

156.

615.32 : 615.784

榮養液中「カルチウム」量ノ増減ガ「エフエドリン」
 「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ノ
 血管作用ニ及ボス影響ニ就テ

岡山醫科大學藥理學教室（主任奥島教授）

木下正之

[昭和7年6月27日受稿]

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

Über den Einfluss der Veränderung des Ca-Gehaltes in der Nährösung
 auf die Gefäßwirkung des Ephedrins, Mydriatins und Adrenalins.

Von

Masayuki Kinoshita.

Eingegangen am 27. Juni 1932.

Es ist noch nicht aufgeklärt, was für Einflüsse die Veränderung des Ca-Gehaltes in der Nährflüssigkeit auf die Wirkung des Ephedrins und Mydriatins ausübt, obwohl dieser die Adrenalinwirkung beträchtlich beeinflusst. Daher schien es dem Verfasser von Interesse zu sein, diese Frage zu beantworten, zumal da vom Verf. nachgewiesen ist, dass Ephedrin, Mydriatin und Adrenalin auf die Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren je verschieden stark wirksam sind. Die Versuche wurden am Ohrgefäß des Kaninchens mittels Pissemskischer Methode durchgeführt. Die Resultate werden wie folgt zusammengestellt.

1. Die Ca-freie Ringer-Lockesche Lösung bedingt eine Dilatation der Gefäße. Nährösungen, deren Ca-Gehalt bis auf 1/2 oder 1/4 herabgesetzt oder bis zum 2 fachen des normalen Gehaltes gesteigert ist, rufen keine nennenswerte Veränderung der Gefäßweite hervor. Bei Steigerung desselben bis zum 3—6 fachen des normalen Gehaltes wird am Anfang eine Dilatation, später eine Kontraktion beobachtet.
2. Wenn der Ca-Gehalt in der Nährösung auf 1/2 oder 1/4 herabgesetzt wird, so verstärken sich die vasokonstriktorische Wirkungen des Ephedrins und Mydriatins, wie das bei Adrenalin der Fall ist. Die Schwellenkonzentration verkleinert sich ein wenig, die Gefäßkontraktion stellt sich stärker ein und dauert länger als in der normalen

Nährlösung. Aber bei höheren Konzentrationen verhalten sich die Wirkungen des Ephedrins und Mydriatins anders als die des Adrenalins. Nämlich, es wird die Wirkung höherer Konzentrationen (0.00002—0.0001%) des Adrenalins durch die Verminderung des Ca-Gehaltes kaum beeinflusst, aber bei höheren Konzentrationen (0.02—0.05%) des Ephedrins wird nicht nur die gefässverengernde Wirkung abgeschwächt, sondern im Anfang wird eine Dilatation beobachtet, während eine solche Dilatation in der normalen Nährösung nur in sehr hohen Konzentrationen (0.1—0.3%) zu sehen ist. Die Wirkung des Mydriatins wird zwar in mittleren Konzentrationen kaum verändert, aber in sehr hoher Konzentration wird die verengernde Wirkung abgeschwächt, und sogar oft in eine erweiternde umgewandelt.

3. Wenn der Ca-Gehalt in der Nährösung auf das 2—3 fache gesteigert wird, so wird die verengernde Wirkung der kleineren Konzentrationen der Stoffe geschwächt und die Schwellenwerte werden vergrössert. Die Wirkung der hohen Konzentrationen wird beim Ephedrin nicht nur abgeschwächt, sondern auch oft in die erweiternde umgewandelt, während die des Mydriatins und Adrenalins nur an Stärke reduziert werden. Bei Steigerung des Ca-Gehaltes auf das 6 fache des normalen Wertes werden die Wirkungen der 3 Stoffe noch mehr abgeschwächt.

4. In der Lockeschen Lösung, worin Ca fehlt, werden die gefässverengernden Wirkungen aller 3 Stoffe sehr abgeschwächt, die Schwellenkonzentration etwa um das 3 fache vergrössert. In mittleren Konzentrationen werden auch die Wirkungen der Stoffe abgeschwächt, und beim Ephedrin tritt eine anfängliche Gefässerweiterung ein. In hohen Konzentrationen zeigt Ephedrin stets, und Mydriatin ab und zu, eine anfängliche Gefässerweiterung, während die Adrenalinwirkung nur abgeschwächt wird.

Aus diesen Resultaten ergibt sich, dass die Veränderung des Ca-Gehaltes in der Nährösung die Wirkung des Ephedrins und Mydriatins im Grossen und Ganzen wie die des Adrenalins beeinflusst. Es ist also die Annahme der früheren Autoren bestätigt, dass eine Abnahme des Ca-Gehaltes die Empfindlichkeit der Sympathicusfasern steigert und eine Zunahme und ein ganzes Fehlen desselben in Gegenteil diese herabsetzt. Aber dieses Gesetz gilt bei Ephedrin und Mydriatin nur in Fällen von unterhalb mittleren Konzentrationen. Bei hohen Konzentrationen wird bei diesen Stoffen, besonders deutlich beim Ephedrin, ein Auftreten der gefässerweiternden Wirkung konstatiert. Dieser Erscheinung scheint bei der Abnahme des Ca-Gehaltes eine Steigerung der Empfindlichkeit der Vasodilatatoren, und bei der Zunahme und beim Fehlen des Ca-Gehaltes eine stärkere Verminderung der Empfindlichkeit der Vasokonstriktoren zugrunde zu liegen. Jedenfalls tritt die Gefässerweiterung beim Ephedrin konstanter und deutlicher zutage als beim Mydriatin. Das spricht für die frühere Behauptung des Verfassers in Bezug auf die Charakteristik der Ephedrinwirkung, dass es auf die hemmenden Sympathicusfasern relativ stärker wirkt, als Mydriatin und Adrenalin.

(Kurze Inhaltsangabe).

内容目次

緒言	III 「アドレナリン」ヲ以テセル實驗
實驗材料及ビ實驗方法	總括及ビ考察
實驗	結論
I 「エフェドリン」ヲ以テセル實驗	文獻
II 「ミドリアチン」ヲ以テセル實驗	

緒 言

「カルチウム」が細胞ノ生活維持ニ不可缺ナルハ夙ニ Ringer¹⁾ 及ビ Locke²⁾ ノ唱道シタル所ニシテ、該「イオン」ノ増減ガ神經及ビ筋ノ興奮性ニ影響スルコト少カラザルハ周知ノ事實ナリ。Loeb³⁾ ハ「カルチウムイオン」ヲ沈着セシムル藥物ハソレ自體ハ何等興奮性ニ關係ナキニ拘ラズ、臟器ノ興奮性ヲ上昇セシムト、又 Schrank⁴⁾ 及ビ Frankl⁵⁾ ハ蛙眼ニ於テ「カルチウム」ノ增加ガ交感神經ノ興奮性ヲ低下セシムルコトヲ實驗シ、Chiari 及ビ Fröhlich⁶⁾ ハ家兎ニ蔥酸「ナトリウム」ヲ注射シ、體内ノ「カルチウム」量ヲ減ゼシムルトキハ交感神經ノ興奮性ヲ亢進セシムルコトヲ主唱シ、此場合血壓ノ異常ニ異觸スルハ生體内ニ生理的ニ含有セラルル微量ノ「アドレナリン」ガ「カルチウム」ノ減量ニヨリテ強大ナル作用ヲ發揮スルニ至ルガ爲メナリトノ見解ヲ下セリ。爾來「カルチウム」ノ植物性神經系ノ興奮性ニ及ボス作用ニ關シ研究ヲ企ツルモノノ續出スルニ至リ、Schmidt⁸⁾ 及ビ Hülse⁹⁾ ハ血管ニ於テ「カルチウム」ノ增量ハ「アドレナリン」作用ヲ減弱セシムトナシ、O'Connor¹⁰⁾ 及ビ Trendelenburg¹¹⁾ ハ「カルチウム」量ノ減少ハ「アドレナリン」作用ヲ增强セシムト謂ヘリ。尙ホ Schmidt⁸⁾ ハ「カルチウム」ノ缺如ハ蛙血管ニ於テ「アドレナリン」作用ヲ增强セシムト。Leites⁷⁾ ハ血管ニ於テ「カルチウム」ハ交感神經末梢ニ對シ感作的ニ作用スルモノトナシ、「アドレナリン」ニ對スル臟器ノ興奮性ハ「カルチウム」缺乏ノ場合ニハ減退シ、「カルチウム」餘剰ノ場合ニハ亢進スト主張セリ。

