127.

615.711.63 : 615.711.65 : 612.337

2—3「プリン」誘導體ノ平滑筋臓器ニ
對スル作用比較研究

(第 1 報)

生體家兎小腸ニ對スル作用比較

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

醫學士 長 田 敏 樹

[昭和 11 年 3 月 3 日受稿]

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

Vergleichende Studien über die Wirkung einiger Purinderivate
auf die glattnuskeligen Organe

(I. Mitteilung).

Versuche am im Körper befindlichen
Dünndarm des Kaninchens.

Von

Dr. Tosiki Tyoda.

Eingegangen am 3. März 1936.

1. Purinderivate, wie Coffein, Theobromin und Theophyllin, wirken, dem Kaninchen intravenös injiziert, auf den Dünndarm in situ in kleinen bis mittleren Dosen erregend, zuweilen hemmend, in grossen Dosen aber entweder nach anfänglicher Erregung oder von Anfang an hemmend. In der erregenden Wirkung ist Theobromin am stärksten, dann folgt

Coffein, und Theophyllin ist am schwächsten. Betreffs der Stärke der hemmenden Wirkung ordnen sich diese Stoffe aber in umgekehrter Reihe.

2. Die erregende Wirkung dieser Gifte wird zwar durch Vorbehandlung mit Yohimbin oder nach der beiderseitigen Resektion des Splanchnikus in keiner Weise beeinflusst, aber durch Atropini-

sierung oder durch beiderseitige Vagusdurchschneidung deutlich abgeschwächt. Die Abnahme der Stärke der erregenden Wirkung dieser Abkömmlinge tritt bei Atropindarreichung stärker zutage als bei der Vagusdurchschneidung. Dies erlaubt Verf. den Schluss, dass die erregende Wirkung hauptsächlich auf die Erregung der parasympathischen Zentren, zum Teil auch diejenige der peripheren, parasympathischen Fasern und der Darmmuskulatur zurückzuführen ist.

3. Nach der beiderseitigen Resektion des Splanchnikus wird die erregende Wirkung verstärkt, die hemmende Wirkung dagegen völlig gehemmt und geht in eine erregende über. Die hemmende Wirkung ist also als Folge der Erregung der Sympathikuszentren anzusehen.

4. Die erregende und die hemmende Wirkung der 3 Stoffe wird durch Vorbehandlung mit Nicotin fast ganz ge-

hemmt, wobei eine schwache, erregende Wirkung beobachtet wird. Dies kann daher durch die Lähmung der Umschaltungsstation in dem vegetativen Nervensystem bedingt sein.

5. Veronal sowie grössere Dosen von Chloralhydrat sind ebenfalls imstande, die erregende und die hemmende Wirkung der 3 Stoffe stark zu hemmen. Die autonomen Zentren, die diese 3 Stoffe angreifen, werden also durch die Hirnstammnarkotica gelähmt.

6. Die zentrale parasympathische Wirkung ist bei Coffein am deutlichsten, während die zentrale sympathische durch Theophyllin am stärksten ausgelöst wird. Die zentrale Wirkungen des Theobromins stehen denen dieser beiden Stoffe nach. Was aber die erregende Wirkung auf die Darmmuskulatur anbelangt, so ist Theobromin am stärksten.

(Autoreferat)

緒 言

「プリン」誘導體ノ藥理學的作用ハ、多クノ學者ニヨリ探究セラレ、今日ニアリテハ未知ノ領域甚ダ少シ。サレド其ノ生體內平滑筋臓器ニ對スル作用ニ關シテハ、未ダ寥々トシテ闡明ナラザル點多シ。

今之ガ中樞作用ニ關スル文獻ヲ涉獵スルニ、Johansen¹⁾, Wagner²⁾, Bock³⁾, Swirski⁴⁾, Sollman u. Pilcher⁵⁾等ハ「コフエイン」ニヨリ脉搏速進又ハ緩徐ヲ來スモ、迷走神經切斷後ハ毎常脉搏速進ヲ來スヲ家兎又ハ犬ニ就キ觀察シ、更ニ Wagner, Swirski ハ「コフエイン」ニヨル脉搏緩徐ハ迷走神經中樞ノ刺

戟ニ由ルモノナラント報告セリ。Wagner, Swirski, Meyer⁶⁾, Santesson⁷⁾, Sollmann u. Pilcher 等ハ「コフエイン」ニヨル血壓上昇ハ之等運動神經中樞ノ刺戟興奮ノタメナラント報告セリ。呼吸作用ニ關シテハ Higgens u. Means⁸⁾, Meyer⁹⁾等ハ「コフエイン」ニヨル呼吸催進作用ハ呼吸中樞ヲ刺戟興奮セシムルモノナラントセリ。Binz¹⁰⁾, Pilcher¹¹⁾, Fröhner¹²⁾, Barbour u. Winz¹³⁾, Hashimoto¹⁴⁾等ハ家兎、犬又ハ猫ニ就キ體溫上昇作用ヲ認メ、該作用ハ「コフエイン」ガ溫中樞ヲ刺戟興奮セシムルタメナラントセリ。最近内橋¹⁵⁾ハ「コフエイン」ハ血中「カルシウム」量

