注射スレバ、其常ニ血壓下



第 2 圖

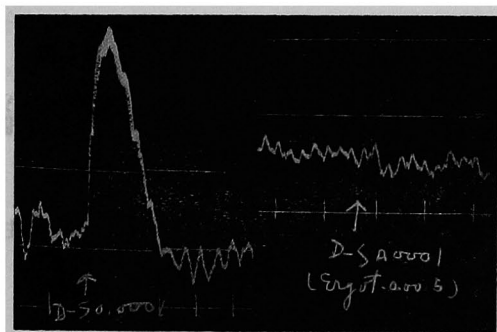
左. 「アドレナロン」5 mg/kg ニヨル血壓上昇
右. 酒石酸「エルゴタミン」5 mg/kg 静脈内注射後 30' ニシテ
「アドレナロン」5 mg/kg ニヨル作用

降ヲ示ス量ニテハ勿論, 2 mg 以上 5 mg ニ至ルモ血壓上昇作用起ラズシテ著明ニ之ヲ下降セシム(第2圖). 故ニ其作用ハ交感神経性作用ニ因ルコト明カニシテ, 從テ少量又ハ「エルゴタミン」作用時ノ血壓降下作用ハ交感神経抑制纖維ニ對スル刺激ニ基クモノト推定セラル.

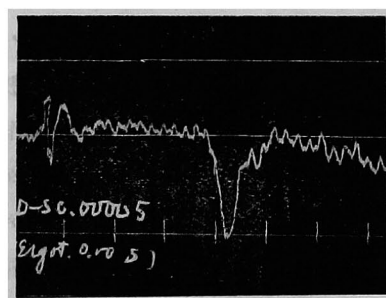
即チ本物質ノ交感神経抑制纖維ニ對スル作用ハ「アドレナリン」ヨリモ強大ナルコトハ此處ニ於テモ明カニ觀ルコトヲ得. 然ルニ催進の交感神経作用ニ基クト思ハルル血壓上昇作用ハ極メテ弱クシテ, 「アドレナリン」ノ最小有效量ノ 2000 倍以上ニテ輕度ニ血壓ヲ上昇セシムルニ過ギズ.

3. d-「ズブラレニン」

本物質モ家兎血壓ヲ毎常上昇セシムルモノニシテ, 最小有效量ハ 0.01 mg ナリ. 増量スレバ此作用愈々顯著トナリ, 本物質 0.1 mg ノ注射ニ因リテハ平均 50 mm Hg ノ血壓上昇ヲ招カス. 然レドモ如何ナル少量ニ於テモ本物質ハ血壓ヲ下降セシムルコトナシ. 次ニ豫メ「エルゴタミン」注射後, 本物質ノ著明ナル血壓上昇量ナル 0.1 mg ハ何等上昇ヲ示サズ却ツテ稍々低下ヲ起ス. 此際本物質ノ更ニ少量 0.05 mg ハ, ヨリモ逆作用ヲ呈スルヲ認メタリ(第3圖, 第4圖).



第3圖 左. d-「ズブラレニン」0.1 mg/kg ニヨル血壓上昇
右. 酒石酸「エルゴタミン」5 mg/kg 靜脈内注射後
20' ニシテ d-「ズブラレニン」0.1 mg/kg 注射



第4圖 酒石酸「エルゴタミン」5 mg/kg
靜脈内注射後 30' ニシテ d-「ズ
ブラレニン」0.05 mg/kg ニヨル逆
作用

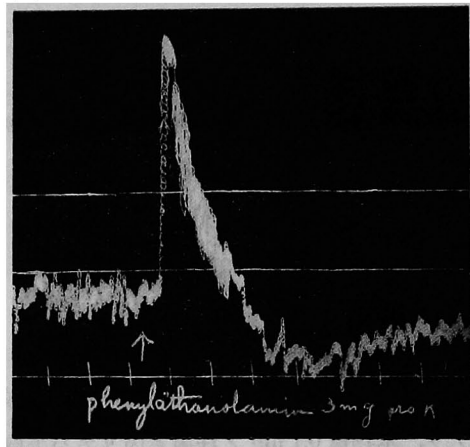
以上ノ如ク本物質ハ少量ヨリモ毎常血壓ヲ上昇セシムルコト「アドレナリン」ノ如シ. 其作用ハ「アドレナリン」ヨリモ弱ク, 最小有效量ニ於テハ其 1/10, 中等量ニ於テハ 1/20 ノ強度ヲ有ス. 然ルニ, 「エルゴタミン」ニ因リ本物質ノ少量ハ, 「アドレナロン」ノ場合ノ如クハ著明ナラザルモ尙ホ能ク逆作用ヲ呈ス.

4. 「フェニールエタノールアミン」

本物質モ家兎血壓ヲ毎常上昇セシメ, 其最小有效量ハ 0.3 mg ナリ. 増量スレバ此作用顯著トナリ, 本物質 3 mg ノ注射ニ於テハ平均血壓上昇値 58 mm Hg ヲ示ス(第5圖). 次ニ「エルゴ

タミン」注射後本物質ノ少量ヲ作用セシムルニ、何等逆作用ヲ呈セズ。唯本來ノ上昇作用ハ弱キヲ見タリ。

即チ本物質ノ家兎血壓上昇作用ハ著明ニシテ、其作用ハd-「ズブラレニン」ノ約1/3ニ當リ、「アドレナリン」ノ大約1/30ナリ。而シテ「エルゴタミン」ニヨリ何等逆作用ヲ呈セズ。

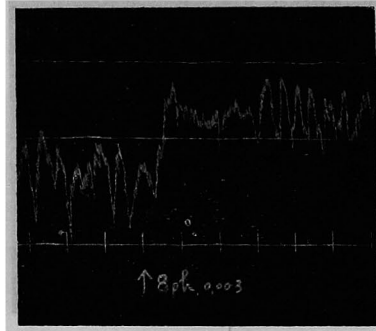


第5圖

「フェニールエタ
ノールアミン」
3 mg/kg 注射

5. 「エフェドリン」

本物質ハ諸家ノ云ヘル如ク、之ヲ家兎ニ注射スレバ長ク持續スル血壓上昇作用ヲ呈ス。最小有效量ハ0.3—0.5 mgニシテ、此分量ニ於テハ血壓ハ弱キ上昇ヲ呈シ、夫ハ容易ニ復舊スルコトナク、十分乃至十數分持續スルヲ常トセリ。増量スレバ此作用愈增強スルモ、毎常「フェニールエタノールアミン」ノ如クハ著シカラズシテ、例ヘバ本物質3 mgニ於ケル血壓上昇値ハ平均20—30 mm Hgナリ。其作用強度ハ「フェニールエタノールアミン」ノ約1/3ニ當ルガ如シ(第6圖)。



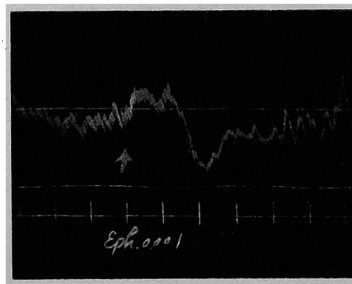
第6圖

「エフェドリン」
3 mg/kg 注射

次「エルゴタミン」5—7 mg注射後、本物質ノ少量1 mg以下ヲ注射スレバ、往々逆作用ヲ呈スルヲ見タリ(第7圖)。

前述ノ如クCurtisハ猫ニ於テ「エフェドリン」ノ逆作用ヲ認メシガ、余ハ之ヲ家兎ニ於テモ證明セリ。

本物質ガ家兎血壓ニ對シ長ク持續スル上昇ヲ喚起ス



第7圖

酒石酸「エルゴタミン」
5 mg/kg 靜脈中注射後
40'ニシテ「エフェドリン」
1 mg/kgニヨル逆作用

ルハ、他物質ト異ル所ニシテ、夫ハNagel¹⁵⁾等ノ云ヘルガ如ク滑平筋作用、又ハChen等ノ云ヘルガ如キ心臟作用モ關與セルハ否定ス可カラザルモ、本實驗ニ示セルガ如ク、「エルゴタミン」

