

## 蛙生體內骨骼筋ニ對スル「グアニチン」ノ作用 並ニ之ニ影響スル藥物ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

今 橋 鐵 三

### 緒 言

由來「グアニチン」ハ「テタニー」トノ關係ニヨリ普ク世人ノ興味ヲ惹キタル物質ナリ。

假令 Noether<sup>1)</sup> 及ビ Klinger<sup>2)</sup> ノ如キ異論者ナキニ非ズト雖モ、一方ニ於テ本物質乃至其誘對體ガ「テタニー」ニ於テ觀ルガ如キ病的變化例ヘハ特異ノ痙攣 (Noël Paton<sup>3)</sup>, Frank, Stern 及ビ Nothmann<sup>4)</sup>, Fühner<sup>5)</sup> 等), 「アルカローゼ」及ビ血中「カルチウム」ノ減少 (Bayer<sup>6)</sup>, Györgi 及ビ Vollmer<sup>7)</sup>) 等ヲ惹キシ得ル事實、他方ニ於テ副甲状腺剔除後ノ「テタニー」患者又ハ動物、或ハ特發性「テタニー」患者ニ於テ、血中並ニ尿中ニ「メチールグアチチン」殊ニ「デメチールグアニチン」ノ増量 (Kühnau<sup>8)</sup>), 血中「グアニチン」ノ増加及ビ「カルチウム」ノ減少 (小川<sup>9)</sup>) ノ證明セラレ、又「テタニー」兒ノ糞便中ニ「グアニチン」ノ證明セラレタル (Sharpe<sup>10)</sup>) 等ノ事實ヨリ觀レバ、最早本物質並ニ其誘對體ノ「テタニー」ノ成立ニ對スル意義ハ頗ル重大ナルモノト思考シ得ルモノノ如シ。

カカル世ノ注目ヲ惹クニ到リシ「グアニチン」ノ骨骼筋作用ニ關スル研究ハ夙ニ着手セラレタリ。Gergens 及ビ Baumann<sup>11)</sup> ハ骨骼筋ニ於テ纖維性痙攣、次イデ痙攣性伸展ヲ發スルヲ認め、本物質ガ運動神經ノ終末裝置又ハ筋内分枝ヲ侵襲スルニ因ルモノトナシ、殆ド同時ニ Putzeys 及ビ Swaen<sup>12)</sup> ハ其侵襲點ノ運動神經ノ分枝ニアラズシテ筋漿ノ内部ナル運動神經纖維ノ終端(終板)ナル事ヲ主張シ、其後 Fühner<sup>5.a.)</sup> ハ「グアニチン」ノ侵襲點ハ運動神經終末ニシテ、筋自體ニアラザル事ヲ斷定セリ。然ルニ Langley<sup>13)</sup>, Camis<sup>14)</sup> ハ其侵襲スルハ神經成分ニ非ズシテ筋漿内ノ接受質ナリト論ゼリ。次デ Meighan<sup>15)</sup> ハ其侵襲點ハ筋ニ非ズシテ神經終末又ハ接受質ニ在リトナシ、Frank 及ビ Stern<sup>16)</sup> ハ接受質ナル事ヲ力説セリ。之等ニ對シテ Fühner<sup>5.b.d.)</sup> ハ反證ヲ掲ゲ依然、其持論ヲ枉ゲズ。然ルニ藤田<sup>17)</sup> ハ「グアニチン」ハ一方ニ於テ運動神經終末ヲ刺戟シ、他方ニ於テ副交感神經主宰ニ作用シテ間接ニ運動神經終末ノ隨伴亢奮ヲ起スモノトナシ、尙ホ脊髓ノ反射興奮性ヲ亢進セシメテ痙攣性伸展ヲ發スト論ジ、船田<sup>18)</sup> モ亦「グアニチン」作用ハ運動神經終末ノ亢奮ニ基因スト説ケリ。

以上ノ文獻ヲ總攬スルニ、「グアニチン」ノ侵襲點ニ關シテハ、之ヲ末梢性ニ歸スルモノ多ク、或ハ運動神經終末、或ハ接受質ナリトシ、尙ホ之ニ副交感神經ヲ追加スルモノアルヲ見ル。之ニ反シ、中樞神經系トノ關係ニ就テハ、其研究尙ホ寥寥タルノ感アリ。唯 Gergens 及ビ Baumann<sup>11)</sup> ハ「グアニチン」ニ因スル四肢ノ痙攣性伸展ハ脊髓ト關係ヲ有シ之ヲ除去スル時ハ消失ストナシ、Putzeys 及ビ Swaen<sup>12)</sup> ハ本物質ハ脊髓ノ興奮性ヲ減ジ、次デ麻痺ニ陥ラシムト論ジ、藤田<sup>17)</sup> ハ脊髓ノ反射興奮性ヲ亢進セシメテ伸展性痙攣ヲ發スト唱へ、Frank, Stern 及ビ Nothmann<sup>14)</sup>

ハ(哺乳獸ニ於テ)腦性、脊髄性及ビ自律性神經中樞ヲシテ異常ナル亢奮性増進ニ到ラシムト稱セルガ如キモノニシテ、未ダ「グアニヂン」攣縮ト神經中樞系ト如何ナル關係ニ立ツヤニ關シテハ觸ルル所ナシ。

尙ホ從來ノ研究ハ概ネ蛙ノ分離神經筋又ハ筋標本ヲ毒液ニ浸漬スルノ方法ニヨリテ行ハレタリ。カカル分離標本ハ生體ニ於ケル場合ト大ニ其狀態ヲ異ニシ、從テ毒物ニ對スル態度ノ異ナルハ自明ノ理ナリ。加之實驗操作上ニモ不便ナル點ナキニ非ズ。例ヘバカカル標本ヲ毒液ニ浸漬スル時ハ筋内毒液ノ分配ノ均等ナラザル缺點アリ。

例ヘバ Fühner<sup>5 a.)</sup>ノ實驗ニ就テ見ルニ、「グアニヂン」ノ濃溶液ヲ用フル時ハ攣縮現ハレ間モナク消失セルニ、此時神經ヨリ電氣刺戟ヲ行ヘバ正常ニ亢奮シ得ル事ヲ記載シ、筋ノ最外層ニアル神經ハ先ヅ「グアニヂン」ニ因リテ亢奮シ次デ麻痺セルニ、筋ノ内部ニアル神經ハ尙ホ侵サレザルニ由ルトナセリ。尙ホ「グアニヂン」ニ犯サレタル筋ヲ リンガー氏液ニ浸漬スル時ハ電氣刺戟ニ因リ未ダ亢奮セザルニ、輕キ「グアニヂン」攣縮ハ再發セリ、是レ筋ノ表層ニアル「グアニヂン」ハ洗ハレタル爲メ神經終末ヲ亢奮セシムルニ適度ノ濃度トナリタルニ由ルト説明セリ。之ヲ以テ觀ルニ浸漬法ニヨリテハ同時ニ筋全體ヘノ作用ノ現ハレザルモノト謂ハザルベカラズ。又 Camis<sup>14)</sup> 並ニ Fühner<sup>5 b.)</sup>ハ分離筋ヲ單ニ リンガー氏液ニ浸スモ攣縮ヲ來スヲ記述セリ。之等モ分離筋ト生體筋トノ實驗ニ於テ異ナル條件ノ一ナリトス。Hoffmann<sup>19)</sup>ハ官能的ニ分離シタル器官ハ電氣的、器械的、化學的刺戟ニ對シテ興奮性ノ亢進セル事ヲ論ゼリ、鼓索神經切斷後顎下腺ノ末梢神經節細胞ノ靜脈血ニ對スル興奮性亢進シテ唾液分泌ノ増進シ(Langley)、上顎神經節剝出後瞳孔開大筋ノ靜脈血ニ對スル興奮性ノ増進(Lewandowsky 及ビ Anderson)、神經ヲ切除セル瞳孔括約筋ノ正常筋ヨリモ「ピロカルピン」ニ對シテ強ク反應シ(Anderson)、神經ヲ切斷セル瞳孔開大筋及ビ神經切除後ノ耳及ビ腸ノ血管ノ「アドレナリン」ニ對スル興奮性ノ亢進ス(Elliott)トナス等ノ事實ハ皆之ガ證左トナルモノニシテ、是レ生體ニ於テ上位ノ器官ヨリ規則的ニ興奮ヲ受クル器官ガ之ト官能的ニ分離セラレタル時ハ其器官ハ漸次興奮性ヲ高メ遂ニ自動及ビ特發性末梢緊張ヲ起スモノトナセリ。

以上ノ事實ヲ參酌スル時ハ、分離標本ニ就テ藥物ノ作用ヲ根本的ニ分析スル事ノ必要ナルハ勿論ナレドモ、他方ニ於テ出來得ル限り生理的條件ノ下ニ研索シ、其藥物ガ生體內ニテ如何ナル影響ヲ有スルヤ、藥物ニヨリ侵襲セラレル器官ガ上位ノ器官ヨリ如何ナル影響ヲ受クルヤヲ檢スル事モ亦藥物ノ作用ヲ明カニスル上ニ於テ甚ダ重要ナル問題タラザルベカラズ。故ニ余ハ實驗ヲナスニ當リ、スベテ生活セル蛙ヲ用ヒ、其筋ニ對スル藥物作用ヲ研索シ、其作用ハ中樞神經系ト如何ナル關係ニ立ツヤ、尙ホ其筋作用ハ他ノ藥物ニヨリテ如何ナル影響ヲ受クルヤ、影響スル藥物ノ優劣、其藥物ノ影響ハ如何ナル機轉ニ因ルモノナルカヲ闡明ナラシメント企テタリ。

### 實驗材料及ビ方法

專ラ雄性青蛙ヲ用ヒ、左右上腿骨下端、左右上膊骨及ビ嘴端ニ於テ出血セザル様ニ留針ヲ以テ板上ニ蛙ヲ固定セリ。嘴端固定ハ Neuschloss<sup>20)</sup>ニ則レリ。殊ニ上腿骨下端並ニ次述ノ足關節部ノ固定ニ當リテハ血管

及ビ神經ヲ損傷且壓迫セザル様充分ナル注意ヲ拂ヘリ。次デ左右腓腸筋ノアヒレス腱ヲ骨部ヨリ剝離シ筋ノ頭部ヲ殘シテ其他ヲ全部下層ヨリ分離ス。而シテ下腿ノ皮膚ヲ脛骨前面ニ於テ縱ニ切割スレバ下腿ノ皮膚ハ全ク腓腸筋ヲ被護ス。次ニ足關節部ヲ留針ニテ固定シ、蛙板ヲ垂直ニ支臺ニ固定ス。而シテアヒレス腱ノ下端ニ兩端ヲ鈎狀トナセル長キ針金ノ一端ヲ通ジ、針金ノ下端ハ絹絲ヲ以テ書桿ニ連ネ、斯クシテ腓腸筋ノ運動ヲ描記セシメタリ。絹絲ハ豫メ數日間粘稠ナル脂油ニ浸シ、濕潤又ハ乾燥ノ爲メ、延長或ハ短縮スルヲ避ケント勉メタリ。尙ホ書桿ノ滑車ニ計算盤ノ重錘ヲ懸ケ、蛙ノ體重 10 g. ニ對シ 0.5 g. ノ割合ノ重錘ヲ筋ニ負擔セシメタリ。此重錘ニテハ數時間經過スルモ筋長ノ變化ヲ來サズ、且筋ノ收縮殘餘ヲ僅少ナラシムル事ヲ證シ得タリ。而シテ一定ノ平均ヲ得ル爲メ約 30 分—1 時間放置シ後實驗ニ着手セリ。

毒物ヲ與フルニハ總テ腹腔内注射ニ依レリ。若シ皮下ニ用フル時ハ毒物ハ淋巴囊ノ隔壁ヲ通過シテ下行シ、直接腓腸筋ニ作用スル虞アレバナリ。分量ハ總テ體重 1 g. ニ對スル mg. ヲ以テ示セリ。

## 第 1 章 「グアニヂン」ノ作用像

余ハ後述ノ實驗ノ豫備試驗トシテ文獻ヲ参照シ「グアニヂン」ノ各分量ノ作用像ヲ檢セリ。然ルニ總テ毒物ヲ生體ニ應用シ其作用ヲ長ク觀察スル爲メニハ其毒物ニヨリテ心臟機能ノ著シク害セラレザル事ヲ條件トセザルベカラズ。

「グアニヂン」ノ心臟ニ對スル作用ニ關シ、Gergens 及ビ Baumann<sup>11)</sup> ハ本物質ニヨリテ心臟ノ動作旺盛トナルト記シ、Rothberger 及ビ Jordan<sup>23)</sup> ハ其大量ハ心臟ヲ害スト説キ、Putzeys 及ビ Swaen<sup>12)</sup> ハ初心搏動ノ催進、後ニ其緩徐ヲ來シ、大量ニテハ擴張期停止ヲ招來スト述ベタリ。又 Harnack 及ビ Witkowski<sup>22)</sup> ハ「グアニヂン」ハ「ムスカリン」ノ心臟停止ヲ止メ、迷走神經刺戟ニヨリ心停止ヲ來サスト稱シ、Burns 及ビ Watson<sup>22)</sup> ハ初促進神經ヲ、後ニ迷走神經ヲ刺戟ストナセリ。Jordan<sup>23)</sup> ハ 1:500 以上ハ有害ニシテ心カヲ弱ムト云ヘリ。故ニ大量ニ非ザレバ「グアニヂン」ハ心臟ニ著シキ障害ヲ來サザルヲ察知シ得ベキモ、余ノ實驗ニ過誤ナカラシメン爲メ、種々ノ量ニ由リテ蛙心ガ如何ナル影響ヲ蒙ルヤヲ觀察セリ。此場合モ無論腹腔内注射ヲ行ヘリ。其成績ヲ示セバ第 1 表ノ如シ(大正 14 年 12 月中旬ヨリ 15 年 2 月下旬ニ互リ實驗)。

表示セル如ク、蛙心ハ「グアニヂン」8 mg. 以下ナラバ心搏動ハ其數ヲ減ズレドモ、常ニ正常蛙ヨリモ擴張及ビ收縮強盛トナレリ。0.5 mg. 以下ニテハ最も長キハ 24 時間ヲ經過スルモ唯心動數ヲ減ジタルノミニテ、搏動ハ何等ノ異型ヲ示サザリキ。以上ノ事實ヲ確メ得タルヲ以テ 8 mg. 以下ノ量ヲ以テ實驗スルコトセリ。

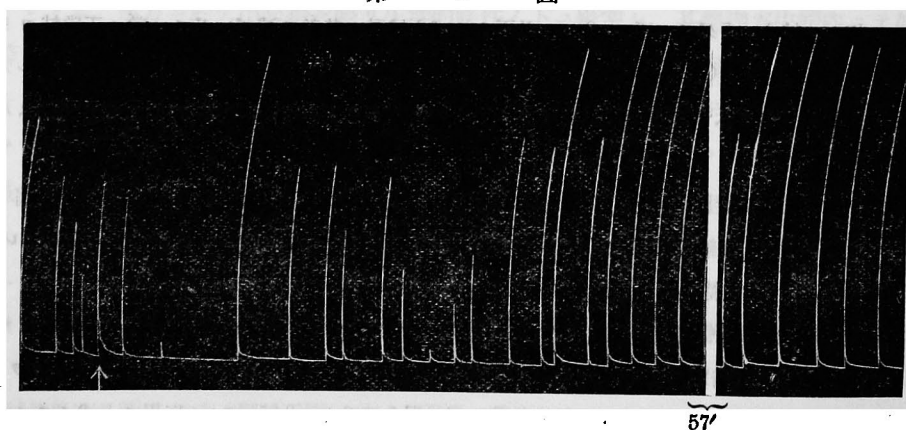
前述ノ如ク蛙ヲ固定シ腓腸筋ヲ懸垂シタル後、0.02 mg. 以下ヲ腹腔内ニ注射セルニ唯自發的筋收縮ノ增強セルヲ見ルノミニシテ、纖維性攣縮ヲ見ザリキ(第 1 圖)。0.025 mg. ニ到リテ甫メテ固有ナル作用現レタリ。即チ注射後約 80 分ニシテ特異ナル纖維性攣縮ヲ來セリ。概シテ初ハ縮高小ナレドモ漸次大トナリ、一定時間ノ同高ニ於テ經過シ、後漸次縮高ヲ減ジツツ約 160 分ニシテ靜止セリ。但シ全經過ヲ通ジテ箇々ノ攣縮高ハ平等ニアラズシテ高低錯雜セルモノナリ。尙ホ自發的筋收縮ノ增強ヲ現シ、該收縮ハ縮高大ナルヲ以テ、曲線ハ參差紛糾ス。又此量ニテ時トシテ攣縮ヲ示サザル場合アリキ。0.05 mg. ノ作用モ上述ノモノト類似シ、注射後多クハ約 50—60 分ニシテ攣縮ヲ發シ、烈シキ攣縮ノ爲メ收縮殘餘集積シテ曲線ノ基線ハ少シク

第1表 「グアニジン」ノ心臓作用

動物番號ノ缺ゲタルハ記載ヲ省略セルナリ、以下之ニ準ズ  
心臓ノ收縮及ビ擴張ハ正常蛙ヨリ強盛ナリ

蛙番號及體重(g.)	毒 量 (體重 1g. 對 mg.)	心 臟 狀 態		
		注射後時間	毎分搏數	收縮狀態
1. ♀ 26	0.05	26h 17'	22	強盛, 整調
2. ♂ 18	"	26h 19'	24	"
7. ♀ 34	0.1	2h 13'	20	"
12. ♂ 17	"	22h 01'	6	"
13. ♀ 34	0.5	2h 02'	20	"
18. ♀ 28	"	23h 22'	6	"
20. ♂ 17	1	2h 05'	16	"
22. ♂ 17	"	4h 03'	10	"
25. ♀ 36	2	2h 11'	20	"
26. ♂ 16	"	2h 12'	9	"
31. ♂ 18	4	32'	18	"
32. ♂ 18	"	31'	12	"
35. ♂ 12	"	3h 21'	5	"
37. ♂ 12	8	35'	18	"
38. ♂ 13	"	43'	10	"
40. ♂ 14	"	2h 29'	6	"
42. ♂ 14	"	3h 05'	9	"

第 1 圖

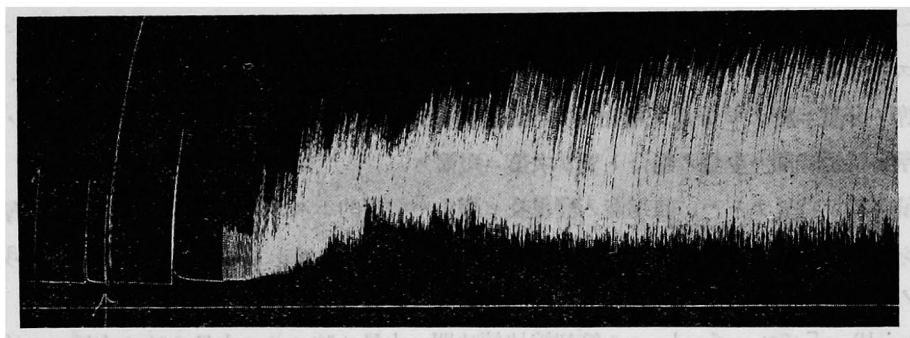


「グアニジン」0.02 mg. ノ作用 ↑ 「グアニジン」腹腔内注射

上昇セリ。0.1 mg.ヲ用フレバ注射後多クハ約40分ニシテ變縮起リ、其經過ハ前量ト異ラザルモ全持續約24時間以上ニ亙レリ。變縮ハ高サト數トヲ漸次減ジテ靜止スルヲ常トスルモ、時トシテ靜止前ニ變縮高ノ増大及ビ減少ヲ反復スル場合、或ハ經過中一時變縮休止シテ再發スル場合アリキ。曲線ノ基線ノ上昇ハ前量ニ於ケルト略ボ同様ナリ。

