

## 6.

615-092.23

## Theophyllin-Äthylendiaminノ藥理學的研究

(第 3 報)

## 他ノ Purin 誘導體トノ比較

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

醫學士 福原尙文

[昭和 16 年 9 月 13 日受稿]

## 緒言

余ハ曩ニ Theophyllin 誘導體ナル Theophyllin-Äthylendiamin ノ藥理學的研究ヲ企圖シ、先ヅ第 1 報ニ於テ該物質ノ利尿作用並ニ利尿作用機轉ニ就キ詳細報告シ、更ニ第 2 報ニ於テハ該物質ノ滑平筋臟器ニ對スル作用ヲ實驗報告セリ。即チ本物質ハ強烈ナル利尿作用ヲ有シ、其ノ利尿作用ハ腎臟ニ於ケル濾過催進ガ主ナル原因ヲナスモ、又腎臟細胞機能ノ亢進モ與ツテカアルモノノ如ク更ニ腎外作用トシテ本物質ハ水血症ヲ來シ利尿ヲ助クコトヲ證明セリ。

又本物質ノ滑平筋臟器ニ對スル作用ハ各臟器ニヨリ其ノ作用ヲ異ニシ、摘出家兎小腸ニ於テハ少量並ニ中等量ニテハ主トシテ興奮作用ヲ呈スルモ、又時ニ抑制作用ヲ呈シ大量ニテハ興奮作用ノミヲ呈シ、0.4%ニ至ルモ筋麻痺ヲ來サズ。摘出家兎子宮並ニ膀胱三角部ニ對シテハ少量ヨリ大量ニ至ルマデ常ニ抑制作用ヲ呈ス。生體家兎小腸ニ對シテハ少量ニテハ興奮作用ヲ、中等量ニテハ一過性興奮後抑制作用ヲ、大量ニテハ常ニ抑制作用ヲ呈ス。生體家兎子宮ニ對シテハ本物質ハ主トシテ抑制作用ヲ呈スルモ、時ニ興奮作用ヲ呈スルヲ觀タリ。而シテ之等滑平筋臟器ニ於ケル興奮作用ハ主トシテ筋自己ノ刺激興奮ニ依ルモノノ如ク、抑

制作用ハ一見交感神經抑制纖維ノ興奮ニ依ルモノノ如キモ、摘出家兎子宮並ニ膀胱三角部ニ對シテ少量ヨリ大量ニ至ルマデ常ニ抑制的ニ作用スル點ヨリ考慮スレバ之等本物質ニ依ル抑制作用ハ寧ろ運動性神經節麻痺ニ由來スルト考フルヲ妥當ナラシト推論セリ。本物質ガ Purin 誘導體ニシテ強烈ナル利尿作用ヲ有スル點ヨリ余ハ更ニ本物質ノ毒性並ニ利尿作用強度ヲ在來ノ Purin 誘導體ト比較スルハ當ニ藥理學上ノミナラズ臨牀上ニモ甚ダ興味アリ且有意義ナルヲ信ジ本實驗ヲ行ヘリ。而シテ比較ノ對照トシテハ Coffein, Theobromin 及ビ Theophyllin ヲ選ビ、其ノ複劑ヲ用キタリ。

## 一般症狀並ニ致死量

甲. 青蛙ニ於ケル實驗

試驗物質ハ蛙 Ringer 液ニ溶解シ、青蛙ノ腹部淋巴嚢内ニ注射シ、因ツテ起ル中毒症狀及ビ致死量ヲ檢索セリ。

## A. 中毒症狀

## 1) Theophyllin-Äthylendiamin

青蛙體重 10gニ就キ 0.0007g 以下ニテハ何等認ムベキ症狀ヲ呈セズ。0.0015gニテハ注射後動物ハ稍々不安狀態ヲ呈シ、30分乃至40分後ニハ音響又ハ機械的刺激ニ對シテ感受性亢進シ、容易