ニ因リ、本物質ガ逆作用呈スルハ、本物質ガ交感神経ニ作用シ、然モ其抑制纖維ヲモ同時ニ強ク刺激セルヲ證スルモノナリ。

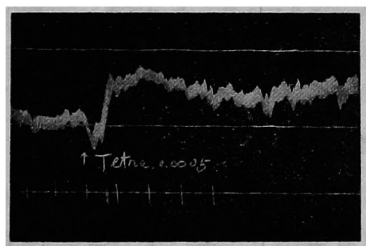
6. 「ミドリアチン」

本物質モ家兎ノ血壓ヲ毎常上昇セシムルモ、夫ハ「エフェドリン」ヨリ稍々弱ク、最小有效量 0.8—1 mg ナリ。又「エフェドリン」ノ如ク此作用ハ長ク持續セズ、多クハ數分ニシテ復舊ス。例ヘバ本物質 5 mg ニ至ルモ、其上昇ハ平均 20 mm Hg ナリ。次ニ「エルゴタミシ」注射後本物質ノ如何ナル量モ何等逆作用ヲ呈スルコトナシ。唯本物質ノ少量ニ因ル血壓上昇作用ハ單獨ニ於ケルヨリ弱キヲ見タルノミ。

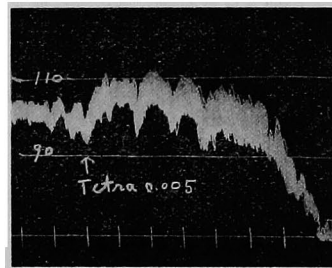
以上ノ如ク本物質モ家兎血壓ヲ常ニ上昇セシムルモ、其作用ハ「エフェドリン」ヨリ稍々弱ク、且「エフェドリン」ノ如ク作用長ク持續セズ、又「エルゴタミシ」ニ因リ何等逆作用ヲ呈セズ。

7. 「テトラヒドロβナフチールアミン」

本物質ノ最小有效量ハ 0.3 mg ニシテ、此分量ヨリ 1 mg ニ至ル迄家兎ノ血壓ヲ上昇セシメ、夫ハ「エフェドリン」ノ如ク長ク持續ス(第8圖)。然ルニ本物質 1 mg 以上ニ至レバ、此上昇作用ハ弱ク、却ツテ血壓ハ下降ヲ示シ、5 mg ニ於テハ著明ニ下降ス(第9圖)。本物質ノ少量ニ



第8圖 「テトラヒドロベターナフチラミン」
0.5 mg/kg 注射



第9圖 「テトラヒドロベターナフチラミン」
5 mg/kg 注射

因ル血壓上昇作用ハ「エルゴタミシ」注射ニヨリテ何等影響セラルルコトナシ。是レ以上ノ諸物質ト異ル所ナリ。

即チ本物質ノ家兎血壓ニ對シ、少量ハ上昇ヲ、一定量以上ハ却ツテ下降ヲ呈スルハ「アドレナロン」ノ夫ト全ク相反ス。又少量ニ因ル上昇作用ノ長ク持續スレバ、「エフェドリン」ノ夫ニ似タリ。且「エルゴタミシ」ニ因リテ何等影響ヲ蒙ラザルハ、本物質ガ他臓器ニ於テ明カナルガ如ク、交感神経作用以外ニ強キ筋作用ヲ有スルニ因ルモノナル可シ。又一一定量以上ニ因ル血壓下降作用ハ其經過及ビ後述ノ末梢血管ニ對スル作用等ヲ顧慮スル時ハ末梢性抑制の交感神経作用ニ因ルモノニ非ズシテ、Januscu ノ云ヘル如ク、寧ロ中樞性原因ニ歸ス可キモノナラン。

8. 「チ ラ ミ ン」

本物質ハ家兎血壓ニ對シ常ニ之ヲ上昇セシメ、最小有效量ハ0.5 mg ナリ。此作用ハ增量スレバ愈々著明トナリ、本物質 5 mg ノ注射ニ因リ血壓上昇ハ平均 40 mm Hg ラ示ス。又此作用ハ「テトラ」ノ如ク長ク持續セズ。次ニ「エルゴタミン」トノ關係ヲ見ルニ、豫メ「エルゴタミン」注射後、本物質ヲ與フルニ何等逆作用ヲ呈セズ、唯其少量ハ本來ノ作用ヨリ稍々弱キヲ見タルノミ。

斯ノ如ク本物質ハ家兎血壓ヲ常ニ上昇セシムルモノニシテ、此作用ハ「アドレナリン」ノ約 1/100 ノ強度ヲ有ス。

本 章 ノ 概 要

家兎血壓ニ對スル之等諸物質ノ作用ヲ表示スレバ次ノ如シ。

第 1 表 家兎血壓ニ對スル作用強度表

注射量 (g) pro. kg	「アドレ ナリン」	「アドレ ナロン」	d-「ズブラ レニン」	「フェニール エタノールア ミン」	「エノエ ドリン」	「ミドリ アチン」	「テトラヒ ドロβナフ チールア ミン」	「チラミン」
0.000001	+							
0.000003	+							
0.000005	+							
0.00001—2	++		⊕					
0.00005	++		⊕					
0.0001—2	+++	⊖	++					
0.0005		⊖	++	+	⊕		+	+
0.001—2		⊕		++	+	+	±	+
0.003		⊕		++	+	+	—	+
0.005		⊕		+++	++	+	—	++

即チ之等諸毒中、「アドレナロン」ヲ除キ他ハ總テ少量ヨリ家兎血壓ヲ常ニ昇進セシムルモノニシテ、其分量ヲ變へ、又「エルゴタミン」ノ媒介ニ因リテ血管擴大神經ニ對スル作用ヲ檢スルニ種々興味アル結果ヲ得タリ。

血壓昇進作用ニ於テハ「アドレナリン」最モ強烈ニシテ次ハ d-「ズブラレニン」、 「フェニールエタノールアミン」、 「エフエドリン」、 「チラミン」、 「ミドリアチン」ノ順ニ弱シ。而シテ之等ノ作用ハ「エルゴタミン」トノ關係ヨリ總テ末梢性交感神經作用ニ歸ス可キモノナリ。「テトラ」ハ少量ニテハ家兎血壓ヲ上昇セシムルモ、一定量以上ニテハ却ツテ之ヲ下降セシム。此上昇作用ハ交感神經作用ニ因ルモノナルモ、同時ニ筋作用モ關與セルモノト思惟セラル。一定量以上

ニ於ケル血壓下降作用ハ前述セル如ク、末梢性抑制交感神経作用ニ因ルニ非ズシテ、他ヲ犯スニ由ルモノナラン。然ルニ「アドレナロン」ハ毎常家兎血壓ヲ下降セシメ、大量ニ至リテ始メテ之ヲ上昇セシム。故ニ其血壓上昇作用ハ最モ弱キモノナリト云フヲ得。

以上ノ内「アドレナリン」、「フェニールエタノールアミン」、「チラミン」及ビ「ミドリアチン」ノ血壓昇進作用ハ「エルゴタミン」ノ一定量ニヨリ抑制的影響ヲ被ルモ、之ニヨリテ作用ノ逆轉スルコトハナシ。故ニ之等物質ノ抑制性交感神経作用ハ甚ダ弱キモノナルヲ知ル。之ニ反シ、「アドレナロン」、d-「ズブラレニン」及ビ「エフェドリン」ノ3者ハ「エルゴタミン」ヲ豫メ注射スルバ、上昇ヲ示ス可キ量ニテ之ヲ下降セシム。即チ逆作用ヲ呈ス。是レ之等物質ハ交感神経抑制纖維ニ對スル作用ガ他物質ヨリ強キコトヲ證スルモノナリ。而シテ此抑制作用ハ「アドレナロン」最モ強く、少量ノ時ハ此抑制作用ノミヲ呈スルコト上記ノ如シ。

「エフェドリン」ハ其血壓上昇作用ノ長ク持續スルヲ特徴トス。是ハ多クノ學者ニ據リ、本物質ノ有スル筋作用ニ歸セラルルモノニシテ、「テトラ」モ之ト同様其少量ニ因ル血壓上昇作用ハ長ク持續シ此原因モ亦筋刺激ニ在ルガ如シ。

