

原 著

6'-Aminohydrocinchonidine の薬理学的研究

IV. 組織呼吸に及ぼす影響

昭和31年7月2日受付

信州大学医学部薬理学教室(主任:赤羽治郎教授)

河 村 敏 郎

I. 緒 言

Quinine 及びその誘導体の組織呼吸に及ぼす影響については、呼吸ガス代謝に及ぼす影響とともに、その解熱作用の機構を明らかにしようとして、また Quinidine などの特殊な心臓作用の機構を明らかにしようとして、古くから研究されてきたところのものである。

Quinine の組織呼吸に及ぼす影響については、Lipschitz und Freund^① はカエル筋について、0.1%の濃度にて56%抑制し、Rona and Block^②も赤血球の O₂ 消費は0.067%以上で抑制せられるが、抑制作用の出現に先立つて、促進作用が認められたという。Hiramatsu^③ もウサギの肝・腎・筋について、肝・腎では0.16%、筋では0.01%ないし0.02%の濃度で抑制が認められたといふ、宮田^④もウサギについて、肝では0.12~0.14%、腎では0.04%、筋では0.02%が O₂ 消費を抑制するに要する最小有効濃度であるといっている。大沢^⑤もラット肝・腎について実験し、濃度により初期亢進を認める場合もあるが、のちにはすべて抑制を認めたといふ、さらに大沢はラットに Quinine を注射したのち、肝・腎の O₂ 消費量を測定して、初期に亢進を認めたという。同様に水谷^⑥もラットに Quinine を皮下注射したのち、肝・腎・心筋・脾・骨格筋・甲状腺について O₂ 消費量を測定して、肝・腎・脾では軽度の、骨格筋・甲状腺ではやゝ高度の抑制を認め、浅川・天竺^⑦もウマ、ウサギの赤血球について同様に抑制を認めた。また森^⑧は Oxidase 反応の抑制を認めて、その作用は甲状腺ホルモンと拮抗するといっている。最近 Webb^⑨ らは、ラット心室筋について実験し、 $3 \times 10^{-4} M$ の濃度の Quinidine は 30~40% で O₂ 消費を 32% 抑制し、Quinine では同濃度にて、Quinidine の 1/3 だけ抑制するのを認めて、ウサギの心房不応期の延長が、Quinine は Quinidine に比して 1/2 であることと比較して Quinine と Quinidine の心臓作用の機構を考える上に興味ある点であると述べている。また宮田^④もウサギ肝・腎・筋について、Quinidine は Quinine の約2

倍の強さのあることを認めている。

著者は東大薬学科落合教授^⑩ が Quinine の C₆ 位のメトキシ基をアミノ基で置換してえられた 6'-Aminohydrocinchonidine (以下 6'AHC と略) について、ラットの心房筋・心室筋・腎臓及び肝臓の O₂ 消費量に及ぼす影響するかを Quinine, Quinidine と比較研究した。

II. 実験材料及び実験方法

体重 100~200g のラットを一定食餌にて、一定期間飼育したのちに実験に使用した。ラットは撲殺后たぎちに心房筋・心室筋・肝臓・腎臓を摘出して、心房筋・心室筋はたぎちに、肝臓・腎臓は重曹を添加しない Ringer 液に入れて冷蔵庫に保存し、約 4h 後に実験に供した。実験装置として、Warburg の組織呼吸測定装置を使用し、直接法によつて各臓器の O₂ 消費量を測定した。容器として内腔約 20cc の円錐状器を使用した。

浮游液として Ringer 液^⑪を使用し、0.2% のブドウ糖を添加した。PH は 7.4 である。薬物はこの浮游液に所要濃度に溶解した。各容器にはあらかじめ、O₂ にて飽和した上記浮游液 3.5cc (対照) または薬物溶液 3.5cc、CO₂ 吸収のために 20% KOH 0.5cc を入れ、CO₂ の吸収を良好にするために濾紙^⑫を使用した。各容器にはガス圧 100mm 前後にて、容器を振盪しながら 3ml O₂ を通じた。振盪回数には 1ml に 100 回とし、38°C にて実験を行つた。実験開始前約 20ml 振盪して、容器内の温度の一定になつたのち、30ml 毎に manometer の目盛をよみ、2h 観察した。

実験終了后たぎちに組織を蒸溜水にて洗滌して、105~110°C にて 2h 乾燥し、化学天秤にて秤量して、それより呼吸係数 Q_{O₂}^⑬ を算出した。実験薬物として 6'AHC の作用を比較研究するために、Quinine HCl C₂₀H₂₄N₂O₂ · HCl + 2H₂O, Molwt. 396.7, Quinidine H₂SO₄ (C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄ + 2H₂O, Molwt. 782.51 を使用した。各薬物は Mol 濃度にて比較したが、上記浮游液に溶解した場合の PH は 7.4 であ

