

「モルフィン」及ビ抱水「クロラール」ノ麻酔 作用ニ及ボス「カルチウム」ノ影響

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

富 永 猪 佐 雄

「カルチウム」ノ中樞神経系ニ對シ如何ナル作用ヲ有スルヤニ就テ、諸家ノ業績ヲ索ムルニ、1901年 Sabbatani¹⁾ ハ、大脳皮質ノ電氣的竝ニ器械的刺戟ニ對スル興奮性ハ、「カルチウム」ニ因リ減弱セラルルヲ證シ、其後 Quest²⁾ ハ、「カルチウム」ヲ含有セザル食餌ヲ以テ養ヘル犬ニ於テ、腦ノ興奮性著シク増強セルヲ認メタリ。又 Weigert³⁾ 竝ニ Questニ據レバ、彼ノ「テタニー」症ニ於テハ、腦ノ「カルチウム」含有量ハ著シク減少セリト。Iddo 及ビ Sarles⁴⁾ ハ、「テタニー」症ニ於テ「カルチウム」ノ排泄増加スルヲ報ジ、Maccallum 及ビ Voegtlin⁵⁾ ハ、犬ノ副甲状腺ヲ切除スルトキハ、腦及ビ血液中ノ石灰缺乏ヲ來スト同時ニ「テタニー」ヲ發シ、此ノ症狀ハ「カルチウム」鹽ノ投與ニ因リ、迅速且確實ニ抑制スルコトヲ得ルヲ證セリ。

斯ノ如キ「カルチウム」ノ缺乏ニ因ル神経中樞ノ興奮性ノ上昇及ビ「テタニー」ト「カルチウム」トノ關係竝ニ實驗的腦機能ノ興奮性ガ「カルチウム」ニ因リ抑制セラルル等ノ事實ハ、「カルチウム」ガ神経中樞ニ鎮靜的ニ作用スルモノナルコトヲ認容セシムルニ足ルモノナラン。

又「カルチウム」ハ、本來ノ生理的作用ヲ有スルノミナラズ、或ル種ノ藥物ト伍用スルトキハ、其ノ藥物ノ效力ヲ促進スル作用ヲモ有ス。即チ Werschlin⁶⁾ ハ蛙心ニ於テ、余⁷⁾ ハ蛙心竝ニ家兎心臟ニ於テ、「ストロファンチン」ノ作用ハ「カルチウム」ノ作用ニ依リ促進的ニ影響セラルルヲ證シ、Backman 及ビ Louis⁸⁾ ハ、家兎、海猿子宮ニ於テ、「ウェラトリン」ノ作用ハ「カルチウム」ニ因リ増強セラルルヲ報ゼリ。又最近 堀⁹⁾ 氏ハ「マウス」ニ於テ、諸種ノ痙攣毒ニ因ル痙攣ニ對シ「カルチウム」ハ鎮靜的ニ作用スルニ拘ラズ、「モルフィン」ニ因ル痙攣作用ハ、「カルチウム」ニ依リ促進セラルルヲ觀タリト。

茲ニ於テ余ハ、斯ノ如ク「カルチウム」ガ或種ノ藥物ノ作用ヲ促進スルコト、殊ニ堀氏ノ生體ニ於ケル實驗例症ニ鑑ミ、且之ニ加フルニ「カルチウム」ガ、上述ノ如ク中樞ニ對シテ興奮的ニ作用セザルノミナラズ、却テ鎮靜的ニ作用スルコトニ依リ、中樞性抑制作用ヲ呈スル典型的藥物ナル麻酔藥ノ作用ハ、「カルチウム」ノ伍用ニ因リ促進セラルルコト無キヤノ質疑ヲ起セリ。

翻テ麻醉藥ノ作用ト無機「イオン」トノ關係ヲ文獻ニ徵スルニ、Cloetta 及 Thomann¹⁰⁾ニ據レバ、「アルコール」、「エーテル」及ビ「ゾムニフェン」ニ因ル麻醉中血液ノ「カルチウム」含量ハ、麻醉ノ輕度ナルトキハ上昇ノ傾向アルモ、麻醉ノ進ムニ從ヒ漸次下降シ、而シテ「カリウム」量ハ却テ増量スト。之ニ依リテ氏ハ、異物タル麻醉藥ノ侵入ニ依リ腦及ビ恐ラク其他ノ臓器ニ於テモ「イオン」ノ平衡狀態ノ破ルルモノナラントナシ、麻醉ハ「イオン」ノ平衡失調ニ因ル異常狀態ヲ以テ特徴トセラルベキナリト説ケリ。氏ハ更ニ進ミテ「カルチウム」ノ定量的増加ハ麻醉藥ノ作用ニ如何ニ影響スルヤヲ犬ニ於テハ「ゾムニフェン」、蛙ニ於テハ「バラアルデヒード」ヲ用ヒテ檢セシニ、犬ニ於テハ影響ナク、蛙ニ於テハ之ヲ促進セシムルヲ認メタリト。然ルニ最近 Haffner¹¹⁾ハ、摘出臓器ニ於テ麻醉藥ノ最小有效量ハ「カルチウム」ト「カリウム」ノ平衡失調ニ因リテハ何等影響セラレズト謂ヘリ。

