

岡山醫學會雜誌第53年第4號 (第615號)

昭和16年4月30日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 53. Nr. 4. April 1941.

615.71

41..

Cantharidin ニ 關 ス ル 實 驗 的 研 究

岡山醫科大學生理學教室 (主任生沼教授)

研究科學生 醫學士 佐藤直泰

[昭和15年7月29日受稿]

第1章 緒言

抑々 Cantharidin ナル藥劑ハ、Meloiden(はんめう屬)ノ昆蟲、特ニ Lytta(あをはんめう), Meloe(つちはんめう), Epicauta(まめはんめう) 或ハ Mylabris(いんどはんめう) 等ノ體內ニ存シ、之等ヲ乾燥精製シテ得ラルルモノナル事ハ既ニ周知ノ事實ナリ。之等ノ昆蟲ノ體內ニ發炎症性乃至ハ發泡性ノ物質ノ存スル事ハ既ニ太古、希臘羅馬ノ時代ヨリヨリ知ラレタル事ニシテ、Aristotelesモ Cantharidinニ就テ述ベタル事アリ、Plinius亦 Cantharidinノ毒性竝ニ治療力ニ就テ言及シ、Hippokrates亦之ヲ醫藥トシテ用ヒタル事實アリ。而モ極ク近年ニ到ルマデ水腫ニ對スル利尿劑トシテ、又尿器、生殖器ノ疾病ニ、痛風ニ又氣管支炎等ニ醫藥トシテ用ヒラレタルモノニシテ、特ニ一時ハ催淫藥、婦藥トシテ甚ダ重要視サレタル時代モアリタリシナリ。Cantharidinハ無色無臭、菱形雙面體ヲナセル結晶體ニシテ熔解點ハ218°Cナリト云ハル。溫ムレバ容易ニ昇華シ容器ノ壁ニ再結晶ス。冷水ニハ1:30000ノ比ニ漸ク溶ケ、

0.1%ノ鹽酸ニハ1:8000ノ比ニ漸ク溶ク。ソレニ反シテ脂肪油、Chloroform、「醋酸エーテル」ニハ容易ニ溶解スルノ性質ヲ有セリ。周知ノ如ク Cantharidinヲ皮膚ニ作用セシムレバ劇烈ナル炎症ヲ起サシム。先ヅ局所ニ著明ノ發赤、次デ滲出物ヲ滿セル水泡ヲ生ゼシム。又之ヲ内用スレバ消化管ノ猛烈ナル炎症ヲ惹起スルノ外ニ、神經系統ニ作用シテ強直性痙攣、脈搏減少、眩暈、昏睡狀態トナリ遂ニハ死ノ轉歸ヲトルニ到ルト云フ。又腎臟ヨリ排泄サル際ニ腎臟炎ヲ起シ又尿路ヲ刺激ス。其ノ結果生殖器ノ充血、疼痛性勃起竝ニ色慾亢進ヲ來スコトアリ。コレ古クヨリ Cantharidinガ催淫劑乃至ハ墮胎劑トシテ使用セラレタル所以ナリ。但シ容易ニ腎臟炎ヲ誘發スルモノ故、現今ハ之等治療ノ目的ニ向ツテ用ヒラルル事ナシ。致死量ハ人ニ於テ0.03gナラント云ハル。

斯ノ如ク Cantharidinハ往時ニ於テハ醫藥トシテ相當用ヒラレタルモノナルガ、現今ニ於テハ副作用ノ強キ理由ニ依リ殆ド其ノ用途ハ見出サレズ。只時折皮膚ノ發泡劑トシテ用ヒラルル位ノモ

ノニシテ、一般カラハ忘却シ去ラレタル存在ニシカ過ギザルノ觀アリ。透ルニ最近 Karl Görnitz 氏ハ Cantharidin ガ或ル種ノ昆蟲ニ對シテハ昆蟲毒トシテ作用シ、又或ル種ノ昆蟲ニ對シテハ、Anlockungsmittel 誘惑劑トシテ作用スルモノナリトノ興味アル報告ヲナシ、Cantharidinニ對スル在來ノ考ヘ方ヲ一變セシメタルカノ觀アリ。余ハ Görnitz 氏ノ實驗ノ結果ヲ確メル事モ亦徒爾ナラズト信ジ其ノ追試ヲ行ヒ、又其ノ外 Cantharidinニ關シテ 2, 3ノ實驗ノ研究ヲ行ヒタルヲ以テ、茲ニ之ヲ報告シ以テ大方諸君ノ御參考ニ供セントスル次第ナリ。

第 2 章 實驗方法及ビ實驗成績

K. Görnitz 氏ハ實驗ヲナスニ當リ、Cantharidinノ結晶ヲ小サク破碎シ滑石ト混ジテ、1%, 0.5%, 0.25% 及ビ 0.1% 混和粉末ヲ作リテ實驗ニ供シ、又後ニハ Cantharidinヲ「醋酸エーテル」ニ 1%ノ割ニ溶カシタルモノヲ容器ニ入レ、「醋酸エーテル」ヲ蒸發セシメ Cantharidinヲ容器ノ底ニ殘サシメテ實驗ヲ行ヒタリト云フ。余ハ初メ Görnitz 氏ノ詳細ナル文獻ヲ入手シ得ザリシタメニコノ方法ヲ行フヲ知ラズ、依テ Lieberreich 氏ノ創案ニナル Cantharidin-Natrium 溶液(Solütiq Natrii cantharidinici Lieberreich pro injektione)ヲ用ヒタリ。之ハ 1L.ノ蒸溜水ニ Cantharidin 0.2gト苛性曹達 0.3gトヲ混ジテ放置スレバ、Cantharidinハ Natrium 鹽トナリテ極メテ徐々ニ水ニ溶解ス。コノ液 1cc 中ニハ 0.0002gノ Cantharidin-Natriumヲ含ム理ナリ。余ハコノ方法ヲ應用シテ 0.1%ノ Cantharidin-Natrium 溶液ヲ製作シ、尙ホコノ液ハ「弱アルカリ性」ヲ呈シタルヲ以テ稀鹽酸ヲ滴下シ pHヲ正シク 7トナル様ニ努メタリ。尙ホ Cantharidinノ結晶及ビ苛性曹達共ニ、獨逸 Merck 會社製ノモノヲ使用シタリ。

(實驗第 1) 昆蟲毒トシテノ Cantharidin.

