

【昭和13年1月27日受附】

薬物の協同作用に関する研究

千葉医科大学薬理学教室(主任教授 林玄之助博士)

長 島 三 郎

目 次

第1章 緒 言	第5項 ヒロカルピンに依るヒスタミン とアセチルヒョリンの併用に 及ぼす影響
第2章 実験方法並に実験材料	第6項 フイゾスチグミンとアセチル ヒョリンの併用に就て
第1項 実験方法	第7項 フイゾスチグミンに依るヒスタ ミンとアセチルヒョリンの併 用に及ぼす影響
第2項 ヒスタミンに就て	第8項 ヤネルゲンに依るヒスタミンと アセチルヒョリンの併用に及 ぼす影響
第3章 Bayer u. Wense 及び余等の実験の 根源を爲せる蛭脊筋肉に依るフイゾ スチグミンのアセチルヒョリンに 對する相乗作用に就ての文獻的考察	第9項 ニコチンに依るヒスタミンとア セチルヒョリンの併用に及ぼ す影響
第4章 実験成績	第10項 バリウムに依るヒスタミンとア セチルヒョリンの併用に及ぼ す影響
第1項 アセチルヒョリンの單獨作用	第5章 總括並に結論
第2項 ヒスタミンに依るアセチルヒョ リン作用の影響	主 要 文 獻
第3項 アドレナリンに依るヒスタミンと アセチルヒョリンの併用に及ぼ す影響	
第4項 アトロピンに依るヒスタミンとア セチルヒョリンの併用に及ぼす 影響	

第 1 章 緒 言

薬物の協同作用なる現象は、薬理学上並に臨床上意義あり興味ある問題にして、幾多先人の既に注目研究せし所なり。協同作用に於て薬效の相類似する薬物を併用する時、其の薬效は單に相加に過ぎざることあり、然れども時に其の薬效は各薬物の薬效より著しく大なることあり、斯の如き場合を従来薬效の相乗と稱せらる。

1910年 Bürgi と其の學徒は家兎を試験動物として諸種の麻醉劑及び利尿劑を併用し、其の實驗より Bürgi 氏法則なるものを提唱せしより、薬物の協同作用に関する研究盛となれり。Bürgi 氏法則とは2種又は2種以上の類似薬を併用する時、是等の薬物の侵襲點同一ならば、其の働は單に各薬物作用の和に過ぎざれども、若し其の侵襲點を異にせんか其の結果は常に相加作用に止まらず更に強大となり相乗作用を

呈すると謂ふにあり。Kochmann は魚類及び赤蛙に就き、Issekutz は青蛙に就きて、共に Bürgi 同様麻酔剤に關する此の種の實驗を再試し、Fühner u. Greb は溶血性物質を併用して血球の溶血反應の状態を窺ひ、Zorn は蛙の坐骨神經に就きコカイン等の局所麻酔剤とカリウム塩類との併用實驗を行ひ、是等の實驗成績を Bürgi 氏法則に照合せるに、該法則は必ずしも總ての場合に適合するものに非ずして多くの例外の存することを看破せり。其の他藥物の併用に依る相乗作用に關する文獻は一々是を擧げて數ふるに遑あらず、今其の主なるものを擧ぐれば、夙に Braun に據って唱導せられたる局所麻酔を行ふに際して、局所麻酔剤にアドレナリンを加ふることの有利なることなり、是は Esch に依ってアドレナリンが局所の血管を收縮せしむることに依り局所麻酔剤の吸收を遲滯せしめ、之を以て永く局所に作用せしむるの利益ある外、アドレナリンと局所麻酔剤の併用に於ては、藥物各自の作用をして強甚ならしむるの事實あるに因すると述べられたり。Läwen は蛙下肢血管に就き、コカインはアドレナリンの血管收縮作用を助長することを認め、次では是等の混合溶液を滲潤麻酔法に従ひ、人體皮内に注射して蛙に於ける實驗成績の臨床的にも適用せられ得ることを明かにせり。別に Fröhlich u. Loewi は血管、瞳孔、膀胱等の實驗に於てアドレナリンとコカインは相乘關係あることを認めたり。而してアドレナリンとコカインの相乗作用は其の毒性も亦大となることより中毒を起し、本邦に於て訴訟に及べるが如き悲しむべき事件を見たり。

Fühner は 1912 年より 1920 年に亘りて廣く研鑽し特にヒスタミンとアセチルヒョリンとの間に相乗作用あるを認め藥理學上多大の貢獻を爲せり。1936 年 G. Bayer u. T. Wense が蛙の筋肉標本に於てヒスタミンに依ってアセチルヒョリンの作用が增強せらるゝと述べたるは最も嶄新の報告なり。最近の顯著なる藥理學研究の進展はヒスタミン及びアセチルヒョリンの兩物質をして、共に動物組織中に存する血管擴張物質にして、或は廣き意味のホルモンとも稱するに到れり。然るに Bayer u. Wense の如く此の二物質間に相乗作用ありと確認したる者は未だ之無く實に兩氏は前人未踏の地を開きたりと云ふべし。

上述の諸點より本實驗は藥理學上興味ある知見にして吾人の注目する所なり。余が本文に於て述ぶる實驗を企圖せし所以のものは Bayer u. Wense の實驗を再検討し、更に進んでヒスタミンに依るアセチルヒョリンの作用增強が植物神經毒、筋肉毒等に依って如何に影響せらるゝやを闡明せんが爲なり。

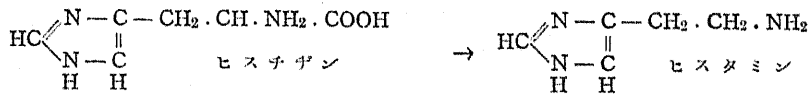
第 2 章 實驗方法並に實驗材料

第 1 項 實 驗 方 法

中等大の血吸ひ蛭 (*Hirudo nipponica*) の口吸盤と後吸盤を切斷し、其の中間部を 2 乃至 3 片となし、脊部筋肉のみを残し、内臓器は腹側部と共に除去す。其の脊部筋肉の一片を 20 ccm の蛙リンゲル液を盛れるガラス圓筒内にセルフインに連れて懸垂し、ヘーゲルを介して筋の收縮をキモグラフィオンの煤煙紙上に描記せしむ。實驗に使用せし藥物はヒスタミン (Grübler), アセチルヒョリン (Roche), アドレナリン, ギネルゲン, アトロピン, フィンスタグミン, ヒロカルピン, ニコチン, バリウムなり。

第 2 項 ヒ ス タ ミ ン に 就 て

β -Imidazolyäthylamin 即ちヒスタミンは α -Amino- β -Imidazolypropionsäure 即ちヒスタダンの側鎖に於ける炭酸基脱に依り生成せらる。



ヒスタミンは1907年 Windaus u. Vogt に依り初めて合成的に生成せられ、其の後 Ackermann はヒスチジンに或る種の菌類或は細菌を作用せしめて是れを取り出す事に成功せり。他方 Barger & Dale 及び Kutscher は殆ど同時に麥角より是を分離せしが、之は無論穀物中の蛋白質よりアミノ酸を生じ是に菌が作用してヒスタミンを生成せしものと理解せらるべきものなり。Berthelot & Bertrand は腸カタル患者の腸内容より一種特有の菌を發見し、之を *Bacillus aminophilus intestinalis* と命名せしが、此の菌はヒスチジンをヒスタミンに変化せしむる強大なる力を有せり、此の事は先きに Barger & Dale がヒスタミンを腸壁中に發見し、又 Mutsch 及び Holmes が糞便中に是を證明せし事實を裏書きせり。又 Koch は尿中に是を發見せり、Brien に従へば細菌中ヒスチジンよりヒスタミンを生成するものは30種以上にも及ぶと謂ふ、嘗て Abel 等に依って唱導せられたる脳下垂体後葉の最有効成分は全然ヒスタミンに外ならずと謂ふ見解は、其の後諸家に依り論争せられたる所なれども、最近の傾向特に Trendelenburg の研究に依りて、少なくとも新鮮なる脳下垂体中にはヒスタミンは之を缺如すといふにあるが如し。又火傷、熱傷の死因及び諸症状は、局所蛋白質の異常分解により生じたる毒性物質が吸収せらるるに依り誘起せらるる中毒現象なることは現今殆ど疑ふ者なきに至れるも、其の毒性物質の本態に關しては未だ之を完全に究明したる者なし、只 Riel は火傷時の症状とヒスタミン中毒の症状との類似點より火傷時の毒性物質はヒスタミン類似の物質ならんと考へ、近時此の見解に賛する者あり。

