47.

615.33.6.615-092.23.612

「ヂフエニールグアニヂン」(Diphenylguanidin) ノ藥理學的研究

(第 1 報 告)

一般作用毒性，血壓，蛙剔出心臟，家兎剔出小腸竝ニ子宮，家兎生體小腸竝ニ血液凝固ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

醫學士 飛 谷 忠 弘

[昭和 13 年 7 月 7 日受稿]

緒 言

「グアニヂン」ハ核蛋白質ノ分解産物ニシテ，運動神經末端ヲ刺戟シテ骨骼筋ノ纖維性攣縮ヲ來タス物質トシテ，初ハ唯藥理學上ノ興味的存在ニ過ギザリシガ，本物質ノ特異ノ痙攣ハ副甲狀腺剔出後ニ發現スル「テタニー」症狀ニ類似スルヲ以テ，「グアニヂン」ガ「テタニー」ノ成立ニ重大ナル關係ヲ有スルヤ否ヤハ，血中「カルシユム」ノ消長ニ關聯シテ，諸家ノ力點ヲ置キタル研究ノ題目ナリキ．又他方本物質ハ含水炭素新陳代謝ニ關係アリトナシ，Frank, Nothmann, Wagner[1] 等ガ「グアニヂン」ノ誘導體タル「シンタリン」ヲ合成シ，糖尿病藥トシテ發表セシ以來，「グアニヂン」ノ誘導體ニ關スル研究ハ俄然活況ヲ呈シ來タレリ．當教室ニ於テハ「グアニヂン誘導體」殊ニ其ノ環狀誘導體ニ關スル研究ハ斷然他ヲ壓セリ．卽チ多數ノ環狀誘導體ニ就キ，各方面ニ亙リ藤野[2]，篠崎[3]，赤松[4]，黒田[5]，德丸[6]，內橋[7]，橘[8]等其ノ研究ニ當リ，輝シキ成果ヲ收メタルガ，就中血液凝固ヲ催進スル「イルメリン」(para-Oxybenzylguanidin)ノ發見ハ其ノ最タルモノナリ．「ヂフエニールグアニヂン」ハ芳香性環狀誘導ニ屬スル物質ナルガ，未ダ其ノ藥理學的研究缺如セルニ鑑ミ，余ハ之ガ充當ヲナサント欲シテ本實驗ヲ行ヒタルナリ．「ヂフエニールグアニヂン」ハ白色ノ輕キ無晶物質ニシテ，水ニ不溶解性ナレドモ稀鹽酸ニ溶解ス．余ハ先ヅ稀鹽酸ニ溶解シ，「ナトロンラウゲ」ヲ以テ中和シ，可及的餘分ノ鹽酸ヲ除去シタリ．

實驗成績

1. 一般作用毒性竝ニ致死量

A. 靑蛙ニ於ケル實驗

健康ナル雄性靑蛙ヲ選ビ，其ノ腹部淋巴囊中ニ 0.5 mg (當體重 10 g 以下同樣) ヲ注射シタルニ，初メ呼吸稍々促迫スルモ，間モナク呼吸鎭靜シ，次イデ運動緩漫トナリ，體勢亂レテ遂ニ胸腹位ヲ取ル．此時ニ當リ容器ヲ迴轉スルモ反應ナク，他動的ニ背位ヲ取ラシムルモ起キズ．全身筋肉弛緩シテ全麻痺ノ狀態ヲ續ク．24 時間後尙ホ生存スルモ，依然運動緩漫ニシテ活潑ヲ缺ク．2—3 mg ヲ注射スレバ，運動緩漫，呼吸數減少シ，體勢亂レテ胸腹位ヲ取リ，容器迴轉ニ反應セズ，皮膚上ノ有痛性刺戟ニ對シテモ反應極メテ輕微ナリ．時々開口運動ヲナシ，極メテ呼吸困難ノ狀ヲ呈ス．次

イデ全麻痺ニ陷リ，呼吸停止シテ斃死ス．此間「グアニヂン」ニ特有ナル纖維性攣縮ハ全ク現ハルルコトナシ．斃死後，脊髓ヨリ感應電流ヲ以テ電氣的刺戟ヲ加フルニ，後肢ノ筋肉ハ微弱ナル攣縮ヲ以テ反應スルカ乃至ハ全然反應ナシ．坐骨神經上ヨリ電氣的刺戟ヲ加フレバ，尙ホ活潑ナル筋攣縮ヲ以テ反應ス．又心臟ヲ剖見スルニ，擴張期ニ靜止スルモノ，又ハ微弱ナル搏動ヲナスモノ等アリ．停止シ居ル場合之ニ機械的刺戟ヲ加フレバ微弱ナル搏動ヲ以テ反應ス．其ノ他剖見的ニ異狀ヲ認メズ．

B. 「マウス」ニ於ケル實驗

健康ナル「マウス」ノ皮下ニ 0.4—0.5 mg(當體重 10 g, 以下同樣) ヲ注射スレバ，間モナク步行蹣跚トシテ運動失調ヲ來タシ，次イデ全ク運動停止シテ一處ニ蹲リ，四肢ヲ開キテ胸腹位トナリ，鼻尖ヲ床上ニ附着セシム．此時有痛性ノ刺戟ヲ加フルモ反應不活潑ナリ．次イデ全麻痺ノ狀態トナリ呼吸歇止シテ遂ニ斃死ス．呼吸ハ初メ稍々促迫スル如キモ次第ニ淺表緩漫トナリ遂ニ停止ス．全經過中痙攣樣ノ發作ハ之ヲ觀ルコトヲ得ズ．死後剖見的ニ異狀ヲ觀ズ，心臟ハ擴張期ニ停止シ，機械的刺戟ヲ加フレバ微弱ナル搏動ヲ以テ反應ス．

C. 家兎ニ於ケル實驗

健康ナル雄性家兎ヲ選ビ，其ノ皮下ニ 10 mg(當體重 1 kg, 以下同樣) ヲ注射シタルニ，初メ何等ノ徵候ナキモ，注射後 5—10 分ヲ經タル頃，動物ハ不安ノ相貌ヲ現ハシ，瞳孔縮小シテ突然咀嚼筋，項筋ニ搐搦ヲ發シ，次イデ後肢ニ强直性痙攣ヲ發シ，爲メニ整位不能ニ陷リ，側臥位ヲ取リ，四肢ヲ以テ游泳樣運動ヲ行ヒ，項部强直ヲ來タス．此痙攣發作ハ短時間ニシテ全ク恢復シ，他ニ何等ノ症狀ヲ遺スコトナシ．此痙攣發作ハ個性ニ依リ間歇的ニ 2—3 回ナルコトアリ，又1回ナルコトアリ．次ギニ，50—70 mg ヲ皮下ニ注射シタルニ，間モナク前記ノ如キ痙攣ヲ發シ，其ノ强度激烈ニシテ床上ヲ轉々ス．呼吸促迫シ瞳孔縮小ス．次イデ次第ニ痙攣鎭靜ニ赴クニ從ヒ，淺表痙攣性ノ呼吸ヲ營ム．斯クシテ次第ニ麻痺狀態ニ陷リ，體溫下降シ，高度ノ Cyanose ヲ伴ヒ，遂ニ呼吸麻痺ノ下ニ斃ル．死後剖見スルニ，心臟ハ擴張期ニ停止シ，機械的刺戟ヲ加フルモ多クハ反應ナシ．坐骨神經ヲ露出シテ感應電流ヲ以テ刺戟スルニ尙ホ活潑ナル下肢筋ノ攣縮ヲ觀ル．

