

現時推薦セラルル「デギタリス」類ニ屬スル 數種強心劑ノ蓄積作用ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

宇 都 宮 博 章

一般ニ排泄若クハ分解ノ遅々タル藥物ヲ連用スル時ハ蓄積作用ヲ發ス。而シテ「デギタリス」類ニアリテハ普通ノ藥物ト稍其趣ヲ異ニシ、主トシテ其有效成分ノ心筋ニ對スル親和力強キガ故ニ、其結合スルヤ容易ニ解離セズ、其結果、反復作用セシムル時ハ心筋内ノ藥量漸次増大シ一定度ニ達スルヤ突然心臓機能不全ヲ來スモノナリ。此心筋成分トノ固キ結合即チ蓄積の性質ハ、「デギタリス」類藥物ノ通有性トモ謂ヒ得ベク、其度ノ強弱ニ論ナク、多クハ之ヲ保持スルモノナルコトハ今ヤ普ク信ゼラレタル所ナリ。「デギタリス」類ノ有スル此性質ハ、一面治療上極要ナルト共ニ、他面又其連用ニ當リ蓄積作用ヲ誘發スルノ不利アルモノニシテ應用上、甚ダ注意ヲ要スベキモノナリ。斯カル理由ノ下ニ從來「デギタリス」類ノ蓄積度又ハ作用存續ニ關シ研究セラレタルモノ尠カラズ。然レドモ其多クハ後述ノ如ク純粹ナル「デギタリス」糖原質又ハ「デギタリス」類ニ對スル純物質ニ就テナサレタルモノナリ。然ルニ現今治療上推薦セラルルハカカル純物質ニ非ズシテ、依然葉末、葉浸、或ハ精製セラレタル「デギタリス」葉製劑又ハ其代用藥ニシテ、カカル製劑ノ蓄積傾向ヲ精細ニ比較セルモノヲ觀ズ。以是、余ハ現今推薦セラルル「デギタリス」類ニ屬スル強心劑中、效力一定セリト稱セラルル數種ノ新劑即チ「デギフォリン」、「デギタミン」、「スチラレン」及ビ「チマリン」竝ニ「デギタリス」葉浸ニ就キテ「マウス」及ビ家兎ヲ使用シ、蓄積の性質ノ強弱ヲ比較シ、應用上ノ參考ニ資セント企テタリ。

「デギタリス」類ノ蓄積の性質ニ關スル文獻ヲ綜覽スルニ、Grünwald¹⁾、Weizsäcker²⁾、Issekutz³⁾等ハ摘出シ人工營養セル蛙心ニ於テ「デギタリス」類ノ糖原質ノ貯蓄 (Aufspeichern) セラルルコトヲ説キ、殊ニIssekutzハ摘出蛙心ニ環メ「デギタリス」劑ノ一定量ヲ作用セシメ、其作用ノ發現シ尙ホ未ダ心臓ノ靜止セザルニ先ダテ、營養液中ヨリ當該藥物ヲ除去シ、次テ有數量以下ノ該藥物ヲ作用セシムル時ハ、其作用ハ正常ノ蛙心ニ於ケルヨリモ必ズ短時間ニ發現スルヲ實驗シ、之ヲ「デギタリス」類ニ對スル蛙心ノ蓄積的機能ニ歸セリ。又Straub⁴⁾モ「デギタリス」類ハ蛙心ニ對シ吸着性強キヲ認メ、Clark⁵⁾及ビLoewi⁶⁾ハ「カルチウム」ノ追加ニヨリテ更ニ之ヲ立證セリ。是等ノ事實ヨリスルモ摘出心臓ガ一度「デギタリス」ニヨリ中毒セラレタル時ハ、營養液中ヨリ毒物ヲ除去スルモ恢復スルコト甚ダ稀ナルヲ知ル。然ルニ生體蛙心ニアリテハ、先ニGottlieb⁷⁾ガ認メシガ如ク、「デギタリス」類ノ作用ニヨリテ來レル心臓ノ收縮期靜止ハ、其作用セシ量一定量以下ナル時ハ漸次ニ恢復スルモノナリ。「デギタリス」類藥物ノ生體內ニ於ケル解毒ハ、周知ノ如ク腸管或ハ腎臟ヨリノ排泄ニ由ルモノニアラズシテ、主トシテ心臓内ニ於ケル毒物ノ分解及ビ生體全臟器ニ對スル毒物ノ分配狀態ノ變化ニ歸スベキモノナリト雖モ、上記ノ如ク摘出臟器ニ反シ生體ニ於

テ解毒機轉ノ強キコトヲ顧慮スル時ハ、「デギタリス」類ノ蓄積の性質ヲ檢セントスルニ際シテモ尙ホ生體ヲ使用セシ場合ノ方、摘出臓器ヲ使用セシ場合ヨリモ遙ニ眞ニ近キヲ思ハシム。由之既ニ疾ク高柳⁹⁾氏ハ生體蛙心ヲ利用シ、「デギタリス」類ノ藥物即チ「ストロファンチン」、「ギタリン」、「ペーリソゲル」及ビ「デギタンノイード」等ノ致死量以下ノ一定量ヲ反復注射シ、其毎日注射ニヨリテ起レル貽後作用ノ致死の總計ヲ求ムルコトニヨリテ、或ハカカル反復注射ニヨリテ蓄積の前處置ヲ行ヘル蛙ノ靜脈内ニ更ニ夫等藥物ノ一定量ヲ注射シ、又ハ同様ニ前處置セル蛙心ヲ摘出シ夫ニ更ニ夫等藥物ノ一定濃度ヲ作用セシムルコト等ニヨリテ、夫等藥物ノ貽後作用ノ持續ヲ檢シ、以テ夫等藥物ノ蓄積の性質ヲ比較セリ。而シテ此成績ニ據レバ、「ストロファンチン」ハ蛙心ニアリテハ他ノ二劑ニ比シ遙ニ蓄積ヲ起ス傾向著シキヲ認ムト。然レニ多クノ臨牀上ノ實驗又ハ Hatcher⁹⁾ 並ニ Fränkel¹⁰⁾ ノ指ニ於ケル實驗ニ就テ見ルニ、吸收ノ遲速ヲ顧慮スルノ要ナキ靜脈内注射ノ場合ニ於テ、「ストロファンチン」ハ「デギタリス」藥劑ヨリモ貽後作用ノ弱キコトハ、殆ド疑ナキ事實ニシテ、上述ノ成績ト相反スルヲ觀レ。高柳氏ハ之ヲ「ストロファンチン」ニ對スル蛙心ノ解毒能力ノ弱キコトニ歸セリ。此事實ハ嘗テ Gottlieb ガ生體蛙心ニ於テ解毒ノ尺度トシテ心臟機能ノ恢復ヲ觀察セル際認メタル事實ト一致スル所ニシテ、「デギタリス」類ノ蓄積の性質ヲ比較シ之ヲ臨牀上ノ參考ニ資セントスル場合、供試材料トシテ蛙ヲ選擇スルコトノ非ナルヲ語ルモノナリ。他方ニ於テ「デギタリス」類ノ效力檢定ニ於テモ亦三野¹¹⁾ 氏ノ蛙ヨリモ「マウス」ヲ使用スルコトノ優レルヲ説キ。其理由トシテ次ノ如キ諸點ヲ擧ゲタリ。(1)「デギタリス」製劑ノ蛙心ニ對スル毒性ト、哺乳獸心臟ニ對スル效力トハ其比例ニ於テ大ナル差アルモノナルガ故ニ、「マウス」ヲ用ヒテ毒力ヲ定ムルキハ蛙心ヲ用ヒタルニ比シ、臨牀上ノ標準トシテハ正確ナルコト。(2)試驗ノ季節ヲ制限スル要ナキコト。(3)最小致死量ハ概差二割以内ニ於テ確實ニ定量スルコトヲ得ルヲ以テ、蛙ヲ使用セル場合ノ如ク數多ノ試驗體ノ平均ヲ取ル必要ナキコト(4)試驗ノ時間長クシテ、吸收狀態ノ相違ヲ顧慮スルノ必要ナキコト。

以上ノ理由ノ下ニ溫血動物中多數ノ比較の同條件ノモノヲ集ムルニ便ナル動物ヲ供試材料トシテ選ブコトノ適宜ナルコト容易ニ首肯シ得ラルル所ナルヲ以テ、余ハ先ヅ「マウス」ヲ使用ニ供セリ。此ノ際藥物ハ皮下ニ適用セリ。

然ルニ「デギタリス」葉中ニ含マルル各有效糖原質並ニ其他ノ「デギタリス」類ニ屬スル物質ハ、其適用部ノ異ル場合ハ勿論、假令直接靜脈内ニ注入セラレ吸收ノ遲速ヲ顧慮スル要ナキ場合ト雖モ、夫等注入セラレタル各物質ノ侵襲部組織ニ作用シ、ソノ奏效スル迄ニ要スル時間ノ遲速ニハ著シキ差アルモノト考ヘラル。故ニ其蓄積の性質モ亦適用部位ノ異ル場合ハ其關係ヲ異ニスベキコト明ナルヲ以テ、單ニ皮下注射ノ場合ノミナラズ他ノ適用方法ニ於テモ之ヲ檢シ比較觀察スルノ要アリ。以之、余ハ次ニ最モ迅速ナル吸收ヲ期待シ得ベキ靜脈内注射法ヲ採用セリ。又同種藥物ニテ同一適用法ヲ以テスルモ、動物ノ種類ノ異ルニ從ヒテ其作用持續、換言セバ蓄積の性質ニ差異アリ。即チ Hatcher⁹⁾ 氏ハ「デギタリス」有效成分ノ蓄積性ハ猫ニ於テ甚ダ強く、犬及ビ家兎ニ於テハ遙ニ弱シト。氏ハ猫ニ於テ多種ノ「デギタリス」類ニ就キ蓄積性ノ強弱ヲ檢スルヲ得タリ。其他 Heide¹²⁾ ハ「ヘレボレイン」及ビ不純ナル「デギタリン」ニ就キ。Fränkel^{1,0)} ハ「デギトキシシン」、「デギタリン」及ビ「ストロファンチン」ニ就キ同ジク猫ニ於テ其

