石南葉有效成分ノ研究

第2報 藥物學的研究續報

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

牧　野　　誠

前報告ニ於テ余[1] ハ石南葉中ヨリ抽出セル結晶性，無窒素性，中性物質「ロドトキシン」ノ化學的性質並ニ其諸種動物ニ於ケル一般藥物學的作用ヲ述ベタリ．卽チ本物質ハ主トシテ呼吸及ビ運動機能ニ作用シ，犬及ビ猫ニテハ催吐及ビ瀉下作用ヲ呈シ，顯著ナル惡心ヲ伴フ．而シテ本物質ニヨル死ハ呼吸停止ニヨリテ惹起セラレ，ソハ主トシテ呼吸中樞ノ麻痺ニ基クコトヲ明カニセリ．余ハ更ニ進ミテ本物質ノ以上ノ作用ノミナラズ，其他各種臟器ニ對スル作用ヲ精細ニ檢索シ，尙ホ前報告ニ記載セザリシ他ノ下等生物ニ對スル作用ヲモ明カニシタレバ，玆ニ之ヲ報告セントス．

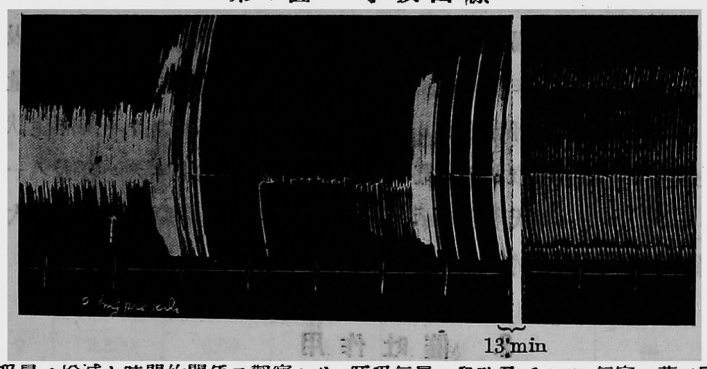
1. 呼吸ニ及ボス作用

前報告ニ於テ，本物質ハ强キ呼吸毒ニシテ大量ハ遂ニ呼吸麻痺ニ由リ種々動物ヲ死ニ至ラシムルコトヲ記セリ．又其際初期ニハ却ツテ外觀上呼吸深大トナルコトモ，既ニ留意セル所ナリ依リテ更ニ進ミテ其呼吸作用ノ經過ト分量ノ關係ヲ詳細ニ知ランガ爲メ，次ノ如クーハ靜脈內注射ヲ用ヒテ呼吸曲線描記法ニヨリ，他ハ皮下注射ヲ用ヒテ呼吸氣量ト數ヲ測定シ，以テ檢索ノ步ヲ進メタリ．

家兎ノ氣管ニ「カニウレ」ヲ挿入シ，Marey ノ「タンブール」ヲ通ジテ，「キモグラフキオン」煤煙紙上ニ呼吸曲線ヲ描畫セシメ，「ロドトキシン」ヲ Ringer-Locke 液ニ溶解シタルモノヲ，耳殼靜脈內ニ1分間約1cc以內ノ速度ニテ注射セリ．

家兎體重1kg ニ對シ，0.001 mg ニテハ多クハ變化ヲ來サズ．0.01 mg ニテハ初メ呼吸曲線ノ振幅ハ大トナリ，呼吸數ハ減少スルモ，暫時ニシテ次第ニ恢復スルヲ見ル．0.1 mg ニテハ，呼吸曲線ハ注射直後著シク大トナリ，注射後約1分ニシテ約1分間ニモ亙ル呼吸停止ヲ來シタル後，呼吸ハ自動的ニ開始スルモ非常ニ淺薄ニシテ，且緩漫ナリ．2—3分ノ經過ノ後，呼吸ハ突如トシテ非常ニ深大ニ，且頻數ニ行フ．又突如トシテ呼吸停止ヲ來ス．卽チシエーヌ．ストークノ呼吸トナルモ，「モルヒネ」ニ因ルモノヨリモ，呼吸停止時間長ク，約2分ニ及ブモノアリ．呼吸時ハ深大ニ，且頻數ナリ．十數分ノ經過ノ後，呼吸ハ非常ニ深大ニシテ緩漫ナルモ，規則的トナル．其後次第ニ頻數トナルモ，呼吸曲線ノ振幅ハ依然トシテ大ナリ（第1圖參照）．0.15 mg ニテハ，呼吸曲線ハ注射後直ニ著シク大トナリ，約1分經過シタル後，反覆呼吸ノ一時的停止ヲ來シテ遂ニ動物ハ斃ル．

第1圖 呼吸曲線

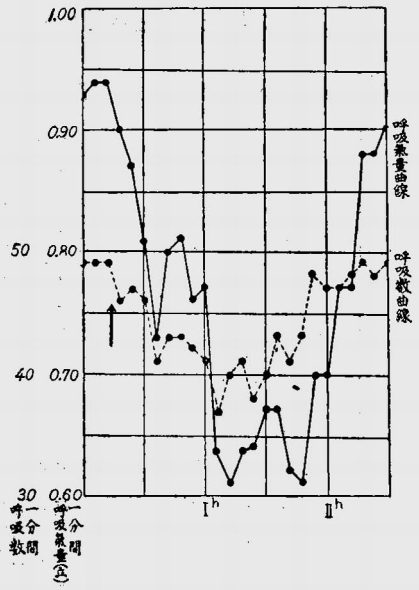


↑ 對體重1kg
0.1 mg
「ロドトキシン」耳殼
靜脈內注入
描時每1分

次ニ呼吸量ノ增減ト時間的關係ヲ觀察セリ．呼吸氣量ハ鼻孔及ビ口ヲ，氣密ニ蔽フ「ゴム」製「マスク」ニ連接セル輸出管ヲ呼吸瓣ノ媒介ニヨリテ瓦斯時計ニ連結シテ測定ス．「マスク」ノ輸入管ハ吸氣瓣ノ媒介ニヨリテ，外界ヨリ空氣ヲ流入セシム．而シテ呼吸數ハ呼吸ノ際起ル各瓣ノ運動ヲ讀ミテ測定セリ．此處ニ用ヒタル瓣ハ西下[2]ノ考案セルモノヲ以テセリ．余ハ此方法ニヨリテ，3分間ノ呼吸氣量ヲ測リ，平均1分間ノ呼吸氣量ヲ求メ，3分間ノ間隔ヲ置イテ，更ニ次回ノ測定ヲ行ヒ，呼吸數ハ測定3分間ノ最後ノ1分間ニ於テ計測シ，6分每ニ各1回ノ記入ヲナセリ．「ロドトキシン」ハ0.01%及ビ0.001%ノ比ニ Ringer-Locke 液ニ溶解シ，注射部位ハ腹部皮下ヲ選ビタリ．豫メ Linger-Rocke 液10cc ヲ家兎ノ腹部皮下ニ注射スレドモ，呼吸ニ對シテ何等ノ變化ヲモ及ボサザルコトヲ確メタリ．

家兎體重1kgニ對シ0.025mg以下ヲ使用スル時ハ，呼吸氣量及ビ呼吸數ニ殆ド影響ヲ及ボサズ．0.05—0.1mgニテハ，一時呼吸氣量及ビ呼吸數ヲ少シク增加スルモノアレドモ，一般ニハ注射ト同時ニ，漸次減少シテ，約1時間後ニハ其最低ニ達シタル後，約1時間30分後ニハ階段的ニ增加シテ，漸次恢復ニ赴クヲ觀ル（第2圖參照）．0.2mgニテハ，呼吸氣量及ビ呼吸數ハ次第ニ減少シ，約1時間後ニハ其最低ニ達シ，約1時間40分後ヨリ漸次增加シテ恢復ニ赴クヲ觀ル0.3mgニテハ，注射後直ニ呼吸氣量及ビ呼吸數ハ頓ニ減少シ，約30—40分後ニハ一過性ノ無呼吸狀態ヲ來シ，次ニ一氣ニ呼吸ヲ始ムルモ微々タルモノニシテ，注射後約1時間30分ニシテ呼吸全ク停止シテ動物ハ斃ル．

第2圖
呼吸氣量及ビ呼吸數曲線



家兎 ♂ 1.75kg
↑ 體重1kgニ付
「ロドトキシン」
0.1mg皮下注射

以上ノ實驗ニ據レバ呼吸曲線ニ就テ觀察スル時ハ「ロドトキシン」ハ少量ニテハ初メ呼吸ノ振幅ヲ增大スレドモ，呼吸數ハ多クノ場合却ツテ減少スルヲ觀ル，又單位時間內ノ呼吸量ヲ測定スルニ，呼吸數ノ減少ト共ニ呼吸量モ多クハ減退スルヲ認メタリ．但シ時トシテ少量ノ場合稍增加スルコトアリ．ヨリ大量ニテハ呼吸數及ビ呼吸量著明ニ減少ス．カカル麻痺症狀ハ分量ノ如何ニヨリテ輕重長短種々ノ經過ヲ取リテ恢復スレドモ，一定量以上ニテハ呼吸ノ一時的停止ヲ起シ，又屢々シエーヌ．ストーク氏現象ヲ示シ，遂ニ全ク呼吸ヲ麻痺ス．但シ稍大量ヲ靜脈內ニ注射スル時ハ瞬間ニ呼吸ノ一時的促進ヲ起スヲ觀ル．

