

615.1:615.71,76

腦下垂體後葉「エキス」ノ「アドレナリン」

作用ニ及ボス影響

殊ニ交感神經ガ抑制ヲ司ル臟器ニ於テ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

坂 本 寛

目 次

緒 言

實驗方法

I. 抑制的臟器ニ於ケル實驗

1. 摘出家兎腸管ニ於ケル實驗
2. 摘出家兎膀胱ニ於ケル實驗
3. 摘出牛氣管支筋ニ於ケル實驗

II. 催進的臟器ニ於ケル實驗

4. 摘出家兎子宮ニ於ケル實驗
5. 家兎耳殻血管ニ於ケル實驗

總 括

文 獻

緒 言

腦下垂體後葉「エキス」ハ子宮緊縮藥トシテ、又止血藥トシテ往年來大ナル聲價ヲ有シ、今日實地醫學上必要缺ク可カラザル藥物ノ一ナルモ、其ノ作用部位乃至ハ生理學の意義ニ關シテハ、往時信ゼラレタル緩和ナル「アドレナリン」トシテノモノトハ大差アル事ハ今日明カナリトハ云ヘ、或ハ交感神經ニ作用スト説ケルモノ（Kepinow¹⁾, Lawrence u. Hewlett²⁾, Fritz³⁾, Fawcett⁴⁾, Kalm u. Pick⁵⁾, Coste⁷⁾, Martineseu⁶⁾）アルニ反シ、或ハ副交感神經ニ作用スト唱ヘタル者アリ（Sugimoto⁸⁾, 小池⁹⁾, Fränkl-Hochwart u. Fröhlich¹⁰⁾）、又兩者何レニモ作用スト説ケル者（Bayer u. Peter¹¹⁾, Fröhlich u. Pick¹²⁾, 山本¹³⁾）アリ、又交感神經ト共ニ筋自身ニモ作用ストセシ者モ（山口¹⁵⁾, 原¹⁴⁾, 高橋¹⁶⁾）アリテ、其ノ研究業績實ニ其ノ數ヲ知ラザルガ如シト雖モ、而モ模糊トシテ今其ノ真相ヲ捕捉スル事能ハザルノ感無キ能ハズ。

諸テ又之ト「アドレナリン」トノ併用成績ニ就テ觀ルモ、從來諸家ノ説區々ニシテ全ク一致スル所無シ。例之、初メ Kepinow¹⁾ ハ血管、瞳孔、血壓等ニ對スル實驗ニヨリ本物質ガ「アドレナリン」ノ作用部位ニ作用シテ之ヲ敏感ナラシメ、從ツテ「アドレナリン」ノ作用ヲ感作ストセシニ反シ、Fröhlich u. Pick¹²⁾ ハ氣管支及ビ血管ニ對シテハ其ノ作用ハ「ピロカルピン」ニ類似シ、副交感神經ノ興奮ヲ促シ、從ツテ「アドレナリン」ニ對シ拮抗的ニ作用スルモ、血壓ニ對シテハ「アドレナリン」ニ類似シ、之ヲ「アドレナリン」ト併用セバ其ノ作用部位ヲ敏感ナラシメ、血壓ノ異常亢進ヲ來スト云ヘリ。然ルニ Rischbieter¹⁷⁾ ハ家兎耳殻血管ニ對シ兩藥物ヲ併用シ、單ニ其ノ收縮作用ハ相加スルモノトナシ、Kepinow ノ累積説ヲ反駁セリ。山口¹⁵⁾ ハ血管ニ對スル兩者ノ併用ニ據リ腦下垂體「エキス」ノ作用ハ其ノ量的關係ニヨリ「アドレナリン」ノ作用ニ拮抗シ、或

ハ相加スト云ヘリ。尙ホ橋本¹⁸⁾、藤井¹⁹⁾等ハ本物質ハ「アドレナリン」過血糖ヲ時間的ニ延長セシムト云ヘルニ反シ、Stenström²⁰⁾、Harry and Fitz²¹⁾、Lawrin²²⁾其ノ他近クハ吾ガ教室藤野²³⁾ニ據レバ本物質ハ單獨ニテハ血糖上昇ヲ來スモ之ヲ「アドレナリン」ト併用セバ「アドレナリン」ノ血糖上昇作用ヲ著シク減殺ストナセリ。

以上ノ諸家ノ成績ヲ通覽スルニ、腦下垂體「エキス」ハ「アドレナリン」ノ作用ヲ感作スルモノトシテ知ラレタレドモ、他方ニ於テ、唯兩作用相加スルノミトナスモノ有リ、加之或ル臓器ニ於テハ拮抗作用ヲ認メタル者アリ。故ニ兩藥物ハ必ズシモ協力作用ヲ呈スルモノニ非ザルハ疑フノ餘地ナク、臓器ノ種類ニヨリ多岐ナルガ如シ。近時治療上ニ廣ク應用セラレツツアル「アストモリジン」ハ「アドレナリン」ニ腦下垂體成分ヲ配シタルモノニシテ、後者ガ前者ノ作用ヲ感作ストノ見解ニ立脚セルモノノ如シ。然ルニ上述ノ如ク血管、血壓或ハ瞳孔等ニ於ケル諸家ノ成績ハ兩者作用ノ累積或ハ相加ヲ示セリトハ雖モ、何レニシテモ兩者配合ノ有利ナルヲ物語レルモノナレドモ Fröhlich u. Pick ノ氣管支ニ於ケル實驗ハ反對ニ兩物質ノ拮抗ヲ證明セリ。故ニ之等兩種ノ藥物ガ、交感神經ガ催進的ニ作用スル臓器ノミナラズ、抑制的ニ作用スル臓器ニ於テ如何ナル關係ヲ有スルヤヲ究明センコトハ重大ナル意義ヲ有スルモノト信ズ。而モ上記 Fröhlich u. Pick ノ實驗等ヲ除ク外ハ多クハ血管、瞳孔、血壓或ハ血糖等ノ如ク催進的臓器ニ關スルモノニシテ、抑制的臓器ニ於ケル研究ハ極メテ少キヲ觀ル。仍ツテ余ハ腦下垂體「エキス」ノ「アドレナリン」作用ニ及ボス影響ニ就テ、諸種摘出臓器、殊ニ交感神經ガ抑制ヲ司ル臓器ニ於テ精密ナル實驗ヲ行ヒ、之等臓器ニ對スル併用成績如何、又之ト催進的臓器ニ對スル成績トニ差異無キヤ、或ハ又斯ル一定ノ差異ナク臓器ノ種類ニヨリ各々差異アルナキヤヲ窺ハント欲シ本實驗ヲ遂行セリ。

