

岡山醫學會雜誌第43年第5號(第496號)

昭和6年5月31日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 43, Nr. 5 (Nr. 496), Mai 1931

原 著

615.3:547.25:612.14:612.2

環状「グアニジン」誘導體ノ血壓 竝ニ呼吸ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

醫學士 藤 野 源 三

緒 言

「グアニジン」ノ血壓ニ關シテハ Heyde¹⁾ ノ如ク家兎ニ於テ下降作用ヲ認メタルモノアレド、Jordan²⁾, Loewit³⁾, Mayer u. Stephanson⁴⁾, 中澤及ビ阿部⁵⁾, Hess⁶⁾ ノ諸氏ハ「モルモツト」, 猫, 家兎竝ニ犬ニ於テ何レモ「グアニジン」ハ血壓上昇作用ヲ有スルヲ認メ、Alles⁷⁾ ハ「グアニジン」竝ニ其「アルキール」, 「アセチール」, 「アミノ」誘導體ハ何レモ血壓下降後長時間持續スル血壓上昇作用ヲ有スルヲ報告セリ。然ルニ、Junkmann⁸⁾ ハ「シンタリン」ノ血壓ニ及ボス影響ヲ攻究シ、「グアニジン」ト異リ著明ナル血壓下降作用アルヲ認メ、其原因ヲ末梢性作用ニ歸セリ。

呼吸ニ關シテハ其研究實ニ寥々タリ。古ク Rothberger⁹⁾ ノ業績アリ。Alles ハ「グアニジン」誘導體中、「アセチールグアニジン」, 「エチールグアニジン」, 「エタノールグアニジン」, 「アミノグアニジン」等ハ多少ニ關ラズ呼吸ニ影響ヲ及ボスモ、「グアニジン」竝ニ其「アリアル」誘導體ハ殆ド著明ナル影響ナシト。

斯クノ如ク、諸種ノ「グアニジン」誘導體ハ血壓竝ニ呼吸ニ對シ其作用ヲ異ニセリ。果シテ然ラバ其環状誘導體ニ於テハ如何。是レ本實驗ヲ企テシ所以ニシテ、「グアニジン」竝ニ「シンタリン」ヲモ同時ニ實驗シ、之等ト比較對照セントス。

I. 血 壓 ニ 及 ボ ス 影 響

實驗動物ハ専ラ家兎ヲ用ヒ、其頸動脈ニ「カニウレ」ヲ挿入シ、之ヲ水銀壓力計ニ連結シ、血壓ノ高低ヲ煤紙ニ描畫セシメタリ。藥物ハ總テ蒸餾水溶液トナシ、用ニ臨ミテ 0.85% 食鹽水ニテ稀釋セリ。注射部位ハ主トシテ後耳殼靜脈ヲ選ビ極メテ徐々ニナシタリ。皮下ノ際ハ側腹部ヲ選ベリ。

藥品ノ用量ハ總テ動物體重 1 kg ニ對スル mg 量ヲ以テ記載セリ。

使用セル藥品ハ鹽酸「グアニジン」、硫酸「ベンチールグアニジン」、硫酸「フェニールエチールグアニジン」、硫酸「ペンタメチレールグアニジン」、硫酸「チクロヘキシールグアニジン」、硫酸「ビペロニールグアニジン」及ビ鹽酸「デカメチレールグアニジン」(シンタリン)ノ 7 種ニシテ、之等環狀誘導體中「ベンチールグアニジン」ヲ主トシテ比較の詳細ニ觀察シ、他ハ比較ノ範圍ニ止メタリ(本實驗ハ昭和 4 年 4 月—5 月ニ施行セリ)。

1. 「グ ア ニ デ ン」

1) 正常血壓ニ對スル作用

a. 靜 脈 内 注 射

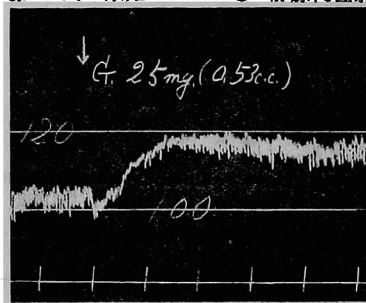
「グアニジン」ノ種々ノ量ヲ家兎ノ耳殼靜脈内ニ徐々ニ注射シ、其作用ヲ觀ルニ、5 mg 以下ニテハ殆ド血壓ニ著明ナル變化ヲ及ボサズ、10 mg ニテハ注射後血壓ハ輕度ニ約 10 mm Hg 内外上昇シ、10—20 分後ニハ舊位ニ復セリ。

25 mg ニテハ第 1 圖ニ於ケルガ如ク、注射後血壓ハ一過性ニ下降シ、後約 20 mm Hg 内外上昇スルヲ常トシ、該上昇作用ハ 30—50 分間持續セリ。

尙ホ分量ヲ増加シテ 50—100 mg ニテハ注射後直チニ血壓ハ 20—30 mm Hg 下降シ、多クハ突然痙攣樣全身運動ト共ニ正常位ヨリ 20—30 mm Hg 却ツテ上昇シ(第 2 圖)、後一定ノ高度ヲ保テツツ注射後約 2 時間ニシテ漸ク舊位ニ復スルナリ。而シテ斯ル大量ニテハ屢々痙攣樣全身運動アリテ、其際血壓ハ一時上昇シ、又正常位ヨリ下降ス。

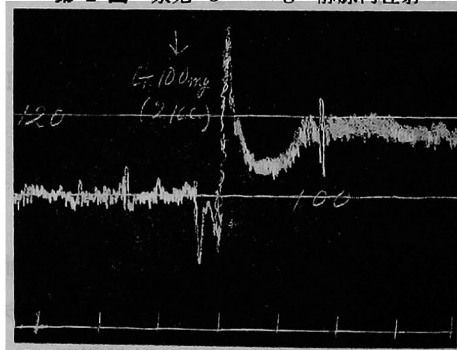
即チ「グアニジン」ヲ靜脈内ニ注射スレバ少量(10 mg)ニテハ血壓ハ下降ヲ呈スルコトナク上昇シ、更ニ大量ニ至レバ一過性ノ血壓下降後上昇スルヲ常トシ、且此血壓上昇作用ハ比較的長時間ニ及ブナリ。