ヲ増加セシムルコトヲ證明シ、コレハ中樞性交感神経刺激ニヨルモノナラント報告セリ。糖代謝ニ及ボス影響ニ就キテハ、Pollak¹⁶⁾, Nishi¹⁷⁾, Trendelenburg u. Fleischhauer¹⁸⁾, 藤井¹⁹⁾, 千賀²⁰⁾等ノ報告アリ。即チ「ブリン」誘導體ハ過血糖ヲ招來シ糖中樞ヲ刺激興奮セシムルモノナラント云ヘリ。又成瀬及ビ池口²¹⁾ハ「テオブロミン」ノ尿素代謝ニ及ボス影響ヲ檢シ、血液尿素調節中樞ヲ刺激興奮セシメテ血液尿素ノ増加ヲ來スコトヲ報告セリ。

平滑筋臓器ニ對スル中樞作用ノ研究ハ極メテ少ク、僅ニ寺田²²⁾ノ報告アルノミ。即チ家兎小腸、子宮、膀胱ニ就キ「テオブロミン」ノ作用ヲ研究シ、交感神経中樞竝ニ副交感神経中樞作用アリト云ヘリ。

以上諸家ノ實驗成績竝ニ推定ヲ總括スルニ、「ブリン」誘導體ハ何レモ強弱ノ差ハアルモ中樞興奮作用ヲ有スルモノナル事ハ一般ニ認メラルル所ニシテ、平滑筋臓器ニ對シテモ其ノ交感神経竝ニ副交感神経性中樞ヲ刺激興奮セシムルモノナルベシ。而シテ「コフエイン」及ビ「テオフィリン」ノ生體家兎腸管ニ對スル作用、殊ニ中樞作用ニ關シテハ未ダ先人ノ業績ヲ見ザル所ニシテ、此2物質ト中樞作用最モ弱シト云ハルル「テオブロミン」トノ間ニ如何ナル差異アリヤ、更ニ其ノ作用機轉ヲモ闡明ナラシメンガ爲メ、本實驗ニ着手セリ。

實驗方法及ビ材料

生體家兎小腸ニ於ケル實驗方法トシテハ、家兎ヲ麻醉ヲ施スコトナク横位ニ固定シ、適當大ノ

「ベツヘル」ニLock氏液ヲ入レ、之ニ腹壁ノ切開口ヨリ引き出セル小腸ヲ入レテ、之ヲ39°Cノ溫槽内ニ安置シ、「ベツヘル」内ノ小腸ヲ一端ハ固定「クレムメ」ニテ、他端ハ描記槓杆ニ連絡セル「クレムメ」ニテ挟ミ、以テ腸管運動ヲ煤煙紙上ニ描カシメタリ。

實驗ニ供セル「コフエイン」、「テオブロミン」及ビ「テオフィリン」ハ何レモ水ニ溶解シ難キ藥物ナルガ故ニ、余ハ次ノ可溶性複鹽ヲ用ヒタリ。

- 1) 「安息香酸ナトリウム・コフエイン」(邦製)
- 2) 「サリチル酸ナトリウム・テオブロミン」(邦製)
- 3) 「醋酸ナトリウム・テオチン」(Bayer製)

藥液用量ハ體重1kgニ對スル量ヲ以テ記載セリ。

本實驗ハ昭和10年4—8月ニ於テ行ヘリ。

實驗成績

生體家兎小腸ニ對スル作用比較

1. 單獨作用

a) 「コフエイン」

「コフエイン」ノ生體家兎腸管ニ對スル作用ニ關シテハ、未ダ精細ナル報告アルヲ知ラス。

「コフエイン」0.0005gヲ家兎耳靜脈内ニ注入スルニ、小腸ノ自働運動ハ僅ニ催進セラレ、其ノ振幅ハ輕度ニ増大ス。然レドモ無作用ナルコトモ多シ。本物質ヲ増量シテ0.001gヲ作用セシムレバ、毎常輕微ナル興奮作用ヲ認メ、此興奮作用ハ暫クニシテ舊狀ニ回復ス。0.002—0.005gニ至レバ興奮作用著明ナリ。0.02—0.05gニテハ興奮作用益々著明ニシテ、自働運動一層旺盛トナリ、緊張ノ上昇亦顯著ナリ(第1圖a參照)。然レドモ其ノ作用ハ4—5分ニシテ再ビ舊狀ニ回復スルヲ常トス。0.1gニ至レバ興奮作用ヲ呈スルコトアルモ、抑制

作用又ハ一過性興奮後抑制作用ヲ呈スルコト多シ（第1圖b参照）。此抑制作用ハ漸次齒狀ニ回復スル傾向アリ。更ニ増量シテ0.2—0.3 g ニテハ抑制作用一層顯著ニシテ、自働運動全ク停止シ、屢々舊狀ニ回復スルコト困難ナリ。然レドモ、此量ニテハ家兎ハ痙攣發作ノ爲、藥物ノ作用ヲ窺フコト困難ナル場合多ク、爲ニ家兎ハ死ニ至ルコトアリ。此抑制作用ヲ呈セル時「ピロカルピン」（0.001—0.002 g）ヲ靜脈内ニ注入シタルニ、ヨク本來ノ興

