

72.

615.3:(612.12)

芳香性 Guanidin 誘導體ノ家兎血漿
水素-Ion-濃度ニ及ボス影響ニ就テ

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

醫學士 内橋禮次

[昭和10年10月12日受稿]

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

Über den Einfluss der aromatischen Guanidinderivate
auf die Wasserstoffionenkonzentration
des Blutes beim Kaninchen.

Von

Dr. Reiji Uchihashi

Eingegangen am 11. Oktober 1935.

Verf. untersuchte den Einfluss der aromatischen Guanidinderivate, besonders des p-Oxybenzylguanidin auf die pH des Blutes beim Kaninchen und kam zu folgendem Schlusse:

1. Im allgemeinen bewirken bezüglich der pH des Blutes die aromatischen Guanidinderivate in kleinen Dosen eine Steigerung (Alkalosis), in grossen Dosen eine Abnahme (Acidosis) derselben.

2. Die Wirkung des p-Oxybenzylguanidin, das ein Derivat von aromatischen Derivaten ist, auf die pH des Blutes wird durch Atropin, welches die Fasern

des Parasympathikus zu lähmen vermag, fast garnicht beeinflusst.

3. Nach der Einwirkung von Yohimbin, welches die fördernden Fasern des Sympathikus lähmt, tritt die alkalotische Wirkung von kleinen Dosen p-Oxybenzylguanidin etwas stärker, dagegen die acidotische Wirkung von grossen Dosen schwächer als beim normalen Tiere auf.

4. Beim thyreidektomierten Kaninchen tritt die alkalotische Wirkung des p-Oxybenzylguanidin schwächer, die acidotische dagegen stärker als beim normalen Tiere hervor.

Auf Grunde obiger Tatsache ist es wahrscheinlich, dass 1) die herabsetzende Wirkung der aromatischen Guanidinderivate auf die pH des Blutes zu einem Teil durch den Sympathikusreiz dieser Mittel

verursacht wird und 2) dass die Schilddrüse zu dieser Wirkung der aromatischen Guanidinderivate in einer Beziehung steht, nämlich diese Gifte entgiftet.

(Autoreferat).

緒 言

最近我教室ニ於テ種々環狀性竝ニ芳香性 Guanidin 誘導體ノ藥理學的研究盛ニ行ハレ、其ノ興味アル業績ハ相次イデ發表セラレツアリ、即チ血液方面ニ關シテハ、先ヅ篠崎¹⁾ハ環狀性竝ニ芳香性 Guanidin 誘導體ニ就テ又黒田²⁾ハ新芳香性誘導體ニ就テ其ノ血液凝固作用ヲ研究シ、一般ニ其ノ少量ハ血液凝固促進作用ヲ、而シテ其ノ大量ハ抑制作用ヲ有スルコトヲ發表セリ。藤野³⁾、徳丸⁴⁾ハ血糖作用ニ關スル實驗ヲナシ、其ノ少量ハ血糖減少作用ヲ、而シテ大量ハ血糖増加作用ヲ有スルヲ認メ、更ニ徳丸ハ大量ノ場合ニ觀ラルル過血糖作用ハ兩側内臟神經ヲ切斷セル家兎ニ於テハ發現セザルヲ以テ該過血糖作用ハ中樞性交感神經刺戟ニ基因スルモノナラント提唱セリ。赤松⁵⁾及ビ徳丸⁶⁾ハ環狀性及ビ芳香性誘導體ノ家兎血清 Calcium 量ニ及ボス影響ヲ檢索シ、其ノ少量ハ血清 Calcium 量減少作用ヲ、而シテ其ノ大量ハ血清 Calcium 量増加作用ヲ有スルヲ認メ、更ニ兩側内臟神經切斷ニ因リテ該寡血 Calcium 作用ハ抑制セラルルヲ以テ該作用ヲ中樞性交感神經刺戟ニ歸シタリキ。坂本⁷⁾竝ニ橋⁸⁾ハ血液有形成分ニ對シテハ Guanidin 誘導體ハ赤血球數ニハ無影響ナルモ、白血球及ビ血小板數ヲ増加セシメ、大量ニテハ却ツテ夫等ヲ減少セシムルヲ

觀タリ。而シテ坂本ハ種々其ノ作用機轉ヲ分析シ、其ノ少量ニ於ケル白血球及ビ血小板數増加作用ハ骨髓ノ機能亢進ニ、大量ノ場合ニ於ケル減少作用ハ骨髓ノ機能障礙ニ基因ストノ結論ニ到達セリ。

