

富永「ベンツォイルパラオキシフェニールウレタン」及び其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臓作用ニ就キテ

七八

「ベンツォイルパラオキシフェニールウレタン」及び 其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臓作用ニ就キテ

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島博士）

富永猪佐雄

第一章 緒論。

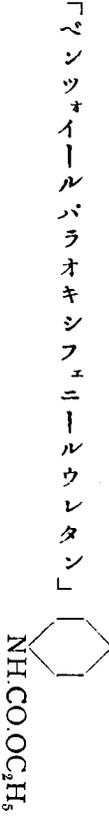
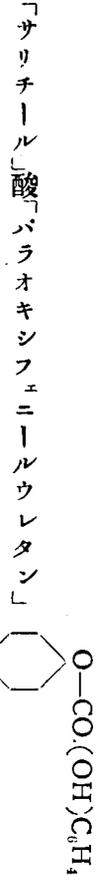
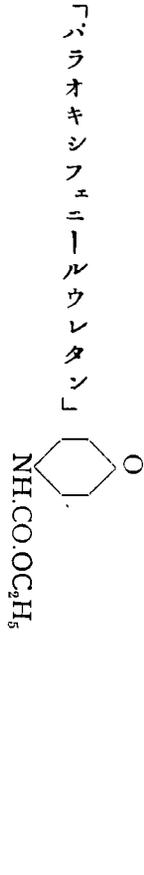
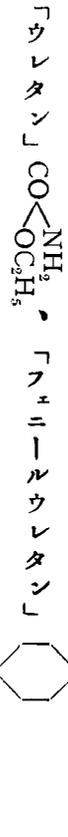
文獻ヲ涉獵スルニ、「ウレタン」及び其ノ誘導體ノ藥物學的作用ニ就キテノ業績多シト雖モ、其ノ心臓作用ニ至リテハ、未ダ寥寥タルノ感ナキニ非ズ。「ウレタン」ハ心臓ニ對シ、全ク無害ニシテ、其ノ構造中「アミド」族ヲ有スルニヨリ、呼吸中樞竝ニ血管中樞ニ對シ、何等麻痺的作用無キノミナラズ、却テ「アンモニア」ノ如ク、興奮的ニ作用スルヲ以テ、シュミーズベルグヨリ、衰弱者、小兒ニ對シテ、全ク危険ナキ催眠藥トシテ、從憲セラレタルモノナルコト周知ノ事實ナリ。氏 (O. Schnideberg Arch. f. exp. Pathol. u Pharm. Bd. 20, S. 203, 1885; Grundriss der Pharmakologie 8. Aufl. S. 47, 1921)ノ研究ニ據レバ、心臓機能ハ、大量ノ投藥後ト雖モ、全然犯サルルコトナシト。又ヂェンラ (G. Dieballe, Ebenda Bd. 34, S. 137, 1894)ノ摘出蛙心ニ於ケル實驗ニ據レバ、〇・八四%ノ如キ、高濃度ニ於テモ、心臓機能ニ影響ナク、二・二四%ニ至レバ、心臓ヲ擴張期ニ静止セシム。然レドモ、尙ホ正常營養液ヲ以テ、洗滌スレバ、再ビ正常ニ恢復セシメ得ル。

「フェニールウンタン」ハ、ギアコサ (Giacosa, Ann. di chem. e farm. 1891, Febr. 74; zit. nach S. Fränkel, Arzneimittelsynthese 5. Aufl. S. 263, 1921, Berlin)ニ據レバ、比較的強キ解熱作用ヲ有スル物質ニシテ、心臓ニ對シテハ、毫モ有害ナル作用ナシト。「パラオキシフェニールウレタン」モ、メーリング (Mering, Therap. Monatsh. 1893, S. 582)ニ據レバ、亦強キ解熱作用ヲ有スル物質ニシテ、前者ニ比シ毒性弱シ、此物質ハ、又前物質ノ内服後、體內酸化機轉ニヨリテ形成

