

解熱藥と催眠藥との併用下に於ける 解熱作用に就て

荻 生 研 究 室

醫 學 士 三 並 達 夫

緒 言

二種藥物の併用は屢々一定作用の増強を見ると共に一方他の作用を減弱せしむる事あるを以て之を一定の目的に使用する時は單一藥物の使用時に比し副作用少くしてより優秀なる效果を得る事あるは周知の事實なり。

近來催眠藥と解熱藥との併用による催眠作用、鎮痛作用の増大、又は毒性の減少を論ずる者多く、此の併用は既に臨床的にも多方面の利用を見つつあり、されど兩者の併用による藥物學的作用の詳細なる實驗的研究には尙幾多の不備なる點あり。ここに於て著者は以下述ぶるが如く兩者併用による解熱作用、血糖作用、催眠作用、毒性、鎮痛作用等の變化及び此の變化に依つて來る所以に就き綜合的系統的なる實驗的研究を行へり。

(I) 解熱作用に関する研究

解熱藥と催眠藥の併用時に於ける體溫の變化に關しては數多の研究あり。初め Harnack 及 Schwegmann⁽¹⁾ は麻醉劑と痙攣毒との併用は其解熱作用を著しく増進するものなりとし、痙攣毒の解熱作用は溫生産に對する抑制中樞の刺激に由りて起るものにして之と麻醉劑を併用する時は該毒の血管收縮作用と筋肉の刺激作用とは除去せられ、血管收縮に由る溫放散の抑制と、筋肉運動（痙攣戰慄）に由る溫生産とは阻止され、該毒の解熱作用を増進すると共に麻醉劑自身の作用も加りて益々作用の増進を來すものなりと説明せり。然れども彼の用ゐたる藥物の量は甚しく大量にして動物は虚脱に陥るべし。石橋氏⁽²⁾ は微量の抱水 Chloral を以て處置せる家兎に於ける各種解熱藥の作用を之を以て戸置せざる家兎に於ける作用と比較研究せり。而して彼は抱水 -Chloral と Antipyrin との併用は兩者の溫中樞に對する麻醉作用が共同する爲めその解熱作用は幾分増進するも、Veratrin 及び Picrotoxin の如き痙攣毒の解熱作用はその冷中樞に對する刺激作用が抱水 -Chloral の麻醉作用により妨けられその作用は却て減弱す

と云へり。Nyborg⁽³⁾は Pyramidon に Bromural を加ふれば Pyramidon の體溫降下作用は輕度の促進を示すと云ひ、Barbour and Winter⁽⁴⁾は鹽化 -Magnesium が Pyramidon の解熱作用を促進すと云へり。Rentz⁽⁵⁾は抱水 -Chloral と Antipyrin との併用による體溫降下作用を研究せり。即ち彼によれば Antipyrin は麻酔作用と痙攣毒の作用との二つを併有し、その體溫降下作用は血管運動神經の麻痺による熱放散の増大と、新陳代謝抑制中樞の興奮による熱發生の抑制作用との二つの作用によると。而してモルモットに於ては主として熱發生の抑制により、家兎に於ては主として熱放散の増進により Antipyrin の解熱作用が行はれるものなれば、モルモットに於ては抱水 -Chloral の熱放散増進作用と Antipyrin の熱發生の抑制作用とが相加はりて解熱作用の促進を惹起するも、家兎に於ては抱水 -Chloral と Antipyrin と共に熱放散の増大を來し、同様の作用が加はるものなればその解熱作用は增強されず寧ろ屢々減弱する事ありと。又 Rentz⁽⁶⁾は前日催眠藥を與へたる家兎に於ける Antipyrin の作用を健康家兎に於ける作用と比較し、催明藥の後作用を研究したるに皮質麻酔藥は Antipyrin の解熱作用を增強するも腦幹麻酔藥は之を增強せず屢々減弱する事を認め之は腦に於ける Calcium の増減によるものなりと主張せり。Rosenthal⁽⁷⁾は痙攣毒の解熱作用は冷中樞の刺激興奮によるものにして、その作用は Chloralose, Chloreton, Veronal, Luminal によりて抑制さるるも抱水 -Chloral又は Urethan によりては抑制されずと述べたり。

