

金澤醫科大學藥物學教室

(石坂教授指導)

「アポヒニン系誘導體ノ家兎角膜ニ對スル局所麻醉作用ニ就テノ比較研究

岡 本 肇

宗 玄 行 雄

(昭和8年9月1日受附)

本論文ノ要旨ハ既ニ昭和5年4月3日之ヲ第4回日本藥理學會ニ於テ報告セリ。(Japanese Journal of Medical Sciences IV. Pharmacology Vol. V, No. 1, 1930).

目 次

一章 緒 言	第三章 實驗成績
第二章 研究材料及研究方法	第四章 結 論

第一章 緒 言

著者ノ一人岡本⁽¹⁾ハ曩ニ「ヒナアルカロイド」特ニ「アポヒニン系誘導體ノ肺炎双球菌、連鎖狀球菌及ビ葡萄狀球菌ノ3病原體ニ對スル消毒作用ニ就テ詳細ニ報告スル所アリシガ、コ、ニハ家兎角膜ニ就テ此等誘導體ノ局所麻醉作用ヲ檢シタル實驗成績ヲ報告セント欲ス。

「ヒニン」ガ局所麻醉作用ヲ呈スル事ノ知ラレタルハ1907年 Thiebault⁽²⁾ガ偶々「マラリヤ患者治療ノ目的ニ重鹽酸ヒニン」ニ尿素液ヲ皮下ニ適用シタル際、其局所ニ知覺脫失ヲ來シタル事ヲ目撃シタルニ始マルモノニシテ、同氏ハ更ニ「ヒニン」ヲ局所麻醉藥トシテ手指ノ切斷、大脂肪腫ノ摘出、癰癤ノ切開、肛門ノ手術等ニ應用シテ極メテ有効ナル事ヲ實證シ、其ノ卓越セル局所麻醉劑タル事ヲ揚言セリ。Thiebaultノ此ノ報告ニ據リ、其ノ後 Brawn⁽³⁾(扁桃腺摘出) Hertzler a. Rogers⁽⁴⁾(膽囊内「ドレイン」挿入ノ時、試験の開腹術、去勢手術、腫瘍摘出) Schepelmann⁽⁵⁾(皮内又ハ皮下ニ應用) Ephraim⁽⁷⁾(氣管並ニ氣管枝粘膜ノ麻醉) Gaudier⁽⁵⁾(鼻粘膜ノ麻醉)等ノ諸家ハ何レモ「ヒニン」ヲ局所麻醉ノ目的ニ適用シ、充分ナル好果ヲ收メ得タリト報告セリ。然レドモ當時「ヒニン」ノ局所麻醉作用ニ注意ヲ拂フモノ少ク、之ガ應用ハ尙一部學者間ニモ限ラレ居タルモノノ如シ。(但シ Chavanne⁽⁸⁾ハ「ヒニン」ヲ以テ鼻粘膜麻醉ノ目的ヲ達シ得ザリシト報ジ又 Saphir⁽⁹⁾ニヨレバ「ヒニン」麻醉ハ同時ニ其局所組織ノ障礙ヲ併發セシムト云フ)。

然ルニ1910年 Morgenroth u. Ginsberg 兩氏⁽¹⁰⁾ガ「ヒドロクプレイン系物質ニ就テノ化學療法的研究」ヲナスト同時ニ「ヒドロクプレイン系ノ「アルキール誘導體」ハ何レモ著シキ局所麻醉性ヲ有シ、就中「オイクベン」(「イゾアミールヒドロクプレイン」)ノ如キハ當時知ラレタル何レノ局所麻醉劑ヨリモ遙ニ強大ナル作用ヲ呈スルモノナル事ヲ發見スルヤ、茲ニ據ニ學者ノ注目ヲ喚起スルニ至リ、特ニ「オイクベン」ハ殺菌、知覺麻醉ノ兩作用ヲ兼備スルノ故ヲ以テ盛ニ臨床家ノ應用スル所トナレリ。

今其局所麻酔劑トシテ應用セラレタル主ナル報告ヲ摘記スレバ次ノ如シ。即チ臨床上「オイクペン」ヲ始メテ局所麻酔ノ目的ニ應用シタルハ Unger⁽¹¹⁾ニシテ、同氏ハ「オイクペン」ノ2.0%液ヲ「ヘルニヤ」靜脈痛並ニ腫瘍等ノ施術ニ應用シテ麻酔ノ効果ノ顯著ナルモノアルヲ認め、「オイクペン」麻酔ハ「ノボカイン」ニ「アドレナリン」ノソレニ比シ手術後ノ疼痛少ク、而モ比較的大量ヲ用フルトモ中毒ノ危険ナキノ利アリト報セリ。Tugendreich (1916)⁽¹²⁾ハ皮膚痛ノ潰瘍ヲ形成シ、疼痛激甚ナルモノニ對シ「オイクペン」ガ殺菌的ニ又鎮痛的ニ著効ヲ示シタル事ヲ經驗シ、同年 Sommer⁽¹³⁾ハ「オイクペン」ガ混合感染ヲ起セル「ヂフテリー」ニ對シ殺菌、鎮痛ノ効果ヲ現ハシ、強度ノ嚔下困難ヲ輕快セシメタルヲ報告セリ。續テ Hofmann⁽¹⁴⁾並ニ Schneider⁽¹⁵⁾ (1917)ハ膀胱結核ノ學痛激烈、尿意頻數ニシテ、諸多ノ處置ノ無効ナリシモノニ對シ「オイクペン」處置ノ著シク奏効(勿論對症的ナリ)セルヲ報セリ。而シテ Henius⁽¹⁶⁾ノ如キハ直腸疾患(肛門裂瘡、痔並ニ赤痢ニ續發セル神經性直腸疾患)ノ疼痛ニ對シ「オイクペン」ヲ坐藥トシテ適用シ疼痛ヲ長時間ニ亙リテ鎮壓セシメ得タリト云フ。