る。

Ⅲ. 実験成績

表の説明: 30m, 60m, 90m, 120m, の各臓器の O₂ 消費量を Q_{O₂} にてあらはし, -Q_{O₂} の欄に示した。各薬物の抑制または亢進の強さを比較するために, 増減の度を計算し, それを%であらはして, 増減%の欄に示した。増減%は次式にて計算し, 負号を附したものは O₂ 消費量の減少を, 正号を附したものは O₂ 消費量の増加を示す。

$$\text{抑制した場合の\%} = \frac{\text{対照実験 } Q_{O_2} - \text{薬物溶液使用時 } Q_{O_2}}{\text{対照実験 } Q_{O_2}} \times 100$$

$$\text{亢進した場合の\%} = \frac{\text{薬物溶液使用時 } Q_{O_2} - \text{対照実験 } Q_{O_2}}{\text{対照実験 } Q_{O_2}} \times 100$$

各表最下段に実験全例の Q_{O₂} 及び%増減の平均値を示した。

1) 心房筋にたいする作用

1×10⁻³M: 6'AHC, Quinine, Quinidine とともに, 30m より 120m にわたり, O₂ 消費を抑制するが, 6'AHC は他の 2 薬物に比して, はるかに抑制効果が弱く, Quinine これにつき, Quinidine は最も強く作用する。Quinine, Quinidine は 60m にて 50% 以上の抑制が

認められるが, 6'AHC でははるかに少く, 120m で Quinine, Quinidine ではほとんど O₂ 消費の停止するに反して, 6'AHC では 20~40% の抑制を示すにとどまる (第 1 表)。

1×10⁻⁴M: 6'AHC では対照とほとんど差を認めないが, ときにはかえつて亢進を示した場合もある。Quinine, Quinidine では抑制が認められ, Quinidine は他 2 薬物に比して強く作用する。

1×10⁻³M の濃度にては, 各薬物ともに時間の経過につれて抑制度も大になつたが, 1×10⁻⁴ の濃度では, 時間の経過による抑制の増大は明瞭でない (第 2 表)。

2) 心室筋にたいする作用

1×10⁻³M: 6'AHC, Quinine, Quinidine とともに, 30m から 120m にわたり, O₂ 消費を抑制するが, 6'AHC は他 2 薬物に比して, はるかに抑制作用が弱く, Quinidine が最も強く作用する。6'AHC は 120m にて 50% 前後の抑制を示すのみであるが, Quinine, Quinidine では O₂ 消費はほとんど停止する。3 薬物ともに時間の経過とともに, 抑制度も大となる (第 3 表)。

1×10⁻⁴M: 6'AHC では 4 例中 2 例に O₂ 消費量の僅かな減少を認め, 1 例ではほとんど変化なく, 1 例ではかえつて増加を認めた。Quinine, Quinidine では

第 1 表 6'-Aminohydrocinchonidine (1×10⁻³M) のラット心房筋組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%
No. 1	対 照	10.5		9.2		8.0		7.3	
	6'AHC	8.5	-19.0	8.2	-11.0	5.7	-28.7	4.5	-38.2
	Quinine	5.8	-44.8	4.8	-47.8	1.7	-78.7	0.7	-89.0
	Quinidine	4.9	-53.4	3.1	-66.3	0.8	-90.0	0.5	-93.2
No. 2	対 照	14.0		14.6		13.4		10.5	
	6'AHC	13.3	- 5.0	13.3	- 8.8	11.0	-18.0	8.5	-19.4
	Quinine	5.9	-57.8	4.6	-68.5	3.5	-73.8	0.8	-92.4
	Quinidine	5.0	-64.2	3.5	-76.0	2.7	-79.8	0.5	-95.2
No. 3	対 照	12.7		11.1		11.6		12.7	
	6'AHC	8.9	-30.0	4.8	-56.8	5.2	-55.2	4.1	-67.7
	Quinine	9.5	-24.1	5.1	-54.0	2.9	-75.0	1.5	-88.2
	Quinidine	6.3	-50.4	3.3	-70.3	2.0	-87.8	0.3	-97.6
No.21	対 照	15.8		14.7		12.6		9.7	
	6'AHC	15.7	- 0.7	14.4	- 2.2	10.5	-16.7	8.0	-17.6
	Quinine	10.0	-36.8	5.7	-61.3	1.0	-92.1		
	Quinidine	9.3	-41.1	3.8	-74.2	0.0			
平均	対 照	13.3		12.4		11.4		10.0	
	6'AHC	11.6	-12.8	10.2	-18.8	8.1	-29.0	6.3	-37.0
	Quinine	7.8	-41.2	5.0	-59.6	2.3	-79.9	1.0	-90.0
	Quinidine	6.4	-51.6	3.4	-72.6	1.4	-87.7	0.4	-96.0

