

174.

615, 612.115

河豚毒ノ血液凝固ニ對スル作用ニ就テ

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

稻 葉 實

[昭和 10 年 11 月 2 日受稿]

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

Über die Wirkung des Tetrodotoxin auf die Blutgerinnung.

Von

Minoru Inaba.

Eingegangen am 2. November 1935.

Es wurde am Kaninchen die Wirkung des Tetrodotoxin auf die Gerinnbarkeit des Blutes und auf den Gehalt der Gerinnungselemente im Blute studiert. Die Resultate lassen sich, wie folgt, zusammenfassen:

1.) Tetrodotoxin wirkt in kleinen und mittleren Dosen, wie 0,005—0,01 mg (pro kg Körpergewicht subkutan) auf die Gerinnungszeit verkürzend und auf den Gehalt an Thrombin und Fibrinogen im Blute vermehrend, in grossen Dosen wie 0,3—0,5 mg (s. o) aber auf die Gerinnungszeit verlängernd und auf den Gehalt an Thrombin und Fibrinogen vermindernd.

2.) Wenn das Gift dem Blute im Reagenzglas direkt zugefügt wird, so löst es in allen Konzentrationen keine

Wirkung auf die Gerinnbarkeit aus, was beweist, dass die oben gefundenen Wirkungen auf die Reaktionen der hämatopoetischen Organe im lebenden Körper zurückgeführt werden müssen.

3.) Nach der Einwirkung des Yohimbin zeigen kleinere Dosen von Tetrodotoxin keine fördernde Wirkung auf die Blutgerinnung mehr, ja diese wird sogar in eine hemmende Wirkung umgekehrt. Die hemmende Wirkung der grösseren Dosen wird dagegen verstärkt.

4.) Am Kaninchen, dem die beiderseitigen Nn. splanchnici reseziert sind, findet man sowohl die fördernde als auch die hemmende Wirkung des Tetrodotoxin beträchtlich abgeschwächt. Diese Untersuchungen wurden jedoch nicht vollständig durchgeführt.

5.) Adrenalin, Adrenalon und Atropin verstärken in kleineren Dosen die fördernde Wirkung des Tetrodotoxin addierend, wirken dagegen auf die hemmende Wirkung des letzteren antagonistisch. Grössere Dosen von Adrenalin, Adrenalon und Atropin wirken auch auf die fördernde Wirkung des Tetrodotoxin antagonistisch.

6.) Pilocarpin wirkt auf die fördernde Wirkung des Tetrodotoxin antagonistisch, dagegen auf die hemmende desselben addierend.

7.) Aus diesen Resultaten kann geschlossen werden, dass Tetrodotoxin hinsichtlich seiner Wirkung auf die Blutgerinnung hauptsächlich zentral und auch zum Teil peripher wirkt, ferner dass es in kleineren und mittleren Dosen die fördernden Sympathicusfasern angreift, wodurch die gerinnungsfördernde Wirkung entfaltet wird, endlich dass es in grossen Dosen die hemmenden Sympathicusfasern zu erregen scheint, was die die Blutgerinnung hemmende Wirkung zur Folge hat. (Kurze Inhaltsangabe.)

緒 言

河豚ノ體内ニ含有セラルル「テトロドトキシ」ナル物質ハ強烈ナル毒性ヲ有シ、ソレニ因ル死因ハ高橋及ビ猪子¹⁾ニ據レバ本毒素ニヨル呼吸中樞ノ麻痺ナリト云ヒ、林及ビ武藤²⁾ハ之ヲ本毒ニヨル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。

今本物質ノ血液等ニ及ボス影響ニ關スル諸家ノ研究ヲ窺フニ、甚ダ寥々タル感ナクンバアラズ。

板倉³⁾ 八田原氏「テトロドトキシ」ハ家兎ニ於テ呼吸困難又ハ體温ノ變化ヲ起サザル程度ノ分量ヲ皮下ニ注射スルトキ輕度ノ血糖上昇ヲ起スヲ報告セリ。假家⁴⁾ ハ一定量ノ河豚毒ヲ人又ハ牛血清ト混ズレバ一定時間ニハ甚ダ毒性減弱ヲ呈セリト謂ヘリ、武田⁵⁾ ハ河豚卵巢ハ其ノ睾丸ト同ジク溶血作用ヲ有スルモノナルヲ報告シ、石原⁶⁾ ハ猫ニ就テ膀胱ノ血管毛細管及ビ結膜ノ血管毛細管ニ對スル作

用、及ビ股動脈竝ニ橈骨動脈ニ於ケル血壓ニ對スル作用等ノ實驗ノ結果、本物質ハ交感神經末端ヲ麻痺セシムルヲ觀、又河豚毒素ノタメニ其ノ血液凝固性ハ著明ニ減少ヲ來シ、家兎ニ致死量ノ半分ヲ與フルトキハ其ノ凝固性ニ變化ナケレドモ、其ノ 8/10 以上ヲ與フレバソレヲ減少セシメ、尙ホ最モ其ノ著明ナルハ致死量以上ノ注射時ニシテ、動物斃死後血管ヲ全ク開カザレバ 1—2 時間後モ其ノ血液ハ凝固セザルヲ觀タリト報告セリ。

以上ノ如ク河豚毒「テトロドトキシ」ノ血液ニ對スル影響ニ關シテノ研究ハ實ニ少ク、就中其ノ血液凝固作用ニ至リテハ僅ニ石原⁶⁾ノ其ノ一部ヲ究明セルモノアルニ過ギズ。況ヤ其ノ詳細ナル作用法竝ニ其ノ作用機轉ニ就テ攻究セラレタルモノナシ。

茲ニ於テ、余ハ以上先賢ノ實驗ヲ追試シ、更ニ詳細ニ「テトロドトキシ」ノ血液凝固作用ヲ研究シ、聊カ其ノ作用機轉ヲ明カニセント欲シ、本實驗ヲ企テタリ。

實驗方法及ビ材料

實驗中動物ハ健康成熟家兎ヲ使用シ、血液凝固時間、血液凝固要素含量及ビ試験管内血液ノ凝固時間ノ測定ハ田中⁸⁾及ビ Wohlgemuth 法⁹⁾ニ據レリ。使用藥品ハ「テトロドトキシン」(三共)、鹽化「アドレナリン」溶液(Parke Davis)、鹽酸「アドレナロン」(武田)、鹽酸「ヨヒムピン」(Guestrow)、硫酸「アトロピン」、鹽酸「ピロカルピン」等ナリ。

