

125.

615.3:615.092.259:612.122

2—3 芳香性「グアニチン」誘導體ノ
家兔血糖ニ及ボス影響ニ就テ
(第2回報告)

實驗的過血糖ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

徳丸 喬

[昭和8年1月23日受稿]

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

Über den Einfluss einiger aromatischer Guanidinderivate
auf den Blutzucker.

II. Mitteilung.

Über den Einfluss einiger aromatischer Guanidinderivate
auf den Hyperglykämie zentralen Ursprunges.

Von

Takasi- Tokumaru.

Eingegangen am 23. Januar 1933.

In der früheren Mitteilung wurde es gefunden, dass einige aromatische Guanidinderivate, wie 3,4-Dioxybenzylguanidin, p-Oxyphenylguanidin, p-Oxybenzylguanidin, α -Phenylaethylguanidin und Phenyloxyaethylguanidin am Kaninchen in kleinen und mittleren Dosen eine Hypoglykämie und in grossen Dosen dagegen eine Hyperglykämie verursachen. In der vorliegenden Arbeit wird am Kaninchen der Einfluss dieser Derivate auf die Hyperglykämie, die infolge der zentralen Erregung des Zuckerzentrums durch Morphin, Diuretin und Coffeinnatriobenzoat hervorgerufen, untersucht.

Wenn normalen Blutzuckerspiegel herabsetzend wirkenden Dosen von diesen Guanidinderivaten mit sonst starke Hyperglykämie verursachende Dosen von Morphin und

Coffein zusammen oder 30 Minuten nacheinander eingespritzt werden, so wirken die ersteren auf die Hyperglykämie als die letzteren deutlich hemmend. Der Grad der Herabsetzung der Hyperglykämie wird wenig beeinflusst durch die Schwankung der Menge der Guanidinderivate und durch die zeitliche Verhältniss der Kombination. Dagegen wird die Hyperglykämie durch Diuretin durch Vor-, Nach oder Mitwirkung dieser Guanidinderivate nicht einheitlich beeinflusst. Nur α -Phenylaethylguanidin wirkt darauf hemmend, aber die anderen 4 Derivate wirken dagegen verstärkend.

Kurz, der Einfluss der hypoglykämischen Dosen dieser aromatischen Guanidinderivate auf die zentralen Hyperglykämie ist je nach der Art der Gifte nicht einheitlich. Die Hyperglykämie des Morphins und des Coffeins kann durch diese Derivate gehemmt werden, während die der Diuretin dagegen meist verstärkt. Dies kann in der Weise erklärt werden: da diese Guanidinderivate in grösseren Dosen Hyperglykämie bedingen können, so haben sie auch in kleineren Dosen die Wirkung latent und diese latente Wirkung zeigt mit der Wirkung des Diuretins einen spezifischen Synergismus.

(Kurze Inhaltsangabe).

内 容

緒 言

實驗材料並ニ方法

實驗成績

- I. 「モルフィン」過血糖ニ及ボス影響
 1. 3,4-「チオキシベンチールグアニジン」
 2. 「バラ・オキシフェニールグアニジン」
 3. 「バラ・オキシベンチールグアニジン」
 4. 「アルファ・フェニールエチールグアニジン」

5. 「フェニールオキシエチールグアニジン」

II. 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス影響

III. 安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボス影響

結 論

文 獻

緒 言

余¹⁾ハ囊ニ「グアニジン」ノ芳香酸性誘導體ノ家兎正常血糖ニ及ボス影響ニ就テ研究シ、之等物質ハ其ノ小量又ハ中等量ニ於テハ血糖降下作用ヲ有シ、一定量ヲ超過スレバ、反ツテ逆作用ヲ呈シ、過血糖ヲ惹起スルヲ證セリ。而シテ此過血糖ノ作用機轉ハ中樞性刺激ニヨリ起ルモノニシテ、コノ血糖降下作用ハ正常血糖量ノ比較的多キモノニ於テ著シキモノノ如ク、又之等誘導體ノ内、量的及ビ時間的關係ヨリ考慮シテ、血糖減少作用ハ「バラ・オキシフェニールグアニジン」ニ於テ最モ作用強クシテ、「バラ・オキシベンチールグアニジン」、「フェニールオキシエ

チー、レグアニジン」之ニ次グト報告セリ。

仍ツテ余ハ更ニ家兎ニ實驗的過血糖ヲ惹起セシメ、夫レニ對スル之等誘導體ノ影響ヲ研究セントス。

而シテ過血糖成立機轉ハ中樞性刺激ニ因ル場合ト、末梢性作用ニ基ヅク場合及ビ神経系統ニ關係ナキ場合トアリ。本篇ニ於テハ專ラ中樞性興奮ニ由ツテ起ル過血糖症ヲ起サシメ、以テ之ニ及ボス以上ノ芳香性「グアニジン」誘導體ノ影響ヲ檢セリ。中樞性作用ヲ有スル藥物ニハ「モルフィン」、 「ヂウレチン」及ビ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ヲ使用セリ。

實驗材料竝ニ方法

家兎ハ健康ナル白色雌性ノモノヲ選ビ、豆腐粕食飼ニテ飼養シ、實驗前 20 時間竝ニ實驗中ハ絶食饑餓ニ保テリ。採血ハ家兎ヲ拘束スルコトナク耳靜脈ヨリ行ヘリ。血糖量測定ハ Hagedorn 及ビ Jensen 氏法ニヨル。第 2 回目ノ實驗ハ第 1 回ノ實驗後約 10 日ヲ經テ同一家兎ニ於テ行ヘリ。

藥物ハ毎常新鮮ナル水溶液トナシ側腹皮下ニ注射セリ。

藥物用量ハ總テ家兎體重 1 kg ニ對スル mg 量ヲ以テ記載セリ。

使用セル藥品ハ次ノ如シ。「ヂウレチン」ハ Merck 製品、「モルフィン」及ビ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ハ日本藥局方、「グアニジン」誘導體ハ 3.4-「ヂオキシベンチールグアニジン」、 「パラ・オキシフェニールグアニジン」、 「アラ・オキシフェニールグアニジン」、 「アルファフェニールエチールグアニジン」及ビ「フェニールオキシエチールグアニジン」ニシテ、何レモ武田商店研究部ノ合製ニヨルモノナリ。

本實驗ハ昭和 6 年 10—12 月ニ行ヒタリ。

實 驗 成 績

I. 「モルフィン」過血糖ニ及ボス「グアニジン」

誘導體ノ影響ニ就テ

「モルフィン」ガ糖尿 (Damman²⁾, Naunyn³⁾, v. Norden⁴⁾, Coronedi⁵⁾, Giacosa⁶⁾, Benedix⁷⁾, Luzzato⁸⁾ 等) 及ビ過血糖 (Luzzato⁸⁾, Aner 及ビ Kleiner⁹⁾, Rossa¹⁰⁾, Steward 及ビ Rogoff¹¹⁾, 加藤¹²⁾, 林¹³⁾) ヲ來スコトハ多クノ學者ノ認ムル所ナリ。而シテ「モルフィン」過血糖及ビ糖尿ノ原因ニ就テハ、Holn¹⁴⁾ ハ末梢性ニ肝臟ニ對スル作用ナリト説ケルモ、Eckhard¹⁵⁾ ハ「モルフィン」過血糖ハ脊髓ヲ切斷セル動物又ハ内臟神經ヲ切斷セル動物ニハ現レザルコトヲ實驗シ、Luchsinger¹⁶⁾, Lepine¹⁷⁾ モ之ニ賛セリ。小林¹⁸⁾ ハ、「モルフィン」過血糖ハ内臟神經切斷及ビ副腎摘出動物ニ於テハ現レ難キモ、尙ホ僅ニ現ルコトヲ實驗シテ、「モルフィン」ハ主トシテ交感神經ノ中樞部ヲ刺激シテ内臟神經ヲ介シテ副腎「アドレナリン」ノ分泌増加ヲ起サシメテ血糖ヲ増加セシムルモ、尙ホ末梢性ニモ僅ニ血糖ヲ増加セシムル作用アリトナシ、Marenziti¹⁹⁾ モ亦略ボ同様ノ報告ヲセリ。山口²⁰⁾ ハ「モルフィン」ニテ内臟神經切斷ノ際ニ起ル血糖量増加ヲ迷走

神經中樞部刺激ニヨルモノトシ、且「モルフィン」ノ中樞刺激部位ハ糖中樞ニ於テ最下位ニ位スルモノトセリ。之ヲ要スルニ、「モルフィン」過血糖ハ主トシテ中樞性興奮ニヨリ起ルモノト一般ニ認メララルガ如シ。

1. 3.4-「デオキシベンチールグアニジン」ノ影響

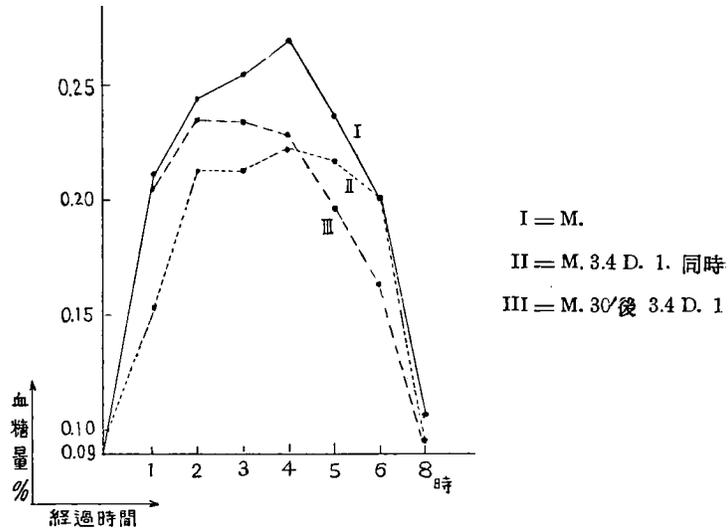
先ヅ家兎ニ「モルフィン」20 mgヲ注射シ、其ノ過血糖ノ經過ヲ觀察シ、其ノ最大増加率ヲ求め、約10日間ノ後、其ノ家兎ニ同量ノ「モルフィン」ト本物質ノ正常血糖降下作用ヲ起スベキ最小有效量1 mg及ビ最大有效量3 mgヲ同時ニ與ヘ、又ハ豫メ「モルフィン」ニテ過血糖ノ傾向ヲ起サシメシ後30分ニシテ本物質ヲ注射シ、血糖ノ經過ヲ觀察シ、其ノ最大増加率ヲ求め、本物質ノ「モルフィン」過血糖ニ及ボス影響ヲ觀察セリ(以下物質ノ場合モ同様)。其ノ成績第1表及ビ第1圖ニ示スガ如シ。