ヒスタミンの作用に關して初めて系統的に研究したるは Dale & Laidlaw (1910年) にして、同氏等の研究の結果に依ればヒスタミンは一般に平滑筋に作用して、其の緊張を亢進せしめ收縮を起すものにして、其の程度は動物の種類及び器管に依りて甚しき差異あり、子宮筋及び氣管支筋は特に著しき收縮を來すものなり血管、腸管、脾臓等の平滑筋も興奮せらるるも膀胱或は虹彩の筋は影響せらるることなく心筋は僅に興奮せらる。Jäger は子宮收縮作用を人体に應用して皮下注射に依りて強き陣痛を起すことに成功せしも、不快なるアナフィラキシー様の副作用を起すことに依り、又 Kehrer は痙攣、呼吸停止、或は人事不省等の不快なる作用を惹起するを見、何れも臨床的應用を斷念せり。ヒスタミンと自律神経との關係は是れを大別すれば、Dale & Laidlaw 或は Richard 等の如く主として平滑筋自身に作用するも又中樞にも多少の作用を及ぼすと信ずるもの、Bähr u. Pick の如く副交感神経系の興奮を起すと考ふる者及び Spor, Schenk 等の如く交感神経麻痺作用を有すと稱するものと3種あり、何れも其の據る所あるものの如し。然れども近時第三説即ちヒスタミンが交感神経麻痺作用を有すとの所説に對しては殊に學者間の賛成するもの漸く多きを加へ、Frank, Müller 等の如きも或る程度まで此の説を信じ居るものの如し。

第 3 章 Bayer u. Wense 及び余等の實驗の根源を爲

せる蛙脊筋肉に依るフィズスチグミンのアセチール

ヒヨリンに對する相乗作用に就ての文献的考察

Fühner (1918年) は毒物の協同作用を検せし際に、フィズスチグミンを前處置せる蛙脊筋標本に於てアセチールヒヨリンは著しき作用増強を起すことを認め、同様のフィズスチグミン前處置なるに拘はらずヒヨリン及びヒヨリンムスカリンは全く作用に影響を及さざるか、又は輕度には増強されるのみなることを實驗せり。又同氏は蛙の胃を用ひて前記の實驗の如くフィズスチグミンを前處置してアセチールヒヨリン、ヒヨ

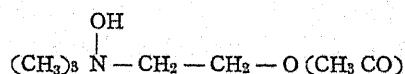
リン、ヒヨリナムスカリンの作用を検してアセチルヒヨリンは著しく作用増強せらるることあり、又輕度のことあり、影響なきことあり、ヒヨリン及びヒヨリナムスカリンは全く影響を受けずと述べ、蛭脊筋標本に於けるフィズスチグミンのアセチルヒヨリンに對する相乗作用は特異なるものと謂へり。斯の如き蛭脊筋標本によるフィズスチグミンとアセチルヒヨリン相乗的關係を Minz (1933 年) はアセチルヒヨリンの他にヒヨリン、ヒスタミン、バプトン、アデニール酸、アドレナリン、チロキシン等の如き臓器中に含有せられる物質の存在の際に於ても、アセチルヒヨリンの證明に役立つことを述べ以てアセチルヒヨリンの證明法に推舉せり。

從來アセチルヒヨリンの生物學的證明法として用ひられたるストラウプ氏蛙心臓、二十日鼠腸管、家兎小腸、猫の血壓、猫の神經を除去したる腓腸筋、フィズスチグミンの前處置したる摘出家兎心臓、フィズスチグミン液中に於ける蛙直腹筋等に比すれば本蛭脊筋標本のフィズスチグミン前處置せるものが最もアセチルヒヨリンに對して鋭敏なるものなり。Fühner に依って觀察せられたる此のフィズスチグミンとアセチルヒヨリンの相乗的關係は他面に於て又フィズスチグミンの生物學的證明法としても應用せられるに至れり。從來フィズスチグミンの證明法には化學的及び生物學的兩種のものあり。Gadamer に據れば化學的方法にては 0.5 mg のフィズスチグミンを證明し得るに過ぎず、生物學的方法にても本相乗反應に依らざる猫の結膜にフィズスチグミンを滴下して瞳孔縮小を検する方法にては 0.005 乃至 0.01 mg のフィズスチグミンを證明し得るのみなり、然るに本相乗作用に依る場合に於ては 0.0001 mg のフィズスチグミンを證明し得べしと云へり。然らば如何なる理に依ってフィズスチグミンがアセチルヒヨリンに對して、作用を増強せしむるやと云ふ問題に關しては内外の文献を涉獵するに、Minz の記載が吾人に教示する所大なり、即ち組織及び血液中にはアセチルヒヨリンを破壊するエステラーゼが存在し、此のエステラーゼに依ればアセチルヒヨリンは既に數秒にして破壊せらる。此のエステラーゼの作用を抑制せんが爲には前以てフィズスチグミンを加ふべきなりと謂ふ(Loewi, Navarti, Engelhardt u. Loewi, Martthes, Plattner u. Hintner u. a.)。此の先進諸家の説に依れば、フィズスチグミンがアセチルヒヨリンの鹼化することを抑制することに依って、アセチルヒヨリンの作用が強盛されるに至るなりと爲す、以て Minz は本相乗作用はエステラーゼの作用のフィズスチグミンに依る抑制に基くと結論せり。

第 4 章 實 驗 成 績

第 1 項 アセチルヒヨリン單獨作用

アセチルヒヨリンはヒヨリンの醋酸エステルにして次の構造を有す。



ヒヨリンの醋酸エステルは u. Baeyer (1867 年) に依って合成的に作られ、Hunt & Taveau (1906 年) が強き藥理的作用を有することを発見したり、之れアセチルヒヨリンの生理的意義の最初の論及なり。最近に於てアセチルヒヨリンは動物組織に存在し神經の作用に重大なる役割を演ずることを知れり。又本物質は横紋筋の收縮にも影響を及ぼし (Riesser 1931 年)、或は活動中なる摘出心臓に於て検出せられたる Vagusstoff は、藥理學的にアセチルヒヨリンと區別し難く、少くも兩者は化學的に非常に近似せるものなり (Loewi 1926 年)、尙動物實驗にてアセチルヒヨリンの末梢血管の擴張に依る血壓降下の顯著なるを確認せり。

滑平筋に對するアセチルヒヨリンの作用は摘出胃及び腸管に非常なる稀薄濃度に於て緊張の上昇を來すものにしてアセチルヒヨリンの證明に家兎小腸が使用せらる、子宮に對しては腸管に於ける如く鋭

敏ならず。冷血動物に於ては Fühner が蛭脊筋及び蛙の胃に於ける實驗を以て嚆矢となす (1918 年)、蛭脊筋標本に於てはフィンスチグミン前處置なきときは、高濃度に於て初めて弱き收縮作用を起す。

余の實驗に依れば 20 ccm の蛙リングル液を盛れるガラス圓筒内に 0.01% アセチールヒヨリン 2 ccm を加ふるにより初めて弱き收縮作用を呈せり (第 1 圖参照)。

