

利尿ニ對スル「ヨヒンビン」竝ニ「ヒニーン」ト 「アドレナリン」トノ交互關係ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

赤 松 圓

緒 言

現今ニ於テ排尿機轉ニ關シテ信ゼラルルハ糸毬體ニ於ケル濾過作用竝ニ細尿管ノ再吸收ノ2作用及ビ腎外作用ニシテ、糸毬體ノ濾過作用ハ糸毬體毛細血管内ノ血壓及ビ血流ノ變化ニ比例スルモノナリ。

「ヒニーン」ノ利尿機轉ニ對スル作用ニ就テハ、Kerner¹⁾、Pior²⁾、Munk³⁾及ビ勝部⁴⁾等ニ據レバ、「ヒニーン」ハ主トシテ腎外ニ作用スルコトニヨリテ利尿ヲ誘發スルモノニシテ、就中勝部ニ據レバ犬、家兎及ビ人體ニ於テ、「ヒニーン」ハ腎臟、心臟又ハ機械的障礙ニ直接原因セザル水腫、特ニ貧血性竝ニ惡液質性水腫ニ顯著ナル利尿作用ヲ誘起シ、「ヒニーン」利尿ハ水腫ノ存在スル間ノミ持續シ、且水腫ナキモノニハ利尿作用ヲ惹起セズ、依テ本物質ハ組織利尿藥ト稱スベキモノナリト。又細野⁵⁾ハ犬ニ於テ實驗シ、水分ノ負加ナクシテモ利尿作用ヲ現ハシ、之ガ利尿作用機轉ハ「ヒニーン」ガ利尿中樞ヲ刺戟興奮セシメ、迷走神經ヲ介シテ肝臟水分ヲ直接ニハ血管壁ヲ通ジテ、間接ニハ淋巴流ヲ介シテ血液中ニ移行セシメ、水血症ヲ發セシムル結果利尿ヲ來スモノナリト。

「ヨヒンビン」ハ「ヒニーン」ト化學的ニ異ナル「アルカロイド」ナルモ最近ノ研究ニヨレバ藥理的的作用ニ於テ甚ダ相似タルコト明カトナレリ。即チ山内⁶⁾ハ末梢血管及ビ種々ノ滑平筋臟器ニ於テ、今橋⁷⁾ハ血糖ニ於テ、田中⁸⁾ハ血液凝固機轉ニ於テ、「ヨヒンビン」ハ「アドレナリン」ノ作用ト拮抗シ、尙ホ進ミテ（血糖ノ場合ヲ除キ）之ヲ轉向セシムルコトヲ證明シ、其關係「ヒニーン」ト甚ダ似タルコトヲ證明セリ。又山内⁹⁾ハ「ヨヒンビン」ニ體溫下降作用アルヲ證明シ、又最近村上¹⁰⁾ハ瓦斯代謝ニ及ボス作用ニ於テモ「ヨヒンビン」ハ「ヒニーン」ト同様抑制的ニ作用シ、體溫ヲ下降セシムルコトヲ證明セリ。斯クノ如ク「ヒニーン」ト甚ダ類似ノ作用ヲ有スル「ヨヒンビン」ノ利尿機轉ニ對スル作用ニ關スル文獻ハ未ダ知ラズ。唯曩ニ今橋ガ「ヨヒンビン」ハ家兎ニ於テ「アドレナリン」ニ由ル著明ノ血糖増加竝ニ糖尿ヲ完全ニ抑制スルノミナラズ、同時ニ又「アドレナリン」利尿ヲモ抑制スルト云フ興味アル事實ヲ記載セルノミ。又「ヨヒンビン」及ビ「ヒニーン」ト同様「アドレナリン」ノ作用ヲ轉向セシムル作用ヲ有スル「エルゴタミン」ニ關シテ、Kauffmann u. Kalk¹¹⁾ハ「エルゴタミン」ニテ尿量ノ減少及ビ比重ノ低下ヲ認メ、且利尿ヲ抑制スルヲ認メタリ。

仍ツテ余ハ本研究ニ於テ「ヨヒンビン」ノ利尿作用ニ及ボス影響ヲ闡明ナラシメンガタメ、先ヅ「ヨヒンビン」ノ正常家兎ニ於ケル利尿作用ニ對スル影響ヲ檢シ、而シテ「アドレナリン」トノ交互關係ヲ窺ヒ、次デ蟪蝮ヲ用ヒテ中樞關係ヲ斷チテ專ラ末梢作用即チ直接腎臟ニ及ボス影響ヲ實驗シ、又「アドレナリン」トノ併用シタル場合ノ關係ヲ研究シ、以テ夫レガ作用本態解説ノ一端タラシメント欲セリ。尙ホ「ヨヒンビン」ト相似タル藥理作用ヲ有スル「ヒニーン」ノ利尿ニ及ボス影響ヲモ併セ實驗シ、以テ其作用ヲ比較セリ。

I. 「ヨヒンビン」

1. 家兎ニ於ケル實驗

實驗方法： 本實驗ハ Naunyn 法ヲ高橋¹²⁾ガ改良セル方法ヲ採用セリ。即チ實驗ニ先チ一定期間豆腐糟ニテ飼養シ、馴レタル健康雌性家兎ニ於テ實驗前 12 時間絶食センメテ使用セリ。

先ヅ動物ヲ仰臥位ニ固定シ、耻骨縫際直上白線ニ沿ヒテ約 2 cm ノ縦切開ヲ行ヒ、膀胱ヲ腹腔外ニ引出シ、膀胱ヲ上方ニ翻轉シ、膀胱頸部ヲ僅ニ切開シ、輸尿管開口部ニ向ケ「カニウレ」ヲ挿入シ、兩側ノ輸尿管ノ下部ニテ膀胱頸部ヲ 1 周スル絲ニテ膀胱壁ト共ニ「カニウレ」ヲ結紮ス。膀胱内ニ尿ノ蓄留スルヲ防グタメ、輸尿管開口部ノ上部ニテ膀胱ヲ絞縛ス。斯クシテ膀胱「カニウレ」ヨリ滴下スル尿量ヲ 10 分乃至 15 分毎ニ測定シ、尿量略ボ一定スルヲ待チ（通常 2—3 時間ニテ一定ス）、藥液ヲ皮下ニ注入シテ其利尿ニ及ボス影響ヲ窺ヘリ。

次ニ家兎ヲシテ人工の水腫狀態ヲ誘起セシムル最善ノ方法ナキタメ、從來諸學者ノ行ヒタル水分負加ノ方法ニ從ヒ、即チ本實驗ニ先チ豫備試驗トシテ家兎ヲ仰臥位ニ捕縛シ、毎時間 Nélaton 氏「カテーテル」ニテ導尿採集シ、略ボ一定スルヲ待チテ胃「ゾンデ」ヲ以テ胃内ニ溫體ト同等ニ溫メタル水道水 100 cc 注入シタル後 4 時間ニ亙リ 1 時間毎ニ Nélaton 氏「カテーテル」ニテ採尿シ測量セリ。