作用持續ノ長短ヲ比較セリ。余モ亦同氏等ノ如ク供試動物トシテ猫ヲ使用スルコトノ優レルヲ思フト雖モ、余ガ行ハントスルガ如キ多種ノ製劑ノ比較ニハ著シキ多數ノ材料ヲ要シ、其蒐集頗ル困難ナルト、且余ガ目的ハ各種製劑ノ蓄積作用比較ナルト、他方ニ於テ最近藤井氏¹³⁾ガ「デギタリス」葉效力檢定ニ家兎ヲ使用シ、一定ノ成績ヲ得タルコトニヨリ、材料ノ得易キ、取扱上至便ナル家兎ハ余ガナセル實驗目的ニハ頗ル便利ナルヲ思ヒ、余ハ第二試驗動物トシテ家兎ヲ使用シ、Haltcher 氏ノ方法ニ準據シ豐富ナル實驗ニヨリテ動物ノ個性的差異ヲ除外シツツ各種製劑ノ蓄積性ノ強弱ヲ比較セント試ミタリ。

第一章 「マウス」ニ於ケル實驗

實驗方法 可及的一定條件ヲ具備セル「マウス」ノ雄性ヲ選ビ、稀ニ雌性ヲ使用スル際ハ妊娠セザルモノヲ嚴選シ、試験中ハ一定ノ保温裝置ヲ施セル室内ニ飼育シ、使用藥品ハ總テ熔閉瓶入注射液ヲ用ヒ、用ニ望ミ Ringer-Lock 氏液ヲ以テ稀釋シ、豫メ測定セル各藥品ノ最小致死量ノ一定約數即チ $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ 量ヲ、毎日即チ約 24 時間毎ニ動物ノ背部皮下ニ反復注射シ、24 日間觀察セリ。注射液量ハ 0.5 cc. 以下ト限定セリ。尙ホ動物ノ體重ハ 3 日目毎ニ計量シテ其増減ニ應ジテ注射藥量ヲ加減セリ。「マウス」ニ於ケル本實驗ハ 1925 年 2 月下旬ヨリ同 3 月下旬ニ及ベリ。

先ヅ使用セントスル藥品ヲ「マウス」ノ皮下ニ注射シ、求メ得タル夫等藥品ノ「マウス」ニ對スル最小致死量ヲ示セバ次ノ如シ。分量ハ動物ノ體重 1 g ニ對スル量ヲ以テ示セリ。

- | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|
| 1. 「デギフオリン」 | 0.017 g | 2. 「デギタミン」 | 0.032 g |
| 3. 「バンギタール」 | 0.11 g | 4. 「スチラレン」 | 0.0000028 g |
| 5. 「チマリン」 | 0.0000012 g | | |

1. 「デギフオリン」●チバ

本劑ハ Haltung¹⁴⁾ 氏ノ報告ニヨレバ「デギタリス」葉中ノ總「グリコシード」ヲ天然ト同比ニ含有セル新劑ニシテ、「デギタリス」葉中ニ含有セラル不用有害ノ夾雜物ヲ含有セズ、效力持久性ニシテ消化器ヲ害セザル且消化液ニ會シテ其分解ヲ被ラザル良製劑ナリト云フ。其後 Lehnert u. Loeb¹⁵⁾ ハ本劑ノ效力ヲ檢定シタルニ、製劑所ノ報告ノ如ク、本劑ノ 1 cc. ハ「デギタリス」葉 0.1 g. ニ相當シ、蛙單位 5—6 價ヲ有スルコトヲ確メタリ。

其臨牀上ノ價值ニ就テハ、其報告枚舉ニ遑アラズト雖モ本劑ノ動物實驗殊ニ蓄積作用ニ就キテノ研究甚ダ尠ク、唯澤田⁶⁾ 大久保¹⁷⁾ 氏等ガ蓄積作用ノ少ナキコトニ論及セルヲ見ルノミナリ。從ツテ「デギフオリン」ガ Haltung 氏ノ報告ノ如ク、「デギタリス」葉中ノ總「グリコシード」ヲ天然ト同比ニ含有セルモノナリトセバ、效力ノ卓越ヲノミ保持シテ嫌厭スベキ蓄積性ヲ除去シ得ル能ハザル理ナリ。何レニシテモ「デギタリス」製劑ノ著效ヲ推薦セントセバ必ズ又蓄積性ノ強弱ヲモ明ニセル所ナカルベカラズ。

於茲、余ハ豫メ求メ得タル最小致死量ノ $3/4$, $1/2$, $1/4$ 等ノ各量ヲ夫々先述ノ方法ニヨリテ
24日間毎日「マウス」ニ反復注射シ、一般狀態並ニ體重増減等ヲ精細ニ觀察セリ（第1表）。

第 1 表 「デギフォリン」

用 量 (最小致死量 ニ對スル比)	動物ノ體 重1gニ注 射量(單位g)	實驗 番 號	動物ノ 表 徵 及ビ性	注射前動 物ノ體重 單位(g)	實 驗 ノ 經 過 (24 日 間)					摘 要
					死テ來 セル迄 ノ注射 回數	6日後 ノ體重	12日後 ノ體重	18日後 ノ體重	24日後 ノ體重	
$3/4$	0.0127	1	白黒 合	11.0	2					唯1例ノミハ最後迄 堪ヘ得ルモ衰弱著シ 最後ニ稍々恢復スル 傾アルモ此ノ際3日 目毎ニ體重ヲ計リ増 減ニ應ジテ注射量ヲ 加減セルコトヲ恢復 ニ影響セルナラン?
		2	白茶 "	10.0	2					
		3	白黒 "	12.0	∞	10.0	9.5	10.5	11.5	
		4	白茶 "	14.0	2					
		5	白 "	13.0	1					
		6	白黒 "	13.0	2					
$1/2$	0.0085	1	白黒 "	11.5	∞	9.5	10.0	10.5	11.0	$3/4$ 量注射ノ際ノ如ク 食慾ヲ減シ疾メルガ 如キモ漸次恢復ノ傾 アリ
		2	白 "	10.0	∞	9.0	8.5	10.0	10.0	
		3	白黒 "	11.5	∞	10.0	10.5	11.0	11.0	
$1/4$	0.00425	1	白黒 "	16.0	∞	15.0	15.0	15.5	16.0	一見異常ナキガ如キ モ些細ニ觀察スレバ 初メ動物ハ體重ヲ減 シ且衰弱スルモノノ 如シ
		2	白 "	13.0	∞	12.0	12.0	13.0	13.5	
		3	白黒 "	10.0	∞	9.5	10.0	11.0	11.0	

即チ此成績ヲ見レバ明ナルガ如ク、本劑ノ最小致死量ヲ $3/4$ ヲ使用スル時ハ「マウス」ハ僅々
2回ノ注射ニ堪ヘ得ズ。之ニヨリテ本劑モ亦一定ノ蓄積作用ヲ有スルコトハ明ナリ。 $1/2$ 量ヲ反
復注射ノ際ハ、動物ハ漸次衰弱ヲ來シ疾メルガ如ク、食慾ヲ減ジ、體重ハ著シク減退スルモ、
再ビ稍恢復ス。 $1/4$ 量ニ於テハ、一見動物ハ何等ノ異常ナキガ如ク、實驗最終時ニ至リ體重ハ
増加シ、實驗繼續中モ成長ヲ續ケシカノ觀アルモ、尙ホ仔細ニ觀察スル時ハ、初期ニ於テハ體
重ヲ減ジ稍衰弱ヲ來スモノノ如シ。

2. 「デギタミン」

本邦製劑中甚ダ廣ク使用セラルル「デギタリス」製劑ニシテ、「デギフォリン」ノ如ク「デギタリス」藥中ノ
全糖原質ヲ含有セル、精製セラルル製劑ナリト謂フ。從ツテ本劑モ亦蓄積作用ヲ有シト謂フヲ得ズ。殊ニ
武藤氏¹⁸⁾ガ前ニ小兒ニ應用シタル際遭遇セル2例ノ遲脈ノ如キ、又持久的連用スル時ハ本劑モ亦蓄積作用
ヲ有スルモノナルコトヲ明ニスルモノナリ。

