

117.

615.711.446-612.816

Guanidin ノ 神經纖維 ノ 興奮性ニ及ボス影響

岡山醫科大學生理學教室 (主任生沼教授)

河 村 謙 一

[昭和 12 年 6 月 3 日受稿]

From the Institute of Physiology, Okayama Medical College.

(Director: Prof. Dr. S. Oinuma)

The Influence of Guanidin on the Excitability of Nerve-fibres.

By

Ken'iti Kawamura.

Received for publication 3. June 1937.

The author made experiments to research in the influences of guanidin on the excitability of nerve-fibres, and has come to the following conclusions:

- 1) Guanidin has no effects at all on the medullated nerve-fibres.
- 2) Guanidin increases the excitability of a nerve-fibre when asphyxiated even at the medullated part.
- 3) Wenn the chemical is made act on the non-medullated nerve-fibre of the limulus heart, it increases its excitability.

From the above results it is concluded that guanidin has the influence on the non-medullated part of nerve-fibres so as to promote their excitability contrary to general belief, that it affects only the endings of nerve-fibres. (*Autoreference*)

内 容 目 次

第 1 章 緒 言

第 2 章 豫備實驗

第 1 節 Guanidin ノ濃度

第 2 節 正常有髓神經ニ對スル作用

第 3 章 無髓神經纖維ニ對スル作用

第 4 章 窒息セシメタル有髓神經ニ對スル作用

第 5 章 Guanidin ラ作用セシメタル神經ノ「クロナキシイ」

第 6 章 總括並ニ考按

第 7 章 結 論

主要文献

第1章 緒言

副甲状腺ヲ摘出セル際ニ起ル Tetanie ノ症状ハ體內ニ蓄積セル Guanidin ニ依ルトイフコトハ Neol Paton u. Findlay¹⁾ Bayer²⁾, Györgi u. Vollmer³⁾, Kulmann⁴⁾ Scharpe⁵⁾ 等ノ研究ニ依リ疑フ餘地無キニ至レルハ周知ノ事實ナリ。

斯クシテ Tetanie ト Guanidin ガ不可分ノ關係ニアル事明白トナレルヲ以テ Guanidin ノ生體ニ及ボス作用、就中骨格筋及ビ運動神經ニ及ボス作用ハ相次デ研究發表セラレタリ。Putzeys u. Swaen⁶⁾, Gergens u. Baumann⁷⁾ ハ各々硫酸 Guanidin 及ビ炭酸 Guanidin テ用ヒテナセル實驗ノ結果、Guanidin ハ神經ノ末端ヲ刺戟シ纖維性攣縮ヲ起サシムモノトセリ。Fühner⁸⁾ モ又 Guanidin ハ運動神經幹ニハ作用セザルモ其ノ末端ヲ刺戟興奮セシメ筋ノ纖維性攣縮ヲ起サシムモノト云ヘリ。我が教室ノ永光氏⁹⁾ ハ Guanidin 骨格筋ニ對スル作用ヲ研究シ此 Guanidin ニ依ル纖維性攣縮ハ神經、筋ノ兩者ガ恐ラク關聯スルモノナラント述ベタリ。

一方近時 Cowan u. Ing¹⁰⁾, Fromherz¹¹⁾, 我教室ノ須藤氏¹²⁾ 等ニ依リ Curare 及ビ「第4アムモニア鹽」ガ窒息セル有髓神經ニ作用シテ其ノ興奮性ヲ奪フコトヲ實驗セラレ、之ニ依リテ之等ノ藥物ハ從來言ハレタル如ク神經

末端ニ選擇的ニ作用スルモノニ非ズシテ神經末梢ノ無髓部ニ作用スルコトハ明カトナリタリ。

依テ私モ從來神經ノ末端ニ作用シ此處ヲ刺戟興奮セシメルト云フ Guanidin モ實ハ神經無髓部ニ作用スルニ非ザルヤ併セテ其ノ作用如何ヲ見ントシテ次ノ實驗ヲ企テタリ。

