



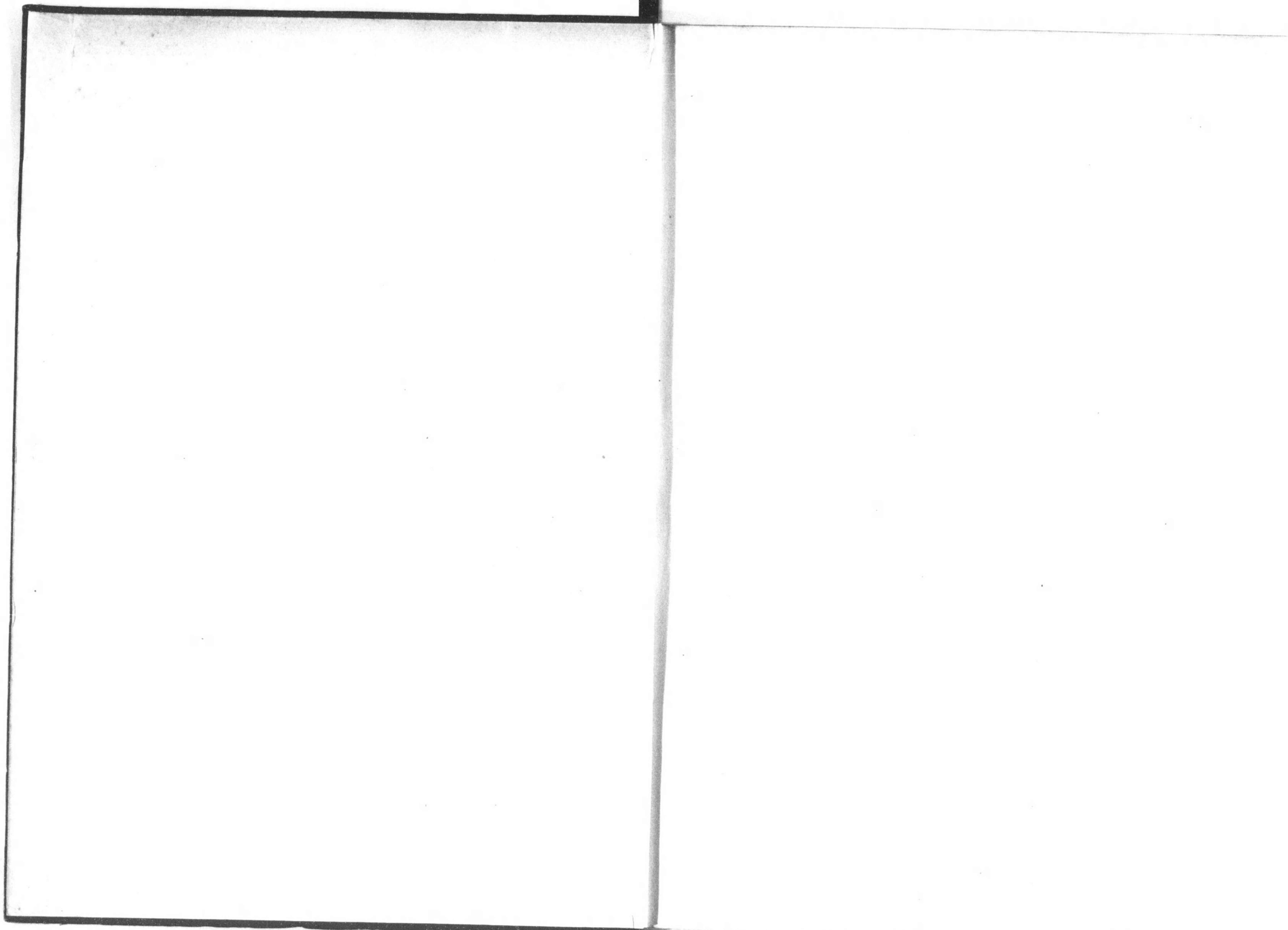
始

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

臨牀藥理學  
上卷

醫學博士 額田 善  
醫學博士 額田 善

日本醫藥出版社  
東京



# 臨 牀 藥 理 學

上 卷

---

醫學博士 額 田 晉 著  
理學博士

改訂第七版



東 京 ・ 京 都

日 本 醫 書 出 版 株 式 會 社



147519

## 第七版の序

本書はもと従來の實驗藥理學と、病態生理學並びに臨牀醫學とを一そう密接に關連させて、實地診療上に貢獻する目的のもとに執筆したもので、全体の機構と分類とは著者の獨自の見解によるものである。

本版においては、再び全般にわたつて徹底的に内容の検討を行い、抗菌療法その他についても最近の知識を紹介し、なお術語は日本醫學會第一次選定「醫學用語集」により多少の修正を施した。

本書の改訂にあたり、學友諸氏より幾多の注意を寄せられたることにたいし、茲に深く感謝の意を表する。

1949年3月

著者

目次

総論..... 1

第一章 薬物及薬物療法..... 1

1. 原因療法..... 1

2. 機能的療法..... 1

3. 調節療法..... 2

4. 症候療法..... 2

5. 補充療法..... 2

第二章 薬物の体内吸収..... 3

1. 消化管及その他の粘膜よりの吸収..... 4

a) 胃..... 4

b) 腸..... 5

c) 膀胱..... 8

d) 子宮及膈..... 8

e) 結膜囊..... 9

2. 皮膚よりの吸収..... 9

3. 肺よりの吸収..... 10

4. 注射による場合..... 11

a) 皮下注射..... 12

b) 筋肉内注射..... 14

c) 静脈内注射..... 14

d) 動脈内注射..... 15

e) 漿液腔よりの吸収..... 16

5. 各種適用法の比較..... 16

6. 病的状態における薬物の吸収..... 17

第三章 薬物の生理的作用..... 17

1. 局所作用と吸収後の作用..... 17

2. 用量と作用との関係..... 19

3. 薬物の作用にたいする生体の調節的  
反作用..... 20

4. 薬物の作用にたいする各種の条件..... 21

a. 薬物作用の体内的条件..... 21

(イ) 薬物の作用と体質..... 21

(ロ) 薬物の作用と境遇..... 24

b. 薬物作用の外的条件..... 25

5. 薬物にたいする「アレルギー」と  
習慣性..... 27

a. 薬物にたいする「アレルギー」..... 27

b. 薬物にたいする習慣性..... 29

6. 薬物併用時における作用(協力及

拮抗)..... 32

a. 薬物作用の協力..... 33

b. 薬物作用の拮抗..... 36

7. 化学的構造と薬理作用..... 39

[附] 塩類作用..... 41

第四章 病的状態における薬物の作  
用..... 42

1. 薬物の正常作用が病者にたいして  
異常の結果を来す場合..... 42

2. 患者にたいする薬物の作用が数量  
的に變化する場合..... 43

3. 病的状態における薬物の作用が性  
状的に變化する場合..... 45

4. 化学療法..... 47

第五章 体内における薬物の分布..... 49

1. 体内に於ける薬物の分布及沈着..... 49

2. 薬物の分布と作用との関係..... 53

3. 病的状態における薬物の分布..... 54

第六章 物質代謝における薬物の化  
學的變化..... 56

1. 酸化..... 56

2. 還元..... 58

3. 合成..... 60

a) 「グルクロン」酸合成..... 60

b) 「エーテル」硫酸合成..... 61

c) 「ウルアミノ」酸合成..... 62

d) 「アセチル」合成..... 62

e) 「アルキール」合成..... 63

f) 硫黄合成..... 63

4. 分解..... 63

第七章 薬物の体外排出..... 65

1. 腎臓よりの排泄..... 65

2. 消化管よりの排泄..... 69

3. 皮膚及粘膜よりの排泄..... 71

4. 肺よりの排泄..... 71

5. 乳腺よりの排泄..... 73

6. 病的状態における薬物の排泄..... 74

第八章 薬劑の形態及處方箋..... 74

各論..... 79

第一章 循環器の薬理..... 79

緒論..... 79

A. 循環剤,殊に急性循環機能不全(虚脱及「ショック」)に用いられる薬物... 82

1. 「カンフル」(樟腦)..... 85

2. 「カフェイン」..... 89

3. 「ストリキニーネ」..... 92

4. 「アドレナリン」及「ジンバトール」..... 94

5. 脳下垂体製剤..... 97

6. 「ストロファンチン」及「デギタリス」製剤..... 97

7. 「アルコール」剤..... 99

8. 等張及高張液..... 99

B. 強心剤,殊に慢性心臓衰弱に用いられる薬物..... 102

1. 「デギタリス」..... 103

2. 「ストロファンツス」及海葱類... 110

3. 「プリン」体及Hg-化合物..... 111

4. 高張葡萄糖液..... 112

C. 心臓律動障碍に作用する薬物..... 112

1. 「デギタリス」..... 114

2. 「キニヂン」及「キニーネ」..... 115

3. 「アトロピン」..... 116

D. 血管擴大剤..... 116

1. 亞硝酸塩..... 119

2. 「プリン」誘導體..... 122

第二章 呼吸器の薬理..... 123

緒論..... 123

A. 呼吸中枢興奮剤..... 126

1. 炭酸..... 126

2. 「ロベリン」..... 127

B. 呼吸鎮静剤..... 128

1. 酸素..... 128

2. 「モルヒネ」類..... 129

C. 鎮咳剤..... 130

「コデイン」及その他の阿片剤..... 131

D. 気管枝塵埃除去剤..... 133

1. 「アドレナリン」..... 134

2. 「エフェドリン」..... 135

3. 「アトロピン」..... 135

E. 祛痰剤..... 135

1. 刺激性祛痰剤..... 136

「ザボニン」類..... 136

〔附〕 青酸含有剤..... 137

2. 嘔心性祛痰剤..... 138

吐根..... 139

3. 溶解性祛痰剤..... 140

a. 「アンモニウム」塩..... 140

b. 「ヨード」塩..... 141

c. 吸入剤..... 141

4. 分泌抑制剤..... 142

a. 「テレピン」油..... 142

b. 「エーテル」性油..... 143

c. 「クレオソート」..... 143

〔附〕 安息香酸及桂皮酸..... 145

第三章 中枢神経系の薬理..... 146

A. 中枢興奮剤..... 146

B. 麻醉剤..... 147

1. 最も重要な麻醉剤..... 150

a. 「エーテル」..... 151

b. 「クロロホルム」..... 152

c. 「クロロエチル」..... 154

d. 麻醉「ガス」..... 154

亞酸化窒素(笑気)..... 154

2. 基礎麻醉剤..... 155

3. 麻醉補助剤..... 158

C. 催眠剤..... 159

1. 催眠剤一般..... 161

2. 主要な催眠剤..... 164

a. 抱水「タロラール」..... 164

b. 「プロム・ワレリル」尿素..... 165

c. 「プロム・ヂエチル・アセチル」尿素..... 166

d. 「バルビツール」酸列の催眠剤..... 166

e. 「フェノバルビタール」..... 168

f. その他の催眠剤..... 170

〔附〕 「アルコール」剤..... 172

D. 鎮静剤..... 174

1. 「プロム」塩..... 174

2. 吉草根..... 176

3. 「スコボラミン」..... 177

〔附〕 「ハルミン」..... 178

E. 解熱剤及鎮痛剤..... 179

1. 解熱剤..... 179

2. 鎮痛剤..... 182

s. 「フェナセチン」類..... 184

b. 「キニーネ」類..... 185

c. 「アンチピリン」類..... 186

d. 「サリチル」酸類..... 189

〔附〕 「シノメニン」..... 194

e. 「フェニル・ヒノリン・カルボン」酸..... 195

〔附〕 「コルヒチン」..... 196

3. 阿片剤..... 197

〔附〕 印度大麻..... 202

第四章 自律(植物性)神経系の薬理..... 203

緒論..... 203

A. 交感神経興奮剤..... 205

1. 「アドレナリン」..... 205

2. 「アドレナリン」類似の物質..... 207

a. 「エフェドリン」..... 208

b. 「ジンバトール」,「ベンツエドリン」等..... 208

B. 副交感神経興奮剤..... 209

1. 「アセチル・ヒョリン」..... 209

2. 「ピロカルピン」..... 211

3. 「フィズチグミン」(「エゼリン」)..... 212

〔附〕 「ムスカリン」..... 214

C. 副交感神経麻痺剤..... 214

「アトロピン」..... 216

〔附〕 「アガリチン」..... 220

D. 自律性末梢神経節に作用する薬物..... 221

「ニコチン」..... 221

E. 平滑筋にたいする鎮痙剤..... 223

「バババサン」..... 223

第五章 消化器の薬理..... 224

A. 胃機能の薬理..... 225

1. 「アルカリ」剤..... 229

2. 分泌抑制剤..... 233

a. 「ロート」剤..... 233

b. 蒼鉛剤..... 235

3. 酸剤..... 235

a. 塩酸及有機酸..... 235

b. 炭酸..... 238

4. 分泌亢進剤..... 239

a. 苦味剤..... 239

b. 「アルコール」剤..... 244

〔附〕 消化酵素..... 245

5. 吐剤..... 246

6. 制吐剤..... 248

B. 腸機能の薬理..... 250

1. 瀉下剤..... 252

a. 吸収防止剤..... 255

(イ) 塩類下剤..... 255

(ロ) 難吸収性一膨脹性下剤... 258

b. 小腸興奮剤..... 260

(イ) 「ヒマシ」油..... 260

(ロ) 甘汞..... 262

(ハ) 「ヤラッパ」脂類..... 263

c. 大腸興奮剤..... 264

(イ) 「アントラヒノン」属..... 264

(ロ) 「フェノルフタレイン」... 267

(ハ) 硫黄..... 268

(ニ) 灌腸..... 268

d. 自律神経系に作用する下剤... 269

2. 制瀉剤..... 270

a. 腸収斂剤..... 271

(イ) 鞣酸剤..... 272

(ロ) 蒼鉛剤..... 273

(ハ) 「カルシウム」剤..... 274

b. 阿片剤..... 275

c. 「ロート」剤..... 277

d. 粘漿剤..... 278

e. 吸着剤	279	4. 蛻虫及鞭虫驅除剤	299
3. 腸管消毒剤	280	<b>第六章 泌尿器の薬理</b>	300
4. 驅風剤	281	A. 腎臓の生理及病理	300
C. 肝臓の薬理	282	1. 利尿剤の薬理	303
1. 肝細胞の薬理	282	2. 主な利尿剤	310
2. 膽道の薬理	285	a. 「ブリン」誘導體	310
利尿剤	287	b. 「カリ」塩	312
D. 驅虫剤	290	c. 水銀剤	313
1. 蛔虫驅除剤	291	d. 尿素	313
a. 「サントニン」	291	e. 甲状腺剤	314
b. 海人草	292	B. 尿消毒剤	314
2. 十二指腸虫驅除剤	292	1. 「ウワウルシ」葉	315
a. 「チモール」	293	2. 「ヘキサメチレンテトラミン」	316
b. 「ヘノボチ」油	294	3. 「サリチル」化合物	318
c. 四塩化炭素	295	4. 「エーテル」性油類	318
3. 條虫驅除剤	296	5. 「アクリフラビン」及「ビリヂウ	
a. 綿馬根	296	ム」塩	320
b. 「カマラ」	298	6. 「スルファニルアミド」誘導體	
c. 「ヨソ花」	298	および「ペニシリン」	320
d. 石榴皮	299		
[附] 雷丸	299		



## 總論

### 第一章 藥物及藥物療法

疾病の治療または豫防の目的に用いられる物質を藥物といい、就中特に毒性の強いものを毒物と稱える。しかしその間には決して明確な區別があるわけではない。

藥物療法には、次のような種類を區別しうる：

1. **原因療法** これは疾病の原因を除去し、または無害となしうる場合をいい、最も理想的な治療法である。疾病の原因を除くときは、多くの場合には、病的に變化した生体の機能は再び自ら恢復して正常となるものである。

原因療法の中最も典型的なのは、体内において生活する病原体にたいする治療である。例えば驅虫剤によつて腸内の寄生虫を死滅または麻痺させて、これを驅除する場合はこれに屬する。また「マラリア」の病原なる原虫は「キニーネ」によつて死滅させることができ、一定の有機性砒素剤は体内の「スピロヘータ」を死滅させる作用があるから、回歸熱、梅毒、鼠咬症などにたいして原因の藥物療法を行いうる。この他梅毒の蒼鉛および水銀療法も亦恐らく一つの原因療法にかぞえられ、最近においては「スルファミン」剤および「ペニシリン」も原因療法の意味に廣く用いられるようになった。(第十四章 化學療法および抗菌療法の一部参照)

つぎに胃腸管内にある有害物を吐劑或は下劑によつて除去し、その吸収を妨げ、全身中毒を未前に防ぐのも、一つの原因療法である。

この他或る治療剤を興えて、疾病の原因となる物質を速かに体外に排泄させるのも原因療法に屬する。例えば一酸化炭素(CO)中毒の際に、純粹な酸素を吸入させて血液中のO<sub>2</sub>の張力を高めながら、一酸化炭素を赤血球より驅逐して肺より排泄させるときは、血液は再び酸素を組織に向つて運搬しうようになる。

2. **機能的療法** これは障碍された機能を正常に復歸させる療法をいう。

例えば氣管枝喘息の定型的發作の際には、氣管枝壁の筋肉の收縮によつて氣道が著しく狭小となり、そのために肺胞内における換氣が充分に行われぬ。かような場合に「アドレナリン」或は「アトロピン」の注射を行えば、氣管枝筋肉の痙攣は緩解して發作は中絶する。これは機能的療法の一例である。但しこの際には喘息發作の素因なる植物性神経系の過興奮性を除去しうるわけではない。

また狭心症の際に亞硝酸「アミル」或は「ヂウレチン」を興えて痙攣性に狭小した冠狀動脈を擴大させ、または分娩後の弛緩した子宮を麥角によつて收縮させるのも機能的療法に屬する。

この他 心臟瓣膜症の経過中に、心筋が衰弱して循環が緩徐となり、その結果「チアノーゼ」浮腫・呼吸困難などが現われた場合に、適當な「ヂギタリス」療法を行うときは、心筋は再び強

力となつて規則正しい緩徐な収縮を営み、心臓の機能は恢復し、同時に上記のような危険な續發状態は消失する。但しこの際にも瓣膜の欠損そのものが「デキタリス」によつて影響せられるわけではない。

3. 調節療法 これは病的作用或は疾病の原因にたいする生体の反應を補助する療法をいう。

例えば續發性貧血の際には、骨髓中において赤血球の再生が行われる。かような際に鐵療法を行うときは、鐵の補給よりも、むしろ働性の鐵として作用し、骨髓の機能を充進して血球の反應的再生を助けて奏效する。また萎黄病の際には、内分泌殊に卵巣機能の障礙によつて血液再生の不全を來すものと考えられるが、この際にも同様に鐵劑が效を奏する。

「デフテリア」菌の「トキシン」にたいして身体は特異性抗毒素を生成するが、この抗毒素は治療血清によつて外部より補給することができる。

慢性腎臓炎または腎臓硬化症の経過中に、尿中に移行すべき物質代謝産物が、尿より排出せられないで体内に蓄積するときは、往々嘔吐および下痢を催して消化管より代償的に排出せられる。これは尿毒症の始まつた徴候である。かような場合に早期に反復胃洗滌を行つて、胃内に排出された尿中に移行すべき物質を除き、または腸内の腐敗産物を除去する目的に下劑を與え、或は腸洗滌を行うのもこの療法に屬する。

この他 局所の炎症にたいして鬱血療法を施し、或は祛痰劑を用いて痰の喀出を容易にするのも調節療法である。

4. 症候療法 これは病的作用或はその原因、または生体の反應にたいする影響を目的とするのではなく、たゞ患者に傷害を與え或は苦痛となるところの個々の症状にたいする治療を行うをいう。例えば鎮痛劑を與えて疼痛を緩解し、或は鎮咳劑を用いて咳を除去するなどは、すべて症候療法に屬する。時としては前記の機能的療法もこの症候療法の中に加えられる。

5. 補充療法 健康者に或る正常体成分を與えても多くは著しい作用を呈しないが、これに反して不適當な栄養または他の有害な影響のために或る体成分の欠乏を來し、その結果として疾病症状が現われた際に、欠乏する化學的物質を多量に與えるときは治癒作用を呈する。かような療法を補充療法という。

例えば鐵劑を健康者に與えても著しい作用は見られない。しかし貧血の一定の病型、殊に小兒の食餌性貧血において屢々見られるように、体内に鐵の不足を來してそのために貧血をおこした場合には、鐵分に富んだ食物を與えるか、または鐵療法を行うときは、鐵の不足が補われるために直接治療的效果を奏する。

また吾々の食品は、蛋白質、脂肪および含水炭素の他、なほ少量の副栄養素なる所謂「ビタミン」を含有する。そしてこの「ビタミン」が欠乏すれば疾病となる。例えば脂溶性の「ビタミン」-Aが欠乏すると發育障礙がおこり、水溶性「ビタミン」-B<sub>1</sub>の欠乏は脚氣の主因となり、「ビタミン」-Cに欠乏すれば壞血病をおこす。これらの場合にそれぞれ不足する「ビタミン」

を含有する食品を與えると治癒的效果がある(第八章「ビタミン」の部参照)。

また「アルカリ」劑、例えば重碳酸「ソーダ」を食物と共に健康者に與えても、消化液の分泌に變化を來し且つ尿が「アルカリ」性となる外、生体に著しい變化は現われない。ところが糖尿病性昏睡の際には大量の異常酸(特に「ベタオキシ」酪酸)が体内に蓄積し、体内の「アルカリ」は欠乏して、所謂「アシドーシス」(酸性症)を示してゐる。それ故、かような際に大量の「アルカリ」を與えるときは症状は輕快する。但し今日は實際上このような場合には「インシュリン」が用いられる(下文参照)。

この他「ホルモン」療法(または臓器療法)も補充療法に屬する。例えば眞性粘液水腫は甲状腺機能減退症に一致し、これが甲状腺の先天性成形不全によつて小兒におこる場合を幼年性粘液水腫と稱え、甲状腺を完全に手術的に除去するときは手術後粘液水腫なる重篤な疾病がおこる。また地方病性甲状腺腫のある地方には屢々クレチン病なる粘液水腫に類似した病状を發生する。すべてこれらの状態には甲状腺療法が奏效する。即ち乾燥した甲状腺を與えるか、或は純粹な「チロキシン」の注射を行うときは頗る有效である。そして本療法を系統的につゞけると効果も亦持續的である。つぎに糖尿病の多くの場合は、膵臓のランゲルハンス氏島の内分泌物の欠乏によつておこる。それ故、ランゲルハンス氏島の「ホルモン」なる「インシュリン」を注射すれば過血糖症は減退し、糖尿および「ケトン」尿は消失する。

6. この他 稀には、恰も外科醫が刀を用いるように、藥劑によつて病巣の全部を身体より除去しうる場合がある。即ち局部的に作用する腐蝕劑はかような作用をもつ。例えば罹病した子宮粘膜を腐蝕劑にて除去し、その場所に再び正常の粘膜が再生する場合はこれに屬する。

## 第二章 藥物の体内吸収

藥物の体内への吸収は、(1)その性状並びに物理的および化學的性質、並びに(2)それを應用する身体の部位に關する。

第一の点については、藥劑が固形であるか、液状或は「ガス」状であるかにもよるが、特に体成分(膜・組織・細胞および体液)にたいする藥物の溶解度に關する。そして一般に藥物はその溶解度に従つてこれを二大別しうる。即ち(1)水に容易に溶解するもの、および(2)「リポイド」(類脂体)に溶解しやすいもの、これである。他方、体組織には、特に「リポイド」溶性の化合物を容易に通過させるものと、水溶性物質を特に容易に攝取しうる組織とがある。従つて種々な組織の個々の藥劑にたいする通過性は著しい差異を示すものである。

次にはまず藥物を消化管およびその他の粘膜、肺胞上皮および皮膚より與える場合における体内への吸収について述べ、つぎに注射する場合について考察しよう。



## 1. 消化管及その他の粘膜よりの吸収

一般に粘膜は皮膚よりも遙かに薬物を吸収しやすい。しかし、それぞれの粘膜の吸収力には著しい差異がある。例えば腸壁は吸収器官として實際上大多数の治療剤を吸収する場所であるが、これに反して、健康な膀胱粘膜は一般に大多数の物質を吸収しえない。その他の粘膜は兩者の中間に位する。

### a) 胃：

胃の吸収力は腸に比べると遙かに弱い。のみならず、多数の物質は一般に吸収せられないか、或は腸よりも吸収せられ方が遙かに徐々である。

胃粘膜は水を吸収しえない。しかし水に溶解した薬物は一定の条件の下では胃壁を通過しうる。例えば諸種の塩類および糖は、血液と等張性或は低張性な水溶液よりは吸収せられないが、高張性溶液よりは吸収せられる。一例をあげると、硫酸「マグネシア」は一般に難吸収性であるが、その濃厚溶液は胃中において20%となるまで吸収せられうる。かように高張液よりは塩類が吸収せられ、水分は吸収せられないのみでなく、その際胃壁よりその中に液体が分泌せられるために、かような溶液は攝取したときよりも稀薄な状態となつて幽門をへて腸中に入る。それ故、胃は腸にたいして、恰も高濃度溶液の進入にたいする保護装置としての機能をもつ。但し必ずしもすべての液体が、胃を去る際に完全な等張液に變ずるものではない。

「リポイド」溶性物質の吸収にも亦大きな差異がある。例えば抱水「クロラール」は徐々に吸収せられるが、これに反して「アルコール」は胃より頗る容易に且つ速かに血液中に攝取せられる。炭酸も亦容易に胃壁を通過するらしい。その他「ヨードカリ」、「アミノピリン」及び「キニーネ」も吸収せられることが證明せられた。

この他 胃の吸収力は若干の香辛料（「カラシ」、「コショウ」など）または「アルコール」によつて亢進せられる。

上記の関係から見ると、多数の薬剤は、これを内服させるときは、一定時間胃内に停滞し、幽門を通過して腸中に入つた後、そこで吸収せられて初めて作用を發揮するものである。それ故、薬物療法の實際にあつては、それぞれの薬物の胃内における停滞時間を知り、且ついかなる程度にこの停滞時間を左右しうるかを知ることが頗る必要である。

一般的にいうと、血液と等張液は最も速かに胃を去り、著しい高張液は胃を去ることが最も遅い。また脂肪は水溶液よりも遙かに長い間胃内に停滞する。この他 固形体、例えば胃液に溶けない膠囊または丸薬は速かに幽門を通過しない。

また薬剤の胃より腸内に移行する時間は、それを與える時間的關係によつても異なる。即ち薬剤は一般に、これを空腹時に水と共に與えるときは最も速かに腸内に移行し、従つて最も速かに

全身作用を呈する。しかし、これを空腹時に「スープ」、牛乳或は葡萄酒と共に與えると、あまり速かに胃を通過し去らない。また若しこれを液体と共に食後に服用させるときは、なお一そう徐々である。そして食後に同時に液体を與えることなしに服用させるときは最も遅い。この他 胃の通過は食欲によつて加速せられる。

すべて上記の記述は、胃の機能が正常な場合のことであつて、胃が病的状態にあればこれと異なつた状態を示す。例えば胃の運動機能不全のある患者では、薬剤は数時間にわたつて胃内に停滞することがある。従つてかような際には期待した作用が現われないか、または一般に全然作用のないことがある。このような場合には、通常ならば何らの傷害もなく、比較的速かに腸中に入るべき薬剤も、長く停滞するために胃粘膜に傷害を與えることがある。この他「モルヒネ」(0, 02以上)または阿片剤を與えた後にも胃の排泄は著しく遅滞する。

その外、薬剤を内服させる際に忘れてならぬのは、胃液が酸性反應を呈すること、および或る種の薬物は塩酸のために分解せられて無効となることである。また他方、薬物が酸のために變化を蒙つて刺激性となり或は他の有害な性質をうることもある。例えば、重金属の或る種の化合物はHClによつて塩化物に變化し、局所に腐蝕的に作用する。それ故、多くの場合には、與えた薬剤自らが胃を通過する際に胃液の影響をうけて變化することを防ぎ、且つ一面においては、薬物にたいして胃壁を庇護しなければならない。そのためには、通常薬剤を水薬として充分な稀釋度において與え、或はその中に粘漿剤を加え（粘漿剤は他の粘膜におけると同様に、多数溶液の刺激作用を避け且つ吸収を緩徐にする）、或は該物質を膠囊に入れ、または丸薬として與え（これは胃では溶解せず、腸にいたつて初めて溶解する）、或は一種の化合物、即ち腸液によつて初めて溶解するか、または胃を無効な形にて通過し、腸内に入つて初めて有効な薬物を分解するような化合物として内服させる（例えば「クナルピン」のようなもの）。また屢々胃より與えることを避け、有効な薬剤を注腸して直接大腸内に送り（例えば抱水「クロラール」など）、時としては十二指腸「ゾンデ」を用いて薬剤を直接十二指腸中に送入する。

### b) 腸：

腸は最も重要な吸収器官で、特に水溶性化合物を吸収する力があるが、「リポイド」溶性物質も、同時に水溶性の場合には良く吸収せられうる。脂肪（脂肪溶性であるが、水には不溶性である）は、そのまゝでは吸収せられず、まず分解して水溶性となつた後に吸収せられる。脂肪の吸収にたいして意義があるのは胆汁酸であるが、塩類の吸収も胆汁酸によつて影響をうける。なお腸内において中性脂肪より生ずる石鹼は、水に難溶性の物質を乳劑にしてその溶解状態を變化させる作用がある。

同じく水溶性化合物にても、その腸よりの吸収せられ方は事實上、それぞれの物質によつて著しい差異がある。例えば鐵はよく吸収せられるが、これとすべての性状においてよく類似する「マンガ」は殆んど吸収せられない。單糖類（葡萄糖）は最も吸収せられやすい化合物に屬する

が、これに似た重糖類または多糖類は、分解しない状態では殆んど吸収せられない。食塩および醋酸「ソーダ」のような物質は種々な拡散速度をもつが、これらのものは等しい速度を以て小腸から攝取せられる。また硫酸塩は、例えば血管の壁をば塩化物と同じ速さで通過しうが、腸内ではこのものは、全然塩化物と異なつて、最も吸収せられ難い物質に屬する。かように、腸よりの吸収せられ方には事實上説明の困難な点が多く、滲透作用、擴散、濾過のような物理的現象のみでは到底理解することができない。

しかし、一般に塩類の吸収にとつて大きな意義があるのは、その原子價である。即ち多價「イオン」の或もの（硫酸塩、「マグネシウム」塩）は僅かに吸収せられるのみで、滲透壓性原因によつて血液より腸腔内に水分が流入するために、腸よりの排出が加速せられ、従つて下劑として使用せられる。但し二價の「カルシウム」塩は吸収せられるから、これを内服させると著明な血液「カルシウム」過多症がおこりうる。また硫酸「バリウム」は、「レントゲン」検査に際し造影劑として大量に服用させても無害であるが、溶解性の「バリウム」塩（例えば塩化物、硝酸塩）の混合物は生命の危険がある。多價の重金属は殆んど例外なしに、極めて徐々に吸収せられるのみであるが、その排泄も亦多くは極めて緩徐であるから、これを長時間連用すると重篤な中毒をおこしうる。この他、塩類の中で難吸収性なのは強毒性の砒化物および砒酸塩で、砒鉛も或程度まで難吸収性である。しかし大体より見ると、腸は良い吸収器官であつて實際上吸収せられない物質は僅かであると考えてよい。

種々な濃度の水溶液は、腸管内においては時間を経過する中に、漸次に血液と等張性になるように變化する。即ち低張溶液にあつては主として水分が吸収せられ、高張液では主として溶解した物質が吸収せられる。そして腸内容物が漸次に等張性に近づくようになれば、水分と溶質との吸収が益々同じ程度に行われるようになる。もし物質が非吸収性な場合には、一般に等張性に達した後すべての變化は止むが、吸収性物質の等張水溶液は、腸壁の自動機能によつて内腔から粘膜に向つて運搬せられ、その所より多くは血液中に達し或は稀に（脂肪は）淋巴路の中に入る。

水溶液の正常吸収に際しては、腸壁は水および溶質を腸腔より体内に向つて容易に通過させるが、体内より腸腔に向つては殆んど通過せしめない（偏側性）。たゞ非常に強い高張液が腸中にあつて上皮を傷害するか或は難吸収性物質の高張液がある場合には、この偏側性は破れて、水・食塩などが血液から腸腔中に向つても移行しうる。

腸粘膜が病的に變化した場合にも、多くはなお著しい吸収力を保有するものである。このことは腸「カタル」の際に激しい下痢をおこしても、食物の吸収および利用はなお往々著しく行われるによつてもわかる。しかし中毒に際しては腸の吸収力は著しく障碍せられることがある。例えば輕症の砒素中毒の場合には、腸壁の所謂偏側性は止み、また砒化「ナトリウム」のために液体の自動的運搬力が單獨に麻痺することが見られた。一面においては、疾病に際して難吸収性の物質が却つて容易に吸収せられる場合がある。例えば粘膜が傷害せられた際には、難吸収性な砒鉛

の中毒量が体内に吸収せられることがある。一般にいうと、胃腸管の粘膜が病的に變化した場合には、藥劑の吸収は却つて加速せられることもあり、或は抑止せられる場合もある。炎症性の充血、粘膜の萎縮、多量の粘液の分泌、上皮の欠損、潰瘍性變化、狹窄、瘻管などは、いずれも異常な吸収をおこす条件となりうるのである。

腸の上部、即ち十二指腸および空腸においては吸収力がよいために、或る種の藥物の腸の下部にたいする治療的效果を望む場合には、かような藥物の吸収を徐々にすることが必要である。そのためには粘漿劑を加えてもよい。また例えば「アトロピン」を用いる代りに「ロートエキス」を與え、或は「ストリキニーネ」の代りに「ホミカエキス」を使用するのも同様の意義をもつ。なお同様の目的を達するために、藥物を吸収せられない化合物として與え、全腸管を通過する中に徐々に消化液のために分解せられつつ有効成分を遊離させるようにする事がある。各種の鞣酸製劑、例えば「タンナルビン」(「タンニン」酸「アルブミン」)、「アセチル・タンニン」(「タンニゲン」)などはその例である。

非経口的應用、即ち消化管外より與える際に強い毒性を呈する若干の物質中には、消化液に觸れると效力を失う物がある。例えば Kombé-「ストロファンチン」または「アドレナリン」は胃腸管内では分解してその作用を失う。

また普通ならば害を及ぼすことなしに腸管を通過する藥物も腸の通過が遅いときは吸収せられて身体に危険をおよぼす場合がある。このことは、例えば猫に、普通ならば無害の瀉下劑として作用するほどの量において「コロシント」質を與え、その傍ら阿片の便秘量を與えるときは、吸収せられて「コロシチン」中毒のために死ぬによつても明かである。

急性中毒の治療に際しては、胃洗滌により、または下劑を與えて胃腸管内にある毒物を速かに体外に排出するを要するが、時としては胃腸管内にある毒物を吸収せられない形に變化しうることもある。これは稀には化學的變化によつてその目的を達しうる。例えば砒酸中毒に際し白墨水を與えて難溶性の砒酸「カルシウム」を生成させうる。しかしこれよりも遙かに一般的應用を見るのは、洗滌液の中に大きな表面をもつ微細な物質、例えば炭末（吸着劑）を加えて、これに吸着させることである（但し各種の炭劑の吸着力には著しい差異がある）。この方法は種々な毒物、例えば「モルヒネ」、「ストリキニーネ」または「バルビタール」などによる中毒の際に應用せられる。

直腸よりの吸収 直腸の粘膜は水分の外、一定の物質をかなり良く吸収するものである。藥劑を注腸するときは、少量なれば結腸の末梢部に止まるが、これに反して、大量の液体を用いると大腸を盲腸にいたるまで充滿しうべく、また非常に大量なれば小腸までも逆行させうる。このことは「レントゲン」にて證明できる。しかし實際上、大量（250—300ccm 以上）の液体を一時に注腸するときは反射的排便運動のために直ちに排泄せられる。それ故、体内の水分を補給する目的に大量の液体（生理的食塩水または葡萄糖液）を吸収させるには所謂点滴注腸によらなければ

ばならない。また薬液を注腸するには、通常まず灌腸を行つて大腸の内容物を排泄した後に行うがよい。

なお薬劑を直腸内に與える際には、特別の注意を要する。即ち正常ならば、腸内で吸収せられた物質は血液中に入り門脈によつて肝臓を通過する。従つて肝臓は、或る場合には強い作用を呈する薬物の急に体内に侵入することにたいする保護器官となるものである。ところが直腸の最下部より吸収せられた物質は、尾側髂骨静脈および肛門静脈 V. sacralis caudalis et Vv. anales の中に入り、その所から直接 下大静脈 V. cava caudalis に入つて心臓に達し、肝臓を通過しない。それ故、溶解した物質を注腸によつて與えるときは往々頗る速かに作用が現われる。それ故、例えば實驗的に「コカイン」或は石炭酸を家兎の直腸内に與えると忽ち中毒がおこる。

かように注腸によつて薬劑を與える際には、胃内に長く停滞することを避けうるのみでなく、肝臓を通過しない。従つて所謂 極量 Dosis maxima (20頁参照) は、薬物を注腸または坐薬として使用する場合にたいしても適用せられる。

直腸の粘膜は、水分の他、一定の物質をかなり良く吸収するものであるが、直腸の分泌物は消化力をもたないから、滋養澆腸の目的には殆んど含水炭素特に葡萄糖のみが用いられる。その傍ら「アルコール」もよく吸収せられるから使用せられるが、充分な窒素の補給はこの方法では殆んど行いえない。

#### e) 膀胱：

健康な膀胱の粘膜は、水分並びにその中に溶解する物質を容易に通過させない。しかし損傷があるか、または炎症(膀胱炎)の状態にあるときは、水分・塩類・糖および或る種の「アルカロイド」、塩などはすべて吸収せられる。

實際上においては、通常罹病した膀胱中に薬劑を挿入するのであるから、常に吸収せられる恐がある。例えば局所麻酔の目的に大量の「コカイン」溶液を膀胱中に注入するときは、急速に死ぬことがあるから、注意しなければならない。

「アルコール」は正常の膀胱壁より容易に吸収せられ、また「インデゴカルミン」或は「メチレン」青などのような色素は極めて少量のみ吸収せられる。

#### b) 子宮及膣：

膣よりの吸収は、通常稍々徐々に行われるが、薬劑が輸卵管を通じて腹腔内にでる場合を除けば、正常の子宮を通じて中毒をおこすことは稀である。しかし産褥子宮は薬劑の侵入にたいして抵抗が少ない。もし粘膜上皮の剝脱或は創傷があるときは、吸収は著しく促進せられる。従つて砒素・昇汞または石炭酸による中毒例は多数に知られておる。昇汞または石炭酸水で洗滌した後、膣收縮筋が収縮してそのために膣内に液体が残留する場合には、特に吸収せられる恐がある。この他 膣は塩類、「アルカロイド」、脂肪列の麻酔劑、「サリチル」酸、「アンチピリン」、「フロリジン」、「インデゴカルミン」、「メチレン」青などをも吸収する能力がある。しかし皮下注射

に比べると、その全身作用は微弱で且つ徐々に現われる。腔内では、薬劑は一般に脂肪溶液よりも水溶液の方が吸収せられやすい。

#### e) 結膜囊：

結膜囊中では薬物は容易に吸収せられる。それ故、眼科においては多数の薬物が使用せられる(「アトロピン」、「フィズチグミン」など)。そしてこれら薬物の量が大きいときは全身作用がこりうる。動物試験においては、「フィズチグミン」または「クラリン」を用いて結膜囊より中毒死をおこさせうる。

## 2. 皮膚よりの吸収

皮膚は、解剖的に単一ではなく、本来の皮膚の表面には毛髪、汗腺および皮脂腺の排泄管があるから、その通過性は影響をうける。しかし皮膚は全体として一つの保護器官であるから、多数の物質の侵入にたいして大きな抵抗をする。例えば大氣中に含有せられる「ガス」、水、水蒸気および大多数の水溶性塩類は、健康な皮膚よりは殆んど全く吸収せられないか、或は痕跡のみ体内に侵入しうる。この保護作用をもつのは上皮であるから、上皮がない場合、即ち皮膚の創傷よりはよく吸収せられ、ために全身中毒をおこすことさえもある。

しかし一般に「リポイド」溶性の物質は容易に皮膚を通過しうる。これに屬するのは、麻酔劑(「アルコール」、「エーテル」、「クロロホルム」、「パラアルデヒド」など)、「フェノール」およびその誘導體(實際上重要である)、「サリチル」酸およびその「エステル」、「ニコチン」、青酸などである。この他 毒「ガス」として用いられる「黄十字」(Dichlor-diethyl-sulfide) も容易に皮膚より侵入しうる。

「リポイド」溶性物質の皮膚よりの吸収にたいしては溶劑(溶媒)が大きな意義がある。即ち溶劑自らが容易に皮膚中に侵入する場合には、溶解した物質も共に吸収せられやすい。例えば、「ヨチオン」はそれのみよりも、「ワセリン」と混和すると、よく皮膚から吸収せられる。これに反して、溶劑が吸収せられないか、または難吸収性なときは、溶質は溶劑と皮膚との間に分布して吸収せられ難く、一般に溶劑中における溶解度が大きいほど皮膚中に侵入しにくい。例えば「フェノール」は「グリセリン」或は油溶液よりも、水溶液より遙か容易に皮膚中に侵入し、また「フェノール」を皮膚または粘膜より「アルコール」をもつて容易に拭ひ取りうる。なお皮膚よりの吸収にたいして意義が大きいのは、強く塗擦することである。そうすると物質は排泄管を通じて腺内に達し、吸収せられやすくなる(脂肪、水銀軟膏など)。

この他 水溶性で且つ非脂溶性な塩類で、正常の状態にあつては皮膚を通過しないものも、電流を用いると或る度まで皮膚を通過させうる(所謂「イオン」導入と稱えられる方法)。

### 3. 肺よりの吸収

吸入を行くと、微細になつた液体が肺中において吸収せられうる。そして点滴が小さいほど氣道中に深く進入する（一滴の直徑が 0,005—0,02mm である場合が最もよい）。薬物の溶液も亦この方法によつて肺胞内に進入してこの所から速かに吸収せられ、且その際 氣管枝粘膜炎よりも亦吸収せられる。この方法によつて 30 分間に 10ccm までを吸収させることができる。「ストリキニーネ」・石灰水などを用いた實驗によると、吸入によつて全身作用が現われうる。

次に「ガス」状および氣狀物質は、一般に肺より容易に攝取せられ、氣道を通過して肺胞中に入り、頗る廣汎な表面にある上皮を通じて、直接に循環する肺血液中に侵入しうる。そしてこの際血液中に單純に吸収せられるか、或は酸素または一酸化炭素のように、一定の血液成分と化合物を形成する。

一面においては、同一の「ガス」状物質は、肺を通じて再び体外に排泄せられうる。そして肺は特別の構造をもつから、肺中への攝取は非常な速度で行われ、排出も亦往々著しく速かである。例えば青酸を吸入するときは、忽ちにして死ぬことは周知の事實である。また實驗的に家兎の耳靜脈の中に少量の硫化水素を注入すると、 $H_2S$  は殆んど瞬間に肺より排出せられる。それは動物の口の前に鉛紙をおくととき褐色を呈するによつてわかる。

身体にとつて異種な「ガス」の血液中への攝取は、(1) 當該「ガス」にたいする肺胞壁の特殊の通過性に關し、且つ (2) 肺胞内空氣中における「ガス」(當該「ガス」のみ) の分壓に關し、(3) すでに血液中への吸収が始まつた場合には、吸収速度は肺胞内空氣中の分壓と、血液中における當該「ガス」の分壓との差異に關する。そして肺胞内空氣中における「ガス」の分壓を支配するものは、主として外部より氣道を通じて進入して來る呼吸氣中の濃度(或は張力)である。そしてこの際單に濃度に關するのみで、與えられた絶對量には關係がない。それ故、麻酔法の如何によつて、例えば 10g の「クロロホルム」にても死ぬし、また 100g を用いても危険のない麻酔の状態に保つことができる。

但し上述の法則、即ち肺臓よりの「ガス」攝取は當該「ガス」の分壓の差異のみに關するといふ法則は、次のような物質、即ち「クロロホルム」または「エーテル」などのような吸入麻酔劑のように、單に物理的法則に従つて血液中に溶解する物質のみに適用せられるものである。

これに反して、吸収せられた「ガス」が血液の或る成分と化合的に結合する場合には、吸収の條件は複雑となる。例えば一酸化炭素は「ヘモグロビン」と大きな親和力を持ち、これと解離しにくい化合物をつくるものであるが、今もし O と CO とを同時に含む空氣を吸入するときは、このものは何れも各々の「ガス」の分壓の差異に相當して肺上皮を通じて血液中に侵入する。しかし一酸化炭素の「ヘモグロビン」にたいする親和力は酸素よりも約 300 倍大きいから、たとへ呼吸

氣中の CO 含量が少なくても既に比較的大量の「ヘモグロビン」がこれによつて占居せられる。即ち兩種の「ガス」は「ヘモグロビン」にたいして、恰も實際上 CO の方が 300 倍も大量に存在するかのように分布せられる。

しかしこれは分布に關すること、全体の結果は呼吸氣中における CO の濃度の變化のみでなく、酸素の濃度の増減によつても影響をうける。即ちこの場合には、一つの「ガス」の肺よりの吸収は、肺胞内における他の「ガス」の分壓を變化させることによつても變化する。それ故、この際純粹な酸素を吸入させるときは、血液中における CO の結合關係は頗る不利益な状態に變ずる。一酸化炭素中毒に際して O—吸入が有益なのはこの理由によるのである。

酸素、一酸化炭素などは、呼吸に際し毫も妨げられることなしに肺胞内に侵入しうるが、これに反して氣道の粘膜炎を刺戟するところの「ガス」および蒸氣は、若干の反射作用をおこして「ガス」の氣道深部に侵入するのを困難にする。強い刺戟性の「ガス」( $HCl$ ,  $HFl$ ,  $SO_2$ ,  $N_2O_4$ ,  $N_2O_3$ ,  $NH_3$ ,  $Cl$ ,  $Fl$ ,  $I$ ,  $Br$ ,  $O_3$ ) にあつては、かような反射が現われるから、これを呼吸不適性「ガス」と稱える。しかしかような反射はすべてたゞ一過性で、遂にはこれらの物質は肺胞中に達するものであるから、この名稱は必ずしも適當でない。廣く應用せられる吸入麻酔劑なる「エーテル」及び「クロロホルム」にあつても、たとへ輕度でも、かような反射がおこる。

即ち刺戟性「ガス」および蒸氣は、鼻粘膜炎よりは三叉神經の媒介によつて反射的に (1) 痙攣性の呼吸をおこし、刺戟が強ければ、これについて呼吸性に呼吸が停止し、つゞいて暫時緩徐な呼吸がおこる。つぎに (2) 聲門が反射的に閉鎖せられるが、これも同様に暫時にして消失する。なお (3) 氣管枝の痙攣性狭窄が現われ、その傍ら (4) 循環も亦影響せられる。その際 血管運動神經中樞が興奮すれば血壓上昇を來し、迷走神經中樞が興奮すれば往々著明な脈搏緩徐をみとめる。これらの反射は、すべて鼻粘膜炎に「コカイン」を塗布した後にはおこらない。

この他氣道深部の粘膜炎よりは呼吸の加速および淺薄を來し、ついには吸氣性に呼吸が停止することがある。これは恐らく保護反射の意義をもつらしい。吸入麻酔の際における早發死の少数の場合は上記の反射によつて説明しえられる。

### 4. 注射による場合

薬劑を胃腸管内に與えるときは、破壊せられるか或は吸収せられ難い場合には、直接組織内に注射することが行われる。なお薬劑を内服すると種々な酸度、食物による充満状態、溶解條件の變化、一定の部位に停滯する時間の長短など、種々な條件の影響をうけるが、直接薬劑を組織内に注射する場合には、これらの條件によつて左右せられない。従つて吸収の條件は極めて簡單となるから、多くの場合には遙かに確實な作用を期待しうる。溶劑としては、水の外に、時として何らの作用もない油(例えば「カンフル」油)が用いられる。但しその際には吸収が緩徐なために、異物に

よる炎症をおこして膿瘍を形成することが稀でない。なお溶液を注射する際には、直接体内の細胞と接觸するから、水溶液については特に2つの重要な性状、即ち1) 滲透壓、および2) 水素「イオン」濃度に注意することが必要である。

すべて注射を行うには無菌的でなければならない。即ち使用する注射器並びに注射液は無菌なるを要し且つ注射する局所を消毒しなければならない。

#### a) 皮下注射:

大多数の物質は、これを皮下注射するときは皮下結締織よりよく吸収せられ、胃腸管に與える際よりも速かに吸収せられる。特に物質が溶解しやすく且つ体液によつて注射の部位に沈澱しない場合には吸収せられやすい。従つて皮下注射に際しては、内服の際よりも作用が速かに現われる。しかし強い局所刺激作用のある物質は、これを皮下に注射することは禁忌である。かような際に速かな作用を望むならば、これを直接に靜脈内か、または筋肉内に注射するがよい。また局所刺激作用の強い場合には、その中に「プロカイン」を加えることによつてこれを軽減しうる。

殆んどすべての可溶性物質は皮下組織より吸収せられる。即ち水溶性薬劑は速かに吸収せられ、「リポイド」溶性物質も亦よく吸収せられる。そしてその際吸収は主として血管によつて行われる。また例えば血清なども組織の間隙より吸収せられる点より考えると、滲透壓の差異がなくても吸収せられうることは明かである。

すべて体液と異なつた溶液を注射するときは、直ちに組織液および血液との間に盛んに滲透壓および擴散の交換が行われ、これによつて注射液は漸次に益々血液の組成に近似するようになる。そうしてすべての稀薄または濃厚溶液は次第に血漿と等張性になる。

注射液の中で滲透作用と擴散作用とが行われる間に、同時に吸収が行われる。しかし吸収は單に擴散および滲透作用のみによつて行われるものではなく、また液体靜力學的壓力の差異によつて説明しうるか否かもなお明かでない。

吸収の速度は、(第一)に、使用した溶液の濃度に關する。そして濃度が高ければ高いほど吸収に要する時間は益々大きい。

例えば家兎の結膜下結締織よりの吸収は:

蒸留水	1ccm は	$\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ 時間内に
0,8% NaCl	1ccm は	$2\frac{1}{2}$ —3 "
2,5 " "	1ccm は	5 "
5,0 " "	1ccm は	9 "
10,0 " "	1ccm は	15 "
20,0 " "	1ccm は	20 " 行われる。

(第二)に、吸収の速度は注射した物質の性状に關する。即ち皮下組織中においても、吸収せられやすい化合物と吸収せられにくい化合物とがある。

例えば各種物質の等滲透壓(4% NaCl に相當する)溶液 1ccm の家兎の結膜下結締織より吸収せられる時間を掲げると:

7,2% 尿素	2 $\frac{1}{2}$ 時間内
19,5% 葡萄糖	6 $\frac{1}{2}$ "
35% 蔗糖	7 "
4% NaCl	7 $\frac{1}{2}$ "

即ち尿素は NaCl よりも遙か容易に吸収せられる。

次に注射液の刺激作用も亦、溶液の濃度に關する。例えば蒸留水または2%食塩溶液は激しい疼痛をおこすが、体液と等張性な0,85% NaCl-溶液(生理的食塩水)にあつては、疼痛の程度はそれよりも軽い。それ故、皮下注射用の溶液は、できるだけ血液と等張性にするを要する。血液と等張性の溶液ならば、何らの害を伴ふことなしに頗る大量を皮下に注射しうべく、例えば5%葡萄糖液、リッゲル液或はロツク氏液、または0,85%(生理的)食塩水の數「リーテル」を皮下に注射して生命を救助しうる場合がある。

リッゲル液 Liquor Ringeri:

食塩 Natrium chloratum	8,0
塩化「カリ」 Kalium chloratum	0,075
塩化「カルシウム」 Calcium chloratum	0,2
重碳酸「ソーダ」 Natrium bicarbonicum	0,1
水 Aq ad	1000,0 (日本薬局方)

注射液については溶液の滲透壓の關係のみでなく、その水素「イオン」濃度に注意することが必要である。これは正常の反應と著しく異つた溶液は、容易に恢復し難い細胞の傷害をおこすからである。組織は凡そ1「リーテル」中に $10^{-7}$ 「モル」の水素「イオン」濃度(稍それよりも少ない)を有し、即ち Ph は大凡そ7である。溶液の Ph が7よりも小さければ酸性、7よりも大きければ「アルカリ」性である。そして酸性溶液は組織に觸れると「アルカリ」性溶液よりも有害であり、且つ酸性溶液を注射するときは「アルカリ」性溶液よりも疼痛が甚だしい。

時としては液の結締織よりの吸収を遲滞させることが必要な場合がある。例えば「プロカイン」などを用いて局所麻酔を行う際に、その大量が速かに全身の循環中に入るときは全身中毒をおこす恐れがあるから、注射液中に極めて少量の「アドレナリン」を加えて、局所の血管を狭窄させることがある(各論、局所麻酔劑の部参照)。そうするとこの部位における吸収は著しく遲滞し、局所の麻酔作用は強く且つ長くつゞく。實驗的に、例えば犬に体重1kgにつき $\frac{1}{2}$ mgの「アボモルヒネ」を皮下注射すると2—3分後には嘔吐を催すが、その中に少量の「アドレナリン」を加えるときは、嘔吐は20分またはそれ以後になつて初めて現われる。

これに反して、注射部位を温めるときは、吸収は加速せられる。これはその際血管の擴張を來すと同時に、吸収に與るすべての現象(擴散、滲透壓の平衡など)に影響を與えるためである。

## b) 筋肉内注射:

筋肉内注射の際における吸収作用は、原則において皮下注射の際と同様である。しかしこの際注意すべきは、多数の物質の筋肉よりの吸収は、經驗上皮下組織よりも遙かに急速に行われることである。これは筋肉間の組織では血液の循環が遙かに多いからである。それ故、静脈内注射をなしえないが、しかも皮下注射よりも迅速な作用を望む場合には、筋肉内に注射するがよい。但しその欠点は、深部には重要な形成物（血管、神経）が存するから、これを傷害する恐のあることである。

筋肉内注射は従来主として局所を刺戟する物質の注射に應用せられた。これは筋肉内注射によると、皮下注射よりも疼痛が少なく、且つ大きな膿瘍を生ずる危険が少ないからである。但し「キニーネ」などの筋肉内注射にあつては、結締組織および筋組織を傷害して筋膿瘍を形成することがあるから、注意しなければならない。この他筋肉内注射は、微細な浮游液または乳劑の状態にある物質を体内に貯蔵させ、その少量を持続的に循環中に吸収させて、長い間身体をして絶えず該藥劑の影響をうけさせるに適する。特に梅毒の際には、屢々難溶性の蒼鉛劑または水銀化合物をこの方法によつて與える。しかし Hg を用いる際には、この方法は全然危険を伴わないとは限らない。時としては短時間に大量が吸収せられて中毒症状をおこすことがある。

この他注射液については有害な濃度を超過しないこと、および酸性反應を避けることが必要である。

## c) 静脈内注射:

静脈内注射は藥劑應用のすべての方法中最も急速に作用する。それ故、この方法は特に危険がせまつて、内服或は皮下注射にては貴重な時間を逸するやうな場合に用いられる。例えば心臓衰弱をおこした患者に經口的に「ヂギタリス」劑を投與しても、その作用が完全に現われるまでには平均 20—24 時間を要する。それ故、非常に重篤な場合には、それまでに死んで終う懼がある。ところが、かような場合に適当な溶液、例えば「ストロファンチン」液の適量を静脈内に注射するときは、すでに 30 分後には著明な効果が現われ、2—4 時間後には最高に達する。

この他静脈内注射は、皮下注射或は筋肉内注射にては激甚な局所の反應または炎症をおこすやうな物質、または消化管内において分解せられる藥劑にたいして應用せられる。但しこの際には勿論血液に有害な變化を與えるものは用いてはならない。また血球が破壊せられない濃度でなければならぬ。純粹な水および著しく低張性の塩類溶液は溶血をおこし、「ヘモグロビン」は血球外に出で、そのために重症の傷害、即ち血色素尿、心臓麻痺（同時に出る「カリ」塩のために）、無尿がおこる。それ故、常に溶血現象がおこらぬだけの分量に食塩を加えなければならない。たとえ食塩を加えてもなお溶血をおこすやうな物質（例えば「エーテル」、「ザボニン」などのやうなもの）を注射するには、非常に慎重な態度を以てしなければならない。

高張性液体の注射はそれほど恐ろしくない。5% またはそれ以上の NaCl 溶液を注射しても

差支ない。しかしあまり高濃度のものは、なるべく避けるがよい。實際上においては、10—20—25% 葡萄糖液 10—30—50 ccm, 或は 10% NaCl 或は CaCl<sub>2</sub> 液 5—10ccm など、静脈内注射として屢々應用せられる。

静脈内注射は非常に迅速な作用を呈するから、内服或は皮下注射にて無害な物質も、これを静脈内に注射するときは非常に毒性を呈することがある。例えば吾々の日常攝取する食物中には大量の「カリ」塩類が含まれるが、何らの害を呈しない。これはその腸内における吸収は徐々に行われ、他方、塩類は腎臓よりの排出および組織中への移行によつて常に血路より除去せられ、そのために有害なほど血漿中に蓄積しないからである。ところが「カリ」塩類を急速に血液中に注入するときは、血漿中における「カリ」の濃度は急に著しく高まり、その結果として心臓麻痺がおこる。それ故、實際には「カリ」塩類の静脈内注射は嚴にこれを禁じ、その代りに常に「ナトリウム」塩を用いなければならない。例えば「ヨードカリ」を用いず、「ヨードナトリウム」水溶液の静脈内注射を行う。

この他静脈内注射はできるだけ徐々にこれを行い、静脈内において藥劑が血液とよく混和し、よく稀釋せられた状態で初めて心臓および肺に達するようにしなければならない。

若干の物質（例えば「プロム」塩類或は「サリチル」酸）はかなり長い間血液中に止まるから、その中に化學的にこれを證明しうが、これに反して或る物質は頗る速かに消失し、組織中に侵入する。この關係は静脈内注射後のみでなく、皮下注射または内服の場合にも同様である。例えば、實驗的に大きな家兎の血路中に毒物の致死量を注射し、種々な時間の後にその血液を第二の小動物に注射し、第二の小動物が死ぬか或は生存するかを觀察すると、致死量が家兎の血路より消失する時間は：

砒素にあつては	殆んど瞬間
亞硝酸「ソーダ」	〃
「ヂフテリア」および破傷風毒素	20—30 秒内
吐酒石	30 秒内
蛇毒	10 分内
塩素酸「ナトリウム」	10 分内

前表に示したやうに組織内に移行するのは非常に速いものである。そしてこの際注目に値するのは、例えば砒素、「ヂフテリア」および破傷風毒素は、数時間または一兩日後になつて初めて認知しうる症状を呈することである。組織中に侵入してから作用の現われるまでの時間、所謂潜伏期は、或る時（例えば破傷風毒素にあつて）は、毒素が屢々組織内を長い間遊蕩した後に初めて眞の作用を呈する場所に達するため、また或るときは眞の毒作用の現われる前に化學的反應をおこすためである。

d) 動脈内注射: 近來試みられ始めた方法で、動脈幹（例えば上膊動脈、股動脈または頸動脈など）より

薬液を注射して、必要な部分に充分な濃度の薬物を直接に作用させるのが目的である。こうして、例えば四肢または頭部の丹毒、癰、關節炎、膿瘍などの治療に應用せられる。その際には薬物が末梢毛細管を通過する際に保存濾過の作用をうけて、速かに全身の循環に入らない。従つて例えば「カリ」の注射も動脈注射では危険が少ないという。また酸性の薬物は局所に長く保有せられる。但しあまりに高濃度のものを急速に注射すると局所の壊死をおこす危険がある。

#### e) 漿液腔よりの吸収：

漿液腔においては特に「ガス」の吸収が問題となる。これは診断および治療の目的に屢々腹腔または胸腔内に「ガス」を充満することがあるからである。のみならず、人工氣胸を施行する際には再び充満するを要するまでの時日は、注入した「ガス」の性状に關するから、實際上の意義がある。そして種々な「ガス」の吸収は殆んど定量的にレントゲン検査によつて追求することができ、一般に漿液腔内における吸収に關しては、原則において皮下注射の場合と大差はない。

### 5. 各種適用法の比較

以上述べた事實によつて知りうるように、薬劑の吸収せられる速度は適用する方法によつて頗る異なるものである。いま薬劑を應用する場所に従い、作用の現われる時間の遅いものより順次に列挙すると、内服、直腸内、皮下、筋肉内、靜脈内の順である（肺よりの「ガス」侵入を除外する）。しかし一面において、吸収の速度は薬劑を適用する場所のみでなく、薬劑そのものの性状にも關することは勿論である。

いま薬物を内服する場合と同一の效力を収めるには、一般に皮下注射にては内服量の  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ 、靜脈内にては内服量の  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  を用いれば足るとせられる。しかし各々の薬劑を種々な場所に應用する際の有效量を正確に定めることは頗る困難で、たゞ經驗によつて知りうるのみである。これは、その吸収性、破壊性などは各薬劑によつてそれぞれ異なるからである。例えば「ヂギトキシン」または「ヂギタリン」を靜脈内に注射するときは内服量の  $\frac{1}{7}$  にて作用するが、これに反し

家兎最少致死量

薬劑の種類	内服	皮下	靜脈内
エメチン	0,15	0,15	0,03
バルビタール	0,3	0,35	0,35
ペルノクトン	0,38	0,18	0,007
ヂギタリン	0,02	0,015	0,003
シラーレン	0,0009	0,0007	0,00045
K-ストロファンチン	0,02	0,0005	0,00025
硫酸アトロピン	1,45	0,6	0,07
カフェイン	0,36	0,28	0,16
ストリキニーネ	0,004	0,0005	0,0004
キニーネ	1,5	0,2	0,07

て、これと薬理作用の類似する「ストロファンチン」は僅かにその約  $\frac{1}{133}$  を要するのみである。また「バルビタール」はいずれの方法にて適用してもその致死量は殆んど同一であるが、これと類似の薬劑なる「ペルノクトン」にあつては著しい差がある（前表参照）。それ故、各々の薬劑につき、それを適用する方法に従つてそれぞれ正しい量を使用しなければならない。いま家兎に薬劑を内服、或は皮下または靜脈内注射する場合の最少致死量を示せば、前表のようである：

### 6. 病的状態における薬物の吸収

身体が病的状態にある際には、薬劑の吸収は一定の變化を示すものである。例えば浮腫のある患者に皮下注射を行うときは、注射液は過量に存する組織液のために直ちに著しく稀釋せられ、従つて吸収の速度が遅れる。かような際には内服させても同様である。それ故、例えば心臓性浮腫のある患者に「ヂギタリス」または「カフェイン」劑を内服させるには、常にこのことを考慮しなければならない。これと反對に、膀胱炎をおこした際に「コカイン」溶液を膀胱内に注入するときは、健全な膀胱と異なり、吸収せられて全身中毒をおこすことがある。この他多くの有害物が胃中に迷うときは、屢々嘔吐を催して再び体外に排出せられ、そうして傷害の大きくなるのを防ぐ。しかし昏睡に陥つた者、または麻醉にかゝつた者では、かような保護作用はおこらず、そのために吸収せられて死ぬことがある。

なお妊婦の薬物療法にあつては、薬劑の胎兒に移行する可能性を顧慮しなければならない。胎盤は正常の物質代謝産物を通過させねばならぬから、多数の薬劑をも通過させることは当然である。この所では、異物質の侵入にたいする保護機構は、腸におけると同様に少ない。實際的意義があるのは、麻醉劑はかなり容易に胎兒に移行することで、多数の「アルカロイド」（「モルヒネ」など）も同様である。妊婦の陣痛に際し「モルヒネ」を注射して痛覺の消失した所謂朦朧状態にあつて、時として新生兒が危険な窒息に陥るのは、「モルヒネ」が小兒に移行するに基づく。この他重金属も亦、胎盤を通じて胎兒に移行しうることは確實である。

## 第三章 薬物の生理的作用

### 1. 局所作用と吸収後の作用

薬劑の作用には、局所作用と吸収された後の作用とを區別しうる。局所作用は、薬劑を應用した身体の内外の表面におこる反應であつて、屢々 a) 加水分解（酸、「アルカリ」）、b) 酸化-還元（過「マンガン」酸塩、亞硫酸塩）、c) 附加反應（「ハロゲン」、「ホルムアルデヒド」、亞硝酸）、

d) 沈澱反應（「アルカロイド」試薬，重金属），e) 脱水作用（「アルコール」および他の有機性溶剤）のような頗る簡単な作用である。その際多くは蛋白質或は蛋白様化合物の構造に變化をきたし，脂肪および含水炭素はあまり侵されない。薬液の作用する時間およびその濃度が或る程度以上なるときは，作用は深部におよび，或は吸収後の作用が現われうる。また局所作用の全身にたいする影響は，作用した表面の機能に従つてそれぞれ異なる。

或る局所作用をもつ薬劑は，そのまゝの形にて細胞内に侵入し，細胞内で分解した後に他の作用を發揮することがある。所謂毒「ガス」の中，例えば「フオスゲン」などはかような毒物に屬する。従つて或る薬物にあつては細胞の表面と内部とに異なつた作用を呈することが見られる。これは主として滲透性の如何に關するもので，或る毒「ガス」の分解産物は殆んど或は全く細胞内に侵入しえないで，従つて表面のみに作用するが，一面において，分解しない状態では細胞内に侵入しうる性質をもつ。また局所作用を呈する薬劑も，その種類により一定の組織成分に影響を與えるものがある。例えば收斂劑は特に弾力纖維にたいして親和性を示す。

一般に化學反應をおこしうる物質は，屢々純局所性作用を呈するものである。しかし局所作用のある薬物も，知覺神經纖維を刺戟して反射性興奮をおこすことにより，間接に深部作用を呈することがある。

**吸収後の作用** 吸収後の作用には一般に主作用と副作用とを區別する。副作用なる語は種々な意味に用いられ，例えば主作用に比して意義および強さの劣つた作用，または望ましくない作用或は他の作用の間接の結果として現われる作用をいう。

一般に薬物の作用は選擇性を示すものである。例えば「アボモルヒネ」は嘔吐中樞のみに選擇的に作用し，「モルヒネ」は呼吸中樞および咳嗽反射に關與する神經装置にのみ選擇的に作用する。しかしこの選擇性は比較的のもので，薬品の量によつて著しい影響をうける。そして薬品の量を増すときは，特に感受性のある機能の變化（選擇作用）の外に，なお他の作用，即ち副作用が現われる。

薬物の後作用（或は遅發作用）とは，薬物の作用した後に長い間生体の反應に變化のつゞく状態をいふ，それは初めに作用した薬品の存する与否にかゝらず，器官の機能の變化が存続するためにおこる。例えば，特に「ハロゲン」を含有する薬物にて麻酔を行つた後には，薬物がすでに体外に排出せられた後に，かような後作用（麻酔後の作用）が見られ，のみならず，時としては後發死をおこす場合もある。これは明かに麻酔中に始まつた生命の保持に必要な器官の病的變化が，麻酔を中止した後までもなお進行するためである。

いま實驗的に，犬を2時間餘にわたつて一回「クロロホルム」麻酔を施し，10日後になつて靜脈内に「プロム・スルフォフクレイン」を注入すると，その排泄は正常の速度にて行われぬ。また「クロロホルム」で前處置した後には「バルビツール」酸の排泄は緩徐である。かような實驗はいずれも薬物の後作用の持続することを證するものである。また如何にして後作用がおこるか

を知るために，試みに猫に一定量の「デギトキシン」を反復して與えるときは，薬劑が蓄積するためではなくて，むしろ明かに心臓の機能が引きつづき傷害せられるによつて死を來す。そしてかような際には心筋に解剖的傷害（壊死）を證明しうる。他の薬物も亦，充分な濃度において與えるときは，これに類似した持続的傷害がおこるものと考えられるのである。

所謂蓄積なる概念は，前に與えた薬物の残りがなお体内に存在する際に，さらに同じ薬物を與えることを意味し，かような際には二度目に與えたときの作用は初回に同量を用いた際よりも勿論強い。それ故，**蓄積作用 Cumulative action**は，徐々に体外に排泄せられる薬物を使用した際に見られるわけである。時として蓄積なる語は，同じ薬劑を反復して與える際に強い作用の現われる場合にたいしても用いられるが，かような際には必ずしも眞の蓄積が證明せられると限らず，むしろ薬物の後作用によつて説明すべき場合がある。それ故，蓄積なる語は，元來の意味，即ち前に與えた薬劑の残りとの共同作用によつておこる現象にたいしてのみ使用するのがよいと思われる。

吸収後におこる薬理作用は頗る多様であるが，薬物の種類の多いのに比べると，それほどすべての場合に異なるものではない。各屬の薬物の作用し方には共通な原則があり，多くの場合には作用機轉を知ることができる。その作用は特殊な化學反應によることもあるが，そうでない（一部は純物理的な）場合もある。一般に作用が現われるためには，當該器官がその薬物にたいして感受性をもつことが必要であり，他方，薬物作用の選擇性と体内における薬物の分布とは必ずしも一致するものではない。従つてまた健康体にたいする薬物の作用と病態における薬理作用とは差異を示しうるものである（後章参照）。

## 2. 用量と作用との關係

薬物の作用は用量によつて左右せられるが，決して用量に平行するものではない。そして一定の用量，即ち閾値以下では一般に認知しうる作用が現われぬ。これはその際極めて輕微な化學的障礙がおこるとしても，生活細胞にたいして殆んど何らの影響をも與えず，恰も日常絶えず變化する滲透壓性張力や体温の變化などと同様に，自然に調節せられるからである。それ故，薬物の作用は，一般にその用量より閾値を減じた量に相当して現われるものである。

例えば，健康大人にたいする「デギトキシン」の閾値は經驗上約 0,9mg で，即ちこの量では殆んど作用が現われぬ。しかし 1,0mg を與えるときは作用を呈する。そしてその倍量 2,0mg を與えると，その作用は倍の強さよりも遙かに強く，すでに生命の危険を伴うことがある。この際 1,0mg と 2,0mg との作用の強さの割合は，0,1 (1,0—0,9) : 1,1 (2,0—0,9)，即ち 1 と 11 との比である。かような關係は實驗上證明せられたところである。

通常薬用に供する量を**薬用量 Dosis medicamentosa** といひ，中毒をおこすべき量を中毒量



Dosis toxica, 生命を奪う最少量を致死量 Dosis letalis と稱える。薬局方に、一回および一日の極量 Dosis maxima pro dosi et pro die を規定するのは、用量の大きいためにおこる危険を未然に防ぐためである。但し極量は内用の場合を標準としたものである。また一面では、各個人の薬剤にたいする感受性は、かなり相違することを顧慮しなければならない。

薬用量は年齢および性の差によつて増減するを要する。婦人および高年者には通常用量の $\frac{1}{5}$ — $\frac{3}{4}$ を用い、また小児には年齢に応じて少量を用いなければならない。いま広く行われるガウビウス Gaubius 氏表を示せば次のようである：

20—60 歳	1
20—14 歳	$\frac{2}{3}$
14—7 歳	$\frac{1}{2}$
7—4 歳	$\frac{1}{3}$
4—3 歳	$\frac{1}{4}$
3—2 歳	$\frac{1}{6}$
2—1 歳	$\frac{1}{8}$
1 歳以下	$\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{15}$

なお小児の年齢に適應した薬用量を知るには、ヤング Joung 氏の一般的公式によるのが便利であるとせられる：
$$\text{大用量} \times \frac{\text{年齢}}{\text{年齢}+12} = \text{用量}$$
この式によると、例えば 6 歳の小児には大人の 0.333 倍を用いるべきことになる。

しかし必ずしもこの式によりえない場合があるから、常に各薬物について用量を悉知することが必要である。殊に小児の中樞神経系は麻酔薬にたいして特に過敏であるから、注意しなければならない。

### 3. 薬物の作用にたいする生体の調節的反作用

或る薬物が生体に作用するときは、生体は屢々若干の生理的反應をおこして薬物の作用を調節する機能がある。一面において、實驗薬理学では薬物の作用を分析するために、屢々臓器を体外に摘出生存させて、それにたいする薬物の作用を観察するが、体外に摘出した個々の臓器について行つた實驗の結果は、直ちにこれを全生体にたいする作用と認めてはならない。これは生体は薬物の作用にたいして屢々調節的に反對の作用を呈するからである。

例えば、血圧上昇作用のある「アドレナリン」を與えて動脈中における張力があまりに高く上るときは、大動脈の起始部は過度に擴張し、そのために抑制神経が興奮してその結果血管が擴張し、のみならず、迷走神経緊張の亢進によつて脈搏は緩徐となり、これによつて既に過重となつた動脈系の中に送出せられる血量が減少する。この他に、なお頸動脈洞反射なる血圧調節装置があつて神経性自家調節が行われる（各論の部参照）。それ故、健康者に少量の「アドレナリン」を與

えても血圧は上昇しない。

また血管運動神経中枢を興奮させる作用のある「ストリキニーネ」または「カフェイン」は、特に内臓血管の領域における血管を狭小させる作用がある。従つて血圧は著しく高度に上昇すべき筈であるが、その際末梢性領域（皮膚、筋肉、脳）の血管は同時に擴張して腹腔より壓出せられた血液を受納し、こうして血圧は調節せられる。

或る化學的物質、例えば CO または  $\text{KClO}_3$  による中毒のために血液の酸素運搬力が侵されるときは、直ちに呼吸困難がおこつて呼吸中枢は興奮し、そのために肺胞内の空気はできるだけ酸素に富むようになり、こうして血液が肺中において動脈血に變ずるための最も良い條件を生ずる。

この他「キニーネ」は新陳代謝に作用して、殊に熱の發生を抑制する作用がある。いま健康者に「キニーネ」を與えて熱の發生を抑制するときは、直ちに熱中枢の働きによりそれに應じて熱の放散も亦減少するから体温は下降しない。

このような例によつて、薬物の作用にたいして生体の調節的反作用が行われることを窺知しうる。

### 4. 薬物の作用にたいする各種の條件

薬物の作用は、それぞれの薬物の特有な性狀のみでなく、薬物を與えた生体の状態によつて著しく左右せられ、それがために量的のみでなく、性狀的の差異をも示しうるものである。かような生体の反應準備状態を規定するものに、体内的因子と体外的因子とがある。体内的因子は生体のその時々状態を定める凡ゆる個性の總和であり、外的因子は薬物の作用時におけるすべての環境の性狀である。そして体内的因子は更にこれを遺傳によつてえた体質的要素と、發育する中に個人生活を通じてえた境遇的要素とに分けて考察することができる。

#### a. 薬物作用の体内的條件

##### (イ) 薬物の作用と体質

薬物の作用を規定する各個人の体質的性狀に屬するのは、1) 種屬、2) 性、3) 年齢、および 4) 薬物にたいする個人的感受性である。就中、各個人の反應性は各種の性狀の總和であり且その一部は境遇的要素の結果である。

1) 種屬 まず参考として述ぶべきは、一定の薬物にたいする態度は、動物の種類によつて著しく異なることである。例えば「モルヒネ」の平均致死量を体重について換算すると、人では家兎よりも約 100 倍小さい。また「ストリキニーネ」の致死量は、これを体重について計算するに、鳩では蛙よりも 5 倍大きく、人よりも 25 倍大きい。即ち人の「ストリキニーネ」にたいする感受性は上記の動物よりも著しく大である。また「ラッタ」の「アトロピン」にたいする感受性は

人よりも約400倍だけ弱い。それ故、動物試験によつてえた或る化學的物質の中毒量を人に適用するには非常に慎重な注意を要するわけである。かように動物の種類によつて著しい量的差異を示すのみでなく、例えば「モルヒネ」のようなものでは、その作用にも性状的の相異がある。即ち家兎に「モルヒネ」を與えると麻痺期の後に規則的に興奮期があつて痙攣を發して死ぬが、人の致死量的「モルヒネ」中毒では麻痺症狀が増強して死し、興奮状態を示すことは例外である。

また体内において分解する物質では、動物の種類によつて大きな差異がある。例えば麻酔劑なる「エヴィパン」について實驗すると、その作用は他の麻酔劑におけると同様であるが、作用の持続時間は動物の種類によつて著しい差がある。それは動物の種類により物質代謝の行われ方が異なるによつて、「エヴィパン」の分解せられる速度に差異があり、従つて作用の持続時間も異なるのである(表参照)。

動物の種類	量(g/kg)	作用の持続時間(時)
犬	0,1	12,8
猫	0,06	12,3
家兎	0,25	3,1
モルモット	0,07	3,4
マウス	0,15	1,5

これに反して体内において分解しない麻酔劑にあつては、動物の種類による差異は極めて僅少である。例えば「フェノバルビタール」を皮下注射した際の致死量を比較すると、猫：犬：家兎：「ラッテ」の割合は1：1,2：1,4：1,5である。

この他 同種動物にても、その属の異なるによつて藥物にたいする感受性に差のあることが稀でない。例えば同じ蛙でも *Rana esculenta* と *R. temporaria* とでは「デジタリス」にたいする感受性が異なる。人にあつても、人種により一定の傳染病にたいする抵抗力の異なることが知られておるが、それと同様のことが藥劑にたいしてもあるものと考えられる。

2) 性 性器官或は二次的性徴にたいして特別の作用を呈する物質は、男女兩性にたいして性状的並びに量的に異なつた作用を呈することは勿論であるが、その他の場合においても藥物にたいする感受性は性によつて差異を示すものである。例えば動物試験にて、「ラッテ」に麻酔劑なる「エヴィパン」を0,36 g/kgの割合に與えて作用の持続時間を觀察すると、♂では平均2,3時間、♀は8,9時間である。但し各個体によつて多少の差はある。

なお兩性によつて藥物の感受性に差異のあることは、6—8カ月の「ラッテ」に硫酸「ストリキニーネ」または「ニコチン」の急性致死量を與えた際の動物試験の成績によつても明かである(表参照)。

硫酸「ストリキニーネ」 mg/kg	死んだ割合%		「ニコチン」 mg/kg	死んだ割合%	
	♂	♀		♂	♀
1,5	0	68	34	9	38
2	30	82	38	19	63
2,5	71	97	43	38	72
3	90	100	48	50	88

上記の例によつて知りうるように、一般に女性は各種の藥物にたいして抵抗力が弱い。それ故臨床上的實際においては男性よりも女性にたいして藥劑を少量に使用しなければならない(第20頁参照)。

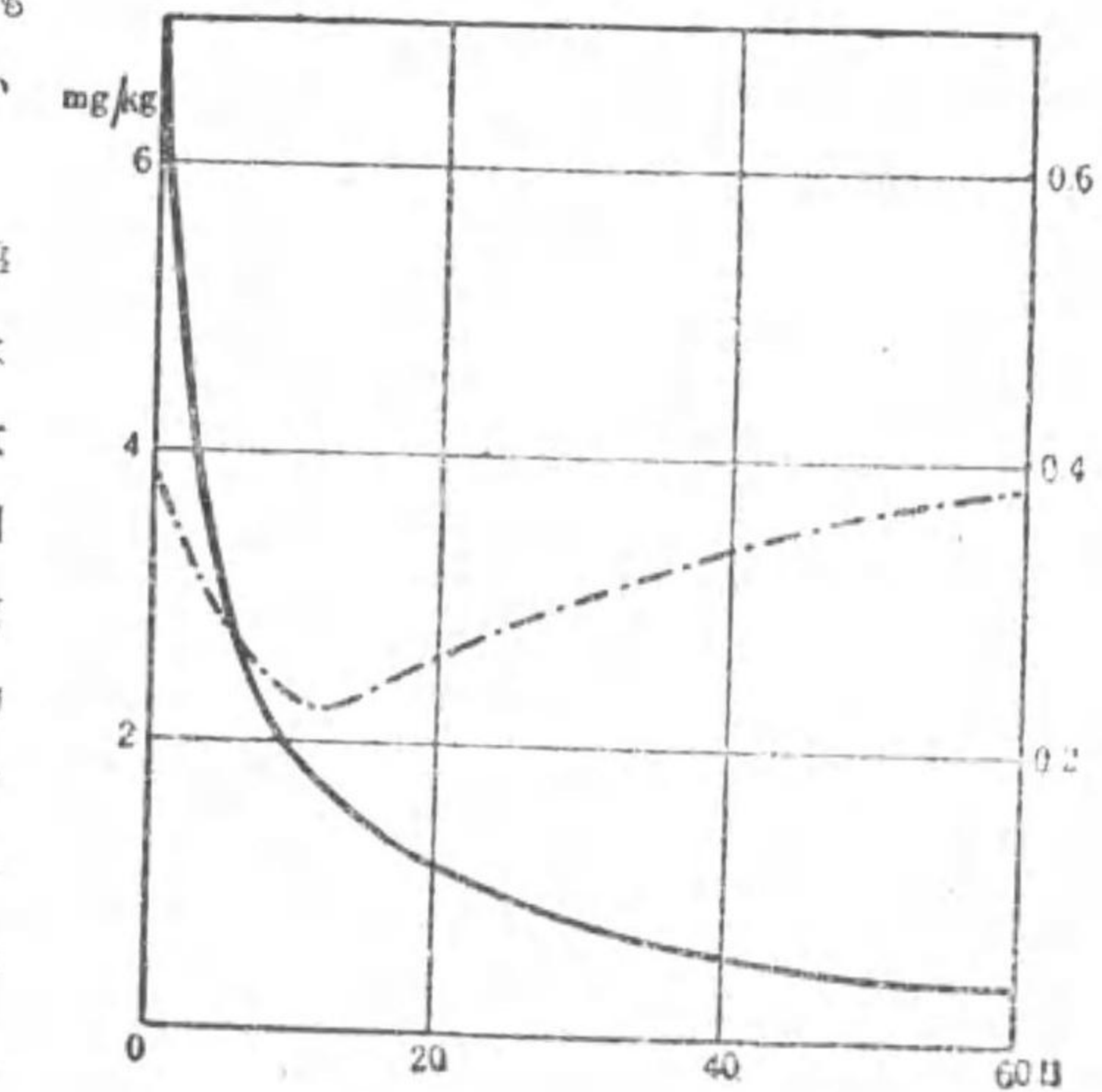
3) 年齢 年齢の差異により藥劑にたいする感受性に相違のあることも、全身の抵抗力を比較することによつて知られる。例えば「ストリキニーネ」を年齢の異なつた家兎に作用させると、致死量は年齢の増加すると共に漸次に減少するが、痙攣をおこす量は年齢の増加に伴つた一時的に減少するのみで、再び元と同量となる(挿圖1参照)。かようにこの兩方の場合における差は著しいのみでなく、痙攣の種類にも差異が見られた。また「モルモット」は、生れた直後に最も痙攣をおこしやすい。同様に若い「ラッテ」は、「ストリキニーネ」の致死量にたいして成長した動物よりも感じやすく、雄も雌も同様である。つぎに「アポモルヒネ」の嘔吐作用は、幼い犬では成長した犬よりも大量を與えた後に初めて現われ、且つ幼い動物では成長したものに反して「アポモルヒネ」の麻酔作用が見られる。また「アトロピン」にたいする感受性は、「ラッテ」では幼いものに強く、「モルヒネ」にあつても同様である。生れたばかりの家兎の「モルヒネ」にたいする感受性は、致死作用に關しては成長したも

の二倍であり、またその呼吸数にたいする影響についても同様である。

身体の大きさをもつて年齢の大体の標準と見做すときは、小さい「マウス」は「アルコール」の皮下注射にたいして大きい耐藥性を示し、即ち作用の持続期間が短い。但しその際顧慮すべきは、成長しつつある生体は一般に成長した動物よりも物質代謝が旺盛なことで、従つて「アルコール」の燃焼量が多く、他方、その際呼吸の容積が大きくなつて、そのために「アルコール」の少なくない量が肺より排出せられることが考えられるのである。

一般に年齢により藥劑にたいする感受性に差異のある理由については、單一的な原因を擧げることは困難である。いま

中樞神経系に作用する藥物などでは、中樞神経系の体重にたいする割合が發育と共に變化することも、感受性の差異をきたす原因の一つと見做しうる。しかし、それぞれの、効果の現われる器官“



「ストリキニーネ」にたいする感受性の年齢による差異(家兎)  
 — 致死的作用(左の縦坐標)  
 - - - 痙攣をおこす作用(右の縦坐標)  
 挿圖 1.

