

【昭和14年6月14日受付】

淫羊藿及びヨヒンビンの比較研究

第2編 淫羊藿及びヨヒンビンの心臓に及ぼす影響

千葉醫科大學藥理學教室(主任 教授 林亥之助博士)

醫學士 前 田 陽

目 次

1. 緒 言	の作用
i. 淫羊藿に就て	b. 迷走神経切断家兎心臓に及ぼすヨヒンビンの作用
ii. ヨヒンビンに就て	c. 内臓神経切断家兎心臓に及ぼすヨヒンビンの作用
2. 實驗材料並に實驗方法	V. ヨヒンビンの別出家兎心臓に及ぼす作用
3. 實 驗 成 績	a. 家兎別出正常心臓に及ぼすヨヒンビンの作用
i. 別出蛙心臓に對する淫羊藿の作用	b. ヨヒンビンとアドレナリンとの關係
ii. 生体家兎心臓に對する淫羊藿の作用	c. アトロピンとヨヒンビンとの關係
iii. 別出家兎心臓に對する淫羊藿の作用	d. ヨヒンビンとエルゴタミンとの關係
a. 正常心臓に及ぼす作用	4. 總 括
b. アトロピンと淫羊藿との關係	5. 結 論
c. ギネルゲンと淫羊藿との關係	主 要 文 獻
d. アドレナリンと淫羊藿との關係	
iv. ヨヒンビンの生体家兎心臓に及ぼす作用	
a. 正常家兎心臓に及ぼすヨヒンビン	

1. 緒 言

i. 淫 羊 藿 に 就 て

淫羊藿は強精強壯劑として漢醫の尊重する所なるも、其の化學的研究報告未だ尠なく、Dekker, 前田によりて該成分がアルカロイド反應ある事を報ぜられ、橋本はエビミジンなる配糖体を發見し、更に赤井はフラボン屬配糖体を發見し Icariin と稱し未だ其の有効成分は確定せず。

更に之が藥理學的研究は更に尠なくして、今心臓作用を検したる文献を徵するに、前田は自己の製造せる淫羊藿成分をマウス皮下に注射したるに初め隨意運動を増し、反射機能亢進し往々輕度の痙攣の襲來あり遂に呼吸靜止の爲死に至る、此の際心臓は呼吸靜止後一定時間其の搏動を持続すと報告せり。三宅は淫羊藿メタノール抽出液を更に濃縮し粉末となし該成分を用ひて青蛙心臓作用を検したるに蛙摘出心臓に

於ては少量より大量に至る迄抑制的に作用し、1%溶液に於ては心臓自働は全く障碍せられ心臓運動は静止し、蛙用リンゲル液の洗滌に依りても塩化バリウムの附加にても何等心臓機能の恢復は觀られず、更にアドレナリンとの關係を觀たるに該物質の稀釋溶液に於てはアドレナリンの心臓機能促進作用出現するも高濃度に於てはアドレナリンの心臓機能促進作用出現せずと報告し、該物質は心筋自身を犯すものならんと推論せり。更に血管に對する研究に就て三宅は家兎耳殻血管に於て檢したるに該成分の濃度に比例して血管は擴張し、高濃度に於ては血管筋麻痺作用の出現する事を認めたりとの報告に接するのみに過ぎず。

ii. ヨヒンビンに就て

ヨヒンビンが催淫作用ある事は古くより知られたる事實にして、其の後局所麻痺作用ある事發見せられ且つ血管擴張作用ある事の報告せらるゝや臨床的にも高血壓症に用ひらるゝに至りたるものなるも、血管に關して學者の研究多くあり。

即ち Müller, 山内, 飯島は比較的少量は血壓を上昇せしむる事ありと報告し, Müller, Poltanzeff, Oberwarth, Strubell, 山内は一定量以上は血壓を下降せしむるものなりと報ぜり、然るに飯島, 竹下は一定量の中樞性に迷走神経中樞を刺激して血壓を上昇せしめ、更に大量のヨヒンビンは中樞性に關係なく末梢性に血壓を下降せしむるものなりと報ぜり。更に Müller, Kakowski, Hara, 山内及び森田によりて温血動物及び冷血動物の諸種血管に就きて生理學的並に藥理學的に其の收縮又は擴張作用を論ぜられたり。

斯の如くヨヒンビンの血管及び血壓に關する研究報告は多々存する在りと雖も、之が心臓作用に就きての實驗業績は極めて少くして僅かに數氏によりて報告せられたるに過ぎざるが如し。

乃ち Oberwarth によれば、温血動物に於てヨヒンビンの極大量を靜脈内又は皮下に注射を施したる場合、脉搏數の強度な減少を觀察し、此の搏動緩徐は迷走神経切斷及びアトロピンの靜脈内注射による末梢神経の麻痺によりて妨止する事能はず、通常呼吸停止を先きに來すも、之が人工呼吸を行はれたる場合には心臓麻痺を以て動物は死に至ると述べ、Kakowski は家兎心臓及び猫心臓に於て Williams 法によりヨヒンビンの4百萬分の1は振幅を僅かに減じ、大量も亦律動の障害を伴はざる搏動の減少を招來する事を觀察し、更に蛙心臓に就て行ひたる實驗の結果は Oberwarth と略々類似の結果に到達せり。即ちヨヒンビンによりて心臓機能減弱せられしは心内抑制裝置の亢奮に依るものに非ずして運動裝置の麻痺に關係するものなりと云へり。

Müller はヨヒンビンの大量投與は心室刺激傳導系の障害を惹起し、心室及び心耳間に於て收縮群簇形成、半減不協調なる現象を呈し、心室自己に於ける傳導性低下を來すと稱せり。乃ち陰性クロノトロープ、陰性ドロモトロープ、陰性イノトロープ作用を出現し、蛙心臓の場合は陰性ドロモトロープを主とし哺乳動物の場合は陰性イノトロープを現出すべし。更に中毒の出現する時期に於ては陽性バトロモトロープ作用を、中毒高度なる時期に於ては陰性バトロモトロープ作用を呈し、最も高度なる中毒期に至らば心筋に於ける細胞より細胞への刺激傳達を障害せらるゝものなりと論ぜり。Tait は剔出蛙心に於て所謂不應期を2區に分ち、(1)は全く興奮せざる時期とし、(2)を低下したる興奮性を有する時期とせば則ちヨヒンビンは其の(1)に對しては變化を與ふる事なく(2)の時期を延長すと報告せり。

松村はカメルチの心臓並に蟻心臓に於ける實驗に於て、ヨヒンビンの心臓機能障害が心外神経及び心筋の障害に繼由するに非ざるべきを認め、雞胎心臓に就きての研究の結果は心外神経、心筋、心内迷走神経性中間神経節の何れにも格別の變化なくして、而も心臓自働に判然たる影響を與ふる事よりして、心内神経細胞の麻痺によりて心臓の自働は障害せらるべきを推定するに至れり。即ち雞胎に於ては神経細胞を全く

有せざる2-4日目の者に對し、ヨヒンビンは全く無反應に止り、其れ以後比較的後期に於て神經細胞の發達せるものに於てはヨヒンビンはよく反應し、此の兩者に於ける著しき差は上記心内神經細胞の麻痺がヨヒンビンに依りて惹起せられ、心臟自働の障害を現出すべしとの推論に達せるものなり。更に竹下は別出基心臓及び生体蛙心臓に於てヨヒンビンの心臓抑制作用研究に際し、エルゴトキシン、アトロピンを併用し、又中樞神經組織の破壊及び迷走或は交感神經切斷を介して、ヨヒンビンの心臓機能抑制作用は比較的大量に於ては直接心筋に作用して心臓機能を障害せしめ、比較的少量にては中樞作用によりて心臓機能を障害せしむるものなりと結論せり。

以上の如く淫羊藿の心臓に關する藥理學的研究に於ては三宅の冷血動物心臓作用に關する研究報告を嚆矢となし、未だ該成分の侵襲點に關しては未知の點多く、且つ溫血動物冠狀血管に對する作用に關しては未だその報告に接せざる所なり。ヨヒンビンの心臓作用に關しては常に心臓自働に障害を與ふるものなる事は一般に認められたる事なるも、其の侵襲點に關しては未だ定説なきものゝ如く、或る者は心外神經に或は心筋自己に或は中樞性に或るものは心内神經細胞に其の侵襲點を見出さんとする状態にあり。

余は淫羊藿及びヨヒンビンの心臓並に冠狀血管作用を併せ檢索したるを以て此處に報告せんとす。

2. 實驗材料並に實驗方法

淫羊藿エキスの製法 余の實驗に供せし淫羊藿エキスの製法に關しては、既に前實驗の際詳細に説明しあるを以て、此處には省略す。

實驗動物は健康白色雄性成熟家兎にして体重2.5-3 Kgのものを、購入後數日間教室内動物檻に一定の食飼にて飼養し、其の間動物の一般状態を觀察し、健康家兎のみを用ひたり。實驗裝置としてはLangendorff裝置に多少の改良を加へたるものを使用せり。即ち別出心臓を保護する濕槽は39°Cに保ち、灌流液の温度も亦39°Cに保持し得べく、恒溫槽の温度を調節せり。灌流液壓は70 mm Hgとし、同壓に保たれたるマリオット罐をゴム管にて活栓に連結し、切換により交互に目的液を灌流せしめ得る様裝置せり。濕槽内に固定されたる別出心臓を豫め酸素により飽和されたるロツク・リング液にて灌流しつつ、左心房及び左心室にセルフィンをかけ、書楨を介してキモグラフィオンの煤煙紙上に描記せしむるが如くなし、心臓運動の整調となるを待ちて描記せしめたり。本實驗裝置の詳細に關しては當教室に於て既に河村の詳細なる報告あるを以て、實驗裝置の構造及び家兎心臓別出法に關しては省略する事とせり。