0.5 mg.ヲ用フレバ、以上ノ場合ト異ナリ自發的筋收縮先ヅ消失セリ。而シテ多クハ注射後約20—35分ニシテ筋緊張ノ變化ヲ現セリ。緊張變化ハ上行脚ト頂點ト下行脚トニ區別セラル。下行脚ト最下端ト雖正常基線ニ比シテハ高シ。而シテ緊張變化ノ種々ノ部分ニ於テ特異ナル變縮ヲ發セリ。即チ其下行脚、頂點又ハ上行脚ニ於テ始マリ、注射時ヨリ多クハ約30—40分ナリキ。而シテ變縮ノ經過及ビ基線ノ狀況ハ前量ト異ルヲ見ザリキ。變縮ノ持續ハ前量ヨリ短ク、多クハ約4—5時間ニシテ、最長13時間52分ニ達セリ(第2圖)。

## 第 2 圖



「グアニジン」0.5 mg.ノ作用 ↑ 「グアニジン」注射

1 mg.ヲ注射セル時モ先ヅ自發的筋收縮消失シ、次デ筋緊張ノ變化、變縮ノ發現及ビ經過、基線ノ上昇等前述セルモノト異ラズ。筋緊張ノ變化ノ現ルルハ大略注射後15—20分、變縮ノ發現ハ多クハ約25分、乃至ハ約40分ナリキ。變縮ノ持續ハ前量ノ場合ヨリモ更ニ短クシテ、多クハ約3—4時間ナリキ。2 mg.ニ於テモ同様ノ症狀ヲ呈スレドモ、其發現前者ニ比シテ早く、筋緊張變化ハ多クハ注射後約5—7分、變縮開始ハ多クハ約22—24分ナリキ。而シテ變縮持續ハ多クハ約2—3時間ニシテ前量ヨリモ更ニ短カリキ。

4 mg.ニテハ自發的筋收縮ノ止ムト共ニ注射後約3—6分ニシテ前同様ノ筋緊張變化ヲ現シ、多クハ約20分ニシテ緊張變化ノ種々ノ部分ニ於テ變縮ヲ來セリ。變縮發現ノ狀況ハ少ク趣ヲ異ニシ、漸次増大スル變縮高ヲ以テセズ、或ハ突如トシテ大ナル變縮高ヲ以テ來リ、或ハ初ハ變縮高小ナルモ急轉シテ大ナル。尙ホ其鎮靜ノ狀況モ異リ、急遽變縮高ヲ減ジテ靜止セリ。變縮持續モ約30—60分ニ過ギザリキ。併シ曲線ノ基線ハ注射前ニ比シテ高キコトハ同前ナリ。8 mg.ニ於テモ筋緊張變化、變縮ノ發現並ニ靜止ノ狀況、基線ノ經過等前量ノ場合ト類似シ、變縮持續ハ約25—50分ナリキ(第2, 第7, 第9表ヲモ參照)。

以上ノ實驗ヲ通覽スルニ、「グアニジン」ノ骨骼筋ニ對スル作用ハ極少量(0.02 mg.以下)、少量(0.025—0.1 mg.)、中等量(0.5—2 mg.)及ビ大量(4 mg.以上)ノ四ツノ場合ニ區別スルヲ得。

極少量ニテハ自發的收縮ハ消失スルコトナク却テ其高サ及ビ數ヲ増加ス。恐ラク神經中樞系就中脊髓ニ作用シテ其反射興奮性ヲ増進スルモノト解スベキモノナルベシ。少量ニテハ自發的

筋収縮ノ他ニ固有ナル纖維性攣縮ヲ發シ、各縮高ハ一定セズ大小錯雜ナレドモ、一般ニ初小ニシテ漸次増大シツツ其頂點ニ達シ、頂點ニ於テ長ク經過シ、後漸次攣縮ハ高サ及ビ數ヲ減ジ遂ニ静止ス。攣縮ノ經過中自發的筋収縮混在シ強キ収縮高ヲ示ス。攣縮ノ進行ニツレテ曲線ノ基線ハ少シク上昇ス。是レ恐ラク筋収縮殘餘ノ堆積ニ由ルモノナラン。分量ノ増加ト共ニ攣縮開始ハ漸次早クナリ、攣縮持續時間ハ延長ス。

中等量ニテハ少量ノ場合ト異リ自發的筋収縮ハ間モナク消失ス。是レ中樞神經就中脊髓ノ麻痺ニ由ルモノナラン。即チ Putzeys 及ビ Swaen<sup>12)</sup>ノ「グアニヂン」ハ脊髓ノ亢奮性ヲ減ジ終ニ其麻痺ヲ來スト説ク所ト一致ス。是レニ次イデ筋緊張ノ變化ヲ來ス。即チ Frank, Stern 及ビ Nothmann<sup>4)</sup>, Frank 及ビ Stern<sup>16)</sup>, Fühner<sup>5.d)</sup>, 藤田<sup>17)</sup>ノ所説ト符合ス。此緊張變化ハ上行脚、頂點及ビ下行脚ヲ有シ、下行脚ノ下端ト雖モ注射前ノ曲線ノ高サニ比スレバ遙ニ高シ。約言スレバ一般ニ筋緊張ハ上昇セリ。次デ緊張曲線ノ種々ノ部分ニテ攣縮現ルルモ、其下行脚ニ於テ開始スル事多シ、是レ Fühner<sup>5.d)</sup>ノ筋攣縮ト共ニ筋緊張弛緩スト説ケルト多クハ一致ス。而シテ之等ノ分量ニ於テモ分量ノ増加ト共ニ筋緊張變化ノ發現竝ニ攣縮開始迄ニ要スル時間ハ短縮ス、攣縮持續時間ハ少量ノ場合ト異リ次第ニ短縮ス。

大量ニ於テ特異ナルハ、筋攣縮ノ發現及ビ静止ハ突發的ナルコトニシテ、漸ク追フテ攣縮高ヲ増シ又ハ減ズルコトナシ、故ニ攣縮曲線ノ形狀甚ダ不整ナリ。緊張變化及ビ攣縮ノ發現時間ハ量ノ増スト共ニ短縮シ、攣縮持續的時間ハ著シキ變動ヲ示サズ、只少シク短縮ス。

Camis<sup>14)</sup>ハ「グアニヂン」ニヨル筋攣縮持續時間ハ大量ノ時ヨリモ少量ノ時ノ方長シト述ベタレドモ、之ハ或範圍内ニ適用スベキモノニシテ、余ノ實驗ニテハ一定量迄ハ次第ニ延長シ、之ヲ超ユル時ハ却テ短縮スルヲ見タリ。藤田<sup>17.a)</sup>ハ量ノ増加ト共ニ攣縮ヲ發スル事早く、静止スル事モ早シト述ベタルハ余ノ成績ノ一部分ト一致ス。

其他筋攣縮ニハ關係ナキコトナレドモ「グアニヂン」ノ筋攣縮ヲ發スル量ニ於テハ皮膚ノ分泌亢進シ、瞳孔ノ開大スルヲ見タリ。瞳孔ノ開大スル事ハ Putzeys 及ビ Swaen<sup>12)</sup>ノ既ニ説ク所ト全ク一致ス。

## 第 2 章 「グアニヂン」ニ因ル筋攣縮竝ニ筋緊張變化ト 中樞神經系トノ關係

「グアニヂン」ト中樞神經系トノ關係ニ就テハ緒言ニ於テ述ベタル如ク、Gergens 及ビ Baumann 竝ニ藤田ハ四肢ノ痙攣性伸展ハ脊髓ニ原因ヲ有スルコトヲ主張セルガ、脊髓ガ前述セル纖維性攣縮及ビ緊張ノ變化ニ如何ナル程度迄關係セルヤハ疑問ニ屬ス。又 Frank 等ハ「グアニヂン」ハ哺乳獸ニ於テ腦性、脊髓性竝ニ自律性神經中樞ノ興奮性ヲモ増進セシムト謂ヘリ。仍テ余ハ「グアニヂン」ニ因ル攣縮及ビ緊張ニ對スル脊髓ノ態度ノミナラズ、尙ホ進ンデ之ト上位ノ神經中樞トノ關係ヲモ追及セントス。此目的ニ余ハ次ニ示ス如ク種々ノ部位ニ於テ神經系ヲ切斷シテ、之ガ「グアニヂン」作用像ニ如何ナル變化ヲ及ボスカヲ觀察セリ。

第 1 節 坐骨神經切斷試驗

左側ノ坐骨神經ヲ大腿ノ中央ニ於テ切斷シテ腓腸筋ヲ中樞神經系ヨリ分離シ、右側腓腸筋ヲ對照トシ、前述ノ實驗法ニヨリ種々ノ量ノ「グアニヂン」ニ因ル緊張乃至攣縮上ニ及ボス神經切斷ノ影響ヲ觀察セリ。而シテ實驗成績ノ一部ヲ表記スレバ次ノ如シ(第 2 表)。

第 2 表 坐骨神經切斷ノ「グアニヂン」作用ニ對スル影響  
時間ハ注射時ヨリ算ス

蛙體重 (g.)	毒 量 (體重 1g. 對 mg.)	手 術 側 (神 經 切 斷)				對 照 側 (健 側)			
		緊張及 ビ開始	攣縮開始	攣縮持續	攣縮高	緊張及 ビ開始	攣縮開始	攣縮持續	攣縮高
♂ 18	0.1	—	42'	1157'	大	—	56'	1289'	小
♂ 17	0.5	—	21'	192'	大	+ 22'	32'	235'	小
♂ 21	"	—	16'	248'	大	+ 19'	26'	280'	小
♂ 18	"	—	30'	198'	大	+ 36'	42'	265'	小
♂ 21	1	—	19'	230'	大	+ 13'	23'	294'	小
♂ 23	"	—	14'	190'	大	+ 20'	24'	216'	小
♂ 24	"	—	22'	168'	大	+ 17'	28'	216'	小
♀ 30	2	—	13'	117'	大	+ 8'	24'	162'	小
♂ 24	"	—	24'	168'	大	+ 7'	30'	216'	小
♂ 18	4	—	6'	100'	小	+ 9'	30'	120'	大
♂ 20	"	—	14'	24'	小	+ 3'	20'	35'	大

本實驗ノ示ス如ク、骨骼筋ニ於ケル「グアニヂン」ノ作用像ハ坐骨神經切斷側ノ筋ト健康側ノ筋トニ於テ異リ且其差異ハ何レノ分量ニ於テモ同性質ナルヲ觀ル。即チ神經切斷側ニ於テハ特異ノ筋緊張變化ヲ來サズ。又健康側ニ比シテ常ニ攣縮ノ發スルコト早く、且其持續短シ。而シテ攣縮高ハ常ニ神經切斷側ニ於テヨリ大ナリ(第 3 圖參照)。

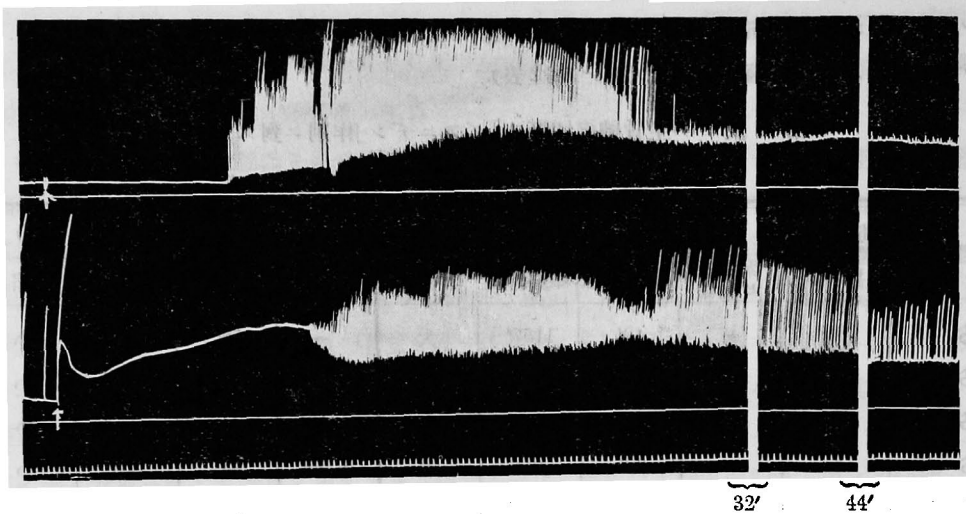
坐骨神經切斷側ニ於テ攣縮高ノ健康側ヨリ大ナルコト上記ノ如クナルガ、尙ホ既ニ攣縮ヲ發セル時坐骨神經ヲ切斷スルモ攣縮高ハ大トナルヲ觀タリ。

又坐骨神經切斷後ハ自發的筋收縮ハ全然缺如ス。

斯ノ如ク神經中樞系ト連絡ヲ絶タレタル筋ニ於テモ等シク攣縮ハ發現スルヲ以テ「グアニヂン」ニ因ル筋攣縮ハ末梢性侵襲ニ基因スルモノナル事ハ諸家ノ説ク所ニ一致スト雖モ、手術側筋ト健康側筋トニ於テ上述ノ如キ差異ノ存スル點ヨリ考フル時ハ、此攣縮ハ中樞神經系ヨリ一定ノ影響ヲ受クルモノナル事明白ナリ。又攣縮ノ初ニ發來スル特異ナル筋緊張ノ變化ハ神經切斷ニヨリ防止セララルヲ以テ、其原因ハ中樞ニ存スルモノト認メザルベカラズ。又切斷側ニ於テハ攣縮ノ經過ハ促進セラレ、且攣縮高ハ増大スルガ故ニ、中樞ハ「グアニヂン」ニ因ル纖維性

攣縮ニ對シテハ抑制的ニ影響セルモノト察セラル。

第 3 圖



「グアニジン」2 mg. ノ作用 上ハ坐骨神經切斷側，下ハ健側  
↑ 「グアニジン」注射 刻時ハ分

文獻ヲ見ルニ先人モ全ク此ノ點ニ注目ヲ拂ハザリシニ非ズ。即チ Föhner<sup>5,a,b)</sup> ハ中樞神經系ノ影響除去セラルル時ハ、「グアニジン」攣縮ハ然ラザル側ニ比シテ早期ニ現レ、且攣縮ノ強度ナルヲ述ベタリ。又 Putzeys 及ビ Swaen<sup>12)</sup> モ亦同様ノ事實ヲ認メ、是レ神經切斷ニヨリ當該肢ノ血管擴張シ、爲ニ血行ノ增多ヲ來シ、其結果中毒速カトナルニ由來スト説ケリ。然ルニ是等ニ對シテハ 藤田<sup>17.a)</sup> ノ反對アリ。即チ一肢ノ坐骨神經ヲ切斷シ健側トノ攣縮ヲ比較セリト雖モ、時間的ニモ亦性狀的ニモ攣縮ニ特記スベキ差異ヲ認メ得ズトナセリ。

扱神經切斷ニ因リテ斯ノ如キ差異ノ起ル原因トシテ、Putzeys 及ビ Swaen ノ所論ノ如ク、血管擴張ヲ擧グベキカト謂フニ攣縮發現及ビ其鎮靜ノ早期ナルコト、攣縮高ノ大ナル事ハ之ニヨリテ説明スルヲ得ベケンモ、筋緊張上昇ニ到リテハ到底之ニヨリテ説明スル能ハズ。又假ニ神經切斷ニ由ル血管擴張ノ爲メ攣縮作用催進セラルルトセバ、「グアニジン」ノ少量ノ何レカノ量ニ於テハ神經切斷側ニノミ症狀現ルコトアルベキノ理ナリ。然レドモ余ノ實驗中嘗テカカル事實ニ遭遇セズ。尙ホ後章ニ於テ述ブルガ如ク、脊髓上端又ハ延髓上部ニテ神經幹ヲ切斷セル際ニ於テ、坐骨神經切斷後ト攣縮ニ差異ナキヲ以テ觀レバ、血管ノ擴張ヲ以テスル説明ハ當ラザルコト自ラ明カトナラン。又神經切斷ニヨリ既發ノ攣縮ガ直チニ攣縮高ヲ増加スルコトモ血管ノ關係ノミニテハ完全ニ説明スルヲ得ズト思惟ス。

尙ホ以上ノ他、血管説ヲ否定シ得ベキ事實ハ其他文獻上ニモ之ヲ見ル。即チ「グアニジン」ハ血管收縮作用ヲ有スルコトハ Föhner<sup>21)</sup>、Teschendorf<sup>22)</sup> ノ業績ニヨリテ明カナリ。又大野<sup>24)</sup> ハ「グアニジン」ヲ以テ青蛙後肢灌流試験ヲナシ、初(2-3分迄)ハ血管ヲ擴張セシムルモ後(7分以内)ニハ收縮セシムルヲ説ケリ。



余ノ總テノ實驗ニ於テ「グアニヂン」作用ノ發現ハ皆血管收縮作用ノ現ルル7分以後ニ屬シタルヲ以テ、血管擴張ニヨリテハ上述ノ差異ヲ説明スル能ハズ。

## 第2節 中樞神經系切斷試驗

前節ニ於テ神經切斷後ハ筋ニ於ケル攣縮ノ強度及ビ經過ヲ異ニシ、又正常ノ場合必ズ發現スベキ筋緊張上昇ヲ缺グ事ヲ述べ、之等ノ差異ハ中樞神經系ヨリノ一定ノ影響ニ歸セリ。然ラバ此影響ノ根源ハ中樞神經系ノ何レノ部分ニ由來スルカタ決定セザルベカラズ。此ノ目的ニ向ツテ、以下述ブル如ク種々ノ部位ニ於テ中樞神經系ヲ離斷シ、以テ離斷部以下ノ中樞神經系ト連絡セル腓腸筋ニ對スル「グアニヂン」ノ作用ヲ檢シ、他側ニ於テハ坐骨神經ヲ切斷シテ腓腸筋ヲ全ク中樞神經系ト別離シ之ト對照比較セリ。

此處ニ使用セシ「グアニヂン」ノ分量ハ、其作用ノ全部ヲ現シ且觀察時間ノ比較的短時間ニシテ足ル1 mg. 及ビ2 mg. ヲ選ベリ。

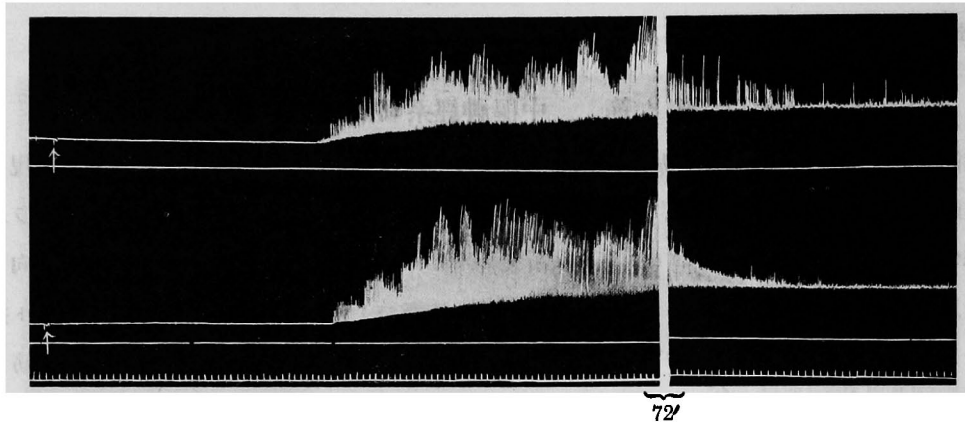
### 甲. 薦腰神經叢ニ到ル神經根起始ノ上部ニ於ケル脊髓離斷

後肢ニ至ル脊髓性運動神經ノ起始部ヨリ上方ニ由來スル影響ヲ除外センガ爲メ、先ヅ本試驗ヲ企テタリ即チ可檢側ノ腓腸筋ハ脊髓ノ中樞ト連絡シ、對照側ハ坐骨神經ノ末端ヲ有スルノミ。斯ノ如ク處置セル蛙ニ「グアニヂン」1 mg. ヲ注射セルニ、兩側ニ於テ筋緊張上昇ヲ示サズ。攣縮ノ狀況モ兩側ニ於テ略同様ナリ。攣縮ノ發現及ビ持續モ兩側ニ於テ大同小異ナルヲ見ル。「グアニヂン」2 mg. ヲ用フルモ、唯兩側トモ攣縮時間ノ短縮セルノ外異レル所ナシ、實驗成績ノ一部ヲ第3表ニ示ス。(第4圖參照)。

第3表 薦腰神經叢ニ到ル神經根起始ノ上部ニ於ケル  
脊髓離斷ノ「グアニヂン」攣縮ニ及ボス影響

蛙體重 (g.)	毒 量 (體重 1g. 對 mg.)	中樞側 (中樞ト連ル) ノ筋攣縮		對照側 (坐骨神經切斷) ノ筋攣縮	
		開始時間	持續時間	開始時間	持續時間
合 20	1	12'	328'	11'	324'
合 18	"	15'	181'	15'	183'
合 23	"	10'	144'	13'	147'
合 19	2	12'	196'	11'	185'
合 21	"	18'	60'	19'	72'
合 20	"	12'	105'	14'	112'

第 4 圖



..... 薦腰神経叢へ到ル神経根起始ノ上部ニテ脊髓離斷  
 上ハ坐骨神経切斷側 下ハ中樞側 ↑「グアニヂン」1mg.注射 刻時ハ分

以上ノ成績ニ據レバ脊髓ノ運動中樞ト聯絡セル場合モ,「グアニヂン」ニ由リテ坐骨神経切斷ノ場合ト殆ド全ク同様ナル症状ヲ呈ス.故ニ前章ニ於テ證明セル「グアニヂン」緊張竝ニ攣縮ニ關係ヲ有セル中樞性部位ハ脊髓ニ於ケル運動中樞ニ非ルコトヲ知ル.

