N 13.63.

(10) 2-[*p*-アミノ-ベンゾール-スルファミノ]-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル 2-[*p*-アセトアミノ-ベンゾール-スルファミノ]-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステルの粗製品 4g にメタノール 36cc 及び 10% 塩酸 24cc を加えて沸騰水浴上に 50 分間加温する。冷却後上述 (7) と同様に処理して本品を作る。粗得量 3.2g。本品は融点 194~196° を示す無色のプリズム晶である。C₁₂H₁₃O₄N₃S₂ 計算値 N 12.84, 実験値 N 12.03。

京都大学医学部薬学科教室 (昭和 24 年 6 月 10 日受理)

Summary

By fusion of 1 mol. of *p*-acetaminobenzene sulfochloride with 2 mol. each of 2-aminopyridine-5-carboxylic ester, 2-aminothiazole-4-carboxylic ester, 2-aminothiazole-5-carboxylic ester and 2-aminopyrimidine, the corresponding *p*-acetaminobenzenesulfonamide compounds are obtained. Hydrolyses of these compounds give corresponding sulfanilamides. (Received June 10, 1949)

22. 加來天民, 故加來一郎: 蠍毒の本体に関する研究 (第1報)

Temmin Kaku and the late Ichiro Kaku: The Substance of Scorpion Venom. I.

(Kumamoto College of Pharmacy)

蝎は節足動物門蜘蛛類綱蝎目に属し世界中温暖な地方に広く分布す。その種類は多く 6 科 70 属 500 種に及ぶも日本には之を見ず。琉球, 台湾, 朝鮮及び満洲に産する蝎¹⁾ は主としてヤヘヤマサソリ (*Liocheles australasiae* Fabricius), マダラサソリ (*Isometrus europaus* Linné) 及びキョクトウサソリ (*Buthus martensii* Karsch) にして, アフリカの地中海沿岸産 *B. occitanus*, *Androctonus funestus* 及びメキシコ産 *Centrurus gracilis* に比すると毒性著しく弱く人が螫されても死なずと云う。蝎毒に関する文献を渉獵するに, 簡単に抽出せられたる粗毒の中毒作用及び蝎に螫された時の中毒症状は比較的詳細に報告せられ居れり。然れども毒物の本体に関する文献は極めて乏しく, 従來の蛇毒觀念に従える一種の *Toxalbumin* 説と非蛋白性と見做兩説が存するに過ぎず。蓋し毒成分の含量少く, 研究資料の入手困難, 毒成分の高分子化合物等が本研究を困難ならしめ居る所以と思惟す。蝎毒は後腹部 (Postabdomen) の最後の腹節にある毒囊中に存す。Joyeux-Laffaie²⁾ に依れば蝎は螫す場合毒腺の筋收縮に依り毒液を相手に注入すと言ふ。毒液は水溶性・澄明酸性反應を呈する液体にして顕微鏡下その中に微細な顆粒を見る事を得。一頭の蝎の有する毒液の分量は 10 滴位にして乾燥毒量として約 1.5mg なり。Wilson³⁾ Todd⁴⁾, Kraus⁵⁾, 久保田⁶⁾, 岩野⁷⁾ 等は毒液を直ちに除濕器中にて常温下減圧乾燥し, 或は毒囊含有の腹節を生理的食塩水にて抽出し, 抽出液を同様除濕器中にて常温下減圧乾燥して粗毒を製せり。彼等に依ると毒成分は一種の毒性蛋白質なるも, 斯る製法にては不純蛋白質を含有する事明瞭にして, 毒成分を蛋白質と断定する事は早計なり。Flury⁸⁾ は *B. occitanus* 及び *Centrurus infamatus* 蝎毒液を蜘蛛毒液同様, 酵素又は塩酸にて注意して分解し, 分解産物をエーテル又はクロロホルムにて抽出し, 一種の Lipoidgemisch を得たり。本 Lipoid は Cholesterin 及び Gallensäure の呈色反應を示し, 水に難溶の不飽和蠟様物質なり。蝎体内又は蜘蛛体内に於ては蛋白質又は磷脂体と結合して, 水溶性の仮面類脂体 (Larviertes Lipoid) として存す。溶血作用を呈し, 毒作用

1) 江崎: “多足類蜘蛛類” (岩波書店) 生物学 (動物学) 30 頁。

2) Joyeux-Laffaie: Compt. rend. **95**, 866 [1882].

