

## 57.

615:3:612:112

芳香性「グアニチン」誘導體ノ  
家兎血糖ニ及ボス影響

## 其ノ1 家兎正常血糖ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥理學教室（主任奥島教授）

德 丸 喬

[昭和7年9月21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.

Von

Takasi Tokumaru.

Eingegangen am 21. September 1932.

Im Anschluss an die Untersuchungen von Fujino über die verschiedenen zyklischen Derivate des Guanidins, stelle ich Versuche an über die Wirkung einiger neuer aromatischer Derivate auf den Blutzuckerspiegel des Kaninchens. Die zur Untersuchung herangezogenen Substanzen umfassten p-Oxyphenylguanidin, 3,4-Dioxybenzylguanidin, p-Oxybenzylguanidin, Phenyloxyäthylguanidin,  $\alpha$ -Phenyläthylguanidin und p-Methoxybenzylguanidin.

Diese aromatischen Derivate wirken bei Kaninchen in kleinen, noch keinen Krampf erregenden Dosen auf den Blutzuckergehalt herabsetzend, bei grossen Dosen dagegen erhöhend. Diese hyperglykämische Wirkung bleibt bei den Tieren aus, denen vorher beiderseits Nn. splanchnici durchgeschnitten worden sind, während die hypoglykämische Wirkung sich auch bei der Vorbehandlung einstellt. Daraus ist zu entnehmen, dass die erstere Wirkung durch die zentrale Reizwirkung dieser Derivate sekundär hervorrufen wird.

Vergleicht man die Derivate auf ihre wirksamen Minimaldosen und ihre Wirkungs-dauer, so ist die hypoglykämische Wirkung bei p-Oxyphenylguanidin am deutlichsten, dann folgt p-Oxybenzylguanidin, Phenylxyaethylguanidin.  $\alpha$ -Phenylaethylguanidin und p-Methoxybenzylguanidin ist am schwächsten. Sie wirken insbesondere bei solchen Tieren deutlich, bei denen der Blutzuckergehalt von vorherein relativ hoch ist.

Betreffs der hyperglykämischen Wirkung führen 3, 4-Dioxybenzylguanidin und p-Methoxybenzylguanidin in kleineren Dosen vorübergehend zur Zunahme des Blutzuckergehaltes, und zeigen auch in grosseren eine langdauernde Hyperglykämie. Die sonstigen Derivate, wie p-Oxyphenylguanidin, p-Oxybenzylguanidin und Phenylxy-aethylguanidin wirken auf denselben stark vermehrend nur in grossen Dosen.

(Kurze Inhaltsangabe.)

内 容

緒 言

化學的關係

實驗材料並ニ方法

實驗成績

I. 家兎正常血糖ニ及ボス影響

1. 「パラオキシフェニールグアニジン」
2. 3-4「デオキシベンチールグアニジン」
3. 「パ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」

6. 「パラメトオキシベンチールグアニジン」

II. 内臟神經切斷家兎血糖ニ及ボス影響

1. 「パラオキシフェニールグアニジン」
2. 3-4「デオキシベンチールグアニジン」
3. 「パ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」

比較觀察

結 論

文 獻

緒 言

「グアニジン」ハ 1876 年 Gergens 及ビ Bauman<sup>1)</sup>ノ報告以來稀有ナル筋纖維性攣縮ヲ惹起スル物質トシテ知ラレ、又「アルカロゼ」及ビ血中「カルチウム」量ノ減少ヲ起スコトニヨリ、「テタニー」ノ成立ニ密接ナル關係アルモノト考ヘラレタリ。從テ之ニ關スル文獻モ亦少ナカラズ。

「グアニジン」ノ血糖降下作用ニ就テノ研究ハ、「インスリン」ノ發見ニ先ダチ 1917 年 Watanabe<sup>2)</sup>ニヨリテ提唱セラレタルニ始マル。氏ハ「グアニジン」ノカカル血糖降下作用ハ夫レ自身ノ作用ニハアラズシテ、其ノ痙攣ニヨル二次的ノ結果ナルベシト推考セリ。然ルニ一度「インスリン」ノ發見セラレルヤ、含

水炭素代謝ノ研究並ニ糖尿病治療ノ實際ニ於テ劃時代的ノ進展ヲ來シ、1924 年 Collip<sup>3)</sup>ハ「インスリン」ノ血糖降下作用並ニ其ノ痙攣發現狀態ガ「グアニジン」ノ作用ニ類セルヲ以テ論據トシ、「インスリン」ハ「グアニジン」誘導體ナルベシト主唱セシガ、爾來「グアニジン」ノ血糖降下作用ハ俄然醫學界ニ大

ナル波紋ヲ投ジ、「グアニジン」ト「インスリン」トノ研究ハ日ニ旺盛ヲ致シ、其ノ文獻枚舉ニ違ナキ状態ヲ呈スルニ至レリ。(Frank<sup>4)</sup>, Rubino, Varela, Callazo<sup>5)</sup>, 落合<sup>6)</sup>, Jensen 及ビ Bauer<sup>7)</sup>, Lublin<sup>8)</sup>, Karr Petty Schumaun<sup>9)</sup>, Klein 及ビ Weiss<sup>10)</sup>, Ringer Biloon Harris Landy<sup>11)</sup>, Staub<sup>12)</sup>, Clark<sup>13)</sup>, Macleod<sup>14)</sup>, Burns 及ビ Watson<sup>15)</sup>, 西脇<sup>16)</sup>等)

又 1926 年 Frank, Noehmann 及ビ Wagner<sup>17)</sup> ガ「グアニジン」ニ比シ痙攣作用少ナク、而モ血糖降下作用ノ一層強力ナル「グアニジン」誘導體ナル「ジントリン」(「デカメチレンヂグアニジン」)ノ合成ニ成功セシ以來、諸家ノ動物實驗ハ臨牀實驗ト相付テ、含水炭素代謝ノ研究並ニ糖尿病治療ニ向ツテ研究ノ歩ヲ進メ、斯クテ「グアニジン」並ニ其ノ誘導體ハ頓ニ一般醫學界ノ注意ヲ喚起シ、之ガ研究ヲ促セリ。其ノ文獻ノ主ナルモノヲ列舉センニ、

1927 年 Junkmann<sup>18)</sup> ハ「ジントリン」ノ一般藥理學的研究ヲ行ヒ、蛙ニ於テハ「クラーレ」様麻痺作用ヲ呈シ、「グアニジン」ニ著明ナル纖維性痙攣ノ缺如セルヲ認め、家兎ニ於テハ Frank ト同様「インスリン」様痙攣ヲ認めタリ、Adler<sup>19)</sup> ハ病理學的ニ研究シ、「ジントリン」ガ肝臟機能ニ有毒作用ヲ及ボサザルヤノ疑ヲ抱キ、Szecekliek<sup>20)</sup> モ Adler ノ説ニ贊セリ。又松浦<sup>21)</sup> ハ「ジントリン」ニテ肝臟ニ脂肪變性、腎臟ニ「ネフローゼ」様變化ヲ認めタリト報告セリ。「ジントリン」ノ消化器障礙ニ對シ Straus ハ「デヒヨリ