奮作用ヲ呈ス。又家兎ニヨリ時ニ小量及ビ中等量ニテモ抑制作用ヲ呈スルコトアリ。

以上ノ如ク「コフエイン」ノ生體家兎小腸ニ對スル作用ハ一般ニ小量及ビ中等量ニテハ興奮作用ニシテ、大量ニテ抑制作用又ハ一過性興奮後抑制作用ナリ。此抑制作用ハ「ピロカルピン」ノ小量ニヨリ拮抗セラルルニヨリ、筋麻痺又ハ副交感神經麻痺ニ非ルモノノ如シ。又時ニ小量及ビ中等量ニテモ抑制作用ヲ呈スルコトアリ。

第 1 圖

h) 「テオブロミン」

寺田ニ據レバ、「テオブロミン」ハ中樞作用強シト云ヘルモ、余ノ實驗ニ據レバ「コフエイン」、「テオフィリン」ニ比シ極メテ弱メキヲ認メタリ。

「テオブロミン」(0.0005 g)ヲ家兎耳靜脈ニ注入スルニ、腸管ノ自働運動ハ僅ニ促進セラレ、其ノ振幅ハ輕度ニ増大ス。然レドモ、其ノ作用ハ一過性ナリ。本物質ヲ増量シテ 0.001—0.002 g ヲ作用セシムレバ刺激作用顯著ナリ。0.02—0.1 g ニテハ自働運動一層旺盛ニシテ緊張ノ上昇亦顯著ナリ。然レドモ、4—5 分ニシテ舊狀ニ回復スルヲ常トス。0.2—0.3 g ニテハ一般ニ抑制作用又ハ一過性興奮後抑制作用ヲ呈ス。此抑制作用ノ際ニ「ピロカルピン」(0.002 g) ヲ作用セシムレバ、能ク本來ノ興奮作用ヲ呈ス。0.3 g 以上ニテハ一層顯著ナル抑制作用ヲ呈スルモ家兎ハ痙攣ヲ來シ、爲ニ實驗ヲ不能ナラシムル事多シ。「テオブロミン」ニテハ「コフエイン」ノ如ク小量及ビ中等量ニテ抑制作用ヲ呈スルコト極メテ稀ナリ。

以上ノ如ク「テオブロミン」ハ生體家兎小腸ニ對シテ小量及ビ中等量ニテハ興奮作用ヲ呈シ、大量ニテ抑制作用ヲ呈ス。最小有效量ニテ比較スレバ本物質ハ「コフエイン」ヨリ稍々強ク、小量及ビ中等量ニテ抑制作用ヲ呈スル頻度及ビ大量ニテ抑制作用ヲ呈スル強度ハ共ニ「コフエイン」ニ比シ劣ル。此抑制作用ハ「ピロカルピン」ノ注入ニヨリ能ク拮抗セラルルガ故ニ、筋麻痺又ハ副交感神經ノ麻痺ニ非ルモノノ如シ。

c) 「テオフィリン」

「テオフィリン」ノ生體家兎腸管ニ對スル作用ニ關シテハ未ダ文獻アルヲ知ラズ。

「テオフィリン」(0.001 g)ヲ家兎耳靜脈ニ注入スルニ腸管ノ自働運動ハ僅ニ亢進スルモ、直チニ回復ス。0.005—0.01 g ニテハ其ノ作用著明ナリ。0.02—0.05 g ニ至レバ強キ一過性興奮作用ヲ呈シ、

緊張ノ上昇亦顯著ナリ。又屢々 0.05 g ニテ興奮後抑制作用ヲ呈スルコトアリ。0.1—0.2 g ニ至レバ多クハ抑制作用又ハ一過性興奮後強キ抑制作用ヲ呈シ、自働運動微弱トナリ、舊狀ニ回復スル事困難ナリ。然レドモ、此量ニテハ家兎ハ痙攣發作ヲ起ス爲、藥物ノ作用ヲ窺フ事困難ニシテ、家兎ハ死ニ至ル事アリ。此抑制作用ノ際ニ、「ピロカルピン」(0.002 g)ヲ耳靜脈内ニ注入スレバ、ヨク本來ノ興奮作用ヲ呈ス。又家兎ニヨリ屢々小量及ビ中等量ニテモ抑制作用ヲ呈スルコトアリ(第1圖c 参照)。

以上ノ如ク、「テオフィリン」ハ生體家兎小腸ニ對シ小量及ビ中等量ニテハ興奮作用ヲ呈シ、大量ニテハ抑制作用ヲ呈ス。此抑制作用ハ「ピロカルピン」ニヨリヨク拮抗セラルルニヨリ筋麻痺又ハ副交感神經麻痺ニ非ルモノノ如シ。其ノ作用強度ハ最小有效量ニテ「テオブロミン」ノ約 $\frac{1}{2}$ ニ當リ、「コフエイン」ノ約 $\frac{2}{3}$ ニ當ル。作用持續時間モ他ノ2物質ニ劣リ約 $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ ナリ。然レドモ小量及ビ中等量ニテ抑制作用ヲ呈スル頻度及ビ大量ニテ抑制作用ヲ呈スル強度ハ共ニ他ノ2物質ニ優ル。