爾來榮養液中「カルチウム」含量ノ増減ガ「アドレナリン」ノ作用ニ及ボス影響ニ關スル業績ハ殆ド枚舉ニ違アラズ且其實驗成績モ多岐ニ亘リ一致セズト雖、大別スレバ、a) 濃厚「カルチウム」榮養液中ニ於テハ「アドレナリン」作用ハ增强ストナスモノ{永瀬¹²⁾ノ家兎小腸ニ於テ、Leites⁷⁾ノ家兎耳殻血管及ビ蛙血管ニ於テ認メタルモノ}、b) 稀薄「カルチウム」榮養液中ニ於テハ「アドレナリン」作用ハ增强ストナスモノ{目下¹³⁾ノ蛙後肢及ビ家兎耳殻血管ニ於テ、永瀬¹²⁾ノ蛙心、家兎子宮ニ於テ、山口¹⁴⁾及ビ高橋¹⁶⁾ノ家兎子宮ニ於テ、富永¹⁵⁾ノ家兎耳殻血管ニ於テ認メタル如ク}、c) 濃厚「カルチウム」或ハ「カルチウム」缺如榮養液中ニ於テハ「アドレナリン」作用ハ減弱ストナスモノ{Schrank⁴⁾及ビ Frankl⁵⁾並=Kolm u. Pick¹⁷⁾ハ蛙心ニ於テ、目下¹³⁾ノ蛙後肢及ビ家兎耳殻血管ニ於テ、山口¹⁴⁾及ビ永瀬¹²⁾ノ家兎子宮ニ於テ、又島居¹⁸⁾ノ家兎子宮血管ニ於テ認メタルガ如ク}、d) 榮養液中「カルチウム」ノ缺如ハ「アドレナリン」作

用ヲ増強セシムトナスモノ（Schmidt⁸⁾）ノ血管ニ於テ、Loeb⁹⁾ノ血壓ニ於テ、高橋¹⁰⁾ノ家兔幼若子宮及ビ「ラッテ」子宮ニ於ケル抑制作用ニ就テ認メタル如ク}ノ4種トナスコトヲ得ベシ。

上述ノ如ク榮養液中「カルチウム」量ノ増減ガ「アドレナリン」作用ニ及ボス影響ニ關スル研究ハ其數甚ダ多ケレ共、其「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」作用ニ關スル實驗ニ至リテハ未だ有之ヲ聞カズ。曩ニ余ハ其構造ニ於テ甚ダシク類似セル「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ヲ比較検索シ、「エフェドリン」ト「ミドリアチン」トハ互ニ其作用法相類似シ、之等ハ「アドレナリン」ノ作用トモ甚ダシク近似スト雖、精密ナル比較研究ニ據レバ、之等兩者ハ「アドレナリン」ト作用上ニ差異ヲ示シ、且兩者相互間ニ於テモ亦割然タル相違ヲ有スルモノナルコトヲ立證セリ。

此處ニ於テ余ハ榮養液中「カルチウム」量ノ増減ニヨリテ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ血管作用ノ受クル影響ニ就キテ研叢シ、兩物質ノ間ニ如何ナル差異アリヤ、又之ヲ「アドレナリン」ノ場合ト比較シ、之等ハ全然一致スルモノナリヤ、或ハ如何ナル點ニ於テ差異ヲ示スモノナリヤ、其間ノ消息ヲ詳ナラシメント欲シ、本實驗ニ着手セリ。

實驗材料及ビ實驗方法

榮養液トシテハ Ringer-Locke 液(NaHCO₃, CaCl₂, KCl 各 0.02%, C₆H₁₂O₆ 0.1%, NaCl 0.9% 以下單ニ Locke 液ト記ス)ヲ選ビ、此正常 Locke 液ニ更ニ「カルチウム」ヲ附加セルモノヲ濃厚「カルチウム」液トイヒ、正常ヨリ「カルチウム」量ヲ減ジタルモノヲ稀薄「カルチウム」Locke 液、又「カルチウム」ヲ全く除去シタルモノヲ無「カルチウム」Locke 液ト稱セリ。「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ハ大日本製薬株式會社製品鹽酸「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ヲ、「アドレナリン」ハ Parke-Davis 製鹽化「アドレナリン」溶液ヲ使用セリ。

實驗方法ハ Krawkow-Pissemski ニ據ル家兔耳殻血管灌流法ニ則リ、先づ正常 Locke 液ニテ流出量ノ一定シタル後、「エフェドリン」、「ミドリアチン」及

ビ「アドレナリン」ノ最小有效量及ビ種々ノ濃度ノ作用ヲ定メテ之ヲ對照トナシ、次デ Locke 液中「カルチウム」量ヲ増減乃至除去シタルモノニテ灌流ヲ行ヒ、其流出量ノ一定シタル後、該異常 Locke 液中ニ於ケル之等ノ最小有效量及ビ上記對照實驗ニ於ケルト同濃度ノ作用ヲ檢シ、夫等ノ作用度ヲ對照ノ夫レト比較シテ其強弱ヲ判定セリ。此際實驗成績ノ正確ヲ期センガ爲メ更ニ正常 Locke 液中ニ於テ同様ノ實驗ヲ反覆シ之ヲモ對照ノ資トナシ、又時々上記實驗ノ順序ヲ變更シテ初メ異常「カルチウム」Locke 液中ニ於テ之等ノ作用ヲ檢シ、次デ正常 Locke 液中ニ於テ對照實驗ヲ行ヒ、之ト其作用程度ヲ比較シ、其強弱如何ヲ判定セリ。

實 驗

本實驗ヲ施行スルニ先立テ Locke 液中「カルチウム」含量ノ變化自己ガ血管ニ及ボス影響ヲ確定セントシ豫備試験ヲ行ヒ次ノ如キ成績ヲ得タリ。

無「カルチウム」Locke 液ハ血管ニ對シ擴張的ニ作用シ、流出量ヲ增加シ(10—15%)、「カルチウム」量ヲ正常量ノ 1/2—1/4 ハ減ジタルモノハ流出量ニ著變

ヲ呈セズ。「カルチウム」量ヲ正常ノ2倍ニ増量シタルモノモ亦流出量ニ認め得ベキ著變ヲ示サザレドモ、3—6倍ニ増量シタルモノハ之ニ反シ、初メ少シク血管ヲ擴張セシメ、次デ少シク之ヲ收縮セシム。