II. 家兎耳殻血管竝ニ蛙後脚血管ニ於ケル實驗

本實驗ニ於テハ之等諸物質ノ催進の交感神経作用ニ因ル血管收縮作用ノ強度ヲ比較研究セリ。「アドレナリン」、「アドレナロン」、「テトラヒドロβナフチールアミン」及ビ「チラミン」ノ末梢血管作用ニ關シテハ藤田⁸⁾ノ研究アリ。「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ夫ニ關シテハ天津及ビ久保田¹²⁾、木下²⁷⁾ノ研究アリ。然レドモ之等諸物ノ其作用強度比較ニ關シテハ未ダ其報告アルヲ知ラズ。尙ホd-「ズブラレニン」及ビ「フェニールエタノールアミン」ノ末梢血管作用ニ關シテモ未ダ詳細ナル文獻アルヲ知ラズ。

實驗方法

家兎耳殻血管ハ總テ Pissemski 氏法ニ據リ灌流實驗ヲ行ヒ、蛙後脚血管ハ Læwen-Trendelenburg 氏法ニ據リ、後者ノ場合ニハ總テ藥物ハ注射法ニ據リ之ヲ作用セシメタリ。即チ此際ハ毎常注射液量ヲ 0.5 cc トシ且注射速度ヲ一定ニシタリ。

A. 家兎耳殻血管ニ於ケル實驗

1. 「アドレナリン」

本物質ハ本血管ニ對シ毎常著明ナル收縮作用ヲ呈シ其最小有效量ハ 0.000005% ニシテ、増量スレバ此作用愈々強烈トナリ、本物質 0.0002% 以上ニ於テハ作用後間モナク灌流杜絶ス。此際「アトロピン」0.05% ヲ注射スレバ能ク之ヲ恢復セシメ、滴數ハ増加シ、時ニハ舊以上ニ及ブコトアリ。「アトロピン」ヲ豫メ注射シタル後、本物質ノ少量ヲ與フレバ、夫ハ本來ノ收縮作用ヲ呈セズ、更ニ本物質ヲ増量スレバ僅ニ收縮ヲ起スコトアルモ、又却シテ稍々擴張ヲ喚起スルコトアリ。

2. 「アドレナリン」

Barger 及ビ Dale⁴⁾ 及ビ Jager⁵⁾ ハ本物質ハ末梢血管ヲ收縮セシムト云ヒ、藤田⁸⁾ ハ此作用ハ交感神経作用ニ基クモ、「アドレナリン」ノ夫ニ比シ著シク弱シト謂ヘリ。

余ノ實驗ニ據レバ本物質ノ最小有效量ハ 0.0002% ニシテ、毎常弱キ收縮作用ヲ呈ス。増量スレバ此作用ハ徐々ニ増強シ、0.005% ニ至レバ1分時數滴ノ流出トナル。此際「アトロピン」ノ大量ヲ與フレバ能ク之ヲ擴張セシメ、減少セル滴數ハ増加シテ多クハ舊以上トナル。又「アトロピン」ヲ豫メ注射シ後本物質ヲ與フレバ決シテ收縮ハ起ラズシテ、却ツテ擴張ヲ招來ス。

以上ノ如ク本物質モ家兎耳殻血管ヲ收縮セシメ、其作用ハ「アトロピン」ニ因リテ轉向スルコト「アドレナリン」ノ場合ノ如シ。本物質ノ血管收縮作用ハ「アドレナリン」ニ比スレバ甚ダ弱ク最小有效量ヨリ觀レバ約其 1/40 ナルモ、作用程度ヨリ觀レバ約其 1/100 ナリ。

3. d-「ズブラレニン」

本物質モ本血管ヲ著明ニ收縮セシメ、其最小有效量ハ 0.00005% ナリ。増量スレバ此作用愈々強烈トナリ、0.0003—0.0005% ニ至レバ灌流一時停止ス。此作用ニ對スル「アトロピン」ノ大量ノ關係ハ全ク前2者ノ場合ノ如シ。即チ本物質モ交感神経作用ニ由リ、本血管ヲ收縮セシムルモノニシテ、作用強度ハ「アドレナリン」ノ約 1/10 ナリ。

4. 「フェニールエタノールアミン」

本物質モ著明ナル收縮作用ヲ呈シ、其最小有效量ハ 0.0005% ナリ。増量スレバ此作用ハ増強シ、0.005% ニ至レバ著シク之ヲ收縮セシム。此際「アトロピン」ノ大量ハ能ク拮抗的ニ作用スルヲ以テ、之ハ交感神経作用ニ歸ス可キモノナリ。本物質ノ作用強度ハ「アドレナリン」ノ約 1/100 ナリ。

5. 「エフェドリン」

木下²⁷⁾ ノ實驗ニ據レバ本物質ハ少量ニテハ弱キ收縮作用ヲ呈シ、大量ニ至レバ收縮後擴張ニ移行スルモノト、一時的擴張ヲ以テ收縮ヲ呈スルモノトアリ。而シテ此大量ニ因ル作用ニハ筋自己ノ刺激モ關與セリト。

余ノ實驗モ殆ド同様ノ結果ヲ得タリ。即チ本物質ノ最小有效量ハ 0.001—0.002% ニシテ、此濃度ニ於テハ弱キ收縮ヲ呈ス。更ニ増量スルモ、此作用ハ餘リ増強セズ、0.03—0.05% ニ至レバ收縮後擴張ヲ示スモノト、弱キ收縮ノミヲ呈スルモノトアリ。而シテ中等量ニ於ケル此收縮作用ハ「アトロピン」ノ大量ニ因リテ能ク拮抗セラル。本物質ノ作用強度ハ「フェニールエタノールアミン」ヨリ遙ニ弱シ。

6. 「ミドリアチン」

木下²⁷⁾ ニ據レバ本物質モ家兎耳殻血管ヲ收縮セシメ、夫ハ「エフェドリン」ヨリ強シト。

本物質ノ最小有效量ハ0.0008—0.001%ニシテ、此濃度ニ於テハ弱キ收縮ヲ呈ス。增量スルニ伴ヒ此作用増強ス。此收縮作用ニ對シ「アトロピン」ノ大量ハ能ク拮抗的ニ作用ス。是レ木下ノ謂ヘル如ク本物質モ交感神経作用ニ因リ、該血管ヲ收縮セシムルモノニシテ、本物質ノ此作用ハ「エフェドリン」ノ夫ヨリ強ク「フェニールエタノールアミン」ノ夫ヨリ遙ニ弱シ。

7. 「テトラヒドロβナフチールアミン」

本物質ハ比較的少量0.00002%ヨリ毎常收縮作用ヲ呈スルモ、之ハ增量スルモ濃度ニ比例シテ作用増強セズ、且一般ニ作用徐々ニ發現ス。又中等量0.002%以上ニ至レバ弱キ收縮ヲ以テ擴張ニ移行ス。本物質ノ中等量以下ニ於ケル此收縮作用ハ「アトロピン」ノ大量ニ因リ能ク拮抗セラル。

以上ノ如ク本物質ハ比較的少量ヨリ收縮作用ヲ呈スルモノニシテ、最小有效量ハd-「ズブラレン」ヨリ稍々勝ルモ、作用程度ハ之ヨリ甚ダシク弱クシテ、中等量以上ニ至レバ擴張作用ヲ發現ス。

8. 「チラミン」

本物質ノ最小有效量ハ0.0001%ニシテ、之ヨリ0.03%ニ至ル迄常ニ濃度ニ比例シテ強キ收縮作用ヲ呈ス。更ニ大量ニ至レバ「テトラ」ノ如ク擴張作用ヲ發現ス。此收縮作用ハ本物質ノ0.03%ニ至ル迄「アトロピン」ノ大量ニヨリ能ク拮抗セラル。

以上ノ如ク本物質ノ收縮作用モ一定量ニ至ル迄交感神経作用ニ基因スルヲ知ル。其作用ハ最小有效量ニ於テハ「テトラ」ヨリ劣ルモ作用程度ヨリ觀レバ「テトラ」ヨリ強ク、「フェニールエタノールアミン」ヨリモ稍々強シ。