3) Wilson: J. Phys. Cambridge [1904].

4) Todd: J. Hyg. **69** [1909].

5) Kraus: M. m. w. [1923/24].

6) 久保田: J. Pharm. **11**, 379~388 [1918].

7) 岩野: 南満医学堂雑誌 (続和漢薬物学 345 頁)。

8) Flury: Arch. exp. Path. Pharmacol. **119**, 50~52 [1927].

は大体天然毒に一致するも、心臓及び血管に対する作用に於ては最も Gallensäure に一致し、毒力は之より著しく強く恐らく Cholesterin 誘導体なりと言ひ、蝎毒の本体を一種の Lipoid と見做せり。Lewin⁹⁾ の毒物学書に依ると、蝎毒にイソチアン化合物 (Amylkarbylamin?) を当てたる記載を見るも文献の出所は不明なり。之に対し Lewin はチアン化合物を否定し毒性蛋白質ならんと推定せり。岩野は満洲産蝎を分析し、毒性蛋白質の外、Lecithin 及び Cholesterin を證明せり。斯くの如く蝎毒成分の本体に関する化学的研究は甚だ乏しく、果して蛋白質なるや非蛋白性なりや全く不明なり。自然界には蝎毒に免疫性を有する動物あり。又 Todd¹⁾, Vital Brazil¹⁰⁾, Maurano¹¹⁾, Kraus⁷⁾ 等は蝎の天然組毒を用いて免疫血清を製し、又蝎毒と蛇毒との免疫学上の関係にある程度明にし得て蝎毒と蛇毒との関係にある示唆を與えたり。然れども蝎毒の本体に関する化学的研究を怠りたる事は遺憾なり。著者¹²⁾ は 1943 年蝎毒本体の研究準備として北京の漢藥全蝎 (*B. Martensii* Karsch) を分析し、蝎毒素 (Katsu-Toxin) と命名せる毒物の外、Trimethylamin, Betain, Taurin, Palmitinsäure, Stearinsäure, Cholesterin 及び Ammoniumsalmz を確證し、之を報告せるも蝎毒素の報告を保出し置けり。その後毒成分の研究結果蝎毒の本体を明瞭にし得たりと思惟するを以て之を茲に報告する事とせり。著者の研究は化学的及び薬物学的に渉るを以て、之に関係ある諸家の薬物学的研究の概要を記述する必要あり。

蝎毒の中毒症状及び致死量等は蛇毒同様、蝎の種類、被害動物の種属及び毒物の製法に依り多少異なるも、呼吸麻痺毒なる事に於ては大体一致し居れり。之等に関する総括的記載は Kolle, Kraus, Uhlenhuth¹³⁾, Abderhalden¹⁴⁾, Lewin⁹⁾ の成書に之を見る事を得。Josset de Belesme¹⁵⁾ に依れば *B. europaeus* の如き毒性弱き蝎毒の作用は、單に局所の疼痛、発赤及び腫脹等の局所作用に過ぎざるも、*B. occitanus* の如き毒性強き蝎毒は局所作用として激しき蜂窩織炎性病変を呈し、吸収作用として嘔吐、失神、筋攣縮及び痙攣を發す。熱帯産蝎は毒性最も強く、人に於ても中毒死を來す事稀ならずと云う。Guyon¹⁶⁾, Cavaroz¹⁷⁾, Dalange¹⁸⁾ 等の中毒死の報告に依れば、激しき局所作用の後、頸部及び胸廓の硬直、強直性痙攣及び呼吸麻痺等の吸収作用を現わす。Arthus¹⁹⁾ はエジプト産蝎 *B. quinquestratus* の毒を家兎及び犬の静脈内に注射し、血圧の上昇と心搏動の緩除となるを認め毒作用を Strychnin 様なりと言ひ、Houssay²⁰⁾ は蝎毒の作用を Veratrin 様なりとし、平滑筋に対しては Adrenalin 様に作用すと言えり。Kraus⁷⁾ は *Tityus bahiensis* 蝎毒を鳩の静脈内に注射し、肢及び翼の麻痺、頭を仰向けにした特有な姿勢、粘稠なる唾液分泌及び痙攣死を認めたり。久保田⁶⁾ は中國産 *B. martensii* Karsch 及びメキシコ産 *Centrurus Excicauda* wood の蝎毒を以て中毒症状を精細に觀察せり。彼に依るとメキシコ産蝎毒は蛙に痙攣、筋攣縮、反射機能亢進、搐搦及び麻痺、南京鼠に癲癇様痙攣、著明なる唾液分泌及び呼吸麻痺を起すも、中國産蝎毒は蛙及び南京鼠に搐搦を起さず。久保田に依ると筋攣縮及び痙攣は運動神経末梢刺激の結果にして、搐搦は脊髓及び運動神経末梢刺激の結果なり。麻痺は運動神経末梢及び中枢神経麻痺の結果にして、南京鼠、モルモットの死因は痙攣及び呼吸中枢麻痺に依る窒息死、蛙の死因は中枢及び末梢神経麻痺の結果なり。尙蝎毒は血圧上昇作用を有し、蛙及び猫の摘出心臓に対して、稀薄溶液は興奮作用を、濃厚溶液は始に興奮、後麻痺作用を呈す。平滑筋に対しては、緊張を高め、律動運動を促進す。有核無核赤血球に対しては溶血作用を呈すと言ふ。Josset de Belesme¹⁵⁾ は蝎毒は血液毒にして或種の蛙の血液に対しては赤血球の形と硬度を変え、粘着性の無形の塊となし、之が毛細血管を栓塞すと言ふ。Sanarelli²¹⁾ は蝎毒は哺乳動物の赤血球を溶血せざるも、両棲類、魚、鳥類の赤血