乙. 頸髓延髓間離斷

次ニ尙ホ脊髓全體ガ如何ナル關係ヲ有セルヤヲ窺ハシガ爲メ本實驗ヲ行ヘリ.即チ其成績ニ據レバ頸髓ト延髓トノ間ニテ離斷セル場合モ「グアニヂン」1mg.及ビ2mg.ノ作用ハ,甲ノ場合ト同様ナルヲ見タリ.之ヲ以テ觀レバ脊髓上部モ亦「グアニヂン」ノ中樞作用ニ關係ナキヲ知ル(第4表).

第 4 表 頸髓延髓間離斷ノ「グアニヂン」攣縮ニ及ボス影響

蛙體重(G.)	毒 量 (體重1g.對mg.)	中樞側(中樞ト連ル)ノ筋攣縮		對照側(坐骨神經切斷)ノ筋攣縮	
		開始時間	持續時間	開始時間	持續時間
合 17	1	40'	210'	38'	217'
合 20	"	33'	189'	34'	192'
合 19	"	14'	123'	12'	105'
合 21	2	22'	100'	20'	85'
合 18	"	10'	90'	13'	82'

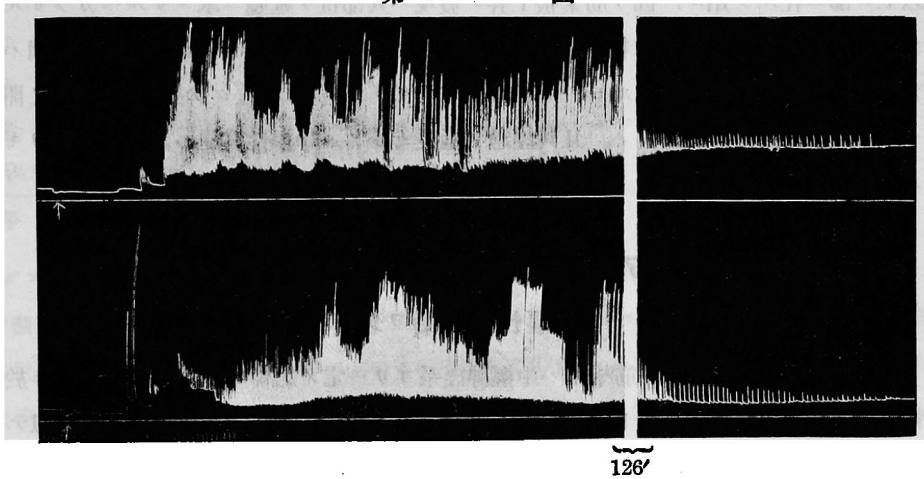
丙. 延髓上端離斷

余ハ延髓ノ影響ヲ檢セン爲メ此試驗ヲ舉行セリ.斯ク處置セル蛙ニ「グアニヂン」1mg.ヲ用フルニ,坐骨神經切斷側ニ於テハ,筋緊張上昇ヲ缺グモ,延髓ト聯絡セル側ニ於テハ,攣縮發現ニ先チテ筋緊張上昇ヲ來ス.爾餘ノ事項ニ關シテハ,甲及ビ乙ノ場合ト異ラズ.2mg.ヲ用フルモ同様ナリ,只攣縮開始及ビ其持續時間ノ短縮セルヲ見ルノミ(第5表及ビ第5圖參照).

第 5 表 延髓上端離斷ノ「グアニジン」攣縮ニ及ボス影響

蛙體重(g.)	毒 量 (體重 1g. 對 mg.)	中樞側(中樞ト連ル)ノ筋攣縮		對照側(坐骨神經切斷)ノ筋攣縮	
		開始時間	持續時間	開始時間	持續時間
合 21	1	60'	192'	62'	184'
合 20	"	19'	198'	20'	194'
合 18	"	12'	270'	10'	262'
合 19	2	7'	100'	10'	97'
合 17	"	20'	185'	18'	190'

第 5 圖



延髓上端ニ於テ神經幹切斷

上ハ坐骨神經切斷側 下ハ中樞側 ↑ 「グアニジン」2 mg. 注射 刻時ハ分

本成績ヨリ觀ル時ハ、「グアニジン」ニヨリテ惹起セラルル筋緊張ノ上昇ハ其原因ヲ延髓ニ有スルヲ知ル。何トナレバ、延髓以下ニテ神經幹ヲ離斷スレバ、其部位ノ何レタルヲ問ハズ發現スルコトナク、延髓ノ上端ニ於テ離斷スルモ、正常ノ場合ト同様ニ發現スルヲ以テナリ。仍テ余ハ此筋緊張ハ果シテ此中樞性原因ノミニヨリテ發現スルヤ、將又、其際末梢性作用モ參與スルモノナルヤヲ解決センガ爲メ次ノ實驗ヲ企テタリ。

一側ノ脚ヲ上腿ニ於テ坐骨神經ヲ除キテ他ノ殘部ヲ皮膚ト共ニ木綿絲ヲ以テ二重ニ緊縛シ、神經ヲ汚染セザル様、此ノ上ニ薄キ「ゴム」片ヲ置キテ其上ヨリ緊縛セリ。斯シテ一脚ノ血行及ビ淋巴流ヲ全ク杜絶セシメテ後、「グアニジン」ヲ注射セシニ、健側ニ於テハ攣縮及ビ緊張ノ上昇共ニ發現セシモ、縛側ニ於テハ攣縮ノ現レザルノミナラズ、緊張變化モ、之ヲ來ス量ニ於テモ來ラザルヲ見タリ。

由是觀之、該緊張ノ上昇ハ延髓ノ存在ヲ必要トスレドモ、亦夫レ單獨ノ刺激ニヨリテハ發現セズ。必ず末梢ノ興奮ヲ要スルコト明カナリ。

最後ニ、神經切斷側ニ於テ健側ヨリモ攣縮開始及ビ攣縮鎮靜ノ早期ナルコト、竝ニ攣縮高ノ大ナルコトニ關スル中樞神經系ノ影響ノ由來ハ、之ヲ延髓ヨリ上部ナル腦髓ニ歸セザルベカラズ。何トナレバ、延髓上部ニテ離斷セル場合ハ坐骨神經切斷側トノ間ニカカル差異ヲ見出スヲ得ズ、而モ本章第1節ニ述ベタル如ク健側ト坐骨神經切斷側トノ間ニハ斯カル差異ヲ見出スヲ得レバナリ。故ニ腦内中樞ニハ「グアニヂン」攣縮ニ對シテ一定ノ抑制ヲ營ム官能アルガ如ク、攣縮ノ發現ヲ遲延セシメ、攣縮高ヲ小ナラシメ、以テ筋「エネルギー」ノ消耗ヲ節シ、而シテ攣縮ノ持續ヲ長カラシムルモノト解釋スベキモノナルベシ。

以上ノ成績ニ據レバ、「グアニヂン」攣縮竝ニ緊張ニ影響ヲ及ボス中樞神經性官能ノ所在ハ脊髓ニ於ケル運動神經中樞ニモ、亦夫レヨリ上方ノ脊髓部分ニモ非ズ、其一部ハ延髓、一部ハ尚ホ夫レ以上ノ部ニ在ルヲ知ル。即チ筋緊張上昇ノ發現ハ其部位ヲ延髓ニ求メザルベカラザルガ如シ。然レドモ「グアニヂン」ノ末梢分佈ヲ抑止スル時ハ本作用發現セザルヲ以テ、其原因ハ中樞ノミナラス、之ト末梢トニ存スルモノト謂ハザルベカラズ。而シテ「グアニヂン」攣縮ノ開始ヲ延滞セシメ、攣縮高ヲ小ナラシメ、且其經過ヲ延長セシムル中樞性官能ハ之ヲ延髓ヨリモ上部ニ存スルモノト推察セラル。

### 第 3 章 「グアニヂン」作用ニ對スル二三藥物ノ影響

#### 第 1 節 中樞性麻醉藥ヲ以テノ試驗

前章ニ於テ「グアニヂン」ニヨル筋攣縮ハ中樞神經系ヨリ一定ノ影響ヲ蒙リ、健側ノ筋ニ於ケルト坐骨神經切斷側ノ筋ニ於ケルトハ其作用異ル所アルヲ述ベタリ。今中樞性麻醉藥ヲ以テ中樞神經系ヲ麻痺セシムル時ハ、「グアニヂン」作用ニ何等カノ影響アルベキノ理ナリ。此關係ヲ明カニセン爲メ、余ハ中樞性麻醉藥ノ内、抱水「クロラール」ト「ウレタン」トヲ選ベリ。而シテ之ヲ觀察スルニ便センガ爲メ、一側ニテハ坐骨神經ヲ切斷シテ之ニ屬セル腓腸筋ヲ對照トナシ、健側ノ腓腸筋ニ現ルル變化ト比較シテ之等藥物ノ中樞作用ノ影響ヲ攻究セリ。

##### 甲. 「ウレタン」

之ヲ用フルニ當リ先ヅ「ウレタン」ノ心臟機能ニ對スル關係ト麻醉作用ノ分量的關係トヲ明カニスルヲ要ス。余ノ實驗ニ據レバ(表省略)、0.5 mg. ハ麻醉作用ヲ現セドモ十分ナラズ。10 mg. ハ麻醉作用顯著ナレドモ心臟機能ヲ害スルコト甚ダシ。1—5 mg. ナレバ麻醉作用既ニ完全ニシテ心臟ヲ害スルコト著シカラザルヲ以テ、1—5 mg. ヲ用フルコトトセリ。

此實驗ニテハ、「グアニヂン」ノ全作用ヲ現シ且攣縮持續比較的短クシテ觀察ニ便ナルタメ、其用量ヲ1 mg. トナセリ。故ニ此量ニ於ケル其作用ヲ詳ニスルノ要アリ。即チ第6表ニ示セル如ク、健康側ニテハ攣縮ニ先ヅテ緊張上昇ヲ示シ、平均31分後攣縮ヲ開始シ、攣縮高ハ神經切斷側ニ比シ概シテ小ニシテ、攣縮持續ハ平均254分ナリ。而シテ神經切斷側ニテハ緊張上昇ヲ現サズ、平均21分後攣縮ヲ始メ、其持續ハ平均177分ナリ。時間ハ攣縮持續ノ他ハ皆注射後ノ時間ヲ表ハス(第6表)。

第 6 表 健側ト神經切斷側トニ於ケル「グアニヂン」  
體重 1 g. ニツキ 1 mg. ノ作用狀況

蛙體重 (g.)	健 側				神 經 切 斷 側			
	筋緊張上昇及ビ其開始時間	筋 變 縮			筋緊張上昇及ビ其開始時間	筋 變 縮		
		開始時間	持續時間	高		開始時間	持續時間	高
♀ 23	+ 18'	18'	274'	小	-	13'	153'	大
♀ 27	+ 18'	45'	297'	小	-	38'	172'	大
♂ 21	+ 13'	28'	294'	小	-	19'	230'	大
♂ 21	+ 18'	25'	253'	小	-	13'	168'	大
♂ 18	+ 6'	37'	265'	小	-	31'	198'	大
♂ 23	+ 20'	24'	216'	小	-	14'	190'	大
♂ 15	+ 23'	44'	206'	小	-	27'	185'	大
♂ 24	+ 17'	38'	216'	小	-	22'	168'	大
♀ 30	+ 15'	24'	262'	小	-	13'	127'	大
平均	16'	31'	254'			21'	177'	

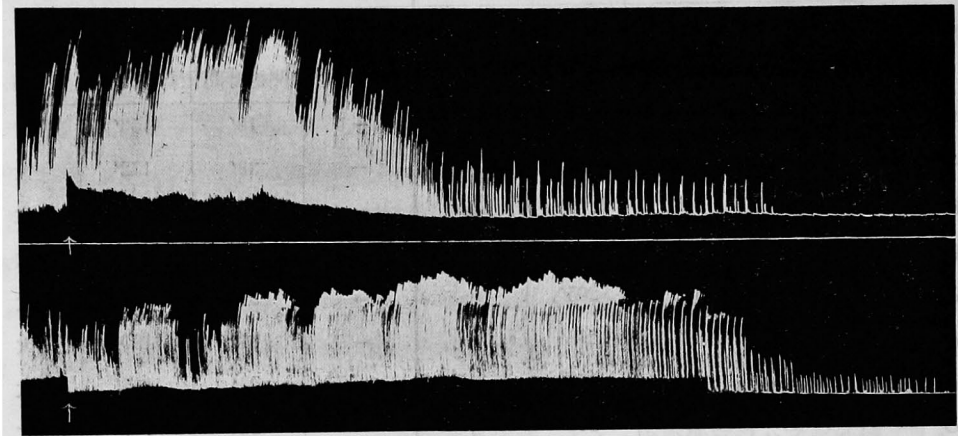
「グアニヂン」ヲ注射シ、纖維性攣縮旺盛トナレル時、即チ攣縮開始後 30 分ニ「ウレタン」ヲ注射シテ其影響ヲ觀察セリ。對照側ハ健側ヨリモ平均 10 分餘早ク攣縮ヲ開始セルヲ以テ、此側ニ於テハ攣縮開始後 40 分ニ注射セルコトナレリ。故ニ正常ナル場合ニ相當スル注射時ヨリ後ノ攣縮持續ハ、各側ノ平均攣縮持續ヨリ之等ノ數ヲ減ジタルモノニシテ、即チ其平均時間ハ健側ニテハ 224 分、對照側ニテハ 137 分トナル。以下之ヲ基準トシテ攣縮持續ノ長短ヲ論ジ、其數ヲ括弧内ニ記スコトトス。

「ウレタン」ノ量 1 mg. ヲ用フル時ハ、攣縮著シク減弱シ、且早ク靜止スルヲ見タリ。其際健側ニテハ對照側ヨリモ攣縮高及ビ攣縮數ヲ減ズルコト少シ。而シテ健側ニテハ平均 110 分 (114 分短縮)、切斷側ニテハ平均 70 分 (67 分短縮) ニシテ鎮靜ス。「ウレタン」3 mg. ヲ用フル時モ、同様ノ狀況ノ下ニ攣縮鎮靜シ、其所要時間ハ健側ニテハ平均 90 分 (134 分短縮)、對照側ニテハ平均 55 分 (82 分短縮) ナリ。5 mg. ヲ用フル時ハ兩側トモ間モナク攣縮高ヲ減ジテ鎮靜ス (第 6 圖)。

此成績ニ據ルニ、「ウレタン」ハ「グアニヂン」攣縮ニ對シテ抑制的ニ作用シ、其攣縮高ヲ弱メ其持續ヲ短縮シ、一定量ニ達スレバ間モナク之ヲ靜止セシム。カカル作用ハ神經切斷側ニ於テモ同様現ルルガ故ニ、中樞麻酔作用ノミナラズ、其末梢作用が大ナル任務ヲナセルコト明カナリ。唯攣縮高及ビ攣縮數ヲ減少スルコト健側ニ於テ切斷側ヨリモ少キコト、換言スレバ正常ノ場合ニ健側ノ攣縮高ノ却テ小ナル現象ガ「ウレタン」ニ因リテ除去セラレタルヲ觀ル。此現象ハ此物質ノ中樞麻酔ニ基クモノナラント察セラル。又攣縮持續時間ハ健側ノ方矢張り神經切斷側ヨリ長キヲ示セドモ、其正常時ヨリノ短縮度ヲ比較スレバ却テ健側ニ於テヨリ大ナルヲ見ル。

是レ亦此物質ノ中樞麻酔ノ結果ト觀ルコトヲ得ベケンモ、末梢作用常ニ共存スルガ故ニ其結果明瞭ナリト謂フヲ得ズ。

## 第 6 圖



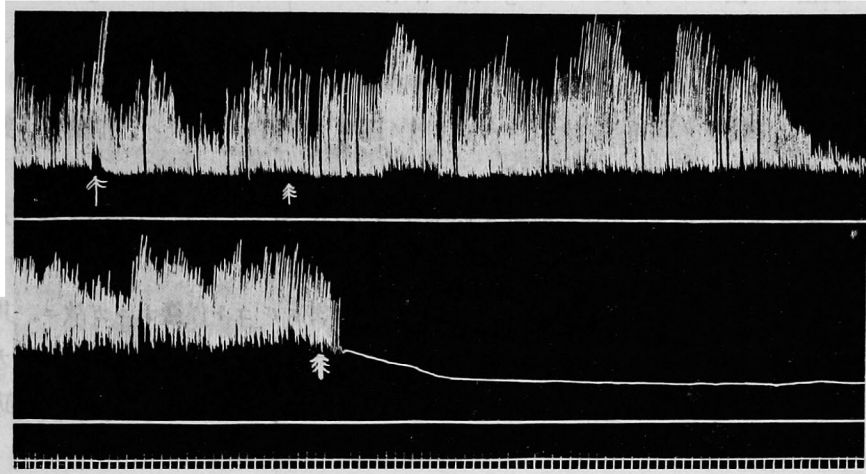
「グアニジン」(1 mg.) 作用ニ對スル「ウレタン」ノ影響  
上ハ坐骨神經切斷側 下ハ健側 ↑ 「ウレタン」3 mg. 注射

上述ノ如ク「ウレタン」ヲ注射シタルノミニテハ純粹ニ本物質ノ中樞作用ノミヲ觀察スルコト能ハズ。故ニ中樞作用ノミガ「グアニジン」作用ニ對シテ如何ナル影響ヲ與フルヤヲ檢センタメ末梢循環ヲ杜絶セシムルノ方法ヲ執レリ。