「マウス」ニ於ケル余ノ實驗(第2表)モ亦之ヲ立證スルヲ得。

第 2 表 「デギタミン」

用 量 (最小致死量 ニ對スル比)	動物ノ體重 (單位 g.)	實驗 番 號	動物ノ 表 徵 及 ビ 性	注射前動 物ノ體重 (單位 g.)	實 驗 ノ 經 過 (24 日 間)					摘 要
					死テ來 セル 注射 回數	6 日 後 ノ 體 重	12 日 後 ノ 體 重	18 日 後 ノ 體 重	24 日 後 ノ 體 重	
3/4	0.024	1	白黒 合	12.5	2					注射ヲ 2 回反復スル 時ハ全部死テ來ス
		2	白 ♀	12.5	2					
		3	白黒 合	12.0	1					
		4	白黒 "	12.5	2					
		5	白黒 ♀	14.5	2					
		6	白茶 "	14.0	2					
1/2	0.016	1	白黒 ♀	11.0	∞	9.0	9.5	10.5	10.5	動物ハ食慾ヲ減シ衰 弱者シク、且體重ヲ 減ズルモ次第ニ恢復 ス
		2	白黒 合	10.5	∞	9.0	10.0	11.0	11.0	
		3	白黒 "	10.0	∞	9.0	9.5	10.0	11.0	
1/4	0.008	1	白黒 合	14.5	∞	13.0	14.0	14.5	15.0	一見異常ナキガ如キ モ尙ホ一時衰弱スル モノノ如シ
		2	白黒 "	12.0	∞	10.5	12.0	12.5	13.0	
		3	白黒 "	14.0	∞	12.0	12.0	13.0	13.5	

之ニ據レバ「デギタミン」ノ蓄積ノ傾向ハ、「マウス」ニ對シテハ「デギフォリン」ト全ク相類似シ、最小致死量ノ 3/4 ニ於テハ、「デギフォリン」ノ如ク、唯 2 回ノ注射ヲ反復セルノミニテ動物ハ死テ來シ、1/2, 1/4 各量注射ヲ反復セル際ハ、何レモ動物ハ夫ニ堪ヘ得ルモ、衰弱ヲ來スコトモ亦「デギフォリン」ノ場合ニ於ケルガ如シ。唯「デギフォリン」ニ比シ量ノ差アルノミ。

既知ノ如ク、「デギタリス」中ニ含マルル各種糖原質ハ、阿片中ニ於ケル各種「アルカロイド」ノ場合ト異リ各自間ニ於ケル相乗ノ作用ヲ有セズ、且「デギタリス」ノ效力ハ、其中ニ含有セラルル各糖原質間ノ比ニ必ズシモ一致スルモノニ非ズト雖モ、其蓄積性ハ其成分ノ量ノ比ニ影響スベキハ容易ニ首肯シ得ル所ナリ。何トナレバ既ニ諸家ノ認ムルガ如ク、「デギトキシ」ハ爾餘ノ成分ニ比シ著シク蓄積性強キガ故ニ、此ノ物質ノ含量他ニ比シテ多キ程、其效力ノ割合ニ蓄積性強ク、少キ程、蓄積性弱キ理ナリ、本實驗ノ如ク「デギフォリン」、「デギタミン」兩製劑ハ唯量的ニ於テノミ異リ、其蓄積性ハ殆ド等シキガ故ニ、兩製劑ハ有效成分ノ濃度ヲ異ニスルモ、其相互間ノ比ハ略ボ相似タルモノニ非ザルカ。

3. 「バンギタール」

余ハ尙ホ本邦製品中重キチナス「バンギタール」ノ蓄積作用ヲ同様ニ檢セント企テ、他ノ藥品ト同時ニ市内藥店ヨリ購入セル本劑ノ密閉瓶ニ注射液ヲ使用シテ、「マウス」ニ對スル最小致死量ヲ測定セルニ、動物

ノ體重 1g.ニ對シ 0.11g.ヲ要シ、其量體重ニ比シテ餘リニ大ニシテ、從ツテ之ヲ動物ニ連用注射スル時ハ、藥效以外複雑ナル作用ノ加ヘリヲ爲ニ嚴密ナル蓄積作用ヲ窺知シ難キヲ思ヒ、遺憾ナガラ企圖ヲ放棄セリ。「バンギタル」ノ青蛙心臓ニ對スル檢定ニ據レバ、其效力ハ其 1cc.量ニ於テ蛙單位 5—6ノ價ヲ有スト云ハルルニ拘ハラズ、「マウス」ニ於テ以上ノ如キ價ヲ示セシハ頗ル奇トスベキナリ。余ハ數箱内ノ藥品ニ就キテ實驗セルニ常ニ同結果ニ終リタリ。

「スチラレン」

本劑ハ海蔘ノ純粹ナル糖原質ヲ有效成分トセル強心劑ナリ。既ニ奧島教授¹⁹⁾ハ本物質ノ蓄積作用ヲ猫ニ就キテ檢シ、略ボ「ストロファンチン」ト相似タルコトヲ報告セリ。余²⁰⁾モ亦先ニ、「スチラレン」ハ摘出蛙心ニ對シ、他ノ「デギタリス」類ノ如ク吸着性強キコトヲ說ケリ。

即チ Ringer 液ヲ以テ營養セル摘出蛙心ニ「スチラレン」ヲ作用セシメテ來セル心臓ノ收縮期靜止ハ、該營養液中ヨリ本劑ヲ除去、ルコトニヨリテハ恢復セザル事實ハ、生體ニ於テモ亦考フルヲ得ベク、從ツテ本劑ノ一定量ヲ反復注射スル際ハ、其貽後作用ハ漸次ニ堆積シ、一定度ニ達スルヤ必然蓄積作用ヲ發スルコトヲ豫想シ得ベシ。

余ハ「マウス」ニ於テ此ノ事實ヲ益々著明ニ立證シ且前二者ト比較セントセリ。

第 3 表 「スチラレン」

用 量 (最小致死量 ニ對スル比)	動物ノ體重 (1g.ニ對スル注射量 單位mg.)	實驗 番 號	動物ノ 表 徵 及 性 別	注射前動物ノ體重 (單位g.)	實 驗 ノ 經 過 (24 日 間)					摘 要
					死ヲ來 セル迄 ノ注射 回數	6日後 ノ體重	12日後 ノ體重	18日後 ノ體重	24日後 ノ體重	
3/4	0.0021	1	白黒 合	12.5	2					
		2	白 "	11.0	2					
		3	白黒 "	11.0	2					
1/2	0.0014	1	白黒 "	12.5		13.5	14.0	14.0	14.0	18日後1頭死セルモ 他ノ2例ハ注射中引續 キ體重ヲ増スヨリ推察 セバソノ死ハ蓋シ蓄積 作用ニヨルモノニ非ザ ルベシ
		2	白茶 "	10.5	18	9.0	9.5	10.0		
		3	白黒 "	11.0		11.5	11.5	12.5	12.5	
1/4	0.0007	1	白黒 "	12.0		12.0	13.0	13.5	13.0	殆ト異常ヲ示サズ
		2	白 "	12.0		12.0	13.5	13.5	14.0	
		3	白黒 "	12.0		12.0	12.5	12.5	13.0	

即チ「スチラレン」ハ最小致死量ノ 3/4ヲ反復注射スル時ハ、「デギフォリン」及ビ「デギタミン」ノ場合ノ如ク、「マウス」ハ唯僅ニ 2 回ノ後死ヲ來ス。1/2, 1/4 量等ニ於テハ、最後迄堪ヘ得ルコト恰モ上述二種ノ「デギタリス」製劑ト同關係ナリト雖モ、此處ニ最モ注目スベキハ本劑ニアリテハ、1/2 及ビ 1/4 各量反復注射ノ際ニモ動物ノ體重ハ依然増加スル點ナリ。是レ本劑ノ

蓄積作用ガ前記ノ二劑ニ比シ弱キタメノミナラズ、 $1/2$ 使用ノ際ニ於テスラ實ニ體重ヲ増加スルノ事實ハ又一面本劑ノ副作用弱キコトヲ語ルモノト考ヘ得ベク。本劑ノ特異ナル強心作用ト相待チテ又本劑ノ特徴タラザルベカラズ。

5. 「チ マ リ ン」

「チマリン」ニ就キテノ研究ハ既ニ Impens²¹⁾ 及ビ黒田²²⁾ 氏等ニヨリテ報告セラレタリ。同氏等ニ據レバ本物質ハ藥物學上「デギタリス」類ニ屬スベキモノニシテ、ソノ作用型ハ「ストロファンチン」ニ類スト。尙ホ黒田氏ハ本劑ノ蓄積作用ノ弱キコトヲモ報告セリ。

余ガ「マウス」ニ行ヘル實驗ニ據レバ、其蓄積作用ハ頗ル僅微ナリト云フヲ得ルガ如シ(第4表参照)。

第 4 表 「チ マ リ ン」

用 量 (最小致死量 ニ對スル比)	動物ノ體重 (g.ニ對スル 射量單位mg.)	實驗 番 號	動物ノ 表 徵 及ビ性	注射前動 物ノ體重 (單位 g.)	實 驗 ノ 經 過 (24 日 間)					摘 要
					死ヲ來 セル迄 ノ注射 回數	6日後 ノ體重	12日後 ノ體重	18日後 ノ體重	24日後 ノ體重	
$3/4$	0.0009	1	白黒 公	12.0	∞	12.5	13.0	12.5	13.0	動物ハ注射後 20, 30 分後呼吸著シク速迫 シ苦悶ノ狀ヲ呈スル モ間モナク恢復シ食 慾ヲ生ジ次第ニ體重 ヲ増ス
		2	白茶 "	12.0	∞	13.0	13.5	13.5	14.0	
		3	白黒 "	17.0	∞	17.0	17.5	17.5	17.5	
$1/2$	0.0006	1	白黒 公	13.5	∞	14.0	14.5	14.5	14.0	同上健康 體重増加
		2	白茶 "	11.0	∞	12.0	13.0	13.0	13.0	
		3	白黒 "	13.5	∞	14.0	14.5	14.0	13.5	
$1/4$	0.0003	1	白黒 公	12.5	∞	13.0	13.0	13.5	13.5	同上
		2	白茶 "	11.0	∞	11.0	12.0	12.5	12.5	
		3	白黒 "	11.0	∞	10.5	12.5	12.0	12.0	