實驗成績

1 血液凝固時間

「テトロドトキシン」ハ皮下注射ニ於テ、家兎體重 1 kg ニ就キ 0.005 mg ヨリ 其ノ血液凝固性ニ對

シ作用ス即チ注射後 15 分乃至 30 分ニ於テ僅カナガラ第 1 期、第 2 期共ニ凝固時間ヲ短縮セシム。0.01—0.1 mg トナレバ以上ノ作用著明トナリ、本物質注射後 15 分ヨリ 2 時間ニ至ル迄凝固時間ノ短縮ヲ招來シ、就中注射後 15 分乃至 30 分ニ最モ其ノ作用著明ナリ。然レドモ、更ニ分量ヲ增加シテ 0.3—0.5 mg ニ至レバ凝固時間ハ注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ、注射前ノソレニ比シ延長ヲ呈シ、就中注射後 30 分乃至 1 時間最モ其ノ作用著明ナリ、更ニ本物質ノ 1 mg 以上ノ注射ニ際シテハ、其ノ凝固抑制作用益々著シク出現スルヲ觀タリ(第 1 表參照)。

第 1 表 Tetrodotoxin ノ家兎血液凝固性ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期別	血液凝固時間					
				注射前	注射後 15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
1	1.96 ♂	0.005	1	2'	1'50"	1'50"	2'	2'	2'
			2	13'	12'30"	12'30"	13'	13'	13'
2	2.65 ♂	0.005	1	1'30"	1'20"	1'20"	1'30"	1'30"	1'30"
			2	12'30"	32'	12'	12'30"	12'30"	12'30"
3	2.11 ♂	0.01	1	1'30"	1'20"	45"	50"	1'20"	1'30"
			2	12'	11'30"	11'	11'30"	11'30"	12'
4	2.15 ♀	0.01	1	1'30"	1'10"	30"	55"	1'15"	1'30"
			2	11'30"	11'	10'30"	10'30"	11'	11'30"
5	2.75 ♂	0.05	1	1'30"	1'15"	40"	45"	1'15"	1'30"
			2	11'	10'30"	9'45"	10'	10'40"	11'
6	2.15 ♂	0.05	1	2'	1'30"	1'	1'30"	1'40"	2'
			2	12'	11'30"	11'	11'40"	11'30"	12'
7	2.17 ♂	0.1	1	1'30"	50"	30"	45"	1'15"	1'30"
			2	10'30"	10'	9'30"	10'	10'	10'30"
8	2.16 ♀	0.3	1	1'15"	1'30"	1'30"	1'30"	1'15"	1'10"
			2	10'	10'15"	10'45"	10'30"	10'15"	10'

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期別	血液凝固時間					
				注射前	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
9	2.21 ♂	0.5	1	1'30"	1'40"	2'10"	1'50"	1'40"	1'30"
			2	11'	12'	12'	12'	12'	11'
10	2.18 ♂	0.5	1	1'30"	1'50"	2'15"	2'	1'45"	1'35"
			2	10'30"	11'	11'30"	11'	11'	10'30"
11	1.97 ♂	1	1	2'	2'30"	3'10"	3'	2'30"	2'
			2	10'	10'30"	11'20"	10'30"	10'20"	10'
12	2.16 ♂	1	1	2'20"	2'45"	3'20"	2'45"	2'25"	2'20"
			2	10'	10'30"	11'30"	11'	10'30"	10'

以上ノ如ク、「テトロドトキシシ」ハ之ヲ生體ニ注射スルトキハ其ノ血液凝固時間ニ對シテ少量ハ催進大量ハ抑制作用ヲ呈スルモノナルガ、此作用ハ血液自己ニ對スル直接作用ニ

因ルモノナリヤ否ヤ、極メテ興味アル事ニシテ、且之ヲ決定ノ要アルヲ以テ、次ノ實驗ヲ行ヘリ(第2表參照)。

第2表 Tetrodotoxinノ試験管内血液凝固ニ及ボス影響

試験管番號	藥物		1% NaCl	Zitrat-plasma	5% CaCl	凝固時間	對照凝固時間
	濃度	使用量					
1	0.1%	0.1 cc	0.4 cc	0.5 cc	1 gt.	10'	10'
2	0.01%	◇	◇	◇	◇	10'30"	10'
3	0.001%	◇	◇	◇	◇	10'	10'
4	0.0001%	◇	◇	◇	◇	10'	10'
5	0.00001%	◇	◇	◇	◇	10'	10'
6	0.000001%	◇	◇	◇	◇	10'	10'

即チ「テトロドトキシシ」ハ之ヲ試験管内ノ血液ニ直接混ズルモ其ノ凝固性ニハ何等ノ影響ヲ與フルモノニアラズ。本事實ヨリ考フルニ本物質ニ因ル凝固催進又ハ抑制ノ兩作用ハ本物質ノ生體內注射ニ因リテ始メテ發現スル、所謂生體反應ト認ムベキモノナルベシ。

2 血液凝固要素含量

「テトロドトキシシ」ノ 0.05 mg 及ビ 0.5 mg ニ

就テ、家兎血液中ノ凝固要素「トロンピン」及ビ「フィブリノゲン」含量ノ變化ヲ測定セシニ、先ヅ 0.05 mg 注射ニ於テハ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ、本物質注射前ノ夫等含量ニ比シ何レモ凝固要素ハ増加ヲ來タセルモ、反之 0.5 mg 注射ニ際シテハ注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ何レモ夫等含量ノ減少ヲ來タセルヲ觀ル(第3表參照)。