此豫備實驗後 5—7 日ノ後同一家兎ニ於テ本實驗ヲ行ヘリ。即チ豫備實驗ニ於ケルト同一量水道水ニ藥液ヲ溶解シ胃内ニ送入シ、尿量ノ移動ニ對スル「ヨヒンビン」ノ態度ヲモ併セ窺ヘリ。

實 驗 成 績

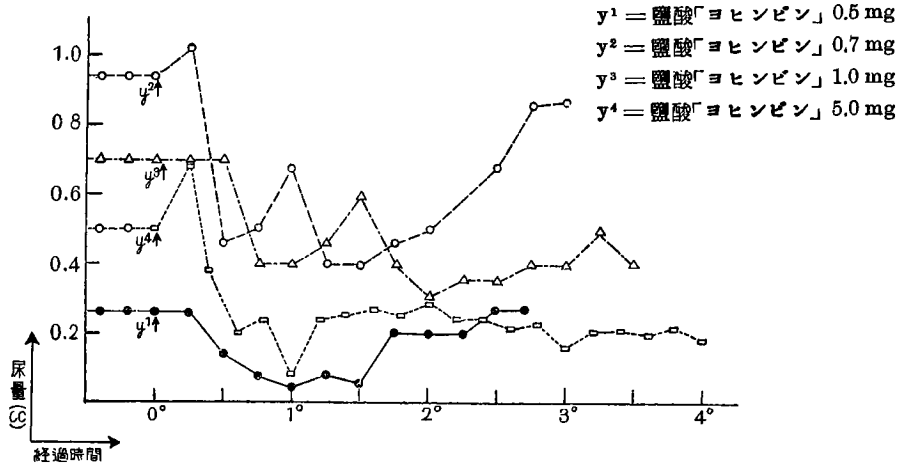
1) 「ヨヒンビン」ノ利尿機轉ニ及ボス影響

Oberwarth¹³⁾ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量（皮下注射）ハ 0.053 g ナリ。山内ニヨレバ家兎血壓ニ對シテ 0.5 mg ニテ始メテ血壓上昇ヲ認め、2—4 mg ニテハ 30—60 分持續スル血壓下降ヲ呈スルヲ認めタリ。

仍ツテ余ハ本實驗ニハ 0.5—5.0 mg ノ鹽酸「ヨヒンビン」(Güstrow 會社製品)ヲ家兎ノ側腹皮下ニ徐々ニ注射シテ其作用ヲ觀察セリ。

本物質 0.5 mg ニテハ注射後 20 分ニシテ極メテ輕度ノ尿量減少ヲ招來シ、1½—2 時間持續スルヲ觀タリ。0.7 mg ニテハ尿分泌抑制作用確然トシテ現ハレ、約 2 時間ノ後正常ニ恢復セリ。更ニ 1.0 mg ニテハ注射後徐々ニ利尿抑制作用發現シ、持續稍々長ク 2—3 時間ニテ舊態ニ復ス。

第 1 圖



5.0 mg トナセバ注射後間モナク稍々著明ナル尿量減退ヲ現ハシ、持續時間モ從ツテ長ク或ハ4時間以上ニ及ブモ尙ホ舊態ニ復セザルモノアリ (第1圖参照)。

次ニ水分負加實驗ニ於テモ第1表ニ示スガ如ク利尿抑制作用ヲ現ハストラ觀タリ。

即チ「ヨヒンビン」ハ正常家兎ニ於テモ亦水分負加セル家兎ニ於テモ、利尿機轉ニ對シテ著明ナラザルモ抑制スル作用アリ。

第 1 表 水分負加家兎利尿ニ及ボス鹽酸「ヨヒンビン」ノ影響

豫 備 實 験		本 實 験	
2410 g ♂ (No. 32)		2500 g ♂ (No. 32)	
經 過 時 間	尿 量 (cc)	經 過 時 間	尿 量 (cc)
7°.20'—8°.20'	3.17	7°.35'—8°.35'	1.80
8°.20'—9°.20'	3.10	8°.35'—9°.35'	1.80
	水 100 cc		水 100 cc + 鹽酸「ヨヒンビン」3.0mg
9°.20'—10°.20'	5.10	9°.35'—10°.35'	2.55
10°.20'—11°.20'	27.90	10°.35'—11°.35'	11.75
11°.20'—12°.20'	22.00	11°.35'—12°.35'	18.92
12°.20'—1°.20'	11.25	12°.35'—1°.35'	20.30
1°.20'—2°.20'	5.21	1°.35'—2°.35'	5.13
	計 71.47		計 58.65

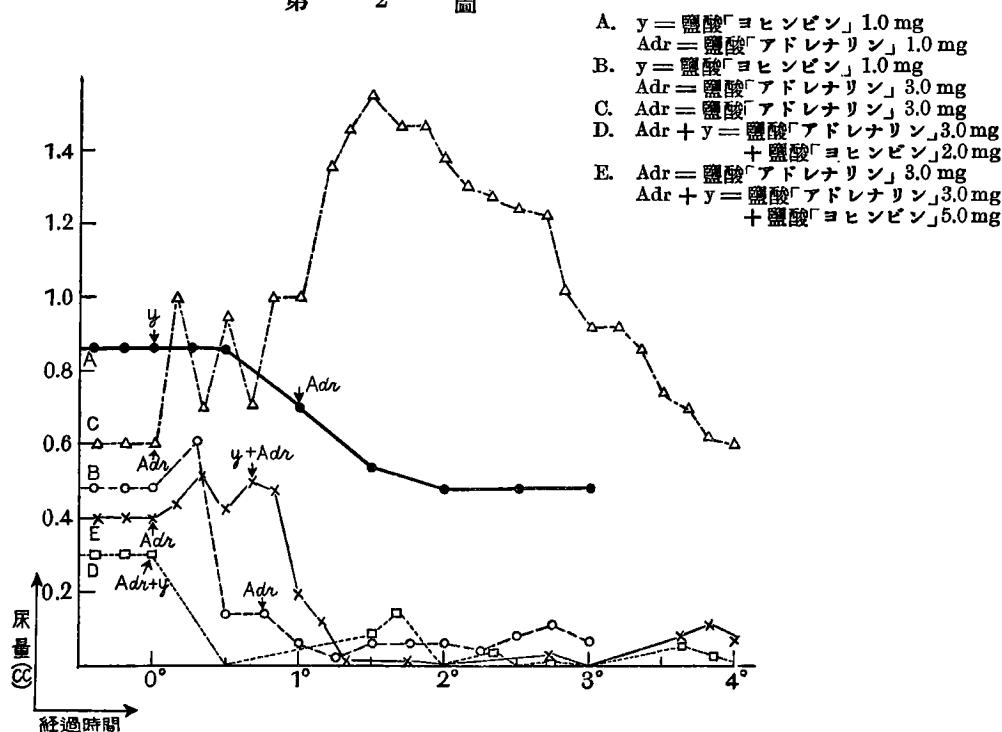
2) 「ヨヒンビン」ト「アドレナリン」トノ交互關係

「アドレナリン」ノ少量ノ注射ニヨリテ尿分泌ハ非常ニ強ク減少スルカ、或ハ完全ニ消失ス。

此 Anurie ノ原因ハ疑モナク腎臓ニ於ケル血管收縮ニ基クモノナルコトハ多數ノ實驗ニ明カナ
ルコトナリ、然ルニ大量ノ「アドレナリン」ヲ注射スル際ハ貽後作用トシテ腎臓ノ容積増加ノ場
合利尿ノ増加スルコトモ亦觀察セラレタル所ナリ。即チ1乃至數mgノ「アドレナリン」ヲ家兔
ノ皮下ニ注射スレバ尿量増加シ、正常ノ2乃至3倍ニ達スルコトアルハ Bieberfeld, Schatloff,
Konschegg 等ノ實驗ニ於テ明カナリ。

