岡山醫學會雜誌第45年第8號(第523號)

昭和8年8月31日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 45. Nr. 8. August 1933.

97.

615.72:653.32

「パビナール」、「ヒドロコタルニン」及ビ 「ヂヒドロオキシコデイノン」 ノ生體 竝ニ摘出家兎腸管ニ對スル作用

岡山醫科大學藥理學教室(主任奧島教授)

秋 本 運 粗

醫學博士 谷 尚 一

[昭和7年12月20日受稿]

Aus dem Pharmakologischen Institute der Med. Fakultät Okayama, Japan. (Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).

Über die wirkung des Pavinals, Dihydroxycodeinons und Hydrocotarnins auf den im Körper befindlichen und isolierten Dünndarm des Kaninchens.

Von

Kazuteru Akimoto. u. Schôichi Tani.

Eingegangen am 20 Dezember 1932.

Pavinal und Dihydroxycodeinon finden in der Gegenwart als Ersatzmittel für Morphin als Husten-und Schmerz-stillende Mittel eine weite Anwendung. Hydrocotarnin, ein Bestandteil des Pavinals, ist zwar als ein krampferregendes Mittel bekannt,

aber nach den Untersuchungen von Utsunomiya wirktes in kleinen Dosen auf die zentralen, therapeutischen Wirkungen des Morphins und des Dihydroxycodeinons sensibilisierend. Es fragt sich nun, ob das Hydrocotarnin die schmerzstillende Wirkung des Pavinals durch die periphere Wirkung, die bekanntlich Kontraktionen der glattmuskeligen Organe hervorruft, schädigen würde. Nach den gemachten Untersuchungen wirken Hydrocotarnin und Pavinal auf den Dünndarm in situ des Kaninchens nicht erregend, sondern hemmend, obwohl sie beide an dem isolierten Organ eine Erregung hervorrufen. Dihydroxycodeinon wirkt auf beide Organe hemmend. Die Wirkungsstärke des Pavinals ist etwa 1/5 des Hydrocotarnins und die des Dihydroxycodeinons ist sehr schwach und beträgt 1/10 beim Dünndarm in situ. Pavinal gleicht also in der Wirkungsweise auf beide Organe dem Hydrocotarnin. Aus diesem grunde, und aus dem Verhältnis der Wirkungsstärke zu schliessen, scheint die periphere Wirkung des Pavinals hauptsächlich auf der Beimengung von Hydrocotarnin zu beruhen. Daraus wird geschlossen, dass wenigstens beim Darm Hydrocotarnin auf die schmerzstillende Wirkung des Pavinals (oder des Hydrocodeinons) nicht schädigend wirkt, sondern dieselbe durch Beruhigung des Organs unterstützt. (Kurze Inhaltsangabe).

緒 言

「バビナール」ハ鎮痛鎮節劑トシテ族ク臨牀家=應用セラルルモノナリ、奥島り=據レバ「バビナール」ハ總テノ點=於テ「モルフイン」ノ作用ト似タレドモ麻酔、鎭静作用=於テハ「モルフイン」ニ比シ遙=强ク、約4倍ノ强度ヲ有シ、「デヒドロオキシコデイノン」ト大差ナシト・一方「バビナール」ノ毒性ハ「モルフイン」及ビ「デヒドロオキシコデイノン」ヨリモ弱ク、致死量ハ「マウス」=於テハ0.004g(對10g)、家電=於テハ0.35g(對1kg)ナリト、而シテ「バビナール」ノ作用型ハ「モルフイン」ト「コデイン」トノ中間=位スト、「デヒドロオキシコデイノン」ハ「アeund 及ビ Speyer2)ニョリ「テバイン」ョリ分解集成セラレ「オイコダール」ト命名セラレタルモノニシテ本物質ノ大腦麻酔作用ハー般=「モルフイン」ヲ凌駕スルト稱セラル、近時宇都宮のモ亦同ジ成績ヲ擧ゲタリ、其ノ最小致死量ハ奥島=擴レバ成熱家兎體重1kg=對シ0.3g、片木がハ0.25-0.3g、井上のハ0.25gナルコトヲ報告セリ、又其ノ作用ハ母物質ト異リ寧ロ「モルフイン」或ハ「コデイン」=類似シ、鎮痛鎮咳及ビ大腦=對スル麻酔作用强烈ニシテ、諸家等シク「モルフイン」ノ優良ナル代用薬ト目セルモノナリ、次ニ「ヒドロコタルニン」ハ阿片「アルカロイド」中ノ「ナルコチン」ノ分解産物タル「コタルニン」ノ還元體ニシテ、天然ニモ阿片中ニ存在ス、丹波の=據レバ「マウス」=對スル最小致死量ハ0.003g(對10g)ニシテ、動物ハ初メョリ不安、復額、呼吸頻数ヲ示シ、痙攣ニテ死スト云フ、一般ニ本物質ノ大量ハ種々ハ動物=痙

