

岡山醫學會雜誌第四百一號

大正十二年六月三十日發行

原 著

「フェニールウレタン」及ビ其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」、「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用竝ニ其毒性ニ就テ

岡山醫科大學藥物學教室

(主任奥島博士)

藤 田 正 夫

緒 言。

「フェニールウレタン」(オイフオリン)ハ、解熱及ビ麻痺作用ヲ有スルモノニシテ、ギアコザ(Giacosa)③ニ據レバ、「フェニールウレタン」〇・〇二—〇・〇三瓦ニヨリ、蛙ハ短時間内ニ完全ナル麻痺ニ陥ル。而シテソハ中樞性ニシテ、電氣的的ニ對スル神經ノ興奮性ハ少シモ減ズルコトナシ。人ニ此〇・五—二・〇(「アルコール」又ハ赤酒溶液)ヲ與フレバ、解熱的ニ作用シ、不快ナル副作用ハ之ヲ認メザリキト。本物質ノ毒性ニ關シテハ、サンソン(Sanson)④ノ實驗アリ。是ニ據レバ、十疔ノ犬ニ其四瓦(赤酒溶液)ヲ腹腔内ニ注射セシニ何等重篤ナル症狀ヲ認メザリキ。又一・八疔ノ家兔ニ其五瓦ヲ水ニ浮游セシメ、經口的ニ與ヘテ觀察セシニ、五時間ノ後、虚脱症狀ヲ起シ、體温ハ漸次下降シ、麻痺ヲ來シ、反射機能消失シテ、遂ニ死ニ到レリト。同氏ハ又之ヲ臨牀上ニ應用シテ、解熱、鎮痛及ビ消毒作用アリトシ、殊ニ解熱作用ハ甚

藤田「フェニールウレタン」及ビ其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」、「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用竝ニ其毒性ニ就テ

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」、「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

ダ強ク、其〇・五瓦ハ「アンチピリン」一〇瓦ニ相當スト。而シテ通常三十分乃至一時間ニシテ、解熱作用現レ、三時間ニシテ極度ニ達シ、大約五―七時間持續ス。體溫再上昇ハ概ネ急速ニ來リ、屢々惡寒戰慄ヲ伴フ。甚稀ニ虛脫的體溫下降ヲ見ルコトアリト。其後ケステル(Koster)^⑤モ亦之ヲ臨牀上ニ應用シテ、其〇・四ニヨリテ平均一・五―一・五度、時ニハ三・六度ノ體溫下降ヲ見、二時間以内ニ極度ニ達ス。其際發汗甚シ。熱ノ再上昇ハ可成速ニ來リ、其時甚シキ熱感、時ニハ戰慄ヲ伴フ。虛脫症狀ハ唯一例觀察セルノミナリシト。

「パラオキシフェニールウレタン」ニ就テ、メーリング(Mering)^⑥ノ報告セシ所ニ據レバ、其二・〇―三・〇ヲ家兎ニ經口のニ與ヘ、又七疔ノ犬ニ三日目毎ニ三・〇ヲ與ヘシモ、何等病的症狀ヲ起サザリキ。依リテ之ヲ腸「チフス」患者ニ應用セシニ、其〇・五ハ能ク三―四度ノ急速ナル體溫下降ヲ來ス、再上昇モ亦速ニ起リ、且惡寒戰慄ヲ伴ヒタリト。

以上ノ文獻ヲ按ズルニ、「フェニールウレタン」ハ、強烈ナル解熱作用ヲ有シ、而モ其毒性弱ク、「アコニチン」簇ノ解熱劑ノ如ク、危險ナル症狀ヲ起スコト無キハ、既ニ早ク報告セラレタル所ナリ。然ルニ、其後廣キ臨牀上ノ應用ヲ見ルニ到ラザリシ所以ハ、蓋シ一ニハ當物質ノ供給不充分ナリシニモ歸スベカランモ、主トシテ其作用ノ消失急ニシテ、昇熱時ニ戰慄ヲ伴フコトノ報ゼラレタルニ由ルナルベシ。從ツテ、之ニ比シ、其作用及ビ毒性ニ於テ劣レル「パラオキシフェニールウレタン」モ、亦世人ノ注目ヲ喚起セズシテ埋レタリ。惟フニ、解熱劑ノ價值ハ、解熱作用ノ強弱ノミニ依リテ定マルモノニ非ズ。其作用發現ノ遲速、作用ノ持續、作用消失ノ緩急モ、亦應用上ニ大ナル關係ヲ有シ、他方ニ於テ、疾病ノ種類ニヨリテ、藥物ノ作用ニ對スル要求モ亦種々ナルベシ。例ヘバ「フェニールウレタン」ノ作用ガ、果シテ上述ノ如ク強ク且消失急ナルモノトスレバ、高熱ノ稽留スル腸「チフス」ノ如キ例ニハ不適當ナランモ、用途ノ如何ニ依リテハ、尙ホ此應用ヲ適當トスル場合無キニ非ズ。然ルニ前述ノ如ク、本物質ニ關スル業績ハ甚少ク、殊ニ輓近ノ研究ヲ缺クガ故ニ、茲ニ再ビ本物質ノ解熱作用及ビ毒性ノ研究ヲ企ツルハ強チ徒爾ニ非ザルベシ。又「パラオキシフェニールウレタン」ハ其價值前者ニ劣ルト稱スレドモ、既往ノ知見ニ徵シ、「フェナセチン」、「ラクトフェニン」ガ醫藥トシテ價值無キ「フェネチデン」ノ誘導體トシテ現ハレタル例アルヨリ見レバ、當物質ノ誘導體ガ再ビ母體ヨリ優レタル性質ヲ示サンコトモ