セラルルモノニシテ、恰モ「アニリン」ヨリ「バラアミドフェノール」ノ形成セラルルト同一ノ關係ニ依リ、解毒セラルルモノナリ。「ベ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「バラオキシフェニールウレタン」ハ、其ニ當教室ニ於テ、前諸物質ト同様解熱作用アルコトヲ證明セラレタル物質ナリ(藤田、追ツテ本雜誌ニ發表スベシ)。之等諸物質ノ心臟作用ニ到リテハ、未ダ其ノ研究報告ヲ見ズ。

余ハ、以上ノ「ウレタン」及ビ其ノ誘導體ノ各ニ就キ、心臟作用ヲ檢セシニ、「ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」ノ心臟作用、特ニ著明ナルヲ見タルヲ以テ、先ヅ當物質ノ心臟作用ヲ精細ニ研究シ、更ニ他ノ化合物體ノ心臟作用ヲ比較研究シ、以テ化學的構造ト、強心作用トノ關係ヲ明ニセント企テタリ。

今、本實驗ニ供セシ諸物質ノ構造式ヲ擧ゲ、其ノ相互關係ヲ明ニセント欲ス。



富永「ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」及ビ其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臟作用ニ就キテ

第二章 實驗成績。

實驗材料トシテハ、總テ青蛙ノ摘出心臓ヲ用ヒ、ストラウブ氏法ニヨリ營養シ、其ノ營養液ヲ毒液ヲ以テ置換シ、其ノ心臓作用ヲ觀察セリ。カニウレハ、常ニ同徑ノモノヲ用ヒ、營養液及ビ毒液ハ常ニ一耗ヲ用ヒタルヲ以テ、壓ハ常ニ等シク、毒物ノ絶對量ハ濃度ト平行セリ。

一、「ベンツオイルバラオキシフェニールウレタン」。

本物質ハ、肉眼的ニ無晶形ノ粉末ニシテ、無味無臭、水ニ難溶、飽和溶液ハ約〇・〇〇二%ナリ。「アルコホル」ニ對シテハ、水ニ比シテ溶解シ易シ。酸ニ溶解セズ。「アルカリ」ニヨリ、徐々ニ安息香酸ト「バラオキシフェニールウレタン」ニ分解ス。

今、其ノ飽和液ヲリンゲル液ニテ調製シ、摘出心臓ノ營養液ト交換スルニ、心臓ハ直チニ機能旺盛トナリ、特ニ收縮機強ク整然タル搏動ヲ示ス(第一圖)。心臓ガ、或原因ニヨリ、當初ヨリ弱ク不整ニ搏動セル時ハ、本物質ニヨリ強勢トナリ、整調モ亦恢復ス(第二圖)。

以上ノ如キ強心作用ハ、此ノ半分ノ濃度ニ於テモ、屢々認ムルコトヲ得レドモ、每常確實ニ證明スルコト困難ナリ。然レドモ一般強心劑ノ作用ハ、正常ノ状態ニ於テハ、著明ニ發現セズ、證明困難ナルコトハ、既知ノ事實ナリ。故ニ一定ノ條件ノ變更ニ由リ、機能ヲ弱メタル心臓ニ就キテ、尙ホ此ノ強心作用ヲ精細ニ檢セント欲シ、次ノ實驗ヲ試ミタリ。

「カルチウム」不足リンゲル液ニテノ實驗。

余ハ、初メ、リンゲル液ヲ以テ心臓ヲ養ヒ、次ニ鹽化「カルチウム」〇・〇〇五%ヲ含有セルリンゲル液ト交換シ、「カルチウム」ノ減少ニ依リテ、心臓ヲ衰弱セシメ、次ニ鹽化「カルチウム」ノ同濃度ヲ含有スルリンゲル液中ニ、本物質ヲ飽和セシメシモノト更ヘ、心臓衰弱ノ恢復如何ヲ檢セリ。即チ正常リンゲル液ヲ、「カルチウム」不足ノリンゲル液ニ變換スレバ、心臓ハ直チニ甚シク衰弱シ、收縮機殊ニ小トナリ、擴張機モ亦少シク弱クナル。此時、本物質ノ飽和液ヲ作用セシムレバ、直チニ收縮強度著シク恢復シ、同時ニ擴張モ稍増強ス。暫時ノ後リンゲル液ニテ洗滌スルニ、收縮擴張