第 1 圖 家兎 ♂ 1920 g 靜脈内注射



G. = 「グアニジン」 25 mg 對 kg 時標毎 1 分

第 2 圖 家兎 ♂ 1920 g 靜脈内注射



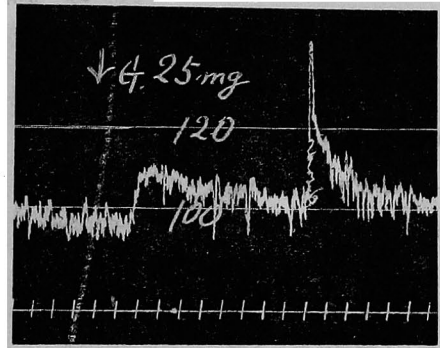
G. = 「グアニジン」 100 mg 對 kg 時標毎 1 分

b. 皮下注射

「グアニジン」ノ種々ノ量ヲ家兎ノ皮下ニ注射シ、血壓ニ及ボス影響ヲ觀察シタルニ、10 mg 以下ニテハ其作用著明ナラズ。25 mg ニテハ第3圖ニ於ケルガ如ク、注射後1—2分ニシテ血壓約10 mm Hg 上昇シ、該上昇作用ハ20—30分間持續セリ。此際靜脈内注射ニ於ケルガ如キ血壓上昇前ノ一過性ノ血壓下降作用ハ著明ナラズ。50—100 mg ニテハ血壓上昇程度ハ25 mg ニ於ケルト殆ド同様ニシテ、更ニ夫ヨリ血壓上昇作用ノ持續時間延長セルガ如キモ、注射量ノ増大ニ伴ヒ血壓曲線ハ動搖甚ダシク、却ツテ不著明ナルコト多シ。

以上ノ成績ニ依レバ、皮下ニ注射セシ際ニモ「グアニジン」ハ依然著明ナル血壓上昇作用アリ。然レドモ、一般ニ血壓上昇程度弱ク、且血壓上昇前ノ一過性ノ下降作用ハ不著明ニシテ、血壓曲線ハ注射量ノ増大ニ伴ヒテ不規則トナリ、從ツテ其作用持續時間モ靜脈内注射ノ夫ニ比スレバ不明瞭ナリ。

第3圖 家兎 ♀ 1800 g 皮下注射



G. = 「グアニジン」25 mg 對 kg 時標毎1分

2) 抱水「クロラル」ヲ以テ前處置セル家兎ノ血壓ニ對スル作用

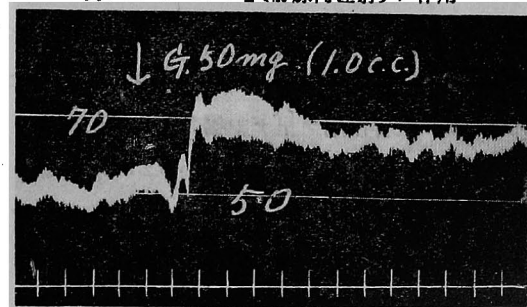
上述ノ如ク、「グアニジン」ハ正常家兎ノ血壓ヲ著明ニ上昇セシムルモノナルガ、斯クノ如キ作用ハ豫メ抱水「クロラル」ヲ作用セシメテ麻醉ニ陥ラシメ、同時ニ血管運動中樞ヲ麻痺セシメタル家兎ニ於テモ同様ニ表ハルルヤ否ヤ。斯カル實驗ニ就テハ既ニ中澤並ニ阿部等ノ業績發表アレド、余ハ之ヲ追試セリ。

抱水「クロラル」1g (對體重1kg) ヲ家兎ノ皮下ニ注射スレバ、血壓ハ徐々ニ下降シ、暫時ノ後(注射後約1時間)血壓ノ略一定セル時、「グアニジン」ノ種々ノ量ヲ靜脈内ニ注射シ、血壓ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、正常家兎ニ於ケルト同様5 mg 以下ニテハ著明ナル變化ナク、10 mg ニテハ注射後血壓ハ一過性ノ下降後約20 mm Hg 上昇シ、30—40分後ニハ舊位ニ復セリ。

50 mg ニテハ一層著明ニシテ其血壓上昇作用ハ數時間ニ及ベリ(第4圖)。

即チ抱水「クロラル」處置後ニ於テモ、「グアニジン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄一過性ノ輕度ノ血壓下降後著明ナル血壓上昇作用ヲ呈シ、且正常時ニ於ケルヨリモ該作用更ニ長時間ニ亙ルガ如シ。

第4圖 家兎 ♂ 2100 g

抱水「クロラル」1g (對 kg) 皮下注射
後ノ「グアニジン」(靜脈内注射)ノ作用

G. = 「グアニジン」50 mg 對 kg 時標毎1分

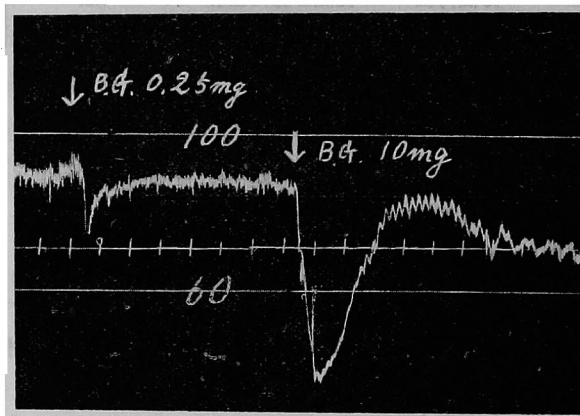
2. 「ベンチールグアニジン」

1) 正常血壓ニ對スル作用

a. 静脈内注射

「ベンチールグアニジン」ノ種々ノ量ヲ家兎ノ耳殻靜脈内ニ注射シ、血壓ニ及ボス影響ヲ觀察シタルニ、0.05—0.1 mg ニテハ動物ノ個性ニヨリテ或ハ一過性ニ血壓ノ下降セルモノアリ、或ハ然ラザルモノアリテ一定セザレドモ、0.25 mg ニテハ注射後直チニ著明ナル血壓下降ヲ呈シ、數分ニシテ舊位ニ復ス(第5圖)。即チ最小血壓下降量ハ0.25 mg ナリ。0.5—2.5 mg ニテハ毎常血壓ハ下降シ、最下位ハ正常位ヨリ20—40 mm Hg 低ク、數分乃至10數分ニシテ注射前ニ復ス。