1) *Platypleura kaempferi*(にいにいぜみ)ニ

塗布實驗。

*Platypleura kaempferi*ニ上記ノ液ヲ毛筆ニテ數回塗布シテ生ズル變化ヲ觀察セリ。尙ホ對照トシテ同時ニ水ヲ毛筆ニテ同様ニ塗布シタルモノヲ側ニ置キテ觀察シ比較ヲ行ヒタリ。

上記 Cantharidin 溶液ヲコノ蟬ノ全身ニ塗布スレバ、其ノ直後ハ非常ニ暴レ飛ビタタントシテ羽及ビ脚ヲ動かカス事シキリナリ。塗布後 5 分乃至 10 分ニハ正常位ニ置カシメテ之ヲ飛バシムルニヨク飛ビ得ルモ、之ヲヒツクリ返シテ仰向ケトスレバ平常姿勢ニ歸リ得ズ。併シ手ニテ輕ク觸ルレバ又平常姿勢ニ歸リ得ル。但シ未ダ脚部ニ痙攣ヲ認メズ。塗布後 15 分乃至 20 分ニテハ動作著シク緩漫トナリ、又仰向ケノ姿勢ヨリ返リ得ズ。脚ノ正常運動ヲ續ケツツアル間ニ、時々不意ニ小ナル痙攣ノ發作アルヲ認メ得ラル。約 1 時間後ニ於テハ動作益々緩漫トナリ、元氣著シク衰ヘタルモノノ如ク見エ、飛ビ得ズ。又脚ハ未ダ時々動カシ得ル。ドモ容器タル蟲籠ニトマリ得ズ。僅ニ歩行シ得ラル。之等ノ運動ノ間ニ時々脚ノ痙攣發作ヲ見ルヲ得タリ。約 2 時間後ニ於テハ、モハヤ飛翔、歩行共ニ不能トナリ、只時折自動的ニ足ヲ動かカス事ニ依リテ未ダ生キテ居ル事ヲ知り得ルノミ。但シ痙攣ハ最早ヤ認メ得ズ。斯クシテ 3 時間乃至 3 時間半ノ後ニハ大抵死亡セリ。尙ホ對照トシテ水ヲ塗布シタルモノハ何等ノ變化ヲモ認メズ。3 時間乃至 4 時間後ニテモヨク飛ビ且ヨク歩行シ得タリ。

2) *Rhomborrhina japonica* Hope (かなぶん)ニ塗布實驗

同ジク上記ノ溶液ヲ *Rhomborrhina japonica*ニ毛筆ヲ以テ數回塗布シテ變化ヲ觀察ス。尙ホ對照トシテ水ヲ塗布セルモノヲ傍ニ置キテ比較觀察シタルコト前實驗ト同ジ。

塗布後 20 分乃至 30 分ハ何等認ムベキ變化ナク、運動ハ正常ニシテヨク飛ビ且ヨク歩行セリ。約 2 時間後ニ於テハ對照動物ニ比シテ、運動極メテ緩漫トナリ之ヲ飛バシメルニ地上ヲ低ク飛ビ得

ルノミニシテ、數秒後ニハ地上ニ墜落シ、シキリニ飛バント努力スルモ飛ビ得ズ。仰向ケノ姿勢ニ置カシムレバ正常ノ姿勢ニ歸リニクシ。3時間後ニ觀察スルニ、脚ハ未ダ自動的ニ動カシ得レドモ蟲籠ニツカマリ得ズ。又飛ビ得ズ。又飛バサント試ミルモ飛ビ得ズ。徒ラニ羽ヲバタバタ動カシテキルノミナリ。又徒行シ得ズ。歩行セントスレバ、ヒツクリ返リテ仰向ケトナル。尙ホ脚部ニ時々痙攣ヲ見ル。痙攣ハ數回アリテ止ミ、又暫クシテ發作的ニ起ルモノノ如シ。4時間後ニハ全く運動不能。痙攣ハ最早ヤ認メラレズ。僅ニ時々脚ヲ自動的ニ動かスヲ認メ得ルノミ。斯クシテ4時間乃至5時間大抵死亡ス。之ニ反シテ對照タル水ヲ數回塗布セルモノハ何等ノ變化モナク、ヨク飛ビ且ヨク歩行スルヲ認メ得タリ。

(實驗第2) Anlockungsmittel トシテノ Cantharidin.

初メ余ハ K. Görnitz 氏ノ文獻ヲ入手シ得ズ、Görnitz 氏ノ行ヒタル如ク Cantharidin ノ結晶ヲ滑石ト混和シテ用ヒ、又ハ「醋酸エーテル」ニ溶解セシメテ用ユル方法ヲ知ラザリシタメ、余ハ Cantharidin ノ純結晶ノ極少量ヲ容器ニ入レ、岡山醫科大學構内ノ生理學教室附近ノ芝生ノ上ニ置キ、2, 3日ノ經過ノ間終始觀察ヲ行ヒタルモ、何等ノ昆蟲モコノ容器ノ中ニ入リ來ルヲ認メ得ザリキ。其ノタメ余ハコノ實驗ヲ暫ク中止シ、其ノ後實驗第1、實驗第3、或ハ實驗第4ノ實驗ヲ行ヒ居リシ中途ニ於テ、偶然ニモ余ハ1ツノ發見ヲナセリ。ソレハ實驗ノ途中ニ於テ、前記ノ Cantharidin-Natrium 溶液ノ附着セル物品、又ハ殘存セル容器等ニ多數ノ *Drosophila virilis* (くろしやうじやらへ) ガ來集シ居レルヲ認メタル事ナリ。コノ事ニ氣付テ以來注意シテ觀察シ見ルニ必ズコノ蠅ガ、多少ナリトモ此溶液ノ附着シテキル物ニ集リ來ルヲ確メ得タリ。余ハ或ハ試藥ガ古クナリタルタメニ非ザルヤヲ慮リ、試藥ヲ新シク作り直シ pH ヲ正シク7トナシ之ヲ新鮮ナル「ガ

ーゼ」ニ浸サシメテ室内ニ放置シ置キタルニ、暫クニシテコノ種ノ蠅ガ多數來集シ、而モコノ濕潤セル「ガーゼ」ヲ、恰カモ蟻ガ甘キ砂糖ヲ吸フガ如クニ、吸フ様ナ態度ヲナシ居ルヲ認メ得タリ。

