

二種ノ異性「オキシヒノリンカルボン」酸竝ニ 「ロレチン」ノ作用法竝ニ之等ト「サリチール」 酸及ビ「アトファン」トノ比較

岡山醫科大學藥物學教室(主任奥島教授)

田 中 龜

近時盛ニ化學的ニ相似タル構造ヲ有スル物質ノ藥理學的作用ニ就テ比較研究ノ施行セラルルニ及ビ、藥物ノ化學的構造ト其作用トハ密接ナル關係ヲ有シ、而シテ其分子中特種原子簇ノ存在ガ、其作用ニ特殊ノ影響ヲ與フト云フ興味アル事實ガ益々究明セラレツツアリ。Fränkel¹⁾ノ成書ニ記載セル所ニ據レバ、芳香列化合物、殊ニ「フェノール」ニ於テハ「カルボキシル」基ノ進入ニヨリテ其作用ハ減弱シ、又ハ消失スルモ、「カルボキシル」基ノ水酸基ニ對スル位置如何ニヨリテハ「サリチール」酸ノ如キ新シキ治療の性質ヲ帶ブルニ至ル。而シテ「サリチール」酸ノ特異ノ抗「ロイマチス」性作用ハ其中性鹽ガ容易ニ遊離酸ヲ分離スル性質ト關聯セルコトハ Binz²⁾以來周知ノ事ナルガ、曩ニ奥島教授³⁾ハ摘出臟器殊ニ蛙心臟ニ於テ、多クノ芳香酸鹽ニ就テ此酸遊離性ヲ比較研究シ、尙ホ其遊離酸自體ノ毒性ヲモ比較シ、以テ之等各種鹽ノ化學的構造ト作用法トノ關係ヲ詳カニシ、同時ニ「サリチール」酸ノ有效ナル理由ヲ一層明瞭ナラシメタリ。次デ菅野⁴⁾ハ「アメーバ」ニ對スル作用ニ就テ實驗シ、類似ノ成績ヲ得タリ。又 Rotter⁵⁾ハ「アトファン」ノ毒性ハ「ヒノリン」核中ニ置換セラレタル「フェニール」基ニ基クモノニシテ、「アトファン」誘導體ノ作用強度ハ「ヒノリン」核中ニ置換セラルルカ又ハ「ベンツオール」環中ニ置換セラルルカニ關係ヲ有スルモノナリト。而シテ「サリチール」酸ト「アトファン」トハ化學的構造甚ダ隔ルト雖モ、芳香酸ニ屬スル點ニ於テ一致シ、從來幾多ノ實驗的竝ニ臨牀の研究業績ニ徴スレバ、同ジク消炎、鎮痛作用ヲ有スルノ外、尿酸新陳代謝⁶⁾ノ上ニモ亦關節「ロイマチス」症ノ治療の價値ノ上ニモ、酷似セル作用ヲ發揮スルモノナルヲ知ル。仍リテ最近錦織⁷⁾ハ奥島教授ノ方法ニ倣ヒ「アトファン」ノ摘出臟器ニ及ボス作用ヲ檢シ、尙ホ進ミテ解熱竝ニ防腐作用ニ就テ研究シ、該作用ガ「サリチール」酸ト全然同一ノ藥理ノ下ニ發揮セラルルモノナル事ヲ認メタリ。且「アトファンナトリウム」ハ「サリチール」酸「ナトリウム」ヨリモ其作用強ク、酸性ノ狀態ニ於テハ「アトファン」ハ「サリチール」酸ヨリ弱キヲ知り、是レ「アトファン」ノ遊離スルコト「サリチール」酸ヨリモ容易ナルニ由來スルモノナラント云ヘリ。又近時「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸(「ロレチン」)ハ「ヤトレン」製劑トシテ種々ノ方面ニ應用セラレ、就中「ロイマチス」劑トシテノ應用ヲ推獎スルモノアリ。然レドモ尙ホ本物質ニ就テハ「サリチール」酸竝ニ「アトファン」ニ於ケルガ如キ作用法ノ證明セラレタルヲ見ズ。故ニ余ハ本物質ガ果シテ

以上2劑ノ如キ特異ノ性質ヲ有スルヤ否ヤヲ檢スルト共ニ、之ト類似ノ構造ヲ有スル二種ノ「オキシヒノリン」化合物ヲ得タルヲ以テ、之等諸物質ト「サリチール」酸並ニ「アトフアン」トノ比較研究ヲ企テ、奥島教授及ビ錦織等ノ例ニ倣ヒ、専ラ心臟作用ニ就テ檢索ノ歩ヲ進メタリ。

實驗方法並ニ材料

實驗材料トシテハ總テ青蛙心臟ヲ用ヒタリ。即チ中等大ノ青蛙ヲ取リテ、其心臟ヲ Straub 法ニ從ヒテ抽出シ、Ringer 液ヲ以テ再三洗滌シタル後運動ノ整調ナルモノニ就テ之ヲ行ヘリ。營養液トシテハ Ringer 液又ハ非「アルカリ」性 Ringer 液ヲ以テシ、其營養液ヲ毒物ノ Ringer 又ハ非「アルカリ」性 Ringer 溶液ト交換シ、其心臟作用ヲ觀察セリ。「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 1cc ヲ用ヒタルヲ以テ、壓ハ常ニ等シク、毒物ノ絶體量ハ濃度ト平行セリ。而シテ實驗ハ昭和2年10月ヨリ12月ニ亙ル期間ニシテ、室温 18—22°C ノ下ニ執行セリ。

余ガ此處ニ實驗ニ供シタル「オキシヒノリンカルボン」酸ハ「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸並ニ「 α -8-オキシヒノリンカルボン」酸ノ二種ナリ。後者ニ於ケル「カルボン」酸基ノ位置ハ未詳ナレドモ、-COOH ガ「ピリヂン」核ノ方ニ無キコトハ、本品ヲ酸化スレバ「ピリヂン-チカルボン」酸ヲ生ズルコトニヨリテモ明カナリト云ヒ得ベシ。然リトスレバ、之等兩者ノ化學的構造ハ「ヒノリン」核中ノ「ベンツオール」核ニ就テノミ云ヘバ、水酸基ニ對スル「カルボキシル」基ノ位置ハ恰モ「サリチール」酸並ニ其異性體ノ夫レニ一致スルモノナリ。

而シテ「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸ハ R. Schmidt 並ニ F. Engelmann ガ「0-オキシヒノリン」ノ「ナトリウム」鹽ニ炭酸瓦斯ヲ通ジツツ高壓ノ下ニ 140—150°C ニテ反應セシメテ得タル物質ナルガ、最近藥學博士武田二郎氏ハ同方法ニ倣ヒテ、純ナル本物質ヲ得タリ。今其化學的性質ニ就テ一言センニ、黃色光澤アル針狀結晶ニシテ、一分子ノ結晶水ヲ有シ、100°C ニ加熱スレバ結晶水ヲ失ヒテ白色ノ無水物トナル、加熱シテ 237—250°C ニ至レバ分解ノ下ニ熔融シテ炭酸瓦斯ヲ放テ「オキシヒノリン」ヲ生ズ、冷水、酒精及ビ「エーテル」ニハ黃色ヲ呈シテ溶解ス（但難溶）。水溶液ニ過鹽化鐵溶液ヲ加フレバ暗褐色ヲ呈ス。