實驗ニハ「アドレナリン」1—3 mg pro kgヲ家兔ノ側腹皮下ニ徐々ニ注射シテ利尿状態ヲ觀
察スルニ、「アドレナリン」1 mgニテハ注射後20分頃迄尿量減少シ、後急速ニ増加スルモ、3 mg
ニテハ注射後15—20分ニシテ急速ナル尿分泌増加發現シ、 $\frac{1}{2}$ —2時間ニテ利尿作用最モ旺盛
ニシテ、數時間ノ持續ヲ觀タリ。

第 2 圖



仍ツテ「アドレナリン」3 mgニテ利尿旺盛トナラントスル注射後 $\frac{1}{2}$ —1時間ニ「ヨヒンピン」
0.5—5 mgヲ注射スルニ、利尿作用ハ中斷セラレテ尿量減退シ、數時間ヲ經ルモ舊態ニ恢復ス
ルトコナク、或ハ「ヨヒンピン」注射後速ニ尿量減退ヲ來タシ、15—20分ニシテ殆ド「アヌリー」
ニ近く、又ハ全ク「アヌリー」ノ状態ヲ持續スルヲ觀タリ。又之ト反對ニ「ヨヒンピン」1—5 mg
ヲ豫メ注射シテ30分後、利尿ヲ起ス「アドレナリン」ノ量ヲ附加注射スレドモ利尿ハ起ラザルノ
ミナラズ却ツテ利尿減少ノ度ヲ增強ス。或ハ「アドレナリン」3 mgト「ヨヒンピン」0.5—5 mg
ヲ同時ニ注射スレバ、「アドレナリン」ニヨル利尿ハ完全ニ抑制セララルノミナラズ、尿量減少

ハ「ヨヒンビン」單獨ニヨル場合ヨリモ著明トナル(第2圖參照)。

以上實驗成績ニ據レバ、「ヨヒンビン」ハ一定量ニ於テ正常家兔利尿機轉ニ對シテ抑制的ニ作用スルモノナリ。「アドレナリン」ハ少量ニテハ一時尿ノ分泌減少ヲ起スモ、一定量ニテハ15—20分ノ後著明ナル利尿ノ増加ヲ惹起ス。而シテコノ「アドレナリン」利尿ノ發現セントスル際「ヨヒンビン」ノ投與ニヨリ、又ハ「アドレナリン」ト「ヨヒンビン」トヲ同時ニ注射スルコトニヨリテ、「アドレナリン」利尿ハ全ク抑制セラレテ、或ハ時トシテ「アヌリー」ヲ惹起ス。

斯カル現象ハ囊ニ山内ガ末梢血管及ビ平滑筋臟ニ於テ、今橋ガ「アドレナリン」過血糖ニ關スル實驗ニ於テ、又ハ田中ガ血液凝固機轉ニ於テ認メタル成績ト興味アルニ一致ヲ示スモノナリ。由是觀之、斯カル「ヨヒンビン」ト「アドレナリン」トノ交互關係ハ「ヨヒンビン」ガ腎機能ヲ調節スル交感神經即チ「アドレナリン」ノ侵襲點ヲ選擇的ニ麻痺スルニ基因スルモノナラント思惟ス。

2. 蟾蜍ニ於ケル實驗

實驗方法： 蟾蜍ノ腎臟血管ハ特殊ナル血管支配ノ下ニアリテ、絲體ハ專ラ數本ノ腎動脈ヨリ血液ヲ受ケ、細尿管ハ腎門脈系ヨリ大部分ノ血液ヲ受ケ、且腎動脈ヨリノ分枝モ之ニ加ハリテ二重ニ血液ヲ支給セラル。從ツテ此關係ヲ利用シテ腎門脈系ヲ總テ結紮シテ細尿管ノ機能ヲ低下セシメ、或ハ腎動脈ヨリ灌流液ヲ送り細尿管ニ可及的生理的機能ヲ營マシメ、尿分泌ヲ檢スル方法アリ。余ハ主トシテ當大學生理學教室西丸氏ノ方法ニ準據シテ、中等大ノ蟾蜍、雄性ヲ選ビ、專ラ「ヨヒンビン」ノ直接腎臟ニ及ボス影響ニ就テ研究セリ。

即チ中樞トノ連絡ヲ斷タンガタメ腦及ビ脊髓ヲ破壞シ、電氣燒灼器ニテ腹部ノ皮膚ヲ開キ、筋層ヨリ剝離シ、可及的出血ヲ避ケツツ腹部ノ兩側腹直筋外緣ニ於テ縱切開ヲ施シ、腹腔ヲ露出シ、西丸氏ノ提唱セルガ如ク1分時タリトモ血流ヲ阻止スル際ハ腎機能ニ及ボス影響甚大ナルヲ以テ、爾後慎重ナル注意ノ下ニ先ヅ左右大動脈弓、腎表面及ビ腹部大動脈ヨリ背部ニ至ル小血管枝、總腸骨動脈ノ左右腸骨動脈ヘノ分岐部ノ直下ニ於テ、腎門脈、上腸間脈動脈、後大靜脈幹等ニ各々細絲ヲ通ジ、次デ左大動脈弓ニ小切開ヲ加フルヤ、直チニ空氣ノ入ルヲ避ケツツ、灌流液ノ流出シツツアル「カニウレ」ヲ挿入ス。該「カニウレ」ハ3箇ノMariotte瓶ニ連結セシメ、活栓ニヨリテ異ナル液體ヲ任意變換灌流シ得ル様ニナス。而シテ絲ヲ通ゼル各血管ヲ結紮シ、後部大靜脈幹ニ小孔ヲ穿テ、之ニ小硝子「カニウレ」ヲ挿入ス。斯クスレバ腎機能ハ障礙セララルコトナクシテ、Mariotte瓶ヨリ入タリル液體ハ絲體ヲ經テ後部大靜脈幹ヲ通ジテ滴下ス。最後ニ兩側ノ輸尿管ニ「カニウレ」ヲ挿入ス。而シテ後部大靜脈幹ヨリ滴下スル灌流液ノ1分間ノ滴數ト輸尿管ヨリ滴下スル排泄液(假ニ尿ト稱ス)ノ1滴ニ要スル時間トヲ測ル。

灌流液ハ蛙 Ringer 液及ビ Burkan, Brömser u. Hahn¹⁴⁾ 氏等ノ主唱セル營養液ヲ使用セリ。即チ原液トシテ 1) 13.0% NaCl 溶液, 2) 2.5% NaHCO₃ 溶液, 3) 1.0% KCl 溶液, 4) 2.0% CaCl₂ 溶液, 5) 磷酸鹽合劑 (1/3「モル」ノ第2磷酸「ナトリウム」100cc ト 1/3「モル」ノ第1磷酸「ナトリウム」15cc トヲ水ニテ稀釋シテ 250cc トス) ヲ調製シ、毎朝原液ノ第1液 50cc, 第3液 10cc 及ビ第4液 10cc ヲ混和、水ヲ加ヘタル後、第

