

痙攣ヲ除外シテ觀察セル「モルフィン」簇ノ 毒性比較ニ就キテ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島博士）

片 木 龍 藏

第一章 緒 論

「モルフィン」簇ノ何レモ強大ナル麻醉作用ヲ有スルハ、既ニ周知ノ事實ニシテ、且臨牀的經驗上其毒性ニ於テ、「モルフィン」及ビ「ヂヒドロオキシコデイノン」ハ「コデイン」ヨリ遙ニ上位ニ列ス可キハ、何人モ首肯スル所ナリト雖モ、動物實驗上ニ於テハ、反ツテ「コデイン」ハ「モルフィン」竝ニ「ヂヒドロオキシコデイノン」ヲ凌駕スルガ如キ奇異ナル現象ヲ呈シ、殊ニ家兎ニ於テハ「コデイン」ハ「モルフィン」ノ約10倍強キ毒性ヲ示スト謂フ。

今カカル差異ノ生ズルノ理ヲ按ズルニ、「モルフィン」簇ハ吾人人類ニ對シ、主トシテ其本來ノ麻醉作用ノミヲ呈シ、認ム可キ痙攣作用ヲ發揮セズト雖モ、動物ニ於テハ麻醉作用ノ外、痙攣作用相加ハリ、加之多クノ動物ニアリテハ、反ツテ後者ノ作用特ニ強大ニ發現シ、分量ノ増加ト共ニ、遂ニハ第一ノ作用ヲ蔽ヒテ、全作用像ヲ專有スルニ至リ、其中毒ニヨリ致死スル場合ニアリテモ、其死因タルヤ、其麻醉作用ニ因ルニアラズシテ、反ツテ全身痙攣ニ伴フ呼吸筋ノ痙攣ノ爲メ、窒息ニヨリテ斃ルヲ見ル。

即チ上述ノ如キ、人類ト動物ニ於ケル毒性比較ノ差異ハ、恐ラク此死因ノ差ニ基クモノナルベキハ、殆ド疑フノ餘地ナキナリ、サレバ斯ノ如キ單純ノ方法ニ據リテハ、吾人ハ實地上參考トナシ得ベキ「モルフィン」類似體ノ毒性ヲ知ルコト不可能ナリト謂フヲ得ベシ。何トナラバ、吾人ガ是等ヲ應用セントスル目的ハ、主トシテ其麻痺的作用ニ屬スル鎮靜、鎮痛及ビ呼吸鎮靜作用ヲ發揮セシムルニアリテ、吾人ノ恐ルル所ノモノハ、麻痺作用殊ニ呼吸麻痺作用ニ基ク毒性ニアルヲ以テナリ。

近年化學ノ進歩ハ阿片鹽基ニ關シテモ、種々ナル誘導體ノ發見ヲ見ルヲ以テ、是等ノ實地上ノ優劣ヲ定メンニハ、動物試驗ニ於テ、上述吾人ノ望ム所ノ毒性ノ比較ヲナシ得ルノ途ヲ開カンコトハ、洵ニ意義アルモノト信ズ、仍ツテ余ハ茲ニ或種ノ鎮痙劑ヲ應用シテ是等阿片鹽基ニヨリテ起ル痙攣ヲ防遏シ、前記三物質ノ麻醉的作用ノミニ因ル毒性ヲ檢出シ得ルヤ否ヤ、且之ヨリ得タル成績ガ、果シテ人類ニ於ケル毒性ノ比較ト一致スルヤ否ヤヲ檢シ、此法ノ用フルニ堪フヤ否ヤヲ究メントセリ。

「モルフィン」簇ニ因ル動物ノ痙攣ハ、多クハ中毒ノ後期ニ發シ、且其痙攣症狀非常ニ強大ナルヲ以テ、此目的ニ使用セラル可キ鎮痙劑ハ、可及的深ク且長時間ニ互ル作用ヲ有スルモノヲ選擇セザル可カラズ、曩キニ大森¹⁾ハ催眠劑ノ痙攣毒ニ對スル解毒作用ヲ研究セル際、拮抗劑トシテ「プロヴェリン」(日本製「プロムラール」)及ビ「ウレター」ヲ使用セリト雖モ、何レモ其催眠作用短カキガ如キ觀アリテ、之ガ爲メ初期ニ於テハ痙攣ヲ良ク防遏シ得タレドモ、一定時間經過後ニ於テハ、其作用減弱シテ痙攣ヲ發シ、遂ニ動物ハ痙攣ニ基ク窒息死ヲ來セリ。又 Husemann²⁾ハ「コデイン」ニ對スル拮抗物質ノ作用ヲ檢セル際、麻醉劑トシテ抱水「クロラール」ヲ使用セシモ、之ニ依リテハ、「コデイン」ノ痙攣作用ヲ完全ニ防遏シ得ザリキ。且余モ亦實驗ノ初メニ於テ、抱水「クロラール」ヲ鎮痙劑トシテ用ヒタルモ、此物質ハ「コデイン」ト伍用スルモ、「コデイン」ノ量少シク大トナレバ、痙攣ヲ發シ、動物ヲ窒息死セシメ、余ノ目的タル呼吸麻痺ニ因ル死ヲ來サシムルヲ得ザリキ。茲ニ於テ、余ハ終ニ「ルミナール」ヲ用ヒテ實驗セルニ、良ク長時間ニ互リ、深キ麻醉ヲ起セシメ、以テ其目的ヲ達スルヲ得タリ。

第二章 家兎ニ於ケル實驗

余ハ先ヅ「ルミナール」ノ作用ヲ精査シ、其麻醉量及ビ最小致死量ヲ定メ、次デ「コデイン」、「モルフィン」及ビ「ヂヒドロオキシコデイン」ノ中毒症狀並ニ最小致死量ヲ檢シ、最後ニ「ルミナール」ニヨリテ麻醉セシメタルモノニ、前記三物質ヲ與ヘテ、前者ニ因リ影響セラルル後者ノ作用ヲ觀察セリ。

注意。「ルミナール」ハ水ニ難溶性ナルヲ以テ、實驗ニハ其「ナトリウム」鹽ヲ使用セリ。又家兎ニ藥劑ヲ與フルニ、常ニ皮下注射法ヲ用ヒ、其際使用セシ藥劑ノ量ハ、何レモ家兎體重1疋ニ對スル量ナリシモ、便宜上實驗記録中ニハ注射量ノミヲ記シ、(對體重1疋)ノ語句ヲ省略セリ。

第一節 「ルミナールナトリウム」ノ麻醉量及ビ最小致死量

Impens³⁾ハ「ルミナール」ノ0.05 g.ハ家兎ニ對シ輕度ノ睡眠ヲ催サシメ、其0.08 g.ハ稍々深キ約12時間ニ互ル睡眠ヲ來サシメ、其最小致死量ハ家兎體重1疋ニ對シ、0.175 g.ナリト稱セリ。

余ハメルク製「ルミナールナトリウム」ニ就キ檢シタルニ、其0.1 g.ハ約5時間確實ニ麻醉セシムト雖モ、其後家兎ハ時々覺醒シ、食ヲ攝リ、再ビ睡眠シ、約24時間後ニハ全ク覺醒シテ、平素ト何等異ル所ヲ見ザリキ。次ニ0.15 g.ヲ與フルニ、少クトモ10時間以上確實ニ麻醉シ、他動的ニ體位ヲ變ズルモ、隨所放縱ニシテ、少シモ覺醒セズ。而シテ麻醉中ハ呼吸非常ニ緩慢ナルモ、整調ヲ保チテ深シ、普通24時間後ニ覺醒歩行スルモ、蹣跚タリ。時トシテ48時間麻醉セルモノモ認メタルモ、一例モ死ヲ來シタルモノヲ見ザリキ。次ニ0.2 g.ヲ與フルニ、家兎ハ何レモ12時間以上麻醉スルト雖モ、呼吸ハ前ノ場合ニ比シテ、一層緩慢ニシテ、且稍々不整トナル。而シテ

何レモ 24 時間内ニ、呼吸麻痺ノ狀ヲ以テ斃ルヲ認メタリ。

是ニ據ツテ、余ハ「ルミナールナトリウム」ノ最小致死量ヲ家兎體重 1 斤ニ對シ 0.2 g. ト定メタリ。

上述ノ實驗ニ依リ、「ルミナールナトリウム」ノ 0.1 g. ハ家兎ヲ麻醉セシムルモ、其持續充分長カラズ。0.2 g. ハ既ニ最小致死量タルヲ以テ、余ノ目的ニ適セザルモ、其中間量タル 0.15 g. ハ少クトモ 10 時間以上ノ深麻醉ヲ起シ、而モ死ヲ招來セザルヲ以テ、最モ適當ル量ト認メ、余ハ以下ノ實驗ニ於テ、「モルフィン」族ト併用スルニ、常ニ此量ヲ以テ終始セリ。

今下記實驗ノ對照トシテ、0.15 g. ニ注射セシ一例ヲ示セバ次ノ如シ。

實驗例第一 「ルミナールナトリウム」(四月十八日室温 20°C) 家兎(♂) 體重 1650 g.