生体家兎心臓實驗に於ては、實驗前日絶食せしめ、Pernocton pro Kg 0.3 ccmの筋肉内注射を數ヶ所に分割注射し、麻酔せしめたる後、林式家兎固定器上に之を背位に固定し、肋膜腔を開かざる様細心の注意を拂ひて胸骨左縁に於て左側肋骨を切除し、心臓の直接胸壁に觸るゝ部位に達し、次いで心臓の一部に剪截を加へて、心臓周邊部をコツヘル氏鉗子にて、胸壁と共に固定し心臓を露出せしむ。而してセルフィンにて心房並に心室を固定し途中滑車を通して、キモグラフィオンの煤煙紙上に描記せしめたり。別出蛙心臓の實驗はStraub法に據れり。

3. 實驗成績

1. 別出蛙心臓に對する淫羊藿の作用

淫羊藿成分が心臓に對して如何なる影響を及ぼすやに就ては、三宅がメタノール浸出液より製したる

粉末を用ひて蛙心臓に應用したる一報告あるのみにして、他の報告あるを識らざる所なり。即ち三宅の實驗に據れば、三宅の使用せる該成分は血管に對する作用より心臓に對する強度は遙かに弱く、且つ常に心臓運動に對し抑制的に働くものなりと報告せり。

別出蛙心臓整調となりたる後、淫羊藿エキス溶液 1-2% 溶液を作用せしむるに、1% 溶液に於ては多くの場合何等の影響を呈する事なく、再び蛙用リソゲル液にて交換するも變化を認めず。2% 溶液を作用せしむるに、作用直後より縮高の減少少々著明に出現し、2-3 分を経るも搏動數に影響を認めず、再び蛙用リソゲル液に交換するに間もなく舊に復せり。3% 溶液を作用せしむるに急激に心臓機能は障害せられ、心運動は直ちに減弱し、心臓は半ば擴張位の狀態にて微動し、後には收縮を緩徐に反復するも 2-3 分にして恢復の途を辿らんとす。

再び蛙用リソゲル液に交換するに、間もなく搏動數を増加し舊に復せり。5% 溶液を作用せしむるに、心臓機能障害は更に著明に出現し、心臓は擴張位となりて、弱き搏動を續け恢復に向はんとする傾向を示さずして、蛙用リソゲル液に交換するに非ざれば心臓は擴張位に靜止するも、蛙用リソゲル液に交換する時は直ちに縮高を恢復し間もなく搏動數も増加し舊に復するに至る。10% 溶液に於ては心臓機能障害更に著明にして心臓運動は直ちに減弱し、弱き擴張位の微動を續けて靜止するか又は蛙用リソゲル液に交換するも恢復の傾向を示さざるものもあるも、多くの例に於ては蛙用リソゲル液と交換せる後、縮高の恢復は間もなく至るも、搏動數は十數分を要するか又は多數例に於ては完全に搏動數の恢復せざる場合多し。

以上の實驗より觀るに淫羊藿エキスは少量より大量に至るまで蛙別出心臓に對しては、常に抑制的に作用するを認むるものなり。(第 1 圖參照)

ii. 生体家兎心臓に對する淫羊藿の作用

淫羊藿成分の心臓機能に及ぼす作用に就きては、三宅が別出蛙心臓作用を検したるを以て嚆矢とするものなり。

余は別出蛙心臓に對し、淫羊藿エキスの作用を検したるを以て、更に生体家兎心臓に對し該エキスが如何なる影響を及ぼすやを識らんとし、前述の如く處置したる家兎に對し、一側の耳靜脈内に該エキスを注射し其の影響を検索せり。

淫羊藿エキス 0.5 ccm を可及的徐々に一側耳靜脈内に注射せるに、注射直後より心房、心室共に縮高及び搏動數を減少し、心臓のトーンスは稍々弛緩す。然れ共間もなく縮高の増大、搏動數の増加を生じ、心臓機能は再び整調となり注射前の狀態に復せり。

淫羊藿エキス pro Kg 1 ccm 以上は動物の個性並に感受性により大に異なるも、心臓機能障害著明にして、多くの場合動物は間代性痙攣運動を惹起し、縮高、搏動數共に減少して、心臓運動は擴張性に傾くも、數分後徐々に心臓運動は恢復するに至る。斯る際に生ずる間代性痙攣運動は出來得る限り靜脈内注射を徐々に行ひたるも防止するを得ざりき。淫羊藿エキス 2-3 ccm pro Kg の如き量に於ては、動物は多くの場合斃死するも、心臓運動障害著明に出現するや、動物は強き間代性痙攣を起し、心臓は擴張性に靜止するを認めたり。

以上の實驗成績より觀るに、淫羊藿エキスは生体家兎心臓に對して、少量より大量に至る迄、心臓機能抑制作用を呈するものにして、斯かる作用は別出蛙心臓に於ける作用と全く一致するものなり。其の心臓機能抑制に當りては、トーンスの低下、縮高の減少、搏動數の減少、更に該エキスの大量となるに及ぶや動物は間代性痙攣を呈するに至る。斯る痙攣運動を三宅はマウスに 25-30 mg を注射せるに動物は間代性痙攣の發生を觀たるを報告し、前田もマウスに

淫羊藿のアルコール浸出液を皮下注射したるに、動物は隨意運動を減じ、反射機能亢進するものゝ如く間代性痙攣の自發的に來襲せるを報告せり。

iii. 剔出家兔心臓に對する淫羊藿の作用

a. 正常心臓に對する作用

ロック・リンゲル液にて心臓機能整調となり、冠狀血管流出量一定となりたる後、淫羊藿エキス 0.5% 溶液を交換灌流するに、10 數分を経るも心臓の縮高、搏動數に何等の影響を與へず、冠狀血管も亦何等の作用を受くる事なし。更にロック・リンゲル液にて交代灌流するも其の影響を認むる事能はず。

1% 淫羊藿溶液を灌流せるに、灌流後 3-4 分にして縮高は最も減少して約 18% の減少を見るも、再びロック・リンゲル液にて交代灌流するに約 3 分後舊位に復せり。冠狀血管は心臓縮高の減少と共に一過性に擴張を來し、約 10% 前後の灌流液量の増加を來すも、ロック・リンゲル液にて交代灌流するに間もなく舊に復す、斯る濃度に於ては搏動數の影響は之を認めざりき。

2% 溶液を灌流するに縮高の減少は著明となり、灌流後 4-5 分後に於ては 40-50% の縮高の減少を來す事あるも、搏動數に於ける變化は認める事を得ず。冠狀血管に於ては稍々著しく擴張作用出現し、縮高の減少と同時に 12-15% 前後の流出液量増加を來すも、此の増加は 4-5 分後に於て縮高の最も著しき減少を來したる時よりは却って流出液量は減少に向はんとする作用を呈するものなるも、ロック・リンゲル液にて交代灌流するに 5-6 分後には舊位に復するを觀る。

3% 溶液を灌流するに、急激に心房、心室共に縮高の減少を來し、1-2 分以内に於て心臓トームスは下降し、心房、心室共に半ば擴張性の状態にて弱き搏動を續け、更に房室の協調性は全く亂るゝに至るも、ロック・リンゲル液にて交代灌流するに徐々に恢復し初め、數分後には急激に縮高の増加、トームスの上昇、搏動數の増加を來すに至る、然れ共數分該液をして灌流し續ければ遂に擴張性靜止を來すに至るを觀る。冠狀血管に於ては心臓機能障害初期に於て、強き擴張を來し其の流出液量を増加するものなれども、心臓運動全く障害せられ、不整脈更に房室分離の状態を生じ心臓搏動が擴張期に於て長く、微動を呈するに至らば冠狀血管流出液量は徐々に減少し、ロック・リンゲル液にて交代灌流し心臓運動恢復するに及びて、冠狀血管流出液量も徐々に舊に復するに至る。

5% 溶液に於ては急激に心房、心室の縮高の減少、搏動數の著しき減少に引き續き直ちに擴張期に於て心房、心室共に停止するか又は縮高の減少、搏動數の減少後不整脈更に房室分離を生じ、更にロック・リンゲル液にて交代灌流せざれば心臓は擴張期靜止を來すに至るべし。冠狀血管流出液量は心臓縮高の減少すると同時に強き擴張現象を示すも、心臓の擴張期性靜止を來すに至らば收縮現象著しく爲に流出液量を減少す。然れ共 5% 溶液に於て生ずる心臓機能障害はロック・リンゲル液にて交代灌流するに多くは 10 分内外に於て縮高の増加、搏動數の増加と共に舊に復するを觀るべし。冠狀血管に於てもロック・リンゲル液にて交代灌流し、心臓運動機能恢復と共に徐々に舊位に復するに至る。

