102.

615.785.14 : 615.017 : 615.9 : 612.816

「ストリヒニン」誘導體ノ藥理學的研究

(第 1 報)

一般作用, 毒性及ビ骨骼筋ニ對スル作用

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

小 泉 三 郎

[昭和 12 年 2 月 16 日受稿]

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).

Pharmakologische Untersuchungen über einige neue Strychninderivate.

(I. Mitteilung)

Allgemeine Wirkung, Toxizität und Wirkung
auf den Skelletmuskel.

Von

Saburo Koizumi.

Eingegangen am 16. Februar 1937.

Es wurden zu den Versuchen 4 neue Strychninderivate, Äthylstrychninsulfat I aus Jodäthylstrychnin (Äs I) Äthylstrychninsulfat II von Diäthylsulfat (Äs II), Jodäthylstrychnin (Jä) und Strychninsäureäthylbetain (Sä), durch die Äthylgruppe in Strychnin eingeführt wird, unter Vergleich mit Strychnin herangezogen.

1. Am Frosch zeigen diese Derivate in bestimmten Dosen anfänglich eine zentral reizende Wirkung, wobei eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, Muskelsteifigkeit und Krampf beobachtet wird. Dann schliesst sich an irgendeinen sensiblen Reiz ein typischer Tetanusanfall, der bei der Strychninvergiftung erscheint, an und diese Stoffe versetzen den Frosch schliesslich in curareartige Lähmung. Grosse Dosen bringen nur kurzdauernde erregende Wirkung hervor, die rasch von einer Lähmung abgelöst

werden. Die Tiere gehen unter Atemlähmung zugrunde. Das Herz steht dabei in Diastole still. Solche Vergiftungserscheinungen sind denen bei der Strychninvergiftung sehr ähnlich.

Der Hauptsitz der erregenden Wirkung ist im Rückenmark zu suchen, während der der curareartigen Lähmung sich in den motorischen Nervenendigungen befindet. Bei grossen Mengen wird auch das Zentralnervensystem lähmend angegriffen.

Die letale Dosis dieser Stoffe beträgt bei subkutaner Applikation beim Frosch je 3 mg, 0,8 mg, 4,5 mg und 16 mg pro 10 g Körpergewicht. Nach der Toxizität am Frosch ordnen sie sich also in der folgenden Reihe: Äs II > Äs I > Jä > Sä.

2. Die Vergiftungserscheinungen bei der Maus und beim Kaninchen sind im grossen und ganzen denen beim Frosch gleich, ausserdem die curareartige Lähmung bei grossen Dosen nicht vorkommt, weil die Tiere beim Krampfe unter Verstickung zugrunde gehen. Die letale Dosis beträgt bei subkutaner Darreichung an der Maus je 0,3 mg, 0,03 mg, 0,3 mg und 3,5 mg pro 10 g Körpergewicht und am Kaninchen bei den 3 ersten Derivaten 15 mg, 1,6 mg, und 15 mg pro kg Körpergewicht. Also verhält sich die Toxizität dieser Derivate für Maus und Kaninchen auch ähnlich wie für den Frosch: Äs II > Äs I, Jä > Sä.

3. Vergleicht man die Toxizität dieser Derivate mit derjenigen des Strychnins, so erweisen sich diese Stoffe, gemessen an der letalen Dosis, viel ungiftiger als die Muttersubstanz: beim Frosch ca 1:150, 1:40, 1:200, 1:800; bei der Maus 1:40, 1:4, 1:40, 1:400; beim Kaninchen 1:20, 1:3, 1:30.

4. Am Nervenmuskelpreparate des Frosches rufen diese Derivate in kleinen bis grossen Dosen keine fibrillären Zuckungen sowie keine Zunahme der Erregbarkeit hervor. Sie zeigen in bestimmten Konzentrationen eine lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen und dann auf den Muskel selbst, und steigern dabei die Ermüdbarkeit des Muskel.

Hinsichtlich der Stärke der lähmenden Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen erweisen sich diese Stoffe (mit Ausnahme von Sä) etwas ungiftiger (2 fach) als Strychnin, indem sie auf den Muskel selbst viel schwächer wirksam sind (5–10 fach); Sä ist unter ihnen am schwächsten.

5. Während diese Stoffe betreffs der Toxizität sowie der Stärke der lähmenden Wirkung auf den Frosch eine grossen Unterschiede von einander aufweisen, liegen die Stärke der lähmenden Wirkung der 3 ersten Derivate auf das Nervenmuskelpreparat doch eng beieinander, wobei Sä am schwächsten wirksam ist.

Bei diesen Strychninderivaten gehen also die lähmende Wirkung auf den ganzen Froschkörper und diejenige auf die motorischen Nervenendigungen sowie auf den Muskel nicht parallel. (Autoreferat)

内 容

- I 緒 言
- II 一般作用並ニ致死量
 - 1 青蛙ニ於ケル實驗
 - A 中毒症狀
 - B 致死量
 - 2 「マウス」ニ於ケル實驗
 - A 中毒症狀
 - B 致死量
 - 3 家兎ニ於ケル實驗
- III 骨骼筋ニ對スル作用
 - 1 實驗材料及ビ實驗方法
 - A 間接刺戟ニ依ル方法
 - B 直接刺戟ニ依ル方法
 - 2 實驗成績
 - (1) 「ストリヒニン」
 - (2) 「硫酸エチールストリヒニン I」
 - (3) 「硫酸エチールストリヒニン II」
 - (4) 「ヨードエチールストリヒニン」
 - (5) 「ストリヒニン酸 エチールベタイン」
- IV 總 括

I 緒 言

「ストリヒニン」ハ *Strychnos* 屬殊ニ *Strychnos Nux Vomica* ノ木質、皮並ニ種子中ニ含有セラルル「アルカロイド」ニシテ、該物質ハ中樞神経系ニ作用シ、其ノ反射興奮性ヲ増大シテ特異ノ痙攣ヲ惹起シ、或ハ識官ニ作用シテ其ノ機能ヲ鋭敏トナシ、又大腦皮質ノ運動中樞ニ作用シ、其ノ電戟ニ對スル興奮性ノ増大ヲ來シ、横紋並ニ滑平筋ノ緊張ヲ増加セシム等藥理學上興味深キ藥物ナリ。他方ニ

於テ「ストリヒニン」ハ其ノ毒性強ク、且中毒量ト藥用量トノ値相接近スルガ爲、使用上注意ヲ要シ、且其ノ藥用量ト雖モ之ヲ連用スルトキハ蓄積作用ヲ發シ、危險ナル中毒症狀ヲ惹起スルノ虞レアルモ、治療上興奮劑並ニ強壯劑トシテ屢々其ノ應用ヲ觀ツツアリ。從ツテ「ストリヒニン」ニ關スル實驗的研究並ニ臨牀的報告ハ數多存存スレドモ、其ノ誘導體ニ關スル業積ハ意外ニ尠ク、唯ダ Marcus¹⁾ノ「エチールストリヒニン」ニ就テノ臨牀的報告ノ外ハ余ハ未ダ寡聞ニシテ是レアルヲ識ラズ。氏ニ據レバ「硫酸エチールストリヒニン」(*Strychnal*)ハ「ストリヒニン」ニ比シ極メテ毒性弱ク、藥用量ト中毒量トノ間隔大ニシテ、臨牀上ノ應用ニ際シテ中毒症狀ヲ招來スルノ危險ナク、且「ストリヒニン」ノ如キ著明ナル蓄積作用ヲ發セズ、副作用モ亦頗ル輕微ナリト謂フ。

此時ニ當リ余ハ最近「ストリヒニン」誘導體「硫酸エチールストリヒニン I」(*Äthylstrychninsulfat I*)、「硫酸エチールストリヒニン II」(*Äthylstrychninsulfat II*)、「ヨードエチールストリヒニン」(*Jodäthylstrychnin*)、「ストリヒニン酸エチールベタイン」(*Strychninsäureäthylbetain*)ノ4種ヲ得タリ。之等ハ何レモ武田製藥會社研究部ニ於ケル合成ニ係ルモノニシテ、今比較ノタメ「ストリヒニン」及ビ之等誘導體ノ化學分子式ヲ舉グレバ次ノ如シ。