前述ノ如ク「イオン」ノ平衡失調ガ麻醉藥ノ效力ニ及ボス影響ニ就キ、Cloetta 及ビ Thomann ノ成績ハ蛙ニ於ケル成績ヲ除キ陰性ニ終リタリト雖モ、若シ兩氏ノ主張スル如ク麻醉ハ「イオン」ノ平衡失調ヲ伴フモノトセバ、「カルチウムイオン」ノ來タス結果ガ、麻醉藥ノ效力ノ上ニ、果シテ何等カノ影響ヲ與ヘザルカ、尙ホ詳細ニ研究スルノ餘地アルモノノ如シ。

以上諸種ノ疑義ノモトニ余ハ、「モルフィン」及ビ抱水「クロラール」ノ麻醉作用ノ強度ニ及ボス「カルチウム」ノ影響ヲ精査セリ。

「モルフィン」ノ麻醉作用ニ及ボス影響

實驗動物ハ專ラ家兎ヲ使用セリ。促進作用ヲ檢スルニ當リ、麻醉有效量ヲ用ヒテ實驗セバ、動物ノ個性ニ依リ一定ノ藥量ニ對スル麻醉持續時間ニ差ヲ生ズルノミニシテ、「カルチウム」ノ伍用ガ果シテ促進的ニ影響スルヤ否ヤ確實ニ證明スルコト困難ナラン。仍ツテ余ハ、寧ロ有效量以下ノ分量ヲ用ヒテ實驗スルコトトセリ。

鹽酸「モルフィン」ヲ體重 1 兎ニ對シ 0.01—0.025 g 家兎ノ皮下ニ注射セバ、暫時ノ後麻醉作用發現ス。即チ家兎ハ安靜トナリ、隨意運動ハ緩慢、頭部ヲ垂レ、次テ腹臥ヲ取り、睡氣ヲ催セル狀ヲ呈ス。但シ此ノ際家兎ハ自ラ横臥位ヲ取ルコトナシ。然レドモ他動的ニ横位ヲ取ラシムレバ格別ノ抵抗ナク横ハリ靜ニ眠ル。呼吸ハ緩徐、反射機能鈍トナリ、瞳孔ハ縮小セルヲ觀ル。約 20—50 分ニ到レバ眠淺ク外界ノ音ニ依リ起上ル。併シ尙ホ其後短時間ハ他動的ニ横臥位ヲ取ラシメ靜ニ眠ラシメ得。之等ノ作用ハ分量ノ高キ程顯著ナルコト勿論ナリ。0.008 g ヲ注射スレバ、極メテ輕度ニ睡氣ヲ催シ、他動的ニ横ニスレバ約 5—10 分臥シ、後自ラ起上ルモ其間僅ナル外界ノ音響ニ因リ直チニ起キ、其後ハ最早横位ヲ取ラシムル能ハズ。0.005 g ニ至レバ最早上述ノ如キ症狀ヲ呈セザルノミナラズ他動的ニモ横臥セシメテ眠ラシムル能ハズ。

鹽化「カルチウム」ハ體重1 ㏔ニ對シ 0.001—0.1 g ナ注射セシニ孰レノ分量ニテモ何等麻醉症狀ヲ呈セザリキ。

以上ノ實驗成績ニ基キ余ハ他動的ニ辛ジテ横臥セシメ得ル 0.008 g ヲ「モルフィン」ノ家兎ニ對スル最小麻醉量ト見做シ、實驗ニハ常ニ 0.005 g ヲ使用セリ。又「カルチウム」ハ、0.001 g ヨリ 0.1 g ニ到ルマデ何等ノ症狀ヲ惹起セザルヲ知レリ。仍リテ余ハ、種々ノ量ノ「カルチウム」ト「モルフィン」トヲ同時ニ注射シ、或ハ「カルチウム」注射後 1—2 時間後「モルフィン」ヲ注射シテ其ノ作用ヲ檢査セリ。然ルニ兩物質注射間歇ノ長短ハ何等症狀ノ上ニ影響ヲ與フルコト無キヲ見タルヲ以テ、之ガ記載ハ省略シタリ。其ノ成績ヲ表示スレバ第 1 表ニ示スガ如シ。