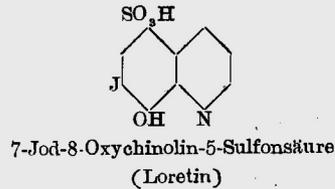
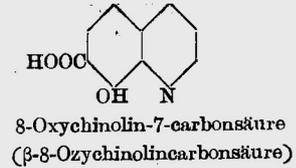
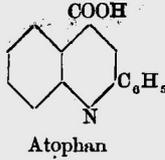
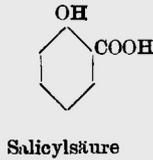
次ニ「 α -8-オキシヒノリンカルボン」酸ハ 1886 年 Lippmann 及ビ Fleissner 等ガ合成シタル黃色光輝アル粒狀ノ粉末ニシテ、熔融點ハ 80°C ニシテ熱湯、酒精及ビ「エーテル」ニ難溶、醋酸、「ベンツオール」ニ不溶解ナリ、過鹽化鐵溶液ヲ加フレバ綠色ヲ呈ス。

之等物質ノ藥學的作用ニ就テハ全く不明ナリト雖モ、其構造上ヨリシテ、本物質ハ「サリチール」酸並ニ「アトフアン」ニ類似作用ヲ同様ノ藥理ノ下ニ發揮スルモノニ非ザルヤ。

次ニ「ヤトレン」ハ Claus⁸ ニ據リテ 1892 年始メテ「8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸ヨリ合成セラレタル、「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸ニ 20% ノ重炭酸曹達ヲ混ジテ發賣セラルルモノニシテ、本劑ガ「ヨードフォルム」ニ優ル防腐消毒劑トシテ外科的治療ニ賞用セラルルノ外、非特異性刺戟劑トシテ、又近時混合特異性刺戟療法ニ使用セラルルコトハ周知ノ事實ナリ。而シテ其生體「ロレチン」ハ遊離酸ニシテ、其構造ハ前述ノ「オキシヒノリンカルボン」酸ニ近似ス。余ハ Beig 社ノ「ヤトレン」ヨリ重曹ヲ除キ「ロレチン」トシテ使用セリ。其他 Shering 會社製「アトフアン」及ビ日本藥局方「サリチール」酸ヲ使用セリ。

以上ノ總テノ物質ハ遊離酸ノ状態ニテハ、多少ノ難異ノ差ハアレドモ一般ニ水ニハ難溶性ナレドモ、中性鹽トナス時ハ比較ノ容易ニ溶解ス。余ハ以上ノ酸ヲ總テ炭酸曹達ニテ完全ニ中和シ、中性鹽ノ作用ヲ檢シ、遊離酸ノ夫レト比較研究セリ。

今下ニ之等物質ノ化學的構造ヲ記シ、參考ニ供セントス。



實驗成績

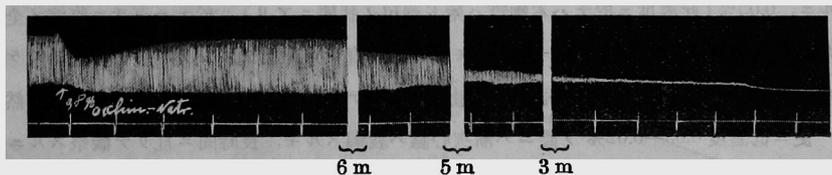
第1章 「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸

第1節 「ナトリウム」鹽及ビ遊離酸ノ蛙心ニ對スル作用像

1. 「ナトリウム」鹽ノ作用

營養液ヲ本物質ノ1% 溶液ノ如キ濃厚ナルモノヲ以テ交換スレバ、直チニ收縮力減弱シ、次第ニ其度ヲ加へ、10—15分ニシテ擴張性ニ靜止ス。0.8—0.3% ニテハ初期ニ一過性ノ收縮不全ヲ呈シ、20秒乃至1分ニシテ恢復シ、暫ク收縮、擴張共ニ亢進シタル後、漸次收縮不全、擴張期延長、搏動緩徐ヲ來シ、遂ニハ擴張性靜止ニ至ル(第1圖A)。

第1圖 A

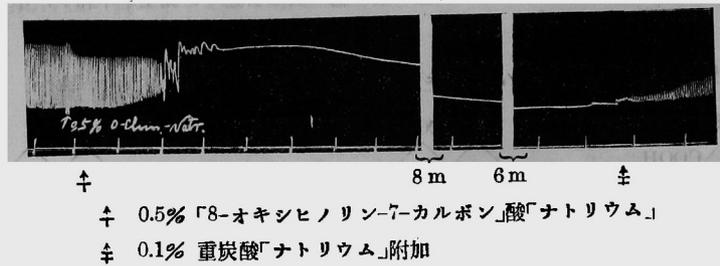


↑ 0.8% 「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸「ナトリウム」
描時 1分

之等濃度ノ中殊ニ0.5% ニ於テ稀ニ收縮性靜止ヲ來ス場合アルヲ認メタリ。即チ初期ノ一過性收縮不全ヲ來ス事。通常ノ場合ト同一ナルモ續イテ擴張不全ヲ來スト共ニ收縮力増シ、恰モ「カルチウム」又ハ「デジタル」ノ作用ニ類似セル作用ヲ呈シ、遂ニハ收縮期ニ靜止ス。然レドモ此收縮性靜止ハ時間ノ經過ニ從ヒ擴

張性靜止 = 變ズ (第 1 圖 B).

第 1 圖 B

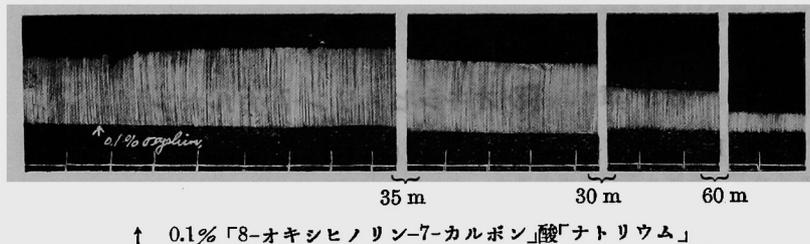


何レノ場合ニモ、心房ハ心室ノ靜止後、尙ホ暫ク弱キ搏動ヲ殘スヲ見タリ。

今以上ノ濃度ニ就テ擴張性靜止ヲ來スニ要スル時間的關係ヲ見ルニ、0.8%ニテハ20—28分、0.5%ニテハ25—40分、0.3%ニテハ60分ナリ。

更ニ藥物ノ濃度下リテ、0.2—0.1%トナレバ、初メハ上記ノ濃度ノ際ノ如ク、一過性ノ收縮不全ヲ呈シ、數秒乃至20秒ニシテ恢復シ、暫ク收縮、擴張共ニ亢進シタル後、次第ニ衰弱ニ移行シ、搏動緩徐トナレドモ、長時間ニ互リテ觀察スルモ、心臟ハ一定ノ振幅ヲ以テ搏動ヲ續ク靜止スルコトナシ (第 1 圖 C)。

