

岡山醫學會雜誌第40年第12號(第467號)

昭和3年12月31日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 40, Nr. 12 (Nr. 467), Dezember 1928

原 著

河豚毒中毒死ニ對スル二三藥物ノ影響

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

今 橋 鐵 三

(實驗ノ一部ハ藤田正夫氏ニ據ル)

河豚ハ其ノ體內ニ有毒物質ヲ含有スルコト、古來普ク知ラレタル所ニシテ、往々惡性微毒及ビ癩患者ガ自殺ノ目的ニ食用セルノ傳説アリ。尙ホ現今ニ於テモ、動モスレバ其ノ美味ナルガ爲メニ之ヲ嗜食シテ貴重ナル生命ヲ致ス者稀ナラズ。然ルニ、河豚毒中毒ニ對スル藥物ノ影響ニ關スル研究ヲ窺フニ、甚ダ寥々タルノ感ナクンバアラズ。

岩川及ビ木村¹⁾ハ「マウス」及ビ家兎ヲ用ヒテ「アドレナリン」或ハ「アドレナリン」ト腦下垂體製劑併用ノ有效ナルコト及ビ「ヂガレオン」ノ僅ニ效果アルヲ認メ、假家²⁾ハ河豚毒ヲ人又ハ牛ノ血清ニテ處置スル時ハ一定時間後ニハ其ノ毒性ノ緩和セラルルコト、「アルカリ」液ト混ズル時ハ毒素ハ破壊セラレテ毒性ノ減弱乃至消失ヲ來スコト、而モ其ノ度ハ「アルカリ」度ノ増減ニ伴フコト、河豚肉ヲ重曹液ニテ洗滌スル時ハ毒性ノ減弱スルコトヲ述ベタリ。近時、片木³⁾ハ骨格筋ニ於テ「アドレナリン」、「ストリキニーネ」、「カンフェル」、「カフェイン」、「グアニジン」及ビ「ストロファンチン」ハ河豚毒ノ運動神經末端麻痺並ニ筋麻痺作用ニ對シテ拮抗作用ヲ有スルコトヲ證セルモ、之ガ果シテ生體ニ於テ如何程ノ解毒ノ效果ヲ收メ得ルヤ、尙ホ不明ノ事ニ屬ス。

故ニ河豚毒ニ對スル拮抗藥ニ關スル研究ハ未ダ之ヲ等閑ニ附スベキモノニアラズ。寧ニ夫レガ藥物學上興味アル問題タルノミナラズ、吾人醫家タルモノノ責務ナルヲ感ジ、聊カ實驗シタル所アルヲ以テ、茲ニ其ノ成績ヲ公ニセント欲ス。

抑モ本毒素ニ因ル中毒死ノ原因ニ關シ、之ヲ先人ノ業績ニ尋ヌルニ高橋及ビ猪子⁴⁾ニヨレバ、呼吸中樞竝ニ血管中樞ノ麻痺トナシ、林及ビ武藤⁵⁾ニヨレバ、横隔膜神經ノ末梢性麻痺ニ因ル呼吸停止トナシ、岩川及ビ木村ニヨレバ、呼吸麻痺ハ毒素ノ適用法、濃度及ビ吸收速度ニヨリテ中樞性或ハ末梢性ニ營爲セラルトナセリ。之等諸家ノ説ニ從ヘバ、河豚毒中毒ノ主ナル死因ハ中樞性及ビ末梢性ニ營マルル呼吸麻痺竝ニ血管中樞麻痺ニ在リト謂フヲ得ベシ。

茲ニ於テ、余ハ本實驗ニハ、呼吸作用ヲ有スルモノ、之ト同時ニ又ハ主トシテ末梢性運動神經又ハ筋ニ作用スルモノ及ビ循環系ニ作用スルモノヲ採用シ、「ロベリン」、「ヘキセトン」、「コラミン」、「カルヂアツオール」、「ピクロトキシシン」、「カフェイン」、「アドレナリン」、「グアニヂン」及ビ「フィズスチグミン」ニ互リ、其ノ他特殊ノ生理的作用ヲ有セザルモノトシテ炭酸「ナトリウム」竝ニ葡萄糖ヲ選ビ、夫レ等ガ動物ノ河豚毒中毒死ニ及ボス影響ヲ觀察スルコトトセリ。

本實驗ノ内、「ロベリン」、「ヘキセトン」、「コラミン」及ビ「アドレナリン」ニ關スル部分ハ當教室ニ於テ藤田ノ行ヘルモノナリ。

實 驗 方 法

實驗動物トシテハ「マウス」ヲ選ビ、少クトモ1週間教室内ニ於テ玄米及ビ甘薯ヲ以テ飼養セルモノヲ實驗ニ供セリ。河豚毒トシテハ三共製「テトロドトキシシン」粉末ヲ用ヒ、之ヲ0.9%ノ食鹽水ニ溶解シ、其ノ致死量ヲ「マウス」ノ1側腹皮下ニ注射シ、其ノ後間モナク各藥劑ヲ0.9%ノ食鹽水ニ溶解セルモノヲ他側腹皮下ニ注射シ、尙ホ第3ノ注射ヲ要スル場合ハ之ヲ腹部皮下ニ行ヘリ。而シテ注射液量ハ1ccmヲ超エザル様ニ勉メタリ。實驗ノ目標トシテハ生死竝ニ致死時間ヲ選ビ、其ノ他ニ就テハ之ヲ度外視セリ。余ハ豫メ「マウス」ヲ約50疋宛箱ニ分チテ飼養シ、各箱ニ於テ1群ノ對照例ヲ設ケ、以テ實驗例ト對照セシモ、藤田ハ各實驗例ニ同數ノ對照試驗ヲ行ヘリ。又余ハ溫暖ナル4月ニ於テ實驗ヲ行ヘルモ、藤田ハ寒冷ナル1月乃至2月ノ候ニ行ヘリ。