亦否定シ得ズ。依リテ余ハ茲ニ新シク合製セラレタル「バラオキシフェニールウレタン」ノ安息香酸竝ニ「サリチル」酸「エステル」ノ二物質ノ供給ヲ得タルヲ以テ、之等物質ノ解熱作用及ビ毒性ヲ檢シ、敍上ノ二物質ト比較研究シ、化學的構造ト作用トノ關係ヲ攻究セント試ミタリ。尙ホ又既ニ實地上應用ヲ見ツツアルモノニシテ、是等ト其構造類似セル「チンナモイール」バラオキシフェニール「尿素」(エルボン「チバ」)ヲモ對照ノ爲メ併セ實驗ニ供セリ。

實驗材料。

「フェニールウレタン」 $C_6H_5NHCOOC_2H_5$ ハ、一部ハメルク製「オイフォリン」ヲ使用シ、他部ハ武田製藥會社製ノモノニシテ、余自ラ其純粹ナルコトヲ確メタルモノナリ。

「バラオキシフェニールウレタン」 $HO_2C_6H_4NHCOOC_2H_5$ 及ビ以下ノ物質ハ總テ武田製藥會社製品ナリ。

「ベンツオイールバラオキシフェニールウレタン」 $C_6H_5COOC_6H_4NHCOOC_2H_5$ ハ、無味無臭、水ニ難溶性ノ物質ニシテ、肉眼的ニハ白色微細ノ粉末ニテ、無晶形ノ如ク見ユレドモ、顯微鏡的ニハ、非常ニ微細ナル無色ノ「プリスマ」狀ノ結晶ヲナス。其熔融點ハ攝氏一二六度ナリ。

「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」 $C_6H_4(OH)COOC_6H_4NHCOOC_2H_5$ モ亦無味無臭、肉眼的ニハ白色微細針狀ノ結晶ナレドモ、顯微鏡的ニハ無色柱狀ナリ。水ニハ極メテ難溶性、脂肪油ニハ稍溶解ス。其熔融點ハ攝氏一二六度ナリ。最後ノ二物質ニ就キテハ文獻上未ダ其報告ヲ見ズ。

實驗成績。

甲、一般症狀及ビ毒性。

青蛙ニ就テノ實驗。

實驗ニ供セル藥劑ハ、總テ水ニ溶解シ難キヲ以テ、約倍量ノ「アラビアゴム」ト蛙リンゲル液トチテ乳劑トナシ、之ヲ腹部淋巴管ニ注射セリ。以下記載セル用量ハ、蛙十五ニ對スル量トス。

藤田「フェニールウレタン」及ビ其誘導體殊ニ安息香酸「バラオキシフェニールウレタン」、「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

「フェニールウレタン」。

此ノ〇・〇〇三以上ヲ注射スレバ、蛙ハ二時間以内ニ殆ト完全ニ麻痺ニ陥ル。但シ角膜反射ハ尙ホ存ス。其狀ヲ觀察スルニ、始メハ飛躍シテ器中ヨリ

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

四〇〇

逃レント試ミルモ、暫時ノ後ニハ安靜トナリ、器ヲ廻ラスモ反應的運動チナサズ。次テ四肢ニ麻痺現ハレ、刺戟ニ對シ跳躍運動チナス能ハズ。麻痺ノ進ムニ從ヒ、全身ノ筋緊張チ失ヒテ頸部チ垂ル。之チ背位ニスルモ微ニ四肢チ動カスノミニテ直チニ平靜トナリ、舊位ニ復セント試ミルコトナシ。呼吸ハ不規則トナリ。遂ニ完ク静止スルニ到ル。此際心動ハ尙ホ外部ヨリ觀察シ得レドモ、後ニハ認メ得ザルニ到ル。カクシテ數時間ノ後反射機能全ク消失シ宛然死セルガ如キ状態ニ於テモ、心臟チ露出シテ檢スレバ、尙ホ徐々ニ搏動セルチ見、又坐骨神經ノ電氣的刺戟ニ對スル反應ハ尙ホ犯サレザルチ見ル。依リテ麻痺ハ中樞性ナルチ知ル。

「パラオキシフェニールウレタン」。

〇・〇〇五以上ヲ與フレバ、二時間以内ニ四肢ニ麻痺チ發シ、身體ノ筋緊張チ失シ、背位トナスモ回復スルチ得ズ。次テ呼吸停止スルニ至ル。此際心臟搏動及ビ角膜反射ハ尙ホ存ス。尙ホ大量チ與ヘテ反射機能全ク消失シ、殆ド死セルガ如キ状態ニ陥レル時ト雖モ、坐骨神經チ露出シ、電氣刺戟チ加フレバ、著明ニ反應スルチ見ル。其狀全ク前者ノ場合ト同シ。

以上ノ實驗成績ニ據レバ、茲ニ用ヒタル總テノ物質ハ、等シク蛙ニ於テ中樞性麻痺ヲ惹起スレドモ、末梢運動裝置及ビ心臟ハ之等藥物ニ對シテ強キ抵抗ヲ有ス。然レドモ其作用強度ハ皆相等シカラズ。今以上ノ成績ニ基キ麻痺ヲ起スニ要スル分量及ビ其麻痺状態ヲ表示スレバ次ノ如シ（第一表）。

第一表

「フェニールウレタン」	用量	麻痺チ發スル迄ノ時間	麻痺ノ状態
〇・〇〇三	二時間以内	殆ド完全麻痺ニ陥リ、反射機能消失シ呼吸停止ス。	

「ベンツォイルパラオキシフェニールウレタン」。

前二者ニ比シテ其麻痺作用非常ニ弱ク、〇・〇四以上ニ於テ、初メテ五—一〇時間以内ニ四肢麻痺シ、背位トナスモ舊位置ニ復スルチ得ズ。然レドモ、其麻痺ノ程度弱ク、機械的刺戟ニ應シ、鈍ニ四肢チ動カス。呼吸停止ノ發來モ著シク遲シ。更ニ大量チ與ヘ、二十時間以上放置セバ殆ド完全ニ麻痺ニ陥ル。此際坐骨神經ノ反應ハ尙ホ著明ニ存ス。