撃ヲ惹起セシムルモ,最近宇都宮ハ本物質ノ少量ハ却テ輕度ノ麻痺及ビ呼吸鎭靜作用ヲ呈シ, 又恐ヲク痛覺ヲモ鈍麻スル作用アリ,而シテ本物質ヲ「モルフイン」又ハ「ギヒドロオキシコデ イノン」ト併用スレバ,其ノ麻酔作用,呼吸鎭靜作用及ビ恐ラク又鎭痛作用ヲ蕃シク感作増强 スルト稱セリ.カカル理由ニ基キテ「バピナナール」ハ「ギヒドロオキシコデイノン」ニ「ヒドロコタルニン」ヲ適當ニ配シテ治療界ニ提供セラレタルモノナリ.

之等物質!習慣=關シ、奧島ハ「バビナール」ノ大量ヲ家鬼=4週間連與シタルニ、呼吸鎭靜作用ハ毫モ減弱スルヲ認メズ、此間食慾!犯サルルコトナク全身症狀モ變ラズ動物體重ハ増加シタリト云フ、Falk⁷⁾ ハ「ギヒドロオキシコデイノン」ヲ長関連用スルモ「モルフイン」ノ如ク習慣スル恐レナシト稱シタレドモ、König⁸⁾ 及ビ Alexander⁹⁾ ハ習慣ヲ起セシ類例ヲ報告シテ之ヲ論駁セリ、又 Bieberfeld¹⁰⁾ ハ家東大腦ニ對スル麻醉作用及ビ呼吸鎭靜作用ニ於テ「ギヒドロオキシコデイノン」ハ「モルフイン」ョリ明カニ强ク、且大量ヲ連用スルコトニョリ次第ニ減弱シ痙攣作用ハ之ニ反シテ殘存セリト報告セリ、余¹¹⁾ ハ「モルフイン」族ノ比較研究ニ於テ「ギヒドロオキシコデイノン」 モ亦糖代謝作用ニ於テ習慣ニ陷ル事ヲ證明セリ、然レドモ其ノ作用減弱ハ「モルフイン」ノ場合ノ如ク早ク來ラズ、遙ニ遅キヲ實驗シタリ、要スルニコハ比較的ノモノニシテ「バビナール」及ビ「ギヒドロオキシコデイノン」が「モルフイン」コリ遙ニ習慣シ難キコトハ其ノ構造式ョリ觀察スルモ容易ニ理解シ得、

