骨格筋ニ於ケル「テトロドトキシン」ノ作用ニ對スル二三興奮性藥物ノ影響ニ就キテ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）
片　木　龍　藏

緒　　論

河豚類ニ劇烈ナル毒物ノ含有セラルルハ我國ニ於テ既ニ古クヨリ知ラレタル所ニシテ，且其肉ハ一種特有ナル美味ヲ有スルガ故ニ，人ハ好ンデ之ヲ食用ニ供シ，從ツテ其中毒ヲ惹起スル場合モ亦屢々遭遇スル所ナルモ，其解毒治療法ニ至リテハ，未ダ完全ナル域ニ達セザルハ甚ダ遺憾トスル所ナリ．

飜ツテ本魚類毒物ノ生物學的作用ニ關スル研究ヲ索ヌルニ，初メ大澤[1]ハ本毒素ガ運動神經末梢裝置ヲ麻痺スル作用アルヲ認メ，三浦及ビ竹崎[2]モ亦之ヲ確認セリ．其後高橋及ビ猪子[3]ハ本毒素ニ「クラーレ」樣作用ノ外，呼吸，血管及ビ迷走神經中樞ニ對シ麻痺的作用アルヲ認メ，且同氏等ハ河豚類ノ中毒ニ因ル死因ヲ本毒素ニヨル是等中樞ノ麻痺殊ニ呼吸中樞ノ麻痺ニ歸セリ．之ニ反シ，林及ビ武藤[4]ハ其死因ヲ本毒素ノ横隔膜神經末梢麻痺作用ニ由來スル呼吸運動ノ停止ニ歸セリ．以上ノ諸氏ハ何レモ河豚ノ鮞ノ水製又ハ「アルコホル」製「エキス」ヲ用ヒテ檢シタルモ，其後岩川及ビ木村[5]ハ田原氏ノ創製ニ係ル「テトロドトキシン」ヲ以テ其作用ヲ檢シタルニ，前數氏ト略ボ同樣ナル作用ヲ認メタリ．而シテ同氏等ハ本物質ニ因ル呼吸廢絶ノ原因ニ關シ，上記ノ如キ差異ノ生ズルハ本物質ノ分量及ビ其吸收ノ速度ニ基因スルモノナラント稱セリ．

最近余[6]ハ「テトロドトキシン」ノ蛙骨格筋ニ對スル作用ヲ檢索シタルニ，本物質ハ以上諸家ノ認メタルガ如ク，主トシテ神經末端ヲ麻痺セシムレドモ，比較的早ク筋ヲモ輕度ニ麻痺セシムルモノナルヲ證明セリ．卽チ本物質ハ，神經末梢ニ對シ其 0.0002% ニ於テ麻痺的ニ作用シ，0.01% ニ至リテ完全ニ之ヲ麻痺ス．筋肉ニ對シテハ 0.0005% ニ於テ麻痺的作用ヲ及ボシ 0.03% ニ於テ全ク之ヲ麻痺ス．

以上ノ如キ作用ヲ有スル河豚毒ニ對スル拮抗藥ニ關シテハ，既ニ岩川及ビ木村ノ報告アリ，卽チ同氏等ハ「マウス」ニ就キテ實驗シタルニ，「アドレナリン」又ハ「アドレナリン」ト腦下垂體製劑トノ混合物ハ「テトロドトキシン」ニ因ル血壓沈降及ビ呼吸遞減ニ對シ一定度迄緩和的ニ作用シ，爲メニ本物質ノ致死量ヲ增加セシムル作用アルヲ認メタリ．然レドモ，未ダ河豚毒素ノ主要作用ノ一タル末梢運動裝置麻痺作用ニ對スル拮抗作用ノ檢セラレタルヲ觀ズ．玆ニ於テ余ハ「テトロドトキシン」ヲ用ヒ，蛙骨格筋ニ及ボス本物質ノ麻痺作用ニ對スル諸種ノ神經末梢ノ

ミナラズ筋肉ニ對シ興奮的ニ作用スル藥物ノ影響ヲ檢セリ. 斯クシテ一方ニ於テハ河豚中毒ノ際ノ末梢運動裝置ノ麻痺ニ對スル治療法ノ發見ニ對シ資料トナスト同時ニ, 他方ニ於テ本毒物ニ由ル神經末端及ビ筋麻痺ニ對スル, 之等興奮的藥物ノ拮抗作用ニ關スル藥物學的知見ヲ廣メントセリ.

實驗方法

靑蛙ノ坐骨神經腓腸筋ヲ一定時間「テトロドトキシン」ト他ノ藥物トノ混合液中ニ浸漬シ, 兩物質ヲ同時ニ作用セシメタリ. 而シテ毒液ノ量ハ常ニ 5 cc トシ, 浸漬時間ヲ 1.5 時間ト定メタリ. 其後該標本ヲ筋記器ノ濕室中ニ懸垂セシメ, 開時感傳電氣刺戟ヲ以テ刺戟セリ. 又筋肉ニ對スル作用ト神經ニ對スル作用トヲ區別センガタメニ, 「テトロドトキシン」ノ尙ホ運動神經末梢ヲ完全ニ麻痺セシムルニ足ラザル濃度ノ場合ニハ, 「クラーレ」ノ一定量ヲ附加シ, 直接刺戟ヲ以ヲ其反應ヲ檢シ, 前成績ト比較シ, 以テ藥物ノ作用スル部位ヲ判定セリ. 斯ノ如ク中毒セシメタル筋標本ニ就キ, 先ヅ最小及ビ最大攣縮ヲ惹起セシムルニ要スル刺戟强度ヲ測定シ, 次ニ最大刺戟ヲ以テ箇々ノ攣縮曲線ヲ描記セシメ, 最後ニ 1 分間 40 回ノ最大刺戟ヲ以テ疲勞曲線ヲ描記セリ. 而シテ對照トシテハ常ニ同一蛙ノ反對側ノ同名筋神經標本ヲ使用セリ.