時間	一般症狀	呼吸數 (1 分間)
午前 11° 5'	「ルミナールナトリウム」0.15 g. 皮下注射(對體重 1 kg)	
11° 35'	意識朦朧トシテ、嗜眠狀態ニアリ。	30
11° 50'	麻醉シテ、體位ヲ變ズルモ隨所放縱。	20
午後 12° 15'	同上	14
1°	同上 呼吸深クシテ整調。	10
2° 30'	同上	9
3° 15'	同上	8
6° 30'	同上	9
7° 35'	同上	11
8° 30'	同上	15
翌午前 7°	覺醒セルモ歩行セズ。坐シテ尙ホ恍惚タリ。	40
午前 10°	歩行シ得ルモ蹢躅タリ。	

第二節 「コデイン」ノ中毒症狀ビ最小致死量

「コデイン」ハ 1832 年初メテ Robiquet⁴⁾ ニヨリテ發見セラレ、其後 Kunkel⁵⁾ ニヨリテ動物實驗的ニ其作用ヲ精査セラレ、爾來多數ノ學者ニヨリテ研究セラレタル所ニシテ、家兎ニ對スル最小致死量ニ關シ、Husemann ハ 0.09—0.1g.、Schroeder⁶⁾ ハ 0.1 g.、Wachs⁷⁾ ハ 0.05 g.、Brüning⁸⁾ ハ 0.04 g. ナリト稱シ、大森⁹⁾ ハ日本藥局方磷酸「コデイン」ノ最小致死量ヲ 0.04—0.05 g. ト定メタリ。余モ亦日本藥局方磷酸「コデイン」ニ就キ檢シタルニ、其最小致死量ハ家兎體重 1 kg ニ對シ、0.04—0.045 g. ニシテ、大森ノ夫レト略一致セリ。

此分量ニ因ル家兎ニ於ケル中毒症狀ハ、初メ輕度ノ麻醉症狀ヲ呈シ、後 1 時間以内ニ於テ刺激症狀ニ變ジ、反射亢進、間代性痙攣ヲ發シ、次ニ強直性痙攣ニ轉ジ、後弓反張齒牙咬軋口唇「チアノーゼ」ヲ呈シ、終ニ呼吸筋ノ痙攣ニヨリテ、窒息死ヲ來ス(第一表)。

第一表 磷酸「コデイン」(五月三日室温 21°C)

家兎番號 及性別	體重 (g)	「コデイン」對體 重 kg 注射量 (g)	結果	症 狀
1 合	1680	0.03	生	注射後 20—30 分ニシテ四肢強剛トナリ、反射亢進、1½時 後ニ何レモ劇烈ナル強直性痙攣ヲ發シ、後 1 時間ニシテ 痙攣停止シ、其後多少嗜眠ノ狀ニアルモ、注射後 5 時間 ヲ經過スレバ、平素ト何等異ル所ナシ。
2 合	1500	〃	生	
3 ♀	1600	〃	生	
4 ♀	1455	0.04	死	前同様ノ症狀ヲ呈スルモ前者ニ比シテ痙攣ノ度強シ、4 及 ビ 6 號ハ注射後 1—2 時間ニシテ、強直性痙攣ノタメ窒息 シ、5 號ハ約 1 時間ニシテ痙攣停止スルモ、困憊ノ狀ヲ呈 シ、注射後 10 時間ニシテ跛行ス。
5 合	1600	〃	生	
6 ♀	1550	〃	死	
7 合	1600	0.044	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、注射後 1 時間ニシテ強直 性痙攣ヲ發シ、後弓反張、齒牙咬軋シ、何レモ 2 時間以 ニ窒息ス。
8 ♀	1500	〃	死	
9 ♀	1700	〃	死	

即チ「コデイン」ノ家兎ニ及スル最小致死量ハ、對 kg 0.04—0.045 g. ニシテ、其死因ハ
常ニ痙攣ナリ。

第三節 「ルミナルナトリウム」ト「コデイン」トノ伍用

家兎ニ豫メ「ルミナルナトリウム」0.15 g. ヲ注射シ、約 1 時間後ニ麻醉セル時、「コデイン」0.01—0.05 g. ヲ注
射スルニ、「ルミナルナトリウム」單獨ノ場合ニ比シ、麻醉症狀ハ一般ニ強キガ如キ觀アリ、呼吸ハ一層減退ヲ來
タスモ、深ク且整調ニシテ、何等痙攣ヲ發スルコトナク、約 5—24 時間ヲ經過シテ覺醒ス。覺醒後ハ歩行蹣跚ノ狀
ヲ呈スルノ他、平素ト何等異ル所ヲ認メズ(實驗例第二)。

實驗例第二 「ルシナルナトリウム」ト磷酸「コデイン」トノ伍用

(五月六日室温 21°C) 家兎(合) 體重 1870 g.

時 間	一 般 症 狀	呼 吸 數 (1 分間)
午前 7° 40'	「ルミナルナトリウム」0.15 g. 注射(對體重 1 kg)	
8° 15'	輕度ニ麻醉ス。	25
8° 35'	深麻醉ニ陥ル。	26
8° 40'	磷酸「コデイン」0.04 g. 注射(對體重 1 kg)	
10°	深麻醉、呼吸深クシテ整調、角膜反射普通。	8
11° 43'	同 上 角膜反射稍々鈍。	6
午後 2° 15'	同 上 呼吸不整。	6
4° 50'	同 上 呼吸整調、角膜反射普通。	6
6°	同 上	9
7° 30'	同 上	11
翌午前 7° 20'	覺醒シ背位ニセントスル時ハ腹位ニ復スルモ、後肢ハ麻痺シテ、歩行ヲ得ズ。反射亢 進セリ。	30
11°	歩行ヲ始ムルモ、蹣跚ナリ。	

次ニ「コデイン」ノ量ヲ増シテ、0.06—0.08 g.ニ至ル時ハ、呼吸ハ尙ホ一層減少シ、且不正トナリ、時々 Cheyne-Stoke 型ヲ呈シ、角膜反射モ亦消失シ、遂ニ呼吸麻痺ノ狀ヲ以テ斃ルヲ見ル（實驗例第三）。

實驗例第三 「ルミナルナトリウム」ト「コデイン」トノ伍用

（五月七日室温 21°C）家兎（♂）體重 1600 g.

時間	一般症狀	呼吸數 (1分間)
午前 11° 43'	「ルミナルナトリウム」0.15 g. 注射 (對體重 1 kg)	
午後 12° 10'	輕度ニ麻酔ス.	27
12° 40'	深麻酔ニ陥ル.	27
12° 58'	磷酸「コデイン」0.06 g. 注射 (對體重 1 kg)	
1° 24'	深麻酔, 呼吸深ク整調. 角膜反射普通.	8
2° 55'	呼吸不正, 角膜反射鈍.	6
3° 20'	同上	6
4°	同上 呼吸ハ Cheyne-Stoke 型ヲ呈ス.	4.7
4° 25'	同上 非常ニ衰弱困憊ノ狀ニアリテ氣息奄々タリ.	3
4° 27'	同上 5% 炭酸瓦斯ヲ吸入セシム.	4.33
4° 30'	同上	4
4° 40'	同上	3.7
4° 50'	同上 角膜反射消失ス.	2.7
5° 3'	呼吸麻痺ニ因リ死ス.	

然ルニ「コデイン」ノ量ヲ尙ホ増加シテ、0.1—0.15 g.ニ至ル時ハ、約2時間ヲ經テ、頭部ノ痙攣ヲ發シ、遂ニ全身痙攣ヲ發スト雖モ、「コデイン」單獨ノ場合ニ比シテ輕度ニシテ、窒息セシムルニ至ラズ、且實際呼吸モ亦次第ニ増加シ、終ニ約30分ニシテ痙攣停止シ、約24時間ヲ經過シテ覺醒シ、常態ニ復スルヲ見タリ。

然レドモ0.2 g.以上ニ至ル時ハ、強直性痙攣ハ劇烈トナリ、終ニ家兎ヲシテ窒息セシム。

是ニ由ツテ觀ルニ、「コデイン」ト「ルミナルナトリウム」ヲ併用スル時ハ、複雑ナル關係ヲ呈ス。即チ「コデイン」ヲ少量ヨリ次第ニ大量トナセバ、先ヅ「コデイン」ノ痙攣作用ハ「ルミナルナトリウム」ニヨリテ抑制セラレ、「コデイン」ハ麻痺作用ノミヲ示シ、「コデイン」ノ量0.06—0.08 g.ニ至ル時ハ、遂ニ「ルミナルナトリウム」ノ麻痺作用ト共ニ、家兎ヲシテ呼吸麻痺ニヨリテ、致死セシム。然ルニ夫ヨリ尙ホ「コデイン」ノ量大トナリ、0.1—0.15 g.ニ至レバ、却ツテ家兎ヲシテ致死セシメザルニ至ル。即チ「コデイン」ノ痙攣作用ハ「ルミナルナトリウム」ニヨリテ、一程度迄弱メラレ、從ツテ家兎ヲシテ窒息セシムルニ至ラザルモ、而モ完全ニ抑制セラレズ、輕度ノ痙攣ヲ發シ、却ツテ之ガ爲メ、第二次ニ呼吸中樞ヲ刺戟シテ、「コデイン」及ビ「ルミナルナ