以上ノ實驗ヲ考察スルニ，蛙ニ於テハ運動消失，反射機能減退，呼吸困難等顯著ニシテ，次イデ全麻痺ニ陷リ，呼吸麻痺竝ニ一部心機能麻痺等ニテ斃死ス．而シテコノ全麻痺狀態ハ，電氣刺戟實驗ニ依リ明カナル如ク，脊髓ノ反射機能ハ著シク減退シ居ルモ，末梢神經刺戟反應ハ活潑ニシテ末梢運動神經ハ尙ホ健在ナルガ故ニ，中樞性ノモノナルコトヲ識ル．

「マウス」ニ於テハ初メ運動失調，稍々呼吸促迫シ，次イデ次第ニ麻痺狀態ニ陷リ，呼吸停止シテ斃死ス．コノ間毫モ痙攣發作ヲ觀ズ．

家兎ニ於テハ初メ呼吸促迫，不安狀態，瞳孔縮小等ヲ來タシ，次イデ激烈ナル强直性搐搦樣ノ痙攣ヲ發ス．此發作鎭靜ニ向フト同時ニ，次第ニ全麻痺狀態ニ陷リ，呼吸麻痺，循環障碍等ノ下ニ斃ル．末梢運動神經ハ尙ホ健在ナリ．藤野ノ實驗ニ據レバ，Benzylguanidin, Phenyläthylguanidin, Cyclohexylguanidin, Diäthylendiguanidin 等ハ蛙ニ於テ一般ニ中樞性痙攣ヲ惹起シ次イデ運動麻痺作用ヲ呈シ，終ニ蛙ヲシテ全麻痺狀態ニ陷ラシム．而シテコノ麻痺作用ハ末梢性ニシテ，主トシテ運動神經末端ヲ麻痺セシムルモノノ如シ．死因ハ呼吸麻痺ニ基因スルモノノ如ク，心搏ハ最後マデ認ムルコトヲ得．Pentamethylenguanidin ハ纖維性痙攣ヲ表ハス．Decamethylendiguanidin ハ反射機能ノ亢進ハ他ノモノノ場合ヨリ著シク，以上ノ物質ハ夏期ニハ痙攣ヲ强ク表ハシ，蛙ハコノタメニ斃ル．其ノ侵襲點ハ脊髓ニ在リト．又黑田ノ實驗ニ從ヘバ，3,4-Dioxybenzolguanidin, Phenyloxyäthylguanidin, p-Methoxybenzyl-

guanidin, p-Oxyphenylguanidin及ビα-Phenyläthylguanidin ハ蛙ニ於テ殆ド同様ノ中毒症狀ヲ呈シ，末梢運動神經末端ヲ侵襲シテ遂ニ高度ノ運動消失ニヨリ完全麻痺ニ導ク，3,4-Dioxybenzylguanidin 及ビ p-Oxyphenylguanidin ハ脊髓性ノ痙攣ヲ發シ，特ニ夏期ニ於テ强ク表ハル．死因ハ呼吸麻痺ニ在リテ，心臟作用ハ殆ド關係ナシ．一般ニ纖維性攣縮ハ現ハレズト．

以上藤野，黒田ノ實驗ヲ總括スルニ，之等諸種 Guanidin 誘導體ハ蛙ニ於テハ，例外ヲ除ケバ一般ニ初メ脊髓性ノ痙攣ヲ發シ，次イデ末梢性運動麻痺作用ヲ有シ，死因ハ呼吸麻痺ニ在リ．之ニ反シ余ノ實驗シタル Diphenylguanidin ニ於テハ決シテ以上ノ如キ痙攣ノ發作ヲ見ズシテ，初メヨリ動物ハ鎭靜狀態ヲ持續シ，次イデ全麻痺ニ陷リ，呼吸停止ニ因リ斃死スルモノナルガ此麻痺ハ中樞性ニシテ前諸物質ノ如キ末梢運動神經麻痺ハ之ヲ視ザルナリ．次ニ Maus ニ對スル藤野ノ Guanidin 誘導體ニ依ル實驗成績ヲ觀ルニ，蛙ニ對スルヨリモ痙攣的作用强ク一般ニ隨意運動竝ニ呼吸運動ヲ抑制シ，數回ノ强直性痙攣ノ下ニ動物ヲ斃死セシム．此際心臟ハ尙ホ搏動セリト．又黒田ノ新芳香性誘導體ニ依ル Maus 及ビ家兎ニ於ケル實驗成績ヲ觀ルニ，動物ハ初メ不安狀態ヲ呈シ，運動ハ强直性トナリ，呼吸困難ノ狀ヲ呈シ，次デ强直性搐搦ヲ發ス．家兎ニ於テハ特ニ循環障碍ヲ來タス．動物ハ呼吸麻痺ニテ斃死ス．剖見的所見ナシト．之等ヲ Diphenylguanidin ノ成績ニ比較スルニ，藤野及ビ黒田ノ諸誘導體ニ於テハ Maus ニ於テ痙攣ヲ發スルニ反シ，余ノ使用シタル物質ニ於テハ毫モ痙攣ヲ觀ズ．然ルニ家兎ノ場合ハ黒田ノ諸物質ト殆ド同様ニシテ，激烈ナル痙攣發作，運動竝ニ呼吸ノ麻痺，循環障碍等大體ニ於テ一致ス．

D. 致死量ノ測定

蛙及ビ Maus ニ對スル致死量測定ニ當リテハ，各々5匹ヲ以テ1群トナシ，種々ノ量ヲ皮下ニ注射シ，注射後24時間迄觀察シ，以テ生死ヲ決定セリ．表中分母ハ實驗例數ヲ，分子ハ死亡セル例數ヲ示ス．

第 1 表

動物名＼適用量 mg	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	1	2	3
青蛙	0/5		0/5		0/5	3/5	5/5	5/5
「マウス」	0/5	0/5	2/5	5/5	5/5	5/5		

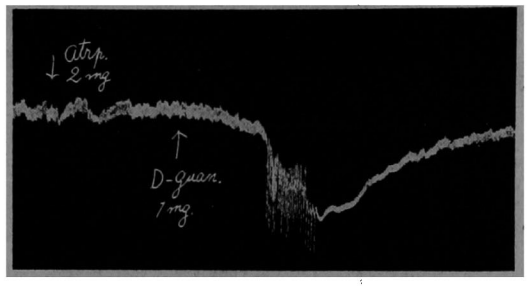
適用量ハ動物體重 10 g ニ對スル量

卽チ本物質ノ最小致死量ハ，蛙ニ對シテハ 1—2 mg「マウス」ニ對シテハ 0.4 mg ナリ．之ヲ藤野，黒田ノ實驗成績ニ比較スルニ，Pyperonylguanidin ヨリ稍々强ク，Decamethylendiguanidin 及ビ p-Methoxybenzylguanidin 等ニ匹敵ス．卽チ當敎室ニ於テ實驗セラレタル 12 種ノ誘導體中最强ニ屬スル Decamethylendiguanidin, p-Methoxybenzylguanidin ニ相當スル毒力ヲ有ス．

2. 家兎血壓ニ於ケル實驗

Guanidin ハ血壓上昇作用ヲ有シ，Jordan[9], Loewit[10], Mayer u. Stephanson[11], 中澤及ビ阿部[12], Hess[13]等ノ諸氏ハ之ヲ實驗的ニ證明セリ．當敎室ニ於テ實驗セラレタル環狀誘導體竝ニ Decamethylendiguanidin ハ全部血壓下降作用ヲ有スルコトハ，藤野，黒田ノ實驗證明セシ處ナリ．本物質モ芳香性環狀誘導體ニ屬スルモノナルガ故ニ其ノ軌ヲ同ジウス可キモ，果シテ如何．其ノ成績ヲ說カンニ，0.1 mg（當體重 1 kg 靜脈內適用，以下同樣）ニテハ殆ド何等ノ作用ナシ．0.3—0.5 mg ニテハ一過性ニ僅ニ血壓ノ下降ヲ來タシ，其ノ最低期ニ於テ甚シキ血壓ノ動搖ヲ示ス．其ノ下降度ハ約 10 mm Hg ナリ．1 mg ヲ注射スレバ著明ナル血壓下降ヲ呈シ，最下位ハ正常位ヨリ 20—30 mm Hg 低ク，4—5 分後正常位ニ復ス．更ニ適用量ヲ增加スレバ下降度ハ增强スルモ，5 mg 以上ハ痙攣樣發作ノ爲メ靜脈內注射ハ不能ナリ．

第1圖 家兎血壓 Atropin トノ關係



次ニ本物質ヲ皮下ニ適用シタルニ,5—10 mg ニテハ血壓下降スルモ極メテ微弱ナリ.而シテ10mg ヲ注射シタル時ハ前述ノ如ク數分後痙攣ノ發作ヲ來タシ,全經過ヲ觀察スルコト不能ナリ.30—50mg ノ大量ヲ皮下ニ適用スルニ血壓ノ下降ハ著明ニシテ,痙攣ヲ發スル迄ニ約 30mm Hg ノ下降ヲ示ス.次イデ痙攣ノ發作中ハ血壓測定不能ナルモ正常血壓ニ復スルニハ數時間乃至夫レ以上ヲ要セリ.