實驗ニ使用セル「テトロドトキシン」ハ三共製結晶性「テトロドトキシン」ヲ用ヒ, 用ニ臨ンデ之ヲ所要濃度ニ Ringer 液ヲ以テ稀釋セリ.

余ハ本實驗ニ於テ, 「テトロドトキシン」ト他ノ藥物トヲ併用スルニ當リ, 次ノ如キ本物質ノ濃度ヲ選ベリ.

1) 主トシテ神經末梢ヲ麻痺シ, 同時ニ筋肉ニ輕度ノ麻痺的作用ヲ及ボス濃度. 卽チ 0.0005%.

2) 神經末梢及ビ筋肉ヲ中等度ニ麻痺スル濃度. 卽チ 0.001%.

3) 神經末梢ヲ殆ド全麻シ, 且筋肉ヲ高度ニ麻痺スル濃度. 卽チ 0.01%.

4) 筋肉ヲ完全ニ麻痺スル濃度. 卽チ 0.03%.

而シテ「テトロドトキシン」ニ併用セル藥物ハ何レモ神經末梢又ハ筋肉ニ興奮的作用ヲ及ボス濃度ヲ選ベリ.

1. 「キニーネ」

「キニーネ」ノ骨格筋ニ對スル作用ニ關シ, Eulenburg 及ビ Schlochow[7] ハ本物質ハ摘出蛙筋ヲ興奮セシムルモ, 生體蛙筋ニ對シ何等興奮的ニ作用セズト稱シ, Buchheim 及ビ Eisenmenger[8], Schtschepotjew[9] 及ビ Santesson[10] 等ハ本物質ハ之ヲ家兎又ハ蛙ノ皮下又ハ靜脈內ニ注射スル時ハ筋ヲ興奮セシメ, 且此興奮ハ豫メ「クラーレ」ヲ與ヘタルモノニ於テモ認メ得ルヲ以テ, 筋肉性ノモノナラント稱セリ. 杜[11] ハ本物質ハ 0.001—0.01% ノ濃度ニ於テ, 蛙筋ノ收縮高ヲ增大セシメ, 疲勞性ノ增進ヲ來サシムルモ, 筋興奮性ニ對シテハ, 大ナル影響ヲ與ヘズト稱セリ. 又 Kundsacher[12] ハ本物質ハ 0.4% ノ濃度ニ於テ蛙筋ノ興奮性ヲ消失セシメ, 夫レ以下ノ濃度ニ於テハ作用セズト稱セリ.

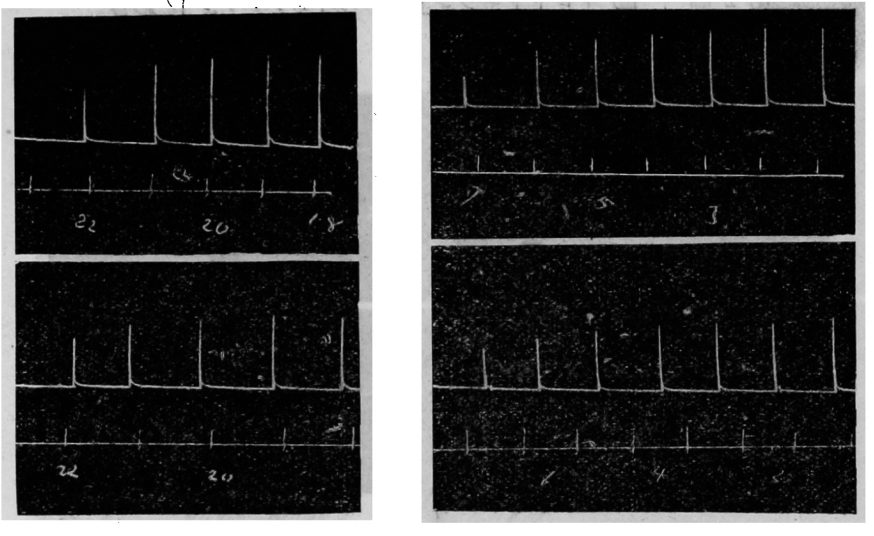
余ハ摘出蛙腓腸筋ニ 1.5 時間本物質ヲ作用セシメタルニ, 其 0.005—0.03% ノ濃度ニ於テ間接刺戟ニ際シ, 輕度ノ收縮高ノ增加及ビ疲勞性ノ增進ヲ來サシメ, 0.05% ニ至リテ收縮高ノ減退及ビ刺戟閾ノ增加ヲ來シ, 0.4% ニ於テ間接刺戟ニ對スル反應ヲ消失セシム. 直接刺戟ニ於テモ略ボ間接刺戟ノ場合ト同樣ナル結果ヲ

來サシムルヲ認メタリ. 故ニ本物質ハ 0.005—0.03% ノ濃度ニ於テ, 主トシテ筋肉ニ作用シ其收縮高ヲ增大セシム. 而シテ余ノ此成績ハ前記 Buchheim, Eisenmenger, Schtschepotjew, Santesson 及ビ杜等ノ夫レト略ボ一致ス.

今 0.0005—0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.005—0.01% ノ鹽酸「キニーネ」ヲ併用スルニ, 間接刺戟ニ際シ, 收縮高ノ減退スルコト「テトロドトキシン」單獨ノ場合ヨリモ著シ. 「クラーレ」筋ニ於ケル直接刺戟ニ際シテハ, 敢テ鹽酸「キニーネ」ヲ併用セザル對照ト差異アルヲ觀ズ (第1圖).

第 1 圖 「テトロドトキシン」ニ對スル「キニーネ」ノ影響

間 接 刺 戟　　直 接 刺 戟



上 0.001% ノ「テトロドトキシン」ノ作用
下 0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.01% ノ鹽酸「キニーネ」ヲ使用セルモノノ作用
時ニ毎分

次ニ 0.01—0.03% ノ「テトロドトキシン」ニ前記諸濃度ノ鹽酸「キニーネ」ヲ併用シ, 直接刺戟ヲ以テ檢スルニ, 「テトロドトキシン」單獨ノ場合ト異ル所ヲ觀ズ.