第 1 圖 C



0.08—0.025%ニテハ、最早一過性ノ收縮不全ヲ現ス事ナク、心運動ノ初メ暫ク亢進スル場合アリテ、後漸次減弱スルヲ認ムルノミ。

2. 遊離酸ノ作用

次ニ「0-オキシヒノリン-m-カルボン」酸ヲ非「アルカリ」性 Ringer 液ニ溶解シテ、以テ其心臟ニ對スル作用ヲ檢スルニ、0.05% (此濃度ニ於テハ本物質ハ殆ド飽和ノ状態ニアリ)ニ於テハ直チニ收縮不全ヲ來シ、振幅著シク短縮シ、搏動數大イニ減ズ。然レドモ、心臟ハ直チニ靜止セズシテ、暫ク搏動ヲ續ケ、時間ノ經過ト共ニ衰弱シテ50—60分ニシテ擴張性ニ靜止ス。而シテ0.04%ニテハ靜止ヲ來ス場合ト、然ラザル場合トアリ。更ニ低濃度0.03—0.02%ノ際ニハ漸次心臟ハ衰弱スルモ、長時間ニ互リテ觀察スルニ、一定ノ振幅ヲ以テ搏動ヲ續ク靜止スルニ至ラズ。而シテ以上ノ如ク遊離酸ヲ以テ施行セシ際ニモ、心房ハ心室ノ靜止後尙ホ暫時搏動ヲ續ク。

以上實驗成績ニ徴スルニ、本酸竝ニ其「ナトリウム」鹽ハ共ニ蛙摘出心臟ノ收縮機能ヲ害シ、遂ニハ擴張性ニ靜止セシムル作用ヲ有ス。但シ「ナトリウム」鹽ハ、先ヅ初期ニ一過性收縮不全ヲ惹起セシムルモ、間モナク舊ニ復セシメ、次デ漸進スル心臟衰弱ニ移行セシム、又一一定濃度

ニ於テ屢々又收縮期性靜止ヲ惹起セシメ、其後漸次ニ擴張性ニ移行スルコトアリ。而シテ斯ノ如キ遊離酸又ハ中性鹽ノ心臟作用ハ「サリチール」酸、「アトフアン」又ハ其「ナトリウム」鹽ノ作用ニ酷似スルヲ知ル。

第 2 節 「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸ノ

心臟作用ト他藥トノ關係

余ハ「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸並ニ其「ナトリウム」鹽ノ上記心臟作用ガ「アトフアン」並ニ「サリチール」酸及ビ其「ナトリウム」鹽ノ夫レト本態的ニ同一ナルヤ否ヤヲ檢センガ爲メ、次ノ實驗ヲ施行セリ。

1. 「アトロピン」トノ關係

「サリチール」酸並ニ「アトフアン」及ビ其「ナトリウム」鹽ノ心臟麻痺作用ガ「アトロピン」ニヨリテ影響セラレザルコトハ、曩ニ奥島教授、錦織、Rotter 等ノ認メタル事實ニシテ、余モ再試シテ同成績ヲ得タリ。

而シテ「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸並ニ其「ナトリウム」鹽ノ上記心臟作用ト「アトロピン」トノ關係ハ如何ト云フニ、0.02—0.05%「アトロピン」ヲ以テ前處置スルモ、固有ノ抑制作用發現シ、又本物質ニヨリテ著シク弱メラレタル心臟、又ハ靜止セルモノニ、上記濃度ノ「アトロピン」ヲ作用セシムルモ、何等恢復作用ノ發來ヲ認メ得ズ。

即チ、本物質ノ上記心臟ニ對スル作用ハ「アトロピン」ニヨリテ影響セラレザルコト、「サリチール」酸、「アトフアン」並ニ其「ナトリウム」ト「アトロピン」トノ關係ノ如シ。

2. 心臟興奮藥トノ關係

「サリチール」酸「ナトリウム」ノ心臟作用ハ「クロールカルチウム」並ニ「ヘレボレイン」ニヨリテ影響セラレザルハ奥島教授ノ報告セル所ニシテ、錦織ハ「アトフアンナトリウム」ノ心臟麻痺作用ハ「クロールカルチウム」並ニ「カンフル」ノ如キ心筋興奮劑ニヨリテ影響セラルルコトナシト報ゼリ。余モ2—3ノ心臟興奮劑ト「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸「ナトリウム」トノ關係ニ就テ檢セリ。

即チ、「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸「ナトリウム」ニヨリテ靜止セルモノニ、0.04—0.1%ノ「クロールカルチウム」、0.0005—0.0001%ノ「ストロフアンチン」、0.005—0.01%ノ「ヘレボレイン」ヲ作用セシムルモ、心動ヲ恢復セシムル能ハズ。

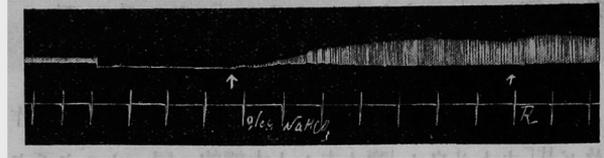
以上實驗成績ニ徴スルニ、本物質ノ上記心臟作用ト心臟興奮藥トノ關係ハ「サリチール」酸、「アトフアン」並ニ其「ナトリウム」鹽ト夫レトノ關係ト同一ナリ。故ニ本物質ノ上記作用ハ、本物質ガ心筋自己ヲ侵襲スルノ結果ナルベシ。

3. 「アルカリ」トノ關係

余ハ「ナトリウム」ノ上記心臟作用ト「アルカリ」トノ關係ヲ檢シタリ。即チ、「ナトリウム」鹽ニヨリ擴張性靜止ヲ來セル心臟ヲ「アルカリ」ヲ含有セザル Ringer 液ニテ洗滌スルモ效無シ、然ルニ心筋ノ完全麻痺ニ陥ルニ先チテ Ringer 液ニテ洗滌スルカ、或ハ靜止セシメタル復藥液中ニ 0.05—0.2%ノ重碳酸「ナトリウム」ヲ加フルカ、又ハ 0.1%ノ重碳酸曹達ヲ加ヘタル Ringer 液ニテ洗滌スルカ、多クノ場合直チニ微動ヲ喚

起シ、次第ニ恢復シテ常規ノ運動ヲ營ムニ至ル(第2圖)。而シテ斯ノ如キ「アルカリ」トノ關係ハ「サリチール」酸「ナトリウム」並ニ「アトフアンナトリウム」ヲ以テ施行セシ際ニモ認メ得タリ。

第 2 圖



50分前ニ0.3%「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸「ナトリウム」ヲ作用セシメタル青蛙心臓

↑ 0.1% 重碳酸「ナトリウム」附加

↑ R. Ringer 液ト交換

次ニ余ハ「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸「ナトリウム」ノ非「アルカリ」性 Ringer 溶液ニ就テ實驗シ、先ノ「アルカリ」性 Ringer 溶液ヲ以テ施行セシ際ノ作用強度ト比較セシニ、非「アルカリ」性 Ringer 溶液中ニ於ケル本物質ノ作用ハ「アルカリ」性 Ringer 液中ニ於ケル作用ヨリ強クシテ、既ニ其0.1%ノ溶液ニ於テ心臓ヲ60—80分ニシテ擴張性ニ靜止セシムルヲ認メタリ。

