

金澤醫科大學藥物學教室

(石坂教授指導)

「ヒニン」「ヒニヂン」並ニ其「アセチール 體ノ實驗的心臟フリンメルン」並ニ期 外收縮ニ對スル抑制作用ニ就テノ研究

助教授 岡 本 肇

(昭和6年12月20日受附)

本論文ノ要旨ハ既ニ昭和4年7月10日第3回日本藥理學會ニ於テ發表セリ。

目 次

第一章 緒言及ヒ文獻	(ロ) 實驗成績
第二章 摘出蛙心ノ心室フリンメルン (Kammerfimmern)ニ就テノ實驗	第三章 摘出蛙心ノ心室性期外收縮ニ就テノ 實驗
第一項 一般實驗方法	(イ) 實驗方法
第二項 實驗成績	(ロ) 實驗成績
(イ) 心室フリンメルンニ就テノ實驗	第四章 家兎心臓ノ「フリンメルン」ニ就テノ 實驗
(ロ) 強直性感電氣刺戟ヲ以テ逐時的 ニ檢シタル場合	第一項 實驗方法
第三項 「アセチールヒニヂン」及ビ「アセ チールヒニン」ノ心室フリンメル ン」抑壓作用ニ及ス「カリウム」ノ 影響ニ就テノ實驗	第二項 前房フリンメルン (Vorhof- fimmern)ニ就テノ實驗
(イ) 實驗方法	第三項 心室フリンメルンニ就テノ實驗
	第五章 結 論
	參考文獻

第一章 緒 言

曩ニ余ハ「ヒニン」「ヒニヂン」並ニ其「アセチール體ノ摘出蛙心ニ對スル作用ニ就テノ比較研究ヲ行ヒタルガ、⁽¹⁾ 其後更ニ此等四物質ノ實驗的心臟フリンメルン」並ニ期外收縮ニ對スル抑制作用ニ就テ檢索シタルニ極メテ興味アル結果ヲ得タルヲ以テ茲ニ其成績ノ概略ヲ報告セント欲ス。

文 獻

1918 Wenckebach⁽²⁾ガ初メテ「ヒニン」ガ恒久性不整脈(Arhythmia perpetua)ノアルモノニ鎮靜の効果アリト報ジ、次デ Frey⁽³⁾ガ此ノ爲メニハ「ヒニン」ヨリモ其ノ立體的異性體ナル「ヒニヂン」ノ遙ニ有効ナルヲ發表シテ以來、此兩アルカロイド」ノ心房フリンメルン」ニ對スル抑制の効果ニ就テ發表セラレタル業績ハ實驗的ニモ臨床的ニモ甚ダ多數ニノボ

リー々枚擧ニ違ナキ程ナリ。

然レドモ「アセチールヒニン」及ビ「アセチールヒニヂン」ノ「フリンメルン」ニ對スル作用ニ
就テハ未ダ報告セラレタルモノナシ。

「ヒニン」及ビ「ヒニヂン」ノ「フリンメルン」ニ對スル作用ニ就テノ重ナル研究報告ニ就テ
見ルニ：

Hecht u. Rothberger⁽⁴⁾ハ哺乳動物ノ右心耳ヲ電氣的ニ刺戟シ、實驗的ニ「フリンメル
ン」又ハ「フラッテルン」ヲ惹起セシメ、之ニ「ヒニン」ヲ靜脈内ニ注射スレバ「フリンメル
ン」ノ抑壓セララルル事ヲ認メ、次デ Hofmann⁽⁵⁾ハ「ランゲンドルフ氏法ニ依ツテ保生セ
シメタル温血動物ノ心臟ニ對スル「ヒニヂン」ノ影響ヲ檢シ、「ヒニヂン」ニヨリテ前房ノ收
縮ハ著シク減弱スルモ、心搏數ノ減少ハ著シカラズ、特ニ心臟ノ興奮性ノ減退ヲ招來スル
結果最強ノ強直性電氣刺戟ヲ以テスルモ最早前房ヲシテ「フリンメルン」ニ陥ラシメ得ザル
ニ至ル事ヲ實證セリ。

Arrillaga⁽⁶⁾モ亦犬ニ就テ少量ノ「ヒニン」又ハ「ヒニヂン」ノ靜脈内注射ニヨツテ前房フ
リンメルンヲ惹起セシメ難クナル事ヲ實驗シ、而モ此ノ際「ヒニヂン」ハ「ヒニン」ヨリモ
有効ナリト云ヘリ。

Boeckelmann⁽⁷⁾モ亦最近摘出家兎心臟ニ就テ「ヒニヂン」ノ作用ヲ精査シ、(1)「ヒニヂ
ン」0.01%ノ「リングル」-「ロツク液」ヲ灌流セシムル時ハ心臟ノ電氣的刺戟ニ對スル感受
性ノ減退ヲ來シ、最強電流ヲ以テスルモ「フリンメルン」ヲ惹起セシメ得ザルニ至ル事、(2)
「ヒニヂン」液ノ灌流ニヨツテ後續性フリンメルン又ハ持續的電氣刺戟ニ因ル「フリンメル
ン」ノ抑壓セララルル事ヲ實驗報告セリ。又 Grand u. Jlieuscu⁽⁸⁾ハ「ヒニヂン」、「ヒニン」、
「チンコニン」、「チンコニヂン」ノ前房フリンメルンニ對スル臨床的効果ヲ比較研究シ、
此等ノ作用ハ大體ニ於テ其軌ヲ一ツニスルモ、就中有効ナルハ「ヒニヂン」ニシテ、次デ
「チンコニヂン」、「チンコニン」、「ヒニン」ノ順ナリト云ヘリ。

然レドモ他方 Cohn u. Levy⁽⁹⁾ハ前房フリンメルンヲ惹起セシムル感電電氣刺戟ハ
「ヒニヂン」ノ投與ニヨリテ多數ノ實驗例中半數迄ハ全ク變化ヲ受ケズ、他ノ半數ニ於テ唯
輕度ノ向上ヲ來スニ止マル事ヲ實驗シ、「ヒニヂン」ノ治療的効果ノ不確實ナルベキヲ主張
セリ。

實際臨床上「フリンメルン」患者ニ對シ「ヒニヂン」療法ヲ行フモ必ずシモ常ニ満足ナル成
果ヲ收メ得ルモノニ非ザル事ハ從來屢々經驗セラレタル處ニシテ、一般ニ恒久性不整脈
ノ發病シテヨリ長期間ヲ經過セルモノニ對シテハ「ヒニヂン」ハ効果少キモ、發病後短時
日ナルモノニ對シテハ有効ニシテ、現今多數臨床上ノ經驗ニヨレバ恒久性不整脈患者ノ
約半數ハ「ヒニヂン」療法ニヨリテ正規ノ心搏動状態ニ復歸セシメ得ルモノナリト云フ。

(⁽¹⁾ Wenckebach u. Winterberg S. 501 ; (⁽¹¹⁾ de Boer S. 137 參照) 因ニ恒久性不整脈ハ
持續性不整脈ノ約40--50%ノ多數ヲ占ムルト云フ。 (⁽¹¹⁾ de Boer S. 118 ; (⁽²⁰⁾ 山田 S. 257
參照)

第二章 摘出蛙心ノ心室「フリンメルン」 (Kammerflimmern)ニ就テノ實驗

第一項 一般實驗方法

比較的大ナル青蛙(體重30瓦前後, 雌雄共用)ノ心臟ヲ「すたらうぶ=ふうれる法」ニ依リテ温室内ニ懸垂シ, 酸素ヲ絶ヘズ温室底ノ「リングル液池」ヨリ泡沫トシテ通ジ, 心運動ヲ槓桿ニヨリテ煤紙上ニ描記セシム。營養リングル液トシテハ食鹽 0.65%, 鹽化カルシウム 0.02%, 鹽化加里 0.02%, 重曹 0.01%組成ノモノヲ用ヒ, 「カニューレ」内ハ常ニ 0.5 瓦ノ「リングル液」ヲ以テ充シタリ。

「フリンメルン」ハ Haberlandt (10) ノ研究ニ鑑ミ心室基底部ノ房室間境界部ヨリ僅ニ心室側ニ偏シタル部位(即チ此部ハ心室中最モ刺激ニ鋭敏ニシテ而モ自働中樞ノ潜在スルト倣サルル所謂房室漏斗狀部—Atrioventricular Trichter—心室側組織ニ該當ス)ニ強直性感電氣刺激ヲ與フル事ニヨリテ之ヲ惹起セシメタリ。(強直性感電氣刺激ニヨル心臟特ニ蛙心ノ蠕動様運動 Herzperistaltik 或ハ纖維様揺擲ト吾人ガ所謂心臟フリンメルン) Herzflimmern ト稱スルモノトノ異同ニ關シテハ尙議論ノ存スル處ナルモ, (11) 余ノ實驗ニ於テ以下單ニ「フリンメルン」ト稱スルモノハ總テ強直性感電氣刺激ニヨツテ實驗的ニ惹起セシムル心室又ハ前房ノ「フリンメルン」様ノ運動ヲ意味スルモノトス。

刺激電導子ハ尖端ノ銳キニ失セザル 纖細ナル白金電極ヨリナリ, 之ヲ心臟カニューレノ穿通スル「コルク栓」ノ邊緣部ニ設ケタル小圓孔ヲ通ジテ温室内ニ挿入シ, 其尖端ヲ前記ノ刺激部位ニ——實驗中ニツノ電極ハ常ニ心室基底部表面ノ一定部位ニ同一間隔ヲ保チテ接觸シ, 電極ト心表面トガ心搏動並ニ攣縮ニ際シテ決シテ隔離セズ, 常ニ相接シ, 刺激中電流ノ不測ニ中絶セラルルガ如キ事ナキ様ニ——接著固定セシム。而シテ上記電極ヲ通ジ作用セシムベキ強直性感電氣流ハ「ヂユ, ポア, レイモン」機狀感應電氣裝置ヲ用ヒ, 毎秒30回ノ電流斷續ヲ行ハシメタリ。刺激強度ハ卷軸距離(以下之ヲ R. A. ト略記シ, 耗ニテ示ス)ヲ以テ現ハセリ。試驗藥物ハ「リングル液」ヲ以テ所望濃度ニ稀釋シ, 其 0.5 瓦ヲ以テ「カニューレ」内容ヲ置換スル事ニヨリテ之ヲ作用セシメタリ。

