

14.

615.781:612.44:612.41

甲 狀 腺 及 ビ 脾 臓 ノ 相 互 關 係

(第 4 報)

2, 3 麻醉劑特ニ「モルフィン」及ビ「エヴィパンナトリウム」
「ブロタチン」ノ毒性ニ關スル研究

岡山醫科大學石山外科教室 (主任石山教授)

藤 河 武 雄

[昭和 10 年 7 月 17 日受稿]

*Aus der I. Chirurgischen Klinik der Okayama Medizinischen Fakultät
(Direktor: Prof. Dr. F. Ishiyama).*

Wechselbeziehung zwischen der Schilddrüse und der Milz.

(4. Mitteilung.)

Über die Giftigkeit des Morphiums,
Evipan-natriums und Brotacins.

Von

Takeo Fujikawa.

Eingegangen am 17. Juni 1935.

Obwohl schon viele Autoren den Zusammenhang zwischen der Giftigkeit des Morphiums und der Schilddrüse erforscht haben, so herrscht doch noch keine Übereinstimmung in dieser Frage.

Morphium, Evipan-natrium und Brotacin gehören mit zu den Narkotika, doch narkotisiert das Erste zunächst das Crosshirn, dann das Mittelhirn, das Kleinhirn, das Medulla oblongata und das

Rückenmark in der hier genannten Reihenfolge, während Evipan-natrium und Brotacin am spätesten die Medulla oblongata narkotisiert.

Nun habe ich Mäuse benutzt, um den folgenden Versuch anzustellen. Ich habe einigen, denen die Schilddrüse exstirpiert war, einigen, denen die Milz exstirpiert war, einigen, denen sowohl die Schilddrüse als auch die Milz exstirpiert war,

oder einigen von den ersten, in die ich zugleich ein Schilddrüsen-Präparat injiziert habe, jedes der drei obengenannten Narkotica gegeben. Dann habe ich beobachtet, wie die Schilddrüse und die Milz im Vergiftungsprozess sich dabei verhalten und wie sie ihrerseits wirken.

Nach der Exstirpation der Schilddrüse vermindert sich die Widerstandskraft des Tieres gegen Morphinum, wenn

man es mit Schilddrüsensubstanz versorgt, wird ein Teil der Widerstandskraft zurückgewonnen.

Die Milz bleibt einflusslos.

Was die Giftigkeit des Evipan-natriums und des Brotacins betrifft, so sind die Schilddrüse und die Milz beiden gegenüber indifferent.

(Kurze Inhaltsangabe.)

内容目次

第1章 緒言

第2章 實驗方法

第1節 使用動物及ビ實驗方法

第2節 使用藥物及ビ注射方法

第3章 鹽酸「モルフィン」ニ關スル研究

第1節 緒言

第2節 實驗成績

第1項 正常動物ノ致死量決定

第2項 甲状腺剔出動物ニ於ケル實驗

第3項 甲状腺ヲ剔出シ更ニ甲状腺劑ヲ注射セル動物ニ於ケル實驗

第4項 脾臓剔出動物ニ於ケル實驗

第5項 甲状腺及ビ脾臓重複剔出動物ニ於ケル實驗

第3節 文獻及ビ考按

第4章 其ノ他麻醉劑ニ關スル研究

第1節 緒言

第2節 實驗方法, 附. 使用麻醉劑ニ就テ

第3節 實驗成績

第1項 「エヴィパンナトリウム」ニ關スル實驗

第2項 「プロタチン」ニ關スル實驗

第5章 總括及ビ考按

第6章 結論

第1章 緒言

藥物ノ毒作用ニ及ボス甲状腺ノ影響ニ關シ始メテ精細ナル研究ヲ試ミタルハ Hunt 氏ニシテ其ノ後多數學者ノ研究發表アリ. 而シテ鹽酸「モルフィン」ノ毒性ト甲状腺トノ關係ニ就キ甲状腺「ホルモン」ハ鹽酸「モルフィン」ノ感受性ヲ減退セシムト稱スルモノト, 之ニ反シテ感受性ヲ増進セシムト稱スルモノト全ク相反スル說ヲ唱ヘ未ダ意見ノ一致ヲ見ズ. 其ノ他内分泌腺例ヘバ副腎及ビ腦下垂體ト鹽酸「モルフィン」トノ關係ニ就キ研究發表アリ.

然レドモ鹽酸「モルフィン」ノ毒性ニ關スル甲状腺ト脾臓ノ相互關係ニ就テハ未ダ研究報告ヲ見ズ. 依テ余ハ甲状腺ト脾臓ガ鹽酸「モルフィン」ノ毒性ニ關スル影響ヲ研究シ, 尙ホ最近創製セラレタル靜脉用麻醉藥「エヴィパンナトリウム」及ビ直腸注入麻醉藥タル「プロタチン」ガ近時盛ンニ外科の領域ニ於テ使用セラルルニ至ル. 而シテ以上ノ3種ノ麻醉劑ハ其ノ中樞神經ニ對スル作用機轉ニ多少ノ相違アリ. 即チ「モルフィン」ハ先ヅ大腦皮質ヲ麻痺セシメ, 次デ中腦, 小腦, 延髓ト漸次下降的ニ作用シ, 最後ニ脊髓ノ反射興奮性ヲ

麻痺セシム。之ニ反シテ「プロタチン」ハ脂肪化合物ニ屬スル麻酔劑ニシテ「エヴィバンナトリウム」ハ「ヴェロナール」ト同様「バルビツール」酸ノ化合物ニシテ、其ノ作用機轉ハ多少其ノ趣ヲ異ニス。

先ヅ大腦ヲ麻痺セシメテ、一般外來刺激ニ對スル感受性漸ク減退シ、之ニ次デ小腦ヲ麻痺セシメ、隨意運動ニ對スル主宰漸ク減衰シ更ニ進ンデ精神機能ハ全ク消失シ、次デ脊髓ヲ麻痺セシメ脊髓ノ反射興奮性ハ消失ス。コノ際呼吸運動ハ尙ホ整然タレドモ、最後ニ延髓ヲ麻痺セシムレバ呼吸ハ停止ス。即チ「モルフィン」ト異ル點ハ中樞神經中延髓殊ニ呼吸中樞最モ遲レテ麻痺セシムルコトナリ。故ニ余ハ之等3種ノ麻酔劑ヲ使用シ、之ガ毒性ニ關シ、比較研究シタルヲ以テ茲ニ發表シ諸賢ノ御批判ヲ仰ガントス。

第2章 實驗方法

第1節 使用動物及ビ手術方法

使用動物ハ發育充分ナル「マウス」ヲ使用シ、體重ハ10g以上ノモノヲ使用ス。動物ハ一定期間米ト野菜ヲ以テ飼養シ後實驗ヲ行ヒタリ。

「マウス」ノ甲狀腺ハ甚ダ細小ニシテ餘程熟練スルニ非ザレバ之ヲ剔出スルハ困難ナリ。殊ニ其ノ周圍ニハ生命ニ貴重ナル神經、血管等アリテ之ガ損傷ヲ起シテ死ニ致ラシムルコト多シ。余ハ「メス」又ハ「ピンセット」ニテ剔出スルコトニ失敗シ電氣燒灼器ニテ之ヲ燒灼シ甲狀腺全剔出ニ成功シタリ。尙ホ念ノタメ之ガ組織標本ニ依リ甲狀腺ノ全剔出ヲ確メタリ。