第5圖 家兎 ♀ 1980 g 靜脈内注射



B. G. = 「ベンチールグアニジン」0.25 mg 及ビ 10 mg 對 kg 時標毎 1 分

斯クノ如キ血壓下降作用ハ注射量ノ増大ニ伴ヒテ益々著明トナリ、5—10 mg ニテハ注射後直チニ正常位ヨリ20—50 mm Hg 低下シ、徐々ニ恢復スルモノアリ、又血壓下降後直チニ上昇シ、後再ビ正常位以下ヲ保チツツ徐々ニ舊位ニ復スルモノアリ(第5圖)。尙ホ本物質10 mg ニテハ血壓下降作用ハ1時間前後ニモ及ベリ。本物質5 mg 以上ニテハ注射ヲ可及的ニ徐々ニナシタルモ、血壓下降ノ際痙攣様全身運動ヲ起セルモノ多カリキ。

更ニ25 mg (致死量100 mg 皮下注射) ニテハ注射後直チニ血壓30—40 mm Hg 低下シ、數分ノ後正常位以下ニ復シ、1時間以上モ該位置ヲ持續セリ。尙ホ正常位以下ヲ持續中屢々一過性ニ血壓ノ上昇セシモノ多シ。

上述ノ如キ痙攣様全身運動ハ「ベンチールグアニジン」ニ由來スルハ勿論ナレドモ、其血壓下降作用ハ痙攣様全身運動ノ有無ニ關セズ發現スル本物質ノ固有ノ作用ニシテ、血壓下降後直チニ上昇作用ヲ呈スル場合ハ多クハ注射後痙攣様全身運動ヲ惹起セル時ニシテ、該症狀ヲ伴ハズシル斯カル上昇作用ヲ呈セシ場合ハ比較的稀ナリ。

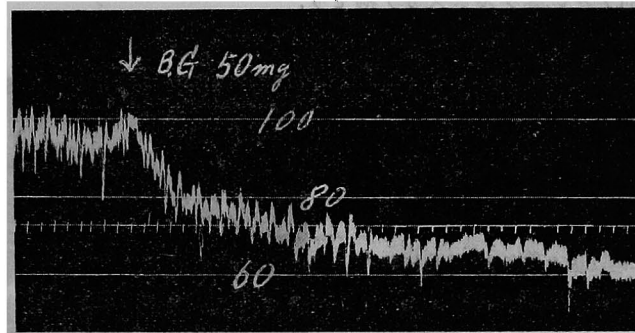
即チ「ベンチールグアニジン」ハ0.25 mg ノ如キ少量ヨリ大量ニ至ル迄著明ナル血壓下降作用ヲ有ス。而シテ5 mg 以上ノ時ハ血壓下降後多クハ痙攣様全身運動ニ基因スル一過性ノ血壓上昇ヲ呈シ、後再ビ正常位以下ニ下降スルヲ常トセリ。

b. 皮下注射

「ベンチールグアニジン」ヲ家兎ノ皮下ニ注射シ、血壓ニ及ボス影響ヲ觀ルニ、5—10 mg ニテハ血壓曲線ハ幾分下降的ナルモ微弱ニシテ、其作用著明ナラズ。25 mg ニテハ注射後血壓著明ニ下降シ、最下位ハ正常位ヨリ10—20 mm Hg 低ク、其作用持續時間モ一般ニ長ク、1時間以上2時間ニ及ブモノアリ。50 mg ニテ

ハ更ニ顯著ニシテ、正常位ヨリ 30—40mm Hg 低クナリ、其作用持續時間モ更ニ延長セリ (第 6 圖)。

第 6 圖 家兎 ♂ 1880 g 皮下注射



B.G. = 「ベンチールグアニジン」50 mg 對 kg 時標毎 1 分

以上ノ成績ニ依レバ、「ベンチールグアニジン」ハ皮下ニ注射セシ場合ニハ靜脈内注射ノ場合ニ比シ作用弱ケレドモ、充分ナル分量ヲ與フレバ同様著明ナル持續性ノ血壓下降作用ヲ呈ス。而シテ靜脈内注射ノ際ニ於ケルガ如キ著明ナル痙攣様全身運動ハ認め得ザリキ。從ツテ血壓下降後ノ急激ナル上昇作用モ缺如セリ。

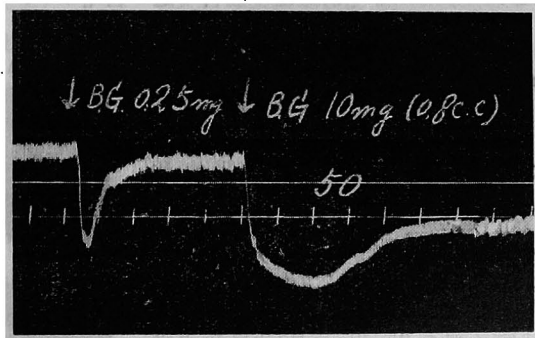
2) 抱水「クロラル」ヲ以テ前處置セル家兎ノ

血壓ニ對スル作用

抱水「クロラル」1g (對體重 1kg) ヲ家兎ノ皮下ニ注射シ、暫時ノ後血壓ノ殆ド一定セル時、「ベンチールグアニジン」ノ種々ノ量ヲ靜脈内ニ注射シ、血壓ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、正常時ニ於ケルト同様 0.05—0.1mg ニテハ其作用著明ナラザレドモ、0.25mg ニテハ注射後直チニ血壓下降シ、數分ニシテ注射前ノ血壓ニ復ス (第 7 圖)。更ニ大量ニ至ルニ從ヒテ本物質ノ血壓下降作用著明ニシテ、該作用持續時間モ長ク、10mg 以上ニテハ數時間ニ及ブ。一般ニ血壓下降ノ際痙攣様全身運動ヲ惹起セシモノ尠ク、從ツテ血壓下降後ノ異常ノ血壓上昇ヲ呈セシモノヲ殆ド認めザリシガ、只 1 例血壓下降後數分ニシテ痙攣様全身運動ト共ニ血壓上昇セシモノアリキ。

