

24.

615.763.3:612.17.174

「鹽酸ヨヒンビン」ノ心臟作用ニ關スル知見補遺

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

片木 富士郎

[昭和16年10月14日受稿]

緒 言

余ハ(1)耳殻靜脈内注射ニヨル「ヨヒンビン」ノ家兎血糖ニ及ボス影響ニ關シテ研究シ、本藥物ガ筋糖原質ヲ糖化セシメ、次テ交感神經麻痺作用ヲ發現シ低血糖ヲ惹起スルヲ認メ、本物質ノ皮下注射ノ場合ト稍々趣ヲ異ニセルヲ報告セリ。

茲ニ於テ余ハ更ニ「ヨヒンビン」ノ心臟作用ニ關シテ詳細ナル研究ヲ企テタリ。「ヨヒンビン」ノ心臟作用ニ關スル文獻ヲ稽クニ、Oberwarth⁽²⁾ハ温血動物ニ於テ本物質ノ靜脈内又ハ皮下注射ニヨリ脈搏ノ減少スルヲ觀察シ、本作用ハ「アトロピン」或ハ迷走神經刺激ニヨリ何等影響ヲ蒙ラズト、Kakowski⁽³⁾ハ家兎及ビ猫心臟ノLangendorff氏保生灌流法ニヨリ、本物質ハ極少量ニテモ亦大量ニ於テモ律動ニ障礙ナキ振幅ノ減少ヲ來スト云ヒ、更ニ蛙心ニ就テハ心運動裝置ノ麻痺ヲ招來スト言ヘリ。Müller⁽⁴⁾ハ「ヨヒンビン」ノ大量ニヨリ心室自巳ノ刺激傳導性ノ低下ヲ來スト、Tait⁽⁵⁾ハ別出蛙心ニ於テ、全ク興奮セザル時期ト興奮性ノ低下セル時期トニ分チ「ヨヒンビン」ハ後者ニ對シ、其ノ時期ヲ延長スト言ヘリ。松村⁽⁶⁾ハ「心臟内神經細胞ノ藥理學的研究」ノ中ニ於テ本藥物ハ、心内神經細胞ヲ麻痺スルナラント言ヘリ。又横山⁽⁷⁾ハ家兎心臟Langendorff保生灌流法ニヨリ「ヨヒンビン」ハ「アドレナリン」ト拮抗スト言ヘリ。余

ハ家兎及ビ蛙ノ別出心臟ニ於テ本物質ノ作用ニ對スル種々ノ藥物ノ影響ヲ檢シ、以テ其ノ作用機轉ヲ洞察シ、又兩種動物心臟ニ於ケル作用法ノ差異ヲ明カセリ。

A. 別出蛙心臟ニ於ケル實驗

實驗方法

20g前後ノ青蛙ヲ用ヒ、其ノ心臟ヲStraub氏法ニ據リ保生キシメタリ。藥物ハ濃厚ナル原液ヲ作り總テ使用ニ臨ミ新鮮ナル「蛙リンゲル氏液」ニテ稀釋シテ之ヲ用ヒ、尙ホ心臟ニ對スル壓一一定ナラシムル爲ニ「カウレ」内ノ液ヲ常ニ1ccニ保チ、又榮養液中ニ絶エズ空氣ヲ送致セリ。

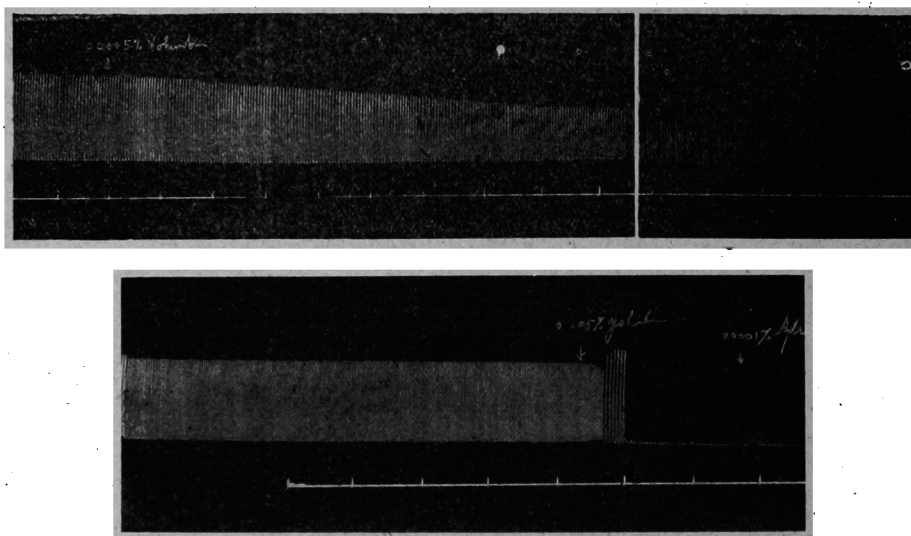
1. 單獨作用

「鹽酸ヨヒンビン」ノ濃度0.00001%未滿ノ濃度ニ於テハ藥液注入後長時間ニ互ルモ何等作用ヲ認メズ。最小有效量ハ0.00001%ニシテ、コノ濃度ニ於テハ極メテ徐々ニ振幅ノ減少ヲ來スモ律動不整又ハ搏動數ノ減少ハ之ヲ認メズ。之ヲ放置スルモ自然ノ恢復ヲ來スコトナク、長時間前述ノ抑制作用ヲ續ク。然レドモ斯ル濃度ノ抑制作用ハ榮養液交換ニヨリヨク恢復スルヲ認ム。0.0005%濃度ニ於テハ藥液注入後約10分間程振幅ノ減少ヲ招來シ、其ノ後ニ至リ突然律動障礙ヲ來タシ、搏動