(實驗第3) Cantharidin ノ蛙蹼膜毛細血管ニ及ボス作用ニ就テ。

Cantharidin ヲ外用スレバ、其ノ部ノ皮膚ニ劇烈ナル炎症ヲ起シ、短時間ノ間ニ水泡ヲ形成セシムルモノナル事ハ周知ノ事實ナルガ、然ラバ Cantharidin ハ局所ノ發赤ヲ惹起サセ炎症ヲ惹起スモノトスレバ、毛細血管ニハ如何ナル變化ガアルモノナリヤ。之ヲ檢セントメニ余ハ *Rana nigromaculata* (とのさまかへる) ノ蹼膜ノ毛細血管ヲ用ヒテ實驗ヲ試ミタリ。

先ツ蛙ニ 1% Curare 液 0.2 cc ヲ注射シテ靜止ノ状態ニ置カシメ「コルク板」上ニ固定シ置キ、顯微鏡ニ Mikrometer ヲ附屬セシメ其ノ毛細血管ノ幅ヲ、上述ノ Cantharidin 溶液ヲ滴下スル前後ニ於テ測定シタリ。Mikrometer ノ目盛ヲ實際ノ長さニ換算シタルモノヲ表トシテ次ニ掲ゲン。

第1表 0.1% Cantharidin 溶液ヲ蛙蹼膜ニ點下シタル前後ノ毛細血管ノ幅ノ變化 (點下後ハ血管ノ幅ノ擴張ヲ見ル)

	日時	溫度	氣候	滴下前 (mm)	滴下後 (mm)	比
第1例	昭和13年8月2日	24.5度	雨天	0.013	0.023	1.8
				0.017	0.025	1.5、
				0.018	0.030	1.7
				0.020	0.033	1.7
				0.013	0.020	1.5
				平均		1.6
第2例	昭和13年8月2日	24.5度	雨天	0.010	0.015	1.5
				0.018	0.027	1.5
				0.013	0.022	1.7
				0.013	0.023	1.8
				0.022	0.033	1.5
				平均		1.6

	日 時	溫 度	氣 候	滴 下 前 (mm)	滴 下 後 (mm)	比
第 3 例	昭和 13年 8月 3日	26.0 度	曇 天	0.018	0.022	1.2
				0.013	0.018	1.4
				0.015	0.020	1.3
				0.020	0.030	1.5
				0.017	0.022	1.3
				0.028	0.033	1.2
			平 均		1.3	
第 4 例	昭和 13年 8月 3日	26.5 度	曇 天	0.017	0.020	1.2
				0.033	0.043	1.3
				0.020	0.028	1.4
				0.017	0.023	1.4
				0.015	0.020	1.3
				平 均		1.3
			總 平 均			

即チ0.1% Cantharidin 溶液ハ毛細血管ノ幅ヲ平均約1.5倍擴張セシメル事ヲ知ル。明カニCantharidin ハ血管擴張劑ニシテ、局所ニ著明ノ發赤ヲ起サシムル所以モ亦首肯シ得ル譯ナリ。

(實驗第4) Cantharidin ノ蛙腎臟絲絨體ニ對スル影響ニ就テ。

Cantharidinヲ内服シ又ハ多量ニ外用藥トシテ用ヒル時ニハ、體內ニ吸收サレ其ノ排泄ニ際シテ腎臟ヲ侵シ、特ニ絲絨體ヲ變性セシメ糖尿、蛋白尿、血尿ヲ發シ高度ノ腎臟炎ヲ來ス事ハ周知ノ事實ナルガ、然ラバ *Rana nigromaculata* ノ腎臟絲絨體ニ對シテコノ0.1% Cantharidin 溶液ハ顯微鏡的ニ如何ナル變化ヲ齎スヤ。前實驗ト同様ニ1% Curare 液0.2ccノ注射ヲ行ヒ蛙ノ靜止スルヲ待チテ開腹シ腎臟ヲ顯微鏡下ニテ檢ス。腎臟ニCantharidin 溶液ヲ點下スルニ點下以前ヨリ見得タル絲絨體ハ、ヨリ明瞭ニ見エ出シ、又點下以前ニハ見ルヲ得ザリシ絲絨體が見エ出シテ來ルノヲ認メ得タリ。即チ絲絨體ノ著明ノ充血ヲ惹起シタルモノト思ハル。第2表ニ示ス數字ハ、點下直前ト直後トノ顯微鏡同一視野内ニ見ユル絲絨體ノ

數ニシテ即チ點下直後ハ點下前ヨリ其ノ數が増加セルヲ知リ得。

第2表 0.1% Cantharidin 溶液ヲ蛙腎臟ニ點下シタル前後ノ絲絨體ノ數ノ變化
(點下後ハ數ノ増加ヲ認ム)。

	點下前	點下後
第1例	3	5
	6	6
第2例	4	5
	9	11
第3例	1	2
	1	3
第4例	2	2
	4	5
第5例	3	4
	3	3

絲絨體ハ點下ニヨリテ斯ノ如ク充血ヲ起スモ、シカシ膨脹ハ認メ得ザリキ。蓋シ周圍ガ組織的ニ比較的硬固ナル Bowman 氏囊ニヨリテトリコモレテキルノニ依ルモノト考ヘラル。

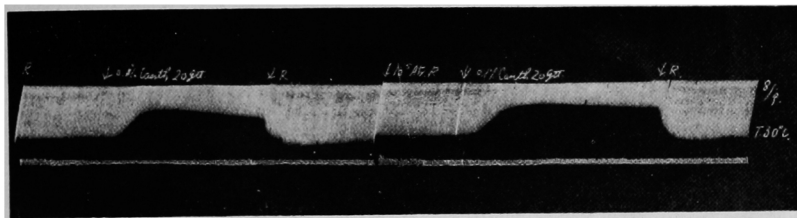
(實驗第5) Cantharidin ノ蛙心臟ニ對スル影響。

Cantharidinハ心臟ニ對シテ如何ニ作用スルモノナルカ。此問題ニ就テハ未ダ先人ノ報告ハ殆ド存セザルモノノ如シ。余ハ *Rana nigromaculata* ノ心臟ヲ以テ試ミニコノ實驗ヲ行ヒタリ。即チStraub氏法ニヨリテKandleニ連結シタル摘出蛙心臟ニ、前記ノ0.1% Cantharidin 溶液ヲ作用セシメ曲線ヲKymographionニ描記サセテ見タルトコロ。第1圖ニ示スガ如ク心臟ノ運動ハ其ノ振幅ヲ減ジ舒張期ニ於テ「トームス」ノ狀態トナリ、遂ニハ休止セントスルノ傾向ヲ示シテ來ル。Ringer氏液ニテ洗ヘバ直チニ又元ノ振幅ニ歸ル。尙ホ又試ミニAtropinヲ以テ心臟ノ前處置ヲ行