第 3 表 Tetrodotoxin ノ血液凝固要素含量ニ及ボス影響

家兎體重(kg) 性	2.56 ♂										2.43 ♂													
	0.05										0.5													
藥物量 (mg)	「Fibrinogen」					「Thrombin」					「Fibrinogen」					「Thrombin」								
	注 射 試験管番號	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'	180'	前	15'	30'	60'	120'
1		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
3	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
4	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
5	+	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	卅	卅	+	+	±	±	+	+	+	+	±	±	±	±	+
6	±	+	+	+	+	±	±	+	+	+	+	±	±	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

3 交感竝ニ副交感神經トノ關係

石原⁶⁾ハ河豚毒ニヨリ猫或ハ家兎腸管ノ蠕動運動ノ亢進スルヲ證明シ、之ハ迷走神經末梢ノ刺戟ニ因ルモノニ在ラズシテ、交感神經ノ末端ノ麻痺ニ歸因スルモノナトリ論ジ、岩川、木村⁷⁾ハ之ニ反シ、「テトロドトキシシ」ハ迷走神經心臟制止枝ノ末端ニ麻痺作用ヲ呈スレドモ、頸部交感神經ニハ中毒末期ニ至ルモ尙ホ電氣興奮性ヲ失ハシメズト云ヘリ。最近吾教室ノ國正¹⁰⁾ハ本毒ノ家兎耳殼竝ニ蛙脚血管ニ對スル作用ヲ檢シ、之等血管ニ於テ血管擴張及ビ收縮神經ヲ刺戟シテ少量ニテハ擴張、大量ニテハ收縮作用ヲ呈スルコトヲ證明セリ。

仍リテ余ハ血液凝固作用ニ於テモ本物質ト植物神經系トノ關係ヲ究明スルハ本物質ノ作用機轉ヲ知ル所以ナラント思惟シ、次ノ實驗ヲ行ヘリ、

「アドレナリン」トノ關係

「アドレナリン」ハ河豚毒ニ對シ拮抗作用ヲ有スルヲ報告セル者多ク、岩川、木村⁷⁾、片木¹¹⁾、寺本¹²⁾等ハ夫々之ヲ證明セルモ、今橋¹³⁾ハ「テトロドトキシシ」ニヨル中毒ヲ「アドレナリン」ハ却ツテ助長セシメタリト報告セリ。

以上ノ如ク「アドレナリン」ト「テトロドトキシシ」トノ拮抗作用ニ就テハ諸家ノ意見相一致ヲ觀ズ。然ラバ血液凝固ニ於テハ兩者ノ關係如何。

次ニ「アドレナリン」ノ血液凝固作用ニ對シテハ Vosburg u. Richards¹⁴⁾ハ凝固促進作用ヲ主張シ、Wiggers¹⁵⁾ハ之ヲ否定セリ。更ニ Cannon and Gray¹⁶⁾、田中¹⁷⁾、篠崎¹⁸⁾、高月¹⁹⁾等ハ其ノ少量ハ促進的ニ、且大量ハ抑制的ニ作用スルヲ報告セリ。仍リテ次ノ實驗ヲ施行セリ。

先ツ「テトロドトキシシ」ノ凝固促進作用ヲ呈スル 0.05 mg ト少量ノ「アドレナリン」0.001 及ビ 0.005 mg ト併用スルニ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ、注射前ニ比シ、其ノ凝固時間ハ第 1、

第2期共ニ短縮シ、其ノ程度ハ「テトロドトキシ
ン」ノ同量ノ單獨注射時ノモノニ比シテ増強ヲ來
タセリ。又凝固抑制作用ヲ呈スル「テトロドトキ
シン」0.5 mg ト「アドレナリン」0.001 mg トヲ併
用スルニ、注射後15分乃至2時間ニ於テ凝固時
間延長ヲ來タシ、カカル凝固抑制作用ハ同量ノ
「テトロドトキシ」ノ單獨注射時ノモノヨリモ

稍々減弱セルヲ觀ル。更ニ「テトロドトキシ」ノ
凝固促進量0.05 mg ト「アドレナリン」ノ大量0.05
mg トヲ併用スレバ、注射後15分乃至2時間ニ於
テ凝固抑制作用現ハレ、其ノ強度ハ同量ノ「アド
レナリン」單獨注射時ノモノニ比シ稍々減弱セル
ヲ觀ル(第4表參照)。

第4表 Tetrodotoxin ト Adrenalin トノ關係

T.=Tetrodotoxin. Ad.=Adrenalin.

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	期 別	血液凝固時間					
				注射後 注射前	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
1	2.16 ♂	Ad. 0.001 + T. 0.05	1	1'30"	50"	30"	45"	1'20"	1'30"
			2	11'	10'	9'30"	10'	10'30"	11'
2	1.87 ♂	T. 0.05 + Ad. 0.001	1	1'30"	55"	30"	40"	1'25"	1'30"
			2	10'30"	10'	9'40"	10'	10'	10'35"
3	2.25 ♂	Ad. 0.005 + T. 0.05	1	1'30"	1'	30"	40"	1'15"	1'30"
			2	11'30"	11'	9'30"	10'	10'35"	11'30"
4	2.15 ♂	T. 0.05 + Ad. 0.005	1	2'	1'20"	50"	1'15"	1'30"	2'
			2	12'	11'	10'30"	11'	11'30"	12'
5	2.82 ♂	Ad. 0.001 + T. 0.5	1	1'30"	1'40"	2'	1'40"	1'35"	1'30"
			2	12'30"	12'45"	13'	13'	12'30"	12'45"
6	2.16 ♂	T. 0.5 + Ad. 0.005	1	2'	2'15"	2'30"	2'30"	2'15"	2'
			2	10'30"	10'30"	11'	10'40"	10'40"	10'30"
7	2.27 ♂	Ad. 0.05 + T. 0.05	1	1'30"	2'	2'15"	1'45"	1'40"	1'30"
			2	12'	12'	12'30"	12'30"	12'15"	12'
8	1.96 ♂	T. 0.05 + Ad. 0.05	1	2'	2'10"	2'40"	2'30"	2'20"	2'
			2	10'30"	10'40"	11'	11'	10'40"	10'30"

