

143.

615.612.899:616.076

血中「カルチウム」含有量ヨリ觀タル「アドレ
ナロン」ト「アドレトナリン」ノ作用比較

岡山醫科大學藥理學教室（主任奥島教授）

赤 松 圓

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Okayama, Japan**(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

Vergleichende Studien über die Stärke der Wirkung des Adrenalons
und Adrenalins auf den Calciumstoffwechsel.

Von

Madoka Akamatsu.

Eingegangen am 16. Mai 1932.

Aus Versuchen von Myers und Short, Kraus und Zondek, Glaser etc. ist bekannt, dass bei den vegetativen Organen bestimmte Ionen (K^+ und Ca^{++}) fast immer eine antagonistische Wirkung hervorrufen, und dass zwischen der Wirkung der vegetativen Nerven und der Elektrolyte eine so innige Beziehung besteht, dass das vegetative Nervensystem, besonders der Sympathikus, im Calciumstoffwechsel eine Rolle spielt. In diesem Sinne hat der Verf. bei Zufuhr von Adrenalon und Adrenalin die Veränderung des Calciumgehaltes im Blute des Kaninchens untersucht. Die Calciumbestimmung im Blutserum wurde durch die von Inoue modifizierte Methode von de Waard ausgeführt. Die Resultate lassen sich, wie folgt, zusammenfassen.

1) Adrenalon, subkutan oder intravenös injiziert, führt in allen Dosen immer zur Abnahme des Calciumgehaltes. Die wirksame Minimaldosis bei subkutaner Darreichung beträgt 0.01 mg pro kg, bei intravenöser 0.007 mg. Optimale Dosen, wie 1—10 mg setzen den Calciumgehalt, der normaler Weise durchschnittlich 14.72 mg% beträgt, bis auf 13.0—14.4 mg% herab. Beim spranchnikotomierten Kaninchen wirkt das Adrenalon nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ fast gleich.

2) Adrenalin ruft bei subkutaner wie auch intravenöser Einverleibung immer eine Abnahme des Calciumgehaltes hervor, wobei die wirksame Minimaldosis 0.0001 mg subkutan, und 0.0003 mg intravenös beträgt. Vergleicht man diese Wirkung mit derjenigen beim spranchnikotomierten Kaninchen, so findet man keinen Unterschied.

3) Auf Grund obiger Resultate möchte der Verf. den Schluss ziehen, dass das Wesen der durch diese beiden Stoffe bedingten Calciumverminderung im Blute, wie bereits Zondek und Billigheimer mitgeteilt haben, in der Vermehrung der Affinität gegen das Ion in den vom Sympathikus innervierten Organgewebe zu suchen ist, weil diese beiden Stoffe in gleicher Weise auf die sympathischen Nervenendigungen erregend wirken müssen.

4) Obwohl Adrenalon auf den Calciumstoffwechsel fast in analoger Weise wirkt wie das Adrenalin, so besteht doch zwischen der Wirkung dieser Substanzen quantitativ ein beträchtlicher Unterschied. Die Wirkungsstärke des Adrenalons erweist sich bei subkutaner Injektion als etwa 1/10, bei intravenöser als etwa 1/16, mithin so schwach, wie die des Adrenalins. (Kurze Inhaltsangabe)

「カルチウム」鹽ハ生體內ニ於テ「ナトリウム」鹽竝ニ「カリウム」鹽ト共ニ吾人ノ生活ヲ保持セシメテ、重要ナル生理的機能遂行上有意義ナルモノナルコトハ夙ニ知ラレタル所ニシテ、Leibig, Vort, Farter ガ無機物質ノ新陳代謝ノ研究ヲ提唱シテ以來、「カルチウム」新陳代謝ニ關シテモ諸方面ヨリ研究セラルルニ至レリ。而シテ之等鹽類ハ血液中ニ一定ノ分量的比率ニ存在シ、互ニ拮抗的ニ作用シテ、之ニヨリ生體ノ機能ノ調節セラルルハ Ringer ガ既ニ實驗證明セシ所ナリ。

又之等諸種「イオン」ト植物神經ノ機能トノ間ニ一定ノ關係ガ存スベシトハ Myers u. Short¹⁾, Kraus u. Zondek²⁾, Glaser³⁾ 等ヲ始メ多數學者ノ報告アリ。就中 Zondek 等ノ、「カルチウム」、「カリウム」、「ナトリウム」等ノ諸「イオン」ト植物神經作用トノ關係ニ就キ深ク研究セル實驗ニ據レバ、諸滑筋臟器ニ於テ副交感神經刺戟作用ガ「ナトリウム」、「カリウム」ノ作用ト相一致シ、交感神經刺戟作用ガ「カルチウム」ノ作用ト相似タルコトヲ認メ、以テ神經刺戟ハ細胞圍繞液中ノ「カルチウム」ト「カリウム」トノ兩「イオン」ノ平衡狀態移動ニ關係アルコトヲ説ケリ。Billigheimer⁴⁾ ハ植物神經系ニ作用スル諸種ノ藥物ヲ用ヒテ之等ガ血液中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ研究シ、「アドレナリン」ニヨリ交感神經ヲ刺戟スレバ血液中「カルチウム」含有量ヲ減少セシムルコトヲ認メ、之ハ血液中「カルチウム、イオン」ガ刺戟興奮セシメラレタル交感神經終末臟器細胞内ニ導