9) Lewin : Gifte u. Vergiftungen 960 頁.

10) Vital Brazil : Mem. do Inst. de Butandan [1918].

11) Maurano : Thesis Rio de Janeiro [1915].

12) 加來, 宇之 : 國立北京大学医学雑誌 5, 115 [1943].

13) Kolle, Kraus u. Uhlenhuth : Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen S. 49.

14) Abderhalden : Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden Abt. IV 869 [1923].

15) Jousset de Belesme : Ann. des sciences nat. Zool (5) 19, 15 [1874].

16) Guyon : Compt. rend. 59, 533 [1864]; 64, 1000 [1867]; 60, 16 [1865].

17) Cavaroz : Rec. de Mém. de Méd. milit. (3) 13, 327 [1865].

18) Dalange : Mém. de Méd. milit. Nr. 6 [1866].

19) Arthus : C.R.Ac.Sc.[1913]: A. int. de Phys. [1913].

20) Houssay : J. Phys. et Path. [1919].

21) Sanarelli : Zentralbl. f. klin. Med. 10, 153 [1889].

球を溶血すと言う。Todd⁴⁾ は Wilson の報告を引用して中毒の経過を局所刺激時に頭部、頸部に限局せられたる筋攣縮、跳躍運動、流涙、乳狀腺分泌、鼻汁分泌、流涎、後肢に著明なる筋攣縮、陰莖勃起、精液排出、麻痺、呼吸困難、窒息症狀、搐搦、呼吸停止及び心臟停止と報告せり。蝎毒の免疫に関する文獻を見るに Bourne²²⁾ は蝎が自己の蝎毒に対して解毒性を有する事を證せり。Metchnikoff⁴⁾ に依ると蝎の血液は蝎毒に対して抗毒性を有し、尙奇異なる現象として蝎毒に対して敏感なるザリガニの血液は南京鼠を蝎毒に依る中毒死より救い得るといふ。