就中多數ノ臨床的實驗ヲ行ヒタルハ Gross⁽¹⁷⁾ニシテ、同氏ハ「オイクペン」ヲ局所麻酔劑トシテ應用スル時ハ手術ヲ無痛的ニ行ヒ得ベク而モ本劑ニヨル知覺脫失ハ「ノボカイン」應用ノ場合ヨリモ3倍モ長ク持續スル事ヲ確メ、「オイクペン」ハ比較的大量ヲ用フルトモ中毒ノ危険ナキ事、其0.2%液ハ生體組織ニ無害ナル事(但シ0.5%液ハ組織壞死ヲ來サシムト)及ビ其鹽酸鹽ハ水溶性ニシテ且煮沸消毒可能ナル等ノ諸點ヨリシテ、之ヲ有要ナル局所麻酔劑ナリトシテ推奨セリ。然レドモ後 Picard⁽¹⁸⁾ハ「オイクペン」ハ頑固ナル「レントゲン潰瘍並ニ尿器系ノ疼痛性疾患(就中膀胱結核)ニ對シ顯著ナル鎮痛的効果ヲ齎シタルモ、之ヲ「ヘルニヤ」、皮様囊腫、癩痘等ノ施術ニ浸潤麻酔ノ目的ニ使用シタルニ、知覺麻酔ノ程度並ニ其持續ノ點ニ於テハ甚ダ満足ナル成果ヲ收メ得タルモ、症例ノ半數ニ於テ組織ノ障礙ヲ發シ、創傷治癒ノ著シク遲延シタルヲ見、而モ此ノ際組織障礙ヲ減弱セシメントシ、藥液濃度ヲ低下セシメタルニ充分ナル麻酔的効果ヲ期待シ得ザリシト報セリ。

以上列記セル諸家ノ報告ヲ通覽スルニ「オイクペン」ガ強力ナル局所麻酔作用ヲ呈スルノ點ニ於テハ最早疑フノ餘地ナキ事ナルモ又同時ニ「オイクペン」ガ局所麻酔劑トシテノ有効濃度ニ於テ生體組織ノ障礙ヲ惹起シ易キモノナル事ヲモ認メザルベカラズ。蓋シ「オイクペン」又ハ「ヒニン」ハ此ノ缺點ヲ有スルガ爲メニ現今此等ノ物質ヲ局所麻酔劑トシテ使用スル事稀ニシテ、藥物學的ニ到底「コカイン」、「ノボカイン」ト同列ニ置ク能ハザルモノナリ。

因ニ從來「アボヒニン系物質」ニ就テハ其藥物學的研究ノ殆ド見ルベキモノナキハ已ニ前報ニ於テ觸レタル處ナリ。

第二章 研究材料及研究方法

(イ) 實驗材料

實驗ニ供セシ藥物ハ次ノ如シ：

1. 「アボヒニン系誘導體：

「アボヒニン」、「メチールアボヒニン」、「エチールアボヒニン」及ビ「イゾアミールアボヒニン」

2. 「ヒドロクプレイン系誘導體：

「エチールヒドロクプレイン」(「オプトヒン」)及ビ「イゾアミールヒドロクプレイン」(「オイクペン」)

3. 「クプレイン系誘導體：「ヒニン」(「メチールクプレイン」)

此等各物質ノ化學的事項ニ就テハ曩ニ發表セル「キナルカロイド」特ニ「アホヒニン系誘導體ニ就テノ實驗化學療法ノ研究」ニ詳細ナルヲ以テ茲ニ之ヲ略ス⁽¹⁾。尙比較ノタメ從來ノ代表的局所麻酔劑タル「コカイン」ノ作用ヲモ併セ檢シタリ。實驗ニハ此等被檢藥物ノ中性鹽酸鹽溶液ヲ使用セリ。而シテ被檢物質ハ總テ純品ニシテ、特ニ「ヒニン」(「メルク製碱基」)、「オプトヒン」,「オイクヒン」(共ニ「チンメル會社製」)ハ之ヲ再ニ精製ノ上實驗ニ供セリ。溶液調製ニ當リテハ水素イオン濃度ノ差異ガ實驗成績ニ影響スル慮レアルガ故ニ、常ニ「アルカロイド鹽基ノ一定量ヲトリ、之ニ1/10定規鹽酸ノ計算量ヲ加ヘ、少量ノ蒸留水ヲ注ギ、完全ニ溶解セシメタル後更ニ蒸留水ヲ加ヘテ所望ノ濃度トナセリ。(被檢藥液ノ滲透壓ガ生理的等張ナラザルノ憾アレドモ、「アルカロイド」ノ濃度ヲ大ナラシムルノ必要ヨリシテ總テ蒸留水ヲ溶媒トセリ)。

(ロ) 實驗方法

實驗ハ大體皆テ「モルゲンロード」及「ギンスベルグ」ガ「ヒドロクブレイン系物質」ノ家兎角膜ニ對スル麻酔作用ヲ檢シタル方法ニ準據シテ行ヘリ。即チ先ヅ成熟シタル家兎ヲ固定函ニ入レ(頭部ノミヲ函外ニ出ス)兩眼ノ睫毛及ビ眼周圍ノ長毛ヲ可及的短ク挾切ス、次テ開眼器(人間用)ヲ挿入シ、上下ノ眼瞼ヲ充分ニ開キ深キ結膜囊ヲ形成セシム。次ニ「ビベット」ニ被檢藥液5 兎ヲ採リ、之ヲ前記ノ結膜囊内ニ滴下セシメ——眼瞼ヨリ流漏スル藥液ヲ補ヒツツ、而モ5 兎ガ1分間内ニ滴下シ終ル程度ニ——角膜表面ヲ完全ニ而モ正確ニ1分間被檢藥液ヲ以テ被ハシム(角膜浴)。滴下ヲ終レバ直ニ開眼器ヲ取り去リ、以後角膜知覺ノ敏感度ヲ逐時的ニ檢セリ。

