岡山醫學會雜誌第48年第11號(第562號)

昭和11年11月30日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 48. Nr. 11. November 1936.

136.

615.7:612.12.129:619.9.4

「ハルマリン」ノ家兎血糖及ビ血清 「カルチウム」量ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

醫學士 三宅 慎 治

[昭和11年3月27日受稿]

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

Einfluss des Harmalin auf den Blutzucker- und Blutkalkspiegel des Kaninchens.

Von

Dr. S. Miyake.

Eingegangen am 27. März 1936.

Über die pharmakologischen Untersuchungen des Harmin existieren zahlreiche Veröffentlichungen, aber die Angaben über das Harmalin sind äusserst spärlich. Daher hat Verf. Studien über den Einfluss des Harmalin auf den Blutzucker- und Blutkalkspiegel des Kaninchens angestellt, bei denen sich folgendes

ergab: Harmalin bewirkt in Dosen von 1-20 mg pro Kilo Körpergewicht eine Steigerung des Blutzuckergehaltes und eine Herabsetzung des Blutkalkgehaltes. Diese Wirkungsweise stimmt mit derjenigen des Harmin überein. Hinsichtlich der Wirkungsstärke ist aber Harmalin dem Harmin weit überlegen. Die

Harmalinhyperglykämie wird wohl durch das parasympathikuslähmende Gift Atropin verstärkt, aber die Harmalinhypokalkämie durch dieses wenig beeinflusst. Die beiden Wirkungen dieses Stoffes werden entweder durch Vorbehandlung mit dem sympathikuslähmenden Gifte Yohimbin oder durch beiderseitige Resektion des Splanchnikus deutlich aufgehoben. Verf. möchte daraus schliessen,

dass der Mechanismus beider Wirkungen des Harmalin keinen Unterschied von dem des Harmin aufweist. Die Harmalinhyperglykämie und die Harmalinhypokalkämie sind nämlich die Folge einer Erregung der betreffenden Zentren, und der Impuls erreicht dann auf dem Wege über den Splanchnikus die Nebennieren, demgemäss dort die Ausschüttung des Adrenalin ausgelöst wird. (Autoreferat)

緒 言

「ハルマリン」ハ「ハルミン」ト共ニ南露、西班牙、北亞弗利加、彼斯及ビ西藏等ニ自生セル *Peganum Harmala* ノ種子中ニ含有セララル「アルカロイド」ナリ。

従来「ハルミン」ニ就テノ臨牀的竝ニ實驗的研究ハ極メテ多ク、今夫等ニ關スル 2, 3 ノ文獻ヲ涉獵スルニ、Fischer¹⁾, Marinesco, Kreindler u. Scheim²⁾ ハ腦炎ニ續發セル「バルキンソン」氏症狀ヲ呈スル患者ニ本物質ヲ投與セバ著效ヲ奏スルト述べ、Le Grand u. Lamelin³⁾ ハ斯ル症例ニ於テ基礎代謝ノ低下スルヲ觀タリ。又「ハルミン」ノ家兎血糖ニ及ボス作用ニ就テハ、Kreitmair⁴⁾ ハ血糖ニ影響ナシト謂ヒ、Risi⁵⁾, Decourt, Azerad et Bounard⁶⁾ 及ビ橋⁷⁾ 等ハ何レモ過血糖ヲ惹起スト謂ヘリ。殊ニ橋ハ該過血糖ハ糖中樞ノ興奮ニ基キ、其ノ衝動ガ内臟神經ヲ介シテ副腎ニ傳達セラレ、「アドレナリン」ノ分泌増加ヲ來シ、以テ該作用ヲ發現セシムルモノナラント論ジタリ。又内橋⁸⁾ ハ「ハルミン」ノ家兎血清「カルチウム」量減少作用及ビ血漿 pH 下降作用アルコトヲ檢シ、該兩作用ハ共ニ中樞性交

感神經興奮ニ起因シ、内臟神經ヲ介シテ其ノ作用ヲ發現スルモノナラント謂ヘリ。稻葉⁹⁾ ハ該藥ノ血液凝固作用ヲ檢セリ。

今竊ツテ「ハルミン」ノ誘導體ナル「ハルマリン」、「ハルマン」及ビ「ハルマラン」ノ藥理學的研究竝ニ之等物質ノ作用法及ビ強度ヲ比較對照セル業績ヲ窺フニ、夙ニ A. Neuner u. H. Tappeiner¹⁰⁾ ハ青蛙ニ於テ「ハルマリン」投與ニヨリ四肢隨意運動ノ麻痺、呼吸障礙及ビ心臟機能ノ障礙等ヲ觀、又哺乳動物ニ於テ不安狀態、全身ノ痙攣、後肢ノ麻痺、呼吸障礙等ノ惹起セララルヲ認メタリ。而シテ「ハルマリン」ノ作用本態ハ「ハルミン」ノ夫レト同一ナルモ、其ノ作用強度ニ於テハ後者ヲ凌駕スルモノナリト報告セリ。其ノ後 Flury¹¹⁾ ハ「ハルマリン」及ビ「ハルミン」ノ青蛙竝ニ溫血動物ニ就テ種々ノ實驗ヲ行ヒ、特ニ之等藥物ハ驅蟲作用ヲ有スルコト及ビ犬ニ於テ「ハルマリン」中毒後精神障礙ノ起ルコトヲ指摘セリ。又瀬戸¹²⁾ ハ青蛙、「マウス」、家兎及ビ海獺ニ對スル「ハルマリン」竝ニ「ハルミン」ノ一般作用ヲ檢シ、Neuner u. Tappeiner ノ述べシ如ク、「ハルマリン」ノ作用強度ハ「ハルミ