2. 催吐作用

既ニ一般現象ニ於テ記載セルガ如ク，靑蛙ハ既ニ少量ノ「ロドトキシン」ニテ開口運動ヲ營ム．猫及ビ犬ニアリテハ，其皮下注射ニヨリ顯著ナル惡心ヲ認メ，分量比較的大ナル時ハ頻回ノ嘔吐ヲ認メタリ．故ニ「ロドトキシン」ハ强キ催吐作用ヲ有スルモノナリ．然ラバ「ロドトキシン」ノ催吐作用ノ作用點ハ，「アポモルヒネ」ノ場合ノ如ク中樞性ナルカ，將又吐酒石ノ夫レノ如ク末梢性ナルカ，其詳細ヲ窺ハン爲メ次ノ實驗ヲ施行セリ．

1) 最小催吐量ノ決定

余ハ「ロドトキシン」ノ最小催吐量ヲ檢索セントシテ，健全ナル猫及ビ犬ヲ使用セリ．惡心ハ假令嘔吐ト其本態ヲ同一ニスルモ，吾人ノ想像ヲ附加セザルベカラズ．然レドモ嘔吐ハ純然タル客觀的事實ニシテ，明カニ認メ得ラルルモノナルヲ以テ，余ハ最小有效量ヲ檢索スルニ當リ，嘔吐ヲ起ス最小量ヲ測定セリ．

「ロドトキシン」ヲ Ringer-Locke 液ニ溶解シテ，其種々ナル分量ヲ猫ノ背部皮下ニ注射シ，又ハ經口的ニ注入シ，尙犬ニモ背部皮下ニ注射シテ，嘔吐ヲ惹起スル最小量ヲ觀察シタルニ其成績次ノ如シ（第 1, 2 表）．

第 1 表　猫ニ對スル催吐量

猫ノ番號		性	體重 kg	對體重 kg mg	藥液濃度	症狀	嘔吐ノ有無 同數 ＋－	投藥ヨリ第1回嘔吐マテノ所要時間(分)
皮下注射	1	♂	1.000	0.03	0.01%	惡心及ビ嘔吐ナシ	－	
	2	♂	3.285	0.05	〃	同上	－	
	3	♀	2.675	0.06	〃	同上	－	
	4	♀	1.065	0.07	〃	惡心アリ嘔吐ナシ 下痢アリ	－	
	5	♂	2.550	0.08	〃	同上	－	
	6	♀	3.100	0.09	〃	惡心並ニ嘔吐アリ 數回ノ下痢アリ	＋＋	27′
	7	♂	2.390	0.10	〃	同上	＋＋	36′
	8	♂	2.100	0.15	〃	同上	＋＋＋	15′
經口的注入	1	♂	2.300	0.08	0.01%	惡心並ニ嘔吐ナシ	－	
	2	♂	1.000	0.09	〃	惡心アリ嘔吐ナシ	－	
	3	♂	3.270	0.10	〃	惡心並ニ嘔吐アリ	＋	25′
	4	♂	3.200	0.15	〃	惡心並ニ嘔吐アリ 數回ノ下痢アリ	＋＋＋	27′

第2表 犬ニ對スル催吐量 (皮下注射)

犬ノ番號	性	體重 kg	對體重 kg mg	藥液濃度	症狀	嘔吐ノ有無 同數 ＋－	投藥ヨリ第1回嘔吐マデノ所要時間
1	♂	6.200	0.03	0.01%	惡心及ビ嘔吐ナシ	－	
2	♂	5.100	0.05	〃	同上	－	
3	♂	8.890	0.06	〃	惡心及ビ嘔吐ナシ 脫糞アリ	－	
4	♂	8.500	0.07	〃	惡心及ビ嘔吐アリ 脫糞及ビ放尿アリ	＋＋	1h15′
5	♀	9.480	0.08	〃	同上	＋＋	1h30′
6	♀	9.800	0.09	〃	同上	＋＋＋	45′
7	♂	9.300	0.10	〃	同上	＋＋＋	53′

上記ノ實驗成績ニ據レバ其最小催吐量及ビ其投藥ヨリ第1回嘔吐ニ至ルマデノ所要時間ハ次ノ如シ.

猫 {皮下注射 0.09 mg. pro kg. 27分
　 {經口的注入 0.1 mg. pro kg. 25分

犬 {皮下注射 0.07 mg. pro kg. 1時間15分

即チ以上ノ成績ヲ觀ルニ, 犬ニ於テハ經口的投與ヲセザリシガ故ニ, 比較不可能ナルモ, 猫ニ於ケル成績ニ據レバ, 最小有效量及ビ催吐所要時間ハ, 皮下注射及ビ經口的投與ノ場合ニ於テ, 殆ド差異ヲ認メズ. 何レニ於テモ嘔吐ハ比較的遲ク現ハルルヲ見ル. 而シテ犬ニ於テハ此潛伏時尙ホ一層長シ.

2) 兩側迷走神經切斷ニヨル實驗

猫及ビ犬等ノ動物ニ於テ藥物ガ嘔吐ヲ起ス時, 豫メ其兩側迷走神經ヲ切斷シタル後ニハ該作用缺如スルカ, 又ハ唯稀ニ現ハレ, 且遲延スルガ如キ場合ニハ, 其原因ヲ反射的機轉ト見做シ, 之ニ反シテ尙ホ能ク嘔吐ヲ起ストキハ, 該藥物ハ中樞性催吐作用アリト認ムルハ, 從來催吐劑ノ研究ノ際應用シタル方法ナリ (Duckworth, Polichrômie 及ビ D'Ornellas). 依テ余ハ本實驗方法ニヨリテ「ロドトキシン」ノ作用點ヲ攻究セント欲シタリ.

a. 犬ニ於ケル實驗

豫メ余ハ麻醉藥ヲ用フルコトナク, 犬ノ兩側迷走神經ヲ頸部ニ於テ切斷シ, 以テ起ル症狀ヲ觀察シタルニ, 神經切斷後, 苦悶及ビ特異ノ呼吸ノ變化ヲ起シ, 約30分後ニ惡心ヲ起シ, 劇烈ナル嘔吐ヲ發シ, 一時嘔吐ハ止ムモ, 爾後間歇的ニ惡心及ビ嘔吐ヲ起シ翌朝マデニ死セリ. 犬ノ兩側迷走神經切斷ニヨリ, 嘔吐ヲ起ス事實ハ尙ホ Hoppe[3], Nasse[4] 及ビ大森[5] ニヨリテモ報告セラレタル所ナリ. 故ニ余ハ犬ニ於ケル本實驗ヲ中止シ, 次ニ猫ニ就テ實驗セリ.

b. 猫ニ於ケル實驗

猫ノ兩側迷走神經ヲ頸部ニ於テ切斷セルニ大森ノ記載セルガ如キ症狀ヲ認メタリ. 對照ノ爲メ 1 例ヲ記セバ次ノ如シ.

例 猫♀ 2.1 kg

午後 2 時 30 分—2 時 44 分. 頸部ニ於テ兩側迷走神經ヲ切斷. 直ニ苦悶シ, 呼吸ハ減ジ, 大ナル努力ヲ以テ吸氣ヲ營ミ, 其狀態犬ニ於テ認メタルト略ボ同一ナリ. 聲音嘶嗄. 漸次靜穩トナル.

翌日午後 3 時頃初メテ嘔吐ス. 爾後發作的ニ呼吸困難ノ狀ヲ呈シテハ嘔吐ス. カカル狀態ヲ數回繰返シテ 3 日後ニ死ス.

以上ノ實驗ニ據レバ猫ニ於テハ兩側迷走神經切斷後, 犬ト同ジク苦悶ト呼吸困難ノ狀ヲ呈スレドモ, 嘔吐ヲ起スコトナク, 苦悶ノ時期ヲ經過セバ靜穩ノ狀態トナル. 翌日ニ至リテ初メテ嘔吐ヲ發ス. 故ニ余ハ自發的嘔吐ノ發セザル術後 2 時間ヲ選ビテ次ノ實驗ヲ行ヘリ.

例 猫♂ 1.3 kg

午後 1 時 30 分—1 時 45 分. 頸部ニ於テ兩側迷走神經ヲ切斷.

午後 3 時 4 分, 體重 1 kg ニツキ 0.1 mg ノ「ロドトキシン」皮下注射.

午後 3 時 15 分, 流涎ヲ來シ盛ニ口緣ヲ舐ス. 卽チ惡心ヲ認ム.

午後 3 時 37 分, 劇シキ惡心及ビ嘔吐アリ. 爾後 10 分乃至 20 分間ノ間隔ヲ置キテ嘔吐ヲ起シテ粘液ヲ吐クニ至ル.

午後 4 時 40 分後ニ至リテハ靜穩トナル.

翌日午前 9 時マデニ嘔吐ヲ起シタル形跡ナク, 時々聲音嘶嗄シテ檻ノ隅ニ靜坐ス. 午後 2 時マデニ嘔吐セズ.

第 3 日午後 6 時斃ル.

