摘出マウス子宮は子宮緊縮剤價值檢定 材料として用ひ得べきか(第五報)

佐 野 十 九 一
河 本 四 郎

T. Sano und S. Kawamoto: Kann man extirpierten Mausuterus bei
der Prüfung der Uteruskontraktionsmitteln benutzen? (V)

1917 年 Stockard 及び Papanicolaou はモルモットの腔胎を検し初めてそれを構成せる一定の細胞成分が一定の時期を隔てて週期的に反覆出現することを發表せしより Allen, Long 及び Evans, Raymond, Sell 等は諸種の啮齒類にこれを追試してそれ等の動物の發情期を明確に知るを得せしめたり。勿論この變化は腔の變化を見るものなれどもこれと同時に又子宮及び卵巢にもこれに對應して一定の組織的變化を伴ふものなることは冬期に於ける子宮及び卵巢の組織學的檢索に於て明かにこれを知り得るものなり。従つて藥物の作用がこれ等の性週期と何等かの關係ありや否やはこれを考慮せざる可からざる事と信ず。

余は從來の報告に於て此點に留意せざりしが今回は此點を顧慮して實驗を行ひたり。

性週期の分類は略々 Long 及び Evans に従ひ Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Diöstrus の四期に分ちてこれを用ひたり。

動物は豫め性週期の正しく出現するものを選び實驗直前腔胎を採り後摘出し直ちに實驗に供したり。

Hydrastin 及び其類似アルカロイド

1. Hydrastin

Hydrastin の子宮作用に關しては Fellner⁽¹⁾ は犬及び家兎に於て子宮收縮作用を認め子宮筋に對し特有に作用するものとなし Serdzeff⁽²⁾ は Schiwopiszeff⁽⁴⁾ は犬及家兎の產褥子宮に於ては Hydrastin 注射に依て收縮の起るを見たれどもこは背膈中の子宮收縮中樞の刺激によるか或は恐らく Hydrastin の血管收縮作用によるものならんと云へり Archangelsky⁽⁴⁾ 又 Kurdinowski⁽⁵⁾ は同じく子宮收縮作用を認め殊に Kurdinowski は妊娠子宮に於てはその感受性強きことを述べたり Kehr⁽⁶⁾ 又子宮收縮作用を認め革島⁽⁷⁾ はモルモット摘出子宮に就て實驗し小量は興奮作用を呈し大量は麻痺作用を呈することを認め殊に妊娠子宮に於ては不妊のものに比し稀薄なる濃度に於て麻痺を招來することを述べたり Bunge⁽⁸⁾ は又妊娠子宮に於て收縮作用を見ずと云へり。加古⁽⁹⁾ は摘出家兎子宮を用ひ上記革島の實驗と

略同じ結果を得たり。其他徳岡 Rutherford, Gerna, 小川⁽¹¹⁾ は家兎摘出子宮に於て小量は促進的に作用することを述べ居れり。高瀬及櫻庭⁽¹²⁾ は臓器摘出後の時間の経過如何により促進的及抑制的に作用する度合が異なることを指摘し摘出後新しきものに於ては小量は促進的に稍大量は抑制的に作用するも古きものに在ては促進作用不著明なりとせり。

實 験

實驗材料としては Merek 製鹽酸ヒドラスチンを用ひたり。水溶液は中性の反應を呈す。

I. 不 妊 子 宮

i) Diöstrus

0.0002 %に於て甚た僅微なるも興奮作用を認め得る場合多し。0.0005 %に至るときは著明なる振幅の増大と運動回数を増加す。0.001 %に至るときは更にその作用著しく且緊張の上昇を來す。0.002-0.003 %に至るときは多くの場合に於ては振幅の増大と緊張の上昇を來せども又稀に軽度の抑制作用を認むる場合あり。0.005 %に至るときは一時緊張の上昇を來し痙攣様收縮を來すも漸次その運動を恢復して舊の如き運動を営むに至る。0.01 %に至るときは多くはその運動最初より抑制さる。0.015-0.02 %に至るときは全然抑制的に作用し運動全く停止し基底線に於て一直線を書くに至る。而して此場合 Pilocarpin 並に鹽化バリウムを作用せしむるに反應なし。