實 驗 方 法

實驗方法及ビ材料ニ就キテハ余ガ據ニ「アドレナリン」及ビ「コカイン」ノ伍用實驗報告ニ記載セシ所ト同様ナルヲ以テ、再ビ茲ニ記載セズ。又伍用藥物ノ作用並ニ作用量ニ就キテモ「アドレナリン」ニ關スルモノハ其ノ際記セシヲ以テ本報告ニ於テハ各條下ニ於テ單ニ其ノ使用量ノミヲ記載スルニ止メタリ。腦下垂體「エキス」トシテハ産科用「ピツイトリン」及ビ「ピツグラドール」ヲ使用シタリ。

I. 抑制的臓器ニ於ケル實驗

1. 摘出家兎腸管ニ於ケル實驗

「ピツイトリン」ノ作用ニ就キテハ岡崎²⁴⁾ノ報告ニ據レバ、0.05% ニテハ稀ニ、0.1—0.5% ニテハ一過性ニ緊張及ビ運動ノ抑制ヲ起スモ、時ニ 0.5—1.0% ニテモ何等作用無キ事アリ、要スルニ家兎腸管ニ於テハ主ニ本物質ハ抑制的ニ作用スト。Bayer u. Peter¹¹⁾ニ據レバ、其ノ所謂少量(「ピツイトリン」0.4—1.0—2.0ccヲ「リッゲル」液 15—20ccニ稀釋セルモノ)ハ作用ノ初メニハ交感神經ヲ刺激シ腸管ノ一過性ノ收縮及ビ緊張

ノ減弱ヲ來サシメ、次デ副交感神經ヲ刺激シ緊張ノ增強ヲ來サシメ、又其ノ大量(4—5 ccヲ15—20 ccノ「リソゲル」液ニ稀釋セシモノ)ハ一層強ク抑制的ニ作用シ、腸管ノ緊張減弱ハ遂ニ回復セズ。然ルニ自製ノ「エキス」ハ催進作用ハ著明ニ起ルモ、抑制作用ハ著明ナラズト稱セリ。又 Katsch²⁵⁾ハ家兎ニ於テ「ビツイトリン」ヲ注射シ、腸運動ノ興奮ヲ見、Gorke u. Deloch²⁶⁾モ人體皮下ニ同「エキス」ヲ與フレバ腸ノ緊張及ビ蠕動ヲ亢進セシムト云ヘリ。然ルニ原¹⁴⁾ハ摘出家兎腸ニ「ビツイトリン」ヲ作用セシメ一過性抑制ヲ見、鶴田²⁷⁾ハ自製ノ牛下垂體「エキス」ガ摘出家兎腸ヲ初メ抑制ノ後催進セシムト云ヘリ。

余ノ實驗ニ於テハ「ビツイトリン」0.01%, 或ハ夫レ以下ニ於テハ作用ヲ呈セズ、0.1—0.2% ニテハ僅微ニ運動及ビ緊張ニ對シ抑制的ニ作用ス。而シテ斯クノ如キ輕度ノ作用ニテハ腸管ハ直ニ元ニ恢復スルノミナルモ、1.0, 1.5% ノ如ク量ヲ増加スル時ハ一過性抑制後一過性緊張上昇或ハ之ト同時ニ振幅縮小ヲ招來スルニ至ル。斯クノ如キ量ニ於テモ其ノ抑制作用ハ尙ホ輕度ニシテ到底「アドレナリン」ノ夫レニ比スベクモ非ズ。

次ニ「ビツグラドール」ニ於テモ其ノ最小作用量ハ略ボ「ビツイトリン」ト同様ナルモ、其ノ作用一層一過性ニシテ、初ノ抑制及ビ次デ來ル催進作用共ニ著明ニシテ、少量ニテモヨク抑制後、催進作用ヲ現ス。併シ時ニ腸管ニヨリテハ抑制ノミニテ催進ヲ伴ハザルモノ、又初期抑制ナク單ニ一過性催進ノミニ止リシモノアルヲ見タリ。

Dale²⁸⁾ニヨレバ腦下垂體「エキス」ハ支配神經ノ如何ニ拘ラズ總テノ平滑筋ニ對シ興奮的ニ作用ストセルモ、後段氣管支筋ニ於ケル余ノ實驗ト共ニ本實驗ニ於テモ摘出臟器ニ於テハ必ズシモ然ルニ非ザル事ヲ知レリ。

腦下垂體「エキス」ヲ使用實驗スルニ當リテハ市販ノ此種ノ物ニハ防腐ノ目的ヲ以テ「クロレトン」ヲ含有スル事ヲ念頭ニ置カザルベカラズ。「ビツイトリン」ニハ0.5% ニ之ヲ含有スト云フ。

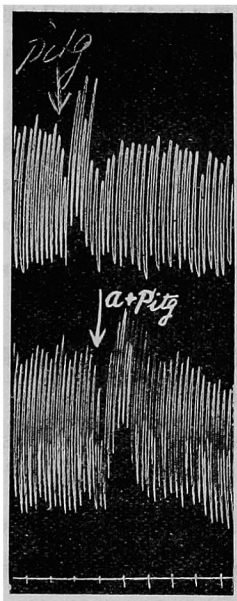
寺坂²⁹⁾ノ報告ニ據レバ「クロレトン」ハ少量ニテハ腸管ノ神經機ニ作用シ、其ノ機能減退、緊張降下ヲ來サシメ大量ニテハ夫レノミナラズ筋ヲ侵シテ興奮性ヲ失ハシムトシ、此最小作用量ハ摘出家兎子宮及ビ腸ニテハ0.0005% ナルガ故ニ「ビツイトリン」ノ0.1% 以上ノ量ニ於テハ明カニ「クロレトン」ノ影響ヲ受ケベク、此物ハ麻痺作用ヲ呈スルガ故ニ「ビツイトリン」ガ興奮作用ヲ呈スル臟器ニ於テハ本物質ノ爲ニ作用減弱セラレ、抑制作用ヲ呈スル臟器ニテハ增強セラルト云ヘリ。