於茲、余ハ對照トシテ「アルカリ」ノ蛙心臓ニ及ボス影響ヲ考慮スルノ必要ヲ認メ、次ノ實驗ヲ施行セリ。營養液ノ「アルカリ」性 Ringer 液ト非「アルカリ」性 Ringer 液トヲ交換シテ心動ノ狀態ヲ觀察スルニ、數クトモ一定時間内ニ於テハ認ムベキ差異ナシ。又「アルカリ」性 Ringer 液中ニ0.05—0.2%ノ重碳酸「ナトリウム」ヲ加フル時ハ、初期ニ一過性收縮不全ヲ呈スルモ、直チニ恢復シテ、其後一定時間ノ經過ハ前ノ場合ト同様著シキ影響ヲ見ズ。

以上ノ實驗ニ據レバ、本物質中性鹽ニヨリテ起ル心臟麻痺ハ普通ノ強心藥ニヨリテハ、少シモ影響セラザルニ拘ラズ、「アルカリ」ニ因リテハ完全ニ恢復セシメラレ、Ringer 液中ノ「アルカリ」ヲ除去スレバ、本物質ノ毒性増加ス。而モ正常心臟ニ對シテハ、「アルカリ」ハ特別ノ作用ヲ示サズ。

由是觀之、「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸「ナトリウム」ノ上記心臟ニ對スル作用ハ「アルカリ」トノ間ニ何物カ特種ノ關係ヲ有スベキ事明カニシテ、先ヅ中性「ナトリウム」鹽ヨリ「アルカリ」ニヨリテ中和セラルベキ酸性物質ノ轉生セル事ヲ思ハザルヲ得ザルナリ。

Binz²⁾ハ「サリチール」酸「ナトリウム」溶液ニ炭酸ヲ飽和セシメ「エーテル」ヲ以テ振盪スレバ容易ニ「サリチール」酸ヲ遊離セシムルヲ得、更ニ一定壓力ノ下ニ20%ノ炭酸ヲ含有スル0.5%「サリチール」酸「ナトリウム」ハ強烈ナル防腐作用ヲ有スルモ、此濃度ノ「サリチール」酸「ナトリウム」ノミニテハ、斯ノ如キ作用無キヲ認メ、是レ炭酸ノ共存ニヨリ「サリチール」酸「ナトリウム」ヨリ「サリチール」酸ヲ遊離スルノ證ナリト云ヘリ。後奥島教授³⁾ハ抽出臓器ニ就テ詳細ナル實驗ヲ遂ゲ、活動セル臓器ノ新陳代謝産物ノ爲メニ中性ナル「サリチール」酸「ナトリウム」ヨリ酸性ナル「サリチール」酸ヲ生ジ、以テ臓器ニ作用スルコトヲ立證セラレタリ。又齋藤⁴⁾ハ青蛙心臓ニ就テ「サリチール」酸「ナトリウム」ノ Ringer 溶液ニ豫メ磷酸鹽調節液ヲ加

へ置ク時ハ、其心臓ニ對スル作用緩和セラレ、静止ニ至ル迄ノ時間稍著シク延長セラルルヲ認メタリ。錦織⁷⁾ハ「アトフアンナトリウム」ニ就テ摘出臓器ニ對スル作用、防腐並ニ解熱作用ヲ檢シ、前記諸氏ト同様ノ成績ヲ得タリ。

以上諸氏ノ實驗成績ニ徴シ、「サリチール」酸並ニ「アトフアン」ノ「ナトリウム」鹽ノ作用ハ取りモ直サズ新陳代謝ノ結果發生セル酸性生産物ノ影響ニヨリテ遊離シタル「サリチール」酸並ニ「アトフアン」ノ作用ニ因ルベキ事ハ明カナリ。而シテ余ノ場合ニ於テハ如何ト云フニ、即チ、「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」ノ作用ニ其作用ト他藥トノ關係、殊ニ「アルカリ」トノ關係ニ於テハ、恰モ奥島教授ノ曩ニ報告セル「サリチール」酸「ナトリウム」、錦織ノ報告セル「アトフアンナトリウム」ノ摘出蛙心ニ就テ行ヘル實驗ノ結果ト同一現象ナリ。且「サリチール」酸「ナトリウム」並ニ「アトフアンナトリウム」ノ心臓作用並ニ夫レト「アルカリ」トノ關係ニ就テハ、余モ再試シテ同様ノ結果ヲ得タリ。故ニ「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」ノ心筋麻痺作用ハ、活動セル臓器ノ新陳代謝産物ノ爲メニ中性ナル「ナトリウム」鹽ヨリ「オキシヒノリンカルボン」酸ノ遊離スルモノナリト思惟ス。

第 3 節 粘稠度大ナル營養液中ニ於ケル實驗

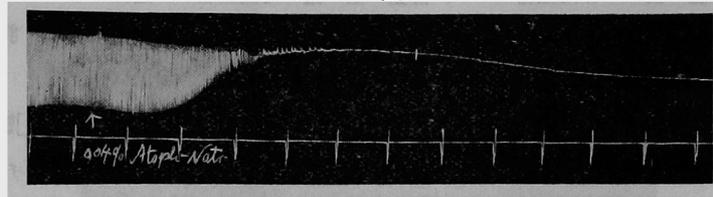
余ハ前實驗ニ於テ、「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」ノ一定濃度ニ於テ、初期ノ一過性收縮不全並ニ其後ノ收縮機能亢進、時トシテハ一時的收縮性静止ヲ呈スル現象ヲ認メタリ。本實驗ハ該作用本態ヲ探索スル目的ヲ以テ施行セラレタルモノナリ。

先ヅ初期ノ一過性收縮不全ニ就テ謂ハンニ、此現象ハ余ノ實驗ニヨレバ本物質ニノミ見ラルルモノニ非ズシテ、「サリチール」酸「ナトリウム」、「アトフアンナトリウム」ノ一定濃度ニ於テモ、亦他ノ「ナトリウム」鹽、例之、重炭酸「ナトリウム」ニモ共通ナル現象ナリ。故ニ心臓組織ト其周圍トノ間ニ交流スル液ノ「ナトリウムイオン」ノ平衡ヲ失スル爲メニ起ルモノナルベシ。

次ニ本物質ノ一定濃度ニ於ケル收縮ノ亢進並ニ一時的ノ收縮性静止ナル現象ハ後記スル如ク「ヤトレン」ニ就テモ、一定濃度ニ於テ認メ得タル所ナルモ、斯ノ如キ現象ノ由リテ來ル原因ニ就テハ、尙ホ解説ニ苦シム所ナリ。余ハ「サリチール」酸「ナトリウム」、「アトフアンナトリウム」並ニ重炭酸「ナトリウム」ニ就テ斯ノ如キ現象ヲ認メ得ルヤ否ヤヲ實驗セリ。

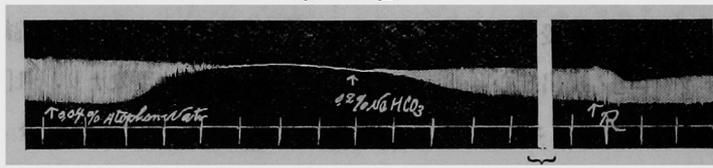
即チ、「サリチール」酸「ナトリウム」0.02—0.5%、「アトフアンナトリウム」0.02—0.5%、重炭酸「ナトリウム」0.05—0.2%ニ就テ、各濃度3例宛實驗セルニ、「サリチール」酸「ナトリウム」並ニ重炭酸「ナトリウム」ニ於テハ如何ナル濃度ニ於テモ、斯カル現象ヲ認ムル能ハズ、「アトフアンナトリウム」ニ就テハ、稀薄濃度0.04—0.08%ニ於テ、之ヲ認メラレタリ(第3圖A)。而シテ「アトフアンナトリウム」ニ因リ一時的收縮性静止ヲ來セル際、或ハ該收縮性静止ガ擴張性静止ニ變ゼン際ニ、重炭酸「ナトリウム」0.1%ヲ作用セシムル時ハ漸次恢復シテ舊ニ復スルヲ認メタリ(第3圖B)。