第 1 表 「モルフィン」ト「カルチウム」

分量ハ體重 1 ㏔ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	「モルフィン」 分量 g	「カルチウム」 分量 g	睡十 否一	摘 要
1	1790	0.005		—	何等認ムベキ症狀ナシ。
2	1320	"		—	同 上。
3	1660	"	0.003	+	33 分後頭部垂レ、他動的ニ横臥セシメ得ルモ音響ニヨリ直チニ起ル。再ビ横臥セシメ得ルモ僅ノ音ニヨリ直チニ起ル。斯ノ如キ狀態ニ在ルコト約 23 分間ナリ。其ノ後ハ最早横臥セシメ得ズ。
4	1590	"	"	—	少シク運動不活潑トナルノミ。
5	1750	"	0.004	+	隨意運動緩慢、頭部下垂、腹臥、約 40 分後横臥位ナトル。約 10 分間持續ス。
6	1690	"	0.005	+	隨意運動緩慢、頭部下垂、次テ腹臥、18 分後横臥セシムルモ靜ニ起ル、33 分後横臥シ眠ル。約 30 分間持續ス。後ハ音響ニヨリ起ル。其ノ際再ビ横臥セシムルニ睡ル。約 10 分後起ル。
7	1585	"	"	+	6 例ノ如キ症狀ヲ呈ス、約 20 分後横臥セシメ得、約 1 時間睡ル。
8	1650	"	"	+	6 例ノ如キ症狀ヲ呈ス。横臥睡眠時間約 30 分ナリ。
9	1490	"	0.006	+	約 32 分後腹臥、横臥セシメ得、約 3 分後音響ニヨリ起ルモ再ビ横臥ス。約 20 分持續シ起上ル。
10	1610	"	0.007	+	約 30 分後横臥スルモ 2—3 分ニシテ起キ靜ニ腹臥ス。
11	1460	"	"	—	鎮靜トナルモ横臥位ナトラシメ得ズ。
12	1400	"	0.008	—	何等認ムベキ症狀ナシ。
13	1380	"	"	—	同 上。
14	1760	"	"	—	同 上。

本成績ニ徴スルニ、「モルフィン」ノ麻醉作用ハ、0.003—0.004 g ノ「カルチウム」ニ因リ極メテ輕度ニ、0.005 g ニ因リテハ著明ニ増強セラル。然ルニ「カルチウム」ノ分量ヲ尙ホ上昇シ 0.006—0.007 g トスレバ、0.005 g ノ際ニ比シテ感作作用却テ減弱セルガ如

シ。更ニ 0.008—0.01 g ニ増量セバ、麻醉ハ何等影響セラルル所ナシ。

抱水「クロラール」ノ麻醉作用ニ及ボス影響

抱水「クロラール」ノ最小有効量ハ、體重 1 斤ニ就キ 0.12 g ナリ。其ノ際動物ノ麻醉状態ハ概シテ 0.008 g ノ「モルフィン」ノ際ニ於ケルト同様ナリ。0.19, 0.08 g ヲ以テハ麻醉セシムル能ハズ。

余ハ 0.08 g ヲ用ヒ、「モルフィン」ノ際ト同様ナル方法ニヨリ之ト「カルチウム」トヲ伍用シ、抱水「クロラール」ノ麻醉作用ニ對スル「カルチウム」ノ影響ヲ檢セリ。今其ノ成績ヲ表示スレバ第 2 表ノ如シ。

第 2 表 抱水「クロラール」ト「カルチウム」

分量ハ體重 1 斤ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	抱水「クロラール」分量 g	「カルチウム」分量 g	睡十 否一	摘 要
1	1740	0.30		+	隨意運動緩慢、頭部下垂、腹臥、30 分後横臥セシメ得。約 40 分持續ス。
2	1470	0.20		+	約 10 分後歩行稍々困難、13 分後横臥ヲトラシメ得。20 分持續ス。
3	1600	0.15		+	約 30 分後横臥セシメ得。約 20 分持續ス。
4	1150	0.12		+	約 30 分後横臥セシメ得ルモ其ノ後約 8 分後ニハ自ラ起ル。最早横臥セズ。
5	1650	0.10		—	何等認ムベキ症状ナシ。
6	1890	0.10		—	同 上。
7	1780	0.08		—	同 上。
8	1560	"		—	同 上。
9	1500	"		—	同 上。
10	1550	"	0.003	—	同 上。
11	2130	"	0.004	—	同 上。
12	1500	"	0.005	+	頭部下垂、腹臥、約 45 分後横臥セシメ得、約 28 分持續シ音響ニ因リ起ルモ再ビ横臥シ約 10 分間持續ス。
13	1580	"	"	+	約 20 分後横臥ス。24 分間持續ス。
14	1730	"	"	+	約 20 分後横臥ス。音響ニヨリ起ルモ再ビ横臥ス。約 29 分間持續シ起ルモ尙ホ 10 分後ニハ再ビ横臥ス。5 分後自ラ起ル。
15	1100	"	0.006	+	約 25 分後横臥ス。約 30 分持續後起ル。
16	1760	"	"	+	約 30 分後横臥ス。8 分持續シ起ル。
17	1725	"	0.007	+	約 18 分後横臥ス其後約 20 分後起ル。
18	1370	"	"	—	靜ニ腹臥ヲ續ケルモ横臥セシメ得ズ。
19	1780	"	0.008	—	何等認ムベキ症状ナシ。
20	1455	"	"	—	同 上。
21	1200	"	0.010	—	同 上。

本成績ニ據レバ、抱水「クロラール」ノ麻醉作用ハ、「カルチウム」ノ 0.005—0.007 g ノ分量範圍ニ於テノミ促進セラレ、其ヨリ「カルチウム」ノ分量ヲ上昇セシムレバ何等促進セラレズ。