2液 40 cc, 第5液 5ccヲ加へ更ニ水ヲ加へテ全量ヲ 1000 ccトシ充分振盪ス。而シテ本液ハ室温ニ放置スレバ混濁スルガ故ニ, 酸素ヲ飽和セシム。更ニ實驗直前暫時酸素ヲ通シタル上使用セリ。

灌流壓ハ Cullis Schmidt¹⁶⁾ 諸家ニ從ヒ 25 cm 水壓トセリ。

實 驗 成 績

1) 「ヨヒンピン」ノ利尿機轉ニ及ボス影響

人工的ニ灌流セル腎臓ニ於テハ尿分泌ハ灌流液ト平衡スルコトハ多クノ實驗ニテ明カナル事實ナリ。「ヨヒンピン」ノ末梢作用ニ關シテハ既ニ山内ニヨリテ詳細ナル研究發表アリ。就中末梢血管作用ニ就キテハ家兔耳殻血管ニ於テ少量ハ收縮的ニ, 大量ハ收縮後擴張的ニ作用スルヲ認メタリ。

仍ツテ余ハ本物質ノ少量ヨリ大量ニ互リテ腎臓血管竝ニ尿分泌ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ, 其 0.000005% ヲ灌流スレバ殆ド何等ノ變化ヲモ認メザルカ, 或ハ血管ノ輕度ノ一過性收縮ヲ認ムルコトアルモ, 尿分泌ニハ少シモ影響ヲ認ムルコト能ハザリキ。0.00001—0.00005% ヲ灌流スレバ輕度ノ血管收縮ヲ呈スルト同時ニ, 尿分泌作用モ亦減退スルヲ認メ, 一定時灌流後正常營養液ト交換スレバ血管ハ再ビ灌流前ノ状態ニ恢復スレドモ, 尿分泌ハ藥液灌流前ニ近キ状態ニ止マル。0.0001% ヲ灌流スレバ尿分泌減退著明トナルト同時ニ 血管收縮モ亦著明ニ現ハル。然レドモ正常營養液ト交換スレバ漸次舊態ニ向フ。0.0005% ヲ作用セシムレバ其作用益々著明トナルノミ。

第 2 表 直接蟾蜍腎臓ニ及ボス鹽酸「ヨヒンピン」ノ影響

No. 17 ♂		No. 19 ♂		No. 26 ♀	
經過時間	尿 1 滴ニ要スル時間	經過時間	尿 1 滴ニ要スル時間	經過時間	尿 1 滴ニ要スル時間
11°.15'	5'.14"	11°.05'	7'.49"	12°.30'	1'.03"
20'	4'.43"	10'	9'.47"	35'	1'.09"
25'	4'.21"	15'	9'.27"	40'	1'.06"
	鹽酸「ヨヒンピン」		鹽酸「ヨヒンピン」		鹽酸「ヨヒンピン」
	0.00001%		0.0001%	42'	0.001%
30'	5'.25"	30'	15'.02"		0'.58"
	11'.40"				1'.00"
	Barkan 氏液		Barkan 氏液		1'.02"
11°.45'	6'.33"		15'.35"		0'.51"
	5'.35"	11°.47'	13'.16"		0'.47"
	4'.50"		9'.08"		0'.47"
				12°.57'	0'.43"
					蛙-Ringerg 液
					0'.36"
					0'.36"
					0'.42"
					0'.47"
					0'.43"
					0'.44"
					0'.51"

然ルニ 0.001% ヲ作用セシムレバ、腎血管ノ收縮ハ著明ナラザルモ、尿分泌作用ハ著明ナル減退ヲ呈スル場合ト、血管擴張ト同時ニ尿分泌ノ輕度ノ増加ヲ認ムルコトアリ。0.005% 以上ニ及ベバ血管ハ著明ナラザル收縮ヲ起スモ、尿分泌ハ毎常急激ニ増加シ、次デ間モナク減退ニ移行ス。且尿ノ混濁ヲ來タスコトアリ。而シテ此際正常營養液ト交換スレドモ舊態ニ恢復スルコト至難ナルヲ觀タリ(第2表參照)。

2) 「ヨヒンピン」ト「アドレナリン」トノ交互關係

蛙腎ニ於テハ Schmidt, 温血動物腎ニ於テハ Beco u. Plumier¹⁶⁾, Pentimalli u. Quercia¹⁷⁾ 及ビ Richards u. Plant¹⁸⁾ 等ガ灌流液ニ「アドレナリン」ヲ添加スレバ灌流液及ビ尿分泌ノ減少スルヲ認メ、長澤ハ「アドレナリン」0.00001% 以上ニ於テ尿量ノ減少スルヲ認メタリ。

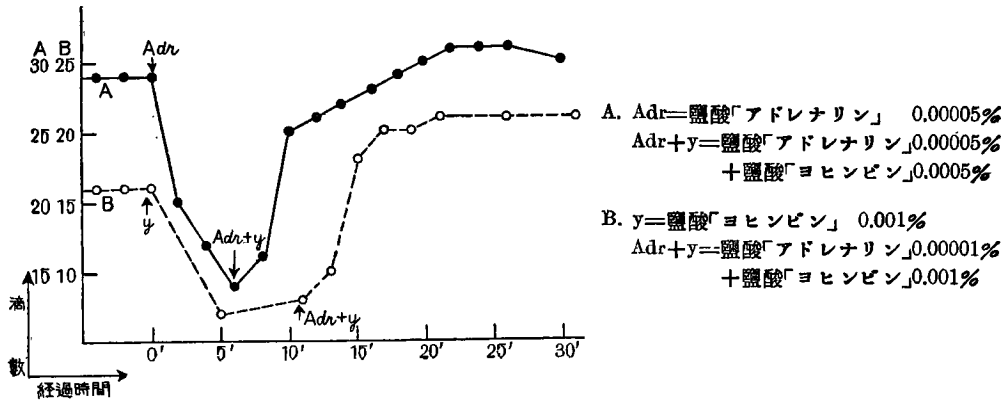
本實驗ニ於テ蟾蜍ノ腎臟ノ灌流ヲ行ヒ、灌流液及ビ尿分泌ノ略ボ一定シタル際、「アドレナリン」ノ種々ノ濃度ヲ注入、觀察スレバ、其 0.000005% ニテハ輕度ノ、0.00001% 以上ノ濃度ニ於テハ明カニ血管收縮ヲ認ムルト同時ニ尿分泌作用ノ減退ヲ認メタリ。仍ツテ余ハ豫メ「アドレナリン」0.00001—0.00005% ヲ以テ著明ニ尿量及ビ灌流量ヲ減退セシメタル後、之ニ「ヨヒンピン」ノ種々ナル濃度(0.0001—0.005%) ヲ附加灌流ヲ行ヒタルニ、「ヨヒンピン」ノ添加ニヨリテ減退セル尿量ハ再ビ增量シ、舊態ニ近キ状態ニ至ルヲ觀タリ。