「アドレナロン」トノ關係

「アドレナロン」ノ血液凝固作用ニ關シテハ、高
月²⁰⁾ノ既ニ報告セシ所ニシテ、余ハ今「アドレナ
ロン」ノ「テトロドトキシ」ノ血液凝固作用ニ及
ボス影響ヲ檢セントス。

「テトロドトキシ」0.05 mg ト「アドレナロン」
ノ凝固促進作用ヲ呈スル0.005 g トノ併用時ニハ
注射後15分乃至2時間ニ於テ同量ノ「テトロドト
キシ」單獨注射時ノモノニ比シ稍々増強セル催
進作用ヲ呈シ、又「テトロドトキシ」0.5 mg ト

「アドレナロン」ノ0.005gト併用スレバ血液凝固時間ニ對シ概ネ無作用ナレドモ、又注射後初期ニ輕度ノ促進作用ヲ呈シ、後輕度ノ抑制作用ヲ呈スルコトアルヲ觀ル。次ニ「テトロドトキシシ」

0.05mgト「アドレナロン」ノ0.05gトノ作用ニ於テハ注射後15分乃至2時間ニ於テ、同量ノ「アドレナロン」ノ單獨注射時ノモノニ比シ稍々減弱セル抑制作用ヲ呈スルヲ觀ル(第5表參照)。

第5表 Tetrodotoxin ト Adrenalon トノ關係

T.=Tetrodotoxin. A.=Adrenalon.

實驗例	家兎體重(kg)及ビ性	藥物量	期別	血液凝固時間					
				注射前	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
1	2.3 ♂	A. 0.005g +	1	1'30"	30"	30"	50"	1'20"	1'30"
		T. 0.05mg	2	12'	11'	10'30"	11'	11'20"	12'
2	1.75 ♀	T. 0.05mg +	1	2'	1'	1'	1'30"	1'30"	2'
		A. 0.005g	2	11'30"	11'	10'	10'30"	11'	11'30"
3	2.75 ♂	A. 0.005g +	1	2'	2'	1'45"	2'30"	2'15"	2'
		T. 0.5mg	2	13'	13'	13'	13'	13'30"	13'
4	2.54 ♂	T. 0.5mg +	1	1'30"	1'20"	1'15"	2'	1'50"	1'30"
		A. 0.005g	2	11'30"	11'	11'30"	11'40"	12'	11'30"
5	2.7 ♂	A. 0.05g +	1	1'30"	1'40"	2'	2'	1'40"	1'30"
		T. 0.05mg	2	11'	11'30"	11'30"	11'30"	11'	11'
6	2.18 ♀	T. 0.05mg +	1	1'40"	1'55"	2'15"	2'	1'50"	1'45"
		A. 0.05g	2	10'40"	10'50"	11'	11'	10'55"	10'40"

「ヨヒムピン」トノ關係

血液凝固機轉ニ於テ、「ヨヒムピン」ガ交感神經促進纖維ノ末端ヲ麻痺セシムル作用ヲ有スルハ、田中²¹⁾、高月¹⁹⁾等ニヨリ既ニ報告セラレシ所ナリ。

余ハ「ヨヒムピン」ニヨリ交感神經末端ヲ麻痺セシメオクトキ「テトロドトキシシ」ノ凝固促進又ハ抑制兩作用ハ之ニヨリ如何ナル影響ヲ被ルカヲ檢セント欲シ、次ノ實驗ヲ行ヘリ。

「ヨヒムピン」0.001又ハ0.002gヲ耳靜脈内ニ注射シ、約5分經過後ニ「テトロドトキシシ」0.05mgヲ皮下注射スルニ、最早其ノ促進作用ハ出現

セズシテ、却ツテ注射後15分乃至30分ニ於テ抑制作用ヲ呈ス。次ニ同量ノ「ヨヒムピン」注射後「テトロドトキシシ」0.5mgヲ注射スルニ、注射後15分乃至2時間ニ於テ抑制作用ヲ呈シ、其ノ作用ハ同量ノ「テトロドトキシシ」單獨注射時ノモノヨリモ稍々増強セルガ如シ(第6表參照)。

内臟神經切除ノ影響

前述ノ如ク「ヨヒムピン」ニヨリ交感神經促進纖維ノ末端ヲ麻痺セシメオクトキハ、「テトロドトキシシ」ノ凝固促進作用ハ抑制作用ニ轉向セシメラルコト、又最近國正¹⁰⁾ガ青蛙及ビ家兎ニ於ケ

第 6 表 Tetrodotoxin ト Yohimbin トノ關係

T.=Tetrodotoxin. Y.=Yohimbin.

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量	期別	血液凝固時間					
				注射前	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
				注射後					
1	2.8 ♂	Y. 0.001 g + T. 0.05 mg	1	2'	2'20"	2'30"	2'	2'	2'
			2	13'	13'30"	13'30"	13'	13'	13'
2	2.68 ♂	Y. 0.001 g + T. 0.05 mg	1	2'30"	2'50"	3'	2'30"	2'25"	2'30"
			2	13'30"	14'	14'	13'30"	13'30"	13'30"
3	1.97 ♂	Y. 0.002 g + T. 0.05 mg	1	3'	3'30"	3'35"	3'	3'	3'
			2	14'	14'30"	14'40"	14'	14'	14'
4	2.0 ♂	Y. 0.002 g + T. 0.05 mg	1	2'	2'30"	2'30"	2'10"	2'	2'
			2	12'30"	13'	13'	12'30"	12'40"	12'30"
5	2.45 ♂	Y. 0.001 g + T. 0.5 mg	1	2'10"	3'45"	3'15"	2'45"	2'30"	2'10"
			2	11'30"	12'	13'	12'30"	12'	11'30"
6	2.5 ♂	Y. 0.001 g + T. 0.5 mg	1	2'30"	3'30"	3'55"	3'	2'50"	2'30"
			2	12'	13'20"	13'	12'30"	12'	12'
7	2.16 ♂	Y. 0.002 g + T. 0.5 mg	1	2'	3'30"	3'	2'30"	2'10"	2'
			2	12'30"	13'55"	13'30"	13'	12'40"	12'30"
8	1.87 ♀	Y. 0.002 g + T. 0.5 mg	1	1.30"	3'	2'50"	2'	2'	1'30"
			2	11'30"	12'50"	12'30"	12'	11'30"	11'40"