Wilson⁴⁾ は沙漠の、蝎に接する機会多き動物中 *Gerbilus pyramidum* (野鼠の一種)、*Jaculus jaculus*, *Vulpes zerda* (狐の一種)、*Ictonix lybica*, *Erinaceus auritus*, *Voranus cinereus* 及び無毒蛇 (*Zamenis*) 等、Kraus は猫は蝎毒に免疫性を有すと報告せり。Todd⁴⁾ は *B. quinquestriatus* の毒で、Vital Brazil¹⁰⁾ は *Tityus bahiensis* Perty の毒を以て馬を使用して蝎毒の免疫血清を造る事に成功せり。Todd⁴⁾, Vital Brazil¹⁰⁾, Maurano¹¹⁾ に依ると蝎毒血清は蛇毒血清同様種属特异性なり。更に Vital Brazil は *Crotalus terrificus* 蛇毒の免疫血清 *Anticrotalusserum* 及び *Lachesis lanceolata* 蛇毒の免疫血清 *Antibothropsserum* が *Tityus bahiensis* Perty の毒を解毒する事を報告し、Maurano¹¹⁾ も *Antibothropsserum* にも斯る解毒作用を認めたり。Calmette²³⁾, Metchnikoff⁴⁾ も *Anticobraserum* が *B. Occitanus* の毒に有效なる事を報告せり。之に反し Nicolle, Catouillard²⁴⁾ は *Anticobraserum* は Tunis の *Heterometrus maurus* 蝎毒に対し、Todd⁴⁾ は Calmette の血清 *Anticobraserum* は *B. quinquestriatus* 毒には無効なる事を報告せり。Kraus⁵⁾ は文獻上斯る矛盾を解決する為之を追試し、*Antibothropsserum* は *Tityus bahiensis* Perty の毒と混じても、混和直後は中和解毒せざるも、1時間 32° に放置すると之を解毒す。然るに *Anticrotalusserum* は無効なる事を確證せり。彼は更に逆に *Tityus bahiensis* Perty 毒の免疫血清は、*Lachesis lanceolata* 毒と混和するに、直後は無効なるも 32° で1時間混和すると有効なる事、然れども *Crotalus terrificus* 毒には無効なる事を立證せり。彼は斯る實驗的根拠に依り *Lachesis lanceolata* の Antigen の一部には *Tityus bahiensis* Perty 毒と同一抗原性部分 (antigene Anteil) が存在するものと仮定し、この同一抗原性部分を Cotoxin と命名せり。即ち *Lachesis lanceolata* の Cotoxin と *Tityus bahiensis* Perty の Cotoxin は同一にして、この2抗血清中の Antitoxin には Hauptantitoxin の外 Nebenantitoxin を生じ、*Antibothropsserum* 中には *Tityus bahiensis* Perty 毒を中和する Nebenantitoxin を含有するも、*Anticrotalusserum* 中には之を含有せざる事、Nebenantitoxin は Hauptantitoxin と異り反應速度 (Avidität) 弱き為、中和解毒に一定の時間を要すと説明せり。著者は華北産生蝎 (*B. martensii* Karsch) より毒囊を含む腹節を切断し、之を挿り潰し、生理的食塩水にて抽出し、抽出液より不純蛋白質を醋酸々性にて鉛糖を以て除去し、脱鉛後無水アルコール及びエーテル混和液を加えて毒成分を沈澱し粗毒を製せり。次に粗毒を少量の水に溶解し、ピクリン酸の飽和水溶液を加えて Pikrat を製し、Pikrat を無水メタノールに溶解し、メタノール難溶の部より顕微鏡下に單一な連鎖狀球晶、メタノール易溶部より針狀及び柱狀の Pikrat を得たり。連鎖狀球晶を少量の無水アルコールと混じ、之に少量の塩酸を加えてピクリン酸を遊離せしめ、無水アルコール及びエーテルの混液を加えて白色無晶形の物質を沈澱せり。之が蝎毒成分の塩酸塩にして、その毒力は第1表の如く從來既知の何れの蝎毒よりも著しく強力なり。

本毒に依る中毒症狀及び摘出臓器に対する作用は實驗の部に明なる如く、大体に於て文獻記載の蝎毒作用に一致す。更に本毒は化学的にも藥物学的にも蛇毒成分の神經毒 Cotoxin²⁵⁾ 及び Neurotoxin²⁶⁾ に類似す。故に本毒は蛇毒の神經毒系統の毒物と推定せられるも硫黃の含量は著しく之より高く作用一過性の相違あり。本毒は透析及び吸着性を有し 0.1% 水溶液は Biuret, Xanthoprotein 及び Adamkiewicz 反應を微に呈す。酸、アルカリ、酸化剤、還元剤等に依り毒力を減ず。殊に酸性亜硫酸曹達に依る毒力減退の様子は蛇毒神經毒及び Insulin

22) Bourne: Nature 36. 53 [1887]; Proc. roy. soc. 42, 17 [1887].

23) Calmette: Ann. de l'Inst. Pasteur. 9, 232 [1895].

24) Nicolle et Catouillard: C.R.Soc. Biol. 58 [1905].