夫レヨリ更ニ「カルチウム」量ヲ増量スルニ從ヒテ初期ノ擴張的作用ノ傾向ハ減ジ、收縮作用ハ益々顯著トナル。

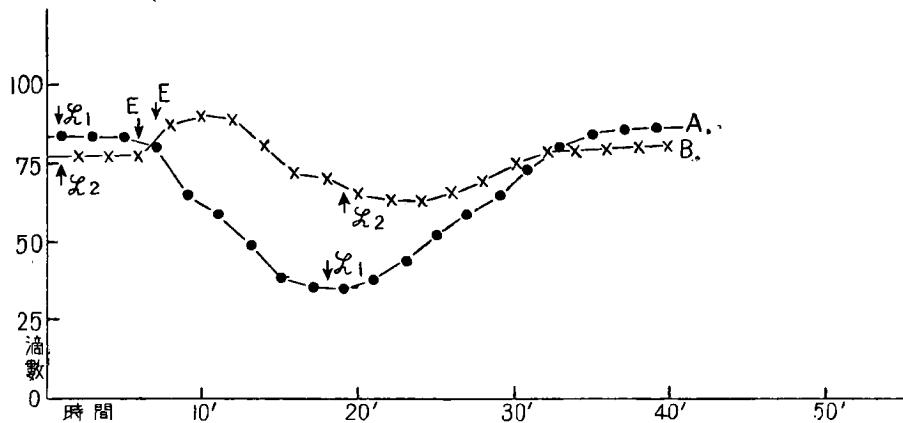
I. 「エフエドリン」ヲ以テセル實驗

1) 正常 Locke 液中ニ於ケル「エフエドリン」ノ作用

正常 Locke 液中ニ於ケル「エフエドリン」ノ作用ヲ觀ルニ、其 0.0005—0.0008% ニテ始メテ微弱ナル收縮作用ヲ表ハシ、灌流後 10—15 分ノ經過ニテ流出量ハ原量ノ 10—15% ノ減ズ。其 0.005—0.02% ノ如キハ收縮作用著明ニシテ、灌流後略ボ 15 分ニテ流出量ハ減少セリ。「エフエドリン」0.05—0.1% ニテハ通常急劇ナル收縮作用ヲ呈スルモ、0.1%ニアリテハ灌流ノ初期ニ當リテ時々擴張作用ヲ表ハスモノアリ。其 0.3% ノ如キ大量ニテハ毎常擴張作用ヲ發揮シ、次デ收縮ニ移行スルヲ認メタリ。

2) 稀薄「カルチウム」Locke 液中ニ於ケル「エフエドリン」ノ作用

Locke 液中ノ「カルチウム」量ヲ正常ノ $\frac{1}{2}$ ニ減量シタルモノニ於テ「エフエドリン」ノ最小有效量ヲ求ムルニ、正常 Locke 液ノ場合ニ比シ稍々少ク其 0.0005% ハ必發的ニ收縮作用ヲ惹起スルヲ認メタリ。然レドモ該稀薄「カルチウム」Locke 液中ニ於ケル「エフエドリン」ノ最小有效量タルヤ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シテ著明ニ低下スルガ如キ程度ナラザリキ。「エフエドリン」ノ比較的少量(0.005% ノ如キ)ノ作用ヲ正常 Locke 液ニ於ケル同一分量ノモノト比較スルニ、明カニ其收縮度ノ強キヲ觀タリ。然ルニ稀薄「カルチウム」Locke 液中ニ於ケル中等量(0.02% ノ如キ)ノ作用ヲ觀ルニ、正常 Locke 液中ニ於テハ強キ血管ノ收縮ヲ惹起スルニ反シ、此場合ハ收縮作用ヲ呈セザルノミナラズ灌流ノ初メニ當リテ擴張作用ヲ表ハシ、後徐々ニ收縮ニ移行セリ(第 1 圖 A 及ビ B 參照)。而シテ 0.1% ノ如キ大量ノ「エフエドリ



第 1 圖 家兔耳殻 血管 灌流

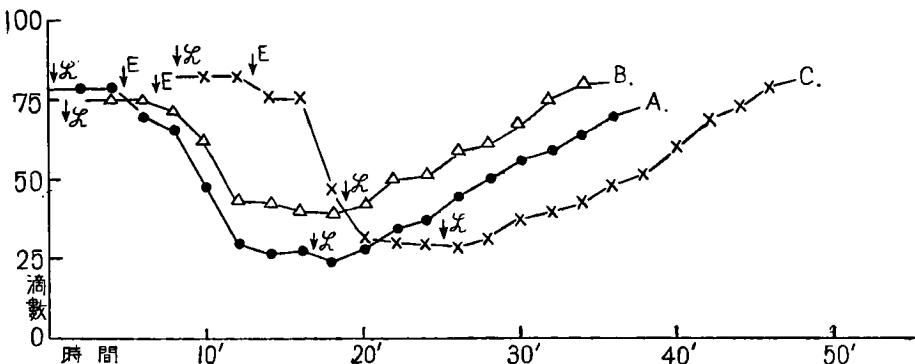
A. $\left\{ \begin{array}{l} \downarrow E \dots \text{正常 Locke 液灌流後 } 0.02\% \text{「エフエドリン」灌流} \\ \downarrow L_1 \dots \text{正常 Locke 液灌流} \end{array} \right.$
B. $\left\{ \begin{array}{l} \downarrow E \dots \frac{1}{2}\% \text{「カルチウム」Locke 液灌流後 } 0.02\% \text{「エフエドリン」灌流} \\ \uparrow L_2 \dots \frac{1}{2}\% \text{「カルチウム」Locke 液灌流} \end{array} \right.$

ン」ハ正常 Locke 液中ニ於テ初期ノ擴張ハ稀ニ出現スルノミナレドモ、本 Locke 液中ニ於テハ毎常之ヲ現シ、又 0.3% ノ如キ極メテ大量ノ「エフェドリン」ニテ現ル灌流初期ノ擴張ハ對照ニ比シテ顯著ナルヲ觀タリ。

3) 濃厚「カルチウム」Locke 液中ニ於ケル「エフェドリン」ノ作用

「カルチウム」量ヲ正常ノ 2 倍ニ増量シタル Locke 液中ニ就テ、正常 Locke 液灌流時ノ「エフェドリン」ノ最小有效量 0.0005—0.0008% ノ作用セシムルニ其作用ノ發現不定トナリ、其 0.001% ニテ始メテ微弱ナル收縮ヲ呈スルニ至ル。「エフェドリン」ノ 0.005% ノ作用ヲ正常 Locke 液ニ於ケルモノト比較スルニ血

管收縮作用ハ弱キヲ常トセリ(第 2 圖 A, B 及ビ C 参照)。「エフェドリン」ノ中等量(0.02—0.05% ノ如キ)ノ作用セシムレバ流出量ハ約 15 分ノ經過ニテ原量ノ 1/4 ノ減少シ、正常 Locke 液中ニ於ケルモノト大差ナキヲ觀タリ。



第 2 圖 家兔耳殻血管灌流

A. {
↓ L.....Locke 液灌流
↓ E.....0.005% 「エフェドリン」灌流
B. {
↓ L.....2 倍「カルチウム」Locke 液灌流
↓ E.....0.005% 「エフェドリン」灌流

C. {
↓ L.....Locke 液灌流
↓ E.....0.005% 「エフェドリン」灌流

次ニ 0.1—0.3% ノ如キ大量ノ作用ヲ檢シタルニ對照ニ比シテ概ネ著變ナキモ 0.1% ニテ 稀ニ現ル初期ノ擴張現象ハ此場合一層屢々發現スルヲ認メタリ。

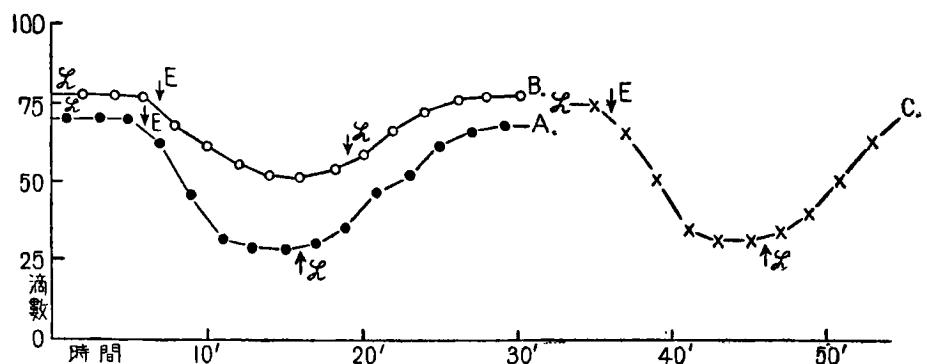
尙ホ Locke 液中「カルチウム」量ヲ正常ノ 3—6 倍ニ增量スルトキハ「エフェドリン」少量ノ作用ハ著明