共ニ再ビ減弱ス、是レ明カニ衰弱セル心臟ヲ強メテ、恢復セシメシモノナリ(第三圖)。

次ニ、余ハ、如何ナル稀釋度迄、本物質ハ心機恢復能力ヲ有スルカヲ檢セシニ、二倍、三倍、五倍ノ稀釋液ニテモ、尙ホ上述ノ衰弱心臟ヲ、直チニ恢復セシメ得ルヲ見タリ。六倍ノ稀釋度ニ至レバ、最早恢復作用ハ認め得ズ。

以上ノ實驗ニ據レバ、營養液中「カルチウム」ノ不足ニ由リテ衰弱シタル心臟ヲ用フレバ、本物質ノ強心作用一層明瞭ニ證明セラレ、從ツテ斯ル場合ニハ、飽和濃度ノ三分ノ一乃至五分ノ一即チ約〇・〇〇四—〇・〇〇七ノ濃度ニ於テモ、尙ホ強心ノ效果ヲ收ムルコトヲ得。

「チキタリス」劑トノ伍用。

余ハ、又比較ノ爲メ、上述ノ如キ「カルチウム」不足ニ由リ衰弱セル心臟ニ對スル、「チキタミン」ノ作用ヲ檢セリ。之ニ據レバ、「チキタミン」ハ〇・〇一%ノ濃度迄心機恢復作用ヲ有スルヲ認めタリ。然ルニ本物質ト伍用スル時ハ、「チキタミン」〇・〇〇五%ト本物質〇・〇〇二%トヲ含有スル液ニ於テ、既ニ明ニ恢復作用ヲ呈シ得ルコトヲ證明セリ。是ニ依レバ、本物質ハ「チキタリス」劑ノ強心作用ヲ援ケ、尙ホ一層強大ナラシムル作用アルヲ知ルベシ。此ノ際此ノ作用ハ相加 Addieren スルモノト認ムルガ至當ナラン。

次ニ、當物質ノ強心作用ガ、種々ノ心臟毒ノ麻痺作用ニ對シテ、拮抗的作用ヲ發揮シ得ルヤ否ヤヲ檢シ、且斯クノ如キ他毒物トノ交互作用ニ依リテ、當物質ノ侵襲點ヲ明カニセント欲シ、次ノ實驗ヲ施行セリ。

抱水「クロラール」ニテノ實驗。

〇・〇一%—〇・〇一五%ノ抱水「クロラール」ヲ作用セシムル時ハ、心臟ハ收縮機次第ニ衰弱シ、時ト共ニ作用進行ス、約十分後、其ノ收縮高約半減セル時、之ヲ本物質ノ〇・〇〇五%、〇・〇〇一%又ハ飽和溶液ト交換スレバ、直チニ收縮機稍恢復シ、時ト共ニ益々強盛トナル、然ルニ、斯カル中毒ノ際、新鮮ナルリンゲル液ニテ洗滌スルモ、直チニハ恢復セズ、極メテ徐々ニ恢復スルノミ。又抱水「クロラール」〇・二%ノ如キ濃厚ナル溶液ヲ作用セシメ、心臟ガ擴張期的靜止ヲ來シ、リンゲル液ニテ洗滌スルモ最早恢復セザル場合ニ於テモ、本物質ハ尙ホ徐々ニ之ヲ恢復セシルコトヲ得。

富永「ベンツオイルバラオキシフェニールウレタン」及び其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臟作用ニ就キテ

富永「ベンツォイルパラオキシフェニールウレタン」及び其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臟作用ニ就キテ

八二

故ニ本物質ハ抱水「クロラール」ニテ中毒セラレタル心臟ニ對シ、強心的ニ作用シタルコトヲ知ル。

次ニ、〇・一五%ノ抱水「クロラール」ヲ作用セシメテ、心臟ヲ衰弱セシメ、二分後之ヲ同濃度ノ抱水「クロラール」ト飽和濃度ノ本物質トヲ含有スル液ニテ置換スルニ、直チニ或程度迄收縮機恢復シ、其ノ高サヲ増セドモ、再び次第ニ衰弱シ行クヲ見ル(第四圖)。五乃至十分後ニ同試験ヲ行フモ、矢張り一時的ノ恢復ヲ起シ得。抱水「クロラール」ノ濃度ヲ高メテ〇・二%トスルモ、中毒ノ初期ニハ、尙ホ本物質ニヨリ、心機ヲ一時的ニ恢復セシメ得。然レドモ、終ニハ抱水「クロラール」ノ麻痺作用進行シテ、心臟ヲ擴張期的ニ静止セシム。

