

岡山醫學會雜誌第49年第1號(第564號)

昭和12年1月31日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 49. Nr. 1. Januar 1937.

1.

615.3

「アルファチニトロフェノール」ノ 藥理學的研究補遺

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

助手 醫學士 高田新藏

[昭和11年6月6日受稿]

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

Beiträge zur Wirkung des α -Dinitrophenol.

Von

Dr. Shinzo Takata.

Eingegangen am 6. Juni 1936.

Verf. hat die allgemeine Wirkung des α -Dinitrophenol und seinen Einfluss auf den Blutdruck, den isolierten Dünndarm und Uterus, den im Körper befindlichen Dünndarm am Kaninchen und an der Maus untersucht. Die Resultate können, wie folgt, kurz zusammengefasst werden:

Bei der Vergiftung (Maus und Kaninchen) mit bestimmten Dosen von α -Dinitrophenol tritt nach einer anfänglichen Erregung eine totale Lähmung ein, wobei Unruhe, Atembeschleunigung, Konvulsion und oft klonische, in seltenen Fällen tonische Krämpfe beobachtet werden. Alle Tiere gehen unter Atemlähmung zugrunde. Das Herz steht nachher in Diastole still.

Die Dosis letalis beträgt bei subkutaner Applikation bei der Maus 0,5—0,7 mg pro 10 g, und beim Kaninchen 0,05—0,06 g pro Kilo Körpergewicht.

Auf den Blutdruck des Kaninchens wirkt das Gift in kleinen Dosen (1 mg) steigierend, aber in grösseren Dosen (über 2 mg) immer erniedrigend. Der Angriffspunkt des Giftes ist in der Peripherie zu suchen.

Auf den isolierten Dünndarm und Uterus des Kaninchens wirkt das Gift in allen Dosen nach einer anfänglichen Erregung immer lähmend. Der Angriffspunkt ist im Muskel selbst zu suchen, während die autonomen Nerven nicht beteiligt zu sein scheinen.

Auf den im Körper befindlichen Dünndarm des Kaninchens wirkt die Substanz in allen Dosen immer reizend, und bei bestimmten Konzentrationen tritt schliesslich eine Muskelkontraktur ein. Nach der Einwirkung des Yohimbin und nach der Durchschneidung des beiderseitigen N. Spranchinikus tritt die Wirkung unverändert auf, was zeigt, dass die sympathischen Nerven daran nicht teilnehmen. Beim mit Atropin vorbehandelten sowie beiderseitig vagotomierten Kaninchen tritt diese erregende Wirkung nicht mehr zutage, vielmehr erscheint eine hemmende Wirkung. Daraus ist schliessen, dass die erregende Wirkung dieser Substanz auf die Reizung der parasympathischen Zentren zurückzuführen ist, während die hemmende auf die Lähmung des Muskel selbst zurückgeht. (Autoreferat)

緒 言

α -Dinitrophenol は著シキ發熱作用ヲ有スル物質トシテ知ラル。(Heymann¹⁾, Magne, Mayer und Plantefol²⁾, Tainter³⁾, Hall⁴⁾, Riddel und Smith⁵⁾ 而シテ本物質ノ顯著ナル發熱作用ノ侵襲部位ハ腦ノ體溫調節中樞ニ在ルニ非ズシテ, 寧ロ末梢性即チ全組織細胞ニ在リ, 其ノ作用機轉ハ個々細胞ノ新陳代謝ヲ著シク旺盛ナラシムルニ由ルモノナリトセラル。尙ホ本物質ノ發熱作用ニ要スル使用量ガ致死量ニ比シテ遙ニ小量ニシテ, 從ツテ中毒ニ對スル危險性ノ比較的尠キモノナリトハ, Tainter und Cutting⁶⁾ ニヨリテ究明セラレタル所ニシテ, 氏等ニ據レバ, 本物質ノ 10, 15, 20, 25 及ビ 30 mg/kg 等ニヨル最高

體溫上昇度ハ夫々 1.7°, 1.8°, 4.2°, 4.3°, 4.0°, 5.2°C ノ如キ驚異スベキ發熱狀態ヲ示スモノナリト。

從來治療醫學上ニ於テ麻痺狂, 脊髓癆又ハ淋菌性疾患等ノ所謂根治困難トセラレル疾病ニ對シテ, 「マラリヤ」病原菌ノ如キ熱性病原菌ヲ接種シテ, 高熱ヲ發セシメ, 體內ニ於テ藥物作用ニテハ死滅セシメ難キ上記疾患ノ病原菌ヲ發熱ニヨリテ抵抗力ヲ減殺シ, 間接的ニ之ヲ漸次消滅セシメテ, 以テ其ノ治療ヲ助長セシメント試ミラレツツアルハ夙ニ周知ノ事ナリ。然レドモ一疾患ノ治療ヲ企圖シテ他ノ病原菌ヲ體內ニ輸入シ, 重篤ナル病の經過ニ隨伴スル高熱狀態ヲ惹起セシメントスルハ夫レ自身ニ於テモ亦危險ナル治療法タルヤ言

ヲ俟タズ。

茲ニ於テ斯ノ如キ高熱性病原菌ノ感染ニ因ラズシテ高熱ヲ招致セシメ、而モ危險性ノ尠キ諸種方法ノ研究セラルルヤ久シ。就中藥理學の處置ニヨリ所期ノ目的ヲ達セシムルモノ一ツトシテ最近 α -Dinitrophenol ノ出現ヲ觀、本物質ノ漸ク臨牀上及ビ基礎醫學研究上ニ多大ノ關心ヲ得ルニ至レルナリ。本物質ノ先述ノ如キ著シキ發熱作用ガ果シテ臨牀上ニ於テ、上記諸疾病ノ治療ニ適應スルノ可否ハ、之ヲ臨牀家ノ研究ニ俟タザルベカラザルハ勿論ナリ。然レドモ其ノ藥理學的研究モ亦徒爾ナラザルベク、尙ホ且一方ニ於テハ興味ノ淺カラザルヲ惟ハシム。

抑々本物質ハ爆藥及ビ染料工業ニ於ケル一種ノ媒質トシテ用ヒラルルモノニシテ、斯カル場所ノ中毒者ニ於ケル研究報告ハ Barrel u. Martin⁷⁾, Markin⁸⁾, Malloizel⁹⁾ Quignard¹⁰⁾, Warth¹¹⁾ 及ビ Letz u. Baume¹²⁾ 等ノ諸氏ニヨリテ爲サレタリ。然レドモ一方本物質ニ關スル發熱作用及ビ新陳代謝作用以外ノ一般的藥理學的研究ハ未ダ寥寥タルモノノ如ク、カノ Tainter ト Cutting ノ外ニ余寡聞ニシテ多クノ文獻ヲ知ラズ。故ニ余ハ彼等ノ未ダ論及セザル方面及ビ詳細ヲ要シ且多少ノ差異アル所ヲ追補シ、尙ホ本物質ト藥理學上特ニ興味アルモノナリト信ゼラレシ 2—3 藥物トノ併用ニヨル實驗の研究ヲ爲シタルヲ以テ茲ニ之ヲ發表セントス。本研究ハ昭和9年9月→昭和10年5月ノ期間ニ於テ爲セルモノナリ。