ン」ノ夫レニ優ルコトヲ報告シ、次イデ氏ハ「ハルマリン」ノ青蛙ノ剔出心臓及ビ後肢血管竝ニ骨骼筋ニ對スル作用ヲ、家兎ノ血壓、呼吸、耳殻血管、剔出腸管竝ニ剔出子宮ニ對スル作用ヲ詳細ニ研究シ、就中「ハルマリン」ハ青蛙ニ對シテハ主トシテ麻痺作用ヲ、溫血動物ニ對シテハ興奮及ビ麻痺作用ヲ呈シ、剔出諸臟器ニ對シテハ一般ニ麻痺作用ヲ呈スルモ、獨リ蚯蚓筋ニ對シテハ其ノ興奮ヲ招來スルモノナリト述ベタリ。門山¹³⁾ハ「ハルマリン」ハ「ハルミン」ヨリ毒性強ク且大脳皮質ノ運動中樞ヲ興奮セシムル作用アルコトヲ報告シ、又氏¹⁴⁾ハ「ハルマン」、「ハルマラン」、「ハルミン」及ビ「ハルマリン」ノ蚯蚓筋ニ對スル作用法竝ニ其ノ強度ヲ比較研究シ、之等物質ノ強度ハ一樣ナラザルモ、之等ハ齊シク初期ノ興奮作用後麻痺作用ヲ呈スルヲ觀タリ。更ニ高瀨、門山及ビ小原¹⁵⁾モ亦之等物質ノ蛙、「マウス」及ビ家兎ニ對スル一般作用ヲ檢シ、且其ノ作用強度ヲ比較セリ。

以上述ベシ如ク「ハルミン」ノ藥理學的研究ハ多岐ニ互リテ研鑽セラレシモ、「ハルマリン」ノ夫レニ就テノ研究ハ比較的尠ク、殊ニ糖代謝竝ニ血清「カルチウム」量ニ及ボス影響ニ就テハ余ノ寡聞ナル未ダ其ノ業績アルヲ識ラズ。依テ余ハ「ハルマリン」ノ家兎血糖竝ニ血清「カルチウム」量ニ及ボス影響ヲ檢索シ、併セテ之ガ作用強度ヲ「ハルミン」ノ夫レト比較對照セリ。以下其ノ成績ヲ報告セントス。

實驗方法竝ニ實驗材料

實驗動物ハ豆腐粕ヲ以テ飼育セル雄性成熟家兎ニシテ體重ノ著シク動搖セザルモノヲ實驗ニ供

シ、且約 20 時間絶食セシメタルモノヲ以テ用ニ供セリ。

血糖量ハ動物ヲ何等拘束スルコトナク耳殻靜脈ヨリ毎回 0.1cc 採血シ、Hagedorn-Jensen 氏法ニ據リテ測定セリ。

血清「カルチウム」量ハ血糖測定ノ場合ト同様ニ耳殻靜脈ヨリ毎回 3cc 採血シ、氷室内ニテ血液ヲ完全ニ凝固セシメタル後血清ヲ分離シ、更ニ 10 分間遠心沈澱シテ得タル血清 1cc ニ就テ de Waard 氏法ノ一變法タル井上氏法ニヨリ測定セリ。

血糖及ビ血清「カルチウム」量ノ定量ニ際シ、同一家兎ニ就キ 1 回以上ノ實驗ヲ行フ場合ニハ前回ノ實驗後約 10 日ヲ經テ之ヲ施行セリ。

使用セル「ハルマリン」ハ武田製品ナリ。本物質ハ水ニ不溶解性ナルニヨリ、先ヅ稀醋酸ヲ以テ溶解シ、次イデ其ノ溶液ヲ苛性曹達ヲ以テ中和シ、然ル後之ヲ側腹部皮下ニ注射セリ。尙ホ藥用量ハ體重 1 kg ニ對スル mg 量ヲ以テ定ム。

實驗成績

第 I 章 家兎血糖量ニ及ボス影響

I. 「ハルマリン」ノ正常血糖ニ及ボス影響

「ハルマリン」ノ種々ノ量ヲ家兎ノ側腹部皮下ニ注射シ、其ノ血糖量ニ及ボス影響ヲ觀察シ、第 1 表ニ示ス如キ成績ヲ得タリ。

表ニ示ス如ク「ハルマリン」ハ 1 mg 以下ニテハ血糖ニ對シ殆ド認ムベキ影響ヲ及ボサズ。本物質ハ 1—3 mg ニテハ輕度ノ血糖増加ヲ招來シ、即チ該作用ハ注射後 30 分ニシテ發現シ、注射後 2 時間ニシテ最高ニ達シ、其ノ最大増加率ハ 8—20% ニ及ビ、其ノ後血糖量ハ漸次減少シ、5 時間後ニ至レバ殆ド舊値ニ復セリ。5—20 mg ニテハ血糖量ノ増加著明ニシテ、注射後 2 時間ニシテ最高ニ達

第 1 表 「ハルマリン」ノ正常家兎血糖ニ及ボス影響

例	家兎體重 (g)	注 射 量 (對 kg mg)	血 糖 量 (mg)							最大 増加率 (%)
			注射前	注射後 30 分	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時	
1	2230	0.5	0.113	0.113	0.111	0.113	0.110	0.111	0.109	
2	2400	0.5	0.105	0.106	0.109	0.106	0.108	0.109	0.104	
3	2100	1.0	0.115	0.116	0.120	0.124	0.123	0.118	0.116	+ 8
4	1900	1.0	0.114	0.120	0.121	0.127	0.125	0.119	0.113	+11
5	2110	2.0	0.113	0.114	0.121	0.129	0.129	0.123	0.117	+14
6	2240	2.0	0.108	0.113	0.119	0.125	0.123	0.115	0.112	+16
7	2010	3.0	0.109	0.112	0.120	0.128	0.123	0.113	0.102	+17
8	2000	3.0	0.111	0.120	0.129	0.133	0.131	0.121	0.114	+20
9	1990	5.0	0.109	0.118	0.127	0.132	0.131	0.125	0.109	+21
10	2330	5.0	0.110	0.123	0.134	0.140	0.135	0.124	0.113	+27
11	2190	5.0	0.108	0.112	0.124	0.139	0.132	0.119	0.115	+28
12	1900	10.0	0.119	0.134	0.142	0.161	0.148	0.128	0.121	+35
13	2150	10.0	0.104	0.123	0.136	0.149	0.150	0.133	0.109	+40
14	2200	10.0	0.109	0.125	0.137	0.156	0.151	0.138	0.117	+43
15	2030	20.0	0.106	0.135	0.142	0.155	0.153	0.142	0.113	+46
16	1980	20.0	0.120	0.142	0.151	0.171	0.166	0.142	0.133	+42