即チ「グアニジン」ヲ注射シテ攣縮ヲ發セシメ、其旺盛トナレル時、前記方法ニヨリ一側ノ上腿ニ於テ坐骨神經ヲ除キテ他ノ殘部ト皮膚ト共ニ二重ニ緊縛シ、後「ウレタン」ヲ注射セリ。斯ノ如クスル時ハ、「ウレタン」ハ縛側ニテハ中樞神經系ノミニ至リ、健側ニテハ中樞及ビ末梢ニ循環スベシ。斯ノ如ク「グアニジン」作用ノ一定ノ時期ニ緊縛ヲ施スモ、其後ノ攣縮ノ持續ニ著シキ變化ナキコトハ豫メ之ヲ確メタリ。

今「グアニジン」ヲ注射シ、攣縮旺盛トナレル時、一側ニ緊縛ヲ行ヒ暫時經過ヲ俟チ「ウレタン」ヲ注射スルニ、兩側共同様ニ攣縮ノ高サ及ビ數ヲ漸次減ズ。總ジテ縛側ニ於テ攣縮ノ持續長ク、攣縮持續ノ短縮度小ナリ。(攣縮持續ノ短縮ト稱スルハ「グアニジン」1 mg. ニ於ケル攣縮持續平均 254 分ヨリ、「ウレタン」注射時迄ノ攣縮時間約 60 分餘ヲ減ジタル殘リノ時間ヲ正常ナル場合ノ攣縮持續トナシ、之ヨリノ短縮ヲ云フ。單ニ攣縮持續ト稱スルハ注射後鎮靜迄ノ持續ヲ云フ。) 扱「ウレタン」ノ量 0.5 mg. ナル時ハ縛側ニテハ攣縮持續平均 110 分(短縮平均 89 分)、健側ニテハ攣縮持續平均 40 分(同上 156 分)ナリ。「ウレタン」ノ量 1 mg. ナル時ハ攣縮持續ハ縛側ニテハ平均 118 分(同上 76 分)、健側ニテハ平均 11 分(同上 180 分)ニシテ「ウレタン」ノ量 2.5 mg. ナル時ハ攣縮持續ハ縛側ニテハ平均 100 分(同上 104 分)、健側ニテハ平均 10 分(同上 194 分)ナリ。更ニ「ウレタン」ノ量 5 mg. トナレバ、縛側ニテハ攣縮高ハ直ニ或ハ平均 30 分ニシテ減ジ平均 68 分(同上 116 分)攣縮持續シ、健側ニテハ間モナク攣縮靜止シ攣縮持續ハ平均僅ニ 5 分(同上 179 分)ナリキ。最後ノ場合ノ短縮度小ナルハ注射時ノ他ノ場合ニ比シテ 30 分餘遅レルニヨル(第 7 圖)。

## 第 7 圖



「グアニジン」量 1 mg. ↑ 緊縛 ↓ 「ウレタン」5 mg. 注射 刻時 6 分

以上ノ成績ニ據ルニ、縛側ニテハ攣縮ノ持續健側ヨリモ遙ニ長キヲ觀ル。而シテ之ニ注射前ノ攣縮持續 60 分ヲ加フレバ囊ニ檢出シタル坐骨神經切斷側ノ平均攣縮時間 (177 分) ト甚ダ接近セルヲ見ル。而シテ唯僅ニ夫レヨリ短キハ緊縛ニヨリテ其後ノ「グアニジン」ノ輸送ノ絶タレタルニ歸スベキモノナラン。之等ノ點ヨリ觀レバ、縛側ノ筋ニ於テハ「ウレタン」ノ末梢作用ニヨリテハ何等ノ影響ヲ受クルコトナク、唯「ウレタン」ノ中樞作用ニヨリ「グアニジン」作用ニ對スル中樞神經系ノ影響ノ消失セルヲ知ル。之ニ反シテ、健側ニテハ縛側ヨリモ攣縮持續時間ノ短縮甚ダシキガ故ニ、明カニ「ウレタン」ノ中樞作用ノミナラズ、末梢麻痺作用發現シテ以テ「グアニジン」攣縮ヲ鎮靜セシメ其持續ヲ短カラシムルヲ確實ニスルヲ得タリ。然レドモ攣縮高ハ麻酔作用ニヨリ中樞ヨリノ影響ヲ失フ時ハ増大スベキ筈ナルニ却テ減少シタルハ、中樞ヨリノ影響ノ失ハレタル爲メトハ解スベカラズ、恐ラク「グアニジン」ノ輸送ガ緊縛ニヨリテ杜絶シタルニ因ルモノト解セザルベカラズ。

次ニ「グアニジン」作用ノ初期症狀、並ニ殊ニ中樞神經系ノ協同ヲ必要トスル筋緊張變化ニ對スル「ウレタン」ノ影響ハ如何。之ヲ觀察センガ爲メニハ豫メ「ウレタン」ヲ注射シテ後「グアニジン」ヲ與フルヲ便トス。此場合ニモ一側ノ坐骨神經ヲ切斷シテ兩側ノ變化ヲ觀察シ參考ニ資セリ。

先ヅ「ウレタン」ヲ與へ、其後 25 分ニシテ「グアニジン」1 mg. ヲ注射シテ觀察セリ。「ウレタン」2.5 mg. ヲ與フル時ハ、3—4 分ニシテ自發的筋攣縮ハ消失ス。「グアニジン」注射後、健側ニテハ平均 49 分、對照側即チ切斷側ニテハ平均 52 分ニシテ攣縮ヲ發シ、症狀其間差異ヲ示サズ。兩側ニ於テ緊張上昇ヲ缺グ。之ヲ第 6 表ノ攣縮開始時間ノ平均數ニ比スルニ、兩側共著シク延長セリ。攣縮ハ初ハ其高サ小ニシテ、殊ニ攣縮高ノ大ナルベキ切斷側ニ於テヨリ小ナリ。更ニ「ウレタン」5 mg. ヲ以テ前處置シ、後「グアニジン」ヲ注射セルニ、兩側ニ於テ注射後 180 分ヲ經過スルモ攣縮ヲ發セズ。又筋緊張ノ上昇ヲモ示サズ。

之等ノ成績ヨリ按ズルニ、「ウレタン」ヲ豫メ作用セシムレバ、「グアニジン」ニ由ル筋緊張上昇ハ發現セズ、又攣縮モ著シク抑制セラル。其量5mg.ニ達スレバ遂ニ「グアニジン」ニ因ル刺戟症狀全ク發現セズ。斯ノ如キ筋緊張變化ノ抑制作用ハ是レ「ウレタン」ノ中樞麻痺作用モ與ルガ如シト雖モ、攣縮トノ關係ニ於テ既ニ末梢作用ノ關與ヲ證明セル以上ハ、筋緊張ニ對シテモ末梢作用ノ關スルコトヲ否定スル能ハズ。

以上ノ成績ヲ通覽スルニ、中樞麻酔藥タル「ウレタン」ハ、「グアニジン」作用ニ對スル中樞ノ影響ヲ抑制シ得ルコト勿論ナルガ、其中樞作用ニヨリテ影響スルヨリモ、却テ末梢作用ニヨリテヨリ強力ナル影響ヲ與フルヲ觀ル。且本物質ハ心臟ヲ害スルコト僅微ナルガ故ニ、其量ヲ増加スル時ハ「グアニジン」ニヨル攣縮竝ニ緊張上昇ヲ完全ニ抑止スルヲ得。カカル顯著ナル抑制作用ハ其中樞作用ヨリモ、主トシテ末梢作用ニ基因スルモノト觀ルヲ至當トス。但シ筋緊張變化ノ消失ニハ中樞作用モ之ニ關與セルモノト考察セラル。

## 乙. 抱水「クロラール」

先ツ抱水「クロラール」ノ心臟作用ト麻酔作用トノ分量ノ關係ヲ檢セリ。余ノ實驗(表省略)ニ據ルニ、抱水「クロラール」ノ中樞麻酔作用ハ0.25mg.ヨリ規則正シク發現シ、心臟機能ハ0.5mg.迄ニテハ尙ホ甚ダシク侵サレズ、1mg.ニ於テモ1時間以内ハ停止セザルヲ確メ得タレバ、本劑ノ用量ヲ0.25—1mg.トナシテ實驗セリ。

此實驗ニ於テモ「グアニジン」ハ1mg.ヲ用ヒ、攣縮ノ旺盛トナレル時、即チ攣縮開始後20分ニ抱水「クロラール」ヲ注射セリ。而シテ「ウレタン」ノ時ノ如ク攣縮持續時間ノ短縮ヲ算出シ括弧内ニ記セリ。

抱水「クロラール」0.25mg.ヲ用フル時ハ漸次攣縮ノ高さ及ビ數ヲ減ジテ症狀鎮靜シ、對照側トノ間ニ認ムベキ差異ヲ證セズ。而シテ抱水「クロラール」注射時ヨリ平均120分(短縮ハ健側<114分、對照側<27分)ヲ經ルモ攣縮全クハ鎮靜セザリキ。唯攣縮高ノ減少ハ對照側ヨリモ稍弱キヲ見タリ。抱水「クロラール」0.5mg.ヲ用フルニ前量ト同様ナル狀況ノ下ニ全ク鎮靜シ、健側ニテハ攣縮持續ハ平均117分(117分短縮)、對照側ニテハ平均107分(40分短縮)ナリキ。抱水「クロラール」1mg.ヲ注射セルニ、既ニ抱水「クロラール」ニヨリテ心臟停止スベキ時間ニ到ルモ、對照側ノ攣縮狀態ト區別ヲ示サズ。抱水「クロラール」注射後攣縮靜止迄ノ持續ハ、健側ニテハ平均100分(134分短縮)、對照側ニテハ平均90分(57分短縮)ナリキ。健康側ニ於テ攣縮高ノ減少稍輕度ナルヲ見タルコト前量ニ同ジ。

實驗ノ示セル如ク、抱水「クロラール」ハ「グアニジン」攣縮ニ對シテ抑制的ニ作用シ、其攣縮高ヲ弱メ、持續ヲ短縮セシム。然レドモ本物質ハ心臟ヲ障碍スルコト遙ニ「ウレタン」ヨリ強大ナルヲ以テ、「ウレタン」ノ如ク大量ヲ使用スル能ハズ、從ツテ其抑制作用ハ「ウレタン」ヨリ遙ニ劣ルヲ觀ル。カカル作用ハ神經切斷側ニ於テモ同様現ルヲ以テ、此場合モ中樞作用ノミナラズ、其末梢作用ガ重キヲナスコト言テ俟タズ。唯攣縮高ノ減少スルコト健側ニ於テ稍少キコト竝ニ健側ニ於ケル攣縮持續時間ノ短縮著シキコトハ、或ハ抱水「クロラール」ニ因ル中樞麻痺ニ基クモノナラント察セラル。



次ニ「グアニジン」作用ノ初期症狀並ニ殊ニ中樞神經系ノ協同ヲ必要トスル筋緊張變化ニ對スル抱水「クロラール」ノ影響ヲ檢セントメ、次ノ實驗ヲ行ヘリ。此目的ニハ豫メ抱水「クロラール」ヲ、後「グアニジン」ヲ注射シ、「ウレタン」實驗ノ時ノ如ク、一側ノ坐骨神經ヲ切斷シテ兩側ノ變化ヲ觀察シ參考トセリ。

先ツ抱水「クロラール」ヲ與ヘ、其後 30 分ニシテ「グアニジン」1 mg. ヲ注射セリ。抱水「クロラール」0.25 mg. ナル時ハ「グアニジン」注射後、健側ニ於テハ平均 17 分ニシテ攣縮ヲ發シ、其狀「グアニジン」ノミノ場合ト異ラザレドモ、攣縮前ノ緊張變化ハ毫モ現レズ、且其症狀ハ對照側ト全ク同様ナリキ。抱水「クロラール」ノ量 0.5 mg. ナル時モ「グアニジン」注射後ノ症狀、前量ト略異ルナカリキ。唯攣縮開始ハ對照側ヨリモ健側少シク遅ク、對照側ニテハ平均 25 分ナルニ、健側ニテハ平均 27 分ナリキ。即チ中樞ノ影響尙ホ一部殘存セルヲ觀ル。抱水「クロラール」1 mg. ヲ用フル時ハ、「グアニジン」注射後 60—90 分觀察セルモ攣縮ノ發現、亦緊張上昇ヲモ來サザリキ。

以上ノ如ク抱水「クロラール」ノ量尙ホ大ナラザル時ハ、「グアニジン」ニヨリ筋緊張上昇ハ起ラザレドモ攣縮ハ依然トシテ發現シ、其開始ハ神經切斷側ヨリ遅ルヲ見ズ。大量ニ至レバ筋緊張及ビ攣縮ノ何レヲモ之ヲ抑制ス。

即チ抱水「クロラール」ヲ以テ前處置スル時ハ、「グアニジン」ニ因ル筋緊張變化現レズ。此現象ハ攣縮ニ對スル影響ヨリモ明カニ先ニ見ラルルガ故ニ抱水「クロラール」ノ中樞作用ニ基クモノト考ヘラル。又中樞神經系ニ連絡セル筋ニ於テ攣縮ノ開始ガ神經切斷側ヨリ著シク遅延スル現象モ抱水「クロラール」ニヨリテ抑制セラレ、其量増加スル時ハ「グアニジン」作用全ク抑制セラル。

以上ノ實驗ニヨリテ、「ウレタン」ノ場合ノ如ク、抱水「クロラール」ニ由ル中樞神經系ノ麻痺ガ「グアニジン」作用ニ對スル中樞神經系ノ影響ヲ消殺スルコトヲ觀察シ得ラルルモ、其際末梢作用モ常ニ共存スル爲メ明瞭ナル觀察ヲ遂ゲル能ハズ。

### 丙. 兩麻醉藥ノ末梢作用ト「グアニジン」攣縮抑制作用トノ關係

是迄ノ成績ニ據レバ、中樞性麻醉藥トシテ知ラレタル「ウレタン」並ニ抱水「クロラール」ハ「グアニジン」作用ニ影響アル中樞神經系ノ機能ヲ麻痺セシムルコト勿論ナルガ、其際著シク「グアニジン」ニ因ル攣縮ニ抑制的ニ作用シ、殊ニ「ウレタン」ノ一定量ニ達スレバ攣縮ヲ全ク鎮靜シ又ハ之ヲ防止スルヲ得。而シテカカル現象ハ主トシテ之等麻醉藥ノ末梢作用ニ歸セザルベカラズト論ゼリ。然ルニ周知ノ如ク之等ノ脂肪系列ノ麻醉藥ハ特ニ中樞神經系ニ選擇的ニ作用シ、循環系ヨリ作用スル場合ニハ、末梢ハ特記スベキ程度ニ犯サレザルモノト稱セラル。故ニ假令、之等ニヨリテ麻痺セラルルトナスモ決シテ完全ナルモノニ非ルベシ。又其程度ハ兩物質間ニ於テモ著シキ差異アルベシ。故ニ之等ノ物質ガ此際如何ナル程度ニ末梢ニ作用セルヤヲ檢シ、以テ「グアニジン」作用ニ影響スル機轉ヲ窺ハントハ頗ル意義アルモノナルヲ信ジ、以テ以下ノ實驗ニ着手セリ。

其方法トシテハ次述ノ如ク手術セル蛙ヲ前實驗ノ場合ノ如ク固定シ腓腸筋ヲ懸垂シ、腹腔内ニ麻醉藥ヲ注射セル後坐骨神經ニ電氣的刺戟ヲ與ヘ、其配下ニアル腓腸筋ノ攣縮ヲ描記セシメ、其刺戟閾價ヲ測定シ尙ホ其疲勞曲線ニ就テ檢索セリ。即チ出血セザル様大腿ノ成ルベク上部ニ於テ坐骨神經ヲ切斷シテ下床ヨリ分離シ、前記方法ニテ同側ノ腓腸筋ヲ分離セリ。約言スレバ生體神經筋標本ヲ作成セリ。而シテ坐骨神經ノ末梢斷端ハ細キ白金導子ノ上ニ安置シ、其乾燥ヲ防グタメ小ナル硝子製濕室ヲ以テ之ヲ蔽ヒタリ。此際重錘ハ體重1g.ニ對シ0.5g.ノ割合トナセリ。検査ハ藥物注射後2)—3)分ニシテ施行シ、刺戟ハ開放感傳打擊ヲ以テシ、疲勞曲線ハ1分間3)回ノ最大刺戟(尙ホ卷軸距離0.5cm.ヲ減ジテ)ヲ以テ描記セシメタリ。斯ノ如キ方法ニヨリ一側ニ於テ約2)分間連續シテ刺戟ヲ與フル時ハ他側モ共ニ疲勞ニ陥リ、2時間以上ヲ經過セザレバ恢復スル能ハザルヲ以テ、同一蛙ノ反對側筋ヲ對照トシテ用フルコト能ハザルヲ知レリ、仍テ同性(全部雄性)且略同大ナル蛙ヲ選ビ、其多數ニ就テ正常ノ場合ト麻醉藥ヲ注射シタルモノトニ就テ、筋ノ興奮性及ビ疲勞性ノ平均價ヲ求メ、之ヲ比較觀察シテ麻醉藥ノ作用ヲ判定セリ。

### 其1. 「ウレタン」ニ依ル實驗

前記所謂生體神經筋標本ニ就テ檢セルニ、「ウレタン」ノ量0.1mg.ナル時ハ最小刺戟閾價ハ4.8cm.増大(卷軸距離4.8cm.減少セルヲ示ス。以下之ニ倣フ)、最大刺戟閾價モ2cm.増大ス。最大刺戟ヲ以テ疲勞曲線ヲ描カシムルニ、階段、收縮殘餘ノ増加ノ發現及ビ疲勞ノ速サ等正常蛙ニ比シテ特記スベキ差異ヲ見ザリキ。「ウレタン」0.5mg.ナル時ハ最小刺戟閾價ハ6.5cm.、最大刺戟閾價ハ3.3cm.増大シ、疲勞曲線ハ正常蛙ト差別ヲ見ザリシモ、少數ニ於テハ早く疲勞スルモノアルヲ見タリ。1mg.ニテハ最小刺戟閾價ハ4.3cm.、最大刺戟閾價ハ2.6cm.増大シ、疲勞曲線ニ於テハ急ニ攣縮高ヲ減ジ、正常蛙ニ比シテ早く疲勞狀ニ陥ルヲ見タリ。5mg.ニ至レバ最小刺戟閾價及ビ最大刺戟閾價共ニ1.5cm.増大シ、疲勞曲線ニ於テ階段ハ急峻トナリ、攣縮高ハ急ニ減ジ、約10分ニシテ最大攣縮高ノ $\frac{1}{2}$ トナリ、25分ヲ經レバ極メテ小トナリ、正常蛙ニ比シ著シク早く疲勞ニ陥レリ。更ニ10mg.トナル時ハ最小刺戟閾價ハ3.3cm.、最大刺戟閾價ハ1.4cm.増大シ、疲勞曲線ニ於テ階段ハ急峻トナリ、收縮殘餘ノ増加ヲ現スコト少シク早く、攣縮高ハ急ニ減ジ、8分ニシテ最大攣縮高ノ $\frac{1}{4}$ トナリ、18分ニシテ頗ル僅微トナレリ。然ルニ總テ正常蛙ノ疲勞曲線ニ於テハ收縮殘餘ノ増加ハ僅少ニシテ30分以上ニ亙ルモ攣縮高ハ當初ト大差ナキヲ常トセリ(3月上旬15—18°C)。

以上ノ實驗ニ據レバ、「ウレタン」ハ0.1mg.ノ如キ少量ニテモ既ニ刺戟閾價ヲ増大セシムルヲ見ル。然レドモ收縮高竝ニ疲勞曲線ニ於テハ觀察時間内ニテハ未ダ認ムベキ變化ヲ示サズ、即チ僅ニ筋ノ興奮性ノ減退ヲ示ス。然ルニ之ヨリ分量増加スルモ、カカル麻痺症狀ハ著シク増強セズ、唯筋疲勞性ノ増進現レ、更ニ增量スルモ筋疲勞性ノ稍著大ナル増進ヲ見ルノミ。階段竝ニ收縮殘餘ノ狀況ハ一般ヲ通ジテ特異ナル一定セル變化ヲ呈セズ。