更に 10% 溶液に於ては直ちに縮高の減少、トームスの下降を來し、心臓は擴張期に靜止し、ロック・リンゲル液にて交代灌流するも舊に復せず。冠狀血管も該液灌流初期強き擴張作用を呈し、流出液量を増加するも、心臓運動停止後は收縮作用出現し、流出液量は減少し、ロック・リンゲル液にて交代灌流するに心臓運動恢復せざれば冠狀血管流出量も亦舊に復せず (第 1 表参照)。

以上の實驗成績に據れば、淫羊藿成分は 0.5% に於て其の作用を認めずして、1% 溶液より心臓機能抑制作用著明となり、濃度の増加と共に心臓機能は益々障害せられ、遂には擴張期性靜止を來すに至る。冠狀血管に於ては 1% 溶液に於て輕度の擴張作用出現し、更に高濃度に於ては、心臓機能障害の初期に於て一過性の擴張を示すも、更に心臓機能障害著しくなるに至

第 1 表

濃 度	縮 高	緊 張	搏 動 數	冠 狀 血 管
0.5 %	著 變 な し	著 變 な し	著 變 な し	著 變 な し
1 %	稍 々 減 少	著 變 な し	著 變 な し	輕 度 擴 張
2 %	減 少	著 變 な し	著 變 な し	初期輕度擴張後に收縮
3 %	減 少	下 降	減少し不整となる	初め擴張, 後 收 縮
5 %	減 少	下 降	不整又は擴張性靜止	擴張, 後 收 縮
10 %	減 少	下 降	擴張性靜止	擴張, 後 收 縮

らば收縮に傾き心臓全く擴張性に靜止し再び恢復せざるに及ばず冠狀血管流出流量も亦殆ど停止するに至る(第3圖参照)。

b. アトロピンと淫羊藿の關係

アトロピンが心臓に分歧せる迷走神経末梢に於ける抑制絲を麻痺せしむる事は周知の事實なり。而してアトロピンは心臓トーンスを輕度に減少せしめ、多少搏動増加を生ずる場合に於ては、輕度の冠狀血管の循環速度を促進するものなりと稱さる。然るに佐藤によるに心臓機能に變化を生ぜしめざるが如き少量のアトロピンに於ては冠狀血管循環速度に變化を來さざるが故に、此際の循環速度の變化は全く心臓機能變化の隨伴現象にして、アトロピンは血管作用を呈するものには非ざるべしと結論せり。

余は上述の如く淫羊藿エキスが其の濃度に比例して、心臓運動を障害せしめ、更に心臓自働運動にも障害を及ぼす事、更に心臓運動障害の初期に於て冠狀血管流出流量を著明に増加せしむるも、心臓自働運動障害を生ずるに至るや冠狀血管循環速度は減少を來し、遂に心臓の擴張性靜止を來す事よりして、該作用が心臓機能抑制作用を有する迷走神経を刺戟するに非ざるや否やを検索せんとして、副交感神経末梢を麻痺せしむるアトロピン1%溶液0.5 ccmの注射を行ひ、アトロピン前後處置に於ける淫羊藿エキスの作用を觀察せり。

アトロピン1%溶液0.5 ccmの注射は一過性に輕度の縮高減少を認むるも、搏動數に殆んど影響なく、冠狀血管流出流量も認むべき變化を示さざりき。アトロピンを以て前處置せる剔出家兎心臓に對し1%淫羊藿エキスを灌流せるに、正常家兎心臓に於ける場合と同じく、輕度の縮高の減少、輕度の冠狀血管流出流量の増加を觀たるも、搏動數に影響を認めず。ロック・リンゲル液にて交代灌流せるに間もなく縮高及び冠狀血管流出流量の恢復するを認めたり。アトロピン前處置後3-5%淫羊藿エキスを灌流せるに、正常心臓に於ける場合の如く、著明なる縮高減少、搏動數の減少、更に心房心室の協調は破れて房室分離の状態を呈し、搏動は擴張性に傾き、時々弱き搏動を續くるか、又は擴張性に靜止するに至れり。冠狀血管に於ても心臓の擴張性靜止に至らんとするまで著明に冠狀血管流出流量の増加を認めたるも、心臓の擴張性靜止と共に流出流量は減少に傾き、再びロック・リンゲル液を以て交代灌流するに縮高の恢復、搏動數の増加、更に冠狀血管流出流量も舊に復せり。

次に淫羊藿エキス1-5%灌流し、心臓機能障害を惹起せる後アトロピン1%溶液0.5 ccmの注射を施行したるに、アトロピンの影響を認めざりき。

以上の實驗成績より觀るに、淫羊藿エキスの心臓自働抑制作用に關しては迷走神經の影響を有せざるものと思惟せらる(第4圖参照)。

c. ギネルゲンと淫羊藿との關係

エルゴタミンが交感神經促進纖維を麻痺する作用ある事は、Daleの報告以來周知の事實にして、エルゴタミンの心臓作用に關しては、Wiggers, Spiro, Viotti 及び小田はエルゴタミンの心臓機能の抑制作用を觀、Amsler も亦心臓に於ける交感神經末梢を麻痺せしむる事を報告せり。冠狀血管に對する作用に關しては未だ其の研究報告尠きが如きも、エルゴタミン單獨に於ては血管作用を呈せずして、アドレナリンによる興奮状態にある時のみ、よく其の作用を出現するものなる事は一般に認めたる所なり。

余は交感神經末梢を麻痺するエルゴタミンと淫羊藿エキ스가如何なる關係を有するものなるやを検索せんとしてギネルゲン(Sandoz) 0.3-0.5 ccm 前後處置の場合に於ける淫羊藿の別出家兎心臓に對する影響を觀たり。

ギネルゲン 0.3-0.5 ccm を内壓を變化せしめざる様注意して注射せるに、縮高は徐々に減少するも全く一過性にして、直ちに舊位に復せり。心搏動數及び冠狀血管流出量は殆んど認むべき變化を呈せざりき。ギネルゲンによりて縮高恢復せる後淫羊藿エキス 3-5% 溶液を灌流するに、該エキスの心臓機能抑制作用は著明に現れ、正常家兎心臓に於ける場合の如く、縮高の著明なる減少、更に搏動數は減少し、心房心室共に協調性を失ひ、心臓は自働障害を惹起し、搏動は擴張性となり、微弱なる搏動をなすか又は擴張性静止を來すに至るも、ロック・リング液にて交代灌流するに及びて、數分後縮高の増加、搏動數の増加を來し、遂に舊に復するに至る。冠狀血管も流出量を心臓機能抑制初期に於て著明に増加し、心臓自働運動強く障害されるに至らば却て流出量を減ず。

次に淫羊藿エキス 3-5% 溶液を灌流し、縮高の減少、搏動數の著明なる減少、更に心臓自働運動障害せられ、房室分離を生ずるか、擴張性静止に至れる時、ギネルゲン 0.3-0.5 ccm を注射するにギネルゲンの作用は認められず。再びロック・リング液にて灌流し、數分後縮高、搏動數、冠狀血管流出量の恢復せる時ギネルゲン 0.3-0.5 ccm を注射するに、斯かる心臓機能恢復に至れる時はギネルゲンによりて縮高の減少を來すも間もなく舊に復す。

以上の實驗成績より觀るに、交感神經末梢を麻痺せしむるギネルゲンによるも、淫羊藿エキスの作用は確然として現れ、交感神經促進纖維を麻痺せしめて、心臓運動機能を障害せしめざる事を認む。即ち淫羊藿エキスの心運動抑制作用はギネルゲンと關係を有せざるものなり(第5圖参照)。

d. アドレナリンと淫羊藿の關係

アドレナリンによりて交感神經に屬する心臓鼓舞神經の刺激興奮せられ、心臓機能の鼓舞促進せらるゝは周知の事實なり。然るにアドレナリンの別出家兎心臓機能促進も自ら限度あるものにして、其の量多きに過ぐる時は、著明なる心臓機能促進作用の後直ちに心臓は疲勞を現はすに至る。依つて余は 0.001% アドレナリン 0.1 ccm をアドレナリン分解變質を防止せんがために注射毎に新に溶解して之を注射せるに、心臓機能の鼓舞促進は常に著明に現れ、心臓の疲勞を來す事を認めざりき。更に冠狀血管に對する作用に就きては、松村、横山、相原の報告によると、アドレナリンの該量に於ては一過性に流出量を減少する事あるも直ちに却て流出

液量を増加すと云ふ。余は淫羊藿エキスが交感神経機能を興奮せしむるアドレナリンに對し、如何なる態度を示すものなるかを検索せんとして、0.001% アドレナリン 0.1 ccm の前後處置の場合に於ける淫羊藿エキスの作用を観察せり。

心臓機能整調となりたる後淫羊藿エキス 1-2% 溶液を灌流したる後 0.001% アドレナリン 0.1 ccm を注射するに、心房、心室共に縮高増大、搏動数の増加を來し、著しき心臓機能促進現象を呈す。冠狀血管は輕度に流出液量を増加す。3-5% 淫羊藿エキスを灌流し、縮高の減少、搏動数の減少、更に自働運動の障害明かに出現せる時、0.001% アドレナリン 0.1 ccm を注射するに、多くの場合に於て已にアドレナリン本來の心臓機能亢進作用を呈せざる場合多く、ロツク・リンゲル液にて交代灌流するに及び、數分後初めて縮高の増大、搏動数の増加を來し、心臓運動は舊に復するに至るものなり。心臓機能が恢復に向はんとする時、アドレナリンの該量はよく心臓機能亢進作用を呈するものなり、更に10%に至りて心房、心室共に擴張性に靜止せる場合は已にアドレナリンの心臓機能亢進作用は全く呈せざるに至る。冠狀血管に於ても心臓自働全く障害せられたる時は、却って流出液量を減するものにして斯かる場合に於てアドレナリンの作用は全く出現せざるを認む。

