

體溫下降作用ヲ有スル二三物質ノ交互 作用ヨリ觀タル作用本態ノ比較

岡山醫科大學藥學教室 (主任奥島教授)

山 内 正

余ハ前報告¹⁾ニ於テ、「ヨヒンビン」ガ家兎ニ於テ體溫下降作用ヲ有シ、該作用ハ間腦切斷ニヨリ溫調中樞除外後ニ於テモ同様ニ現ハレ、本物質ノ作用ハ「アドレナリン」ノ體溫下降作用ト相加スルコトナク、却テ之ヲ抑制スル現象アルヲ認メ、之ヨリ推論シテ、「ヨヒンビン」ノ該作用ハ恐ラク主トシテ末梢ノ交感神經系ニ作用シテ、細胞ノ新陳代謝機能ノ變化ヲ起シ、或ハ又一部ハ血管ノ緊張狀態ヲ變ゼシメテ發現スルモノナラント報ゼリ。

最近石橋²⁾ハ夫々特異ナル侵襲點ヲ有スト稱セラルル解熱劑、即チ加溫中樞ヲ麻痺セシムト云ハルル「アンチピリン」³⁾、溫生産ニ對スル抑制中樞 (MeyerノKühlzentrum)ヲ刺戟興奮セシムト云ハルル「ビクロトキシシン」⁴⁾、細胞ノ新陳代謝機能ニ直接作用シテ末梢性ニ體溫ヲ下降セシムト稱セラルル「ヒニーン」及ビ一般神經中樞ノ麻醉藥ナル抱水「クロラール」トヲ種々ニ併用シテ興味アル成績ヲ報告シ、各物質ノ作用機轉ヲ確認又ハ理解スルニ便ナルコトヲ主張セリ。即チ0.05—0.1 gノ抱水「クロラール」ヲ以テ處置セル動物ニ於テハ、然ラザル健康動物ニ於ケルヨリ、「アンチピリン」ハ作用ノ增強ヲ呈シ、「ヒニーン」ハ殆ド作用ノ變化ヲ示サズ、「ビクロトキシシン」及ビ「ウエラトリン」ノ如キ痙攣毒ノ解熱作用ハ減弱スト。尙ホ「アンチピリン」ト「ビクロトキシシン」ノ如キ痙攣毒トノ併用ハ作用ノ減弱ヲ示シ、「アンチピリン」ト「ヒニーン」トノ併用ハ兩作用ノ和ニ相當スル體溫ノ降下ヲ喚起シ、「ヒニーン」ト痙攣毒トノ併用ハ、時ニ著明ナル作用ノ増進ヲ示シ、「ウエラトリン」ト「ビクロトキシシン」トノ併用ハ作用ノ増進ヲ來スト云フ。

然ルニHarnack及ビHermann Meyer⁵⁾ハ麻醉劑ト痙攣毒トノ併用ハ其解熱作用ヲ著シク增強セシムルモノナリト稱セリ。即チ此成績ハ石橋ノ抱水「クロラール」處置後ノ痙攣毒ノ作用及ビ「アンチピリン」ト痙攣毒トノ併用ノ作用ト全然反對ナルモノナリ。

然ラバ此ノ何レガ真正ナリヤ、之ヲ決定スベク、余ハ先ヅ抱水「クロラール」後ノ「アンチピリン」、「ビクロトキシシン」及ビ「ヒニーン」ノ作用ヲ再試シ、然ル後既述ノ如ク其作用末梢性ナラントセラレシ、「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」ノ作用ハ抱水「クロラール」後ニ於テハ、石橋ガ「ヒニーン」ノ作用ニ就テ認メタルガ如ク何等影響ヲ受ケザルヤ否ヤヲ檢シ、以テ麻醉藥ノ應用ノ解熱劑ノ作用機轉觀察上ニ於ケル價值ヲ明カニシ、次ニ「ヨヒンビン」ト「アンチピリン」、「ビクロトキシシン」及ビ「ヒニーン」トヲ併用シ、必要ニ應ジ石橋ノ「アンチピリン」、「ビクロトキ

シン]及ビ「ヒニーン」相互ノ併用ヲモ再試シ、其成績及ビ余ノ曩ノ「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」併用ノ成績⁽¹⁾ト石橋ノ成績トヲ比較觀察シ、以テ間接ニ之等諸物質ノ解熱作用ノ本態ヲ究明セントセリ。

尙ホ最後ニ、曩ニ「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」ノ作用本態ヲ分析スル爲メ、施行セシガ如キ溫調節中樞除外家兎ニ於テ「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」及ビ「ヒニーン」ノ作用ヲモ檢シ、其成績ヲ前二物質ノ夫レト比較觀察シ、余ノ曩ノ見解ヲ確證セントセリ。

實驗ハ總テ余ノ曩ノ研究ノ場合ト同様ニ爲セリ。即チ毒液ノ注射全量ヲ Ringer-Locke 液ノ添加ニヨリ可及的5ccトナシ、家兎ノ皮下ニ注射シ、檢溫器ヲ直腸内ニ7—8 cm 挿入シ1分間檢溫スルコトトス（前報告(1)参照）。