の状態が年齢と共に變化し、従つてその感受性も亦變化することが主な原因であると認められる。

4) **藥物にたいする個人的感受性** すべての藥物作用に際して體質的（並びに環境的）要素の總和として現われる最も重要な條件は、藥物を與えた生体の特別な個人的反應仕方である。或る一つの生体は他の生体と全く同一の性状を示すものではないから、藥物を與えた結果についても絶對的確實にそれを豫知することは不可能なわけで、一定の確率をもつて各々の場合々々にその作用の経過をいいうるのみである。同一の用量にたいして或る者は全く不感受性であり、これと反對に、他の者は頗る重篤な中毒をおこすような最も極端な場合の間には、多少とも平均の状態より異なる場合（變異圈）があつて、これは恰も各成人の身長に差異のあるのと同様な關係にある。かような藥物にたいする感受性の相違は致死量のみでなく、すべての他の作用についても存在する。しかし、それは藥物の種類によつて一様でない。従つて臨床上の普通の用量は、單に一つの治療上の標準を示すのみで、それでも或る場合には弱過ぎるか或は異常に強い作用が現われる。それ故、各々の場合について正しい適當量を絶對的確實さを以て豫知しえないから、實際上においては往々まず少量を試み、漸次に増量しなければならない。

#### (ロ) 藥物の作用と境遇

個人生活を経過する中に後天的にえた若干の性質、或は現存する状態も亦、藥物の作用に影響がある。それに屬するのは、その時の栄養状態、勞作および疲勞、前に或は同時に他の藥物が作用すること、病的な機能的變化または病的状態などで、即ち生体のその時の状態を規定する若干の事情である。

1) **栄養状態** 身体が正常の性状をもつ場合には、藥劑の作用は体重に相当して影響せられる。しかし脂肪に富んだ者では、脂溶性物質、即ち多數の麻酔劑の分布は脂肪に富んだ領域に多く、中樞神経系には正常よりも僅少量のみ分布せられるから、従つて麻酔作用は弱い。それ故、實際上においても、かような際には大量が用いられる。

栄養不良、「ビタミン」その他の成分に欠乏する食物をとる際、食塩に乏しいか、または富んだ食餌、或は偏食にあつては、多少とも藥劑にたいする感受性が影響をうける。この他、食物の水分含量は藥物の排泄にたいして意義があり、尿中への藥物の排泄は水分の攝取によつて變化をうけるものである。それ故、或る場合には多量の水分を與えて解毒の目的を達しうる。食物の酸および「アルカリ」價にたいする關係も顧慮せられねばならない。

2) **勞作と疲勞** 勞作および疲勞も亦、藥物作用の経過にたいして影響がある。顯著な現象として擧ぐべきは、中毒性神経炎は、好んで多く使用した四肢、またはその筋肉群を支配する神経を侵すことである。例えば、一定の職業に従事する者に見られる鉛毒麻痺は、勞作に際して最も多く使用せられる橈骨神経の領域を侵すことが最も多く、その際下肢の麻痺をおこすことは極めて稀である。それは循環が旺盛なためにそれに伴つて大量の毒物が運搬せられる結果であるか、

或は疲勞と毒物との兩者によつて傷害せられるのであるかは明かでない。また「フォスゲン」による致死的中毒の豫後にたいしても身体的勞作は不良な影響を與えるが、これには恐らく呼吸容積の増大するために有害物が多く攝取せられることも與るものらしい。

藥物の作用にたいして疲勞の影響が著しいことは屢々「アルコール」中毒の際に見られる。即ち高度の疲勞状態では、そうでない者よりも遙かに少量の「アルコール」によつて既に交通事故をおこしやすい。

3) **前に又は同時に與えた藥物の作用** 同じ藥劑或は他の藥劑を與えるときは、その作用によつて生体の藥物にたいする反應仕方に変化をきたす場合がある。即ち或る藥物を長時日にわたつて連用するときは、藥物にたいする感受性が減退するか、または却つて亢進することがある。前の場合を習慣性といひ、後の場合を「アレルギー」（變作働）と稱える（後述）。但し藥物にたいする感受性の亢進したすべての場合が本來の「アレルギー」性反應に屬するものではなく、一定の藥物にたいする感受性の亢進は、時日を経過する中に他の方法によつても起りうるものである。

或る一定の物質は生体の物質代謝において變化をうけて、初めてその特有な毒性を生ずるものがある。かような現象を毒化と呼ぶ。それ故、或る藥物の体内においてうける化學的變化は必ずしも生体にとつて目的に適合したものは限らない。そしてかような藥物を度々與えることによつてこの種の物質代謝現象が亢進する場合には、理論上生体の感受性は増加すべき筈である。しかし實際上においては、時日を経過する中に藥物にたいする感受性が増加しても、それを以て直ちに物質代謝中における化學的原因によつて毒化作用の増加したものと見做してはならぬ。かような際には、藥物の蓄積または輕度の後作用の重複した場合をも顧慮しなければならない（第 18 頁参照）。

最後に、或る藥物にたいする反應仕方種々な變化は、同時に他の藥物を與えることによつても起されるが、これについても別の所に述べる。

#### b. 藥物作用の外的條件

藥物の作用に影響を與える外的條件は、あまり多く知られていないが、その影響は僅少であるとは斷定しえない。すでに健康者も環境的條件、殊に氣象學的の動搖にたいして反應するもので、患者は一そう著しく反應することが知られている。それ故、藥物の作用にたいしても同様のことがありうるものと考えられる。藥物の作用にとつて意義のある外的要素は就中、(イ)同時に食物を攝取すること、(ロ)外界の温度、および(ハ)光である。

(イ) **食物の攝取** 藥物を内服させる場合には、胃腸管が食物によつて充満せられておるか否かが大きな關係がある。いま「アルコール」を空腹なるか、または充満した胃に與えると、胃の充満した場合には單に吸収が遅れるのみでなく、全体の吸収量も減ずる。その際、吸収が遅れるのは食物によつて「アルコール」が吸着されるためであると説明しうるが、全吸収量の減少は他に原因を求めなければならない。これは恐らく「アルコール」が食物と共に腸の深部に達し、そ

の處に存在する微生物によつて一部分分解せられるためであるらしい。それ故、分解しない藥物では主として吸収が遅れるのみで、食物の吸収せられない部分が或量の藥物を持続的に結合しない限り、吸収量は減少しないものと認められる。

(ロ) 温度の影響 冷血動物または体外に摘出生存させた器官では、温度の差によつて藥物にたいする反應に著しい相違がある。例えば、蛙の心臓を摘出生存させて栄養液中に「ストロファンチン」の一定量(1ccmにつき0,01mg)を加えて搏動の停止するまでの時間と温度との關係を検すると、温度の上昇に伴つて作用が著しく加速せられるのを見る。即ち10—20°の差にあつては17倍、20—30°の差では6倍加速せられる。つぎに動物全体につき、種々な体温の下における藥物にたいする感受性を検するために、人工的に温刺を行うか、または枯草浸を注射して發熱させた動物と、正常動物とに、「ストロファンチン」を静脈内に注射してその致死量を比較すると、發熱動物では大量を要し、即ち体温の上昇すると共に感受性の減退することが見られる。

また恒温動物の全身状態は外界の温度によつて左右せられるが、藥物にたいする感受性も亦常にそれによつて影響せられるものである。例えば、「マウス」を試験前2時間よりそれぞれの温度の所におき、その「プロカイン」(「ノゾカイン」)にたいする平均致死量を検すると、温度によつて著しく左右せられるのを見る(表参照)。

表によれば、非常に体温を調節する必要のある極めて低い外界の温度、または高い温度では、藥物にたいする感受性が著しく變化することがわかる。

(ハ) 光 一定の條件の下にあつては、それ自身ではあまり作用のない藥物も光にあつると作用が亢進することがある。これは特に螢光を發する物質について見られる。この光力學的作用の例として知られるのは「マウス」に見られる蕎麥中毒 Fagopyrismである。この病状は、白色の「マウス」が蕎麥を食べた後に光に曝されるときに發生するもので、その丹毒様の炎症は蕎麥の螢光を發する色素によつておこされることが確定せられた。また螢光を發する物質を含有する液中の微生物はこれに光をあつると、暗所においたときよりも、いろいろな速さで死ぬことが見られた。かような際に、光が作用するのに必要なのは、溶解している螢光性物質によつて吸収せられる光線のみであり、一方、螢光そのものは毫も作用をもたない。それ故、有害な原因は螢光性物質を光にさらす際に行われる化學的現象に求めなければならない。そして或程度まで細胞によつて結合せられる物質のみが作用を呈することが知られた。

光力學的作用のある物質に屬するのは、就中「ハロゲン」を含有する「フルオレスツェイン」(例えば「エオジン」)で、その作用は「ハロゲン」の含量と共に増加する。そして「ヨード」化合物は「ブロム」化合物よりも作用が強く、後者は「クロル」化合物よりも有効である。その他これ

温度(C)	平均致死量 g/kg
0	0,05
10	0,7
15	0,8
18	0,78
20	0,8
30	0,63
33	0,5
40	0,31

に屬するのは、二三の「アクリヂン」、および天然に存する葉綠素、並びに「ヘマトポルフィリン」である。

以上とは反對に、光をあつてるときは、藥理作用が減弱する場合がある。例えば、酵母細胞の酸素消費量は、呼吸に使用される空氣中の一酸化炭素含量が95%なるときは約半分に減ずるものであるが、もしこれに適當な波長の光をあつると、この抑制は著しく減少する。かような作用は一酸化炭素と「ヘミン」様体なる呼吸酵素との結合が、光にさらされた際に再び解離することによるものと説明せられる。この光による解離現象によつて呼吸酵素が再び酸素と結合し、正常のように機能を發揮しうるのである。

## 5. 藥物にたいする「アレルギー」と習慣性

個人の藥物にたいする感受性が時日を経る中に變化する場合がある。そして感受性が大きくなることもあり(過敏性)、減退する場合もある(習慣性)。かような感受性の變化は、疾病の状態が原因となつておこることもあるが、藥物療法そのもののためにも起るものである。茲には後の場合について考察しよう。

### a. 藥物にたいする「アレルギー」

いま一つの藥劑を長い間つづいて患者に使用するとき、漸次に強い作用が現われることは屢々遭遇するところである。かような過敏性の現象は、藥物の後作用またはその他の原因によつても起りうるものであるが(第25頁参照)、器官の感受性の變化、即ち「アレルギー」Allergyによる場合がある。藥物にたいする「アレルギー」または特異體質 *Idiosyncrasy* とは、前に一定の藥物が作用した後に、藥物の異常作用、即ち所謂「アレルギー」性反應の現われるをいう。本來は習慣性現象、即ち感受性の減退をも「アレルギー」性反應の中に加えるべきであるが、習慣上「アレルギー」なる語は過敏現象のみにたいして用いられている。

「アレルギー」性反應は、それを誘發する藥物、即ち所謂「アレルゲン」の特有な化學的性状とは無關係に、種々な場合に頗る類似した固有な障礙として現われる。身体の多くの器官および組織は、所謂感作された後には「アレルギー」性現象をもつて反應しうるものであるが、特に過敏なのは骨髓で、殆んど常に「エオジン」嗜好細胞増多症、時としては顆粒白血球消失症或は血小板減少症を以て反應する。他の「アレルギー」性反應は、皮膚および粘膜において紅斑、濕疹、結膜炎、蕁麻疹、クイケン氏浮腫として現われ、氣道においては鼻炎、氣管枝喘息、「アレルギー」性氣管枝炎として、また消化管では腹部「アレルギー」として嘔吐、胃腸管・膽道・盲腸の痙攣、粘液性結腸炎として、また血液に関しては血尿、時としては紫斑病を見、その他循環症候をおこして「アナフィラキシー」性「ショック」に移行し、ついに死を來すことがある。なお一定の腎

臓一、肝臓および肺疾患、または「ロイマチス」の際にも「アレルギー」性要素を證明しうべく、これらの病型は「アレルギー」性反應に際して個々に或は同時に現われる。この他皮膚に限局性の過敏性が現われる場合もある。例えば「スピロザール」(「サリチル」酸の「モノグリコールエステル」)または「ヨチオン」を長時日つづいて皮膚に用いるときは、これにたいする皮膚のみの過敏性を生ずることが知られておる。

「アレルギー」性反應をおこす傾向は、人によつてその程度に差があり、それには明かに家族的の影響をみとめうる。しかし或る家族の者は一定の藥物にたいして過敏性を有するわけではなく、また或る家族の者が一定の型の「アレルギー」性反應をおこすわけでもない。たゞ一般に、或る家族の者は遺傳的に「アレルギー」性疾病に罹りやすい傾向をもつことが認められるのである。

「アレルギー」性反應を誘發する原因の主なものは、種々な物質中に含有せられる蛋白質である。例えば毛髪、毛皮、動物性食品(卵、蟹、貝類、魚)、または植物性食品(莓、茄子、「トマト」など)の中、または花粉中の蛋白質である。しかし蛋白質に屬しない一定の化學的構造をもつ多数の藥品も亦、人にたいして過敏となりうるものである。就中よく知られたのは、「ヨード」及び「ヨード」化合物、「キニーネ」、「ニトログリセリン」、「アスピリン」、「アンチピリン」、「アミノピリン」その他の解熱劑、「プロカイン」、「バルビツール」酸列の催眠劑などで、その他水銀、砒素、「ニッケル」、「カドミウム」などにたいする「アレルギー」も知られている。いま「アレルギー」現象を誘起する藥物を表示すると次のようである。

無機性金屬化合物：昇汞、硫酸「ニッケル」、「クロム」酸「ナトリウム」及び「カリ」、重「クロム」酸「ナトリウム」及び「カリ」

有機性金屬化合物：「サルヴァルサン」、「ネオサルヴァルサン」

「ハロゲン」及び「ハロゲン」を含有する物質：「ヨード」及び沃化物、「ヨードホルム」、「ヤトレン」(キノ

ヨゲン)、「ブロム」及び臭化物、「ブロモホルム」、「クロル」、「クロルクレゾール」

「フェノール」類：「フェノール」、「クレゾール」、「レゾルチン」、「ヒドロヒノン」、「ピロガロール」、「フェ

ノルフタレイン」

「アニン」誘導体：「アネステジン」(「アミノ」安息香酸「エチル」)、「チクロホルム」、「ノヴォカイン」

(「プロカイン」)、「フェナセチン」、猩紅赤、「ペリドール」(「ペリフェルミン」)

「アルカロイド」：「モルヒネ」、「コデイン」、「アトロピン」、「キニーネ」、「アンチピリン」、「アミノピ

リン」、「エメテン」

その他：「ホルムアルデヒド」、「アスピリン」、「バルビタール」、「メントール」、「アルコール」

上に記載した或るものは工業藥品としても使用せられるから意義がある。なお注意すべきは、これらの藥品に混入する不純物が感作用をもつ可能性のあることである。例えば、「ベンゼール」は化學的にこれに類似する「トルオール」または「キシロール」よりも屢々「アレルギー」性反應をおこしやすい。これは恐らく「ベンゼール」に混入した「チオフェン」のためであるらし

い。この他重要なのは、多くの場合に非特異性要素(例えば「アルコール」、脂肪、石鹼など)も亦「アレルギー」の成立に關與することである。例えば蟹、貝類など、または藥物にたいする「アレルギー」が同時に「アルコール」性飲料を攝取した場合におこることがある。

免疫學においては、異種蛋白質の再度の注射に際して「アナフィラキシー」*Anaphylaxis* なる現象が知られているが、「アレルギー」現象はこの「アナフィラキシー」性反應と同列に置かるべきものである。即ち藥物にたいする「アレルギー」に際して現われると同様な障礙は、「アナフィラキシー」の際にも見られ、その反應は同一の型を示す。またそれを誘起する「アンチゲン」の数は多いにかゝらず、常に同一な「アナフィラキシー」現象が現われる。「アナフィラキシー」の際には「アンチゲン」は特異性で、即ち同一の蛋白質を注入した際にのみおこり、他の物質では發作は誘發せられないが、藥物にたいする「アレルギー」も亦常に一定の藥物にたいしてのみ現われる。

「アナフィラキシー」の際には頗る高分子の物質、即ち蛋白質が「アンチゲン」として作用するものであるから、藥物にたいする「アレルギー」の際にも恐らく「アンチゲン」として作用する本来の「アレルギー」は、或る蛋白質に結合せられて初めて作用を呈することが想像されるのである。殆んどすべての藥物は、蛋白質、特に血液の蛋白質と多少とも粗なる結合をなすことが知られておるが、「アレルギー」をおこす患者では、その際有效な「アレルギー」の生成または「アレルギー」性反應をおこすべき特有な状態が存するものでなければならない。そして「アレルギー」を結合する蛋白質は、或る程度まで只それを運搬する機能をもつのみで、特異性は、結合した藥物によつておこるものである。

「アレルギー」患者の血液或は血清を健康者に注射するときは、被動的に「アレルギー」性になることができ、その後には發作を誘發すべき「アレルギー」を接觸させると、前に健康であつた者に過敏反應が現われる。しかしこの際には「アレルギー」を皮内に注射するか、或は直接に感作された者の粘膜上に作用させねばならない。即ち被動性「アレルギー」は、むしろ誘發し難く且つ反應し方もそれほど多様ではなく、この方法では喘息發作などをおこしえない。またその際における反應し方は、血清供給者の症状とは全く無關係である。かように「アレルギー」患者の血液中含有せられ、被動的に他に傳播しうる物質を「レアギン」*Reagine* という。被動性「アレルギー」は數週間つづく。

#### b. 藥物にたいする習慣性

すべての藥物について見られるわけではないが、一定の藥物を反復して與えるときは、それにたいして習慣性 *Habituation* が現われうことは日常經驗せられるところである。かような際には、最初に與えた量が或る時期の後に作用を呈しなくなり、同じ効果を擧げるためには用量を増加しなければならなくなる。そして例えば「アルコール」または「ニコチン」にたいする習慣

性にあつては、致死量以下では毫も中毒症状が現れないか或は殆んど現われず、また慢性「モルヒネ」中毒の際には屢々致死量を与えても全く害がない。かような習慣性の際には、薬物にたいする感受性が持続的に變化したわけではなく、薬物を連用する期間に伴うて見られる。

習慣性と區別すべきは、薬物にたいする病的慾求である。これは、例えば催眠剤の濫用に際して見られるように、一定の薬物を反復與えた後に異常に該薬物を慾求する場合をいふ、その際には精神的に該薬物の作用を望むのである。かような薬物にたいする病的慾求にあつては同時に習慣性を伴うこともあり（例えば慢性「モルヒネ」中毒の際）、或る場合には習慣性は殆んど或は全く存しない（例えば慢性「コカイン」中毒の際）。薬物にたいする病的慾求者にたいして該薬物を與えることを中止すると、屢々特有な精神のおよび肉体的障がが現われる。これを禁斷現象という。そのために習慣性となつた薬物を中止することは容易でない。薬物にたいする習慣性は必ずしも厳格に特異性ではなく、即ち與えた薬物にたいしてのみでなく、これに類似する薬品にたいしても習慣性を示す。例えば「アルコール」に習慣となつた動物は、「ウレタン」または「エヴィパン」にたいしても感受性の減退を示し、「モルヒネ」習慣者は「モルヒネ」の誘導體なる「オイコダール」、「テラウヂット」などにたいしても感受性が低い。

習慣性の主な原因は、一般に（1）組織の該薬物にたいする感受性の減退、（2）破壊作用の亢進、または（3）解毒に歸せられる。

習慣性の最もよく知られた例は「モルヒネ」にたいする習慣性である。一般に、人についての「モルヒネ」の有効量は 0.01g、平均致死量は 0.4g であるが、「モルヒネ」習慣者は時として毎日数 g に堪える。いま正常の犬に「モルヒネ」を注射するときは、その約 70% は排泄せられるが、「モルヒネ」にたいして習慣となつたときは、漸次に與える分量を増加しても排泄量は却つて減少し、遂には便および尿中に毫も「モルヒネ」を含まなくなる。しかもかような動物の臓器中には「モルヒネ」が含まれていない。それ故、「モルヒネ」は習慣性動物の体内において分解するものと考えなければならない。しかし他の動物についての實驗によると、体内における「モルヒネ」の分解が亢進することを認むべき根拠がない。それ故、この問題は未だ解決せられたとはいえない。他方、「モルヒネ」に習慣となつた動物の体内には、一或は数時間後に、非習慣性動物に重篤な中毒をおこさせるに足る「モルヒネ」量を證明しうる。なお「モルヒネ」習慣者において「モルヒネ」の分布状態に變化がおこることは未だ證明がない。それ故、組織の「モルヒネ」にたいする感受性が減退することを認めなければならない。

「アルコール」にたいして習慣性を生ずることは日常の經驗によつて知られるところである。實際上、「アルコール」習慣者の静脈内に「アルコール」を注入すると、正常の者よりも速かに燃焼せられるが、その差は「モルヒネ」習慣の際ほどに大きくはない。またそれは動物の種類によつて差があるらしい。例えば、慢性的に「アルコール」中毒をおこさせた家兎と、正常動物との血液中における「アルコール」曲線を比較するに、差異は見られない。しかも「アルコール」習慣性動物にあ

つては、作用の弱いことは否定しえない。茲において「アルコール」習慣の際にも、「モルヒネ」の際に見られたと同様に、中樞神経系の感受性の減退をみとめねばならない。燃焼の亢進は恐らく酸化酵素の増加によるものと認められる。かように状態に適應して酵素量の増加することは、食物の種類に従つて消化液中の個々の酵素量が増加する事實からしても考え得られることである。しかし一般に、「アルコール」習慣性の問題も未だ充分に闡明せられたといへない。

「カルチアゾール」、「アミノコルチン」、または「カフェイン」およびその他の興奮性薬劑または痙攣毒については、著明な習慣性は認められない。それ故、興奮性薬物にたいしては、麻痺性薬物と異つて一般に習慣性がおこらないものと想像されたが、「ストリキニーネ」については著明な習慣性が證明せられた。

細菌毒並びに動物性および植物性「トキシシン」（例えば「アブリン」Abrin）は「アンチゲン」として作用し、即ち生体はこれにたいして所謂特異性抗体を産出するが、既知の化學的構造をもつ毒物にたいしては、かようなことは知られていない。

砒素を内服させる際の習慣性は、全く異なつた機轉による。即ち犬に数ヶ月間にわたつて砒素を増量しつゝ内服させ、そうして後に堪えた量の 1/100 の砒素を皮下注射すると動物は死ぬ。なお砒素にたいして習慣となつた間は、尿中に排泄せられる砒素の百分率は攝取量に比して減少することが見られる。かような事實よりすれば、習慣性となつたために腸粘膜よりの砒素の吸収力が減退したものと認めなければならない。しかし、かような砒素にたいする感受性の減退はその他の体細胞についても見られるもので、従つて静脈内注射により漸次に中毒量にたいして習慣性に行うことができる。

この他 薬物にたいする習慣性の特別の場合には、所謂「タヒフィラキシー」*Tachyphylaxis* である。例えば、家兎に「ヒスタミン」を反復注射するときは、漸次に益々作用が弱くなり、初めの血圧にたいする作用はなくなり、致死量は約 50 倍も増加する。またその血圧を下降させる作用は塩化「アンモン」（酸性反應）によつて減弱せられ、「ソーダ」の注射によつて強盛となる。この他「エフェドリン」を反復注射する際にも、同様に作用が弱まることが見られた。かような際における特有な点は「タヒフィラキシー」なる語によつて示されるように、生体の反應し方が速かに變化することである。それ故、恐らくこの現象は本來の習慣性現象の原因によるよりも、むしろ身体の轉換に關するものであるらしい。但し数日間の前處置によつて「ヒスタミン」にたいし習慣性となつた場合と、短時間の實驗において注射の續行にたいし不感性となつた場合とを、同一の原因に歸すべきか否かは未だ疑問である。

單細胞生物(病原体)の薬物にたいする習慣性 或る種の病原体を既知化學的構造をもつ薬物にて處置するときは、漸次にその薬物にたいする感受性を失うことは、「トリパノゾーマ」病の治療についての Ehrlich の化學療法に關する實驗的研究以來知られるところである。これを耐薬性という。例えば「トリパノゾーマ」病に罹つた動物に、完全治癒をおこすには不十分な量の「アト

キシール」を反復注射するときは、「トリパノゾーマ」は遂に「アトキシール」にたいして感じないよう（耐「アトキシール」性）になる。そしてこの性状は数代を通じて子孫に遺傳する。またかような耐「アトキシール」性の株は同時に若干の砒素剤にたいしても免疫であるが、しかし3價のAsを含有する「アルゼノフェニルグリチン」にたいしては免疫でない。即ちこの耐薬性はそれに用いた薬物のみでなく、往々化学的に類似する薬物にたいしてもおこり、時としては他の属の薬物にたいしても耐性をうる。例えば、「トリパノゾーマ」を「アクリヂン」Acridinにて處理するときは耐砒素性となることが見られた。この他「チフス」菌または「バラチフス」菌を「キノネ」にたいして約30倍抵抗力を強めることができ、溶血性連鎖状球菌を耐「アクリフラヴィン」性となしうる。また野口は「スピロヘータ」を「サルゾアルサン」及び水銀にたいして習慣性となしうることを見た。この他耐薬性は、「トリフェニルメタン」、「ベンチヂンヂアゾ」化合物、「アンチモン」化合物、その他の物質によつてもおこされ、その際感受性を10—100倍も減少させうる。

しかしこの耐薬性は常に感受性の量的相違であり、これに關しては、次のような問題が未だ完全に解決されてない。即ちすべての病原体が耐薬性を獲得して、その後天性の性質（突然變異による耐薬性）が遺傳するのであるか、或はこの耐薬性は淘汰によつておこるもので、即ち薬物にたいして抵抗力のあるもののみが生残つて、その固有の先天性抵抗力が遺傳するのであるか？この問題にたいする解答は温血動物の習慣性現象に關しても大きな興味のあることであるが、恐らく外觀上同様に見える習慣性なる現象も、その原因は種々であるらしい。

いずれにしても病原体は、既知構造の治療劑にたいして免疫となりうるから、その治療にあつては原則として、最初に充分な治癒作用を發揮するに足るだけの量を用いなければならない。このことは特に化学療法および抗菌療法の実施に際して頗る重要である。

## 6. 薬物併用時における作用(協力及拮抗)

一つの薬物を他の薬物と併用するか、或は一つの薬物の作用が未だなくならない前に他の薬物を與えるときは、各々の薬物に固有な作用がそれぞれ無關係に現われて、相互に影響を與えない場合がある。例えば、局所的に作用する薬物では、かようなことが見られる。しかし吸収後の薬物作用についてもかような場合がありうるか否かは頗る疑しく、恐らく二種以上の薬物の有効量を併用するときは常に交互作用があるものと考えられる。そしてかような場合には作用は促進せられるか、または抑制せられ、これがために複雑な経過を示しうるものである。

或る薬物は恰も試験管内におけると同様に、生体内においても適当な条件下では互に反應して、その何れかのみを與えた際と異なつた作用を呈しうるものである。かような際には、交互作用に與るそれぞれの薬物はそれのみでは体内において必ずしも特有な作用を呈することを要しない。のみならず各薬物は單獨にては全く作用を呈しないで、しかもこれを併用するときは著明な

作用を呈する場合がある。例えば、「アミグダリン」Amygdalin と「エムルジン」Emulsin とを別々に注射しても特別な現象はおこらないが、これを併用するときは毒性が強い。これは「アミグダリン」は青酸を含有する「グリコジッド」で、「エムルジン」の酵素作用により分解せられて青酸を發生するからである。これと反對に、硫水素(SH)化合物は一定の砒素化合物にたいして解毒作用を呈するが、これはその際体内において毒性の弱い化合物を生成するからである。また實際上重要な例としては、胃内に有毒な「アルカロイド」がある際に獸炭を與えるときは、体外におけると同様に吸着によつて交互作用が現われ、恰も試験管内において炭末と「アルカロイド」とを混和して與えたと同様の結果となる。以上のように薬物と薬物とが直接に化学的または物理的交互作用を呈する場合をそれぞれ假性協力または假性拮抗という。なおこの外にも、一つの薬物と他の薬物とが互に直接に化学的反應をおこして、生じた産物が作用を呈しないか、または殆んど作用を呈しない場合が知られておる。例えば、腐蝕性の酸を飲用した場合に「アルカリ」劑を與えて胃内容物を中和するときは、これによつてその後に傷害のおこるのを妨げることができ、また青酸のそれほど多くない量によつて中毒をおこした場合には、「チオ」硫酸塩溶液を與えて分解しやすい硫黄を十分に体内に供給するときは、HCNは無毒なHCNSに變化して患者は救助せられる。かような純化学的の拮抗作用にあつては、未だ臓器の原形質に固く結合しない部分のみが中和せられるのである。

以上とは異なつて、二種以上の薬物が機能的に交互作用を呈する場合がある。勿論この際にも化学的或は物理的作用が與ることを否定しえないが、たゞこの際には、同時に與えた薬物が如何なる方法かによつて生活組織と交互作用を現わすのである。かような場合に、機能的交互作用によつて薬物の作用が増強するときはこれを協力 Synergism といひ、作用が減弱するときはこれを拮抗 Antagonism と稱える。

### a. 薬物作用の協力

これは一つの薬物によつて一定の方向に影響せられた機能が、同時に、または後に與えた第二の薬物によつて同じ意味の影響をうけ、こうして二種の薬物の作用が互に補助しあう場合である。

いま或る種の麻醉劑を與えた後に、第二の麻醉劑を與えるときは、兩種の麻醉劑の中のいずれかの相当量のみを與えた際よりも麻醉は一そう深くなる。それ故、臨床上においてはかような混合麻醉（基礎麻醉の部参照）は廣く應用せられ、かうして個々の薬物によつておこる一定の傷害を避けることが行われる。これは一種の麻醉劑にて同じ深さの麻醉をおこす際に見られる傷害も、部分量を用いる際にはそれほど現われないからである。かような際には、兩種の麻醉劑はいずれも中樞神経の機能に作用し、その作用点または作用し方においては著明な差異は認められない。それ故、これを直接的協力和名づける。つぎに、二種の薬物が一つの器官系統の異なつた部分に作用し、これを併用するときは二つの点より類似の作用が同時におこる場合がある。例えば、結膜

囊中に「コカイン」の外に「アトロピン」を滴下するときは、「コカイン」のみを点眼した際よりも著しく瞳孔が拡大する。それは、「コカイン」は瞳孔散大筋の交感神経を刺激し、一方、「アトロピン」は動眼神経の縮瞳繊維の機能を除去するからである。この際には薬物の作用は同一であるが、その作用点が異なつてゐる。また小児の下剤なる苦土大黃散（小兒散）について見るに、大黃は胃および小腸にたいしては作用を呈せず、たゞ大腸の運動のみを興奮してその内容を排出させ、他方、「マグネシア」は難吸収性で、これがために一定量の水分が腸腔内に固定せられるが、腸の運動装置にたいしては毫も直接に刺激作用を呈しない。いずれも瀉下作用を呈するが、兩者を併用するときはその効果は特に確實である。かようにこれらの場合には、薬物の作用は同一であるが、その作用点は異なつてゐる。それ故、これを間接的協力という。

**相加（總和）及相乗** 二種の薬物が一定の機能にたいして同じ意味に作用する際には、1) 個々の薬物の作用が單純に加わる場合もあり、2) 個々の薬物の作用が相互に強められる場合もある。前の場合を相加または總和 *Summation* と稱え、後の場合を相乗 *Potentialiation* という。但しこれらの概念は未だ極めて明確であるとはいひ得ない。

例えば、同時に麻酔劑を與えた際の作用は、一定の條件の下においては殆んど正確に相加するものである。即ち或る麻酔劑の有効濃度の半量を含む一つの溶液中に、第二の麻酔劑をそれに相当する濃度において加えるときは、各麻酔劑を倍の濃度に溶解したと同一の効力が現われる。かような場合は作用の純粹な總和の例である。かような單純な相加の例は、「バラアルデヒド」または抱水「クロラール」と「ウレタン」、「クロロホルム」と「エーテル」、**「モルヒネ」と「ウレタン」、**「マグネシウム」と「エーテル」・「ウレタン」或は抱水「クロラール」、その他の多くの場合に見られ、かような場合には一つの薬物の有效量の半量を、他の薬物の有效量の半量と併用すれば効果が現われる。

以上の場合と異なつて、二種の薬物の共同作用が各薬物の作用の總和よりも大きい場合がある。例えば、著明な作用を呈しない僅少量の「スコボラミン」を與えるときは「ウレタン」の麻酔作用は著しく深められる。かような場合を薬物作用の相乗という。かような例は、「サッカリン」と「ヅルチン」の甘味作用についても見られる（甘味劑の部参照）。即ちその各々にては極めて軽度の濃度でも、これを合せると非常に強い甘味を與える。この際いずれかの甘質の濃度を二倍しても、その作用なる甘味は二倍にならないで、比較的僅か増加するのみであるが、これに反して、兩物質の甘味を與うべき最少量を互に混合するときは、作用は倍となる。即ち 1「サッカリン」+1「ヅルチン」は、2「サッカリン」或は 2「ヅルチン」よりも遙かに強い甘味を與える。

かような例は、阿片屬においても見られる。即ち 10 mg の「モルヒネ」を人に與えるときは電氣的刺激にたいする痛覺が著しく減少するが、「ナルコチン」40 mg を與えても痛覺減弱をおこさない。ところが、2 mg 「モルヒネ」+3 mg 「ナルコチン」を併用すると痛覺は著しく減弱する。しかしかような相乗は、薬物の用量の相互的關係が適當な場合のみおこるもので、そう

でない場合には他の作用が現われうる。即ち「ナルコチン」は「モルヒネ」の作用を相乗するが、それには或る適當な量的關係が必要であり、例えば 1 部の「モルヒネ」+半部の「ナルコチン」にては、「モルヒネ」のみを與えたと同様の作用が現われるのみである。要するに相乗は或る適當な量的關係においてのみ現われるものである。

つぎに第二の薬物によつて作用の相乗がおこるとしても、この現象はすべての作用点において現われるものではない。即ち薬物作用の協力は或る一定の機能についてのみ現われるものである。

相乗なる現象を標榜して市場に販賣せられる製劑は多数あるが、果して眞に相乗するか否か疑わしい場合が多い。またかような製劑が實際上相乗するとしても、これがために必ずしも直ちに良效があると斷ずることはできない。良效があるのは、相乗によつて薬物作用の性状に變化を來した場合のみで、詳しくいえば、望ましい作用のみが相乗し、これに反して、副作用は相乗しないか或は却つて減弱する場合のみである。かかることは各種の臓器が薬物の同一混合物にたいし、相乗に關して異なつた性状を示す場合にのみ可能である。例えば、阿片或は「モルヒネ」-「ナルコチン」の混合物は、時としては「モルヒネ」のみよりも良い。それは「モルヒネ」と「ナルコチン」とを併用するときは、鎮痛作用は相乗するが、これに反してその際呼吸傷害作用は減弱せられるからである。

薬物作用の協力に關しては屢々次のように主張せられた。即ち同一の薬理學的屬に屬する（言いかえると同じ作用点をもつ）薬物はその作用が相加するのみであり、異なる作用点を有する薬物の作用は相乗すると。しかしこれは或る範圍内において證明せられたのみである。それ故作用の總和は直接的協力のすべての場合に見れるわけではなく、また作用の相乗は間接的協力のある場合に見られるとは限らない。

この他 薬物を混用するとき、その効果の大きさは増加しないで、たゞ作用が早く現われる場合を時間的相乗という。かような例は「プロカイン」と硫酸「カリ」とを併用する際に見られる。

**感作** 薬物作用の協力の特別な場合として、或る薬物を與えるときは、第二の薬物にたいする生体の感受性が亢進を示す場合がある。その際各々の薬物は同じ意味において作用するのではない。例えば「エゼリン」は「アセチル・ヒョリン」の心臓および瞳孔にたいする作用を強め、また「アセチル・ヒョリン」の水蛭の背筋にたいする作用も「エゼリン」によつて同様に著しく高められる。これに反して、「ヒョリン」と「ピロカルピン」とでは、かような作用は見られない。このように「アセチル・ヒョリン」の作用が強められる原因は、分解酵素なる「ヒョリン・エステラーゼ」の作用が「エゼリン」によつて抑制せられる爲であることが明かとなつた。それ故、この場合には今まで述べた方法とは全く異なつた方法によつて「アセチル・ヒョリン」の作用の増強を來すものである。これに類似した例としては、前に作用を呈しないほどの「コカイン」量を與えた後には、「アドレナリン」の血壓にたいする作用が強められる。但しこの場合における作用の機轉は前の場合とは異なる。また實際上重要な感作の例は、「アニリン」または「ニトロベンズール」を使用する



工場における労働者は、同時に「アルコール」の飲用にたいして危険なことである。

それ故、感作とは、或る薬物の作用がそれ自らは作用を呈しない第二の薬物によつて強められることを意味し、作用する組織が過敏となるために起るのである。この薬物作用の感作は薬物作用の相乗と関連がある。これはその際両薬物が同様の作用を呈し、しかも共同作用は總和よりも遙かに強いからである。

なお感作に関しては次のような事実がある。即ち豫め薬物 A を與えるときに第二の薬物 B にたいする反応が強められる場合にも、これと反對に豫め B を與えるとき必ずしも A の作用が強められるとは限らない。かような際には A+B を併用すれば作用の増強が現われることは勿論である。例えば、動物試験にて豫め「ロベリン」を與えるときは血圧にたいする「ニコチン」の作用が著しく増強するが、これと反對に「ニコチン」で前處置しても「ロベリン」の作用は増さない。

#### b. 薬物作用の拮抗

一つの薬物によつて或る變化をうけた器官或は細胞の或る機能が、同時に與えた他の薬物によつて反對の意味に影響をうける場合を薬物作用の拮抗という。その際 交互作用に與る兩種の薬物が、もし共通の作用点をもつならばこれを直接的拮抗といい、異なつた作用点を有する場合には間接的拮抗と稱える。例えば瞳孔の大きさは散瞳筋および縮瞳筋によつて調節せられ、従つてこの兩種の筋肉は相反する作用をする。それ故、豫め薬物を與えて散瞳筋を刺激した後に縮瞳筋を興奮する薬物を與えて瞳孔を縮小させうる。これは間接的拮抗の例である。

それ自らは相反する作用をもつ薬物も、これを同時に與えるときは必ずしも拮抗的作用を呈すると限らない。またこれと反對に、互に拮抗作用を呈する薬物も別々に與える際には、相反する作用を呈しないか、または同様な作用を呈する場合がある。例えば、「マグネシウム」麻醉にたいする「カルシウム」の作用について見ると、塩化「マグネシウム」或は硫酸「マグネシウム」はこれを皮下に注射するときは（内服にては難吸収性のために作用が現われない）常に麻醉が現われ、ついで静脈内に「カルシウム」を注射すると規則的に麻醉が中絶する。しかし「カルシウム」のみを注射するときは大量にても毫も興奮作用はおこらず、却つて反對に「カルシウム」塩は神経性過興奮性（痙攣質、「テクニー」）を除くために臨床において應用せられる。

次に、それ自らは同様な作用を呈する薬物も、これを同時に與えるときは拮抗作用を呈することがある。例えば青酸は一定の細胞にたいして酸化抑制作用を呈するが、その作用は「アルコール」または「ウレタン」のそれ自身では酸素消費を減少させる濃度により減弱するか、または少なくともそれに一致して増強しない。これらの事実よりすれば、或る薬物の一般的薬理作用が明らかであつても、それを他の薬物にたいする拮抗剤として用いようか否かは全く豫知しえないことがわかる。

拮抗作用を呈するのはそれぞれの薬物に特有な性状であるから、拮抗作用を呈する或る一つの薬物の代りに、類似する作用をもつ他の薬物を用いようのは極めて狭い範囲に限られている。このことは临床上、麻醉による障碍に際して、麻醉剤の種類によりすべての興奮剤が必ずしも有効でないことによつても知られるのである。また例えば類似した興奮剤なる「カルジアゾール」および「アミノコルチン」と、一方麻醉剤なる「ウレタン」と「バルビタール」とについての動物試験においても、つぎのような事実が見られる。即ち家兎に体重 1kg につき 1.0 g の「ウレタン」を與えて麻醉に陥らした場合、麻醉の高潮時に「カルジアゾール」を與えても影響は見られないが、「アミノコルチン」を用いるときは麻醉作用を著明に減弱せしめうる。これと反對に、「バルビタール」(0.18g/kg) をもつて麻醉を行つた際には、「カルジアゾール」は良く作用するが、「アミノコルチン」は作用を呈しない。

かように麻醉の種類によつてそれぞれ特別な興奮剤を要するものであるが、なお夫のみでなくその際特有な量的關係が必要である。一般に薬物作用の拮抗に關する實際上または實驗的の成績が必ずしも一致しないのは、多くはこの量的關係の異なるに基づくのである。临床上重要なのは或る一定の量を用いて拮抗作用を呈する薬物も、その量を増加するときはその代りに却つて元の方向における作用が強くなつていくことである。例えば、鼠についての實驗によると、少量の抱水「クロラル」を與えた際には、「アミノコルチン」の一定量は拮抗的に作用するが、それ以上なれば却つて協力的作用を呈する。また大量の抱水「クロラル」を與えた際には、初めより拮抗作用を呈しないか、または麻醉を長引かす作用のみがある。

なお拮抗作用を呈する量については次のような事実が知られておる。即ち拮抗作用を呈する量は、正常の状態において同じ臓器に作用する量よりも遙かに少量でよいことがある。例えば「ピロカルピン」は、腸の アウエルバッハ氏 神経叢よりも末梢部において平滑筋または神経末端に作用してこれを興奮させるものであるが、この興奮を拮抗的に除去するには、これを麻痺するに足る「アトロピン」量の 4 分の 1 にて充分である。つぎに、正常の臓器に作用する量と同一の量を拮抗剤として用いるときは、反對の作用が現われることがある。例えば、實驗的に二個の「ベッヘルグラス」に各 250ccm の体温に温めたリンゲル液を入れ、その中に体外に摘出した（洗滌して「ヒョリン」を除去した）腸管を入れ、その運動を植杆を用いて「キモグラフィオン」（波動記器）上に書き、そしてその一つに「ピロカルピン」2—3 cg を入れるときは強い収縮を營む。その後各々の「グラス」中に各 5 cg の「アトロピン」を加えるときは、正常腸管の運動は興奮して短縮するが、これに反して豫め「ピロカルピン」を加えた方の腸管は直ちに安靜となつて弛緩する。

なお薬物の拮抗作用は全生体の一つ或は僅かの機能に限られて現われるものなることを注意しなければならない。そして拮抗作用の現われる場所はそれぞれの薬物に特有である。例えば、麻醉時に呼吸機能は興奮剤によつて良好な影響をうけるが、身体の姿勢は前に麻痺していた際と全

く同様である。また或る薬物は、正常の状態にあつては作用を呈しない場所において拮抗作用を現わすことがある。例えば、「クラレ」<sup>1)</sup>は骨筋中における運動神経の末端を麻痺する作用があり、従つて同じ場所に作用する「フィズチグミン」の興奮作用を除きうるが、なおその外にそれよりも末梢部における「ニコチン」及び「アセチル・ヒョリン」の興奮作用にたいしても拮抗的に作用する。

上述のようであるから、一つの薬物の拮抗作用は該薬物の他の作用と全然分離して考えなければならぬ。これはこの両作用は、上述したように、作用する点、有効量および作用の種類において全然異なりうるからである。蓋し一つの化合物は、体内において一定の分布と或る特有用とをもち、且その外に他の薬物にたいする或る器官の反応にたいして一定の影響を興える性質を有するためである。

薬物の拮抗作用に際しては、一つの薬物のために他の薬物の作用が全く現われなくなることもあり、或は一定の薬物によつて、すでに現われた他の薬物の作用が消失または減退することもあり、また或る場合には所謂 相互拮抗作用を呈して各薬物は相互に他のものの作用をなくすることができる。例えば、第一の場合の例としては、動物を「クロロホルム」にて深い麻酔に陥らせた後、これに「ストリキニーネ」を興えても、もはや痙攣はおこらない。第二の場合の例としては、「ムスカリン」を興えて搏動を停止させた心臓に少量の「アトロピン」を興えると再び強く搏動し始める。最後に相互拮抗作用の例としては、家兎に「パラアルデヒド」の麻酔量を「ピクロトキシン」<sup>2)</sup>の痙攣作用を呈する量と共に注射するときは、動物は全く正常の状態に止まり、麻酔をも痙攣をもおこさない。これは「パラアルデヒド」の鎮静作用は痙攣のおこるのを妨げまた「ピクロトキシン」の興奮作用は麻酔を妨げるからである。

かような拮抗作用はいかにして起るかというに、或る場合は補充拮抗作用による。即ち薬物が組織より生命に必要な成分を奪い去ることによつて作用をおこすような場合には、該成分を興えるときは拮抗的に中毒を消失せしめうる。例えば、砒酸は組織の機能を営むに必要で欠くことのできない「カルシウム」を沈澱させて、これを組織より奪取するから有毒である。それ故、砒酸中毒に際して Ca を興えると拮抗作用を呈する。しかし補充作用によらないで、拮抗的に作用する場合は非常に屢々見られる。それは第一の薬物にたいする臓器の反応を第二の薬物が妨げるか、止めるか或は逆行させる場合で、これは次のような種々な方法によつて行われる。

例えば、第二の薬物が第一の薬物をその結合した臓器から追い出すによる。かような例は、一

1) 「クラレ」の作用については、後章、運動神経麻痺劑の部参照。

2) 「ピクロトキシン」は「マレイ」地方に産する防己科の植物 *Anamirta Cocculus* の種子中に含まれる無窒素性の毒物である。少量にては副交感神経中樞を興奮して心搏を緩徐ならしめ、脊髄の發汗中樞を興奮させ、且つ体温中樞に作用して体温の下降を來し、大量は全身の強直性間代性痙攣をおこす。蛙に興えるときは、腹部が膨脹し、四肢は關節部において直角に屈曲し、一種特有な所謂「ピクロトキシン」痙攣を示す。臨床上、興奮劑として用いられることがあるが、我國では殆ど用いられない。

一種の毒芹の中に含有せられる「チクトキシン」*Cicutoxin* も同様の作用がある。

酸化炭素中毒を酸素吸入によつて治療する際に見られ、その際には「ヘモグロビン」に結合した CO は酸素のために追出される（肺よりの吸収の部参照）。かような例は拮抗作用の多数の場合に行われるもので、特に吸着せられた物質は相互に追い出しうる。

また既に述べたように「ムスカリン」<sup>1)</sup>の心臓にたいする作用は極めて少量の「アトロピン」によつて消失するものであるが、この場合には「アトロピン」は「ムスカリン」と化学的に反應するのではなく、「ムスカリン」の心筋中に侵入する速度を緩慢にすることによつてその作用を停止させるものと認められる（「ムスカリン」は一定の速度をもつて心筋中に侵入しつつある間のみ作用を呈するものである。後章、薬物の分布と作用との關係の部参照）。

次に第二の薬物が第一の薬物の分布を變化させ、これによつて感受性を有する器官から他へ轉向させるによる場合がある。例えば、皮膚または粘膜に石炭酸が附着するとき、それを「アルコール」にて洗い取ると、その組織中への侵入を妨げうる。また空虚な胃に興えて麻酔をおこすに足るべき量の「パラアルデヒド」を、胃内に脂肪（乳酪）のあるときに興えても、睡眠を催さない。

この他に二種の薬物が一つの器官の種々な生活現象（滲透性、膨脹状態、酸素攝取、興奮性など）にたいして反對的影響を興え、その際作用が一定の量的法則に従つて相互になくることがある。例えば、多数の無機「イオン」即ち H と OH, Na と K, K と Ca, Ca と Mg にあつては、かような事實をみとめうる。

## 7. 化学的構造と薬理作用

化学的構造と薬理作用との關連を知るための研究はかなり古くから行われた。それには多くの理由があるが、(第一)には、何故に一定の化学的化合物はかような作用を有するかを知るのは純理論的に興味あることであり、(第二)には既知物質の性質を基礎として新しいより良い性状を備えた治療劑を合成しようとするのであつた。そして實際上新らしい化合物の合成にあつては時として副作用が減弱して主な作用が保存せられる場合がある。これまでの經驗によると、化学的に類似する物質も薬理學的には必ずしも同様な作用を示すものではない。むしろこれと反對に、一定の同列の物質を除けば、化学的に近似する物質は頗る異なつた作用を示しうる事が明かとなつた。そして事實上構造と作用との間のすべての關連は主として純經驗的に知られたのである。なお生物學的現象にたいしては化学的構造のみでなく、物理的性質も頗る大きな關係があり、或る場合にはこれによつて説明できることが屢々ある。例えば、「アルコール」列の物質にあつては、CH<sub>2</sub>基の加わるにつれて毛管現象（水の表面張力の低下）は増加し且つ脂溶性が高まるが、それと共に麻酔作用も亦強くなるのを見る。

1) 「ムスカリン」の作用については、後章、副交感神経興奮劑の部、参照。

一般に構造と作用との間には屢々一定の関連を確知しえても、何故に分子の一定の變化によつて或る種の作用が顯著となるかは往々知ることができない。しかし時としては實際上に應用しうべき經驗がえられた。例えば「エステル」化した「カルボキシル」基を分解するか、または游離の「カルボキシル」基  $(-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH})$  を挿入するときは、藥理的或は治療的作用にとつては屢々不利であることが知られた。その理由は、「カルボン」酸（「カルボキシル」基をもつ有機化合物）の塩は生体の普通の反應にあつては細胞内に侵入し難いからである。また時としては藥物の化學的構造をたゞ僅か變化すると、元の作用が著しく減弱するか或は變化することがある。特に化學療法にあつては、かような經驗が頗る多い。「アドレナリン」類似物質の作用にとつては、「ヒドロキシル」基の数および位置が意義があることが明らかとなつた。

また脂肪列麻醉劑の麻醉作用にとつて意義があるのは、その分子中に含有せられる炭化水素殘基である。そしてその作用は他の基或は個々の元素を挿入することによつて種々に變化する。即ち「ハロゲン」（「クロル」または「ブロム」）が入ると麻醉性は強められるが、その際同時に心臟および血管並びに物質代謝にたいする危険性が增大する。例えば「メタン」( $\text{CH}_4$ )は無害であるが、それに「クロル」が入ると「クロロホルム」( $\text{CHCl}_3$ )となり、あまり作用を呈しない「エタン」( $\text{C}_2\text{H}_6$ )に「クロル」が入れば、麻醉性のある塩化「エチル」( $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ )となり、また弱い作用を呈する「アルデヒド」( $\text{CH}_3\text{COH}$ )は強い作用を呈する「クロラール」( $\text{CCl}_3\text{COH}$ )となる。

しかし特種の場合について知られた經驗を一般的に構造と作用との関連に適用しうる程度は極めて狭く、少なくとも個々の場合において頗る異なつておる。或る場合には大きな範圍に應用しうる經驗もあつて、例えば上述のように「ハロゲン」を挿入すれば脂肪屬炭化水素の麻醉作用は高められるといふのが、他の場合、例えば二重結合の存在は藥理學的關係において特に意義が大きいといふような經驗は、遙かに狭い範圍に適用しうるのみである。これらの物質は化學的意味においては（芳香体を除けば）反應しやすいが、藥理學的關係においては不飽和化合物と飽和化合物との間には往々著しい差異が認められない。例えば「エチレン」( $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ )と「アセチレン」( $\text{HC}\equiv\text{CH}$ )との麻醉作用に關してはそうである。

この他 光學的に同分異性なる化合物（不整炭素原子の存在に基因する）の藥理作用における相異を考察するならば、實に驚くべきものがある。この差異はすでに藥物攝取的の差異によつても起りうべく、例えば赤血球の *l*-または *d*-「オキシフェニール」乳酸を攝取する程度にも差異がある。いま二三の重要な化合物についてその作用の相違を示すと次表のようである。

次表によつて見ると、一般に左旋性の化合物が生体にたいし好んで作用を呈するが、必ずしも常にそうとは限らない。この他 酵素の作用にたいしてもこの光學的働きの意義のあることが知られておる。一般に藥物の作用は、個々の藥物の固有の性狀と、一方、それぞれの細胞に特有な感受性とに關するものであり、生物の現象は極めて複雑であつて、構造と作用との關係についても未だ理解し難い不明の点が頗る多い。

物 質	作用の強さの比較	比較した機能または器官
<i>l</i> -「チロジン」 Tyrosin	4	酸素の消費
<i>d</i> -「チロジン」	1	
<i>l</i> -3,4 「デオキシノル・エフェドリン」 Dioxy-nor-ephedrin	160	血 壓
<i>r</i> -「デオキシノル・エフェドリン」	1	
<i>l</i> -「デオキシノル・エフェドリン」	160	子 宮
<i>r</i> -「デオキシノル・エフェドリン」	1	
<i>l</i> -「アドレナリン」 Adrenalin	15	血 壓
<i>r</i> -「アドレナリン」	1	
<i>l</i> -「ヒオスチアミン」 Hyoscyamin	40	唾液分泌
<i>r</i> -「ヒオスチアミン」	1	
<i>l</i> -「コカイン」 Cocain	1	知覺神經
<i>r</i> -「コカイン」	2	

## 〔附〕 塩類作用

凡そ水溶性の無機塩類は、一面においては各塩に特有な化學作用、即ち「イオン」作用を呈し、他方、物理的變化による一般作用、即ち所謂塩類作用を呈するものである。例えば食塩の水溶液は、「クロル・ナトリウム」を  $\text{NaCl}$  なる分子として含有するのみでなく、分子の全部或は一部は帯電部、即ち「イオン」に分解せられる。即ち陽性「ナトリウム・イオン」 $\text{Na}^+$  と陰性「クロル・イオン」 $\text{Cl}^-$  とに分れる。そしてその各部は滲透壓にたいして全分子と同じ影響を與える。分子が「イオン」に分れることを電氣解離といひ、解離する物質を電解質という。解離は溶液の稀薄度と共に増加するもので、非常に稀薄な溶液では殆んど完全に解離する。溶液中において行われる多數の化學的反應は分子ではなくて、「イオン」によつて行われるものである。

解離しうる化合物の生体にたいする特異作用は「イオン」反應によつて起るものである。「ナトリウム・イオン」は体内の到る所にあるから、「ナトリウム」塩の特異作用は殆んど酸「イオン」のみによつておこる。これに反して、「イオン」に分れない固い化合物では、それに特有な作用は現われない。例えば黄色血濁塩は次のように解離するから、「シアン」の作用も現われず、また金屬は固く結合するから特有な金屬作用も現われない。



また固い有機性砒素化合物の毒性は砒石と同様ではない。また昇汞は  $\text{Hg}^{++} + \text{Cl}^- + \text{Cl}^-$  に解離して強い殺菌力を呈するが、同じく  $\text{Cl}^-$  「イオン」を生ずる食塩をこれに加えるときは十分に解離しなくなり、 $\text{Hg}$  「イオン」の数は減じ、従つて消毒力も減弱する。

つきに所謂塩類作用は、特有な化學作用とは全然異なつてゐる。即ち塩類作用は溶液の滲透状態によるのであつて、従つて分子および「イオン」の数或は濃度に關するものである。そして化學

的性質には關しない。例えば食塩は溶解且つ吸収せられやすく、且つ体細胞の正常成分をなすから、体内においては殆んど滲透作用を呈するのみである。これに反して、他の溶解しやすく且つ吸収され易い塩類、例えば炭酸「アルカリ」、「ヨードカリ」、「ブロムカリ」などは塩類作用と同時に特異な「イオン」作用を呈する。

水および低張性塩類溶液は、これを長い間組織と接觸させるときは、細胞は膨脹して多量の水を含み、その中の擴散しうる塩類の一部を奪取する。かようにして水分は有害な作用を呈しうる。これに反して、高張液は組織より水分を吸取するから、そのために組織は萎縮する。

## 第四章 病的状態における薬物の作用

薬物の作用は、言いかえると、生体の薬物にたいする反応であるから、従つて病的状態における薬物の作用は、正常の場合と異なるものである。そしてこれを次のように分けて考察しうる。

### 1. 薬物の正常作用が病者にたいして異常の結果を來す場合

治療剤が患者にたいして健康者におけると同一の作用を呈する場合にも、この正常作用が病者にとつては健康者におけると異なつた結果をきたす場合がある。例えば、気管枝の平滑筋は迷走神経の運動繊維によつて支配せられる。この神経は正常の場合には毫も緊張せず、気管枝は擴大してゐるから、「アトロピン」を與えて気管枝筋肉における運動神経の末端を麻痺させても、呼吸に変化はおこらない。ところが気管枝喘息の發作にあつては、気管枝筋肉に痙攣がおこり、この際には迷走神経繊維は気管枝にたいして緊張を有するから、この場合に、健康者には作用を呈しないほどの「アトロピン」量と與え、緊張性に興奮した神経の気管枝にたいする影響は除去せられ、病的に狹小した氣道は擴大して、呼吸困難が除去せられる。

次に「ヂギタリス」の作用について考えると、いま健康者に「ヂギタリス」の中毒をおこさないほどの量と與えても血液循環にたいしてそれほど著しい変化はおこらず、脈搏は緩徐となり、心臓は強く搏動し、一定の血管領域は收縮しても、血壓は一般に上昇することなく、循環は完全に行われる。ところが心臓の機能が衰弱して所謂代償機能亡失の状態にある患者に同量またはそれよりも少量と與えるときは、結果は全然異なる。その血液循環にたいする作用は原則的には健康者におけると同一であるが、この場合には病状は全然變化する。即ち前に頻數且つ不規則であつた脈搏は緩徐に規則正しくなり、靜脈鬱血は除去せられ、病的な血液分布は正常に復歸し、緩慢であつた循環は速かとなり、こうして組織にたいする酸素供給の不足は恢復する。

この他「アトロピン」を結膜囊中に滴下するときは瞳孔は散大する。そして健康な眼では、その他に何らの有害な結果をおこさない。しかるに「アトロピン」を緑内障の傾向のある眼、即ち眼房水の正常の流出が妨げられた場合に用いると、最も重篤な結果が現われうる。こうして一定の病的條件の下では、「アトロピン」の正常作用によつて盲目をきたすことがある。

以上のような場合には、薬劑の作用そのものは異常なわけではないが、生体の機能が異常となつておるために、正常の薬理學的反應が異常に強く現われて、そのために健康体におけると異なる結果を招來するのである。

### 2. 患者にたいする薬物の作用が数量的に變化する場合

治療剤にたいする感受性が病的條件の下に變化し、ために患者にたいする薬物の作用が数量的に變化する場合がある。即ち患者は治療剤にたいして健康者と同一の症状をもつて反應するが、同じ量にたいして健康者よりも強く反應するか、或は弱い反應を呈する場合がある。こうして病床においては、往々遙かに少量を用いることによつて、健康者にたいし著しい大量にておこされると同一の作用が現われることがある。

例えば、心臓病者は一般に健康者よりも遙かに少量の「ヂギタリス」に反應する。それは恐らく罹病した器官が薬劑にたいして感受しやすくなつたためである。動物試験でも体外に摘出した心臓の「ストロファンチン」にたいする感受性は、豫め心筋を衰弱させておくときは著しい亢進を示す。

また「クロロホルム」は、一般に麻酔劑として用いられるが、心臓病者には一般に使用せられぬ。それは代償障の狀態にある心臓は「クロロホルム」の急性麻痺作用並びに屈性に陥らせる作用にたいして特に感じやすいからである。また「クロロホルム」のような「ハロゲン」を含有する麻酔劑は、屢々健康者にあつても肝臓の實質を傷害して麻酔後に肝臓の脂肪變性をおこすものであるが、肝臓病者ではかような薬劑にたいする抵抗力が著しく減少してゐるから、屢々麻酔後における遅發死の原因となる。

次に實驗動物の「ヒスタミン」(「ショック」毒)にたいする感受性は、「エーテル」麻酔時並びにその後には著しく亢進している。また副腎を完全に、または部分的に摘出した後にも、「ヒスタミン」にたいする感受性が高度に増加する。

この他「アルコール」は、大量なれば麻酔性または麻痺性に作用し、少量なれば一定の精神機能、並びに呼吸、心臓およびその他の器官を興奮させる時期をみとめうる。そしてこの「アルコール」によつて初めに現われる作用は各人について頗る異なり、或る場合には麻酔作用を示し、或る者は興奮作用が著明なことは日常經驗するところである。しかるに一定の精神病者または

癲癇患者では、「アルコール」にたいする感受性が非常に高く、少量を用いても激甚な興奮現象を呈することが知られておる。一方、興奮した精神病患者を鎮静させるには、大量の麻酔剤或は「スコロラミン」を要することは驚くべきほどである。これは、この際にはこれらの薬物にたいする感受性が減少しておるためである。

上記の場合には作用そのものは、病的条件下においても正常と同様であるが、たゞ感受性が異なつておるのである。これによつて見れば、患者では薬物の作用が健康者よりも強く現われることがあり、またむしろ好ましくない副作用が恐ろしい場合もある。また或る場合には期待した薬劑作用が現われないこともあり、或は少量にてすでに充分な治療的效果を見る場合もあるわけである。

以上述べた以外にもなお同様の場合が多数にあるらしい。例えば、バセドウ氏病の患者は「ヨード」剤にたいして非常に過敏であるが、そうでない場合にも或る者では沃化物を與えるときは甲状腺機能亢進症の症状（心臓症状、神経質、瘰癧など）を現わすことがある。かような者は甲状腺の「ヨード」にたいする過敏性に關するらしい。また甲状腺剤をもつて鼠を飼養するときは、磷および砒素にたいする感受性が著しく亢進する。

また「カンフル」の瘰癧をおこさないほどの量を、健康者の皮下または筋肉内に與えても、循環にたいして著しい作用はない。しかるに傳染病のために血管運動神経衰弱をおこした際には、血管運動神経中枢の減弱した興奮性は「カンフル」によつて著しく亢進する。この場合にも病的状態における感受性の亢進に關するものと考えられる。但し近時の研究によると、「カンフル」の循環衰弱を恢復させる作用は、主として「カンフル」の生体内における酸化産物が直接心臓に働いて衰弱した機能を興奮させるによるものと認められる。

腎臓炎の多くの場合、殊に急性期には利尿剤は作用を失つて、これを與えても利尿はおこらない。これに反して、或る病型または或る時期には、健康者にたいして作用しないほどの利尿劑量によつて高度の利尿をおこす場合がある。これは腎臓の利尿剤にたいする感受性の減退または亢進であると認めなければならない。この他、經驗上心臓機能不全をおこした或る場合には、心臓にたいして未だ充分な作用を發揮しないほどの「デギタリス」量によつて既に著しい利尿を催し、脈搏が充實するほどの量を與えると却つて利尿が減退することがある。それは、かような際には腎臓血管が「デギタリス」にたいして過敏反應を呈し、少々大量なれば一度擴大した腎臓血管が反對に收縮するためであるらしい。なお水銀劑並びにその他の重金属は腎臓の實質を傷害する作用があるから、腎臓疾患の際の浮腫には用いられない。

解熱劑にあつては、關係が少々複雑である。解熱劑は健康者に與えても殆んど体温に作用しない。しかし發熱者では病的に亢進した体温を速かに下降させる作用がある。その理由について考えると、發熱時には体温調節中枢が興奮して体温を高温度の所に調節してそれを固持している状態であるが、かような状態にある中枢は頗る不安定で、解熱劑にたいして反應しやすいことと（感

受性の亢進）、並びに發熱時には熱發生の減少（「キニーネ」などの場合）、或は熱放散の増加（「アンチピリン」などの場合）にたいする調節力の減少することによつて説明しうるらしい。

病的状態の下において見られる感受性變化の原因に關しては、精細なことは多くの場合になお不明である。近時における實驗的研究によると、体外に摘出生存させた臓器の各種の薬物にたいする感受性は、外界の液体の滲透性濃度、水素「イオン」濃度、Ca と K との割合の變化などによつて著しい差異を示すことが明かとなつた。

### 3. 病的状態における薬物の作用が 性状的に變化する場合

患者に薬物を與えるときは、それにたいして時として健康者には見られないような反應を現わすことがある。即ち薬物の作用が性状的に變化し、しかも何故にそうであるかの理由にいたつては、多くの場合には充分にこれを説明しえない。

例えば、脚氣患者または「ビタミン」欠乏症にあつては、「アドレナリン」の皮下注射は屢々心臓および血管にたいして逆反應を呈し、患者の血圧を下降させるのみでなく、強い「アドレナリン」反應は、衝心に類似する心臓血管症状を呈する。また脳下垂体後葉製劑の皮下注射は脚氣患者の最低および最高血圧を上昇させて循環にたいし好影響をおよぼすようであるが、その際屢々「アドレナリン」と同様に逆反應を呈し、血圧の下降を示すことがある。實驗的には哺乳動物に「エルゴタミン」を與えて中毒させた後に、「アドレナリン」を與えるときは、血圧は上昇するかわりに下降する。この場合の理由は次のように説明できる。即ちその際興奮すべきすべての交感神経の末端が「エルゴタミン」のために麻痺し、ために血管收縮神経の作用は現われないが、これに反して血管擴張神経は麻痺しないから「アドレナリン」にたいして反應するのであると。

かような例は「モルヒネ」または阿片の便秘作用についても見られる。即ちこの薬劑の大量を「ゼンナ」、「ヒマシ」油或は硫酸「マグネシア」を與えて下痢をおこさせた健康者または動物に與え、「レントゲン」で検査すると、胃の幽門括約筋および幽門の收縮をおこし、これがために食物は長い間胃内に停滞し、そこで正常以上に消化された後、遅れて少量づゝ長い間にわたつて腸内に達する。そしてかような状態においては、小腸の運動は殆んど影響せられず、且つ大腸の運動も著しく安靜にせられることはない。しかるに、これに反して「コロシント」のためにおこつた下痢を阿片或は「モルヒネ」で治療する場合には、全然異なつた作用が現われる。この「コロシント」は峻下劑に屬するから、小腸および大腸の運動を高度に興奮し、且つ炎症性副作用のために腸腔中に強い滲出がおこる。この作用の盛んな時期に「モルヒネ」の便秘量を與えるときは、殆んど瞬時にして小腸および大腸の運動は数時間（ないし 10 時間）にわたつて安靜にせられ、且つ滲出作用は著しく制限せられる。かようにこの場合には、一定の異常な状態の下において、

一つの器官(大腸)に、健康者または他の病的状態では見られないような作用が現われる。これは頗る注目に値する現象であるが、その原因については今日なほ確實なことは知られていない。

腎臓においても同様のことが見られる。即ち食塩は通常利尿作用を呈するが、腎臓炎の或る病型または「ネフローゼ」にあつては食塩にて毫も利尿がおこらないのみでなく、食塩の排出機能不全がある際には却つて浮腫の増加を來すから、かような場合には、減塩食または無塩食を與えなければならない。また實驗的におこした「ウラン」腎炎では、罹病した腎臓はなお著明に分泌作用を營んでおるが、食塩溶液を注射すると直ちにその機能が止む時期がある。即ちこの場合にも食塩は、正常の場合におけると反對の作用を呈する。

「グルタル」酸 ( $\text{COOH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ ) およびその他の二三の燃焼しやすい「カルボン」酸は、犬の實驗的「フロリヂン」糖尿、または人の重症糖尿病に際し、糖排出並びに「アセトン」および「ベタオキシ」脂肪酸の排出を減じ、または停止する。かような作用は健康者では見られないことである。これも亦一定の疾病における治療剤の作用の性状的變化と見做さなければならない。

「アトロピン」または「ロート」或は「ペラドンナ」劑は、すでに少量にて人および動物の亢進した腸運動を安靜にし、胃腸管における痙攣を緩解する作用がある。それは次のように説明せられる。即ち腸壁は「ヒョリン」を含有し、このものは主として腸運動を司どるところのアウエルバハ氏神経叢を興奮させる作用がある。そして「アトロピン」は「ヒョリン」にたいして拮抗的に働くために、亢進した腸運動を安靜にするのである。ところが、病的條件の下では「ヒョリン」の腸にたいする作用が減退することがある(實驗的には、腸壁より「ヒョリン」を洗い出すことによつてこの状態を模倣しうる)。この條件の下では「アトロピン」は直接アウエルバハ氏神経叢に作用し、従つて腸運動にたいし抑制的ではなくて、却つて興奮性に作用する。かように「アトロピン」は状態に従つて、腸運動にたいし二様の相反する作用を呈するもので、實際臨床においても、「アトロピン」は一方、腸痙攣を伴う「イレウス」または痙攣性便秘などの際に痙攣を除去するために用いられると同時に、一面においては、麻痺性「イレウス」の際に腸運動を興奮させる目的に應用せられる。

なお實驗的に豫め一定の處置を施しておき、これに或藥物または毒物を作用させる際にも相反する作用を現わす場合が知られている。例えば、蛙血管標本に「カルシウム」を含有しないリンゲル氏液を灌流させ、ついでこれに「アドレナリン」を作用させるときは、血管は狭小しないで却つて擴大する。

その他 補充療法および「ホルモン」または臓器療法の有効な場合も、一定の病的状態の下における藥物作用の性状的變化とみとめることができる。

## 4. 化學療法

化學療法とは、化學的藥劑によつて体内における病原微生物(「トリパノゾーマ」, 「スピロヘータ」または細菌)を死滅させ、しかもその際生体を傷害せず、こうしてこれら病原体のためにおこつた疾病を治癒させるのをいう。そしてかような藥物を化學療法劑と呼ぶ。

化學療法目的を達するには治療劑がいかなる性質をもつべきかというに、(1) 藥物が生活体内において(試験管内ではない!) 寄生虫を直接または間接に傷害する性質をもたなければならない。それがためには、(2) 藥物が患者の器官によつて結合または沈着せられることなく、實際寄生虫に達するか(向寄生性)、或は体内における寄生虫の生活條件を著しく不良とするように体内に分布する性質をもたなければならない。(3) かような治療劑は病原体には強い作用を呈し、しかもその使用量では患者自らには無害でなければならない。

体外で有効な消毒劑、例えば昇汞、石炭酸なども体内の細菌を死滅させる力はない。これは一般に細菌を死滅させる化合物は、同時に器官の原形質をも著しく傷害するからである(向器官性)。その他 注意すべきことは、化學療法の効果は生体の種類によつて異なりうることである。例えば、「トリパン」赤は南京鼠の「トリパノゾーマ」を死滅させるが、犬、鼠または「モルモット」では治癒作用は見られない。また「エメチン」は人間にのみ有効で、猫の「アメーバ」赤痢にたいしては有効でない。この関係においては常に網状織内皮細胞が意義あるものと認められるが、その機能を除外するための實驗に際しては操作そのものによる傷害の結果として作用の減退することがありうることを忘れてはならない。つぎに今日までに知られた主要な特異性治療劑について述べる。

亞砒酸は「マウス」の「トリパノゾーマ」傳染に影響を與えるが、動物にたいする毒性があまりに強いから、これを治療劑とみとめない。ところが「アルゼニール」酸、即ち「アトキシル」および殊にその「アセチル」誘導體なる「アルゼセチン」は亞砒酸よりも遙かに毒性が弱く、試験管内では「トリパノゾーマ」にたいして毫も作用を呈しないが、体内、就中 肝臓内においてはこの化合物の五價の As は還元せられて三價の As となり、こうして生じた還元産物は直接寄生虫を死滅させる作用がある。また例えば、その有機性還元産物の一たる「アルゼノ・フェニール・グリチン」Arsenophenylglycin は、試験管内においても寄生虫を死滅せうべく、これに感染した動物に注射するときは強い治癒作用を呈し、往々一回の注射にてすべての寄生虫を永久に血液中よりなくしうる。人にあつても、上記の化合物を重篤な「トリパノゾーマ」傳染なる睡眠病の治療に應用することができる。しかし人では往々副作用が著しい。殊に「アトキシル」および「アルゼセチン」は不治の盲目を來すことが稀でない。

茲において P. Ehrlich 及びその共同研究者はこの研究をつづけ、數百種の有機性砒素化合物

につき動物試験を行つてその治癒作用を検した。そして遂に實驗的「スピロヘータ」病にたいして頗る有効な若干の誘導体を見出した。こうして Ehrlich 及び秦佐八郎は「デオキシ・ジアミノ・アルゼノベンゾール」Dioxy-diamino-arsenobenzol (「サルヴァルサン」 Salvarsan) が「スピロヘータ」にたいして最も有効なことを見出した。そしてその後製出せられた「ネオサルヴァルサン」は今日まで最も広く驅梅毒薬として應用せられる。「サルヴァルサン」は三價の砒素をもつ誘導体で、上記の化合物に反し、試験管内にては寄生虫を死滅させる作用はないが、生体内では死滅させる作用がある。試験管内においても臓器の「エキス」を加えるときは「サルヴァルサン」は有効な形に變化するが、この有効な化合物の性状は未だ確實でない。「サルヴァルサン」は組織を傷害する作用が強いから靜脈内に注射する。全然副作用が無いわけではないが、良い製劑を用い且つ注射の技術に注意すれば、それほど屢々見られるわけではない。

「サルヴァルサン」の作用は、恐らく体内において有効な形に變化した後に病原体を直接死滅させるにある。即ちこの化合物は体内においても著しく向寄生虫性である。しかし、その治癒作用は恐らく直接病原体を死滅させる以外に、破壊した寄生虫より遊離した「トキシン」のために抗体の産出が促進せられることによつても補助せられるらしい。

人にあつては、「サルヴァルサン」屬の製劑を以て、熱帯梅毒 (「フラムベシア」) および回歸熱を、大多数の場合には一回の注射にて治癒しうる。これは Ehrlich の最初の理想たる“強滅菌療法 Therapia sterilisans magna”に一致するもので、この際には体内における副作用も少なく、且つ寄生虫が治療剤にたいして習慣性をうることも妨げられる。人の梅毒では、一回の注射にては効力が乏しいから、これを時々反復しなければならぬ。こうして寄生虫を消失させ、且つ梅毒性病巣を治癒しうるのみでなく、多くの場合にはワッセルマン氏反應をも陰性にしうる。この他「サルヴァルサン」は鼠咬症にも有効である。

上記の砒素劑の例について見ると、單に向寄生虫性で、且つ全然向臓器性でない製劑を求めるとは、必ずしも合理的でない。上記の砒素劑は体内の器官と反應して初めて「スピロヘータ」を死滅させる化合物を生ずるのであるから、この反應はむしろ治癒作用を發現するために必要なのである。そして有効な化合物が漸次に生成せられて長い間体内に存することによつて効果が現われるらしい。

次に「ゲルマニン」Germanin (Bayer 205) は睡眠病にたいする有効な治療剤である。一回の注射を行えば、その後試験動物は数週ないし数カ月間「トリパノゾーマ」の傳染にたいして防禦せられ、また既に發病した場合にも一回の注射にて治癒する。人にあつても、最後の處置後13日間該血液はなお「トリパノゾーマ」を死滅させる作用がある。この物質も亦試験管内では無効で、体内において初めて特異作用を呈する物質に變化するのである。これは無色であるが、化學上、色素に近似する物質である。

種々な色素、例えば「トリパン」赤、「トリパン」青 (「アゾ」色素) および「パラフクシン」、

「トリパロサン」, 「メチル」紫 (Triphenylmethan色素) も亦、實驗的「トリパノゾーマ」病を治癒させうることが以前から知られておる。

なお廣く應用せられるものに、蒼鉛および水銀劑がある。この両者は共に梅毒の治療剤として應用せられ、筋肉内に注射するが、水銀劑の梅毒にたいする化學療法的作用は蒼鉛に比べると遙かに弱い。また「アンチモン」化合物なる吐酒石は、人の埃及住血吸虫にたいし非常に有効で、本邦においては「スチブナール」( $C_4H_4O_7SbNa$ ) は日本住血吸虫および肝臟「ジストマ」の治療に應用せられ、早期に靜脈内に注射するときは有効である。

