

Hetrazan (1-Diethylcarbamy-4-Methylpiperazine) の 循環系及び呼吸に対する作用

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

万波 忠三郎

[昭和 27 年 5 月 10 日受稿]

緒 言

本化合物は 1947/48 年 Hewitt¹⁾ らにより強力な抗フィラリヤ剤として提供されたが、其後諸種の糸状虫ならびに蛔虫^{2,3)} に対してもある程度の駆虫効果が認められ、わが国でも近年臨床的に試用された報告⁴⁻⁶⁾ がかなりみられる。この薬物が特別な注意をひく点は医薬として比較的めずらしい piperazine-環を有することで、薬理学的にも新たな興味をよぶものがある。このものゝ薬理に就ては既に Harned⁷⁾、羽野¹⁰⁾、足利、光藤¹¹⁾ 及び久本¹²⁾ の報告があるが、循環系作用に関しては塩酸塩を用いた Harned によると ether 麻醉犬に対する血圧作用は、adrenaline のそれに酷似しておるが、下降期が上昇期より長く、その際後肢容積は上昇期に減少し、又血圧作用には tachyphylaxis が認められている。又本薬物の一定量注射後は迷走神経電気刺激による血圧下降効果が暫時減弱乃至停止し、逆に adrenaline の血圧作用は増強し、第Ⅱ頸髓切断及び両側迷走神経切断後は下降作用は消失し、上昇のみが著明に認められるという。羽野らがクエン酸塩を用いた報告では家兎血圧は下降し、この場合心運動の振幅縮小、後肢血管の拡張を認めているが、氏は urethane 麻醉家兎の血圧下降の度は反覆投与に際して著しく変化しない場合もあり、明らかに減弱することもあるとのべ、又 adrenaline の血圧上昇効果の増強は認められないといっている。呼吸作用に就ては、前者らは無麻醉犬で呼吸運動の一過性亢進を、家兎では抑制をみており、後者らは麻醉家兎で抑制

後促進したという。

わが教室では蛔虫駆除剤としての臨床駆虫実験に先立つて塩酸塩及びクエン酸塩の薬理作用を一通り検索したが、足利、光藤の実験によると、この薬物は薬理学的には nicotine 族に属する一種の痙攣毒で、痙攣後の麻痺に就ては中枢性のほかに末梢神経筋接合部のブロックを認めており、かゝる作用は構造上 piperazine-環に基因するものであらうとのべたが、又久本も兎腸管及び子宮に対して nicotine と互に拮抗する興奮作用を呈することをみ、筋内自動中枢に対する nicotine 様作用を指摘した。而して、これらの実験では両種の塩の間に質的の差異は認められぬという。私¹³⁾ も亦氏らの実験と並行して循環系作用に関して両種の塩を用いて実験を行いその概要に就ては既報したが、その後 2, 3 の実験を追加し特に作用点に就て検索したのでこゝに報告する。

実験材料と方法

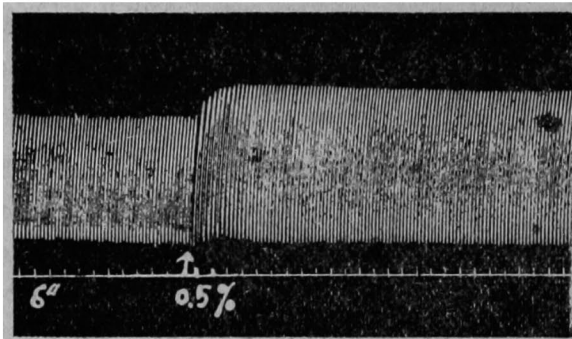
実験に使用した検体は足利、光藤¹¹⁾、久本¹²⁾ の用いたのと同じく田辺製薬技術部から提供された 2 種の塩、1-diethylcarbamy-4-methyl-piperazine hydrochloride 分子量 235.66 (以下 H-HCl と略記) 及び同 dihydrogen citrate [Supatonin] 分子量 391.256 (以下 H-cit. と略記) で、その化学的性状に就ては足利らが既報したので省略するが、両塩ともに 1 分子ずつの酸結合物で、両塩の同じ重量中の塩基含有比は H-HCl : H-cit. = 1.66 : 1 に当る。水溶液は何れも酸性がつよいので、実験には 10% NaOH で pH 6.8-7.0 に修正した餾水液又