實驗材料及ビ實驗方法

實驗動物ハ總テ健康ナル成熟家兔及ビ「マウス」

ヲ選ビ、豫メ1週間以上當教室ニ於テ實驗ニ適當ナル如ク飼育シ、生活狀態ノ安定セルモノヲ以テセリ。

本物質ハ黃褐色ノ結晶性粉末ニシテ、僅ニ水又ハ生理食鹽水ニ溶解スルノミナルモ、「エチールアルコール」又ハ「プロピールアルコール」ニハ2%ニ溶解ス。又「重碳酸ナトリウム」ノ $\frac{1}{2}$ 量ノ注加ニヨレバ3%以下ニ於テハ任意ニ水ニ溶解スルコトヲ得。故ニ余ハ0.5%「重碳酸ナトリウム」水溶液ノ中ニ α -Dinitrophenol ヲ1%ノ割合ニ溶解シテ實驗ニ供セリ。斯カル溶液ハ長日月間化學的安定ニシテ作用強度ニ差異ヲ來サズ。尙ホ本實驗ニ使用セル藥物ハ「硫酸アトロピン」(日本藥局方), 「鹽酸ヨヒンピン」(同), 「鹽化アドレナリン」(武田商店製), 「抱水クロラル」(日本藥局方), 「鹽酸バリウム」(同)及ビ「鹽酸ババヴェリン」(同)等ナリ。

實驗成績

I. 一般作用及ビ毒性

本物質ノ一般作用並ニ毒性ニ關シテハ既ニ諸家ニヨリ屢々報告サレタル所ニシテ、ココニ重複記載スルノ要無キニ似タレドモ、余ノ以下ノ實驗ニ對スル本物質ノ概念ヲ失ハシメザラントシテ茲ニ余ノ觀察ヲ述ベ置カントス。因ニ本實驗成績ヲ諸家ノ夫レニ比較對照スルニ、殆ド特記スベキ差異ヲ認メザリキ。

A. 「マウス」ニ於ケル實驗

「マウス」ニ α -Dinitrophenol ノ種々ノ量ヲ注射シテ其ノ中毒症狀ヲ檢シタルニ、「マウス」ノ體重毎10gニ對シテ本物質ノ0.05—0.1mgヲ適用スルモ認ムベキ症狀ヲ示サザレドモ、0.15—0.2mgニテハ注射後一般ニ不安狀態ヲ呈シ、後容器ノ一隅ニ蟠居シ、呼吸運動ハ輕度ニ亢進セラル。0.25—0.35mgニテハ注射後10—15分ニシテ呼吸促進著

明トナリ、一般状態ハ不安増加ヲ示シ、容器内ヲ走驅シ興奮状態ヲ示スモ、少時ノ後ニハ下顎部ヲ床上ニ接着スルモノ、或ハ身體ノ自由ヲ失ヒ倒レルモノアレドモ概ネ3—5時間後ニハ常態ニ復スルヲ普通トセリ。更ニ大量0.4 mg以上ヲ投與スル場合ニ於テハ、叙上ノ如キ症状甚ダシク、呼吸ハ促進著明ニ、歩行蹣跚トナリ、注射後20—30分後ニテハ遂ニ輾轉反側シ以テ苦悶ノ狀ヲ現シ、動物ニヨリテハ輕度ノ搖擗及ヒ間代性痙攣ヲ起シ、暫時後ニ呼吸運動ノ急停止ヲ來シ斃死スルモノアリ。又上記ノ如キ激烈ナル苦悶状態ヲ示サズシテ、全身麻痺状態ニテ呼吸運動ノ停止ニ至ルモノモ有リ。一般ニ0.2 mg以上ニテハ2—4時間後ニ斃死スルモノト、翌日ニ至ルモ生命ヲ保チ終ニ恢復スルモノアルヲ觀ル。

茲ニ於テ「マウス」ニ對スル本物質ノ致死量ヲ、「マウス」10匹ヲ以テ1群トナシ、注射後24時間マデ觀察シタルニ、0.35 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.55 mg, 0.6 mg及ビ0.7 mgノ各量ニテ斃死率ヲ求メタルニ、夫々1/10, 2/10, 3/10, 5/10, 8/15及ビ10/10ノ如ク、0.7 mgニテハ悉ク動物ハ斃死セリ。而シテ本物質ニ因ル斃死ハ呼吸障礙ニ因ルモノノ如シ。何トナレバ呼吸停止後直チニ開胸スルニ心臟ハ尙ホ緩徐ニ搏動スルカ、或ハ擴張期ニ靜止セルヲ觀ル。即チ「マウス」ニ對スル最小致死量ト見做サルルハ0.55 mgニシテ0.7 mg以上ハ之ヲ絕對致死量ト見做サルルヲ得ベシ。

B. 家兎ニ於ケル實驗

家兎體重1 kgニ對シ α -Dinitrophenolノ5—10 mgヲ皮下注射スルニ、未ダ何等ノ認ムベキ症状ヲ呈セザレドモ、15—20 mgニテハ「マウス」ニ於ケル0.15—0.25 mg(對10g體重)ニヨル症状ト等シキ中毒症状ヲ呈ス。殊ニ家兎ニ在リテハ注射ニヨル局部刺戟ノ著シキ爲メ奔走シテ避遁セントスルモノ、又ハ號泣スルモノアリ。然レドモ癲テ

該刺戟ノ苦痛ガ鎮靜シ、10—20分後ニハ呼吸促進ト不安症状ヲ示ス。30—40 mgヲ以テスレバ上記中毒症状一層顯著ニシテ、歩行ハ蹣跚トナリ或ハ速ニ不能トナルモノアリ。注射後自ラ横臥又ハ腹臥位ヲ取り苦悶ノ様ヲ呈シ、耳朵ハ初メ充血ヲ示スモ後ニ貧血ヲ起シ、冷厥スルモノ多シ。此際ニ四肢ニ疼痛刺戟ヲ與フルモ、其ノ感受性ノ減退ハ來サザルモ、之ヲ逃避スルコト全ク遲鈍又ハ不能ヲ示ス。斃死ニ先立ツテ間代性痙攣ヲ發スルモノアリ。瞳孔ハ散大シ、全身ノ諸筋ハ弛緩シ、時間ノ經過ト共ニ麻痺ニ陥ル。強直性痙攣ハ稀ニ之ヲ起ス。呼吸ハ初メ著シク興奮促進セラレ頻數トナリ、呼吸量モ増大スルト雖モ末期ニ於テハ淺小トナリ終ニ速ニ停止ス。心臟ハ呼吸停止後直チニ、或ハ多少之ニ遲レテ擴張期ニ於テ靜止スルヲ觀ル。

