

615.761

Theophyllin-Äthylendiaminノ藥理學的研究

第1報 利尿作用ニ就イテ

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

助手 醫學士 福原尙文

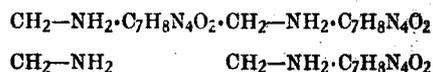
[昭和15年6月25日受稿]

緒論

Coffein 簇物質ハ人類嗜好品トシテ愛用セララルル珈琲、茶、「カカオ」等ノ中ニ存在シ、強心、興奮、利尿作用等アルコトハ人ノヨク知ル所ナルガ、最近藥理學ノ進歩發達ニ伴ヒ、之等物質ハ總テ類似ノ作用ヲ有スルモ、個々ノ定量的差異ニヨリ Coffein ハ主トシテ強心、興奮劑トシテ、Theobromin 及ヒ Theophyllin ハ主トシテ利尿劑トシテ其ノ價值ヲ發揮シ、共ニ藥理學上重要ナル物質ナリ。

然レド就中 Theophyllin 複鹽ハ利尿劑トシテ使用スル場合、或ハ其ノ強烈ナル「アルカリ性」ノ爲ニ、或ハ其ノ奏效不確實ノ爲ニ臨牀上不便ヲ感ジ、遺憾ノ點尠カラズ。然ルニ最近 B. Y. K. Guldenwerke ニ於テ創製セラレタル Euphyllin ハ Theophyllin ト Äthylendiamin トノ結合ヨリ成ル新利尿劑ニシテ佐々ハ數多ノ臨牀實驗ノ結果本物質ハ注射劑トシテ「プリン」誘導體中最良ノモノナリト報告シ、島菌ハ本物質ハ冠狀動脈擴大作用最強ナル爲メ狭心症ニ適スト報告セリ。斯ノ如ク Euphyllin ハ近時治療界ニ於テ極メテ興味多キ物質ナルニモ拘ラズ之ガ藥理學的作用ニ至ツテハ未ダ極メテ寥寥タルノ状態ナリ。サレバ該物質ノ藥理學的作用特ニ其ノ主要ナル治療的作用タル利尿作用ノ機轉ニ就テ精査シ、以テ該物質ノ臨牀上ノ

適應竝ニ價值ヲ定ムル事ハ意義尠カラザルコトト信ズ。然ルニ余ハ偶々林源十郎商店研究部ノ試製ニ係ル Theophyllin-Äthylendiamin 化合物ヲ得タルヲ以テ、本物質ニ就キ其ノ藥理學的作用殊ニ利尿作用ヲ詳細ナラシメントセリ。本 Theophyllin-Äthylendiamin 化合物(以下 Th-Ä ト略記ス)ハ Euphyllin ト同様 Theophyllin ト Äthylendiamin トノ結合ヨリナル無色ノ結晶ヲナシ、常溫ニ永ク放置スレバ Theophyllin ト Äthylendiamin トニ分離スルコトアレドモ低溫中ニ保存スレバ分解セズ、水ニ對スル溶解度高ク(10%)弱「アルカリ性」反應ヲ呈ス。今其ノ構造式ヲ舉グれば次ノ如シ。



利尿作用

Theophyllin 誘導體ナル Theophyllin-Äthylendiamin ノ利尿作用ニ就テ研究スルニ當リ、一般 Coffein 簇藥物ノ利尿作用ニ關スル文献ヲ涉獵スルニ、1886年 v. Schroeder 他家兎竝ニ鳩ニ就イテ多數實驗ノ結果 Coffein 簇藥物ノ利尿作用ハ腎臟細尿管上皮細胞ノ分泌機能ヲ刺激スルニ因ルト云ヒ、又 Loewi 等ハ家兎ニ就テ血壓、腎容積及ビ尿量ヲ測定シ、Coffein 利尿ノ際ニハ腎臟容積増大スルヲ認メ、石膏ヲ用ヒテ腎容積増大ヲ抑壓ス

ルトキハ血流速度増加スト云ヒ、Coffein 簇藥物ノ利尿作用ヲ全ク腎臟通過血液量ノ増加ニ歸セリ。一方 Sobieranski ハ Coffein 簇藥物ニ因ル利尿中ハ細尿管ニ色素ノ附着スルコト少キ結果ヨリ、利尿作用機轉ヲ細尿管ノ再吸收抑制ニヨリ説明シ、又 Ellinger 其ノ他ノ如ク Coffein 簇藥物ノ利尿作用ヲ腎外作用ニ歸スルモノアリ。即チ一言ニシテ云ヘバ、或ルモノハ腎細胞分泌充進ニ、或ルモノハ腎臟血流増加ニ、或ルモノハ細尿管再吸收抑制ニ、又或ルモノハ腎外作用ニ其ノ原因ヲ求メタリ。又一方 R. Schmidt ハ蛙腎ヲ動脈ヨリ灌流シテ Coffein ヲ適用セシニ、利尿ト共ニ灌流速度モ増加スルヲ認メタレドモ、兩者ハ必ズシモ平行セズ、利尿先ゾ現ハレタル後ニ於テ灌流液増加ヲ來ス場合アルヲ觀テ腎血流増加ノミニテハ Coffein 利尿ヲ説明シ得ズトナシ、Loewi ノ説ニ賛成シ難キヲ説キ、神田、仁科等ハ R. Schmidt 其ノ他ノ方法ヲ用ヒテ略ボ同様ノ結果ヲ得、Coffein 簇藥物ノ利尿作用ノ一部ヲ血流増加ニ、又一部ヲ絲絨體透過速度ノ増加ニ歸セリ。