以上ノ如クニシテ Guanidin 竝ニ其ノ誘導體ノ血液成分ニ對スル作用ニ關シテハ精細ニ研究セラレタルモ、其ノ誘導體ノ血液水素-Ion-濃度ニ及ボス作用ニ關スル研究ニ至リテハ誠ニ寥々タルモノアリ。即チ Guanidin ハ Gergens u. Bauman⁹⁾ノ報告以來稀有ナル筋纖維攣縮ヲ惹起スル物質トシテ知ラレ、Alkariosis 及ビ血液 Calcium 量ノ減少ヲ起スコトニヨリテ Tetanie 症ノ成立ニ密接ナル關係アリト稱セラレタルガ精細ニ文獻ヲ涉獵セバ Gyorgy u. Vollmer¹⁰⁾ハ Guanidin 中毒ニ於テ Alkariosis ヲ證明シ、之ニ酸ヲ與フルコトニヨリテ好結果ヲ得タリト稱シタルニ對シ、他方 Watanabe¹¹⁾ハ副甲狀腺摘出後ニ惹起セララルル Tetanie ト Guanidin 中毒トハ生物ニ及ボス化學的變化相酷似シ、Guanidin ハ Tetanie ノ成因ニ重大ナル役割ヲ演ズルモノナリト謂ヒ、更ニ磷酸鹽ノ蓄積竝ニ著明ナル Acidosis ヲ惹起スト發表セリ。次ニ Matavulj et Chahovitch¹²⁾ハ Synthalin (Decamethylendiguandin) ハ著明ニ血液 pH ヲ減少セシムルヲ觀タルノミナリ、

Guanidin 並ニ其ノ誘導體ノ血液水素-Ion-濃度ニ及ボス 2-3 ノ研究業績以上ノ如シト雖モ、未ダ精細ナル解決ヲ觀ザルモノノ如ク、況ンヤ新芳香性 Guanidin 誘導體ニ就テ實驗セルモノ有之無シ。茲ニ於テ余ハ先ヅ數種新芳香性 Guanidin 誘導體ノ家兎血漿水素-Ion-濃度ニ及ボス影響ヲ檢索シ、更ニ其ノ誘導體ノ 1 タル p-Oxybenzylguanidin ニ就テ 1-2 藥理學的研究ヲ試ミタリ。惟フニ p-Oxybenzylguanidin ハ黒田ニ據レバ止血作用最モ有效ナリトサレ、武田製藥會社ニヨリテ Irumerin ト命名、止血藥トシテ今ヤ實地上ノ應用ヲ見ツツアルノ秋、ソレガ生體全新陳代謝ニ及ボス影響ヲ窺知シ得ル血液水素-Ion-濃度作用ヲ闡明ニシ置クハ蓋シ有意義ナルベシ。

實驗方法並ニ材料

實驗動物ニハ成熟家兎ヲ使用セリ。

pH 測定法： 耳殼靜脈後枝ヨリ豫メ 2% ノ尿酸曹達 0.5 cc ヲ注入セル注射器ニ 2.5 cc 採血シ、全量ヲ 3 cc トナシ、ヨク混和シテ尖端硝子管ニ移シ、直ニ流動 Paraffin ニテ覆被シ、20 分間遠心沈澱シテ得タル血漿ニ就テ其ノ pH ヲ飽和 KCl-Calomel 電極ヲ使用シ電氣法ニ據リテ測定セリ。

第 1 表 p-Oxyphenylguanidin ノ家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎番號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					增 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時 間	3 時 間	5 時 間	
1	2.05	5	7.93	8.15	8.11	7.94	7.74	2.2
2	2.37	〃	7.45	7.50	7.52	7.39	7.43	0.9
3	2.20	10	7.83	7.95	7.88	7.81	76.8	1.0
4	2.35	〃	7.35	7.47	7.52	7.10	7.30	2.3
5	2.20	50	7.12	7.57	7.33	7.48	7.20	6.3
6	2.35	〃	7.63	7.69	7.79	7.79	7.72	2.1
7	2.05	100	7.95	7.89	7.95	痙攣	—	-0.8
8	2.40	〃	7.43	—	7.23	7.21	7.22	-2.9

備考： 家兎番號 5, 6, 7, 8 ハ共ニ頸靜脈ヨリ採血セリ。

尙ホ藥物大量投與ノ場合ニハ耳殼靜脈ヨリノ採血困難ナレバ、對照實驗ト共ニ頸靜脈ヨリ採血セリ。

使用セル藥品ハ次ノ 6 種ニシテ何レモ武田製藥會社研究部ノ合成品タリ。即チ

1. p-m-Oxyphenylguanidin.
2. 2-3-Dioxybenzylguanidin.
3. p-Oxybenzylguanidin.
4. α-Phenylacetylguanidin.
5. Phenylloxyacetylguanidin 及ビ
6. p m-Oxybenzylguanidin.