此ノ實驗ニ徴スルニ、本物質ハ抱水「クロラール」ト、部分的拮抗作用ヲ有スルモノニシテ、抱水「クロラール」ノ麻痺作用尙ホ顯著ナラザル時ハ、能ク心機ヲ一時的ニ興奮セシメ、收縮ヲ強ムルコトヲ得レドモ、中毒ノ時期進行スルカ、又ハ抱水「クロラール」ノ濃度強クナル時ハ、其ノ麻痺作用ノ爲メ、凌駕セララルモノナリ。

鹽化「カリウム」ニテノ實驗。

此處ニ鹽化「カリウム」ヲ使用セシハ、「カリウムイオン」ガ心筋ニ對シ、麻痺作用ヲ有スルヲ以テ、本物質ノ興奮作用ト、如何ナル關係ヲ有スルヤヲ、檢センガ爲メナリ。今〇・〇二%ノ鹽化「カリウム」ヲ作用セシムレバ、漸次收縮機衰弱シ擴張機モ亦稍衰弱ス。之ヲ同濃度ノ鹽化「カリウム」ヲ含有スル本物質ノ飽和液ヲ以テ置換スルニ直チニ收縮擴張共ニ強大トナリ、而モ此ノ恢復ハ持續的ナリ(第五圖)。〇・〇三%、〇・〇五%ニテハ、鹽化「カリウム」ハ、強ク心筋ヲ犯シ、直チニ擴張期的静止ヲ誘致ス。此時同濃度ノ鹽化「カリウム」ヲ含有スル本物質溶液ヲ作用セシムル時ハ、尙ホ善ク心機ヲ恢復セシメ、之ニヨリ收縮機ハ、正常ヨリハ弱ケレドモ、尙ホ持續的搏動ヲナス程度ノ恢復ヲナス。「カリウム」ノ作用、尙ホ一層強ク現ハルル時ハ、勿論本物質ハ、最早其ノ麻痺作用ヲ除去スルコト能ハズ。

以上ノ成績ニ據リ、本物質ノ強心作用ハ、鹽化「カリウム」ノ麻痺作用ト、善ク拮抗シ、甚シキハ、心臟ノ擴張期的静止後ト雖モ、尙ホ之ヲ搏動セシムルコトヲ得。且一度恢復セシムレバ、其ノ作用ハ持續スルヲ以テ、本物質ハ「カリウム」ノ麻痺作用ヲ、抑制スル作用アルヲ知ル。

由是觀之、本物質ハ、抱水「クロラール」及ビ鹽化「カリウム」兩物質ト、拮抗作用ヲ有スレドモ、後者ノ場合ニ於テ、顯著且持續的ニシテ、眞ノ拮抗作用ナルニヨリ、當物質ハ、其ノ侵襲點ヲ心筋ニ有スルモノナリト云フベシ。

二、「ウレタン」及ビ爾他ノ「ウレタン」誘導體。

前述ノ實驗ニヨリ、「ペンツォイルバラオキシフェニールウレタン」ハ、甚ダ稀薄濃度ニ於テ、既ニ心筋ニ對シテ、著明ナル興奮作用ヲ有スルヲ知レリ。茲ニ於テ、此ノ強心作用ガ、此ノ物質ニ全ク特有ナルモノナリヤ、或ハ其他ノ「ウレタン」誘導體ニモ、同ジク具有セラレルモノナリヤヲ攻究センハ、藥物學上興味アル問題ナリト思惟ス。又「ウレタン」自身ハ、正常心臓ニ對シテ、全ク無害ナルコトハ、諸家ノ認ムル所ナレドモ、「ペンツォイルバラオキシフェニールウレタン」ノ場合ニ於テ、營養液中「カルチウム」ノ量ヲ減ズルコトニ由リテ、衰弱セル心臓ニ於テハ、同物質ノ強心作用、正常心臓ノ場合ヨリモ、甚顯著ニ現ハレタルヲ以テ、「ウレタン」ニ於テモ、亦此ノ方法ヲ以テ檢スレバ、心臓ニ對シテ興奮的作用ヲ證明シ得ルヤモ知ルベカラズ。依テ以下ノ諸物質ニ就キ、同様ノ實驗ヲ試ミタリ。