數ノ減少ヲ認ム。律動不整位ニ搏動數減少セル場合ニハ榮養液ヲ新ニ交換スルモ完全ニ恢復セザルモ幾分恢復ノ傾向ハ之ヲ認ム。0.001%ノ濃度ニ於テハ藥液注入後數10秒ハ振幅ノ減少ノミヲ招來シ、其ノ後律動不整、搏動數ノ減少ヲ認ム。コノ

状態ガ進ムニツレテ心室ト心房トノ收縮數ノ比3:4, 1:2, 1:3トナリ、即チ心解離ノ状態トナル。遂ニ心室ハ擴張位ニ静止スルモ心房ハ尙ホ數分間搏動ヲ續ク。而シテ之モ遂ニ擴張位ニ静止スルニ至ル。

第1圖 單獨作用(蛙心)



0.005%以上ノ濃度ニ於テハ藥液注入後數10秒ニシテ心解離ノ状態ヲ示シ、間モナク擴張位ニ停止スルヲ認ム。リカル濃度ノ藥液注入ニヨリ擴張位ニ静止セル際ニ新ニ榮養液ヲ交換スル時ハ幾分心運動ノ恢復ハ之ヲ認ム。尙ホ全ク擴張位ニ静止セル際ニ於テモ心室ヲ針尖ニテ機械的ニ刺戟スル時ハ收縮スルヲ認ム。

以上ノ實驗成績ニヨレバ「ヨヒンビン」ノ心臟作用ハ大約3種類ニ區分シ得。即チ單ナル抑制作用ヲ伴フ低濃度「ヨヒンビン」、比較ノ早期ニ律動不整位ニ振動數減少ヲ來ス中等濃度、高濃度ニ至レバ注入後直ニ心解離ヲ惹起シ間モナク擴張位ニ停止ス。榮養液交換ニヨリ單ナル抑制作用ヲ示ス場合ニハ完全ナル恢復ヲ認ムルモ、後2者ニ於テハ殆ド完全ナル恢復ハ之ヲ認メズ。

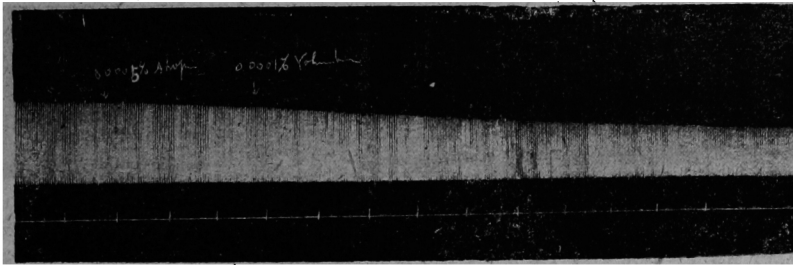
2. 「アトロピン」トノ關係

余ハ前實驗ニヨリ、「鹽酸ヨヒンビン」ハ心運動ニ對シ小量ヨリ大量ニ至ルマデ抑制的ニ作用スルコトヲ認メタリ。

然ラバコノ作用ハ心臟抑制神經タル迷走神經刺戟ニ因ルモノニ非ザルヤヲ檢セントシ、迷走神經末端麻痺作用ヲ有スル「アトロピン」0.005%ヲ豫メ一定時間作用セシメ、後ニ種々ノ濃度ノ「ヨヒンビン」ヲ作用セシメタルニ心臟自動運動ハ單獨作用時ニ於ケルガ如ク依然トシテ抑制サルヲ認メタリ。尙ホ又同量ノ「アトロピン」ヲ後處置ニ依リテモ「ヨヒンビン」ノ心運動抑制作用ハ何等影響ヲ蒙ラザルコトヲ認メタリ。

之ニ由リテ觀レバ「ヨヒンビン」ノ心運動抑制作用ハ迷走神經ト何等關係ナキモノト思惟サル(第2圖參照)。

第 2 圖 「アトロピン」トノ關係



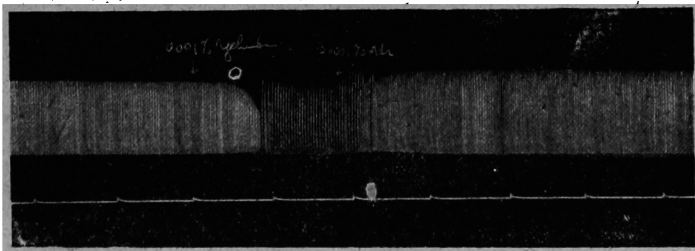
3. 「アドレナリン」トノ關係

前實驗ニ依リ「ヨヒンビン」ノ心運動抑制作用ハ迷走神經ト關係ナキコトヲ知リタルヲ以テ更ニ該作用ガ交感神經麻痺作用ニ因リ惹起セラルルニ非ザルヤヲ窺ハントシ、交感神經末端刺激作用ヲ有スル「アドレナリン」トノ關係ヲ檢ゼリ。

「ヨヒンビン」ヲ作用セシメ心解離ヲ招來セザル濃度(0.0001%)並ニ心解離ヲ惹起スル濃度ニ於テモ未ダ心解離ヲ惹起セザル時期ニ於テ「アドレナ

リン」0.0001%ヲ注加作用セシムル時ハ、前者ニヨリテ抑制作用ヲ呈セル心運動ハ後者ニヨリテ完全ニ恢復スルヲ認ム。「ヨヒンビン」注加ニヨリ心解離ヲ來シ、或ハ高濃度0.005%以上ノ「ヨヒンビン」注加ニヨリ心臟擴張位ニ静止セル場合ニ「アドレナリン」ヲ以テ後處置スレバ、心運動ハ舊狀ニハ復セザルモ明カニ一定度ノ恢復ヲ認メ得。而シテ又「アドレナリン」前處置後ニ於テモ「ヨヒンビン」ノ抑制作用ノ何等影響ハ蒙ラズ(第3圖參照)