B. 蛙後脚血管ニ於ケル實驗

1. 「アドレナリン」

本血管ニ對スル最小有效量ハ0.000005%ニシテ、之以下ニ於テモ多少收縮ヲ呈スルコトアルモ明ナラズ。0.00003%ニ至レバ既ニ流出滴數1分間ニ數滴トナル。此收縮ニ對スル「アトロピン」ノ關係ハ家兎耳殻血管ニ於ケルガ如シ。

2. 「アドレナロン」

本物質ハ最小有效量0.0003—0.0005%ニシテ、之ニヨリ弱キ收縮作用ヲ呈ス。然レドモ此作用ハ增量スルモ殆ド増強セズ、且作用ハ一般ニ徐々ニ發現ス。「アトロピン」トノ關係ハ前者ニ於ケルガ如シ。即チ本物質ノ本血管ニ對スル收縮作用ハ極メテ微弱ニシテ、「アドレナリン」ノ夫ト趣ヲ異ニス。

3. d-「ズブラレニン」

本物質ハ最小有效量 0.0005% ニシテ、之ヨリ毎常本血管ヲ収縮セシム。夫ハ増量スレバ濃度ニ比例シテ強烈トナリ、0.0005% ニ至レバ既ニ灌流液ハ杜絶セントス。「アトロピン」トノ關係ハ又前者ニ於ケルガ如シ。即チ本物質モ「アドレナリン」ノ如ク本血管ヲ強く収縮セシムルモノニシテ、作用強度ハ「アドレナリン」ノ約 1/10 ナリ。

4. 「フェニールエタノールアミン」

本物質ハ最小有效量 0.0005% ニシテ此濃度ヨリ毎常本血管ヲ収縮セシム。夫ハ増量スレバ濃度ニ比シテ増強ス。大量ニ至ル迄「アトロピン」ハ能ク之ト拮抗ス。即チ本物質ノ本血管収縮作用ハ d-「ズブラレニン」ヨリ劣ルモ「アドレナリン」ノ夫ヨリ遙ニ強シ。

5. 「エフェドリン」

木下ニ據レバ本物質ノ此血管ニ對スル作用ハ甚ダ弱シト。余モ實驗シタルニ、同様ノ結果ヲ得タリ。即チ最小有效量ハ 0.01% ニシテ、毎常収縮作用ヲ呈ス。増量スレバ此作用稍々顯著トナリ 0.08% ニ至レバ平均 50% ノ滴數減少ヲ來ス。又此収縮作用ニ對シ「アトロピン」ノ大量ハ能ク拮抗ス。斯ノ如ク本物質ノ収縮作用ハ「フェニールエタノールアミン」ヨリ遙ニ弱シ。

6. 「ミドリアチン」

本物質ニ就テモ余ハ木下ト一致セル成績ヲ得タリ。即チ本物質モ毎常弱キ収縮作用ヲ呈シ、最小有效量ハ 0.01% ニシテ、増量スレバ濃度ニ比例シテ此作用ハ増強スルモ、各濃度ニ於テ殆ト常ニ「エフェドリン」ノ夫ト大差ヲ認メズ。「アトロピン」ニ對スル關係モ全ク之ト同ジ。

7. 「テトラヒドロβナフチールアミン」

本物質ノ最小有效量ハ 0.0005% ニシテ、之ヨリ中等量 0.002% ニ至ル迄、毎常弱ケレドモ収縮作用ヲ呈ス。然ルニ中等量ニ於テハ弱キ収縮ヲ呈スルモノト、擴張ヲ呈スルモノトアリテ作用一定セズ。然モ其作用全ク一時的ナリ。大量ニ至レバ長ク持續スル収縮ヲ呈ス。此大量ニ因ル収縮ハ「アトロピン」ニ因リテ解除セラレザルモ、少量ノ夫ハ能ク解除セラル。即チ本物質ハ比較的少量ヨリ収縮作用ヲ呈スルモ夫ハ弱ク、直チニ大量ニテハ本來有スル強キ筋作用發現ス。

8. 「チラミン」

本物質モ比較的少量 0.0008% ヨリ収縮作用ヲ呈ス。之ハ増量スルモ餘リ増強セズ。又大量ニ至レバ擴張ヲ起ス。本物質ノ収縮作用ニ對シテ「アトロピン」ノ大量ハ能ク拮抗ス。即チ本物質モ此収縮作用モ甚ダ輕度ナリ。

本章ノ概要

第2表 家兎耳殻血管ニ對スル作用強度比較表

灌流薬液濃度 %	「アドレナリン」	「アドレナロン」	d「ズブラレニン」	「フェニールエタノールアミン」	「エフェドリン」	「ミドリアチン」	「テトラヒドロナフチールアミン」	「チラミン」
0.000005	+							
0.00001—2	++						+	
0.00005	+++		+				+	
0.0001—2	+++	+	++				+	+
0.0005	+++	+	+++	+			+	+
0.001—2		++	+++	+	+	+	+	++
0.005		+++	+++	++	+	+	+	++
1.01—2				+++	+	+	擴張	++
0.05				+++	(擴張)	++		擴張
0.1						++		

第3表 蛙後脚血管ニ對スル作用強度比較表

注射薬液濃度 %	「アドレナリン」	「アドレナロン」	d「ズブラレニン」	「フェニールエタノールアミン」	「エフェドリン」	「ミドリアチン」	「テトラヒドロナフチールアミン」	「チラミン」
0.000005	+							
0.00001—2	++							
0.00005	+++		+					
0.0001—2	+++		++					
0.0005		+	+++	+			+	(+)
0.001—2		+	+++	+			+	+
0.005		+		++			+	+
0.01		+		++	+	+	擴張、收縮(筋刺激)	
0.03				++	+	+		擴張
0.05				++	++	++		

以上實驗成績ヲ通覽スルニ(第2表及ビ第3表參照)、之等物質ハ家兎耳殻及ビ蛙後脚血管ニ對シ、其交感神経作用ニ因リ收縮ヲ惹起セシム。此作用ハ兩血管ノ何レニ於テモ「アドレナリン」最モ強烈ニシテ、次ハd「ズブラレニン」、「フェニールエタノールアミン」、「ミドリアチン」及ビ「エフェドリン」ノ順ニ弱シ。「アドレナロン」及ビ「チラミン」ハ家兎耳殻血管ニ於テハ此作

用何レモ強ク、前者ハd-「ズブラレニン」ニ次ギ、後者ハ「アドレナロン」ニ次グモ、蛙後脚血管ニ於テハ收縮作用一般ニ弱ク、最小有效量ハ共ニ比較的小ニシテ「フェニールエタノールアミン」ノ夫ト大差ナキモ、増量スルモ作用ハ之ニ伴ヒテ増強セズ、作用程度ヨリ云ヘバ「アドレナロン」ハ「チラミン」ヨリ弱ク、又「フェニールエタノールアミン」ヨリモ弱シ。「テトラヒドロβナフチールアミン」ハ兩種ノ血管ニ於テ最小有效量ヨリ觀レバ比較的強ク、家兎耳殻血管ニ於テハd-「ズブラレニン」ヨリ勝リ、蛙後脚血管ニ於テハ「フェニールエタノールアミン」ノ夫ト大差ナキモ、共ニ増量スルモ其交感神経作用ニヨル收縮作用ハ増強セズシテ、擴張、又ハ蛙後脚血管ニ於テハ其大量ハ筋刺激ニ因ル收縮ヲ呈スルニ至ル。

