

「ヒニン」「ヒニジン」及其「アセチール體ノ抽出 蛙心ニ就テノ比較研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/31044

「ヒニン」、「ヒニヂン」及其「アセチル體」

抽出蛙心ニ就テノ比較研究

金澤醫科大學藥物學教室(主任石坂教授)

岡本肇

三浦孝次

目次

第一章	緒言及研究目的	(ホ)	「アトロピン」トノ關係
第二章	化學的事項	(ヘ)	「アドレナリン」トノ關係
第三章	藥物學的研究	(ト)	「アセチルヒニヂン」ノ分解性
第一項	實驗方法及材料	(イ)	「ヒニン」ト「アセチルヒニン」トノ比較
第二項	「ヒニヂン」ト「アセチルヒニヂン」トノ比較	(ロ)	實驗成績、總括並ニ「アトロピン」及「アドレナリン」トノ關係
(イ)	文獻	(ハ)	考察
(ロ)	實驗成績		
(ハ)	「ヒニヂン」ノ心臟作用ト溫度トノ關係		
(ニ)	考察		
			第四章 結論
			文獻
			以上

第一章 緒言及研究目的

「ヒニン」簇アルカロイドノ分子中其「ヒドロキシール基」ノミヲ「エステル化セシムル事」ガ藥物學的ニ如何ナル影響アルカラ組織的研究セントシ、「ヒニン」並ニ「ヒニヂン」ニ無水醋酸又ハ「アセチルクロリッド」ヲ作用セシメテ其等

ノ「アセチール體ヲ得タルヲ以テ先ヅ其等ノ物質ノ摘出蛙心ニ及ス影響ヲ比較研究セルニ聊カ新見ヲ得タルヲ以テ茲ニ報告セントス。

第二章 化學的事項

一八八〇年 Hesse (5) ハ「ヒニン」、「ヒニヂン」ニ無水醋酸ヲ作用セシメテ、夫等ノ「アセチール體ヲ得。」「アセチールヒニン」ハ熔融點一〇八度ノ「プリズム様結晶トシテ得タルニ「アセチールヒニヂン」ニツイテハ唯無晶形ノ物質ヲ得シノミニテ結晶ヲ得ズ從ツテソノ熔融點ヲ決定スルヲ得ザリキ。

一九〇二年「ハイデンヒニン製造會社」⁽⁴⁾ニテ該アセチールヒニン「リグロイン」ヨリ再結晶スルコトニヨツテ熔融點一一六度—一一七度ノ純品ヲ得タリ。

余等ハ「ヒニン」ニ無水醋酸或ハ「アセチールクロリッド」ヲ作用セシメテ結晶ヲ得、之ヲ石油エーテル」ヨリ再結晶セシメ熔融點一一八度ノ純結晶ヲ得タリ。而シテ其ノ鹽酸鹽ハ鹽基ノ無水エーテル溶液ニ乾燥鹽酸ガス」ヲ通ズルコトニヨリ結晶トシテ得タリ。

「アセチールヒニヂン」ニツイテハ上述ノ「ヘツセ」ガ無晶形物質トシテ得タル外ソノ熔融點等ニ就イテハ未ダ明確ナル記載ヲ見ザルヲ以ツテ余等ハ特ニソノ純品ヲ得ント努メ該物質ヲ結晶トシテ得タリ。

即チ乾燥セル市販ノ「ヒニヂン」(メルク製熔融點一六九度)ニ倍量ノ無水醋酸ヲ加ヘ數時間八〇度ニ加熱シ冷後得タル寒天様物質ヲ水ニテ處理シ過剩ノ無水醋酸ヲ分解セシメ「アンモニア水ニテ鹽基ヲ沈沱セシム。コノ沈沱ヲ「エーテル」ニテ分取シ分液漏斗中ニテ稀薄ナル鹽酸溶液ニ轉溶セシム。コノ鹽酸溶液ヲ再ビ「アンモニア水ニテ「アルカリ性トナシ鹽基ヲ沈沱セシム。カ、ル操作ヲ反復シテ精製シソノ鹽基ノ「エーテル溶液ノ脱水後「エーテル」ヲ蒸溜シ硫酸エキシカトール」中ニテ乾燥スレバ放射線狀ノ結晶ヲ得、コレヲ石油エーテル」ニテ再結晶スルコト數回ニシテ熔融點

一〇四度ノ美麗ナル短柱狀結晶ヲ得タリ。

該物質ヲ酒精性ナトロン液ニテ湯浴上ニテ數時間加熱シテ鹼化セシメ後ソノ中ヨリ熔融點一七〇度ノ「ヒニジン鹽基ヲ得タリ。

「アセチルヒニジン」ノ元素分析。

I、物質	〇・一八四九	炭酸	〇・四八九四	水	〇・二二三五
II、物質	〇・二二五〇	炭酸	〇・五六一四	水	〇・二三四一
		炭素ノ%數		水素ノ%數	

理論數 (C₂₀H₂₃(C₂H₅O)₂N₂O₂)

實驗數	第一回	七二・一三	七二・一八	七二・一〇
	第二回	七二・一八	七二・三九	七二・〇九
	二回ノ實驗平均	七二・二八	七二・二八	七二・二八

「アセチルヒニジン」ハ温水並ニ「アルカリ性液ニハ極メテ不安定ニシテ、「リンドル氏液ニ於テスラモ分解シ易キヲ以ツテソノ鹽酸鹽ヲ製造スルニ當ツテ温ヲ用ヒズ又全ク無水ノ状態ニ於テ行ヘリ。即チ鹽基性アセチルヒニジン」ヲ少量ノ無水アルコール」ニ溶解シタルモノヲ乾燥鹽酸ガス」ヲ以ツテ飽和セル無水アルコール」ニテ正確ニ中和シ、コレヲ多量ノ無水エーテル中ニ注加スレバ暫時ニシテ鱗片狀ノ美麗ナル鹽酸鹽ノ結晶ヲ得。ソノ水溶液ハ殆ンド中性ナリ。舌上ニテハ初メ微ニ苦味ヲ有シ後漸次ソノ度ヲ増ス、且ツ著シク麻醉性ヲ有ス。

今以上ノ物質ノ化學的性質ヲ一括シテ表示スレバ次ノ如シ。

「ヒニン」、「ヒニジン」並ニ其「アセチル體」ノ化學的性質

性質	ヒニン	ヒニジン	アセチルヒニン	アセチルヒニジン
融點	173°	169°	103° (Hesse) 118° (Miyura)	amorph (Hesse) 104° (Miyura)

「ヒニヂン」ト「アセチールヒニヂン」トノ比較

イ、文 獻

一八九三 Santesson³⁾ハ抽出蛙心ニ及ス「ヒニン」及「ヒニヂン」ノ作用ヲ比較研究シ其毒力ハ二ト一ノ比ニシテ常ニ心臟ノ收縮性ヲ低下セシメ、稍大量ニテハ心搏動數並ニ收縮容量ヲ減退セシメ遂ニ擴張期靜止ヲ來サシム、而シテ此ノ作用ハ主トシテ心筋毒ナルニヨルト結論セリ。一九一八 Tenckebach⁴⁾ハ初メテ「ヒニン」ガ恒久性不整脈ノ或ルモノニ鎮靜的作用ヲ有スルト報ジ、後 Fay⁵⁾ハ此ノ場合ニハ「ヒニン」ヨリモ「ヒニヂン」ノ遙ニ有効ナルヲ發表シテ以來「ヒニヂン」ノ心臟ニ及ス作用ニ就テ臨床的ニモ幾多ノ業績發表セラレ一々枚舉ニ遑非ズ。今實驗的方面ニ關スル主ナル文獻ヲ見ルニ次ノ如シ。

Hirschfelder et⁶⁾, Waddell et⁶⁾, de Boer⁶⁾, Drury et⁶⁾, Arrilaga et⁶⁾, Boeckelmann⁶⁾, Junkmann⁶⁾, u. Lawrence et⁶⁾, 等ハ「ヒニヂン」ニヨリ心臟ノ收縮性及興奮性が減退スルガ爲メニ電氣的刺戟ヲ以テ期外收縮、前房振顫及心搏動急速症ヲ惹起セシムルハ困難ナルカ又ハ不能ナリト報告セリ。

Waddell⁶⁾, de Boer⁶⁾, Drury⁶⁾, Lewis⁶⁾, Junkmann⁶⁾, u. Arrilaga⁶⁾ 等ハ不應期ノ延長ヲ、又 Hirschfelder⁶⁾, de Boer⁶⁾, Drury⁶⁾, Lewis⁶⁾, u. Boeckelmann⁶⁾ 等ハ刺戟傳導ノ遲延ヲ來スト云ヘリ。尙 Waddell⁶⁾, u. Junkmann⁶⁾ ハ潛刺戟時ノ延長スルヲ見タリト云フ。然レドモ Chin⁷⁾ 一派ハ「ヒニヂン」ニヨル不應期ノ延長及人工的前房振顫ニ對スル抑制作用ハ必發的ニ證明シ得ルモノナラズト主張シ、Love⁸⁾ ハ彼自身ノ實驗方法ヲ以テスレバ寧ロ不應期ノ短縮スルヲ見、他ノ從來ノ方法ニヨリテハ其ノ延長ヲ見タリト云フ。

Boeckelmann⁶⁾ ニヨレバ「ヒニヂン」ハ心房ヨリモ心室ヲ強ク障碍スルト云フ。要之「ヒニヂン」ニヨリ振幅及搏數ノ減少スルハ諸家ノ等シク認ムル處ニシテ一般ニ「ヒニン」簇ノ心臟作用ハ主トシテ其ノ心筋毒ナルニ由來スルモノノ如シ。