第 3 圖 「アドレナリン」トノ關係



本實驗ニヨリ「ヨヒンビン」ノ心運動抑制作用ハ「アドレナリン」ニヨリ能ク拮抗セラルルヲ以テ交感神經麻痺ニ因ルニ非ザルモノナラント思惟サル。

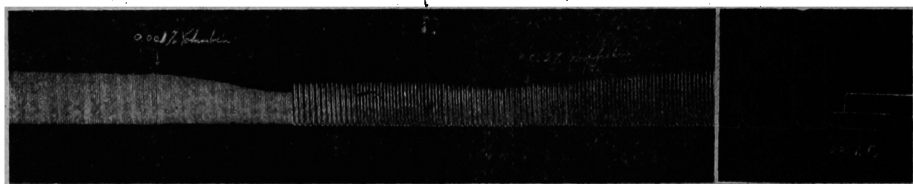
4. 「ストロファンチン」トノ關係

一般ニ心筋自己ヲ侵襲シテ、心臟收縮機能ヲ旺盛ニスルト謂ハルル「ストロファンチン」ガ「ヨヒンビン」ノ心運動抑制作用ニ對シ、如何ナル影響ヲ與フルヤヲ檢討スルハ、該作用機轉ヲ窺フニ意圖深キコトナリ。

「鹽酸ヨヒンビン」ノ低濃度ヲ作用セシメテ抑

制作用ヲ現ハシタル際ニ「ストロファンチン」0.002%ノ溶液ヲ注加スルニ、直ニ一時的ニ振幅ノ増大ヲ來スモ、間モナク心臟ハ静止シ、2時間ニ互リ次第ニ收縮位ニ移行ス。「ヨヒンビン」ヲ作用セシメテ房室分離或ハ擴張位ニ静止ヲ來タセル際ニ前ト同量ノ「ストロファンチン」ヲ注加スレバ前者ニ於テハ注入後間モナク心解離ノ状態ハ消失シ、後者ニ於テハ再ビ緩慢ナル運動ヲナシ來ルモ、數分後ニハ之モ再ビ静止シ、或ハ房室分離ヲ來タシ、次イデ静止シ次第ニ收縮位ニ移行スルヲ認ム。此際「ストロファンチン」ノ濃度ヲ高メ0.01%ニナスモ同様ナル結果ヲ招來ス(第4圖參照)。

第 4 圖 「ストロファンチン」トノ關係



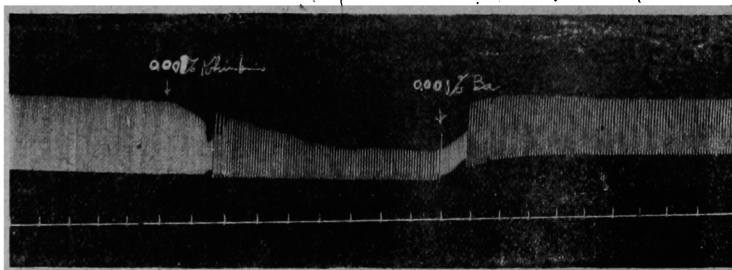
本實驗ニ據リ「ヨヒンピン」ノ作用ハ低濃度ノミナラズ比較的高濃度ニ於テモ「ストロファンチン」ニヨリ或程度迄拮抗セラルルヲ觀ル。高濃度ニ於テハ「ストロファンチン」ノ作用ハ認め難キ點ヨリスレバ大部分筋麻痺作用亦存スルモノト言ヒ得ベシ。

5. 「バリウム」トノ關係

余ハ更ニ筋刺激作用ヲ有スル「バリウム」ヲ使用シ「ヨヒンピン」トノ關係ヲ檢討セリ。

低濃度ノ「ヨヒンピン」ニ因ル心運動抑制作用竝ニ心解離ノ1状態ハ0.001%ノ「バリウム」注加ニヨリヨク拮抗セラレ搏動ノ恢復、緊張ノ輕度ノ上昇竝ニ房室分離ノ消失ヲ認ム。尙ホ高濃度ノ「ヨヒンピン」注加ニヨル心運動抑制ニ對シテハ「バリウム」ノ作用著明ニ減弱スルヲ認ム。尙ホ又「バリウム」0.01%ヲ作用セシムルモ、凡ソ同様ナル結果ヲ認ムルモ緊張ハ非常ニ増大スルヲ認ム（第5圖参照）。

第 5 圖 「バリウム」トノ關係



以上ノ實驗成績ニヨリ「ヨヒンピン」ノ一定濃度ニヨル心臓收縮障礙及ビ解離状態等ハ「バリウム」ニヨリ著明ニ拮抗セラルルモ但シ「ヨヒンピン」ノ高濃度ニ於テハ該拮抗作用現ハレ難ク、斯カル點ヨリスレバ心筋麻痺作用亦存在スルモノノ如シ。

6. 「カンフル」トノ併用

臨牀的ニ強心劑トシテ古クカフ應用サレツツアル「カンフル」ノ心臓作用ニ關シテハ未ダ闡明ナラズ。今文献ヲ涉獵スルニ、Joachimoglu⁸⁾、Schwalb⁹⁾、Handovsky¹⁰⁾、田村¹¹⁾、木原¹²⁾、貫¹³⁾等ハ「カンフル」ハ作用直後麻痺作用ヲ現ハスモ、二次的ニ興奮作用ヲ示スト云ヘリ。而シテ Handovsky,