III. 青蛙摘出蛙心ニ於ケル實驗

「アドレナリン」ハ心臟ノ催進神経ヲ刺激シテ脉搏強勢及ビ頻數ヲ來サシムルハ、Gottlieb²⁸⁾、Oliver 及ビ Schäfer²⁹⁾ノ夙ニ述ベタル所ナリ。「アドレナロン」モ同様ノ強心作用アルハ Loewi 及ビ Meyer³⁾ノ家兎生體及ビ藤田⁸⁾ノ蛙心ニ於ケル實驗ニ明ナリ。天津及ビ久保田¹²⁾ハ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ兩藥毒ハ心臟運動中樞ト心筋トニ消極的ニ作用シ之ヲ擴張期ニ停止セシムト、Chen u. Schmidt¹³⁾ハ「エフェドリン」ハ猫及ビ犬ノ心臟收縮運動ヲ強勢ニシ脉搏頻數ヲ來タサシムト云ヘリ。「チラミン」ノ強心作用ニ關シテハ Dale u. Dixon²⁸⁾ハ家兎及ビ猫ノ心臟ニ就テ、Barbour²⁵⁾ハ猫ノ心臟及ビ藤田⁸⁾ノ蛙心ニ於テ實驗セル所ナリ。然ルニ「テトラヒドロβナフチールアミン」ハ Stern³⁰⁾及ビ藤田ニ據レバ蛙心ニ麻痺的ニ作用スト。

以上ノ如ク之等諸物質ハ既ニ多クノ學者ニ據リ研究セラレタルモ、其作用強度比較ニ就テハ未ダ詳細ナル報告ナク、又d-「ズブラレニン」及ビ「フェニールエタノールアミン」ノ蛙心ニ對スル作用ニ關シテモ詳細ナル報告アルヲ知ラズ、仍テ余ハ本實驗ヲ行ヘリ。

實 驗 方 法

實驗ハ總テ Straub 氏法ニ據リテ之ヲ行ヒタリ。實驗ニ供シタル青蛙ハ體重 15—20 g ノ雄ノミヲ選ビ 1—3 月ノ候ニ之ヲ行ヘリ。

實 驗

1. 「アドレナリン」

本物質ハ 0.00001% ヨリ作用ヲ呈シ、心臟機能ヲ強盛ナラシメ、擴張竝ニ收縮ヲ増強セシメ、搏數ヲ増加セシム。増量スレバ此作用愈々顯著トナルモ、大量 0.005—0.01% ニ至レバ反ツテ收縮力ヲ減弱セシメ其 0.01—0.05% ニ至レバ直チニ擴張期ニ静止スルモ機械的刺戟ニ對シ能ク反應シ、Ringer 液ヲ新鮮ナルモノト交換スルコトニ因リ、又「バリウム」與フルコトニ因リテ運動ヲ開始セシム。

2. 「アドレナロン」

本物質モ「アドレナリン」ノ如ク心臟機能ヲ旺盛ナラシム、正常蛙心ニ對スル最小有效量ハ 0.0001% ニシ

テ、心臓搏動殊ニ其收縮ヲ増強セシム(第10圖)。「アドレナリン」ニ於テモスル傾向ハ毎常見ラルルモ殊



第10圖 「アドレナリン」 0.0001%

「アドレナロン」 0.0001%

ニ本物質ハ正常強盛ナル蛙心ニハ、其作用比較の顯著ナラザル場合多キモ、Ringer 液ヲ以テ再三洗滌シタル蛙心ニ於テハ此作用能ク發見ス。本物質ハ大量 0.1—0.2% ニ至ルモ尙ホ強心的ニ作用シ、0.04% 以上ニ至レバ擴張不呈、緊張上昇、收縮力減退ヲ招來シ、十數分ニシテ多クハ半擴張期ニ搏動停止ス。此時「バリウム」及ビ機械的刺戟ヲ與フレバ、尙ホ能ク反應ス。

上述ノ如ク本物質モ常ニ強心的ニ作用シ、之ハ「アドレナリン」ノ約 1/10 ノ作用強度ヲ有ス。

3. d-「ズブラレン」

本物質ハ正常蛙心ニ對シ 0.0001% ヨリ強心的ニ作用ス。此作用ハ增量スレバ愈々著明トナリ、大量 0.01% ニ至ルモ尙ホ此作用ヲ呈ス、然ルニ 0.03—0.05% 以上ニ至レバ擴張期のニ心運動ハ停止スルモ尙ホ能ク機械的刺戟ニ反應シ、又營養液ノ更新ニ因リテ直チニ舊ニ恢復ス。

斯ノ如ク本物質モ強心的ニ作用シ、其作用全ク「アドレナリン」ノ如ケレドモ、之ヨリ稍々弱ク最小有效量ニ於テ「アドレナロン」ト大差ナキモ、作用程度ニ於テ稍々之ヨリ強シ。

4. 「フェニールエタノールアミン」

本物質ハ正常蛙心ニ於テモ、亦 Ringer 液ヲ以テ再三洗滌シ稍々衰弱セシメタル心臓ニ對シテモ、其示ス強心的作用ハ前者ニ比シ甚ダ弱ク、最小有效量ハ 0.001% ナリ。此濃度ニ於テハ心運動ハ擴張及ビ收縮ハ共ニ強盛トナリ、時ニ稍々緊張ノ上昇スルヲ見タリ。更ニ增量シ 0.005—0.01% ニ於テモ此作用ハ餘リ増強セズ。大量 0.05% 以上ニ至レバ收縮力ハ徐々ニ減退シ、運動振幅縮小スルモ運動ハ容易ニ停止スルニ至ラズ。營養液ノ交換ニ因リ、又ハ少量ノ「アドレナリン」注加ニ因リ、能ク之ヲ恢復セシム。

斯ノ如ク本物質モ蛙心ニ對シ、其一定量ニ於テ常ニ強心的ニ作用スルモ、夫ハ前3者ニ比シ甚ダ弱ク、最小有效量ニ於テハ「アドレナリン」ノ 1/100 ノ強度ヲ有ス。

5. 「エフェドリン」

本物質ハ正常蛙心及ビ Ringer 液ヲ以テ洗滌シ衰弱セシメタル蛙心ニ對シ、本物質ノ如何ナル分量モ何等強心的ニ作用セズ。然ルニ 0.03% 以上ニ至レバ徐々ニ心運動ハ犯サレ、殊ニ其收縮力ハ減弱シ、數十分ニシテ擴張期のニ靜止ス、此際比較の少量ニ因ル場合ハ機械的刺戟ニ應ジ又營養液ノ交換ニ因リ心運動ハ徐々ニ恢復スルモ、大量ニ因ル場合ハ然ラズシテ恢復セズ。

以上ノ如ク本物質ハ如何ナル分量ニ於テモ強心的ニ作用セズシテ、稍々大量ニ至レバ心運動ヲ犯シ、之ヲ擴張期のニ靜止セシム。

6. 「ミドリアチン」

本物質ノ少量ハ蛙心ニ對シ作用一定セズ。即チ其 0.0001% ニ於テ既ニ作用ヲ呈シ、運動振幅及ビ搏數ニハ何等變化ナキモ緊張ヲ稍々上昇セシムルコトアリ。然ルニ又 0.0005% ニ至ルモ何等作用ヲ呈セザルコトアリ。Ringer 液ニテ洗滌シ稍々衰弱セシメタル蛙心ニ於テモ同ジ結果ヲ得タリ。然レドモ 0.001% 以上 0.01% ノ間ニ於テハ、心運動殊ニ其收縮力ヲ多少增強ナラシメ、又振幅ノ増大ヲ招來ス。大量 0.01% 以上ニ及ベバ心臟ハ收縮力ヲ徐々ニ消失シ、數十分後擴張期的ニ停止ス。此際 Ringer 液交換ニ因リテ能ク恢復ス。サレド又時ニ 0.05—0.1% ニ於テ作用直後一時收縮力ハ強盛トナリ、運動振幅増大スルモ、間モナク心臟機能衰退徐々ニ發現ス。

以上ノ如ク本物質ハ一定量ニ於テ心臟機能ヲ強勢ナラシム。大量ニ於テハ心臟機能ヲ麻痺セシムルコト「エフェドリン」ノ如シ。

7. 「テトラヒドロβナフチールアミン」

本物質ハ如何ナル分量ニ於テモ強心的ニ作用セズ。常ニ麻痺的ニ作用ス。即チ最小有效量 0.001% ニシテ此濃度ヨリ既ニ心運動ハ徐々ニ衰ヘ搏數又減少ス。増量スレバ此作用著明トナリ、0.03% 以上ニ至レバ作用後直チニ搏動停止ス。此際「ストロファンチン」、「バリウム」及ビ「アトロピン」ヲ與フルモ何等等效ナシ。