余モ「クロレトン」作用ニ就テ追試實驗シタルニ腸管ニ對シ本物質ハ抑制作用ヲ現シ、其ノ最小作用量ハ略ボ0.0005% ナルヲ見タリ。而シテ此量ハ「ビツイトリン」0.1% 中ニ含有セラルル量ニシテ、前記ノ如ク「ビツイトリン」ノ最小作用量モ0.1% 前後ナルヲ以テ、此場合ノ「ビツイトリン」作用ナルモノガ果シテ腦下垂體「エキス」ニヨルカ、「クロレトン」ニヨルカ、或ハ其ノ合併セルモノナルカハ疑問トスル所ナリ。

以上ノ如ク「クロレトン」單獨ニテモ「ビツイトリン」ニ近キ抑制作用ノ強度ヲ示スガ故ニ、腦下垂體「エキス」ト「アドレナリン」トノ併用ニ當リテハ「クロレトン」ノ作用ノ未ダ現レザル分量ニテ試ミント欲シ「ビツイトリン」ハ夫レ自身作用ヲ呈セザル微量ヲ使用セリ。

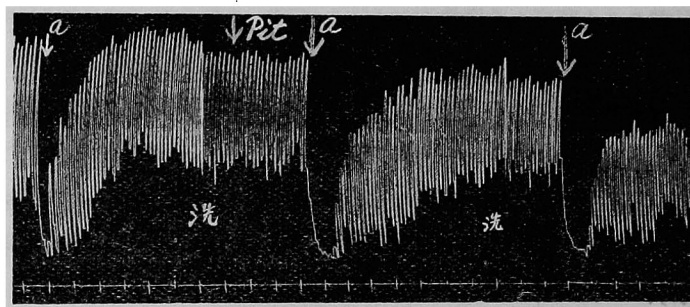
即チ「ビツイトリン」ノ0.01, 0.001 及ビ0.0001% ヲ「アドレナリン」ノ最小作用量ノ約半量ニ當ル0.0000005% ニ伍用スルニ、何レノ場合モ何等作用ヲ見ル事無シ。更ニ之等ヲ「アドレナリン」ノ0.00002% 又ハ0.00005% 等ノ作用量ト併用スルニ、其ノ結果ハ唯「アドレナリン」自身ノ作用ト同程度ノ作用ヲ現ス

ノミナリ。次ニ「ピツグランモール」ノ0.01% 及ビ試ミニ其ノ作用量タル0.1, 0.5 及ビ1.0% 等ヲ前同様「アドレナリン」ノ最小作用量ノ半ト併用スルニ, 「ピツグランモール」ノ0.01% ノ場合ハ何等作用現レズ, 其ノ0.1—1.0% ノ場合ニ於テハ「ピツグランモール」自身ノ單獨作用ト同程度ノ作用ヲ現スニ過ギズ(第1圖参照)。更ニ之等ヲ「アドレナリン」ノ0.00002% 又ハ0.00005% 等ノ如キ作用量ト伍用スルニ「ピツグランモール」ガ0.01% ノ場合ニハ「アドレナリン」自己ノ單獨作用ト同様ノ抑制作用ヲ呈スルノミニシテ(第2圖参照), 其ノ0.1—1.0% ノ場合ニハ兩者ヲ同時ニ用フレバ其ノ量ノ多キニ從ヒ著明ナル作用増進ヲ來スコトアルモ多クハ略ガ兩作用ノ相加程度ニ抑制作用ノ増進ヲ見ル(第3圖参照)。但シ兩藥物使用ニ數分間ノ間隔ヲ置ク時ハ, 各々ノ作用型ニ變化ナク, 唯夫々ノ單獨作用ヲ繰返スノミナリ(第4圖参照)。



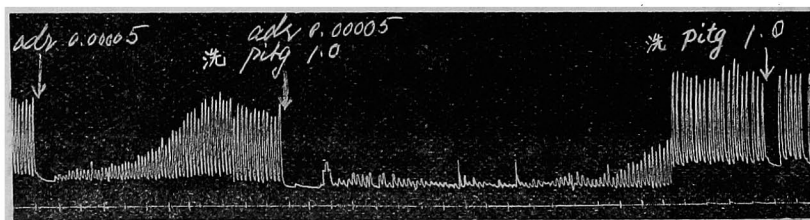
第1圖 家兎小腸

a=「アドレナリン」0.0000005%
Pitg=「ピツグランモール」1%

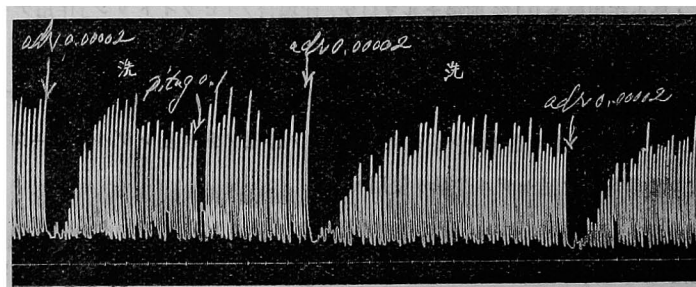


第2圖 家兎小腸

a=「アドレナリン」0.00002%
Pit=「ピツグランモール」0.01%



第3圖 家兎小腸



第4圖 家兎小腸

以上ノ實驗ニ據リテ觀ルニ、作用量以下ノ「ピツイトリン」或ハ「ピツグランドール」ト「アドレナリン」ノ最小作用量ノ半量トノ併用ニテハ何等作用ヲ呈セズ、之ト「アドレナリン」ノ作用量トノ伍用ニテハ「アドレナリン」作用ハ之ニヨリテ何等ノ影響ヲ受クル事ナシ、又各作用量ノ併用ニ於テハ略ボ兩作用相加スルヲ觀ル。