脾臟剔出ハ甚ダ簡單ニシテ右側腹壁ニ縱切開ヲ施シ「ピンセット」ニテ剔出スレバ殆ド出血無クシテ簡單ニ剔出スルコトヲ得。

尙ホ甲狀腺、脾臟ノ重複剔出ハ1週間ノ間隔ヲ置キ二次的ニ剔出ヲ行ヒタリ。之等手術ヲ施セル「マウス」ハ甚ダ衰弱シ其ノ半数ハ死亡スル爲メ實驗ニ使用スル動物ハ3週間後充分元氣恢復スルヲ待チテ實驗ヲ行ヒタリ。

第2節 使用藥物及ビ注射方法

1. 鹽酸「モルフィン」ハ1%溶液ヲ使用シ溶液ハ1週間以内ニ調製セルモノヲ使用セリ。

注射ハ腹腔内トス。

2. 「プロタチン」ハ「トリブロームエタノール」($\text{CBr}_3-\text{CH}_2\text{OH}$)ニシテ「バイエル」會社ノ直腸麻酔劑「アベルチン」ノ代用藥トシテ藤澤製藥會社發賣ノモノニシテ近時外科の領域ニ於テ費用セラルルニ至ル。

「プロタチン」ハ「アベルチン」ト同様、結晶「プロタチン」ト液狀「プロタチン」トアリ、液狀「プロタチン」ハ結晶「プロタチン」1gヲ「アミレンヒドレート」1ccニ溶解セルモノニシテ外見上溶狀「アベルチン」ト同一物ノ觀アリ。

無色透明、油狀ノ液體ニシテ「アミレンヒドレート」様ノ刺激性芳香ヲ有ス。結晶「プロタチン」ハ白色「プリズム」様結晶ヲナシ「アベルチン」結晶ト同様ナリ。

「プロタチン」ハ熱ニ依リテ容易ニ分解シテ直腸粘膜ヲ刺激スル物質ニ變化スルガ故ニ稀釋スルニハ凡ソ40°Cノ微溫湯ニ溶解セシム。

實驗ニ使用セル「プロタチン」ハ2%液ヲ直腸内ニ注入セリ。

3. 「エヴィバンナトリウム」ハN「メチールヘキセニール」「メチールバルビツール」酸ノ「ナトリウム」鹽ニシテ水ニハ容易ニ溶解シ透明液ヲ作ル。使用ニ際シ0.5%溶液トシ之ヲ尾ノ靜脈ニ注入セリ。

4. 甲狀腺劑トシテハ第1製藥會社ノ「チラーヂン」ヲ100倍ニ稀釋シ「マウス」ノ皮下ニ注射セリ。

第3章 鹽酸「モルフィン」ニ關スル

研究

第1節 緒言

近時鹽酸「モルフィン」ニ關スル各方面ノ研究業績發表セラレ殊ニ慢性「モルフィン」中毒症ニ關スル業績多キモ鹽酸「モルフィン」中毒ト内分泌臓器トノ關係ニ關スル研究ハ比較的少ク殊ニ脾臓トノ關係ニ就テハ未ダ文獻ヲ見ズ。

然レドモ甲状腺ニ關スル研究ハ可成多ク發表セラレ、始メテ精細ナル研究ヲ試ミタルハ Hunt 氏ナリ。氏ハ1905年二十日鼠ヲ甲状腺物質ニテ飼養シタルニ該動物ハ「アチエトニトリル」ニ對スル抵抗力増加シ「モルフィン」ニ對スル抵抗力ハ減弱スト言フ。

甲状腺ヲ剔出シタル動物ニテハ「アチエトニトリル」ニ對スル抵抗力ハ減弱シ「モルフィン」ニ對スル抵抗力ハ却ツテ増強セリト云フ。氏ハ之ヲ説明シテ曰ク、二十日鼠體內ノ甲状腺物質ノ増加ハ「アチエトニトリル」及ビ「モルフィン」ノ分解ヲ遲延セシムルヲ以テ「モルフィン」ニテハ其ノ毒力ヲ増シ「アチエトニトリル」ニテハ分解遲延ノ結果其ノ靑酸加里成分ノ遊離ヲ遲延セシメタルタメ其ノ毒力ヲ減ズルナリト。

而シテ甲状腺剔出動物ニテハ之ト反對ノ說ヲ稱フル學者アリ。其ノ後多數學者ノ研究發表アルモ Hunt 氏說ノ如ク甲状腺劑飼養動物ハ「モルフィン」ニ對スル抵抗力減弱スルトナスモノニ Seidell, Gottlieb, Hildebrandt, 小野氏ニシテ反對ニ抵抗増加スル即チ「モルフィン」ノ感受性低下ストナスモノニハ Ikonen, Konjuncenko u. Kuzneccova アリ。

石橋氏ハ家鼠ニ於テ、Busso ハ家鼠及ビ家兎ニ於テ甲状腺ヲ剔出スレバ「モルフィン」ニ對スル抵抗ハ減弱スルト云ヒ、Olds 氏ハ何等影響ナシト云フ。

以上ノ如ク諸家ノ所見ノ相反スルハ甲状腺剔出後經過セル時日ノ相違、分量又ハ其ノ他ノ條件ニ基因スベシ。

而シテ近來「モルフィン」習慣性ト甲状腺機能トノ關係ニ就テハ多數ノ研究發表ヲ見ルニ Koopmann 氏ノ家兎ノ血糖ニ關スル研究アリ。「モルフィン」習慣性ハ甲状腺機能減退ニ類似スト云ヒ、其ノ他奥氏ハ「モルフィン」習慣性家兎ニ見ラルル血中「リポイド」ノ増加ハ數日間僅カノ甲状腺物質ヲ與ヘル事ニヨリテ著明ニ減少スト云ヒ、三宅氏ハ血液炭酸瓦斯含有量ヲ測定シ、西岸氏ハ基礎新陳代謝ノ方面ヨリ、小野氏ハ瓦斯代謝ノ方面ヨリ其ノ他「モルフィン」習慣性ニ關スル諸氏ノ研究ニヨレバ「モルフィン」習慣性ト甲状腺機能ト密接ナル關係アル事ハ否定シ得ザル處ニシテ習慣時ニ於テハ甲状腺機能減退ノ状態ニアルモノナリト云フ。堀内氏ハ尙ホ之ヲ組織學的ニ證明セリ。斯クノ如ク甲状腺ト「モルフィン」ノ毒性ニ關スル關係ハ甚ダ密接ナルモノナルヲ知ルベシ。從ツテ余ハ本章ニ於テハ甲状腺ト密接ナル相互關係アリト稱セラルル脾臓ノ「モルフィン」ノ毒性ニ關スル影響ヲ探究セントス。

第2節 實驗成績

第1項 正常動物ノ致死量ノ決定

對照動物ノ致死量測定ニハ單開腹術ヲ施行シ約3週經過セル動物ヲ使用セリ。

表ニ示スガ如ク體重 10 g ニツキ 3.0 mg, 3.5 mg, 4 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg ノ順ニ注射シ其ノ死亡率ヲ觀察セリ。

而シテ 4 mg 注射セル場合ハ其ノ死亡率ハ 40% ナルヲ以テ、之ヲ最少致死量トシ以下實驗ヲ施行セリ。

鹽酸「モルフィン」致死量決定試驗

月 日	注 射 劑 量 10 g ニ ツ キ	使 用 動 物 數	死 セ ル 數	生 存 セ ル 數	死 亡 率
11/II	3.0mg	5	0	5	0%
〃	3.5	5	1	4	20%
12/II	4.0	10	4	6	40%
〃	4.5	10	6	4	60%
12/II	5.0	10	8	2	80%
13/II	5.5	10	9	1	90%
14/II	6.0	10	9	1	90%
〃	6.5	10	9	1	90%