田村等ハコノ二次的興奮作用ヲ「カンフル」ノ生體内酸化物ノ作用ニ歸シ、貫ハ「心臓ホルモン」發生ニ因ルト解釋セリ。片木¹⁴⁾ハ作用直後ハ靜脈管ハ麻痺セラルルモ漸次興奮作用ニ移行スト云ヒ、中澤¹⁵⁾ハ本物質ハ心筋竝ニ Aktive Automatie¹⁶⁾ヲ麻痺スルモ latente Automatie¹⁷⁾ヲ興奮セシムト云ヘリ。病的心臓ニ對シテハ Harnack u. Witkowski¹⁸⁾、Wiedemann¹⁹⁾、Stross¹⁸⁾、Langecker 等ハ「カンフル」ノ「ムスカリン」ニ對スル拮抗性ヲ心筋興奮作用ニ歸シ、片木、吉田ハ中毒心臓ニ對シテハ心筋ヲ興奮セシムルト共ニ迷走神經末梢麻痺作用ヲモ來スモノナラント推論セリ。更ニ1921年 H. Wieland¹⁶⁾ハ血清、Ather 等ノ如キ Ober-

flächeaktivität ノ
 大ナル物質ニヨリテ
 モ、「カンフル」同様
 「デゾネキシヒョー
 ル酸」中毒蛙心又ハ
 疲勞物質ニヨル蛙心
 ノ衰弱ヲ恢復セシム
 ルコトヨリ「カンフ
 ル」ハ心臟表面ニ吸
 着サレ、其處ニ結合
 セル毒物ヲ排除シ、
 心運動ヲ恢復スルモ
 ノナリト言ヘリ。又
 清水ハ「カンフル」ノ
 心臟内侵襲點ヲ迷走
 神經末端竝ニ心内神
 經細胞ニ在リト云ヒ
 更ニ Wieland ノ説
 ニ賛同シ居レリ。
 0.001%「ヨヒンピ
 ン」注加ニヨリ房室
 分離ヲ招來セル際ニ
 「カンフル」0.002%
 ノ注加スルニ直ニ強
 度ノ心運動抑制作用
 ノ呈ジ、擴張位ニ靜
 止ニ近キ状態トナリ、
 1/2—1 時間後ニ再ビ
 活潑ナル心運動ヲ營
 ムニ至リ、2 時間後
 ニ至リ殆ド完全ニ舊
 ニ復スルヲ認ム。「ヨ
 ヒンピン」ノ濃度ヲ
 更ニ 0.01% トナシ
 「カンフル」ヲ 0.03%
 ニ濃度ヲ高ムルモ殆
 ド同様ナル經過ヲト

「カンフル」ノ關係



リ、心臟ハ恢復スルヲ認ム。次ニ 0.05%ノ「カン
 フル」ヲ以テ前處置ヲナシタル心臟ガ再ビ舊狀ニ
 復ンタル際ニ「ヨヒンピン」0.01%ヲ作用セシムル
 ニ、單獨作用ニ於テ認メタル如ク房室分離、竝ニ抑
 制作用ハ依然之ヲ認ムルナリ。尙ホ「ヨヒンピン」
 ニヨリ房室分離ヲ來セル心臟ニ「カンフル」0.002%
 —0.005%ノ注加ニヨリ、其ノ恢復状態ハ 0.03%
 ノ「カンフル」注加ニヨル恢復状態ニ比シ幾分劣
 ルガ如シ(第 6 圖參照)。

以上ノ實驗ニヨレバ「カンフル」ハ「ヨヒンピン」
 ノ剔出蛙心ニ對スル障碍作用ニ對シヨク拮抗スル
 コトヲ認メタリ。

葡萄糖トノ關係

剔出蛙心ニ對シ葡萄糖ガ強心作用ヲアラハシ、
 殊ニ衰弱セル心臟ニ對シテ該作用著明ナルハ既ニ
 Locke, Bergstron, Straub, 成毛等ニヨリ認メラ
 ル所ナリ。成毛ハ「エルゴタミン」、「アトロピン」、
 「キユーネ」、「抱水クロラル」等ニヨリ衰弱セル
 剔出蛙心ニ對シテモ葡萄糖ハ拮抗的ニ作用シ、コ
 ノ作用ハ葡萄糖ツノモノノ作用ヨリモ主トシテ滲
 透壓作用ニヨルモノナリト云ヒ、尙ホ心筋ニ直接
 作用シテ強心作用ヲモ現ハスモノナリト言ヘリ。
 更ニ余ハ茲ニ「ヨヒンピン」ト葡萄糖トノ關係ヲ檢
 討セント企テタリ。

先ヅ葡萄糖ノ剔出蛙心ニ對スル作用ヲ検討セル
 ニ、0.001% 葡萄糖注加ニヨリ心運動ハ稍々増強サ
 レ、50—60 分ニシテ搏動不整ヲ惹起ス。更ニ葡萄
 糖ノ濃度ヲ増シ 0.005—0.05% トナス時ノ心運動
 ハ擴張機ニ於テモ收縮機ニ於テモ稍々振幅増強ス
 ルモ、搏動不整ハ前ヨリ早ク招來サル。0.1—2%
 程度トナレバ相當著明ナル擴張機、收縮機ノ増強
 ヲ來シ、次デ次第ニ振幅減少シ、搏動不整ヲ來シ、
 2—3 時間後ニ擴張位ニ靜止ス。5%ノ葡萄糖ヲ注
 加スル時ニハ著明ナル緊張ノ上昇ヲ來シ、數分後
 ニハ竇竝ニ房ノミ輕度ノ運動ヲナシ、又暫時ノ後
 緩漫ナル運動ヲ數分間ナシ、如斯キ状態ヲ繰リ返