ニ減弱シ、其中等量(0.02—0.05% ノ如キ)ニアリテモ收縮作用ハ對照ニ比シテ微弱ナルヲ通常トセリ。0.1—0.3% ノ如キ極メテ大量ニアリテハ初期ノ擴張作用ハ殆ド變化ヲ呈セズ、次デ來ル血管ノ收縮ハ稍々減弱セルヲ觀タリ。

4) 無「カルチウム」Locke 液中ニ於ケル「エフェドリン」ノ作用

「カルチウム」ヲ除去シタル Locke 液中ニ於テ「エフェドリン」ノ 0.0005—0.0008% ハ其作用ノ發現不定ニシテ、確實ニ收縮作用ヲ示ス最小有效量ハ

0.0015% ナルガ如シ。「エフェドリン」ノ有效ナル比較的少量(0.005% ノ如キ)ノ收縮作用ハ對照ニ比シテ著シ弱キヲ觀タリ(第 3 圖 A, B 及ビ C 参照)。



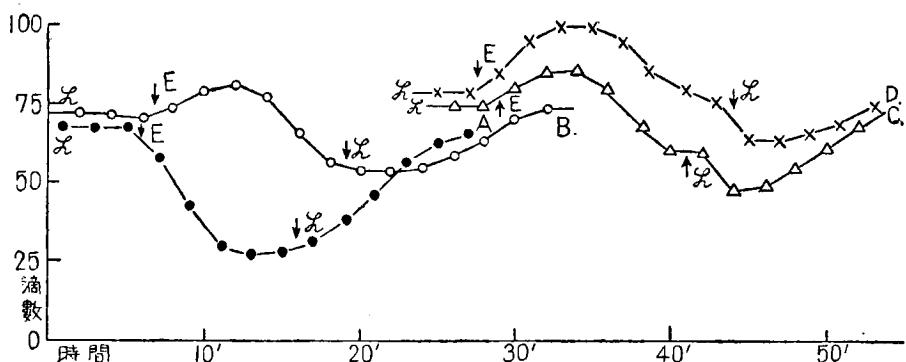
第3圖 家兎耳殻血管灌流

A. {
L.....Locke液灌流
↓E.....0.005%「エフェドリン」灌流
B. {
L.....無「カルチウム」Locke液灌流
↓E.....0.005%「エフェドリン」灌流

C. {
L.....Locke液灌流
↓E.....0.005%「エフェドリン」灌流

次ニ「エフェドリン」中等量(0.02—0.05%ノ如キ)ノ作用ヲ觀ルニ、其收縮作用ハ著シ滅弱シ、加之概ニ灌流ノ始メニ於テ擴張現象ヲ現シ(第4圖A及ビB参照)。「エフェドリン」ノ大量(0.1%)ハ灌流ノ當初ニ於テ對照ノ稀ニ血管擴張ヲ示スニ反シ、此

場合ニアリテハ每常之ヲ現ス。而シテ極メテ大量ノ「エフェドリン」(0.3%)ニテハ其擴張作用ハ對照ニ比シテ著明トナリ、之ニ次グ收縮作用ハ却ツテ微弱トナルヲ認メタリ(第4圖C及ビD参照)。



第4圖 家兎耳殻血管灌流

A. {
L.....Locke液灌流
↓E.....0.05%「エフェドリン」灌流
B. {
L.....無「カルチウム」Locke液灌流
↓E.....0.05%「エフェドリン」灌流

C. {
L.....Locke液灌流
↑E.....0.3%「エフェドリン」灌流
D. {
L.....無「カルチウム」Locke液灌流
↓E.....0.3%「エフェドリン」灌流

以上ノ成績ニヨレバ「エフェドリン」ヘ正常Locke液中ニ於テハ少量(0.0005—0.0008%)ヨリ大量

(0.1—0.3%)ニ至ルマデ血管收縮作用ヲ現シ、灌流試驗ニ於ケル流出量ヲ減少セシム、而シテ0.1%ニ

テハ比較的希ニ、0.3%ニテハ毎常一過性初期擴張ヲ呈シタル後收縮作用ヲ現ス。「カルチウム」量ヲ正常ノ½ニ減ジタル Locke 液中ニ於テハ「エフェドリン」ノ最小有效量ハ低下シテ 0.0005%トナリ(正常 Locke 液中ニテハ 0.0005—0.0008%)、少量(0.005%ノ如キ)ノ收縮作用ハ增强シ、中等量(0.02—0.05%)ハ正常 Locke 液中ニアジテハ甚ダ顯著ナル收縮作用ヲ發揮スルニ拘ラズ、其收縮作用ハ著シク減弱セラレ、加之灌流ノ初期ニ於テ擴張現象ヲスラ發揮スルヲ認ム。「エフェドリン」ノ大量(0.1—0.3%)ニアリテハ初期血管擴張ハ一層著明トナリ、次テ現ル血管ノ收縮ハ却ツテ減弱ス。換言スレバ稀薄「カルチウム」Locke 液中ニアリテハ「エフェドリン」ハ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シテ數倍高濃度ノモノニ相當スル現象ヲ發揮ス、即チ「カルチウム」ノ減少ハ「エフェドリン」ノ血管收縮及ビ擴張何レノ作用ヲモ増強セシムモノナルヲ知レリ。

尙ホ Locke 液中ノ「カルチウム」含量ヲ正常ノ½ニ減少シタルモノノ「エフェドリン」作用ニ及ボス影

響ハ½ニ減少シタル場合ト殆ド差異ヲ示サザルヲ認メタリ。

次ニ濃厚「カルチウム」Locke 液中ニ於テハ「エフェドリン」ノ血管收縮作用減弱シ、最小有效量ハ 0.001%トナリ、少量ノ收縮作用ハ一般ニ減弱シ、其中等量乃至大量(0.02—0.3%)ノ作用ハ對照ニ比シテ著變ナキモ、大量ニテ時々表ハル灌流初期ノ擴張ハ此場合一層屢々認メラル。

又無「カルチウム」Locke 液中ニ於テハ「エフェドリン」ノ血管收縮作用ハ減退シ最小有效量ハ 0.0015%トナリ、少量ノ收縮作用ハ減弱シ、其中等量ノ收縮作用ハ減弱スルノミナラズ、而モ灌流ノ初メニ於テ擴張作用ヲ呈ス、而シテ大量ノ「エフェドリン」ニアリテハ初期ノ擴張ハ對照ニ比シテ顯著トナリ、之ニ次テ表ハル收縮ハ却ツテ減弱ス、即チ濃厚「カルチウム」Locke 液及ビ無「カルチウム」Locke 液ノ場合ニハ「エフェドリン」ノ血管收縮作用ハ減弱ス。然レドモ大量ノ血管擴大作用ハ却ツテ著明トナル。