「ヒニン」及ビ「ヒニチン」ハ「メルク製鹽基」ヲ中性鹽酸鹽トナシタルモノ, 又夫等ノ「アセチル體」ハ本教室ニ於テ合成セル純中性鹽酸鹽ナリ。

因ニ本實驗ハ昭和3年6月—8月ノ室温ノ高キ時期(23—30°C)ニ於テ行ヒタルモノナリ。

第二項 實驗成績

(イ) 心室フリンメルン(持續的強直性感電氣刺激ニ因ル)ニ就テノ實驗

余ハ先ヅ持續的ノ強直性感電氣刺激ヲ以テ心室フリンメルンヲ惹起セシメ, 之ニ對スル各藥物ノ作用ヲ檢シタリ。實驗方法トシテハ一定強度(正常時ニ「フリンメルン」ノ發現ヲ見ル刺激閾ヨリ卷軸距離ヲ20—30耗接近セシメタル刺激強度)ノ刺激ヲ以テ心室ヲ「フリンメルン」状態トシ, 次デ被檢藥液ヲ作用セシムルカ, 又ハ心臟ニ對シ先ヅ所望濃度ノ藥液ヲ作用セシメ, 藥物特有ノ變化(即チ振幅縮小)ノ曲線上ニ現ハレタル際ニ心室ヲ一定強度ノ刺激ヲ以テ持續的ニ刺激セリ。

第一表 A 及ビ B (第一圖 A, B, C 及 D 參照)ハ代表的一實驗例(本例ハ先ヅ藥液ヲ作用セシメ, 次デ刺激ヲ與ヘタルモノナリ)。ヲ示スモノニシテ, 之ニ據ツテ各藥物ノ作用關係ヲ大體知ル事ヲ得ベシ。

即チ下表ニ就テ觀ルニ：

「アセチールヒニジン」ノ15萬倍液ニヨリテハ半分時以内ニシテ既ニ「フリニメルン」ノ緩解ヲ來シ、次デ集積期外收縮 (gehäufte Extrasystole) 心搏疾速 (nomotope Tachycardie) 等ノ脈型ヲ經テ2分時以内ニ完全ニ正規ノ搏動狀態ニ復歸ス(第一圖 A (1) 及ビ (2) 參照).

然ルニ「アセチールヒニン」ノ5萬倍液ニヨリテハ「フリニメルン」ハ何等輕減ノ狀ヲ示サズ、心臓ハ作用5分後ニ至ルモ尙依然トシテ藥液作用前ト同様ノ「フリニメルン」狀態ヲ示スヲ見ル(第一圖 B 參照).

「ヒニジン」ノ3萬倍液ニヨリテハ「フリニメルン」狀態ノ輕減スルヲ見ルモ、而モ尙心運動ハ收縮疾速、集積期外收縮等ノ狀態ニアリテ、心臓ハ遂ニ(作用8分)正規ノ搏動狀態ニ復歸

第一表 A. 實驗3號 青蛙♂, 38瓦, 2/VII, 1928.

正常時 R. A. = $\begin{cases} 100 \dots \text{變化ナシ} \\ 95 \dots \text{集積期外收縮} \\ 90 \dots \text{「フリニメルン」} \\ 65 \dots \text{「フリニメルン」} \end{cases}$					正常時 R. A. = $\begin{cases} 100 \dots \text{變化ナシ} \\ 95 \dots \text{集積期外收縮} \\ 90 \dots \text{「フリニメルン」} \end{cases}$						
時間(分)	刺激ノ持續	心臓ノ反應狀態	心室收縮數 (1/2分)	振幅 (mm.)	備考	時間(分)	刺激ノ持續	心臓ノ反應狀態	心室收縮數 (1/2分)	振幅 (mm.)	備考
I			40	•		II			38	22	
			40	22					38	22	
1	「フリニメルン」 ↓ 集積期外收縮 + 「フリニメルン」		•	18	Acetylchinin → 1:150,000 液作用 → 刺激開始 (R. A. = 65)	1	「フリニメルン」		•	13	Acetylchinin → 1:50,000 液作用 → 刺激開始 (R. A. = 65)
2	心搏疾速 ↓ 整調律		45	29		3	「フリニメルン」	「心搏數ヲ算シ得ズ 「フリニメルン」ノ爲メ	•	•	第一圖 B 參照
			40	24	第一圖 A 參照	5	「フリニメルン」		•	•	
3	「フリニメルン」		40	19		6	集積期外收縮		•	ca. 8	「カニユーレ」内容ヲ15萬倍 Acetylchinin 液ニテ置換
			39	17		7	心搏疾速		46	9	
4	整調律		38	14	→ 洗滌		「フリニメルン」		39	11	
			36	13		8	輕度ノ心搏疾速		32	15	
5	期外收縮		38	27	→ 「フリニメルン」		期外收縮		•	19	
			42	27	→ 「フリニメルン」	9	整調律		31	16	
6	心搏疾速		•	22	→ 「フリニメルン」		「フリニメルン」ト心搏疾速交互ニ來ル		•	•	
			•	•	→ 「フリニメルン」	10	整調律		31	20	→ 刺激中止
7	集積期外收縮		•	•	→ 刺激中止						
			•	•							
8	整調律		40	19							

第 一 表 B.

正 常 時					正 常 時							
R. A. = { 100...變化ナシ } ノ心臓ニ對シ Chinin { 95...集積期外收縮 } 2萬倍液ヲ作用セシメ, { 90...「フリンメルン」 } 14秒後 R. A. = 65ヲ以 テ持續的ニ刺戟ス					R. A. = { 100...變化ナシ } ノ心臓ニ對シ Chinidin { 95...集積期外收縮 } ノ 3萬倍液ヲ作用セシ { 90...「フリンメルン」 } メ, 16秒後 R. A. = 65 テ以テ持續的ニ刺戟ス							
時 間 (分)	刺 戟 ノ 持 續	心 臓 ノ 反 應 狀 態	心 室 收 縮 數 (1/2分)	振 幅 (mm.)	備 考	時 間 (分)	刺 戟 ノ 持 續	心 臓 ノ 反 應 狀 態	心 室 收 縮 數 (1/2分)	振 幅 (mm.)	備 考	
III			38	21	Chinin 1:20,000 →液作用 →刺戟開始 (R. A. = 65)	IV			38	17	Chinidin →1:30,000液作用 →刺戟開始 (R. A. = 65)	
1	■	「フリンメルン」 ↓	心 搏 數 ヲ 算 シ 得 ズ	.	第 一 圖 C 參 照	1	■	「フリンメルン」 ↓ 高度ノ收縮疾速	心 搏 數 ヲ 算 シ 得 ズ	12	第 一 圖 D 參 照	
3		「フリンメルン」 ↓		.		2		輕度ノ「フリン メルン」又ハ集 積期外收縮				
4		集積期外收縮群 簇様脈型ヲ呈ス ↓		ca. 6			3			收縮疾速 + 集積期外收縮		
5		高度收縮疾速時 々(集積)期外收 縮等ヲ來ス ↓		ca. 6.5			4			收縮疾速 群簇 ↓		ca. 11 ca. 11
6		整 調 律	38	9	→刺戟中止	8		43 43	ca. 14 ca. 14			

スルニ至ラズ。(第一圖 C 参照)

「ヒニン」ノ 2 萬倍液ノ場合ニアリテモ亦, 心運動ハ高度ノ收縮疾速, 集積期外收縮ノ状態ヲ持續スルノミ, 前記「ヒニデン」ノ場合ニ於ケルヨリモ抑制的効果稍微弱ナルヲ見ル。(第一圖 D (1) 及ビ (2) 参照)

(ロ) 強直性電氣的刺戟ヲ以テ逐次的ニ檢シタル場合

本實驗ニ於テハ先ヅ心室ノ強直性感電電氣刺戟ニ因ル初効果(輕度ノ收縮疾速又ハ期外收縮)並ニ「フリンメルン」發現ニ對スル刺戟閾ヲ定メ, 次デ「カニューレ」内容ヲ被檢藥液ニテ置換シ, 時々刺戟ヲ試ミ, 此兩刺戟閾ノ變化如何ヲ逐次的ニ檢索セリ。即チ換言スレバ強直性感電電氣刺戟ニ對スル心室ノ感受性ガ藥液作用ニヨリテ如何ニ影響セラルルヤヲ檢シタリ。

而シテ實驗結果ノ可及的正確ヲ期セムガ爲メ, 常ニ前回ノ試驗刺戟ノ後續作用(振幅増大, 搏數増加)ノ消去スルヲ待チテ次回ノ試驗刺戟ヲ與フル様努メタリ。

實驗ハ「アセチールヒニデン」ト「アセチールヒニン」トノ二物質ニ就テ行ヒタリ。

第二表 A, B 及ビ C, 及ビ其ノ他多數ノ實驗成績ニ就テ見ルニ:

「アセチールヒニン」ノ 5 萬倍液ハ殆ド全ク無効ニシテ, 藥液ノ適用後數分ヲ經ルモ刺戟ニ對スル心臓ノ感受性ニ殆ド何等ノ變異ヲモ來サズ。其ノ 2—2.5 萬倍液ニテハ作用直後ヨ

第二表 A. 實驗12號 青蛙37瓦♀, 室溫29°C, 13/VII, 1928.