ル「テトロドトキシソ」ノ血管作用及ビ摘出家兎脾臟等ニ對スル作用ハ交感神經興奮作用ニ歸スベキコトヲ證明セル等ヨリ考フルニ、本物質ノ凝固促進作用モ亦交感神經末梢興奮作用ニ存スルハ疑ナカルベシ。

仍リテ余ハ更ニ之ヲ確ムル爲メ、家兎ニ於テ兩側内臟神經ヲ切除シ置クトキ「テトロドトキシソ」ノ作用ハ如何ナル影響ヲ被ルカヲ實驗スルノ要アリト思惟シ、1群ノ家兎ニ兩側内臟神經切除ヲ行ヒシ後、「テトロドトキシソ」ヲ與ヘ其ノ凝固時間ニ及ボス影響ヲ檢セリ。

即チ「テトロドトキシソ」0.05 及ビ 0.1 mg ヲ注

射セシニ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ、凝固時間ニ對シテ凝固促進作用ヲ呈スレドモ、其ノ作用ハ手術前ニ夫々本物質ノ同量ヲ投與セシ時呈シタル促進作用ニ比シテ遙ニ減弱セルヲ觀ル。又 0.5 mg 注射ニ際シテハ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ凝固抑制作用發現シ、其ノ作用強度モ手術前家兎ニ同量投與時呈セシ抑制作用ニ比シテ遙ニ減弱セルヲ觀ル(第 7 表參照)。

「ピロカルピン」トノ關係

Platten u. Kodera²²⁾ハ迷走神經ノ刺戟ハ血液凝固ヲ抑制スルコトヲ證シ、田中²³⁾、高月¹⁹⁾等ハ副

第 7 表 内臓神経切除家兎血液凝固性ニ及ボス Tetrodotoxin ノ影響

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量 (mg)	手術前後別	期別	血液凝固時間						
					注射後		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
					注射前	注射後					
1	2.4 2.35 ♂	0.05	前	1	1'	50"	30"	55"	50"	1'	
				2	12'30"	12'	11'20"	11'30"	12'	12'30"	
				後	1	1'55"	1'50"	1'35"	1'30"	1'50"	1'55"
					2	13'20"	13'	13'	13'	13'20"	13'20"
2	2.6 2.51 ♂	0.1	前	1	1'	45"	30"	50"	55"	1'10"	
				2	13'30"	13'	12'30"	12'30"	13'	13'30"	
				後	1	1'30"	1'20"	1'10"	1'20"	1'30"	1'30"
					2	14'	14'	13'30"	13'20"	14'	14'
3	2.76 2.65 ♀	0.1	前	1	1'	50"	40"	55"	1'	1'	
				2	13'	12'30"	12'	12'	12'30"	13'	
				後	1	1'20"	1'	55"	1'	1'15"	1'25"
					2	14'	13'30"	13'30"	14'	14'	14'
4	1.96 1.8 ♂	0.5	前	1	1'	1'20"	1'50"	1'40"	1'30"	1'	
				2	13'	13'30"	14'	13'50"	13'30"	13'	
				後	1	1'30"	1'50"	1'50"	1'45"	1'40"	1'30"
					2	13'30"	13'40"	13'50"	13'30"	13'40"	13'30"
5	2.18 1.98 ♀	0.5	前	1	1'30"	2'	2'20"	2'	1'45"	1'30"	
				2	11'30"	12'	12'20"	12'	12'	11'30"	
				後	1	2'	2'20"	2'30"	2'30"	2'15"	2'
					2	12'	12'20"	12'30"	12'30"	12'20"	12'

交感神経興奮薬タル「ピロカルピン」ハ凝固抑制作用ヲ有スルヲ明カニセリ。

余ハ「テトロドトキシシン」ノ血液凝固作用ニ及ボス本物質ノ影響ヲ檢セリ。

即チ「ピロカルピン」0.001 又ハ 0.002 g ヲ靜脈内注射シ、約 5 分經過後「テトロドトキシシン」0.05 mg ヲ注射スルニ、凝固時間ハ注射後 15 分乃至 1

時間ニ於テ延長シ、カカル凝固抑制作用ハ同量ノ「ピロカルピン」單獨注射時呈スルモノヨリモ稍々減弱セルヲ觀ル。次ニ同量ノ「ピロカルピン」ノ前處置後ニ「テトロドトキシシン」0.5 mg ヲ注射スルニ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ、同量ノ「テトロドトキシシン」單獨注射時ヨリモヨリ強キ凝固抑制作用ヲ呈スルヲ觀ル(第 8 表參照)。

第 8 表 Tetrodotoxin ト Pilocarpin トノ關係

T.=Tetrodotoxin. P.=Pilocarpin.

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量	期別	血液凝固時間						
				注射後		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
				注射前	注射後					
1	1.8 ♂	P. 0.001 g + T. 0.05 mg	1	1'30"	2'10"	2'	1'50"	1'30"	1'30"	
			2	13'	13'35"	13'30"	13'	13'	13'	

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量	期 別	血液凝固時間					
				注射後 注射前	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
2	1.67 ♂	T. 0.05 mg + P. 0.001 g	1	2'	2'30"	2'20"	2'15"	2'	2'
			2	12'30"	13'	13'	12'50"	12'30"	12'30"
3	2.3 ♀	P. 0.002 g + T. 0.05 mg	1	1'30"	2'20"	2'15"	2'	1'30"	1'30"
			2	13'	14'	14'	13'40"	13'	13'
4	2.7 ♂	T. 0.05 mg + P. 0.002 g	1	2'20"	3'10"	3'	2'30"	2'25"	2'25"
			2	12'30"	13'10"	13'	12'40"	12'30"	12'30"
5	2.63 ♂	P. 0.001 g + T. 0.5 mg	1	1'30"	2'40"	2'10"	2'	1'30"	1'30"
			2	12'30"	13'30"	13'20"	13'	12'30"	12'30"
6	2.8 ♂	P. 0.002 g + T. 0.5 mg	1	1'30"	2'20"	2'45"	2'10"	1'30"	1'30"
			2	13'	14'10"	14'20"	13'30"	13'	13'