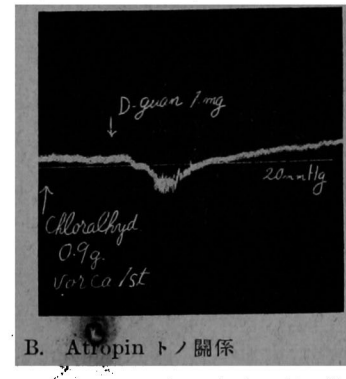
次ニ本物質ノ血壓作用ニ對スル2—3物質ノ影響ヲ觀察セリ.

A. 「抱水クロラール」トノ關係

「抱水クロラール」0.9 g (當體重 1 kg) ヲ皮下ニ注射シ,動物ノ血管中樞ヲ麻痺セシメ,血壓極度ニ低下シテ殆ド一定セル時,本物質ノ著明有效量タル 1 mg ヲ靜脈內ニ注射シタルニ,血壓ハ依然トシテ下降シ,其ノ單獨作用時ト方向ヲ1ツニセリ.更ニ適用量ヲ增加スルモ,其ノ血壓ノ下降度增强スルノミニシテ,他ニ何等ノ變化ヲ認メ得ザリキ.

以上ニ因リ本物質ノ血壓下降作用ハ血管運動中樞ノ麻痺ニ非ザルモノノ如シ.

第2圖 「抱水クロラール」トノ關係



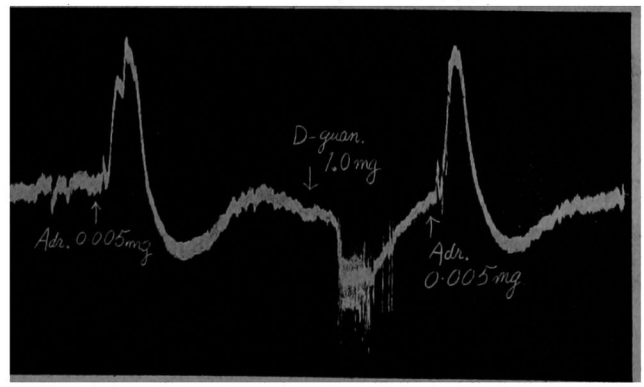
B. Atropin トノ關係

Atropin 2 mg (當體重 1 kg) ヲ以テ前處置シ,副交感神經ノ末梢ヲ麻痺セシメタル後,本物質ノ著明有效量ヲ適用シタルニ,本物質ノ血壓下降作用ハ何等ノ變化ヲ示スコトナカリキ.是ニ由ツテ本物質ノ血壓下降作用ノ機轉ハ,心運動抑制神經タル副交感神經ノ刺戟ニ在ラザルコトヲ識ル (第1圖參照).

C. Adrenalin トノ關係

血壓下降作用ヲ有スル本物質ガ Adrenalin ノ血壓上昇作用ニ對シ如何ナル影響ヲ及ボスカヲ檢スル可ク,本物質ノ著明血壓下降量タル 1 mg ヲ靜脈內ニ注射シタル後,Adrenalin 0.005 mg ヲ靜脈內ニ注射シタルニ,Adrenalin ノ血壓上昇作用ハ防遏セラレズシテ依然トシテ著明ニ發現セリ.而シテ本物質適用後ニ於ケル Adrenalin ノ血壓上昇作用ハ Adrenalin 單獨ノ際ト大差ヲ認メズ.卽チ本物質ハ Adrenalin 固有ノ血壓上昇作用ニ影響ヲ及ボサズ.

第3圖 Adrenalin トノ併用



サレバ本物質ハ交感神經ノ末梢ヲ麻痺セシムルモノニ非ザルモノノ如ク，又血管筋自體モ完全ニ麻痺セシムルニハ非ザル可シ．然レドモコノ程度ノ分量ニテ心臟機能ヲ障碍ストモ考フル能ハザルガ故ニ，矢張血管筋ノ一定度ノ麻痺ト考フルノ外ナカラン．

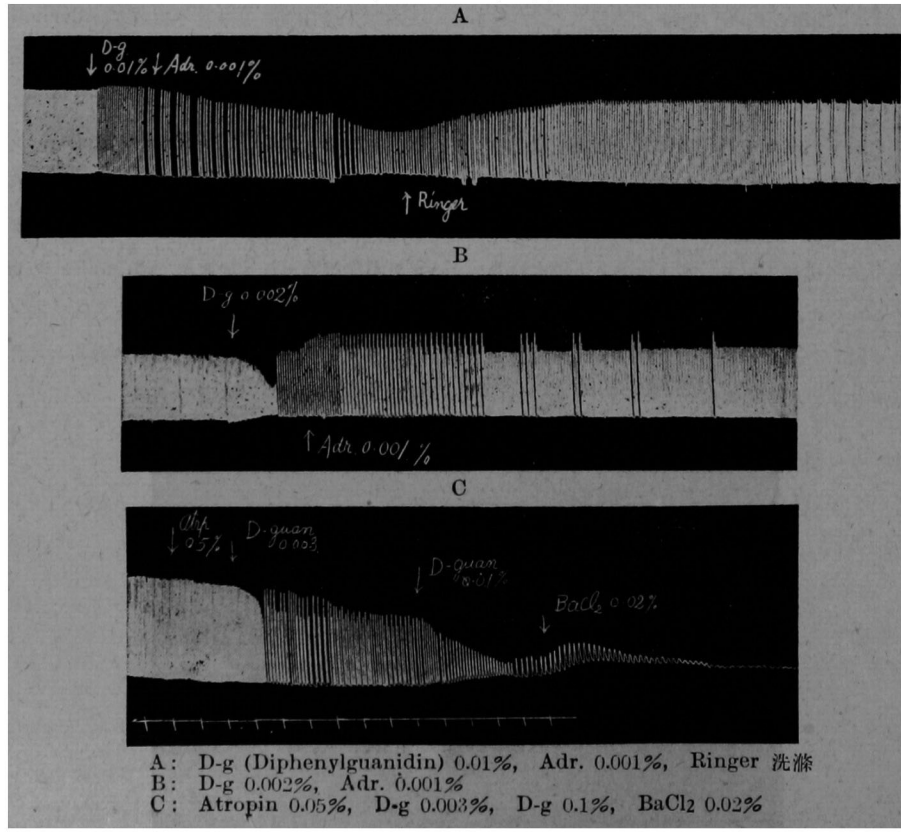
本物質ノ血壓下降作用强度ヲ藤野，黒田ノ實驗成績ニ基キ，他種ノ Guanidin ノ誘導體ノ該作用ト比較スルニ，Benzylguanidin, Hyperonylguanidin 等ヨリ稍々弱ク，p-Oxyphenylguanidin, α-Phenyläthylguanidin 等ヨリ約2倍强シ．本物質ノ血壓下降作用ハ末梢性ニシテ，其ノ機轉モ恐ラク大差ナカル可シ．