は生理食塩水溶液を用いた。尙高濃度のものでは中和後生成する Na 塩による滲透圧の上昇が大きいので、氷点降下度を測定して本物質作用に及ぼすこの影響を考慮した(足利、光藤¹¹⁾論文参照)。他の使用薬物は chloral hydrate, quinine hydrochloride, atropine sulfate (以上 J. P. V), ergotamine tartrate (Sandoz), yohimbine hydrochloride (Merck), acetylcholine chloride (Roche), TEAB (tetraethylammonium bromide, Tonoplion (日新化学), Dibenamine (日新化学研究部赤隆氏の好意により分譲さる)である。

生体位実験に就ての記載薬用量はすべて per kg でしめた。

実験成績

A. 心臓作用



第1図 a. 摘出蛙心 (Straub-法) ↑ : H-HCl

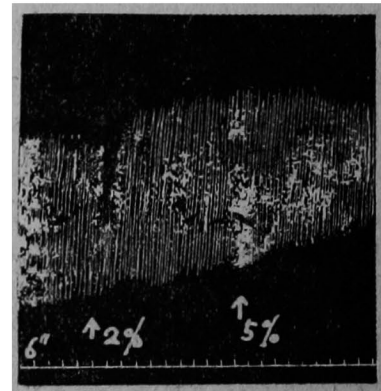
かような初期変化は毎常著明に認められるとはいえなかつた。これらの濃度における収縮力増強作用はかなり長くつゞいたが、Ringer-液交換によつて直ちに元に復した。しかし、10%以上の濃度では拡張の減少の他に収縮高をも漸減するものがあり、或は漸次ブロックに移行し数十分後拡張位に停止した。5%以上では急速に搏動数を減じ多くは拡張不十分の状態に停止したが、この濃度では滲透圧増加の影響が大きい。

H-cit.: このものでは H-HCl でみられた如き興奮作用は全く認められないで、0.01%以上毎常収縮高の漸減を来し、0.2%では急速に搏動停止をきたした。この場合にも拡張不十分の状態に停止したものが多い。

1. 摘出トノサマガヘル心臓に就ての実験
Straub-法により Ringer-液 (組成 NaCl 6.0g, CaCl₂ 0.1g, KCl 0.075g, NaHCO₃ 0.1g, 蒸溜水 1000c.c.) 1.5c.c. 2cm 液圧, たえず通気の下に搏動を記録した。薬物適用は Ringer-液 0.15c.c. 除去後, 所定濃度になるよう, 同じ液量に含有せしめて添加した。

a. 単独作用

H-HCl : 0.002%以下では殆ど無作用, 0.02%まででは時折, 0.05%以上で毎常軽度の収縮高の増加が認められるが, 搏動数に著明な変化はみられぬ。0.1~2.0%になると収縮力の増加が一層著明となり, 同時に拡張度が不充分となり曲線は全体として多少上昇の形をとる傾向をみる。この場合初期に一時搏動数の減少 (第1図 a) あるいは一過性の収縮高の低下 (第1図 b) を示した例があるが,



b. 同 ↑ : H-HCl

b. 他の薬物との関係

H-HCl :

○ Chloral hydrate : 本薬物0.02~0.05%で既に抑制作用をみる。0.1~0.2%で心機能著しく障碍され, 収縮高の低下, 搏動減少し遂に拡張位に静止しかけた場合, H-HClの0.5~1.0%を作用させるとよく搏動の再開を来した。

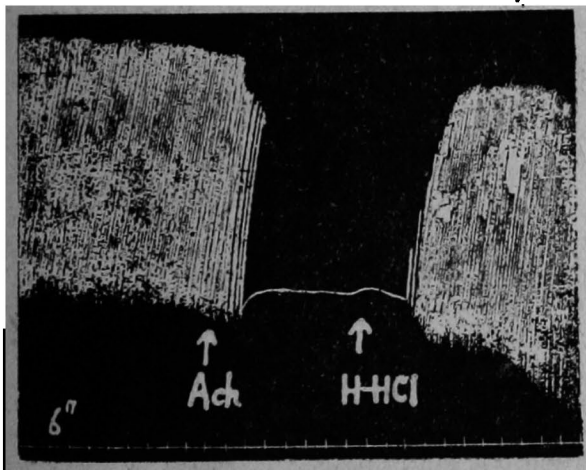
○ Quinine 及び potassium : ● quinine hydrochloride の0.001%~0.01%により漸次収縮高の低下がみられる。この際 H-HCl 0.5%適用により著明な収縮高の増大が認められた。0.05% quinine により心運動の殆ど停止した場合でも軽度ながら強心作用をみる事ができた。potassium の場合にも同様で 0.05% KCl により心運動の抑制著明の場合, H-HCl