「アセチールヒニヂン」ニ關シテハ未ダ藥物學的研究アルヲ聞カズ。

(口) 實驗成績

(甲) 八、九月ノ室溫二十五—二十九度ノ時期ニテハ蛙心ノ搏動ハ頻數(一分時八十五—五十四)ニシテ收縮、擴張共ニ活發急速ナリ。殊ニ擴張ノ速ナルハ總テノ例ニテ書積ノ下降急劇ナルガ爲メ此ノ反動作用ノ現ハル、チ以テ知ルベシ。此ニ反シ振幅ハ低溫時ニ比シテ小ナリ。

表第一—三表)及多數ノ實驗成績ヲ見ルニ、「ヒニヂン」ハ三十一—四十萬倍液ニテ初メテ輕微ニ振幅ヲ縮小セシムルノミナリ。然ルニ「アセチールヒニヂン」ニアリテハ二百—一百萬倍液ニテモ尙振幅ヲ僅ニ減少セシメ、此ノ濃度ヨリ三十萬倍液迄ハ振幅ノミヲ減少セシムルニ止マリ、搏數減少As—Vs間隙延長等ノ徵候ヲ見ズ。是レ即チ心室筋以外未ダ他ノ心臟機能ニ障礙ナキヲ示スモノナリ。只濃度大ナル程振幅ノ減少度ガ著シキノミ。「ヒニヂン」三十一—四十萬倍液ニヨリ振幅減少度ハ「アセチールヒニヂン」ノ一百—二百萬倍液ノソレニ相當ス。「アセチールヒニヂン」ノ二十一—十萬倍液ニテハ直ニ縮幅シ搏數ハ僅ニ減少ス。而モ時ニ交互脈ヨリ半調律ヘノ移行型ヲ示スモノアリ。「ヒニヂン」ノ五萬倍液ハ作用時ヨリ振幅ヲ漸減セシムルモ其ノ縮小一定度ニ達スレバ長ク此ノ狀態ヲ保持シ、搏數ハ不變ナルカ又ハ僅ニ減少ス。As—Vs間隙ノ延長及一搏動期間(Kontraktionsdauer)ノ變化ハ殆ド認め得ズ。

「アセチールヒニヂン」ノ十萬—五萬—二萬五千倍液ニテハ直ニ振幅ハ搏動毎ニ減少度ヲ強メ多クハ一分内外ニシテ交互脈(Pulsus alternans)ヲ發現ス。此ノ交互脈ハ次ニ半調律(Falshrhythmus des Kammer)ニ移行ス。此ノ如ク半調律ヲ以テ搏動セル心臟ハ次テ更ニ再ビ交互的經過ヲ示シ(第二次交互脈)時ニ第二次半調律(前房收縮四對心室收縮一、即チ房室不完

全分離四對一ナル脈型ヲ示スモ其ノ發生經過ヨリ余等ハ之レチ四分ノ一調律(Quartrhythmus des Kammer)ト名付ケタリ)ニ移行ス。此ノ如ク

「アセチールヒニヂン」ノ五萬倍前後ノ濃度ニヨリテ心運動ハ常ニ整調脈型ヨリ心室性交交互脈ヲ經テ半調律トナル整然タル定型の移行型ヲ示ス。即チ此ノ濃度ハ「アセチールヒニヂン」ノ特有性ヲ知ルニ最モ適當ナルガ故ニ茲ニ此ノ濃度ノ作用狀態ヲヤ、詳細ニ記セン。整調律ニ搏動スル心臟ハ「アセチールヒニヂン」ノ注加ニヨリ最初ハ單ニ振幅急減スルノミナルモ暫時ニシテ(多クハ一分内外)一ツノ振幅ハ其ノ次ニ來ルベキ豫想ノ振幅ヨリヤ、高ク又ハ底ク爲メニ此次ニ來ルベキ振幅ハヨリ小又ハ大トナリ相前後シテ大小二搏動ヲ生ジ茲ニ交互脈ノ起源ヲ發ス、(第一圖)以後ハ小搏動(Kleiner Alternanspuls)ハ搏動毎ニ縮幅ヲ強メ後ニハ心房收縮像ノ後肩ニ其根跡ヲ留ムルニ至リ途ニ全ク消滅シテ心房收縮ノミトナル。大搏動(Grosser Alternanspuls)ハ小搏動ニ逆比シテ其振幅ヲ增大シ小搏動ガ消滅スルニ及ビ最大振幅トナル。即チ此ノ時房室搏數ノ比ハ二對一ニシテ半調律ヲ形成ス。交互脈ノ初期迄ハ各心室搏動間ノ休憩期間ハ相等シキモ交互脈發生ト共ニ大搏動ト其次ニ來ル小搏動トノ間ノ休憩期間ハ小搏動ト次テ來ル大搏動トノ間ノ休憩期間ヨリ漸次小トナリ途ニハ大搏動ノ擴張期ト小搏動ノ前房收縮像トガ相重リ小搏動ノ前房收縮像カ消滅スル事アリ。又大搏動ノ一搏動期間ハ小搏動ノソレヨリ大ナリ。此ノ如ク半調律ノ狀態ニ搏動セル大搏動ハ一定時ノ經過ノ後再ビ相互間ニ大小二搏動(第二次交互脈)ヲ形成シ、更ニ上記第一次經過ニ於ケルト同様ノ現象ヲ繰返シ四分ノ一調律(第二次半調律)ニ移行ス。(第二圖)然レドモ又時トシテ心臟個性

第一表

實驗例 Nr. 14. 「ヒニチン」ト「アセチールヒニチン」トノ比較

青蛙 合 25瓦 室溫27°C 昭和二年八月五日

原著 岡本・三浦「ヒニチン」、「ヒニチン」及其「アセチール體」抽出蛙心ニ就テノ比較研究

時間(分)	心搏動數	振幅(mm)	脈型	備考	時間(分)	心搏動數	振幅(mm)	脈型	備考	
I.	82	15.0	整調律	←「アセチールヒニチン」 1 : 100,000 液作用	II.	80	15.0	整調律	←「ヒニチン」 1 : 100,000 液作用	
	82	15.0	”				80	15.0		”
1	84	—	”			1	83	—		”
2	82	4	交互脈			2	82	12.0		”
3	78	—	”			3	80	—		”
4	76	—	”			4	79	11.0		”
5	73	—	”			5	78	—		”
6	78	—	”			6	76	11.5		”
7	74	—	”			7	74	—		”
8	73	—	”			8	72	12.0		”
9	72	—	”			9	74	—		”
10	71	—	”			10	75	12.0		”
11	70	—	”			11	73	15.5		”
12	70	—	”			12	80	16.5		”
13	69	17.5	”		→洗 滌	13	73	16.0		”
14	75	17.5	整調律		→ ”	14	70	16.0		”
15	77	17.0	”	→ ”	15	69	—	”		
16	79	17.0	”	→ ”	16	69	—	”		
					17	70	14.0	”		
摘 要 搏動數及振幅ノ減少、交互脈形成					摘 要 搏數及振幅ノ減少、整調律、					
III.	71	17.0	整調律	←「アセチールヒニチン」 1 : 200,000 液作用	IV.	66	17.0	整調律	←「ヒニチン」 1 : 200,000 液作用	
	71	17.0	”				67	17.0		”
1	70	10.0	”			1	65	16.5		”
2	69	—	”			2	68	15.5		”
3	68	10.0	”			3	64	—		”
4	68	—	”			4	66	15.0		”
5	67	10.5	”			5	67	14.5		”
6	67	—	”			6	67	14.5		”
7	65	11.0	”			7	67	14.0		”
8	66	—	”			8	66	14.0		”
9	64	—	”			9	67	—		”
10	66	12.0	”			10	66	13.5		”
11	64	12.0	”			11	66	17.0		”
12	64	17.0	”		→洗 滌	12	68	16.0		”
13	65	16.0	”		→ ”	13	68	—		”
14	66	17.0	”		→ ”	14	67	16.0		”
15	65	—	”	→ ”						
16	66	—	”	→ ”						
摘 要 搏數及振幅ノ減少、整調律					摘 要 振幅ノ減少ノミ、搏數ハ不變					

第 二 表

實驗例 Nr. 30. 「アセチールヒニゲン」1・50,000. 液作用
 青蛙 合 28瓦 室溫 23°C

時 (十秒單位) 間	心房收縮數	心室收縮數	心房收縮數	心室收縮數	交 互 脈	備 考
1	10	10	1 : 1	1 : 1	整 調 律	←「アセチールヒニゲン」 1 : 50,000 液作用
2	10	10	1 : 1	1 : 1	整 調 律	
3	10	10	1 : 1	1 : 1	第一次交互脈	
4	10	10	"	"	"	As-Vs. 間隙ハ 漸次延長ス
5	10	10	"	"	交互脈→半調律	
6	10	—	—	—	半 調 律	
7	10	5	2 : 1	2 : 1	"	
8	10	5	2 : 1	2 : 1	"	→四分ノ一調律
9	9	5	"	"	第二次交互脈	
10	10	5	"	"	"	A : V = 3 : 1
11	9	5	"	"	"	
12	9	2-3	(4:1)	(4:1)	第二次交互脈	
13	9	3	3 : 1	3 : 1	"	→洗 滌
14	9	3	3 : 1	3 : 1	"	
15	9	3	"	"	"	
16	9	3	"	"	"	
18	9	3	"	"	"	→ " " " "
20	9	3	"	"	"	
23	9	3	"	"	"	
24	9	3	"	"	"	
25	9	3	"	"	"	→ " " " "
28	9	3	"	"	"	
29	9	3	"	"	"	
30	9	5	2 : 1	2 : 1	半 調 律	
31	10	5	2 : 1	2 : 1	"	→ " " " "
32	10	—	—	—	群簇 + 交互脈	
33	9	—	—	—	"	
34	10	—	—	—	"	
35	10	5	2 : 1	2 : 1	半 調 律	→ " " " "
36	9	9	1 : 1	1 : 1	不規則性交互脈	
37	10	10	1 : 1	1 : 1	"	
39	10	10	1 : 1	1 : 1	"	
42	10	10	"	"	"	→ " " " "
43	10	10	"	"	"	
44	10	10	"	"	整 調 律	
45	10	10	"	"	"	

