

# 呼吸興奮薬「ロベリン」劑ニ就テ

## (第2回報告)

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

西 下 正 巳

### 緒 論

「ロベリン」ハ優秀ナル呼吸興奮劑ナルコト實驗的ニモ臨牀上ニモ一般ニ認メラルル所ナリ。

既ニ 1889 年 Dreser<sup>1)</sup> ハ「ロベリン」ガ呼吸中樞ニ對シテ強キ興奮作用ヲ呈スルヲ報告シ、其後 Heinrich Wieland<sup>2)</sup> ニ依リテ純粹ナル鹽酸「ロベリン」ハ從來ノ粗「アルカロイド」ニ於ケルガ如キ副作用ナク、專ラ呼吸中樞ヲ興奮セシムト報ゼラレタリ。尙ホ Hermann Wieland<sup>3)</sup> ハ Rudolf Mayer<sup>4)</sup>、Eckstein 及ビ Rominger<sup>5)</sup> ト共ニ、其他 Meißner<sup>6)</sup>、Behrens 及ビ Pulewka<sup>7)</sup>、Schoen 及ビ Kaubisch<sup>8)</sup> 等ハ藥物學的實驗ヲナシ報告スル所アリタリ。以上ノ報告ヲ綜合スルニ、「ロベリン」ハ正常ナル呼吸中樞ノミナラス特ニ麻醉藥ニヨリテ興奮性下降セル中樞ニ對シテ強キ興奮作用ヲ呈シ、尙ホ麻醉藥ノ中毒ニ於ケルガ如ク血液中ノ CO<sub>2</sub> ノ閾價ヲ上ゲタル場合ノミナラス、CO 中毒ニ於ケルガ如ク CO<sub>2</sub> ノ閾價ノ下降セル場合ニ於テモ強キ興奮作用ヲ呈ス。

治療的方面ニ於テハ、Lang<sup>9)</sup>、Mennet<sup>10)</sup> 等ノ如ク不良ナル結果ニ遭遇セリト報告スルモノ少カラザルモ、多數ノ文獻ヲ綜合スルニ、純粹ナル「ロベリン」ハ總テノ呼吸障礙ニ對シテ有效ニシテ、且神速ニ奏效スト云フコトニ一致セリ。例ヘバ初生兒ノ假死ニ際シテハ Miltner<sup>11)</sup>、Baum<sup>12)</sup> 等ハ無類ノ好作用ヲ呈ストナシ、其際同時ニ循環ガ微弱ナル場合ニハ Schumacher<sup>13)</sup>、Mikulicy-Radekij<sup>14)</sup> 等ハ「アドレナリン」ト共ニ心臟内注射ヲ稱揚セリ。外科ニ於テハ、Grill<sup>15)</sup>、Hoechstebach<sup>16)</sup>、Hellendall<sup>17)</sup>、Hempel<sup>18)</sup>、Cohn<sup>19)</sup> 等ハ麻醉即チ「モルフィン」又ハ「モルフィン、スコポラミン」等ノ過量ノ場合ニ、Hellwig<sup>20)</sup>、Holtmann<sup>21)</sup>、Janossy<sup>22)</sup> 等ハ腰椎又ハ薦椎麻醉ニヨル危險ノ場合ニ應用シ、内科小兒科ニ於テハ、Renz<sup>23)</sup>、Rominger<sup>24)</sup>、Haas<sup>25)</sup> 等ハ特ニ肺炎性呼吸障礙ニ際シテ、更ニ Oehsenius<sup>26)</sup>、Renz、Eckstein、Beumer<sup>27)</sup>、Rosenberg<sup>28)</sup>、Trüb<sup>29)</sup> 等ハ循環障礙ノ肺浮腫ニ對シテ之ヲ用ヒ、其有效ナルヲ稱揚セリ。其他種々ノ中毒即チ阿片、酸化炭素、燈火瓦斯、靑酸等ノ中毒ノ場合ニ於テモ、Stern<sup>30)</sup>、Haselmann<sup>31)</sup>、Brdiczka<sup>32)</sup>、Bonsmann<sup>33)</sup> 等ハ「ロベリン」ヲ指定スコシト稱セリ。我國ニ於テモ、尾上<sup>34)</sup>、島藺、横井<sup>35)</sup> 等ノ臨牀的報告アリ。何レモ好結果ヲ得タリト報告セリ。

然レドモ Wieland 及ビ Mayer ノ家兎ニ於ケル實驗ニ據レバ、「ロベリン」ノ呼吸中樞興奮作用ハ呼吸中樞ノ状態ニ依リ大イニ影響セラルルモノニシテ、例ヘバ麻醉藥ニヨリテ生理的興奮性ノ低下セル場合ハ其度強キ程大量ノ「ロベリン」ヲ要シ、又麻醉藥ノ性質ニモ關シ、「モルフィン」ニ因ル場合最モ興奮セラレ易ク、「ウレタン」ニ因ルモノ之ニ次ギ、抱水「クロラール」ニ因ルモノ最モ難シト。又正常家兎ニ於ケル作用法ニ就テハ其研究寥寥タルモノナルガ、近時原<sup>36)</sup> ハ「モルフィン」家兎ニ於テハ「ロベリン」ハ呼吸興奮作用ヲ呈スルモ、正常家兎ニ於テハ其影響

極メテ微弱ニシテ、寧ろ呼吸數竝ニ量ノ減少スルヲ見タリ、他方「ロベリン」ヲ靜脈内ニ急速ニ注射スル時ハ、注射中又ハ直後暫時呼吸中止ス、而シテ量大ナル程其作用著シク呼吸中止30秒ニ及ブモノアリ、斯ル障碍モ亦呼吸中樞ノ状態ニ依リ逕庭アルモノニシテ、「ロベリン」ニヨリ興奮セラレ易キ状態ニ於テハ容易ニ來リ、興奮セラレ難キ状態ニ在ル程最も起リ難シト。又岩崎<sup>37)</sup>、Schmitz<sup>38)</sup>等ハ致死量ノ「モルフィン」ヲ與ヘタル「マウス」ヲ「ロベリン」ニ依リテ救ハントセシニ、所期ノ效ヲ奏セズ、却ツテ生存率ノ低下又ハ致死時間ノ短縮スルコト多キヲ見タルニ反シ、森田<sup>39)</sup>ハ家兎ニ於テ硫酸「ロベリン」ヲ以テ「モルフィン」死ヲ防遏スルヲ得タリト報ゼリ、此點ニ關シテハ成績尙ホ一致セズ又其説明ニ至リテモ尙ホ不明ノ點多キヲ見ル。

爾來「ロベリン」ニ關スル實驗ハ續々ナサレツツアルモ、其使用セラルル「ロベリン」ハ常ニ必ズシモ純粹ナリトハ謂ヒ難シ、然ルニ余<sup>40)</sup>ハ曩ニ美麗ナル結晶性鹽酸「ロベリン」ノ供給ヲ受ケ、注射劑トシテ販賣セラルル「ロベリン、インゲルハイム」及ビ吾國ニテ屢々實驗ニ使用セラルルメルク製褐色硫酸「ロベリン」ノ作用ト比較研究シタルニ、其副作用及ビ呼吸興奮作用ニ於テ異ル所アルヲ見タリ、故ニ余ハ此純品ヲ以テ研究ノ歩ヲ進メ、正常竝ニ種々ノ中毒状態ニ於ケル呼吸中樞ニ對スル興奮作用ノミナラズ、抑制作用ノ状態竝ニ一般中毒症狀ヲ精密ニ檢シ、之等ト物質ノ良否トノ關係竝ニ之等ト分量及ビ適用法トノ關係ヲ檢シ、以テ本劑應用上ノ參考ニ資セントシ、又「モルフィン」トノ關係ヲ追究シテ「モルフィン」死ト本物質ノ作用トノ關係ヲ闡明ニセントセリ。

又前報告ニ論セシガ如ク、副「アルカロイド」ノ一ナル「ロベラニン」及ビ總「アルカロイド」ハ副作用從來考ヘラレタル如ク大ナラズ、「モルフィン」家兎ニ對シ著明ノ呼吸興奮作用ヲ示スヲ見タルヲ以テ、尙ホ進ミテ之等ノ作用ヲ以上ノ諸條件ノ下ニ併セテ研究シ、之等ノ作用法ト價值トヲ詳細ニセントセリ。

**實驗方法** 實驗動物トシテ家兎竝ニ「マウス」ヲ用ヒ、呼吸檢査ノ際ハ家兎ヲ八木氏固定器ニ固定シテ一定ノ保溫ヲナシ、呼吸數竝ニ呼吸量ノ變化ヲ觀察セリ、其方法ハ前報告ニ採用セルモノト同様ナリ(40)ノp. 1980). 動物ヲ固定シテ呼吸數竝ニ量ノ一定シタル後藥液ヲ注射シテ其變化ヲ觀察セリ、即チ毎3分間ノ呼吸數竝ニ量ノ平均數ヲ求メテ其時間ノ經過ヲ觀察シ、他方ニ於テ毎15分間ニ於ケル平均呼吸數竝ニ量ノ藥液注射前ニ對スル百分比ヲ以テ效力ヲ比較セリ。

「ロベリン」劑ハ總テ0.1%ノ比ニ0.85%ノ食鹽水ニ溶解シ、靜脈内注射ノ場合ハ略ボ體温ニ溫メテ耳殼靜脈内ニ注射セリ。用量ハ總テ家兎ニ於テハ體重1kgニ、「マウス」ニテハ10gニ對スル量ヲ以テ示セリ。