「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」。

〇・〇五以上ヲ與フレバ、八時間以内ニ四肢ニ麻痺チ發シ、背位トナスモ起キ上ルコトチ得ズ。然レドモ、尙ホ僅ニ機械的刺戟ニ應シ、鈍ニ四肢チ動カス。呼吸停止ノ起來モ亦遲シ。其狀全ク前者ト異ナラズ。麻痺モ亦同ジク中樞性ナリ。

「エルボン」。

〇・〇五以上ニテ八時間以内ニ、前二者ノ場合ト同様ニ麻痺現ハル。而シテ其中樞性ナルコトモ亦同シ。

「バラオキシフェニールウレタン」	〇・〇五	二時間以内	同前。
「ペンツオイルバラオキシフェニールウレタン」	〇・〇四	五—十時間以内	麻痺ノ程度弱ク、筋緊張殆ド消失、背位ニナスモ起キ上ラズ、反射機能尙ホ僅ニ存ス。
「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」	〇・〇五	八時間以内	同前。
「ヘルボン」	〇・〇五	八時間以内	同前。

即チ「フェニールウレタン」及ビ「バラオキシフェニールウレタン」ハ、他ノ三物質ニ比シテ麻痺作用甚ダ強ク十倍以上ノ價ヲ占ム。就中「フェニールウレタン」ノ作用最モ強ク、「バラオキシフェニールウレタン」ノ一倍半以上ナルヲ見ル。他ノ三者ハ互ニ相似タレドモ、就中「ペンツオイルバラオキシフェニールウレタン」他ノ二物質ニ比シテ稍強キガ如シ。

「マウス」ニ就テノ實驗。

物質ハ前例ノ如ク乳劑トナシ(温血動物リンゲル液使用)、之ヲ動物ノ背部ノ皮下ニ注射セリ。以下示ス所ノ用量ハ「マウス」體重十瓦、ニ對スル量トス。
「フェニールウレタン」。

〇・〇五以上ヲ注射スレバ、動物ハ十時間以内ニ斃ル。試ニ、少シク大量ヲ注射シテ其症狀ヲ視ルニ、動物ハ暫時ニシテ安靜トナリ、頸部ヲ縮メ、頭部ヲ少シク垂レ、眼瞼ヲ閉ヂ、全身ヲ微動セシム。而シテ比較的速ニ四肢ニ麻痺現レ、歩行困難トナル。麻痺ハ先ヅ前肢ヨリ始マリ次テ後肢ニ及ブ。試ミニ「ペンセツト」ヲ以テ皮膚ニ刺戟ヲ加フレバ、逃レントシテ倒ル。而シテ途ニ正常ノ位置ヲ保ツ能ハザルニ到リ、横臥位ヲ取ル。カ、ル状態ハ稍長ク持續シ、數時間ノ後麻痺漸次進行シテ、呼吸不規則トナリ死ニ至ル。其間痙攣ヲ見ルコトナシ。

「バラオキシフェニールウレタン」。

〇・〇八以上ヲ注射スレバ動物ハ五時間以内ニ斃死ス。其麻痺ノ状態殆ド前者ノ場合ト同様ナレドモ、四肢ニ麻痺來リ横臥シテヨリ死ニ至ル經過ハヨリ速カナルガ如シ。即チ横臥スルニ到レバ呼吸不整トナリ、暫時ノ後死ノ轉歸ヲ取ル。

「ペンツオイルバラオキシフェニールウレタン」。

〇・〇六以上ヲ注射スレバ、動物ハ二十時間以内ニ斃ル。前二者ニ比シテ毒性甚ダ弱ク、麻痺作用ノ現ハルコトモ亦非常ニ遲シ。五乃至十時間後ニ始メテ四肢ニ麻痺現レ横臥ス。呼吸ハ總テ不整トナリ、遂ニ斃ル。ソノ間痙攣症狀ヲ認メ得ズ。

藤田「フェニールウレタン」及ビ其誘導體殊ニ安息香酸「バラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」。
 ○・〇五以上ニヨリ約二十時間以内ニ斃ル。前者ト同シク麻痺ノ進行極メテ徐々ニシテ、ソノ状態モ亦殆ド同様ナリ。

「エルボン」。
 ○・〇八以上ニテ二十時間以内ニ斃ル。ソノ狀亦殆ド「ベンツォイルパラオキシフェニールウレタン」ノ場合ト同シ。

由之觀是、之等物質ハ、「マウス」ニ於テモ、蛙ノ場合ト同ジク、中樞性麻痺ヲ起シ、動物ハ呼吸麻痺ニヨリ死ノ轉歸ヲ取ルガ如シ。以上ノ實驗成績ニヨリ之等物質ノ「マウス」ニ對スル致死量ヲ表示スレバ次ノ如シ（第二表）。

第 二 表

	致死量(對十瓦)	斃 死 迄 ノ 時 間
「フェニールウレタン」	○・〇〇五	十 時 間 以 内
「パラオキシフェニールウレタン」	○・〇〇八	五 時 間 以 内
「ベンツォイルパラオキシフェニールウレタン」	○・〇〇六	二十時間以内
「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」	○・〇〇五	二十時間以内
「エルボン」	○・〇〇八	二十時間以内