卽チ「キニーネ」ハ骨格筋ニ對シ其收縮高ヲ增加セシメ, 神經末梢ニ對シ殆ド作用セザルニ拘ラズ, 「テトロドトキシン」ニ併用スル時ハ, 間接刺戟ノ場合, 收縮高ノ減少ヲ來サシムルコト「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シテ一層著明ナルモ, 直接刺戟ノ場合ニ於テ斯ノ如キヲ認メズ. 由是觀之, 「キニーネ」ハ「テトロドトキシン」ニ對シ何等拮抗的作用ヲ及ボスコトナク, 「テトロドトキシン」ノ神經末梢麻痺作用ヲ增强シテ, 一層强ク骨格筋機能ヲ麻痺ス.

2. 「グアニヂン」

鹽酸「グアニヂン」ノ骨格筋ニ對スル作用ニ關シテハ, 余ノ前著[13] ニ記載セルガ如ク, 本物質ハ 0.01—0.1% ノ濃度ニ於テ神經末梢ニ興奮的作用ヲ及ボス. 0.05% ニ至リテ之ニ麻痺的作用ヲ及ボシ, 終ニ 1% ニ於テ完

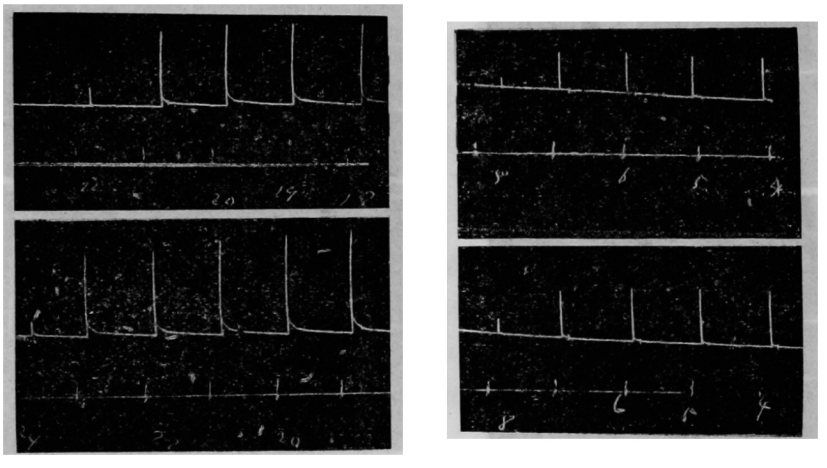
全ニ之ヲ麻痺ス. 筋肉ニ對シテハ0.2—1%ニ於テ興奮的ニ, 1.5%ニ於テ麻痺的ニ作用シ, 4%ニ至リテ全ク筋肉ノ興奮性ヲ消失セシム.

今0.0005—0.001%ノ「テトロドトキシン」ニ0.01%ノ鹽酸「グアニヂン」ヲ併用スルニ, 間接並ニ直接刺戟ニ際シ, 「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シ收縮高大ナリ.

前濃度ノ「テトロドトキシン」ニ0.1%ノ鹽酸「グアニヂン」ヲ併用スル時ハ, 間接刺戟ノ場合ニハ「テトロドトキシン」單獨ノ場合ヨリモ刺戟閾ハ減少シ, 收縮高ハ增加シ, 疲勞性增進ス. 直接刺戟ニ際シテハ刺戟閾ハ「テトロドトキシン」單獨ノ場合ト同樣ナルモ, 收縮高ハ增加スルモ間接刺戟ノ場合ニ比シテ輕微ナリ, 疲勞性モ亦增進ス (第2圖).

第2圖 「テトロドトキシン」ニ對スル「グアニヂン」ノ影響

間接刺戟　　直接刺戟



上 0.001%ノ「テトロドトキシン」ノ作用
下 0.001%ノ「テトロドトキシン」ニ0.1%ノ鹽酸「グアニヂン」ヲ併用セルモノノ作用

次ニ0.01—0.03%ノ「テトロドトキシン」ニ0.01—1%ノ鹽酸「グアニヂン」ヲ併用シ直接刺戟ヲ加フルニ, 「テトロドトキシン」單獨ノ場合ト異ル所ヲ觀ズ.

由是觀之, 「グアニヂン」ハ「テトロドトキシン」ノ神經末梢麻痺作用ニ對シ一定度迄拮抗的ニ作用シ, 後者ニ因リ未ダ完全ニ神經末梢ノ麻痺セラレザル時期ニ於テハ, 「テトロドトキシン」ニ由リ麻痺セラレタル筋ノ興奮性ヲ高メ, 收縮高ヲ增大セシム. 而シテ此收縮高ノ增大ハ間接及ビ「クラーレ」筋ノ直接刺戟ニ於テ同樣ニ認メ得ラルルヲ以テ, 本物質ノ該作用ハ主トシテ筋肉興奮作用ニ基因スルモノノ如クナルモ, 收縮高ノ增加ノ程度ニ於テ間接刺戟ノ場合ハ直接刺戟ノ場合ニ比シテ大ナルノ點及ビ刺戟閾ノ減少ハ間接刺戟ノ場合ニ於テノミ認メ得ラルル點ヨリ考察スル時ハ, 同時ニ本物質ノ神經末梢興奮作用モ之ニ關與スルモノト思考セラル. 此成績ハ余ノ前著ニ記載セルガ如ク, 本物質ハ筋肉ノミナラズ, 神經末梢ヲモ興奮セシムトノ余ノ想定ト全ク符合スルヲ觀ル.