第 7 圖 家兎 ♂ 1900 g

抱水「クロラル」1g (對 kg) 皮下注射後ノ「ベンチールグアニジン」(靜脈内注射)ノ作用



B.G. = 「ベンチールグアニジン」0.25 mg 及ビ 10 mg 對 kg 時標毎 1 分

要之、抱水「クロラル」前處置セル場合ニ於テモ、尙ホ「ベンチールグアニジン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄著明ナル血壓下降作用アリ。血壓下降ノ際一般ニ痙攣様全身運動ヲ認めズ。從ツテ血壓下降後ノ上昇モ缺如ス。

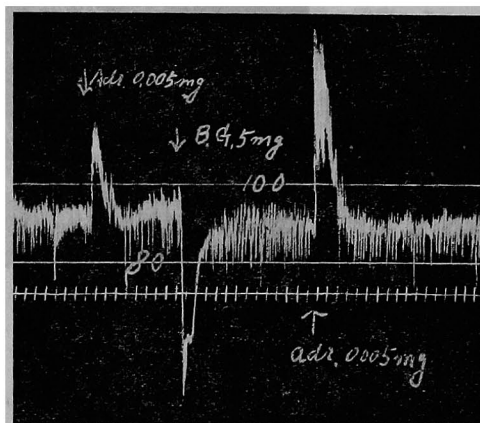
3) 「ベンチールグアニジン」ト「アドレナリン」トノ作用ノ相互關係

上述ノ如キ著明ナル血壓下降作用ヲ呈スル「ベンチールグアニジン」ガ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ニ對シ如何ナル影響ヲ及ボスカヲ檢セリ。

「ベンチールグアニジン」ノ著明血壓下降量ナル 5, 10 及ビ 20 mg ヲ注射シタル後數分ヲ經テ微量ノ「アドレナリン」0.005 mg ヲ注射シタルニ、「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ハ前者ニヨリ防遏セラレズシテ依然トシテ著明ニ發現セリ。而シテ「ベンチールグアニジン」處置後ニ於ケル「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ハ「アドレナリン」單獨ノ際ノ夫ヨリモ一層顯著ナルガ如シ(第8圖)。

即チ「ベンチールグアニジン」ノ血壓下降作用ハ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ヲ抑制セズ。此成績ハ Junkmann ノ「シンタリン」ト「アドレナリン」トノ血壓ニ於ケル關係ト相似タリ。然レドモ「ベンチールグアニジン」5—10 mg ト「アドレナリン」0.005—0.01 mg トヲ同時ニ左右ノ耳殻靜脈ヨリ注射セシ時ハ「アドレナリン」ノ血壓上昇作用ハ全然發現セズシテ、「ベンチールグアニジン」ノ血壓下降作用ノミ著明ニ現レタリ。

第8圖 家兔 ♀ 2000 g 靜脈内注射

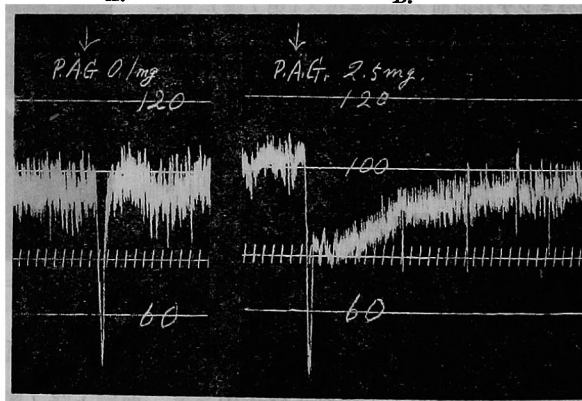


Adr. = 「アドレナリン」0.005 mg 對 kg
B.G. = 「ベンチールグアニジン」5 mg 對 kg
時標毎1分

3. 「フェニールエチールグアニジン」

以下ノ諸毒ニ於テハ只靜脈内注射ノミヲ行ヒ、正常血壓ニ及ボス影響ヲ檢シ、皮下注射竝ニ抱水「クロラル」前處置ノ場合ハ之ヲ省略セリ。

「フェニールエチールグアニジン」0.05 mg ニテハ時ニ輕度ノ血壓下降ヲ呈スルコトアルモ毎常ニアラズ。0.1—0.5 mg ニテハ注射ト同時ニ血壓ハ一過性ニ約 50 mm Hg モ下降セリ(第9圖, A)。即チ最小血壓下降量ハ 0.1 mg ニシテ、更ニ 1—5 mg ニテハ注射後血壓ハ 50—60 mm Hg 下降シ、直ニ 30—40 mm Hg 上昇シ、其後徐々ニ約 30—40 分後ニハ注射前ノ血壓ニ復ス(第9圖, B)。10 mg ニテモ殆ド前同様ニシテ、注射後約 1.5 時間モ其作用持續シ、25 mg ニテハ注射後血壓ハ直ニ

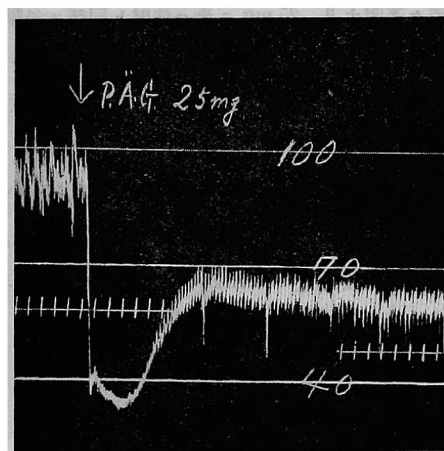
第9圖 家兔 ♂ 1810 g 靜脈内注射
A. B.