之ニ據レバ「マウス」ニ於テモ、蛙ノ場合ト同ジク「フェニールウレタン」ノ毒性最モ強烈ニシテ、「パラオキシフェニールウレタン」之ニ次ギ、其效力ノ關係モ亦同様ナリ。他ノ三物質ハ前二物質ニ比シ、其毒性ノ遙カニ弱キコト、亦蛙ノ場合ノ成績ト一致スレドモ、相互ノ關係ハ稍異リ、「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」最モ強ク、「ベンツォイルパラオキシフェニールウレタン」之ニ次ギ「エルボン」最モ弱シ。

乙、解熱作用。

溫刺ニヨリ發熱セシメタル家兎ニ就キ、前記諸物質ノ有セル解熱作用ヲ比較實驗セリ。藥物ハ總テ乳劑トナシ、溶媒

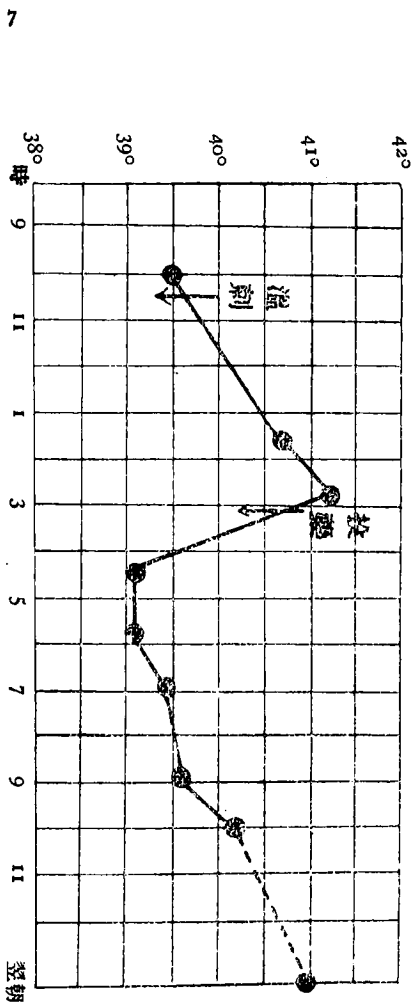
ハ注射ノ場合ニハリンゲル液ヲ、胃内注入ノ場合ニハ蒸餾水ヲ使用セリ。以下記載スル用量ハ總テ家兔體重一斤ニ對スル量ナリ。又體溫ハ動物體溫計ヲ以テ直腸内ニ於テ檢セリ。

「フェニールウレタン」。

本物質ノ解熱作用ハ比較的強ク、其〇・五内外ニヨリ、多クハ一・五度以上ノ體溫下降ヲ見タリ。實驗八例ノ内、三例ハ皮下注射、他ハ經口ニ與ヘタルニ、注射ノ場合ハ經口ノ投與ノ場合ヨリモ其效少クシテ、其内一例ハ全ク無效、他ノ二例ニ於テモ體溫下降一〇度ニ達セザリシニ反シ、内服ノ際ハ、總テ一・五度以上、就中二・二度ニ及ビシモノアリ。解熱作用ハ概ネ急速ニ起ルモノノ如ク、投藥後一時間乃至二時間後檢溫ヲ行ヒタルガ、ソノ時既ニ殆ド總テノ例ニ於テ極度ノ下降溫度ヲ示セリ。故ニ其下降ハ投藥後幾何モナクシテ現ハルモノノ如シ。熱ノ再上昇ハ、投藥後通常四―五時間、時ニ早キ

ハ二時間、晚キハ七時間ニシテ始リ階段狀ヲナシテ比較的徐々ニ上昇スルヲ常トス。然レドモ或例ニ於テハ數時間ノ後急速ニ上昇ヲ來シ、投藥前ノ溫度ニ復セルモノモアリ。余ハ投藥後八―九時間ニ互リ、一時間又ハ二時間毎ニ檢溫シテ觀察セシガ、前例ノ如キ例外ヲ除キテハ、其上昇舊ノ溫度ニ迄達セラルテ見ザリキ。試ニ翌朝之ヲ檢スルニ殆ド總テノ例ニ於テ、溫度ハ再ビ舊ニ近キカ、或ハソレ以上ニ上昇セルヲ見タリ。今一實驗例ヲ取リテ、其熱ノ經過ヲ曲線ヲ以テ示セバ左ノ如シ（第一圖）。

第一圖



第一圖

實驗 6.

「フェニールウレタン」0.54 (對一坵)

經口投與

(家兔體重 1820)

藤出「フェニールウレタン」及ビ其誘導體ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」「サリチール酸」
「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「バラオキシフェニールウレタン」「サリチール」
 「バラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用竝ニ其毒性ニ就テ

四〇四

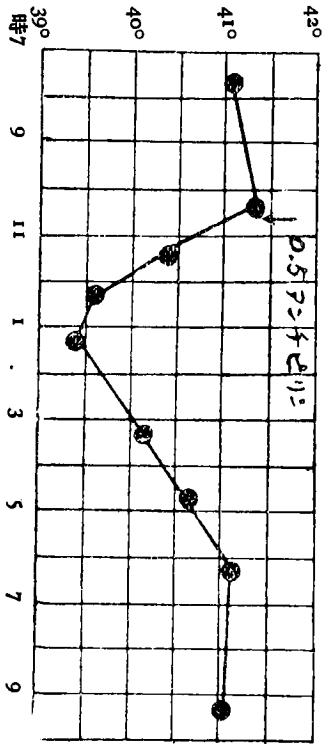
尙ホ實驗中家兎ハ平靜ニシテ時々食ヲ取り、稀ニ軟便ヲ排出スルモノアリ
 シ外著シキ症狀ヲ認メザリキ。