ii) Proöstrus

0.0002 %に於ては反應せざる場合多けれども又時に極めて僅微に反應する場合あり。0.0005 %に於ては軽度の興奮及び時々緊張の上昇を見ることあり。0.005 %に至るときは著明なる興奮作用を呈し時に緊張上昇して痙攣性に止ることあり。0.01 %に至るときは何れも全く最初より抑制的に作用せられ基底線に於て一直線を書きその初期には Pilocarpin に應ずるも暫く時を經過したるものは Pilocarpin にも亦 BaCl₂ にも應ずることなし。

iii) Östrus

0.0002 %に於て明に促進的傾向を現し振幅の増大を見る。0.001 %に至るときはその作用殊に著明なり。0.005 %に至るときは時に抑制的に作用することあり。0.01 %に至るときは多くは抑制的に作用し 0.015 %に至るときは何れも全く抑制的に作用し基底線に於て一直線を書くも Pilocarpin に依りて反應す。0.02 %によりて抑制せられたるものは Pilocarpin 及び BaCl₂ に於て反應せず。

iv) Metöstrus

0.0005 %に於て極めて微弱なる興奮を見 0.002 %に至るも無作用なる場合あり。然れども 0.005 %に至るときは或は興奮的に作用し或は抑制的に作用す。0.015 %

に至るときは抑制的に作用し多くは基底線に於て一直線を書くに至る。此場合に於ける Pilocarpin 及び BaCl_2 の反応又前者に同じ。

II. 妊 娠 子 宮

0.0004 %に於ては殆んど無作用なり。0.0005 %に於ては無作用の場合と軽度に作用する場合とあり。0.001 %に於ては多くの場合に於て抑制的に作用し 0.0015 %に於ては抑制的に作用し基底線に於て一直線を書くことあり。

0.005-0.015 %に於ては全然抑制的に作用し基底線に於て一直線を書く此時に於ける Pilocarpin 及び BaCl_2 反応又前者に同じ。

III. 産 褥 子 宮

0.0004 %に於ては殆んど無作用なり。0.0005 %に至り僅微なる興奮作用を呈するものあり。0.0015 %に於ては抑制作用を呈するものあれども又興奮作用を呈するものあり。0.005 %に於ては多くは初めより抑制作用を呈し其運動を停止す。而して時間を経過せざるものによりては Pilocarpin に應ずるを見る。0.01-0.015 %に於ては弛緩状態に移行し Pilocarpin 及び BaCl_2 に應ずることなし。

今各性周期及び妊娠又産褥期に對する Hydrastin の作用を見るときは何れも小量に於ては興奮的に大量に於ては麻痺的に作用するを見る。而して Diöstrus, Proöstrus, Östrus 及び Metöstrus に就てこれを見るときは何れに於ても大差なく最小反應度は略 0.0002 % 附近にあるものの如く 0.01-0.051 % となすときは麻痺的に作用す。之に反し妊娠及び産褥子宮に於ては興奮的に作用すること少なく相當稀薄なる濃度に於て既に麻痺的に作用せらる。Kehrer は妊娠子宮に弛緩を起さしむるは不妊のものより大量を要すとなせども余等の實驗は之に反し反つて革島⁽⁷⁾ 及加古⁽⁹⁾ の實驗に一致するを見る。而して其感度亦モルモット及家兎に劣ることなし。而してその麻痺せらるるや最初は神経系を犯さるるも直ちに又筋自己もこれに次で犯さるるものの如し。