以上ノ如ク本物質ハ「エフェドリン」ノ如ク如何ナル濃度ニ於テモ摘出蛙心ニ對シ之ヲ強盛ナラシムルコトナク、常ニ麻痺的ニ作用ス。

8. 「チラミン」

本物質ハ最小有效量 0.0005% ニシテ、之ヨリ多少心運動ヲ旺盛ナラシメ、殊ニ其收縮力ヲ增強ナラシム。0.01—0.05% ニ至レバ此作用可成リ著明ナリ。更ニ大量 0.1—0.2% ニ至レバ不完全擴張ノ下ニ心運動停止ス。

以上ノ如ク本物質ハ少量及ビ中等量ニ於テ弱キ強心的作用ヲ呈スルモノニシテ其作用強度ハ「フェニールエタノールアミン」ヨリ稍々弱シ。

本章ノ概要

以上實驗ニ明ナルガ如ク、蛙摘出心臟ニ對シ、之等諸物質ノ内多クハ強心的ニ作用シ、其作用強度ハ「アドレナリン」最モ強ク、d-「ズブラレニン」、「アドレナロン」之ニ次ギ約其 1/10 ナリ。「フェニールエタノールアミン」ハ遙ニ弱ク、此作用ハ「アドレナリン」ノ約 1/100 ニシテ、「チラミン」ハ更ニ弱ク、「ミドリアチン」ハ最モ弱シ。反之、「エフェドリン」及ビ「テトラヒドロβナフチールアミン」ハ何等強心的ニ作用セズ。

總 括

1. 家兎血壓ニ對シ之等總テノ物質ハ之ヲ上騰セシムルモ、就中「アドレナロン」ハ少量ニテハ却ツテ血壓ヲ下降セシメ、大量ニテ初メテ上昇セシメ、「テトラヒドロβナフチールアミン」

ハ大量ニテハ却ツテ之ヲ下降セシム。之等諸物質ノ少量ノ血壓昇進作用ハ何レモ交感神経催進纖維ノ刺激ニ基ク末梢血管ノ收縮ニ由ルモノト考ヘラル。其強度ヲ比較スレバ「アドレナリン」最モ強く、d-「ズブラレニン」(1/10)之ニ次ギ「フェニールエタノールアミン」(1/30),「テトラ」[「エフェドリン」,「チラミン」,「ミドリアチン」ノ順ニ少シ宛弱ク,「アドレナロン」最モ弱シ。以上ノ内「アドレナロン」, d-「ズブラレニン」及ビ「エフェドリン」ノ血壓上昇作用ハ「エルゴタミン」ノ適當量ニヨリ轉向セラルレドモ, 他ノ5種ニ於テハ逆作用ヲ證明スル能ハズ。故ニ此3者ハ抑制性交感神経作用ノ他ノモノヨリ強大ナルコト明ニシテ, 就中「アドレナロン」ハ少量ニテ血壓下降ヲ誘起スルニ鑑ミ, 本作用最モ強キヲ觀ル。

2. 家兎耳殻血管及ビ蛙後脚血管ニ對シ, 之等物質ノ收縮作用ノ強弱ハ, 血管ノ種類ニヨリ少シク差異ヲ呈スルモ, 兩種血管ヲ通ジテ最モ強キハ「アドレナリン」ニシテ, d-「ズブラレニン」(1/10)之ニ次ギ,「フェニールエタノールアミン」(1/100),「ミドリアチン」,「エフェドリン」ノ順ニ減弱ス。「アドレナロン」及ビ「チラミン」ハ家兎耳殻血管ニ於テハ比較的強キ收縮作用ヲ有シ, 就中「アドレナロン」ハ「アドレナリン」ノ1/40—1/100ノ強度ヲ示シ, 何レモ「フェニールエタノールアミン」ヨリ強ケレドモ, 蛙血管ニ於テハ甚ダ輕微ノ收縮ヲ起スノミ。「テトラ」ハ兩種血管ニ於テ其最小有效量ハ共ニ小ナルモ, 收縮ノ程度ハ輕微ニシテ, 濃度ヲ増スモ作用增強セズ。

3. 青蛙摘出心臟ニ對シテ, 之等物質ノ多クノモノハ搏動催進又ハ增強的ニ作用シ, 其作用強度ハ「アドレナリン」最モ強く, d-「ズブラレニン」及ビ「アドレナロン」之ニ次ギ(1/10),「フェニールエタノールアミン」ハ(1/100)迄ニ弱ク,「チラミン」,「ミドリアチン」ハ最モ弱シ。「エフェドリン」及ビ「テトラ」ニテハ以上ノ如キ強心的作用證明セラレ難シ。

第1, 2 及ビ第3 報告ノ成績總括及ビ考按

近來交感神経毒ノ研究益々旺盛トナリ, 殊ニ「エフェドリン」ガ喘息治療劑トシテ名聲ヲ得ルニ至リ, 之ニ類似ノ化合物ノ合製竝ニ其藥理學的研究ニ志スモノ多キヲ觀ル。然ルニ之等交感神経ノ作用強度ヲ比較スルニ, 其抑制纖維ニ對スル作用ト催進纖維ニ對スル作用トヲ區別シテ觀察セルモノハ皆無ナリ。然ルニ我教室ニ於テ曩ニ藤田ハ「アドレナロン」ハ其抑制的作用ノ比較的強キコトヲ發表シ, 又最近木下ハ「エフェドリン」ハ催進的交感神経作用ハ「アドレナリン」ニ遙ニ劣ルハ勿論, 類似化合物ナル「ミドリアチン」ニモ劣ルト雖モ, 「ラツテ」ノ子宮, 家兎膀胱利尿筋, 家兎心冠狀血管ノ如キ交感神経抑制纖維ヲ有スル臟器ニ於テハ驚ク可ク強キ作用ヲ見, 其最小有效量ニ於テハ「アドレナリン」ニ劣ルト雖モ, 其作用程度及ビ持續ニ於テハ却ツテ之ニ勝ルコトヲ報告セリ。余ハ之等兩氏ノ業績ニ鑑ミ, 從來屢々學者ノ研究材料タリシ諸種交感神経毒ニ就テ, 其催進的作用ト抑制的作用トノ強弱ヲ比較研究シ, 以上ノ兩作用ガ常ニ平行シテ存スルモノナリヤ, 又此兩作用ノ強弱ニヨリ各物質ハ如何ナル特徴ヲ有スルモノナリヤ,

「アドレナロン」ハ「エフェドリン」ニ比シテ其抑制的作用ガ催進的作用トノ比較ニ於テ勝ルヤ否ヤ等ノ諸問題ヲ究明スルノ甚ダ有意義ナルヲ信ジテ本實驗ヲ企テタルニ果シテ興味深キ成績ヲ得タリ。

余ノ實驗ニ供セル藥物ハ「アドレナリン」、「アドレナロン」、d-「ズブラレニン」、「フェニールエタノールアミン」、「エフェドリン」、「ミドリアチン」、「テトラヒドロβナフチールアミン」及ビ「チラミン」ノ8種ニシテ、實驗セル臓器トシテハ、交感神経ガ主トシテ抑制的作用ヲ呈スル牛及ビ馬ノ氣管支筋、「ラツテ」ノ子宮、家兎腸管及ビ膀胱利尿筋、交感神経ガ主トシテ催進的作用ヲ呈スル、家兎血壓、家兎耳殻血管、蛙後脚血管、蛙摘出心臟及ビ交感神経ガ混合纖維ヲ分布シテ、條件ノ如何ニヨリ興奮又ハ抑制作用ヲ呈スル家兎子宮及ビ家兎膀胱三角部ヲ用ヒ、詳細ナル比較研究ヲ施行セルニ、其成績ハ各報告ノ總括ノ部ニ記載セルガ如ク、臓器ノ種類ニヨリ各物質ノ作用強弱ハ多少ノ逕庭ヲ示スモ、全成績ヲ綜合シテ考察スル時ハ大要次ノ如シ。