ニ跳躍スルモ、姿勢及ビ呼吸狀況等對照ニ比シ大差ナク、1—2時間ニシテ全ク恢復ス。0.002 g—0.0025 gニテハ初メ上記ノ症狀ヲ呈シ、呼吸稍々促進シ、注射後10—20分ニシテ腹筋竝ニ四肢ノ筋ニ輕度ノ強剛ヲ發シ、隨意運動ハ漸次緩慢トナル。コノ時蛙ノ方向ヲ變ヘルモ元ノ方向ニカヘラズ。之ニ反シテ反射機能ハ著シク充進シ、音響又ハ接觸其ノ他ノ刺戟ニヨリ跳躍ニ次ギ強直性痙攣發作ヲ惹起シ又時ニ鳴泣ス。而シテ跳躍後前肢ヲ前方ニ後肢ヲ後方ニ強ク伸展シ多クノ場合仰臥位トナル、カカル發作ハ數時間ニシテ消散シ、動物ハ稍々正常ノ體位ヲトルモ筋ノ強剛ハ尙ホ多クノ場合ニ殘リ1—2日ノ後ニハ全ク恢復ス。尙ホ分量ヲ增加シテ0.004 gニ至レバ其ノ症狀愈々其ノ度ヲ加ヘ、強直性痙攣ハ緩解スルコトナク數10分乃至1時間餘ニシテ毎常動物ハ斃死ス。コノ時胸腔ヲ開キ心臟ヲ檢スルニ、心臟ハ尙ホ多クノ場合搏動スルヲ認メタリ。

## 2) Theocin (natrioacetat)

實驗ニ使用セルハBayer製ノ「醋酸テオチン曹達」ナリ。本物質ハTheophyllin-Äthylendiaminニ比シ毒性甚ダ強ク、既ニ0.4 mgニシテ反射機能ノ充進ヲ來スガ如キモ暫時ニシテ恢復ス。1 mgニテハ其ノ作用顯著トナリ藥液注射後數分ニシテ反射機能ノ充進及ビ痙攣ヲ來タシ、音響又ハ機械的刺戟ニ對スル感受性ハ強クナリ容易ニ跳躍スルニ至ルモ、蛙ハ漸次隨意運動不活動トナリ時ニ蛙ヲ仰臥位トスルモ容易ニハ腹臥位トナリ得ザルニ至ルコトアリ。而シテコノ量ニテハ未ダ強直性痙攣ヲ來サズ、又其ノ姿勢モ殆ド對照ニ比シ變化ヲ認メ得ザルコト多シ。數時間乃至10數時間ニシテ全ク恢復ス。1.6—1.8 mgニテハ上記ノ症狀ニ續イテ隨意運動甚ダ不活動トナリ、頭部ヲ垂レ後肢ヲ腕關節竝ニ膝關節ニテ甚ダ屈曲シ、外界ノ刺戟ニ對シテハ多クノ場合全身痙攣ヲ起スモ時ニ跳

躍スレバ全身ノ強直性痙攣ヲ來シ、四肢ヲ伸展シ仰臥位又ハ腹臥位トハ一定セズ。數10分後ニハ動物ハ毎常斃死ス。而シテコノ際ニ開胸スレバ心臟ハ尙ホ僅ニ搏動スルヲ認メタリ。

## 3) 「安息香酸ソーダ、カフェイン」及ビ

### Diuretin

兩者ハ共ニ其ノ作用ハ前2物質ト作用相似タレドモ、其ノ作用強度ハ前2物質ヨリ弱ク、2物質トモ約1 mgニシテ始メテ反射機能ノ充進ヲ來タスモ數時間ニシテ恢復スルカ如シ。2—3 mgニテハ反射機能ノ充進及ビ痙攣ヲ來タセドモ未ダ強直性痙攣ヲ起スニ至ラズ、10時間内外ニシテ恢復ス。5—6 mgニテハ反射機能ノ充進其ノ他前記ノ症狀愈々其ノ度ヲ加ヘ外界ノ刺戟ニ對シ多クノ場合痙攣ヲ發ス。之等ノ症狀ハ何レノ藥物ノ場合ニ於テモ略ホ同様ナレドモ只興味アルハ各藥物ニヨリ體位ノ異ナルコトニシテ、Diuretinニ於テハ背臥位又ハ腹臥位ヲトリ其ノ狀一定セズ。又四肢ノ位置モ一定セザレドモ、Caffeinノ場合ニ於テハ多クノ場合後肢ヲ腕關節ニ於テ屈曲スルヲ認メタリ。而シテコノ量ニ於テハ動物ハ數時間ニシテ斃死スルヲ常トセリ。