第 3 圖 A



↑ 0.04% 「アトフアンナトリウム」

第 3 圖 B



↑ 0.04% 「アトフアンナトリウム」

↑ 0.2% 重炭酸「ナトリウム」

↑ R. Ringer 液交換

以上ノ如ク、一時的ノ收縮性静止ハ「サリチール」酸並ニ重炭酸「ナトリウム」ニ於テハ認め得ザル現象ナルガ故ニ、先ノ一過性收縮不全ノ如ク、「ナトリウム」鹽ニ共通ノ現象ニ非ズシテ、本酸鹽固有ノ作用ナリ。

擬テ進ンデ先ノ初期ノ一時的收縮不全ノ機轉ニ就テ考フルニ、之ニ就テ奥島教授ハ「サリチール」酸「ナトリウム」ノ Ringer 溶液中ノ「ナトリウム」分子ノ量ヲ變更シテ、之ヲ證明セリ。且心筋麻痺毒タル「クロールカリウム」ヲ心臓外面ニ、「サリチール」酸「ナトリウム」ヲ内面ニ作用セシムル時、或ハ内面ニ「サリチール」酸「ナトリウム」ト同時ニ心筋興奮薬タル「クロールカルチウム」、「ヘレボレイン」等ヲ作用セシムル時、此現象ノ起コラザルヲ見テ、之ヲ心臓外層ノ擴張機興奮カ、心臓内層ノ收縮機衰弱カノ何レカニ由來スルモノナリト云ヘリ。曩ニ Holste¹⁰⁾ ハ内面ヨリセル稀薄ナル「ストロファンチン」ノ擴張作用ハ Ringer 營養液ノ粘稠度低キ爲メニ毒液ガ容易ニ外層ニ侵入スルニ因ルベシト爲シ、Albanese 營養液ヲ以テ一定ノ粘稠度ヲ保有セシメ、是ニ稀薄ナル「ストロファンチン」ヲ加フルコトニヨリテ内面作用ヲ著明ニ發揮シテ、收縮性ニ静止スルコトヲ實證セリ。錦織ハ此事實ニ鑑ミ「アトフアンナトリウム」ニ就テ、其 Ringer 液ノ代リニ Albanese 營養液ヲ以テ心臓内面ニ作用セシムル時ハ、一過性收縮不全ノ現ルコト無キヲ以テ、此一過性收縮不全ヲ目シテ、「ナトリウムイオン」ノ平衡失調ニヨリ起コル擴張機ノ一時的刺戟現象ナリト云ヘリ。

故ニ余ハ、本物質ノ初期抑制作用ノ本態ヲ究メン爲メ、錦織氏法ニ準ジ、1—2% ノ「アラビアゴム」ヲ加ヘタル Ringer 液ヲ以テ本物質ノ溶液ヲ作り、次ノ實驗ヲ行ヘリ。

即チ、營養液ヲ 0.8—0.3% 「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」ノ「アラビアゴム」加 Ringer 液ト交換スルニ、一過性ノ收縮不全ハ此場合認めルコト能ハズシテ、直チニ收縮亢進シ、3—6 分ヲ經レバ、次第ニ擴張不全發來シ、時間ト共ニ益々明カトナル、然レドモ漸次收縮減弱スルト共ニ、遂ニハ擴張性静止ヲ

來ス。而已ナラズ、前記セルガ如キ一時的收縮期靜止アリテ、後漸次ニ擴張性ニ變ズル場合ヲ屢々認メ得タリ。

余ハ對照トシテ Ringer 溶液ヲ「アラビアゴム」加 Ringer 液ト交換シテ檢スルニ、一時的ニ僅ナル收縮亢進ヲ來スモ、2—3分ニシテ舊ニ復シ、一定時間ハ變化ナキヲ知リタリ。又勿論「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」ヲ以テセル如キ著明ナル收縮亢進作用ノ發來ヲ認ムルコトナカリキ。

由是觀之、「アラビアゴム」加 Ringer 液ハ通常 Ringer 液ニ比シ、粘稠度大ナルガ故ニ「ナトリウムイオン」ノ心筋外層ニ侵入スルコト緩徐ニシテ從ツテ鋭敏ナル擴張機ノ興奮ヲ惹起セシムルニ至ラザルモノト考ヘ得ラルルヲ以テ、余ハ初期ノ一過性收縮不全ヲ目シテ、錦織ト同様ニ、「ナトリウムイオン」ノ平衡失調ニヨリ起ル擴張機ノ一時的刺戟現象ナリト謂ハント欲ス。而シテ一定濃度ニ於テ稀ニ認メ得ラルル收縮ノ異常ナル興奮現象ハ他ノ「ナトリウム」鹽、例ヘバ、重碳酸「ナトリウム」ニ於テハ斯ノ如キ現象ヲ認ムル能ハザルガ故ニ、之等ノ兩作用ハ、本物質自己ニ因ル收縮機興奮作用ニ歸セント欲ス。之等作用ハ粘稠度大ナル營養液中ニテモ同様ニ現ル。

第 2 章 「 α -8-オキシヒノリンカルボン」酸

既ニ緒言ニ於テ記述セシ如ク、本物質ハ其構造ニ於テ、水酸基ニ對スル「カルボキシル」基ノ位置ガ前物質ト比較シテ異ルノミ。余ハ本物質ノ心臓ニ對スル作用ヲ檢スルト共ニ、其作用強度ヲ前物質ト比較セントセリ。

先ヅ其「ナトリウム」鹽ニ就テ檢シタリ。其成績ニ據レバ、其作用ハ前記物質ト同様ニシテ、又「アトロピン」、2—3 興奮藥並ニ「アルカリ」トノ關係ニ就テモ前物質ノ場合ト同様ナリ。然レドモ其強度ハ遙ニ弱ク、即チ Ringer 溶液中ニ於テハ 1% ノ濃厚液ニ就テ、1 時間乃至 1.5 時間ニシテ心臓ヲ擴張性ニ靜止セシメ、其 0.5% 溶液ニテハ 2 時間以內ニ靜止セシムル場合アルモ多クハ靜止セシメズ。非「アルカリ」性 Ringer 溶液ニテハ 0.5% ニ就テ 1—2 時間ニ靜止セシメ 1% ニテハ 50 分ニシテ靜止セシム。

次ニ本物質遊離酸ノ非「アルカリ」性 Ringer 溶液ニ就テ實驗セント試ミタルモ、甚ダ溶解シ難ク、其飽和溶液ヲ作リテ實驗シタルニ、心臓ヲ停止セシムルニ至ラズ。而シテ其 0.025—0.02% 溶液ハ何等作用ヲ及ボサズ。之ヲ前物質ガ 0.025% ニ於テ心臓運動ヲ減弱セシムルニ比較スレバ、酸トシテノ作用モ前物質ヨリ弱キガ如ク考ヘラル。