第2章 豫備實驗

第1節 Guanidin ノ濃度

(1) 實驗方法

私ハ以下ノ實驗ニハ全部鹽酸 Guanidin ヲ使用シタ。

Guanidin ノ濃度ガ筋神經ノ興奮性ニ對シ重大ナル意義ヲ有スルコトハ、即チ濃度ガ高ケレバ興奮性ハ低下シ途ニ麻痺ニ陥ラシメ、濃度低ケレバ興奮性亢進スルコトハ既ニ諸家ノ實驗ニ依リテ明カナルガ0.03%ヲ以テ大約其ノ境界ナリト云ヘリ。

私ハ蛙筋神經標本ヲ作り之ヲ全部0.02%鹽酸 Guanidin Ringer 中ニツケ時々之ヲ出シコノ神經ヲ「インゾクトリウム」ノ單一解放感應電流ヲ以テ刺戟シ、筋肉ノ收縮ヲ指標トシテ最小刺戟閾ヲ定メ之ガ時間的ニ如何ニ變化スルヤヲ定メタル處次ノ如キ結果ヲ得タリ。下記ノ表ニ示セル卷軸距離ハ電源2 Volt, Du Bois Reymond 氏型「インゾクトリウム」ノ第2次「コイル」ノ卷軸距離ヲ示スモノナリ。

(2) 成績

第 1 表

例	軸 距 離							
	正 常 時	10 分	15 分	20 分	25 分	30 分	40 分	50 分
1	305			330		370	S.Z.	
2	310		340	350		S.Z.		
3	205	220			235		270	S.Z.
4	210	215		255		260	S.Z.	
5	280	275		315		330		S.Z.

S.Z. = Spontane Zuckung.

上記ノ成績ノ如ク最小刺激閾ハ漸次小トナリ遂ニ筋ハ Spontane Zuckung ヲ起スニ至ル。之ニヨリテ Guanidin ガ神経末端(?)ニ作用シテ其ノ興奮性ヲ高メル事ハ明カニシテ私ハ以後ノ實驗ニ 0.02% Guanidin Ringer ヲ使用セリ。

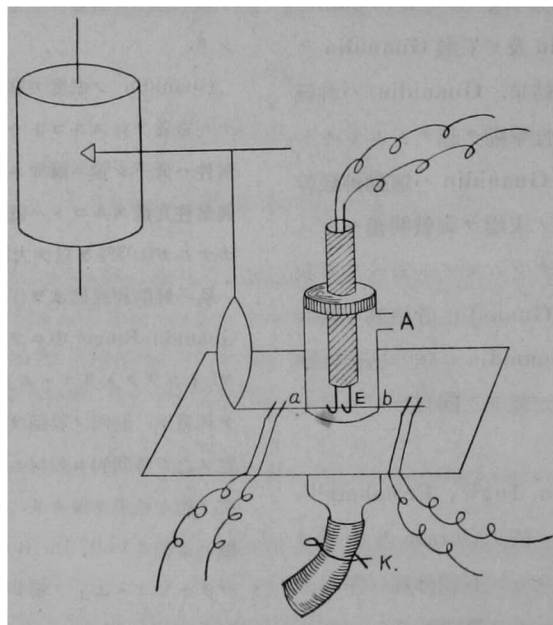
第2節 正常有髓神経纖維ニ對スル作用

(1) 實驗方法

蛙坐骨神経及ヒ腓腸筋ヨリナル筋神経標本ヲ用

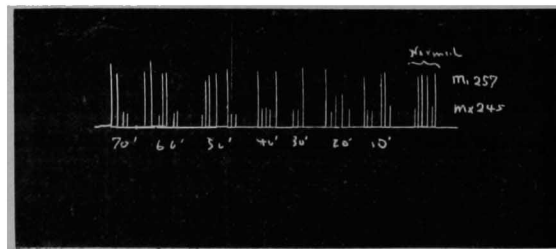
ヒ、圖ノ如キ裝置ニテ電源 2 Volt ノ「インツクトリユーム」ノ單一感應解放電流ヲ用ヒ圖ノ E ナル電導子ニテ神経ヲ刺激スルコトス。次デ A ヨリ 0.02% Guanidin Ringer ヲ入レルトキハ之ヲ K ナル Klemme ニテ「ゴム管」ヲ挟メル部ヨリ上部ニ溜リ途ニ神経ヲ浸スニ至ル。而シテ時間的ニ電導子ニテ刺激シ(刺激時ニハ液面ヲ傳導子ヨリ下ゲル)筋ノ收縮ヲ「キモグラフィオン」燐煙紙上ニ畫カシメ、其ノ時ノ各々最少最大刺激閾ヲ定メタリ。