一言にしてこれを言へば不妊のものにありては小量に於ては興奮的に大量に於ては麻痺的に作用するものと云ふを得べし。以上に依て見るときは摘出マウス子宮は之を Hydrastin 檢定に用ふるを得べし。

2. Hydrastinin

Hydrastinin の子宮作用に就て Kehrer⁽¹²⁾ は摘出猫子宮に於て強直様痙攣を起すと云ひ Rübsamen 及び Kliegermann⁽¹³⁾ は同じく收縮作用を認め Wendling⁽¹⁴⁾ は家兎、猫、モルモット子宮には何れも收縮作用を呈すれども大量に於ては抑制作用を呈すと述べたり。Fellner⁽¹⁾ 亦收縮作用を認め Lundberg⁽¹⁵⁾ 又大量に於ては抑制的に作用するを認めたり。革島⁽⁷⁾ はモルモット摘出子宮に就て實驗し大量を用ふるときは剛直様緊張亢進を起すと述べ加古⁽⁹⁾ は摘出家兎子宮に於て收縮作用を認めその妊娠せるものの感受性弱くと云へり。錦見⁽¹⁶⁾ は摘出マウス子宮に於て

少量は緊張の上昇を極めて大量は強直狀收縮の後漸次緊張の下降するを認めたり。高瀬及櫻庭⁽¹⁾は摘出家毛子宮に於て促進作用を認むるも抑制作用を見ずと。

實 験

實驗材料としては Merck 社製鹽酸ヒドラスチニンを用ひたり。水溶液は中性の反應を呈す。

1. 不 妊 子 宮

i) Diöstrus

0.0002 %に於ては無作用なり。0.0003 %に於ては何れも興奮作用を呈し振幅の増大を見る。0.0004 %に於ては多くは緊張の上昇を來す。これより 0.01 %附近に至るまではその分量に依る變化少なきも 0.03 %となるときは著明なる緊張の上昇を來し收縮運動の振幅を減少し上昇せる緊張狀態を持続するに至る。而して時には剛直狀に移行するものあり。

ii) Proöstrus

0.0002 %に於ては輕度の興奮を見 0.002 %に至るときは緊張の上昇を來し 0.015 %に至るときは殊に著明なり。0.02 %に至るときは著しき緊張の上昇を來し振子運動殆んど消失するに至らんとすることあり。0.05 %に至るときは直ちに緊張の上昇を來すと共に振子運動消失し剛直狀を持続しつつその緊張を持続す。

iii) Östrus

0.0001 %に於ては作用せず。0.0002 %に於ては明に興奮作用を認め得 0.0005 %に至るときは多くは緊張の上昇を來し 0.015 %に至りては緊張上昇著しくその運動は消失せんとし又は全く消失したるまま緊張を持続するに至る。

iv) Metöstrus

0.0002 %に於て輕度の興奮を來し 0.001 %に於ては緊張の上昇を來し 0.005 %に至るときは著しき緊張の上昇と振幅の縮少を來す。0.05 %に至るときは直ちに緊張の上昇を來し多くは持続する直線を描くに至る。

2. 妊 娠 子 宮

0.0005 %に於て輕度の興奮作用を見 0.001 %に至るときは多くは緊張の上昇を見る。0.002-0.005 %に於てもその反應 0.001 %のものと大差なし。0.02 %に至るときは著しき緊張の上昇を來し多くはその狀態を持続す。0.1 %に至るときは緊張上昇後その運動消失し剛直狀を持続するに至る。

以上 Hydrastinin の各性週期及び妊娠子宮に對する作用を見るに 何れの場合に於ても興奮的に作用し比較的大量を與ふるも Hydrastin と異り麻痺的に作用することなし。而して性週期に依る感受を見るに Östrus に於ては他の週期に於けるよりも比較的鋭敏に作用す。又妊娠子宮は明にその感度弱く不始のものの最少作用量 0.0002 %に對し妊娠子宮は 0.0005 %なり。又緊張上昇して振子運動の消失