## 第1章 正常家兎呼吸ニ對スル「ロベリン」劑ノ作用

### I. 靜脈内注射

#### 1. 結晶性鹽酸「ロベリン」

正常家兎ノ靜脈内ニ結晶性鹽酸「ロベリン」ヲ注射ルスニ、注射速度ニヨリ其作用發現ニ著明ナル差異生

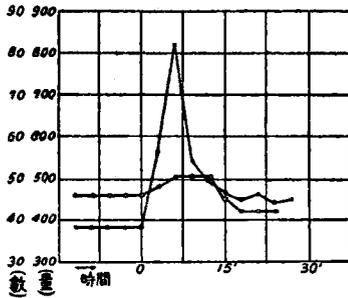
ズ。即チ極メテ徐々ニ注射スル場合ニハ、呼吸數並ニ量ハ急激ニ増加シ、殆ド常ニ注射開始後0—3分間ニ於テ其頂點ニ達シ、後比較的速ニ減少シ始ムルヲ常トス。

即チ0.5 mgヲ15—60秒間ニ注射スル場合ハ、注射中又ハ直後筋肉ノ攣縮並ニ呼吸ノ反射性抑制作用ヲ呈セズ。呼吸數並ニ量ハ急激ニ増加シ、注射開始後最初ノ3分間平均ニ於テ其最高位ヲ示シ、注射前ノ120%以上ヲ示ス。而シテ速ニ減少スルモ、少シク正常時以上ノ價ヲ示ス(第3圖ノ2ニ示スガ如シ)。

1 mgヲ15—30秒間ニ注射スルニ、注射中筋肉ノ攣縮並ニ呼吸緩漫ヲ來スモ、呼吸ハ直チニ増加シ始メ、注射開始後0—3分又ハ3—6分間ノ平均呼吸數量ニ於テ正常ノ150—200%ニ達シ、前量ノ場合ヨリ徐々ニ正常値ニ復ス。

2 mgヲ40秒間ニ注射スルニ、注射中又ハ直後攣縮ヲ來スモ、2分間ニ注射スル時ハ之ヲ來サズ。呼吸ハ何レモ0—3分間ニ於テ最高ニ達シ、呼吸量ハ約170—220%ヲ示シ、其後速ニ減少シ始ムルモ作用ノ持續前量ノ場合ヨリ更ニ長シ(第1圖)。

第 1 圖



家兔 ♂ 1320 g

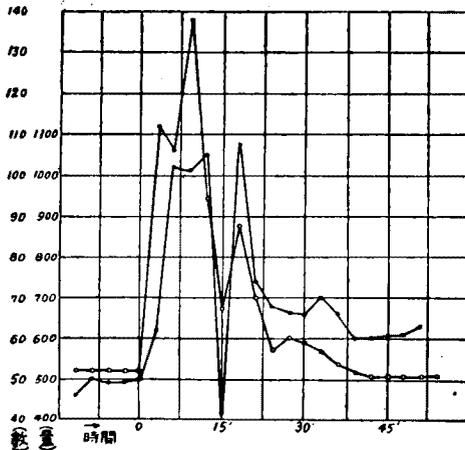
結晶性鹽酸「ロベリン」2 mg pro kg

靜脈内注射(注射速度 40 秒)

○—○—○ 1分間ノ呼吸數ノ曲線 (以下第7圖)  
 ●—●—● 呼吸量ノ曲線 (之之ニ倣フ)

4 mgヲ1—2分間ニ注射スルニ、注射中及ビ直後暫時攣縮又ハ強直ヲ來スモ、直チニ安靜トナリ、呼吸ハ注射ノ初メ多少緩漫トナル傾向アルモ、次第ニ頻數トナリ、呼吸數並ニ量ノ激增ヲ來シ、其頂點ニ於テハ2 mgノ場合ト同價ヲ示スモ2 mg以下ノ場合ノ如ク速ニ減少セズ長ク其價ヲ保ツ。

第 2 圖



家兔 ♂ 1330 g

結晶性鹽酸「ロベリン」8 mg pro kg

靜脈内注射(注射速度 2分)

6—10 mg ヲ 2—3 分間ニ徐々ニ注射スルニ、注射中及ビ後長ク筋肉ノ攣縮又ハ搐搦性痙攣ヲ來シ、痙攣發作前後ニ於テハ呼吸數並ニ量ハ著シク増大シ、呼吸量ニ於テ正常ノ 200% 以上ニ達スルコト屢々アルモ、平靜ナル時ハ比較的其價低下セルヲ見ル。8 mg ノ場合ハ注射後 12 分ニシテ激烈ナル痙攣來リ、呼吸中止シタルモ、人工呼吸法ニヨリ直チニ恢復シタリ (第 2 圖)。10 mg ニテハ 3 時間後斃死セリ。

以上ノ如ク 徐々ニ注射シタル場合ノ各分量ノ注射開始後毎 15 分間ノ平均呼吸數並ニ量ノ正常時ニ對スル百分比各例ノ平均ヲ求ムレバ第 1 表ノ如シ。

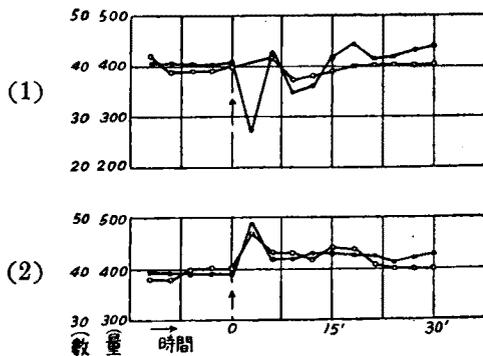
第 1 表 結晶性鹽酸「ロベリン」ノ正常家兔ノ靜脈内ニ  
徐々ニ注射セル場合ノ呼吸ノ變化

體重 1 疋ニ對 スル「ロベリ ン」量 (mg)	注射後毎 15 分間ノ平均呼吸數並ニ量ノ正常時ニ對スル百分比ノ各分量ニ於ケル平均							
	0—15 分		15—30 分		30—45 分		45—60 分	
	數	量	數	量	數	量	數	量
0.5	106	110	102	107				
1.0	123	124	107	112	106	110		
2.0	131	150	114	128		135		
4.0	135	135	114	143		143		
6.0	167	145	123	118	109	129		
8.0	200	166	142	152	105	128		122
10.0		142		142		131		

以上ニ反シ、「ロベリン」ヲ稍急速ニ注入スル時ハ其作用以上ノ場合ト異リ、殊ニ呼吸抑制作用著シク現ル。此現象ハ少量ノ場合並ニ初期ニ著シケレドモ、分量大ナルカ、又ハ時間ヲ經ル時ハ次第現ルル強キ呼吸興奮作用ノ爲メ蔽ハルニ至ル。

即チ 0.5 mg ヲ 4—10 秒間ニ注射シタルニ、注射直後 2—3 回全身筋肉ノ攣縮ヲ來シ、呼吸ハ非常ニ長キ間歇ヲ以テ營ミ、次第ニ恢復スルモ、注射直後 1 分間ノ呼吸數並ニ量ハ注射前ノ 50% 以下トナル場合多シ。其後呼吸ハ急速ニ恢復シ、注射前以上ニ達スル場合多キモ、亦速ニ減少シ其後多少ノ動搖ヲ示ス。而シテ注射開始後 15 分間ノ平均呼吸數並ニ量ハ正常時ヨリ却ツテ少ナシ (第 3 圖)。

第 3 圖



(1) 家兔 ♂ 1380 g

↑ 結晶性鹽酸「ロベリン」0.5 mg pro kg  
靜脈内注射 (注射速度 4 秒)

(2) 家兔 ♂ 1380 g

↑ 結晶性鹽酸「ロベリン」0.5 mg pro kg  
靜脈内注射 (注射速度 20 秒)

1 mg (4 秒間 = 注射) ニテハ注射直後 12 秒間ニ互ル呼吸中止ヲ來シ、筋肉ノ攣縮著明ニ發現スレドモ次ニ呼吸ハ開始ト共ニ急激ニ恢復增強シ、注射後 1 分後ニハ殆ド興奮ノ頂點ニ達ス。2 mg (6 秒間 = 注射) ニ至レバ呼吸ハ不規則緩漫トナルモ長ク中止スルコトナク、筋肉ノ攣縮並ニ強直ハ著シク、注射後約 1 分 30 秒ニシテ安靜トナリ、呼吸モ規則的トナリ呼吸數並ニ量ハ 3—6 分間ニ於テ最高ニ達ス。

以上ノ如ク結晶性鹽酸「ロベリン」ノ呼吸ニ及ボス作用ハ注射速度ニヨリ大ナル差異アリト雖モ、殆ド純粹ナル呼吸興奮作用ヲ呈スト稱スルコトヲ得。少量ヲ比較的速カニ注射スル場合ハ Wieland 及ビ Mayer ノ所謂反射性抑制作用ノ如キ現象ヲ呈スルヲ見ルモ、增量スレバ次ニ來ル強キ呼吸興奮作用ノタメ該作用ハ覆ハレ、呼吸數並ニ量ハ直チニ増加ス。加之徐々ニ注射スル時ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄主トシテ呼吸興奮作用ノミヲ現シ、10 mg ノ如キ大量ニ於テモ長ク呼吸興奮状態ヲ持續セシムルコトヲ得。即チ原氏ノ成績ノ如ク抑制的ニノミ作用スルコトナシ。

徐々ニ注射スル場合ハ 0.5 mg ニテ既ニ呼吸興奮作用ヲ現シ、夫レヨリ增量スルニ、2 mg 迄ハ其量ニ正比例シテ益々強ク、何レノ場合ニモ注射後直チニ作用ノ頂點ニ達シ、速ニ下リ始ムレドモ、量ノ多キニ從ヒテ其持續モ長シ。而シテ呼吸量ノ増加率ハ數ノ夫レヨリ常ニ大ナリ。4 mg 以上ニテハ增量スルニ因リ筋肉ノ攣縮又ハ強直ノ益々著シクナルト共ニ、呼吸數ハ益々増加スルモ量ハ之ニ伴ハズ、其増加率増大セズ。而シテ攣縮又ハ強直消失ト共ニ呼吸數ハ速カニ減少シ始ムルニ反シ、呼吸量ハ其用量ニ比例シテ尙ホ其價ヲ持續ス。故ニ 6 mg 以上ニテハ初メ呼吸數ノ増加率量ノ夫レヨリモ遙ニ大ナレドモ、經過ト共ニ互ニ相接近シ終ニ逆トナル。