對照 單開腹術

體 重 g	性	生存時間	斃 死
10.0	♂	2.10	(+)
11.0	♂	2.10	(+)
13.5	♂	/	(-)
13.5	♀	/	(-)
15.0	♂	/	(-)
11.0	♂	0.50	(+)
12.5	♀	/	(-)
15.0	♂	0.48	(+)
14.0	♂	/	(-)
10.5	♀	/	(-)

第2項 甲状腺剔除動物ニ於ケル實驗

甲状腺ハ脾臟ニ比シ其ノ容積ハ甚ダ小ナルモ個體ニ對シテ甚ダ重要ナル内分泌臟器ナリ。之ガ全剔除ヲ行ヒタル動物ハ其ノ脱落症狀著シク、體重減少シ、運動不活潑ニシテ、體毛モ其ノ光澤ヲ失ヒテ逆立テ衰弱甚シ。之ハ單ニ手術的影響ト見ル可キニ非ルベシ。

故ニ「モルフィン」注射試驗ハ3週間以後ニ元氣

恢復スルヲ待チ健康ヲ恢復セル動物ノミヲ選ビテ實驗ヲ行ヒタリ。

動物ハ19匹ヲ使用シタルニ3匹生存シ16匹死亡シ、死亡率ハ84%ノ高率ヲ示セリ。

死亡動物ノ平均生存時間ハ2時49分ナリ。

甲状腺剔除二十日鼠

體 重 g	性	生存時間	斃 死
14.5	♂	1.00	(+)
10.5	♂	0.53	(+)
12.0	♀	2.28	(+)
9.0	♂	0.52	(+)
15.0	♂	0.54	(+)
12.5	♀	1.50	(+)
11.5	♀	0.50	(+)
13.0	♂	0.53	(+)
12.5	♂	1.45	(+)
12.5	♂	1.45	(+)
12.2	♀	/	(-)
13.2	♂	/	(-)
13.2	♂	/	(-)
15.0	♂	2.10	(+)
15.5	♂	2.00	(+)
13.5	♀	0.33	(+)
13.0	♀	1.55	(+)
13.0	♂	1.53	(+)
14.0	♀	0.52	(+)

第3項 甲状腺ヲ剔除シ更ニ甲状腺劑

ヲ注射セル動物ニ於ケル實驗

甲状腺剔除後2週間ヲ經過シ元氣恢復セルモノノミヲ選ビ之ニ「チラーヂン」ノ100倍稀釋液ヲ1匹ニツキ0.3cc宛1週間連續注射ヲ行ヒ手術後3週間後ニ「モルフィン」注射試驗ヲ試ミタリ。

次表ニ示ス如ク使用動物10匹ノ中6匹斃死シ4匹生存セリ。死亡率ハ60%ニシテ斃死セル「マウス」ノ生存時間ハ平均2時間15分ナリ。

甲状腺剔除ニ依リ其ノ「ホルモン」ノ缺乏ノタメ其ノ脱落症狀ヲ防グ目的ヲ以テ甲状腺劑ノ注射ヲ行ヒタリ。即チ甲状腺剔除セル動物ニ於ケル試驗

ニ比シ遙ニ死亡率ノ小ナルヲ示ス。

前實驗ニ於テハ甲状腺「ホルモン」ノ缺乏ノタメ
個體ノ一般生活機能減退シ從ツテ「モルフィン」ニ
對スル抵抗ノ減弱ヲ示ス。之ニ甲状腺劑ヲ注射シ
タルニ其ノ「ホルモン」ノ補充ニ依リ完全トハ云ヒ
得ザレドモ、個體ノ生活機能ヲ正常ニ近カラシメ
「モルフィン」ニ對スル死亡率ハ減少セリ。然レド
モ尙ホ對照動物ニ比シ「モルフィン」抵抗ハ減弱セ
リ。

之等ニ關シテハ尙ホ後章ニ於テ考察セントス。

甲状腺剔出動物ニ甲状腺劑投與

體 重 g	性	生存時間	斃 死
15.0	♂	1.33	(+)
14.5	♂	3.15	(+)
15.0	♂	/	(-)
15.5	♀	1.30	(+)
16.0	♂	1.40	(+)
16.0	♂	4.43	(+)
14.2	♂	/	(-)
15.0	♀	/	(-)
11.0	♂	0.50	(+)
11.5	♂	/	(-)

第4項 脾臓剔出動物ニ於ケル實驗

「マウス」ノ脾臓ハ其ノ體重ニ比シ割合容積大ニ
シテ之ヲ剔出スルハ「マウス」ノ個體ニ對シテ相當
ノ侵襲ト考ヘラルルニ拘ラズ術後ノ死亡率ハ甲状
腺剔出「マウス」ノソレヨリモ遙ニ少シ。尙ホ術後
ノ健康状態ヲ甲状腺剔出「マウス」ニ比シテ衰弱ス
ルコト甚ダ輕度ナリ。

術後3週間ニシテ「モルフィン」注射試験ヲ行ヘ
リ。

實驗動物ハ10匹ヲ使用シ内5匹斃死シ5匹生殘
シ死亡率ハ50%ナリ。死亡迄ノ生存時間ハ平均
52分ナリ。

脾剔出二十日鼠

體 重 g	性	生存時間	斃 死
15.5	♂	0.15	(+)
13.2	♀	/	(-)
15.0	♂	/	(-)
15.2	♀	0.22	(+)
15.0	♂	0.53	(+)
19.0	♀	/	(-)
12.5	♂	/	(-)
13.5	♂	1.35	(+)
12.7	♂	/	(-)
19.0	♂	1.20	(+)

第5項 甲状腺及ビ脾臓重複剔出動

物ニ於ケル實驗

先ツ甲状腺ヲ剔出シ7日乃至10日後最モ元氣
恢復セルモノノミヲ選ビ更ニ脾臓ヲ剔出シ甲状腺
剔出ヨリ4週間後ニ至リ最モ元氣ヲ恢復セル動物
ノミヲ選ビテ「モルフィン」注射試験ヲ試ミタリ。

本實驗ニ於テハ其ノ手術の影響大ナルタメ途中
ニテ斃死スルモノ多ク斃死スルニ至ラザルモ衰弱
甚シクシテ到底實驗ニ使用シ得ザルモノ相當數ニ
上リタリ。

使用セル「マウス」ハ10匹ニシテ8匹ハ斃死シ
2匹生存セリ。死亡セルモノノ生存時間ノ平均ハ
1時間32分ナリ。

甲状腺剔出脾剔出二十日鼠

體 重 g	性	生存時間	斃 死
13.5	♂	0.17	(+)
13.0	♂	1.20	(+)
16.5	♂	2.00	(+)
13.5	♀	0.50	(+)
13.0	♀	7.00	(+)
12.5	♀	0.12	(+)
11.5	♀	0.21	(+)
12.0	♂	/	(-)
15.0	♂	0.20	(+)
12.0	♀	/	(-)

各種手術動物死亡率比較

月日	手術種類	使用動物数	斃死動物数	死亡率
25/II	單 開 腹	10	4	40%
25/II	甲狀腺剔出	19	16	84%
26/II	脾 剔 出	10	5	50%
27/II	甲. 脾剔出	10	8	80%
9/III	甲. 剔 出 甲 劑 注 射	10	6	60%