第1表 「モルフィン」過血糖ニ及ボス3.4-「デオキシベンチールグアニジン」ノ影響

M. = 「モルフィン」20 mg 3.4 D. = 3.4-「デオキシベンチールグアニジン」

例	家兎 體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量								最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %
			注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	5時	6時		
1	2050	M.	0.091	0.211	0.243	0.257	0.273	0.238	0.201	0.103	200	
	2050	M. 3.4 D. 1 同時	0.107	0.153	0.212	0.212	0.232	0.228	0.119	0.097	118	82
	2000	M. 30'後 3.4 D. 1	0.101	0.207	0.236	0.232	0.229	0.192	0.163	0.091	133	67
2	1850	M.	0.098	0.143	0.187	0.190	0.214	0.236	0.198	0.114	141	
	2000	M. 3.4 D. 1 同時	0.107	0.127	0.194	0.210	0.181	0.198	0.147	0.093	96	45
	1950	M. 30'後 3.4 D. 1	0.104	0.156	0.207	0.228	0.216	0.219	0.193	0.082	118	23
3	2350	M.	0.102	0.192	0.231	0.254	0.263	0.227	0.199	0.105	157	
	2350	M. 3.4 D. 3 同時	0.100	0.220	0.254	0.235	0.257	0.234	0.224	0.187	157	0
	2350	M. 30'後 3.4 D. 3	0.104	0.129	0.244	0.250	0.241	0.243	0.225	0.101	145	12
4	2250	M.	0.083	0.189	0.264	0.265	0.248	0.214	0.189	0.112	219	
	2200	M. 3.4 D. 3 同時	0.089	0.163	0.193	0.253	0.245	0.234	0.205	0.105	184	35
	2150	M. 30'後 3.4 D. 3	0.098	0.178	0.207	0.253	0.249	0.224	0.129	0.091	158	61

第 1 圖



即チ何レノ實驗例ニ於テモ本物質ト「モルフィン」トヲ併用スレバ、血糖増加率ハ「モルフィン」單獨ノモノニ比シ減少セリ。即チ兩者ヲ同時ニ併用セル場合ニハ、各2例ノ實驗ニ於テ本物質ノ量1mgノ場合ニハ118%及ビ96%ノ血糖増加率ヲ示シ、3mgノ場合ニハ157%及ビ184%ノ増加率ヲ示セリ。而シテ之ヲ各ノ對照例タル「モルフィン」單獨ノ血糖増加率ニ比スレバ、1mg併用ノ場合ニハ82%ト45%、3mgニ於テハ1例ニテハ差異ナラモ他ノ1例ニテハ35%ノ減少ヲ示シタリ。

又「モルフィン」注射後30分ニシテ本物質ヲ併用セシ場合ニハ、本物質ノ1mgニテハ133%ト118%、3mgニテハ145%ト158%ノ増加率ヲ示シ、之ヲ「モルフィン」單獨ノ對照例ニ比較スルニ、1mg併用ノ場合ニハ67%ト23%、3mgノ時ハ12%ト61%夫々減少ヲ現シタリ。

2. 「バラ・オキシフェニールグアニジン」ノ影響

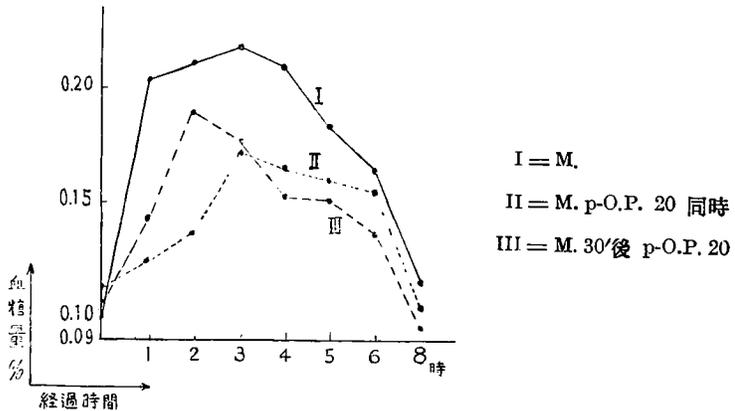
「バラ・オキシフェニールグアニジン」ノ5mgト20mgヲ「モルフィン」20mgト併用シ、血糖状態ヲ觀察シタルニ、前物質ノ場合ト殆ド同様ノ成績ヲ得タリ。即チ第2表及ビ第2圖ニ示スガ如シ。

第2表 「モルフィン」過血糖ニ及ボス「バラ・オキシフェニールグアニジン」ノ影響

M. = 「モルフィン」20 mg p-O.P. = 「バラ・オキシフェニールグアニジン」

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量								最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %
			注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	5時	6時		
1	1850	M.	0.104	0.185	0.265	0.293	0.265	0.271	0.249	0.195	182	7 69
	1750	M. p-O.P. 5 同時	0.093	0.174	0.256	0.214	0.177	0.159	0.143	0.110	175	
	1750	M. 30'後 p-O.P. 5	0.107	0.210	0.200	0.231	0.197	0.197	0.171	0.102	113	
2	2050	M.	0.086	0.219	0.252	0.250	0.258	0.217	0.177	0.101	200	71 54
	1950	M. p-O.P. 5 同時	0.109	0.163	0.190	0.253	0.230	0.187	0.136	0.081	129	
	2000	M. 30'後 p-O.P. 5	0.098	0.124	0.182	0.242	0.219	0.166	0.125	0.081	146	
3	2150	M.	0.099	0.203	0.210	0.219	0.183	0.167	0.167	0.112	121	65 36
	2200	M. p-O.P. 20 同時	0.111	0.123	0.138	0.174	0.168	0.160	0.156	0.107	56	
	2300	M. 30'後 p-O.P. 20	0.102	0.143	0.189	0.175	0.153	0.151	0.139	0.097	85	
4	2100	M.	0.101	0.196	0.214	0.233	0.229	0.203	0.181	0.102	131	45 61
	2200	M. p-O.P. 20 同時	0.111	0.167	0.192	0.207	0.177	0.146	0.120	0.101	86	
	2150	M. 30'後 p-O.P. 20	0.104	0.142	0.160	0.175	0.162	0.155	0.121	0.099	70	

第 2 圖



3. 「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ影響

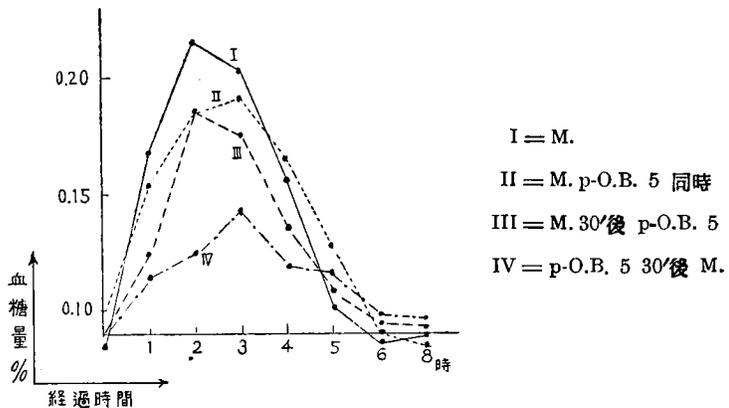
本物質ノ 5 mg 及ビ 20 mg テ「モルフィン」20 mg ト併用シ、其ノ血糖ノ經過ヲ觀察シタルニ、第3表第3圖ニ示スガ如シ。

第 3 表 「モルフィン」過血糖ニ及ボス「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ影響

M. = 「モルフィン」20 mg p-O.P. = 「バラ・オキシベンチールグアニジン」

例	家兎 體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量								最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %
			注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	5時	6時		
1	2550	M.	0.086	0.166	0.218	0.201	0.159	0.104	0.084	0.090	153	
	2600	M. p-O.B. 5 同時	0.096	0.156	0.187	0.191	0.163	0.126	0.092	0.084	99	54
	2550	M. 30'後 p-O.B. 5	0.098	0.125	0.187	0.178	0.139	0.108	0.093	0.093	91	62
	2500	p-O.B. 5 30'後 M.	0.097	0.106	0.127	0.147	0.158	0.121	0.103	0.092	60	93
2	2150	M.	0.099	0.183	0.194	0.241	0.138	0.104	0.085	0.090	143	
	2200	M. p-O.B. 5 同時	0.098	0.177	0.209	0.165	0.145	0.117	0.094	0.085	113	30
	2250	M. 30'後 p-O.B. 5	0.098	0.143	0.173	0.132	0.135	0.108	0.105	0.093	76	67
	2300	p-O.B. 5 30'後 M.	0.087	0.163	0.174	0.178	0.174	0.138	0.116	0.087	104	39
3	2500	M.	0.097	0.219	0.207	0.231	0.187	0.161	0.128	0.107	138	
	2550	M. p-O.B. 20 同時	0.098	0.165	0.176	0.142	0.123	0.131	0.096	0.096	79	59
	2450	M. 30'後 p-O.B. 20	0.100	0.119	0.158	0.173	0.144	0.124	0.107	0.088	73	65
	2450	p-O.B. 20 30'後 M.	0.105	0.122	0.181	0.172	0.163	0.116	0.102	0.085	73	65
4	2800	M.	0.101	0.201	0.247	0.254	0.231	0.182	0.143	0.099	151	
	2850	M. p-O.B. 20 同時	0.099	0.152	0.241	0.218	0.224	0.171	0.129	0.100	143	8
	2750	M. 30'後 p-O.B. 20	0.102	0.148	0.155	0.207	0.193	0.159	0.101	0.090	102	49
	2700	p-O.B. 20 30'後 M.	0.099	0.140	0.199	0.192	0.192	0.138	0.107	0.087	101	50

第 3 圖



即チ兩者同時併用ノ場合及ビ「モルフィン」前處置ノ場合ニ於テハ、前物質ト同様ニ血糖增加率ハ減少セリ。

更ニ本物質ニテ前處置後 30 分ニシテ「モルフィン」ヲ併用セシ場合ニ於テモ、其ノ成績ハ何レモ血糖増加率ノ減少ヲ示シタリ。

4. 「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ノ影響

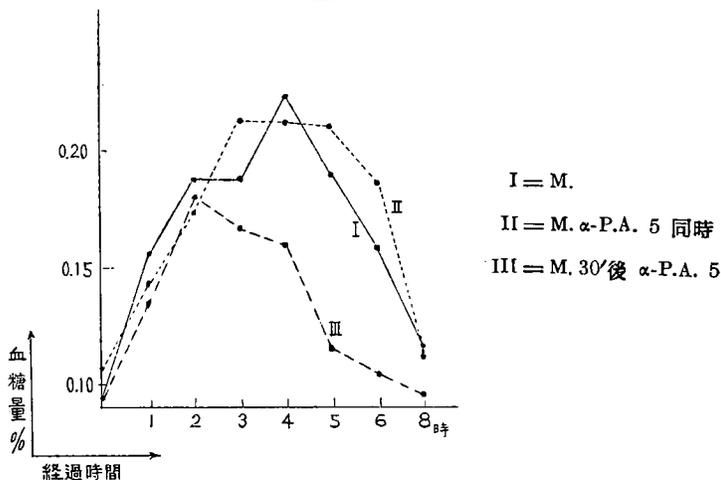
本物質ノ 3 mg 及ビ 5 mg ヲ「モルフィン」ト併用シタルニ、其ノ成績第 4 表第 4 圖ニ示スガ如シ。