2. 摘出家兎膀胱ニ於ケル實驗

「ピツイトリン」ハ膀胱ニ於ケル副交感神經ノ興奮性ヲ亢進シ、利尿筋ノ緊張ヲ增強セシムト稱セルル (Meyer u. Gottlieb²⁹)。嘗テ Fränkl-Hochwart u. Fröhlich¹⁰ ハ犬膀胱ニ於テ其ノ副交感神經及ビ交感神經ニ電氣刺激ヲ與ヘ其ノ收縮ノ度ヲ檢シタルニ、「ピツイトリン」0.3—0.5 cc ヲ豫メ靜脈内ニ與ヘタル場合副交感神經刺激ニテハ其ノ收縮增強スルヲ見タルモ、交感神經刺激ニテハ興奮性變化ヲ認メザリキト云ヘリ又 Bayer u. Peter¹¹ モ摘出家兎膀胱ニテ「ピツイトリン」ノ興奮作用アルヲ述ベタリ。

余ノ實驗ニヨレバ摘出家兎膀胱ニ對スル作用ハ「ピツイトリン」及ビ「ピツグランドール」共ニ略ボ同様ニシテ、其ノ 0.02—0.1% 含量ニ應ジテ夫々著明ナル收縮作用ヲ現シ、長ク恢復セズ。0.01—0.005% ニテモ僅ニ同作用ヲ見ルモ 0.001—0.002% ニ至レバ最早ヤ作用ヲ呈セズ。

仍ツテ余ハ之等物質ノ最小作用量ノ約半量 0.001—0.002% 及ビ其ノ作用量 0.01% ヲ「アドレナリン」ノ最小作用量ノ半量タル 0.000005% ト伍用スルニ、前者ノ場合ニハ何等ノ作用ヲ現サズ、後者ノ場合ニハ之等

物質自身ノ單獨作用ト同様ノ促進作用ヲ呈スルノミナリ。

次デ前同量ノ之等物質ヲ「アドレナリン」0.00005% ノ如キ

作用量ト併用スルニ、之等物質ノ 0.001—0.002% ノ場合ニ

ハ「アドレナリン」ハ獨自單獨ノ作用ト同程度ノ作用ヲ現シ

(第5圖參照)。夫等ノ作用量 0.01% ノ場合ニハ「アドレナ

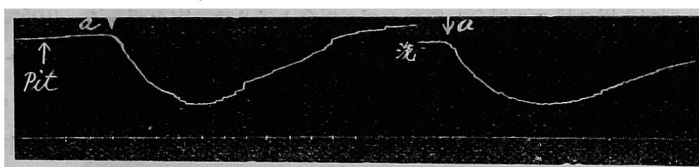
リン」ノ抑制作用ハ稍々減弱ヲ來ス(第6圖參照)。而シテ之等物質ノ量ヲ増

シ、例之 0.02% ノ如キ量ニテ收縮セル場合ニハ前量ノ如キ「アドレナリン」ハ殆ド作用ヲ現サズ

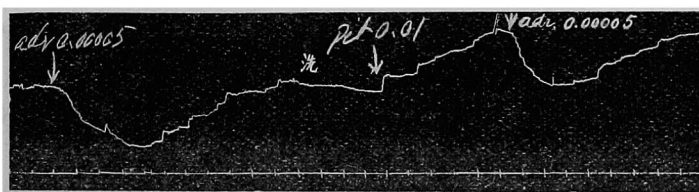
(第7圖參照)。

以上ニ由リテ觀ルニ、家兎膀胱ニ對スル「ピツイトリン」或ハ「ピツグランドール」ノ作用ハ興奮的ニシテ、夫等ノ作用量以下ハ最小作用量ノ

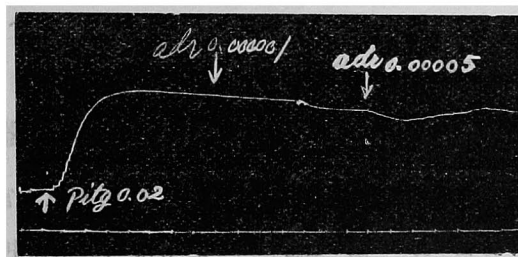
半量ノ「アドレナリン」トノ併用ニテハ何等作用



第5圖 家兎膀胱
a=「アドレナリン」0.00005%
Pit=「ピツイトリン」0.001%



第6圖 家兎膀胱



第7圖 家兎膀胱

ヲ呈セズ、又作用量ノ「アドレナリン」ニ對シテモ何等影響スル事ナシ。又各作用量ノ併用ニ於テハ「アドレナリン」ノ抑制作用ハ兩物質ニヨリ拮抗セラルルヲ觀ル。

3. 摘出牛氣管支筋ニ於ケル實驗

腦下垂體「エキス」ノ氣管支ニ對スル作用ニ關シテハ、Fröhlich 及ビ Pick¹²⁾ ガ之ヲ家兎靜脈内ニ注射スレバ一過性氣管支痙攣ヲ來シ、而シテ之ガ「アトロピン」前處置ニ依リテ防禦シ得ラレ、迷走神經切斷ニヨリテハ防禦シ得ラザルヲ見テ、其ノ際ノ同「エキス」作用ヲ迷走神經末端ノ興奮ニヨルトセル外、摘出氣管支筋ニ於テナセル實驗報告有ルヲ見ズ。

余ノ摘出牛氣管支筋ニ於ケル實驗ニ於テハ腦下垂體「エキス」ハ本臓器ニ對シテハ作用頗ル弱ク、且不明瞭ナルヲ見タリ。前報告ニモ記載セシ如ク、摘出氣管支筋ノ實驗ニ際シテハ材料ヲ製スル過程ニ於テ種々ノ手技ヲ行フヲ以テ、或ハ其ノ間ニ筋質ノ生活機能ヲ損セルガ爲ニ斯クノ如ク反應弱キニ非ザルカヲ觀ンガ爲ニ、試ニ此場合ノ余ノ材料ニ就キ他ノ作用明カナル藥物ヲ以テ檢セシニ、「ピロカルピン」ハ 0.0001% ニテ著明ナル緊張亢進作用ヲ起シ、又「コカイン」ハ 0.01% ニテ、「アドレナリン」ハ 0.00005% ニテ又著明ナル抑制作用ヲ呈スルヲ見タルヲ以テ、材料ノ感受性ハ著明ナルモノニシテ腦下垂體「エキス」ニ對シ反應弱キハ全ク該「エキス」其ノ物ノ性質ナルヲ知レリ。