「アトロピン」トノ關係

副交感神經麻痺毒タル「アトロピン」ハ其ノ興奮藥タル「ピロカルピン」ニ對シ互ニ拮抗的ニ作用スルハ周知ノ事實ニシテ、「アトロピン」ハ血液凝固ニ對シテ其ノ少量ハ催進的ニ、大量ハ抑制的ニ作用スルハ田中²³⁾ノ證明シ、篠崎²¹⁾、高月¹⁹⁾等ノ確證セシ所ナリ。

然ラバ「テトロドトキシン」ノ血液凝固作用ハ「アトロピン」ニ依リ如何ナル影響ヲ被ルヤ。

「アトロピン」0.003 gヲ靜脈内注射シ、約5分經過後「テトロドトキシン」0.05 mg注射スルニ、其ノ凝固時間ハ注射前ノモノニ比シテ注射後15分乃至1時間ニ於テ、同量ノ「テトロドトキシン」單

獨注射時ノモノヨリモ稍々增強セル催進作用ヲ呈シ、又同量ノ「アトロピン」前處置後ニ「テトロドトキシン」0.5 mgヲ注射スレバ、注射後15分乃至1時間ニ於テ僅カニ抑制作用ヲ呈ス。又「アトロピン」0.03 gノ前處置後ニ「テトロドトキシン」0.5 mgヲ注射スルニ、注射後15分乃至2時間ニ於テ、同量ノ「テトロドトキシン」單獨注射時呈スルモノヨリモ增強セル抑制作用ヲ呈ス。又「アトロピン」0.05 gノ前處置後ニ「テトロドトキシン」0.05 mgヲ注射スレバ注射後15分乃至1時間ニ於テ同量ノ「アトロピン」單獨ノ作用ニ比シ稍々減弱セル抑制作用ヲ呈スルヲ觀ル(第9表參照)。

第9表 Tetrodotoxin ト Atropin トノ關係

T.=Tetrodotoxin. At.=Atropin.

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量	期 別	血液凝固時間					
				注射後 注射前	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
1	1.8 ♂	At. 0.003 g + T. 0.05 mg	1	1'30"	50"	40"	55"	1'30"	1'30"
			2	12'	11'30"	11'	11'30"	11'40"	12'

實驗例	家兎體重 (kg) 及 ビ 性	藥 物 量	期 別	血 液 凝 固 時 間					
				注射前	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
2	1.95 ♂	T. 0.05 mg +	1	1'40"	1'	30"	1'	1'30"	1'45"
		At. 0.003 g	2	11'30"	11'	10'30"	11'	11'20"	11'30"
3	2.1 ♂	At. 0.003 g +	1	1'30"	1'50"	2'	1'30"	1'45"	1'30"
		T. 0.5 mg	2	11'30"	12'	11'45"	11'50"	11'30"	11'30"
4	2.55 ♀	T. 0.5 mg +	1	2'	2'70"	2'30"	2'15"	2'	2'
		At. 0.003 g	2	13'30"	14'	13'50"	13'40"	13'30"	13'30"
5	2.75 ♂	At. 0.03 g +	1	2'	2'35"	3'	2'40"	2'30"	2'
		T. 0.5 mg	2	12'30"	12'50"	13'30"	13'	12'40"	12'30"
6	2.31 ♂	At. 0.03 g +	1	1'30"	2'	2'30"	2'	1'50"	1'30"
		T. 0.5 mg	2	11'30"	11'50"	12'30"	12'	11'50"	11'30"
7	2.61 ♂	At. 0.05 g +	1	1'30"	1'45"	2'20"	2'15"	1'30"	1'30"
		T. 0.05 mg	2	12'	12'30"	12'50"	12'20"	12'	12'
8	2.45 ♀	At. 0.05 g +	1	2'30"	3'	3'15"	3'	2'35"	2'30"
		T. 0.05 mg	2	13'30"	14'	14'10"	14'	13'30"	13'30"

4 重炭酸「ナトリウム」ノ「テトロ ドトキシン」作用ニ及ボス影響

假家¹⁾ハ河豚毒ヲ「アルカリ」液ト混ズルトキハ其ノ毒素ハ破壊セラレテ毒性ノ減弱乃至消失ヲ來タシ、而カモ其ノ程度ハ「アルカリ」ノ増減ニ伴フコト及ビ河豚肉ヲ重曹液ニテ洗滌スルトキハ其ノ毒性ノ減弱セシメラルコトヲ述ベ、又今橋¹³⁾ハ「マウス」ニ對スル「テトロドトキシン」ノ毒性ハ「アルカリ」ヲ皮下ニ投與スルコトニヨリテ明カニ減少スルヲ認メタリ。

即チ「テトロドトキシン」ガ「アルカリ」性反應ヲ呈スル重炭酸「ナトリウム」ニヨリ其ノ毒性ノ減弱或ハ消失ヲ被ルモノナラバ、血液凝固ニ於テ兩者ヲ併用スレバ「テトロドトキシン」ノ凝固促進又ハ抑制作用ハ減弱セシメラル可キモノニシテ、コレ極メテ興味アル問題ナリ。

今之等兩物質ノ併用實驗ヲ行フニ際シ、重炭酸「ナトリウム」ノ血液凝固ニ及ボス影響ヲ檢索スルニ、皮下注射ニ於テ、家兎體重 1 kgニ就キ 0.005 gヨリ僅カニ促進作用ヲ呈シ、就中 0.02—0.05 g 最モ著シクシテ、注射後 15 分乃至 2 時間ニ於テ促進作用ヲ呈スレドモ、反之 0.1 gヨリハ注射後 30 分乃至 1 時間ニ於テ抑制作用ヲ呈スルヲ認ム(第 10 表參照)。

仍リテ余ハ「テトロドトキシン」0.05 mg ト重炭酸「ナトリウム」0.02 g トヲ同時ニ併用注射スルニ注射前ノ凝固時間ニ比シテ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ凝固時間短縮スレドモ、其ノ作用ハ同量ノ「テトロドトキシン」ノ單獨注射時ノモノヨリモ稍々減弱セル傾向ヲ呈セリ。次ニ重炭酸「ナトリウム」0.05 g ト凝固抑制作用ヲ呈スル「テトロドトキシン」ノ 0.5 mg トヲ同時ニ併用スルニ、其ノ