時間 (分)	R. A. (mm.)	心臓ノ反應狀態	備 考	時間 (分)	R. A. (mm.)	心臓ノ反應狀態	備 考
I	100 95	變化ナシ(正常) 「フリニメルン」	→Acetylchinin 1: 100,000 液作用	II	90 85	單一期外收縮 「フリニメルン」	→Acetylchinin 1: 150,000 液作用
1	95	正 常		1	85	「フリニメルン」	
2	85 70	正 常 殆ト正常		2	80	集積期外收縮	
3	50	搏數増加		3	80	集積期外收縮	
4	20 0	收縮疾速 收縮疾速		4	80 70	正 常 正 常	
5	50	「フリニメルン」		5	50	期外收縮 搏數僅ニ増加	
6	70 60	搏數僅ニ増加 「フリニメルン」		6	10	單一期外收縮	
⋮	⋮	⋮		7	80 60	正 常 正 常	
100 90 85	正 常 輕度ノ搏數増加 「フリニメルン」	數回洗滌		8	0	輕度ノ收縮疾速 振幅増大	

第二表 B. 實驗13號 青蛙34瓦♀, 室溫28°C, 21/VII, 1928.

時間 (分)	R. A. (mm.)	心臓ノ反應狀態	備 考	時間 (分)	R. A. (mm.)	心臓ノ反應狀態	備 考
I	90 85 75	正常(異常ナシ) 期外收縮 「フリニメルン」	→Acetylchinin 1: 50,000液作用	II	85 80 70	正 常 期外收縮 「フリニメルン」	→Acetylchinin 1: 20,000液作用
1	85	正 常		1	80 75	正 常 單一期外收縮	
2	80	集積期外收縮		2	70	集積期外收縮	
3	85	正 常		4	75	期外收縮	
5	75 80	「フリニメルン」 期外收縮		6	75	〃	
7	80	〃		7	70	〃	
9	50 30	「フリニメルン」 「フリニメルン」		8	75 50	〃 收縮疾速	
10	80 85	期外收縮 正 常		10	75	期外收縮	
⋮	⋮	⋮		11	50	收縮疾速	
85 75 70	單一期外收縮 集積期外收縮 「フリニメルン」	數回洗滌		12	80 20	正 常 收縮疾速	

第 二 表 C. 實驗16號 青蛙35瓦♂, 室溫28.5°C, 24/VII, 1928.

時間 (分)	R. A. (mm.)	心臟ノ反應狀態	備 考	時間 (分)	R. A. (mm.)	心臟ノ反應狀態	備 考
I	90 85 80	期外收縮 「フリンメルン」 「フリンメルン」	Acetylchinin 1:100,000 液作用	II	100 90 85	正 常 期外收縮 「フリンメルン」	Acetylchinin 1:25,000液作用
1	.	.		1	85	收縮疾速	
2	85 80	正常(異常ナシ) 僅ニ搏數増加ス		2	80	集積期外收縮	
3	80	正 常		3	80	收縮疾速	
4	80	正 常		4	80	〃	
5	70	期外收縮		5	.	.	
6	50	輕度ノ收縮疾速		6	80	〃	
7	60	搏數僅ニ増加		7	50 85	「フリンメルン」 正 常	
8	50 0	收縮疾速 收縮疾速		8	80	收縮疾速	

リ感受性ノ著シキ減退ヲ來シ, 作用7—8分後ニハ最強度ノ刺戟(R. A. = 0)ヲ與フルモ單ニ輕度ノ振幅増大, 搏數増加ヲ來スノミニテ, 最早「フリンメルン」ノ發現ヲ見ザルニ至ル。

「アセチールヒニヂン」ニアリテハ其ノ効果極メテ強大ニシテ, 其ノ30萬倍ノ稀薄液ニヨリテモ尙刺戟ニ對スル心室ノ感受性ノ減退ヲ來シ, 20—15萬倍液ニテハ感受性ノ減退ハ更ニ迅速且顯著ニシテ作用6—7分後ニハ既ニ最強度ノ刺戟ヲ以テスルモ最早「フリンメルン」ヲ惹起セシメ得ザルニ至ル。

5萬倍液ノ時ハ作用3分後ニテ既ニ最大刺戟ヲ與フルモ心運動ニ何等ノ變異ヲ來サズ, 心臟ハ依然トシテ正規ノ搏動ヲ續行ス。

而シテ一般ニ「アセチールヒニヂン」ノ20萬倍液ニヨル刺戟閾ノ高上度ハ「アセチールヒニン」ノ2萬倍液ノソレニ相當スルヲ見タリ。即チ「アセチールヒニヂン」ノ感電氣刺戟効果ニ對スル抑制能力ハ「アセチールヒニン」ヨリモ10倍強大ナリト云ヒ得ベシ。

〔附〕 第三圖A及ビBニ於テ「アセチールヒニン」ノ3萬倍液ニヨル振幅ノ縮小度*ハ「アセチールヒニヂン」ノ15萬倍液ノソレヨリモ著シク大ナルニ拘ラズ, 其ノ「フリンメルン」ニ對スル抑制度ハ反ツテ「アセチールヒニヂン」ノ場合ヨリモ著シク微弱ナルハ特ニ注目ニ値スル所見ニシテ, 此ノ事實ハ明ニ「アセチールヒニヂン」ガ「フリンメルン」抑壓劑トシテ遙ニ「アセチールヒニン」ニ優ル物質ナル事ヲ示スモノナリ。

* * * * *

以上ノ實驗ニヨツテ摘出蛙心ノ心室フリンメルンニ對シテハ「アセチールヒニヂン」ハ極

メテ強大ナル抑制作用ヲ呈スルモノナル事及ビ「ヒニヂン」, 「ヒニン」, 「アセチールヒニン」ノ三者ハ其作用大體大同小異ニシテ(實驗誤差ヲ考慮スル時ハ此三物質ノ作用ノ差異程度ハ之ヲ明確ニ指示シ難キモ, 「ヒニヂン」ハ「ヒニン」ヨリモ, 「ヒニン」ハ「アセチールヒニン」ヨリモ作用僅ニ強キ感アリ) イヅレモ「アセチールヒニヂン」ニ比スレバ遙ニ微弱ナル事ヲ實證シ得タルガ, 茲ニ特記スベキハ余ガ囊ニ此等四物質ノ心臓作用ヲ「カリウム」トノ協同作用上ヨリ比較觀察シテ得タル結果ナリトス⁽¹²⁾.

第三表 A.

Substanzen	KCl-Gehalt der Ringerlösung in%			
	0.01	0.02	0.03	0.04
Acetylchinidin	L. oder A. (1:75,000)	stets A. (1:300,000)	stets A. (1:1,000,000)	stets A. (1:4,000,000)
Chinidin	S. oder L.	L. oder A. (1:25,000)	stets A. (1:150,000)	stets A. (1:450,000)
Chinin	nur S.	L.	L. oder A. (1:25,000)	stets A. (1:150,000)
Acetylchinin	nur S.	S. oder L.	S. oder L.	meist L. selten A. (1:50,000)

註. A. = 交互脈〔Alternansverlauf.〕括弧内ハ交互脈ヲ發生スル限界濃度.

S. = 脈竇性徐脈〔Sinusbradykardie〕

L. = 竇房間並ニ房室間分離〔Leitungsstörung in Form sinoaurikulärer oder atrioventrikulärer Art.〕

「リンゲル液組成」: NaCl 0.65%, CaCl₂ 0.02%, NaHCO₃ 0.01%.

即チ第三表 A ハ此等四物質ノ心臓作用並ニ「カリウム」トノ協同作用ヲ總括(詳細ナル「プロトコル」ハ後日發表ノ豫定)セルモノニシテ, 此表ヨリシテ直ニ看取セラルル事ハ「ヒニヂン」ト「ヒニン」ノ間ニ存在スル作用機轉ノ差異ナリトス, 即チ「ヒニヂン」ニ依リテ正常リンゲル液(「カリウム」0.02%)ニテモ交互脈ノ現出スル事アルモ, 「ヒニン」ハ決シテ交互脈ヲ現ハサズ唯特別ニ「リンゲル液」ノ「カリウム」量ヲ増ス事ニ依ツテノミ交互脈ヲ現出セシム. 此ノ事實即チ交互脈ヲ惹起セシムル事「ヒニン」ハ難ク「ヒニヂン」ハ容易ナル所以ノモノハ「ヒニヂン」ハ心臓ノ上方部ヨリモ比較的強ク末梢部位ヲ侵碍セシムル傾向ノ著シキガ爲メニシテ, 反對ニ「ヒニン」ニアリテハ此ノ傾向比較的弱ク寧ろ其ノ心臓ニ對スル麻痺作用ハ稍普遍的ニシテ單ニ末梢ノミニ止マラズ同時ニ上心部位ニモ及ブガ爲メナリ. 而シテ「ヒニン」「ヒニヂン」ノ有スル此ノ作用上ノ特徴ハ各「アセチール體」ニ於テ更ニ一層擴大鮮明ニセラレタルガ如キ觀ヲ呈ス. 即チ「ヒニヂン」ノ特徴愈著明ナルハ「アセチールヒニヂン」ニシテ極メテ容易ニ交互脈ヲ惹起セシム, 之ニ反シテ「アセチールヒニン」ニアリテハ「ヒニン」ノ特徴一層強調セラレ「リンゲル液中」ノ「カリウム」ヲ著増スルモ交互脈ヲ出現セシムル事殆ド不可能ナリ. 要之心臓ノ末梢部ヲ侵碍スルノ傾向最モ著シキハ「アセチールヒニヂン」ニシテ「ヒニヂン」ハ

遙ニ劣リ次ニ「ヒニン」ノ順ニシテ、此傾向ノ最微弱ナルモノハ「アセチールヒニン」ナリ。

註。交互脈ハ心室組織ノ一部分ガ脈竇部ヨリノ刺戟ニ對シ交互的ニ反應セザル時⁽¹²⁾、房室間分離(又ハ心室收縮脱漏)ハ房室界部以下心室側全體ノ竇部刺戟ニ對シ反應セザルトキニ、又竇房間分離ハ竇房界部以下ノ心組織ガ竇部刺戟ニ反應セザルトキニ發生シ、脈竇性徐脈ハ竇部刺戟發生ノ障礙ニヨリテ發生スルモノナルガ故ニ、脈竇性徐脈(又ハ竇房間分離)ヲ惹起スル場合ヨリモ、房室間分離(又ハ心室收縮脱漏)ヲ惹起スル場合ノ方が、更ニ又房室間分離ヲ惹起スル場合ヨリモ、交互脈ヲ惹起スル場合ノ方が藥物ノ心臟ニ對スル障礙作用ノ末梢的ナルハ自明ノ理ナリ。