するに至るの量は不妊のもの 0.051 % に對し妊娠のものは 0.1 % を要す。

一言にして云へば Hydrastinin は妊不妊及び分量の如何に關せず興奮的に作用す而して妊娠子宮は不妊のものに比しその感度弱し。

以上に依て見るときは Hydrastinin も亦摘出マウス子宮を以てこれを檢定し得べし。

3. Narcotin

Narcotin の子宮作用に關し古⁽⁹⁾は摘出家兎子宮を用ひ小量に於ては緊張の上昇振幅の減少最大量に於ては急劇なる緊張上昇後直ちに弛緩性麻痺に陥るとせり。菅⁽¹⁷⁾亦略同じ觀察をなせり。高瀬及び櫻庭⁽¹¹⁾は摘出家兎子宮の新鮮なるものに於ては微量にて一過性の促進作用を見るも中等量以上に於ては常に抑制的にのみ作用し古きものに於ては毎常抑制的に作用すとせり。

實 驗

實驗材料としては Merck 製ナルコチンをこれを溶解するに要する最小量の鹽酸を用ひて溶解したる液を基本液として用ひたり。鹽酸ナルコチンは酸性を呈すれども實驗用濃度に於てはラクムス紙に反應せず。又實驗中比較的濃度高きときは鹽基を析出するを以て以下記載する濃度は必しも正確とは云ひ難きも好く注加したる藥液の比を以て現すこととせり。

I. 不 妊 子 鼠

i) Diöstrus

0.0003-0.0004 % に於ては興奮作用を認むること多し。0.0015 % に於ては明かに緊張の上昇を認む。0.002 % に至るときは其作用著明なり。0.003 % に至るときは上昇したる緊張は多くは持續し時に強直生を呈することあり 0.05 % に至るときは上昇したる緊張は強直狀となることあり又直ちに緊張下降して麻痺狀となることありて一定せず。即ちこの濃度に於てはこの兩作用の限界にあるものの如し。而して麻痺狀に陥りたるものは Pilocarpin にも亦 BaCl₂ にも反應せず。

ii) Proöstrus

0.0004 % に於ては僅かに興奮的に作用し 0.0005 % に於ては明かに興奮的に作用す。0.001 % に於ては緊張の上昇を來し 0.015 % に於ては時に興奮的に時には興奮後麻痺的に作用することあり。0.01 % に於ては最初より抑制的に作用し弛緩狀態を呈すれども時間の経過と共に稍、又その運動を恢復し不正なる曲線を書くもの多し。

iii) Östrus

0.0001 % に於て既に興奮作用を認む。0.0003-0.0004 % に於ては緊張の上昇を來し 0.0005 % に於ては振幅の増大運動の頻數を來すは勿論著しき緊張の上昇を來す。0.001 % に至るときは緊張上昇し一定の緊張度を保ちつつ振幅小なる運動

を持続するに至る。時に又剛直状を呈すことあり。0.003-0.008%に於ては例外なく緊張上昇し多くは剛狀に移行す。0.01%に於ては緊張の上昇を持続する場合反つて少なく漸次弛緩するに至る。然れども全く麻痺狀に移行するにあらず。0.02-0.07%を試むるに何れも一過性の抑制を來すともに漸次緊張上昇を來すに至る。而もその曲線は Narcotin 特有の不正を示す。

iv) Metöstrus

0.0005%に於て既に明かに興奮的に作用し振幅の増大緊張の上昇を來す。0.0015%に於ては時に緊張の上昇を持続するものあり或は幾分抑制的に作用するものありて一定せず。0.01%に於ては多くは一過性の抑制を來すもの多く0.02%以上に於ては何れも抑制的に作用するも一過性なり。