知覺検査ニハ淚管消息子(人間用3號)ヲ以テシ、該消息子ノ角膜表面接觸ニ對シ瞬目運動ヲ起スヤ否ヤニヨリテ知覺ノ有無ヲ判定セリ(角膜反射)。一般ニ角膜知覺ガ完全ニ脱失シタル場合(即チ完全知覺麻酔)ニ於テハ淚管消息子ヲ以テ其ノ表面ヲ強ク壓迫又ハ搔擦スルモ全々瞬目運動ヲ起ス事ナキヲ以テ其ノ判定ハ極メテ容易ナレドモ、知覺麻酔ノ不完全ナル場合(例ハ稀薄藥液ノ作用セル時又ハ完全知覺麻酔ヨリノ知覺恢復期等ノ場合)ニハ其ノ判定ハ相當困難ヲ伴ヒ、殊ニ其ノ程度ハ之ヲ嚴密ニ區別シ難キ事ナルモ余等ハ經驗ヨリシテ、後述實驗例ニ於テ示シタルガ如ク、完全知覺麻酔ト正常知覺トノ間ニ於ケル知覺鈍麻ノ程度ハ大體4度ニ區別シテ觀察セリ。而シテ家兎角膜ノ藥物ニ對スル感度ハ可ナリ著シキ個性的相違ヲ示スモノナルガ故ニ同一藥物ニ就テノ實驗ハ少クトモ2—3頭ノ家兎ニ就テ行ヒ、且ツ又各藥物ノ作用ノ比較ハ常ニ同一家兎ノ左右角膜ニ就テ行ヒタリ(同一家兎ノ左右角膜ノ感度ハ同一ナリ)。尙實際上各藥物ニ就テ、其等ノ局所麻酔的ニ作用スル最少有効濃度ヲ正確ニ測知スル事極メテ困難ナリシヲ以テ余等ハ「モルゲンロード」ノ所謂標準麻酔(Normalanästhesieニ全角膜面ノ知覺ガ例外ナク大體30乃至90分間ニ亘リテ完全ニ脱失シタル状態)ヲ來サシムルニ足ル最少藥液濃度ヲ以テ各藥物ノ作用強度ヲ比較スル事トセリ。

第三章 實驗成績

角膜ノ藥物ニ對スル感受性ハ家兎ニ因リテ可ナリ著シキ個性的相違ヲ示シタルモ、上記各藥物ノ作用状態ヲ總括的ニ述ブレバ大體次ノ如シ。

(1) 「ヒニン」

「ヒニン」ノ1:75液ニテハ適用後約4乃至10分ヲ經テ角膜全面ノ知覺ハ完全ニ脱失セリ。而シテ此ノ完全知覺麻酔ノ状態ハ約20—30分間存續シ、次デ漸次麻酔ノ減退ヲ來セリ。然レドモ一般ニ此ノ知覺恢復ノ經過ハ極メテ緩徐ニシテ麻酔ノ減退シ始メテヨリ角膜知覺ガ完全ニ藥液作用前ノ状態ニ迄復歸スルニハ少クトモ100分間ヲ要スルヲ常トセリ(第1圖及ビ第3

圖 b 参照). 然レドモ亦稀ニハ 1:75 液ニテ單ニ角膜ノ知覺鈍麻ヲ來セルノミノ場合モアリキ (第 3 圖 b 参照). 「ヒニン」ノ 1:50 液作用ノ場合ニハ適用後 4 分内外ニシテ既ニ全角膜面ノ知覺脱失ヲ來シ, カ、ル状態ハ 30 分間以上存續シ, 次デ徐々ニ麻醉ノ減退ヲ來セリ. 「ヒニン」ノ 1:30 液作用ニテハ角膜ノ完全知覺麻醉ハ約 80 分間ニ亙リテ存續セリ.

因ニ上記各濃度ノ「ヒニン」液ノ作用ニ際シテハ常ニ流涙, 結膜ノ發赤等藥物ニ因ル刺戟症狀ノ隨發スルヲ見タリ. 然レドモ此ノ際決シテ角膜又ハ其ノ他ノ眼組織ノ障礙ヲ惹起シタル事ナカリキ.

(2) 「アボヒニン」

「アボヒニン」ノ 1:75 液ノ作用ニテハ適用直後ヨリ結膜ノ著シキ充血, 高度ノ涙分泌亢進ヲ來ス, 而シテ角膜知覺ハ作用 10 分後ヨリ (20—30 分間ニ亙リテ) 部分的ニ而モ極輕微ニ鈍麻セルノミニシテ, 角膜面ノ大部分ハ殆ド認め得ベキ程度ノ知覺異常ヲ來サズ, 家兎ハ全經過ヲ通ジ閉眼シ勝チナリキ (第 1—2 圖及ビ第 4 圖 a 参照).