「アンチピリン」ニ由ル曲線及ビ山本の氏ノ「アスピリン」ニ由ル曲線ヲ掲ゲ
 せん。

今此曲線ト比較ノ爲左ニ同ジク溫刺家兎ニ於ケルゴットリーノ (Gottlieb) ⑤

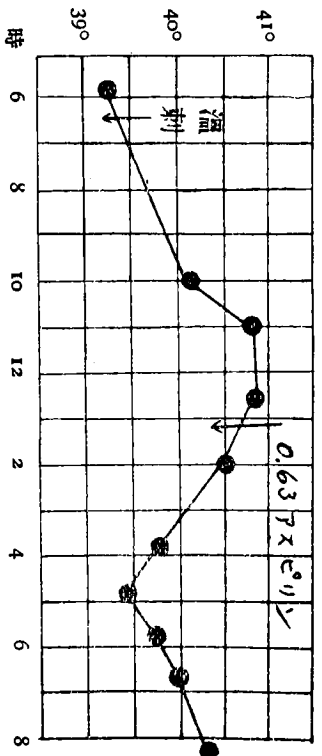
第二圖

ゴットリーノ氏實驗
 「アンチピリン」0.5
 (家兎體重 1850)



第三圖

山本氏實驗
 「アスピリン」0.63 皮下注射
 (家兎體重 2100)



第二圖

第三圖

即チ圖ノ如ク、「アンチピリン」及ビ「アスピリン」モ、溫刺動物ニ對シテ可
 成強キ解熱作用ヲ表ハシ、投藥後三—四時間ニシテ體溫ハ再ビ上昇シ始ム。
 而シテ、其上昇ハ「フェニールウレタン」ヨリ特ニ緩徐ナリト云ヒ難シ。

尙ホ「フェニールウレタン」ノ各實驗例ニ就キ、其成績ノ概略ヲ表示セバ次
 ノ如シ (第三表)。

第三表

實驗番號	家兔體重(瓦)	用量(對一班)	溫度最下降迄ノ時間	下降溫度	摘 要
1	1770	0.45	2 ^h	0.6°C	皮下注射
5	1500	0.47	2	1.7°C	内服
3	1820	0.54	1.30'	0.8°C	皮下注射
6	1820	0.54	1.30'	2.2°C	内服
7	1800	0.55	1	1.7°C	内服
8	1500	0.55	1.30'	1.5°C	内服
2	1500	0.67	—	—	皮下注射(無效)
4	1400	0.9	1.30'	1.5°C	内服

9

以上ノ實驗ニ據レバ、「フェニールウレタン」ハ曩ニサンソニ、ケステル等ノ臨牀的應用ノ結果ノ如ク、家兔ニ於テモ可成強キ解熱作用ヲ現ハシ、其作用ハ比較的急速ニ起リ、餘リ長カラザル持續ノ後再ビ上昇ヲ始ム。然レドモ、前記諸氏ノ見タルガ如キ急速ナル上昇ハ、此實驗ニテハ認め難ク、階段狀ニ漸次上昇スルモノ普通ニシテ、急速ナル上昇ハ只稀ニ見ルノミ。之ニ由ル解熱作用曲線ノ經過ヲゴットリーブノ「アンチピリン」ニ於ケル曲線、山本氏ノ「アスピリン」ニヨル曲線ト比較スルニ特ニ急速ナル温上昇ヲ認め得ズ。

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」、「サリチール酸」
「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

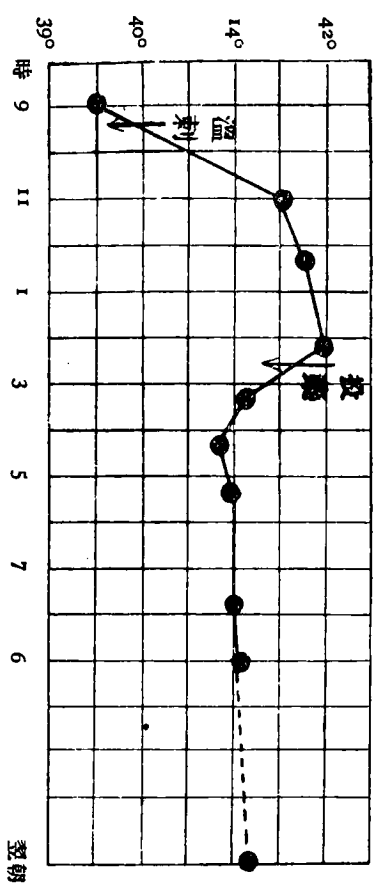
「バラオキシフェニールウレタン」。

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「バラオキシフェニールウレタン」「サリチール酸」
「バラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

實驗五例ノ内二例ハ全ク無効ナリシモ、他ノ三例ニテハ其〇・二五乃至〇・五ニヨリ〇・七—二・〇度ノ體溫下降ヲ見タリ。其持續ハ一例ハ注射後僅ニ三時間ニシテ夫ヨリ體溫稍愈頓ニ上昇シ、殆ド舊ニ復シタレドモ、他ノ二例ニ