I 抱水「クロラル」ヲ以テ處置セル家兎ニ於ケル解熱毒ノ作用

1. 「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」及ビ「ヒニーン」

先ヅ石橋ノ實驗ニ用ヒシガ如キ少量ノ抱水「クロラル」即チ 0.05—0.1 g pro kg ヲ家兎ノ皮下ニ注射シテ觀察スルニ、動物ハ注射後一般ニ稍々安靜ニナル他、一般症狀トシテ認ムベキ變化ナク、其體溫ハ殆ド變化ヲ示サザルカ、時トシテ注射後約 30—40 分迄ニ 0.2—0.3°C., 稀ニ（特ニ幼弱動物ニ於テ）0.5°C. ノ下降ヲ示スコトモアリテ、石橋ノ成績ト全ク一致セリ。又此場合ニ於テ他ノ解熱劑ノ場合ニ見ルガ如キ後上昇アリ。

次ニ余ハ抱水「クロラル」處置後檢セントスル「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」及ビ「ヒニーン」ノ比較的少量ニシテ、而モ著明ナル解熱作用ヲ呈スル量ヲ、「アンチピリン」0.25 g, 「ピクロトキシシン」0.0005 g, 「ヒニーン」0.05 g ト選定シ、其正常家兎ニ於ケル單獨作用ヲ檢セシニ、第1表ニ示スガ如ク、各6例ノ平均下降度ハ「アンチピリン」0.56°C., 「ピクロトキシシン」0.8°C., 「ヒニーン」0.73°C. ナリキ。

第 1 表 (皮下注射)

動物體重 (g) 及 ビ 性	藥物ノ種類及ビ注射量 (g) 對 體 重 1 kg	體溫ノ最大下降度 (C.)	藥物注射後最大下降 度ニ達スル迄ノ時間
1680 ♂ 2070 ♀ 1650 ♂ 1280 ♀ 1450 ♂ 1400 ♀	「アンチピリン」 0.25 〃 〃 〃 〃 〃	0.75° 0.4° 0.6° 0.8° 0.3° 0.5°	平均 0.56° 0° 10' 1° 0' 1° 30' 1° 20' 1° 0'
2180 ♀ 1960 ♀ 1720 ♀ 1530 ♂ 2300 ♀ 1600 ♀	「ピクロトキシシン」 0.0005 〃 〃 〃 〃 〃	0.75° 0.75° 1.3° 1.0° 0.2° 0.8°	平均 0.8° 50' 50' 50' 1° 10' 1° 40'
1820 ♂ 1700 ♂ 1600 ♀ 1430 ♂ 1400 ♀ 1250 ♀	鹽酸「ヒニーン」 0.05 〃 〃 〃 〃 〃	0.85° 1.0° 1.15° 0.8° 0.2° 0.4°	平均 0.73° 1° 10' 1° 0' 1° 10' 1° 10' 1° 30'

仍テ 0.05—0.1 g ノ抱水「クロラール」ヲ注射シ、30 分ノ後上記ノ如キ量ノ各解熱作用ヲ檢セシニ、第 2 表ニ示スガ如ク、各 5 例ノ平均下降度ハ、「アンチピリン」 0.33°C .、「ピクロトキシシ」 0.22°C .、「ヒニーン」 0.3°C .ニシテ、尙ホ各 1 例宛殆ド其下降作用ヲ發現セザルモノアリキ。

第 2 表 (皮下注射)

動物體重 (g) 及 性 別	抱水「クロラール」 注射量 (g) 對體重 1 kg	藥物ノ種類及ビ注射量 (g) 對 體 重 1 kg	體 溫 ノ 最 大 下 降 度 ($^{\circ}\text{C}$.)	藥物注射後最 大下降度ニ達 スル迄ノ時間
2300 ♀	0.05	「アンチピリン」 0.25	0.5°	$1^{\circ} 10'$
1600 ♀	〃	〃 〃	0.3°	$1^{\circ} 10'$
1600 ♀	〃	〃 〃	—	—
1600 ♂	0.1	〃 〃	0.3°	$2^{\circ} 0'$
1600 ♂	〃	〃 〃	0.15°	$1^{\circ} 0'$
1500 ♀	〃	〃 〃	0.4°	$2^{\circ} 0'$
平均 0.33°				
1670 ♀	0.05	「ピクロトキシシ」 0.0005	0.1°	$1^{\circ} 20'$
1500 ♀	〃	〃 〃	0.6°	$1^{\circ} 30'$
1400 ♀	〃	〃 〃	0.1°	$50'$
1930 ♀	0.1	〃 〃	—	—
1770 ♀	〃	〃 〃	0.1°	$1^{\circ} 10'$
1750 ♂	〃	〃 〃	0.2°	$1^{\circ} 40'$
平均 0.22°				
2050 ♀	0.05	鹽酸「ヒニーン」 0.05	—	—
1850 ♀	〃	〃 〃	0.3°	$1^{\circ} 10'$
1650 ♂	〃	〃 〃	0.35°	$1^{\circ} 0'$
1650 ♀	0.1	〃 〃	0.1°	$40'$
1600 ♀	〃	〃 〃	0.35°	$1^{\circ} 0'$
1500 ♂	〃	〃 〃	0.4°	$50'$
平均 0.3°				