尙ホ下文ニ記載セル藥物ノ量ハ總ベテ「マウス」體重10gニ對スル量ナリ。

實 驗 成 績

I. 「テトロドトキシシン」ノ致死量

「マウス」ニ「テトロドトキシシン」液ヲ注射セルニ、15—20分餘ニシテ呼吸促迫ノ狀ヲ呈シ、約20—30分ニシテ呼吸困難トナリ呼吸數減ジ、次イデ不安狀トナリ、痙攣様ニ器内ヲ跳ビ廻リ或ハ跳ビ揚リ、多クハ横臥位ニ仆レ、後肢ヲ搖擲様ニ動カシ、呼吸數甚ダシク減ジ、深大ナル呼吸ヲ營ミツツ呼吸停止ヲ來シ死ニ移行セリ。カクテ「マウス」體重10gニ對スル致死量ハ、寒冷時ノ實驗ニヨレバ0.055mg(藤田)、溫暖時ノ實驗ニヨレバ0.06mgナリキ(今橋)。其ノ詳細ハ第1表ニ掲グルガ如シ。

第 1 表 「テトロドトキシシン」致死量

「マウス」 及ビ體重 (g)	對 10g「テトロ ドトキシシン」量 (mg)	結 果	致 死 時 間 (分)	「マウス」 及ビ體重 (g)	對 10g「テトロ ドトキシシン」量 (mg)	結 果	致 死 時 間 (分)
♀ 16	0.03	生	—	♂ 14.5	0.04	生	—
♀ 15	〃	〃	—	♂ 12	〃	〃	—
♂ 12	〃	〃	—	♂ 15	〃	〃	—
♂ 12	0.04	〃	—	♀ 15	0.05	〃	—
♀ 13.5	〃	死	28	♀ 15.5	〃	〃	—
♂ 10	〃	生	—	♀ 16.5	〃	死	37
♂ 11	0.05	死	32	♂ 15.5	0.06	〃	44
♀ 14	〃	生	—	♀ 16.5	〃	〃	24
♀ 13	〃	生	—	♂ 15.5	〃	〃	24
♂ 14	0.055	死	81	♂ 16.5	0.072	〃	15
♂ 14	〃	〃	30	♂ 15	〃	〃	22
♀ 15	〃	〃	35	♂ 15.5	〃	〃	20

(藤 田)

(今 橋)

II. 「ピクロトキシシン」

「ピクロトキシシン」ハ呼吸中樞及ビ血管中樞ニ對シ興奮作用ヲ營ムト稱セラル。然ラバ「テトロドトキシシン」中毒死ニ對シ如何ナル影響ヲ及ボスヤ。

先ツ「ピクロトキシシン」ノ致死量ヲ檢セルニ、「マウス」體重 10gニ就キ 0.05 mgナリキ。麻痺毒ニ拮抗セン爲メハ興奮藥ノ比較的大量ヲ用ヒザレバ效果ノ見ルベキモノ無カルベキヲ思ヒ、比較的大量及ビ少量ヲ使用シ、「テトロドトキシシン」中毒死ニ對スル影響ヲ窺ヒタルニ、第 2—3 表ニ示セルガ如キ成績ヲ獲タリ。

第 2 表 「ピクロトキシシン」ノ「テトロドトキシシン」中毒死ニ及ボス影響

實驗例ハ前以テ「テトロドトキシシン」ノ致死量ヲ注射セリ。

*ノ數字ハ平均數ノ計算ニ入レズ、以下之ニ準ズ。

實 驗 例				對 照 例			
「マウス」及 ビ體重 (g)	對 10g「ピクロ トキシシン」量 (mg)	結 果	致死時間(分)	「マウス」及 ビ體重 (g)	對 10g「ピクロ トキシシン」量 (mg)	結 果	致死時間(分)
♂ 18	0.01	死	27	♂ 11.5	0.06	死	24
♀ 15.5	〃	〃	17	♂ 13	〃	死	—
♂ 14	〃	〃	21	♂ 13	〃	死	33
♀ 15.5	〃	〃	29	♂ 14	〃	〃	26
♀ 18	〃	〃	25	♂ 14.5	〃	〃	30
♀ 18.5	0.005	〃	57				
♀ 16	〃	〃	33				
♀ 17	〃	生	—				
♂ 17.5	〃	死	26				
♀ 16.5	〃	〃	29				
♀ 20.5	〃	〃	20				
♂ 17	〃	〃	40				
♀ 21.5	〃	〃	28				
♀ 21.5	〃	〃	23				
♀ 20.5	〃	〃	35				
♀ 11.5	0.001	〃	27	♀ 14.5	0.06	死	34
♀ 11	〃	〃	18	♂ 15	〃	〃	51
♀ 11.5	〃	〃	*169	♂ 14.5	〃	〃	65
♂ 11.5	〃	〃	24	♀ 12.5	〃	〃	42
♂ 11.5	〃	〃	24	♂ 15.5	〃	生	—

第 3 表

實 驗 例				對 照 例			
對10g「ピクロトキシシン」量(mg)	死亡數	致死平均時間(分)	致死最長時間(分)	對10g「テトロドトキシシン」量(mg)	死亡數	致死平均時間(分)	致死最長時間(分)
0.01	5/5	24	29	0.06	4/5	28	33
0.005	4/5	36	57				
〃	5/5	29	40				
0.001	5/5	23	* 169	0.06	4/5	48	65

即チ對照例ニ比較シテ(以下總ベテ之ニ準ズ)觀察セルニ、「ピクロトキシシン」ノ0.01 mg 即チ致死量ノ1/5ヲ使用セルニ、死亡數ハ20%ノ増加ヲ示シ、致死時間ハ平均時ニ於テ14%、最長時ニ於テ12%ノ短縮ヲ示セリ。更ニ0.005 mg(致死量ノ1/10)ヲ用ヒシニ、1群ニテハ死亡數變化ナク、致死時間ハ平均時ニ於テ29%、最長時ニ於テ73%延長セルニ、他ノ1群ニテハ死亡數20%増加シ、致死時間ハ平均時4%、最長時20%延長セリ。此兩群ノ成績ヲ通ジテ見ルニ、致死時間ハ平均及ビ最長時共ニ稍延長セリ。更ニ少量ナル0.001 mg(致死量ノ1/50)ニテハ死亡數ハ20%増加シ、致死時間ハ平均時ニ於テ48%短縮セリ。