以上ノ實驗ヲ綜合セバ, 兩側迷走神經ヲ切斷セル猫ニ於テ, 2 時間以內ニ「ロドトキシン」ヲ皮下ニ投與スル時ニ於テモ, 約 30 分後ヨリ數回嘔吐ヲ發ス. 而シテ此時間ハ自發的嘔吐ノ起ラザル時ニシテ, 且其後猫ハ一時恢復スルヨリ觀レバ, 本作用ハ明カニ「ロドトキシン」ニ基クモノニシテ, 迷走神經切斷ノ爲メニ非ズ. 此點ヨリ考察スレバ, 「ロドトキシン」ノ催吐作用ハ嘔吐中樞ノ興奮ニ原因ヲ有スルモノノ如シ. 然レドモ前實驗ニ於テ認メタル如ク, 猫ニ於テ內服セシメタル場合ト皮下注射ヲナシタル場合トニ於テ, 最小有效量竝ニ嘔吐マデノ所要時間ハ殆ド相等シキ點ハ, 全然中樞的ニ作用スル「アポモルヒネ」等ノ場合ト大イニ趣ヲ異ニスル所ニシテ, 「エメチン」ニ於ケル關係ト髣髴タリ. 依テ本物質ハ一部ハ末梢ニモ作用スルニアラザルカトモ考ヘラルルモ, 勿論ソハ確證ニ非ズ, 又中樞作用ヲ否定スルニハ不十分ナリ. 余ハ試驗動物ノ都合上 Thumas 氏法ニヨル實驗ヲ省略セリ. 何トナレバ, 何レニシテモ局所刺戟作用ヲ有スル物質ニアリテハ, 本法ハ決定的意義ヲ有セザルモノト考ヘラルルヲ以テナリ.

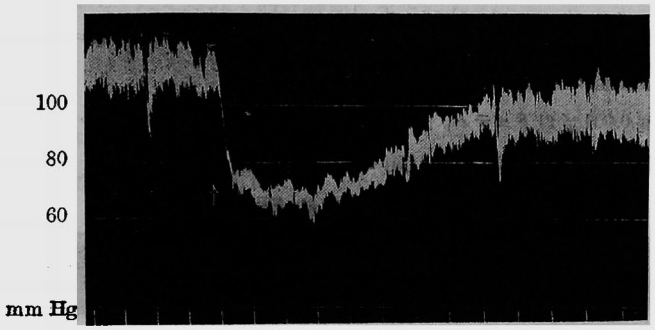
要スルニ「ロドトキシン」ニ因ル催吐作用ハ本物質ノ嘔吐中樞ニ對スル興奮作用ニ基クモノノ如シ. 併シ其末梢作用モ全然否定スルコトハ困難ナリ.

3. 血壓ニ對スル作用

實驗ニハ麻醉ヲ施サザル家兎ヲ用ヒ，其頸動脈ノ血壓曲線ヲ水銀「マノメーター」ヲ介シテ描畫セシメタリ.「ロドトキシン」ハ 0.001—0.01% ノ比ニ Ringer-Locke 液ニ溶解シ，1分間 1 cc ヲ超エザル速度ニ於テ耳靜脈內ニ注射セリ.

家兎體重 1 kg ニ就キ 0.0025 mg ニテハ血壓ニ對シテ何等影響ヲ及ボサズ. 0.005—0.01 mg ニテハ，初メ血壓降下ス. 卽チ正常ヨリ約 5—40 mm Hg 降下シテ，2—15 分後ニハ常態ニ復ス（第3圖參照）. 0.05—0.1 mg ニテハ，血壓著シク降下シテ，30—40mmHg ニ達シ，8—13 分後ニ至リテハ，血壓上昇シ正常ヨリ 10—50 mm Hg ノ上昇ヲ來ス. 再ビ降下シテ，徐々ニ常態ニ復ス.

第3圖 血壓曲線



↑ 對體重 1 kg 0.01 mg「ロドトキシン」靜脈注入 描時每 1 分

0.15—0.2 mg ニテハ，先ヅ血壓下降シテ 40 mm Hg 以下ニ至リ，2—5 分後ニハ血壓上昇シテ，140—150 mm Hg ニ達シタル後，數分ニシテ血壓下降シテ 0 ニ至ル. 此ノ際先ヅ呼吸靜止シ，次デ心臟搏動停止シテ血壓 0 トナル.

次ニ豫メ迷走神經ヲ頸部兩側ニ於テ切斷シ，又ハ硫酸「アトロピン」ヲ以テ前處置セルモノニ就テ，本藥物ヲ注射スルニ，血壓下降ハ依然トシテ存ス. 血壓下降ノ際，其腹部大動脈ヲ壓迫スレバ，血壓ハ上昇シ，且又血壓下降セル時，呼吸管ヲ閉塞シ，窒息セシムレバ直ニ上昇ヲ始ムルヲ認ム.

是ニ由テ觀レバ，「ロドトキシン」ハ血壓ヲ下降セシム. 本作用ハ迷走神經中樞ノ刺戟ニ依ルモノニアラズ. 而シテ大量ノ場合血壓下降後一時的ニ上昇スルハ呼吸障碍ニヨリ血中ニ炭酸瓦斯蓄積シ，且痙攣ヲ伴フ爲メニシテ，本物質ノ續發的作用ニ屬スルモノト觀ルベキナリ.

4. 心臟ニ及ボス作用

先ヅ靑蛙ノ胸廓ヲ開窓シテ心臟ヲ露出シ，「ロドトキシン」ヲ其上腿淋巴囊內ニ注入シテ，搏動ノ狀態ヲ觀察スルニ，當初心臟搏動ハ稍促進セラレ，收縮モ稍增强スルモ，次デ間モナク心搏數漸次緩漫トナル. 心室ノ收縮及ビ擴張不完全トナリ，心搏數ハ時ヲ經ルニ從ヒ，益々其數ヲ減ジ，房室ノ搏數ハ漸次失調シ，心房ハ 2—3 回收縮スル間ニ，心室ハ辛ウジテ 1 回ノ搏動ヲ營ムヲ觀ル. 遂ニ心室ハ半擴張狀態ニ於テ停止ス. 然レドモ心房ハ尙ホ搏動ヲ持續シ，心室搏動停止ヨリモ，3—30 分遲レテ遂ニ停止ス.

實驗例 青蛙♂ 17.0 g

午後 1h15′ 心臟搏動數, 31 (每 30 秒時間)

20′「ロドトキシン」0.00085g ヲ左側上腿淋巴囊內注入.

21′ 心搏動 32, 心室收縮强盛トナル.

26′ 心搏動 30, 心室收縮擴張稍微弱.

36′ 心搏動 22, 同上著シ.

午後 1h46′ 心搏動 18, 心室擴張期延長.

56′ 心搏動 9,

2h 6′ 心室搏動 8, 心房搏動 17.

26′ 心室搏動 7, 心房搏動 11.

56′ 心室搏動停止.

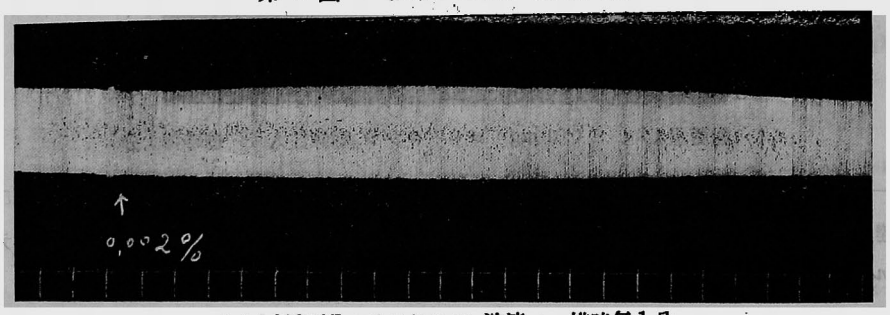
3h21′ 心房搏動停止.

心室靜止ノ初メニ於テハ, 心筋ハ器械的刺戟ニ對シ活潑ニ反應スレドモ, 終ニハ全ク興奮性ヲ失フニ至ル. 又「ロドトキシン」注射前, 若クハ中毒經過中心臟ニ硫酸「アトロピン」溶液ヲ滴下スレドモ, 其症狀ニ何等影響ヲ及ボスコトナシ.

次ニ摘出セル青蛙ノ心臟ヲ Straub 氏法ニヨリテ濕室中ニ懸垂シ, 之ニ Ringer 液ニ溶解セル「ロドトキシン」ヲ作用セシメ, 其搏動曲線ヲ煤煙紙上ニ描寫セシメテ觀察セリ.

「ロドトキシン」ノ濃度 0.001% 以下ニテハ, 何等認ム可キ作用ナシ. 0.002% ニテハ, 何等作用ナキカ, 或ハ又極メテ微弱ナル興奮作用ヲ呈スル場合アリ (第 4 圖參照).

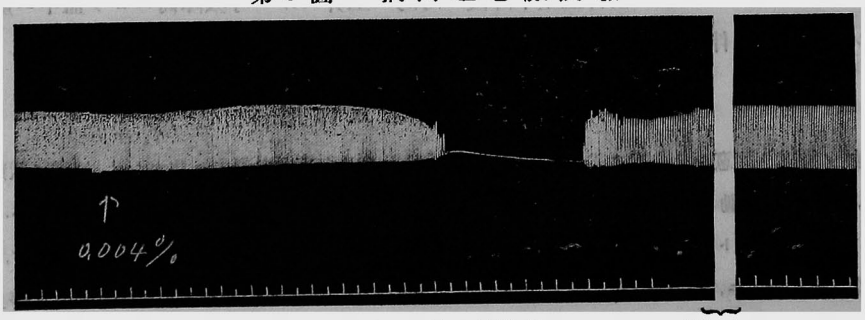
第 4 圖 摘出蛙心臟試驗



↑ 0.002%「ロドトキシン」溶液 描時每 1 分

0.004—0.005% ニテハ, 適用ノ初メニ於テハ, 一時興奮作用ヲ呈シ, 約 5—10 分後ニハ擴張及ビ收縮ハ減退シ, 心搏不整トナリ, 心室ハ搏動ヲ營マズシテ, 心房ノミ微カニ搏動スルニ至リ, 遂ニ半擴張期若シクハ擴張期ニ靜止シタル後, 3—5 分ニシテ突然搏動ヲ起シテ恢復ニ赴ク (第 5 圖參照).