即チ抱水「クロラール」處置後ノ三物質ノ解熱作用ハ正常家兎ニ於ケルニ比シ、甚ダシク減弱セルヲ見ル。今其減弱ノ程度ヨリ見レバ、「ピクロトキシシ」最も強く、「ヒニーン」之ニ亞ギ、「アンチピリン」最も弱シ。

以上ノ成績ニ據レバ、抱水「クロラール」處置後實驗ニ供セシガ如キ少量ノ解熱劑ノ作用ハ、石橋ノ云ヘルト異リ、「ピクロトキシシ」ニ於テノミナラズ、他ノ二物質ニ於テモ亦著シク減弱スルナリ。

仍ツテ余ハ更ニ石橋ノ實驗ニ用ヒシガ如ク稍大量、即チ「アンチピリン」0.5 g、「ピクロトキシシ」0.001 g、「ヒニーン」0.1 gヲ用ヒテ抱水「クロラール」後ノ作用ヲ檢セントセリ。

先ヅ正常家兎ニ於ケル各單獨作用ヲ見ルニ、第 3 表ニ示スガ如ク、各 6 例ノ平均下降度ハ「アンチピリン」 1.7°C .、「ピクロトキシシ」 1.35°C .、「ヒニーン」 1.43°C .ナリ。

第 3 表 (皮下注射)

動物體重 (g) 及 性	藥物ノ種類及ビ注射量 (g) 對 體 重 1 kg	體溫ノ最大下降度 (C.)	藥物注射後最大下降 度ニ達スル迄ノ時間
2000 ♀	「アンチピリン」 0.5	1.2°	1° 50'
1850 ♀	〃 〃	2.5°	1° 25'
1750 ♀	〃 〃	1.1°	1° 25'
1550 ♂	〃 〃	1.2°	1° 25'
1700 ♂	〃 〃	2.0°	1° 25'
1250 ♀	〃 〃	2.2°	1° 25'
平均 1.7°			
1350 ♂	「ピクロトキシシン」 0.001	1.4°	1° 15'
1450 ♂	〃 〃	0.8°	1° 0'
1600 ♀	〃 〃	1.4°	1° 15'
1950 ♀	〃 〃	0.9°	1° 0'
1750 ♀	〃 〃	1.6°	1° 10'
1300 ♂	〃 〃	2.0°	1° 40'
平均 1.35°			
2300 ♀	鹽酸「ヒニーン」 0.1	1.0°	1° 0'
1700 ♀	〃 〃	1.5°	1° 40'
1650 ♀	〃 〃	1.2°	1° 0'
1650 ♀	〃 〃	1.0°	1° 20'
1550 ♂	〃 〃	2.4°	1° 0'
1550 ♂	〃 〃	1.5°	1° 20'
平均 1.43°			

茲ニ於テ、少量ノ解熱劑ノ場合ト同様、抱水「クロラール」處置後、上記量ノ作用ヲ檢セシニ、第4表ニ示
スガ如ク、其平均下降度ハ「アンチピリン」6例ニ於テ 1.52°C, 「ピクロトキシシン」9例ニ於テ 1.56°C, 「ヒニ
ーン」7例ニ於テ 0.86°C. ナリ。

第 4 表 (皮下注射)

動物體重 (g) 及 性	抱水「クロラール」注射量 (g) 對體重 1 kg	藥物ノ種類及ビ注射量 (g) 對 體 重 1 kg	體 溫 ノ 最 大 下 降 度 (C.)	藥物注射後最大下降 度ニ達スル迄ノ時間
2300 ♀	0.05	「アンチピリン」 0.5	1.95°	2° 0'
1850 ♀	〃	〃 〃	0.9°	1° 20'
1750 ♀	〃	〃 〃	1.8°	1° 15'
2150 ♂	0.1	〃 〃	1.3°	1° 40'
1700 ♂	〃	〃 〃	2.15°	1° 50'
1600 ♂	〃	〃 〃	1.0°	1° 30'
平均 1.52°				
1900 ♂	0.05	「ピクロトキシシン」 0.001	1.85°	1° 30'
1450 ♀	〃	〃 〃	0.65°	1° 0'
1450 ♀	〃	〃 〃	2.45°	1° 40'
1550 ♀	0.1	〃 〃	1.0°	1° 10'
1500 ♂	〃	〃 〃	2.0°	1° 10'
1270 ♀	〃	〃 〃	1.35°	1° 10'
2000 ♀	〃	〃 〃	1.15°	1° 30'
1900 ♂	〃	〃 〃	2.8°	1° 20'
1600 ♂	〃	〃 〃	0.8°	1° 0'
平均 1.56°				