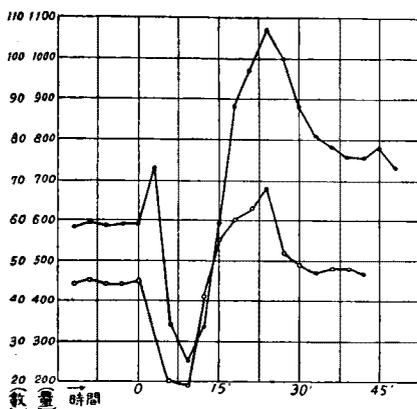
即チ結晶性鹽酸「ロベリン」ハ正常家兎呼吸ニ對シ靜脈内注射ニ於テ最小有效量ハ 0.5 mg、最好適量ハ 2 mg ニシテ、最小致死量ハ 10 mg ナルコトヲ識ル。

## 2. 「ロベリン・インゲルハイム」

前報告ニ於テ余ハ「モルフイン」家兎ニ於テ本劑ノ 2 mg ノ呼吸興奮作用ノ強度ヲ同量ノ結晶性鹽酸「ロベリン」ノ夫レト比較シタルニ、其效力僅ニ劣ルヲ見タリ。今正常家兎ノ靜脈内ニ「ロベリン・インゲルハイム」注射液ノ種々ノ量ヲ注射シテ檢セシニ、何レノ分量ニテモ結晶性鹽酸「ロベリン」ヨリモ注射時ニ來ル反射性抑制作用強ク、興奮作用ニ於テ常ニ劣ルヲ見タリ。此差ハ正常動物ニ於テハ少量並ニ中等量ニ於テハ著シカラザルモ、量ノ増加スルト共ニ益々著明トナル。

例ヘバ 8 mg ノ場合ニハ、結晶性鹽酸「ロベリン」ニテハ直チニ痙攣發作ヲ起スト共ニ呼吸數並ニ量ノ著シキ増加ヲ起シタルニ拘ラズ、本劑ニ於テハ 2 分間ニ注射シタルニ注射後直チニ呼吸ハ非常ニ緩漫トナリ、其後約 10 分間呼吸數並ニ量ハ正常時ノ約 50% ニ低下シ、次ニ搖擻性痙攣發作ノ發現ト共ニ高度ニ増加スルヲ見タリ (第 4 圖)。

第 4 圖



家兎 ♂ 1500 g

「ロベリン・インゲルハイム」8 mg pro kg

静脈内注射 (注射速度 2分)

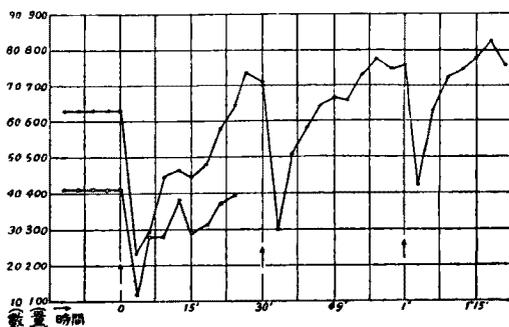
## 3. 硫酸「ロベリン」(メルク)

本物質ハ前報告ニ於テ用ヒタルト同一物ニシテ、稍褐色ニ着色セルモノナリ。

正常家兎ノ静脈内ニ硫酸「ロベリン」ノ種々ノ量ヲ注射スルニ、呼吸ニ對シテ興奮的ニ作用スルモノヨリモ抑制的ニ作用スル場合ノ方多キヲ見タリ。

即チ0.5 mgヲ30秒間ニ注射シタルニ、筋肉ノ攣縮等ノ症状モナク、又呼吸ニ對シテモ明カナル作用ヲ呈セズ。1 mgヲ5-60秒間ニ注射スルニ總テノ例ニ於テ全身筋肉ノ攣縮ヲ來シ、呼吸ヲ強ク抑制スルヲ見ル。而シテ注射開始後最初ノ3分間平均ニ於テ正常時ノ40%以下ニ低下スルモノアリ。夫レヨリ徐々ニ恢復スルモ、毎15分間ノ平均呼吸量ハ初ノ15分間ニ於テハ7例中5例、次ノ15分間ニ於テハ3例正常時ヨリ少キヲ見タリ。而シテ此抑制作用ハ注射速度ノ速キ程強ク現レ、一定時間後反覆注射スル場合ハ其作用次第ニ減弱スルヲ認メ得。即チ第5圖ニ示スガ如ク、30分間ノ間隔ヲ置キ1 mgヲ5秒間ニ注射シタルニ呼吸中止ヲ來シ最初ハ30秒ニ互リ、第2回目ハ20秒、第3回目ハ7秒トナリ、呼吸開始後呼吸ノ恢復モ亦次第ニ速トナルヲ見ル (第5圖)。

第 5 圖



家兎 ♂ 1480 g

↑ 硫酸「ロベリン」1 mg pro kg

静脈内注射 (注射速度 5秒)

2-4 mgヲ約30秒間ニ注射シタルニ呼吸抑制作用強ク現レ30分後尙ホ正常時ノ價ニ恢復セズ。1分30

秒乃至2秒間ニ注射シタルニ3—12分後正常時ニ恢復シ其後約10—30%ノ呼吸量ノ増加ヲ來セシノミ。

8—10 mgヲ3分間以内ニ注射スルニ、搐搦性痙攣ヲ激烈ニ來スモ、結晶性鹽酸「ロベリン」ニ於ケルガ如ク直チニ呼吸ノ増加ヲ來サズ、注射開始後3—6分ニ於テ漸ク呼吸量ノ増加ヲ來ス。而シテ興奮ノ頂點ニハ稀ニ殆ド正常時ノ200%ニ達スル場合アルモ其狀長ク持續セズ、多クハ130—140%内外ヲ動搖ス。併シ内ニハ速ニ減少シ始メ正常時以下ニ低下スル場合アリ。10 mgヲ30分間ノ間隔ヲ置キ注射シタルニ2回目ニハ中毒症狀竝ニ呼吸作用ハ最初ノ場合ヨリ著シク弱キヲ見タリ。

20 mgヲ3分間ニ注射シタルニ呼吸ハ停止シ終ニ恢復セズ死ノ機轉ヲ取リタリ。

以上ノ成績ヨリ見ルニ本硫酸「ロベリン」ハ種々ノ量ヲ徐々ニ注射スルモ正常家兎呼吸ニ對シテハ抑制的作用非常ニ強ク、且興奮作用非常ニ弱ク、良效ナル作用ヲ呈スルヨリモ、惡影響ヲ及ボス場合ノ方多シ。此呼吸抑制作用ハ注射速度速クレバ速キ程益々強ク、之ニ反シ反覆注射スル場合ハ次第ニ減弱スルヲ識ル。

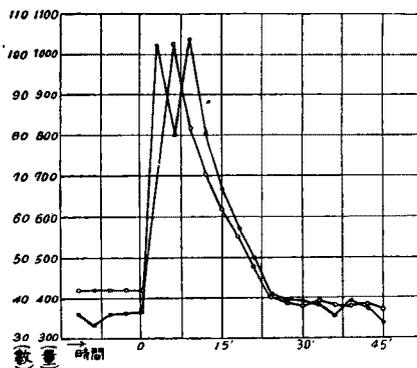
#### 4. 鹽酸「ロベラニン」

正常家兎ノ靜脈内ニ鹽酸「ロベラニン」0.5, 1又ハ2 mgヲ注射スルニ殆ド認ムベキ作用ヲ呈セズ、却ツテ呼吸數竝ニ量ヲ減少セシム傾向アリ。2 mgヲ15—20秒間ニ注射シタルニ、輕度ノ筋肉攣縮ヲ來シ呼吸量ハ輕度ノ増加ヲ來スモ、直チニ減少ス。30秒, 1分又ハ2分間ニ注射シタルニ殆ド認ム可キ作用ヲ呈セズ、却ツテ呼吸數竝ニ量ハ減少ス。以上5例ノ注射開始後15分間ノ平均呼吸量ハ、殆ド總テ正常時以下ヲ示セリ。

4 mgヲ40秒間ニ注射シタルニ、注射後著明ニ搐搦性痙攣發作ヲ來シ、呼吸量ハ急激ニ増加ス。而シテ痙攣ノ消失ト共ニ呼吸モ亦急激ニ減少シ始ム。

7 mgヲ2分30秒間ニ、及ビ8 mgヲ2分間ニ注射シタルニ、激烈ナル搐搦性痙攣發作ヲ來シ、約10分間持續ス。其間呼吸ハ興奮ノ頂點ニ達シ、正常時ノ300%以上ヲ示スコトアリ(第6圖)。

第 6 圖



家兎 ♂ 1540 g

鹽酸「ロベラニン」7 mg pro kg

靜脈内注射(注射速度2分30秒)

以上ノ各量ノ注射開始後毎15分間ニ於ケル呼吸量ノ正常時ニ對スル比ノ各例ノ平均數ヲ表示スレバ次ノ如シ(第2表)。

第2表 結晶性鹽酸「ロベラニン」ノ正常家兎ノ靜脈  
内ニ徐々ニ注射セル場合ノ呼吸ノ變化

體重1庇ニ對 スル「ロベラ ニン」量(mg)	注射後毎15分間ノ平均呼吸數並ニ量ノ正常時ニ對スル百分比ノ各分量ニ於ケル平均					
	0—15分		15—30分		30—45分	
	數	量	數	量	數	量
2.0	97	98	96	102		
4.0	117	195	105	113	100	116
7.0		249		129		102
8.0	175	209	115	111	85	90