1. 「アドレナリン」ハ總テノ場合ニ於テ、其催進的交感神経作用最モ強烈ナリ、其抑制的交感神経作用モ弱キニハ非ズシテ、最小有效量ハ甚ダ小ナルモ、其作用ノ持続、作用領等ニ於テ、「アドレナロン」、「エフェドリン」及ビd-「ズブラレニン」ニ劣ル。但シ家兎腸管ニ於テハ最モ強キ抑制作用ヲ呈ス。尙ホ以上3物質ガ抑制作用ヲ呈スル場合ニ於テ依然催進作用ヲ呈スルコトアリ。故ニ其抑制作用ハ之等3物質ニ比シテ強シト云フヲ得ズ。就中「アドレナロン」ニ比スレバ腸管ノ場合ヲ除ク他ハ、絶對的ニ弱シ。

2. 「アドレナロン」ハ催進的作用ハ總テノ場合「アドレナリン」ニ遠ク劣ルハ勿論、家兎耳殻血管及ビ蛙心ノ場合ヲ除キテ、他ノ場合ハ之等交感神経毒中ニテ最モ弱シ。其最モ甚ダシキ場合ハ家兎血壓作用ニシテ、「アドレナリン」ノ2000倍ノ量ニテ初メテ上昇作用ヲ呈ス。然ルニ其抑制的作用ハ家兎腸管ノ場合ヲ除キテ、他ノ場合ハ總テ之等諸毒中モ最モ強烈ニシテ、毎常「アドレナリン」ヨリモ強ク、其最モ甚ダシキハ「ラツテ」ノ子宮ニ於ケル20倍ナリ。又家兎血壓及ビ家兎正常子宮ニ於ケルガ如ク、「アドレナリン」ガ毎常催進的ニ作用スル時ニモ、本物質ハ一定量迄、抑制的ニ作用シ、妊娠子宮及ビ膀胱三角部ニ於ケルガ如ク「アドレナリン」ガ抑制及ビ催進ノ兩作用ヲ呈スル場合ニハ本物質モ亦抑制及ビ催進ノ兩作用ヲ呈スルモ此抑制作用ハ程度ニ於テ遙ニ之ヨリ勝リ、作用領ニ於テ遙ニ廣汎ナリ。

3. d-「ズブラレニン」ハ此抑制及ビ催進兩作用ハ共ニ「アドレナリン」ヨリ最小有效量ニ於テ劣リ、約其1/10ナルモ、本物質モ「アドレナロン」ト同様「アドレナリン」ガ毎常催進的ニノミ作用スル家兎正常子宮ニ於テ抑制ヲ呈スルコトアリ。又「アドレナリン」ガ條件ノ如何ニヨリ抑制及ビ催進ノ兩作用ヲ呈スル臓器ニアリテハ、本物質モ亦抑制及ビ催進ノ兩作用ヲ呈スレドモ、其抑制作用ハ最小有效量ニ於テハ「アドレナリン」ヨリ劣ルモ、作用程度及ビ作用領ニ於テハ之ヨリ勝ル。又家兎血壓作用ニ於テ「エルゴタミン」前處置ニヨリテ本物質ハ「アドレナリン」ト異リ逆作用ヲ呈スル等ノ事實ヨリ考フレバ本物質ノ作用型ハ寧ロ「アドレナロン」ニ似タリ。

4. 「フェニールエタノールアミン」ハ催進的作用強ク、毎常 d-「ズブラレニン」ニ次グ、然ルニ抑制的作用ハ甚ダ弱クシテ、「アドレナリン」ガ抑制作用ノミヲ呈スル臓器ニテハ、本物質モ抑制的ニ作用スルモ、夫ハ極メテ微弱ニシテ、其比「アドレナリン」ノ 1/100 (「ラツテ」ノ子宮) — 1/1000 (家兎小腸) ナリ。故ニ本物質ノ作用型ハ「アドレナロン」ト異リ、催進的作用ノミ強キ物質ナリ。

5. 「エフェドリン」ハ催進的作用強度ニ於テハ一般ニ「フェニールエタノールアミン」ヨリ遙ニ弱ク、「アドレナリン」ノ比ニ非ザレドモ、抑制的作用ニ於テハ甚ダ強クシテ、「アドレナロン」ヨリハ勿論弱ケレドモ、d-「ズブラレニン」ノ夫ト大差ナク、臓器ノ種類ニヨリテハ之ヲ凌駕ス。尙ホ本物質ハ筋作用強ク、本物質ガ血壓、子宮等ニ於テ比較的強キ催進作用ヲ呈スルハ一部此筋作用ニ基クモノト考ヘラルルガ故ニ、其交感神経性催進作用ハ余ノ成績ニ現レタルヨリモ場合ニヨリ尙ホ弱キモノナラン。故ニ本物質ノ作用型ハ「アドレナロン」ニ極メテ近似セルモノナリ。

6. 「ミドリアチン」ハ其催進的作用ハ「エフェドリン」ト大差ナク、家兎耳殻血管及ビ蛙心等ニ於テ明ニ之ヨリ強シ。然ルニ其抑制作用ハ甚ダ弱クシテ、其作用型ハ「フェニールエタノールアミン」ニ類似ス。然レドモ「フェニールエタノールアミン」ニ比スレバ催進作用ハ弱ケレドモ、抑制作用ハ少シク強シ。

7. 「テトラヒドロβナフチールアミン」及ビ「チラミン」ノ兩藥物ハ催進的作用一般ニ強ク其作用強度ハ「フェニールエタノールアミン」ニ次ギ、「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ヨリ強シ。然ルニ抑制作用ハ兩物質トモ甚ダ弱ク屢々同時ニ有スル強キ筋作用ニ蔽ハレテ十分發揮シ難キコトアリ。兩物質ハ分量ノ増加ト共ニ筋ニ對シ刺戟的ニ作用ス。之ハ就中「テトラ」ノ方強ク、臓器ニヨリテハ筋作用ノミ現ルモノアリ。

以上ノ成績ニ據リ今日迄一般ニ交感神経毒トシテ記載セラレタルモノノ内ニハ、其作用型ニヨリ互ニ著シキ懸隔アル 2 ツノ部類ノ存在スルヲ觀ル。即チ 1 ハ催進的交感神経纖維ニ對スル作用強烈ニシテ、抑制的交感神経纖維ニ對スル作用比較的弱キモノ、他ハ反對ニ抑制的纖維ニ對スル作用強烈ニシテ、催進的纖維ニ對スル作用比較的弱キモノナリ。前者ニ屬スルモノハ「アドレナリン」、「フェニールエタノールアミン」、「テトラヒドロβナフチールアミン」、「チラミン」及ビ「ミドリアチン」ニシテ、之ヲ假ニ催進的交感神経毒ト命名スルヲ得ベシ。而シテ後者ニ屬スルハ「アドレナロン」、「エフェドリン」及ビ d-「ズブラレニン」ノ 3 物質ニシテ、假ニ之ヲ抑制的交感神経毒ト命名スルヲ得ベシ。就中後者ノ中最モ強キハ「アドレナロン」ニシテ、後 2 者ノ内其催進的作用ニ比シ、抑制的作用ノヨリ強キハ「エフェドリン」ニシテ、抑制作用ノ絶體的強度ニ於テ勝ルハ d-「ズブラレニン」ナリ。尙ホ「テトラ」、「チラミン」及ビ「エフェドリン」ハ筋自己ニ對スル作用比較的強シ。

斯ノ如ク交感神経毒中ニハ著明ナル作用型ノ差異存在スルガ故ニ之ガ實地の應用方面ヨリ考察スルニハ、其物質ガ何レノ部類ニ屬スルヤヲ顧慮セザル可カラズ。例ヘバ強心又ハ血管收縮ノ如キ催進的交感神経作用ヲ望ム場合ニハ「アドレナリン」等ノ所謂催進的交感神経毒ヲ選ブ可ク、喘息治療ノ如キ抑制的交感神経作用ヲ利用セントスル場合ニハ、「アドレナロン」、「エフェドリン」及ビd-「ズブラレニン」ヲ選ブガ合理的ニシテ、此際「アドレナリン」等ノ應用ハ唯其催進的作用ニ基ク副作用ノ大ナルニ比シ效少キモノナリ。尙ホ木下ハ曩ニ「エフェドリン」ノ抑制的交感神経作用ノ強大ナルコトヲ證明セシガ、其際氣管支筋ニ對スル抑制作用ハ直接證明ヲ缺キタリ。余ハ之ヲ直接氣管支筋ニ於テ確證シ、且「アドレナロン」ノ作用ノ更ニ勝レルコトヲ證明セルナリ。