シ、其ノ最大増加率ハ 21—46%ニ及ビ、而シテ時間ノ經過ト共ニ漸次血糖量ハ減少シ、注射後 5 時間ニシテ殆ド舊値ニ復スルモ、2—3ノ實驗例ニ於テハ全クハ恢復セザルモノモアリ、更ニ本物質 30—50 mgヲ注射セバ同様ニ血糖ハ増量スルモ、動物ハ早期ニ斃死シ、長時間ノ經過ヲ觀察スルコト不可能ナリ。

由是觀之、「ハルマリン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄血糖量増加ヲ來シ、其ノ増加及ビ持續ハ注射セル「ハルマリン」ノ量ニ略ボ比例スルモノナリ。

次ニ余ハ本物質ノ血糖上昇作用ノ強度ヲ「ハルミン」ノ夫レト比較セリ。

「ハルミン」ノ正常家兎血糖量ニ及ボス影響ニ就テハ既ニ橘ノ詳細ナル報告アリ、氏ニ據レバ「ハルミン」ハ 2 mg 以下ニテハ血糖量ニ對シ殆ド影響ヲ及ボサザレドモ、5—10 mgニテハ輕度ニ、20—50 mgニテハ著明ニ血糖増加ヲ招來スト謂フ。余モ「ハルミン」ノ各量ヲ注射シ、以テ血糖ノ移動

ヲ檢シタルニ、橘ノ成績ニ全ク一致シタリ（表省略）。

今之等ノ成績ヨリ觀レバ、「ハルミン」ハ 2 mg 以下ニテハ家兎血糖ニ對シ殆ド影響ヲ及ボサザルモ、「ハルマリン」ハ 1 mgニテ既ニ輕度ノ血糖増加ヲ招來シ、且各量ニ於テ「ハルマリン」ハ「ハルミン」ヨリ其ノ作用強シ。即チ「ハルマリン」ノ血糖上昇作用ハ「ハルミン」ノ夫レニ比シ質的ニハ同様ナルモ量的ニハ優ル。是レ A. Neuner u. H. Tappeiner, 瀬戸, 高瀬, 門山, 小原等ガ青蛙, 「マウス」, 家兎, 海猿ノ種々ノ實驗ニ於テ「ハルマリン」ノ作用強度ハ「ハルミン」ノ夫レヨリ大ナリトノ成績ニヨク一致スルモノナリ。

II. 「ハルマリン」過血糖ニ及ボス

「ヨヒムビン」ノ影響

抑「ヨヒムビン」ガ血壓及ビ抽出諸臟器ニ於テ交感神經末端ヲ麻痺セシメ、以テ「アドレナリン」ニ

對シ拮抗作用ヲ有スルコトハ既ニ山内¹⁶⁾ニヨリテ報告セラレ、其ノ後今橋¹⁷⁾ハ血糖ニ於テモ「アドレナリン」過血糖ハ「ヨヒムビン」ニヨリテ抑制セラルル事ヲ述べ、コノ抑制作用ハ「ヨヒムビン」ノ「アドレナリン」ノ侵襲點タル交感神經末端ヲ麻痺セシムルニ由ルモノナラント報告セリ。

余ハ前項ニ於テ「ハルマリン」ノ過血糖ヲ惹起スル事ヲ述ベシガ、更ニ其ノ血糖増加作用ノ機轉ヲモ闡明ナラシメントシ、先ヅ「ハルマリン」ニ由ル過血糖ニ及ボス「ヨヒムビン」ノ影響ヲ窺ヘリ。

1. 「ヨヒムビン」ノ正常血糖ニ及ボス影響
今橋ニ據レバ、「ヨヒムビン」2mg 以下ニテハ

正常血糖ニ對シ殆ド認めベキ影響ナシト。極ハ之ヲ追試シ同様ノ成績ヲ得タリ。余モ亦「ヨヒムビン」0.5—2mgヲ家兎ノ皮下ニ注射セシニ、氏等ト同様ニ、本物質ハ正常血糖ニ對シ殆ド影響ヲ及ボサザルヲ確實ニセリ(表省略)。

2. 「ハルマリン」過血糖ニ及ボス「ヨヒムビン」ノ影響

先ヅ1列ノ家兎ニ「ハルマリン」5—20mgヲ注射シ、其ノ血糖ノ經過ヲ觀察シタル後、一定時日ヲ經テ、「ヨヒムビン」1—2mg注射後30分ヲ經テ、「ハルマリン」5—20mgヲ用ヒテ血糖ノ經過ヲ觀察シ、第2表ニ示ス如キ成績ヲ得タリ。

第2表 「ハルマリン」過血糖ニ及ボス「ヨヒムビン」ノ影響

例	家兎體重 (g)	注射量 (對 kg mg)	血 糖 量 (mg)							最大 增加率 (%)
			注射前	注射後 ½ 時	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時	
1	2230	H. 5	0.117	0.129	0.139	0.146	0.142	0.130	0.119	+25
	2210	Y.1 後 H. 5	0.114	0.117	0.119	0.117	0.112	0.112	0.113	
2	2000	H. 5	0.103	0.120	0.130	0.133	0.133	0.121	0.106	+29
	2020	Y.2 後 H. 5	0.105	0.105	0.108	0.105	0.110	0.112	0.107	
3	2390	H. 10	0.111	0.131	0.143	0.150	0.151	0.132	0.109	+36
	2380	Y.1 後 H. 10	0.111	0.108	0.107	0.113	0.110	0.111	0.108	
4	1990	H. 10	0.110	0.121	0.139	0.154	0.149	0.131	0.119	+40
	1990	Y.2 後 H. 10	0.107	0.105	0.106	0.109	0.106	0.111	0.107	
5	2090	H. 20	0.105	0.122	0.139	0.145	0.140	0.125	0.105	+38
	2060	Y.1 後 H. 20	0.101	0.105	0.110	0.109	0.108	0.102	0.106	
6	2190	H. 20	0.100	0.120	0.134	0.145	0.141	0.122	0.109	+45
	2180	Y.2 後 H. 20	0.101	0.104	0.100	0.105	0.100	0.102	0.103	