以上實驗成績ニ徴スルニ、本物質ノ作用ハ前記物質ト同様ナルモ、其作用強度ハ「ナトリウム」鹽ニテ、遊離酸ニテモ前物質ヨリ遙ニ劣ルヲ知ル。

第 3 章 「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸

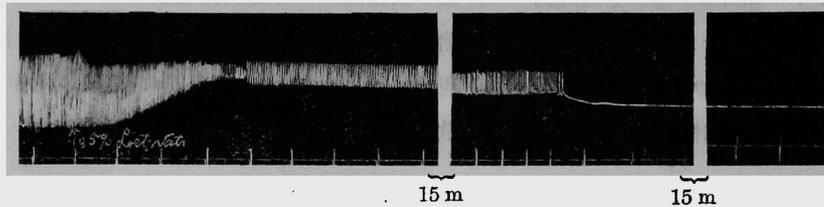
摘出青蛙心臓ヲ Ringer 液ヲ以テ營養シ、其運動ノ整調スルヲ待チテ「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸「ナトリウム」ノ 1—0.8% ノ Ringer 溶液ト交換スルニ、直チニ心臓ノ收縮力著シク減弱シ、時トシテハ、一時的靜止ヲ來スモ、數分ノ後微動ヲ起ス、後再ビ收縮力減弱シ、擴張延長、搏動緩徐ヲ來シ、

15—20分ニシテ擴張的ニ靜止ス。0.5—0.3%ニ於テハ初期ニ一過性收縮不全ヲ呈シ、1—2分ニシテ次第ニ收縮恢復スルト共ニ、擴張不全ヲ來シ、搏動數稍増加シ、足線稍上行ス。然レドモ時ト共ニ收縮減弱シ、擴張期延長、搏動數減ジ、多クノ場合半擴張期ニ停止シ後擴張位ニ變ズ。

今之等毒濃度ノ場合心臟靜止ニ至ル時間的關係ニ就テ見ルニ、0.5%ニ於テハ30—35分、0.3%ニテハ60分ナリ。

而シテ本物質ニ於テモ、稀ニ0.5%ニ於テ、「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」竝ニ「アトフアンナトリウム」ノ一定濃度ニ於テ認メタルガ如キ、一時的收縮期靜止ヲ認メ得タリ（第4圖）。而シテ何レノ場合ニ於テモ、心房ハ心室ノ靜止後尙ホ一定時間搏動ヲ續クルヲ認メタリ。

第 4 圖



↑ 0.5% 「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸「ナトリウム」

更ニ低濃度0.2%ニ於テモ尙ホ毎常心臟ヲ靜止セシメ得ルモ、0.1%ニ於テハ稀ニ靜止セシムルニ過ギズ。通常0.1—0.05%ニ於テハ初期ノ收縮不全殆ド認ムルコト無ク、收縮擴張共ニ稍充進シタル後、心臟ハ稍衰弱ニ移行ス。然レドモ長時間ニ亙リ觀察スルモ心臟ハ一定ノ振幅ヲ保チテ搏動ヲ續ケ靜止スルコト無シ。

以上實驗成績ニ見ルニ、本酸「ナトリウム」鹽ハRinger液中ニ於テ前記二物質ト同様ノ作用ヲ呈スルモ、唯收縮幾ニ對スル興奮作用ガ前二者ヨリ強キヲ思ハシム。

次ニ遊離酸ノ非「アルカリ」性Ringer溶液ニ就テ實驗ヲ施行セリ。

其成績ニ據レバ、0.1—0.08%ヲ作用セシムル時ハ心臟ハ一時的ニ殆ド靜止スルモ、時間ノ經過共トニ微動ヲ呈シ、遂ニ1.5—2時間ニシテ擴張位ニ靜止ス。而シテ0.05%ニ於テハ心臟ヲ靜止セシムルコト殆ド稀ニシテ、其以下ノ濃度ニテハ靜止セシムルニ至ラズ。

上記ノ「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸竝ニ其「ナトリウム」鹽ノ心臟麻痺作用ハ「アトロピン」ノ處置ニヨリテ抑制スルコト能ハズ、又「ナトリウム」鹽ニヨリテ靜止セルモノハ、心筋興奮藥「クロールカルチウム」、「ヘレボレイン」ヲ作用セシムルモ恢復セズ。又非「アルカリ」性Ringer液ニテ洗滌スルモ恢復ノミナラズ微動ガモ喚起スルコト能ハズ。然レドモ、0.1—0.2%重炭酸「ナトリウム」ヲ加フルカ、或ハ微量「アルカリ」ヲ加ヘタルRinger液ヲ以テ洗滌スレバ徐々ニ微動ヲ惹起シ、遂ニ殆ド恢復ス。然レドモ、其恢復ニ要スル時間ハ余ノ實驗ニ於テハ前記物質ヨリモ遙ニ大ニシテ、稀ニハ交換後、或ハ注加後30分後ニ於テ微動ヲ呈シ恢復スルヲ認メタルモノアリタリ。

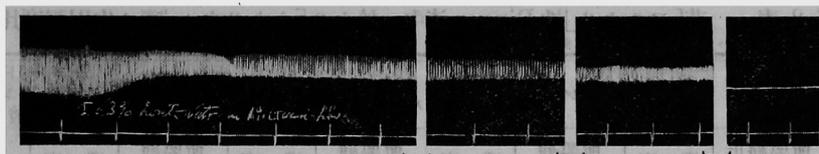
次ニ「ナトリウム」鹽ノ非「アルカリ」性Ringer溶液ヲ製シ、夫レニ就テ實驗シ、先ノ場合ト比較セシニ、其作用僅ニ強ク發見スルヲ認ム。即チ、0.5%ニテ24—30分、0.1%ニテ60—120

分ニシテ静止セシム。

以上實驗成績ニ徴スルニ、本物質モ亦、前物質ト同様ノ心臓作用ヲ有スルモノニシテ、就中其「ナトリウム」鹽ニヨル最後ノ心筋麻痺ハ「アルカリ」トノ間ニ特殊ノ關係ヲ有スルコトヲ知ル。仍リテ、「ナトリウム」鹽ハ「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」ト同一ノ藥理ノ下ニ上記心臓作用ヲ惹起スルモノナルベシト思惟ス。

次ニ余ハ1—2%「アラビアゴム」ヲ加ヘタル Ringer 液中ニ於ケル本物質ノ作用ヲ檢シタリ。即チ0.5—0.3%ニ於テハ、初期ノ一過性收縮不全ヲ呈スルコト無く、1—2分後ニ收縮強盛トナルト共ニ擴張不全ヲ來シ、緊張上昇シ、後時間ノ經過ト共ニ收縮減弱シ、擴張力ヲ増シ行クモ、次第ニ搏動數ヲ減ジテ遂ニハ半收縮性ニ静止ヲ來ス。然レドモ該静止ハ漸次擴張性静止ニ移行ス（第5圖）。而シテ斯ノ如キ作用ハ0.2%ニ於テモ毎常認メ得ラルルモノニシテ、0.1%ニ於テハ稀ニ認メ得ルニ過ギズ。