カレ、爲メニ血液中ニ減少スルモノナリト結論シ、Zondek ノ所説ニ賛成セリ。Dresel u. Wollheim⁵⁾ 等モ「アドレナリン」注射ニヨリテ交感神經配下ノ組織中ニ實際「カルチウム」量ノ増加ヲ認メ、植物神經毒ノタメ血中「カルチウム」含有量ノ移動ヲ招來スト稱セリ。Frisch u. Fried⁶⁾ ノ研究ニ據レバ「アドレナリン」0.01 mg ヲ靜脈内ニ注射シタルニ血液中「カルチウム」含有量ハ減少シ、特ニ「アドレナリン」感受性強キ場合ハ其ノ減少度モ亦夫レニ比例シテ顯著ナリト。Leicher⁷⁾, Kitayama⁸⁾, 茂在及ビ川島⁹⁾ 等モ「アドレナリン」ガ血中「カルチウム」含有量ヲ減少セシムルコトヲ報告シタレドモ、Vollmer¹⁰⁾ ハ「アドレナリン」ガ血中「カルチウム」含有量ヲ先ヅ増加セシメタル後減少セシムルコトヲ認メタリ。又、齋藤¹¹⁾ ハ「アドレナリン」ニヨリテ「カルチウム」ガ或ハ尿中ニ排泄セラルルヤモ計ラザルモノナリトシテ、家兎及ビ犬ニ於テ豫メ兩側ノ腎臟ヲ除外セル動物ニ就

テ「アドレナリン」ヲ注射スルトキ、血中「カルチウム」含有量ノ減少スルハ其尿中ニ排泄セララルコトノ増加スルタメニシテ、Zondek, Billigheimer 等ノ説ク如ク血中「カルチウム」ガ「アドレナリン」ノ作用スル部ニ移動スルタメニハアラザルナリトセリ。反對ニ Worringer¹²⁾ ハ「アドレナリン」ニヨリテ血中「カルチウム」含有量ハ却ツテ増加スルヲ認メタリ。又

井上¹³⁾ ハ「アドレナリン」注射ヲ行ヒタル後血中「カルチウム」含有量ヲ測定シ、何等認ムベキ變化ヲ現出シ得ザリシコトヲ報告セリ。然レドモ、「アドレナリン」ニヨリテ尿中ニ「カルチウム」排泄ノ増加スルコトハ井上ノ他 Elfer u. Kappel¹⁴⁾, Schiff u. Peiper¹⁵⁾, Quest¹⁶⁾, 茂在, 川島及ビ小田¹⁷⁾ モ實驗報告セル所ナリ。

上述ノ如ク生活條件中必要成分タル「カルチウム」隨フ新陳代謝ニ及ボス「アドレナリン」ノ影響モ從來諸家ニヨリ研究セラレ、論議セラレタルモ其成績ノ區々タルモノアルヲ以テ、余ハ諸家ノ實驗セシ「アドレナリン」ノ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ追試スルト共ニ、未ダ文獻ニ觀ザル所ノ化學的構造ノ類似セル「アドレナロン」ノ作用ト比較考究セントス。

「アドレナロン」ハ「アドレナリン」ト化學的構造ノ近似セルノミナラズ生理的作用モ亦「アドレナリン」ニ類似スルハ既ニ諸家ノ實驗ニヨリテ明カナリ。(Loewi u. Meyer¹⁸⁾, Barger u. Dale¹⁹⁾, Jäger²⁰⁾, Dakin²¹⁾, Sternberg²²⁾, Elliot²³⁾, 藤田²⁴⁾). 就中藤田ハ摘出諸臟器ニ對シ本物質ハ抑制作用ノ強キヲ認メ、更ニ最近谷²⁵⁾ ノ實驗ニ據レバ「アドレナロン」ハ「アドレナリン」トヤヤ趣ヲ異ニシ、且諸種交感神經性「アミン」ノ内摘出諸臟器ニ對シテ交感神經刺激作用中催進作用ハ甚ダ弱キニ反シテ、抑制作用ノ最も強キコトヲ證明セリ。尙ホ又藤野²⁶⁾ ハ生體實驗ニ於テ「アドレナロン」ト「アドレナリン」トノ家兔體溫及ビ血糖ニ及ボス影響ヲ比較研究シ、夫等ノ少量ノ作用ニ於テ兩物質間ニ相反スル興味アル事實ヲ報告セリ。サレバ本物質ノ血中「カルチウム」量ニ及ボス作用ガ「アドレナリン」トノ間ニ如何ナル差異ヲ示スヤヲ明カニセンコトハ甚ダ興味アル問題ナリ。

實驗方法及ビ材料

1) 血中「カルチウム」含有量測定法ニハ de Ward²⁷⁾ 氏法ヲ稍々變法セル井上²⁸⁾ 氏法ヲ使用セリ。即チ遠心沈澱管ニ可檢血清 1.0 cc ヲ採リ、之ニ飽和醋酸「アムモニウム」溶液 1.0 cc ヲ徐々ニ注加シタル後、30 分間放置シタルモノヲ遠心沈澱器ニテ沈澱シタル後、毛細「ピペット」ニテ上清液ヲ靜ニ除去シ、之ニ水 2.0 cc ヲ管壁ニ沿ヒテ靜ニ注ギ、之ヲ再ビ遠心沈澱シ、更ニ前同様ノ注意ノモトニ同ジ操作ヲ 2 回繰返シ、斯クシテ得タル沈澱物ヲ浮游セシムルコトナク注意シテ上清液ヲ完全ニ除去シ、之ニ 2 倍ニ稀釋シタル硝酸 0.3 cc ヲ管壁ニ沿ヒテ注入シテ沈澱物

ヲ溶解シタル後、重湯煎上ニテ 70°C 内外ニ保温シナガラ 1/100 定規過「マンガン」酸加里液ニテ滴定セリ。

2) 採血ハ專ラ耳靜脈ヨリ行ヒタリ。

3) 實驗動物ハ家兔ニシテ主トシテ雌性ノモノニテ、大凡 1 週間以上一定ノ飼料ニテ飼養シ體重ノ著シク動搖セザルニ至レルモノヲ使用セリ。

4) 使用セル藥品ハ鹽化「アドレナリン」溶液 (1:1000) (Parke Davis 製品) 及ビ鹽酸「アドレナロン」(武田商店研究部製品) ニシテ、前者ハ用時蒸餾水ニテ稀釋シ、後者ハ用ニ臨ミ蒸餾水ニ溶解シテ家兔ノ