本劑ノ最小致死量ノ $3/4$ 量ヲ注射スル時ハ、20—30 分後「マウス」ハ呼吸著シク速迫シ、甚ダシク苦悶ノ狀ヲ呈スルモ、漸次ニ恢復シ、24 回ノ反復注射ニモ完全ニ堪ヘ得ルヲ見ル。而モ動物ハ注射後上記ノ如ク苦悶ノ狀ヲ呈スルモ、速ニ恢復シ頗ル健全ニ、且體重モ漸次ニ増加シ、普通ノ成長ヲ續ケ得ルガ如シ。 $1/2$, $1/4$ 等使用ノ際健全ナルヤ言ヲ待タズ。之ニ由ツテ觀ルモ本劑ノ「マウス」ニ對スル貽後作用ハ持續甚ダ短ク、連用ニ際シテモ蓄積性ハ甚ダ微弱ナルコトヲ窺知スルヲ得。

成 績 ノ 概 要

1) 「デギフオリン」, 「デギタミン」及ビ「スチラレン」ハ24時間ノ間歇ヲ以テ其最小致死量ノ各3/4ヲ「マウス」ニ注射スル時ハ, 何レモ僅々2回ノ反復ニヨリテ既ニ動物ノ死ヲ來ス. 夫等ノ量各最小致死量ノ1/2以下ナル時ハ動物ハ長時日之ニ堪ヘ得.

2) 「チマリン」ハ其最小致死量ノ3/4ヲ反復注射セル際ニ於テモ, 「マウス」ハ長時日之ニ堪ヘ得.

3) 「デギフオリン」竝ニ「デギタミン」ハ, 成長シツツアル「マウス」ニ反復注射スル時ハ, 其量甚ダ少量ナル時, 即チ夫等最小致死量ノ1/4ニ於テモ動物ノ健康ヲ害スルガ如ク, 且體重ヲモ減ズ. 之ニ反シ「スチラレン」ニアリテハ最小致死量ノ1/2, 「チマリン」ニアリテハ同ジク3/4量ヲ反復注射スル際モ, 引續キ體重ヲ増加ス.

4) 以上ノ事實ヨリ考慮スル時ハ, 「デギフオリン」竝ニ「デギタミン」ハ, 略ボ同一程度ノ蓄積作用ヲ有シ, 「スチラレン」ニ於テハ, 其貽後作用, 前二者ヨリ稍弱ク, 「チマリン」ハ余ノ試験劑中最モ蓄積ノ傾向少キモノナルコトヲ推定シ得.

上述ノ如ク「マウス」ヲ使用スルモ「デギタリス」廢各製劑ノ蓄積作用ハ明ナル差異ヲ表ハス. 故ニ「デギタリス」類ノ蓄積比較ニ「マウス」ヲ使用シ得ルコトヲ知ル.

第 二 章 家 兎 ニ 於 ケ ル 實 験

實驗方法ハ主トシテ Hatcher 法ニ準ジ, 便宜上少シク變化セリ. 約1週間豆腐糟ニテ飼養セル可及的條件ヲ一定セシメタル家兎ニ就キテ, 先ヅ最小致死量ヲ測定シ, 得タル最小致死量以下ノ一定量ヲ豫メ可檢家兎ノ耳靜脈内ニ徐々ニ(余ハ5分間ト定メタリ)注射シ, 一定時ヲ經タル後, 該家兎ヲ固定裝置上ニ致シ, 血壓曲線及ビ呼吸曲線ヲ觀察シツツ, 更ニ藥液ヲ極メテ徐々ニ注入スルコトニヨリテ心臟死ヲ來シ得ベキ最小致死量ヲ測定セリ. 然ル時ハ, 第二次の注射ノ際得タル最小致死量ノ減少ハ, 豫メ注射セル藥物ノ作用ノ持續ニ歸スベキコト明カニシテ, 前處置後同一時間ヲ經タル後行ヘル検査ニ於テ作用存續ノ程度ヲ比較セバ夫等物質ノ蓄積性ノ強弱ヲ窺知スルヲ得. 即チ其作用存續ノ著シキモノ程蓄積性強キ理ナリ. Hatcher ガ既ニ發見セル如ク家兎ハ猫及ビ犬ニ比シ「デギタリス」類ヲ解毒スルコト迅速ナルガ故ニ, 前處置ト本實驗トノ間歇ヲ猫ニ於ケルト同様ニナス時ハ各藥物ノ蓄積性ノ差異ヲ明ニ見ルコト困難ナルヲ以テ, 余ハ此間歇ヲ2, 4, 6, 12, 18, 24, 48等ノ如キ短時間トナセリ. 而シテ余ハ主トシテ此時間ノ經過ト作用存續ノ減少率ニヨリテ蓄積性ヲ比較セリ. 又斯クノ如クスレバ若シ藥物ト心

筋成分トノ結合ノ遲速存在スル時ハ、其差異ヲモ窺ヒ得ル理ナリ。何トナレバ、或ル時間ニ於テ其前ノ或ル時間ニ於ケルヨリモ致死量ノ減少著シクナレル時ハ、該藥物ハ前處置後完全ニ結合スルニ夫ダケノ時間ヲ要セシコトヲ知り得ルヲ以テナリ。

本法ニ據リテ蓄積作用ヲ研究スル方法ハ、吸收ノ遲速ヲ顧慮スルノ必要ナク、且比較的一定セル成績ヲ得ルヲ以テ、頗ル優良ノ方法ナリ。余ガ實驗ニ於テモ Hatcher 並ニ Fränkel 等ガ説ケルガ如ク、家兎ノ個性的差稍著シキノミナラズ、季節恰モ霖雨ニ當リシ際ハ家兎ノ抵抗最モ減弱セルニ因ルカ、時ニ著シキ成績ノ不整ヲ來セル場合ナキニ非ザルモ、余ハ豊富ナル實驗例ニヨリテ以下ノ如キ信頼シ得ベキト思ハルル成績ヲ得タリ。實驗ハ1925年4月ヨリ6月末ニ及ベリ。

1. 「デギフォリン・ヂバ」

上記ノ方法ニヨリテ、家兎ノ頸靜脈ヨリ適宜濃度ニ稀釋セル本劑ヲ徐々ニ注入シ、心臟死ヲ來サシメ得ベキ量ヲ求メ得タリ。其際藥液ハ其大量ヲ要シタルガ故ニ原液ヲ稀釋セズ、其儘夫ニ鹽類ヲ加ヘテ等張液トシテ應用セリ（第5表）。

第 5 表 「デギフォリン」靜脈内注入ニヨル假致死量

實驗日附	動物體重 (g)	動物ノ表徵及比性	注 入 液 量 (原液ニCINaヲ 加フ) cc.	動物ノ體重 1 kg. ニ對スル假致死量 cc.	注入所要時間 (分)
22/IV	1510	褐 合	42.0	27.8	90

斯クノ如ク靜脈内ニ注入スルコトニヨリテ得タル致死量ハ、一見スルモ明ナルガ如ク、眞ノ致死量ニ非ザルベシ。先述ノ如ク「デギフォリン」ハ「デギタリス」葉中ノ總糖原質ヲ天然ト同比ニ含有スルモノナリトセバ、本劑モ亦假令靜脈内應用ノ場合ト雖モ、侵襲部ノ組織ト結合シ其作用ヲ發現スル迄ニハ一定時ヲ經ベキモノナルコトハ、推察スルニ難カラズ。故ニ上記ノ場合ノ如ク、本劑ヲ一次的ニ靜脈内ニ注入シテ得タル最小致死量ハ、假令其注入ガ極メテ徐々ナリシ場合ト雖モ、必ズ眞ノ最小致死量ヲ遙ニ超過スルモノナルコト明ナリ。實際余ガ實驗ニ於テモ、該致死量ノ $\frac{1}{2}$ 、或ハ $\frac{1}{3}$ 量ヲ皮下ニ注射セシ際ハ、數時間乃至十數時間ヲ經タル後動物ハ常ニ死ヲ來シ、唯僅ニ $\frac{1}{4}$ 量以下ヲ注射セシ場合ノミ堪ヘ得タリ。或種ノ「デギタリス」類藥物ノ作用ニヨリテ惹起セラレタル心臟ノ過敏ハ、他種ノ「デギタリス」類藥物ニ對シテモ共通ナルヲ以テ、靜脈内注入ニヨリテ「デギタリス」類殊ニ「デギタリス」製劑ノ最小致死量ヲ定メントセバ、管テ Hatcher 及ビ Brod⁽²³⁾ニヨリテナサレタルガ如ク、必ズ第二次のハ心臟ニ對スル作用發現ノ速ナル「ストロファンチン」ノ如キモノノ力ヲ藉ラザルベカラズ。然リト雖モ余ガ目的ハ、最小致死量ノ檢定ニ非ズシテ、唯蓄積性ノ強弱ヲ知ルヲ得レバ足ル故ニ、余ハ此處ニハ當該量ヲ以テ最小致死量ト假定シ、豫メ眞ノ最小致死量以下ノ一定量例ヘバ上記 $\frac{1}{4}$ ノ如キ量ヲ供試動物ノ耳靜脈内ニ徐々ニ注射シ、一定時ノ後第二次のニ更ニ本劑ヲ頸靜脈内ヨリ既記ノ方法ニテ注入シ、得タル致死量ト上記ノ假致死量トノ比ニヨリ、本劑ノ作用發現及ビ持續ノ時間的關係竝ニ蓄積性ノ程度ヲ窺ヒセントセリ。カクテ得タル成績ヲ表示セバ第6表ノ如シ。