偕テ[パピナール]ハ上述ノ學哩ニ基キ, 目下[モルフイン]又ハ其ノ代用樂ヲ適應トスル種々 ノ症狀ニ廣ク應用セラレツツアルモノナルガ,就中鎭痛竝ニ鎭咳ノ目的ニ應用セラルルコト最 モ多キモノト認ム. 然ルニ其ノ鎭咳ノ目的ニ臙用セラルルニ當リテハ[ヒドロコタルニン]ノ併 用ニヨリ良果ヲ收ムベキコトハ實驗的ニモ證明セラレタル所ニテ論ナケ レドモ, 鎭痛劑トシテ ノ應用=當リテハ「ヒドロコタルニン」ノ中樞作用ノミナラズ其ノ末梢作用ヲモ考慮ニ入ルルノ 要アリ、然ルニ「ヒドロコタルニン」ガ末梢的ニ滑平筋臓器ニ對シ强キ收縮作用ヲ呈スルハ丹波 其ノ他ノ主張スル所ニシテ元來滑平筋臓器ニ對スル收縮作用ハー般ニ其ノ部分又ハ隣接臓器ノ 鎭痛作用ヲ妨グルモノナリ.然ラバ果シテ「パピナール |中ニ配合セル「ヒドロコタルニン |ノ 量 が「ヂヒドロオキシコディノン」ノ鎭痛作用ノ障碍トナリ得ルヤ,將又其ノ微量ナルガ爲メカカ ル障碍的影響少ク,中樞的感作作用ノ效果ガ之ヲ蔽フニ足ルヤ,甚ダ興味アリ且重要ナル問題 ト思考ス.故ニ余ハ之等,疑問ヲ解決セン爲メ之等物霞ノ滑平筋臟器ニ對スル作用及ビ「ヒド ロコタルニン] / [ヂヒドロオキシコデイノノン]作用ニ及ボス影響チ生體竝ニ揺出家兎腸管ニ 就キテ實驗セリ.蓋シ摘出腸管ニ於テハ「モルフイン」ハ通例滑平筋ノ時ハ興奮作用ヲ早スルコ ト周知ノ如クニシテ,一般臨床醫家ノ考フル生體內腸管ニ對スル作用トハ異ルモノノ如クナル ガ故ニ,實地上ノ參考トセンニハ生體內腸管ニ就キテ檢査スルノ要アリ.而ミテ之ト摘出腸管 ニ於ケル成績ト比較スルハ頗ル興味アルコトナレバナリ.

方 法 驗 實

生體家鬼ノ小腸ニ於ケル實驗ハ杉原氏12)法ニ據リ 之ヲ行ヒタリ. 卽チ健康ニシテ營養佳良ナル約2.5kg ノ家兎ヲ選ビ之ニ「ウレタン」1 mg/kg ヲ背部皮下ニ 注射シテ、麻酔ニ陷ラシメ、實験ニ際シ妨害トナル 運動ヲ豫メ防止シ、次デ家兎ノ腹壁肋骨弓ヨリ數債 指下部位ニ, 長サ約5 cm ノ腹腔ニ達スル切開ヲ加 へ, 小腸(廻盲部ョリ 10 敷 cm 上位ヲ廣驗ニ供セリ) ヲ引キ出シ之ヲ裝置ノ「ゴム」栓ノ裂口ニ入レ、之ニ 附屬セル「クレムメ」ヲ以テ小腸蹄係ノ兩端ヲ固定 シ,直=其ノ「コ゚ム」栓ヲ腸壁=縫合シ, 之ヲ39℃ノ Lock 氏液ヲ入レル 硝子圓筒ノ腹 部筒ニ挿入固定シ | 社製品ノモノヲ使用セリ.

全裝置ヨー定强度ノ溫槽内ニ安置シ、陽管運動ハ腸 **監係ノ中央部ニ固定セル他ノ「クレムメ」系及ビ硝子** 筒內ノ硝子槓ノ媒介ニョリ描記槓ニ連絡シ、煤紙上 ニ描カル.

生體實驗ニ於テハ藥物ハ總テ耳靜脉ヨリ之ヲ注入

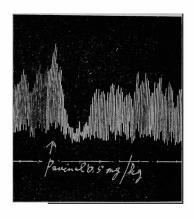
又摘出家兎小腸ニ於テハ, 賃驗ハ通常用ヒラルル Magnus 氏法ニ據リ之ヲ行ヒタリ.

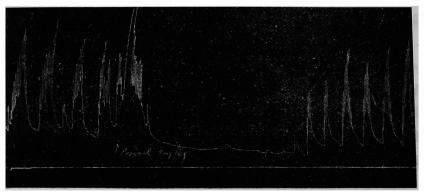
實験ニ供セル「パピナール」、「ヒドロコタルニン」 及ピ「ヂヒドロオキシコデイノン」ハ武田製藥株式會