テハ僅カナル上昇ヲ見タルノミニテ舊ニ復セズ。翌朝之ヲ檢セシニ尙ホ特別ノ變化ヲ認メザリキ。其一例ヲ曲線ヲ以テ示セバ次ノ如シ（第四圖）。

第四圖



第四圖
實驗 13
「バラオキシフェニールウレタン」0.5
（對一筋）皮下注射
（家兎體重 1935）

向實驗中動物ノ何等認ムべき症狀ヲ起サザリシ事前者ノ場合ト同様ナリ。一左ニ實驗ノ概略ヲ表示スレバ次表ノ如シ（第四表）。

第四表

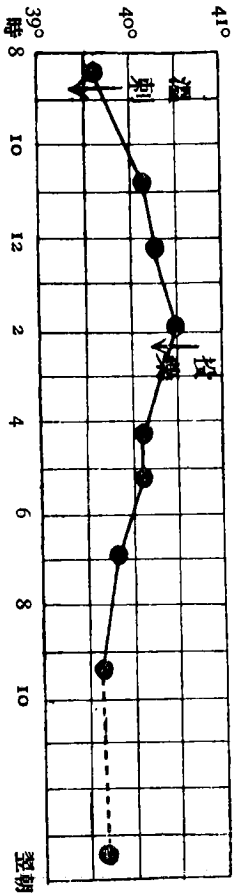
實驗番號	家兎體重(瓦)	用量(對一筋)	最下降迄ノ時間	下降溫度	摘 要
10	1835	0.25	1 h	0.7°C	皮下注射
11	1955	0.3	—	—	皮下注射(無效)
12	1970	0.5	3	2.0°C	皮下注射
13	1935	0.5	1	1.1°C	皮下注射
9	1800	0.9	—	—	内服(無效)

以上ノ實驗ニ據レバ、本物質モ亦稍強キ解熱作用ヲ有スレドモ、「フェニールウレタン」ノ如ク確實ナラズ。而シテ曩ニメーリングノ腸「チフス」患者ニ用ヒテ奏效シタルガ如キ著明ナル解熱作用ハ、本實驗ニ於テハ之ヲ認メ得ザリキ。サレド其效力ノ持續ハ場合ニヨリテハ、相當長キモノノ如シ。

「ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」。

前記ノ二物質ニ比シテ解熱作用弱ク、其〇・五—一・〇ニヨリ〇・三—〇・七度ノ體溫下降ヲ見ル。而シテ其作用ハ甚ダ徐々ニ現レ、多クハ略其極度ニ達スル迄二四—七時間ヲ要ス。而シテ持續ハ甚ダ長キモノノ如ク、時間ノ都合上其熱ノ全經過ヲ知ルコトヲ得ザリシモ檢溫セル範圍内ニ於テ四—七時間以上ニ及ビ、翌朝之ヲ檢セシニ殆ド總テノ例ニ於テ最終檢溫ノ際ト殆ド同様ナ

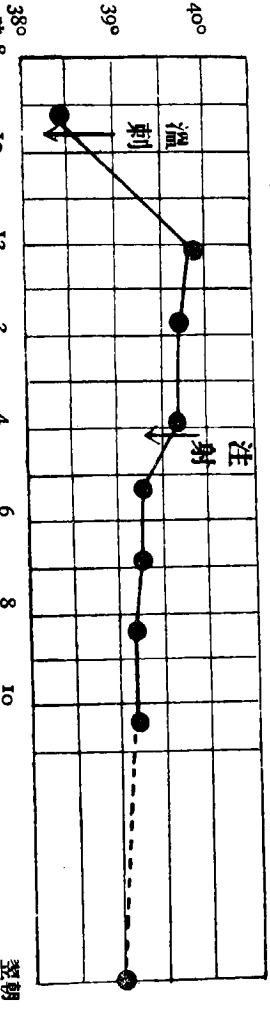
第五圖



第五圖

實驗 14
「ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」0.6 (對一匹) 經口の投與 (家兎體重 1700)

第六圖



第六圖

實驗 17
「ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」0.5 (對一匹) 皮下注射 (家兎體重 2000)

四〇ヤ

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體ニ安息香酸「バラオキシフェニールウレタン」「サリチール」類「バラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

藤田—「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」「サリチール」酸
「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

實驗中家兎ハ極メテ平靜ニシテ何等副症狀ヲ呈セズ、各實驗例ニ就キ其成一續ノ概略ヲ表示セバ次ノ如シ（第五表）。

第 五 表

實驗 番 號	家 兎 體 重 (瓦)	用 量 (對一錠)	最 下 降 迄 ノ 一 時 間	下 降 溫 度	摘 要
17	2000	0.5	4 ^h	0.4°C	皮下注射
14	1700	0.6	7	0.7°C	内服
19	1460	0.7	—	—	注射(無效)
21	1490	0.7	6	0.4°C	皮下注射
15	1270	0.8	2.30'	0.4°C	内服
16	1535	0.9	7	0.3°C	内服
18	1430	0.9	3	0.3°C	皮下注射
20	1520	1.0	2.30'	0.6°C	皮下注射

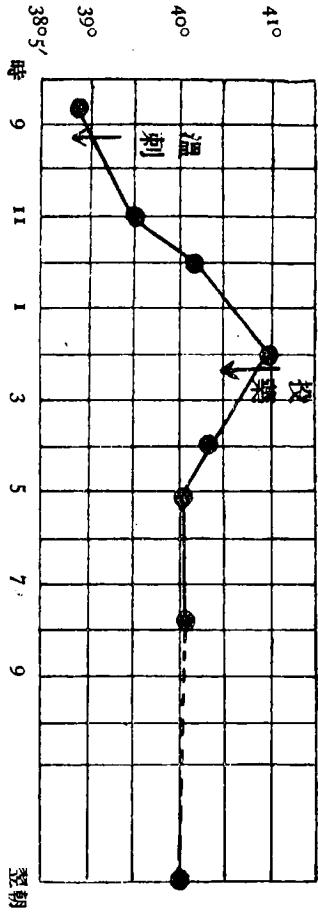
以上ノ成績ヲ見ルニ、本物質ノ解熱作用ハ、前記二物質ノ如ク顯著ニハ非ザレドモ、ソノ持續ハヨリ以上長キガ如シ、
又内服ト注射トノ間ニハ其結果ニ於テ大差ナク、作用ハ甚ダ徐々ニ現レ、又甚ダ徐々ニ消失スルモノノ如シ。