以上の實驗成績より觀るに、淫羊藿エキスの 1-2% 溶液にして尙心臓自働全く障害せられざる間はアドレナリンの心臓機能促進作用明かなるも、既に 3-5% 溶液に於てはアドレナリンの心臓運動鼓舞作用を認むる事能はず。三宅は剔出蛙心臓實驗によるに低濃度に於てはアドレナリン作用の出現を認むるも、高濃度に於てはアドレナリン作用全く呈せざる事を報告せり。余の實驗の結果も亦之と一致するを認むるものにして、淫羊藿エキスの心臓機能抑制作用は交感神経に影響なく出現するものなるべし(第6圖参照)。

iv. ヨヒンビンの生体家兎心臓に及ぼす作用

a. 正常家兎心臓に及ぼすヨヒンビンの作用

既述の如く操作したる家兎に對してヨヒンビン溶液を一側の耳靜脈より注射して實驗を行へり。

ヨヒンビン 0.01-0.05 mg pro Kg の場合: 0.01 mg pro Kg に於ては動物の個性による相異及び藥物に對する感受性に差異あるも、多くは著しき變化を認めず。心房、心室共に振幅、搏動數に認むべき影響なく、呼吸も亦何等の變化を認めざりき。0.02-0.05 mg pro Kg 動物の個性によりて全く相異りて、既に pro Kg 0.02 mg にて輕度の振幅の増加を來す事あるも全く一過性にして 20 秒以内に於て直ちに舊に復す。呼吸の變化は著しき變化を認めず。0.05 mg pro Kg に至りて縮高僅かに増大し、稍々搏動數の増加を認めたるも多くは一過性にして直ちに舊に復せり。

0.1-0.3 mg pro Kg の場合: 注射直後より振幅は著しく増大し、搏動數は稍々増加する事あるも、0.3 mg pro Kg にては稀に搏動數は輕度の減少を示す事あり。多くは注射後 2 分内外にて收縮高は最高に達し、數分にして舊に復す。斯る場合呼吸は稍々頻數となるを認めたり。

0.5-1 mg pro Kg: 0.5 mg pro Kg に於ては總て注射直後より振幅は減少し、搏動數亦著しく減少を來す。呼吸數は頻數となるも數分後心房、心室の縮高の増大及び搏動數の増加と共に舊位に復せり。

1-3 mg pro Kg: 動物に依りて全く異なるも 1 mg pro Kg にて既に注射後縮高の減少著しく、更に搏動數の減少を來し、心房は全く不整となり、心室は尙擴張性の搏動を時々續けるも或は全く房室分離に陥り死亡せるものあり。3 mg pro Kg に於ては大多は數死亡せり、斯かる場合に於ても心臓停止に先立ちて

呼吸停止を來せるは既に Oberwarth 以來多くの研究報告のある所なり。即ち中毒量に於ては心臓トームスの低下、振幅減少、搏動數減少、遂に擴張性停止を來すに至るべし。

以上より見るに、生体家兎心臓に於ては pro Kg 0.02 mg-0.3 mg の間は心臓の機能は障害せらるゝ事なくして一過性に縮高の増大、時に軽度の搏動數増加を生ずるものなり。即ち吾教室の高瀬及び余の行へる血壓實驗に於て、ヨヒンピンが pro Kg 0.3 mg を境界として該量以上に於ては血壓は其の量に比例して下降を來すものなるも pro Kg 0.02-0.3 mg 迄は動物の個性によりて差異あるも血壓を上昇せしむる事實に一致するものなり。然るに pro Kg 0.3 mg 以上に於ては常に血壓下降を來すは該量以上に於ては心臓機能に障害を惹起する事に依りて起るものと思惟せらる。即ち Oberwarth の認めたるが如く、血壓下降の原因は動脈壁の弛緩に非ずして心臓衰弱によるものなるべしとの見解に一致す。心臓停止に際しては常に別出心臓に於て觀たる如く刺戟傳導系の障害を惹起するものなり。竹下によれば生体蛙心臓に於て中樞神經組織を破壊したる蛙に於て、ヨヒンピン 0.3 mg は未だ心臓機能を障害せしめずして却つて之を良好とならしむるを認め、pro Kg 0.5 mg 以上ヨヒンピンは心臓機能を障害せしむる事を實驗せり。然るに余の家兎生体心臓に於ける實驗に於ては中樞神經組織に何等影響を與へざる正常家兎心臓に於ても pro Kg 0.3 mg 迄は心臓機能を興奮せしむる事を認めたり (第7圖参照)。

b. 兩側迷走神經切除家兎心臓に對するヨヒンピンの作用

ヨヒンピンが迷走神經中樞を刺戟して心臓機能障害を來さしむると唱ふるものに竹下、飯島ありて、血壓實驗に於て豫め兩側迷走神經を切斷したる家兎に於ては一定量の乃ち比較的少量に於て中樞性に作用して血壓を下降せしめ、比較的大量は末梢性にも血壓を下降せしむるものなりとせり。更に竹下による生体蛙心臓に於て豫め兩側迷走神經を切斷しヨヒンピンを注射したるに、心臓搏動の振幅並に搏動數の減少は現はれずして、中樞神經系組織を破壊したる蛙に、同量のヨヒンピンを注射したる際に於ける場合と同様の心臓作用を認めたり。

余は後述の如くヨヒンピンのある量に於てはアドレナリンの心臓鼓舞作用著しきも該量的關係以外に於てはアドレナリンの作用の出現を認めず、更に交感神經促進纖維に對する關係を觀んとしてギネルゲンを用ひたるに、ギネルゲンに全く關係なくヨヒンピンの心臓機能抑制作用出現する事を認めたるを以て迷走神經中樞に對するヨヒンピンの關係を觀るために家兎頸部に於て兩側迷走神經を切斷して實驗せり。

即ち家兎頸部正中線に小切開を加へ、次に左右頸動脈を露出せしめ、周圍組織より注意して迷走神經を剝離し切斷を行へり。斯くして交感神經性優位にあり、迷走神經中樞と隔離されたる心臓に對しヨヒンピン 0.05-3 mg pro Kg を一側耳靜脈より徐々に注射せり。pro Kg に於ては注射直後心縮高の軽度の増加を來し、心臓搏動數は軽度の増加を見る事あるも概して著しからず、呼吸も亦著しき變化を認めず、數分にして縮高は舊位に復せり。pro Kg 0.1-0.3 mg にては軽度の縮高の増加を來し、搏動數の影響著しからず、數分にして心臓の縮高は舊位に復し、呼吸は稍々頻促となるも間もなく舊に復せり。pro Kg 0.5-1 mg にては注射直後より心臓の縮高減少明かに出現し搏動數の減少亦著しく出現し、動物は不安狀態を呈し、呼吸頻數となり、心臓のトームスは減退するも數分にして縮高の増加を徐々に恢復し更に搏動數を増

加し遂に舊位に復す。pro Kg 1-3 mg にては動物の個性によりて異なるも既に pro Kg 1 mg にて死亡せる事あり、又多くは pro Kg 3 mg にて心臓縮高の減少、搏動数の減少、心臓トームスの下降を來し、遂には房室分離を生じ擴張性に心臓停止を來すに至るべし。

以上の如く迷走神経中樞との連絡を絶ち且つ交感神経性優位にある家兎心臓に對して、正常家兎に於て使用したると全く同量のヨヒンピンを投與せる實驗に於ても迷走神経中樞に對してヨヒンピンが興奮性の作用を出現し心臓機能を障害するものならんとの見解に賛する事を得ざるなり。之は余が行へる血圧作用並に尿排泄に對するヨヒンピンの作用に關し迷走神経切斷が何等影響を與へざるものなる事の見解に一致するものなり(第8圖參照)。

c. 兩側内臓神経切斷家兎心臓に對するヨヒンピンの作用

余は Schültze 氏法に準じ兩側内臓神経を横隔膜下副腎の外側に於て切斷し手術後 24 時間以上を経過せる動物を用ひヨヒンピンの心臓作用を見たるに、全く正常家兎心臓に於けるものと同様に現はれ異なる點を認むるを得ざりき。

v. ヨヒンピンの家兎剔出心臓に及ぼす作用

從來ヨヒンピンの心臓作用は多く冷血動物が使用され、温血動物の使用されたるもの少なきが如く Kakowski は Williams の裝置にて家兎剔出心臓に對する作用を窺ひ Oberwarth は家兎靜脈注射及び皮下注射施行によりて血圧試験を通して間接に心臓機能に論及したるものなり。且つ冠狀血管に及ぼすヨヒンピンの態度に關する報告は殆ど觀ざるが如し。而して心臓冠狀血管系は其の藥理學的反應並に神経支配に於ては一般血管系と異なり特殊の關係あるものとせられ、是に關する幾多の業績ありと雖も同一藥物に就ても全く矛盾せるものありて未だ充分闡明せられざるも、就中最も多く攻究せられたるはアドレナリン及び交感神経の作用に關する事柄にして、今假に之に關する學說を分類すれば凡そ次の5説となす事を得。