ン」ノ Kauffmann Trosien 及ビ Stepp<sup>22)</sup> ハ「ヒヨラクツール」, Sandmeyer<sup>23)</sup> ハ「デヒヨリン」ト「ブroomsカンフォル」等ノ併用ニヨリテ之等消化器障礙ヲ除カントセリ。Simola<sup>24)</sup>, 松浦<sup>25)</sup> 等ハ血液中ノ糖量、磷酸、乳酸、「カルチウム」量トノ差ヲ明カニセリ。

1927 年 Frank<sup>26)</sup> ハ更ニ「ジントリン」B (「ドデカメチレンヂグアニジン」)ヲ合成シ、1927 年 Reinwein<sup>27)</sup> ハ「グアニジンイリアミレン」(「ガレギン」)ヲ合成シ、又 Izar<sup>28)</sup> (1928 年)ハ「アコイン」(「ヂパラアニシルモノフェネチールグアニジン」)ヲ合成シ、更ニ Noorden<sup>29)</sup> ハ隣臟ヨリ一物質「グルワクホルメント」ヲ製出セシモ、是レ亦後ノ研究ニヨレバ「グアニジン」ノ誘導體ニシテ「ジントリン」ト同一物又ハ夫レニ類似ノ物質ナル如シ。又 Gessner<sup>30)</sup> ハ「ジントリン」ト「ジントリン」Bノ比較研究ヲ行ヘリ。

熊谷、敷波、川合<sup>31)</sup> 諸氏ハ多數ノ「グアニジン」誘導體ニ於テ夫等ノ血糖降下作用ト構造式トノ關係ヲ比較シテ「ポリメチレンヂグアニジン」ガ最も有力ナリトシ、少量ノ場合ハ低血糖ヲ起シ、大量ハ過血糖ヲ起シ、次デ痙攣ヲ起シ死ヲ來スト報告セリ。又 Hesse 及ビ Taubmann<sup>32)</sup> ハ「ビグアニッド」並ニ其ノ誘導體ニ於テ其ノ血糖ニ及ボス影響ヲ實驗報告セリ。Jssekutz<sup>33)</sup> ハ「モノグアニッド」及ビ「チオグアニッド」ニ於テ一般症狀、毒性、血糖ニ及ボス作用等ヲ「ジントリン」並ニ「ジントリン」Bト比較研究シ、特ニ「モノグアニッド」ヲ推奨セリ。

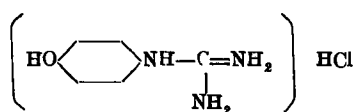
斯ノ如ク糖尿病治療藥トシテ推奨セラルル諸種ノ「グアニジン」誘導體ノ合成製出相踵デ起リ來リシモ、之等ハ殆ド脂肪系化合物ニシテ、「グアニジン」ノ環狀化合物ニ關シテハ、Hesse 及ビ Taubmann ノ「ビグアニッド」中ニ一ニアリシノミナリ。然ルニ篠崎<sup>34)</sup> (1931 年)ハ「グアニジン」環狀誘導體數種ニ就テ、一般藥理作用、殊ニ血液凝固作用ニ及ボス影響ヲ報ジ、赤松<sup>35)</sup> ハ之ガ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ檢シ、更ニ藤野<sup>36)</sup> ハ之等物質ノ家兎正常血糖ニ及ボス影響ヲ研究シ、痙攣ヲ伴ハザル量ニテハ正常血糖ノ比較的多キモノニ對シ之ヲ減少セシムル作用アリ、又此量ニテ血糖ヲ増加セシムルモノモアリ、且芳香性誘導體ハ「グアニジン」ニ比シ毒性少シ強ケレドモ血糖減少作用ハ著シク強ク、環狀脂肪系化合物ハ「グアニジン」ニ比シ

毒性稍々強大ナレドモ、血糖減少作用ハ強カラズト云ヘリ。余ハ此度尙ホ新シキ數種ノ「グアニジン」芳香性誘導體ヲ得タルヲ以テ、家兎血糖ニ及ボス之ガ作用ヲ研ベントスルモノナリ。

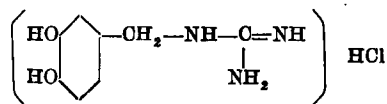
### 化學的關係

藥物ノ化學的構造ト其ノ作用トハ密接ナル關係ヲ有スルモノニシテ、其ノ分子中特種ノ原素簇ノ存在ガ其ノ藥物ニ特種ノ影響ヲ與フルコトハ周知ノ事實ナリ。依テ本實驗ニ使用セル藥物ノ構造式ヲ記シ、藥理的作用ト、化學的構造トノ關係ヲ明カニセントス。