第3節 文獻及ビ考按

上述ノ實驗成績ノ考察ニ先チ體內ニ注入セラレタル鹽酸「モルフィン」ハ如何ナル運命ヲトルカニ就キ今日迄行ハレタル諸家ノ研究業績竝ニ説ヲ引用スベシ。

「モルフィン」ノ破壊説ニ就テ

Landsberg ノ生體內ニ於ケル「モルフィン」ノ運命ニ關スル研究ニ依レバ皮下ニ注射セラレタル「モルフィン」ハ血流中ニ入り血液瓦斯ノ影響及ビ酵素ノ作用ニ依リテ破壊セラレ、腸ヲ通ジテ糞便中ニ排泄セラレ極僅カノ「モルフィン」ハ其ノ嚙尿中ニ排泄セラルト云フ。

Tauber 氏ハ胃ヨリ排泄サレ腸ヲ通ジテ糞便中ニ出ルト云ヒ、Faust 氏ハ實驗ノ結果、犬ノ急性中毒ノ際ニハ與ヘラレタル「モルフィン」ノ約70%ハ糞便中ニ證明セラルルモ「モルフィン」ニ習慣スルニ從ヒ漸次「モルフィン」ノ破壊能力ヲ獲得シ尿、糞便中ニ證明スルコトヲ得ザルニ至ル。故ニ「モルフィン」ハ食物ノ如ク先ヅ酵素ノ作用ニ依リテ分解セラレ、次デ更ニ酸化及ビ合成ニヨリテ新陳代謝ノ終末產物マデ變化スルモノナリト主張セリ。尙ホ Frenkel 氏ハ「モルフィン」ノ破壊ハ主トシテ酸化ニヨルモノナラント云フ。

Tauber 氏ハ臟器灌流試驗ニヨツテ、豚ノ肝臟及ビ腎臟ハ何等「モルフィン」ヲ破壊セザルコトヲ實

驗シ、照内、甲斐氏ハ正常家兎ノ血液、肝臟、肺臟及ビ腎臟ハ「モルフィン」ヲ破壊セザルモ、習慣家兎體內ニテハ破壊セラルト云フ。

Ghedeni 氏ハ海猿ノ腦髓ハ「モルフィン」ト結合シ、之ヲ中和シ、「モルフィン」ノ毒性ヲ減弱セシムト云フ。

又網狀織内被細胞系統ト「モルフィン」ノ毒性トノ關係ニ就テハ該系統ヲ墨汁ヲ以テ填塞セル場合ニ、永田氏ハ影響ナシト云ヒ、増原氏ハ耐性高マル事ヲ二十日鼠ニ於テ認メタリト云フ。

以上ノ如キ臟器組織ノ解毒作用ニ就テノ研究ハ多數存スルモ之ニ對スル直接ノ證明ナキ爲メ斷定的ナラズ。洲崎氏ハ中樞神經組織成分ニ就キ内田氏ハ肝臟組織成分ニ就テ對「モルフィン」ノ解毒作用機能ハ「モルフィン」ノ破壊ニヨルニ非ズシテ吸着ナル物理化學的親和力ニ依ルナルコトヲ主張セリ。

「モルフィン」ノ生體內分布及ビ排泄ニ關スル諸説

Wachtel 氏ハ家兎ノ靜脉中ニ注射セラレタル 0.8 g「モルフィン」ハ5分後ニハ既ニ血流中ニ證明サレザル如ク甚ダ速ニ血液中ヨリ消失スルモノニシテ普通糞便中ニ多ク排泄セラレ大量ノ「モルフィン」ヲ注射セル場合ニ非レバ中ニハ之ヲ證明セズ。然レドモ「モルフィン」ノ習慣動物ニテハ尿中ヨリ排泄セラルル量ハ糞便中ノ「モルフィン」量ヨリ遙ニ大量證明セラル、尙ホ筋肉中ニ多クノ「モルフィン」ヲ包容吸着セリト云フ。

針谷氏ハ急性及ビ慢性「モルフィン」中毒家兎ノ尿中ヨリノ「モルフィン」及ビ結合「モルフィン」ノ排泄ニ就テ研究セル結果急性中毒ノ場合ハ尿中ニ遊離ノ「モルフィン」ハ證明セ

ラザルモ極少量ノ「モルフィン」ハ「グ
リクロン 酸」ト結合シテ發見サル。Planta u.
Piesse 氏ガ犬ヲ實驗動物トシテ尿及ビ糞便
中ニ排泄セラルル「モルフィン」ノ量ヲ詳細研
究シタル處ニ依レバ糞便中排泄セラルル「モ
ルフィン」ノ量ハ注射量ノ 12.5% ナリト云フ。
Wolff, Riegel u. Fry 氏ハ犬ニ於テ「モル
フィン」ノ糞便及ビ尿中ノ排泄量ハ正常犬ニテ
20%, 習慣犬ニテ 17% ナリト云フ。

上述ノ如ク體內ニ注入セラレタル「モル
フィン」ハ流血中ニ入り筋肉, 中樞神經, 組織,
肝臓, 脾臓, 其ノ他ノ臟器組織中ニ貯藏包容
セラレ, 漸次徐々ニ破壊サレ, 主トシテ胃中
ヨリ分泌セラレテ糞便中ニ排泄セラル。而シ
テ特ニ「モルフィン」ハ中樞神經組織ニ對シテ
親和力強クシテカカル麻酔作用ヲ表ハス。

鹽酸「モルフィン」ト内分泌腺トニ關スル研
究業績ハ僅少ニシテ殊ニ甲状腺以外ノ内分泌
腺ニ於テ然リトス。

甲状腺ハ「モルフィン」中毒症トハ重大ナル
關係アリテ最近堀内氏ハ人類及ビ家兎「モル
フィン」中毒症ニ就テ就中内分泌臟器ノ變化
ヲ追究シ, 甲状腺, 副腎, 脾臓及ビ生殖腺等
ノ變化ヲ見, 殊ニ甲状腺ノ變化ハ著シク臙胞
ノ新生増殖, 膠様物質ノ減少等ノ機能亢進ト
見做スベキ所見ヲ認メ, 之ニ反シ小野氏ハ肝
臓, 脾臓及ビ骨髓ニ著變ヲ認メ, 甲状腺ハ機
能低下ノ組織學的所見ヲ呈スト言ヒ兩氏ハ相
反スル所見ヲ認メタリ。之ニ關シテハ今後尙
ホ追究スル必要アルモ要スルニ甲状腺ガ「モ
ルフィン」ニ關シ重大ナル關係アルハ否定シ
難キ處ナリ。

而シテ「モルフィン」ノ毒性即チ「モル

フィン」ニ對スル個體ノ抵抗力ニ關シ, 1905 年
Hunt 氏ハ甲状腺ヲ以テ飼養シタル動物ハ「モ
ルフィン」ニ對シ抵抗減弱シ, 甲状腺ヲ剔出
シタル動物ニテハ抵抗強カトナルコトヲ實驗
セリ。之ヲ説明シテ體內ニ甲状腺物質が増加
スレバ「モルフィン」ノ分解ヲ遲延スルヲ以テ
甲状腺剔出動物ハ「モルフィン」ニ對スル抵抗
ハ強カトナルト云フ。

Gottlieb 氏ハ正常動物ニテハ「モルフィン」
注射後 4 時間目ニハ 30—40 % ハ分解サルル
モ, 甲状腺ヲ以テ飼養シタル動物ニテハ, 同
時間内ニハ殆ト分解サレザルヲ實驗シ, Hunt
氏ノ所說ヲ確メタリ。甲状腺剔出動物ニテハ
甲状腺物質ヲ以テ飼養セル場合ノ如ク確實ナ
ラズト云フ。而シテ甲状腺「ホルモン」ハ「モ
ルフィン」ニ對スル抵抗力ヲ減弱セシムルト
云フ說ニ賛同スルモノニハ Seidell, Hilde-
brandt, 小野, S. Anan 氏ニシテ之ニ反シ
石橋, Busso 氏ハ甲状腺ヲ剔出スル時ハ「モ
ルフィン」ニ對スル抵抗力ハ減弱スルト云ヒ
Olds 氏ハ何等影響ナシト云フ。