凝固時間注射前ノモノニ比シ殆ド變化ヲ呈セスシテ、唯注射後 30 分ニ於テ僅カニ短縮ヲ呈セルヲ觀ルノミ。次ニ「テトロドトキシシ」0.1 mg ト重炭酸「ナトリウム」0.1 g トヲ同時ニ併用スルニ、注射後 15 分乃至 1 時間ニ於テ同量ノ「テトロドトキシシ」單獨注射時ノモノヨリモ遙ニ減弱セル促進作用ヲ呈スルヲ觀タリ。又「テトロドトキシシ」ノ致死量タル 3 mg ト重炭酸「ナトリウム」0.05 mg トヲ同時ニ併用スルニ、注射後 15 分乃至 30 分ニ

於テ僅カナル凝固抑制作用ヲ呈スルモ、之等注射約 50—60 分後ニハ死シ、又同量ノ重炭酸「ナトリウム」ノ注射約 15 分後ニ「テトロドトキシシ」3 mg ヲ注射セシニ、其ノ凝固時間ハ注射前ニ比シ僅カニ延長スルモ、同重炭酸「ナトリウム」注射 15 分後ニハ死セルヲ觀タリ。併シ之等兩物質ヲ同時ニ併用スル方其ノ死ノ轉歸ヲトルコト遙ニ遅キコトヲ認メタリ(第 10 表參照)。

第 10 表 Tetrodotoxin ト Natrium bicarbonicum トノ關係

T.=Tetrodotoxin. b.=Natrium bicarbonicum.

實驗例	家兎體重 (kg) 及ビ性	藥物量	期別	血液凝固時間					
				注射後	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	3 St.
				注射前					
1	2.08 ♂	b. 0.02 g	1	1'40"	1'40"	30"	45"	1'20"	1'40"
			2	13'	12'40"	12'	12'30"	13'	13'30"
2	2.1 ♂	T. 0.05 mg + b. 0.02 g	1	1'15"	40"	55"	1'10"	1'15"	1'15"
		2	11'	10'15"	10'15"	10'30"	11'15"	11'	
3	1.96 ♂	b. 0.05 g	1	1'30"	1'	30"	45"	1'15"	1'30"
			2	13'	12'30"	12'	12'20"	12'30"	13'
4	2.44 ♂	T. 0.5 mg + b. 0.05 g	1	2'	2'15"	1'45"	2'15"	2'	2'
		2	13'	13'	12'45"	13'	13'	13'	
5	2.1 ♂	b. 0.1 g	1	1'30"	1'30"	2'30"	2'30"	1'45"	1'30"
			2	11'	11'30"	12'	12'	11'30"	11'
6	2.55 ♂	T. 0.1 mg + b. 0.1 g	1	1'45"	1'10"	1'5"	1'20"	1'45"	1'45"
		2	12'	12'	11'45"	11'35"	12'	12'	
7	1.96 ♀	T. 0.1 mg + b. 0.1 g	1	1'30"	1'20"	1'10"	1'20"	1'30"	1'30"
		2	11'30"	11'20"	11'	11'20"	11'30"	11'30"	
8	2.18 ♂	T. 3 mg	1	1'30"	2'30"	注射約 30 分後死ス			
			2	11'30"	12'				
9	2.65 ♂	T. 3 mg + b. 0.05 g	1	1'30"	2'10"	1'45"	注射約 50 分後死ス		
		2	12'	12'30"	12'30"				
10	2.35 ♂	T. 3 mg → 15' + b. 0.05 g	1	1'20"	1'35"	注射約 30 分後死ス			
		2	12'	12'20"					

考 察

以上ノ實驗成績ヨリ「テトロドトキシシ」ノ家兎血液凝固ニ對スル作用ヲ考察スルニ、本物質ノ少量及ビ中等量ハ凝固促進作用ヲ有シ、此作用ハ「アドレナリン」及ビ「アドレナロン」ノ少量ニヨリテ增強セシメラレ、「ヨヒムビン」ノ少量又ハ「アトロピン」ノ大量ノ前處置ニヨリテ抑制セラレ、又ハ遲延作用ニ轉向ヲ來タス等ヨリ考フルニ恐ラク「テトロドトキシシ」ノ少量及ビ中等量ガ交感神經促進纖維ヲ興奮セシムルニ因ルモノナルベシ。又本物質ノ大量ハ凝固抑制作用ヲ有シ、本作用ハ「ヨヒムビン」又ハ大量ノ「アトロピン」ノ前處置ニヨリ抑制又ハ轉向作用ヲ被ラズシテ、寧ロ其ノ抑制作用ノ增強ヲ來タス等ヨリ考察スレバ、交感神經促進纖維ノ麻痺又ハ抑制纖維ノ興奮ニ因ルノ何レカナルガ、中等量以下ノ凝固促進作用ガ少量ノ「ヨヒムビン」ノ作用ニヨリ抑制作用ニ轉向スル點ヨリ考フル時ハ交感神經抑制纖維ノ興奮ニ基クモノナラント推論スルガ妥當ナラン。而シテ「テトロドトキシシ」ガ交感神經刺戟作用ヲ有スルハ國正¹⁰⁾及ビ余等ノ前述セシ如クニシテ、コレ石原⁹⁾等ノ所説トハ全ク異ナル點ナリ。

次ニ兩側内臟神經切除家兎ニ於テ本物質ノ作用ハ著シク減弱スレドモ全ク抑壓サルコトナク、依然促進及ビ抑制兩作用ノ出現スルヲ觀レバ「テトロドトキシシ」ノ凝固促進抑制兩作用ハ主トシテ中樞性ナレドモ又末梢性ニモ惹起セラルルモノナラン。