以上諸氏の業績を見るに Barbour and Winter⁽⁴⁾ の場合を除きては總て平熱の動物に於ける實驗なり。然るに發熱の場合と平熱の場合とに於てはその體溫降下作用の著しく相違する事は明らかにして、Gessler⁽⁸⁾の實驗的研究も存す。又 Kiliani⁽⁹⁾によれば發熱動物に於ては少量の解熱藥もその作用を鋭敏に表はすものにして解熱藥の作用の測定には發熱動物を用ゐるが適當なりと。依て著者は發熱家兎を用ゐて少量の解熱藥と催眠藥との併用による解熱作用の變化を研究せり。

實驗材料及び實驗方法

著者は發熱の目的に Pepton による發熱法を試みたり。即ち體重 2 Kg 位の健康家兎に Pepton 對體重 1 Kg 1 g を 20%の水溶液にて皮下注射せり。動物は注射翌日約 40°C の發熱をなし終日その體溫を保持し變動する事少し。此の時期を選びて實驗を行へり。即ち初め催眠藥を、次で30分後には Pyramidon を皮下注射し、それより30分又は 1時間ごとに直腸内檢溫を行へり。腦幹催眠藥として Veronalnatrium を腦皮質催眠藥として抱水 -Chloral を選びて各々 5%の水溶液として皮下注射せり。Pyramidon は 5%の水溶液として皮下注射せり。

實 験 成 績

1. Pyramidon 單獨の作用

(A) Pyramidon 對體重 1Kg 0.1 g を注射せし場合の體溫の變化は第 1 表の如し.

第 1 表											
家 兎		注射前ノ	注 射 後 ノ 體 溫 (°C)								最 高
番 號	體重(Kg)	體溫(°C)	½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	降下度
1	2.15	40.1	38.7	37.7	37.9	38.1	38.5	39.0	40.1	40.1	2.4
2	1.8	40.0	38.7	38.3	38.6	38.8	39.1	39.4	40.0	40.2	1.7
3	2.3	40.2	39.1	38.4	38.9	39.3	39.4	39.8	40.1	40.3	1.8
4	1.95	40.2	39.0	38.2	38.3	38.6	39.0	39.5	40.0	40.2	2.0
5	2.4	39.8	39.0	37.9	38.4	38.8	39.6	39.9	39.8	40.0	1.9
平 均		40.1	38.9	38.1	38.4	38.7	39.1	39.5	40.0	40.2	2.0

上表の如く注射後 1 時間にて體溫の最低を示し平均約 2°C の降下を來す. それより次第に上昇し注射後 4~5 時間には全く恢復す.

(B) Pyramidon 對體重 1Kg 0.05 g を注射せし場合の體溫の變化は第 2 表の如し.

第 2 表											
家 兎		注射前ノ	注 射 後 ノ 體 溫 (°C)								最 高
番 號	體重(Kg)	體溫(°C)	½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	降下度
6	2.35	40.1	39.6	39.1	38.8	38.9	39.2	39.6	40.2	40.1	1.3
7	1.9	40.5	39.7	39.5	39.3	39.5	39.8	40.3	40.6	40.6	1.2
8	1.85	39.9	39.2	38.9	38.8	39.0	39.3	39.8	40.0	40.1	1.1
9	2.25	40.0	39.2	38.9	39.1	39.2	39.6	40.0	40.1	40.0	1.1
10	2.1	40.4	39.7	39.3	39.1	39.4	39.8	40.2	40.4	40.5	1.3
平 均		40.2	39.5	39.1	39.0	39.2	39.5	40.0	40.3	40.3	1.2

上表の如く注射後 1½ 時間にて體溫の最低を示し注射後 4 時間には全く恢復す.

2. Veronal 單獨の作用

Veronalnatrium 對體重 1Kg 0.1 g を注射せし時の體溫の變化は第 3 表の如し.

第 3 表											
家 兎		注射前ノ	注 射 後 ノ 體 溫 (°C)								最 高
番 號	體重(Kg)	體溫(°C)	½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	降下度
11	2.15	40.1	—	39.9	—	39.9	—	40.0	40.2	—	0.2
12	2.4	40.1	—	40.0	—	39.8	—	39.9	39.9	—	0.3
13	1.75	40.3	—	40.1	—	39.9	—	40.1	40.0	—	0.4
14	2.3	39.9	—	39.9	—	39.7	—	39.7	39.8	—	0.2
15	2.0	39.8	—	39.9	—	39.6	—	39.6	39.7	—	0.2
平 均		40.0	—	40.0	—	39.8	—	39.9	39.9	—	0.3

上表の如く輕度の體溫降下を示すのみなり.