刺戟閾價ノ増大度ト疲勞性増進トノ間ニ多少矛盾セルカノ如キ觀ヲ呈スルハ、心臟ニ對スル影響ニ因ル當該筋ノ營養ノ變化、藥物ノ輸送及ビ排泄等ノ關係ニヨルモノト考察セラル。

曩ノ實驗ニ於テ、蛙ニ甫メテ麻醉作用ヲ及ボス本物質ノ分量ハ0.5mg.ナリシヲ以テ、本物質ハ尙ホ著シキ中樞性麻醉ヲ起サザル分量ニ於テ既ニ一定程度迄末梢ノ興奮性ヲ低下セシムル作用アルヲ觀ル。他方、前掲ノ實驗ニ於テ「グアニジン」攣縮ニ對シテ初メテ抑制的影響ヲ與フル本

物質ノ分量ハ0.5 mg. ナリキ。此分量ハ本實驗ニ據レバ末梢裝置ノ興奮性ヲ減退シ、且疲勞性ヲ、場合ニヨリ僅ニ亢進セシムル分量ナルヲ知ル。「グアニジン」攣縮ヲ短時間内ニ鎮靜セシムルニ足ル分量ナル5 mg. ニ於テモ、神經末梢ハ尙ホ完全ナル麻痺ヲ起セルニアラズ、唯興奮性減退シ疲勞性比較的強ク亢進セル程度ノモノナリ。故ニ余ハ本實驗ニ於テ「ウレタン」ハ比較的少量ニテ既ニ神經末梢ニ作用シ得ルコトヲ知リタルト同時ニ、カカル程度ノ末梢性侵襲ガ「グアニジン」作用ニ對シテハ極メテ重大ナル影響ヲ與フルニ足ルコトヲ證明シ得タリ。尙ホ「グアニジン」攣縮鎮靜ニ際シテハ神經末梢ノ興奮性減退ノミナラズ、其疲勞性ノ増進モ大イニ參與スルモノナラン。

### 其2. 抱水「クロラール」ニ依ル實驗

抱水「クロラール」ノ量0.1 mg. ナル時ハ最小刺戟閾價ハ3 cm. 増大シ、最大刺戟閾價ハ正常ト差異ヲ見ズ、且疲勞曲線ハ正常ト異ルヲ見ザリキ。0.5 mg. ニテハ最小刺戟閾價ハ7 cm., 最大刺戟閾價ハ0.5 cm. 増大シ、疲勞曲線ニ於テハ急ニ攣縮高ヲ減ジ早ク疲勞ニ陥レリ。更ニ量ヲ増シ1 mg. ニ至レバ最小刺戟閾價ハ5.4 cm 最大刺戟閾價ハ0.2 cm. 増大シ、疲勞曲線ニ於テハ收縮殘餘ノ増加ノ現ルルコト少シク早ク、攣縮高急ニ減シ早ク疲勞ニ陥レリ(3月中旬17—19°C)。

之等ノ成績ニ據リテ觀ルニ、抱水「クロラール」ハ中樞麻痺作用ヲ現スト同時ニ、既ニ輕度ナガラ末梢作用ヲ發揮シ得ルヲ知ル。0.1 mg. ニテハ中樞性ニモ蛙ノ個性ニヨリ麻酔作用ヲ現スモノト現サザルモノトアリシガ、末梢性ニモ著シキ作用ヲ認メ難シ。0.5 mg. 以上ハ明カニ中樞作用ヲ呈スル分量ニシテ、同時ニ末梢ニ對シテモ確實ニ麻痺的作用ヲ發揮ス。故ニ抱水「クロラール」モ「ウレタン」ト同ジク循環系ヨリ作用スルモ末梢裝置ヲ犯シ、且興奮性ヲ減退セシメ、且其疲勞性ヲ増進セシム。「グアニジン」攣縮ニ對シテ抑制的ニ作用スルハ此末梢作用ニ基クモノナルヲ知ル。此作用ハ分量ノ増加ト共ニ多少増強スレドモ、其程度著シカラズ、一定量ヲ超過スル時ハ恐ラク心臟機能ノ障礙ノタメ却テ減弱ス。

### 其3. 兩麻醉藥末梢作用ノ比較

余ハ此機會ニ於テ上述ノ如ク「グアニジン」ノ作用ニ對シテ大ナル影響ヲ有スル前記兩麻醉藥ノ末梢作用ノ強度ニ就テ比較ヲ試ミントセリ。

先ヅ文獻ヲ涉獵スルニ、Handovsky 及ビ Zacharias<sup>25)</sup> ハ蛙ノ神經筋標本ニ就テ「ウレタン」ハ35000倍ノ濃度ニテハ興奮性ヲ高メ、2500倍ニテハ麻痺的ニ作用シ、抱水「クロラール」ハ20000倍ニテハ興奮性ヲ高メ、1000倍ニテハ麻痺的ニ作用スルヲ觀、兩物質ノ最小麻痺量ヲ分子濃度ニ換算シ、其麻痺能力ハ抱水「クロラール」ヲ1トスレバ「ウレタン」ハ10ナリトセリ。Stephen<sup>26)</sup>等ハ蛙ノ神經筋標本ニ0.25—0.5%ノ抱水「クロラール」ノ溶液ヲ灌流シ、間接及ビ直接刺戟ニ對スル興奮性ノ減ズルコト筋ヨリモ神經ノ方強キヲ述ベタリ。

前述ノ余ノ實驗成績ニ就テ觀ルニ、兩物質ハ0.1 mg. ニテ共ニ興奮性ノ減退ヲ來タセドモ、0.5 mg. ニテハ興奮性ノ減退及ビ疲勞性ノ増進ニ於テ抱水「クロラール」ノ方強シ。1 mg. ニテハ

兩者ノ作用強度略相似タリト謂フベシ。故ニ大體ニ於テ、最小有效量ハ兩者ニ於テ略同様ナルガ如ク觀ユ。然レドモ此比數ガ直ニ兩物質ノ眞ノ末梢作用強度ヲ示スモノニハ非ルベシ。何トナレバ、カク循環系ヨリ作用スル場合ニハ、兩物質ノ循環系ニ對スル作用ガ大ナル影響ヲ有スルガ故ナリ。依テ茲ニハ通常行ハルル神經筋標本ヲ用ヒテ純粹ノ末梢作用ヲ檢シ、之ガ以上ノ成績ト如何ナル關係ヲ示スヤヲ檢セントセリ。

即チ之等麻酔藥ノリンゲル溶液ニ浸漬スルコト1.5時間ノ後、生體ニ於ケルト同一ノ方法ニテ電氣的刺戟ヲ行ヒ、其興奮性、收縮ノ強度及ビ疲勞性ヲ檢セリ。而シテ同一蛙ノ他側ノ腓腸筋ヲ對照トシ、其差異ニヨリテ藥物ノ作用ヲ判斷セリ。

#### イ. 「ウレタン」

0.5%ノ溶液ニ於テハ最小刺戟閾價ハ約2—3 cm., 最大刺戟閾價ハ2—2.5 cm. 増大セリ。最大刺戟閾ニ於ケル疲勞曲線上、對照筋ニ比シテ少シク早く疲勞セリ。1%ノ溶液ニ於テハ、最小刺戟閾價ハ約3—4 cm., 最大刺戟閾價ハ約4 cm. 増大シ、而シテ對照筋ニ比シテ變縮高ノ減少大ニシテ、早く疲勞ニ陥レリ。1.25%ノ溶液ニ於テハ最小刺戟閾價ハ約4—5 cm., 最大刺戟閾價ハ約4 cm. 増大シ、最大刺戟ニ對スル變縮高ハ變ラザルカ、或ハ少シク小トナリ、疲勞曲線ニ於テ急ニ變縮高ヲ減ジテ早く興奮不能トナレリ。

1.5%ノ溶液ニ於テハ、標本ニヨリ成績ヲ異ニセリト雖モ、間接及ビ直接刺戟ニ對シテ全ク興奮不能トナリシモノ最モ多シ。其他間接刺戟ニハ應ゼザルモ、直接刺戟ニ對シテ尙ホ反應シ、其際最小刺戟閾價約10 cm. 最大刺戟閾價約6 cm. ニシテ、疲勞曲線ニ於テハ階段急峻、忽チ變縮高ノ縮小ヲ來シ、約17分ニシテ全ク興奮不能トナリシモノ少數アリ。2%ノ溶液ニ於テハ間接及ビ直接刺戟ニ對シテ全ク興奮性消失セリ(3月中旬17—19°C)。

之等ノ成績ニ據リ、「ウレタン」ハ末梢ニ對シテ麻痺性ニ作用シ、低濃度即チ0.5—1.25%ニテハ興奮性ヲ減ジ疲勞性ヲ増シ、高濃度即チ1.5%以上ニテハ先ヅ神經、次デ筋肉モ亦完全ナル麻痺ニ陥ルヲ觀タリ。生體筋ト剔出筋トニ於ケル成績ヲ比較スレバ、興奮性ヲ減ジ、疲勞性ヲ増ス程度ニ於テ、前者ノ1 mg.ノ場合ト後者ノ1.25%ノ場合ト略相似タルガ如シ。

#### ロ. 抱水「クロラール」

「ウレタン」ノ場合ト同様ノ實驗ヲ行ヒタルニ抱水「クロラール」ハ低濃度即チ0.05—0.25%ニテハ興奮性ヲ減ジ疲勞性ヲ増シ、高濃度即チ0.5%ニ至レバ、神經末端麻痺シ筋肉モ亦間モナク完全ナル麻痺ニ陥リ、1%ニテハ神經末端及ビ筋共ニ完全ナル麻痺ニ陥ルヲ觀ル。

生體筋ト剔出筋トニ於ケル作用強度ヲ比較スルニ、興奮性ノ減弱及ビ疲勞性ノ増進ノ點ニ於テ、前者ノ0.5 mg.ハ後者ノ0.05%ニ略匹敵ス。

本項ノ成績ニ據レバ、「ウレタン」ノ1.5%ト抱水「クロラール」ノ0.5%、「ウレタン」ノ2%ト抱水「クロラール」ノ1%トハ其麻痺作用相似タリト云フベク、興奮性ノ減退、疲勞性ノ増進ノ程度ニ就テハ「ウレタン」ノ0.5%ト抱水「クロラール」ノ0.05%ト略同様ナルヲ觀ル。故ニ本來ノ末梢麻痺作用ハ抱水「クロラール」ノ方強大ナルヲ知ル。

斯ノ如ク「ウレタン」ノ末梢麻痺作用ハ本來抱水「クロラール」ニ著シク劣ルニ拘ラズ、生體ニ注射セル場合ハ略同等ノ麻痺作用ヲ呈スルハ、恐ラク「ウレタン」ノ心臟ニ對スル毒性弱キニ據ルモノト思考スルヲ得ベク、且同一ノ理由ニヨリ生體ニテハ「ウレタン」ハ抱水「クロラール」ヨリモ大量ヲ注射スルコトヲ得ルヲ以テ、從ツテ「グアニジン」作用ニ對シテモ遙ニ強ク抑制的ニ影響シ得ルコトハ閑却スベカラザル事項ナルベシ。

本實驗ニ於テハ、余ハ兩物質ノ末梢麻痺作用ヲ主トシテ檢シタルガ故ニ、Handovsky 氏等ノ謂ヘル夫等ノ興奮的作用ニハ觸ルルコトナカリキ。

丁. 「ルミナール」ノ「グアニジン」作用ニ對スル影響及ビ其末梢作用トノ關係

此物質モ中樞麻酔藥ニ屬スルモノニシテ、臨牀上特ニ癲癇ニ對シテ賞用セラル。文獻ニ於テ「テタニー」ニ對スル影響ノ研究業績ヲ見ルヲ得ザリシガ故ニ、「テタニー」ト重大ナル關係ヲ有スル「グアニジン」ノ作用ニ對シテ如何ナル影響ヲ有スルヤ、甚ダ興味アルヲ感ゼシヲ以テ、此實驗ニ着手スルコトトセリ。

前ニ麻酔藥ノ實驗ニテハ、「グアニジン」1 mg. ヲ用ヒタルニ、觀察時間長キヲ要シタルヲ以テ、茲ニハ其半量 0.5 mg. ヲ用フルコトトセリ。此量ハ既ニ作用ノ全部ヲ呈シ、之ニヨル變縮持續ハ却テ長ケレドモ、其作用稍緩和ナルベケレバ、之ニ對シテ藥物ノ影響ヲ及ボスコト容易ナルベク、從ツテ觀察時間短クシテ足ルベシト考ヘタレバナリ。「グアニジン」作用ハ其各量ニ於テ時々反復シテ其正シキヲ見、0.5 mg. ハ此實驗並ニ下述ノ實驗ニ於テ用ヒタル所ナレバ、特ニ反復シテ其作用狀況ヲ見タリト雖モ、第1章ニ述ベタル所ト異ルヲ見ザリキ。其成績ノ一部ヲ表示スレバ第7表ノ如シ。

第7表 健側ト神經切斷側トニ於ケル體重1 g. ニツキ「グアニジン」0.5 mg. ノ作用狀況

蛙體重 (g.)	健 側				神 經 切 斷 側			
	筋緊張上昇及ビ其開始時間	筋 變 縮			筋緊張上昇及ビ其開始時間	筋 變 縮		
		開始時間	持續時間	高		開始時間	持續時間	高
合 15	+ 23'	54'	306'	小	-	27'	288'	大
合 18	+ 51'	102'	307'	小	-	59'	170'	大
合 20	+ 22'	32'	235'	小	-	21'	192'	大
合 21	+ 19'	26'	280'	小	-	18'	248'	大
合 18	+ 18'	27'	295'	小	-	15'	244'	大
合 18	+ 36'	42'	265'	小	-	30'	198'	大
平均	28'	47'	281'			28'	223'	

「ルミナール」ハ不溶解性ナルガ故ニ其「ナトリウム」鹽ヲ使用セリ。以下略シテ單ニ「ルミナール」ト記ス。Kochmann<sup>27)</sup> ハ既ニ 0.05% ノ液ハ蛙心ノ搏動緩徐及ビ搏容量減少ヲ起スヲ報告セリ。故ニ一定量ノ本物質

ハ心臟機能ヲ害スルコト疑フ容レズ。仍テ先ヅ此物質ノ心臟機能ニ對スル影響ト中樞作用トノ關係ヲ檢セリ。

余ノ實驗ニ據レバ、1 mg. ニテハ 128 分ニテ既ニ心臟停止ヲ來スモノアリ、心臟停止ヲ來サザル多數ニ於テモ、心搏動ハ微弱トナレリ。而シテ 40—50 分ニシテ完全ナル麻醉ヲ起セリ。0.5 mg. ニテハ、3 時間以上ヲ經過スルモ心搏動強盛ニシテ、動物ハ 50—130 分ニシテ完全ナル麻醉ニ陥レリ。0.1 mg. ニテハ心臟ニハ影響ヲ見ズシテ不完全ナル麻醉ノ起ルヲ見タリ。0.05 mg. ニハ最早麻醉作用ナカリキ。故ニ本物質ヲ、1 mg. ヲ最高量トシテ 0.1 mg. 迄ヲ使用セリ。

前記ノ如ク一側ノ坐骨神經ヲ切斷シタル蛙ヲ用ヒ、切斷側ニ於テハ純ナル末梢作用ヲ、健側ニ於テハ中樞作用ヲモ窺知セントセリ。先ヅ蛙ニ「グアニヂン」0.5 mg. ヲ注射シテ攣縮ヲ發セシメ、其旺盛トナレル時、「ルミナル」ヲ注射セリ。而シテ前ノ場合ト同ジク、切斷側及ビ健側ニ於ケル攣縮短縮時ヲ算出シ括弧内ニ記ス。

「ルミナル」ノ量 1 mg. ナル時ハ漸次攣縮高ト攣縮數トヲ減ジ、攣縮高等ノ狀況兩側間ニ大差ナシ。新クテ神經切斷側ニテハ平均 70 分 (108 分短縮)、健側ニテハ平均 55 分 (201 分短縮) ニシテ攣縮鎮靜セリ。0.5 mg. ナル時ハ、抑制作用ヨリ著シク現レ、兩側共ニ攣縮高ハ急ニ減ジ、攣縮數モ次第減ジ、切斷側ニテハ平均 5 分 (178 分短縮)、健側ニテハ平均 12 分 (244 分短縮) ニシテ鎮靜セリ。0.25 mg. ニテハ抑制作用著明ナレドモ前量ニ比シテ少シク劣ル。即チ同様ナル狀況ノ下ニ切斷側ニテハ平均 20 分 (163 分短縮)、健側ニテハ平均 25 分 (231 分短縮) ニシテ鎮靜セリ。0.1 mg. ニテハ切斷側ニテハ平均 40 分 (148 分短縮) ニシテ全ク、健側ニテハ平均 60 分 (201 分短縮) ニシテ殆ド鎮靜セリ。

然ラバ豫メ「ルミナル」ヲ注射シ、後「グアニヂン」ヲ用フル時ハ攣縮ノ發現遲延或ハ防止セラルルヤ、又筋緊張上昇ハ發現セザルヤ。之ヲ檢センガ爲メ蛙ニ、「ルミナル」ノ「グアニヂン」作用ニ對シテ最有力ナル分量タル 0.5 mg. ヲ注射シ、約 15 分ノ後、「グアニヂン」0.5 mg. ヲ注射セリ。然ル時ハ 60—90 分ヲ經過スルモ筋緊張上昇モ攣縮モ發現スルコトナカリキ。

此實驗ニ據ルニ、本物質モ著明ナル攣縮鎮靜作用ヲ有ス。此作用ニハ中樞作用ヲ要セズシテ末梢作用ノ重大ナル役目ヲ演ズルモノナルヲ觀ル。神經切斷側ニ於テ攣縮抑制完全ニ行ハルルハ之ヲ證ス。又 0.1 mg. ノ如キ少量ハ完全ナル中樞麻醉作用ヲ有セザルニ、「グアニヂン」攣縮ニ對シテハ已ニ有力ナル作用ヲ發揮スルヲ觀ル。而シテ「ルミナル」注射後ノ攣縮持續時間ハ健側ニ於テ神經切斷側ヨリ大ナルコト、並ニ元來健側ノ攣縮持續ハ切斷側ヨリ著シク長キモノナレバ、其短縮度ハ却テ大ナルコトハ、前述ノ「ウレタン」並ニ抱水「クロラル」ノ場合ト一致ス、故ニ此點ニ於テ僅ニ「ルミナル」ノ中樞作用ノ影響ヲ窺フコトヲ得。此「グアニヂン」攣縮ニ對スル抑制作用ハ「ルミナル」ノ量ト或程度迄平行スレドモ、一定量ヲ超過スレバ心臟ヲ害スルガ爲メ却テ減弱ス。最モ有力ナルハ 0.5 mg. ナリ。

又「ルミナル」ヲ以テ前處置スル時ハ、「グアニヂン」ニ因リテ攣縮ノミナラズ、又筋緊張ノ變化モ毫モ現レズ。是レ本物質ノ末梢、或ハ之ト同時ニ中樞作用ニ因リ「グアニヂン」ノ緊張作用ヲモ抑制スルヲ知ル。

然ラバ、「ルミナル」ノ「グアニヂン」作用ヲ抑制スルハ如何ナル機轉ニ因ルモノナルヤヲ明カニセザルベカラズ。本物質ノ中樞麻酔作用ハ胃頭既ニ記セルニ依リ、茲ニハ本物質自體ガ「グアニヂン」作用ヲ抑制シ得タリシ量ニテ、末梢ニ對シテ果シテ如何ナル作用ヲ呈スルヤヲ明カニスレバ足レリ。