第2表 6'-Aminohydrocinchonidine ($1 \times 10^{-4}M$) のラット心房筋組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%
No. 9	対 照	16.6		12.2		12.7		10.5	
	6'AHC	16.7	+ 0.7	12.4	- 1.8	11.7	- 8.0	10.5	0.0
	Quinine	17.4	+ 5.0	11.6	- 4.9	11.6	- 8.5	10.6	+ 1.0
	Quinidine	15.2	- 2.5	11.1	- 9.0	11.9	- 6.3	8.3	-20.9
No.10	対 照	24.8		14.8				14.7	
	6'AHC	23.8	- 5.1	14.4	- 2.6			12.3	-16.3
	Quinine	19.6	-20.9	10.8	-27.0			9.5	-35.4
	Quinidine	18.1	-27.0	11.4	-23.0			10.9	-25.9
No.11	対 照	10.8		9.5		8.8		8.1	
	6'AHC	11.0	+ 2.0	10.5	+ 9.4	10.5	+19.4	8.7	+ 7.4
	Quinine	9.9	- 7.8	9.5	0.0	8.1	- 6.8	6.7	-17.3
	Quinidine	7.0	-35.2	7.9	-16.7	7.0	-20.5	4.0	-50.6
No.14	対 照	14.0		9.1		9.1		8.5	
	6'AHC	16.2	+16.0	9.6	+ 5.7	10.3	+13.0	9.7	+14.1
	Quinine	13.6	- 2.8	8.8	- 3.2	9.0	- 1.0	7.8	- 8.2
	Quinidine	12.2	-12.8	5.6	-38.4	6.6	-27.4	5.5	-35.3
平均	対 照	16.6		11.4		10.2		10.4	
	6'AHC	16.9	+ 1.8	11.7	+ 3.0	10.8	+ 6.0	10.3	- 1.0
	Quinine	15.1	- 9.0	10.2	-10.5	9.6	- 5.8	8.7	-16.2
	Quinidine	13.1	-21.1	9.0	-21.0	8.5	-16.6	7.2	-30.8

第3表 6'-Aminohydrocinchonidine ($1 \times 10^{-3}M$) のラット心室筋組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%
No. 5	対 照	8.9		5.6		3.7		2.5	
	6'AHC	6.6	-25.8	3.5	-37.4	2.1	-43.2	1.4	-44.0
	Quinine	6.0	-32.5	2.2	-60.6	1.0	-73.0	0.7	-72.0
	Quinidine	4.0	-55.0	1.3	-76.8	0.7	81.1	0.5	-80.0
No. 6	対 照	11.6		7.9		6.6		6.5	
	6'AHC	8.1	-30.1	6.5	-17.6	4.2	-36.3	2.4	-63.0
	Quinine	5.6	-51.6	1.0	-87.3	0.8	-87.9	0.4	-93.8
	Quinidine	3.0	-74.2	0.6	-92.4	0.6	-90.9	0.3	-95.4
No. 7	対 照	10.2		7.4		7.0			
	6'AHC	8.7	-14.8	6.6	-10.8	6.0	-14.2		
	Quinine	6.0	-42.2	2.5	-66.2	1.2	-89.2		
	Quinidine	4.1	-59.8	1.5	-79.7	1.0	-85.7		
No. 8	対 照	7.2		5.0		3.4		3.7	
	6'AHC	6.6	- 8.2	4.8	- 3.9	1.8	-48.6	2.1	-43.2
	Quinine	3.7	-48.6	2.7	-46.0	0.6	-82.3	1.1	-70.3
	Quinidine	3.5	-51.3	2.5	-50.0	0.4	-88.3	0.8	-78.5
No.22	対 照	6.9		5.5		4.4		3.9	
	6'AHC	6.9	0.0	5.8	+ 5.0	3.9	-11.4	3.0	-23.0
	Quinine	3.5	-49.2	2.2	-40.0			2.0	-48.8
	Quinidine	2.7	-60.8	1.5	-72.7			1.2	-69.2
平均	対 照	9.0		6.3		5.0		4.2	
	6'AHC	7.4	-17.8	5.4	-14.2	3.6	-28.0	2.2	-47.5
	Quinine	5.0	-45.0	2.1	-66.6	0.9	-82.0	1.1	-73.8
	Quinidine	3.5	-61.0	1.5	-76.2	0.7	-86.0	0.7	-83.0

第4表 6'-Aminohydrocinchonidine ($1 \times 10^{-4}M$) のラット心室筋組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%
No.13	対 照	7.0		3.9		2.9		2.6	
	6'AHC	6.6	- 5.6	3.1	-20.4	3.0	+ 3.3	2.1	-19.0
	Quinine	6.9	- 1.4	2.6	-33.3	2.3	-20.7	2.3	-11.5
	Quinidine	6.1	-12.8	2.7	-30.8	2.5	-13.7	2.1	-19.0
No.15	対 照	8.4		4.7		3.5		3.2	
	6'AHC	9.3	+11.0	4.9	+ 4.8	5.0	+43.0	5.3	+66.0
	Quinine	7.4	-11.5	3.4	-26.5	3.0	-14.0	3.4	+ 6.4
	Quinidine	7.2	-14.3	4.4	- 6.3	4.7	+34.2	4.1	+28.2
No.16	対 照	11.0		8.7		7.4		6.4	
	6'AHC	10.5	- 4.6	8.9	+ 2.4	6.7	- 9.4	6.5	+ 1.7
	Quinine	9.7	-11.8	7.0	-19.5	6.3	-14.6	2.8	-56.3
	Quinidine	6.7	-39.1	4.8	-44.8	4.0	-46.0	2.8	-56.3
No.18	対 照	4.9		3.0		2.3		2.1	
	6'AHC	3.7	-24.4	2.5	-16.6	1.9	-17.4	1.4	-33.3
	Quinine	4.1	-16.3	2.3	-23.3	1.8	-21.7	1.6	-23.7
	Quinidine	3.3	-32.6	1.7	-43.4	1.3	-43.5	0.6	-71.5
平 均	対 照	7.8		5.1		4.0		3.6	
	6'AHC	7.5	- 4.0	4.9	- 4.0	4.1	+ 3	3.8	+ 5.1
	Quinine	7.0	-10.0	3.8	-25.3	3.4	-15.0	2.5	-30.2
	Quinidine	5.8	-26.0	3.4	-33.3	3.1	-22.5	2.4	-33.4