余ハ之等3物質ノ上述ノ作用機轉ヲ説明セントシテ、更ニ次ノ實驗ヲ試ミタリ。

2. 「ヨヒンビン」ノ影響

先ヅ家兎ノ耳靜脈内ニ「コフエイン」、「テオブロミン」又ハ「テオフィリン」ノ 0.02 g ヲ夫々注入シ、其ノ小腸ヲ興奮セシムル程度ヲ觀察シタル後、其ノ作用ノ舊ニ復スルヲ待チテ「ヨヒンビン」(0.002 g)ヲ靜脈内ニ注射シ、10—15 分ニシテ運動ノ一定セル時再ビ3物質ノ 0.02 g ヲ夫々靜脈内ニ注入シテ小腸ニ及ボス影響ヲ檢セルニ、「ヨヒンビン」ニテ前處置セル場合ニ於テモ之ヲ用ヒザル場合ト同様依然強キ小腸興奮作用現レ、3物質ノ小腸興奮作用ハ豫メ「ヨヒンビン」ヲ與フルコトニヨ

リテ減退セザルコトヲ知り得タリ。

此實驗ニ據レバ、3物質ノ小腸興奮作用ハ恐ラク交感神經纖維ニ對スル刺激ニ因ラザルモノナルベシ。

3. 兩側内臟神經切除ノ影響

先ヅ家兎ノ耳靜脈内ニ3物質ノ0.02gヲ夫々注入シテ小腸ノ變化ヲ檢シ、其ノ變化ノ舊ニ復スルヲ待テテ Schultze²⁸⁾ 氏法ニ據リ横隔膜直下ニテ兩側内臟神經ヲ切除シ、再ビ同一動物ノ耳靜脈内ニ3物質ノ0.02gヲ夫々注入シテ小腸ノ變化ヲ檢シ、兩者ノ場合ノ實驗成績ヲ比較セルニ、兩側内臟神經切除後ニ於テモ切除前ニ於ケルト同様ニ小腸ノ緊張ハ上昇シ、自働運動モ亦旺盛トナル。又

屢々興奮作用ノ増強セルヲ認メタリ(第2圖參照)。

内臟神經ヲ切除セザル家兎ニ於テ抑制作用ヲ呈スル如キ場合ニ於テモ、切除後ハ毫モ抑制作用ヲ認ムル能ハズ、却ツテ興奮作用ヲ惹起スル事多シ。

是ニ據レバ、3物質ノ小腸興奮作用ハ内臟神經ヲ介スルモノニ非ルコト明カナリ。又内臟神經切除後興奮作用ノ増強セラレ、抑制作用ノ轉ジテ興奮作用ヲ惹起スルヲ觀レバ、本抑制作用ハ中樞性ニ現レ、内臟神經ヲ介シテ末梢ニ達スルモノナルベシ。從ツテ是レ恐ラク中樞性交感神經刺激ニ因ルモノナラン。而シテ該作用ハ「コフエイン」、「テオフィリン」ニ於テ著明ニ認めラルルヨリ觀レバ、之等3物質ニ於テ「テオプロミン」ヨリモ中樞作用強キコトヲ識ル。

第 2 圖

a, b 間 兩 側 内 臟 神 經 切 除

(C:「コフエイン」0.02g)

4. 「アトロピン」ノ影響

家兎ノ耳靜脈内ニ豫メ3物質ノ0.02gヲ夫々注入シテ小腸ヲ興奮セシムル程度ヲ觀察シタル後、其ノ作用ノ舊ニ復スルヲ待テテ「アトロピン」(0.002—0.005g)ヲ耳靜脈内ニ注射シテ10—15分經過後、再ビ3物質ノ0.02gヲ夫々耳靜脈内ニ注入スルニ、「アトロピン」作用前ニ於ケル如キ小腸興奮作用ハ現レズシテ、著シク減弱セル興奮作用ヲ呈シテ後、「コフエイン」ニ於テハ屢々軽度ノ抑制作用ヲ認め、「テオプロミン」ニ於テハ、時ニ輕

微ナル抑制作用ヲ呈スルコトアリ。「テオフィリン」ニ於テハ毎常稍々強キ抑制作用ヲ呈ス(第3圖參照)。

是ニ據レバ、3物質ノ小腸興奮作用ハ「アトロピン」ヲ與フルコトニヨリ著シク抑制セラレ、軽度ノ興奮ノ後却ツテ抑制作用ヲ呈スルニ至ルモノナリ。此事實ニ據レバ、3物質ノ小腸興奮作用ハ主トシテ副交感神經ノ刺激ニ因ルモノトセザルベカラズ。尙ホ「アトロピン」作用後却ツテ小腸抑制作用ヲ現スハ、副交感神經ノ麻痺ニヨリ3物質ノ