II. 妊 娠 子 宮

0.0002%に於ては通常興奮作用を呈し0.001%に於ては何れも緊張の上昇を來し運動著しく活潑となり波幅の増大運動の頻度を促す等著明なる興奮作用を呈す。0.01%に至るときは直ちに緊張上昇する場合多けれども又抑制的に作用するものあり。0.015%に至るときは多くは一過性の抑制を見たる後漸次恢復して Narcotin に特有なる不正曲線を描くに至る。0.03%以上に至るときは全く抑制的に作用す而してこの際 Pilocarpin を與ふれば再び運動を恢復す。

III. 産 褥 子 宮

0.0005%に於て輕度の興奮作用を呈し0.001%に於ては多くは抑制的に作用し麻痺狀に移行す。更に濃度の増加するときは毎常麻痺的に作用し Pilocarpin 及び BaCl_2 にはその時間の経過に従つて作用する時とせざる時あり。

以上に依て見るときは不妊子宮に於て Narcotin は Östrus に於て促進的に作用すること最も敏なり。反之妊娠及産褥子宮に於ては抑制的には作用するも不妊のものに敏なり。而して産褥子宮最も敏なり。思ふに Narcotin はマウス子宮に作用して最初は神経に作用するも遂には筋自己を麻痺せしむるものなる可し。而して弛緩したる場合一直線を描くことなく多くは特有なる不正曲線(第一圖)を描く。

これを以て見るときは摘出マウス子宮に依て又 Narcotin を檢定し得べし。

第 一 圖

4. Cotarnin

Cotarnin の子宮作用に關しては Kehrer⁽⁶⁾ 革島⁽⁷⁾ Kurdinowski⁽⁸⁾ 原⁽¹⁸⁾ 徳岡⁽¹⁹⁾ 丹波⁽²⁰⁾ 加古⁽⁹⁾ 等は何れも收縮作用を認め高瀬及櫻庭⁽¹¹⁾ 亦同様なる作用を見抑制作用を認めず。反之余等の實驗に於ては Östrus 及び Metöstrus の場合大量を作用せしむれば抑制さるるを見たり。

實 驗

實驗材料としては株式會社鹽野義商店封緘) Eustapin (鹽酸コタルニン) を用ひたり。

I. 不 妊 子 宮

i) Diästrus

0.0004 % を作用せしむるに著明なる興奮作用を見 0.001 % に於ては益々著明にして緊張の上昇を來す。0.005 % に於ては緊張上昇し多くは運動の振幅を減少す。0.03-0.05 % の如き濃度に於てその作用度に於ては 0.005-0.01 % のものと異らず。

ii) Proöstäus

0.0005 % を作用せしむるに興奮作用を認む。0.001 % を作用せしむるときは緊張の亢進を來す。0.01 % に至るときは著明なる緊張の上昇を來し振子運動殆んど停止するに至る。

iii) Östrus

0.002 % に於ては殆んど作用せず。0.0004 % に至るときは何れも興奮作用を呈し 0.0005 % に至るときは緊張の上昇を來す。0.001 % に至るときは殊に著明なり。0.005 % に至るときは著しき緊張の上昇を來し振子運動止むに至る。0.04-0.05 % 以上に至るときは一旦上昇した緊張は漸次弛緩して麻痺狀となる。此時 Pilocarpin 又は BaCl₂ を作用せしむるも應ぜず。

iv) Metöstrus

0.0002 % に於ては作用せず。0.0005 % に於ては緊張の上昇を來し 0.002 % に於ては緊張上昇し振子運動止むるに至るものあり。0.015-0.02 % に於ては著しき緊張上昇後漸次その緊張下降し麻痺狀態に移行す此際 Pilocarpin 及び BaCl₂ に反應せず。

II. 妊 娠 子 宮

最小有效量は 0.0005 % なり。0.002 % に至るも稍々促進的に作用するのみにして時としては無作用の場合あり。0.005 % に至り初めて見る可き緊張の上昇を來し 0.03 % に至るときは緊張上昇し振幅の縮少を來す場合あれども又單に緊張の上昇のみにて振幅の影響を及ぼさざる場合あり。時としては 0.05 % に於ても殆

んど無作用なるが如き場合あり. 0.01 % に至り初めて稀に緊張上昇後直線を描くものあり.