P. A. G. = 「フェニールエチールグアニジン」0.1 mg 及ビ 2.5 mg 對 kg
時標毎1分

50—60 mm Hg 下降シ、後徐々ニ恢復シ、注射前ノ血壓ヨリモ 20—30 mm Hg 低キ血壓ヲ數時間モ保持セリ (第 10 圖)。而シテ本物質ニテハスクノ如キ大量注射ノ際ニ於テモ、「ベンチールグアニジン」ト異リ、痙攣様全身運動ヲ伴フ場合ハ甚ダ少シ。

要之、「フェニールエチールグアニジン」ハ 0.1 mg ノ如キ少量ヨリ大量ニ至ル迄著明ナル血壓下降作用ヲ有ス。而シテ血壓下降セル時ノ最下位ハ注射量ニ比較的關係少キガ如ク、此點前者ト稍異リ、一般ニ注射前ノ血壓ヨリモ 50—60 mm Hg 下降ス。只注射量ノ増加ニ伴ヒ其血壓下降作用ノ持續時間ハ延長ス。且大量ニ於ケル痙攣様全身運動モ前者ニ比スレバ遙ニ少シ。

第 10 圖 家兎 ♀ 1900 g 靜脈内注射



P. A. G. = 「フェニールエチールグアニジン」
25 mg 對 kg 時標毎 1 分

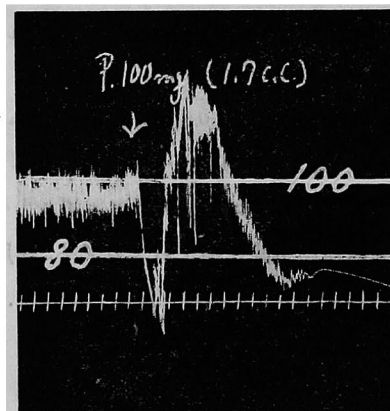
4. 「ペンタメチレーングアニジン」

「ペンタメチレーングアニジン」0.5—1 mg ニテハ時ニ、2.5 mg ニテハ微弱ナガラ毎常一過性ニ血壓下降ス。5—10 mg ニテハ注射後 20—30 mm Hg ノ血壓下降ヲ觀ルモ、直ニ舊位ニ復ス。25—50 mg ニテハ血壓下降後數分ニシテ正常位ニ復シ、後再び輕度ニ下降シ、夫ヨリ徐々ニ恢復ス。

100 mg ニテハ注射後直ニ血壓 30—40 mm Hg 下降スルモ激シキ痙攣様全身運動ト共ニ正常位ヨリ却ツテ血壓ハ 30 mm Hg 前後モ上昇シ、數分間ハ血壓曲線ノ動搖甚ダシクシテ一定セズ。暫時ノ後正常位以下ニ下降シ、後徐々ニ恢復ス。且スクノ如キ大量ニテハ血液ノ凝固性促進セラレシタメカ、頸動脈「カニウレ」中ノ血液ハ屢々凝固シ、血壓ヲ測定シ得ザリシ場合多カリキ (第 11 圖)。

スクノ如ク、「ペンタメチレーングアニジン」ハ少量 (2.5 mg) ヨリ血壓ヲ下降セシメ、注射量ノ増大ニ伴ヒ其血壓下降作用増強スルモ、一般ニ前者等ニ比スル時ハ血壓下降作用輕微ニシテ、且作用持續時間モ遙ニ短シ。更ニ大量ニ至レバ血壓下降後「ベンチールグアニジン」ニ於ケルガ如キ痙攣様全身運動ト共ニ却ツテ血壓上昇シ、後再び下降ス。

第 11 圖 家兎 ♂ 2030 g 靜脈内注射



P. = 「ペンタメチレーングアニジン」
100 mg 對 kg 時標毎 1 分

5. 「チクロヘキシールグアニジン」

「チクロヘキシールグアニジン」ハ 0.5—1 mg ニテハ血壓ニ對シテ殆ド著明ナル變化ヲ及ボサザレドモ、

2.5 mg ニテハ注射後血壓ハ 10—20 mm Hg 下降シ、間モナク正常位ニ復ス。5—10 mg ニテハ血壓下降作用稍々著明ナリ。25 mg ニテハ注射ト同時ニ血壓ハ 20—30 mm Hg 下降スルモ、烈シキ痙攣様全身運動ト共ニ血壓曲線ハ動搖甚ダシク、暫時ノ後正常位ニ復ス。50 mg ニテハ血壓ハ下降後直ニ痙攣様全身運動ト共ニ正常位以上ニ上昇シ、後正常位以下ヲ保テテ數 10 分間以上モ経過セリ。其狀前物質ノ大量ノ場合ト相似タリ。

即チ「チクロヘキシールグアニジン」ハ血壓ニ對シテ之ヲ一般ニ下降セシムルモ、「ペンタメチレングアニジン」ト同様其程度弱ク、且其作用持續時間モ短シ。而シテ比較的少量 25—50 mg (致死量 300 mg 皮下注射) ニテ已ニ血壓下降後多クハ痙攣様全身運動ヲ伴ヒ、從ツテ二次的ニ一過性ノ血壓上昇ヲ招來ス。

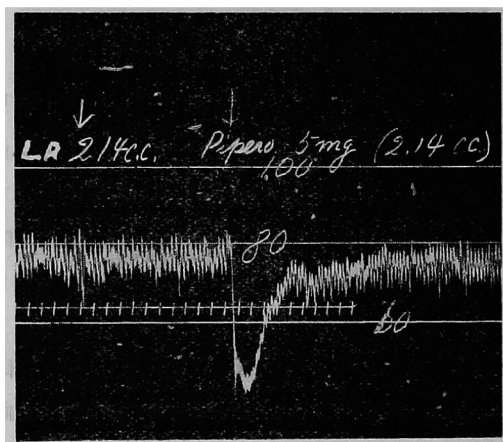
6. 「ピペロニールグアニジン」

「ピペロニールグアニジン」ハ 0.25—0.5 mg ニテハ注射後一過性ニ血壓ハ 20—30 mm Hg 下降ス。1—5 mg ニテハ血壓ハ約 30 mm Hg 下降シ、數分乃至數 10 分ニシテ注射前ノ血壓ニ復スルモノアレド (第 12 圖)、又痙攣様全身運動ヲ伴ヒテ血壓ハ下降後正常位以上ニ上昇シ、再ビ正常位以下ニ下降シ、後徐々ニ恢復スルモノアリ。