側腹皮下又ハ耳靜脈内ニ極メテ徐々ニ注入シ、靜脈内注入ニ於テハ注入液量ハ體重 1 kgニ對シテ多クノ場合 0.5 ccヲ限度トシ、大量ノ場合ト雖モ 1.0 ccヲ

越エザラシメタリ。用量ハ體重 1 kgニ對シテ定メタリ。

實 驗 成 績

正常家兔血清中「カルチウム」含有量ニ就テ

正常家兔血清中「カルチウム」含有量ニ就テ文献ニ徴スルニ、Grant u. Gates²⁹⁾ニ據レバ四季中時期ニヨリ變化シ、1, 9月ハ稍々下降シ 11.74 mg%, 5, 11月ハ稍々上昇シ 12.9 mg% ナリト。宗久³⁰⁾ハ平均 13.41 mg%, 北山ハ平均 14.52 mg%, 阿南³¹⁾ハ平均 12.28 mg%, 一本杉³²⁾ハ平均 16.57 mg%, 中谷³³⁾ハ平均 9.62 mg%, Strausky³⁴⁾ハ平均 7.7—9.0 mg% Allers u. Bondi³⁵⁾ハ 7.4 mg%ヲ報告セリ。又石濱³⁶⁾ニ據レバ平均 13.59 mg%ニシテ、寒冷ノ候ニ低ク、暑中ニ高ク、動物ヲ狹籠ニ豎居セシムレバ血中「カルチウム」含有量ハ増加シ、同一動物ヨリ頻回ニ互リ採血ヲ行フ時ハ著變ヲ見ルト。中島³⁷⁾ニ據レバ外界温度ノ上昇下降ニハ無影響ナリト。又普通食餌ニ

ヨリテハ特別ノ變化ナキコトハ Mayer³⁸⁾, Leites³⁹⁾, Jansen⁴⁰⁾, Mirvish⁴¹⁾, 向井⁴²⁾, 吉村及ビ油川⁴³⁾及ビ一本杉³²⁾ノ諸氏ノ認ムル所ナリ。又正常家兔ノ饑餓時日ノ經過ニ從ヒテ血中「カルチウム」含有量ハ變動シ、饑餓家兔ハ正常ノモノヨリ血中「カルチウム」含有量ハ低シト(一本杉³²⁾, 中島³⁷⁾)。

以上ノ如クナレバ余ハ可及的統一シタル條件ノモトニ正常家兔 17 匹ニ就キ其血中「カルチウム」含有量ヲ檢シタルニ、最低 14.2 mg%, 最高 16.0 mg%, 平均 14.7 mg% ナリキ。又正常家兔 5 匹ヲ以テ豫備實驗トシテ時間的ニ採血シ、血清中「カルチウム」含有量ノ變動ノ有無ヲ檢シタルニ、第 1 表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

第 1 表 正常家兔血清中「カルチウム」含有量

家兔體重及ビ性 (g)	血清中「カルチウム」含有量 (100 cc 中 mg)				
	採血第1回後	30'	60'	120'	180'
	採血第1回				
1. 2250 ♂	14.2	14.0	14.2	/	14.4
2. 2510 ♀	15.6	15.6	15.4	15.5	15.5
3. 1970 ♀	15.5	15.2	15.2	15.3	15.1
4. 2160 ♂	16.0	15.9	15.7	15.7	15.8
5. 2210 ♀	14.6	14.4	14.4	14.2	14.3

即チ新カル程度ニ於ケル採血ニ因リテハ、血清中「カルチウム」含有量ニハ殆ド何等ノ影響ヲモ蒙ラザ

ルヲ知リタリ。仍ツテ次ノ本實驗ニ移レリ。

「アドレナロン」ニヨル家兔血清中「カルチウム」含有量ノ變化

皮下注射試験

交感神経末梢ヲ刺戟興奮セシムル「アドレナリン」ノ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ニ就キテハ

結論ニ於テ述ベタルガ如ク、既ニ多數ノ學者ニヨリテ研究セラレタリト雖モ、夫レガ類似藥タル「アド

レナロン」ノ夫レニ關シテハ未ダ文獻ニ之ヲ求ムル
 コト能ハズ、谷ニヨレバ摘出諸臟器ニ對シテ「アド
 レナリン」及ビ「アドレナロン」共ニ交感神經刺戟
 症狀ヲ呈スレドモ、「アドレナロン」ハ主トシテ交感
 神經抑制纖維ヲ強ク刺戟スルモノニシテ、「アドレナ
 リン」ト稍々趣ヲ異ニスト、藤野ハ生體實驗ニ於テ
 此兩者ノ體溫及ビ血糖作用ニ對スル實驗ニ於テ、少
 量作用ノ場合ニ兩者間相反スル作用ヲ觀タリ、而シ
 テ血糖作用ニ對スル最小有效量ハ pro kg 0.01 mg ナ

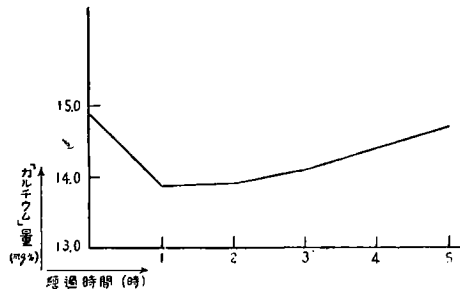
リト。

家兎體重 1 kgニ就キ 0.005—0.007 mgノ「アドレ
 ナロン」ヲ皮下ニ注入ズルニ、血清中「カルチウム」
 含有量ニハ何等ノ變化ヲモ及ボサズ、0.01 mg 以上
 ニ於テ始メテ血清中「カルチウム」含有量ニ變動ヲ認
 メタリ、0.01 mg 以上種々ナル分量ノ「アドレナロ
 ン」ヲ家兎ノ側腹皮下ニ注入シテ其血清中「カルチ
 ウム」含有量ノ變化ヲ表示スレバ、第 2 表ニ示スガ
 如シ。