第 4 表 「モルフィン」過血糖ニ及ボス「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ノ影響

M. = 「モルフィン」20 mg α-P.A. = 「アルファ・フェニールエチールグアニジン」

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量								最大增加率 %	對照ニル減少率 %
			注射前	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時	6 時	8 時		
1	2850	M.	0.090	0.201	0.236	0.215	0.189	0.176	0.138	0.089	162	
	2900	M. α-P.A. 3 同時	0.091	0.169	0.189	0.220	0.201	0.174	0.171	0.085	141	21
	3000	M. 30'後 α-P.A. 3	0.093	0.133	0.189	0.219	0.206	0.196	0.153	0.093	142	20
2	1700	M.	0.072	0.085	0.110	0.142	0.147	0.145	0.120	0.115	104	
	1700	M. α-P.A. 3 同時	0.071	0.073	0.074	0.091	0.109	0.115	0.119	0.094	67	37
	1700	M. 30'後 α-P.A. 3	0.080	0.081	0.112	0.120	0.122	0.103	0.091	0.082	52	52
3	3000	M.	0.097	0.156	0.187	0.188	0.224	0.191	0.161	0.110	130	
	2850	M. α-P.A. 5 同時	0.105	0.145	0.176	0.214	0.216	0.211	0.187	0.112	105	25
	2750	M. 30'後 α-P.A. 5	0.096	0.140	0.180	0.167	0.160	0.117	0.105	0.094	88	42
4	2000	M.	0.079	0.126	0.165	0.184	0.148	0.135	0.115	0.080	132	
	1850	M. α-P.A. 5 同時	0.096	0.165	0.186	0.197	0.153	0.107	0.096	0.090	105	27
	1900	M. 30'後 α-P.A. 5	0.094	0.171	0.205	0.206	0.194	0.153	0.111	0.089	122	10

第 4 圖



即チ本實驗ニ於テモ兩者併用ニヨリ其ノ血糖增加率減少シタリ。

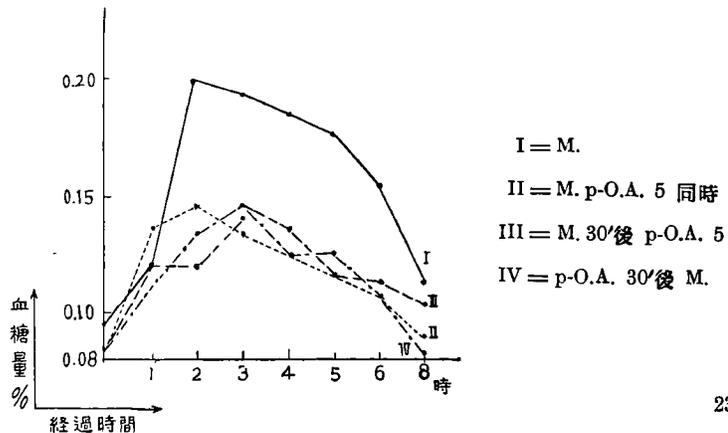
5. 「フェニールオキシエチールグアニジン」ノ影響

本物質ノ 5mg 及ビ 10mg ト「モルフィン」トヲ併用シ其ノ作用ヲ窺ヒタルニ、第 5 表第 5 圖ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 5 表 「モルフィン」過血糖ニ及ボス「フェニールオキシエチールグアニジン」ノ影響
M. = 「モルフィン」20mg p-O.A. = 「フェニールオキシエチールグアニジン」

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量								最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %
			注射前	注射後	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時	6 時		
1	1950	M.	0.098	0.121	0.199	0.185	0.176	0.169	0.145	0.112	103	
	2100	M. p-O.A. 5 同時	0.087	0.139	0.147	0.137	0.129	0.118	0.107	0.090	68	35
	2150	M. 30'後 p-O.A. 5	0.085	0.121	0.124	0.140	0.139	0.117	0.112	0.103	64	39
	2200	p-O.A. 5 30'後 M.	0.085	0.112	0.131	0.145	0.129	0.126	0.108	0.088	70	33
2	2250	M.	0.090	0.160	0.190	0.211	0.163	0.128	0.108	0.101	134	
	2250	M. p-O.A. 5 同時	0.096	0.126	0.191	0.181	0.179	0.147	0.089	0.084	98	36
	2200	M. 30'後 p-O.A. 5	0.085	0.121	0.153	0.174	0.176	0.129	0.088	0.089	107	27
	2250	p-O.A. 5 30'後 M.	0.090	0.118	0.187	0.159	0.190	0.183	0.147	0.094	111	23
3	2650	M.	0.085	0.189	0.212	0.237	0.229	0.221	0.190	0.112	178	
	2600	M. p-O.A. 10 同時	0.098	0.156	0.184	0.182	0.186	0.181	0.132	0.087	146	32
	2550	M. 30'後 p-O.A. 10	0.091	0.140	0.191	0.202	0.200	0.194	0.169	0.116	121	25
	2600	p-O.A. 10 30'後 M.	0.076	0.152	0.201	0.194	0.190	0.150	0.147	0.110	164	14
4	2300	M.	0.089	0.204	0.199	0.236	0.226	0.216	0.178	0.116	165	
	2100	M. p-O.A. 10 同時	0.094	0.158	0.198	0.205	0.201	0.148	0.139	0.102	119	46
	2050	M. 30'後 p-O.A. 10	0.092	0.147	0.162	0.188	0.194	0.171	0.124	0.097	111	54
	2100	p-O.A. 10 30'後 M.	0.094	0.142	0.165	0.208	0.178	0.162	0.137	0.094	121	44

第 5 圖



即チ本實驗ニ於テモ何レノ場合ニモ血糖増加率ハ各ノ對照例ノモノヨリ減少ヲ示シタリ。

次ニ以上5種ノ芳香性「グアニチン」誘導體ノ「モルフィン」過血糖ニ及ボス影響ヲ比較ノ爲メ、其ノ平均價ヲ求メ一括シテ表示シ、「モルフィン」單獨ノ場合ノ血糖ノ最大増加率、兩者同時併用ノ場合、「モルフィン」投與後30分ニシテ「グアニチン」誘導體併用後ノ血糖最大増加率及ビ誘導體投與後30分ニシテ「モルフィン」ヲ併用セシ場合ノ最大増加率竝ニ併用ニヨル増加率ノ減少度ヲ示セバ第6表ノ如シ。

第 6 表

M. = 「モルフィン」20 mg G. = 「グアニチン」誘導體

薬 名	薬物注射量 (mg)	M.最大血糖 増加率	M.及ビG.同時併用		M. 30'後 G. 併用		G. 30'後 M. 併用	
			最大血糖 増加率	減少率	最大血糖 増加率	減少率	最大血糖 増加率	減少率
3.4-「デオキシ ベンチールグアニチン」	1	171	107	64	126	45		
	3	188	172	16	154	34		
「バラ・オキシ フェニールグアニチン」	5	191	152	39	130	61		
	20	126	71	55	72	54		
「バラ・オキシ ベンチールグアニチン」	5	148	106	42	84	64	82	66
	20	145	111	34	88	57	87	58
「アルファ・フェニール エチールグアニチン」	3	133	104	29	97	36		
	5	131	105	26	105	26		
「フェニールオキシ エチールグアニチン」	5	129	83	46	86	43	91	38
	10	172	133	39	116	56	143	29

即チ以上ノ實驗成績ヨリ「モルフィン」過血糖ニ及ボス芳香性「グアニチン」誘導體ノ影響ヲ觀察スルニ、5種ノ芳香性「グアニチン」誘導體ハ何レモ、之ヲ「モルフィン」ト同時又ハ30分後、或ハ30分前ニ併用スルモ、其ノ併用ノ際ノ血糖増加率ハ「モルフィン」單獨ノ場合ニ比シ著シキ減少ヲ示セリ。而シテ之ヲ併用ノ時間的關係ヨリ見ルニ、物質ノ如何ニヨリ著明ナル差異ヲ現サザル場合モ多キモ、一般ヨリ觀レバ、兩者同時ニ併用シタル場合ヨリモ「モルフィン」作用後30分ニシテ「グアニチン」誘導體ヲ作用セシメタル場合ニ減少率大ナル場合多ク、誘導體ヲ以テ前處置セシ場合モ之ニ近キ成績ヲ示セリ。更ニ量ノ關係ヨリ見ルニ、之等物質ノ正常血糖降下作用ヲ起スベキ最小及ビ最大有效量ハ、「モルフィン」トノ併用ノ場合ニ於テ血糖降下作用ニハ何等著明ナル差異ヲ呈セザルモノノ如シ。

II. 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス影響

「ヂウレチン」ガ過血糖及ビ糖尿ヲ起スコトハ Jacobj²¹⁾, Richter²²⁾, Rose²³⁾等以來多數學者

ノ認ムル所ニシテ、之等ノ作用機轉ハ Pollak²⁴⁾, Nisi²⁵⁾, E. Bardier, Duchen 及ビ Stillmukes²⁶⁾, 森田²⁷⁾ 等ノ研究ニヨリテ中樞性刺激ニヨルモノトサレタリ。然レドモ Jarisch²⁸⁾, Naito 及ビ Fujii²⁹⁾, 三神³⁰⁾ 等ハ内臓神經切斷後ト雖モ尙ホ過血糖及ビ糖尿ヲ惹起セシメ得レドモ、正常家兎ニ於ケルモノヨリ數等弱キ程度ナルコトヲ實驗シ、今村³¹⁾, 岡添³²⁾, 杉本³³⁾ 等ハ「アトロピン」ノ少量ノ前處置ハ「ヂウレチン」過血糖ニ抑制的ニ作用スト云ヘリ。