第 5 圖 摘出蛙心臟試驗



↑ 0.004%「ロドトキシン」溶液 描時每 30 秒

0.01%ニテハ，適用ノ初メニ於テハ，徐々ニ興奮作用ヲ呈シ，2—3分後ニ至リテ心室ノ搏動全ク靜止シ，夫レヨリ1—3分後ニ至リテ，暫時心室ハ搏動ヲ營ムモ，再ビ心室搏動停止ス．0.04—0.05%ニテハ，心臟ハ興奮狀態ヲ呈スルコトナク，收縮次ニ擴張不完全トナリ，約2—3分後ニハ搏動甚ダ微弱トナリ，其際心房搏數ハ心室搏數ニ倍スルコトアリ．遂ニ早晩心室ハ，半擴張狀態ニ停止スルニ至ル．今之ヲ Ringer 液ト交換スルニ，約2—3分後ヨリ徐々ニ搏動ヲ始ムレドモ微弱ナリ．

硫酸「アトロピン」ノ投與ハ上記ノ變化ニ影響ヲ與ヘズ．

以上ノ實驗ニ徵スレバ，「ロドトキシン」ハ少量ニテハ心臟機能ニ對シ僅ニ刺戟的ニ作用スルモ，ヨリ多量ニテハ之ヲ弱メ，次デ刺戟傳導ヲ障碍シ，初メ室ヲ，次ニ房ヲ半擴張，又ハ擴張位ニ靜止セシム．停止直後ニハ尙ホ筋ハ能ク機械的刺戟ニ反應スレドモ後ニテハ全ク麻痺ニ陷ル．而シテ本心臟作用ハ迷走神經ト何等關係ナキモノナリ．

5. 末梢血管ニ及ボス作用

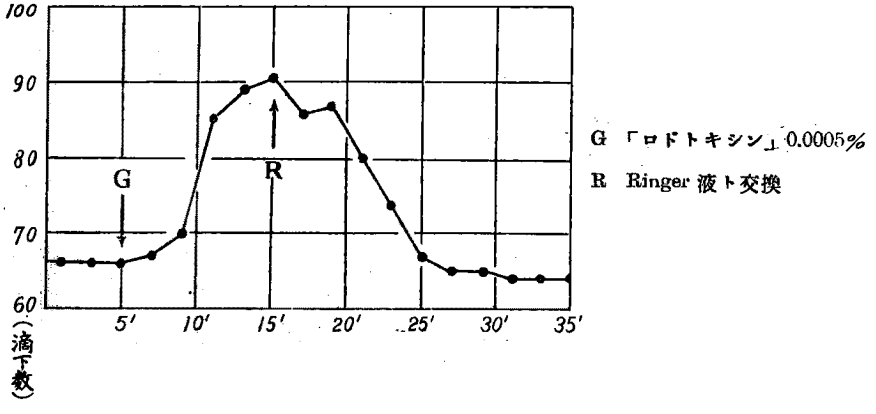
余ハ Läwen-Trendelenburg 蛙後肢血管灌流法及ビ Pissemski 家兎耳殼血管灌流法ニ依リ，「ロドトキシン」ノ血管ニ對スル作用ヲ檢索セリ．

a. 青蛙後肢血管ニ就テノ實驗

Ringer 液ヲ以テ灌流セル青蛙後肢血管ニ0.0000005%ノ「ロドトキシン」溶液ヲ交代灌流スルニ，影響ヲ見ズ．0.000001%溶液ヲ灌流スル時ハ，多クノ場合流出滴數僅ニ數滴增加ス．0.000005—0.00005%溶液ニテハ，次第ニ流出滴數增加シ，10—14分後ニハ其滴數50—60%ノ增加ヲ呈セドモ，漸次再ビ減少シ，30—40分後ニハ全ク恢復スルヲ見ル．

0.0005—0.005%溶液ニテハ，8—12分ニシテ落下滴數增加ノ頂上ニ達シ，然ル後漸次減少シテ，12—25分後ニハ中毒前ノ滴數ニ達シ，其後徐々ニ減少シテ，中毒前ノ滴數ノ25—83%ヲ減少スルヲ見ル．藥液作用後10分ニシテ Ringer 液ト交代灌流スルニ，約10分ニシテ全ク恢復スルヲ見ル（第6圖參照）．

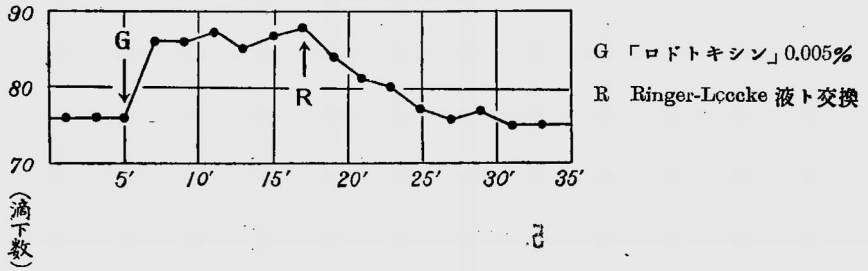
第6圖 蛙後肢血管灌流



b. 家兎耳殼血管ニ就テノ實驗

0.000005%ノ「ロドトキシン」溶液ニテハ，作用ヲ認メズ．0.00001%ニテハ，或ル時ハ落下滴數ヲ 2—3 滴增加スレドモ毎常ナラズ．0.00005—0.0005% ニテハ，擴張作用確實トナレドモ，其程度弱ク落下滴數僅ニ4—5滴ノ增加ヲ見ルノミ．0.005% ニテハ，此擴張作用一般ニ前者ヨリ强ク現ル．落下滴數增加セル際，Ringer 液ト交代スレバ，再ビ中毒前ニ迄收縮スルモノナリ（第7圖參照）．

第7圖　家兎耳殼血管灌流



以上ノ實驗ニ徵スルニ，「ロドトキシン」ハ蛙後肢血管ニ對シテハ少量ニテ擴張的ニ作用シ，大量ニテハ初メ擴張セシメタル後之ヲ收縮セシム．家兎耳殼血管ニ對シテモ擴張作用ヲ有スレドモ，其作用蛙脚血管ニ於ケルモノニ比スレバ，遙ニ輕度ナリ．而シテ其作用ハ可逆性ナリ．

6. 滑平筋及ビ蚯蚓筋ニ及ボス作用

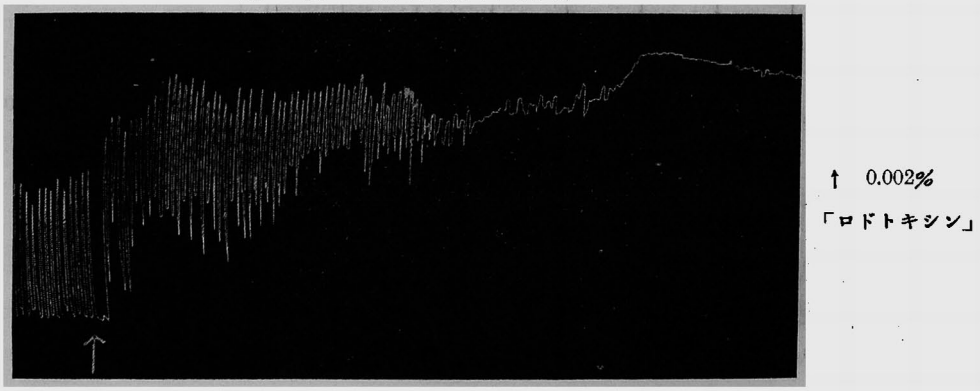
a. 家兎摘出腸管ニ及ボス作用

放血致死セシメタル家兎ノ腸管，就中空腸ヲトリ，之ヲ Magnus 裝置ニ致シ，「ロドトキシン」液ヲ注加シテ，其變化ヲ觀察シタリ．

0.000005%「ロドトキシン」溶液ヲ作用セシムルニ，毫モ影響ヲ認メズ．0.00001% ニテハ，自發運動一時減退シ，後稍其運動ヲ亢奮セシムルガ如シト雖モ，每常見得ラルルガ如キモノニアラズ．0.00005% ニテハ，注加後直ニ蠕動及ビ緊張ハ亢進スレドモ，暫時ニシテ恢復ス．0.0001% ニテハ注加後直ニ緊張著シク亢進シ，後次第ニ降下シテ舊ニ復スル場合ト，復セザル場合トアリ．

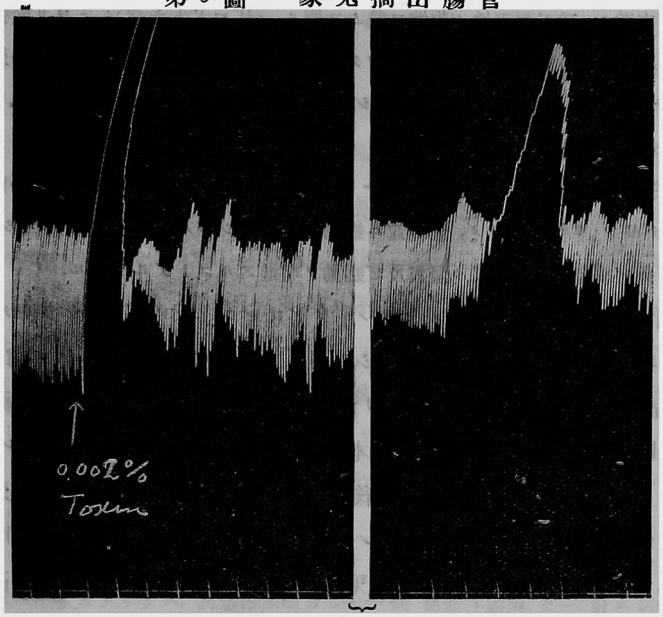
0.001% 以上ニテハ，注加後直ニ緊張著シク亢奮シ，振幅モ亦著明ニ小トナル（第8圖參照）．

第8圖　家兎摘出腸管



或ハ又一過性ニ緊張ハ著シク亢奮シ運動ハ微細トナレドモ，間モナク或程度迄恢復シ，之ヲ反覆スル場合アリ（第9圖參照）.