II. 「ミドリアチン」ヲ以テセル實驗

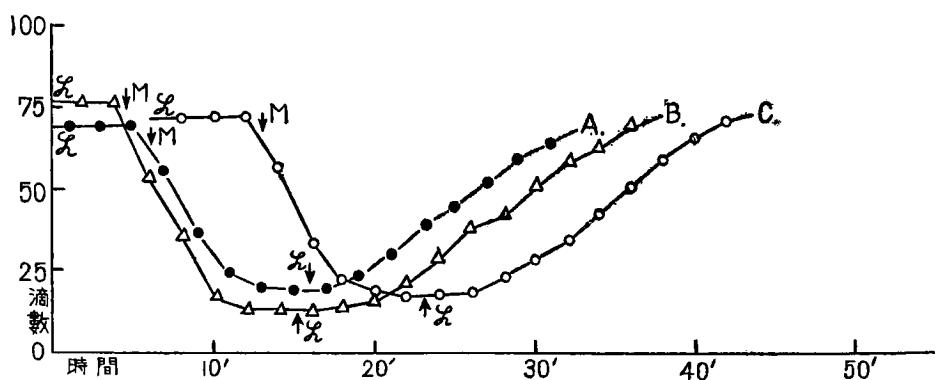
本實驗ハ前述「エフェドリン」ニ於ケルト全ク同様ノ方法ニテ行ヒタルヲ以テ其記錄スルノ煩雜ヲ避ケ成績ノ概要ヲ總括的ニ述ベントス。

正常 Locke 液中ニ於テ「ミドリアチン」ハ 0.0003—0.0005%ニテ初メテ血管收縮作用ヲ呈シ、流出量ハ約 15%ヲ減少ス。0.005—0.02%ノ如キ中等量ニテハ其作用稍々著明ニ現レ、流出量ハ原量ノ½—⅓ニ減少ス。0.1—0.3%ノ如キ大量ニテハ收縮作用甚ダ顯著ニシテ流出量ハ 1 分間僅=數滴トナリ、此狀態ハ長ク持続シ、正常 Locke 液ニ交換灌流スレバ正常ニ恢復スルヲ認メタリ。

稀薄「カルチウム」Locke 液中ニ於テハ「ミドリアチン」0.0003%ニテ初メテ血管收縮作用ヲ發揮スル

ヲ常トシ、0.0005%ニテ流出量 20—30%ヲ減少シ、0.005%ノ如キ比較的少量ノ收縮作用ヲ正常 Locke 液中ニ於ケル同量ノ作用ト比較スレバ著明ニ增强セルヲ觀タリ(第 5 圖 A, B 及ビ C 參照)。然レドモ 0.02—0.1%ノ如キ中等量ヨリ稍々大量ノ「ミドリアチン」ノ作用ハ正常 Locke 液中ニ於ケルモノト殆ド差異ナク、0.3%ノ如キ大量ノ作用モ亦殆ド差異ヲ示サザルヲ普通トスレドモ、時トシテ其作用却ツテ減弱セルモノ又ハ一過性擴張ヲ呈シタル後收縮ニ移行スルモノアルヲ觀タリ。

「カルチウム」量ヲ正常ノ½ニ減少シタルモノト½ニナセルモノトノ間ニハ「ミドリアチン」作用ニ及ボス影響ニ認メ得ベキ差異ヲ示サザリキ。



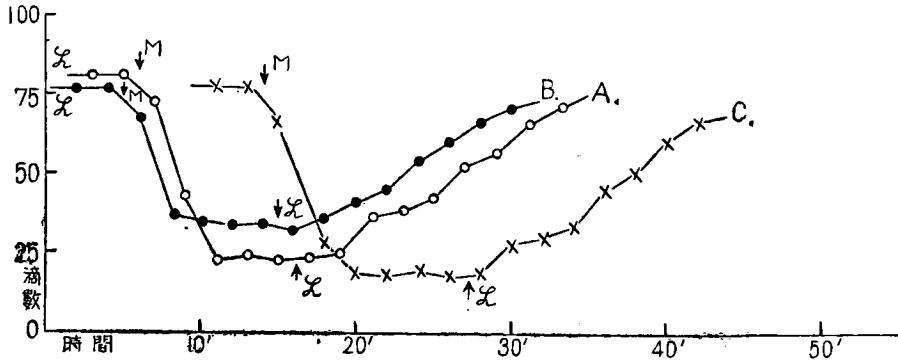
第 5 圖 家兔耳殼血管灌流

A. 及 C. { L Locke 液灌流
 ↓ M 0.005% 「ミドリアチン」灌流

濃厚「カルチウム」Locke 液(「カルチウム」量正常ノ2倍)中ニ於テ「ミドリアチン」0.0003%ニテハ其作用現レ難ク, 0.0005—0.001%ニテ初メテ血管收縮作用發現シ, 少量ヨリ中等量(0.005—0.05%)ノ作用

6圖 A, B 及 C 參照). 大量(0.1-0.3%)ノ血管作用ハ專ラ收縮的ニシテ強力ナレドモ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シテ特ニ差異ナク, 時トシテ寧ロ減弱セルモノアリ.

ヘ正常 Locke 液中ニ於ケル作用强度ヨリモ弱シ(第



第6圖 家兔耳殼血管灌流

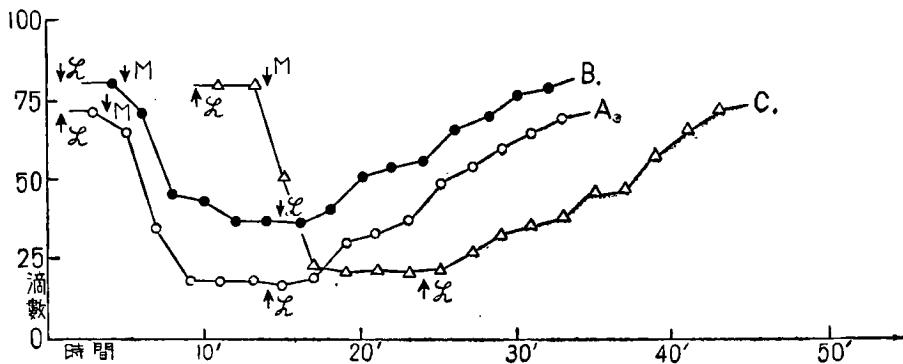
A. $\begin{cases} L \dots\dots\dots \text{Locke 液灌流} \\ \downarrow M \dots\dots\dots 0.005\% \text{「ミドリアチン」灌流} \end{cases}$

C. { L Locke 液灌流
 ↓ M 0.005% 「ミドリアチン」灌流

「カルチウム」量ヲ正常ノ3—6倍ニ増加セルモノニ於テハ「ミドリアチン」ノ血管收縮作用ハ更ニ減弱セラレ、6倍ニセルモノニ於ケル大量作用ハ2倍ニセルモノノ同量作用ヨリ弱ク、正常Locke液中ニ於ケルモノヨリ尙ホ番ニ減弱セリ。

無「カルチウム」Locke 液中ニ於テハ「ミドリアチン」 $0.0005\text{--}0.0007\%$ ニテハ屢々無作用ノコトアリ。 0.001% ニテ初メテ確實ニ之ヲ現ス。比較的少量(0.005%) 及ビ中等量($0.02\text{--}0.05\%$) ノ血管收縮作用ヲ正常 Locke 液中ニ於ケル同量ノ夫レト比較スレ

バ强度弱シ(第7圖 A, B 及ビ C 参照)。「ミドリアチン」ノ大量(0.1—0.8%)ニアリテハ血管ノ初期ノ
收縮作用甚ダ弱ク、加之0.3%ニ於テハ一過性初期ノ擴張ヲ示シタル後收縮ニ移行スルヲ認メタリ(第
10圖 G 及ビ F 参照)。