以上ノ實驗成績ヲ按ズルニ、「カルチウム」ハ少量ノ適用ノ際ニ於テノミ「モルフィン」竝ニ抱水「クロラール」ノ麻醉作用ヲ促進スルモノナリ。

仍ツテ余ハ、分量一定域ヲ越エテ上昇セバ、之等藥物ノ作用「カルチウム」ニ因リ抑制セラルルニ非ザルカト思惟シ次ノ實驗ヲ行ヘリ。即チ輕度ノ麻醉作用ヲ惹起シ得ル「モルフィン」0.008—0.01 g 又ハ抱水「クロラール」0.12—0.15 g ヲ用ヒ、之ニ0.01—0.1 g ノ「カルチウム」ヲ伍用シテ麻醉作用ヲ檢セシニ、兩物質ノ作用ハ之等「カルチウム」量ニヨリ何等影響セラレザルヲ見タリ。

故ニ「カルチウム」ハ少量ノ一定分量ノ範圍ニ於テ「モルフィン」竝ニ抱水「クロラール」ノ作用ニ對シ感作的ニ作用スルモノナリ。

爾餘ノ「アルカリ」土類ニ就テノ實驗

更ニ進ミテ余ハ、曩ニ余ガ「ストロファンチン」ノ作用發現ニ對シテ、「カルチウム」以外ノ「アルカリ」土類モ、「カルチウム」ト同一ナル意義ヲ有スト證セシニ鑑ミ該感作作用ハ「カルチウム」鹽ノミノ特有ナルヤ、將又他ノ「アルカリ」土類ニ於テモ此ノ如キ作用ナキヤヲ檢セント欲シ、「ストロンチウム」、「バリウム」及ビ「マグネシウム」鹽ヲ以テ前記「カルチウム」ノ場合ト同一ノ方法ニヨリ實驗セリ。

即チ豫メ之等ノ鹽類ガ體重1 疋ニ對シ約 0.003—0.008 g ノ如キ量ノ單獨ニテハ何等ノ症狀チモ惹起セザルコトヲ檢シ、之等ヲ以テ處置セル家兎ニ就テ前記ニ麻醉藥ノ效果ヲ檢査セリ。其ノ成績次表ニ示セル如シ。

第 3 表 A. 「モルフィン」ト「ストロンチウム」

分量ハ體重 1 疋ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	「モルフィン」 分量 g	「ストロンチ ウム」分量 g	睡十 否一	摘 要
1	1420	0.005	0.005	—	横臥セシメ得ズ。鎮靜トナルモ音響ニ驚キ活潑ニ歩キ廻ル。
2	1500	〃	〃	—	同 上。
3	1720	〃	0.006	+	約 18 分後横臥位ヲトラシメ得。約 16 分間持續シテ起ル。
4	1650	〃	0.007	+	約 16 分後横臥セシメ得。其ノ後 6 分ニシテ自ラ起ルモ再ビ横臥ス。約 9 分後音響ニヨリ起ル。
5	1270	〃	0.008	—	認めべき症狀ヲ呈セズ。
6	1470	〃	〃	—	同 上。
7	1570	〃	0.010	—	同 上。
8	1400	〃	〃	—	同 上。

第 3 表 B. 抱水「クロラル」ト「ストロンチウム」

分量ハ體重 1 疋ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	抱水「クロラ ール」分量 g	「ストロンチ ウム」分量 g	睡+ 否-	摘 要
1	1480	0.08		—	認めべき症状ナシ.
2	1250	"		—	同 上.
3	1420	"	0.005	—	同 上.
4	2000	"	"	+	約 16 分後横臥セシメ得. 約 15 分持續シ後起ル.
5	1430	"	"	—	認めべき症状ナシ.
6	1380	"	0.007	—	同 上.
7	1520	"	"	+	約 12 分後横臥ナトラシメ得. 靜ニ睡リ約 13 分持續シ後起ル.
8	1280	"	"	—	認めべき症状ナシ.
9	1525	"	0.008	—	同 上.
10	1460	"	0.010	—	同 上.

第 4 表 A. 「モルフィン」ト「バリウム」

分量ハ體重 1 疋ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	「モルフィン」 分量 g	「バリウム」 分量 g	睡+ 否-	摘 要
1	1450	0.005		—	靜トナルモ認めべき症状ナ呈セズ.
2	1400	"	0.005	—	同 上.
3	1350	"	"	—	同 上.
4	1880	"	0.007	+	約 47 分後横臥ス. 5 分持續後音ニヨリ起ル. 再ビ横臥ス. 7 分ニシテ又起ル再ビ横臥シ 15 分後起ル.
5	1430	"	"	+	約 37 分後横臥ス. 30 分持續シ起ル.
6	1800	"	0.008	—	認めべき症状ナシ.
7	1650	"	"	—	同 上.
8	1600	"	0.010	—	同 上.
9	1250	"	"	—	同 上.