の興奮作用が矢張認められた。

○ Ergotamine 及び yohimbine : ergotamine tartrate 0.001~0.002 % では心搏動に殆ど影響をみないが、adrenaline 0.0005~0.001% の促進作用は抑止され、更に adrenaline 0.01 % の作用は逆に著明な抑制作用をみた。この知見は先人¹⁴⁻¹⁶⁾の観察と一致している。しかし、この際適用した 0.5 % H-HCl では正常心の場合と略同様の収縮高の増大を認められた。

○ Yohimbine の adrenolytic な効果は蛙心に就て明瞭に認められた報告がない。Barry¹⁷⁾ は全く抑制しないといふ、Jang¹⁸⁾ は減弱させるが逆転しないという。私の実験では yohimbine hydrochloride 0.0005~0.005 % により幅振高の一定低下がみられるが、この際 adrenaline 0.0001% の促進作用は依然出現し、又 H-HCl 0.5% の同作用も著明に認められた。

○ Atropine 及び acetylcholine : acetylcholine chloride 0.0001~0.001 % により収縮高の低下、あるいは拡張位静止をきたした際、H-HCl の促進作用は何れも速かに現われたが(第2図)、逆に H-HCl により心運動の



第2図 摘出蛙心 (Straub-法)
Ach : 0.0001 %, H-HCl : 0.5 %

促進中に適用した acetylcholine の抑制作用は明らかに減弱するのがみられた。atropine sulfate の大量 0.05 % による心機能抑制時に H-HCl の前記量を適用するに、やはり心運動の著明に強盛となるのが認められた。

H-cit :

Chloral, quinine, potassium, atropine : H-cit. の 0.01 % 以上では著明な収縮の減退が

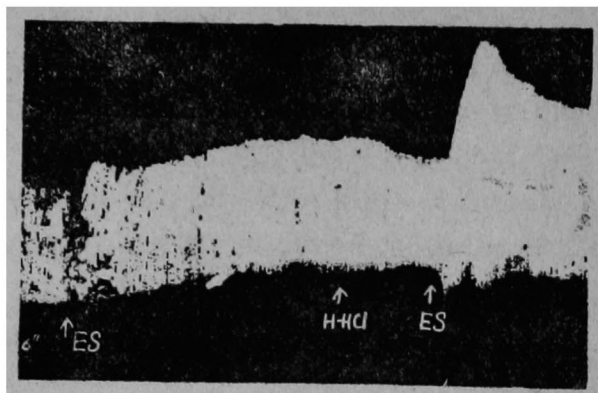
みられるが、この作用は chloral, quinine, KCl 衰弱心では一層著明に現れ、atropine の 0.0002~0.0005% で抑制されず、その心機能抑制濃度により一層強く認められた。

Calcium : H-cit. の場合には NaOH で中和後 Na-citrate が生成される筈であるから、このものゝ作用に就て検討する要がある。Na-citrate (Merck)($C_6H_5O_7Na_3 \cdot 2H_2O$ mol. wt. 294.06) の単独効果をみるに 0.01 % より抑制作用現れ、0.05% では注加後直ちに拡張位心臓停止を来した。0.1% H-cit. の含有クエン酸は上の Na-citrate として ca. 0.075 % に相当するので、この濃度で起る抑制作用を citrate に帰しうる可能性は大きい。そこで H-cit. 2 分子中に含まれる citrate が $CaCl_2$ の 3 分子を結合するものと仮定し、H-cit. 0.2% による著明な心抑制作用時、 $CaCl_2$ の結合対応量 ca. 0.085 % を追加してみたところ直ちに心運動の正常に復帰するのが認められた。又予め Ringer-液中に $CaCl_2$ 0.05% を追加しておいた場合 H-cit. 0.04 % の抑制作用は全く認められず、却つて促進作用をみたが、逆に $CaCl_2$ 含量を 0.005 % に減じた Ringer-液中では H-cit. の抑制作用は著明に増強された。