多くの場合抑制を認めるが、Quinidine では1例に90m, 120m, でO₂消費の亢進を認めた。この濃度にては、時間の経過による抑制度の増大は明らかでない(第4表)。

3) 腎臓にたいする作用

$1 \times 10^{-3}M$: 6'AHC では30mの測定初期には、対照に比してO₂消費は抑制されるが、以後60m, 90m, 120mでは対照に比して、O₂消費量は増大してくる。Quinine, Quinidine では6'AHCとは反対に初期より抑制が認められ、その抑制度は一般に時間の経過とともに増大してくる。Quinine, Quinidineともに120mにおける抑制度は40%前後である。またQuinineとQuinidineでは抑制の強さにほとんど差を認めえない(第5表)。

$1 \times 10^{-4}M$: 30mでは3薬物ともにほとんど影響を認めないが、6'AHCでは以後O₂消費量の増大を認めるに反して、Quinine, Quinidineでは抑制的に作用する。6'AHCの場合 $1 \times 10^{-3}M$ の濃度の場合に認められた初期30mの抑制も、 $1 \times 10^{-4}M$ の濃度にては明らかでなく、Quinidineでも1例にかえつてO₂消費量の増大を認めた。

6'AHC $1 \times 10^{-4}M$ の濃度では、 $1 \times 10^{-3}M$ の場合に

比して、O₂消費量増大の率は少い。この濃度ではQuinineはQuinidineに比して幾分強く抑制する(第6表)。

4) 肝臓にたいする作用

$1 \times 10^{-3}M$: 6'AHCの場合、30mではO₂消費量が対照に比してわずかに減少しておるが、60mでは差がほとんど認められず、90~120mでは腎臓と同様にO₂消費量は増大してくる。Quinine, Quinidineでは、30~120mにわたり抑制せられる。6'AHCのO₂消費量増大の率は時間の経過とともに増大し、Quinine, QuinidineのO₂消費抑制の度も時間の経過とともに増大してくる。QuinineとQuinidineとの抑制の強弱は明らかでない(第7表)。

$1 \times 10^{-4}M$: 30mでは3薬物ともに著明な影響は認められないが、6'AHCでは以後著明なO₂消費量の増大をきたす。Quinine, Quinidineでは著明な影響なく、Quinineでは抑制する傾向にあるが、Quinidineではむしろ亢進の傾向が認められる。6'AHCではO₂消費量増大の度は時間の経過とともに増大するが、Quinine, Quinidineでは、この時間の経過による抑制ないし亢進の度の変化は明らかでない(第8表)。

第5表 6'-Aminohydrocinchonidine ($1 \times 10^{-3}M$) のラット腎臓組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		-Qo ₂	増減%	-Qo ₂	増減%	-Qo ₂	増減%	-Qo ₂	増減%
No. 2	対 照	26.1		18.9		14.6		9.2	
	6'AHC	20.0	-23.2	18.5	-2.0	15.6	+7.0	10.9	+18.5
	Quinine	18.7	-28.5	13.2	-30.1	8.3	-43.1	5.2	-43.4
	Quinidine	18.4	-29.6	9.7	-48.6	5.7	-60.9	3.9	-56.6
No. 3	対 照	22.7		14.8		9.9		7.3	
	6'AHC	17.1	-25.5	16.5	+11.4	14.4	+45.4	13.3	+82.0
	Quinine	12.6	-44.5	6.8	-54.0	3.4	-65.6	3.8	-46.0
	Quinidine	12.6	-44.5	7.0	-52.7	3.3	-66.6	3.3	-54.8
No. 4	対 照	26.4		20.2		13.7		9.7	
	6'AHC	23.1	-12.2	22.7	+12.1	19.9	+45.0	16.6	+71.1
	Quinine	23.0	-12.5	17.8	-12.0	10.3	-25.6	8.5	-12.4
	Quinidine	23.4	-11.4	18.0	-11.0	12.5	-8.6	10.5	-8.6
No.20	対 照	25.1		18.0		13.2		8.1	
	6'AHC	24.8	-1.4	23.2	+29.0	21.1	+60.0	19.0	+134.7
	Quinine	20.8	-17.0	13.9	-22.9	8.4	-36.3	4.6	-43.1
	Quinidine	22.8	-9.4	15.7	-12.8	11.8	-15.9	7.5	-7.3
No.21	対 照	25.5		16.0		9.8		9.3	
	6'AHC	22.0	-13.7	18.5	+15.5	10.8	+10.2	10.3	+11.0
	Quinine	14.0	-45.1	11.2	-30.0	3.8	-61.0	4.3	-53.7
	Quinidine	14.7	-42.4	7.3	-54.4	2.9		2.9	-68.8
平均	対 照	25.2		17.6		12.3		8.8	
	6'AHC	20.3	-19.0	19.9	+13.2	16.4	+34.0	14.0	+59.0
	Quinine	19.4	-23.1	12.6	-28.3	6.9	-44.0	5.3	-39.8
	Quinidine	18.4	-26.8	11.6	-34.0	7.2	-42.1	5.6	-37.0