上述ノ如ク Coffein 簇藥物ノ利尿作用機轉ニ關シテハ定説ナシト雖モ、其ノ利尿作用ノ一部ハ Loewi ノ唱フル如ク腎臟血管擴大ニ依ルモノナルコトハ一般ニ認ムル所ナリ。

近時腎外作用ニ就テモ研究相次イデ發表セラレルト雖モ、諸學者ノコレニ關スル主張ノ傾向ヲ見ルニ、腎性作用ヲ研究セル者ハ殆ド腎性作用ノミヲ以テ利尿ヲ説明セントシ、腎外性作用ヲ研究セル者ハ腎外性作用ノミヲ以テ之ヲ説明セントセルノ觀アリ。然レドモ多數利尿劑ニアリテハ特殊ナルモノヲ除ケバ屢々兩者共ニアルハ想像ニ難カラザル所ナリ。

茲ニ於テ余ハ Theophyllin-Äthylendiamin ノ利尿作用ヲ研究スルニ當リ本物質ノ腎性利尿作用ノミナラズ腎外性利尿作用ヲモ精査シ、其ノ作用機轉ヲ究メント企テタリ。

I. 家兎ニ於ケル利尿作用

實驗材料及ニ實驗方法

實驗動物ハ專ラ家兎ヲ使用シ、主トシテ雄性ノモノヲ用ヒタレドモ、時ニ亦雌性ノモノヲモ用ヒタリ。實驗法ハ Naunyn 氏法ヲ高橋ガ改良セル方法ヲ採用セリ。先ゾ家兎ヲ仰臥位ニ固定シ、恥骨縫合直上ニ於テ約 2 cm ノ縱切開ヲ行ヒ、膀胱ヲ腹腔外ニ引キ出シテ上方ニ翻轉シ、膀胱頸部ヲ僅ニ切開シ輸尿管開口部ニ向ケ「カウレ」ヲ挿入シ、兩側ノ輸尿管ノ下部ニテ膀胱頸部ヲ一周スル絹絲ニテ膀胱ト共ニ「カウレ」ヲ結紮ス。而シテ膀胱内ニ尿ノ滯溜スルヲ防グタメ輸尿管開口部ノ上部ニテ膀胱ヲ絞縛ス。斯クシテ膀胱「カウレ」ヨリ滴下スル尿ヲ、尿管間隔秒數又ハ 10 分毎ニ於ケル尿量ニテ測定シ、尿管間隔又ハ尿量略ボ一定スルヲ待チ藥物ヲ耳靜脈内ニ注入シ、其ノ利尿ニ及ボス影響ヲ檢セリ。

實驗成績

Th-Ä 1 mg—20 mg ヲ家兎耳靜脈内ニ注射シ、尿量ニ及ボス影響ヲ觀察セルニ、次頁ノ如キ成績ヲ得タリ(第1表)。

即チ本物質 1 mg ニテハ殆ド其ノ作用ヲ認ムル能ハズ。2 mg ニ至レバ每常藥物注射後 2—3 分ニシテ既ニ輕度ノ尿分泌催進作用現ハルモ、15 分—20 分ニシテ舊ニ復ス。5 mg ニ至レバ尿量増加稍々顯著ニシテ 10 分間ニ於ケル尿量ハ時ニ對照ハ 3 倍ニ達スルコトアリ。10 mg ニ至レバ利尿催進作用益々顯著ニシテ注射後 2 分ニシテ既ニ尿管下數ノ増加ヲ來タシ、通常對照ノ 5—10 倍ノ尿量増加ヲ來タシ、30 分—120 分持續ス。20 mg ニ於テハ尿量増加甚ダシク膀胱「カウレ」ヨリ落下スル尿管ハ持續トナルヲ以テ尿管間隔ハ測定シ得ズ、爲メニ專ラ滯溜セル尿量ヲ以テ測定セリ。コノ場合ニ於ケル尿量最大増加率ハ時ニ對照ノ 60 倍ニ達シタルモノアレドモ、通常 6—30 倍ニシテ、持續時間ハ 10 mg ニ於ケルト大差ナク、40—120 分ニシテ、舊ニ復スルヲ常トセリ。

第 1 表

動物體重	兎 ♂ 2400	兎 ♂ 2100	兎 ♂ 2300			兎 ♂ 2050	
時 間	尿滴間隔 (秒)	尿滴間隔 (秒)	尿滴間隔 (秒)	尿 量 (ccm)	血色素量	尿 量 (ccm)	血色素量
注 射 前 20分	52"	45"	40"	0.36	86	0.39	100
" 10 "	53"	46"	41"	0.38	87	0.40	99
Th-A 注 射	2 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg			20 mg/kg	
注 射 後 2分			21"				
4 "			16"				
6 "	51"	40"	18"				
8 "			20"				
10 "	50"	22"	26"	2.4	82	9.6	97
20 "	52"	34"	35"	0.6	85	1.7	96
30 "	51"	41"	40"	0.45	92	1.0	98
40 "	52"	48"	36"	0.43	90	0.9	99
50 "	53"	46"	38"	0.40	88	0.6	102
60 "			40"	0.42	89	0.58	101
70 "			41"	0.40	88	0.43	99
80 "			40"	0.41	91	0.39	100
90 "			42"	0.40	92	0.42	98
100 "						0.38	101
110 "						0.32	102
120 "						0.36	101