「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」。

本物質ノ○・三—○・七ニヨリ約○・七—○・九度ノ解熱ヲ見ル。而シテ前者——二時間ニシテ最低溫度ニ達セルヲ見タルノミ。其作用ノ持續モ亦甚ダ長キガ
ノ場合ノ如ク、其作用ハ徐々ニ現レ、四—六時間ニシテ極度ニ達ス。唯稀ニ——如ク通常五—六時間以上ニ及ブ。其解熱作用ノ現ハル、状態及ビ其持續時間

等ハ、前記「メンツォイルパラオキシフェニールウレタン」ニ甚ク相似タリ（第七圖及び第八圖）。

第七圖

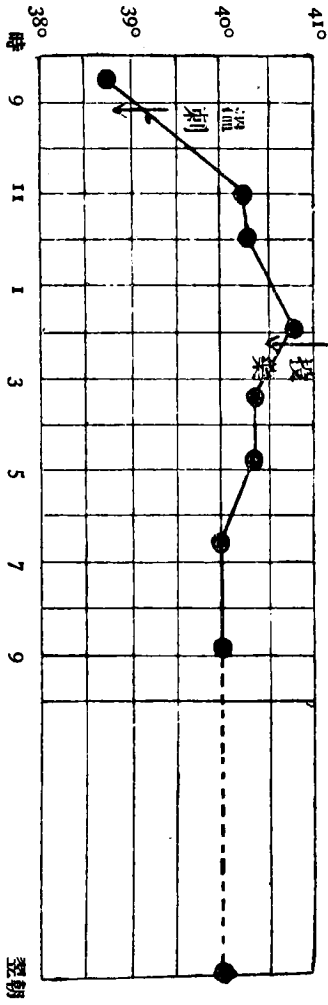


第七圖

實驗 24

「サリチール」醗「パラオキシフェニール
ウレタン」0.7 (對一匹) 皮下注射
(家兎體重 1535)

第八圖



第八圖

實驗 27

「サリチール」醗「パラオキシフェニール
ウレタン」0.65 (對一匹) 腹口の投與
(家兎體重 2135)

而シテ注射ト内服トノ場合ニ於テ、其作用ノ強度及ビ持續ノ上ニ殆ド差違
ヲ見ズ。實驗中動物ハ平靜ニシテ著變ヲ認メザルコト亦前例ノ如シ。茲ニ實

13

驗成績ノ概略ヲ表示スレバ左ノ如シ (第六表)。

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」、「サリチール」醗
「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用竝ニ其毒性ニ就テ

藤田—「フェニールウレタン」及び「其誘導體殊ニ安息香醜」パラオキシフェニールウレタン「サリチール」醜
 「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

四一〇

第六表

實驗番號	家兎體重(瓦)	用量(對一瓶)	最下降迄ノ時間	下降溫度	摘 要
22	1585	0.31	5 ^h	0.7°C	皮下注射
23	1435	0.5	4.30'	0.9°C	皮下注射
25	2035	0.5	5	0.7°C	内服
26	1740	0.54	2	0.8°C	内服
27	2135	0.65	6	0.7°C	内服
24	1535	0.7	3.30'	0.8°C	皮下注射

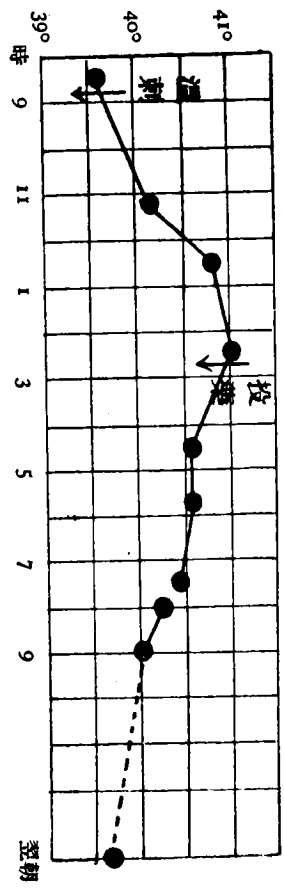
以上ノ實驗成績ニ據リ、本物質ハ「ペンツォイルパラオキシフェニールウレタン」ノ如ク、其解熱作用ハ徐々ニ現レ、其持續ハ甚長ク、作用ノ消失モ亦徐々ナルモノノ如シ。而シテ其解熱作用ハ前者ノヨリモ確實ニシテ、效力モ稍強シ。其成績モ表ニ示スガ如ク各例ニ於テ殆ド一致セル結果ヲ表ハセリ。

「ヘンボン」。

此物質ニ於テモ「ペンツォイルパラオキシフェニールウレタン」ノ如ク緩慢ナル解熱作用現レ、比較的長ク持續シ、又徐々ニ其效去ルガ如シ。其〇・五—〇・ニヨリ〇・五—〇・九度ノ體溫下降ヲ見ル。翌朝ノ體溫ハ殆ド總テ

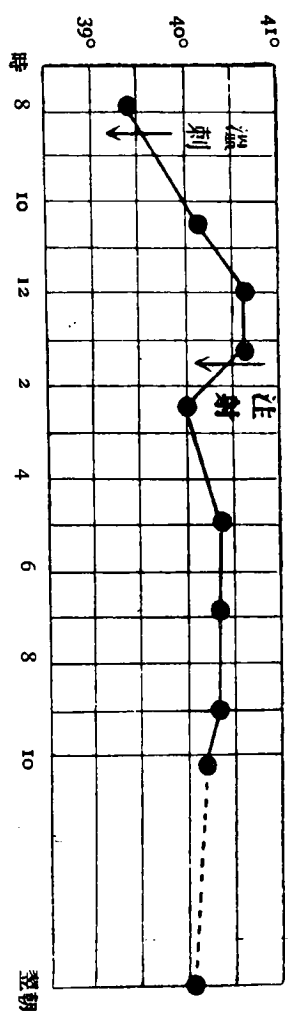
ノ例ニ於テ、最終檢溫ノ際ニ於ケルヨリモ尙ホ下降セルヲ見タリ(第九圖及第十圖)。

第九圖



第九圖
實驗 29
「エルボン」1.0 (對一班) 經口的投與
(家兔體重 1080)