第 5 圖



1%「アラビアゴム」加 Ringer 液中ノ作用

↑ 0.3%「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸「ナトリウム」

由是觀之、「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸「ナトリウム」ノ一定濃度ニヨル一過性ノ收縮不全ニ對シテモ亦、一定濃度ニヨル收縮亢進作用ニ就テモ「オキシヒノリンカルボン」酸「ナトリウム」ノ場合ト同様ニ説明シ得ベケン。即チ、前者ノ現象ハ、溶液中ノ「ナトリウムイオン」ノ平衡失調ニヨル外層擴張機興奮ニ基クベク、後者ノ現象ハ、本物質自己ニ因ル心筋興奮作用ニ歸スルヲ得ベシ。

第 4 章 前記諸物質ト「サリチール」酸並ニ「アトファン」トノ作用強度比較

余ハ前記實驗ニヨリ之等三物質ガ、「サリチール」酸並ニ「アトファン」ノ夫レト同一藥理ノ下ニ發揮セラルルヲ知リタルヲ以テ、此處ニ「サリチール」酸並ニ「アトファン」ト之等三物質トノ作用強度ノ比較ヲ試ミタリ。

其成績ニ據レバ、「ナトリウム」鹽トシテノ作用ハ、「アトファン」最モ強ク、「サリチール」酸之ニ亞ギ、「7-ヨード-3-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸並ニ「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸ノ作用強度ハ「サリチール」酸ヨリ弱クシテ、「 α -8-オキシヒノリンカルボン」酸最モ劣ル。而シテ酸トシテノ作用ハ、「サリチール」酸並ニ「アトファン」殆ド同程度ニシテ、「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸之ニ亞キ、次ハ「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸ニシテ、「 α -8-オキシヒノリンカルボン」酸ハ最モ劣ルヲ知ル（第1—3表參照）。

第 1 表 「アルカリ」性 Ringer 液中ニ於ケル「ナトリウム」鹽ノ作用強度比較

「サリチール」酸		「アトフアン」		「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸		「α-8-オキシヒノリンカルボン」酸		「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフォン」酸	
濃 度	所要静止時間(分)	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間(分)
0.5 %	10—12m	0.5 %	8—10m	0.8 %	15—20m	1 %	40—60m	1 %	15—20m
0.3		0.3	10—15m	0.5	25—35m	0.5	120m—∞	0.8	25m
0.1	20—30m	0.1	30m	0.3	50m	0.3	∞	0.5	30—35m
0.08	50—60m	0.08	60—80m	0.25	80m—∞			0.3	60m
0.05	120m—∞	0.05	90—120m	0.2	∞			0.1	120m—∞
0.03	∞	0.03	∞					0.08	∞

第 2 表 非「アルカリ」性 Ringer 液中ニ於ケル「ナトリウム」鹽ノ作用強度比較

「サリチール」酸		「アトフアン」		「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸		「α-8-オキシヒノリンカルボン」酸		「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフォン」酸	
濃 度	所要静止時間(分)	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間
0.5 %	5—6m	0.5 %	2—3m	0.8 %	10m	1 %	30m	0.5 %	24—30m
0.3	7—9m	0.3	4—6m	0.5	18—20m	0.5	60m	0.3	47—50m
0.1	10—12m	0.1	8—10m	0.3	40—50m	0.3	∞	0.1	80—120m
0.05	22—25m	0.05	15—18m	0.2	60m			0.05	∞
0.04	35m	0.04	20m	0.1	60—80m				
0.035	60—80m	0.035	35m	0.05	∞				
0.03	∞	0.03	40—50m						
		0.025	80m						
		0.01	∞						

第 3 表 非「アルカリ」性 Ringer 液中ニ於ケル遊離酸ノ作用強度比較

「サリチール」酸		「アトフアン」		「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸		「α-8-オキシヒノリンカルボン」酸		「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフォン」酸	
濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間	濃 度	所要静止時間
0.04 %	直 =	0.03 %	12—15m	0.05 %	50—60m	飽和		0.1 %	} 90—120m
0.03	7—8m	0.025	25m	0.04	80m—∞	溶液	∞	0.08	
0.025	15—25m	0.02	40—60m	0.03	∞	0.025%	∞	0.05	∞
0.02	60m—∞	0.01	∞					0.04	∞
0.01	∞								

而シテ之等物質ノ「ナトリウム」鹽ヨリ酸ノ遊離能力ハ單ニ此成績ノミニテハ明瞭ナリト謂ヒ難キモ、以上ノ比較ヨリ判斷スレバ、「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸並ニ「アトフアン」最モ大ニシテ、「サリチール」酸ニ劣ラザルモノノ如ク、「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸之ニ亞ギ、「 α -0-オキシヒノリンカルボン」酸最モ劣ル(第4表)。

第4表 遊離酸並ニ「ナトリウム」鹽ノ毒性比較

物 質 名	「ナトリウム」鹽	遊 離 酸	毒 性 ノ 比
「サ リ チ ー ル」 酸	0.035 %	0.02 %	1:1.5
「ア ト フ ア ン」	0.025	0.02	1:1
「8-オキシヒノリン-7-カルボン」 酸	0.1	0.05	1:2
「 α -8-オキシヒノリンカルボン」 酸	0.5		
「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸	0.1	0.08	1:1

奥島教授ニ據レバ、芳香酸鹽ノ作用強度ハ、其鹽ヨリノ遊離酸ノ遊離性ト遊離酸ノ毒性トニ關係スルト云フ。然レドモ此處ニ比較セル物質ニ於テハ、酸ノ遊離性ハ著シキ懸隔ヲ示サズ、從ツテ之等物質ノ「ナトリウム」鹽ノ作用強度ハ酸ノ作用強度ト略ボ平行セリ。而シテ兩「オキシヒノリンカルボン」酸ノ内ニテハ「メタ」置換體ノ作用強度ハ「アナ」置換體ノ夫レニ優ルヲ知ル。

總 括

1. 「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸並ニ其「ナトリウム」鹽ハ何レモ途ニハ心臟ニ對シ麻痺作用ヲ呈シ、心臟ヲ擴張性ニ靜止セシム。
2. 「ナトリウム」鹽ノ一定濃度ニ於テハ初期一過性收縮不全ヲ呈ス、該現象ハ「ナトリウムイオン」ノ平衡失調ニ因ル。而シテ粘稠度大ナル營養液中ニテハ發現セザルガ故ニ擴張機ノ一時的刺戟現象ニ歸スベキモノナラン。又「ナトリウム」鹽ニテハ初期ノ收縮不全ノ後反對ニ收縮機能亢進ノ觀アリ。又稀ニ一定濃度ニ於テハ一時的ニ收縮性靜止ヲ來ス場合アリ。又一時的收縮期靜止ハ「アトフアン」ノ低濃度(0.04—0.08%)ニ於テモ認め得ラルル現象ナレドモ、他ノ「ナトリウム」鹽ニテハ見ルコト能ハズ。故ニ之等作用ハ本物質自己ニヨル收縮機ニ對スル亢奮作用ニ歸スベキモノナラン。
3. 「ナトリウム」鹽ノ心臟麻痺作用ハ「アルカリ」トノ間ニ特殊ノ關係ヲ有シ、恰モ「サリチール」酸並ニ「アトフアン」ノ「ナトリウム」鹽ノ場合ト同一ノ關係ヲ示ス。故ニ「8-オキシヒノリン-7-カルボン」酸「ナトリウム」ノ心臟作用ハ新陳代謝產物ノ爲メニ夫レヨリ轉生セラレタル酸ニ因スルモノナリ。
4. 「 α -8-オキシヒノリンカルボン」酸並ニ其「ナトリウム」鹽ノ作用ハ前物質同様ナルモ、其