要スルニ、「ヂウレチン」ハ主トシテ中樞性ニ作用シテ過血糖及ビ糖尿ヲ起シ、末梢性ニモ亦之ヲ表ス作用ヲ存スルモノト推思サルモ、其ノ作用タルヤ極メテ輕度ナルモノナラン。仍ツテ余ハ「ヂウレチン」ニ因ル過血糖ニ對シ芳香性「グアニジン」誘導體ガ如何ニ働クヤヲ檢セリ。

1. 3.4-「ヂオキシベンチールグアニジン」ノ影響

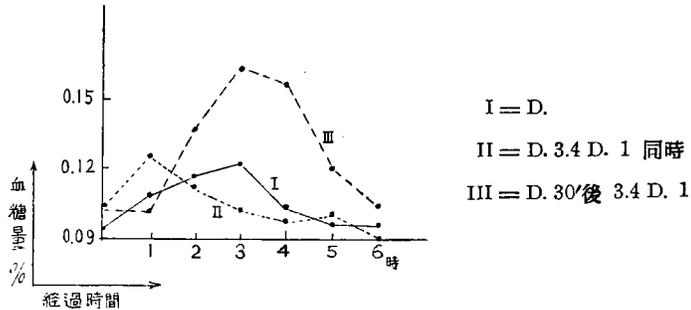
家兎ニ「ヂウレチン」500 mg ヲ注射シ其ノ過血糖ノ經過ヲ觀察シ最大増加率ヲ求メ、一定時日ノ後體重ノ著シキ變動ナキモノヲ選ビ、夫々ノ家兎ニ「ヂウレチン」ノ同量ト本物質ノ正常血糖ニテ降下作用ヲ起ス最小有效量 1 mg 及ビ最大有效量 3 mg トヲ同時ニ併用シ、又ハ「ヂウレチン」投與後 30 分ノ間ヲオキテ本物質ヲ與ヘ血糖ノ經過ヲ觀察シ、其ノ最大増加量ヲ以テ彼我相對照シ、以テ本物質ノ「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス影響ヲ觀察セリ。(以下ノ物質モ同様) 其ノ成績第 7 表第 6 圖ノ如シ。

第 7 表 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス 3.4-「ヂオキシベンチールグアニジン」ノ影響

D. = 「ヂウレチン」500 mg 3.4 D. = 3.4-「ヂオキシベンチールグアニジン」

例	家兎 體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量						最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %	
			注射前	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時			6 時
1	1900	D.	0.098	0.122	0.150	0.150	0.169	0.130	0.108	72	
	1950	D. 3.4 D. 1 同時	0.103	0.124	0.133	0.152	0.134	0.099	0.095	47	- 25
	1950	D. 30'後 3.4 D. 1	0.099	0.123	0.149	0.162	0.171	0.149	0.138	72	0
2	2400	D.	0.092	0.109	0.117	0.121	0.103	0.098	0.096	31	
	2300	D. 3.4 D. 1 同時	0.102	0.124	0.112	0.103	0.099	0.099	0.091	21	- 10
	2350	D. 30'後 3.4 D. 1	0.104	0.105	0.138	0.162	0.157	0.121	0.107	55	+ 24
3	2600	D.	0.094	0.115	0.135	0.146	0.142	0.096	0.094	55	
	2700	D. 3.4 D. 3 同時	0.091	0.138	0.216	0.234	0.248	0.188	0.195	172	+117
	2800	D. 30'後 3.4 D. 3	0.095	0.118	0.185	0.192	0.145	0.132	0.102	102	+ 47
4	2550	D.	0.102	0.127	0.136	0.141	0.121	0.110	0.092	38	
	2500	D. 3.4 D. 3 同時	0.098	0.151	0.144	0.131	0.112	0.098	0.093	31	- 7
	2450	D. 30'後 3.4 D. 3	0.097	0.110	0.132	0.146	0.137	0.115	0.119	51	+ 13

第 6 圖



本實驗成績ニ據レバ、「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス本物質ノ作用ハ不定ナリ。兩者ヲ同時ニ併用セル場合ニ於テハ、本物質ノ 1mg ニテハ血糖増加率ハ「ヂウレチン」單獨ノ場合ヨリモ 25% 及ビ 10% ノ減少ヲ示セルモ、3mg ニテハ、1 例ハ 7% ノ減少ヲ、他ノ 1 例ハ 117% ノ増加ヲ示セリ。

「ヂウレチン」前處置ノ場合ニ於テハ、1 mg ニテハ對照例ニ比シ 1 例ハ増減ナキモ、他ノ 1 例ニテハ 24% ヲ増加セリ。3 mg ニテハ 47% 及ビ 13% ノ増加ヲ示セリ。

即チ本實驗例ニテハ「ヂウレチン」ト本物質トヲ同時ニ作用セシメシ際ハ、「ヂウレチン」ニヨル過血糖ハ本物質ニヨリ多クハ減少ヲ示シ、時ニ却ツテ増加ヲ起シタレドモ、「ヂウレチン」ヲ以テ前處置ノ場合ニ於テハ本物質ニヨリ何レモ血糖増加率ノ増大ヲ呈セリ。

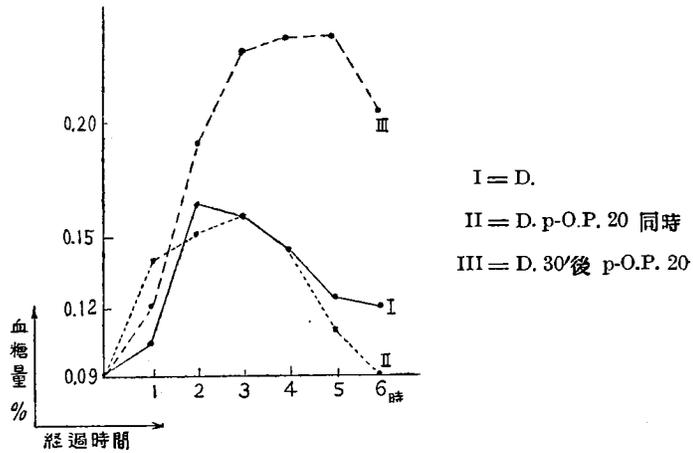
2. 「バラ・オキシフェニールグアニジン」ノ影響

第 8 表 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「バラ・オキシフェニールグアニジン」ノ影響

D. = 「ヂウレチン」500 mg p-O.P. = 「バラ・オキシフェニールグアニジン」

例	家兎體重 (g)	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量							最大增加率 (%)	對照ニル對減少率 (%)
			注射前	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時	6 時		
1	1850	D.	0.103	0.103	0.113	0.112	0.112	0.099	0.095	10	
	1900	O. p-O.P. 5 同時	0.087	0.124	0.155	0.171	0.121	0.106	0.082	96	+ 86
	2000	D. 30'後 p-O.P. 5	0.085	0.115	0.124	0.105	0.094	0.094	0.092	45	+ 35
2	2150	D.	0.084	0.144	0.182	0.187	0.183	0.178	0.137	122	
	2100	D. p-O.P. 5 同時	0.100	0.128	0.153	0.224	0.267	0.297	0.270	129	+ 7
	2100	D. 30'後 p-O.P. 5	0.095	0.142	0.164	0.197	0.254	0.223	0.182	167	+ 45
3	2200	D.	0.092	0.117	0.156	0.189	0.160	0.120	0.099	105	
	2200	D. p-O.P. 20 同時	0.100	0.107	0.154	0.211	0.230	0.196	0.134	130	+ 25
	2000	D. 30'後 p-O.P. 20	0.089	0.149	0.180	0.194	0.185	0.160	0.117	118	+ 13
4	2250	D.	0.091	0.105	0.165	0.160	0.147	0.124	0.121	81	
	2300	D. p-O.P. 20 同時	0.087	0.142	0.152	0.160	0.147	0.112	0.091	97	+ 16
	2400	D. 30'後 p-O.P. 20	0.091	0.119	0.189	0.228	0.237	0.237	0.206	160	+ 79

第 7 圖



本物質ノ 5 mg 及ビ 20 mg ト「ヂウレチン」500 mg トヲ併用シタルニ、其ノ成績ハ第 8 表第 7 圖ニ示スガ如シ。

本物質ノ場合ニハ併用ニ際シ何レノ例ニ於テモ血糖量ノ増加率ハ各ノ對照例ヨリ増加セリ。即チ兩者ヲ同時ニ併セル場合ニ於テハ、5 mg ニテハ 86% 及ビ 7% ノ増加ヲ示シ、20 mg ノ場合ニハ 25% 及ビ 16% ノ増加ヲ示セリ。

更ニ「ヂウレチン」前處置ノ場合ニハ本物質ノ 5 mg ニテハ 35% 及ビ 45% ノ場加ヲ、20 mg ニテハ 13% 及ビ 79% ノ増加ヲ示シタリ。

3. 「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ノ影響

本物質ノ 3 mg 及ビ 5 mg ト「ヂウレチン」トヲ併用シ、後者ノ過血糖ニ及ボス前者ノ影響ヲ窺ヒタルニ、第 9 表及ビ第 8 圖ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

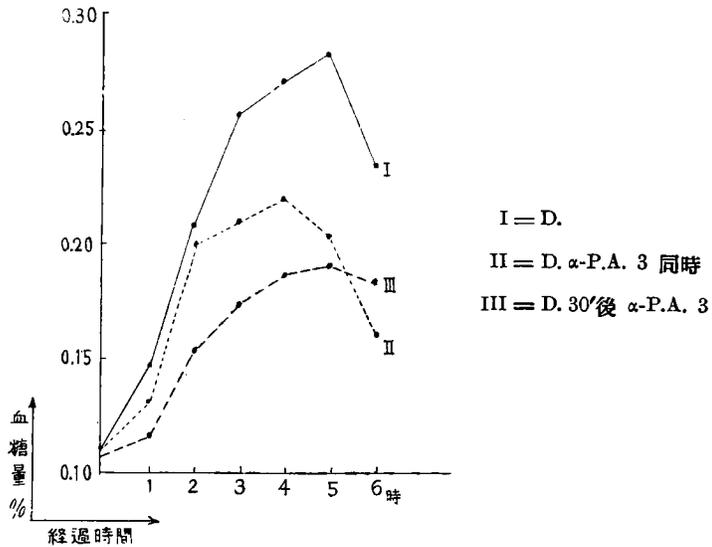
第 9 表 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ノ影響