以上ノ成績ニ據レバ、本物質ハ或ル一定量ニテハ「テトロドトキシシン」中毒死ニ對シ少シク好影響ヲ與フルモ、夫レヨリ大量ナルカ、少量ナルカノ場合ハ毒性ヲ増加シ却テ有害ナルガ如シ。

III. 「カフエイン」

岩川及ビ木村ハ「マウス」ニ於テ本物質ハ河豚毒中毒死ニ效果ナシト云ヘルモ、片木ハ横紋筋ニ於テ本物質ハ「テトロドトキシシン」ニ對シ拮抗作用ヲ有スルヲ證セリ。

元來、本物質ハ呼吸中樞及ビ血管中樞ノ興奮ヲ來シ、又末梢性ニ骨骼筋竝ニ心臟ニ對シ興奮作用ヲ有スルヲ以テ、「テトロドトキシシン」中毒ニ對シテハ理論上、良好ナル影響ヲ來スモノノ如ク考ヘラル。果シテ然ルヤ否ヤ。

「カフエイン」ハ易溶解性ナル安息香酸「ナトリウム・カフエイン」ヲ使用シ、先ヅ致死量ヲ檢セルニ「マウス」體重10gニ對シ3mgナリキ。

第4表 「カフエイン」ノ「テトロドトキシシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例				對 照 例			
對10g「カフエイン」量(mg)	死亡數	致死平均時間(分)	致死最長時間(分)	對10g「テトロドトキシシン」量(mg)	死亡數	致死平均時間(分)	致死最長時間(分)
3	5/5	25	30	0.06	4/5	48	65
1.5	5/5	51	60				
0.8	5/5	41	67				
0.15	5/5	49	75	0.06	5/5	28	* 98

仍テ、1.5—0.15 mg(致死量ノ1/2—1/20)ヲ使用セルニ、第4表ニ示セルガ如ク、死亡數ハ變ラザルモ、致死平均時間ハ47—82%ノ延長ヲ示セリ。而シテ3mg(致死量)ヲ用フル時ハ、死亡數増加シ、致死時間ハ甚

ダシク短縮セリ。

此成績ヨリ觀レバ、「カフェイン」ハ「テトロドトキシシン」ノ致死量ヲ増大セシメザルモ、致死時間ヲ延長セシメ、以テ良好ナル影響ヲ來スモノノ如シ。是レ、本物質ノ呼吸中樞、血管中樞、末梢筋及ピ心臓ニ對スル興奮作用ガ「テトロドトキシシン」ノ麻痺作用ニ拮抗シ、其ノ他利尿作用等ニ基因スルモノト思ハル。

IV. 「ロベリン」

「ロベリン」ハ強キ呼吸中樞興奮作用ヲ有シ、Wieland⁶⁾、Eestein、Rominger 及ビ Wieland⁷⁾ ガ詳細ナル研究ヲ發表セシ以來、臨牀上廣ク諸種ノ呼吸障礙ニ使用セラルルニ至レリ。岩崎⁸⁾ ハ「マウス」ニ於テ、適量ノ「ロベリン」ハ「モルフィン」中毒死ヲ 10—20% 救助シ得ト述ベシモ、Schmitz⁹⁾ ハ其ノ效果ナキヲ云ヘリ。

蓋シ「マウス」ニ於ケル「モルフィン」中毒死ハ呼吸中樞ノ麻痺ニ因ルヨリモ、寧ロ強烈ナル痙攣ノ爲メノ呼吸停止ニ基クモノナル故、本物質ノ如キハ大ナル效果ヲ期待シ難キモノナランモ、之ニ反シ「テトロドトキシシン」中毒死ハ主トシテ呼吸麻痺ニ因ルヲ以テ、理論上有效ナル藥品ノ如ク考ヘラル。

「ロベリン、インゲルハイム」ヲ使用セリ。致死量ハ「マウス」體重 10 g ニ就キ 1 mg ナリキ。

「テトロドトキシシン」ノ致死量ヲ注射セル動物ニ「ロベリン」0.02—0.005 mg (致死量ノ 1/50—1/200) ヲ用ヒタルニ有利ナル影響アリ。即チ「ロベリン」0.02—0.01 mg ニテハ死亡數ハ 13—21% 減少シ、致死時間ハ 41—61% 延長シ、0.005 mg ニテハ死亡數ハ變化ナキモ、致死時間ハ 34% 延長セリ。就中、0.01 mg ヲ用ヒタル場合ガ最モ有利ナリキ。0.003 mg 以下ニテハ認ムベキ有利點ヲ認メザリキ。

第 5 表 「ロベリン」ノ「テトロドトキシシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例 對 10g「ロベリン」量 (mg)	例		對 照 例 對 10g「テトロド トキシシン」量(mg)	例	
	死 亡 數	致死平均時間(分)		死 亡 數	致死平均時間(分)
0.001	9/10	31	0.055	10/10	30
0.003	10/10	33	〃	10/10	32
0.005	9/10	39	〃	9/10	29
0.01	15/20	41	〃	19/20	25
0.02	13/15	38	〃	15/15	27
0.03	9/10	29	〃	9/10	33
0.05	10/10	26	〃	10/10	28
0.01	14/15	28	0.065	15/15	26
0.02	15/15	26	〃	15/15	23
0.01	15/15	23	0.07	15/15	20

更ニ致死量以上ノ「テトロドトキシシン」ヲ注射セル場合ニ於テモ、「ロベリン」0.02—0.01 mg ヲ使用セルニ、死亡數ハ變ラザルモ、致死時間ハ 13—8% 延長セリ(第 5 表參照)。