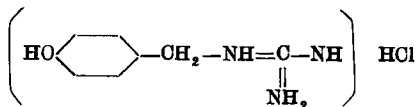
#### 構造式



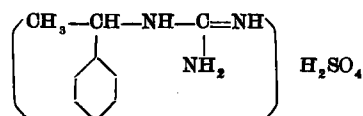
鹽酸「バラオキシフェニールグアニジン」



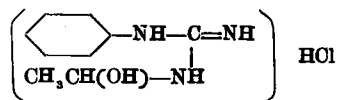
鹽酸 3-4「デオキシペンチールグアニジン」



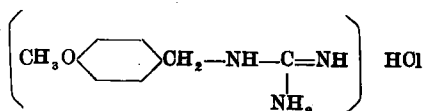
鹽酸「バラオキシペンチールグアニジン」



硫酸「アルファフェニールエチールグアニジン」



鹽酸「フェニールオキシエチールグアニジン」



鹽酸「パラメトキシペンチールグアニジン」

### 實驗材料並ニ方法

動物ハ總テ健康ナル雄性白色成熟家兎ヲ選ビ、豆腐粕食餌ヲ以テ飼育シ、實驗前 20 時間並ニ實驗中ハ餓餓ニ保テリ。

採血ハ家兎ヲ全ク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 氏法ニテ行ヘリ。

藥品ハ總テ毎日新鮮ナル水溶液トシ側腹皮下ニ注射セリ。藥品ノ用量ハ總テ家兎體重 1 kg ニ對スル mg 量ヲ以テ記載セリ。

使用セル藥品ハ上記 6 種ニシテ何レモ武田商店研究所ノ合成ニ係リ、無色ノ結晶性物質ナリ。

本實驗ハ昭和 6 年 7—9 月ニ行ヒシモノナリ。

### 實驗成績

#### I. 家兎正常血糖ニ及ボス影響

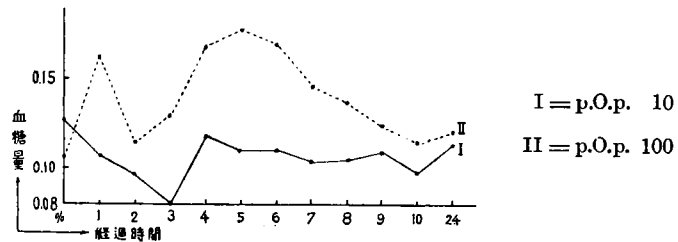
##### 1. 「バラオキシフェニールグアニジン」

「バラオキシフェニール」ノ種々ナル量 (5—200mg) ノ作用ヲ注射後 24 時間迄觀察シタルニ、第 1 表 1 圖ヲ注射シ、1 時間毎ニ採血シ、其ノ家兎血糖ニ及ボスノ如キ成績ヲ得タリ。

第 1 表 家兔正常血糖ニ及ボス「バラオキシフェニール」ノ影響

家兔 體重 g	藥物 注射 量 mg	血 糖 量 %												増減率 %
		注射前	1時	2時	3時	4時	5時	6時	7時	8時	9時	10時	24時	
2350	5	0.105	0.108	0.085	0.089	0.097	0.101	0.098	0.107	0.103	0.087	0.091	0.101	-19
2050	◇	0.114	0.104	0.102	0.110	0.101	0.107	0.109	0.107	0.112	0.101	0.094	0.090	-21
2350	10	0.127	0.102	0.103	0.100	0.111	0.102	0.100	0.107	0.110	0.083	0.098	0.099	-35
2550	◇	0.124	0.108	0.099	0.080	0.119	0.110	0.110	0.107	0.108	0.110	0.098	0.114	-35
2150	20	0.124	0.110	0.110	0.080	0.109	0.110	0.110	0.121	0.103	0.119	0.117	0.107	-37
2300	◇	0.131	0.093	0.096	0.095	0.093	0.082	0.110	0.100	0.103	0.112	0.112	0.121	-39
2100	50	0.110	0.103	0.096	0.105	0.106	0.098	0.110	0.107	0.103	0.098	0.099	0.092	-25
2050	◇	0.105	0.082	0.089	0.090	0.083	0.082	0.086	0.098	0.089	0.098	0.099	0.091	-22
2500	100	0.106	0.161	0.114	0.129	0.168	0.176	0.170	0.145	0.138	0.123	0.118	0.122	+66
2250	◇	0.112	0.131	0.133	0.170	0.219	0.240	0.235	0.158	0.140	0.129	0.122	0.139	+144
2400	200	0.117	0.152	0.168	死									
2250	◇	0.105	0.164	死										

第 1 圖



5 mg ニテハ 2—4 時間ヨリ減少現レ、10 時間ニ於テ最モ著シク、最低ハ 19—20% ノ減少率ヲ示セリ。10—20 mg ニテハ 34—38% ノ減少率ヲ示シ、注射後 1 時間ニシテ既ニ減少作用現レ、3—4 時間ニ於テ著シ。50 mg ニテハ注射後 1 時間ヨリ 24 時間迄總テ減少ヲ示シ、減少率 21—25% ナリ。100 mg ニテハ血糖量ハ上昇ニ轉シ、注射後 4—6 時間ニ於テ最モ強

ク、66—114% ノ増加率ヲ示セリ 24 時間ニ及ブモ尙ホ正常血糖量ニ下ラズ。200 mg ニテハ何レモ 1—2 時間後ニ痙攣ヲ起シ過血糖ノモトニ斃死セリ。

即チ本物質ハ 5 mg ヨリ 50 mg 迄ニ於テ血糖減少作用ヲ示シ、20 mg ニ於テ其ノ作用最モ著シ。然ルニ 100 mg 以上トナレバ却ツテ血糖増加作用ヲ示ス。

2. 3—4 「デオキシベンチールグアニジン」

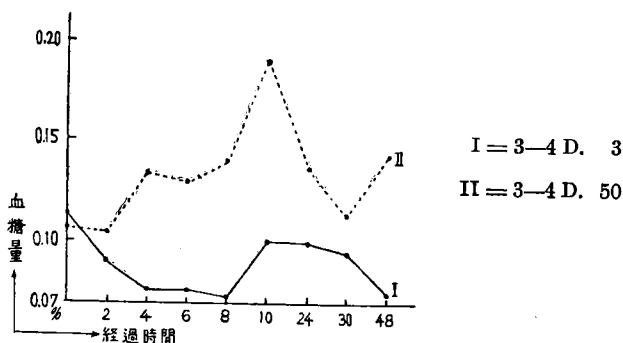
3—4 「デオキシ」ノ種々ナル量 0.5—50 mg ヲ注射シ、1—2 時間毎ニ採血シ、48 時間迄觀察シタルニ、

其ノ成績第 2 表 2 圖ノ如シ。

第 2 表 家兎正常血糖ニ及ボス 3—4「デオキシ」ノ影響

家兎 體重 g	藥物 注射量 mg	血 糖 量 %												増減率 %
		注射前	1時	2時	3時	4時	6時	8時	10時	24時	30時	48時		
1950	0.5	0.106	0.108	0.109	0.104	0.108	0.108	0.098	0.106	0.107	0.099	0.102	-7	
2250	0.5	0.096	0.100	0.108	0.095	0.103	0.095	0.098	0.090	0.101	0.094	0.102	-6	
2050	1	0.126	0.109	0.103	0.091	0.097	0.100	0.110	0.102	0.103	0.094	0.108	-29	
2500	1	0.113	0.112	0.112	0.097	0.095	0.100	0.103	1.097	0.106	0.096	0.104	-33	
1950	3	0.111	0.114	0.105	0.093	0.086	0.106	0.108	1.099	0.099	0.100	0.115	-27	
1850	3	0.113	0.107	0.090	0.093	0.079	0.079	0.076	0.100	0.100	0.094	0.074	-33	
1800	5	0.111	0.119	0.117	0.102	0.096	0.105	0.094	0.095	0.108	0.095	0.115	+7	
1850	5	0.118	0.131	0.122	0.109	0.110	0.100	0.096	0.104	0.111	0.109	0.118	+11	
2450	10	0.115	0.125	0.117	0.114	0.112	0.101	0.101	0.108	0.103	0.094	0.113	+9	
2300	10	0.108	0.132	0.097	0.085	0.094	0.103	0.099	0.103	0.096	0.088	0.108	+22	
2300	20	0.117	0.170	0.124	0.096	0.102	0.099	0.107	0.090	0.113	0.088	0.120	+45	
2050	20	0.110	0.150	0.117	0.102	0.097	0.103	0.110	0.117	0.114	0.094	0.129	+36	
1850	50	0.108	0.129	0.105	0.117	0.135	0.130	0.140	1.189	0.137	0.113	0.152	+75	
2200	50	0.099	0.181	0.136	0.102	0.096	0.107	0.103	0.100	0.096	0.099	0.119	+83	