D. = 「ヂウレチン」500 mg α-P.A. = 「アルファ・フェニールエチールグアニジン」

例	家兔體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量							最大增加率 %	對照ニル對減少率 %
			注射前	注射後	1 時	2 時	3 時	4 時	5 時		
1	2200	D.	0.107	0.148	0.207	0.257	0.271	0.283	0.234	164	
	2200	D. α-P.A. 3 同時	0.105	0.131	0.201	0.211	0.221	0.201	0.160	110	- 54
	2200	D. 30'後 α-P.A. 3	0.107	0.114	0.157	0.172	0.188	0.192	0.185	79	- 65
2	2250	D.	0.087	0.146	0.156	0.151	0.161	0.159	0.151	85	
	2250	D. α-P.A. 3 同時	0.115	0.167	0.168	0.158	0.158	0.146	0.117	46	- 39
	2150	D. 30'後 α-P.A. 3	0.102	0.142	0.139	0.129	0.141	0.142	0.120	39	- 46

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 量 糖								最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %
			注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	5時	6時		
3	2050	D.	0.084	0.126	0.128	0.125	0.119	0.112	0.102	52	— 33	
	2050	D. α-P.A. 5 同時	0.105	0.119	0.125	0.106	0.105	0.100	0.093	19		
	2000	D. 30'後 α-P.A. 5	0.102	0.126	0.151	0.134	0.118	0.115	0.101	48		— 4
4	2450	D.	0.096	0.221	0.289	0.350	0.310	0.298	0.284	265	—135	
	2350	D. α-P.A. 5 同時	0.096	0.117	0.197	0.211	0.206	0.182	0.105	130		
	2350	D. 30'後 α-P.A. 5	0.104	0.131	0.135	0.131	0.135	0.096	0.093	30		—235

第 8 圖



本實驗ニテハ何レノ例ニ於テモ併用ノ場合ニ對照例ヨリ血糖增加率ノ明カニ減少セルヲ知ル。

即チ兩者同時併用ノ場合ニハ、3 mg ニテハ 54% 及ビ 39% ノ減少ヲ、5 mg ニテハ 33% 及ビ 135% ノ減少ヲ示セリ。

又「ヂウレチン」前處置ノ例ニテハ、3 mg ニテハ 85% 及ビ 46% ノ減少ヲ、5 mg ニテハ 4% 及ビ 235% ノ減少ヲ示セリ。

4. 「フェニールオキシエチルグアニジン」ノ影響

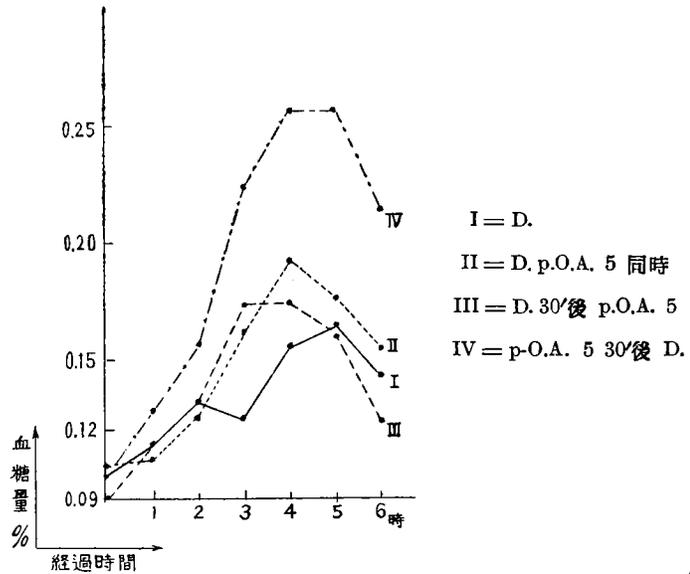
本物質ノ 5 mg 及ビ 10 mg ト「ヂウレチン」ト併用シタルニ、其ノ成績第 10 表及ビ第 9 圖ニ示スガ如シ。

第10表 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「フェニールオキシエチールグアニジン」ノ影響

D. = 「ヂウレチン」500 mg p-O.A. = 「フェニールオキシエチールグアニジン」

例	家兎 體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量							最大 增加率 %	對照ニ 對增 減率 %
			注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	5時		
1	1850	D.	0.102	0.111	0.132	0.124	0.158	0.166	0.143	62	
	1900	D. p-O.A. 5 同時	0.105	0.109	0.127	0.162	0.193	0.178	0.155	83	+ 21
	1850	D. 30'後 p-O.A. 5	0.093	0.112	0.131	0.171	0.174	0.161	0.121	87	+ 25
	1800	p-O.A. 5 30'後 D.	0.107	0.124	0.158	0.227	0.258	0.258	0.213	141	+ 79
2	2150	D.	0.117	0.155	0.188	0.161	0.115	0.108	0.098	61	
	2250	O. p-O.A. 5 同時	0.104	0.121	0.140	0.115	0.105	0.100	0.084	34	- 27
	2200	D. 30'後 p-O.A. 5	0.098	0.184	0.230	0.232	0.224	0.188	0.146	147	+ 86
	2150	p-O.A. 5 30'後 D.	0.110	0.134	0.160	0.152	0.166	0.110	0.095	51	- 10
3	2200	D.	0.111	0.149	0.213	0.275	0.306	0.269	0.235	265	
	2150	D. p-O.A. 10 同時	0.078	0.124	0.209	0.245	0.254	0.207	0.158	225	- 40
	1950	D. 30'後 p-O.A. 10	0.089	0.095	0.112	0.142	0.155	0.147	0.128	74	- 91
	1950	p-O.A. 10 30'後 D.	0.100	0.165	0.160	0.197	0.142	0.096	0.080	97	-168
4	3000	D.	0.112	0.124	0.148	0.131	0.159	0.147	0.123	42	
	3050	D. p-O.A. 10 同時	0.091	0.135	0.160	0.170	0.151	0.121	0.102	86	+ 44
	2950	D. 30'後 p-O.A. 10	0.093	0.121	0.146	0.180	0.140	0.106	0.090	93	+ 51
	2900	p-O.A. 10 30'後 D.	0.098	0.108	0.159	0.191	0.152	0.104	0.093	94	+ 52

第 9 圖



即チ本物質ノ場合ニハ「ヂウレチン」過血糖ハ抑制セララル場合ト、增強セシメラル場合トアリテ不定ナリ。

先ヅ兩者同時併用ノ場合ニ於テハ、本物質ノ5mgニテハ、對照例ニ比シ1例ハ21%ノ増加ヲ示シ、他ハ27%ノ減少ヲ示セリ。10mgニテハ、1例ハ40%ノ減少ヲ示シ、他ノ1例ハ44%ノ増加ヲ現セリ。

次ニ「ヂウレチン」前處置ノ場合ニ於テハ、5mgニテハ25%及ビ86%ノ増加ヲ示シ、10mgニテハ1例ハ91%ノ減少ヲ、他ノ1例ハ51%ノ増加ヲ示シタリ。

更ニ本物質前處置後「ヂウレチン」ヲ用ヒシ例ニ於テハ、5mgニテハ1例ハ79%ノ増加ヲ、1例ハ10%ノ減少ヲ示シ、10mgニテハ1例ハ168%ノ減少ヲ、他ノ1例ハ52%ノ増加ヲ現セリ。

本實驗成績ヨリ見ルニ、本物質併用ノ結果ハ「ヂウレチン」ニ由ル血糖増加率ノ増減不定ニシテ、減少率著シキモノヲ見ルニ、「ヂウレチン」單獨作用ノ強キモノニ於テ現ルモノノ如シ。

5. 「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ影響

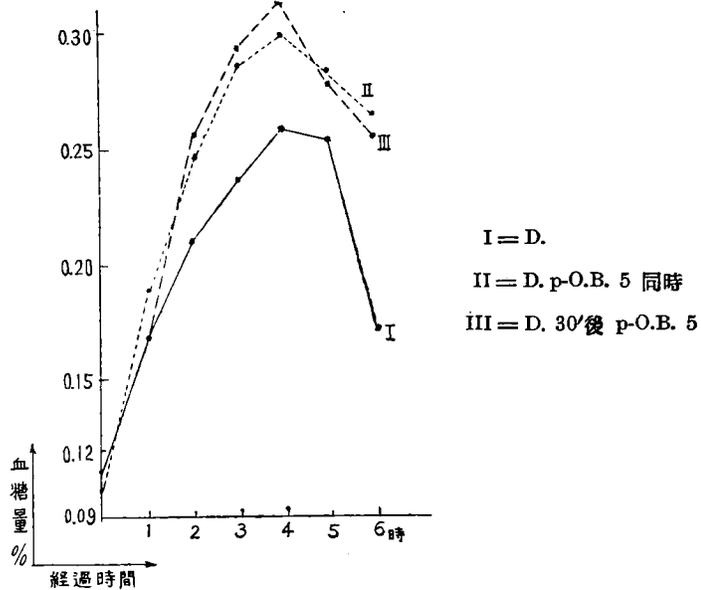
本物質ノ5mg及ビ20mgト「ヂウレチン」ト併用セシニ、第11表及ビ第10圖ノ如キ成績ヲ得タリ。

第11表 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ影響

D. = 「ヂウレチン」500mg p-O.B. = 「バラ・オキシベンチールグアニジン」

例	家兔體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量								最大 增加率 %	對照ニ 對スル 增加率 %
			注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	5時	6時		
1	2400	D.	0.112	0.169	0.211	0.236	0.259	0.253	0.170	122	+ 91 + 90	
	2300	D. p-O.B. 5 同時	0.096	0.189	0.249	0.287	0.301	0.292	0.264	213		
	2250	D. 30'後 p-O.B. 5	0.100	0.170	0.252	0.290	0.312	0.287	0.250	212		
2	2150	D.	0.089	0.169	0.173	0.176	0.149	0.109	0.091	97	108	
	2150	D. p-O.B. 5 同時	0.100	0.160	0.187	0.295	0.305	0.288	0.266	死 205		
3	2950	D.	0.095	0.180	0.188	0.203	0.197	0.165	0.133	113	136	
	2850	D. p-O.B. 20 同時	0.102	0.147	0.249	0.293	0.356	0.350	0.247	死 249		
4	2950	D.	0.089	0.192	0.213	0.243	0.297	0.267	0.231	233		
	2800	D. p-O.B. 20 同時	0.098	0.150	死							

第 10 圖



即チ兩者ヲ同時ニ併用シタルニ、4例中3例迄ハ過血糖状態ノ下ニ軽度ノ痙攣ヲ起シ斃死セリ。即チ本物質ノ5mgニテハ對照例ニ比シ91%及ビ108%ヲ増加セリ。而シテ此内1例ハ注射後24時間ニテ死セリ。20mgニテハ1例ハ136%ノ増加ヲ示シ、注射後8時間ニテ死シ、他ノ1例ハ注射後2時間ニシテ早クモ斃死セリ。

斯ノ如ク上記ノ量ニテハ家兎ハ過血糖症状ノ下ニ死スルヲ以テ、更ニ兩著ノ量ヲ變更シ、其ノ結果ヲ觀タルニ第12表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第12表 「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ影響