第 4 表 B. 抱水「クロラル」ト「バリウム」

分量ハ體重 1 坵ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	抱水「クロラ ール」分量 g	「バリウ ム」 分量 g	睡+ 否ー	摘 要
1	1750	0.08		—	認ムベキ症状ナシ.
2	1700	"	0.003	—	同 上.
3	1420	"	0.004	—	同 上.
4	1450	"	0.005	+	約 8 分後横臥ス. 持續約 30 分.
5	1320	"	"	+	約 17 分後横臥ス. 約 17 分間持續シ起ル.
6	1650	"	0.007	+	約 20 分後横臥ス. 約 30 分持續.
7	1300	"	"	+	約 20 分後横臥ス. 約 27 分持續ス.
8	1360	"	0.008	—	認ムベキ症状ナシ.
9	1550	"	"	—	同 上.
10	1400	"	0.010	—	同 上.

第 5 表 A. 「モルフィン」ト「マグネシウム」

分量ハ體重 1 坵ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	「モルフィン」 分量 g	「マグネシウ ム」分量 g	睡+ 否ー	摘 要
1	1150	0.005		—	認ムベキ症状ナシ.
2	1500	"	0.003	—	同 上.
3	1730	"	0.005	+	約 30 分後横臥ス. 20 分持續シ音ニヨリ起上ル. 再ビ横臥 ス. 其後 10 分ニシテ起ル.
4	1650	"		—	認ムベキ症状ナシ.
5	1750	"	"	+	約 22 分後横臥ス. 後約 11 分起ル.
6	1600	"	"	+	約 40 分後横臥ス. 後約 27 分起ル.
7	1500	"		—	認ムベキ症状ナシ.
8	1770	"	0.007	+	約 40 分後横臥ス. 11 分持續シテ起ル. 其ノ後約 2 分ニシ テ再ビ横臥ス. 約 8 分間持續ス.
9	1400	"		—	認ムベキ症状ナシ.
10	1440	"	0.007	+	約 30 分後横臥ス. 約 30 分間持續. 音ニヨリ起ルモ再ビ 横臥ス. 尙ホ 32 分持續ス.
11	1340	"	0.010	+	約 40 分後横臥ス. 約 18 分間持續ス.
12	1450	"	0.020	+	約 28 分後横臥ス. 約 24 分間持續ス.
13	1400	"	0.030	—	認ムベキ症状ナシ.
14	1750	"	0.040	—	同 上.
15	1790		0.010	—	同 上.
16	1350		0.020	—	同 上.

第 5 表 B. 抱水「クロラル」ト「マグネシウム」

分量ハ體重 1 近ニ對スル g. 皮下注射

番號	體 重 g	抱水「クロラ ール」分量 g	「マグネシウ ム」分量 g	睡十 否一	摘 要
1	1520	0.08	0.004	—	認ムベキ症狀ナシ.
2	1400	〃	0.005	+	約 5 分ニシテ横臥ス. 25 分持續シテ起ル.
3	1420	〃	0.007	+	約 21 分ニシテ横臥ス. 30 分後起ル.
4	1550	〃	0.010	+	約 9 分ニシテ横臥ス. 音ニヨリ直ケ起ル. 其ノ後 5 分ニシテ再び横臥ス.
5	1320	〃		—	認ムベキ症狀ナシ.
6	2150	〃	0.020	—	同 上.
7	1850	〃	0.040	—	同 上.

上表ニ示セル如ク「ストロンチウム」、「バリウム」及ビ「マグネシウム」モ亦「カルチウム」ト同ジク、「モルフィン」及ビ抱水「クロラル」ノ麻醉作用ヲ増強スル作用アルヲ知ル。然レドモ此ノ程度ハ各自異ナル。「ストロンチウム」及ビ「バリウム」ニアリテハ此ノ促進作用「カルチウム」ニ比シ明カニ輕度ニシテ、且此ノ作用ヲ呈スル量の範圍狭小ナレドモ、「マグネシウム」ニアリテハ此ノ作用甚ダ著明ニシテ、此ノ作用帶ノ廣サモ「カルチウム」ノ場合ト同程度ナルガ如シ。又一定量ヲ超過スルトキハ最早此ノ感作作用ヲ呈セザルニ至ルコトモ「カルチウム」ト同様ナリ。「マグネシウム」ハ大量ニテハ、神經ノアラユル部分ニ對スル麻痺毒ナルコト周知ノ如クナルニ、而モ此ノ事實アルハ注目スベキ點タラズンバアラズ。

斯クノ如ク「カルチウム」鹽ノミナラズ他ノ「アルカリ」土類ニモ麻醉毒ノ作用ヲ促進スル性質アルヲ以テ、之等「アルカリ」土類ハ二價陽「イオン」トシテ同一ノ意義ヲ有スルモノナラン。

一價陽「イオン」ニ就キテノ實驗

二價ノ陽「イオン」ニシテ該作用ヲ有ストセバ、此ノ作用ガ果シテ二價陽「イオン」ノミニ特有ノモノナリヤ、又「カルチウム」ト同様生理的ニ必要ナル一價ノ陽「イオン」ナル「カリウム」竝ニ「ナトリウム」ハ如何ナル影響ヲ有スルヤヲ檢センハ興味アルモノナラン。