2. ガマ心臓に就ての実験

迷走交感神経刺激実験 : 予め左迷走交感神経幹を露出して白金刺激端子に装置した摘出ガマ心臓を Straub-法で搏動せしめ、5.8V 巻軸間距離 10cm, 5^s の刺激を加うるに一時著明な収縮抑制がみられた。而るに H-HCl 0.03~0.1 % 作用後はこの抑制は著しく不顯著となり、時には逆に著明な興奮(収縮力増強)に転じた(第3図)。食用蛙で Engelmann-法で心運動を描記しつゝ右側上空静脈に H-HCl 0.2~1.0 % 0.1c.c. の注射後に於ても、同神経刺激による心停止効果の減弱乃至消失を認めた。

TEA 及び nicotine との関係 : 洞房標本の Ringer-液灌流流入部に H-HCl 1~2% 液 0.1 c.c. を注入すると一過性の搏動停止又は収縮高の抑制並に徐脈後、収縮高の上昇と速脈があらわれた。灌流液を TEAB の 10^{-3} を含む



第3図 摘出家兔心臓 (Straub-法), ES: 電気刺激 (5.8 V, 10cm, 5^s), H-HCl: 0.05%

Ringer-液と切り換えてから H-HCl の同量注入では初期の抑制は全くみられなくなつたが、収縮高と搏数の増加は依然認められた。nicotine tartrate 0.02~0.1% 注入による著明な初期徐脈と収縮高抑制もまた同じ濃度の TEAB により完全に抑制されるのが認められた。

3. 摘出家兔心臓に就ての実験

Langendorff-法によつて検するに H-HCl 0.1~5% 0.5c.c. (10^s) 注射により振幅の増大と搏数増加をみるが、初期の抑制及び徐脈はみられなかつた。H cit. 0.2~1.0% 同注射では直ちに振幅の縮小も認めた。

B. 血管作用

Krawkow-Pissemski-法 (室温 21~23°C) により毎分およそ 60 滴の速度で Ringer 液灌流中の兎耳血管に就て検するに、第1表の如く H-HCl では比較的稀濃度から灌流液量の減少を、H-cit. では高濃度で同増加が認められた。この相違は H-cit. の血管拡張作用が中和後生成される Na citrate の作用に負うことが後者単独の作用からうかゞわれる。H HCl の滴数減少作用は adrenaline 0.0005% 作用を抑制した ergotamine 0.02% 作用下で、正常よりは幾分弱められるが矢張認められた。

C. 血圧に対する作用

1. 兎、犬及び猫に就ての一般的観察

Urethane 麻酔の兎、猫及び犬に就て検し、兎では一部無麻酔のものを用いた。先づ兎に就てのべると、麻酔の有無に関せず H-HCl 1~2mg 以上静注で作用が認められたが、単純な下降のみみられる場合と、その下降はむ

第1表 家兔耳殻血管灌流滴数の変化

薬物別	濃度%	滴数の増(+)減(-)*
H-HCl	0.001	(影響なし)
	0.002	- 3
	0.01	- 8
	0.02	- 13
	0.1	- 18
	0.2	- 22
	1.0	- 30
H-cit.	0.2	(影響なし)
	1.0	+ 4
	2.0	+ 11
	10.0	+ 28
Na-cit.	0.2	(影響なし)
	1.0	+ 9
	2.0	+ 26

