

## 4.

615.789:612.115

「 Guanidin 」 竝ニ其ノ環狀誘導體ノ血中  
「 Calcium 」 含有量ニ及ボス影響ニ就テ

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

赤 松 圓

[昭和7年6月20日受稿]

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Okayama Medizinischen Fakultät**(Vorstand: Prof. K. Okushima).*

Über den Einfluss des Guanidins und einiger seiner zyklischen  
Derivate auf den Calciumgehalt im Blute.

Von

Madoka Akamatsu.

Eingegangen am 20. Juni 1932.

Die Anschauungen über die Ca-Ionenverschiebung im Blute bei der Guanidinvergiftung gehen noch auseinander, trotzdem pharmakologische Untersuchungen darüber vierfach veröffentlicht worden sind. Die Angaben über den Einfluss auf den Calciumstoffwechsel durch Derivate des Guanidins sind aber spärlich, sogar in der Literatur liegen meines Wissens keine Angaben hinsichtlich dieses Einflusses durch zyklische Guanidinabkömmlinge vor. Im folgenden finden sich die vom Verf. angestellten Experimente, in denen der Einfluss verschiedener und auch zyklischer Guanidinderivate auf den Calciumstoffwechsel untersucht wurde. Zum Versuche wurden Guanidin, Benzylguanidin (Benzyl), Pentamethylguanidin (Penta), Phenyläthylguanidin (Phenyl), Dekamethylendiguanidin (Deka), Piperonylguanidin (Pipero), Cyclohexylguanidin (Cyclo), Methylguanidin (Methy), Kreatin, Kreatinin und Arginin herangezogen.

1) Guanidin zeigt in kleineren Dosen keine deutliche Wirkung und wirkt in höheren Dosen auf den Calciumgehalt vermehrend. Hingegen wirken die genannten Guanidinderivate beim Kaninchen in kleinen Dosen die noch keine Vergiftungserscheinungen verursachen, auf den Calciumgehalt im Blute herabsetzend. Aber die Wirkung ist je nach den Substanzen nicht gleich.

2) Benzyl und Penta wirken in mittleren bis grossen Gaben auf den Blutkalk vermehrend, während, Deka, Phenyl, Pipero, Cyclo und Methyl auch in grösseren Dosen immer herabsetzend wirken. Kreatinin und Arginin führen erst in grossen Dosen zur Vermehrung des Blutkalkes, Kreatin wirkt auch erst in grossen Gaben verminerd.

3) Bezl. der Wirkungen, die eine Blutkalkverminderung verursachen, ordnen sich die Guanidinderivate in der folgenden Reihe: Penta am stärksten, und dann folgen Phenyl, Pipero und Benzyl, endlich Cyclo, das am schwächsten wirksam ist.

4) Bei täglicher Einverleibung von Guanidin und Benzyl in kleinen Mengen wird eine leichte Verminderung des Blutkalkes beobachtet, während das bei Guanidin bei einmaliger Injektion nicht der Fall ist. Bei wiederholter Anwendung von grossen Gaben beider Substanzen wird auch eine merkliche Verminderung desselben während und nach der Injektion konstatiert, im Gegensatz zum Verhalten bei einmaliger Darreichung.

5) Guanidin und seine Derivate üben auf den Blutkalkgehalt des spranchnikotomierten Kaninchens in allen Dosen, die beim normalen eine beträchtliche Veränderung bewirken, keinen Einfluss aus.

6) Aus den Ergebnissen und aus den Resultaten Shinozakis ersieht man, dass die genannten Veränderungen des Blutkalkspiegels mit denjenigen der Gerinnbarkeit des Blutes durch die Guanidinderivate keineswegs parallel gehen. (Kurze Inhaltsangabe).

## 緒 言

「グアニジン」ノ研究ハ概近漸ク旺盛トナリ、就中 1926 年末 Frank, Nothmann 及ビ Wagner<sup>1)</sup> 等ガ糖尿病ノ内服薬トシテ「シンタリン」(「デカメチレンデイグアニジン」)ナルモノヲ新界ニ提供シテ以來「グアニジン」ノ含水炭素代謝等 1, 2 ノ特種方面ニ向ヒテノ研究愈々其ノ歩ヲ進ムルニ至レリ。然レドモ、又他方「グアニジン」ノ特異ノ痙攣ハ副甲狀腺剔出後ニ發現スル「テタニー」症状ニ類似スルヲ以テ、本物質ガ「テタニー」ノ成立ニ頗ル重要ナル役割ヲ演ズルテフ事ハ既ニ諸家ノ研究題目トセラレタル所ニナリ (Noël Paton, Findray etc). 而シテ之ヨリ先 Fühner<sup>2)</sup> ガ既ニ 1907 年ニ蛙ニ就キテ「グアニジン」中毒ノ際「カルチウム」鹽ヲ注射スレバ殆ド痙攣ヲ起サザルニ至リ、又反對ニ「カルチウム」ノ前處置後ニ「グアニジン」ヲ注射スルモ「グアニジン」中毒ノ症状ハ未然ニ防遏シ得ルコトヲ實驗報告セリ。此研究發表以來「グアニジン」ト「カルチウム」トノ關係ニ就キテ研究スルモノ多數ニ上レリ。今之ニ關スル主ナル文献ヲ検索スルニ:

Klinger<sup>3)</sup> ハ猫ニ於テ「グアニジン」中毒ノ際「カルチウム」鹽ノ注射ハ何等ノ影響ヲモ及ボサザルコト

ヲ記載シテ Fühner ノ説ニ反駁セリ。Heyde<sup>4)</sup> 及ビ Löwit<sup>5)</sup> ハ「グアニジン」中毒ノ際血液ノ凝固性下降

ヲ認メ、之ヲ血中「カルチウム」ノ減少ニ歸セリ。Palladin, Alexander u. Guliches<sup>6)</sup>等ハ「グアニジン」ヲ與フルコトニヨリ起リタル「テタニー」ノ際、猫及ビ犬ニ其ノ尿中「クレアチン」ノ増加ヲ見タルモ、「グアニジン」ト「カルチウム」トヲ同時ニ與フルコトニヨリテ「グアニジン、テタニー」ノ發現ハ抑制セラレ、此際尿、筋内内「クレアチン」ノ増加ハ止マレリト1918年 Watanabe<sup>7)</sup>ハ大量ノ「グアニジン」ヲ注射シテ「テタニー」様症狀ヲ惹起セシメタル家兎ニ就キテ其ノ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ觀タレドモ、「グアニジン、テタニー」ハ「カルチウム」缺乏ニ基因スルモノニアラザルモノナリト結論セリ。György u. Vollmer<sup>8)</sup>ハ慢性ノ「グアニジン」中毒ノ場合、家兎及ビ猫ニ於テハ「テタニー」様症狀及ビ無機鹽類ノ移動、即チ血中ノ鎔含有量及ビ「カルチウム」含有量ノ減少ヲ伴ヒ、此際酸ヲ與フルコトニヨリテ良結果ヲ擧ゲタリ。從ツテ此現象ハ「アルカロージス」ニ基クモノナラント推論セリ。Gollwitzer-Meier<sup>9)</sup>ハ「デイメチールグアニジン」ニテ中毒セシメタル猫及ビ犬ニ就キテ其ノ血中「カルチウム」含有量ハ「テタニー」發作ニ平行シテ減少スルヲ認メタリ Helene Schröder<sup>10)</sup>ハ Trendelenburg u. Goebel<sup>11)</sup>ニヨリテ始メラレタル生理的方法ニ準據シテ抽出蛙心ヲ以テ「グアニジン」中毒動物ノ血清中「カルチウム」含有量ヲ測定シ副甲状腺剔出後「テタニー」ノ際ニ見ル程血清中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ觀ザリキト。之ト同時ニ Bayer<sup>12)</sup>モ同一方法ノ下ニ同様ノ成績ヲ得タリ。同氏ニヨレバ家兎、猫及ビ海狸ノ「グアニジン」中毒ニヨル「テタニー」ノ際夫等動物ノ血清中「カルチウム、イオン」濃度ハ正常動物ノニ比シテ20%減少スルコトヲ認メ、其ノ原因ハ「グアニジン」中毒ノ際ニ副甲状腺ハ過勞ニ陥リ、タメニ「カルチウム」ノ調節機能ヲ失ヒ、從ツテ「カルチウム」ノ不足ヲ來シ其ノ結果「テタニー」ヲ見ルト云ヘリ。又松浦<sup>13)</sup>ハ「シンタリン」ヲ多量ニ注射シタルニ、

血中「カルチウム」含有量ハ1群ノ家兎ニ於テハ逐次下降シ、他群ニテハ一旦下降シタル後上昇スルヲ觀タリ。然ルニ豫メ「クロールカルチウム」ヲ注射シオキタル家兎ニ「シンタリン」ヲ作用セシメ「カルチウム」ト徑變トノ關係ヲ研究シタルニ、其ノ兩者ノ間ニ密接ナル關係ナキ事ヲ證明セリ。