一、「バラオキシフェニールウレタン」。

當物質ハ、正常ノ摘出蛙心ニ對シテハ、 0.01% ノ濃度ニテ、強心作用無ク、 0.02% ニテ、僅ニ強心作用ヲ現ハス。營養液中「カルチウム」ノ不足ノ爲メ、衰弱セル心臓ニテハ、 $0.01\% \sim 0.02\%$ ニテ、直チニ收縮機ノ恢復ヲ惹起シ得（第六圖）。

二、「サリチール酸」「バラオキシフェニールウレタン」。

本物質ハ、針狀ノ結晶ヲナセル無味無臭ノ粉末ニシテ、水ニハ難溶性ナリ。「アルコホル」、油ニハ稍溶解ス。當物質ニテハ、摘出蛙心ヲ強ムル作用及ビ衰弱セル蛙心ヲ恢復セシムル能力證明セラレズ。

三、「フェニールウレタン」。

本物質ハ、水ニ難溶性ナレドモ、加温スレバ、 0.03% 迄、溶解セシムルコトヲ得。其熔融點ハ、五二度ナルヲ以

「宮永」ペンツォイルバラオキシフェニールウレタン」及ビ其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臓作用ニ就キテ

「宮水」ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」及ビ其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臓作用ニ就キテ

八四

テ、注意シテ加温セザル可ラズ。本物質ノ〇・〇〇五%乃至〇・〇二%ノ溶液ハ、蛙心ニ對シ何等認ムベキ作用ヲ起サズ。「カルチウム」不足ノ爲メ衰弱セル心臓ニ就キテ、恢復能力ヲ檢スルニ、〇・〇二五%ニテ、心臓ニ對シ恢復的作用アルヲ見タリ。

(四) 「ウレタン」。

余ハ、〇・〇一%乃至〇・二%ノ溶液ヲ抽出蛙心ニ試ミシニ、何等認ムベキ作用ヲ證明セザリキ。然ルニ、鹽化「カルチウム」不足ノリソングル液ヲ以テ、蛙心ヲ養ヒ、其ノ心臓機能ヲ弱メ、「ウレタン」ヲ用ヒテ恢復能力ヲ檢セシニ、〇・〇一%乃至〇・〇二五%エテハ、何等認ムベキ作用ナキモ、〇・〇三二%乃至〇・〇四%ニテハ、直チニ收縮機ヲ恢復セシメ得ルヲ認メタリ(第七圖)。

以上ノ諸實驗成績ニヨリ、上述諸種ノ「ウレタン」誘導體及ビ「ウレタン」ハ、皆「ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」ノ如ク、心臓ニ對シテ興奮的作用ヲ有スルヲ見ル。但シ「サリチール酸」バラオキシフェニールウレタン」ノミハ、此ノ作用ヲ缺グ、之レ蓋シ、「サリチール酸」殘基ノ作用ニヨリテ、他部ノ作用ガ蔽ハレタルニ因スルモノナラン。然レドモ、當物質ハ、餘リ高濃度ニハ溶解セザルガ故ニ、心臓ニ對シテ害的作用モ證明セラレズ。

第三章 總括。

一、「ベンツォイルバラオキシフェニールウレタン」ハ、心臓機能ヲ亢進セシムル作用最モ著明ニシテ、〇・〇〇二%ノ濃度ニ於テ、正常ノ心臓ヲ強メ、衰弱セル心臓ニ對シテハ、〇・〇〇四%ノ如キ稀薄濃度ニ於テモ、心臓機能恢復能力ヲ有スルヲ認メタリ。而シテ「カリウム」ニ對シテ拮抗作用ヲ有スルヲ以テ、其ノ侵襲點ハ、心筋ニ存スルモノト云フベシ。