注意：H. ハ「ハルマリン」ノ略、Y. ハ「ヨヒムビン」ノ略、後ハ30分後ノコト。

即チ「ヨヒムビン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ於テハ血糖量ノ増加ハ殆ド認めラレズシテ、「ハルマリン」ニ因ル過血糖ハ「ヨヒムビン」ニ依リテ殆ド全ク抑制セラルルヲ觀タリ。

III. 兩側內臟神經切除家兎ニ於ケル「ハルマリン」ノ作用

前項ノ實驗ニ於テ、余ハ「ハルマリン」過血糖ハ交感神經末端麻痺藥タル「ヨヒムビン」ニヨリテ殆

ド全ク抑制セララルヲ識リタリ。茲ニ於テ余ハ更ニ「ハルマリン」ノ該作用ガ末梢性ナリヤ將又中樞性ナルヤヲ窺ハントシ、先ヅ1列ノ家兎ニ於テSchultze¹⁸⁾氏法ニ從ヒ兩側内臟神經ヲ切除シ、術

後一定時日ヲ経過セルモノニ、正常家兎血糖ニ對シ21—46%ノ増加ヲ惹起セシムル「ハルマリン」ノ5—20 mgヲ注射シ、血糖量ノ移動ヲ觀察シタルニ、第3表ニ示ス如キ結果ヲ得タリ。

第3表 兩側内臟神經切除家兎ニ於ケル「ハルマリン」ノ影響

例	家兎體重 (g)	注射量 (對 kg mg)	血 糖 量 (mg)						
			注射前	注射後 1/2 時	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時
1	2200	5.0	0.101	0.100	0.104	0.103	0.104	0.102	0.102
2	2190	5.0	0.107	0.107	0.105	0.109	0.109	0.110	0.106
3	2050	10.0	0.115	0.112	0.114	0.115	0.117	0.116	0.112
4	2320	10.0	0.107	0.109	0.111	0.111	0.109	0.111	0.108
5	2210	20.0	0.120	0.122	0.118	0.117	0.119	0.115	0.118
6	1980	20.0	0.105	0.103	0.102	0.103	0.105	0.107	0.108

即チ豫メ兩側内臟神經ヲ切除セル家兎ニ於テハ、「ハルマリン」ニ由ル過血糖ハ殆ド全ク發現セズ。

以上ノ成績ヨリ、「ハルマリン」ハ「ハルミン」ト同様ニ家兎ニ於テ過血糖ヲ惹起シ、且該作用ハ交感神經末端麻痺藥タル「ヨヒムビン」ニヨリテ殆ド抑制セラレ、且又兩側内臟神經切除後ニ於テハ此過血糖ハ證明シ得ザル等ノ事實ヨリ觀レバ、「ハルマリン」ノ血糖増加作用ハ恐ラク糖中樞ノ興奮ニ基キ、其ノ衝動ガ内臟神經ヲ介シテ副腎、肝臟、其ノ他腹部諸臟器ニ達シ、以テ糖原ノ糖化機轉ヲ促進シ、血糖増加ヲ惹起セシムルモノナラン。

IV. 「ハルマリン」過血糖ニ及ボス「アトロピン」ノ影響

1. 「アトロピン」ノ正常血糖ニ及ボス影響
「アトロピン」ハ少量ニ於テハ正常血糖ニ對シ殆

ド影響ヲ及ボサザル事ハ多數諸家、Mc Guigan¹⁹⁾、前坊²⁰⁾、齋藤²¹⁾、木下²²⁾、瀨尾²³⁾、櫻井²⁴⁾、今橋²⁵⁾、橘等ノ既ニ報告セル所ニシテ、其ノ大量投與ニ際シテハ血糖増加ヲ來スコトハPitini²⁶⁾、Mc Guigan、前坊、齋藤、木下、瀨尾等ノ實驗成績ニヨリ明カナリ。

余モ亦硫酸「アトロピン」0.1—1 mgヲ用ヒテ之ヲ追試セシニ、前記諸家ノ成績ニ一致セリ。

2. 「ハルマリン」過血糖ニ及ボス「アトロピン」ノ影響

次ニ「ハルマリン」ニヨル過血糖ト「アトロピン」トハ糖代謝ニ於テ如何ナル關係ニアルヤヲ觀ル爲、余ハ先ヅ1列ノ家兎ニ於テ、「ハルマリン」10—20 mg注射ニヨル血糖ノ経過ヲ觀察シ、其ノ後一定時日ヲ經テ、「アトロピン」1 mgヲ「ハルマリン」投與ノ前及ビ後15分ニ注射セルニ、第4表ニ示ス如キ成績ヲ得タリ。