以上諸家ノ成績ニ反シ、Salvesen<sup>14)</sup>ハ犬ニ「グアニジン」ヲ注射シタルニ其ノ血中「カルチウム」含有量ハ更ニ減少セザルコトヲ報告セリ。又 Nelken<sup>15)</sup>ハ家兎及ビ猫ニ「グアニジン」中毒ヲ起サシメタル時、夫等ノ血中「カルチウム」含有量ハ減少セザルノミナラズ、却ツテ増加スルヲ認メ、中毒症狀ノ發現時ニハ每常著明ナル「カルチウム」含有量ノ増加ヲ觀タリト記載セリ。又小川<sup>16)</sup>ハ犬及ビ家兎ニ於テ實驗シ、先ノ Gollwitzer-Meierノ成績ニ反シ、犬ニ於ケル「グアニジン」中毒ノ場合ニハ血中「カルチウム」含有量ハ殆ド減少セズシテ「テタニー」様症狀ヲ見、之ニ「カルチウム」鹽ヲ與フルモ何等ノ影響ヲモ及ボサズ、又家兎ニ於テ「グアニジン」ヲ與フレバ犬ニ於ケルト同様ノ成績ヲ觀ル場合ト血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈スル場合トアリテ、後者ハ「アチドージス」ノ結果ト見ルヲ至當トスベク、「グアニジン」中毒ニ際シテハ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ來スニハアラザルベシト論ゼリ。Lester u. Sudan<sup>17)</sup>ハ副甲状腺剔出シ長期間「テタニー」發作ノ無キ犬ニ就キテ之ニ鹽酸「グアニジン」0.05gヲ注射シタルニ定型的ノ「グアニジン」中毒症狀ヲ惹起セシモ拘ラズ、其ノ血中「カルチウム」含有量ノ減少ハ見ザリキト。Collip u. Clark<sup>18)</sup>ハ副甲状腺剔出ニヨル「テタニー」ノ經過中ニハ血中「カルチウム」含有量ノ不變ヲ保チ、鹽酸「グアニジン」、硝酸「グアニジン」、「メチールグアニジン」及ビ硫酸「デイメチールグアニジン」ヲ注射シタル際ニモ、血中ノ尿素及ビ殘餘窒素ノ値ハ著明ニ上昇シタレドモ、「カルチウム」含有量ハ不變化ナリキ。而シテ結論トシテ副甲状腺剔出後

「テタニール」ノ「グアニジン」説ハ眞ナラザルモノナラント記載セリ。Matavulj u. Chahovitch<sup>19)</sup>ハ家兎ノ皮下ニ「シンタリン」10—20 mgヲ注射シタルニ、血中「カルチウム」含有量ニハ何等ノ變化ヲモ及ボサザリキト。阿南<sup>20)</sup>ノ家兎ニ於ケル實驗ニ據レバ、大量ノ鹽酸「グアニジン」ヲ注射シタルニ血中「カルチウム」含有量ノ激増ヲ招來シ、注射後5時間目ニ於テモ尙ホ著明ナルヲ認め、「グアニジン」注射ニヨル痙攣ハ腦ノ痙攣中樞内ノ「カルチウム」含有量ヲ一様ニ減

少セシメタル結果發現スルモノニシテ、組織細胞内ノ「カルチウム・イオン」ガ體液中ニ多ク現レ、從ツテ血液中ニ「カルチウム」含有量ノ増加ヲ觀ルモノナリト。Berency u. Zinhobel<sup>21)</sup>等ハ家兎ニ「デイメチールグアニジン」ヲ數日間ニ亙リ1日1—6 mgヲ皮下ニ注射シ、其ノ血中「カルチウム」含有量ヲ測定シ、「カルチウム」含有量ノ10—12 mg %ヨリ15—16 mg %ニ迄ノ上昇ヲ觀タレドモ、強直性痙攣性ノ痙攣ハ之ヲ見ザリキト。

斯クノ如ク生體內ニ於ケル蛋白質ノ分解産物タル「グアニジン」中毒ノ際其ノ血液中ノ「カルチウム」含有量ノ移動竝ニ「グアニジンテタニール」ノ原因ニ關シテ比較的多數ノ研究ヲ觀タレドモ、猶ホ甲論乙駁アリテ諸家ノ意思未ダ一致セザルヲ觀ル。又「グアニジン」誘導體ノ「カルチウム」新陳代謝ニ及ボス作用ニ關スル研究ニ至リテハ未ダ寥寥タルノ憾アリ。殊ニ環狀化合物ニ關シテハ未ダ文獻ニ見ザル所ナリ。然ルニ吾教室ニ於テ曩ニ藤野<sup>22)</sup>及ビ篠崎<sup>23)</sup>ハ「グアニジン」ノ諸種ノ環狀誘導體ノ藥理學的作用ヲ研究シ、種々ノ作用ニ就キ報告セルガ、尙ホ「カルチウム」新陳代謝ニ對スル作用ハ未ダ研究セラレザルヲ以テ、余ハ此處ニ環狀「グアニジン」化合物ノ數種ノ新シキ化合物ニ就キ之等ノ急性中毒ノ際ノ血中「カルチウム」含有量ノ變化竝ニ其ノ作用殊ニ著明ナルガ爲メニ研究ノ主眼トセシ「ベンチールグアニジン」ニ就キテハ連日注射ニヨル血中「カルチウム」含有量ノ移動ヲ檢索スルト同時ニ、多クノ諸家ノ實驗ニ供セラレタル「グアニジン」竝ニ生體內ニ存スル1, 2ノ「グアニジン」誘導體ノ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲモ併セ實驗セリ。

### 實驗方法竝ニ材料

實驗動物トシテハ體重2 kg前後ノ主トシテ雄性成熟家兎ヲ用ヒ、實驗ハ何レモ約1—2週間一定ノ食餌ヲ以テ飼養シ體重ノ著シク動搖セザルニ至レル動物ニ就キテ行ヘリ。而シテ毎朝空腹時ニ於テ拘束スルコトナクシテ耳靜脈ヨリ約5.0 cc宛採血シ、其ノ血清中ノ「カルチウム」含有量ヲde Wnard<sup>24)</sup>氏法ヲ稍々變法セル井上<sup>25)</sup>氏法ニ從ヒテ定量測定セリ。即チ特種ノ遠心沈澱管ニ可檢血清1.0 ccヲ採リ、之ニ飽和醋酸「アムモニウム」溶液1.0 ccヲ添加シ、30分間放置シタル後遠心沈澱シ、然ル後毛細「ピペツト」ヲ以テ靜ニ上清液ヲ去リ、更ニ水2.0 ccヲ「ピベ

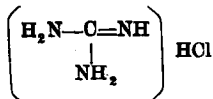
ツト」ヲ以テ注加シ管壁ヲ可及的良ク洗滌シツツ沈澱物ヲ洗滌シ、再ビ遠心沈澱シ、斯クスルコト2回ノ後上清液ヲ去リ、沈澱物ヲ2倍ニ稀釋シタル硝酸(亞硝酸ヲ含マザル)0.3 ccヲ以テ溶解シ、重濃煎ニテ70°C内外ニ熱シ、之ヲn/100過「マンガン」酸加里液ヲ以テ滴定セリ。

藥品ハ新鮮ナル水溶液トシテ家兎ノ側腹皮下ニ注射セリ、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。

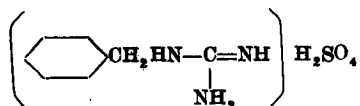
實驗ニ供シタル藥品ハ次ニ示サガ如ク、鹽酸「グアニジン」(Kahlbaum製品)、「クレアチン」(Kohlbaum

製品)及ビ「クレアチニン」(Kahlbaum 製品)ヲ除ク、  
他ハ何レモ武田商店研究部ニ於ケル合成ニ係リ、總  
テ無色ノ結晶性ノ物質ナリ。即チ：

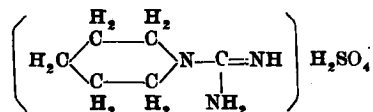
1. 鹽酸「グアニジン」



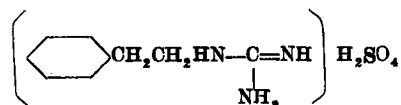
2. 硫酸「ベンチールグアニジン」



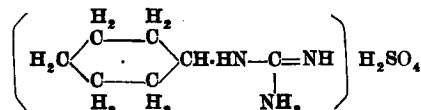
3. 硫酸「ペンタメチレングアニジン」



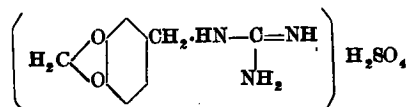
4. 硫酸「フェニールエチルグアニジン」



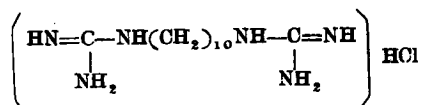
5. 硫酸「テクロヘキシルグアニジン」



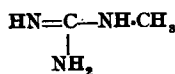
6. 硫酸「ピペロニールグアニジン」



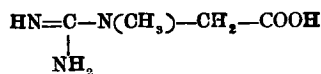
7. 鹽酸「デカメチレングアニジン」



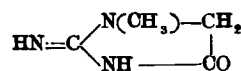
8. 「メチルグアニジン」



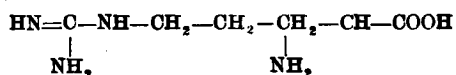
9. 「クレアチン」(「メチルグアニジン」醋酸)