第7圖 家兔耳殻血管灌流

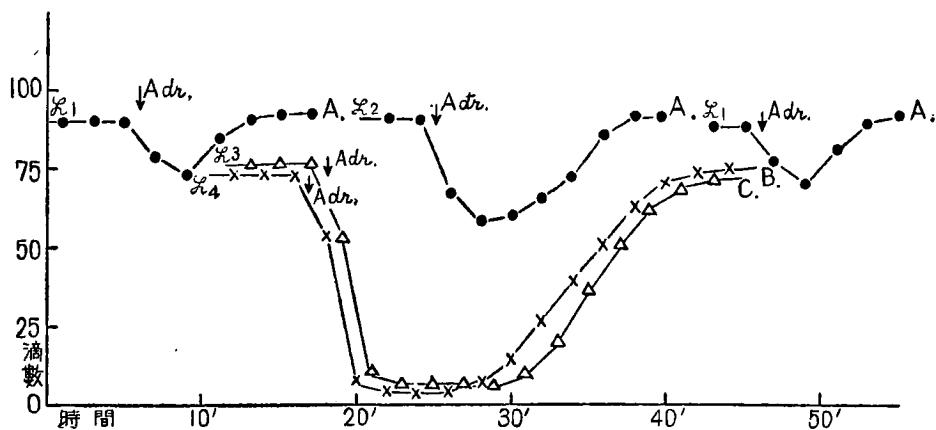
A. $\begin{cases} \uparrow L, \dots \text{Locke 液灌流} \\ \downarrow M, \dots 0.005\% \text{「ミドリアチン」灌流} \end{cases}$
B. $\begin{cases} \downarrow L, \dots \text{無「カルチウム」Locke 液灌流} \\ \downarrow M, \dots 0.005\% \text{「ミドリアチン」灌流} \end{cases}$

C. $\begin{cases} \uparrow L, \dots \text{Locke 液灌流} \\ \downarrow M, \dots 0.005\% \text{「ミドリアチン」灌流} \end{cases}$

III. 「アドレナリン」ヲ以テセル實驗

本實驗ニ於テモ亦成績ノ概要ヲ總括的ニ記述セん
ト欲ス。

正常 Locke 液中ニ於テ「アドレナリン」ハ0.000.001
—0.000.003%ノ如キ微量ニテ血管收縮作用ヲ呈シ、
0.000.01%ニテハ其作用稍々著明ニテ流出量ハ20—
30%ヲ減ズ、0.00005—0.0001%ニテハ收縮作用顯著
ニシテ1分間數滴トナルカ或ハ暫時流出杜絶シ、漸次
作用消退シ20—30分ニテ自然恢復スルヲ通常トセリ



第8圖 家兔耳殻血管灌流

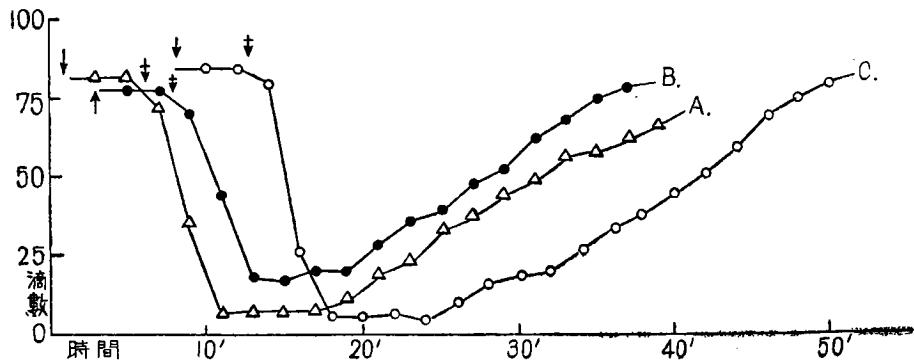
A. $\begin{cases} L_1, \dots \text{Locke 液灌流} \\ L_2, \dots \frac{1}{2}\% \text{「カルチウム」Locke 液灌流} \\ \downarrow Adr, \dots 0.000.01\% \text{「アドレナリン」灌流} \end{cases}$

C. $\begin{cases} \downarrow Adr, \dots 0.000.05\% \text{「アドレナリン」灌流} \\ L_3, \dots \frac{1}{2}\% \text{「カルチウム」Locke 液灌流} \\ L_4, \dots \text{Locke 液灌流} \\ \downarrow Adr, \dots 0.000.05\% \text{「アドレナリン」灌流} \end{cases}$

稀薄「カルチウム」Locke 液中ニ於テハ「アドレナリン」作用增强シ、0.000.0003% ニテ已ニ血管收縮作用ヲ呈シタルモノアリ。0.000001% ニテハ毎常明カニ流出量ノ減少ヲ來セリ。「アドレナリン」0.00001%ノ血管收縮作用ハ正常 Locke 液中ニ於ケル同量ノ夫レヨリモ遙ニ強シ(第8圖 A 參照)。然ルニ「アドレナリン」ノ稍々大量(0.000.05%)ノ作用ハ流出杜絶スルガ如ク顯著ナルコトアレドモ、正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シテ特ニ差異ヲ示サズ(第8圖 B 及ビ C 參照)。

「カルチウム」量ヲ正常 Locke 液ノ2/3トナシタル場合ト2/3トナセル場合トハ「アドレナリン」作用ニ認メ得ベキ影響ノ差異ヲ現サザリキ。

濃厚「カルチウム」Locke 液ニ於テ「カルチウム」量ヲ正常ノ2—3倍トナシタルモノニアリテハ「アドレナリン」0.000.005% ニテ初メテ血管收縮作用發現セリ。0.00002—0.00005% ニテハ顯著ニ其作用ヲ現セドモ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シテ作用强度及ビ其持続劣レリ(第9圖 A 及ビ B 參照)。



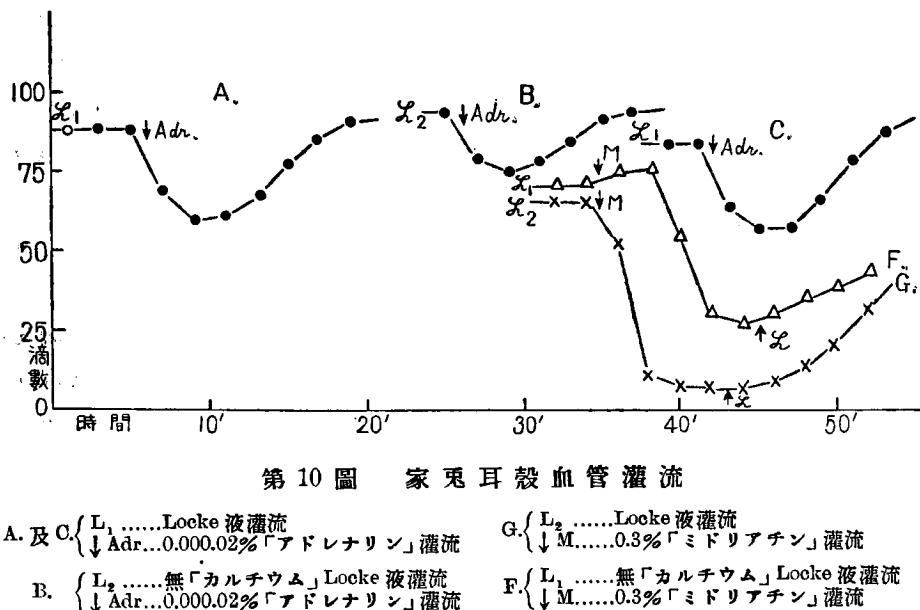
第9圖 家兔耳殻血管灌流

A. 及 C. { ↓ Locke 液灌流
↓ 0.000.05% 「アドレナリン」灌流
B. { ↑ 2倍「カルチウム」Locke 液灌流
↓ 0.000.05% 「アドレナリン」灌流

「カルチウム」量ヲ正常ノ4—6倍トセル濃厚「カルチウム」Locke 液中ニ於テハ「アドレナリン」ノ血管收縮作用ハ一層減弱セラレ、0.000.01% ニテハ作用發現不定ニシテ 0.000.05% ノ如キ大量ニテモ正常 Locke 液中ニ於ケル同量ノ作用ニ比シテ著シク減弱セルヲ認メタリ。