第9圖　家兎摘出腸管

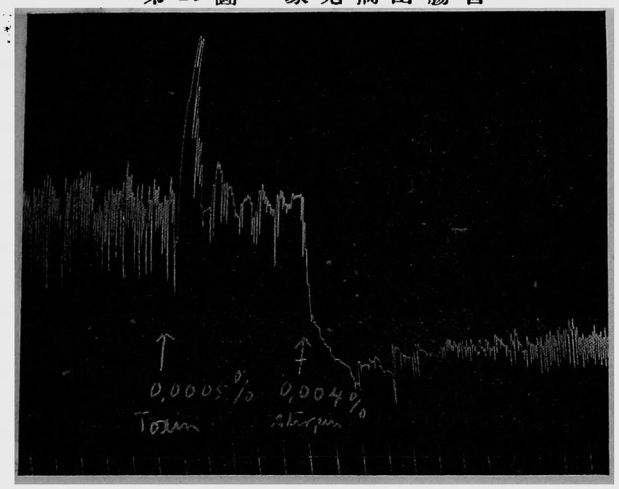


↑ 0.002%「ロドトキシン」
描時毎1分

上記ノ如ク「ロドトキシン」ニヨリ，腸ハ收縮ヲ起ス．其原因ヲ索ネ，且他ノ藥物トノ交互作用ヲ明カニセントシテ次ノ實驗ヲ行ヘリ．

試ミニ「ロドトキシン」ヲ作用セシメタル後，硫酸「アトロピン」ヲ與フレバ，「ロドトキシン」ノタメニ腸ノ緊張亢進セルモノハ，直ニ緊張著シク低下セリ（第10圖參照）．然ルニ硫酸「アトロピン」ヲ豫メ作用セシムレバ，腸ノ緊張及ビ蠕動著シク減退セリ．此時「ロドトキシン」ヲ作用セシメシニ，腸ノ緊張及ビ蠕動一過性ニ亢進セルヲ觀タリ．

第10圖　家兎摘出腸管



↑ 0.0005%「ロドトキシン」
↓ 0.004%「アトロピン」
描時毎1分

腸ニ「ロドトキシン」ヲ作用セシメ，腸ノ緊張著シク亢進セルモノニ，「ピロカルピン」ヲ與フレバ，其緊張ハ一層亢進スルヲ觀ル．又「ピロカルピン」ガ腸ノ緊張及ビ蠕動ノ甚シク亢進セシメタル際，「ロドトキシン」ヲ作用セシムルニ，尙ホ次第ニ亢進シ，殆ド强直性ノ收縮ヲ營ムヲ觀ル．又「ロドトキシン」ニヨリ緊張亢進セル時，「クロールバリウム」ヲ與フルモ，前同樣緊張尙ホ著シク亢進シテ强直性攣縮ノ狀態トナル．又反對ニ豫メ「クロールバリウム」ニテ前處置シテ，緊張著シク上昇シテ强直性攣縮ノ狀態ニナリシモノニ，「ロドトキシン」ヲ與フレバ，强直性ヲ少シク强ムルヲ觀ル．

又「ロドトキシン」ノ腸管ニ於ケル刺戟作用ハ鹽化「アドレナリン」ニヨリ能ク拮抗セラレ，緊張ハ卽時消滅スルヲ觀ル．又豫メ「アドレナリン」ヲ作用セシメ，緊張竝ニ蠕動殆ド消滅シタル腸ニ，「ロドトキシン」ヲ與フレバ，一時緊張ハ亢進シテ再ビ減退スルカ，或ハ緊張及ビ蠕動ノ增進スルコトアルヲ觀ル．

以上ノ實驗ニ徵スレバ，「ロドトキシン」ニヨル收縮ハ「アトロピン」ニヨリ除去セラルルヲ觀タレドモ，「アトロピン」自身ニテモ强キ抑制作用ヲ示シ，且「アトロピン」ノ後ニテモ尙ホ「ロドトキシン」ハ興奮作用ヲ呈スルガ故ニ，此成績ニヨリテ「ロドトキシン」ノ作用ノ迷走神經ノ興奮ニ歸スルコト能ハズ（山內[6] 及ビ高橋[7] 參照）．又本物質ノ腸管刺戟作用ハ「ピロカルピン」及ビ「バリウム」ノ作用ニヨリ强メラレ，後二者ノ作用後ニ於テモ尙ホ興奮作用ヲ呈ス．又該作用ハ「アドレナリン」ニヨリテ能ク抑制セラレ，「アドレナリン」作用後モ依然トシテ該作用現ハル．之等ノ關係ヨリ考按スルニ，「ロドトキシン」ノ家兎腸管ニ對スル興奮作用ハ筋質自己ニ對スル作用ナリト考フルガ至當ナラン．

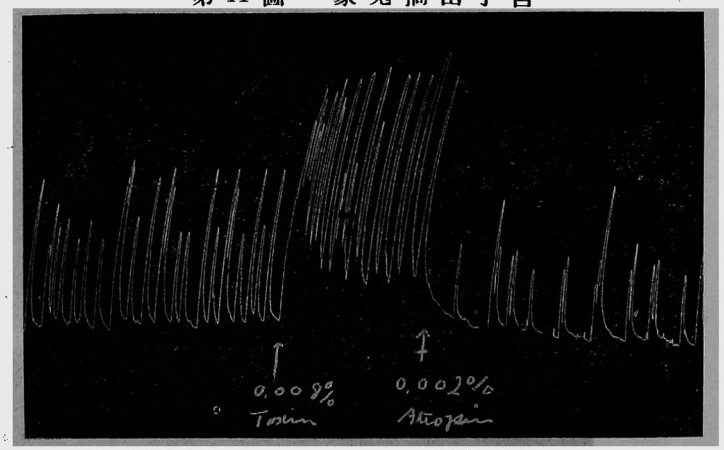
b. 家兎摘出子宮ニ及ボス作用

Magnus 法ニ從ヒ，家兎摘出子宮ニ於ケル實驗成績次ノ如シ．

0.0005% 以下ノ「ロドトキシン」溶液ニテハ，毫モ影響ヲ認メズ．0.001—0.0025% ヲ作用セシムレバ，輕キ興奮狀態ヲ呈ス．0.005% ヲ作用セシムレバ，緊張上昇シ，振幅ハ稍大トナリテ刺戟症狀ヲ呈ス．0.0075% 以上ニテハ，注加後直ニ著明ナル緊張ノ亢進ト自發運動ノ增大ヲ起ス（第 11 圖參照）．之等興奮狀態ハ數分乃至十數分ニテ漸次消退スルモノナリ，或ハ又長時間持續スルモノアリ．カカル興奮狀態ヲ呈スルモノヲ Ringer-Locke 液ニテ洗滌セバ，緊張竝ニ運動ハ漸次舊態ニ復スルヲ認メタリ．

今試ミニ「ロドトキシン」ノタメ自發運動及ビ緊張共ニ亢進セル子宮ニ，「アトロピン」ヲ與フレバ，緊張ハ速ニ著シク減衰スルコトアレドモ，多

第 11 圖　家兎摘出子宮



↑ 0.008%「ロドトキシン」　↕ 0.002%「アトロピン」

クハ變化ナシ(第11圖參照). 又「アトロピン」ニテ前處置スル時ニモ, 屢々緊張及ビ自發運動減衰ス. 此時「ロドトキシン」ヲ作用セシムレバ, 緊張亢進ス. 「ロドトキシン」ニヨリテ緊張及ビ蠕動著シク亢進セル子宮ニ, 「アドレナリン」ヲ附與スルトキハ, 瞬時ニ緊張ハ亢進シ, 蠕動ハ一旦減衰シ, 漸次恢復ニ赴クモ, 中毒以前ノ位置ニハ歸ラズ.

以上ノ實驗ニ徵スレバ, 「ロドトキシン」ハ家兎摘出子宮ニ對シ, 腸管ニ對スルヨリモ作用弱ケレドモ, 同樣興奮的ニ作用ス. 其作用ハ恐ラク主トシテ筋質自己ヨリ發來セルモノナラン.