以上何レノ場合ニ於テモ尿量ノ増加ハ藥液注射後5—20分ニシテ最大トナリ漸次減少スルヲ常トセリ。

以上ノ實驗ニ據レバ、一定量ノ Th-A ハ利尿作用ヲ呈シ尿量ヲ増加シ、該作用ハ藥物ノ增量ニ從ヒ益々顯著ナリ。

II. 塞腎灌流試驗(腎性利尿作用)

實驗方法並ニ實驗材料

實驗動物ハ專ラ塞ヲ用ヒ、主トシテ雌性ノモノヲ用ヒタレドモ、亦時ニ雌性ノモノヲモ使用セリ。塞腎ハ腎動脈及ヒ腎門脈ヨリ血液ヲ得、而モ絲絨體ハ腎動脈ノミヨリ血液ヲ受ケ、細尿管ヲ圍繞セル毛細管ハ主トシテ腎門脈ヨリ血液ヲ受ケ、ココニ於テ輸出血管枝ト吻合シ、一部ノ血液ヲ腎動脈ヨリ受ク。故ニ古來絲絨體ト細尿管トノ機能ヲ分離研究スルニ實用セラレタリ。榮養液トシテハ、

NaCl 0.65, KCl 0.014, CaCl₂ 0.012, NaHCO₃ 0.020ノ組成ヲ有スル Ringer 氏液ヲ用ヒタリ。

實驗方法トシテハ、第1法トシテ腎動脈ノミノ灌流法、第2法トシテ同時ニ腎動脈及ヒ腎門脈ヨリノ灌流法ヲ用ヒタリ。即チ第1法ニ於テハ先ヅ塞ノ眼高ヨリ「ゾンデ」ヲ刺シテ髓腔ヲ破壊シ、次デ「ゾンデ」ヲ脊椎管ニ及ボレ骨髓ヲ破壊ス。次イデ塞ヲ背位ニ固定シ腹部ノ皮膚ヲ切開シ、筋層ヨリ剝離シ可及的出血ヲ避ケツツ腹部ノ兩側腹直筋外緣ニ於テ縱切開ヲナシ、腹腔ヲ露出シ、爾後慎重ナル注意ノ下ニ、先ヅ左右大動脈弓、總腸骨動脈ノ左右腸骨動脈ノ分岐部ノ直上部、上腸間膜動脈、腎表面動脈ニ腹部大動脈ヨリ背部ニ至ル小血管枝、腎門脈、後大靜脈等ノ下ニ各々細絲ヲ通ジ、次デ左大動脈弓ニ小切開ヲ加フルヤ直チニ空氣ノ流入スルヲ避ケツツ灌流液ノ流出シツツアル「カニウレ」ヲ挿入ス。同時ニ前記諸血管ノ内右大動

脈弓、上腸間膜動脈ヲ結紮シ、後大靜脈ニ小孔ヲ穿テ適當ノ「カウレ」ヲ挿入ス。以上ノ操作ハ西丸ノ提唱セル如ク、血流乃至榮養液ノ阻止ハ腎機能ニ及ボス影響大ナルヲ考慮シテ可及的速ニ終了スル様努メタリ。斯クシテ腎臟内ノ血液ガ肉眼的ニ完全ニ洗ヒ去ラレテヨリ、殘レル諸血管ヲ結紮シ、1側又ハ兩側ノ輸尿管ニ「カウレ」ヲ挿入シ手術ヲ終ル。

斯ノ如クスル時ハ殆ド腎臟ノ榮養ヲ阻止スル事ナク、左大動脈弓ニ挿入セル「カウレ」ニ連結セル Mariotte 瓶ヨリ出デタル Ringer 氏液ハ絲襪體ヲ經テ後部大靜脈ヲ通ジ滴下ス。

第2法ニ於テハ先ヅ第1法ト全く同様ノ處置ヲナシタル後、1側(余ハ通常左側ノミヲ使用セリ)ノ腎門脈ニ Mariotte 瓶ニ連結セル「カウレ」ヲ挿入シテ灌流セリ。灌流壓ハ第1法、第2法共ニ腎動脈ヘハ水柱 22 cm、第2法ニ於ケル腎門脈壓ハ Bainbridge, Atkinson, Menzies and Collins 等ニ隨ヒ腎動脈壓ノ約半バヲ用ヒタレドモ、腎門脈ヨリ絲襪體ニ逆流スルヲ恐レテ夫レ以下トナシタル場合モアリタリ(逆流ノ有無ニ關シテハ後ニ述ブル所アリ)。

測定ニ當リテハ第1法ニ於テハ後部大靜脈ニ挿入セル「カウレ」ヨリ滴下スル灌流液ノ1分間ノ滴數ト、輸尿管「カウレ」ヨリ滴下スル排泄尿(直ニ尿トハ斷ジ得ザル所ナルモ以下假ニ尿ト稱スベシ)ノ1滴ニ要スル時間ヲ「ストツブウオツチ」ニテ測定シ、第2法ニ於テハ排泄尿ニ於テハ前法ト同様ナルモ、灌流液ニ就テハ各 Mariotte 瓶ニ於ケル1分間ノ氣泡數ニテ測定セリ。

豫備實驗

1) 酸素ノ尿生成ニ及ボス影響

何レノ臟器ニ於テモ生活機能維持ノ爲メニ酸素ヲ必要トスル事ハ言フ俟タザル所ナリト雖モ、一般灌流實驗ニ於テ榮養液ニ酸素ヲ通ゼザルモノト通ゼルモノトノ間ニ實驗上支障ヲ來スガ如キ影響アルヤ否ヤニ就テハ異論アリ。W. C. Cullis ハ蛙