1. 「ストリヒニン」

2. 「硫酸エチールストリヒニン I」

3. 「硫酸エチールストリヒニン II」

4. 「ヨードエチールストリヒニン」

5. 「ストリヒニン酸エチールベタイン」

而シテ「硫酸エチールストリヒニン I」ハ「ヨードエチールストリヒニン」ニ硫酸銀ヲ作用セシメテ「ヨード」ヲ硫酸(SO₄)ト置換セシメテ作り、「硫酸エチールストリヒニン II」ハ「ストリヒニン」ニ「硫酸ヂメチール」(Dimethylsulfat)ヲ作用セシメタルモノナリ。又「ストリヒニン酸エチールベタイン」ハ「ストリヒニン酸即チ (C₂₀H₂₂O) $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$ ニ「エチール」基(C₂H₅)ガ挿入サレタルモノナリ。即チ之等誘導體ハ何レモ「ストリヒニン」ニ「エチール」基ガ挿入サレテ合成サレタルモノナリ。

抑々藥物ノ化學的構造ト其ノ藥理作用トハ密接ナル關係ヲ有シ、其ノ作用強度ノミナラズ、又作用法ニ於テモ吾人ニ興味アル問題ヲ提供スルモノナルガ、一般ニ藥物ニ「アルキール」(Alkyl)基ガ挿入セララルトキハ、Schmiedeberg²⁾ニ據レバ次ノ規範ニ從フモノナリト謂フ。即チ(a)極メテ有毒ナル根基ハ「アルキール」基ノ置換ニヨリ原性質ノ特性ヲ失ヒ、(b)「アルキール」基ガ他ノ原子又ハ簇ト結合シ、其ノ結果原物質ノ作用ノ減少乃至消失ヲ來シ、(c)酸素原子ニヨリ2簇ヲ結合スル化合物ハ各2簇ノ作用ヲ發現スト。

今觀ツテ余ノ得タル新誘導體ニ就テ之ヲ觀ルニ、既述ノ如ク之等物質ハ何レモ其ノ母物質ニ「エチール」基ノ挿入ニヨリテ合成セラレタルモノナルガ故ニ、之等新誘導體ニ於テモ斯カル Schmiedebergノ所見ガ此際ニモ成立スルモノナリヤ否ヤヲ檢センコトハ甚ダ興味アル問題タルベシ。仍リテ余ハ之等「ストリヒニン」誘導體ノ藥理學的作用ヲ精査シ、其ノ作用竝ニ強度ヲ「ストリヒニン」ノ夫レト比較考察シ、併セテ本物質ノ臨牀上ノ適應竝ニ價值ヲ定ムルコトハ極メテ興味アリ又意義妙ナカラザルコトト信ジ、此處ニ本研究ヲ企圖セリ。

之等「ストリヒニン」誘導體ハ總テ無色無臭ノ結晶性ノ粉末ニシテ、容易ニ溫水ニ溶解シ中性反應ヲ呈ス。

II 一般作用竝ニ致死量

1. 青蛙ニ於ケル實驗

藥物ハ總テ蒸溜水溶液トナシ、用ニ臨ミテ蛙 Ringer 液ヲ以テ稀釋セリ。青蛙ハ略ボ同大(15—

20 g) ノ雄性ナルモノヲ選ビ、其ノ腹部淋巴囊中ニ種々ノ量ヲ注射シ、之ニ因ツテ起ル中毒症狀及ビ致死量ヲ檢セリ。本實驗ニ於テハ藥物ノ使用量ヲ示スニ青蛙體重 10 g ニ對スル量ヲ以テ記載セリ。本實驗ハ昭和 11 年 1 月—3 月ニ施行セリ。

A 中毒症狀

1) 「硫酸エチールストリヒニン I」

0.3 mg 以下ニテハ何等認ムベキ症狀ヲ呈セズ。0.5 mg ニテハ注射後動物ハ稍々不安ノ狀竝ニ興奮狀態ヲ呈シ、反射機能ノ亢進ヲ來シ、音響又ハ接觸刺激ニ對スル感受性亢進シ、容易ニ跳躍スルモ、姿勢及ビ呼吸ノ狀態等對照ニ比シ大差ナシ。其ノ後 2—3 時間ニシテ動物ハ全ク正常ニ恢復スルガ如シ。1 mg ニテハ初メ前述ト同様ノ症狀ヲ呈シ、呼吸稍々頻數不整トナリ、腹筋及ビ四肢ノ筋ニ輕度ノ勁剛ヲ來シ、隨意運動ハ甚ダ緩慢トナル。反射機能ハ著シク亢進シ、音響若クハ接觸刺激ニヨリ、或ハ不明ノ刺激ニヨリ強直性痙攣發作ヲ惹起ス。其ノ狀ハ恰モ「ストリヒニン」中毒ノ場合ト全ク同一ニシテ、即チ前肢ヲ合掌シ後肢ヲ強ク伸展シテ股關節ニ於テ僅ニ後肢ヲ前屈シ、横臥位ヲトル。斯カル發作ハ數分乃至 10 數分ニシテ消散シ、動物ハ略ボ正常ノ體位ヲ取ルモ、筋ノ勁剛ハ猶ホ多クノ場合殘レルヲ觀ル。如上ノ發作ハ外界ノ刺激ニヨリ反覆起來シ、注射後數時間ニシテ中毒症狀ハ漸次恢復シ、外界刺激ニ依リテ一過性ノ全身痙攣ヲ發スルニ止リ。2—3 日ニシテ全ク恢復ス。猶ホ増量シテ 3 mg ニ至レバ、前記症狀ハ愈々其ノ度ヲ加ヘ、強直性痙攣ハ顯著トナリ、該發作ハ數時間以上モ反覆持續シ、次イデ動物ハ麻痺狀態ニ陥ル。又斯カル量ニ於テハ注射直後興奮狀態ヲ呈スルモ、數分ニシテ強直性痙攣ノ發作ヲ發現スルコトナク、動物ハ速ニ麻痺狀態ニ陥リ、腹臥位ヲ取り、接觸刺激ニ對シテモ全ク反應セズ、四肢ハ全ク弛緩シ、瞳孔散大、角膜反應消失シ、數時

間乃至 10 數時間ニシテ動物ハ斃死スルモノモアリ。3 mg 以上ノ量ニ於テハ常ニ動物ハ速ニ麻痺狀態ニ陥リ數時間ニシテ斃死ス。此際開胸シテ心臟ヲ檢スルニ微ニ搏動セルカ、又ハ擴張期ニテ停止セリ。

以上ノ實驗ニ據レバ、「硫酸エチールストリヒニン I」ハ青蛙ニ對シ一般ニ興奮作用ヲ呈シ、反射機能ノ亢進ヲ來シ、次イデ隨意運動ヲ抑制シ、筋勁剛ヲ招來シ、遂ニハ「ストリヒニン」ト同一ノ反射強直ヲ惹起スルモ、一定量 (3 mg) 以上ニテハ多クハ痙攣發作ヲ誘發スルコトナク、直ニ全麻痺狀態ニ陥ラシム。

2) 「硫酸エチールストリヒニン II」

本物質ハ「硫酸エチールストリヒニン I」ニ比シ其ノ作用強ク 0.01 mg ニテハ正常時ニ比シ認ムベキ症狀ヲ呈セザルモ、0.03 mg ニテハ注射後數分ニシテ、前者ニ於ケルト同一ナル前驅症ニ次イデ強直性痙攣ヲ發シ、暫時ニシテ動物ハ正常ニ恢復ス。0.1—0.3 mg ニテハ前述ノ症狀其ノ度ヲ加ヘ、注射後 5—10 分ニシテ、音響若クハ接觸等ノ刺激ニ依リテ激シキ發作性痙攣ヲ發現ス。0.5—1 mg ニテハ強直性痙攣ハ緩和スルコトナク、全身筋ハ強直狀トナリ、瞳孔散大シ、角膜反應消失シ、多クハ注射後數時間ニシテ斃死スルモ、漸次恢復ニ向フモノモアリ。動物ノ斃死後開胸スルニ、心臟ハ搏動セルカ、或ハ擴張期ニテ停止セリ。

以上ヲ總括スルニ、「硫酸エチールストリヒニン II」ハ青蛙ニ於テ「硫酸エチールストリヒニン I」ト同様ニ、反射機能ノ亢進、隨意運動ノ抑制、筋勁剛ヲ來シ、遂ニ強直性痙攣ヲ起スモ、其ノ中毒作用ハ前者ニ比シ遙ニ強ク、又大量ニ於テハ、強直性痙攣ハ緩和スルコトナク、全身筋ハ強直狀トナリ動物ハ斃死ス。

3) 「ヨードエチールストリヒニン」

0.3 mg 以下ニテハ認めベキ變化ナク, 0.5 mg ニテハ注射後數分乃至 10 數分ニシテ, 反射機能並ニ外的刺激ニ對スル感受性ノ亢進ヲ來スモ, 數時間ニシテ恢復スルガ如シ. 1—3 mg ニテハ其ノ作用顯著ニシテ, 反射機能ノ亢進, 隨意運動ノ抑制, 筋ノ勁剛, 次イデ全身ニ強直性痙攣ヲ發現スルモ, 其ノ後數時間ニシテ斯カル症狀ハ漸次緩和セラル. 5 mg 以上ニテハ強直性痙攣ヲ發スルコトナク動物ハ速ニ麻痺状態ニ陥リ, 全身筋全ク弛緩シ, 如何ナル刺激ニ對シテモ反應セズ. 瞳孔ハ散大シ, 角膜反應消失シ, 注射後數時間ニシテ動物ハ斃死ス. 此際開胸シテ心臟ヲ檢スルニ多クハ搏動セルカ, 又ハ擴張期ニ於テ停止セルヲ觀ル.