ヒ、然ル後 = Cantharidin 溶液ヲ與ヘテモ同ジ
タ振幅ノ減少ヲ示シ舒張期停止ノ傾向ヲ認メ得。

Ringer 氏液ニテ洗ヘバ直チニ又元ノ振幅ニ返ル
事ハ前ト同様ナリ。

第 1 圖 Straub 氏法ニヨル摘出蛙心臓曲線ノ Cantharidin 溶液ニヨル變化



コノ事實ヨリ少クトモ次ノ事ハ斷言シ得ル。即
チ Cantharidin ハ 1 ツノ心臓毒ニシテ、而モ之
ハ迷走神經又ハコノ神經末端ニ働クモノニ非ズシ
テ、心筋自體ニ直接働クモノデアルト云フ事デア
ル。

(實驗第 6) Cantharidin ノ皮膚貼用ニ依リ生
ゼル水泡内ノ漿液ノ滲透壓測定。

Cantharidin ヲ皮膚ニ貼用スレバ著明ノ水泡ノ
形成ヲ見ル事ハ勿論ナルガ、然ラバ水泡内ノ漿液
ノ滲透壓ハ如何ナリヤ。コノ問題ヲ解決セントメ
余ハ自己ノ前膊皮膚ノ 2 箇所ニ強發泡膏ヲ塗り置
キ、其ノ翌日ニハ其ノ部ニ各々直徑約 2.5 cm ノ圓
形ノ水泡ノ形成アリタルヲ以テ、之ヲ穿刺シテ無
色稍々白色ニ濁セル漿液性滲出液約 4 cc ヲ得
タリ。依テ Beckmann 氏寒暖計ヲ用ヒル氷點降
下測定法ニヨリ、コノ液ノ滲透壓ノ測定ヲ行ヒタ
ルニ、氷點降下ハ 0.89°C ナル事ヲ知り得タリ。之
ト同時ニ對照トシテ余ハ自己ノ血液ヲ採リ、之ヨ
リ血清ヲ得テコノ血清ノ氷點降下ヲ測定シタル
ニ、0.61°C トノ結果ヲ得タリキ。之等ノ値ヨリ壓
力ヲ換算スルニ當時ノ血清ハ 7.3 氣壓、滲出液ハ
10.7 氣壓ニ相當シ、兩者ノ間ニ著明ノ差ノ存スル
事ヲ示セリ。

因ミニ強發泡膏ト云フハ「はんめう膏」ノ昆蟲ヲ
乾燥粉末トナシタル Cantharis 末ヲ軟膏トナセ
ルモノニシテ、日本薬局方ニヨレバ 0.4% 以上ノ
Cantharidin ヲ含ムト云フ。

(實驗第 7) Cantharidin 貼用ニ依ル皮膚ノ病
理組織學的變化竝ニ芥子油貼用ニ依ル皮膚ノ病理
組織學的變化トノ比較。

家兎ノ頭部皮膚ニ強發泡膏ヲ塗布シ、其ノ後コ
ノ部ノ皮膚ヲ切除シテ Eosin-Hämatoxylin 染色
ニ依ル顯微鏡標本ヲ作製シテ、其ノ病理組織學的
變化ヲ見タリ。尙ホ對照トシテ Cantharidin ト
同様ニ皮膚刺激劑タル芥子油ニ依ル變化ヲモ檢セ
リ。何レモ塗布後 8 時間目、20 時間目ニ切除シテ
兩者ノ比較ヲ行ヒタリ。寫眞第 2 圖ハ正常ナル家
兎頭部皮膚ノ顯微鏡の所見ヲ示シ、寫眞第 3 圖ヨ
リ第 6 圖ニ互リ、之等ノ藥劑ニ依ル病理組織學的
所見ヲ示ス。

1) 強發泡膏塗布後 8 時間目ノ所見 (寫眞第 3
圖參照)。

表皮ノ表面ハ大部壞疽ニ陥リ、圓形細胞ノ浸潤
ヲ見、表皮ノ深層ニハ所々多少ノ水腫ヲ認ム。眞
皮及皮下組織ニモ多少ノ圓形細胞ノ浸潤及ビ水
腫ヲ見、又所々ニ出血ノ存スルアルヲ認ム。

2) 強發泡膏塗布後 20 時間目ノ所見 (寫眞第 4
圖參照)。

表皮ハ殆ド全部壞疽トナリ、主トシテ多形核白
血球而カモ「エオジン嗜好性細胞」ノ浸潤アリ。又
細胞核ノ破壊サレタルモノモ多クモ多數ニ存セリ。表
皮ノ深部ニ於テモ同様ノ細胞ノ浸潤及ビ水腫ヲ認
ム。眞皮ニ於テモ水腫及ビ細胞浸潤甚ダ著明ニシ
テ所々ニ出血ヲ見ル、一般ニ 8 時間後ノモノニ比