第 2 表 「アドレナロン」ノ正常家兎皮下注入試験

家兎體重及ビ性 (g)	注入量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (100 cc mg 量)				
		注射後 注射前	1 時	2 時	3 時	5 時
1. 2700 ♂	0.01	14.8	14.2	14.6	14.8	14.7
2. 2100 ♀	0.01	14.3	13.2	14.0	14.4	14.5
3. 2050 ♀	0.03	15.1	14.6	14.5	14.9	15.0
4. 2500 ♀	0.1	15.2	14.0	14.1	14.2	14.9
5. 1800 ♀	0.1	14.4	14.0	14.2	14.2	14.1
6. 2550 ♂	0.5	14.8	13.4	13.0	12.6	13.9
7. 2310 ♀	0.5	14.4	14.0	13.9	13.8	14.2
8. 2600 ♀	1.0	14.2	13.0	13.5	14.0	14.0
9. 2430 ♀	0.1	15.6	14.4	14.7	15.3	15.5
10. 1900 ♀	5.0	15.2	13.4	13.4	15.0	15.2
11. 2500 ♀	5.0	14.4	14.2	13.4	14.6	14.4
12. 2480 ♀	10.0	15.0	13.0	13.2	13.0	14.6
13. 1850 ♂	10.0	14.4	13.1	13.6	14.6	/
14. 1990 ♀	20.0	16.0	14.9	14.7	14.5	15.5
15. 2020 ♀	20.0	15.8	15.4	14.2	14.2	15.3
16. 2580 ♀	30.0	15.5	13.5	14.4	13.9	14.8

第 1 圖 「アドレナロン」ノ正常家兎皮下注入試験
 (平均)



即チ少量ニ於テハ注入後 1 時間目ニハ既ニ最大ノ「カルチウム」含有量ノ低下ヲ觀タレドモ、量ヲ増スニ從ヒテ注射後 2—3 時間目ニ「カルチウム」含有量ノ減少最モ強ク現ルヲ認メタリ。5—10 mg ニ於テハ例外トシテ注入後却ツテ「カルチウム」含有量ノ稍々増加ノ傾向ヲ認メタルモ、コハ實驗誤差ニ基クモノナランカ。而シテ總テノ例ニ於テ藥液注入後下降セシ血中「カルチウム」含有量ハ時間ノ經過ニ伴ヒテ漸次回復ニ向フト雖モ、注入後 5 時間ニ於テハ尙ホ注入前以下ノ量ニ止レリ。

之ヲ總括的曲線ニテ示セバ第 1 圖ニ於ケルガ如シ。即チ注入前健康家兎血清中「カルチウム」含有量ハ平均 14.9 mg % ヲ示シ、注入後 1 時間目ニ於テハ平均 13.89 mg % ニ下降シ、2 時間目ニハ平均 13.95 mg % ヲ示シ、更ニ 3 時間目ニハ平均 14.12 mg % トナレリ。而シテ 5 時間目ニハ平均 14.70 mg % ニ恢復セリ。

「アドレナロン」ノ皮下注射ニヨル血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス最小有效量ハ 0.01—0.02 mg ナリ。

静脈内注射試験

體重 1 kg ニ就キ「アドレナロン」0.005 mg ヲ耳靜脈内ニ極メテ徐々ニ注入シテ血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ窺フニ、其作用殆ド現レザルカ、

或ハ輕度ノ減少ヲ觀ル場合アリテ一定セズ。0.01 mg 以上各種ノ分量ノ「アドレナロン」ノ血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス變化ハ第 3 表ニ示スガ如シ。

第 3 表 「アドレナロン」ノ正常家兎靜脈内注入試験

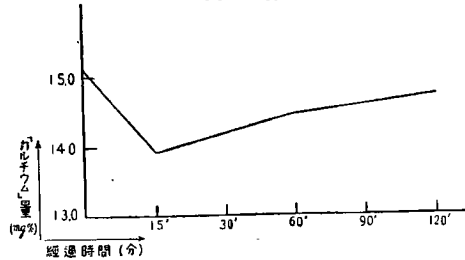
家兎體重及ビ性 (g)	注 入 量 (mg)	血 清 中 「カ ル チ ウ ム」 含 有 量 (100 cc 中 mg)				
		注 入 後 注 入 前	15'	30'	60'	120'
1. 2400 ♀	0.005	15.2	15.2	14.8	14.2	14.6
2. 2220 ♂	0.005	15.6	14.8	15.0	15.8	15.5
3. 1850 ♀	0.01	14.9	14.4	14.2	14.7	14.7
4. 2370 ♀	0.03	14.6	14.3	14.5	14.0	14.6
5. 2500 ♀	0.05	15.4	14.2	14.2	14.8	15.1
6. 2510 ♀	0.1	14.7	13.2	14.3	14.2	14.5
7. 2700 ♀	0.1	15.2	14.2	14.4	14.0	14.0
8. 2150 ♀	0.3	14.8	12.0	13.4	14.4	14.9
9. 2030 ♀	0.5	15.2	13.2	13.6	14.2	14.8
10. 2420 ♀	0.5	15.5	14.0	13.5	13.9	15.0

即チ「アドレナロン」0.01 mg ニテハ注入後 15 分目ニテハ「カルチウム」含有量ハ未ダ變化ヲ認メザルモ、30 分目ニ至リテ稍々減少ノ傾向アリ。60 分目ニ於テハ減少最モ強ク、120 分目ニテハ最早恢復ニ向ヘリ。0.03—0.05 mg 以上ニテハ注入後 15 分目ニハ既ニ著明ナル減少ヲ認メ、30 分目ニ於テハ稍々同様

ナル減少程度ニシテ、60 分乃至 120 分目ニ至レバ殆ド注入前ノ「カルチウム」含有量ニ近キ迄恢復スルモ、常ニ尙ホ注入前ノ含有量以下ヲ示セリ。

今更ニ之ヲ總括的ニ曲線ヲ以テ示セバ第 2 圖ニ於ケルガ如シ。

第 2 圖 「アドレナロン」ノ正常家兎静脈内注入試験
(平均)