即チ本物質ノ青蛙ニ對スル作用並ニ作用強度ハ「硫酸エチールストリヒニン I」ノ夫レニ酷似ス.

4) 「ストリヒニン酸エチールベタイン」

本物質ハ前 3 者ニ比シ其ノ作用遙ニ弱ク, 1—3 mg ニテ始メテ動物ハ興奮状態ニ陥リ, 反射機能ノ亢進ヲ呈ス. 漸次増量スルニ從ヒ, 其ノ作用顯著トナリ, 10 mg ニテハ呼吸頻數且ニ不整トナリ, 隨意運動ノ抑制, 筋ノ勁剛. 次イデ器械的刺激ニ依リ容易ニ全身ニ強直性痙攣ヲ發ス. 然レドモ筋ノ勁剛並ニ痙攣發作ハ前 3 者ノ場合程著明ナラズ. 15—18 mg ニテハ痙攣發作ヲ伴フコトナク動物ハ直ニ麻痺状態ニ陥リ, 全身筋肉全ク弛緩シ, 瞳孔散大, 角膜反應消失シテ動物ハ毎常斃死ス. 注射後 10 數時間ニシテ心臟ヲ檢スルニ擴張期ニテ停止セリ.

即チ本物質モ亦前 3 者同様, 反射機能ノ亢進, 隨意運動ノ抑制, 筋勁剛, 強直性痙攣, 次イデ麻痺作用ヲ呈ス. 然レドモ, 其ノ作用強度ハ前 3 者ニ比シ遙ニ弱シ.

次ギニ, 之等「ストリヒニン」誘導體ハ均シク反射機能ノ亢進, 筋勁剛, 強直性痙攣, 次イデ麻痺

作用ヲ呈スルモノナルガ, 其ノ侵襲點ガ果シテ「ストリヒニン」ノ場合ト同様ナリヤ否ヤヲ決定セントス. 先ヅ蛙ノ腹部淋巴囊内ニ之等誘導體ノ中毒量ヲ注射シテ強直性痙攣ヲ惹起セシ時延髓ト脊髓トノ界ニテ切斷スルモ何等痙攣發作ニハ影響ヲ及ボサズ. 而シテ此際脊髓ヲ破壊スレバ直ニ痙攣發作ハ消失ス. 故ニ之等誘導體ノ興奮作用ノ主ナル侵襲點ハ脊髓ニ存ス.

次ギニ蛙ノ 1 側ノ總腸骨動脈ヲ結紮シタル後, 中毒量ヲ腹部淋巴囊内ニ注射スレバ, 先ヅ全身ニ強直性痙攣起ル. 即チ中樞性作用ナレバ結紮側ノ脚ニモ起ルナリ. 次イデ全身ニ「クラーレ」様麻痺ガ起レドモ, 結紮側ノ脚ノミハ尙ホ痙攣ヲ起ス. 即チ藥物ノ循環セザル結紮側ノ脚ノ筋ハ麻痺セザルヲ以テ, 之等物質ニ因ル麻痺ハ末梢性ナルヲ知ル. 最後ニ結紮側ノ脚モ麻痺ニ陥リ, 蛙ハ全麻痺ノ状態ヲ呈ス. 即チ中樞性麻痺作用ノ發現セシモノナリ.

以上ノ實驗ニ據リ之等「ストリヒニン」誘導體ノ一般作用ノ侵襲點ハ「ストリヒニン」ト全ク同様ニシテ, 其ノ興奮作用ハ中樞性ニシテ, 麻痺作用ハ初メ末梢性, 次イデ漸次中樞性麻痺作用ニ移行ス.

以上ヲ要約スレバ之等「ストリヒニン」誘導體ノ青蛙ニ對スル一般作用ハ略ボ相等シク, 何レモ「ストリヒニン」ニ酷似シ, 反射興奮性ノ亢進, 隨意運動ノ抑制, 筋ノ勁剛, 強直性痙攣等ノ興奮作用ニ次イデ麻痺作用ヲ呈スルモノナルガ, 一定量以上ニ於テハ何レモ興奮作用ノ發現ナク, 直ニ麻痺状態ニ陥ラシム. 茲ニ於テ以上ノ 4 物質ノ青蛙ニ對スル一般作用ノ強度ヲ比較スルニ, 「硫酸エチールストリヒニン II」最モ強ク, 痙攣作用モ亦大ニシテ, 「硫酸エチールストリヒニン I」並ニ「ヨード

エチールストリヒニン」之ニ次ギ略ボ等シク、
「ストリヒニン酸エチールベタイン」最モ弱シ。
而シテ之等物質ノ侵襲點ト「ストリヒニン」ノ
場合ト略ボ同様ニシテ、痙攣作用ハ中樞性ニ
シテ殊ニ脊髓ニ由來シ、麻痺作用ハ末梢性ニ
シテ、大量ニテハ終ニ中樞モ亦麻痺ニ陥ルモ
ノナリ。

B 致死量

致死量測定ニ當リテハ、15—20 g ノ雄性ノ青蛙
ヲ選ビ、5匹ヲ以テ1群トナシ、腹部淋巴囊中ニ
之等物質ノ種々ノ量ヲ注射シ、注射後48時間迄觀
察シ以テ生死ヲ決定セリ。表中分母ハ實驗例數ヲ
示シ、分子ハ死亡セル例數ヲ示ス。

第 1 表

注射量 (mg) 對體重 (10g)	0.3	0.5	0.8	1	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	10	13	15	16	18	20
藥 品 名																		
「硫酸エチールストリヒニン I」	0/5 1/5 3/5 5/5																	
「硫酸エチールストリヒニン II」	0/5 1/5 3/5 4/5 5/5																	
「ヨードエチールストリヒニン」	0/5 1/5 1/5 2/5 4/5 5/5																	
「ストリヒニン酸エチールベタイン」	0/5 0/5 1/5 3/5 5/5 5/5																	

即チ青蛙ニ對スル「硫酸エチールストリヒニン I」, 「硫酸エチールストリヒニン II」, 「ヨードエチールストリヒニン」, 「ストリヒニン酸エチールベタイン」ノ致死量ハ夫々3 mg, 0.8 mg, 4.5 mg, 16 mg ナリ。之ニ據リテ之等物質ノ毒性ヲ比較セバ略ボ5:20:3.5:1ノ比率トナル。又斯カル毒性ノ強度ハ既述ノ興奮作用及ビ麻痺作用ノ夫レニ良ク一致セルヲ觀ル。

更ニ「ストリヒニン」トノ毒性ノ比較ヲ試ミルニ、「ストリヒニン」ノ蛙ニ對スル致死量ハ0.02mgナルニヨリ、之等誘導體ハ「ストリヒニン」ヨリ遙ニ毒性弱ク、即チ「硫酸エチールストリヒニン I」, 「硫酸エチールストリヒニン II」, 「ヨードエチールストリヒニン」, 「ストリヒニン酸エチールベタイン」ノ毒性ハ夫々「ストリヒニン」ノ1/150, 1/40, 1/200, 1/800ニ相當ス。

2. 「マウス」ニ於ケル實驗

藥物ハ總テ蒸留水溶液トナシ、用ニ臨ミ Ringer 液ニテ稀釋セリ。「マウス」ハ略ボ同大 (10—13 g) ノモノヲ選ビ、背部皮下ニ種々ノ量ヲ注射シ、之ニ因ツテ起ル中毒症狀ヲ檢索セリ。用量ハ體重10gニ對スル量ヲ以テ記載セリ。

A 中毒症狀

1) 「硫酸エチールストリヒニン I」

本物質0.01 mg以下ヲ注射スルモ、何等認ムベキ症狀ヲ呈セズ。0.05mgニテハ注射後5—10分ニシテ動物ハ稍々不安狀態ヲ呈シ、反射機能亢進セルガ如ク認メラルルモ一般ニ著明ナラズ。0.1 mgニテハ注射後數分ニシテ呼吸稍々頻數、隨意運動ハ漸次緩漫トナリ1箇所ニ屏息スルモ、反射興奮性亢進シ、音響若クハ接觸刺激ニ對シテ鋭敏ニ反應ス。斯カル症狀ハ數時間接觸シタル後漸次緩和