第6表 6'-Aminohydrocinchonidine ($1 \times 10^{-4}M$) のラット腎臓組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		-Qo ₂	増減%	-Qo ₂	増減%	-Qo ₂	増減%	-Qo ₂	増減%
No. 9	対 照	26.5		18.5		12.4		10.5	
	6'AHC	26.0	-1.8	20.7	+12.0	13.7	+10.3	11.0	+4.8
	Quinine	25.4	-7.5	16.4	-11.4	9.9	-20.1	7.9	-24.7
	Quinidine	26.6	-0.3	14.5	-21.6	9.3	-25.1	7.9	-24.7
No.10	対 照	29.0		17.3		13.1		10.2	
	6'AHC	30.6	-5.5	19.6	+13.2	15.4	+16.2	12.0	+17.4
	Quinine	31.0	+7.0	15.0	-13.4	11.6	-11.5	9.9	-3.0
	Quinidine	28.2	-2.6	16.2	-6.2	10.6	-19.1	8.5	-16.6
No.11	対 照	31.0		18.9		11.9		8.0	
	6'AHC	29.3	-5.5	23.0	+21.7	18.0	+51.2	18.1	+126.0
	Quinine	27.8	-10.4	19.5	+3.2	11.6	-2.5	8.8	+10.0
	Quinidine	30.7	-1.0	21.7	+15.0	14.1	+18.5	10.5	+31.0
No.12	対 照	27.0		16.5		12.7		9.3	
	6'AHC	32.0	+18.4	22.8	+38.0	17.0	+34.0	10.2	+9.6
	Quinine	24.9	-7.8	13.7	-16.9	8.1	-36.2	6.1	-34.8
	Quinidine	27.0	-0.0	15.9	-3.6	9.8	-22.8	8.6	-7.5
平均	対 照	28.4		17.8		12.5		9.5	
	6'AHC	29.5	+4.0	21.6	+21.0	16.1	+29.0	12.8	+35.0
	Quinine	25.4	-10.5	16.2	-9.0	10.3	-17.4	8.2	-13.5
	Quinidine	28.1	-1.0	17.1	-3.8	10.9	-12.8	8.9	-6.2

IV. 総括ならびに考按

ラット摘出心房筋, 心室筋, 肝臓及び腎臓の O_2 消費量に及ぼす 6'AHC, Quinine 及び Quinidine の影響を比較観察するに, 3 薬物ともに心房筋, 心室筋にたいしては, O_2 消費を抑制したが, 6'AHC は Quinine, Quinidine に比較してその抑制作用ははるかに弱かつた。すなわち心房筋にたいする各薬物の $1 \times 10^{-3}M$ 濃度の O_2 消費抑制度をみるに, 2h 后における抑制平均値は, 6'AHC 37%, Quinine 90%, Quinidine は 96% であつて, Quinidine は Quinine に比して少しく強く作用するのみであるが, 6'AHC は他 2 薬物の約 1/2.5 の抑制を示すのみである。さらに $1 \times 10^{-4}M$ の濃度では, 6'AHC はほとんど影響を認めないが, むしろわずかに亢進の傾向があるのに反して, Quinine, Quinidine では抑制が認められる。心室筋にたいしても, ほほ心房筋に認められたと同様の結果を示し, $1 \times 10^{-3}M$ の濃度にて 3 薬物ともに抑制を認めるが, 2h 后における抑制度平均は 6'AHC 47.5%, Quinine 73.8%, Quinidine 83% で, Quinidine は Quinine より僅かに強く作用する

が, 6'AHC は Quinine の 1/16, Quinidine の 1/1.7 の抑制を示すのみである。 $1 \times 10^{-4}M$ の濃度では, 6'AHC は亢進する場合も認められるが, 抑制の傾向を示す場合もあり, その平均では, ほとんど影響は認められないが, Quinine, Quinidine では多くの場合抑制が認められる。

腎臓にたいしては, Quinine, Quinidine ともに抑制的に作用するが, 6'AHC は趣を異にして O_2 消費の亢進を示している。すなわち $1 \times 10^{-3}M$ の濃度にて, 30m の平均では, 6'AHC 19%, Quinine 23.1%, Quinidine 26.8% の抑制を示し, あまり差は認められないが, 以後 6'AHC は亢進を示し, 2h にて Quinine 39.8%, Quinidine 37% の抑制を示すのにたいして, 6'AHC は 59% の亢進を示している。また心筋において認められた Quinine と Quinidine の抑制度の差は, 腎臓では著明でない。 $1 \times 10^{-4}M$ の濃度にて, 6'AHC は O_2 消費を亢進し, Quinine, Quinidine は抑制の傾向を示している。