摘 要
 整調律→第一次交互脈→半調律→第二次交互脈→四分ノ一調律→房室
 比 3:1. 心房收縮數ノ減少殆ド無ク心室側ノミノ障碍大ナリ。恢復經
 過ハ交互脈ト群簇トヨリナル。

ノ相異ニヨリ此ノ定型の經過ニ多少ノ變調ヲ來シ種々ノ異型ヲ示ス事アリ、即チ比較の早期ニ前房搏動ノ減少著シキ時ハ第二次の變化トシテ四分ノ一調律ヲ見ズシテ交互脈ノ半調律ヲ經テ前房心室收縮數比ガ三對二トナル事アリ。或ハ第一次交互脈ヨリ突如四分ノ一調律ヘ移行シ、或ハ大小色々ノ高サノ振幅ヲ有スル交互脈ヲ發シタル場合等ヲ認メタル事アルモ多數ノ實驗中一ツノ例外ナク常ニ交互脈ヲ經由スルノ事實ハ頗ル注目ニ値スルモノナリ。勿論As-Vs間隙モ亦漸増スルモ交互脈時ノ大小搏動ニ於テ此ノ間隙ノ大小ニ差異ヲ認メ得ズ。交互脈ノ際心臓ニ就テ肉眼的ニ最モ特異

トスルハ大搏動時ニハ全心室ガ平等ニ收縮スルニ反シ小搏動時ニハ多クノ場合ニ心尖部ハ收縮セズシテ心基底部ノミ收縮シ小搏動ノ益々小トナルニ及ビ遂ニ前房心室界部ノ微動ヲノミ見ルニ至ル事ナリ。然レドモすこらうぶ氏法ニヨル心臓ハ血巴ヲ有セザルガ爲メ心室ノ部分的收縮ノ脱落像ヲ見難キ場合モアリ。又時ニハ心基底部ノ收縮ガ先ヅ脱落スルモノモアリ。前房收縮ニハ心室ニ於ケルガ如キ交互的の大小ハ認メ得ズ。又多少ノ差異アリトスルモ此ノ間ニ系統的關係ヲ見出し得ズ。然レドモ其ノ搏動ハ(最初ハ殆ド不變ナルモ)作用(五萬倍液)長時間ニシテ始メテ徐々ニ減少ス。

ニハ一群簇内ニ二搏動ヲ有スル様ニナリ更ニ一搏動性群簇(前房心室收縮數比二對一ニシテ半調律ナルモ發生經過ヨリ考フレバ一搏動性群簇ナリ)

トナル移行型ヲ示ス。(第三)然レドモ亦色々々々搏動數ヨリナル群簇ガ前後入り亂レテ來ルアリ。As—Vs間隙モ亦延長ス。洗滌ニヨリ振幅増大ト共ニ一群簇内ノ心室收縮數ヲ増加シ多搏動性群簇ヲ形成シテ遂ニ完全ニ恢復スルモノトス。然レドモ亦遂ニ整調律ニ迄快快シ得ザルモノアリ、又半調律ヨリ突然整調律ニ恢復スル事アリ。

「アセチールヒニゲン」ノ一萬倍液ニテハ數回ノ收縮ニテ心室收縮ハ殆ド消失シ、時々小サキ心房心室收縮ヲ來スモ遂ニ心臓ハ全ク擴張期ニ靜止ス此ノ際靜脈竇部ノミハ尙暫時微動ヲ續クルモ遂ニ止ミ、藥物作用後四—五分ニシテ伸展刺戟ヲ行フニ全ク無効ノ事多シ。稀ニハ早期ニ洗滌シ或ル程

以上ノ實驗成績ヲ綜合スルニ夏期(室温二十五—二十九度)ニ於テハ「アセチールヒニゲン」ハ「ヒニゲン」ニ比シ抽出蛙心ニ對シ其ノ作用遙ニ強大ナルヲ知ル。今振幅縮小ヲ來サシムル最小作用量ヲ以テ兩者ヲ比較スルニ其ノ強度ハ五ト一ノ比ナリ。又確實ニ心搏動數ガ減少(竇部刺戟發生裝置ノ障礙ニヨル)セリト認ムベキ最小作用量ハ「アセチールヒニゲン」ニアリテハ二十—十萬倍ナルニ「ヒニゲン」ニアリテハ五萬倍程度以上ナリ。而シテ此ノ兩者ハ共ニ先ヅ主トシテ心室側(殊ニ心筋)ニ麻痺的ニ作用シ、毒作用ノ進行ト共ニ順次上行性ニ竇房部ヲモ障礙ス。故ニ其ノ稀薄濃度ニ依リテハ作用短時ナル時ハ單ニ心室搏動ノ振幅ヲ減少セシムルノミニシテ心搏數及其他ノ心臟機能ハ不變ナリ。然ルニヤ、濃度大ナル時ハ先ヅ縮幅セシメツツ漸進的ニ更ニ心室側ノ障礙度ヲ強メ兩者各々特異ノ脈型變化ヲ來サシムルト同時ニ竇房側ヲモ漸次侵襲シ心搏數(心房心室收縮數)ヲ漸減セシム。又比較的稀薄濃度ニヨリテモ作用長時ニ亘ル時ハ早晚竇房部ヲモ侵シ其刺戟發生機ノ障礙ニ伴フ心搏數(房室收縮數)ノ減少ヲ來スモノナリ。即チ稀薄濃度ノ場合ハ最初單ニ振幅ヲ減ズルノミニシテ搏動ノ著變ヲ見ザルモ終ニハ其漸減ヲ來シ而モ此時心室モ竇房部モ共ニ其障礙

度迄恢復セシメ得タルモノアリ。即チ心臓ノ耐性ニ多少ノ差ハアレドモ大體「アセチールヒニゲン」ノ一萬倍液ニヨリ心臓ハ死滅ス。

「ヒニゲン」一萬—五千倍液ニヨリテハ作用直後ヨリ強度ノ振幅縮小、搏動減少ヲ來シ、次テ群簇更ニ半調律等ヲ示スモ遂ニ心室收縮ハ全ク消滅スルニ至ル。一般ニ心房ハ心室收縮ノ消失後尙ヤ、長ク搏動ヲ持續スルモノナルモ遂ニハ全心ハ擴張期ニ靜止死滅スルモノトス。又時ニハ最初ヨリ群簇發生ナク振幅減少ト共ニ搏動ガ漸進的ニ減少スルモノアリ。又甚ダ稀ニ藥物ニ對スル抵抗大ナル心臓ニアリテハ一過性ノ交互脈ノ根跡ヲ見タルモノアリ。As—Vs間隙及一搏動期間ハ勿論大トナル。一般ニ五千倍ヨリ強キ濃度ニテハ數分ニシテ心臓ハ死滅ス。

總テノ實驗例ニ於チ心臓ノ緊張度ニ著變ナシ。

ノ程度ニ著シキ懸隔ナキガ故ニ特異ノ脈型變化ヲ出現セザルナリ。此ノ如ク「ヒニヂン」及「アセチールヒニヂン」ガ心臟全部ニ作用シ而モ同時ニ竇房側ヨリモ心室側ヲ侵得スル事大ナルヲ以テ心室搏動ヲ減ゼシムル原因ハ二ツノ要素ヨリ成ル。即チ其一ハ刺戟發生竇部ノ障礙セラルルニ因リ心臟全體トシテノ心搏數ノ漸減(房室收縮數)ニ伴フ心室收縮數ノ減少ニシテ、他ハ心室側ガ房側ニ比シテ特ニ甚シク障礙セラルルニ基因ス、故ニ適當ナル濃度ノ範圍ニテハ其作用ノ初期ニハ障礙ハ主トシテ心室側ノミニ甚シク竇房部ニハ尙殆ド機能上ノ變化ヲ示サザルヲ以テ心室ハ其障礙ノ爲メニ房搏動ニ完全ニ追隨スルノ能力ヲ失ヒ茲ニ「ヒニヂン」並ニ「アセチールヒニヂン」ニヨリ夫々特有ノ脈型經過ノ現象ヲ見ルナリ。即チ「アセチールヒニヂン」ニヨリテハ心臟ハ常ニ心室性交互脈ヲ經テ半調律ヘノ定型的移行型ヲ示シ、時ニハ更ニ續イテ第二次交互脈ヨリ四分ノ一調律ヘモ移行ス。然ルニ「ヒニヂン」ニヨリテハ互ニ一心室收縮ノ完全ナル脱落ニヨリテ隔テラレタル群簇ヲ形成シ毒作用ノ進ムニ從ヒ次第ニ少搏動性群簇トナリ遂ニ半調律トナリ更ニ障礙度ヲ強ム。「アセチールヒニヂン」及「ヒニヂン」ノ濃溶液ニヨリテハ心室ノミナラズ前房、竇部等ノ總テノ心臟機能ガ強度ニ障礙セラレ心臟ハ遂ニ擴張期ニ靜止死滅ス。As—Vs 間隙ノ延長ハ兩者ニ等シク認ムル現象ナリ。

(乙) 十月—十一月ノ室溫十二度—十九度ノ低溫期ニハ心運動ノ振幅ハ夏期ニ於ケルヨリ大ナルモ搏數ハ少ク一分時二十三—五十位ナリ。從テ心室ノ收縮及擴張ハ共ニ緩徐ニシテ夏期ニ於ケルガ如ク書積ノ反動作用ヲ見タルモノナシ。此ノ時期ニ於ケル實驗成績トシテ、「ヒニヂン」ハ五—三萬倍液ニテ初メテ僅ニ振幅ノ縮小ヲ起サシムルノミ。群簇ヲ形成セズ。然ルニ一萬—五千倍液ニテハ先ヅ振幅ノ減少ヲ來シ次テ交互脈ヲ經過シ(第四圖)時ニハ半調律ヘ移行ス。洗滌ニヨル恢復時ニ群簇ノ發生ヲ見ル事多シ。二千五百倍液ニテハ心臟ハ數搏動ノ後直ニ擴張期ニ靜止死滅ス。