家兎ニ對スル本物質ノ致死量ヲ檢スルニ、家兎5匹ヲ以テ1群トシ、注射後48時間觀察セシニ、35 mgニテハ5例中1例、40 mgニテモ5例中1例、50 mgニテハ同3例、55 mgニテハ同4例、60 mgニテハ5例悉ク斃死セルヲ觀タリ。

即チ本物質ノ家兎ニ對スル最小致死量ハ50 mgニシテ、60 mg以上ハ絕對致死量ノ如シ。尙ホ血壓ノ實驗ニ際シテ靜脈内注射ニテハ最小致死量ハ7 mg、絕對致死量ハ15 mgノ如カリキ。

II. 血壓ニ對スル作用

Tainter u. Cuttingニ據レバ、麻醉犬及ビ猫ニ於テ本物質ノ血壓ニ對スル作用ヲ觀タルニ、25 mg以下ニ於テハ死前マデ血壓ニ及ボス一定セル影響ヲ示スコトナク、或動物ニテハ血壓降下ヲ示シ、他ノ例ニテハ上昇ヲ來スモ又全ク反應ヲ示サザルモノモアリシト雖モ、就中血壓ノ上昇ヲ起スモノ稍々多キガ如シト謂ヘリ。

然ルニ余ハ家兎ニ於テ本物質ノ血壓作用ヲ窺ヒ

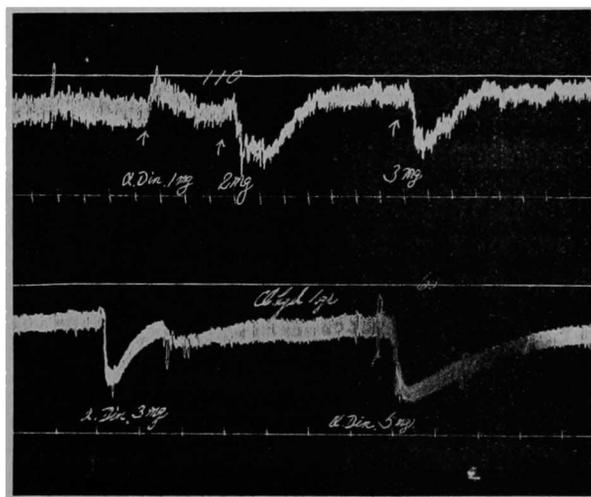
タルニ、Tainter 及ビ Cutting 2 氏ノ結論ト多少異ナル成績ヲ得タルヲ以テ茲ニ之ヲ示サントス。

即チ α -Dinitrophenol ノ種々ノ量ヲ家兎ノ耳靜脈内ニ徐々ニ注入シ、型ノ如ク其ノ血壓ニ對スル作用ヲ觀ルニ、0.5 mg ニテハ殆ド認めベキ變化ヲ示サズ。1 mg ニテ始メテ作用ヲ示シ、注射後血壓ハ輕度ニ約 5 mm Hg 内外ノ上昇ヲ示シ間モナク舊態ニ復セリ。2 mg ニテハ注射後輕度ノ上昇ノ後直チニ下降ニ轉ズルカ、或ハ最初ヨリ直チニ 7 mm Hg 内外ノ下降ヲ示ス。3 mg 以上ニテハ初期ノ上昇ハ全く無ク直チニ著明ナル下降ヲ示スコ

ト 20 mm Hg 内外ナリ。5 mg ニテハ 30—35 mm Hg ノ下降ヲ示ス。斯カル場合ノ血壓下降ハ數十秒乃至十數分間ノ後ニ恢復スルヲ常トシ、増量ニ應ジテ反應ノ著明ナルハ勿論ナリ。本物質ニテハ血壓下降後ニ反對ニ上昇ヲ來スコトナシ。5 mg 以上ノ靜脈内注射ニテハ血壓下降ト同時ニ筋攣縮ヲ發スルモノ多シ。

即チ本物質ハ 1 mg ニテハ血壓ヲ僅ニ上昇セシムルモ、2 mg 以上大量ニテハ毎常血壓ヲ下降セシメ、其ノ作用持續ハ比較的短ク、暫時ニシテ常位ニ復スルヲ觀ル。第 1 圖ノ上方ニ示サガ如シ。

第 1 圖



上、正常家兎血壓ニ對スル本物質 1 mg, 2 mg 及ビ 3 mg ノ作用

下、「抱水クロラール」前處置後ノ家兎血壓ニ對スル本物質 3 mg 及ビ 5 mg ノ作用

故ニ先ノ Tainter ト Cutting 2 氏ノ犬及ビ猫ニ於ケル成績ト多少其ノ趣ヲ異ニス。

次ニ本物質 1—3 mg ヲ家兎ニ皮下注射シ、其ノ血壓反應ヲ觀タルニ、作用ヲ認めザルモ 5 mg ニテハ輕度ノ下降ヲ示シ約 5 分間ノ持續ノ後ニ恢復シ、10 mg ノ皮下注射ニテハ約 1 時間ノ血壓下降ヲ惹起セリ。10 mg 以上ニテハ増量ニ從ツテ稍々著明ナル反應ヲ示シ、常ニ血壓ヲ下降セシメタリ。

上述ノ如ク本物質ガ正常家兎ノ血壓ヲ著明ニ下降セシムルモノナルガ、斯クノ如キ作用ハ豫メ「抱水クロラール」ヲ以テ麻痺セシメ、血管運動中樞ヲ麻痺セシメタル家兎ニ於テモ同様ニ出現スルヤ否ヤヲ實驗セリ。

「抱水クロラール」0.8 g ヲ家兎ニ皮下注射スレバ血壓ハ徐々ニ下降シ、注射後 50—60 分後ニ最低度 50 mm Hg 前後ニ達シ、略ボ一定スルモノニシテ、此時本物質ノ種々ノ量ヲ靜脈内ニ注射シ、血

壓ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、正常家兎ニ於ケル
ト同様 3—5 mg ノ著明作用量ヲ以テスルニ「抱水
クロラール」後ニ於テモ著明ナル下降ヲ來シ、暫
時ニシテ舊位ニ復スルヲ觀ル。第 1 圖ノ下方ニ示
ス如シ。

即チ「抱水クロラール」前處置後ニ於テモ本物質
ハ著明ナル血壓下降作用ヲ示シ、持続時間モ正常
時ト大差ナシ。本成績ハ α -Dinitrophenol ノ血壓
下降作用ノ末梢性作用ニ基因スルモノナルヲ窺知
セシム。