I. 生體腸管ニ於ケル實驗

1. 「パビナール」ノ生體家兎小腸ニ對スル作用

本物質! 0.4 mg/kg 以下ノ分量ヲ家兎ノ耳靜脈内 ニ注射スモル毎常何等ノ作用ヲ呈スルコトナキモ, 0.5 mg/kg ヨリ 5 mg/kg ヲ注射スレバ毎常小腸ノ運 ヲ抑制ス. 即チ注射後約10數秒ヲ經テ腸運動ノ振幅 ハ漸次縮小シ, 其/緊張モ之ニ伴ヒテ下降ス. 作用 ノ强度及ビ持續へ分量ト共ニ増加ス. 然レドモ此腸 管ニ對スル抑制作用ハ以上ノ分量内ニテハ比較的短 時間=消失シ,5 mg/kg ヲ注射シタル時モ多クハ10 分内外ニシテ復舊ス.





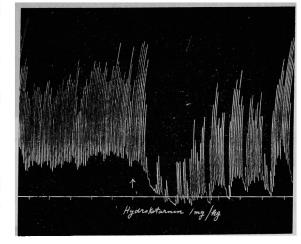
作用ヲ呈シ, 其ノ最小有效量ハ靜脉内ニテ 0.5mg/kg | 及ビ持續ハ此範圍ニテハ分量ト共ニ増加ス・

斯クノ如ク本物質ノ生體家兎小腸ニ對シ毎常抑制 | ニシテ, 5 mg/kg ニ至ル迄同作用ヲ呈シ, 作用强度

2. 「ヒドロコタルニン」/ 生體家兎小腸ニ對スル作用

本物質モ生體家兎小腸ニ對シ毎常抑制作用 ノミヲ呈ス. 其ノ最小有效量ハ 0.1 mg/kg ニ シテ本物質ノ注射量ヲ増加セパ、夫レニ比例 シテ本作用ハ増强ス、而シテ「ヒドロコタル ニン」ノ本作用モ「パピナール」ノ如ク一時的 ニシテ 5 mg/kg ノ注射ニテモ 10 數分ニシテ 抑制セル小腸運動ハ徐セニ囘復ス.

即チ本物質ノ家兎小腸ニ對スル作用ハ其ノ 性質ニ於テモ持續ニ於テモ「パピナール」ノ場 合ト甚ダ相似タリ. 只分量的關係ヲ異ニスル ノミニシテ,本物質ハ「パピナール」ヨリモ逝

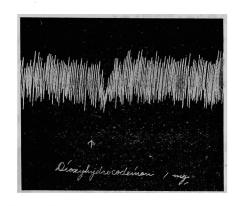


ニ少量ニテ作用シ, 其ノ最小有效量ハ靜脉内ニテ 0.1 mg/kg ナリ.

3. 「ヂヒドロオキシコデイノン |ノ生體家兎小腸ニ對スル作用

本物質ノ生體家東小腸ニ對スル作用モ前2者ノ如 ク毎常抑制的ナルモ,其ノ作用ハ甚ダ弱クシテ最小 有效量ハ1 mg/kg ナリ.

以上ノ如ク生體家兎小腸=對シ之等3物質ハ共= 抑制作用ヲ呈シ, 決シテ興奮作用ヲ呈スルコトナシ. 而シテ「パピナール」及ピ「ヒドロコタルニン」ノ作用 强度ハ最小有效量ヨリ觀レバ約1:5 ニシテ「ヂヒド ロオキシコデイノン」ノ作用强度ト「ヒドロコタルニ ン」ノ夫レトハ1:10 ノ比ナリ.「パピナール」ノ腸管



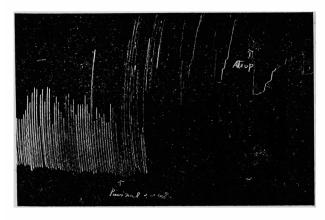
ニ對スル抑制作用ニ於テハ「ヒドロコタルニン」ノ作用ガ重要ナル役目ョナセルヲ知ル.