D. = 「ヂウレチン」500mg p-O.B. = 「バラ・オキシベンチールグアニジン」

例	家兎體重 (g)	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量							最大增加率 %	對照ニル對增加率 %
			注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	5時		
1	2050	D.	0.084	0.126	0.128	0.125	0.119	0.112	0.102	43	+ 32
	2100	D. p-O.B. 1 同時	0.092	0.118	0.161	0.147	0.148	0.131	0.108	75	
2	2450	D.	0.104	0.131	0.135	0.131	0.135	0.096	0.093	29	+ 15
	2350	D. 30'後 p-O.B. 1	0.086	0.112	0.120	0.124	0.122	0.106	0.104	44	
3	2300	D.	0.091	0.167	0.167	0.174	0.141	0.127	0.112	91	+ 31
	2200	D. p-O.B. 1 同時	0.094	0.129	0.167	0.209	0.198	0.163	0.134	122	
4	2200	D.	0.107	0.148	0.207	0.257	0.271	0.286	0.234	157	+ 27
	2150	D. p-O.B. 3 同後	0.079	0.131	0.172	0.192	0.225	0.199	0.160	184	

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量								最大 增加率 %	對照ニ 對スル 增加率 %
			注射前	1時	2時	3時	4時	5時	6時			
5	2300	D.	0.087	0.146	0.156	0.151	0.161	0.159	0.151	85	+ 48	
	2150	D. p-O.B. 3 同時	0.090	0.140	0.170	0.189	0.210	0.174	0.120	133		
6	3150	D. 300	0.086	0.103	0.155	0.113	0.096	0.087		80	+ 4	
	3100	D. 300 p-O.B. 20 同時	0.087	0.115	0.160	0.120	0.069	0.081		84		
7	2400	D. 300	0.082	0.128	0.158	0.131	0.112	0.096		92	+ 11	
	2400	D. 300 p-O.B. 20 同時	0.081	0.112	0.162	0.181	0.126	0.086		103		
8	2400	D. 300	0.080	0.095	0.105	0.160	0.105	0.101		32	+ 40	
	2300	D. 300 p-O.B. 5 同時	0.084	0.103	0.145	0.119	0.122	0.117		72		
9	2450	D. 300	0.087	0.117	0.126	0.113	0.122	0.108		40	+ 3	
	2400	D. 300 p-O.B. 5 同時	0.099	0.180	0.142	0.129	0.122	0.110		43		

即チ本例ニ於テ見ルニ、本物質ノ正常血糖ニ於ケル有效量以下ノ 1mg, 3mg ナ「ヂウレチン」ニ併用スルモ尙ホ血糖量ハ各ノ對照例ニ比シ増加セリ。

更ニ「ヂウレチン」ノ少量 300mg ト本物質ノ 5mg, 20mg ナ併用シタルモ尙ホ「ヂウレチン」過血糖ノ増強ヲ現シタリ。

次ニ以上5種ノ芳香性「グアニジン」誘導體ノ「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス影響ヲ比較ノ爲メ一括シテ表示シ、「ヂウレチン」單獨ノ場合ノ血糖ノ最大増加率、兩者併用時ノ最大増加率並ニ併用ニヨル増加率ノ對照例ニ對スル増減度ヲ示セバ第13表ノ如シ。

第 1 3 表

D. = 「ヂウレチン」500mg G. = 「グアニジン」誘導體

藥 名	藥物注射量 mg	D. 最大血糖 増加率	D. 及ビ G. 同時併用		D. 30' 後 G. 併用		G. 30' 後 D. 併用	
			最大血糖 増加率	増減率	最大血糖 増加率	増減率	最大血糖 増加率	増減率
3.4-「ヂオキシ ベンチールグアニジン」	1	72 31	47 21	- 25 - 10	72 55	0 + 24		
	3	55 38	172 31	+117 - 7	102 51	+ 47 + 13		
「バラ・オキシ フェニールグアニジン」	5	10 122	96 129	+ 86 + 7	45 167	+ 35 + 45		
	20	105 81	130 97	+ 25 + 16	118 160	+ 13 + 79		
「バラ・オキシ ベンチールグアニジン」	5	122 97	213 205	+ 91 + 108	212	+ 90		
	20	113 233	249	+136				

薬 名	薬物注射量 mg	D.最大血糖 増加率	D.及ビG.同時併用		D 30'後 G. 併用		G. 30'後 D. 併用	
			最大血糖 増加率	増減率	最大血糖 増加率	増減率	最大血糖 増加率	増減率
「アルファ・フェニール エチールグアニジン」	3	164 85	110 46	- 54 - 39	79 39	- 85 - 46		
	5	52 265	19 130	- 33 -135	48 30	- 4 -235		
「フェニールオキシ エチールグアニジン」	5	62 61	83 34	+ 21 - 27	87 147	+ 25 + 86	141 51	+ 79 - 10
	10	265 42	225 86	- 40 + 44	74 93	-191 + 51	97 94	-168 + 52

即チ上記實驗成績ニヨリ「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「グアニジン」誘導體ノ影響ヲ觀ルニ、各ノ物質ノ作用法ハ「モルフィン」過血糖ノ場合ノ如ク一致セズ。

「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ハ其ノ量及ビ用法ノ如何ニ拘ラズ、「ヂウレチン」ニ因ル血糖増加率ヲ減少セシム。就中「ヂウレチン」作用後30分後ニ與ヘタル場合ノ方同時ニ用ヒタル場合ヨリモ其ノ拮抗作用強キモノノ如シ。然ルニ、「バラ・オキシフェニールグアニジン」、3,4-「ヂオキシベンチールグアニジン」、 「フェニールオキシエチールグアニジン」及ビ「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ4者ニ於テハ、「ヂウレチン」トノ併用ハ、反ツテ一層強キ過血糖ヲ惹起シタリ。而シテ「バラ・オキシベンチールグアニジン」ニテハ其ノ作用殊ニ著明ニ現レ、動物ハ過血糖状態ニテ斃死スルニ到レリ。尙ホ「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ量ヲ減少シ有效量以下ナル1mg及ビ3mgト「ヂウレチン」500mg、又「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ5mg、20mgト「ヂウレチン」ノヨリ少量300mgトノ併用ノ場合ニ於テモ、「ヂウレチン」單獨ノ對照例ヨリ作用ノ增強ヲ呈シタリ。

之等誘導體ノ内「ヂウレチン」過血糖增強作用ノ程度ハ、「バラ・オキシベンチールグアニジン」稍々強ク、他ノ4者ハ何レモ著シキ差異ナキモノノ如シ。又併用ノ時間的關係ニ於テハ、「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ノ場合ハ、「ヂウレチン」前處置後本物質ヲ應用セシ場合ニ其ノ作用度稍々著シキモ、他ノ4者ニ於テハ何レノ場合ニモ殆ド差異ナキモノノ如シ。

余ノ前報告ニ據ルニ、芳香性「グアニジン」誘導體ノ血糖量減少作用ハ末梢性機轉ナルモ、其ノ増加作用ハ中樞性ニ惹起サルモノナリ。又「ヂウレチン」過血糖モ諸家ノ説ニ從ヘバ主トシテ中樞性ノモノナリ。サレバ「ヂウレチン」之等誘導體トノ併用ニヨル血糖量ノ異常増加ハ、中樞性ニ作用スル「ヂウレチン」ト、中樞性ニ作用ヲ及ボス傾向アル之等誘導體トガ相互的ニ共同作用ヲ起シ、其ノ結果一層強度ナル過血糖症状ヲ惹起セシメ、而シテ此際ニ於ケル誘導體ノ血糖降下作用ハ「ヂウレチン」及ビ之等物質ノ協力ニヨル過血糖ノ爲メ覆レテ、其ノ作用ノ現レザル結果ナルベシ。夫レニ反シテ「アルファ・フェニールエチールグアニジン」及ビ1-2例ニ於テ他ノ誘導體「ガヂウレチン」過血糖ニ對シテ減少的ニ作用スル場合ハ、之等物質ノ中樞性作用ガ

微弱ナル場合ニシテ、末梢性血糖減少作用ガ「ヂウレチン」ノ血糖増加作用ニ拮抗的ニ作用スル場合ナルベシ。

III. 安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボス影響

前者ニ述ベシ如ク、「ヂウレチン」過血糖ニ及ボス「グアニジン」誘導體ノ作用ハ「ヂウレチン」單獨作用ヨリ、ヨリ強度ナル過血糖ヲ惹起ス。依ツテ余ハ更ニ進ミテ、「ヂウレチン」ト同簇ナル「カフェイン」ノ作用ニ對スル之等誘導體ノ影響ヲ檢セントス。蓋シ「カフェイン」ノ家兎正常血糖ニ及ボス影響ニ就テハ、既ニ明カナル所ナルガ、余ハ更ニ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ニテ家兎正常血糖ニ及ボス作用ヲ檢セシニ、其ノ血糖増加機轉ハ中樞性刺激ニヨツテ起ルモノニシテ、「ヂウレチン」ト同様ナル血糖作用ヲ有スルコトヲ知リシヲ以テ本實驗ヲ行ハントス。

家兎ニ安息香酸「ナトリウムカフェイン」300 mgヲ注射シ、其ノ過血糖ノ經過ヲ觀察シ、其ノ最大増加率ヲ求メ、一定時日ノ後、夫々ノ家兎ニ同量ノ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ト各ノ誘導體ノ正常血糖降下作用ヲ起スベキ量ヲ、同時ニ又ハ30分ノ間ヲオキテ併用シ血糖ノ經過ヲ觀察シ、最大増加率ヲ求メ、以テ兩者ヲ相對照シ之等誘導體ノ安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボス影響ヲ觀察セリ。

1. 「バラ・オキシフェニールグアニジン」ノ影響

本物質ノ5 mg及ビ20 mgト、安息香酸「ナトリウムカフェイン」ノ300 mgトヲ併用シ、後者ノ過血糖ニ及ボス前者ノ影響ヲ觀タルニ、第14表及ビ第11圖ノ如キ結果ヲ得タリ。