III. 産 褥 子 宮

産褥子宮に於てもその有効最小濃度は妊娠子宮に於けると同じく 0.0005 % なり. 0.005 % に至り初めて多くは緊張の上昇を來す. 0.02 % に至るも猶緊張上昇後一直線を描く場合少なし.

以上に依て見るときは Cotarnin は摘出マウス子宮に作用し小量は興奮的に作用し大量は麻痺的に作用するが如きもその麻痺作用は Hydrastin の如く強からず. 又性週期と鋭敏度との関係を見るに甚だしく作用の相違するを見ず. 此 Östrus 及び Metöstrus の期に於ては麻痺作用を受くること他の週期に於けるよりも鋭敏なり. 妊娠及び産褥子宮に在つてはその感度不妊のものに比して甚しく不敏なり.

之に依て見るときは Cotarnin は不妊子宮を用ふる場合にはこれを檢定用として用ふるに差支なかる可し.

總 括

以上四種藥物の化學構造を見るに

Hydrastin

Hydrastinin

Narcotin

Cotarnin

Hydrastin と Hydrastinin と又 Narcotin と Cotarnin とは各 Opiansäure の有無に於てその關係を同じくし又 Hydrastin と Narcotin と又 Hydrastinin と Cotarnin とは一個のメトキシ基の存否如何に依てその關係を同じくす。而も以上の作用よりこれを見るときはこれ等化學構造と子宮作用に就ては單にメトキシ基或ひはオピアン酸の存否のみを以て簡單に論じ去り難しといへどもオピアン酸の存在は麻痺作用に幾分參與するものの如く感ぜらる。

又性週期はこれ等の藥物の作用に就て甚だ著明なる關係ありとは認め難けれども不妊期のものは何れも相當に感度強く又略其作用度一定にして又作用狀況も先人が爲せる他種動物の子宮に類似せるものなればこれ等藥物の檢定に用ひるを得べし。

文 獻

- 1) Arch. f. Gyn., **78**, 435 (1903)
- 2) Heffter, Handbuch d. experm. Pharmacolog. Bd. 2 H. 2 1124 (1924)
- 3) 同上
- 4) 同上, S. 1127
- 5) Arch. f. Gyn., **78**, 571 (1906)
- 6) Monatschr. f. Geb. u. Gyn. **26**, 709 (1907)
- 7) 京都醫學雜誌, **22**, 65 (1915)
- 8) Heffter, Handbuch d. experm. Pharmacolog. Bd. 2 H. 2 1125 (1924)
- 9) 日本藥物學雜誌, **1**, 172 (1925)
- 10) 本誌, **51**, 110 (1931) 高瀬及櫻庭に依る
- 11) 同上, **51**, 111 (1931)
- 12) Arch. f. Gyn., **81**, 160 (1907)
- 13) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. **72**, 272 (1912)
- 14) 同上, **77**, 189 (1915)
- 15) C. r. soc. biol., **92**, Nr. 8 647
- 16) 愛知醫學雜誌, **34**, Nr. 5 (1927)
- 17) 京都醫學雜誌, **20**, 351 (1923)
- 18) 近畿婦人科學々報, Nr. 6 (1918)
- 19) 日新醫學, 第9年 Nr. 5 (1920)
- 20) 京都醫學雜誌, **18**, Nr. 4 (1922)

正 誤

頁	行	誤	正
44	16	精酒	酒精
45	14	之をす檢定	之を檢定す
”	27	試成績	試驗成績
49	15	加阿片丁幾	又阿片丁幾
”	20	浮濁態	乳濁態
30	表横第一欄	藥常用標準局滴數	藥局常用標準滴數