2050 ♀	0.05	鹽酸「ヒニーン」 0.1	1.0°	平均 0.86°	1° 0'
2100 ♂	◇	◇	0.6°		1° 20'
1950 ♀	0.1	◇	0.9°		1° 0'
1950 ♀	◇	◇	0.45°		1° 20'
1900 ♀	◇	◇	0.65°		1° 20'
1500 ♂	◇	◇	1.5°		1° 20'
1400 ♂	◇	◇	0.9°		1° 10'

即チ抱水「クロラール」處置家兎ニ於ケル作用ハ正常家兎ニ於ケル作用ニ比シ「ヒニーン」ニ於テ稍々強ク減弱シ、「アンチピリン」ニ於テ僅ニ減弱スルニ、「ピクロトキシシン」ニ於テハ減弱セザルノミカ却テ稍々増強ヲ示セリ。

以上ノ如ク、解熱劑ノ稍々大量ニ於ケル成績モ亦石橋ノ夫レト大イニ異リ、「ヒニーン」ノ作用ハ少量ノ場合ヨリモ遙ニ強ク減弱セラレ、「アンチピリン」ノ作用モ少量ノ時ト同様減弱セラルルモ輕度ニシテ、「ピクロトキシシン」ノ作用ハ減弱セラルルコトナク却テ稍々増強セルヲ見ル

2. 「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」

次ニ抱水「クロラール」處置後、著明作用量ナル「ヨヒンビン」0.002 g 及ビ「アドレナリン」0.001 g ノ作用ヲ檢セシニ、第5表ニ示スガ如ク、「ヨヒンビン」ノ作用ハ實驗14例ノ内1例ハ殆ド其下降作用ヲ發現セズ、残り13例ノ平均下降度ハ0.48°C. ナリ。「アドレナリン」ノ作用ハ實驗10例ノ内3例ハ其下降作用ヲ殆ド發現セズ、残り7例ノ平均下降度ハ0.76°C., 同平均下降時間ハ3時間10分ナリ。尙ホ以上ノ抱水「クロラール」後ノ諸物質ノ下降作用後勿論後上昇アリキ。

第 5 表 (皮下注射)

動物體重 (g) 及 ビ 性	抱水「クロラール」注射量 (g) 對體重 1 kg	藥物ノ種類及ビ注射量 (g) 對 體 重 1 kg	體 溫 ノ 最 大 下 降 度 (C.)	藥物注射後最大下降 度ニ達スル迄ノ時間
2270 ♀	0.05	鹽酸「ヨヒンビン」 0.002	0.35°	1° 10'
1950 ♀	◇	◇	0.7°	1° 0'
1430 ♂	◇	◇	0.6°	50'
1450 ♀	◇	◇	—	30'
1750 ♂	◇	◇	0.3°	40'
1370 ♂	◇	◇	0.5°	1° 40'
1200 ♀	◇	◇	0.3°	40'
2170 ♀	0.1	◇	0.2°	50'
1310 ♂	◇	◇	0.5°	20'
1500 ♂	◇	◇	0.85°	40'
1800 ♀	◇	◇	0.47°	1° 20'
1700 ♀	◇	◇	0.16°	40'
1420 ♀	◇	◇	0.6°	1° 10'
1350 ♂	◇	◇	0.8°	1° 0'

1850 ♀	0.05	鹽酸「アドレナリン」 0.001	0.55°	平均 0.76°	2° 30′	平均 3° 10′
1800 ♂	◇	◇	0.55°		2° 0′	
1470 ♂	◇	◇	—		—	
1450 ♂	0.1	◇	0.5°		1° 40′	
2000 ♂	◇	◇	0.9°		4° 50′	
1900 ♂	◇	◇	—		—	
1870 ♂	◇	◇	1.0°		4° 50′	
1450 ♂	◇	◇	1.1°		3° 30′	
1850 ♀	◇	◇	0.7°		2° 50′	
1800 ♀	◇	◇	—		—	

之ヲ正常家兎ニ於ケル作用(平均下降度ハ「ヨヒンビン」1.16°C., 「アドレナリン」0.82°C., 同平均下降時間1時間32分—前報告¹⁾参照)ニ比スルニ, 「ヨヒンビン」ノ作用ハ甚ダシク減弱シ, 「アドレナリン」ノ作用ハ下降度ニ於テ減弱輕度ナレドモ, 作用ノ全ク抑壓セラレシモノ10例中3例モアリ, 且其下降時間甚ダ遅延セルヨリ見レバ, 該作用亦著明ニ抑壓セラレタリト云フベキナリ.

本章ノ成績ヲ總括スレバ少量ノ抱水「クロラル」ヲ以テ處置セル後ハ「ヨヒンビン」, 「ヒニーン」及ビ「アドレナリン」ノ作用ハ強ク, 「アンチピリン」ノ作用ハ夫レヨリ輕度ナレドモ常ニ抑制セラルレドモ, 「ピクロトキシシ」ノ作用ハ之ト異リ, 少量ノ作用ハ抑制セラルレドモ, 稍々大量ノ作用ハ却テ增強セラルルナリ.