「アセチールヒニヂン」ニアリテハ其三十萬倍液ニテモ既ニ縮幅セシム、二十—五萬倍液ニテハ先ヅ縮幅シ次テ交互脈ヨリ半調律ヘ移行シ更ニ

強度ノ心臟障礙ヲ惹起ス。一萬倍液ニテハ心臟ノ總テノ機能が障礙セラレ直ニ房室不完全分離ノ狀態ヲ招來ス。五千倍液ニテハ暫時ニシテ心臟ハ擴張期ニ死滅ス。「ヒニヂン」ノ一萬倍液ニヨル交互脈經過ハ「アセチールヒニヂン」ノ十一—五萬倍液ニ於ケルモノト相似タリ。即チ低溫期ニハ蛙心ノ兩藥物ニ對スル反應ハ夏期ニ比シ甚ダ不銳敏ナリ。然レドモ兩藥物ノ作用強度ノ比ハ夏期ニ於ケルト略同等ニシテ縮幅セシムル最小作用量ヲ以テ比較スルニ「アセチールヒニヂン」ハ「ヒニヂン」ヨリ六倍程度強シ。要之「アセチールヒニヂン」ノ二十—五萬倍液ガ交互脈經過ヲ來サシムル點ハ夏期ニ於ケルト略同様ナルモ此ノ時期ニ於テ(夏期ニ於ケルト異ル)最モ顯著ナル事實ハ「ヒニヂン」ノ一萬倍液ニヨリ多クノ場合夏期ニ於ケルガ如キ群簇

ヲ出現セズシテ交互脈又ハ交互脈ヨリ半調律ヘノ移行型ノ現ハル、点ナリ
。即チ「ヒニヂン」ニヨリ高溫時ニハ群簇ヲ示シ、交互脈ヲ見ズ、低溫時ニ

ハ交互脈ヲ示シ群簇ヲ見ズ。

(ハ)「ヒニヂン」ノ心臟作用ト溫度トノ關係

上述ノ實驗成績ノ示ス如ク室溫下降シ蛙ノ冬眠期ニ入ルニ及ビ「ヒニヂン」ノ一萬倍液ニヨリ交互脈ノ現ハレ易キハ其原因蓋シ蛙心ノ代謝狀態ガ緩漫トナレルニ存スベキ事ハ想像ニ難カラズ。故ニ此ノ如キ不銳敏ナル心臟ヲ人工的ニ加温シ其代謝狀態ヲ旺盛ニシ可及的夏期ノ狀態ニ近カラシムレバ「ヒニヂン」ノ一萬倍液ニヨリ夏期ニ於ケルガ如ク群簇ヲ發生セシメ得ベキ理ナリ。此ノ關係ヲ明ニセンガ爲メ同一心臟ニ就テ加温或ハ室溫(十五度)狀態ノ下ニ實驗ヲ行ヘルニ其結果次表(第四表)ノ示スガ如シ。即チ「ヒニヂン」一萬倍液ニヨリテ十五度時ニハ交互脈及半調律經過(第四圖ノ如キ)ヲ惹起セル心臟ニ就テ之レヲ三十二度ニ加温シ群簇ヲ發現セシメ得タリ。且可逆的ニ反覆溫度ヲ高低セシメ之ニ伴ヒテ容易ニ脈型ヲ變移セシメ得ル事ヲモ確メタリ。(群簇ト交互脈經過)、然ルニ「ヒニヂン」ノ二萬五千倍液ハ十五度時ニモ三十二度時ニモ交互脈又ハ群簇ノ發生ヲ來サシメズシテ只縮幅セシメタルノミ、此レ恐ラク加温方法等ノ不完全ナルガ爲メ蛙心ノ狀態ヲシテ夏期ニ於ケルト全ク同等タラシムルヲ得ザリシニ因ルナランカ。

心臟ヲ加温スル方法トシテ「カニユー」レ内容ヲ所望加温「リングル液」ニテ數回置換シ充分ニ搏動敏速トナリ搏數増加セル時ニ「カニユー」レ内容ヲ同一溫度ノ藥液(二萬五千倍—一萬倍液)ヲ以テ置換セリ。尙「カニユー」レ内容ノ冷却スルヲ防グ爲メ濕室下ニ同一溫度又ハヤ、高キ溫度ノ加温水槽ヲ置キタリ。

勿論此ノ方法ハ完全ト稱シ難ク眞ニ心臟ヲ恒溫ニ保タシムルニハ更ニ完全ナル裝置ヲ要スル事云フ迄モナシ。
以上ノ實驗成績ヲ總括表示スレバ第五表ノ如シ。

(ニ) 考 察

上述ノ如ク「ヒニヂン」ヲ「アセチール」化スル事ニヨリ單ニ心臟ニ對スル「ヒニヂン」固有ノ麻痺作用ガ増大スルノミ

第 四 表

實驗例 Nr. 40. 「ヒニゲン」作用と溫度との關係
 青蛙 ♀ 35瓦 室溫 15°C 昭和二年十月十三日

時間(分)	溫度(°C)	前房收縮數	心室收縮數	交互脈	群簇	備考	時間(分)	溫度(°C)	前房收縮數	心室收縮數	交互脈	群簇	備考
I. 1	15	26	26	整調律			10	"	39	39	整調律		數回15°Cノ「リソゲル液」ニテ洗滌 ←15°Cノ「ヒニゲン」液1:10,000液作用
2	15	26	26	"			12	32	40	40	"		
3	15	25	25	交互脈		←「アセチールヒニゲン」液1:100,000液作用	IV. 1	15	23	28	整調律		
4	"	25	25	"			2	15	27	27	"		
5	"	25	18	交互脈	→半調律		3	"	27	27	"		
6	"	25	13	交互脈	→半調律		5	"	26	26	"		
7	"	24	12	半調律			6	"	25	25	交互脈		
8	"	24	16	群簇	→洗滌		7	"	24	24	交互脈		
9	"	24	24	整調律	→		9	"	23	23	"		
II. 1	15	24	24	整調律			10	"	22	22	"		
2	15	25	25	交互脈		←「ヒニゲン」液1:10,000液作用	11	"	23	23	"		
3	"	25	25	交互脈			12	"	21	21	"	←15°Cノ「リソゲル液」ニテ洗滌	
4	"	24	19	群簇			14	"	20	20	"	←	
5	"	24	18	"			15	"	20	20	整調律	←	
6	"	24	18	"			16	"	19	19	整調律	←	
7	"	24	15	半調律			17	35	19	19	"	←35°Cノ「リソゲル液」ニテ置換	
8	"	24	12	"			19	35	23	23	"	←	
9	"	24	12	"			20	35	28	28	"	←	
10	"	24	19	群簇	→洗滌				中	略			
11	"	24	24	整調律	→		V. 1	35	37	37	整調律		←35°Cノ「ヒニゲン」液1:10,000液作用
12	"	24	24	"	→		2	35	39	39	"		
1	32	31	31	整調律		←32°Cノ「リソゲル液」ヲ以テ置換	3	"	40	40	"		
2	32	34	34	"			4	"	38	38	"		
3	32	36	36	"			5	"	37	36	群簇		
4	32	38	38	"	←		6	"	34	21	"		
5	32	40	40	"	←		7	"	33	29	"		
6	32	39	39	"			8	"	29	25	"		
7	32	41	41	"			9	"	25	23	"		
8	32	42	42	"	←		10	"	25	23	"		
9	32	41	41	"			11	"	23	23	整調律	} 強度ノ前房障得及振幅ノ著減	
III. 1	32	44	44	整調律		←32°Cノ「ヒニゲン」液1:10,000液作用	12	"	22	22	"		
2	"	44	44	"									
3	"	44	38	群簇			摘 要						
4	"	46	35	"			「ヒニゲン」一萬倍液ニテ溫度15度時ニハ交互脈ヲ、32-35度時ニハ群簇ヲ形成スルヲ知ル。						
5	"	46	39	"									
6	"	45	37	"									
7	"	43	38	"									
8	"	42	39	"		←32°Cノ「リソゲル液」ヲ以テ洗滌							
9	"	41	40	"									

原 著 岡本・三浦「ヒニゲン」及其「アセチール」體ノ摘出蛙心ニ就テノ比較研究

第五表

正常摘出蛙心ニ於ケル季節的溫度的影響

室溫(攝氏)	心搏動數(一分間)	收縮及擴張	振幅	作書槓ノ反動	特發性群簇形成
二十九—二十五度	頻(五十五—八十五)	急速	小	+	來シ易シ
十五度前後	徐(二十四—五十以下)	緩徐	大	—	稀

季節的溫度的變化ノ「ヒニヂン」及「アセチールヒニヂン」ノ心臟作用ニ及ス影響

室溫(攝氏)	藥劑ニ對スル銳敏性及振幅ニ對スル作用量	交互脈ヨリ半調律ニ移行スル性質	群簇	律トナル性質ニ四分ノ一調律ニ來シ更ニ五分ノ二次交互調律ヨリ續	其ノ他
アセチールヒニヂン 二十五度—二十九度	大(二百萬倍)	十(二萬五千倍—二十萬)	—	+	
十五度前後	小(三十萬倍)	十(二萬倍—二十萬)	—	±	
ヒニヂン 二十五度—二十九度	大(三十萬倍—四十萬)	—	丁*(五—一萬)	—	チ件ヲ群簇ヲ見ル。ノ間ニ移行型トシテ交互脈降ニヨリ可逆性ナリ。又此交互脈及群簇ハ溫度ノ昇
十五度前後	小(五萬倍)	十*(一萬—十萬)	±	—	