3. Pyramidon と Veronaltrium との併用作用.

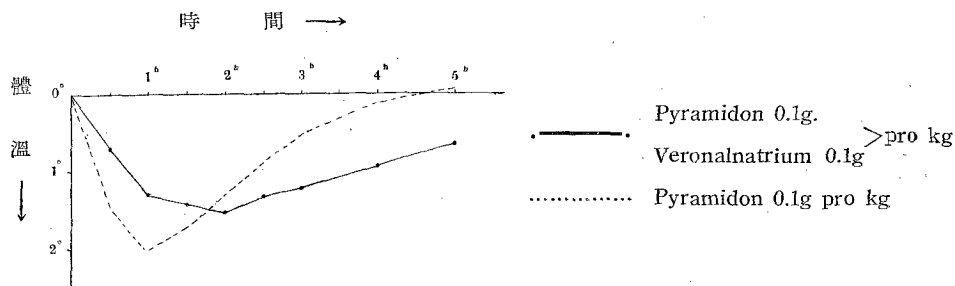
(A) Veronalnatrium 對體重 1Kg 0.1g を注射後30分にして更に Pyramidon 對體重 1Kg 0.1g を注射せし時の體溫の變化は第4表の如し.

第 4 表

家 兔 番 號	體 重 (Kg)	注射前ノ 體溫 (°C)	注 射 後 ノ 體 溫 (°C)								最 高 降下度
			½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	
16	2.65	40.2	39.4	38.9	38.8	38.5	38.7	38.8	39.1	39.4	1.7
17	2.1	40.3	39.6	39.0	38.8	38.8	38.9	39.0	39.3	39.6	1.5
18	2.05	39.9	39.2	38.7	38.7	38.5	38.7	38.8	39.1	39.4	1.4
19	1.8	40.2	39.6	39.0	38.8	38.6	38.7	38.9	39.2	39.3	1.6
20	2.0	39.9	39.1	38.5	38.5	38.7	38.8	39.0	39.3	39.6	1.4
平 均		40.1	39.4	38.8	38.7	38.6	38.8	39.0	39.2	39.5	1.5

注射前の體溫を 0° としてその降下度の平均數を Pyramidon 0.1g 單獨投與の場合 (第1表) の降下度と比較すれば第1圖の如し.

第 1 圖



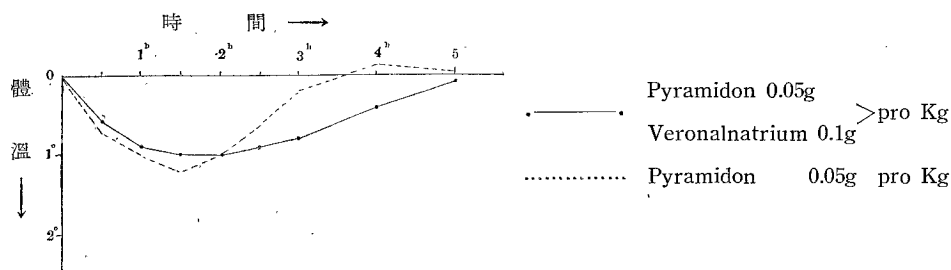
(B) Veronaltrium 對體重 1Kg 0.1g を注射後30分にして更に Pyramidon 對體重 1Kg 0.05g を注射せし時の體溫の變化は第5表の如し.

第 5 表

家 兔 番 號	體 重 (Kg)	注射前ノ 體溫 (°C)	注 射 後 ノ 體 溫 (°C)								最 高 降下度
			½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	
21	2.15	39.9	39.3	39.0	39.0	38.8	39.1	39.2	39.7	40.0	1.1
22	2.7	40.0	39.4	39.2	39.0	39.0	38.9	39.0	39.4	39.6	1.1
23	1.85	39.9	39.2	39.0	38.8	38.7	38.9	38.9	39.3	39.8	1.2
24	2.4	40.4	39.7	39.5	39.5	39.7	39.8	40.0	40.2	40.3	0.9
25	2.55	40.2	39.6	39.2	39.0	39.1	39.3	39.5	39.8	40.0	1.2
平 均		40.1	39.4	39.2	39.1	39.0	39.2	39.3	39.7	39.9	1.1

上表に於ける體溫降下度を Pyramidon 對體重 1Kg 0.05g 單獨投與の場合 (第2表) の降下度と比較すれば第2圖の如し.