第 1 圖



(2) 成績

約1時間經過ヲ見タルニ殆ド最少最大刺激閾値ニ變動ナク、即チ上記ノ如キ濃度、方法ニテハ正常有髓神経纖維ニ對シテ Guanidin ノ作用ハ殆ド無キモノト考ヘラル。



第3章 無髓神經纖維ニ對スル作用

「カプトガニ」(Limulus)ノ神經ヲ用ヒタリ。即チ「カプトガニ」ノ背部ヲ開キ心臟ヲ出シ中央神經節索及ビ兩側ノ神經側索ヲ出シ、0.02% Guanidin Ringer ヲ綿ニ浸マセルモノヲ心臟中央部ニ置クニ、正常時1分間ノ心臟搏動數ノ8—9ナリシモノ5分後ニハ11—12トナリ10分後ニハ14—15トナレリ。此時コノ神經索ヲ除去スレバ心臟ハ止マルモノニシテ筋自身ハ直接作用シテ搏動數ノ増加セシモノニハ非ズ。亦別ノ「カプトガニ」ニ於テ同ジク神經索ヲ出シ之ヲ心臟ヲ前ノ殘ス部位ニ於テ切斷スルト前部ノ搏動ハ止ルベシ。此時コノ部ニ Guanidin ヲ浸シタル部ヲノセタルニ約10分後ニ再ビ搏動ヲ表ハシタリ。同ジク神經ヲ除去スレバ搏動ハ直チニ止ム。

即チ以上ノ成績ニテ Guanidin ガ無髓神經纖維(神經節モ含ム?)ニ作用シテ其ノ興奮性ヲ著シク亢進セシムルヲ知ル。

第4章 窒息セシメタル有髓神經ニ

對スル作用

Guanidin ガ正常有髓神經纖維ニ對シテ影響ナキハ既述ノ如クナルガ而モ之ガ神經末端(?)ノ興奮性ヲ高ムルコト及ビ無髓神經纖維ニ作用シテ其ノ興奮性ヲ高ムル如キコトヨリ Guanidin ガ恐ラク軸索ニハ作用スルデアラウ事ハ充分考ヘ得ル事デアツテ、正常有髓神經纖維ニ對シテ無効ナルハ、恐ラク其ノ髓鞘アルガ爲ニ Guanidin ノ浸入ガ妨ゲラレル爲ト考ヘ之ヲ實證スル爲ニ Simon¹³⁾、Winterstein u. Hirschberger¹⁴⁾ 等ノ考ヘニ從ツテ神經纖維ヲ窒息セシムレバ其ノ膜透過性ガ高マ

(2) 成績

1	刺戟閾 卷軸距離	正 常 時	「水素ガス」		Guanidin				「リ ン ゲ ル」		
			40'	120'	135'	150'	160'	180'	190'	200'	220'
		205	170	145	170	200	230	235	225	210	200