以上ノ成績ニ據レバ、「ロベリン」ハ「テトロドトキシシン」中毒死ニ對シ、防止の影響ヲ有シ、死亡數ヲ減ジ、致死時間ヲ延長セシム。是レ、本物質ノ呼吸中樞興奮作用甚ダ強クシテ河豚毒ニヨル麻痺作用ヲ凌駕セルニ因ルモノナルベシ。

V. 「ヘキセトン」

「カンフェル」ノ異性體タル「ヘキセトン」ハ「カンフェル」ノ總ベテノ特性ヲ有シ、而モ呼吸並ニ血行障礙ニ對スル作用ハ「カンフェル」ニ比シ甚ダシク優越セリト云フ。(Gottlieb 及ビ Schulleman¹⁰⁾, Amakawa¹¹⁾). 而シテ岩崎ハ本物質モ「マウス」ノ「モルフィン」中毒死ヲ 10—20% 救助シ得トナセルニ、Schmitz ハ其ノ效ナキヲ説ケリ。然ラバ「テトロドトキシシン」中毒死ニ對シテハ如何。

「マウス」ノ本物質ニヨル致死量ハ對 10 g 0.5 mg ナリキ。「テトロドトキシシン」中毒死ニ對スル本物質ノ影響ハ第 6 表ニ示セルガ如シ。

第 6 表 「ヘキセトン」ノ「テトロドトキシシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例			對 照 例		
對 10 g 「ヘキセトン」量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間(分)	對 10 g 「テトロドトキシシン」量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間(分)
0.1	10/10	45	0.055	9/10	26
0.07	9/10	31	〃	10/10	32
0.05	16/20	32	〃	19/20	30
0.03	8/10	32	〃	10/10	29
0.01	13/15	34	〃	15/15	31
0.005	9/10	28	〃	9/10	28
0.002	5/5	29	〃	5/5	27

「ヘキセトン」0.1 mg (致死量ノ 1/5) ヲ用ヒシニ、死亡數ハ 10% 増加セルモ、致死時間ハ 73% 延長セリ。0.05—0.01 mg (致死量ノ 1/10—1/50) ニテハ效果ノ見ルベキモノアリ。即チ死亡數ハ 13—20% ヲ減ジ、致死時間ハ 7—10% 延長セリ。就中、致死量ノ 1/10—1/20 ガ最も有效ナリキ。而シテ 0.005 mg 以下ニテハ認めベキ影響ナキガ如シ。

此成績ニ據レバ、「ヘキセトン」ハ「テトロドトキシシン」中毒死ノ死亡數ヲ減ジ致死時間ヲ延長シ、「テトロドトキシシン」ニ對シ拮抗作用ヲ有スルヲ觀ル。是レ、本物質ノ呼吸中樞ノミナラズ、血行系ニ對スル興奮作用ニ因ルモノノ如シ。

VI. 「コ ラ ミ ン」

本物質モ「カンフェル」様作用ヲ有シ、呼吸中樞及ビ血行系ニ對シ興奮作用ヲ營ム。Schmitz ハ「マウス」ノ「モルフィン」中毒死ニ對シ何等認めベキ效果ナシト云フ。「テトロドトキシシン」中毒死ニ對シ「ヘキセトン」ノ如ク良效ヲ奏スルヤ否ヤ。

本物質ノ致死量ハ對 10 g 3 mg ナリキ。種々ノ量ヲ「テトロドトキシシン」中毒「マウス」ニ應用セルニ其ノ成績ハ第 7 表ニ示スガ如シ。

第 7 表 「コラミン」ノ「テトロドトキシシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例			對 照 例		
對 10g「コラミン」 量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間(分)	對 10g「テトロド トキシシン」量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間(分)
1	10/10	23	0.055	10/10	29
0.7	10/10	29	〃	9/10	27
0.5	10/10	32	〃	10/10	31
0.25	13/15	35	〃	15/15	29
0.1	9/10	31	〃	9/10	30
0.05	10/10	28	〃	10/10	31
0.03	5/5	32	〃	5/5	28

即チ「コラミン」ノ 1 mg (致死量ノ 1/3) ノ如キ大量ヲ用ヒシニ、死亡數ハ變ラザルモ、致死時間ハ 20% 短縮シ、却テ中毒ヲ助長セルガ如シ。夫レ以下ノ量即チ致死量ノ 1/100 = 至ル迄ノ量ニテハ、死亡數ハ變ラザルモ、致死時間ハ少シク延長ヲ示セリ。就中、0.25 mg (致死量ノ 1/12) ヲ用ヒタル時ハ死亡數ハ 13% 減ジ、致死時間ハ 21% 延長セリ。

此成績ニ據ルニ、本物質モ甚ダシキ大量ハ有害ナレドモ、適當量ニテハ「テトロドトキシシン」中毒死ニ對シ拮抗的影響ヲ有スルガ如シ。

VII. 「カルヂアツオール」

本物質モ「カンフェル」ノ全作用ヲ有ス、然レドモ、易溶解性ニシテ吸收極メテ迅速ナルノミナラズ、血行系及ビ呼吸中樞ニ對シテ「カンフェル」ヨリモ優越セル強キ作用ヲ有スト謂フ (Hildebrand¹²⁾, Krehl¹³⁾, Ruef¹⁴⁾。而シテ Hildebrand ハ「モルフィン」ニヨリテ障礙セラレタル呼吸中樞ニ對シテハ興奮作用ヲ有ストナセドモ、Schmitz ハ「モルフィン」中毒ニハ效果ナキヲ認メタリ。然ラバ「テトロドトキシシン」ニ對シテハ如何ナル影響ヲ及ボスヤ。

罐球入「カルヂアツオール」ノ「マウス」ヲ使用セリ。本物質ニ因ル「マウス」ノ致死量ハ對 10 g 1 mg ナリキ。「テトロドトキシシン」中毒死ニ對スル影響ヲ見ルニ第 8 表ニ示セルガ如シ。