### B. 致死量

致死量測定ニ當リテハ10—15gノ雄性青蛙ヲ選ビ10匹ヲ以テ一群トナシ、腹部淋巴囊内ニ上記物質ノ種々ノ量ヲ注射シ、注射後10時間—24時間迄觀察シ以テ生死ヲ決定セリ(第1表參照)。

即チ青蛙ニ對スルTheophyllin-Äthylendiamin, Theocin, Diuretin及ビ「安息香酸ソーダ、カフェイン」ノ致死量ハ夫々體重10 gニ對シ3.5 mg, 1.5 mg, 5.5 mg, 5.5 mgナリ。之ニ據リテ4物質ノ毒性ヲ比較セバ1.6 : 3.7 : 1 : 1トナリ之等毒性ノ強度ハ既述ノ興奮作用竝ニ痙攣作用ノ強度ト略ホ一致スルヲ觀ル。

第 1 表

薬品名 注射量 (mg) 對體重(10g)	Theophyllin- Äthylendiamin	Theocin (natr. acetic.)	Diuretin	Coffeino- natr. benzoic.
0.7		1/10		
1.0		1/10		
1.2		2/10		
1.5		5/10		
1.8		9/10		
2.0	1/10	10/10		
2.5	2/10			
3.0	3/10			
3.5	5/10			
4.0	8/10		1/10	1/10
4.5	10/10		2/10	2/10
5.0			3/10	4/10
5.5			5/10	5/10
6.0			8/10	9/10
7.0			10/10	10/10

## 乙. 「マウス」=於ケル實驗

試験物質ハ Ringer 液ニ溶解シ 10—15g ノ體重ヲ有スル「マウス」ヲ選ビ、體重 10g = 就キ種々ノ量ヲ其ノ背部皮下ニ注射シ因ツテ起ル中毒症狀ヲ檢シ、且其ノ致死量ヲ測定セリ。

## A. 中毒症狀

## 1) Theophyllin-Äthylendiamin

「マウス」體重 10g = 就キ 0.001g 以下ニテハ何等認ムベキ症狀ヲ認メザルモ、0.001g = テハ稍々反射機能ノ促進ヲ認メ、30分—1時間ニシテ常態ニ復スルヲ見ル。0.0015g = テハ注射後數分ニシテ動物ハ稍々不安状態ヲ示シ反射機能ハ充進シ、接觸刺激又ハ其ノ他ノ刺激ニ對シ鋭敏ニ反應スルニ至ルモ 20—30 分後ニハ隨意運動漸次不活潑トナリ時ニ腹部ヲ床上ニ着ケルモノアレドモ一般ニ 1—3 時間ニシテ常態ニ復ス。0.002—0.0025g = テハ藥液注射後漸次呼吸淺薄トナリ、隨意運動モ漸次緩慢トナレドモ反射機能ハ著シク充進シ、音響或ハ接觸刺激ニ對スル反應甚ダ鋭敏トナル。0.003g = 至レバ上記ノ症狀ノ外痙攣性跛行ヲ營ムニ至リ藥液注射後 30—40 分ニシテ痙攣性發作ヲ發シ軀

轉反覆シテ仰臥位ニ倒レ、四肢ハ間代性痙攣ヲ發シ、動物ハ遂ニ呼吸停止ニテ斃死スルニ至ル。此際開胸シテ心臟ヲ檢スルニ、尚ホ心臟ハ僅ニ搏動スルカ又ハ擴張期ニ停止スルヲ見ル。