ノ灌流實驗ニ於テ灌流液ヲ煮沸シテ酸素ヲ除去セルモノト變更ヌルトキハ著明ニ尿量ノ減少ヲ來スヲ認メタリ。然ルニ R. Schmidt ハ數時間ノ實驗ニ於テハ酸素ヲ飽和セズシテ用フルモ實驗上支障ヲ認メズト云ヘリ。余モ亦榮養液ニ酸素ヲ通ゼルモノト通ゼザルモノトニ就テ數例ノ基腎灌流ヲ行ヘルニ特ニ煮沸シテ酸素ヲ除去スルガ如キコトナキ時ハ尿量並ニ灌流液量共ニ殆ド認ムベキ變化ナカリシ爲、以下簡便ノ爲製作セル儘ノ Ringer 氏液ヲ用フルコトトセリ。

2) 腎門脈結紮ノ尿量ニ及ボス影響

基腎ニ於テハ腎門脈血管ハ分岐シテ細管トナリ細尿管ヲ圍繞シ、ココニ於テ輸出血管枝ト吻合シ一部ノ血液ヲ腎動脈ヨリ受ク。故ニ細尿管ヲ養フ大部分ノ血液ハ腎門脈ヨリ來ルモノト考フルヲ得ベシ。由來コノ方法ハ細尿管ノ機能ヲ低下セシメタル時ノ腎臟機能検査ニ屢々用ヒラレ、宮村ノ實驗ニ據レバ、此ノ方法ヲ應用シテ、冬期ノ基及ビ夏期乾燥期ニ於ケル基ニ於テハ腎門脈結紮ニヨリ尿量増加シ、夏期濕潤期ニ於ケル基ニ於テハ變化ナキヲ認メ、前者ニ於テ尿量増加スルハ細尿管ノ機能低下ニヨリ再吸收ノ作用減少スルニ因ルト説明セリ。余ハ腎動脈及ビ腎門脈ヨリ同時ニ灌流スル第2法ニ於テ腎門脈コリノ灌流ヲ一時止メ又再灌流ヲ行ヒテ尿量ニ及ボス影響ヲ觀タルニ、或ルモノハ多少ノ尿量ノ減少ヲ來タシ、或ルモノニ於テハ殆ド影響ヲ認メ得ザリキ。本實驗ハ4、5月頃池ノ存在スル飼養場ニ放置セル基ヲ用ヒタルモノナルガ、或ハ宮村ノ云フ乾燥及ビ濕潤狀態ノモノノ混ゼシニ因ルナランカ。

實驗成績

余ハ先ヅ第1法、即チ腎動脈ノミヨリ灌流セル基ニ於テ Th-Ä 溶液ヲ「カウレ」ニ近ク「ゴム」管ニ注射シ、尿量及ビ灌流液量ノ變化ヲ觀察セリ。

Th-Ä ハ 0.05%、0.5% 及ビ 1% ノ濃度ノモノ

1ccヲ使用シ、各濃度ニ於テ5—10例宛實驗セル成績ヲ得タリ(第2表)。
濃度ノ差ニヨリ強弱ノ差ハアルモ略ボ同様ノ

第 2 表

時 間	開	尿滴間隔	静脈滴數	尿滴間隔	静脈滴數	尿滴間隔	静脈滴數
注 射 前	20分	38"	45	22"	73	56"	41
	15 "	40"	46	22"	74	54"	42
	10 "	40"	45	23"	73	55"	42
Th-Å 注 射		0.05%		0.5%		1%	
注 射 後	5分	46"	39	17"	73	47"	43
	6 "	43"	42	21"	74	49"	43
	7 "	39"	44	17"	76	47"	49
	8 "	35"	46	16"	78	42"	47
	9 "	34"	49	19"	82	38"	50
	10 "	34"	47	17"	80	37"	49
	15 "	36"	48	16"	82	38"	50
	20 "	39"	47	17"	82	36"	51
	25 "	37"	47	20"	80	35"	50
	30 "	38"	46	21"	79	36"	47
	40 "			21"	77	39"	46
50 "					42"	43	

即チ Th-Å 注射後灌流液量ハ最初ノ1分間ハ多クノ場合稍々減少スルモ、漸次 2—3 分後ニハ注射前以上ニ達シ、尿量モ亦注射直後一時減少スコトアルモ灌流液量増加ト共ニ増加シ、薬液注射後數分乃至10數分ニシテ最高ニ達シ、漸次恢復ニ向ヒ、通常30—70分ニシテ舊ニ復スルヲ見タリ。

次ニ第2法、即チ腎動脈及ヒ腎門脈ヨリ同時ニ灌流セル基ニ於テ前同様ニ0.05%、0.5%及ビ1%ノ Th-Å 溶液ヲ動脈「カニウレ」ニ近ク徐々ニ注射スルニ、第1法ニ於ケル同様ノ結果ヲ得タリ。即チ動脈灌流液量、尿量共ニ注射直後一時減少スルコトアレドモ、2—3分後ニハ恢復シ、數分後ニハ注射前以上トナリ、數分乃至10數分ニシテ最高ニ達ス。コノ場合ニ於テ腎門脈ノ灌流液量ハ多クノ場合變化セザルヲ常トシタレドモ亦時ニ減少ノ傾向ヲ示スモノアリタリ(第3表)。

同様ニ實驗セル基ニ門脈ヨリ Th-Å 溶液各1cc

ヲ注射スルニ、0.05%ニテハ注射前ニ比シ殆ド變化ヲ認メ得ズ、0.5%ニテハ動脈灌流液量、尿量共ニ僅ニ増加スルヲ認メタリ。1%ニ於テハ明カニ動脈灌流液量、尿量兩者共ニ増加スルヲ認メタレドモ、薬液ヲ同時ニ灌流シツツアル動脈ヨリ適用セル場合ニ比シ、其ノ作用ハ遙ニ輕度ナリ。此ノ場合ニ於テ門脈灌流液量ハ注射前ニ比シ殆ド變化ヲ認メ得ズ。