へシ、終ニハ半バ收縮位ニ静止スルヲ認ム。

今 0.001%, 0.005% 又ハ 0.01% ノ葡萄糖ヲ加ノ際ノ「ヨヒンピン」ノ最小有效量ヲ檢シタルニ次表ノ如シ(第1表参照)。

第 1 表

注 加 葡 萄 糖 量	「鹽酸ヨヒンピン」 最 小 有 效 量
0.001%	0.0005%
0.005%	0.0001%
0.01%	0.000001%

之ニヨレバ葡萄糖低濃度ノ存在ニヨリ「ヨヒンピン」ノ最小有效量ハ對照ニ比シ増量スルモノノ如シ。

次ニ 0.0005% ノ「ヨヒンピン」ノ前處置ニヨリ抑制サレタル蛙心ニ 0.5% ノ葡萄糖ヲ注加スレバ搏動數ハ減少スルモ振幅増大シ、搏動不整ハ一時

消失ス。併シ 5—10 分後ニハ再び搏動不整ノミ招來スルヲ認ム。0.5% ノ葡萄糖ニテ前處置セル場合ニ 0.0005% ノ「ヨヒンピン」ヲ注加スレバ對照ト殆ド異ラザル抑制作用ヲ示スモノナリ。次ニ葡萄糖量ニ「ヨヒンピン」濃度ヲ各 5% 及ビ 0.005% ニ高メタル際ハ 5% 葡萄糖ノ前處置ニヨリ一時的ニ緊張上昇シ、後殆ド静止ノ状態ヲ呈セル場合ニ「ヨヒンピン」0.005% ヲ注加スルニ數分後ニ再び緩慢ナルモ、搏動不整ヲキ心運動ヲ一時的ニ惹起シ來ルヲ認ム。然レドモ其ノ恢復状態ハ 0.5% ノ葡萄糖注加ニヨル場合ニ比シ劣ルコト著明ナリ。0.005% ノ「ヨヒンピン」注入ニヨリ、擴張位静止ニ近キ際ニ 0.005% 葡萄糖ヲ注加スルモ房室ノ運動幾分旺盛トナルヲ認ムルノミニテ、緊張上昇モ、5% ノ葡萄糖注加ニ場合ニ比シ殆ド認め得ズ、搏動ノ恢復ハ同様ニ之ヲ認メズ(第7圖参照)。

第 7 圖 葡萄糖トノ關係



以上ノ實驗ニヨレバ「ヨヒンピン」ノ濃度ノアマリ高濃度ニ非ザル以外ハ、葡萄糖ハ之ニ多少拮抗セルコトヲ認メタリ。尙ホ葡萄糖 15% ノ如キ高濃度ヲ以テ前處置スレバ「ヨヒンピン」ノ作用ハ稍々減弱セルモノノ如シ、之ニ由レバ葡萄糖ノ低濃度ニ於テハ其ノ心筋興奮作用ニヨリテ「ヨヒンピン」ニ對シ拮抗作用ヲ呈スルモノナランモ、高濃度ニ於テハ葡萄糖ハ滲透壓作用ニヨリ「ヨヒンピン」ノ抑制作用ヲ減弱スルモノト思惟サル。

B. 剔出家兎心臟ニ於ケル實驗

I. 實驗材料及ビ實驗方法

家兎心臟ヲ剔出シ、直ニ大動脈ニ「カウレ」ヲ

挿入シ、Langendorff 福田式心臟灌流装置ニテ心臟ヲ灌流保生シ、其ノ心運動ヲ「キモグラフィオン」ノ煤紙上ニ描記セシメタリ。藥液適用ハ「心臟カウレ」ノ直上ニ於テ、灌道ニ注入シタリ。カカル方法ニ依ル場合ノ藥液稀釋度、並ニ作用時間ヲ知ランガ爲ニ、余ハ先ヅ「メチレン青溶液」ヲ同様ナル方法ニヨリ注入シ、之ヲ檢シタルニ、藥液注入後約 25 秒ニシテ心臟内ニ灌流シ始メ、約 1 分後ニ於テ排出サルヲ認メタリ。此際ノ濃度ヲ比色試驗セルニ、約 10 倍前後ニ稀釋セラルルヲ觀タリ。尙ホ完全ニ洗ヒ去ラルルニ約 3 分ヲ要スルヲ認メタリ。灌道ヨリノ注入ハ 1 秒間 0.1 cc ノ割合ニ施行シ特ニ記載ナキ場合ニハ 0.5 cc ヲ注入スルコトトセリ。

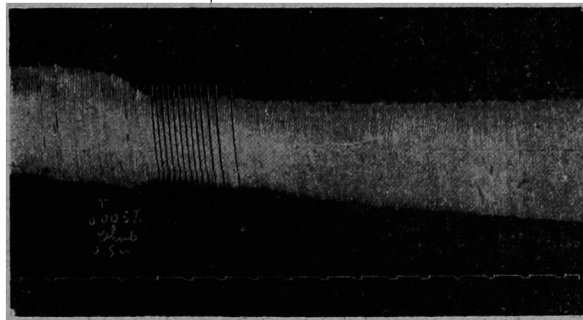
II. 實驗成績

1) 單獨作用

「鹽酸ヨヒンビン」ノ0.00001%以下ノ濃度ニ於テハ認めベキ變化ヲ來サズ。0.00005%ニテ振幅極ク少シ減少スルヲ認め。0.0005%ニ至レバ相當著明ナル抑制作用ヲ呈シ、振幅減少スルモ、搏動不整ハ之ヲ惹起スルニ至ラズ。更ニ濃度ヲ高メ0.005%程度トナレバ、著明ナル振幅減少ヲ來シ、