第 2 圖



0.5 mg ニテハ血糖量減少作用ハ輕微ニシテ、尙ホ  
 著明ナル作用ヲ認メズ。1 mg ニテハ減少作用著明ト  
 ナリ、既ニ 3 時間ニテ 27—30% ノ減少ヲ示セリ。其  
 ノ後血糖量ハ稍々恢復スルモ、30 時間迄尙ホ低血糖  
 症狀ヲ示セリ。3 mg ニテハ 27—32% ノ減少率ヲ示  
 シ、1 mg ニ於ケル場合ト同様ノ經過ナリ。5 mg ニ  
 テハ注射後 1—2 時間迄ハ反ツテ血糖量上昇ヲ示セ  
 ルモ、次デ減少ニ移行シ、4 時間ヨリ減少作用著明  
 トナリ、30 時間ニ尙ホ減少ヲ示セリ。10—20 mg ニ  
 テハ注射後 1—2 時間ノ一時性血糖量上昇ハ 5 mg ニ

ケルモノヨリ強ク現ルルモ、3—4 時間ヨリ減少作用  
 ニ移行シ、15—20% ノ減少率ヲ示セリ。50 mg ニテ  
 ハ常ニ血糖量増加症ヲ示シ、75—82% ノ増加率ニシ  
 テ 10 時間最モ著シ。

即チ 1—3 mg ニ於テハ血糖量減少作用強ク、其ノ  
 持續時間長シ。然ルニ 5—20 mg ニテハ注射後一時  
 性ノ血糖量上昇ヲ來シ、次デ漸次減少ニ移行スルヲ  
 見ル。而シテ 50 mg ニ至レバ常ニ血糖量上昇ヲ喚起  
 ス。

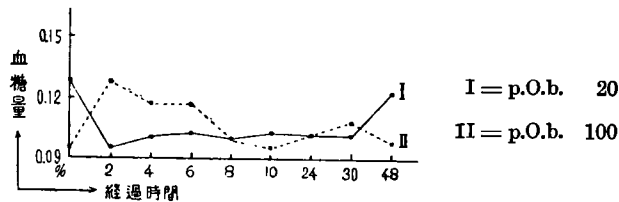
3. 「バラオキシベンチールグアニジン」

「バラオキシベンチール」5—100 mg を注射シ其ノ作用ヲ窺ヒタルニ、其ノ成績第3表3圖ニ示スガ

第3表 家兔正常血糖ニ及ボス「バラオキシベンチール」ノ影響

家兔 體重 g	藥物 注射量 mg	血 糖 量 %												増減率 %
		注射前	1時	2時	3時	4時	6時	8時	10時	24時	30時	48時		
2600	5	0.117	0.112	0.113	0.103	0.110	0.101	0.103	0.111	0.108	0.107	0.105	-14	
2300	5	0.099	0.099	0.096	0.103	0.105	0.096	0.103	0.094	0.097	0.098	0.107	-5	
2450	10	0.119	0.103	0.097	0.106	0.106	0.094	0.094	0.105	0.100	0.103	0.109	-21	
2200	5	0.129	0.111	0.111	0.112	0.105	0.106	0.108	0.111	0.104	0.096	0.105	-26	
2000	20	0.129	0.094	0.093	0.098	0.101	0.103	0.093	0.103	0.102	0.103	0.121	-28	
1950	5	0.131	0.113	0.103	0.102	0.097	0.096	0.099	0.110	0.121	0.115	0.108	-27	
1950	50	0.117	0.094	0.096	0.096	0.101	0.101	0.104	0.106	0.116	0.096	0.109	-20	
2100	5	0.124	0.107	0.116	0.118	0.115	0.117	0.108	0.101	0.116	0.105	0.107	-19	
2250	100	0.094	0.114	0.124	0.120	0.117	0.116	0.098	0.094	0.103	0.108	0.097	+31	
2150	5	0.085	0.098	0.110	0.115	0.092	0.102	0.098	0.093	0.086	0.088	0.090	+35	

第 3 圖



即チ5 mg ニテ漸ク血糖量減少作用ヲ現シ、約10%ノ減少率ヲ示シ、6時間頃最モ大ナリ。10 mg ニテハ6—8時間ニ減少作用著シク減少率21—25%ヲ示ス。20 mg ニテハ注射後2時間ヨリ減少作用強ク現レ、10時間迄繼續シ、8時間ニ於テ最大ヲ示シ、27—28%ノ減少率ヲ示セリ。50 mg ニテハ注射後6、8、30時間ニ約20%ノ減少ヲ示セリ。大量100 mg

ニ至レバ反對ニ過血糖ヲ示シ其ノ増加率ハ約30%ナリ。

即チ本物質ハ5—50 mg ニテハ血糖量低下作用ヲ示シ、20 mg ニ於テ最モ著シク、他ノ物質ト異リ注射後一時性ニ來ル過血糖症狀ハ起ラズ。然レドモ甚ダ大量トナレバ反對ニ血糖量増加ヲ起ス。