余ハ「カルチウム」ノ際ト同様ナル方法ニ依リ、鹽化「カリウム」竝ニ鹽化「ナトリウム」ノ影響ヲ檢セリ。先ヅ「モルフィン」及ビ抱水「クロラル」ノ麻醉作用促進作用ニ就キ檢セシニ、體重 1 近ニ就キ鹽化「カリウム」、又ハ鹽化「ナトリウム」0.001—0.1 g ナ位用スルモ何等促進的作用ナシ。次ニ抑制作用ヲ檢スベク「モルフィン」0.080—

0.01 g 又ハ抱水「クロラル」0.12—0.15 g ト 0.001—0.1 g ノ鹽化「カリウム」又ハ鹽化「ナトリウム」ト伍用セシニ、同シク陰性ノ成績ヲ得タリ。

故ニ「カリウム」竝ニ「ナトリウム」ハ、其ニ之等麻醉藥ノ作用ノ上ニ促進的ニモ抑制的ニモ作用セザルヲ知ル。

「モルフィン」ノ痙攣作用ニ對スル「カルチウム」ノ影響

最近堀⁹⁾氏ノ報告ニ據レバ、「マウス」ニ於テ「モルフィン」單獨ヲ以テハ痙攣作用ヲ惹起セザル分量即チ體重 10 g ニ就キ 0.001 g ノ作用ノ際ニ、「カルチウム」ヲ體重 10 g ニ對シ 0.003 g ヲ用ヒテ「マウス」ヲ前處置スルトキハ、「モルフィン」ノ痙攣作用促進セラルト。此ノ成績ニシテ眞ナランカ「カルチウム」ハ元來痙攣作用ヲ有セザルガ故ニ、恐ラク「モルフィン」ノ一般作用ガ「カルチウム」ニ因リ強勢ナラシメラルルト謂ハザル可ラズ。仍ツテ余ハ堀氏ノ實驗ヲ追試シ、「マウス」ヲ用ヒ「モルフィン」ノ痙攣作用ガ「カルチウム」ニ因リ果シテ増強ニセラルルヤヲ檢セリ。

余ハ、先ヅ「モルフィン」單獨ニ因リ痙攣ヲ惹起スル分量ヲ檢出セント企タリ。

體重 10 g ニ就キ 0.001—0.004 g ヲ注射スレバ、中毒症狀トシテ Hermann ノ舉尾反應、不安狀態、容器中ノ徘徊、次テ隨意運動ノ緩慢、四肢ノ麻痺等分量ニ從ヒ輕重ノ差ヲ以テ發現スルモ、各 10 例中悉ク 4 時間中ニハ恢復シテ痙攣ノ發現スルヲ觀ルコト能ハザリキ。0.005 g ノ際ニハ 10 例中 2 例ハ輕度ノ痙攣ヲ發セシモ、主トシテ呼吸困難ニテ死セリ。0.006 g ニ至レバ、10 例中 4 例ニ於テ死ノ直前ニ痙攣ヲ發シ、呼吸困難ヲ以テ死セリ。生存ノモノハ中毒重症ナリシモ痙攣ノ發現ヲ觀ルコト能ハザリキ。

斯ノ如ク余ハ、堀氏ノ認メシ分量即チ 0.0015—0.003 g ノ「モルフィン」ヲ以テハ痙攣ヲ惹起セシムル能ハザリキ。0.005 g 又ハ 0.006 g ニ至リテ僅ノ例ニ於テ輕度ノ痙攣ヲ認メシノミ。是レ條件ノ差異ニ基キ、「マウス」ノ「モルフィン」ニ對スル感受性ノ異ルニ由ルモノナラン。即チ「モルフィン」ガ痙攣作用ヲ發現スル最少量ハ 0.005 g ニシテ該分量ハ又同時ニ最少致死量ナリ。

次ニ「カルチウム」ノ「マウス」ニ對スル中毒作用ヲ觀察スルコトトセリ。

鹽化「カルチウム」ヲ體重 10 g ニ就キ 0.0005—0.002 注射スルニ、其ノ作用殆ド認ムル能ハズ。0.003—0.004 g ヲ與フレバ、動物ハ各 10 例中悉ク苦悶ノ狀ヲ呈シ、運動不活潑トナル。サレド斯ノ如キ中毒症狀ハ 4—6 時間後ハ消失シテ、「マウス」ハ活潑ニ歩行ヲ始ム。0.005 g ノ際ニハ、中毒症狀更ニ著シク、10 例中 2 例死ス。他 8 例ニ於テハ、翌朝觀察セシニ、中毒症狀消失シテ動物ハ活潑ニ運動ス。0.006 g ノ作用ニ於テハ 10 例中 6 例死セリ。

該試驗ノ示ス如ク「カルチウム」ノ「マウス」ニ對スル最少致死量ハ 0.005 g ナリ。

以上ノ實驗成績ニ基キ、余ハ體重 10 g ニ對シ 0.002—0.005 g ノ「モルフィン」ノ作用ノ際ニ、最少致死量以下ノ「カルチウム」ノ種々ノ分量ヲ以テ「マウス」ヲ處置スルコト