以上ノ成績ヨリ觀ルニ、「ロベラニン」ハ正常家兎ニ對シ靜脈内ニ徐々ニ注射スルトキハ2mg迄ハ殆ド認ムベキ作用ヲ呈セズ、4mg以上ハ激烈ナル痙攣性痙攣發作ヲ起スト共ニ、呼吸數並ニ量ヲ強ク急激ニ増加セシム。其頂點ニ於テハ「ロベリン」ノ夫レヨリ遙ニ強ク、「ロベリン」ニ於テハ4mg以上ハ增量スルモ作用強度ニ於テ最早ヤ餘リ増強セズ。主トシテ作用持續延長スルニ反シ、「ロベラニン」ハ益々作用強度ヲ大ニス。併シ其作用消失ハ非常ニ速カナリ。

以上ノ如ク「ロベリン」ト「ロベラニン」トノ間ニ其作用像ニ於テ自ラ相異ル所アルヲ識ル、

#### 5. 「ロベリア」草總「アルカロイド」

「ロベリア」草總「アルカロイド」ノ鹽酸鹽ヲ正常家兎ノ靜脈内ニ徐々ニ注射スルニ、4mg迄ハ殆ド認ムベキ作用ヲ呈セズ。却ツテ動物ハ多少鎮靜セラルルモノノ如ク、呼吸數並ニ量ハ初メ減少シ後少シ増加スル傾向アリ。即チ1mgヲ15秒間ニ、2mgヲ30秒間ニ、4mgヲ1分間ニ注射シタルニ、筋肉ノ攣縮ヲ來サズ、呼吸ハ多少動搖アルモ何レモ注射後初メノ15分間ハ正常時以下ニシテ、次ノ15分間ハ僅ニ正常以上ナリ。

8mgヲ2分間ニ注射シタルニ、注射中既ニ筋肉ノ攣縮ヲ來シ、呼吸數並ニ量ハ急激ニ増加セリ。而シテ注射開始後3分間ノ呼吸量ハ正常ノ180%以上ニ達シタレドモ、直チニ激減スルヲ見ル。即チ「ロベリン」ヨリ其作用消失非常ニ早シ。

10, 12, 14, 16mgト注射量ヲ增量スルニ量ニ應ジテ作用増強ス。即チ16mgニテハ注射開始後9—12分間ニ於テ興奮ノ頂點ニ達シ、呼吸ハ正常時ノ333%〔數〕278%〔量〕ニ達セリ。作用ノ持續ハ少量ノ場合ヨリ長ケレドモ、30分ニ至レバ正常ニ復シ、次デ夫レ以下トナル。

20—24mgニテハ最早ヤ增量スルモ作用像ハ餘リ増大セズ。30mgニテハ注射後暫時ニシテ呼吸中止シ、終ニ死ノ機轉ヲ取レリ。

以上ノ成績ヨリ觀ルニ、總「アルカロイド」ハ4mgマデ認ムベキ著シキ作用ヲ呈セズ。8mgニテ初メテ筋肉ノ攣縮ト強キ呼吸興奮作用ヲ呈シ、24mgノ大量ニテモ尙ホ呼吸興奮作用ヲ呈スルモ、其作用消失非常ニ速ナルヲ識ル。致死量ハ30mgナリ。

以上ノ各分量ノ注射後毎15分間ノ平均呼吸數並ニ量ノ正常時ニ對スル百分比ノ各例ノ平均數ヲ求ムレバ第3表ノ如シ。

第 3 表 「ロベリア」草總「アルカロイド」ノ正常家兔ノ  
 静脈内ニ徐々ニ注射セル場合ノ呼吸ノ變化

體重 1 疋ニ對 スル總「アル カロイド」量 (mg)	注射後每 15 分間ノ平均呼吸數並ニ量ノ正常時ニ對スル百分比ノ各分量ニ於ケル平均					
	0—15 分		15—30 分		30—45 分	
	數	量	數	量	數	量
4.0	97	89	95	99	100	108
8.0	117	136	93	107		
14.0	142	198	156	128	101	114
16.0	288	249	223	123	91	96
20.0	221	132	124	119	117	105
24.0	228	206	197	196	121	134

## II. 皮 下 注 射

### 1. 結晶性鹽酸「ロベリン」

正常家兔ノ皮下ニ結晶性鹽酸「ロベリン」ノ種々ノ量ヲ注射スルニ、静脈内注射ノ場合トノ間ニ其作用像ニ於テ多少ノ差異アリ、且作用強度並ニ持續ニ於テ遙ニ劣ルヲ見ル。

即チ 0.5, 1 又ハ 2 mg ヲ注射スルニ、輕度ノ呼吸興奮作用ヲ呈スルモ、早く其作用消失シ、後却ツテ呼吸數並ニ量ハ正常時以下トナルコト多シ。

4—8 mg ノ大量ヲ注射スルモ、筋肉ノ攣縮ヲ來サズ。呼吸ハ注射後 9—12 分間ニ於テ興奮ノ頂點ニ達シ、其場合呼吸量ハ 4 mg ニテハ正常ノ 150%, 8 mg ニテハ 170% ニ達スルモ早く減少ス。

16 mg ヲ注射シタルニ、暫クニシテ筋肉ノ攣縮ヲ來シ、次第ニ頻數トナル。即チ初メハ 1 分間ニ 1 回位ナルモ、終ニハ 3—4 回トナル。呼吸ハ強ク興奮サレ呼吸數ハ次第ニ増加スルモ、終ニ却ツテ反對ニ減少シ始ム。

以上ノ各分量ノ注射後每 15 分間ノ平均呼吸數並ニ量ノ正常時ニ對スル百分比ノ各例ノ平均數ヲ求ムレバ第 4 表ノ如シ。

第 4 表 結晶性鹽酸「ロベリン」ノ正常家兔ノ皮下ニ注射シタル場合ノ呼吸ノ變化

體重 1 疋ニ對 スル「ロベリ ン」量 (mg)	注射後每 15 分間ノ平均呼吸數並ニ量ノ正常時ニ對スル百分比ノ各分量ニ於ケル平均							
	0—15 分		15—30 分		30—45 分		45—60 分	
	數	量	數	量	數	量	數	量
0.5	101	104		96				
1.0	99	103		93				
2.0	108	112		82				
4.0	119	145	110	117				
8.0	118	145	102	164	—	98		
16.0	123	121	131	97	135	98	119	84

以上ノ成績ニ據レバ、結晶性鹽酸「ロベリン」ヲ正常家兎ノ皮下ニ注射スルトキハ、2 mg 迄ハ殆ド著明ナル作用ヲ呈セズ。4—8 mg ノ大量ニテモ筋肉ノ攣縮ヲ來サズ。呼吸ハ一時著明ニ興奮サルルモ、靜脈内注射ノ場合ヨリ其作用強度竝ニ持續ニ於テ遙ニ劣ル。16 mg ノ大量ニ於テ初メテ搖蕩性痙攣ヲ來ス。而シテ小中等量ニ於テハ常ニ呼吸數ノ増加率ヨリモ量ノ夫レノ方遙ニ優リ、或一定量ヲ越ス時ハ靜脈内注射ノ場合ト異リ靜脈内注射ノ場合ハ數ノ方早く減少シ量ノ方長ク其値ヲ保ツニ反シ、此場合ハ數ハ其價ヲ長ク保ツニモ拘ラズ量ノ方速カニ減少シ後ニハ正常時以下トナル。

## 2. 硫酸「ロベリン」(メルク)

硫酸「ロベリン」ヲ正常家兎ノ皮下ニ種々ノ量ヲ注射スルニ0.5, 1 又ハ2 mg ノ場合ハ殆ド認ムベキ作用ヲ呈セズ、靜脈内注射ニ於ケルガ如ク強キ呼吸抑制作用ヲモ來サズ。4, 5, 8, 10 mg ヲ注射スルニ、一般ニ注射後暫クノ間程度ノ呼吸數竝ニ量ノ増加ヲ來スモ、急ニ減少シ始メ、正常時ノ60%内外迄低下シ、夫レヨリ又次第ニ恢復スルヲ見ル。而シテ注射後毎15分間ノ平均呼吸數竝ニ量ハ殆ド常ニ正常時以下ヲ示ス。

20 mg ニテハ30分後ニハ終ニ30—40%ニ低下シ、約2時間其状態ヲ以テ經過シ、夫レヨリ次第ニ恢復シ始メ、3—4時間後漸ク正常ニ復スルヲ見ル。

以上ノ如ク硫酸「ロベリン」ハ皮下注射ニ於テモ、靜脈内ノ場合ト同様正常家兎ニ對シテハ確實ナル呼吸興奮作用ヲ呈セシムルコト能ハズ、却ツテ呼吸ニ抑制的ニ作用スル場合多キヲ觀ル

## 第2章 「モルフィン」ニヨリ呼吸衰弱ヲ起セル 家兎ニ對スル「ロベリン」ノ作用

前章ニ於テ諸種ノ「ロベリン」劑ニ就テ正常家兎ニ對スル呼吸作用ヲ檢シタルニ、硫酸「ロベリン」ヲ除キテハ、其作用像ニ於テ多少ノ差異アルモ皆呼吸興奮作用ヲ呈シタルニモ拘ラズ硫酸「ロベリン」ニ於テハ靜脈内竝ニ皮下注射ニ於テモ興奮作用ヨリモ抑制的作用ノ方強く現レ、確實ナル呼吸興奮作用ヲ呈セシムルコト能ハザリキ。然ルニ余ノ前報告ノ如ク「モルフィン」中毒時ニ於テハ本物質ハ弱ケレドモ同様呼吸興奮作用ヲ呈シ、又先進學者ノ報告ニ於テモ、全く純粹ナリト思ハレザル材料ニテモ良好ク呼吸興奮作用ヲ呈セルヲ觀ル。Wieland 及ビ Mayer ガ「ロベリン」劑ノ呼吸作用ハ呼吸中樞ノ状態ニ依リテ大イニ影響セララルト唱ヘシガ茲ニ於テモ同様ナル事實ヲ見ル。仍ツテ余ハ茲ニ「モルフィン」ヲ以テ種々ノ程度ニ麻醉セル家兎ニ就テ、再ビ「ロベリン」劑ノ呼吸作用ヲ檢スルコトトセリ。