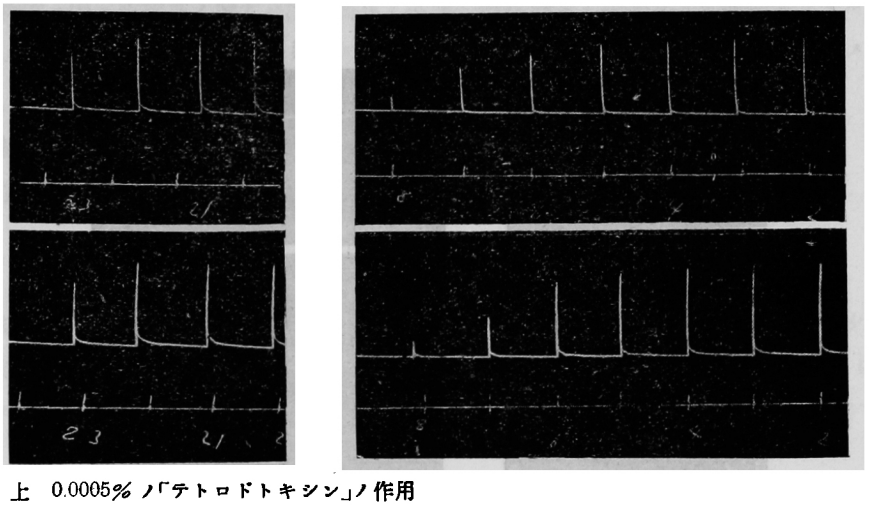
3. 「ストリキニーネ」

硝酸「ストリキニーネ」ノ骨格筋ニ對スル作用ニ關シテハ，余ノ前著[13]ニ記載セル如ク，本物質ハ0.00005%ノ濃度ニ於テ神經末梢ニ對シ麻痺的ニ作用シ，0.01%ニ至リテ之ヲ完全ニ麻痺ス．筋肉ニ對シテハ0.00005—0.00001%ノ濃度ニ於テ收縮高ヲ增大セシメテ興奮的ニ作用ス．0.002%ニ至リテ之ニ麻痺的作用ヲ及ボシ，0.5%ニ於テ完全ニ其興奮性ヲ奪奪ス．

今0.0005—0.01%ノ「テトロドトキシン」ニ0.000005—0.00001%ノ硝酸「ストリキニーネ」ヲ併用スルニ，間接直接兩刺戟ニ際シ，「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シ收縮高ノ大ナルヲ觀ル（第3圖）．

第3圖　「テトロドトキシン」ニ對スル「ストリキニーネ」ノ影響

間接刺戟　　直接刺戟



上　0.0005%ノ「テトロドトキシン」ノ作用
下　0.0005%ノ「テトロドトキシン」ト0.00001%ノ硝酸「ストリキニーネ」ヲ作用セルモノノ作用

次ニ0.01—0.03%ノ「テトロドトキシン」ニ前記諸濃度ノ硝酸「ストリキニーネ」ヲ併用シ直接刺戟ヲ試ルニ，硝酸「ストリキニーネ」ヲ併用セザル對照ト敢テ異ル所ヲ觀ズ．

由是觀之，「ストリキニーネ」モ亦「グアニヂン」ノ如ク，「テトロドトキシン」ノ神經末梢麻痺作用ニ對シ一定度迄拮抗的作用ヲ及ボシ，後者ニヨリ未ダ神經末梢ノ全麻セラレザル間ハ「テトロドトキシン」中毒筋ノ收縮高ヲ增大セシム．而シテ本物質ノ該作用ハ間接竝ニ直接刺戟ニ於テ同樣ニ認メ得ラルルヲ以テ，恐ラク筋肉性ノモノト推定セラル．

4. 「カフエイン」

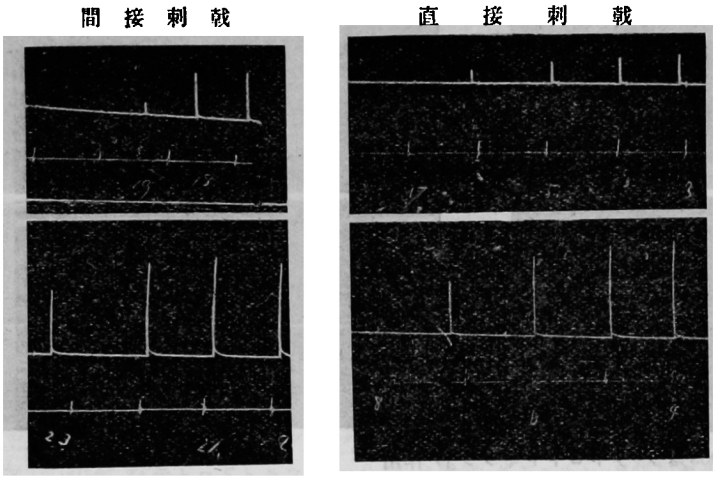
Mosso[14] 及ビ Dreser[15] ハ「カフエイン」ハ低濃度ニ於テ蛙筋ノ收縮高及ビ興奮性ヲ增加セシムト稱シ，杜[16]ハ本物質ハ0.001—0.02%ノ濃度ニ於テ，蛙筋ノ收縮高及ビ興奮性ヲ增加セシメ，0.05—0.1%ニ至リテ，筋ヲ收縮セシムト稱セリ．

余ノ成績モ亦前諸氏ノ夫レト略ボ一致ス. 卽チ本物質ハ 0.0005% ノ濃度ニ於テ間接刺戟ニ際シ, 收縮高ヲ僅ニ增大セシメ, 0.01% ニ至リテ同時ニ刺戟閾ヲ減少セシム. 0.05% ニ至ル時ハ收縮高ノ增大ハ前濃度ノモノニ比シテ一層著明トナリ, 且同時ニ攣縮曲線ノ延長及ビ疲勞性ノ增進ヲ來サシム. 「クラーレ」筋ニ於ケル直接刺戟ニ際シテモ, 間接刺戟ニ於テ認メタルト略ボ同樣ノ成績ヲ得タリ. 仍ツテ本物質ハ主トシテ筋肉ノ興奮性及ビ收縮高ヲ增加セシムルモノナリ.

今 0.0005—0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.005% ノ「カフエイン」ヲ併用スルニ, 間接竝ニ直接刺戟ニ於テ, 「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シテ收縮高大ナリ.