而シテ本物質ハ 0.5% 以上ハ食鹽水ニ溶解セザルヲ以テ 5 mg 以上ハ實驗ヲ中止セリ。

即チ「ピペロニールグアニジン」モ著明ナル血壓下降作用ヲ有スレドモ、作用持續ハ短ク、恰モ前物質ノ作用ニ似タリ。而シテ其最小有效量ハ 0.25 mg ナリ。本物質ハ難溶性ナル爲メ大量ノ作用ヲ檢スルコト能ハザリキ。

第 12 圖 家兎 ♂ 2140 g 靜脈内注射



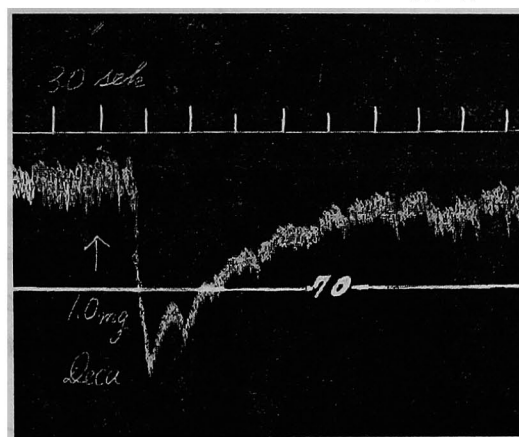
L. R. = 「ロックリンゲル」液 100 對 kg
Picro = 「ピペロニールグアニジン」5 mg 對 kg
時標毎 1 分

7. 「デカメチレンダイグアニジン」

「デカメチレンダイグアニジン」ハ 0.05 mg ニテハ輕度ノ血壓下降作用アルモ毎常ニハアラズ。0.1 mg ニテハ一過性ナルモ常ニ血壓ヲ下降セシム。0.5—1 mg ニテハ注射後血壓ハ約 30—40 mm Hg 下降シ、10—30 分後ニハ注射前ニ復セリ。2—3 mg ニテハ更ニ著明ニシテ、此際著シキ痙攣様全身運動ハ認め得ザリキ。從ツテ血壓ハ下降後急激ニ上昇スルコトナク、徐々ニ注射前ニ復セリ (第 13 圖)。

即チ「デカメチレンダイグアニジン」ハ少量ヨリ血壓ヲ下降セシメ、比較的大量ニテモ顯著ナル血壓下降ヲ呈シ、其際痙攣様全身運動ヲ認め得ザリキ。

第13圖 家兎 ♂ 2130 g 靜脈内注射



Deca. = 「デカメチレンデイグアニジン」1 mg 對 kg

以上ノ血壓ニ關スル實驗成績ヲ總括スルニ、「グアニジン」ハ少量(10 mg)ヨリ大量ニ至ル迄著明ナル血壓上昇作用ヲ有ス。而シテ本物質ノ25 mg 以上ニテハ常ニ一過性ノ血壓下降後上昇スルヲ常トシ、且此血壓上昇作用ハ長時間ニ及ブ、之ニ反シ、「グアニジン」ノ環狀誘導體竝ニ「デカメチレンデイグアニジン」ニテハ血壓上昇作用ヲ呈スルコトナク、何レモ少量ヨリ大量ニ至ル迄著明ナル血壓下降作用アリ。今之等諸物質ノ血壓ニ對スル最小有效量ト致死量トヲ比較表示セバ次ノ如シ。

薬品名	血壓上昇(+) 血壓下降(-)	最小有效量 (mg 對 kg 靜脈内)	致死量 (mg 對 kg 皮下)
「グアニジン」	+	10	300 以上
「ベンチールグアニジン」	-	0.25	100
「フェニールエチールグアニジン」	-	0.1	80—100
「ペンタメチレングアニジン」	-	2.5	300
「チクロヘキシールグアニジン」	-	2.5	300 以上
「ビペロニールグアニジン」	-	0.25	100—200
「デカメチレンデイグアニジン」	-	0.1	5—10

即チ「フェニールエチールグアニジン」ト「デカメチレンデイグアニジン」トハ共ニ血壓ヲ下降セシムル最小有效量ハ0.1 mg ニシテ最も強く、「ベンチールグアニジン」ト「ビペロニールグアニジン」トハ共ニ0.25 mg ニシテ之ニ次ギ、「ペンタメチレングアニジン」及ビ「チクロヘキシールグアニジン」ハ共ニ2.5 mg ニシテ最も弱シ。

他方血壓作用ノ最小有效量ト致死量トノ比ヨリ之等ヲ比較スル時ハ、「フェニールエチールグアニジン」ハ其比最も小ニシテ一番強く、「ビペロニールグアニジン」、「ベンチールグアニジン」

ノ順ニ之ニ次ギ、「ペンタメチレーンジアニジン」ト「チクロヘキシールジアニジン」トハ其比更ニ大トナリ、「デカメチレーンジアニジン」ハ最も大ニシテ一番弱シ。

化學的構造ヨリ觀察スレバ、之等誘導體中「ペンタメチレーンジアニジン」竝ニ「チクロヘキシールジアニジン」等ノ「ジアニジン」ノ環狀「パラフィン」系列ナルモノ及ビ「ビペロニールジアニジン」ニテハ「ベンチールジアニジン」、「フェニールエチールジアニジン」等ノ芳香性誘導體ニ比スレバ、血壓下降ハ一般ニ微弱ニシテ、其作用持續時間モ甚ダ短シ。又同ジ「ジアニジン」ノ「パラフィン」系列ニテモ、長鎖トナレル「デカメチレーンジアニジン」ハ環狀トナレル「ペンタメチレーンジアニジン」及ビ「チクロヘキシールジアニジン」ニ比スレバ、血壓下降作用ハ更ニ著明ニシテ、其作用持續時間モ遙ニ長ク、比較的大量ニテモ痙攣様全身運動ヲ伴ハズ。從ツテ血壓下降後ノ上昇モ缺如セリ。