II 「ヨヒンビン」ト他ノ解熱劑トノ併用

「ヨヒンビン」0.002 g ト既述ノ如ク比較的少量ニシテ而モ著明作用量ナル「アンチピリン」0.25 g, 「ピクロトキシシ」0.0005 g 及ビ「ヒニーン」0.05 g トヲ夫々併用シテ, 其作用ヲ檢セシニ, 第6表ニ示スガ如ク, 各6例ノ平均下降度ハ「アンチピリン」, 「ヨヒンビン」1.49°C., 「ピクロトキシシ」, 「ヨヒンビン」2.76°C., 「ヒニーン」, 「ヨヒンビン」1.95°C. ナリ.

第 6 表 (皮下注射)

動物體重 (g)	併用藥物ノ種類及ビ注射量 (g)	體溫ノ最大下降度 (C.)	藥物注射後最大下降度ニ達スル迄ノ時間
及ビ性	對 體 重 1 kg		
1890 ♀	{「アンチピリン」 0.25 「鹽酸「ヨヒンビン」 0.002	1.25°	1° 10′
1890 ♀	◇	2.2°	1° 30′
1600 ♂	◇	0.6°	1° 10′
1430 ♂	◇	1.65°	1° 30′
1400 ♂	◇	1.8°	1° 30′
1400 ♂	◇	1.45°	1° 0′
		平均 1.49°	

1730 ♀	{「ピクロトキシシン」 「鹽酸「ヨヒンビン」」}	0.0005	2.2°	平均 2.76°	1° 30'
1500 ♀		0.002	2.2°		1° 10'
1500 ♀		〃	2.75°		1° 10'
1430 ♂		〃	1.3°		1° 10'
1400 ♀		〃	3.3°		1° 30'
1370 ♀		〃	4.8°		2° 0'
1630 ♂	{「ヒニーン」 「鹽酸「ヨヒンビン」」}	0.05	1.6°	平均 1.95°	1° 35'
1870 ♀		0.002	2.2°		1° 35'
1750 ♀		〃	2.0°		1° 50'
1600 ♀		〃	2.9°		1° 30'
1500 ♂		〃	1.7°		1° 30'
2100 ♂		〃	1.3°		1° 30'
2150 ♀	{「アンチピリン」 「ピクロトキシシン」}	0.25	1.4°	平均 1.53°	1° 10'
2050 ♂		0.0005	1.85°		1° 10'
1650 ♀		〃	2.4°		1° 20'
1600 ♂		〃	0.9°		1° 20'
1600 ♀		〃	1.1°		1° 10'
1600 ♂		〃	1.5°		1° 10'

此併用ノ成績ヲ各其單獨作用（平均下降度ハ「ヨヒンビン」1.16°C., 「アンチピリン」0.56°C., 「ピクロトキシシン」0.8°C., 「ヒニーン」0.73°C.）ト比較觀察スルニ, 「アンチピリン」, 「ヨヒンビン」ノ作用ハ「アンチピリン」單獨作用ヨリ甚ダ大, 「ヨヒンビン」單獨作用ヨリ稍々大ニシテ, 殆ド兩作用ノ和ニ近キ作用度ヲ示ス. 「ピクロトキシシン」, 「ヨヒンビン」ノ作用ハ兩者ノ各單獨作用ヨリ共ニ甚ダ大ニシテ, 其和ヨリモ尙ホ遙ニ大, 寧ロ其作用ノ相乗セシガ如キ觀アリ. 「ヒニーン」, 「ヨヒンビン」ノ作用ハ「ヒニーン」單獨作用ヨリ甚ダ大, 「ヨヒンビン」單獨作用ヨリモ亦遙ニ大ニシテ, 殆ド全ク兩作用ノ和ニ等シキ下降度ヲ示ス.

即チ「ヨヒンビン」ト他ノ三解熱劑トノ併用ハ, 總テノ場合ニ於テ各其單獨作用ヨリ大ニシテ著シキ作用ノ増進ヲ來シ, 略ボ兩物質ノ和ニ等シキ作用強度ヲ示スカ, 兩者ノ作用ノ相乗ト思ハルルガ如キ作用強度ヲ示ス. 而シテ石橋ノ「アンチピリン」, 「ピクロトキシシン」ノ作用ノ如ク其單獨作用ヨリ明カニ作用ノ減弱セシガ如キモノヲ見ザリキ.

仍テ余ハ更ニ, 石橋ノ實驗ト同様ノ分量ニ於ケル「アンチピリン」, 「ピクロトキシシン」ノ併用ヲ再試セシニ, 石橋ノ成績ト異リ, 第6表ニ示スガ如ク, 6例平均下降度1.53°C.ヲ示シ, 其各單獨作用ヨリハ大ニシテ, 而モ兩者ノ作用ノ和ヨリモ尙ホ僅ニ大ナル作用ヲ示セリ.