第 8 表 「カルヂアツオール」ノ「テトロドトキシシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例				對 照 例			
對 10g「カルヂアツ オール」量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)	對 10g「テトロド トキシシン」量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)
0.5	5/5	28	* 53	0.06	5/5	28	* 98
0.25	5/5	32	* 51				
0.1	5/5	28	* 59				
0.01	5/5	33	* 62	0.06	4/5	48	65

0.5—0.1 mg (致死量ノ 1/2—1/10)ヲ用ヒタルニ、死亡數モ致死時間モ變ラズ、唯 0.25 mg (致死量ノ 1/4)ヲ用ヒタル場合ハ致死時間ハ 14% 延長セルノミ。0.01 mg (致死量ノ 1/100)ニテハ死亡數増加シ、致死時間短縮セリ。

此成績ニ據リテ觀ルニ、本物質ハ「テトロドトキシシ」中毒死ニ對シテハ殆ド見ルベキ效果ナキガ如ク、唯一定量ニ於テノミ致死時間ヲ少シク延長セルノミ。少量ヲ用ヒタル場合ハ却テ中毒ヲ助長スルガ如シ。

附. 「ロベリン」ト「カルデアツオール」トノ併用

「ロベリン」ハ其ノ強キ呼吸興奮作用ニヨリ「テトロドトキシシ」中毒死ニ對シ有利ナル影響ヲ及ボスモノナルガ、強心作用強キ「カルデアツオール」ト併用スル時ハ、一層有利ナル效果ヲ來スベキヤ否ヤ、蓋シ興味アル問題ナリ。

「ロベリン」ハ武田製ノ粉末ヲ使用セリ。且先述ノ「ロベリン」ノ成績ハ寒冷時ノ實驗ナルヲ以テ、殊ニ溫暖時ニテハ之ヲ尙ホ一應檢スルコトセリ。之ニ據レバ致死量ハ前述ノ如ク對 10 g 1 mg ナリキ。「テトロドトキシシ」中毒「マウス」ニ對スル影響ハ第 9 表ニ示セルガ如シ。

第 9 表 「ロベリン」ノ「テトロドトキシシ」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例				對 照 例			
對 10 g 「ロベリン」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)	對 10 g 「テトロドトキシシ」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)
0.2	5/5	26	38	0.06	5/5	24	* 44
0.1	5/5	27	35				
0.01	5/5	33	* 52 * 270				

即チ各ノ場合ニ於テ死亡數ハ變ラザルモ、致死時間ハ平均時ニ於テ 8—37% 延長セリ。殊ニ 0.01 mg (致死量ノ 1/100)ヲ使用セル時ハ最モ有效ニシテ致死最長時ニ於テモ延長ヲ示セリ。

仍テ、「ロベリン」ノ最有效量ナル 0.01 mg ト「カルデアツオール」ノ最有效量ナル 0.25 mg トヲ併用シ(1)、又更ニ各其ノ半量ヲ使用セルニ(2)、第 10 表ノ如キ成績ヲ獲タリ。

第 10 表 「ロベリン」及ビ「カルデアツオール」ノ「テトロドトキシシ」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例					對 照 例			
對 10 g 量 (mg)		死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)	對 10 g 「テトロドトキシシ」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)
「ロベリン」	「カルデアツオール」							
0.01	0.25	5/5	34	* 87	0.06	5/5	24	* 44
0.005	0.1	5/5	31	* 52				

即チ各ノ場合ニ於テ、死亡數ハ變化ナキモ、致死時間ハ平均時及ビ最長時ニ於テ延長ヲ示シ、(1)ノ場合ハ 42% 及ビ 98%、(2)ノ場合ハ 29% 及ビ 18% ナリキ。

然ルニ「ロベリン」0.01 mgヲ單獨使用セル場合ハ致死平均時間延長ハ37%ナリシニ、同量ノ「ロベリン」ト「カルヂアツオール」トヲ併用セル場合ハ42%ナリシヲ以テ見レバ、併用ノ場合ノ方少シク效力ノ勝レルヲ觀ル。然レドモ「ロベリン」0.005 mgノ場合ハ「カルヂアツオール」ヲ併用セルモ認ムベキ優越ナキガ如シ。

是ニ由テ觀ルニ、「ロベリン」ハ之ヲ單獨ニ用フルヨリモ、「カルヂアツオール」ト併用スル時ハ「テトロドトキシシ」中毒死ニ對スル拮抗力少シク助長セラルルガ如シ。是レ、呼吸中樞興奮作用ノミナラズ、之ニ強心作用ノ加ハレル爲ナラン。

VIII. 「アドレナリン」

「アドレナリン」ハ心臟機能ヲ旺盛ニシ、且固有ノ血管作用ト共ニ血壓亢進ヲ來シ、中樞刺激ニヨリ呼吸ヲ強大ナラシメ、「モルフィン」中毒ニ拮抗スルハ周知ノ事ニ屬ス。岩崎及ビ木村ニヨレバ、河豚毒中毒「マウス」ニ於テ「アドレナリン」又ハ之ト腦下垂體製劑トヲ用フル時ハ、中毒症狀緩和セラレ、致死量ノ3—4倍ニ上ルヲ認メ、片木ハ骨骼筋ニ於テ、本物質ハ末梢神經ニ對スル興奮作用ニヨリ「テトロドトキシシ」ニ拮抗スト云ヘリ。仍テ本物質ノ「テトロドトキシシ」中毒死ニ對スル影響ヲ檢シタルニ、異リタル成績ニ達スルノ運ニ會セリ。

三共製鹽化「アドレナリン」ヲ使用セルニ、致死量ハ對10 g 0.08 mgナリキ。第11表ニ示セルガ如ク、「テトロドトキシシ」中毒動物ニ「アドレナリン」ヲ用ヒ、0.06—0.001 mg(致死量ノ3/4—1/80)ニ及ベルニ、僅ノ死亡數減少ト致死時間ノ僅ノ延長ヲ見タルコトアレドモ、又却テ屢々死亡數ハ變ラザルカ或ハ増加シ、致死時間ノ短縮ヲ來セリ。