ニシテ、第 4 ノミ硫酸鹽ニシテ、其ノ他ハ總テ鹽酸鹽ナリ。

以上藥品ハ總テ水溶液トシ、側腹皮下ニ注射セリ。藥品ノ用量ハ家兎體重 1 kg ニ對スル mg 量ヲ以テ記載セリ。

本實驗ハ昭和 9 年 4 月—7 月ニ施行セリ。

實驗成績

I. 正常家兎血漿 pH ニ及ボス影響

1. p-m-Oxyphenylguanidin.

黒田¹³⁾ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量ハ 0.2 g ナリト。依リテ余ハ 100 mg 以下ヲ注射シ家兎血漿 pH ニ及ボス影響ヲ檢シタルニ次ノ如キ成績ヲ得タリ。

即チ5 mg ニテハ血漿 pH ニ對シ必ズシモ作用著明ナラス。10—50 mg ニテハ毎常血漿 pH ヲ上昇セシム。該作用ハ注射後30分ニシテ發現シ10 mg ニテハ1時間後迄、5 mg ニテハ3—5時間後ニ至ルマデ持續シ、其ノ上昇率ハ1.0—6.3% ナリ。而シテ大量(100 mg) ニ至レバ却ツテ血漿 pH ニ對スル影響ハ少キカ、又ハソレヲ下降セシム。

即チ本物質ハ少量ヨリ中等量マデニ於テ家兎血

漿 pH ヲ上昇セシメ、大量ニ於テハ却ツテソレヲ下降セシムルヲ觀タリ。

2. 2-3-Dioxybenzylguanidin.

黒田ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量ハ300—400 mg ナリト。余ハ0.5—50 mg ヲ與ヘ家兎血漿 pH ニ及ボス影響ヲ檢索シタルニ、次ノ如キ成績ヲ得タリ。

第2表 2-3-Dioxybenzylguanidin ノ家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎番號	體重 (kg)	藥用量 (mg)	血 漿 pH					増減率 (%)
			注射前	注 射 後				
				30分	1時間	3時間	5時間	
1	2.05	0.5	7.40	7.45	7.39	7.29	7.48	—
2	1.61	〃	7.31	7.40	7.35	7.80	7.35	—
3	2.19	1	7.45	7.79	7.61	7.49	7.40	4.5
4	1.83	〃	7.48	7.57	7.60	7.36	7.21	1.6
5	1.86	5	7.56	7.58	7.70	7.63	7.67	1.8
6	2.00	〃	7.50	7.74	7.62	7.51	7.52	3.2
7	2.02	20	7.20	7.40	7.57	7.74	7.05	6.1
8	2.55	〃	7.10	7.79	7.45	6.87	7.91	9.7
9	2.24	50	7.46	7.49	7.38	—	7.15	—
10	2.25	〃	7.52	7.58	7.29	7.36	—	-3.0

即チ本物質 0.5 mg ニテハ未ダ著明ニハ血漿 pH ニ作用セズ。1—20 mg ニテハ毎常家兎血漿 pH ヲ上昇セシム。該作用ハ注射後30分ニシテ發現シ、1—3時間持續セリ。其ノ血漿 pH 上昇率ハ1.5—9.7% ナリ。而シテ50 mg ニ至レバ血漿 pH ハ移動少キカ又ハ却ツテ下降スルヲ認メタリ。其ノ下降率ハ30% ナリキ。即チ本物質モ亦中等量マデ

ニ於テ家兎血漿 pH ヲ上昇セシメ、大量ニテハ却ツテソレヲ下降セシムルヲ認メタリ。

3. p-Oxybenzylguanidin.

黒田ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量ハ300 mg ナリト。余ハ5—100 mg ノ本物質ヲ家兎ニ與ヘ其ノ血漿 pH ニ及ボス作用ヲ檢索シタルニ次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第3表 p-Oxybenzylguanidin ノ家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎番號	體重 (kg)	藥用量 (mg)	血 漿 pH					増減率 (%)
			注射前	注 射 後				
				30分	1時間	3時間	5時間	
1	2.12	5	7.79	7.79	7.76	7.70	—	
2	2.05	〃	7.37	7.40	7.36	7.34	7.48	
3	1.95	10	7.45	7.51	7.55	7.60	7.55	2.0
4	2.15	〃	7.50	7.60	7.65	7.73	7.70	3.1

家 兎 番 號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					増 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時 間	3 時 間	5 時 間	
5	2.75	20	7.43	7.50	7.55	7.75	7.49	4.3
6	1.88	〃	7.48	7.60	7.65	7.67	7.70	2.9
7	1.74	50	7.21	7.30	7.36	7.40	7.32	2.6
8	1.99	〃	7.62	7.58	7.76	7.70	7.55	—
9	2.02	〃	7.55	7.39	7.38	7.39	7.57	-2.2
10	2.55	100	7.62	7.38	7.25	7.20	7.21	-5.5
11	2.10	〃	7.76	7.70	7.62	7.58	7.55	-2.7