即チ「ピツイトリン」及ビ「ピツグランドール」ハ 0.005—0.01% 以下ニテハ作用セズ、0.02% ニテハ微弱ナル抑制作用ヲ呈スル場合ト作用セザル場合トアリテ一定セザルモ、0.05% ニテハ常ニ微弱ナル抑制作用ヲ呈ス。尙ホ増量シ 0.5—1.0% ニ至ルモ僅ニ輕微ノ抑制作用ヲ呈スルノミナリ。

仍ツテ余ハ之等物質ノ最小作用量ノ約半量タル 0.01% 及ビ微弱作用量タル 0.05% ヲ「アドレナリン」ノ最小作用量ノ半量 0.000005% ト伍用スルニ夫等ノ 0.01% ノ場合ニハ何等作用ノ發現ヲ見ル事ナク、0.05% ノ場合ニハ之等物質自身ノ單獨作用ト同様ノ微弱ナル抑制作用ヲ呈スルニ過ギズ。次デ之等物質ヲ「アドレナリン」ノ作用量例之 0.000005% ト併用スルニ、夫等ノ 0.01% ノ場合ニハ「アドレナリン」ハ單獨作用ト同程度ノ作用ヲ現シ、夫等ノ 0.05% ノ場合ニハ「アドレナリン」ノ抑制作用ハ稍々増強ス。恐ラク兩者ノ作用相加ハルモノノ如シ。

即チ本實驗ニヨレバ「ピツイトリン」或ハ「ピツグランドール」ハ摘出牛氣管支筋ニ對シテハ弱キ抑制作用ヲ呈スレドモ、夫等ノ作用量以下ノ量ト最小作用量ノ半量ノ「アドレナリン」トノ併用ニテハ何等作用ヲ現ス事ナク、作用量ノ「アドレナリン」ニ對シテモ何等影響スル事ナシ。而シテ各作用量ノ併用ニ於テハ兩作用ハ相加スルヲ觀ル。

以上ノ余ノ摘出氣管支筋ニテ觀タル兩物質ノ作用ハ Fröhlich 及ビ Pick ガ全家兎ニ於テ認メタル作用ト異ルヲ觀ル。

II. 催進的臓器ニ於ケル實驗

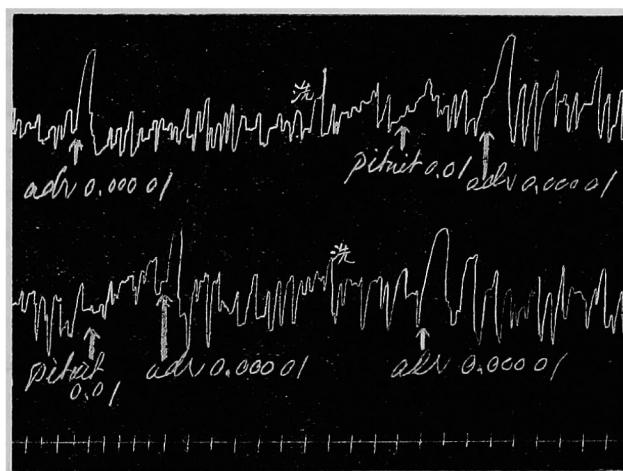
4. 摘出家兎子宮ニ於ケル實驗

子宮ニ對スル腦下垂體「エキス」ノ作用ハ其ノ作用中ノ最主要ノ物ナルガ故ニ、先人ノ研究實ニ夥シク、其ノ生理的狀態ノ如何ニヨリテ異ルモ正常子宮ニ對シテハ生體、摘出何レニテモ著シキ收縮作用ヲ有スル事

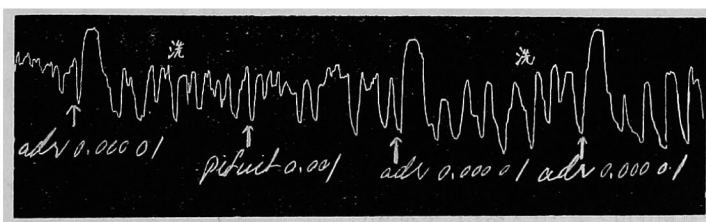
ハ明カナリ。其ノ摘出正常家兎子宮ニ對スル作用量ニ關シテハ岡崎²⁴⁾ノ報告ヲ見ルニ、「ピツイトリン」ハ0.00002%ニテ稍々運動振幅ヲ増大セシメ、緊張ヲ上昇セシムルモ、「ピツグランドール」ノ作用ハ之ヨリモ稍々弱ク、0.0002%ニテハ作用セズ、0.002%ニテ始メテ運動ヲ多少増加セシムト云フ。

余ノ實驗ニ於テハ「ピツグランドール」ハ「ピツイトリン」ヨリモ稍々作用弱キガ如キモ一般ニ大同小異ニシテ、何レモ0.0001%ニテハ作用明カナラザルモ、0.0002—0.0005%ニテハ輕度ニ緊張上昇セシム。0.005—0.01%ニテハ一層作用著明ニシテ、尙ホ0.05%ニ至レバ子宮ノ緊張上昇著シク、遂ニ運動ハ停止シ強直狀ヲ呈スルニ至ル。

次ニ「ピツイトリン」及ビ「ピツグランドール」ノ最小作用量ノ約半量0.0001%及ビ夫等ノ作用量0.001及ビ0.01%ヲ「アドレナリン」ノ最小作用量ノ約半量タル0.0000002—0.0000005%ト併用スルニ、夫等物質ノ0.0001%ノ場合ニハ何等作用現レズ、又0.001及ビ0.01%ノ場合ニハ夫等物質自身ノ單獨作用ト同様ノ作用ヲ呈ス。次デ夫等ノ物質ヲ「アドレナリン」ノ作用量0.00001%ト併用スルニ夫等ノ0.0001%ノ場合ニハ「アドレナリン」ノ單獨作用ト同程度ノ作用ヲ現シ、0.001及ビ0.01%ノ場合ニハ兩作用合加程度ニ促進作用ノ増強ヲ來スヲ見ル。又兩藥物ヲ數分間ノ間隔ヲ置キテ使用スル時ハ、夫々ノ有スル促進作用ヲ反覆スルノミニシテ勿論相侵ス事ハ無キモ又相助クルガ如キ狀態ニテモ無ク、全ク別個無關係ノ二作用ヲ併存セシメタルノ觀ヲ呈ス(第8及ビ第9圖參照)。