3. 蛙摘出心臟ニ於ケル實驗

實驗方法ハ Straub 氏法ニ準據セリ．

其ノ實驗成績ヲ述ベンニ，0.001—0.002% ニテハ初期ニ振幅ヲ增大スルモノアルモ，多クハ振幅縮小シタル後正常ニ近ヅクモ，搏動數減少シ Rhythmus ハ著シク變調トナル．次イデ搏動數漸次增加シ正常數ニ近ヅクモ頻ニ搏動結滯ス．搏動ハ永ク繼續シ容易ニ停止スルコトナシ．0.005—0.01% ニテハ初期ニ稍々振幅ノ增大ヲ來タスモノアルモ不定ニシテ，直チニ著シク搏動數ヲ減ジ，結滯，Rhythmus ノ變調甚シ．斯クシテ次第ニ其ノ振幅縮小シ來タリ擴張期ニ停止スルニ至ル．然レドモ尙ホ適當ノ時期ニ Ringer 液ヲ以テ毒液ヲ洗滌スレバ，次第ニ正常狀態ニ恢復ス．0.1% 以上ヲ適用スレバ心搏ハ間モナク停止シ，Ringer ヲ以テ洗滌スルモ其ノ效ナシ．次ニ 2, 3 他物質トノ併用ノ場合ヲ說カンニ，Atropin ヲ以テ前處置シタル心臟ニ對シテモ本物質ノ作用ハ毫モ變化ヲ示スコトナシ．又本物質ノ種々ナル量ヲ作用セシメタル後 Adrenalin (0.001—0.005%) ヲ滴加スルモ搏動數ノ增加，振幅ノ增大等認ムルコトヲ得ズ．

第 4 圖



A: D-g (Diphenylguanidin) 0.01%, Adr. 0.001%, Ringer 洗滌
B: D-g 0.002%, Adr. 0.001%
C: Atropin 0.05%, D-g 0.003%, D-g 0.1%, $BaCl_2$ 0.02%

本物質ノ大量ヲ適用シ心動ノ停止シタル後或ハ其ノ以前ニ於テモ「鹽化バリウム」(0.02%)ハ只僅ニ緊張ノ上昇ヲ示スノミニシテ搏動恢復ニ寄與スルコトナシ(第4圖參照).

以上ヲ總括スルニ,本物質ハ蛙摘出心臟ニ對シ小量ハ何等ノ作用ナク,中等量及ビ大量ハ心搏ヲ抑制乃至麻痺セシム.而シテ搏動數ノ減少,Rhythmus ノ變調ハ其ノ特徵ニシテ,大量ヲ適用スルニ非ザレバ振幅ノ縮小ヲ來タスコト尠シ.其ノ機轉ハ心臟內運動神經ノ傳導障碍,筋自己ノ麻痺等ニ歸スル可ク,筋ノ麻痺ハ本物質ノ適用量增加ニ從ヒ增强ス.篠崎ハ Decamethylendiguanidin, Phenyläthylguanidin, Benzylguanidin, Pyperonylguanidin, Pentamethylenguanidin, Guanidin, Cyclohexylguanidin 等多數ノ Guanidin 誘導體ノ摘出蛙心臟ニ對スル作用ヲ實驗觀察シ,其作用强度ヲ最小有效量ヨリ比較シテ,Decamethylendiguanidin(0.003%)最モ强シト云ヘリ之等ト本物質トヲ比較スルニ,前記多數ノ誘導體中最强作用ヲ有スル Decamethylendiguanidin ヨリモ尙ホ本物質(約0.001%)ハ强力ナリ.又篠崎ハ短記諸誘導體ハ一般ニ少量ニテハ認ム可キ作用ヲ呈セズ,中等量ニ於テ興奮的ニ作用シ,增量スルニツレ興奮後麻痺ニ移行シ,大量ニテハ初メヨリ麻痺的ニ作用スト云ヘリ.黑田モ亦3,4-Dioxybenzylguanidin, Phenyloxyäthylguanidin, p-Methoxybenzylguanidin, p-Oxyphenylguanidin, α-Phenyläthylguanidin 及ビ p-Oxybenzylguanidin 等ノ摘出蛙心臟ニ對スル作用ヲ研究シ,一般ニ少量ニテハ興奮的ニ作用シ,中等量及ビ大量ニテハ搏動數ノ減少,收縮高ノ縮小,Rhythmus ノ變調等ヲ來タシ,次イデ擴張期停止ヲ起ス.而シテコノ侵襲點ハ心臟ノ刺戟傳導組織(Reizleitungssystem)ノ障碍及ビ心筋自己ノ麻痺ニ在リト云ヘリ.以上ヲ本物質ノ作用法ト比較スルニ,本物質ハ之等多數ノ誘導體ニ反シ興奮的作用ハ之ヲ缺如ス.然レドモ其ノ侵襲點ハ同樣ナルモノノ如シ.

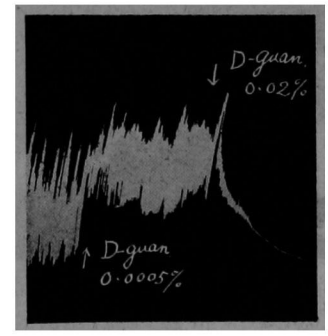
4. 家兎摘出小腸及ビ子宮ニ於ケル實驗

實驗方法ハ Magnus 氏法ニ準據セリ.

A. 摘出小腸

其ノ實驗成績ヲ說カンニ,0.0005—0.008% ニテハ每常興奮的ニ作用シ特ニ著シク緊張ノ上昇ヲ招來ス.振子運動ノ振幅增大ハ每常ナラズ,0.005%以上ニテハ振幅縮小スルト共ニ著シク緊張上昇シ,次イデ次第ニ緊張低下シテ遂ニ運動停止スルニ至ル.而シテ本物質ノ適用量ヲ增加スルニ從ヒ,益々速カニ腸管運動ハ停止ス.0.02% 以上ニ及ベバ初メ一過性ニ緊張上昇シタル後或ハ直チニ運動停止シテ麻痺狀態ニ陷ル(第5圖參照).

第 5 圖

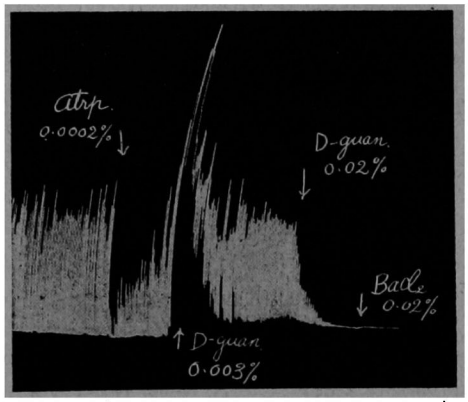


D-g 0.0005%, 0.02%

次ニ本物質ノ腸管ニ對スル作用機轉ヲ檢スル可ク先ヅ Atropin (0.0002%) ヲ以テ前處置シ,腸管運動ノ催進纖維タル副交感神經ノ末梢ヲ麻痺セシメタル後,本物質ノ種々ナル量ヲ作用セシメタルニ,依然トシテ本物質本來ノ作用ヲ現ハシ,何等變化ヲ示サズ.又本物質ノ一定量以上ノ適用ニ因リ腸管運動ノ停止シタル後ハ Barium モ其ノ效ナシ(第6圖參照).