10. 「クレアチニン」



11. 「アルギニン」(「グアニジン α-アミノワレリアン」酸)



實驗成績

I. 「グアニチン」竝ニ其ノ誘導體ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

1. 「グア ニ チ ン」

先述ノ如ク Watanabe, Bayer 等ハ實驗的「グアニ  
チン」中毒ノ際血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ認  
メタルモ、小川ハ家兎ニ於テ血中「カルチウム」含有  
量ノ減少ヲ來ス場合ト然ラザル場合トアリト云ヒ、  
又 Nelken ニ據レバ、家兎ニ「グアニチン」ノ致死量  
(0.35 g)ヲ作用セシメテ 45 分後ニ測定シタルニ、血

中「カルチウム」含有量ハ著明ニ増加シ、致死量以下  
ノ種々ナル分量ヲ與ヘタル場合ニモ亦中毒症狀ヲ發  
現シタル時ハ常ニ著明ナル増加ヲ呈セリト。又阿南  
ノ實驗ニ據レバ、家兎ニ「グアニチン」0.3 gヲ皮下  
注射シタル際血中「カルチウム」含有量ハ注射後 2 時  
間ニ於テ顯著ナル増加ヲ來シ、5 時間後ニ於テモ尙

ホ著明ナリキト。

余ハ「グアニジン」ノ少量(10—30 mg)ヲ家兎ノ側腹皮下ニ注射シ、1時間毎ニ採血シ、注射後5時間迄觀察シタルニ、家兎血中「カルチウム」含有量ニ對

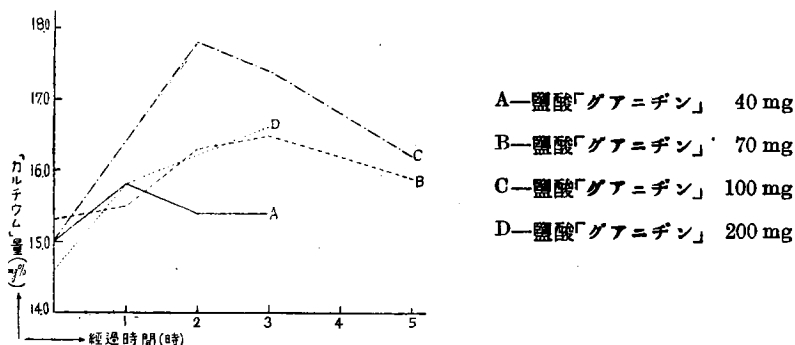
シテハ殆ド何等ノ作用ヲモ認ムルコト能ハザリキ、

次デ40 mg以上種々ナル分量ヲ用ヒテ注射後3—5時間觀察シタルニ、其ノ成績ハ第1表及ビ第1圖ニ於ケルガ如シ。

第1表 「グアニジン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)				
		注射前	1 時	2 時	3 時	5 時
2000	20	12.6	12.6	12.8	12.8	
2330	40	14.6	14.6	14.4	14.6	14.8
1940	40	15.0	15.8	15.4	15.4	
2310	50	14.8	15.0	15.5	15.8	
2050	70	15.2	15.1	15.4	15.6	15.2
2650	40	14.5	15.2	16.0	18.4	16.4
2300	40	15.3	15.5	16.3	16.5	15.9
1870	100	15.0	16.4	17.8	17.4	16.2
2130	40	14.8	16.0	16.9	17.5	15.6
1950	200	14.6	15.8	16.2	16.6	
1960	40	15.1	16.3	17.1	17.5	
2420	300	14.7	16.0	/	/	斃死

第 1 圖



即チ「グアニジン」40 mg ニテハ注射後僅微ナル血中「カルチウム」含有量ノ減退ヲ呈スル場合ト、稍々輕度ノ増加ヲ呈スル場合トアリテ其ノ作用明カナラズ、50—70 mg ニテハ注射後血中「カルチウム」含有量ハ増加ヲ呈シ、注射後3時間目ニシテ最大トナリ、5時間目ニハ注射前ノ値ニ近似スル場合ト尙ホ増加ヲ持續セル場合トアリ。次デ100 mgヲ注射スレバ血中「カルチウム」含有量ノ増加ハ著明ニシテ、注射

後2—3時間目ニ高度ニ達シ、注射後5時間目ニテモ尙ホ明カニ増加ヲ呈セリ。更ニ200 mgニテハ其ノ作用程度益々著明ナルヲ認メタリ。300 mgヲ注射スレバ、注射後1時間ニシテ既ニ顯著ナル血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ認メ、2時間目ニテハ耳靜脈ヨリノ採血ハ全ク困難トナリキ。

即チ「グアニジン」ハ少量(40 mg以下)ニテハ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ對シテ僅ニ減少或

ハ増加ヲ起シ、其ノ作用著明ナラズ。中等量(70—100mg)ニテハ毎常「カルチウム」含有量ノ増加ヲ呈シ、更ニ大量(200mg以上)ニテハ血中「カルチウム」含有量ハ著明ナル増加ヲ呈スルヲ觀タリ。

即チ余ノ成績ハ先述ノ Watanabe, Bayer 及ビ小川ノ成績トハ反對ニシテ、Nelken, 阿南等ノ成績ト相一致スルヲ認メタリ。

2. 「ベンチールグアニジン」

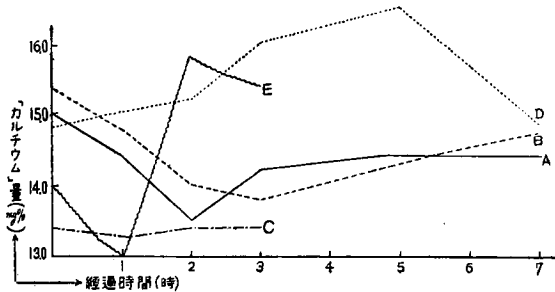
當教室藤野ノ實驗ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量(皮下注射)ハ100mgナリ。故ニ余ハ0.5—100mgノ種々ナル分量ニ就キテ其ノ作用ヲ檢シタ

ルニ、第2表及ビ第2圖ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

第2表 「ベンチールグアニジン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)				
		注射前	1 時	2 時	3 時	5 時
2500	0.5	15.0	14.8	14.3	14.2	
2180	〃	14.7	14.5	14.3	14.5	
2000	1.0	16.2	15.8	15.4	16.0	
2250	〃	15.6	15.6	14.7	15.0	
2800	5.0	15.0	14.6	13.0	14.2	14.2 7時
2150	10.0	15.0	14.4	13.5	14.2	14.4 14.4
2960	30.0	14.7	14.5	14.1	14.2	14.0 14.5
2220	〃	15.3	14.8	14.0	13.8	14.3 14.7
2650	40.0	13.4	13.3	13.4	13.4	
2800	〃	14.5	14.3	14.5	14.4	
1780	50.0	14.8	/	15.2	16.0	16.5 7時 14.6
2310	〃	15.0	14.2	16.8	16.2	
2070	100.0	15.2	18.7	/	/	注射後1½時露死
2230	〃	14.7	15.3	16.1	16.5	注射後5時露死

第2圖



- A—硫酸「ベンチールグアニジン」10 mg
- B—硫酸「ベンチールグアニジン」30 mg
- C—硫酸「ベンチールグアニジン」40 mg
- D—硫酸「ベンチールグアニジン」50 mg
- E—硫酸「ベンチールグアニジン」60 mg

本物質 0.5 mg ヲ皮下ニ注射スルニ血中「カルチウム」含有量ハ何等ノ影響ヲモ蒙ラズ。然ルニ 1.0—5.0 mg ニテハ極メテ僅ナル血中「カルチウム」含有量ノ減少ノ傾向ヲ示セリ。10—30 mg ニテハ毎常血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ認め、逐次的ニ減少ヲ呈シ、注射後 2 時間目ニ最モ其ノ減少率顯著ニシテ、以後漸次ニ恢復ニ向フト雖モ、注射後 7 時間目ノ探血ニヨリテ觀ルニ、尙ホ注射前ノ「カルチウム」含有量ニハ遙ニ及バザルヲ認めタリ。更ニ 40 mg ヲ注射スルニ、血中「カルチウム」含有量ニハ殆ド何等ノ變化ヲモ起サザルヲ觀タリ。然ルニ 50 mg ニテハ注射後 2 時間目ニ於テ輕度ノ血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ示シ、3 時間目ニハ更ニ増加シ、5 時間目ニ至リテハ「カルチウム」含有量ノ増加率ハ最高度ヲ呈シ、7 時間目ニ及ビテ初メテ注射前以下ノ量ニ減少

スルヲ認めタリ。100 mg ニテハ注射後逐次的ニ血中「カルチウム」含有量ハ増加シ、注射後 3 時間目ニハ顯著ナルモノアリ、又 1 例ニ於テハ注射後 1 時間目ニ既ニ著明ナル血中「カルチウム」含有量ノ上昇ヲ認めタレドモ、何レモ注射後探血困難ニシテ且前者ハ 4 時間後、後者ハ 1 時間半後ニ急性中毒症狀ヲ發シ、全身ノ不安状態ニ次テ痙攣ノ下ニ斃死ニ至レリ。