### 1. 鹽酸「モルフィン」

先ヅ順序トシテ「モルフィン」ノ家兎呼吸ニ對スル呼吸作用ノ大體ヲ述ベンニ、余ノ詳細ナル實驗ニ據レバ、家兎ノ個性ニヨリ多少ノ差異存スルモ、大體ニ於テ20 mg (靜脈内注射) 迄ハ分量ニ應ジテ進行性ニ呼吸ヲ鎮靜シ、其際常ニ呼吸數ノ減少率ハ量ノ夫レヨリ大ナリ。20 mg ヲヨリ量ヲ増スニ從ヒ呼吸數竝ニ量ノ減

少率次第ニ減ジ、數ノ恢復ハ量ノ夫レヨリ高度ナレバ、80—100 mg ニテハ呼吸數ノ減少率ハ量ノ夫レヨリ却ツテ小トナル。160 mg 以上ニテハ初メハ呼吸數竝ニ量減少スルモ、20 mg ノ場合ヨリ遙ニ輕度ニシテ、次第ニ増加シ始メ、終ニハ正常時ヨリ遙ニ増加シ、後次第ニ恢復ス。200 mg 以上ニテハ次第ニ搐搦性痙攣激烈トナリ終ニ其爲メ斃死ス。

## 2. 結晶性鹽酸「ロベリン」

先ヅ呼吸ヲ最モ鎮靜セシムル所ノ 20 mg ノ「モルフィン」ヲ豫メ與ヘタル家兎ニ、種々ノ量ノ「ロベリン」ヲ注射シテ其作用状態ヲ觀察セリ。

20 mg ノ「モルフィン」ヲ靜脈内ニ注射シテ呼吸ノ一定シタル後 0.5 mg ヲ 5 秒間ニ注射シタルニ、正常家兎ニ於テ見タルガ如キ注射直後ニ來ル筋肉ノ攣縮、呼吸ノ一時的ノ中止又ハ緩漫ヲ來サズ、直チニ呼吸數竝ニ量ノ急激ナル増加ヲ來シ、呼吸量ハ注射開始後 0—3 分間ニ於テ注射前ノ 130—170% ニ達セリ。而シテ夫レヨリ急速ニ減少シ始ム。

2 mg ヲ 40 秒間ニ注射シタルニ、正常家兎ニ於テハ毎常筋肉ノ攣縮ヲ來シタルモ、此場合ハ來スモノト然ラザルモノトアリ、呼吸ハ直チニ興奮セラレ、多クハ注射開始後 0—3 分間ニ於テ其頂點ニ達スルモ、内ニハ 3—6 分間ニ於テ達スルモノアリ、其頂點ニ於テハ呼吸量ハ注射前ノ約 300—400% ニ達ス。而シテ何レノ場合モ夫レヨリ急速ニ呼吸數竝ニ量ヲ減ズ。

4—5 mg ヲ 1 分間又ハ 1 分 30 秒間ニ注射シタルニ、注射中ヨリ搐搦性痙攣ヲ來スモ約 6 分後ニハ發現セズ。呼吸ハ注射開始後 3—6 分間ニ於テ興奮ノ頂點ニ達ス。呼吸量ハ 4 mg ノ場合ニ於テハ注射前ノ 448% ニ達シ急速ニ減少シ始ムルモ、1 時間後尙ホ注射前以上ノ値ヲ示ス。

8—10 mg ヲ 2 分間ニ注射シタルニ、注射中ヨリ強キ搐搦性痙攣發作ヲ來スモ、正常家兎ニ於ケルヨリモ弱シ。呼吸ハ急激ニ増加スルモ、4 又ハ 5 mg ノ場合ノ如ク速カニ其頂點ニ達セズ。呼吸量ハ 8 mg ノ場合ハ 9—12 分間ニ於テ最高 10 倍ニ達シ、10 mg ノ場合ハ 18—21 分間ニ於テ 5 倍ニ達シ、其後徐々ニ減ズルヲ見ル。

以上ノ各分量ニ於ケル注射開始後 15 分間ノ注射前ニ對スル百分比ノ各例ノ平均數ヲ求ムレバ第 5 表ノ如シ。

第 5 表 結晶性鹽酸「ロベリン」ノ最好呼吸鎮靜量ノ「モルフィン」ヲ豫メ與ヘタル家兎ノ靜脈内ニ注射シタル場合ノ呼吸ノ變化

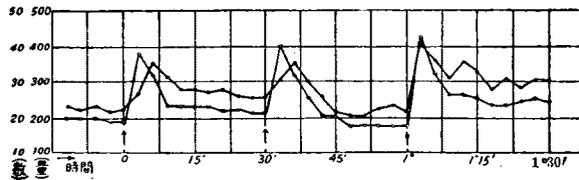
體重 1 匹ニ對スル「ロベリン」量 (mg)	注射後每 15 分間ノ平均呼吸數竝ニ量ノ正常時ニ對スル百分比ノ各分量ニ於ケル平均							
	0—15 分		15—30 分		30—45 分		45—60 分	
	數	量	數	量	數	量	數	量
0.5	149	125	123	113				
2.0	186	170	135	135				
4.0	377	384	230	225	151	149	117	128
8.0	400	782	374	794		503		402
10.0	402	271	428	404	334	274	246	203

以上ノ成績ヨリ觀レバ最好呼吸鎮靜量ノ「モルフィン」ヲ與ヘタル家兎ニアリテハ、正常家兎ニ於ケルヨリモ「ロベリン」ニヨリ筋肉ノ攣縮、呼吸ノ一時的中止又ハ緩漫等ノ障碍起リ難ク、且呼吸數竝ニ量ノ「ロベリン」注射前ニ對スル増加率ハ遙ニ大ナリ。而シテ正常家兎ニ於テハ2 mg 以上ニテハ呼吸數竝ニ量ノ増加率ハ最早ヤ著シク上昇セザルモ、此場合ハ8 mg 迄「ロベリン」量ニ應ジテ益々大トナリ、且持続性トナル。尙ホ正常家兎ニ於テハ多クノ場合呼吸數ノ増加率ハ量ハ夫レヨリ遙ニ小ナルモ、此場合逆ノ關係ニアル場合多シ。

次ニ以上ノ如キ場合ニ「ロベリン」ヲ反覆注射スレバ其興奮作用ガ次第ニ減弱セザルヤ否ヤヲ檢シタルニ、先ニ注射シタル「ロベリン」ノ作用ガ全ク消失シ且動物ノ一般狀態ニ於テ變化ナシト想像セラルル場合ハ、何等變化ナク前ト同程度ニ呼吸興奮作用ヲ呈スルモノノ如シ。

即チ第7圖ニ示スガ如ク、2 mg 宛 30 分間ノ間隔ヲ置キ注射シタルニ、呼吸興奮作用ハ決シテ減弱セス、却ツテ増大セル傾向アリ。是ハ恐ラク作用消失セルガ如ク見ユルモ尙ホ體內ニ先ニ注射セル「ロベリン」ノ痕跡ヲ留ムル爲メナラン。

第 7 圖



家兎 ♂ 1420 g

鹽酸「モルフィン」20 mg pro kg 靜脈内注射 1 時間後ヨリ

↑ 結晶性鹽酸「ロベリン」2 mg pro kg

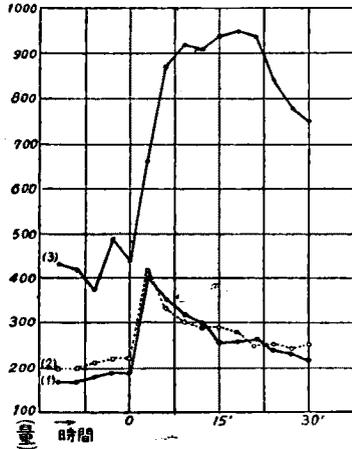
靜脈内注射 (注射速度 40 秒)

次ニ種々ノ量ノ「モルフィン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ同一量ノ「ロベリン」ニ對スル反應度ヲ比較シ見タルニ、Wieland 及ビMayer ガ「ウレタン」麻醉ノ場合ニ於テ見タルガ如ク、「ロベリン」ノ有效量ガ「ウレタン」ノ量ノ増加ト共ニ増加スルガ如キコトナシ。即チ「モルフィン」量ヲ増減スルモ一定範圍ニ於テハ「ロベリン」ニヨル呼吸數竝ニ量ノ「ロベリン」注射前ニ對スル増加率ハ大體ニ於テ相等シ。サレバ「モルフィン」量大量ニテ「ロベリン」注射前既ニ呼吸數竝ニ量ノ大ナルモノニ於テハ、其増加セル呼吸ノ絶對強度ハ少量ノ「モルフィン」ノ場合ヨリモ却ツテ遙ニ大ナリ。

即チ「モルフィン」5, 20, 40, 80 又ハ 160 mg ヲ以テ前處置セル家兎ニ、「ロベリン」0.5 mg ヲ 4—6 秒間ニ又ハ「ロベリン」2 mg ヲ 40 秒間ニ注射シタルニ、160 mg ノ「モルフィン」ヲ以テ前處置セルモノニ 2 mg ヲ注射シタルモノノミ攣縮ヲ來シタレドモ、他ハ正常家兎ニ於テ見タルガ如キ反射性呼吸抑制作用又ハ筋肉ノ攣縮ヲ來サズ、呼吸ハ第8圖ニ示スガ如ク呼吸數竝ニ量ノ増加率ハ大略相等シキヲ見ル。