前記諸濃度ノ「テトロドトキシン」ニ 0.01—0.05% ノ「カフエイン」ヲ併用スルニ, 間接竝ニ直接刺戟ニ於テ, 「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シ刺戟閾小ニシテ收縮高ハ大ナリ (第 4 圖).

第 4 圖 「テトロドトキシン」ニ對スル「カフエイン」ノ影響



上 0.001% ノ「テトロドトキシン」ノ作用
下 0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.05% ノ「カフエイン」ヲ併用セルモノノ作用

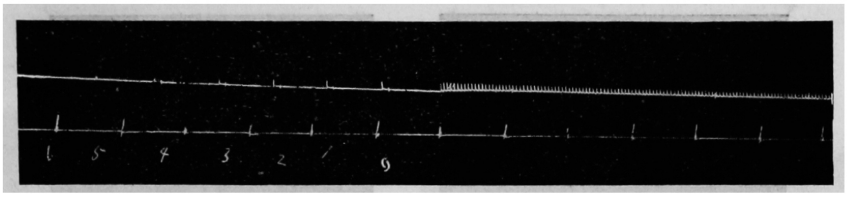
0.05% ノ「カフエイン」ヲ併用セルモノニアリテハ同時ニ攣縮曲線ノ延長及ビ疲勞性ノ增進ヲ來ス.

次ニ 0.01% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.005—0.05% ノ「カフエイン」ヲ併用シ直接刺戟ヲ試ムルニ, 「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シ刺戟閾減少シ, 收縮高ハ增加ス. 而シテ該作用ハ濃度ト共ニ增進ス.

次ニ 0.03% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.01% ノ「カフエイン」ヲ併用シテ直接刺戟ヲ試ムルニ, 敢テ對照ト差異アルヲ認メザルモ, 0.05% ノ「カフエイン」ヲ併用スル時ハ, 對照ニアリテハ刺戟ニ對シ筋ハ反應セザルニ拘ラズ, 「カフエイン」ヲ併用セルモノニアリテハ筋ハ此際輕度ノ收縮ヲ惹起シ, 約 6 分ニシテ完全ニ疲勞ス (第 5 圖).

第 5 圖　「テトロドトキシン」ニ對スル「カフエイン」ノ影響

直　接　刺　戟



0.03%「テトロドトキシン」ニ 0.05% ノ「カフエイン」ヲ併用セルモノノ作用

由是觀之，「カフエイン」ハ「テトロドトキシン」ノ神經末端作用ニ對シ著明ナル拮抗作用ヲ及ボシ，後者ニヨリテ麻痺セラレタル神經筋標本ニ對シ興奮性ヲ高メ，收縮高ヲ增大セシム．而シテ本物質ニ因ル收縮高ノ增大ハ間接刺戟ノ場合，直接刺戟ノ場合ヨリモ輕度ナラザルヲ以テ本物質ノ該作用ハ主トシテ筋肉性ノモノト思考セラル．本物質ノ該作用ハ前記二物質ノ夫レニ比シテ，其作用ノ範圍一層廣大ナリ．

又神經全ク麻痺セラレ且筋ノ殆ド全麻セラルル「テトロドトキシン」ノ分量ニ於テモ，本物質ハ尙ホ筋ニ對シテ興奮的作用ヲ及ボシ，以テ「テトロドトキシン」ノ筋作用ニ拮抗ス．

5. 「カムフエル」

余ノ前著[13]ニ據レバ，「カムフエル」ハ神經末梢ニ對シ，0.04% ノ濃度ニ於テ麻痺的作用ヲ及ボシ，0.06% ニ於テ完全ニ之ヲ麻痺ス．筋肉ニ對シ，0.005% ニ於テ其興奮性並ニ收縮高ヲ增加セシム．0.05% 以上ノ濃度ニ於テハ筋肉ノ興奮性ヲ減少セシメ，收縮高ヲ增大セシメ，且攣縮曲線ノ延長及ビ疲勞性ノ增進ヲ來サシム．

今 0.0005% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.005% ノ「カムフエル」ヲ併用スルニ，間接直接兩刺戟ニ於テ，「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シテ收縮高ヨリ大ナリ．

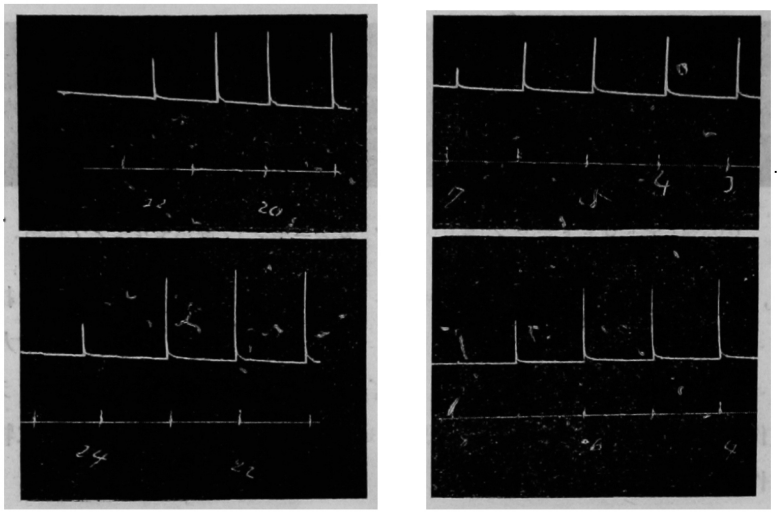
次ニ 0.0005—0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.01% ノ「カムフエル」ヲ併用スル時ハ，間接直接兩刺戟ノ際ニ，「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シテ刺戟閾減少シ，且收縮高增大ス（第 6 圖）．

次ニ前記諸濃度ノ「テトロドトキシン」ニ 0.05% ノ「カムフエル」ヲ併用スル時ハ，直接間接兩刺戟ニ際シ，刺戟閾ハ稍增加スレドモ，收縮高ハ增大シ，且疲勞性ノ增進ヲ來ス．