肝臓にたいしても, ほほ腎臓と同様に作用し,

第 7 表 6'-Aminohydrocinchonidine ($1 \times 10^{-3}M$) のラット肝臓組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		- Q_{O_2}	増減%	- Q_{O_2}	増減%	- Q_{O_2}	増減%	- Q_{O_2}	増減%
No. 5	対 照	11.0		7.5		7.3		5.4	
	6'AHC	9.3	-15.4	6.8	- 9.1	6.8	- 9.0	6.6	+22.2
	Quinine	8.5	-22.7	6.6	-12.0	6.4	-12.3	4.4	-18.5
	Quinidine	10.2	- 7.2	7.3	- 2.5	5.8	-20.5	4.4	-18.5
No. 6	対 照	11.6		8.6		5.9		5.4	
	6'AHC	8.6	-25.9	7.9	- 8.0	7.4	+15.5	6.7	+24.0
	Quinine	8.3	-28.5	6.6	-23.2	5.6	- 5.0	3.8	-29.5
	Quinidine	9.7	-16.4	7.3	-15.0	5.5	- 6.8	3.2	-40.7
No. 7	対 照	10.8		6.2		5.3		3.4	
	6'AHC	8.8	-18.5	6.4	+ 3.3	6.6	+24.6	5.1	+50.0
	Quinine	7.8	-27.7	4.7	-24.1	4.4	-17.0	2.0	-41.2
	Quinidine	9.7	-10.0	5.8	- 6.3	3.4	-35.8	2.1	-38.2
No. 8	対 照	8.7		6.4		4.3		4.0	
	6'AHC	7.0	-19.5	5.9	- 8.8	5.0	+16.0	5.0	+25.0
	Quinine	8.6	- 1.1	6.8	+ 6.5	3.9	- 9.2	2.7	-32.5
	Quinidine	8.9	- 2.5	6.6	+ 3.0	4.0	- 7.0	2.0	-50.0
No.22	対 照	6.8		5.1		3.5		1.9	
	6'AHC	7.1	+ 4.4	7.1	+39.0	6.8	+94.0	4.8	+152.6
	Quinine	4.1	-39.7	4.6	- 9.7	2.4	-31.5	0.5	- 73.6
	Quinidine	4.5	-33.8	3.9	-23.5	3.3	- 5.6	1.4	-26.4
平均	対 照	9.8		6.8		5.3		4.0	
	6'AHC	8.2	-16.3	6.8	0.0	6.5	+23.0	5.7	+42.0
	Quinine	7.5	-23.3	5.9	-13.1	4.5	-15.0	2.7	-32.4
	Quinidine	8.6	-12.1	6.2	- 8.6	4.4	-17.0	2.6	-35.0

第8表 6'-Aminohydrocinchonidine ($1 \times 10^{-4}M$) のラット肝臓組織呼吸に及ぼす影響

		30m		60m		90m		120m	
		-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%	-Q _{O₂}	増減%
No.13	対 照	9.6		6.5		4.6		3.9	
	6'AHC	9.6	0.0	8.4	+29.0	7.1	+54.4	7.5	+93.0
	Quinine	8.6	-10.4	6.3	-3.0	4.8	+4.5	4.6	+18.0
	Quinidine	10.4	-8.4	7.4	+14.6	5.8	+26.0	4.7	+20.8
No.15	対 照	9.7		3.4				3.2	
	6'AHC	9.8	+1.0	7.5	+120.0			5.5	+72.0
	Quinine	11.4	+14.7	5.0	+47.0			2.4	-30.0
	Quinidine	9.9	+1.8	4.8	+41.0			2.4	-30.0
No.16	対 照	14.4		7.9		5.4		3.2	
	9'AHC	12.8	-11.0	10.3	+30.0	9.5	+76.0	8.8	+175.0
	Quinine	14.6	+2.5	6.5	-22.0	5.2	-2.0	2.7	-16.0
	Quinidine	15.4	+7.0	9.2	+16.0	7.7	+43.0	4.3	+34.0
No.17	対 照	10.8		5.8		4.5		3.0	
	6'AHC	11.3	+4.0	9.3	+58.0	7.5	+67.0	6.7	+124.0
	Quinine	10.5	-6.0	6.2	+3.0	4.0	-12.0	2.0	-33.0
	Quinidine	12.0	+11.0	7.2	+20.0	5.0	+11.0	2.5	-17.0
平均	対 照	11.1		5.9		4.8		3.4	
	6'AHC	10.9	-2.0	8.8	+49.0	8.0	+67.0	6.6	+94.0
	Quinine	11.2	+1.0	6.0	+1.0	4.7	-1.9	2.9	-14.5
	Quinidine	11.7	+5.2	6.9	+17.0	6.2	+29.0	3.5	+3.0