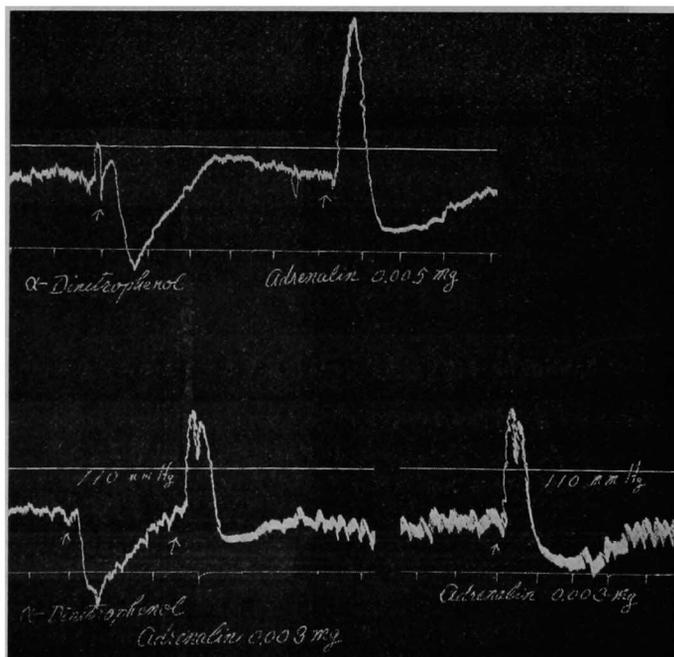
次ニ本物質ノ血壓作用ト「アドレナリン」及ビ
「アドレナロン」ノ作用ニ及ボス影響ヲ觀タリ。「ア
ドレナリン」及ビ「アドレナロン」ガ末梢血管ヲ收縮
セシメ、血壓ヲ上昇セシムルコトハ既知ノ事實ナ
リ。余ハ本物質ノ作用後ノ之等 2 物質ノ作用關係

ヲ闡明ナラシメントシテ、先ヅ豫メ之等物質ノ血
壓作用ノ對照ヲ得タル後ニ之ト α -Dinitrophenol
ノ作用後ニ於ケル血壓上昇作用ヲ比較觀察セリ。
此際「アドレナリン」ハ血壓上昇ヲ呈スル 0.003—
0.005 mg ヲ「アドレナロン」ハ同上昇作用ヲ呈ス
ル所ノ 3—5 mg ヲ使用スルコトトシ、 α -Dinitro-
phenol ハ著明ナル血壓下降ヲ呈スル量 3—5 mg
ヲ注射スルコトトセリ。

上量ノ如キ α -Dinitrophenol ノ作用後ニ「アド
レナリン」0.005 mg ノ如キ少量ヲ作用セシムルモ
其ノ作用ハ何等抑制サルルコトナク依然「アドレ
ナリン」本來ノ血壓上昇作用ヲ呈スルヲ常トセリ
第 2 圖上方ニ示ス如シ。

次ニ豫メ本物質ヲ作用セシメタル後、「アドレナ
リン」ノ作用ヲ同量ノ兩物質ヲ正常家兎ニ作用セ

第 2 圖



上、本物質 5 mg 作用後ニ「アドレナリン」0.005 mg ヲ作用セシムルモ
後者ノ血壓上昇作用ヲ抑制セズ

下、本物質 3 mg 作用後ニ「アドレナリン」0.003 mg ヲ作用セシムルモ
之ヲ投與セザル正常家兎ニ於ケルト差異ヲ認メズ

シメタル場合ノ反應ト比較セシニ、「アドレナリン」ノ著明ナル血壓上昇作用ハ何等抑制又ハ轉向セララルコト無ク、正常ニ於ケルト殆ド同程度ナリ第2圖下方ニ示ス如シ。

由是觀之、 α -Dinitrophenolノ血壓下降作用ハ末梢性作用ニ基クモノナレドモ、交感神經系ニ關與スル所ナク、恐ラク血管筋自己ノ麻痺ニ因ルモノナルヲ信ズ。

III. 家兎腸管ニ對スル作用

A. 摘出家兎腸管ニ於ケル實驗

余ハ未ダ α -Dinitrophenolノ滑平筋臟器ニ對スル研究報告ヲ觀ザレバ、之ヲ實驗觀察セリ。而シテ先ヅ本物質ガ摘出腸管ニ對シテ如何ナル作用ヲ呈スルヤヲ Magnus 氏法ニヨリテ實驗シ、次ノ成績ヲ得タリ。

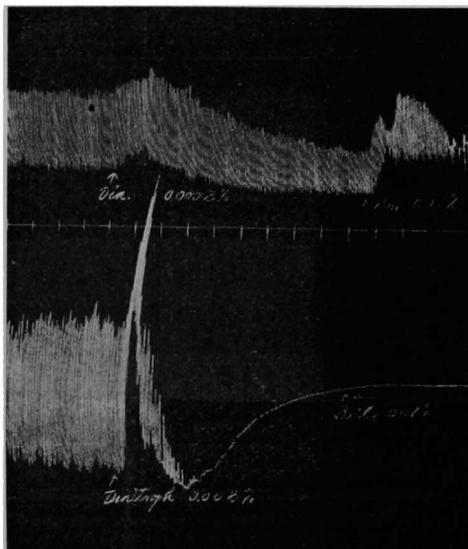
即チ本物質ハ家兎摘出腸管ニ對シ 0.00002% 以下ニテハ何等認ムベキ作用ヲ呈セザレドモ、0.00003—0.00005% ニ於テハ藥液ノ注加後腸管ハ直チニ其ノ興奮性ヲ昂メ、運動旺盛トナルモ、暫時ニシテ正常状態ニ復スヲ觀ル。0.0001—0.001% ニ至レバ作用後ニ一過性ノ腸管運動ノ興奮ヲ起シタル後ニ、漸次筋緊張ヲ低下セシメ、且其ノ運動ヲ抑制シ、時間ト共ニ腸管運動減弱ス。而シテ注意スルニ一旦本物質ヲ作用セシメタル後ニ、更ニ再ビ本物質ヲ追加スル場合ニハ先ノ如キ初期ノ興奮作用ヲ示サズシテ直チニ抑制作用ノミヲ示ス。第3圖ニ示ス如シ。

本物質ノ濃度ヲ高メ 0.001—0.002% ヲ作用セシムルニ腸管ノ初期興奮並ニ之ニ次イデ來ル抑制ハ共ニ顯著ナリ。更ニ增量セル場合即チ 0.005—0.01% ノ濃度ヲ適用スル場合ニ於テ始メテ初期ノ興奮作用ノ發現漸ク輕微トナリ、抑制作用ノ方之一層著明トナル(第3圖參照)。