先述ノ交感神経刺激作用ノ偏勝スルニ由ルモノト推察スルコトヲ得。而シテ此交感神経作用ハ「テオフィリン」ニ於テ最も優レ、「コフェイン」之ニ

次ギ、「テオプロミン」ニ於テ最も劣ル。又初期ニ一過性ノ輕度ノ興奮作用ヲ呈スルハ3物質ノ直接ニ平滑筋ヲモ輕度ニ侵襲スル爲ナルベシ。

第 3 圖

Tp.:「テオフィリン」0.02 g

At.:「アトロピン」0.005 g

5. 「ニコチン」ノ影響

余ハ前實驗ニ依リ3物質ノ興奮及ビ抑制作用ハ副交感神経竝ニ交感神経ニ對スル刺激ニ因ルモノナルコトヲ察知シ得タリ。然ラバ3物質ハ小腸ニ分布スル副交感神経竝ニ交感神経ノ何レノ部分ニ作用スルモノナルカ。

茲ニ於テ余ハ「ニコチン」(0.003—0.005 g)ヲ家

兎耳静脈内ニ注射シタル後、10—15分ヲ經テ之等3物質0.02 gヲ夫々與ヘ、「ニコチン」ヲ與ヘタル以前ト比較セリ。然ルニ、「ニコチン」ヲ與フル以前ニ於テハ之等3物質ハ著明ニ小腸ヲ興奮又ハ抑制セシメタルニ拘ラズ「ニコチン」ヲ與ヘタル後ニハ斯カル作用現レズ。唯弱キ小腸興奮作用ヲ認メタルノミ(第4圖參照)。

第 4 圖

Tp.:「テオプロミン」0.02 g N.:「ニコチン」0.005 g C.:「コフェイン」0.02 g

是ニ據レバ、「ニコチン」作用後ニハ之等3物質ノ腸管興奮抑制何レノ作用モ著明ニ抑制セラル。此事實ヨリ考フレバ3物質ノ小腸興奮作用ヲ起ス

ハ副交感神経節。又ハソレヨリ中樞部ニモ作用スルニ由ルモノナラン。又先ニ「アトロピン」作用後ニ於テハ抑制作用ヲ現スコトヲ證明シタレドモ、

「ニコチン」作用後ニ於テハ3物質ハ極メテ僅ニ小腸興奮作用ヲ現スノミニシテ、「アトロピン」作用後ニ於ケル如キ小腸抑制作用ヲ呈セザル事及ビ單獨ニテ抑制作用ヲ呈セル場合ニテモ、豫メ「ニコチン」ヲ與フル事ニ依リ却ツテ弱キ興奮作用ヲ呈スルコトヨリ推察スレバ、3物質ノ小腸抑制作用ハ「ニコチン」ニ因ル交感神経ノ神経節麻痺ニヨリ完全ニ除去セララルコト明カトナリ、從ツテ先ノ内臓神経切除實驗ノ成績ト善ク符合スルヲ觀ル。

6. 兩側内臓神経切除及ビ「アトロピン」ノ影響

余ハ前實驗ニ依リテ3物質ニ因ル小腸興奮作用ハ主トシテ副交感神経ノ刺激ニ基キ小腸抑制作用

ハ主トシテ小腸ヲ支配スル交感神経ノ中樞部ノ興奮ニ起因スルモノナラント推察シ得タリ、茲ニハ其ノ關係ヲ更ニ精細ニ知ラント欲シテ次ノ實驗ヲ試ミタリ。

先ヅ家兎ノ兩側内臓神経ヲ横隔膜直下ニテ切断セル後、3物質ノ0.02gヲ夫々耳靜脈内ニ注入シ、小腸運動ノ變化ヲ檢シ、更ニ同一家兎ニ就キ「アトロピン」(0.003—0.005g)ヲ靜脈内ニ與ヘ約10分ヲ經過シテ再ビ3物質ノ0.02gヲ夫々靜脈内ニ注射シテ小腸運動ノ變化ヲ檢シ、兩者ノ場合ノ實驗成績ヲ比較セルニ、「アトロピン」投與後ニ於テハ興奮作用ノ減弱セルヲ認メタリ(第5圖参照)。然レドモ兩側内臓神経ヲ切除セザル家兎ニ「アトロピン」ヲ作用セシメタル場合ノ如キ抑制作用ハ之ヲ認メタル事ナシ。

第 5 圖

兩側内臓神経切除家兎ニ於ケル實驗

C.:「コフエイン」0.02g

At.:「アトロピン」0.004g

是ニ據レバ、正常動物ニテ「アトロピン」作用後ニ現ル腸管抑制作用ハ主トシテ中樞性交感神経性ノモノナルベク、末梢性作用アリトスルモ僅微ノモノナルベシ。

7. 兩側迷走神経切断ノ影響

余ハ既ニ3物質ノ小腸興奮作用ハ副交感神経ノ神経節ヨリモ中樞部ノ刺激ニ起因スルモノナルヲ察知シ得タリ。サレバ更ニ進ンデ兩側迷走神経ヲ切断セル家兎ニ就キ3物質ガ小腸ニ如何ナル變化

ヲ及ボスヤヲ檢シタリ。

先ヅ家兎ノ耳靜脈内ニ3物質ノ0.02gヲ夫々注入シ、小腸ノ興奮状態ヲ檢シタル後、兩側迷走神經ヲ頸部ニ於テ切斷シ、小腸運動ノ一定スルヲ待チテ、3物質ノ0.02gヲ耳靜脈内ニ注入シ、以テ小腸ノ緊張竝ニ運動ノ變化ヲ檢シ、迷走神經切斷