次デ搏動不整ヲモ之ヲ認め。1-2分後ニハ完全ニ舊狀ニ復ス。更ニ0.05%トナレバ強度ノ抑制作用ヲ呈シ、搏動全ク不整トナリ、一時「フリンメルン」ノ如キ状態ヲ呈ス。而シテカカル状態ニ完全ニ恢復スルニ10數分ヲ要ス。尙ホ大量ニテハ勿論少量ニ於テモ、藥液注入後直ニ、抑制作用發現以前ニ極ク輕微ナル振幅増大ヲ來ス(第8圖參照)。

第8圖 別出家兎心臟ニ對スル作用



以上ノ實驗ニ據レバ「ヨヒンビン」ノ家兎別出家臟ニ於ケル抑制作用ハ別出家臟ニ於ケルト殆ド同様ナリ。尙ホ抑制作用ノ一過性ナルハ藥物ヲ作用セシムルモ新鮮「リンゲル液」ニテ直ニ洗ヒ去ララル爲ナリ。

2) 他種藥物トノ關係

a) 「アトロピン」トノ關係

副交感神經末端麻痺藥タル「アトロピン」0.05%ヲ以テ前處置ヲナシ、後「ヨヒンビン」0.0005%ヲ作用セシムルニ、「ヨヒンビン」抑制作用ニ對シ「アトロピン」ハ何等影響セザルコトヲ認めタリ。尙ホ「アトロピン」後處置ニ於テモ認めベキ影響ナシ。

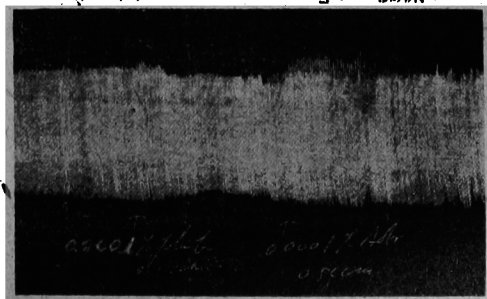
本實驗ニヨレバ、「ヨヒンビン」ハ家兎別出家臟ニ於テモ迷走神經ト關係ナキ抑制作用ヲ呈スルコトヲ認めタリ。

b) 「アドレナリン」トノ關係

交感神經刺激藥タル「アドレナリン」トノ關係ヲ

検討スルニ、先ヅ對照トシテ0.0001%「アドレナリン」ヲ注入スルニ、直ニ振幅非常ニ増大シ、心運動旺盛トナル。而シテ2-3分後ニハ舊狀ニ復ス。然ルニ「ヨヒンビン」ノ諸種ノ濃度ヲ注入セル後ニ「アドレナリン」0.0001%ヲ注入スルニ、「アドレナリン」本來ノ作用ハ毫モ認めズ。又「アドレナリン」ノ0.0005%位ニ「ヨヒンビン」ノ0.01%ヲ同時ニ灌漑内ニ注入スルニ、注入直後ニ瞬間的ニ「アドレナリン」作用アラハレ、振幅非常ニ増大スルモ、直ニ抑制作用著明トナルヲ認めタリ(第9圖參照)。

第9圖 「アドレナリン」トノ關係



本實驗ニヨレバ「ヨヒンピン」ハ、家兎心臟ニ於テハ、蛙心ニ於ケルト異リ「アドレナリン」ニ對シテ完全ナル拮抗作用ヲ呈ス。唯同時ニ注入セル時ハ、初メ瞬間的ニ「アドレナリン」ノ作用アラハルルノミナルヲ觀タリ。由是觀之ベ家兎別出心臟ニ於テハ「ヨヒンピン」ハ他ノ臓器ニ於ケルト同様交感神經末端ヲ麻痺スルモノノ如シ。

c) 「ストロファンチン」トノ關係

余ハ更ニ心筋ニ作用シテ緊張ヲ高メ、心運動ヲ旺盛ナラシムル「ストロファンチン」トノ關係ヲ檢シタルニ、其ノ成績次ノ如シ。

今0.05%ノ「ヨヒンピン」ヲ作用セシメ抑制作用著明ニ現ハレタル際ニ、0.001%「アドレナリン」ヲ注加セルニ、何等影響ヲ與ヘザルヲ認メ、更ニ0.001%ノ「ストロファンチン」ヲ注加セルニ、心動運旺盛トナリ、緊張頓ニ上昇シ、振幅増加スルヲ認メタリ。次ニ「ヨヒンピン」ノ0.1%ヲ加ヘタル後ノ0.001%ノ「ストロファンチン」ノ作用ハ前ノ場合ニ比シテ幾分劣ルモ、明カニ緊張上昇振幅増大ヲ示ス。