尙ホ大量ニ於テハ抑制作用ノミ極メテ迅速ニ來

ル。是レ初期興奮作用ノ瞬時ニ解消シ直チニ抑制ニ轉ズル爲メナラン。

第 3 圖



摘出家兎腸管ニ對スル本物質 0.0002—0.002% ノ作用及ビ之ニ及ボス「バリウム」0.01% ノ影響

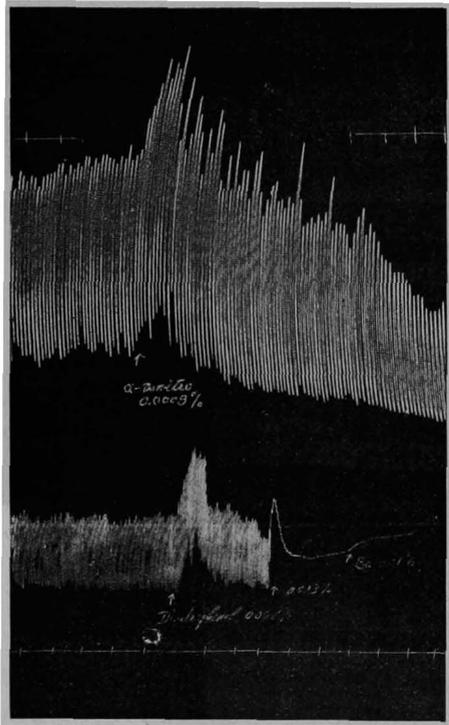
即チ本物質ノ腸管自働運動ニ對スル作用ハ、小鼠ニテハ腸管ニ對シ初期興奮ヲ與ヘ、後抑制作用ニ轉ズ。然レドモ一定量以上ニテハ該初期興奮作用ハ、次ニ來ル抑制作用ノ爲メニ迅速ニ經過シ、興奮状態ハ微ニ現ルルノミニシテ、抑制作用ノミ反之顯著ナルヲ認ム。尙ホ大量ニ於テハ此傾向殊ニ著シキヲ觀ル。

即チ本物質ノ本來ノ作用ハ初メ腸管運動ヲ催進セシメ、後ニ之ヲ抑制セシムルモノナルヲ知ル。

然ラバ此興奮作用並ニ抑制作用ハ如何ナル機轉ニヨリテ起ルモノナルカラ探求セザルベカラズ。茲ニ於テ余ハ本物質ノ少量ヲ作用セシメタル後ニ現ルル此興奮ガ、腸管筋ノ運動ヲ催進セシムル作用アリト稱セララル副交感神經ノ刺激ニ非ザルヤヲ検討センガ爲メ、豫メ副交感神經ヲ麻痺セシムルト認メラレタル「アトロピン」量 0.0002% ヲ作

用セシメシ後、本物質ノ0.0003—0.003%ヲ適用セシニ、上記單獨ノ場合ニ於ケルト同様腸管ノ運動亢進セルヲ觀ル。即チ第4圖ニ觀ル如シ。

第 4 圖



「アトロピン」ノ大量0.02%ノ前處置後ニ於ケル本物質0.0003—0.003%ノ適用及ビ其ノ後ニ於ケル「バリウム」0.01%ノ影響

次ニ本物質ノ適用ニヨリ腸管ノ運動靜止セル時又ハ著シク減弱セル時ニ「鹽化バリウム」ノ0.01—0.02%ヲ作用セシムルモ本來ノ筋刺戟作用ヲ呈スルコトナキカ、又ハ著シク抑制セラレタルヲ認ム。上圖第4圖ニ觀ル如シ。

又本物質ヲ作用セシムルニ先立ツテ、「アトロピン」ノ大量0.02%ヲ以テ交感神經ヲ麻痺セシメタル後ニ於テモ本物質ノ初期腸管興奮作用ノ起ルヲ觀ル。

以上ノ實驗成績ニ據リ本物質ノ腸管ニ對スル侵

襲點ヲ窺フニ、小量ノ際ニ於ケル著明ナル自働運動亢進ハ副交感神經ノ刺戟又ハ交感神經ノ麻痺ニ因ルニ非ズシテ、筋自己ノ刺戟ニ基クモノノ如ク、尙ホ該初期興奮作用後ニ次イデ來ル所ノ運動減弱竝ニ其ノ靜止ハ、腸管筋自己ノ麻痺ニ基クモノナルヲ窺知シ得ベキナリ。即チ約言スレバ侵襲點ノ筋自己ニ在リテ、初メ之ヲ刺戟シ後之ヲ麻痺セシム。

B. 生體家兎腸管ニ對スル作用

本物質ノ生體家兎腸管ニ對スル作用ガ、先ノ摘出腸管ニ於ケル作用ト同様ナルヤ否ヤヲ檢セントシテ、余ハ本物質ヲ家兎體重1kgニ對シテ0.1mgヨリ大量ニ至ルマデ耳靜脈ヨリ注入シ、腸管ノ自働運動ヲ所定ノ方法ニテ觀察シタルニ、先ノ摘出腸管ニ對スル作用ト此生體ニ於ケル夫レトハ著シキ差異ヲ示スコトヲ認メタリ。今其ノ成績ヲ述ブレバ以下ノ如シ。

即チ本物質ノ0.1mgヲ適用スルニ、腸管ノ運動ハ微カニ興奮セラルルカ或ハ無作用ニ終ルコトアリ。0.2mgヲ以テスレバ輕微ナル興奮作用ヲ每常示シ、振幅ノ増大セララルルヲ觀ル。0.5mgニテハ注射後直チニ興奮作用ヲ示シ、振幅増大スルト共ニ腸管ノ緊張ヲ昂メ、更ニ増量セル場合(1—2mg)ニテハ該作用極メテ著明ナリ。而シテコノ生體內腸管ニ於テハ摘出セルモノニ對スル如ク興奮作用ニ次グ抑制作用ノ現ルルコトナシ。致死量ノ如キ大量ニテモ興奮作用ノミ顯著ニテ抑制作用ヲ示サズ。