ナラズ常ニ各々特異ナル脈型經過ヲ示スノ事實ヨリ推シ或ル程度ノ作用機轉ノ差異ヲ招來セルモノト認メザルベカラズ。「アセチールヒニヂン」及「ヒニヂン」ノ心臟ニ對スル侵襲點トシテハ(一)、迷走神經刺戟(二)、刺戟發生機(三)、刺戟傳導系(四)、心臟收縮性筋質等ヲ考ヘ得ベキモ、其迷走神經ニ對スル刺戟作用ノミハ後述「アトロピン」實驗ニ徴シテ畧々否定セララルベキナリ。竇部ノ障礙ニヨル心搏數ノ減少ハ兩者ニ等シク見ル處ニシテ而モ竇刺戟ノ影響ガ消失スル時ニ起ル心室自動ニ由來スルモノニ非ザル事ハ各濃度ヲ通ジ心房收縮數ノ(初メハ殆ド變化ナキモ)漸進的ニ減少スルノ事實ニ徴シテ明ナリ。而シテ彼ノ季節的ニ心臟ノ藥物ニ對スル感度ニ著シキ差異アルハ是蓋シ溫度的變化ニ伴フ心臟ノ代謝狀態ノ變化ニヨルトスベク溫度高キ時ハ心臟ノ物質代謝ハ旺盛ニシテ其平衡狀態ハ不安定ナルガ爲メ藥物ニヨリ

容易ニ影響セラルルニ因ルナラン。而シテ「ヒニヂン」ニヨル群簇形成ハ心房側ヨリ心室側ノ全體ガ強ク障碍セラルルニヨルモノニシテ Sauterson⁽⁸⁾ハ之ヲ心筋ノ不應期延長ヲ以テ説明セリ。即チ「ヒニヂン」ハ先ヅ心筋ヲ侵シ其收縮性ヲ減退セシメ各收縮毎ニ心筋全體ノ恢復ヲ益々困難トナラシム、從テ其不應期モ亦益々延長シ遂ニ竇週期ヨリ大トナリ一箇ノ竇刺戟ガ不應期ニ衝突スル時茲ニ一ツノ心室收縮ハ完全ニ脱落ス。一回ノ心室收縮脱落ニヨリ心筋ハ一時恢復シ次ノ竇刺戟ニ應ジ得テ一定數ノ搏動ヲ續行スルモ筋ノ障碍愈々進ミ不應期ハ益々少數ノ心室搏動ニテ竇週期ヨリ大トナル、此レ少搏動性群簇ヲ形成スル所以ナリ。此ノ如ク作用漸増遂ニ半調律ニ迄進行ス、此ノ際刺戟傳導系ノ障碍ニヨル心室收縮ノ脱落又ハ竇刺戟ノ強度ト心筋ノ興奮性トノ相對的關係ノ不良等ノ因子モ存在シ得ベシ。Junkmann⁽¹⁰⁾ノ如キハ「ヒニン」及「ヒニヂン」ニヨル半調律ノ時ニ竇部ヨリノ刺戟ハ無効ナルニ電氣的刺戟ニ對スル心室筋ノ興奮性ニ何等變化ナキヲ認メ半調律ニ刺戟傳導系ノ障碍ニ基ヅク場合モアリトセリ。又往々ニシテ「ヒニヂン」ニヨリ群簇發生無ク唯振幅減少ト共ニ搏數ノ漸減スル場合アルハ是即チ障碍ノ心室ニ限局セズ心臟全部ニ普遍的トナリ不應期ノ延長ト並行シテ竇刺戟發生數モ同時ニ減少スルガ故ニ心室筋ハ長キ休期ヲ得テ充分恢復シ脱落ノ必要ナキニヨル。

然ラバ「アセチールヒニヂン」ノ作用機轉如何、多數ノ實驗中一ノ例外例ナク其適當濃度ヲ以テ交互脈ノ必發スル理由如何、其「ヒニヂン」ニ對スル異同ヲ究明セン事ハ本研究ノ主眼トスル所ナリ。由來交互脈出現ノ原因ニ關シテハ一八七二 Traube⁽¹⁵⁾ノ記載シテ以來諸家ノ研究尠カラズ、今之レヲ列記スレバ大體次ノ如シ。

- (一)、心室ノ部分的收縮脱落 (Partielle Aystolie) ヲ認メタルモノニ Gaskell⁽⁹⁾, Musken⁽⁹⁾, Trendelenburg⁽⁹⁾, Hering⁽⁹⁾, Minnes⁽⁹⁾, de Boer⁽⁹⁾ u. Bruno Kisch⁽⁹⁾等アリテ、Engelmann⁽⁹⁾ハ心筋ノ刺戟傳導障碍ヲ以テ説明セリ。
- (二)、全心室ノ交互的收縮不全 (Alternierende totale Hypostolie) ニヨルトスルモノニ Hofmann⁽⁹⁾, Wenckebach⁽⁹⁾, アリ。
- (三)、刺戟傳導ノ交互的遲延ヲ見タルモノニ de Ber⁽⁹⁾, Koch⁽⁹⁾アリ。
- (四)、血液力學的原因說ヲ唱フルモノニ Wenckebach⁽⁹⁾アリ。

而シテ從來實驗的ニ比較的容易ニ交互脈ヲ發現セシメ得ル藥物トシテ著明ナルモノニ「ヂギタリス」(Muskens⁽³⁾)「アンチアリン」(W. Straub⁽³⁾)「グリオキシール酸」(Aller⁽³⁾)「鹽化バリウム」(de Boer⁽⁴⁾)及「ヱラトリン」(Kisch⁽⁵⁾)等アリ。又蛙心ノ竇部ヲ加温スル時(de Boer⁽³⁾)、放血蛙心ヲ放置スル時ノ或ル經過中(Graskel⁽⁶⁾)、期外收縮ヲ起サシムル時及實驗的心搏動急速症ノ經過中(de Boer⁽²⁾)ニモ亦交互脈ヲ惹起スル事アリ。然レドモ此等ハ何レモ常ニ必發的ニ交互脈經過ヲ來サシムルモノニアラズ、只「グリオキシール酸」ノミハ常ニ交互脈ヲ起サシムルト云フ。故ニ「アセチールヒンデン」ガ氣温ノ寒暖ニ關係ナク常ニ必ず交互脈ヨリ半調律ヘノ定型的移行型ヲ示シ、時ニハ更ニ引キ續キ第二次交互脈ヲ經テ四分ノ一調律ヲ來サシムル特有性ヲ有スルガ如キハ蓋シ藥物トシテ稀有ノ一例ト稱スルモ不可ナカラシ。

de Boer⁽⁴⁾「ヂギタリス」ニヨル交互脈發現ニ就テ其原因ヲ心室筋ノ一部分ガ他部ヨリモ殊ニ強ク代謝障礙ニ陥リ該筋部ノ不應期ガ延長シ竇週期ヨリモ大トナリ該筋部ノ收縮ガ交互的ニ脱落スルニヨルトセリ。且氏ハ亦刺戟傳導ノ交互的遲延ニヨル交互脈ヲモ認メタリ。余等ハ此ノ見解ヲ「アセチールヒンデン」ノ場合ニ適用スルヲ最モ妥當ナリト思惟ス、即チ「アセチールヒンデン」ノ適量ニヨリ初メ主トシテ心室ノ代謝障礙ヲ惹起シ延イテ不應期延長、收縮性減退、刺戟傳導遲延ナル結果ヲ生ズ、而シテ最初ハ全心室筋ノ收縮性ガ減退スルノミナルモ次デ此等ノ障礙ハ多ク先ヅ心尖部ニ著シク現ハレ心尖部ハ次ノ竇刺戟ノ到來スル時ニハ未ダ不應期ニアリテ收縮セズ心基底部ノミ收縮スルガ故ニ茲ニ小搏動ヲ生ズ、(心尖部半調律)而シテ心尖部ハ一度ノ收縮脱落ニヨリ第二番目ノ竇刺戟ノ來ル迄ニハ充分恢復シ今ヤ心基底ト共ニ大收縮ヲ行フ而モ此ノ大收縮ハ却テ愈々心尖部ノ不應期延長ヲ助長セシメ次デ來ル竇刺戟ニ對シテ心尖部ノ收縮ハ脱落ス。此ノ如ク代謝障礙ガ次第ニ心尖部ヨリ漸次全心室ニ普及スルニ從ヒ小搏動ハ益々小トナル。尙交互脈ノ出現ト共ニ大搏動ハ小搏動ヨリ大ナル一搏動期間ヲ有シ、小搏動ハ其振幅漸減スルト共ニ其一搏動期間ハ益々小トナル、然ルニ竇刺戟週期ハ延長スル事無ク殆ド同一間隔ニテ其刺戟ヲ心室ニ傳達ス、此レ小搏動ト之ニ先ンゼル大搏動間ノ休憩期谷ハ小搏動ト次ニ來ル大搏動トノ間ノ谷ヨリ小トナリ時ニハ之ガ爲メ小搏動ノ前房收縮像ガ大搏

動ノ擴張期内ニ消滅スルガ如キ場合アル事既述ノ如シ。心筋ノ障碍愈々進ミ一旦全心室筋ノ不應期ガ資過期ヨリ大トナランカ今ヤ心室ハ房搏動ニ追隨シ得ズシテ茲ニ一心室收縮ハ全ク脱落スルニ至ル、而シテ心室筋ハ一收縮脱落ニヨリ一時恢復シ第三番目ノ竇刺戟ニハ大收縮ヲ以テ反應シ得ルナリ、半調律ノ形成即チ之ナリ。此ノ狀態ノ下ニ作用尙繼續スル時ハ竇房部ニ對スル作用ハ未ダ比較的輕微ナルニ獨心室側ノ侵蝕ハ益々加ハリ更ニ續イテ第二次ノ交互脈及半調律ヲ形成セザルベカラザルニ至ル事モ亦首肯シ得ベキナリ、此レ即チ第二次交互脈及四分ノ一調律ノ出現スル所以ナリ。然レドモ上記ノ脈型變化ハ其原因ヲ刺戟傳導系ノ障碍ニモ歸セラルベク即チ交互脈ノ成因ニ就テハ竇房部ヨリノ刺戟ガ交互的ニ心室筋ノ一部ニ達シ得ザルガ爲メナリトモ説明シ得ベシ。