本實驗ニ據レハ家兎別出心臟ニ於テモ「ストロファンチン」ハ蛙心ニ於ケルガ如ク、0.05—0.1%程度ノ「ヨヒンピン」作用ニ明カニ拮抗シ、緊張上昇ノ收縮増張ヲ起シタリ、殊ニ低濃度ノ場合ニ著シ。是ニヨレバ「ヨヒンピン」ハ一定濃度ニ於テハ筋麻痺作用ヲ有セザルモノノ如キモ、高濃度ニ於テハ心筋ヲモ犯スヲ認ム。

d) 「バリウム」トノ關係

心筋刺激作用ヲ有スル「バリウム」トノ關係ニ就キ檢セリ。「ヨヒンピン」0.001%ヲ作用セシメ搏動不整ヲ惹起セル際ニ、0.5%ノ「バリウム」ヲ注加スルニ、直ニ振幅増大シ、搏動數増加シ、緊張上昇スルヲ認ム。尙ホ0.0005%「アドレナリン」ト0.01%ノ「ヨヒンピン」注加ニヨリ搏動不整並ニ抑制作用著明ニ現ハレタル心臟ニ1%ノ「バリ

ウム」ヲ作用セシムルニ搏動數ハ舊狀ニ復セザルモ明カニ振幅増大スルヲ認メタリ。

以上ノ成績ニヨレバ「バリウム」ハ明カニ「ヨヒンピン」ニ對シ拮抗スルコト蛙心ニ於ケル成績ト一致ス。但シ高濃度ニ於テハ「バリウム」ノ作用減弱シ、從ツテ「ヨヒンピン」ハ幾分筋麻痺作用ヲ有スルモノノ如ク思惟サル。

總括並ニ結論

1) Straub 氏法ニヨル蛙心ニ對シテハ本物質ハ(0.00001%以上)常ニ抑制的ニ作用シ、一定濃度ニ至レバ(0.0005—0.005%)收縮機衰弱、不整搏動減少ヲ來タスモ、コレ以上ノ濃度(0.05%)トナル場合ニハ藥物注入直後間モナク、搏動數ノ減少、房室分離、擴張位靜止ヲ來ス。停止後心筋ハ機械的刺戟ニヨリ反應ス。

2) 以上ノ作用ハ「アトロピン」ニヨリテ何等影響サレザルモ「アドレナリン」ハ本物質ニヨル衰弱ヲ著明ニ恢復セシムルノミナラズ、心解離ノ停止時ニモ良ク奏效シ、或程度迄恢復セシメ得ル。併シテ「アドレナリン」作用後ニモ本物質ノ抑制作用ハ依然發現ス。

3) 「ストロファンチン」及ビ「バリウム」モ亦本物質ニヨル收縮機衰弱ヲ恢復セシメ得、然レドモ其ノ濃度高キ時ハ奏效著シカラズ。

4) 本物質ニヨリ搏動障礙現ハレタル時ニ「カンフル」ヲ作用セシムレバ、初メ却ツテ高度ノ衰弱ヲ來タスモ、 $\frac{1}{2}$ —1時間後ニハ搏動活潑トナリ心解離モ恢復ス。然レドモ「カンフル」ノ前處置ニヨリ心機恢復セル時期ニモ本物質ハ依然單獨時ノ如キ障礙ヲ起ス。

5) 葡萄糖ハ「ヨヒンピン」ノ濃度アマリ高カラザル時ハ心筋ノ緊張ヲ高メ不整ヲ是正シ、又最少有效量ヲ増大セシム。

6) 以上ノ成績ヨリスレバ「ヨヒンピン」ノ蛙

心臟抑制作用ハ心外神經ニハ全ク關係ナキモノノ如シ。而シテ其ノ侵襲點ニ關シテハ極メテ低濃度(0.00001%)ニ於テハ常ニ收縮期ノ減弱ヲ來スノミニシテ、是ハ心内神經細胞ノ犯サルルニヨリ招來サレ、更ニ濃度ノ增強ニヨリ(0.0005—0.005%)招來サルル收縮機ノ減弱、搏動數減少、不整、心解離等ハ恐ラク刺戟傳導系ノ共ニ犯サルルニヨリ招來サレタルモノナラン。更ニ高濃度(0.05%)ニ於ケル心解離位ニ擴張位靜止ヲ來タル場合ニハ「ストロファンチン」、「バリウム」モ共ニ其ノ效力弱マル點ヨリ觀レバ筋麻痺作用多少加ハリタルモノト思惟サル。

7) 更ニ別出家兎心臟 Langendorff 氏保生灌流ニヨリテハ 0.0005—0.005%ニ於テ抑制的ニ作用シ收縮機ノ衰弱ヲ認ム。0.05%ニ至レバ著明ナル收縮機ノ衰弱位ニ不整ヲ來タス。

8) 本作用ニ對シ「アトロピン」ハ其ノ前處置ニヨリテモ、又後處置ニヨリテモ何等影響ヲ與ヘズ。

9) 「アドレナリン」ハ「ヨヒンピン」ノ抑制作用發現後ニ後處置スルモ何等本來ノ興奮作用ヲ發現セズ。

10) 「ストロファンチン」及ビ「バリウム」ハ本物質ニヨル心臟障礙ニ際シ收縮ヲ強メ、緊張ヲ高メ、搏動數ヲ増スコトハ蛙心ニ於ケルト同様ナリ。

11) 由是觀之、「ヨヒンピン」ハ家兎別出心臟ニ於テハ蛙心ト全ク異リ心臟鼓舞神經ノ末端ヲモ麻痺スルモノノ如シ。尙ホ此際ニ於テモ高濃度ニ於テハ「ストロファンチン」及ビ「バリウム」モ其ノ奏效著シカラザルヲ以テ筋麻痺作用ヲモ有スルモノナラン。