ルト云フ考ヘノ下ニ下記ノ如ク之ヲ實驗セリ。

(1) 實驗方法

第1圖ニ示セル裝置ヲ用ヒ Kipp ノ裝置ニヨリテ發生セシメタル「水素ガス」ヲ護謨管ニテ導キ之ニ連結スル。圖ノ如キ「ガラス製」ニテ中ニテ E ナル電導子ヲ有スルモノヲ作り之ヲ「コルク板」ノ穴ニ入レテ固定スル。先ヅ筋神經標本ノ神經ヲ「ガラス壁」ニ開ケタル小孔(a)ヨリ入レ E ナル刺戟電導子上ニノセ(b)ナル穴ヨリ出シ隙間ハ「黃色ワゼリン」ニテ密閉ス。斯クシテ護謨管ニヨリ「水素ガス」ヲ通ズル時ハ之ハ(A)ヨリ出ヅルベシ。而シテ此「水素ガス」ヲ通ズルヲ止メテ逆流スル事無キ様ニ護謨管ニテ導キ一度水ヲクグラセタリ。斯クシテ管内ノ酸素ヲ追ヒ出ス時ハ(E)部ニテ神經ヲ電源2 Volt ノ Du Bois Reymond 氏型「インツクトリウム」ノ單一解放感應電流ヲ以テ刺戟シ最少刺戟閾ヲ定ムルニ、「水素ガス」ヲ通ジテヨリ2—3時間ニシテ卷軸距離ニシテ9—10cm刺戟閾ハ高クナル。之ニテ神經ガ幾分か窒息ニ陥リタルヲ知リ得。此時下ノ護謨管ヲ Klemme(K)ニテハサミ(A)ヨリ通常ノ「リッゲル」ヲ入レルトキハ此窒息ハ常ニ30—40分ニテ完全ニ回復スルヲ知リ得タリ。

而シテ愈々上述ノ如クシテ「水素ガス」ヲ通ジ神經ガ窒息ニ陥リタル時ニ(A)ヨリ今度ハ0.02% Guanidin Ringer ヲ入レルト、窒息ニ陥リテ膜透過性ガ高マリテキル爲ニ Guanidin ハ一部髓鞘ヲ通ジテ中ニ入ルベク、又酸素ノ供給ニヨリテ神經ハ窒息ヨリ回復スベシ。而シテ此事ガE部ニ於テ測定セル最小刺戟閾ガ如何ナル經過ヲトルカハ次ノ成績ノ如シ。

2	刺 戟 閾 巻軸距離	正 常 時	「水素ガス」		Guanidin				「リ ン グ ル」	
			20'	75'	120'	140'	160'	170'	180'	210'
		245	220	170	140	225	255	265	260	245

3	刺 戟 閾 巻軸距離	正 常 時	「水素ガス」		Guanidin				Ringer			
			20'	120'	150'	170'	180'	190'	200'	210'	220'	230'
		205	190	148	115	200	226	235	232	230	215	208

刺 戟 閾 巻軸距離	正 常 時	「水 素 ガ ス」				Guanidin			「リ ン グ ル」		
		20'	60'	120'	150'	165'	175'	185'	195'	210'	225'
	215	200	175	130	105	210	235	245	240	225	220

刺 戟 閾 巻軸距離	正 常 時	「水 素 ガ ス」			Guanidin			「リ ン グ ル」		
		20'	60'	90'	100'	120'	125'	135'	150'	160'
	183	160	145	125	165	195	210	205	185	185

上記ノ成績ニ見ル如ク神経ハ「水素ガス」ニテ酸素ヲ追ヒ出スコトニヨリ漸次刺戟閾ハ高マリ、即チ神経ハ窒息ニ陥ル。コノ時酸素ヲモツ0.02% Guanidin Ringerヲ入レルト前述ノ如ク約30—40分ヲ以テ正常ニ歸ルガ此間ニ幾分浸入セルGuanidinノ爲ニ以後ハ刺戟閾ハ低クナリ、即チ興奮性ハ高マル如キ結果ヲ表ハス、此事ハRingerニテ約40分洗フコトニヨリ再び正常トナル。要スルニ窒息シテ作用セシムレバ有髓神経纖維ニモ作用シテ其ノ興奮性ヲ高ムルモノナルヲ知ル。

刺戟電導子ニ至ル徑路ヲ Wippeヲ入レテ、1ツハ「インゾクトリウム」ノ方ニ、1ツハLapicqueノ蓄電氣法（抵抗ハ1700Ω直列、3000Ω並列）ニヨル「クロナキシー」測定装置ニ、必要ニ應ジテ切換ヘ得ル如ク配線ヲシタリ。