二、「バラオキシフェニールウレタン」ニハ、上述ト同様ノ作用アレドモ、其ノ強サ前物質ヨリ弱シ。「フェニールウレ

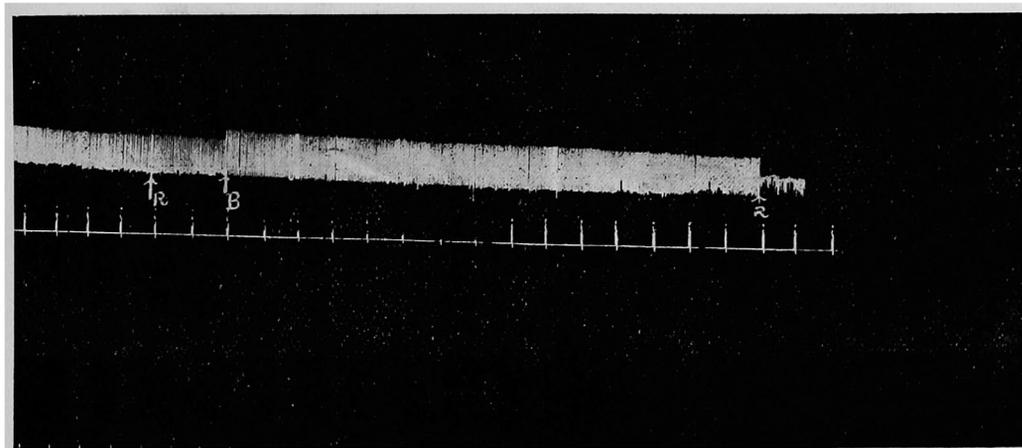
タン」及び「ウレタン」ニテハ、唯「カルチウム」不足ニヨリ、衰弱セル心臟ニ於テノミ、明ニ強心作用ヲ認メ得レドモ、正常ノ心臟ニ對シテハ、何等ノ興奮作用證明セラレズ。

三、上述ノ諸物質ガ、心臟機能亢進作用ヲ呈スルハ、此ノ列化合體ノ共通ノ性質ニ歸スベキモノナラン。而シテ其ノ效力、「ウレタン」ヨリ構造ノ複雑トナルニ從ヒ、強大トナリ、恰モ麻痺作用ト逆ノ關係ヲ示セルハ、興味アル事實ト云フベシ。

四、「サリチール」酸「バラオキシフェニールウレタン」ニハ上述ノ作用ヲ缺グ。是レ「サリチール」酸殘基ノ爲メ他成分ノ該作用消却セラレタルモノナラン。然レドモ本物質ハ心臟ニ對シ有害作用モ有セズ。