トリウム」ノ麻痺作用ニ良ク拮抗シ、遂ニ死ヲ防止シ得ルナリ。而シテ尙ホ大量 0.2 g. ニ於テハ、「コデイン」ノ痙攣作用強クシテ、「ルミナールナトリウム」ニヨリテ抑制シ得ズ。終ニ劇烈ナル強直性痙攣ヲ起シ、家兎ヲシテ窒息セシムルニ至ル。

之ヲ「コデイン」單獨ノ場合ト比較觀察スルニ、單獨ノ場合ニアリテハ、先ヅ痙攣作用ニヨリテ動物ヲ死ニ至ラシメ、麻痺作用ハ顯著ナラザルニ反シ、「ルミナールナトリウム」ノ一定量ヲ伍用スル時ハ、先ヅ麻痺作用ニヨリテ動物ハ斃レ、之ヨリ大ナル分量ニ於テ、却ツテ痙攣作用ノ爲メ、呼吸麻痺ガ防止セラレ、耐毒セラルルガ如キ奇觀ヲ呈ス。

斯ノ如ク、本物質ガ少量ニ於テ、呼吸中樞ニ麻痺的ニ作用スルニモ拘ハラズ、大量ニ於テ、却ツテ興奮的ニ影響スル原因ハ、恐ラク單純ノモノニ非ルベシ。何トナレバ同一物質ガ同一侵襲點ヲ初メ麻痺シ、後興奮スルガ如キ現象ハ吾人ノ遭遇スル普通ノ藥物ニ於テ、發現スルヲ見ザル所ナレバナリ。故ニ是レ呼吸中樞ガ他ノ中樞ノ興奮ノ爲メ、續發的ニ影響セラルルカ、又ハ痙攣ノ際生ズル體內新陳代謝産物ガ呼吸中樞ヲ興奮セシムルカ、或ハ田村ガ「モルフィン」ニ就キテ立論セルガ如ク、「コデイン」ガ體內ニ於テ刺戟性强キ第二ノ物質ニ轉化スルニ基クモノナルカ、尙ホ爾後ノ研究ニ待タザル可カラズ。何レニシテモ「コデイン」ノ痙攣作用ハ一定條件ノ下ニアリテハ、却ツテ其毒性ヲ減却スル原因トナルコトハ明カナリ。是レ實ニ興味アル問題ト信ズ。何トナレバ、主トシテ麻痺ヲ以テ反應スル人類ニ於テハ或ハカカル條件ノ存在スルモノニ非ルカト、思考セラレザルニ非ザレバナリ。

要スルニ以上ノ實驗ニ於テ、余ハ次ノ結果ヲ齎ラセリ。

即チ第一ハ「コデイン」ノ麻痺作用ニ基ク毒性ノ強度ニシテ、余ハ他物質ト比較ノ爲メ、其最小致死量ヲ 0.06 g. ト假定セント欲ス。第二ニハ痙攣作用ト麻痺作用トノ拮抗現象ニシテ、痙攣ハ或程度迄麻痺死ヲ豫防シ、麻痺ハ「ルミナールナトリウム」ノ麻痺ト共ニ、或程度迄痙攣ヲ抑制シテ、痙攣ニ基ク毒性ハ「ルミナールナトリウム」ノ伍用ニヨリテ著シク減少シ、其最小致死量ハ 0.2 g. トナリ、通常動物ノ夫ノ約 5 倍トナル。又麻痺作用ニ因ル最小致死量モ正常ノ痙攣致死量ヨリ大トナリ、其 1.3—1.5 倍トナルヲ見ル。

第 四 節 「モルフィン」ノ中毒症狀及ビ最小致死量

「モルフィン」ノ藥物學的作用ニ關シテハ、1875 年 Cl. Bernard¹⁰⁾ ニヨリテ初メテ研究セラレ、其後 Witkowski¹¹⁾ バ精細ナル動物實驗ヲ行ヘリ。而シテ其家兎ニ對スル最小致死量ニ關シ、Husfeldt¹²⁾ ハ 0.18812 g., Heymanns 及ビ de Calseyde¹³⁾ ハ 0.3 g., Willberg¹⁴⁾ .Rotheimer-Raffalowich¹⁵⁾ ハ 0.4 g., Gentilucci¹⁶⁾ ハ 0.8 g. ナリト稱セリ。余

ハ日本藥局方鹽酸「モルフィン」ニ就キ検査シタルニ、其最小致死量ハ 0.4—0.45 g. ナルヲ認め、略 Willberg ノ夫レト一致セリ。

而シテ家兎ニ於ケル「モルフィン」ノ中毒症狀ハ、初メ中等度ノ麻痺症狀殊ニ呼吸數ノ著明ナル減少ヲ來タシ、其一定量ニ達セザル時ハ、輕度ノ刺戟症狀ヲ發現シタル後、約 3—4 時間ニシテ覺醒スルモ、一定量ヲ超過スル時ハ、第二次ノ刺戟症狀ハ次第ニ著明トナリ、遂ニ強直性痙攣ヲ發シ、呼吸筋ノ痙攣ニヨリテ、家兎ヲ窒息死セシムルコト、「コカイン」ノ場合ト同様ナリ。但シ「コカイン」ニ比シテ、麻痺症狀稍々強ク、刺戟症狀ノ發現稍々遅キガ如キ觀アリ（第二表）。

第二表 鹽酸「モルフィン」（五月八日室温 21°C）

家兎番號及性別	體重 (g)	「モルフィン」對體重 1 kg 注射量 (g)	結果	症 狀
1 公	1800	0.3	生	注射後 15 分ニシテ安靜トナリ、呼吸數ハ次第ニ減少シ、深ク且整調ナリ。注射後 1 時間ニシテ輕度ニ麻酔ス。注射後 24 時間ニシテ覺醒歩行スルモ、倦怠ノ狀アリ。
2 母	1650	"	生	
3 公	1850	"	生	
4 母	1850	0.35	生	前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、6 號ハ注射後 2½ 時間ニシテ強直性痙攣ノ爲メ窒息ス。4 及ビ 5 號ハ何レモ 5—6 時間ニシテ覺醒シ多少倦怠ノ狀アルモ歩行ス。
5 公	1780	"	生	
6 公	220	"	死	
7 公	2250	0.4	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、8 號ハ注射後 1½ 時間ニシテ、間代性痙攣ヲ發シ、30 分後ニハ再ビ麻酔シ、5 時間ヲ經テ覺醒スルモ、7 及ビ 9 號ハ強直性痙攣ヲ頻發シ、終ニ注射後 3 時間以内ニ窒息ス。
8 公	2000	"	生	
9 公	1900	"	死	
10 母	1850	0.45	死	初メ何レモ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、何レモ 1 時間前後ニシテ不安トナリ、1½—2 時間内ニ劇烈ナル強直性痙攣ノ爲メ窒息ス。
11 公	1950	"	死	
12 公	1800	"	死	

即チ「モルフィン」ノ家兎ニ對スル最小致死量ハ、對 kg 0.4—0.45 g. ニシテ、「コカイン」ニ比シ、麻痺症狀強大ナレドモ、遂ニハ痙攣ノ下ニ死セシム。

第五節 「ルミナルナトリウム」ト「モルフィン」トノ伍用

次ニ余ハ「コカイン」ノ場合ト同一條件ノ下ニ、「モルフィン」ノ麻酔作用ニ因ル毒性ヲ檢出シ、以テ比較ニ供セントセリ。

「モルフィン」ヲ「ルミナルナトリウム」0.15 g. ト伍用スルニ、其量 0.001—0.0075 g. ノ際ニハ「ルミナルナトリウム」單獨ノ場合ニ比シテ、其麻酔作用強キガ如キ觀アリテ、呼吸モ稍々不整トナリ、角膜反射稍々鈍トナル。而シテ何レモ 10—24 時間内ニ覺醒シ、歩行スルモ蹣跚タリ（實驗例第四）。

0.01—0.02 g. ニ至レバ、呼吸數ノ減少著シク、且不整トナリ、時トシテ Cheyne-Stoke 型ヲ呈シ、何等痙攣症狀ヲ見ルコトナク、遂ニ呼吸麻痺ノ爲メ、2—3 時間以内ニ斃死ス（實驗例第五）。

實驗例第四 「ルミナルナトリウム」ト鹽酸「モルフィン」トノ伍用
(五月十日室温 22°C) 家兔(公) 體重 1350g.

時 間	一 般 症 状	呼 吸 數 (1分間)
午前		
7° 40'	「ルミナルナトリウム」0.15g.注射(對體重1kg)	
8° 30'	輕度ニ麻醉ス.	36
9° 35'	深麻醉ニ陥ル.	30
9° 40'	鹽酸「モルフィン」0.0075g.注射(對體重1kg)	
10° 6'	深麻醉, 角膜反射普通.	28
10° 20'	同 上 角膜反射稍々鈍	16
10° 40'	同 上	8
11°	同 上 呼吸稍々不整.	6
11° 35'	同 上	5
午後		
12° 50'	同 上	6
3° 35'	同 上	10
4° 43'	覺醒シテ食ヲ攝ル.	38
5° 25'	再ヒ眠ル, 角膜反射普通, 呼吸整調.	15
翌午前		
8°	覺醒セルモ後肢麻痺シテ歩行シ得ス.	
10°	跛行ス.	