「ペンテールグアニヂン」ハ「グアニヂン」トハ趣ヲ異ニシ、少量(30 mg 迄)ニテハ明カニ血中「カルチウム」含有量ヲ減少セシムレドモ、中等量(40 mg)ニテハ血中「カルチウム」含有量ニハ殆ド何等ノ影響ヲモ及ボサズ。而シテ 50 mg 以上ニテハ反對ニ毎常血中「カルチウム」含有量ノ増加スルヲ觀タリ。致死量或ハ夫レニ近キ分量ニテハ死ノ直前顯著ナル血中「カルチウム」含有量ノ増加スルヲ認めタリ。

3. 「ペンタメチレーングアニヂン」

藤野ノ實驗ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量(皮下注射)ハ 300 mg ナリ。仍テ余ハ 10—100 mg ノ種々ナル分量ヲ注射シテ正常家兎血中「カルチウ

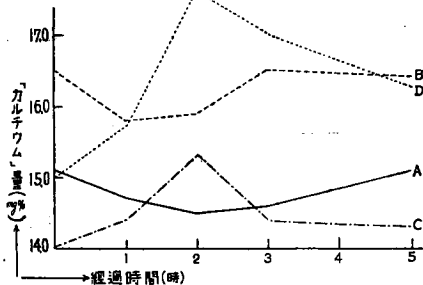
ム」含有量ニ及ボス變化ヲ檢シタリ。其ノ成績ハ第 3 表及ビ第 3 圖ニ示セリ。

第 3 表 「ペンタメチレーングアニヂン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (Am)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)				
		注射前	1 時	2 時	3 時	5 時
2530	10	14.6	14.4	13.7	13.2	13.1
2120	〃	15.1	14.7	14.5	14.6	14.9
2600	20	15.2	15.0	14.6	14.0	13.9
2250	30	15.1	14.6	14.5	14.7	15.0
2790	〃	16.5	15.8	15.9	16.5	16.4
1990	50	14.0	14.4	15.1	14.4	14.3
2500	〃	14.7	15.0	15.3	15.5	15.2
2750	100	15.0	15.7	17.6	17.0	16.3
2250	〃	14.2	14.6	16.3	15.8	15.5



第 3 圖



- A—硫酸「ペンタメチレングアニジン」 10 mg
- B—硫酸「ペンタメチレングアニジン」 30 mg
- C—硫酸「ペンタメチレングアニジン」 50 mg
- D—硫酸「ペンタメチレングアニジン」 100 mg

本物質 10—30 mg ノ少量注射ニヨリテ血中「カルチウム」含有量ハ毎常減少ヲ來タシ、10—20 mg ニテハ注射後逐次的ニ血中「カルチウム」含有量ノ減少率増加シ、注射後 5 時間目ニハ著明ナル減少ヲ呈セリ。30 mg ニテハ注射後漸次減少ヲ呈シタル血中「カルチウム」含有量ハ注射後 3—5 時間目ニ既ニ注射前ノ値ニ迄恢復セリ。然ルニ、50 mg 以上ニテハ反對ニ著明ナル血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ認メタリ。即チ注射後 1 時間目ニ全身ノ不安状態及ビ振顫ヲ起シ、血中「カルチウム」含有量ハ注射後 2 時間目ニ於テハ最も顯著ナル増加ヲ呈シ、以後全身ノ不安状態及ビ振顫ノ静止スルト共ニ血中「カルチウム」含有量モ亦下降セリ。

之ニ據レバ、「ペンタメチレングアニジン」ハ少量 (10—30 mg) ニテハ毎常軽度ノ血中「カルチウム」

含有量ノ減少ヲ呈スレドモ、夫レニ反シテ中等量 (50 mg) 以上ニ及ビテハ毎常血中「カルチウム」含有量ノ著明ナル増加ヲ惹起ス。又「カルチウム」増加ノ際全身ノ不安状態及ビ振顫ヲ認メタリ。此成績ハ「ペンテールグアニジン」ノ場合ト相似タリト雖モ、「ペンテールグアニジン」ニ於テハ少量ニヨル「カルチウム」含有量ノ減少率ハ「ペンタメチレングアニジン」ニ於ケルヨリモ著明ニシテ、中等量以上ニヨル「カルチウム」含有量ノ増加率ハ「ペンタメチレングアニジン」ノ方ガ著明ニシテ、且「カルチウム」含有量ノ増加ノ際ハ毎常全身ノ振顫ヲ認メタリ。又「ペンテールグアニジン」ニ於テハ大量ノ場合採血困難ナルニ反シテ、「ペンタメチレングアニジン」ニ於テハ採血全ク容易ナリ。

#### 4. 「フェニールエチールグアニジン」

本物質ノ家兎ニ對スル致死量 (皮下注射) ハ藤野ノ實驗ニ據レバ 8.0—100 mg ナリト。50 mg 以上ニテハ耳殻血管ノ收縮著明ニシテ、「キシロール」ヲ以テ塗擦スレドモ血管ノ怒張ヲ見ズ、血液ハ暗赤色ヲ呈シ、採血困難ニシテ、80 mg 以上ニテハ注射後 1 時間目ニ於テ耳靜脈ヨリハ全ク採血シ得ズ。仍ツテ余ハ 5—50 mg ヲ以テ實驗シタルニ、其ノ成績ハ第 4 表及ビ第 4 圖ニ示サガ如シ。

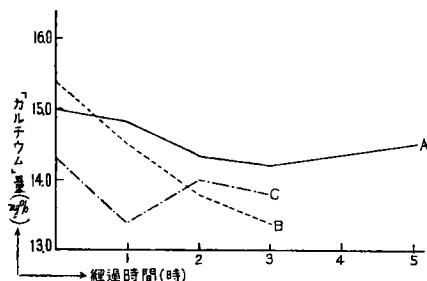
動物體重 1 kg ニ對シテ本物質ノ 5 mg ヲ注射スルニ、注射後 1—2 時間目ニ血中「カルチウム」含有量

ノ軽度ノ減少ヲ呈スルヲ觀タリ。10 mg ニテハ血中「カルチウム」含有量ハ稍々著明ナル減少ヲ呈シ、注射後 3 時間目ニ最大減少率ヲ呈セリ。更ニ 20 mg ヲ以テスレバ、1 例ニ於テハ注射後 2 時間目ニ稍々著明ナル血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、以後漸次恢復シ、他ノ 1 例ニテハ血中「カルチウム」含有量ノ減少著明ニシテ、注射後 3 時間目ニ最大率ヲ呈セリ。50 mg ニテハ血中「カルチウム」含有量ノ減少率ハ 20 mg ノ場合ニ比シテ稍々軽度ナルヲ認メタリ。

第 4 表 「フェニールエチルグアニジン」ノ正常家兎血中  
「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	薬物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)				
		注射前	1 時	2 時	3 時	5 時
2300	5.0	15.2	14.6	14.8	15.0	
2650	♢	16.6	16.4	15.8	16.0	
2000	10.0	15.0	14.8	14.3	14.2	14.5
2850	20.0	16.4	/	13.6	15.8	
2050	♢	15.4	14.5	13.8	13.4	
1690	50.0	14.8	14.1	13.6	13.5	14.0
2100	♢	14.3	13.4	14.0	13.8	

第 4 圖



A—硫酸「フェニールエチルグアニジン」10 mg  
B—硫酸「フェニールエチルグアニジン」20 mg  
C—硫酸「フェニールエチルグアニジン」50 mg

之ニ據レバ、「フェニールエチルグアニジン」ハ少量ヨリ大量ニ至ル迄血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、其ノ減少率ハ中等量迄ハ著明ナルモ、中

等量以上ニテハ減少率ハ却ツテ軽度ナルヲ覺ユ、本物質ノ作用、前述ノ3者ヨリ趣ヲ異ニスルハ毎常血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ招來スルニアリ。

#### 5. 「チクロヘキシールグアニジン」

藤野ノ實驗ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死量(皮下注射)ハ300 mg 以上ナリト。本物質ハ材料僅少ナリシタメ上述ノ諸物質ノ如ク詳細ナル實驗ヲ

施行スルコト能ハザリキ。唯50 mg 及ビ100 mg ニ就キテ實驗シタルニ、第5表ニ示スガ如キ成績ヲ擧ゲ得タリ。

第 5 表 「チクロヘキシールグアニジン」ノ正常家兎血中  
「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	薬物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)			
		注射前	1 時	2 時	3 時
2420	50	16.2	16.4	15.2	14.6
2100	♢	15.0	14.8	14.6	15.2
2300	100	14.6	12.8	13.8	13.2
1900	♢	15.3	13.9	13.5	13.6

本物質 50 mg ヲ注射スルニ、1 例ハ注射後 1 時間目ニハ却ツテ血中「カルチウム」含有量ノ増加ノ傾向ヲ示シタレドモ、2 時間目ニハ稍々著明ナル減少ヲ呈シ、3 時間目ニハ更ニ減少著明トナルヲ觀タリ。他ノ 1 例ニテハ輕度ノ減少ヲ呈スルニ止マレリ。100 mg ニテハ注射後 1 時間目ニ既ニ顯著ナル血中

「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、以後益々減少著明トナルモノト、稍々恢復ヲ呈スルモノトヲ觀タリ。

之ニ據レバ、「チクロヘキシールグアニジン」ハ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ對シテ每常之ヲ減少セシムルモノナリ。