即チ本物質ハ5 mg ニテハ未ダ血漿 pH ニ對シ著明ナル作用ナシ。10—20 mg ニテハ著明ニ之ヲ上昇セシム。該作用ハ注射後30分ニハ發現シ5時間乃至夫レ以上持續ス。其ノ上昇率ハ2.0—4.5% ナリ。次ニ50 mg ニテハ其ノ作用方向一定セズ。或ハ血漿 pH ヲ上昇セシムル例アリ、或ハ之ヲ下降セシムル例アリ。併シ大量ニ至リ100 mg ニテハ常ニ之ヲ下向セシム。本作用ハ注射後30分ヨリ發現シ5時間以上持續スモノノ如ク、其ノ下降率ハ2.5—5.5% ナリ。

以上ノ成績ヨリ觀レバ、本物質モ亦少量ニテハ家兎血漿 pH ヲ上昇セシメ、大量ニテハソレヲ下降セシム。而シテ50 mg ヲ以テ作用方向轉向量トスベシ。

4. α -Phenyläethylguanidin.

黒田ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量ハ150—200 mg ナリト。余ハ5—50 mg ノ本物質ヲ家兎ニ與ヘ、其ノ血漿 pH ニ及ボス作用ヲ檢索シ次ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 4 表 α -Phenyläethylguanidin ノ家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家 兎 番 號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					増 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時 間	3 時 間	5 時 間	
1	1.98	5	7.45	7.50	7.45	7.55	—	—
2	2.35	〃	7.51	7.55	7.52	7.47	—	—
3	2.60	10	7.56	7.64	7.54	7.46	—	1.0
4	3.20	〃	7.13	7.25	7.25	7.24	7.20	1.6
5	2.02	20	7.27	7.43	7.44	7.29	7.31	2.3
6	1.95	〃	7.48	7.59	7.65	7.60	7.53	2.1
7	2.50	50	7.60	7.65	7.46	7.40	7.49	-2.6
8	2.32	〃	7.32	7.25	7.20	7.25	7.30	-1.6

即チ本物質ノ5 mg ニテハ未ダ血漿 pH ニ對シ其ノ作用著明ナラズ。10—20 mg ニテハ毎常ソレヲ上昇セシム。20 mg ニ於テハ該血漿 pH 上昇作用最モ著明ニシテ1—8時間持續ス。サレド本物質ノ血漿 pH ニ及ボス作用ハ一般ニ著明ナラズシテ

其ノ上昇率ハ1.0—2.5% ナリ。而シテ50 mg ニ至レバ却ツテ血漿 pH ヲ下降セシメ該作用ハ注射後30分—3時間ニ於テ最モ著明ニ證明セラレタリ。

本物質モ亦以上ノ成績ヨリ觀レバ、一般ニ中等量迄ハ血漿 pH ヲ上昇セシメ、大量ニテハ却ツテ

ソレヲ下降セシムルヲ知レリ。

200 mg ナリト。依リテ余ハ本物質ノ 2—20 mg ヲ

5. Phenylxyäethylguanidin.

家兎ニ與ヘ其ノ血漿 pH ニ及ボス作用ヲ檢索セシ

黒田ニヨレバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量ハ

ニ次ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 5 表 Phenylxyäethylguanidin ノ家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎番號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					増 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時 間	3 時 間	5 時 間	
1	1.82	2	7.49	7.46	7.43	7.50	7.40	—
2	3.15	〃	7.43	7.54	7.45	7.45	7.45	1.4
3	1.60	5	7.44	7.63	—	7.50	7.43	2.5
4	2.25	〃	7.40	7.60	7.57	7.55	7.95	2.7
5	1.75	10	7.42	7.62	7.59	7.53	7.80	2.7
6	1.97	〃	7.70	7.78	7.90	7.86	7.88	2.6
7	1.97	20	7.72	7.70	7.35	7.47	7.57	-4.8
8	2.83	〃	7.43	7.48	7.39	7.46	7.60	-0.9

即チ本物質ノ 2 mg ニテハ家兎血漿 pH ニ對シ作用著明ナラザルカ、又ハ僅ニソレヲ上昇セシム。而シテ 5—10 mg ニテハ毎常ソレヲ上昇セシメ、該作用ハ注射後 30 分ヨリ 1—5 時間持續ス。其ノ上昇率ハ 1.3—3.0% ナリ。更ニ 20 mg ニ至レバ、注射後 1—3 時間ニ亙リ血液 pH ヲ却ツテ下降セシムルヲ觀タリ。其ノ下降率ハ 0.9—4.8% ナリキ。

即チ本物質モ亦小量ニ於テ家兎血漿 pH ヲ上昇セシメ、中等量以上ニテハ却ツテソレヲ下降セシム。

6. p-m-Oxybenzylguanidin.