前後ニ於テ比較セルニ、迷走神經切斷後ニ於テハ3物質ノ小腸興奮作用ハ切斷前ニ比シ減弱セルヲ認メタリ(第6圖參照)。然レドモ「アトロピン」作用後ニ於ケルガ如ク著明ニハ抑制セラレズ。又其ノ場合ニ見ル如キ抑制作用ヲ呈スル事極メテ稀ナリ。

第 6 圖

a, b 間 兩 側 迷 走 神 經 切 斷

(.:「コフエイン」0.02g)

是ニ據リテ3物質ノ小腸興奮作用ハ其ノ大部分ハ副交感神經ノ中樞、一部ハ夫レヨリ末梢部即チ恐ラク神經節細胞ニモ其ノ原因ヲ有スルモノト思惟セラル。而シテ副交感神經中樞作用ハ「コフエイン」及ビ「テオフィリン」ニ於テ著明ニ認メラレタルモ、「テオブロミン」ニテハ極メテ弱キヲ認メタリ。

8. 「グエロナール」及ビ大量ノ「抱水クロラール」ノ影響

余ハ迷走神經切斷竝ニ「アトロピン」前處置ニヨリ3物質ノ小腸興奮作用ハ大部分迷走神經ノ中樞側ニ對スル刺激ニ基クモノナラント察知シ得タリ。曩ニ國正²⁴⁾ハ諸種麻痺毒ノ家兎腸管運動ニ對

スル影響ヲ研究シ、「グエロナール」及ビ大量ノ「抱水クロラール」ハ腸管ニ分布セル神經中樞ヲ麻痺セシムル事ヲ實驗證明セリ。然ラバ3物質ノ小腸興奮作用ハ之等麻痺毒ニヨリ抑壓セラルベキモノニ非ザルカ。

先ヅ家兎ノ耳靜脈内ニ3物質ノ0.02gヲ夫々注入シ小腸運動ノ變化ヲ檢索セル後、「グエロナール」0.2gヲ靜脈内ニ注射シ、30分—1時間經過後再ビ3物質ノ0.02gヲ夫々注入シ小腸運動ヲ檢シ、其ノ實驗成績ヲ「グエロナール」ヲ與フル以前ノ作用ト比較セリ。然ルニ「グエロナール」ヲ與フル以前ニ於テハ強キ小腸興奮作用ヲ現セルニ拘ラズ、「グエロナール」投與後ニ於テハ3物質ノ興奮作用ハ著シク減弱スルヲ知り得タリ(第7圖參照)。又

抑制作用ヲ呈セル如キ場合ニモ「グエロナール」投
與後ニ於テハ抑制作用ヲ呈セザルノミナラズ却ツ
テ興奮作用ニ轉向セラルルヲ觀タリ。

第 7 圖

a, b 間「グエロナール」0.2g 靜脈内注入

Tr.:「テオフィリン」0.02g

b ハ 30 分

c ハ 1 時間經過

「グエロナール」ノ代リニ「抱水クロラル」(1.0g)
ヲ皮下ニ注入セル場合ニモ略ボ同様ナル實驗成績
ヲ得タリ。

是迄ノ實驗成績ニ據レバ、3物質ガ小腸興奮作
用ヲ現スハ主ニ迷走神經中樞部ニ作用スル爲ナル
ベク、又3物質ノ小腸抑制作用ハ主トシテ交感神
經中樞ヲ刺激スルニ由ルモノナルヲ察知シタル
ガ、之等ノ作用ガ「グエロナール」又ハ一定量ノ「抱
水クロラル」ニヨリテ大部分抑制セラルル點ヨ
リ考フル時ハ、腸管運動ヲ司配セル交感並ニ副交
感神經ノ中樞ハ之等腦幹麻痺藥ニテ麻痺セラルル
コト明カナリ。又同時ニ此事實ニヨリ該作用ガ主
トシテ中樞性ナリト云フ推論モ確證セラレタルコ
トナル。以上ノ如キ現象ハ「コフエイン」及ビ
「テオフィリン」ニテ特ニ著明ニ認めラレタリ、又
之等麻痺藥作用後モ尙ホ3物質ニヨリテ現ルル減
弱セル興奮作用ハ迷走神經末梢部及ビ筋自己ニ對
スル刺激作用ニ因ルモノナルベシ。

余ハ既ニ正常家兎ニ於テ3物質ノ小腸興奮作
用ハ家兎ノ個性ニ依リ其ノ強サヲ異ニシ、屢々抑制

作用ノ出現スルヲ觀タリ。其ノ理由ハ3物質ガ副
交感神經中樞並ニ末梢及ビ交感神經中樞(並ニ末
梢)ニ作用シテ小腸興奮並ニ抑制ノ兩作用ヲ及ボ
スモノナルガ故ニ、之等自宰神經系ノ緊張狀態ガ
個性ニ依リ異リ3物質ニ對スル感受性ヲ異ニスル
ニ在ルナラント思惟セラル。