故に余の實驗に於ては、アセチールヒヨリン單獨作用の蛭脊筋標本に對する最小有效量は 0.01% 2 ccm (Bad 20 ccm) なり。

第 2 項 ヒスタミンに依るアセチールヒヨリン作用の影響

Bayer u. Wense が蛭脊筋標本に於てヒスタミンに依ってアセチールヒヨリンの作用が強盛されることを認めたるは 1936 年にして吾人の最も記憶に新たなる事なり。ヒスタミン及びアセチールヒヨリンは、共に動物組織に證明せられ一様に血管擴張作用あるにより Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe なる問題として今や藥理學上新局面を開きんとするの觀あり、藥理學上新局面を齎らしつゝある此の兩物質ヒスタミンとアセチールヒヨリンが蛭筋標本に於て藥物の相乗作用を呈するは、今後の藥理學上將又臨床に貢獻する所大なるものあるべし。

Bayer u. Wense が本知見に達せし過程を尋ねれば、先に兩氏が單細胞動物に於けるホルモンの證明に就て研究せし際に、鞋蟲に於けるアセチールヒヨリン及びヒヨリンは鞋蟲に於て證明せられ、鞋蟲に於けるエステラーゼはアセチールヒヨリンを破壊することを認め、此のエステラーゼの作用は蛋白分解產物に依って影響せらるるならんことに想を致せり。而して兩氏の炯眼が蛋白分解產物中ヒスタミンに向けられしなり (1936 年)。

吾人は Bayer u. Wense 以前に於て蛭筋標本に及ぼすヒスタミンの影響を觀察せしは、僅に Minz (1932 年) の報告を得るに過ぎず、Bayer u. Wense 及び余等の行へる實驗と Minz のそれと背馳する所は、Minz はヒスタミンとアセチールヒヨリンの關係をフィンスチグミン前處置を行ひたる蛭脊筋標本に於て觀察したることなり。Bayer u. Wense の實驗に於けるヒスタミンの濃度は 0.1% 1 ccm (Bad 10 ccm) にして、Minz の觀察も亦ヒスタミン 0.1% の濃度に於て爲されたり。

余は前述の兩實驗に基き、本實驗に於ては終始ヒスタミンの濃度は 0.1% 2 ccm (Bad 20 ccm) を用ひたり、但し余はヒスタミン濃度 0.2% のものをも對照試驗として觀察したり。ヒスタミン 0.1% 及び 0.2% の單獨作用に於ては筋收縮に影響を及ぼさず、ヒスタミン前處置後 15 分にしてアセチールヒヨリンの作用を検せり。0.1% ヒスタミン前處置せるときのアセチールヒヨリンの最小有效量は 0.008% 2 ccm なり (第 2 圖参照)。而してヒスタミン 0.2% の前處置に於てはアセチールヒヨリンの最小有效量は 0.005% となれり。

第 3 項 アドレナリンに依るヒスタミンとアセチールヒヨリンの併用に及ぼす影響

アドレナリンが冷血動物の滑平筋に及ぼす作用は、消化管を用ひて實驗されしもの多く、其の成績に至りては或は興奮すと云ひ或は抑制するゝと述べ歸一する所なし、蛙の食道に就きて Boruttau, Bottazzi & Costanzi, Beck, Carlson, Luckhardt, Bercovitz 等は生体に於ても摘出に於ても抑制的に作用すと。Gruber は之に反し稀薄溶液にて亢進するを認め、Dixon は蛙の胃に就きて副腎抽出物質は緊張上昇を來すと述べ、Oliver & Schäfer は又副腎抽出液が蛙腓腸筋及び犬の前膊筋に作用して攣縮波を大にすと唱へ、Bottazzi & Costanzi は魚の胃及び腸に於てはアドレナリンが興奮的に作用することを認めたり。アドレナリンとヒスタミンとの併用に關しては其の業績夥多なりと雖も、各々説を異にして其の真相を捕

捉し難し。Handovsky u. Pick は蛙の血管に就てアドレナリンの收縮作用はヒスタミンに依って抑制せられると謂ひ、Baehr u. Pick は又モルモットの肺臓還流試験に於てアドレナリンはヒスタミンと拮抗的に作用するを看たり。Schenk に據れば人の皮下にヒスタミンを注射してアドレナリンの血管收縮作用を消失すれども、肝臓に於けるアドレナリン解糖作用はヒスタミンによって抑制せられず、此の際は反って増強すと、Börner はヒスタミンはアドレナリンと共同的に作用すと謂へり。蛭筋肉標本を用ひてのアドレナリンの實驗は、Gaskell 及び Stross はリンゲル液中に於ても、フィジスチグミン前處置に於ても、蛭脊筋は筋緊張に變化を及ぼさずと述べたるに、Minz は蛭の内臓器を除去せざる筋肉標本に於て、アドレナリンの單獨作用は 1:50000 の濃度に於ては作用を呈せざるも、1:10000 の高濃度に於ては著しき自發的運動の強盛を認めたり。

余の實驗に於ては蛭脊筋を 20 ccm のリンゲル液中に一定時間置きたる後、先づアドレナリンを加へ後 15 分にしてヒスタミンを注加し、それより尙 15 分後にアセチルヒョリンの作用を検したるが、1/1,000 アドレナリン 0.5 ccm に於て稍々輕度の緊張増加を認め、それに依つて 0.1% ヒスタミン 2 ccm は作用を受けず、0.008% アセチルヒョリン 2 ccm に於て輕度に緊張上昇せり (第 3 圖参照)。

1/1,000 アドレナリン 1 ccm に依つて中等度の緊張の増加を認め、0.1% ヒスタミン 2 ccm に於ては作用を認めず、0.008% アセチルヒョリン 2 ccm に於て輕度に緊張上昇せり (第 4 圖参照)。

第 4 項 アトロピンに依るヒスタミンとアセチルヒョリンの併用に及ぼす影響

アトロピンが副交感神經末梢を麻痺するは既知の事實なるも、滑平筋に對する作用に至りては尙未だ研究の餘地あるべし。Franz, Kurdinowski, Langley & Anderson はアトロピンを生体子宮に於て觀察し、靜脈内注射に依り影響を認めずと謂ひ、原は同様生体子宮に於て影響なきか又は自發運動を抑制すと述べ、Kehrer は小量に於て運動亢進し大量に於て緊張下降すと云へり。杉本はモルモットの摘出子宮に於てアトロピンにより興奮作用を認め、小量にても大量にても麻痺作用を見ざりき。Magnus は猫の摘出腸管に於ける實驗に就て、アトロピンは小量に於て腸管運動を亢進し、中等量に於て徐々に運動制止を示し、大量に於ては神經及び筋肉を全く麻痺せしむと云ひ、Kress も亦之と類似の成績を得たり。以上は温血動物に對する作用なれどもアトロピンの冷血動物の滑平筋に對する作用の文獻を求むれば、Dixon 及び Schultz は蛙の胃に就きてアトロピンは抑制することを認め、Dixon は之を筋自己の麻痺に歸し、Schultz は神經作用によると云ふ。近藤はアトロピンは蛙の摘出食道及び腸管に對して稍々大量に於て緊張上昇し後緊張の下降するを見、興奮作用に次で麻痺作用を現はすと述べ、Minz は蛭脊筋標本に就きてアトロピンの高濃度 1:2000 乃至 1:20000 に於て屢々稍々收縮的に作用し、其の作用はフィジスチグミン前處置せる時には輕度に強盛されると云ふ。

余の實驗に於ては 1% アトロピン 2 ccm を加へることに依り、早きは 2 分後より極く輕度の自發的運動を起し之に 15 分後 0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふれば振幅の大きさは益々増加を示すも、0.008% アセチルヒョリン 2 ccm に於ては作用を認めず (第 5 圖參照)。

アトロピン 2% 2 ccm に於ては自發的運動を起し振幅の大きさも 1% アトロピンを用ひし場合より著しく大となり、0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふることに依つて收縮數は益々増加し