以上ノ實驗ニヨリ Th-Å 動脈ヨリ注射スル時ハ動脈灌流液量並ニ尿量ノ著明ナル増加ヲ來ス。本物質ヲ門脈ヨリ用フル前者ニ比シ其ノ程度ハ微弱ナリト雖モ尙ホ同様ナル作用ヲ認メタリ。而シテ門脈ヨリ薬液ヲ用フル場合ニ動脈灌流液量及ビ尿量ガ増加ヲ來スハ、細尿管ニ於ケル再吸收ヲ抑制スルガ爲カ、或ハ又薬液ガ動脈並ニ糸毯體ニ逆流シテ其ノ作用ヲ及ボスニ非ザルヤ。コノ疑問ヲ解決センガ爲ニ、次ノ實驗ヲ行ヒタリ。

第 3 表

時 間	尿滴 間隔	動 脈 灌 氣 泡 數	門 脈 灌 氣 泡 數	尿滴 間隔	動 脈 灌 氣 泡 數	門 脈 灌 氣 泡 數	尿滴 間隔	動 脈 灌 氣 泡 數	門 脈 灌 氣 泡 數	尿滴 間隔	動 脈 灌 氣 泡 數	門 脈 灌 氣 泡 數
注射前 20分	120"	8	17	65"	13	21	70"	12	15	94"	11	13
15 "	112"	9	17	63"	14	20	71"	12	14	93"	10	13
10 "	113"	8	17	64"	13	20	71"	12	15	94"	11	13
Th-Ä 注 射	動脈ヨリ 0.5%		動脈ヨリ 1%		門脈ヨリ 0.5%		門脈ヨリ 1%					
注射後 5分	95"	12	17	60"	14	20	70"	11	14	90"	10	13
6 "	90"	13	16	62"	14	21	71"	12	15	93"	9	13
7 "	85"	12	17	56"	15	20	70"	12	15	90"	9	13
8 "	85"	12	17	59"	14	20	69"	12	15	88"	10	13
9 "	86"	12	15	53"	16	19	67"	14	14	86"	12	14
10 "	90"	12	16	50"	16	20	67"	13	16	89"	14	14
11 "	92"	13	17	49"	16	21	68"	14	15	86"	13	13
12 "	92"	12	17	44"	17	21	70"	14	15	87"	15	13
13 "	89"	11	18	45"	17	20	67"	12	14	90"	13	13
14 "	91"	12	17	40"	18	19	67"	11	15	88"	15	12
15 "	90"	11	17	36"	18	20	69"	12	14	92"	12	14
20 "	87"	11	16	41"	17	20	70"	11	15	94"	11	13
30 "	96"	10	18	43"	16	21	69"	11	15	93"	10	13
40 "	105"	10	17	49"	15	19	69"	12	15	93"	11	13
50 "	102"	11	17	56"	15	20	70"	11	16	94"	11	14

第 4 表

時 間	尿滴 間隔	靜脈灌 流滴數	尿滴 間隔	靜脈灌 流滴數
注射前20分	26"	56	63"	47
15 "	25"	56	60"	49
10 "	26"	56	61"	48
1% Th-Ä 1ccm 注射ト 同時ニ灌流壓低下		1% Th-Ä 1ccm 注射		
注射後 5分	37"	50	72"	35
6 "	30"	54	65"	47
7 "	28"	54	59"	55
8 "	25"	55	52"	61
9 "	23"	57	50"	63
10 "	24"	56	69"	45
11 "	22"	58	64"	46
12 "	23"	57	59"	48
13 "	23"	56	57"	47
14 "	22"	56	53"	48
15 "	25"	55	58"	48
20 "	26"	55	59"	47
25 "	27"	56	63"	45
30 "	27"	56	69"	47
40 "	30"	56	67"	49
50 "			63"	50

余ノ第2法蕪腎灌流實驗ニ於テ、門脈ヨリ注射セル藥液ガ動脈竇ニ絲絨體等ニ逆流スルモノトセバ、絲絨體ノミヨリ排泄サレ尿管ヨリハ排泄セラレザル色素ヲ門脈ヨリ注射スル時ハ逆流シテ絲絨體ニ至リ尿中ニ排泄セラルベキ管ナリ。而シテ前述ノ實驗ニ於テハ藥液「カウレ」ニ近ク「ゴム管」ニ注射シタルモノナルガ、少量ノ色素ヲ「ゴム管」ニ注射シテ尿中ニ出現スルキハ既ニ甚ダシク稀釋セラレテ肉眼的ニ判別シ難キ虞アリ。故ニ本色素排泄實驗ニ於テハ注射ニ據ラズシテ腎動脈及ヒ腎門脈「カウレ」ニ各々2箇ノ Mariotte 瓶ヲ連結セシメ、活栓ニヨリテ夫々 Mariotte 瓶内ノ Ringer 氏液又ハ色素液ヲ任意ニ變換灌流シ得ル如クセリ。

色素ノ排泄ニ就テハ、Heidenhain ガ Indigo-carmin ヲ用ヒテ實驗セシ以來多數先人ノ研究セル所ナルガ、其ノ排泄部位ニ就テハ Heidenhain 等ハ腎臟細胞ヨリ細胞ノ機能ニヨリ分泌セラル