第 4 表 「ハルマリン」過血糖ニ及ボス「アトロピン」ノ影響

例	家兎體重 (g)	注 射 量 (對 kg mg)	血 糖 量 (mg)							最大 増加率 (%)
			注 射 前	注 射 後 ½ 時	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時	
1	2120	H. 10	0.104	0.121	0.136	0.140	0.136	0.123	0.108	+34
	2110	At. 1 後 H. 10	0.110	0.130	0.141	0.150	0.138	0.121	0.116	+36
	2100	H. 10 後 At. 1	0.107	0.129	0.148	0.155	0.138	0.123	0.114	+45
2	2030	H. 10	0.098	0.115	0.127	0.133	0.125	0.119	0.101	+36
	2010	At. 1 後 H. 10	0.095	0.122	0.129	0.133	0.127	0.113	0.100	+40
	2000	H. 10 後 At. 1	0.100	0.122	0.142	0.148	0.131	0.119	0.106	+48
3	2340	H. 20	0.099	0.115	0.130	0.139	0.127	0.111	0.103	+40
	2320	At. 1 後 H. 20	0.098	0.121	0.134	0.143	0.130	0.113	0.109	+45
	2310	H. 20 後 At. 1	0.101	0.132	0.148	0.151	0.132	0.118	0.108	+49
4	2310	H. 20	0.113	0.129	0.146	0.157	0.152	0.131	0.120	+39
	2290	At. 1 後 H. 20	0.108	0.129	0.149	0.152	0.139	0.123	0.116	+41
	2290	H. 20 後 At. 1	0.110	0.139	0.152	0.163	0.148	0.126	0.113	+49

注意： H. ハ「ハルマリン」ノ略， At. ハ「アトロピン」ノ略， 後ハ 15 分後。

之ヲ血糖増加ノ最大量ニ就テ觀ルニ，「ハルマリン」單獨ノ場合ニ比シ「アトロピン」ニテ前處置セル場合ハ 2—5% 大ニシテ，「ハルマリン」後「アトロピン」ヲ用ヒタル場合ハ 9—12% 大ナルヲ觀タリ。

即チ「アトロピン」ハ「ハルマリン」ニ因ル過血糖ヲ輕度ニ増強セシメ，殊ニ「ハルマリン」後ニ「アトロピン」ヲ用ヒタル場合ニハ其ノ増加率大ナリ。

第 II 章 家兎血清「カルチウム」量ニ及ボス影響

I. 「ハルマリン」ノ正常家兎血清

「カルチウム」量ニ及ボス影響

「ハルマリン」ノ種々ノ量ヲ家兎ノ側腹皮下ニ注射シ，其ノ血清「カルチウム」量ニ及ボス影響ヲ觀察セシニ，第 5 表ニ示ス如キ成績ヲ得タリ。

第 5 表 「ハルマリン」ノ正常家兎血清「カルチウム」量ニ及ボス影響

例	家兎體重 (g)	注 射 量 (對 kg mg)	血 清 中「カ ル チ ウ ム」含 有 量 (mg %)						最 大 減少率 (%)
			注 射 前	注 射 後 30 分	1 時	2 時	3 時	5 時	
1	2030	1.0	15.5	15.6	15.0	14.9	15.1	15.5	-4
2	1900	1.0	14.5	14.4	13.7	14.0	14.3	14.3	-5
3	2130	2.0	14.7	14.3	13.8	13.6	13.9	14.6	-7
4	2370	2.0	14.2	14.0	13.5	13.1	12.8	14.0	-10
5	2010	3.0	15.2	14.8	14.3	13.9	13.9	15.1	-9
6	2050	3.0	15.0	14.9	13.5	13.2	13.6	14.6	-12
7	2190	5.0	13.5	13.0	12.7	11.6	11.9	13.4	-14
8	2010	5.0	15.3	14.6	13.4	12.7	13.7	14.8	-17
9	1990	10.0	15.7	14.9	14.6	14.0	13.0	14.9	-17
10	2230	10.0	16.5	15.1	13.9	13.2	13.1	15.8	-20
11	1950	15.0	13.9	13.3	12.3	11.8	12.0	13.4	-15
12	2000	15.0	13.4	13.0	12.3	11.1	10.8	12.9	-19
13	1990	20.0	14.1	13.6	13.0	11.6	11.4	13.2	-19
14	2050	20.0	15.0	14.3	14.0	13.1	12.0	14.7	-20

「ハルマリン」ハ1mg以下ニテハ血清「カルチウム」量ニ對シ殆ド影響ヲ及ボサズ。1mgヲ注射セル場合ハ僅ニ之ヲ減少セシムル傾向アルニ過ギザルモ、2—3mgニテハ其ノ作用ハ可成リ著明ニシテ、7—12%ノ血清「カルチウム」量ノ減少ヲ惹起シ、該作用ハ注射後1時間ニシテ可成リ減弱シ、注射後2時間ニシテ「カルチウム」量ノ減量度ハ最高ニ達シ、其ノ後漸次恢復シ、5時間後ニ至レバ殆ド舊値ニ復スルヲ觀タリ。本物質5—20mgニテハ「カルチウム」量減少作用ハ更ニ著明ニシテ、其ノ減少率ハ最高14—20%ニ達シ、且該作用ノ持續時間モ大ナリ。更ニ本物質ノ大量30—50mgヲ投與セバ、同様ニ血清「カルチウム」ハ減量スルモ、動物ハ早期ニ斃死シ、長時間ノ經過ヲ觀察スルコト不可能ナリ。

以上ノ成績ニ據レバ、「ハルマリン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄毎常血清「カルチウム」量ノ減少ヲ惹起セシメ、其ノ減少及ビ持續ハ注射セル「ハルマリン」ノ量ニ略ボ比例スルモノナリ。

余ハ第I章ニ於テ、一般作用ニ於ケル場合ト同様ニ血糖作用ニ於テモ、其ノ強度ノ「ハルマリン」ノ「ハルミン」ニ優レルコトヲ述ベシガ、余ハ更ニ本物質ノ血清「カルチウム」量ニ及ボス作用強度ヲ發ニ内橋ノ實驗セシ「ハルミン」ノ血清「カルチウム」量ニ及ボス作用強度ト比較セリ。

内橋ノ實驗成績ニ據レバ、「ハルミン」ハ家兎體重1kgニ對シ3mgニテハ未ダ其ノ作用著明ナラズ。而シテ5—10mgニテハ輕度ニ、20—40mgニテハ著明ニ血清「カルチウム」量ノ減少ヲ招來スト謂フ。余モ「ハルミン」ノ各量ヲ注射シ、以テ血清「カルチウム」量ノ移動ヲ檢シタルニ、内橋ノ成績ニ一致シタリ。