總括及ビ考按

以上ノ實驗ヲ通覽スルニ、

1) 「ブリン」誘導體ナル「コフエイン」、「テ
オブロミン」及ビ「テオフィリン」ハ生體家兎
腸管ニ對シ小量及ビ中等量ニテ興奮作用ヲ呈
シ、大量ニテハ多クハ抑制作用又ハ一過性興
奮後抑制作用ヲ呈ス。此抑制作用ハ「ピロカ
ルビン」ニヨリヨク拮抗セラルルニヨリ筋麻
痺又ハ副交感神經麻痺ニ非ザルモノノ如シ。
又屢々小量及ビ中等量ニテモ抑制作用ヲ呈ス
ルコトアリ。3物質ノ腸管興奮作用強度ヲ比
較スルニ、最小有效量ニテハ「テオブロミン」

最も強く、「コフエイン」稍々弱し、「テオフィリン」最も弱し。而シテ「テオブロミン」:「コフエイン」:「テオフィリン」ノ效力ノ比ハ約1:1— $\frac{1}{2}$: $\frac{1}{2}$ ナリ。作用持続時間ニ於テハ「コフエイン」及ビ「テオブロミン」ハ長ク、「テオフィリン」ハ短シ。「コフエイン」:「テオブロミン」:「テオフィリン」ノ持続時間ノ比ハ約1:1: $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ ナリ。次ニ3物質ノ小量及ビ中等量ニテ抑制作用ヲ呈スル頻度及ビ大量ノ抑制作用ノ強度ハ「テオフィリン」最も優レ、「コフエイン」之ニ次ギ「テオブロミン」最も劣ル。

今3物質ノ生體家兎腸管ニ於ケル作用強度ヲ比較シテ表示スレバ次表ノ如シ。

體重 1 kg 兎 對スル量	「コフエ イン」	「テオブロ ミン」	「テオフィ リン」
0.0005	(+)	+	
0.001—0.002	+(—)	++	+(—)
0.005	++(—)	++	+(—)
0.01—0.02	+++ (=)	+++	++ (=)
0.05	+++ (=)	+++	+++ (=)
0.1	+++ =	+++	+++
0.2—0.3	≡	≡	≡

+ 興奮作用, — 抑制作用, () ハ稀ニ,

(ハ屢々, ・ハ相半バシテ發現スルモノ

2) 3物質ノ小腸興奮作用ハ豫メ「ヨヒンビン」ヲ與ヘテ交感神経末梢ヲ麻痺セシムル事及ビ兩側内臓神経ヲ切除スル事ニヨリ抑壓セラレズ。又兩側内臓神経ヲ切除スル事ニ依リ該興奮作用ハ増強セラレ、抑制作用ハ興奮作用ニ轉向ス。之等ノ事實ニ據レバ、3物質ニ因ル小腸興奮作用ハ交感神経ニ關係ナキモ、夫等ノ抑制作用ハ中樞性交感神経ノ興奮ニ因ルモノナルヲ察知セシム。

3) 3物質ノ小腸興奮作用ハ豫メ「アトロピン」ヲ與フル事ニ依リ著シク減弱セラレ、輕度ノ興奮後抑制作用ヲ呈ス。而シテ此抑制作用ハ「テオフィリン」最も優レ、「コフエイン」之ニ次ギ、「テオブロミン」最も劣ル。之ニ據レバ該興奮作用ハ主トシテ副交感神経ノ興奮ニ由來スルモノナルベシ。尙ホ「アトロピン」作用後却ツテ小腸抑制作用ヲ現スハ、副交感神経ノ麻痺ニヨリ3物質ノ先述ノ交感神経刺激作用ノ偏勝スルニ由ルモノナルベク、又初期ニ一過性ノ輕度ノ興奮ヲ呈スルハ3物質ノ直接ニ平滑筋ヲモ侵襲スル爲ナルベシ。

4) 3物質ノ小腸興奮又ハ抑制作用ハ豫メ「ニコチン」ヲ與フル事ニ依リ抑壓セラレ、唯弱キ興奮作用ヲ呈スルノミ。即チ兩作用トモ中間神経節ノ麻痺ニヨリ除去セラル。

5) 兩側内臓神経切除家兎ニ「アトロピン」ヲ作用セシメタル後ニハ、3物質ハ正常家兎ニ「アトロピン」ヲ與ヘタル場合ノ如キ抑制作用ヲ呈セズシテ減弱セル興奮作用ノミヲ認ム。從ツテ該抑制作用ガ中樞性交感神経刺激ニ基クコト益々明カトナレリ。

6) 3物質ノ小腸興奮作用ハ豫メ兩側迷走神経切断ニ依リ著シク減弱セラル。「コフエイン」及ビ「テオフィリン」ニ於テハ特ニ著明ニ認メラル。然レドモ「アトロピン」作用後ニ比スレバ減弱ノ度少シ。之ニ據リ之等3物質ニヨル副交感神経興奮ハ主トシテ中樞性ナルモ又一部ハ末梢性ナルヲ知ル。

7) 大量ノ「抱水クロラル」又ハ「ヴェロナール」ヲ以テ家兎ヲ前處置スル時ハ、3物質ノ小腸興奮作用ハ減弱セラレ、抑制作用ハ興

奮作用ニ轉向セラル。該現象ハ特ニ「コフエイン」及ビ「テオフィリン」ニ於テ著明ニ認めラル。之ニ據レバ、3物質ニヨリ刺激興奮セシメラルル諸中樞ハ之等腦幹麻痺藥ニヨリ麻痺セラルルヲ知ル。