ト云ヒ、Sobieranski 等ハ絲毬體ヨリ排泄セラルト説ケリ。田村等ノ多數ノ色素ニ就テ研究セル結果、各色素ニヨリ或ルモノハ絲毬體ノミヨリ或ルモノハ絲毬體及ビ細尿管ヨリ排泄セラルルヲ認メタリ。

余ハ絲毬體及ビ細尿管ヨリ排泄セラルト云ハルル Methylenbraun ト絲毬體ノミヨリ排泄セラルト云ハルル Congoret ヲ用ヒ、前記ノ方法ニヨリ門脈壓ヲ動脈壓ノ半バ或ハソレ以下ニテ實驗セシニ、Methylenbraun ハ動脈ヨリ灌流スルモ門脈ヨリ灌流スルモ常ニ尿中ニ現ハレタレドモ、Congoret ハ動脈ヨリ灌流スル時ハ尿中ニ現ハレタレドモ門脈ヨリ灌流スル時ニハ全く尿中ニ現ハレズ、逆流ニ對シテハ否定的ノ結果ヲ得タリ。

以上ノ如ク Th-Å ハ動脈ヨリ注入スル時ハ勿論門脈ヨリ用フル時ニモ、尿量増加ヲ來ス場合ニハ動脈灌流液量ノ増加ヲ觀、一見動脈灌流液量ノ變化ト尿量ノ變化トガ相伴フガ如キ觀アリ。然レドモ尙ホ仔細ニ觀察スレバ灌流液量ハ尙ホ増加セザルニ既ニ尿量ノ増加ヲ來シ、又灌流液量ハ既ニ恢復セルニ尿量尙ホ恢復セザル事アリテ、兩者全く並行スルトハ考ヘ難キ事アリ、此ノ點ヲ明カニスル爲ニ、余ハ Mariotte 瓶ヲ適宜低下スル事ニヨリ灌流壓ヲ低下シ藥液ニヨル灌流液量増加ヲ打消シタル後ノ尿量ノ變化ヲ檢シタリ。

腎動脈ノミノ灌流實驗ニ於テ 1% ノ Th-Å 溶液 1 cc ノ注射ニヨリ動脈灌流液量竝ニ尿量ノ顯著ニ増加スルハ既ニ述ベタル所ナリ。此ノ場合動脈灌流液量ガ藥液注射前ヨリモ將ニ増加セントスルトキ Mariotte 瓶ヲ適宜低下シテ灌流液量ヲ注射前ト略ボ同様ニナシ、尿量ノ變化ヲ檢シタルニ、壓ヲ低下セザル時ニ比シ甚ダ微弱ナリト雖モ尙ホ藥液注射前ニ比シ尿量ノ増加ヲ認メタリ。尙ホ藥液注射後灌流液量竝ニ尿量ノ著明ニ増加セルトキ灌流壓ヲ低下シテ灌流液量ヲ藥液注射前ト略ボ同様トナシ、尿量ノ變化ヲ檢シタルニ、此ノ場合ニ於テモ尿量ハ藥液適用前ニ比スレバ尙ホ増加セルヲ

認メタリ(第4表)。而シテ此ノ場合ニ於テハ灌流壓低下後ノ尿量ハ既ニ腎内及ビ輸尿管ニ滯留セル尿ノアルハ考慮ニ入レザレバカラスト雖モ、カカル滯留尿ノ僅少ニシテ排泄時間モ亦短少ナルハ論ヲ俟タザル所ナレバ、灌流壓低下後ノ尿量増加ガ藥物ノ影響ニ依ル事ハ明カナリ。

本章ノ總括

以上ノ實驗ヲ綜合スルニ、莖腎ニ於ケル Th-Å 利尿ガ主トシテ灌流液量ノ増加ニ起因スルハ論ゼズシテ明カナル所ナルモ、Th-Å 注射後動脈灌流液量未ダ増加セザルニ尿量ハ既ニ増加スルコトアリ、又増加セル灌流液量ガ恢復セル後ニ於テモ尙ホ尿量増加ノ殘ル事及ビ Th-Å 注射後灌流壓低下ニ依リテ灌流液量ヲ藥液注射前ト略ボ同等ニスル場合ニモ、注射前ニ比シ尙ホ尿量増加アルコト等ヨリ觀レバ、灌流液量増加ノミニテハ利尿ヲ説明スル能ハズ、他ニモ原因アルベク、恐ラク田村、三輪等ノ唱フル如ク腎臟ノ生理的機能充進モ亦利尿ノ一原因ナルベシ。

III. 腎外作用

Coffein 屬利尿作用ニ就テ其ノ作用機轉ガ Loewi ノ唱フル如ク一部ハ腎臟血管擴大ニ基クモノナル事ハ一般ニ認ムル所ニシテ、本物質ノ利尿作用ノ原因ニ就テモ余ノ莖腎灌流實驗ノ結果ニ於テ略ボ之ト一致スルノ結果ヲ得タルガ、尙ホ之ノミニテハ説明シ得ザル點アリ、恐ラク腎臟機能充進モ關與スルナラントハ既ニ述ベタル所ナリ。而シテ尙ホ Ellinger 其ノ他ノ唱フル如ク腎外性作用ヲモ考慮ニ入レザルベカラズ。茲ニ於テ余ハ本物質ノ腎外性利尿作用、即チ水血症ノ有無ニ就テ次ノ實驗ヲ行ヘリ。

利尿劑ノ腎外性作用有無檢定ニ當リテハ血液濃度即チ血液水分増減ノ測定ニ俟タザルベカラズ。而シテ血液濃度ヲ檢スルニ當リ、血液中ノ如何ナル成分ヲ標準トスベキヤニ就テハ種々論争アル所