第十圖



第十圖
實驗 31
「エルボン」0.9 (對一班) 皮下注射
(家兔體重 1835)

實驗中動物ハ何等副作用ヲ示サザルコト前ノ如シ。實驗ノ各例ニ就キ、其一概略ノ成績ヲ示セバ次ノ如シ (第七表)。

藤出「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」「サリチール」酸
「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

藤田「フェニールウレタン」及び其誘導體殊ニ安息香酸「パラオキシフェニールウレタン」、「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ

四二二

第七表

實驗番號	家兎體重(瓦)	用 (對一匹)	最下降迄ノ時間	下降溫度	藥 劑
28	2000	0.5	3 ^h	0.6°C	內服
30	1330	0.75	—	—	注射(無效)
31	1835	0.9	2	0.5°C	皮下注射
29	1080	1.0	6	0.9°C	內服

以上ノ成績ニ據レバ、「エルボン」モ前二者ニ略相似タル解熱作用ヲ有シ、長キ作用持續ヲ示セドモ、夫等ノ物質ヨリ特ニ優越セル點ヲ見出シ難シ、殊ニ「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ニ比スレバ、其作用明ニ弱キヲ見ル。

總 括。

一、此處ニ實驗ニ供セシ物質ハ「フェニールウレタン」、「パラオキシフェニールウレタン」、「ペンツォイルバラオキシフェニールウレタン」及ビ「サリチール」酸「パラオキシフェニールウレタン」ニシテ、最後ノ二物質ハ新ニ合製セラレタルモノナリ。之等ト構造上近キ「エルボン」「チバ」モ亦比較ノ爲實驗ニ供セリ。

二、之等ノ物質ハ青蛙及ビ「マウス」ニ於テ、中樞性麻痺ヲ起シ、遂ニ呼吸中樞ヲ麻痺セシム。青蛙ニテノ實驗ニ據レバ、殆ド完全ナル麻痺ノ状態ニ於テモ、尙ホ心臟ハ其機能ヲ保持シ、坐骨神經ノ興奮性ハ著シキ影響ヲ被ラズ。

三、青蛙ニ對スル麻痺作用及ビ「マウス」ニ對スル致死量ヲ標準トシテ、其毒性ヲ比較スレバ、其關係兩種動物ニ於テ殆ド相一致シ、「フェニールウレタン」最モ強ク、「パラオキシフェニールウレタン」ノ約一倍半ニ相當シ、其他ノ三物質ニ

比スレバ約十倍ノ毒性ヲ有ス。後三物質ハ互ニ近キ毒性ヲ示セドモ、相互間ノ比較ハ「マウス」ノ場合ト青蛙ノ場合ニ於テ稍異ナル關係ヲ示シ、青蛙ノ場合ニハ、就中「ペンツォイルバラオキシフェニールウレタン」最モ強ク、「マウス」ノ場合ニ於テハ「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」最モ強ク、「エルボン」最モ弱シ。

四、家兔ノ溫刺熱ニ對スル解熱作用ニ於テモ、略麻痺作用ニ於ケルト同ジク、「フェニールウレタン」ハ最モ強キ解熱作用ヲ現ハシ、其作用ノ發來モ亦速カナリ。然レドモ其持續ハ餘リ長カラズ。數時間後、再ビ熱ハ階段狀ニ昇ル。然レドモ少クトモ此實驗ニ於テハ、「アンチピリン」「アスピリン」ノ成績ト比較シ、特ニ著シキ急速ナル熱上昇ヲ認メザリキ。「バラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用ハ、之ヨリ弱ク、且稍不確實ナリ。「ペンツォイルバラオキシフェニールウレタン」、「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」及ビ「エルボン」ノ三者ハ共ニ解熱作用強度ニ於テ、前二者ニ遙ニ劣レドモ、其作用ノ現出極メテ徐々ニシテ、極度ニ達スル迄ニ數時間ヲ要シ、且作用ノ去ルコトモ徐々ナルガ故ニ體溫下降度ハ少キモ、其持續ハ甚ダ長キ點ニ於テ特長ヲ有ス。此内「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」ノ作用特ニ確實ニシテ且強ク、他ノ二者ハ互ニ類似ノ成績ヲ示ス。

附記。當教室ニ於ケル宮水(ノ)實驗ニ據レバ、之等化合物内「ペンツォイルバラオキシフェニールウレタン」ハ最モ強キ強心作用ヲ有ス。故ニ當物質ハ解熱作用ニ於テ「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」ニ劣レドモ、此點ニ於テ特點ヲ有ス。

(大正十二年二月十六日脱稿)

引用書目。

- 1) Giacosa; Arch. ital. de Biol. XV, 4, p. 33, 1891; zit. von Schmidt's Jahrbücher, Bd. 231, S. 242, 1891. 2) Sansoni; Therapeut. Monatsh. IV, S. 452, 1890. 3) Köster; zit. von Therapeut. Monatsh. VII, S. 258, 1893. 4) Mering; Therapeut. Monatsh. VII, S. 577, 1893. 5) Gottlieb; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 26, S. 419, 1890. 6) 山本; 京都醫學雜誌第十五卷 第一號. 7) 宮水; 岡山醫學會雜誌第三九七號(大正十二年二月).

藤田「フェニールウレタン」及ビ其誘導體ニ安息香酸「バラオキシフェニールウレタン」「サリチール」酸
「バラオキシフェニールウレタン」ノ解熱作用並ニ其毒性ニ就テ