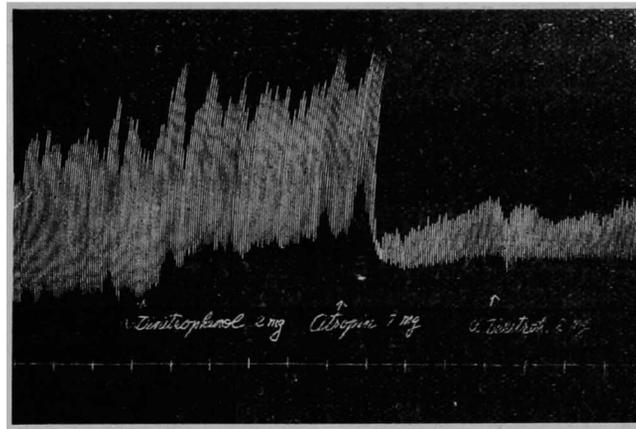
斯ノ如ク本物質ハ生體家兎腸管ニ對シテハ著明ナル興奮作用ヲ示スモノナルガ、コノ興奮ガ抑々如何ナル機轉ニヨルモノナルカ即チ筋刺戟、副交感神經刺戟或ハ交感神經ノ麻痺ニ基因スルモノナルカノ3者ノ中ノ或ルモノニ歸セザルベカラズ。

茲ニ於テα-Dinitrophenolノ生體家兎腸管ニ於ケル該興奮作用ノ機轉ヲ窺ハントシテ、先ヅ「アト

ロピン」ト本物質ヲ前後ニ作用セシメテ觀察セシニ、本物質ノ著明作用量 1—5 mg ニヨリテ腸管ノ著明ニ興奮セル際ニ「アトロピン」ノ小量 0.5—1 mg ヲ注射スレバ該興奮性ハ強ク抑制セララルヲ觀ル。又「アトロピン」作用後ニテ腸管運動ノ未

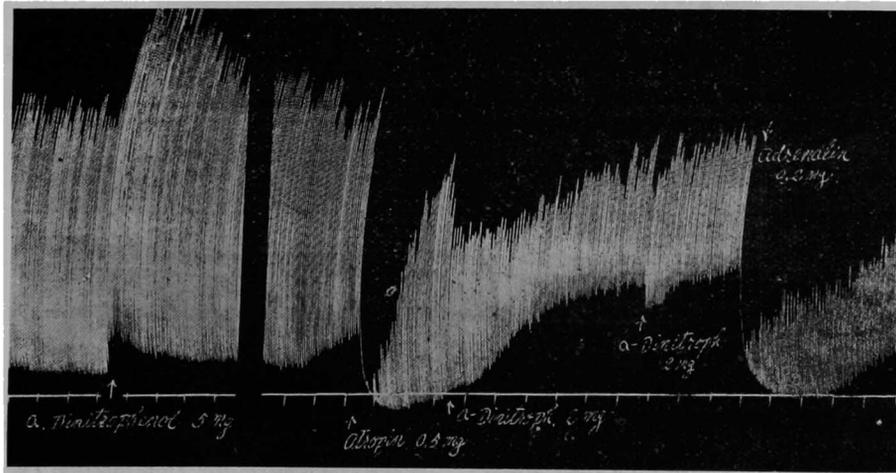
ダ恢復セザル時即チ「アトロピン」ノ作用消失セザル時期ニハ、本物質ヲ作用セシムルモ、正常ニ於ケル如キ興奮作用ハ全ク起ラズ（第 5 圖ニ觀ル如シ）或ハ又却ツテ正常生體腸管ニ於テハ嘗テ觀ラレザル所ノ抑制作用ヲボスモノアリ（第 6 圖）。

第 5 圖



生體家兎腸管ニ對スル本物質 2 mg ノ作用及ビ其ノ後ニ於ケル「アトロピン」1 mg ノ影響

第 6 圖



生體家兎腸管ニ於ケル本物質 5 mg ノ作用並ニ之ニ及ボス「アトロピン」0.5 mg ノ影響
又本物質 2 mg 作用後ノ「アドレナリン」0.2 mg ノ影響

故ニ本物質ニヨリテ出現スル該興奮作用ハ副交感神經ノ刺戟ニ基クモノニシテ、筋自己ノ刺戟ニ

ヨルニ非ザルガ如シ。コレ摘出腸管ニ於ケルト異ル所ナリ。而シテ副交感神經ノ刺戟ナルモ果シテ

中樞性ナルヤ將又末梢性ナルヤハ尙ホ後ノ實驗ニ俟タザル可カラズ。

次ニ余ハ本物質ガ交感神經ニ關係ヲ有スルヤ否ヤヲ檢セントシテ先ヅ「鹽酸ヨヒンピン」ノ生體家兔腸管ノ交感神經末端ヲ麻痺セシムルト認メラレタル量 1mg ヲ注射シタル後ニ、本物質ヲ適用シ觀察スルニ、依然トシテ興奮作用ヲ現シ「ヨヒンピン」ニヨリテ何等影響セラルル所ナシ。

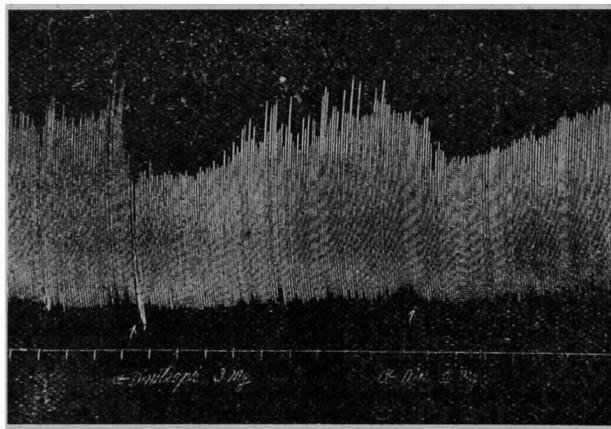
又中樞性交感神經トノ關聯ヲ除外シテ後、本物質ノ作用ヲ觀ントシテ、Schultze¹⁹⁾氏法ニヨリテ豫メ兩側内臟神經ヲ切斷セシ家兔ニ就テ前記ノ如ク本物質ノ著明作用量 2—5mg ヲ靜脈内ニ適用シテ腸管ニ對スル作用ヲ窺ヒタルニ、對照實驗ニ於テ觀ルト全ク同等ノ興奮作用ヲ示シ、兩側内臟神經ノ切斷ハ本物質ノ興奮作用ニ對シテ何等ノ認ム

ベキ影響ヲ示サズ。

之ニ據レバ本物質ハ生體家兔腸管ニ於テ交感神經ニハ中樞性ニモ、亦末梢性ニモ何等關與スルコトナキヲ確認セシム。

最後ニ余ハ豫メ兩側迷走神經ヲ頸部ニ於テ切斷シタル後、該家兔ニ就テ本物質ヲ作用セシムルニ、此際ハ本物質ニヨル該興奮作用ハ起ラズシテ却ツテ抑制作用ヲ示ス。即チ迷走神經切斷家兔ノ腸管ニ於テハ正常家兔ノ夫レニ於ケル反應トハ全ク反對ノ結果ヲ招致セシナリ。即チ(第7圖ニ觀ル如ク)迷走神經切斷後ニ本物質ノ 3—5mg ヲ靜脈内ニ適用ニテ腸管ノ反應ヲ觀ルニ、對照ノ如ク著明ナル興奮作用ハ全ク現レズシテ、之ニ背馳スル抑制作用ヲ示セリ。