I. 該血管系は血管運動機能を有せずとなす說にして Schäfer 及び Meyer によりて唱へらる。

II. アドレナリン若くは交感神経刺激が該血管を擴張せしむるとなす說にして、Mass, Morawitz und Zahn, Markwalder and Starling, Eppinger und Hess, Langendorff, Cow, Pal 等剔出せざる心臓、剔出人工灌流せる心臓、若くは冠狀動脈條片標本に就きて證明し、近くは Hammonda and Kinoshita, 石原, 河野, 松本, Anrep, Cruickschank 等之に賛成を表せり。

III. 反之右と同じ刺激が血管を收縮せしむるとなす說にして、Anitchkow, Drury and Smith, Druggand Sumbal, Smith, Miller and Graber, Wiggers 及び Rabe 等はアドレナリンは冠狀血管を收縮する作用ありとなす。

IV. 其の同じ刺激が先づ該血管を收縮したる後之を擴張せしむる作用ありとなす說にして、佐々, Brodie and Cullis 等の認むる所なり。

V. 反應不定なりとする說に Barbour, Barbour and Prince, Rothlin, Gruber and Roberts あり。

a. ヨヒンピンの正常心臓に對する作用

0.00005% 塩酸ヨヒンピン溶液を 10 數分作用せしむるも、心房心室に於ける振幅、搏動數は何等影響を受くる事なく、更にロツク・リンゲル液に切換ふるも何等の影響を認めず。冠狀血管も正常と異なる事なく其の流出量に於ては聊かの減少又は増加も認めざりき。ロツク・リンゲル液に切換ふるも更に影響

さるゝ所なし。

0.0001% ロック・リッゲル液にて心臓機能の整調となりたる後ヨヒンピン-ロック・リッゲル稀釋液を交代灌流せしむるに、1分内外は殆ど心臓機能の變化を認めざるも其の後心房、心室の極く軽度の縮高減少を認めたり。5-6分を経るも同様の経過を取り、再びロック・リッゲル液にて交代灌流するに2-3分して舊に復するを見たり。冠狀血管に於ては縮高の減少を來したる後極く軽度に其の流出量の減少を認めたるも、縮高の恢復後間もなく舊に復するを認めたり。0.0002% ヨヒンピン-ロック・リッゲル液に交代灌流後は何れに於ても稍々明らかに心房、心室の縮高の減少を認む。灌流後1-2分後に初まり、5分頃に至りて最も著しく出現するも再びロック・リッゲル液にて交代灌流するに3-4分後舊位に復し、斯かる量に於ては未だ搏動數の認むべき變化なし。冠狀血管は縮高の減少と共に流出量を減じ、縮高の恢復に稍々後れて舊に復するを認めたり。0.0005% 該溶液作用後、4-5秒、前後に於て何れも著しき心室、心房の縮小作用を發現し、同時に軽度の心臓トームスの下降を示すに至る。大多數の例に於て約3分後に至りて作用最も明かに現はれ、同時に搏動數も減少を來し、ロック・リッゲル液にて交代灌流するに3-5分にして縮高、搏動數は恢復す。然るに數例に於ては縮高減少、搏動數の減少更に進みて、房室分離を生じ、心房は尙緩き規則的な搏動あるに拘らず、心室の運動は全く不規則にして、或は止り或は時々大なる縮高を有する收縮を生じたる例あり。然れ共ロック・リッゲル液にて交代灌流するに3-5分後全例殆ど舊位に復せり。冠狀血管は縮高減少と共に著しく流出量を減じ縮高、搏動數の恢復に後れて舊位に復せり。0.001% 濃度の溶液を灌流せしむる時は縮高の減少は房室共に急激に減少、搏動數の減少を伴ひ2-3分後に俟ち房室分離を現出す。斯かる場合に於ても心房は尙緩徐たる搏動を規則的に續くるも心室の運動は全く障害されて、房室間の刺戟傳導は全く障害せられたるが如く擴張性に傾きて不規則なる弱き搏動を認めたり。斯る場合に於てもヨヒンピンの作用發現と共に心臓トームスは低下し遂に擴張期性静止を來すに至る。然るに再びロック・リッゲル液を以て交代灌流するに多くは5分頃より恢復の傾向を示し、10數分にして舊位に復す。冠狀血管流出量は心臓機能障害と共に明かに收縮作用を呈しヨヒンピンの作用初期に於ては20%の減少を示し、更に不正脈を生ずるに至るや40%-50%の減少を呈し、縮高、搏動數の恢復殆んど正常に近き時期に於ても尙10%内外の流出液量の減少を觀たり。(第2表)

第 2 表

濃 度	振 幅	緊 張	搏 動 數	冠 狀 血 管 流 出 量
0.00005 %	著 變 な し	著 變 な し	著 變 な し	著 變 な し
0.0001 %	稍 々 減 少	著 變 な し	著 變 な し	稍 々 減 少
0.0002 %	減 少	稍 々 下 降	著 變 な し	減 少
0.0005 %	減 少	下 降	減 少 (時に緩徐)	減 少
0.001 %	減 少	下 降	不整又は時々收縮	減 少
0.002 %	減 少	下 降	不整又は殆んど停止	減 少
0.003 %	減 少	下 降	殆んど静止	減 少

0.002-0.003% 濃度に於ては灌流液の心臓に作用するや、直ちに縮高の減少、搏動數の著しき減少と共に、特に心室は初め明かに搏動數を減ずるも心房にありては稍々緩徐なる搏動を續け、即ち müller が見たる傳達系障害に一致するものなるべく、更に進みては心臓各部は殆ど障害を受くるに至るを認む。斯くしてロック・リッゲル液に交代灌流するも殆ど完全に恢復せざるか又は擴張期静止を來す。冠狀血管は強き收縮状態に陥り、遂には殆んど流出液を停止するに至るべし。

以上を通覧するに、ヨヒンビンは0.0001%に及びて初めて軽度の縮高の減少、搏動数の減少著しくして斯かる現象に引續き候ち不整脈を生じ心房並に心室の刺戟傳導は全く混亂せられたるが如く明らかに緊張下降を來さしむ。更に0.003%以上の濃度に於ける心臓抑制作用は益々其の觀を深からしむ。冠狀血管に於ても濃度の増加と共に灌流液量の減少著るしく、時に全く停止せるが如き現象を呈するも多くは心臓機能障害に隨伴して出現し、心臓機能障害の程度に比例して收縮作用を出現せしむるものなる事を認めたり。然るに0.001%に至るまではロツク・リングル液の交代灌流により殆んど完全に恢復を來し、0.003%に至れば既に恢復せざるに至るべし。各濃度に於ける作用を表示すれば第2表の如し(第9圖參照)。

b. ヨヒンビンとアドレナリンとの關係

アドレナリンにより心臓機能の鼓舞催進せらるゝは、交感神経に屬する心臓鼓舞神経の末梢を刺戟興奮せしめるためなる事は周知の事實なり。然るにアドレナリンの心臓鼓舞作用も自ら限度あるものにして、其の用量多きに過ぐるや心臓機能は急激にして明かに鼓舞作用現出すると雖も、直ちに心臓の疲勞を惹起するは吾人の屢々之を認むる所にして、同一心臓に對して反覆注射に堪へざる所なり、而してアドレナリンの心臓作用は多少個性によりて異なるも、大体0.00001% 0.5 ccm は僅かに振幅を増大し搏動數、冠狀血管には影響なく、0.0001% 0.1-0.2 ccm は搏動數及び冠狀血管に對して初めて其の作用を出現するに至る。

横山及び相原の研究に依れば家兎別出心臓に對し、アドレナリンは0.001% 0.1 ccm に至りては毎常搏動數及び振幅の著明なる増大と冠狀循環速度の一過性初期減少に次ぎ顯著なる増加を來し、本分量に於ては心臓は猶よく反覆注射に堪ふると雖も、若し之を超過し10萬倍0.5 ccm 以上に及べば1回の使用に於ても往々に心臓衰弱に移行する事を報告したり。松村によるに、横山及び相原と同様にアドレナリンは一過性に冠狀血管の收縮を來すも後擴張を來すものなる事を認め居れり。松村はカメルチ及び墓心臓に對し強濃度のヨヒンビン投與により搏動障碍或は静止を來したる後之に高稀釋度のアドレナリンを添加せしめたるに、忽ちにして收縮を開始し盛なる搏動を營むを認め、更にヨヒンビン及びアドレナリン共存に於て同時に作用せしめたるに、ヨヒンビンの抑制作用はアドレナリン作用に全く隠蔽せられアドレナリン固有の促進現象のみを觀察し、竹下はヨヒンビンの心臓抑制作用は交感神経に關係なく出現するものなる事を報告せり。

余はアドレナリン實驗に於てはアドレナリンの分解變質を防止せんが爲に使用に當りロツク・リングル液にて稀釋し、恒溫槽の直上に於てゴム管内に内壓を變化せざる様注意を拂ひて徐々に之を注射せり。