次ニ 0.01% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.005—0.01% ノ「カムフエル」ヲ併用シ，直接刺戟ヲ試ムルニ，敢テ「カムフエル」ヲ併用セザル對照ト差異アルヲ觀ズ．然レドモ 0.02% ノ「カムフエル」ヲ併用スル時ハ，收縮高ハ增加ス．尙ホ「カムフエル」ノ濃度ヲ增シテ 0.05—0.1% ノ「カムフエル」ヲ併用スルニ，收縮高ハ前濃度ノモノニ比シテ一層著明ニ增加シ，刺戟閾ハ增加シ，持續的ノ直接刺戟ヲ加フル時ハ筋ハ强直ヲ來ス．

第6圖 「テトロドトキシン」ニ對スル「カムフエル」ノ影響

間接刺戟　　直接刺戟



上 0.001% ノ「テトロドトキシン」ノ作用
下 0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.01% ノ「カムフエル」ヲ併用セルモノノ作用

次ニ 0.03% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.02% ノ「カムフエル」ヲ併用シ直接刺戟ヲ試ムルモ，何等筋ハ反應セザルモ，0.05—0.1% ノ「カムフエル」ヲ併用スル時ハ，對照ニ於テ何等刺戟ニ反應セザルニ拘ラズ，尙ホ直接刺戟ニ輕度ニ反應シテ，反覆刺戟ニヨリ完全ナル疲勞ニ至ル迄約2—3分間輕度ノ收縮ヲ惹起ス．

由是觀之．「カムフエル」ハ「テトロドトキシン」ノ末梢神經裝置ニ對スル麻痺作用ニ對シ拮抗作用ヲ及ボス，卽チ本物質ノ低濃度ノモノハ「テトロドトキシン」中毒筋ニ對シ間接興奮性ヲ高メ，收縮高ヲ增加セシム，高濃度ノモノハ興奮性ヲ減ズレドモ，收縮高ヲ增加セシム．而シテ之等收縮高ノ增加ハ直接刺戟ニ於テモ同樣ニ認メ得ラルルヲ以テ，本物質ノ該作用ハ主トシテ筋肉性ノモノニ歸ス可キモノト思考セラル．

又高濃度ノ「テトロドトキシン」ニヨル筋麻痺ニ對シテモ尙ホ「カムフエル」ハ著明ナル拮抗作用ヲ示スコト，「カフエイン」ノ際ト同樣ナリ．

6. 「ストロフアンチン」

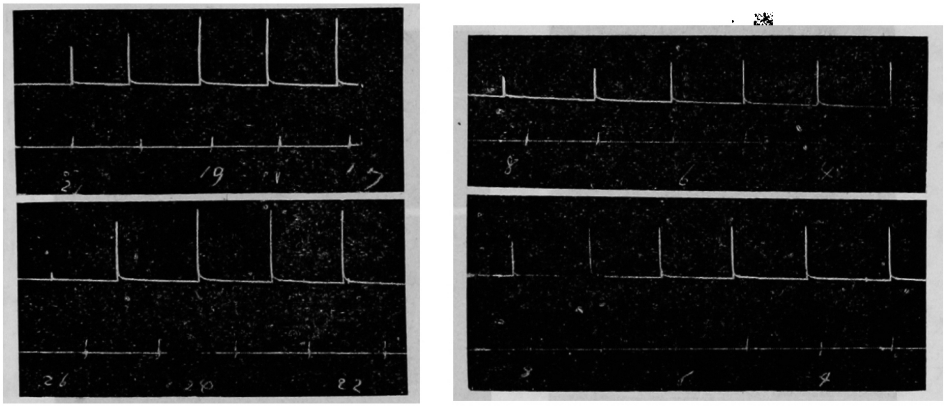
「ストロフアンチン」ノ骨格筋ニ對スル作用ニ關シテハ，余ノ前著[13]ニ記載セルガ如ク，本物質ハ神經末梢ニ對シ，0.0005% ノ濃度ニ於テ興奮的ニ，0.1% ノ濃度ニ於テ麻痺的ニ作用シ，2% ニ至リテ完全ニ之ヲ麻痺ス．筋肉ニ對シテハ，0.0005% ニ於テ興奮的ニ，0.2% ニ於テ麻痺的ニ作用シ，4% ニ至リテ完全ニ之ヲ麻痺ス．

今 0.0005—0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.001--0.005% ノ「ストロフアンチン」ヲ併用ス

ルニ，間接刺戟ニ於テ，「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シ刺戟閾ハ減少シ，收縮高ハ增加ス．「クラーレ」筋ニ於ケル直接刺戟ニ際シテハ收縮高ノミ增加スルヲ觀ル（第7圖）．

第7圖　「テトロドトキシン」ニ對スル「ストロフアンチン」ノ影響

間接刺戟　　直接刺戟



上　0.001% ノ「テトロドトキシン」ノ作用
下　0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.001% ノ「ストロフアンチン」ヲ併用セルモノノ作用

次ニ 0.01% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.001—0.005% ノ「ストロフアンチン」ヲ併用シ，直接刺戟ヲ以テ檢スルニ，「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シ，收縮高增加ス．次ニ 0.03% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.001—0.005% ノ「ストロフアンチン」ヲ併用シ，直接刺戟ヲ試ムルニ，「ストロフアンチン」ヲ併用セザル對照ト同樣何等ノ反應ヲ觀ズ．

由是觀之，「ストロフアンチン」ハ「テトロドトキシン」ノ神經末梢麻痺作用ニ對シ拮抗的ニ作用シ，後者ニヨリ中毒セラレタル神經筋標本ニ對シ，其間接興奮性ヲ高メ，且其收縮高ヲ增大セシム．而シテ其收縮高ノ增大ハ直接刺戟ノ際ニモ同樣ニ認メラルルガ故ニ，本物質ノ該作用ハ主トシテ筋肉ノ興奮ニ由來スルモノノ如キ觀アルモ，間接刺戟ノ場合ニ於テ比較的著明ナル刺戟閾ノ減少ヲ來サシムルノ點ヨリスレバ，恐ラク同時ニ神經末梢ノ興奮モ亦之ニ關與セルモノノ如ク思考セラル．此推定ハ余ノ業績(7)ニ於テ精密ニ確證セラレタリ．