第 8 圖

種々ノ「モルフィン」ヲ以テ處置セル家兎ニ  
對スル結晶性鹽酸「ロベリン」ノ呼吸作用



- (1) ●—● 家兎 ♂ 1720 g  
「モルフィン」20 mg pro kg  
「ロベリン」 2 mg pro kg
- (2) ○—○ 家兎 ♂ 1720 g  
「モルフィン」40 mg pro kg  
「ロベリン」 2 mg pro kg
- (3) ●—● 家兎 ♂ 1650 g  
「モルフィン」160 mg pro kg  
「ロベリン」 2 mg pro kg

3. 硫酸「ロベリン」及ビ「ロベリン・インゲルハイム」

「モルフィン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ對シテ硫酸「ロベリン」ノ種々ノ量ヲ徐々ニ靜脈内ニ注射スルニ、正常家兎ニ於ケルガ如ク抑制的作用ヲ呈セズ。何レモ呼吸數竝ニ量ノ増加ヲ來スモ、其作用強度竝ニ持續ハ結晶性鹽酸「ロベリン」ヨリハ遙ニ弱ク、且作用消失速カナリ。此結果ハ第1回報告ニ於テ述ベタルト同ジ。又「ロベリン・インゲルハイム」モ亦「モルフィン」ヲ以テ前處置セル呼吸ニ對スル興奮作用ノ結晶性「ロベリン」ヨリ劣ルコト第1回報告ニ於テ述ベタル通りナリ。

4. 鹽酸「ロベラニン」及ビ「ロベリア」草總「アルカロイド」

20 mg ノ「モルフィン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ對シ、鹽酸「ロベラニン」及ビ總「アルカロイド」ノ種々ノ量ヲ鹽酸「ロベリン」ト交互ニ又ハ單獨ニ注射シテ其結果ヲ比較シタルニ、其差異ハ正常家兎ニ於テ見タルト殆ド同様ナリ。即チ此兩者ハ作用消失非常ニ速カニシテ、作用強度ニ於テハ、最小有效量ヨリ見ルニ鹽酸「ロベラニン」ハ「ロベリン」ノ約4分ノ1、「ロベリア」草總「アルカロイド」ハ約8分ノ1ナリ。

第2章ノ成績ノ考察

「モルフィン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ於テハ正常家兎ニ於テ見ルガ如キ「ロベリン」ニヨル所謂反射性呼吸抑制作用現レズ、唯興奮的作用ノミ發現ス。正常家兎ニ於テ主トシテ抑制的ニ作用シ興奮的ニ作用セザリシ硫酸「ロベリン」ニテモ此場合ハ常ニ興奮的ニノミ作用ス。是レ恐ラ

ク「モルフィン」が「ロベリン」殊ニ不純ノ「ロベリン」ニ有スル副作用タル呼吸抑制作用ヲ除去スルガ爲メナラン。故ニ「モルフィン」中毒時ニ於テハ純粹ナル「ロベリン」モ稍不純ナルモノト定性的ニハ同様ニ作用シ、唯定量的ニ後者ノ效果劣ルノミトナル。

尙ホ正常家兎ニ於テ鹽酸「ロベリン」ハ2mg以上増量スルモ最早ヤ作用強度ヲ増サズ持續ノミヲ増スニ反シ、「モルフィン」家兎ニ於テハ8mg迄ハ量ニ比例シ其作用強度竝ニ持續ヲ増加ス。之ハ恐ラク中樞ガ如何ニ興奮スルモ呼吸運動ニハ際限アリ正常家兎ニ於テハ早く其域ニ達スルモ、「モルフィン」家兎ニ於テハ「ロベリン」注射前既ニ強ク呼吸ハ鎮靜セルガ故ニ、作用域ガ非常ニ大ナルガ爲メナラン。又正常家兎ニ於テハ數ノ増加率ヨリ量ノ夫レハ非常ニ大ナリシモ、「モルフィン」家兎ニ於テ其關係反對トナルコト多シ。是ハ「モルフィン」家兎ニ於テハ「ロベリン」注射前既ニ深呼吸ヲナセルタメ「ロベリン」ニヨル呼吸ノ増大作用ガ最早ヤ影響セズ、呼吸數促進作用ノミ主トシテ現ルルナラン。

「モルフィン」家兎ニ於テ「モルフィン」量ヲ如何ニ増減スルモ Wieland 及ビ Mayer ガ「ウレタン」家兎ニ於テ見タルガ如ク「ロベリン」ノ最少有效量ヲ變化セシムルコト、竝ニ作用強度ヲ變化セシムルコトナク、大體ニ於テ注射前ニ對シ同程度ノ呼吸數竝ニ量ノ増加率ヲ示ス。從ツテ「モルフィン」量大ニシテ「ロベリン」注射前既ニ呼吸數竝量ガ餘リ減少セザル時ハ、却ツテ呼吸ノ絶對量「モルフィン」少量ノ場合ヨリモ大トナル。此事實ハ一般ニ信ゼラルル所ノ麻醉ノ度強キ程之ヲ興奮セシムルニ大量ノ興奮藥ヲ要ストナス法則ニ反スルモノニシテ、余<sup>41)</sup>ガ既ニ報告セルガ如ク、「モルフィン」ハ進行性ニ呼吸ヲ麻痺スルモノニアラズシテ、一定量ヲ超過スル時ハ第二ノ呼吸興奮作用ノ漸次擡頭スルモノナリトノ余ノ推論ト一致スルヲ觀ル。

### 第3章 「モルフィン」ノ致死量ヲ與ヘタル「マウス」 竝ニ家兎ニ對スル「ロベリン」ノ影響

前述セルガ如ク「ロベリン」ハ比較的大量ノ「モルフィン」ヲ以テ前處置セル家兎ニ對シテモ能ク呼吸興奮作用ヲ呈シタリ、今「モルフィン」ノ致死的中毒ニ對シ拮抗作用ヲ發揮シ起死回生ノ效ヲ奏スルヤ否ヤヲ究ムルコト皆等シク興味ヲ感ズル所ナリ。

サレバ既ニ岩崎及ビ Schmitz 等ハ上述ノ目的ニ對シ「ロベリン、インゲルハイム」ヲ以テ「マウス」ニ就テ實驗シ、森田ハ硫酸「ロベリン」ヲ以テ家兎ニ就テ實驗シ報告スル所アリシガ、兩氏ハ何レモ所期ノ成績ヲ得ルコト能ハザリキ。然ルニ森田ハ「モルフィン」ノ家兎ニ對スル致死量ヲ注射シタル後「ロベリン」ノ最大有效量(0.001g)ヲ注射スレバ其過半数ニ於テ死ヲ救フコトヲ得ト報告セリ。

斯クノ如ク一方ニ於テハ相反スル實驗報告アリ。他方前述セル如ク、硫酸「ロベリン」及ビ「ロベリン、インゲルハイム」ト結晶性鹽酸「ロベリン」トノ間ニ作用強度又ハ作用狀態ニ於テ相異ル所アリ。尙ホ「モルフィン」ノ作用ハ持續的ニシテ「ロベリン」ノ作用ハ一時的ナルニ以上ノ諸氏ノ實驗ニ於テ多クノ場合「ロベリン」ヲ唯1回作用セシメタルノミニシテ、多キモ2回ナ

リ。サレバ余ハ更ニ此問題ニ就テ追試スルコトハ興味アリ且肝要ナルコトト信ジ、余ハ「モルフィン」ヲ與ヘタル後「ロベリン」ノ適當量ヲ頻回注射シテ檢スルコトトセリ。

### 1. 「マウス」ニ就テノ實驗

先ヅ上述ノ目的ニ對スル「ロベリン」ノ適當量ヲ見出ス可ク「ロベリン」ノ「マウス」ニ對スル呼吸興奮作用ヲ檢シタルニ、體重 10g ニ就キ 0.02, 0.05 又ハ 0.1 mg ノ皮下注射ニヨリテ何レモ呼吸數並ニ呼吸振幅ノ増加スルヲ見タリ。

「マウス」ハ正常時ニ於テモ呼吸運動非常ニ速ク呼吸數ハ毎分 200 内外ヲ算シ、之ヲ讀ム事困難ニシテ、他方振幅ノ増減モ單ニ外觀的觀察ニテハ正確ヲ缺クヲ以テ次ノ方法ニヨリテ檢シタリ。即チ 3 箇ノロヲ有スル硝子瓶ノ A 口ニ薄キ「ゴム」膜ヲ張り中央ニテ適宜ニ穴ヲ穿テ、「マウス」ヲシテ瓶内ヨリ首ヲ出サシメ頭部ヲ瓶外ニテ一定ノ所ニ固定ス、其際「ゴム」膜ノ邊緣ハ首ニ氣密ニ密着ス。B 口ヨリ「マウス」ノ四肢ヲ縛セル絲ヲ出シ之ト木栓トニヨリテ「マウス」ヲ固定ス。藥液注射ノ場合ハ B 口ノ栓ヲ取り、其口ヨリ注射針ヲ入レ背部皮下ニ注射ス。C 口ハ Marey ノ「タンブール」ニ連結シ、之ニ傳ハル呼吸運動ヲ煤紙上ニ描カシメ、以テ呼吸數並ニ振幅ヲ觀察セリ。

今以上ノ如クナシ「ロベリン」ヲ pro 10g 0.02, 0.05 又ハ 0.1 mg ヲ皮下ニ注射スルニ多クハ直チニ呼吸數並ニ振幅ノ増大ヲ來ス。内ニハ却ツテ一時的ニ減少スルモノアルモ 3—4 分頃ヨリ恢復シテ次第ニ急激ニ増大ス。多クハ 5—10 分間ニ於テ呼吸興奮ノ頂點ニ達シ後次第ニ減少ス。