第11表 「アドレナリン」ノ「テトロドトキシシ」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例			對 照 例		
對10 g「アドレナリン」量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間(分)	對10 g「テトロドトキシシ」量 (mg)	死 亡 數	致死平均時間(分)
0.06	5/5	24	0.055	5/5	30
0.04	10/10	32	〃	9/10	33
0.03	9/10	31	〃	10/10	32
0.025	9/10	36	〃	10/10	28
0.02	10/10	34	〃	9/10	37
0.01	5/5	31	〃	5/5	28
0.008	10/10	27	〃	10/10	33
0.005	10/10	30	〃	9/10	31
0.001	5/5	32	〃	5/5	29

之ニ據リテ觀ルニ、本物質ハ「テトロドトキシシ」中毒死ニ對シテハ認ムベキ有利ナル影響ヲ來サズ、場合ニヨリ却テ中毒ヲ助長スルガ如シ。是レ、恐ラク「アドレナリン」ノ呼吸強盛作用ハ大ナル效果ヲ齎ラサズ、場合ニヨリ其ノ他ノ藥物學的作用ニヨリテ却テ「テトロドトキシシ」ノ毒作用ヲ助クルニ因ルモノナラン。

IX. 「フィゾスチグミン」

Pal¹⁵⁾, Langley¹⁶⁾, Emunds 及 Roth¹⁷⁾ ハ本物質ハ「クラール」ト拮抗作用ヲ有スルヲ認め、大澤¹⁸⁾, 三浦¹⁹⁾ ハ河豚毒ハ「クラール」様麻痺作用ヲ有セルヲ證セリ。然ラバ本物質ハ「テトロドトキシシン」ニ拮抗性ニ作用シ、以テ其ノ中毒死ヲ救助スルヲ得ベキカ。

「フィゾスチグミン」ハ Merck 製ノ「サリチール」酸鹽ヲ使用セルニ、「マウス」ノ致死量ハ對 10 g 0.02 mg ナリキ。次イデ「テトロドトキシシン」中毒「マウス」ニ、「フィゾスチグミン」0.01—0.0005 mg (致死量ノ 1/2—1/40) ヲ用ヒタルニ、第 12 表ノ如キ成績ニ達セリ。

第 12 表 「フィゾスチグミン」ノ「テトロドトキシシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例				對 照 例			
對 10 g 「フィゾスチグミン」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)	對 10 g 「テトロドトキシシン」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)
0.01	5/5	16	22	0.06	5/5	33	40
0.005	5/5	19	* 49				
0.002	5/5	25	* 50				
0.0005	5/5	27	38	0.06	4/5	48	65

即チ各ノ場合ニ於テ、致死平均時間ハ短縮シ、其ノ率ハ 51—18% ヲ示セリ。死亡數ハ多クノ場合ニハ變ラザルモ、最少量ナル 0.0005 mg ニテハ増加ヲサヘ示セリ。而シテ之等不利ナル條件ハ量ノ増加ニ伴ヘルガ如シ。又、最少量以外ノ場合ニテハ「フィゾスチグミン」ニ固有ナル拮抗ヲ目睹セリ。

是ニ由リテ觀ルニ、「フィゾスチグミン」ハ「テトロドトキシシン」中毒ノ場合ニ救命の効果ナキノミナラズ、却テ其ノ害作用ヲ強ムルモノナリ。是レ恐ラク、隨意筋ニ於テハ「クラール」ト拮抗作用アリト雖モ、本物質ハ迷走神經興奮ヲ來ス爲メ氣管枝筋ノ收縮ヲ起シテ呼吸ヲ障礙シ、又心臟機能ヲ抑制シ、尙ホ中樞作用ニヨリテモ呼吸障礙ヲ來シ、「テトロドトキシシン」ノ呼吸障礙作用ト協力シ、以テ不良ナル影響ヲ與フルモノナルベシ。

X. 「グ ア ニ デ ン」

周知ノ如ク本物質ハ隨意筋ニ於ケル末梢興奮藥ニシテ、Rothberger²⁰⁾ ニヨレバ、「クラール」ヲ注射シ人工呼吸ヲ施セル猫ニ於テ自發的呼吸ヲ起スト云フ。又片木ハ骨骼筋ニ於テ本物質ハ「テトロドトキシシン」ニ對シ拮抗作用アルヲ證セリ。然ラバ河豚毒中毒ノ如ク、中樞性及ビ末梢性呼吸麻痺ヲ來セル場合ニモ果シテ功ヲ奏スルヤ否ヤ。

Merck 製鹽酸「グアニデン」ヲ使用セリ。「マウス」ノ致死量ハ對 10 g 3 mg ナリキ。仍テ本物質ノ 1.5—0.1 mg (致死量ノ 1/2—1/30) ヲ用ヒ「テトロドトキシシン」中毒死ニ對スル影響ヲ檢セシニ、第 13 表ニ示セルガ如シ。

即チ多クノ場合ニ於テ死亡數ハ變ラズ。致死平均時間ハ少シク延長スレドモ確實ナラズ。例ヘバ 1.5 mg (致死量ノ 1/2) ニテハ 4%, 0.75 mg (致死量ノ 1/4) ニテハ 7% 延長シ、0.3 mg (致死量ノ 1/10) ニテハ 1 群

ニ於テハ18%延長シ、1群ニ於テハ10%短縮セリ。又0.1 mg (致死量ノ1/30)ノ如キ量ニテハ死亡數増加シ致死時間モ短縮セリ。

第13表 「グアニジン」ノ「テトロドトキシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例				對 照 例			
對10g「グアニジン」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)	對10g「テトロドトキシン」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)
1.5	5/5	29	37	0.06	5/5	28	* 98
0.75	5/5	30	* 50				
0.3	5/5	33	* 125				
0.3	5/5	25	* 56				
0.1	5/5	36	47	0.06	4/5	48	65