25) Slotta: Ber. 71, 1076 [1938], 71, 264 [1938].

26) Micheel: Z. physiol. Chem. Bd. 239, 217 [1936]; 249, 170 [1937]; Ber. 71, 703 [1937].

第 1 表

蝮 種 類	対 体 重 1g 致 死 量 (mg)						研 究 者
	南 京 鼠	家 兎	モルモット	蛙	犬	鳩	
<i>Buthus afer</i>	0.05	0.05					Calmette
<i>B. quinquestriatus</i>	0.05	0.05					"
" "		3.0	0.000119- 0.00054 0.1 (対 1 頭)		0.00162	0.000166	Houssay Phisalix u. Varigny
<i>Tityus bahiensis</i> Perty						約0.1(靜注) (対 1 羽)	Kraus
<i>Centrurus Excicauda</i> Wood	0.015 (皮下)			0.01-0.05 (皮下)			久 保 田
<i>B. martensii</i> Karsch	1.5 (皮下)			0.3-1.0 (皮下)			"
" "	0.0005 (靜注)	0.00007 (靜注)		0.0007 (淋巴囊)			加 來
" "	0.00216 (皮下)						"

に一致す。蝮毒中硫黄の結合が如何なる形に於て存するか、即ち Crotoxin, Neurotoxin 及び Insulin の如く Sulfid 型か, Thiolakton 型かは目下断定し得ざるも、蝮毒の作用が蛇毒神経毒の作用に類似し、且つ蝮毒と蛇毒との間にある免疫関係が成立する事より帰納すれば、蝮毒と蛇毒神経毒とは元來同種の毒物に属するも、硫黄の含量及び硫黄原子團結合の如何に依り毒力の相違及び相互免疫の能、不能を決定するものならん。然して Kraus の所謂 Cotoxin は硫黄原子團に相当するものと思惟す。以上の理由に依り著者は本毒を爾後蝮毒素 Buthotoxin と命名する事とす。曩に蝮毒素を Katsu-Toxin と命名せるも爾後之を Buthotoxin に改正す。Buthotoxin の抗元性の有無は目下研究中なり。粗毒より分離せられたる Buthotoxin 以外の結晶性 Pikrat は毒性を有せず。Buthotoxin は溶血作用及び血液凝固作用を欠く。Crotoxin 及び Neurotoxin の比較は下の如し。

第 2 表

物 質 名	C%	H%	N%	S%	M	灰分	GW	LW	KW	研 究 者
Crotoxin (結晶)	50.77	6.41	15.9	3.96- 4.03	11000- 33000	なし	2800- 3000	170- 200	0	Slotta
Neurotoxin	45.19	6.97	14.75	5.5	2500- 4000	約3%	8333	—	—	Micheel
Buthotoxinpikrat	43.23	5.89	15.21	29.04	—	なし	—	—	—	加 來
Buthotoxinhydrochlorid	45.2	6.6	—	—	—	—	463	0	0	"

註：GW, LW, KW は夫々蛇毒の神経毒作用 (Giftwert), 溶血作用 (Lecithinasewert), 血液凝固作用 (Koagulasewert) にして Slotta の記載に従えるもなり。

本研究費の一部は昭和 22~23 年度文部省科学研究費に依れり。分析の一部は東大石館教授及び太田学士の厚意に依れり。尙本研究に北川博士 (北京大学), 加瀬博士, 宇之氏 (北大), 作間学士の絶大な助力を得たり。各位に深く感謝の意を表す。