之ヲ檢センガ爲メ所謂生體神經筋標本ニ就テ、「ウレタン」及ビ抱水「クロラール」ノ檢案ノ際ト全ク同一方法ニヨリ、「ルミナル」注射後 50 分ヲ經テ實驗セリ。

「ルミナル」ノ量 1 cm. ナル時ハ最小刺戟閾價ハ約 3 cm., 最大刺戟閾價ハ約 0.3 mg. 増大シ、疲勞曲線ニ於テ階段ハ頗ル急峻トナリ、攣縮ノ最高域ニ達スルコト約 3 分、收縮殘餘ノ増加ヲ來スコト約 5 分早カリキ。而シテ急ニ攣縮高ヲ減ジ、僅々 15 分ニシテ全ク興奮不能トナレリ。0.5 mg. ナル時ハ、刺戟閾價増大並ニ疲勞曲線ノ性質ハ略前ト同様ニシテ、急ニ攣縮高ヲ減ジ、15—28 分ニシテ殆ド興奮不能トナリ、0.1 mg. ニ於テハ刺戟閾價ノ増大並ニ疲勞曲線ノ性質ハ略前同、疲勞ニ至ルコト稍程度ナルドモ、正常蛙ニ比スレバ早カリキ。

以上ノ實驗ニ據リ「ルミナル」ハ末梢ノ興奮性ヲ減ジ、且疲勞性ヲ増進セシムルコト明カトナレリ。0.1 mg. ノ如キ中樞作用不完全ナル量ニ於テモ既ニ此末梢作用證明セラル。大體ニ於テ増量ニ從ヒ殊ニ疲勞性ノ増加大トナレドモ心臟ヲ障礙スル量ニ至レバ其作用最早増強セズ。而シテ此末梢作用ヲ起ス分量ハ本物質ガ「グアニヂン」作用ヲ抑制シ得ル分量ト一致スルヲ觀ル。

本節内項ニ於テ生體ニ於ケル末梢麻痺作用ハ「ウレタン」ニ比シテ抱水「クロラール」ノ少シク強力ナルヲ述ベタリ。今、之等ノ末梢麻痺作用ト「ルミナル」ノ夫レトヲ比較センニ、三物質共等シク 0.1 mg. ニテ末梢ノ興奮性減退ヲ來セドモ、「ルミナル」ニテハ尙ホ疲勞性ノ少シク増進セルヲ觀ル。之ヨリ大ナル分量ニテハ三者皆、疲勞性ノ増進ヲ示セドモ、其度「ルミナル」ニ於テ最も強キガ如シ。然レドモ「ルミナル」ハ一定量以上ニ至レバ心臟ヲ害スルガ爲メ、一定程度以上ノ末梢作用ハ望ム能ハザルコト抱水「クロラール」ト同様ニシテ、「ウレタン」ト異ル所ナリ。

次ニ内項ニ於テ行ヒタルト同一ノ方法ニヨリ、剔出神經筋標本ニ就テ「ルミナル」ノ末梢作用ヲ尙ホ精細ニ窺フコトトセリ。

之ニ據レバ、0.25% ノ溶液ハ既ニ興奮性ヲ減ジ、著シク早く疲勞ニ陥ラシムルモノニシテ、0.5% ハ不完全ナル麻痺ヲ來シ、1% ハ神經末端ノミナラズ全ク筋肉ヲモ完全ニ麻痺セシムルニ至ル。而シテ興奮性減退及ビ疲勞性増進ノ點ヨリ觀レバ、剔出筋ニ於ケル 0.25% ト生體筋ニ於ケル 0.5 mg. ト略匹敵ス (5 月上旬 22—24°C)。

カカル本物質ノ純末梢作用ヲ抱水「クロラール」及ビ「ウレタン」ノ夫レト比較スルニ、本物質ノ 0.5% ノ作用ハ抱水「クロラール」ノ同% ヨリハ少シク作用弱ク、「ウレタン」ノ 1.5% ト略同等ノ作用ナルヲ觀ル。故ニ本物質ハ本來「ウレタン」ヨリハ遙ニ作用強ク、抱水「クロラール」ニハ少シク劣ルモノナラン。然ルニ「グアニヂン」作用ニ對スル抑制作用ノ比較的強キハ、「クロ

ラール」ヨリモ心臓ニ對スル毒性弱キニ基クモノト觀ルト得ベシ。

第 2 節 二價陽「イオン」ヲ以テノ實驗

二價ノ「イオン」ガ一價ノ「イオン」タル「グアニヂン」ノ作用ニ對シテ著明ナル抑制作用ヲ有スルコトハ既ニ Fühner<sup>5.a)</sup> ノ唱ヘタル所ニシテ、「カルチウム」及ビ「マグネシウム」ヲ擧ゲタリ。「クロールカルチウム」ガ「グアニヂン」攣縮ニ對シテ抑制作用ヲ有スルコトハ蛙筋ニ就テハ前記 Fühner<sup>5)</sup> ノ他、Camis<sup>14)</sup> 及ビ船田<sup>16)</sup> ノ之ヲ證明シタレドモ、哺乳動物ニ於テハ Klinger<sup>2)</sup>, Watanabe<sup>20)</sup>, Noel Paton 及ビ Findlay<sup>22)</sup> ハ然ラザルヲ説ケリ。又「クロールマグネシウム」ノ「グアニヂン」攣縮ニ對シテ抑制作用ヲ有スルコトハ Fühner<sup>5.a.d.)</sup> ノ後、船田<sup>18)</sup> ニヨリテ蛙筋ニ就テ確證セラレシ所ナリ。以上ノ蛙筋ニ於ケル實驗ノ内 Camis ノ他ハ總テ摘出筋ニ就テノ實驗ナルガ故ニ、余ハ生體筋ニ於テ之等兩物質ガ「グアニヂン」作用ニ對シテ如何ナル影響ヲ有スルヤヲ檢シ、尙ホ其影響スルハ如何ナル機制ニ因ルモノナルヤヲモ明カニスルコト甚ダ意義アルヲ信ジ、此實驗ヲ企テタリ。

甲. 「クロールカルチウム」

先ヅ此物質ノ心臓機能ニ對スル影響及ビ全身作用ヲ窺フノ要アリ。第 8 表ニ明カナル如ク、「カルチウム」量 3 mg. 以上ニテハ、蛙ハ全身麻痺ノ狀トナリ、背位ニ堪フルニ至ルモ、反射ハ尙ホ存在セリ。心臓機能モ亦害セラル。1 mg. ニテハ輕度ノ中樞麻痺ノ狀ヲ呈シ、心臓ハ唯搏數ヲ減ズルノミニシテ、其收縮狀態ニ著シキ變化ヲ呈セザリキ。故ニ 1 mg. 以上ニテハ、中樞及ビ心臓ニ作用スルモノト察セラル。仍テ余ハ此實驗ニハ 1 mg. 以下ヲ使用スルコトトセリ。

第 8 表 「クロール. カルチウム」ノ中樞作用ト心臓狀態トノ關係

スベテ心臓檢査時呼吸存ス

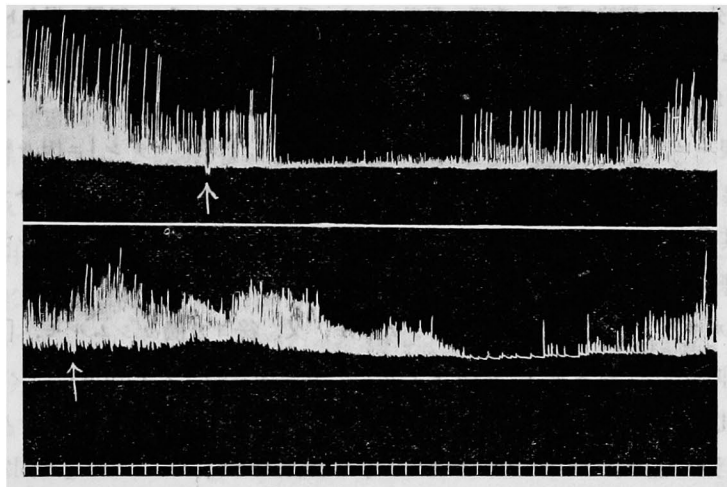
蛙番號及ビ 體重 (g.)	毒 量 (體重 1 g. 對 mg.)	容器廻旋 ニ對スル 反應消失 及ビ注射 後時間	頭部下垂 及ビ注射 後時間	他動的背 位ヨリ坐 位ニ歸ラ ズ及ビ注 射後時間	反射消失 及ビ注射 後時間	心 臟 狀 態			備 考
						注射後 時間	毎分搏數	收縮狀態	
2. 合 14	1	+ 15'	+ 17'	- 54'	- 54'	54'	18	正常	33' 正常
3. 合 10	"	+ 16'	+ 17'	- 98'	- 98'	98'	26	"	94' "
6. 合 11	"	+ 9'	+ 9'	- 153'	- 153'	153'	26	"	44' "
7. 合 15	3	+ 12'	+ 12'	+ 23'	- 42'	42'	2	不正	
8. 合 17	"	+ 11'	+ 11'	+ 22'	- 44'	44'	5	"	
10. 合 17	"	+ 16'	+ 9'	+ 20'	- 47'	47'	0	中位靜止	器械的刺戟ニ テ 1 回搏動
13. 合 13	5	+ 12'	+ 12'	+ 21'	+ 32'	35'	0	"	"
17. 合 11	"	+ 27'	+ 35'	+ 35'	- 35'	37'	4	不正	



例ノ如ク一側ノ坐骨神經ヲ切斷セル蛙ニ「グアニヂン」ヲ作用セシメ、之ニ對スル「カルチウム」ノ影響ヲ健康及ビ切斷兩側ノ筋ニ於テ觀察シ、此比較ニヨリ「カルチウム」ノ作用ヲ判斷セントセリ。而シテ攣縮持續短縮ノ度ヲ求ムルコト、前同様ノ法ニ據レリ。

「カルチウム」ノ量 1 mg. ナル時ハ、神經切斷側ニテハ平均 16 分 (167 分短縮)、健側ニテハ平均 12 分 (244 分短縮) ニシテ鎮靜シ、攣縮高及ビ攣縮數ヲ漸次減ズルコト兩側ニ於テ略同様ナルヲ見タリ。然ルニ健側ニテハ其後平均 23 分ニシテ徐々ニ再ビ攣縮ヲ發ス。但シ極メテ稀少微弱ニシテ「グアニヂン」ノミノ時ノ如ク旺盛ナラザリキ。0.5 mg. ヲ用フル時ハ、前量ト同ジ狀況ノ下ニ、神經切斷側ニテハ平均 7 分 (181 分短縮)、健側ニテハ平均 20 分 (241 分短縮) ニシテ攣縮鎮靜セリ。然レドモ其後、神經切斷側ニテハ平均 12 分、健側ニテハ平均 8 分ニシテ徐々ニ攣縮ヲ發セリ。此後發攣縮ハ前量ノ場合ヨリモ其強度可ナリニ大ナルヲ見タリ。更ニ 0.1 mg. ニ於テハ、前量ト同一ノ狀況ノ下ニ、切斷側ニテハ平均 9 分 (173 分短縮)、健側ニテハ平均 35 分 (226 分短縮) ニシテ攣縮鎮靜シタルガ如キ狀ヲ呈スルモ、全クハ鎮靜セズ。間モナク次第ニ攣縮強度ヲ増シ、前量ヨリモ更ニ其度強キヲ見タリ (3 月下旬, 16-18°C)、(第 8 圖)。

第 8 圖



「グアニヂン」(0.5 mg) 作用ニ對スル「クロール・カルチウム」ノ影響  
↑ 「カルチウム」0.1 mg. 注射 上ハ坐骨神經切斷側 下ハ健側 刻時ハ分

以上ノ實驗成績ヲ觀ルニ、1 mg. ハ「グアニヂン」攣縮ニ對シテ有力ナル抑制作用ヲ現シ、夫レ以下ノ量ニ於テモ其作用度ハ劣ルト雖モ、確ニ抑制作用ヲ有シ、前述ノ Fühner 等ノ說ト一致スルヲ觀ル。カカル抑制作用ハ「カルチウム」ノ末梢作用ニ因ルコトハ神經切斷側ニ於テモ抑制ノ現レタルニヨリテ確認スルヲ得ベシ。1 mg. ハ中樞ニ對シテハ作用甚ダ不完全ナルニ、「グアニヂン」攣縮ニ對シテハ有力ナル抑制作用ヲ發揮セルヲ觀ル。

「カルチウム」注射後攣縮持續時間ハ一般ニ健側ニ於テ大ナレドモ、攣縮持續短縮度ハ却テ健側ニ於テ神經切斷側ヨリモ大ナルハ前記諸物質ノ場合ト同様ナリ。

以上ノ事實ハ先述ノ抱水「クロラール」、「ウレタン」及ビ「ルミナール」ノ作用ト殆ド一致スル

所ニシテ、此中樞性作用弱キ「カルチウム」ニ於ケル事實ヨリ觀ルモ、以上ノ三物質ノ影響モ主トシテ末梢性原因ニ基クモノナルコトヲ確認スルヲ得。唯「カルチウム」ニ於テ特ニ注目スベキハ、本物質ノ「グアニジン」抑制作用ハ先ノ三物質ノ夫レノ如ク持續的ニアラズシテ、暫時ノ後再ビ攣縮發現シ、而モ「カルチウム」ノ量稍少キ時ハ可ナリノ強度ニ達シ得ルコトナリ。

「カルチウム」ハ「グアニジン」攣縮ニ對シテ斯ノ如キ抑制作用ヲ有スルヲ以テ、「カルチウム」ヲ以テ處置シタル場合ハ、「グアニジン」ニ因ル筋緊張上昇乃至攣縮ハ抑制セラルル筈ナリ。依テ次ノ實驗ヲ企テタリ。

先ヅ「カルチウム」ヲ注射シ、15—20分ヲ經テ「グアニジン」0.5 mg. ヲ用ヒタリ。「カルチウム」1 mg. ヲ用フル時ハ、「グアニジン」注射後約100分ヲ經ルモ攣縮ヲ發スルコトナク、亦筋緊張上昇ヲ來スコトナカリキ。0.5 mg. ヲ用フル時ハ、「グアニジン」注射後、神經切斷側ニテハ平均70分、健側ニテハ少シク遅レテ攣縮ヲ發シ、時ヲ經ルト共ニ強烈トナレリ。之ヲ第7表ニ照ラシ見ルニ、兩側トモ著シク遅延セルヲ見ル、而シテ筋緊張上昇ヲ現サザリキ。更ニ0.1 mg. ヲ用フル時ハ「グアニジン」注射後、切斷側ニテハ平均35分、健側ニテハ平均45分ニシテ攣縮ヲ發シ、次第ニ強烈トナリ、殆ド「グアニジン」單獨ノ場合ト異ル所ナカリキ。實驗ノ半数ニ於テ攣縮ニ先ヅテ、即チ「グアニジン」注射後平均40分餘ニシテ筋緊張上昇ヲ來セリ。(5月上旬, 23—24°C).

之ニ據リテ觀ルニ、「カルチウム」ヲ先ニ作用セシムレバ、「グアニジン」ニ因ル攣縮竝ニ筋緊張作用ヲ或程度迄抑止スルコトヲ知ル。即チ筋縮張ノ變化ハ「カルチウム」量十分ナル時ハ現レズ、又攣縮ハ其發現遅延スルヲ觀ル。而シテ健側ノ攣縮發現ノ神經切斷側ニ比シテ遅レタルハ中樞ヨリノ影響尙ホ完全ニ除去セラレザルヲ示ス。

斯ノ如ク「カルチウム」ハ之ヲ豫メ作用セシムルモ、又、後ヨリ働カシムルモ、「グアニジン」作用ニ對シテ抑制作用ヲ有スルコト明カトナレリ。其原因ニ關シテ Fühner<sup>5,d)</sup> ハ「アルカリ」土類ニヨリテ組織ガ緻密ニセラルル爲メ、「グアニジン」ガ既ニ組織内ニ貯ヘラルルモ、其作用ハ消失スルニ至ルト謂ヒ、Frank 及ビ Stern<sup>4)</sup> 等ハ生活組織ニ「グアニジン」ノ固定スルハ、組織ト「カルチウム」トノ結合鬆粗ナルニ關スト云ヘリ。然リト雖モ、此關係ヲ詳ニセンガ爲メニハ、先ノ中樞麻酔諸藥ノ場合ノ如ク、「カルチウム」自體ガ神經又ハ筋ニ對シテ如何ナル作用ヲ有スルヤヲ攻究セザルベカラズ。

「カルチウム」ノ末梢作用ニ就テ文獻ヲ窺フニ、Overton<sup>80)</sup> ハ蛙筋ニ於テ其0.02—0.05%ノ濃度ハ神經末梢ノ興奮性維持ニ必要ニシテ、0.2%以上ノ濃度ニテハ、其大小ニヨリテ興奮性ヲ減ジ又ハ全ク興奮不能ニ到ラシムトナシ、Bouckaert<sup>31c)</sup> ハ蛙ノ大動脈ヨリリンゲル氏液ヲ灌流シ、其「カルチウム」濃度ヲ高ムル時ハ、同一刺激閾價ニ對シテ筋ノ收縮高増大スルモノニシテ、「カルチウム」0.084%ガ最適量ナルヲ唱ヘタリ。又八木<sup>32)</sup> ハ「カルチウム」ハ專ラ筋ノ興奮性ヲ減弱セシムトナシ、杜<sup>33)</sup> ハ0.1%以上ハ皆興奮性ヲ減ジ、1.2—15%ニ至レバ全ク興奮不能トナリ、主トシテ筋ヲ犯スコトヲ主張セリ。

斯ノ如ク諸家ノ說ヨリ觀レバ、「カルチウム」ハ濃度小ナル時ハ末梢興奮性ヲ増進シ、濃度大

ナレバ麻痺的ニ作用スルモノノ如シ。故ニ余ガ此處ニ用ヒタル如キ分量ニテハ、其何レノ作用ヲ呈スルヤヲ知ルコトハ、「グアニジン」ニ對スル拮抗作用ノ本態ヲ闡明スル上ニ重要ナル事ニシテ、之ガ決定ヲ得テ後、以上ノ諸說ヲ考慮スルノ總當ナルヲ信ズ。尙ホ中樞作用ト末梢作用トノ關係ヲ併セテ明カニスルコトノ興味アルヲ信ジテ次ノ如ク實驗セリ。

所謂生體神經筋標本ヲ用ヒ、總テ「カルチウム」注射後 20 分餘ニシテ前記方法ニテ電氣的刺戟ヲ行ヘリ。「カルチウム」ノ量 1 mg. ナル時ハ最小及ビ最大刺戟閾價ハ約 0.2—0.3 cm. 増大シ、最大刺戟ニ於ケル疲勞曲線ニ於テ攣縮ノ最高域ニ達スルコト及ビ收縮殘餘ノ増加ノ現ルルコト少シク早ク、其他ノ狀況ハ正常蛙ニ比シテ異ルヲ見ザリキ。「カルチウム」0.5 mg. ヲ用フル時ハ最小及ビ最大刺戟閾價共ニ平均 1.3 cm. 減少シ、疲勞曲線ニ於テ攣縮ノ最高域ニ達スルコト並ニ收縮殘餘ノ増加ノ現ルルコト少シク遅ク、其他ノ狀況ハ正常蛙ト異ラザリキ。0.1 mg. ニ於テハ最小刺戟閾價ハ平均 1.2 cm., 最大刺戟閾價ハ平均 0.8 cm. 減少シ、疲勞曲線ノ狀態ハ前量ノ場合ト殆ド同様ナリキ (5 月上旬 20—20°C)。