此成績ニ據ルニ、「グアニジン」ハ「テトロドトキシン」中毒ニ對シテハ認ムベキ效果ナク、殊ニ少量ヲ用フル時ハ却テ中毒ヲ助長スルガ如シ。是レ、自發呼吸ヲ起スモ生體ノ酸素ノ要求ヲ充タスニ足ラズト Rothberger ガ説ケルガ如キ理由ニ因ルモノナルベシ。

XI. 炭酸「ナトリウム」

前文述べタルガ如ク、假家ハ河豚毒ヲ「アルカリ」液ニテ處置スル時ハ、毒素ハ破壊セラルト云ヘリ。又糖尿病患者ノ坐骨神經痛ニ本毒素ヲ治療的ニ使用シ中毒ヲ起セル1例ニ於テ、重曹液ノ注射ハ良好ナル結果ヲ得タリト説ケリ。然ラバ河豚毒中毒動物ニ於テ、生體ニ「アルカリ」ヲ注入セル時モ解毒の結果ヲ來スヤ否ヤ、興味アル事ナリトス。

「アルカリ」トシテ結晶炭酸「ナトリウム」ノN/10液ヲ使用セリ。豫メ之ヲ「マウス」體重10gニ對シ1ccmヲ注射セルモ何等ノ障礙ヲ來サザリキ。仍テ第14表ニ示セルガ如キ量ヲ中毒「マウス」ニ注射セリ。例ハバ1ccmノ場合ハ死亡數ハ60%減ジ、致死時間ハ平均時ニ於テ177%、最長時ニ於テモ57%ノ延長ヲ示シ、0.2ccmノ場合ニテモ、死亡數ハ60%減ジ、致死時間ハ平均時ニ於テ67%、最長時ニ於テ7%ノ延長ヲ示セリ。尙ホ0.05ccmノ如キ量ニテモ死亡數ハ40%減ジ、致死時間ハ平均時ニ於テ25%、最長時ニ於テ50%ノ延長ヲ來セリ。

第14表 炭酸「ナトリウム」ノ「テトロドトキシン」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例				對 照 例			
對10g炭酸「ナトリウム」量 (ccm)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)	對10g「テトロドトキシン」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)
1	2/5	66	69	0.06	5/5	24	* 44
0.2	2/5	40	47				
0.05	3/5	30	* 66				

以上ノ成績ニ據ルニ、「アルカリ」ハ河豚毒中毒ニ際シテハ卓效ヲ收ムルヲ觀ル。而シテ其ノ效タルヤ、到底上述諸種ノ拮抗藥ノ比ニ非ズ。中毒動物ノ全部ガ死亡スルガ如キ量ニ於テモ、

死亡ヲ 40%ニ減ゼシメ得ルノミナラズ、死亡例ノ致死時間ヲ著シク延長スルヲ得。是レ、假家ガ試験管内ニ於テ證セル如ク、本物質ハ生體內ニ於テモ河豚毒ヲ破壊シ、以テ毒力ノ減弱ヲ惹起シ得ルニ由ルモノナラン。且茲ニ使用セル炭酸「アルカリ」液ハ高張性ナルヲ以テ組織ヨリ血液内ヘ毒物ヲ運搬シ、之ヲ尿路ニ導クコトモ與リテカアルモノナランカ。

XII. 葡 萄 糖

近時、本物質ハ所謂滲透療法トシテ非經口ノニ使用セラレ、血液ト組織液トノ平衡ヲ破リ、組織液中ノ有毒物質ヲ血管内ニ吸收シ、尿中ニ排泄スル機能アリト稱セラル。加之一定ノ毒物ニ對シテハ直接解毒スル性質アルコト周知ノ事ニ屬ス。然ラバ河豚毒中毒ノ如キ場合ニ於テモカカル目的ヲ達成シ得ルヤ否ヤ。

Merck 製葡萄糖ノ 10% 液ヲ作り、此物ヨリ「マウス」ノ體重 10 gニ對シ 200 mgヲ用フルモ何等認ムベキ障碍ヲ與ヘザリキ。仍テ中毒動物ニ 100—5 mgヲ使用セルニ、第 15 表ニ示セルガ如キ成績ヲ獲タリ。

第 15 表 葡萄糖ノ「テトロドトキシシ」中毒死ニ及ボス影響

實 驗 例				對 照 例			
對 10 g 葡萄糖量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)	對 10 g 「テトロド トキシシ」量 (mg)	死亡數	致死平均時間 (分)	致死最長時間 (分)
100	5/5	44	58	0.06	5/5	48	65
10	5/5	53	65				
5	5/5	55	65				

即チ各ノ場合ニ於テ死亡數ハ變ラズ、致死時間ハ 100 mgノ場合ニ於テハ平均時 8%、最長時 11% 短縮セルモ、平均時ハ 10 mg 及ビ 5 mgノ場合ニ於テハ 10% 及ビ 15% 延長シ、最長時ハ變化セズ。

是ニ由テ觀ルニ、葡萄糖ハ大量ナル時ハ却テ有害ナル結果ヲ來セドモ、少量ナル時ハ稍有利ナル結果ヲ來スガ如シ、然レドモ其ノ效果著シカラズ。

總 括 及 ビ 結 論

「テトロドトキシシ」ノ致死量ヲ「マウス」ニ注射シ、次イデ之ニ諸種ノ藥物ノ種々ノ量ヲ注射シ、之ガ影響ヲ檢シタルニ次ノ如キ結果ニ到達セリ。

1. 「ピクロトキシシ」、「フィブスチグミン」、「グアニジン」、「アドレナリン」ハ認ムベキ效果ヲ奏セズ、却テ中毒ヲ助長ス。

2. 「カフェイン」、「ヘキセトン」及ビ「コラミン」ハ中毒動物ノ致死時間ヲ延長セシメ、稍認ムベキ效果ヲ奏ス。「カルヂアツオール」及ビ葡萄糖ハ其ノ效果之等ヨリ劣ルガ如キモ亦少シク奏效ス。「ロベリン」ト「カルヂアツオール」トヲ併用スル時ハ前者單獨ノ場合ヨリ效果大ナリ。