實 験 の 部

北京及び濟南産蝎 (*B. Martensii* Karsch) の後腹部最後の腹節を切断し、之を乳鉢中にて搗り潰し、生理的食塩水にて毒成分を抽出す。濾液を醋酸々性となし不純蛋白質を鉛糖溶液にて沈澱せしむ。蛋白質を遠心分離後、上清液に稀硫酸を加えて脱鉛し、遠心分離後上清液を更にシヤンペラン濾過器にて澄明に濾過す。濾液に無水アルコール及び無水エーテルの混液を加ふるに、毒成分は硫酸塩となり沈澱す。之を粗毒と呼ぶ。得量は蝎体重の0.07%にして腹節の4%に当る。家兎に対する最小致死量は耳静脈内注射に依り体重1kg 当り0.2mg なり。次に本粗毒0.9g を少量の水に溶解し、ピクリン酸の飽和水溶液を加えて Pikrat を製す。Pikrat の沈澱0.68g、水溶液を常温にて蒸発して得たる Pikrat 0.18g 計0.86g なり。次に之を無水メタノールと加温しメタノールに不溶の部0.091g (A) と可溶の部0.77g (B) に分別す。(A)、(B) 共にS、Nの反應を呈す。(A) を濃塩酸に溶解し水浴上にて蒸発するに黄色—紫色を呈す。乾固物質を無水メタノールにて抽出し、少量の物質を得たるも分量少く精査するに到らず、不溶の物質は硫酸加里なり。(B) を無水メタノールにて反覆再結晶してメタノール難溶の部より主として連鎖狀の球狀物質0.43g、易溶の部より結晶性物質0.3g を得たり。連鎖狀の球狀物質は無水メタノールにて更に反覆再結晶すると、遂に顯微鏡下單一連鎖狀の球狀となる。之が純粹な Buthotoxin-pikrat なり。次に之を無水アルコールと混じ塩酸少量を加え無水アルコール、エーテル混和液を加うると Buthotoxin は塩酸塩となり沈澱す。Buthotoxin 塩酸塩は白色無晶形の粉末にして水に易溶、アルコール、エーテル、ベンゾール等には難溶又は不溶にして、動物膜を透析す。醋酸酸性にて鉛糖溶液にては沈澱せざるも、鉛醋溶液、メタ磷酸溶液にては沈澱す。水溶液は煮沸して混濁せざるも、水溶液を長く放置すると徐々に沈澱らしき物を生じ毒力を減退す、水溶液を振盪すれば泡起し、骨炭にて容易に吸着せられる。過酸化水素、過マンガン酸加里溶液等の酸化剤、酸性亞硫酸曹達、亞鉛末等の還元剤、酸及びアルカリ剤に依り分解せられて毒力を減ず。又水溶液を100°, 2時間加熱すると毒力を減ず。0.1%水溶液は Biuret, Xanthoprotein 及び Adamkiewicz 反應を微に呈す。C, H, O, N, S 元素を含有し、Nitroprussidnatrium 溶液では呈色せざるを以て遊離 Thiol を含有せざるも、亞鉛と塩酸又はアルコールと金属ナトリウムにて還元後は微に呈色す。結晶性 Pikrat は無水メタノールにて反覆再結晶後、柱狀結晶と針狀結晶に分別せらる。柱狀結晶は融点を示さざるも針狀結晶はメタノールに極めて易溶性にして267°附近にて分解熔融す。共に硫黄を含まず。針狀 Pikrat をアルカリ性となしエーテルと振盪し、エーテル溶液を蒸溜して白色蠟樣物質少量を得たり。本物質は水に難溶性にしてリーベルマン反應は陰性なり。南京鼠に対して毒性を有せず。

柱狀 Pikrat 2.072 mg: N₂ 0.352cc. (761mm, 26.8°) N 19.37. 針狀 Pikrat 1.889mg: N₂ 0.254cc. (762mm, 25°) N 15.44.

Buthotoxin 鹽酸鹽の藥理學的作用 (本實驗中1,3は北川博士が北京大学に於て實驗せるものなり)。

1. **中毒症狀** A. 蛙 (蛙体重10g に対し Buthotoxin 鹽酸塩 0.003~0.015mg を胸部淋巴囊内に注射す) 四肢の纖維性痙攣、両側腹筋の痙攣性筋收縮、自発運動消失、歩行及び跳躍運動の消失、呼吸運動緩慢及び停止。

B. 南京鼠 (体重10g に対し Buthotoxin 鹽酸塩 0.005~0.01mg を尾静脈内に注射す) 注射後不隠狀を示し、容器内を走り廻り或は跳躍し、あるものには筋攣縮、痙攣が見られる。始め後肢、次で前肢の麻痺の爲歩行困難に陥り自発運動消失す。この間流涎、流涎、齒ギシリが見られ屢々尿失禁、精液排出も見られる。呼吸運動緩慢、呼吸困難、全身痙攣の後呼吸全く停止するも、心搏動は尙約1分後迄觸知し得。