ヒスタミンの亢奮性を高めるが如きも、0.008% アセチルヒョリン 2 ccm にては反って振幅は小となる (第 6 圖参照)。

第 5 項 ビロカルピンに依るヒスタミンとアセチルヒョリンの併用に及ぼす影響

ビロカルピンが副交感神経末梢を刺激して滑平筋に對して、自發的運動の催進乃至強直性收縮を起すは周知の事に屬するも、吾人は精細に觀察すれば臓器により著しく強弱あるを知る。例へば Magnus は猫腸管にて、Kress は家兎腸管にて、Kehrer、杉本、岡本等は摘出子宮に於て容易に強き興奮乃至強直性收縮を起すと述べたるに、Waddell、郷原等は摘出腔及び喇叭管に就きて單に輕度の興奮状態を認めたるに過ぎず、之に反して Cushny は猫の摘出子宮にて抑制すと反對事實を認め、冷血動物の實驗としては、近藤は蛙に就きて食道には興奮的に作用するも腸管には抑制すと述べたり。

余の實驗に於てはビロカルピンの高濃度 3% 2 ccm に於て 2 乃至 3 分にして著明なる緊張上昇、自發的運動の誘起、收縮數増加を來し 15 分後 0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふるも變化を及ぼさず、其の後 15 分 0.008% アセチルヒョリン 2 ccm にて輕度の緊張上昇を認む。1% ビロカルピン 2 ccm にては 3 乃至 4 分にて自發的運動を起し、0.5% ビロカルピン 2 ccm にては 6 乃至 7 分にして自發的運動現れ 15 分後 0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふるに至れば振幅は漸次小となり收縮數も減少す、ヒスタミン注入後 15 分後の 0.008% アセチルヒョリン 2 ccm にては輕度の緊張の上昇と收縮數の増加を認む (第 7 圖参照)。

第 6 項 フィズスチグミンとアセチルヒョリンの併用に就て

フィズスチグミンとアセチルヒョリンとの間に相乗作用あることは Führer に依って確認せられ、爾來本關係が一面に於てフィズスチグミンの證明法として、又他面に於てアセチルヒョリンの證明法として、最も優れるものなることは余が本文に於て既に述べたるが如し。

余はヒスタミンがアセチルヒョリンに對して相乗關係ある事に立脚して本實驗を行へるものなるが、ヒスタミンとアセチルヒョリンの關係はフィズスチグミンとアセチルヒョリンとの關係と如何なる程度に懸隔あるかを知るも又價值あるべきことと考へ、フィズスチグミン前處置のアセチルヒョリンの作用を検せり。余の實驗に依れば先づヒスタミンに依って相乗作用を起すべき最小有效量はフィズスチグミンの驚異すべき微量 0.000001% 2 ccm にて緊張上昇せり。次に 0.001% フィズスチグミン 2 ccm を蛙リングル液中に懸垂せる蛙脊筋に前處置せる場合のアセチルヒョリンに依って筋緊張を起すべき最小有效量を求めれば實に 0.000002% 2 ccm なり。

第 7 項 フィズスチグミンに依るヒスタミンとアセチルヒョリンの併用に及ぼす影響

フィズスチグミンは凡ての滑平筋纖維に分布する副交感神経末梢の興奮性を昂むる作用あり。之が爲に腸に於ては蠕動亢進及び緊張性の上昇を來す。其の他脾臓、膀胱、子宮に於ても運動は亢進せらる。冷血動物の滑平筋に就て Dixon & Ransom に據ればフィズスチグミンの稀薄溶液は蛙の胃の自發的運動亢進と緊張上昇を來し、高濃度に於ては運動は抑制せらる。

余の實驗に依れば1% フィゾスチグミン2 ccm によつて自發的運動起り、緊張上昇し收縮數の増加を來し、フィゾスチグミンを加へて6分頃より緊張は漸次下降を示し收縮數も減少す、たゞ自發的運動は残る、此の状態は0.1% ヒスタミン2 ccm を加ふることにより影響されず、0.008% アセチルヒョリン2 ccm を加ふれば直ちに著明なる緊張上昇を來し容易に緊張の下降を示さず、自發的運動は消失し強直性收縮の状態にあり(第8圖参照)。

フィゾスチグミンの濃度を漸次稀薄ならしめ0.0001% 2 ccm に於てはもはや自發的運動も緊張の増加も認められず、15分後0.1% ヒスタミン2 ccm を加ふことに依り此の状態に影響なく、其の後15分に0.008% アセチルヒョリン2 ccm を加ふれば直ちに中等度の緊張上昇を起す(第9圖参照)。

更にフィゾスチグミンの濃度を稀薄ならしめ0.00001% 2 ccm にては自發的運動、緊張の上昇共に起らず、此の状態は0.1% ヒスタミン2 ccm を加ふことに依つて影響されず、0.008% アセチルヒョリン2 ccm に依つて緊張は上昇せらる(第10圖参照)。

斯くの如くしてヒスタミン前處置せる0.008% アセチルヒョリン2 ccm を緊張上昇的に作用すべきフィゾスチグミンの最小有效量を求めしに0.000001% 2 ccm なり(第11圖参照)。

此の量を余が本實驗第6項に於て觀察せしヒスタミンを加へざる場合のアセチルヒョリン0.008% を緊張上昇的に作用せしむべきフィゾスチグミン最小有效量0.000002% なるに比すればヒスタミンを加ふることに依り相乗作用は一層増強せりと考ふべきなり。

第8項 ギネルゲンに依るヒスタミンとアセチルヒョリンの併用に及ぼす影響

最近 Stoll は結晶性の鹽基 $C_{33}H_{35}O_5N_5$ を麥角中に得てエルゴタミンと名づけたり。ギネルゲンは此のエルゴタミンの酒石酸鹽なり、Dale & Dixon は麥角より得たる有效成分のナラミンを用ひて實驗し、家兎子宮はアドレナリンと同様に強き收縮を認め、猫に於て膀胱及び眼の筋肉は運動抑制され、蛙の胃に於ては強き收縮を來す、尙 Dale はエルゴトキシンを用ひては蛙筋肉は容易に疲勞状態となることを認めたり。

余の實驗に據ればギネルゲン1 ccm を加ふることに依り認むべき變化なく、15分後0.1% ヒスタミン2 ccm を加ふるも此の状態に影響なく、更に15分後の0.008% アセチルヒョリン2 ccm に依つて輕度の緊張上昇を認む。ギネルゲンの大量3 ccm を加ふれば筋緊張は影響なく、15分後0.1% ヒスタミン2 ccm を加ふるも此の状態に變化なく、更に15分後0.008% アセチルヒョリン2 ccm を加ふれば注入直後には影響なけれどもギネルゲン注入後、10分乃至30分後より自發的運動現れ著しき振幅の増大を示す、此の現象はギネルゲンの大量3 ccm を加ふれば毎常現はれたり(第12, 13, 14圖参照)。

第9項 ニコチンに依るヒスタミンとアセチルヒョリンの併用に及ぼす影響

ニコチンは交感神經及び副交感神經兩者に於ける神經節を侵し、初は之を刺激し後には麻痺せしむ。Dale は Langley & Dickinson 等の蛙に於ける實驗を基礎として蛙に對するニコチンの作用は次の如く

現はると述べたり。即ち第一に亢奮、次は痙攣、次は静止、次は弛緩、次は中樞神経系の痙攣、次は運動神経末梢痙攣と云ふ順序に従ふと、ニコチンは滑平筋を有する臓器に對して一様に最初に收縮し後痙攣す、之は何れも神経節殊に自動中樞の刺激に次で起る痙攣の爲なり。Fühner (1918 年) は蛙の脊筋はニコチンに依って緊張上昇を來すを以て、蛙の筋肉はニコチンの生物學的定量法に用ひたり。其れに依ればニコチンに依る蛙筋肉の緊張上昇は、稀薄濃度の場合はストリヒニンに依って抑制せらるれど、ニコチンの濃度強めらるれば、もはやストリヒニンに依って緊張は抑制されずと謂ふ。