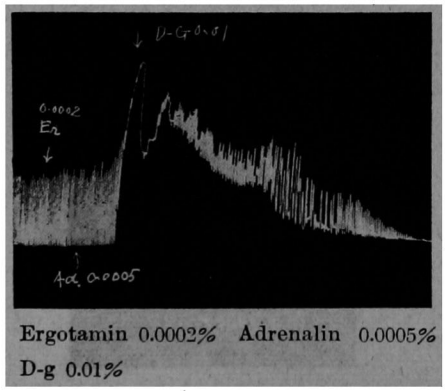
次ニ Ergotamin(0.0002%)ヲ以テ前處置シ,次イデ Adrenalin(0.0005%)ヲ滴下シテ交感神經ノ麻痺シ居ルコトヲ確メタル後,本物質ノ種々ナル量ヲ適用シタルニ,本物質本來ノ作用ニ變化ヲ來タサザリキ(第7圖參照).

第 6 圖



Atropin 0.0002%, D-g 0.003%, 0.02% $BaCl_2$ 0.02%

第 7 圖



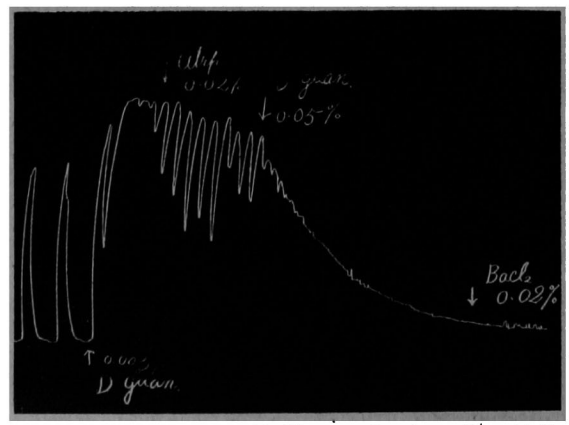
Ergotamin 0.0002% Adrenalin 0.0005% D-g 0.01%

以上ニ據リ本物質ノ腸管ニ對スル作用機轉ヲ考察スルニ，本物質ハ專ラ腸管筋自己ヲ侵襲スルモノニシテ副交感神經竝ニ交感神經等ノ末梢ハ本作用ニ關與セザルモノノ如シ．

B. 摘出子宮

本物質 0.0005% ニテハ稍々振幅ノ增大ヲ來タス．0.001% ニテハ振幅ノ增大ト共ニ稍々緊張ノ上昇ヲ招來ス．0.002—0.005% ニテハ振幅縮小スルモ，著シク緊張上昇シ週期的運動數ノ增加ヲ來タス．次イデ次第ニ緊張下降シテ運動停止ス．本物質ノ適用量ヲ增加スルニ從ヒヨリ速カニ運動停止ス．0.05% 內外ニ於テハ一過性ニ緊張上昇シタル後直チニ運動停止シテ麻痺狀態ニ陷ル．次ニ本物質ノ著明興奮作用ヲ呈スル量 (0.003%) ヲ適用シ，子宮ノ緊張上昇シ刺戟狀態ヲ招來シタル時，Atropin ノ大量 (0.02%) ヲ注加シタルニ，子宮運動ハ本物質單獨適用時ト何等ノ差異ヲ示スコトナカリキ．次イデ大量ノ本物質ヲ作用セシメ運動停止シタル時 Barium (0.02%) ヲ注加シタルニ全ク無效ニ歸セリ．卽チ子宮運動ノ催進神經タル交感神經竝ニ副交感神經ヲ大量ノ Atropin ヲ以テ麻痺セシムルモ本物質ノ子宮運動興奮作用ニ何等ノ影響ヲ及ボサザルハ，該作用ガ專ラ筋作用ナルコトヲ證明スルモノナリ．又本物質ノ大量ニ因リ運動停止シタル時ハ Barium モ其ノ效ヲ現ハサザルハ，本物質ノ大量ハ子宮筋ヲ麻痺セシムルコトヲ證明ス (第 8 圖參照)．

第 8 圖



D-g 0.003%, 0.05%, $BaCl_2$ 0.02%, Atropin 0.02%

篠崎ハ Decamethylendiguanidin, Phenyläthylguanidin, Benzylguanidin, Pyperonylguanidin, Pentamethylenguanidin, Cyclohexylguanidin 及ビ Guanidin ニ就キ家兎摘出小腸竝ニ子宮ニ對スル作用ヲ檢索シ，小腸ニ對シテハ Pyperonylguanidin 及ビ Pentamethylenguanidin ガ抑制作用ヲ，子宮ニ對シテハ Decamethylendiguanidin 及ビ Pyperonylguanidin ガ抑制作用ヲ有シ，他種誘導體ハ全部一般ニ小量乃至中等量ハ催進的ニ，大量ハ麻痺的ニ作用スト．而シテ其ノ侵襲點ハ專ラ筋自己ナルモPyperonylguanidin 及ビ Pentamethylenguanidin ハ一部交感神經作用ヲモ併有スト云ヘリ．橋ハ p-Oxyphenylguanidin, 3, 4-Dioxybenzylguanidin, p-Oxybenzylguanidin, α-Phenyläthylguanidin, Phenyloxyäthylguanidin 及ビ p-Methoxybenzylguanidin ニ就キ家兎摘出小腸，正常竝ニ妊娠子宮ニ對スル作用ヲ檢シ，之等物質ハ主トシテ滑平筋自體ニ作用ヲ呈スルモ，p-Oxyphenylguanidin, 3, 4-Dioxybenzylguanidin 及ビ p-Oxybenzylguanidin ハ筋作用ノ外ニ一部交感神經作用ヲ有スルモノノ如ク，α-Phenyläthylguanidin, Phenyloxyäthylguanidin 及ビ p-Methoxybenzylguanidin ハ殆ド筋作用ノミヲ有シ，小量ニ於テハ之ヲ刺戟シ興奮作用ヲ呈スルモ，大量ニ於テハ之ヲ麻痺セシムト云ヘリ．

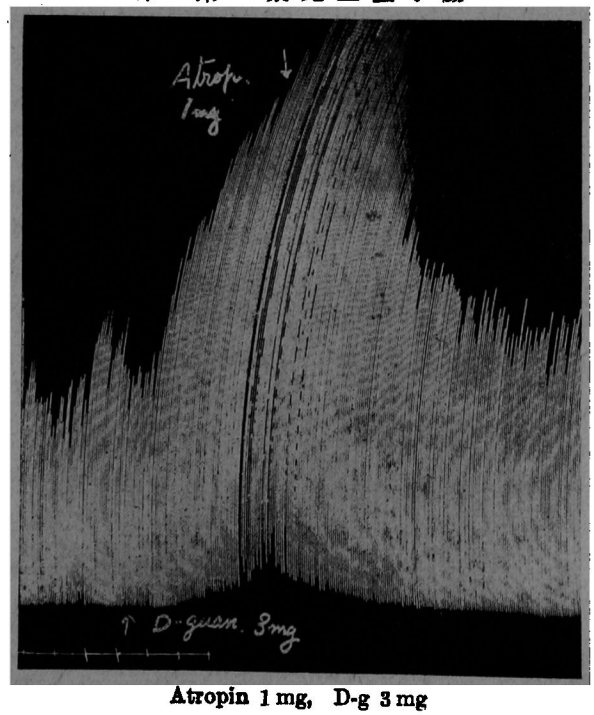
以上篠崎及ビ橋ノ實驗ニ於テ認メラレタル多數誘導體ノ家兎摘出小腸竝ニ子宮ニ對スル作用ヲ余ノ Diphenylguanidin ノ作用ト比較スルニ，本物質ハ最モ Phenyläthylguanidin ト類似ノ作用ヲ示ス．即チ兩物質ハ其ノ最小有效量(0.0005%)，作用方法，侵襲點等ニ於テ極メテ密接ノ關係ニアリ．

5. 家兎生體小腸ニ於ケル實驗

實驗方法ハ一部小腸ヲ等溫ノ Ringer 液內ニ引キ出シ型ノ如ク其ノ運動ヲ煤煙紙上ニ描寫セシメタリ．藥物ノ適用量ハ體重 1 kg ニ對スル mg 量ヲ以テ記載シ，スペテ靜脈內ニ注射セリ．