以上ノ成績ニ據レバ、前述ノ實驗ニテ「グアニジン」作用ニ對シテ著明ノ抑制作用ヲ呈セシ本物質ノ 1 mg. ハ末梢性運動裝置ノ興奮性ヲ輕度ニ減ズルノミニシテ、疲勞性増進ヲ起スヲ認メズ。0.5 mg. 以下ノ量ニテハ寧ろ興奮性ヲ増進シ却テ疲勞性ヲ減ズルヤノ觀アリ。由是觀之、「カルチウム」ノ稍大量ノ「グアニジン」作用ニ對スル抑制作用ハ、「カルチウム」ノ末梢興奮性減退作用ニヨリテ説明スルヲ得ベキガ如キモ、實際「カルチウム」ノ末梢興奮性減退作用ハ極メテ僅微ナルモノナリ。然ルニ末梢興奮性増進作用アル少量ニテモ尙ホ「グアニジン」作用ニ對シテ抑制作用ヲ有スルヲ以テ觀レバ、「カルチウム」ノ末梢興奮性減退作用ノミヲ以テ「グアニジン」抑制作用ヲ説明スルハ肯綮ニ當ラズ。先ノ諸家ノ云ヘル如ク「カルチウム」ガ「グアニジン」ノ組織内ノ結合ニ影響スルニ因ルモノニ非ルカト思考セラル。

尙ホ Führer<sup>5.a)</sup> ハ 5000 倍ノ「グアニジン」溶液ニ於ケル筋攣縮ノ抑制乃至鎮靜ニ要スル無水「カルチウム」ノ量ハ「グアニジン」1 ニ對シ 1.5—2.5 ナリト稱セルガ、余ノ生體蛙筋ニ於ケル實驗ニテハ 6 分子ノ結晶水ヲ有スル「カルチウム」ノ量ハ「グアニジン」1 ニ對シ 0.2—2.0 ニシテ、無水「カルチウム」ニ換算スレバ 0.1—1.0 トナリ、大略相符合スルノ觀アルハ興味アル事ナリ。

## 乙. 「クロールマグネシウム」

先ヅ本物質ノ心臟機能ニ及ボス影響ト中樞ニ對スル關係トヲ知ルノ要アリ。第 9 表ニ示セルガ如ク、2 mg. 以上ニテハ、中樞機能ヲ麻痺セシムルガ如シ。然レドモ脊髓ハ未ダ然ラズ。3 mg. ニ至ルモ脊髓ノ症狀ハ不定ナルヲ見ル。心臟ハ 2 mg. 以下ニテハ其機能ニ著シキ影響ヲ蒙ラズ。故ニ 2 mg. ヲ最高量トシテ使用セリ。

例ノ如ク先ヅ「グアニジン」ヲ注射シテ攣縮ヲ起セル蛙ニ「マグネシウム」ヲ與ヘテ其影響ヲ觀察セリ。此時モ一側ノ坐骨神經ヲ切斷シ、以テ健康側ニ起ル現象トノ比較ニ供セリ。「グアニジン」ハ常ニ 0.5 mg. ヲ用ヒタリ。

「マグネシウム」2 mg. ヲ用フル時ハ兩側同様ニ攣縮ノ高サ及ビ數ヲ減ジテ、切斷側ニテハ平均 35 分 (153 分短縮)。健側ニテハ平均 30 分 (231 分短縮) ニシテ攣縮鎮靜セリ。1 mg. ヲ用フレバ、前量ト同様ナル狀況

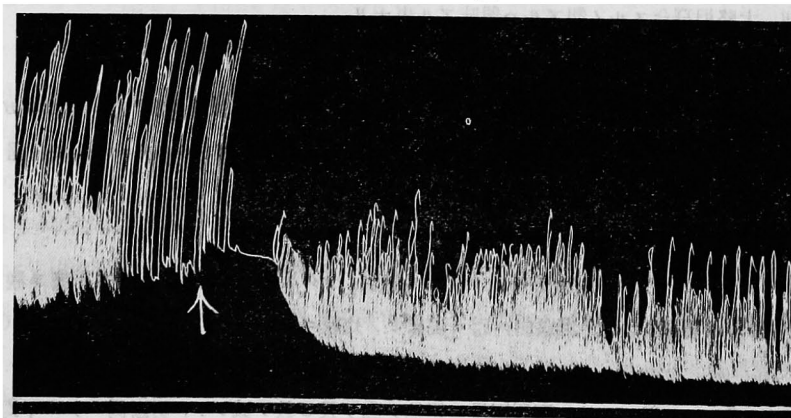
第 9 表 「クロール・マグネシウム」ノ中樞作用ト心臟状態トノ關係  
スベテ心臟検査時呼吸存ス

蛙番號及ビ 體重 (g.)	毒 量 (體重 1g. 對 mg.)	容器廻旋 ニ對スル 反應消失 及ビ注射 後時間	他動的背 位ヨリ坐 位ニ歸ラ ズ及ビ注 射後時間	反射消失 及ビ注射 後時間	心 臟 状 態			備 考
					注射後時間	毎分搏數	收縮狀態	
1. ♀ 16	1	+ 19'	+ 19'	- 35'	35'	30	正常	
2. ♂ 11	"	+ 39'	- 41'	- 41'	41'	30	"	
3. ♀ 14	"	- 150'	- 150'	- 150'	150'	38	"	
5. ♀ 15	"	- 101'	- 101'	- 101'	101'	42	"	
8. ♂ 10	2	+ 9'	+ 26'	- 38'	38'	22	"	
10. ♂ 11	"	+ 8'	+ 25'	- 66'	66'	28	"	
12. ♂ 10	"	+ 10'	+ 26'	- 125'	125'	40	"	
13. ♀ 12	5	+ 11'	+ 11'	+ 15'	15'	18	弱	
15. ♀ 11	"	+ 8'	+ 9'	+ 83'	83'	0	擴張停止	器械的刺戟ニ テ 1 回搏動

ノ下ニ、切斷側ニテハ平均 60 分 (123 分短縮), 健側ニテハ平均 40 分 (221 分短縮) ニシテ鎮靜セリ。0.5 mg  
ニ於テハ、同様ナル狀況ノ下ニ、切斷側ニテハ平均 70 分 (118 分短縮), 健側ニテハ平均 45 分 (216 分短縮)  
ニシテ攣縮全ク鎮靜セリ。更ニ 0.1 mg. ナル時ハ、同様ナル狀況ノ下ニ兩側共 80 分 (切斷側 108 分短縮, 健  
側 181 分短縮) ニシテ鎮靜セリ。

若シ「グアニジン」ニ由リ筋緊張ノ尙ホ持續セル間ニ「マグネシウム」(0.5—2 mg.) ヲ用フル時ハ突如トシテ  
緊張下降シ、同時ニ攣縮モ一時靜止シ、其後攣縮ハ再發スレドモ緊張ハ最早恢復セザリキ (第 9 圖)。又前  
記量ノ「マグネシウム」ヲ豫メ注射シ置ク時ハ緊張上昇作用ハ發現セザルコト前記諸物質ノ場合ト同様ナリ  
キ (5 月上旬 20—23°C)。

第 9 圖



健側ニ於ケル「グアニジン」(0.5 mg) 作用ニ對スル「クロール・マグネシウム」ノ影響  
↑ 「マグネシウム」2 mg. 注射

以上ノ成績ニ據レバ本物質モ「グアニジン」攣縮ニ對シ抑制作用ヲ有シ、攣縮時間ヲ著シク短縮セシメ、且「グアニジン」ニ因ル筋緊張上昇ヲ下降セシメ、又「マグネシウム」ヲ以テ前處置スル時ハ之ヲ防止スルヲ得、之等ノ作用ハ用量ト共ニ増強ス。

以上ノ如キ抑制作用ヲ本物質ノ有セルコトハ、剔出蛙筋ニ於テ Führer<sup>5 a.d.</sup>、船田<sup>18)</sup>ニヨリテ證セラレタル所ニシテ、緊張下降作用ヲ有スルコト亦 Führer<sup>5.d.)</sup>ノ説ク所ト一致ス。

「グアニジン」攣縮ノ抑制作用ハ主トシテ本物質ノ末梢作用ニ因ルコトハ、神經切斷側ニ於テモ完全ニ抑制作用ノ現ルルニヨリテ確實ナリ。又其際、健側ノ攣縮持續ガ神經切斷側ヨリ短キコトハ「カルチウム」ノ場合ト異レル點ニシテ、中樞麻痺作用強キニ由ルニ非ズヤト思考セラル尙ホ上述ノ緊張作用ノ抑制ニハ末梢性原因ノ關スルコト大ナルハ勿論ナレドモ中樞性原因モ之ニ與ルモノト考察セラル。

「マグネシウム」ガ「グアニジン」作用ニ對シテ、カカル抑制作用ヲ有スルハ如何ナル機制ニ因ルモノナルヤ、之ヲ明カニセザルベカラズ。

文獻ヲ徵スルニ、「マグネシウム」ハ「クラーレ」様作用ヲ有スル物質トシテ知ラレ、Straub<sup>34)</sup>、Markwald<sup>35)</sup>ハ哺乳動物ニ於テ、Overton<sup>30)</sup>ハ蛙筋ニ就テ之ヲ述ベ筋自體ハ麻痺ニ陥ラザルモノトナセリ。杜<sup>33)</sup>ハ蛙筋ニ於テ間接刺戟ニ對シテハ0.2%ニテ興奮性強ク減ジ或ハ全ク消失シ、直接刺戟ニ對シテハ1%ニテ疲勞性増進ヲ、2—3%ニテ全ク興奮不能ヲ來スト云ヘリ。然ルニ砂田<sup>36)</sup>ハ蛙筋ノ興奮性ハ0.2—0.5「ミリモル」ニテハ漸次増進シ、0.9「ミリモル」ニテハ正常トナリ、夫レ以上ノ濃度ニテハ減退スト述ベタリ。

之ニ由テ觀レバ、「マグネシウム」ハ運動神經末端ニ麻痺的ニ作用スルコト諸家ノ一致スル所ナルガ、此他少量ニテハ却テ其興奮性ヲ増加スト主張スルモノアリ。故ニ前述實驗ニ使用セシ分量ニテ「マグネシウム」自體ガ、末梢ニ對シテ如何ナル作用ヲ有スルヤヲ明カニスルノ要アリ。併セテ中樞作用ト末梢作用トノ關係ヲ闡明ナラシムルノ有意義ナルヲ信ジ、次ノ實驗ヲ企テタリ。

所謂生體神經筋標本ヲ用ヒ、「マグネシウム」注射後30分ニシテ、前記ノ方法ニヨリ電氣的刺戟ヲ行ヘリ。「マグネシウム」ノ量2mg.ナル時ハ間接刺戟ハ全ク效果ナカリキ。直接刺戟ニテ最小刺戟閾價ハ平均4cm.最大刺戟閾價ハ平均1.3cm.トナレリ。疲勞曲線ニ於テ、平均5分餘ニシテ攣縮ノ最高域ニ達シ、次デ收縮殘餘ノ増加ヲ現シ漸次攣縮高ヲ減ゼリ。少數ノ例ニテハ尙ホ間接刺戟ニ應ズルモノアリテ、最小及ビ最大刺戟閾價共ニ平均4cm.餘増大シ、疲勞曲線上、極メテ小ナル攣縮高ヲ呈シ、約1分ニシテ攣縮ノ最高域ニ達シ漸次攣縮高ヲ減ジ、15分餘ニシテ興奮不能トナレリ。1mg.ヲ用フル時ハ、最小刺戟閾價ハ平均3cm.、最大刺戟閾價ハ平均1cm.増大シ、疲勞曲線ニ於テ攣縮ノ最高域ニ達スルコト並ニ收縮殘餘ノ増加ノ現ルルコト少シ早ク、其他ノ狀況ハ正常蛙ニ比シテ異ラザリキ。0.5mg.ナル時ハ前量ト異リ、最小刺戟閾價ハ平均0.7cm.、最大刺戟閾價ハ平均0.5cm.却テ減少シ、疲勞曲線ニ於テ攣縮ノ最高域ニ達スルコト平均0.7分、收縮殘餘ノ増加ノ現ルルコト平均1.4分遅ク、其他ノ狀況ハ正常ト差異ナカリキ。0.1mg.ヲ用フレバ、最小刺戟閾價ハ平均0.8cm.、最大刺戟閾價ハ平均1.5cm.減少シ、疲勞曲線ノ變化ハ同前ナリキ。

以上ノ成績ニ據ルニ、本物質ハ2mg.ニテハ末梢麻痺作用顯著ニシテ、1mg.ニテモ少シク興

奮性ノ減退ヲ見ル。之ニ反シテ 0.5 mg. 以下ニテハ興奮性ノ増進ヲ示ス。即チ余ノ成績ハ前述ノ砂田ノ所論ト符合セルヲ觀ル。之等ノ點ヨリ按ズルニ、「マグネシウム」ガ 2 mg. ヨリ 0.1 mg. ニ至ル迄「グアニジン」作用ニ對シテ、程度コソ異レ、常ニ同ジク抑制作用ヲ呈スル機制ハ、單ニ「マグネシウム」ノ末梢麻痺作用ニヨリテハ説明スル能ハズ。故ニ此機制タルヤ、Fühner<sup>5.a.d.</sup>)ノ唱フル如ク、一價ノ「グアニジンイオン」ト二價ノ「マグネシウムイオン」トノ間ノ交渉ニヨリテ説明スルノ肯綮ニ當レルヲ信ズ。

既ニ「カルチウム」及ビ「マグネシウム」ノ「グアニジン」攣縮ニ對シテ抑制作用ヲ有スルヲ論ゼリ。然ラバ何レガ之ニ對シテ強力ナルヤヲ調査スルニ、健側ニ於ケル「グアニジン」攣縮鎮靜ニ「カルチウム」ハ 1 mg. ニテ 12 分ヲ要シ、0.5 mg. 以下ノ量ニテハ、完全ナル鎮靜作用ヲ有セズ。然ルニ、「マグネシウム」ハ既ニ 0.1 mg. ニテ 80 分ヲ要シテ完全ナル鎮靜ヲ來ス。切斷側ニ於ケル「グアニジン」攣縮ニ對シテモ其關係類似ス。故ニ「グアニジン」攣縮ニ對シテ、「マグネシウム」ハ「カルチウム」ヨリモ其作用強力ナルヲ觀ル。

次ニ此兩者ノ末梢ニ對スル作用ハ何レガ優秀ナルヤ。麻痺作用ニ就テ觀ルニ、「マグネシウム」ノ 1 mg. ハ「カルチウム」ノ同量ニ比スレバ、最小竝ニ最大刺激閾價ヲ増大スルコト少シク強ク、且早ク疲勞ニ陥ラシム。即チ「マグネシウム」ノ作用「カルチウム」ノ夫レニ勝レタルヲ觀ル。又興奮性増進作用ニ就テ觀ルニ、0.5—0.1 mg. ニ於テ兩物質共ニ最小及ビ最大刺激閾價ヲ減少スレドモ、其程度「カルチウム」ノ方「マグネシウム」ヨリ殆ド常ニ少シク大ナリ。故ニ興奮性増進作用ニ於テハ「カルチウム」ノ方勝レタルヲ觀ル。之等ノ關係ハ兩物質ノ「グアニジン」攣縮ニ對スル抑制作用ニ於テ「マグネシウム」ノ「カルチウム」ヨリ強キコト一致スルヲ觀ル。故ニ「グアニジン」攣縮ニ對スル「カルチウム」及ビ「マグネシウム」ノ抑制作用ハ、其「イオン」ノ交渉ノ他ニ此點モ顧慮セザルベカラザルガ如シ。

### 第 3 節 末梢麻痺藥ヲ以テノ實驗

運動神經末端ヲ麻痺セシムル藥物ノ典型ハ「クラーレ」ナリ。故ニ此物質ヲ以テ「グアニジン」作用ニ對スル影響ヲ觀察スルコトトセリ。

「クラーレ」ニヨリテ「グアニジン」攣縮ノ鎮靜セラルルコトハ Gergens 及ビ Baumann, Putzeys 及ビ Swaen 以來諸家ニヨリテ證セラレタリ。藤田<sup>17)</sup>ハ蟾蜍ニ「グアニジン」ヲ與ヘ、全ク弛緩状態ニ陥ラシムル「クラーレ」量ヲ用フル時ハ、筋緊張ハ下降シ、攣縮ハ著シク減弱スルモ尙ホ存在シ、夫レ以下ノ「クラーレ」量ニヨリテハ外見上何等ノ作用ナキヲ見、且神經筋標本ニ於テモ同様ナルヲ見、船田<sup>18)</sup>モ別出蛙筋ニ就テ同様ナル結果ヲ得タリ。此兩實驗ニ於テ「グアニジン」作用ノ鎮靜ニ要シタル「クラーレ」量ニテハ、間接刺激ハ皆無效ナリシヲ謂ヘリ。

然ルニ上述ノ如ク、余ハ諸種麻酔藥及ビ「カルチウム」、「マグネシウム」ハ末梢ヲ完全ニ麻痺スルニ足ラザル分量ニテ、「グアニジン」作用ニ對シテ既ニ著シキ抑制作用ヲ呈スルヲ知レリ。

茲ニ於テ、上記兩氏ノ用ヒタリシ以下ノ量ニテ、「クラレ」ガ「グアニヂン」作用ニ對シテ如何ナル影響ヲ來スヤヲ觀察スルハ、甚ダ興味アルコトナリト信ズ。

余ノ「クラレ」實驗ニヨルバ生蛙體重 1 g. ニ對シ「クラレ」0.05 mg. ニテハ、腹腔内注射後 1 時間ヲ經ルモ運動神經末端完全ニハ麻痺セズ。0.1 mg. 殊ニ 0.2 mg. ナレバ約 30 分後之ガ全ク麻痺セルヲ知り得タリ(實驗記事省略)。

次デ「クラレ」ノ「グアニヂン」作用ニ對スル影響ヲ檢セントメ、攣縮發現後約 20 分ニ「クラレ」ヲ注射セリ。此場合ニモ「グアニヂン」ハ 0.5 mg. ヲ用ヒ、且一側ノ坐骨神經ヲ切斷シテ參考トナシタルニ、神經切斷側ト健側トニ於テ、「クラレ」ニヨル攣縮鎮靜ニ要スル時間ハ時ニヨリテ些少ノ差アリシモ、概シテ特記スベキ差異ヲ來サザリシニヨリ、唯健側ニ於ケル事項ノミヲ記載スベシ。攣縮短縮ハ前記ノ如ク算出ス。

「クラレ」0.2 mg. ヲ用フレバ、漸次攣縮ハ高サト數トヲ減ジ平均 65 分(196 分短縮)ニシテ鎮靜シ、筋緊張下降著明ナリキ。0.1 mg. ヲ用フレバ平均 60 分(201 分短縮)ニシテ鎮靜シ緊張下降著明ナリキ。0.05 mg. 及ビ 0.03 mg. ニテハ平均 80 分(181 分短縮)ニシテ鎮靜シタルモ緊張下降ハ輕度ナリキ。0.02 mg. ヲ用フレバ平均 115 分(146 分短縮)ニシテ攣縮鎮靜セシモ、其後 25 分ニシテ弱キ攣縮ヲ現セリ。輕度ナリシモ尙ホ緊張下降ヲ來セリ(5 月中旬 22—24°C)。

此實驗ニ據ルニ、「クラレ」ハ運動神經末端ヲ全ク麻痺セシムルト然ラザル量タルトヲ問ハズ、「グアニヂン」攣縮ヲ鎮靜シ、其持續ヲ著シク短縮セシメ、「グアニヂン」緊張ヲ下降セシムル作用ヲ有スルコト明カナルヲ觀ル。唯分量ノ大小ニツレテ攣縮鎮靜ニ要スル時間ニ大小アルト、緊張下降ノ程度ニ強弱アルトノミ。故ニ余ノ此成績ハ藤田及ビ船田ノ成績ト趣ヲ異ニスル所アリ。而シテ以上ノ成績ニ據ルモ、「グアニヂン」作用ノ抑制ニハ、必ズシモ完全ナル末梢ノ麻痺ヲ要セズシテ、末梢ノ興奮性ヲ減ジ、疲勞ヲ増ス程度ノ作用ニテ、既ニ有效ナルコト益々明白トナレルヲ觀ル。

#### 第 4 節 「グアニヂン」作用鎮靜ニ用ヒシ藥物ノ效力比較

以上述べタル如ク、「ウレタン」、抱水「クロラール」、「ルミナール」、「カルチウム」、「マグネシウム」及ビ「クラレ」ハ皆「グアニヂン」攣縮並ニ緊張ヲ抑制乃至鎮靜スル作用ヲ有ス。然ラバ、之等ノ物質中何レガ本作用最強大ナルヤヲ見ン爲メ、夫等ノ最小有效量ヲ示セバ第 10 表ノ如シ。尙ホ參考トシテ、各物質ノ末梢麻痺作用、中樞麻痺作用及ビ心臟障障害作用ノ強度ヲ明示セン爲メ、各其最小有效量ヲ掲ゲタリ。總テ分量ハ生蛙體重 1 g. ニ對スル mg. 數ニテ示セリ(第 10 表參照)。

此處ニ使用セシ「グアニヂン」ノ量ニハ多少ノ差異アレドモ、何レモ最小有效量ヲ相當隔リタル中等量ナルヲ以テ、各拮抗藥ノ效力ヲ比較スルニハ大ナル支障トナラザルベシト思考ス。併シ考慮ノ内ニ加フルハ勿論ナリ。下表ニ觀ルガ如ク、各物質ノ最小有效量ト鎮靜所要時間トヲ參酌シテ其效力ヲ判定スルニ、「ルミナール」最モ強ク、「マグネシウム」之ニ次ギ、「クラレ」(余ノ使用セシ製品ニ就テ云フ)、「ウレタン」、抱水「クロラール」、「カルチウム」ノ順位トナル。

第 10 表 「グアニジン」作用鎮靜ニ用ヒシ藥物ノ效力比較  
(藥量ハ體重 1 g. ニ對スル mg.)