C. 家兎 (体重1kg に対し Buthotoxin 鹽酸塩 0.07~0.1mg を耳静脈内に注射す) 四肢の強直性痙攣、唾液分泌、縮瞳、呼吸困難次で呼吸停止。

2. **最小致死量** A. 家兎 (耳静脈内注射) 0.07mg (対体重1kg) B. 南京鼠 (尾静脈内注射) 0.005mg (対体重10g) C. 蛙 (淋巴囊内注射) 0.007mg (対体重10g)。

3. **一般作用** (1) 家兎血圧に対する作用: 家兎体重1kg に対して Buthotoxin 鹽酸塩 0.03~0.05mg を耳静脈内に注射せるに、軽度の血圧上昇を認めたり。(2) 家兎呼吸運動に対する作用: 家兎体重1kg に対して Buthotoxin 鹽酸塩 0.03~0.07mg を耳静脈内に注射せるに、呼吸運動の緩慢又は停止を見る。(3) 墓の滴出心臓に対する作用: 塩谷第 III 法に従い灌流せる墓の摘出心臓に対して、Buthotoxin 鹽酸塩は $1.6 \times 10^{-6} \sim 1$:

3×10^5 の濃度にては促進的に、 $1:15 \times 10^4 \sim 1:15 \times 10^3$ の濃度に於ては始め抑制的、後促進的に作用す。硫酸アトロピン溶液 ($1:1 \times 10^5$) で前処置せる蟪の摘出心臓に於ては抑制作用は認められず。故に濃厚溶液に於ては迷走神経に興奮的に作用す。又心筋片標本に対して、Buthotoxin 塩酸塩は $1:6 \times 10^5 \sim 1:3 \times 10^4$ の濃度に於て心筋の興奮性上昇を來す。(4) 家兎の耳殻血管及び蟪の肺臓血管に対する作用：Buthotoxin 塩酸塩の溶液は $1:3 \times 10^5 \sim 1:15 \times 10^4$ の稀釈濃度に於て、家兎の耳殻血管及び蟪の肺臓血管に対して收縮的に作用す。之等の血管收縮作用は硫酸アトロピン ($1:1 \times 10^5$) 又は塩酸ヨヒンビン ($1:1 \times 10^5$) 溶液で前処置せるものに於ても影響せられず、即ち Buthotoxin は血管壁に直接作用して之を收縮せしむ。(5) 家兎の摘出小腸に対する作用 Buthotoxin 塩酸塩溶液は $1:6 \times 10^5 \sim 1:15 \times 10^5$ の濃度に於て摘出家兎小腸の緊張上昇と振幅の増大を來す。 $1:3 \times 10^5 \sim 1:15 \times 10^4$ の濃度に於ては著しき緊張上昇と振幅の減少を來す。(6) 摘出蛙膀胱に対する作用：Buthotoxin 塩酸塩溶液は $1:6 \times 10^5 \sim 1:15 \times 10^4$ の濃度に於て、緊張の上昇を來す。本作用は蛙膀胱をヨヒンビン及びアトロピン溶液で前処置せる場合も同様なり。(7) 蟪の坐骨神経腓腸筋標本に対する作用：渡辺、北原法に依り製作せる蟪の坐骨神経腓腸筋標本に対して、Buthotoxin 塩酸塩溶液は $1:21 \times 10^5 \sim 1:3 \times 10^5$ の濃度に於て、筋緊張上昇と筋攣縮高の減少を來す。斯る作用は腓腸筋自身に対する刺戟、後麻痺作用の結果にして $1:6 \times 10^4 \sim 1:3 \times 10^4$ の濃度に於ては筋攣直を來す。本作用中纖維性筋攣縮を見るも之は運動神経末梢を刺戟せる結果なり。(8) 家兎の呼吸運動に対する Buthotoxin 塩酸塩の中樞作用：0.1% Buthotoxin 塩酸塩溶液 0.02~0.03cc を腦の所々に注入せるに、始に呼吸運動の促進次に顯著な抑制作用を見たり。Buthotoxin の呼吸運動抑制作用は塩酸ロベリンに依り完全に、Vita-campher 及び安息香酸ソーダカフェインに依り不完全に除去せられるも、Coramin に依りては余り影響せられず。