之等誘導體ハ靜脈内注射ニ際シテ可及的ニ徐々ニナシタルニモ拘ラズ、「フェニールエチールジアニジン」竝ニ「デカメチレーンジアニジン」ニテハ殆ト認メ得ザリシモ、其他ノ諸物質ニテハ殊ニ大量注射ノ際既述ノ如キ痙攣様全身運動ヲ惹起セリ。而シテ「ベンチールジアニジン」ノ皮下注射ノ際ニハ大量ニテモ斯カル痙攣様全身運動ヲ認メ得ザリシヨリ觀レバ、斯カル症狀ハ諸物質ノ靜脈内注射ニヨリテ体内ヘ急速ニ吸收セララルルメナランカ。

更ニ「ジアニジン」竝ニ其環狀誘導體ノ血壓作用機轉ニ就テ考フルニ、「ジアニジン」ノ血壓上昇作用竝ニ「ベンチールジアニジン」ノ血壓下降作用ハ共ニ抱水「クロラル」ヲ以テ前處置セル家兎ニテモ發現スルノミナラズ、却ツテ正常時ニ於ケルヨリモ著明ナル點ヨリ觀レバ、之等ノ作用ハ主トシテ末梢性ノモノナラント思惟セラル。

II. 呼吸ニ及ボス影響

實驗方法 本實驗ニテハ専ラ家兎ヲ用ヒ、呼吸氣量ハ鼻孔及ビロヲ氣密ニ蔽フ護膜製「マスク」ニ連接セル輸出管ヲ呼吸瓣ノ媒介ニヨリ瓦斯「ウール」ニ連結シテ測定シ、「マスク」ノ輸入管ハ呼吸瓣ノ媒介ニヨリテ外界ヨリ空氣ヲ流入セシム。而シテ呼吸數ハ呼吸ノ際起ル各瓣ノ運動ヲ讀ミテ測定セリ。此際用ヒタル瓣ハ西下¹⁰⁾ノ改良セルモノナリ。余ハ此方法ニヨリ2分間ノ呼吸氣量及ビ呼吸數ヲ測リ平均1分間ノ呼吸氣量及ビ呼吸數ヲ求メ、3分間ノ間隔ヲ置キテ更ニ次回ノ測定ヲ行ヒ、5分毎ニ各1回記入ヲナセリ。

藥品ノ用量ハ總テ前同様動物體重1kgニ對スルmg量ヲ以テ記載セリ。

使用セル藥品ハ鹽酸「ジアニジン」、硫酸「ベンチールジアニジン」、硫酸「ペンタメチレーンジアニジン」竝ニ鹽酸「デカメチレーンジアニジン」ノ4種ナリ(本實驗ハ昭和4年5月—6月ニ施行セリ)。

1. 「ジアニジン」

「ジアニジン」20—50mgヲ家兎ノ皮下ニ注射シ呼吸ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、呼吸數竝ニ呼吸氣量共ニ輕微ニ増加シタルモノアレドモ、又反對ニ減少ノ傾向アルモノアリテ、其結果一定セザリキ。呼吸氣量及ビ呼吸數ノ増加ヲ呈シタルモノニアリテハ注射後約1時間ニシテ正常ニ復セリ。更ニ本物質100mg(致死

量ノ $\frac{1}{5}$)ニテハ注射後3時間迄觀察シタルニ、注射後1時間乃至1.5時間頃迄ハ注射前ニ比シ稍々呼吸數減少セル傾アルモ、呼吸量ニハ殆ド變化ナク、其後呼吸量ハ増加ノ傾アリタルモ、一般ニ著シキ變化ヲ示サザリキ。

2. 「ペンチールグアニジン」

「ペンチールグアニジン」10—20 mgヲ靜脈内ニ注射シタルニ、注射直後呼吸量少シク減少シタルモ、數分後ニハ注射前ニ復シ、其後3時間觀察シタルニ殆ド變化ナカリキ。更ニ50 mg(致死量100 mg皮下注射)ヲ靜脈内ニ注射シタルニ、直ニ痙攣樣全身運動アリ、續イテ呼吸困難ノ狀ヲ呈シ、呼吸數並ニ呼吸氣量ハ著シク減少セルモ、呼吸氣量ハ10數分ニシテ、呼吸數ハ30分前後ニシテ注射前ノ値ニ復シ、其後著明ナル變化ヲ認め得ザリキ。

1例ヲ示セバ次ノ如シ。

1930 g ♂ 「ペンチールグアニジン」50 mg(對 kg) 靜脈内注射

		呼吸數	呼吸氣量(cc)
注 射 前	5 分	42	399.5
注 射 直 前		42	394.8
注 射 後	5 分	17	150.0
	10 分	22	315.6
	15 分	33	440.0
	20 分	34	400.0
	25 分	37	393.5
	30 分	38	396.0
	35 分	41	410.0
	40 分	42	406.0
	60 分	42	400.0

尙ホ50 mgヲ皮下ニ注射シタルニ、靜脈内注射直後ニ於ケルガ如キ呼吸數並ニ呼吸氣量ノ著シキ減少ヲ呈スルコトナク、注射後3時間迄觀察シタルニ殆ド著明ナル變化ヲ認め得ザリキ。

3. 「ペンタメチレーングアニジン」

「ペンタメチレーングアニジン」50—100 mgヲ皮下ニ注射シタルニ殆ド認めベキ變化ナク、200 mg(致死量ノ $\frac{3}{5}$)ニテハ注射後1時間前後迄ハ呼吸數並ニ呼吸氣量約10%増大シタルモ、其後著明ナル變化ヲ認めズ。更ニ本物質300 mg(致死量)ニテハ注射後間モナク呼吸數並ニ呼吸氣量ハ共ニ増大シ、注射後1.5時間ニテ最大ニ達シ、呼吸數ハ約80%、呼吸氣量ハ50%増加セリ。其後兩者共漸次減少セルモ、注射後3時間ニシテ尙ホ注射前ニ比スレバ増加ノ狀態ニアリ、注射後7時間ニシテ動物ハ痙攣ノ下ニ斃死セリ。

4. 「デカメチレーンダイグアニジン」

「デカメチレーンダイグアニジン」0.5—1 mgヲ皮下ニ注射シ、注射後3時間迄觀察シタルニ著明ナル影響ナク、3 mg(致死量ノ $\frac{3}{5}$)ニテモ呼吸數ニ殆ド變化ナク、呼吸氣量増加セル傾アリタルノミナリ、