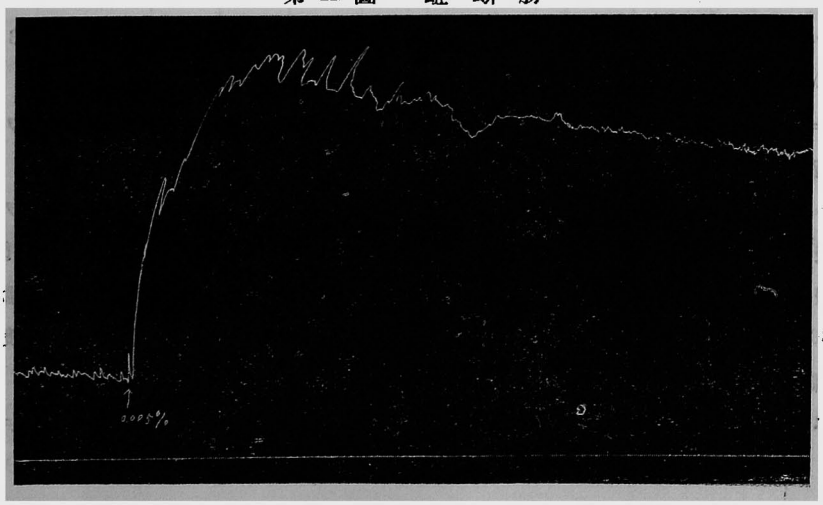
c. 蚯蚓筋ニ及ボス作用

Biedermann[8] 及ビ大原[9] ハ腹部神經節連鎖ヲ除去セル蚯蚓筋ノ自發運動ハ, 主トシテ筋自己ノ作用ナリト論ゼリ. 仍ツテ余モ亦, 分離セル蚯蚓筋ニ對シ, 「ロドトキシン」ハ如何ニ作用スルヤヲ詳細ニ觀察シタリ.

蚯蚓ノ5—7gノモノヲ選ビ, 卷帶以上30環節以下ヲ切斷シ, 腹側ニ於テ縱斷シ, 內臟ヲ除去シ, 數回洗滌シタル後, 神經節連鎖ヲ除キ, 約1cmノ長サニ環狀筋ニ沿フテ截斷シタルモノヲ, 溫度20—30°C. ノ稀釋Ringer液(Ringer液ヲ2/3ノ割合ニ稀釋セルモノ)ヲ, 營養液トナシタルMagnusノ裝置ニ懸垂シ, 其自發運動ノ變化ヲ描畫セシメテ觀察シタリ.

0.000001%以下ノ「ロドトキシン」溶液ニテハ異狀ナシ. 0.000005%ニテハ, 時ニ緊張僅ニ上昇スルコトアリ. 0.00001%ニアリテハ, 興奮作用明カニ現ハレ, 藥液注加後, 2—3分ニシテ緊張徐々ニ上昇シ, 同時ニ自發運動モ亦頻數トナリ, 後次第ニ下降シテ, 中毒前ノ位置ニ達ス. 0.0001%ニアリテハ上記ノ作用一層著明ニシテ, 40分後ニ至リ中毒以前ノ位置ニ復歸スレドモ, 尙ホ自發運動ハ時々大ナル振幅ヲ現ハス. 0.0005%ニアリテハ其作用一層强ク現ハレ, 藥液注加後約15分ニシテ緊張ノ頂上ニ達シタル後, 徐々ニ下降スレドモ中毒以前ノ位置ニ達スルコトナシ. 0.001%以上ニアリテハ藥液注加後3—7分ニシテ, 緊張ノ頂上ニ達シ, 自發運動ノ振幅モ亦大且頻數トナル. 而シテ少シク下降スルコトアレドモ, 中毒以前ノ位置ニ達スルコトナシ(第12圖參照).

第12圖　蚯蚓筋



↑ 0.005%
「ロドトキシン」
描時每30秒

以上ノ實驗ニヨレバ,「ロドトキシン」ハ神經節連鎖ヲ除去セル蚯蚓筋ニ對シテ，甚ダ少量ヨリ大量ニ至ル迄興奮作用ヲ現ハシ，收縮ヲ起シ，自發運動ヲ增加セシム．是レ卽チ「ロドトキシン」ハ蚯蚓筋自己ヲ刺戟シテ興奮セシムルモノナル可シ．

7. 骨骼筋ニ及ボス作用

靑蛙ヨリ兩側ノ腓腸筋，坐骨神經標本ヲ作リ，其一肢ノ腓腸筋ヲ所要ノ「ロドトキシン」溶液 10 cc 中ニ入レテ 1 時間作用セシメ，他肢ヲ Ringer 液中ニ浸漬シ置キテ對照トナセリ．而シテ該標本ヲ濕室中ニ懸垂シ，開放感傳電氣ヲ以テ，直接又ハ間接刺戟ヲ與ヘ，其曲線ヲ煤煙紙上ニ描寫セシメタリ．

0.001% 以下ノ「ロドトキシン」溶液ニ浸漬シタルモノハ，對照筋ニ比シテ刺戟閾及ビ其他變化ヲ認メズ．0.0025% ノ溶液ニテハ，筋ノ最小並ニ最大刺戟閾ニ變化ナク，單一攣縮曲線ノ經過モ變化ナシ．唯疲勞ハ對照筋ヨリモ早期ニ來ル．0.005% ノ溶液ニテハ刺戟閾增大シ，攣縮高モ少シク小トナリ，疲勞曲線ハ著シク短縮ス．

0.01% ノ溶液ニテハ間接刺戟ニテハ卷軸距離 0. ニ於テモ反應セザルニ至リ，直接刺戟ヲ與フレバ 0. ニ於テ尙ホ反應スルヲ觀レドモ攣縮高ハ著シク減退セリ．0.02% ノ溶液ニテハ間接及ビ直接刺戟ニ於テ全ク反應セザルニ至ル．

以上ノ實驗ニ徵スレバ，蛙ノ骨骼筋ハ「ロドトキシン」ニ對シテ銳敏ナラズ．其作用ハ前記滑平諸筋ノ場合ト異リ，興奮的ニ非ズシテ初メ運動神經末端，次ニ筋質自己ヲ麻痺スルモノナリ．

8. 體溫ニ及ボス作用

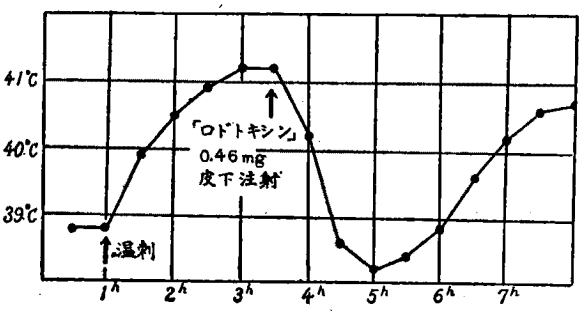
Aronsohn u. Sachs 法ニ從ヒ，家兎ニ溫刺ヲ施シ，熱ノ頂上ニ達シタル時期ニ「ロドトキシン」溶液ヲ皮下ニ與ヘテ其體溫ニ及ボス作用ヲ觀察セリ．

上記ノ術ヲ施シタル動物ハ，術後 30 分—2 時間ニシテ體溫ノ昇騰ヲ來シ，41—42°C. ノ高熱ニ達シ，2—3 日間熱ノ稽留ヲ現ハシ，次デ漸次下降シテ，常溫ニ復スルヲ認メタリ．

家兎體重 1 kg ニ對シ「ロドトキシン」0.005 mg ヲ熱ノ頂上ニ於テ注射スレドモ，熱ハ依然トシテ上昇ヲ持續ス．0.01 mg ヲ注射スレバ，時ニ僅ノ體溫下降ヲ見ル．0.02 mg ニ至レバ，1 時間以內ニ 0.4°C. ヲ下ゲ，夫レヨリ 1 時間後ニテモ殆ド同等ノ下降ヲ觀レドモ，漸次體溫ハ上昇シテ，發熱溫度ニ近付ク．0.05 mg ヲ注射スレバ，30 分後ニ於テ 0.7°C. ヲ下ゲ，0.1 mg ヲ注射スレバ，30 分以內ニ 1.5°C. 體溫ヲ下降セシメタル後，其後何レモ漸次體溫上昇シ，注射後 5 時間ニシテ，發熱溫度ニ近付ケリ．0.25 mg ヲ注射スレバ，漸次體溫ハ下降シ，1 時間 30 分後ニハ平溫下ニ下降セシムルコト 0.6°C. ニシテ其後次第ニ體溫ハ上昇シ，發熱溫度ニ近付ケリ（第 13 圖參照）．

致死量ヲ注射スルトキハ，體溫下降シ，痙攣ヲ起シ，之ト共ニ體溫ハ急激ニ下降シテ 1 時間 30 分後ニハ斃死ス．

第13圖 溫刺家兎解熱試驗



家兎 ♂ 1.850 kg

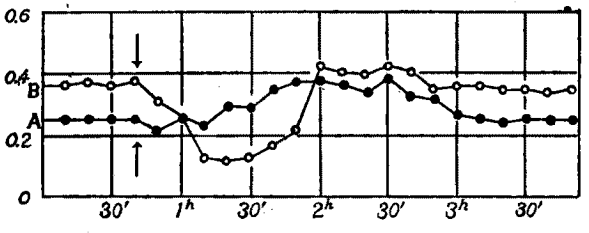
上記ノ實驗ニヨレバ,「ロドトキシン」比較的少量ニテハ溫刺ニヨレル稽留熱ヲ下降セシムル作用アリ. 該作用ハ量ノ增加ト共ニ增强シ, 甚ダ大量ニテハ痙攣ト共ニ體溫ノ急激ナル下降ヲ來ス.

9. 尿排泄ニ及ボス作用

本實驗ニハ總テ家兎ヲ用ヒ, 尿量ヲ測定セントシテ, Naunyn 法ヲ高橋[10] ガ改良セル方法ヲ採用シタリ. 卽チ動物ヲ仰臥位ニ固定シ, 耻骨縫際上方ニ於テ,「カニウレ」ヲ膀胱內ニ挿入シ, 之ヨリ流出スル尿量ヲ測定セリ.