第8圖 家兎子宮



第9圖 家兎子宮

以上ニ據リテ觀ルニ、「ピツイトリン」或ハ「ピツグランドール」ハ共ニ家兎子宮ニ對シ、「アドレナリン」ト等シク、興奮作用ヲ呈スレドモ、之等ノ作用量以下ト最小作用量ノ半量ノ「アドレナリン」トノ併用ニ於テハ何等作用ヲ現サズ。作用量ノ「アドレナリン」ニ對シテモ此量ノ物ハ何等影響スル事ナシ。又各作用量ノ併用ニ於テハ兩作用ハ相加スルモノノ如シ。

岡崎ハ「アドレナリン」ノ0.00005—0.00001%ニテ家兎摘出子宮ニ一定ノ興奮ヲ起シ間モナク「ピツイトリン」ノ0.5%ヲ與フルニ、更ニ多少ノ興奮ヲ來スカ、又ハ反應ナク、即チ「ピツイトリン」ハ子宮ニ固有ノ作用ヲ現ス、反對ニ「ピツイトリン」ノ0.05—0.5%ヲ以テ興奮セルモノニ「アドレナリン」ノ0.0001—0.0005%

ヲ與フレバー層興奮シ、即チ「ピツイトリン」ノ興奮ハ「アドレナリン」ニテ左右セラレズ、又「ピツイトリン」ハ「アドレナリン」ノ先行ニ無關係ニ其ノ本來ノ作用ヲ發現スト云ヘリ。余ノ上記兩藥物ノ各作用量ノ伍用成績ハ之ト一致スルモノナリ。

5. 家兎耳殻血管ニ於ケル實驗

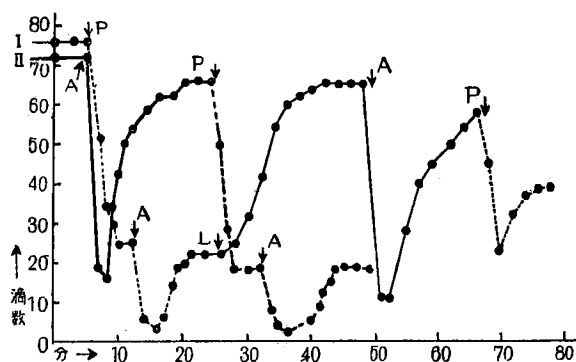
腦下垂體後葉「エキス」ノ灌流ニ依ル家兎耳殻血管ニ對スル作用ニ關シテ文獻ノ一ニ見ルニ、山口¹⁵⁾ハ「ピツグランドール」ハ1:100000ニテ始メテ明カニ作用ヲ現シ、1/10内外ノ滴數増加ヲ來シ、1:1000—10000ニテハ擴張或ハ擴張後收縮ヲ來ス、1:200—500ニテハ初期擴張微弱トナリ、1:50ニテハ直ニ收縮作用ヲ呈スト云ヘリ。岡崎²⁴⁾モ亦之ト同様ノ成績ヲ得タリト稱セリ。然ルニ Ssentjurin³⁰⁾ハ1:30000ノ「ピツイトリン」ニテ血管收縮シ、50%ノ滴數減少ヲ來シ、1:100000ニテモ著明ナリトテ擴張作用ヲ記載セズ。

余ノ灌流試驗ニ於テハ「ピツグランドール」ハ0.0001及ビ0.0002%ニテハ作用明ナラズ、0.0005—0.001%ニテハ收縮作用ヲ呈シ、0.005—0.1%ニ至レバ益々著明ナル血管收縮ヲ喚起ス。其ノ間、時ニ一過性擴張後直ニ收縮ニ移行スルモノアルヲ見タル外余ノ實驗量ノ範圍ニ於テハ多クハ收縮作用ヲ見タリ。而シテ稀薄液ハ擴張的ニ濃厚液ハ收縮的ニ作用スル例ハ之ヲ見ル事ヲ得ザリキ。

以上ノ成績ニ依リ「ピツグランドール」ノ最小作用量ノ約半タル0.0002%及ビ其ノ作用量0.001及ビ0.1%ヲ以テ血管ヲ灌流シ、一定ノ作用ヲ起セルモノニ「アドレナリン」ノ最小作用量ノ半量ニ當ル0.0000002%ノ溶液0.2ccヲ動脈「カニウレ」ニ接續セル「ゴム」管内ニ注入シテ其ノ合併作用ヲ檢スルニ、「ピツグランドール」0.0002%ノ場合ニハ何等作用ノ發現無ク、又0.001及ビ0.1%ニテモ「ピツグランドール」ノ單獨作用ト同様ノ收縮作用ヲ見ルノミナリ。次デ

「ピツグランドール」ヲ「アドレナリン」ノ0.0001—0.00005%ノ如キ作用量ト併用スルニ、其ノ0.0002%ノ場合ニハ「アドレナリン」自身ノ單獨作用ト同程度ノ收縮作用ヲ見ルノミニシテ、其ノ0.001及ビ0.1%ノ場合ニハ「アドレナリン」作用ハ増強セラルルモ、兩藥物共ニ收縮作用ヲ呈スルヲ以テ、畢竟兩作用ノ合加ト看做スベシ(第10圖參照)。

以上ニ據リテ觀ルニ、作用量以下ノ「ピツグランドール」ト最小作用量ノ半



第 10 圖

實線＝「ピツグランドール」液灌流中、點線＝「アドレナリン」灌流中
A＝0.0001%「アドレナリン」0.2cc注入
P＝0.1%「ピツグランドール」灌流

量ノ「アドレナリン」トノ併用ニ於テハ何等作用現レズ、作用量ノ「アドレナリン」ニ對シテモ此量ノ「ピツグランドール」ハ何等影響ヲ及ボス事無シ。又各作用量ノ併用ニ於テハ其ノ作用相加ハリ強ク收縮作用ヲ呈スルヲ觀ル。

腦下垂體後葉「エキス」ノ血管作用ニ就テハ從來說ヲナス者アリ。例ヘバ家兎耳殻及ビ蛙後肢血管ニ對スルモノニ就テ觀ルモ收縮作用ヲ稱ヘタル Kepinow¹⁾, Rischbieter¹⁷⁾, 清水及ビ江島³¹⁾, 本田³²⁾, 綿田²⁷⁾及ビ