黒田ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量ハ 80—100 mg ナリト。仍リテ余ハ 20—100 mg ヲ家兎ニ與ヘ、其ノ血漿 pH ニ及ボス影響ヲ檢シタルニ、次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 6 表 p-m-Oxybenzylguanidin ノ家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎番號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					増 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時 間	3 時 間	5 時 間	
1	2.22	20	7.24	7.31	7.20	7.16	7.25	0.9
2	2.50	〃	7.45	7.50	7.52	7.49	7.40	0.9
3	1.85	50	7.88	7.94	7.90	7.95	7.85	0.9
4	1.90	〃	7.47	7.54	7.50	7.50	7.45	0.9
5	1.90	100	7.57	7.55	7.43	7.39	7.40	-2.3
6	2.03	〃	7.50	7.29	7.15	斃死		-4.6

即チ本物質ハ 20—50mg ニ至ル迄何レモ僅ニ家兎血漿 pH ヲ上昇セシムルモ、該作用ハ輕度ニシテ 0.9% ノ上昇ニ過ギズ。而シテ大量ニ至リ 100mg ニテハ家兎ハ多クハ斃死スルモ斃死前ノ血漿 pH ハ常ニ下降シ、其ノ作用モ少量ノ上昇作用ヨリ著

明ニシテ、下降率ハ 2.3—4.9% ナリキ。

即チ本物質ハ中等量迄ニ於テハ家兎血漿 pH ニ對スル作用ハ著明ナラザルモ大量ニ於テハ常ニソレヲ下降セシムルヲ觀タリ。

II. 自律神経麻痺薬前処置家兎ニ於ケル實驗

前述ノ實驗成績ヨリ觀レバ芳香性 Guanidin 誘導體ハ一般ニ少量ニテハ家兎血液ヲ Alkalosis ニ導キ、之ニ反シ大量ニテハ常ニソレヲ Acidosis ニ變ゼシムルコトヲ證明セリ。サキニ徳丸ハ芳香性 Guanidin 誘導體ハ家兎血清 Calcium 量ニ對シ少量ニテハ減少的、大量ニテハ増加的作用シ、家兎血糖量ニ對シテハ少量ニテハ減少的ニ、大量ニテハ増加的作用シ、該寡血 Calcium 作用及ビ過血糖作用ハ共ニ兩側内臟神經ヲ切斷セル家兎ニ於テハ成立セズト發表セリ。依リテ余モ亦芳香性 Guanidin 誘導體ノ血漿 pH ニ對スル作用ガ自律神經ノ興奮性ニ起因スルモノニ非ズヤトノ疑問ヲ以テ、先ヅ Yohimbin ヲ以テ交感神經ヲ麻痺セル家兎及ビ Atropin ヲ以テ副交感神經ヲ麻痺セル家

兎ノ血漿 pH ニ及ボス夫等 Guanidin 誘導體ノ影響ヲ檢索セントス。而シテ以下實驗ニ於テハ緒言ニ於テ論述セシ目的ノ下ニ p-Oxybenzylguanidin ニ就テノミ實驗セリ。

1. Yohimbin 前処置家兎血漿 pH ニ及ボス影響

Yohimbin ガ交感神經催進纖維ヲ麻痺シ、又ソレガ家兎血漿 pH ニ及ボス影響ニ就テハ余ハ既ニ精細ニ發表セリ¹⁴⁾。即チ交感神經ヲ麻痺セシムルニ適當セル 1—2 mg ニテハ家兎血漿ニ對シ注射後 30 分ヨリ 3 時間ニ亙リ 0.7—1.5% ノ下降ヲ惹起スト。

サテ 1—2 mg ノ Yohimbin ヲ與ヘタル後 30 分ニシテ p-Oxybenzylguanidin ノ 20mg 及ビ 100mg ヲ與ヘ其ノ血漿 pH ニ及ボス影響ヲ檢シタルニ、次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 7 表 p-Oxybenzylguanidin ノ Yohimbin 前処置家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎番號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					增 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時間	3 時間	6 時間	
1	1.72	Y. 2.0 G. 20.0	7.45	7.36	7.52	7.60	7.55	3.2
2	2.10	◇	7.52	7.45	7.70	7.78	7.75	4.4
3	2.05	◇	7.39	7.30	7.54	7.60	7.63	4.5
4	2.25	Y. 2.0 G. 100.0	7.32	7.23	7.15	7.10	7.30	-1.8
5	1.80	◇	7.17	7.40	7.20	7.22	7.20	-2.7

備考： Y. = Yohimbin, G. = p-Oxybenzylguanidin.