## 2) Theocin, Diuretin, 「安息香酸ソーダ、カフェイン」

3 物質共ニ少量ニテハ反射機能ノ充進並ニ不安状態ヲ中等量及ビ大量ニテハ上記ノ症狀ニ次イテ呼吸頻數、隨意運動ノ障碍及ビ痙攣發作ヲ來シ遂ニ呼吸麻痺ヲ來スハ Theophyllin-Äthylendiamin ト略ボ同様ナレドモ只 3 者ハ其ノ作用程度ヲ異ニスルノミ。即チ Theocin ハ 0.00025g = テ既ニ反射機能ノ充進ヲ呈シ 0.005g = テハ反射機能充進ノ外ニ呼吸淺薄トナリ、時ニ腹部ヲ床上ニ着ケルモノアリ。0.001g = テハ劇烈ナル症狀ヲ呈シ、動物ハ遂ニ呼吸停止ヲ來ス。Diuretin ハ 0.0008—0.001g = テ僅カニ反射機能ノ充進ヲ起シ 0.005—0.006g = テ呼吸停止ヲ來ス。「安息香酸ソーダ、カフェイン」ハ Diuretin ヨリ毒性稍々強ク 0.0006—0.0008g = テ軽度ノ中毒症狀ヲ呈シ、0.003—0.004g = テ毎常呼吸停止ニヨリ斃死セシム。

上記ノ實驗成績ニ據レバ、之等4物質ハ「マウス」ニ於テモ青蛙ト略ボ同様ノ作用ヲ呈ス。即チ一定ノ分量ニ於テハ反射機能ノ充進ヲ來シ、隨意運動ヲ抑制シ、呼吸頻數、痙攣發作ヲ呈シ、遂ニ呼吸停止ニテ死ヲ招來ス。而シテ心臟停止ハ常ニ呼吸停止ノ後ニ來ルヲ觀ル。尙ホ4物質共中毒量ヲ

與ヘタル際ニハ多クノ場合放尿スルヲ認メタリ。

### B. 致死量

致死量測定ニ當リテハ體重 10—15 g ヲ有スル雄性ノ「マウス」ヲ選ビ、5匹ヲ以テ1群トナシ、背部皮下ニ各藥物ノ種々ノ量ヲ注射シ、注射後24時間迄觀察シ以テ生死ヲ決定セリ(第2表參照)。

第 2 表

藥品名 注射量 (mg) 對體重(10g)	Theophyllin- Äthylendiamin	Theocin (natr. acetic.)	Diuretin	Coffeino- natr. benzoic.
0.7		2/5		
1.0		3/5		
1.2	1/5	3/5		
1.5	1/5	5/5		
2.0	2/5			
2.5	3/5			
3.0	4/5			1/5
3.5	5/5			2/5
4.0				4/5
4.5			2/5	5/5
5.0			2/5	
6.0			3/5	
6.5			3/5	
7.0			5/5	

此成績ニヨレバ「マウス」ニ對スル毒性ノ順位モ略ボ青蛙ノ場合ト同様ナルモ「マウス」ニ對シテハ「安息香酸ソーダ、カフェイン」ハ Diuretin ヲリモ稍々毒性強シ。

今毒性ノ最も強力ナルモノ即チ致死量ノ小ナルモノヨリ順記セバ Theocin, Theophyllin-Äthylendiamin, 「安息香酸ソーダ、カフェイン」、Diuretin ノ順ニシテ、之等4物質ノ「マウス」ニ對スル致死量ハ夫々 1.0 mg, 2.5 mg, 4.0 mg, 6.0 mg, 毒性ノ比率ハ略ボ 6 : 2.4 : 1.5 : 1 ナリ。

### 丙. 家兎ニ於ケル實驗

試驗物質ハ Ringer 液ニ溶解シ、體重 1.8—2.5 kg ヲ有スル家兎ヲ選ビ、體重 1 kg ニ就キ種々ノ量ヲ家兎ノ背部皮下又ハ靜脈内ニ注射シ、仍ツテ起ル中毒症狀ヲ觀察シ且其ノ致死量ヲ測定セリ。

### 1) Theophyllin-Äthylendiamin

本物質ノ皮下注射ニヨリテ認ムベキ症狀ヲ來ス分量ハ家兎體重 1 kg ニ就キ 0.015 g ナリ。即チ注射後 10 分内外ニシテ呼吸稍々頻數トナリ、反射機能モ亦僅ニ充進スルヲ觀アルモ、30—40 分ニシテ常態ニ復ス。0.03 g ニ至レバ明カニ呼吸頻數、反射機能ノ充進認メラル。0.1 g ニ至レバ呼吸頻數淺表トナリ、鼻翼呼吸著明トナリ腹部ヲ床上ニ据エテ歩マザルモノモアリタリ。反射機能モ亦著シク充進シ、音響又ハ接觸刺激ニヨリテ家兎ハ恰モ追ハルモノノ如ク四肢ヲ前後ニ運動サセ前方ニ移動セント欲ス。口唇鼻粘膜ハ發赤シ、藥液注射後 30 分—1 時間後ニハ多クハ放尿ス。斯カル状態ハ 2—3 時間ニシテ漸次消散シ常態ニ復スルモ、時ニハ前記症狀甚シクナリ遂ニハ強直性痙攣ヲ發シ、家兎ハ横臥位又ハ仰臥位トナリ數回ノ痙攣發作ノ後遂