この他 生体内の細菌にたいしても亦特異性に作用しうる化學的製劑がある。例えば「エチル・ヒドロ・クブレイン」Äthylhydrocuprein (「オプトヒン」または「レミヂン」) は肺炎球菌にたいして特異性に作用し、「オクチル・ヒドロ・クブレイン」Octylhydrocuprein (「ヴチン」) は連鎖状球菌にたいして特異性に作用する。また各種の「アクリヂン」誘導体なる「アクリフラヴィン」Acriflavin および「アクリノール」は化膿菌にたいして特異作用をおよぼす。しかし最近にいたり細菌にたいする化學療法劑または抗菌療法劑として最も廣い臨床上の應用を見るのは、「ペニシリン」および「スルファニルアミッド」Sulfanilamid の製劑 (「スルファミン」類) である (各論の部参照)。

この他 經驗上或る傳染病にたいして有効な治療剤が知られている。その一は、「マラリア」の治療劑なる「キニーネ」である。「キニーネ」は一般に血液における「マラリア」原虫殊にその分裂小体を直接死滅させるところの向寄生虫性物質であると見做されておる。しかし臨床に有効な用量では、「マラリア」患者の血液における治療剤の濃度が、果して直接これを死滅させるにたる濃度に達するか否かは頗る疑問である。或はこの際、血球が「キニーネ」のために變化をうけて、血漿中に浮遊する原虫の幼型にとつて良い培養基とならなくなり、そのために赤血球内に侵入しえないで血漿中において死滅するのであるかも知れない。もしそうとすれば、この場合にも、治療剤が組織にたいして影響を與えるのであつて、直接に向寄生虫性ではない。

「エメチン」Emetin は「アメーバ」赤痢にたいして特異性治癒作用を呈するが、それは赤痢「アメーバ」の發育を抑制し、殊に「アメーバ」の分裂を妨げるによる。なお「サリチル」酸は關節「ロイマチス」に特效的に作用するが、それは化學療法の意味ではないらしい。

これを要するに、今後なお生体には比較的無害で、しかも向寄生虫性なるか、または体内における寄生虫の生活或は繁殖條件を悪くする作用のある治療剤を探求しうるわけである。

## 第五章 体内における藥物の分布

### 1. 体内における藥物の分布および沈着

藥物が吸収せられて血路の中に入り、循環によつて全身に擴がるときは、長くその中に止まる

ことなく、その種々な量は早晚組織内に侵入し、もつて各薬物に特有な作用を呈するものである。しかし個々の化合物は体内における各種の器官および組織内に平等に分布するものではなく、或る組織は多量を、他の組織はその少量を攝取する。換言すると、各化合物はそれぞれ一定の特有な分布状態を示すものである。

もし一つの器官または組織が、血路中に吸収せられた化合物の殆んど全量を奪取して、これをその中に沈着または固定するときは、かかる化合物を単向性と稱える。しかし多くの化合物は多数或はすべての器官から攝取せられるもので、かようなものを多向性化合物 (polytrope) という。しかし多向性の場合にも、一般的法則として、すべての臓器にたいする分布は臓器の重量に相當して起るものではなく、或る組織は他の組織よりも該物質を多量に攝取する。例えば、肝臓の重量が体重の 2.5% である場合にも、体内に吸収せられた薬物の 2.5% が肝臓によつて攝取せられるとは定らない。

實際上においては、多数の物質、例えば重金属なる銅 Cu または鐵 Fe のようなものは頗る大量に肝臓によつて攝取せられ、これに反して吸収せられた食塩は肝臓中には殆んど見られない。また水分は主として筋肉中に蓄積せられる。また食塩を與えた後に体内における塩化物の分布を検査すると、その 60—90% は皮膚の中に存するのを知る(次表参照)。

器 官	器官の重量 (体重との比)	水分攝取率 (送入力にたいする比)	食塩攝取率 (送入力にたいする比)
筋 肉	42.8%	67.9%	6—9%
皮 膚	16.1%	17.7%	60—90%
その他の全器官	41.1%	14.4%	血 液 中 4—7% 痕 跡

分布状態の検査にあたり、水分および塩類のようなものは、これを大量に体内に送入了後に容易に化學的方法によつてこれを検査しうるが、例えば「アルカロイド」などのようなものは既に少量で有毒であるから、各器官の含量も亦多くは極めて少量であるために、その分布状態を検査することは頗る困難である。但し「キニーネ」誘導体のようなものの動物体内における分布状態は螢光法によつてこれを検索しえられる。

また一定の色素では、その分布状態を容易に認知しうる。例えば、「アリザリン」青は腺、殊に顎下腺に大量に沈着し、これに反して「インドフェノール」青はこれらの器官中に痕跡のみ攝取せられる。また「アリザリン」青は全骨髄筋を着色するが、「インドフェノール」青は一定の筋肉群(横隔膜、喉頭および眼筋)のみを着色する。また「メチレン」青は、神経系の一定部、例えばすべての知覚纖維、味覚および嗅覚神経の末端、平滑筋および心臓の神経、藥理學的に特種な上記の横紋筋群(横隔膜、喉頭および眼筋)における運動神経末端、並びに中樞神経系および網膜における一定の特有な纖維を着色するが、これに反して神経系他の部分は全然染色しない。

薬物が体内において特有な分布状態を示す理由は、個々の臓器が化學的および物理化學的に差

異を示すことによつて説明せられる。しかしこの差異は頗る複雑であるから、各々の場合において、種々な組織における薬物の分布が、果していかなる理由によつて行われるかは多くは不明である。そしてただ少数の物質、特に組織にたいして無爲性な脂肪列の麻醉剤についてのみその分布の理由を説明しうるに止まる。

脂肪列の麻醉剤に屬するのは、「アルコール」、「エーテル」、「クロロホルム」、抱水「クロラール」、「ウレタン」などである。そして Meyer-Overton 氏の**麻醉の學說**によると、これらの物質の麻醉力は、類脂体(「リポイド」)中における溶解度の割合の大きいほど大きいものである。そしてこれら麻醉剤の体内における分布も亦、大体においてその「リポイド」に溶解する割合に平行して行われるものである。但し個々の場合についていえば、次のような条件も亦關係がある：即ち 1) 麻醉剤の溶解すべき組織中の「リポイド」量はすべての麻醉剤にとつて等しくないこと、例えば同じ延髄にても「クロロホルム」を溶解する「リポイド」量と「エーテル」を溶解する「リポイド」量とは異なる、2) 多くの麻醉剤は、組織内において全然無爲性ではなく、多少とも化學的變化をおこすか或は組織成分と反應をおこすこと、3) 麻醉剤の或るものは、多少とも表面働性をもつから、無效の膜、細胞および組織の境界により吸着せられることによつて影響をうける。しかし夫にもかかわらず、無爲性な麻醉剤の体内における分布は、大体において、その「リポイド」に溶解する割合に平行して行われる。

かように麻醉剤の分布は比較的容易にこれを理解しうる。これは主として組織の「リポイド」中における溶解度に關するのと、なお一面においては種々な器官および組織がこれらの物質の侵入にたいして殆んど抵抗しないためである。即ち体内の組織および細胞の境界層は屢々「リポイド」膜を形成するから、従つて体内の組織は、体表面の上皮と異なつて、類脂体溶解性物質の侵入を妨げないためである。

しかしもし物質の分布が、組織中への溶解度の割合のみでなく、組織膜および細胞膜の**滲透性**(通過性)によつても左右せられる場合には、關係は遙かに複雑である。しかも細胞および膜の滲透性は絶えず一定の大きさを示すものではなく、生理的反應または薬物の作用によつて變化しうるものである。例えば、毛細管壁は擴張すると同時に滲透性を増し、また糞酸は赤血球中に塩類の侵入するのを遅滞させる。従つて薬物の分布は、組織の状態に應じて異なりうるものである。

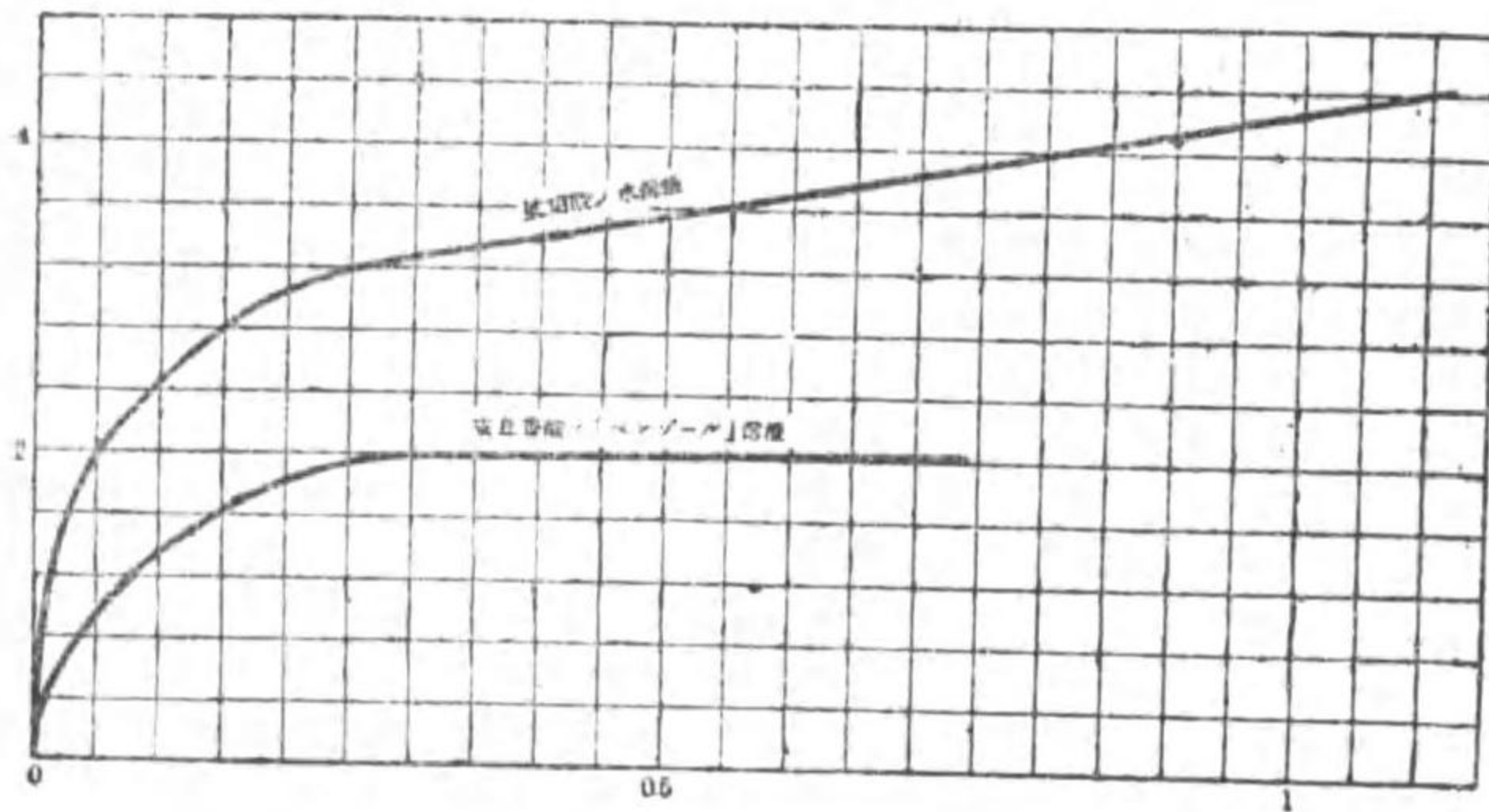
のみならず、たとえ膜の滲透性が一定している場合にも、もしその一側に膜を通過しえない物質が生成せられる場合には、両側における**擴散平衡**は失調しうるものである。そしてその際には一側における「イオン」の濃度は、他側よりも高くなる。かような非擴散性の化合物は細胞の物質代謝中に生成せられうべく(例えば蛋白質)、こうして「イオン」化した化合物の外部よりの侵入は、著しく容易となるか、または困難となりうる。

次に物質が組織の物質中に單に溶解するのではなく、これと**化學的に反應**する場合には、さらに分布法則は複雑となる。かような場合は多く該組織が大きな貯藏力をもつ際に見られ、薬物と



細胞成分との反応は可逆性なこともあり、非可逆性なこともある。例えば、細胞蛋白質と化合物をつくる重金属の塩類は、肝臓の中に大量に貯蔵せられうる。そして時としてその攝取量が大きいときは細胞が死滅することがある。また金属中毒に際しては、腎臓上皮も屢々かような運命に陥る。

この他 生活体は一定の構造をもち、その表面は著しく大きい。そしてその表面を大きくするのは、1) 組織膜および細胞の境界、2) 細胞顆粒、空胞などの表面、3) 「コロイド」性の細胞成分である。この理由によつて、生体内においては吸着現象が行われ、表面働性をもつ物質(多数の薬物および毒物はこれに属する)は、大きな濃度においてその表面に堆積する。吸着の量的法則によると、特に極めて稀薄な溶液よりは比較的最も多く吸着せられ、外液の濃度が増加しても吸



挿圖 2. 琥珀酸および安息香酸の炭への吸着曲線 (横坐標: 溶液の濃度, 縦坐標: 吸着量)

着せられる量は比較的増加しない。その関係は挿圖 2 において見うる。

極めて少量の薬物、例えば「アドレナリン」、「ヒヨリン」、「スコボラミン」または或る「アルカロイド」にたいする生体の反応は、この吸着現象によつて説明しうる場合が多い。そして多数の「アルカロイド」にあつては、その量と薬理學的作用との関係は、大体において吸着曲線に従うものである。但し生体内における吸着現象は、單純な非特異性の吸着ではなくて、各薬物の吸着はそれぞれ大きな特異性を示すものである。

化學的物質が細胞中に侵入し、その所で溶解し、吸着せられ、或は貯蔵せられるときは、ついで細胞内容物と化學的反應をおこすことがある。そして細胞内容物と化學的物質との結合は初めは粗であるが、時間を経過するに従つて密になる場合が決して稀でない。例えば凝乳酵素或は「トリプシン」と獸炭とを合するとき、初には酵素を炭より洗滌しうるが、長く時をへる中に吸着は固くなつて、もはや洗滌しえなくなる。

この他 例えば膠質性金属を血路中に注入するときは、特別の細胞によつて貯蔵せられる。それ故、かような細胞を貯蔵細胞ともいう。この細胞は多数の器官中に存し、これを網狀織内被

(網内)細胞 Reticuloendothel と總稱する。多くの異物はこの系統の吞食現象によつて貯蔵せられるもので、この吞食現象は細胞の滲透性とは異なつた一つの特別の現象であると考えられる。

以上は、細胞中への攝取および貯蔵に関する現象のすべての場合を述べたものではなく、よく知られた二三の場合についてのみ述べたに過ぎない。それ故、實際上においては、この外になお多数の未知な方法があるものと推察してよい。<sup>1)</sup>

## 2. 薬物の分布と作用との関係

薬物の有効量が体内に分布されるときは、その作用が現われる。しかし、体内における薬理作用は、單に化學的物質の分布のみに従つて現われるものではない。言いかえると、顯著な作用の現われる組織内にのみ薬物が存するわけではない。従つて、單に作用の分布のみによつて薬物の絶對的分布を推知することは到底不可能である。往々薬物の侵入する一部の器官は、薬物にたいして感受性をもつが、これに反して、他の器官は薬物を攝取しても毫も外觀的に認知しうべき機能の變化を示さない場合がある。例えば、「エーテル」または「クロロホルム」は、大量に脂肪組織によつて攝取せられるが、これによる症状はその急性中毒症状の中には毫も見られない。

しかし薬物にたいして感受性をもつ器官における作用も亦、分布のみによつて定まるものではなく、これも薬物にたいする感受性の程度によつて定まるものである。従つて、極めて少量の薬物を攝取する器官の生理的機能が、大量を貯蔵する器官よりも遙かに強く影響せられることがある。例えば、實驗的に蛙に「メチル」紫を與え心臓を停止させて死なせ、これを剖見するに心臓よりも腎臓の方が強く著色してゐる。

それ故、各種薬物の器官にたいする作用は、その体内における分布によつておこることは勿論であるが、強さは個々の器官および組織の薬物にたいする特異の感受性によつて定まるものである。

薬物または毒物がそれぞれ如何にしてその特殊の作用を細胞または器官におよぼすかについては、今日未だ不明の場合が多い。腐蝕劑なる酸、「アルカリ」などは局所の細胞の原形質を死滅させ、收斂劑は組織の表面の物理的性状を變化させ、溶血劑は細胞を溶解するか、または細胞内容物を排出させるなど、これらの場合にはその作用機轉は容易に理解しえられる。しかし、例えば極めて少量の「アルカロイド」によつて對毒感受性のある組織におこされる變化については、確實なことは知られていない。いま實驗的に證明しえた二三の場合を挙げると次のようである。

1) いま各種の色素を用いて生体染色を施し、これを各臓器の Ph と比較するときは、次のような結論をうるという。即ち陰性荷電(所謂酸性)の色素は酸性(陽性荷電)の場所、殊に皮膚および腫瘍に多く集まり、これに反して陽性荷電(所謂塩基性)の色素は塩基性(陰性荷電)の場所、即ち肝・腎・腦に集まる。また脂溶性色素は「リポイド」の多い腫瘍および腦に集合する。

1. 多くの薬物にあつては、その作用の強さは貯蔵に平行し、且その最大量が細胞によつて攝取せられるときに最大の作用が現われる。そして貯蔵がつづく中は作用も亦持続し、薬物が再び外部に排出せられると、作用も亦漸次に再び減少して遂に消失する。但しこれは勿論薬物によつておこつた細胞の變化が恢復する場合のことである。例えば、かような関係は、實驗的に一定の「アルカロイド」、例えば「ウェラトリン」<sup>1)</sup>による心臓の中毒に際して見られる。

2. しかし或る場合には、薬物または毒物が組織内に侵入する際に作用が現われ、十分に貯蔵せられると作用は却つて止むものである。例えば、「ムスカリン」は心臓中に侵入しつづける間は抑止作用を呈し、十分に侵入し終ると作用はやむ。即ち心臓壁を毒物が流れる間のみ作用が現われ、静止するときは作用はなくなる。「ヒョリン」についても同様のことを實驗的に證明しうる。また實驗的に中毒させた腸或は子宮を純粋な塩類溶液にて洗滌するときは、薬物が外方へでる際に、新たに特有な興奮或は抑止作用が現われる。かような種類の薬物を「濃度差作用毒 Potential-gift」といふ。それは組織内と栄養液との間に濃度の差がある間のみ作用が現われるからである。

3. 純粋な表面作用に止まり、細胞の内部に侵入しないで作用を呈する場合がある。即ち恰も光、熱、皮膚刺激剤などのように、一定の薬物は細胞中に侵入しないで、その表面、細胞膜、原形質膜などにまで達し、しかも細胞の内部に作用を及ぼすものである。例えば、實驗的に「アメーバ」の外部溶液中に塩化「ナトリウム」または「カリウム」を加えると有害な作用を呈し、塩化「カルシウム」または「マグネシウム」は作用しないが、これらの塩類の微量を細胞内に注射する際には、これと反対である。それ故、かような作用は細胞の表面にたいして外部から行われるものと認めなければならない。

### 3. 病的状態における薬物の分布

上述のように化学的物質は、いずれも体組織にたいして各特有な規則的分布を示すものである。しかしこの分布は、病的条件下においては屢々一定の差異があり、従つてこの際薬物の作用も亦變化を示すものである。

その最も簡単な例は、薬物の主な貯蔵場所なる或る組織が疾病のために消失するか或は反対に増殖する場合である。かような際には分布方式そのものは變化しなくても、他の器官はこれに相當して、與えた物質の多量または少量を含有しなければならなくなる。例えば、動物を飢餓に陥

1) 「ウェラトリン」Veratrin は百合科植物なる Veratrum Sabadilla の種子（「サバゲラ」<sup>1)</sup>）の中に存し、「セヴァジン」Cevadin、「ウェラトリジン」Veratridin などの「アルカロイド」の混合物よりなる。これを横紋筋に作用させると特有な變化を示し、その收縮曲線を描かせるときは所謂「ウェラトリン」曲線なる生理學的に興味ある曲線を生ずる（上行部が急峻で、下行部は頗る長く著しく緩慢である）。心筋にたいしても同様の作用を呈し、心動は緩徐となり、大量なれば麻痺する。

らせるときは、脂肪層はなくなるために、向脂肪性および向神経性なる抱水「クロラール」の同量（体重 1kg につき）にても遙かに深い麻酔に陥る。それは脂肪の量が減ずるために、少量の「クロラール」を攝取するに止まるから、従つて神経系が大量の麻酔剤を含有することとなるからである。

つぎに脂肪のような組織の量が増減しなくても、体液の中に薬物または毒物を結合する物質が現われて、感受性のある器官を保護する場合にも、これに類似する現象が現われる。例えば、血液中に「ヂフテリア」抗毒素が存するときは、「ヂフテリア・トキシシン」による傷害にたいして組織が保護せられる。また「サリチル」剤に過敏な喘息患者の血液は、健康者の血液よりも試験管内において「サリチル」酸を結合する力が弱い。

この他吸着によつて「アルカロイド」を結合する物質の含量は、各人または動物の種類によつて異なるものである。例えば家兎の摘出した腸は、「ピロカルピン」及び「アトロピン」にたいする感受性が猫の腸よりも強い。しかし健康な家兎では、反対に猫よりも遙かに大量を注射しなければ作用が現われない。かような事実も、上記の理によつて説明せられる。

次に病的条件下では、器官の薬物を攝取する力が亢進し或は減退することがある。例えば、關節疾患にあつては「サリチル」酸の分布は變化する。いま實驗的に、健康な家兎に「サリチル」酸を内服させると、その大部分は血液にあつて、器官殊に關節中には僅かに存するのみである。ところが、もし動物を葡萄状球菌にて傳染させ、ついで「サリチル」酸を與えるときは、血液の中以外に、なお關節、特に關節液の中に多量の「サリチル」酸を證明しうる。かような事實は、關節「ロイマチス」の際における薬物の效力を理解する上に大きな意義がある。

また例えば、實驗的に結膜下に食塩水の注射を行つて眼を刺激状態にするときは、各種の物質（血液の蛋白質、異常色素なる「フルオレスチン」、溶血素および凝集素）は、正常の場合よりも遙か大量に眼房水の中に移行する。

この他結核にかかつた器官は、正常の器官よりも多量の「ヨード」を貯蔵する。このことは家兎を結核にかからせて「ヨード」を與えた後に、各器官の「ヨード」含量を測定することによつて知りうる。

なお病的状態においては或る新しい組織が現われて、そこに多量の薬物が貯蔵せられる場合がある。例えば、体内に無菌的に「テレピン」の注射を行つて化膿をおこすときは、この部分は頗る大きな「ヨード」を貯蔵する力がある。また癌組織も「ヨード」の多量を貯蔵する。

この他体内に新しい病的組織を發生する代りに、外部より病原体が体内に侵入する場合にも、薬物の分布に變化を來しうる。これについては化学療法の一部、第47頁参照。

## 第六章 物質代謝における薬物の化学的変化

或る種の薬物は、体内において変化することなく、その儘の形で身体を通過して再び体外に排出せられる。例えば「エーテル」または「クロロホルム」は不変のまま再び呼吸の中に現われる。また実験的に、「クラレ」Curare を與えた蛙の尿を第二の動物に與えて更にこれを中毒させうる。かような場合には、該物質はそのままで薬理作用をおこすもので、分解産物によつて薬理學的效果が現われるのではない。

しかし多数の化合物は、組織内に達してその所に固定せられ、貯蔵せられ、或は溶解して、各種の化学的変化をうけ、これがためにその作用し方並びに作用の持続期間が影響せられるものである。のみならず、かような化学的変化は、或る場合には既に薬劑を與えた場所、例えば消化管内においておこり、或は血液中にておこる。時としてはかような化学的作用によつて、作用のない化合物から初めて有効な化合物が体内において生成せられる。例えば「アトキシル」そのものは作用がないが、体内において初めて3價のAsをもつ化合物を生じ、このものが「トリパノゾーマ」の傳染にたいして治癒作用を呈する。また温血動物にあつては、「コルヒチン」Colchicin より酸化作用によつて有毒な酸化「ヂ・コルヒチン」を生ずる。

これに反して他の場合には、薬物が物質代謝中に化学的変化をうけるために、中毒が中絶し、または解毒の作用を呈する。そしてその終産物は無毒なるか、或は少なくとも元の化合物よりも毒性が少なく、また或る時は終産物は速かに且つ容易に体外に排出せられ、或は体内において異なつた分布を示すために、元の薬物または毒物にたいして感受性のある細胞から遠ざけられる。体内におけるかような解毒現象は頗る多数に知られておる。

体内における化学的変化の條件は極めて緩和であるが、多数の有機性觸媒なる酵素によつて多種多様な変化が行われうる。薬物が物質代謝中にうける化学的変化は、極めて多様であるが、その定型的な変化を示すと次のようである。

### 1. 酸化

健康人の物質代謝においては栄養素なる脂肪および含水炭素は酸化作用をうけ、その終産物なる炭酸および水となつて体外に排出せられる。異物質も亦かような変化を示しうべく、即ち多数の有機化合物は燃焼して炭酸および水となり、或る他の化合物は（その中には無機化合物も含まれる）、身体に異種な酸化産物を生ずる。酸化作用は主として組織内において行われ、極めて酸化しやすい化合物のみは、既に血液中において燃焼せられる。

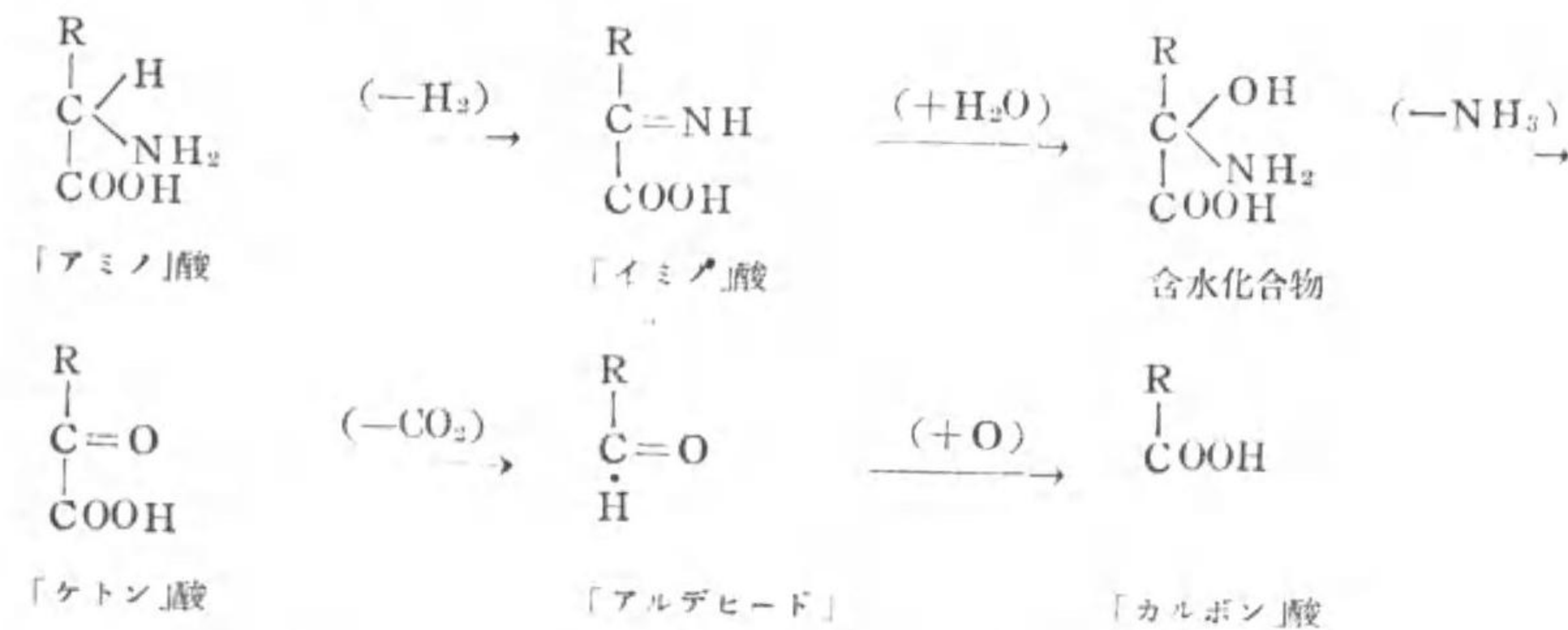
一般に、体外において最も酸化せられ易い物質は、体内においても最も容易に燃焼せられる。

しかし強力な酸化劑にたいして頗る抵抗力の強い物質も体内において少なくとも一部分酸化せられ、またこれと反對に、酸化しやすい物質も体内にては變化しない場合がある。例えば極めて自家酸化をおこし易い磷は、体内では容易に酸化せられず、中毒の後長い間磷として血液中に證明しうる。そして組織内において漸次に酸化して磷酸となり、磷酸塩として排出せられる。

無機物質の酸化中、よく知られた例は硫黄である。即ち硫黄は、過性に還元せられて硫化水素となり、亞硫酸塩をへて硫酸塩に移行する。硫黄を内服させるときも一部は硫酸塩として尿中に排出せられる。また亞硝酸塩は、一部は硝酸塩として尿中に排出せられる。しかし茲に興味があるのは、後に述べるように、反對に硝酸塩も亦体内において一部分は亞硝酸塩に變化しうること、即ち同じ反應が体内において二つの異なつた方向に向つて行われうることである。これと同様に亞砒酸は体内において酸化作用によつて砒素酸となり、このものは還元によつて反對に亞砒酸に移行しうる。

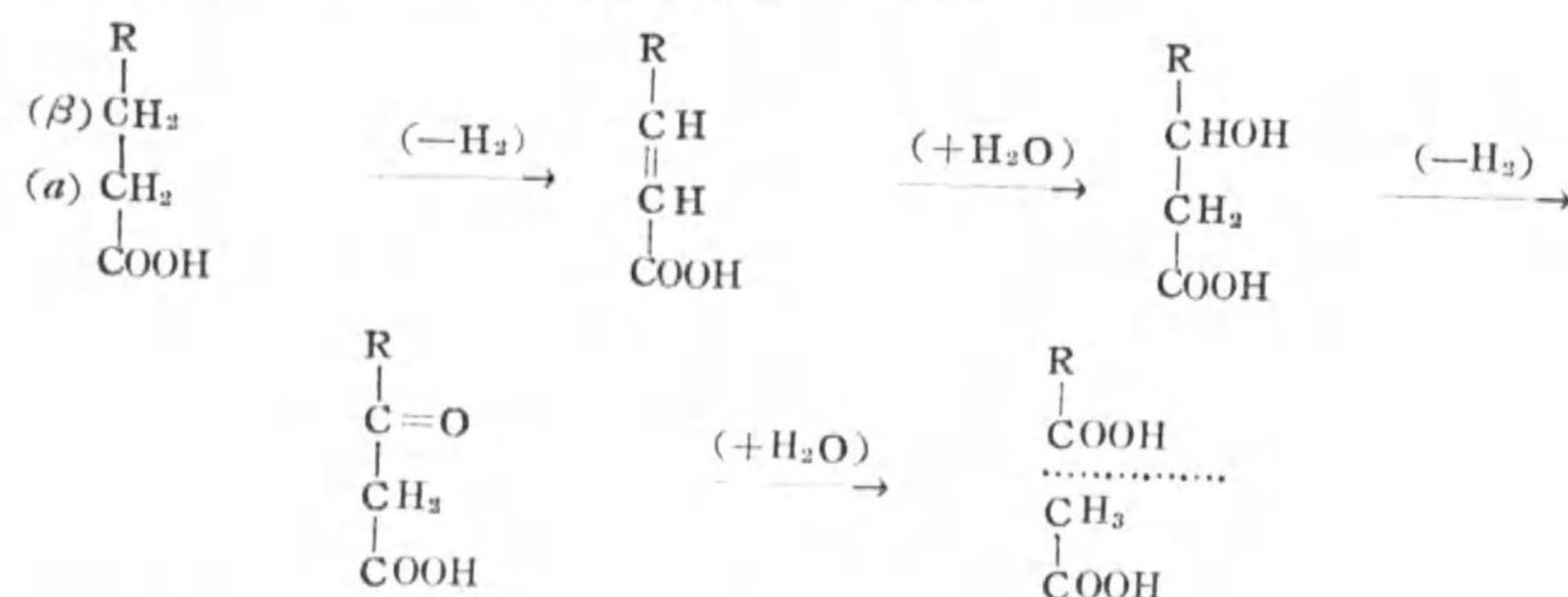
体内において酸化作用をうける有機化合物の数は頗る多い。一般に脂肪列の物質は芳香屬化合物よりも燃焼しやすく、脂肪列の酸、「アルコール」、「アルデヒド」、「ケトン」、「アミノ」酸は容易に酸化せられる。しかし興味があるのは、この列の原始物質は常に燃焼にたいして大きな抵抗をなすことである。これに屬するのは、蟻酸(H・COOH)、脛酸(COOH・COOH)、「メチルアルコール」(H・CH<sub>2</sub>OH)、「ホルムアルデヒド」(H・COH)（このものは「メチルアルコール」と同様に一部分蟻酸に移行する）、「アセトン」(CH<sub>3</sub>・CO・CH<sub>3</sub>)、および「グリコル」(CH<sub>2</sub>・NH<sub>2</sub>・COOH)である。脛酸および「メチルアルコール」が比較的毒性の大きいのは恐らくこの性状に基因する。

生体内における酸化は、一定の規則に従うもので、その中の或るものは近時にいたつて明らかとなつた。例えば「アミノ」酸は最初酸化によつて「アミド」基を失い（「アミノ」基離脱作用）、その後引きつづき變化をうける：



不旋光性の「アミノ」酸中、或る場合（すべてではない）には、左旋光性のもの（即ち天然にあるもの）は、右旋光性の物よりも燃焼せられやすい。

また脂肪酸の酸化は所謂  $\beta$ -酸化として次のように行われる：



異物質の酸化作用は必ずしも常に終りまで行われると限らない。屢々不完全に酸化せられて、そのために分解は一定の階級の所に止まる。また時としては、分解は酸化にて始まり、ついで或る他の方法によつて引きつづき行われることがある(下文参照)。例えば、「ナフタリン」 $\text{C}_{10}\text{H}_8$  は「ナフトール」 $\text{C}_{10}\text{H}_7\cdot\text{OH}$  となり、「ベンチールアルコール」 $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\text{OH}$  は安息香酸  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{COOH}$  に、「フェノール」 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OH})$  は一部は「ヒドロヒノン」および「ブレンツカテヒン」 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$  に、「アセトアニリッド」 $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3\cdot\text{CO}$  は「パラアミドフェノール」 $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2$  に酸化せられる。この中、例えば「ナフトール」は、つづいて「グルクロン」酸に複合し、この形で尿中に排出せられる。

## 2. 還元<sup>1)</sup>

生体は仕事をなし且つ熱を要するから、体内においては大きな範囲において燃焼作用が行われる。これを総括的にみれば、恰も体外における他の燃焼作用と同様に酸素を攝取することによつて行われる。しかし体内におけるすべての酸化作用が酸素の附加により或は直接酸素が関與して行われるものではない。体内の酸化作用は、屢々物質が高い酸化階級に移行すると同時に、他の物質が還元せられることによつて行われる。そしてもし還元された物質が直接に(或は時として更に間接に)酸素によつて元の酸化階級に復帰する場合には、均衡的に見ると、第一の物質の酸化は相當する酸素量の攝取によつて行われ、このものは一般に酸素と直接に接觸することはない。もし物質が可逆性に還元および酸化せられうるならば、このものは原則において一つの酸化性觸媒である。但し觸媒とは一定の反應を促進させ、しかもそれ自らは變化を示さないか或は消費せられない物質をいう。

上記の場合においては、第一の物質は酸素のみに遇つてもこれを捕え得ないが、第二の物質の

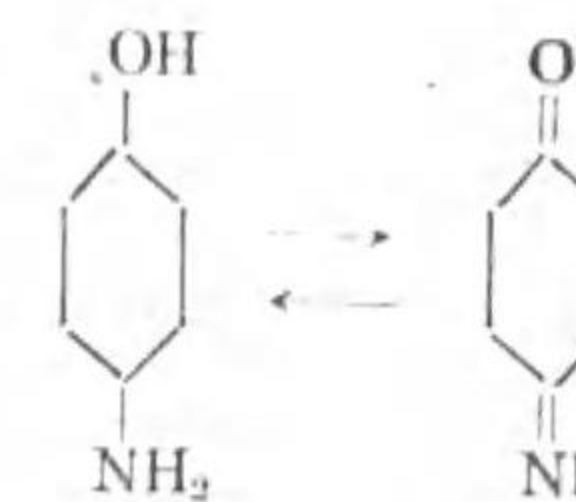
1) なお生体の酸化還元系については、第七章、血液の薬理の部参照。

觸媒作用によつて初めてこれを利用するのである。身体が屢々一過性に還元作用を呈するのもこの現象の結果である。薬物の還元の顯著な例は、色素、殊に「メチレン」青の動物組織または酵母細胞による還元によつて見られる。即ち還元された「メチレン」青はその色を失つて所謂「ロイコ・メチレン」青となり、ついでこの還元された色素を空氣と共に振盪するときは再び元の色が現われ、細胞はさらに「ロイコ」色素を形成しうる。「メチレン」青の還元は細胞固有の或る物質に由来する二原子の水素の附加によつて行われる。それ故、かような物質を授與者 Donator、色素を水素の受領者 Acceptor ともいう。茲に注意すべきは、還元も酸化もされない「メチレン」青の中には、一般に一個の酸素原子が存在することである。これによると「還元=酸素の奪取」なる本来の概念は、全体的にみて、これに屬する現象を全部包含していないことが明かに認められるのである。それ故、還元なる現象には次のような場合を區別しうる：

1. 酸素の奪取： $\text{HgC}=\text{Hg}+\text{O}$
2. 水素の添加： $\text{H}_2+\text{R}\cdot\text{CH}:\text{CHR}=\text{RCH}_2\cdot\text{CH}_2\text{R}$
3. 一個の電子の攝取： $\text{Fe}^{+++}+\text{e}=\text{Fe}^{++}$

上記の現象が反對の方向に、右より左に向つて経過するのは酸化である。また「ロイコ・メチレン」青より再び「メチレン」青を生じると同様に、時としては「ヒドロヒノン」より再び「ヒノン」に變化しうべく、同様のことは「アミノフェノール」についても見られ、このものは可逆性に酸化または還元せられる。

生活組織の還元作用は、酸化の場合と同様に、試験管内における薬物の還元剤にたいする態度とは全く區別せらるべきものである。例えば「メチレン」青は、組織によつて容易に脱色するが、試験管内においては亜硫酸塩によつて全然脱色しない。



生体内における還元は、多数に知られている。例えば「フェニール・グリオキシル」酸  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH}$  は扁桃酸  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CHOH}\cdot\text{COOH}$  にまで還元せられ、「アセト」醋酸  $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$  は「ベクオキシ」酪酸  $\text{CH}_3\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$  に、「トリクロール・アルデヒド」(「クロラール」Chloral)  $\text{CCl}_3\cdot\text{CHO}$  は「トリクロール・アルコール」 $\text{CCl}_3\cdot\text{CH}_2\text{OH}$  に、「ニトロベンズ・アルデヒド」 $\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NO}_2\cdot\text{COH}$  は「アミノベンズ・アルデヒド」 $\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NH}_2\cdot\text{COH}$  に、硝酸塩 ( $\text{NaNO}_3$ ) は亜硝酸塩 ( $\text{NaHO}_2$ ) に、砒素酸  $\text{H}_3\text{AsO}_4$  は亜砒酸  $\text{H}_3\text{AsO}_3$  に、また 5 價の As を有する有機性砒素剤は 3 價の As をもつ化合物に還元せられる。そして体内においては、或る場合には還元作用によつて硝酸塩が亜硝酸塩に、砒素酸が亜砒酸に變化するように、反應はこれと反對の方向、即ち酸化の意味においても経過しうるものである。

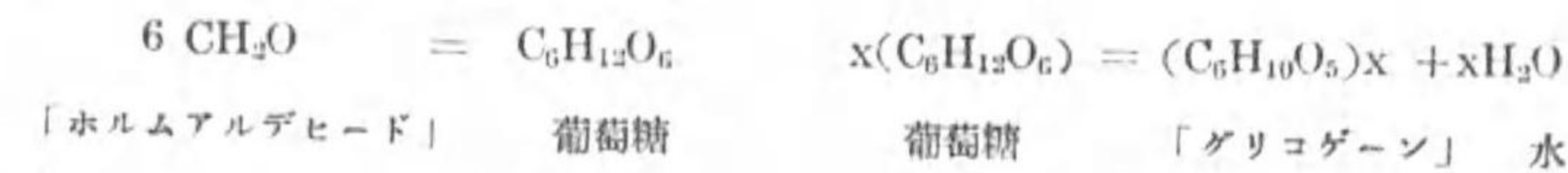
多くの化合物の還元階級は、一般に一過性に現われるのみであるが、複合によつて還元せられた形に固定せられる場合も見られる。例えば、抱水「クロラール」は生体により「トリクロール・エ

チル・アルコール」にまで還元せられ、この形にて「グルクロン」酸と複合して体外に排出せられる。これに反して、「アルデヒド」は、一般に變化しうる限り、正常の場合にはつづいて相當する「カルボン」酸にまで酸化せられる。

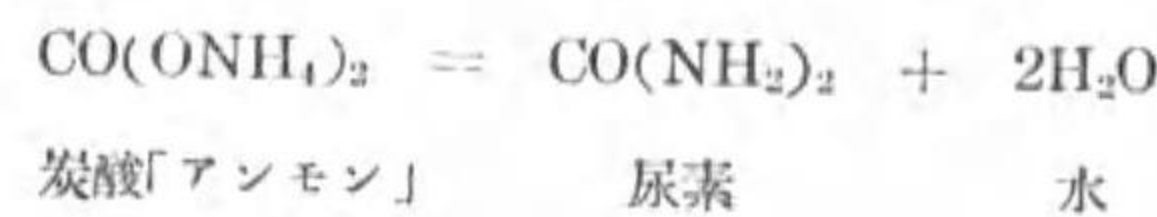
### 3. 合成

生体は生理的に驚くほど合成を行いうるものである。綠色植物は葉綠素 *Chlorophyll* の働きにより空中の炭酸および太陽の「エネルギー」をとつて合成を行うが、動物は酸化によつてえた「エネルギー」を用いて合成を行う。養素を分解してこれより身体固有の物質を構成するために行われる合成は、最も微妙な方法により頗る種々に行われるが、異物質を以てする合成は比較的簡單である。

合成の最も簡単な形は重合 *Polymerisation* である。生体がこの重合をなすことは次の事實によつて知られる。即ち、龜の肝臓は「ホルムアルデヒド」より「グリコゲン」を生成し、その際には先づ重合によつて葡萄糖を生ずる。



動物体内における合成の他の形は、水分脱出の下に行われる。その適例は炭酸「アンモン」よりの尿素の合成である：



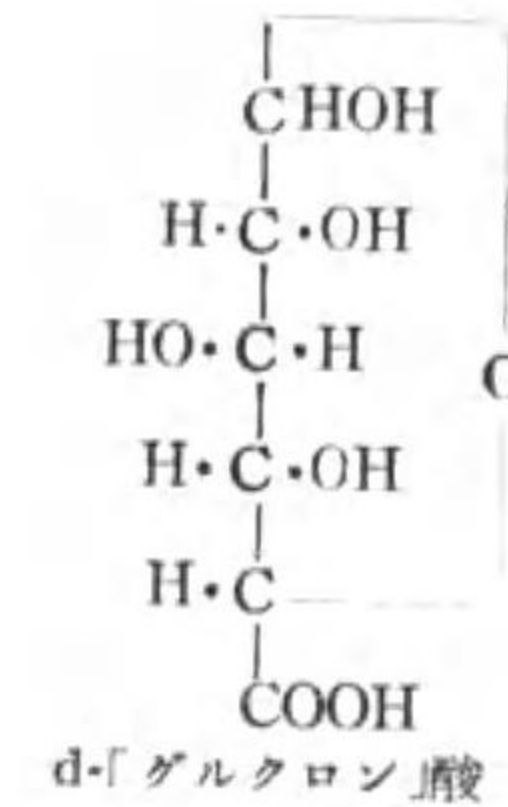
また上記「グリコゲン」合成の第二期においても水分の脱出が行われる。

かような水分脱出の下に行われる合成は、体内には非常に屢々行われるもので、このような合成の大多数の場合には、一つの成分は藥物または解毒すべき物質であり、他の成分は生体自らより生ずる。そして夫はつづいて燃焼せらるべき中間物質代謝産物（「グルクロン」酸）なるか、或は体外に排出せらるべき物質代謝の終産物（硫酸）である。

かような合成の中最も定型的な二三の現象を次に示す：

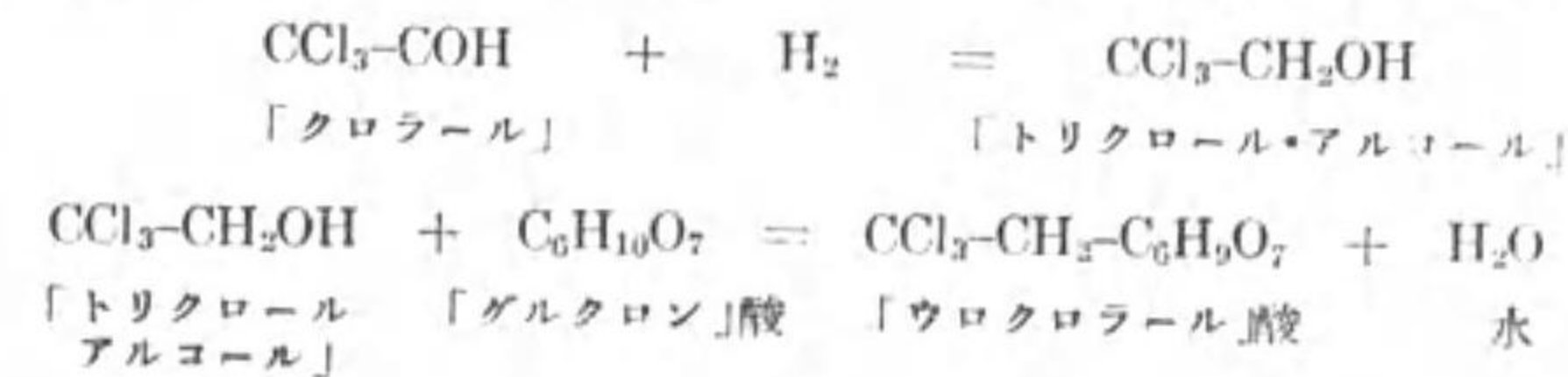
#### a) 「グルクロン」酸合成

「グルクロン」酸は、糖代謝の一つの中間産物である。そしてその化學式は  $\text{COH}-(\text{CHOH})_4-\text{COOH}$  で、右旋性を有し、銅およびニールランデル氏試薬 (Nylander) を還元するが、葡萄糖と異なり、酵母細胞によつて醗酵しない。また「オルセイン」および「フロログルチン」にて「ベントーゼ」に特有な反應を呈する。

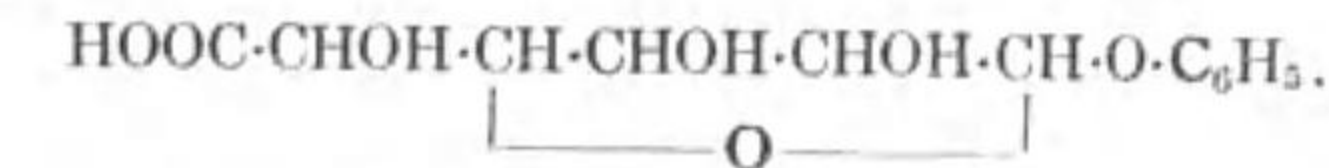


この酸と直接複合しうるのは、一般に水酸基を有する物質、即ち「アルコール」および「フェノール」のみである。その他の多数の化合物（脂肪列および芳香屬化合物）は体内において酸化または還元によつて、まず、かような「アルコール」或は「フェノール」に移行し、ついで合成せられる。

例えば、抱水「クロラール」は最初相當する「アルコール」に還元せられ、ついで「グルクロン」酸と複合して「ウロクロラール」酸となる：



「フェノール」は、「グルクロン」酸と複合し、つぎの形となつて容易に尿中に移行する：



また通常の「カンフル」は体内において最初酸化せられて種々な酸化物を生じ、その中の多数 (p-, o-, 及び  $\pi$ -Oxycampher) は「グルクロン」酸に複合して尿中に排出せられ、その他「アズエルチン」、「ボルネオール」、「ナフトール」、「モルヒネ」なども同様に「グルクロン」酸と複合して排出せられる。こうして「グルクロン」酸と複合しうる化合物の数は非常に多い。

この複合は、殆んど常に解毒現象で、合成の場所は恐らく肝臓である。

生体に人為的に「グルクロン」酸を與えてもそれは用いられず、また正常の場合には毫も大量の「グルクロン」酸が生成せられない。

#### b) 「エーテル」硫酸合成

硫酸との「エステル」化は、所謂「エーテル」硫酸の出現となる。これは兩者の結合が「エーテル」様に結合した酸素原子をへて行われるからである。

この「エーテル」硫酸合成を行うのは芳香屬化合物のみで、しかも直接にかような複合をなすうるのは OH-基を含むもの、即ち特に「フェノール」（「インドキシル」など）である。その他の芳香屬化合物は物質代謝において（酸化或は還元により）水酸基をえて後、初めてこの合成をなすうる。

この現象も多くは解毒である。即ち複合した「エーテル」硫酸は、通常複合しない芳香屬化合物よりも遙かに毒性が弱い。合成の行われる場所は恐らく肝臓である。

芳香屬の「フェノール」は、上述のように、この外に「グルクロン」酸とも結合しうるから、このものは、多くは複合した「グルクロン」酸と「エーテル」硫酸との混合物として排出せられる。「フェ

ノール」と硫酸との合成は次のように行われる：



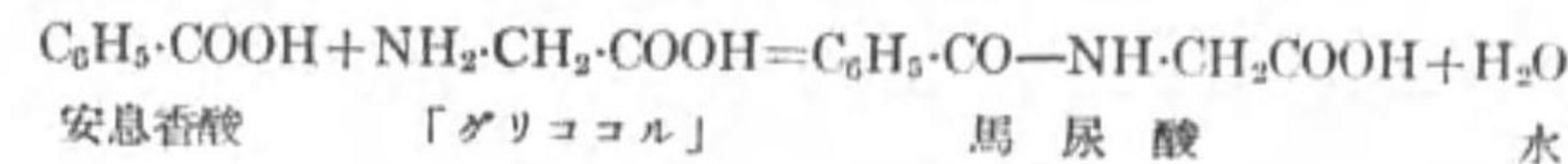
体内において「フェノール」に類似する変化を示すのは、「クレゾール」、「チモール」、「ブレンツカテヒン」、「ヒドロヒノン」、「レズルチン」、「ピロガロール」、「ニトロフェノール」、「アミノフェノール」、「メタ」および「パラ・オキシ」安息香酸などである。

茲に注目し得るのは、硫酸塩を與えても排出せられる複合硫酸の量は毫も影響せられず、また亜硫酸塩の排泄は或る程度の影響を與えるのみであることである。

#### c) 「ウルアミノ」醜合成（「グリココル」との複合）

この合成に用いられるのは、「グリココル」（「アミノ」醜酸）である。前の二つの場合と異なり、この場合には複合すべき化合物は OH—基ではなくて、COOH—基をもたなければならない。この種の合成をするのは芳香酸である。この場合にも或る化合物は物質代謝において酸化せられて相当する酸となり、しかる後に「グリココル」と複合する。合成の場所は腎臓であるが、肝臓もかような機能があるらしい。

この方法により安息香酸は馬尿酸となり、「サリチル」酸は「サリチルール」酸となり、「フェニール」醜酸は「フェナセツール」酸に移行する。例えば：



#### d) 「アセチル」合成（醜化）

或る場合には醜酸が合成に用いられる。例えば實驗的に「メタ・ニトロベンヅ・アルデヒド」 $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)\text{COH}$ を家兎に與えるときは、一部分は直接に酸化せられて「メタ・ニトロ」安息香酸となり、一部は「ニトロ」基が還元せられて「アミノ」基となり、次でこの「アミノ」基は醜酸と複合して「アセチル・アミノ」安息香酸  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}\cdot\text{COCH}_3)\text{COOH}$  となる。即ちこの場合には、第一に、「ニトロ」基は還元せられて「アミノ」基となり、第二に、「アルデヒド」は酸化せられて酸となり、第三に、水分脱出の下に醜酸との合成が行われるのである。これによつて如何に複雑にして、しかも一部は相反する化學作用が体内において行われるかを知りうる。

「アセチル」合成は、必ずしも解毒を意味しない。例えば、「アセチル・ヒヨリン」は「ヒヨリン」よりも 1000 倍作用が強い。

近來廣く細菌性疾患の治療に用いられる「スルファニール・アミド」劑  $(\text{H}_2\text{N}-\langle \quad \rangle\text{SO}_2\text{NH}_2)$  も、大部分醜酸との結合が行われる。これは「スルファニール・アミド」にたいする生体の解毒作用であるが、このために細菌にたいする作用は減弱する。

#### e) 「アルキール」合成

或る場合には生体は「メチル」基または「エチル」基を嵌入しうることが證明せられた。例えば、犬では「ピリヂン」 $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$  は空素において「メチル」基を嵌入し、水酸化「メチル・ピリヂル・アンモニウム」 $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\langle \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \rangle$  として排出せられる。

また「テルル」化合物は初め還元せられて「テルル」Tellur となり、後に「メチル」基を嵌入して生じた「メチルテルル」 $\text{Te}(\text{CH}_3)_2$  として肺を通じて排出せられる。

#### f) 硫黄合成

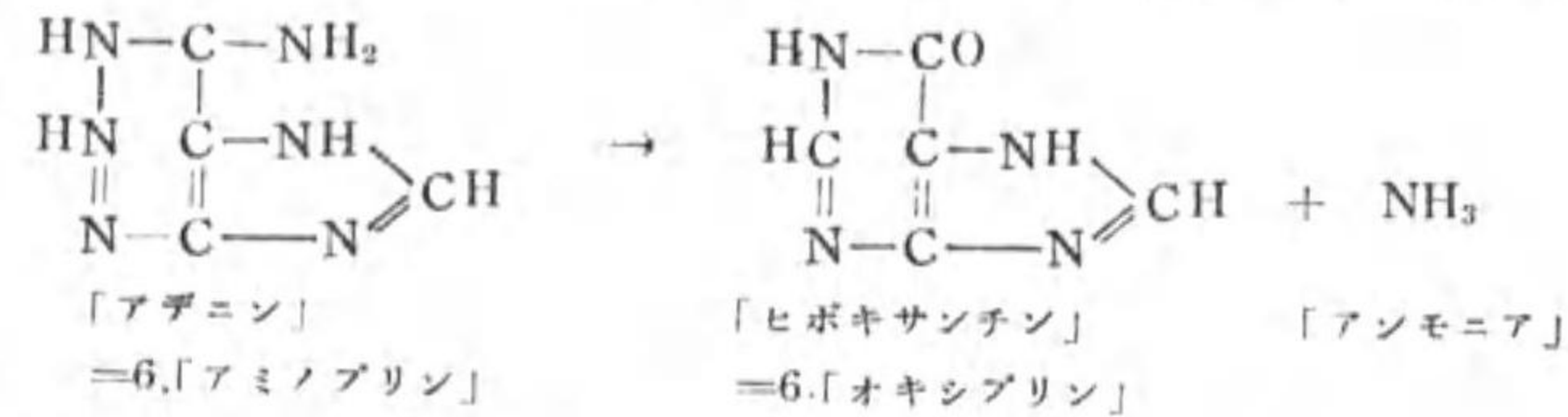
蛋白質の硫黄は、青酸の「シアン」基(CN)を「ロダン」基(CNS)に変化しうる。この反應は分解しやすい硫黄(最もよいのは「チオ」硫酸「ソーダ」 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )を注射することによつて補助せられる。この方法によつて青酸の致死量の 3—4 倍量を解毒しうる。即ち「ロダン」化合物は、相当する「シアン」化合物よりも遙かに毒性が弱い。同じような方法により脂肪列の「ニトリル」Nitrile は体内において解毒せられる。例えば、「アセトニトリル」 $(\text{CH}_3\text{-CN})$  から「シアン」基が分解されて「ロダン」Rhodan に變化する。

## 4. 分 解

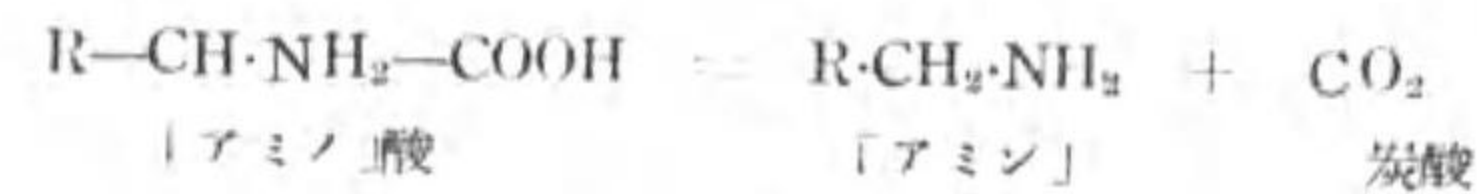
生体は各種の分解を行いうる。消化管内では生理的狀態において多数の種々な加水分解が行われ、それは一般に特殊の酵素によつて行われるが、水素「イオン」も亦屢々觸媒的に作用を呈しうる。例えば、胃液は著しい酸度を示すから、酵素の共働作用がなくて加水分解を行いうる。食品と同様に、或る種の薬品はすでに消化管内において分解するもので、例えば「デギタリス」の「グリコジッド」を内服させるときは消化管内でかような分解をうける。しかし一般に「グリコジッド」の分解せられ方は、「グリコジッド」の種類によつて量的に著しい差異がある。「ウツウルシ」葉の「グリコジッド」なる「アルブチン」Arbutin は、体内において頗る容易に葡萄糖と「ヒドロヒノン」とに分解するが、「フロリヂン」Phlorrhizin はこれを内服させても分解することなく、殆んど不變の量において尿中に排出せられる。また「ザロール」Salol 或は炭酸「グアヤコール」のような物質は胃を不變のまま通過し、腸に達して初めて分解せられる。この他 分解しやすい「エステル」は生体によつても鹼化せられ、「コカイン」、「アトロピン」などは之によつてその作用を失う。

体内においては、異物質は各種の分解をうける。そして酸化性分解の或る場合には「アンモニア」、炭酸、水或は醜酸を分解する。例えば、「アデニン」Adenin は「アンモニア」を分解して

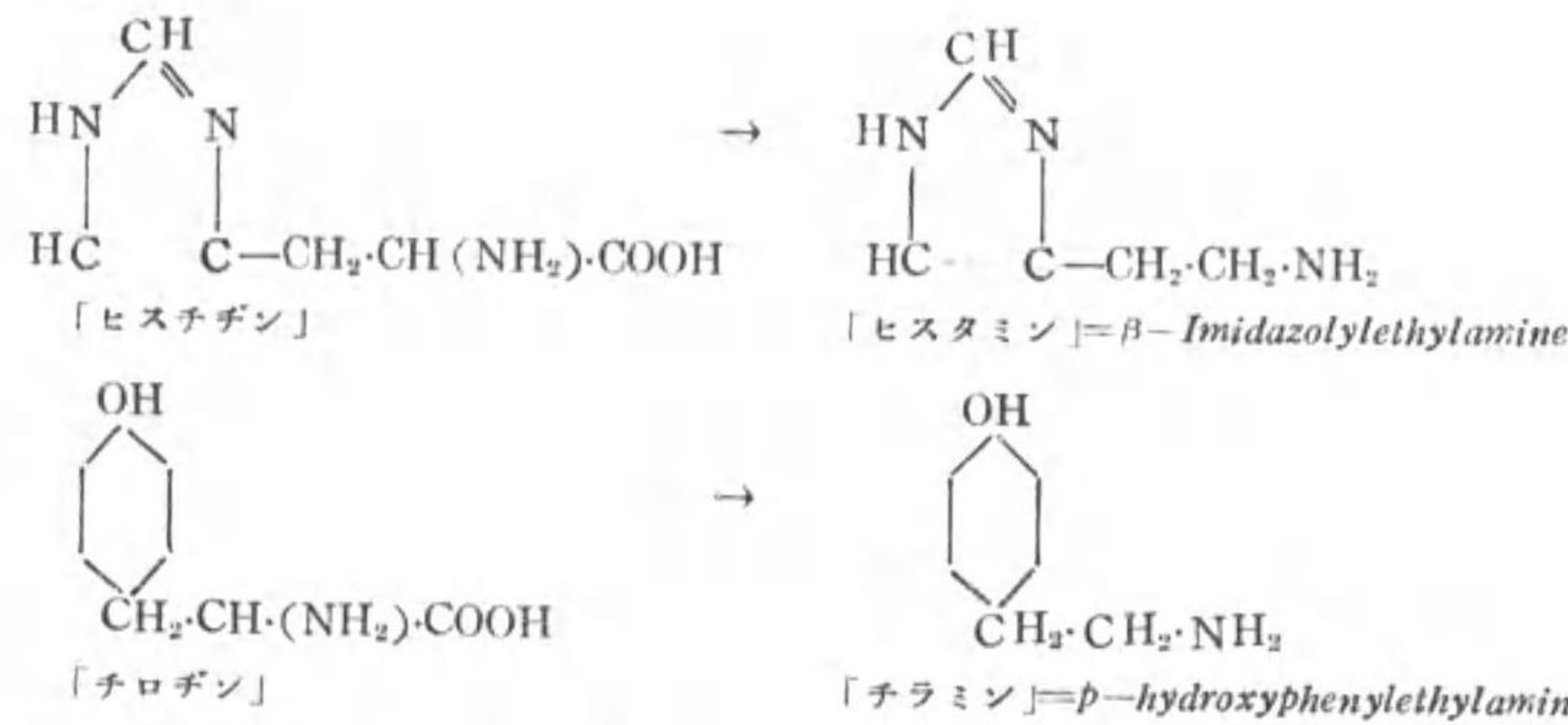
「ヒポキサンチン」に変化する。これは解毒作用であつて、摘出した臓器によつても行われる：



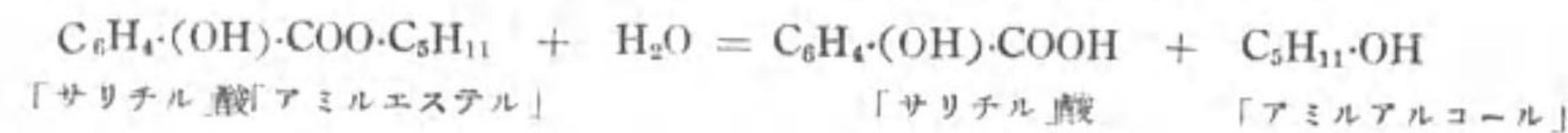
また「アミノ」酸より  $\text{CO}_2$  を分解して所謂生体「アミン」 biogene Amine を生ずることは病理學上大きな意義がある：



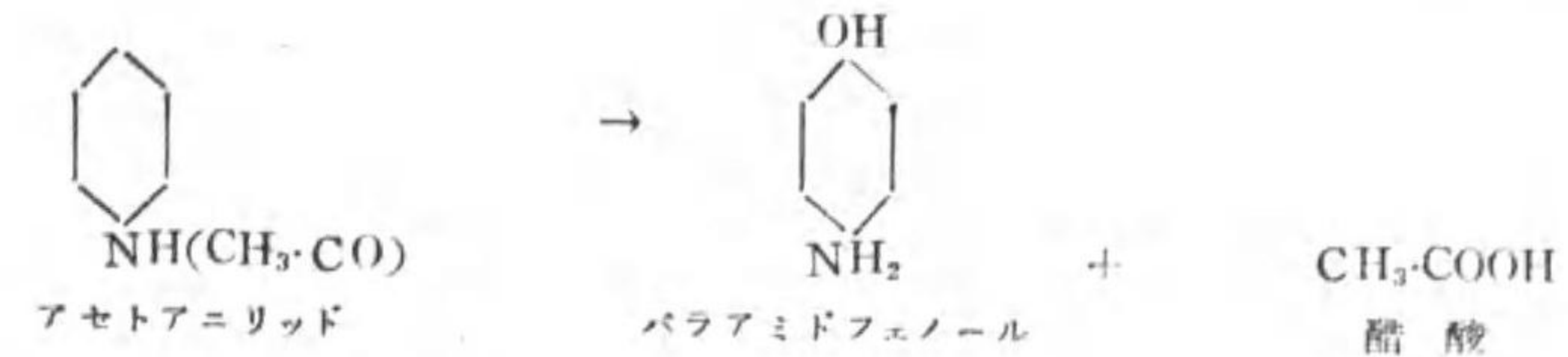
かうして「ヒスチジン」 *Histidine* よりは高毒性の「ヒスタミン」を生じ、「チロジン」 *Tyrosine* よりは「アドレナリン」様の作用を有する「チラミン」 *Tyramine* を生ずる。かような反應は主として細菌により腸内において（傳染または藥劑の分解に際し）行われるが、体内でも行われるらしい。創傷「ショック」の際における重篤な中毒症狀は、「ヒスタミン」類似の分解産物を生成するに基因するらしい。



組織内において行われるその他の分解は、加水分解として経過し、即ち水分をとつて行われる。組織内における脂肪の分解、並びに肝臓中における「エステル」分解はこれに屬する。例えば、強毒性の「モルヒネ・グリコール」酸「メチルエステル」は水分をとつて分解し、無毒な「モルヒネ・グリコール」酸に移行する。また「サリチル」酸「アミルエステル」は、胆汁酸塩の存在においてのみ作用する肝臓の酵素によつて加水分解を受け、「サリチル」酸に移行する：

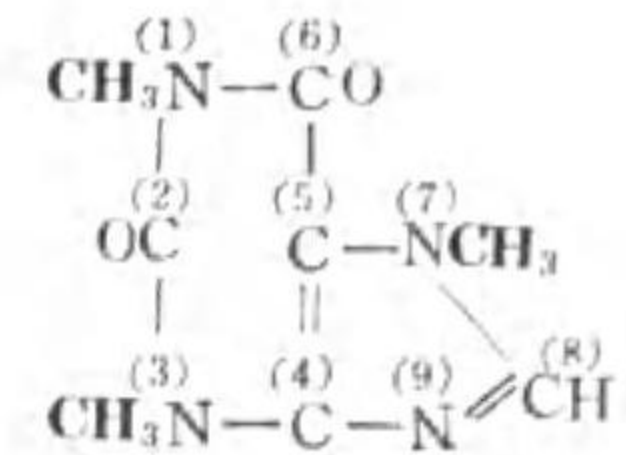


或る「アセチル」誘導体は、この方法により物質代謝において「アセチル」基を失う。「アセトアニリッド」が「パラアミドフェノール」に変化する際には、酸化の外、なお醋酸の加水分解が行われる：



「メチル」基の分解は、特に「カフェイン」およびその他の 2-および 1-「メチル・キサンチン」の分解に際して研究せられた。「カフェイン」は 1-, 3-, 7-「トリメチル・キサンチン」 *Trimethyl-xanthine* である：

このものは段階的に体内において「メチル」基を失い、この際順次に 2-及び 1-「メチルキサンチン」および純粋な「キサンチン」を生ずる。茲に興味があるのは、各々の「メチル」基が各種動物の体内において異なつた順序に侵されることである。即ち、犬では最初に 7-, つぎに 1-, 最後に 3-基が分解せられ、これに反して家兎にては最初に 3-, 次に約同じ速さで 1-および 7-基が分解せられる。



## 第七章 藥物の体外排出

藥物の体外排出は主として腎臓から行われ、この他 胃腸管、皮膚、肺および或る場合には乳腺より行われる。この他の場所は殆んど意義がないか、或は中間排出器官である。例えば肝臓は胆汁と共に若干の物質を分泌するが、これは腸内において再び吸収せられる。

藥物が体外に排出せられるときは、多くはその作用も亦終る。しかし例外があつて、或る物質は体内に一定の變化を残留するものである。例えば磷または砒素は著しい骨の發育を促がし、この作用は藥物が体外に排出せられた後までもつづく。また鐵劑によつて血液中の「ヘモグロビン」含量が佳良となる作用は、藥劑の排出後も長い間つづく。

しかし多くの場合には、藥物の作用は藥物が体内に止まる期間のみつづくから、排出の経過は治癒作用の持続および経過にたいして非常に大きな意義がある。

### 1. 腎臓よりの排泄

大多数の水溶性物質は腎臓より体外に排泄せられる。その際体内に吸収せられたと同じ形で排泄せられることもあり、或は酸化、還元、合成、および分解によつて變化する場合もある。これらの作用によつて時としては解毒せられるのみでなく、また往々初めて水溶性（即ち尿溶性）の形となつて、腎臓を通じて排泄せられ得るようになる。腎臓は往々唯一の排出器官ではなく、一物質は同時に他の場所よりも排泄せられる。例えば食塩、尿素、「ヨード」化合物は皮膚より、水

銀、砒素などは腸より、また水、「アセトン」、「アルコール」は、肺よりも排泄せられる。

**排出の経過**に関しては、若干の物質については精細な研究がある。これは薬劑を体内に與える場所、その吸収速度、一回量を反復する回数および間歇、その他器官の該物質を固定する力、従つて種々な時期に血液中に現われる量、および腎臓の該物質にたいする通過性に關する。

次に各種の排出型を示すために、二三の特有な例を掲げる：

例えば、0.5g の「ヨードカリ」を一回内服させた後、尿中における「ヨード」排出の経過を検すると、10—20 分の後には既に排出しはじめ、2 時間後には最大に達し、35—40 時間後には止む。そして全体として與えた「ヨード」量の 65—80% は再び尿中に現われる。そうして初めの 12 時間内には、與えた「ヨード」の半量がすでに尿中に出現する(挿圖 3 参照)。

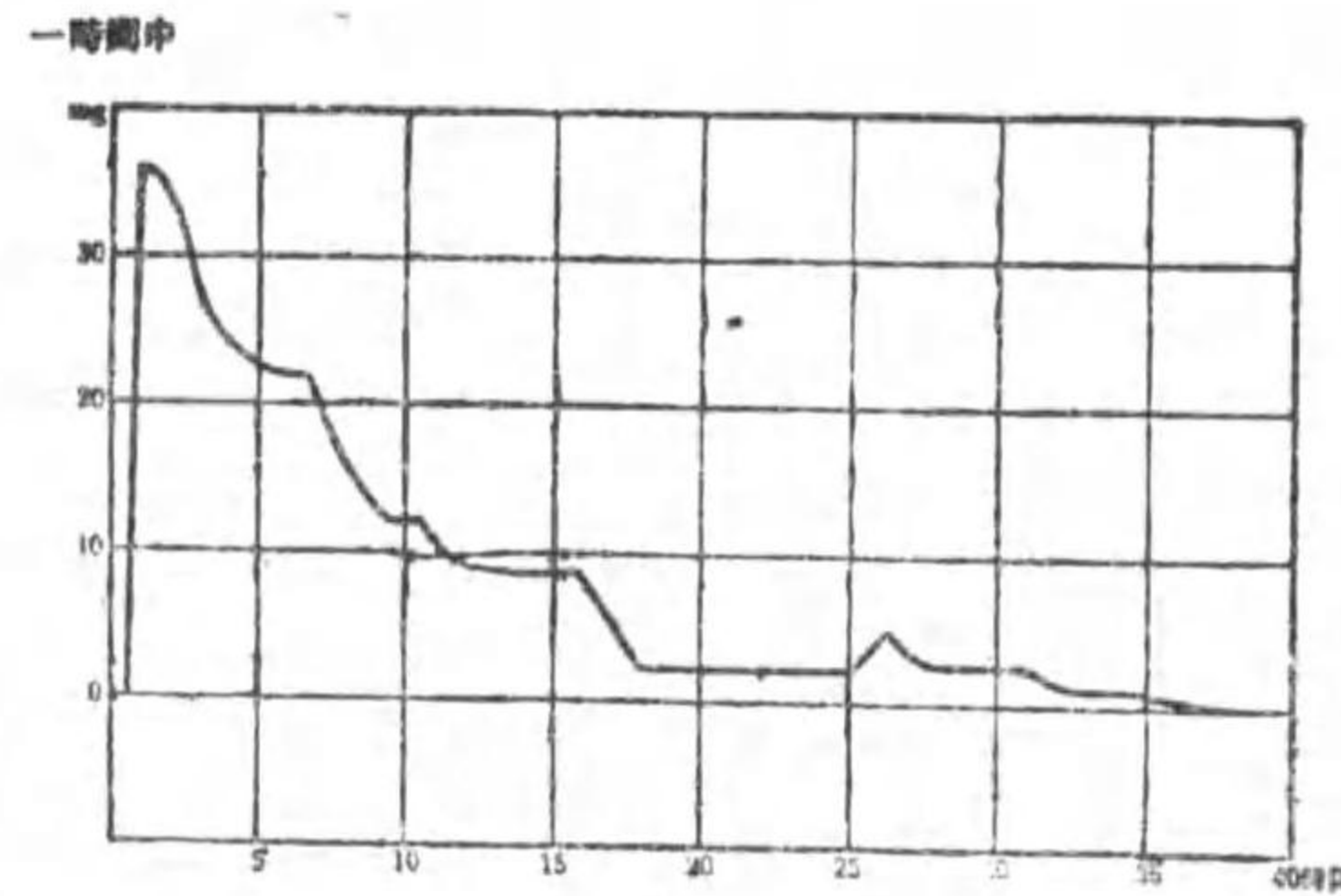
つぎに一回與えた後に長い間体内に止まる物質がある。例えば、3g の硼酸を一回内服させるときは、最初の 12 時間内に半量が排出せられるが、その後の排泄は極めて徐々で、5—9 日後にいたつて初めて体内から完全に排泄せられる。

かような状態は極めて重大な實際的意義がある。これは薬劑を一回のみでなく毎日與える場合があり、しかる時は所謂蓄積をおこしうるからである。即ちかような際には身体は漸次に該薬劑にて飽和せられ、ついには危険な中毒症状を起すようになる。例えば、「エメチン」なども強い蓄積作用があり、實際上この「アルカロイド」の排出は一ヶ月以上におよぶ。

硼酸よりも遙か徐々に排泄せられるのは、上記の「エメチン」の外、或る重金属、例えば水銀、鉛および砒素などである。例えば、砒素療法を中止した後は、As をなお 70 日間にわたつて尿中に検出しようべく、また鉛は 3 週間も尿中に検出しよう。

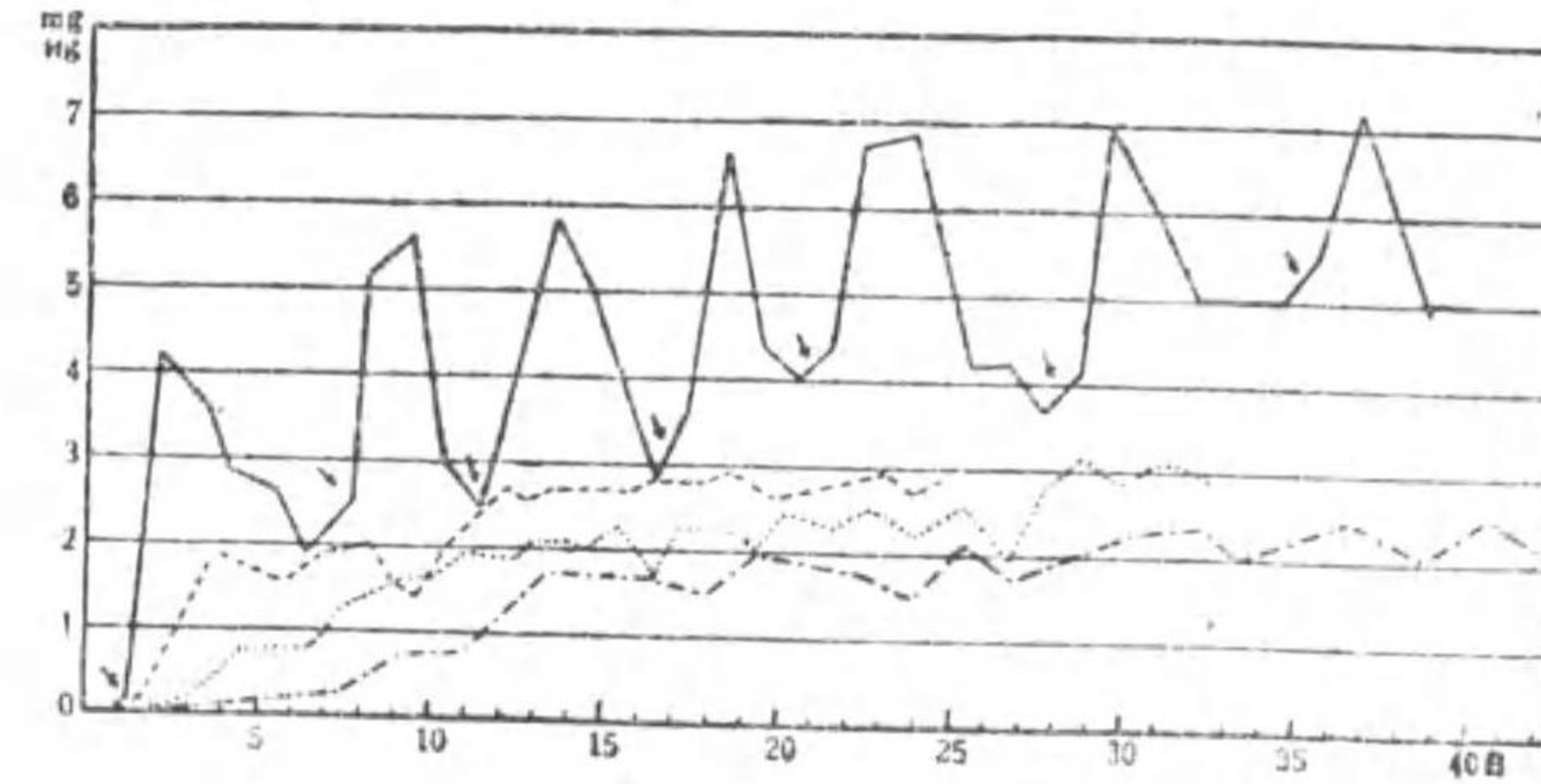
各型の水銀療法の際における腎臓よりの排出の経過を検するに、この際における排出の経過および量は與える方法の如何によつて著しい差異がある。即ち数週間 Hg 療法を持續する間に、腎臓より排出せられる Hg 量は、與えた水銀量にたいして次のような割合を示す：

塗擦療法	0.1%
Hg の内服	7%
“ 筋肉内注射	25—30%
“ 静脈内注射	50%以上



挿圖 3. 「ヨードカリ」0.5g を一回内服させた後の尿中「ヨード」排出

そしてこの際における毎日の排出量は、(1) 塗擦療法または毎日筋肉内に昇汞注射を行うときは、治療の経過中極めて徐々に且つ平等に増加し、(2) 毎日昇汞の静脈内注射を行うときは、数日内に速かに増加し、(3) 毎日内服させるか、または Hg 蒸氣を吸入させる際(嚔吊療法)には不規則な経過を示す。また不溶性製劑を毎日でなく、毎週 2 回筋肉内に注射するときは、毎日の排出量は不平等な経過を示す。即ち注射の翌日の排出量は最も大きく、その後の日には減少し、さらに注射を行うときは再び高い値に増加する。それ故、この際における排出曲線は階段状に上昇する外観を呈する。従つてこの治療法に際しては急性中毒をおこす危険が遙かに大きい(挿圖 4 参照)。Hg を與えることを中止するときは、その後排出は漸次に減少して低値を示し、数ヶ月ないし時としては年餘にわたつて持續する。水銀を蓄積するのは主として肝臓で、恐らくこの所に固定せられるのである。



挿圖 4. 種々な型の水銀療法時における尿中への水銀排出  
1) - - - - - 塗擦療法(毎日), 2) 筋肉内昇汞注射(毎日)  
3) ······ 静脈内昇汞注射(毎日), 4) - · - · - 筋肉内甘汞注射(毎日)