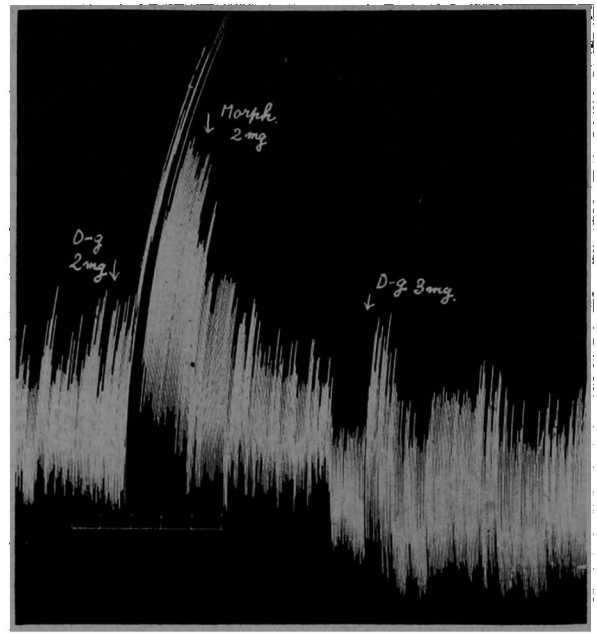
其ノ成績ヲ說カンニ，0.05 mg ニテハ何等ノ作

第 9 圖　家兎生體小腸



Atropin 1 mg, D-g 3 mg

第10圖 家兎生體小腸



D-g 2 mg, 3 mg, Morphin 2 mg

用ナク，0.1 mg ニテハ僅ニ腸管運動ヲ催進ス．適用量ヲ增加スルニ從ヒ益々其ノ作用顯著トナリ，3 mg ニ達スレバ運動ノ振幅ハ正常時ノ數倍ニ達シ緊張又上昇ス．5 mg 以上ハ依然甚シク刺戟狀態ヲ呈スルモ激烈ナル痙攣ノ爲メ其ノ全經過ヲ觀察スルコト極メテ困難ナリ．次ニ本作用ノ侵襲點ヲ檢索ス可ク，先ヅ Atropin ヲ以テ前處置シ乃至ハ後處置スルモ本物質ニ因ル腸管ノ興奮ハ毫モ影響ヲ受クルコトナシ．又 Adrenalin ヲ適用シテ交感神經ノ抑制纖維ヲ刺戟スルモ何等ノ效ナシ．次ニ Morphin (2 mg) ヲ以テ前處置乃至後處置スレバ全ク腸管ノ興奮ハ鎭靜ス．以上ニ據リ本物質ノ生體腸管ニ對スル興奮作用ハ專ラ筋作用ニシテ，植物神經系統ハ之ニ關與セザルモノノ如シ（第9圖及ビ第10圖參照）．

6. 血液凝固ニ及ボス影響

血液凝固時間測定ハ田中氏法ニ據リ，Fibrinogen 量及ビ Thrombin 量測定ハ Wohlgemuth 氏法ニ據レリ．試驗管內凝固實驗ハ「蓚酸血漿」ニ種々ナル濃度ニ於ケル藥物稀釋液及ビ5% Chlorcalcium ヲ加ヘテ行ヘリ．實驗動物ハ健康ナル成熟家兎ヲ選ビ，實驗前約20時間絕食セシメテ之ヲ使用セリ．

A. 血液凝固時間ニ及ボス影響

本物質ヲ1 mg (當體重1 kg，皮下注射，以下同樣) 注射スルモ多クノ場合血液凝固時間ニ影響ナシ．2 mg ニテハ每常僅ニ凝固時間短縮シ，投與量ノ增加ト共ニ次第ニ顯著トナリ，10 mg ニテ該作用最强ニ達ス．然ルニ 15 mg ニテハ却ツテ催進作用ハ減弱シ，20 mg ニ至レバ反對ニ凝固抑制作用ヲ發現ス．40 mg ニ於テモ凝固時間ハ延長スルモ著明ナルモノニ非ズ．而シテ本物質ノ催進作用ハ第1，第2期トモ多クハ藥物注射後 15—30 分ニ於テ最モ著シク現レ，約3時間後ニハ其ノ作用消失シテ正常凝固時間ニ恢復スルヲ觀ル（第2表參照）．

第2表 Diphenylguanidin ノ血液凝固時間ニ及ボス影響

實驗例	家兎體重(kg)及ビ性	藥物量(mg)	期別	血液凝固時間 注射前	注射後 15′	30′	60′	120′	180′
1	2.7 ♂	1	Ⅰ	3′10″	3′10″	3′10″	3′10″		
			Ⅱ	14′20″	14′20″	14′20″	14′20″		
2	2.55 ♂	1	Ⅰ	2′30″	2′30″	2′30″	2′30″		
			Ⅱ	14′	14′	14′	14′		
3	2.31 ♀	1	Ⅰ	3′40″	3′40″	3′20″	3′10″	3′40″	3′40″
			Ⅱ	15′50″	15′40″	15′20″	15′30″	15′50″	15′50″
4	2.63 ♂	2	Ⅰ	2′40″	2′30″	2′20″	2′20″	2′40″	2′40″
			Ⅱ	13′10″	13′	12′40″	12′50″	13′10″	13′10″
5	2.45 ♂	2	Ⅰ	3′20″	3′20″	2′50″	3′	3′20″	3′20″
			Ⅱ	15′30″	15′30″	15′	15′	15′30″	15′30″
6	2.2 ♀	2	Ⅰ	4′10″	3′50″	3′40″	3′40″	4′10″	4′10″
			Ⅱ	16′	15′50″	15′30″	15′40″	16′	16′
7	2.74 ♂	5	Ⅰ	2′50″	2′20″	2′	2′	2′30″	2′50″
			Ⅱ	14′10″	13′30″	13′20″	13′10″	13′50″	14′10″
8	2.5 ♂	5	Ⅰ	3′10″	2′20″	2′10″	2′30″	2′40″	3′10″
			Ⅱ	15′	14′20″	14′	14′20″	14′40″	15′
9	2.8 ♂	10	Ⅰ	4′	3′	2′30″	2′50″	3′20″	4′
			Ⅱ	16′30″	15′20″	15′	15′10″	15′50″	16′30″
10	2.65 ♀	10	Ⅰ	3′40″	2′20″	2′20″	2′40″	3′	3′40″
			Ⅱ	14′40″	13′10″	13′	13′30″	14′	14′40″
11	2.4 ♀	10	Ⅰ	4′20″	3′	2′20″	2′40″	3′20″	4′20″
			Ⅱ	14′50″	13′30″	12′30″	13′20″	13′50″	14′50″
12	2.37 ♂	15	Ⅰ	3′50″	3′	2′50″	3′10″	3′30″	3′50″
			Ⅱ	16′10″	15′10″	15′10″	15′20″	15′50″	16′10″
13	2.93 ♂	15	Ⅰ	3′	2′10″	2′10″	2′30″	3′	3′
			Ⅱ	14′	13′20″	13′	13′30″	14′	14′
14	2.35 ♂	20	Ⅰ	3′30″	3′30″	4′	4′	3′30″	3′30″
			Ⅱ	14′50″	14′50″	15′20″	15′30″	14′50″	14′50″
15	2.55 ♂	20	Ⅰ	4′10″	4′30″	5′	4′40″	4′40″	4′15″
			Ⅱ	15′30″	15′50″	16′30″	16′	15′50″	15′30″
16	2.74 ♀	20	Ⅰ	3′20″	3′20″	痙攣	3′50″	3′20″	3′20″
			Ⅱ	13′40″	13′40″		14′20″	13′50″	13′40″
17	2.6 ♂	40	Ⅰ	4′	痙攣	〃	4′50″	斃死	
			Ⅱ	16′10″			17′		
18	2.45 ♂	40	Ⅰ	3′30″	4′20″	〃	4′30″	4′10″	3′50″
			Ⅱ	15′40″	16′20″		16′20″	16′	15′50″

B. 血液凝固要素ニ及ボス影響

本物質ノ最著明催進量タル 10 mg 及ビ却ツテ抑制作用ヲ呈スル 20 mg ヲ適用シテ Fibrinogen 量及ビ Thrombin 量ニ及ボス影響ヲ觀察セリ.