今之等ノ成績ヨリ觀レバ、「ハルミン」ハ3mg以下ニテハ家兎血清「カルチウム」量ニ對シ殆ド影響ヲ及ボサザルモ、「ハルマリン」ハ1mgニテ既

ニ輕度ノ血清「カルチウム」量ノ減少ヲ招來シ、且各量ニ於テ「ハルマリン」ハ「ハルミン」ヨリ其ノ作用強シ。即チ「ハルマリン」ハ一般作用並ニ血糖作用ニ於ケル場合ト同様血清「カルチウム」量ニ及ボス影響ニ就テモ、其ノ作用強度ノ「ハルミン」ニ遙ニ優レタルヲ識ル。

II. 「ハルマリン」ニヨル血清「カルチウム」量減少作用ニ及ボス「ヨヒムビン」ノ影響

前記ノ實驗成績ニ據リテ、「ハルマリン」ハ家兎血清「カルチウム」量ヲ減少セシムルヲ識リタリ。

茲ニ於テ、余ハ更ニ該作用ハ如何ニシテ發現スルヤ、其ノ作用機轉ヲ闡明ナラシメントシ、先ヅ末梢性交感神經麻痺藥タル「ヨヒムビン」ノ「ハルマリン」ニ因ル血清「カルチウム」量減少作用ニ及ボス影響ヲ窺ヘリ。

1. 「ヨヒムビン」ノ正常家兎血清「カルチウム」量ニ及ボス影響

「ヨヒムビン」ノ正常家兎血清「カルチウム」量ニ及ボス影響ニ就テハ Cheymol u. Quinquard²⁷⁾、赤松²⁸⁾、内橋²⁹⁾ノ報告セシ所ニシテ、Cheymol u. Quinquardハ「ヨヒムビン」ハ血清「カルチウム」量ニ對シ影響無シト謂ヒ、赤松ハ少量ハ血清「カルチウム」量ヲ増加セシメ中等量以上ハ之ヲ減少セシムト發表シ、内橋ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄之ヲ減少セシムト報告セリ。

斯クノ如ク「ヨヒムビン」ノ血清「カルチウム」量ニ及ボス影響ニ就テハ諸家ノ成績一致セズ。依テ余ハ「ヨヒムビン」ノ少量ニ就テ之ヲ詳細ニ實驗セシニ、内橋ノ成績ト齊シク本物質ハ血清「カルチウム」量ヲ僅ニ減少セシムル事ヲ認メタリ（第6表參照）。

第 6 表 「ヨヒムビン」ノ正常家兎血清「カルチウム」量ニ及ボス影響

例	家兎體重 (g)	注 射 量 (對 kg mg)	血 清 中「カルチウム」含有量 (mg%)					最 大 減 少 率 (%)
			注 射 前 注 射 後	30 分	1 時	3 時	5 時	
1	2400	0.5	13.9	13.9	14.0	13.8	14.0	
2	2090	0.5	15.2	15.0	15.0	15.3	15.2	
3	2130	1.0	15.0	15.1	14.6	14.4	14.9	— 4
4	2040	1.0	14.5	14.3	14.2	14.2	14.5	— 2
5	2320	2.0	16.1	16.0	15.7	15.1	16.0	— 6
6	1950	2.0	14.8	14.5	14.1	14.0	14.6	— 5

2. 「ハルマリン」ニヨル血清「カルチウム」量減少作用ニ及ボス「ヨヒムビン」ノ影響
 先ヅ 1 列ノ家兎ニ「ハルマリン」5—20 mgヲ注射シテ、其ノ血清「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ觀察セル後、一定時日ヲ經テ、「ヨヒムビン」ノ交感神經末端ヲ麻痺セシムル量 1—2 mgヲ注射シ、次デ 30 分後ニ「ハルマリン」ノ前記量ヲ注射シ、血清「カルチウム」量ノ變化ヲ測定シ、第 7 表ニ示ス如キ成績ヲ得タリ。

第 7 表 「ハルマリン」ニヨル血清「カルチウム」量減少作用ニ及ボス「ヨヒムビン」ノ影響

例	家兎體重 (g)	注 射 量 (對 kg mg)	血 清 中「カルチウム」含有量 (mg%)					最 大 減 少 率 (%)
			注 射 前 注 射 後	½ 時	1 時	3 時	5 時	
1	1980	H. 5	14.3	14.0	13.5	12.3	14.1	—14
	1970	Y. 1 後 H. 5	14.0	13.9	13.9	13.5	13.9	— 4
2	2310	H. 5	15.7	15.5	14.6	13.7	15.2	—13
	2300	Y. 2 後 H. 5	15.4	15.3	15.4	14.9	15.3	— 3
3	2090	H. 10	13.9	13.3	12.7	11.0	13.3	—21
	2070	Y. 1 後 H. 10	13.9	13.7	13.2	13.0	13.7	— 6
4	2120	H. 10	15.2	15.1	14.3	13.1	14.9	—14
	2120	Y. 2 後 H. 10	15.0	14.8	14.7	14.2	14.9	— 5
5	2010	H. 20	16.1	15.7	14.2	13.0	15.5	—19
	2000	Y. 1 後 H. 20	15.9	15.7	15.7	15.2	15.8	— 4
6	2330	H. 20	14.1	14.0	13.3	11.5	13.4	—18
	2330	Y. 2 後 H. 20	14.2	14.2	14.0	13.7	14.0	— 4

注意： H. ハ「ハルマリン」ノ略、 Y. ハ「ヨヒムビン」ノ略、 後ハ 30 分後。

即チ表示ノ如ク「ハルマリン」ニヨル血清「カルチウム」量減少作用ハ「ヨヒムビン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ於テハ殆ド發現セザルヲ識リタリ。