即チ注入前ノ血清中「カルチウム」含有量ハ血清 100cc 中平均 15.2 mg ニシテ、注入後 15 分目ニハ下降シ 13.95 mg トナリ、30 分目ニテハ稍々復傾向ヲ示シ 14.19 mg ニ増加シ、60 分目ニハ更ニ増加シ平均 14.42 mg トナリ、120 分目ニ於テハ益々増加シ 14.77 mg ヲ示シ、殆ド注入前ニ於ケル血清中「カルチウム」含有量ニ近似スルニ至レリ。

本静脈内注射試験ニ於テハ血清中「カルチウム」含有量ノ變化ハ注入後 15 分目ニ於テ最高度ノ減少ヲ呈シ、30 分目頃ヨリ恢復ニ向フ。而シテ最小有效量ハ皮下注射試験ニ於ケル場合ト殆ド變ラズシテ 0.007—0.01 mg ナリ。而シテ其作用持續ハ皮下注射ノ場合ニ於ケルヨリ短クシテ、作用速ニ消失ス。

内臓神経切断家兎ニ於ケル試験

Myers, Kraus, Zondek 及ビ Kitayama ハ植物神経ト其主宰臓器ノ電解質トノ間ニハ至大ナル關係アルヲ報告シ、内臓神経ハ「カルチウム」新陳代謝調節ニアツカツテカアルモノナルヲ認メタルヲ以テ、余ハ本實驗ニ於テ内臓神経ヲ切断セル家兎ニ就キ其血清「カルチウム」含有量ニ及ボス「アドレナロン」ノ作用ヲ窺ヒタリ。諸家ノ實驗ニ據レバ、内臓神経切断後ハ血清中「カルチウム」含有量ハ一時的減少ヲ來タシ後漸次増加シ、2 週間以上経過スルニアラザレバ手術前ノ状態ニ恢復セズト。仍ツテ余ハ該手術後 3 週間ヲ經タル動物ヲ實驗ニ供シタリ。

シ家兎トニ於ケル血清中「カルチウム」含有量減少程度ニ於テ何等ノ差異ナキヲ認メタリ。即チ「アドレナロン」0.5 mg ヲ注入スルニ、注入前 14.8 mg % ナリシモノガ注入後 1 時間目ニハ減少シテ 13.9 mg % ヲ示シ、2 時間目ニ於テハ稍々増加シ 14.1 mg % トナリ、3 時間目ニ至リテハ 14.4 mg % ヲ呈セリ。更ニ 1.0 mg ヲ注入スレバ注入前ノ家兎血清中「カルチウム」含有量 15.4 mg % ナリシモノ、注入後 1 時間ニ於テハ 14.0 mg % ニ減少シ、2 時間目ニテハ稍々恢復ニ向ヒ、3 時間目ニハ 15.2 mg % ニ増加ヲ呈セリ。10.0 mg ニテハ注入前ノ血清中「カルチウム」含有量 16.0 mg % ハ注入後 1 時間目ニ於テハ 14.6 mg % ニ減少シ、2 時間目ニ於テハ殆ド等シク 14.2 mg %、3 時目ニ至リテハ更ニ下降シ 13.2 mg % ヲ示シ、5 時間目ニハ 14.6 mg % ニ恢復増加セリ。

「アドレナロン」ヲ 0.5, 1.0, 10.0 mg ノ各種分量ニ於テ内臓神経ヲ切断セル家兎ノ側腹皮下ニ注入セルニ、血清中「カルチウム」含有量ハ依然トシテ減少ヲ來タシ 手術ヲ施行セシ家兎ト手術ヲ施行セザリ

以上實驗成績ニ據レバ、家兎ニ於テ其皮下ニ種々ノ分量ノ「アドレナロン」ヲ注入スレバ其血清中「カルチウム」含有量ハ注入藥物ノ量ノ多少ニ拘ハラズ減少ヲ來タシ、最小有效量ハ 0.01—0.02 mg ナリ。少量ニ於テハ注入後 1 時間目ニ減少傾向ヲ認ムレドモ、中等量以上ニ於テハ注

入後2乃至3時間目ニ其減少度ハ極度ニ達ス。又静脈内注入ニ於テモ血清中「カルチウム」含有量ハ減少シ、注入後15分ニ於テ既ニ最モ著明ニ減少シ、後漸次増加ス。此際ノ最小有效量ハ0.007 mg ナリ。次ニ内臓神経切斷家兎ニ於ケル「アドレナロン」ニヨル血清中「カルチウム」含有量ノ變化ハ手術ヲ施行セザル家兎ニ於ケル場合ト殆ド何等ノ差異ヲモ示サザルヲ觀タリ。

要之、「アドレナロン」ハ家兎血清中「カルチウム」含有量ヲ常ニ減少セシメ、其作用ハ内臓神経中樞ト關係ナク末梢性ナリ。

「アドレナリン」ニヨル家兎血清中「カルチウム」含有量ノ變化

皮下注射試験

「アドレナリン」ノ家兎血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ニ就テハ既ニ先人諸家ニヨリテ實驗發表ヲ觀タリ。多クノ人ハ「アドレナリン」ニヨリテ血清中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ認メタレドモ (Billigheimer, Leicher, Mirvish u. Bosman⁴⁴), Kitayama, 阿南, 中谷), 反對ニ Pulay u. Richter⁴⁵) 等ハ「アドレナリン」ニヨリテ血清中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ來タシ「カリウム」含有量ノ減少ヲ呈スルコトヲ報告セリ。又 Vollmer ノ如キハ「アドレナ