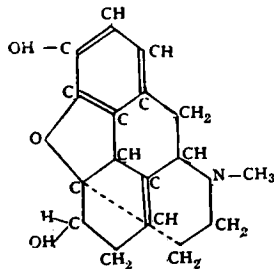
實驗例第五 「ルミナルナトリウム」ト鹽酸「モルフィン」トノ伍用
(五月十日室温 22°C) 家兔(公) 體重 2250g.

時 間	一 般 症 状	呼 吸 數 (1分間)
午前		
11° 40'	「ルミナルナトリウム」0.15g.注射(對體重1kg)	
午後		
12° 7'	輕度ニ麻醉ス.	36
12° 45'	深麻醉ニ陥ル.	28
12° 50'	鹽酸「モルフィン」0.01g.注射(對體重1kg)	
1° 10'	深麻醉, 呼吸整調, 角膜反射普通.	20
1° 36'	同 上 角膜反射稍々鈍.	12
1° 52'	同 上	9
2°	同 上 呼吸不整, 角膜反射鈍.	8
2° 15'	同 上	6
2° 22'	同 上	7
2° 40'	同 上	5
2° 55'	呼吸麻痺ニ因リ死ス.	

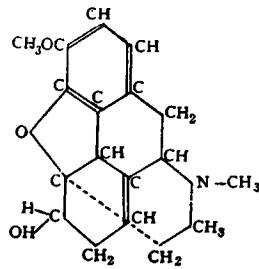
即チ「ルミナルナトリウム」ト「モルフィン」ヲ伍用スル時ハ、「モルフィン」ハ痙攣ヲ發スルコトナク、深麻醉ヲ起シ、呼吸麻痺ニヨリテ動物ヲ斃死セシム。而シテ其最小致死量ハ遞減シテ、對kg 0.01g.トナリ、之ヲ「モルフィン」ノ正常最小致死量 0.4—0.45 g.ニ比スルニ、約 1/40—1/45 トナル。

第六節 「デヒドロオキシコデイン」ノ中毒症狀及ビ最小致死量

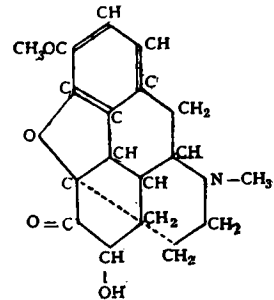
「デヒドロオキシコデイン」ハ初メ Freund 及ビ Syeyer¹⁷⁾ニヨリテ、「テバイン」ヨリ誘導セラレ、「オイコダール」ト命名セラレタルモノニシテ、一般ニ大脳麻醉作用及ビ呼吸鎮靜作用ハ「モルフィン」ヲ凌駕スト稱セラレ、宇都宮¹⁸⁾モ亦家兎ニ於テ、同ジ成績ヲ擧ゲタリ。今「モルフィン」、「コデイン」及ビ「デヒドロオキシコデイン」ノ構造上ノ關係ヲ示セバ次ノ如シ。



「モルフィン」



「コデイン」



「デヒドロオキシコデイン」

而シテ家兎ニ對スル最小致死量ニ關シ、奥島¹⁹⁾ハ成熟セル家兎體重 1 kgニ對シ 0.3 g.ニシテ、「モルフィン」ヨリモ少シク毒性强シト稱シ、袁淑範²⁰⁾ニヨレバ對kg 0.18 g.ナリト稱シ、Heinz²¹⁾ハ其 0.25 g.ハ大、且強壯ナル家兎ニ於テ、強キ麻痺症狀ヲ起セドモ、尙ホ死ヲ來サシメズト稱セリ。余ハ武田製鹽酸「デヒドロオキシコデイン」ニ就キ檢シタルニ、其最小致死量ハ家兎體重 1 kgニ對シ 0.25—0.3 g.ニシテ、奥島ノ成績ト略一致スルヲ見ル(第三表)

第三表 「デヒドロオキシコデイン」(D) (五月十一日室温 22°C)

家兎番號及ビ性	體重 (g)	D 體重 1 kg 注射量 (g)	結果	症 狀
1 公	1800	0.2	死	注射後 20 分ニシテ眠ル。呼吸緩慢約 1 時間前後ニシテ覺醒シ、不安トナリ、反射亢進シ、間代性痙攣ヲ發シ、後強直性痙攣トナル。2 及ビ 3 號ハ 30 分後ニ再ビ眠リ、5—6 時間ニシテ覺醒スルモ、1 號ハ強直性痙攣ノタメ望息ス。
2 母	1850	"	生	
3 母	1700	"	生	
4 母	1900	0.25	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、4 及ビ 6 號ハ強直性痙攣ニ因リ 1 時間内ニ望息シ、6 號ハ強直性痙攣ヲ發スルモ、約 40 分ニシテ停止シ、再ビ麻醉シテ、7 時間後ニハ覺醒歩行ス。
5 母	2000	"	死	
6 公	1800	"	死	
7 公	1700	0.3	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ何レモ劇烈ナル強直性痙攣ノ爲メ 2 時間内ニ望息ス。
8 公	1850	"	死	
9 母	2000	"	死	

而シテ家兎ニ對スル中毒症狀ハ「コティン」竝ニ「モルフィン」ニ於ケルト略類似シ、30—60分間麻酔症狀ヲ呈セル後、刺戟症狀ヲ發現シ、次第ニ不安トナリ、間代性痙攣ヲ發シ、遂ニ強直性痙攣ニヨリテ、家兎ヲ窒息セシム。而シテ其麻酔期ハ「コティン」ノ夫レノ如ク、「モルフィン」ニ比シテ稍々短キモ、麻酔症狀ハ兩者ニ比シテ稍々強キヲ認メタリ。

即チ「ヂヒドロオキシコデイノン」ノ家兎ニ對スル致死量ハ對kg 0.25—0.3g. ニシテ、其死因ハ「コティン」及ビ「モルフィン」ト同ジク痙攣ニアルヲ知ル。

第七節 「ルミナルナトリウム」ト「ヂヒドロオキシコデイノン」トノ伍用

「ヂヒドロオキシコテイノン」ヲ「ルミナルナトリウム」0.15g. ト併用スルニ、「ヂヒドロオキシコテイノン」0.00075—0.001g. ハ「ルミナルナトリウム」單獨ノ場合ニ比シテ、稍々強ク家兎ヲ麻酔セシメ、呼吸ハ緩慢トナルト雖モ、深く且整調ニシテ、約20分ヲ經過シテ、覺醒スルモ、尙ホ恍惚トシテ眠チ食ラントスルノ傾向アリ。而シテ完全ニ覺醒スルハ約24—28時間後ナリ（實驗例第六）。

實驗例第六 「ルミナルナトリウム」ト鹽酸「ヂヒドロオキシコデイノン」トノ伍用（五月十一日室温 22°C）家兎（♂）體重 1600g.

時間	一 般 症 状	呼吸數 (1分間)
午前 12° 15'	「ルミナルナトリウム」0.15g. 注射(對體重 1kg)	
1°	輕度ニ麻酔ス。	40
1° 40'	深麻酔ニ陥ル。	30
1° 50'	鹽酸「ヂヒドロオキシコテイノン」0.001g. 注射(對體重 1kg)	
2°	深麻酔、呼吸整調、角膜反射普通。	24
2° 25'	同 上	16
2° 40'	同 上	12
3° 30'	同 上	8
4°	同 上	7
4° 50'	同 上	12
5° 50'	同 上	15
6° 50'	同 上	18
翌午前 8°	覺醒セルモ尙ホ恍惚タリ。歩行シ得ズ。	45
午後 2°	歩行スルモ蹣跚。	

0.002—0.003g. ニ至ル時ハ、麻酔ノ状態々深ク、呼吸ハ不整トナリ、Cheyne-Stoke 型ヲ呈シ、其數モ次第ニ減少シ、終ニ麻痺ノ症狀ヲ以テ、5—12時間内ニ斃死ス。何レノ場合ニアリテモ、痙攣ヲ發シタルモノヲ見ザレキ（實驗例第七）。

實驗例第七 「ルミナルナトリウム」ト鹽酸「デヒドロオキシコデ
イノン」トノ伍用 (五月十二日室温 22°C) 家兎(合) 體重 1500 g.

時間	一般症狀	呼吸數 (1分間)
午後 1° 15'	「ルミナルナトリウム」0.15 g. 注射(對體重 1 kg)	
1° 55'	輕度ニ麻痺ス.	34
2° 10'	深麻酔ニ陥ル.	30
2° 15'	鹽酸「デヒドロオキシコデイノン」0.002 g. 注射(對體重 1 kg)	
2° 30'	深麻酔, 呼吸整調, 角膜反射普通.	18
2° 48'	同上	14
3° 5'	呼吸稍々不整, 角膜反射鈍.	10
3° 40'	同上	9
4°	呼吸不整, Cheyne-Stoke 型ヲ呈ス.	7
4° 45'	同上	6
5° 30'	同上 角膜反射鈍.	5
6° 30'	同上	4
7° 30'	同上 上角膜反射消失.	3
7° 40'	呼吸麻痺ニ因リ死ス.	