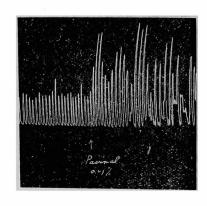
II. 摘出腸管ニ於ケル實驗

1. 「パピナール」ノ 摘出家兎小腸ニ於ケル作用

本物質ノ摘出家兎小腸ニ對スル最小有效量へ 0.01 | 其ノ運動振幅増大シ緊張又上昇ス・而シテ作用ハ分 スルコトアルモー般ニハ腸渾動ハ直ェ旺盛トナリ、「ラズ、

%ニシテ,其ノ作用ハ生體實験ニ於ケルト全ク相反 | 量ノ増 大ニ伴ヒ漸 次顯 著トナル。該 作用ハ後ヨリ ス・即チ本分量ヲ注入スレバー過性ノ運動抑制ヲ呈|「アトロピン」ヲ作用セシムルモ殆ド何等ノ影響ヲ被



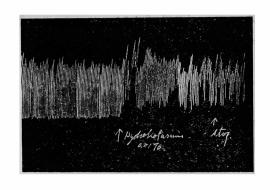


斯ノ如ク本物質ハ摘出家兎小腸ニ對シ生體内小腸 | 量へ 0.01% ナリ. ノ場合ト全ク反對ニ毎常興奮作用ヲ呈シ,最小有效

2. 「ヒドロコタルニン」/ 摘出家兎小腸ニ對スル作用

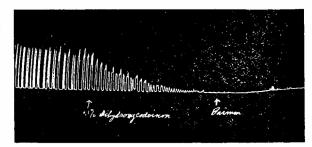
本物質ノ家兎小腸ニ對スル最小有效量へ 0.002% ニシテ、本物質ヲ注入スレペ輕度ノ一過性抑制ヲ呈 シ,直ニ興奮スルコトアルモ,又初メヨリ腸運動ハ 興奮シ、運動振幅增大シ、緊張又上昇ス・本興奮作 用ハ分量大ナル程著明トナル.

即チ本物質へ初期ニー過性/弱キ抑制作用ヲ呈ス ルコトアルモ,一般ニハ直ニ强キ興奮作用ヲ呈ス. 而シテ其ノ最小有效量へ 0.002% ナリ.



3. 「ギヒドロオキシコデイノン」ノ摘出家兎小腸ニ對スル作用

本物質ハ家兎小腸ニ對シ、作用甚ダ弱ク 「パピナール」ノ場合ノ如キ少量ニテハ何等 作用ヲ呈セズ. 其ノ最小有效量へ 0.08% ナ リ. カカル量ニテハ作用ノ性質ハ前2者ト ハ異リ初メヨリ運動抑制ノミヲ呈ス. 卽チ 腸運動抑制セラレ, 振幅縮小シ運動停止ニ 近キニ至ル. 此際「バリウム」ヲ注入スルモ 反應ナキョ以テ筋麻痺ヲ起セルモノノ如シ.



即チ本物質ハ腸管ニ對シテ作用弱ク最小有效電ハ | 筋麻痺ニヨルモノナルガ如シ. 0.08% ニシテ, 毎常抑制作用ヲ呈ス. 而シテ夫レハ

以上ノ成績ヲ要約スルニ,家兎ノ摘出腸管ニ對シテハ「パピナール」及ビ「ヒドロコタルニン」

ハ同様ノ作用ヲ呈シ、初期ニー時的輕度ノ抑制ヲ呈シテ後直ニ强キ興奮ニ移行スル場合アルモ、一般ニハ作用後直ニ强キ興奮ヲ呈ス. 最小有效量ヨリ觀レバ「バビナール」對「ヒドロコタルニン」ノ作用强度ハ1:5ヲ呈ス. 然ルニ「ヂヒドロオキシコデイノン」ハ此2者トハ趣ヲ異ニシ、生體陽管ニ於ケルト同ジク毎常抑制作用ノミヲ呈ス. 而シテ夫レハ筋ヲ麻痺セル結果ノ如シ. 然レドモ此作用强度ハ甚ダ弱ク、最小有效量ハ「バビナール」ノ約8倍ナリ. サレバ「バビナール」ノ摘出腸管ニ對スル興奮作用ハ主トシテ其ノ内ニ含有セラルル「ヒドロコタルニン」ニ貧フモノト推定スルコトヲ得.