リン」ニヨリテ「カルチウム」含有量ハ一過性ノ増加ヲ呈シタル後減少スルヲ認メタルアリ。又井上ニ據レバ、「アドレナリン」注射ニヨリテ家兎血中「カルチウム」含有量ハ何等認ムベキ變化ナカリキト。家兎體重1 kgニ就キ0.0005—0.0007 mgヲ側腹皮下ニ注入スルニ、血清中「カルチウム」含有量ニハ何等ノ變化ヲモ及ボサズ。「アドレナリン」0.001 mg以上種々ナル分量ヲ注入シテ血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ觀ルニ、其結果ハ第4表ニ示スガ如シ。

第4表 「アドレナリン」ノ正常家兎皮下注入試験

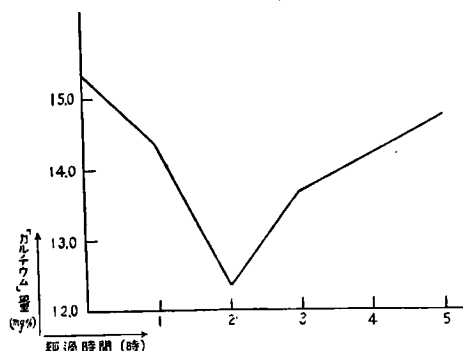
家兎體重及ビ性 (g)	注入量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (100 cc 中mg)				
		注入後 注入前	1 時	2 時	3 時	5 時
1. 2150 ♂	0.001	15.7	15.6	15.0	15.4	15.6
2. 1980 ♀	0.001	14.6	14.3	14.5	14.5	14.5
3. 2050 ♀	0.005	16.6	15.6	14.6	14.8	15.7
4. 2200 ♀	0.005	15.4	14.4	14.5	14.2	14.8
5. 2600 ♀	0.01	15.4	14.8	14.0	14.0	15.2
6. 2050 ♀	0.05	14.9	14.5	13.5	13.4	14.4
7. 2500 ♀	0.1	15.1	13.4	13.2	12.8	13.9
8. 2300 ♀	0.1	15.8	14.8	14.8	14.2	13.9
9. 2100 ♀	0.5	16.0	14.8	14.2	/	15.5
10. 2250 ♀	0.5	15.5	13.9	13.8	13.0	14.6
11. 2400 ♀	1.0	13.8	13.0	12.6	11.2	13.2
12. 1930 ♀	1.0	15.3	13.4	13.7	12.5	14.7

即チ「アドレナリン」0.001 mgニテハ注入後1時間ニ輕度ノ減少ヲ觀、2時間目ニハ更ニ高度ノ減少ヲ見レドモ3時間目ニ至リテハ再び上昇スルニ至ルコト多シ。0.005—0.01 mgニテハ「カルチウム」含有

量ノ減少益々顯著トナリ、注入後2時間目ニ於テ極度ニ達シ、3時間目ニハ恢復ニ向ヘドモ、尙ホ注射前ノ「カルチウム」含有量以下ヲ示セリ。更ニ0.05 mg以上ニ及ベバ、血清中「カルチウム」含有量ノ減少ハ藥液濃度ニ比例シテ強ク、且作用持續モ長ク、3時間目ヲ極期トシ、5時間目ニ至リテ恢復ス。然レドモ常ニ注入前ノ「カルチウム」含有量ニハ及ベズ、夫レヨリ以下ニテ留マルヲ觀タリ。

今之ヲ更ニ總括的ニ曲線ヲ以テ示セバ第3圖ニ於ケルガ如シ。即チ注射前ノ正常家兎血清中「カルチウム」含有量ハ血液100 cc 中平均15.34 mg ナリシガ、注入後1時間目ニハ平均14.38 mgニ下降シ、2時間目ニ於テハ平均12.37 mgト益々減少シ、3時間目ニ至レバ平均13.64 mgトナル。而シテ5時間目ニ至リテハ既ニ平均14.67 mgト恢復セリ。

第3圖 「アドレナリン」ノ正常家兎皮下注入試験 (平均)



静脈内注射試験

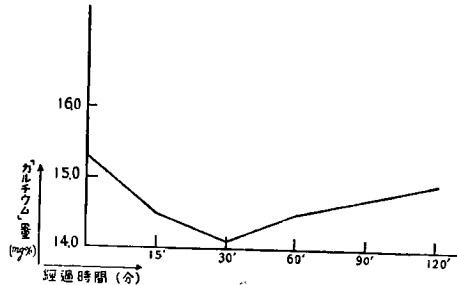
家兎體重 pro kg 0.0001 mg ノ「アドレナリン」ヲ耳靜脈内ニ微ニ徐々ニ注入シテ血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ觀察スルニ、殆ド僅微ノ影響ダ

ニ觀ザリキ。0.0005 mg 以上種々ナル分量ノ「アドレナリン」ニヨル血清中「カルチウム」含有量ノ變化ヲ表示スレバ第5表ニ觀ルガ如シ。

第5表 「アドレナリン」ノ正常家兎靜脈内注入試験

家兎體重及ビ性 (g)	注入量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (100 cc 中mg)				
		注入前	15'	30'	60'	120'
1. 2100 ♂	0.0003	15.6	15.2	14.8	14.9	15.3
2. 2280 ♀	0.0003	15.4	14.8	14.6	14.6	14.7
3. 1970 ♀	0.0005	15.8	15.0	14.0	15.0	15.4
4. 2680 ♀	0.0005	14.1	13.7	13.2	13.1	13.8
5. 2250 ♀	0.001	16.0	15.0	14.8	15.4	15.9
6. 1990 ♀	0.001	15.7	15.2	14.3	14.7	15.4
7. 2750 ♀	0.005	14.5	13.8	13.2	14.2	14.6
8. 2300 ♂	0.005	15.0	14.5	14.3	14.7	15.1
9. 1770 ♀	0.01	14.9	13.8	/	14.1	14.6
10. 2000 ♀	0.01	15.3	/	14.5	14.7	15.0

第 4 圖 「アドレナリン」ノ正常家兔静脈内注入試験
(平均)