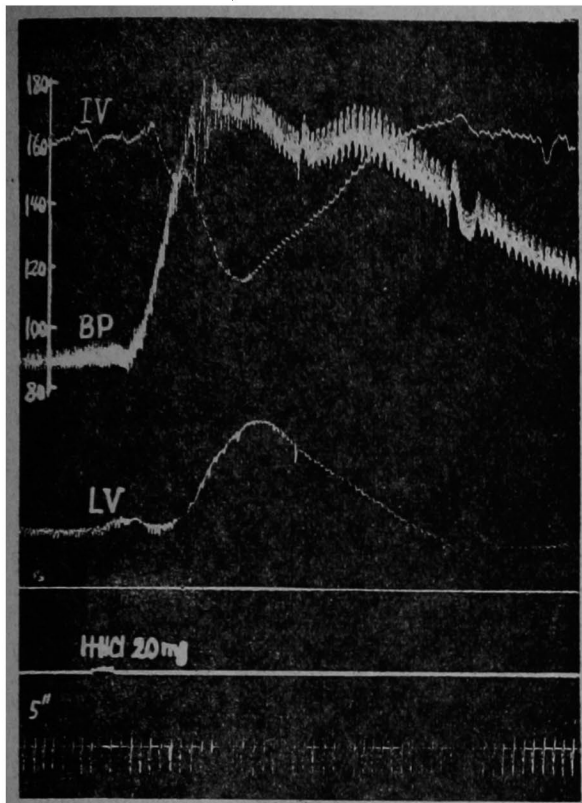
* 各2例づつの平均値を示した。

しる一過性で次で上昇を示す場合とがあつた。概して 10mg 以下では下降型が多く、反之、20mg 以上では下降後上昇型がみられたが、個性差がかなり大きく大量で下降のみをみた例もある。これに対して犬では単純な下降例はなく小量(2~5mg)でも一過性下降後上昇(第5及び第7図)又は時に初期下降の弱い上昇(第4図)がみられた。これらの場合上昇後に下降を認めたもの(第5図)が多いが、この下降は Harned 等のいうように adrenaline の場合に比べて必ずしも延長するといえないし、又全くみられぬ場合もあつた。猫における反応は犬の場合と大差なかつた。なお、これらの何れの場合にも変化の初期に徐脈が認められた。

H-cit. の血圧作用は上述の摘出臓器に於ける著しき相違にかゝらず H-HCl の場合と同様であつた。

2. 心運動及び臓器容積の変化

Cushny の myocardiograph-法によると血圧下降とともに心搏動数を減じ、振幅の縮少がみられたが、血圧の恢復につれて正常に復した。犬では血圧上昇時心尖運動の抑制がみられた。血圧上昇時には小腸及び脾容積は著明に縮少したが、これに対し下肢容積の膨脹を認めた(第4図)。



第4図 犬♂7.8kg, urethane-morphine 麻酔, BP: 股動脈血圧, IV: 小腸容積, LV: 後肢容積.

3. 血圧作用に於ける tachyphylaxis 及びこの際に於ける acetylcholine, adrenaline 作用及び迷走神経刺戟効果の変化

Harned らは犬で H-HCl 反覆投与時, 血圧上昇作用に tachyphylaxis をみている. 私も上の各動物に就て反覆注射を試みたところ, 何れの場合も初期下降及びこれに次ぐ上昇変化に対して著明な漸減が認められた. この漸減の速度は用量の大きさよりも初回反応の強さに関し, その大きなものほど反応の弱まり方が早い. しかし, 兎に於て単純下降のみを示すものでは10数回後の投与でも作用漸減を認めえなかつた. これらの反覆作用時右側迷走神経幹末梢端の電気刺戟による血圧下降度は著明に弱められたが, 反之, acetylcholine の血圧下降効果は不変のまま, adrenaline の血圧上昇効果には漸次一定度までの増強が認められた (第5図).

4. atropine 並びに迷走神経及び頸髄切断の影響

atropine sulfate 3mg 静注後 H-HCl による血圧下降作用は著明な抑制をうけなかつた

が, これに対して両側頸部迷走神経切断後は大多数の例で著明に下降度を減弱し, 消失或は却つて上昇に転ずる例をみた (第6図). これに頸髄 (第2~3頸椎間) 切断を加えても特にかわりを認められなかつた.