以上ノ各物質ノ併用實驗ノ際, 注射後動物ノ一般症狀ニ於テ認ムベキ變化ナカリキ.

要之, 檢セシガ如キ量ニ於テ, 「ヨヒンビン」ト他ノ三解熱劑トノ併用ノ場合モ, 「アンチピリン」, 「ピクロトキシシン」併用ノ場合モ共ニ均シク, 著明ナル作用ノ増進ヲ來ス.

III 溫調節中樞除外家兎ニ於ケル解熱劑ノ作用

囊ニ爲セシト同様ノ方法(前報告¹⁾参照)ヲ以テ溫調節中樞ヲ除外セル家兎ニ於テ、「ヒニーン」(0.05 g, 0.1 g, 0.2 g), 「ピクロトキシシン」(0.0005 g, 0.001 g, 0.002 g) 及ビ「アンチピリン」(0.25 g, 0.5 g)ノ作用ヲ檢セシニ次ノ如シ。

先ヅ「ヒニーン」ニ就テ述ベニ、0.1 gノ3例ニ於テハ正常家兎ニ於ケルガ如ク稍々著明ノ下降作用ヲ示シ、同ジク0.1 gノ他ノ2例ニ於テハ注射後約2時間30分迄ハ殆ド作用ヲ示スコトナカリシモ、其後ニ於テ下降スルヲ見タリ。「ヒニーン」0.05 gノ2例ニ於テモ亦下降作用ヲ示セドモ、其作用甚タ弱クシテ下降度0.2—0.35°C.ナリ。然ルニ「ヒニーン」0.1 g及ビ0.2 gノ各1例宛ニ於テ稍々著明ノ上昇作用ヲ示シタリ。

次ニ「ピクロトキシシン」0.001 gノ2例ニ於テハ注射後約2—3時間迄ハ殆ド著明ナル體溫ノ變化ヲ來スコトナク、其後最高上昇度0.5°C.前後ノ上昇ヲ示シ、0.002 gノ1例ニ於テハ注射後2時間30分迄ニ殆ド著變ヲ認メズ、0.002 g及ビ0.0005 gノ各1例宛ニ於テ著明ナル上昇ヲ示スヲ見タリ。

最後ニ「アンチピリン」0.5 gノ3例及ビ0.25 gノ1例ニ於テ、注射後3—4時間迄ニ著明ナル體溫上昇作用ヲ示セリ。

尙ホ以上ノ「ヒニーン」、「ピクロトキシシン」及ビ「アンチピリン」ノ實驗例ノ内、藥物注射後約20分迄ニ0.1—0.2°C.ノ極微弱ナル下降ヲ示セシモノモアリキ。

實驗後動物ヲ前同様30°C.前後ノ保溫箱ニ入レ放置セシニ、1週間モ生存セルモノアリキ。

要之、溫調節中樞除外家兎ニ於テ、「ヒニーン」ハ每常ナラザレドモ、著明ナル下降作用ヲ示スニ、「ピクロトキシシン」及ビ「アンチピリン」ハ檢セシ範圍ニ於テ殆ド著明ナル作用ヲ示サザルカ、上昇作用ヲ示シ、其體溫下降作用ハ全ク除去セララルヲ見ル。

考 按

以上ノ實驗成績ニ據レバ、抱水「クロラール」ヲ以テ處置セル後ノ「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」及ビ「ヒニーン」ノ解熱作用ノ變化ハ石橋ノ成績ト大ニ異ルモノナリ。即チ石橋ハ抱水「クロラール」ノ如キ中樞麻酔藥ハ、「アンチピリン」ノ如キ溫熱中樞鎮靜又ハ麻痺ニヨリテ體溫下降ヲ起ス藥物ノ作用ハ之ヲ增強ストセシモ、余ノ成績ハ全ク之ト反ス。又氏ハ同處置ハ「ピクロトキシシン」ノ如ク或ル中樞即チ冷却中樞ノ刺激ニヨリテ體溫下降ヲ起ス藥物ノ場合ニハ、其作用ヲ抑制スト稱セシモ、之亦余ノ成績ト異ル所ニシテ、余ノ成績ハ寧ロ既述ノ Harnack 及ビ H. Meyer ノ夫レト一致ス。故ニ兩氏ノ説クガ如ク、該毒ノ血管收縮ニヨル溫放散ノ抑制ト、筋肉興奮ニヨル溫生産トガ抱水「クロラール」ニヨリテ防止セラレ、該毒自身ノ解熱作用增強セララルト同時ニ、抱水「クロラール」自身ノ解熱作用モ加ハリテ茲ニ作用ノ増進ヲ來スモノト説明スベキモノナラン。又石橋ハ「ヒニーン」ノ如ク末梢性原因ニヨリテ體溫下降ヲ喚起スル藥物ニ

對シテハ抱水「クロラル」ノ前處置ハ何等影響ヲ與ヘザルコトヲ主張セリ。然ルニ余ノ實驗ニテハ之ト異リ、「ヒニーン」ノ體溫下降作用モ抱水「クロラル」ニヨリ抑制セラレ、其程度寧ロ「アンチピリン」ノ場合ヨリモ顯著ナリ。