又之ト反對ニ「ヨヒンピン」0.0001—0.001% ヲ豫メ作用セシメテ尿量及ビ灌流量ノ減退ヲ惹起セシメタル際、之ニ「アドレナリン」0.00005% ヲ附加セシムレバ、「アドレナリン」固有ノ血管收縮從ツテ尿量ノ著明ナル減退ハ完全ニ發現セザルノミナラズ、却ツテ屢々尿量ノ増加ヲ來タスコトヲ觀タリ。又「ヨヒンピン」0.0001—0.001% ヲ豫メ灌流シ一定時ノ後「アドレナリン」0.00005% ノミヲ含ム營養液ト交換スレバ、「アドレナリン」固有ノ作用ハ現ハレズ、寧ロ尿量ノ増加ヲ認メタリ。

又「アドレナリン」0.00001—0.00005% ヲ豫メ作用セシメタル後、「ヨヒンピン」0.0001—0.005% ト交換作用セシムレバ、著明ニ減退セル尿量及ビ灌流量ハ正常營養液ノミニテ灌流スルヨリモ速ニ恢復スルヲ觀タリ(第3圖參照)。

以上實驗成績ニ據レバ、「ヨヒンピン」ノ直接腎臟ニ及ボス影響ハ、本物質ノ中等量迄ハ著明ナル尿分泌減少ト同時ニ血管ノ收縮ヲ來タス。然レドモ「ヨヒンピン」0.001% 以上ニ及ベバ腎血管ハ著明ナラザル收縮ヲ起セドモ、尿分泌減少ハ益々著明トナリ、且尿ノ混濁現ハル。斯カル量ニ於テハ「ヨヒンピン」ハ絲毯體毛細血管筋ヲ犯シ、絲毯體濾過作用ノ如キ生理的作用ノ阻碍セララルニ至ルガタメナラン。然ルニ夫レ自身尿分泌ノ減少ヲ起ス量ノ「ヨヒンピン」ヲ作用セシメタル後、之ニ「アドレナリン」ヲ附加作用セシムレバ尿分泌ハ却ツテ著明ナル增量ヲ來タス。又「アドレナリン」ニヨル著明ナル尿分泌減少ハ「ヨヒンピン」ノ附加ニヨリテ速ニ抑制セラレ、却ツテ尿量増加シ來タルヲ認ム。

第 3 圖



A. (No. 67 ♀)		B. (No. 62 ♂)	
経過時間	尿1滴=要スル時間	経過時間	尿1滴=要スル時間
2'.15'	1'.16"	2'.50'	3'.46"
20'	1'.17"	55'	3'.26"
25'	1'.17"	3'.00'	3'.50"
鹽酸「アドレナリン」0.00005%		鹽酸「ヨヒンビン」0.001%	
24'	1'.47"	9'	2'.44"
	2'.25"		8'.12"
	3'.20"	鹽酸「ヨヒンビン」0.001%+	
鹽酸「アドレナリン」0.00005%+		鹽酸「アドレナリン」0.00001%	
鹽酸「ヨヒンビン」0.0005%		22'	5'.55"
33'	2'.33"		3'.36"
	1'.36"		3'.27"
	1'.26"		1'.46"
	1'.34"		1'.27"
	1'.36"		1'.27"
	1'.36"		1'.27"
	1'.29"		1'.28"
	1'.35"		1'.29"

以上ノ如ク「ヨヒンビン」ハ夫レ自身ニテハ灌流蟾蜍腎臓ノ尿分泌ヲ著明ニ減少セシムル作用アレドモ、「アドレナリン」ノ尿量減少作用ニ對シテ抑制的ニ作用スルノミナラズ、却ツテ其作用ヲ轉向セシム。斯カル關係ハ山内ガ末梢血管ニ於テ認メタル事實ト全ク相一致スル所ニシテ、此現象ハ「ヨヒンビン」ガ血管收縮神経末端ヲ麻痺シテ、「アドレナリン」ニ拮抗的ニ作用シ、且其作用ヲ轉向セシムルニ基クモノニシテ、從ツテ糸毬體毛細血管ノ擴張ヲ惹起シ、タメニ其生理的ノ濾過作用ヲ昂進シ、尿分泌ヲ旺盛ナラシムルモノト推論セント欲ス。

II. 「ヒニーン」

實驗方法ハ「ヨヒンビン」條下ニ於ケルト同様ナレバ此處ニハ其重複スルヲ避ク。

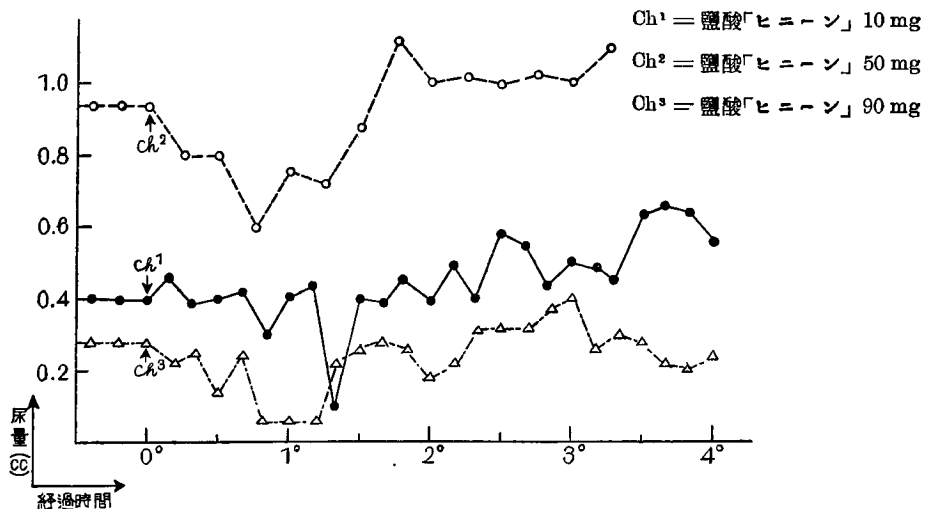
1. 家兎ニ於ケル實驗

1) 「ヒニーン」ノ利尿機轉ニ及ボス影響

Maurel¹⁹⁾ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量(皮下注射)ハ0.231 g pro kg ナリ。仍ツテ余ハ本實驗ニ於テ10—90 mgヲ使用セリ。

家兎體重1 kgニ就キ「ヒニーン」10 mgヲ側腹皮下ニ注射スレバ、注射後15—30分ニシテ極ク微カニ尿量増加ノ傾向ヲ認ムルノミニシテ、爾後殆ド影響ナキ場合多シ。或ハ少數例ニ於テハ反對ニ輕度ノ尿量減少ノ1½時間餘持續スルヲ認メタリ。30 mgニテハ尿量減少輕度ナガラ毎常現ハレ、1½—2時間ノ持續ノ後正常ニ恢復ス。50 mgニ及ビテ始メテ稍々著明ナル尿量減少ヲ招來セリ。即チ注射後15分毎ニ測量スルニ、初メヨリ尿量減少シ、1時間頃其極度ニ達シ、爾後漸次恢復スルニ至ル。90 mgニテハ注射後10分ニシテ既ニ尿量減少ヲ開始シ、1½時間ニシテ減少ノ頂點ニ達シ、爾後2—3時間頃迄減退ヲ持續セリ。然レドモ、「ヒニーン」ニヨル尿量ノ減少ハ其程度餘リ著シカラズシテ、「ヨヒンビン」ノ場合ノ比ニ非ズ(第4圖參照)。