第 2 圖



以上の成績を見るに Veronalnatrium と Pyramidon との併用は何れの場合に於ても Pyramidon 單獨使用の場合に比較しその体温の下降が緩慢となり最高下降度は減少すると共に低下せる体温の上昇が著しく遅延す。而して Pyramidon の量多き程著明なり。

4. 抱水 Chloral 單獨の作用.

抱水 -Chloral 對體重 1 Kg 0.1 g. を注射せる場合の体温の變化は第 6 表の如し。

第 6 表

家 兔 番 號	體 重 (Kg)	注射前ノ 體 温 (°C)	注 射 後 ノ 體 温 (°C)								最 高 降 下 度
			½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	
26	2.2	40.1	—	40.1	—	40.2	—	39.9	40.0	—	0.2
27	1.9	39.8	—	39.5	—	39.5	—	39.6	39.8	—	0.3
28	2.35	40.1	—	39.7	—	39.8	—	40.0	40.1	—	0.4
29	2.1	39.9	—	39.6	—	39.6	—	39.8	40.0	—	0.3

5. 抱水 -Chloral と Pyramidon との併用作用.

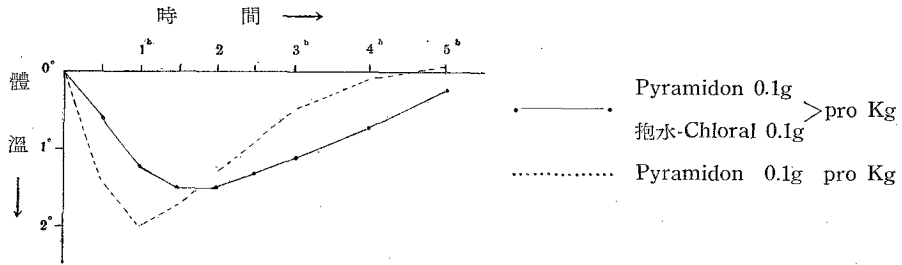
(A) 抱水 -Chloral 對體重 1 Kg 0.1 g を注射後30分にして更に Pyramidon 對體重 1Kg 0.1 g を注射せる時の体温の變化は第 7 表の如し。

第 7 表

家 兔 番 號	體 重 (Kg)	注射前ノ 體 温 (°C)	注 射 後 ノ 體 温 (°C)								最 高 降 下 後
			½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	
31	1.65	39.9	39.2	38.6	38.3	38.5	38.6	38.9	39.4	39.8	1.6
32	2.4	40.0	39.2	38.7	38.5	38.3	38.5	38.7	39.2	39.6	1.7
33	2.15	39.8	39.3	38.8	38.4	38.2	38.3	38.6	39.0	39.6	1.6
34	2.05	40.2	39.5	39.1	38.8	38.7	38.7	39.0	39.4	40.0	1.5
35	1.8	39.9	39.0	38.6	38.4	38.7	39.0	39.2	39.5	39.9	1.3
平 均		39.9	39.2	38.8	38.5	38.5	38.6	38.9	39.3	39.8	1.5

上表に於ける体温降下度を Pyramidon 對體重 1 Kg 0.1 g 單獨投與の場合と比較すれば第 3 圖の如し。

第 3 圖



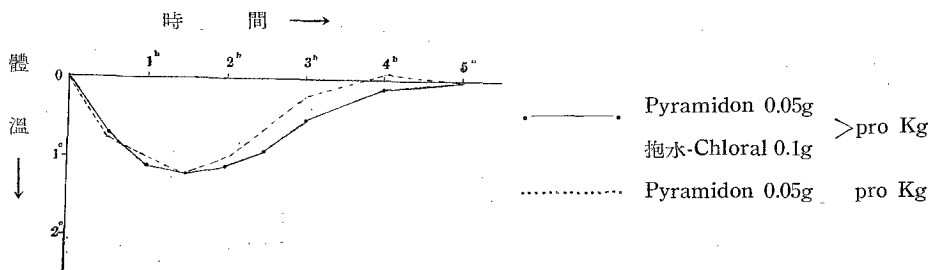
(B) 抱水—Chloral 對體重 1 Kg 0.1g を注射後30分にして更に Pyramidon 對體重 1 Kg 0.05 g を注射せる時の體溫の變化は第 8 表の如し。