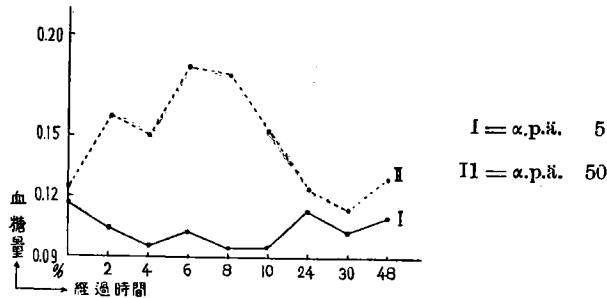
4. 「アルファフェニールエチールグアニジン」

「アルファフェニールエチール」ノ5—50 mg ノ作用ヲ窺ヒタルニ、第4表4圖ニ示スガ如シ。

第4表 家兎正常血糖ニ及ボス「アルファフェニールエチール」ノ影響

家兎 體重 g	藥物 注射量 mg	血 糖 量 %												増減率 %
		注射前	注射後	1時	2時	3時	4時	6時	8時	10時	24時	30時	48時	
1800	3	0.094	0.096	0.096	0.099	0.097	0.092	0.096	0.096	0.101	0.091	0.095	-3	
1900	3	0.106	0.103	0.101	0.108	0.104	0.095	0.105	0.103	0.096	0.101	0.103	-10	
2200	5	0.117	0.111	0.105	0.101	0.096	0.102	0.094	0.094	0.114	0.101	0.109	-20	
2550	3	0.133	0.105	0.124	0.110	0.112	0.105	0.108	0.096	0.112	0.103	0.103	-29	
2500	10	0.117	0.116	0.111	0.110	0.103	0.098	0.098	0.099	0.114	0.112	0.107	-16	
2150	3	0.124	0.125	0.116	0.113	0.101	0.103	0.094	0.097	0.119	0.108	0.115	-24	
2600	20	0.102	0.118	0.122	0.119	0.119	0.123	0.111	0.107	0.115	0.096	0.114	(-5 +21)	
2100	3	0.117	0.130	0.126	0.121	0.126	0.117	0.119	0.107	0.111	0.098	0.131	(+11 -14)	
2100	3	0.104	0.106	0.131	0.128	0.123	0.107	0.107	0.105	0.109	0.100	0.121	+26	
2350	50	0.114	0.126	0.180	0.264	0.241	0.138	0.131	0.115	0.114	0.115	0.112	+131	
2100	3	0.131	0.140	0.204	0.258	0.152	0.021	0.126	0.129	0.116	0.110	0.126	+97	
1850	3	0.126	0.136	0.159	0.131	0.149	0.183	0.180	0.151	0.123	0.115	0.128	+45	

第 4 圖



5 mg ニテハ血糖量減少作用ハ注射後 4 時間ヨリ著シクナリ、10 時間ニ於テ最モ著明ニシテ、減少率 20—29% ヲ示セリ。10 mg ニテモ 5 mg ニ於ケルト同様ノ経過ヲ現シ、注射後 8 時間ニ血糖量最低ヲ示シ、16—24% ノ減少率ヲ現ス。50 mg ニテハ以上ト

反對ニ全経過ニ於テ過血糖ヲ示シ、45—40% ノ増加率ニシテ、6 時間ニ於テ最高ヲ示セリ。

即チ本物質ハ 5—10 mg ニテ著明ニシテ且持續長キ血糖量減少作用ヲ現ス。然レドモ、大量 50 mg ニテハ却ツテ血糖量増加ヲ起ス。

5. 「フェニールオキシエチールグアニジン」

「フェニールオキシエチール」ノ血糖ニ及ボス作用ヲ窺フニ、第 5 表 5 圖ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

以下 3 mg ヨリ小量ニテハ其ノ血糖量低下作用認メ難シ。3 mg ニテハ注射後極ク軽度ノ一時性ノ過血

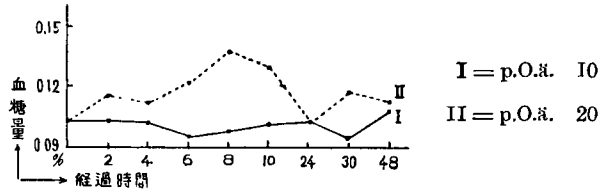
糖アルモ直チニ減少作用ヲ示シ、9—12% ノ減少率ヲ示ス。5—10 mg ニテハ血糖量減少作用ハ 4 時間後ヨリ強クナリ、30 時間迄殆ド同様ノ減少率ヲ繼續シ、27—25% ノ減少率ヲ示ス。20 mg ニテハ血糖増加ヲ來シ其ノ増加率ハ 11—33% トナル、



第 5 表 家兔正常血糖ニ及ボス「フェニールオキシエチール」ノ影響

家兔 體重 g	藥物 注射量 mg	血 糖 量 %											増減率 %
		注射前	1時	2時	3時	4時	6時	8時	10時	24時	30時	48時	
2400	3	0.101	0.113	0.109	0.109	0.108	0.099	0.103	0.108	0.094	0.092	0.103	- 8
2250	3	0.112	0.113	0.115	0.106	0.101	0.107	0.114	0.110	0.109	0.094	0.108	-11
1750	5	0.128	0.111	0.100	0.097	0.093	0.096	0.100	0.097	0.099	0.103	0.110	-27
1700	3	0.108	0.100	0.096	0.105	0.090	0.096	0.086	0.086	0.096	0.094	0.105	-17
1800	10	0.119	0.100	0.103	0.108	0.104	0.096	0.098	0.102	0.104	0.094	0.108	-21
2250	3	0.126	0.109	0.110	0.117	0.102	0.094	0.103	0.099	0.101	0.095	0.117	-25
1850	20	0.103	0.104	0.117	0.130	0.112	0.122	0.137	0.129	0.106	0.117	0.110	+33
1950	3	0.106	0.106	0.099	0.103	0.111	0.119	0.113	0.110	0.118	0.115	0.105	+11

第 5 圖



即チ本物質ハ 5—10 mg ニテ血糖量減少作用著明 少シク増量スレバ血糖増加作用ニ轉シ、既ニ 20 mg ニシテ、殊ニ其ノ作用ノ持續ノ長キ特徴アリ。然ルニ ニテ本作用ヲ現ス。

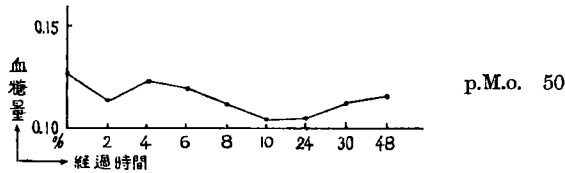
6. 「パラメトオキシベンチールグアニジン」

「パラメトオキシ」ノ 10—100 mg ニテ血糖量ニ及 シタリ。  
ボス作用ヲ見ルニ、第 6 表 6 圖ニ表ス如キ成績ヲ示

第 6 表 家兔正常血糖ニ及ボス「パラメトオキシ」ノ影響

家兔 體重 g	藥物 注射量 mg	血 糖 量 %											増減率 %
		注射前	1時	2時	3時	4時	6時	8時	10時	24時	30時	48時	
2500	10	0.109	0.104	0.114	0.121	0.124	0.109	0.111	0.111	0.112	0.104	0.100	(+13 - 8)
2400	3	0.121	0.119	0.108	0.110	0.109	0.109	0.106	0.102	0.115	0.102	0.100	-22
2100	20	0.116	0.131	0.124	0.121	0.111	0.105	0.111	0.105	0.118	0.111	0.104	(+13 -10)
2050	3	0.117	0.122	0.111	0.112	0.109	0.103	0.106	0.100	0.109	0.104	0.114	(+ 4 -15)
2200	50	0.128	0.121	0.115	0.126	0.123	0.120	0.112	0.106	0.105	0.112	0.115	-18
1800	3	0.126	0.112	0.104	0.120	0.123	0.121	0.110	0.108	0.114	0.099	0.097	-23
2150	100	0.119	0.123	0.127	0.120	0.116	0.112	0.103	0.099	0.105	0.101	0.108	(+ 7 -10)
2500	3	0.116	0.138	0.137	0.127	0.115	0.109	0.110	0.108	0.096	0.092	0.118	(+19 -20)