### 6. 「ピペロニールグアニジン」

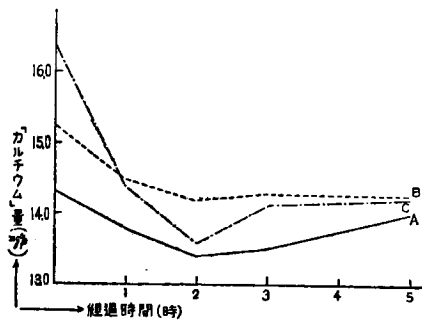
本物質ノ家兎ニ對スル致死量(皮下注射)ハ藤野ノ實驗ニ據レバ 100—200 mg ナリト。仍ツテ余ハ本物質 10—50 mg ヲ以テ家兎血中「カルチウム」含有量ニ

及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、第 6 表及ビ第 5 圖ニ示スガ如シ。

第 6 表 「ピペロニールグアニジン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)				
		注射前	1 時	2 時	3 時	5 時
3550	10	14.3	13.8	13.4	13.5	14.0
2500	◆	15.0	14.5	14.6	15.1	
2650	20	14.6	13.4	15.0	14.4	14.4
1900	◆	14.4	13.8	13.5	13.9	
2370	30	15.2	14.5	14.2	14.3	14.3
1680	50	16.3	14.4	13.6	14.1	14.2
2300	◆	13.9	12.1	11.3	11.5	12.7

第 5 圖



- A—硫酸「ピペロニールグアニジン」 10 mg
- B—硫酸「ピペロニールグアニジン」 30 mg
- C—硫酸「ピペロニールグアニジン」 50 mg

本物質 10 mg ヲ注射スルニ輕度ナガラ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ來タシ、注射後 2 時間目ニ最モ著明トナリ、以後漸次ニ恢復セリ。20 mg ニテハ血中「カルチウム」含有量ハ稍々著明ナル減少ヲ呈スレドモ、1 例ニ於テハ注射後 2 時間目ニ却ツテ上

昇スル例外ヲ觀タリ。30—50 mg ヲ以テスレバ血中「カルチウム」含有量ノ減少ハ分量ノ多キ程著明ニ現レ、注射後 2 時間目ニ最モ顯著ニシテ以後恢復緩慢ニシテ 5 時間目ニ於テ尙ホ著明ナル減少ヲ呈セリ。

即チ「ペペロニールグアニジン」ハ少量ヨリ大量ニ  
至ル迄血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、其ノ

減少率ハ一定量迄薬液注入量ト並行ス。

7. 「デカメチレンデイグアニジン」

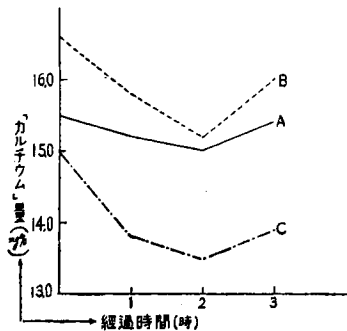
藤野ノ實驗ニ據レバ、本物質ノ家兎ニ對スル致死  
量(皮下注射)ハ5—10 mg ナリト、仍ツテ余ハ1—  
5 mg ヲ以テ家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス

影響ヲ觀タルニ、第7表及ビ第6圖ニ示スガ如キ成  
績ヲ得タリ。

第7表 「デカメチレングアニジン」ノ正常家兎血中  
「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)			
		注射前	1 時	2 時	3 時
2200	1.0	13.8	13.6	13.7	13.7
1700	1.0	15.5	15.2	15.0	15.4
2240	2.0	15.6	14.5	14.6	15.6
2050	3.0	16.6	15.8	15.2	16.0
2360	4.0	14.7	14.1	13.6	14.3
1970	5.0	14.2	12.4	13.4	14.3
2800	4.0	15.0	13.8	13.5	13.9

第 6 圖



A—鹽酸「デカメチレンデイグアニジン」1.0 mg  
B—鹽酸「デカメチレンデイグアニジン」3.0 mg  
C—鹽酸「デカメチレンデイグアニジン」5.0 mg

本物質 1mg ヲ注射スルニ、輕度ノ血中「カルチウ  
ム」含有量ノ減少ヲ招來スルカ、又ハ殆ド其ノ作用  
ヲ窺ヒ得ザル場合アリ。2mg ニ至レバ始メテ毎常  
血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈セリ。而シテ注  
射後 1—2 時間目ニ血中「カルチウム」含有量ノ減少  
率最モ大ナレドモ、3 時間目ニハ殆ド注射前ノ値ニ  
復歸スルヲ觀タリ。更ニ 3—5 mg ニ於テハ何レノ  
例ニ於テモ常ニ血中「カルチウム」含有量減少スレド

モ、其ノ程度輕微ニシテ、且恢復モ亦早く、多クノ  
例ニ於テ注射後 3 時間目ニ於テハ既ニ注射前ノ値ニ  
恢復スルヲ認メタリ。

之ニ據レバ、「デカメチレンデイグアニジン」ハ  
少量ヨリ大量ニ至ル迄毎常血中「カルチウム」含有量  
ノ減少ヲ招來スレドモ、其ノ減少率ハ稍々輕度ニシ  
テ、且持續短ク、分量ヲ増加スレバ再ビ輕度トナル  
ヲ特異トス。

8. 「メチルグアニジン」

本物質注射後耳殻血管ノ收縮著明ニシテ「キシロール」ニテ塗擦スレドモ血管拡張セズ。50 mg ニテハ注射後2時間目ヨリ, 100 mg ニテハ1時間目ヨリ採血困難ニシテ, 頸靜脈ニヨルニアラザレバ採血シ得ザリキ。尙ホ50 mg 以上ノ注射ニヨリテハ注射後30分頃ヨリ唾液ノ分泌旺盛トナリ, 噁顔發, 瞳孔極

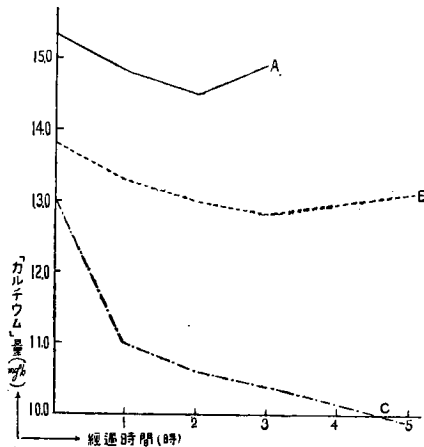
度ニ散大シ, 注射後1時間目乃至1時間半目頃ヨリ間斷ナク全身ノ痙攣ヲ招來シ, 其ノ中毒症狀ノ著明ナルヲ知リタリ。

本物質10—100 mg ヲ注射シテ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ, 第8表及ビ第7圖ニ示スガ如シ。

第8表 「メチルグアニジン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)				
		注射前	1時	2時	3時	5時
2050	10	14.7	14.5	14.2	14.6	
1960	〃	15.0	14.9	14.8	15.1	
1800	20	15.3	14.8	14.5	14.9	
3030	50	13.8	13.3	13.0	12.8	13.1
1910	〃	14.2	13.7	13.2	13.0	12.6
2780	100	13.0	11.0	10.6	10.4	9.9
2530	〃	13.5	12.2	10.9	9.8	10.2

第7圖



A—「メチルグアニジン」 20 mg  
 B—「メチルグアニジン」 50 mg  
 C—「メチルグアニジン」 100 mg

本物質10—20 mg ヲ注射スルニ微弱ナル血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈スル場合ト殆ド何等ノ作用ヲモ現サザル場合トアリ。50 mg ニテハ明カニ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ, 100 mg ニテハ血中「カルチウム」含有量ノ減少顯著ニシテ, 且

作用持續長クシテ注射後5時間目ニ於テ尙ホ減少ヲ持續シ恢復ノ傾向ヲ觀ザリキ。之ニ據レバ, 「メチルグアニジン」ハ對kg 50 mg 以上ニテ著明ナル中毒症狀ヲ呈スルト共ニ, 血中「カルチウム」含有量ヲ著明ニ減少セシメ, 且其ノ作用長時間ニ亙リ持續ス。

## 9. 「クレアチン」

本物質 10—50 mg を注射シテ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ檢シタルニ、第 9 表ニ示スガ如キ成績ヲ擧ゲ得タリ。

第 9 表 「クレアチン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)			
		注射前	1 時	2 時	3 時
2160	10	14.8	14.6	14.6	14.8
2310	〃	15.0	14.8	15.1	14.7
1950	20	15.4	14.8	14.5	15.2
1880	〃	15.2	14.9	14.3	14.8
1810	50	15.4	14.6	14.2	13.7
2550	〃	14.9	14.1	13.9	14.3

本物質 10 mg を注射スルニ、家兎血中「カルチウム」含有量ニ對シテ殆ド認めベキ變化ヲ呈セズ。20 mg を注射スルニ及ビテ始メテ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、注射後 2 時間目ニ最モ強く現レ、以後恢復ニ向ヘリ。増量シテ 50 mg を作用セシ

ムルモ 20 mg ニ於ケルト殆ド同様ナリ。

之ニ據レバ、「クレアチン」ハ毎常家兎血中「カルチウム」含有量ヲ減少セシムレドモ、其ノ程度輕度ナリ。

## 10. 「クレアチニン」

本物質 10—100 mg を作用セシメテ家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、第 10 表ニ示スガ如シ。