セラレ常態ニ復ス。更ニ増量シテ 0.3 mg ニ至レバ、前記症状増強シ、随意運動著シク抑制セラレ、先ヅ後肢次イデ前肢ノ運動障礙ヲ呈シ、歩行蹣跚、途ニ痙攣性跛行ヲ營ムニ至ル。又反射機能著シク亢進シ注射後 10—15 分ニシテ知覺刺激ニヨリ痙攣發作ヲ誘發シ、動物ハ輾轉反覆シテ仰臥位ニ倒レ、四肢ハ強直性痙攣ヲ發シ、途ニ前肢ヲ強ク伸展シ、一時性呼吸停止ヲ來ス。斯カル痙攣發作ハ漸次劇烈トナリ、動物ハ途ニ斃死ス。此際開胸シテ心臓ヲ檢スルニ尙ホ心搏ノ持續セルヲ常トシ、其ノ後擴張期ニテ停止スルヲ觀ル。動物ノ死因ハ呼吸停止ニ基ツクモノノ如シ。

2) 「硫酸エチールストリヒニン II」

本物質投與ニ因ル中毒症狀ハ「硫酸エチールストリヒニン I」ノ夫レト殆ド同様ナルモ、其ノ強度ニ於テハ遙ニ前者ヲ凌グ。即チ 0.01 mg ニテ反射機能ノ亢進ヲ來シ、0.02 mg ニテ注射後 10—15 分ニシテ痙攣性發作ヲ來シ、歩行蹣跚、随意運動殆ド抑制サル。0.03 mg 以上ニテハ注射後 10 數分ニシテ劇烈ナル前記症狀ヲ發シ、途ニ動物ハ斃死ス。呼吸停止後開胸心臓ヲ檢スルニ依然搏動セリ。本物質ニヨル痙攣發作ハ之等誘導體ノ何レヨリモ劇烈ナルノ感アリ。

3) 「ヨードエチールストリヒニン」

本物質ニ因ル中毒症狀ハ「硫酸エチールストリヒニン I」ノ夫レト殆ド同様ナルモ、只本物質ニ因ル痙攣發作ハ「硫酸エチールストリヒニン I」ノ場合ヨリ輕度ナルガ如シ。

4) 「ストリヒニン酸エチールベタイン」

本物質投與ニ因ル中毒症狀モ前 3 者ノ場合ト同様ナルモ其ノ毒性ハ遙ニ弱ク、0.5—1 mg ニテ始メテ輕度ノ中毒症狀ヲ呈シ、3—4 mg ニテ毎常呼吸停止ニテ動物ハ斃死ス。

以上ノ實驗成績ニ據ルニ、之等「ストリヒニン」誘導體ハ「マウス」ニ於テモ青蛙ニ於ケル同様、何レモ同種ノ作用ヲ呈ス。即チ一定ノ分量ニテハ反射機能ノ亢進ヲ來シ、随意運動ヲ抑制シ、呼吸頻數ニ次イデ著明ナル呼吸困難ヲ呈シ、劇烈ナル強直性痙攣發作ヲ反覆シテ動物ハ斃死ス。此際心臓ハ搏動セルヲ常トス。即チ動物ハ呼吸停止ノ下ニ墮ルモノノ如シ。而シテ之等物質ノ大量投與ノ場合ニ於ケル症狀ハ、「マウス」ニ於テハ青蛙ニ於ケル場合ト異リ、青蛙ニ於テハ注射後直ニ麻痺状態ニ陥ルモ、「マウス」ニ於テハ興奮状態ヲ呈シ痙攣中窒息ニ陥ルヲ常トス。又之等誘導體中「マウス」ニ於テモ「硫酸エチールストリヒニン II」ハ痙攣作用ノ程度最モ強ク、且毒性モ大ニシテ「硫酸エチールストリヒニン I」及ビ「ヨードエチールストリヒニン」ハ之ニ次ギ、「ストリヒニン酸エチールベタイン」最モ弱シ。

B 致死量

致死量測定ニ當リテハ 10—13 g ノ雄性ノ「マウス」ヲ選ビ、5 匹ヲ以テ 1 群トナシ、藥物ハ背部皮下ニ注射セリ。而シテ注射後 24 時間迄觀察シ、以テ生死ヲ決定セリ。今實驗例數ヲ分母トシ、其ノ内斃死セル例數ヲ分子トシテ一括表示セバ次ノ如シ。

第 2 表

注射量(mg) 對體重(10g)	0.025	0.03	0.035	0.25	0.3	0.35	2.5	3.0	3.5	4.0
「硫酸エチールストリヒニン I」				0/5	4/5	5/5				
「硫酸エチールストリヒニン II」	0/5	4/5	5/5							
「ヨードエチールストリヒニン」				0/5	3/5	5/5				
「ストリヒニン酸 エチールベ タイン」							0/5	2/5	3/5	5/5

此成績ニ據レバ、「マウス」ニ對スル毒性ノ順位モ青蛙ノ場合ト同様ニシテ、毒性ノ最モ強力ナルモノ、即チ致死量ノ小ナルモノヨリ順記セバ、「硫酸エチールストリヒニン II」、「硫酸エチールストリヒニン I」、「ヨードエチールストリヒニン」、「ストリヒニン酸エチールベタイン」ナリ。然レドモ4者ノ強度ノ比率ハ青蛙ノ場合ノ夫レト其ノ數ヲ異ニシ、即チ之等4物質ノ「マウス」ニ對スル致死量ハ夫々0.3 mg, 0.03 mg, 0.3 mg, 3.5 mgナルニヨリ、強度ノ比率ハ略ボ10:100:10:1ナリ。

而シテ之等「ストリヒニン」誘導體ノ「マウス」ニ對スル致死量ヲ、「ストリヒニン」ノ夫レニ比較スルニ、「ストリヒニン」ノ「マウス」ニ對スル致死量ハ0.0075 mgナルニヨリ、之等誘導體ハ夫々「ストリヒニン」ノ毒性ノ略ボ1/40, 1/4, 1/40, 1/400ニ相當シ、遙ニ毒性ノ弱キヲ認ム。

3. 家兎ニ於ケル實驗

1) 「硫酸エチールストリヒニン I」

家兎ニ於テ本物質皮下注射ニヨリテ認メ得ベキ症狀ヲ惹起スル量ハ體重1 kgニ對シ(以下同様)1 mgナリ。即チ注射後10數分間ニシテ動物ハ不安ノ狀ヲ呈シ、反射機能稍々亢進セルノ觀アルモ其ノ後數時間ニシテ漸次常態ニ復ス。3—5 mgニテハ注射後10—20分ニシテ反射機能著シク亢進シ、音響若クハ接觸刺激ニヨリ、恰モ電戟ヲ受ケタルガ如ク反應ス。斯カル狀態ハ數時間ニシテ漸次消散シ、正常ニ復ス。7—10 mgニテハ前記症狀甚ダシク増激シ、10—15分ニシテ著明ナル反射機能ノ亢進ヲ來シ、發作性狂躁狀態ヲ呈シ、遂ニ四肢ノ隨意運動障礙セラレ、歩行蹣跚トナリ、後肢

ハ遂ニ強直性跛行ヲ發シ、横臥位ニ倒レ、四肢ノ強直性痙攣ヲ發ス。更ニ中毒進メバ全身ノ強直性痙攣ヲ發ス。更ニ増量シ15 mgニ至レバ、前記症狀ニ次イデ全身ノ強直性痙攣發作ヲ數回反覆シタル後、後弓反張ヲ呈シ、遂ニ呼吸停止シテ動物ハ斃死ス。此際直ニ開胸シテ心臟ヲ檢スルニ依然搏動セリ。

2) 「硫酸エチールストリヒニン II」

本物質ノ中毒症狀ハ前記「硫酸エチールストリヒニン I」ト殆ト同様ナルモ、其ノ中毒症狀強ク、體重1 kgニ對シ0.1 mgニテ既ニ中毒症狀ヲ呈シ、1.6—1.8 mgニ至レバ動物ハ毎常斃死ス。且「マウス」ニ於ケル場合ト同様痙攣作用ハ、他ノ物質ノ夫レニ比シ最モ強キガ如シ。