つぎに臭化物の排出関係も頗る興味がある。沃化物はすでに述べたように、著しく速かに体外に排出せられるが、臭化物にあつてはこれと反対である。いま毎日「ブロム」劑を與えるときは排出量は與える量よりも遙かに少なく、その結果 Br は著しく体内に蓄積する。そして「ブロム」劑の投與を中止した後も月餘にわたつて排出せられる。この状態は組織が「ブロム」を固持するためではなく、これは腎臓が「ブロム」と「クロル」とを區別しえないためにおこるのである。即ち「ブロム」塩 数 g を食物と共に與えるときは、体内、従つて血液中の「ブロム」+「クロル」量は増加する。腎臓はその過剰を体外に排出するが、この際臭化物のみでなく、同時に塩化物をも(血液にある割合に)排出する。それ故、長い間「ブロム」療法をつづけるときは、益々多量の Cl が体外に排出せられ、同時に益々多量の「ブロム」が蓄積せられ、遂には一定の平衡状態に達するようになる。こうなつても、なお塩化物(食塩)を與える量を減ずるときは、体内における Br の含量は増加しようべく、これと反対に、食塩の量を増加すれば、臭化物は体外に排出せられ



る。食塩が「ブロム」中毒の治療に用いられるのはこのためである。

「ブロム」剤を與えることを全然中止しても、体内にある「ブロム」は速かに再び排出せられることはない。これは腎臓が „Cl+Br” を、血液中に存する割合において排出するからである。それ故、すべての臭化物が体外に排出せられるまでには時として頗る長時日を要する。

「ブロム」療法を行う期間中における血液中の „Br+Cl” 量は、正常の状態における Cl のみの含量と約同大である。それ故、單に血液中の Cl の一部が Br によつて置換せられるのである。他の大多数の器官内においても同様であるらしい。かような際には、胃の塩酸の一部も亦 Br によつて置換せられる。

かように、一つの藥物が著しく長い間体内に蓄積されるのは、必ずしも常に組織が特に該物質を固持するによるとは限らない。排出器官なる腎臓が、異物質の血液中に循環することを顧慮しない理由によつてもおこりうるのである。

尿中に排出せられる藥物の濃度および量に關しては、次のことが知られている。即ち尿中に排出せられる「ヨード」の量は尿量または尿の濃度とは殆んど關係がない。また磷酸の尿中排出量も液体攝取量、從つて利尿の大きさによつて左右せられない。かように、尿量に關係なく排出が規則的に行われる理由は、藥物の排出量が血液中に存する濃度のみに従つて定められ、腎臓細尿管において再吸収せられない故である。かように單位時間内に尿中に排出せられる藥物の量は血液中における濃度に關し、この兩者は多くの場合に平行するが、尿中における藥物の濃度と血液中の濃度とは多くは無關係に經過するものである。それ故、多くの場合には液体の攝取量を増減して尿中における藥物の濃度を變化させても、これによつて排出量は影響せられない。しかし或る場合、即ちその溶解性と擴散性とのために容易に細胞内に侵入しうるような物質にあつては、稀にこの無關係性が見られないことがある。例えば、「アルコール」では、尿中に排出せられる「アルコール」の濃度は常にかなり正確に血液中における濃度に平行するものである。そして一般に利尿は規則的な經過を示さないから、「アルコール」のような物質では、その排出量は尿量と共に動搖するのを見る。「フェノール」も大体「アルコール」と同様である。それ故、これらの場合には、「ヨード」または磷酸のような多数の藥物におけるとは關係が反對である。生理的尿成分の中では、「クレアチニン」の排出は、一般に利尿によつて増加しないが、尿素および塩化物の排出はただ狭い範囲内において増加しうるものである。

この他注意すべきは、或る種の藥物が排出せられる際には腎臓が所謂排出性腎臓炎を併發する場合のあることである。これは軽度で且つ一過性なこともあるが（「サリチル」剤使用後）、時としては重症で、死を來す場合もある（時として水銀療法の際に見られる）。

## 2. 消化管よりの排泄

唾液の中には或る種の藥物、例えば「アルコール」、「ヨード」、「ブロム」、水銀などが排出せられる。また鉛中毒の際には著しい流涎がおこる。尿素は、重症腎臓炎の際にのみ唾液中に現われこれに反して、糖および膽汁色素は唾液中には殆んど出てこない。

胃腸管は、排泄器官として從來一般に考えられたよりも遙かに大きな意義がある。

胃液の中に現われるのは、「リチウム」、硼砂、水銀、「ブロム」およびその他の多数物質である。蒼鉛は、通常腸内に分泌せられるが、もし胃中に硫黄を與えるときは、胃内に多量に排出せられ、この際胃内において硫化蒼鉛を生成する。金屬中毒の際における硫黄水の治療的影響はこれによつて説明しえられる。

重要なのは「モルヒネ」で、このものは、皮下注射またはその他の方法によつて與えた際にも、規則的ではないが、時として胃中に現われる。それ故、「モルヒネ」中毒の際には、いかなる方法によつて「モルヒネ」を用いた場合にも、常に胃洗滌を行うがよい。そしてこれを規則的に反復すれば、新たに排出せられた「モルヒネ」を体外に除去しうる。色素の排出は種々であるが、塩基性色素は胃内に排出せられるという。一つの「アズ」色素なる「ノイトラール・ロート」(中性赤)は、健全な胃粘膜よりは胃内に排出せられるが、胃粘膜の萎縮、または胃炎で胃液欠乏症を伴う場合には排出せられないから、臨床上胃粘膜の機能診断に應用しうる。

膽汁より排出せられるのは重金屬、例えば鉛、鐵、銅、銀、水銀、蒼鉛など、並びに「アントラヒノン」誘導體、「メチレン」青、「フルオレスツェイン」、糖である。「フルオレスツェイン」と糖とは、肝臓より排出せられるが、唾液腺より分泌せられないことは興味あることで、即ち各々の腺は何れもそれぞれ特有な通過性を有することを知りうる。

また若干の色素は、正常の状態にあつては一般に尿中には排出せられないで、膽汁中のみ移行する。かように選擇的に排出せられる事實に基づき、例えば「テトラ・ヨード・フェノルフタレイン」 *Tetraiodphenolphthalein* のような物質はレントゲン検査にあつて膽嚢をあらわす目的に使用せられる。いま膽嚢瘻管をつくつて膽汁を採取し、以て排出の状況を檢した成績を示すと次表のようである。

但し表中の數字は、体重 1kg につき 10mg を靜脈内に注射し約 4 時間後の全排出量である。この實驗成績によると、擴散しやすい物質も擴散し難い物質も共に膽汁中に排出せられるが、前者は一般に急速に現われる。また塩基性色素と酸性色素との排出の間には原則的の相違は認められないが、塩基性の方が稍々緩慢に排出せられる。排出せられる程度は肝臓の状態によつて左右せられ、もし肝臓の實質が燐または「クロロホルム」によつて傷害せられた場合には、排出量は僅少となる。しかしこの關係は決して單一的ではなく、十二指腸「ゾンデ」を以て檢すると、例えば

「メチレン」青は、肝臓病者では健康者よりも却つて速かに排出せられ、「インヂゴカルミン」は、これに反して肝臓病者にあつては胆汁中に現われ方が遅い。この他、色素「スルフォ」酸の胆汁中への移行を検した成績によると、3個までの「スルフォ」基を分子中に有するすべての物質は、その数と共に増量的に胆汁中に排出せられるが、4個或はそれ以上の「スルフォ」基をもつ物質は、もはや肝臓より排出せられない。

物質	胆汁中%	尿中%	一般構造
「エリトロジン」 Erythrosin B	85	±	「フタレイン」 Phthaleine
「ウラニン」 Uranin	43	40	
「ローゼンベンガール」 Rose bengale	53	0	
「フロキシ」 Phloxin	78	±	「アゾナフトール」 Azonaphthole
「コクテン」 Coccin 2 B	28	32	
「ボンツォー」 Ponceau G	70	30	
「アゾルビン」 Azorubin	88	5	
「クロツェイン」 猩紅 Croceinscarlet	59	36	「ベンチヂンヂサゾナフトール」 Benzidindisazonaphthole
「トリパン」 赤 Trypanred M	0	0	
「コンゴールビン」 Congorubin By	37	1	
「ボルドウ」 Bordeaux extra By	30	1	「トリフェニールメタン」 Triphenylmethan
「トリパン」 青 Trypanblue M	2	±	
酸「フクシン」 Acidfuchsin	0	63	
中性赤 Neutralred	17	26	「アゼン」 Azine
中性青 Neutralblue	50	12	

この他、或る物質、例えば砒素の排出にあつては肝臓の疾病をおこして異常の蛋白質が胆汁中に現われることがある（蛋白胆汁）。即ちここでも腎臓におけると同様な関係が見られる。「アミルアルコール」または燐による中毒の後にも同様のことがある。

すべて消化管内に排出せられたこれらの物質は、糞便と共に外部に排出せられるか、或は腸内において再び吸収せられる。再吸収せられる場合には一種の中間循環をするわけで、例えば「メチレン」青についてこれを説明しよう。かような場合には、身体他の部分における該物質の排出は遅滞し、時としては頗る不規則となる。例えば「メチレン」青は、以前は腎臓の排出力を検査するために、所謂「機能診断法」の一として多く使用せられたが、このものは胆汁より排出せられ且つ腸内において再び吸収せられるから、この色素が尿中に出現するまでの経過は著しく不規則である。それ故、この方法は單に、いずれの側の腎臓が疾病にかかつておるかを確認する目的に應用せられるのみとなつた。また非常に有毒な物質（例えば砒素）が胆汁中に移行し、腸内において再び吸収せられる場合には、同じ毒量が反復肝臓を通過することとなるから、そのために中毒作用が著しく強められるわけである。

腸より排出せられ、糞便と共に体外に排泄せられるのは、正常糞便成分の外、「カルシウム」、燐酸、特に「モルヒネ」、重金属（鉄、鉛、銅、若鉛、水銀など）である。重金属が腸粘膜から排

出せられることは多くの場合に證明せられたが、常に再び吸収せられる可能性があるから、これに関する報告は必ずしも一致しない。或る物質、例えば鉄のようなものにたいしては、腸は最も重要な排泄器官であるが、他の物質、例えば水銀などは、糞便或は尿のいずれよりも多量に排出せられるかは、なお不明である。

また或る物質、例えば水銀、「ボドフィオン」などにあつては、排泄せられる際に腸が罹病し、重篤な炎症性の「チフテリア」性壊死性疾病をおこすことがある。そしてかような際には、多くは大腸が最も強く侵される。

### 3. 皮膚及粘膜よりの排出

水、食塩および尿素は、皮膚から排出せられる。皮膚よりの薬物の排出は極めて少量であるが、薬物の排出と同時に、局所作用をおこす場合は注意しなければならない。「ヨード」及び砒素はこれを長く持続して與えるときは皮膚に證明しようべく、皮膚病にたいして治療作用のあるのはこれによるらしい。この両者は、上皮の鱗屑および毛髪と共に外部に排出せられ、「ヨード」及び「ブロム」座瘡の際には、膿疱の中にそれぞれ「ヨード」及び「ブロム」を證明しよう。この他今日までに證明せられた皮膚より排出せられる薬物は、水銀、銅、安息香酸、「アルコール」、「フェノール」、「サリチル」酸、「アンチピリン」、「エーテル」性油、「キニーネ」などであるが、これらの物質は、汗腺より出るか或は皮脂腺より出るかは、なお不明である。過敏性の者に、例えば「アンチピリン」のようなものを與えた際に見られる薬疹は、その局所の皮膚中に排出されるためであるか否か、なお明かでない。

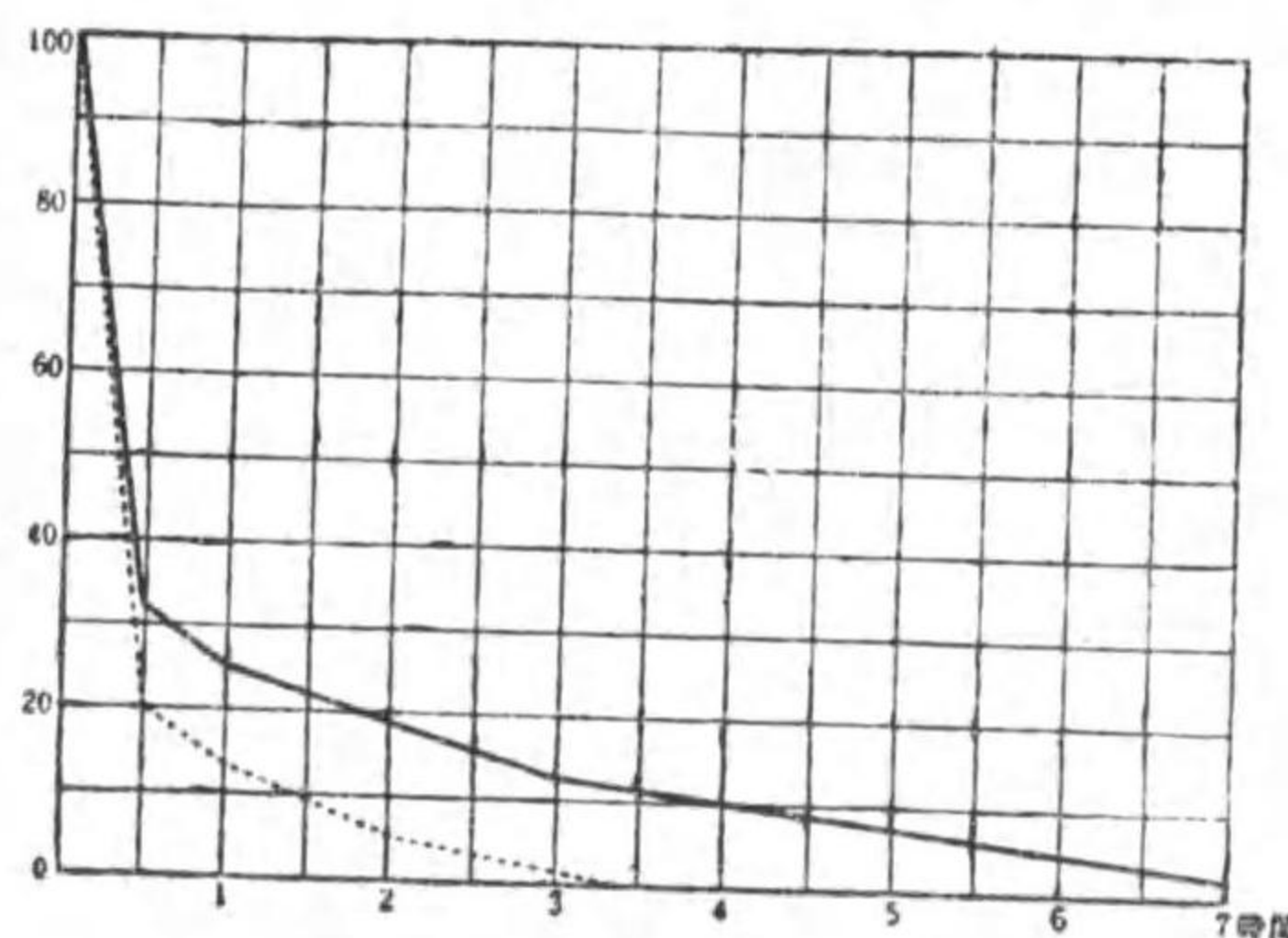
慢性的に「ヨードカリ」を使用する際における沃度鼻「カタル」は、沃化物の排出に歸するべく、恐らく鼻粘液および唾液の亜硝酸塩により、CO<sub>2</sub>の存在において、これより局所刺激作用を呈する「ヨード」が游離せられるためである。また「ヨードカリ」の涙腺および唾液よりの排出は、大きな實際的意義がある。「ヨードカリ」療法を行う際に同時に、結膜囊或は喉頭中に甘朮を撒布することの危険なのは、これに基づくのである。それはこの際局所に水銀塩類を用いるときは、排出せられた沃化物と共に強い腐蝕作用のある沃化水銀を生じ、こうして用いた場所に重篤な炎症および壊死を起すことがあるからである。

### 4. 肺よりの排泄

肺上皮を通過しうる「ガス」および揮発性物質（沸騰点の低い物質）は、少なくとも一部は肺より排泄せられる。これに屬するのは、炭酸、硫化水素、「クロロホルム」、「エーテル」、「パラアルデヒド」、一酸化炭素、揮発性の「メチルアルコール」およびその他の類似した性質をもつ多数の物

質である。

特有なのは、排泄せられる速度の大きいことで、即ちこれらの化合物は、注射後数秒間にして呼吸氣の中に現われる。しかし各物質によつて排出速度には多少の差異がある。例えば、「エーテル」は「クロロホルム」よりも速かに排泄せられる。即ち「エーテル」麻醉の3時間後には血液中に、毫も「エーテル」を検出し得ないが、これに反して「クロロホルム」麻醉の際には7時間後になつてもなお  $\text{CHCl}_3$  が血液中に存する(挿圖5および表参照)。「エーテル」は正常氣壓(760mmHg)で  $35^\circ$ 、即ち血液の溫度以下において沸騰するが、「クロロホルム」の沸点は  $61^\circ$  である。また「エーテル」は「クロロホルム」よりも殆んど10倍もよく水に溶解する。そして表においてわかるように、「エーテル」の血液における濃度は、始まりは「クロロホルム」の約3倍であるが、排出は速かに終る。



挿圖5. 麻醉停止後、血液よりの「クロロホルム」(—)及び「エーテル」(……)の排出速度 (麻醉停止後、血液中にある麻醉劑の量を100とする)

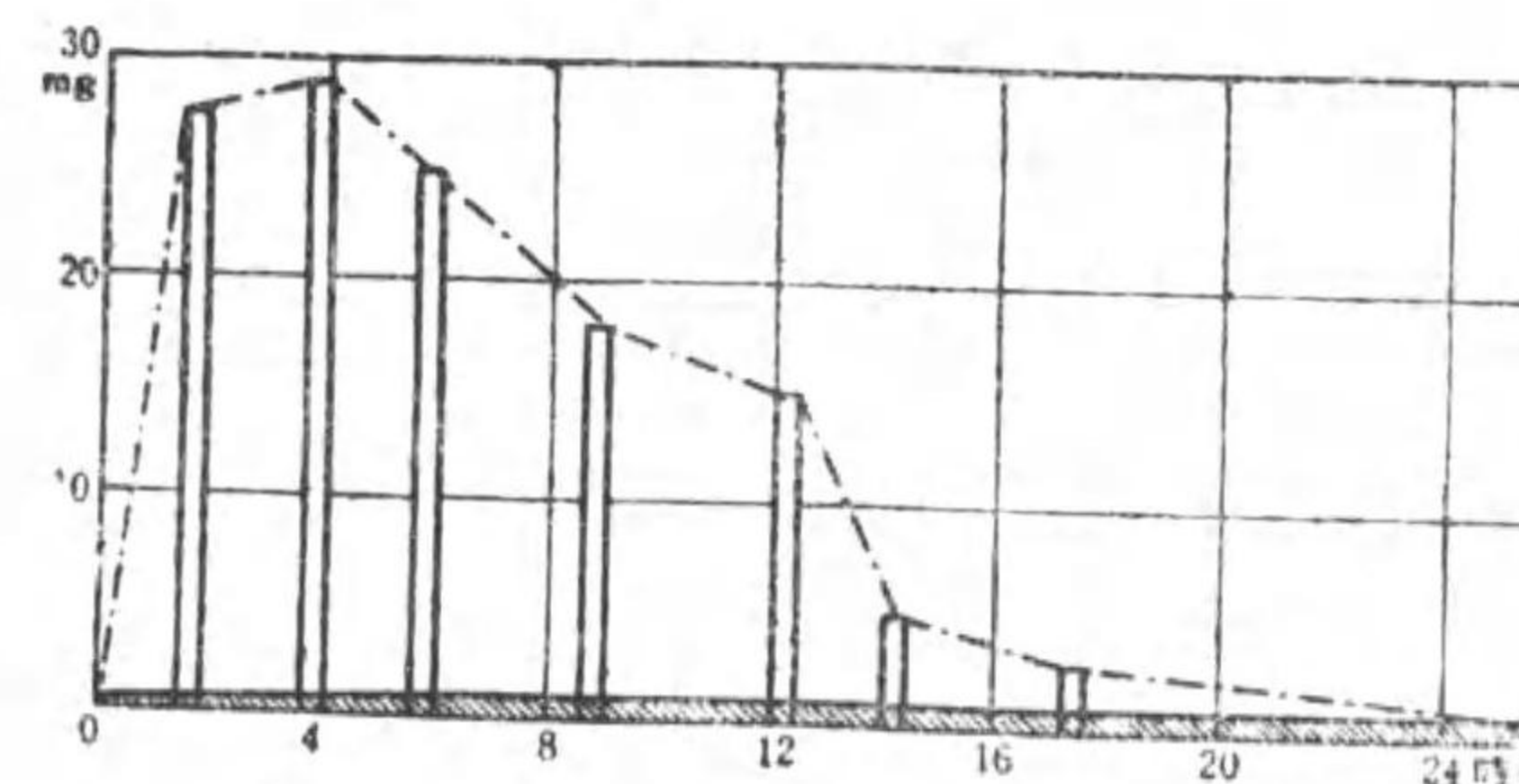
麻醉中止後の時間	血液における麻醉劑の含量%		血液において化學的に結合しない各種の揮發性物質が肺より排出せられる速度は、 $37^\circ$ においてその水溶液中に空氣を通過させる際に蒸發する速度に全く平行する。それ故、これは純物理的的作用である。
	「クロロホルム」麻醉	「エーテル」麻醉	
0分	0,06	0,159	また排出の速度は換氣の大きさに關するから、呼吸を興奮させるときは排出は加速せられる。その目的に最も有效なのは、吸入させる酸素に $\text{CO}_2$ を(5%の割合に)加えて呼吸
3分	—	0,108	
5分	—	0,080	
15分	—	0,058	
30分	0,023	—	
1時間	0,018	0,021	
2時間	—	0,004	
3時間	0,003	—	
7時間	0,002	—	

中樞を興奮させるにある。こうすれば、「エーテル」麻醉よりの覺醒、または一酸化炭素中毒後の蘇生は、3—5倍だけ短縮せられる。

氣壓の低い高所においては、揮發性物質の沸騰点は低いから、肺よりの排出は急速に行われる。但しその際には心臓よりの分時搏出血量の増加および呼吸容積の増大も關與することを考慮しなければならない。

特に揮發性ではない物質の肺よりの排出は、もし該物質の他の場所よりの排出が僅少である

か、或は肺におけるよりも少量な場合には意義がある。かような際には、充分長い間觀察するならば、肺より排出せられる量は頗る著しいことがある。例えば「チミアン」油の肺よりの排出を検するために、これを直腸内に注入し、一定の間隔をおいて一定の時間に呼吸氣における「エーテル」性油の含量を分析すると、排出の経過は第6圖のようである。即ち肺よりの排出は腎臟を通じての排出よりも10倍以上大きく、一日後には「エーテル」性油の注入量が排出せられる。しかし、もし治療的理由により、肺内に排出せられる藥物の濃度を高める必要がある場合には、これよりも揮發しやすい物質を撰ばねばならない。



挿圖6. 直腸内に注入した「チミアン」油の排出  
横坐標: 時間; 縦坐標:  $\blacksquare$  は肺内に,  $\square$  は尿中における30'間の排出量

### 5. 乳腺よりの排泄

藥物が乳汁中に移行するか否かの問題は、頗る大きな實際的意義がある。それは母乳中における少量の藥物も乳児にたいしては強い影響を與えるからである。

「エーテル」および「クロロホルム」は大量に乳汁中に移行する。産褥婦に軽度の麻醉をかけたときに、血液中には0,008%、乳汁中には0,007%を見たという。乳汁中に麻醉劑が大量に含まれるのは、その脂肪含量の大きいのに歸因する。そして麻醉後も長い間大量に乳汁中に排出せられる。「アルコール」も亦、定量しうる量において乳汁中に移行する。これに反して、「モルヒネ」、「コデイン」、「バルビタール」、「フェノルフタレイン」は、殆んど或は全く乳汁中に移行しない。

砒素、水銀および「ヨード」は、母乳中に證明しうるが、その排出は不規則で且つ斷続的である。それ故、乳汁によつて乳児にこれらの藥劑を與えるわけには行かない。また排出が不規則であるから、乳汁によつて乳児に砒素或は水銀の中毒がおこることがありうる。また母が「ヨードカリ」を内服する場合には、乳児に決して甘汞を與えてはならない(71頁参照)。臭化物も乳汁中に移行する。

鉛も、乳汁中に移行するから、慢性鉛中毒にかかつておる婦人は、小兒に哺乳することを禁じなければならない。

この他「アンチピリン」および「サリチル」酸も乳汁中に證明せられるが、極めて少量であるから小児にたいする影響を恐れる要はない。硼酸も乳汁中に移行するが、乳児にたいして危険はない。

## 6. 病的状態における薬物の排泄

病的状態における薬物の排出は、吸収と同様に屢々病的變化を伴うものである。

例えば、腎臓炎の多くの場合および「ネフローゼ」にあつては、腎臓の水分および食塩を排出する能力が著しく減少してゐる。そして食塩排出機能不全のために、一日中に僅かに数gが腎臓より体外に分泌せられるのみのことがある。かような際に、例えば腎臓より2—4gが排出せられるのに、食物と共に普通の食塩量（一日に約15g）をつづいて與えるときは、漸次に大量のNaClが体内に蓄積せられて顯著な浮腫を生ずるようになる。なお慢性腎臓炎の末期または眞性腎臓硬化症にあつては、尿中に排出せらるべき物質が体内に蓄積して、そのために所謂安瀟尿毒症をおこし、遂には昏睡に陥つて死ぬ。かような際には血液中の所謂「残餘窒素」が増加するのみでなく、血液は「キサントプロテイン」反応および「インヂカン」反応を呈する。前者は、「フェノール」誘導体並びに芳香族「アミノ」酸の増加に基因するのである。

かように食塩および水分排出の障碍、または尿中に移行すべき物質の体内蓄積は頗る重篤な結果を來すものであるから、薬物の排出が障碍せられるときは、遙かに重篤な結果を招來しうることは自明の理である。

## 第八章 薬物の形態及処方箋

薬劑を形状によつて區別するときは、凡そ次のようである。

1. 散薬 Pulvis. 粉末状をなし、一回の内用量は凡そ0.5—1.0であるのが便である。それ故、微量にて奏效すべき薬物を散薬とする場合には、これに他の作用のない薬物（例えば乳糖、白糖、澱粉など）を加えて適當の容積とするのが常である。また薬劑の味が著しく不良なもの（例えば「キニーネ」など）は「オブラート」に包んで服用させる。

2. 丸薬 Pilula. 甘草または酵母などを賦形薬として豫めこれを製造して貯藏し、必要に応じて患者に與えることができ、且つ不快を感ずることなしに嚥下しうる。しかし古くて硬くなつた丸薬は消化管内にて崩潰することなく、そのまま糞便と共に体外に排泄せられることがあるから注意を要する。一丸の重量は通常約0.1(—0.15)gである。

3. 錠劑 Pastillum (Tabulettae). 粉末状の薬物に無爲性の薬物（乳糖、澱粉、その他の賦形薬）を混合し強壓を加えて圓盤状としたもので、一個づつ口中において溶解して後嚥下させる。

但し溶解して外用し、または皮下注射用とするための製品もある。

4. 「カプセル」(膠囊) Capsula gelatinosa. 不快な臭味を有する薬物をこれに入れて嚥下させる。

5. 水薬 Solutio. 或る薬物を水に溶解したものをいう。

6. 浸劑 Infusum. 通常細切した生薬に熱湯を注ぎ、屢々攪拌しつつ5分間重湯煎上に熱し、冷後壓濾してえた浸出液をいう。生薬とは動物または植物、或はその分泌物などを精選し、乾燥させ多少の操作を加えたものである。

7. 煎劑 Decoctum. 通常細切した生薬に、冷水を注ぎ屢々攪拌しつつ30分間重湯煎上に熱し、温かいまま壓濾してえた浸出液をいう。浸劑および煎劑は一般に腐敗し易いから、通常二日分以上を處方しないがよい。

8. 乳劑 Emulsio. 脂油を「アラビアゴム」または卵黄などを媒介として水中に密に混和し、細微且つ均等に分散させた白色濁濁の液で、その外見は恰も乳汁に類似する。

9. 振盪合劑 Mixtura agitanda. 液劑中に比重の大きくない難溶性または不溶性の薬物を混和したもので、使用の際には必ず振盪して液中に平等に分布させる。

浮游劑 Suspensio は振盪合劑の一種で、水または他の液体中に極めて微細な不溶物の浮游するのをいい、屢々注射料とする。

10. 飽和劑 Saturatio. 炭酸「ガス」を飽和溶解する水薬をいう。

11. 茶劑 Species. 漢法薬におけるように、草根木皮の生薬を裁断してこれを患者に與え、患者をじて煎劑または浸劑として服用させるものをいう。

12. 油糖劑 Elaeosaccharum. 處方した揮發油1分、白糖末50分をとり、用に臨みて製する。

13. 賦劑 Electuarium. 種々の粉末状の薬物を乳鉢中にて蜂蜜または「シロップ」と共に練り合せ、糊泥の稠度とした内服薬をいう。

14. 坐薬 Suppositorium. 固形脂肪、殊に「カカオ」脂（または「ラウリン」脂或は肉桂脂）を賦形薬とし、これに他の有効薬物を配合したもので、体温によつて徐々に融解して薬效を奏する。その形状大小は使用する場所によつて異なる。例えば肛門坐薬は通常2—3gで圓錐形をなし、また陰坐薬は4—6gで球形または卵形である。

15. 擦劑 (糊膏) Linimentum. 石鹼、脂肪または油類の中に種々の薬物を溶解し、塗擦の用に供するもの。

16. 「バスタ」(泥膏)劑 Pasta. 粉末状の薬物と、液状もしくは半液状の薬物とを混和し、糊泥の稠度としたもので、外用料とする。

17. 軟膏 Unguentum. 單軟膏、「ワセリン」、豚脂などに有效な薬物を配合したもの。外用料。

18. 硬膏 Emplastrum. 樹脂、蠟、「ラウリン」などのような粘着性薬物を以て製したもの。

で、その稠度は軟膏に比べると遙かに硬く、体温に遇つて初めて粘着する。外用料。

各國には、それぞれ**薬局方 Pharmacopeia**なるものを規定してあり、その中に収載せられた薬物を**局方薬 Official Drugs**と稱える。薬局方には比較的広く用いられる薬品を掲げ、その性状、精粗、純否、試験法、劇薬または毒薬にあつては極量などを記載する。

醫師が薬物を應用しようとする場合には**處方箋 Receptum**を使用する。處方箋には患者の氏名、年齢、薬名、分量、用法及び用量、並びに處方箋發行の年月日および醫師の氏名の自署または捺印を必要とする。なお有効期間を記入するのが安全である。麻薬については別に規則がある。

数種の薬品を配合處方する場合には、主薬、補佐薬、矯味薬、賦形薬の順序によるがよい。また極量以上を處方する場合には、用量の傍に注意標(!)を記さねばならない。

歐文處方にあつては、薬物の名稱は第二格 Genitivus(の)を記す。例えば Kalium jodatum などと書かないで Kalii jodati とかく。これは「ヨードカリ」の何gを取れという意味である。

#### 處方用略字解

Rp. = recipe	處方せよ
M. f. = misce fia(n)t	混和し作れ
D. = De(n)tur	與えよ
aa, aa = ana	各
t. d. = tales doses	同量
No., Nr. = numero	数
Div. in = Divide in	分てよ
S. = Sigma	標記せよ
pro d. = pro die	一日に
pro dos. = pro dose	一回に
Dos. max. = Dosis maxima	極量
q. s. = Quantum satis	適量

#### 容器と薬量

— 刀尖	0,5—2,0	
— 茶匙	液 体	3,0—5,0
	塩, 糖	2,5—5,0
	酸化金属	3,0—5,0
	混合粉末	約 2,5
— 小兒匙	液 体	6,0—7,0
— 食匙(大匙)		12,0—15,0

#### 滴数表

蒸溜水 1 ccm は 15°C において 20滴であるが、各薬品 1g の滴数は凡そ次のようである：

阿片チンキ Tinctura Opii	45 滴
亞砒酸カリ液 Liq. Kalii arsenicosi	32 "
稀塩酸 Acidum hydrochloricum dilutum	20 "
亞硝酸アミル Amylium nitrosum	67 "
ベンゾール Benzolum	50 "

但し実際には、各滴瓶によつて相當の差異があることを注意しなければならぬ。

小兒における薬劑の容積(一日分)：

年 齢	水 薬	散 薬
2 歳まで	15,0	0,7
3—5歳まで	30,0	1,0
6 歳以上	50,0	1,5

すべて處方は無意味に複雑であつてはならない。殊に二種以上の強力な薬劑を併用するときは、異常な作用の現われうることを考慮しなければならぬ(第32頁参照)。一般に薬劑を使用したときは、常にその影響を精細に觀察し、そして後に、次回に用べき用量および薬劑の種類を考究するを要する。こうして常に薬劑を合理的に使用するよう努めねばならない。

## 各論

### 第一章 循環器の薬理

#### 緒論

心臓は自働運動を行うもので、このことは哺乳動物の心臓を体外に摘出して、Langendorffの装置を用い、血液或は酸素を飽和させたタイロド液<sup>1)</sup>のような適當の塩類溶液を灌流する際に律動を持続するによつて知られる。この律動を規定するもの(刺激形成中枢)は、正常の場合には靜脈洞結節である。つぎに心臓と血管とは種々な点において相互に最も密接な關連をもち、心臓動作にたいする負擔が大きくなる時、例えば勞作時、血液損失または循環器病などに際しては、循環の自家調整が行われる。そしてこの自家調整に與るのは、大きな動脈の恰も「ポンプ」の整氣器に比すべき機能、心臓神経および心臓自働中枢、循環する血液、血管運動神経および血管運動神経中枢、呼吸、並びに「ホルモン」および組織「ホルモン」である。以下これらの關係について述べよう：

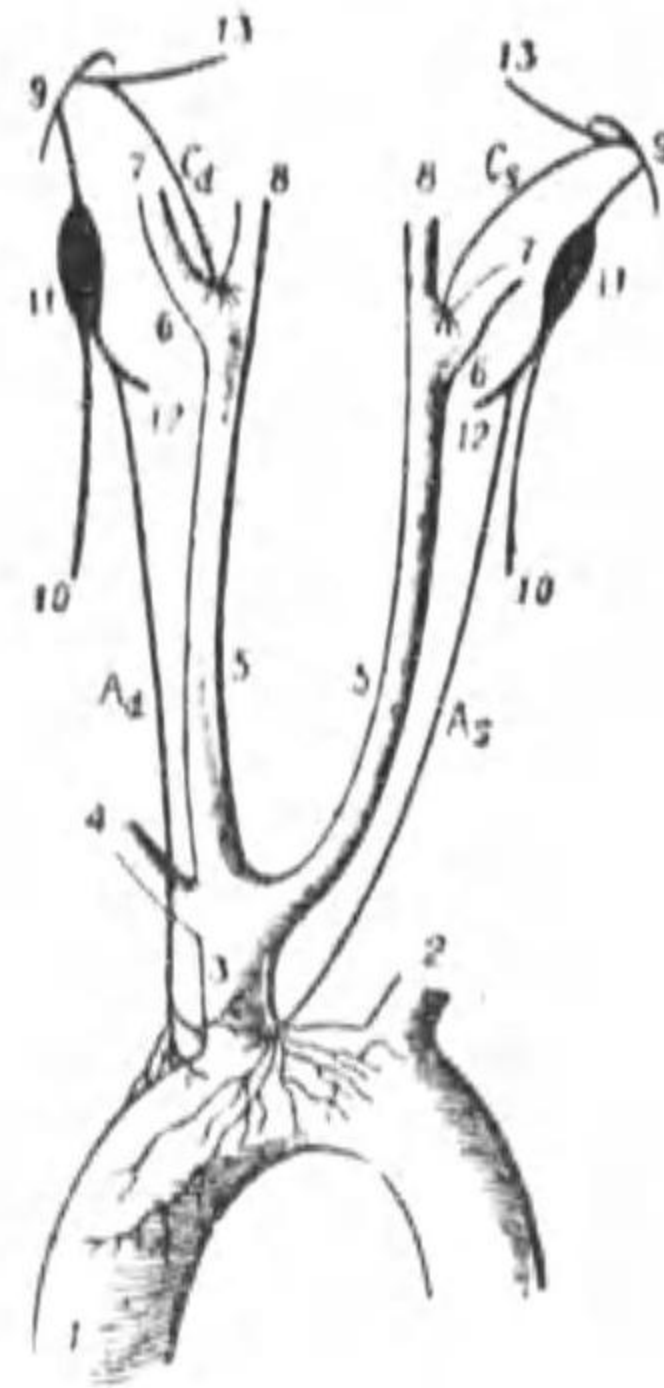
まず心臓は、他の自律性器官と同様に、迷走神経および交感神経(促進神経)によつて影響せられる。心臓の動作が強盛なことを要する場合には、交感神経が興奮して、刺激の形成および傳達は加速し且つ心臓の收縮は強盛となり、同時に冠狀動脈が擴張する。これに反して、迷走神経の作用は交感神経の作用と拮抗的であつて、心臓が庇護せらるべき場合、例えば睡眠中において優位を占める。迷走神経が作用する際には、心臓は急に強盛な搏動をなしなくなり、それがために循環は衰弱した状態となる。つぎに抑制神経 N. depressor の作用は久しい以前から知られたように、その知覺性終末纖維は、大動脈弓部における壓力亢進に應じて反射的に迷走神経中枢をへて心臓動作を抑制する。

なお脳の血液供給を正しく保持するため、即ち脳に適當量の血液を送り、適當量の酸素および炭酸を供給するために頸動脈洞 Sinus caroticus が配置せられてある。この感受器官は頸動脈の分岐部にあり、最も微細に血壓の上昇または下降に應じて、心臓、血管運動神経および呼吸中枢をへて血壓の調節を行う。なおこの器官は炭酸および酸素にたいして感じやすい神経末端をもち、このものは呼吸中枢それ自らが、かような血液の變化にたいして反應するよりも遙か以前に、反射的に呼吸運動に影響を與える。この頸動脈洞反射の他にも、なお多くの血管、心臓および心臓血管反射に關する報告がある。

循環には、かような血壓調節装置があり、その助けによつて神経性自家調整が行われるから、

1) タイロド液(Tyrode) : NaCl 8.0, KCl 0.2, CaCl<sub>2</sub> 0.2, MgCl<sub>2</sub> 0.1 蒸溜水 1000.0, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.05, NaHCO<sub>3</sub> 1.0, 葡萄糖 1.0.

例えば「アドレナリン」のような血圧に作用する薬剤を與えても、それが少量である限り、健康人にあつては殆んど完全に調節せられて何らの作用をも呈しない。



循環の血圧感受神経の模型圖(家兎)  
挿圖 7

- A 迷走神経大動脈枝 Ramus aorticus vagi (d 右; s 左), C 舌咽神経大動脈枝 Ramus caroticus glossopharyngei (d 右; s 左).
1. 上行大動脈 Aorta ascendens;
  2. 左鎖骨下動脈 A. subclavia sinistra;
  3. 胸頭動脈: Truncus brachiocephalicus (A. anonyma);
  4. 右鎖骨下動脈 A. subclavia dextra;
  5. 總頸動脈 A. carotis communis;
  6. 頸動脈洞 Sinus caroticus;
  7. 内頸動脈 A. carotis interna;
  8. 外頸動脈 A. carotis externa;
  9. 頸静脈孔 Foramen jugulare;
  10. 迷走神経 N. vagus;
  11. 迷走神経頸神経節 Ganglion jugulare vagi;
  12. 上喉頭神経 N. laryngeus superior;
  13. 舌咽神経 N. glossopharyngeus.

つぎに心臓と血管とは血液の循環によつて連結せられておる。血液は心臓の搏動によつて循環するのであるから、心臓の機能は、1 分間に心臓より搏出せられる血液の量、即ち分時搏出血量によつて最も精確に示される。そしてこの分時搏出血量は静脈系より心臓内に流入する血液の量(正確にいうと心筋繊維の伸張)に關し、心臓内に流入する血液の量は、更に循環する血液の総量に關する。

正常の状態にあつては、血液全体の  $\frac{1}{3}$  ないし  $\frac{1}{2}$  は毛細管および静脈の管腔内にあつて全く循環に與らないものと認められている。犬にあつては脾臓が最も重要な貯藏場所、全赤血球の 25% は脾臓内に貯藏せられているが、人では血液のかなり大きな部分は脾臓、腸血管および皮膚の静脈叢の他、肝臓内に貯藏せられておる。この循環に與らない血液量は虚脱および「ショック」の際には極端な値に達しうべく、かような状態では循環する血液の半量は末梢部にあつて静止することがある。それ故、かような状態を少々不適當ではあるが、「内臓血管領域への出血」といふ、この状態は通常延髄内にある血管運動神経中枢の麻痺によつておこる。實驗的には、これを

1) 生理學的實驗、例えば心肺標本では、心臓内に流入する静脈血の量は一定に止まるから、心臓搏動数、動脈血壓或は温度が變化しても、分時搏出血量は著しい變化を示さないが、完全な動物にあつては、分時搏出血量と、他方、脈搏振幅および脈搏数との間には關連があり、脈搏の振幅と数とを乗じたものは分時搏出血量の標準とも見做される。

「クロロホルム」麻酔時における血圧下降に比較することができ、人にあつては、この状態は傳染病(「デフテリア」, 肺炎, 「チフス」など)の際に、細菌「トキシン」が血管運動神経中枢にたいして麻痺作用を呈するによつておこり、または各種の衰弱状態、麻酔剤または催眠剤の中毒、中枢作用のある「アルカロイド」による中毒、「アトロピン」または「コカイン」中毒の麻痺期、並びに窒息性「ガス」中毒の後にも見られる。かような中枢性麻痺にたいしては、「カンフル」—「カフェイン」—「アミノコルチン」列の興奮剤が拮抗的に作用する。

しかし上記の末梢性血管壁の筋肉は直接にも弛緩して著しく擴張しうるもので、動物試験では末梢性鎮痙作用のある物質、例えば「アセチルヒスタミン」または亞硝酸塩などを注射した後に見られる。かような際には、これらの血管の緊張は減退しておるから、大量の血液がその中に流入しうる。かような末梢性血管麻痺は、例えば重篤な傳染病の際に血管運動神経中枢の麻痺に加わつておることがある。かかる末梢性麻痺にたいしては「アドレナリン」—「ジネバトール」屬の鎮痙剤が拮抗的に作用する。但し血管運動神経中枢の興奮性が保たれる際には、「カンフル」—「カフェイン」—「アミノコルチン」列の物質も有効である。

なおすべての毛細管領域も著しく擴張しうるもので、實驗的に、蛙に毛細管毒、特に重金屬を注射するときは腸間膜に突然に多数の新しい毛細管の現われるのを認め、その際毛細管網は前より 3—4 倍も稠密となることがある。砒素、「アンチモン」、「エメチン」及び「コルヒチン」も同様の作用がある。かような場合を毛細管麻痺または「毛細管領域への出血」といふ。かような際に拮抗的に作用するのは、「アドレナリン」—「ジネバトール」屬の外、腦下垂体後葉の製剤である。この他循環血液量の減少は、血漿が血路より外に出る場合、例えば「ヒスクミン」中毒の際、或は重篤な組織破壊の後にも現われうる。

以上のような場合には、すべて心臓は僅少量の血液をうるから、従つて搏出する血液の量も極めて少量である。従つて脈搏は小さく且つ軟かくなり、こうして血管虚脱の状態に陥る。

つぎに静脈血の心臓内への流入は、他の條件によつても影響せられる。即ち血液の循環は生理的に各呼吸運動、特に横膈膜呼吸によつて促進せられ、正常の分時搏出血量の 25% までは呼吸の吸引および壓迫作用によつて行われる。それ故、呼吸の調節は常に或る程度まで心臓の負擔を軽減することを意味し、もし呼吸が停止するか、または痙攣性呼吸或は呼吸障礙にあつては、心臓はこの呼吸によつて行われた仕事を負擔しなければならない。それ故、例えば「モルヒネ」による強い呼吸傷害に際しては静脈性鬱血が現われうべく、かような際には呼吸興奮剤を與えることによつて鬱血を除去しうる。こういうわけで、呼吸は「循環の豫備運動」ともいわれ、呼吸の調節によつて血圧および心臓動作、並びに腹部器官の鬱血状態が調節せられる。従つてこれを治療上に應用しうべく、もしかような鬱血状態が呼吸中枢の麻痺によつておこつた場合には呼吸興奮剤が有効である。なお血液の循環は筋肉勞作そのもの、並びに平滑筋および横紋筋の緊張によつても影響せられるもので、その際には静脈の攣が著しく關與する。

内臓血管並びに下肢領域における末梢血管の純物理的壓迫も、心臓内への静脈血の流入を増進させる作用がある。これは、例えば入浴中における水の静力学的作用による外部よりの壓迫に際しても見られる。その作用は身体にたいする水の重さが重いほど、いいかえると、身体が水中に深く浸るほど大きく、且つ特に濃度の高い塩溶液では作用が強い。いまこの外圧の影響を、麻酔に陥らせた動物について観察すると、貯気が著しく減少すること以外に(後頁参照)、血液が心臓に向って壓出せられた徴候として、心臓搏動の振幅が著しく増大するのを認め、同時に腹腔および胸腔内の壓力並びに静脈壓も亦著しく上昇する。それ故、入浴は多くの原因により心臓にたいする著しい負擔を意味する。下肢または腹部器官の周りに繃帯をする際にも、血液分布にたいする同様の作用が見られる。こうすれば末梢部に血液の流出することが妨げられるから、例えば低壓室内において虚脱に陥るのを妨げうる。

最後に末梢血管の血液含量の生理的調節は血管運動神経によつて行われ、そして血管運動神経の興奮状態は生理的に全く異なつた二つの方法によつて調節せられる。その一つは、高位の血管運動神経中樞であるが、他の一つは、それと全く無関係に副腎より分泌された「ホルモン」なる「アドレナリン」によつて調節せられ、この二つの方法により末梢部において殆んど全く同様な作用が行われる。すでに生理的條件の下において、血管中樞は、例えば激しい勞作に際して血液を貯藏場より排出しようが、その際には分泌された「アドレナリン」も共に作用するらしい。またもし血管運動神経中樞が衰弱するか、またはその機能が不十分なために、循環が充分に行われないうちに窒息症状が現われた場合には、分泌された「アドレナリン」により以前に血管運動神経中樞によつて行われたすべての機能が遂行せられる。それほど極端でない場合にも、副腎から分泌された「アドレナリン」によつて個々の血管枝における血液分布が調節せられるものと認められる。「アドレナリン」を治療的に應用する際には、作用は一そう強く、その際には血液貯藏場より殆んど全部の貯藏血液が循環中に追い出される。

さて血液の循環が身体の需要に應じて正しく行われなくなつた状態を一般に循環機能不全或は循環衰弱と稱え、これに二つの主な病型を區別しうる。その一は虚脱または「ショック」の際における急性循環衰弱で、それは稀には急性心臓虚脱によつて起ることもあるが、主として血管運動神経衰弱によつておこり、その二は各種の心臓疾病に際して現われる慢性循環機能不全で、即ち定型的な心臓衰弱である。それ故、次には急性循環機能不全にたいして用いられる藥物と、慢性心臓衰弱に用いられる藥物とを分けて述べる。

#### A. 循環劑、殊に急性循環機能不全(虚脱及「ショック」)に用いられる藥物

急に脈搏が悪くなつて虚脱 *Collapse* に陥るのは、種々な方法によつて起りうるもので、即ち血管運動神経中樞の衰弱により、或は末梢性出血、または血管或は毛細管麻痺により、または心臓の機能不全によつて循環する血液量が減少するためにおこる。しかし經驗によると、大多数

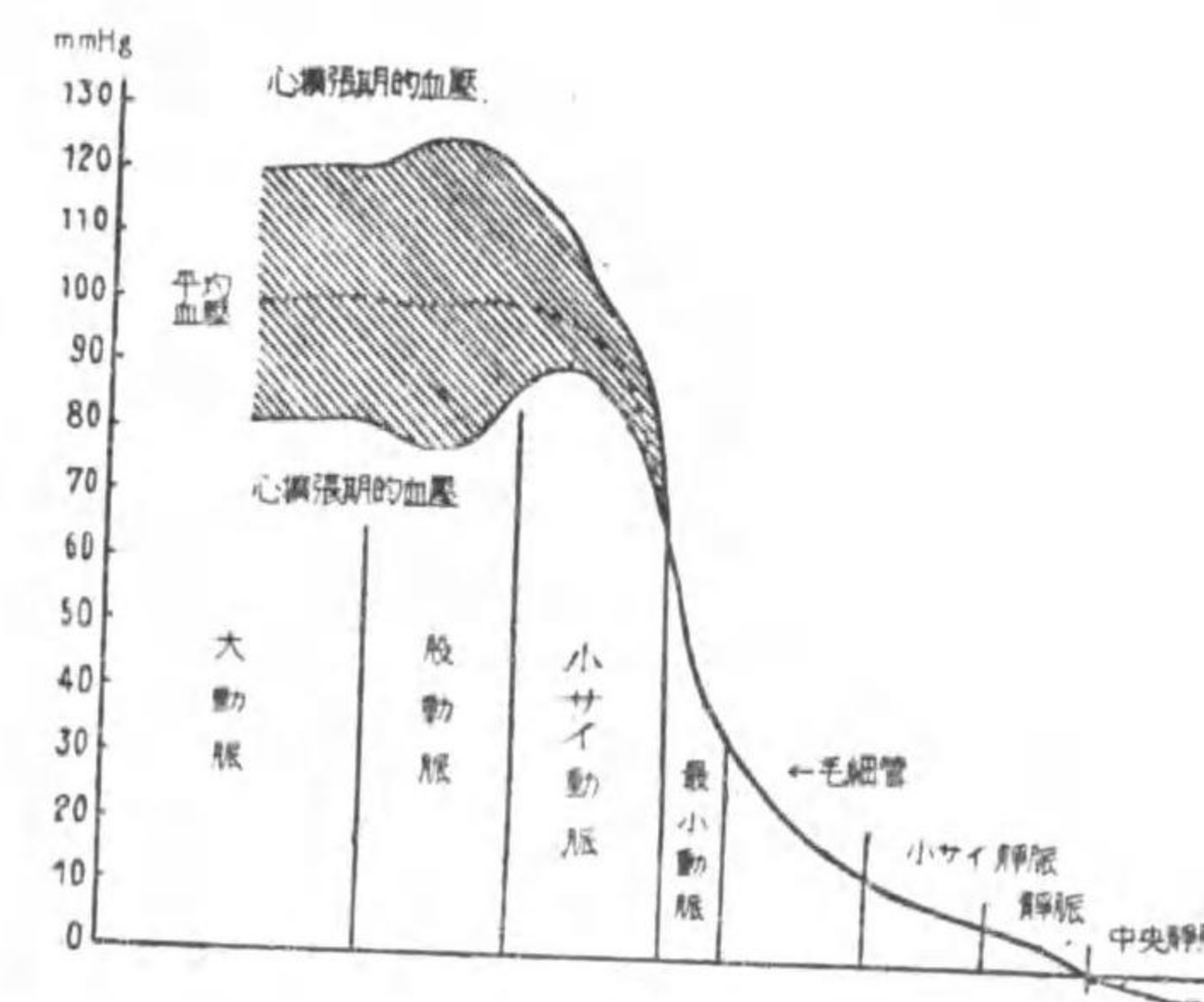
の場合には、内出血の際を除き、血管中樞の衰弱があつて、末梢部における血管の擴張を伴い、血液が内臓血管の領域に集合するためである。その際心臓はあまりに僅かの血液量を受けて空虚なまゝ搏動し、心音は微弱となり、血壓は下降し、脈搏は小、軟且つ頻數となる。なお中樞神経系の血液供給が悪いための徴候として、患者は蒼白となり、極度の衰弱状態に陥つて發汗する。この理由により、かような際には最初に「カンフル」、「カフェイン」、「アミノコルヂン」のような中樞興奮劑を用いるのが常で、これらの藥劑は血管中樞をも興奮させる作用がある。そうすると、末梢血管は收縮し且つ血液は貯藏場より排出せられるために、空虚であつた心臓は再び多量の血液をえ、従つて多量の血液を搏出するようになる。こうして循環の恢復する曙光が見られるわけである。搏出せられる血液量が

増加し、血壓が上昇して循環系における壓力の差異が増大すると、同時に血液循環の速度も高められ、その結果として狭小した末梢血管領域の循環は速かとなり且つ血液は速かに心臓に復歸するようになる。

それほど多くない場合には、血管中樞が毒物の作用により、或は血液供給が悪いことなどのために麻痺して、中樞興奮劑にたいして反應しないことがあ

る。また或る場合には、末梢性原因によつて血管の緊張が減退し、或は肝臓または肺臓よりの輸出性血管が痙攣様に閉塞して(肝臓閉鎖、肺臓閉鎖)。かような場合には本來の血管劑、例えば、「アドレナリン」、「ジンバトール」のようなものを應用すべきであり、そうすると直接に末梢部に作用して、同時に肝臓閉鎖が緩解せられ、大体において中樞興奮劑と同様な循環の恢復が見られる。即ちかような際にも、血液は貯藏場より排出せられて心臓に移動し、壓力の差異は増加し、同時に末梢血管は收縮して循環の速度は高められる。

なお稀に急性循環衰弱は、心筋の原發性虚脱によつて起ることがある。中樞性循環衰弱の際には意識障害が著明であるが、これに反して心臓虚脱の患者は呼吸困難のために興奮するか或は恐怖感をもつことがある。またかような患者では、恰も重症の代償機能亡失の際におけるように、静脈性鬱血の徴候(「チアノーゼ」、静脈血壓の上昇、肺充血)が顯著である。この急性心臓虚脱の現われるのは、「スポーツ」によつて心臓の負擔が著しく大きくなつた際、急性および慢性肺病變で激甚な咳嗽發作を伴う際、中毒性肺水腫に際して心臓が著るしい勞作をして粘稠な血液を循



循環の種々な部位における血圧  
挿圖 8



環させねばならぬ場合、特に心臓瓣膜障壁に續發するすべての心筋傷害の際、冠狀動脈疾患、或は急性傳染病の後である。特に恢復期に激甚な身体的勞作を營む際には急性心臓虚脱をおこす恐れがある。純粹な心臓虚脱にたいしては、血管劑も、または中樞性興奮劑も奏效しない。この場合にはむしろ「ヂギタリス」屬の強心劑を用いるべきで、特に急速な作用を呈する「ストロファンチン」の適應症である。しかし心臓虚脱であるか、或は血管虚脱なるかの診斷が困難な場合もある。かような疑わしい場合には、最初まず興奮劑を試み、本來の強心劑は用いないがよい。重篤な場合には病牀にあつて、これらの物質の作用を観察し、注射後に現われて再び消失する症狀に従つて注射を反復しなければならない。そしてもし必要ならば用量を増加する。かかる際には絶えず心臓機能（時として「ストロファンチン」）、呼吸状態（必要ならば酸素、CO<sub>2</sub>の吸入、または「ロベリン」）、末梢性血管（場合により「アドレナリン」屬の藥劑）に注意し、且つ必要に応じて血液—水分—または食塩の損失を補うための處置を施す。それ故、かような重篤な場合には往々各種の治療法を試みる必要がある。

つぎに原發性の「ショック」(衝擊) Shock とは、精神的興奮、高度の蒼白、發汗、嘔吐を伴つて卒中様に現われる麻痺状態をいい、その際には心臓機能は比較的良好で、血圧は僅かに下降するか或は却つて高いこともある。これは所謂神經「ショック」として現われることがあり、その際には直ちに患者を安靜にし、必要に応じて催眠劑を與える。しかし原發性「ショック」は、重症な損傷のために創傷「ショック」として現われる場合もあり、しかるときは中樞神経系の著しい興奮を伴う。かかる際には「モルヒネ」によつて重篤な續發状態を妨げようと試みる。

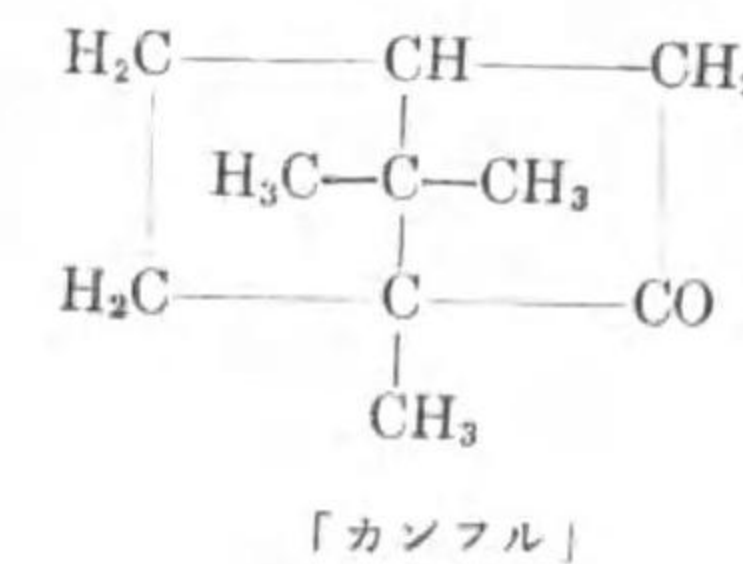
所謂 續發性「ショック」は、重症な外傷或は手術の後に2—3時間の間歇をおいて發生することがあり、それには各種の條件が關與する。その際には往々中樞神経系の衰弱が著明で、無關心(無慾狀)となり且つ衰弱が加わつた後に、まず横紋筋の緊張が失われ、それについて循環の虚脱がおこる。かような場合には中樞性および末梢性循環劑が用いられる。これよりも屢々見られるのは、他の型の續發性「ショック」で、その際には乏血症の增強するための症狀を伴う。患者の皮膚は冷たく、濕潤で、末梢性血管の收縮によつて蒼白となり、脈搏は小さくて緊張し、往々稍々「チアノーゼ」様である。患者は口渴を訴え、時としては嘔吐を催す。「ショック」の始まりに意識が保たれる際には、患者は不安で恐怖狀となり、或は高度に興奮するが、後には循環虚脱をおこして、益々無慾狀となり、ついに昏睡状態に陥る。この型の續發性「ショック」の原因は未だ充分に明かではないが、一説によると、血液炭酸消失性「ショック」に相当する。即ち創傷の疼痛のため、或は呼吸の調節が行われない結果として過度の換氣が行われ、それによつて身体は炭酸に乏しくなり、そのために血液中の「アルカリ」が組織中に移行しなければならなくなる。それ故、この状態は、炭酸が失われて同時に豫備「アルカリ」の減少した状態である。この理により實際上においては、早期に炭酸の吸入を行つて續發性「ショック」のおこるのを妨げることが推奨せられる。しかし他の見解によると、「ヒスタミン」に類似する創傷毒が組織の破壊に際して遊離することをも顯

慮しなければならない。實際上、かような破壊せられた組織部よりでる靜脈中には「ヒスタミン」類似の物質を多量に證明しうる。かかる際には「ヒスタミン」そのものではなくても、重篤な場合には恰も「ヒスタミン」中毒の際におけるように、血圧下降および乏尿の傍ら、血液は濃縮せられて赤血球数は正常より30%以上も増加することがある。かような状態は局所の溢血によつても増悪するが、その治療には輸血が最も適している。かような「ショック」状態にあつては、時として腸よりの吸収が障碍せられ且つ粘膜炎に異常の通過性が現われて、そのために極めて大量の液体が腸腔内に集合することがある。このような場合には、同時に水代謝の重篤な障壁がおこり、高度の食塩の損失を伴う。従つて續發性「ショック」の際には、0.9%食塩水を点滴注腸によつて持續的に直腸内に注入するときは頗る良效を奏する場合がある。また特に有效なのはランゲルまたはロック氏液を全量1—1.5「リテール」位までを靜脈内に注射することである。但し靜脈血圧が極めて僅かでも上昇するとき(かかる際には直接血圧計にて測定しうる)は、注射を中止しなければならない。またもし強度の下痢がある時は、高張葡萄糖液を靜脈内に注入してもよい。

この他或る種の中毒、例えば「コカイン」中毒の際には動脈に痙攣がおこつて、その結果、生命の保持に必要な中樞への血液供給が不良となることがある。かかる際には亞硝酸塩を試みるがよい。この他 實際上重要なのは、「クロロホルム」麻酔による「ショック」状態は「エーテル」麻酔によつても軽度に増悪することである。

## 1. 「カンフル」(樟腦)

天然の「カンフル」は臺灣に産する樟樹(「クスノキ」) *Cinnamomum Camphora* の幹および葉を水で蒸溜してえたもので、化學上「エーテル」性油に屬し、右旋性であるが、「テレピン」油より製した合成的「カンフル」は不旋光性である。



【藥理】「カンフル」は体内に吸収せられた後、主として大脳皮質を興奮させる。それ故、「バラアルデヒド」のような大脳皮質に作用する催眠劑を用いた際には弱い覺醒作用を呈する。

ついで興奮は大脳皮質より低位の中樞におよび、これによつて循環および呼吸を恢復せしめる。即ち延髄における血管運動神經中樞の興奮によつて血管の收縮をおこし、同時に恐らくその体内における酸化産物が心臓そのものに作用して、衰弱した心臓の收縮を恢復させる。それ故、深い麻酔に陥つて血管神經中樞の麻痺した場合にも、「カンフル」を與えると著しい血圧の亢進を來す。なお呼吸中樞の刺激によつて呼吸は緩徐となり、同時に各呼吸は深くなるために、一分間における呼吸容積が増加する。この他 發熱時に稍々大量の「カンフル」を用いるときは体温を下降させ

る作用がある。

末梢部においては、「カンフル」は麻痺性に作用する。「カンフル」そのものは心筋にたいしては「チギタリス」或は「カフェイン」様の作用を呈しない。体外に摘出した蛙の心臓についての實驗成績は必ずしも一致しないが、温血動物の心筋および血管筋にたいしては麻痺作用のみを認める。恒久性不整脈に際して或る程度まで「キニジン」に類似した作用を呈するのは、このためである。また「カンフル」は胃腸管にたいしても鎮痙作用を呈し、従つて驅風作用がある。

もし著しく大量の「カンフル」を内服させるときは、主として中枢神経系に作用する。即ち「カンフル」0.5g を與えるときは、眩暈、頭痛、顔面潮紅および温感があり、これよりも更に大量なときは「アルコール」様の興奮状態となつて運動を好み、自覺的に力の強い感を生じ、すべての運動は著しく輕快となる。2.5g を用いると、意識は濁濁して癲癇様の痙攣に移行する。これは大脳皮質の運動性中枢を刺激するによる。しかし、かかる際にも「カンフル」は体内において速かに無毒な化合物に移行するから、大人では、中毒は消失して殆んど常に治癒する。但し小兒にあつては0.75g を與えた後に死んだ例がある。

口腔内においては灼くような味があり、冷感および流涎を伴う。胃内にては少量にて爽快な温感をおこし、大量なれば強い刺激症状を呈する。この他「カンフル」は防腐作用をもち、白血球の「アメーバ」様運動を防止し、且つ腐敗並びに酵素による分解を妨げる作用がある。なお「カンフル」は強い局所刺激作用があり、局所に充血をおこす(皮膚刺激剤の部参照)。

【吸収、体内における運命及排泄】「カンフル」は、健康な皮膚、粘膜および皮下組織より吸収せられるが、水に難溶性であるから、吸収せられ方は頗る不規則である。油(例えば「オレフ」油)に溶解して皮下に注射すれば、腸管に與えるよりも容易に且つ速かに吸収せられる。

非常に大量を與えるときは、一部は不變のまま肺より排泄せられるが(呼吸は「カンフル」臭を放つ)、大部分は種々な酸化産物となり、多くは「グルクロン」酸と複合して腎臓より排泄せられる(61頁参照)。「カンフル」の作用が速かに消失するのは、速かにこの無毒な化合物を生成するによる。

しかしこの解毒現象は、すべての場合に同様に行われるものではなく、各個人によつて差異があるらしい。殊に酸化作用の抑制された状態(例えば重症の心臓機能不全)、或は「グルクロン」酸に欠乏する場合(飢餓、糖尿病)にあつては、「カンフル」にたいする身体の耐容力は低下する。

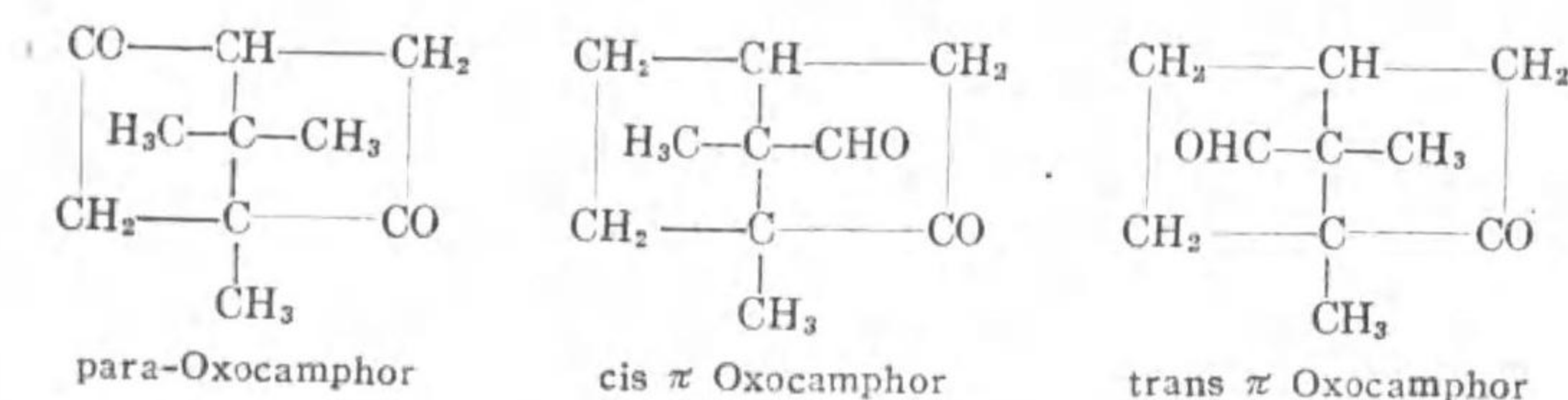
【適應症】主として各種の傳染病、麻酔性中毒およびその他の場合における急性循環衰弱または急性腹膜炎などの際における虚脱に際し、心臓並びに呼吸にたいする興奮剤として用いられる。すべて虚脱状態にあつては、できるだけ速かに與えなければならない。これは循環が非常に衰弱すると十分に吸収せられないからである。それ故、すべて經驗上循環衰弱をおこす危険のある疾病にあつては、常に脈搏に注意して心臓の状態を監視し、もし急に循環機能不全が現われて脈搏が頻数且つ小さくなつたならば、直ちに「カンフル」(または「カフェイン」)のような循環剤の

注射を行わねばならない。

熱性病中、「クループ」性肺炎の際には常に「カンフル」療法を行う。即ちこの際には心臓衰弱および血管運動性麻痺にたいする興奮剤としてのみでなく、傳染にたいする特異作用を期待して疾病の初めから大量を注射する。即ち20%「カンフル」油を1—2ccm 宛2—3時間毎に皮下注射し、または5ccm 宛2—3回筋肉内に注射する。しかし之にたいしては確實な根拠はない。

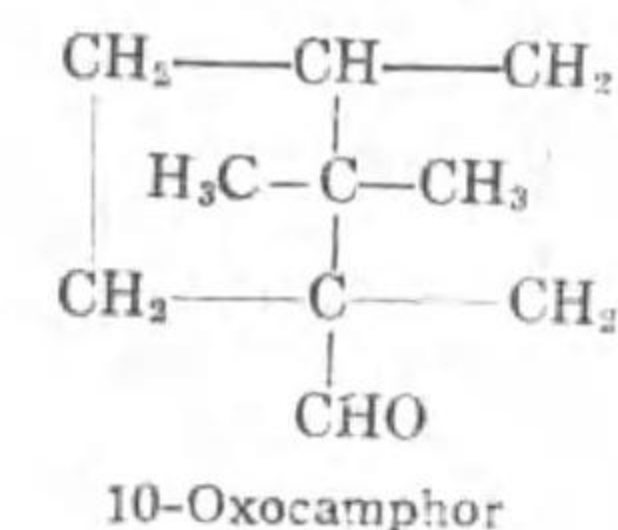
循環障碍中、脚氣の際における循環障碍には「カンフル」は殆んど何らの影響をも與えない。また脳壓迫にて刺戟症状のある際、急性傳染性中毒性の腦炎にて重症の癲癇性痙攣をおこした際、または日射病および熱射病にて高度の呼吸頻数および興奮状態にあるような場合には、「カンフル」を避けなければならない。

【類似製劑】「ビタカンファー」。「カンフル」の心臓にたいする興奮作用は「カンフル」の或る体内酸化産物の作用であると考えられていたが、田村等は「カンフル」を服用させた犬の尿より直接心臓にたいして興奮作用を呈し、且つ呼吸中枢をも興奮させる作用のある物質を分離し得、これを「ビタカンファー」と名づけた。その中には化學的に「バラ・オキソカンフル」と二種の「バイ・オキソカンフル」(大部分は「トランス」型で、微量は「シス」型)とが、大約2:1の割合に含まれ、就中「トランス・バイオキソ・カンフル」が有效成分である。



「ビタカンファー」は、虚脱または心臓衰弱或は呼吸麻痺にて急を要する場合に静脈内(または皮下)に注射すべく、体内において容易に解毒せられるから、反復大量を使用しても何らの副作用を呈しない。殊に假死新生兒、日射病、心臓性喘息などの際に著効を奏する。

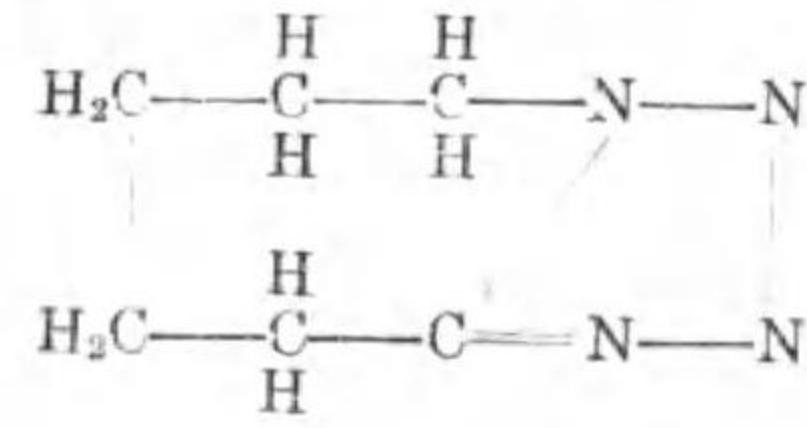
「カンフェナール」。「カンフル」の水溶性酸化産物なる10-Oxocamphorで、合成的に作られ、「ビタカンファー」と同様の強心作用があるという。



この他「カンフル」に類似する興奮剤として報告せられたものに「ヘキサトン」Hexetonがある。このものは「カンフル」の「イソプロピール」基を環状分子の内部より側鎖中に轉移させたものである。従つて「ヘキサトン」は「カンフル」に類似する性状をもち、水には難溶性の油で且つ局所の刺激作用がある。このものも呼吸および循環にたいする興奮作用を有するが、痙攣をおこす危険があるから覚醒剤としては不適當で、今日一般に臨床上の應用を見ず、たゞ新しい合成を試みるための基礎となつたに過ぎない。

「カルチアゾール」このものは化學的に見れば、最早「カンフル」に類似点を有しないが、薬理

學的には「カンフル」に類似する。このものは水溶性結晶で且つ局所の刺激作用および一般的副作用もないために、市販の 10% 溶液を安心して皮下または静脈内に注射しうる。通常の治療的用量 (10%液 1—2 ccm) では循環および呼吸にたいして興奮作用を呈する。しかしこのものは、温血動物にあつては直接心臓にたいして「デギタリス」様の作用を呈しない。それ故「カルチアゾール」の應用後に現われる末梢性症状は、むしろ主として中樞神経系よりおこるものと考えられる。大量 (3—6 ccm) は、大脳皮質を興奮させるから、強い覚醒剤である。

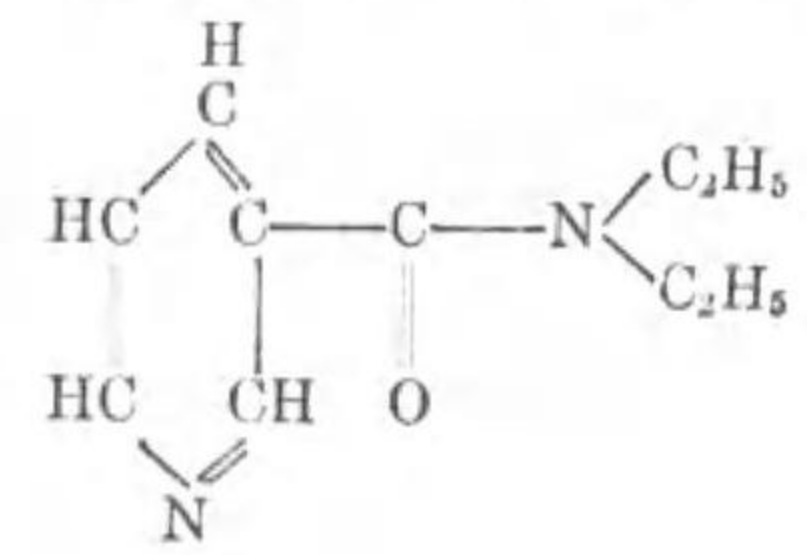


「カルチアゾール」  
(Pentamethylen-Tetrazol)

かかる大量は痙攣をおこす量に近いが、「カルチアゾール」による間代性の痙攣は比較的無害であると見做される。それ故、临床上、大量の「カルチアゾール」の急速な静脈内注射は精神分裂症の治療に應用せられる。

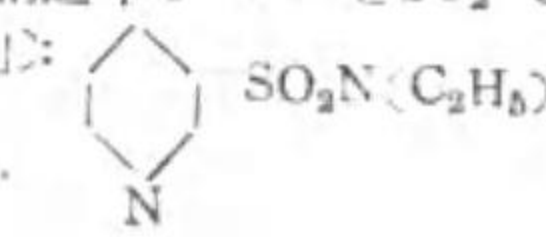
「コラミン」。このものも全く異なつた化學列よりなる水に溶解しやすい油である。その 25% 液は局方の「アミノコルチン」(「ピリジンカルボン」酸「ジエチルアミド」液)で、皮下または静脈内に應用せられ、「カルチアゾール」のすべての優れた点をもつ。

普通の治療的用量、即ち 25% 溶液 1—2 ccm では、循環および呼吸にたいし大体において 10%「カルチアゾール」液と同様な興奮作用を呈する。大量 (5 ccm 静脈内および同時に 5ccm 筋肉内) には、強い覚醒作用があり、「コラミン」による間代性痙攣も殆んど無害である。この興奮剤は「カフェイン」、「カンフル」などのように浅い睡眠にたいしてのみでなく、深い意識喪失の状態、および特に麻醉性中毒にたいしても覚醒作用がある。従つて「バルビタール」、「フェノバルビタール」などによる麻醉性中毒の豫後は、この覚醒剤の應用によつて著しく良好となつた<sup>1)</sup>。



「コラミン」  
(Pyridincarbonic acid Diethylamid)

【製劑及用量】「カンフル」(精製樟腦) Camphora depurata, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O, 無色透映もしくは白色結晶性の柔軟な塊或は粉末で、特異な鼠透性の香氣を有し、味は微かに苦くて灼くが如く、後には清涼である。空中に放置すれば揮發する。水には殆んど溶解しないが (1:600)、鹽汁酸、「ジエチルアセトアミド」などのような溶劑を加えると溶解度は高まる。また「アルコール」、「エーテル」、脂肪および「エーテル」性油には容易に溶解する。内用量は 0.05—0.3 (蠟または「パラフィン」紙に包む)。

1) 「コラミン」の構造中の CO を SO<sub>2</sub> で置換した S-Coramine (「ピリジン」-β-「スルホン」酸「ジエチルアミド」):  は、迷離劑としての性状があり、「コラミン」の示す徴候群の中、中樞興奮性要素を欠いていることは興味深いことである。(なお「ビタミン」E<sub>2</sub>「ニコチン」酸の部参照)。

「カンフル オレフ 油」 Oleum camphoratum (局方)。「カンフル」1分を「オレフ 油」樟油または杏仁油4分に溶解したもので (20%)、虚脱または心臓衰弱にたいし 30分ないし 2—3—4時間毎に一筒 1ccm 宛皮下注射。

「ビタカンファー」 Vitacampher. 直接に強心及呼吸中樞にたいする興奮作用を有し、1—2 ccm またはそれ以上を静脈内または皮下に注射する。反復して一日数回用いるをうべく、多量 (例えば 5—6 ccm) を静脈内に用いても副作用はない。

「ビタカンファー」合成。「トランス・バイオキソ・カンファー」の 0.5% 生理的食塩水溶液、用法同上。

「カンフェナール」 Camphenal. 1—5ccm 宛静脈内または皮下注射、毎 1 時間 1 ccm の割合に反復しうる。

「カルチアゾール」 Cardiazolum (「ペンタメチレン・テトラゾール」 Pen amethylenetetrazolum), 白色水溶性の結晶で、「錠」または「アンプル」入。内用には一日数回 0.1 宛。皮下、筋肉内または静脈内には 1「アンプル」宛 (または 10% 液、20 滴) を用い、急を要する場合には一時間内に 2—3 回反復する。乳児には 1/4, 小児には半量を使用する。精神分裂症の治療に、痙攣をおこす目的には、10%液を最初 3.0ccm を約 3—5 秒間に静脈内に注射する。痙攣發作がおこらなければ次第に増量して痙攣量を決定する (3—5 ccm)。その後は 0.2—0.5ccm 宛増量して毎回痙攣のおこるよう注射をつけ (1 週 2 回)、痙攣發作 10 回をもつて 1「クール」とする (最大量 6 ccm)。

「アミノコルチン」 Aminocordinum (「コラミン」 Coraminum, 「コルチン」, 「キオシン」), 「ピリジンカルボン」酸「ジエチルアミド」液 Liquor diaethylamini pyridincarbonici, 約 25% の純「ピリジン・カルボン」酸「ジエチルアミド」を含有する無色或は殆ど無色無臭の澄明液で、刺激性の苦味がある。内用には 40—50 滴。皮下、筋肉内または静脈内には 1ccm を一日 2—3 回、または必要に應じそれ以上用いる。

## 2. 「カフェイン」

「コーヒー」および茶は習慣的に廣く嗜好品として用いられる。それは共に「カフェイン」を含むために、眠けを醒し、殊に食後の消化に伴う倦怠を避けうるからである。また濃厚な茶または「コーヒー」は、急性循環衰弱にて急を要する場合に歴々強心劑の補助として用いられる。

「コーヒー」は珈琲豆を煎つたものである。珈琲豆の中には平均 1.2% (0.6—2%) の「カフェイン」, 5—6% の鞣酸、並びに蛋白、糖および脂肪性油が含まれ、豆を煎る際にその中に一種の芳香性揮發油を生ずる。