本物質ハ前述ノ如ク, 痙攣作用強大ナル物質ナルヲ以テ, 尙ホ之ヨリ大量ヲ用フル時ハ, 「コデイン」ノ場合ノ如キ, 却ツテ耐毒セラルルガ如キ現象ヲ呈スルカ不明ナレドモ, 余ノ實驗ハ以上ノ麻痺ニ基ク致死量ヲ求ムルニ止メタリ.

即チ「ルミナルナトリウム」ト併用スル時ハ, 「デヒドロオキシコデイノン」ノ最小致死量ハ家兎體重 1 kg ニ對シ 0.005 g. トナリ, 之ヲ曩キニ認メタル「デヒドロオキシコデイノン」ノ正常最小致死量ニ比スルニ, 非常ニ遞減シテ 1/125—1/100 トナレリ.

第八節 家兎ニ於ケル實驗ノ概要

玆上ノ家兎ニ於ケル實驗ヲ通覽スルニ, 「コデイン」, 「モルフィン」及ビ「デヒドロオキシコデイノン」共ニ何レモ, 初メハ鎮靜作用ヲ呈シ, 呼吸數ヲ減ビシメ, 次ニ何レモ不安ノ狀ヲ呈シ, 反射亢進シ, 間代性痙攣ヲ發セシメ, 遂ニ強直性痙攣發作ヲ發現シ, 家兎ヲ窒息セシムルモノニシテ, 三者何レノ場合ニアリテモ, 純粹ノ呼吸麻痺ニヨリテ斃レタルモノヲ見ザリキ. 其痙攣ニヨル最小致死量ハ, 「コデイン」最モ小ニシテ, 「デヒドロオキシコデイノン」之ニ次ギ, 「モルフィン」ニ於テ最モ大ナリ.

然ルニ是等三物質ヲ「ルミナルナトリウム」ノ一定量ト併用スルニ, 何レノ場合ニ

アリテモ、痙攣ノ發現ヲ見ズ。何レモ其一定量ニ達スル時ハ、呼吸麻痺症狀ヲ以テ致死セシムルヲ見タリ。而シテ「コデイン」ニアリテハ、「ルミナルナトリウム」ノ併用ニヨリ、其最小致死量ヲ増加スルモ、「モルフィン」及ビ「デヒドロオキシコデイノン」ニアリテハ、却ツテ著明ナル遞減ヲ來サシメ、以テ其最小致死量ノ關係ヲ變化シ、「デヒドロオキシコデイノン」最モ小ニシテ、「モルフィン」之ニ次ギ、「コデイン」最モ大トナル。是レ即チ痙攣作用ノ影響ヲ除外シテ、觀察シタル呼吸中樞ニ對スル、三物質ノ作用強度ノ比ト見テ可ナラン。

今此關係ヲ數字ノニ示セバ次表ノ如シ。

第 四 表

物 質 名	痙 攣 作 用		麻 痺 作 用	
	最小致死量	毒性ノ比	最小致死量	毒性ノ比
「コ デ イ ン」	0.04—0.05	10	0.06	0.17 (1/9)
「モ ル フ ィ ン」	0.4 —0.45	1	0.01	1
「デヒドロオキシコデイノン」	0.25—0.3	1.5	0.002	5

即チ痙攣作用ノ強度ニ於テハ、「コデイン」ハ「モルフィン」ノ 10 倍ニシテ、「デヒドロオキシコデイノン」ハ「モルフィン」ノ 1.5 倍ナリ。之ニ反シ麻痺作用ノ強度ニ於テハ、「コデイン」ハ「モルフィン」ノ 1/6 トナリ、「デヒドロオキシコデイノン」ハ「モルフィン」ノ 5 倍トナル。

又「コデイン」ニ就キテノ精細ナル實驗ニ據レバ、斯ク麻醉藥ヲ同時ニ投與スル際、當該物質ノ痙攣作用ハ却ツテ生命ニ對シ、良好ナル影響ヲ與ヘ、動物ハ麻痺ニ因スル致死量ヨリモ大量ニ堪フルノ奇觀ヲ呈ス。

第 三 章 「マウス」ニ於ケル實驗

次ニ余ハ同ジク前記三物質ニヨリ、痙攣ヲ起ス所ノ「マウス」ニ就キテ檢シ、之ヲ家兎ニ於ケル成績ト比較研究セントセリ。而シテ本實驗ニ於テモ、家兎ニ於ケルガ如ク先ヅ「ルミナルナトリウム」ノ麻醉量及ビ最小致死量ヲ定メ、次ニ「コデイン」、「モルフィン」及ビ「デヒドロオキシコデイノン」ノ各中毒症狀竝ニ最小致死量ヲ檢シ、前記三物質ヲ「ルミナルナトリウム」ト併用シ、其後者ニヨリテ影響セララル前記三物質ノ作用ヲ檢セリ。

注意、余ハ「マウス」ニ藥劑ヲ與フルニ、常ニ皮下注射法ヲ用ヒ、其際用ヒタル藥劑ノ量ハ何レモ「マウス」體重 10g.ニ對スル注射量ナルモ、便宜上實驗記録中ニハ注射量ノヲ記シテ、對體重 10g.ノ語句ヲ省略セリ。

第一節 「ルミナルナトリウム」ノ麻醉量及ビ最小致死量

「ルミナルナトリウム」ノ「マウス」ニ對スル麻醉量及ビ最小致死量ハ、文獻ヲ涉獵シタルモ、之ヲ得ザリキ。余ノ實驗ニ據レバ、0.00025—0.0005 g. ノ「ルミナルナトリウム」ハ「マウス」ヲ2—3時間確實ニ麻醉セシムレドモ深カラズ。觸接ニヨリ、往々覺醒スルコトアリ。0.001—0.00125 g. ニアリテハ、注射後30分ニシテ何レモ麻醉シ、6—7時間ニシテ覺醒シ、平素ト異ラズ。0.0014 g. ニ至リテハ、8—12時間確實ニ麻醉シ、他動的ニ體位ヲ變ズルモ隨所放縱ナリ。呼吸ハ時トシテ1分間10—20ニ減少スルコトアルモ、整調ニシテ深シ。何レモ24時間後ニハ覺醒シテ、異常ヲ認メズ。0.0016 g. ニアリテハ何レモ12時間内ニ麻痺ノ狀ヲ以テ死ス（第五表）。

第五表 「ルミナルナトリウム」 (五月十三日室温 21°C)

「マウス」番號	體重 (g)	對體重 10 g. 注射量(g)	結果	症 狀
1	12.5	0.0014	生	注射後10—15分ニシテ何レモ麻醉ス。25分ニシテ深 麻醉ノ狀ヲ呈シ、8—12時間確實ニ麻醉シ、其後時々覺 醒スルモ、歩行セズ。5號ハ24時間内ニ死セルモ、其 他ノモノハ24時間後ニハ何レモ覺醒歩行シテ、異常ヲ 認メズ。
2	11.5	"	生	
3	11.5	"	生	
4	11.5	"	生	
5	12.5	"	死	
6	14	0.0016	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、8及ビ10號ハ10時間 ヲ經テ時々覺醒スルモ、歩行シ得ズ。24時間後ニハ歩 行ス。6, 7, 9號ハ何レモ12時間内ニ死セリ。
7	12	"	死	
8	13.5	"	生	
9	11	"	死	
10	10	"	生	
11	12	0.002	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、11號, 14號ハ5時間後 ニ12號, 13號, 15號ハ12時間後ニ死セリ。
12	14	"	死	
13	11	"	死	
14	11.5	"	死	
15	10	"	死	

即チ「ルミナルナトリウム」ノ最小致死量ハ「マウス」ノ體重10 g. ニ對シ0.0016—0.002 g. ニシテ、0.0014—0.0015 g. ニアリテハ、生命ニ危險ナク、十數時間ニ亙リ、深キ麻醉ヲ起スヲ觀ル。仍ツテ余ハ以下ノ實驗ニ於テ體重10 g. ニ對シ0.0014 g. ヲ用ヒテ終始セリ。

第二節 「コデイン」ノ中毒症狀及ビ最小致死量

「マウス」ニ對スル最小致死量ハ大森ニ據レバ、體重10 g. ニ對シ日本藥局方磷酸「コデイン」0.003—0.004 g. ナリト稱シ、余モ亦同物質ニ就キ檢査シタルニ、同シク0.003—0.004 g. ナルヲ認メ、大森ノ夫レト一致セリ（第六表）。

第六表 磷酸「コデイン」(五月十四日室温 22°C)

「マウス」番號	體重(g)	對體重 10g. 注射量(g)	結果	症 狀
1	14.5	0.003	生	注射後數分ニシテ何レモ舉尾反應アリ. 約2分ニシテ反射亢進ス. 25—35分ニシテ何レモ間代性痙攣ヲ發シ2及ビ5號ハ30—60分ニシテ強直性痙攣ノタメ窒息スルモ, 其他ノモノハ4時間後ニハ異常ナシ.
2	13.5	"	死	
3	15	"	生	
4	12.5	"	生	
5	11.5	"	死	
6	12	0.0035	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ, 何レモ30—40分ニシテ強直性痙攣ヲ發シ, 6, 7, 9及ビ10號ハ1—2時間ニシテ窒息シ, 8號ハ痙攣停止シテ, 3時間後ニハ歩行スルモ蹠跚タリ.
7	11.5	"	死	
8	13	"	生	
9	12.5	"	死	
10	12	"	死	
11	12.5	0.004	死	前同様ノ症狀ヲ呈スルモ, 注射後20分ニシテ何レモ強直性痙攣ヲ發シ, 1—2時間内ニ何レモ窒息ス.
12	11	"	死	
13	10	"	死	
14	13.5	"	死	
15	14	"	死	

而シテ「コデイン」ノ「マウス」ニ對スル中毒症狀ハ家兎ノ夫レト略類似シ, 何レモ終ニ強直性痙攣ノ爲メ窒息スルモノノ如ク, 唯家兎ノ場合ト異リテ, 其麻醉期ハ極メテ短シ.