3) 「ヨードエチールストリヒニン」

本物質ノ毒性並ニ中毒症狀ハ「硫酸エチールストリヒニン I」ノ夫レニ殆ト相等シ。

4) 「ストリヒニン酸エチールベタイン」

本物質ハ家兎ニ對シ極メテ毒性弱ク、體重1 kgニ對シ(以下同様)0.1—0.15 g皮下注射ニテ始メテ輕度ノ中毒症狀ヲ呈シ、0.3 gニテ反射興奮性ノ亢進、輕度ノ隨意運動ノ抑制ヲ觀ル。0.5 gニテハ前記症狀増激シ、注射後20—30分ニシテ、歩行蹣跚、後肢ハ強直性跛行ヲ呈シ、横臥位ニ倒レ、隨意運動殆ト障礙セララルモ痙攣發作ハ認メラレズ。2—3時間ニシテ漸ク恢復シ、數時間後ニハ殆ト全ク常態ニ復歸スルガ如シ。又試ミニ0.3 gヲ靜脈内ニ注射スルニ、直ニ前記症狀發現シ、家兎ハ横臥位トナリ、外界ノ刺激ニ對シ輕キ強直性痙攣ヲ發シ、呼吸困難ノ狀ヲ呈ス。然レドモ2—3時間ニシテ此症狀漸次緩和セラレ、數時間ニシテ歩行モ自由トナリ、10數時間ニシテ全ク恢復スルモノノ如シ。故ニ致死量ハ尙ホ相當大量ナラント想像セララルモ、藥物不足ノタメ測定シ得ザリシハ遺憾ナリ。

以上ニ依リ之等「ストリヒニン」誘導體ノ家兎ニ

對スル作用モ、「マウス」ニ於ケル場合ト殆ト同様ニシテ、反射興奮性ノ亢進、隨意運動ノ抑制並ニ強直性痙攣ヲ來シ、遂ニ全麻痺ニ陥リ、呼吸麻痺

ノ下ニ墮ル。

次ニ之等誘導體ノ家兎ニ對スル致死量測定ノ成績ヲ一括表示スレバ次ノ如シ。

第 3 表

注射量 (mg) 對體重 (1 kg)	1.5	1.6	1.7	1.8	13	14	15	16	18
薬 品 名									
「硫酸エチールストリヒニン I」					—	—	±	+	+
「硫酸エチールストリヒニン II」	—	±	+	+					
「ヨードエチールストリヒニン」					—	—	±	±	+

十ハ死、一ハ生ヲ示ス

以上ノ成績ニ依リ「硫酸エチールストリヒニン I」、「硫酸エチールストリヒニン II」、「ヨードエチールストリヒニン」ノ家兎ニ對スル致死量ハ夫々 15 mg, 1.6—1.8 mg, 15 mg ニシテ、又「ストリヒニン酸エチールベタイン」ハ之等ヨリ遙ニ毒性弱キガ如ク、毒性ノ順次ハ「マウス」ニ於ケル場合ト良ク一致ス。而シテ「ストリヒニン」ノ家兎ニ對スル致死量ハ 0.6—0.75 mg ナルニヨリ、「硫酸エチールストリヒニン I」、「硫酸エチールストリヒニン II」、「ヨードエチールストリヒニン」ノ毒性ハ夫々「ストリヒニン」ノ略ボ 1/20, 1/3, 1/20 ニ當ル。茲ニ於テ「ストリヒニン」及ビ其ノ誘導體ノ冷溫動物ニ對スル毒性ノ強弱ヲ夫等ノ化學構造上ヨリ考察スルトキハ、既ニ緒言ニ於テ述べタル如ク、Schmiedeberg ノ一般ニ藥物ガ「アルキール」基ニ置換セラルルトキハ、極メテ有毒ナル根基ハ夫レニ因リ原性質ノ特性ヲ失フト謂フ規範ノ存在スルヲ認ム。即チ「ストリヒニン」ニ「エチール」基ノ挿

入ニヨリテ合成セラレタル之等「ストリヒニン」誘導體ハ、原物質「ストリヒニン」ニ比シ遙ニ毒性ノ弱キハ、「ストリヒニン」ニ「エチール」基ノ挿入ニヨリ、「ストリヒニン」ノ有毒ナル分子ガ、其ノ特性ヲ一部失ヒシモノト考ヘラルルナリ。

III 骨骼筋ニ對スル作用

蛙ノ坐骨神經筋標本ニ就テ、「ストリヒニン」誘導體ノ運動神經末端及ビ筋肉ニ對スル作用ヲ夫々觀察シ、併セテ「ストリヒニン」及ビ之等物質ノ作用強度ヲ比較セリ。

1. 實驗材料及ビ實驗方法

A 間接刺戟ニ依ル方法

實驗材料トシテ青蛙（體重 15—20 g）ノ兩側腓腸筋神經標本ヲ作り、1 側ヲ藥液中ニ浸漬シ、他側ヲ蛙 Ringer 液中ニ浸漬シ、以テ對照トセリ。而シテ藥液ノ量ハ常ニ 10 cc トシ、其ノ浸漬時間ヲ 1.5 時間ト定メタリ。標本ハ總テ筋記器ノ濕室中ニ懸垂シ、開放時感應電流ヲ以テ神經ヨリ間接ニ刺戟シ、其ノ運動曲線ヲ槓杆ヲ介シテ「キモグ

ラフィオン」ノ煤紙上ニ描畫セシメタリ。斯クシテ藥液ヲ作用セシメタル筋神經標本ニ就テ、最小竝ニ最大學縮ヲ惹起スルニ要スル刺激閾ヲ測定シ、最大刺激ヲ以テ個々ノ學縮曲線ヲ描記セシメ、又1分間40回ノ最大刺激ヲ以テ疲勞曲線ヲ描記セリ。而シテ常ニ同一蛙ノ反對側ノ筋神經標本ヲ對照トシ、其ノ差ヨリ藥物ノ作用ヲ判定セリ。

B 直接刺激ニ依ル方法

前述ノ兩側腓腸筋標本ヲ作り、1側ハ藥液加「クラーレ液」中ニ浸漬シ、他側ハ「蛙 Ringer-クラーレ液」ニ2時間浸漬シテ、運動神經末端ヲ完全ニ麻痺セシメテ然ル後、前述ノ同様ノ方法ニテ直接ニ筋肉ヲ刺激シ、因リテ起ル學縮曲線竝ニ疲勞曲線ヲ描寫シ、兩成績ヲ比較シテ、藥物ノ筋自己ニ對スル作用ヲ推考セリ。

2. 實驗成績

「ストリヒニン」ノ運動神經末梢ニ對スル作用ニ關シテハ、Kölliker³⁾、Pelikan⁴⁾ 及ビ Benard⁵⁾ハ本物質ハ何等ノ影響ヲ及ボサズト謂フモ、反之、Müller⁶⁾、Pickford⁷⁾ 及ビ Poulson⁸⁾ 等ハ本物質ハ夫レヲ麻痺セシムト稱シ、就中 Poulson ハ斯クノ如キ見解ノ相違ハ、其ノ各々實驗ニ使用セシ蛙ノ種類ニヨリ、其ノ作用ノ發現時ノ異ルニ基クモノナラント論述セリ。

又「ストリヒニン」ノ筋肉ニ對スル作用ニ關シ、Verworn⁹⁾ハ本物質ハ大量ニ於テモ筋肉ヲ麻痺セズト稱セルモ、Veleg 及ビ Waller¹⁰⁾、Fordena¹¹⁾ハ0.2%ノ「ストリヒニン液」中ニ14分間浸漬セル莖縫匠筋ニ於テハ其ノ收縮性消失スト稱セリ。又 Hammet¹²⁾ハ本物質ニハ直接筋興奮作用ナケレドモ、接受質(Receptive Substanz)ヲ興奮セシムルニヨリ、筋ヲ興奮セシムト稱セリ。片木¹³⁾ニ據レバ「ストリヒニン」ハ「クラーレ様」ノ作用ヲ有シ、運動神經末梢ニ對シ、0.00005%ニ於テ麻痺作用ヲ呈シ、0.04%ニ至リテ完全ニ之ヲ麻痺セ

シムト云フ。又氏ハ筋肉ニ對シテハ、0.000005—0.00005%ニ於テ興奮作用ヲ認メ、0.002%ニ至ル時ハ麻痺作用ヲ及ボシ、0.01%ニ於テ同時ニ連續的刺激ニ對シ收縮高ノ不同ヲ起サシメ、0.5%ニ至リテ筋肉ヲ完全ニ麻痺セシムト報告セリ。