考 察

余等ノ實驗ニ據レバ、「ヒドロコタルニン」ハ摘出腸管ニ於テハ興奮作用ヲ示シ、丹波等ノ成績ト一致スルモ、生體内ニ存スル腸管ニ對シテハ之ト反對ニ抑制的ニ作用シ、腸管ノ運動ヲ鎮靜スル作用ヲ有ス、又「ヂヒドロオキシコデイノン」ハ前者ニ比シ作用ハ弱キモ、生體摘出何レノ腸管ニ對シテモ抑制的ニ作用ス、而シテ兩者ノ配合ニョリ成立セル「バビナール」ハ摘出腸管ニ對シテハ興奮性作用ヲ呈スト雖モ、生體內腸管ニ於テハ常ニ抑制的ニ作用ス、而モ其ノ作用强度ヨリ考フル時ハ「バビナール」ノ該作用ハ主トシテ其ノ成分タル「ヒドロコタルニン」ニ貧フガ如シ、故ニ少クトモ此腸管ニ於ケル成績ヨリ考フル時ハ、「バビナール」ノ生體內滑平筋臟器ニ對スル作用ハ中樞性鎮痛作用ノ發揮ニ當リ當該臟器ノ運動ヲ催進シテ鎮痛作用ヲ妨害スルガ如キコトナク、却ツラ運動ヲ鎮靜シテ、鎮痛作用ヲ助長スルモノト考フルコトヲ得ベク、此際配合セラレタル「ヒドロコタルニン」ハ單ニ主葉ノ運動鎮靜作用ヲ助クルノミナラズ寧ロ主ナル役目ヲ演ズルモノト推定スルコトヲ得、

總 括

之等 3 物質ノ生體家 兎腸運動及 ビ摘出腸運動 ニ及ボス作用ヲ觀タルニ,摘出家 兎小腸ニ於テハ「バビナール」及ビ「ヒドロコタルニン」ハ初期 = 輕度ノ抑制ヲ呈シ後興奮ヲ惹起スルコトアルモ,一般ニハ初メヨリ强キ興奮ヲ起セドモ,生體家 兎小腸ニ於テハ之等 2 物質ハ何レモ腸運動ヲ毎常抑制ス. 「ギヒドロオキシコデイノン」ハ生體,摘出何レニ於テモ毎常抑制作用ノミヲ呈ス.

生體及ど摘出何レノ實験ニ於テモ「バビナール」ト「ヒドロコタルニン」トハ生體,摘出何レノ 臓器ニ於テモ其ノ作用性質等ハ全ク同ジキノミナラズ,分量的關係ニ於テモ其ノ作用强度ハ毎 常1:5ノ比ヲ有ス. 而シテ「ヂヒドロオキシコデイノン」ハ此2者ニ比較シテ作用甚ダ弱ク,摘 出腸管ニ於テハ作用ノ性質モ異ル.

以上ノ實驗成績ニ據レバ、「バビナール」ノ作用ハ主トシテ其ノ中 = 20% ノ割合 = 含マルル「ヒドロコタルニン |ノ作用 = 基因スルモノナリ.

文 獻

1) 奧島, 岡醫維,第 425 號,612 頁,大正 14 年. 2) Freund u. Speyer,Münch, med, Wochenschr. No. 12, S. 380, 1917. 3) 宇都宮, 岡醫維;第 422 號,336 頁,大正 14 年. 4) 片木, 岡醫維,第 441 號,1105 頁,大正 15 年. 5) 井上, 臨床醫學,第 13 年,第 9 號,1065 頁,大正 14 年. 6) 丹波, 京都醫學會雜誌,第 18 卷,第 4 號,493 頁,大正 10 年. 7) Falk,Münch, med. Wochenschr. Nr. 12, S. 387, 1917. 8) König,Berl, Klin, Wochenschr. S. 320, 1919. 9) Alexander,Münch, med. Wochenschr. Nr. 30, S. 873, 1920. 10) Bieberfeld, Biochem, Zeitschr, Bd. 111, S. 19, 1920. 11) 秋本, 岡醫維,第 511 號,2266 頁,昭和 7 年. 12) 杉原,近藤,增田, Keijo Journ, of med. Vol. 2, No. 1, 1931.