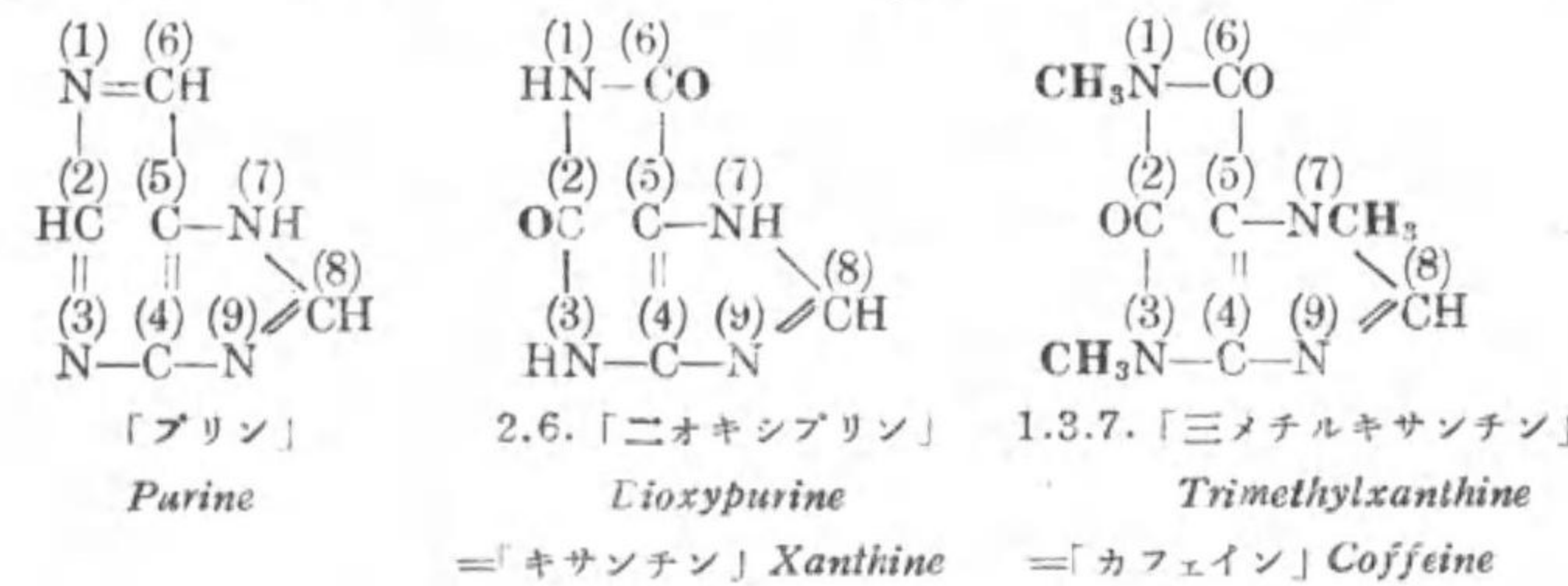
茶には二種あつて、緑茶は人工加熱によつて迅速に乾燥させたものであり、紅茶は徐々に乾燥させ醗酵作用によつて暗色としたものである。茶葉は平均 2% の「カフェイン」と 10—2% の鞣酸とを含む。また芳香は、その中に少量に存する「エーテル」性油と、茶葉を處置する際に生じた物質とに由来する。

茶または「コーヒー」を飲用した 2 時間後には、尿中に「カフェイン」を證明しうべく、排出は約 12 時間づく。茶または「コーヒー」を濫用するときは中毒症状をおこすことが稀でない。その症状の一部は心悸亢進、時としては期外收縮、恐怖感、震慄、不安、不眠および神経質で、これは主として「カフェイン」および芳香性物質に基因する。通常の「コーヒー」一杯は、「カフェイン」0.1—0.15 g (通常の治療的用量) を含有する。

「カカオ」Cacao およびその製品なる「チョコレート」Chocolate は「テオブロミン」、少量の「カフェイン」の外、脂肪および含水炭素を含む。それ故、或る程度の栄養價を有する唯一の嗜好品である。

「カフェイン」は「キサンチン」および尿酸などと共に「プリン」体に屬する。そして下記の「プリン」核において偶数位 (2, 4, 6, 8) に O 或は「アミノ」基が入り、奇数にて示された位置に「アルコール」基なる  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  などが入つて若干の他の物質ができるのである。

下記の式にて知られるように、「カフェイン」は「三メチル・キサンチン」である。また「二メチル



キサンチン」には「メチル」基の位置の異なるに従つて、「テオブロミン」(3.7. Dimethylxanthine) 「テオフィリン」(1.3. Dimethylxanthine) および「パラキサンチン」(1.7. Dimethylxanthine) を生ずる。これらについては利尿剤の部参照。

【薬理】「カフェイン」は、主として大脳皮質にたいして作用を呈する。即ち「カフェイン」は気分を爽快にさせ、生活を楽しく、感覺的刺戟を感知しやすくし、なお精神機能に働いて聯想を容易ならしめる。また「カフェイン」は疲労を恢復させる。動物試験では、浅い睡眠に際して「カフェイン」を皮下注射すれば覚醒剤として作用する。しかし「カフェイン」は、例えば大量の「アルコール」によつて、深い睡眠に入つた際にはこれを用いえない。これはその際には、反對に睡眠および麻酔を一そう深くするからである。これに類似した相乗作用は、殆んど規則的に「カフェイン」を含有する多数の興奮性混合剤についても見られる。「カフェイン」のもつ固有の鎮痛作用は、特に偏頭痛の際に現われる。その一部は「カフェイン」の脳血管を擴大する作用に歸せられる。「カフェイン」はまた或る程度まで身体的作業力を充進させる。これは筋力計法 Ergography によつて測定しうべく、その一部は「カフェイン」の筋肉にたいする直接的作用に歸せられる。下等動物を中毒させると筋強直にて死ぬ。

次に「カフェイン」は、中樞神経系の低位にある中樞をも興奮させる作用がある。それ故、循環虚脱にあつては血管運動神経中樞を興奮せしめて内臓血管領域を狹小するために、また呼吸障害にあつては呼吸中樞を興奮させるために應用せられる。これと關連して一般に物質代謝を充進し、且つ同時に、例えば筋肉の末梢血管を擴張して循環を加速せしめる。臨床上における通常の治療の用量は、「カフェイン」ならば一回 0.1g で、複塩ならばこれに相当して約 0.2g であるが、時として既知の「カフェイン」作用が現われるまでには、それよりも遙かに大量、時としては 5 倍

量を使用しなければならない。

「カフェイン」の心臓にたいする作用は複雑である。即ち心筋にたいしては軽度に「デギタリス」様の作用を呈する。これは「ジメチル・キサンチン」なる「テオブロミン」および「テオフィリン」には軽度に存する性状である。それ故、心筋の衰弱状態にあつては屢々「カフェイン」のみ或は「デギタリス」と併用せられる。冠狀動脈にたいしても「カフェイン」は弱い擴大作用がある。しかし狭心症に際しては全く用いられない。むしろその際には禁忌である。これは、「カフェイン」によつて興奮すると、心臓の負擔が却つて重くなり、そのために状態は通常悪化するからである。この關係においては「テオフィリン」及び「テオブロミン」は遙かに優れておる。これは、この両者は冠狀動脈の緊張を減退させ、且このものには中樞性興奮作用が殆んど全く欠けておるからである。「カフェイン」の使用後に見られる脈搏頻数も中樞性に誘起せられるものであるから、この二つの「ジメチル・キサンチン」には見られない。

「カフェイン」は、軽度に利尿作用がある。それは恐らく糸球体の循環が増加するに基づく。しかしこの利尿作用は「テオブロミン」及び「テオフィリン」の方が強い。それ故、利尿剤としては、「カフェイン」の代りに、この兩者の方が用いられる(利尿剤の部参照)。

この他「カフェイン」は胃液の分泌を促し(留置消息子法にて證明しうる)、腸の蠕動は「カフェイン」、「テオブロミン」及び「テオフィリン」によつて強められる。

これを要するに、「カフェイン」は治療上重要な多くの性質をもち、循環および呼吸にたいして長くつづく良い興奮剤である。「カフェイン」にあつては中樞性および末梢性作用が相互に同じ方向に作用するが、もし中樞作用が望ましくない場合、殊に冠狀動脈にたいする強い擴張作用、または局所性および全身性浮腫に際して利尿作用が望ましい場合には、「カフェイン」よりも、むしろ「テオブロミン」または特に「テオフィリン」が、殊に醋酸「ソーダ」との複塩の形ちとして用いられる。

【体内における吸収及運命】「カフェイン」は胃より頗る速かに吸収せられ、既に 15 分にして作用は最高に達する。複塩の胃腸管における吸収はそれよりも稍々遅い。「カフェイン」は人体内においては徐々に破壊せられ、「メチル」基を失つて「ジメチル」及び「モノメチル・キサンチン」なる中間階級として排出せられる。破壊は徐々に約 5—6 時間内に行われ、従つて「カフェイン」の作用は長く持続する。

【適應症】急性傳染病(例えば肺炎、「インフルエンザ」など)の経過中における急性循環機能不全または虚脱および各種の心臓疾患、並びに肺水腫、その他の場合における急性心臓衰弱に際して往々「カンフル」と交互に皮下注射として用いられ、各種の毒物(例えば「モルヒネ」など)による中毒に際しても大脳、循環および呼吸にたいする興奮剤として用いられる。但し脚氣の循環障害にたいしては「カフェイン」も亦「カンフル」と同様に確實に效を奏しない。この他慢性心臓病の経過中における不全症状にたいする應用については、その部第 111 頁参照。

この他 偏頭痛 に際し、「アンチピリン」と共に「ミグレン」<sup>1)</sup>として與えるときは、頭痛を緩解する作用がある。

「カフェイン」の治療的應用に際して現われうる副作用は、極めて僅少である。中樞性興奮状態、不眠の外、特にバセドウ氏病の際には脈搏頻度を顧慮しなければならない。また心臓患者にあつては狭心症の發作に注意しなければならぬ。また長時日間にわたつて濫用するとき（例えば、非常に濃厚な「コーヒー」を毎日飲用する際）には胃腸障碍、神経質、および、のみならず精神的作業力の減退をおこすことがある。

【製劑及用量】「カフェイン」Coffeinum（「テイン」Thein）， $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$ 。白色の絹糸様光澤を有する針狀結晶で、微に苦味があり、80倍の冷水に溶解する。それ故、注射の目的には適しない。内用量 1 日数回、0.1 宛。

安息香酸「ソーダ・カフェイン」（アツナカ）Coffeinum-Natrium benzoicum。「カフェイン」と安息香酸「ソーダ」との化合物で、冷水に溶けやすい白色の無晶形の粉末或は顆粒状塊である。20% 溶液 1ccm宛（0.2 宛）1 日 1-3 回、（10% 液ならば 1ccm 宛 2-3 時間毎に）皮下注射する（1 日全量 0.6 まで）。内用量 1 日 1.0。小児にたいしては年齢に應じ 10-20%液 0.1-1.0ccm 宛皮下注射。

「サリチル酸「ソーダ・カフェイン」Coffeinum-Natrium salicylicum。同上。

### 3. 「ストリキニーネ」

「ストリキニーネ」は東インド、セイロンおよび北オーストラリアに生ずる *Strychnos Nuxvomica* なる樹木の種子なる「ホミカ」*Semen Strychni* の中に含有せられる「アルカロイド」で、恰も破傷風に類似する強い強直性痙攣をおこす作用のある猛烈な毒物である。

「ストリキニーネ」は、英米では興奮劑として「カフェイン」の傍ら広く應用せられるが、我國ではあまり用いられない。少量の「ストリキニーネ」は大脳にたいする興奮作用の傍ら、血管および呼吸中樞にたいしても作用を呈する。しかしその循環にたいする作用は、人にあつては動物試験から考えうるよりも遙かに弱い。

中樞にたいする興奮性の亢進は五官感覺の鋭敏さにおいて現われる。即ち視覺、聽覺、味覺および觸覺は、健康者にて少量によつて鋭敏となる。なお「ストリキニーネ」の作用は、五官感覺が解剖的ではなくて、機能的に障碍せられた際にも往々顯著である。

「ストリキニーネ」の稍大量（5-10mg）を皮下注射するときは「ストリキニーネ痙攣」の前驅症状が現われる。即ち筋肉、特に咬筋および項筋は硬固となつて嚥下困難を伴う。さらに大量（例えば 2-3 cg）を用いるときは痙攣がおこる。この痙攣發作は極めて軽度な外部よりの影響、即ち臥床の振動、通風、または水滴を臍上に落すことなどによつて誘起せられる。その際全身の強直性痙攣がおこつて後弓反張を伴い、頸は閉ざされ、拳を固める。10 回の痙攣發作までは堪えられる

が、死は呼吸筋の痙攣および窒息によつておこる（最少致死量は 0.03 g）。その際意識は長い間保たれるから、非常な苦痛を伴う。

一般に神経毒の作用は、中樞神経系が複雑なほど強いものであるが、「ストリキニーネ」も亦、これを体重について計算すると、人にたいして最も毒性が強い。<sup>1)</sup>

「ストリキニーネ」による強直は如何にして發生するかというに、一般に中樞性刺激の調節は、興奮と麻痺との相互的調和によつて行われ、各々の中樞は拮抗的に作用する二つの半中樞より成立するものと考えることができる。そして例えば、脚の屈筋の半中樞が興奮するときは、同時に脚の伸筋の麻痺がおこる。かように中樞における興奮と麻痺とが交互することによつて、中樞神経系より多くの生物學的に重要な律序の現象が行われるのである。これよりも遙かに複雑なのは、大脳皮質或は低位の腦領域よりなる抑制現象で、これは中樞神経系が最も強く興奮する際にも、末梢性現象が規則正しく經過するために必要である。この中樞内における抑制は少量の「ストリキニーネ」を用いた際には、なお保たれ、のみならず、時としては亢進しておるが、これに反して、痙攣期には興奮は拮抗的な半中樞の上にも波及し、こうして特に呼吸にとつて重要な半中樞の調和が止んで、全身性强直がおこるのである。

「ストリキニーネ」は中樞性機能の調和を破つて、全身性强直をおこす唯一の興奮性作用のある藥劑であるが、この屬の他の物質、例えば「カンフル」、「カルヂアゾール」、「アミノコルチン」にては強直性痙攣ではなくて、間代性痙攣がおこる。即ちこれらの物質にあつては中樞性抑制が頗る長い間保たれるので、従つてこれらの藥劑は痙攣量にても危険がないのである。

殊に英米においては、「ストリキニーネ」は他の物質と混合して好んで強壯劑として用いられる。既に「ストリキニーネ」の少量にても衰弱状態に有効で、恰も酪酊毒のように、気分は爽快となり、日常の心配はあまり苦にならなくなるという。なお「ストリキニーネ」は非常に苦味をもつから、同時に食慾および消化にたいしても良好に作用しうる（苦味劑の部参照）。

「ストリキニーネ」を少量宛長時日間に與えるときは、恰も一回に大量を與えたと同様に、急激に中毒をおこすことがある。その理由は速かに吸収せられて、一定期間神経系の中に固著し、そして徐々に（一部は不變のまま）排出せられ（急性中毒後には 8 日間も尿中に證明せられる）、従つて体内に蓄積せられるによる（化學的蓄積）。「ストリキニーネ」の作用が長くつづくのはこのためである。蓄積作用の始まりには、咬筋および項筋に軽度の硬固性を認めうべく、かかる際に藥劑の使用を中止すれば症状は速かに消失する。

「ストリキニーネ」中毒の療法としては、酸素の吸入を行い、且つ抱水「クロラール」または「フェノバルビタール」のような血壓下降作用のある催眠劑を與える。

【適應症】各種の虚脱状態および急性循環衰弱に際し「カフェイン」及び「カンフル」と共に興奮劑として用いられる。殊に脚氣衝心の際における循環障碍にたいしては「ストリキニーネ」は最良の藥劑であるとせられる。この際には硝酸「ストリキニーネ」を静脈内に注射するときは直ちに良

1) 但し蛙は「ストリキニーネ」にたいする感受性に富み、 $1/100$ mg にてすでに反射興奮性の亢進を示し、 $1/20$ mg にて定型的強直をおこすから、この「アルカロイド」の證明に應用せられる。

效を示し、下降した最低血圧は明かに上昇し（但し最高血圧および脈搏数はあまり影響せられない）、促進した呼吸は緩徐に且つ深くなり、心悸亢進、呼吸困難および胸部の壓迫感のような自覚症状は減退する。かかる作用は勿論一過性であるが、患者は頗る軽快を感じる。時としてはその傍ら「デギタリス」製剤、または「ストロファンチン」などの注射を併用する。この他「ストリキニーネ」は抱水「クロラル」などの中毒に際しても應用せられる。また肺氣腫にあつては、心臓衰弱がおこらない場合にも往々硝酸「ストリキニーネ」0,001を少量の「デギタリス」(1日量0,05)と伍し丸薬として用いる。

なお衰弱および弛緩状態、体質性低血圧並びに性的無力症に、興奮および強壯剤として應用せられる。これは恐らく中樞神経系の興奮性を亢進するためであらう。また小児の遺尿症にも用ひられる。恐らく膀胱の括約筋の弛緩或は反應不全が原因となる場合には有効であらうが、その他の原因による場合には効力はない。

稀に末梢性麻痺、例えば「デフテリア」性麻痺にたいして用いられ、時として喉頭麻痺にも試みられることがあるが、効力は疑わしい。また近年は多發神経炎の後におこつた麻痺にたいして、大量を数週ないし数ヶ月にわたつて皮下注射することが推奨せられる。眼科醫は屢々「ストリキニーネ」を弱視（視神経萎縮を伴うか、または伴わない）に際して用いる。

【製劑及用量】 硝酸「ストリキニーネ」Strychninum nitricum,  $C_{21}H_{22}O_2N_2 \cdot HNO_3$  絹糸様の光澤を有し、強い苦味のある無色の針状結晶で、90倍の水に溶解する。虚脱の際には0,1%液0,5—1ccm宛を1日1—3回皮下注射する(全量5—10mgまで)。脚氣衝心の際には0,002—0,003宛1日2—3回静脈内注射。

麻痺および弱視の際には、1日1—2回0,0005—0,001—0,005宛を皮下注射する。極量1回0,005, 1日0,010。

小児にたいする用量(注): 一年以下0,0001—0,0002, 1—2年0,00025, 3—4年0,0003, 5年0,0004, 8年0,0007, 14年0,001。

#### 4. 「アドレナリン」及「ジンパトール」

「アドレナリン」は交感神経の末端にたいする興奮剤であるが、その全身作用に關しては皮下注射と静脈内注射による場合とを明かに區別しなければならぬ。いま通常の千倍「アドレナリン」液0,3—0,5ccmを皮下注射すれば規則的に血糖量の増加を見るが、一般に健康者にあつては交感神経にたいする刺激作用の現われることは稀である。即ち心搏は毫も加速することなく、血圧は少しも上昇しない。のみならず、健康者では、かかる用量により屢々心開張期性血圧の下降を示し、その際には他の血管領域への血液の移動が行われる。時として少量の「アドレナリン」を皮下注射した際に、血管障害および虚脱を見ることのあるのは、このためである。しかし虚脱状態に

あつては「アドレナリン」の皮下注射によつて屢々虚脱症状が恢復する。かかる場合には循環は明らかに「アドレナリン」にたいして過敏になつておるのである。

これに反して「アドレナリン」を静脈内に注射する際には、確かに交感神経の興奮症状が現われる。即ち心臓動作は恢復し、血液は貯藏場より追出され、血圧は上昇する。こうして適量を用いることにより、血圧を思い通りの高さにすることができる。但しその際重要なのは、血圧の上昇は静脈内注射の普通量（市販の千倍液を更に10倍に稀釋したもの0,2—0,5ccm）を用いる際に僅かに数分間のみ持続することである。のみならず、それに次いで一そう強い血圧の下降をおこすことがある。それ故、持続的に血圧の上昇作用を望むならば、持続的注入を行うことが必要である。また筋肉内注射によつても、一過性の血圧上昇が見られる。

【副作用】 大量の「アドレナリン」は、第一に心臓および血管にたいして中毒性に作用する。軽度の症状としては動悸、心搏急速、血管系統の不安定、失神が現われる。中毒の度が進めば、特に心臓が侵され、心臓の酸素需要は「アドレナリン」の作用によつて増加し、狭心症様の發作をおこすことがある。また狭心症の患者にあつては、直ちに定型的發作が現われる。かかる場合には「アドレナリン」1ccmの皮下注射によつて激甚な胸痛發作が8時間以上もつづき、虚脱、意識喪失に加ふるに、脈搏を觸れず、呼吸は停止し、心搏は緩徐となつて、血圧は著しく下降することがある。かような發作は、全く健康な人にあつても稍々大量の「アドレナリン」によつて起りうる。

その他、「アドレナリン」に特有なのは右心と左心との解離で、それより心室「フリンメルン」が起り且つ瞬間心臓死をおこすことがある。特に心臓の傷害せられた際、ペセドウ氏病者、冠狀動脈硬化症の際、並びに例えば傳染病後のように、すべて心臓の消耗した状態にあつてはこの危険が大きい。それ故、かような際には「アドレナリン」を使用してはならない。しかも、かかる危険は「アドレナリン」を皮下注射した際にも見られ、千倍液1ccmを注射した後に「レントゲン」板の前にて心筋の著明な衰弱を認めることができる。それ故、原則として用量を千倍液0,5ccmまでに減ずるようになった。

次に市販の千倍液を静脈内に注射するのは、生命の危険がある。かかる場合には急激に血圧が300—350mmに上昇することがある。循環器の健全な人はこの負擔に堪えられ、事實上健全な血管系統ならば、それよりも高い壓力にも堪えられる。しかし患者では、心臓は心室「フリンメルン」をおこして衰弱することがあり、或は血管が高壓のために破裂する。特に動脈硬化症のある際には危険である。

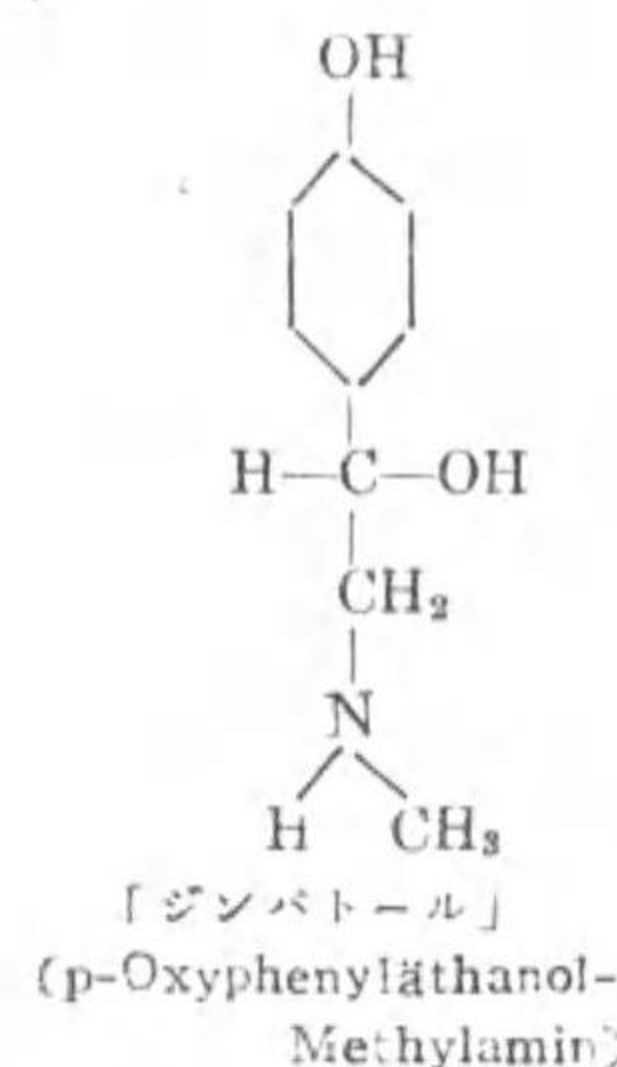
また大量の「アドレナリン」を用いるときは、肺循環に鬱血がおこつて、そのために肺水腫が現われる。それ故、臨床上、肺水腫の際に「アドレナリン」を使用するには、非常に注意を要することは自明の理である。なお「アドレナリン」は、他のすべての血圧亢進作用のある物質と同様に、中樞神経系の痙攣をおこす傾向を高める。かような場合にも「アドレナリン」を避けなければなら

ない。その他、著しい体液損失を伴う虚脱状態にあつても、決して「アドレナリン」を應用してはならない。これは、かかる場合には貯蔵血液はあつても既に血管内に排出せられており、且「アドレナリン」を使用すれば、静脈血の心臓へ流れ返ることが一そう悪くなりうるからである。

以前には、心臓が停止した際に「アドレナリン」の心臓内注射が推奨せられたが、それは極めて危険であり、且つ外観上心臓が停止していても、人工呼吸を行えば血液は移動せられるから、従つてかような場合にも静脈内注射にて心臓内に達することが知られて以来、行われなくなつた。

【適應症】急性傳染病、例えば腸「チフス」、敗血症、「ヂフテリア」、疫痢、猩紅熱、「コレラ」などに際して末梢性血管麻痺により危険な循環衰弱をおこしたとき、また「クループ」性肺炎または急性腹膜炎などの際における重症虚脱にたいしても、時として「アドレナリン」の皮下注射が行われる。但し脚氣の循環障礙にたいしては「アドレナリン」は効がないのみでなく、皮下注射に際し屢々逆反應を呈して患者の血圧を下降させることがあり、のみならず、強い「アドレナリン」反應は衝心に類似する心臓血管症候を呈する。それ故、脚氣の循環障礙にたいしては「アドレナリン」を用いてはならない(第45頁参照)。

「クロロホルム」麻酔の際における急激な心臓搏動停止、または電撃による假死にあつては、静脈内注射を行い、同時に人工呼吸を行う。



【製劑及用量】塩酸「エピレナミン」液 Liquor Epi. enamini hydrochlorici, 塩化「アドレナリン」Adrenalinum hydrochloricum (1:1000), 0.2-0.3-0.5 ccm 宛皮下注射。必要に應じ毎時或は2時間毎に反復してよい。静脈内には千倍液を10倍に稀釋したものを0.2-0.5 ccm 宛を用いる。必要ならば10-15分毎に数回反復してよい。極量1回(皮下注射)千倍液1.0。

【製劑及用量】塩酸「エピレナミン」液 Liquor Epi. enamini hydrochlorici, 塩化「アドレナリン」Adrenalinum hydrochloricum (1:1000), 0.2-0.3-0.5 ccm 宛皮下注射。必要に應じ毎時或は2時間毎に反復してよい。静脈内には千倍液を10倍に稀釋したものを0.2-0.5 ccm 宛を用いる。必要ならば10-15分毎に数回反復してよい。極量1回(皮下注射)千倍液1.0。

【製劑及用量】「ジンパトール」Sympatolum. 溶解し易。酒石酸塩として應用せられる。0.06の「アンプル」に入れてあり、循環虚脱の際には静脈内或は筋内には0.06、皮下には0.1まで用いられる。1日3-5回またはそれ以上反復してよい。内服では作用が確實でない。

「ジンパトール」Sympatol. その構造は「アドレナリン」に類似する。「アドレナリン」の不快感作用は左右心臓の解離で、その特徴としては右心房内の壓力は僅かに上昇し、これに反して左心房内の壓力が著しく上昇することである。かような状態をおこす原因は、末梢部の抵抗が著しく増加して、しかも心臓力がそれに相当して増強しないためである。それ故、「アドレナリン」を用いるときは、同時に肺循環に鬱血のおこることを意味する。かような性質は「ジンパトール」にあつては遙かに軽度である。全体として「ジンパトール」は「アドレナリン」よりも作用が緩和で且つ持続的

## 5. 脳下垂体製劑

脳下垂体後葉は、少なくとも二種の「ホルモン」を含有する。その一つなる「トネフィン」Tonephin は、細動脈壁の平滑筋を直接に興奮せしめ、且つ毛細管を狭小して持続的に中等度の血圧上昇をおこし、他の「ホルモン」、「オラスチン」Orasthin は週期的子宮收縮をおこす。即ち「トネフィン」の血圧上昇作用は、交感神経末端の興奮によるものではなくて、むしろ血管の平滑筋を直接に興奮させるためであるから、従つて「アドレナリン」と異なり、すべての血管にたいして同時に作用する。それ故、冠狀血管が收縮して狭心症の發作をおこすことがある。また血管にたいする一般作用と同時に、毛細管も收縮する。なお後葉全体の「エキス」または「トネフィン」は腸の平滑筋にたいしても緊張作用を呈するから、胃腸管麻痺により重篤な鼓腸がある際にそれを消退せしめうる。それ故、脳下垂体製劑は、急性傳染病、例えば腸「チフス」または敗血症などの際における毛細管麻痺による循環障礙、または虚脱にたいし、殊に鼓腸を伴う場合に皮下または筋肉内注射として用いられる。静脈内注射では副作用をおこしやすい。また低血圧症にたいしても試みられる。脚氣患者に脳下垂体製劑の皮下注射を行うときは、最低及最高血圧を上昇させて循環に好影響を及ぼすようであるが、屢々「アドレナリン」と同様に逆反應を呈し、血圧の下降を示すことがあるから注意しなければならない(第45頁参照)。

【製劑及用量】「アトニン」Atonin, 「ネオゲブルチン」Neo-Geburtin, 「ヒポフィジン」Hypophysin, 「ピツグランドール」Pituglandol, 「ピツイトリン」Pituitrin などは、脳下垂体後葉の「エキス」で、0.3-0.5 ccm 宛皮下または筋肉内に注射する。

## 6. 「ストロファンチン」及「ヂギタリス」製劑

「ストロファンチン」Strophanthus には種々な種類があるが、治療上重要なのは主としてアフリカに産する Strophanthus Kombé で、それよりは無晶形の「ストロファンチン」が得られ、S. gratus よりは心臓作用のある結晶性の「グリコジッド」なる Gratus-g-「ストロファンチン」が得られる。

「ストロファンチン」は、「ヂギタリス・グリコジッド」と同様な心臓作用を有し、しかもそれに比して作用の現われ方が急速である。それ故、作用の急速なものを要する場合に用いられる。即ち急性心臓虚脱に際し、或は最も重篤な代償機能亡失にて安静時にも呼吸困難を伴う際に、時日を要する「ヂギタリス」療法を行う餘裕のない場合に用いられる。

「ヂギタリス」療法にあつては、心臓作用の最初の徴候が現われて患者が輕快を覚えるまでには幾日かを要し、非常に大量を内服させても作用は24時間を経なければ現われて來ない。また

「デギタリス・グリコジッド」を静脈内に注射しても、その作用は毎回の注射後6—8時間にして初めて現われる。ところが、「ストロファンチン」はこれと全く異なる。即ち市販の「アムブル」無晶形「ストロファンチン」液 0,5 ccm を静脈内に注射するときは、患者は約 30 分後には軽快を覚え、2—4 時間後には作用は最高に達し、8—10 時間後には再び消失する。

作用の現われると同時に、心臓部に 壓迫または 心悸亢進のような 感覺の現われることがあるが、或る場合には反対に、かかる 感覺は「ストロファンチン」の注射後に消失する。なお「デギタリス」療法の際に見られるその他の作用（利尿、迷走神経興奮、刺激傳達の遅れることなど）も徐々に現われて来る。しかし「ストロファンチン」は毫も血管作用を有しない。それ故、「デギタリス」のように、末梢血管の収縮をおこして心臓の負擔を大きくすることはない。このことは狭心症の際に重要である。

中毒作用についても、「ストロファンチン」は「デギタリス・グリコジッド」と根本的に異なる。即ち過量の「デギタリス」を與えるときは、漸次に中毒の徴候が現われて、脈搏は 60 以下に減少し、嘔吐を催し、ついで期外収縮が頻發し（二連脈）、恐らく心房「フリンメルン」および傳達障壁が現われ、最後に運動性中樞の麻痺をおこし、これらの症状は「デギタリス」劑を中止すれば二三日にして消失する。しかるに「ストロファンチン」にあつてはこれと全く異り、突如として心臓搏動は停止する（瞬間心臓死）。それは通常心室「フリンメルン」をおこすためであるから、かような状態にあつては最早施すべき術はない。それ故、臨床においては 1 回に 0,5mg=通常の「アムブル」1 ccm を用いないで、むしろ少量宛を 12—24 時間の間歇をもつて數回注射する方がよい。重篤な場合には 0,1 mg（通常の「アムブル」0,2ccm）より初め、二三時間後に注射を反復することもある。注射は極めて徐々に約 2 分間を費して行ふ。また「ストロファンチン」を葡萄糖液に混じて注射すると良く堪えられる。例えば「ストロファンチン」0,5ccm (=0,25mg) を 25% 葡萄糖液 20ccm に混和して静脈内に注射する。

【適應症】「ストロファンチン」の静脈内注射は、例えば、腸「チフス」の際に危険な循環衰弱をおこした時、肺水腫または脚氣の血行障壁などにたいして行われる。また急性腎臟炎にて急に血壓が亢進して心臓機能不全がおこり、肺水腫を伴つて危険な場合には、通常瀉血を行つて循環器の負擔を軽減する傍ら、急速な強心作用を望む場合には「ストロファンチン」の静脈内注射を行ふ。腎臟硬化症にて心臓機能不全をおこした場合にも充分な「デギタリス」療法が必要である。かかる際には高壓症があるから、屢々「ストロファンチン」の静脈内注射は危険であるかのように考えられるが、用量に注意すれば差支えない。それ故、呼吸困難の發作を伴う場合に屢々用いられる。この他 發作性心搏急速症の發作が長くつづく場合にも往々「ストロファンチン」の静脈内注射を行ふ。但しバセドウ氏病の心搏頻數には効がない。

「ストロファンチン」の静脈内注射は、血栓症並びに肺の出血性梗塞、並びに大きな動脈瘤の際には禁忌である。これは栓塞をおこす恐があるからである。また既に「デギタリス」を用いた場合に

「ストロファンチン」を注射するには 2—3 日間「デギタリス」を中止した後でなければならぬ。重篤な場合には屢々まず「ストロファンチン」療法を行い、これにつづいて「デギタリス」を與える。しかし「ストロファンチン」は長時日間にわたり同量を與えても常に同様な良い作用がある。

「デギタリス」製劑、例えば「デギタミン」、「バンギタール」、「デギヘルトン」Digiherton なども亦、急速な「デギタリス」作用を望む場合に、往々皮下または筋肉内注射として用いられる。その 1 ccm は多くは「デギタリス」葉 0,1—0,15 に相当する。多くは 1 回量 1 ccm を皮下または筋肉内に注射する。小児には 1 回 0,1—0,5 ccm 宛。

【製劑及用量】「ストロファンチン」Strophanthinum。「ストロファンツス・コンベ」より得た無晶形の白色な溶解性粉末で、「アムブル」中に 0,5% 水溶液 1ccm を含有するものが販賣せられる（1ccm = 0,0005）。1 回 0,2—0,5 ccm 宛極めて徐々に静脈内注射。往々葡萄糖液と併用する。

「ウアバニン」Uabanin, Strophanthus gratus より得た純粋な g「ストロファンチン」の滅菌生理的食塩水溶液で、1 回 0,5—1 ccm 宛静脈内に注射。

## 7. 「アルコール」劑

通常の「アルコール」（「エチル・アルコール」）は、極めて少量なれば初めは中樞神経系にたいして直接興奮作用を呈し、また豫め衰弱した心臓にたいしても興奮作用を呈する。且つ皮膚動脈、特に顔面の皮膚動脈は擴大する。なお疲勞者では呼吸の大きさを著しく増加させる。それ故、臨床においては、虚脱状態に際し、または急性循環衰弱にて急を要する場合に、心臓にたいする直接的興奮劑として用いられ、心臓の収縮は強盛となる。これは恐らく動脈の緊張が亢進して心臓の収縮にたいし大きな抵抗となつている際に、末梢血管を擴張させるために心臓の収縮が容易となるによるらしい。同理により腹腔または肋膜の穿刺を行ふ際には、葡萄酒を用意しておくのが常である。

【製劑及用量】葡萄酒 Vinum, 葡萄液を醱酵させたもので、約 5—20% の「エチル・アルコール」を含有する。色により赤白の二種を區別し、赤酒 Vinum rubrum は鞣酸を含む。小さい「コップ」に半杯ないし一杯位を飲用させる。

「コニアク」Cognac. 葡萄酒を蒸溜して製したもので、35—39% の「アルコール」を含む。

## 8. 等張及高張液

虚脱状態または大量の液体損失或は手術時の出血にあつては、血壓を高めるために屢々生理的食塩水（0,85%）を皮下注射し、或はリンゲル液またはロツク氏液を皮下または静脈内に注射する。なおこれらの液は利尿作用を呈するから、各種の中毒および全身傳染病の際にも屢々應用せられる。



生理的食塩水を静脈内に注射するときは、特に小児にあつては所謂食塩熱がおこる。その原因は恐らく純粋な食塩溶液は、物理的には等張性であつても、生理的には等張性でないために、組織の化学的組成に障害を來し、細胞が傷害せられて所謂醗膿質を形成するためである。しかしその中に「カルシウム」を加えるときは食塩熱はおこらない。それ故に静脈内に大量を注射する場合には、生理的食塩水を用いないで、リンゲルまたはロック氏液を用いるがよい。これは共に血液の成分組成に一致した塩類溶液で、ロック液はその中に葡萄糖を含有する。

動物試験においても、体外に摘出した臓器を生存させるには、Na「イオン」の外に、Ca およびK「イオン」が必要である。例えば、蛙心臓を生理的食塩水にて環流するときは、たとえそれを「ソーダ」にて弱「アルカリ」性にしても搏動は直ちに停止する。しかるに、その溶液中に「カルシウム」塩を附加すると、心臓は長い間搏動を停止しないか、或はすでに停止した心臓は再び搏動を始める。しかし Na および Ca「イオン」のみが存する間は、心臓の収縮は少々長引き且つ開張も徐々に行われるが、なおこれに痕跡の「カルシウム」塩を加えるときは、運動は初めて正常の性状を示す。かような関係は他の組織、例えば筋肉、神経、または卵の發育などについても同様である。この理由によつてリンゲルまたはロック液中にはこれらの塩をすべて含有させてあるのである。

いま大量の等張液を静脈内に注射するときは、血液の滲透壓には變化はおこらないが、血液の正常の量的關係を保持しようとする傾向が著しく現われる。即ち、注射した液は、利尿のおこる前に血路より消失し、水と塩とは、數分後には大部分は血管を去つて組織中に入り、 $1/2$  時間後には血液の組成は、すべての關係において以前と同様に復する。後になれば、水と塩とは組織より漸次に再び血路中に入り來り、盛んな利尿がおこつて腎臓より排出せられる（後章、血液の部参照）。またもし高張液を血路中に注射するときは、水分は盛んに組織より血管内に入る。そのために組織は水分を失い且つ利尿がおこる。

臨床においては等張(5%)葡萄糖液も、屢々上記の塩溶液と同様に皮下または静脈内注射として、または点滴注腸として用いられる。

これらの液は、静脈内には 300—500—700 ccm を体温に温め、極めて徐々に注射する。持続的に静脈内に注射する場合もある。皮下注射は大腿、腹部、胸部などに行われ、一ヶ所に 200—300 ccm 位を極めて徐々に注射する。そうでなければ疼痛が甚だしい。また持続的に点滴注腸を行えば、24 時間に 1—2 「リートル」を注入しうる。すべて液体の注入量は通常 1 日量 2 「リートル」が限度である。

【適應症】 急性腹膜炎の虚脱状態、各種の原因による急性出血、例えば胃潰瘍の際における大出血の外、「コレラ」の際には水分損失を補い且つ毒素を稀釋して排出させる目的に、皮下または静脈内に上記の塩溶液を、時としては糖液と交互して、1 日量 2 「リートル」までを注射する。

赤痢の際にも水分損失のために虚脱に陥る恐れがある時、または中毒症状が強いときは、往々リンゲルまたはロック液、或は 5% 糖液の皮下または静脈内注射を行う。急性胃小腸大腸炎にあ

つても同様である。疫痢の際には、毒素を排泄し且つ水分を補給する目的に、早期にリンゲル、ロックまたは 5% 葡萄糖液の皮下注射 (3—5 歳の小児には 1 日 1—2 回 200—500ccm 宛) を行う。また時としてはリンゲル液 20ccm と 20% 葡萄糖液(後述) 20ccm とを交互に、必要に應じ反復静脈内に注射することも推奨せられる(皮膚に切開を加え、静脈を露出して行う)。

腸「チフス」にて重篤な中毒症状を呈するか、または出血が多量で危険な場合、或は「パラチフス」性胃腸炎、發疹「チフス」、敗血症などの際にも必要に応じて注射を行う。

この他 凍傷、各種の中毒(例えば塩素酸「カリ」、砒または食品中毒など)にあつても大量を注射する。なお慢性尿毒症にあつても、毒物を稀釋し且つ利尿作用によつて体外に排出させるために、5—5.4% 葡萄糖液の点滴注腸、皮下または静脈内注射が推奨せられる。子癲性尿毒症の際にも往々同様の處置を行う。

高張葡萄糖液の静脈内注射も亦、心臓衰弱および循環虚脱に推奨せられ、それには 10—20—25% 溶液 10—50—100(—200)ccm を極めて徐々に静脈内に注射する。

高張葡萄糖液を静脈内に注射した場合の治療的效果には、糖の作用と、高張液の作用とを區別しうる。まず糖自らの作用としては、心筋の収縮を増強させて強心的に作用することは動物試験においても、また臨床でも確定せられた事實であり、なお肝臓の機能を良好ならしめ、血管痙攣のある場合には動脈を擴張させ、低血糖の場合にはこれを除去することは明かである。次に高張液の作用としては、脳膜炎などで腦脊髄液壓の病的に上昇した場合には、それを下降させて一時的に、恰も腰椎穿刺を行つたと同様に、頭痛その他の症状を輕快させることが屢々あり、また肺水腫にたいしても、一時的ではあるが有効に作用する。

この他 利尿作用があり、且つ血液の凝固を促がす作用のあることも一般に認められている。茲に注意すべきは脚氣の循環障碍にたいしては、生理的食塩水、リンゲル、ロック液、または等張或は高張葡萄糖液の皮下または静脈内注射は何ら奏效しないのみでなく、却つて屢々循環障碍を増悪させることである。

輸血については補血劑の部参照。

【製劑&用量】 生理的食塩水 Liquor Natrii chlorati physiologicus (0.85% 滅菌液)。300—500ccm 宛またはそれ以上を体温に温めて徐々に皮下注射する。

リンゲル液 Liquor Ringeri (局方、その組成は第 13 頁参照)。300—500—700ccm を体温に温めて皮下または静脈内に極めて徐々に注射する。または点滴注腸に用いられる。

ロック液 Liquor Lockei (局方)。使用法はリンゲル液に同じ。その組成は次のようである：

食塩	(NaCl)	9,0
塩化「カリ」	(KCl)	0,25
塩化「カルシウム」	(CaCl <sub>2</sub> )液(局方)	0,46
葡萄糖		1,0
重炭酸「ソーダ」	(NaHCO <sub>3</sub> )	0,2
蒸留水		1000,0

等張葡萄糖液 (5%)、使用法同上。皮下注射の際には、生理的食塩水またはリンゲル液よりも疼痛が少ない。脈々リンゲルまたはロック液と交互に使用せられる。

高張葡萄糖液 (10-20-25%)、(10-)50-100-(200)ccm 宛静脈内。10-20%液ならば筋肉内に注射してもよい。

### B. 強心剤、殊に慢性心臓衰弱に用いられる薬物

心筋の慢性衰弱は、多く関節「ロイマチス」が原因となつて起つた心臓瓣膜病および心臓疾患、傳染病または甲状腺疾患より発生する心筋傷害、冠狀動脈の疾病、並びに大動脈梅毒に續發して起こる。就中甲状腺疾患および梅毒の外は、原因療法を行えない。

心筋の慢性衰弱に際しては所謂 代償機能亡失の症状が現われる。その早期には夜間多尿症が、後には踝部の浮腫が現われ、呼吸困難の傾向があり、尿量は減少して尿は濃厚となる。最後には重篤な鬱血症状を認めるようになる：即ち浮腫は漸次に身体の上方面におよび、腹水、鬱血肝、鬱血性胃炎および下痢、鬱血尿の他、小循環における鬱血の徴候として、鬱血性気管枝炎、呼吸困難および「チアノーゼ」が現われる。

これらの症状は静脈性鬱血の徴候で、これは衰弱した心臓がその中に流入した静脈血を充分に搏出しえないためにおこるのである。健全な心臓はその中に流入しただけの血液量を搏出するが、代償障害をおこした心臓は安静時における分時搏出血量の値 ( $3\frac{1}{2}$ - $4\frac{1}{2}$ 「リットル」)を辛うじて搏出しうるに止まる。もし負擔がこれよりも以上になると、心臓は擴張して、同時に右心臓内における壓力は上昇し、それは全静脈系に波及する。静脈内の壓力が上昇するときは、血液は組織内に壓搾せられる。それは血液の重さに従つて、最初は下になつておる体部において著しい。かかる際に「デジタリス」列の強心剤を用いるときは、静脈血はよく流出して静脈内の壓力は低下し、そのために組織液は再び血液中に流れ歸り、ついで腎臓を通じて体外に排出せられる。こうして「デジタリス」剤の使用後には、腎臓ではなくて、むしろ心臓にたいする作用によつて利尿がおこる。しかし完全な代償機能亡失の発生には、その他の條件も與るものである。これに屬するのは、組織の浮腫準備状態で、その一部は食塩の攝取に關連をもち、一部は末梢部における血液循環の不完全なこと、および血液酸素欠乏症、並びにこれによつておこる血液の停滞と關連がある。この理により食餌療法、並びに「マッサージ」および炭酸浴のような物理的療法は、いずれも「デジタリス」療法の補助となる。

また胸廓の硬固な患者は殊に苦痛で、かような心臓瓣膜病者が代償機能亡失をおこした場合には、貯氣は殆んど全くなくなることがある。呼吸が最も困難となれば、循環は一そう悪くなり、右心房内の壓力は上昇する。これに類似する状態は全身浴の際にも見られる。殊に比重の高い水中における全身浴にあつては、既に健康者でも貯氣が僅少となるものであるが、代償障害をおこ

した心臓瓣膜病者が全身浴を行うときは、直ちに重症の呼吸困難をおこし、これと共に循環は急に不良となる。

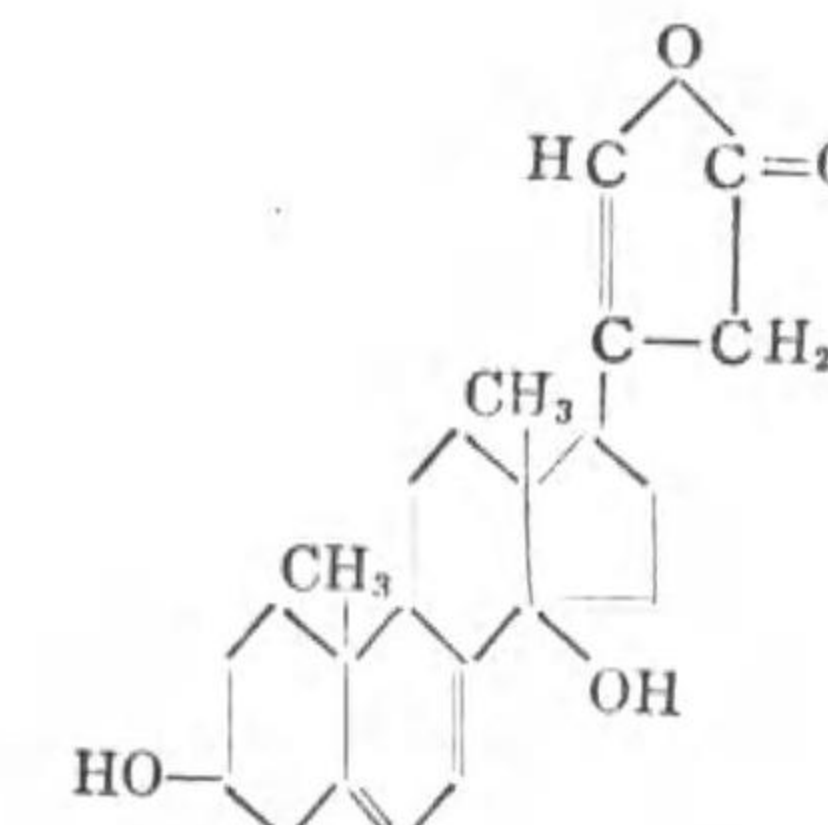
## 1. 「デジタリス」

醫藥用或は花を觀賞する目的に栽培せられる「デジタリス」*Digitalis purpurea* なる多年生草は 1785年英醫 Withering により臨床上に應用せられたもので、その葉中には心臓に作用する 3種の「グリコジッド」、即ち「デジトキシシン」*Digitoxin*、「ギタリン」*Gitalin* および「ギトキシシン」*Gitoxin* («ビギタリン»)が含まれている。なお最近にはこの他に新有効配糖体として *Digicorin* が分離せられ、その藥效範圍は著しく大きいという。これらのものは水溶液中、特に胃内の酸性反應においては、速かに糖を分解してそれぞれ「ゲニン」、例えば「デジトキシゲニン」に移行する。これらの「グリコジッド」の溶解度は種々であつて、葉中および浸劑中にはこれらのものがすべて天然の割合に含まれるが、「チンキ」の中には主として「デジトキシシン」が移行する。また一定の技術によつて製した「エキス」、例えば「ウエロヂゲン」中には主として「ギタリン」が含有せられる。これらの「グリコジッド」の体内において分解せられる速度は種々である。就中最も徐々なのは「デジトキシシン」で、その分解は 10-14 日間もつづく。これに反して最も速かに破壊するのは「ギタリン」で、その作用は 2-3 日にてなくなる。この理により「デジトキシシン」は蓄積をおこす傾向が最も大きく、「ギタリン」は最もその傾向が少ない。葉、浸劑および大多数の市販の製劑は、その中間位を占める。しかし臨床上において蓄積と稱えられる中毒症状は、果して心筋中に「グリコジッド」が蓄積するためであるか、或は心筋中において所謂「アロビオゼ」*Allobiose*<sup>1)</sup>の意味における中毒作用の發現するによるものかは未だ確實でない。

なお「デジタリス」葉中には本來の心臓作用を有する「グリコジッド」の他に、二三の他の物質が含まれておる。「デジトニン」*Digitonin* は一種の「ザボニン」で、このものは心臓作用をもたないが、「デジタリス・グリコジッド」の吸収を促進する作用がある。また一定の粘液質は胃粘膜にたいする刺激作用を妨げる。それ故、葉全体の作用は、純粹に製出した「グリコジッド」の作用よりも良好であつて、従つて實際上においては、内用には主として「デジタリス」葉が用いられる。これに反して製劑は滅菌液として販賣せられ、注射用に適する。

「デジタリス」葉の効力は變化する。その強さは化學的方法によつて定めえないから、通常蛙または哺乳

1) 「アロビオゼ」とは、一定の前處置を施すとき生体が異なつた性状を示すをいう (Heubner)。



「デジトキシゲニン」  
*Digitoxigenin*

動物の心臓につき薬理學的方法によつて檢する。その際注意すべきは、「デギタリス」劑の心臓機能を増強させる作用と、その毒力とは必ずしも平行しないことである。<sup>1)</sup> また「デギタリス」葉を保存するときは効力が不定となり、または減少する。それは通常の生薬の中に「グリコジッド」を分解する酵素が含有せられるためである。この酵素を破壊して、葉を保存しうる形とするには、約5時間65°にて乾燥し、密閉して貯蔵すればよい。この方法によつて貯蔵すれば、葉は年餘にわたつて保存しうる。「テンキ」は冷暗所に貯蔵すれば1カ年間をへても毫も變化を示さないが、室温に放置すると3カ月にして20%を失う。浸劑は保存に適せず、数日を経過すると微生物にて充滿せられて大部分その効力を失う。しかしその中に10%の割合に「アルコール」を加えるときは、味は良くなり且つ保存に堪える。

「デギタリス・グリコジッド」の腸管よりの吸収は極めて徐々であつて、1回與えた後には、その作用は1—2日の後になつて初めて完全に現われる。「デギタリス」療法にあつては、毎回の量は有效量以下を與えるのであるから、治療作用は早くとも3日目ないし4日目にならなければ現われて來ない。

【薬理】 正常の循環では、心臓は各收縮に際して内部の血液を殆んど完全に排出するが、心筋衰弱にあつては、各收縮に際して益々多量の血液が心臓内に残留して、大動脈内に搏出せられなくなり、心臓は擴張して静脈性鬱血を伴うようになる。かような際に「デギタリス」劑を與えるときは、心筋は徐々に「グリコジッド」を攝取して強い搏動を營むようになる。即ち最初は收縮が強行われて残留血液は再びよく排出せられ、心臓の擴張および右心房内の壓力は減退し、末梢静脈内における壓力も下降する。組織液は、浮腫性組織より再び血液中に流入して、血液は稀釋せられ、腎臓を通じて排出せられる。それ故、心筋にたいする治療作用の現われた徴候として利尿がおこる。のみならず、開張期も多少長くなるために、心筋の收縮によつて再び多量の血液が搏出せられるようになる。

かような治療期においては、脈搏は充實して緩徐となり、不規則な搏動は整調せられて規則正しくなる。しかし、なお「デギタリス」の量を増加するときは、大量の「デギタリス」が心筋中に侵入して心筋は過興奮性となるために、その結果、時として筋肉性期外收縮が現われ、中毒量を與えた際にはこれが頻發することがある(二連脈)。心房も亦過興奮性となるから、過量を與えるときは心房「フリンメルン」が現われることがある。こうして中毒期には、最後に心臓の各部に不整な運動がおこり(心臓亂動)、蛙では、ついに心臓は收縮位において死ぬ。

なお重要なのは、「デギタリス」の心臓内における刺激傳達にたいする作用である。体外に摘出した蛙の心臓についての實驗において、「デギタリス」の量を増して中毒させるときは、心房は正常の律動を示すにもかかわらず、各第二の心室收縮は微弱となつて、ついに脱落するにいたる(半律動)。これによれば、心臓内における刺激傳達は「デギタリス」によつて障害せられることがわかる。それ故、恒久性不整脈の際における「デギタリス」劑の作用は、一部はこの刺激傳達を障害するによるものと考えられるのである。かかる際には、心室は、心房よりくる興奮に應じて急速な

1) 従來廣く行われていた Focke の蛙心臓についての「デギタリス」の効力評價法は、その毒力を計測する法である。

不規則な搏動を營んでいるが、「デギタリス」劑を作用させるときはヒス氏筋束における刺激傳達が障害せられるために、心房は振動性に急速な收縮をしているにもかかわらず、心室は緩徐な搏動を營むようになる。さらに「デギタリス」の中毒量を與えるときは、不全または完全「ブロック」が現われ、最後に心房と心室とは各々固有の律序をもつて搏動するようになる。

その他「デギタリス」は迷走神経中樞を興奮させる作用がある。もし治療期において脈搏数が80—60にまで減少したならば、「デギタリス」劑を與えることを止めなければならない。それ故、「デギタリス」の過量を與えないためには、絶えず脈搏を観察することが最も必要である。もし「デギタリス」劑を與えて心筋の機能が恢復した徴候として、利尿がおこり、或は脈搏が減少して、すでに60にもなつた際に、なお「デギタリス」劑を與えると、脈搏は一そう緩徐となつて一分間に50—40—30または時として20となる。かかる際には再び循環の障害がおこり、代償機能亡失の症状は再び悪化する。最後に迷走神経の末端が麻痺するときは、それまで緩徐であつた脈搏は突然に急速となる。

その外にも「デギタリス」の中樞性作用と思われる症状がある。即ち最初「デギタリス」の治療量を與えた際にすでに嘔吐を催すことがある。これは時として單純な胃にたいする刺激によつて起るから、かかる際には生薬を粘漿劑と共に與えるか、或は坐藥として直腸内に與えるときは避けられる。しかしそれよりも屢々嘔吐中樞の興奮によつておこることは確實である。これは、嘔吐は屢々静脈内注射に際しても見られるからである。また「デギタリス」を引きつゞき與える際には、いかに注意を拂つても嘔吐が頻發することがある。かかる際にもし制吐劑が無効ならば、往々「デギタリス」療法を中止しなければならない。かような場合には市販の「デギタリス・エキス」(「デギタミン」,「パンギタール」など)が適する。そうでなければ他の心臓作用のある「グリコジッド」(「ストロファンツス」,海葱など)を代用する。この他大量の「デギタリス」を與えた後には、重症の中樞性筋肉麻痺がおこつて二三日間づき、または一過性の盲目をおこした報告もある。

實際上重要なのは「デギタリス」劑の有効でない場合である。それは勿論疾病の種類および心臓の状態にもよるが、往々用量の少な過ぎるため、或は過量なるによることがある。殊に心筋にたいしては良効な作用を呈し、脈搏が充實するにもかかわらず、利尿のおこらない場合があるが、それは腎臓血管が痙攣をおこして利尿を妨げるためである。それ故、かかる際には「デギタリス」療法を中絶して通常のように臥床させるときは、二三日の後には血管痙攣は緩解して、利尿がおこつてくる。なおこれに類似する血管痙攣は他の領域にも現われることがある。それ故、常に「デギタリス」療法を行ふ際には血壓上昇に注意し、それによつて心臓の負擔が大きくならぬようにしなければならない。かような場合、殊に動脈硬化症者および狭心症の際には、心臓作用があつて、しかも毫も血管痙攣をおこさない他の「グリコジッド」、例えば「ストロファンチン」を用いるがよい。

【適應症】 「デギタリス」劑は、主として慢性心臓機能不全にたいして用いられ、心臓疾患の種

類如何にかかわらず、純心臓性の循環障碍にたいしては殆んど特効的に作用する。

まず「デギタリス」剤は瓣膜病の代償障碍による心臓機能不全にたいして頗る有効である。即ち僧帽瓣閉鎖不全症の際には、著明な代償障碍が現われても、よく「デギタリス」剤に反応して再び回復しやすい。僧帽瓣口狭窄症にあつても同様であるが、その高度な場合には「デギタリス」剤を與えても多くは完全に回復しない。また大動脈瓣閉鎖不全症の代償障碍にたいしても「デギタリス」剤は良效を奏するが、その作用は多くは長くつづかない。大動脈瓣閉鎖不全症の際には心搏動は通常加速し、開張期の長さが短縮してある。これは、この際には開張期において血液が大動脈中より心室内に逆流するのであるから、開張期の短縮は恐らく血液の開張期性逆流にたいする代償の意味である。一面において「デギタリス」は開張期を長くする作用があるから、大動脈瓣閉鎖不全症の際には、果して「デギタリス」剤を使用して差支ないか否かの疑問を生ずるわけであるが、實際上血液の大部分は開張期の始まりに逆流するのであるから、注意するならば「デギタリス」剤を使用して差支ない。大動脈瓣閉鎖不全症は、通常長い期間非常によく代償せられる代りに、一たび代償機能亡失をおこすときは僧帽瓣障碍よりも重篤である。一般に瓣膜病があつても、よく代償せられている場合には、これに對して「デギタリス」剤を用いる必要はない。

つぎに慢性心筋炎では、勞作時に心搏急速および呼吸困難があつて代償障碍の始まりを考えさせるときは、少量の「デギタリス」剤を使用する(例えば「デギタリス」葉1日量 0,1—0,15 を1—2週間の間歇をおいて2週間づつ與える)。心筋變性、脂肪心の際にも心臓機能不全の症状が現われた場合には、他の原因による心臓衰弱と同様に、一般的法則に従つて「デギタリス」療法を行う。急性心内膜炎の際にも同様である。

滲出性心囊炎にたいしては「デギタリス」剤は有効でない。これは、この際には心臓の開張が器械的に妨げられる故である。心囊癒着に際しても、鬱血がある場合には「デギタリス」剤を試みる。しかし往々殆んど効果がない。また急性心筋炎にたいしても「デギタリス」剤は殆んど奏效しない。

循環にたいする障碍が他の器官、例えば肺または腎臓にあつて、二次的に心臓が侵されてある場合にも屢々「デギタリス」療法を行う。しかしこの際には効果はそれほど確實でない。「クループ」性肺炎にあつては出来るだけ早期に循環衰弱を豫防および治療することが頗る重要であり、この際には小循環における抵抗が増加して、そのために右心室の過勞および擴張をおこすから「デギタリス」の適應症である。それ故、古い心筋疾患または瓣膜障碍があるときは勿論、そうでない場合にも初めより循環障碍の危険がある際には「デギタリス」葉1日量 0,3—(0,5) を與える。肺氣腫の際にも同理により、心臓機能不全がおこつていなくても往々少量の「デギタリス」葉(1日量 0,05) を用いるが(時として硝酸「ストリキニーネ」(0,001)と共に)、肺氣腫のために既に心臓擴張および代償障碍をおこした場合には「デギタリス」は往々頗る有効である。また老人或は脊柱後彎側彎症のある者が慢性氣管枝炎をおこした際にも、絶えず心臓に注意し時として少量の「デ

ギタリス」剤を與える。また氣管枝擴張症の際には、心臓衰弱をおこし始めるときは早期に「デギタリス」剤を用い、閉塞性毛細氣管枝炎にあつても早期に「デギタリス」葉1日3回 0,05 宛を用いる。肺栓塞が心臓機能不全によつておこつた場合には通常「デギタリス」剤を用いず、殊にその靜脈内注射を避けるが、すでに梗塞を生じた後には少量の「デギタリス」剤を用いてよい。

腎臓硬化症で心臓機能不全をおこしたときは充分な「デギタリス」療法を行う。この際には心臓は大きな抵抗にたいして勞作しなければならぬために疲勞するのであるが、かような場合にも「デギタリス」によつて循環は恢復する。但し疾病の著しく進行した場合には、もはや効果は少ない。急性および慢性糸球体腎炎にあつても、循環機能不全をおこす危険があれば「デギタリス」剤を用いる。「ネフローゼ」の際には浮腫の高潮時に「デギタリス」剤を用いても、他の利尿劑と同様に、あまり作用しない。

なお急性熱性病の際における心臓衰弱にたいしても往々「デギタリス」剤を使用する。但し作用の現われ方は徐々であるから、適当な時期に往々製劑を注射する。例えば腸「チフス」の循環衰弱にたいしては「デギタリス」製劑1日3回1ccm宛を皮下または筋肉内に注射し、敗血症の際にも循環衰弱をおこして脈搏数が多きときはこれを用い、その他「インフルエンザ」肺炎、丹毒などの場合にも必要に応じて「デギタリス」剤を用いる(第99頁参照)。「デフテリア」の循環衰弱は「トキシシン」によつて起るのであるから、夫にたいしては「デギタリス」剤は多くは無効である。

この他「デギタリス」剤は脚氣の循環障碍にたいしても、時として注射として用いられる。バセドウ氏病の心搏急速は甲状腺機能亢進によるもので、それにたいしては「デギタリス」剤は全く効がない。

心臓律動障碍にたいする「デギタリス」剤の應用については、その部114頁参照。

【使用法】「デギタリス」剤は常に一定の方針に従つて使用しなければならぬ。「デギタリス」療法を行う期間中は臥床安静を守らせるを要する。但し高度の呼吸困難がある場合には上半身を高位にしてよい。

「デギタリス」は「デギタリス」葉末を用い、屢々これを浸劑として食後に與える。また「デギタリス・チンキ」も用いられる。用量は著明な心臓機能不全にあつては「デギタリス」葉1日3回0,1宛を作用の現われるまで與える。心臓動作の恢復した最初の徴候は3—5日の後に現われ、遅くも8—10日の後には現われる筈である。全量 2,4—3,0g に達したときは藥劑を中止しなければならぬ。これは、引きつづきそれ以上與えると中毒をおこす恐があるからである。或る患者では全量 3,0 に達する前にすでに中毒症状が現われる。

「デギタリス」剤の効果は呼吸、利尿および脈搏によつて知りうる。もし呼吸困難がなくなり、全身状態が恢復し、尿量が増加して、濃厚にして暗色な鬱血尿の代りに、清淡な比重の低い尿を排出するようになれば効果があつたのであるから、かかる際には引きつづき「デギタリス」を與えることを中止するか、または用量を減少して「デギタリス」葉1日量 0,05—0,1 としなければな

らぬ。これ位の量ならば長時日にわたり持続的に與えて差支えない。しかしその際には絶えず患者の気分と心臓とを注意して観察することが必要である。脈搏は多くは緩徐となつて充實し且つ規則正しくなる。血圧は必ずしも變化しない。浮腫および「チアノーゼ」は消失し、肝臓は縮小し、頸静脈の怒張は消退する。もし「デギタリス」療法を中止した後に、再び代償機能亡失の症状が現われたならば、更に 8—10 日間にわたつて「デギタリス」療法を反復する。

茲に注意すべきは「デギタリス」剤の使用に際し、一度利尿がおこつてきた際に、なお引きつづき「デギタリス」剤の通常用量を連用するときは、脈搏が充實するにかかわらず、急に利尿が止む場合が往々ある(前述)。これは恐らく大量の「デギタリス」にたいする腎臓血管の過敏性反應に基づくもので、一度拡大した腎臓血管が反對に收縮するによるらしい。それ故、脈搏と利尿とは別々に観察することが必要であり、一度利尿が増加したならば、「デギタリス」剤を中止するか、または極めて少量(上述)に減じなければならぬ。これは臨牀上頗る重要なことである。

「デギタリス」薬約 2.5—3.0 g を使用した後は、中毒症状をおこすことが稀でない。

しかし時として「デギタリス」に過敏な患者では、それよりも少量にて中毒症状を呈することがある。最初に現われる症状は消化不良、嘔吐の傾向および下痢である。これは「デギタリス」を食後に與えた際にも現われる。次で、なおも引きつづき「デギタリス」を與えるときは、中毒症状として著しい心搏緩徐(1 分間に 60 以下)、時としては期外收縮が現われる。遅くもこの時期になれば必ず「デギタリス」剤を中止しなければならない。

「デギタリス」療法は多くの場合には有効であるが、時としては殆んど作用を呈しないことがある。これは或る場合には心臓の余力のないためであるが、往々心臓疾患の種類にも關する。例えば一つの心室のみが主として衰弱した場合、即ち大動脈瓣閉鎖不全または僧帽瓣口狭窄、並びに心臓炎による心臓衰弱にたいしては効力が少ない(上文参照)。

「デギタリス」が時として初めより効力の少ない場合、または後になつて奏效しなくなつた場合には非経口的「デギタリス」療法を行うか或は利尿剤と併用するときは有効なことがある。またもし「デギタリス」剤を内服させて消化不良などの症状をおこすとき、または作用の現われないとき、殊に門脈性鬱血症にあつては、「デギタリス」製剤を注腸するか(1 日 2 回内服の際と同量約 6 日間)、または筋肉内或は皮下に注射するがよい。注腸すれば下腔骨静脈および肛門静脈より吸収せられて直ちに下大静脈に入り、門脈循環(肝臓の通過)を避けうるのである。

また「デギタリス」剤を内服させる場合には、作用が現われるまでに少なくとも 24—48 時間を要する。それ故、急を要する場合、或は内服または注腸によつて「デギタリス」の作用が充分に現われない場合には、時として「ストロファンチン」の静脈内注射(往々高張葡萄糖液に混じて)を行う(第 97 頁参照)。

この他、代償障礙の始まりで循環障礙が軽度な場合、即ち勞作時呼吸困難および心搏急速が現われる場合には、極めて少量の「デギタリス」を持続的に與えるがよい。例えば 1 日量 0.1—0.15 を

2 週間與えた後一時中止し、再びこれを反復する。かような場合には患者をして必ずしも臥床させる要はない。

實驗の成績によると、「デギタリス」の作用は「カルシウム」によつて強められ、また脳下垂体製劑は却つて拮抗作用を有する筈であるが、實際上においては毫も著明な影響はみとめられない。これに反して治療上意義があるのは、浮腫の發生は食塩の攝取と關係があり、食塩に乏しい栄養を與えると浮腫がなくなることである。「デギタリス」剤が作用したときは往々水分と同時に大量の食塩が排泄せられる。

また往々「デギタリス」剤を與えても毫も浮腫がなくなることがある。かかる際には單に利尿作用のある藥劑、例えば「ヂウレチン」、「テオフィロール」、「オイフィリン」などのような「プリン」列の利尿剤、または利尿作用のある茶劑を與えるときは利尿の助けとなる。夜間に利尿がおこると患者の安靜が破られるから、利尿剤は午前中のみ與えるがよい。かかる緩やかな方法にて奏效しないときは「ザリルガン」のような水銀劑の筋肉または静脈内注射を行うことがある。このものは腎臓および組織にたいして強く作用し、浮腫液の移動をうながす。しかし腎臓疾患を伴う場合には水銀療法を避けなければならない。なお「デギタリス」の代りに、時として「デギタリス」様の作用ある他の物質、例えば「ストロファンチン」または海葱浸などを用いることがある(次節参照)。これらはすべて食後に與え、多くは慢性「デギタリス」療法のために用いられる。

この他、高張葡萄糖液の静脈内注射も屢々「デギタリス」療法と併用せられる。

【製劑及用量】「デギタリス」葉 Folium Digitalis. 「デギタリス」Digitalis purpurea の葉を 60° を超えない温度で乾燥したものである。内用量は通常 1 日 0.3(—0.5) を粉末或は浸劑として 1 日 3—數回に分服せしめる(全量 2.4—3.0 まで)。もし消化器の副作用が現われた場合には、1 日 2 回注腸する(その際には豫め灌腸によつて腸内を清浄にする)。効果が現われたならば藥劑を中止するか、または用量を減じて 1 日量 0.05—0.1 とする。極量 1 回 0.2, 1 日 1.0。

處方例 1) デギタリス葉末	0.05—0.3	Rp.	Pulv. fol. Digit.	0.05—0.3
白糖	1.5		Sacch. alb.	1.5
以上混和分 3 包、			M. et Div. in 3,	
1 日 3 回 1 包宛(食後)			S. 3×tägl. 1 Pulv. n. d. E.	
2) デギタリス葉浸(0.5—0.3)		Rp.	Infus. fol. Digital.	(0.05—0.3)
	100.0			100.0
苦味チンキ	2.0		Tinct. amar.	2.0
シロップ	8.0		Sirup. simp.	8.0
以上 1 日 3 回分服(食後)			S. auf 3×tägl. n. d. E.	

「デギタリスチンキ」Tinctura Digitalis. 「デギタリス」葉 1 分、稀「アルコール」10 分にて製したものである。内用量 1 日 0.5—1.0—3.0 ccn. 極量 1 回 1.5, 1 日 5.0。

処方例	デギタリスチンキ	0,5-3,0	Rp.	Tinct. Digital.	0,5-3,0
	(又は「デギタミン」等)			(od. Digitamin etc.)	
	シロップ	8,0		Sirup. simpl.	8,0
	水	100,0		Aq.	100,0
	1日3回分服(食後)			S. auf 3×tägl. n. d. E.	

「デギタリス」製剤には種々ある。例えば「デギタミン」Digitamin, 「パンギタール」Pangital, 「デギヘルトン」Digiherton, 「デギプラート」Digipurat, 「ヴェロヂゲン」Verodigen, 「デガレン」Digalen, 「デギタリザート」Digitalysat, 「デギフォルン」Digifolin などがある。これら製剤の各錠または1,0 ccmは何れも約「デギタリス」葉0,1-0,15に相当する。筋肉内或は皮下注射(0,5-1ccm宛1日3回迄), または内服として用いられる。

「デギラノゲン」Digilanogen. 歐洲原産の多年草なる「ケデギタリス」Digitalis lanata の製剤。

## 2. 「ストロファンツス」及海葱類

「デギタリス」と同様な作用のあるものは、なお他にも知られている。その多くのものは作用が強く且つ速かに現われ、或るものは利尿作用が著しい。しかし「デギトキシン」のように固く結合せられないから、その作用は持続的でない。就中舉ぐべきは、「ストロファンツス」属中の「ストロファンチン」、海葱中の「グリコジッド」なる「シラーレン」、君影草(鈴蘭) Convallaria majalis, 福壽草 Adonis 属中に含まれる「グリコジッド」などである。これらの植物の「グリコジッド」を「デギタロイド」Digitaloide と総稱し、その「アグルコン」Aglucone は「デギトキシン」に類似する「ステリン」構造をもつ。動物界においては、「ヒキガヘル」Bufo vulgaris の皮膚分泌物中には「コレステリン」様物質なる「ブフォタリン」Bufotalin を含有し、このものも「デギタリス」様の作用がある。

「ストロファンツス」Strophanthus.

「ストロファンツス」は夾竹桃科 Apocynaceae の蔓生灌木で、その種子 Semen Strophanthi を薬用に供する。適應症は「デギタリス」と同様であるが、作用の確實性および作用の持続期間は「デギタリス」におよばない。只その優れた点は急速な作用を呈することである。また毫も血管作用を有しない。心臓病に際して「デギタリス」療法を持続しようとする際に、時々「デギタリス」に代用せられる。また熱性病時における心臓衰弱に際しても、作用が速かに現われるために、用いられることがあるが、この際には多く「ストロファンチン」の静脈内注射を行う(97頁参照)。

海葱 Bulbus Scillae. このものは地中海の海岸に産する多年性植物なる Urginea Scilla (Scilla maritima) よりえられ、「デギタリス」の無効な場合にも時として奏效し、長時間間使用しても中毒作用(蓄積)をおこすことが少ない。これは体内における分解が「デギタリス・グリコジッド」に比べて遙かに速かな故である。しかし往々嘔吐を催す。その中には「デギタリス」類似の心臓作用を呈する二種の「グリコジッド」、即ち「シラーレン」A と「シラーレン」B とが含まれる。

【製劑及用量】「ストロファンツス・チンキ」Tinct. Strophanthi. 内用量は1日3回3-10滴宛、極量1回0,5, 1日1,5。

処方例	ストロファンツスチンキ	0,5-1,0	Rp.	Tinct. Strophanthi	0,5-1,0
	(デウレチン)	1,0		(D'uretin)	1,0
	シロップ	8,0		Sirup. simpl.	8,0
	水	100,0		Aqua	100,0

以上1日3回分服(食後)

S. auf 3×tägl. n. d. E.

海葱 Bulbus Scillae. Urginea Scilla の鱗莖葉を剝切して條片となし、乾燥したもので、殆んど臭氣がなく、味は不快で苦い。極量1回0,2, 1日1,0。

処方例	海葱浸	0,5: 90,0	Rp.	Infus Bulbi Scillae	0,5: 90,0
	醋酸カリ液	7,0		Liquor Kali acetici	7,0
	シロップ	8,0		S. s.	8,0
	1日3回食後分服			S. auf 3×tägl. n. d. E.	

「シラーレン」Scillarenum. 1日1-4回1錠宛、液は1日1-4回15滴宛内用、または0,5-1ccm宛筋肉内または静脈内注射。

「コンバロン」Convallon. 鈴蘭(「キミカゲサウ」)の製劑。

「ロデアリン」Rhodealin. 萬年青(「オモト」) Rhodea japonica なる常緑多年草の製劑。

## 3. プリン体及 Hg-化合物

「プリン」体、即ち「カフェイン」、「テオプロミン」およびその誘導体は、血管の緊張を高める他、冠狀血管を擴張することにより心筋にたいして良效を奏し、且つ利尿作用があるから、往々浮腫を伴う慢性循環機能不全に際して用いられる。屢々「デギタリス」劑と交互に、またはこれと併用する。

安息香酸「ソーダ・カフェイン」または「サリチル」酸「ソーダ・カフェイン」を内服させる場合には、注射量よりも稍多量(通常1日1,0)を用いる。これは肝臓を通過するからである。小児にたいする内用量は、1年以下0,06; 1-2年0,1; 3-4年0,2; 5年0,25; 8年0,3; 14年0,5とし、散または溶液として與える。

処方例 1)	安息香酸ソーダ・カフェイン	1,0	Rp.	Coffein. Natr. benzoic.	1,0
	橙皮シロップ	8,0		Sirup. Aurantii	8,0
	水	100,0		Aq.	100,0
	1日3回食後分服			S. auf 3×tägl. n. d. E.	
2)	純カフェイン	0,1	Rp.	Coffeini pur.	0,1
	デギタリス葉	0,1		Fol. Digit.	0,1
	白糖	0,5		Sacch. alb.	0,5
	以上混和爲一包量(與十二包)			M. f. p. Dent. tal. Dos. Nr. XII.	
	1日3回1包宛			S. 3mal täglich 1 Pulver.	