使用アドレナリン量は0.001% 塩化アドレナリン溶液0.1 ccm を注射したり。而してヨヒンビン0.0002%-0.001% 溶液灌流後アドレナリン0.001% 溶液0.1 ccm を注射せるに、0.002% 溶液に於てはアドレナリンの作用によりて振幅の増大、搏動數の増加を來すも、間もなくアドレナリンの作用は消失し、舊に復せり。冠狀血管に於てはヨヒンビンの作用によりて流出液量を減少す、アドレナリンにより心臓鼓舞作用著しき間、流出液量の増加を來すも一過性にして舊に復す。ヨヒンビン0.0005%-0.001% に於て心臓機能障害著明に現れたる際に0.001% アドレナリン0.1 ccm を注射する事によりて、アドレナリンの心臓鼓

舞作用常に現はれ、該作用は全く一過性にして、再びヨヒンビンのみの心臓機能障害を出現し、再びロツク・リンガル液にて交代灌流するに徐々に舊に復するを觀たり。

次に0.001% アドレナリン0.1 ccm注射後6-7秒を経てヨヒンビン溶液0.0002-0.001%を交代灌流するに、アドレナリンの作用に引き續きヨヒンビンの心臓機能障害作用は明かに出現すべし。斯る際に於てもアドレナリンに依る心臓機能鼓舞作用著しき間は冠狀血管の流出液量を増加すれ共、其の後はヨヒンビンによる冠狀血管收縮作用明かに出現するを認めたり。

即ちヨヒンビンの心臓機能抑制作用がエルゴタミンの血管及び諸臓器に對する如く、交感神経末梢の麻痺によりて招來せらるゝものなりや否やの實驗に於て、上述の如く交感神経末梢を興奮せしむる0.001% アドレナリン0.1 ccmに對し、各種濃度のヨヒンビンを使用せるに心臓機能の著しき障害を來せる場合にも、アドレナリンは心臓を忽ちにして收縮せしめ緊張を上昇し、正常にして盛なる搏動を認め、其の拮抗作用を認むる事を得ざりき(第10圖參照)。

c. ヨヒンビンとアトロピンとの關係

アトロピンが迷走神経末梢麻痺作用を有する事は Harnack, Brandenburg 以來周知の事實にして、Loewi und Navatil はアトロピンは neuro-muskuläre parasympathische Endstücke に於て、自己又は外來刺激素の侵襲を不能ならしめ、從つて交感神経性興奮が卓越し、心臓に於ては速脈及び冠狀動脈の流血増加を來し、Gasel, Loewit, Schmiedeberg, 加藤もアトロピンが心内迷走神経の麻痺する事を證明せり。佐藤によれば、アトロピンが心臓機能に變化を生ぜざる少量に於ては冠狀血管循環速度に變化を來さざるが故に、此の際の循環速度變化は心臓機能變化の隨伴現象にして、アトロピンが血管作用を呈せしめるには非ずと結論せり。

余は上述の如くヨヒンビンがアドレナリンの作用を抑制せずして、ヨヒンビンに依る心臓機能障害に際しても猶アドレナリンの心臓鼓舞作用顯著なる事より、ヨヒンビンは迷走神経末梢即ち心臓抑制絲を興奮せしめて、心臓機能障害を惹起するものなりや否やを検索せんとして、アトロピンを用ひて實驗を行ひたり。

1% アトロピン溶液0.5 ccmを内壓を變化せしめざる様注意しつつ、極めて徐々に注射せり。アトロピンは一過性に縮高を減少するも、搏動數に殆ど影響を與へず、直ちに縮高は舊に復するを認めたり。冠狀血管に於ても殆ど影響を認めず。アトロピンに依る心臓縮高が恢復せる時0.0002-0.001% ヨヒンビン溶液を灌流せしむるに、アトロピンの存在はヨヒンビンの心臓運動抑制作用に對して、何等の變化を齎す事なく、ヨヒンビンに依る心臓運動障害は依然として存在せり。即ち濃度の増加に伴ひて心臓機能抑制は益々著るしく縮高の減少、搏動數の減少、不整脈及び房室分離を生じ、正常別出家兎心臓に對する作用と何等異なる所なし。ヨヒンビン0.0002%-0.001% 溶液を前處置せるものに對し、アトロピンを夫々0.5 ccm 投與せるに、ヨヒンビンに依る心臓抑制作用に對して何等の影響を與ふる事なかりき。

此の事實は、既に Oberwarth が温血動物に於て實驗せる成績と一致する所にして、ヨヒンビンは迷走神経に對して興奮性に働くものに非ざる事を知るものなり(第11圖參照)。

d. ヨヒンビンとエルゴタミンとの關係

Dale はエルゴタミンの交感神経作用に關しては促進纖維の末梢に對して麻痺的に作用するものなる事を證明せり。心臓作用に關しては Wiggers は家兎別出心臓に於て、Spiro は別出蛙心に對し、Viotti は別

出家兎心臓及びモルモット心臓灌流により、小田は別出蛙心につき、エルゴトキシンは主として抑制作用を現はす事を報告せり。Amsler が別出蛙心に就きエルゴタミンの大量は交感神経を麻痺せしむる事を報告せり。冠狀血管に於ては Cruickschank and Subba Ran は僅かに收縮せる後擴張作用を認め、松本は收縮作用を、松村はエルゴタミンは單獨に作用する時は血管作用を呈せざれ共、アドレナリン興奮状態にある冠狀血管に向つては拮抗的に作用するものなる事を認めたり。

余はヨヒンビンがアドレナリンの作用に對して、拮抗作用を有せずして、心臓に於ては全くアドレナリンと獨立したる作用を呈するものなる事を知り、其の心臓抑制作用がエルゴタミンと如何なる關係ありやを檢索せんとして、エルゴタミンとの關係に就き研索せり。

實驗に於てはギネルゲン (Sandoz) を使用せり。ギネルゲン 0.5 ccm を内壓に全く變化を及ぼさざる様注意して徐々に之を注射せるに、一過性に振幅の減少を出現すれ共間もなく舊に復し、搏動數及び冠狀血管に對しては著しき變化を及ぼさざりき。豫めギネルゲン 0.5 ccm 注射し、振幅の正常に恢復せる後、ヨヒンビン 0.0002-0.001% 溶液を灌流するに、ギネルゲンに依る縮高は 40 秒位にして恢復するを以て、ヨヒンビンに交代灌流するに、ヨヒンビンの心臓抑制作用出現し、ヨヒンビン 0.001% に及べば忽ち心臓運動は不整となり、房室分離を惹起するに至るべし。冠狀血管流出量も、何等ギネルゲンの作用を受くる事なく收縮を呈し、再びロツク・リングル液にて灌流するに及びて徐々に舊に復せり。次にヨヒンビン 0.002-0.001% 溶液を灌流し、更にギネルゲン 0.5 ccm を注射するに、ヨヒンビンの心臓運動抑制作用は依然としてギネルゲンの作用を蒙る事なく、獨自に出現し、再びロツク・リングル液にて灌流するに徐々に舊に復するを觀たり。

以上の實驗成績より觀るに、ギネルゲンに對するヨヒンビンは全く何等の關係ある事を認むるを得ずして、一般に認めらるゝが如くギネルゲンの交感神経性促進纖維末梢を麻痺せしむる作用に對して、ヨヒンビンは交感神経に影響を有するか疑ひなき能はず (第 12 圖参照)。

4. 總 括

以上の實驗成績を總括すれば次の如し。

1. 別出蛙心臓に對しては、淫羊藿エキス 2% 溶液に於て心臓運動障害著明となり、縮高は明かに減少するも、蛙用リングル液にて洗滌する事により間もなく舊に復す。3-5% 溶液に於ては直ちに心臓運動は微弱となり擴張性に微動するも、蛙用リングル液にて洗滌する事により間もなく舊に復す。10% 溶液に及べば多くは直ちに心臓運動は縮少し、多くは擴張性に停止し、蛙用リングル液にて洗滌するも心臓運動は完全に復歸せざる場合多し。

2. 生体家兎心臓に於ては淫羊藿エキス pro Kg 0.5 ccm に於て、注射後心房心室共に縮高の減少、搏動數の減少を呈するも、數分後舊位に復す。pro Kg 1 ccm に於ては心臓運動障害と共に間代性痙攣を發し、心臓トーンの弛緩を惹起し、心臓運動障害著明に出現するも、多くは數分後舊に復す。pro Kg 1 ccm 以上に及べば動物は強き間代性痙攣と、心臓トーン下降更に心臓は擴張性に靜止す。

3. 淫羊藿エキスは家兎別出心臓に對し、0.5% 溶液に於て影響なく、1-2% に於ては縮

高を減少せしむ。3-5% 溶液に於ては縮高の減少、搏動数の減少著明にして、更に心臓運動は擴張性に傾き、房室間運動の協調性は破れ、心臓は擴張性の微動を爲すか又は擴張性静止を來すも、ロック・リングル液にて、交代灌流するに、數分後に於て縮高の増大、搏動数の増加を來し恢復するに至る。10% 溶液に於ては心臓運動障害は著明に出現し、心臓は擴張性静止を來し、ロック・リングル液にて交代灌流するも、多くは完全に恢復せず。冠狀血管に於ては 1-2% 溶液に於ては心臓運動障害の初期即ち縮高の減少を來せる初期に於て、流出液量を増加するも、間もなく心臓運動恢復すると共に舊に復するに至る。3-5% 溶液灌流の際は縮高の減少と共に一過性に冠狀血管は著明に流出液量を増加するも、心臓運動障害出現し、房室分離の如き状態を呈するに至らば、流出液量は減少するも、ロック・リングル液にて交代灌流し心臓運動恢復するに至らば、冠狀血管流出液量も亦恢復す。