無「カルチウム」Locke 液中ニ於テモ「アドレナリン」ノ血管收縮作用ハ減退シ、0.000.003—0.000.005% ニテハ極メテ微弱ナル一過性收縮ヲ呈スルニ過ギ

ズ、「アドレナリン」ノ中等量(0.000.02%)ノ作用ヲ正常 Locke 液中ニ於ケル同量ノモノニ比較スルニ、强度ハ減弱シ、持続時間モ短縮セリ(第10圖 A, B 及ビ C 參照)。然レドモ「アドレナリン」ノ大量(0.000.05—0.000.01%)ニアリテハ血管收縮作用顯著ニシテ、流出殆ド杜絶セントシ、之ヲ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比較シテ認メ得ベキ差異ヲ示サズリキ。



第 10 圖 家兔耳殼血管灌流

A. 及 C. $\left\{ \begin{array}{l} L_1 \dots \text{Locke 液灌流} \\ \downarrow Adr. \dots 0.000.02\% \text{「アドレナリン」灌流} \end{array} \right.$
 B. $\left\{ \begin{array}{l} L_2 \dots \text{無「カルチウム」Locke 液灌流} \\ \downarrow Adr. \dots 0.000.02\% \text{「アドレナリン」灌流} \end{array} \right.$

G. $\left\{ \begin{array}{l} L_2 \dots \text{Locke 液灌流} \\ \downarrow M \dots 0.3\% \text{「ミドリアチン」灌流} \end{array} \right.$
 F. $\left\{ \begin{array}{l} L_1 \dots \text{無「カルチウム」Locke 液灌流} \\ \downarrow M \dots 0.3\% \text{「ミドリアチン」灌流} \end{array} \right.$

總括及ビ考察

Ringer-Locke 液中ノ「カルチウム」ヲ除去スレバ血管ニ對シ擴張的ニ作用シ、「カルチウム」ヲ正常ノ $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ ニ減少シタルモノ及ビ2倍ニ增量シタルモノハ其血管作用ニ著變ヲ示サズ。「カルチウム」量ヲ正常ノ3—6倍ニ增加スレバ初期擴張ノ後收縮作用ヲ現シ、此際「カルチウム」量ヲ增加スルニ從ヒ初期擴張ノ傾向ハ滅弱シ、之ニ次グ收縮作用ハ增强ス。

「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ハ Ringer-Locke 液中ニ於テ少量ヨリ大量ニ至ルマデ何レモ血管收縮作用ヲ示シ、其最小閾値「エフェドリン」0.0005—0.0008%、「ミドリアチン」0.0003—0.0005%，「アドレナリン」0.000.001—0.000.003% ナリ。然レドモ「エフェドリン」ノ大量(0.1%ノ如キ)ハ往々、又極メテ大量(0.3%ノ如キ)ハ常ニ初期血管ノ擴張作用ヲ呈シ、次デ收縮作用ニ移行ス。

Locke 液中ノ「カルチウム」含量ヲ $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ ニ減少シタルモノニ於テ、「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ血管收縮作用ハ「アドレナリン」ノ作用ト同様增强セラレ、閾値ハ低下シ、「エフェドリン」0.0005%，「ミドリアチン」0.0003%，「アドレナリン」0.000.001%ニテ作用必發的トナル。而モ之等3者ノ比較的少量ノ血管作用ハ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シ強度並ニ作用持続大ナリ。然レドモ「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ中等量以上(0.02—0.3%)ノ血管作用ハ「アドレナリン」ノ夫レト頗ル趣ヲ異ニシ、「アドレナリン」ハ中等量以上(0.000.02—0.0001%)ニ於テハ栄養液中ノ「カルチウム」減少ニヨリテ被ムル影響ハ殆ド認メ得ザル程度ナレドモ、「エフェドリン」ハ中等量ニ於テ血管收縮作用顯著ニ減弱セラルルノミナラズ、灌流初

期ニ於テ擴張作用ヲ現シ、其大量ハ初期ノ擴期作用、對照ノ不定ナルニ反シ、必發性トナリ、極メテ大量ノ初期擴張ハ顯著ニ發現ス。即チ稀薄「カルチウム」Locke 液中ニ於ケル「エフェドリン」中等量以上ノ作用ハ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シ、血管收縮作用ハ減弱シ、却ツテ擴張作用ヲ發現スルニ至ル。「ミドリアチン」中等量ノ作用ハ正常 Locke 液ニ於ケルモノト大差ヲ示サザレドモ、其大量ハ收縮作用減弱シ、加之屢々初期擴張作用ヲ示スコトアリ。

曩ニ余ハ血管擴張作用ニ關スル研究ヲ遂ゲ、之ハ主トシテ血管擴張纖維ノ興奮ニ起因スルモノナラザル可カラザルヲ主張シ、「エフェドリン」ハ該纖維ニ對スル親和力最モ強ク、「ミドリアチン」之ニ次ギ、「アドレナリン」最モ微弱ニシテ、特ニ「アドレナリン」ハ單獨ニテハ毫モ擴張作用ヲ現スコトナク、「アトロピン」ノ大量ニテ催進纖維ヲ麻痺セシメタル場合等ニ於テノミ明カニ其作用ヲ發揮シ得ルモノナルコトヲ論述セリ。之ニ徵シテ上述成績ヲ按ズルニ稀薄「カルチウム」Locke 液ハ血管收縮纖維ノ興奮性ヲ亢進セシムルノミナラズ、其擴張纖維ノ興奮性ヲモ亢進セシムルモノナルヲ信ゼシム。

Locke 液中ノ「カルチウム」ヲ 2—3 倍ニ增量スレバ「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ノ少量ノ血管收縮作用ハ減弱セラレ、閾價ハ「エフェドリン」ニテハ 0.001%，「ミドリアチン」ニテハ 0.0005%，「アドレナリン」ニテハ 0.000.005% ニ上昇ス。夫等 3 物質ノ中等量ノ作用ハ等シク血管收縮的ニシテ、作用強度正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シ、「エフェドリン」ニテハ大差ナク、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ニテハ稍々減弱セラル。大量ニ於テハ「エフェドリン」(0.1%) ノ初期擴張作用ハ一層屢々發現シ、「ミドリアチン」ノ收縮作用ハ減退ノ傾向ヲ示シ、初期擴張作用ヲ現スコト全然ナク、「アドレナリン」ハ作用一般ニ減弱ヲ示ス。

「カルチウム」量ヲ 3—6 倍ニ增加スレバ 3 物質ノ血管收縮作用ハ一般ニ益々減弱セラル。

本成績ヲ前述ノ見解ニ徵スレバ、Locke 液中ノ「カルチウム」量ヲ增加スレバ血管收縮及ビ擴張兩纖維就中其收縮纖維ノ興奮性ヲ減退セシムルモノナリト推斷スルコトヲ得ベシ。即チ 3 者ノ閾價ハ稍々上昇シ、大量作用ニ於テ「エフェドリン」ハ血管擴張纖維ニ對スル親和力比較的強ク、爲メニ收縮纖維ノ興奮性減退ニヨリテ擴張作用ヲ發揮シ易ク、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ハ其親和力弱キガ爲メ專ラ減退セル收縮作用ノミヲ呈スルモノナルヲ思ハシム。