Ssentjurin³⁰⁾等アリ、或ハ擴張作用ヲ見タル者アリ (Fröhlich u. Pick¹²⁾) 或ハ山口¹⁵⁾、岡崎²⁴⁾ノ如ク稀薄液ニテ擴張、濃厚液ニテ收縮ヲ來スト云ヘル者アリ。而シテ之ト「アドレナリン」トノ伍用ニ於テハ先ニ述ベシ如ク Kepinow¹⁾ハ協力作用ヲ唱ヘ、Fröhlich u. Pick¹²⁾ハ拮抗作用ヲ説キタルヲ以テ兩説相反スルガ如キモ、併シ之ヲ仔細ニ檢スレバ Kepinowハ蛙血管ニ於テ「ピツイトリン」ノ1:1000—2000ノ如キ稀薄液ヲ「アドレナリン」ト伍用シ合ヨリモ著シク作用強力トナルヲ見タルニ反シ、Fröhlich u. Pickハ1,3又ハ4%ノ如キ單獨ニテ強キ擴張作用アリト稱スル濃厚ナル「ビツグランドール」ヲ伍用シ兩者ガ拮抗作用ヲ呈スト云ヘリ。其ノ結果ニ於テハ相反スルモノナルモ要スルニ各ノ用ヒタル量ニ於ケル關係ノミニ就テノ謂ニシテ何レモ兩者關係ノ全般ヲ盡セシモノニハ非ズ。然ルニ山口¹⁵⁾ノ家兎耳殻血管ニ於テ却テ0.01—0.1%ノ如キ少量ノ「ビツグランドール」(擴張作用ヲ呈スト云フ)ヲ「アドレナリン」ト伍用セバ拮抗作用ヲ呈シ、1—2%ノ如キ大量(收縮作用ヲ呈スト云フ)ヲ伍用セバ協力作用ヲ呈スト云ヘルモノトハ相反スルモノナリ。

余ハ山口ノ報告セル所ノ如ク微量ニ於ケル擴張作用ヲ常ニ見ルヲ得ズ、又 Fröhlich u. Pickノ如ク1,3又ハ4%ノ如ク大量ニ於ケル場合ハ或ハ擴張ヲ呈スルコトアリトスルモ實驗の意義少キヲ以テ余ハ斯クノ如キ量ニテノ作用ヲ檢スルコトヲ爲サザリシモ、要スルニ收縮作用ヲ呈スル量ノ腦下垂體後葉「エキス」ト「アドレナリン」トヲ併用セバ唯相加程度ニ作用増強スト云フ事ハ Rischbieter¹⁷⁾、山口¹⁵⁾等ト共ニ同様ニシテ、Kepinowガ證明セルガ如キ微量ノ腦下垂體「エキス」ノ「アドレナリン」感作用ハ毫モ證明スルコト能ハザリキ。

總 括

摘出家兎腸管、膀胱、牛氣管支筋、摘出家兎子宮竝ニ血管ニ於テ、殊ニ交感神經ガ抑制ヲ司ル臟器ニ對スル關係ヲ顧慮シツツ余ハ「アドレナリン」及ビ腦下垂體後葉「エキス」ノ併用實驗ヲ行ヘリ。

腦下垂體後葉「エキス」ハ血管、子宮ノ如キ交感神經ガ催進ヲ司ル臟器ニ對シテハ「アドレナリン」ト同様強キ興奮作用ヲ有スレドモ、腸管、膀胱及ビ牛氣管支筋ノ如キ交感神經ガ抑制ヲ司ル臟器ノ内、腸管及ビ牛氣管支筋ニ於ケルガ如ク本物質ガ抑制的ニ作用スル場合ハ其ノ作用極メテ弱ク、市販ノ之等物質ノ中ニ含有セラルル「クロレトン」ノ抑制作用ト著差ナク、膀胱ニ於テハ抑制作用證明セラレズ、却ツテ「アドレナリン」ト反對ニ興奮作用ヲ現ス。而シテ之ト「アドレナリン」トノ併用成績ハ膀胱ヲ除ク他ノ抑制臟器ニ於テハ興奮臟器ニ於ケルト殆ド同様ナリキ。即チ

1. 作用量以下ノ「ピツイトリン」或ハ「ビツグランドール」ト最小作用量ノ半量ノ「アドレナリン」トノ併用ニ於テハ作用發現セズ。
2. 作用量以下ノ「ピツイトリン」或ハ「ビツグランドール」ト作用量ノ「アドレナリン」トノ併用ニ於テハ「アドレナリン」作用ハ之等伍用物質ニヨリ何等影響ヲ被ル事ナシ。
3. 各々作用量ノ併用ニアリテハ各單獨ノ作用ヨリモ強大ナル作用現ルレドモ、其ノ増強ノ度著シク大ナラズ、多クハ兩作用ノ相加ト認ムベキ程度ナリ。腸管及ビ子宮ニ於テ數分ノ間隔ヲ

置キテ作用セシムル時ハ兩藥物ガ各々何等相影響スル事ナク、夫々獨自ノ作用ヲ繰返ステ見ル。

4. 膀胱ニ於テハ「ピツイトリン」或ハ「ピツグランドール」ノ閾下量ト「アドレナリン」ト併用ノ場合ニハ他臓器ノ場合ト同様ナレドモ、双方作用量ノ場合ハ「アドレナリン」ノ作用ハ之等物質ニヨリ拮抗セラル。

結 論

以上ノ成績ニ據レバ、腦下垂體製劑ハ「アドレナリン」ト併用スルモ「アドレナリン」ノ作用ト累積又ハ之ヲ感作スル事ハ證明セラレズ。唯各作用量ノ併用ノ場合ニ兩作用相加スルヲ觀ルノミ。即チ Kepinow ガ血管ニテ證明セリト云フ兩者ノ累積作用ハ交感神經ガ催進的ニ作用スル血管及ヒ家兎子宮ニ於テモ證明セラレズ、抑制臓器ニ於テハ該現象證明セラレザルノミナラズ、反對ニ「アドレナリン」作用トノ拮抗ヲ觀ルコトアリ。