第 6 表 「デギフォリン」

實驗日附	動物ノ體重 g.	動物ノ 表徵 及 性	初 同 注射量 cc.	注射間隔 (時間)	再注入時 致死量 cc.	再 注 入 所要時間 (分)	假 最 小 致死量 cc.	初回注入後各 時間ニ於ケル 心耐力ノ正常 心耐力ニ對ス ル比	各時間ニ於 ケル作用ノ 存續率
9/V	1650	白 公	7.0	2	29.2	55	46.2	63%	37%
"	1660	白 "	"	4	25.5	65	46.5	55%	45%
"	1670	褐 "	"	6	17.5	40	46.8	37%	63%
6/V	2040	褐 "	"	12	33.5	75	57.1	58%	42%
"	1860	白褐斑 "	"	18	32.0	75	52.1	60%	40%
13/V	1350	白褐斑 "	"	24	27.0	55	37.8	72%	28%
14/V	1450	褐 "	"	48	35.5	70	40.6	87%	13%

今本表ニ就テ觀察スルニ、先ヅ致死量以下ノ一定量即チ 7 cc. ノ家兎ノ耳靜脈内ニ注射シ、2 乃至 48 時間經過ノ間、一定ノ間隔ヲ置キテ更ニ頸靜脈ヨリ本劑ヲ注入スル時ハ各時間ニ於ケル第二次注入量ヲ得。而シテ再注入量ニ對スル第 5 表ニ示セル標準量ヨリ算出セル假致死量ノ比ハ、初回注射後各時間ニ於ケル心臟ノ耐力ヲ示ス。此耐力ノ減少ハ初回注射セシ藥物作用ノ存續ニ基クモノナレバ、假致死量ノ差ト耐力ノ差トハ作用ノ存續ヲ示スコトナル。即チ本表ノ成績ニ據レバ 6 時間後ノ作用存續最も多ク、此時間ヲ前後スル時ハ何レモ漸次減少セルヲ見ル。斯ク作用ノ存續ガ 6 時間後ニ於テ最も著シキコトニ由リテ「デギタリス」ガ完全ニ其作用ヲ發現シ得ルガ爲ニハ約 6 時間ヲ經ルノ要アルガ如ク考ヘ得ラザルニ非ザルモ、後述ノ如ク「デギトキシン」ニ於テモ此現象ヲ認メラザルト、他方ニ於テ、本劑ハ酒精ヲ多量 (12%) ニ含ムヲ以テ、上表ノ如キ大量ヲ注射セル際ハ幾分カ又酒精ノ複雑 (反對的?) ナル作用ノ加ハルコトヲモ推察シ得ラルルガ故ニ、之ヲ以テ直ニ此關係ヲ「デギフォリン」中ニ含有セララルル有效成分ノ特性ニ歸セシムルハ或ハ早計ナラン。而シテ此作用ノ存續ハ、「デギタリス」類藥物ヲ連用ノ際蓄積作用ヲ惹起セシムベキ根柢ヲナスモノナルヲ以テ、其多寡ニヨリテ蓄積性ノ強弱ヲ窺知シ得ルコト既記ノ如シ。故ニ「デギフォリン」ハ本法ニ據ル實驗ニ於テモ明カニ蓄積性ヲ有スルコトヲ示ス。

尙ホ此處ニ留意スベキハ、再注入量ノ減少全部ヲ、例ヘバ上表ニ見ルガ如ク、48 時間後ノ 13% (假致死量ニ對スル%) 全部ヲ、作用ノ存續ノミニ歸スルヲ得ザルベシ。何トナレバ初回ニカカル大量ヲ注入セル場合ハ、家兎ハ衰弱シ一般抵抗力ヲ幾分カ減弱スルコトニヨリテモ亦致死量ヲ減ズルコトノ考ヘ得ラルルヲ以テナリ。

附記。「デギタミン」ハ其調製ノ根本義ニ於テ「デギフォリン」ト全ク相一致シ、且先述ノ如ク余ノ「マウス」ニ於ケル實驗ニ就テ見ルモ唯量の差異ヲ認メ得ルノミニテ、「デギフォリン」ト全ク相類似セルコトヲ知ルニ足ルヲ以テ、材料節約ノ意ヨリ本法ニ據ル本劑ノ實驗ヲ省略セリ。

2. 「スチラレン」

先ヅ家兎ノ頸靜脉ヨリ徐々ニ本劑ヲ注入シ、其ノ心臓死ヲ惹起セシムルニ足ル最小致死量ヲ檢セシニ、第7表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

第 7 表 「スチラレン」靜脉内注入ニヨル假致死量

實驗日附	家兎體重 g.	動物ノ表徵 及ビ性	稀 釋 度	注 入 液 量 cc.	家兎體重 1 kg. ニ 對スル最小致死量	所要時間 分
16/IV	1985	褐 合	1:5000	33.0	0.3324 mg	45
15/IV	1650	褐 "	"	27.5	0.3333 mg	37

即チ家兎ニ對スル致死量體重 1 kg. ニ對シ 0.33 mg. ニ相當ス。之ヲ「マウス」ノ體重 1 g. ニ對スル最小致死量 0.0028 mg. ニ比セバ、「スチラレン」ハ家兎ニ對シテハ「マウス」ニ對スルヨリモ其毒性遙ニ強キコトヲ知ル。今其半量即チ家兎ノ體重 1 kg. ニ對シ 0.165 mg. ヲ豫メ家兎ノ耳靜脉内ニ徐々ニ注射シ、一定時ノ後先述ノ方法ニヨリ更ニ本劑ヲ注入スル時ハ、各實驗時ニ於ケル第二次の致死量ノ減少度、從ツテ作用持續ノ程度ヲ認メ得（第8表參照）。

第 8 表 「スチラレン」

實驗日附	動物體重 g.	動物ノ表徵 及ビ性	注入液 稀釋度	初 同 注入量 cc.	注入間隔 時間	再注入時 致死量 cc.	再 注 入 所要時間 分	假最小 致死量 cc.	初同注入後 各時間ニ於 ケル心耐力	各時間ニ 於ケル作 用ノ存續 率
17/IV	1745	褐 合	1:50000	14.5	6	19.4	26	29.0	67%	33%
"	1750	褐 "	"	14.5	12	20.0	27	29.0	69%	31%
18/IV	1570	褐 "	"	13.0	18	18.5	30	26.1	71%	29%
22/IV	1720	褐 "	"	14.3	24	23.5	35	28.6	82%	18%
20/IV	1880	褐 "	"	15.6	48	30.5	43	31.3	98%	2%

之ニ據レバ本物質ノ致死量ノ半量注射後6時間ヲ經タル後尙ホ 33% 存續セル後作用ハ、時間ノ經過スルニ從ヒ漸次減少シ、24時間後ニハ 18% トナリ、48時間後ニハ唯僅ニ 2% ニ減ズ。之ニ據レバ「スチラレン」ノ後作用ハ家兎ニ於テモ 24乃至 48時間ハ必ず持續スルモノナリト謂ヒ得ベク、之ヲ奥島教授ノ猫ニ於ケル成績¹⁹⁾ト比較セバ略ボ相類似スルヲ見ル。

3. 「チマリン」

前章「マウス」ニ於ケル實驗ニヨリテ余ハ「チマリン」ノ蓄積性ノ甚ダ僅微ナルコトヲ知り得タリ。加之黒田²⁰⁾氏ノ猫ニ於ケル實驗ニ於テモ本劑ノ蓄積性ハ甚ダ少キヲ認メ得ルヲ以テ、本法ニ據ル家兎ノ蓄積性検査ヲ省略セリ。

「デギタリス」葉浸

襲ニ Hatcher 及ビ Brody²⁸⁾ ガ述ベシ如ク、静脈内注射法ニヨリテ「デギタリス」製剤ノ致死量ヲ測定スルニ當リテハ、其有効成分ト心筋成分トノ結合ニ一定ノ時間ヲ要スルガ爲メ、周到ナル注意ノ下ニ極メテ徐々ニ注入ヲ行フト雖モ、尙ホ且致死量以上ノ注入ニ堪ヘ得。余ノ「デギフォリン」ノ際得タル成績モ亦同様ノ關係ヲ示セリ。仍テ余ハ「デギタリス」葉浸ノ實驗ニ當リテハ、Hatcher 及ビ Brody ノ法ニ準據シ、第二次ノ注射ニハ「ストロファンチン」ヲ以テシ、之ヲ以テ當該時刻ノ致死量ヲ測定シ、以テ其蓄積性ヲ詳細ニシ、上記新劑ノ前節ノ實驗ニテ得タル蓄積性トノ比較ニ資セントセリ。