余ノ實驗ニ於テモ甲状腺ヲ剔出スレバ對照
動物ニ比シ「モルフィン」ノ最少致死量ニ對ス
ル死亡率ハ著シキ高率ヲ示スヲ見タリ。之ハ
體內ニ於ケル甲状腺「ホルモン」ノ缺乏ニ依ル
モノナルヲ想像シ, 第 2 實驗トシテ甲状腺剔
出動物ニ甲状腺劑ヲ少量宛毎日連續注射シタ
ルニ甲状腺剔出セル動物ニ於ケル實驗ヨリモ
死亡率減少セルヲ見タリ。即チ「モルフィン」
ニ對スル抵抗力多少增強セリ。之ハ明カニ甲
腺物質ノ補充ニヨリ「モルフィン」ニ對スル
抵抗力ヲ增強セシメタルナリ。

Hunt 氏一派ノ甲状腺物質ハ「モルフィン」

ノ個體ニ對スル抵抗力ヲ減弱セシムルト云フ
 説ト反對ノ結果ヲ得タリ。カカル反對ノ成績
 ヲ得ルハ實驗方法ノ差異、手術後ヨリ「モル
 フイン」注射試驗迄ノ日數其ノ他ノ條件モ關
 係スルコトハ勿論ナリ。然レドモ Hunt 氏ノ
 實驗ハ甲狀腺ガ正常ナル機能ヲ保テル動物ヲ
 更ニ甲狀腺劑ヲ以テ飼養セルヲ以テ體內ニ過
 剩ノ甲狀腺物質ヲ供給スルコトナリ、之ハ
 取不直甲狀腺機能亢進症ノ如キ状態トナリ、
 一般新陳代謝ハ異常ニ亢進シ全身ノ抵抗力ハ
 減退シ從ツテ「モルフィン」ニ對スル抵抗力モ
 減少セルモノナルベシ。カカル成績ヲ以テ直
 ニ甲狀腺物質ハ「モルフィン」ニ對スル個體ノ
 抵抗力ヲ減弱セシムト結論スルハ早計ナリ。
 余ハ甲狀腺劑注射ニ際シ1群ニハ100倍稀釋
 液0.3 ccヲ1週間注射シタルモ他群ニハ10
 倍液ヲ0.1 cc—0.2 cc宛毎日連續注射シタル
 ニ後者ニ於テハ、動物ハ漸次元氣衰ヘ體毛ハ
 逆立チ甚シク羸瘦シ恰モ甲狀腺機能亢進ノ中
 毒症狀ヲ呈シタリ。故ニ過剩ノ甲狀腺劑ハ却
 ツテ個體ノ抵抗ヲ減少シ從ツテ「モルフィン」
 ニ對スル抵抗モ減弱スルハ考ヘ得ル所ナリ。
 甲狀腺物質ノ缺乏ハ「モルフィン」ニ對スル抵
 抗力減弱シ甲狀腺物質ノ補充ハ「モルフィン」
 ニ對スル抵抗ヲ恢復セシムガ如キ作用ハ甲狀
 腺物質其ノモノガ體內ニ注入セラレタル「モ
 ルフィン」ヲ分解シ破壞スルモノナリヤ、又
 間接ニ一般臟器ノ解毒作用ヲ亢進セシムルモ
 ノナリヤ、又注入セラレタル「モルフィン」ノ
 排泄ヲ促進セシムルモノナリヤ、將又生命ニ
 最も重要ナル中樞神經組織ノ「モルフィン」ニ
 對スル親和力ヲ減弱セシメテ個體ノ「モルフ
 イン」ニ對スル抵抗力ヲ恢復セシムルモノナ

リヤ、之ハ今後ノ精細ナル實驗ニ俟ツベキナ
 リ。其ノ孰レニセヨ、甲狀腺物質ノ體內缺乏
 即チ甲狀腺ノ機能減退ハ「モルフィン」ニ對ス
 ル抵抗力ヲ減弱セシムルコトハ明カナル事實
 ナリ。尙ホカカル甲狀腺物質ノ缺乏セル動物
 ニ適當量ノ甲狀腺物質ヲ補充スレバ減弱セル
 「モルフィン」ニ對スル抵抗力ハ恢復スルモノ
 ナリト信ズ。尙ホ前述ノ堀内氏ノ實驗ノ如ク
 慢性「モルフィン」中毒症ニ於テハ甲狀腺ハ組
 織學的ニ機能亢進ノ狀ヲ呈スルト云ヘルヨリ
 想像スルモ余ノ實驗成績ハ正當ナリ。即チ多
 量ノ「モルフィン」ノ注射セララル慢性中毒症
 ニ於テハ「モルフィン」ニ對スル抵抗力ヲ強力
 ナラシメンガタメ甲狀腺ノ機能亢進スルハ自
 然ノ防禦力ナリ。

次ニ脾臟ト「モルフィン」ノ抵抗力ニ關スル
 研究ハ甚ダ僅少ニシテ小野氏ノ慢性中毒症ノ
 際ニ於ケル組織學的研究ノ外ハ之ヲ見ズ。

余ノ實驗成績ニ依レバ脾臟別出セル動物ニ
 テハ「モルフィン」ノ最小致死量ニ對スル死亡
 率ハ對照實驗ト差異ナシ。尙ホ甲狀腺及ヒ脾
 臟ヲ重複別出セル動物ニ於テハ對照實驗ニ比
 シ遙ニ死亡率高ク甲狀腺別出動物ニ於ケル實
 驗ニ比シ大差ナキモ多少死亡率減少セリ。故
 ニ脾臟ハ「モルフィン」ノ抵抗力ニ對シテハ何
 等影響ナキモノナリト信ズ。

第4章 其ノ他麻醉劑ニ關スル研究

第1節 緒言

前章ニ於テ「モルフィン」ノ甲狀腺竝ニ脾臟
 ニ關スル實驗ヲ試ミ甲狀腺別出ノ「モルフ
 イン」ニ對スル抵抗力ハ Hunt 氏一派ノ説ニ反
 シ減退スルコトヲ實驗セリ。

近時創製セラレタル静脈内注射用麻醉劑「バイエル」社ノ「エヴィバンナトリウム」及ヒ藤澤製藥ノ直腸注入用麻醉劑「プロタチン」ハ各其ノ操作簡單ニシテ且麻醉完全ナリ、不快ナル副作用ナク外科的方面ノ手術ニ賞用セラレルニ至ル。依テ余ハ之等ノ麻醉劑ノ毒性ニ關スル甲状腺及ヒ脾臓ノ影響ヲ研究シタリ。