作用強度著シク劣ル。

5. 「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸竝ニ其「ナトリウム」鹽ノ心臟ニ對スル作用竝ニ其作用ト他藥トノ關係ハ前物質ノ夫レト略ボ相同ジ。唯其「ナトリウム」鹽ノ收縮機ニ對スル亢奮作用ガ前2者ヨリ強キコトヲ異ニスルノミ。

6. 二種ノ「オキシヒノリンカルボン」酸竝ニ「アトファンナトリウム」ノ一定濃度ニ於テ、殊ニ粘稠度大ナル營養液中ニ於テ見ル收縮期ノ亢進乃至一時的收縮期靜止ハ「サリチール」酸「ナトリウム」ニ於テハ認ムル能ハザリキ。

7. 之等諸物質ノ「ナトリウム」鹽ノ作用強度ハ主トシテ遊離酸ノ夫レノ差異ニヨリ定マリ、酸ノ遊離能力ハ互ニ著差ナク、從ツテ此差等ハ大ナル影響ヲ有セズ。

結 論

同分異性體ナル二種ノ「オキシヒノリンカルボン」酸竝ニ其「ナトリウム」鹽ノ作用ハ「サリチール」酸竝ニ「アトファン」ノ夫レニ類似シ、其作用強度ハ、水酸基ニ對スル「カルボキシル」基ノ位置ニ重大ナル關係ヲ有スルモノニシテ、「メタ」置換體ノ作用強度ハ「アナ」置換體(?)ノ夫レニ優ル。「7-ヨード-8-オキシヒノリン-5-ズルフオン」酸竝ニ其「ナトリウム」鹽ノ作用モ、恰モ亦以上諸物質ト同様ナリ。(3. 10. 4. 受稿)

文 獻

- 1) S. Fränkel, Arzneimittel Synthese, S. 553, 1921.
- 2) Binz, Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 27, S. 384, 1876.
- 3) 奥島, 京都帝國大學醫科大學紀要, 第3卷, 667頁, 1876.
- 4) 菅野, 京都醫學會雜誌, 第19卷, 1127頁, 大正11年.
- 5) L. Rotter, Zeitschr. f. exp. Patholog. u. Therap., Bd. 19, S. 176, 1918.
- 6) E. Frank u. Gertrud, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 77, S. 361, 1914.
- 7) 錦織, 京都醫學雜誌, 19卷, 285頁, 1922.
- 8) Claus, Ausführliches Lehrbuch d. pharm. Chem., von E. Schmidt, Bd. II Abt. II, S. 1636, 1923, u. Arzneimittel Synthese von S. Fränkel, S. 605, 1921.
- 9) 齋藤, 京都醫學會雜誌, 12卷, 699頁, 1923.
- 10) Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 70, S. 441, 1912.

Kurze Inhaltsangabe.

Über den Wirkungsmechanismus der 2 isomeren Oxychinolin-carbonsäure und des Loretins sowie Vergleichung desselben mit Salicylsäure und Atrophan.

Von

Hisashi Tanaka.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität, Okayama.

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

Eingegangen am 4. October, 1928.

Es wurde die Wirkung dieser aromatischen Säuren und ihrer Natriumsalze am Froschherzen untersucht, um zu sehen, ob diese Salze den gleichen Wirkungsmechanismus wie Salicylat und Atrophannatrium haben und welcher quantitative Unterschied zwischen ihnen sich zeigt. Die zum Versuche herangezogenen Gifte waren 8-Oxychinolin-7-carbonsäure, α -8-Oxychinolincarbonensäure, 7-Jod-8-Oxychinolin-5-sulfonsäure (Loretin) und ihre Natriumsalze. Die Resultate können wie folgt zusammengefasst werden:

1. Die beiden Oxychinolincarbonensäuren und ihre Natriumsalze haben eine lähmende Wirkung auf das isolierte Froschherz und führen es schliesslich zum diastolischen Stillstand.

2. Bei Einführung von Natriumsalzen, gelöst in Ringerlösung, tritt sofort eine Abschwächung der Systole auf, welche aber in kurzer Zeit nachlässt. Diese initiale Herzschwäche ist die Wirkung des Natriumions, da diese auch bei anderen Natriumsalzen, wie Natriumsalicylat und -carbonat, ebenfalls nachgewiesen wird. Diese Wirkung bleibt dagegen bei Anwendung der gummihaltigen Nährlösung von höherer Viskosität aus. Sie scheint daher von der Reizerscheinung des äusseren diastolischen Apparates abhängig zu sein. Nach dieser initialen Herzschwäche rufen diese Salze eine Verstärkung der Systole, seltener einen vorübergehenden Stillstand in Systole hervor. Diese Wirkung lässt sich auch bei Atrophannatrium, nicht aber bei anderen Natriumsalzen beobachten. Infolgedessen wird die systolische Verstärkung oder der Stillstand auf die spezifische Wirkung dieser Substanz zurückgeführt. Sie wird ferner auch bei Anwendung von gummihaltiger Nährlösung in gleicher Weise ausgelöst.

3. Die lähmende Wirkung in dem weiteren Verlauf kann niemals durch gewöhnliche Herzmittel wie Calcium, Strophanthin und Helleborein günstig beeinflusst werden, während sie im Gegensatz dazu durch vor- oder nachherigen Alkalizusatz verhindert, resp.

beseitigt wird, gerade wie es bei Salicylat und Atophannatrium der Fall ist. Daraus geht hervor, dass diese lähmende Wirkung dieser Salze auf die unter dem Einfluss der bei der Arbeit des Organs sich bildenden Stoffwechselprodukte abgespaltene freie Säure zurückzuführen ist.

4. Unter den 2 Oxychinolincarbonsäuren ist die Wirkung der α -8-Oxychinolincarbonsäure, sowohl Natriumsalze als auch freie Säure, schwächer als die der 8-Oxychinolin-7-carbonsäure.

5. Die Wirkung der 7-Jod-8-Oxychinolin-5-sulfonsäure und ihres Natriumsalzes auf das Froschherz, sowie die Beziehung zu anderen Giften samt Alkali werden ebenso wie bei den vorigen Substanzen, folglich auch bei Salicylsäure und Atophan, nachgewiesen. Nur die die Systole verstärkende Wirkung wurde etwas stärker als bei den anderen gefunden.

6. Der Wirkungsmechanismus des Salzes zweier Oxychinolincarbonsäure und der 7-Jod-8-Oxychinolin-5-sulfonsäure ist dem Wesen nach dem des Salicylates und des Atophan natriums gleich.

7. Die Fähigkeit, die freie Säure abzuspalten, ist unter 3 Substanzen bei 7-Jod-8-Oxychinolin-5-sulfonsäure am grössten, und der des Atophans ähnlich. Aber da sie als freie Säure schwächer ist als 8-Oxychinolin-7-carbonsäure, so gleicht das Natrium Salz dieser Säure dem der letzteren. Das Salz der α -8-Oxychinolincarbonsäure ist am schwächsten wirksam, weil ihre freie Säure auch schwächer ist. Daher ist die Wirkungsstärke der Salze von der Toxizität der freien Säure und der Abspaltbarkeit der Säure abhängig.