余の實驗に據れば、0.0005% ニコチン 2 ccm にて 2 分内外にして著しき緊張の上昇を來し其の緊張は漸次に上昇するものにして、ニコチンを加へて後 15 分頃最も高く 0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふれば緊張は徐々に下降す、其の後 15 分 0.008% アセチールヒョリン 2 ccm を加ふることによつて輕度の緊張上昇を來す。0.0003% ニコチン 2 ccm に依つて中等度の緊張上昇を來し、其の緊張はニコチンを加へて後 15 分頃最も高く 0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふれば緊張下降を開始し、其の後 15 分 0.008% アセチールヒョリン 2 ccm に依つて輕度の緊張上昇を示す (第 15 圖参照)。

0.0001% ニコチン 2 ccm に於ては殆ど緊張の上昇は認められず、15 分後 0.1% ヒスタミン 2 ccm に依つて此の状態に影響なく、0.008% アセチールヒョリン 2 ccm に依つて輕度の緊張上昇を認む (第 16 圖参照)。

第 10 項 バリウムに依るヒスタミンとアセチールヒョリンの併用に及ぼす影響

バリウム塩は滑平筋臓器に作用し、其の收縮を促し緊張を亢進せしむる特性を有する藥物として知られ、筋肉毒として直接に滑平筋自己を刺激興奮して運動を催進せしむることは周知の事實なり。Magnus は猫の腸管に就て腸片がアウエルバッハ氏神経叢を保有すると否とに拘はらず、バリウムは之を刺激すと云ひ、梅田は蛙及び鳩腸管に就きバリウムの小量は緊張上昇し大量は一過性に緊張上昇せしめ、直ちに之を著明に下降せし後再び漸次上昇の傾向を示すと、而して同氏は其の緊張下降を腸内層筋の收縮が外層筋の收縮を凌駕する爲、外觀恰も腸緊張が下降するかの如く現はれるものと解せり。菅野は初生並に成熟雞腸管にてバリウムは興奮的に作用し 0.01% にて痙攣性強直を來すと、冷血動物に於ては杜は摘出蛙筋に就き、石上は蚯蚓に於て筋の亢奮を認めたり。

余の實驗に據れば 0.01% 塩化バリウム 2 ccm に依り直ちに自發的運動起り收縮數著しく増加し、8 分頃より收縮數は漸次減少を示し、15 分後 0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふることにより認むべき變化なく、0.008% アセチールヒョリン 2 ccm によりて輕度に緊張上昇す (第 17 圖参照)。

0.003% 塩化バリウム 2 ccm にて自發的運動現はれ、收縮數はバリウムを加へて 10 分前後に於て最も多く、0.1% ヒスタミン 2 ccm を加ふることにより變化なく、0.008% アセチールヒョリン 2 ccm に依り輕度の緊張上昇を認む (第 18 圖参照)。

0.001% バリウム 2 ccm に於ては殆ど自發的運動起らず、0.1% ヒスタミン 2 ccm に依つて影響されず、0.008% アセチールヒョリン 2 ccm にて輕度に緊張上昇す。

第 5 章 總括並に結論

余が行ひたる本實驗は、Bayer u. Wense (1936 年) がヒスタミンに依ってアセチールヒョリンの作用が相乗せらるゝと述べたるに注目し、これを再検討し更に進んで未だ先人の企圖せざりし本相乗關係が植物神經毒外二、三藥物に依って如何に影響せらるゝやを觀察したるものなり。

實驗成績を總括すれば次の如し。

1. アセチールヒョリンの蛙脊筋標本を刺戟亢奮せらむべき最小有效量は、單獨にては蛙脊筋標本に對して何等の影響を示さざるヒスタミン量の前處置に依って更に小となる。
2. アドレナリンはヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強に對して認むべき影響を呈せず。
3. アトロピンはヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強に對して抑制的に作用するものゝ如し。
4. ビロカルピンはヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強に對して認むべき影響を呈せず。
5. フィゾスチグミンはヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増加に對して協同的に作用す。
6. ギネルゲンはヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強に對して著明なる協同作用を呈す。
7. ニコチンはヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強に對して殆ど影響なきものゝ如し。
8. バリウムはヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強に對して殆ど影響なきものゝ如し。

ヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強の由って來る成因に關しては、Bayer u. Wense はアセチールヒョリンの分解をトリクロール醋酸に依って中絶せしめ、ヒスタミンはエステラーゼに依って惹起せらるべきアセチールヒョリンの分解を抑制すと述べたり。

余の實驗に於てギネルゲンがヒスタミンに依るアセチールヒョリンの作用増強に對して、著明に協同作用を呈すると認めたるは特異のことにして、此の關係を解明するに示唆するものは、ギネルゲンが麥角の主成アルカロイドたるエルゴタミンの酒石酸塩たるに、又ヒスタミンは麥角より得られる有効成分 β -Imidazolyläthylamin として、兩者共に複離なる蛋白分解産物たる化學的關係なるべしと思惟す。

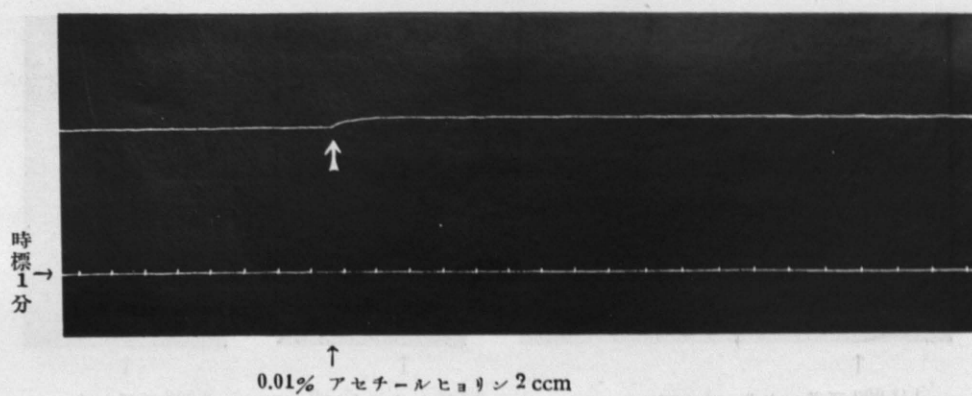
蛋白性アミンにてもヒスタミンに非ざる他のもの、即ち Oxyphenyläthylamin, Phenyläthylamin, Betain に於てはアセチルヒョリンの作用を増強せしめず、又 Bayer u. Wense の實驗に據つてヒスタミンのアセチルヒョリンに對する作用は、フィズチグミンに比すれば遙かに劣ると謂ひしは余又本實驗中に於て觀察せし所なり。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜はりたる恩師林亥之助博士に對して衷心より深甚の謝意を表す。