尙ホ「テトロドトキシン」ノ筋麻痺作用ニ對シテモ本物質ハ或程度迄拮抗スレドモ，「カフエイン」竝ニ「カムフエル」ニ比シ遙ニ劣ルヲ觀ル．

7. 「アドレナリン」

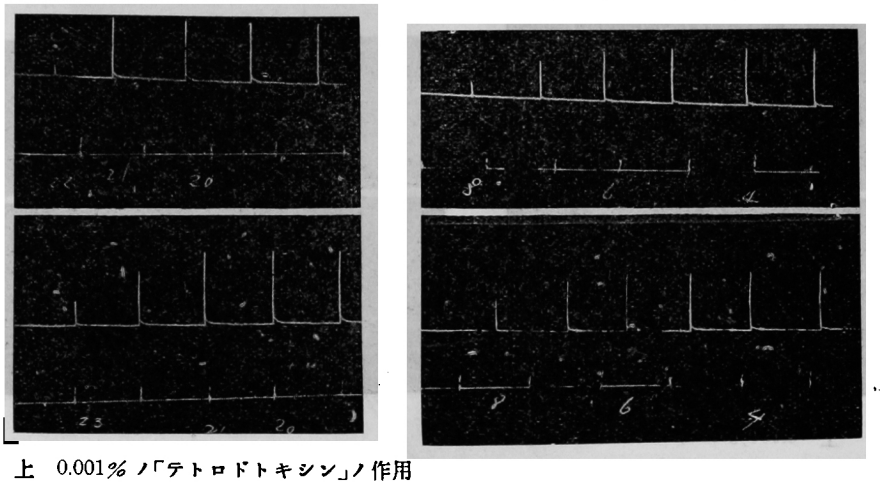
余ノ前著[13]ニ記載セルガ如ク，本物質ハ神經末梢ニ對シ，0.00005—0.0001% ノ濃度ニ於テ興奮的ニ，0.001% ニ於テ麻痺的ニ作用シ，0.02% ニ於テ完全ニ之ヲ麻痺ス．筋肉ニ對シ，0.02% ニ於テ麻痺的作用ヲ及ボシ，0.05% ニ至リテ完全ニ之ヲ麻痺ス．

今 0.0005—0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.00005—0.0001% ノ鹽化「アドレナリン」ヲ併用

スルニ，間接刺戟ニ際シ，「テトロドトキシン」單獨ノ場合ニ比シ刺戟閾減少シ，收縮高增加ス：直接刺戟ニ際シテハ，敢テ對照ト差異アルヲ觀ズ（第8圖）.

第8圖 「テトロドトキシン」ニ對スル「アドレナリン」ノ影響

間接刺戟　　直接刺戟



上 0.001% ノ「テトロドトキシン」ノ作用
下 0.001% ノ「テトロドトキシン」ニ 0.0001% ノ鹽化「アドレナリン」ヲ併用セルモノノ作用

次ニ 0.01—0.03% ノ「テトロドトキシン」ニ前記諸濃度ノ鹽化「アドレナリン」ヲ併用シ，直接刺戟ヲ試ムルニ，「アドレナリン」ヲ併用セザル對照ト異ラズ.

由是觀之，「アドレナリン」ハ一定度迄「テトロドトキシン」ニ對シ拮抗的ニ作用シ，筋ノ間接興奮性ヲ高メ，收縮高ヲ增加セシム．而シテ本物質ノ該作用ハ間接刺戟ノ場合ニノミ認メ得ラルルヲ以テ，全ク神經性ノモノト思考セラル.

總括及ビ結論

1. 前記實驗ニ於テ「テトロドトキシン」ニ併用セシ七物質中，「キニーネ」ヲ除ク他ノ六物質ハ何レモ「テトロドトキシン」ニ對シ一定度迄拮抗的ニ作用ス．卽チ之等ノ藥物ハ之ヲ「テトロドトキシン」ト併用スルニ，間接刺戟ノ際少量ノ「テトロドトキシン」ニ由ル骨格筋ノ興奮性及ビ收縮高ノ減退ヲ或ル程度迄抑制ス．換言スレバ，之等藥物ニヨリ，「テトロドトキシン」ノ主作用タル「クラーレ」樣作用ハ拮抗セラル.

2. 上記ノ如キ「テトロドトキシン」ニ對スル拮抗作用ハ各物質ニ依リ，其本態ヲ異ニス．卽チ「アドレナリン」ハ其神經末梢ニ對スル興奮的作用ニヨリ，「ストリキニーネ」，「カムフエル」及ビ「カフエイン」ハ主トシテ其筋肉ニ對スル興奮的作用ニヨリ，「グアニヂン」及ビ「ストロフアンチン」ハ恐ラク其神經末梢及ビ筋肉兩者ニ對スル興奮的作用ニヨリテ，拮抗スルモノト思考セラル.

3. 主トシテ神經末梢ヲ麻痺シ，同時ニ唯僅ニ筋肉ニ麻痺的作用ヲ及ボス可キ「テトロドトキシン」ノ濃度(卽チ 0.0005%)ニ對シ，拮抗的作用ヲ及ボス可キ各物質ノ濃度ヲ示セバ次ノ如シ.

硝酸「ストリキニーネ」	0.000005%,	鹽化「アドレナリン」	0.00005%,
「ストロフアンチン」	0.001%,	「カフエイン」	0.005%,
「カムフエル」	0.005%,	鹽酸「グアニヂン」	0.01%

卽チ少量ノ「テトロドトキシン」ニ對スル拮抗作用ハ分量的ニ言ヘバ「ストリキニーネ」最モ强ク，「アドレナリン」，「ストロフアンチン」，「カフエイン」及ビ「カムフエル」之ニ次ギ，最モ弱キハ鹽酸「グアニヂン」ナリ.