5. Dibenamino 及び TEA の影響

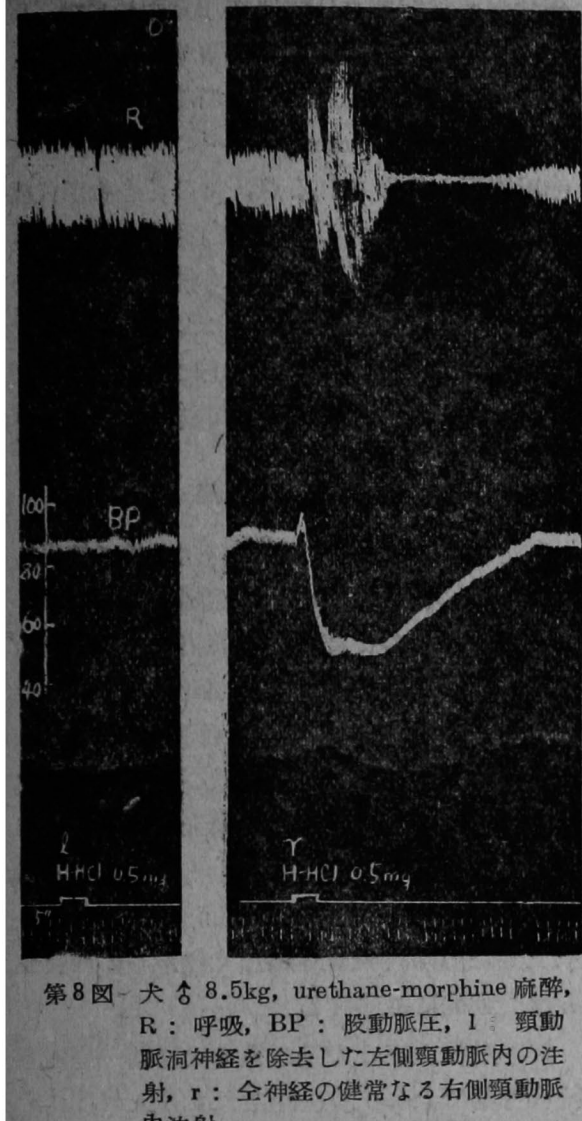
第7図に示されたように urethane 麻酔犬で H-HCl 7mg の血圧上昇作用は adrenaline 15 μ g よりも強い Dibenamino 10mg 静注後この adrenaline 上昇効果は全く阻止され下降がみられたが, H-HCl では上昇が著しく弱められながらなお作かにみられた. H-HCl の初期血圧下降及び徐脈は Dibenamino 後にも依然著明である. しかし, 更に TEAB 10mg 投与後では, H-HCl 上記量の初期下降, 徐脈及び上昇作用は殆んど完全に停止した. この際 adrenaline では Dibenamino のみの作用後よりも強い下降とそれに先行する極一過性の上昇を認めた. TEA 後 adrenaline の血圧上昇作用は阻止されず却つて上昇されるのは Moe¹⁹⁾, Page²⁰⁾ の報告にもみられる.

6. 頸動脈洞との関係

1側の頸動脈洞神経を悉く除去したのち75% alcohol を塗布した犬に, 股静脈内注射時無効量 0.025~0.5mg を左右総頸動脈内に注射し血圧に対する作用を比較するに, 洞神経除去側への注射では全く影響を認めなかつたが, 該神経健全側では 0.025~0.05mg では血圧の上昇及び次で下降, 0.5mg では徐脈と著明な下降が認められた (第8図).

D. 呼吸に対する作用

H-HCl 及び H-cit. の股静脈内注射では血圧に対する有効量で, 呼吸の一瞬 (1~2^秒) 停止に次で, 一時著明な深度増加を示し, 次で再びやゝ持続的な抑制がみられた. この作用型は何れの動物種でもかわりなく, 又血圧の上昇性及び下降性反応の如何とも直接明瞭な相互関係は認めにくかつた. かゝる作用は股静脈内注射では無効な 0.025~0.5mg を総頸動脈内に注入する場合著明に現れたが, 予め洞神経を除去した側の総頸動脈内注入では全く認められなかつた (第8図). 又 TEAB 10mg



第8図-犬♂8.5kg, urethane-morphine 麻酔, R: 呼吸, BP: 股動脈圧, I: 頸動脈洞神経を除去した左側頸動脈内の注射, r: 全神経の健全なる右側頸動脈内注射.

前処置犬では著明に阻止された。(第7図)。

考 察

H-HClの摘出心臓に対する作用では収縮力の増強が比較的著明である。Straub-蛙心でもそうだが、殊にガマの洞房標本ではこの際これに先立つ収縮力抑制と搏動数の減少が著明で、収縮増強時には搏動数は明らかに増加する。兎摘出心でも振幅の著明な増加がみられたが、使用濃度では初期の抑制がみられなかった。概してこれらの作用は nicotine の場合^{21,22)} と類似している。H-cit. では毎常収縮力の抑制のみを認めたが、これが中和時に生成される Na-citrate の Ringer 液中の CaCl_2 奪取作用に基因することは計算量の CaCl_2 添加によつて興奮作用に転ぜしめうるることか

ら諒解できる。

H-HCl の心臓促進作用は Straub-心に就ての諸種薬物の作用との関係よりみて、交感神経興奮や副交感神経機の抑制によるものではなく、又洞房標本で TEA により nicotine の場合と同じく初期抑制は拮抗されるが、収縮高の増加が阻止されない点よりみても恐らく筋性興奮作用を多分に含むものではないかと考えられる。H-HCl 作用後ガマの迷走交感神経電気刺激が抑制から興奮に反応を転向する事実はこの薬物の心臓迷走神経節抑制作用を示すものであつて、このブロック効果は犬の生体位実験でも明瞭に認められている。