藥液調製法。密封セル6箇月以上ヲ経過セザル「デギタリス」葉ヲ、一時ニ比較的大量細粉トシ、篩ニテ粗片ヲ除キ、ヨク混和シタルモノ 10 g. ヲ取り、夫レニ 100 cc. ノ酒精ヲ加ヘ振盪セル後、40°C ニ温ムルコト 15 分間後之ヲ濾過シ、更ニ殘渣ニ 100 cc. ノ酒精ヲ加ヘ、上法ヲ反復ス。カカル操作ヲ反覆スルコト都合 3 回、ソノ濾液ヲ集メタルモノ即チ約 300 cc. ヲ重湯煎上ニテ蒸發ス。而シテ得タル越幾斯様稠度ノモノニ微温湯ヲ加ヘ 10% 液トナシ、ヨク振盪シ、冷却スルヲ待チテ濾過ス。

上記ノ方法ニヨリテ得タル「デギタリス」葉浸劑ヘ、之ヲ氷室ニ貯藏スル時ハ、約 24 時間ヲ經タル後ト雖モ其效力ニ著シキ減退ヲ來サズ。余ハ Focke 氏檢定法ニヨリテ之ヲ確メ得タリ。加之余ハ常ニ調製後 10 時間以内ノ藥液ヲ使用シタルヲ以テ、余ガ實驗ニ於ケル該藥液ノ效力ハ常ニ一定セリト謂ヒ得ベシ。

余ハ該藥液ノ種々ノ量ヲ家兎ノ耳靜脈内ニ徐々ニ注入シ、其状態ヲ觀察セルニ、第 9 表ノ如ク、本劑ノ 3 cc. ハ致死量ニ達セザル且比較ノ致死量ニ接近セル量ナルコトヲ知ル。

第 9 表 「デギタリス」葉浸耳靜脈内注入

實驗日附	動物體重 g.	動物ノ表徵 及ビ性	動物ノ體重 1kg ニ對スル注射量 g.	摘 要
17/VI	1975	茶褐 ♀	4.3	30 分後死ス
"	1565	黒茶 "	"	36 分後死ス
"	1730	白 "	3.0	{30 分後異常ナシ、1 時間正位踞居スルモ體ヲ動搖ス、呼吸速迫、4 時間後頃ヨリ漸次ニ恢復ス
"	1525	黒 "	2.5	{30 分後異常ナシ、約 1 時間後ヨリ呼吸稍々速迫ス、漸次恢復ス
"	1375	褐 "	2.0	呼吸輕度ニ速迫スルノミ、他ハ殆ド異常ナシ

茲ニ於テ、余ハ既記ノ如ク Hatcher 法ニ倣ヒ、本劑ノ 3 cc. ヲ豫メ家兎ノ耳靜脈内ニ注入シ、一定時ノ後、豫メ最小致死量ヲ檢定シタル「ストロファンチン」ヲ第二次ノ類靜脈ヨリ注入シ其際現ハル「ストロファンチン」ノ致死量ノ減少ヨリ、初回ニ注射セル本劑ノ作用ノ持續ノ時間ノ關係ヲ知リ、其持續ヨリ本劑ノ蓄積性ヲ推定セントセリ。

先ヅ「ストロファンチン」ヲ Ringer-Locke 液ニテ稀釋シ、家兎ノ類靜脈内ニ極メテ徐々ニ注入シ、得タル最小致死量ハ第 10 表ノ如ク家兎ノ體重 1 kg. ニ對シ 0.609 mg. ナリ。

第 10 表 「ストロファンチン」致死量

實驗日附	動物體重 g	動物ノ表徵 及ビ性	注射液稀釋度	注 射 量 cc.	動物ノ體重 1kg.ニ 對スル最小致死量 mg.	注射所要時間 分
30/V	1850	白 合	1:50000	53.0	0.573	90
1/VI	1490	白 "	"	44.0	0.617	100
19/VI	1490	褐 "	1:20000	19.0	0.638	22

平均 0.609

「ストロファンチン」ハ侵襲部組織ニ結合シ、其作用ヲ發現スルコト頗ル早キコトハ Fränkel¹⁰⁾, Hatcher⁹⁾等ニ據リテモ明カナリ、且既ニ周知ノ事ニ屬ス。Hatcher 氏教室ノ實驗⁹⁾ニ據レバ、靜脉内ニ注入セラレタル大量ノ「ウツパイン」葉ハ、3 分時ノ後ハ殆ド血液中ニ證明セ得ズト。又第 10 表ノ余ノ實驗ニ就テ見ルモ、濃厚液ヲ比較的短時間ニ注入セル場合ト、稀薄ナルモノヲ徐々ニ注入セル場合ト、其致死量殆ド相一致セルノ明カナ作用發現ノ速ナルヲ語ルモノナリ。

今 10%「デギタリス」葉浸 3 cc. 注射後、第二次的ニ注入スルコトニヨリテ得タル、「ストロファンチン」ノ最小致死量等ノ時間的變動ヲ示セバ次ノ如シ。

第 11 表 「デギタリス」葉浸

實驗 日附	動物體重 g.	動物ノ表 徵及ビ性	初 同 注入量 cc.	注入 間隔 時間	「ストロフ アンチン」 稀 釋 度	再注入 致死量 cc.	再注入 時 間 分	各時間ニ於ケル 體重 1 kg.ニ 對スル再注 入液致死量 mg.,	各時間ニ於ケル心耐力 ノ正常ノモ ノニ對スル 比	各時間後 ニ於ケル 作用ノ存 續率
18/VI	1475	黒 合	3.0	2	1:50000	17.0	20	0.230	38%	62%
"	1495	白 "	"	4	"	15.5	16	0.207	34%	66%
"	1385	白茶 "	"	6	"	14.5	16	0.209	34%	66%
19/VI	1510	白 "	"	12	"	18.5	20	0.245	40%	60%
"	1610	白 "	"	24	"	20.0	21	0.298	49%	51%
20/VI	1730	白 早	"	48	"	29.0	60	0.335	55%	45%

本表ノ成績ヲ觀ルニ、上述ノ如ク「デギタリス」葉浸 3 cc. ヲ豫メ注射シ、4 時間ヲ經タル後更ニ「ストロファンチン」ヲ注入スル時ハ、該家兎ノ心臟死ヲ來サシメンガ爲ニハ、體重 1 kg. ニ對シ 0.207 mg. ヲ要スルノミ。之ヲ第 10 表ニ示セル正常時ノ致死量 0.609 mg. ニ比セバ遙ニ少ク、即チ其 34% ニ相當シ、作用ノ存續率ハ 66% トナル。斯クテ 4 乃至 6 時間後最モ強ク發現シタル作用ハ、其後ハ時間ヲ經ルニ從ヒ漸次衰退ヲ來スモノナレドモ、24 時間後 51%、48 時間後ニ於テモ實ニ 45% 存續ス。

以上ノ成績ニ據リ、「デギタリス」葉ニ侵サレタル心臟ノ恢復ノ甚ダ遅々タルコト、從ツテ其作用ノ蓄積性ノ如何ニ強キカヲ知ルヲ得、但シ此場合豫メ注入セル「デギタリス」葉浸劑ハ、有

効成分ノ析出ヲ避ケンガ爲、其儘使用シ、等滲壓トナサズ、又「ザボニン」質ヲ除去セザリシガ爲ニ、假令3 cc.ノ量ナリト雖モ、血中ニ於テ血球溶崩其他ノ現象ヲ起スコト推察シ得ラルルヲ以テ、「ヂギフオリン」ノ場合ニモ述ベタルガ如ク、家兎ハ之ニ因リテモ衰弱ヲ來スコトアルベク、從ヒテ第二次の致死量ノ減少ニ加擔スベキコト考ヘ得ラル。故ニ此ノ場合ハ特ニ、致死量ノ減少全部ヲ前處置藥物ノ作用存續ニノミ歸シ得ザルガ如シ。

5. 「ヂギトキシシ」及ビ「ヂギタレイシ」

是等「ヂギタリス」葉中ノ糖原質ハ、實地上ニハ應用セラザルモノナレドモ、從來各種ノ動物ニ於テ屢々此方面ニ就テモ實驗ニ供セラレタルモノナルヲ以テ、比較ノ爲之ガ實驗ヲ行ヘリ。方法ハ全然「ヂギタリス」葉浸ノ場合ト同様ナリ。

「ヂギトキシシ」ノ酒精溶液ヲ更ニ Ringer-Locke 氏液ニテ稀釋シタルモノヲ使用セリ。先ヅ本物質0.7 mg. ハ家兎ノ體重1 kg. ニ對スル致死量以下ナルヲ確メ、該量ノ溶液ヲ豫メ家兎ノ耳靜脈内ニ注入シ、然ル後各時間ニ得タル「ストロファンチン」ノ致死量、心臟耐力竝ニ作用持續率ハ第12表ニ示スガ如シ。

第 12 表 「ヂギトキシシ」

實驗 日附	動物體重 g.	動物ノ 表徵 及ビ性	體重1kg. ニ對スル 初回注入 量 mg.	注入 間隔 時間	「ストロフ アンチン」 稀釋度	再注入時 致死量 cc.	再注入 時間 分	各時間後ニ於 ケル體重1kg. ニ對スル再注 入液致死量 mg.	各時間後ニ於 ケル心臟耐 力ノ正常ノ モル比	各時間後 ニ於ケル 作用ノ存 續率
15/VI	1900	白 公	0.7	2	1:20000	12.0	18	0.319	52%	48%
16/VI	1310	褐 〃	〃	4	〃	9.5	15	0.363	59%	41%
15/VI	1430	白 〃	〃	6	〃	11.0	19	0.384	63%	37%
13/VI	1460	白 〃	〃	12	〃	13.0	24	0.445	73%	27%
11/VI	2150	茶褐 〃	〃	18	〃	19.5	28	0.453	75%	25%
12/VI	1495	白 〃	〃	24	〃	14.0	20	0.468	77%	23%
13/VI	1880	白 〃	〃	48	1:50000	47.0	68	0.500	82%	18%