以上ノ四物質特ニ兩アセチール體ノ如キ夫々最顯著ナル作用ノ特異性ヲ有スル物質ヲ臨床ニ應用スル時ハ其期待セラルル効果モ亦從ツテ夫々特異ニシテ自ラ別アルベキハ容易ニ之ヲ推シ得ル處ナリ。

一般ニ「ヒナルカロイド」ハ何レモ心臟特ニ其末梢部位ニ對シテ麻痺的作用ヲ有スル事ハ其前房フリニメルン」ニ對シ抑壓的效果ヲ呈スル上ニ極メテ重要ナル役割ヲ演ズルモノト考フルヲ得ン、果シテ然ラバ心臟ノ末梢部ニ對スル侵襲性ノ特ニ著明ナルト然ラザルトハ自ラ其効果ニ優劣ノ分カルル主因ヲナス事モ亦推斷シ得ベキナリ。即チ

(1) 期外收縮ノ種類ノ如何ニヨツテ「ヒニン」(「アセチールヒニン」)ト「ヒニジン」(「アセチールヒニジン」)トノ効果ニ差異アルベキ事、即チ心室性並ニ房室性期外收縮(Ventrikuläre-und Atrioventriuläre Extrasystole)ノ如ク異所刺戟ノ下心部ニ發生スルモノニ對シテハ「ヒニン」ヨリモ末梢部侵襲傾向ノ大ナル「ヒニジン」ガ有効ナルベク、更ニ最大ナル効果ノモノハ「アセチールヒニジン」ナリ。

反對ニ脈竇性期外收縮(Sinusextrasystole)ノ如ク異所刺戟ノ上心部ニ發生スルモノニ對シテハ「ヒニジン」ヨリモ末梢部侵襲傾向ノ比較的小ナル「ヒニン」ヲ與フルノ有利ナルベク、從ツテ此場合ハ「アセチールヒニン」ノ最適應症ナリ。

(2) 發作性心臟收縮異常疾速症(paroxysmale Tachykardie)ノ場合ニ於テモ亦同様ニシテ異所刺戟ノ下心部(前房性→房室性→心室性)ニアル場合程「アセチールヒニジン」最モ有効ニ作用シ、「ヒニジン」之ニ次グ、然レドモ彼ノ脈竇部刺戟發生ノ増加ニヨル速脈(paroxysmale Sinustachykadie)ニ對シテハ「ヒニジン」ヨリモ寧ろ「ヒニン」ヲ與フルノ有利ナルベク、而シテ最有利ナルハ「アセチールヒニン」ナルベシ。

(3) 恒久性不整脈ニ對シテハ前房ノ「フリニメルン」ヲ抑壓シ、心房、心室ヲシテ脈竇部ヨリノ正常刺戟ノ配下ニ從屬セシムルノ意味ニ於テ「ヒニン」ヨリモ末梢部侵襲傾向ノ大ナル「ヒニジン」ヲ與フル方が効果大ナルベキモ、更ニ最大ノ効果ヲ期待シ得ベキモノハ「アセチールヒニジン」ナリ。

要之「ヒニジン」ノ適應症ニハ「ヒニジン」ヨリモ「アセチールヒニジン」ノ方が更ニ遙ニ有効ニシテ、「アセチールヒニン」最モ劣ルベシ、反對ニ「ヒニン」ノ適應症ニハ「アセチールヒニン」ハ「ヒニン」ヨリモ更ニ効果大ナルベシ、而シテ最モ劣ルモノハ「アセチールヒニジン」ナラン。(第三表B參照)

第三表 B.

「ヒニン」, 「ヒニヂン」, 「アセチールヒニン」及ビ「アセチールヒニヂン」ノ前房フリンメルン, 期外收縮及ビ發作性心臓收縮異常疾速症ニ對スル抑制的効力ノ推定表.
(但シ十標ノ數ハ藥用量ニ於ケル抑制的効果ノ程度ヲ示ス)

心臓障 物 質	前 房 フリンメルン	期外收縮又ハ心臓收縮疾速症		
		脈 竇 性	前 房 性	心 室 性 (並ニ房室性)
アセチールヒニヂン	卅 !	±	卅 !	卅 !
ヒ ニ ザ ン	卅	+	卅	卅
ヒ ニ ン	+	卅	+	+
アセチールヒニン	+	卅 !	+	±

第四表

物 質	アセチール ヒニヂン	ヒ ニ ザ ン	ヒ ニ ン	アセチール ヒニン
「フリンメルン抑壓作用ノ比」	10	1	1	1
毒作用(縮幅作用)ノ比	5	1	2	5
「フリンメルン抑壓作用 毒作用」	2	1	1/2	1/5

註 1) 毒作用ハ振幅縮小ヲ來ス限界濃度ヲ以テ比較セリ.

2) 「ヒニン」「ヒニヂン」及ビ「アセチールヒニン」ノ「フリンメルン抑壓作用」ハ同一ニシテ,
「アセチールヒニヂン」ハ之ヨリモ10倍強大ナリト做シタリ.

因ニ第四表ハ前記四物質ニ就テ其等ノ心臓ニ對スル毒作用(振幅ノ縮小ヲ來ス限界濃度ヲ以テ比較ス)ト心室フリンメルンニ對スル抑壓作用(「アセチールヒニヂン」ハ「ヒニン」又ハ「ヒニヂン」ヨリモ10倍強大ナリト看做ス)トノ比ヲ求メタルモノニシテ——固ヨリ此ノ結果ヲ以テ直ニ實地臨床上ノ場合ヲ律シ能ハザルモ——之ニヨツテ大體「フリンメルン」抑壓劑トシテ最優秀ナルモノハ「アセチールヒニヂン」ニシテ, 「ヒニヂン」ハ之ニ亞ギ, 「ヒニン」ハ「ヒニヂン」ニ劣リ, 「アセチールヒニン」ハ最劣モノナル事ヲ推察スルニ難カラズ。(第一圖 A, B, C, D 及ビ第三圖 A, B ヨリ直ニ此結果ヲ誘導シ得ベシ.)

第二項 「アセチールヒニヂン」及ビ「アセチールヒニン」ノ心室フリンメルン抑制作用ニ及ボス「カリウム」ノ影響ニ就テノ實驗

「ヒニン」, 「ヒニヂン」並ニ其「アセチール體」ハ何レモ「カリウム」ト協同的ニ作用シ, 「リンゲル液内」「カリウム」ノ微量増加ニヨツテ此等物質ノ心臓ニ對スル麻痺作用ノ著シキ増強ヲ來スモノナル事ニ就テハ余ノ既ニ實證セル處ナルガ⁽¹²⁾, 余ハ更ニ「フリンメルン」ニ對スル抑制作用ニ就テモ亦カカル協同作用ノ存スルヤ否ヤニ就テ檢索セリ.

文献ヲ案ズルニ1919 Bergmann⁽¹³⁾ハ恒久性不整脈患者ニ對シ「ヒニヂン」-「カリウム」併用療法ナルモノヲ提唱シ、過剰ノ「カリウム」ハ生體ヨリ甚ダ迅速ニ排泄セララルガ故ニ本併用療法ノ實現ハ恐ラク困難ナルベキモ、不整脈ノ再發ヲ避クルノ目的ヲ以テ「ヒニヂン」療法ニ兼ネテ「カリウム」含量多キ食餌(馬鈴薯)ヲ與フルカ又ハ藥物トシテ鹽化加里ヲ投與スル事ノ有利ナルベキヲ推賞セリ。次デ Wiechmann⁽¹⁴⁾ハ摘出蛙心ニ就テ「リンゲル液」ノ「カリウム」量ヲ單獨ニテハ何等心臟ニ障碍作用ヲ呈セザル程度ニ増加セシムル事ニヨリテ「ヒニヂン」ノ心臟ニ對スル麻痺作用ノ著シク增強スル事ヲ實證シ、氏ハ此ノ結果ヲ以テ前記「ベルグマン」ノ説ニ實驗ノ根據ヲ與ヘタルモノナリト云ヘリ。然レドモ Wiechmannハ心臟ニ對スル兩藥物ノ協同性ヲ單ニ麻痺作用ニ就テノミ觀察シタルニ過ギズ、之ヲ以テ直ニ「フリンメルン」ニ對スル抑壓作用モ亦「カリウム」ニヨツテ增強スルト斷ズルハ聊カ早計ノ憾ナシトセズ。

(イ) 實驗方法

實驗裝置ハ第一章第一項ニ於ケルト全ク同様。

本實驗ニ於テハ感電電氣刺戟ノ強度ヲ一定トシ(正常時ニ「フリンメルン」ノ發現ヲ見ル閾値ヨリ卷軸距離ヲ20-30耗接近セシメタル刺戟強度)此ノ刺戟効果ニ對スル「アセチールヒニヂン」又ハ「アセチールヒニン」ノ抑制的作用ガ「リンゲル液」内「カリウム」含量ノ變化ニヨツテ如何ニ影響セララルヤヲ檢シタリ。

「リンゲル液」(NaCl 0.65%, CaCl₂ 0.02%, NaHCO₃ 0.01%)トシテハ鹽化加里 0.02-0.03%ノモノヲ使用セリ。(「リンゲル液」内「カリウム」量ヲ 0.02% ⇔ 0.03%ニ増減セシメタルノミニテハ振幅、心搏數ハモトヨリ、心臟ノ電氣的刺戟ニ對スル感受性ニ何等ノ變化ヲモ來サズ)。