由是觀之、抱水「クロラル」ハ通常中樞麻醉藥トシテ知ラルレドモ、其末梢性作用モ亦等閑ニ附スルコト能ハザルヲ知ル。最近今橋⁶⁾ガ「グアニジン」ニ由ル骨格筋ニ於ケル攣攣ニ對シテ麻醉藥ガ著明ナル抑制作用ヲ呈スルヲ認メタル事實モ、此見解ヲ支持スルモノナリ。

次ニ余ハ「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」ノ體溫下降作用ハ抱水「クロラル」ノ前處置ニヨリ影響ヲ被リ、抑制セラルルコトヲ證明セシモ、既ニ「ヒニーン」ノ作用ガ同様ニ抑制セラルルコト明カトナレル以上、此事實ヲ以テ石橋ノ論法ニヨリ、之等二物質ノ作用ガ「アンチピリン」ノ如ク中樞性ナリト論ズルコト能ハズ。寧ロ「ヒニーン」ノ如ク「アンチピリン」ノ場合ヨリモヨリ顯著ニ抑制セラルルコト、竝ニ余ノ曩ノ實驗成績ヨリ之等二物質ハ主トシテ末梢性機轉ニヨリ、體溫ヲ下降セシムルモノト推斷スルヲ得ベシ。

以上ノ如ク抱水「クロラル」ハ生體內ニ於テ、末梢機轉ニモ作用スルモノナルヲ以テ、石橋ノ主張セル意味ニ於テ、諸種解熱劑ノ作用機轉ヲ區別スル媒介トナラザルコト明カナリ。之ニ反シ、「ピクロトキシシン」ノ如キ冷却中樞ニ興奮ニ作用スル藥物ノ作用ハ增強セラレ得ルコト、末梢性原因ヲ有スル藥物ノ作用ガ、寧ロ「アンチピリン」ノ夫レヨリモ顯著ニ抑制セラルルコトハ、一定程度迄分析上ノ資料トナルモノト思考ス。

次ニ「ヨヒンビン」ト「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」及ビ「ヒニーン」トノ併用實驗ニ於テ、石橋ガ「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」ノ併用ニ於テ認メシガ如キ作用ノ減弱ヲ認ムルコト能ハズシテ、總テノ場合ニ於テ兩作用ノ相加ニ等シキガ如キ作用ノ增強ヲ認メタリ。尙ホ余ノ「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」併用ノ再試ニヨルモ石橋ノ成績ト異リ、Harnack 及ビ Hermann Meyer ノ夫レト同ジク、之亦「ヨヒンビン」ト他ノ解熱劑トノ併用ノ場合ト全ク同様ノ成績ヲ得タリ。斯ク其侵襲點ノ末梢タルト中樞タルトノ別ナク、共ニ著明作用量(稍々大量)ノ解熱劑ノ併用ハ各其單獨作用ヨリ減弱スルコトナク協力スルガ如キ下降度ヲ示スハ首肯シ得ベキコトニ屬ス。

茲ニ注目スベキハ、前研究ニ於ケル著明下降量ノ「ヨヒンビン」ト「アドレナリン」トノ併用成績ニシテ、先述ノ諸併用ノ場合ト異リ、其單獨作用ヨリ明カニ減弱抑制セラルルコトニシテ、是レ即チ「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」ノ解熱作用ハ、「アンチピリン」、「ピクロトキシシン」而モ「ヨヒンビン」等ト同様其作用末梢性ナリト承認セラルル「ヒニーン」トモ尙ホ其作用本態ヲ異ニスルヲ示スモノニシテ、兩物質ハ正ニ生體內ニ於テ交感神經ヲ介シテ一種ノ拮抗の現象ヲ發現スルモノナラントノ余ノ見解ヲ一層確實ナラシムルモノナリ。

次ニ溫調節中樞除外家兎ニ於テ、「ピクロトキシシン」及ビ「アンチピリン」ハ少クモ著明ナル下降作用ヲ呈スルコトナキニ反シ、「ヒニーン」ハ多クノ場合、著明ナル下降作用ヲ呈ス。此事

實ハ「ヒニーン」ノ解熱作用ノ主タル原因ハ末梢性ナラント謂フ從來ノ說ト一致スル所ニシテ、同時ニ曩ノ余ノ「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」ヲ以テセル實驗成績（前報告¹⁾ 参照）ヲ確證スルモノナリ。

溫調節中樞除外家兎ニ於テ、正常家兎ニ於テ著明ナル下降作用ヲ示ス量ノ解熱劑ガ、體溫上昇ヲ惹起スルハ、前報告中「アドレナリン」ノ場合ニ論ゼシガ如ク、是レ或ハ新陳代謝機ノ刺激ニ由來スルモノナルヤモ知レザレドモ詳ナラズ。