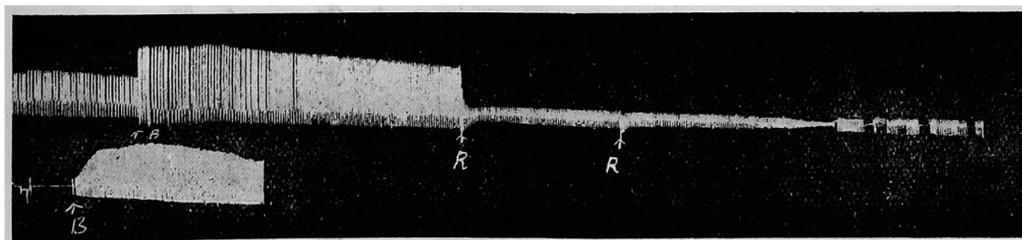
富永論文附圖

第一圖 蛙 心 臟



↑
R 新鮮ナリ ンゲル液ニ變更
↑
B [ベンツォイールパラオキシフェニールウレタン]飽和溶液(約0.002%)
↑
R リンゲル液

第二圖 蛙 心 臟

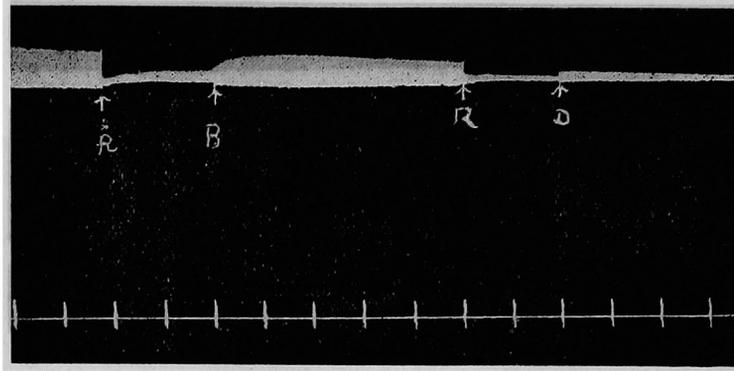


弱キ心臓

上 { ↑
B [ベンツォイールパラオキシフェニールウレタン]飽和溶液
↑
R R リンゲル液ニテ洗滌
下 { 15分後ノ同心臓
↑
B [ベンツォイールパラオキシフェニールウレタン]

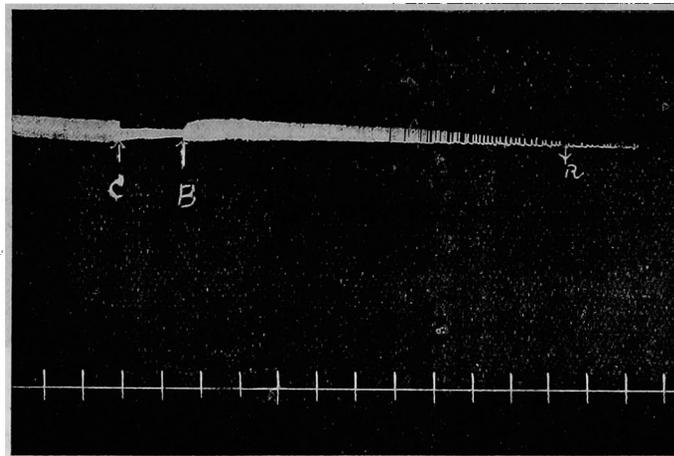
富永「ベンツォイールパラオキシフェニールウレタン」及「ヒ其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臓作用ニ就キテ

第三圖
蛙 心 臟



- ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005%ヲ含ムリンゲル液
- ↑ B 同濃度ノ鹽化[カルチウム]ト[ベンツォイールバラオキシフェニールウレタン]ヲ飽和濃度ニ含ム液
- ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005%ヲ含ムリンゲル液
- ↑ D 100倍ニ稀釋セル[サキタモン]

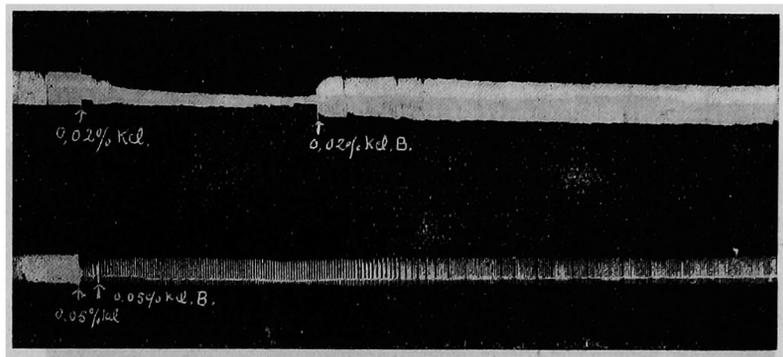
第四圖
蛙 心 臟



- ↑ C 抱水[クロラール]0.15%
- ↑ B 同濃度ノ抱水[クロラール]ト[ベンツォイールバラオキシフェニールウレタン]ヲ飽和濃度ニ含ム液
- ↑ R リンゲル液

富永「ベンツォイールバラオキシフェニールウレタン」及び其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臟作用ニ就キテ