シテ變化高度ナリ。

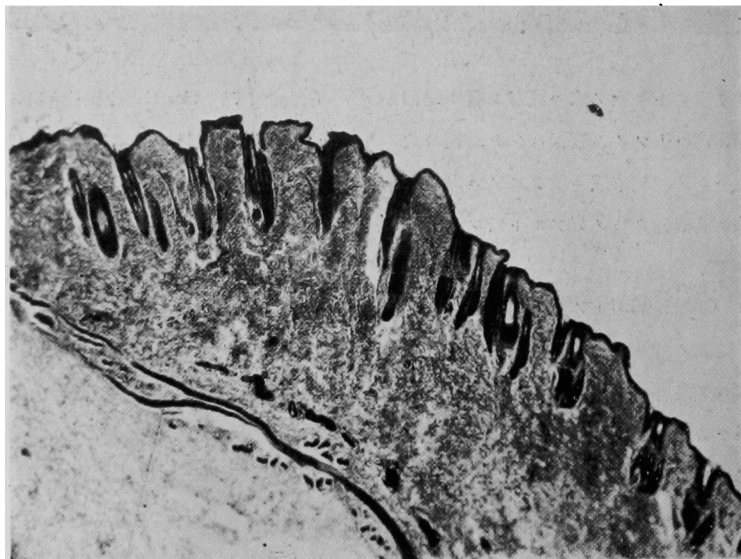
3) 芥子油塗布後8時間目ノ所見(寫眞第5圖
参照)。

表皮ニハ變化ヲ認メズ。真皮ノ乳頭ノ部分ニ於
テ輕度ノ水腫、細胞浸潤及ビ充血ヲ見、又皮下粗
織ニモ水腫ヲ認ムルノミ。

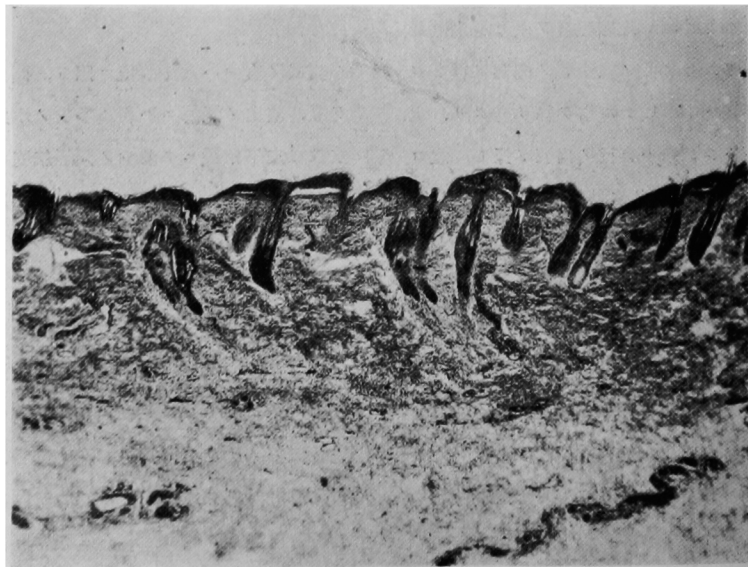
4) 芥子油塗布後20時間目ノ所見(寫眞第6圖
参照)。

表皮ニハ何等ノ變化ヲモ認メズ。真皮乳頭ハ水
腫甚ダ著明ニシテ又所々ニ細胞浸潤アリ。皮下組
織ニハ高度ノ水腫アリ。彌散性ニ細胞浸潤ヲ認
ム。

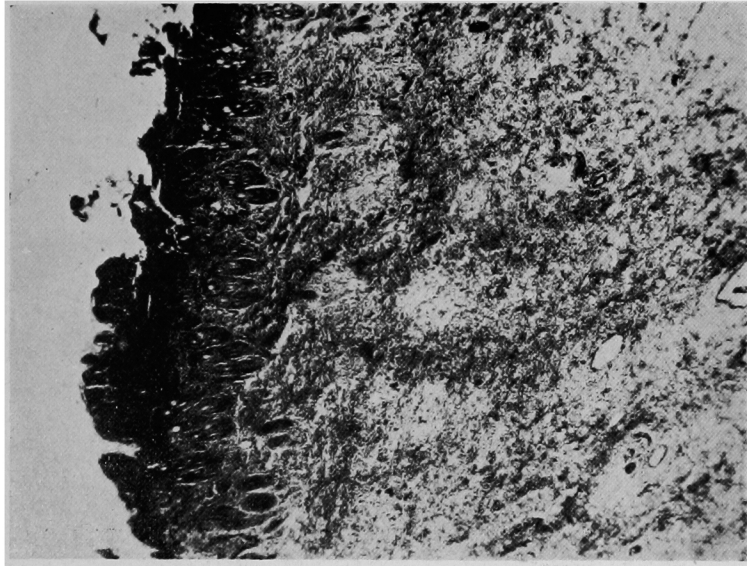
第2圖 健康家兎頭部皮膚所見
擴大, 5×5. K. L., 26 cm (Zeiss)



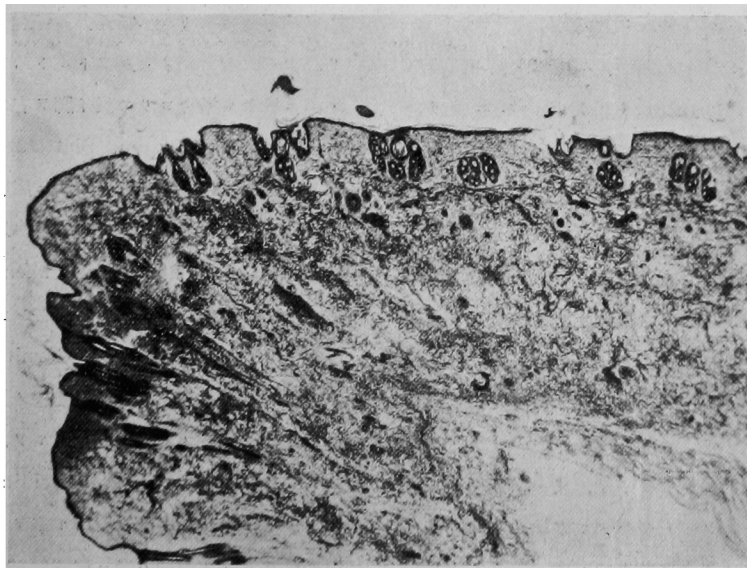
第3圖 家兎頭部皮膚、強發泡膏塗布後8時間目ニ於ケル所見
擴大, 5×5. K. L., 26 cm (Zeiss)