兎耳灌流実験で末梢血管に対する H-HCl の収縮作用が認められるが、ergotamine との関係からみて筋自己に対するものであることが推定できる。しかし、この効果が本剤による血圧上昇効果に関与する割合は、上昇時には内臓血管は強く収縮するが、四肢容積はむしろ増大し、受動的血管拡張がみられた事実からみて、神経機序の強力さに比べて僅少であると思われる。もつとも、Harned らは後肢容積の縮少を報じているので、かゝる変化の場合もありうるであらう。H-cit. では耳血管の拡張がみられるが中和により生成された Na-citrate によることは後者単独作用からわかる。

動脈血圧は犬と猫では一過性下降後急峻上昇という普通 nicotine でよくみられる形式のものが殆どである。Harned らのみているように上昇後の緩慢な経過の下降をみることは多いが、氏らのいうように adrenaline 以上に長い下降がみられるとは限らない。兎では上昇を全く缺いた単純下降をみるものが多く、一般に上昇例でもその度の弱い事実はこの場合の上昇機序に対する感受性が肉食動物に比べて劣弱であることを意味し、恰も兎の nicotine による血圧上昇度が犬、猫に及ばない事実²¹⁾ とよく似ている。血圧の初期下降から上昇期へかけて著明な徐脈がみられる。この徐脈は atropine でかなり抑制されるが、血圧下降は迷走神経切断によつて初めて抑制

される事實は、洞神経除去側頸動脈内注射が全く無効な用量で、同健側注射の著明な血圧下降を喚ぶ事實とも併せて、この反射作用の大きな役割を示している。atropine の大量がこの血圧下降を阻止しえないのは、その副交感神経衝撃阻止作用が抗-acetylcholine 効果に比べて遙かに弱い (Henderson & Roepke²³⁾) ためであらう。かような現象については久本もこの薬物の腸運動に対する神経節刺激効果に就て観察している。Dibenamine 後 H-HCl の血圧上昇は著しく阻止される。しかし、更に TEA の後ではのこりの僅かの上昇とともに、前者により影響をうけなかつた初期下降作用が停止した。この知見は最近、Chen²⁴⁾ が 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide なる新しい神経節刺激剤の血圧上昇作用について 933F と TEA を用いて分析している所見と類似している。以上からみて、血圧上昇効果は交感神経節 (一部副腎髄質をも含めて) 刺激作用によるものと考えられるが、下降作用は副交感神経節及び頸動脈洞の chemoreceptor に対する作用に関するものであらう。H-HCl の反覆投与によつて漸次初期の血圧下降及び上昇の両作用が漸減してくる。この tachyphylaxis に対応して迷走神経電気刺激効果の減弱してゆくのが副交感神経節麻痺の進行を示していることは、一方 acetylcholine に対する反応の不変な事實に照して示される。adrenaline 効果がこれに逆行して漸次増強される現象もこの関係によつて説明できる。又 tachyphylaxis の發展速度が用量よりも初回反応の大きに関係することも、以上の作用機序から考えて予想されうるものである。

呼吸には興奮及びこれに抑制がついてみられるが、この作用が頸動脈洞に対する nicotine, lobeline, acetylcholine の作用²⁵⁾ と同様の機序によるものであることが、洞神経除去及び TEA の何れによつても除かれることから知られる。

既に足利、光藤はこの化合物が神経筋接合部のブロック作用を有することを、又久本は腸、子宮運動に対し nicotine と互に拮抗する

神経節興奮作用及び麻痺作用を認めたが、以上循環系作用に就ての私の観察でもこの化合物の神経節及びそれと近似の薬理的態度を示す頸動脈洞 chemoreceptor への侵襲を主要な作用機転とみなされる点、この化合物が代表的な神経節毒であることを確認できる。かゝる作用は Chen らの報告とも併せ考え、その構造上有する piperadinium によることが推考できる。又本剤の副作用防止に TEA の有効性を予期することが理論上可能であると思う。