$1 \times 10^{-3}M$ の濃度にて、30m では 6'AHC は 16.3%, Quinine 23.3%, Quinidine 12.1% の抑制を示すが、2h では 6'AHC が 42% の亢進を示すのに反して、Quinine 32.4%, Quinidine 35% の抑制を示し、Quinine と Quinidine では抑制度にほとんど差を認めない。 $1 \times 10^{-4}M$ の濃度にて、6'AHC は同様に亢進を認め、Quinine では抑制の傾向にあるも、Quinidine ではむしろ亢進の傾向が認められる。しかして腎臓では 6'AHC の $1 \times 10^{-3}M$ の濃度が $1 \times 10^{-4}M$ の濃度比して亢進度が大きであるに反して、肝臓では $1 \times 10^{-4}M$ の濃度が $1 \times 10^{-3}M$ の濃度比して亢進度の大きであるのは、興味ある点であると思われる。

Quinine の生体内代謝産物について、さきに Kelsey, Geiling, Oldham, Dearborn^① 及び Mead, Kopff^② はウサギ肝臓に Quinine を加えてえられた一物質について、それが 2'-hydroxy-6-methoxy-3-vinylruban-9-ol すなわち 2'-oxyquinine であることを証明し、長門^③も同様ウサギ肝臓について、Methyleneblue 脱色試験より、Quinine 脱水素酵素の存在を提唱している。しかして脱水素酵素を有する臓器としてウサギの肝・脾・腎・肺をあげている。6'AHC が心筋筋、心室筋では O_2 消費を抑制し、肝臓、腎臓では反対に亢進する

こと、Quinine, Quinidine ではときに亢進する場合も認められるが、多くの場合抑制せられることは前述の脱水素酵素を考えると、6'AHC に作用する特殊な酵素の存在、また 6'AHC と Quinine, Quinidine は別の酵素系に作用することも考えうるが、まだ全く未解決である。また第 IV 編にて述べるごとく、Quinine に比して 6'AHC は N-代謝を強く亢進する事実を考慮するとき、興味ある点と思われる。

さらに 6'AHC 及び Quinine のカエル心臓にたいする作用と、ラット心筋の O_2 消費量に及ぼす影響とを考えると、Webb らが Quinine と Quinidine のウサギ心筋の O_2 消費量と不応期の延長とについて論じたごとく、Quinine 及びその誘導体の心臓抑制作用は、心筋にたいする酸化抑制もその一因をなすものではないかと思われる。

V. 結 論

1) 6'AHC, Quinine 及び Quinidine はラット心筋筋及び心室筋の O_2 消費を抑制する。その作用は Quinidine が最も強く、Quinine これにつき、6'AHC ははるかに弱い。

2) 6'AHC はラット腎臓の O_2 消費を亢進するが、Quinine, Quinidine は抑制する。高濃度にては、Qui-

nine と Quinidine の間の抑制度の差は認められないが、低濃度では Quinine は Quinidine より強い。

3) 6'AHC はラット肝臓の O_2 消費を亢進するが、Quinine, Quinidine は高濃度では抑制し、低濃度では Quinine は抑制の傾向を示し、Quinidine は亢進する傾向を示す。

全編 (I~IV) の総括

Quinine はマラリア特効薬として、また解熱薬として重要な薬物であるが、その誘導体のうち現在までに利用価値のあるものはごく僅かである。しかしこれら誘導体は Quinine 骨格中で化学的加工の容易な部分のみの変化によるものであつて、今后これら化合物中から優秀な生理作用を有するものを発見しうる公算は少ないものと思われる。東大落合教授は現在までの化合物とは異つた新しい型の化合物の合成に着手されて、次の二つの方針にて研究を進められた。

1) C_6 位のメトキシ基をアミノ基で置換すること、
2) キノリン核のピリジン部に置換基を入れること、である。1) の研究の結果得られた誘導体のうち最も基本的なものが 6'AHC である。6'AHC については、すでにその毒性の少ないこと、抗マラリア性の優秀なこと、粘膜刺戟作用の少ないことなどの実験が報告されている。

新しい型の Quinine 誘導体を合成するにあつて、この方式は一つの重要な系統であり、これより多数の化合物を合成し得られる可能性は極めて大である。この意味においてその基本体とみるべき 6'AHC の薬理作用を明らかにすることは、今后この系列の誘導体から有力な薬物を発見するための方針に一つの基準を示すものと考えられる。

私はこの 6'AHC の薬理学的研究を試み、その I~IV 編を報告したが、こゝに全編の成績を総括する。

1) 毒性: 6'AHC のカエル及びマウスにたいする毒性を Quinine と比較してみるに、中毒症状は両者ほぼ同様であつて、主として四肢の麻痺を生じ、呼吸停止して死亡する。LD₅₀ を比較すると、6'AHC は Quinine より毒性は弱い。

2) カエル心臓にたいする作用: 6'AHC も Quinine と同様に抑制的に作用するが、Quinine に比してはるかに作用は弱い。

3) ウサギの呼吸、血圧、心搏動にたいする作用: 6'AHC は Quinine と同様に血圧を降下し、心動振幅を縮小し、心搏動数を減少せしめる。呼吸にたいしては少量では振幅のみを減少せしめるが、大量では振幅縮小、呼吸数の増加をきたし、血圧にたいして Adrenaline の昇圧作用に拮抗する。