第2節 實驗方法 附. 使用麻醉劑ニ就テ

試驗動物ハ前實驗ト同様「マウス」ヲ使用シ手術方法及ヒ其ノ他ノ條件ハ可及的同一ナルガ如ク努メタリ。

次ニ使用スル麻醉劑ニ就キ述ベシ。

「エヴィバンナトリウム」ニ就テ

小外科乃至災害外科手術ニ適當ナル深度ノ静脈内注射用短時間麻醉ハ最近ニ至ルマデ提供セラレズシテ甚シク不便ヲ感ゼシメタリ。然ルニ1932年 H. Weest 氏ハ「バルピツール」酸誘導體ノ「ナトリウム」鹽ナル「エヴィバンナトリウム」ヲ創製スルニ至リ這般ノ缺陷モ遺憾ナク充タサルニ到レリ。本劑ハ N「メチール チクロヘキセニール メチールバルピツール」酸ノ「ナトリウム」鹽ニシテ水ニ容易ニ溶解シ透明液ヲ作ル。本劑ノ藥物學的研究ハ未ダ僅少ナルモ之ヲ外科的方面ノ小手術ニ應用セラレタル例ハ我國ニ於テモ可成多數報告セラル。

Weese 氏ノ研究ニ依レバ體內ニ輸入セラレタル本劑ハ主トシテ肝臓實質ニ於テ解毒セラレ不變ノ「エヴィバンナトリウム」形ニ於テハ腎臓ヨリノ排泄ハ之ヲ見ズ。最も重要ニシテ急速ナル副作用ハ呼吸及ヒ循環系ノ機能低下ナリ。新陳代謝ノ抑制、體溫ノ低下等ノ變化ハ無ク、又體內「アルカリ」蓄積モ殆ド變化ヲ受ケズ。血糖鏡モ正常値ヲ示ス。

致死量ノ注射ニテハ最後ニ呼吸中樞麻痺ノタメ死亡ス。

「プロタチン」ニ就テ

直腸麻醉法ノ濫觴ハ前世紀ニ存ス。Roux 氏ハ1840年「エーテル」水溶液ヲ以テ試ミタルモ腸粘膜ノ著シキ障礙ノタメ中止セリ。其ノ後適當ナル麻醉藥發見セラレザルタメ永ラク忘レラレタルモ1923年ニ至リ Diusberg 及ヒ Willstätter 氏ニヨリ「アヴェルチン」直腸麻醉ノ發見以來遂ニ這般ノ理想ハ實現セラレルニ至ル。

然レドモ外國製品ナルガ故ニ可成高價ニシテ經濟上ノ點ヨリ之ヲ使用スル事ヲ逡巡スルモノ少カラズ。然ルニ最近安價ナル「アベルチン」代用品トシテ國產製品トシテ藤澤商店新藥部ヨリ「プロタチン」ナル名稱ニテ提供サルルニ至ル。

化學的組成ハ「トリブロームエタノール」 $\text{CBr}_3-\text{CH}_2\text{OH}$ ニシテ白色稜柱狀ノ結晶ニシテ「アルコール」、「エーテル」ニハ容易ニ溶解シ、沸騰セシムレバ分解シテ「チブローム アセトアルデヒド」トナリ熔融點ハ $79^\circ\text{C}-80^\circ\text{C}$ ナリ。

液狀「プロタチン」ハ「アミレンヒドラート」ニ溶解セシメタルモノニシテ本液 1cc 中ニハ結晶「プロタチン」1gヲ含有スル無色透明ノ液體ニシテ樟腦樣ノ香氣ヲ有ス。

呼吸ニハ最も大ナル影響ヲ與ヘルモノニシテ注入直後ヨリ呼吸數ハ急激ニ減少シ麻醉前ノ呼吸數ノ $\frac{1}{2}$ 乃至 $\frac{1}{3}$ ニ減少スルモノ多ク著シキモノハ $\frac{1}{7}$ ニマデ極度ニ減少ヲ示スモノアリ。

深麻醉ニ入ル頃ヨリ淺在性トナリ、輕度ノ吸氣性呼吸困難ヲ認メラレルニ至ル。

脈搏ハ注入後漸次減少ヲ示スモノ多ク叫聲ヲアゲ、又ハ呼吸困難ヲ來ス時ハ一時的ニ増加ヲ見タルモ、深麻醉中ハ最も減少ス。

血壓ハ注入直後ヨリ急速ニ下降シ5分乃至7分間ニシテ最低値トナリ深麻醉中ハ此最低位ヲ保持ス。

副作用トシテ特記スベキモノナシ。

大量注入セル時ハ呼吸先ヅ止リ次デ心臓搏動モ停止ス。本剤ノ解毒排泄ニ就テハ未ダ詳細ナル研究ナキモ、「プロタチン」ト同様主トシテ肝臓ニ於テ行ハレ腎臓ヨリ排泄セララルモノナルベシ。

使用方法

「エグイバンナトリウム」ハ使用ニ際シ 0.5% 溶液ヲ調製シ極細針ヲ用ヒテ「マウス」ノ尾靜脈ヨリ徐々ニ注入セリ。液狀「プロタチン」ヲ 2% ノ割合ニ稀釋シ鈍端ヲ有スル注射針ヲ使用シ直腸内ニ注入セリ。

第3節 實驗成績

第1項 「エグイバンナトリウム」ニ

關スル實驗

表ニ示ス如ク正常動物ニ於ケル最小致死量トシテ體重 10g ニツキ 1.3 mg ヲ注射セリ。

1) 單開腹術ヲ施シテ 3 週間ヲ經過セル「マウス」10匹ヲ用ヒ最小致死量ヲ注射シタルニ、其ノ死亡率ハ 20% ニシテ 麻酔時間ハ平均 2 時間ナリ。

2) 甲状腺ヲ剔出セル「マウス」ニ於テ對照試驗ト同量ノ最小致死量ヲ注射セルニ 死亡率ハ 20% ニシテ生存セル「マウス」ノ 麻酔時間ハ平均 2 時 24 分ナリ。

3) 脾臓ヲ剔出セル「マウス」ニ於テモ死亡率ハ 20% ニシテ 麻酔時間ハ 2 時 17 分ナリ。

4) 甲状腺及ビ脾臓ヲ剔出シタル「マウス」ニ於ケル注射實驗ニ於テモ 死亡率ハ 10% ニシテ 麻酔時間ハ 2 時間 40 分ナリ。

單開腹二十日鼠

體 重 g	性	生存時間	麻酔時間	斃 死
12.2	♂	／	1.25	(-)
13.2	♂	／	2.40	(-)
13.5	♂	1.20	／	(+)
15.0	♀	／	1.35	(-)
15.5	♂	／	2.10	(-)
13.5	♂	／	2.15	(-)
13.0	♂	2.10	／	(+)
13.0	♀	／	1.40	(-)
16.0	♀	／	2.10	(-)
14.5	♂	／	2.35	(-)

甲状腺剔出二十日鼠

體 重 g	性	生存時間	麻酔時間	生 死 別
15.0	♂	／	2.50	生
14.0	♂	1.52	／	死
11.0	♂	／	2.10	生
13.5	♀	／	3.20	生
15.0	♀	／	3.15	生
16.0	♀	2.10	／	死
13.0	♂	／	2.30	生
12.0	♂	／	2.50	生
12.0	♀	／	2.20	生

脾 臟 剔 出

體 重 g	性	生存時間	麻酔時間	生 死 別
13.5	♂	／	2.30	生
11.5	♂	1.20	／	死
11.0	♀	／	2.00	生
10.0	♂	／	1.55	生
14.0	♂	／	3.00	生
12.5	♀	／	2.55	生
13.5	♂	2.00	／	死
12.0	♂	／	2.15	生
12.5	♂	／	1.00	生
12.5	♀	／	2.40	生

脾, 甲, 兩剔出二十日鼠

體 重 g	性	生存時間	麻酔時間	生 死 別
16.0	♀	／	2.20	生
11.5	♀	／	1.50	生
15.0	♂	／	3.20	生
12.0	♂	／	1.20	生
13.5	♂	／	3.15	生
16.5	♂	／	2.45	生
12.0	♀	／	1.45	生
14.5	♂	／	1.50	生
13.0	♀	2.31	／	死
11.0	♀	／	3.00	生