即チ血清中「カルチウム」含有量ハ「アドレナリン」ノ 0.0003 mg ニテハ注入後 15 分目ニハ軽度ノ減少ヲ呈シ、30 分乃至 60 分目ニ於テハ再ビ増加ヲ呈スルニ至レリ。0.0005 mg 以上ニテハ注入後 15 分目ニ於テ既ニ稍々著明ナル減少ヲ呈シ、30 分目ニテハ更ニ減少度ヲ増強セリ。60 分目ニ至リハテ「カルチウム」含有量再ビ僅ニ増加シ、120 分目ニ於テハ更ニ上昇セリ。

今之ヲ總括的ニ曲線ヲ以テ示セバ第 4 圖ノ如シ。

即チ薬液注入前血清中「カルチウム」含有量ハ血液 100 cc 中平均 15.23 mg ナリシモノガ注入後 15 分目ニ於テハ平均 14.56 mg ニ下降シ、30 分目ニハ著明ニ減少シ平均 14.19 mg ヲ示セリ、60 分目ニテハ平均 14.54 mg ト再ビ上昇シ、120 分目ニハ益々増加シ 14.99 mg ヲ示セドモ、尙ホ注入前ノ平均「カルチウム」含有量ニハ及バズ。

内臓神経切断家兔ニ於ケル試験

「アドレナリン」ノ條下ニ述ベタルト同一條件ノ下ニ實驗ヲ施行セリ。

今兩側内臓神経切断ヲ行ヘル家兔ニ「アドレナリン」ノ 0.2, 0.5 及ビ 1.0 mg ノ各量ヲ側腹皮下ニ注射シテ其血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ見ルニ、「アドレナリン」0.2 mg ニテハ薬液注入前「カルチウム」含有量 16.0 mg % ナリシモノガ注入後 1 時間目ニハ 13.6 mg % ニ下降シ、2 時間目ニ於テハ更ニ下降シテ 13.0 mg % ヲ呈シ、3 時間目ニモ尙ホ作用殆ド變化ナク持續セラレ 13.0 mg % ヲ示セリ。「アドレナリン」0.5 mg ニテハ注入前 15.4 mg % ヲ呈セルモノガ、注入後 1 時間目ニテ既ニ 13.4 mg %

ニ減少シ、2 時間目ニハ 13.0 mg % ニ下降シ、3 時間目ニ至リテ稍々上昇傾向ヲ呈スレドモ、作用依然持續シ 13.4 mg % ヲ呈スルヲ觀タリ。

「アドレナリン」1.0 mg ヲ注入スレバ「カルチウム」含有量注入前ニ 15.4 mg % ヲ呈セシモノガ、注入後 1 時間目ニハ減少シテ 14.6 mg % トナリ、2 時間目ニハ更ニ減少度ヲ増加シテ 14.0 mg % ヲ示セリ。然ルニ 3 時間目ニハ稍々恢復シテ 14.6 mg % ニ増加セリ。而シテ此例ニ於ケル血清中「カルチウム」含有量ノ減少程度ガ「アドレナリン」ノヨリ少量ノ場合ヨリ比較的軽度ナリシハ、「アドレナリン」ニ對スル感受性ノ個性的強弱ニヨリシモノナラン。

以上實驗成績ニ據レバ、家兔ノ皮下ニ種々ナル分量ノ「アドレナリン」ヲ注射スレバ、血清中「カルチウム」含有量ハ每常減少ヲ呈シ、其最小有效量ハ pro kg 0.001 mg ナリ。「アドレナリン」ノ少量ニ於テハ「カルチウム」含有量ハ注入後 1 乃至 2 時間目迄ハ軽度ノ減少ヲ持續スレドモ、3 時間目ニ至リテハ既ニ注入前ニ近キ量ニ恢復ス。中等量以上ニ於テハ注入後 3 時間目ニ

最モ減少著明ナリ。而シテ5時間目ニハ殆ド恢復スレドモ、尙ホ注入前ノ價ニハ及バズ。又静脈内注入ニ於テモ注入量ノ如何ニ關セズ「カルチウム」含有量ハ減少ヲ呈シ、注射後30分目ニ於テ最モ顯著ナル減少ヲ呈シ、以後漸次恢復シ、2時間目ニハ注入前ノ含有量ニ近キ量ニ迄上昇ス。而シテ此際ノ最小有效量ハ pro kg 0.0003 mg ナリ。次ニ内臟神經切斷家兎ニ就キテノ實驗ニ於テ「アドレナリン」ノ一定量ヲ皮下ニ注入スレバ血清中「カルチウム」含有量ハ依然トシテ減少ヲ呈シ、其減少程度ハ非手術家兎ニ於ケル實驗成績ト殆ド何等ノ變化モナキコトヲ認メタリ。此關係ハ「アドレナロン」ノ場合ト全ク同様ナリ。

總括及ビ結論

1) 正常家兎血清中「カルチウム」含有量ハ14.2—16.0 mg % ニシテ平均14.72 mg % ナルガ「アドレナロン」ノ適量1—10 mg (皮下) ハ之ヲ13.0—14.4 mg % ニ低下セシム。其最小有效量ハ皮下注入ノ場合ニハ0.01 mg (pro kg 以下同ジ) ニシテ、静脈内注入ノ場合ニハ0.007—0.01 mg ナリ。内臟神經切斷家兎ニ於ケル血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ハ非手術家兎ニ於ケル所見ト些少タリトモ異ナル所ナク、依然トシテ減少ヲ呈ス。

2) 「アドレナリン」ハ正常家兎ノ皮下竝ニ静脈内注入ニ於テ、注入液量ノ如何ニ拘ハラズ、前者ト同様ナル作用ヲ呈シ、常ニ「カルチウム」含有量ノ減少ヲ招來ス。而シテ其最小有效量ハ皮下注入ニ於テハ0.001 mg、静脈内注入ニテハ0.0003 mg ナリ。適量0.01—0.1 mg (皮下) ニテハ血清中「カルチウム」含有量ヲ13.2—14.8 mg % ニ低下セシム。内臟神經切斷ハ「アドレナリン」ノ血清中「カルチウム」含有量ニ及ボス作用ニ何等ノ變化ヲ起サズ。