家兎 1 kg ニ對シ「ロドトキシン」0.025 mg 以下ヲ注射スレドモ, 更ニ尿量ニ影響ナシ. 0.04—0.05 mg ニテハ, 尿量僅ニ增加シ, 2—3 時間後ニハ其作用消失シテ恢復シタリ (第14圖 A 參照). 0.075 mg ニテハ却ツテ尿量減少シ, 1 時間後ニアリテハ少シク恢復ニ赴キ, 約 2 時間後ニ至リ其作用消失シテ恢復セリ (第14圖 B 參照). 0.1 mg 以上ニアリテハ, 注射後約 10 分ニシテ, 尿ハ殆ド滴落セザルニ至リ, 約 5—8 時間後ヨリ漸次恢復ニ赴ク.

第14圖 利尿作用



A. 家兎 1.65 kg ♂
↑ 「ロドトキシン」0.05 mg 對體重 1 kg 皮下注射
B. 家兎 1.73 kg ♂
↓ 「ロドトキシン」0.075 mg 對體重 1 kg 皮下注射

是ニ由リテ觀ルニ,「ロドトキシン」ノ少量ハ僅ニ尿排泄ヲ促セドモ, 量ノ增加スルニ從ヒテ尿ノ排泄ヲ抑制スルモノナリ.

10. 蚯蚓ニ就テノ實驗

a. 蚯蚓數條ヲ稀釋 Ringer 液ニ「ロドトキシン」ヲ種々ノ濃度ニ溶解シテ得タル溶液ニ浸漬シ, 其症狀ヲ觀察シタリ. 其成績ハ次ノ如シ.

0.001% ノ「ロドトキシン」溶液ノ場合ニハ認ムベキ症狀ナシ. 0.005% ニテハ初メ活動シ遁逃セントスレドモ, 漸次運動セザルニ至ル, 鏑子端ニテ刺戟スレバ, 身體ヲ硬クシ, 所々ニ結節ヲ作リ, 粘液ヲ分泌シ, 2—3 時間後ニ斃ル. 0.01—0.1% ニテモ初メ盛ニ活動シテ遁逃セントスレドモ, 次第ニ運動緩漫トナリ, 一端ハ太ク, 他端ハ細クナル. 約 30 分—1 時間後ニハ刺戟ヲ與フレドモ反應セザルニ至リ, 卷帶ハ著シク細クナリ, 所々ニ結節ヲ作リ, 粘液ヲ分泌シ, 1—2 時間ニテ斃ル.

b. 蚯蚓ノ 5—7g ノモノヲ選ビ,「ロドトキシン」ヲ稀釋 Ringer 液ニ溶解シテ得タル溶液ノ種々ナル濃度ノモノヲ, 0.05 cc 筋層內ニ注射シテ起ル變化ヲ觀察シタリ.

「ロドトキシン」0.00025 mg ヲ注射セルモノハ, 稀釋 Ringer 液 0.05 cc 注射セルモノト比較スルニ大差ナシ. 0.0005—0.0025 mg ヲ注射スレバ, 轉々シテ苦悶ノ狀ヲ呈シ, 暫時ニシテ活動緩漫トナリ, 遂ニハ不動トナル. 刺戟スレバ僅ニ反應アルノミナリ. 約 1 時間後ヨリ漸次恢復ニ赴キ, 6 時間後ニ至リテハ, 遁逃セントスルニ至ル. 0.005—0.025 mg ヲ注射スレバ, 蚯蚓ハ反轉苦悶ノ狀ヲ呈シ, 後運動緩漫トナリ, 粘液ヲ分泌シ, 30 分後ニハ器械的刺戟ヲ與フルモ全身ヲ僅ニ收縮スルノミニテ半麻痺狀態トナル. 1 時間 30 分後ニアリテハ, 器械的刺戟ニ對シテ, 背部ニ纖維性攣搐ヲ起スニ過ギズ. 2 時間後ニ於テ斃ル.

以上ノ實驗ニ徵スレバ, 蚓蚯ヲ「ロドトキシン」液ニ浸漬セル場合ト, 注射セル場合トニヨリ多少ノ差異アレドモ, 何レノ場合ニモ初メハ運動ノ興奮ヲ起シ, 後之ヲ麻痺セシメ, 所々ニ結節ヲ作リ, 粘液ノ分泌ヲ高メ等シク死ニ至ラシム. 其毒性ハ溫血動物ニ對スル場合ヨリモ寧ロ弱シ.

11. 原蟲ニ及ボス作用

實驗材料トシテハ滴蟲ヲ應用セリ. 一摑ミノ藁ニ 2—3 L. ノ水ヲ加ヘ, 1 時間煮沸シテ濾過シ, 其濾液ニ池水 200 cc ヲ入レ, 約 1 週間放置スレバ, 上層ニ枯草菌ノ膜ヲ生ジ, 液體ハ透明トナル. 此時弱擴大ノ顯微鏡ニテ檢スレバ, 多數ノ滴蟲ノ游走スルヲ觀ル. 實驗ニ當リテハ以上ノ原蟲含有ノ菲膜ノ一白金耳ヲ載物硝子上ニ取リ, 水道水ニ溶解セル「ロドトキシン」溶液 1 滴ヲ滴下混和シ, 數條ノ脫脂綿纖維ヲ加ヘ, 覆蓋硝子ヲ以テ覆ヒ, 之ヲ直ニ顯微鏡下ニ移シ, 原蟲ノ運動ヲ觀察シタリ.

0.005% 以下ノ「ロドトキシン」溶液ニテハ, 殆ド影響ヲ受クルコトナシ. 0.05% ニテハ混和直後ニアリテハ異狀ヲ認メザレドモ, 漸次中央部ニ於テハ, 原蟲ノ運動不活潑トナリ, 一部分ハ運動停止シテ圓形トナレドモ, 邊緣部ニ於テハ, 殆ド影響ヲ受クルコトナク, 盛ニ活動シツツアリ. 1 時間後ニ至リテハ, 中央部ニ於テ原蟲ノ活動スルモノナケレドモ邊緣部ニハ尙ホ多數活潑ニ運動セルヲ目擊シタリ. 0.5% ニテハ, 原蟲ニヨリテ其抵抗力ヲ異ニシ, 藥液混和スルト同時ニ運動停止シ, 內容全ク破壞分散スルモノアリ. 或ハ蟲體圓形トナリテ止マルモノアリ. 又或ルモノハ, 2 時間後ニ於テモ何等影響ヲ受ケズシテ活動スルヲ目擊シタリ. 「ロドトキシン」ノ飽和溶液ニアリテモ, 全原蟲ノ運動ヲ停止セシムルニ至ラズ.

以上ノ實驗ニ徵スレバ,「ロドトキシン」ハ原蟲ニ對シテ, 其作用弱クシテ, 比較的高濃度ニテ或ル原蟲ノ運動ヲ速ニ停止シテ圓形トナシ, 著シキハ組織ヲ破壞セシムレドモ, 或ル他ノ原蟲ニハ殆ド作用ナシ.

12. 血球溶解作用

「ロドトキシン」ノ溶血作用ヲ檢センガタメ，先ヅ緬羊ノ血液ヲ採リ，「フイブリン」ヲ除キ，生理的食鹽水ヲ以テ，3回洗滌シ，5%及ビ2.5%ノ血球浮游液ヲ作リ，之ニ0.5%以下ノ種々ナル%ニ「ロドトキシン」ヲ混ジ，1時間37°C.ノ孵卵器ニ收メ，次デ氷室ニ一夜放置シテ，檢査シタルニ，1回モ溶血作用ヲ認メズ.

以上ノ實驗ニ徵スレバ，「ロドトキシン」ハ溶血作用ナキモノノ如シ.

13. 局所作用

「ロドトキシン」ノ細末ヲ，顏面ノ皮膚ニ附着セシムレバ，灼熱感ヲ起シ．又粉末ヲ鼻中ニ吸入スレバ，灼熱感ヲ起シテ噴嚏ヲ催起ス．「ロドトキシン」ヲ0.5%以下ノ種々ナル濃度ニRinger-Locke液ニ溶解シ，家兎ノ眼內ニ點滴スルニ，單ニ2—3回瞬目スルノミニシテ，充血，其他刺戟症狀ヲ呈スルコトナシ.

次ニ0.5%「ロドトキシン」溶液ヲ白色家兎ノ耳殼ニ於テ皮膚內ニ注射スレドモ，Ringer-Locke液ヲ以テセル對照ニ比シテ著差ヲ認メズ．「ロドトキシン」ノ粉末ヲ舌端ニ附着スルニ，苦味ニシテ灼熱感アリシ事，其0.5%以下ノ溶液數滴ヲ舌端ニ滴下シテ檢スルニ，何等刺戟感覺ヲ與ヘザリキ.

要之「ロドトキシン」ノ粉末ハ局所ヲ刺戟スレドモ，0.5%以下ノ溶液ニアリテハ，著シキ局所刺戟ヲ惹起スルコトナキモノノ如シ.

總　　括

余ノ實驗成績ノ要旨ヲ總括スレバ次ノ如シ.