第三節 「ルミナールナトリウム」ト「コデイン」トノ伍用

「ルミナールナトリウム」0.0014g. ト併用スルニ, 磷酸「コデイン」ノ量0.001—0.003g. ニアリテハ, 「ルミナールナトリウム」單獨ノ場合ニ比シ麻痺症狀強ク, 何等痙攣症狀ヲ發スルコトナシ. カクテ0.003g. ニ至リテ, 麻痺症狀ノ下ニ斃ルルモノモアリシガ, 其多クハ5—12時間ヲ經過シテ覺醒シ, 初メハ歩行困難ナルモ, 次第ニ恢復セリ.

次ニ0.004g. ヲ與フルニ, 何レモ過敏トナリ, 接觸又ハ音響ニ因リ輕度ノ痙攣ヲ發スルコトアルモ, 強直性痙攣ヲ發セズ. 呼吸ハ次第ニ減弱シ, 多クハ4—6時間内ニ死セリ (第七表).

第七表 「ルミナールナトリウム」(L)ト磷酸「コデイン」(C)トノ伍用 (五月十五日室温 22°C)

「マウス」番號	體重(g)	對體重 10g. 注射量(g)	結果	症 狀
1	11	L. 0.0014 C. 0.003	死	注射後約15分ニシテ何レモ麻醉ス. 25分ニシテ反射亢進ス. 2, 4, 5號ハ5—12時間ニシテ覺醒スルモ, 歩行蹠跚タリ. 1及ビ3號ハ12時間内ニ麻痺ノ狀ヲ以テ斃死セリ.
2	12.5	"	生	
3	13.5	"	死	
4	12	"	生	
5	11.5	"	生	

6	11.5	L. 0.0014 C. 0.004	死	何レモ注射後 10 分ニシテ麻醉ス。過敏ニシテ、音響及 ビ觸接ニ因リテ間代性痙攣ヲ發ス。9 號ハ 12 時間後ニ 覺醒セルモ、6, 7, 8, 10 號ハ 4—6 時間内ニ何レモ麻 痺ノ狀ヲ以テ死ス。
7	15.5	"	死	
8	12.5	"	死	
9	12.5	"	生	
10	14	"	死	
11	10.5	L. 0.0014 C. 0.005	死	何レモ注射後 10 分ニシテ麻醉ス。麻醉中輕度ノ全身 ノ搐搦ヲ發ス。接觸ニ因リ間代性痙攣ヲ發スルモ、強 直性痙攣ヲ認メズ。何レモ 8 時間内ニ麻痺ノ狀ノ下ニ 斃死ス。
12	10.5	"	死	
13	12.5	"	死	
14	11	"	死	
15	10	"	死	

即チ「コデイン」ヲ一定量ノ「ルミナールナトリウム」ト併用スル時ハ、「マウス」ハ呼吸麻痺ニヨリテ斃死シ、其最小致死量ハ體重 10 g. ニ對シ 0.003—0.004 g. トナリ、「コデイン」單獨ノ最小致死量ト殆ド全ク一致スレドモ、死亡迄ノ時間ハ著シク遲延シ、且僅ニ死亡例ノ減少セルヲ見ル。

第四節 「モルフィン」ノ中毒症狀及ビ其最小致死量

鹽酸「モルフィン」ノ「マウス」ニ對スル最小致死量ニ關シ、Haymann ハ體重 10 g. ニ對シ 0.002 g. Cassar²²⁾ ハ 0.004 g. ト稱セリ。而シテ余ハ日本藥局方鹽酸「モルフィン」ニ就キ檢セルニ、0.0015—0.005 g. ナルヲ認メタリ（第八表）。

第八表 鹽酸「モルフィン」（五月十五日室温 22°C）

「マウス」番號	體重 (g)	對體重 10 g. 注射量 (g)	結果	症 狀
1	12	0.004	生	注射後約 5 分ニシテ舉尾反應アリ。次ニ不安トナリ、 容器中ヲ徘徊スルモ、次第ニ沈靜シ、初メ後肢、後前 肢ノ麻痺ヲ來タシ、腹部ヲ器底ニ附シテ麻醉ス。後約 30—50 分ニシテ間代性痙攣ヲ發シ、多クハ強直性痙攣 トナリ、3 及ビ 5 號ハ 3 時間後ニ強直性痙攣ノタメ窒 息スルモ、1, 2, 4 號ハ 12 時間後ニ異常ナシ。
2	13.5	"	生	
3	14	"	死	
4	15	"	生	
5	14	"	死	
6	14	0.0045	生	同様ノ症 ヲ呈スルモ、6, 8, 9 及ビ 10 號ハ 30—60 分後ニ間代性及ビ強直性痙攣ヲ發シテ窒息シ、7 號ハ 強直性痙攣ヲ起スモ、次第ニ緩解シテ約 12 時間後ニハ 異常ナシ。
7	14.5	"	死	
8	15	"	死	
9	15.5	"	死	
10	13	"	死	
11	12.5	0.005	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈シ、30 分後ニハ何レモ強直性痙 攣ヲ發シ、2—3 時間後ニ窒息ス。
12	12	"	死	
13	13.5	"	死	
14	14	"	死	
15	13	"	死	

而シテ「マウス」ニ於ケル中毒症状ハ「コチン」ノ夫レト類似シ、何レモ強直性痙攣發作ヲ發シ、窒息スルモノノ如シ。

第五節 「ルミナルナトリウム」ト「モルフィン」トノ伍用

「ルミナルナトリウム」0.0014 g. ト「モルフィン」ト併用スルニ、「モルフィン」ノ 0.001—0.002 g. ハ麻酔ヲ起シ、何等痙攣症状ヲ起スコトナク、動物ハ 7—10 時間後ニ麻酔ヨリ覺醒ス。其 0.003—0.004 g. ニアリテハ、麻酔中時々軽度ノ搐搦ヲ發シ、又時シテ接觸ニヨリテ、軽度ノ痙攣ヲ發スルコトアルモ、強直性痙攣ヲ發スルヲ認メタルコトナシ。而シテ「マウス」ハ 0.003 g. ニテハ多クノ場合、0.004 g. ニテハ全ク約 3—5 時間内ニ呼吸麻痺ノ爲メ斃死ス（第九表）。

第九表 「ルミナルナトリウム」(L) ト鹽酸「モルフィン」(M) トノ伍用

(五月十六日室温 22°C)

「マウス」番號	體重 (g)	對體重 10 g. 注射量(g)	結果	症 狀
1	13	L. 0.0014 M. 0.002	死	何レモ注射後 10 分ニシテ麻酔シ、次第ニ深麻酔ノ狀ヲ呈シ、呼吸數ノ減少ヲ來タス。1 號ハ約 5 時間ニシテ麻痺ノ狀ニテ死スルモ、其他ノモノハ 7—12 時間後ニ步行シテ、平素ト異ラズ。
2	13.5	〃	生	
3	12	〃	生	
4	11	〃	生	
5	11.5	〃	死	
6	13	L. 0.0014 M. 0.003	死	初メハ前同様ノ症状ヲ呈シ、一二ノモノハ觸接ニヨリテ間代性痙攣ヲ發ス。6, 8, 9 及ビ 10 ハ 4—6 時間内ニ麻痺ノ狀ヲ以テ斃死スルモ、7 號ハ 24 時間後ニハ步行シテ、平素ト異ラズ。
7	15	〃	生	
8	14	〃	死	
9	11.5	〃	死	
10	14.5	〃	死	
11	11.5	L. 0.0014 M. 0.004	死	初メ前同様ノ症状ヲ呈シ、眠リナガラ軽度ノ全身搐搦ヲ發スルモノアリ。何レモ過敏ニシテ、接觸又ハ音響ニ因リ間代性ノ痙攣ヲ發スルモ、強直性痙攣ヲ認メズ。何レモ 3—5 時間内ニ麻痺ノ狀ニテ死ス。
12	10.5	〃	死	
13	13	〃	死	
14	10	〃	死	
15	12	〃	死	