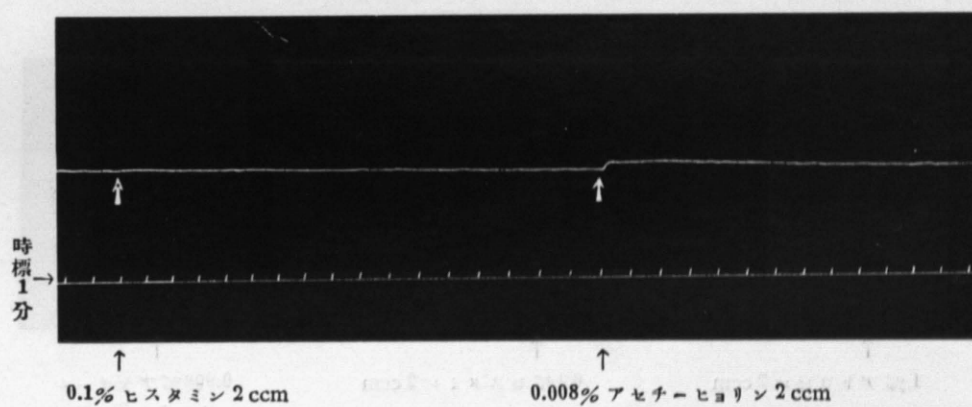
主 要 文 献

- Ackermann u. Kutscher: Zeitsch. f. Biol. Bd. 54, S. 387, 1910. 安藤: 京都醫學雜誌. 第10卷, 第3號, 225頁. 及び第12卷, 第10號, 1頁. 馬場: 岡山醫學會雜誌. 第43卷, 42頁, 昭和6年. Bayer u. Wense: Pflügers Arch. Bd. 237, S. 417, 1936. und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 182, S. 553, 1936. Bürgi: Deutsche med. Wochenschr. Jg. 36, S. 20, u. S. 62, 1910. Chang & Gaddum: Journal of Physiol. Vol. 79, p. 255, 1933. Dale & Laidlaw: Journal of Physiol. Vol. 41, p. 318, 1910. Dale & Dixon: Journal of Physiol. Vol. 39, p. 25, 1909. Engelhardt u. Loewi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 150, S. 1, 1930. Fühner: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 82, S. 51, 1918; ebenda. Bd. 82, S. 81, 1918; und Biochem. Zeitsch. Bd. 92, S. 347, 1918. Fröhlich u. Loewi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 62, S. 159, 1910. Gaskell: Journ. of gen. Physiol. Vol. 1, p. 74, 1920. 後藤: 生物有機化學. Gaddum: Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Gadamer: Lehrbuch der chemischen Toxikologie S. 569, 1909. Galehr u. Plattner: Pflügers Arch. Bd. 218, S. 488, 1927. Handovsky u. Pick: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 71, S. 89, 1913. Issekutz: Pflügers Arch. Bd. 145, S. 415, 1912. 龜高, 櫻本: 有機化學. 木下: 醫學研究. 第2卷, 900頁, 昭和3年. Kress: Pflügers Arch. Bd. 108, S. 1, 1905. Kehrre: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 81, S. 60, 1907. 國: 日本藥物學雜誌. 第19卷. 333頁. 昭和9年. 及び第20卷. 142頁. 昭和10年. Kochmann: Zit. n. Bürgi. 近藤: 京都醫學雜誌. 第21卷, 70頁, 大正13年. 及び第16卷, 663頁, 大正8年. Loewi u. Navratil: Pflügers Arch. Bd. 214, S. 672, 1926. 森: 岡山醫學會雜誌. 第48卷, 1172頁, 昭和11年. 松枝: 岡山醫學會雜誌. 第43卷, 2911頁, 昭和6年. Minz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 168, S. 292, 1932. Matthes: Journal of Physiol. Vol. 70, p. 338, 1930. 永光: 岡山醫學會雜誌. 第47卷, 3232頁, 昭和10年. Oliver & Schäfer: Journal of Physiol. Vol. 18, p. 263, 1895. Plattner u. Hintner: Pflügers Arch. Bd. 225, S. 19, 1930. Riek: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 135, S. 369, 1928. 須賀: 日本藥物雜誌. 第12卷, 248頁, 昭和6年. Sirova: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 95, S. 304, 1922. 杜: 京都醫學雜誌. 第18卷, 1458頁, 大正10年. 和田: 日本內分泌學會雜誌. 第5卷, 232頁, 昭和4年. Zorn: Zeitsch. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12, S. 529, 1913.