第 10 表 「クレアチニン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)			
		注射前	1 時	2 時	3 時
2500	20	15.8	15.4	15.1	16.0
	〃	14.7	14.0	14.3	13.8
1980	50	15.3	15.3	14.8	15.3
2440	〃	15.6	16.1	16.2	15.3
1890	100	14.6	14.6	15.0	15.0
2030	〃	14.3	14.5	14.9	14.5

本物質 10 mg を注射シテ 1 時間毎ニ採血シ、血中「カルチウム」含有量ヲ觀タルニ、何等ノ作用ヲモ認めズ。20 mg ニテハ注射後 1 時間目ニハ稍々血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、2 時間目ヨリハ却

ツテ反對ニ増加ヲ呈スルヲ觀タリ。更ニ 50 mg ニテハ血中「カルチウム」含有量ニハ殆ド何等ノ影響ヲモ與ヘザルカ、又ハ注射後初メヨリ却ツテ「カルチウム」含有量ノ増加ヲ認めタリ。大量 100 mg を作用セ

シムルニ、毎常輕度ナガラ血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ示セリ。  
之ニ據レバ、「クレアチニン」ノ家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス作用ハ一般ニ著明ナラズシテ、

且其ノ作用不定ナレドモ、精査スレバ少量ニ於テハ減少ヲ招來スルノ傾向アルモノノ如シ。大量ニ於テハ常ニ輕度ノ増加ヲ來タス。

11. 「アルギニン」

「アルギニン」10—100 mg ヲ注射シテ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、

第11表ニ示スガ如キ成績ヲ得タリ。

第 11 表 D-「アルギニン」ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兎體重 (g)	藥物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)			
		注射前	1 時	2 時	3 時
2380	10	16.2	16.0	16.2	16.2
2220	◇	15.0	15.3	14.0	13.5
1850	20	15.4	15.2	/	15.4
2620	50	15.8	16.6	17.0	16.1
2000	◇	15.0	14.2	14.6	15.3
2400	100	15.0	15.4	16.6	15.6

「アルギニン」10—20 mg ニテハ家兎血中「カルチウム」含有量ニ對シテハ毫モ其ノ作用ヲ現サズ。50 mg ヲ以テスレバ、1 例ニ於テハ僅ニ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、他ノ1 例ハ輕度ノ増加ヲ呈シタレドモ、其ノ作用尙ホ確然タラズ。然レドモ増量シテ 100 mg ニテハ注射後 2 時間目ニ一過性

ノ稍々著明ナル増加ヲ見タリ。

之ニ據レバ、「アルギニン」ハ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ對スル作用ハ少量ニテハ確實ナル作用ナク、大量ニテ始メテ輕度ノ血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ呈ス。

II. 「グアニチン」並ニ其ノ誘導體ノ連續注射ノ家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

前節ニ行ヒタル諸實驗ハ總テ正常家兎ニ「グアニチン」並ニ其ノ誘導體ヲ皮下ニ唯 1 回注射シテ逐次的ニ其ノ血中「カルチウム」含有量ヲ測定シタルモノナリ。此處ニハ更ニ進ミテ連日「グアニチン」並ニ其ノ誘導體ヲ注射スル時ハ家兎血中「カルチウム」含有量ニ如何ナル變動ヲ呈スルヤヲ觀ント欲シ、次ノ實驗ヲ施行セリ。

「グアニチン」連續注射ニヨル血中「カルチウム」含有量ノ變化ヲ實驗セシハ Bereney u. Zinhobol<sup>20)</sup> ニ

シテ、氏等ハ「デイメチールグアニチン」ヲ數日間連續注射シタルニ、其ノ血中「カルチウム」含有量ハ 15—16 mg % ニ迄上昇スルヲ觀タリ。然レドモ橋擲性痙攣ハ證明スルコト能ハザリキト。

余ハ本實驗ニ於テハ「グアニチン」ト環狀「グアニチン」誘導體中代表者トシテ「ペンテールグアニチン」トニ就キテ比較實驗ヲ施行セリ。之等兩物質ノ少量並ニ稍々大量ノ 2 種類ニ分テテ毎日 1 回皮下注射ヲ行ヒ、連續 3 回ノ注射ニテ注射ヲ休止シ、尙ホ

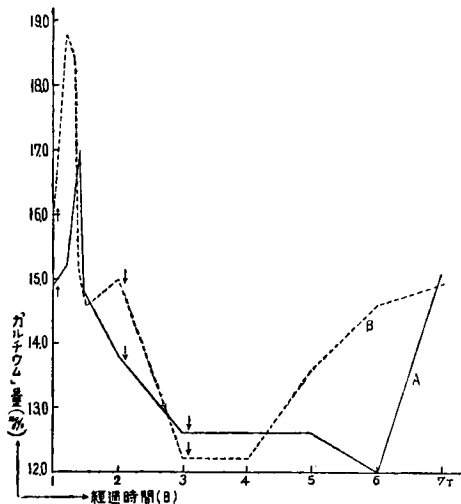
其ノ後 3 日間血中「カルチウム」含有量ノ變化ヲモ觀 | ヲ得タリ。

察シタルニ 第 12 表 及 ビ 第 8 圖ニ於ケルガ如キ成績

第 12 表 「ベンチールグアニジン」竝ニ「グアニジン」ノ連日皮下注  
射ニヨル正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

藥品名 經過時間	「ベンチールグアニジン」				「グアニジン」			
	I 家兎體重 (g)	血清中「カ ルチウム」 含有量 (mg %)	II 家兎體重 (g)	血清中「カ ルチウム」 含有量 (mg %)	III 家兎體重 (g)	血清中「カ ルチウム」 含有量 (mg %)	IV 家兎體重 (g)	血清中「カ ルチウム」 含有量 (mg %)
注射前日	2150	15.0	2050	14.8	2900	16.0	2500	16.2
注射當日	2200	15.2	2070	14.9	2930	16.0	2400	16.0
第 1 回注射	10 mg		50 mg		60 mg		100 mg	
注射後 1 時		14.4		/		16.0		17.4
2 時		13.5		15.2		16.4		18.8
3 時		14.2		16.0		16.6		18.4
5 時		14.4		17.0		16.6		15.2
7 時		14.4		14.8		15.2		14.6
2 日目	2100	14.4	2000	13.8	2850	16.0	2200	15.0
第 2 回注射	10 mg		50 mg		60 mg		100 mg	
3 日目	2100	13.6	1950	12.6	2800	15.9	1800	12.2
第 3 回注射	10 mg		50 mg		60 mg		100 mg	
4 日目	2200	14.6	1800	12.6	2800	15.9	1700	12.2
5 日目	2150	13.8	1850	12.6	2820	16.0	1750	13.6
6 日目	2250	15.8	1750	12.0	2750	15.8	1700	14.6
7 日目	2200	15.5	1800	15.1	2800	16.2	1230	14.9

第 8 圖



A—「ベンチールグアニジン」50 mg  
連続 3 日間注射

B—「グアニジン」100 mg 連続 3 日間注射

↑ ↓ — 此處ニ於テ薬液注射



「ベンチールグアニジン」ノ少量(10mg)ノ皮下注射ニヨリテハ、第1回ニハ注射後減少シタル血中「カルチウム」含有量ハ數時間後ニ正常ニ復歸スレドモ、連續注射ニヨリテハ血中「カルチウム」含有量ノ減少持續シ、注射休止後2日間尙ホ減少ヲ認メタリ。然レドモ、注射休止後3日目ヨリハ急ニ注射前以上ニ血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ來セリ。此連用ニヨリ動物ノ中毒症狀ハ認ムルコト能ハザリキ。

「グアニジン」ノ少量(60mg)ノ連續注射ニヨリテモ亦「ベンチールグアニジン」ノ少量注射ニヨル成績ト略ボ同様ナルモノヲ觀タリ。

「ベンチールグアニジン」ノ稍々大量(50mg)注射ニヨリテハ初ハ注射後數時間血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ來シ、翌朝ニハ注射前以下ノ量ニ減少スレドモ、注射ヲ反覆スレバ初ヨリ減少ヲ起シ、注射ノ回數ノ進ムニ從ヒテ血中「カルチウム」含有量ハ初ヨリ減少シ、且益々著明トナリ、注射停止後ト雖モ尙ホ3日目迄ハ著明ナル血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、4日目ヨリ俄然正常値ニ恢復セ

リ。

「グアニジン」ノ大量(100mg)ノ連續注射ニヨリテハ稍々中毒症狀著明ニシテ、體重ノ減少、運動ノ不活潑、食思缺乏等ヲ認メタリ。然レドモ「テタニー」症狀ハ證明スルコト能ハザリキ。「グアニジン」ノ大量注射ニヨル血中「カルチウム」含有量ノ變化竝ニ動物體ノ一般症狀モ亦「ベンチールグアニジン」ニ於ケルト略ボ同様ノ成績ヲ舉ゲタリ。