即チ「モルフィン」ヲ「ルミナルナトリウム」ト併用スル時ハ、「マウス」ハ何レモ麻痺症状ヲ以テ斃死シ、其最小致死量ハ體重 10 g. ニ對シ 0.003—0.004 トナリ、「モルフィン」單獨ノ最小致死量 0.0045—0.005 g. ニ比シテ、稍々遞減セリ。此致死量ノ遞減ノ度ハ家兔ニ於ケル場合ニ比シ、遙ニ小ナルハ是レ本動物ガ「モルフィン」ニ對シ、ヨリ著シク興奮ノニ反應スルニ因ルモノナルガ如シ。

第六節 「ヂヒドロオキシコデイン」ノ中毒症狀及ビ最小致死量

「ヂヒドロオキシコデイン」ノ「マウス」ニ對スル中毒症狀及ビ其最小致死量ニ關シ、袁淑範ハ「マウス」ニ對シ本物質ハ主トシテ麻醉催眠作用ヲ呈シ、睡眠ノ前後ニ輕キ興奮状態ヲ呈シ、其最小致死量ハ對1kg 0.02g. ナリト稱セリ。余ハ武田製鹽酸「ヂヒドロオキシコデイン」ヲ用ヒテ檢セルニ、其「マウス」ニ對スル最小致死量ハ、體重10g. ニ對シ0.0035—0.004g. ニシテ、「コデイン」ノ夫レニ甚ダ接近セルモ、僅ニ大ナルガ如キ觀アリ（第十表）。

第十表 鹽酸「ヂヒドロオキシコデイン」（五月十七日室温 22°C）

「マウス」番號	體重 (g)	對體重 10g. 注射量(g)	結果	症 狀
1	12	0.003	生	注射後數分ニシテ舉尾反應アリ。約10分ニシテ何レモ沈靜シ、初メ後肢、後前肢ノ麻痺ヲ來タス。注射後30—40分ニシテ何レモ間代性痙攣ヲ發ス。3及ビ5號ハ強直性痙攣ヲ發シ、終ニ窒息ス。其他ノモノハ強直性痙攣ヲ發スルモ、約30分ニシテ停止シ、10時間後ニハ異常ナシ。
2	15	〃	生	
3	12	〃	死	
4	12	〃	生	
5	14	〃	死	
6	13	0.0035	生	初メハ前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、何レモ20—30分ニシテ間代性竝ニ強直性痙攣ヲ發シ、8, 9及ビ10號ハ強直性痙攣ノタメ窒息ス、6及ビ7號ハ強直性痙攣停止後數時間麻醉シ、12時間後ニハ覺醒スルモ、非常ニ衰弱ノ狀ニアリ。
7	12	〃	生	
8	12	〃	死	
9	11	〃	死	
10	13	〃	死	
11	13	0.004	死	前同様ノ症狀ヲ呈スルモ、3時間後ニハ何レモ強直性痙攣ノタメ窒息ス。
12	12	〃	死	
13	13	〃	死	
14	13	〃	死	
15	12	〃	死	

而シテ「マウス」ニ對スル中毒症狀ハ、殆ド「コデイン」及ビ「モルフィン」ノ夫レト類似シ、遂ニ強直性痙攣ヲ發シ、「マウス」ヲ窒息セシムルモノノ如シ。

第七節 「ルミナルナトリウム」ト「ヂヒドロオキシコデイン」トノ伍用

「ルミナルナトリウム」0.0014g. ト「ヂヒドロオキシコデイン」トヲ併用スルニ、「ヂヒドロオキシコデイン」ノ量0.0001—0.0005g. ニ於テハ「マウス」ハ深キ麻醉ニ陥リ、何等痙攣症狀ヲ發スルコトナク、6—12時間ニシテ麻醉ヨリ覺醒スルモ、0.001—0.002g. ニ至ル時ハ麻醉症狀著明ニシテ、呼吸ハ著シク減少シ、時トシテ接觸ニヨリ輕度ノ痙攣ヲ發スルコトアルモ、何レモ1½—9時間ニシテ呼吸麻痺ニヨリテ斃死ス（第十一表）。

第十一表 「ルミナルナトリウム」(L) ト鹽酸「デヒドロオキシ
コデイノン」(D) トノ伍用 (五月十八日室温 23°C)

「マウス」番號	體重 (g)	對體重 10 g. 注射量(g)	結果	症 狀
1	12.5	L. 0.0014 D. 0.0005	死	何レモ注射後 10 分ニシテ麻痺シ、觸ルモ覺醒セズ。 呼吸ハ何レモ緩徐ニシテ、1, 4 及ビ 5 號ハ 7 時間内ニ 何レモ麻痺ノタメ死シ、2 及ビ 3 號ハ 12—24 時間内ニ 覺醒歩行ス。
2	15.5	〃	生	
3	14.5	〃	生	
4	15.5	〃	死	
5	12	〃	死	
6	12.5	L. 0.0014 D. 0.001	生	初メ前同様ノ症狀ヲ呈シ、接觸ニヨリテ輕度ノ間代性 痙攣ヲ發ス、7, 8, 9 及ビ 10 號ハ 2—6 時間内ニ麻痺ノ 爲メ死シ、6 號ハ 24 時間後覺醒スルモ、歩行困難ナリ
7	13	〃	死	
8	10	〃	死	
9	10	〃	死	
10	11.5	〃	死	
11	12.5	L. 0.0014 D. 0.002	死	初メ前同様ノ症狀ヲ呈シ、眠リナガラ全身搐搦ヲ發ス ルモノアリ。何レモ過敏ニシテ接觸ニヨリテ間代性痙 攣ヲ發ス。2—6 時間内ニ麻痺ノ狀ヲ以テ斃死ス。
12	13.5	〃	死	
13	13.5	〃	死	
14	14.5	〃	死	
15	13.5	〃	死	

即チ「ルミナルナトリウム」ト「デヒドロオキシコデイノン」トヲ併用スル時ハ、
其最小致死量ハ 0.001—0.002 g. トナリ、「デヒドロオキシコデイノン」單獨ノ最小致死
量 0.0035—0.004 g. ノ約 1/3—1/2 トナレリ。此際モ「ルミナル」ノ伍用ニヨリテ、最
小致死量ノ遞減スルコト、家兎ノ場合ヨリ甚ダ小ナルヲ見ル。

第八節 「マウス」ニ於ケル實驗概要

「コデイン」、「モルフィン」竝ニ「デヒドロオキシコデイノン」ハ「マウス」ニ對シテモ、
亦家兎ニ於ケルガ如ク、初メ麻痺作用ヲ及ボシ、次ニ刺戟作用ヲ呈シ、遂ニ強直性痙
攣ニヨリテ「マウス」ヲ窒息死セシムルモノノ如シ、但シ家兎ノ場合ニ比スルニ、其刺
戟作用ノ早く發現スルヲ異ニス。而シテ三者何レモ純粹ノ麻痺ニ因リテ死ヲ來タシタ
ルモノヲ認メザリキ。而シテ其痙攣ニ因ル毒性ハ、「コデイン」最モ強ク、「デヒドロオ
キシコデイノン」ハ之ト殆ド等シク、「モルフィン」最モ劣レリ。

然レドモ、「マウス」ニ於テ、是等三物質ヲ「ルミナルナトリウム」ノ一定量ト併用
スルニ、一程度迄痙攣ノ發來ヲ抑制シ得レドモ、往々接觸ニ依リ輕度ノ痙攣ヲ發シ、

或ハ麻醉中搖蕩ヲ發スル場合アリ。即チ「ルミナルナトリウム」ノ痙攣抑制作用ハ「マウス」ニ於テハ家兎ニ於ケル程完全ナラザルガ如キ觀アリト雖モ、其斃死スル症狀ヲ見ルニ、何レモ麻痺ノ狀ヲ以テ斃レ、痙攣ニ因リテ窒息死ヲ來シタルモノヲ認メザリキ。

斯クシテ求メ得タル前記三物質ノ痙攣ニ基カザル最小致死量ハ、「コデイン」ニアリテハ痙攣ニ基クモノヨリモ僅ニ増加シ、「モルフィン」及ビ「デヒドロオキシコデイノン」ニアリテハ中等度ノ減少ヲ來セリ。此關係ハ家兎ニ於ケル場合ト同様ナルモ、其増減ノ程度ニ於テ、「マウス」ノ場合ノ遙ニ少キヲ見ル。是レ本動物ガ之等毒物ニヨリ家兎ヨリモヨリ強ク興奮セラルルニ基クモノノ如ク思考セラル。

而シテ此場合三者ノ致死量ノ關係ハ、「ルミナルナトリウム」ヲ併用セザル場合ニ反シ、「デヒドロオキシコデイノン」ニ於テ最モ小ニシテ、「モルフィン」之ニ次ギ、「コデイン」ニ於テ最モ大ナルハ、家兎ニ於ケル場合ト一致スル所ナリ。

今此關係ヲ明カニ理解センガ爲メ、成績ヲ數字的ニ表示スレバ次ノ如シ。

第十二表

物 質 名	痙 攣 作 用		麻 痺 作 用	
	最小致死量	毒性ノ比	最小致死量	毒性ノ比
「コ デ イ ン」	0.003—0.004	1.3	0.004—0.005	1
「モ ル フ ィ ン」	0.004—0.005	1	0.003—0.004	1.3
「デヒドロオキシコデイノン」	0.0035—0.004	1.3	0.001—0.002	3