第 6 圖



50 mg ニテハ 18—23% ノ血糖量減少率ヲ示シ、注射後 10—30 時間ニ於テ著シ。然レドモ 10—20 mg 及ビ 100 mg ニ於テハ、其ノ注射後ニ於テ一時性ノ輕度ノ過血糖症ヲ示シ、100 mg ニテ殊ニ著シ。而シテ此過血糖ハ 4—6 時間ノ後減少ニ移行スルモ、其

ノ減少率ハ僅少ナリ。

即チ本物質ハ約 50 mg ノ時ニ於テ血糖減少作用稍々著明ナルモ、他ノ量ニ於テハ不定ナルモノノ如シ。

## II. 内臟神經切斷家兎血糖ニ及ボス「グアニジン」誘導體ノ影響ニ就テ

交感神經ノ機能亢進ガ末梢性ニ肝臟ノ糖原糖化機能ヲ亢奮セシムルハ、「アドレナリン」過血糖並ニ糖尿ノ作用機轉ト共ニ明カニサレシ所ニシテ、又 Dreyer<sup>37)</sup>, Langle, Elliot<sup>38)</sup>, 相田<sup>39)</sup> 等ノ實驗ニヨルモ、交感神經殊ニ内臟神經ノ刺激亢奮ハ肝臟糖原ノ糖化移動ヲ亢進セシムルヲ知ルベシ。又他方交感神經殊ニ内臟神經ガ糖中樞刺激ノ結果惹起セラルル過血糖並ニ糖尿ニ際シ、中樞ヨリノ刺激ヲ肝臟ニ傳達スル作用ヲ有スルハ Cl. Bernard<sup>40)</sup> ノ報告以來一般ニ是認セラルル所ナリ。夫レ故ニ内臟神經切斷實驗ニヨリ、血糖量移動ハ中樞性ナルヤ將タ末梢性ナルヤヲ確定セントスルコトハ、既ニ先進學者ノ試ミシ所ナリ。Simola<sup>41)</sup> ハ「ジンタリン」ノ動物實驗ニテ、第一次的ニ血糖量增加スルハ「アドレナリン」ノ分泌増加ノ爲ナリト云ヒ、菅原及ビ多田<sup>42)</sup> ハ犬ニ於テ、「グアニジン」ヲ靜脈内ニ注射シタル後副腎ヨリノ「アドレナリン」分泌増加及ビ血糖量増加ヲ測定報告セリ。西脇<sup>43)</sup> ハ兩側内臟神經切斷前處置ハ「グアニジン」ニヨル血糖上昇作用ヲ減弱又ハ全ク消失セシメ、正常

家兎ニテハ上昇ノミヲ示スベキ比較少量ノ「グアニジン」ニヨリテモ、既ニ血糖量降下ヲ呈セシメ、又大量ニヨル血糖降下ノ程度ヲ輕度ニ増強セシムルガ如キヲ認メ、此血糖上昇作用ハ中樞性刺激ニ起因スルモノナリトセリ。依テ余モ亦本誘導體ニヨル血糖作用ノ機轉ヲ檢セントシ、兩側内臟神經切斷家兎ニ於テ本實驗ヲ行ヒタリ。蓋シ本前處置後依然之等ニヨリ尙ホ血糖量減少又ハ過血糖ヲ招來セラレバ、本誘導體ハ末梢性ニ作用スルモノナルベク、之ニ反シ低又ハ過血糖ノ起ラザル時ハ中樞性ニ作用スト云フベケレバナリ。

家兎ハ Schultzze<sup>44)</sup> 氏法ニヨリ横隔膜下ニ於テ兩側内臟神經ノ一部ヲ約 1 cm 切除セリ。而シテ家兎ノ體重等ノ恢復スルヲ俟チテ實驗ヲ行ヒタリ。藥物注射量ハ各誘導體ニ於テ血糖降下作用ヲ起ス最有效果及ビ過血糖ヲ起ス量ヲ以テセリ。採血ハ 2 時間毎ニ行ヒ 30 時間迄觀察セリ。實驗成績ハ第 7 表ニ示スガ如シ。

第 7 表 兩側内臟神經切斷家兎ニ及ボス各誘導體ノ影響

藥 物 名	家兎 體重 g	藥物 注射量 mg	血 糖 量 %								最大 減少率 %
			注射後 注射前	2時	4時	6時	8時	10時	24時	30時	
3-4「ヂオキシ」	2800	1	0.107	0.093	0.086	0.083	0.091	0.082	0.105	0.081	-24
	3500	1	0.099	0.098	0.097	0.086	0.082	0.093	0.076	0.089	-23
	2050	10	0.102	0.105	0.095	0.088	0.096	0.103	0.075	0.096	-26
	2050	1	0.108	0.094	0.095	0.090	0.089	0.101	0.098	0.079	-21
	2100	50	0.100	0.102	0.091	0.102	0.092	0.089	0.094	0.075	-25
	2200	1	0.102	0.105	0.084	0.095	0.087	0.100	0.107	0.088	-22
「パラオキシ フェニール」	2150	10	0.097	0.075	0.072	0.085	0.092	0.088	0.097	0.092	-26
	2400	1	0.093	0.078	0.092	0.085	0.094	0.095	0.094	0.092	-16
	2150	100	0.105	0.094	0.091	0.100	0.097	0.103	0.092	0.096	-13
	2150	1	0.107	0.100	0.096	0.093	0.095	0.105	0.094	0.090	-15
「パラオキシ ベンチール」	2700	20	0.097	0.081	0.085	0.082	0.092	0.093	0.083	0.090	-16
	2800	1	0.110	0.083	0.097	0.091	0.107	0.107	0.088	0.101	-24
	2500	100	0.097	0.077	0.087	0.076	0.098	0.095	0.092	0.098	-20
	2550	1	0.113	0.094	0.101	0.085	0.087	0.094	0.101	0.103	-24
「アルファ フェニールエチール」	2250	5	0.097	0.091	0.085	0.095	0.096	0.093	0.094	0.086	-12
	2300	1	0.106	0.093	0.092	0.101	0.094	0.102	0.104	0.080	-21
	2300	50	0.102	0.092	0.099	0.093	0.096	0.100	0.092	0.096	-10
	2400	1	0.105	0.100	0.096	0.102	0.103	0.096	0.101	0.096	-8
「フェニール オキシエチール」	2800	5	0.102	0.077	0.082	0.096	0.090	0.098	0.092	0.086	-20
	2700	1	0.093	0.083	0.077	0.084	0.087	0.085	0.096	0.089	-17
	2300	20	0.091	0.086	0.082	0.086	0.090	0.084	0.091	0.089	-10
	2400	1	0.102	0.092	0.091	0.089	0.088	0.102	0.096	0.093	-14