此ノ如ク群簇、半調律及交互脈ナル脈型變化ノ由ツテ來ル所故ノモノハ之ヲ刺戟傳導系ノ障碍ニヨルトスルモ或ハ心室筋自己ノ障碍ニヨルトスルモ或ル程度迄ハ説明シ得ベキナリ、而シテ「ヒニヂン」及「アセチールヒニヂン」ノ場合ニ於テ果シテ其何レニ歸スベキカハ本研究ノ斷ジ得ル所ニアラズ將來ノ研究ニ俟ツベキナリ。然レドモ今日多數ノ學者ノ信ズル所ヲ綜合スルニ其主因ヲ傳導系ヨリモ寧ロ心室筋自己ノ障碍ニ歸セントスルモノノ如シ。況ンヤ Ca^{++} 、 K^{+} 、 Na^{+} 、 Mg^{++} 、 Cl^{-} 、 I^{-} 、 S^{--} 、 As^{-} 、 V^{s} 間隙ノ延長ヲ以テ直ニ房室間刺戟傳導系ノ障碍トノミ即斷スル能ハザル事ヲ指摘セルニ於テオヤ。要之「ヒニヂン」ト「アセチールヒニヂン」トヲ比較スルニ「アセチール體」ニ於テ、

- (一)、單ニ心臟全體ニ對スル麻痺作用ノ強大トナレルノミナラズ、
- (二)、「ヒニヂン」固有ノ脈型變調ヲ(上行性障碍)來サシムル點ニ於テ更ニ其程度ノ増進スルヲ知ル、即チ「ヒニヂン」ニヨリ多搏動性群簇↓半調律ヲ來スニ止マルモ「アセチール體」ヨリテハ心室性交互脈↓半調律↓更ニ第二次交互脈↓四分ノ一調律等ヲ經由スルヲ見ル、是レ「アセチール體」ノ方ガ心臟ノ竇房部ニ比シ心室側ヲ侵蝕スル傾向ノ一層著シキニ基因スルモノトスベキナリ。
- (三)、次ニ「アセチールヒニヂン」ハ心室側ヲ障碍スルニ先ヅ心室組織各部ノ障碍度ヲ異ニセシメ順次(心尖部↓心基底

部↓全心室部(半調律)↓) 全心室筋ヲ障礙スル特有性ヲ有ストスベキナリ。但低温時ニハ「ヒニヂン」ノ大量ニヨリ交互脈↓半調律ヲ示シ其ノ脈型變調ノ狀頗ル「アセチールヒニヂン」ニ接近スル事ヲ見タリ。

(ホ)「アトロピン」トノ關係

「ヒニヂン」ノ心臟ニ對スル麻痺作用ガ主トシテ心筋毒トシテノ作用ニシテ迷走神經ノ刺戟ニ原因セザル事ハ諸家ノ成績ノ一致スル處ナリ。即チ Santesson³⁾, Waddell^{5) u. Morris}, Boeckelmann⁶⁾ 等ハ「ヒニヂン」ノ心臟作用ハ「アトロピン」ニヨリ何等影響セラレズト報ゼリ、然ノミナラス Lewis^{7) et al.}, Pezzi^{8) u. Clerc⁹⁾}, Arrillaga^{10) et al.} 等ハ「ヒニヂン」ニヨリ反ツテ迷走神經末端ハ麻痺セラルト言ヘリ。余等ハ「アセチールヒニヂン」ノ作用ガ迷走神經ト何等カ關係ヲ有スルヤ否ヤヲ明ニセンガ爲メ「アトロピン」(硫酸アトロピン、0.001%液)ヲ用ヒテ實驗ヲ行ヘルニ何レノ場合ニ於テモ常ニ「アセチールヒニヂン」特有ノ交互脈經過ヲ來シ「アトロピン」ヲ作用セシメザル對照ニ比シ何等異ナル點ヲ見ザリキ。同様ノ實驗ヲ「ヒニヂン」ニ就テ行ヘルニ是亦對照ニ比シテ何等差異ナキヲ知レリ。即チ「アセチールヒニヂン」及「ヒニヂン」ノ心臟ニ對スル作用ハ迷走神經ノ刺戟ト關係ナシ。

(ヘ)「アドレナリン」トノ關係

「ヒニヂン」ト「アドレナリン」トノ關係ニ就テ Arrillaga¹¹⁾ ハ「ヒニヂン」ニヨリ心臟交感神經ノ心臟ニ及ス作用ハ何等影響セラレズト報ジ、Clerc^{12) et al.} ハ「ヒニヂン」又ハ「ヒニヂン」ト「アドレナリン」ハ互ニ拮抗的ニ作用スルト云ヒ、Waddell^{13) u. Cohen¹⁴⁾} モ亦「エピネフリン」ハ「ヒニヂン」ノ作用中モ尙効果ヲ有スト言ヘリ。余等ハ此ノ關係ヲ明カニセシメテガ爲メ次ノ實驗ヲ行ヘリ。(一)、「ヒニヂン」ノ二萬五千倍液ヲ作用セシメ群簇ノ現出セル時「アドレナリン」ヲ四百萬倍ニ含有スル二萬五千倍「ヒニヂン」液ヲ以テ置換セシニ振幅ハ速ニ増大シ群簇ハ尙暫時存續セルモ次第ニ多搏動性トナリ「アドレナリン」作用後數分ニシテ消失シ心搏動ハ整調トナレリ、然ルニ時ヲ經ルニ從ヒ振幅ハ再ビ漸次減少シ初メ一旦跡ヲ絶テ群簇ハ再發シ次第ニ少搏動性群簇トナリ遂ニ殆ド「アドレナリン」ノ作用ノ消失スルト共ニ「ヒニヂン」

ン」ノミニヨル群簇型ニ移行セリ。(二)、先ヅ「アセチールヒニチン」五萬倍液ニヨリ交互脈ヨリ半調律ニ移行セル時「アドレナリン」(四百萬倍)ヲ含有スル「アセチールヒニチン」ノ五萬倍液ヲ以テ置換シタルニ振幅ハ直ニ増大シ半調律ハ少搏動性群簇トナリ、更ニ多搏動性群簇トナリ遂ニ整調律ニマデ恢復セリ、然レドモ數分ニシテ漸次振幅ハ減少シ初メ次第ニ群簇ヲ再現シ半調律迄移行セリ、且「アドレナリン」ヲ配セル場合ニハ其經過中ニ交互脈ヲ發生セルモノナシ。以上ノ事實ハ「ヒニチン」並ニ「アセチールヒニチン」ニ對シテ「アドレナリン」ハ拮抗的ニ作用スルモノナル事ヲ明示ス。即チ「アドレナリン」ハ交感神經ヲ介シテ心臟各部ノ機能ヲ増進セシメ且興奮性藥物ノ態度トシテ最強度ニ侵碍セラレタル心室側(殊ニ心尖部)ヲ鼓舞スル事特ニ甚大ナルヲ以テ心室ハヨク竇房搏動ニ順應シ得テ茲ニ心運動ハ一過性ノ整調律ヲ現出シ得ルニ至ルナリ、而シテ上述「アセチールヒニチン」ノ場合ニ「アドレナリン」ノ作用漸衰スルヤ心室ノ部分的收縮脱落ノ表徵トモ見ルベキ交互脈ヲ經由スル事ナク直接群簇↓半調律ニ移行スル所以ノモノハ其時尚「アドレナリン」ノ作用僅ニ殘存スルガ爲メナルベシ。

(ト)、「アセチールヒニチン」ノ分解性

「アセチールヒニチン」ハ「エステル」ナルヲ以テ容易ニ鹼化シテ「ヒニチン」ト醋酸ニ分解スベキナリ。余等ハ此ノ間ノ消息ヲ知ルベク蛙心ヲ介シテ次ノ實驗ヲ行ヒタリ。「アセチールヒニチン」ヲ〇・八%食鹽水及「リソゲル氏液」(食鹽〇・六五、鹽化カルシューム〇・〇二、鹽化加里〇・〇二、重曹〇・〇一、蒸餾水一〇〇・〇)中ニ夫々溶解シ此ヲ室温二十六一二十八度ノ瀾漫光線内ニ放置セルモノト、實驗ニ際シ新タニ溶解セル「アセチールヒニチン」液トノ三ツノ溶液ヲ同一濃度ニ稀釋シ常ニ同一心臟ニ相前後シテ作用セシメ其等ノ作用ヲ比較研究セリ。

實驗成績

(一)、「アセチールヒニチン」ハ〇・八%食鹽水内ニ於テハ三十八日後ト雖モ其心臟ニ對スル作用ニ殆ド變化ヲ來サズ。即

チ「アセチール體ハ食鹽水中ニハ頗ル安定ナリト見做ス事ヲ得。然ルニ「リンドル液内ニ於テハ二十四時間ニシテ既ニ其作用力ハ減退シ交互脈ヲ起サシムルニ要スル時間ハ延長シ、四十八時間後ハ最早交互脈ヲ來サシムル性質ヲ失ヒ「ヒニヂン」ノ如ク群簇ヲ形成セシム、然レドモ此ノ際振幅ヲ縮小セシムル作用ハ尙同一濃度ノ「ヒニヂン」ヨリ強シ。七十二時間後ハ其作用全ク「ヒニヂン」ト同様ナリキ。此ノ如ク「アセチールヒニヂン」ハ「リンドル液（重曹〇〇一％）内ニテハ室温ニ放置スル事七十二時間以内ニシテ殆ド完全ニ「ヒニヂン」ニ分解スルモノト見做ス事ヲ得ン、而シテ此ノ分解催進ノ原因ハ「リンドル液」中ノ「アルカリ」ナル事勿論ナリ。