1:75 液ヨリ稀薄濃度ニ於テハ單ニ刺戟症狀ヲ發シタルノミニシテ角膜知覺ハ正常ト殆ド同様ニシテ何等ノ異常ヲ示サザルカ或ハ反ツテ正常時ヨリ過敏トナルヲ見タリ. 「アボヒニン」ハ中性鹽酸鹽トシテハ 1:75 ヨリ濃厚ニ溶解シ難キヲ以テ, 之ヨリ濃厚液ノ作用ハ之ヲ檢スル事能ハザリキ. 即チ「アボヒニン」ハ其ノ溶解範圍ニ於テハ家兎角膜ニ對シ極輕微ノ知覺鈍麻ヲ惹起セシムルノミナルヲ知ル, 但シ此ノ際カ、ル輕微ノ知覺異常ヲ以テ直ニ「アボヒニン」ソレ自體ノ局所麻醉性ニ歸セントスルハ聊カ早計ノ感アリテ, 角膜ニ對シ單ニ蒸餾水ノミヲ作用セシメタル場合ニ於テモ亦屢々「アボヒニン」ノ 1:75 液ト殆ド同程度ノ知覺鈍麻ヲ惹起セル事アルノ事實ヨリ推シテ, 「アボヒニン」ソレ自體ノ局所麻醉性ハ殆ド之ヲ無視スルトモ敢テ不可ナランカ. (蒸餾水ノミニ限ラズ一般ニ溶液ノ否等張性 (isotonisch) ナル事ニ因リテ局所知覺ノ減退ヲ誘起スル事アルハ既ニ知ラレタル處ニシテ, 余等ガ蒸餾水ヲ以テセル角膜試験ニ於テモ亦其ノ適用後 5—10 分ヲ經テ角膜ノ輕度ノ知覺鈍麻ヲ來セル場合ヲ認めタリ (第 2 圖参照). 然レドモ此ノ知覺減退ハ決シテ必發的ノ現象ニ非ズ唯單ニ刺戟症狀 (輕度) ノミヲ發シ, 角膜ノ知覺能ニ何等ノ異常ヲ來サザリシ場合モアリキ, 但シ「アボヒニン」作用ニ因ル刺戟症狀ハ蒸餾水作用ニ因ルモノヨリハ遙ニ激甚ナリキ).

(3) 「メチールアボヒニン」

「メチールアボヒニン」ノ 1:75 液ニテハ適用 3 分内外ニシテ角膜全面ノ知覺ハ完全ニ脱失シ, 此ノ状態ハ約 50—70 分間ニ亙リテ存續セリ. 次デ徐々ニ麻醉ノ減退ヲ來シ約 100—120 分ニシテ全ク正常状態ニ迄復歸セリ (第 3 圖 a 及ビ b 参照). 而シテ「メチールアボヒニン」作用ノ場合ニ於テモ亦「ヒニン」ニ於ケルト同様常ニ必ず多少ノ度ニ於テ刺戟症狀ノ隨發スルヲ見タリ.

因ニ同一家兎ノ左右角膜ニ就テ同一濃度ノ「メチールアボヒニン」及ビ「ヒニン」液ノ作用ヲ比較シタル實驗ニ於テハ「メチールアボヒニン」ニ因ル知覺麻醉ノ持續時間ハ「ヒニン」ソレニ比シ常ニ稍長キヲ觀タリ (第 3 圖 a 及ビ b 参照). 即チ「メチールアボヒニン」ハ局所麻醉作

用ヲ呈シ、而モ其ノ効力ハ「ヒニン」ノソレヨリモ稍強キヲ識ル。

(4) 「エチールアボヒニン」

「エチールアボヒニン」ノ 1:75—100 液ニ因リテハ適用 3 分後ニシテ既ニ全角膜面ノ知覺脫失ヲ來セリ。而シテ此ノ完全麻酔ノ状態ハ約 50—70 分間存續シ、次デ極メテ徐々ニ麻酔ノ減退ヲ來シ約 90 分間ニシテ藥液作用前ノ知覺状態ニ復歸セリ(第 4 圖 a 及ビ b 參照)。

1:300 液ニテハ適用 5—6 分後ヨリ約 15 分間ニ亙リテ角膜ノ知覺鈍麻ヲ來セルノミナリキ。

因ニ以上各濃度ノ「エチールアボヒニン」液ノ作用ニ際シテハ「ヒニン」ノ場合ニ於ケルト同様常ニ輕度ノ結膜充血、涙分泌ノ充進等藥物ニ因ル刺戟症狀ヲ併發スルヲ見タリ。

(5) 「オプトヒン」

「オプトヒン」ノ 1:75—100 液ノ作用ニ因リテハ全角膜面ノ知覺ハ適用 3—6 分後ヨリ 30—50 分間ニ亙リテ完全ニ脫失シ、次デ極メテ徐々ニ麻酔ノ減退ヲ來セリ。

而シテ「エチールアボヒニン」ト「オプトヒン」トノ作用ヲ同一家兎ノ左右角膜ニ就テ正確ニ比較シタル實驗ニ於テハ「オプトヒン」ノ麻酔作用ハ「エチールアボヒニン」ノソレヨリモ常ニ稍微弱ナルヲ見タリ(第 4 圖 b 參照)。

(6) 「イゾアミールアボヒニン」

「イゾアミールアボヒニン」ノ 1:1,000 (—2,000) 液ニ因リテハ適用 5—8 分後ニシテ既ニ全角膜面ノ知覺脫失ヲ來シ、此ノ完全麻酔ノ状態ハ約 50—120 分間ニ亙リテ存續セリ。而シテ此ノ場合ニ於テモ亦知覺恢復ノ經過ハ極メテ緩徐ニシテ、麻酔ノ減退シ始メテヨリ角膜知覺ガ全ク正常状態ニ迄復歸スルニハ少クトモ 70 分ヲ要スルヲ常トセリ(第 5 圖參照)。