例示スレバ、體重 15g ノ「マウス」ニ pro 10g 0.05 mg ノ「ロベリン」ヲ皮下ニ注射シタルニ、注射前ノ平均 1 分間呼吸數ハ 168 ナルニ、注射後 5 分ニハ 259, 10 分ニハ 230, 15 分ニハ 201, 20 分ニハ 196, 30 分ニハ 177, 40 分ニハ 172 トナレリ。

次ニ「モルフィン」ノ「マウス」ニ對スル致死量ヲ檢シタルニ、pro 10g 5 mg トナレリ。即チ pro 10g 4 mg ヲ注射スルニ、5 例中 2 例死シ、4.5 mg ニテハ、5 例中 4 例死シ、5 mg ニテハ總テ斃死セリ。

仍ツテ余ハ本實驗ニ於テ先ヅ相似ノ「マウス」4 匹ヲ選ビ之ヲ 1 班トシテ其内 1 匹ハ「モルフィン」5 mg ノミ他ノ 3 匹ハ「モルフィン」5 mg 注射後約 1 時間後ヨリ 20—30 分間ノ間隔ヲ以テ「ロベリン」0.025, 0.05 又ハ 0.1 mg ヲ反覆注射セリ。以上ノ如ク 5 班ニ就テ實驗シタルニ總テ斃死セリ。

即チ「マウス」ニ致死量ノ「モルフィン」ヲ與ヘタル際「ロベリン」ヲ以テ之ヲ救ハントスル試ミハ、余ノ法ニ於テモ岩崎、Schmitz 等ノ成績ト同ジク所期ノ效ヲ發揮セシムルコト能ハザリキ。

### 2. 家兎ヲ以テセル實驗

家兎ノ靜脈内ニ「モルフィン」ノ致死量 pro kg 200—250 mg ヲ注射シ、直チニ「ロベリン」1—3 mg ヲ極メテ徐々ニ注射スルニ、動物ハ直チニ痙攣發作ヲ來シ、「ロベリン」量多キカ注射速度大ナル時ハ動物ハ痙攣ノ爲メ 4—5 分ニシテ斃死ス。而シテ「ロベリン」ヲ極メテ少量宛極メテ徐々ニ數回ニ亙リテ注射スルモ、「モルフィン」單獨ノ場合ヨリ致死時間ヲ延長セシムルヨリモ寧ろ却ツテ短縮セシムルガ如ク思ハシム。

以上ノ如ク家兎ニ於テモ「マウス」ノ場合ト同ジク、「ロベリン」ハ「モルフィン」ニヨル中毒死

ヲ救フコト能ハズ。寧ロ死ヲ促進スルガ如キ成績ヲ得タリ。

以上ノ成績ニ據レバ、「モルフィン」ノ致死量ヲ與ヘタル「マウス」竝ニ家兎ニ對シテハ「ロベリン」ハ起死回生ノ效ヲ奏セザルモノノ如シ。此事實ハ多クノ研究家ノ成績ト一致スル所ナリ。Schmitz ハ此事實ヲ説明セン爲メ、種々ノ理由ヲ假定シタルガ就中「モルフィン」ニヨリ呼吸中樞ガ斯クノ如ク高度ニ麻痺セラレタル時ハ、「ロベリン」ハ最早興奮的ニ作用セズ。却ツテ麻痺的ニ作用スルモノナラント述べタリ。然レドモ、余ハ、既ニ述べタルガ如ク、「マウス」竝ニ家兎ノ「モルフィン」ニ因ル致死原因ハ呼吸中樞麻痺ニ非ラズシテ、「モルフィン」本來ノ痙攣作用ナルヲ以テ、「ロベリン」ハ「モルフィン」ノ呼吸鎮靜作用ニ對シテハ良ク拮抗作用ヲ呈スルモ、痙攣作用ニ對シテハ其痙攣作用ニヨリ却ツテ之ヲ強ムルニ由ルモノナラント思考ス。

#### 第4章 「モルフィン」加「ウレタン」ノ致死量ヲ與ヘタル家兎ニ對スル「ロベリン」ノ影響

「モルフィン」ノ如ク痙攣ヲ來サズ純粹ノ呼吸麻痺ヲ來スモノニ對シテ「ロベリン」ハ如何ナル影響ヲ與フルヤヲ檢スルコトハ興味アルコトナリ。仍ツテ余ハ家兎呼吸ニ對シ「モルフィン」ノ最好鎮靜量ヲ注射シタル後「ウレタン」ヲ皮下又ハ靜脈内ニ注射シテ、純粹ノ呼吸麻痺死ヲ來スモノニ對スル「ロベリン」ノ影響ヲ檢シタリ。

「モルフィン」pro kg 20 mg ヲ靜脈内ニ注射セル家兎ニ「ウレタン」pro kg 0.5 g ヲ徐々ニ靜脈内ニ注射スルニ、7例中5例「ウレタン」注射後2—3分ニシテ呼吸靜止シ、2例ハ5時間、觀察スルモ斃死セズ。0.7—1gニテハ5例共直チニ斃死ス。今「ウレタン」0.5gヲ靜脈内ニ注射シ呼吸靜止後約2分ヲ經テ尙ホ心搏動ノ存スルモノニ、「ロベリン」2—3mgヲ靜脈内ニ注射スルニ、3例中2例ハ良ク呼吸ヲ恢復シ其後數回ノ「ロベリン」注射ニヨリ終ニ其生命ヲ保ツコトヲ得タリ。併シ「ウレタン」0.7—1gノ場合ハ「ロベリン」ニヨリ之ヲ恢復セシムルコト能ハザリキ。

次ニ「モルフィン」家兎ニ豫メ「ロベリン」2—3mgヲ靜脈内ニ注射シ、後「ウレタン」0.5g(2例)、7g(2例)ヲ注射シタルニ、何レモ呼吸靜止ヲ來サズ、其後數回ノ「ロベリン」注射ニヨリ其生命ヲ保ツコトヲ得タリ。「ウレタン」1gニテモ直チニハ呼吸中止ヲ來サズ、其後「ロベリン」ノ注射ニヨリ生命ヲ保ツヲ得ザルモ平均致死時間ヲ53分迄延長スルコトヲ得タリ。

又「モルフィン」家兎ニ「ウレタン」1.5gヲ皮下ニ注射スルニ3例共死亡セズ。2gニテハ6例中4例ハ平均29分ニシテ斃死シ、2例ハ4時間後尙ホ生存スルモ翌朝死セルヲ見タリ。今之ニ「ロベリン」ヲ適宜靜脈内ニ反覆注射シタルニ2例共良ク6時間以上其生命ヲ保ツコトヲ得タリ。

實驗例：—

家兎體重1740g「モルフィン」pro kg 20 mg 靜脈内、「ウレタン」2.0g皮下注射、注射前呼吸數84、「ウレタン」注射後20分後呼吸數8、50分後角膜反射消失、呼吸靜止、「ロベリン」2.5mg 靜脈内注射、呼吸ハ直チニ規則正シク角膜反射著明トナル。58分後呼吸數58、1時間8分後呼吸數20、1時間30分後呼吸數5ニテ

不規則, 「ロベリン」5 mg 注射, 1 時間 35 分後呼吸數 43 規則正, 2 時間 5 分後呼吸數 5, 不規則, 角膜反射消失, 「ロベリン」2 mg 注射, 2 時間 10 分後呼吸數 53, 角膜反射尙ホ消失, 2 時間 40 分後, 3 時間 10 分後, 4 時間後其後尙ホ數回「ロベリン」ヲ注射スルニ呼吸ハ常ニ恢復規則的トナルモ, 角膜反射ハ恢復セズ, 翌朝死セルヲ見タリ。

以上ノ如ク「ロベリン」ハ「モルフィン」及ビ「ウレタン」協同作用ニ由ル純粹ノ呼吸中樞麻痺ニ對シテハ驚ク可キ拮抗作用ヲ呈シ, 起死回生ノ效ヲ奏スルコトヲ識ル。

前述ノ如ク「ロベリン」ハ數回反覆注射スルモ其效力依然トシテ現ル。從ツテ以上ノ如キ重症ノ中毒ノ際ニハ唯 1 回ノ注射ヨリモ 30 分乃至 1 時間ノ間歇ヲ以テ反覆投與スルガ有利ナルヲ觀ル。

## 總 括

余ノ實驗成績ヲ總括スレバ,

1. 結晶性鹽酸「ロベリン」ハ正常家兎呼吸ニ對シテハ, 殊ニ少量ヲ稍々急ニ靜脈内ニ與フル時ハ, 呼吸ハ一時の停止又ハ緩漫ノ如キ呼吸抑制作用ヲ現スコトアレドモ, ヨリ大量ノ場合, 又ハ注射ヲ極メテ徐々ニ行フ場合及ビ皮下注射ノ場合ニハ斯クノ如キコトナク, 甚ダ顯著ナル呼吸興奮作用ヲ呈ス。即チ純粹ナル材料ニテハ呼吸抑制作用甚ダ弱シ。最小有效量ハ靜脈内ニテ 0.5 mg, 皮下ニテ 2 mg ニシテ, 最好適量ハ靜脈内ニテ 2 mg, 皮下ニテ 4 mg, 致死量ハ靜脈内ノ時 10 mg ナリ。皮下注射ニ於テハ作用強度竝ニ持續ハ靜脈内注射ニ比シ遙ニ劣ル。