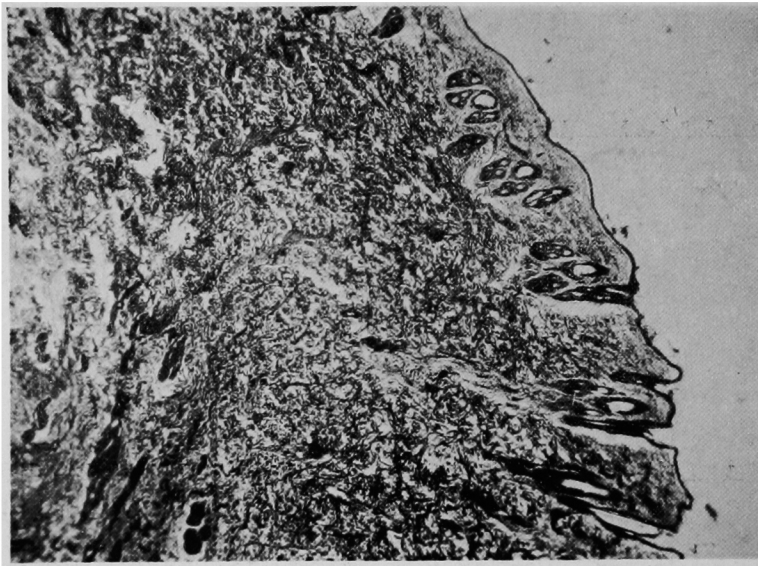
第 4 圖 家兔頭部皮膚，強發泡膏塗布後 20 時間目ニ於ケル所見
擴大，5×5. K. L., 26 cm (Zeiss)



第 5 圖 家兔頭部皮膚，芥子油塗布後 8 時間目ニ於ケル所見
擴大，5×5. K. L., 26 cm (Zeiss)



第6圖 家兎頭部皮膚，芥子油塗布後20時間目ニ於ケル所見
擴大，5×5. K. L., 26 cm (Zeiss)



以上ノ組織標本ヨリ考察スルニ，Cantharidinニヨルモノハ炎症甚ダ高度ニシテ短時間ニテ表皮ノ壞疽ヲ示シ水腫ノ程度少ナシ。ソレニ反シテ芥子ニヨルモノハ炎症ハサマデ強カラネド，水腫甚ダ高度ナルヲ示セリ。

第3章 考 按

K. Görnitz氏ノ文獻ヲ徴スルニ，彼ハ昆蟲毒トシテノCantharidinノ研究ヲナスニ當リ，Cantharidinノ結晶ヲ1%ノ割合ニ滑石末ト混ジ，*Liparis monacha* L. (のんねまひまひ)ノ幼蟲ノ上ニ散布シ，依テ起ル變化ニ就テ詳細ニ觀察シテ居ル。Görnitz氏ニヨレバ散布後初メノ間ハ何等認ムベキ變化ナク靜カニ附近ヲ這ヒ又食物ヲ攝リ第1日ハ全く正常ノ如ク見ユルモ，之ヲ詳細ニ觀察スルニ，散布後數時間ノ後ニハ既ニ蟲ノ一部ハ不安ゲナル態度ヲトリテ，アタリヲ這ヒ廻リ，稍々屈シタル姿勢ヲトリ，又一部ハ靜カニ動かズ只時々前體ヲ少シ屈シタルガ如キ姿勢ヲナセリ。サレド其ノ翌日ニハ症狀ハ遙ニ著明トナリ，數匹ノ蟲ハ既ニ死シテ容器ノ底ニ横タハリ，又ア

ル者ハ麻痺狀態トナリテ底ニウゴメキ，又アル者ハ腹脚デ容器ニブラ下リタルママ死亡シテ居ルト云フ。尙ホGörnitz氏ハ他ノ多クノ昆蟲ヲ用ヒテ實驗ヲ行ヒタルガ，其ノ中毒症狀ハコノ「のんねまひまひ」ニ於ケルト略ボ同様ニシテ，即チ一般的ニ云ヘバ，先ヅ第1ニ極ク輕微ノ興奮期ガアリ，次デ麻痺期ニ入リコノ時間部ニ痙攣ヲ見ル事アリ，次デ次第ニ死ノ轉歸ヲトルト云フ。而モ之等幼蟲ニ於ケル場合ヨリモ長イ脚ヲ有スル成蟲，例ヘバ *Käfern*, *Wanzen*, *Blattläusen* 或ハ *Staphaeus schreckeri* 等ニ於テ著明ニ症狀ヲ認メ得ラルル事ヲ述ベテ居ル。余ハ0.1% Cantharidin-Natrium液ヲ *Platypleura kaempferi* 及ビ *Rhomborrhina japonica*ニ塗布シテ實驗シタルモノニシテ，勿論實驗方法ハGörnitz氏ノソレトハ異ルモ，併シ得タル成績ハ既述ノ如クGörnitz氏ノ報告セルモノト略ボ一致セルヲ確メ得タリ。コノ點ヨリ考フルニ，Cantharidinハ明カニ一部ノ昆蟲ニ對シテ毒性ヲ有スル事ヲ知り得ラルルガ，然ラバコノ毒性ハ毒ニ接觸作用ニヨリ吸收サレタニヨルモノカ，將又經口的ニ吸收サレタニヨ

ルモノカ。コノ點ニ關シテ Görnitz 氏ハ其ノ何レモガ關係スルガ併シ經口的作用ガ接觸作用ニ比シ遙ニ強力ナル事ヲ實驗的ニ證明シ得タト述ベテ居ル。

次ニ Anlockungsmittel トシテノ Cantharidin ナルガ Görnitz 氏ハ次ノ4種類ノ昆蟲ガ來集シタル事ヲ報ジテ居ル。

- 1) Der Käfer, *Notoxus monoceros* L. (Anthicidae), 2) Die Fliege, *Anthomyia pluvialis* L. (Anthomyiidae). 3) Die Gnitze, *Kempia brunnipes* Meig. (Ceratopogonidae) 4) Die Schlupfwespe, *Perilitus plumicornis* Ruthe (Braconidae). 彼ハ其ノ後次ノ如キ種類ノモノモ來集スルモノナル事ヲ報ジタリ。 5) *Formicomus pedestris* Rossi. 6) *Anthicus malayensis*. 7) *Hylemyia trispinosa*.