以上ノ實驗成績ニヨリ、3物質ニヨル小腸興奮作用ハ主トシテ迷走神經中樞及ビ一部ハ末梢ノ刺激ニ基キ、且之ニ筋刺激作用ノ加ハルモノナルベシ。又3物質ノ抑制作用ハ中樞性交感神經作用ニ歸スベキモノナリトノ根據ヲ得タリ。

中樞刺激作用ノ度ハ「コフエイン」及ビ「テオフィリン」ニ於テ著明ニ認めラレ、其ノ内中樞性副交感神經刺激作用ハ「コフエイン」最も優レ、中樞性交感神經刺激作用ハ「テオフィリン」最も強シ。「テオブロミン」ハ前2者ニ比シ中樞作用劣ルモ、筋興奮作用ハ最も著明ナリ。末梢作用及ビ筋作用ハ中樞作用ノ影響ニ依リ比較困難ナルモ、第2報摘出諸臓器ニ於ケル實驗ニテ比較スルヲ得ベシ。

結 論

1) 「アリン」誘導體ナル「コフエイン」、「テオブロミン」及ビ「テオフィリン」ハ生體家兎小腸ニ對シ、小量及ビ中等量ニテハ興奮作用ヲ呈シ、大量ニテハ興奮後抑制作用又ハ單ニ抑制作用ヲ呈ス。又小量及ビ中等量ニテモ屢々抑制作用ヲ呈スルコトアリ。此興奮作用ハ「テオブロミン」最も強ク、「コフエイン」之ニ次ギ、「テオフィリン」最も弱シ。抑制作用ハ之ニ反シ「テオフィリン」最も優レ、「コフエイン」之ニ次ギ、「テオブロミン」最も劣ル。

2) スカル3物質ノ作用ハ主トシテ中樞性作用トシテ現レ、主トシテ興奮作用ノ形ヲ取ル副交感神經刺激作用及ビ抑制作用ノ性質ヲ帶ブル交感神經刺激作用トヲ呈ス。尙ホスカル中樞作用ノ他末梢的ニモ副交感神經及ビ筋自身ニ興奮的作用アルヲ認ムルコトヲ得。而シテ3物質ニヨリ交感神經系、副交感神經系及ビ筋自己ヲ刺激スル作用強度ヲ異ニスルモノナリ。之等中樞刺激作用ハ「コフエイン」及ビ「テオフィリン」ニ於テ著明ニ認めラレ、其ノ内中樞性副交感神經刺激作用ハ「コフエイン」最も優レ、中樞性交感神經刺激作用ハ「テオフィリン」最も強シ。「テオブロミン」ハ中樞作用前2者ニ比シ劣ルモ、筋興奮作用ハ最も著明ナリ。

引用書目

- 1) *Johansen*, Diss. Dorpat, S. 27, 1869.
- 2) *Wagner*, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Coffeins auf Herz- und Gefässapparat. Diss. Berlin 1885.
- 3) *Bock*, Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., Bd. 43, S. 393, 1900.
- 4) *Swirski*, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 104, S. 260, 1904.
- 5) *Sollman u. Pilcher*, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap., Bd. 3, S. 19, 1911.
- 6) *Meyer*, Arch. f. Anat. u. Physiol., S. 255, 1912.
- 7) *Santesson*, Skand. Arch. f. Physiol., Bd. 12, S. 259, 1901.
- 8) *Higgins u. Means*, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap., Bd. 7, S. 1, 1915.
- 9) *Meyer*, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol., Abt. S. 1, 1915.
- 10) *Binz*, Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., Bd. 9, S. 31, 1878.
- 11) *Pilcher*, Journ. of Pharm. and exper. Therap., Bd. 3, S. 267, 1912.
- 12) *Fröner*, Monatshefte f. prak. Tierheilk., Bd. 3, S. 529, 1892.
- 13)

- Barbour* u. *Winz*, Journ. of Pharm. and exper. Therap., Bd. 5, S. 105, 1913. 14) *Hashimoto*, Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., Bd. 78, S. 394, 1915. 15) 内橋, 岡醫雜, 第45年, 第12號, 2915頁, 昭和8年. 16) *Pollak*, Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., Bd. 61, S. 376, 1909. 17) *Nishi*, Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., Bd. 61, S. 402, 1909. 18) *Trederenburg* u. *Fleischhauer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 1, S. 369, 1913. 19) 藤井, 東北醫雜, 第15卷, 285-323頁, 1930年. 20) 千賀, 東洋醫雜, 第2卷, 第1號, 113頁, 1924年. 21) 成瀬及 池口, 實驗藥雜, 第1卷, 第2, 3號, 145頁. 22) 寺田, 實驗藥雜, 第2卷, 第2號, 63頁, 昭和5年. 23) *Schultze*, Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., Bd. 43, S. 207, 1900. 24) 國正, 岡醫雜, 第47年, 第4號, 899頁, 昭和10年.
-