第 8 表

家 兔 番 號	體 重 (Kg)	注射前ノ 體溫 (°C)	注 射 後 ノ 體 溫 (°C)								最 高 降下度
			½h	1h	1½h	2h	2½h	3h	4h	5h	
36	2.05	39.9	39.1	38.9	38.7	38.7	39.1	39.4	39.7	39.7	1.2
37	1.7	40.2	39.4	39.1	38.9	39.1	39.3	39.8	40.1	40.3	1.3
38	2.2	39.8	39.1	38.5	38.4	38.6	38.8	39.2	39.7	39.9	1.4
39	2.45	40.1	39.4	39.1	39.1	38.9	39.2	39.5	39.9	40.0	1.2
40	2.1	39.7	39.0	38.8	38.6	38.7	38.9	39.2	39.6	39.9	1.1
平 均		39.9	39.2	38.9	38.7	38.8	39.1	39.4	39.8	40.0	1.2

上表に於ける體溫降下度を Pyramidon 對體重 1 Kg 0.05 g 單獨投與の場合と比較すれば第 4 圖の如し。

第 4 圖



以上の成績を見るに抱水 -Chloral と Pyramidon との併用は何れの場合に於ても Pyramidon 單獨使用の場合に比較し、その體溫の下降が緩慢となり屢々減少す。それと共に體溫の恢復が著しく遅延す。而して此傾向は Pyramidon の量多き程著明なり。

考 察

Harnack⁽¹⁰⁾ は Picrotoxin, Santonin 等の痙攣毒が熱中樞の興奮性を減ぜずして恒溫動物

の體温を強く低下せしむる事を認め、熱生産に對する促進中樞と共に熱生産に對する抑制中樞の存在を主張せり。Barbour⁽¹¹⁾は家兎の腦刺管内に温水又は冷水を貫流し體温調節中樞に直接に温又は冷を作用せしめたり。その時温水は體温を降下せしめ、冷水は體温を上昇せしむる事を認めたり。H. H. Meyer⁽¹²⁾は上述の如き Harnack,⁽¹⁰⁾ Barbour⁽¹¹⁾の説を基として次の如き説を述べたり。即ち恒温動物の體温調節中樞には温中樞と冷中樞なる2つの相拮抗する中樞が存し、温中樞は熱發生の増加及び熱放散の抑制により體温を上昇せしめ、冷中樞は熱發生の抑制及び熱放散の促進により體温を降下せしむる作用を司るものなりと。而して此の温中樞、冷中樞の作用を適當に調節して一定の均衡を保持し以て體温を一定に保たしむるは體温調節中樞なりと。

發熱に就ては、Liebermeister⁽¹³⁾は發熱を正常より高き温度を標準として調節せる状態とし、Meyer u. Gottlieb⁽¹⁴⁾は温熱中樞の異常なる興奮に因るものとせり。之に反して Freund,⁽¹⁵⁾ Schnepel⁽¹⁶⁾は發熱を熱生産に對する抑制中樞の麻痺に因るものとせり。一方 H.H. Meyer⁽¹²⁾は發熱を體温調節中樞の温中樞の興奮及び冷中樞の麻痺に因るものとせり。

次に Pyramidon の解熱作用に就ては、Gottlieb⁽¹⁷⁾等は解熱薬は一種の麻酔薬 (Fiebernarkotica) にして、それは異常に興奮せる温熱中樞を鎮靜するに因つて解熱作用を働くなりとし、H. H. Meyer⁽¹⁸⁾は Pyramidon は單に興奮せる温中樞を鎮靜するのみならず冷中樞を刺激興奮し以て解熱作用を行ひ、後の作用より大なりと主張せり。Freund,⁽¹⁵⁾ Schnepel⁽¹⁶⁾は Pyramidon は麻酔作用と共に痙攣毒の興奮作用を併有し、その解熱作用は血管運動神經を麻痺して熱の放散を増加すると共に熱生産に對する抑制中樞を刺激興奮するに因ると主張し、Rosenthal⁽¹⁷⁾は Freund⁽¹⁵⁾の説を支持せり。

催眠薬の解熱作用に就てはその中樞神經一般に對する鎮靜作用と共に血管神經中樞及び體温調節中樞に對する麻酔作用がその主なる原因と考へらる (Jacobj. u. Roemer)⁽¹⁹⁾ 而して體温調節中樞に對する麻酔作用は温中樞のみならず冷中樞にも及びてその興奮性を減するなり (Rosenthal).⁽⁷⁾ 著者の實驗に於て使用せる如き少量の催眠薬は著しき解熱作用なけれどもそれが一般中樞神經殊に體温調節中樞の興奮性を減少せしめ、後述の如く Pyramidon の解熱作用に影響を及ぼすべし。