實驗ハ總テ同一心臟標本ニ就テ行ヒタリ。

(ロ) 實驗成績

第五表ニ示ス實驗例ハ正常時ニ於ケル初効果ニ對スル閾値ハ95耗、「フリンメルン」ニ對スル閾値ハ90耗ノ心臟標本ニシテ、適用刺戟強度ハ卷軸距離65耗ノモノナリ。

即チ下表ニ於テ先ヅ「アセチールヒニヂン」ノ場合ニ就テ觀ルニ：

「カリウム」0.02%ノ場合ニハ「アセチールヒニヂン」ノ90萬倍液ハ全ク抑制的作用ヲ呈セザレドモ、其50萬倍液ハ僅ニ抑制的ニ作用シ、15萬倍液ニヨリテハ「フリンメルン」ハ完全ニ抑壓セラレ心臟ハ正規ノ搏動ヲ營ムニ至ルヲ認ム。

然ルニ「カリウム」0.03%ノ場合ニハ「アセチールヒニヂン」ノ150萬倍ノ稀薄液ニヨリテモ尙微ニ抑制的作用ヲ呈シ、之ヨリ濃度大トナルニ從ヒ抑制的效果モ亦次第ニ顯著トナリ、30萬倍液ニテハ「フリンメルン」ハ完全ニ抑壓セラレ心臟ハ正規ノ搏動ヲ營ムニ至ルヲ見ル。

即チ「アセチールヒニヂン」ノ「フリンメルン」抑制作用ハ心臟ニ對シ殆ド無作用ナル微量ノ「カリウム」添加ニヨツテ著シク增強スルヲ知ル。

「アセチールヒニン」ノ場合ニ就テモ亦同様ニシテ(抑制的效果ソレ自體ハ「アセチールヒニヂン」ヨリモ遙ニ微弱ナルモ)「カリウム」0.02%ノ場合ニハ其5萬倍液ニテハ極メテ僅微ノ抑制的效果ヲ呈スルニ過ギザルモ、「カリウム」0.03%トナルヤ15萬倍液ニテモ尙微ニ抑制的効

第 五 表

實驗22號 青蛙39瓦, ♀, 室溫25.5°C, 31/VII, 1928.

「リングル液組成: NaCl 0.65%, CaCl₂0.02%, NaHCO₃0.01%, KCl 0.02-0.03%. 心臓ノ刺戟ニ對スル感受性ハ「カリウム」0.02%ノ場合モ, 0.03%ノ場合モ全ク同様ニシテ R. A. = 100^{mm}. ハ無効, 95^{mm}. ニテ期外收縮, 收縮疾速, 90^{mm}. ニテ「フリンメルン」ヲ來ス. 適用刺戟強度: R. A. = 65^{mm}.

物 質 リングル液 内KCl% 藥液濃度	アセチールヒニヂン		アセチールヒニン	
	0.02	0.03	0.02	0.03
1 : 50,000	•	•	+	++
1 : 150,000	++	++	•	•
1 : 250,000	++	++	-	±
1 : 300,000	++	++	•	•
1 : 500,000	+	++	•	•
1 : 900,000	-	+	•	•
1 : 1,500,000	•	±	•	•
對 照	-	-	-	-

R. A. = 65^{mm}. ノ持續的感電氣刺戟ニ因ル「フリンメルン」ニ對シ
-……全ク抑制的効果ナキモノ(即チ正常リングル液營養ノ場合ト同様ノ「フリンメルン」状態ヲ示ス.
±……「フリンメルン」ノ幾分緩解セルモノ.
+……±ト++トノ中間.
++……收縮疾速ヲ來ス程度ニ抑制セラレタルモノ.
+++……正規ノ搏動ヲ來ス迄ニ抑制セラレタモノ.

摘 要

實驗的心室フリンメルン」ニ對スル「アセチールヒニヂン」及ビ「アセチールヒニン」ノ抑制作用ハ「カリウム」ノ微量添加ニヨリテ增強ス.

果ヲ認メ, 5萬倍液ニテハ收縮疾速ヲ來ス程度ニ迄抑壓セラルルヲ見ル. 即チ「アセチールヒニン」ノ「フリンメルン」抑制作用モ亦「カリウム」添加ニヨリテ增強スルモノナルヲ知ル.

第三章 摘出蛙心ノ心室性期外收縮ニ就テノ實驗

Hecht u. Zweig⁽¹⁵⁾ ハ始メテ發作性ヲ帶ビタル二段脈又ハ三段脈型ノ期外收縮ヲ有スル患者ニ「ヒニン」ヲ應用シ, 良効ヲ收メ得タリト報ジ, 續テ Frey⁽¹⁶⁾ 及ビ v. Bergmann⁽¹³⁾ モ亦「ヒニヂン」ノ投與ニヨリテ期外收縮(前房性並ニ心室性)ノ抑壓セラルルヲ見タリ. 而シテ Boden u. Neukirch⁽¹⁷⁾ ノ經驗ニヨルニ「ヒニヂン」ハ期外收縮(特ニ心室性)及ビ房室性並ニ心室性收縮疾速症ニ對シテハ極メテ有効ニ作用シタルモ, 脈竇性心臓收縮異常疾速症及ビ刺戟傳導障礙ニ對シテハ全然無効ナリシト云フ.

實驗的ノ方面ニ於テハ Pezzi u. Clerc⁽¹⁸⁾ ハ「ヒニン」ノ靜脈内注射ニヨリテ心臓(犬)ノ

電氣的刺戟ニヨル期外收縮發現ニ對スル刺戟閾ノ著シク高上スル事ヲ實證シ、又 Hirschfeld and Charles Cervenka⁽¹⁹⁾ハ龜ノ心臟ニ就テ「ヒニヂン」ノ注射ヲ行ヒタル後ハ心房ニ期外收縮ヲ惹起セシムルニハ正常時ヨリモ遙ニ強大ナル電氣的刺戟ヲ要スルモノナル事ヲ實證セリ。而シテ現今期外收縮ニ對シ「ヒニン」ト「ヒニヂン」トノ何レガ有効ナリヤニ關シテハ尙明確ナラズ、本學山田教授⁽²²⁾ニヨレバ「ヒニン」ニ於テ奏効セザル場合ニ「ヒニ

第六表 「アセチールヒニヂン」ト「アセチールヒニン」トノ心室性期外收縮抑制作用ノ比較

實驗28號 青蛙37瓦, ♂, 室温 27.5°C. 23/VIII, 1928.

時間 (分)	卷軸距離 (mm)	期外收縮	振幅 (mm)	心搏數 (分)	備考	時間 (分)	卷軸距離 (mm)	期外收縮	振幅 (mm)	心搏數 (分)	備考	時間 (分)	卷軸距離 (mm)	期外收縮	振幅 (mm)	心搏數 (分)	備考		
I					對照試驗	III	90 85	+	21	60	→Acetyl- chinidin 1:150,000 液作用	IV	90 85	+	21	60	→Acetyl- chinin 1:30,000 液作用		
1	90 80	+	22	61		2	90 85	+	16	.		2	85	-	9	.			
3	90 85 80	+	18	60		3	80 70	+	17	59		3	85 80	+	8.5	56			
5	90 85	+	17	60		5	70 60	+	19	59		5	85 80	+	8.5	53			
8	90 85	+	17	60		7	60 50	+	20	60		6	80	-	10	.			
10	90 80	+	18	61		10	60	-	16	.		7	80 70	+	11	52			
<p>摘要 期外收縮發現ニ對スル刺戟閾値ハ80-85mm 振幅僅ニ縮小, 搏數ハ不變.</p>						13	60 40	+	16	60		9	80 70	+	11	.		}時々心收縮ノ脱漏アリ	
						15	50	±	17	63		10	80 70	+	12	42			
						17	60	-	17	.		13	80 70	+	19	.			
II	90 85	+	20	60		→Acetyl- chinin 1:150,000 液作用	18	60 50 20	+	18		62	→洗滌	15	90 85	+		19	58
1	85	+	17	.	20		60	+	20	.									
3	90 80	+	16	59	22		70	+	22	.	→"	<p>摘要 刺戟閾ハ僅ニ上昇ス。(10mm) 振幅ハ著シク縮小, 心搏數ハ減少.</p> <p>註. + 單一開放時刺戟ニヨリテ心室性期外收縮ノ發生シタル事ヲ示シ. - 心室擴張期ニ刺戟ヲ與フルトモ期外收縮ヲ發生セザル事ヲ意味ス.</p>							
5	90 85	+	16	59	23		80	+	22	60	→"								
7	90 85	+	15	60	26		90 80	+	21	60	→"								
8	85	+	16	60									
10	90 85	+	20	60	→洗滌		<p>摘要 刺戟閾ハ全ク不變. 輕度ニ縮幅, 搏數ハ不變.</p> <p>摘要 刺戟閾ハ著シク高上ス。(30mm) 搏數ハ不變, 僅ニ縮幅.</p>												

ヂン」ノ投與ニヨリテ極メテ良効ナル奏効ヲ見タル事屢々ナルモ又反對ニ「ヒニン」ニヨリテ奏効シ、「ヒニヂン」ノ投與ノ「ヒニン」ニ及バザリシ例モアリテ、一般ニ一ヲ以テ他ヲ排斥スル事能ハザルモノナリ』ト云フ。

余ハ「ヒニン」並ニ「ヒニヂン」ニ就テノ此等先人ノ業績ニ鑑ミ、「アセチールヒニヂン」ト「アセチールヒニン」トノ二物質ニ就テ、其ノ期外收縮ニ對スル抑制作用ノ有無強弱ヲ檢索セリ。

(イ) 實驗方法

實驗裝置ハ前述「フリニメルン」ノ場合ト全く同様。

心室ノ期外收縮ハ之ヲ單一開放時感電氣刺戟ヲ以テ惹起セシメタリ(「アブレンタル使用」)。

先ヅ正規ノ搏動状態ニアル心臓ニ就テ、其心室擴張期ノ種々ノ時期ニ單一開放時刺戟ヲ與ヘ、以テ正常時ニ於ケル期外收縮發生ニ對スル刺戟閾ヲ測定シ、次テ「カニユーレ」内容ヲ所望濃度ノ藥液ニテ置換シ、時々刺戟ヲ試ミ、期外收縮發現ニ對スル刺戟閾ノ變移スル状態ヲ逐時的ニ檢定セリ。