(二)、同様ノ實驗ヲ「ヒニヂン」ニ就テ行ヘルニ「ヒニヂン」ハ勿論「アルカリ性溶液」又ハ食鹽水中何レニモ安定ナリキ。

第三項

「ヒニン」ト「アセチールヒニン」トノ比較

イ、文獻

「ヒニン」ノ心臟ニ對スル作用ニ關シテハ古クハ Eulenbergs, Santesson 等ヨリ近年 de Boer⁹⁾, Lewis¹⁰⁾, Pezzi¹¹⁾, Junkmann¹²⁾等ノ諸家ニ至ル迄其研究業績ノ多數ナル殆ド枚擧ニ堪ヘズ。今其成績ヲ概括スレバ「ヒニン」ハ專ラ心臟ニ麻痺的ニ作用シ、其收縮性ノ減退、搏數ノ減少、刺戟傳導系ノ障礙ヲ來サシメ、其大量ニヨリテ心臟ハ擴張期ニ靜止死滅スト。

「アセチールヒニン」ニ就テハ嘗テ Overlach¹³⁾ガ「ヒニン」ニ比シ苦味少クシテ服用ニ便ナルノ故ヲ以テ之ヲ臨床的ニ代用シタルニ其効果ニ於テ何等「ヒニン」ニ優ル處ナシト報ゼシノミニシテ他ニ此ノ藥物學的研究アルヲ見ズ。

ロ、實驗成績、總括並ニ「アトロピン」及「アドレナリン」トノ關係

多數ノ實驗成績ヨリ綜合スルニ「アセチールヒニン」ハ「ヒニン」ニ比シ心臟ニ對スル麻痺作用ハ強ク、其振幅ヲ減少セシムル最小作用量ヲ以テ比較スルニ其強度ハ二・五ト一ノ比ナリ。而シテ「アセチールヒニン」モ「ヒニン」モ共ニ其稀

薄濃度ニアリテハ只振幅ノミヲ減少セシムルモ、ヤ、大量ニヨリ刺戟發生竇部ノ障病ニヨル搏動數ノ減少、群簇形成、及半調律、As—Vs間隙ノ延長等ヲ來サシメ、更ニ大量ナル時ハ心臟ハ擴張期ノ状態ニ死滅ス。此ノ如ク余等ノ實驗範圍内ニテハ此ノ兩藥物ノ心臟ニ對スル作用ニ量ノ差異ヲ認メタルノミニシテ性質的ニ差異ヲ認メ得ザリキ。尙群簇中ニハ寧ロ集積期外收縮ト見做サルルモノモアリ。

「ヒニン」ノ心臟ニ對スル麻痺作用ガ毫モ迷走神經刺戟ニ基由スルモノニアラズシテ寧ロ「ヒニン」ニヨリ反ツテ迷走神經ノ麻痺ヲ來ス事ハ Santesson⁽²⁾, Pezzi u. Clero⁽³⁾等ノ既ニ報ズル處ナリ。余等モ亦「アトロピン」ヲ伍シテ實驗ヲ行ヒ何等「アトロピン」ナキ場合ノ成績ト異ル處ナキヲ確メタリ、即チ「アセチルヒニン」及「ヒニン」ノ心臟作用ハ迷走神經ノ刺戟ト關係ナキヲ知ル。尙又「アドレナリン」ハ「アセチルヒニン」又ハ「ヒニン」ニヨル心臟障病ニ對シテ「アドレナリン」ノ作用ガ持續スル間ハ拮抗的ニ作用ス。加温ニヨリ心臟ハ藥物ニ對スル反應性ヲ増スモ「アセチルヒニン」及「ヒニン」ノ作用強度ノ比ハ不變ナリ。

〔附〕「ヒニン」及「アセチルヒニン」ニヨリ群簇ヲ來セル心臟ニ「アセチルヒニヂン」ヲ作用セシメテ交互脈ノ經過ヲ、「ヒニヂン」ニヨリ群簇ヲ起サシメ得タリ。又既ニ Santessonノ言ヘル如ク「ヒニン」ハ「ヒニヂン」ニ比シ其心臟ニ對スル麻痺作用ノ強キ事約二倍程度ナリ。

(ハ) 考 察

「ヒニン」及「アセチルヒニン」ニヨル群簇形成、收縮性減退ノ發生原因ハ「ヒニヂン」ニ於ケルト同様ニ説明シ得。集積期外收縮ノ成因ニ關シテハ學者ノ見解區々ニシテ未ダ定説ナキガ如シ。

「ヒニン」及「ヒニヂン」ノ極小量ガ心臟ニ對シ興奮的ニ作用スル事アルハ Schischepoff⁽⁴⁾, Kleun⁽⁵⁾, Teusden⁽⁶⁾, 村島⁽⁷⁾及白鳥⁽⁸⁾等ノ指適セル處ナルモ余等ノ實驗範圍内ニテハ少クトモ此事實ヲ認メ得ザリキ。

第四章 結 論

「ヒニン」及「ヒニヂン」ト其「アセチール體」トノ抽出蛙心ニ及ス作用ヲ比較研究セルニ次ノ結果ヲ得タリ。

(一)、「ヒニヂン」ト「アセチールヒニヂン」ニ就テハ、

(イ)、「アセチールヒニヂン」ハ「ヒニヂン」ニ比シ抽出蛙心ニ對スル麻痺作用ハ強ク其振幅ヲ減少セシムル最小作用量ヲ以テ比較スルニ恰モ五又ハ六ト一ノ比ナリ。而シテ兩者トモ其小量ニヨリテハ振幅ヲ減少セシムルノミナルモ稍大量ニテハ心搏數ノ減退、 $As-Vs$ 間隙延長等ヲ來サシム、更ニ大量ナル時ハ心臟ハ擴張期ノ狀態ニ死滅ス。

(ロ)、「アセチールヒニヂン」ト「ヒニヂン」トノ最モ顯著ナル差異ハ夫々特異ノ脈型變化ヲ來サシムル點ニアリ。即チ「アセチールヒニヂン」ニヨリテハ其温度的及季節的影響ニ關係ナク恒ニ心室性交互脈ヨリ半調律ヘノ定型の移行型ヲ示シ時ニハ更ニ續イテ第二次交互脈ヲ經テ四分ノ一調律ヘモ移行ス。然ルニ「ヒニヂン」ハ高温時(室温二十六度前後)ノ鋭敏ナル心臟ニ對シテハ常ニ群簇ヲ形成セシメ、時ニ半調律ヘ移行セシムルモ交互脈ヲ示サズ、然レドモ低温時(室温十四度前後)ニアリテハ其濃厚液(一萬倍)ニヨリテハ交互脈ヲ來サシムルヲ見ル。是レ低温時ニハ其作用機轉頗ル「アセチールヒニヂン」ニ接近シ初期心室ニ對スル作用ノ不平等ナルガ爲メナラン。此ノ如ク「ヒニヂン」ヲ「アセチール化」スル事ニヨリ單ニ其心臟ニ對スル麻痺作用強大トナルノミナラズ「ヒニヂン」固有ノ上行性麻痺ノ傾向一層増進スルヲ見ル、從ツテ心室ノ搏動ヲ不整ナラシメ脈型變調ヲ來サシムル程度ハ「アセチールヒニヂン」ニ於テ更ニ著シキヲ加フ。

(ハ)、「アセチールヒニヂン」ハ「アルカリ性液中(例ヘバ「リンゲル液」)ニハ容易ニ分解スルモ、食鹽溶液中ニハ頗ル安定ナリ。「ヒニヂン」ハ勿論「アルカリ性溶液」又ハ「食鹽水中」何レニモ安定ナリ。

(ニ)、「ヒニン」ト「アセチールヒニン」ニ就テハ、

「アセチールヒニン」ハ「ヒニン」ニ比シ其抽出蛙心ニ對スル麻痺作用ハ強ク、振幅ヲ減少セシムル最小作用量ヲ以テ比較スルニ恰モ二・五ト一ノ比ナリ、而シテ兩者ハ共ニ其小量ニヨリテハ振幅ノ減少ヲ來サシムルノミナルモ、ヤ、大

量ニテハ心搏數ノ減退、群簇及半調律形成、集積期外收縮及 A_s — V_s 間隙ノ延長等ヲ起サシム。而モ「ヒニチン」簇ト異ル所ハ余等ノ實驗範圍ニ於テ「ヒニン」ニヨリ交互脈ノ出現セザル點ナリ。更ニ大量ナル時ハ心臟ハ擴張期ノ状態ニ死滅ス。即チ「ヒニン」ヲ「アセチル體」化スル時ハ只量ノニ心臟ニ對スル麻痺作用ノ増大ヲ來スノミナリ。

(三)、「ヒニン」、「ヒニチン」及其「アセチル體」ノ心臟ニ對スル麻痺作用ハ迷走神經(ノ刺戟)ト關係ナシ。

(四)、「アドレナリン」ハ「ヒニン」、「ヒニチン」及其「アセチル體」ニ對シ「アドレナリン」作用ノ持續中ハ拮抗的ニ作用ス。

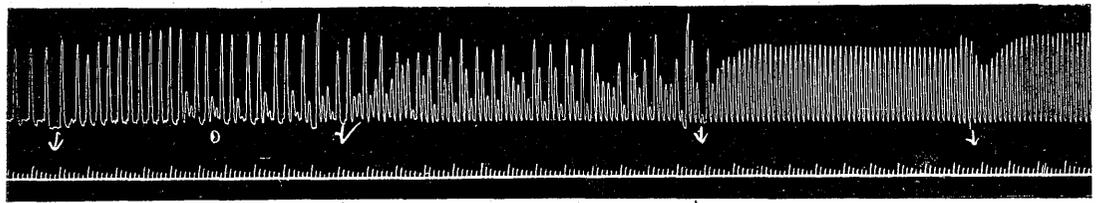
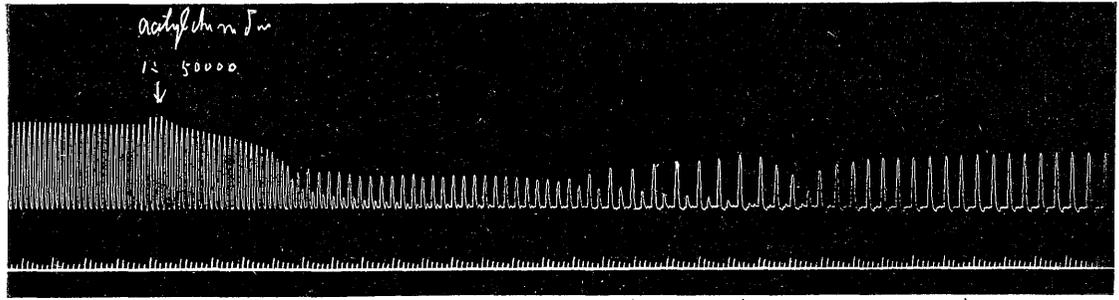
附圖說明