第 7 圖



兩側迷走神經切斷後ノ家兔ニ於ケル本物質 3mg, 5mg ノ作用

故ニ先ノ「アトロピン」トノ伍用ノ場合並ニ此兩側迷走神經切斷後ノ本實驗成績ヨリシテ、本物質ニヨル生體腸管ノ興奮作用ハ明カニ中樞性交感神經ノ刺戟ナルコトヲ推知セラル。且末梢交感神經ノ麻痺後及ビ迷走神經切斷後ニ起ル本物質ニヨル腸管運動ノ抑制作用ノ發現ハ、本物質ノ筋自

己ノ麻痺作用ニ因ルニ非ザルヤ。此筋麻痺作用ハ生體ニ於テハ副交感神經ノ中樞刺戟作用ノ爲メニ起ル運動亢進ノ爲メニ隠蔽セラレテ現レザルモ、迷走神經切斷後ノ家兔ニ於テハ中樞性交感神經ト何等ノ關係ナク其ノ刺戟ガ傳ハラザル故ニ筋麻痺作用ノミ現ルモノナリト思惟セラル。

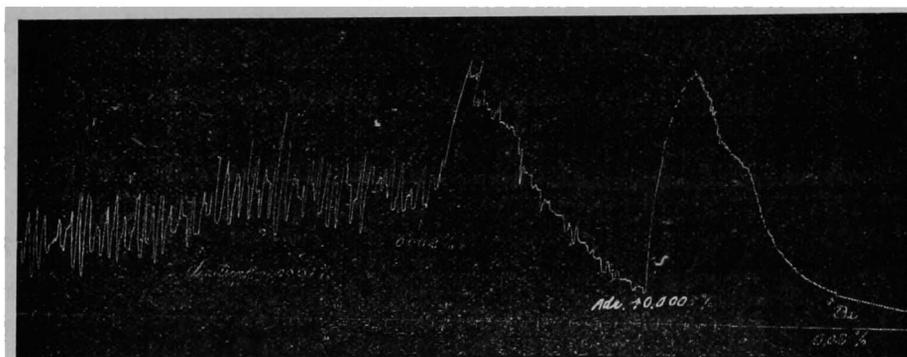
IV. 摘出家兎子宮ニ對スル作用

余ハ不妊家兎子宮ニ對スル α -Dinitrophenol ノ作用ヲ觀察シ、次ノ成績ヲ得タリ。蓋シ本物質ノ斯カル方面ニ關スル報告ヲ觀ザレバナリ。

本物質ハ摘出家兎子宮ニ於テハ、上記ノ如キ摘出腸管ニ於テ適用直後ニ興奮作用ヲ呈スル量 0.00003—0.00005% ニ於テハ作用後緊張増加ヲ示シ、且運動ヲ輕微ナガラモ亢進セシム。 0.0005—

0.001% ニテハ作用後該作用著明トナリ、初期興奮ノ後ニ續イテ漸次子宮自働運動ノ振幅ヲ縮小セシメ、數分乃至十數分後ニハ終ニ静止スルニ至ル。猶ホ本物質ノ濃度ヲ高メ 0.01% トスレバ作用後直チニ一過性ノ子宮筋緊張ノ増加ニ由リ攣縮状態ヲ招來スルモ、其ノ後ハ比較の迅速ナル緊張減弱ト運動静止ヲ來ス。斯カル際ニ筋刺戟作用ヲ有スル「鹽化バリウム」ノ比較的大量ヲ用フルモ著シク其ノ作用ヲ抑制セラレタルヲ觀ル。

第 8 圖



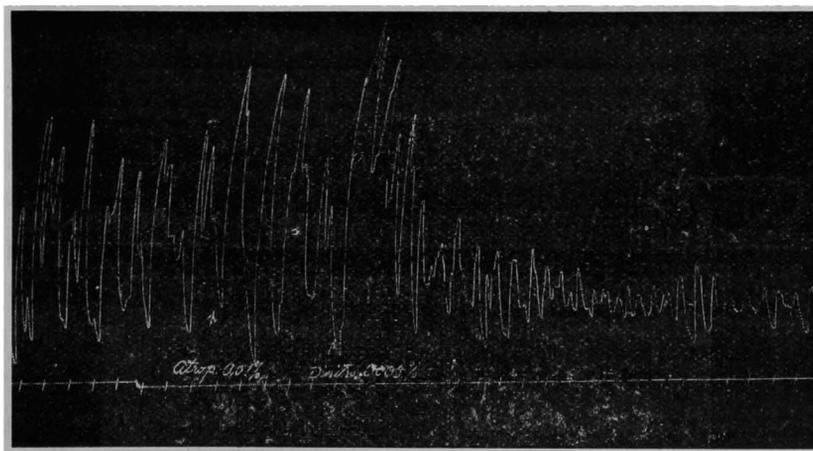
本物質 0.0001%, 0.002% ノ作用並ニ其ノ後ニ於ケル「アドレナリン」0.0005% ノ影響

即チ本物質ノ家兎子宮ニ對スル作用ハ摘出腸管ニ對スルノ夫レニ比スレバ、稍々作用強度ハ劣ルト雖モ、腸管ニ於ケルト同ジク少量ヨリ大量ニ至

ルマデ初期ノ一過性ノ興奮作用ヲ示シ後ニ抑制作用ニ轉ズルヲ觀ル。

次ニ本物質ノ子宮ニ對スル該作用ノ侵襲點ヲ窺

第 9 圖



摘出家兎子宮ニ於ケル「アトロピン」0.01% 前處置後ノ本物質 0.0005% ノ作用

フ爲メ、豫メ交感神経竝ニ副交感神経ヲ麻痺セシムルト稱セラルル「アトロピン」量 0.01—0.02% ヲ以テ前處置セル後ニ、本物質ノ少量 0.0005—0.005% ヲ作用セシムルニ、上記單獨ノ場合ニ於ケルト同様ノ興奮作用ト抑制作用トヲ現シ、何等「アトロピン」ニ因リテ影響サルル所ナシ。即チ第 9 圖ニ觀ルガ如シ。

又本物質 0.02% ノ如キ大量ニテ初期興奮ノ後ニ抑制ニ轉向シ、漸次子宮筋ノ運動竝ニ緊張ノ減弱セル時ニ「アドレナリン」ノ大量ヲ作用セルニ、其ノ減退セル緊張及ビ低下セル運動ハ直チニ昂メラレテ一時ハ強直状態ヲ示ス(第 8 圖參照)。然レドモ同様ノ場合即チ本物質作用後ノ運動静止又ハ著シク減退セル時ニ、筋刺戟作用ヲ有スル「鹽化バリウム」ノ大量 0.02% ヲ作用セシムルニ、静止セルモノニハ何等ノ影響ヲ與ヘズ、静止セザルモノニ於テモ著シク其ノ作用ノ抑制セラレタルヲ認ム(第 8 圖參照)。