尙ホ茲ニ留意スベキハ腦下垂體製劑中ニ含有セラルル「クロレトン」ノ抑制作用ナリ。此作用ハ比較的強ク上記製劑ノ抑制作用ノ重要ナル部分ヲ占ムルモノト認メラルルガ故ニ、抑制臓器ニ於ケル上記製劑ト「アドレナリン」作用トノ相加ハ此「クロレトン」ノ作用トノ相加ナルヤモ知ル可カラザルガ故ニ、抑制臓器ニ於テハ純粹ノ腦下垂體「エキス」其ノモノノ作用ト「アドレナリン」ノ作用トハ本來相加スラ爲サザルモノニハ非ザルカ。 (6. 5. 7. 受稿)

文 獻

- 1) Kepinow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 67, S. 247, 1912. 2) Lawrence u. Hewlett, Brit. med. Journ. No. 3361, p. 998, 1925. 3) Fritz, Pflüg. Arch. Bd. 220, H. 1, 1928. 4) Fawcett, 鶴田ニヨル. 5) Kalm u. Pick, 山本ニヨル. 6) Martinescu, 山本ニヨル. 7) Coste, 山本ニヨル. 8) Sugimoto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 74, S. 27, 1913. 9) 小池, 十全會雜誌, 第23卷, 第8號. 10) Fränkl-Hochwart u. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 347, 1910. 11) Bayer u. Peter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 204, 1911. 12) Fröhlich u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 74, S. 93, 1913. 13) 山本, 岡醫雜, 第41年, 第12號, 217頁, 昭和4年. 14) 原, 岡醫雜, 第373號, 81頁, 大正10年. 15) 山口, 日新醫學, 第11卷, 第7號, 997頁, 大正10年. 16) 高橋, 岡醫雜, 第447號, 64頁, 1927. 17) Rischbieter, Zeitschr. f. d. gesam. exp. Med. Bd. 1, S. 355, 1913. 18) 檜林, 中外醫事新報, 第970—973號, 大正9年. 19) 藤井, 日本消化器病學會雜誌, 大正15年10月號. 20) Stenström, Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 472, 1913. 21) Blotner Harry and Reginald Fitz, Journ. of clin. investig. Bd. 5, No. 1, p. 51, 1927. 22) Lawrin, Biochem. Zeitschr. Bd. 82, S. 87, 1917. 23) 藤野, 未發表. 24) 岡崎, 日本藥物學雜誌, 第6卷, 第1號, 98頁, 1927. 25) Gerhardt Katsch, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 12, S. 253, 1913. 26) Gorke Hans u. Erhard Deloch, 岡崎ニヨル. 27) 鶴田, 近畿婦人科學會雜誌, 9卷, 2號, 35頁, 大正15年. 28) 寺坂, 朝鮮醫學會雜誌, 84號, 105頁, 昭和3年. 29) Meyer u. Gottlieb, Exp. Pharm. 7, Auflage. 30) Ssentjurin, B. S. Z. exper. med. 63, 28—37, 1928. 31) 清水, 江島, 東京醫事新誌, 第1921號, 大正8年. 32) 本田, 近畿婦人科學會會報, 7號, 大正8年. 33) Dale, Fränkl-Hochwart u. Fröhlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, 1910ニヨル.

615.1 : 615.71.76

Kurze Inhaltsangabe.

**Über den Einfluss des Hypophysenhinterlappenextraktes
auf die Wirkung von Adrenalin, mit besonderer
Berücksichtigung ihrer Beziehung zueinander
bei den von dem Sympathicus hemmend
innervierten Organen.**

Von

Yutaka Sakamoto.

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

Eingegangen am 7. Mai 1931.

Es werden Kombinationsversuche mit Adrenalin und Hypophysenhinterlappenextrakt an verschiedenen überlebenden Organen angestellt, u. zw. mit besonderer Berücksichtigung ihrer Wirkung bei den Organen, die durch den Sympathicus gehemmt werden. Die Hypophysenpräparate, wie Pituitrin u. Pituglandol, wirken auf den Dünndarm des Kaninchens und den Bronchialmuskel des Rindes zwar sehr schwach, aber doch noch hemmend, ebenso wie Adrenalin. Da aber das Chloreton, das in diesen Präparaten enthalten ist, auch etwa gleich hemmend wirkt, so liegt es nahe anzunehmen, dass diese hemmende Wirkung im Wesentlichen auf dieser Beimengung beruht. Am Detrusor der Kaninchenblase erzeugen diese Präparate aber im Gegensatz zu Adrenalin Erregung. Hingegen wirken sie auf das Ohrgefäß und den Uterus des Kaninchens, wo der Sympathicus fördernd innerviert, gerade wie Adrenalin, stark konstriktorisch bzw. erregend. Die Kombination bei diesen Organen mit Ausnahme der Blase gestaltet sich etwa analog:

1. Unterschwellige Dosen von Pituitrin oder Pituglandol üben, kombiniert mit der Hälfte der wirksamen Dosis von Adrenalin, keine Wirkung aus.
2. Durch Mitwirkung von unterschwelligen Dosen der Hypophysenpräparate wird die Wirkung der wirksamen Dosen von Adrenalin in keiner Weise beeinflusst.
3. Bei der Kombination der wirksamen Dosen jedes der beiden Partner ist die Wirkung stärker als die des einen Partners allein, aber nicht entschieden grösser, als man bei einer Summation der Wirkung annehmen dürfte.

Bei der Blase wirken die Hypophysenpräparate in wirksamen Dosen dem Adrenalin gegenüber antagonistisch, während sie in unterschwelligen Dosen keinen Einfluss auf die Adrenalinwirkung haben.

Aus diesem Befunde ergibt sich, dass diese Hypophysenhinterlappenpräparate auch bei den Organen, die durch den Sympathicus fördernd beeinflusst werden, mit der Adrenalinwirkung, im Gegensatz zu Kepinows Befunde, keinen Synergismus zeigen. Bei den Organen, die der Sympathicus hemmend innerviert, ist sogar die Summation der Wirkung sui generis des Hypophysenextraktes mit der des Adrenalins nicht als sicher anzunehmen, da das Chloreton allein eine etwa ähnlich starke Hemmung wie die Präparate ausüben kann, und je nach dem Organe, wie bei der Blase, wirken diese weiter der Adrenalinwirkung gegenüber antagonistisch.