即チ痙攣作用ニ於テハ、「コデイン」ハ「デヒドロオキシコデイノン」ヨリ僅ニ強ク、「モルフィン」ヨリモ 1.3 倍強シ、麻痺作用ハ之ニ反シ、「コデイン」ハ「モルフィン」ヨリ 1.3 倍弱ク、「デヒドロオキシコデイノン」ハ「モルフィン」ヨリモ 2.3 倍強シ。

第四章 總括及ビ結論

敘上ノ實驗ヲ通覽スルニ

1) 「コデイン」、「モルフィン」及ビ「デヒドロオキシコデイノン」ハ何レモ家兎及ビ「マウス」ニ對シ、初メ神經中樞系統ノ官能ヲ低下セシメ、次ニ脊髓反射機能ヲ亢進セシメ、遂ニ痙攣發作ヲ發セシメ、何レモ強直性痙攣ニヨリテ窒息死ニ至ラシム。而シテ其最小致死量ハ家兎ニ於テ、「コデイン」最モ小ニシテ、「デヒドロオキシコデイノン」之ニ次ギ、「モルフィン」最モ大ナリ。「マウス」ニ於テモ其關係同様ナレドモ、

「コデイン」ト「デヒドロオキシコデイノン」トノ間ニ著變ヲ認メズ。

2) 之ニ反シ、是等三物質ヲ「ルミナルナトリウム」ト併用スル時ハ、家兔「マウス」共ニ何等強直性痙攣ヲ發セズ、呼吸麻痺ニヨリテ斃ルヲ見ル。斯ノ如ク死因ノ變遷ト共ニ、其最小致死量ノ排列ノ順位モ亦前ノ場合ト異ルニ至ル。即チ家兔「マウス」何レニアリテモ、「デヒドロオキシコデイノン」ハ致死量最モ小ニシテ、「モルフィン」ノ之ニ次ギ、「コデイン」ノ最モ大トナル。而シテ此數字ノ關係ハ第四表及ビ第十二表ニ示セシガ如シ。

以上ノ如ク「コデイン」ハ動物ニ於テ、痙攣作用ハ「モルフィン」ヨリモ強ケレドモ、麻痺作用遙ニ之ニ劣ルガ故ニ、一定ノ麻醉劑ト伍用シテ痙攣作用ヲ除外シテ檢スレバ其毒性ハ「モルフィン」ヨリモ遙ニ小トナリ、人間ノ場合ト一致スルニ至ル。「デヒドロオキシコデイノン」ハ之ト其態度ヲ異ニシ、痙攣作用モ麻痺作用モ共ニ「モルフィン」ヨリ強ク、此差異ハ麻痺作用ニ於テ著シキガ故ニ、痙攣作用ヲ除外スルコトニヨリ其作用強度ヨリ大トナル。

「コデイン」ノ家兔ニ於ケル實驗ニ據レバ、麻醉劑ノ伍用ニヨリ、麻痺作用ガ主ナル作用像ヲ呈スル際ニハ、當該物質ノ痙攣作用ハ其毒性ヲ減弱スル原因トナリ、從ツテ此際動物ハ麻痺死量ヨリモ大量ニヨリ、却ツテ痙攣ノ爲メ助カルガ如キ異觀ヲ呈スルコトヲ知り得タリ。由是觀之「モルフィン」誘導體ノ痙攣作用ハ一定條件ノ下ニ、其毒性ヲ減弱スル成分ナルヲ知ル。

斯ノ如ク阿片「アルカロイド」及ビ其誘導體ニ於テ、其痙攣作用ヲ除外シテ、其作用強度乃至毒性ヲ比較スルコトハ、之等藥物ノ人體ニ對スル關係ヲ觀察スル上ニ一定度ノ補助トナルモノト信ズ。(15. 7. 3. 受稿)

引 用 書 目

- 1) 大森瀧彦, 日新醫學, 第8卷, 1187頁. 2) Husemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 9, S. 414 (1878). 3) Impens, Deut. med. Wochenschr. No. 20, (1912). 4) Robiquet, cit. n. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, S. 111, (1883). 5) Kunkel, 同上. 6) Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, S. 96, (1883). 7) Wachs, cit. n. Heffters Pharm. II, 2, S. 976. 8) Brüning, 同上. 9) 大森瀧彦, 日新醫學, 第8卷, 611頁. 10) Cl. Bernard, cit. n. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 7, S. 247, (1877). 11) Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 7, S. 247, (1877). 12) Husfeldt, cit. n. Heffters Pharm. II, 2, S. 931. 13) Haymann, u. Calseide, 同上. 14) Willberg, Biochem. Zeitschr. Bd. 4^o, S. 161, (1913). 15) Rotheimer, u. Raffalowich, Deut. med. Wochenschr. No. 37, (1910). 16) Gentilucci, cit. n. Heffters Pharm. II, 2, S. 931. 17) Freund u. Seyeyer, Münch. med. Wochenschr. No. 12, S. 380, (1917). 18) 宇都宮, 岡山醫學會雜誌, 第422卷. 19) 奥島, 岡山醫學會雜誌, 第425卷. 20) 袁淑範, 日本藥物學雜誌, 第1號, 289頁. 21) Heinz, Münch. med. Wochenschr. No. 43, S. 316, (1917). 22) Caeser, Biochem. Zeitschr. No. 43, S. 316, (1912).

*Kurze Inhaltsangabe.***Vergleichende Untersuchung über die Giftigkeit der Morphingruppe, abgesehen von ihrer tetanischen Wirkung.**

Von Ryuzo Katagi.

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

Eingegangen am 3. Juli 1926.

Die Verhältnisse der Giftigkeit von Morphingruppe sind beim Menschen und bei Tieren ganz verschieden, wie z. B. Codein, das praktisch ein mildes Ersatzmittel des Morphins darstellt, am Kaninchen viel giftiger ist als Morphin. Da ein derartiger Unterschied vor allem auf der bei Tieren vorwiegend auftretenden, tetanischen Wirkung dieser Gruppe zu beruhen scheint, so verglichen wir die Giftigkeit einiger verwandter Mittel des Morphins unter Unterdrückung ihrer tetanischen Wirkung, um die Intensität ihrer reinen narkotischen Wirkung, die klinisch bei der therapeutischen Anwendung sowie bei der Vergiftung eine Hauptrolle spielt, experimentell näher festzustellen.

Zuerst wurde die Giftigkeit des Morphins, des Codeins und des Dihydroxycodeinons allein verglichen: Danach wirkt Codein am Kaninchen ca. 10 mal und Dihydroxycodeinon ca. 1,5 mal so stark vergiftend wie Morphin. Bei der Maus gleicht etwa Codein an Giftigkeit dem Dihydroxycodeinon, indem die beiden sich als ca. 1,3 mal so stark wirksam erweisen wie Morphin. Die Tiere gehen dabei in der Regel unter Krämpfen zu Grunde.

Eine bestimmte Dosis Luminalnatrium (0,15g pro kg Kaninchen, 0,0014g pro 10g Maus) ist imstande, das Kaninchen und die Maus über 10 Stunden in einer tiefen Narkose zu halten, ohne diese zu töten, und somit die Tiere unter Mitwirkung der Morphingruppe zur Atemlähmung zu führen, indem sie die Krampfwirkung der letzteren fast vollständig hemmt.

Durch Kombination mit dieser Dosis Luminalnatrium wird mit der Veränderung der Todesursache entsprechend die Reihenfolge der Giftigkeit der geprüften Morphingruppe ganz geändert. Dabei wird die Giftigkeit des Codeins stark herabgesetzt, solche der anderen Giften gesteigert wird. An den beiden Tierarten lassen sich die Gifte somit nach ihrer Giftigkeit in der Reihe abstufen: Dihydroxycodeinon > Morphin > Codein.

Aus diesen Ergebnissen ersieht man, dass Codein bei Unterdrückung seiner Krampfwirkung mittels eines bestimmten Narkoticums viel weniger giftig als Morphin wird, weil

seine narkotische Wirkung schwächer ist als die des letzteren. Das Verhältnis der Giftigkeit wird somit dem beim Menschen ähnlich. Beim Dihydroxycodeinon ist die Beziehung verschieden. Unter Mitwirkung des Narkoticums wird der Unterschied zwischen seiner Giftigkeit und der des Morphins grösser, was bedeutet, dass es Morphin mehr an der narkotischen als an der tetanischen Wirkung übertrifft.

Nach den Versuchen am Kaninchen wurde ferner gefunden, dass bei der Kombination mit einem lähmenden Gifte die tetanische Wirkung des Codeins auf die Atemlähmung, die durch die lähmenden Wirkungen der beiden Gifte hervorgerufen wird, antagonistisch beeinflusst. Da diese tetanische Wirkung des Codeins mit der Dosis an der Stärke zunimmt, so verträgt das Tier dabei merkwürdiger Weise eine grössere Dosis von Codein als eine tödliche. (*Autoreferat*).