而シテ前ト同ジク「インゾクトリウム」ニテ刺戟閾ヲ定メGuanidinガ神経ニ作用セルヲ確メ、此時ノ「クロナキシー」ヲ測定シタルトコロ、其ノ成績ハ次ノ如シ。

(2) 成 績

	正 常 時		Guanidin 作用時	
	R(v)	T(σ)	R(v)	T(σ)
1	1.0	0.07	0.8	0.06
2	0.8	0.07	0.7	0.07
3	1.0	0.07	0.8	0.07
4	1.5	0.07	1.2	0.07
5	0.3	0.07	0.3	0.07

第5章 Guanidinヲ作用セシメタル神経ノ「クロナキシー」

Guanidinヲ作用セシメタル際ニ興奮過程ノ時間的因子ガ如何ニナルカハ可成リ興味アル事ナリト考ヘ「クロナキシー」ヲ測定シタ。

(1) 實驗方法

實驗裝置ハ第4章ニ於ケルト全然同ジク唯(E)

以上ノ成績ヲ見ルニ「クロナキシー」ニハ殆ド變化ナイ、唯「レオパーゼ」ガ小ナルコトガ認めラル。此事ヨリ Guanidin ガ作用セル限り神經ノ膜透過性ハ高マツテキルガ興奮過程ノ時間的因子ニハ凡ソ變化ナキモノト考ヘラル。

第6章 總括竝ニ考按

以上得タル成績ニ依リ Guanidin ハ正常有髓神經ニ對シテハ何等作用ナキニカカハラズ無髓神經竝ニ豫メ窒息ニ陥ラシメタル有髓神經纖維ニ作用シテ、其ノ興奮性ヲ高メルコトハ確カナリ。

即チ從來 Guanidin ガ運動神經終板ニ作用シテ其ノ興奮性ヲ高メルト考ヘタルコトハ誤リデアツテ Guanidin ハ有髓神經ノ末梢部ニ於テ其ノ髓鞘ヲ失ヒタル部ニ作用シテ其ノ興奮性ヲ高ムルモノト考ヘル方至當デアラウ。即チ髓鞘ハ正常狀態ニ於テハ Guanidin ヲ透過セシメズ、從ツテ其ノ影響ヲ蒙ラザルモ、神經ヲ窒息セシメルト其ノ透過性ヲ増加セシメ無髓神經ト同様ニ其ノ作用ヲ受タルニ至ルモノト考ヘラル、之等ノ點ニ關シテハ Cowan u. Ing, Fromherz, 須藤氏等ノ實驗ト大體一致スルモノデアル。

又既ニ Simon, Winterstein 等ガ様々ノ組織ニ就テ窒息時ニハ其ノ膜透過性ガ高マルコトヲ述ベテキル。斯ルコトヨリ之ヲ見レバ即チ Guanidin ハ Schwann 氏鞘ハ通過シテ神經軸索内ニ入り其ノ興奮性ヲ充進スルモノデアル。故ニ有髓神經纖維ニ於テモ何等カノ方法デ其ノ髓鞘ノ透過性ヲ高ムレバ Guanidin モヨク其ノ作用ヲ表ハスノデアツテ正常時ニハ單ニ其ノ無髓部ノミニ作用シ有髓部ハ其ノ