上記ノ成績ニヨリ各誘導體ノ作用ヲ窺フニ、  
3-4「ヂオキシ」ニ於テハ 1 mg ニテハ 23-24%  
ノ血糖量減少率ヲ示シ、10 mg ニテハ 21-26%、  
50 mg ニテハ 22-25% ノ減少率ヲ示セリ。而シテ  
減少率ノ著明ナルハ 6-10 時間ナリ。

「パラオキシフェニール」ニ於テハ、10 mg ニテハ  
16-26%、100 mg ニテハ 13-15% 夫々減少ヲ示セ  
リ。而シテ 6 時間及ビ 30 時間ニ於テ減少著明ナリ。

「パラオキシベンチール」ニテハ、20 mg ニテ 16-  
24%、100 mg ニテ 20-24% 減少率ヲ示シ、6 時間  
ニ於テ作用最モ著シ。

「アルファフェニールエチール」ノ作用ヲ觀ルニ、

5 mg ニテハ 12-21%、50 mg ニテ 8-10% ノ減少  
率ヲ示セリ。

「フェニールオキシエチール」ノ作用ハ 5 mg ニテ  
ハ 17-20%、20 mg ニテハ 10-14% ノ減少率ヲ示  
セリ。而シテ該作用ハ 6-10 時間ニ於テ著明ナリ。

上記ノ實驗成績ヨリ見ルニ、本實驗ニ於テ之等誘  
導體ハ何レモ血糖量減少作用ヲ示シタリ。之ヲ正常  
家兎ニ於ケル作用ニ比較スルニ、其ノ血糖減少作用  
ヲ起スベキ量ノ本實驗ニ於ケル減少作用ハ正常家兎  
トノ間ニハ著シキ差異ヲ示サザレドモ、過血糖ヲ起  
スベキ量ニ於テハ、本實驗ニテハ全然逆作用タル血  
糖量減少作用ヲ惹起セリ。

## 比較觀察

以上ノ實驗成績ニ基キ之等「グアニジン」誘導體ノ家兎正常血糖ニ及ボス影響ニ就テ觀察スルニ、

之等誘導體ハ小量又ハ中等量ニ於テハ、血糖量ヲ減少セシムル作用アリ。尙ホ大量トナレバ反ツテ過血糖ヲ起ス。而シテ低血糖ヲ起ス量ニ於テ、注射後間モナク一時性ノ軽度ノ血糖量増加ヲ起スモノアリ。

上記ノ成績ヲ量的關係ヨリ窺フニ、第8表ニ示スガ如シ。

第8表 「グアニジン」誘導體ノ家兎正常血糖ニ及ボス影響ノ量的關係

注射量 mg	0.5	1	3	5	10	20	50	100	200
藥品名									
3—4「デオキシ」	—	=	≡	±	±±	±±±	±±±±		
「パラオキシフェニール」			—	=	≡	≡	=	±±	±±死
「パラオキシベンチール」				—	=	=	—	+	
「アルファフェニールエチール」			—	=	=	±±	±±		
「フェニールオキシエチール」			±	=	=	+			
「パラメトオキシ」					±	±	=	±	

本表ニ明カナル如ク之等物質ノ内血糖量降下作用ノ最モ強大ナルモノハ3—4「デオキシ」ニシテ、次ニ「パラオキシフェニール」及ビ「アルファフェニールエチール」強ク、「パラオキシベンチール」及ビ「フェニールオキシエチール」ハ更ニ弱ク、「パラメトオキシ」ハ以上ノ諸物質ヨリモ遙ニ弱シ。

然ルニ之等物質ハ大量ニテハ却ツテ血糖増加作用ニ轉ズルガ故ニ、血糖降下作用ヲ呈スル領域ハ以上ト異リタル關係ヲ示ス。今之等ヲ量的領域ヨリ觀ルトキハ血糖降下作用ヲ起ス量ハ、「パラオキシフェニール」ニテハ3—50 mg 迄、3—4「デオキシ」ニテハ0.5—3 mg 迄、「パラオキシベンチール」ニテハ5—50 mg、「アルファフェニールエチール」ニテハ3—10 mg、「フェニールオキシエチール」ニテハ5—10 mg、「パラメトオキシ」ハ50 mg ニシテ、「パラオキシフェニール」及ビ「パラオキシベンチール」ノ2物質ノ血糖降下作用ノ領域最モ廣クシテ、「パラメトオキシ」ニ至リテハ最モ狭シ。

又之等誘導體ノ血糖降下作用ヲ時間的關係ヨリ觀ルニ第9表ニ示スガ如シ。

第 9 表 「グアニジン」誘導體ノ家兎正常血糖ニ及ボス影響ノ時間的關係

薬 品 名	注射量 mg	注 射 後 ノ 時 間									
		1時	2時	3時	4時	6時	8時	10時	24時	30時	48時
3-4 「ヂ オ キ シ」	0.5						-			-	
	1			=	=	-	-	-	-	=	
	3			=	=	-	-	-	-	=	
	5	+	+	-	=	=	=	-	-	-	+
	10	+				-	=	-	-	=	
	20	++	+	-	-	-				-	+
	50	++	+	+	+		+	+	+		+
「バラオキシフェニール」	5		-	-	-			=			
	10	-	-	=	-	-	-	=			
	20	-	-	=	-	-	=	-	-		
	50	-	=	-	-	-	-	=	-		
	100	+	+	+	++	++	+	+	+		
「バラオキシベンチール」	5					-		-			
	10					-	-		-	=	
	20		-	-	=	=	=				
	50				-		-	-		=	
	100	+	+	++	+	+		+	+	+	
「アルファ フェニールエチール」	3					-				-	
	5			-	=	-	-	=		-	
	10					-	=	=			
	20	+	+	+	+					-	
	50	+	++	+++	+	+	+				
「フェニールオキシ エチール」	3	+	+				+		-	-	
	5	-	-		=	=	=	=	=	=	
	10	-	-		-	=	=	-	-	=	
	20				+		+	+	+	+	
「バラメトオキシ」	10							-		-	
	20	+						-		-	
	50						-	-		-	
	100	+	+	+		-		-	-	-	

是ニ依ツテ觀ルニ、作用早く現ルルハ「バラオキシフェニール」ヲ第1トシ、既ニ2時間ニ著シキ減少作用ヲ示シ、「バラオキシベンチール」之ニ次グ。持續時間ヨリ見レバ、「フェニールオキシエチール」最モ著明ニシテ、4-30時間ニ及ビテ血糖低下作用ヲ示セリ。「アルファフェニールエチール」、「バラオキシベンチール」之ニ次グ。而シテ各誘導體（「バラオキシベンチール」ヲ除ク）ニ於テ24時間目ニ於テ恢復セル血糖量ハ30時間ニ於テ共ニ再ビ低血糖ヲ示セルハ注意ス