- 第一圖 實驗例第三十號、室溫二十五度半、「アセチルヒニチン」五萬倍液作用。整調律(イ)↓第一次交互脈(ロ)↓半調律(ハ)↓第二次交互脈(ニ)↓四分ノ一調律(ホ)↓房室收縮數比三對一(ヘ)ノ脈型變化。及洗滌ニヨル恢復狀態(ト)。時間一秒。
- 第二圖 實驗例第十四號、室溫二十八度、「アセチルヒニチン」二萬五千倍液作用、半調律(イ)↓第二次交互脈(ロ)↓四分ノ一調律ニ移行スル像、時間一秒。
- 第三圖 實驗例第十四號、室溫二十八度、「ヒニチン」二萬五千倍液作用、整調律(イ)↓群簇(ロ)↓半調律(ハ)、時間一秒。
- 第四圖 實驗例第三十五號、室溫十八度、「ヒニチン」七千五百倍液ニヨル交互脈經過。時間一秒。

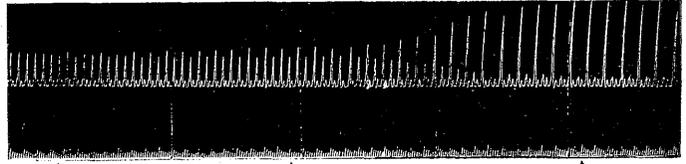
文獻

- 1) Santesson: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 32, S. 367, 1893. 2) Wenckebach: Berlin. Klin. Wochenschrift. Nr. 22, S. 521, 1918.
- 3) W. Frey: Berl. klin. Wochenschrift. Nr. 36, S. 849, u. Nr. 18, S. 417, 1918. 4) Hirschfelder, Arthur D., a. Charles Cervinka: Journ. of Pharmacol. a. exp. therap. Bd. 26, Nr. 1, S. 18, 1925. 5) Waddell, J. A., a. Morris Cohen: Journ. of Laborat. a. clin. mediz. Bd. 9, Nr. 12, S. 812, 1924. (Z. n. Berichte ü. d. gesam. Pharmac. u. Physiol. Bd. 29, S. 942, 1925. 6) de Boer: Archiv f. exp. Patholog. u. Pharmacol. Bd. 94, S. 314, 1922. 7) Drury, A. N., W. N. Horfall a. W. C. Munly: Heart 9, S. 365, 1922. 8) Arrilaga, F., J. Guglielmetti, et C. P. Waldorp: Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 683, 1921. 9) Boekelmann:

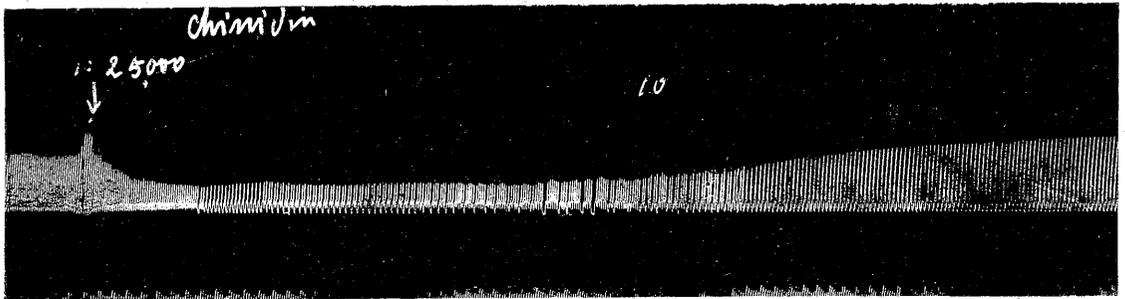
第一圖



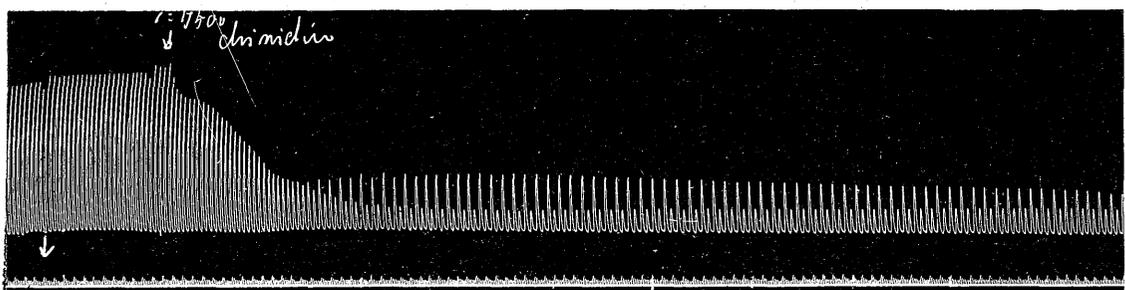
第二圖



第三圖



第四圖



- Pflüger' Archiv: Bd. 198, S. 615, 1923. 10) **K. Junkmann**: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 108, H. 3/4, S. 149, 1925, u. ebenda S. 313, 1925. 11) **Laurence, J. V., Alfred Fridlander u. E. D. Gackson**: Journ. of Pharm. a exp. therap. Bd. 19, Nr. 4, S. 263, 1922.
- 12) **Cohn, Alfred E. a. Robert L. Levy**: Journ. of Pharm. a exp. therap. Bd. 19, S. 259, 1922. 13) **Lewis, Thomas, A. N. Drury, C. C. Iliescu**: a. A. M. Wedd: Heart 9, S. 55, 1921. 14) **Love**: Heart 13, Nr. 1, S. 87, 1926. 15) **Traube**: Berl klin. Wochenschrift: 9, S. 185 u. 221, 1872. 16) **Gaskell**: Philosoph. Trans.: R S. 173, 993, 1883 (z n. de Boer 22). 17) **Engelmann**: Pflüger' Archiv: Bd. 62, S. 543, 1896. 18) **Muskens**: Journ. of Physiol. Bd. 36, S. 104, 1907-1908. 19) **Trendelenburg**: z n. de Boer 22. 20) **Mines**: Journ. of Physiol. Bd. 46, S. 349, 1913. 21) **Hering**: Münch. mediz. Wochrift. 1908, S. 1417. 22) **de Boer**: Zentralblatt f. Physiol. Bd. 30, S. 148, 1915. u. Pflüger' Archiv, Bd. 192, 1921. 23) **Bruno Kisch**: Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 20, S. 483, 1919. 24) **Hofmann**: Pflüger' Archiv, Bd. 84, 130, 1901. 25) **Wenckebach**: Zeitschrift f. klin. Mediz. 44, H. 3 u. 4, 1901(z. n. de Boer 22). 26) **E. Koch**: Pflüger' Archiv, Bd. 181, S. 106, 1920. 27) **Wenckebach**: z. n. de Boer 22. 28) **O. Adler**: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 56, S. 234, 1907. 29) **de Boer**: Pflüger' Archiv, Bd. 187, S. 283, 1921. 30) **W. Straub**: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 45, S. 346, 1901. 31) **Burno Kisch**: ebenba Bd. 108, S. 149, 1923. 32) **de Boer**: Zeitschrift f. d. gesam. exp. Mediz. Bd. 26, S. 112, 1922. 33) **H. Straub**: Münch. klin. Wochenschrift, Nr. 24, S. 643, 1918. 34) **Pezzi, C. e A. Clerc**: Malatt. del Coure, Jg. 5, Nr. 11, S. 313, 1921. (z n. Berichte ü. d. gesam. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 11, S. 446, 1922. 35) **Simon u. Eulenberg**: Arciv f. Anatom. u. Physiol. S. 423, 1865. 36) **Overlach**: Centralblatt f. inneren Mediz. Mr. 33, a, 1901. 37) **Lewis, A. M. Wedd a. C. C. Iliescu**: Journ. of Physiol. Bd. 56, Nr. 1/2, S. 7, 1922. 38) **Clerc, A. et P. -N. Deschamps**: Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. Bd. 87, Nr. 27, S. 662, 1922. (z. n. Berichte ü. d. gesam. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 17, S. 200 1923). 39) **Clerc, A. et P. -N. Deschamps**: Archiv internat. de Phamakody. et de therap. Bd. 27, H. 3/4, S. 213, 1923. 40) **白鳥文雄**: 日本藥物學雜誌、第一卷、三二頁、大正十四年。 41) **Mc Ckeen Cattel a. Helen Cattel**: Journ. of Pharm. a. exp. therap. Vol. 27, S. 260, 1926. 42) **Friedrich Pels Leusden**: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 112, H. 3/4, S. 224, 1926. 43) **Schtschepotjew**: Heffter' Handbuch d. exp. Pharm. Bd. II, 1 Hälfte, S. 61, 1920. 44) **村島**: 東北醫學雜誌、第五卷、四百頁、大正十年。 45) **Hesse**: Annalen der Chemie, Bd. 205, S. 317. 46) **D. R. P.** 134370.