即チ 2 mg ノ Yohimbin ヲ與ヘ 0.05—0.1 血漿 pH ノ下降セル場合ニ、本物質ノ正常家兎血漿 pH ヲ 2.5—4.5% 上昇セシムル 20 mg ヲ注射セシニ、注射後 5 時間ニ至リ著明ニ血漿 pH ハ上昇セルヲ認メタリ、其ノ上昇率ハ 3.0—4.7% ニシテ正常家兎ニ於ケルヨリモ若干増加セリ。

次ニ Yohimbin ヲ 1—2 mg 與ヘタル後、30 分

ニシテ本物質ノ正常家兎血漿 pH ヲ 2—5.5% 下降セシムル 100 mg ヲ與ヘタル時ハ、依然血漿 pH ヲ下降セシムルモ、其ノ下降率ハ減少シ 1.8—3.0% ナリキ。

之ヲ要スルニ Yohimbin ニヨリテ本物質ノ血漿 pH ニ及ボス作用ハ其ノ Acidosis 作用ガ一部分抑制セラルルヲ知レリ。

2. Atropin 前處置家兎血漿 pH ニ及ボス影響
 前述ノ實驗成績ニ據リテ p-Oxybenzylguanidin
 ノ家兎血漿 pH ニ及ボス作用ハ該物質ノ交感神經
 刺激作用ガ一部分關與セルコト明カトナレリ。次
 ニハ副交感神經トノ關係ヲ究明セントス。而シテ
 Atropin ハ家兎血漿 pH ヲ僅ニ上昇セシムルコト

ハ既ニ發表セル所ナリ¹⁴⁾。

サテ Atropin ヲ 5—10 mg ヲ與ヘタル後 30 分ニ
 シテ正常家兎血漿 pH ヲ 25—4.5% 上昇セシムル
 20 mg 及ビ血漿 pH ヲ 20—5.5% 下降セシムル
 100 mg ノ本物質ヲ與ヘ、其ノ血漿 pH ノ移動ヲ
 檢シタルニ次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

第 8 表 p-Oxybenzylguanidin ノ Atropin 前處置家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎 番 號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					増 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時 間	3 時 間	5 時 間	
1	1.88	5 A. 20 G.	7.46	7.56	7.75	7.80	7.76	3.1
2	2.11	〃	7.52	7.60	7.79	7.80	7.80	2.5
3	2.14	5 A. 100 G.	7.70	7.86	7.52	7.55	7.50	-4.6
4	1.98	〃	7.49	7.60	7.45	7.40	7.40	-2.6

備考： A.=Atropin, G.=p-Oxybenzylguanidin.

即チ Atropin ヲ與ヘバ血漿 pH ノ 0.07—0.15 上
 昇セシムル時ニ本物質 20 mg ヲ注射セシニ、1—5
 時間ニ亙リ血漿 pH ハ更ニ 0.35—0.2 上昇セリ。
 其ノ上昇率ハ 2.5—4.0% ナリ。

次ニ Atropin 前處置後 100 mg ノ本物質ヲ與ヘ
 タルトキハ、注射後 3—5 時間ニハ著明ニ血漿 pH
 ハ下降シ、其ノ下降率ハ 2.5—4.9% ナリキ。

由是觀之、Atropin ハ p-Oxybenzylguanidin
 ノ血漿 pH 作用ニ對シ著明ナル影響ヲ與ヘザルモ
 ノ如シ。

III. 甲状腺別出家兎血漿 pH ニ及 ボス影響

Guanidin 竝ニ其ノ誘導體ノ作用ガ甲状腺機能
 ト重大ナル關係ニアルハ既ニ諸他ニ依リテ研究セ
 ラレタル所ナリ。即チ坂本ハ Guanidin 及ビ其ノ
 誘導體ノ小量ニヨル白血球增多作用ハ甲状腺別出

ニヨリテ著シキ影響ヲ蒙リ、其ノ大量ノ場合ニ觀
 ラルル白血球減少作用ニ移行スル傾向アルヲ觀タ
 リ。徳丸ハ芳香性 Guanidin 誘導體ノ過血糖作
 用ハ甲状腺別出ニヨリテ助長セラレ、同時ニ尿中
 Kreatin 及ビ Kreatinin 排出量ハ減少スルヲ觀、
 黒田モ亦 p-Oxybenzylguanidin ノ血液凝固促進
 作用ハ甲状腺別出ニヨリテ助長セラレ、同時ニ尿
 中 Kreatin 及ビ Kreatinin 排出量ハ減少スルヲ
 觀タリ。