＝斃死スル例モアリタリ。0.3 g＝至レバ上記症状著シク増強シ 20—30 分ニシテ反射機能亢進シ、發作性躁狂状態ヲ呈シ、四肢ノ隨意運動モ漸次障礙セラレ之ヲ追フモ歩行ハ蹣跚トナリ遂ニハ強直性トナリ、横臥位又ハ仰臥位ニ倒レ、發作性＝強直性痙攣ヲ發シ、數回發作ヲ反覆シタル後後弓反張ヲ呈シ、遂ニ呼吸停止シテ動物ハ斃死ス。此際開胸シテ心臟ヲ檢スルニ、心臟ハ尙ホ搏動スルヲ認メタリ。

## 2) Theocin (natrioacet.), Diuretin 及ビ「安息香酸ソーダ、カフェイン」

上記3物質ノ家兎ニ對スル一般症狀ヲ觀察スルニ、3物質共ニ少量ニテハ呼吸頻數、輕度ノ反射機能ノ亢進ヲ來タシ、漸次増量スルニ從ヒ、上記ノ症狀ノ増強ニ加フルニ隨意運動障礙、放尿痙攣發作ヲ來タシ遂ニハ呼吸麻痺ノ下ニ動物ハ斃死ヲ來タス等、之等3物質ノ中毒症狀ハ Theophyllin-Äthylendiamin ト全ク其ノ軌ヲ一ニスレドモ唯其ノ作用強度ノ異ナルハ「マウス」ノ實驗ノ場合ニ於ケルト同様ナリ。即チ Theocin ハ家兎體重 1 kg＝就キ 0.01 g 以上ニテ中毒症狀ヲ呈シ、0.1 g＝達スレバ毎常斃死ヲ來タシ、Diuretin ハ家兎體重 1 kg＝就キ 0.07 g 以上ニテ始メテ中毒症狀ヲ呈シ 0.65 g＝達スレバ動物ヲ斃死セシム。「安息香酸ソーダ、カフェイン」ハ Diuretin ニ比スレバ毒性稍々強ク 0.01 g＝達スレバ中毒症狀ヲ呈スルヲ認メ、0.1 g＝至レバ動物ハ毎常斃死スルヲ常トセリ。

### 利尿作用比較實驗

#### Theophyllin-Äthylendiamin

實驗ハ家兎ニ於テ行ヒ、方法ハ第1報ニ記載ノ通りナリ。本物質ガ強力ナル利尿作用ヲ有スルコトハ既ニ第1報ニ於テ詳報セル所ナリ。即チ家兎體重 1 kg＝就キ 0.002 gニテ始メテ尿量増加ヲ示シ 0.005 g＝至レバ尿量増加稍々著明トナリ、8—15 分ニテ頂上トナリ、其ノ増加率ハ 68—130%＝

達スルモ 40—50 分ニシテ其ノ作用全ク消失ス、0.01 g＝至レバ利尿作用著明ニシテ「膀胱カウレ」ヨリ滴下スル尿ハ持續トナリ、尿滴下間隔(秒)ニテハ測定シ得ザルヲ以テ藥液注射後ニ於ケル各 10 分間内ニ滲溜セル尿量ヲ以テ測定セルニ、藥液注射後概ネ 10—20 分ニシテ最高トナリ 81—34%ノ増加率ニ達シ、漸次減少シテ 1—1.5 時間ニテ舊ニ復ス。0.02 gニテハ尿量増加益々其ノ度ヲ加ヘ、時ニ對照ノ 60 倍ニ達スルコトアリタレドモ、通常 104—450%ニ達スルヲ見タリ。而シテ尿量増加ノ絶頂ニ達スルハ藥液注射後 10—20 分ニシテ急激ニ尿量増加度ハ減少シ 1.5—2 時間ニシテ全ク其ノ作用消失ス。