文 獻

1) 片木, 岡醫雜, 第53年, 第3號, 401, 昭和16年。 2) Oberwarth, Virchow's Arch, f. Physiol. CLIII, S. 158, 1898. 3) Kakowski, Arch. in tern. pharmakodyn. Vol. 15, p. 72, 1905. 4) Müller, Arch. f. Physiol. Suppl. Bd. S. 391, 1906. 5) Tai, Quart. Journ. of exp. physiolog. Vol. 3, P. 185, 1910. 6) 松村, 東京醫學會雜, 第46卷, 第7號, 1223頁, 昭和7年。 7) 横山, 大阪醫會雜, 第35卷, 第7號, 1361, 昭和11年。 8) Joachimoglu, Arch. f. exp. pathol. u. Pharm. Bd. 30, S. 259, 1917. 9) Schnorb, Ebenda Bd. 70, S. 23, 1917. 10)

Handovsky, Ebenda Bd. 99, 117, 1923. 11) 田村, 臨牀醫學, 第19年, 第1號, 1頁, 昭和6年。 12) 木原, Proc. of th. inper. Acad. 第3卷, 第6號, 213頁, 昭和7年。 13) 貫, 九大醫報, 第8卷, 第6號, 324頁, 昭和9年。 14) 片木, 岡醫雜, 第425號, 1頁, 大正14年。 15) 中澤, The Tohoku Journ. of Exp. Med. Vol. 1V, No. 3, p. 373, 1923. 16) Harnack & Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 5, S. 401, 1875. 17) Wiedemann, Ebenda Bd. 6, S. 216, 1877. 18) Stross, Ebenda Bd. 95, S. 304, 1922.

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

Beiträge zur Wirkung des Yohimbins auf das Herz.

Von

Dr. Fujiro Katagi.

Eingegangen am 14. November 1941.

Die Resultate sind, wie folgt, kurz zusammenzufassen.

1) Das Yohimbin (0,00001%) wirkt immer an isolierten Froschherzen (nach der Methode von Straub) hemmend. Bei der Konzentration von 0,001 - 0,005% treten zuerst eine systolische Schwäche, dann eine Pulsationsunregelmässigkeit, eine Abnahme der Schlagfrequenz, ein Herzblock und schliesslich ein diastolischer Stillstand der Herzkammer auf. Nach ihrem Stillstand sieht man Sinus und Vorhof noch einige Minuten pulsieren, dann auch diastolisch stillstehen. Aber das diastolisch stillstehende Herz kontrahiert sich durch mechanischen Reiz und erholt sich wieder (bis zu einem gewissen Grade durch das Auswachsen und Auswechseln der Nährflüssigkeit).

2) Atropin hat keinen Einfluss auf die obengenannten Yohimbinwirkungen. Adrenalin hebt die infolge Yohimbin eingetretene Pulsationsschwäche wieder vollständig auf, den Herzblock und diastolischen Stillstand nur bis zu einem gewissen Grade. Beim Zustande einer Erregung der Herzaktion infolge Adrenalinwirkung wirkt aber das Yohimbin hemmend.

3) Strophanthin und Barium können auch die systolische Schwäche beheben und den Herzblock verschwinden lassen, aber bei der hochgradigen Hemmung infolge hoher Konzentration von Yohimbin haben sie kaum Erfolg zu verzeichnen.

4) Lässt man Campher auf das Herz einwirken, dessen Pulsation durch Yohimbin gestört ist, so erleidet es anfangs eine hochgradige Störung, zeigt dann aber nach 1/2 - 1 Stunde wieder eine lebendige Pulsation. Aber das Yohimbin zeigt beim Austritt der sekundären herzerregenden Wirkung von Campher eine hemmende Wirkung.

5) Der Traubenzucker wirkt auf die hemmende Wirkung des Yohimbins antagonistisch: die Pulsationsunregelmässigkeit wird korrigiert und die Wirksame Minimaldosis des Yohimbins gesteigert. Der 5%ige Traubenzucker verstärkt anfangs die durch Yohimbin bewirkte Pulsationsschwäche hebt sie nach 5 - 6 Minuten wieder auf und verbessert die Pulsationsunregelmässigkeit.

6) Das Yohimbin (über 0,00005) wirkt auf das überlebende Kaninchenherz (Langendorff-Fukudasche Methode) hemmend; 0,005% Yohimbin führt zu deutlicher Pulsationschwäche und -unregelmässigkeit.

7) Atropin hat keinen Einfluss auf die obengenannte Yohimbinwirkung, dagegen zeigt Adrenalin keine eigentlich exzitierende Wirkung auf das Herz nach der Yohimbininjektion.

8) Strophanthin und Barium wirken bei der Pulsationsschädigung infolge Yohimbin erholend wie es beim Froschherz der Fall ist.

Obengenanntem Resultate zufolge hat das Yohimbin, das im allgemeinen als lähmendes Gift der Sympathicusendigungen anzusehen ist, eine lähmende Wirkung auf die herzerregende Nervenendigung am Kaninchen, sodass Adrenalin ohne Einfluss bleibt, aber beim Froschherzen ist nichts derartiges zu beobachten.

Bei der Herzfunktionsstörung infolge Yohimbin haben sowohl Strophanthin und Barium als Erregungsmittel des Herzmuskels, als auch Campher, der auf die motorischen Ganglienzellen erregend, wirkt, guten Erfolg. Der Herzmuskel reagiert nach dem diastolischen Stillstand auf mechanischen Reiz und die Herzaktion wird durch Auswechseln der Nährlüssigkeit wieder hergestellt. Aus diesen Tatsachen konnte man schliessen, dass das Yohimbin anfangs auf die motorischen Ganglienzellen lähmend wirkt, danach das Reizleitungssystem angreift. Aber das Yohimbin von hoher Konzentration dürfte den Herzmuskel wegen der folgenden Tatsache angreifen, dass Strophanthin und Barium bei der Pulsationsstörung infolge hoher Konzentration kaum Erfolg haben.

(Autoreferat)