「イゾアミールアボヒニン」ノ 1:300 液ニテハ麻酔効力ハ更ニ著シク、角膜知覺ハ 5 分後ニシテ完全ニ脫失シ、3—5 日後ニ至ルモ尙依然タリキ。

尙一般ニ「イゾアミールアボヒニン」ノ適用ニ際シテハ相當著シキ刺戟症狀ヲ發シ、殊ニ其ノ 1:300 液作用ノ場合ノ如キハ角膜ハ白ク濁濁シ、其ノ表面ハ不平粗糙トナリ、上下眼瞼ノ外翻ヲ來シ、眼球、眼瞼ノ兩結膜ハ強ク發赤、腫脹スル等著シキ組織障碍ヲ伴フ事ヲ見タリ。然レドモ此等ノ諸症狀ハ何レモ麻酔ノ減退スルニ從ヒ漸次消退シ遂ニハ何等異常ヲ貽ス事ナクシテ快癒スルヲ常トセリ(此ノ障碍作用ハ主トシテ藥物ソレ自體ノ毒作用ニ因ルモノナランモ、尙麻酔長期ニ亙リテ存續シ、此ノ間家兎ハ瞬目運動ヲナス事稀ナルガ爲メ、組織ノ乾燥ヲ來ス事等モ亦確ニ其ノ一因ヲナスモノ、如シ)。

尙同一家兎ノ左右兩角膜ニ就テ「イゾアミールアボヒニン」ト「コカイン」トノ麻酔作用ヲ比較シタルニ、前者ノ 1:1,300—1,400 液ニ因ル効力ト後者ノ 1:50 液ニ因ルモノトハ略相匹敵スルヲ知レリ(第 6 圖參照)。

即チ此ノ兩者ヲ單ニ家兎角膜ニ對スル麻酔効力ニ就テ比較スル時ハ「イゾアミールアボヒニン」ハ「コカイン」ニ比シ 26—28 倍強大ナル作用ヲ有スル事トナリ、如何ニモ優秀ナル局所麻酔劑タリ得ルカノ如ク思惟セラルベシ、然レドモ單ニ動物實驗上ノ成績ヨリ觀ルモ、「イゾアミールアボヒニン」(「アボヒニン系誘導體並ニ其ノ他ノ「ヒナアルカロイド」ニ就テモ大

體同様ナリ。)ハ局所麻酔劑トシテハ(1)藥液ヲ適用シテヨリ完全麻酔ヲ來ス迄ノ時間ハ著シク長キ事(「イゾアミールアボヒニン」ノ5—8分ニ對シ、「コカイン」ハ僅ニ30秒ナリ)。

(2)生體組織ニ對シ著シキ刺激並ニ障礙作用ヲ呈スル事。(3)完全麻酔ヨリノ知覺恢復ノ經過ハ極メテ緩徐ナル事

等ノ缺點ヲ有シ、到底「コカイン」ニ匹敵スルモノニアラザル事ヲ見タリ。

(7)「オイクピン」

「オイクピン」ノ1:1,000液ニ因リテハ作用5—8分後ヨリ角膜知覺ハ約30—100分ニ亙リテ完全ニ脱失シ、後極メテ徐々ニ麻酔ノ減退ヲ來セリ(第5圖參照)。其ノ1:300液ニ因リテハ數日間ニ亙ル完全知覺麻酔ヲ來シ、而モ此ノ際常ニ可ナリ強度ノ角膜或ハ結膜組織ノ障礙ヲ隨伴セリ。

尙同一家兎ノ左右角膜ニ就テ、同一濃度ノ「イゾアミールアボヒニン」及ビ「オイクピン」液ノ作用ヲ比較シタル實驗ニ於テハ「オイクピン」ニ因ル完全知覺麻酔ノ持續時間ハ「イゾアミールアボヒニン」ニ因ルモノニ比シ常ニ稍短キヲ觀タリ(第5圖參照)。即チ「オイクピン」ハ「イゾアミールアボヒニン」ヨリモ局所麻酔作用稍弱キヲ識ル。

以上記述セル處ハ各藥物ノ作用狀態ノ概略ナルガ、尙次ニ家兎角膜ノ藥物ニ對スル敏感度ノ個性の差異ヲ可及的考慮シ、各藥物ニ就テ其等ノ「モルゲンロート」ノ所謂標準麻酔(Normalanästhesie)ヲ惹起セシムルニ足ル最少有効濃度ヲ求ムレバ大體第1表ニ示スガ如ク、之ヲ圖示スレバ第7圖ノ如クニシテ、之ニ依ツテ各藥物ノ局所麻酔力ノ強弱ヲ容易ニ對比シ得ベシ。即チ

(1)「アボヒニン系物質」ニ於テハ「イゾアミールアボヒニン」ノ局所麻酔作用ハ特ニ強大ニシテ、「エチールアボヒニン」ハ之ニ亞グモ「イゾアミール體」ニ比スレバ遙ニ微弱ナリ。而シテ「エチールアボヒニン」並ニ「メチールアボヒニン」ノ局所麻酔作用ハ「ヒニン」ノソレヨリモ明ニ強大ナルヲ識ル。(「エチール體」ノ方が「メチール體」ヨリモ僅ニ強シ)。

(2)「アボヒニン」ノ「アルキール誘導體」ハ之ニ該當スル「ヒドロクブレイン系」ノ誘導體ヨリモ局所麻酔作用稍強キヲ識リ得ベシ(「イゾアミールアボヒニン」>「イゾアミールヒドロクブレイン」,「エチールアボヒニン」>「エチールヒドロクブレイン」)。

第 1 表

化學物質	「アボヒニン系誘導體」				「ヒニン」	「ヒドロクブレイン系誘導體」		「コカイン」
	「イゾアミールアボヒニン」	「エチールアボヒニン」	「メチールアボヒニン」	「アボヒニン」		「オプトヒニン」	「オイクピン」	
濃 度	1:1300—1400	1:75—100	1:75	1:75ニテ無作用	1:30	1:75	1:1200	1:50