余モ亦「ストリヒニン」誘導體トノ比較考察上「硝酸ストリヒニン」ヲ使用シテ、「ストリヒニン」ノ運動神經末梢竝ニ筋肉ヲ完全ニ麻痺セシムル濃度ヲ檢索セシニ、前者ニアリテハ0.01%、後者ニアリテハ0.2%ナリトノ成績ヲ得タリ。即チ兩者ノ比ハ1:20ニシテ、運動神經末梢ニ麻痺ノ濃度ト筋肉ノ夫レトノ間ニ大ナル差異アルヲ認メタリ。而シテ運動神經全麻痺ノ際、筋肉ハ僅ニ興奮性ヲ減シ、收縮高ノ變化ヲ來サザルモノ多シ。

1) 「硫酸エチールストリヒニン I」

本實驗成績ノ一部ヲ表示スレバ、第4表ノ如シ。

第4表

「硫酸エチールストリヒニン I」

濃度 (%)	間 接 刺 戟			直 接 刺 戟		
	刺激閾	學縮高	疲勞性	刺激閾	學縮高	疲勞性
0.0005	×	×	×	×	×	×
0.001	+	×	+	×	×	×
0.005	+	—	++	×	×	×
0.01	++	=	+++	×	—	+
0.02	反應消失			+	—	++
0.1				++	=	++
1				++	=	+++
2				反應消失		

×ハ對照ニ比シ差異ナキヲ示シ、+ハ増加、—ハ減少ヲ示ス。以下ノ表ニ於テモ皆之ニ倣フ。

a. 間接刺激ニ依ル實驗

本物質ノ0.0005%以下ノ濃度ニ於テハ殆ド變化ヲ認メズ。0.001%ニ於テハ學縮曲線ハ對照ニ比シ殆ド變化ナク、刺激閾ハ卷軸距離120—140mmニシテ對照ニ比シ稍々短縮シ、疲勞性ハ稍々増進セルヲ觀ル。0.005%ニテハ、一般ニ刺激閾ハ卷軸

距離平均 40mm ニシテ對照ニ比シ短縮シ、最大刺激ニ對スル攣縮高モ 8mm 縮小セリ。而シテ最大刺激ヲ以テ連續刺激ヲ與フレバ疲労性ハ著シク増進シ、且數分後ニハ攣縮高ノ不同ヲ來シ攣縮曲線ハ不規則トナル (第 1 圖 A 参照)。0.01% ニ於テハ刺激閾甚大トナリ卷軸距離 10—30 mm ニ於テ攣縮スルニ至ル。然レドモ連續刺激スル時ハ 5—10

分ニシテ其ノ收線ハ痕跡狀トナリ間モナク全ク收縮セザルニ至ル。更ニ 0.02% ニ至レバ神經ヨリノ間接刺激ニ對シテハ例令卷軸距離ヲ 0 mm トスルモ全ク攣縮發現セズ。是レ運動神經末端ノ完全ニ麻痺セルガ爲ナリ。然レドモ直接ニ筋自己ニ刺激ヲ與フレバ、卷軸距離 100mm ニ於テ攣縮シ、攣縮高ハ對照ト殆ド同様ナリ。

第 1 圖

- A. 上圖 「硫酸エチールストリヒニン I」 0.005% 浸漬
下圖 對照 「リッゲル液」 浸漬
- B. 上圖 「硫酸エチールストリヒニン I」 0.05% 浸漬
下圖 「リッゲルクラール液」 浸漬 (時標毎 1 分)

b. 直接刺戟ニ依ル實驗

0.005%ニ於テハ對照ト異ラズ、0.01%ニテハ變縮高ハ對照ニ比シ僅ニ減ジ、疲勞性ハ稍々増進セルノ觀アリ。0.02%ニテ刺戟閾ノ増大、變縮高ノ減少並ニ疲勞性ノ増進ヲ認メ、筋麻痺作用ヲ有スルヲ觀ル。0.05%ニテハ卷軸距離ハ對照ニ比シ平均30mmノ短縮ヲ來シ、最大刺戟ニ對スル變縮高モ著明ニ縮小シ、最大刺戟ヲ以テ連續刺戟ヲ與フレバ、疲勞性ハ著シク増大、數分後ニ於テハ變縮高ノ不同ヲ來シ、筋ノ異常變縮認メラル(第1圖B. 参照)。

0.1—0.5%ニテハ卷軸距離10—20mmニ於テ僅ニ變縮スルヲ認メ、變縮高ハ不同トナリ、數分ニシテ全ク變縮セザルニ至ル。1%ニ於テハ卷軸距離0mmトスレバ初メ輕度ノ變縮ヲ觀ルモ、持續的刺戟ニヨリ筋肉ハ輕度ノ強直狀態ヲ呈シ間モナク全ク反應セザルニ至ル。2%ニ於テハ卷軸距離0mmトスルモ全ク變縮セズ、即チ此濃度ニ於テハ筋肉ハ完全ニ麻痺セル證ナリ。

即チ本物質ハ比較的低濃度(0.001%—0.005%)ヨリ高濃度ニ至ル迄毎常運動神經末梢ヲ麻痺セシメ、又其ノ0.01%以上ノ溶液ニテハ筋肉ニ對シ麻痺作用ヲ呈シ、即チ刺戟閾増大シ、刺戟ニ對スル感受性減退シ、變縮高縮小シ、疲勞モ速カトナリ、又變縮高ノ不同ヲ來シ、變縮曲線ハ不規則トナル。而シテ本物質ノ運動神經末梢ヲ完全ニ麻痺セシムル濃度ハ0.02%ニシテ、筋肉ヲ完全ニ麻痺セシムル濃度ハ2%ナリ。即チ兩者ノ比ハ1:100ニシテ兩者ノ間ニ比較的大ナル差異ヲ有シ、本物質ハ運動神經末梢ヲ選擇的ニ麻痺セシムルヲ觀ル。尙ホ本實驗ニ際シ何レノ濃度ニ於テモ纖維性變縮並ニ興奮作用ハ認メラズ。

2) 「硫酸エチールストリヒニン II」

本實驗成績ノ一部ヲ表示スレバ、第5表ノ如シ。

第5表

「硫酸エチールストリヒニン II」

濃度 (%)	間 接 刺 戟			直 接 刺 戟		
	刺戟閾	變縮高	疲勞性	刺戟閾	變縮高	疲勞性
0.0005	±	×	+	×	×	×
0.001	+	—	+	×	×	×
0.005	+	=	++	×	×	×
0.01	++	≡	++	×	×	+
0.02	反應消失			+	—	+
0.1				+	=	++
0.5				++	≡	++
1				反應消失		

a. 間接刺戟ニ依ル實驗

本物質ノ0.0005%ニテハ刺戟閾ハ對照ニ比シ殆ド同様ナルカ、時ニ却ツテ小トナリ、又最大刺戟ニ對スル變縮高ハ對照ト多クハ同様ニシテ、疲勞性ハ稍々速トナルノ觀アリ。0.001—0.005%ニテハ刺戟閾對照ニ比シ卷軸距離平均20mm短縮シ、最大刺戟ニ對スル變縮高ハ繼續刺戟開始直後數秒間ハ變化ナキカ、又時ニハ却ツテ増大スルモ、直ニ著シキ縮小ヲ來シ、2—3分ニシテ變縮ハ不同トナリ、疲勞モ一層速カトナル(第2圖A. 参照)。

0.01%ニテハ卷軸距離10—20mmニ於テ僅ニ變縮ヲ認ムルモノト、又ハ最早全ク變縮セザルモノトアリ。又前者ニ於テモ數分後ニ於テハ全ク變縮ヲ觀ザルニ至ル。0.02%ニ於テハ卷軸距離0mmトスルモ全ク變縮セズ、即チ運動神經末梢ハ完全ニ麻痺ス。

b. 直接刺戟ニ依ル實驗

本物質ノ運動神經末梢ヲ完全ニ麻痺セシムル0.01—0.02%溶液ノ作用後ニ於テ筋ヲ直接刺戟スルモ、對照ニ比シ刺戟閾並ニ最大刺戟ニ對スル變縮高ハ殆ド相異セザルモ、疲勞性ノミハ稍々増進ス。0.05%ニテハ卷軸距離對照ニ比シ平均30mm短縮シ、變縮高ハ刺戟直後數秒間ハ對照ト同様ナ

ルカ、又ハ却ツテ増大スルモ、直ニ著明ナル縮小
ヲ來シ、疲勞性ハ増進ス。其ノ後攣縮高ハ數分ニ

シテ全ク不同トナリ、筋肉ノ強直性收縮ヲ觀ルモ
ノアリ(第2圖B.参照)。

第 2 圖

A. 上圖「硫酸エチールストリヒニン II」0.005% 浸漬
下圖 對照「リンゲル液」浸漬
B. 上圖「硫酸エチールストリヒニン II」0.05% 浸漬
下圖 對照「リンゲルクラール液」浸漬 (時標毎1分)

0.1—0.5% ニテハ卷軸距離0—10 mm ニ於テ輕微ノ攣縮ヲ營ムモ、何レモ繼續刺激ニ於テ數分ニシテ攣縮ハ痕跡狀トナリ、1% ニ於テハ筋肉ハ強直ノ狀態トナリ刺激ニ對シ全ク反應セズ。

要之、本物質ハ骨骼筋ニ對シ比較的低濃度(0.001%—0.005%) ニ於テ刺激閾ノ増大並ニ最大

刺激ニ對スル攣縮高ノ縮小及ビ疲勞性ノ増進ヲ招來ス。其ノ際纖維性攣縮ハ認メラレズ。而シテ斯カル作用ノ「硫酸エチールストリヒニン I」ノ夫レト相異ナル點ハ、本物質ニ於テハ連續刺激開始直後數秒間攣縮高増大シ、一過性ノ興奮作用ノ發現スルニアリ。又本物質ノ運動神經末梢ヲ完全ニ

麻痺セシムル濃度ハ0.02%, 筋肉ヲ全麻痺ニ陥ラシムル濃度ハ1%ニシテ, 即チ兩者ノ比ハ1:50ナリ.