ニ因リ、「モルフィン」ノ痙攣作用發現ガ如何ニ影響セラルルヤヲ檢セリ。其ノ成績ヲ表示スレバ次ノ如シ。

第 6 表 「モルフィン」ト「カルチウム」

分量ハ「マウス」ノ體重 10 g ニ對スル g. 皮下注射

「モルフィン」 分量	「カルチウム」 g 分量	摘	要
0.002	0.0005	10 例トモ痙攣ヲ發セズ。生存ス。	
〃	0.0010	同 上。	
〃	0.0020	同 上。	
〃	0.0030	同 上。	
0.003	0.0005	同 上。	
〃	0.0010	同 上。	
〃	0.0020	10 例中 2 例苦悶ノ狀ヲ呈シ遂ニ呼吸麻痺ニテ死ス。	
〃	0.0030	10 例中 4 例 同 上。	
0.004	0.0005	10 例トモ痙攣ヲ發セズ。生存ス。	
〃	0.0010	同 上。	
〃	0.0020	10 例中 2 例苦悶ノ狀ヲ呈シ、呼吸麻痺ニテ死ス。	
〃	0.0030	10 例中 9 例苦悶ノ狀ヲ呈シ、呼吸麻痺ニテ死ス。但其中 2 例ハ輕度ノ痙攣ヲ發ス	
0.005	0.0005	10 例中 1 例輕度ノ痙攣發作アリテ呼吸麻痺ニテ死ス。	
〃	0.0010	10 例中 3 例輕度ノ痙攣發作アリテ呼吸麻痺ニテ死ス。	
〃	0.0020	10 例中 4 例稍々強キ痙攣アリテ苦悶ヲナシ呼吸麻痺ニテ死ス。	
〃	0.0030	10 例中全部苦悶狀ヲ呈シ呼吸困難ニ陥リ死ス。痙攣ヲ發セシハ僅ニ 4 例ナリ、	

上表ニ徴スルニ、0.002 g, 0.003 g ノ「モルフィン」ノ作用ニ際シテハ、以上種々ノ量ノ「カルチウム」ニ因リ「モルフィ」ンノ痙攣作用發現セズ。0.004 g ノ作用ノ際ニ於テモ、少量ノ「カルチウム」ニ因リテ其ノ作用何等影響セラルルコトナリ、0.003 g ノ如キ大量ノ「カルチウム」ヲ用ヒシ際ニ於テノミ 10 例中唯 2 例輕度ノ痙攣發現セシノミ。更ニ「モルフィン」單獨ニ因リ痙攣ヲ惹起セシメ得ル最少量 0.005 g ノ作用ノ際ニ於テスラ、對照ニ比シテ痙攣作用著シク増強セシヲ認ムル能ハズ。

即チ「マウス」ニ於ケル余ノ實驗ニ於テハ、「マウス」ノ「モルフィン」ニ對スル感受性ノ差異ニ因リシカ、堀氏ノ夫レニ比シ「モルフィン」單獨ノ痙攣作用著シク現ハレズ。從テ「カルチウム」ニ因リ「モルフィン」ノ痙攣作用ノ増強スルヲ明カニ證スル能ハザリキ。唯「カルチウム」ノ比較的大量ニ因リ痙攣率ト同時ニ死亡率ノ稍々高マリシ觀アル

モ、其ノ際用ヒシ「モルフィン」、「カルチウム」ノ量共ニ各々ノ最少致死量ニ近キ分量ナルヲ以テ、此ノ事實ノミヲ以テ特ニ「カルチウム」ニ因リ「モルフィン」ノ痙攣作用及ヒ毒性ガ増強セラレシ爲メナリト斷定スルヲ得ズ。要スルニ「カルチウム」ハ少クトモ少量ニ於テハ「モルフィン」ノ痙攣作用ニ對シ感作作用ヲ呈スルコト證明セラレズ。

結 論

1. 「カルチウム」ハ、單獨ニテハ何等ノ作用ヲモ呈セザル少量ノ一定ノ分量範圍(0.003—0.007 g 家兎體重 1 斤ニ就キ)ニ於テ、「モルフィン」竝ニ抱水「クロラール」ノ麻酔作用ヲ感作ス。此範圍ヲ超ユレバ此作用消失ス。

2. 爾他ノ「アルカリ」土類モ亦、一定ノ分量範圍ニ於テ、「カルチウム」ト同ジク以上ノ麻酔藥ニ對シテ促進作用ヲ有ス。故ニ此ノ際「カルチウム」ハ二價ノ陽「イオン」トシテ意義ヲ有スルモノナリ。該作用強度ハ「マグネシウム」ト「カルチウム」トニ於テハ同程度ニシテ、「ストロンチウム」及ビ「バリウム」ニ於テハ極メテ輕度ナリ。