結 論

從來等シク交感神経毒トセラルルモノノ其催進的纖維ニ對スル作用ト抑制的纖維ニ對スル作用トノ強度ハ必ズシモ相平行スルモノニ非ズ。或物ハ催進的作用強大ナルニ比シ、抑制的作用ハ微弱ニシテ、他物ハ抑制的作用ノ強烈ナルニ比シ、其催進的作用ハ弱シ。故ニ此作用型ノ差異ニヨリ交感神経毒ヲ2大別スルコトヲ得。即チ1ハ催進的作用性ヲ多ク有スルモノ、他ハ抑制的作用性ヲ多ク有スルモノナリ。前者ニ屬スルハ第1ニ「アドレナリン」ニシテ次ハ「フェニールエタノールアミン」、「テトラヒドロβナフチールアミン」、「チラミン」及ビ「ミドリアチン」ナリ。後者ニ屬スルモノハ「アドレナロン」、「エフェドリン」及ビd-「ズブラレニン」ナリ。又他方面ヨリ觀察スレバ比較的選擇的ニ交感神経ニ作用スルモノト、比較的早ク筋ヲ侵襲スルモノトアリ。此區別ハ既ニ多數ノ學者ノ注目ヲ惹ケル所ニシテ、余ノ成績モ亦之ト一致シ、就中「テトラヒドロβナフチールアミン」、「チラミン」及ビ「エフェドリン」ハ筋作用比較的強ク、殊ニ「テトラ」ニ於テ最も強シ。

以上ノ理由ニヨリ交感神経毒ノ研究ニハ其催進的作用ノミナラズ、其抑制的作用ノ強度ヲモ區別シテ觀察スルコト必要ニシテ、之ガ實地の應用ニ當リテモ此點ニ留意セザル可カラズ。

(5. 10. 14. 受稿)

主 要 文 獻

- 1) 谷, 岡醫雜, 第42年11號(490號). 2) *H. Dale*, Journ. of Physiol. Vol. 34, p. 163, 1906.
- 3) *Loewi u. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53, S. 213, 1905. 4) *Barger and Dale*, Journ. of Physiol. Vol. 41, p. 19, 1910/11.
- 5) *Jäger*, Comp. rend. de la Soc. de biol. Vol. 85, p. 432, 1921. nach Chem. Zentralbl. Bd. 93, S. 147, 1922.
- 6) *Dakin*, Proc. roy. Soc. Vol. 76, p. 498, 1905. 7) *Elliot*, Journ. of Physiol. Vol. 32, p. 401, 1905.
- 8) 藤田, 岡醫雜, 446號(1927). 9) *Cushny*, Journ. of Physiol. Vol. 37, p. 130, 1908.
- 10) *Abderhalden u. Müller*, Zeitschr. f. Physiol. Chemie. 58, 1908.
- 11) 狹間, 第3回日本藥理學會記事, 17, p. 昭和4年7月. 12) 天津及ビ久保田, 京都醫學雜誌, 第10及ビ14卷.
- 13) *K. K. Chen u. Meek*, Journ. of Pharm. a. exp. Therap. Vol. 28, p. 59, 1926.
- 14) *K. K. Chen and Schmidt*, Ebenda. Vol. 24.
- 15) *A. Nagel*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 110, S. 129, 1925.
- 16) *Kreitmaier*, Ebenda. Bd. 120, S. 189, 1927.
- 17) *De Eds U. Butt*, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 26, 1929.
- 18) *F. Curtis*, Journ. of Pharm. a. exp. Therap. Vol. 34, p. 37.
- 19) *Pick*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 42, S. 399, 1899.
- 20) *Cloetta u. Waser*, Ebenda. Bd. 73, S. 398, 1913.
- 21) *Januscu*, Ebenda. Bd. 60, S. 345, 1909.
- 22) *Wiechowski*, Ebenda. Bd. 52, S. 389, 1905.
- 23) *Dale and Dixon*, Journ. of Physiol. Vol. 39, p. 25, 1910/11.
- 24) *Bickel u. Pawlow*, Bioch. Zeitschr. Bd. 47, S. 345, 1912.
- 25) *Barbour*, Journ. of Pharm. a. exp. Therap. Vol. 8, p. 126, 1916.
- 26) 富永, 岡醫雜, 404—405號, 1923及ビ409號, 1924.
- 27) 木下, 岡醫雜, 第42年11號(490號).
- 28) *Gottlieb*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 38, S. 99, 1897. Bd. 43, S. 289, 1899.
- 29) *Oliver and Schäfer*, Journ. of Physiol. Vol. 18, p. 230, 1895.
- 30) *Stern*, Virchows Arch. Bd. 115, S. 14, 1889.

Kurze Inhaltsangabe.

**Vergleichende Studien über die Stärke der Wirkung einiger
Sympathicusgifte auf die fördernden und hemmenden
Fasern des Sympathicus.**

(III. Mitteilung.)

**Versuche am Blutdruck, an den peripheren Gefäßen
und am Froschherzen.**

Von

Shoichi Tani.

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

Eingegangen am 14. Oktober 1930.

Die zum Versuche herangezogenen sogenannten sympathicomimetischen Gifte haben auf den Blutdruck des Kaninchens eine steigernde Wirkung, die durch eine gewisse Dosis von Ergotamin mehr oder weniger gehemmt wird, was auf ihre sympathische Natur hinweist. Nur wirkt Adrenalon in kleineren Dosen herabsetzend und erst bei höheren, wenn auch nicht stark, steigernd, und Tetrahydro- β -naphthylamin (β -Tetra) in hohen Dosen herabsetzend. Hinsichtlich der blutdrucksteigernden Wirkung ist Adrenalin, wie schon bekannt, am stärksten, dann folgen d-Suprarenin (1/10), Phenyläthanolamin (1/100), β -Tetra, Ephedrin und Tyramin. Mydriatin ist noch schwächer, und Adrenalon am schwächsten. Bei Adrenalon, Ephedrin und d-Suprarenin kann durch Vorbehandlung mit Ergotamin eine Umkehrung der Wirkung herbeigeführt werden, während dies bei den 5 anderen Stoffen nicht der Fall ist. Daraus ist ersichtlich, dass bei diesen 3 ersteren die sympathisch hemmende Wirkung stärker ist als bei den anderen.

Was die vasokonstriktorische Wirkung dieser Gifte am Kaninchenohr- und Froschschienkelgefäß anbelangt, so ist sie im allgemeinen bei Adrenalin am stärksten, dann folgt d-Suprarenin (1/10), dann Phenyläthanolamin (1/100), und Mydriatin und Ephedrin sind noch schwächer, obwohl sie dabei je nach den Gefäßarten eine gewisse Schwankung zeigt. Adrenalon und Tyramin wirken auf das Kaninchenohrgefäß zwar stärker als Phenyläthanolamin, auf das Froschgefäß aber nur sehr schwach. β -Tetra bewirkt bei beiden Gefäßen nur eine leichte Verengung, obwohl seine minimale Konzentration ziemlich klein ist.

Auf das isolierte Froschherz wirken alle in kleineren Dosen fördernd. In dieser Wirkung ist Adrenalin wieder am stärksten, d-Suprarenin und Adrenalon (1/10) sind die

nächst stärksten, Phenyläthanolamin ist weit schwächer (1/100), und Tyramin und Mydriatin sind noch schwächer. Bei Ephedrin und β -Tetra wird eine derartige Wirkung nicht nachgewiesen.

Diese Resultate stimmen mit denen der vorigen Mitteilungen überein und führen zu demselben Schluss, dass zwischen der fördernden und hemmenden Wirkung der Sympathicusgifte nicht immer Parallelismus besteht, ferner dass Adrenalon, Ephedrin und d-Suprarenin eine besondere Gruppe bilden, deren hemmende Wirkung stärker ist als ihre fördernde, während bei den 5 anderen Giften das Umkehrte der Fall ist.