物 質 名	「グアニジン」攣縮鎮靜作用			末梢麻痺作用	中樞麻痺作用	心臟障礙作用
	最小有效量	鎮靜時間 (健側)	「グアニジン」量			
抱水「クロラル」	0.5	117'	1	0.5	0.25	1
「ウレタン」	0.5	40'	〃	1	1	10
「ルミナル」	0.1	40'	0.5	0.5	0.5	1
「カルチウム」	1	12'	〃	1 (不完全)	3	3
「マグネシウム」	0.1	80'	〃	2 (完全)	2	>3
「クラーレ」	0.2	115'	〃	0.1	—	—

然レドモ「ウレタン」ハ心臟機能ヲ害スルコト少ク、他ノ麻酔藥ヨリ大量ヲ使用スルコトヲ得。即チ其 5 mg. ヲ用フル時ハ即時ニ攣縮ヲ鎮靜セシムルノ優越點ヲ有ス。以上ノ内、三種ノ麻酔藥ガ尙ホ著シキ麻酔作用ヲ呈セザル量ニテ軽度ニ末梢ノ興奮性ヲ減ジ、以テ著明ナル「グアニジン」拮抗作用ヲ呈セルハ甚ダ注目スベキ事實ニシテ、「カルチウム」及ビ「マグネシウム」ノ二物質ハ他者ト異リ、神經末梢ニ對シテ尙ホ何等麻痺ノ作用ヲ呈セザル量ニテ效果ヲ有スルガ故ニ、其作用機轉ハ之等ト異リ、主トシテ二價ノ「カチオン」トシテ「イオン」ノ干涉ニ基クモノノ如シ。但シ、稍大量トナレバ尙ホ末梢ノ興奮性減退作用モ參與スルモノナラン。

#### 第 4 章 總 括

1. 「グアニジン」ハ極少量ニテハ脊髓ノ反射興奮性ヲ増進スルノミナレドモ、少シク量ヲ増セバ、尙ホ此外ニ特異ナル骨骼筋纖維性攣縮ヲ發ス。中等量及ビ大量ニテハ初、脊髓ノ反射興奮性ヲ増進スルモ、間モナク之ヲ減退乃至麻痺シ、筋攣縮ニ先ンジテ特異ナル筋緊張上昇ヲ來ス。(以上ノ如キ刺戟症狀ハ分量ノ増加スル時ハ後ニハ末梢ノ麻痺ニ移行スルコト既知ノコトニ屬ス)。

2. 「グアニジン」ニヨル筋攣縮ノ開始ハ分量ノ上昇ト共ニ促進セラル、其持續ハ一定量ニ至ル迄ハ分量ト共ニ延長スレドモ、夫レ以上ハ却テ短縮ス。適當量ニテハ 24 時間以上ニ亙ル。其經過ヲ觀ルニ、攣縮ハ漸次其高サヲ増シテ頂點高ニ達シ、其高サニ於テ一定時間持續シ、後漸次ニ其高サ及ビ數ヲ減ジテ鎮靜スルヲ常トスレドモ、大量ニテハ大ナル攣縮高ヲ以テ突如トシテ發シ且急ニ鎮靜ス。

3. 「グアニジン」ニヨル筋攣縮ハ末梢性ニ營爲セラルルト雖モ、神經中樞ヨリ一定ノ影響ヲ受ケ、之ニヨリ程度迄抑制セラレ、筋「エネルギー」ノ消耗防止セラレ、攣縮高ハ小トナリ、其持續ハ延長ス。此影響ハ延髓上部ニテ中樞ヲ離斷スル時ハ消失スルガ故ニ、其影響ハ之ヨリ



上方ニ存スルガ如シ。

4. 筋緊張上昇ハ筋攣縮ニ先ヅテ發現シ、漸次上昇シテ頂點ニ達シ、次デ徐々ニ下降シ正常ヨリ高キ位置ニ留マル。其發現ハ「グアニヂン」ノ分量ノ上昇ト共ニ早シ。此作用ハ延髓ヨリ下、何レノ部ニテ神經性聯絡ヲ離斷スルモ消失スレドモ、延髓上部ニテ離斷スル時ハ存在ス。又「グアニヂン」ノ末梢分佈ヲ抑止スル時ハ發現セズ。故ニ中樞及ビ末梢何レノミニテモ現レズ。從テ延髓ト末梢トノ協同作用ニヨリテ管マルモノト觀ルヲ得ベシ。

5. 抱水「クロラール」、[ウレタン]及ビ「ルミナール」ノ如キ麻醉藥ハ尙ホ中樞ニ著シキ麻痺ヲ起サザル分量ニテ「グアニヂン」攣縮ニ抑制的ニ作用シ、其強度ヲ減ジ其持續ヲ短縮ス。就中「ウレタン」ハ心臟ニ對スル毒性少キガ故ニ其量ヲ増加スレバ、「グアニヂン」攣縮ヲ直ニ靜止セシム。又之等ヲ以テ前處置スル時ハ「グアニヂン」ニヨル緊張上昇ハ抑止セラレ、攣縮ノ發生ハ遲延乃至抑制セラル。本作用ハ之等物質ノ輕度ノ末梢麻痺作用ニ基クモノニシテ、神經末梢ノ興奮性ヲ減ジ疲勞性ヲ少シク増進スルガ如キ程度ノ作用ガ「グアニヂン」作用ニ對シテ既ニ著シキ影響ヲ有スルハ興味アル事實ナリ。

尙ホ緊張上昇抑制作用ニハ之等ノ中樞作用モ一部與ルモノナラン。又之等麻醉藥ノ應用ニヨリテ前述ノ「グアニヂン」作用ニ對スル中樞ノ影響ハ消失ス、然レドモ斯ノ如ク末梢作用存在スル以上ハ全然之ヲ夫等ノ中樞作用ニ歸スルコト能ハズ。

6. 「カルチウム」及ビ「マグネシウム」モ「グアニヂン」攣縮及ビ緊張ニ對シテ抑制作用ヲ有ス。此作用ハ之等物質ガ末梢ニ特別ナル麻痺作用ヲ呈セザル量、又ハ却テ催進的ニ作用スル量ニテ現ルルガ故ニ、前三物質ト作用幾轉ヲ異ニシ、主トシテ二價ノ陽「イオン」トシテ「グアニヂン」ノ組織内結合ヲ抑制ストイフ說ノ正シキヲ思ハシム。但シ量ヲ増加スレバ、之等ノ麻痺作用モ加ハルコト言テ俟タズ。

7. 「クラーレ」ハ運動神經末梢ヲ麻痺セシムルニヨリ「グアニヂン」作用ニ對シ拮抗作用アルコト周知ノ事實ナルガ、本物質ノ極微量ニテ唯僅ニ末梢ノ興奮性ヲ減退セシムル量ニ於テモ、既ニ著大ナル影響ヲ呈ス。

8. 以上「グアニヂン」ノ拮抗物質ノ效力強度ヲ最小有效量ニ從ヒテ列擧スレバ、「ルミナール」、「マグネシウム」、「クラーレ」、「ウレタン」、抱水「クロラール」、「カルチウム」ナリ。然レドモ副作用殊ニ心臟作用強キモノハ用量ヲ増加スルヲ得ザルニ反シ、副作用少キモノハ比較的大量ヲ用フルコトヲ得ルヲ以テ強大ナル拮抗作用ヲ期待シ得ルコト勿論ナリ。

摘筆スルニ當リ、恩師奥島教授ノ懇篤ナル御指導ト御校閲トニ對シ深甚ナル感謝ヲ捧グ。

(2. 1. 25. 受稿)

## 文 獻

- 1) **Noether**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. III, S. 38. 2) **Klinger**, Ebenda 1921, Bd. 90, S. 129. 3) **Noël Paton**, Quart. Journ. of Exp. Physiol. 1924, Vol. 10; zit. n. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1925, Bd. 105, S. 278. 4) **Frank, Stern und Nothmann**, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 24, S. 341. 5) **a. Fühner**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 58, S. 1; b. ebenda 1911, Bd. 65, S. 401; c. ebenda 1920, Bd. 88, S. 179; d. ebenda 1925, Bd. 105, S. 285. 6) **Bayer**, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 27, S. 119. 7) **György und Vollmer**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 95, S. 200. 8) **Kühnau**, Ebenda 1925, Bd. 110, S. 76; ebenda 1926, Bd. 115, S. 75. 9) **小川**, 東京醫學會雜誌 大正13年, 38卷 1379頁. 10) **Sharpe**, Biochem. Journ. 1920, S. 14; zit. n. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1925, Bd. 110, S. 81. 11) **Gergens und Baumann**, Pflügers Arch. 1876, Bd. 12, S. 205. 12) **Putzeys und Swaen**, Ebenda S. 597. 13) **Langley**, Proc. Roy. Soc. 1906, Vol. 78, P. 170; zit. n. Journ. of Physiol. 1909—1910, Vol. 39, P. 73. 14) **Camis**, Journ. of Physiol. 1909—1910, Vol. 39, P. 73. 15) **Meighan**, Ibid. 1917, Vol. 51, P. 51. 16) **Frank und Stern**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 168. 17) **a. 藤田**, 東京醫學會雜誌 大正13年, 38卷, 97頁. b. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925, Bd. 46, S. 763. 18) **船田**, 京都醫學雜誌 大正15年, 23卷, 112頁. 19) **Hofmann**, Zeitschr. f. Biolog. 1920, Bd. 72, S. 270. 20) **Neuschloss**, Pflügers Arch. 1923, Bd. 119, S. 410. 21) **Fühner**, Heffter, Handb. d. exp. Pharmakol. 1923, Berlin, S. 686. 22) **Rothberger und Jordan**, Pflügers Arch. 1902, Bd. 92, S. 398; **Harnack und Witkowski**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 429; **Burns and Watson**, Journ. of Physiol. 1918, Vol. 52, P. 88; ibid. 1919, Vol. 53, P. 336; **Jordan**, Über die Wirkungsweise zweier Derivate des Guanidins, Inaug. Dissert. Dorpat 1892; zit. n. Rothberger, Pflügers Arch. 1902, Bd. 92, S. 398. 23) **Teschendorf**, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 118, S. 268. 24) **大野**, 京都醫學雜誌 大正10年, 18卷, 180頁. 25) **Handovsky und Zacharias**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 100, S. 288. 26) **Stephen, Dirsay and Walter**, Americ. Journ. of Physiol. 1925, Vol. 71, P. 563. 27) **Kochmann**, Heffter, Handb. d. exp. Pharmakol. 1923, Berlin, S. 445. 28) **Watanabe**, Journ. of Biol. Chem. 1918, Bd. 34; zit. n. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 27, S. 119. 29) **Noël Paton and Findlay**, zit. n. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 27, S. 119. 30) **Overton**, Pflügers Arch. 1904, Bd. 105, S. 176. 31) **Bouckaert**, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, Bd. 88, Nr. 12, S. 973; zit. n. Ber. über d. g. Physiol. u. exp. Pharm. 1923, Bd. 20, S. 185. 32) **Yagi**, Arch. internat. pharmacodyn. et de therap. 1912, Vol. 22, S. 259. 33) **To**, Act. schol. Med. Univers. Imper. in Kioto 1919, Vol. 3, S. 441. 34) **Straub**, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 25. 35) **Markwalder**, Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1917, Bd. 5, S. 150. 36) **Sunada**, Journ. of Biophysic. 1924, Bd. 1, S. 155; zit. n. Ber. über d. g. Physiol. u. exp. Pharm. 1925, Bd. 31, S. 537.

*Kurze Inhaltsangabe.***Die Guanidinwirkung auf den Skelettmuskel des Frosches  
in situ und auf diese wirkende Pharmaka.**

Von

Tetuzô Imahasi.

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

Eingegangen am 25. Januar 1927.

Die Giftwirkungen wurden möglichst unter normalen Verhältnissen studiert, indem der Gastrocnemius einer Esculenta mit Ausnahme seines oberen Endes von seiner Unterlage isoliert, das untere Ende mit einem Schreibapparat verbunden wurde und die Gifte intraperitoneal injiziert wurden. In dieser Weise wurden die Guanidinwirkungen am lebenden Frosch, ihre Abhängigkeit von dem zentralen Nervensystem und den Einfluss einiger zentral sowie peripher wirkender Gifte untersucht.

Aus den Resultaten wollen wir besonders die folgenden hervorheben:

1. Das Guanidin steigert bei den kleinsten Dosen nur die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Bei etwas grösseren Dosen verursacht es ausserdem charakteristische fibrilläre Zuckungen des Skelettmuskels. Bei noch grösseren Dosen folgt der anfänglichen Steigerung der Reflexerregbarkeit deren Herabsetzung und Lähmung, und dann tritt eine charakteristische Tonussteigerung des Muskels auf, die bald von den fibrillären Zuckungen begleitet wird. (Bekanntlich gehen die durch das Guanidin verursachten Reizerscheinungen bei grösseren Dosen später in Lähmung der Nervenendigungen über).

2. Die fibrillären Zuckungen treten bei der Zunahme der Guanidindosen immer früher auf, und ihre Dauer wird dabei länger; dieselbe wird aber wieder kürzer, wenn die Dose über einen bestimmten Wert hinaus steigt. Bei einer optimalen Dosis dauern die Zuckungen über 24 Stunden lang.

3. Obwohl die Muskelzuckungen peripherer Natur sind, so werden sie doch von dem Zentralnervensystem beeinflusst und zwar derartig gehemmt, dass ihr Eintritt sich verzögert, sie in der Zuckungshöhe reduziert werden und ihre Dauer sich bei mittleren Dosen verlängert. Es scheint der Verlust an Energie des Muskels dadurch verhindert zu werden. Diese Einflüsse scheinen auf den Funktionen der Teile ober-

halb der Medulla oblongata zu beruhen, weil sie nach Durchtrennung des Zentralnervensystems oberhalb der Medulla oblongata erlöschen.

4. In der Steigerung des Muskeltonus lassen sich 3 Stadien unterscheiden, der aufsteigende Schenkel, der Gipfel und der absteigende Schenkel. Am Ende des absteigenden Schenkels bleibt der Tonus noch etwas höher, als der normale ist, und dauert so lange an, bis die Zuckungen zu Ende sind. Der Eintritt dieser typischen Tonusveränderung liegt umso früher, je grösser die Giftdosis ist. Die Tonuswirkung des Guanidins bleibt unbeeinträchtigt, auch wenn das Zentralnervensystem oberhalb der Medulla oblongata durchschnitten wird, sie bleibt aber aus, wenn die Unterbrechung der Nervenbahnen in irgend einem Teile unterhalb der Medulla oblongata geschieht. Daraus ersieht man, dass die Ursache dieser Wirkung in der Medulla oblongata liegt. Andererseits kommt die tonussteigernde Wirkung auch dann nicht zustande, wenn die Verteilung des Guanidins in die Peripherie durch Claude Bernardsche Unterbindung verhindert wird, wenn das zentrale Nervensystem auch intakt ist. Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass dabei die Medulla oblongata und die peripheren Nervenendigungen gleichzeitig daran teilnehmen.

5. Zentrale Narkotica, wie Chloralhydrat, Urethan und Luminal, wirken auf die Guanidinzuckungen beträchtlich hemmend. Schon in Dosen, die noch keine deutliche Narkose verursachen, vermögen sie die Intensität der Zuckungen zu vermindern und die Dauer derselben ganz bedeutend zu verkürzen. Diese hemmende Wirkung steigt zwar bis zu einem gewissen Grade mit der Dosis, aber die Dosis kann nicht übermässig erhöht werden, weil diese Narkotica mit Ausnahme des Urethans das Herz stark schädigen; bei diesem letzteren werden bei genügenden Dosen die Guanidinzuckungen vollständig gehemmt. Wenn diese Narkotica vorher dargereicht werden, so bleibt in erster Linie die Tonuserhöhung aus und dann wird das Hervortreten der Zuckungen verzögert oder ganz unterdrückt. Bei diesem deutlichen Antagonismus handelt es sich im wesentlichen um die periphere Wirkung der genannten Narkotica. Beim Unterdrücken der Tonuswirkung scheint aber die zentrale Wirkung auch einigermassen teilnehmen zu können. Meine Kontrollversuche ergaben, dass die 3 Narkotica in den hier angewandten Dosen keine deutliche Lähmung der peripheren Nervenendigungen verursachen können, da sie nur die elektrische Erregbarkeit derselben ein wenig herabsetzen und die Ermüdbarkeit verstärken. Es geht daraus hervor, dass schon ein leichter Angriff dieser Narkotica die Reizerscheinungen durch Guanidin interessanter Weise ziemlich stark beeinflussen kann.

6. Calcium und Magnesium hemmen die Guanidinwirkungen, die fibrillären

Zuckungen und die Tonuswirkung, auch recht deutlich, was ebenfalls grössten Teils dem peripheren Angriffspunkt zugeschrieben wird. Ihre hemmende Wirkung kommt aber schon bei den kleinen Dosen zustande, bei denen diese Substanzen keine peripher lähmende, sondern eine fördernde Wirkung zeigen. Deswegen muss der Wirkungsmechanismus dieser Substanzen von dem der oben genannten Narkotica verschieden sein. Es ist also sehr wahrscheinlich, dass diese Substanzen, wie schon Führer angenommen hat, als ein 2 wertiges Kation die Verbindung des Guanidins mit Zellbestandteilen verhindern. Bei etwas grösseren Dosen scheinen aber auch die peripher und zentral lähmenden Wirkungen der beiden Substanzen bei dem Antagonismus mitzuspielen.

7. Es ist eine bekannte Tatsache, dass das Curare auf die Guanidinzuckungen antagonistisch wirkt, indem es die motorischen Nervenendigungen lähmt. In meinem Versuche wurde festgestellt, dass es in so kleinen Dosen, dass es nur eine geringe Abnahme der Erregbarkeit und eine leichte Zunahme der Ermüdbarkeit der peripheren Nervenendigungen hervorrufen kann, schon, die Guanidinzuckungen und die Tonuswirkung des Guanidins stark hemmend beeinflusst. (Autoreferat.)