此實驗成績ニ據レバ、「ベンチールグアニジン」竝ニ「グアニジン」ノ連日注射ニ於テハ血中「カルチウム」含有量ノ變化ハ少量ニ於テハ1回注射ニヨル變化ト略ボ同様ナレドモ、稍々大量注射ニ於テハ1回注射ニ於ケル成績トハ反對ニ著明ナル血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈シ、加之注射休止後2-3日目迄尙ホ著明ナル減少ヲ呈ス。而シテ動物ノ一般中毒症狀(體重減少、運動不活潑、食思缺乏)ハ稍々著明ナレドモ、「テタニー」症狀ハ證明スルコト能ハザリキ。

### III. 「グアニジン」竝ニ其ノ誘導體ノ内臟神經切斷 家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

Kitayama<sup>26)</sup>ハ「カルチウム」新陳代謝ニ關スル廣汎ニ亙ル研究ニ據リテ、「カルチウム」新陳代謝ノ調節衝動ハ内臟神經ヲ介スルモノニシテ、血液竝ニ組織中ノ「カルチウム・イオン」ノ平衡ヲ司ルモノナルコトヲ認メタリ。又小田<sup>27)</sup>ハ血液「カルチウム」調節中樞ニ關スル研究ニ於テ、該中樞ハ交感神經(恐ラク内臟神經)ヲ介シテ尿中「カルチウム」排泄ヲ變化セシムルト同時ニ、血液ト組織トノ間ニ行ハルル「カルチウム」交換状態ヲ變化セシメテ血液「カルチウム」濃度ヲ變化セシムルモノナリト云ヘリ。故ニ此見地ヨリシテ、余ハ内臟神經ヲ切斷セル家兎ノ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス「グアニジン」竝ニ其

ノ誘導體ノ影響ヲ檢シ、之等ノ作用點ヲ窺ハントセリ。

實驗ハ Hess, Berg u. Scherman<sup>28)</sup>等ノ報告ニヨリテ明トナレルガ如ク、内臟神經切斷後ニハ一過性ノ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈スルヲ以テ、一定時日ノ間血中「カルチウム」含有量ノ變動無キニ至ル迄恢復スルヲ待チテ施行セリ。

本實驗ニ於ケル「グアニジン」竝ニ其ノ誘導體ノ成績ハ1-2ノ例外ハアレドモ殆ト全ク一致シ、同一記録ヲ反覆スル煩ヲ避ケ總括的ニ表示スレバ、第13表ニ示スガ如シ。

第 13 表 「グアニジン」位ニ其ノ誘導體ノ内臟神經切斷家兔  
血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響

家兔體重 (g)	薬物量 (mg)	血清中「カルチウム」含有量 (mg%)			
		注射前	1 時	2 時	3 時
1. 「グアニジン」					
2820	50	15.3	15.3	15.1	15.0
2310	100	15.4	15.0	15.2	15.2
1770	♣	14.8	15.0	15.2	15.4
2. 「ベンチールグアニジン」					
2450	20	14.8	14.8	15.1	15.0
2280	♣	14.8	14.6	14.6	14.0
2320	50	14.6	14.4	14.6	14.8
3. 「ペンタメチレングアニジン」					
2320	50	15.5	15.4	15.5	15.4
2980	100	15.3	15.0	15.2	15.2
4. 「フェニールエチールグアニジン」					
2300	20	16.3	16.2	16.3	16.4
2810	50	16.4	15.8	15.8	15.4
5. 「ピペロニールグアニジン」					
2320	10	15.1	15.3	15.2	14.9
2380	20	15.8	16.0	16.3	16.1
6. 「デカメチレングアニジン」					
2280	2.0	15.6	15.8	16.2	16.2
2230	5.0	16.4	16.2	16.3	16.6
7. 「メチールグアニジン」					
2130	50	14.6	14.0	14.6	14.4
2900	70	14.7	15.0	15.0	14.4
1800	100	15.4	15.0	15.8	16.0
8. 「クレアチン」					
2220	20	15.6	15.6	15.8	15.6
2200	50	15.4	15.4	15.6	15.6

成績ハ表ニ於テ觀ルガ如ク、正常家兎ニ於ケルガ如キ成績トハ異ナリ、正常家兎ニ於テハ何レモ著明ナル作用ヲ呈スルニ拘ラズ、本實驗ニ於テハ全ク其ノ作用發現セズ。即チ内臟神經切斷ニヨリ「グアニジン」並ニ其ノ誘導體ノ血中「カルチウム」含有量ニ

對スル作用ハ全ク抑制セララルヲ觀タリ。

此實驗成績ニ據レバ、「グアニジン」並ニ其ノ誘導體ノ家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス作用ハ全ク中樞的ニ發スルモノナラン。

#### IV. 總括及ビ考察

「グアニジン」並ニ其ノ誘導體ノ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス作用ハ誘導體ノ個々ニヨリ、且其ノ量的關係ニヨリテ方向ヲ異ニス。即チ「グアニジン」ハ 50 mg 以下ニ於テハ殆ド何等ノ作用ヲモ發揮セザレドモ、50 mg 以上ニ於テハ常ニ血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ呈ス。然ルニ「ベンチールグアニジン」及ビ「ペンタメチレーングアニジン」ハ 10 mg ノ如キ少量ニ於テハ血中「カルチウム」含有量ヲ減少セシムレドモ、中等量以上ニ於テハ反對ニ每常血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ呈ス。又「フェニールエチールグアニジン」、「チクロヘキシールグアニジン」及ビ「ピペロニールグアニジン」ノ 3 種ノ環狀「グアニジン」化合物及ビ「デカメチレーンデイグアニジン」ノ如キハ何レモ少量ヨリ大量ニ至ル迄每常血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ招來ス。從ツテ之等誘導體ノ作用強度ノ比較ハ作用方向ノ多様ナルガ爲メ困難ナリ。然レドモ最小有效量ト致死量トノ比率ヨリ之ヲ觀レバ「ペンタメチレーングアニジン」最モ作用強クシテ、致死量ノ 1/30 ニテ既ニ血中「カルチウム」含有量ヲ減少セシメ、次ニ「フェニールエチールグアニジン」、「ピペロニールグアニジン」及ビ「ベンチールグアニジン」ニシテ夫等ノ致死量ノ 1/10 或ハ夫レヨリ稍々以下ニテ作用發現シ、最モ弱キハ「グアニジン」、「デカメチレーンデイグアニジン」及ビ「チクロヘキシールグアニジン」ニシテ致死量ノ  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{1}{4}$  ニテ始メテ有效ナリ。「ペンタメチレーングアニジン」ハ致死量ノ 1/30 ノ少量ニテ既ニ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ呈スルト同時ニ、中等量以上ニテハ諸誘導體中最モ顯著ナル増加作用認メラル。尙ホ追加實驗ニナセル生體內ニ存スル「グアニジン」誘導體タル「メチールグアニジン」、「クレアチン」、「クレアチニン」及ビ「アルギニン」ノ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス作用ニ關シテハ、最前者ヲ除ク他ノ 3 者ハ其ノ作用確然タラズ、中等量以下ニテハ正常家兎血中「カルチウム」含有量ニハ殆ド作用ナキモノト認メテ可ナラン。唯比較的大量ニ於テ「クレアチン」ハ減少、「クレアチニン」及ビ「アルギニン」ハ増加ヲ起ス傾向ヲ有ス。又之等 3 者ハ動物ノ一般症狀ニモ殆ド影響ヲ呈セズ。之ニ反シ「メチールグアニジン」ハ一般作用著明ニシテ、同時ニ血中「カルチウム」含有量ニ及ボス變化モ亦見ルベキモノアリ、即チ少量ヨリ大量ニ至ル迄稍々著明ナル減少ヲ呈ス。

篠崎ニ據レバ、血液凝固催進作用ハ「グアニジン」ノ芳香性化合物ニ於テハ母物質ニ於ケルヨリ遙ニ強ク、之ニ反シ、環狀「バラフィン」誘導體ニ於テハ母物質ヨリモ弱シト謂ヘルガ、血中

「カルチウム」含有量ニ對スル作用ニ於テハ芳香性誘導體ト環狀「パラフィン」誘導體トノ間ニ斯クノ如キ區別ナシ。

又「グアニデン」竝ニ其ノ誘導體ヲ連日注射スル場合ニハ血中「カルチウム」含有量ノ變化ハ少量注射ニテハ依然稍々減少ヲ呈スレドモ、比較的大量ニアリテハ唯1回ノ注射ニテハ注射後數時間血中「カルチウム」含有量ノ増加ヲ認ムルニ反シ、連日注射ヲ續行スル場合ニハ反對ニ注射中ハ勿論、注射停止後ト雖モ尙ホ2—3日血中「カルチウム」含有量ノ顯著ナル減少ヲ呈ス。而シテ本操作ニヨリ家兎ハ體重減少、運動不活潑、食思不振等一般症狀ヲ惹起シ、遂ニ斃死ニ至ルモノアリ。

本實驗竝ニ1回注射(大量)實驗ニ於テモ諸家ノ説キシガ如キ「グアニデン、テタニー」ニハ1回ダモ遭遇スルヲ得ザリキ。從ツテ「グアニデン」竝ニ其ノ誘導體ニヨル血中「カルチウム」含有量ノ變化ト「テタニー」ノ成因ニハ直接關係ナキモノナラントノ説ガ妥當ナルガ如シ。