4. アトロピンと該エキスの關係を検索せるに、該エキスの心臓機能抑制作用はアトロピンの存在に依りて影響を受くる事なく、該エキスの作用はアトロピンの存在に於ても確然として發現す。冠狀血管に於ける初期灌流液量増加及び心臓自働運動發現後に於ける灌流液量減少作用もアトロピンの存在に依りて影響を蒙らず。即ち淫羊藿エキスの心臓機能抑制作用はアトロピンの影響なく發現するものならんと思惟せらる。

5. ギネルゲンに依りて交感神経に屬する心臓鼓舞神経末梢を麻痺せしめ、淫羊藿エキスを作用せしめたるに、淫羊藿エキスの作用は確然として發現し、淫羊藿エキスの心臓機能障害を惹起せる際ギネルゲンを作用せしむるに、ギネルゲンの作用は出現せず。即ち淫羊藿エキスの心臓機能抑制作用は、ギネルゲンの侵襲に關係なく出現するものと思惟せらる。

6. 剔出家兎心臓に於て、アドレナリンの心臓促進作用は 1-2% の如き稀薄液の際にのみ出現し 3-5% 溶液に於て心臓自働障害著明なる際には、アドレナリンの作用は出現せず。冠狀血管に於ても同様アドレナリンの影響を受くる事なし。即ち淫羊藿エキスの心臓機能抑制作用は、交感神経末梢の麻痺に依りて生ずるものに非ざるべし。

7. 生体家兎心臓に於てヨヒンビンの作用を見たるに、pro Kg 0.05-0.3mg までは一過性に縮高の増大を來し間もなく舊に復す。pro Kg 0.5-1 mg に於ては縮高の減少、搏動数の減少を來すも 10 數分後多くは舊に復す。兩側迷走神経切斷家兎に於てヨヒンビンの影響を觀たるに、正常家兎に於ける場合の如く、少量に於ては一過性に心房、心室運動の増大を來し、大量は縮高及び搏動数の減少を來す。更に pro Kg 3 mg 以上の大量に於ては心臓運動抑制作用は更に著しく遂には擴張性静止を來すに至るを觀る。

即ちヨヒンビンの生体家兎心臓に對する作用は、迷走神経中樞には關係なきものと思惟せらる。

兩側内臓神経切斷家兎に於けるヨヒンビンの心臓作用は、正常家兎に於けるものと異なる。

所なし。即ちヨヒンビンの心臓作用は内臓神経に關係なく出現するものなり。

8. 剔出家兎心臓に對しヨヒンビン 0.0001% を作用せしむるに、輕度の心臓縮高減少作用を呈し、之と共に輕度の冠狀血管收縮を來たし未だ搏動數に影響を認めず、ロック・リングル液に依りて灌流するに間もなく舊に復す。而して此の心臓機能抑制作用並に冠狀血管收縮作用は濃度に比例して著明に出現するものにして、0.001% に及べば既にトームスの低下、縮高の減少、搏動數の減少に引き續き、不整脈を呈し、心房は尙ほ緩徐にして規則的に搏動するも、心室は全く不規則にして、時々著しき心室の收縮を示す。冠狀血管の收縮は著明に出現するも、ロック・リングル液にて灌流するに 10 數分後多くは心臓機能障害及び冠狀血管收縮現象も舊に復するも、0.002% 溶液以上の濃度に及べば心臓機能は恢復か又は全く恢復せずして、擴張性靜止を來すものなり。

9. 0.001% アドレナリン溶液 0.1 ccm の注射に對しヨヒンビンを種々の濃度に灌流したるに、一般にアドレナリンに比してヨヒンビンの濃度小なる場合は、ヨヒンビンの心臓機能障害時に於ても、アドレナリンの作用出現し、心臓縮高の増大、搏動數増加、トームスの上昇を來すも、ヨヒンビン 0.0002-0.0005% に於て著明にして、ヨヒンビン 0.001% 以上に及べばアドレナリンの作用は出現せざるに至る。冠狀血管もアドレナリン作用の明かなる 0.0002-0.0005% に於て收縮せる冠狀血管は擴大するも、ヨヒンビン 0.001% に及べば其の作用を出現せず。逆にアドレナリン前處置に現はれたるアドレナリンの心臓鼓舞作用はヨヒンビンに依りて抑制するを認めず。即ちヨヒンビンが他臓器に於て認めらるゝが如き交感神経促進纖維麻痺作用を心臓に於ては認むる事を得ず。即ち松村、竹下等の實驗の如く。ヨヒンビンの心臓作用は交感神経促進纖維に全く關係なく現はれるものなるべし。

10. 1% アトロピン 0.5 ccm に對し、ヨヒンビン 0.0002-0.001% を夫々灌流作用せしめたるに、ヨヒンビンに依る心臓搏動減少、縮高減少並に冠狀血管に對する收縮作用はアトロピン前處置に於ても、アトロピン後處置に於ても、アトロピンに依りて影響される事なく、ヨヒンビンは其の固有の作用を出現せしめ、アトロピンの侵襲點に對しヨヒンビンは關係なきが如し。既に Oberwarth が温血動物に於てヨヒンビンの大量を靜脈内に注射したる場合、脈搏の強度なる減少を觀察し、之がアトロピンの靜脈内注射に依る末梢神経の麻痺に依りても防止する事能はずと報告したるものに一致す。更に松村及び竹下の報告せる如く、剔出冷血動物心臓に對し、アトロピンの前後處置はヨヒンビンの心臓運動抑制現象に對し、何等の効果を與ふる事なく、ヨヒンビンに依る運動障害は依然として存すと報告せるものに一致するものなり。

11. ギネルゲン 0.5 ccm に對しヨヒンビン 0.0002-0.001% を作用せしめたるに、ギネルゲンの心臓内交感神経促進纖維の麻痺に對し、ヨヒンビンの心臓運動障害作用は依然として其の濃度に比例して發現す。斯る場合冠狀血管に於てもギネルゲンの影響を蒙る事を認むる能は

ず。即ちヨヒンビンは交感神経促進繊維に対して麻痺的に作用するか疑なき能はず。

5. 結 論

1. 淫羊藿エキスは心臓機能を抑制し、該作用は濃度と共に増強し、遂には擴張性静止を來さしむ。
2. 淫羊藿エキスの稀薄溶液は尙ほアドレナリンの心臓鼓舞作用を現はすも、高濃度に於てはアドレナリンの作用を抑制す。
3. 淫羊藿エキスの心臓機能抑制作用はアトロピンに依りて影響さるゝ事なし。
4. 淫羊藿エキスの心臓機能抑制作用はギネルゲンに依りて影響さるゝ事なし。
5. ヨヒンビンは家兎心臓を抑制す。該作用はヨヒンビンの濃度に比例して著明なり。
6. ヨヒンビンは冠狀血管收縮作用を有し、濃度に比例して著しく出現す。
7. 生体家兎心臓に對し、ヨヒンビンの少量は亢進的に大量は抑制的に作用す。
8. ヨヒンビンはアドレナリンの心臓機能促進作用を抑制せず。
9. ヨヒンビンの心臓機能抑制作用はアトロピンに依りて影響されず。
10. ヨヒンビンの心臓機能抑制作用はギネルゲンに依りて影響されず。
11. ヨヒンビンの心臓機能抑制作用は迷走神経中樞に關係を有せず、且つ内臓神経に影響さるゝ事なし。

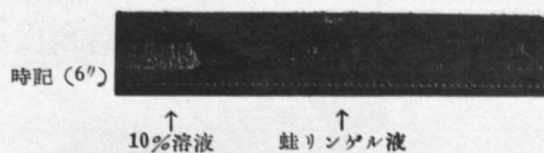
稿を終るに臨み、常に御懇篤なる御指導と御緻密なる御校閲を賜りたる恩師林玄之助博士に對し衷心より感謝の意を表す。

主 要 文 献

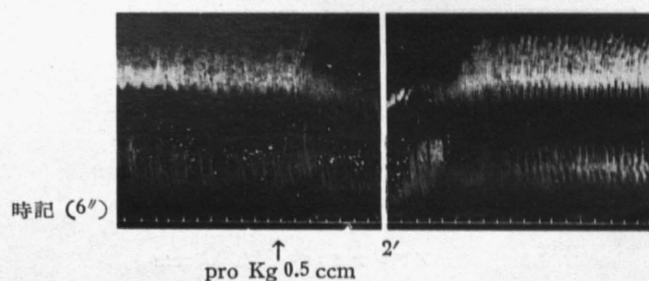
- Amsler: Pflügers Arch. 185, 86, 1920. Anrep, Crilekschank: Heart. 14, 111, 1928.
 Anitchkow: Z. exper. Med. 36, 236, 1923. Brodie and Cullis: J. Physiol. 43, 313, 1911.
 Barbour: J. exper. Med. (Am.) 15, 404, 1912. Barbour and Prince: J. exper. Med. (Am.) 21, 330, 1915. Brandenburg: Engelmanns Arch. 384, 1904. Cow: J. Physiol. 42, 132, 1911. Dekker: Chem. Zbl. 11, 1276, 1906. Dale: J. Physiol. 34, 163, 1906. Drury and Smith: Heart. 11, 71, 1924. Drury and Sumbal: Heart. 11, 267, 1924. Eppinger u. Hess: Z. exper. Path. u. Ther. 5, 662, 1909. Gruber and Roberts: Amer. J. Physiol. 76, 2, 1926. Harnack: Arch. exper. Path. 17, 145, 1883.
 Hammonda and Kinosita: J. Physiol. 61, 615, 1926. Kakowski: Arch. internat. Pharmacodynam. 15, 72, 1905. Langendorff: Zbl. Physiol. 21, 551, 1907. Loewi u. Navatill: Pflügers Arch. 206, 123, 1924. Müller: Arch. internat. Pharmacodyn. 17, 90, 1907. Müller: Arch. Physiol. Suppl. Bd. 391, 1906. Meyer: Arch. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 223, 1912. Mass: Pflügers Arch. 74, 281, 1899.