1. 「ロドトキシン」ハ家兎ニ於テ少量ハ呼吸數ヲ減ジ，呼吸ヲ深大ニシ，單位時間內ノ呼吸氣量ハ呼吸數ノ減少ト共ニ多クハ減少スレドモ，時ニ却ツテ氣量ノ增加ヲ示スコトアリ．分量ノ增加スルニ從ヒ著明ナル呼吸ノ減弱ヲ起シ，終ニハ一時的呼吸停止ノ反覆，シエーヌ．ストーク氏現象等ヲ起シ，完全ナル呼吸麻痺ヲ起ス．卽チ少量ハ呼吸中樞ノ興奮性ヲ下ゲ，大量ハ之ヲ麻痺スルガ如シ．但シ稍大量ヲ靜脈內ニ入ルル時ハ瞬間ニ呼吸ノ促進起ル.

2. 本物質ニ因ル催吐作用ハ，猫ニ於テ兩側迷走神經ヲ切斷シテ後ニモ著シキ影響ヲ受ケズ.（犬ニテハ迷走神經切斷ノミニテ嘔吐ヲ誘發スルヲ以テ，本實驗不可能ナリ）之ニ據レバ，是レ恐ラク中樞ニ對スル興奮作用ニ基クモノト思考セラル．然レドモ，最小催吐量及ビ嘔吐ヲ起ス迄ノ時間ガ內服ノ場合ト雖モ，皮下注射ノ場合ト殆ド差異ヲ示サザルヨリ觀レバ，本物質ノ末梢性作用モ全然否定シ難キガ如シ.

3. 家兎ノ血壓ニ對シテハ，下降作用アリ．但シ大量ヲ與フレバ，血壓ヲ下降セシメタル後，之ヲ上昇セシム．此ノ後上昇ハ血中ノ炭酸瓦斯蓄積及ビ痙攣ノ爲メニシテ，本物質ニ因ル續發作用ニ原因スルモノナル可シ.

4. 末梢血管ニ對シテハ擴張作用ヲ有ス．青蛙後肢血管及ビ家兎耳殼血管ニ對シ，之ヲ擴張セシムルモ，青蛙後肢血管ニアリテハ濃度稍高キ時ハ擴張後尙ホ收縮セシム.

5. 體溫ニ對シテハ下降作用アリ，比較的少量ニテ溫刺ニヨリテ發熱セシメタル家兎ニ對シ解熱作用ヲ示ス.

6. 少量ニ於テ靑蛙心臟ニ對シ僅ニ刺戟的ニ作用スレドモ，稍大量ハ麻痺的ニ作用ス. 然レドモ，本物質ハ劇シキ心臟毒ト稱スルヲ得ズ.

7. 家兎摘出腸管，子宮竝ニ神經節連鎖ヲ除去セル蚯蚓筋ニ對シテハ興奮的ニ作用シ，緊張ヲ高メ自發運動ヲ增進ス. 就中蚯蚓筋及ビ腸ハ子宮ヨリ遙ニ銳敏ナリ. 本作用ハ滑平筋自己ニ在ルモノノ如シ.

8. 骨骼筋ニ對シテモ，其作用著シカラズ. 先ヅ運動神經ノ末端ヲ麻痺セシメ，次ニ筋自己ヲ麻痺セシム.

9. 尿排泄ヲバ，少量ノトキニ少シク促進セシムレドモ，量增加スルニ從ツテ之ヲ抑制ス.

10. 蚯蚓及ビ原蟲ノ如キ下等動物ニ對シテハ作用强カラズ. 就中蚯蚓ノ方銳敏ニシテ初メ興奮シテ後麻痺シ，所々ニ結節ヲ作リ粘液ヲ分泌シテ死ス. 滴蟲ハ運動ヲ停止シ，甚ダシキハ全ク破壞分散スレドモ，或種ノ滴蟲ハ抵抗著シク强シ.

11. 綿羊血球ニテ檢セル所ニ據レバ，本物質ハ溶血作用ヲ有セズ.

12. 本物質ノ粉末ハ認ム得ベキ刺戟作用ヲ呈スレドモ，0.5% 以下ノ溶液ニアリテハ著シキ局所刺戟症狀ヲ惹起セズ.

結 論

要之，「ロドトキシン」ハ主トシテ中樞作用ヲ有シ，呼吸鎭靜作用竝ニ催吐，從ツテ應用的ニハ祛痰作用ヲ主トシ，之ニ次デ末梢血管擴張作用，解熱作用，運動麻痺作用ヲ擧グベキモノナラン，末梢臟器ノ檢査セルモノノ內腸管最モ銳敏ナリ. 又局所刺戟作用ハ弱シ.

嘔吐作用ハ主トシテ中樞性ノ如キモ，「アポモルフイン」ノ如ク速ニ且輕キ惡心ヲ以テ起ラズ. 故ニ應用ハ寧ロ祛痰作用ニ在ラン. (2. 8. 12. 受稿)

文 獻

1) 牧野，岡山醫學會雜誌，第39年第12號，昭和2年. 2) 西下，岡山醫學會雜誌，第418號，大正13年. 3) Hoppe, Casper's Wochenschr. Nr. 46, 1840. Zitiert nach Schmidt's Jahrbücher der Medicin, Bd. 31, S. 145, 1841. 4) Nasse, Arch. f. wiss. Heilk. II, S. 327, 1855. Zitiert nach Schmidt's Jahrbücher der Medicin, Bd. 89, S. 17, 1856. 5) 大森，京都醫學雜誌，第16卷，第11號，大正8年. 6) 山內，岡山醫學會雜誌，第441號，1122—1123頁，大正15年. 7) 高橋，岡山醫學會雜誌，第39年第7卷，989, 991, 995頁，昭和2年. 8) Biedermann, Pflüger's Arch. Bd. 102, S. 475, 1904. 9) 大原，京都醫學雜誌，第18卷，143頁，大正10年. 10) 高橋，岡山醫學會雜誌，第424號，大正14年.

Kurze Inhaltsangabe.

Studien über den wirksamen Bestandteil von Rhododendron Hymenanthes Makino, „Rhodotoxin". II. Mitteilung: Weitere Untersuchung über die pharmakologische Wirkung.

Von

Makoto Makino.

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

Eingegangen am 12. August 1927.

Im Anschluss an meine erste Mitteilung (Diese Zeitschrift. Jg. 39, Nr. 12.) wurde weiterhin die Wirkung des Rhodotoxins auf einzelne Organe und auf einige niedere Tiere, wie Regenwurm und Infusorien, untersucht. Von den Ergebnissen möchte ich folgendes hervorheben:

1. Rhodotoxin ruft in kleinen Dosen am Kaninchen eine Diminution der Atemfrequenz und Vertiefung der Atembewegungen hervor. Das Atemvolumen in der Zeiteinheit wird in der Mehrzahl der Fälle verkleinert, aber auch ab und zu etwas vergrössert. Mit der Steigerung der Dosis wird die Verminderung der Atemfrequenz und des Atemvolumens ausgesprochener und schliesslich folgt Atemlähmung, wobei wiederholt auftretende Atempausen und auch das Cheyne-Stockesche Phänomen beobachtet werden. Das Atemzentrum scheint also zuerst beruhigt und dann gelähmt zu werden. Aber bei intravenöser Darreichung grösserer Mengen lässt sich alsbald eine kurz dauernde Beschleunigung der Atmung nachweisen.

2. Die Brechwirkung dieses Giftes wird durch Durchschneidung der beiden Vagi nicht merklich beeinflusst, wie es bei der Katze konstatiert wird. (Der Hund ist für diesen Versuch nicht geeignet, weil die Durchschneidung selbst schon Erbrechen verursachen kann.) Daher ist höchst wahrscheinlich, dass es sich dabei um eine zentrale Wirkung handelt. Da aber bei der per oralen und subkutanen Applikation sowohl in der wirksamen Minimaldosis als auch in der Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Erbrechens kein Unterschied besteht, so scheint eine periphere Wirksamkeit dieses Giftes nicht ohne weiteres ausgeschlossen zu sein.

3. Auf den Blutdruck des Kaninchens wirkt das Gift erniedrigend. Es folgt aber bei hohen Dosen eine sekundäre Drucksteigerung, die als eine Folge der Atemstörung und der Muskelzuckungen anzusehen ist.

4. An den peripheren Gefässen, wie dem Froschschenkel- und Kaninchenohrgefässe, verursacht das Rhodotoxin eine Erweiterung. Am Froschschenkelpräparate ist aber bei höheren Konzentrationen nach der Erweiterung später eine leichte Verengerung zu sehen.

5. Rhodotoxin ist ferner imstande, in relativ kleinen Dosen das Stichfieber beim Kaninchen herabzudrücken.

6. Das Herz ist dem Gift gegenüber resistenter als die genannten Organe. Am Froschherzen, isoliert oder in situ, wirkt das Gift in kleinen Dosen leicht erregend, in grösseren aber lähmend.

7. Der ausgeschnittene Kaninchendünndarm, -uterus und Regenwurmmuskel, dem die Nervenstränge entnommen sind, reagiert auf das Gift mit Erregung. Der Tonus wird gesteigert und die Amplitude der Bewegungen vergrössert. Diese Wirkungen scheinen über den Muskel ausgelöst zu werden.

8. Der Skelettmuskel ist gegen das Gift widerstandsfähig. Es werden zuerst die motorischen Nervenendigungen, dann der Muskel selbst gelähmt.

9. Kleinere Dosen befördern die Harnausscheidung, grössere dagegen hemmen sie.

10. Auf Regenwurm und Infusorien ist das Gift nicht besonders wirksam.

11. Eine merkliche hämolytische Wirkung lässt sich nicht nachweisen.

12. Auf die Schleimhäute oder intrakutan appliziert, verursacht das Gift in der Konzentration unter 0.5% keine bemerkbare lokale Reizung.