(註)——……全角膜面ノ敏感度ガ藥液作用前ト全然同様ノモノ(即チ消息子ヲ以テ角膜面ヲ輕撫スルヤ、直ニ反射的瞬目運動ヲ起スモノ)。

±……角膜知覺ガ正常ヨリハ幾分鈍麻セルカト思ハルルモノ。

十……………角膜知覺ノ減退セル事ハ確實ナルモ、其程度ハ尙輕ク、消息子ニヨル壓迫ニ對シ瞬目運動ヲ起シ易キモノ。

廿及卅…角膜知覺ノ減退ノ程度ガ十ト卅トノ中間ニアルト思ハルモノニシテ、角膜面ノ大部分ハ消息子ノ壓迫ニヨリテ瞬目運動ヲ起ス事ナキモ、一部分ハ尙該運動ヲ起ス事アルモノ、而シテ卅ハ廿ヨリモ知覺減退ノ程度ヤ、強キモノ。

卅……………全角膜面ノ知覺ガ完全ニ脱失シ、消息子ヲ以テ其表面ヲ強ク壓迫又ハ擦過スルモ全然瞬目運動ヲ起ス事ナキモノ。

第 1 圖

第 2 圖

右眼：1:75鹽酸ヒニン液，5 錠 1 分間。

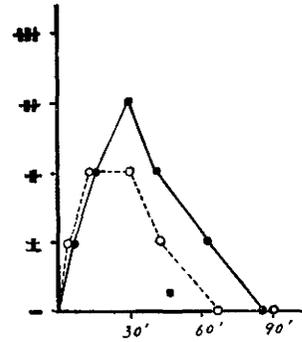
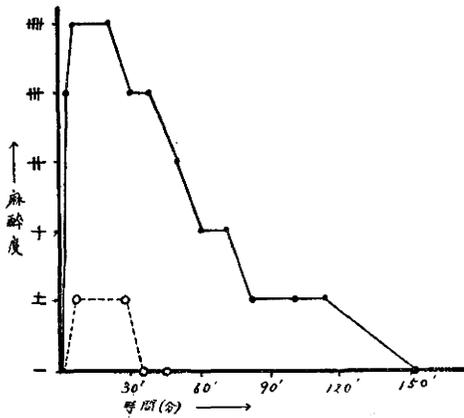
右眼：1:75鹽酸アボヒニン液，5 錠 1 分間。

左眼：1:75鹽酸アボヒニン液，5 錠 1 分間。

左眼：蒸餾水，5 錠 1 分間。

摘要：角膜知覺ハ「ヒニン」ノ 1:75 液作用ニヨリテ 15 分間ニ亙リテ完全ニ脱失セルヲ見ルモ、「アボヒニン」ニアリテハ一時僅ニ鈍麻セルノミ。

摘要：1:75 「アボヒニン液」ニヨリテ惹起セル知覺鈍麻ハ單ニ蒸餾水ノミテ作用セシメタル時ノソレト殆ド同程度ナリ。



第 3 圖 a.

第 3 圖 b.

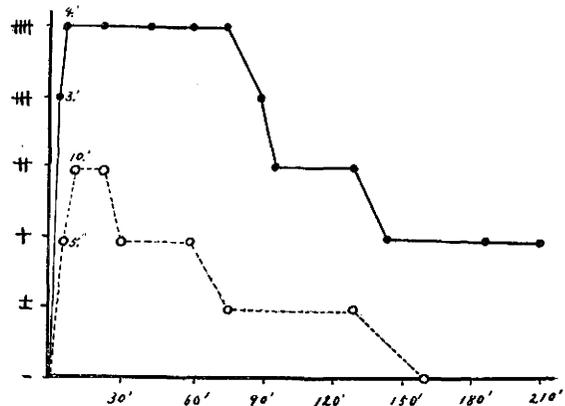
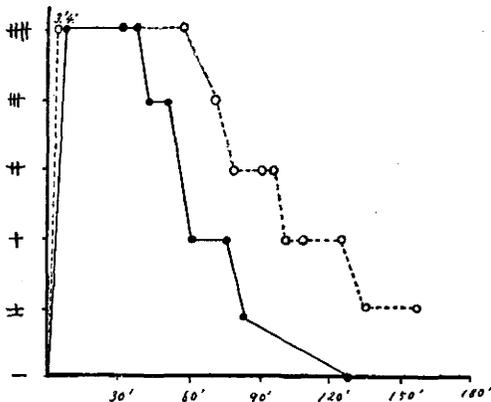
右眼：1:75鹽酸ヒニン液，5 錠 1 分間。

右眼：1:75鹽酸メチルアボヒニン液，5 錠 1 分間。

左眼：1:75鹽酸メチルアボヒニン液，5 錠 1 分間。

左眼：1:75鹽酸ヒニン液，5 錠 1 分間。

摘要：1:75 液作用ニヨル角膜ノ完全知覺麻酔持續時間ハ「ヒニン」ニアリテハ 32 分、「メチルアボヒニン」ニアリテハ 55 分ナリ。

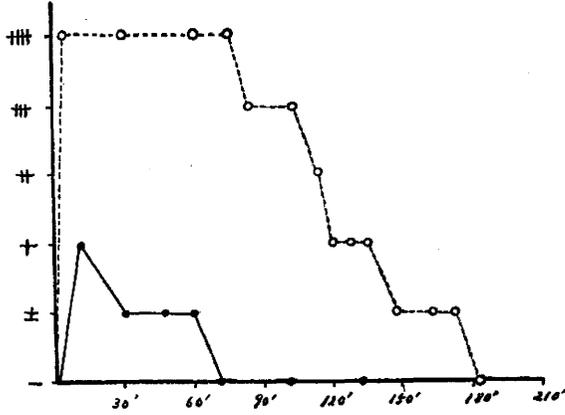


第 4 圖 a.