之等ハ何レモ Cantharidin 結晶ヲ滑石ト混ジタルモノカ、或ハ「醋酸エーテル」ニ溶カシタルモノヲ用ヒテ行ヒタルモノナリ。然ルニ余ハ上述ノ如ク 1% ノ Cantharidin-Natrium 溶液ヲ用ヒテ *Drosophila virilis* ノ來集スル事ヲ明カニ認メ得タルモノナリ。Görnitz 氏ニヨレバ之等ノ昆蟲ハ大ナル興奮ト衝動トヲ以テ、Cantharidin = 飛ビ移リ來リテ、恰カモ Cantharidin ト合體セン許リノ態度ニシテ之ヲ食ベ初メル事ヲ詳細ニ報告シテキルガ、斯ノ如ク Cantharidin ガ我々人間ノ嗅覺ニハ到底知覺シ得ラザルニモ拘ラズ、或ル特定ノ昆蟲ニハ獨特ノ誘惑刺激トシテ作用スル事ハ極メテ興味深キ事ト云ハザルベカラズ。

次ニ實驗第3ハ Cantharidin ノ毛細血管ニ對スル擴張性ニ就テ、又實驗第4ハ蛙腎臟絲絨體毛細血管ニ對スル擴張性ニ就テ、夫々實驗的ニ示シタルモノニシテ、在來ノ臨牀的經驗ヨリ考フルモ當然スクアルベキ事ト云フヲ得ベシ。實驗第5ハ蛙心臓ニ對スル Cantharidin ノ作用ヲ實驗シタ

ルモノナルガ、コノ種ノ實驗ハ未ダ先人ノ報告ノ存セヌモノノ如ク、余寡聞ニシテ未ダカカル文獻ヲ見ズ。舒張期ニ於テ停止スル狀態トナリシカモ Atropin = 依リテコノ消退セザル事ヨリ考察スルニ、Cantharidin ハ迷走神經ニ作用セズ、心筋其ノモノニ直接作用スルモノト云ハザルベカラズ。コレ亦1ツノ興味アル事實ト云フベシ。

次ニ Cantharidin ト芥子トヲ皮膚ニ貼用シタル時ノ病理組織學的變化ノ比較ナルガ、同ジク皮膚刺激劑デモ Cantharidin ハ炎症ノミ徒ニ強ク、芥子ハ水腫ガ強く表ハルル事ハ注目ニ値スル事項ナリトス。Cantharidin = ヨリテ皮膚ニカカル症狀ヲ起スハ、皮膚ニ至ル知覺神經ヲ刺激シテ毛細管ノ擴張ヲ起サシメ、更ニ進ミテ白血球ノ遊走ヲ來スモノト思フ。炎症ノ3主徴タル疼痛、發赤、腫脹ハ如何ニシテ起ルヤト云フニ、知覺神經ノ刺激ニヨリテ疼痛ヲ感ジ毛細管ノ擴張ニヨリテ發赤、腫脹ヲ來スモノト信ズ。斯ノ如ク觀ジ來ル時ハ、知覺神經ノ刺激ガ全部ニアラズトスルモ、之ヲ炎症々狀ノ一誘因ト見做スコトヲ得ベシ。

第4章 結 論

以上ノ實驗成績ヲ總括シ結論スルコト次ノ如シ。

最近 K. Görnitz 氏ハ Cantharidin ガ或ル種ノ昆蟲ニ對シテハ昆蟲毒トシテ作用シ、又或ル種ノ昆蟲ニハ誘惑劑 (Anlockungsmittel) トシテ作用スルモノナル事ヲ報告セリ。余ハコノ追試ヲ行ハントシ、先ヅ Cantharidin ノ結晶ヲ Lieberreich 氏ノ方法ニ依リテ苛性曹達ト共ニ蒸溜水ニ溶カシテ 0.1% ノ Cantharidin-Natrium 溶液ヲ作り、pH ヲ正シク7タラシメタル後次ノ如キ實驗ヲ行ヘリ。

- 1) コノ液ヲ *Platypleura kaempferi* 及ビ *Rhomborrhina japonica* = 數回塗布シタルニ、

次第＝運動緩慢トナリ、又脚部＝時々發作性ノ痙攣ヲ見、次第＝麻痺ガ強クナリテ3—5時間位ニテ遂＝死亡スルノヲ認メ得タリ。

2) コノ溶液ノ附着セル物品又ハ殘存セル容器ニ、多數ノ *Drosophila virilis* ガ飛來シ、シキリニ之ヲ吸フガ如キ態度ヲナスヲ認メ得タリ。

以上2ツノ實驗ハ、K. Görnitz 氏ト實驗方法ハ異ナレドモ、同一ノ結果ヲ示シタルモノト云フベク、シカモ K. Görnitz 氏ノ報告ヲ見ルニ *Drosophila virilis* ガ Cantharidin ニ依リテ誘惑サルル事ハ記載サレテ居ラザルトコロナリ。コノ點ハ新シイ發見ト云フヲ得ベシ。

3) 次ニコノ溶液ヲ蛙膜ニ點下シ、顯微鏡下ニテ檢スルニ、毛細血管ノ幅ハ點下前ノ約1.5倍ニ擴張ス。即チ Cantharidin ヲ外用スル時ニ著明ノ發赤ヲ見ル所以ナリ。

4) コノ溶液ヲ蛙腎臟ニ點下シ絲絨體ノ狀ヲ顯微鏡ニテ檢スルニ、絲絨體ハ著明ニ充血シ、其ノタメ點下前ヨリ見得タル絲絨體ハヨリ明瞭ニ見エ出シ、又點下前ニハ見ルヲ得ザリシ絲絨體ガ新シク見エ出シテ來ルヲ認ム。即チ Cantharidin ハ腎臟絲絨體毛細血管ニ強ク作用スルモノナル事ヲ知ル。

5) コノ溶液ヲ蛙心臓ニ作用セシメ、Kymographion＝描記セシムルニ、舒張期ニ於テ停止スルノ狀態トナリ、シカモ之ハ Atropin ニヨリテ消失

セズ。即チ Cantharidin ハ1ツノ心臓毒ニシテシカモ迷走神經ニ作用セズ、心筋其ノモノニ直接作用スルモノナラント考ヘラル。

6) 強發泡膏ヲ人ノ皮膚ニ用ヒテ發泡セシメ内容タル滲出液ノ滲透壓ヲ、又同時ニ對照トシテ人血清ノ滲透壓ヲ、Beckmann 氏寒度計ニヨル氷點降下測定法ニテ測定シタルニ、滲出液ハ10.7氣壓、血清ハ7.3氣壓ノ結果ヲ得タリ。