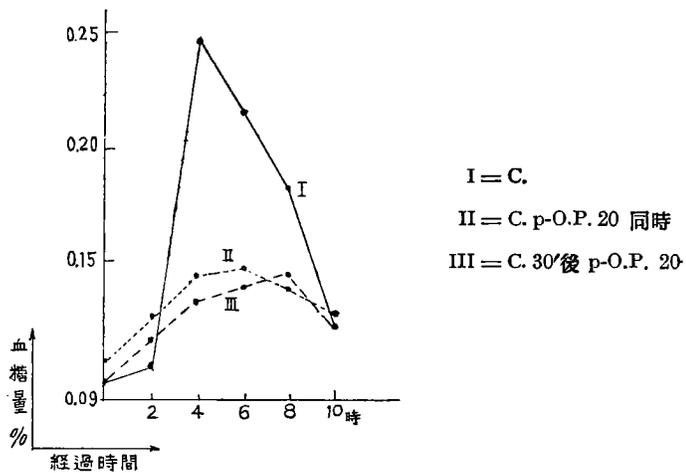
第14表 安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボス「バラ・オキシフェニールグアニジン」ノ影響

C.=安息香酸「ナトリウムカフェイン」300 mg p-O.P.=「バラ・オキシフェニールグアニジン」

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量						最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %
			注射前	注射後	2時	4時	6時	8時		
1	2200	C.	0.104	0.166	0.277	0.271	0.188	0.136	159	
	2100	C. p-O.P. 5 同時	0.091	0.147	0.154	0.185	0.156	0.141	103	53
	1950	C. 30'後 p-O.P. 5	0.107	0.121	0.135	0.131	0.112	0.090	26	130
2	2100	C.	0.109	0.145	0.189	0.204	0.162	0.112	87	
	2050	C. p-O.P. 5 同時	0.104	0.121	0.147	0.172	0.134	0.096	65	22
	1950	C. 30'後 p-O.P. 5	0.097	0.118	0.137	0.162	0.112	0.097	67	20
3	2450	C.	0.097	0.107	0.245	0.214	0.181	0.121	152	
	2200	C. p-O.P. 20 同時	0.105	0.128	0.146	0.149	0.146	0.128	41	111
	2200	C. 30'後 p-O.P. 20	0.098	0.114	0.135	0.140	0.147	0.121	50	102

例	家兎 體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量					最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %	
			注射前 注射後	2 時	4 時	6 時	8 時			10 時
4	2300	C.	0.103	0.158	0.206	0.182	0.162	0.113	100	
	2200	C. p-O.P. 20 同時	0.097	0.121	0.176	0.173	0.134	0.103	81	19
	2150	C. 30'後 p-O.P. 20	0.093	0.117	0.136	0.164	0.127	0.097	76	24

第 1 1 圖



本實驗例ニ於テハ、兩者併用ノ何レノ場合ニ於テモ各ノ對照例タル安息香酸「ナトリウムカフェイン」單獨ノ場合ノ血糖增加率ヨリ減少ヲ示シタリ。

即チ兩者ヲ同時ニ併用セシ場合ニ於テ、本物質ノ 5 mg ニテハ 103%、65% ノ血糖增加率ヲ示シ對照例ヨリ 53% 及ビ 22% ノ減少ヲ示シ、20 mg ニテハ 41%、81% ノ增加率ニシテ各ノ對照例ヨリ 111% 及ビ 19% ノ減少ヲ示シタリ。

安息香酸「ナトリウムカフェイン」ノ前處置後 30 分ニシテ本物質ヲ併用セシ例ニテハ、5 mg ニテハ對照例ヨリ 130% 及ビ 20% ヲ、20 mg ニテハ 101% 及ビ 24% ヲ減少セリ。

2. 「パラ・オキシベンチールグアニジン」ノ影響

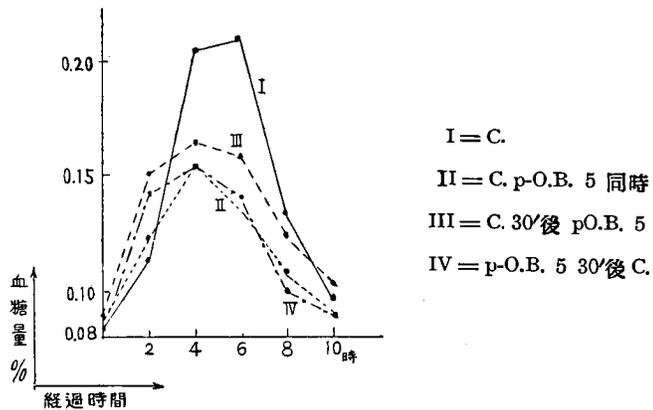
本物質ノ 5 mg 及ビ 20 mg ト安息香酸「ナトリウムカフェイン」トヲ併用シタルニ第 15 表及ビ第 12 圖ノ如キ成績ヲ得タリ。

第15表 安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボス
「バラ・オキシベンチールグアニジン」ノ影響

C. = 安息香酸「ナトリウムカフェイン」300 mg p-O.B. = 「バラ・オキシベンチールグアニジン」

例	家兎 體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量					最大 增加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %	
			注射前	2時	4時	6時	8時			10時
1	2500	C.	0.084	0.116	0.203	0.201	0.131	0.091	148	
	2450	C. p-O.B. 5 同時	0.089	0.123	0.153	0.138	0.109	0.094	74	74
	2450	C. 30'後 p-O.B. 5	0.085	0.151	0.165	0.158	0.123	0.104	94	54
	2400	p-O.B. 5 30'後 C.	0.090	0.142	0.154	0.140	0.104	0.093	71	73
2	2250	C.	0.106	0.123	0.134	0.146	0.147	0.134	38	
	2150	C. p-O.B. 5 同時	0.090	0.100	0.108	0.094	0.103	0.090	20	18
	2100	C. 30'後 p-O.B. 5	0.113	0.136	0.146	0.125	0.104	0.093	29	9
	2050	p-O.B. 5 30'後 C.	0.107	0.127	0.139	0.122	0.107	0.094	30	8
3	2500	C.	0.101	0.134	0.129	0.102	0.088	0.083	32	
	2400	C. p-O.B. 20 同時	0.088	0.086	0.086	0.087	0.097	0.094	10	22
	2450	C. 30'後 p-O.B. 20	0.087	0.091	0.107	0.093	0.091	0.090	23	9
	2400	p-O.B. 20 30'後 C.	0.084	0.093	0.101	0.102	0.091	0.081	21	11
4	2350	C.	0.106	0.195	0.259	0.266	0.195	0.164	151	
	2400	C. p-O.B. 20 同時	0.089	0.093	0.115	0.134	0.147	0.125	66	85
	2350	C. 30'後 p-O.B. 20	0.089	0.094	0.111	0.126	0.112	0.105	41	110
	2350	p-O.B. 20 30'後 C.	0.090	0.101	0.107	0.130	0.128	0.102	44	107

第 1 2 圖



即チ兩者同時併用ノ場合及ビ安息香酸「ナトリウムカフェイン」前處置ノ場合ニ於テハ、前物質ト同様ニ血糖増加率ハ減少セリ。

更ニ本物質ニテ前處置後安息香酸「ナトリウムカフェイン」ヲ併用セル場合ニ於テモ同様ニ血糖増加率ノ減少ヲ來セリ。而シテ本物質ノ 20 mg ニ於テ其ノ減少作用ハ稍々強キモノノ如シ。

3. 「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ノ影響

本物質ノ 3 mg 及ビ 5 mg ト安息香酸「ナトリウムカフェイン」ト併用シタルニ、其ノ成績第 16 表及ビ第 13 圖ノ如シ。

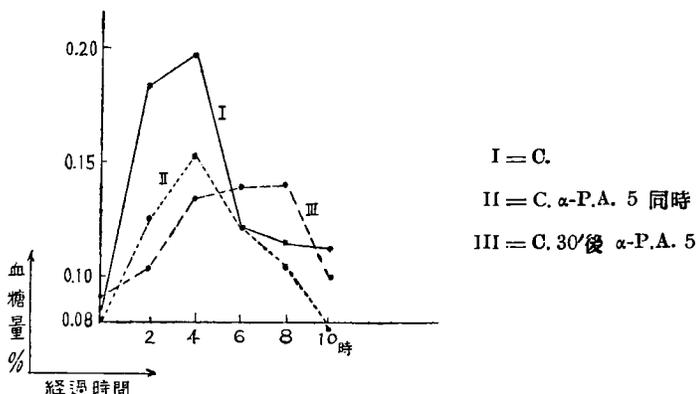
第 16 表 安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボス
「アルファ・フェニールエチールグアニジン」ノ影響

C. = 安息香酸「ナトリウムカフェイン」300 mg

α -P.A. = 「アルファ・フェニールエチールグアニジン」

例	家兎 體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量					最大 増加率 %	對照ニ 對スル 減少率 %	
			注射前	注射後	2 時	4 時	6 時			8 時
1	2600	C.	0.082	0.085	0.121	0.135	0.131	0.104	64	
	2650	C. α -P.A. 3 同時	0.085	0.096	0.099	0.093	0.097	0.085	16	48
	2550	C. 30'後 α -P.A. 3	0.091	0.102	0.102	0.106	0.112	0.090	23	41
2	2450	C.	0.106	0.149	0.169	0.159	0.125	0.102	50	
	2400	C. α -P.A. 3 同時	0.092	0.106	0.123	0.106	0.102	0.100	33	17
	2300		0.100	0.112	0.123	0.115	0.090	0.085	23	27
3	2050	C.	0.087	0.183	0.198	0.121	0.114	0.112	127	
	1950	C. α -P.A. 5 同時	0.080	0.128	0.151	0.122	0.106	0.076	88	39
	2100	C. 30'後 α -P.A. 5	0.090	0.105	0.135	0.140	0.140	0.102	55	72
4	1950	C.	0.104	0.136	0.159	0.136	0.117	0.107	52	
	1850	C. α -P.A. 5 同時	0.101	0.111	0.113	0.119	0.116	0.106	17	35
	1900	C. 30'後 α -P.A. 5	0.103	0.115	0.123	0.105	0.102	0.090	19	33

第 13 圖



即チ本實驗ニ於テモ兩者併用ニヨル血糖增加率ハ前2物質同様其ノ對照例ヨリ稍々著明ナル減少ヲ來シタリ。而シテ併用ノ時間的及ビ量的關係ニハ著シキ差異ナキモノノ如シ。

4. 「フェニールオキシエチールグアニジン」ノ影響

本物質ノ 5mg 及ビ 10mg ト安息香酸「ナトリウムカフェイン」ト併用シタルニ、其ノ成績第 17 表及ビ第 14 圖ノ如シ。

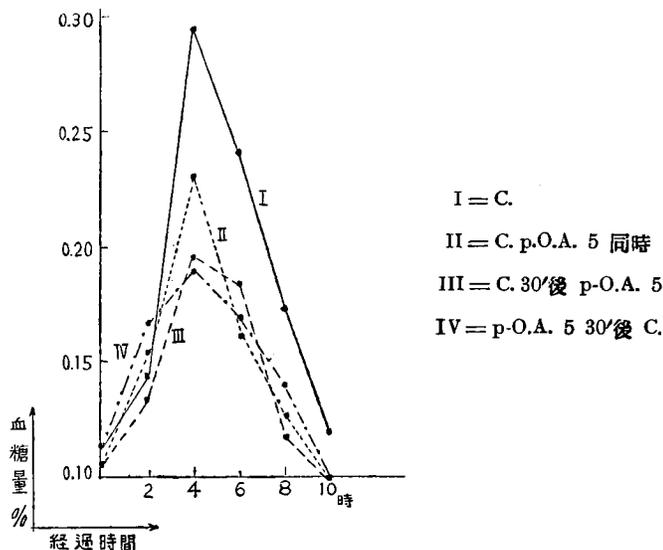
第 17 表 安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボス「フェニールオキシエチールグアニジン」ノ影響