第 4 圖



次ニ水分負加セル場合ノ利尿ニ對シテ「ヒニーン」モ亦抑制的ニ作用スルハ第3表ニ呈スガ如クナレドモ、其作用輕度ニシテ是レ又「ヨヒンビン」ノ抑制作用ニハ比較スベクモナシ。

第 3 表 水分負加家兔利尿ニ及ボス鹽酸「ヒニン」ノ影響

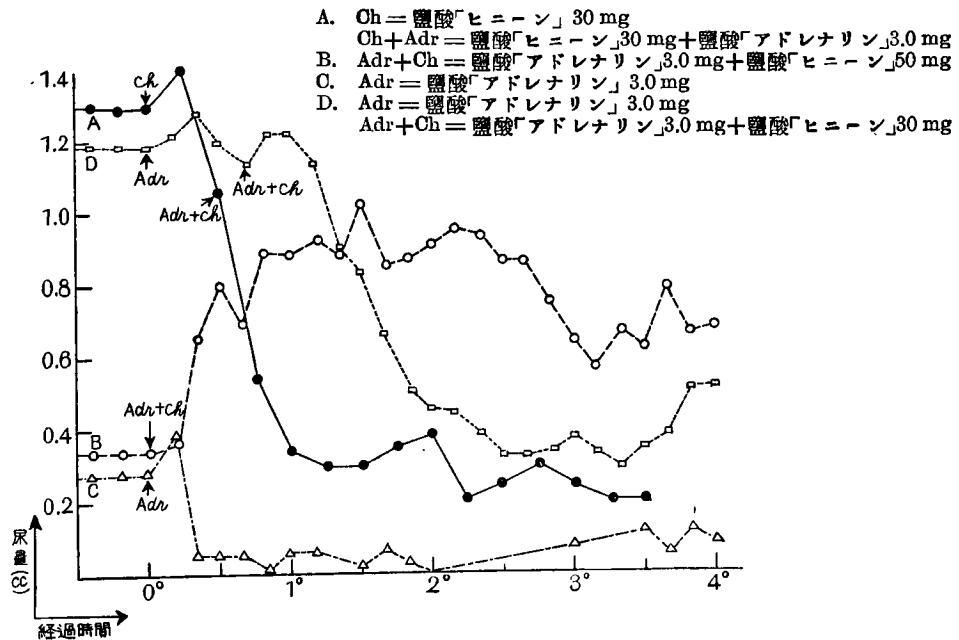
豫 備 實 験		本 實 験	
2120 g ♂ (F. 5)		2050 g ♂ (F. 5)	
經 過 時 間	尿 量 (cc)	經 過 時 間	尿 量 (cc)
7 ⁵⁰ —8 ⁵⁰	4.56	8 ³⁰ —9 ³⁰	3.56
8 ⁵⁰ —9 ⁵⁰	4.70	9 ³⁰ —10 ³⁰	3.38
	水 100 cc		水 100 cc + 鹽酸「ヒニン」20 mg
9 ⁵⁰ —10 ⁵⁰	6.58	10 ³⁰ —11 ³⁰	1.80
10 ⁵⁰ —11 ⁵⁰	23.30	11 ³⁰ —12 ³⁰	11.00
11 ⁵⁰ —12 ⁵⁰	23.22	12 ³⁰ —1 ³⁰	15.65
12 ⁵⁰ —1 ⁵⁰	14.00	1 ³⁰ —2 ³⁰	15.72
1 ⁵⁰ —2 ⁵⁰	8.74	2 ³⁰ —3 ³⁰	13.35
	計 75.84		計 67.52

即チ「ヒニン」ハ正常家兔及ビ水分負加セル家兔ニ於ケル利尿ニ對シテ僅ニ抑制作用ヲ呈ス唯極少量ノ場合ニ不定ノ尿量増加作用ヲ呈シタルノミ。

2) 「ヒニン」ト「アドレナリン」トノ交互關係

「ヨヒンビン」ノ條下ニ述ベタルト同様ノ方法ノ下ニ豫メ「アドレナリン」1—3 mg ヲ家兔ノ側腹皮下ニ注射シ、利尿増加ノ注射後 30 分頃開始セントスル時、「ヒニン」10—90 mg ヲ注

第 5 圖



射スレバ、「アドレナリン」ニヨル利尿増進ハ最早發現スルコトナクシテ、却ツテ尿量ノ著明ナル減少ヲ招來ス。反對ニ「ヒニーン」50 mg ヲ豫メ注射シテ30分—1時間後「アドレナリン」1—3.0 mg ヲ注射スルニ、「アドレナリン」ニヨル利尿ハ現ハレズ、却ツテ尿量ノ減少ヲ來タス。又「アドレナリン」3.0 mg ト「ヒニーン」50—90 mg トヲ同時ニ注射スレバ尿量著明ニ減少シ、時トシテ「アスリー」ヲ招致シ數時間ヲ經ルモ恢復セザル場合アリ（第5圖參照）。

以上實驗成績ニ據レバ、「ヒニーン」モ亦一定ノ量ニ於テ利尿ヲ抑制ス。然ルニ、「アドレナリン」注射ニヨリ利尿増進ノ將ニ發現セントスル頃「ヒニーン」ヲ注射スレバ「アドレナリン」利尿ハ忽然トシテ抑制セラル、又「アドレナリン」ト「ヒニーン」トヲ同時ニ注射スレバ初メヨリ利尿増進ヲ起サザルカ、或ハ時トシテ「アスリー」ヲ呈スルコトアリ。是レ前述ノ「ヨヒンピン」ト「アドレナリン」トノ交互關係ニ觀タル處ト相似タルモノナリ。故ニ「ヒニーン」ト「アドレナリン」トノ拮抗作用モ亦「ヒニーン」ガ「アドレナリン」ノ侵襲點タル交感神經末端ヲ麻痺スルニヨルモノナラン。

2. 蟾蜍ニ於ケル實驗

1) 「ヒニーン」ノ蟾蜍腎臟ニ對スル作用

「ヒニーン」ノ末梢作用ニ關シテハ既ニ多數ノ實驗報告アリテ、就中血管作用ニ就キテノ諸家ノ實驗ヲ綜合スレバ、本物質ハ冷血動物血管ニハ少量ヨリ大量ニ至ルマデ收縮的ニ作用シ、一定ノ量的關係ノ下ニ「アドレナリン」ニ對シテ拮抗作用ヲ有スルモノナリ。而シテ「ヒニーン」ノ作用點ハ血管筋自己ニアルモノノ如キモ、山本²⁰⁾、長澤²¹⁾、藤田²²⁾等ノ研究ニヨレバ尙ホ少量ニ於テハ神經裝置ヲモ犯シ、「アドレナリン」ノ侵襲點ヲ麻痺スルモノナリト。