3) 「ヨードエチールストリヒニン」

本實驗成績ノ一部ヲ表示スレバ, 第6表ノ如シ.

第 6 表

「ヨードエチールストリヒニン」

濃度 (%)	間 接 刺 戟			直 接 刺 戟		
	刺戟閾	變縮高	疲勞性	刺戟閾	變縮高	疲勞性
0.0005	×	×	+	×	×	×
0.001	+	—	+	×	×	×
0.005	+	=	++	×	×	×
0.01	++	≡	+++	×	—	+
0.02	反應消失			×	—	+
0.1				+	=	+++
0.5				++	≡	+++
1				反應消失		

a. 間接刺戟ニ依ル實驗

本物質ノ0.0005%迄ノ濃度ニテハ, 刺戟閾並ニ最大刺戟ニ對スル變縮高ハ對照ニ比シ殆ド變化セ

ズ, 疲勞性ノミ稍々増進ス. 0.001—0.005%ニテハ刺戟閾ハ對照ニ比シ卷軸距離平均20mm短縮シ, 最大刺戟ニ對スル變縮高ハ平均7mm縮小シ, 連續刺戟ニ際シ變縮高ハ10分餘ニシテ不同ヲ來シ, 疲勞性ハ一層増進ヲ示ス. 0.01%ニテハ卷軸距離10—20mmニ於テ變縮運動ヲ營ムモノト然ラザルモノ相半シ, 疲勞曲線ハ初ヨリ不規則ナリ. 0.02%ニテハ卷軸距離0mmトスルモ全ク反應ナシ.

b. 直接刺戟ニ依ル實驗

0.01—0.02%ニ於テハ刺戟閾ハ對照ト異ラザルモ, 變縮高ハ僅ニ縮小シ, 疲勞性稍々増進ス. 0.05%ニテハ刺戟閾ハ對照ニ比シ卷軸距離平均20mm短縮シ, 最大刺戟ニ對スル變縮高ハ平均5mm縮小シ, 疲勞性モ一層速カトナル. 0.1%ニテハ刺戟閾並ニ變縮高ハ對照ニ比シ著シク縮小シ, 疲勞曲線ハ刺戟開始後數回ハ對照ト異ラザルモ, 其ノ後急激ニ變縮高ヲ減ジ數分ニシテ不規則トナル(第3圖參照).

第 3 圖

上圖 「ヨードエチールストリヒニン」 0.1% 浸漬

下圖 對照 「リッゲルクラール液」 浸漬 (時標毎1分)

0.5%ニテハ筋肉ハ輕度ノ強直狀態ヲ呈シ, 卷軸距離0mmニ於テ僅ニ變縮運動ヲ營ムモ, 連續刺

戟ニ於テハ2—3分ニシテ疲勞曲線ハ痕跡狀ニナルカ, 又ハ數回ノ變縮後全ク反應セザルニ至ルモ

ノアリ。1%ニテハ巻軸距離0 mm トスルモ最早全ク反應ナシ。

即チ本物質ノ骨骼筋ニ對スル作用ハ前述ノ2物質ノ夫等ト同様ニシテ、即チ、變縮曲線ハ少量(0.005%)ヨリ變縮高ヲ縮小シ、刺戟閾ノ増大ヲ來シ、疲勞性ヲ増進ス。而シテ纖維性變縮ハ認めラレズ。本物質ノ運動神經末梢ヲ完全ニ麻痺セシムル濃度ハ0.02%ニシテ、筋肉ノ夫レハ1%ナリ。即チ兩者ノ比率ハ1:50ナリ。而シテ運動神經末梢ヲ完全ニ麻痺セシムル場合ニ筋肉ヲ直接刺戟スレバ、對照ニ比シ幾分疲勞速トナレルノミ。故ニ本物質モ亦少量ニテ神經末梢ヲ比較的選擇的ニ麻痺スルモノノ如シ。

4) 「ストリヒニン酸エチールベタイン」

本實驗成績ノ一部ヲ表示スレバ、第7表ノ如シ。

第 7 表
「ストリヒニン酸エチールベタイン」

濃 度 (%)	間 接 刺 戟			直 接 刺 戟		
	刺戟閾	變縮高	疲勞性	刺戟閾	變縮高	疲勞性
0.01	×	×	×	×	×	×
0.05	+	×	×	×	×	×
0.1	+	—	+	×	×	×
0.5	++	=	++	×	×	×
1	++	≡	+++	×	×	+
2	反 應 消 失			×	—	+
3				+	—	—
5				+	—	—

a. 間接刺戟ニ依ル實驗

本物質ハ神經末梢ニ對シ0.01%ノ濃度ニテハ殆ド作用ヲ認メズ。0.05%ニテハ刺戟閾ハ對照ニ比シ僅ニ増大シ、最大刺戟ニ對スル變縮高ハ對照ト殆ド變リナキモ疲勞性稍々速トナル。0.1%ニテハ

第 4 圖

上圖 「ストリヒニン酸エチールベタイン」 0.1% 浸漬
下圖 對照 「リンゲル液」 浸漬 (時標毎1分)

刺戟閾ハ對照ニ比シ巻軸距離平均15 mm 短縮ヲ示シ、變縮高モ著シク縮小シ、疲勞性ノ増進ヲ來ス(第4圖參照)。0.5—1%ニテハ著明ナル麻痺作用ヲ呈シ、連續刺戟スレバ數分ニシテ筋ハ最早變縮セザルモノアリ。然レドモ本物質ハ前3物質ノ如ク著明ナル變縮高ノ不同ヲ來サズ。2%ニ於テ

ハ全ク反應ナク運動神經末梢ハ完全ニ麻痺ス。

b. 直接刺戟ニ依ル實驗

本物質ハ直接刺戟ニテハ1%ニ於テ始メテ輕度ノ麻痺作用ヲ呈シ、疲勞性ヲ稍々増進セシムル外ハ認めベキ變化ヲ呈セズ。5%ニ於テハ刺戟閾ハ對照ヨリ巻軸距離平均20 mmノ短縮ヲ示シ、最大

刺戟ニ對スル攣縮高モ縮小シ、疲勞性モ増進スルモ、疲勞曲線ニ於テ攣縮高ノ不同ヲ來スコトナク攣縮ハ整調ニシテ、筋肉ノ強直狀態モ認メラレズ。

要之、本物質モ亦骨骼筋ニ對シ纖維性攣縮ヲ惹起スルコトナク、中等量 (0.05—0.1%) ニ於テ運動神經末梢ヲ麻痺セシメ、大量 (2%) ニ於テハ之ヲ完全ニ麻痺セシム。其ノ際興奮作用ハ認メラレズ。又本物質ハ筋自己ニ對シテハ1% ヨリ作用シ、5% ニ於テモ前述ノ如キ中等度ノ作用ヲ呈スルノミニテ筋肉ヲ全麻痺ニ陥ラシムルコトナシ。故ニ本物質モ亦他物質ト同様運動神經末梢ヲ選擇的ニ麻痺スルモ、其ノ作用ハ前3物質ノ夫レニ比シ遙ニ弱ク、又筋肉ノ強直狀態ヲ惹起スルコトナシ。