余ハ前述ノ如ク芳香性 Guanidin 誘導體ハ一般
 ニ少量ニテハ血漿 pH ヲ上昇セシメ、大量ニテハ
 ソレヲ下降セシムルヲ觀タリ。依リテ該血漿 pH
 作用ト甲状腺トノ關係ヲ p-Oxybenzylguanidin ニ
 就テ以下檢索スベシ。

而シテ甲状腺別出ガ血漿 pH ニ及ボス影響ニ就
 テ戸川¹⁵⁾、寺田¹⁶⁾等ニ依リテ實驗セラレタル所ニシ
 テ別出後1週間以上ニテハ何レモ Alkariosis ノ傾向

アルヲ認メタリ。注射モ亦之等ノ説ヲ承認セリ。 出前ト別出後1週ヲ經タルモノニ夫々注射シ、其
 サテ p-Oxybenzylguanidin ノ 20 mg 及ビ 100 ノ血漿 pH 作用ヲ比較セシニ、次表ノ如キ成績ヲ
 mg ヲ前者ニ於テノミ同一家兎ニ於テ、甲状腺別 得タリ。

第 9 表 p-Oxybenzylguanidin ノ 甲状腺別出家兎血漿 pH ニ及ボス影響

家兎番號	體 重 (kg)	藥 用 量 (mg)	血 漿 pH					増 減 率 (%)
			注 射 前	注 射 後				
				30 分	1 時 間	3 時 間	5 時 間	
I	2.35	20	7.50	7.55	7.59	7.70	7.62	2.7
	2.30(甲剔)	〃	7.55	7.58	7.59	7.69	7.65	1.8
II	2.75	20	7.43	7.50	7.55	7.75	7.49	4.3
	2.68(甲剔)	〃	7.50	7.53	7.67	7.70	7.50	2.7
III	1.88	20	7.48	7.60	7.65	7.67	7.70	2.9
	1.89(甲剔)	〃	7.52	7.59	7.68	7.68	7.65	2.1
IV	2.05(甲剔)	100	7.67	7.50	7.20	7.20	7.23	-6.1
V	1.97(甲剔)	100	7.60	7.55	7.24	7.20		-5.2
VI	2.30(甲剔)	100	7.70	7.62	7.40	7.35	7.35	-4.5

備考： 甲剔＝甲状腺別出家兎

即チ本物質 20 mg ハ正常家兎ニ於テハ血漿 pH
 ヲ 2.7—4.3% 上昇セシムルニ拘ラズ。甲状腺別出
 家兎ニ於テハ 1.8—2.7% 上昇セシムルノミ。次ニ
 本物質 100 mg ニテハ正常家兎血漿 pH ヲ 2.5—
 5.5% 下降セシムルニ拘ラズ。甲状腺別出家兎ニ
 於テハ、ソレヲ 3.0—6.1% 下降セシムルヲ認メタ
 リ。

之ヲ要スルニ、本物質ノ血漿 pH 作用ハ甲状腺
 別出ニヨリテ影響セラレ其ノ Alkalosis 作用ハ減
 少セシメラレ、其ノ Acidosis 作用ハ之ニ反シ増強
 セラルルモノノ如シ。

第 10 表 芳香性 Guanidin 誘導體ノ家兎血漿 pH ニ及ボス影響ノ量的關係

藥 物 名	用 量 (mg)					
	1.0	5.0	10.0	20.0	50.0	100.0
p-Oxyphenylg.		+	+	+	+	-
3-4-Dioxyphenylg.	+	+	+	+	-	
p-Oxybenzylg.			+	+	±	-
α-Phenylæthylg.			+	+	-	
Phenyløxyæthylg.		+	+	-		
p-m-Oxybenzylg.					±	-

總括竝ニ考按

前述實驗成績ヲ總括竝ニ考按スルコト次ノ
 如シ。

1. p-Oxyphenylguanidin, 3-4-Dioxy-
 benzylguanidin, p-Oxybenzylguanidin,
 α-Phenylæthylguanidin, Phenyløxyæthyl-
 guanidin 及ビ p-m-Oxybenzylguanidin ハ
 一般ニ少量ニテハ家兎血漿 pH ヲ上昇セシ
 メ、大量ニテハソレヲ下降セシム。

其ノ作用強度ヲ比較スレバ次表ノ如シ。

2. 副交感神経末端麻痺薬タル Atropin ハ p-Oxybenzylguanidin ノ血漿 pH 作用ニ對シ殆ド影響ヲ與ヘザルモ交感神経催進纖維末端ヲ麻痺スル Yohimbin ハ僅ニ其ノ Acidosis 作用ヲ抑制ス。