之ニ據レバ、「ヂギトキシシ」0.7 mg. ニヨリテ起レル作用ハ24時間後尙ホ23%、48時間後ニ於テモ18%ヲ存續ス。

「ヂギタレイシ」ノ5 mg. ハ家兎ノ體重1 kg. ニ對スル致死量以下ナルコトヲ確メタル後、前二物質ノ場合ト同様ニ處置シテ、得タル「ストロファンチン」ノ致死量ノ減少ヨリ、本物質ノ蓄積性ヲ窺ヘリ（第13表）。

第 13 表 「デギタレイ ン」

實驗 日附	動物體重 g.	動物ノ 表徵 及性別	體重 1kg. ニ對スル 初回注入 量 mg.	注入 間隔 時間	「ストロフ アンチン」 稀釋度	再注入時 致死量 cc.	再注入 時間 分	各時間後ニ於 ケル體重 1kg. ニ對スル再注 入致死量 mg.	各時間後ニ於 ケル心正常ノ 力ノモ比	各時間後ニ於 ケル作用ノ存 續率
8/VI	1780	黒 女	5.0	2	1:20000	14.5	23	0.407	66%	34%
"	1305	褐 公	"	4	"	12.0	20	0.459	75%	25%
"	1530	褐 女	"	6	"	15.0	25	0.497	82%	18%
12/VI	1475	褐 "	"	12	"	15.5	25	0.525	86%	14%
6/VI	1615	褐 公	"	24	1:50000	44.0	45	0.545	89%	11%
13/VI	1430	褐 女	"	48	1:20000	18.5	26	0.577	95%	5%

此成績ニ據レバ、「デギタレイ ン」ノ作用ノ持續ハ、「デギトキシ ン」ノ場合ニ比シ遙ニ短キコト明カナリ。即チ致死量ニ接近セル本劑 5 mg. (對體重 1 kg.) ノ作用ハ、6 時間後 18%, 12 時間後 11%, 48 時間後ハ唯僅ニ 5% ナリ。

成績ノ概要及ビ比較

「デギタリス」劑作用ノ存續檢査ニ家兎ヲ使用スル時ハ、其大量即チ殆ド致死量ニ接近セル量ヲ應用セル場合ニ於テスラ、之ヲ例ヘバ蓄積性ノ甚ダ強キコトヲ是認セラルル「デギトキシ ン」ノ場合ニ於テスラ、既ニ 6 時間後唯僅ニ 37% 存續セルノミナリ。由是觀之、夫等物質ニヨリテ起レル作用ハ、家兎ニ於テハ頗ル早ク減退スルモノノ如シ。然レドモ檢査ノ時間ヲ短縮シテ 6, 12, 18, 24, 48 時間ノ如キ短キ間歇トナス時ハ、尙ホ能ク、各製劑ノ蓄積性ノ差異ヲ檢スルコトヲ得。

上述ノ實驗成績ヨリ各製劑ノ蓄積性ヲ比較觀察セントスルニ、當實驗ニ於テ求メ得タル各時間ニ於ケル作用ノ存續率ニヨリテ直ニ之ヲ比較スルコト能ハズ、何トナレバ、之ヲ示ス%ハ假定正常致死量ニ對スル比ヲ示セドモ、實際ニ於テハ、「デギタリス」類ニ對スル家兎ノ致死量檢定ニハ甚ダ多種ノ困難ナル事情ヲ伴ヒ、且多數ノ動物ヲ要スルモノニテ、余ノ場合モ眞ノ致死量ヲ檢定セザリシヲ以テ、此數ハ絕對ノ價ヲ示サズ。又初回注射量ガ果シテ眞ノ致死量ノ幾分ニ相當スルヤ明カナラザレバナリ。然リト雖モ、各時間ニ於ケル作用ノ存續ノ減少率ヲ比較スル時ハ、尙ホ能ク各物質ノ蓄積性ノ差異ヲ窺フコトヲ得ベシ。之ヲ例ヘバ、第 14 表ニ見ルガ如ク、「スチラレン」ニ於テハ 6 時間後 33% 存續セル作用ハ 48 時間後既ニ殆ド消失スルニ反シ、「デギトキシ ン」ニアリテハ 6 時間 37% 存續シタル作用ハ 48 時間後モ尙ホ 18% 存續スルガ如ク、夫等物質間ニ夫々差異アルコトヲ知ル。素ヨリ作用ノ衰退モ初回應用ノ量ニ關シ異ルコトナシトハ論ジ難キモ、之等ノ差異ニヨリテモ亦作用存續性ノ強弱ヲ窺ヒ得ルヲ以テ、カカル差

第 14 表

薬 品 名	初 回 注 入 後 各 時 間 に 於 ケ ル 作 用 存 続 率						
	2 時間後	4 時間後	6 時間後	12 時間後	18 時間後	24 時間後	48 時間後
「デギフォリン」	37 ^(%)	45 ^(%)	63 ^(%)	42 ^(%)	40 ^(%)	28 ^(%)	13 ^(%)
「スチラレン」			33	31	29	18	2
「デギタリス」葉浸	62	66	66	60		51	45
「デギトキシン」	48	41	37	27	25	23	18
「デギタレイン」	34	25	18	14		11	5

異ノ比較モ亦強チ徒勞ナリトセズ。仍ツテ余ハ今、前述家兎ニ於テ得タル作用存續ノ減少率、換言セバ心臓ノ恢復率トモ謂ヒ得ベキモノヲ比較セントシ、第14表ニ基キ夫等ノ關係ヲ明カニセンガ爲、各6時間後ニ於ケル作用ノ存續率ヲ全部假ニ50%トシテ、其前後各時間ノ作用存續率ヲ換算シテ第15表ニ示セリ。

第 15 表

薬 品 名	6 時間後ノ作用存續率ヲ各 50%ニ換算シ、夫レニ伴ヒ各時間後ノ存續率ヲ換算セルモノノ比較							6 時間後ヨリ48時間後マデノ心臓恢復率順位
	2	4	6	12	18	24	48	
「デギフォリン」	29	36	50	33	32	22	11	2
「スチラレン」			50	47	44	27	3	1
「デギタリス」葉浸	47	50	50	45		39	34	5
「デギトキシン」	65	55	50	37	34	31	24	4
「デギタレイン」	94	69	50	39		31	14	3

之ニ據レバ、6時間後ト各時間後トニ於ケル作用存續ノ減少率ヲ瞭ニ見ルコトヲ得。カクシテ12、18及ビ24時間後等各時ニ於ケル存續率ヲ一定數トナシテ、其後ノ各時間ニ於ケル存續高ヲ算出スル時ハ、各時間ニ於ケル減少率ヲ知ルヲ得ベシ（表略）。

今第15表ニヨリ、6時間後ノ作用存續ニ對スル各時間ノ作用減少率ヲ比較シテ以テ各物質ノ蓄積性ヲ比較スル時ハ、各製劑ニハ一定ノ順位ヲ生ジ、「デギタリス」葉浸ヲ最上位トシ、「デギトキシン」之ニ次ギ、「デギタレイン」及ビ「デギフォリン」ハ其蓄積性前二者ニ劣リ、「スチラレン」最モ弱シ。但シ「デギタリス」葉浸ノ場合ハ等滲壓トナサザリシ爲メ、又他夾雜ノ爲メノ障礙モ加ハルモノナルベキコト既記ノ如クナルヲ以テ、之ヲ以テ本劑ノ蓄積性ガ「デギトキシン」ヲ凌駕スルモノト斷ズルハ誤ナラン。唯「デギトキシン」ノ夫レニ殆ド近キモノト謂フコトヲ得ベシ。

第三章 結 論

余ハ「マウス」ヲ使用シテ、其皮下ニ一定量ヲ反復注射シテ其經過ヲ觀察シ、或ハ家兎ノ靜脈内ニ豫メ一定量ヲ與ヘテキ、其後種々ノ時間ヲ經テ第二次的ニ毒液ヲ注入シテ致死量ヲ索ムルコトニヨリ、諸種ノ「デギタリス」類製劑、即チ「デギフォリン」、「デギタミン」、「スチラレン」、「チマリン」及ビ「デギタリス」葉浸出液ニ比較ノ爲純糖原質ナル「デギトキシシン」、「デギタレイシン」ノ蓄積性ヲ檢查シ、之等ノ比較ヲ試ミタリ。其成績ニ據レバ

1. 之等ノ動物ハ、「デギタリス」類ノ物質ヲ比較の速ニ解毒スル機能アルガ如ク、先人ガ蛙又ハ猫ニ於テ認メタルガ如キ著シキ蓄積症狀ヲ呈セズ。然レドモ注意シテ觀察スル時ハ、各製劑ノ蓄積性ノ程度ヲ比較スルコトヲ得。