#### Theocin

本物質ノ利用作用強度並ニ其ノ時間的關係ハ略ホ Theophyllin-Äthylendiamin ト相似タリ。即チ家兎體重 1 kg＝就キ 0.002 gニシテ始メテ尿量増加ヲ來シ、0.005 gニ於テハ藥液注射後數分ヲ出デズシテ利尿作用現ハレ 10—15 分ニシテ最大トナリ 98—154%ノ増加率ヲ示スモ 30 分前後ニシテ全ク舊ニ復ス。0.01—0.02 gニ至レバ尿量増加甚ダ顯著ニシテ屢々對照ノ 70 倍ニ達スルヲ觀タレドモ、一般ニ其ノ作用時間ハ短ク藥液ノ耳靜脈内注射後 15—20 分ヲ最高トシテ急激ニ減少シ、1.5—2 時間ヲ出デズシテ全ク舊ニ復ス。

#### Diuretin

本物質ノ家兎體重 1 kg＝就キ 0.002 gニテハ何等ノ作用ヲ認メ得ズ 0.003—0.005 gニシテ始メテ利尿作用現ハレ、23—54%ノ尿量増加ヲ來タシ、60 分前後ニシテ其ノ作用消失ス。0.01—0.02 gニ於テハ尿量増加率ハ 46—123%ニシテ、1.5—2 時間持續シ、尿量増加ノ絶頂ハ概ネ藥液注射後 30—40 分ナルヲ觀タリ。尙ホ 0.05—0.1 gニ至レバ利尿作用益々顯著トナリ 140—386%ノ増加率ヲ示シ、1—2.5 時間持續ス。

#### 「安息香酸ソーダ、カフェイン」

本物質ノ利尿作用ヲ呈スル最少量ハ對 kg 0.005g

ニシテ、10—47%ノ尿量増加ヲ示シ1.5—2時間持續ス。0.01—0.02gニ至レバ尿量増加ハ更ニ大トナリ、30—164%ニ達シ、1—2時間餘ニシテ其ノ作用消失ス。尙ホ0.05—0.1gニ至レバ尿量増加ハ益々大トナリ130—298%ニ達シ、1.5—2.5時間持續ス。v. Schröderニ從ヘバCoffeinハ中樞作用強ク血管運動中樞ヲ刺激興奮シテ時ニ利尿作用ヲ起サザルコトアリト云ヒ、氏ハ之ヲ家兔個性ノ血管

運動中樞ノ異常興奮ニ歸セリ。然レドモ余ノ實驗ニ於テハカカル例ヲ見ザリキ。恐ラクv. Schröderノ唱フル如ク斯カル例ハ家兔個性ノ然ラシムル所ナルベシ。

今、以上ノ實驗成績ニ基キ4物質ノ家兔ニ於テ利尿作用ヲ發揮スル最小有效量ヲ比較スレバ次表ノ如シ。

第 3 表

薬 品 名	Theophyllin-Äthylendiamin	Theocin (natr. acetic.)	Diuretin	Coffeino-natr. benzoic.
最小有效量 (體重1kgニ就キG)	0.0002	0.002	0.004	0.005
作用強度力ノ比	2.5	2.5	1.25	1.00

即チTheophyllin-Äthylendiaminノ利尿作用ハTheocinノソレト最小有效量ニ於テ略ボ等シクDiuretin及ビ「安息香酸ソーダ、カフェイン」ハ前二者ニ比シ稍々劣ルヲ觀ル。尙ホ中等量(0.02g)ニ於ケル利尿量作用ハTheophyllin-ÄthylendiaminハTheocinニ比シ稍々劣ルモ、Diuretin、「安息香酸ソーダ、カフェイン」ヨリハ遙ニ優リ、之等兩者ノ2.5—3倍ニ達ス。然レドモ利尿作用持續時間ニ於テハ之等Theophyllin化合物ハTheobromin、Coffein複鹽ニ比シ甚ダ短ク、Theophyllin-Äthylendiamin、Theocin共ニ利尿作用ノ最大率ヲ示ス。時間ハ藥液注射後10—20分ニシテ其ノ後激減ヲ示スヲ觀ル。