總 括

1. 少量ノ抱水「クロラール」ヲ以テ處置セル家兎ニ於テ「アンチピリン」、「ビクロトキシシ」及ビ「ヒニーン」ノ解熱作用ハ、少量ノ場合ハ共ニ著シク減弱スレドモ、著明作用量（稍々大量）ノ場合ハ三者稍々趣ヲ異ニシ、「ヒニーン」ニ於テハ強ク、「アンチピリン」ニ於テハ輕度ニ作用減弱スレドモ、「ビクロトキシシ」ニ於テハ却テ僅ニ作用增強ス。同様ノ家兎ニ於テ著明作用量ノ「ヨヒンビン」及ビ「アドレナリン」ノ體溫下降作用モ「ヒニーン」ノ夫レノ如ク強ク減弱ス。

2. 總テ著明作用量ニ於テ「ヨヒンビン」ト「アンチピリン」、「ビクロトキシシ」及ビ「ヒニーン」トノ併用竝ニ「アンチピリン」ト「ビクロトキシシ」トノ併用ハ均シク作用ノ著明ナル增強ヲ示ス。

3. 溫調節中樞除外家兎ニ於テ、「ヒニーン」ハ每常ナラザレドモ、著明ナル下降作用ヲ示スニ、「アンチピリン」及ビ「ビクロトキシシ」ハ檢セシ範圍ニ於テ少クトモ著明ナル下降作用ヲ示スコトナシ。

4. 余ノ成績ニ據レバ、「ヨヒンビン」、「ヒニーン」及ビ「アドレナリン」ノ解熱作用ハ、少クトモ中樞性ノ解熱劑ト稱セラルル「アンチピリン」及ビ「ビクロトキシシ」ノ該作用ト相異セルモノナルコト確證セラル。又「ヒニーン」ガ總テ他ノ解熱藥ト協力スルニ、「アドレナリン」ノ體溫下降作用ニ對シテハ却テ抑制的ニ作用スルハ、兩者間ニ特殊ノ關係アリト謂フ余ノ前主張ヲ裏書スルモノナリ。（2. 10.2 5. 受稿）

引 用 書 目

- 1) 山内, 日本藥物學雜誌, 第6卷. 2) 石橋, 日本藥物學雜誌, 第1卷, 182頁, 1925. 3) Gottlieb, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 26, S. 416, 1890. 4) Harnack u. Hans Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24, S. 374, 1894.—Ders. u. Hochheim, Ebenda Bd. 25, S. 16, 1894.—Ders. u. Zutz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38, S. 397, 1897. 5) Harnack u. Hermann Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24, S. 374, 1894. 6) 今橋, 岡山醫學會雜誌, 第39年, 第6號(第449號) 869頁, 昭和2年.

*Kurze Inhaltsangabe.***Untersuchung über die Wirkungsweise einiger temperaturerniedrigender Gifte mit Hilfe ihrer Wechselwirkung.**

Von

Masashi Yamauchi.

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

Eingegangen am 25. Oktober 1927.

1. Nach Vorbehandlung mit kleinen Dosen Chloralhydrat wirken am Kaninchen kleine Dosen von Antipyrin, Pikrotoxin und Chinin deutlich schwächer temperaturerniedrigend, als beim normalen Tiere. Nach derselben Vorbehandlung verhalten sich grössere Dosen der Gifte, die beträchtlich wirken können, anders: Es wird die antipyretische Wirkung des Pikrotoxins etwas verstärkt, während die des Chinins bedeutend, die des Antipyrins geringfügig abgeschwächt wird. Auch wird die Wirkung des Yohimbins und des Adrenalins in deutlich wirkenden Dosen nach Chloralhydrat ebenso abgeschwächt wie bei Chinin.

2. In allen deutlich wirkenden Dosen zeigt die Kombination von Yohimbin mit anderen Antipyretica, Antipyrin, Pikrotoxin und Chinin, sowie diejenige von Pikrotoxin mit Antipyrin immer eine deutlich gesteigerte (etwa summierte) Wirkung der einzelnen Gifte.

3. Nach Ausschalten der Wärmeregulation durch Durchschneidung im Zwischenhirn hinter den Zentren bewirkt das Chinin, wenn auch nicht immer, eine deutliche Temperatursenkung, während das Antipyrin und das Pikrotoxin wenigstens keine deutliche antipyretische Wirkung mehr ausüben, soweit Untersuchungen angestellt worden sind.

4. Aus den vorliegenden Ergebnissen und denen meiner vorherigen Untersuchung dürfte geschlossen werden, dass die temperaturerniedrigende Wirkung des Yohimbins und des Adrenalins ebenso wie die des Chinins und im Gegensatz zu der des Antipyrins und des Pikrotoxins peripher bedingt ist. Ferner spricht der Umstand, dass die temperatursenkende Wirkung des Yohimbins die der anderen Antipyretica verstärkt, während sie im Gegensatz dazu nur diejenige des Adrenalins unterdrückt, für das spezifische Verhalten dieses Giftes zu Adrenalin, welches ich in den bisherigen Arbeiten angenommen habe. (*Autoreferat.*)