上記成績ヨリ本物質ノ子宮ニ對スル初期ノ興奮作用及ビ其ノ後ニ來ル運動ノ抑制ハ、交感神経及ビ副交感神経ニ關係ナキコト明カナリ。

故ニ本物質ハ摘出家兎子宮ニ於テモ其ノ作用點ハ摘出腸管ニ於ケルト同様ニ、子宮筋自己ニ存シ、初期ノ一過性ニ來ル興奮作用ト、之ニ次イデ來ル抑制作用ハ筋ノ刺戟ト麻痺トナルガ如シ。即チ初メ子宮筋ヲ刺戟シ後ニ之ヲ麻痺セシムルモノナリ。

總括竝ニ按考

α -Dinitrophenol ノ一般作用竝ニ致死量ヲ追試シ、尙ホ家兎ニ於ケル本物質ノ血壓竝ニ滑平筋臟器ニ對スル作用ヲ精査シタルガ、其ノ成績ヲ總括スレバ次ノ如シ。

1) 本物質ハ中毒量ヲ動物ニ作用セシムル

ニ、初期ノ一過性ノ發揚状態ヲ來セル後ニ一般的麻痺現象ヲ示ス。即チ動物ハ初メハ不安状態ヲ來シ、呼吸速迫シ少時充奮ヲ示スモ、後急激ニ緩徐トナリ終ニ停止ス。而シテ中毒末期ニハ輕度ノ搐搦及ビ間代性、稀ニ強直性痙攣ヲ發シテ斃ルニ至ル。心臟ハ常ニ呼吸停止後擴張期ニ於テ停止ス。

2) 本物質ノ皮下注射ニヨル最小竝ニ絶對致死量ヲ檢セシニ「マウス」ニテハ夫々體重 10 g ニ對シ、0.55 mg 及ビ 0.7 mg ニシテ、家兎體重 1 kg ニ對シテハ 50 mg 及ビ 60 mg ナリ。

3) 本物質ハ之ヲ家兎靜脈内ニ注射スルニ、1 mg ニテハ注射後直チニ正常血壓ヲ僅ニ上昇セシムルモ、2 mg 以上ニテハ每常之ヲ下降セシメ增量ト共ニ該作用增強ス。而シテ「抱水クロラル」ヲ以テ前處置セル家兎ニ於テモ該下降作用著明ナリ。故ニ本作用ハ主トシテ末梢性ナルベシ。尙ホ本物質ハ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ニ對スル特殊拮抗作用ヲ示サズ。故ニ本物質ノ血壓下降作用ハ交感神経系ニ關係スル所尠クシテ、恐ク單ニ血管筋自己ニ作用シ、之ヲ麻痺セシムルニ因ルモノナルベシ。

4) 家兎摘出腸管ニ對スル本物質ノ作用ヲ觀ルニ、適用初期ニハ一過性ノ運動ノ亢進ヲ惹起シタル後ニ一般ニ之ヲ抑制ス。增量ニ從ヒテ初期興奮及ビ後發抑制作用ハ顯著トナルモ、大量ニ在リテハ後發ノ抑制作用ノミ次第ニ增強著明トナル。而シテ該作用ノ侵襲點ハ腸管筋自己ニ存シ、初メ之ヲ刺戟シ後之ヲ麻痺セシムルモノニシテ、尙ホ諸種藥物ト併用實驗ヨリ植物神経系ニ何等關與セザルヲ觀

ル。

5) 家兎生體腸管ハ本物質ニ對シ抽出腸管ニ於ケルト異リタル反應ヲ示ス。即チ生體腸管ニテハ少量ヨリ大量ニ至ルマデ毎常該自働運動ヲ亢奮セシム。而シテ增量ト共ニ作用モ亦増強ス。カカル生體家兎腸管ニ於ケル興奮作用ハ兩側迷走神經切斷後又ハ「アトロピン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ於テハ現レズシテ、却ツテ運動ノ著明ニ抑制セラルルヲ觀ル。之ニ反シ「ヨヒンビン」ヲ以テ前處置セル家兎又ハ兩側內臟神經切斷後ニ於テモ依然トシテ發現ス。之等ノ事實ヨリ綜合スレバ、本物質ハ副交感神經ノ中樞刺戟ト筋麻痺作用ヲ有シ、

正常ノモノニ於テハ中樞性副交感神經ノ刺戟作用ガ強クシテ、筋麻痺作用ガ之ガ爲メニ現レザルモ、迷走神經ノ麻痺スルニ於テハ筋麻痺作用ガ著明ニ出現スルモノナラン。

6) 本物質ノ家兎摘出子宮ニ對スル作用ハ、抽出腸管ニ對スル作用ニ比シ稍々劣レドモ、之ト同ジク少量ヨリ大量ニ至ルマデ初期ノ一過性ノ興奮後ニ、一般の抑制作用ヲ示スモノナリ。而シテ其ノ侵襲點ハ腸管ニ於ケルト等シク、子宮筋自己ニ存シ、初メ之ヲ刺戟シ後之ヲ麻痺セシムルモノニシテ植物神經系ニ關與スル所ナシ。

文 獻

- 1) *Heymann*, Arch. intern. de pharmacol., Bd. 41, S. 161, 1931. 2) *Magne, Mayer & Plantefol*, Ann. physiol. physiocim. biom., Vol. 8, P. 1, Vol. 8, P. 51, Vol. 8, P. 70, 1932.
 3) *Tainter*, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., Vol. 29, P. 1268, 1932. 4) *Hall, Field & Sakyun*, Amer. Journ. of Physiol., Vol. 106, P. 432, 1933.
 5) *Riddle & Smith*, Amer. Journ. of Pharmacol. & exper. Therap., Vol. 55, P. 171, 1934.
 6) *Tainter & Cutting*, Amer. Journ. of Pharmacol. & exper. Therap., Vol. 48, P. 410, 1933. 7) *Barrel & Martin*, Leon Med., Vol. 125, P. 276, 1916.
 8) *Marklen*, Paris Med., Vol. 29, P. 233, 1918. 9) *Malloizel*, Paris Med., Vol. 29, P. 233, 1918.
 10) *Quignard*, Theses Medicin, Paris, 1919. 11) *Warthen*, Intern. Assoc. Med. Museum, Vol. 7, P. 123, 1918.
 12) *Letz & Baume*, Bull. sci. pharmacol., Vol. 24, P. 129, 1917. 13) *Schultze*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 43, S. 193, 1900.