今上記實驗成績を見るに Veronalnatrium 又は抱水 -Chloral を以て處置せる發熱家兎に於て、Pyramidon の解熱作用は緩慢となりその體温降下度も減少す。即ち此等催眠薬は Pyramidon の解熱作用に對して抑制的に働く。思ふに催眠薬の作用下に於ては上述の如き Pyramidon の冷中樞或は熱生産に對する抑制中樞に働く刺激作用は催眠薬の麻酔作用により妨げらるべし。然るに上述の如く Pyramidon の解熱作用はその冷中樞に對する刺激作用による事

もありとせば之が催眠薬により妨けらるればその解熱作用の抑制さるるは當然なり。かかる傾向は痙攣毒の解熱作用と麻醉薬の作用との間にも認めらるる處なり。(石橋,⁽²⁾ Rosenthal⁽⁷⁾).

又、他方上記實驗成績に於て認めらるる如く催眠薬の作用下に於て Pyramidon の解熱作用は延長す、即ち降下せる體溫の上昇は遅延す。思ふに催眠薬は上述の如く一般中樞神経の鎮靜を來し、就中皮膚血管神経、體溫調節中樞の興奮性を減退せしめ以て體溫調節作用を鈍化せしめる作用を有す。故に Pyramidon と催眠薬の併用下に於て降下せる體溫は催眠薬の影響を受けてその體溫上昇の速度を減するなり。

更に考へらるるは兩藥物の併用下に於て Pyramidon、催眠薬の排泄が遅延を來し、之がその解熱作用延長の原因となる事なり。而して Brings⁽²⁰⁾は Pyramidon の、Pick u. Molitor,⁽²¹⁾ Bonsmann⁽²²⁾は催眠薬の利尿抑制作用を立證し、更に Salzer⁽²³⁾ u. Fischer、及び著者⁽²⁴⁾は Pyramidon による Veronal 排泄の障害を實證せり。

結 論

發熱家兎に於て Veronalnatrium 又は抱水 -Chloral の少量を以て處置せる後の Pyramidon の解熱作用は促進されず寧ろ屢々鈍化す。即ちその體溫降下作用は緩慢となり、降下度も屢々減少す。されど一方、降下せる體溫の上昇は著しく遅延す。

文 獻

- 1) Harnack u. Schwegmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**, 151 (1898).
Harnack u. H. Meyer: Zeitsch. f. klin. Med. **24**, 374 (1894).
- 2) 石橋三郎: 日本藥物學雜誌 **1**, 182 (1925)
- 3) Nyborg: Compt. rend. soc. biol. **95**, 1076 (1926).
- 4) Barbour and Winter: Journal of pharmacol. **35**, 425 (1928).
- 5) Rentz: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **161**, 397 (1931).
- 6) Rentz: Ebenda **181**, 459 (1936).
- 7) Rosenthal u. Wallach: Ebenda. **181**, 219 (1936).
Rosenthal u. Friedländer: Ebenda **187**, 324 (1937).
- 8) Gessler: Ebenda **98**, 257 (1923).
- 9) Kiliani: Arch. intern. pharmac. et therap. **20**, 333, (1911).
- 10) Harnack u. Schwegmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**, 164 (1897).
Harnack: Ebenda **45**, 206 (1901).
- 11) Barbour: Ebenda **70**, 1 (1912).

- Barbour and Prince: Journal of pharm. acol. **6**, 37 (1914).
- 12) H. H. Meyer: Klin. Wochenschrift. II. 962 (1935).
- 13) Liebermeister: Pathologie des Fiebers, Leipzig 1875.
- 14) Gottlieb: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **26**, 419 (1890).
- 15) Freund: Deutsch. med. Woch. N. **38**, 1619 (1926).
- Handb. norm. u. path. Physiol. Bd. 17, Korrelation III, 86 (1926).
- 16) Schnepel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **127**, 236 (1927).
- 17) Gottlieb: Ebenda **28**, 167 (1891).
- 18) H. H. Meyer: Referat 30. Kongr. f. inn. Med. (1913).
- 19) Jacoby u. Roemer: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **66**, 261 (1911).
- 20) Brings: Ebenda. **162**, 515 (1931)
- 21) Pick u. Molitor: Biochem. Zeitsch. **184**, 136 (1927).
- 22) Bonsmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **161**, 76 (1931).
- 23) Salzer u. Fischer. Ebenda **179**, 334 (1935).
- 24) 三並：未發表.