(ロ) 實驗成績

第六表ニ就テ觀ルニ「アセチールヒニヂン」モ「アセチールヒニン」モ共ニ電氣の刺戟ニヨル期外收縮ノ發現ニ對シ抑制的作用ヲ呈スルモ、此ノ兩者ノ作用力ニ著シキ選庭アルヲ認メ得ベシ、即チ

心室ノ電氣の刺戟ニヨル期外收縮發現ニ對スル刺戟閾ハ「アセチールヒニン」ノ15萬倍液作用ノ場合ニハ全く變移セズ、其3萬倍ノ濃厚液ニヨリテモ僅ニ10耗ノ高上(R. A. ノ接近10耗)ヲ來セルノミ。

然ルニ「アセチールヒニヂン」ニアリテハ其15萬倍ノ稀薄液ニヨリテモ尙30耗ノ高上(R. A. ノ接近30耗)ヲ來シ、其ノ効果「アセチールヒニン」ヨリモ遙ニ強大ナルヲ知ル。

第四章 家兎ノ心臓フリニメルン」ニ就テノ實驗

以上ハ摘出セル蛙心ニ就テノ實驗ナルガ、余ハ更ニ自然位ニ於ケル家兎心臓ノ實驗的フリニメルン」ニ對スル上記四物質ノ影響ニ就テ研究セリ。

第一項 實驗方法

家兎ハ體重2乃至3斤前後ノモノヲ使用セリ。先ヅ家兎ニ「ウレタン」麻醉(體重1斤ニ對シ「ウレタン」約0.8瓦テ皮下ニ投與)ヲ施シ、人工呼吸ノモトニ其胸腔ヲ正中線ニ於テ披キ、創縁ニ重鈎ヲ掛ケ切開口テ可及的大キク左右ニ牽引開大シ心臓面ヲ充分露出セシム。次テ心室ヲ切開シ其ノ切斷端ヲ胸廓創外縁ノ胸間筋ニ縫合固定(心臓ハ全體トシテ上舉セラル)セシメ、以テ前房後壁ニ電導子ヲ接着セシムルニ便ナラシム。次テ頸靜脈内ニ靜脈カニユーレ」ヲ挿入ス。前房ノ運動ハ左又ハ右ノ心耳ヨリ、心室ノ運動ハ左心室尖端ヨリ懸垂法ニヨリテ夫々煤紙ニ同時ニ描記セシメタリ。

「フリニメルン」ハ蛙心ニ於ケルト同様強直性感應電氣刺戟ニヨリテ之ヲ惹起セシメタリ。(21) 而シテ前房ヲ刺戟スルニハ絶縁裝置ノ完全ナル白金電導子ヲ使用シ、其ノ兩極ヲ前房後壁ノ脈竇部ニ近キ部ニ——搏動ニヨリ電極ト前房面トハ決シテ隔離セズ、而モ前房ノ運動ニ何等惡影響ヲ及サザル程度ニ——接着セシメタリ。

心室ノ刺戟ニハ細キ銅線ノ先ニ「セレフィン」ヲ附シタルモノヲ使用シ、該セレフィン」ヲ以テ心室基底
部ヲ挾ミタリ。

藥液ハ總テ1—2%中性鹽酸鹽溶液(0.85%食鹽水)ヲ用ヒ、其ノ1—2ccヲ前記靜脈カニューレ」ヲ通
ジ、頸靜脈内ニ等速度(15秒)ヲ以テ注入セリ。

尙實際心臟ガ高度ノ「フリンメルン」状態ニアルニ拘ラズ、槓桿ノ不銳敏ナルガ爲メ、此ノ状態ノ正眞ニ
煤紙上ニ描出セラレザルノ虞アリシヲ以テ、試験刺戟中ハ管ニ煤紙上ニ於ケル描記曲線ノミナラズ、同時
ニ常ニ心臟ソレ自體ノ運動狀況ヲ肉眼的ニ觀察シ、以テ實驗成績ノ判斷ヲシテ可及的正編ヲ得セシメン

第七表 A. 前房フリンメルン

實驗第7號 家兎♂, 2860瓦, 6/IX, 1928.

時 間 (分)	R. A. (^{mm})	刺戟ニ對スル前 房ノ反應状態	刺戟中止時ニ於ケル				備 考
			前房ノ		心室ノ		
			振 幅 (^{mm})	收 縮 數 (分)	振 幅 (^{mm})	收 縮 數 (分)	
1	130 120 110	異常ナシ 「フリンメルン」 「フリンメルン」	24	240	14	240	→1%Chinin-HCl 1c.c. 注射
	120 110	異常ナシ 高度ノ收縮疾速	24	234	14	234	
2	100 120	「フリンメルン」 「フリンメルン」	24	234	14	234	
3	130 120	異常ナシ 「フリンメルン」	24	234	14	234	
1	110 100	異常ナシ 集積期外收縮	18	228	13	228	→1%Chinidin-HCl, 1c.c. 注射
	110 120	期外收縮 異常ナシ	25	234	12	234	
3	120 110	〃 「フリンメルン」	25	228	12	228	
4	120 110	期外收縮 「フリンメルン」	25	222	13	222	
5	120 130	「フリンメルン」 異常ナシ	24	222	14	222	
1	120 110	異常ナシ 「フリンメルン」	24	216	13	216	→1%Acetylcholin-HCl, 1c.c. 注射
	120 130	「フリンメルン」 異常ナシ	24	204	14	204	
1	120 110	異常ナシ 「フリンメルン」	22	198	13	198	→1%Chinin-HCl, 1c.c. 注射
	120 130	「フリンメルン」 異常ナシ	24	198	13	198	
1	120 110 100	異常ナシ 期外收縮 「フリンメルン」	18	192	12	192	→1%Acetylcholin-HCl, 1c.c. 注射
	110 120 130	「フリンメルン」 「フリンメルン」 異常ナシ	23	193	12	198	

事ヲ期セリ。

第二項 前房フリンメルン(Vorhofflimmern)ニ就テノ實驗

先ヅ家兎ノ靜脈内ニ被檢藥液ノ注射ヲ行ヒ、次デ前房ノ感電電氣刺戟ニ對スル感受性ノ變化狀況ヲ逐次的ニ檢索セルニ、第七表 A, B 及ビ C ニ示スガ如キ結果ヲ得タリ。

即チ上下ノ各表ヲ通覽スルニ：

第七表 B. 前房フリンメルンニ就テノ實驗

實驗第 8 號 家兎♀, 3060瓦, 右心耳及左心室懸垂. 8/IX, 1928.

時 間 (分)	R. A. (mm.)	刺戟ニ對スル前 房ノ反應狀態	刺戟中止時ニ於ケル				備 考
			前房ノ		心室ノ		
			振 幅 (mm.)	收縮 數 (分)	振 幅 (mm.)	收縮 數 (分)	
1	90 80	異常ナシ 「フリンメルン」	25	230	12	230	→1%Acetylcholin-HCl, 2c.c. 注射
	80	期外收縮	22	215	11	215	
	70 80	「フリンメルン」 「フリンメルン」	23	225	11	225	
3	90	異常ナシ	23	225	12	225	→1%Chinin-HCl, 2c.c. 注射
1	.	.	8	225	10	225	
2	80 70	異常ナシ 集積期外收縮	19	215	11	215	
3	80	集積期外收縮	21	.	10	.	
4	80 90	「フリンメルン」 異常ナシ	23	225	11	225	→1%Chinidin-HCl, 2c.c. 注射
1	80 60	異常ナシ 異常ナシ	6	144	10	144	
2	70 50	// 輕度ノ收縮疾速	6	135	11	135	
3	80 70	異常ナシ //	8	.	11	.	
5	70 90	「フリンメルン」 (輕度) 異常ナシ	24	215	11	215	
6	80 70	集積期外收縮 「フリンメルン」	25	215	12	215	
1	80 70	期外收縮 「フリンメルン」	20	214	11	214	→1%Acetylcholin-HCl, 2c.c. 注射
2	80	集積期收縮	22	.	12	.	
3	90 80 70	異常ナシ 集積期外收縮 「フリンメルン」	20	210	11	210	

第七表 C. 前房フリニメルン

實驗第11號 家兔♀, 2820瓦, 17/IX, 1928.

時 間 (分)	R. A. (mm.)	刺戟ニ對スル前 房ノ反應狀態	刺戟中止時ニ於ケル				備 考
			前房ノ		心室ノ		
			振 幅 (mm.)	收 縮 數 (分)	振 幅 (mm.)	收 縮 數 (分)	
1	120	異常ナシ 收縮疾速 「フリニメルン」	11	168	11	168	→1%Chinidin-HCl, 1c.c. 注射
	110						
2	100	期外收縮 收縮疾速	11	162	11	162	
	90						
2	110	異常ナシ 「フリニメルン」	•	•	•	•	
3	110	收縮疾速 異常ナシ	11	162	11	162	
	120						
4	110	收縮疾速 「フリニメルン」	11	168	11	168	
	100						
1	90	異常ナシ "	7	120	9	120	
2	0	"	6	120	9	120	
3	0	"	6	120	9	120	
4	10	"	6	126	9	126	
5	0	"	7	132	9.5	132	
6	0	收縮疾速 異常ナシ	8	144	11	144	
7	100	輕度ノ收縮疾速 「フリニメルン」	8	144	12	144	
9	100	收縮疾速 異常ナシ	9	147	12	144	
11	120	異常ナシ 收縮疾速	10	150	12	150	
12	100	「フリニメルン」 收縮疾速 異常ナシ	11	156	13	156	
	120						
1	120	異常ナシ 僅ニ收縮疾速 「フリニメルン」	10	144	12	144	→1%Chinidin-HCl, 1c.c. 注射
	100						
2	110	期外收縮 收縮疾速	10	144	12	144	
3	110	收縮疾速 期外收縮	11	156	12	156	
	120						
4	120	收縮疾速 "	11	150	13	150	
	110						
100	「フリニメルン」						