4. 「キニーネ」ハ骨格筋ニ對シ比較的强大ナル筋興奮作用ヲ及ボスモ，「テトロドトキシン」ニ併用スル時ハ其拮抗作用認メ難シ，故ニ假令存スルトモ，爾餘ノ物質ノ夫レト比ス可キモノニ非ルガ如シ.

5. 大量ノ「テトロドトキシン」ガ有スル筋自己ニ對スル麻痺作用ニ對シテ拮抗シ得ルモノハ勿論筋作用ヲ有スルモノノミニシテ，余ハ之ヲ「カフエイン」，「カムフエル」及ビ「ストロフアンチン」ニ於テ認メタリ. 殊ニ前二者ハ該作用最モ顯著ニシテ，筋ガ殆ド完全ニ麻痺セラルル濃度ニ於テモ尙ホ明カニ拮抗作用ヲ呈ス.

以上ノ如ク神經末梢ニ作用スル藥物ノミナラズ，筋ヲ侵襲スル藥物モ亦「テトロドトキシン」ノ麻痺作用ニ對シ著明ナル拮抗作用ヲ呈スルハ甚ダ興味アル事實ニシテ，其原因ハ筋ノ興奮性增加ノ結果普通ノ場合ニ於テハ麻痺セラレタル神經末梢ヲ通過シテ無效トナルベキ間接刺戟衝動ニ對シ，尙ホ筋ガ反應スルニ由ルモノト解スルヲ得ンカ. 尙ホ「テトロドトキシン」ガ神經末梢ノ他，比較的早期ニ筋自身ヲ一定度迄侵襲スルコトモ之ト大ナル關係ヲ有スルモノナラン.

(2. 6. 18. 受稿)

引用書目

1) 大澤，東京醫學會雜誌第 3 卷 533 頁 (1889). 2) Miura u. Takesaki, Virchow's Arch. Bd. 122, S. 92 (1890). 3) Takahashi u. Inoko, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26, S. 400 (1890). 4) Hayashi u. Muto, Ebenda Bd. 47, S. 209 (1902). 5) Iwakawa u. Kimura, Ebenda Bd. 93, S. 305 (1922). 6) 片木，岡山醫學會雜誌第 445 號 221 頁. 7) Eulenburg u. Schlechow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 30, S. 411 (1892). 8) Buchheim u. Eisenmenger, zit. nach Heffter Pharm. Bd. II, S. 65. 9) Schtschepotjew, Arch. f. gesamt. Physiol. Bd. 19, S. 53 (1879). 10) Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 30, S. 411 (1892). 11) To, 京都大學醫學部紀要第 4 卷 42 頁. 12) Kundsacher, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 78, S. 444 (1915). 13) 片木，岡山醫學會雜誌第 445 號 218 頁. 14) Mosso, zit. nach To. 15) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27, S. 50(1890) 16) To, 京都大學醫學部紀要第 4 卷 53 頁. 17) 片木，岡山醫學會雜誌第 39 年第 10 號 1632 頁.

Kurze Inhaltsangabe.

Der Einfluss einiger erregender Gifte auf die Wirkung des Tetrodotoxins am Skelettmuskel.

Von

Ryuzo Katagi.

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

Eingegangen am 18. Juni 1927.

Tetrodotoxin ist ein von Tawara aus den Ovarien von giftigen japanischen Fischen, den Tetrodonarten, isoliertes Gift. Nach bisherigen Untersuchungen soll es einerseits eine kurareartige Wirkung auf den Skelettmuskel, andererseits eine zentral lähmende Wirkung auf Atem- und Gefässzentrum haben. Da aber nach näherer Angabe von Hayashi und Muto der Atemstillstand durch eine kurareartige Lähmung des Phrenikus verursacht wird, so scheint die kurareartige Lähmung bei diesem Gifte seine wesentliche Wirkung zu sein. Der Verfasser untersuchte, ausgehend von der vorherigen Feststellung, dass das Gift ausser der eigenartigen Kurarelähmung noch eine ziemlich starke Wirkung auf den Skelettmuskel selbst ausübt, den antagonistischen Einfluss einiger erregender Gifte anf die Wirkung dieses Giftes. Die Versuche wurden am isolierten Nervenmuskelpräparat der Eskulenten angestellt und die Resultate sind folgende:

1. Guanidin, Strychnin, Kaffein, Kampfer, Strophanthin und Adrenalin sind imstande, die Herabsetzung der indirekten Erregbarkeit des Skelettmuskels durch Tetrodotoxin bis zu einem gewissen Grade zu hemmen.

2. Die antagonistischen Wirkungen der oben genannten Gifte gegen Tetrodotoxin sind dem Wesen nach von einander verschieden: Adrenalin wirkt durch die erregende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen, dagegen Strychnin, Kaffein und Kampfer hauptsächlich durch solche auf den Muskel selbst, und Guanidin und Strophanthin sehr wahrscheinlich durch solche auf die beiden Elemente.

3. Die wirksamen Konzentrationen der Gifte, welche auf die Wirkung des 0.0005% igen Tetrodotoxins, das hauptsächlich die Nervenendigungen und zugleich leicht den Muskel lähmt, antagonistisch zu wirken vermögen, sind:

Strychninnitrat	0.0005%,	Adrenalinchlorhydrat	0.00005%,
Strophanthin	0.001%,	Kaffein	0.005%,
Kampfer	0.005%,	Guanidinchlorhydrat	0.01%.

4. Der Antagonismus des Chinins gegenüber Tetrodotoxin in obiger Hinsicht wurde nicht wahrgenommen.

5. Die Gifte, welche auf die Muskellähmung durch grössere Dosen von Tetrodotoxin hemmend wirken können, sind nur die muskelreizenden, wie Kaffein, Kampfer und Strophanthin. Besonders sind die 2 ersteren imstande, auch bei der Konzentration des Tetrodotoxins, in welcher der Muskel fast vollständig gelähmt wird, antagonistisch zu wirken.