ニシテ、H. Marx, C. Oehme 等ハ血色素測定ヲ最モ妥當ナリトシ、又 Nonneburch, K. Hofmeier 等ハ血球計算ヲ用ヒタリ。

余ハ血色素ノ測定ニ據ル事トシ、血色素量ハ Zeiss-Ikon-Haemometer ニヨルコトトセリ。

實驗成績

實驗材料及ビ實驗方法ハ總テ家兎ニ於ケル利尿作用實驗ト全く同様ニシ、血色素量測定ハ之ト併行シテ藥物注射後 10 分置ニ之ヲ測定セリ。今家兎耳靜脈内ニ當 kg 10 mg ノ Th-Ä 溶液ヲ注射スルニ、注射後 10 分ノ測定ニ當リテハ明カニ血色素量ノ減少ヲ來シ、20 分後ニ於テモ多クハ未ダ恢復セズ、30 分—40 分ニシテ漸次恢復スルヲ常トセリ、當 kg 20mg ヲ注射セル場合ニ於テモ同様ニシテ稍々其ノ度ヲ增加スルノミニシテ、恢復スル迄ノ時間及ビ血色素量ノ最低値ヲ示ス時間ハ 10 mg 注射ニ於ケルト略ボ同様ニシテ、藥液注射後多クハ 10 分、時ニ 20 分後ニ最低値ヲ示シ、30 分—50 分ニシテ恢復セリ (第 1 表参照)。

血色素量ト尿量トノ關係ニ就テモ、藥液注射後多クハ最初ノ 10 分間ニ最大尿量増加ヲ來シ、血色素量ノ最低値ヲ示ス時間トヨク一致スルヲ知レリ。

Th-Ä ニヨル水血症發現ト肝臟トノ關係

Th-Ä ガ血液水分ヲ増加シ、之ガ利尿催進ノ一因ヲナスハ前實驗ニヨリ明カナリ。然ラバ Th-Ä ハ腎臟以外何レノ臟器組織水分ヲ血液中ニ移行セシメテ多水症ヲ起スモノナルカ。體內ニ蓄積セル水分ハ主トシテ肝臟、皮膚、筋肉等ニ貯藏セラレ從ツテ體內水分代謝ニ特ニ強ク參與スルモノハ之等ノ臟器組織ナルコトハ Wahlgreen, Patberg, Sakata, 杉田等ノ實驗セル所ナリ。而シテ腎外性利尿劑タル Chinin, Pituitrin, 甲狀腺劑等ハ一般ニ中樞性ニ肝臟水分ヲ血液中ニ移行セシメ水血症ヲ起シ利尿作用ヲ來スト謂ハルニ依リ、余ハ Th-Ä 水血症ガ特ニ肝臟ト關係深キヤ、又中樞性

ナルヤ末梢性ナルヤ等、之等ノ點ヲ明カニスル爲メ次ノ實驗ヲナセリ。

實驗方法等ハ總テ腎外性作用實驗ニ於ケルト同様ニシ、肝臟機能障礙ニハ肝動脈結紮ヲ以テセリ。肝臟ニ血液ヲ供給スルモノハ肝動脈竝ニ肝門脈ナレドモ、肝動脈ノ血流ヲ阻止セバ肝臟機能障礙ヲ來スハ理ノ當然ナリ。

先ゾ肝動脈結紮前後ニ於ケル血色素量竝ニ尿量ヲ比較檢討スルニ、肝動脈結紮ニヨリテハ血色素量、尿量共ニ殆ド觀ルベキ變化ナシ。而シテ肝動脈結紮後 Th-Ä 20 mg ヲ注射シ、尿量竝ニ血色素量ニ及ボス變化ヲ觀ルニ、此ノ場合ニ於テモ尿量、血色素量共ニ對照ト同様ノ變化ヲ來ス事多ク、Th-Ä 水血症ニ於テ肝臟ガ主トシテ關與スルモノニ非ザルモノノ如シ。

又迷走神經切斷實驗及ビ內臟神經切除實驗ニ於テ、Th-Ä ニ由ル水血症ハ之等各種神經切斷又ハ切除ニ依リ影響ヲ蒙ラズ、尿量竝ニ血色素量ハ依然對照ト殆ド同様ノ變化ヲ示シタリ。

以上ノ實驗ニ據リ Th-Ä 利尿ニ於ケル血液濃度減少ハ他ノ中樞性利尿劑タル Chinin, 甲狀腺劑, Pituitrin 等ニ於ケルモノトハ異ナリ、恐ラク末梢性ナルベク、且其ノ主ナル原因ハ單ニ肝臟ニ非ズシテ全臟器、組織ニアルナルベシ。

總括竝ニ結論

1) 家兎耳靜脈内ニ Th-Ä ヲ注射スレバ顯著ナル利尿作用ヲ呈ス。

2) 臺腎灌流實驗ニ於テ：

a) 腎動脈ノミヨリ灌流スル第 1 法ニ於テモ、亦腎動脈竝ニ腎門脈兩者同時ニ灌流スル第 2 法ニ於テモ、Th-Ä 溶液ヲ灌流液中ニ注入スレバ、尿量竝ニ動脈灌流量ハ著明ニ増加ス。

b) 上記第 2 法ニ於テ藥液ヲ腎門脈ニ注入スルトキハ、腎動脈ニ注入スル場合ニ比シ遙ニ微弱ナリト雖モ、尙ホ尿量竝ニ動脈灌流量ノ増加ヲ認メ得ルモ腎門脈灌流量ニハ變化ヲ認メ