以上ノ實驗成績ヨリ觀レバ、之等「ストリヒニン」誘導體ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄纖維性攣縮ヲ惹起スルコトナク、又如何ナル濃度ニ於テモ刺戟ニ對スル興奮性ノ増大ヲ來スコトナク、一般ニ刺戟閾ノ増大、最大刺戟ニ對スル攣縮高ノ縮小竝ニ疲勞ノ増進ヲ來シ、遂ニハ運動神經末梢ヲ麻痺セシムルモ、此際筋肉ニ直接刺戟ヲ與フレバ尙ホヨク反應ス。然レドモ更ニ増量スレバ、「ストリヒニン酸エチールベタイン」ヲ除ク他ノ3物質ニ於テハ、筋ハ強直狀トナリ、反應能力ヲ失ヒ、直接刺戟ニ對シテモ最早全ク收縮セザルニ至ル。即チ大量ハ筋自己ヲモ麻痺セシムルモノニシテ、兩濃度ノ比ハ1:20—50ナリ。尙ホ之等誘導體ノ中等濃度ノ際ニ疲勞曲線ニ於テ、刺戟開始後數分ニシテ攣縮高ノ不同ヲ來シ、攣縮曲線ハ不規則トナリ筋肉ノ強直性收縮認メラル。而シテ斯カル現象ハ疲勞ノ増大ト共ニ著明ニ發現ス。

由是觀之、之等物質ハ「ストリヒニン」ト同様「クラーレ」様麻痺作用ヲ有シ、比較的少量ニテ運動末梢神經ヲ、又大量ハ筋自己ヲモ麻痺セシムモノノ如シ。以上ノ4物質ノ麻痺作用ノ強度ノ順位ハ既述ノ青蛙皮下注射ノ場合ノ夫レニ良ク一致ス。然レドモ其ノ各々物質ニ就テノ強度ノ比率ハ必ズシモ一致セズ。即チ蛙生體ニ於テハ「硫酸エチールストリヒニンII」ハ「硫酸エチールストリヒニンI」及ビ「ヨードエチールストリヒニン」ニ對シ約10倍毒性强キモ、骨骼筋神經標本ニ於ケル麻痺作用ノ強度ハ3物質間ニ著差ヲ認メズ。又「ストリヒニン」ト之等誘導體トノ骨骼筋ニ對スル作用強度ヲ比較スルニ、「ストリヒニン」ノ運動神經末梢竝ニ筋肉ヲ全麻痺サス濃度ハ余ノ實驗ニ依レバ夫々0.01%、0.2%ニシテ、「硫酸エチールストリヒニンI」、「硫酸エチールストリヒニンII」、「ヨードエチールストリヒニン」ノ夫レハ夫々(0.02%、2%)、(0.02%、1%)、(0.02%、1%)ナルニヨリ、「ストリヒニン酸エチールベタイン」ヲ除ク之等誘導體ノ運動神經末梢竝ニ筋肉ニ對スル麻痺作用ノ強度ハ「ストリヒニン」ノ夫々1/2、1/10—1/5ニ相當ス。而シテ「ストリヒニン酸エチールベタイン」ハ遙ニ其ノ作用弱シ。

IV 總括

1. 「ストリヒニン」誘導體、「硫酸エチールストリヒニンI」、「硫酸エチールストリヒニンII」、「ヨードエチールストリヒニン」及ビ「ストリヒニン酸エチールベタイン」ハ冷血動物(青蛙)及ビ溫血動物(「マウス」、家兎)ニ對シ、一般ニ少量ニテハ興奮的ニ、大量ニテ

ハ麻痺のニ作用ス。即チ一定ノ分量ニアリテハ中樞神経系ニ作用シ、先ヅ興奮状態ヲ惹起シ、次イデ反射機能ノ亢進ヲ來シ、外界ノ刺激ニ對スル感受性ヲ亢進セシメ、全身ノ強直性痙攣、所謂「ストリヒニンテタヌス」ヲ惹起シ、筋ノ勁剛ヲ來ス。就中痙攣作用ノ最も強キハ「硫酸エチールストリヒニン II」ナリ。更ニ大量投與ノ場合ハ斯カル症状ニ次イデ動物ハ「クラーレ」様麻痺状態ニ陥リ、隨意運動抑制、反射消失、四肢弛緩シ、遂ニ呼吸麻痺ニテ斃ル。此際心臓ハ微ニ搏動セルガ、其ノ後擴張期ニ於テ停止ス。斯クノ如キ之等新誘導體ニヨル中毒症状ハ「ストリヒニン」ノ夫レト略ボ同様ナリ。又其ノ興奮竝ニ麻痺作用ノ機轉モ「ストリヒニン」ノ夫レト同軌ニシテ、即チ前者ハ中樞神経系殊ニ脊髓ノ興奮性増進ニ基因シ、後者ハ運動神経末梢ノ麻痺ニ、又大量投與ニアタリテハ中樞神経系ノ麻痺ニ基ゾクモノノ如シ。

2. 之等4物質ノ致死量ヲ順記セバ、青蛙ニテハ體重 10 g ニ對シ夫々 3 mg, 0.8 mg, 4.5 mg, 16 mg, 「マウス」ニテハ夫々 0.3 mg, 0.03 mg, 0.3 mg, 3.5 mg, 家兎ニテハ體重 1 kg ニ對シ夫々 15 mg, 1.6—1.8 mg, 15 mg ニシテ、「ストリヒニン酸エチールベタイン」ハ不足ノタメ測定シ得ザリシモ毒性遙ニ弱キガ如シ。而シテ之等誘導體ト「ストリヒニン」トノ毒性ノ強度ヲ比較セバ、蛙ニテハ「ストリヒニン」ノ夫々略ボ 1/150, 1/40, 1/200,

1/800, 「マウス」ニテハ夫々略ボ 1/40, 1/4, 1/40, 1/400, 家兎ニテハ夫々略ボ 1/20, 1/3, 1/20 ニ相當シ、之等「ストリヒニン」誘導體ハ「ストリヒニン」ニ比シ何レモ遙ニ毒性ノ少キヲ認ム。

3. 之等「ストリヒニン」誘導體ハ骨骼筋(腓腸筋神経標本)ニ對シテ纖維攣縮ヲ喚起スルコトナク、少量ヨリ大量ニ至ル迄刺激ニ對スル感受性ヲ増大セシムコトナシ。一定ノ濃度ニテ運動神経末梢ヲ麻痺セシメ、其ノ大量ハ筋自己ヲモ全麻痺ニ陥ラシム。而シテ之等物質ノ運動神経末梢及ビ筋肉ヲ麻痺セシムル濃度ノ比率ハ、「ストリヒニン酸エチールベタイン」ヲ除キ 1:50—100 ナリ。

又之等誘導體(「ストリヒニン酸エチールベタイン」ヲ除ク)ノ運動神経末梢ニ對スル麻痺作用ノ強度ハ、何レモ「ストリヒニン」ノ 1/2, 筋肉ニ對シテハ何レモ 1/5—1/10 ニシテ、就中該作用ノ最も弱キハ「ストリヒニン酸エチールベタイン」ナリ。

4. 之等「ストリヒニン」誘導體ノ蛙生體ニ對スル毒性竝ニ麻痺作用ノ強度ハ互ニ著差ヲ示セドモ、蛙腓腸筋神経標本ニ於ケル麻痺作用ニ於テハ、前3物質略ボ相等シク、「ストリヒニン酸エチールベタイン」ノミ遙ニ弱シ。即チ之等「ストリヒニン」誘導體ノ蛙生體ニ於ケル麻痺作用ト運動神経末梢竝ニ筋神経作用トハ平行セズ。

文 獻

- 1) Marcus, Wiener Med. Wochenschr., Nr. 26, S. 726, 1935.
- 2) Schmiedeberg, Ae. P., P. 20, 1886.
- 3) Kölliker, Virchow's Arch., Bd. 10, S. 233, 1856.
- 4) Pelikan, Virchow's

- Arch., Bd. 11, S. 405, 1857. 5) *Benard*, citr. nach Heffter's *Pharmakolog.*, Bd. 2, S. 372.
6) *Müller*, *Ebenda*, Bd. 2, S. 372. 7) *Pickford*, *Ebenda*, Bd. 2, S. 372. 8) *Poulson*, *Arch.*
f. exper. Patholog. u. Pharmakolog., Bd. 26, S. 22, 1890. 9) *Verworn*, *Arch. f. Anatom. u.*
Physiolog., S. 385, 1900. 10) *Veleg u. Waller*, *Journ. of Physiolog.*, Vol. 27, P. 39, 1910.
11) *Fordera*, citr. nach Heffter's *Pharmakolog.*, Bd. 2, S. 372. 12) *Hammet*, *Journ. of*
Pharmakolog. and exper. Therap., Vol. 8, P. 175, 1916. 13) 片木, 岡醫雜, 445, 1927.
-