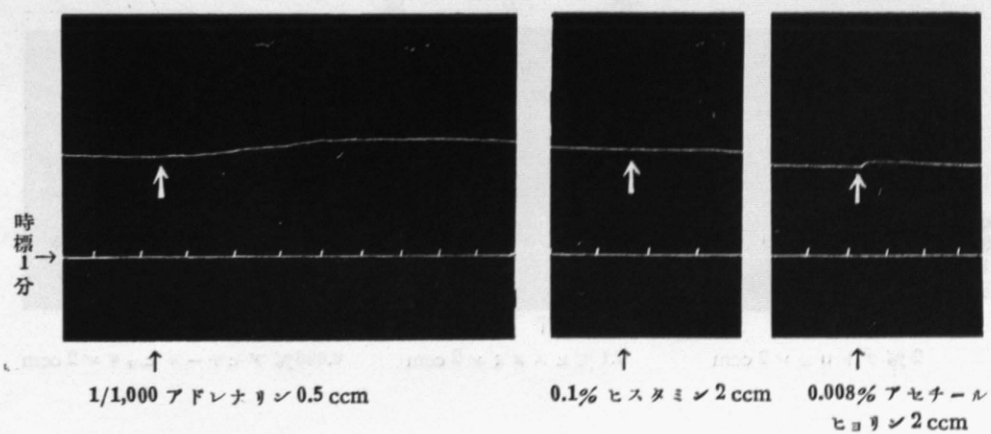
第 1 圖



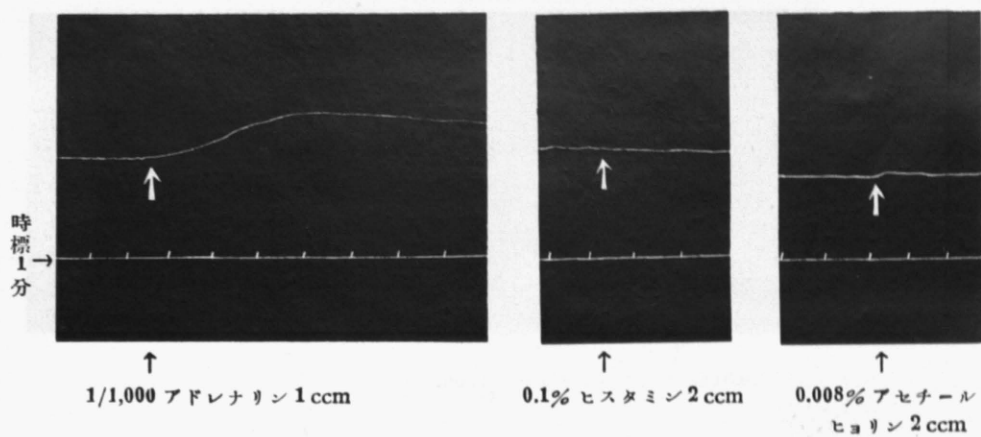
第 2 圖



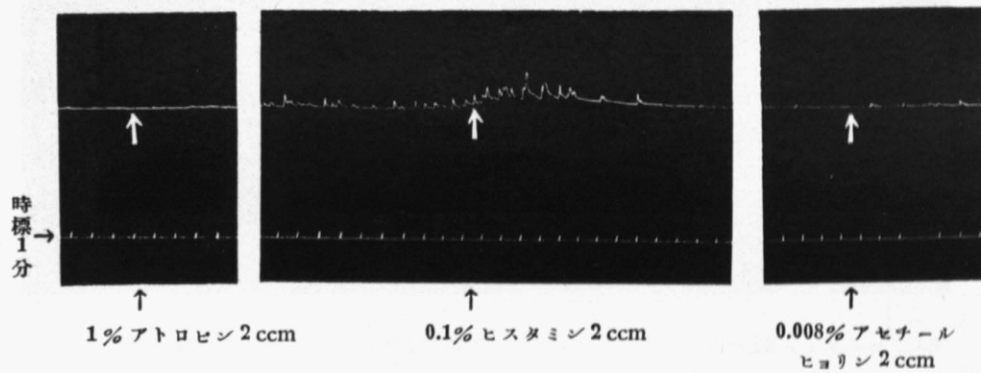
第 3 圖



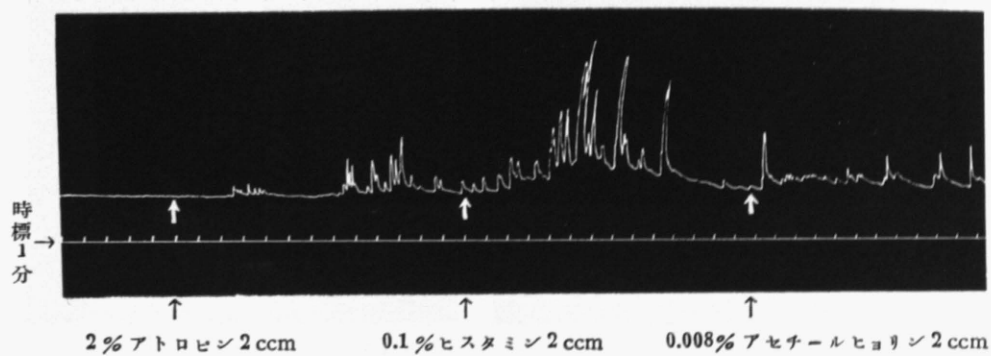
第 4 圖



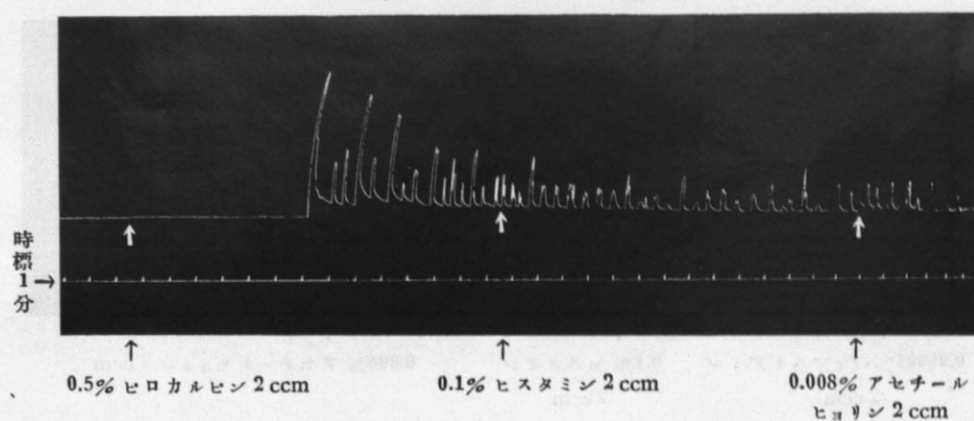
第 5 圖



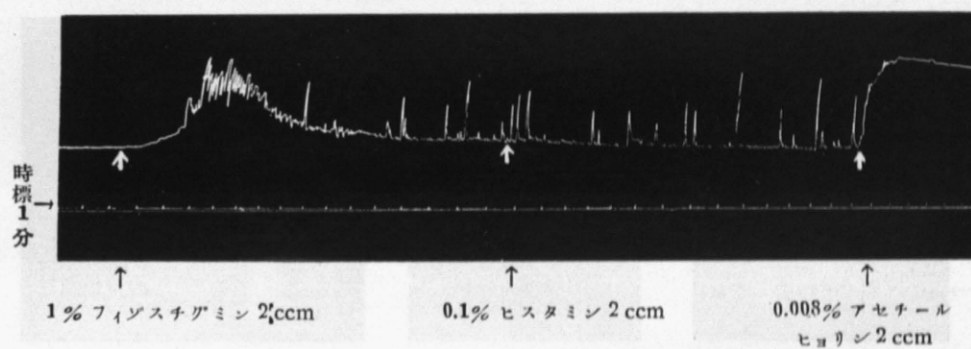
第 6 圖



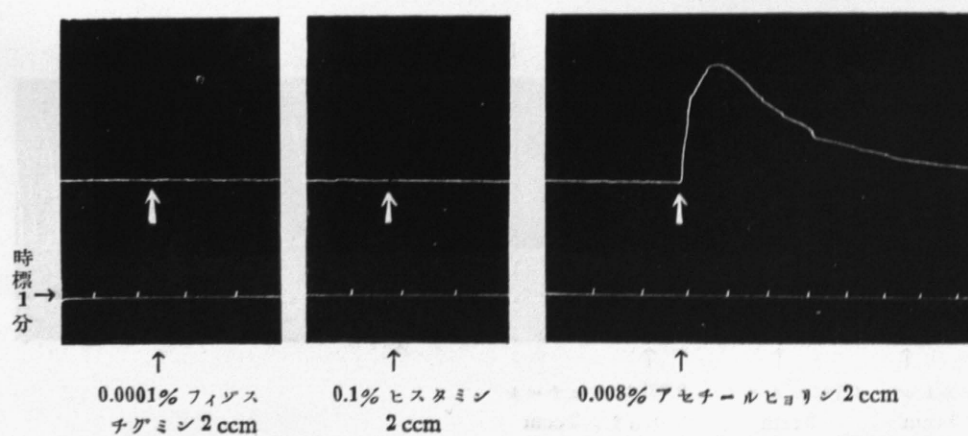
第 7 圖



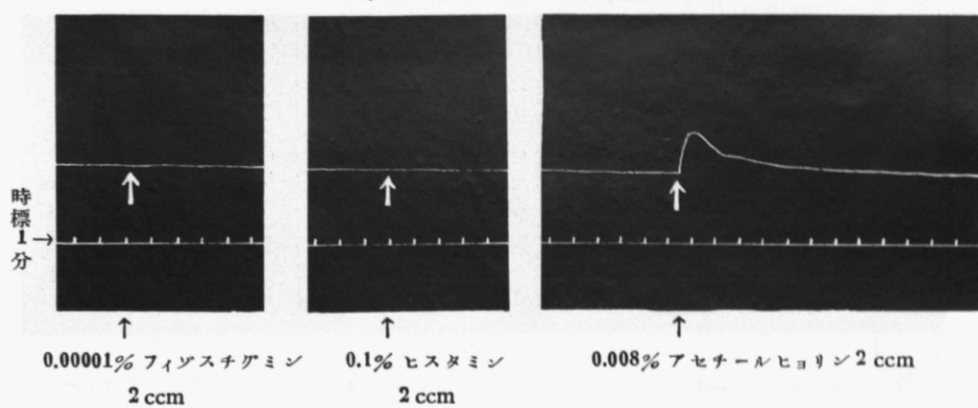
第 8 圖