「アトロピン」及びその誘導体、並びに利尿剤として用いられるHg化合物については、後章利尿剤の部参照。

#### 4. 高張葡萄糖液

高張葡萄糖液<sup>1)</sup>の静脈内注射は、心筋の収縮力を増強し且つ利尿作用を呈するから、屢々「ストロファンチン」または「デギタリス」療法と併用せられる。用量は20—50%液、20—25ccm宛を隔日または3日目毎に静脈内に注射する。この高張葡萄糖液の静脈内注射は血管痙攣を除去する目的に狭心症(用量同上)の際に用いられ、またはアダムス・ストークス氏症状群に際しても應用せられる。また動脈硬化症性歩行障害にあつても往々20%葡萄糖液10ccm宛を反復静脈内に注射する。(なお急性循環機能不全の部、第101頁参照)。

##### C. 心臓律動障碍に作用する藥物

正常の状態にあつては、心臓内における刺激は静脈洞結節より出で、それより興奮はまず心房を通過し、ついでAschoff—田原氏結節よりヒス氏束の兩脚を通つて心室の筋肉に移行する。心臓の各収縮に際しては、その時々分解して「エネルギー」を供給しうる物質が全部消費せられるから(悉無律)、各収縮について最初は全く興奮しえない時期があり、ついで興奮性の減退する時期となる(完全および不全不感期)。

**期外収縮** 心筋収縮後の不全不感期において、異常刺激により期外収縮がおこることがある。これは心室の筋肉の過興奮性によつておこる場合が最も多いが(心室性期外収縮)、稀には異所的刺激によつて心房よりおこされることもあり(心房性期外収縮)、時としては刺激形成中樞に附加された興奮によつておこる(静脈洞性期外収縮、房室性期外収縮)。期外収縮の後には、分解しうべき物質の多量が再び構成せられねばならぬから、通常期外収縮の後には一つの補足休止が現われる。期外収縮の頻發する際および心房「フリンメルン」の或る場合は、「過興奮性心臓」とも呼ばれ、かかる心臓は恰も「デギタリス」剤を與えた心臓と同様に、「ストロファンチン」にたいして過敏であり、このことは臨床上重要である。期外収縮に用いられるのは、「ブロム」および甘草剤の外、少量の「デギタリス」、並びに「キニジン」である。

**心臓「ブロック」** 心臓内における刺激傳達が著しく障碍せられた状態は心臓「ブロック」である。もしヒス氏束中における傳達が困難となつて、しかも未だ完全に中絶しないときは不完全「ブ

1) 葡萄糖は往々大量の細菌「トキシ」を含有して、普通の清浄法にてこれを除去しえない。そのために静脈内注射に際して往々重症の偶發事故をおこすことがある。それ故、市販の信用ある注射用製品を用いるがよい。

ロック」といい、その際には時々心室収縮が脱落する。また律序が半分になる場合があり、それは「デギタリス」剤を與えた後にも見られることがある。これは、「デギタリス」が刺激傳達を困難ならしめる故である。恒久性不整脈の際における「デギタリス」の作用は、一部はこれに基づくのである。もしヒス氏束中における傳達が完全に中絶するときは、これを完全心臓「ブロック」といい、かかる際には心房と心室とはいずれも固有の律序を以て搏動する。脈搏は1分間に30—40に減退し、「ブロック」が低位にあるほど脈搏数は少ない。かような状態は数年にわたつて、よく堪えられることもあるが、暫時にして心室の衰弱を來す場合もある。「ブロック」が3—5秒よりも長くつづくときは、意識が消失する。もし心室搏動の停止がそれよりも長くつづく場合(90秒までは堪えられる)には、重篤な假死状態となつて窒息痙攣が現われる。これをアダムス・ストークス氏發作という。實驗的に、犬のヒス氏束を切断した際にも、月餘にわたつて頓癇性の假死發作を見たという。刺激傳達の或る程度の恢復は、交感神経劑、特に「エフェドリン」によつて見られる。傳達障碍の原因が梅毒である場合には驅梅毒法を試むべく、なお少量の「デギタリス」劑(注意!)および「アトロピン」も應用せられ、アダムス・ストークス氏症状群にたいしては葡萄糖注射も試みてよい。最後にヒス氏束の個々の脚が中絶することがある(脚「ブロック」)。かような際には右心と左心の搏動とは、もはや調節的に行われぬ。かような状態にあつては豫後は悪い。

**心房「フラッテルン」** & **心房「フリンメルン」** 心房「フラッテルン」および心房「フリンメルン」は心房の収縮が極度に加速した状態で、前者にあつては収縮は規則正しく且つ完全に1分間に200—400の數をもつて行われるが、後者では収縮は不規則且つ不完全で、その數は400—600である。いずれの場合にも刺激傳達に長い不感期があるために、一部の興奮のみが心室に達する。心房「フラッテルン」の際には、心室収縮は時としてなお規則正しく、各第2—3或は4つ目の刺激に應じて心室が収縮することがあるが、心房「フリンメルン」にあつては心室も亦常に不規則に搏動する(恒久性または絶對的不整脈)。

かような状態は、以前には異所的刺激形成、または心房の過興奮性に歸せられ、筋肉性期外収縮の頻發する場合と比較せられたが、最近の學說によると、興奮波が環狀に走行して元の出發点に歸り、更にもしその所において心房筋肉の不感期が短い際には、新しい興奮波が進行を始めるによつても生ずるものである。

かような状態にたいして用いられるのは、「デギタリス」劑および「キニジン」であるが、その作用は全く異なつておる。

最後に發作性心搏急速症にたいして試みられるのは、「キニジン」、「ストロファンチン」の静脈内注射、「ブロム」劑、「デギタリス」劑、「アトロピン」などである。

## 1. 「デギタリス」

「デギタリス」劑の適應症は、まず**絶對的不整脈**である。この際には心房は多く「フリンメルン」の状態にあるが、かかる状態にたいして「デギタリス」を與えるときは、心室の收縮は必ずしも規則的にはならないが、搏動数が緩徐となる。その際豫め「アトロピン」を與えて迷走神経を麻痺させておいても、同様の作用が現われる。それ故、この際における「デギタリス」の良好な効果は、主として房より室への刺戟傳達を緩徐ならしめる爲であると考えられる。その際、心房の不感期および律序は「デギタリス」によつて比較的僅かに影響せられるのみである。それ故、臨牀上の實際にあつては、絶對的不整脈にあつては、まず「デギタリス」療法（1日量約葉0,15—0,2）を行つて脈搏数を正常に復せしめ、引きつづき正常脈搏数を保つに必要なだけの「デギタリス」量と與える。また時としては脈搏数が正常に復したならば、硫酸「キニジン」を與えて心房「フリンメルン」そのものに對する治療を行う。また心房「フラッテルン」の際には、それが「デギタリス」療法によつて「フリンメルン」に移行し、「デギタリス」を中止した後に正常の律序に復歸する場合がある。

つぎに**傳達障礙**にたいする應用であるが、元來「デギタリス」は刺戟傳達にたいして抑止的に作用するから、不完全「ブロック」の際にこれを與えるときは傳達障礙は益々高度となる理である。それ故、かかる際に「デギタリス」を使用するには慎重な注意を要する。しかし少量（1日量0,1—0,15）は長い間試みてよい。それで、もし不規則の程度が増加するならば直ちに治療を中止しなければならない。また完全「ブロック」の患者は、數年間も比較的健全に生活しうるもので、かような場合には「デギタリス」を與える要はない。しかし、かかる患者は、早晚循環不全をおこすから、その際に「デギタリス」または「ストロファンツ」を與えると、自働的に搏動する心室の搏動数は増加しうるものである。これは實際上頗る重要な事項である。それ故、かかる際には「デギタリス」を試みる。しかし、もし夫がために脈搏が益々緩徐となるならば、直ちにその投與を中止しなければならない。

**期外收縮**にたいしてはどうかというに、「デギタリス」そのものの爲に却つて期外收縮がおこりうるが、また夫によつて止む場合も往々ある。それ故、實際には、このことを考慮しつつ少量を試みるがよい。

**發作性心搏急速症**に際しては、發作時には時として「ストロファンチン」の靜脈内注射を試み、また間歇時に心臟衰弱の症狀があれば屢々「キニジン」と「デギタリス」とを併用する。但しバセドウ氏病の際における心搏急速には、「デギタリス」または「ストロファンチン」を與えても全く効がない。

【製劑及用量】 第109頁参照。心房「フリンメルン」の際には初めに「デギタリス」葉1日約0,15—0,2

を與え、脈搏数が正常に復したならばこれを中止するか、或は再び脈搏数が増加する場合には、引きつづき極めて少量宛（「デギタリス」葉1日量0,05—0,1）を用いる。

## 2. 「キニジン」及「キニーネ」

「キニジン」は、「キニーネ」と共に「キナ」皮中に含有せられる一種の「アルカロイド」で、「キニーネ」と立体異性である。このものを**絶對的不整脈**の際に用いるときは心房「フリンメルン」そのものを消失させる作用があり、従つて往々心臟搏動を規則正しくし、その効果は長く持續しうる。即ち心房「フリンメルン」の際に「キニジン」を用いるときは、心筋纖維を麻痺させ且つ心房の不感期を長くするために、環状に走行する興奮波は出發点の長い不感期に遭遇して消滅し、これがために「キニジン」によつて心房そのものが正常の律動を示すようになる。その際往々心房「フリンメルン」は最初「フラッテルン」に移行し、しかる後に初めて正常の律動を示す。それ故、絶對的不整脈にあつては、通常まず「デギタリス」劑を與え、脈搏数が正常に復したならば初めて硫酸「キニジン」を試みる。

一般に「キニジン」は非常に強い藥劑であり、内服後には往々少なくとも一時は搏動が整調せられるが、屢々**危険を伴う**から、常に少量より試みるがよい。そしてもし頭痛および肢端並びに血壓下降が現われ、または増悪したならば（狭心症、代償障礙）、直ちに藥劑を中止しなければならぬ。また「キニジン」のために虚脱に陥ることがあるから、著明な循環機能不全の症狀がある際には、まず「デギタリス」療法を行い、そして後に「キニジン」を與えるがよい。こうして常に「キニジン」と「デギタリス」とは同時に用いてはならない。なお注意すべきは、「キニジン」の使用後に屢々大循環或は小循環に**栓塞**（例えば腦栓塞）をおこすことがある。これは興奮する心房内に血栓を生じ、これが收縮の恢復すると同時に剝離するからである。それ故、本療法の間は必ず臥床安静を守らせるを要する。一面においては、「キニジン」を使用した際に、心筋麻痺のために興奮波も亦著しく緩徐となり、かかる際には同時に不感期が長くなるにかかわらず、「キニジン」の治療作用が全く現われないことがある。このようにして、約 $\frac{1}{4}$ の場合には「キニジン」が無効である。

**期外收縮性不整脈**には、効果は不確實であるが、時として有効である。これは恐らく筋内の興奮性を減退させ且つ不感期を長くするによる。實際上においては硫酸「キニジン」または塩基性「キニジン」1日量0,2—0,4を長時日間連用する。しかしその際、期外收縮は必ずしも常になくならずと限らない。

なお**發作性心搏急速症**の發作が長い間つづくときは硫酸または塩基性「キニジン」1日量0,2—0,4を試み、間歇時においても時として1日0,2—0,3を連用せしめる。その際、もし心筋衰弱の徴候があれば「キニジン」と「デギタリス」とを併用する。



「キニーネ」の作用は遙かに弱い、時としては心房「フラッター」に際して治療的作用がある。もし同時に代償障害があれば「デジタリス」と併用する。

【製劑及用量】 硫酸「キニジン」Chinidinum sulfuricum. 水に溶解性の白色な結晶である。絶對的不整脈の際には、まず試みに1日1回0.2を内服させ、それに堪えるときは翌日朝夕0.2宛を用い、後には1日3回0.25—0.3宛を與える。もし6日の後になつても不整脈が消失しなければ治療を中止する。これに反して効果が現われたならば、これを與えることを止めるか、或は暫時引きつゞき1日量0.1宛を内服させる。他の場合には1日量0.2—0.4。

塩基性「キニジン」Chinidinum basicum (純「キニジン」Chinidinum purum). 硫酸塩よりも良く堪えられる。

塩酸「キニーネ」Chininum hydrochloricum. 用量同上

處方例	デジタリス葉	0,1	Rp.	Fol. Digitalis	0,1
	塩酸キニーネ	0,2		Chinin, hydrochlor.	0,2
	乳糖	0,2		Sacch. lact.	0,2
	以上混和爲一包。(與十二包)			M. f. p. D. tal. dos. Nr. XII.	
	一日三回食後一包宛			S. 3 mal täglich n. d. E.	
	(「オブラート」に包みて服用)			(in Oblaten z. n.)	

### 3. 「アトロピン」

「アトロピン」は、比較的少量にて心臓における迷走神経の末端を麻痺させ、これによつて脈搏数の増加を來す。但し「アトロピン」の少量を用いたときに、最初には迷走神経中樞の刺激によつて心搏動数の減少を示すことがある。臨牀上においては、アダムス・ストークス氏症候群の稀に見られる神経型にあつては、「アトロピン」が奏效する。これは、その際には迷走神経が脳中において傷害せられるか、或は心臓の経路において傷害せられた爲におこるによる。また發作性心搏急速症の際にも「アトロピン」が有效な場合がある。この他呼吸性不規則脈は「アトロピン」によつて消失する。

【製劑及用量】 硫酸「アトロピン」Atropinum sulfuricum. 1回量0.0005を試みる。極量1回0.001, 1日0.003。

#### D. 血管擴大劑

**冠狀循環** 冠狀動脈は心臓を養う血管で、多数の副行枝をもつて吻合をなす。このものが急に閉鎖せられる際には、一時も循環を正しく保持しえないが、稍々慢性的に閉鎖される場合には擴大して漸次に血液をもつて心筋を養うようになる。

冠狀循環は大動脈の血壓によつて左右せられ、大動脈の壓力は直接に冠狀動脈に傳播せられ

る。しかし冠狀循環は心臓動作によつても左右せられ、心収縮時には冠狀動脈内の血液は壓出せられ、心開張時には血液がその中に流入する。

つぎに冠狀動脈は心臓神経によつても調節せられる。即ち星狀神経節 Ganglion stellatum を通つて心臓に走行する交感神経纖維の興奮によつて擴大し(疼痛を傳達する心臓神経も亦同じ経路中を走る)、これに反して迷走神経纖維は緊張を高める刺激を冠狀動脈に傳達する。反射も亦、この兩経路を通じて作用し、冠狀動脈の擴がりを變化させる。かような反射は頸動脈洞、抑制神経、或は交感神経領域内の知覚神経、坐骨神経、横膈膜神経などより出で、器官および組織の機能亢進にたいして反應する。なお膨脹した胃腸管よりでる反射は危険なことがある(胃心臓性症候群)。

なお冠狀循環は、血管擴大作用のある既知の物質代謝産物、例えば炭酸、乳酸、「アデニン」、「アデニール」酸および「ヒスタミン」によつて化學的に調節せられる。しかし特に強い作用を呈するのは、酸素欠乏による急性血液酸素欠乏症である。

冠狀動脈の領域における最も重要な病的状態は冠狀動脈閉塞である。これは血栓症或は栓塞、動脈硬化症、梅毒性大動脈炎、或は血管内膜炎の腫脹、または動脈内膜炎によつて生じ、その結果は当該心臓部に局所貧血がおこつて、心筋の局所麻痺、或は興奮性の亢進、局所性「ブロック」、傳達障害などを伴う。その局所は時として「エレクトロカルディオグラム」によつて知られる。かかる際には、同時に貧血をおこさない心筋の負擔は大きくなり、そのために新たな危険がおこる。これに一致して、閉塞の結果として種々な症状、即ち急性心筋衰弱および心臓虚脱、心搏急速、心房および心室の「フリンメルン」、刺激傳達障害などがおこり、これらの障碍のために速かに死ぬことがある。或る場合には、新たな副行循環が形成せられて、一部分或は完全に代償せられることもあるが、慢性の経過を示す場合には、それよりも屢々局所貧血を續發して心筋變性をおこし、それにつく何ヶ月かの経過中に漸次に増悪することが多い。

急性閉塞は、臨牀上重篤な狭心症 Angina pectoris の病状の下に経過し、その際左肩、胸および手に放散する激甚な疼痛を訴える。これは心筋の局所貧血によりおこるもので、以前に考えられたように、大動脈が擴張するための疼痛ではない。それ故、かかる状態の治療法としては、第一に、できるだけ酸素を節約するために安静を守らせ、且つ催眠劑、時としては阿片または「モルヒネ」劑を與えて化學的にも安静ならしめ、時としては「ストロファンチン」のような血管收縮作用のない強心劑を與え、或は高張葡萄糖液の静脈内注射を行う。

しかし狭心症は、閉塞を作わない多くの他の状態、即ち心筋が酸素にて十分に養われない場合にもおこりうる。例えば、心臓の負擔が急に大きくなるとき、特に同時に心筋傷害のある際、血液に變化のある結果として酸素を十分に供給しえない場合(高地、出血後の貧血、悪性貧血など)、動脈硬化症の結果、またはそうでなくとも冠狀血管の癒着をおこした状態、並びに時としては「アドレナリン」によつて心筋の酸素需要が著しく亢進する際にもおこりうる。かような成因によ

る狭心症の際には時として一定の處置が必要となる。就中最も屢々見られるのは、同時に動脈硬化症性變化を伴うと否とにかかわらず、冠狀動脈の痙攣状態であつて、かような場合は本來の狭心症にたいする薬劑の適應症である。これに屬するのは、亞硝酸塩、「ブリン」誘導體、鎮痙作用のある催眠劑、「ババベリン」、臓器「エキス」である。なお狭心症の治療にあつては、煙草の濫用および梅毒との關係を考慮しなければならない。

#### 本態的血壓亢進症

高血壓症の原因たるべき條件は今日未だよく知られていない。それが水分攝取および栄養と關係のあることは所謂「ビール」心についての經驗によつて知られ、また過度の食塩攝取も循環器の負擔を大きくする。また高血壓症は甲状腺または腦下垂体前葉の機能亢進、副腎髓質の腫瘍、または腎臟疾患の際にも見られる。かかる際には、これらの原疾患の治療によつて高血壓症の誘發條件を除去するよう努むべきである。しかし血壓上昇は、それが長期間持續する際にも、血管運動神經中樞の異常な興奮によつても起りうる。そしてこれは末梢部より、殊に知覺神經末端の刺激により、または特に疼痛および寒冷刺激によつて神經徑路より起されることがある。一過性の血壓上昇は、例えば狭心症または脊髄癆發症の際にも見られ、實驗的には坐骨神經の刺激によつてもおこる。しかし一面において、血管中樞の異常興奮は高位の腦部よりも起されうるもので、従つて高血壓症と、感情の動搖または職業的過勞などの關連は往々證明せられたところである。しかし統計によると、精神的作業をする職業の者は、勞働者よりも屢々高血壓症にかかるということはない。それ故、本來の慢性高血壓症にあつては、かかる中樞性條件は、すでに存在する病狀を複雑に且つ重くするものと考えられるのである。

動物試驗によつて本態的血壓亢進症の原因を闡明しようとした試みも多数ある。例えば、抑制神經または頸動脈洞を手術すれば慢性高血壓症がおこるが、これらの重要な血壓調節装置は時として人にあつても大動脈弓および頸動脈領域の變性によつて除去せられることがある。また慢性的に「コレステリン」或は「アドレナリン」を與えるときは動脈硬化症性變化を誘起しうべく、その際にも高血壓症を生ずる。それ故血管壁の硬固なことが高血壓症に關與することもあるわけである。また腎臟よりえられる血壓上昇作用のある物質は「レニン」Renin と稱えられ、屢々このものが本態的血壓亢進症に關係があるとせられる。なお腎臟動脈の部分的壓搾によつても慢性高血壓症を生ずることが示された。それは局所の血液酸素欠乏のために高血壓の原因たるべき毒物を生ずるのであるとも考えられている。猿についてのかような實驗においては、8 ヶ月間に血壓が 130 より 300mm にまで上昇した。人の本態的血壓亢進症の際にも、腎臟において特に屢々炎症性または動脈硬化症性變化が見られ、このことは腎臟炎症性高血壓症の原因に類似する機轉を思ひしめる。

一般に高血壓症は細動脈における抵抗力の亢進によつておこり、それには主として内臟血管領域が關與する。茲において、この抵抗力の亢進は末梢性の變化によつておこるか、或は中樞性變化によつて生ずるかが根本の問題である。この点に關し、従前はむしろ局所性痙攣、動脈壁の炎症性一變性的變化のような末梢性條件に重きをおいていた。

實際上 副腎腫瘍の際における高血壓症は、主として交感神經によつて支配せられる血管筋肉の興奮性が末梢性に亢進し、その結果、血管運動神經中樞よりくる生理的興奮にたいして強く反應するために生ずるのである。これに類似する末梢部の興奮性亢進は、腎臟循環の障害によつて化學的に未知な物質代謝毒を生じ、それによつても起ることが考えられるのである。

しかし血管運動神經中樞そのものも亦侵されることがありうる。そしてこの中樞は、恰も發熱時における体温中樞のように、高い興奮性を示すことがあるものと想像せられる。もし血管運動神經中樞の興奮性が亢進するものと假定すれば、その原因は局所の血液酸素欠乏或は變性的變化によるもので、これによつて血管運動神經中樞にたいする生理的抑制がなくなるものと認められるのである。實際上、高血壓症の際には、屢々血管運動神經中樞の領域に動脈硬化症性變化が見られたが、同時に、腎臟において生ずる物質代謝毒が中樞の興奮性亢進の原因となる場合もあるらしい。かような高血壓症の中樞性成立にたいする一つの根據となるのは、特に屢々中腦および腦幹に關係のある他の症狀：例えば睡眠-覺醒機能、または刺激感應性の障害を伴うことである。しかし、かような症狀は末梢性血壓亢進の續發症狀としても現われうるものである。

これを要するに、今日においては本態的血壓亢進症は、すべての場合に中樞性原因によるか、または末梢性原因によつて發生するかは未だ開明されていない。注目に値するのは、本疾患に際して最も確實に作用する薬劑(「フェノバルビタール」)も亦同様な二様の作用をもつことである。即ち「フェノバルビタール」(「ルミナール」)は中樞にたいして麻痺性に作用し、同時に末梢部に鎮痙性に作用する(「フェノバルビタール」1 日量 0,05—0,1, 催眠劑の部参照)。

この他 腎臟内に含有せられる所謂循環「ホルモン」については内分泌腺(腎臟)の部参照。

## 1. 亞硝酸塩

亞硝酸「アミル」、並びに單純な無機性の亞硝酸塩、例えば亞硝酸「カリ」( $\text{KNO}_2$ ) および亞硝酸「ソーダ」( $\text{NaNO}_2$ ) は、いずれも血管壁の筋肉を麻痺させる作用がある。また「ニトログリセリン」および「エリトロール・テトラニトラート」のような硝酸の「エステル」も、血管の痙攣を緩解する作用がある。この際には硝酸が腸管内において亞硝酸に還元せられるものと認められる。しかし上記の「エステル」は、豫め還元せられなくても作用を呈するもので、例えば「ニトログリセリン」は、口腔粘膜より吸収せられた後にも作用する。また大量の次硝酸蒼鉛も類似の作用を呈する。

上記の作用は、「エステル」が揮發性で且つ粗なるほど、速かに現われて且つ再び速かに消失し、これに反して、安定な亞硝酸塩にあつてはその作用が長くつづく。

亞硝酸「アミル」他の多量「エステル」のように、容易に鹼化をおこす傾向があり、水によつて既に「アミルアルコール」および亞硝酸に分解する。これに一致して、その作用は急速に現われる。

いま3—5滴の亜硝酸「アミル」を吸入するときは、殆んど瞬間的に頭部および頸部の血管が擴張し、恰も赤面する場合に似ている。その際には他の血管、即ち脳、脳膜および特に冠狀動脈も擴張して、同時に脈搏頻数を伴う。大量を用いるときは、内臓血管領域の血管も作用をうけて、そのために血圧は下降して心臓の負擔は軽減する。しかし通常の治療量にては血管は擴大しても、同時に他の場所の血管が收縮するから、血圧は下降しない。ただ血液がその場所を移動するのみである。

「ニトログリセリン」 $C_3H_5(NO_3)_3$ 。このものは非常に爆發しやすい性状があるから、非爆發性の1%「アルコール」溶液として用いられる。「ニトログリセリン」は亜硝酸「アミル」よりも遙か徐々に、即ち約10分にして作用を呈する。胃を通じてよりも口腔粘膜より稍々速かに吸収せられる。「ニトログリセリン」の薬效の範圍は頗る大きく、例えば自殺を圖つた際に18gまでの大量に堪えた例がある。中毒に際しては、その他の亜硝酸塩におけるように、重篤な循環の虚脱に陥る。しかし一面においては、本劑にたいして非常に過敏な患者もあり、その際には「ニトログリセリン」の治療量(1—2mg)によつて重篤な「アレルギー」症状を呈することがある。「ニトログリセリン」の工場で過敏となつた労働者が、工場の戸を開くとき、または「ニトログリセリン」労働者と握手するときに喘息發作をおこし、或は蕁麻疹を生ずる場合がある。また「ニトログリセリン」による慢性中毒の症状として、頭痛、眩暈、嘔吐の外、精神障害をおこすこともある。

亜硝酸「ソーダ」 $NaNO_2$ 。このものは固形化合物として内服させうるが、吸収せられ方が徐々であるから、その作用は「ニトログリセリン」よりも一そう徐々に現われ、二三時間つづく。治療的應用を見ないほどの大量の亜硝酸塩を用いるときは、血色素を破壊して「メトヘモグロビン」が形成せられる。

「エリトロール・テトラニトラート」*Erythrol tetranitrate* このものは四價の「アルコール」なる「エリトリット」*Erythrit* の硝酸「エステル」で、その作用は最も長くつづく(用量25—50mg)。

【適應症】 主な應用は狭心症の際である。狭心症の急性發作の治療に最も重要なのは亜硝酸「アミル」で、小さい硝子管に入れて販賣せられる。亜硝酸「アミル」2—3滴を布片中にて破壊して吸入するときは、作用は殆んど瞬間的に現われて、胸内苦悶および疼痛はなくなり、患者は再び容易に呼吸しうるようになる。その作用は5—10分間つづく。急性狭心症發作がそれほど急激でない場合には、往々「ニトログリセリン」が有効である。1%「ニトログリセリン」液 4—5滴を内服させる時は作用は約10分にして現われ、約2—3時間つづく。しかし著しく重篤な發作にたいしてはこれらの藥劑はいずれも作用しない。(かかる際には往々阿片劑を要する)。これに反して、狭心症の慢性な場合には、無機亜硝酸塩、殊に亜硝酸「ソーダ」も用いられる。

亜硝酸塩は、狭心症およびその他の局所性血管痙攣にて、生命に重要な器官の栄養障害をおこす恐のある際に用いられるが、その他、なお全身性末梢性血管痙攣の際にも作用を呈する。即ち「アドレナリン」の中毒は、亜硝酸塩によつて良好に影響せられ、また麥角中毒にて手足が死んだ

よくなつた場合に、亜硝酸「アミル」を吸入させるときは、皮膚は直ちに正常の色を呈し且つ四肢は再び温かくなる。なお急性「コカイン」中毒の重篤な場合にも(蒼白!)、時として亜硝酸「アミル」を吸入させる。

しかしその他の末梢性痙攣、例えばレーノー氏病(對側壞疽)にて、大きな指動脈が痙攣をおこした際、或は尖端「チアノーゼ」にて細動脈の侵された際には、亜硝酸塩は奏效しない。かような疾病にあつては、むしろ「カルシウム」の欠乏について考えなければならない。また特に若年者にて末梢性痙攣のために、手足が慢性的に冷たい場合にも「カルシウム」劑が有効であり、且つ屢々肝臟劑或は交互浴がよい。

また亜硝酸塩は、特にすべての動脈硬化症性痙攣の際に有効である。それ故、亜硝酸塩は所謂硝石合劑として動脈硬化症の際に間歇的に用いられ、また動脈硬化性歩行障碍の際には2—4%亜硝酸「ソーダ」液が推奨せられる。痙攣性に收縮した血管壁の筋肉は、勿論亜硝酸塩にたいして過敏であり、脳血管の動脈硬化症の際には、時としてあまりに強く動脈が擴張し、そのために恰も「ヨード」中毒の際のように、滲透性出血および脳の局所性浮腫をおこして、それに相当する中枢性症状を呈することがある。血圧亢進症の際には、亜硝酸塩はその作用があまりに強いから通常用いられない。しかし亜硝酸塩は心筋にたいして麻痺性に作用し、その結果心收縮期性壓力の減少を來すから、腦性の心臓性喘息には良好にはたらく。

亜硝酸塩は特に血管壁の筋肉にたいして撰擇的に作用するが、軽度の痙攣緩解作用は他の平滑筋においても見られる。それ故、亜硝酸塩は、時として氣管枝喘息の際における氣管枝筋肉の痙攣にたいして、他の藥劑が奏效しない場合に試みられる(例えば硝石紙 *Charta nitrata* として燻烟する)。所謂燻烟粉の中には硝酸塩が含有せられ、これを吸入する際に亜硝酸に移行して鎮痙作用を呈する。

この外、胃腸管の潰瘍の際に、時として次硝酸蒼鉛により痙攣緩解作用が見られるが、これも亜硝酸塩を遊離するためであると説明せられる。のみならず本劑を大量に用いるときは血圧下降をおこすことがある。なお亜硝酸塩は輸膽管の開口部にあるオッディ氏括約筋の痙攣の際、従つて膽石疼痛の或る場合にも特に著しい作用がある。

【製劑及用量】 亜硝酸「アミル」*Amylium nitrosum*,  $C_3H_5ONO$ 。類黄色揮發性の液で、特異の果物様香氣と、灼くような芳香性の味とがある。吸入には3—5滴を用いる。但し小さい特殊硝子管中に約5滴を入れ、布片中に軽く壓潰して吸入しうるようにして販賣せられる(「亜硝酸「アミル」球 *Amyl Nitrite Ampoules*)。極量1回0.2, 1日0.5。

「ニトログリセリン」*Nitroglycerinum*,  $C_3H_5(NO_3)_3$ 。黄色油狀の液体で、これを打てば非常に激しく爆發する。1%「アルコール」溶液を2時間毎に3—5滴宛(1滴=約0.0003)内服させる。

「ニトログリセリン」錠 *Nitroglycerin C.C.T.*、1錠中「ニトログリセリン」0.0006を含有する「チョコレート」錠子。

亜硝酸「ソーダ」Natrium nitrosum,  $\text{NaNO}_2$ . 白色或は類黄白色の小塊子或は結晶塊または粒状をなし、氣中にて潮解し、水には溶けやすい。内用には1日量0,1-0,2gを溶液として用いる。極量 1回0,3,1日10。

處方例	重炭酸ソーダ } 硝酸ソーダ }	各 1,0-2,0	Rp. Natr. bicarb. } Natr. nitric. }	aa 1,0-2,0
	亜硝酸ソーダ	0,05-0,1	Natr. nitros.	0,05-0,1
	以上分 2 包		M. et Div. in 2,	
	1 日 2 回 1 包宛		S. 2×tägl. in Wasser z. n.	
	水に溶解して飲用 (硝石合劑)		(Salpetermischung)	

「ニトラン」Nitran, 「ニトロゾール」Nitrosol (「ニトロスクレラン」Nitroscleranium). 2%亜硝酸「ソーダ」溶液。毎週 2-3 回 0,5-1ccm 宛皮下に注射、錠は 1 日 3 回 1 錠宛内服。

「ハセスロール」Hasethrol, 「ペンタエリトリット・テトラニトラーテ」。白色の粉末で、注射液は、無痛の油溶液である。1 日 3 回 0,1-0,2g宛、または 1 回 0,1-0,3 頓用、注射は 1 回 1-2ccm 宛皮下または筋肉内。

## 2. 「プリン」誘導體

利尿劑なる「ヂウレチン」は、冠狀血管を擴張する作用があるから、心筋變性にて狭心症を伴う場合に、長時間間連用するときは良效を奏する(1 日 1,0-1,5 宛)。この際「ヨード」と「ヂウレチン」との合劑なる「ヨード・ヂウレチン・カルシウム」(1 日 2-3 錠宛)、または「ロダン・ヂウレチン・カルシウム」も屢々用いられる。但し「ロダン」とは 硫「シアン」Sulfocyanides (SCN)のことである。これらの藥劑は、狭心症の際のみでなく、一般に動脈硬化症の際に屢々使用せられる。

また「ヂウレチン」は眞性血圧亢進症の際に好んで用いられ(1 日 3 回 0,5 宛食後)、同時に精神的不安を除く必要のあるとき、または例えば偏頭痛を伴うような場合には鎮靜劑と併用する。例えば「ヂウレチン」0,25-0,5 を「フェノバルビタール」0,015-0,03 と共に 1 日 3-4 回與える。また「オイフィリン」を坐藥として夕方用いてもよい。

【製劑及用量】「ロダン・ヂウレチン・カルシウム」Diuretino-calcium sulfocyanatum, その他は利尿劑及び「ヨード」劑の部参照。

處方例 1)	ロダン・ヂウレチン・カルシウム 1,8	Rp. Rhodan-Calcium-Diuretin 1,8
	分 3 包	Div. in 3
	1 日 3 回 1 包宛	S. 3×tägl. 1 Pulver
	(1 錠=0,6)	(1 Tabl.=0,6)
2) ヂウレチン	0,25-0,5	Rp. Diuretin 0,25-0,5
フェノバルビタール	0,015-0,5	Phenobarbital 0,015-0,5
乳糖	適宜	S. l. q. s.
以上混和爲 1 包		M. f. pulv.
1 日 3-4 回 1 包宛		S. 3-4×tägl. 1 Pulv.

3) オイフィリン	0,36	Rp. Euphyllin	0,36
爲坐藥		F. Suppos.	
夕方 1 個挿入		S. abends 1 Zäpfchen einzuführen	

## 第二章 呼吸器の薬理

### 緒 論

肺は氣道(氣管、氣管支、終末毛細氣管枝)、肺胞部(呼吸性毛細氣管枝、肺胞管、肺胞囊および肺胞)および間質性弾力組織(血管および神經を含む)よりなる。氣道は毫も呼吸機能をもたず、頭部および頸部における氣腔と共に所謂死腔(140ccm)をなす。その上部は軟骨環によつて取圍まれるが、分岐するに従つて次第にこれを失う。そしてその壁は弾力組織よりなり、内面は粘膜にて覆われ且つ環狀筋を含有する。この環狀筋は特に終末毛細氣管枝において著しい發達を示す。このものは迷走神經および交感神經の影響をうけ、「ピロカルピン」及び「ヒスタミン」の影響の下に收縮し、「アトロピン」、「アドレナリン」および類似の藥物によつて弛緩する。換氣の悪い病室では、粘膜は腫脹し、時としては環狀筋の痙攣がおこる。

氣管枝の粘膜は多数の粘液腺を備え、このものも同様に自律神經系によつて影響せられる。粘液の生成は、侵入した有害物にたいする自然的の庇護を意味し、粘液生成が不十分な際には炎症の治癒が妨げられる。なお氣道は粘膜の表面をおおう繊毛によつて保護せられ、この繊毛運動によつて粘液および異物が外部に向つて移動せられる。このものは毫も神經性調節をもたないが、局所の刺激にたいする感受性を有し、例えば「アルコール」または「エーテル」によつて興奮する。

毛細氣管枝の環狀筋の緊張は、律序的動搖を示し、その内腔は吸氣時には擴張し、呼氣時には狭小する。これは主として被動的運動であると見做される。もしその内腔中に粘液が鬱積するときは、その伸張刺激によつて蠕動性運動を生じ、これによつて粘液および粗なる物質は氣管に向つて運搬せられる。この蠕動は氣管枝中に「ヨード」化油を注入し、レントゲン像において追求するをうる。しかし、もし環狀筋および弾力組織に局所的變性がおこつた場合、例えば氣管枝擴張症の際には蠕動は全くおこらない。またこの蠕動運動は「モルヒネ」によつて減退し、祛痰劑により促進せられる。それ故、「モルヒネ」を注射した後に観察すると、氣管枝中に注入した「ヨード」化油は不變のまま同じ位置に止まつて、通常のように運搬せられない。しかし、これは單に呼吸の減弱または増強によつて説明すべきものとも考えられている。

安靜時において、一回の呼吸運動により吸入または呼出せられる呼吸氣は約 450-500ccm である。これに一致して呼吸数を顧慮するときは、呼吸の分時容積は  $4\frac{1}{2}$ -6「リートル」である。肺胞の表面全体は約 90 平方「メートル」であるが、安靜な呼吸を営む際には、その小部分、特に肋膜の近くにある層のみが「ガス」交換に與る。極度に吸氣を行うときは、呼吸氣の外に、なおも一定の氣量が肺胞中に攝取せられる。

これを補氣といひ、その量は約 1 1/2「リートル」である。これに反して、極度に呼氣を行うときは、呼吸氣の外になお貯氣(約 1—1 1/2「リートル」)も呼出せられる。極度の呼氣を行うてから極度の吸氣を行う際に、肺によつて攝取せられる全氣量を肺活量という。それ故、肺活量は呼吸氣、補氣、および貯氣よりなる。また極度の呼氣を行つた際にも、なお一定量の空氣が肺中に残留するもので、これは所謂殘氣(1000—1200ccm)である。

肺活量および貯氣の測定は、肺および心臓の機能状態、並びに全身の作業能力を知るための重要な一方法であるが、なおこれは一定の治療法、例えば「ヂギタリス」療法を批判するにも適する。しかし肺活量は、胸部および腹腔内における若干の病變によつても影響せられることを注意しなければならない。

**呼吸障碍**、例えば麻酔、腹部の繃帯、肋膜滲出液、氣管枝および毛細氣管枝の粘稠な粘液・滲出液、或は異物による閉塞、或は環状筋の強い痙攣のような呼吸障碍の場合には、肺の大きな或は小さい部分において長い間換氣が行われぬ。そうすると、中にある肺胞内の「ガス」は徐々に血液中に移行し、肺組織は稠萎して種々な大きさの膨脹不全(稠萎)を生ずる。このものは大または小さい個々或は多發性の病巣よりなるが、肺葉全体が侵されることもある。そして肺葉全体が侵される場合には急性の實質性肺虚脱を發生し、その際には稠萎した肺葉の強い弾力性牽引によつて当該側の胸廓は陥没し、縦膈洞・心臓および腹部器官は轉移する。かような重篤な状態は、往々分泌物を吸引するか或は異物を除去することによつてのみ恢復せらる。

もし膨脹不全が長い間つづくときは、分泌物の停滞によつて、容易に氣管枝粘膜の傳染または局所性肺炎を發生しやすい。また膨脹不全の病巣が大きい際には、稠萎した肺葉が氣管枝にたいしても強い弾力性牽引作用を及ぼし、そのために氣管枝擴張症をおこす危険がある。それ故、かかる際には呼吸の練習または炭酸の吸入によつて、肺胞腔を十分に展開させることが必要である。

次に屢々見られる肺胞の病的状態は、血漿が肺毛細管より肺胞腔内にでる場合で、これによつて肺の大部分が侵されるときは、肺水腫の危険がある。これは流体力學的根據より高血圧症の進行した場に見られることがある。かような場合には、擴張した心臓内における瓣膜装置の衰弱により、或は右心と左心との調節が完全でないために、肺循環に急性鬱血がおこり、これによつて純器械的に血漿が肺胞腔内に滲出せられるのである。こうして生じた肺水腫は往々亞硝酸塩療法によつて速かに恢復する。この流体力學的條件は、肺水腫の他の病型にあつても顧慮せられねばならない。それ故、すべて全身の血圧を高めるような處置はこれを避けなければならぬ。従つて、例えば肺刺戟劑(綠十字)による中毒の後には、症状のない間歇時においても、すべての運動を避けねばならない。

しかし肺水腫の最も多い原因は、肺胞壁並びに毛細管壁の炎症性および中毒性變化であつて、これは肺炎の際、或は肺刺戟劑による中毒の際に見られる。その極端な場合には、肺葉は液体を充した重い囊のように胸腔中に懸吊する。かような場合に、人工呼吸を行うときは直ちに肺の破

裂を結果することがあり、また生成した浮腫液は氣管を通つて流出することがある。また往々大量の液体と食塩とが肺胞腔内に移行するときは、血液が濃縮せられる。その際には赤血球数は増加し、粘稠度は高まり、重篤な場合には、血液は濃厚となるために、通常の瀉血に際して静脈より流出しないようになる。

粘稠度の高い血液を搏出するのと、小循環における抵抗力が高いとのために、心臓の負擔は著しく大きくなつて、その勞作は数倍にも上る。なおその上に直接の中毒作用(血液酸素欠乏症、「トキシシン」或は肺刺戟劑)が心筋の上におよび、その結果心臓は衰弱して擴張し、且つ小および大循環における鬱血を來す。かような際に、肺の生理的検査を行う目的に、患者をして起坐させるときは、突如として心臓死を來すことがある。同時に血液酸素欠乏症の最も重篤な症状がおこつて、患者は不安に且つ恐怖状になる。こうして窒息性興奮状態が現われうべく、時としてはそれに中樞性虚脱が加わることもある。それに一致して、治療に際しては3つの要素、即ち心筋衰弱、血液の濃縮、および全身の血液酸素欠乏症を顧慮しなければならない。

かかる際に小循環、従つて心臓の負擔を軽減する最も有効な方法は瀉血である。瀉血後には、肺の鬱血および心臓の擴張は殆んど瞬間的に消退し、こうして呼吸困難が恢復することがある。また心臓が中毒性に傷害せられた際のみでなく、すべての場合に、「ストロファンチン」の静脈内注射を行つて心筋を補強するがよい。なお瀉血を行うときは、蛋白を含有する組織液が水腫性肺より血液中に流れ歸るのみでなく、静脈血圧が下降するために他の組織よりも流れかえり、こうして血液は稀釋せられる。

かかる場合には、往々高張葡萄糖液の静脈内注射も奏效するが、これに反して、もし血液を稀釋する目的に食塩水或はリンゲル液を注入するならば、それは全然誤つた處置である。すでに健康人にあつても、かような非「コロイド」性の液は、10分をへない内に組織中に移行するものであるが、肺水腫の際には注入液はそれよりも短い時間内に、傷害せられた肺毛細管を通じて肺胞内に流出し、肺水腫を増悪させる。

第三の血液酸素欠乏症の治療には、安靜を守らせ且つ身体を温かに保つて酸素を節約し、且つ酸素の吸入を行う。酸素の吸入は、「チアノーゼ」の最初の徴候をみとめたならば直ちに始める。心臓は酸素欠乏によつて特に侵されるから、酸素の吸入は、第一に重く負擔された心臓にたいして良好である。なお酸素吸入は中樞性興奮状態にたいしても良好に働く。

この他 通常の窒息性興奮状態の代りに、中樞性麻痺が現われて、循環および呼吸の虚脱をおこしてくることもあるが、かような例外の場合には「ストロファンチン」の傍ら、「カンフル」、「アミノコルヂン」、「カルデアゾール」のような興奮劑も必要である。しかし、かかる際に特に重要なのは、なるべく充分な酸素吸入を行うことで、これによつて中樞神経系に恢復し難い危険な變化のおこるのを防がねばならない。かような中樞性麻痺の状態にあつては、阿片屬の「アルカロイド」、殊に「モルヒネ」そのものは、生命の危険があるから(呼吸中樞の麻痺!)決して用いてはならない。

## A. 呼吸中枢興奮剤

循環剤の部に述べた「アミノコルチン」(「コラミン」)、「カルチアゾール」、「カンフル」及びその製剤、並びに「カフェイン」および「ストリキニーネ」は、いずれも大脳皮質の機能を興奮させると同時に、血管運動神経中枢並びに呼吸中枢を興奮せしめる作用があるが、なおその他に呼吸中枢にたいする興奮剤としては、炭酸(CO<sub>2</sub>)および「ロベリン」を挙げねばならぬ。最近 Wright 氏装置を用いて行つた実験によると、「アミノコルチン」および「カルチアゾール」は、呼吸の深さと呼吸数を増加し、従つて単位時間内における呼吸量は明かに増大するが、「カフェイン」では呼吸の深さの増大が著しい。「モルヒネ」麻酔にたいする拮抗作用は、「アミノコルチン」および「カルチアゾール」において著しく、「カフェイン」および「ストリキニーネ」は他の物質に劣る。また「ロベリン」は、主として血圧の下降に伴つて呼吸数の著明な増加を来す(牛島)。

この他呼吸中枢は間接に、皮膚刺戟或は鼻中における三叉神経または嗅神経の末端の(器械的または化学的)刺戟によつても反射的に興奮せられる。例えば、「アンモニア」または炭酸「アンモン」(空中において「アンモニア」を放散する)を急性虚脱状態(失神)に際し嗅入剤として用いるときは、鼻粘膜を刺戟して反射的に呼吸運動を誘起し且つ血圧を上昇させる。

【製劑&用量】「カンフル」及其製劑、「カルチアゾール」、「アミノコルチン」、「カフェイン」、「ストリキニーネ」については循環剤の部、第88,89,92,及94頁参照。

## 1. 炭 酸

炭酸(CO<sub>2</sub>)は血液における酸鹼平衡の調節に最も重要な酸であつて、血液の炭酸含量は呼吸中枢によつて、絶えず調整せられる。そして血液における炭酸の濃度に極めて僅かの動搖があつても、直ちに呼吸は増加或は減少する。それ故、臨床においては、炭酸-酸素混合を吸入させることによつて、呼吸の容積をすべての望ましい大きさに調整することができ、實際上の目的には空気或は酸素を5-7%の炭酸と混合して用いることが行われる。そうすると健康人では呼吸を400-600%位増加せしめうるが、呼吸中枢が傷害されている際には、炭酸にたいして反応し方が遙かに弱い。かような場合には、患者の反應に従つて量を定めなければならない。新生児の窒息にあつては、第1回の呼吸が誘發せられる前には、時として炭酸の濃度を著しく高めることが必要である。のみならず、濃厚な炭酸を短時間気道内に吹入することがあるが、第1回の深呼吸がおこつたならば供給することを直ちに中止しなければならない。また炭酸の吸入は特に事故の後に呼吸の停止した際、または窒息「ガス」による中毒の際に、生命の危険を救助する作用のあることがある。それ故、吸入麻酔の後、または一酸化炭素中毒に際しては5-7% CO<sub>2</sub>を含有する酸素を吸入することが推奨せられ、その際、呼吸は深大となつて麻酔剤または一酸化炭素の排出が促

進せられる。これに反して、炭酸は大多数の末梢性肺-および心臓疾患に際しては、たとへ呼吸が不良となつていても適しない。

炭酸のその他の作用は、血管中枢を興奮させることである。それにより血液を貯蔵場より排出して、心臓に多量の血液を供給する。その結果、心臓の分時排出血量は増加し、冠狀動脈の循環は強盛となり、同時に血圧も上昇する。意識喪失者に5-7%の炭酸を吸入させても心臓に關する危険な症候は知られていないが、しかし動物試験では循環衰弱の或る病型では傷害の現われることが見られた。

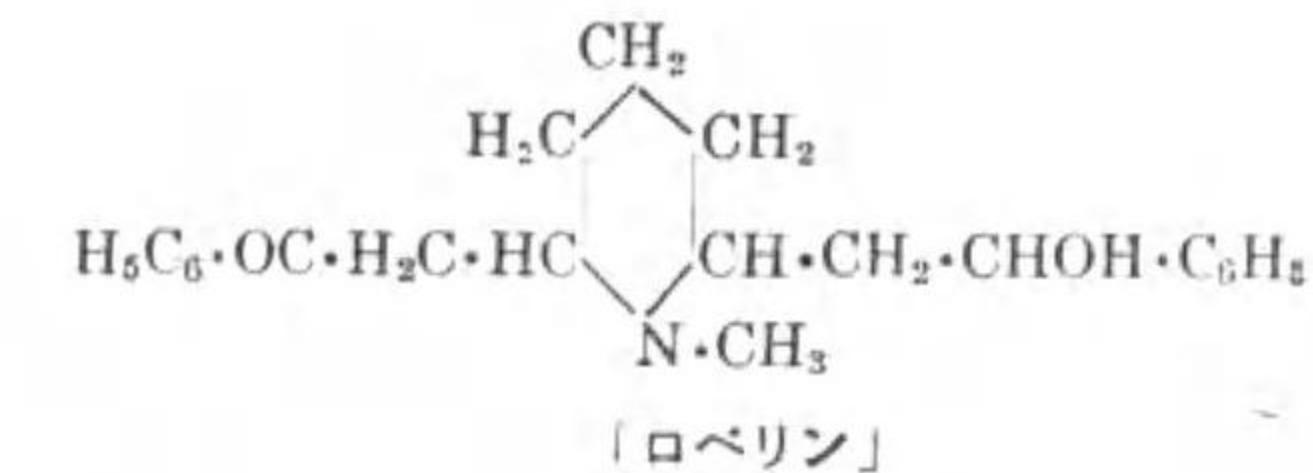
なおCO<sub>2</sub>の第三の全身作用として重要なのは、炭酸の影響によつて「アルカリ」が組織より血液中に流入することである。こうして増加した豫備「アルカリ」は、中間物質代謝において發生した酸にたいして身体を保護する。こうして例えば、「ショック」状態におけるように、血液「アルカリ」の重症消失に際して生体の抵抗力が高められる。

炭酸の毒性は、健康者では約4%の中にあつて認められ、その際頭痛、「ノボセ」感、心悸動などがおこる。8-10%の中では蠟燭の火は消え、健康者も速かに意識を失い、深い麻酔に移行して死ぬ。それ故、かような高濃度は短時間用いるのみである。

## 2. 「ロベリン」

これは北アメリカ及びカナダに産する「ロベリア」草 *Lobelia inflata* の主「アルカロイド」である。この他に、例えば「ロベリア・チンキ」の中には、氣管枝喘息の際に有効な未知の副「アルカロイド」が含まれている。

「ロベリン」は一つの痙攣毒で、治療量では特に呼吸中枢を興奮させる作用があり、その作用は頸動脈洞よりの反射、および同時に副腎より「アドレナリン」の分泌せられることによつて強められる。



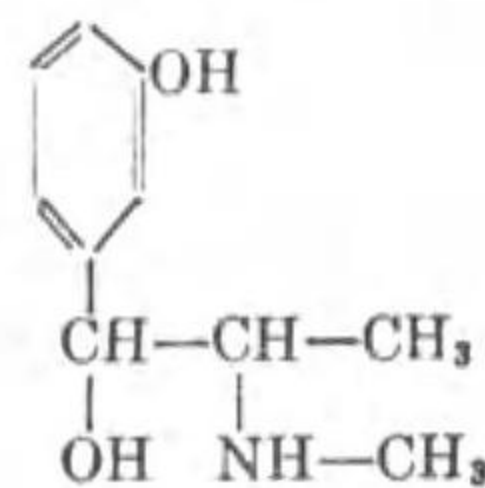
それ故、「ロベリン」は、窒息「ガス」の外、例えば溺死、埋没、電撃或は電流による假死など、あらゆる種類の事故に際して奏效する。また新生児の假死にも用いられる。しかし「ロベリン」は非常に速かに破壊せられ、静脈内注射の作用は1-2分の後にはなくなり、皮下注射にてはその作用は著しく弱い、10分間つづく。それ故、主として麻痺した呼吸中枢に最初の衝動を興えるに適し、事故に際して人工呼吸のみにては充分でない場合に往々生命を救助する效がある。しか

し過量の「ロベリン」は心臓に作用して刺激伝達障害および期外収縮をおこし、心臓死をきたすことがある。

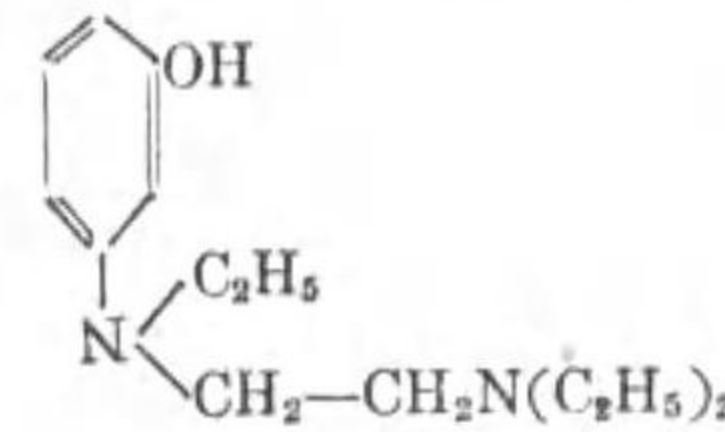
往々最初に一回 0,003 を静脈内に注射し、ついで 0,01 を皮下に注射する。肝臓内で破壊せられるため、内服にては効がない。

【製劑&用量】 塩酸「ロベリン」Lobelinum hydrochloricum (「アトムラチン」Atmulatin). 白色顆粒状の粉末で、40分の水に溶解する。大人には、皮下には1%液 1,0ccm(0,01)宛、静脈内には 0,3ccm(0,003)宛。小児にたいする用量は、皮下に 0,3% 液 1,0ccm 宛。注射は一日数回反復してよい。極量 1 回 0,02 1 日 0,10。

「イコラル」Icoral. このものは「ロベリン」様の作用を有する塩基 A と、交感神経興奮作用をもつ塩基 B (m-Oxy-nor-Ephedrin) を 4 : 1 の割合に混じたもので、0,5% 液として「アム



+



ブル」に入れて販賣せられる。中枢性および末梢性興奮作用を併有する合剤で、呼吸中枢および血管中枢を興奮させ、且つ大量にては覚醒作用がある外、塩基 B によつ

て強い末梢性血管作用を呈する。0,5% 液を皮下には 1—2ccm 宛、筋肉内には 1ccm、静脈内には 1/2—1ccm 宛注射する。

## B. 呼吸鎮静劑

強度の呼吸困難に際して、呼吸中枢を鎮静させる薬劑は「モルヒネ」類であるが、通常呼吸困難に際しては酸素の吸入を行う。しかし、すべて呼吸困難がある際には、その原因にたいする治療法を忘れてはならない。即ちその原因が循環器に存するときは強心剤を用い、また気管枝の分泌物が粘稠な際には祛痰剤を與え、気管枝の痙攣(気管枝喘息)にたいしては痙攣を緩解する作用のある薬劑(「アドレナリン」, 「エフェドリン」または「アトロピン」)を用いなければならない。

## 1. 酸 素

通常の呼吸にあつては、肺を通過するすべての「ヘモグロビン」は酸素で飽和せられるから、それ以上の酸素を結合しえない。そして化学的に結合しないで血液中に溶解する量は極めて僅少であるから、殆んど問題にならない。それ故、正常の状態においては、空気の代りに酸素を吸入しても何らの意義がない。

しかし病的状態において、血液の「ヘモグロビン」が酸素にて飽和せられず、同時に炭酸が異常に蓄積する場合には大に意義がある。かかる際における呼吸困難の病状は、單純な血液酸素欠乏

症と異なり、むしろ恐怖感を伴う空気飢餓の状態である。そしてかかる場合は、肺の浸潤或は壓迫によつて吸入せられる氣量が減少したとき、或は器械的に呼吸運動が妨げられる際などに見られる。

実際には、例えば肺炎に際して酸素吸入を行えば、往々「チアノーゼ」および呼吸困難は消失して呼吸は安靜となり、吸入の時間は長くなくても、患者は著しく輕快を感じる。肺水腫、または急に氣胸を發生して呼吸困難をおこした場合にも同様である。また心臓病の経過中に、重篤な呼吸困難があつて動脈血が酸素によつて十分に飽和せられない際にも、酸素吸入を行えば往々輕快を覺える。但し、純粋な酸素は、これを 6—7 時間以上も吸入させると、肺の上皮細胞が傷害せられて却つて肺に炎症性變化のおこることを注意しなければならない。

この他一酸化炭素中毒では酸素吸入が非常に有効で、その際肺胞内における空気が酸素に富むほど一酸化炭素「ヘモグロビン」は容易に分解して、血液は速かに清浄にせられる(第 11 頁参照)。それ故、この場合には空気の代りに、純粋な酸素を吸入させるか、または酸素に 5%のCO<sub>2</sub>を加えて吸入させると最もよい。この他酸素の吸入は重篤な「モルヒネ」中毒、「アンチフェブリン」中毒、またはその他の「ガス」などによる中毒の際にも有効である。

なお酸素の吸入については後章—血液の薬理—窒息の部参照。

【製劑】 壓縮酸素 Oxygenium compressum (局方). 98 v%以上の純酸素を含有する。

## 2. 「モルヒネ」類

「モルヒネ」は通常用量にて呼吸中枢を麻痺させ、これによつて呼吸運動を安靜ならしめる作用がある。それ故、時として呼吸器病および心臓病の際における強度の呼吸困難並びに激痛にたいして用いられる。例えば、肺栓塞をおこして激痛と共に重症呼吸困難をおこした場合には、屢々「モルヒネ」または「コデイン」を與えて恐怖を除き、急に氣胸を發生して呼吸困難をおこした際にも「モルヒネ」を要することがある。この他、循環器病者は往々呼吸困難の特別の病型なる心臓性喘息をおこすことがあり、その際には「モルヒネ」注射を行えば往々效を奏するが、心臓機能不全のその他の場合には「モルヒネ」を避けるがよい。

肺水腫の際に「モルヒネ」を注射するのは危険である。「クループ」性肺炎の際にも通常「モルヒネ」を用いない。これは肺炎患者は「モルヒネ」に堪え難いからである(呼吸中枢の麻痺!)。それ故、もし強度の興奮状態にあれば、それほど著明な副作用のない「コデイン」の少量(1回0,02)を用いるに止める。気管枝喘息の際にも習慣性をおこす危険があるから、「モルヒネ」の使用は戒めなければならない。

【製劑&用量】 塩酸「モルヒネ」Morphinum hydrochloricum. 1% 溶液 0,5 ないし 1 (—2)ccm皮下注射、極量 1 回 0,03, 1 日 0,10 (阿片類の部参照)。

## C. 鎮咳剤

咳嗽反射は、粘液、滲出液または異物を排出して生理的に気道を庇護するためのものである。咳は、咽頭および喉頭並びに深部気道の粘膜中にある知覚神経末端が、器械的或は炎症性の刺激を受けて發するものであるが、その他、例えば肋膜炎の刺激によつてもおこる。中枢性麻痺、殊に麻酔にあつては咳嗽反射は障碍せられることがあり、かかる際には粘液または滲出液が集積して危険なことがあるから、屢々豫防的に「アトロピン」を與えて過量の粘液分泌を抑制することがある。

かように咳は元來有益な反射であつて、肺胞および気管枝中に多量の分泌物が存する際には、咳によつて喀出せられるのであるから、かかる際には濫に鎮咳剤（「コデイン」など）を與えてはならない。そして分泌物が粘稠で喀出し難い場合には、分泌物を稀釋して喀出しやすくするために、むしろ祛痰剤を與えるがよい。

しかし一面においては、非常に強い咳嗽反射のため、または咳嗽反射が長くつづくために望ましくない結果を來すことがある（肺出血など）。殊に乾性の咳があつて、粘液も滲出液も喀出せられない場合には、徒らに患者が苦しむのみである。またもし毛細気管枝が痙攣をおこすか或は粘稠な粘液によつて閉塞せられるときは、咳嗽刺激に際し癆のような作用が現われて、肺胞内に異常の壓力充進を生じ、肺胞壁が破れて遂に肺氣腫を發生することがある。また「リビオドール」Lipiodol のような「ヨード」化油を注入してレントゲン検査を行つた結果によると、極度の咳に際しては、異物およびそれと共に細菌が気管の方に向つて移動する代りに、毛細気管枝より肺胞内に吸引せられることが證明せられた。患兒の咽頭より出る咳、また大人の肋膜炎より發する咳嗽刺激も無益であつて、時としては有害である。この他 持續的に咳がでるときは、そのために安静および夜間の睡眠が妨げられ、ために患者の全身状態が障碍せられて、同時に心臓および血管の負擔も重くなることもある。かような状態にあつては「コデイン」または塩酸「エチルモルヒネ」（「デオニン」）のような鎮咳剤を與えなければならない。そして一日中に何時とはなしに咳を發する際には一日三回に分服させ、これに反して夜間、早朝またはその他の或る時間のみ咳を頻發する場合には、その時間にこれを頓服せしめる。

咳の發作は屢々（特に小兒では）、乾いておるか、または炎症をおこした咽頭、或は上部消化管の他の場所より誘起せられることがある。かかる際に粘漿を含有する生薬を與えるときは、炎症性の粘膜をおおい、それによつて露出する神経末端の刺激を妨げる作用がある。また同時に咽頭・食道或は胃中の刺激によつて反射的に気管枝分泌物の分泌が促がされ、そのために粘液分泌の異常に充進した際に、粘漿を含有する生薬を與えるときは、恐らく同時に気管枝分泌を減少させる作用がある。なおかような物質は通常は温かい茶劑として攝取せられるから、恐らく温熱によつて局所および反射的に充血をおこす。かような生薬は歐洲においては和胸茶劑 *Species pectorales*（「アルテア」根、「イスランド」苔、甘草、「アニス」實などを含む）として用はられ、和漢

薬として廣く應用せられた葛根湯もこれに屬する。但し葛根湯の中には麻黄（「エフェドリン」）を含むから、同時に気管枝の痙攣を緩解する作用があり且つ最近葛根には解熱作用のあることが動物試験にて證明せられた（丹野）。

この他、気管枝喘息の發作は、気管枝の痙攣を除去する藥物（「アドレナリン」、「エフェドリン」または「アトロピン」）によつて緩解せられ、心臓機能不全（鬱血性気管枝炎）に際しては強心剤を與えなければならない。百日咳に作用する藥物は未だ知られてないから、「プロム」劑（「プロムカリ」など）、「プロモホルム」のような鎮靜劑、または「チミアン」製劑を與えて發作を緩和するにすぎない。

## 「コデイン」及その他の阿片劑

「コデイン」（「メチルモルヒネ」）は、阿片中に少量に存し、「モルヒネ」のもつ陶酔をおこす作用がないから、従つて習慣性になる危険が少ない。痛覺および呼吸中枢、並びに腸運動にたいする作用（便秘作用）も微弱である。しかし咳嗽中枢にたいしては著明な麻痺作用を呈し、即ち中枢性に作用する最も重要な鎮咳剤である。

「コデイン」は「モルヒネ」に反し、主として腎臓より排出せられる。そしてこれを持長しても、排出量は減じない（分解しない證である）。

【適應症】「コデイン」は習慣性をおこす危険が少なく、且つ「モルヒネ」に比し便秘作用が弱、から、廣く鎮咳剤として使用せられる。例えば急性気管枝炎の際に、分泌物がなくて、しかも激しい咳嗽刺激を發して苦しむとき、殊に夜間そのために睡眠が妨げられる場合には、「コデイン」（1 回量 0.02）を與えて呼吸中枢の興奮性を減退させる。また急性喉頭炎、乾性肋膜炎または麻疹にて咳の激しい際にも、「コデイン」1 回量 0.01—0.02 を用い、また「インフルエンザ」の咳にたいしても屢々 1 回量 0.01—0.05 を 1 日 1—3 回與える。この他 時として百日咳にも用いられ、「クループ」性肺炎にて強度の興奮状態にある際にも時として少量の「コデイン」を與えることがあり、この場合には「モルヒネ」ほど有害でない。また肺栓塞の急激な状態にたいしても用いられる。

肺結核の際には、咳のために患者が苦しみ、睡眠が妨げられる場合には必要に応じて「コデイン」（0.01—0.03）を與える。初めは少量を與え必要に応じて増量するがよい。但し咳はなるべく患者の意志によつてこれを抑制させ、また咳によつて空洞または気管枝の分泌物が排泄せられる場合には、藥劑を與えてこれを止めないがよい。咯血に際しても、咳が強いときは「コデイン」を用いる。

この他「コデイン」は往々急性胃「カタル」にて痛痛の甚だしいとき、または胃痛の疼痛などにたいして鎮痛剤として用いられ、また帯狀皰疹にあつては屢々磷酸「コデイン」0.02 と「アスピ



リン」0,5 とを併用する。

「コデイン」は、「モルヒネ」及び他の阿片剤に反し、小児にも用いられる。

**阿片吐根散(「ドーフル」散)** これは阿片末 1, 吐根末 1 および柑皮末または澱粉 8 よりなる(局方)。吐根は祛痰剤に属し、氣道に稀薄な分泌物を分泌するから、氣管枝壁に僅少な分泌物が附着して咳により喀出せられることが困難な場合に、阿片と併用するときは、咳の頻發するのを防ぎ、その間に僅少な分泌物は集積して喀出せられやすくなる。従つて臨牀上においては「コデイン」と同様に屢々應用せられ、例えば「インフルエンザ」の際には 1 回量 0,2-0,5 を 1 日 1-2 回用い、また急性氣管枝炎または肺結核などに際しても「コデイン」と同様な適應症の下に用いられる(1 回量 0,3)。

**「エチルモルヒネ」(「チオニン」)** 人工的に製出したもので、その作用は「コデイン」に類似し、やや強い。適應症も亦「コデイン」に同じ。即ち「インフルエンザ」、急性氣管枝炎の際、または乾性の結核性咳に用いられ(0,02)、また胃癌の疼痛にたいしても使われる。「モルヒネ」と異なり、發汗を減少する作用があるらしい。また感冒の際に、少量の「エチルモルヒネ」を使用するときは、鼻粘膜の分泌を制限する作用があるが、經過はそれがために短縮しない。習慣性をおこす危険は、「モルヒネ」よりも遙かに弱い。

眼科における「チオニン」の應用については後章、皮膚刺激剤の部参照。

**塩酸「ヂ・アセチル・モルヒネ」** Diacetylmorphinum hydrochloricum(「ヘロイン」Heroin)。有效な鎮咳剤として以前は廣く用いられなが、「ヘロイン」中毒をおこすから、漸次一般に應用せられないようになった(1 回量 0,003-0,005)。極量 1 回 0,005, 1 日 0,015。

**【製劑及用量】** 磷酸「コデイン」Codeinum phosphoricum,  $C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)_2 \cdot H_3PO_4 + 2H_2O$ 。白色の針狀結晶または結晶性の粉末で、苦味があり、約 3,5 分の冷水に溶解する。内服量 1 回 0,01-0,05-0,1 を粉末或は溶液として用いる。極量 1 回 0,1, 1 日 0,3。小児には 1 日量: 1 歳以下 0,003-0,01; 2-5 歳 0,005-0,05; 6-12 歳 0,02-0,08。

處方例	磷酸コデイン	0,02	Rp.	Codein phosphor.	0,02
	乳糖	0,5		Sacch. lact.	0,5
	以上爲 1 包、			F. pulv.,	
	咳時頓服			S. auf einmal beim Husten	

**阿片吐根散 Pulvis Ipecacuanhae opiatus(「ドーフル」散 Pulvis Doveri)**。阿片末 1, 吐根細末 1 及び柑皮末または澱粉 8 よりなる淡褐色ないし褐色の粉末である(局方)。内服としては氣管枝炎の際に 1 回量 0,2-0,3-0,5 を與える。極量 1 回 1,0, 1 日 3,0

處方例	阿片吐根散	0,2-0,3	Rp.	Pulv. Ipecacuanh. opiat.	0,2-0,3
	乳糖	0,3		Sacch. lact.	0,3
	以上爲 1 包、			F. pulv.,	
	咳時頓服(1 日 1-2 回)			S. auf einmal beim Husten (1-2×tägl.)	

阿片吐根錠 Tabulettae Ipecacuanhae opiatae (「ドーフル」錠)。1 個中、阿片末および吐根各 0,05g を含有する。

**塩酸「エチルモルヒネ」** Aethylmorphinum hydrochloricum (「チオニン」Dionin),  $C_{17}H_{17}NO(OH)(OC_2H_5)_2 \cdot HCl + H_2O$ 。水に溶解しやすい白色の針狀結晶或は結晶性粉末で、苦味がある。内服には 1 回量 0,01-0,02-0,03, 極量 1 回 0,03, 1 日 0,10。

**「プロモホルム」** Bromoform,  $CHBr_3$ 。「クロ、ホルム」様の臭氣を放ち、それに類似の作用をもつ甘味のある無色の液体で、日光に遇えば分解して有毒物を生ずるから、着色瓶に貯えるがよい。揮發性が少なく且つ中毒性副作用があるために、鎮痛剤としては用いられないが、時として百日咳の際に用いられる。用量は 1 日 3-4 回小児の年齢数に 2 (ないし 4) を加えただけの滴数を、液体を入れた小匙中に加えて(底部に沈む)、飲用させる。患児が眠を催したらは中止する。

處方例	プロモホルム	5,0	Rp.	Bromoform	5,0
	酒精	10,0		Spirit	10,0
	混和、入高瓶			M. D. ad vitr. patent	
	1 日 3-4 回	5-10-15 滴宛		S. 3-4 mal täglich	5-10-15 Tropfen

**複方「チームス・シロップ」** Sirupus Thymi compositus (單局)。歐洲原産の多年草なる「タチジャコウソウ」(「チミアン」草) Thymus vulgaris の乾燥エキスより製したもので、百日咳に有効であるとせられる。「チモール」の外、未知の鎮痛作用ある物質を含み、なお氣管枝分泌を増加させて乾性の咳を緩和させるらしい。用量 1 日 4-6 回小匙に  $\frac{1}{2}$ -1 杯宛。「ベルツッシン」Pertussin (1 日数回小匙に一杯宛)、「チミツッシン」Thymitussin (1 回 3-15 ccm) も同様の製劑である。

#### D. 氣管枝痙攣除去劑

氣管枝の筋肉は、氣管枝粘膜よりでる刺激にたいして反應する。それ故、氣管枝粘膜の炎症性變化にあつては往々痙攣状態を示すもので、氣管枝喘息の際には痙攣は極度に充進する。氣管枝喘息の發作時には、「エオジン」嗜好細胞増多症の傍ら、呼吸性呼吸器をおこすのが特有である。これは氣管枝の痙攣は未知の原因によつて、吸氣よりも強く呼氣を促すからである。これがために胸廓は吸氣位を示し、肺は膨脹する。

また氣管枝痙攣は反射的に、例えば咽頭または鼻粘膜より誘起せられることがあるが、通常は特殊の蛋白質或は藥物にたいする「アレルギー」性の反應準備状態があるためである。そして唯一の「アンチゲン」にたいしてのみ感作せられ、往々その最少量にて喘息發作が誘起せられることがある。かような場合には皮膚試験あるいは所謂「探求食」によつて「アンチゲン」を知りうべく、或る時は「アンチゲン」を漸次に増量して脱感作(過敏性除去)の目的を達しうる。しかし多くの患者は若干の蛋白質にたいして過敏性を示し、また一定の藥物または毒物にたいして「アレルギー」(變作働)を示す場合もある。それ故、かかる際にはまず「アンチゲン」を除去することを試みなければならぬ。

喘息の際にはそれについて、往々自律神経系および血液の化学的狀態に變化がおこつてくる。即ち迷走神経緊張症を生じ、同時に血液においては「イオン」平衡の移動がおこり、酸鹼平衡が變化して「アルカロージス」(鹼性症)の狀態となる。この時期には「アンチゲン」がなくても喘息發作がおこりうる。その證としては、脱感作の方法が全く無効なことがある。かような際には治療にあつて、むしろ充分な「カルシウム」劑を與える傍ら、主として「アトロピン」及び「アドレナリン」屬の物質を應用しなければならない。殊に「アドレナリン」の皮下注射(1:1000 液 0.5ccm)は最も確實に作用し、「アストモリジン」(「アドレナリン」と腦下垂体後葉との合劑)も有效である。その際には痙攣性に收縮した毛細血管枝は直ちに弛緩し、それと共に肺活量は増大する。かような最も重篤な場合には強い鎮痙作用のある「ババベリン」を使用してもよい(4% 液 1ccm 靜脈内注射)。これに反して「モルヒネ」劑は決して應用してはならない。

輕症の場合には、「アドレナリン」の代りに、無害な交感神経作用のある物質、例えば「エフェドリン」または「エフェトニン」を用いてもよい。このものは内服させても效があり且その作用は長くつづく。また輕症の場合には、副交感神経を麻痺させる藥劑、即ち「アトロピン」または「ロートエキス」或は末梢性鎮痙作用のある物質、例えば「ババベリン」の内服または硝石紙もよい。

この外、すべての他の「アレルギー」狀態と同様に、喘息發作も亦時として「カルシウム」塩によく反應する。しかし「カルシウム」の内服療法は屢々数ヶ月にわたつて連用しなければならない。しかもその作用は往々短時日間つづくのみである。

なお気管枝喘息は特に精神的に誘發せられる場合がある。かような場合には恐怖により或は條件反射として發作が誘起せられる。それ故、かかる際には、鎮靜作用のある物質も亦よい喘息藥でありうる。

發作時には、殆んど規則的に粘膜の急性浮腫および粘稠な粘液の分泌を伴うものであるが(クルシェマン氏螺旋体)、粘膜の腫脹は「アドレナリン」液を噴霧して吸入させるとよく反應する。

## 1. 「アドレナリン」

「アドレナリン」は、気管枝における交感神経の末端を刺激して気管枝筋肉を弛緩させる作用がある。それ故、気管枝喘息の發作時に千倍液 0.2—0.5ccm を皮下または筋肉内に注射すれば忽ち奏效する。これはその際、痙攣性に收縮した気管枝筋肉を弛緩させ、気管枝を擴張させるからである。注射は一日數回反復しうべく、その際血管にたいする副作用は現れない。「アドレナリン」と腦下垂体後葉劑とを併用することもある(「アストモリジン」はこの種の製劑である)。

【製劑及用量】 塩酸「エピレナミン」液 *Liquor Epirenamini hydrochlorici* (局方)または塩化「アドレナリン」*Adrenalinum hydrochloricum* (市販の千倍溶液) 0.2—0.3 (—0.5)ccm 皮下注射。

「アストモリジン」*Asthmolsin*、「アドレナリン」と腦下垂体後葉「ホルモン」との合劑で、1ccm 皮下注

射、吸入には 0.1ccm。

## 2. 「エフェドリン」

漢藥として廣く應用せられた麻黃の有效成分な「エフェドリン」は、「アドレナリン」に類似して交感神経の末端を刺激し、従つて気管枝痙攣を除去する作用がある。作用の現われ方は「アドレナリン」よりも遅く、1 ないし數時間つづく。「アドレナリン」よりも安定な化合物で、内服させても作用があるが、しかし連用するときは作用が減弱する。

「エフェトニン」*Ephetonin* は合成的に製せられた「ラセミ」型で、「エフェドリン」に代用しうる。気管枝喘息の際には通常 0.04 を皮下注射し、または 0.025 宛 1 日 3—4 回注射する。しかし重症發作では「アドレナリン」の方が有効である。

【製劑及用量】 塩酸「エフェドリン」*Ephedrinum hydrochloricum*。喘息發作時には 0.04 または 1 日 3—4 回 0.5 宛皮下注射する(4% または 5% 液として販賣せられる)。内服には 0.025—0.05 宛 1 日 2—3 回、極量 1 回 0.05, 1 日 0.15。

處方例 1) エフェドリン	0,025	Rp. Ephedrin	0,025
アミノピリン	0,1	Aminopyrin	0,1
クエン酸カルシウム	0,5	Calc. citr.	0,5
以上爲 1 包		F. pulv.	
1 日 2—3 回 1 包宛		S. 2—3 × tãgl. 1 Pulver.	
2) 亞砒酸	0,0005	Rp. Acid. arsenicos.	0,0005
エフェドリン	0,025	Ephedrin	0,025
クエン酸カルシウム	0,5	Cal. citric.	0,5
以上爲 1 包		F. Pulv.	
1 日 2—3 回 1 包宛		S. 2—3 × tãgl. 1 Pulver	

## 3. 「アトロピン」

「アトロピン」は、気管枝における迷走神経枝を麻痺させ、気管枝痙攣を緩解する作用がある。同時に気管枝分泌も亦「アトロピン」によつて著しく減少する。それ故、気管枝喘息の輕症發作に奏效する。しかし或る場合には良效を見ないこともある。

【製劑及用量】 硫酸「アトロピン」*Atropinum sulfuricum*、1 回 0.3—1mg 宛、即ち 0.01/10.0 液を  $\frac{1}{3}$ —1ccm 宛皮下注射、または 0.0005 宛丸として 1—2 丸を内服、極量 1 回 0.001, 1 日 0.003。

### E. 祛痰劑

祛痰劑 *Expectorants* は、これを大別して所謂刺激性祛痰劑(「ザボニン」類)および嘔心性祛痰劑

(吐根類)、並びに溶解性祛痰劑(「ヨードカリ」,「アンモニウム」塩)とし、この他、分泌物が非常に大量な場合(氣管枝漏、氣管枝擴張症、肺膿瘍、肺壞疽)には、これを抑制し且つ防腐する目的に分泌抑制劑(「テレピン」油,「ユーカリ」油,「ミルトール」のような「エーテル」性油並びに「クレオソート」劑)が用いられる。

祛痰劑を要するのは、主として炎症性氣管枝疾病の際である。氣管枝の疾患は、炎症性か或は痙攣性であるが、この兩者は屢々氣管枝炎、特に「アレルギー」性原因による慢性氣管枝炎の際には併發している。

臨牀上の實際においては、急性氣管枝炎にて強い粘膜炎の鬱血があつて持続的に乾性の咳を發し、僅少の粘稠な痰を出す場合には、祛痰劑を與えて粘液の分泌を促がすを要し、その際「ゼネガ」煎、杏仁水、吐根浸、(「アンモニア」茴香精、礫砂などが用いられる。また慢性氣管枝炎にあつては、分泌物の状態に従い、乾性「カタル」には「ヨードカリ」、吐根劑、或は祛痰合劑などを與えて分泌物の液化を促がすと共に、粘稠な粘液によつておこされる痙攣状態を除き、これに反して粘液および滲出物の生成が強度な場合、殊に氣管枝漏では「テレピン」油,「ユーカリ」油,「クレオソート」劑などを與えて痰の減少をはかる。この他、麻疹の際における氣道の「カタル」には祛痰合劑、杏仁水,「アンモニア」茴香精のような祛痰劑を使用し、「クループ」性肺炎の経過中には通常祛痰劑を與える要はないが、恢復期に入つたときは祛痰劑を與えて分泌物の喀出を助けることがある。肺結核の際には、もし痰が溶解しがたく喀出することが困難な場合には、短時日の間、「ゼネガ」煎、吐根浸,「アンモニア」茴香精、杏仁水などを與えてもよいが、祛痰劑はいずれも食慾を害するから、なるべくこれを與えない方針がよい。また結核の際には痰の喀出を促がす目的に「ヨードカリ」を與えることは避けなければならぬ。腸「チフス」の際の氣管枝炎または肺炎にも、なるべく祛痰劑を用いないがよい。これはそれがために食慾を害する恐があるからである。この他「デフテリア」の際にも祛痰劑を與えない。

### 1. 刺激性祛痰劑

#### 「ザボニン」類

「ザボニン」類は無窒素性の「グリコジッド」に屬し、その水溶液は恰も石鹼水のように、泡沫を發するのが特長である。このものは粘膜炎に局所の炎症を誘發し、試験管内にては赤血球にたいして溶血をおこす。

「ザボニン」類は、「ゼネガ」根の外、「デギタリス」葉中には「デギトニン」として含まれ、なお祛痰劑として使用せられる他の植物中にも含有されておる。しかし今日氣管枝粘液を溶解するために用いられるのは、その中の僅かのみである。また最も毒性の強い「ザボニン」を「ザボトキシン」Sapotoxine という。

多数の「ザボニン」は、通常粘膜炎にたいして刺激性作用を呈する。即ち眼には落涙、疼痛および炎症をおこし、鼻には甚しい分泌および「クシャミ」がおこる。且つ不快な搔くような味があり、少量にては(殊に「ゼネガ」などでは)、恰も吐根およびこれに類似の吐劑と同様の作用を呈する。即ち流涎および往々悪心と共に氣管枝分泌の増加をきたし、そのために祛痰劑として用いられる。これは、恐らく咽頭および胃粘膜を刺激して反射的に氣管枝粘液の分泌を促がすによるらしいが、「ザボニン」の吸収後の作用に關するとも考えられておる。大量は嘔吐および下痢を催す。

殆んどすべての「ザボニン」は、これを直接血液の中に入れるときは非常に有毒で、大量なれば痙攣を發し、数分間の経過中に呼吸麻痺がおこる。また中樞神経を速かに麻痺しないほどの量では、恰も赤痢のような腸炎をおこす。この他、多数の「ザボニン」は赤血球にたいして破壊作用を呈し、著しい稀釋度にてこれを溶解する。

【臨牀的應用】「ゼネガ」根は通常用量にて、稀薄な氣管枝分泌物を分泌して粘液を溶解するから、祛痰劑として用いられる。殊に「ゼネガ」は搔くような味があるために咳を誘發するから、急性氣管枝炎にて痰の喀出が困難な場合のみでなく、分泌物の存する際にも用いられ、また「クループ」性肺炎の融解期、肺結核にて痰が溶解し難く喀出することが困難な場合などに用いられる。但し催咳作用があるから、咯血時にはこれを與えぬがよい。

【製劑&用量】「ゼネガ」根 Radix Senegae. 北米の東部に産する「ヒメハギ」遠志科に屬する Polygala senega なる多年生植物の根を採集し乾燥したもので、「ゼネギン」Senegin なる「ザボニン」と「ポリガラ」酸とを含有する。3-5% 煎劑として 1 日 3-6 回に分服せしめる。

處方例	ゼネガ根煎 (3,0-4,0)	90,0	Rp. Decoct rad. Senega (3,0-4,0)	90,0
	杏仁水	2,0	Aq. Armeniac.	2,0
	(又は「アンモニア」茴香精 0,5-1,0)		(od. Spirit. Ammon. foeniculat. 0,5-1,0)	
	シロップ	8,0	Sirup. simpl.	8,0
	以上 1 日 3-6 回分服		S. auf 3-6×tägl.	