C. = 安息香酸「ナトリウムカフェイン」300mg p-O.A. = 「フェニールオキシエチールグアニジン」

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量					最大 增加率 %	對照ニ スル 減少率 %	
			注射前	2 時	4 時	6 時	8 時			10 時
1	2100	C.	0.105	0.128	0.135	0.142	0.114	0.103	35	
	2100	C. p-O.A. 5 同時	0.101	0.108	0.117	0.120	0.114	0.083	18	17
	2050	C. 30'後 p-O.A. 5	0.106	0.128	0.131	0.124	0.107	0.090	23	12
	2050	p-O.A. 5 30'後 C.	0.097	0.110	0.122	0.117	0.106	0.092	25	10
2	1850	C.	0.111	0.143	0.295	0.241	0.172	0.120	165	
	1750	C. p-O.A. 5 同時	0.104	0.156	0.231	0.165	0.129	0.094	122	43
	1850	C. 30'後 p-O.A. 5	0.109	0.132	0.199	0.182	0.121	0.099	85	80
	1750	p-O.A. 5 30'後 C.	0.103	0.162	0.193	0.170	0.141	0.100	87	78
3	2050	C.	0.092	0.100	0.121	0.146	0.147	0.134	60	
	2050	C. p-O.A. 10 同時	0.090	0.108	0.103	0.113	0.110	0.101	25	35
	2000	C. 30'後 p-O.A. 10	0.101	0.111	0.122	0.104	0.100	0.093	20	40
	1900	p-O.A. 10 30'後 C.	0.095	0.103	0.127	0.109	0.112	0.091	33	27

例	家兎體重 g	藥物注射量 (mg) 對體重 (kg)	血 糖 量					最大 增加率 %	對照ニ 對減少率 %	
			注射前	注射後	2時	4時	6時			8時
4	2000	C.	0.091	0.164	0.252	0.187	0.218	0.235	176	
	1950	C. p-O.A. 10 同時	0.094	0.132	0.192	0.223	0.218	0.164	138	38
	1900	C. 30'後 p-O.A. 10	0.096	0.124	0.176	0.203	0.192	0.113	111	65
	1950	p-O.A. 10 30'後 C.	0.100	0.135	0.157	0.205	0.199	0.132	105	71

第 1 4 圖



即チ本實驗ニ於テモ、前記3物質ニ於ケルガ如ク、兩者併用ニヨリ血糖增加率ヲ減少セリ。
 次ニ以上4種ノ芳香性「グアニジン」誘導體ノ安息香酸「ナトリウムカフェイン」過血糖ニ及ボ
 ス影響ヲ比較ノ爲メ各ノ平均値ヲ求メ一括シテ表示スルニ第18表ニ示スガ如シ。

第 1 8 表

C. = 安息香酸「ナトリウムカフェイン」 G = 「グアニジン」誘導體

藥 名	藥物注射量 mg	C. 最大血糖			C. 及ビ G. 同時併用		C. 30'後 G. 併用		G. 30'後 併用	
		最大血糖 增加率	最大血糖 增加率	減少率	最大血糖 增加率	減少率	最大血糖 增加率	減少率		
「バラ・オキシ フェニールグアニジン」	5	122	84	38	47	75				
	20	126	61	65	64	62				
「バラ・オキシ ベンチールグアニジン」	5	93	69	46	62	31	51	42		
	20	92	38	54	32	60	33	59		
「アルファ・フェニール エチールグアニジン」	3	57	25	32	23	34				
	5	90	52	38	37	53				
「フェニールオキシ エチールグアニジン」	5	100	70	30	54	46	56	44		
	10	118	82	36	61	57	69	49		

即チ之等誘導體ノ影響ヲ觀ルニ、何レノ誘導體モ、其ノ併用ノ時間ノ如何ニ拘ラズ、安息香酸「ナトリウムカフェイン」ニ因ル血糖増加ヲ抑制スル作用ニヨリ、著明ナル血糖増加率ノ減少ヲ來タス。是レ「ヂウレチン」ノ場合ニ於ケルト大ニ異ル所ナリ。其ノ拮抗作用ノ程度ハ使用藥量及ビ併用ノ時間關係ニヨリテ多少ノ差異アレドモ著シキモノニアラズ。量的關係ニテハ大量ノ場合ニ於テ作用稍々強ク、併用關係ニテハ、兩者ヲ同時ニ併用セシ場合ヨリモ、安息香酸「ナトリウムカフェイン」投與後30分ニシテ之等誘導體ヲ用ヒシ時ニ於テ稍々著シキモノノ如シ。

結 論

1. 芳香性「グアニジン」誘導體タル3,4-「ヂオキシベンチールグアニジン」、[バラ・オキシベンチールグアニジン]、[バラ・オキシフェニールグアニジン]、[アルファ・フェニールエチールグアニジン]及ビ「フェニールオキシエチールグアニジン」ハ「モルフィン」ニヨル中樞性過血糖ニ對シ抑制的ニ作用ス。而シテ其ノ抑制作用度ニ及ボス之等誘導體ノ量的及ビ併用ノ時間的關係ニヨル影響ハ著シキ差異ナキモノノ如シ。

2. 之等誘導體ハ安息香酸「ナトリウムカフェイン」ニヨル中樞性過血糖ニ對シテハ、「モルフィン」ニ於ケルト同様ニ抑制作用ヲ及ボス。而シテ其ノ作用度ハ之等物質ノ量的及ビ併用ノ時間的關係ニヨリ著明ナル影響ヲ受ケズ。

3. 「ヂウレチン」ニヨル中樞性過血糖ニ對シテハ、之等誘導體ノ内、[アルファ・フェニールエチールグアニジン]ノミ抑制的ニ作用スレドモ、他ノ4者ハ其ノ併用ニヨリ反ツテ「ヂウレチン」過血糖ヲ增強セシム。是レ之等誘導體ハ大量ニテハ却ツテ血糖増加ヲ起ス作用ヲ有スルガ故ニ、此潜伏的血糖増加作用ガ「ヂウレチン」ノ作用ト密接ナル共同的作用ヲ起シ、「ヂウレチン」ノ作用ヲ增強セシムルモノナルベシ。

而シテ之等誘導體ノ血糖増加作用ハ一定量の範圍ニ於テハ各ノ量的關係及ビ時間的關係ニヨリ顯著ナル影響ヲ被ラザルモノノ如シ。

要スルニ、之等芳香性「グアニジン」誘導體ノ正常血糖ヲ低下セシムル量ヲ種々ノ中樞性作用ヲ有スル過血糖劑ト併用スルニ、藥物ノ種類ニヨリ影響一ナラズシテ、「モルフィン」及ビ「カフェイン」過血糖ニ對シテハ抑制的ニ作用スルモ、「ヂウレチン」過血糖ニ對シテハ却ツテ之ヲ增強セシムルモノ多シ。

文 獻

- 1) 徳丸, 岡醫雜, 第45年, 第5號, 960頁, 昭和8年. 2) *Damman*, *Virchows Jahresber.* Bd. 1, 1879. (z. *Yamaguti*). 3) *Naunyn*, *Der Diabetes mellitus*. 1899. 4) *Norden*, *Pathologie des Stoffwechsels*. 1894. 5) *Coronedi*, *Aun. di Farmeologia chimica*. 1899. (z. *Yamaguti*). 6)

- Giacosa*, Trattato di materia medica ecc. Torino, 1900. (z. *Yamaguti*). 7) *Benedix*, Zentralbl. f. Stoffwechsel u. Verdaungs-khten. 1902. 8) *Luzzato*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 52, S. 95, 1905. 9) *Aner u. Kleiner*, Proc. Soc. Exp. Biol. med. Bd. 15, S. 2, 1917. (z. *Yamaguti*). 10) *Ross*, Journ. of Biol. Chem. Bd. 34, S. 335, 1918. 11) *Steward u. Rogoff*, Journ. of Pharm. n. esp. therap. Bd. 19, S. 59, 1922. 12) 加藤, 滿洲醫學會雜誌, 第9卷, 25頁. 13) 林, 滿洲醫學會雜誌, 第9卷, 681頁. 14) *Holm*, Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 37, S. 43, 1923. 15) *Eckhard*, Beitr. zur Anat. physiol, Path. u. Therapie d. Chres, d. Nasl u. Hulses 1878. (z. *Yamaguti*). 16) *Luchsinger*, Allen Glykosuria. and Diabetes, S. 553, 1913. 17) *Lepine*, Paris. Filix Alcan. 1909. (z. *Yamaguti*). 18) 小林, 慶應醫學, 第7卷, 1131頁. 19) *Marenzit*, Comp. rend. de. la soc. biol. Bd. 95, Nr. 32, 1926. (z. *Yamaguti*). 20) 山口, 實驗藥物學雜誌, 第2卷, 165頁. 21) *Jacoby*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 35, S. 213, 1895. 22) *Richter*, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35, S. 463, 1898. 23) *Rose*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 50, S. 15, 1903. 24) *Leo Pollak*, Ebenda, Bd. 61, S. 376, 1909. 25) *Visi*, Ebenda, Bd. 61, S. 401, 1909. 26) *E. Bardier, Duchon, Stillmukes*, C. R. Soc. biol. Bd. 86, S. 6, 1922; z. n. Berichte über d. Physiol. u. exp. Pharm. Bd. 12, S. 106, 1922. 27) *Morita*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 78, S. 283, 1912. 28) *Jarisch*, Pflügers Arch. Bd. 65, S. 509, 1914. 29) 藤井, 內藤, 東北醫學會雜誌, 第2卷, 181頁. 30) 三神, 日本藥物學雜誌, 第1卷, 136頁, 1926. 31) 今村, 日本內科學雜誌, 第8卷, 191頁. 32) 岡添, 慶應醫學, 第8卷, 1213頁. 33) 杉本, 岡醫雜, 39年, 719頁.