3. 之ニ反シ「カリウム」竝ニ「ナトリウム」ハ、「モルフィン」竝ニ抱水「クロラール」ノ麻酔作用ニ何等影響ヲ與ヘズ。

4. 以上ノ事實ヨリ考察スルトキハ、兩物質ノ麻酔作用ニ對スル該感作作用ハ、二價ノ「カチオン」ニ共通ニシテ且其ノ一定ノ分量範圍ニ於テノミ此作用現ルルガ故ニ、其ノ原因ハ、二價ノ陽「イオン」ト他ノ「イオン」トノ間ノ一定ノ平衡異常ニ基クモノナラント考フルコトヲ得ン。

5. 「マウス」ニ於ケル「モルフィン」ノ痙攣作用及ヒ毒性ハ、「カルチウム」ノ比較的大量ニ由リテ、僅ニ増大セシメラルルノ觀アレドモ、少クトモ少量ニテハ何等ノ影響ヲ認ムル能ハズ。此ノ點ヨリ考フレバ「カルチウム」ハ、以上ト同一ノ機轉ニ由リ、「モルフィン」ノ一般作用ヲ増強スルモノニ非ザルガ如シ。(15. 2. 25. 受稿)

文 獻

- 1) Sabbatani, zit. n. Quest. 2) Quest, Jahrb. f. Kinderheilk, Bd. 61, S. 114, 1905. 3) Weigert, Monatschr. f. Kinderheilk, Jg. 5, S. 457, 1905. 4) Iddo u. Sarles, zit. n. Quest. 5) Maccallum und Voegtlin, Journ. of exper. Med. Vol. 17, p. 118, 1909. 6) Werschinin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 386, 1910. 7) 富永, 岡山醫學會雜誌第 419 號, 1187 頁. 8) Backman, u. Louis, Berichte über d. ges. Phys. u. exp. Pharm. Bd. 30, H. 3/4, 1925. 9) 堀, 京都醫學會雜誌第 21 卷第 5 號, 29 頁. 10) Cloetta u. Thomann, Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm. Bd. 103, S. 260, 1924. 11) Haffner, Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 105, 1925.

Kurze Inhaltsangabe.

Über den Einfluss des Calciums auf die narkotische Wirkung des Morphins und des Chloralhydrates.

Von Isao Tominaga.

Aus dem pharmakologischen Institut, Okayama (Vorstand: Prof. K. Okushima).

Eingegangen am 25. Februar 1926.

Von den Tatsachen ausgehend, dass das Calcium bei der elektrischen Reizung der motorischen Zentren (Sabbatani) und bei Tetanieanfällen antitetanisch wirken kann, dass es die Wirkung gewisser Gifte, wie des Strophanthins (Werschinin u. Tominaga), Veratrins (Backman u. Louis) verstärkt, und dass bei der Narkose eine Verschiebung des Calciumgehaltes im Blute zustandekommt, schien es uns von besonderem Interesse, zu erfahren, wie das Calcium die narkotische Wirkung des Morphins und des Chloralhydrates beeinflusst.

Unsere diesbezügliche Versuche haben etwa folgende Ergebnisse beigebracht:

1. Das Calcium sensibilisiert merkwürdiger Weise nur in gewissen kleinen Dosen (0,003—0,007 g pro kg Kaninchen), in denen es selbst keine merkbare Wirkung aufweist, die narkotische Wirkung des Morphins und des Chloralhydrates am Kaninchen, während bei höheren Dosen diese fördernde Wirkung nicht mehr zu konstatieren ist.

2. Den sonstigen Erdalkalien kann ebenso wie dem Calcium eine analoge Eigenschaft zukommen, und zwar auch bei bestimmten kleinen Dosen. Selbst das Magnesium, das in grossen Dosen selbst narkotisch wirkt, ist nicht imstande die narkotische Wirkung der beiden Narkotica zu verstärken, wenn die Menge über die Grenze hinausgeht, in welcher es die Narkotica sensibilisiert. Daraus geht hervor, dass das Calcium hier die Bedeutung eines zweiwertigen Kations hat. An Stärke bezüglich dieser sensibilisierenden Wirkung ist Mg fast dem Ca gleich, aber Sr und Ba stehen den beiden ersteren weit nach.

3. Dagegen üben einwertige Kationen wie Kalium und Natrium keinen Einfluss auf die narkotische Wirkung der beiden Narkotica aus.

4. Aus diesen Tatsachen wurde die Vermutung gewonnen, dass diese sensibilisierende Wirkung des Calciums auf die narkotische Wirkung des Morphins und des Chloralhydrates in der Gleichgewichtsstörung zwischen zweiwertigen Kationen und anderen Ionen ihre Ursache finde, da wir diese Wirkung nur an zweiwertigen Kationen und dazu nur innerhalb einer gewissen Grenze der Dosen auffinden können.

5. Die Krampfwirkung sowie die Giftigkeit des Morphins an der Maus wird erst durch eine sehr grosse Dosis von Ca etwas gesteigert, wird aber durch kleine Mengen keineswegs beeinflusst. Daraus geht mit Wahrscheinlichkeit hervor, dass das Calcium auf alle Wirkungen des Morphins in derselben Weise wie auf die narkotische Wirkung keinen fördernden Einfluss hat. (*Autoreferat*).