以上ノ實驗成績ヲ通覽スルニ、「グアニヂン」、「ベンチールグアニヂン」、「ペンタメチレーングアニヂン」竝ニ「デカメチレーンデイグアニヂン」ハ少量ヨリ大量(致死量ノ $\frac{1}{2}$)ニ至ル迄呼吸數竝ニ呼吸氣量ニハ殆ド著明ナル變化ヲ及ボサズ。從ツテ余ハ爾餘ノ諸物質モ實驗ノ豫定ナリシガ中止セリ。

結 論

1. 「グアニヂン」ハ家兎血壓ニ對シ一過性ノ下降後、之ヲ上昇セシムル作用アリ。而モ該作用ハ長時間ニ及ブ。
2. 「グアニヂン」ノ環狀誘導體竝ニ「デカメチレーンデイグアニヂン」ハ著明ナル血壓下降作用アリ。最も強キハ「フェニールエチールグアニヂン」及ビ「デカメチレーンデイグアニヂン」ニシテ、「ベンチールグアニヂン」竝ニ「ビペロニールグアニヂン」ハ次ニ位シ、「ペンタメチレーングアニヂン」及ビ「チクロヘキシールグアニヂン」ハ最も弱シ。
3. 之等誘導體中「グアニヂン」ノ芳香性誘導體ナル「ベンチールグアニヂン」竝ニ「フェニールエチールグアニヂン」ハ環狀「バラフィン」系列ナル「ペンタメチレーングアニヂン」及ビ「チクロヘキシールグアニヂン」ニ比シ血壓下降作用強大ニシテ、且其作用持續時間モ長シ。
4. 「グアニヂン」ノ「バラフィン」系列ノ誘導體ニテモ、長鎖ヲ有スル「デカメチレーンデイグアニヂン」ハ環狀トナレル「ペンタメチレーングアニヂン」竝ニ「チクロヘキシールグアニヂン」ニ比シ血壓下降作用著明ニシテ、其作用持續時間モ長ク、比較的大量ニテモ血壓下降後ノ上昇作用缺如ス。
5. 抱水「クロラル」ヲ以テ前處置セル家兎ニ於テモ、「グアニヂン」ノ血壓上昇作用竝ニ「ベンチールグアニヂン」ノ血壓下降作用ハ著明ニ現ハルガ故ニ、之等ノ血壓作用ハ主トシテ末梢性ナリ。
6. 血壓ニ於テハ「ベンチールグアニヂン」ハ「アドレナリン」ノ作用ニ對シ拮抗セズ。
7. 「グアニヂン」及ビ其環狀誘導體竝ニ「デカメチレーンデイグアニヂン」ハ少量竝ニ中等量ニテハ呼吸氣量及ビ呼吸數ニ對シテ著明ナル影響ヲ及ボサズ。(5. 12. 20. 受稿)

文 獻

- 1) Heyde, *Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 1, S. 684.
- 2) Jordan, *Ebenda*.
- 3) Loewit, *Ebenda*.
- 4) Mayer u. Stephanson, zit. nach Hess.
- 5) 中澤, 阿部, 日本内科學會雜誌, 第14卷, 904頁, 大正15年—昭和2年.
- 6) Hess, *Centralblatt für allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 43, S. 199, 1928.
- 7) Alles, *The Journ. of Pharm. and exp. Therap.* Vol. XXVIII, P. 251, 1926.
- 8) Junkmann, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 122, S. 184, 1927.
- 9) Rothberger, *Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 1, S. 684.
- 10) 西下, 岡醫雜, 第418號, 1103頁, 大正13年.

615.3 : 547.25 : 612.14 : 612.2

Kurze Inhaltsangabe.

Über den Einfluss einiger zyklischer Guanidinderivate auf den Blutdruck und die Respiration.

Von

Genzo Fujino.

*Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Okayama, Japan**(Vorstand : Prof. Dr. K. Okushima)*

Eingegangen am 20. Dezember 1930.

Zu dem Versuche wurde Benzylguanidin, Phenyläthylguanidin, Pentamethylenguanidin, Cyclohexylguanidin und Piperonylguanidin verwandt, wobei auch die Wirkung von Guanidin und Decamethylendiguanidin zwecks Vergleichs mit derjenigen der ersteren untersucht wurde. Die Resultate lassen sich, wie folgt, kurz zusammenfassen :

1. Das Guanidin übt auf den Blutdruck des Kaninchens nach einer vorübergehenden Blutdruckerniedrigung eine lang anhaltende steigernde Wirkung aus.
2. Dagegen wirken seine zyklischen Derivate und Decamethylendiguanidin auf diesen erniedrigend. In dieser Wirkung ist Phenyläthylguanidin am stärksten. Bei Benzylguanidin und Piperonylguanidin ist die Wirkung noch schwächer und bei Pentamethylenguanidin und Cyclohexylguanidin am schwächsten.
3. Die aromatischen Verbindungen von Guanidin, wie Benzylguanidin und Phenyläthylguanidin und die mit einer langen Alkylkette versehenen Guanidinderivate, wie Decamethylendiguanidin, sind in der blutdruckerniedrigenden Wirkung viel stärker und von längerer Dauer als die zyklischen Derivate von Guanidin, wie Pentamethylenguanidin und Cyclohexylguanidin.
4. Am Kaninchen, bei welchem der Blutdruck durch Chloralhydrat vorher bis zu einem gewissen Grade herabgesetzt wurde, ist die Wirkung des Guanidins und Benzylguanidins bei keiner Dosis verhindert, sondern vielmehr stets deutlicher als in normalem Zustand. Daraus ergibt sich, dass die Wirkung dieser Substanzen auf den Blutdruck von peripherer Natur ist.
5. Nach der Vorbehandlung mit Benzylguanidin wird die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins nicht gehemmt.
6. Die Atemzahl und das Atemvolumen des Kaninchens werden durch Guanidin und seine zyklischen Derivate, wenigstens in kleinen und mittelgrossen Dosen, kaum beeinflusst.