各種手術動物ノ死亡率及ビ麻醉時間比較

手術種類	使用動物數	死亡率	麻醉時間
單開腹	10	20%	2.00 St.
甲状腺剔出	10	20	2.24
脾臓剔出	10	20	2.17
甲, 脾, 剔出	10	10	2.40

上述ノ實驗成績ヲ比較スルニ各種手術動物ニ於ケル死亡率ハ20%ニシテ同値ヲ示セリ。即チ「エヴィバンナトリウム」ノ毒性ニ關スル個體ノ抵抗力ハ甲状腺及ビ脾臓ヲ剔出スルモ何等影響セラレザルヲ知ル。麻醉時間ノ多少ノ差ヲ生ジタルモ、コノ差ハ僅少ニシテ之ヲ以テ直チニ其ノ毒性ニ關スル抵抗力ノ變化ト見做シ難シ。

第2項「プロタチン」ニ關スル實驗

正常「マウス」ヲ用ヒ其ノ最少致死量ヲ決定セントシテ體重10gニツキ種々ノ量ニ於テ「プロタチン」ヲ注射シタルニ5.0mgヲ最モ適當トシ、コノ量ヲ以テ最少致死量トス。先ツ對照試驗トシテ單開腹術ヲ施シタル「マウス」ヲ3週間飼養シ之ニ體重10gニツキ5.0mgノ劑ニ注射シタルニ試驗動物10匹ノ中4匹死亡セリ。即チ死亡率ハ40%ニシテ斃死セルモノノ生存時間ハ平均1時51分ナリ。

次ニ甲状腺ヲ剔出シ約3週間飼養シテ其ノ元氣恢復スルヲ待チ之ニ對照試驗ト同量ノ「プロタチン」最少致死量ヲ注射シタルニ死亡率ハ40%ニシテ斃死セルモノノ生存時間ハ平均2時間11分ナリキ。故ニ「プロタチン」ニ關スル個體ノ抵抗力ニニ對シ甲状腺剔出ハ影響セズ。

次ニ脾臓ヲ剔出シ「プロタチン」ノ同量ヲ注射シタルニ死亡率ハ50%ニシテ斃死セルモノノ生存時間ハ平均3時間20分ナリ。

本實驗ニテハ對照及ビ甲状腺剔出實驗ニ比シ多少死亡率高キヲ見タリ。然レドモ斃死セル「マウ

ス」ノ生存時間ハ3時間20分ニシテ對照實驗甲状腺剔出セル「マウス」ニ於ケル實驗ヨリ延長セリ。

次ニ甲状腺及ビ脾臓ヲ剔出セル「マウス」ニ就キ同様注射試驗ヲ施シタルニ其ノ死亡率ハ30%ニシテ斃死セル「マウス」ノ生存時間ハ平均3時間51分ナリ。對照實驗ヨリ多少死亡率低タ尙ホ生存時間ハ延長セリ。

以上ノ4種ノ實驗成績ヲ見ルニ「プロタチン」ノ個體ニ對スル抵抗力ハ甲状腺ヲ剔出スルモ脾臓ヲ剔出スルモ尙ホ甲状腺及ビ脾臓ヲ重複剔出スルモ其ノ毒性ニ關スル抵抗力ニハ何等影響ナシト想像セラル。但シ脾臓ヲ剔出セル動物ニ於テ對照試驗ニ比シ死亡率ハ10%ノ高率ヲ示シ尙ホ甲状腺及ビ脾臓ノ重複剔出動物ニ於ケル死亡率ハ10%低率ヲ示スモ其ノ値ハ僅少ナリ。之ハ個體ニ依ル抵抗ノ差ニシテ「プロタチン」ノ毒性ニ對スル甲状腺及ビ脾臓ノ影響ト考フルコトヲ得ズ。

最少致死量決定

注射量	使用動物數	斃死數	生存數	死亡率
4.0mg	5.0	1	4	20%
5.0	15.0	7	8	46
6.0	10.0	7	3	70
7.0	5	5	0	100

對照試驗

體重 g	性	生存時間	斃死
13.0	♀	／	(一)
11.0	♂	／	(一)
12.0	♂	1.17	(十)
10.0	♂	0.11	(十)
11.0	♀	／	(一)
16.0	♀	／	(一)
12.0	♀	／	(一)
11.5	♀	／	(一)
12.0	♂	5.00	(十)
11.0	♂	0.55	(十)

甲状腺剔除術

體 重 g	性	生存時間	斃 死
13.0	♀	6.30	(+)
11.5	♂	/	(-)
12.0	♀	1.35	(+)
15.0	♂	/	(-)
16.0	♂	/	(-)
12.0	♂	3.15	(+)
12.5	♀	/	(-)
13.0	♂	1.27	(+)
16.0	♂	/	(-)
13.0	♂	/	(-)

脾 剔 出

體 重 g	性	生存時間	斃 死
13.0	♀	4.48	(+)
16.5	♀	2.21	(+)
15.5	♀	4.45	(+)
12.5	♂	0.27	(+)
18.0	♀	/	(-)
13.0	♀	/	(-)
14.0	♂	/	(-)
13.0	♂	/	(-)
14.0	♂	/	(-)
15.5	♀	4.20	(+)

甲状腺並ニ脾臓重複剔除

體 重 g	性	生存時間	斃 死
13.2	♂	/	(-)
14.5	♂	/	(-)
13.7	♂	/	(-)
13.7	♂	/	(-)
13.0	♂	3.08	(+)
13.25	♂	/	(-)
11.78	♂	2.30	(+)
15.08	♂	/	(-)
11.5	♂	5.55	(+)
11.2	♀	/	(-)

各種手術動物ノ死亡率比較

手術種類	使用動物	死亡數	死亡率	麻醉時間
單 開 腹	10	4	40%	1時間51分
甲状腺剔除	10	4	40	2時間11分
脾 臓 剔 出	10	4	40	3時間20分
甲、脾、剔出	10	3	30	3時間51分

第 5 章 總括及ヒ考按

既ニ前章ニ於テ詳細ニ互リ述ベタルガ如ク Hunt 氏一派ノ説ニ反シ、甲状腺剔除動物即チ甲状腺物質ノ體內缺乏ハ「モルフィン」ニ對スル個體ノ抵抗力ヲ減弱セシメ之ニ甲状腺劑ノ適當量ヲ補充スレバ「モルフィン」ニ對スル抵抗力ハ多少恢復スルヲ實驗シ得タリ。

故ニ余ハ甲状腺「ホルモン」ハ體內ニ注入セラレタル「モルフィン」ニ對スル個體ノ感受性ヲ減退セシム。換言スレバ「モルフィン」ニ對シ抵抗力ヲ增強セシムモノナリト信ズ。然レドモ如何ニシテ其ノ抵抗力ヲ增強セシムルカノ機轉ニ就テハ未ダ不明ナリ。即チ甲状腺「ホルモン」其ノモノニ「モルフィン」ヲ分解解毒セシムル作用アリヤ、又ハ注入セラレタル「モルフィン」ノ排泄ヲ促進セシムルヤ、體內ニ於ケル分解ヲ促進セシムルヤ、將又生命ニ貴重ナル中樞神經ノ「モルフィン」ニ對スル感受性ヲ鈍麻セシムルヤ、之等ノ作用機轉ニ就テハ尙ホ今後ノ研究ニ俟ツ。