先ヅ 10 mg ヲ注射ノ際ニハ, 注射後 30 分—2 時間ニ於テ, Fibrinogen 量及ビ Thrombin 量ノ增加ヲ招來セリ. 20 mg ノ際ハ兩要素ノ僅微ナル減少ヲ惹起セリ (第3表參照).

第 3 表　Diphenylguanidin ノ血液凝固要素ニ及ボス影響

體重，性	2.55 kg ♂										2.8 ♂									
藥物量	10 mg										20 mg									
凝固要素	「フイブリノゲン」					「トロンビン」					「フイブリノゲン」					「トロンビン」				
注射後 / 試驗管	對	30′	60′	120′	180′	對	30′	60′	120′	180′	對	30′	60′	120′	180′	對	30′	60′	120′	180′
1	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌
2	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌
3	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌
4	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌	卌
5	卄	卌	卄	卄	卄	卄	卌	卄	卄	卄	卌	卌	卌	卌	卌	卄	＋	卄	卄	卄
6	＋	卄	卄	卄	＋	＋	卄	卄	卄	＋	卄	＋	＋	卄	卄	＋	±	±	＋	＋
7	±	＋	＋	＋	±	＋	＋	＋	＋	＋	±	−	±	±	±	±	−	−	±	±
8	−	＋	±	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
9	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
10	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

C. 試驗管內凝固實驗

本物質ノ作用本態ノ一端ヲ窺知スル=資センガ爲メ，之等藥物ヲ試驗管內=於ケル血液=直接作用セシメテ，其ノ凝固時間=及ボス影響ヲ下記ノ方法=ヨリ測定セリ．卽チ家兎血液= 4%「蓚酸ナトリユム」溶液ヲ 10% ノ割合=混ジ，遠心沈澱シテ不凝固性トナシ，此蓚酸血漿 0.5 cc 中= 1% 食鹽水ヲ用ヒテ 1—0.001% =至ル種々ノ濃度=調製セル藥液 0.1 cc ヲ加ヘ，更= 1% 食鹽水 0.4cc ヲ加ヘテ全量ヲ 1 cc トナシ，藥液ノ代リ= 1% 食鹽水 0.1 cc ヲ加ヘタル之ト等量ノ蓚酸血漿加食鹽水ヲ對照トシ，更=各管= 5% ノ Chlorcalcium 溶液 2 滴ヲ滴下シテ其ノ凝固時間ヲ比較觀察セリ．其ノ成績ヲ說カン=，0.001—0.01% =於テハ殆ド影響ナク，0.05% =至リテ僅=凝固時間遲延シ，濃度增高スル=從ヒテ次第=著明トナリ，1% =於テハ 3 時間後=至ルモ尙ホ不凝固ナリ（第 4 表參照）．

第 4 表　Diphenylguanidin ノ試驗管內血液凝固=及ボス影響

試驗管番號	藥物 濃度	藥物 使用量	蓚酸血液	1% 食鹽水	5% 鹽化 Ca	凝固時間	對照凝固時間
1	1 %	0.1cc	0.5cc	0.4cc	2 滴	∞	7′
2	0.5 %	〃	〃	〃	〃	115′	7′
3	0.1 %	〃	〃	〃	〃	26′	7′
4	0.05 %	〃	〃	〃	〃	12′	7′
5	0.01 %	〃	〃	〃	〃	7′	7′
6	0.005%	〃	〃	〃	〃	7′	7′
7	0.001%	〃	〃	〃	〃	7′	7′

以上血液凝固=關スル實驗ヲ總括スルニ，本物質ハ少量(2—5 mg) =於テハ毎常血液凝固ヲ催進シ，中等量 (10 mg) =於テ該作用最强=達シ，大量=於テハ却ツテ血液凝固ヲ抑制セシム．

血液凝固要素タル Thrombin 竝= Fibrinogen ノ含量ハ凝固時間ノ短縮，延長=大約一致シテ增

減ス.

試驗管內實驗ニ於テハ, 低濃度ニテハ影響ナク, 中等度以上ニ於テハ凝固ヲ抑制ス.

次ニ本物質ノ血液凝固ニ對スル作用ヲ篠崎, 黑田ノ實驗シタル多數ノ Guanidin 誘導體ノ該作用ニ比較スルニ, Phenyläthylguanidin, 3,4-Dioxybenzylguanidin, Phenyloxyäthylguanidin 竝ニ α-Phenyläthylguanidin 等ニ近似シ, 何レモ小量乃至中等量ニ於テ催進作用ヲ, 大量ニ於テ抑制作用ヲ現ハス. 而シテ血液凝固催進作用ノ强度ニ於テハ p-Oxybenzylguanidin ニ及バザルコト遠シ.

結　論

1. 青蛙ニ於テハ運動消失, 反射機能減退, 呼吸困難等ヲ招來シ. 次デ動物ハ全麻痺ニ陷リ, 呼吸麻痺, 一部ハ心機能障碍ニテ斃死ス. 此全麻痺ハ中樞性ニシテ特ニ脊髓ノ麻痺甚ダ顯著ナリ. 末梢運動神經ハ侵サレズ. 青蛙ニ對スル本物質ノ作用ヲ藤野, 黑田ノ實驗シタル12種ノ「グアニヂン誘導體」ノ同作用ト比較スルニ, 一部例外ヲ除ケバ一般ニ後者等ノ脊髓性痙攣ヲ發シ次デ末梢性運動麻痺ヲ來タスニ反シ, 本物質ハ聊モ痙攣發作ヲ觀ズシテ中樞性ノ運動麻痺殊ニ脊髓ノ麻痺ヲ招來スルヲ特徵トス.

2. Maus ニ於テハ初メ運動失調, 輕度ノ呼吸促迫ヲ招來シ, 次デ次第ニ運動竝ニ呼吸麻痺ヲ起シ斃死セシム. 其ノ間屢モ痙攣ヲ觀ズ. 家兎ハ初メ呼吸促迫, 不安, 瞳孔縮小等ヲ起シ, 次デ激烈ナル强直性搖搦樣ノ痙攣ヲ發ス. 此痙攣發作鎭靜ニ向フト共ニ全麻痺ニ陷リ, 呼吸麻痺, 循環障碍等ノ下ニ斃死ス. 以上ハ前記12種ノ誘導體ノ作用ニ大約一致スルモ, 本物質ハ Maus ニ於テ痙攣ヲ起サザルヲ以テ差異トナス.

3. 本物質ハ家兎ノ血壓ヲ下降セシム. 其ノ强度ハ Benzylguanidin, Pyperonylguanidin 等ヨリ稍々弱ク p-Oxyphenylguanidin, α-Phenyläthylguanidin 等ヨリ約2倍强シ. 其ノ機轉ハ末梢性ニシテ, 植物神經ニハ無關係ナルモノノ如ク, 恐ラクハ血管筋ノ障碍ニ歸ス可キモノナラン.

4. 本物質ハ蛙摘出心臟ニ對シ抑制的ニ作用ス. 其ノ機轉ハ心臟內刺戟傳導障碍竝ニ心筋自體ノ麻痺ニ在ルモノノ如シ. 之ヲ前記諸種ノ誘導體ノ同作用ト比較スルニ, 極メテ近似スレドモ, 之等諸物質ノ作用ハ心動興奮的分子ヲ有スルニ反シ, 本物質ニ於テハ殆ド之ヲ缺如ス.