總括及び結論

1. 本化合物は一定濃度範囲に於て摘出蛙及びガマ心臓にはじめ一時振幅及び搏動数抑制後、これらの促進を、又摘出兎心臓に収縮力の増加をきたす。初期の抑制は TEA によつて拮抗されるが、収縮力増加作用は ergotamine で拮抗されない。ガマ心臓及び兎心臓で本化合物は迷走神経刺激効果を喪失せしめる。
2. 末梢血管は本化合物により収縮するが、この作用は ergotamine で阻止されない。血圧上昇時には内臓血管が強く収縮し、四肢血管は受動的に拡張する。
3. 動脈血圧は犬及び猫では初期一過性下降後著明に上昇する。兎ではこの上昇度は比較的弱い。血圧の下降は atropine で阻止されないが、頸部迷走神経切断によつて著しく抑制され、又は上昇性変化に転向する。血圧の下降は頸動脈洞神経除去によつて著明に弱められる。その上昇は Dibenamine で殆ど停止し、下降及び上昇の何れもが TEA で拮抗される。
4. 血圧の変化には tachyphylaxis がみられる。その際迷走神経刺激効果の漸減と adrenaline 効果の漸増が伴う。
5. 呼吸は興奮後抑制される。この変化は洞神経除去及び TEA により著明に拮抗される。
6. 以上の所見からみて、本化合物の循環系及び呼吸に対する作用は nicotine と酷似し副交感及び交感神経節並に頸動脈洞 chemoreceptor の刺激及び抑制作用を主要機転とするものと考えられる。

引 用 書 目

- 1) Hewitt, R. J. et al.: J. org. Chem. **13**, 134, 144 (1948); J. Lab. & clin. Med. **32**, 1314 (1947); J. A. M. A. **135**, 708 (1947); Am. J. trop. Med. **29**, 89 (1949).
- 2) Oliver, T., Santiago-Stevenson, D. & Hewitt, R.: South. Med. J. **1**, 65 (1949).
- 3) Etteldorf, J. & Crawford, D. V.: J. A. M. A., **143**, 797 (1950).
- 4) 光藤葆光, 万波忠三郎: 日本薬理学雑誌, **45**, 135 (1950).
- 5) 羽野寿, 権藤高春, 他: 同誌, **46**, 1 (1950).
- 6) 文部省科学試験研究「蛔虫駆除剤の総合研究」第4輯, (1950) 46 [山崎英正, 他], 77 [井上硬, 他], 第5輯 (1950) 78 [山崎英正, 他], 97 [服部峻治郎, 他], 第6輯 (1950) 73 [服部峻治郎, 他], 第8輯 (1951) 10 [森下薫], 第9輯 (1952), 32 [森下薫].
- 7) 吉野一正, 平井輝一: 日本泌尿器科学会雑誌, **42**, (4) 168 (1951).
- 8) 北村精一, 片峰大助: 同誌, **42**, (6) 265 (1951).
- 9) Harned, B. K., Cunningham, R. W. et al.: J. Lab. & clin. Med. **33**, 216 (1948).
- 10) 羽野寿, 権藤高春, 他: 日本薬理学会雑誌, **45**, 174 (1950).
- 11) 足利三明, 光藤葆光: 岡山医学会雑誌, **63**, 28 (1951).
- 12) 久本一与: 日本薬理学雑誌, **48**, 6 (1952).
- 13) 足利三明, 光藤葆光, 万波忠三郎, 久本一与: 同誌, **45**, 133 (1950).
- 14) Amsler, S.: Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 86 (1920).
- 15) Nickerson, M. & Nomaguchi, G. M.: cit. from Nickerson, M. J. Pharmacol. & Exper. Therap. **95**, part 2, 47 (1949).
- 16) Rothline, E.: Klin. Wchnschr. **4**, 1437 (1925).
- 17) Barry, D. T.: Arch. internat. de pharmacodyn. et de therap. **55**, 385 (1937).
- 18) Jang, C. S.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. **71**, 87 (1941).
- 19) Moe, G. K.: J. A. M. A. **137**, 1115 (1948).
- 20) Page, I. H.: Am. J. Physiol. **158**, 403 (1949).
- 21) Dixon, W. E.: Heffters Hdb. d. exper. Pharmakol. II. **2**, 668-676 (1924).
- 22) 長崎信行: 日本薬理学雑誌 **47**, 2 § (1951).
- 23) Henderson, V. E. & Roepke, M. H.: J. Physiol. **106**, 441 (1933); J. Pharmacol. & Exper. Therap. **51**, 97 (1934).
- 24) Chen, G., Dorfman, R. & Wickel, Agnes: J. Pharmacol. & Exper. Therap. **103**, 330 (1951).
- 25) Moe, G. K., Capo, L. R. & Peralta, B.: Am. J. Physiol. **153**, 601 (1948).