III. 兩側内臓神経切除家兎ニ於ケル 「ハルマリン」ノ血清「カルチウ ム」量ニ及ボス作用

前項ノ成績ニ據リ、余ハ先ヅ「ハルマリン」ノ家
兎血清「カルチウム」量減少作用ハ末梢性交感神経
麻痺薬タル「ヨヒムビン」ニ依リテ抑制セラルル事
ヨリ、余ハ「ハルマリン」ノ血清「カルチウム」量減
少作用ハ恐ラク交感神経性ノモノナラントノ根據
ヲ得タルモ、更ニ「ハルマリン」ノ本作用ノ機轉ヲ

究明スベク、即チ之ガ末梢性ナリヤ否ヤヲ窺知セ
ンガため、兩側内臓神経切除家兎ニ於ケル本物質
ノ血清「カルチウム」量ニ及ボス作用ヲ検索セリ。
而シテ内臓神経切除ハSchultze氏法ニ從ヒ、術後
一定時日ヲ經タル家兎ヲ以テ實驗ヲ行ヘリ。

正常家兎血清「カルチウム」量ニ對シ 14—20%
ノ減少ヲ惹起セシムル「ハルマリン」ノ 5—20 mg
ヲ兩側内臓神経切除家兎ニ注射シ、其ノ血清「カ
ルチウム」量ノ移動ヲ測定シタルニ、第8表ニ示
ス如キ成績ヲ得タリ。

第 8 表 兩側内臓神経切除家兎ニ於ケル「ハルマリン」ノ
血清「カルチウム」量ニ及ボス作用

例	家兎體重 (g)	注 射 量 (對 kg mg)	血 清 中「カ ル チ ウ ム」含 有 量 (mg %)					最 大 減 少 率 (%)
			注 射 前	注 射 後 30 分	1 時	3 時	5 時	
1	1960	5.0	14.3	14.2	14.0	14.3	14.1	
2	2200	5.0	13.9	13.9	13.7	13.6	13.9	
3	2090	10.0	14.8	14.6	14.8	14.2	14.7	
4	2300	10.0	15.2	15.3	15.0	15.1	15.0	
5	2320	20.0	14.3	14.0	14.0	13.9	13.9	
6	2010	20.0	15.8	15.6	15.7	15.5	15.8	

即チ豫メ兩側内臓神経ヲ切除セル家兎ニ於テハ
「ハルマリン」5—20 mg ノ注射ニヨル血清「カ
ルチウム」量減少作用ハ殆ド抑制セラル。

以上ノ成績ニ據リ、「ハルマリン」ハ家兎ニ於テ
血清「カルチウム」量減少作用ヲ示シ、該作用ハ交
感神経末端麻痺薬タル「ヨヒムビン」ニ依リテ殆
ド抑制セラレ、又兩側内臓神経切除家兎ニ於テハ殆
ド發現セザル等ノ事實ヨリシテ、余ハ「ハルマ
リン」ノ血清「カルチウム」量減少作用ハ恐ラク「カ
ルチウム」中樞ノ興奮ニ起因シ、其ノ衝動ガ内臓神
經ヲ介シテ該作用ヲ發現セシムルモノナラント思
考セリ。

IV. 「ハルマリン」ニヨル血清「カ ルチウム」量減少作用ニ及ボス 「アトロピン」ノ影響

次ニ余ハ「ハルマリン」ニヨル血清「カルチウム」
量減少作用ト副交感神経トノ關係如何ヲ識ラント
シ、該神経末端ヲ麻痺スル「アトロピン」ヲ以テ前
處置セル家兎ニ就テ實驗ヲ行ヘリ。

1. 「アトロピン」ノ正常血清「カルチウム」量ニ 及ボス影響

「アトロピン」ノ正常血清「カルチウム」量ニ及
ボス影響ニ就テハ Billigheimer³⁰⁾, Zamorani³¹⁾,
Hetényi u. Gaál³²⁾, 内橋等ノ業績アリ。Billig-
heimer ニ依レバ「アトロピン」ハ血清「カルチウ

ム」量ニ對シ輕度ノ減少作用アリト謂ヒ、之ニ反
シ Zamorani ハ増加作用アリト稱シ、Hetényi u.
Gaál ハ著明ナル變化ヲ及ボサズト報告シ、又内橋
ハ本物質ノ 5—10mg 投與ニヨリテ僅ニ血清「カル

チウム」量ノ増加セルヲ觀タルモ、其ノ作用ハ一
般ニ著明ナラズト謂ヘリ。斯ノ如ク諸説アルヲ以
テ余モ亦之ヲ追試シタルニ第 9 表ニ示ス如キ成績
ヲ得タリ。

第 9 表 「アトロピン」ノ正常血清「カルチウム」量ニ及ボス影響

例	家兎體重 (g)	注射量 (對 kg mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg %)					最大 増減率 (%)
			注射後 注射前	30 分	1 時	3 時	5 時	
1	2110	1.0	14.0	13.9	14.0	14.1	13.9	
2	2010	1.0	15.5	15.3	15.5	15.3	15.2	
3	2290	3.0	15.2	15.2	15.4	15.5	15.4	+ 2
4	2030	3.0	13.8	14.0	14.1	14.1	14.0	+ 2
5	1980	5.0	15.0	15.3	15.5	15.4	15.2	+ 3
6	2130	5.0	14.8	14.7	14.9	14.4	14.5	- 3

即チ「アトロピン」1—5 mg ニテハ正常血清「カルチウム」量ニ對シ一般ニ著明ナル影響ヲ及ボサザルモノノ如シ。

2. 「ハルマリン」ニヨル血清「カルチウム」量減少作用ニ及ボス「アトロピン」ノ影響

先ツ 1 列ノ家兎ニ「ハルマリン」ノ 10—20mg ヲ注射シテ其ノ血清「カルチウム」量ニ及ボス影響ヲ觀察シ、其ノ後一定時日ヲ經テ「アトロピン」5mg ヲ注射シ後 15 分ニ前記量ノ「ハルマリン」ヲ注射セルニ、第 10 表ニ示ス如キ成績ヲ得タリ。