4. Buthotoxin 鹽酸鹽に對する還元劑の作用 A. 亞鉛末の作用：Buthotoxin 塩酸塩の溶液に少量の亞鉛末を加え密栓し、時々振盪しつつ常溫に放置する事 20 時間に及び、遠心分離後上清液の毒力を南京鼠を使用して測定せるに、明かに毒力の減退を認めたり。毒力の減退が亞鉛末に依る吸着の結果か或は Dialylpolysulfid の如く脱硫の結果かは未だ断定するに到らず。南京鼠は体重 15~17g のものを使用し、毒液を皮下に注射せり。

亞鉛末処理毒液 0.3cc 注射 生；同 0.4cc 注射 生。

対照毒液 0.2cc 注射 生；同 0.25cc 注射 死；同 0.3cc 注射 死。

B. 酸性亞硫酸曹達の作用 Buthotoxin 塩酸塩を Ph 7.4 の磷酸塩緩衝液に溶解し、毒量の 3 及び 6 倍の酸性亞硫酸曹達を加え室溫に放置し、毒價 (Gift-wert, G.W.) の時間的变化を伺えるに、著しき毒價の減退を認め

第 1 図

たり。動物は南京鼠を使用し、毒價の測定には Crotoxin に於ける Slotta の法を用いたり。(1) 酸性亜硫酸曹達 6 倍量使用時の毒價の時間的变化 添加直後の G.W. 400, 30 分後の G.W. 162, 3 時間後の G.W. 90. (2) 酸性亜硫酸曹達 3 倍量使用時の毒價の時間的变化 添加直後の G.W. 400, 3 時間後の G.W. 114, 5 時間後の G.W. 76 対照実験として同濃度の毒液を同温度に 20 時間放置せるも G.W. に変化無きを認めたり。

5. Buthotoxin 塩酸塩の溶血作用測定 実験材料 (1) 4%馬血球生理的食塩水浮遊液 (2) 磷酸塩緩衝液 (pH 7.4) (3) レチチン生理的食塩水浮遊液 (0.2cc 中 100 γ のレチチンを含む) (4) Buthotoxin 塩酸塩の生理的食塩水溶液 (1cc 中 1mg の Buthotoxin 塩酸塩を含む)。

実験方法及び成績 Buthotoxin 塩酸塩溶液の 1 倍より 2048 倍の 12 本の倍數稀釈系列をつくる。各試験管の内容は何れも 0.6cc なり。各試験管に 0.2cc 磷酸塩緩衝液, 0.2cc レチチン浮遊液を加え混合後更に馬血球浮遊液 1cc を加え、注意して混合せしめ 37° の孵卵器中に 2 時間放置し、溶血の有無を検したるに溶血現象を認める。尙念の爲 24 時間放置したるも同様なり。故に Lw は 0 なり。

6. 血液凝固作用の測定 採血時血液 100cc に対し、3%尿酸曹達溶液 6cc を混合し凝固を阻止したる新鮮な馬血液 5cc に Buthotoxin 塩酸塩の生理的食塩水溶液 (1cc 中 1mg の Buthotoxin 塩酸塩を含む) 1cc を加え 18° に 10 分間放置するも血液の凝固を認めず。尙念の爲 20 分、1 時間後迄観察したるも同様なり。故に Kw は 0 なり。

7. 結晶性 Pikrat の毒力、溶血作用及び血液凝固作用の測定

体重 18~19g の南京鼠に柱狀 Pikrat 2.5mg, 針狀 Pikrat 1.25mg を皮下に注射せるも症状を認めず。又 Buthotoxin 同様、溶血作用及び血液凝固作用を測定せるに、何れも作用認められず。故に Gw, Lw, Kw は 0 なり。又 Buthotoxin との協同作用の有無を検したるも認む可き変化なし。

熊本薬學専門学校 (昭和 24 年 6 月 10 日受理)

Summary

The authors succeeded in isolating venomous substance from scorpion (*Buthus Martensii* Karsch) by obtaining its pure picrate and then by changing it into a hydrochloride. The substance which was isolated affects respiration and its physiological symptoms coincide with those appearing in literature. However, the substance is much more poisonous than the other venoms extracted from scorpion. The substance extracted by the authors resembles crotoxin and neurotoxin, snake venoms reported by Slotta and Michael, respectively, from chemical and pharmacological standpoint, with the exception that it contains more sulfur and its physiological actions are temporary. The substance herewith reported is being designated as "buthotoxin" which is assumed to crotoxin and neurotoxin, differing in that the content of sulfur is larger and in its combination.

(Received June 10, 1949)