「カルチウム」ヲ缺如セル Locke 液中ニ於テハ「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ノ少量ニヨル血管收縮作用ハ正常 Locke 液中ニ於ケルモノヨリモ減弱シ、最小有效量ハ「エフェドリン」0.0015%，「ミドリアチン」0.001%，「アドレナリン」0.000.003—0.000.005% トナル。中等量ニ於テモ亦 3 者共ニ其作用甚ダシク減弱シ、就中「エフェドリン」ハ却ツテ初期擴張作用ヲ示スニ至ル。大量ニ於テハ血管收縮作用ハ一般ニ減弱シ、「エフェドリン」ニアリテハ初期擴張作用必發的トナリ且強度ニ發現シ、「ミドリアチン」ニアリテモ初期擴張作用ヲ時ニ惹起スルニ至ル。

「即チ榮養液中ノ「カルチウム」ヲ全然除去スレバ、夫レヲ增量セシメタル場合ト同様血管收縮纖維ノ興奮性ヲ減退セシムルモノナリト推定セシム。且「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ノ擴張作用ノ發現竝ニ無「カルチウム」Locke 液單獨ニテモ血管擴張的傾向ヲ示ス等ノ事實ヨリ觀レバ、此際血管收縮纖維ノ興奮性ヲ減退セシムルノミナラズ、他方囊ニ高橋ガ摘出子宮ニ於ケル實驗ニヨリテ主張セシガ如ク其抑制纖維（此場合ハ擴張纖維）ノ興奮性ヲ亢進セシムルモノナリト解セラル。」

上述セルガ如ク「アドレナリン」ハ榮養液中ノ「カルチウム」ヲ減量スレバ其作用增强シ、增量或ハ全然缺如スレバ其作用減弱ス。本成績ハ諸言ニ述べタル Leites 及ビ Schmidt ノ成績ト異ナリ、Hülse 及ビ O'Connor, Trendelenburg, 日下及ビ富永等ノ夫レト一致セリ。余ハ「アドレナリン」ノ他夫レト極メテ近似セル作用ヲ有スル「エフェドリン」及ビ「ミドリアチン」ニ就テ研究ヲ遂ゲ、榮養液中ノ「カルチウム」ヲ減量スレバ血管收縮纖維竝ニ擴張纖維ノ興奮性ヲ亢進セシメ、增量スレバ其收縮纖維ノ興奮性ヲ減退セシメ、又「カルチウム」ヲ全然缺如スレバ收縮纖維ノ興奮性ヲ減退セシムルノミナラズ他方擴張纖維ノ興奮性ヲ亢進セシムルモノナリトノ結論ヲ得タリ。且又「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ハ何レモ交感神經毒ナレドモ、其擴張纖維ニ對スル親和力ノ著シキ差異ヲ有シ、從ヒテ夫等3物質ハ條件ノ變遷ニ伴ヒ異リタル作用ヲ發現スルモノナルコトヲ明カニシ、囊ノ余ノ主張ヲ一層確實ニスルコトヲ得タリ。

結 論

1. 榮養液中ノ「カルチウム」ヲ減量スレバ「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ノ少量ノ血管收縮作用ハ増強セラレ閾價ハ低下ス、中等量ニ於テハ「エフェドリン」ハ其作用却ツテ減弱シ、且初期擴張ヲ示スモ、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ノ作用ハ殆ド差異ヲ現サズ。大量ニテハ「エフェドリン」ノ初期擴張作用顯著トナリ、「ミドリアチン」ハ收縮作用減弱スル他初期擴張作用ヲ時々現スニ至ル。

2. 榮養液中ノ「カルチウム」ヲ增量スレバ3物質ノ少量ハ何レモ血管收縮作用減弱シ、閾價ハ増大ス。中等量ニテハ3者共ニ依然收縮作用ヲ示シ、其強度ニ於テ「エフェドリン」ハ殆ド差異ナケレドモ、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ハ共ニ減弱ヲ示ス。大量ニテハ「エフェドリン」ハ初期血管擴張作用ヲ發現シ易ク、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ハ一般ニ收縮作用ヲ減弱ス。

3. 榮養液中「カルチウム」ヲ全ク除去スレバ正常 Locke 液中ニ於ケルモノニ比シテ血管ハ擴張的傾向ヲ示シ、上記3物質ハ分量ノ如何ニ拘ラズ收縮作用ヲ顯著ニ減弱シ、閾價ハ増大ス。此中「エフェドリン」ハ中等量ニテ屢々初期擴張作用ヲ呈シ、大量ニテハ必發的且顯著ニ之ヲ現シ、「ミドリアチン」モ亦大量ニテ往々初期擴張ヲ呈スルニ至ル。

4. 以上ノ成績ニ據り、榮養液中ノ「カルチウム」ヲ減量スレバ血管收縮纖維並ニ擴張纖維ノ興奮性ヲ亢進セシメ、「カルチウム」ヲ增量スレバ血管收縮纖維ノ興奮性ヲ減退セシメ、又「カルチウム」ヲ除去スレバ一方收縮纖維ノ興奮性ヲ減退セシムルト同時ニ、他方血管擴張纖維ノ興奮性ヲ亢進セシムルモノト思考セラル。

5. 本成績ニヨリ「エフェドリン」、「ミドリアチン」及ビ「アドレナリン」ハ何レモ等シク交感神經毒ニシテ血管收縮纖維ヲ侵襲スル點ニ於テハ同様ナレドモ、其擴張纖維ニ對スル親和力ニ於テ程度ヲ異ニシ「エフェドリン」最モ強ク、「ミドリアチン」之ニ亞ギ、「アドレナリン」最モ弱キコトヲ此方面ヨリモ立證シ得テ、曩ノ余ノ見解ヲ確認スルコトヲ得タリ。

本論文要旨ハ昭和6年4月於第5回日本藥理學會講演28ニ對シ追加報告セリ。

文 獻

- 1) Ringer, Journ. of Physiol. Vol. 7, P. 296, 1886.
- 2) Locke, Pflüger's Archiv. Bd. 65, S. 508, 1893.
- 3) Loeb, Ebenda, Bd. 91, S. 248, 1902.
- 4) Schrank, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 67, S. 230, 1908.
- 5) Frankl, Pflüger's Archiv. Bd. 130, S. 346, 1909.
- 6) Chiari u. Fröhlich, Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64, S. 214, 1911.
- 7) Leites, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 319, 1925.
- 8) Schmidt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89, S. 144, 1921.
- 9) Hülse, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 240, 1922.
- 10) O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 67, S. 195, 1921.
- 11) Trendelenburg, Ebenda, Bd. 79, S. 154, 1916.
- 12) 永瀬, 京都醫學會雜誌, 第20卷, 971頁, 大正12年.
- 13) 日下, 中外醫事新報, 第1016號, 854頁, 大正11年.
- 14) 山口, 南滿醫學雜誌, 第12卷, 第4號, 1頁, 大正12年.
- 15) 富永, 岡醫雜, 第439號, 851頁, 大正15年.
- 16) 高橋, 岡醫雜, 第447號, 506頁, 昭和2年.
- 17) Kolm u. Pick, Pflüger's Archiv. Bd. 189, S. 137, 1920.
- 18) 島居, 東京醫事新誌, 昭和4年後, 1950頁, 昭和4年.