「ヒニン」及ビ「アセチールヒニン」ノ1%液1乃至2耗ノ注射ニヨツテハ前房ノ刺戟ニ對スル感受性ニ殆ド變化ヲ來サザルモ、「ヒニヂン」ノ場合ニアリテハ感受性ハ注射直後ヨリ2—3分ニ亘リテ極輕微ニ減退ス。(第五圖參照)

而シテ「アセチールヒニヂン」ニアリテハ其効果極メテ大ニシテ、注射後1分内ニシテ既ニ最強度ノ刺戟ヲ以テスルモ、前房ヲシテ「フリンメルン」トシ得ザルニ至リ、カカル状態ハ約5分間持續シ、次デ漸次正常状態ニ復歸スルヲ認ム。(第四圖參照)

尙余ハ前房ノ所謂後續性フリンメルン「Nachflimmern」ハ1—2%鹽酸アセチールヒニヂン又ハ「ヒニヂン」液0.5—1耗ノ靜脈内注射ニヨリテ直ニ抑壓セララルモノナル事ヲ確メ得タリ。(家兎心臓ニアリテハ蛙心ト異リ後續性フリンメルンノ發生ハ容易ナリ。)

第三項 心室フリンメルンニ就テノ實驗

余ハ更ニ心室フリンメルンニ就テ同様ノ檢索ヲ遂ゲタルニ、1—2%鹽酸アセチールヒニヂン液1—2耗ノ靜脈内注射ヲ行ヒタル後ハ(4—5分間)感電電氣刺戟ニヨル心室フリンメルンノ發現ハ著シク困難トナルモ、持續的電氣刺戟ニヨリテ既ニ心室フリンメルンヲ起シツツアル場合ニハ「アセチールヒニヂン」ヲ靜脈内ニ注射スルモ將又心室内ニ注射スルモ、心室フリンメルンハ依然トシテ續キ、家兎ハ遂ニ死ノ轉歸ヲトルモノナル事ヲ確メ得タリ。

此ノ如ク「アセチールヒニヂン」ガ心室フリンメルンノ發現ニ對シ豫防的効果ヲ示スニ拘ラズ、既ニ心室フリンメルンヲ起シツツアル場合ニ無効ナルハ之蓋シ後者ノ場合ニハ心臓ノ輸血作用ハ完全ニ杜絶セルヲ以テ靜脈内ハモトヨリ、タトヘ藥液ガ直接心室内ニ注入セラレタル場合ト雖モ、藥液ハ單ニ心室又ハ靜脈内ニ停滯シ居ルニ過ギズ、冠狀動脈ヲ經テ心臓各部ノ筋質就中心室筋組織ニ迄侵入スルヲ得ザルガ爲メナラム。

而シテ彼ノ摘出蛙心ニ於ケル心室フリンメルンノ極メテ容易ニ「アセチールヒニヂン」ニヨリテ抑壓セララル所以ノモノハ(第二圖參照)蓋シ「カニューレ内ヨリ心室内ニ侵入シ來レル藥液ガ蛙心ニ特異ノ網狀様淋巴組織ヲ介シテ、直接心室筋質ニ長達作用スル事ヲ得ルガ爲メナルベク、又前房ノ後續性フリンメルンノ「アセチールヒニヂン」ノ注射ニヨリテ容易ニ抑壓セララルハ、之前房フリンメルンノ場合ハ心室フリンメルンノ場合ト異リ心臓ノ輸血作用ハ未ダ全ク停止スルニ至ラズ、從ツテ靜脈内ニ注射セラレタル藥液ガ少量ヅツナリトモ右心室ヨリ肺ヲ經テ左心室ニ入り、更ニ大動脈基部ヨリ冠狀動脈ヲ通ジテ、心臓各部ノ筋質ニ迄侵入シ、充分其ノ抑制的作用ヲ發揮シ得ベキニヨル。

第六章 結 論

既述ノ實驗成績ヨリ結論スル事次ノ如シ：

1. 摘出蛙心(すとらうぶーふうねる法)ニ就テノ實驗

A. 摘出蛙心ノ實驗的心室フリンメルン(心室基底部分ノ強直性感電電氣刺戟ニヨル)ニ對シ「アセチールヒニヂン」ハ極メテ強大ナル抑制作用ヲ呈ス、而シテ「ヒニヂン」、「ヒニ

ン]及ビ「アセチールヒニン」ノ抑制作用ハ大體ニ於テ大同小異ニシテ,「アセチールヒニデン」ニ比スレバ遙ニ微弱ナリ(10對1ノ比).

而シテ此等物質ノ少量ヲ以テ心臟諸機能ノ障碍ヲ比較的輕微ニ止メ,而モヨク心室フリンメルン」ニ對シ抑壓の效果ヲ發揮シ得ル能力ニ就テ,各物質ノ優劣ヲ比較スルトキハ,「アセチールヒニデン」ハ最優秀ニシテ次デ「ヒニデン」ハ「ヒニン」ヨリ優リ,「アセチールヒニン」ハ最モ劣ル.

B. 「カリウム」ト「アセチールヒニデン」又ハ「アセチールヒニン」トハ著シク協同的ニ作用シ,「リングル液内」カリウム」ノ微量増加ニヨリテ此等物質ノ心室フリンメルン」ニ對スル抑壓作用ノ著シキ増強ヲ來ス.

C. 「アセチールヒニデン」ハ「アセチールヒニン」ニ比シ實驗的心室性期外收縮ニ對スル抑制作用遙ニ強シ.

D. 本研究ニヨリ從來見逃サレタル「ヒニデン」ト「ヒニン」ノ心臟ニ對スル作用機轉ノ差異ヲ明確ニシ,

(a) 前房フリンメルン」ニ對シテハ「ヒニン」ヨリモ末梢部侵蝕傾向ノ大ナル「ヒニデン」ヲ與フルハ常ニ有利ナルベキモ,

(b) 期外收縮並ニ發作性心臟收縮異常疾速症ノ場合ニハ稍其ノ趣ヲ異ニシ,之ガ何レノ病型ニ屬スルモノナルカヲ診定シテ,「ヒニン」ト「ヒニデン」トノ適用ヲ劃然區別スルノ必要アリ,一般ニ異所刺戟又ハ自働ノ比較の下心部ニ發生スルモノ(心室性又ハ房室性ノ期外收縮又ハ收縮疾速症)ニ對シテハ「ヒニン」ヨリモ末梢部侵蝕傾向ノ大ナル「ヒニデン」ヲ與フルノ有利ニシテ,反對ニ其ノ上心部ニ發スルモノ(脈管性期外收縮又ハ收縮疾速症)ニ對シテハ「ヒニデン」ヨリモ末梢部侵蝕傾向ノ比較的小ナル「ヒニン」ヲ與フルノ有利ナルベキ事,及ビ

(c) 「ヒニデン」ノ適應症ニ對シテハ「ヒニデン」ヨリモ末梢部侵蝕傾向ノ一層大ナル「アセチールヒニデン」ヲ與フル方ガ遙ニ有効ニシテ,此ノ際「アセチールヒニン」ハ効果極メテ少カルベキ事,反對ニ「ヒニン」ノ適應症ニ對シテハ「アセチールヒニン」ハ「ヒニン」ヨリモ更ニ効果大ナルベク,此ノ場合「アセチールヒニデン」ノ應用ハ却ツテ不適當ナルベキ事,等

ノ推論ニ到達セリ.

2. 家兎心臟ニ就テノ研究

A. 家兎ノ胸腔ヲ人工呼吸ノモトニ開キ,上記諸物質ノ1—2%液1—2坵ヲ靜脈内ニ注射シ,其等ノ實驗の前房フリンメルン」ニ對スル作用ヲ檢シタルニ,

「アセチールヒニデン」ハ特ニ強キ抑制作用ヲ呈シ,「ヒニデン」ハ之ニ亞ギ,「ヒニン」ト「アセチールヒニン」トハ殆ド全ク効果ヲ示サザル事ヲ見タリ.

而シテ所謂前房ノ後續性フリンメルン」ハ極少量ノ「アセチールヒニデン」又ハ「ヒニデン」ノ注射ニヨリテ直ニ之ヲ鎮壓セシメ得.然レドモ持續的感電氣刺戟ニヨリテ既ニ

心室フリンメルン」ヲ起シツツアル心臟ニ對シテハ該藥液ヲ靜脈内又ハ心室内ニ注射スルトモ奏効セズ。之ヲ注入藥液ガ冠狀動脈ヲ經テ心室筋組織ニ迄到達シ得ザルガ爲メナルベシ。