3) 之等ノ現象ヨリ考察スルニ、「アドレナロン」竝ニ「アドレナリン」ニヨル血中「カルチウム」含有量ノ減少ハ Zondek, Billigheimer 其他諸家ガ「アドレナリン」ノ作用法ニ就テ唱道セシガ如ク、之等ニヨリテ末梢的ニ交感神經ノ興奮ヲ來タシ、之ニ支配セララルル組織中ノ「イオン」ニ對スル親和力ノ増大ヲ來タシ、血中ノ「カルチウム、イオン」ハ急激ニ該組織中ニ移行スルニ基因スルモノナラン。

4) 「アドレナロン」ト「アドレナリン」トハ「カルチウム」新陳代謝ニ於テハ定性的ニハ其作用ノ差異ハナク、兩者共ニ同一方向ニ單純ナル作用ヲ呈シ、何レモ少量ヨリ大量ニ至ルマデ常ニ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ招來ス。然レドモ其作用強度ニハ著シキ逕庭アリテ、皮下注射ノ場合ニハ「アドレナリン」:「アドレナロン」ハ10:1、静脈内注射ニ於テハ「アドレナリン」:「アドレナロン」ハ16:1ナリ。即チ「アドレナロン」ノ方遙ニ弱ク、静脈内注射ニ於ケル場合ノ方が皮下注射ニ於ケルヨリモ差異大ナリ。

文 獻

- 1) *Myers u. Short*, Journ. of biol. chem. Vol. 48, P. 83, 1921. 2) *Zondek*, Klin. Wochenschr. Nr. 19, S. 905, 1925. 3) *Glaser*, Klin. Wochenschr. Nr. 33, S. 1492, 1924; Nr. 34, S. 1625, 1925. 4) *Billigheimer*, Klin. Wochenschr. Nr. 6, S. 256, 1922. 5) *Dresl u. Wollheim*, Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 205, S. 375, 1924. 6) *Frisch u. Fried*, Wien. Klin. Wochenschr. Nr. 33, S. 1386, 1922. 7) *Leicher*, Deut. Arch. f. Klin. Med. Bd. 141, S. 85, 1926. 8) *Kitayama*, Okayama-Igakukai-Zasshi, Nr. 444, S. 1, Shown, 2. 9) 茂在及川島, 日本內科學雜誌, 第13卷. 10) *Vollmer*, Bioch. Zeitschr. Bd. 140, S. 401, 1923. 11) 齋藤, 實驗藥物學雜誌, 第1卷, 3號, 1頁, 昭和5年. 12) *Worringer*, Zit. n. d. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 48, S. 582, 1926. 13) 井上, 東京醫學會雜誌, 第36卷, 第6號, 544頁, 大正11年. 14) *Elfer u. Kappel*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 21, S. 104, 1920. 15) *Schiff u. Peiper*, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 93, S. 160, 1920. 16) *Quest*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 5, S. 43, 1909. 17) 小田, 實驗藥物學雜誌, 第1卷, 第2, 3號, 217頁, 昭和5年. 18) *Loewi u. Meyer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53, S. 213, 1905. 19) *Barger u. Dale*, Journ. of Physiol. Vol. 41, P. 19, 1910/11. 20) *Jäger*, Compt. rend. de la Soc. de biol. Vol. 85, P. 432, 1921; Zit. n. chem. Zentralbl. Bd. 93, S. 147, 1922. 21) *Dakin*, Proc. roy. Soc. Vol. 76, P. 498, 1905. 22) *Sternberg*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 100, S. 112, 1923. 23) *Elliot*, Journ. of Physiol. Vol. 32, P. 401, 1905. 24) 藤田, 岡醫雜, 第446號, 179頁, 昭和2年. 25) 谷, 岡醫雜, 第42年, 11月, 2769頁, 昭和5年. 26) 藤野, 未發表. 27) *de Waard*, Bioch. Zeitschr. Bd. 97, S. 176, 1919. 28) 井上, 醫事新聞, 1096號, 大正11年6月. 29) *Grant u. Gates*, Kong. Zbl. f. innere Med. S. 533, 1925. 30) 宗久, 成醫會雜誌, 第44卷, 374頁, 大正14年. 31) 阿南, 長崎醫學會雜誌, 第5卷, 6頁, 昭和2年. 32) 一本杉, Mitteil. ü. allg. Path. u. path. Anath. Vol. 3, H. 2, Taisho 15. 33) 中谷, 大阪醫學會雜誌, 第27卷, 7號, 昭和3年. 34) *Stransky*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 78, S. 122, 1915. 35) *Alles u. Bonü*, Bioch. Zeitschr. Bd. 6, S. 366, 1907. 36) 石濱, 日本藥物學雜誌, 第5卷, 附錄13頁, 昭和2年. 37) 中島, 愛知醫學會雜誌, 第30卷, 6號, 大正12年. 38) *Mayer*, Arch. f. Kinderh. Bd. 70, S. 170, 1922. 39) *Leites*, Bioch. Zeitschr. Bd. 150, S. 183, 1924. 40) *Jansen*, Deut. Arch. f. Klin. Med. Bd. 125, S. 168, 1918. 41) *Mirvish*, South-Africa med record. Bd. 24, S. 419, 1926; Zit. n. Berichte ü. d. ges. Physiol. u. Pharm. Bd. 39, S. 239, 1926. 42) 向井, 日本婦人科學會雜誌, 第17卷, 第5號, 153頁, 大正11年. 43) 吉村及油川, 日新醫學第9卷, 1035頁, 大正9年. 44) *Mirvish u. Bosman*, Quart. Journ. of exp. Physiol. Vol. 18, No. 1/2, P. 11; Zit. n. Berichte ü. d. ges. Physiol. u. Pharm. l'd. 44, S. 118, 1928. 45) *Pulay u. Richter*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 48, H. 3/5, S. 582, 1926.