5. 本物質ハ家兎摘出小腸竝ニ子宮ニ對シ小量及ビ中等量ニ於テハ興奮的ニ大量ハ麻痺的ニ作用ス. 其ノ侵襲點ハ筋自體ニ在リ. 植物神經ハ之ニ關與セザルモノノ如シ. 本作用ハ性質竝ニ强度ニ於テ Phenyläthylguanidin ニ近似ス.

6. 本物質ハ家兎生體小腸ニ對シ興奮的ニ作用シ, 其ノ侵襲點ハ筋自體ニ在リ.

7. 本物質ハ小量ニ於テ血液凝固催進作用ヲ有シ, 中等量ニ於テ該作用最强ニ達シ, 大量ハ却ツテ血液凝固抑制作用ヲ發現ス. 血中 Fibrinogen 量竝ニ Thrombin 量ハ最强ノ催進作用ヲ現ハス 10mg 適用ノ際ハ增加シ, 抑制作用ヲ現ハス 20mg 適用ノ際ハ減少ス. 試驗管內血液ニ對シテハ稀薄濃度ニテハ何等ノ影響ヲ及ボサザルモ, 高濃度ニテハ著シク其ノ凝固ヲ遲延セシム. 本作用ハ 3,4-Dioxybenzylguanidin, Phenyläthylguanidin, Phenyloxyäthylguanidin, α-Phenyläthylguanidin 等ノ該作用ニ近似ス.

文　獻

1) *Frank, Nothmann* u. *Wagner*, Klin. Wochenschr., Jg. 5, Nr. 45, S. 2100, 1926. 2) *Fujino*, Okayama-Igakkai Zasshi, Jg. 43, Nr. 2, 4, 5, 1931. 3) *Shinozaki*, Ebenda, Jg. 42, Nr. 5, 10, 1930; Jg. 43, Nr. 4, 1931. 4) *Akamatsu*, Ebenda, Jg. 45, Nr. 1, 1933. 5) *Kuroda*, Folia Pharmac.

Japan, Vol. XVIII, Fasc. I, II; Vol. XIX, Fasc. I; Vol. XX, Fasc. I, 1934. 6) *Tokumaru*, Okayama-Igakkai Zasshi, Jg. 45, Nr. 5, 9, 10, 11, 12, 1933. 7) *Uchihashi*, Ebenda, Jg. 48, Nr. 6, 1936. 8) *Tachibana*, Ebenda, Jg. 47, Nr. 10, 1935; 日本藥物學雜誌, 第19卷, 第3號, 昭和10年. 9) *Jordan*, Heffters Handb. d. exp. Pharmak., Bd. I, S. 684. 10) *Loewit*, Ebenda. 11) *Mayer* u. *Stephanson*, Zit. nach Hess. 12) 中澤, 阿部, 日本內科學會雜誌, 第4卷, 904頁, 大正15年－昭和2年. 13) *Hess*, Centralb. für allg. Path. u. path. Anat., Bd. 43, S. 199, 1928.

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

Pharmakologische Untersuchung des Diphenylguanidins.

(I. Mitteilung)

Allgemeine Wirkung, Toxizität, Wirkung auf den Blutdruck, das isolierte Froschherz, und den Darm und Uterus, und Einfluss auf die Blutgerinnbarkeit.

Von

Dr. Tadahiro Tobitani.

Eingegangen am 7. Juli 1938.

Der Verfasser hat eine pharmakologische Untersuchung des Diphenylguanidins unternommen und dabei folgende Ergebnisse erzielt:

1. Beim Frosch führt das Diphenylguanidin eine Herabsetzung der wirkürlichen Bewegungen, der Reflexe, sowie Dyspnoe und dann allgemeine Lähmung herbei. Diese allgemeine Lähmungszustand ist zentralen Ursprungs, besonders bemerkenswert ist die Rückenmarkslähmung. Die peripheren motorischen Nerven sind intakt. Abgesehen von einigen Ausnahmen führen die zahlreichen hiesigen Institut untersuchten Guanidinderivate vom Rückenmark herkommende Krämpfe sowie eine Lähmung der peripheren motorischen Nerven herbei; dagegen verursacht Diphenylguanidin keine Krämpfe und keine Lähmung der peripheren motorischen Nerven.

2. Bei der Maus führt das Diphenylguanidin anfangs Ataxie und leichte Beschleunigung der Atmung herbei. Dann gehen die Tiere allmählich durch Bewegungs- und Atemlähmung zu Grunde; dabei treten keine Krämpfe auf. Beim Kaninchen treten anfangs Beschleunigung der Atmung, Unruhe, Pupillenverengerung und dann heftige, tonisch- klonische Krämpfe auf. Diese Symptome sind fast die gleicher wie bei den oben erwähnter zahlreicher Derivaten, aber ausnahmmsweise verursacht Diphenylguanidin bei der Maus keine Krämpfe.

3. Beim Kaninchen senkt das Diphenylguanidin den Blutdruck. Diese Wirkung ist etwas schwächer als bei dem Benzylguanidin und beim Pyperonylguanidin, und umgefähr zweimal stärker als beim Phenyläthylguanidin. Der Angriffspunkt ist vielleicht peripheren Ursprungs; die autonomen Nerven scheinen nicht beteiligt zu sein.

4. Das Diphenylguanidin wirkt auf das isolierte Herz des Frosches lähmend; sein Angriffspunkt liegt vielleicht im Herzmuskel und im Reizleitungssystem. Die oben erwähnten zahlreichen Derivate wirken in kleinen Dosen auf das Herz reizend, dagegen dieser Stoff nicht.

5. Auf den isolierten Dünndarm des Kaninchens wirkt das Gift in kleinen und mittleren Dosen erregend, dagegen in grossen Dosen lähmend. Der Angriffspunkt ist im Muskel selbst zu suchen, während die autonomen Nerven nicht beteiligt zu sein scheinen. Diese Wirkung ist sehr der des Phenyläthylguanidins nahe verwandt.

6. Auf den im Körper befindlichen Dünndarm des Kaninchens wirkt Diphenylguanidin erregend; sein Angriffspunkt liegt im Muskel selbst.

7. Diphenylguanidin wirkt bei subkutaner Injektion in kleinen Dosen auf die Gerinnungszeit des Blutes verkürzend; in mittleren Dosen wird diese Wirkung am stärksten, mit gleichzeitiger Zunahme des Fibrinogens und Thrombins im Blute; dagegen wirkt es in grossen Dosen verlängernd, mit gleichzeitiger Verminderung des Fibrinogens und Thrombins. Wird der Stoff dem Blute im Reagenzglas zugesetzt, so hat er in niedrigerer Konzentration auf die Blutgerinnbarkeit keinen Einfluss; erst in sehr hoher Konzentration verzögert er die Gerinnungszeit beträchtlich. *(Autoreferat)*

48.

615-099-092

動物體内解毒作用ト其ノ變調ニ關スル研究

岡山醫科大學柿沼内科教室（主任柿沼教授）

醫學士　佐　藤　靜　馬

醫學士　鵜　飼　昌　雄

[昭和13年6月2日受稿]

第1章　序

生體ハ外界ヨリノ傷害ニ對シ，又外界ヨリ體内ニ侵入シタル異物ニ對シ一定ノ防禦作用ヲ有シ，コノ發動ニヨリテ自己ノ安全ヲ維持セント努ムルナリ，コノ反應狀態ガ所謂 Pathergie ノ狀ニシテ Urbach[1] ノ記載ニヨレバ抗原抗體反應ヲ以テスル Allergische Pathergie ト Moro 及ビ Keller[2] 等ノ所謂 Parallergie 及ビ Metallergie ヲ含ム Parallergische Pathergie 竝ニ抗原抗體反應ヲ以テセザル Nicht allergische Pathergie ノ3ニ大