第 10 表 「ハルマリン」ニ據ル血清「カルチウム」量減少作用ニ及ボス「アトロピン」ノ影響

例	家兎體重 (g)	注射量 (對 kg mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg %)					最大 減少率 (%)
			注射後 注射前	30 分	1 時	2 時	5 時	
1	2220	H. 10	15.7	14.9	13.9	13.3	15.2	-15
	2210	At. 5 後 H. 10	15.4	14.9	13.8	13.1	15.3	-15
2	2020	H. 10	14.9	14.0	12.8	11.9	14.2	-20
	2010	At. 5 後 H. 10	14.8	14.1	13.1	12.2	14.5	-18
3	2280	H. 20	15.2	14.3	13.4	12.3	14.9	-19
	2270	At. 5 後 H. 20	15.3	14.1	12.9	12.0	14.6	-22
4	2310	H. 20	15.0	14.0	12.8	11.8	14.5	-21
	2290	At. 5 後 H. 20	14.8	13.8	13.1	12.0	14.7	-19

注意： H. ハ「ハルマリン」ノ略、At. ハ「アトロピン」ノ略、後ハ 15 分後。

此表ニヨリ明カナル如ク、「ハルマリン」ニヨル血清「カルチウム」量減少状態ハ正常家兎ニ於ケルト同様ノ経過ヲ示シ、從ツテ「ハルマリン」ノ血清「カルチウム」量減少作用ハ「アトロピン」ニヨリテ著明ナル影響ヲ受ケザル事ヲ識リタリ。

總括竝ニ結論

前記ノ實驗成績ヲ總括スルニ、

1. 「ハルマリン」ハ正常家兎ニ於テ少量ヨリ大量ニ至ル迄（對 kg 1—20 mg）血糖ヲ増加セシメ、血清「カルチウム」量ヲ減少セシム。「ハルマリン」ノ之等ノ作用法ハ「ハルミン」ノ夫レト質的ニハ同様ナルモ、量的ニハ後者ニ優ル。

2. 「ハルマリン」過血糖ハ副交感神經末端麻痺藥タル「アトロピン」投與ニヨリ増強スレ共、該藥ノ血清「カルチウム」量減少作用ハ「アトロピン」ニヨリ著明ナル影響ヲ蒙ラズ。

3. 「ハルマリン」ノ該兩作用ハ何レモ交感神經末端麻痺藥タル「ヨヒムビン」ノ前處置竝ニ兩側内臟神經切除ニヨリテ殆ド發現セズ。

以上ノ實驗成績ニ基キ次ノ如ク結論セントス。

「ハルマリン」ノ家兎血糖量増加作用及ビ血清「カルチウム」量減少作用ノ機轉ハ「ハルミン」ノ夫レト同軌ニシテ、之等ハ中樞ノ興奮ニ起因シ内臟神經ヲ介シテ發現スルモノノ如シ。

文 獻

1) *Fischer*, Münch. mediz. Wochenschr., P. 451, 1929. 2) *Marinesco, Kreindler u. Scheim*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 154, S. 301, 1930. 3) *Grand u. Lamelin*,

Compt. rend. de la Soc. de Biol. Paris, Vol. 105, p. 945, 1930. 4) *Kreitmaier*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 147, S. 69, 1930. 5) *Risi*, zitiert nach d. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exper. Pharmacol., Bd. 61, S. 817, 1931. 6) *Decourt, Azérad et Bounard*, Compt. rend. de la Soc. de Biol. Paris, Vol. 104, P. 1209, 1930. 7) 橘, 日本藥物學雜誌, 第19卷, 346頁, 昭和10年. 8) 内橋, 未發表. 9) 稻葉, 未發表. 10) *Neuner u. Tappeiner*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 35, S. 69, 1895. 11) *Flury, Ebenda*, Bd. 64, S. 105, 1910. 12) 瀬戸, 日本藥物學雜誌, 第9卷, 150頁, 昭和4—5年, 第10卷, 15頁, 昭和5年. 13) *Kadoyama*, Tohoku Journ. of exper. Mediz., Vol. 17, P. 1, 1931. 14) *Kadoyama*, Ibid, Vol. 17, P. 28, 1931. 15) *Takase, Kadoyama and Obara*, Ibid, Vol. 17, P. 20, 1931. 16) 山内, 岡醫雜, 第39卷, 1789頁, 昭和2年. 17) 今橋, 岡醫雜, 第40卷, 1136頁及ビ1334頁, 昭和3年. 18) *Schultze*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 43, S. 207, 1900. 19) *Guigan*, Journ. of Pharmacol. and exper. Therap., Vol. 8, P. 407, 1916. 20) 前坊, 京都醫學會雜誌, 第18卷, 479頁, 大正10年. 21) 齊藤, 慶應醫學, 第1卷, 943頁, 大正10年. 22) 木下, 中外醫事新報, 1111—1114號, 大正15年. 23) 瀬尾, 慶應醫學, 第6卷, 1057頁, 大正15年. 24) *Sakurai*, Journ. of Biochem., Vol. 6, P. 211 and 465, 1928. 25) 今橋, 岡醫雜, 第40卷, 2162頁, 昭和3年. 26) *Pitini*, Arch. intern. de Pharmacodyn. et Therap., Vol. 18, P. 311, 1908. 27) *Cheyrol u. Quinquard*, Ibid, Vol. 38, P. 431, 1930. 28) 赤松, 岡醫雜, 第44卷, 3047頁, 昭和7年. 29) 内橋, 岡醫雜, 第45卷, 2915頁, 昭和8年. 30) *Billigheimer*, zitiert nach d. Ber. ü. d. ges. Physiol. u. exper. Pharmacol., Bd. 12, S. 497, 1922. 31) *Zamorani*, Ebenda, Bd. 45, S. 710, 1928. 32) *Hetényi u. Gaál*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Mediz., Bd. 75, S. 516, 1931.