今營養液ニテ蟾蜍腎臟ヲ灌流シ、灌流量及ビ尿量ノ略ボ一定スルヲ待チテ「ヒニーン」ノ種々ナル濃度ヲ以テ灌流シ其尿量ニ及ボス影響ヲ窺ハニ、其0.00001%ニテハ何等反應ヲ惹起セズ。0.00005%ヲ以テスレバ一時尿分泌ノ減少ト同時ニ灌流液ノ減少ヲ來タスモ、其程度極メテ僅微ニシテ10分餘ニシテ舊態ニ恢復ス。0.0001%ニ於テハ尿分泌減少稍々確然トシテ現ハレ、更ニ0.0005%ニ至レバ尿分泌減少益々著明トナルト同時ニ灌流量モ減少ス。然レドモ、一定時ノ後正常營養液ト交換灌流スレバ忽ニシテ舊態ニ復歸スルヲ觀ル。次デ0.001%ヲ以テ灌流スレバ尿分泌減少愈々著明トナル。

0.005%ニテハ尿分泌ノ減少著明トナレドモ灌流量ハ却ツテ増加ヲ來タス。一定時ノ後正常營養液ト交換スレドモ灌流量容易ニ恢復セザルノミナラズ、尿量ハ最早恢復スルコト能ハズ。尙ホ大量0.01%ヲ以テ灌流スレバ、灌流ヲ開始スルヤ忽ニシテ灌流液ノ増加ト同時ニ尿量ノ増加ノ傾向ヲ呈スレドモ、2—3分ヲ出デズシテ尿量ノ減少ニ移行ス（第4表參照）。

第 4 表 直接蟾蜍腎臟ニ及ボス鹽酸「ヒニーン」影響

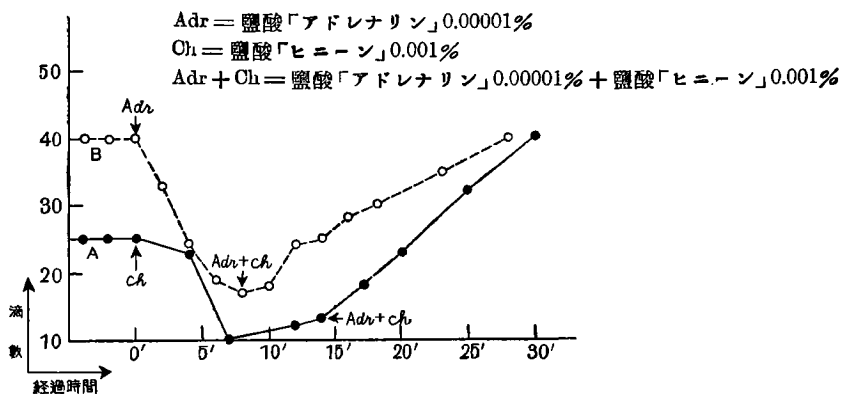
No. 49 ♂		No. 54 ♂		No. 61 ♂		
經過時間	尿 1 滴ニ要スル時間	經過時間	尿 1 滴ニ要スル時間	經過時間	尿 1 滴ニ要スル時間	灌流液 1 分間ニ於ケル滴數
3°.30'	2'.52"	11°.45'	2'.17"	12°.25'	3'.23"	13
35'	2'.56"	50'	2'.38"	30'		13
40'	2'.51"	55'	2'.28"	35'	3'.51"	13
	鹽酸「ヒニーン」 0.0005%		鹽酸「ヒニーン」 0.001%		鹽酸「ヒニーン」 0.005%	
45'	3'.02"	57'	2'.48"	37'		13
	3'.29"		2'.45"		4'.58"	14
	3'.46"		3'.02"			16
	3'.44"		4'.06"			17
	3'.53"		4'.38"		5'.04"	18
	Barkan 氏液		4'.50"			18
4°.05'	3'.15"		4'.32"		5'.02"	18
	3'.00"		Barkan 氏液		蛙-Ringer 液	
	2'.51"	12°.21'	3'.18"	55'		17
	2'.47"		3'.23"		7'.54"	18
	2'.41"		3'.28"			18
			3'.01"			17
			2'.53"			17
						15
					11'.41"	16

2) 「ヒニーン」ト「アドレナリン」トノ交互關係

先ヅ「ヒニーン」0.0001—0.001%ヲ以テ灌流シ尿分泌及ビ灌流液ノ減少ヲ來シタル時、之ニ「アドレナリン」0.00005%ヲ附加灌流スレバ「アドレナリン」ニヨル著明ナル尿分泌減少ハ發現セザルノミナラズ、却ツテ今迄尿分泌減少ヲ來セルモノガ反對ニ增量シ來ルヲ觀タリ。又反對ニ豫メ「アドレナリン」0.00005%ヲ以テ灌流シ著明ナル尿量減少ヲ來シタル時、「ヒニーン」0.0005—0.005%ヲ附加スレバ、尿分泌及ビ灌流量ノ著明ナル減少ハ忽ニシテ解除セラレテ漸次増加シ來ル(第6圖參照)。

以上實驗成績ニ據レバ、「ヒニーン」ハ灌流蟾蜍腎臟ニ對シテ尿分泌作用ヲ抑制スルモノナリ。而シテ尿分泌減少ト共ニ灌流液ノ減少即チ血管ノ收縮ヲモ喚起ス。然ルニ、一定量ノ「ヒニーン」ヲ豫メ灌流シ尿分泌減少ヲ招來シタル際、之ニ「アドレナリン」ヲ作用セシムレバ、尿分泌

第 6 圖



A. (No. 41 340 g ♂)		B. (No. 47 265 g ♂)	
経過時間	尿1滴ニ要スル時間	経過時間	尿1滴ニ要スル時間
3'30'	2'32"	11'00'	3'18"
35'	2'35"	5'	3'02"
40'	2'30"	10'	3'02"
鹽酸「ヒニーン」0.001%		鹽酸「アドレナリン」0.00001%	
42'	2'36"	12'	5'13"
	3'36"		13'41"
	4'22"		
	4'35"		
鹽酸「ヒニーン」0.001% + 鹽酸「アドレナリン」0.00001%		鹽酸「アドレナリン」0.00001% + 鹽酸「ヒニーン」0.001%	
57'	3'35"	35'	5'55"
	4'18"		3'22"
	3'25"		2'25"
	2'53"		2'35"
	2'35"		2'27"
	2'16"		2'31"
	2'10"		
	1'58"		

ハ増量シ、同時ニ灌流液モ増加スルヲ認め、又反對ニ「アドレナリン」ニヨル著明ナル尿分泌減少ハ「ヒニーン」ノ一定量ヲ附加スルコトニヨリ其逆作用ヲ呈スルヲ觀ル。

以上「ヒニーン」ト「アドレナリン」トノ交互關係ハ前述ノ「ヨヒンビン」ト「アドレナリン」トノ關係ニ甚ダ類似スルモノナリ。故ニ本物質ノ前處置後「アドレナリン」作用ノ抑制又ハ轉向ハ、「ヨヒンビン」ノ場合ニ於ケルガ如ク、本物質ガアル程度迄血管收縮神經ノ末端ヲ麻痺シテ之ニ拮抗的ニ作用スルコトニヨリテ却ツテ血管ノ擴張、從ツテ尿分泌ノ増加ヲ來スニ因ルモノナラン。