「ゼネガ・シロップ」Sirupus Senegae. 「シロップ」100 分中に「ゼネガ」根 5 分の浸劑を含む。1 回 3,0-5,0ccm (小匙に一杯) 宛 1 日数回、または他の祛痰劑に伍して用いる。

遠志 Radix Polygalae. 滿州、蒙古地方に自生する多年生草なる「イトヒメハギ」Polygala tenuifolia の根を乾燥したもので、「ゼネガ」根と同様に用いられる。

遠志「シロップ」Sirupus Polygalae. 「ゼネガ・シロップ」と同様に使用する。

なお「ザボニン」を含有する製劑には「エバニン」Evanin (桔梗), 「ゼネガロン」Senegalon (「ゼネガ」), 「ファトシン」Fatocin (ヤツデ) などがある。

#### 〔附〕 青酸含有劑

青酸(「シアン」水素酸 Acidum hydrocyanicum), HCN は、青酸「カリ」に酸の作用すること

によつて生じ、すでに空中の炭酸によつてもその塩より青酸が遊離する。この青酸は植物の種子(杏・桃・櫻、特に苦扁桃の質)中に広く存在し、その中に含有せられる「アミグダリン」*Amygdalin* は、「エムルジン」なる酵素の助けによつて青酸、苦扁桃油および純粹の糖に分解する。青酸は、一回の呼吸と共に体内に侵入しうべく、その致死量は約 50mg である。また苦扁桃 60 個は大人に死を來しうる。

極めて僅少な濃度の青酸は頸中に極くような感をおこし、後には往々苦扁桃の臭氣を發する。相当の量では呼吸中樞を興奮させて、恐怖状態、眩暈、嘔吐を伴い、時としては呼吸麻痺を發する。もし速かに致死量を吸入するときは、恰も電撃に遇つた者のように轉倒する(卒中様中毒)。

中毒は、特に組織の呼吸酵素の麻痺によつておこるもので、その際組織細胞は、もはや充分に供給せられた酸素を攝取しえなくなる。それ故、酸化「ヘモグロビン」は毛細管領域を通過し、靜脈血は動脈血となる。屍体の血液も淡紅色を呈する。それ故、かような組織にたいする毒物にたいしては酸素を吸入させても效がない。

もし幸に中毒者が重篤な急性中毒より恢復する場合には、稀に、恰も他の型の酸素欠乏の際と同様に、慢性的の体内性窒息の結果として腦細胞における變性現象、ニッスル氏層の消失、腦幹における出血がのこる。

【体内における運命】 青酸は容易に吸収せられ、且つ再び速かに無害にせられるから、中毒は速かに現われるが、致死量以下であれば速かに恢復する。その一部は恐らく肺より排泄せられ、一部は比較的無害な「ロゲン」(硫「シアン」SCN)化合物に移行する。

【臨牀的應用】 主として「ゼネガ」根と併用せられる。これは呼吸中樞にたいする作用によつて、恐らく呼吸運動を安靜にし且つ軽度の鎮咳作用があるためであるらしい。

【製劑及用量】 杏仁水 *Aqua Armeniacae*、杏仁 *Semen Armeniacae* (「アンズ」の種子)、枇杷仁 *Semen Eryobotryae* (「ビワ」の種子) もしくは「バクチ」葉 *Folium Pruni macrophyllae* より製したもので、千分の一の「シアン」水素を含む。用量 1 日 3 回 0.5-1.0 宛。極量 1 回 2.0, 1 日 6.0。

處方例 第 137 頁参照。

「バクチ」水 *Aqua Pruni macrophyllae*、苦扁桃水 *Aqua amygdalarum amararum*、*Aqua Laurocerasi* は、いずれも杏仁水に代用せられる。

## 2. 嘔心性祛痰劑

身体は粘液の分泌を強盛ならしめる特別の反射機轉をもつ。即ち氣道と消化管の上部とは胎生學的に同一の基源より發生するもので、後になつても同一神經の分布をうけ、反射によつて互に結合せられておる。かような反射は、例えば船暈の際に、嘔吐のおこる前の悪心期に現われる。この理により、すべての催吐作用ある物質の少量(催吐量の  $1/10$ ) は祛痰作用がある。これに屬する最も重要な藥劑は吐根である。

## 吐 根

吐根は茜草科 *Rubiaceae* に屬する *Uragoga Ipecacuanha* なる小灌木の根で、古くはブラジルにおいて赤痢藥として用いられたが、後にはむしろ副作用に價值を認められ、吐劑および祛痰劑として用いられるようになった。しかし今日は再び「エメチン」が含まれるために、「アモーバ」赤痢にたいする最も有効な藥劑なることが知られた。

吐根の主成分は、「エメチン」*Emetine* および「セファエリン」*Cephaeline* なる「アルカロイド」で、兩者は共に「イソヒノリン」の誘導體である。

「エメチン」並びに「セファエリン」は強い局所刺激作用がある。それ故、吐根を粉末とする際には、甚だしく痒い炎症、または、治癒しにくい膿疱を生ずることがある。また危険な眼の炎症または氣道の刺激をおこすこともある。大量は胃粘膜に作用して嘔吐を催させる作用がある。嘔吐は「アボモルヒネ」と異なつて、嘔吐中樞を直接に興奮させるためにおこるのではない。それ故、非經口的に與えた「エメチン」は、中毒量にて初めて嘔吐を催すのみである。なお「エメチン」は、恰も砒素に類似する毛細管毒で、毛細管にたいして作用を呈する。それに一致して、大量なれば粘膜に出血をおこし且つ潰瘍を形成する。

吐根も亦、他の吐劑と同様に催吐量の  $1/10$  にて氣管枝粘液の分泌を強盛ならしめ且つ液化させる作用がある。それは主として「エメチン」を含有するためである。なおその治療作用には、恐らく「エメチン」の平滑筋にたいする鎮痙作用も與つておる。

【臨牀的應用】 吐根の催吐作用は遷延性であるから、祛痰劑として都合がよい。その嘔吐をおこさないほどの少量を與えると、氣道に稀薄な分泌物を分泌する。それ故、分泌物が僅少で氣管枝壁に附着し、激甚な咳がおこつても咳出することが困難な場合に適し、實際には急性氣管枝炎、慢性氣管枝炎の乾性型、肺結核などの際に用いられる。そして吐根は往々阿片と伍し阿片吐根散(ドーフル散)として用いられる(132頁参照)。但しこのものは阿片を含有するから、乳児には用いられず、幼児に用いるには非常な注意を要する。

吐劑としては現今は殆んど用いられない(催吐劑の部参照)。また「アモーバ」赤痢にたいする「エメチン」の應用については後章参照。

【製劑及用量】 吐根 *Radix Ipecacuanhae*、祛痰劑としては通常 1 日量 0.2-0.3 を浸劑として 3-6 回に分服させる。感受性の強い者では第一回に往々悪心および稀に嘔吐を催すことがある。小児にたいする一日の用量は、1 年以下 0.02, 1-2 年 0.03, 3-4 年 0.05, 5 年 0.07, 8 年 0.1, 14 年 0.15。

處方例	吐根浸(0.2)	100,0	Rp. Infus. Ipecacuanh. (0,2)	100,0
	アンモニア茴香精	0,5-1,0	Spirit. Ammoniae foeniculat.	0,5-1,0
	シロップ	8,0	Sirup. simpl.	8,0
	以上 1 日 3-6 回分服		S. auf 3-6×tägl.	

吐根錠 Tabulettae Ipecacuanhae(局方), 1箇中吐根 0,05g を含有する。

吐根(インキ) Tinct. Ip. cacuanhae, 吐根 1分を「アルコール」10分にて浸出したもの。祛痰劑として1回5-15滴を1日数回服用。

吐根酒 Vinum Ipecacuanhae, 吐根 1分を「セリ酒」0分にて浸出したもの。祛痰劑として1回5-15滴を1日数回服用。

吐根シロップ Sirupus Ipecacuanhae, 吐根「チンキ」10分に「シロップ」90分を混和したもの。祛痰劑として5,0-10,0宛1日数回服用。

### 3. 溶解性祛痰劑

#### a. 「アンモニウム」塩

すべて鎂泉のような、重炭酸「ソーダ」・食塩その他の塩類を含有する水を内服させるときは、胃粘膜の刺激により反射的に気管枝腺に作用して祛痰作用を呈し、同時に攝取した水分によつて分泌物の液化が助けられる。それ故、気道の乾性「カタル」に際し、時として0,1%食塩+0,2%重曹水を温めて飲用させる。しかもこれらの無機化合物中、最も強い作用を呈するのは「アンモニウム」塩、特に鹼砂(塩化「アンモン」,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ )である。

「アンモニウム」塩中、内用として用いられるのは獨りこの塩化「アンモン」のみで、このものを気管枝炎の際に祛痰劑として用いるときは、「カタル」性分泌物が液化せられる。これは恐らく胃粘膜を刺激して反射的に気管枝腺を興奮させるためであるが、同時に他の作用もこれに關與することが考えられる。即ち塩化「アンモン」を内服させるときは、「アンモニア」は肝臓内において尿素の合成に用いられ、過剰の塩酸を生ずるから、著しく身体を酸性にし、それがために組織内における脱水をおこし、且つ骨系統中の貯蔵石灰を移動して血液における石灰の著しい「イオン」化(抗「テタニー」性作用)を來す。

なお身体が酸性となる結果は、利尿がおこり、大量を用いるときは酸中毒の始まつた徴候が現われる。

【臨床的應用】 粘液溶解劑として鹼砂(塩化「アンモン」), または「アンモニア」茴香精は通常の急性気管枝炎の初期に、分泌が未だ僅少な場合に用いられ、この際「カタル」性病變を速かに第二期に移行させるものと認められる。また慢性気管枝炎の乾性型、麻疹の際の気道の「カタル」または肺結核に際して、痰が溶解しがたく喀出することが困難な際などにも應用せられる。

この他、鹼砂は「アチドージス」をおこす作用があるから「テタニー」の際に「アルカロージス」にたいして應用せられ、なお尿に酸性を與えるために膀胱炎および腎盂炎の際に應用せられる(尿消毒劑の部参照)。

【製劑&用量】 「アンモニア」茴香精 Spiritus Ammoniae foeniculatae, 茴香油 3, 「アルコール」80, 「アンモニア」水 17 よりなる。祛痰性水薬に和して用いられ、即ち通常 0,5-1,0 を 100 の水薬に和

して用いる。小児には1日量 0,3-0,5 を水薬として数回に分服させる。

處方例は第139頁参照。

塩化「アンモン」 Ammonium chloratum (鹼砂 Salmiac),  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 白色の結晶性粉末或は結晶塊で、3倍の水または約等分の熱湯に溶解する。内用量は1日数回 0,2-1,0宛、腎盂炎または膀胱炎の際には1日3-4回 2,0宛。小児には1日量 0,1-0,5 を水薬として内服させる。

處方例	塩化アンモン	2,0	Rp. Ammon. chlorat.	2,0
	甘草煎	2,0	Succ. Liquirit.	2,0
	水(全量)	100,0	Aq. ad	100,0
	以上1日6回分服		S. auf 6/ztägl.	
	(祛痰合劑)		(Mixture solvens)	

#### b. 「ヨード」塩

「ヨード」塩類を内服させるときは、各種の分泌が充進し、就中気管枝分泌は多量となり且つ分泌物は稀薄となる。しかし發炎作用があるから急性気管枝炎には適しない。これに反して通常の慢性気管枝炎の乾性型で、僅少の粘稠な分泌物を出し、殊に強い痙攣性或は「アレルギー」性要素のある場合には「ヨードカリ」にたいして屢々頗る良好に反應する。しかし分泌が多量な際にはこれを與えてはならない。

同様に往々気管枝喘息の際にも頗る有効で、發作の間歇時にこれを與える(1日量 1,0-1,5)。特に慢性気管枝「カタル」を伴う場合には最も有効である。

肺結核の際に「ヨードカリ」を與えることは避けなければならぬ。これは實際上、結核を往々増悪させるからである。また「ヨード」塩にたいする「アレルギー」を示す場合も少なくないことを顧慮しなければならない。

「ヨードカリ」のその他の應用および副作用については、後章物質代謝の部参照。

【製劑&用量】 「ヨードカリ」 Kalium jodatum, 1日3回 0,1-0,5宛。

處方例	ヨードカリ	0,3-1,5	Rp. Kali jodati	0,3-1,5
	重炭酸ソーダ	3,0	Natr. bicarbon.	3,0
	水	100,0	Aq.	100,0
	以上1日3回分服(食後)		S. auf 3×tägl. n.d. E.	

#### c. 吸入劑

食塩水(0,5-1%)または重曹水(0,5-2,0%)は、蒸氣吸入器を用いて水蒸氣と共に吸入させるときは、直接に粘液を溶解し、その喀出を容易にする。それ故、急性喉頭炎または急性気管枝炎

の際に、粘液を溶解する目的に吸入用として用いられる（時としてはその中に「テレピン」油または「ユーカリ」油 1—2 滴を加える）。また慢性気管枝炎の乾性型、或は「インフルエンザ」または肺結核の咳に際しても屢々食塩水或は重曹水の吸入を行う。

#### 4. 分泌抑制劑

##### a. 「テレピン」油

「テレピン」油は松屬の樹脂なる「テレピンチーナ」Terebinthina の中に含まれる揮発油で、各種の「テルペン」の混合物よりなり、抱水「テレピン」は「テレピン」油を水と共に久しく放置したときに水と化合して生ずる。

「テレピン」油にて飽和した空気を氣道の粘膜に作用させるときは、粘液分泌は漸次に減少して遂には全く止み、粘膜は全く乾燥するが、それを中止すると分泌は再び始まる。臨床上の経験によれば、少量を内服させても肺を通じて排出せられる際に、気管枝の分泌を抑制する作用がある。また腎臓より排出せられるときに、多少利尿を増加する。大量を内服させるときは、粘膜を刺激して急性胃腸炎をおこし、且つ蛋白尿および血尿をみることがある。しかし純粋な「テレピン」油の毒性は、大体において軽度で、大人では 120g にても死にいたらない。

「テレピン」油は容易に皮膚、肺および消化管から吸収せられ、一部は皮膚および肺より排出せられるが、大部分は腎臓より（一部は不変のまま、一部は「グルクロン」酸と結合して）排出せられ、尿に萘の芳香を興える。

【臨床的應用】 気管枝分泌物が多量で、膿性で、且つ悪臭のある場合に、これを吸入または内服させるときは、粘膜に或る變調をおこして分泌を抑制し且つ防腐作用があるから、気管枝擴張症の際または肺膿瘍の際に用いられる。また慢性気管枝「カタル」にて分泌の多い場合、特に気管枝漏にあつても「テレピン」油数滴を布片に滴下して吸入させ、または時として抱水「テレピン」を内服せしめる。その他、急性気管枝炎の際に、粘液を溶解する目的に時として重曹水または食塩水などの中に 1—2 滴を加えて吸入させる。

皮膚刺激劑としての應用については後章参照。

【製劑及用量】 精製「テレピン」油 Oleum Terebinthinae rectificatum. 無色澄明の液で、特異の香氣を有し、味は辛辣である。吸入には、数滴を布片に灌ぎ、或は熱湯を入れた「コップ」に滴下して吸入させる。内用には 1 日数回 0.25—1.0（或は 8—30 滴）宛。

處方例	精製テレピン油	30,0	Rp. Ol. Terebinth. rectificat.	30,0
	以上滴瓶に入れる。		D. ad. vitr. gutt.	
	1 日 3 回 15 滴宛		S. 3 mal täglich 15 Tropfen	
	牛乳に混じて服用		in Milch z. n.	

抱水「テレピン」Terpinum hydratum,  $C_{10}H_{18}(OH)_2 + H_2O$ . 無色の光輝ある菱状結晶で、殆んど

臭氣なく、味は微に芳香性で、熱湯或はアルコールに溶解する。局所にたいする刺激作用は少ない。内用には 1 日 3—4 回 0.1—0.5 宛、散藥或は丸藥として用いる。

處方例	抱水テルペン	5,0	Rp. Terpin. hydrat.	5,0
	甘草末	1,5	Rad. Liquirit. pulv.	1,5
	甘草煎	3,0	Succ. Liquirit.	3,0
	以上爲五十九		F. pill. Nr. 50	
	1 日 3 回 2 丸宛		S. 3 mal tägl. 2 Pillen	
	(祛痰丸)		(Pilulae Expectorantes)	

##### b. 「エーテル」性油

「ユーカリ」油 濠洲地方に産する「香科」Myrtaceae に屬する「ユーカリノキ」Eucalyptus globus の葉より溜取した揮発油である。その最も重要な成分は Cineol 或は Eucalyptol,  $C_{15}H_{26}O$  なる「カンフル」様の臭氣を有する液体である。特に腐敗性気管枝炎または肺膿瘍の際に、分泌を減少させ且つ防腐の目的に多くは吸入として用いられる。その他、急性気管枝炎の際に、時として粘液を溶解する目的に、吸入用食塩または重曹水に 1—2 滴を加えて用いることもある。「テレピン」油に似て、3g を用いた後に中毒をおこしたことがあり、大量なれば間代性強直性の痙攣をおこす。

「ミルトール」地中海沿岸及南アジア地方に産する「香科」に屬する Myrtus communis なる樹よりえた強い臭氣をもつ揮発油である。気管枝擴張症などの際に分泌を減じ且つ腐敗性分解を防ぐ目的に用いられる。

【製劑及用量】 「ユーカリ」油 Oleum Eucalypti. 無色或は淡黄色の澄明稀薄の液で、特異の臭氣を有する。吸入には小匙に半杯を熱湯中に入れ、蒸發する油を吸入させる。内用には 10—20 滴を糖に混じり或は「カプセル」に入れて頓服せしめる。

「ミルトール」Myrtol. 0.1 を膠囊に入れ二三個宛を内服させる。

處方例	ミルトール	0,1	Rp. Myrtol	0,1
	入膠囊		D. ad capsul.	
	1 日 3 回 2—3 個宛服用		S. 3×tägl. 2—3 Kapseln.	

##### c. 「クレオソート」劑

「クレオソート」は、山毛櫨樹(「ブナノキ」)Fagus sylvatica の「クール」を蒸留して得たもので、單位的化合物ではなく、沸点約 220° を有する各種の「フェノール」誘導体の混合物である。その中最重要な成分は、「ブレンツカタヒン」の「メチルエステル」なる「グアヤコール」Guaiacol:  $C_9H_8 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$  および「ホモブレンツカタヒン」の「メチルエステル」なる「クレオゾール」Creosol:

$C_6H_5(CH_2)_4\begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ OCH_3 \end{matrix}$  である。

「クレオソート」の局所並びに全身作用は、その主成分の構造に一致して、石炭酸と大差がない。しかしその消毒作用は強く、局所作用は少ない。但し濃度が高ければ粘膜にたいして高蝕作用を基し、内服する際には胃腸管に作用する。

「クレオソート」を内服した後の重要な一般作用は、たとえ僅少でも気管枝粘膜を通して排泄せられるに基づく。そしてこの際に局所の攪調をおこなうことにより、これを急性または慢性気管枝炎にて強い分泌を伴う際に用いるときは、分泌を制限する作用がある。かような性質があるために、各種の合成薬が製せられたが、就中最も広く用いられる代表的のものは、炭酸「グアヤコール」(「ツオタル」)である。

【臨床的應用】以前は主として肺結核の治療に用いられたが、恐らく胃粘膜を特殊に刺戟して食慾を佳良にすることに關係があるらしい。しかし却つて消化障害をおこなうことがあるから、かような際にはむしろ用いない方がよい。なお「クレオソート」は腸管内においてもその消毒力を發揮し、充分な量を用いるときは腸内細菌叢を減少させることが證明せられた(腸消毒剤の部参照)。

この他、「クレオソート」および類似の製剤を内服させると、一部は気管枝粘膜を通じて排泄せられ、局所に治癒作用を基する。特に気管枝擴張症および肺膿瘍の際には、往々粘液および滲出液を減少させることが著しく、且つその際には時として痰の不快な臭気および味をなくする作用がある。

全身中毒としては、「フェノール」と同様に腎臓が侵される。これは、「クレオソート」が酸化産物の形として、或は硫酸または「グルクロン」酸と複合して、腎臓を通じて排泄せられるからである。

【製劑&用量】「クレオソート」Creosotum。無色或は微かに類黄色の油状液で、煙のような竅透性の臭および灼くような味を有する。内用には 1 回量 0.02-0.05-0.5, 1 日 1.5 まで。丸薬とし或は葡萄酒に加えて用い、或は「カプセル」に入れて「クレオソート」0.05+肝油或は「オレフ」油)用いる。初めは少量(例えば 0.05)宛を 1 日 3 回食後に服用させ、漸次に増量して極量以上にいたる(患者の堪えられるまで)。大量を用いる際には、患者の状態および尿に注意しなければならない。極量 1 回 0.5 1 日 1.5。

處方例	クレオソート	6,0	Rp. Creosot	6,0
	ゲンチアナチンキ	24,0	Tct. Gentian.	24,0
	以上入滴瓶		D. ad vitr. gutt.	
	1 日 3 回 5-15 滴宛、		S. 3×tägl. 5-15 Tropfen n. d. E.	
	食後牛乳に滴下して服用		in Milch z. n.	

「クレオソート」丸 Pilulae Creosoti (局方): 各丸「クレオソート」0.05g を含有する。

炭酸「クレオソート」Creosotum carbonicum (「クレオソタル」Kreosotal)。「クレオソート」中に存する「フェノール」が炭酸塩の混合物である。殆んど無臭で、微かに苦味を有する無色或は類黄色、粘稠の液である。内用には 1 日 3-5 回小匙に半ないし一杯宛、または 1 日量 2.0-6.0 を膠囊に入れて内服させる。また局方の炭酸「クレオソート」丸 Pilulae Creosoti carbonici は 1 箇中炭酸「クレオソート」

0.05g を含有する。

炭酸「グアヤコール」Guajacolum carbonicum (「ツオタル」Duatal)。CO-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O。白色結晶性の粉末で、殆んど無臭無味、水には溶解しない。内用量は 1 日 2-3 回 0.2-1.0 (試験管)増量して 1 日量 5.0 にいたる。

處方例	炭酸グアヤコール	0,6-1,5	Rp. Guajacol carbon.	0,6-1,5
	ゲンチアナ根末	0,3	Pulv. Rad. Gentian.	0,3
	以上混和分 3 包		M. et Div. in 3,	
	1 日 3 回食後 1 包宛		S. 3×tägl. 1 Pulv. n. d. E.	

炭酸「グアヤコール」丸 Pilulae Guajacoli carbonici (局方)。1 箇中炭酸「グアヤコール」0.05g を含有する。

「グアヤコール・スルホン 酸カリ」Kalium sulfoguaajacolicum (「チオコール」Thiokol)。無色の結晶或は白色の結晶性粉末で、臭気なく、微に苦味がある。用量 1 日 1.5-5.0。

處方例	チオコール	1,5-3,0	Rp. Thiokol	1,5-3,0
	ゲンチアナ根末	0,3	Pulv. Rad. Gentian.	0,3
	以上分 3 包		Div. in 3,	
	1 日 3 回 1 包宛(食後)		S. 3×tägl. 1 Pulv. n. d. E.	

「ジロリン」Sirilin。「チオコール」を橙皮「シロップ」の中に溶解したものである。1 日 3-4 回小匙一杯宛。小児に適する。

「メチレン・クレオソート」Mathylankre ot (「ファゴール」Fagol)。「クレオソート」と「ホルマリン」との濃縮産物で、無味、無臭な灰白色の粉末である。用量 1 回 0.5-1.0 宛。

## 〔附〕 安息香酸及桂皮酸

安息香酸、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH は、廣く植物界に存し、各種の「バルサム」、樹脂および「エーテル」性油中に存する。

以前は肺結核に用いられたが、今日は用いられない。だが稀に祛痰劑として、特に多量の稀薄な分泌物を伴う気管枝炎の際に、小児、老人および衰弱者に用いられ、多少の祛痰を促進する效があるらしい。

桂皮酸 Acidum cinnamylicum, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCHCOOH は、屢々安息香酸と共に植物界に存し、「ペルーバルサム」の成分をなす。その「ナトリウム」塩、即ち桂皮酸「ナトリウム」Natrium cinnamylicum は、水溶性の白色な結晶で、以前「ヘトール」Hetol なる名稱の下に結核にたいして静脈内に注射せられたが、現在は用いられない。

【製劑&用量】安息香酸 Acidum benzoicum, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COOH。白色、或は類黄色の針状或は小葉状結晶で、水には難溶性、「アルコール」には溶解性である。内用には祛痰劑として、0.02(小児)0.1-0.5 を 1 日数回散薬として與える。

### 第三章 中樞神経系の薬理

#### A. 中樞興奮剤

人が死ぬのは、最後には心臓および呼吸運動の停止による。それは、水—食塩—血液の損失、肝臓・腎臓または内分泌器官の機能の衰弱、または心臓虚脱などのような末梢性機能障害につづいて二次的におこることもあるが、往々これと反対に、中樞神経系の原發的衰弱によつてもおこる。中樞神経系の中、最も重要な部分は大脳皮質、並びに延髄にある血管中樞および呼吸中樞であつて、その機能が障碍せられると危険な状態に陥る。

大脳皮質が衰弱するときは、衰弱が加わつて患者は無關心(無慾状)となり、ついで横紋筋の緊張が消失するのを認め、これにつづいて初めて血管虚脱および呼吸の虚脱がおこる。その際、血管の虚脱は、一部は筋内の緊張が消失するためである。血管および呼吸中樞の興奮状態は、一部は大脳皮質によつて定められるから、大脳皮質の興奮が強められるときは血管および呼吸中樞も亦反應する。

大脳皮質を興奮させて、中樞性および末梢性機能の衰弱を妨げる物質を覚醒剤といい、すべてこれらの物質は同時に循環にたいする興奮剤である。就中最も重要なのは、「カンフル」及びその製劑、「カフェイン」の外、「ストロキニーネ」、「カルチアゾール」及び「アミノコルゲン」(「コラミン」)である。<sup>1)</sup> なお「バンツェドリン」、「ベルビチン」などについては、交感神経興奮剤の部参照。

この他「アルコール」類も屢々興奮剤として用いられ、また「アンモニア」、「エーテル」、醋酸のようなものの蒸気を吸入劑として用いるときは、知覺性三叉神経末端を刺激して反射的に大脳にたいして強い興奮作用を呈する。それ故、虚脱、失神、もしくは假死などの際に應用せられる。局方所載の「エーテル」精 Spiritus aethereus (ホフマン液 Liquor Hoffmanni) は「エーテル」1分、「アルコール」3分よりなり、氣力喪失または失神に際し 20—40 滴を内服せしめる。

血管運動神経中樞の衰弱は、屢々大脳皮質の原發的衰弱につづいておこるが、傳染病の際のように、最初より中樞性血管虚脱が病状を支配することもある。軽度の障碍に際しては、血液分布の變化がおこるのみであるが(失神!)、これに反して、重篤な場合には細動脈の緊張が消失して血圧下降を伴い、血液は末梢血管内に停滞する。従つて循環する血液量は減少し、血流の速度は緩徐となり、静脈血圧は上昇して遂に鬱血性窒息に陥る。そうすると、酸素の供給が欠乏するから、そのために中樞神経系に恢復し難い通常の組織的變化がおこり、且つ酸素の欠乏にたいして

1) 麝香 Mo-chus は中央アジアの高地に住む麝 Mo-chus moschiferus (♂) の膾と生殖器との間の袋中にある一種の分泌物で、強い臭氣のある物質を含み、恰も「カンフル」のように、中樞神経系を興奮させる作用があるらしい。以前には興奮剤としてすべての虚脱状態に際し、最後の手段として廣く用いられた。

特に感じやすいその他の器官にも同様の變化を生ずる。血管中樞にたいする興奮剤は、上記した大脳皮質にたいする興奮剤と同一で、即ち「カンフル」、「カフェイン」、「ストロキニーネ」、「カルチアゾール」、「アミノコルゲン」、「コラミン」などである(視覚器の部、第55, 89, 94, 107—8頁参照)。

呼吸中樞の興奮剤も、上述の興奮剤と同一で、なおその外に、交感および「ロベリン」がある。第126, 127頁参照。

多くの場合には、大脳皮質・血管および呼吸中樞の麻痺状態は、相互に関連して現われ、その中の一つが麻痺すれば他のものの麻痺を誘起する。且つその際には終末梢性の動作障碍、例えば心筋の傷害(「デフテリア」、關節「ロイマチス」または心内膜炎の際)、または肝臓或は腎臓の衰弱も加わりうべく、或は發汗・嘔吐または下痢によつて重症の水および食塩の損失がおこる。それ故、特に假死状態にあつては、往々各種の治療法を試みる必要がある。

#### B. 麻酔劑

一般に麻酔劑 Narcotics とは、生活体に恢復しうる「可逆性の麻痺」をおこす物質をいう。Meyer 及び von Overton の「リポイド」説によると、この麻酔をおこす性質は、かような物質が組織内において化學的變化をおこすためではなくて、むしろそれらの物質が脂肪および「リポイド」中を物理的に溶解するによつておこるものである。これによつて、かかる物質は細胞膜の「リポイド」を通過して細胞内に侵入し、その脂肪および「リポイド」中に蓄積しうるのである(第51頁参照)。しかし細胞の原形質内における現象の詳細は未だ不明であるから、本來の麻酔が如何にして成立するかについては、かような學説によつて明らかにされていない。また「リポイド」を多量に含有する器官内には到る處に大量に蓄積せられ、従つて第一に中樞神経系内に蓄積せられるが、皮下脂肪組織内にも蓄積せられる。それ故、脂肪過多者は一般に麻酔にかかり難い。

麻酔劑は、たとえ軽度でも水にも溶解するから、麻酔は可逆性である。即ち周囲の組織液、および特に毛細管血液が麻酔劑に乏しくなれば、麻酔劑は細胞内より再び外へ流れ出る。そして分配率:「リポイド」溶性/水溶性の値が大きいほど麻酔は徐々に消失する。この理により、「クロロホルム」の作用は長くつづく。これに反して、「リポイド」中への溶解性が水中への溶解性よりもあまり大きくない場合には、かような物質は速かに細胞外に流出するから、意識は速分して恢復する。これは、例えば「ガス」麻酔の際に見られる。

臨床において麻酔劑と稱えられるのは、恢復しうべき中樞神経系の反射消失を誘致して外科手術を可能にする物質をいう。しかし全く危険なしに麻酔を行いうるためには、1) 中樞神経系の各部が全く一定した順序にて麻痺し、且つ 2) 麻痺をおこすべき速度と致死濃度との間に充分な間隔(麻酔範圍)がなければならない。

臨床で使用せられる麻酔劑では、最初は大脳皮質の麻痺がおこる。これを麻酔の誘起(迷離)或は興奮(發揚)期という。或る麻酔劑にあつては、この麻酔期において同時に痛覺が著しく減退す



## 148 中枢神経系の薬理

るから、この醗酵の間に容易に手術を行いうる。例えば、「エーテル」、「クロロエチル」、または亜酸化窒素ではそうである。かようなのを醗酵麻痺といい、その際には、すべての反射はなお保たれ、のみならず、一部は亢進している。

なおもつづいて麻酔劑を與えるときは、ついで脊髄の中樞が麻痺する。そして最初は表面反射がなくなり、後になれば初めて深部反射、特に腹膜よりなる反射と角膜反射とが共に消失する。かような時期を麻酔の耐量期といい、その際には浅い麻酔と深い麻酔とを區別しうる。

この時期には、舌および咽頭腔の反射も亦消失する。従つて舌は後方に引込み、下顎は下降するから窒息をおこしやすい。それ故、頭部を側方に向け、舌を鉗子にて引き出すを要する。また体温中樞も麻痺するから、すべての種類の麻酔にあつては、充分な注意を拂わなければ被麻酔者を冷却させ、氣管枝肺炎をおこす危険がある。角膜反射は、浅い麻酔では保たれるが、深い麻酔にあつてはなくなる。急に瞳孔の散大するのは特に危険である。

また醗酵期或は耐量期において、稀に偶發事件がおこる。即ち入歯を嚥下し、吐物・粘液・唾液または血液を吸引することがある。それ故、麻酔を行う前には豫め口腔を検査する必要がある。なお胃は空虚なのがよい。しかし衰弱者は、あまりに長い間空腹であつてはならない（最後の食事より4時間後に麻酔を行う）。その他、麻酔の前には排尿することを忘れず、時としては腸洗淨を行う。

麻酔の耐量期には、心臓および循環の外、その他の植物性機能も、できるだけ侵されないのがよいが、すべての麻酔にあつては、胃・腸および子宮の機能は多少とも減退する。また麻酔「ガス」を除き、尿の分泌は、すべての麻酔劑によつて抑制せられる。

もし之につづいて過量を與えるときは、虚脱期と稱えられる時期となり、その際には漸次に或は急に延髄内にある生命の保衛に必要な中樞の麻痺がおこる。即ち瞳孔反射は消失して、瞳孔はもはや光の射入にたいして反應しなくなり、呼吸は不規則となり、血脈は循環虚脱のために下降し、脈搏は小且軟となり、心臓は不規則に搏動する。最後に呼吸は停止し、心臓はなお暫時の間搏動をつづける。心臓の方が先に停止するのは、例外の場合を除けば、ただ「クロロホルム」麻酔の際に見られるのみである。

「エーテル」、「クロロホルム」、「アセチレン」または「エチレン」のような麻酔劑を用いた場合には、麻酔は一定の段階において現われ、その際には多少の過量を與えても危険に堪えられるが、他の麻酔劑では、固有の麻酔が現われるときは既に生命の危険を伴う。かような際に、突如として瞳孔が散大するのは特に危険な徴候である。この点において、最も危険が大きいのは「クロロエチル」（「ケレン」）である。即ちこの物質は、著明な醗酵期について、移行期なしに、直ちに生命に必要な中樞の麻酔をおこす。こうして「クロロエチル」では、如何にしても耐量期をおこせない。亜酸化窒素もこれに類似の關係がある。この場合には、浅い麻酔は危険がないが、深い麻酔は重篤な偶發事件によつて死ぬことがある。その他、「アヴェルチン」にても危険のない完全麻酔

をおこさないから、この物質は基礎麻酔として用いられるのみである。

もし呼吸が停止したならば、直ちに頭部を低位にして人工呼吸を始め、なお他の方法「ロベリン」の注射）を行つて蘇生をはかる。またもし最初に心臓が停止した際には、心臓「マッサージ」（1分間に約120回心臓部を短かく且つ強くつく）を行い、且つ下肢を高位にして心臓を被動的に充滿させる。その傍ら、同時に中枢興奮劑および植物性循環劑（例は「アドレナリン」、「ジンバトール」）を與える。リッゲル液（I—I, 5「リッゲル」）の静脈内注射も良好な作用がある。死に際しては、心臓および呼吸の停止のみでなく、死斑、死後無直などの現われたのを以て確實な死の徴候と認めなければならない。

麻酔劑を與えることを中止すると、麻酔の段階が反對の順序に経過する。即ち最初は深部反射、それについて表面反射が恢復し、醗酵状態が現われ、最後に患者は覺醒する。

**麻酔の後作用** 麻酔劑の後作用を知ることが、麻酔劑の選擇にとつて重要である。最も屢々見られる重篤な後作用は氣管枝肺炎で、これは種々な條件によつて發生する。就中、唾液および氣管枝粘液の分泌が多量なのは、特に一定の「エーテル」麻酔の際に恐れられるところであるが、これは豫め「アトロピン」1mg を注射すれば避けられる。氣管枝の筋肉および絨毛装置の麻痺があれば粘液の排出せられ方が悪く、會厭軟骨の麻痺は特に嘔吐に際して誤嚥の危険を伴う。その他、冷氣を吸入し且つ体温調節の不完全なために全身が冷却するのも、氣管枝肺炎をおこしやすい原因となる。しかし最も重要な條件となるのは、換氣の不良であつた肺部における膨脹不全の形成である。これによつて、分泌物が停滞してその所に傳染がおこり、限局性氣管枝炎および氣管枝肺炎を發生するのである。時としては、肺の全葉に實質的の虚脱がおこることがある。この最も重篤な麻酔の後作用は、5—7% CO<sub>2</sub> を含有する空氣或は酸素にて後處置を施すことによつて避けられる。この方法によつて手術後におこる肺炎の数が著しく減じた。なお患者の体位を度々轉換し、且つ系統的に呼吸運動を行わせることも同様の效がある。

つぎに、重篤な麻酔の後作用は、全身の「アシドーシス」（酸性症）である。これは麻酔とは無關係に、重症な手術後に現われることもあるから、麻酔のためと、手術のための傷害とを往々區別しえない。かような場合には、麻酔より覺醒したときは良い状態にあるが、數時間をへて後に、初めて更たに意識の潤潤をみとめ、その豫後は頗る不良なことがある。その診斷は、豫備「アルカリ」の著しい減少および「アセトン」体の出現によつて下しうる。小兒および妊婦では、「アシドーシス」をおこす傾向が大きい。これにたいしては炭酸の吸入、糖および「インシュリン」が良好に作用する。

麻酔劑の組織にたいする作用は、特に「クロロホルム」麻酔の際に見られるが、「エーテル」、「アヴェルチン」または「エヴィパン」を用いた際にも軽度には存する。但し麻酔「ガス」の際には全くおこらない。この組織作用は、全量の大きさに關し、一部は局所性および全身性窒息の結果である。それは尿中における蛋白の出現として現われることもあるが、この症状は速かに消失するから、一

般に良性と見做される。これに反して、他の腎臓症状（利尿の減少、蛋白および尿圓柱の排出増加）は、時として重篤と認めねばならぬ。肝臓に往々漿液性肝炎がおり、また「クロロホルム」麻酔の後には黄疸および急性黄色肝萎縮が見られる。なお心臓が次第に衰弱するのは、心筋の變性を意味する。

临床上、各々の場合にあつて、果していずれの麻酔剤が適当であるか、また一般に麻酔の危険を避けうるか否かは、往々精細な臨床的検査を行つて後に初めて決定せられる。それには、心臓、血圧、血色素および時として血球数、並びに豫備「アルカリ」、肺、肝、腎（尿中の糖、蛋白および沈渣！）の診査を行う。

すべての麻酔にあつては、たとえ最良の方法にても時として死を來すことがある。それは被麻酔者の意識喪失にいたるまでの中毒であつて、特に初めから衰弱した者は危険であることは自明の理である。従來の統計によると、致死率は「クロロホルム」麻酔の際には 1:2553、「エーテル」麻酔にあつては 1:10767 である。

### 1. 最も重要な麻酔剤

全身麻酔の目的に用いられるものを二大別して吸入麻酔剤および非吸入麻酔剤（直腸内、非経口および静脈内麻酔法）とする。吸入麻酔剤として用いられるのは主として「エーテル」及び「クロロホルム」で、これらのものは何れも所謂 脂肪列 の麻酔剤（メタン誘導体）に屬する（第 51 頁参照）。

吸入麻酔剤は、同時に呼氣中に排出せられる。「エーテル」、「クロロエチル」および麻酔「ガス」は完全に再び呼氣中にでるから、これらのものは「リポイド」説の意味における理想的の麻酔剤で、殆んどその物理的性状によつてのみ作用を呈する。これに反して、「クロロホルム」は、一部は化学的に變化し、その毒性の一部はこれに基づいておこる。

吸入麻酔剤の優れた点は、これを調整しうることである。即ち偶發事故のおこつた際には直ちに中止しうべく、そうすると直ちに排出が始まる。しかしそれらの中の或るもの（「クロロエチル」、「エーテル」、「クロロホルム」）は、局所刺激作用があり且つ組織にたいして作用を呈する。特に良く調整しうるのは「ガス」麻酔剤で、このものでは、数回の呼吸運動の後に睡眠に入り、薬剤を中止すれば数分にして覺醒する。そしてこのものは、他の麻酔剤と異なり、毫も局所刺激作用を呈せず、且つ組織作用もない。

すべて異種の「ガス」を吸引する際には窒息の感がおこり、これは經驗上多くの患者、特に心臓病者および小兒では興奮を伴つて堪えられない。また或る種の物質にあつては、悪心および嘔吐のような中毒の自覺的および他覺的徴候が現われ、これによつて重篤な併發症をおこすことがある。それ故、久しい以前から精神を庇護しうる麻酔法が考究せられた。例えば、吸入麻酔を始める前に催眠劑を與え、或は「モルヒネ」または「スコボラミン」注射を行うなどは、いずれもこれに屬す

る。それらの適当量（大量に過ぎない量）を用いるときは、同時に麻酔剤を節約しうるから推奨せられた。そしてその際それぞれの物質の固有の性質を顧慮するならば、それがために麻酔の危険が高められることはない（麻酔補助剤の部、参照）。この他、特に有効なのは肛門内「アヴェルチン」麻酔および静脈内「エヴィパン」麻酔である。これらの麻酔法にあつては、麻酔をおこす量と致死量との間の所謂 麻酔範囲は充分大きいから、作用が確實である。しかしそれを調整することは出來ないから、もし既に偶發事故が現われたときは、生理的解毒のおこるのを待つか、或は覺醒劑を用いなければならない。なおかような方法は、特に頭部および頸部の手術に際して、吸入麻酔を行うことが困難な場合にも適する（基礎麻酔剤の部、参照）。

### a. 「エーテル」

「エチル・エーテル」、 $(C_2H_5)_2O$  は最も重要な麻酔剤である。麻酔の各段階は明かに區別しえられるから、麻酔を思ふままの段階に調整することができ、且その麻酔範囲は充分に大きい。必要に応じて浅い麻酔または深い麻酔をおこしうべく、量を過ぎると、通常の徴候によつて充分早期にこれを知りうる。

「エーテル」麻酔にあつては、醗酵期は頗る顯著である。麻酔の始まりに、氣道における知覺神經末端を刺激して反射的に呼吸停止をおこすことがある（Kretschmer 氏反射）。しかしこれは全く危険がなく、なお「エーテル」を滴注するときは自然に消失する。

「エーテル」は、酸・過酸化物および「アルデヒド」のような不純物を含有することがある。これらのものは、強い刺激作用があり、光に当たるときは「エーテル」からも生じうる。それ故、麻酔を行うには、褐色瓶に入れて暗所に貯えた麻酔用「エーテル」を用いなければならない。なお「エーテル」の蒸氣は、燃焼しやすく且つ爆發性であることを忘れてはならない。非常に高温度の所、例えば熱帯地方では、往々「エーテル」にて麻酔を行ない。また酒客にも「エーテル」は効がない。

「エーテル」麻酔にあつては往々嘔吐を催す。麻酔の始まりにおこる嘔吐は全身中毒の一徴候であるが、麻酔が終つて後に初めて嘔吐を催すのは、通常吸入した「エーテル」蒸氣を嚥下したためである。それ故、麻酔後におこる嘔吐は炭末を與えることによつて軽減させうる。

また「エーテル」蒸氣は、強い局所の刺激作用がある。これによつて麻酔後に氣管枝炎または氣管枝肺炎を發生する危険がある。これは特に患者を冷却および通風にたいして充分に保護しない場合にかかりやすい。それ故、例えば肺結核患者では通常毫も「エーテル」を使用しない。しかし大多数の場合には、手術後の肺炎は、麻酔剤のためではなくて、むしろ手術そのもののためか、或は後處置の不適当なためにおこるのである。

心臓および循環、並びに内分泌は、正しい「エーテル」麻酔の際には侵されることはない。しか

し或る場合には、麻酔後に「アチドージス」をおこすことがある。

「エーテル」及び「クロロホルム」は、吸入麻酔剤として手術を無痛に行うために用いられるのみでなく、また筋肉の弛緩を要する非出血性の手術、例えば脱臼または「ヘルニア」の整復に、また稀には疼痛或は筋肉緊張のために検査を行うことが困難な場合にも應用せられる。この他、「ストリキニーネ」中毒、外傷性破傷風、または他の痙攣、例えば子癇の際に麻酔或は不全麻酔を行うときは、鎮痙剤として作用し、これを緩解しうる。また小児の喉頭痙攣に際しても、時として1—2滴の「クロロホルム」を吸入させる。

またもし「エーテル」の少量を内用させるときは、「クロロホルム」滴の際と同様に、腹中に愉快な温感がおこる。それ故「エーテル」は、稀には酩酊薬としても飲用または吸入せられることがあり、一日量 1—1 $\frac{1}{4}$  kg を吸入した例が知られておる。即ちかかる際には、身体は漸次に非常に大量にたいして習慣となる。

「エーテル」麻酔の術式としては、普通灌漑麻酔法を用いる。これを行うには、「エーテル」假面（通常 Schimmelbusch氏假面）中に 10—30 cc の「エーテル」を注ぎ、徐々にこれを顔面に近づけ、1—2 分にして患者が「エーテル」に慣れるようになると、更に同量の「エーテル」を注ぎ、假面をもつて全く顔面を覆う。なお「エーテル」の揮散を防ぐために、二重に折つた布片で假面の周囲を包み、假面中の「エーテル」が盡きると更に「エーテル」を注いで麻酔をおこさせ、深麻酔に達するときは注加量を減じ、脈搏、呼吸および瞳孔の状態に注意しつつ、適当量を追加して深麻酔を維持するように努める。（最初より假面を顔面に密着して麻酔を行うと、窒息感をおこし、咳嗽刺激があり、不安となり、或は窒息または心臓停止を來すことがあるから注意を要する）。「エーテル」の用量は「クロロホルム」の約 5—7 倍を要する。

【製劑】「エーテル」Aether, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O は無色澄明の揮發し易い液で、点火しやすく一種の清涼な臭氣と灼熱性の味とを有する。水には僅かに溶解し、「アルコール」および脂肪には溶解しやすい。

麻酔用「エーテル」Aether pro narcosi. 純粋でなければならない。なぜなら「フーゼル」油、酸、「アルデヒド」、「ヴィニルアルコール」、過酸化水素、過酸化「エーテル」のような不純物は、高度に局所刺激作用を強めるからである。100—150 cc 入りの褐色瓶に充滿して冷暗所に貯える。吸入用「エーテル」の試験法も亦、大体「クロロホルム」と同じく、蒸發後に悪臭を放たないものでなければならない。

## b. 「クロロホルム」

「クロロホルム」も亦、麻酔用「クロロホルム」のみが麻酔の目的に使用せられる。その蒸氣は、開放した「ガス」皆に接觸するか、または日光に曝されるときは、「フォスゲン」Phosgene に移行する。それ故、「フォスゲン」のために死を來すことがある。ただ大きな利点は「エーテル」と異なつて、その蒸氣は爆發性でないことである。このことは特別の状況、例えば野營などの際には重要である。

「クロロホルム」は「エーテル」よりも約 4 倍その作用が強い。そして「エーテル」が無効な場合にも「クロロホルム」にて麻酔を行いうる。しかしもし「クロロホルム」を、普通「エーテル」を用いる際と同様な速さで麻酔「マスク」の上に滴下するときは、心臓は急に「クロロホルム」にて充滿せられ、数回の呼吸運動の後に心室「フリンメレン」をおこして心臓死がおこる。強い興奮状態或は「クロロホルム」麻酔中に、同時に「アドレナリン」を使用する際にも、特に心臓が危険である。この早發死は、恐らく迷走神経中枢の興奮によつておこるものと考えられる<sup>1)</sup>。

「クロロホルム」麻酔の際における酩酊状態は、一般にあまり著明でない。それ故、靜かに睡眠に入る。耐量期には、血圧は著しく下降して 30—40 mmHg となる。これは早期に血管中枢が麻酔せられるからであるが、「クロロホルム」の心筋にたいする作用もこれに關與する。かように血圧が下降するために、「クロロホルム」麻酔を行つた際には、「エーテル」麻酔者に反して、患者の外観は蒼白で沈衰しておる。また危険なのは「クロロホルム」の後作用である。即ち麻酔につづいて日々に心臓の脂肪變性が増強し、徐々に急性黄色肝萎縮の始まる徴候として黄疸が現われ、且つ重篤な腎臟障礙がおこる。なお「クロロホルム」麻酔の後には「アチドージス」の危険がある。かような「クロロホルム」の組織にたいする作用は、小児では最も危険であるが、かかる危険は同時に酸素の吸入を行えば減少する。また豫め大量の葡萄糖、または時として「インシュリン」、「レチチン」、または恐らく「キサンチン」を興えることによつて、肝臟傷害および「アチドージス」を豫防しうる。

しかし「クロロホルム」も健康な若年者に合理的な準備の下に節約的に興える場合、または單に数滴の「クロロホルム」を分娩婦などに興える場合には、それほど危険ではない。

「クロロホルム」麻酔の術式 麻酔を行うには、まず「クロロホルム」假面に数滴の「クロロホルム」を滴下し、患者の口腔および鼻より少しく隔つた所に假面を支持し、患者をして徐々に口腔呼吸を行わせる。ついで假面を低くし、全く鼻および口を覆ひ、その上より「クロロホルム」を滴下する。その量は、1 分間に 30—60 滴、小児には少量、大人には大量、酒客には特に大量を要する。麻酔が進んで、興奮期に達したときは滴下量を倍量ほどに増加し、深麻酔に達したならば著しくその量を減じ、覺醒しない程度にこれをつづける。迷朦期は多くは 4—5 ないし 7—8 分にて達せられる。麻酔をおこすべき「クロロホルム」の量は各人によつて著しく差異があるが、ほぼ成人にては 6—8 cc にて約 5—7 分を要し、これを持續するに 1 分間に 0.5—0.6 cc を要する。麻酔の持續時間は一時間以内がよいが、2—3 時間にわたつても障礙のないことがある。麻酔による中毒は、必ずしもその時間および量に關係しない。

【製劑】「クロロホルム」Chloroform, Trichloromethan, CHCl<sub>3</sub> は無色澄明の揮發性の液で、特異の香氣を有し、味は微に甘く、60°—62°C にて沸騰する。水には僅かに（約 1% まで）溶解し、「アルコール」

1) このことは、例えば犬を「クロロホルム」麻酔にかけておき、心臓迷走神経を強く興奮させると死ぬによつてもわかる。

「エーテル」および脂肪性油には任意の割合に混和する。

麻酔用「クロロホルム」Chloroform pro narcosi. 厳格に純粋なるを要する。そして危険な「クロール」化合物、「フォスゲン」などを含有してはならぬ。日光により分解して有毒となるから、小さい着色瓶に充滿して冷暗所に貯蔵する。吸入用。

「クロロホルム」の純粋なるか否かを定める簡単な法は、清潔な濾紙に浸して、これを蒸発させるとき、紙片が全く無臭とならば良好であるが、一種の刺激性悪臭があるときは不純のものとなしよ。

開放した火焰中では、「クロロホルム」と共に危険な「フォスゲン」を生ずる。

### c. 「クロルエチル」

$C_2H_5Cl$  は「ケレン」Kelen とも稱えられ、著しく揮発性な無色透明の可燃性液体で、沸点は  $12.5^\circ$ 。非常に速かに、往々すでに  $1/2$  分間の後に酩酊麻酔をおこし、同時に強い痛覚脱失作用を呈するのが特有である。周知のように、本剤を用いる際には、患者をして数を数えさせ、患者が数を数えることを中止したならば、手術の時期が来たのである。そのとき「クロルエチル」を取り去れば、患者は 1—2 分にして覚醒する。只この麻酔に際して不快なのは、時として上部気道の痙攣をおこすことで、これは蒸気の局所にたいする刺激作用によつておこるのである。

この「クロルエチル」による麻酔にあつては、多くの死んだ場合が知られているが、これは殆んど常に技術上の欠陥に歸せられる。即ち酩酊麻酔を長くしようと試みるか、或は反射をなくしようとするときは、突然に表面および深部反射、並びに延髄の中樞が麻痺する。

実際には小手術、殊に抜歯などの目的に齒科において屢々用いられる。なお局所麻酔剤の部参照。

【製劑】「クロルエチル」Aethylum chloratum (Aether chloratus). 無色透明の揮散しやすい液体で、特異の氣味がある。

### d. 麻酔「ガス」

吾々を取囲む空気は 21% の酸素を含む。もし酸素含量が 15% に減ずるときは蠟燭は消えるが、人間は、なおも傷害なしにこの濃度に堪える。しかし 15% 以下になれば漸次に窒息の徴候が現われ、10—11% には或る人間はすでに酸素不足によつて沈衰する。

亞酸化窒素 Nitrogenium oxydulatum,  $N_2O$  (笑氣)。

この化合物は有機体ではなく、脂肪性の麻酔剤には屬しない。無色無臭の「ガス」で、甘味があり、水には容易に溶解し、30 気圧または  $-88^\circ$  には濃縮して無色の液となる。

80% の亞酸化窒素を 20% の酸素と共に吸入させるときは、1—2 分間の内に酩酊期が現われて、強い痛覚脱失作用を呈するのが特有である。吸入することを中止すれば、麻酔は僅かに 20—30

秒間つづき、患者は爽快な氣分をもつて覺醒する。酩酊時には笑を發し(それ故、笑氣の名がある)、並びに恰も「クロルエチル」に類似して、色情的の夢を見るために、後に法律上の事件となることがある。それ故、かような麻酔を行う際には必ず立合人を要する。

軽度の血圧上昇を伴う浅い麻酔は、一般に 85%  $N_2O$  と 15%  $O_2$  とを吸入させる場合に達せられる。かような混合物には、同時に充分な酸素を加えてあるから、全く危険がない。亞酸化窒素は、吸入した際に異種「ガス」としての窒息感をおこす外は、毫も局所の刺激作用を有しない。また心臓および循環、組織にたいしては全く無害であり、「アチドージス」もおこらないから、多くの場合には、亞酸化窒素は一つの理想的な麻酔劑と見做さなければならない。

しかしながら、浅い麻酔では充分でない場合に、それよりも多量の  $N_2O$  を吸入させようと思ふならば、同時にそれよりも少量の酸素を與えなければならない。その結果は、窒息がおこつて血圧上昇を伴う(心臓病および血管疾患に注意)。それ故、「チアノーゼ」の最初の徴候が現われたならば直ちに酸素を與えなければならない。もし「チアノーゼ」が長くつづく場合には、常に心臓の傷害を意味し且つ窒息性「アチドージス」の危険がある。亞酸化窒素による麻酔死の場合も、殆んど常に窒息に基づくのである。

或る場合には、数回の呼吸を行う間(20—30秒間)、純粹の亞酸化窒素を吸入させることがある。これは身体が、周知のように、必要な豫備酸素を有するからである。これによつて、中等度の窒息を伴う短かい麻酔をおこすことができる。これは、例えば抜歯などの目的には充分であり、健康人にとつては決して危険でない。吸入には、通常一定の装置が用いられるが、人に亞酸化窒素麻酔を行う前には、豫め動物について麻酔の技術を習得すべきである。

「アセチレン」Acetylen (「ナルチレン」Narcylen),  $HC \equiv CH$ ; および「エチレン」Äthylen,  $H_2C = CH_2$ 。

近年にいたつて用いられるこれらの麻酔「ガス」は、亞酸化窒素よりも麻酔作用が強い。深い麻酔をおこすには、多くの場合に 40% 「アセチレン」と 60% 酸素との混合物で充分である。それ故、この麻酔法では窒息の危険はない。

しかし、その代りに著しい爆発の危険がある。それは「エーテル」蒸気よりも遙かに危険が大きく、火焰、灼熱刀、或は電氣の火花によつて点火せられる。その他の危険は、「アセチレン」が銅を含有する部分と接觸するときである。その際には、「アセチレン」銅を形成し、このものは軽く打てば爆発する。しかしこの爆発の危険は、適當な麻酔装置を用いることにより、ある程度まで防ぐことができる。また照明用の「アセチレン」は、常に悪臭のある有毒の磷化水素を含有して不純であるから、麻酔の目的には純粹な「ナルチレン」なる「ガス」が使用せられる。

### 2. 基礎麻酔劑

「エーテル」吸入麻酔法は、今日まで廣く使用せられた麻酔法で、その優秀な点は、殆んど危険

を伴わず、麻酔の深さは自由に調節しえられ、且つ吸入を止めるときは速かに肺より排出せられて、血液中における濃度は直ちに下降するにある。しかし往々興奮期が長くつづき、患者に恐怖感をおこさせるなど不愉快な欠点がある。茲において近年にいたり、注射による麻酔法が行われるようになった。しかし今日注射によつて完全な麻酔をおこさせず、それよりも浅い所謂基礎麻酔を行い、それにつづいて必要に應じ、多くは「エーテル」、亜酸化窒素などの吸入麻酔を行う。その際注射した物質は体内に止まるから、基礎麻酔はこれを調節しえないが、後に行う吸入によつて麻酔を調節しうる。基礎麻酔剤として今日最も多く用いられるのは、最近の催眠剤なる「アヴェルチン」であり、殊に誘導麻酔として用いられるのは、「エヴィパン・ナトリウム」である。

「アヴェルチン」(「プロクチン」),  $\text{CBr}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 。まず注意すべきは、「アヴェルチン」の水溶液(3%)を作製する際には  $45^\circ$  以上に熱してはならない。これは強く温めるときは「ブロム」水素と同時に、粘膜にたいして強い腐蝕作用を呈する毒性の強い「チプロム・アセトアルデヒド」を生ずるからである。それ故、この溶液は 1%「コンゴロート」水溶液(「コンゴロート」紙ではない)にて試験し、同時に発生する「ブロム」水素の有無を検しなければならぬ。

「アヴェルチン」は、強壯者には体重 1kg につき 0.1g、衰弱者および水分に乏しい患者には 0.08(または 0.06)g の割合に用い、これを 2.5% 水溶液として(分解していないことを検査した後)直腸内に注入して麻酔をおこさせる。注射後 5—20 分にして、患者は何らの症状なしに睡眠に入る。これは「アヴェルチン」基礎麻酔の優れた点である。もし 1—3 分にして突如として眠に入るならば、過量の徴候と見做すべきである。

上記の用量にては充分な深い麻酔に入ることは稀であるから、引きつづき「エーテル」または亜酸化窒素にて補助しなければならない。しかし、かような混合麻酔にあつては、同時に吸入麻酔剤の量を節約しうる。例えば、かような前処置の後には、85%  $\text{N}_2\text{O}$  および 15%  $\text{O}_2$  の混合物をもつて危険なしに深い笑気麻酔がおこりうる。また同時に、「アヴェルチン」は著大な鎮痛作用があるから、「エーテル」麻酔にもよく堪えられる。これは経験上嘔吐を催しやすいすべての手術を行う際に重要なことである。

上記の用量では、完全な作用は 30 分にして達せられ、その際心臓および血脈は殆んど常に全く侵されない。しかし恰も中等量の「モルヒネ」を用いた際に似て、呼吸機能は或る程度まで減退する。「アヴェルチン」は「グルクロン」酸と複合して解毒せられるが、その場所は確實に知られていない。解毒が平均の速度で行われる際には、患者は 1—1½ 時間にて覚醒する。しかし特に過敏な患者では、麻酔は深くなつて危険なことがあるから、かかる場合には覚醒剤を準備しなければならない。

かような精神を庇護しうる麻酔法は、吸入麻酔にては、あまりに強い興奮をおこすような患者、特に小兒、心臓病者、および精神の不安定な者にとつては特に價値が大きい。また麻酔を反復し

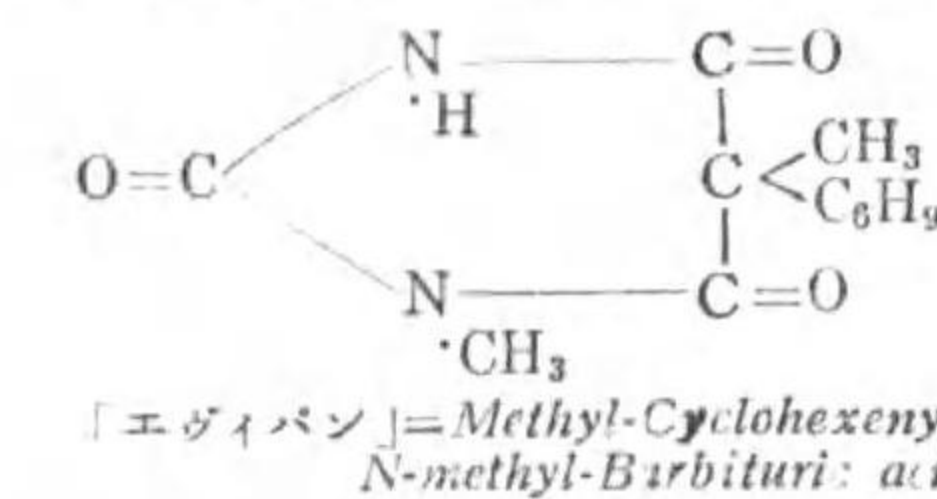
て行うべき場合にも頗る便利である。これは、その際には通常吸入麻酔を拒否し、患者は手術にたいするよりも、むしろ麻酔にたいして恐怖を感じるからである。

「アヴェルチン」は、多くの他の「ハロゲン」を含有する物質と異なつて、正しい用量では毫も毒性がない。麻酔量にては心筋にたいする作用は存しない。實驗的に、白鼠を 100 回麻酔をかけても、内部器官にいかなる組織的變化もみとめられない。かようなことは「エーテル」または「クロロホルム」にては一向不可能なことである。破傷風痙攣の治療に際して、反復「アヴェルチン」基礎麻酔を行い、同時に破傷風抗毒素を注射する時には、20 日以内に 23g の「アヴェルチン」を用いても害が見られないという。その際には、「アヴェルチン」の注入後、覚醒する度に注入を反復し、それは往々生命を救助しうる方法であるといわれる。これに反して、経験上 腎臓病者に「アヴェルチン」を用いることは慎重でなければならない。

なおこの他の大きな利益は、「バルビツール」酸と異なつて、「アレルギー」性反應をおこす傾向の全くないことである。

「レクチドン」(*secondary Amyl-β-bromallyl-Barbituric acid* の「ナトリウム」塩)。これは直腸内に用いられる最近の催眠剤で、分娩時、手術の準備、および精神病の方面にて應用せられ、10% 溶液 5—10(7—9)ccm または 0.4 の坐薬として用いられる。小兒外科においても、「アヴェルチン」と同様に推奨せられ、これに比較すると麻酔作用は弱い。「バルビツール」酸のもつ普通の副作用があり(後頁参照)、その他發汗作用がある。なお「アヴェルチン」の代りに「トリクロル・エチルアルコール」*Trichloräthylalkohol* も用いられる。

「エヴィパン・ナトリウム」。このものは静脈内に注射せられ、混合麻酔としてよりも、むしろ短時間麻酔並びに精神保護の意味に於ける誘導麻酔としての使用に適する。催眠剤の静脈内注射



も亦、明かに大多数の者にとつて、異種の「ガス」の吸入よりも気持ちがよい。

人には、体重 1kg につき 0.01—0.016g に相当して、

新たに製した 10%「エヴィパン・ナトリウム」溶液約 6—

8—10 ccm を注射するときは、未だ注射しつつある間に症状なしに眠に入る(その溶液は、使用直前に 1g 入「アンプル」中に蒸溜水 10 ccm を注入して製し、2—3 時間以上をへた溶液は使用してはならぬ)。「エヴィパン」の心臓作用を避けるために、注射は徐々に行われなければならない。即ち ½ 分間に 1ccm の速さで注射する。そして作用が始まつた(患者が数えることを止めた)ならば、直ちに注射を中止する。これは時としては既に 1½ ccm の注射後である。もしつづいて「エーテル」または他の麻酔剤にて追加麻酔を行わなければ、10—15 分間内に「エヴィパン」麻酔より覚醒し、嘔吐を催さず且つ手術後の肺疾患をおこすこともない。

即ち「エヴィパン」麻酔の持続時間は平均 10—15 分間であるから、注射を終つたならば直ちに手

術を始めてよい。もし手術が数分間にて足りる場合には、2-3分待つて麻酔が深くなつてから始める。これに反して、10-15分にて手術が終了しないと思われる場合には、麻酔がおこつてから10-12分目より徐々に吸入麻酔を始めなければならない。一般に、30-40分以上を要する場合には、「エヴィパン・ナトリウム」よりも、むしろ「アヴェルチン」基礎麻酔などを賞用する。これは「アヴェルチン」の方が作用が長くつづくからである。

これまでの人についての「エヴィパン」麻酔の経験によると、この物質は比較的無害なことが明らかとなつた。「エヴィパン」は肝臓内において解毒せられるから、肝疾患、並びに悪液質に際しては注意しなければならない。かような場合には、普通の「エヴィパン」量の解毒は数時間にわたることがある。虚脱状態にあつても解毒せられ方は勿論悪い。なお、その他の種類の麻酔、並びに局所麻酔におけるように、口腔「フレグモネ」および氣道のその他の浸潤性病變にあつては、危険が大きいことをも顧慮しなければならぬ。

「エヴィパン」に類似する「オイナルコン」(*Isopropyl-β-bromallyl-N-methylbarbituric acid* の「ナトリウム」塩)も用いられる(1回4-10ccm 静脈内)。その禁忌も「エヴィパン」と同様である。

【製劑及用量】「プロタチン」Brotacin (「アヴェルチン」Avertin), 「トリブロム・エタノール」Tribrom-  
*ethylanol*  $CBr_3CH_2OH$ . 白色の結晶で、体重 1kg につき 0.08-0.1g または液 0.03-0.1ccn を体温に近い温湯に溶解し、2.5% 水溶液として注腸する(基礎麻酔)。

「レクチドン」Rectidon. 1 回 10% 液 5-10ccm を注腸、または坐薬(0.4) 1 個挿入。

「エヴィパ・ナトリウム」Evipan-Natrium. 使用直前に 10% 液を製して約 6-8-10ccn を徐々に静脈内に注射する(短時間または誘導麻酔)。

「オイナルコン」Eunarco. 1 回 4-10ccm 静注。

### 3. 麻酔補助劑

一般に使用せられるのは、手術の直前に睡眠劑を與えて患者をして夜間の睡眠を充分にとらせると、麻酔および手術によく堪えられる。また麻酔そのものは、豫め催眠劑、「モルヒネ」、「スコボラミン」などを與えることによつて補助せられる。それ故、麻酔開始前  $\frac{1}{2}$ -1 時間に屢々「ナルコボン」-「スコボラミン」の皮下注射を行うことがある。また特に 25% 硫酸「マグネシア」溶液 1-2 ccm の筋肉内注射または直腸内注入も推奨せられる。しかしこの際顧慮すべきは、「モルヒネ」、「スコボラミン」または硫酸「マグネシア」を麻酔劑と併用する際には相乗作用が現われることである。そしてこれはその際應用した物質の副作用についても現われうべく、例えば「モルヒネ」と「クロロホルム」或は「バルビタール」を併用する際には、「モルヒネ」の呼吸麻痺をおこす作用は増強する。それ故、「モルヒネ」にたいして過敏な者、特に小兒では、かような併用を避けなければならない。また「スコボラミン」にたいする感受性は、各個人によつて大きな差異があり、身体の状態により時として呼吸麻痺をおこす危険が大きい。

麻酔は明かに重篤な疾病状態における一つの特別な冒険である。それ故、心臟病者(「ヂギタリス」)、バセドウ氏病者(「ルゴール液」)、重症飢餓、特に糖尿病者は、麻酔を行う前にできるだけ内

科的治療を行わなければならない。また成る場合には、豫防的に強心劑、「アトロピン」、糖および「インシュリン」などを與えるのが合理的である。

本來の麻酔そのものの重要な補助劑は 5-7% 炭酸を含んだ酸素である。この混合物を吸入麻酔劑の始めに吸入させるときは、強く呼吸を興奮させるから、麻酔劑は速かに体内に吸引せられ、従つて興奮期が短縮せられる。また麻酔の終りに炭酸を與えると、麻酔劑は速かに血液より追いつかれる。この他、炭酸は肺膨脹不全のおこるのを妨げ、且つ血液中の豫備「アルカリ」の増加を來すことによつて、特別の意義があることは既に述べた通りである(第 149 頁参照)。

なお、すべての麻酔に際しては、強心劑劑「アミノコルチン」、「カルデアゾール」など、その他の恢復に必要な藥劑を豫め用意すべきことは、いうまでもない。

### C. 催眠劑

睡眠は第三腦室の後部にある中樞より支配せられる。それ故、そこを感傳電氣にて刺激すれば睡眠を催す。一説によると、睡眠は腦脊のこの部分に「カルシウム」塩の蓄積することによつて起るもので、第三腦室のこの部分に少量の「カルシウム」を注射しても同様の作用がある。この部位が傳染、出血または腫瘍によつて病的に傷害せられるときは、数ヶ月ないし年等にわたつて持続睡眠をおこしうことは確實である。また所謂「睡眠發作病」*Narcolepsy* なる疾病では、卒中様の麻痺をおこして通常 5-15 分間つづき、それより患者は生難なしに覺醒せられるものであるが、かかる患者は歩行または起坐に際し、或は食事中に突如として睡眠に入ることがある。

睡眠は、Pawlow の所謂「條件反射」として、例えば單調な刺激を持続的に反復することによつてもおこる。また或る一定の刺激を聯想することも、強い催眠的的作用がある。またもし僅少量の「バラアルデヒド」にて匂をつけた強い麻酔劑を與えて数回睡眠を誘致した場合には、その後は僅かの「バラアルデヒド」のみにてても同様の作用を呈する。かような條件反射が特に速かに發生しやすい或る型の人では、單に薔薇色に着色した水を以て睡眠を求めようになることがある。同様の原因によつて、各人の睡眠の習慣、即ち習慣となつた就眠時間および周囲の状況、温かい床、睡眠中の各人の姿勢などは睡眠にとつて頗る重要である。この他、就眠にとつて必要なのは、できるだけ五官の刺激を除外することである。この意味において、片方の眼と耳とを閉鎖することにより、規則的に睡眠に入つた例が知られておる。

自然の睡眠は、同化作用または新しい餘力の構成と關連のある一つの恢復現象であつて、患者は深い睡眠の後には往々驚くほど爽快となる。催眠劑の作用は、自然の睡眠と多くの類似点をもつが、これとは根本的に異つた現象であつて、かような恢復現象の麻痺を伴うものである。殊に強い催眠劑を長時間作用させた際にはそうである。この点よりすれば、催眠劑の特別の價値が知られるのである。自然の睡眠の傾向のない場合、例えば晝間に睡眠を催させるには、往々倍量或は 3 倍量の催眠劑が必要である。最近に冬眠動物の筋肉より麻酔作用のある一物質を分離し

た者があるが、かかる「ホルモン」様の物質が果して人の自然的睡眠と関連があるか否かは頗る疑わしい。

不眠は患者の体力を消耗させるから、常に患者をして十分に睡眠せしめる方法を講じなければならぬ。しかし不眠の結果は、屢々患者には過度に感じられ且つ表現せられるものである。生理的にも睡眠中における回復現象の必要性はそれほど切實なものではない。健康者に実験的に115時間までの不眠を強いた例が知られているが、かような場合に確實に正常者と異なる唯一の点は刺激性の亢進しておること、その際強い運動失調を伴い、被試験者は眞直に起立するのが苦勞であつた。注目に値するのは、かような時期の後に完全な回復を見るには、8—10時間以上の睡眠を要しなかつたことである。

睡眠障害を治療すべき場合には、まず生活を規律正しくすることが重要である。即ち睡眠と覚醒、勞作と休養、その他 飲食と食事の間歇、庇護と鍛錬とを正しい律序にて行い、なお酸酎毒および薬劑を遠ざけるなど、その他の單純な方法によつて、往々速かに且つ持続的の作用があり、しかも常に催眠劑よりも無害である。

所謂 眞性不眠症は脳の過興奮性によつておこり、この際には正常の場合に刺激とならぬような極めて僅微な通常の外界刺激または体内刺激をも意識するのであるが、脳の興奮性が正常な場合にも、非常に強い刺激が作用すると不眠がおこる。かような刺激となるものは、精神的出來事、即ち不愉快なこと或は愉快な感情による興奮・心配など、或は各種の症状、例えば疼痛・咳・呼吸困難・熱などである。かような場合には、催眠劑を與えるのは無意味で、むしろ五官にたいする体内および体外の刺激を除去することが睡眠を催させる最良の方法である。例えば、疼痛および呼吸困難にたいしては鎮痛劑、時としては「モルヒネ」劑を與え、咳は「コデイン」により、梅毒性の疼痛は「ヨードカリ」により、心臟病者および動脈硬化症者の胸痛は「ヂウレチン」によつて緩解すれば、睡眠を催させうる。そして出来るならば、常に睡眠の障碍となる疾病にたいする原因療法を行うことを怠つてはならぬ。激甚な疼痛がある場合に眞の催眠劑によつて睡眠を催させるには、多数の腦中樞が麻酔するほどの大量を與えなければ作用がない。

これに反して眞性不眠症は、前述したように、異常刺激によつておこるのではなく、これは大脳皮質の正常の刺激にたいする興奮性が異常に亢進するために起るのであるから、かかる際にはまず物理的および精神的療法を行ひ、時としては無害にして且つ緩和な作用をもち、しかも睡眠中の回復力をあまり害しない鎮靜劑、例えば「プロム」劑または吉草劑を與え、そしてなるべく催眠劑を用いないことを原則としなければならぬ。しかし、もしこれらの方法にてなお不十分な場合には、初めて本來の催眠劑を試みる。

臨牀上の實際にあつては、神經衰弱の主徴なる不眠に際しては特別の考慮を要する。即ちその原因は神經系の過勞或は感情にたいする刺激のため(神經性困憊感)であるか、或は生來神經系統が薄弱なため(体質性神經衰弱)なるかを確定し、それに應じて治療の方針を定めなければなら

ぬ。しかし神經衰弱にたいする治療法の効果は多くは徐々であるから、往々速かに睡眠を催させる必要がある。即ち頑固な不眠があつて止むをえない場合には、軽い催眠劑を用いる。就中屢々用いられるは「プロム・ソレリル」尿素(0.5—1.0),「プロム・チエチル・アセチル」尿素(0.5),「バルビタール」(0.5), 溶性「バルビタール」(0.5), 「ヂアール」(0.1), 「フェノバルビタール」(0.1—0.2)などである。これらの薬劑は、速かに吸収させるために、就眠前に温湯に溶かして服用させる。いずれも多少の副作用を伴うが、それほど不快な副作用はなく、これを斷續的に使用するときには長きにわたつても著明な有害作用をみとめない。しかし反復使用すると漸次にその効力が失われるから、時々製劑を取換えるがよい。また或る場合には「プロム」劑と併用すれば有効である。かかる際に抱水「クロラール」または阿片劑を用いるのはよくない。また神經衰弱者に催眠劑を自分で用いさせると、長い間には障碍となるから、これを禁するがよい。

心臟機能不全にたいしてはまず「ヂキタリス」療法を行うべきであるが、精神的に興奮するか或は不眠に悩む循環器病者には「プロム」劑または吉草劑のような鎮靜劑、または時として催眠劑(「プロム・ソレリル」尿素 0.3, 溶性「バルビタール」0.5, 「プロム・チエチル・アセチル」尿素 0.5 など)を與えると輕快する。また腸「チフス」患者が不安で静臥しない場合には「プロムカリ」を與えることはあるが、催眠劑は與えぬがよい。

この他 催眠劑は屢々鎮靜劑としても應用せられる。

### 1. 催眠劑一般

催眠劑 Hypnotics は大脳皮質にたいして選擇的に作用する麻酔作用のある物質で、延髄にある生命の保持に必要な中樞は非常な大量でなければ侵されない。しかし大脳皮質の種々な領域は、催眠劑の種類によつて必ずしも平等に侵されるものではない。例えば、運動性中樞は「プロム」劑または抱水「クロラール」によつて早期に侵されるが、或る屬、例えば、「プロム・チエチル・アセチル」尿素、「フェノバルビタール」などでは、中脳の腦幹神經節が大脳中樞よりも早期に侵される。直接に睡眠中樞に作用する催眠劑は、今日まで未だ知られていない。

#### 催眠劑の化學的分類

催眠劑は、化學的に見れば有機化合物の各種の屬のものが含まれている：

(1) 最も古い催眠劑としては「エチルアルコール」が「アルコール」性飲料として用いられたが、次のような他の「アルコール」および「アルデヒド」も實際において賞用せられる：抱水「クロラール」 $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ , 「クロレトン」 $\text{CCl}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ , 抱水「アミレン」 $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$ , 「アヴェルチン」 $\text{CBr}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , 「ハラアルデヒド」 $(\text{CH}_3\text{CO})_3$ など。

一般に、核中に「ハロゲン」が挿入されると催眠作用が強められることは確かであるが、かような「ハロゲン」を含有する物質は、心臟・血管・呼吸および組織にたいして特に強い副作用を呈する。但しこれは必ずしも一般的の法則ではない。

(2) 「ウレタン」は、それ自身には不安定な「カルバミン」酸、 $\text{NH}_2\text{COOH}$  の「エステル」である。實際上重要なのは「エチルウレタン」( $\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ )、「ヘドナール」および「ヴォルンタール」である。これらのものと関連があるのは、尿素  $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$  の誘導体なる「プロム・ワレリル」尿素および「プロム・ヂエチル・アセチル」尿素である。

(3) 「スルホン」属の「スルホナール」 $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C} < \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$  およびこれに類似する「メチルスルホナール」は、重症の副作用(「ヘマトポルフィリン」尿—尿は暗赤色を呈する—、多発神経炎、重篤な「アレルギー」)があるため、「バルビタール」のような「バルビツール」酸誘導体に駆逐せられて、今日は一般にあまり用いられない。もし特別の理由からこれを使用するとしても、数日間以上は與えぬがよい。

(4) この他最も重要な催眠剤は「バルビツール」酸の中に含まれる。その最も古い代表者は「バルビタール」 $\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C} < \text{CO-NH} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix} > \text{CO}$  である。「バルビツール」酸或は「マロニール」尿素は「マロン」酸および尿素の濃縮産物であつて、その中には3つの属を區別しうる：イ)催眠作用ある「バルビタール」「ヴェロナール」列に属するのは、溶性「バルビタール」、「ヂアール」、「フェノドルム」、「ベルノクトン」などで、ロ)鎮痙作用のある「フェノバルビタール」(「ルミナール」)列に属するのは、「フェノバルビタール」および「プロミナール」、ハ)麻酔作用ある「エヴィパン」列に属するのは、「エヴィパン」および「オイナルコン」である。

#### 就眠剤、通眠剤および持続睡眠剤

従前は勿論のこと、今日にても屢々一般的麻酔作用を求めて催眠剤が無選擇に用いられ、往々一晩に各種のものが用いられる。しかし元より、一般催眠作用の傍ら、特殊の方面を顧慮して、確實な適應症に一致するようにしなければならない。

凡そ不眠には二つの異なつた型がある。その一つは就眠障害で、この場合には速かに且つ短時間作用する就眠剤、即ち「プロムワレリル」尿素、「エヴィパン」、「ヴォルンタール」などを與うべきで、これらのものは同時に軽い催眠剤である。他の一つは老人性の睡眠で、その特徴は速かに眠りについても、ついで速かに覺醒するにある。かかる際またはそれに類似の場合には、中等度または強い通眠剤、例えば「フェノドルム」(6—7時間)、「バルビタール」、「ヂアール」、「バラアルデヒド」、「プロム・ヂエチル・アセチル」尿素(8—10時間)を要する。かような通眠剤の治療量を用いるときは、翌朝に眩暈或は他の神経性障害を訴えることがある。

この他一定の目的、例えば「モルヒネ」禁断療法などの際には、抱水「クロラール」、「アヴェルチン」の反復投與、大量の「バラアルデヒド」、「フェノバルビタール」などの助けによつて持続睡眠をおこさせる。その際確實に持続睡眠をおこすか否かは、用いる催眠剤の性質よりも、むしろ醫師の技術に關することが大きい。これらの強い催眠剤は、また特に中樞性痙攣状態、例えば舞蹈病、子癇、「コカイン」中毒などの際にも用いられ、往々溶性「フェノバルビタール」を筋肉内に注射する。催眠剤の鎮痙作用は、一部は血脈の下降と平行する。これがために、例えば抱水「クロ

ラール」は、既知の副作用があるにもかかわらず、好んで用いられるのである。また時として、破傷風などの際には「アヴェルチン」のような麻酔剤を用いねばならない。すべてこれらの場合には、25%硫酸「マグネシウム」2—3ccm の筋肉内注射を行うか、または「モルヒネ」によつても催眠作用が強められる。

一般に催眠剤は、初めは少量を試みるべきである。しかし時としてはこれと反對に心理的理由により、治療の初めに一回だけ比較的大量を與え、その後は少量をつづけるのが良いこともある。かかる際には過敏性の危険が大きいことの可能性を考慮しなければならぬが、かような方法は、他の疾病に際し、または大きな治療範囲のある他の薬剤、例えば「コデイン」を用いる際にも考慮してよい。

#### 催眠剤の副作用

催眠剤を選擇することなしに與えると危険がないわけではない。一回だけ普通の治療量を與えた際には、同時に重篤な外的條件を伴つているか、或は危険な病的状態でなければ、それがために死ぬことは殆んどない。しかし「アレルギー」性反應によつて頗る不快な副作用を見ることはある。特に危険なのは、喘息・蕁麻疹・重症な月經障碍などの傾向のある者で、なお極めて稀には落屑性皮膚炎にて死の経過をとつた場合も知られておる。

もし普通の治療量を著しく超過した場合には、感動の障碍が現われることがある。それは特に精神の不安定な者、または精神的素質のある者に見られる。後の場合には、遺傳的素質が急に顯著になることがある。しかし例えば、心臓病者または急性傳染病の患者も、催眠剤によつて侵されることがある。その際には感動障碍の傍ら、精神錯亂状態、筋痛などが見られる。

しかし全体として見れば、これらの状態は頗る稀であつて、催眠剤の主な危険は、むしろこれを慢性的に濫用または使用する際に見られる。それ故、責任ある醫家は、催眠剤を多く處方するときは、或種の肉体的—精神的體質をもつ患者を著しく傷害しうることを考慮しなければならない。この場合にも、主なのは中樞性の作用で、催眠剤にたいする病的慾求者となり、この際には「モルヒネ」慾求者のように植物性障碍を伴つていない。しかし催眠剤を禁断する際における神経性症状は頗る強いことがあり、例えば慢性「バルビタール」中毒の治療は、時として「モルヒネ」中毒と同様に困難である。本來の病的慾求でなくても、慢性的濫用によつて重篤な神経性障碍、例えば全身性無關心状態、意思および集中力の薄弱、高度の嗜眠、運動失調、幻覺、譫妄状態、癡癡様癡癡、およびその他の神経病性症状を發生することがある。なお顧慮すべきは、催眠剤の末梢性作用である。

催眠剤による急性中毒も屢々見られる。これは、これらの物質中の或るものは藥局にて購入しえられるために、自殺の目的に用いられるのである。なお催眠剤に習慣となつた者は、半睡の状態にあつて無意識に錠剤を次々に服用することがあることをも顧慮しなければならない。また殊に小兒は、他のものと間違えることが屢々ある。しかし幸にも致死量は一般に少なく考えられてい



(2) 「ウレタン」は、それ自身には不安定な「カルバミン」酸、 $\text{NH}_2\text{COOH}$  の「エステル」である。實際上重要なのは「エチルウレタン」( $\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ )、「ヘドナール」および「ヴォルンター」である。これらのものと関連があるのは、尿素  $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix} >$  の誘導体なる「プロム・ワレリル」尿素および「プロム・ヂエチル・アセチル」尿素である。

(3) 「スルホン」属の「スルホナール」 $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C} < \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$  およびこれに類似する「メチルスルホナール」は、重症の副作用(「ヘマトポルフィリン」尿—尿は暗赤色を呈する—、多発神経炎、重篤な「アレルギー」)があるため、「バルビタール」のような「バルビツール」酸誘導体に駆逐せられて、今日は一般にあまり用いられない。もし特別の理由からこれを使用するとしても、数日間以上は與えぬがよい。

(4) この他最も重要な催眠剤は「バルビツール」酸の中に含まれる。その最も古い代表者は「バルビタール」 $\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C} < \text{CO-NH} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix} > \text{CO}$  である。「バルビツール」酸或は「マロニール」尿素は「マロン」酸および尿素の濃縮産物であつて、その中には3つの属を區別しうる：イ)催眠作用ある「バルビタール」「ヴェロナール」列に属するのは、溶性「バルビタール」、「ヂアール」、「フェノドルム」、「バルノクソン」などで、ロ)鎮痙作用のある「フェノバルビタール」(「ルミナール」)列に属するのは、「フェノバルビタール」および「プロミナール」、ハ)麻酔作用ある「エヴィパン」列に属するのは、「エヴィパン」および「オイナルコン」である。

#### 就眠剤、通眠剤および持続睡眠剤

従前は勿論のこと、今日にても屢々一般的麻酔作用を求めて催眠剤が無選擇に用いられ、往々一晩に各種のものが用いられる。しかし元より、一般催眠作用の傍ら、特殊の方面を顧慮して、確實な適應症に一致するようにしなければならない。

凡そ不眠には二つの異なつた型がある。その一つは就眠障害で、この場合には速かに且つ短時間作用する就眠剤、即ち「プロムワレリル」尿素、「エヴィパン」、「ヴォルンター」などを與うべきで、これらのものは同時に軽い催眠剤である。他の一つは老人性の睡眠で、その特徴は速かに眠りについても、ついで速かに覺醒するにある。かかる際またはそれに類似の場合には、中等度または強い通眠剤、例えば「フェノドルム」(6—7時間)、「バルビタール」、「ヂアール」、「バラアルデヒド」、「プロム・ヂエチル・アセチル」尿素(8—10時間)を要する。かような通眠剤の治療量を用いるときは、翌朝に眩暈或は他の神経性障害を訴えることがある。

この他一定の目的、例えば「モルヒネ」禁断療法などの際には、抱水「クロラール」、「アヴェルチン」の反復投與、大量の「バラアルデヒド」、「フェノバルビタール」などの助けによつて持続睡眠をおこさせる。その際確實に持続睡眠をおこすか否かは、用いる催眠剤の性質よりも、むしろ醫師の技術に關することが大きい。これらの強い催眠剤は、また特に中樞性痙攣状態、例えば舞蹈病、子癇、「コカイン」中毒などの際にも用いられ、往々溶性「フェノバルビタール」を筋肉内に注射する。催眠剤の鎮痙作用は、一部は血圧の下降と平行する。これがために、例えば抱水「クロ

ラール」は、既知の副作用があるにもかかわらず、好んで用いられるのである。また時として、破傷風などの際には「アヴェルチン」のような麻酔剤を用いねばならない。すべてこれらの場合には、25%硫酸「マグネシウム」2—3ccm の筋肉内注射を行うか、または「モルヒネ」によつても催眠作用が強められる。

一般に催眠剤は、初めは少量を試みるべきである。しかし時としてはこれと反對に心理的理由により、治療の初めに一回だけ比較的大量を與え、その後は少量をつづけるのが良いこともある。かかる際には過敏性の危険が大きいことの可能性を考慮しなければならぬが、かような方法は、他の疾病に際し、または大きな治療範囲のある他の薬剤、例えば「コカイン」を用いる際にも考慮してよい。

#### 催眠剤の副作用

催眠剤を選擇することなしに與えると危険がないわけではない。一回だけ普通の治療量を與えた際には、同時に重篤な外的條件を伴つているか、或は危険な病的状態でなければ、それがために死ぬことは殆んどない。しかし「アレルギー」性反應によつて頗る不快な副作用を見ることはある。特に危険なのは、喘息・蕁麻疹・重症な月經障碍などの傾向のある者で、なお極めて稀には落屑性皮膚炎にて死の経過をとつた場合も知られておる。

もし普通の治療量を著しく超過した場合には、感動の障碍が現われることがある。それは特に精神の不安定な者、または精神的素質のある者に見られる。後の場合には、遺傳的素質が急に顯著になることがある。しかし例えば、心臓病者または急性傳染病の患者も、催眠剤によつて侵されることがある。その際には感動障碍の傍ら、精神錯亂状態、筋痛などが見られる。

しかし全体として見れば、これらの状態は頗る稀であつて、催眠剤の主な危険は、むしろこれを慢性的に濫用または使用する際に見られる。それ故、責任ある醫家は、催眠剤を多く處方するときは、或種の肉体的—精神的體質をもつ患者を著しく傷害しうることを考慮しなければならない。この場合にも、主なものは中樞性の作用で、催眠剤にたいする病的慾求者となり、この際には「モルヒネ」慾求者のように植物性障碍を伴つていない。しかし催眠剤を禁断する際におこる神経性症状は頗る強いことがあり、例えば慢性「バルビタール」中毒の治療は、時として「モルヒネ」中毒と同様に困難である。本來の病的慾求でなくても、慢性的濫用によつて重篤な神経性障碍、例えば全身性無關心状態、意思および集中力の薄弱、高度の嗜眠、運動失調、幻覺、譫妄状態、癡癡様癡癡、およびその他の神経病性症状を發生することがある。なお顧慮すべきは、催眠剤の末梢性作用である。

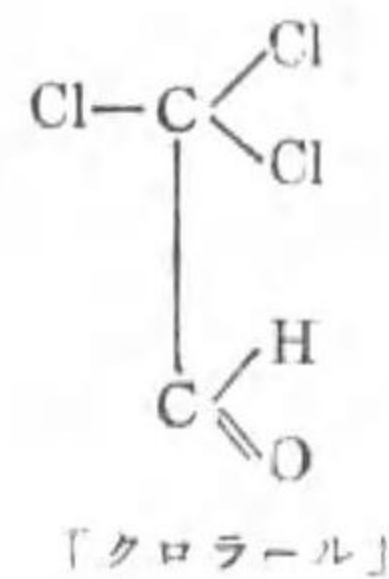
催眠剤による急性中毒も屢々見られる。これは、これらの物質中の或るものは薬局にて購入しえられるために、自殺の目的に用いられるのである。なお催眠剤に習慣となつた者は、半睡の状態にあつて無意識に錠剤を次々に服用することがあることをも顧慮しなければならない。また殊に小兒は、他のものと間違えることが屢々ある。しかし幸にも致死量は一般に少なく考えられてい

る。特に危険なのは、重症貧血の患者、或は肝臓および腎臓疾患である。急性催眠剤中毒の治療としては、胃腸管よりの排泄、「アミノコルデン」、「カルチアゾール」などを覚醒作用のある量において用いること、および末梢性循環剤なる「エフェドリン」、「アドレナリン」などを使用する他、炭酸-酸素の吸入によつて充分な肺の換気に注意し、且つ液体の攝取によつて充分な利尿を起させるにある。

## 2. 主要な催眠剤

### a. 抱水「クロラール」

最も古い合成的催眠剤で、化学的構造と薬理作用との関連が知られた最初である。抱水「クロラール」は頗る強い催眠剤で、その作用は特に大脳皮質に働く。それ故、抱水「クロラール」によ



る睡眠は大脳の興奮剤なる「カフェイン」などによつて中絶せられる。大量(1.0—2.0)を用いる際には、同時に低位の中樞、特に血管運動神経および呼吸中樞も侵される。それ故、心臓病者および虚脱の傾向のある際には、抱水「クロラール」を用いることは注意しなければならない。また特に危険なのは「アルコール」との併用である。かかる副作用があるにもかかわらず、抱水「クロラール」は臨床上、今日もなお新しい催眠剤のために全く

駆逐せられるにいたらない。

中樞性痙攣状態、例えば舞蹈病、子痲、「ストリキニーネ」中毒などの治療に際しては、抱水「クロラール」は、特に小児では欠くことのできない薬剤である。また破傷風、狂犬病、癲癇の外、尿毒症、脳膜炎または疫痢の痙攣にたいしても屢々用いられ、その他脊髄癆の發症、「ヒステリー」性嘔吐にも時として用いられる。かような目的には特に直腸内に與えるのが適當である。正当な量を直腸内に用いるならば、小児にも決して危険ではない。その急に現われて速かに消失する強い麻酔作用およびそれに伴うておこる血圧下降は、特に中樞性痙攣の治療に適してゐる。抱水「クロラール」の特に心臓および循環にたいする副作用については、半世紀にわたる経験によつて多くの報告があるが、最近の催眠剤についても中毒性副作用が漸次に知られつつあることを忘れてはならない。

抱水「クロラール」は速かに吸収せられ、すでに5—10分の後には血液中にあり、体内において「トリクロール・エチルアルコール」に移行し、一部は「グルクロン」酸と複合して「ウロクロラール」酸となつて解毒せられる。

急性中毒にあつては、生命に必要な延髄の中樞の麻痺をおこすのが特有である。また慢性的に用いる際には時として肝臓が傷害せられることは、これと近似する「クロロホルム」に類似してゐる。また抱水「クロラール」にたいする病的慾求をおこした例の報告があるが、その際には慢性「モルヒネ」中毒に類似する経過を示し、使用を禁止すれば禁断症状が現われる。他の精神的障

見ることもあるが、しかし、かかる場合は他の催眠剤よりも屢々見られるわけではないらしい。致死量は平均10gといわれるが、著しい差異がある。即ち5gで死んだ例もあり、また30gにて恢復することもある。

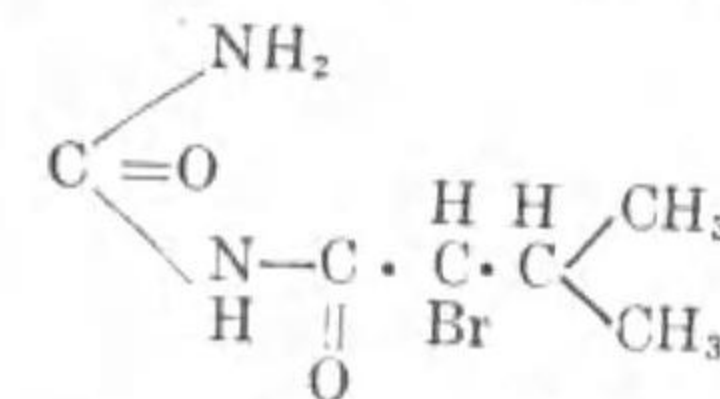
【製劑&用量】抱水「クロラール」Chloralium hydratum,  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ 。無色透明の乾燥結晶で、竼透性の臭氣を放ち、味は腐蝕性で稍苦く、水には頗る溶けやすい。普通の用量は、小児には各年齢毎に0.05g、大人には0.5—1.0、痙攣状態では2.0までを用い、局所の刺激作用があるために、粘壁液(「アラビアゴム」、「サレップ」漿、「トラガント」漿、或は重湯)を加え、好んで注腸として用いられる。必要に應じ2—3時間後に反復してよい。極量1回2.0, 1日6.0。

處方例 1) 抱水クロラール	0.5—1.0(—2.0)	Rp. Chloral hydrati	0.5—1.0(—2.0)
アラビアゴム	適宜	Gummi arabic.	q. s.
水	50.0	Aqu.	50.0
以上爲注腸料(一回分ノ痙攣時)		S. zu einem Klyma.	