7) 強發泡膏及ビ芥子油ヲ家兎頭部皮膚ニ貼用シ、皮膚刺戟劑タル Cantharidin ト芥子トノ皮膚ニ對スル病理組織學的變化ヲ顯微鏡的ニ比較觀察セリ。何レモ相當ノ程度ノ炎症ヲ示セドモ、強發泡膏ニ依ル方ガ其ノ程度遙ニ強ク數時間ニテ表皮ハ壞疽ニ陥ル程ノ變化ヲ示セルニ反シ、芥子油ニ依ル方ハ一般ニ炎症ノ程度強キモ著明ノ水腫樣變化ヲ示セリ。

稿ヲ終ルニ臨ミ、終始御懇篤ナル御指導ト御校閲ヲ賜ハリシ、恩師生沼教授ニ謹謝シ、又實驗ニ際シ種々有益ナル御援助ヲ賜ハリタル林助教授、小阪講師ニ深謝ス。尚ホ動物學の檢索ニ當リ第六高等學校動物學教授、佐藤林三先生ノ、又病理組織學的檢索ニ當リ病理學教室、菊澤博士ノ御助言ヲ忝フセリ。兩氏ニ對シ感謝ノ意ヲ表ス。

文

1) Die Umschau in Wissenschaft und Technik, Jahrg. 42, Heft 23, S. 521, 1938. 2) K. Görnitz, Arb. phys. angew. Ent., Bd. 4, Nr. 2, S. 116, 1937. 3) Heffter, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 2, Hälfte 2.

獻

4) Hagers, Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd. 1. 5) 飯島, 動物學提要. 6) 日本昆蟲圖鑑. 7) 日本藥局方註解. 8) 森, 生理學實習要綱. 9) 森島, 藥物學.

Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama

(Vorstand: Prof. Dr. S. Oinuma).

Experimentelle Studien über die Wirkungen von Cantharidin.

Von

Dr. Naoyasu Sato.

Eingegangen am 29. Juli 1940.

Vor kurzem hat Karl Görnitz angegeben, dass Cantharidin auf eine Art von Insekten wie ein Insektengift, auf andere aber wie ein Anlockungsmittel wirkt. Der Verf. hat eine Nachprüfung dieser Beobachtung vorgenommen. Zu diesem Zweck hat er zunächst eine 0.1%ige Lösung von Cantharidin mit dem pH Wert von genau 7 hergestellt, indem er die Krystalle von Cantharidin im destillierten Wasser mit Natrium causticum aufgelöst hatte, Danach stellte er folgende Untersuchungen an:

1) Als er diese Lösung auf einige Arten von Insekten (*Platyleura kaempferi* und *Rhomborrhina japonica*) wiederholt gestrichen hatte, wurde die Bewegungsfähigkeit dieser Insekten allmählich herabgesetzt, Krämpfe traten anfallsweise an den Beinen auf; die aufgetretene Lähmung wurde allmählich immer stärker und nach 3 oder 5 Stunden starben die Insekten schliesslich.

2) Es wurde beobachtet, dass zu den Gegenständen, denen die Cantharidin-Lösung anhaftete, oder zu den Gefässen, worin noch etwas von der Lösung zurückblieb, viele Fliege (*Drosophila virilis*) geflogen kamen, um diese Lösung anscheinend aufzusaugen.

Obgleich das Verfahren von dem Görnitzschen verschieden war, stimmten die oben genannten zwei Ergebnisse der Untersuchungen mit den seinigen überein. Karl Görnitz jedoch hatte in seinem Bericht nicht bemerkt, dass die Fliege vom Cantharidin angelockt wurden. Darum dürfte der Verf. wohl betonen, dass er hier eine neue Beobachtung gemacht hat.

3) Wenn man diese Lösung auf die Schwimmhaut des Frosches träufelte und sie mikroskopisch beobachtete, so erkannte man, dass die Kapillaren der Schwimmhaut $1\frac{1}{2}$ fach breiter wurden als unter normalen Bedingungen. Das hatte zur Folge, dass eine beträchtliche Rötung infolge der Gefässerweiterung auftrat.

4) Als der Verf. diese Lösung auf eine Froschniere träufelte und dann den Glomerulus mikroskopisch beobachtete, erkannte er, dass der Glomerulus enorm mit Blut überfüllt wurde. Man konnte deshalb nicht nur denjenigen Glomerulus, welcher vor dem Träufeln bereits sichtbar war, deutlicher erkennen, sondern auch den, der vor dem Träufeln nicht erkennbar war. Es stellte sich heraus, dass Cantharidin auf den Nierenglomerulus eine starke erweiternde Wirkung ausübt.

5) Wenn man diese Lösung auf das Herz des Frosches wirken lässt und die Herzaktion auf ein Kymographion überträgt, so konnte man feststellen, dass ein Herz, falls es sich in einer diastorischen Periode befand, in den Zustand der Tonussteigerung überging, die mittels Atropin nicht beseitigen konnte. Daraus kann man schliessen, dass das Cantharidin ein Herzgift ist und zwar seine Wirkung direkt auf Herzmuskel ausübt, ohne dabei auf den N. vagus zu wirken.

6) Der Verf. hat auf Menschenhaut durch Anstrich von Unguentum vesicans fortius die Blasen hervorgerufen lassen und den osmotischen Druck des Exsudates, das den Inhalt der Blasen bildet, durch die Anwendung vom Beckmannschen Thermometer kryoskopisch gemessen. Dabei hat er auch den osmotischen Druck des Menschenblutserums als Kontrolle auf dieselbe Methode berechnet. Die Ergebnisse waren, dass der osmotische Druck des Exsudates 10.7 Atm und der des Blutserums 7.3 Atm betrug.

7) Der Verf. hat Unguentum vesicans fortius und Oleum sinapis auf die Haut von Kaninchenköpfen gestrichen und aus dieser Haut mikroskopische Präparate hergestellt, um den Unterschied zwischen den beiden Hautreizmitteln, nämlich dem Cantharidin und dem Senf bei ihren Wirkungen auf die Haut hervorgerufene pathologisch-histologische Veränderung zu beobachten. Beide Mittel haben zwar Entzündungen hervorgerufen, die aber nur graduell verschieden waren; die Entzündungen traten viel stärker beim Unguentum vesicans fortius auf als beim Oleum sinapis, so stark, dass die Haut nach einigen Stunden nekrotische Veränderungen erfuhr, während die Entzündungen beim Oleum sinapis nur oedematöse Anschwellung zeigten. (Autoreferat)