2. 「モルフィン」ノ最好呼吸鎮靜量ヲ與ヘタル家兎ニ於テハ, 正常家兎ニ於テ見タルガ如キ痙攣作用等ノ「ロベリン」ノ副作用ハ一般ニ減弱シ, 急速ナル注射ニヨリ來ル呼吸ノ抑制作用ノ現ルルコトモナク, 正常ノ場合ヨリ著明ナル興奮作用ヲ呈ス。正常家兎ニ於テハ「ロベリン」量ヲ 2 mg 以上ニテハ最早作用強度ハ著シク増強セザルモ此場合ハ 8 mg 迄量ニ應ジテ増強ス。又此際最好有效量ヲ 30—40 分間ノ間隔ヲ置キ反覆徐々ニ注射スルモ, 常ニ殆ド同程度ノ呼吸興奮作用ヲ呈シ, 有害作用ヲ呈セズ。又「モルフィン」ノ量ヲ増加スルモ「ロベリン」ノ呼吸作用闕ハ上昇スルコトナシ。

3. 「ロベリン・インゲルハイム」ハ, 正常家兎ニ於テモ「モルフィン」家兎ニテモ同様, 結晶性鹽酸「ロベリン」ニ比シ, 僅少ナガラ主作用ニ於テ劣リ, 副作用ニ於テ大ナリ。此差ハ分量ノ大ナル時殊ニ著シ。又此處ニ使用セル硫酸「ロベリン」ハ正常家兎呼吸ニ對シテハ, 靜脈内ニ種々ノ量ヲ徐々ニ注射スルモ呼吸抑制的作用甚ダ強ク, 好影響ヨリモ惡影響ヲ及ボス場合多シ。又中毒症狀ヲ結晶性ノ夫レト精密ニ比較觀察シテ差異アルコトヲ明カニセリ。其呼吸抑制作用ハ注射速度大ナル程大ニシテ, 反覆注射スル場合ハ次第ニ減弱ス。皮下注射ニ於テモ確實ナル呼吸興奮作用ヲ呈セシムルコト能ハズ。然ルニ「モルフィン」家兎ニ於テハ呼吸抑制的作用ヲ呈セズ急激ナル興奮ヲ招致スルモ, 其作用強度竝ニ持續ハ結晶性鹽酸「ロベリン」ヨリ遙ニ劣ル。之

ニ據レバ、「ロベリン」劑ハ溶液トシテ時ヲ經ルカ又ハ不純ナルコトニヨリ效力減弱スルノミナラズ、反對ノ呼吸抑制作用強クナルヲ觀ル。

4. 鹽酸「ロベラニン」竝ニ「ロベリア」草總「アルカロイド」ハ正常竝ニ「モルフィン」家兎ノ呼吸ニ對シテ、其作用ハ「ロベリン」ニ比シ一時性ニシテ、消失甚ダ速カナリ。而シテ作用強度ハ最小有效量ヨリ見ルニ、「ロベラニン」ハ「ロベリン」ノ4分ノ1、總「アルカロイド」ハ其8分ノ1ニ當ル。

5. 「モルフィン」ノ致死量ヲ與ヘタル「マウス」竝ニ家兎ニ對シテハ、「ロベリン」ハ救命の效果ヲ呈セス、此事實竝ニ先ノ「モルフィン」ヲ增量スルモ「ロベリン」ノ作用閾値ノ上昇セザル事實ハ、「モルフィン」死ノ主タル原因ハ呼吸麻痺ニ非ズシテ「モルフィン」本來ノ痙攣作用ニアリ。「ロベリン」ハ「モルフィン」ノ呼吸鎮靜作用ニハ良ク拮抗スルモ、痙攣作用ニ對シテハ夫レ自身ニモ有スル痙攣作用ニヨリ強ムルトモ拮抗セザルモノナリトノ余ノ説ヲ支持スルモノナリ。

6. 「モルフィン」及ビ「ウレタン」ヲ同時又ハ前後シテ與ヘ致死量ニ達セシメタル家兎ニ對シテハ、「ロベリン」ハ能ク起死回生ノ效ヲ奏シ、假令救命スルコト能ハザル場合ト雖モ良ク致死時間ヲ延長セシム。此際「ロベリン」ヲ反覆注射スルヲ善トス。

## 結 論

「ロベリン」劑ヲ用フル場合ハ常ニ純粹ナル製品ノ新鮮ナル溶液ヲ用フルガ最モ有效且無害ニシテ、適用方法ハ適當量ヲ徐々ニ靜脈内ニ反覆注射スルヲ最善トス。中樞性呼吸麻痺ニ對シテハ驚ク可キ效ヲ奏ス。(3. 4. 28. 受稿)

## 文 獻

- 1) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 26, S. 237, 1889.
- 2) Heinrich Wieland, Annalen der Chemie Bd. 444, S. 41, 1915.
- 3) Hermann Wieland, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 79, S. 95, 1915.
- 4) Hermann Wieland u. Rudolf Mäyer, Ebenda, Bd. 92, S. 195, 1922. u. Bd. 95, S. 5, 1922.
- 5) Eckstein, Rominger u. Wieland, Ztschr. f. Kinderhilk. Bd. 28, S. 28, 1921.
- 6) Meißner, Ztschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 31, S. 159, 1923.
- 7) Behrens u. Pulewka, Klin. Wochenschr. S. 1677, 1924.
- 8) Schoen u. Kaubisch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 150, S. 251, 1926.
- 9) Lang, Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, Heft. 23.
- 10) Mennet, Ebenda, 1925, S. 2703.
- 11) Miltner, Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 62, S. 60, 1923.
- 12) Baum, Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, H. 17.
- 13) Schumacher, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1922, H. 39, S. 151.
- 14) Mikuliczy-Radecki, Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, S. 1574.
- 15) Grill, Klin. Wochenschr. 1924, S. 46.
- 16) Hoehstenbach, Med. Klinik. 1921, S. 879.
- 17) Hellendall, Zentralbl. f. Gynäkol., 1924, S. 1151.

- 18) Hempel, Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 808. 19) Cohn, Ebend. 1925, S. 2346. 20) Hellwig, Zentralbl. f. Chirurg. 1921, S. 731. 21) Holtmann, Klin. Wochenschr. 1925, S. 2346. 22) Janosy, Med. Klinik. 1925, S. 1009. 23) Renz, Therapie d. Gegenw. 1924, S. 52. 24) Rominger, Therapeutische Halbmonatshefte, 1921, S. 367. 25) Haas, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 688. 26) Oehsenius, Med. Klinik. 1924, S. 1006. 27) Beumer, Klin. Wochenschr. 1922, S. 658. 28) Rosenberg, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 688. 29) Trüb, Therapie d. Gegenw. 1924, S. 429. 30) Stern, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 316. 31) Haselmann, Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 96. 32) Brdiczka, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 67. 33) Bonsmann, Klin. Wochenschr. 1924, S. 2127. 34) 尾上, 近畿婦人科學會雜誌, 第7卷, 879頁. 大正13年. 35) 横井, 實驗醫報, 11年, 481頁. 大正13年. 36) 原, 日本醫事新報, 第202, 203, 204, 205, 207, 210, 213, 215, 216, 217號. 37) 岩崎, 日本藥物學雜誌, 第3卷, 第3號, 379頁. 大正15年. 38) Schmitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 118, S. 358. 39) 森田, 日本藥物學雜誌, 第5卷, 第1及2號, 17頁, 昭和2年. 40) 西下, 岡山醫學會雜誌, 第454號, 昭和2年. 41) 西下, 岡山醫學會雜誌, 第459號, 昭和3年.

---

*Kurze Inhaltsangabe.*

**Studien über das atemerregende Mittel Lobelin. (II. Mitteilung)**

Von

Masami Nisisita.

*Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Okayama.*

*(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima)*

Eingegangen am 28. April 1928.

Obwohl krystallinisches Lobelinhydrochlorat, wenn es intravenös besonders in kleineren Dosen ziemlich schnell, etwa in 4—5 Sekunden, eingeführt wird, die sog. reflektorische Atemhemmung hervorruft, ist diese Wirkung doch bedeutend schwächer, als bei dem Lösungspräparat, „Lobelin-Ingelheim“ und bei bräunlich gefärbtem Lobelinsulfat (Merck), bei welchem letzterem am normalen Tier (Kaninchen) die hemmende Wirkung vorwiegend auftritt und mit der Dosis an Stärke zunimmt. Die atmungserregende Wirkung dagegen fast konstant auf, wenn eine frische Lösung des reinen Präparates sehr langsam intravenös oder subkutan einverleibt wird.

Beim morphinisierten Tier wirken alle Präparate immer atmungserregend, aber die Wirkungsintensität ist beim krystallinischen Lobelin am stärksten. Der Effekt wird auch nicht merklich reduziert, wenn geeignete Dosen (intravenös 2 mg, subkutan 4 mg pro kg) in Intervallen von etwa 30—60 Minuten wiederholt eingeführt werden. Interessanter Weise steigt der Schwellenwert des Lobelins nicht, obgleich die Dosis des Morphins bis zu einem gewissen Grad erhöht wird, eine Erscheinung, die von dem von Wieland und Mayer bei der Vergiftung mit Urethan erhaltenen Befund völlig abweicht.

An der Maus und dem Kaninchen, welche die letalen Dosen Morphin erhalten, wirkt das Lobelin nicht mehr rettend, sondern die Tiere gehen sogar dann manchmal leichter unter Krämpfen zugrunde. Diese und die oben erwähnte Tatsache stützt die frühere Annahme des Verfassers, dass die Todesursache durch Morphin bei diesen Tieren nicht in der primären Atemlähmung, sondern vielmehr in der tetanisierenden Wirkung besteht.

Dagegen wirkt das Lobelin ausgezeichnet lebensrettend, wenn beim Kaninchen nach Morphin durch Urethan eine reine Atemlähmung herbeigeführt wird.

Die atmungserregende Wirkung des Lobelanins tritt zwar schneller und ausgesprochener ein, ist aber von kürzerer Dauer als beim Lobelin. Seine Wirkungsstärke ist, von der wirksamen Minimaldosis beobachtet,  $1/4$  und die der Gesamtalkaloide  $1/8$  so schwach wie die des Lobelins. (Autoreferat)