右眼：1:75 鹽酸アホヒニン液，5 錠 1 分間。

左眼：1:75 鹽酸エチールアホヒニン液，5 錠 1 分間。

摘要：角膜知覺ハ「エチールアホヒニン」ノ 1:75 液ニヨリテ 75 分間ニ亘リテ完全ニ脱失セルヲ見ルモ，同濃度ノ「アホヒニン」ニヨリテハ僅微ニ鈍麻セルノミ。

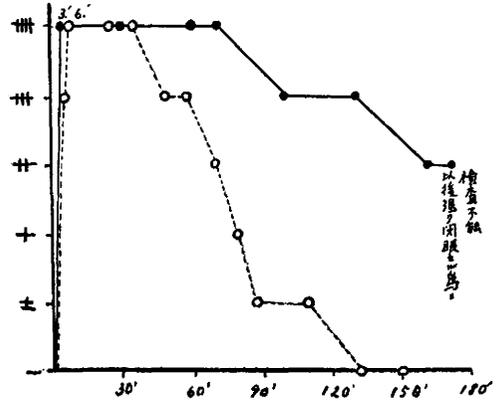


第 4 圖 b.

右眼：1:100 鹽酸エチールアホヒニン液，5 錠 1 分間。

左眼：1:100 鹽酸オプトヒン液，5 錠 1 分間。

摘要：1:100 液作用ニヨル角膜ノ完全麻酔持續時間ハ「エチールアホヒニン」ニアリテハ 70 分，「オプトヒン」ニアリテハ 28 分ナリ。

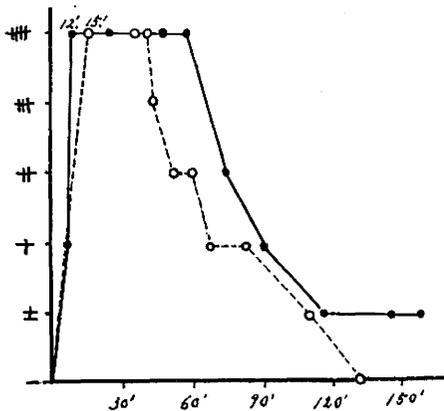


第 5 圖

右眼：1:1.000 鹽酸「イソアミールアホヒニン」液

左眼：1:1.000 鹽酸「オイクセン」液

摘要：1:1.000 液作用ニヨル完全知覺麻酔持續時間ハ「イソアミールアホヒニン」ニアリテハ約 50 分，「オイクセン」ニアリテハ約 30 分ナリ。

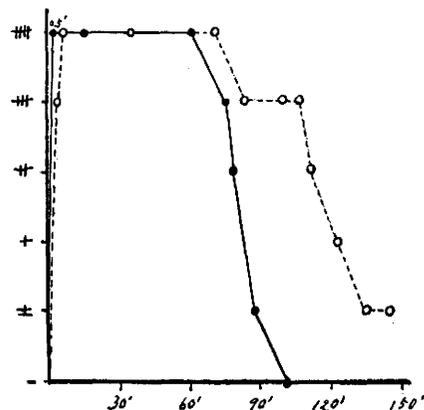


第 6 圖

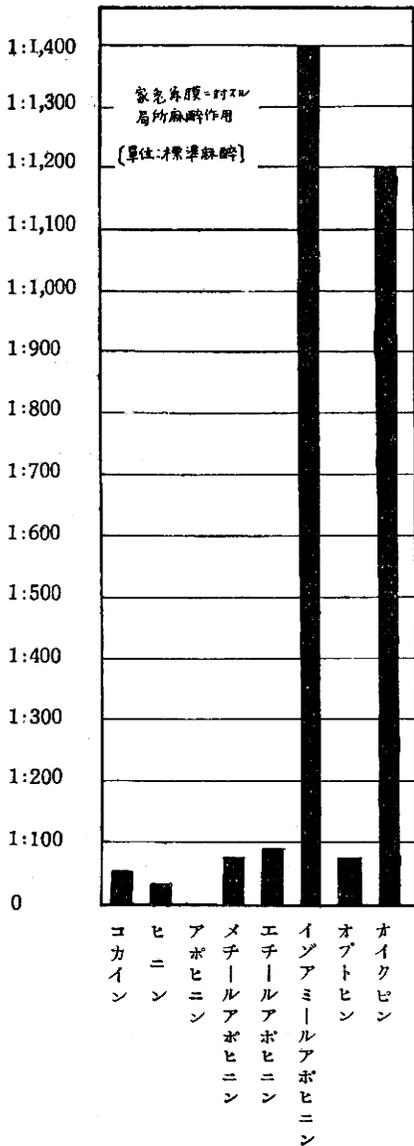
右眼：1:[50 鹽酸コカイン]液，5 錠 1 分間。

左眼：1:1.400 鹽酸「イソアミールアホヒニン」液，5 錠 1 分間。

摘要：完全麻酔持續時間ハ「コカイン」(1:50)ニアリテハ 60 分，「イソアミールアホヒニン」(1:1.400)ニアリテハ 65 分ナリ。



第 7 圖



〔附〕 余等ガ「ヒニン」, 「オプトヒン」並ニ「ガイクヒン」ヲ用ヒテ得タル知覺麻醉試驗ノ成績ハ「モルゲンロート」ノツレニ殆ド一致セリ。

最後ニ以上ノ實驗成績ヨリ「ヒナアルカロイド」ノ化學構造ト其ノ生理作用(局所麻醉性)トノ間ニ如何ナル關係ヲ見出シ得ルヤニ就テ聊カ考察ヲ試ミンニ, 先ヅ第一ニ注目スベキハ「ヒニン」ヨリ「メチール基ヲ奪取シテ得タル「アボヒニン」ガ殆ド全ク局所麻醉作用ヲ呈セザルニ拘ラス, 「メチール」ニ又ハ「エチールアボヒニン」ガ何レモ強キ作用ヲ有スルノ事實ナリ。此ノ事實ハ少クトモ「ヒナアルカロイド」ノ局所麻醉作用ノ發現ニハ其ノ「ヒノリン核ニ於ケル-OH 基ガ「エーテル化セラル、事ノ必要ナルヲ示スモノナリ。而シテ「メチールクブレイン」(即チ「ヒニン」)ヨリモ「メチールアボヒニン」ガ局所麻醉作用強ク又「エチールヒドロクブレイン」(「オプトヒン」)ヨリモ「エチールアボヒニン」ガ作用強大(或ハ「イゾアミールヒドロクブレイン」ヨリモ「イゾアミールアボヒニン」ガ強大)ナルノ事實ヨリシテ「アボヒニン」, 「ヒドロクブレイン」及ビ「クブレイン」ノ「アルキール誘導體中「アボヒニン」ヲ基礎トセル誘導體ガ作用最モ強大ナル事ヲ認知スルヲ得ベシ。又「アボヒニン」ノ各誘導體ヲ比較スル時ハ其ノ「ヒノリン核ノ-OH 基ニ結合スル「アルキール」ノ高級ナルモノ程麻醉効力強大ナルベキヲ推定シ得ベシ。

第四章 結 論

既述ノ實驗成績ヨリ結論スル事次ノ如シ:

1. 「アボヒニン」ノ 1:75 液ヲ作用セシムル時ハ先ヅ涙分泌ノ著シキ充進及ビ結膜ノ充血ヲ來シ, 次デ角膜ノ極輕微ニシテ而モ部分的ナル知覺鈍麻ヲ來ス。然レドモカ、ル程度ノ知覺鈍麻ハ角膜ニ對シ單ニ蒸留水ノミヲ作用セシメタル場合ニモ亦發現スル事アルヲ以テ「アボヒニン」ハ殆ド局所麻醉性ヲ有セザルモノト斷ズベキナリ。

「アボヒニン」ハ中性鹽酸鹽トシテハ 1:75 ヨリ濃厚ニ溶解シ難ク從ツテ之レ以上ノ濃厚液

ノ角膜作用ハ之ヲ檢シ得ズ。斯ノ如ク「アボヒニン」ハ殆ド局所麻醉作用ヲ呈セザレドモ其ノ「メチールニ、」エチールニ、及ビ「イゾアミール誘導體」ハ何レモ著シキ麻醉作用ヲ呈ス。

而シテ「イゾアミールアボヒニン」ノ局所麻醉作用ハ特ニ強大ニシテ「エチールアボヒニン」ハ之ニ亞グモ「イゾアミール體」ニ比スレバ遙ニ微弱ナリ。而シテ「エチールアボヒニン」並ニ「メチールアボヒニン」ハ「ヒニン」ヨリモ局所麻醉作用強大ナリ（「エチール體」ノ方ガ「メチール體」ヨリモ稍強シ）。