- Morawitz u. Zahn: Dtsch. Arch. klin. Med. 116, 364, 1914. Markwalder and Starling: J. Physiol. 46, 275, 1913. Oberwarth: Virchows Arch. 153, 292, 1898. Pal: Dtsch. med. Wschr. 38, 5, 1912. Rabe: Z. exper. Path. u. Ther. 11, 175, 1912. Rothlin: Z. Biol. 111, 225, 1920. Strubell: Wien. klin. Wschr. 37, 1105, 1906. Spiro: Arch. exper. Path. 95, 337, 1922. Schäfer: Zbl. Physiol. 18, 817, 1904. Sassa: Pflügers Arch. 198, 543, 1923. Schmiedeberg: Arch. exper. Path. 62, 305, 1910. Viotti: C. r. Soc. Biol. 91, 1101, 1924. Wiggers: Amer. J. Physiol. 24, 391, 1909. 赤井: 藥學雜誌, 55卷, 639號, 537頁及び641號, 705頁, 719頁. 642號, 788頁及び644號, 1139頁. 飯島: 臨床産科婦人科, 11卷, 臨時號. 橋本: 治療醫學, 9年, 11號, 731頁, 昭和7年. 石原: 福岡醫學會雜誌, 14卷, 3號, 大正9年. 河村: 千葉醫學會雜誌, 15卷, 8號, 1296頁, 昭和12年. 河野: 大阪醫學會雜誌, 26卷, 11號及び21號, 昭和2年. 加藤: 軍醫團雜誌, 331號, 1217頁, 昭和7年. 前田: 東京醫事新誌, 2795號, 2133頁, 昭和7年. 三宅: 岡山醫學會雜誌, 49年, 12, 昭和12年. 森田: 朝鮮醫學會雜誌, 21卷, 42, 46 及び 60頁, 昭和6年. 松村: 東京醫學會雜誌, 46卷下, 1223頁, 昭和7年. 松本: 大阪醫學會雜誌, 27卷, 10號, 昭和3年. 小田: 日本藥物學雜誌, 6卷, 263頁, 昭和3年. 佐藤: 東京醫學會雜誌, 43卷, 1534頁, 昭和4年. 竹下: 實驗藥物學雜誌, 14卷, 4號, 121頁. 山内: 岡山醫學會雜誌, 40年, 1220頁, 昭和3年. 横山, 相原: 大阪醫學會雜誌, 35卷, 1361頁, 昭和12年.

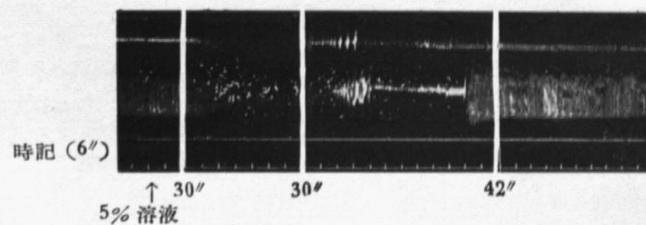
第 1 圖
別出蛙心臓に對する淫羊藿の作用



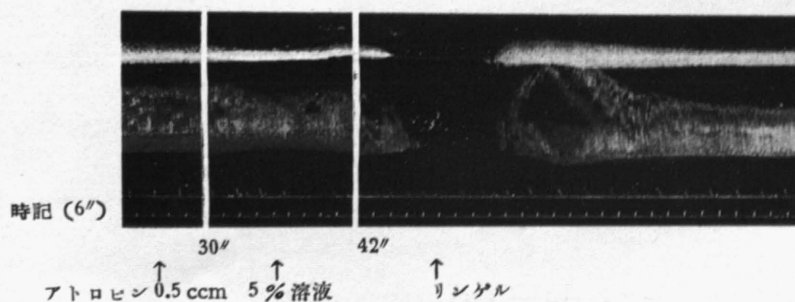
第 2 圖
生体家兎心臓に對する淫羊藿の作用
1. 心房曲線 2. 心室曲線



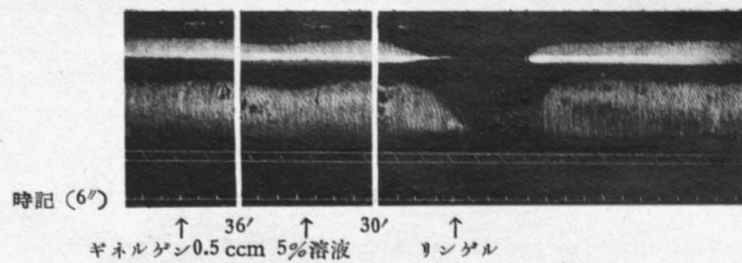
第 3 圖
別出家兎心臓に對する淫羊藿の作用



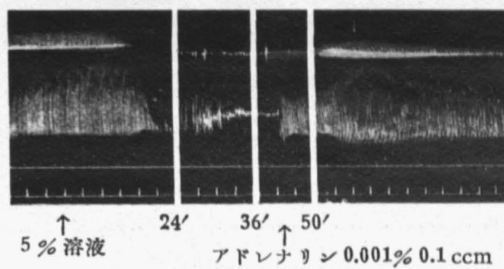
第 4 圖
1. 心房曲線 2. 心室曲線 3. 流出液量 (10 ccm)



第 5 圖



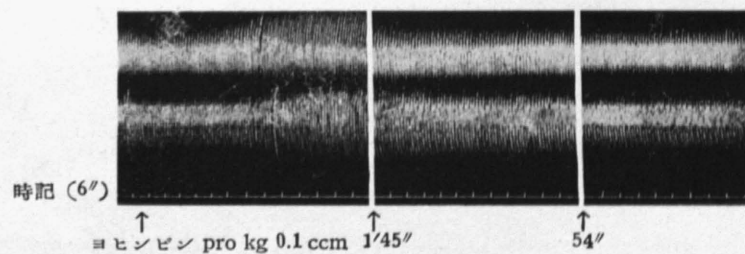
第 6 圖



第 7 圖

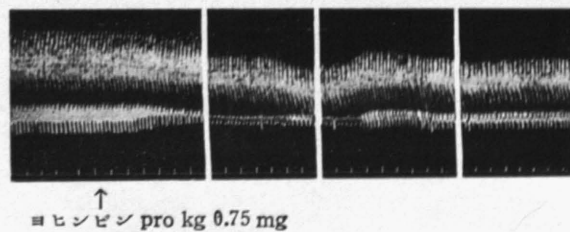
生体家兎心臓に對するヨヒンピンの作用

1. 心房曲線 2. 心室曲線 3. 流出液量 (10 ccm)



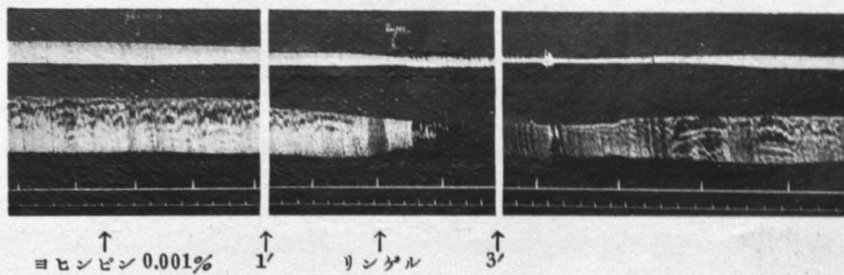
第 8 圖

迷走神経切断家兎心臓に及ぼすヨヒンピンの作用

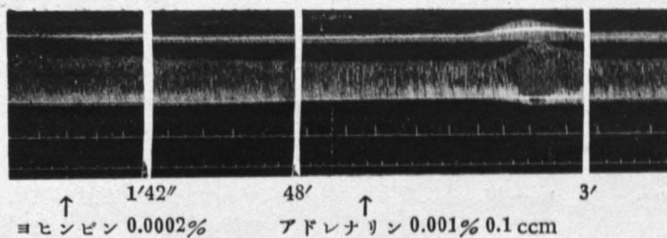


第 9 圖

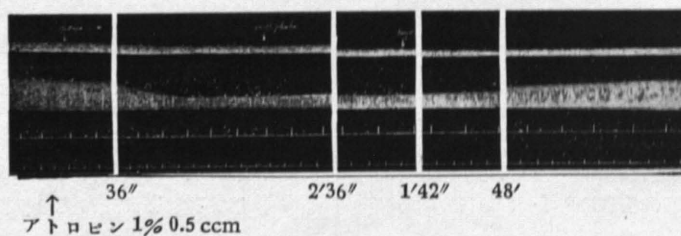
ヨヒンピンの副出家兎心臓に及ぼす作用



第 10 圖



第 11 圖



第 12 圖