2. 「マウス」ニ於テ、致死量ノ $3/4$ ヲ 24 時間毎ニ注射スル時ハ、「デギフォリン」、「デギタミン」及ビ「スチラレン」ハ僅々 2 回ノ注射ニテ動物ヲ斃死セシムルモ、「チマリン」ハ能ク長時日ニ堪ヘシム。又致死量ノ $1/2$ 又ハ $1/4$ 宛注射ノ際ハ、「デギフォリン」及ビ「デギタミン」ハ動物ノ健康ヲ害シ、體重ヲ減少セシムルモ、「スチラレン」ハ著シキ症狀ヲ起サズ。由是觀之、「デギフォリン」、「デギタミン」ハ其蓄積性略ボ相類似シ、「スチラレン」ハ夫等ニ比シ稍弱キガ如ク、「チマリン」最モ弱シ。

3. 家兎ニ於テハ、初回藥液注入後 2, 4, 6, 12, 18, 24, 48 各時間後ニ於ケル作用存續高ヲ測リ、6 時間以後ノ其減少率ヲ以テ、蓄積性ノ強弱ヲ比較セリ。其成績ニ據レバ、「デギタリス」葉浸出液ノ蓄積性ハ最モ強ク、殆ド「デギトキシシン」ノ夫レニ近キモノノ如ク、「デギフォリン」ノ蓄積性ハ以上二者ヨリ稍劣リ、「デギタレイシン」ノ夫レニ近キモノノ如シ。「スチラレン」ハ以上ノ諸物質ニ比セバ、明カニ蓄積性輕微ナルヲ見ル。此成績ハ「マウス」ニ於ケル成績ト一致スルヲ見ル。

4. 余ハ「ストロファンチン」ノ蓄積作用ヲ檢セザリシモ、奥島教授ニ據レバ殆ド「スチラレン」ノ夫レニ近似シ、或ハ之ヨリ少シ強キモノナリト謂フ。仍ツテ以上ノ余ノ實驗成績ヨリ、各製劑ノ蓄積性ヲ次ノ如キ順序ニ排列スルコトヲ得ン。

「デギタリス」葉浸出液 $\left\{ \begin{array}{l} \text{「デギフォリン」} \\ \text{「デギタミン」} \\ \text{（「デギトキシシン」）} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} \text{「ストロファンチン」} \\ \text{「スチラレン」} \end{array} \right\} \text{「チマリン」}$

5. 尙ホ家兎ノ實驗ニ依リテ、「デギタリス」有效成分ハ、靜脈内注射ノ際ニハ、比較的速ク細胞成分ト結合ヲ終了スルヲ知り得タリ。若シ之ニ長時ヲ要スルモノトセバ、2 又ハ 4 時間後ニ於テハ 6 時間後ニ於ケルヨリモ第二回注射量大トナリ、從ツテ作用存續率少キ理ナルニ、カカル關係ハ唯「デギフォリン」ニ於テ例外的ニ見ルノミニテ、他ノ總テノ「デギタリス」劑ニ於テ

ハ之ヲ認メ得ザリキ。「デギフオリン」ノ此特性ハ、恐ラク固有ノ成分ニ歸スベキモノニ非ズシテ、或ハカカル製劑中ニ含有セラルル「アルコホル」ノ爲ニ因ルモノナランカ。

6. 余ハ以上ノ成績ヲ得タルコトニ由リテ、「マウス」及ビ家兎モ、周到ナル注意ヲ以テスル時ハ、「デギタリス」類蓄積作用ノ比較ニ供試材料トナスヲ得ルコトヲ知レリ。

(15. 8. 26. 受稿)

文 獻

- 1) Grünwald, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 68, S. 231, 1912.
- 2) Weizsäcker, Ebenda, Bd. 72, S. 347, 1913.
- 3) Issekutz, Ebenda, Bd. 78, S. 155, 1915.
- 4) Straub, Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 392, 1910.
- 5) Clark, Proceed. Royal Soc. of Med. Bd. 5, S. 181, 1912.
- 6) Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 82, S. 131, 1917.
- 7) Gottlieb, Ebenda, Bd. 82, S. 1, 1917.
- 8) Takayanagi, Ebenda, Bd. 99, S. 17, 1922.
- 9) Hatcher, Arch. of Intern. Medicine, 10, p. 268, 1912.
- 10) Fränkel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51, S. 84, 1904.
- 11) 三野, 東京醫學會雜誌第36卷第8號996頁.
- 12) Heide, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 19, S. 127, 1885.
- 13) 藤井, 南滿醫學會雜誌第10卷84頁.
- 14) Haltungs, Münch. med. Wochenschr. Nr. 36, 1912.
- 15) Lehnert u. Loeb, Therapeutische Monatshefte. März 1912.
- 16) 澤田, 中外 832 號 1530 頁, 現代ノ治療 5 號 390 頁.
- 17) 大久保, 現代ノ治療 4 號 321 頁.
- 18) 武藤, 兒科學會雜誌 190 號 40 頁.
- 19) Okushima, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 95, S. 258, 1922.
- 20) 宇部宮, 岡山醫學會雜誌 435 號大正 15 年.
- 21) Impens, zit. nach Kuroda (22).
- 22) Kuroda, Zeitschr. f. d. gesam. exp. Med. Bd. 4, S. 55, 1916.
- 23) Hatcher and Brody, American Journ. of Pharm. Vol. 82, p. 360, 1910.

Kurze Inhaltsangabe.

Über die kumulierende Wirkung einiger gebräuchlicher Herzmittel der Digitalisgruppe.

Von

Hiroaki Utsunomiya.

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

Eingegangen am 26. August 1926.

Durch Beobachtung des Verlaufs der Vergiftung bei wiederholter subkutaner Injektion einer bestimmten Dosis an der Maus, anderseits durch Ermittlung der letalen Dosis durch zweizeitige intravenöse Injektion beim Kaninchen, wurden die Stärke der kumulierenden Eigenschaft der gebräuchlichen Digitalispräparate, wie Digifolin, Digitamin, Scillaren, Cymarin, der Digitalisblätter und zum Zwecke der Vergleichung auch die der reinen Glykoside, wie Digitoxin und Digitalein festgestellt.

Die Resultate sind etwa folgendermassen zusammenzufassen:

1. Wir fanden bei diesen Tieren nicht so starke Kumulationssymptome wie viele frühere Experimentatoren am Frosch und an der Katze nachgewiesen haben, was auf der schnellen Entgiftungsfähigkeit dieser Tiere gegenüber der zur Digitalisgruppe gehörigen Substanzen zu beruhen scheint. Doch können wir bei vorsichtiger Beobachtung den Grad der kumulierenden Neigung der einzelnen Präparate vergleichen.

2. Falls 24 stündlich je $\frac{3}{4}$ der Letaldosis injiziert wird, so wird die Maus beim Digifolin, Digitamin und Scillaren nach nur zweimaligen Injektionen getötet, während sie Cymarin für immer verträgt. Wenn $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{4}$ der Letaldosis in dem gleichen Intervall dargereicht wird, so wird beim Digifolin und Digitamin die Gesundheit der Tiere zerrüttet und ihr Körpergewicht reduziert, beim Scillaren dagegen wird fast kein merkbares Symptom beobachtet. Daraus ersehen wir, dass das Digifolin und das Digitamin sich in dem Kumulationsvermögen fast gleichen, indem sie unter den genannten Mitteln am stärksten sind, und dass das Scillaren schwächer und das Cymarin am schwächsten ist.

3. Am Kaninchen untersuchten wir nach dem Hatterschen Verfahren auch die Stärke der Nachwirkung durch Bestimmung der Supplementdosis 2, 4, 6, 8, 12, 24 und 48 Stunden nach der Vorbehandlung mit einer unterletalen Dosis. Jedoch

zogen wir als Mass des Kumulationsvermögens den zeitlichen Verringerungsgrad der Nachwirkung vor, weil die Vordosis zu der letalen keinen bestimmten Prozentsatz betrug. Die Resultate ergaben, dass hinsichtlich des Kumulationsvermögens die Digitalisblätter am stärksten sind, indem sie dem Digitoxin nahezustehen scheinen, dass das Digifolin den beiden Substanzen deutlich unterliegt, indem es dem Digitalein ähnlich ist, und dass das Scillaren auch bei diesem Versuche unter den untersuchten Objekten am meisten zurückbleibt.

4. Auf Grund der obigen Ergebnisse dürften die Digitalispräparate nach abnehmendem Kumulationsvermögen in folgender Reihe geordnet werden (Die Möglichkeit der Kumulation des Strophanthins ist nach Prof. Okushima ähnlich oder etwas grösser als die des Scillarens):

Folia Digitalis		Digitamin		Strophanthin		
(Digitoxin)	>	Digifolin	>	Scillaren	>	Cymarin
		(Digitalein)				

5. Nach meinen Versuchen am Kaninchen scheint die Bindung der Digitaliskörper mit dem giftempfindlichen Element im Herzen sich bei intravenöser Injektion verhältnismässig schnell zu vollziehen. Schon 2 Stunden nach der Vorbehandlung wurde die Stärke der Wirkung der 4 anderen Präparate am grössten gefunden, nur mit Ausnahme des Digifolins, bei dem sie nach 6 Stunden am grössten war. Diese Eigenschaft des Digifolins dürfte mit den nicht eigenen Bestandteilen, wahrscheinlich mit dem Alkohol, der auch in ähnlichen Präparaten enthalten ist, zusammenhängen.

6. Aus dem oben Erwähnten wissen wir, dass meine Versuchsanordnung an der Maus und am Kaninchen auch zur Vergleichung der kumulierenden Wirkung der Digitaliskörper brauchbar ist. (Autoreferat).