透過性ガ極メテ小ナル爲ニ影響ヲ受ケナイモノト考ヘテ良カラウ。

次ニ Guanidin ガ浸入セシ場合ニハ刺戟閾ガ低マルコトヨリ其ノ部ノ興奮性ガ高マツテキルコトハ明カナルモモ筋肉ニハ嘗テ自發的ニ攣縮ハ起ラナカツタ。

考フルニ私ノ實驗ノ場合、神經纖維ノ Guanidin 浸入部ガ興奮性ヲ充進シタルコトハ明カナルガ、若シ此部ニ於テ纖維性攣縮ヲ起ス可キ興奮ガ起ツタト假定シテモコノ部ニ續ク正常ノ傳導性ヲ有スル部位ガ果シテ此興奮ヲ傳ヘ得ルヤ否ヤハ疑問ニシテ、且又 Guanidin 浸入部ガ果シテソレタケノ興奮ヲ起セシヤ否ヤハ筋肉ガ纖維性攣縮ヲ起サザル限り不明ニシテ Guanidin ニヨリテ起ル纖維性攣縮ニ關シテハ確答ヲ與フル能ハズ。只憾ムラクハ私ガ神經窒息ニ對シ我が教室ノ須藤氏竝ニ私モ嘗テ使用シタルコトノアル泉水ヲ使用シ得ズ「水素ガス」ニ依ル法ヲトリタルコトナリ。勿論コノ實驗ニ際シ泉水ヲ使用セントセシモ時期ノ關係ニヤ其ノ酸素含有量極メテ多クシテ到底窒息實驗ノ目的ニハ使用ニ堪ヘザルヲ知り止ム無グ多クノ實驗上ノ困難ト時間上ノ關係等ニ於テ遙ニ泉水ヨリ劣レルコトヲ知リツツ「水素ガス」ニ依ル方法ヲ選ビタル事ナリ。若シ泉水ヲ使用シ得テ充分 Guanidin ヲ作用セシメ得タトキニハ若シカ纖維性攣縮ニ關シテ面白キ事實ガ現ハレシニ非ズヤト考フレバ非常ニ残念ナルコトナリ、Guanidin ニヨル纖維性攣縮ガ Curare ニヨリテ鎮靜休止サレルコトハ多クノ實驗者ニヨリ明カナル事ナルガ之ヨリ考ヘテ纖維性攣縮ニ關シ神經末梢部ガ大ナル役目ヲ演ズルモノトハ充分考ヘ得ベキ

事ナレド、上述ノ事ニヨリ夫レガ充分ナル條件ナリト確カニ言フヲ得ズ。即チ Guanidin ガ神經ニ作用シテ起ルヤ又筋肉ニ作用シテ起ルヤ將又兩者ニ作用シテ起ルモノナリヤ明言スルヲ得ズ。唯私ノ實驗ニテハ Guanidin ガ Cware 等ト同ジク神經末梢ノ無髓部ニ作用スルト云フコト竝ニ其ノ興奮性ヲ高メルト云フコトヲ主張スルノミナリ。又 Guanidin ニ依リテ興奮ニ與リシ神經纖維ノ「クロナキシー」ハ變化セザルコトヲ實驗セリ、即チ興奮過程ノ時間的因子ニ關シテハ變化ナキモノト思ハル。

第7章 結 論

Guanidin ノ神經纖維ニ對スル作用ヲ檢シテ次ノ結果ヲ得タリ。

1. 無髓神經ニ作用シテ其ノ興奮性ヲ高ムル。
2. 有髓神經モ之ヲ窒息セシムルトキハ作用シ其ノ興奮性ヲ高メル。
3. Guanidin ニ依リ神經ハ「レオバーゼ」ハ低クナルモ「クロナキシー」ニ變化ナシ。

拙筆スルニ當リ終始御懇篤ナル御指導ト御校閲ヲ賜ハリシ恩師生沼教授ニ深ク感謝ス。

文 獻

- 1) Paton u. Findlay, Quart. J. of exp. Physiol., 10, 1916.
- 2) Bayer, Zeit. f. d. ges. exp. Med., 27, 1922.
- 3) Györgi u. Vollmer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 95, 1922.
- 4) Kühmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 110, 1925.
- 5) Scharpe, J. of Bioch., 14, 1920.
- 6) Putzeys u. Swaen, Pflüger's Arch., 12, 1876.
- 7) Gergens u. Baumann, Pflüger's Arch., 12, 1876.
- 8) Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 58, 1907; Ebenda, 65, 1911; Ebenda, 88, 1920.
- 9) 永光, 未發表.
- 10) Cowan u. Ing, J. of Physiol., 79, 1933.
- 11) Fromherz, J. of Physiol., 79, 1933.
- 12) 須藤, 岡醫雜, 第47年, 第3號.
- 13) Simon, Hoppe-Seyler's Z., 118, 1922.
- 14) Winterstein u. Hirschberger, Pflüger's Arch., 217, 1927.