子痲の治療には、抱水「クロラール」は時として「モルヒネ」と共に特別の形式に従つて用いられる。即ちその際には、子痲發作を抑制するまで、患者の状態に従つて24時間に3回0.5—1.5gを牛乳に加えて直腸内に與え、その間に「モルヒネ」0.01を注射する。但し「モルヒネ」は利尿を抑制する作用の強いので、小児にたいする危険が大きいため、近來は技術的困難があるにもかかわらず、むしろ硫酸「マグネシウム」を用いる者が多い。

### b. 「ブロム・ワレリル」尿素

「ブロム・ワレリル」尿素および「ブロム・エチル・アセチル」尿素は、共に「ブロム」を含有する尿素の誘導体で、廣く催眠剤として應用せられる。「ブロム・ワレリル」尿素は緩やかな催眠作用があり、藥效範圍(中毒量との間隔)も廣い。その作用は約3—4時間つづく。毒性は弱いから、小児にも用いられる。



その製劑なる「カルモチン」の中毒量は6.0gまたは100錠以上で、致死量は300—500錠である。

【製劑&用量】「ブロムワレリル」尿素 Bromvalerylurea (「ブロムラール」Bromuralum, 「ブロボリン」、「カルモチン」、「ソムナル」等,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CONH}\cdot\text{CONH}_2$ )。弱い苦味があり、冷水には難溶性の白色の結晶性粉末である。内用には1回量0.3—0.7、乳兒および幼兒には1回量0.05—0.1を與える。臨床上においては、軽い催眠剤として神経性不眠にたいして屢々用いられる(0.5)。また循環器病者の精神的興奮および不眠にも用いられ、この他心臓部の持続的壓迫感などにたいしても使われる。なお往々鎮靜剤として晝間に用いられることもある。

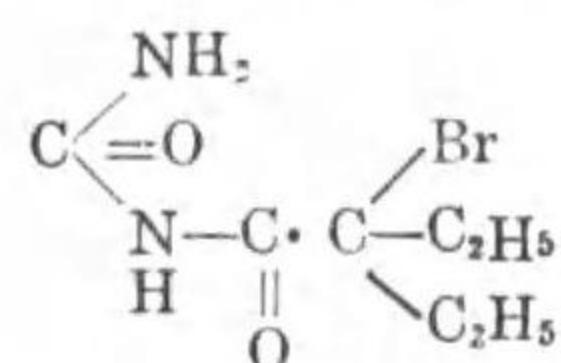
【製劑&用量】「ブロムワレリル」尿素 Bromvalerylurea (「ブロムラール」Bromuralum, 「ブロボリン」、「カルモチン」、「ソムナル」等,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CONH}\cdot\text{CONH}_2$ )。弱い苦味があり、冷水には難溶性の白色の結晶性粉末である。内用には1回量0.3—0.7、乳兒および幼兒には1回量0.05—0.1を與える。

處方例 1) ブロムワレリル尿素	0.3(—0.7)	Rp. Bromvalerylurea	0.3(—0.7)
就眠前頓服		S. auf einmal vor d. Schlaf.	

2) ブロムワレリル尿素 0,6-0,8-1,0 Rp. Bromvalerylurea 0,6-0,8-1,0  
 分3包 Div. in 3,  
 1日3回1包宛 S. 3×tägl. 1 Pulver.

c. 「ブロム・ジエチル・アセチル」尿素

中等強度の催眠および鎮静剤で、時としては翌朝もなお作用がある。「ブロム・ワレリル」尿素と

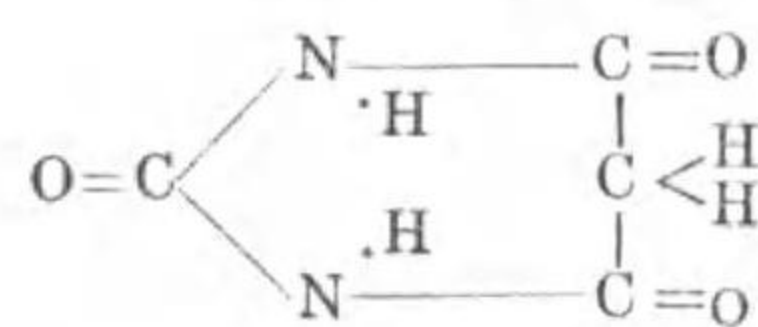


共に無害であるが、これを持長すれば作用が減弱する。临床上には、一般に神経性不眠に広く用いられ(0,5)、また往々メニエール氏症候群の際には特効的に作用する。

「ブロム・ジエチル・アセチル」尿素 この他「テタニー」の際の神経性興奮、パセドウ病者の不安、脚気患者の睡眠障害、子癇性尿毒症、循環器病者の精神的興奮または不眠にたいして用いられる他、血圧亢進症患者の精神的不安には、時として1日3回0,1宛を持長する。

【製劑及用量】「ブロム・ジエチル・アセチル」尿素 Bromdiethylacetylurea (「アダリン」 Adalinum, 「アラボン」, 「ドルミン」, 「イソミン」),  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Br}\cdot\text{C}\cdot\text{CONH}\cdot\text{CONH}_2$ 。殆ど無臭無味の白色、結晶性の粉末で、水には溶解し難く、熱湯には少々容易に溶解する。内服には1回量0,5(-1,5)を用いる。鎮静剤としては1日量0,25より初め2,5にいたる。

處方例 1) ブロムジエチルアセチル尿素 0,5 Rp. Bromdiethylacetylurea 0,5  
 以上就眼前頓服 S. auf einmal vor d. Schlaf  
 2) ブロムジエチルアセチル尿素 0,3 Rp. Bromdiethylacetylurea 0,3  
 乳糖 適宜 S. l. q.s.  
 分3包 Div. in 3,  
 1日3回1包宛 S. 3×tägl. 1 Pulver.



「バルビツール」酸  
 =「マロニール」尿素

d. 「バルビツール」酸列の催眠剤

「バルビツール」酸の中で、軽い催眠剤としては「エゾイバン」、中等強度のものには「ファノドルム」、「ノクタール」、強い作用を呈するものには「ジアール」、「バルビタール」、「ベルノクトン」などがある。就中最初に治

療に應用せられたのは「バルビタール」(「ヴェロナール」)およびその水溶性「ナトリウム」塩なる溶性「バルビタール」(「メヂナール」)で、この両者は今日もなお広く使用されている。「バルビタール」を元としてできた多数の製劑はただ販賣の目的であるが、その中の或るものは特別な優點をもつておる。「バルビタール」と同様に、これらの製劑は通常水にはあまり溶解しない。それ故、作用も亦徐々であるが、温湯に入れて飲用すれば溶解度が高められる。これに反して、それらの「ナトリウム」塩は水溶性であるが、水溶液中にては分解しやすいために、通常は散薬として販賣せられ、主として非経口的注射に用いられる。

これらの「バルビツール」酸中の或るものは、体内にて速かに分解せられる。例えば「エゾイバン」は1-2時間にて、「ファノドルム」は5-6時間にて分解し、また「ベルノクトン」、「ノクタール」も早い。しかし「バルビタール」、「ジアール」などは体内にて分解せられることなく、不變のまま尿より排泄せられる。従つて通常その作用は長くつづく。それ故、これらのものでは蓄積作用を顧慮しなければならぬが、大量の温湯に溶解して與え、利尿を充分にするときは、それほど危険ではない。

すべての「バルビツール」酸剤にあつては、時として動物試験におけるように、興奮および精神錯亂状態、眩暈および嘔吐の傾向が現われる。また軽度の心臓作用もあり、動物試験では心房血脈の上昇を見る。その他腎臓にも作用して、大量なれば往々蛋白尿および血尿をおこす。それ故、心臓および腎臓患者に「バルビツール」酸を用いることは、特に注意して避けなければならない。もし心臓病者に安静を保たせる必要のあるとき、例えば冠狀動脈硬化症の或る型では、むしろ「フェノバルビタール」の注射が推奨せられる。なお「ショック」の状態にあつても不良な影響がある。この他「バルビツール」酸は屢々便秘をおこす。

また長時間連用するときは、重篤な病的慾求をおこしうる(慢性「バルビタール」中毒など)。酪酊毒にたいする病的慾求者が、「モルヒネ」または「コカイン」をうる路を断たれるときは、「バルビツール」酸を用いることがある。かかる病的慾求の豫後は、慢性「モルヒネ」中毒よりも稍々よいが、重篤な禁断症状は往々入院治療によらなければならない。

「バルビツール」酸による急性中毒の豫後は、現今の覚醒剤が使用せられるにいたつて以來著しく變化した。従前には「バルビタール」5-8-10gは大人にたいする致死量であり、小兒は0,7gにて死んだが、今日は正しく覚醒剤を用いることにより、幾日かの昏睡の後にも恢復せうるようになった。「モルヒネ」中毒の際には瞳孔は縮小するが、「バルビタール」にあつては瞳孔は散大している。

临床上においては、「バルビタール」は他の催眠剤と同様に、通常の神経性不眠、精神病などに用いられる(0,5)。發疹「チフス」の際の不安状態にも試みられ、疫痢患者の興奮にたいしては1回量0,05-0,1を用いる。膽石の急性痙攣發作には、通常「モルヒネ」または「アトロピン」の皮下注射を行うが、もし睡眠させる必要のあるときは、好んで「バルビタール」のような「バルビツール」酸列の催眠剤が用いられる。

この他、「バルビタール」は妊娠性嘔吐および船暈にも用いられる。

【製劑及用量】「バルビタール」Barbital (「ヴェロナール」 Veronalum), 「ジエチル・バルビツール」酸 Acidum diethylbarbituricum, 「ジエチル・マロニール」尿素 Urea diethylmalonica,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}\cdot\text{CO}(\text{NH})_2\cdot\text{CO}$ 。弱苦味性の無色小葉狀の結晶或は白色の結晶性粉末で、冷水には難溶性である(室温にて1:170)。温湯には溶解しやすく、従つて作用は速かに現われる。それ故、内用には0,3-0,5を大量の温湯に溶解して飲用させる。乳兒には0,03、三年以上の小兒には0,05-0,1を温湯に溶解して内服または注

賜する。極量 1 回 0.5, 1 日 1.0.

處方例 バルビタール 0,3-0,5 Rp. Barbital 0,3-0,5

就眼前 S. auf einmal vor d. Schlaf

温湯に溶解して頓服 im warmen Wasser z. n.

適性「バルビタール」Barbital. sol. (「ヴェロナール・ナトリウム」Veronalnatrium, 「メヂナール」Medinal), (「ジアエチルバルビツール」酸「ソーダ」Natrium diaethylbarbituricum. 白色結晶性の粉末で, 6 倍の水に溶解し, 注腸または皮下注射にも用いられる。用量「バルビタール」に同じ。極量 1 回 0.5, 1 日 1.0.

處方例 溶性バルビタール 0,5 Rp. Barbital. sol. 0,5

就眼前頓服 S. auf einmal vor d. Schlaf z. n.

「チアール」Dialum, Dialyl b. a. 白色の難溶性な結晶性粉末である。内用量 0,1-0,3. 1 錠=0,1. 「ペルノクトン」Pernoctonum. 2-Butyl-β-bromallyl b. a. 用量 2. 注射用は「ナトリウム」塩の 10% 溶液 2-6 ccm.

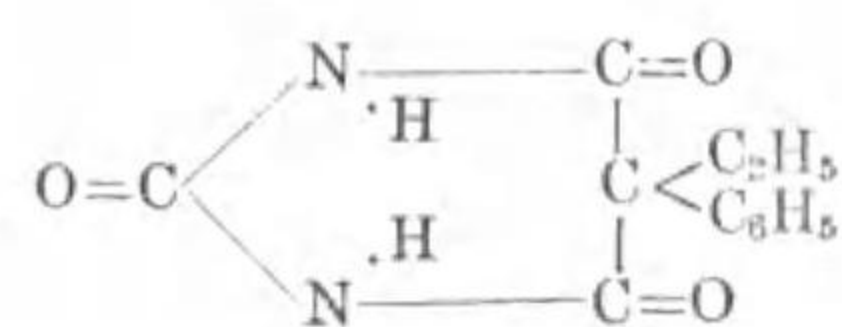
「フェノドルム」Phenodormium. 白色結晶性の粉末で, 難溶性。用量 0,15-0,2.

「ノクタール」Noctal (「ノクテナール」Noctenal), Isopropyl-β-bromallyl b. a. 無色無臭の結晶で, 水に難溶性。用量 0,1-0,2.

「エヴィパン」Evipanum, 一つの「バルビツール」酸誘導体で, 水には難溶性の白色粉末である。短時間深い睡眠に入らしめる。用量 0,25. 「エヴィパン・ナトリウム」の短時または誘導麻酔としての應用については第 157 頁参照。

e. 「フェノバルビタール」

「フェノ・バルビタール」(「ルミナール」)は「バルビタール」の「エチル」基を C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>にて置換したもので, この「フェニール」基の挿入によつて作用は著しく強められ, これによつて催眠剤の領域に著しい進歩が見られた。この重要な物質は抗癲癇作用があり, 同時に著明な脳幹にたいする麻酔剤である。視丘下部の



「フェノバルビタール」

症状, 例えば睡眠-覚醒-機能, 衝動, 刺激感受性の障碍, 並びに交感および副交感神経性症状は, 往々「フェノバルビタール」にたいして驚くほどよく反應する。これに関連して末梢性鎮痙作用があり, これは多くの局所性および全身性血管痙攣(狭心症, 偏頭痛, または高血圧症)の際, 並びにその他の末梢性痙攣(胃腸管または膽囊)の際に現われる。かような状態では, 往々「フェノバルビタール」の極少量, 即ち催眠量の約 1/10 に相当する量にて作用がある。

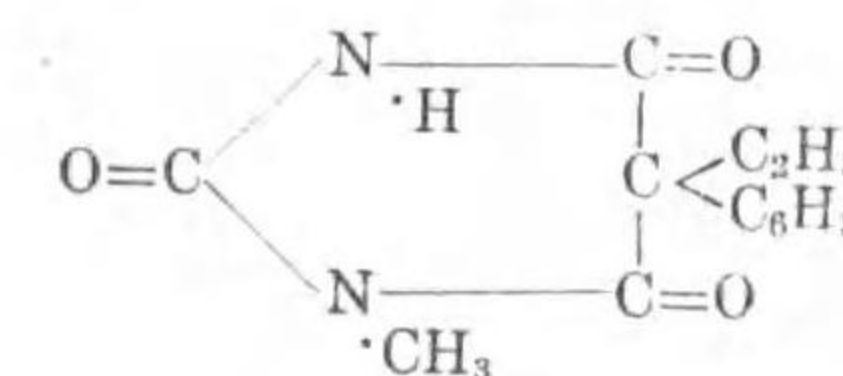
しかし癲癇にたいする作用は催眠量 (0,1-0,2g) にて初めて現われる。これは催眠作用と鎮痙作用との共同作用によるのである。それ故, その抗癲癇作用は他り血管剤, 例えば「カフェイン」によつて強められる。

一般に, 血圧の高さと, 中枢性痙攣の發現との間には特に重要な關係があるもので, すべての

既知の血圧上昇作用のある物質は中枢性痙攣毒の作用を高め, これに反して, すべての血圧下降性物質はこれを減退させる。それ故, 純中枢性作用のある痙攣毒と, 純末梢性の鎮痙作用ある物質, 例えば亞硝酸「アミル」或は「ババベリン」との間には拮抗作用がみとめられる。従つて抱水「クロラール」, 「フェノバルビタール」のような血圧下降作用のある催眠剤は, 痙攣毒による中毒の際に頗る有効なのみでなく, 癲癇, 子癇, 尿毒症などの場合にも痙攣を抑制するために用いられる。

「フェノバルビタール」は, 体内において頗る徐々に分解せられる。それ故, 癲癇患者は治療期間を通じて往々昏迷, 嗜眠となり, 且つ酔つている。しかし, それは重症の場合には已むをえないことで, かかる際には發作にたいしては良い影響がある。ただ惜むらくは, 「フェノバルビタール」も亦他の「バルビツール」の有する副作用をもつことで, 強い蓄積作用がある。

近來は「フェノバルビタール」に代るに「プロミナール」なるものが現われた。このものは抗癲癇作用と催眠作用との間隔が大きく, 「フェノバルビタール」の際に現われる嗜眠は, この「プロミ



「プロミナール」

ナール」には見られない。また「プロミナール」はバセドウ氏病の治療にも用いられる。それは間脳の麻酔をおこして治效を収めようとするのである。

臨床に「フェノバルビタール」は, 特に頑固な不眠および精神病に適し (0,1-0,3), 偏頭痛の重症な場合にも用いられる。癲癇の際には徐々に増量的に與えるのが最もよい。即ち 1 日 5 回 0,015 宛より漸次に増量して 1 日 3 回 0,1 宛にいたり, 發作を抑制しえたならば漸次に再び最少有效量にまで減少する。癲癇頻發状態の重症な場合には溶性「フェノバルビタール」も試みられる(時としては静脈内)。また舞踏病および震顫麻痺にも用いられ, 船酔いには 0,1 を與えて奏效する。

この他 急性腦炎にて重症な痙攣性痙攣をおこした場合にも時として「フェノバルビタール」の注射を行う。また卒中の患者が血圧亢進を示す場合に, 睡眠をとらせる必要のあるときは「フェノバルビタール」を一日数回 0,1 宛を與えるのが最もよい。そうすると, これによつて血圧を下降させ新しい發作を避けうる。また「フェノバルビタール」は「テクニー」患者の神経性興奮にたいしても少量に用いられ, 尿毒症, または静脈血栓症の際にも鎮静剤として應用せられる。この他破傷風の際の痙攣を鎮静するためには 0,3 を用い, 痙攣にて興奮する場合には 1 回量 0,01-0,04 を與え, 時として嘔吐があるときは 20% 溶性「フェノバルビタール」液 0,1-0,3ccm の注射, または注腸を行う。また百日咳の際および發疹「チフス」の不安状態にも往々試みられる。

血圧亢進症には, 「フェノバルビタール」1 日量 0,05-0,1 を持長させる。

注意すべきは「フェノバルビタール」は乳汁中に移行することで, 母が 1 日 3 回 0,1 宛を服用するときは, 新生児は嗜眠に陥ることがある。

【製劑及用量】「フェノバルビタール」Phenobarbitalum (「ルミナール」Luminalum), 「フェニール・エ

チル・バルビツール」酸 Acidum phenylæthylbarbituricum. 水に溶解し難い白色、結晶性の粉末で、微に苦味がある。内服には、通常1日または1回に0.1-0.2を用いる。癲癇には1日5回0.015宛より初め、漸次に増量して1日3回0.1宛にいたり、再び最少有効量に減ずる。極量1回0.25, 1日0.50。

處方例 1) フェノバルビタール	0,1-0,2	Rp. Phenobarbital	0,1-0,2
乳糖	0,4	Sacch. lact.	0,4
就寝前頓服		S. auf einmal vor d. Schlaf.	
2) フェノバルビタール	0,05-0,1	Rp. Phenobarbital	0,05-0,1
乳糖	適宜	S. l.	q. s.
以上爲一包		F. pulv.	
1日1-3回1包宛		S. 1-3×tägl. 1 Pulver	
3) フェノバルビタール	0,015-0,1	Rp. Phenobarbital	0,015-0,1
ヂウレチン	0,25-0,5	Diuretin	0,25-0,5
乳糖	適宜	S. l.	q. s.
以上混和爲一包		M. f. pulv.	
1日3-4回1包宛		S. 3-4×tägl. 1 Pulver	

溶性「フェノバルビタール」Phenobarbitalum solubile (「ルミナル・ナトリウム」Lumina'natrium), 「フェニル・エチル・バルビツール」酸「ソーダ」Natrium phenylæthylbarbituricum. 水溶性にして注射用ともなる。用量「フェノバルビタール」に同じ。極量1回0.25, 1日0.50。

處方劑 溶性フェノバルビタール	2,0	Rp. Phenobarbit. sol.	2,0
滅菌蒸溜水(全量)	10,0	Aq. dest. steril. ad	10,0
1-2 ccm 宛筋肉内注射		1-2 ccm intramu culär	

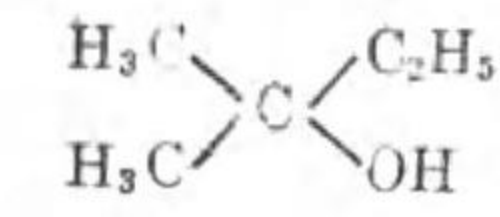
「プロミナル」Prominalum, Ethylphenyl-N-methyl-Barbituric acid. 新しい癲癇薬で、無味、無臭、水に難溶性の物質である。用量は1日1-3回0.2宛。豫め「フェノバルビタール」にて治療した患者には、初めは極めて少量を試みなければならぬ。バセドウ氏病には1日量0.2-0.5を3回に分服せしめ、数日間休み、また與える。

#### f. その他の催眠劑

「クロラローゼ」Chloralose は、抱水「クロラル」<sup>1)</sup>と糖との濃縮によつて生じたもので、副作用が少ないために、動物試験には欠くことのできぬものである。特にそれは、多くの催眠劑と異なつて腎臟機能を全く侵さない。

「クロレトン」Chloretone, CCl<sub>3</sub>·C(OH)CH<sub>3</sub>·CH<sub>3</sub>は、抱水「クロラル」に近似するが、抱水「クロラル」と異なつて、毫も粘膜を刺戟せず、むしろ或る程度の局所麻酔作用がある。或る船酔の薬劑にはこのものが含まれ、視丘下部にたいする薬劑の中に算えられる(用量0.3-1.5)。

抱水「アミレン」Amylene Hydrate, tertiary amyl alcohol も、實際的意義は少ない。緩やかな作用のある催眠劑で、延髄における生命に必要な中樞にたいしては僅少な影響があるのみであ



る。それ故、心臓、血圧および呼吸は、大量にても侵されない。その最大の欠点は、速かに習慣性をおこすことである。

「パラアルデヒド」(CH<sub>3</sub>·COCH<sub>3</sub>)は、含水炭素代謝の既知の中間産物なる「アセト・アルデヒド」CH<sub>3</sub>C(=O)Hの重合によつて生じ、殆んど無害の單純な催眠劑で、醫學的立場よりは特に推奨すべきものである。局所刺戟作用(焼くような味)があるため、4-5gを多量の水(1:20)に稀釋して與えると、確實に且つ速かに催眠作用を呈する。数倍量を與えても決して死んだ例はない。それ故、自殺を企てる疑のある際、例えば精神病院などに特に適してゐる。但し「モルヒネ」と併用してはならぬ。かように「パラアルデヒド」は最近の催眠劑にも見られない良い性状をもつてゐるが、惜むらくは患者に好まれないために、あまり使用せられない。しかしそれは却つて都合のよいことである。即ちこのものは味が悪く(「レモン」などにてそれをよくすることが出来る)且つ悪臭があり、これは呼氣中にも移行する。また酒客は、直ちにその「エチルアルコール」に近似することを知らぬのが常で、時としてこれを酩酊薬として用い、のみならず、震顛譫妄も見られた。

「エチル・ウレタン」Ethylurethane (Ethyl Carbamate), NH<sub>2</sub>·CO·OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>は、体内において尿素にまで分解せられる。動物試験には数十年來 催眠誘導薬として用いられた。大人にはその作用は一般に弱い。衰弱者には使用しうる。心臓および血管にたいする副作用は甚だ僅少であるから、小児にも頗る適してゐる。

その他の既知の「ウレタン」なる「ヘドナル」Hedonal および「ヴォルンタール」は、今日は殆んど用いられない。「ヘドナル」はただ小兒科にて用いられたが、「ヴォルンタール」は大人にも速かに作用する催眠劑として推奨せられる。但しその作用は短かく、約3-4時間あまりである(用量1回0.5)。

「スルホナル」および「メチルスルホナル」(「トリオナル」)は、藥局方に掲載せられるが、副作用があるため、あまり用いられない。その排出は徐々であるから、蓄積をおこしやすく、毎日與える場合には一週間以上持長してはならない。

【製劑及用量】「パラアルデヒド」Paraldehydum, (CH<sub>3</sub>·COH)<sub>3</sub>. 無色の「エーテル」性臭氣を有する液体で、初めは焼くがごとく、次で冷たい味があり、約9倍の水に溶解する。用量2.0-3.0-5.0。「シロップ」を加え水薬として用いる。

「ヴォルンタール」Vo'un'alum, Trichlorurethan, NH<sub>2</sub>·CO·OCH<sub>2</sub>·CCl<sub>3</sub>. 白色の針状で、冷水には僅か溶解し、殆んど味が無い。内服量0.5-2.0。鎮靜劑としては1日2-3回0.1-0.25宛を用いる。

「スルホナル」Sulfonalum, Diäthylsulfendimethylmethan, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·C·(SO<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>. 無臭・無味なる無色の結晶或は白色の結晶性粉末で、10倍の熱湯に溶解する。内服量0.5-1.0、温湯に溶解して飲用させる。極量1回1.0, 1日2.0。

「メチルスルホナル」Methyl-sulfonalum (「トリオナル」Trionalum), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>3</sub>·C·(SO<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>. 無色の光輝ある葉状の結晶で、弱い苦味があり、320倍の冷水および約25倍の熱湯に溶解する。用量は

「スルホナール」と同様。極量 1 回 1.0, 1 日 2.0.

〔附〕「アルコール」劑

「エチル・アルコール」*Ethyl alcohol* ( $C_2H_5OH$ ) は、「アルコール」性飲料として用いられた最古の催眠劑で、含水炭素が酵母(或る場合には細菌)の作用をうけて醗酵するによつて生ずる。醗酵する際に大多数の價値ある成分、即ち「ビタミン」成長素、蛋白質、塩類は酵母中に移行する。「ビール」の「アルコール」含量は 2—5%、葡萄酒は 5—20%、日本酒は 14.1%、「ウヰスキー」、「ブランデー」および「リキユー」酒は 30—50% である。「ビール」中には、「アルコール」の外に他の「エネルギー」物質が含有せられ、1「リテール」につき全体として 600「カロリー」を含む。また葡萄酒中には、種々な特別の芳香質が含まれ、なお果實酸および或る種類には鞣酸が含まれている。最も危険なのは「ブランデー」(火酒)で、これは醗酵産物を蒸溜してえたものである。

「アルコール」はすでに胃中において速かに吸収せられ、数分の中に血液中に現われ、30分内に最高値に達する。そして血液、組織および排泄物中にかなり平等に分布せられる。体重 60kg の者が 60ccm の「アルコール」を攝取した後は、血液中の含量は約 0.1% を示す。大量を飲用する際には、「アルコール」値は 0.1—0.25% の間にあるが、0.56% に達することもある。しかし血液の「アルコール」含量と醗酵状態とは平行しない。「アルコール」の大部分は、体内にて酸化せられるが、一部は呼吸氣および尿中に排泄せられ、母乳中にも移行する。酸化せられる速度は、攝取した「アルコール」量には無関係で、一時間に約 20ccm である。しかし發熱時、激しい勞作時、荒い氣候にあつては、著しく亢進することがある。

「アルコール」を嗜好品として用いるときは醗酵をおこす一つの麻醉劑となり、それは或る精神衰弱状態にあつては價値がある。時としては自意識が強くなつて、不快が去り且つ情緒の動きが鈍くなる。また人間と動物、および大人と小兒とを區別する機能が最初に麻痺する。その他多辯で且つ打解けるようになり、重要なことと、重要でないことを區別しえなくなる。

多くの者は、「アルコール」を飲用した後は、或る問題を解くことが容易くなると告げるが、それは早期に自己批判の減弱するに基因する。例えば暗記力、數に關することなどにつき、心理學的試験方法を用いて「アルコール」の作用を検査すると、悪化のみをみとめる。但しその際、例えば加算のような一定の皮質下機能は長い間影響せられない。

また登山、行軍またはその他の「スポーツ」をする際にも、悪化を見るのみである。交通事故は起こりやすく、また兵士に射撃の前に「アルコール」20ccm を「ブランデー」として飲用させると、射撃の成績が悪くなる。

「アルコール」中毒 大量の「アルコール」は麻醉劑として作用し、24時間内に昏睡に陥つて死を來す。小兒にたいする致死量は「ブランデー」100—200g、大人では  $\frac{3}{4}$ —1「リテール」である。しかし既に一瓶の白葡萄酒にても重篤な中毒が見られる。「アルコール」は母乳中に移行するから

乳兒も罹患しうる。酒客は、通常「アルコール」にたいして抵抗力が強いが、感受性が亢進して僅少量の酒にて病的醗酵状態となることもある。

また「アルコール」は、すべての他の麻醉劑と同様に、早期に体温調節を侵すために、上記の量よりも遙かに少量の「アルコール」にても死ぬ場合がある。即ち醗酵者が十分に温暖に保たないで夜を明かす場合、例えば屋外に横臥するときは、冷却して死ぬことがある。しかし重症中毒者が 24°C の体温を示す際にもなお救助しうる。

この他、重症の外傷をうけ、或は後發病、例えば嘔吐のための窒息、急性心臓麻痺、肺炎などをおこす危険もある。

慢性中毒は、火酒か、葡萄酒か、或は「ビール」を飲用するかによつて頗る種々な経過を示す。最も危険なのは、火酒および「リキユー」酒で、強い葡萄酒はそれにつき、「ビール」は最も危険が少ない。酒客は慢性の刺激によつて、咽頭炎、食道炎および胃炎をおこし、屢々口腔内に潰瘍を形成し、これは驚くべきことには肝臓療法によつて良效がある。また時としては定型的の血管變化(酒客鼻)を發生する。心筋及び骨筋も亦脂肪變性に陥ることがある。その他、定型的なのは酒客の多發神經炎で、これにたいしては通常「ビタミン」 $B_1$ が奏效する。

その他稀には「ペラグラ」も見られた。なお危険なのは体内の腺、特に肝臓の變化(肝硬變症)である。また規則的に嚙丸も變性して無精虫症を伴う。酒客の小兒は、往々身体が虚弱であるが、これは胚の傷害に基づく。しかし慢性「アルコール」中毒によつて突然變異が起こりうるか否かは未だ確實でない。多くの場合に、酒客は遺傳的の素質をもつており、その際にはこの欠陥は子孫にも傳わる。

最も危険なのは「アルコール」が原因となつた中枢性障碍である。往々醗酵者は野卑になり、また他の道徳的欠陥を示す。遂には重症の變性現象、コルサコフ氏病または「アルコール」性痴呆をおこす。「アルコール」中毒の一定の病型、例えば發作性酩酊症は癲癇と密接な關係がある。

時としては、濃厚な「アルコール」飲料を用いた後は、急性精神病なる醗酵譫妄症がおこる。これは傳染病によつて誘發せられることもあり、または、例えば重症の介入性疾病のために、急に「アルコール」を禁じた際にもおこりうる。その豫後は従前は不良であつたが、乳汁療法を行うようになつて以來著しく良くなつた。これらのあらゆる理由により、禁酒運動を促進することは醫家の義務でなければならない。

「アルコール」の循環劑としての應用については第 99 頁、消化器にたいする作用、並びに局所作用などについては後章參照。

「メチル・アルコール」*Methylalcohol* (「メタノール」*Methanol*),  $CH_3OH$  は木精とも呼ばれ、その毒性は極めて強く、安價な麻醉性物質であるから、往々粗悪な「アルコール」性飲料に混和せられ、そのために屢々中毒死または永久失明をおこす。局方「メタノール」は 99 容量%以上の純「メチルアルコール」を含有し、消毒用「メタノール」の原料として用いられる。

## D. 鎮静剤

中樞神経系における知覚性および運動性興奮を鎮静させるものを鎮静剤 Sedativa と稱え、これに属するのは「プロム」剤、吉草剤および「スコボラミン」である。就中「プロム」剤および吉草剤は緩和な作用のある危険のない物質で、睡眠中における回復現象もあまり障碍せられない。しかし他に、屢々「プロム・ヂエチル・アセチル」尿素、「プロム・ワレリル」尿素、「バルビタール」、「フェノバルビタール」のような催眠剤、並びに時としては阿片および「モルヒネ」類も鎮静剤として使用せられる。

## 1. 「プロム」塩

「プロム」の無塩塩類は強い鎮静作用があり、特に大脳の機能に作用する。中樞性過興奮性の状態にあつては、その作用は顯著で、かような状態では同時に催眠剤となる。患者は無關心となつて、睡眠を催し且つ遅鈍になる。催眠量(4—5g)を與えるときは、口蓋垂反射は減退する。

その運動性過興奮性、特に癲癇にたいする鎮静作用は顯著であり、また大量の臭化物は、大脳皮質の電氣的刺激により、或は「カンフル」のような大脳皮質の痙攣毒によつて誘起せられる癲癇様痙攣のおこるのを妨げる作用がある。しかし臭化物によつて譫妄状態がおこされることもある。この他、臭化物は早期に性的過興奮性を鈍麻し(「プロム・カルシウム」1—2gにて)、並びに搔痒刺激をも減退させる。後の目的には、時として「プロム・ナトリウム」0.5—1.0gを10%溶液として静脈内に注射する。

有效なのは、ただ無機の「プロム」塩のみである。それ故、「プロム・ナトリウム」NaBr、「プロム・カリ」KBr または「プロム・アンモン」NH<sub>4</sub>Brを與える。就中「アンモニウム」塩は最も作用が強いが、しかし不安定である(黄色!)。その他「プロム・カルシウム」も有効である。これは「プロム」の作用が、「カルシウム」によつて相乗せられるからである。

【吸収・分布&排泄】臭化物は、恰も「ヨードカリ」と同様に、消化管より容易に吸収せられ、速かに尿および唾液中に現われる。しかし完全に排出されるのは遙かに徐々で、ただ一回大量の臭化物を與えると、その排泄は20日以上におよぶことがある。

かように、臭化物が体内に吸収せられて後に長い間体内に止まり、極めて徐々に排泄せられる理由は、腎臓が塩化物と臭化物とを區別しえないで、この兩者を血液中に含有せられると同じ割合に排出するためである。そして少量の食塩が排出せられる場合には、尿中における臭化物の量も少ない。それ故、食塩に乏しい食物を攝取させるときは、臭化物は多量に体内に蓄積し、従つて作用が強められるわけである。こうして臭化物は血液、組織および特に脳中に蓄積し、血液中の塩化物含量の1/10までが臭化物によつて置換せられうる。癲癇患者の臭化物による治療に際し

ては、血液中に140mg%, 脳中には80mg%が見られた。一面においては、多量の食塩を攝取させるときは、臭化物も亦多量に排出せられる。排出は主として腎臓より行われるが、極めて微量には他の分泌物中にも排泄せられる。即ち涙・汗・皮脂腺胞、乳中にも證明せられ、また母が「プロム」剤を服用するときは、乳児の尿中にも證明せられる。

「プロム」療法の大きな欠点は「プロム」中毒である。その際には益々無關心となつて言語障碍を伴い、体力は洩衰する(「プロム」瀉液質)。また往々皮膚症状:「プロム」痤瘡、水疱状發疹、紅斑が現われ、のみならず、潰瘍を形成することがある。「プロム」中毒をおこした際に、臭化物を速かに体外に排出しようと思ふならば、多量の食塩を與えればよい。

【臨床的應用】「プロム・カリ」または「プロム・ナトリウム」は、神経衰弱の際の各種の興奮状態および不眠に屢々用いられ、頗る有效である。この際、「プロム」塩は1日量3.0までを長時日にわたつて使用する。また「ヒステリー」の際にも用いられる。

次に「プロム」塩は、急性傳染病、例えば腸「チフス」、發疹「チフス」、丹毒などの患者が不安で興奮する場合(1日2.0—3.0)、腦膜炎の際における激甚な疼痛および興奮状態、傳染性中毒性腦炎、痘瘡患者の激甚な頭痛にたいし、または脳出血の後に睡眠をとらせるためにも用いられる。偏頭痛には往々「プロム」剤を数週間持長し、一年に數回反復する。

癲癇にたいして「プロム」療法を行うときは、大多数の場合には發作は完全に消失するか、或は稀に且つ緩和となり、治療を中止した後も、暫時はその間歇が長くなる。用量は、輕症では「プロム・ナトリウム」を1日3g、重症發作には1日5gを数週間與え、幾何量を與えるときに發作を抑止しうるかを知ることに努める。その際NaClに乏しい食物を與えると、NaBrの量を著しく節約しうる。また酸劑、或は「カルシウム」剤および塩化「アンモン」も、同様にNaBrの作用を強める作用がある。但し近來は癲癇の治療には、好んで「フェノバルビタール」およびその他の物質を使用するようになった。

つぎに小舞蹈病、バセドウ氏病の不安、または「テタニー」の神経性興奮にも奏效し、百日咳にあつては發作は緩和せられるが、これがために疾病の期間が短縮することはない。

この他、心臟衰弱または急性心筋炎の興奮状態にたいし、または心臟神経症、發作性心搏急速症の發作の間歇時、並びに神経性の期外收縮にも、屢々「プロム・ナトリウム」が用いられる。なお眞性血圧亢進症にあつても、精神的不安を除くために屢々應用せられる。

頑固な嘔吐、または妊娠性嘔吐に際しても時として大量の「プロム」塩を用いる。また船酔には、旅行前に1日量4—5gを二三日間服用させるときは、有效なことが稀でない。

もし「プロム・カリ」中毒をおこしたときは、食塩を與えて排出を促がす。そうすると「プロム」痤瘡は直ちになくなり、重篤な皮膚病および精神症状は徐々に消失する。

【製劑&用量】「プロム・カリ」(臭劑) Kalium bromatum, KBr. 無色或は白色にして顔る水に溶けやすく、緩和な塩類様の味を有する骰子形の結晶或は結晶性の粉末である。内服量は神経質にたいしては

1日 2,0-3,0 を水劑として、1日 3回食後に分服させる。屢々吉草劑と併用する。藥瓶には1日量 3,0-5,0 を水劑として用いる。乳兒には1日量 0,3, 5-12歳の小兒は1日量 1,0-1,5 を用いる。

處方例	ブロムカリ	2,0-3,0(-5,0)	Rp. Kali bromati	2,0-3,0(-5,0)
	(重碳酸ソーダ)	2,0)	(Natr. bicarbon,	2,0)
	苦味チンキ	1,0	Tinct. amar.	1,0
	水	100,0	Aqu.	100,0
	以上1日3回分服(食後)		S. auf 3×tägl. n. d. E.	

「ブロム・ナトリウム」(臭那) Natrium bromatum, NaBr. 白色結晶性の水に溶解し易い粉末である。用量は「ブロムカリ」に同じ。

處方例	ブロムナトリウム	3,0	Rp. Natr. bromati	3,0
	ゲンチアナチンキ	2,0	Tinct. Gentianae	2,0
	水(全量)	100,0	Aq. ad	100,0
	以上1日3回分服(食後)		S. auf 3×tägl. n. d. E.	

「ブロム・アンモン」 Ammonium bromatum, NH<sub>4</sub>Br. 白色の結晶或は結晶性の粉末で、易溶解性である。あまり用いられない。

「ブロム・カルシウム」 Calcium bromatum, CaBr<sub>2</sub>. 絹糸状光澤のある針状或は白色の無晶形物質で、頗る水に溶けやすく、苦味がある。「カルシウム」及び「ブロム」を同時に神経系に作用させることを目的としたもので、「テタニー」および小兒の喉頭痙攣などに推奨せられる。内服量は1日 2,0。

「ブロカノン」 Brocanon. 2% 「ブロムカルシウム」および 10% 葡萄糖を含み、1回 20 ccm 宛静脈内注射。皮下用「ブロカノン」は 2% 「ブロムカルシウム」+ 8,5% 葡萄糖酸「カルシウム」を含み、1回 5ccm 宛皮下注射。

## 2. 吉草根

吉草根は、本邦の山野に自生する「カノコ」草(吉草) Valeriana officinalis なる多年生草本の根莖を乾燥したものである。このものは古來鎮靜劑として特に「ヒステリー」性の神経發揚状態に用いられた。吉草根は、「カンフル」に似た「ボルネオール」 Borneol と吉草酸との「エステル」よりなる「エーテル」性油(吉草油 Oleum valerianae) を含有する。従前はこれが有効物質であると見做されたために、これに類似した構造をもつ物質を製して、吉草の代用として推奨された(「ワリドール」 Validol など)。

しかしその後の研究によると、有効物質は「エーテル」性油ではなくて、吉草根浸中に含まれ、少量には吉草「チンキ」中にも含有せられることが明かとなった。その有効物質は一つの  $\alpha$ -Methyl-pyril-keton で、このものは合成的にも製せられ、大量なれば鎮痛および催眠作用がある。

吉草根浸は、著明な大脳作用があり、低位の中樞の麻痺症状が現われるよりも遙か以前に、一

定の大脳機能を鈍麻させる。特に興奮性の充進した際には、その作用が著しい。またこの藥劑は往々神経性不眠症の際に驚くほど有効であり、なお神経性の心臓(心悸充進、器質的變化を伴わない心臓痛、過勞など)、「ヒステリー」状態にも有効なことがある。屢々「ブロム」劑と併用せられる。

「アギ」 Asa foetida なるアジアに産する Ferula 屬植物よりえた樹脂も亦、鎮靜劑として、吉草根と同様に、「ヒステリー」に用いられたが、今日は殆んど使われぬ。

【製劑及用量】 吉草根 Rhizoma Valerianae. 内服には通常 5% の浸劑として用いる。

處方例	吉草根浸	(5,0)100,0	Rp. Infus. Valerian.	(5,0)100,0
	ブロムカリ	2,0	Kali bromati	2,0
	苦味チンキ	1,0	Tet.am.	1,0
	以上1日3回分服(食後)		S. auf 3×tägl. n. d. E.	

吉草チンキ Tinctura Valerianae 及「エーテル」性吉草チンキ Tinctura Valerianae aetherea. 1回量 20-50 滴宛を内服(1日数回)。

處方例	ブロムナトリウム	2,0	Rp. Natr. bromati	2,0
	吉草チンキ	1,0	Tet. Valerian.	1,0
	薄荷水	3,0	Aq. Menthae	3,0
	水	100,0	Aq.	100,0
	以上1日3回分服(食後)		S. auf 3×tägl. n. d. E.	

## 3. 「スコボラミン」

「スコボラミン」(「ヒオスチン」) C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N は、「アトロピン」と共に茄科 Solanaceae に屬する植物<sup>1)</sup>中に含有せられる「アルカロイド」である。麻酔性作用を有するが、「モルヒネ」屬と異なつて痛覺中樞は侵されず、また知覺機能もよく保たれる。それ故、一種固有の朦朧状態が現われ、この状態にあつては、腦の運動性中樞の麻痺をおこすのが特有である。それ故、躁狂状興奮状態或は震顫譫妄症には、通常用量、即ち「ブロム」水素酸「スコボラミン」 1/4-1/2 mg にて著しい鎮靜作用がある。同時に作用は、腦幹にある低位の運動性中樞にもおよぶから、この「アルカロイド」は震顫麻痺の症状、および腦炎後震顫にも作用する。

この他、「スコボラミン」はそれのみ、または「モルヒネ」屬物質と併用して、麻酔の補助に用いられる。毒性は「アトロピン」よりも遙かに強く、「スコボラミン」 10 mg は多くは死を來す。且つ「スコボラミン」にたいする感受性は個人によつて著しい差異があり、稀に過敏な者では「スコボラミン」の比較的少量にて重症の興奮状態をおこし、また或る者は呼吸の停止を來す。

副交感神経末端にたいする「アトロピン」様の作用については、後章、副交感神経麻痺劑の部參

1) 後章、副交感神経麻痺劑の部、參照。



照。

「スコポラミン」にも、右旋性と左旋性の化合物とがある。天然のものは左旋性で、末梢神経に強く作用するが、中樞神経系にたいしては毫も差異がない。

【臨牀的應用】「スコポラミン」は、精神を安んじ且つ睡眠に入らしめる作用があるから、運動性不安および不眠を伴う精神病の際に用いられ、その作用は恐らく他のすべての鎮静剤に優る。しかし往々不快な副作用として、煩わしい頸部の乾燥感、悪心および食欲欠乏をおこす。また長時日(即ち数週)にわたつて絶えずこれを用いることは避けなければならぬ。これは、容易に慢性中毒、即ち衰弱、瀉度、食欲欠損および小さい脈搏(「ヒオスチン」毒液質)をおこすからである。

また「スコポラミン」は、往々各種の震顫に鎮静剤として用いられ、有効である。即ち震顫麻痺、流行性脳炎の續發状態なる「パーキンソニスムス」の筋強直および震顫にたいして用いられ、この他震顫譫妄症、脊髄癆の胃發症およびその他の發症にも用いられる。

「スコポラミン」の作用は、同時に他の麻醉剤、例えば「モルヒネ」または「ナルコボン」或は「バルビタール」を與えるときは、一種固有に強められ、その際大脳の知覺機能、特に痛覺は、單獨的に麻痺する。それ故少量の「ナルコボン・スコポラミン」は、所謂混合麻醉の目的に「エーテル」麻醉を行う前に皮下注射として用いられることがあるが(第158頁、麻醉補助剤の部参照)、或る病的状態では特に呼吸中樞の麻痺をおこしやすいから、用いるとしても極めて少量に止めなければならない。

【製劑及用量】「プロム」水素酸「スコポラミン」Scopolaminum(Hyoscinum) hydrobromicum,  $C_{17}H_{21}O_4 \cdot N \cdot HBr + 3H_2O$ 。無色の水に溶けやすい稜柱狀結晶或は白色結晶性の粉末である。鎮静剤としては 0,0025—0,0005 を皮下注射する。内服にも同量を用いる。極量、1回 0,0005, 1日 0,0015。

溶液は、そのままにては滅菌した「アンブル」に入れて保存しえないが、10%の「マンニット」を加えると「アルカロイド」の鹼化を妨げ、これを貯蔵しうる。

處方例	プロム水素酸スコポラミン 0,005	Rp. Scopolamin. hydrobrom.	0,005
	(塩酸「モルヒネ」 0,1—0,2)	(Morph. mur.	0,1—0,2)
	水(全量) 10,0	Aqu. ad	10,0
	半乃至一筒皮下注射	S. $\frac{1}{2}$ —1 Spritze subcutan	

#### 〔附〕「ハルミン」

「ハルミン」は小アジア地方に産する「ハマビシ」科の小草 *Peganum harmala* の種子中に含まれる「アルカロイド」で、南アメリカに産する *Banisteria Caapi* より分離せられた「バニステリン」Banisterine と同一物である。その若干の誘導體、例えば「ハルマリン」Harmaline は同様の作用を有する。その化学的構造は「キニーネ」に類似し、これらの「アルカロイド」は「アメーバ」および原虫にたいして毒性があり、且つ或る度まで抗「マラリア」作用がある。

「ハルミン」は種々な中樞性および末梢性作用を有し、臨牀上においては震炎後の「パーキンソニスムス」の症状なる震顫および強剛にたいして用いられる。しかし重症の解剖的變化がある場合には効果は見られない。

【製劑及用量】塩酸「ハルミン」Harminum hydrochloricum. 1%液 1日 2回 1—2 ccm 皮下注射、または 1日 2—3回 1—2 球宛内服。

### E. 解熱劑及鎮痛劑

#### 1. 解熱劑

体温は、熱の生成と放散との結果であつて、これは溫暖または寒冷を感じる皮膚神経よりである。反射によつて調節せられると同時に、一方、線状体の部分に存する直接溫暖または寒冷に應ずる体温調節中樞によつて調節せられる。

いま寒冷を感じる半中樞が興奮するときは、二つの異なつた方法によつて熱の鬱積がおこる：即ち(第一)には、物質代謝の亢進による。この熱生成の亢進する最も重要な器官は筋肉であつて、その際筋緊張は亢進して震顫を示し且つ齒をガタガタさせるようになる。こうして、例えば冷水浴後における物質代謝の増進は 150% にまで及ぶことがある。かような極端な場合には、それに加うるに「アドレナリン」の分泌がおこり、それがために、一般に細胞の物質代謝が増進する。(第二)には、熱の放散が減少する。熱放散の最も重要な器官は皮膚であつて、生成せられた熱の大部分、即ち  $\frac{2}{3}$  は傳導、輻射および水分蒸發によつて外界に放散せられ、この熱放散は皮膚における血液循環の變化により、或は汗腺の働きによつて調節せられる。それ故、寒冷を感じる半中樞が興奮する際には、皮膚血管は縮小し且つ汗分泌の抑止せられるのを認める。この他呼吸も亦、水分蒸發の増加或は減少によつて熱放散の調節にあずかる。

これに反して、溫暖を感じる半中樞が興奮するときは、反對の作用が現われる。即ち物質代謝に關しては、熱の生成は減少して筋肉の緊張は弛緩し、睡眠の傾向を示す。一方、熱を放散する器官については、皮膚の血管は擴大して、水分蒸發は増加し且つ發汗をみとめる。

生理的狀態にあつては、反射的にも急速な調節が行われるが、同時に血液温度の極めて僅少な變化も中樞に働いて、溫暖または寒冷を感受する半中樞が相交互して興奮せられるものと考えられる。こうして体温は約  $37^{\circ}$  の所に調節せられるのである。

發熱に際しても、同様な調節が行われるが、たゞ高い温度のところに調節せられるのである。

健康人における体温調節の障礙は、強度の筋肉勞作に際して不適當な衣服のために強盛な熱の放散が充分に行われない場合に現われることがある。またそれは冬の最中に、例えば未熟な「スキー」人に見られることもあるが、勿論それよりも暑い夏の日、例えば行進中または超満員となつた暑い室内において見られることが多い。かかる際には熱の鬱積がおこり、体温は上昇して

頭痛、眩暈、嘔吐、口渴、失神を伴い、時として呼吸頻数および昏睡状態に陥る（熱射病！）。その際には、体温は  $44^{\circ}$  にまでも上ることがある。但し熱虚脱は、一部は皮膚の毛細管および静脈叢が過度に拡大して、代償しえないほどに循環血液量の減少を来すによつてもおこる。

しかし熱は、他の方法によつて物質代謝が著しく亢進するによつても起りうる。例えば葡萄糖溶液を注入して細胞に多量の燃焼材料を供給するときは、これによつて細胞の反応は亢進して多量の「エネルギー」を供給し、一方、熱の放散がそれに伴わないために發熱がおこる。こうして、犬では体温が  $51^{\circ}$  にまでも上ることがある。發汗或は水分の蒸發が高度に障碍せられる場合、例えば空気が過度に水蒸氣にて飽和せられるとき、或は「アトロピン」または「スコポラミン」のような發汗抑制剤の作用も、同様の意味に作用する。かかる場合には熱射病をおこす危険がある。しかし身体の強度の脱水も亦体温の上昇を伴うものであり、従つて高張葡萄糖液による發熱には組織の脱水も關與している。なお葡萄糖の外、細胞の物質代謝を亢進させて發熱をおこす物質には、甲状腺、「アドレナリン」などがあり、毒物の中には特に「ニトロ」体、例えば「オルト・チ・ニトロ・フェノール」*o*-Dinitrophenol および「チ・ニトロ・ $\alpha$ -ナフトール」Dinitro- $\alpha$ -naphthol がある。かような「ニトロ」体を用いて、實驗的に体温を  $45^{\circ}$  にまで高め、同時に酸素の消費が7倍にも上ることがある。この他、すべて非特異性刺激作用を呈するすべての物質、例えば異種蛋白体、「ドイトロアルブミン」、牛乳または蛋白製劑（「エリオザン」、「カゼオザン」）、細菌蛋白および「トキシシン」なども發熱をおこす作用がある。

その他、發熱は純神経性的方法によつても起りうるもので、例えば、實驗的に体温中樞の部位を破壊する際にもおこる（溫刺）。

傳染性發熱は、細菌「トキシシン」および「プロテイン」が体温中樞に作用するによつておこる。その際には、最初に熱放散が減少する。そのために、皮膚は蒼白に、冷たくなり且つ乾燥して寒冷の感があり、悪寒戰慄をおこすようになる。これによつて熱の鬱積を生じ、ついで体温の上昇につれて續發的に物質代謝も亦亢進する。こうして發熱は、新しい体温の標準に達し、再び生理的調節が始まるまで上昇する。

發熱は、多くの研究者によると、体内に侵入した有害物にたいする身体の一つの防衛反應であると見做される。往々白血球の喰作用、免疫体の形成、および時として傳染病原体の毒力も、發熱によつて身体にとり良好に影響せられることは確實である。その最も有効な場合は、脊髄癆および進行性麻痺にたいする「マラリア」病原体の接種療法である。

所謂 解熱劑 *Antipyretics* は、主として体温調節中樞を鎮靜させることによつて解熱作用を呈し、その際、「アンチピリン」その他の物質にあつては熱の放散が増加し、「キニーネ」では熱の生成が抑制せられる。往時は發熱に際して解熱劑を用いることは治癒を促がすための一つの重要な

1) 解熱作用は、實驗的に大腸菌(0,2mg)を靜脈内に注射するか、または所謂溫刺を施して發熱させた家兎について検することができる。

條件であると考えられていた。この考は、「マラリア」に「キニーネ」を用いる際に、同時に解熱劑ともなるによつて特に強く支持せられたのであつた。しかし今日は、鎮痛作用或は發汗作用をおこす目的に使用する場合の外は、危険のない熱にたいして解熱劑を使用することは合理的でないと認められている。むしろ長時間にわたる發熱状態にあつては「カロリー」の需要が著しく高まるから、食餌に特別の注意を向けなければならない。

しかし、もし高熱があつて脳症状（興奮、精神錯亂、または昏睡状態）が現われ、これによつて患者が危険になるか、或は心臓が初め加速した後に緩徐になり始めた場合、または細菌「トキシシン」による心臓衰弱の徴候として脈搏が不規則（「ブロック」現象など）となつた場合には、なるべく危険のない解熱劑を使用してよい。その際には同時に發汗作用があるために、これによつて頭痛または沈衰を伴う熱感が緩和せられる。但し急激に体温を下降させるときは、虚脱または重症の心臓衰弱をおこすことが稀でないから、むしろ体温は或る度まで下降させるに止め、中等度の熱の良好な作用を利用するように努めるがよい。

臨床上の實際にあつては、腸「チフス」の際には解熱劑は通常用いない。但し体温が過度の上昇を示すか、或は自覺症状が強くて他の方法にては到底治し難い際、または恢復前に熱があまりに長くつづく場合には、例えば「アミノピリン」1日3回 0,2 宛または塩酸「キニーネ」1日3回 0,1—0,2 宛を試みることがある。「クループ」性肺炎の際には、初めの一兩日中に「キニーネ」またはその誘導体なる「レミジン」を用いることはあるが（化學療法部参照）、一般に解熱劑を用いない。肺結核の場合には、いずれの時期にも解熱劑を與えて熱を抑制することは良くない。初期の微熱に與えても、経過は決してこれによつて良影響をうけることはなく、却つて食慾を害し且つ療養法を誤らしめる懼れがある。また高熱がある場合には虚脱に陥らせる危険がある。それ故、稽留熱にても、または弛張熱の際にも、なるべく解熱劑を與えないがよい。結核の際には経過が慢性なために患者は熱にたいして通常あまり感じない。それ故、むしろ熱そのものの害のないことを患者に訓えて安心させることが必要である。もし解熱劑を試みるとすれば短時間のみ少量宛、例えば「アミノピリン」0,1、「キニーネ」0,2、または「アスピリン」0,25 宛を試みるに止める。なお近時の研究によると、「アミノピリン」のような比較的無害な解熱劑も網狀織内皮細胞系の機能を減退させる作用があるから、身体の抵抗力は解熱劑によつて却つて減弱することを認めねばならない。また「クリオゲニン」は貧血を誘起し、「シンナピリン」「エルボン」のようなものを微熱に用いるのも全く意味がない。この他、麻疹にあつては通常解熱劑を與えず、たゞ高熱に際し時として用いられるのみであり、「チフテリア」の際にも使わない。心内膜炎の場合には自覺症状を緩和するために、時として「アスピリン」、「アミノピリン」などが用いられる。

かように、解熱劑は今日では全く顧られない古い概念に基づいて使用されたもので、解熱劑にして同時に鎮靜作用をもたない多数のものは、既に久しい前から全く用いられていない。このように解熱劑は歴史的名稱であるから、今日はこれらの物質にたいして鎮痛劑なる名稱を用いる

のがむしろ適当である。

## 2. 鎮痛剤

疼痛は、身体の一つの警戒徴候であるから、鎮痛剤を與える前に、疼痛の原因および種類、その部位、頻度並びに持続時間を精細に診断しなければならない。たとえ器質的所見のない場合でも、疼痛があれば、そのために苦痛があつて作業能力の減退を來すから、疼痛を除去することは醫師にとつて頗る重要な任務である。

事故、火傷、腐蝕などのような急性の疼痛状態では、短時間の中に循環虚脱および「ショック」をおこして危険なことがあるから、かかる場合には、躊躇することなしに「モルヒネ」剤を用いてその發生を防がねばならない。また持続的の疼痛があれば、それによつて筋肉の衰弱および萎縮のみでなく、関節の變化、並びに血圧の上昇をおこすことがある。また頭痛或は狭心症の疼痛發作は神経質を誘起し、または重症の消化障害をおこすことがある。

一般に、臨床上においては、なるべく疼痛の原因となる傷害を除去するように努めねばならない。そして阿片および「モルヒネ」類は慢性「モルヒネ」中毒をおこしやすいから、已むをえない場合の外は、なるべくその使用を避けるがよい。鎮痛の目的は、大脳における痛覺中樞を麻痺させる外、その原因となる局所の傷害を除去し、または局所の知覺神経を麻痺させることによつても達せられる。例えば、胃酸過多症による胃痛には、「アルカリ」剤を與えて胃中の塩酸を中和することにより、また狭心症は亞硝酸塩によつて緩解する(第117頁参照)。その他、梅毒性原因による疼痛は往々「ヨードカリ」によつて消失し、また皮膚刺戟剤によつても屢々鎮痛の目的が達せられる。

頭痛の原因は、鼻、咽頭の變化、または眼の光學的障礙によることがあり、かかる際にはたゞ化學的鎮痛剤を與えるのみにては意味がない。鎮痛剤を與える前には、精細に適應症であるか否かを檢しなければならぬ。高血壓症、脳膜炎、脳腫瘍、梅毒性病巣、或はその他の病型による頭痛は、頭蓋内における壓力の上昇か、或は頭蓋内の知覺神経末端の中毒性或は炎症性刺激によつておこるのである。かかる際には、重症の外科的疾患に屬する場合もある。また往々局所の物理的療法の方が、薬劑よりも良效に作用する場合がある。なお鎮痛剤が必要な場合には、同時に精神療法を決して忘れてはならない。これは、慢性的に鎮痛剤を與えると、人為的に條件反射の發生を促し、そのために疾病は良好に向わないで却つて増悪することがあるからである。

**鎮痛剤 Analgetica の種類** 鎮痛剤には種々な物質がある。最も軽度な場合には、無害な吉草根、或は緩和に作用する「プロム」塩も良效を奏することがある。

「アセトアニリッド」(「アンチフェブリン」)の解熱作用は、初め他の薬劑と誤つて使用した結果偶然に發見せられたものであるが、それより「フェナセチン」および「ラクテル・フェネチデン」が作

られた。また「キニーネ」の構造研究より「アンチピリン」、それより更に「アミノピリン」(「ピラミドン」)が得られた。一方、關節「ロイマチス」にたいして強い鎮痛作用のある「サリチル」酸より「アセチル・サリチル」酸(「アスピリン」)が作られた。その他の新しい鎮痛作用のある物質には「フェニル・ヒノリン・カルボン」酸(「アトファン」)がある。従前は、これらの物質は共通な中樞性原因によつて鎮痛作用を呈するものと認められていたが、これには種々な作用が與つておることが漸次に明かとなつた。即ち

1. 鎮痛剤の或るもの(「アンチピリン」、「フェナセチン」、「アセトアニリッド」)は、純中樞性に痛覺中樞を麻痺させることによつて作用するが、この列の他の物質は少なくとも中樞性作用の傍ら、末梢部にも作用を呈する。(痛覺中樞は体温中樞と特有な連繫をもつらしい)。

2. 「キニーネ」は、強い防腐作用があるために、「マラリア」、流行性感冒、肺炎および全身傳染の際における疼痛に有效である。

3. 「アミノピリン」は中樞性作用の傍ら、強い鎮痙作用があるから、例えば月經痛のような痙攣性の疼痛の際、或は痙攣性神経痛性の疼痛に際して特に有效である。

4. 「サリチル」酸の「ナトリウム」塩および「アセチル・サリチル」酸は、特に「ロイマチス」性の筋肉および關節疾患に際し、並びに傳染性原因による神経痛および神経炎の際にも有效である。この場合には、恐らく「サリチル」酸塩に特有な血管作用によるものである。

5. 「フェニル・ヒノリン・カルボン」酸の作用は、痛風の場合のように、尿酸の移動と関連がある。しかし消炎作用も関係があるものとも認められ、特に肥厚性關節炎の際に有效である。

これらの鎮痛剤は、合劑として用いると、強い鎮痛作用を呈する。その際には、成分となる各々の薬劑は少量でよいから、従つてその毒性も少なくなる。しかし「アレルギー」性反應の危険は高まるから、従つて、その組成を精細に知つて使用することが必要である。かような合劑については2つの重要な根據がある。

(第一) 鎮痛剤に「カフェイン」を附加するときは相乗作用が見られ、このことは、すべての藥理學的實驗に際して證明せられた。これに反して本來の鎮痛剤のみを混和しても、單にその作用は相加のみである。それ故、「カフェイン」は屢々「キニーネ」、「アンチピリン」、「フェナセチン」、「アミノピリン」、「アスピリン」、「コデイン」などと混合して用いられる。そして傳染性病變に際しては「キニーネ」を、痙攣性状態には「アミノピリン」を、また「ロイマチス」性障礙にあつては「アスピリン」が用いられる(處方例参照)。

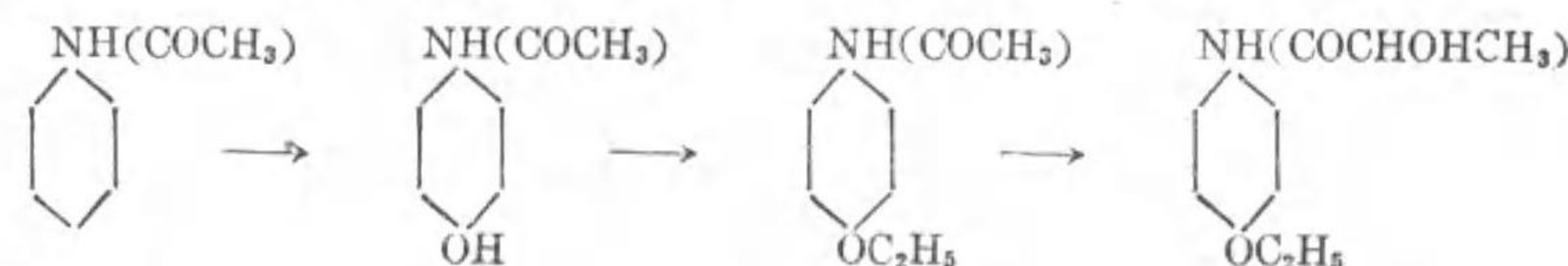
(第二) 「アミノピリン」と「バルビツール」酸とを併用するときは、「バルビツール」酸(およびその他の催眠劑)のもつ催眠作用は「アミノピリン」によつて著しく弱められ、これに反して鎮痛作用は著しく高められる。これは「アミノピリン」の極めて大量は痙攣毒としての作用を有するによる。かような併用は「ピラビタール」(「バルビタール」+「アミノピリン」)などにおいて見られる。

この他工業中毒の際における経験より、「トリクロロエチレン」 Trichloräthylen,  $\text{CHCl}_2 = \text{CCl}_2$  は三叉神経痛の治療に用いられ、このものは特に三叉神経の第3枝を麻痺させる作用がある。無色の揮発性液体で、10—20—60滴を綿に浸して1日2回まで数日間吸入させるか、または0,25宛を膠囊に入れて1日3回2—3個宛を内服せしめる。

なお鉛毒痛の治療には「カルシウム」塩が用いられる。しかし最も重篤な疼痛には、常に「ヒルヒネ」またはその誘導体を用いないわけにゆかない。

### a. 「フェナセチン」類

「アセトアニリッド」 Acetanilide (「アンチフェブリン」 Antifebrin) の解熱作用は偶然に見せられたものであるが、このものは赤血球を破壊して「メトヘモグロビン」を形成する危険があり、1日3—4回0,5宛を用いるときは既に顔面および四肢に「チアノーゼ」が現われて、手および指爪などは青藍色を呈し且つ往々重篤な虚脱状態に陥るから、今日ではもはや用いられない。(極量1回0,3, 1日1,0)。体内においては酸化せられて徐々に解毒せられ、その観察は「フェナセチン」および「ラクチルフェネチジン」のような多数の他の「フェネチジン」の発見に導いた。



「アセトアニリッド」 酸化産物 「フェナセチン」 「ラクチル・フェネチジン」

その薬理学的作用点は純中枢性で、第一に痛覚中枢が侵され、同時に緩和な一般的麻酔作用がある。それ故、「フェナセチン」、およびそれよりも一そう「ラクチル・フェネチジン」(「フェナセチン」の醋酸を乳酸で置換したもの)は、強く鎮靜的に作用する。通常用量(0,25—0,5g)にては30分にしてその作用が始まり、6—8時間つづく。しかも頗る無害である。しかし大量(約2,0g)を用いるときは、「フェナセチン」は「アセトアニリッド」と化学的に近似するために、人にあつても動物におけると同様に、「メトヘモグロビン」が形成せられ、同時に強い麻酔作用の徴候として昏迷に陥る。同様に「ラクチル・フェネチジン」の大量を長時日にわたつて連用するときは、時として熱性黄疸が現われる。これは恐らく膽道炎をおこすためであるらしい。「ラクチル・フェネチジン」は軽い催眠剤との中間に位する。

臨床に「フェナセチン」は、輕症の偏頭痛に際し「カフェイン」または「テオブロミン」との合劑として用いられ、また筋痛、三叉神経痛、脊髄炎の疼痛にたいし、その他「インフルエンザ」の頭痛および「ロイマチス」性症状、丹毒の際の頭痛、「アンギーナ」の際(1日2回0,5宛)にも屢々用いられる。

「フェナセチン」は、「パラアミドフェノール」として硫酸および「グルクロン」酸と複合し且つ「フェネチジン」として尿中に排出せられる。

【製劑及用量】「フェナセチン」 Phenacetinum, p-Acetylphenetidin. 無色の光輝ある結晶、或は結晶性粉末で、水には溶解し難い。麻酔作用は強い。往々「アンチピリン」、または「コデイン」または「カフェイン」などと伍し、鎮痛劑として屢々用いられる。内用には1回量0,25—0,5を散藥として與える。極量1回1,0, 1日3,0。

處方例 1) フェナセチン	0,5	Rp. Phenacetin	0,5
以上爲1包		F. pulv.	
1日1—2回1包宛		S. 1—2×tägl. 1 Pulv.	
2) フェナセチン	0,25	Rp. Phenacetin	0,25
カフェイン	0,15	Coffein	0,15
(又はテオブロミン)	0,3)	(od. Theobromin	0,3)
以上混和爲1包		M. et F. pulv.	
1日2回1包宛		S. 2×tägl. 1 Pulver	
3) フェナセチン	0,25	Rp. Phenacetini	0,25
磷酸コデイン	0,01	Codein. phosphor.	0,01
カフェイン	0,05	Coffeini	0,05
以上混和爲1包(抗神経痛劑)		M. f. P. (Antineuralgica)	

「ラクチルフェネチジン」 Lactylphenetidin (「ラクトフェニン」 Lactopheninum), 無色難溶性の結晶で、微に苦味がある。内用量1日3回0,5宛。極量1回0,7, 1日2,0。

處方例	ラクチルフェネチジン	0,5	Rp. Lactylphenetidin	0,5
以上爲1包			F. pulv.	
1日2—3回1包宛			S. 2—3×tägl. 1 Pulver	

### b. 「キニーネ」類

「キニーネ」は解熱および鎮痛作用があるために、従前は傳染病に際して無批判に使用せられた(1日3回0,05—0,1宛)。他の解熱劑と異なり、「キニーネ」は熱の放散を増加するのではなくて、むしろ熱の生成を減少させることにより、即ち物質代謝の減退によつて解熱作用を呈する。それ故、体内の酸素需要は「キニーネ」によつて節約せられる。また「キニーネ」は砒素、「アンチモン」などに類似して、一つの定型的な酵素にたいする毒物である。従つて体力を節約する作用があるから、通常營養不良を伴う發熱状態にあつては殊に重要である。特に組織呼吸の傍ら、蛋白質代謝を抑制する。それ故、平等な食餌を與えて檢すると、細胞蛋白質の節約せられる徴候として、尿素の排出は25%までも減少し、同時に「プリン」代謝の抑制せられる徴候として内因性尿酸が減少するのを見る。また白血球の「アメーバ」様運動も早期に麻痺する。しかし稀には矛盾