ベキコトナリ。

次デ血糖増加作用ヨリ觀ル時ハ、之等誘導體ノ内ニハ少量ニ於テ一時的ニ輕度ノ血糖上昇作用ヲ示シ、大量ニテハ長ク過血糖状態ヲ持續セシムルモノアリ。3—4「デオキシ」,「パラメトオキシ」之ニ屬ス。又大量ニテ始メテ強キ過血糖ヲ起スモノアリ。「バラオキシフェニール」,「バラオキシベンチール」,「アルファフェニールエチール」之ニ屬ス。

内臟神經切斷前處置ニ於ケル之等誘導體ノ作用ヲ觀ルニ、全誘導體ニ於テ各正常家兎ニ過血糖ヲ起サシムベキ量ニ於テ本實驗ニテハ總テ血糖量減少作用ヲ呈セリ。而シテ正常家兎ニ減少作用ヲ起サシムベキ量ニ於テハ本例ニ於テモ總テ減少作用ヲ起シ、減少率ハ略ボ同程度ナリ。

即チ兩側内臟神經切斷ヲ行フ時ハ、本誘導體ニヨル過血糖ハ成立セズ。故ニ之等誘導體ニヨル過血糖機轉ハ中樞性ニ作用シ内臟神經ヲ介シテ副腎「アドレナリン」ノ分泌ヲ増加シ、二次的ニ血糖量上昇ヲ起スモノナラン。

## 結 論

芳香性「グアニジン」誘導體「バラオキシフェニールグアニジン」, 3—4「デオキシベンチールグアニジン」,「アルファフェニールエチールグアニジン」,「フェニールオキシエチールグアニジン」,「バラオキシベンチールグアニジン」及ビ「パラメトオキシベンチールグアニジン」ハ家兎正常血糖ニ對シ少量ニ於テハ血糖降下作用ヲ起スモ、大量ニ至リテハ過血糖ヲ惹起ス。

而シテ此過血糖症狀ハ之等誘導體ノ中樞性刺激ニヨリ二次的ニ惹起サルモノナルベシ。

量的及ビ時間的關係ヨリ窺フ時ハ、「バラオキシフェニールグアニジン」ノ血糖降下作用最モ強クシテ、「バラオキシベンチールグアニジン」之ニ次ギ「パラメトオキシベンチールグアニジン」最モ弱シ。

## 文 獻

- 1) *Gergens u. Baumann*, Pflüger's Arch. Bd. 12, S. 205, 1876.
- 2) *Watanabe*, Journ. of biol. chemi. Bd. 36, S. 531, 1918.
- 3) *Collip*, Ebenda, Bd. 58, S. 163, 1923.
- 4) *Erank*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 7, S. 326, 1910.
- 5) *Rubino, Varela, Collazo*, Klini. Wochenschr. S. 2186, 1928.
- 6) 落合, 滿洲醫學會雜誌, 第10卷, 3號, 昭和4年.
- 7) *Jansen u. Bauer*, M. m. Wochenschr. S. 441, 1927.
- 8) *Lubin*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 124, S. 118, 1927.
- 9) *Karr, Pelty, Schumann*, Journ. of biol. chemi. Bd. 78, S. 35, 1928.
- 10) *Klein u. Weiss*, Endokrinologie Bd. 1, S. 321, 1928.
- 11) *Ringer, Biloan, Haris u. Landy*, Arch. of intern. Med. Bd. 41, S. 457, 1928; z. n. Berichte über ges. Physiol. u. exp. Pharma. Bd. 47, S. 512, 1929.
- 12) *Staub*, Zeitschr. f. klini. Med. Bd. 107, S. 607, 1928.
- 13) *Clark*, Journ. of Physiol. Bd. 59, S. 446, 1925.
- 14) *MacLeod*, Journ. of Physiol. Bd. 19, S. 388, 1907; Bd 20, S. 393, 1908.
- 15) *Burns u. Watson*, Journ. of

- Physiol. Bd. 53, S. 326, 1923. 16) 西脇, 愛知醫學會雜誌, 第37卷, 1847, 1865, 1885頁, 17) *Frank, Nohmann u. Wagner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 115, S. 55, 1926; Klini. Wochenschr. S. 2100, 1926. 18) *Junkmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 122, S. 184, 1927. 19) *Adler*, Klini. wochenschr. S. 493, 1927. 20) *Szczeklik*, Wiener Wochenschr. Nr. 34, 1927. 21) 松浦, 日本生化學醫學會會報, 第4卷, 65頁, 1929. 22) *Kauffmann, Trosien*, Klini. Wochenschr. S. 1855, 1927. 23) *Sandmeyer*, Von Noorden gegen Diabetes. 24) *Simola*, Klini. Wochenschr. S. 1895, 1927. 25) 松浦, 日本生化學醫學會會報, 第5卷, 29頁, 1930. 26) *Frank*, Klini. Wochenschr. S. 1996, 1928. 27) *Reinwein*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 125, S. 212, 1927. 28) *Izar, Camavo u. Scuderi*, z. n. M. m. Wochenschr. S. 877, 1928. 29) *Noorden*, Klini. Wochenschr. S. 1041, 1927. 30) *Gessner*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 127, S. 223, 1928; Bd. 147, S. 366, 1930. 31) 慆谷, 敷波, 川合, 日本內科學雜誌, 第16卷, 237頁, 昭和3年. 32) *Hess u. Taubmann*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 142, S. 290, 1929. 33) *Isekutz*, Ebenda, Bd. 146, S. 97, 1929. 34) 篠崎, 岡醫雜, 42年, 1161頁, 1930. 35) 赤松, 岡醫雜, 45年, 47頁, 1933. 36) 藤野, 岡醫雜, 43年, 345頁, 1931. 37) *Dreyer*, Amer. Journ. of Physiol. Bd. 2, 1899. 38) *Elliott*, Journ. of Physiol. Bd. 32, S. 401, 1905. 39) 相田, 實驗消化器病學雜誌, 大正15年. 40) *Cl Bernard*, z. n. Fischer Physiol. u. Path. d. Leber, 2, Auf. S. 43, 1848. 41) *Simola*, Zeitschr. f. Physiol. Chemi. Bd. 168, S. 274, 1927. 42) 多田, 及ビ菅原, Journal of exp. Med. Vol. 9, No. 4, 1927. 43) *Schultze*, Arch. f. exp. Path. u. Pharma. Bd. 43, S. 207, 1899.