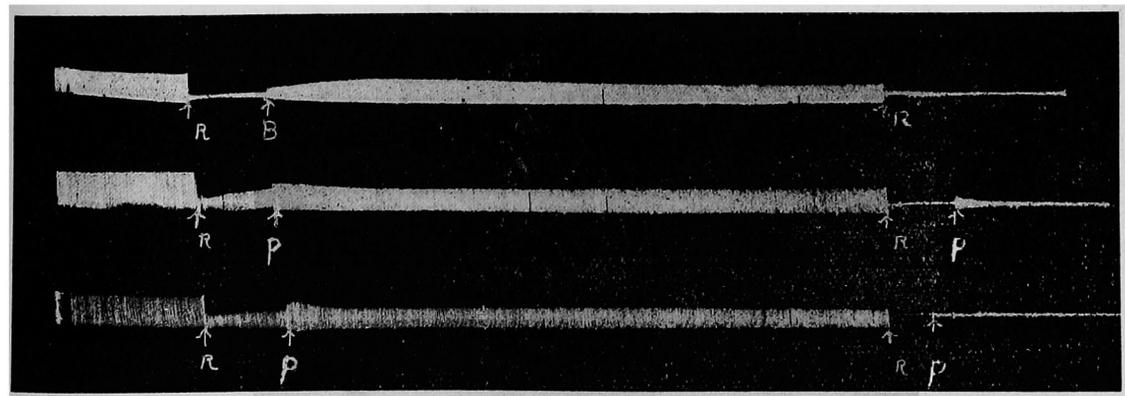
第五圖 蛙 心 臟



上 { ↑ 0.02% 鹽化[カリウム]
 ↑ 同濃度ノ鹽化[カリウム]ト[ベンツォイールパラオキシフェニールウレタン]ヲ飽和濃度ニ含ム液

下 { ↑ 0.05% 鹽化[カリウム]
 ↑ 同濃度ノ鹽化[カリウム]ト[ベンツォイールパラオキシフェニールウレタン]ヲ飽和濃度ニ含ム液

第六圖 蛙 心 臟



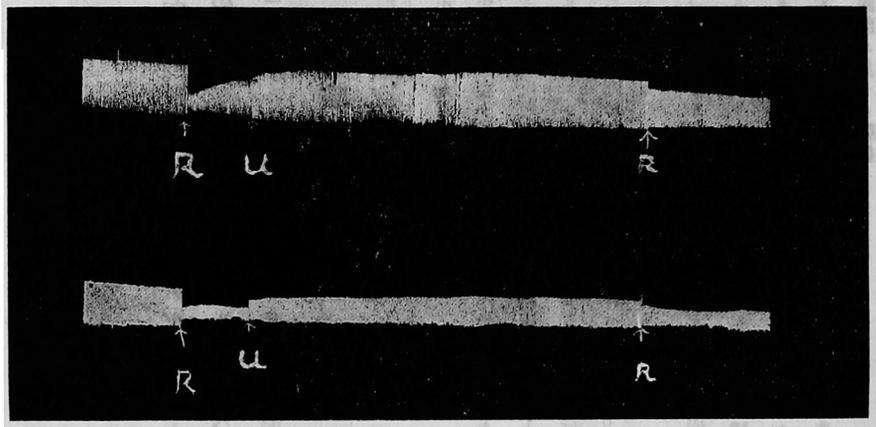
上 { ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005%ヲ含ムリンゲル液
 ↑ B 同濃度ノ鹽化[カルチウム]ト[ベンツォイールパラオキシフェニールウレタン]ヲ飽和濃度ニ含ム液

中 { ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005%ヲ含ムリンゲル液
 ↑ P 同濃度ノ鹽化[カルチウム]ト[パラオキシフェニールウレタン]ヲ0.01%ニ含ム液

下 { ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005%ヲ含ムリンゲル液
 ↑ P 同濃度ノ鹽化[カルチウム]ト[パラオキシフェニールウレタン]ヲ0.02%ニ含ム液

第七圖
蛙 心 臟

富永「ペンツオイルパラオキシフェニールウレタン」及び其ノ他ノ「ウレタン」誘導體ノ心臓作用ニ就キテ



- 上
- ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005% ヲ含ムリンゲル液
 - ↑ U 同濃度ノ鹽化[カルチウム]ト[ウレタン]ヲ0.032% ニ含ム液
 - ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005% ヲ含ムリンゲル液
- 下
- ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005% ヲ含ムリンゲル液
 - ↑ U 同濃度ノ鹽化[カルチウム]ト[ウレタン]0.04% ヲ含ム液
 - ↑ R 鹽化[カルチウム]0.005% ヲ含ムリンゲル液