得ズ。

c) 動脈灌流液量ト尿量トノ關係ハ略ボ並行スレドモ、必ズシモ一致セズ。

d) 濃液栄養液ニ酸素ヲ通ゼルモノト通ゼザルモノトノ間ニハ數時間内ニ於テハ差異ヲ認め難シ。

e) 萘腎灌流第2法ニ於テ腎門脈灌流阻止ノ尿量ニ及ボス影響ハ不定ナリ。

f) Congorot ヲ動脈ヨリ灌流スル時ハ尿中ニ出現スレドモ、門脈ヨリ灌流スル時ハ尿中ニ出現セズ。隨ツテ余ノ方法ニテハ腎門脈ヨリ灌流セル薬液ハ糸絛體竝ニ動脈ニ逆流スルモノトハ考ヘ得ズ。

以上萘腎灌流實驗ノ結果ヲ綜合スレバ、本物質ニ因ル尿量増加ノ主ナル原因ハ腎動脈灌流液量ノ増加ニアリ、即チ腎動脈通過血液量ノ増加ニヨリ

テ尿成分ノ濾過ガ催進サルルニ基クコト明カナルモ、尙ホ兩者全クハ一致セズ、又動脈灌流液量ガ増加セントスルトキ灌流壓ヲ低下シテ略ボ對照ト同様ニスルモ尿量増加ヲ認め、又恐ラク灌流壓ガ逆流ナルベシト考ヘラルル場合ニ於テモ薬液ヲ門脈ニ使用スレバ動脈灌流液量竝ニ尿量ノ増加ヲ認め得ルノ事實等ヨリ推察スレバ、本物質ニ據ル腎性利尿作用機轉ヲ灌流液量ノ増加ノミニテハ述ベ説明シ得ズ、恐ラクハ腎臟細胞機能亢進モ其一因ナルベシ。

3) Th-A ハ血液濃度ヲ低下セシメ水血症ヲ來シテ利尿ヲ助ク。而シテ本物質ハ他ノ腎外性利尿劑タル Chinin, Pituitrin 及ビ甲状腺劑ト異ナリ、中樞性ニ作用スルニ非ズ、恐ラク全臟器組織ニ末梢性ニ作用シテ水血症ヲ來スモノナラン。

主要文獻

- 1) v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 22, 1886. 2) Loewi, Ebenda, 48, 1902. 3) Sobieranski, Ebenda, 35, 1895. 4) Ellinger, Ebenda, 90, 1920. 5) R. Schmidt, Ebenda, 95, 1922. 6) 仁科, 東京醫會誌, 41, 昭和2年. 7) 神田, 愛知醫會誌, 39, 昭和7年. 8) Naunyn, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 3, 1875. 9) 高橋, 岡醫雜, 424, 大正14年. 10) 西丸, 岡醫雜, 40, 7, 昭和3年. 11) Bainbridge, Menzies and Collins, Journal of Physiol., 48, 1914. 12) Atkinson, Ebenda, 55, 1921. 13) W. C. Cullis, Ebenda, 34, 1906. 14) 宮村, 東京醫會誌, 41, 昭和2年. 15) Heidenhein, zit. nach Cuschny. 16) 田村, Jap. Journal of Med. Sciences IV-Pharm., Vol. I, No. 3, 1927. 17) 三輪, Ebenda, Vol. V, 1931. 18) H. Marx, Klinisch. Wochenschrift, 49, 1925. 19) Nonnenburch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 91, 1921. 20) C. Oehme, Ebenda, 89, 1921. 21) K. Hofmeier, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 35, 1923. 22) Wahlgreen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 61, 1909. 23) Patberg, Ebenda, 63, 1910. 24) 杉田, 慶應醫學, 第7卷, 第9號, 昭和2年.

Aus dem *Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama*
(Vorstand: Prof. Dr. Kwanichiro Okushima).

Über die diuretische Wirkung des Theophyllin-Äthylendiamins.

Von

Dr. Hisafumi Fukuhara.

Eingegangen am 25. Juni 1940.

Die Resultate der Experimente sind kurz zusammengefasst wie folgt.

1. Das Theophyllin-Äthylendiamin zeigt am Kaninchen nach intravenöser Injektion eine deutliche diuretische Wirkung.

2. Eine Reihe Untersuchungen sind an Kröten angeführt. Bei den Durchblutungsversuchen aus der Nierenarterie wie aus der Nierenpfortader wurde nach Einwirkung von Theophyllin-Äthylendiamin eine Vermehrung sowohl der durch die Niere strömenden Blutmenge als auch der aus dem Ureter herausfliessenden Flüssigkeit gefunden, indem bei Durchströmung aus der Nierenarterie eine viel stärkere Vermehrung zutage trat als aus der Nierenpfortader. Auch wenn durch Herabsetzung des Durchströmungsdrucks die Zirkulationsmenge fast gleichwertig gehalten wurde, wurde die Harnmenge vergrössert. Der Redende erklärte die Theophyllin-Äthylendiamindiurese in der Hauptsache als Folge einer verstärkten Durchblutung der Niere sowie einer Erleichterung der Glomerulusfiltration. Er meinte auch, dass gleichzeitig die sezernierenden Elemente der Niere selbst durch das Theophyllin-Äthylendiamin zu stärkerer Tätigkeit angeregt werden.

3. Das Theophyllin-Äthylendiamin ruft eine Hydrämie hervor, die auch zum Teil eine Ursache der Theophyllin-Äthylendiamindiurese ist. Was die die Hydrämie erregende Wirkung dieses Stoffes anbelangt, so scheint sie nicht seitens des Zentralnervensystems, sondern seitens allgemeinen Gewebs herbeigeführt zu werden. (Autoreferat)