又「テトロドトキシシ」ノ少量及ビ中等量ノ促進作用ハ夫レ自身促進ニ作用スル「アトロピン」ノ少量ニ因リ僅カニ增強セシメラレ、

「ピロカルピン」ノ少量ノ凝固抑制作用ト互ニ拮抗スルハ、即チ「テトロドトキシシ」ノ促進作用ハ交感神經性ノモノナルガ故ニ凝固ニ抑制的ニ作用スル副交感神經ノ麻痺スルトキハ增強シ、該神經ノ興奮スル時ハ抑壓ヲ被ルモノナラン。又本物質ノ中等量以上ノ抑制作用ハ「アトロピン」ノ少量ニ據リ僅カナレドモ減弱セシメラレ、「ピロカルピン」單獨ノ抑制作用ト合加作用ヲナス等ノ點モ亦、余ノ説トヨク一致ス。即チ「テトロドトキシシ」ノ大量ノ抑制作用ハ交感神經抑制纖維ノ興奮ト思ハルガ故ニ之ト同方向ヲ取ル副交感神經ノ麻痺ニヨリ減弱セラレ、同神經ヲ興奮セシムル「ピロカルピン」ノ作用ト合加スルモノナラン。

又「テトロドトキシシ」ノ重碳酸「ナトリウム」トノ併用時「テトロドトキシシ」ノ促進又ハ抑制兩作用ノ減弱ヲ來タスハ假家⁴⁾今橋¹³⁾等ノ報告ト一致スルモノニシテ、是レ即チ重碳酸「ナトリウム」ニヨリ本物質ノ破壞促進セラレ、從ツテ作用減弱セシメラレシ結果ニ因ルハ疑ナカルベシ。

總括及ビ結論

1. 家兎ニ於テ血液凝固性ニ對シ「テトロドトキシシ」ノ少量及ビ中等量(0.005—0.1mg 對 kg)ハ促進作用ヲ呈スルモ、大量(0.3—0.5 mg 同上)ハ抑制作用ヲ呈ス。
2. 「テトロドトキシシ」ハ血液ニ直接加フルモ其ノ凝固性ニ對シ何等ノ影響ヲ與ヘズ。故ニ前項ノ作用ハ所謂生體反應ニ因ルモノナルベシ。
3. 「ヨヒムビン」ニヨリ前處置後ニハ「テトロドトキシシ」ノ少量及ビ中等量ニヨル催

進作用ハ抑制作用ニ轉向セシメラレ、其ノ大量ノ抑制作用ハ増強セシメラル。

4. 兩側内臟神經切除家兎ニ於テハ「テトロドトキシン」ノ催進及ビ抑制兩作用ハ減弱セシメラルレドモ、之ニヨリ全ク抑壓セラルルコトナシ。

5. 「アドレナリン」、「アドレナロン」及ビ「アトロピン」ハ「テトロドトキシン」ニ對シ、前者ノ少量ト後者ノ少量及ビ中等量トハ合加作用ヲナシ、前者ノ少量ト後者ノ大量及ビ前者ノ大量ト後者ノ少量トハ互ニ拮抗作用ヲナス。

6. 「ピロカルピン」ハ「テトロドトキシン」ニ對シ、前者ハ後者ノ少量ト拮抗作用ヲナスモ、其ノ大量トハ合加作用ヲナス。

7. 重炭酸「ナトリウム」ハ「テトロドトキシン」ニ對シ其ノ凝固催進、抑制兩作用ヲ減弱セシム。

8. 以上ノ成績ニ據リ「テトロドトキシン」ハ血液凝固ニ於テ、主トシテ中樞性ニ、又末梢性ニモ作用シテ交感神經ヲ興奮セシメ、其ノ少量及ビ中等量ハ催進纖維ヲ、大量ハ抑制纖維ヲ夫々刺戟興奮セシムル結果、血液凝固性ニ對シ催進竝ニ抑制兩作用ヲ呈スルモノナルベシ。

文 獻

- 1) *Takahashi, u. Inoko*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 26, S. 400, 1890.
- 2) *Hayashi u. Muto*, Ebenda, Bd. 47, S. 209, 1902.
- 3) 板倉武, 東京醫學會雜誌, 第31卷, 第7號, 大正6年.
- 4) 假家昇一, 東京醫學會雜誌, 第28卷, 第5號, 大正3年.
- 5) 武田, 醫學中央雜誌, 第9卷, 2040頁.
- 6) 石原, 東京醫學會雜誌, 第31卷, 第5號, 大正6年.
- 7) 岩川, 木村, 醫事新聞, 第971號, 456頁, 大正6年.
- 8) 田中, 岡醫雜, 第40年, 548頁, 昭和3年.
- 9) *Wohlgemuth*, Biochem. Zeitschr., Bd. 25, S. 79, 1910.
- 10) 國正, 岡醫雜, 第47年, 第2, 11號, 昭和10年.
- 11) 片木, 岡醫雜, 第39年, 第11號, 1869頁, 昭和2年.
- 12) 寺本, 治療藥報, 第336號, 54頁, 昭和5年.
- 13) 今橋, 岡醫雜, 第40年, 第12號, 2451-2462頁, 昭和3年.
- 14) *Vosburg u. Richards*, Amer. Journ. Physiol., Vol. 9, P. 39, 1903.
- 15) *Carl J. Wiggers*, Arch. f. int. Med., Vol. 3, P. 152, 1909.
- 16) *Cannon and Gray*, Amer. Journ. of Physiol., Vol. 34, P. 232, 1914.
- 17) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第4號, 838-847頁, 昭和3年.
- 18) 篠崎, 岡醫雜, 第43年, 第4號, 973頁, 昭和6年.
- 19) 高月, 岡醫雜, 第44年, 第7號, 1763-1771頁, 昭和6年.
- 20) 高月, 岡醫雜, 第44年, 第2號, 294頁, 昭和7年.
- 21) 田中, 岡醫雜, 第472號, 1053頁, 昭和4年.
- 22) *Platten u. Koderer*, Pflügers Arch., Bd. 219, S. 564, 1928.
- 23) 田中, 岡醫雜, 第40年, 第6號, 1103-1113頁, 昭和3年.
- 24) 篠崎, 岡醫雜, 第42年, 第5號, 1178頁, 昭和5年.