「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ナル麻醉劑ノ毒性ニ關スル甲状腺及ビ脾臓ノ内分泌學的關係ニ關スル實驗成績ハ既ニ前章ニ於テ述ベタル處ナリ。更ニ之等ノ成績ヲ總括的ニ述ブレバ之等2種ノ麻醉劑ハ對照試驗

ニ比シテ甲状腺別出動物ニ於テモ又脾臓別出動物乃至ハ甲状腺及脾臓重複別出動物ニ於テモ一定ノ最少致死量ヲ注射セルニ、其ノ死亡率ニ多少ノ差アリタルモ之ハ個體ニヨル差ノ範圍ヲ出デズ、故ニ之等ノ麻醉劑ノ毒性ニ關シ甲状腺「ホルモン」モ脾臓「ホルモン」モ何等影響ナキコトヲ知ル。

脾臓ハ「モルフィン」、「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ノ3者何レニ對シテモ其ノ毒性ノ個體抵抗力ニ關シ何等影響ナシ。然レドモ「モルフィン」ニ對シ甲状腺「ホルモン」ノミハ大ニ影響サルルコトヲ實驗セリ。即チ甲状腺別出動物ニテハ其ノ抵抗力ハ著シク減弱セリ。カカル動物ニ適當量ノ甲状腺劑ヲ補充スレバ抵抗力ノ多少恢復スルヲ見レバ甲状腺物質ノ體內缺乏ハ著シク「モルフィン」ニ對シ個體ノ抵抗力ヲ減弱セシムルコトヲ知リ得タリ。然ルニ「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ニ關シテハ甲状腺ハ何等影響セズ。

「モルフィン」ニ對スル抵抗力ニ關シ甲状腺物質ハ著シク影響スルニ反シ「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ニ對シ影響セザルガ如キ差異ハ如何ナル機轉ニ依ルモノナリヤ、之ヲ解決スルハ甚ダ困難ナル問題ナレドモ、之ヲ按ズルニ「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ハ主トシテ肝臓實質ニ於ケル解毒作用ニ依リテ分解セラレ無害ナル物質トナリテ腎臓ヨリ速ニ排泄セラル。之ニ反シ「モルフィン」ノ解毒作用ニ關シテ未ダ決定的ノ説ナク、「モルフィン」ノ一部ハ各種臓器ニ於テ解毒セラルルト云ヒ、一部ハ胃中ヨリ不變ノママ分泌セラレテ糞便中ニ排泄セラルル

ト云ヒ或ハ筋肉中ニ貯藏セラレテ中樞神經ニ對スル作用ヲ除クト云ヒ、或ハ中樞神經組織ノ「モルフィン」ニ對スル親和力ヲ減弱セシメテ「モルフィン」ノ毒性ヲ緩和セシムルト云フ。

斯クノ如ク「モルフィン」ニ對スル解毒作用ハ「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ノ解毒作用ノ如ク單一ナルモノニ非ズシテ甚ダ多種多様ノ因子ガ影響スルモノナリ。故ニ甲状腺「ホルモン」ノ異狀ガ「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ト異リ「モルフィン」ニ關スル抵抗力ニ特ニ大ナル影響ヲ及ボシタルコトハ想像ニ難カラズ。

第6章 結 論

- 1) 甲状腺別出ニ依ル甲状腺物質ノ缺乏ハ個體ノ「モルフィン」ニ對スル抵抗力ヲ減退セシム。
- 2) 甲状腺別出動物ニ於テ「モルフィン」ニ對シ減退セル抵抗力ハ甲状腺物質ノ補充ニ依リテ多少強勢トナル。
- 3) 脾臓ハ個體ノ「モルフィン」ニ對スル抵抗力ニ影響無シ。
- 4) 甲状腺及脾臓ハ「エヴィバンナトリウム」及ビ「プロタチン」ニ對スル抵抗力ニ影響ナシ。

撰筆ニ臨ミ終始御懇篤ナル御指導ト御校閲ヲ賜リタル恩師石山教授ニ滿腔ノ謝意ヲ表ス。

文 獻

- 1) *Busso*, Berichte über d. ges. Physiol., Bd. 34, S. 584, 1926.
- 2) *Bouma*, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., Bd. 50, 353, 1903.
- 3) *S. Anan*, Folia pharmacol. japon, Vol. 8, Fasc. 2, 17, 1929.
- 4) *Frenkel*, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 63, 331, 1910.
- 5) *Faust*, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 44, 219, 1900.
- 6) *Ghedeni*, Wien klin. Wochschr., 24, 736, 1911.
- 7) *Gottlieb*, Deutsche med. Wochschr., 37, 2161, 1911.
- 8) *F. Hildebrandt*, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 92, 68, 1922.
- 9) *R. Hunt*, Journ. of biol. chem., Bd. 1, 33, 1905; Journ. of americ. med. assoc., 49, 240, 1907; Ebenda, 57, 1032, 1911; Americ. journ. of physiol., 63, 257, 1923.
- 10) *Ikonen, Kon-juncenko u. Kuzneccova*, Bericht. über d. ger. Physiologie, Bd. 57, 505, 1931.
- 11) *Koopmann*, z. n. Kobasawa.
- 12) *Landsberg*, Pflügers Arch., 23, 413, 1880.
- 13) *Olds*, Americ. J. of Physiol., 26, 354, 1910.
- 14) *Planta u. Pierce*, J. of Pharmacol., 49, 201, 1931.
- 15) *Seidel*, z. n. Hildebrandt.
- 16) *Trendlenburg*, Bioch. Zeitschr., 29, 396, 1910.
- 17) *Tauber*, Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 27, 236, 1890.
- 18) *Weese*, Dtsch. med. Wochschr., No. 2, 47, 1933.
- 19) *Wachtel*, z. n. Kabasawa.
- 20) *Wolf, Riegel u. Fry*, z. n. Kabasawa.
- 21) 阿部, 慶應醫學會雜誌, 第9卷, 359頁及699頁.
- 22) 針谷, 慶應醫學會雜誌, 第9卷, 693頁, 昭和4年.
- 23) 堀内, 南滿醫學會雜誌, 第12卷, 605頁及663頁, 大正13年.
- 24) 石橋, 京都醫學會雜誌, 第22卷, 1164頁, 大正14年.
- 25) 金, 朝鮮醫學會雜誌, 第20卷, 1115頁, 昭和5年.
- 26) 小橋, 千葉醫學會雜誌, 第10卷, 1507頁.
- 27) 増原, 長崎醫學會雜誌, 第9卷, 92頁, 昭和6年.
- 28) 三宅, 日本内分泌學會雜誌, 第2卷, 57頁, 大正15年.
- 29) 永田, 京都醫學會雜誌, 第25卷, 342頁, 昭和3年.
- 30) 中川, 友定, 廣澤, 東京醫事新誌, 第2881號.
- 31) 西岸, 南滿醫學會雜誌, 第5卷, 487頁, 大正15年.
- 32) 中澤, 慶應醫學會雜誌, 第4卷, 大正13年.
- 33) 小野, 福岡醫學會雜誌, 第20卷, 357頁及533頁, 昭和2年.
- 34) 奥, 日本內科學會雜誌, 第12卷, 30頁, 大正13年.
- 35) 奥田, 東京醫學會雜誌, 第47卷, 890頁.
- 36) 洲崎, 第6回日本藥理學會記事, 39頁, 昭和8年.
- 37) 照内, 甲斐, 慶應醫學會雜誌, 第5卷, 893頁, 大正14年.
- 38) 内田, 第6回日本藥理學會記事, 39頁, 昭和8年.
- 39) 林, 藥理學, 昭和3年.