欄筆スルニ當リ恩師石坂教授ノ御指導並ニ本學山田教授ノ御助言ニ對シ心カラナル謝意ヲ表ス。

參 考 文 獻

- 1) 岡本肇, 三浦幸次: 金澤醫科大學十全會雜誌, 第33卷, 第7號, 昭和3年。
- 2) Wenckebach: Berlin. klin. Woch. Nr. 22, S. 521, 1918. Wenckebach u. Winterberg: Unregelmässige Herztätigkeit. Textband. 1927.
- 3) W. Frey: Berl. klin. Woch. Nr. 36, S. 849 und Nr. 18, S. 417, 1918.
- 4) Hecht u. Rothberger: Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. Bd. 7, S. 138, 1919.
- 5) F. B. Hofmann: Zeitschr. f. Biol. Bd. 71, S. 47.
- 6) Arrillaga, Guglielmetti: Cpt. rend. des seances de sos. de biol. Bd. 86, Nr. 7, S. 407, 1922.
- 7) Boeckelmann: Pflüger' Archiv: Bd. 198, S. 615, 1923.
- 8) Grand, R. T. u. C. c. Ilieuseu: Heart, Bd. 9, Nr. 4, S. 289, 1922.
- 9) Cohn u. Levy: Journ. of pharmacol. u. experim. therap. Bd. 19, Nr. 4, 1922.
- 10) Haberlandt: Zeitschr. f. Biol. Bd. 61, S. 1; Bd. 63, S. 305; Bd. 65, S. 225.
- 11) de Boer: Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns. Ergebnisse der Physiologie XXI. Bd., Abt. 1. 1923. Vgl. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, VII/I. Blut-Zirkulation, erster Teil. Herz, S. 663.
- 12) H. Okamoto: Studien über die Entstehung von Herzalternans bei Vergiftung mit Chinaalkaloide. * Japanese journ. of medical sciences, IV. Pharmacology Vol. IV, Nr. 2. 1930. 第二十八北陸醫學會會誌, 昭和3年10月28日。
- 13) G. v. Bergmann: Münch. med. Wochen. Jg. 66, 1919, Nr. 26, S. 1.
- 14) E. Wiechmann: Klin. Wochenschr. Jg. 1. 1922, Nr. 34, S. 1683.
- 15) Hecht u. Zweig: Wien. klin. Woch. 1917, Jg. 30, Nr. 6. S. 167.
- 16) W. Frey: Berl. klin. Woch. 1918, Jg. 35, Nr. 36, S. 849.
- 17) Boden u. Neukirch: Dtsch. Archiv f. klin. Mediz. 136, 181, 1921.
- 18) Pezzi, C. e. A. Clerc: Malatt. del cuore Jg. 5, Nr. 11, S. 313, 1921. (zit. n. Berichte über d. gesam. Physiol. u. Pharmak. Bd. 11, S. 446, 1922).
- 19) Hirschfeld, A. D. and Charles Cervenka: Journ. of Pharmacology und experim. Therap. Bd. 26, Nr. 1, S. 18, 1925.
- 20) 山田詩郎著: 心臟機能不整ノ診斷並ニ治療, 第1版, 昭和2年。
- 21) Rothberger u. Winterberg: Pflüger'Archiv. Bd. 160, S. 42, 1915, v. II. Winterberg: Pflüger'Archiv. Bd. 117, S. 223.

附 圖 說 明

第一圖 摘出蛙心ノ心室フリンメルン」ニ就テノ實驗。

- A (1)及(2). 十五萬倍「アセチールヒニヂン」液作用。
- B. 五萬倍「アセチールヒニン」液作用。
- C. 三萬倍「ヒニヂン」液作用。
- D. (1)及ビ(2)二萬倍「ヒニン」液作用。

第二圖 「フリンメルン」ヲ起シツツアル心室ニ對スル「アセチールヒニゲン」ノ作用。

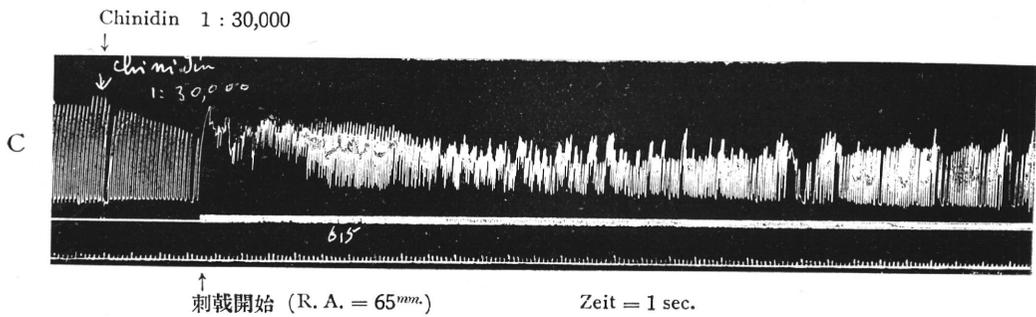
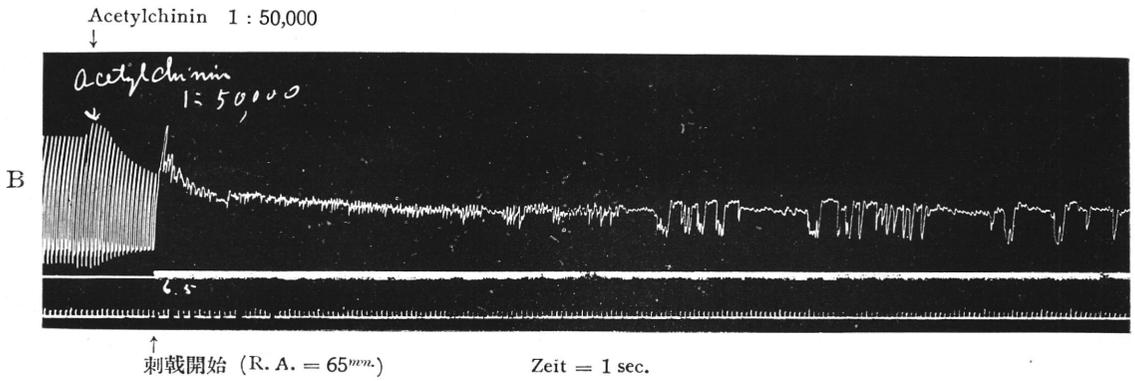
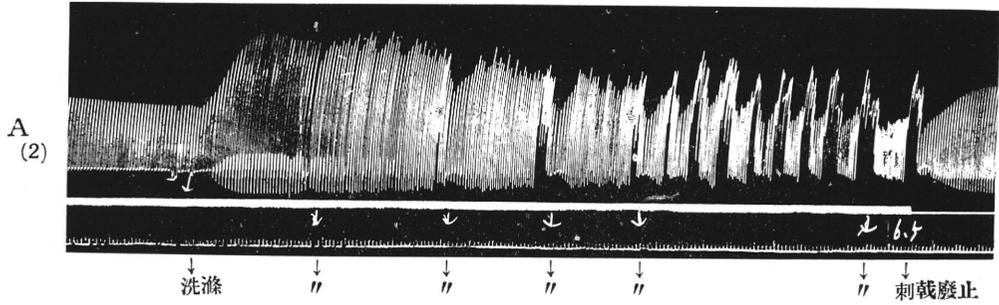
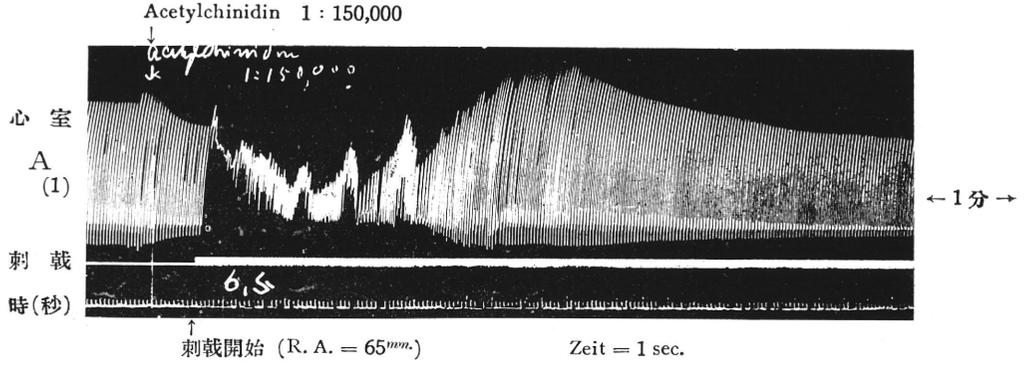
第三圖 「アセチールヒニン」ト「アセチールヒニゲン」トノ「フリンメルン」抑制作用ノ比較、特ニ
振幅ノ變化ニ注意。

第四圖 家兎ノ前房「フリンメルン」ニ對スル「アセチールヒニゲン」ノ作用。

第五圖 家兎ノ前房「フリンメルン」ニ對スル「ヒニゲン」ノ作用。

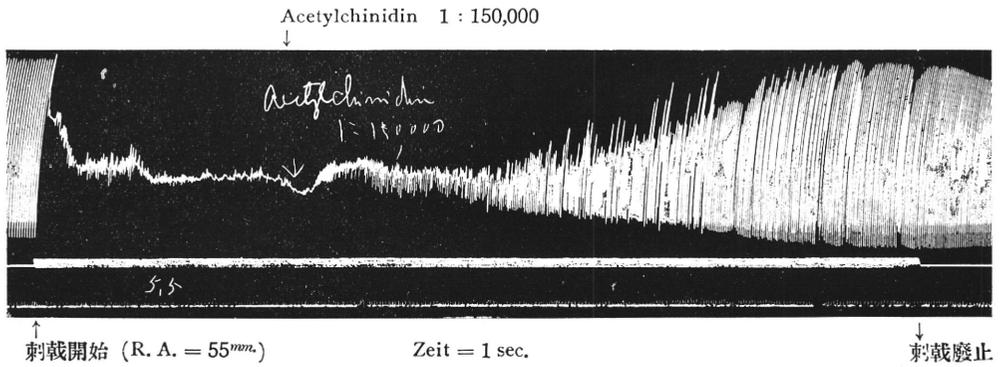
岡本論文附圖

第一圖

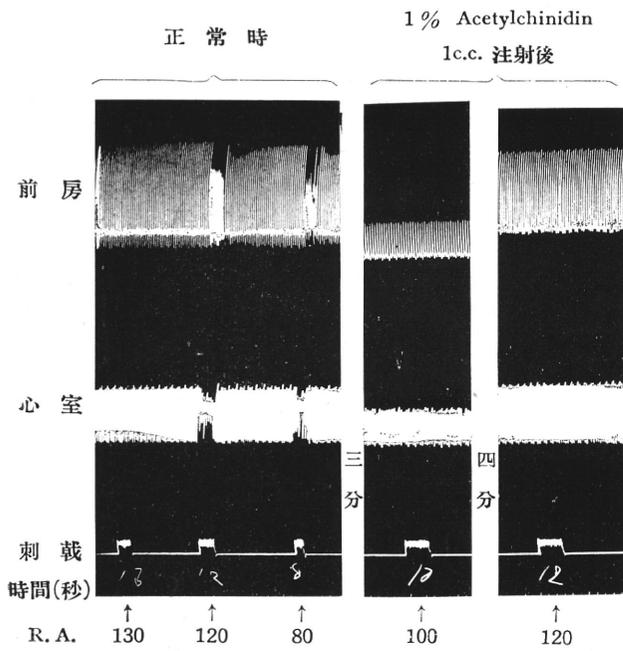


岡本論文附圖

第二圖



第四圖



第五圖