2. 「コカイン」ヲ以テ標準麻醉ヲ惹起セシムルニハ 1:50 ノ濃厚液ヲ要スルモ「イゾアミールアボヒニン」ニ因リテハ僅ニ 1:1,300—1,400 液ニテ足ルガ故ニ「イゾアミールアボヒニン」ハ「コカイン」ニ比シ26—28倍強大ナリ。然レドモ之ニ因ル知覺麻醉ハ「コカイン」ノ場合ニ比シ著シク遅ク來リ、且其ノ消退甚ダ緩徐ニシテ、加フルニ常ニ刺戟症狀ヲ併發スルノ缺點ハ殆ド其ノ局所麻醉藥トシテノ價値ヲ失ハシム。

3. 「イゾアミールアボヒニン」ハ「オイクピン」ヨリモ又「エチールアボヒニン」ハ「オプトヒン」ヨリモ家兎角膜ニ對スル知覺麻醉作用僅ニ強シ、即チ「アボヒニン」ノ「アルキール誘導體」ハ之ニ對應スル「ヒドロクブレイン誘導體」ヨリモ局所麻醉作用稍強キヲ識ル。

撰筆スルニ當リ恩師石坂教授ノ御指導ニ深謝ス。

文 獻

- 1) 岡本肇, 金澤醫科大學十全會雜誌, 第36卷, 第2號, 308頁, 昭和6年。
- 2) H. Thiebault, Ref. in the Journ. of the Americ. Med. Assoc., 1907, Bd. 49, T. 2, No. 20, S. 1719.
- 3) E. G. Brawn, The Journ. of the Americ. Med. Assoc., 1908, Bd. 51, T. 1, P. 296.
- 4) A. E. Hertzler, R. B. Brewster and F. B. Rogers, The Journ. of the Americ. Med. Assoc., 1909, Bd. 53, T. 2, S. 1393.
- 5) Gaudier, Presse med., 1910, No. 53, zit. n. Picard, Zentralblat. f. Laryngol. Juni, 1911.
- 6) E. Schepelmann, Therapie d. Gegenwart, Dezember 1911, und Med. Klinik, 1912, Nr. 43, S. 1743.
- 7) A. Ephraim, Monatschr. f. Ohrenheilk., 1911, S. 1033.
- 8) Chavanne, Revue hebdom. de laryngolog. etc., 1910, Bd. 30, Nr. 37, S. 305. zit. n. Ephraim.
- 9) Saphir, New York Medical Journal, Dez. 1917, zit. n. Picard.
- 10) J. Morgenroth u. S. Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 46, S. 2183.; 1913, Nr. 8, S. 343.
- 11) E. Unger, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 4, S. 180.
- 12) J. Tugendreich, Berlin. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 10, S. 242.
- 13) Sommer, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 43, S. 1171.
- 14) Hofmann, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 38, S. 913.
- 15) C. Schneider, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 21, S. 509.
- 16) Henius, Deutsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 49, S. 1364.
- 17) Gross, Budapesti Orvosi Ujsaz. 1919, Nr. 15/16. zit. n. Picard.
- 18) Picard, München. med. Wochenschr. 1920, Nr. 28, S. 808.