考察竝ニ總括

Theophyllin-Äthylendiaminノ一般症狀、毒性竝ニ利尿作用ヲPurin誘導體ナルTheocin、Diuretin、「安息香酸ソーダ、カフェイン」ト比較スルニ、本物質ハ冷血動物ニ於テモ亦温血動物ニ於テモ毒性ニ於テハDiuretin及ビ「安息香酸ソーダ、カフェイン」ニ優ルTheocinニ比スレバ遙ニ劣

リ、利尿作用ニ於テハ最小有效量ニ於テTheocinト略ボ同等ナルモ、Diuretin及ビ「安息香酸ソーダ、カフェイン」ノ略ボ1.5—2.5倍ナリ。而シテ中等量ニ於ケル利尿作用ハ甚ダ強烈ニシテTheocinノ作用ト殆ド相等シク、Diuretinノ2—3倍、「安息香酸ソーダ、カフェイン」ノ3—4倍ニ達スルヲ觀タリ。Purin誘導體利尿劑トシテTheocinガ強烈ナル利尿作用ヲ有スルニ拘ラズ從來Diuretinガ最モ常用セラレタル所以ハTheocinガ毒性甚ダ強クDiuretinノ7—8倍ニ達シ、且其ノ利尿作用期間ノ短キニ由ルナルベシ。Theophyllin-Äthylendiaminハ毒性ニ於テハDiuretinニ優ルモTheocinニ比スレバ遙ニ劣リ、其ノ利尿作用強度ニ於テハ最小有效量竝ニ中等量ノ作用強度ニ於テTheocinト略ボ相等シキヨリスレバ、臨牀上ニ於テモ利尿劑トシテ推奨スルニ足ルベシ。只惜ムラクハ本物質モTheocinト同様其ノ利尿作用、持續ノ短キコトナルモ其ノ毒性弱キ點ヨリスレバ反覆使用シ得ルヲ以テ其ノ短所ヲ補フヲ得ベシ。

## 引用書目

- 1) *Naumyn, P.*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 3, 1875. 2) *Schröder, V.*, Ebenda. 22, 1887. 3) *Sobieranski*, Ebenda, Bd. 35, 1895. 4) *Lowi*, Ebenda. Bd. 43, 1900. 5) *Lehmann, K. B.*, Münch. M. W. 1886, Nr. 22.

---

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.*

(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).

### Pharmakologische Studien über die Wirkung des Theophyllin-Äthylendiamins.

Von

Dr. Hisafumi Fukuhara.

*Eingegangen am 15. September 1941.*

Ein Vergleich der allgemeinen Wirkung, Giftigkeit und der diuretischen Wirkung von Theophyllin-Äthylendiamin gegenüber dem Theocin, Diuretin und Coffeionatrium benzoicum, die Purinderivate sind, ergab folgendes:

1) Die Giftigkeit von Theophyllin-Äthylendiamin ist höher als die von Diuretin und Coffeionatrium benzoicum, aber geringer als die von Theocin.

2) Die diuretische Wirkung von Theophyllin-äthylendiamin ist in Bezug auf die minimale wirksame Dose der von Theocin ebenbürtig, ca 1,5 mal so wirksam als die von Diuretin und Coffeionatrium benzoicum, aber bei mittlerer wirksamer Dose ist sie ebenso stark wie die von Theocin, ca 2—3 mal stärker als die von Diuretin, ca 3—4 mal stärker als die von Coffeionatrium benzoicum.

Wenn sich Diuretin in der Praxis eingebürgert hat, obwohl seine diuretische Wirkung geringer als bei Theocin ist, so dürfte der Grund dafür die Tatsache sein, dass die Giftigkeit von Diuretin nicht nur 7—8 mal schwächer ist als die von Theocin, sondern auch dass die Wirkungszeit von ersterem länger ist als die von letzterem.

Auf Grund des obengenannten Resultates dürfte Theophyllin-Äthylendiamin als ein empfehlenswertes Diureticum zu bezeichnen sein. Es besteht nur insofern eine Lücke, als die Wirkungszeit des Theophyllin-Äthylendiamin als Diuretica kurz ist, wie es bei Theocin der Fall ist, aber durch wiederholte Anwendung kann man diesem Mangel abhelfen, da die Giftigkeit schwach ist. (Autoreferat)

---