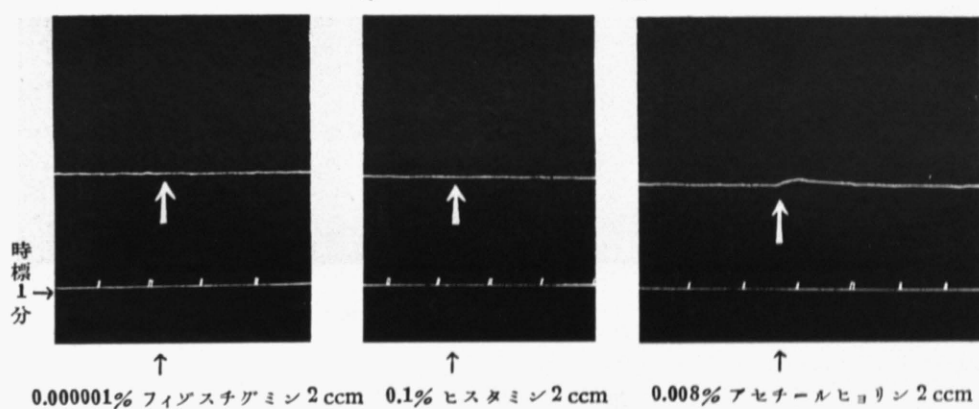
第 9 圖



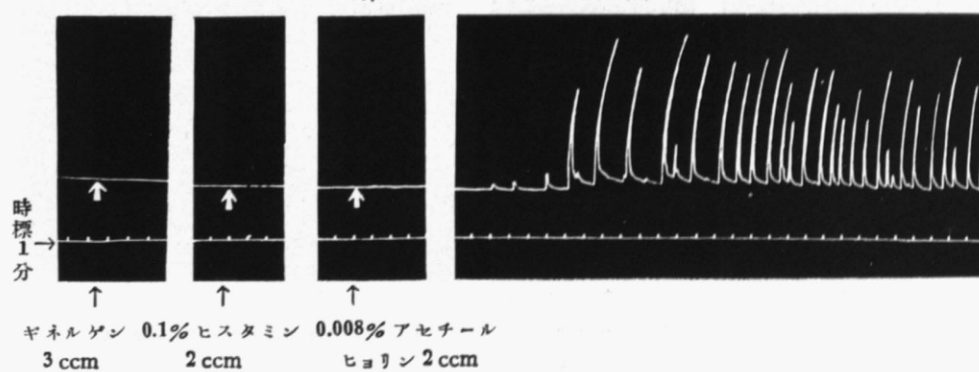
第 1 0 圖



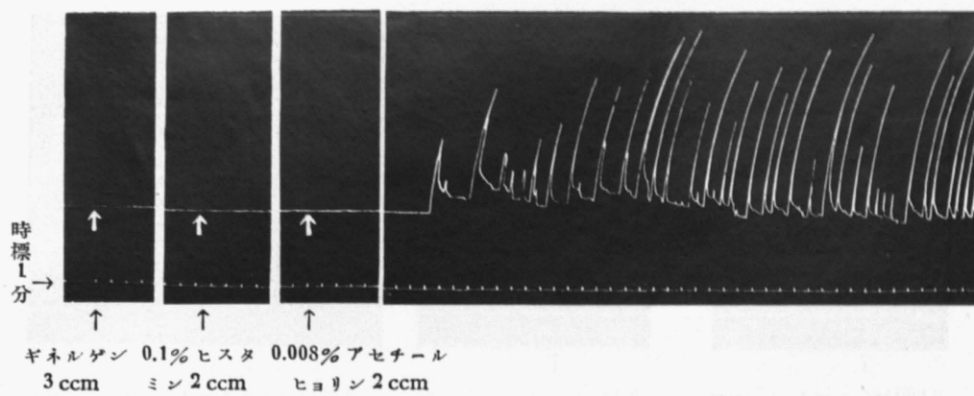
第 1 1 圖



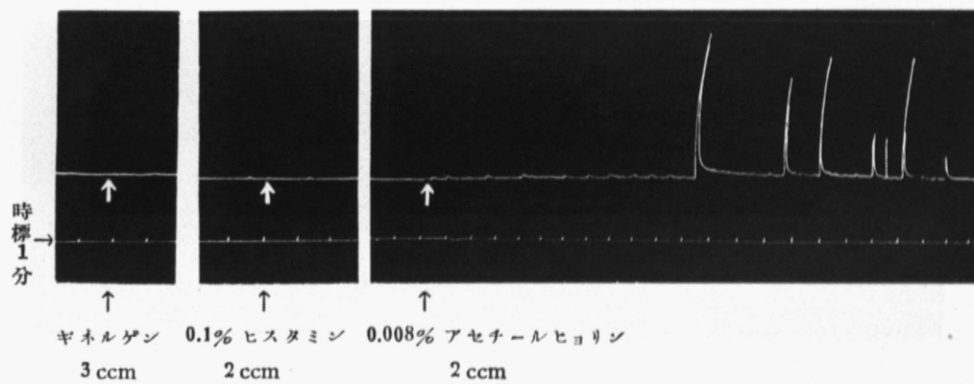
第 1 2 圖



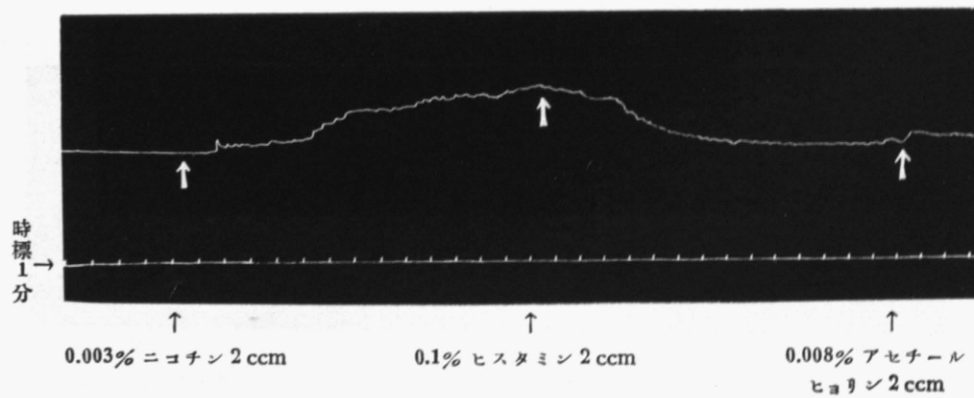
第 1 3 圖



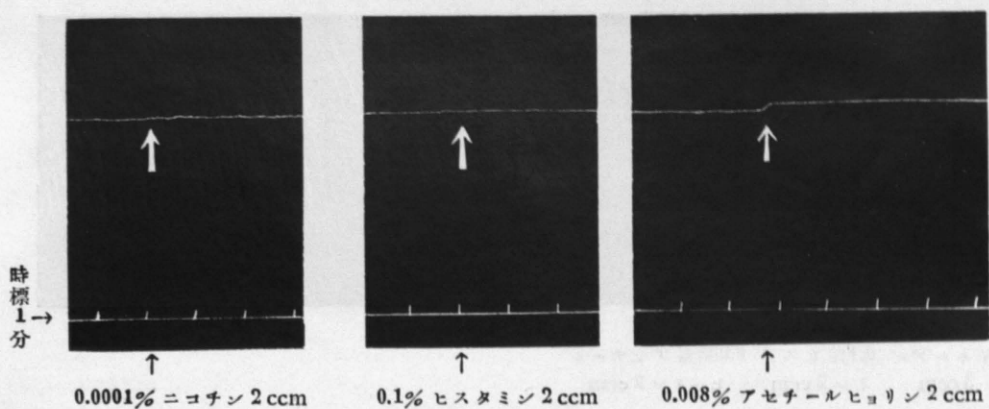
第 1 4 圖



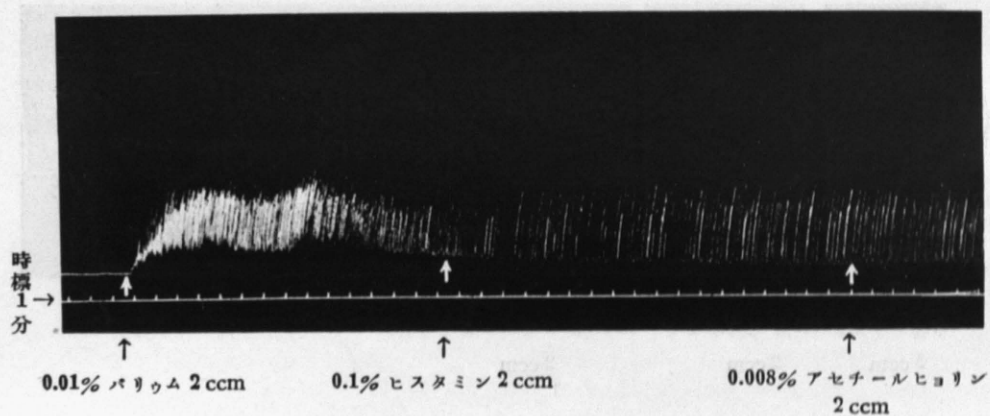
第 1 5 圖



第 1 6 圖



第 1 7 圖



第 1 8 圖