次ニ血液凝固トノ關係ヲ考察スルニ、抑々「カルチウム」ガ血液凝固ニ重大ナル意義ヲ有スルコトハ1876年 Hammarsten ニヨリ記載セラレタル所ニシテ爾來多數ノ學者ニヨリ贊同決定ヲ與ヘラレタルモノナリ。又一方「グアニデン」及ビ其ノ誘導體ト血液中ノ「カルチウム」トノ間ノ關係ニ就キテハ、緒論ニ述ベタルガ如ク、密接ナル關係アルモノノ如ク議論セラレタル處ナリ。而シテ「グアニデン」竝ニ其ノ誘導體ノ血液凝固ニ及ボス作用ニ關シテハ當教室篠崎ニヨリテ詳細ニ實驗セラレタル處ニシテ、「カルチウム」トノ關係ニ關シテハ試験管内實驗ヲ基礎トシテ「グアニデン」誘導體ノ「カルチウム」ニ對スル作用ト血液凝固催進作用トハ直接關係ナキモノナラント述ベタリ。仍ツテ余ハ「グアニデン」竝ニ其ノ誘導體ノ注射ニヨル生体内ノ血中「カルチウム」含有量ノ移動ト血液凝固性トノ關係ヲ比較考察セシニ、氏ノ實驗ニヨレバ、「グアニデン」竝ニ其ノ誘導體ハ何等中毒症狀ヲ起サザル少量ニ於テ既ニ血液凝固ヲ催進スル作用アリ、就中「ベンチールグアニデン」、「フェニールエチールグアニデン」及ビ「デカメチレンデイグアニデン」最モ強ク、「グアニデン」ヨリ10倍強ク、之ニ反シテ「ビペロニールグアニデン」及ビ「ペンタメチレングアニデン」ハ「グアニデン」ヨリ弱シ。又「クレアチン」、「クレアチニン」ハ抑制的ニ、「メチールグアニデン」及ビ「アルギニン」ハ催進的ニ作用ス。然レドモ之等ノ物質ハ一定量ヲ超過スル時ハ血液凝固催進作用ハ却ツテ減弱シ、就中「デカメチレンデイグアニデン」、「ペンタメチレングアニデン」、「フェニールエチールグアニデン」及ビ「グアニデン」ハ却ツテ血液凝固性ニ對シ抑制的ニ作用スト。然ルニ余ノ實驗ニ於テ「グアニデン」諸誘導體注射ニヨル血中「カルチウム」含有量ノ變化ハ「グアニデン」、「ペンタメチレングアニデン」及ビ「ベンチールグアニデン」ニ於テハ少量ニテハ減少ヲ、中等量以上ニテハ毎常増加ヲ呈シ、「クレアチニン」及ビ「アルギニン」ニテハ大量ニ於テ稍々増加ノ傾向アレドモ、其ノ他ノ諸化合物ハ少クテ少量ヨリ大量ニ至ル迄常ニ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ招來スルモノナリ。而シテ血液凝固催進作用ノ強弱ト血液「カルチウム」含有量減少作用ノ強度トモ平行セズ。例ヘバ前作用

強大ナル「ベンチールグアニジン」ハ後作用ニ於テハ「ペンタメチレーングアニジン」ニ遙ニ劣ル。之ニ據リ彼我對照考察スルニ「グアニジン」竝ニ其ノ誘導體ノ血液凝固性ニ對スル作用ト血中「カルチウム」含有量ノ變動トノ間ニハ、Heyde 及ビ Lowit 等ノ說トハ反對ニ、直接關係ハ無キモノノ如シ。

## V. 結 論

1. 「グアニジン」竝ニ其ノ誘導體ハ痙攣ヲ伴ハザル少量ニ於テ正常家兎血中「カルチウム」含有量ノ移動ヲ生ジ、少量ニ於テハ「グアニジン」ヲ除キ他ハ何レモ血中「カルチウム」含有量ヲ減少セシムレドモ、中等量以上ニテハ或ハ減少、或ハ却ツテ反對ニ増加セシムルモノアリ。

2. 「ベンチールグアニジン」及ビ「ペンタメチレーングアニジン」ハ少量ニテハ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ來タセドモ、中等量以上ニテハ却ツテ反對ニ増加ヲ呈ス。「グアニジン」ハ少量ヨリ血中「カルチウム」含有量ノ上昇ヲ起シ、「フェニールエチールグアニジン」、「ピペロニールグアニジン」、「チクロヘキシールグアニジン」、「デカメチレーンデイグアニジン」及ビ「メチールグアニジン」ハ反對ニ少量ヨリ大量ニ至ル迄毎常減少ヲ招來ス。「クレアチン」、「クレアチニン」及ビ「アルギニン」ニテハ其ノ作用顯著ナラズ、大量ニ於テノミ「クレアチン」ハ血中「カルチウム」含有量ノ減少ヲ、「クレアチニン」及ビ「アルギニン」ハ輕度ノ増加ヲ起ス。

3. 血中「カルチウム」含有量減少作用ノ最も強キハ「ペンタメチレーングアニジン」ニシテ、「フェニールエチールグアニジン」、「ピペロニールグアニジン」及ビ「ベンチールグアニジン」之ニ次ギ、「チクロヘキシールグアニジン」ハ更ニ弱シ。

4. 「ベンチールグアニジン」及ビ「グアニジン」ヲ連日注射スル際ハ少量ニテハ血中「カルチウム」含有量ハ輕度ノ減少ヲ呈スルニ止マリ1回注射ノ場合ト同様ナレドモ、稍々大量ニテハ1回注射ニヨル變化トハ全ク反對ニ注射持續中ノミナラズ、停止後ニモ血中「カルチウム」含有量ハ著明ナル減少ヲ呈ス。

5. 內臟神經切斷家兎血中「カルチウム」含有量ニ對スル「グアニジン」竝ニ其ノ誘導體ノ影響ヲ檢スルニ、正常家兎ニ於テ著明ナル變化ヲ與フル量モ血中「カルチウム」含有量ニ何等ノ變化ヲモ招來セズ。故ニ該作用ハ中樞性ニ惹起セラルルモノノ如シ。

6. 「グアニジン」竝ニ其ノ誘導體ノ家兎血中「カルチウム」含有量ニ及ボス影響ハ夫等ニヨル血液凝固性ノ變化トハ平行セズ。故ニ兩作用ハ直接關係ナキモノト考ヘラル。又本作用ハ「タニー」ノ成因ニ對シテモ何等直接關係ハナキモノナラン。

## 文 獻

- 1) *Frank, Nohmann u. Wagner*, *Klin. Wochenschr.* Jg. 5, S. 2100, 1926. 2) *Fühner*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 58, S. 1, 1907. 3) *Klinger*, *Ebenda* Bd. 90, S. 140, 1921. 4) *Heyde*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 1, S. 88, 1913. 5) *Loewit*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 73, S. 12, 1913. 6) *Palladin, Alexander u. Guliches*, *Bioch. Zeitschr.* Bd. 146, H. 5/6, S. 458, 1924. 7) *Watanabe*, *Journ. of Biol. Chem.* Vol. 36, P. 531, 1918. 8) *György u. Völlmer*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 95, S. 200, 1922. 9) *Gollwitzer-Meier*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 40, S. 59, 1924. 10) *Helene Schöder*, *Zit. n. d. Noether*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 111, S. 38, 1926. 11) *Trendelenburg u. Goebel*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 89, S. 171, 1921. 12) *Bayer*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 27, H. 3/4, S. 119, 1922. 13) 松浦, *日本生化学會會報*, 第5卷, 29頁, 昭和5年. 14) *Sakvesen*, *The Journ. of Biol. Chem.* Bd. 56, S. 443, 1923. 15) *Nelben*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 32, H. 5/6, S. 348, 1923. 16) 小川, *東京醫學會雜誌*, 第38卷, 1379頁, 大正13年. 17) *Lester u. Sudan*, *Amer. Journ. of Physiol.* Vol. 77, No. 2, P. 321, 1926. 18) *Collip u. Clark*, *Journ. of Biol. Chem.* Vol. 67, No. 3, P. 679, 1926. 19) *Matavulj u. Chahovitch*, *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* Bd. 97, Nr. 30, S. 1307, 1927; *Zit. n. d. Berichte ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharm.* Bd. 44, S. 591, 1928. 20) 阿南, *長崎醫學會雜誌*, 第5卷, 70頁, 昭和2年. 21) *Berency u. Zinkobel*, *Klin. Wochenschr.* S. 1503, 1930. 22) 藤野, *岡醫雜*, 第43年, 493頁及ビ1049頁, 昭和6年. 23) 篠崎, *岡醫雜*, 第42年, 484頁, 1161頁, 昭和5年; 及ビ全上, 第43年, 495號, 959頁, 昭和6年. 24) *De Waard*, *Bioch. Zeitschr.* Bd. 97, S. 176, 1919. 25) 井上, *醫事新聞*, 第1096號, 大正11年. 26) *Kitayama*, *Okayama Igakkai-Zasshi* Nr. 444, S. 1, 1928. 27) 小田, *實驗藥物學雜誌*, 第1卷, 217頁, 昭和2年. 28) *Berg, Hess u. Scherman*, *Journ. of Biol. Chem.* Vol. 74, P. 28, 1927.