3. 炭酸「ナトリウム」竝ニ「ロベリン」ハ中毒動物ノ死亡數ヲ減少セシメ、死亡例ノ致死時間ヲ延長セシメ、良好ナル效果ヲ奏ス。就中、炭酸「ナトリウム」ハ效果最モ大ニシテ、他ノ拮抗

性藥物ノ比ニ非ズ。

之等ノ事實ヨリ考フルニ、炭酸「ナトリウム」ノ如キ毒素破壊作用ヲ有スルモノハ效果最モ顯著ニシテ、「ロベリン」ノ如キ強キ呼吸中樞興奮作用ヲ有スル藥物モ顯著ナル效果ヲ奏シ、「カフェイン」ノ如キ呼吸中樞、血管中樞、心臟及ヒ末梢ナル筋ニ興奮的ニ作用シ且利尿作用ヲ有スルモノハ亦認ムベキ效ヲ奏ス。而シテ「ヘキセトン」、「コラミン」等ノ強キ強心作用ヲ有シ且呼吸中樞興奮作用アルモノ之ニ次ギ、葡萄糖ノ如ク特殊ノ作用ナキモノハ效果更ニ劣ル。之ニ反シ「ピクロトキシシン」ノ如ク中樞ニ、又「グアニジン」ノ如ク末梢ニ興奮的ニ作用スルモ、其ノ力著シカラザルモノ、「フィズチグミン」ノ如ク末梢興奮作用アルモ有害ナル副作用アルモノ竝ニ「アドレナリン」ノ如ク主トシテ血行系ニ興奮作用ヲ及ボスモ中樞作用弱キモノハ殆ド效果ナキノミナラズ、却テ其ノ他ノ副作用ノ爲メ中毒ヲ増強スト謂フヲ得ベシ。

若シ「テトロドトキシシン」中毒ノ輕度ナル場合ハ、以上述べタルヨリヨリ以上ノ良好ナル奏效ヲ期待シ得ベシ。

稿ヲ終ルニ臨ミ恩師奥島教授ニ滿腔ノ感謝ヲ表ス。(3. 7. 2. 受稿)

文 獻

- 1) Iwakawa u. Kimura, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 93, S. 303. 1922.
- 2) 假家, 東京醫學會雜誌 28 卷, 249 頁. 大正 8 年.
- 3) 片木, 岡山醫學會雜誌 454 號, 1869 頁. 昭和 2 年.
- 4) Takahashi u. Inoko, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26, S. 401. 1890.
- 5) Hayashi u. Mutō, Ebenda Bd. 47, S. 209. 1902.
- 6) Wieland, Ebenda Bd. 79, S. 95. 1915.
- 7) Eestein, Rominger u. Wieland, Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 28, S. 28. 1921.
- 8) 岩崎, 日本藥物學雜誌 3 卷, 379 頁. 大正 15 年.
- 9) Schmitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 118, s. 358. 1926.
- 10) Gottlieb u. Schulemann, Deutsch. med. Wochenschr. 1923, S. 1533.
- 11) Amakawa, Arch. f. exp. Path. Pharm. Bd. 101, S. 100. 1924.
- 12) Hildebrand, Klin. Wochenschr. 1925, S. 1678.
- 13) Krehl, Ebenda 1925, S. 1680.
- 14) Ruef, Ebenda 1925, S. 1680.
- 15) Pal, Centralb. f. Physiol. Bd. 14, S. 255. 1900.
- 16) Langley, Journ. of Physiol. Bd. 33, S. 374. 1906; ebenda Bd. 36, S. 347. 1907; ebenda Bd. 37, S. 165. 1908.
- 17) Emunds u. Roth, Amer. Journ. of Physiol. Bd. 23, S. 28. 1908.
- 18) 大澤, 東京醫學會雜誌 3 卷, 533 頁. 1889.
- 19) Miura u. Takesaki, Virchows Arch. Bd. 122, S. 92. 1890.
- 20) Rothberger, Pfügers Arch. Bd. 92, S. 398. 1902.

*Kurze Inhaltsangabe.***Über den Einfluss einiger Pharmaka auf die tödliche Vergiftung durch Tetrodotoxin.**

Von

Tetuzô Imahasi.

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

Eingegangen am 2. Juli 1928.

Es wurde der Einfluss verschiedener Mittel auf die zum Tode führende Tetrodotoxinvergiftung bei der Maus untersucht, indem man dem Tiere diese Mittel mit der letalen Dosis von Tetrodotoxin gleichzeitig subkutan einführte. Die Versuche erstreckten sich einerseits auf die vorwiegend zentral erregenden, andererseits auf die peripheren motorischen Apparate erregenden Gifte und ferner auf die Substanzen mit keiner spezifischen Wirkung, wie Traubenzucker und Alkalien, welche letztere in vitro das betreffende Gift entgiften sollen. Die Ergebnisse sind, wie folgt, kurz zusammenzufassen.

1. Pikrotoxin, Physostigmin, Guanidin und Adrenalin beeinflussen nicht nur den Tetrodotoxintod antagonistisch, sondern verstärken auch die Toxizität.
2. Kaffein, Hexeton und Coramin wirken der Vergiftung entgegen, indem sie die Lebensdauer der Tiere mässig zu verlängern vermögen. Cardiazol und Traubenzucker sind auch wirksam, scheinen aber diesen genannten etwas nachzustehen.
3. Lobelin und Natriumkarbonat zeigen einen viel günstigeren Erfolg, denn sie verlängern nicht nur die Lebensdauer, sondern vermindern auch die Mortalität der vergifteten Tiere. Besonders ist Natriumkarbonat am stärksten wirksam.

Daraus geht hervor, dass bei der tödlichen Vergiftung durch Fugugift die atmungserregenden Mittel mit mehr Erfolg lebensrettend sind, als die Mittel, welche auf die peripheren motorischen Apparate erregend wirken, und dass Alkalien, die das Gift chemisch zerstören können, den besten Erfolg haben. (Autoreferat)