總 括

1) 「ヨヒンビン」及ビ「ヒニーン」ハ正常家兎竝ニ水分負加ヲ施セル家兎ニ於ケル利尿ニ對シテ抑制的ニ作用シ、「アドレナリン」利尿ヲ完全ニ抑制ス。

2) 「ヨヒンビン」及ビ「ヒニーン」ヲ以テ蟾蜍腎臟ヲ灌流スレバ尿分泌ノ減少ヲ招來シ、此尿分泌減少ハ灌流液ノ減少ト略ボ竝行ス。「アドレナリン」ハ灌流蟾蜍腎臟ニ於テハ尿分泌ヲ著明ニ減少シ、本作用ニ對シテモ「ヨヒンビン」ハ完全ナル拮抗作用ヲ呈シ、「アドレナリン」ノ作用ヲ全く抑制スルノミナラズ、進ミテ其作用ヲ轉向セシム。

3) 「ヒニーン」ノ正常家兎ニ於ケル利尿抑制作用及ビ人工的ニ灌流セル蟾蜍腎臟ニ於ケル尿分泌減少作用ハ「ヨヒンビン」ノ夫レト比較スレバ其程度遙ニ弱シ。然レドモ「アドレナリン」トノ交互關係ハ「ヨヒンビン」ニ於ケルト殆ド同様ナリ。

結 論

「ヨヒンビン」及ビ「ヒニーン」ノ尿分泌ニ及ボス作用ハ殆ド全く同様ニシテ、抑制的ニ作用シ、唯定量的ニ差異アルノミニシテ、「ヨヒンビン」ノ作用ハ「ヒニーン」ノ夫レニ比シテ有效量著シク小サク、且著明ナルヲ認ム。之等兩物質ト「アドレナリン」トノ交互關係ハ生體ニ於ケルト灌流ニヨルトヲ問ハズ、即チ「アドレナリン」ノ作用ガ利尿催進的ナルト抑制的ナルトニ拘ラズ同様ニシテ「ヨヒンビン」及ビ「ヒニーン」ハ「アドレナリン」ノ作用ヲ完全ニ抑制シ、尙ホ進ミテ轉向セシム。是レ他ノ諸實驗ニ於テ證明セラレタル兩者ノ關係ト一致スル所ニシテ之等兩物質ガ末梢的ニ作用シ、「アドレナリン」ノ侵襲點タル交感神經末端ヲ選擇的ニ麻痺スルニヨルモノト推論セント欲ス。(6. 1. 7. 受稿)

文 獻

- 1) *Kerner*, Arch. f. ges. Physiol., Bd. 3, S. 109. 2) *Prior*, Ebenda, Bd. 34, S. 237. 3) *Munk*, Virchow's Arch., Bd. 107, S. 291, 1887. 4) 勝部, 東京醫學會雜誌, 第38卷, 第8號, 大正13年. 5) 細野, 實驗藥物學雜誌, 第1年, 第1號, 昭和4年. 6) 山内, 岡醫雜, 第39年, 第11號, 1789頁, 昭和2年. 7) 今橋, 岡醫雜, 第40年, 第6號, 1136頁, 昭和3年. 8) 田中, 岡醫雜, 第41年, 第5號, 1051頁, 昭和4年. 9) 山内, 岡醫雜, 第40年, 第6號, 461頁, 昭和3年. 10) 村上, 岡醫雜, 第42年, 第3號, 574頁, 昭和5年. 11) *Kauffmann u. Kalk*, Zeitschr. f. ges. exp. Med., Bd. 36, S. 344, 1923. 12) 高橋, 岡醫雜, 第37年, 第5號, 大正14年. 13) *Oberwarth*, Virchow's Arch., Bd. 153, S. 292, 1898. 14) *Barkan etc.*, Zeitschr. f. Biol., Bd. 95, S. 21, 1921-2. 15) *Schmidt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 95, S. 267, 1922. 16) *Beco u. Plumier*, Amer. Journ. of Physiol. et de pathol. génér., Bd. 8, p. 10, 1906; z. n. Hefter's Pharm., Bd. II, 2A, S. 1245. 17) *Pentimalli u. Quercia*, Arch. ital. de biol., Bd. 58, S. 33, 1912; z. n. Hefter's Pharm., Bd. II, 2A, S. 1245. 18) *Richards u. Plant*, Amer. Journ. of Physiol., Bd. 50, p. 144, 184, 191, 1922. 19) *Maurel*, z. n. Hefter's Pharm., Bd. II. 20) 山本, 京都醫學雜誌, 第13卷, 191頁, 大正5年. 21) 長澤, 京都醫學雜誌, 第22卷, 681頁, 大正14年. 22) 藤田, 岡醫雜, 第39年, 第3號, 179頁, 昭和2年.

615.75 : 615.2 : 612.464

Kurze Inhaltsangabe.

Über den Einfluss von Yohimbin und Chinin auf die Harnabsonderung sowie auf die Adrenalinwirkung hinsichtlich der Diurese.

Von

Madoka Akamatsu.

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

Eingegangen am 7. Januar 1931.

Im Hinblick auf die Tatsache, dass Yohimbin und Chinin bei verschiedenen glattmuskuligen Organen, beim Blutzucker und bei der Gerinnbarkeit des Blutes auf die Adrenalinwirkung antagonistisch resp. umkehrend wirken, schien es von grossem Interesse zu sein, die Frage klarzustellen, ob ein derartiger Antagonismus auch bei der Wirkung auf die Harnabsonderung besteht oder nicht.

Die Resultate lassen sich, wie folgt, kurz zusammenfassen.

1) Yohimbin und Chinin wirken auf die Diurese bei dem normalen und wasserbelasteten Kaninchen hemmend und üben auf die nach grösseren Dosen Adrenalin hervortretende Steigerung der Diurese einen ausgesprochen hemmenden Einfluss aus.

2) An der künstlich durchströmten Niere des *Bufo japonicus* bedingen Yohimbin und Chinin eine starke Diuresehemmung, die von einer starken Verminderung der ausströmenden Flüssigkeit begleitet wird. An der durchströmten Krötenniere wirkt das Adrenalin auf die Diurese stark hemmend. Yohimbin und Chinin wirken auch bei dieser diuresehemmenden Wirkung des Adrenalin antagonistisch.

3) Die Diuresehemmung bei dem Kaninchen und bei der durchströmten Krötenniere ist bei Yohimbin viel stärker als Chinin. Jedoch verhalten sich diese beiden Gifte in ihrem Einfluss auf die Adrenalinwirkung analog.

Aus diesen Tatsachen kann geschlossen werden, dass Yohimbin und Chinin auf die Diurese bei normalem Zustand des Kaninchens und bei der durchströmten Krötenniere eigentlich eine hemmende Wirkung haben, dass aber diese beiden Gifte, da sie andererseits auf den peripheren Angriffspunkt des Adrenalins lähmend wirken, auf die Adrenalinwirkung auf die Diurese immer antagonistisch (oder umkehrend) wirken, gleichgültig ob die letztere eine steigernde oder eine hemmende sein mag.