即チ p-Oxybenzylguanidin ノ血漿 pH 下降作用ニハ本物質ノ交感神経刺激作用モ含マルルモノノ如シ。是レ徳丸ガ本物質ノ寡血 Calcium 作用及ビ過血糖作用ニ於テ證明セシトコロト一致スル所ナリ。然レ共 Yohimbin ニヨリテハ完全ニハ抑制セラレザル所ヨリ觀ルモ、又黒田ガ本物質ガ血壓下降作用ヲ有シ、心臟機能ニ對シテモ抑制的作用ヲ有スルコト即チ血液循環ヲ障碍スルコトヲ實驗セル所等ヲ想起セバ、本物質ハ大量ニテハ血液循環ヲ障碍シ、以テ血液 CO₂ ノ蓄積ヲ惹起シ、從ツテ Acidosis ノ成立ニ與ルニ非ズヤト思惟セラル。而シテ其ノ間ノ事情ノ闡明ハ今後ノ研究ニ俟ツベキモノトス。

3. 甲状腺別出ニ依リ p-Oxybenzylguanidin ニヨル Alkalosis 作用ハ減弱セラレ、Acidosis 作用度ハ一般ニ增強セララルガ如シ。是レ坂本¹⁸⁾、徳丸¹⁹⁾、黒田²⁰⁾等ガ夫々ノ實驗ニ於テ證明セシガ如ク Guanidin 誘導體ノ作用ハ甲状腺機能ト重大ナル關係ヲ有シ、血漿 pH 作用ニ於テモ恐ラク甲状腺ハ p-Oxybenzylguanidin ノ解毒的機能ヲ有シ、甲状腺ヲ別出セララルコトニヨリテカカル機能ヲ失ヒ本物質ノ解毒並ニ排泄ハ不十分トナリ、從ツテ本物質ノ血漿 pH 作用ガヨリ著明ニ發現スルモノナルベシ。

結 論

1. 芳香性 Guanidin 誘導體ハ一般ニ家兎血漿 pH ニ對シ小量ニテハ上昇的(Alkalosis)ニ、而シテ大量ニテハ下降的(Acidosis)ニ作用ス。

2. 其ノ誘導體ノ 1 タル p-Oxybenzylguanidin ニ就テ檢セシニ、其ノ血漿 pH 作用ハ副交感神経麻痺薬タル Atropin ニヨリテハ殆ド影響ヲ蒙ラザルモ、交感神経麻痺薬タル Yohimbin ニヨリテ其ノ Acidosis 作用ハ一部抑制セラル。

3. 甲状腺別出ニヨリテ p-Oxybenzylguanidin ノ Alkalosis 作用ハ減弱シ其ノ Acidosis 作用ハ增強セララル。

即チ芳香性 Guanidin 誘導體ノ血漿 pH 作用ハ該物質ノ交感神経刺激ニヨリテ一部惹起セララルモノノ如ク、尙ホ該物質ノ作用ハ甲状腺機能ト重大ナル關係ヲ有シ、蓋シ甲状腺ハ該物質ニ對スル解毒的機能ヲ有ストノ先人ノ報告ト一致ス。

文 獻

- 1) 篠崎, 岡醫雜, 第484號, 1161頁, 昭和5年.
- 2) 黒田, Arbeiten aus d. Med. Univ. Okayama, Bd. 3, S. 279, 1932.
- 3) 藤野, 岡醫雜, 第493號, 345頁, 昭和6年.
- 4) 徳丸, 岡醫雜, 第520號, 960頁, 昭和8年.
- 5) 赤松, 岡醫雜, 第516號, 47頁, 昭和8年.
- 6) 徳丸, 岡醫雜, 第527號, 2944頁, 昭和8年.
- 7) 坂本, 岡醫雜, 第524號, 2197頁, 昭和8年.
- 8) 橘, 未發表.
- 9) Gergens u. Baumann, Pflüger's Arch., Bd. 12, S. 205, 1876.
- 10) Watanabe, J. of Biol. Chem., Vol. 34, 51, 1918; Ebenda, Vol. 36, 531, 1918.
- 11) György u. Tollmer, Schmiedberg's

- Arch., Bil. 95, 200, 1922. 12) *Matarulj et*
Chahovitch, Cpt. rend. des reamces de la soc.
 de biol., Tome 97, 1309, 1927. 13) 黒田,
 日本藥物學雜誌, 第18卷, 106頁, 1934頁. 14)
 内橋, 日本藥物學雜誌, 第21卷, 76, 昭和10年.
 15) 戸川, 臺灣醫學會雜誌, 第219號. 16)
 寺田, 內分泌學會雜誌, 第1卷, 810頁. 17) 辻,
 日本內分泌學會雜誌, 第3卷, 471頁. 18) 坂本,
 岡醫雜, 第526卷, 2675頁, 昭和8年. 19) 徳丸,
 岡醫雜, 第526卷, 2626頁, 昭和8年. 20) 黒田,
 未發表.