4) カエル摘出腫孔にたいする作用: 6'AHC は Quinine と同様に作用がない。

5) カエル末梢血管にたいする作用: 6'AHC は Quinine と同様に血管を収縮せしめるが作用は弱い。

6) ウサギ、モルモット、マウスの摘出腸管にたいする作用: 6'AHC は Quinine と同様にこれを弛緩するが、Quinine に比して作用は弱い。モルモット腸管において Acetylcholine に拮抗する。

7) 摘出マウス子宮にたいする作用: 6'AHC は Quinine と同様にこれを収縮し、 $MgCl_2$ に拮抗するが、Atropine で拮抗されない。6'AHC は Quinine に比して作用が弱い。

8) 6'AHC のラット組織呼吸にたいする作用: 6'AHC は Quinine, Quinidine と同様に心筋筋及び心室筋の O_2 消費を抑制する。その作用は Quinidine 最も強く、Quinine これにつき、6'AHC ははるかに弱い。また 6'AHC は肝臓、腎臓の O_2 消費を亢進せしめるが、Quinine, Quinidine は抑制する。Quinine は Quinidine に比して強く作用する。

9) ラット呼吸ガス代謝にたいする作用: 6'AHC のラットの O_2 消費及び CO_2 排出を減少せしめる量は 80~120mg/kg で、体温を降下せしめる量もこれと同等に認められる。この強さは大体 Cinchonidine と同程度である。Quinine の有効量は 80mg/kg で、40mg/kg でもときに有効である。発熱ラットにおいては増加せる O_2 消費、 CO_2 排出、上昇せる体温に作用して、これを正常値またはそれ以下に減少ないし降下せしめる 6'AHC の量は 80mg/kg で、Quinine のそれは 40mg/kg である。

10) ウサギ尿中 N 排泄量にたいする作用: 6'AHC を 5 日間 40mg/kg づつ連続皮下注射した場合、尿中 N 排泄量は著明に増加する。Quinine にも増加するが 6'AHC に比して作用は弱い。100mg/kg 1 回注射しても 6'AHC は著明な尿中 N 排泄量の増加をきたすが、Quinine では著しい影響は認められない。

以上の 6'AHC の実験成績を Quinine と比較してみるに、その薬理作用は Quinine とほとんど同様であるが、毒性の弱いごとく作用も弱い。しかしウサギの呼吸、血圧、心搏動における実験のごとく、生体内に適用した時には、ほとんど Quinine と同程度の作用を示す。すなわち生体に応用した場合には、Quinine より毒性が少なくて、Quinine と同程度の効力を期待し得るものである。また Quinine および Quinidine が肝臓及び腎臓の組織呼吸を抑制するのに反して、6'AHC ではかえつてこれを亢進せしめ、また尿中 N 排泄量を著しく増加せしめることは、これら Quinine 系薬物の解熱

作用の機序を解明する上に一つの手掛りとなることと思われる。

引用書目

- ①Lipschitz, W., Freund, H.: Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 99: 226, (1923) ②Rona, P., Bloch, E.: Biochem. Ztschr., 128:169, (1922) ③Hiramatu, Y.: Japan. J. med. Science, Pharmacol., 5: 61, 1931. ④宮田誠雄: 東京医誌, 51: 161, (1937) ⑤大沢天臣: 十全会誌, 41: 1273, 1936. ⑥水谷健三: 日本内泌誌, 8: 1080, (1933) ⑦浅川・天竺: 臨床病理血液学誌, 1: 145, (1932) ⑧森健吉: 日本内泌誌, 5: 4, (1929) ⑨Webb, J. L., Saunders, P. R., Nakamura, K.: J. Pharmacol. exp. Therap., 101: 287, (1951) ⑩落合英二: 薬学, 2: 172, (1948) ⑪藤田秋治: 検圧法とその応用, 第2版, 岩波書店, 120, (1949) ⑫Umbreit, W. W., Burris, R. H., Stauffer, J. F.: Manometric Techniques and Tissue Metabolism, Burgess Publishing Co., Minneapolis, 6th Print., 11, (1951) ⑬藤田秋治: 検圧法とその応用, 第2版, 岩波書店, 150, (1949) ⑭Kelsey, E. E., Geiling, E. M. K., Oldham, F. K., Dearborn, E. H.: J. Pharmacol. exp. Therap., 80: 391, (1944) ⑮Mead, J. Koepfle, J. B.: J. Biol. Chem., 154: 507, (1944) ⑯長門莫: 福岡医誌, 35: 111, (1942)

Pharmacological Studies on 6'-Aminohydrocinchonidine

(4) The Effects of 6'-AHC on Respiration of Various Tissue Slices

Toshiro, Kawamura

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: prof. J. Akabane)

Effects of 6'-AHC upon the oxygen uptake of various tissue slices of rats were studied in comparison with those of quinine and quinidine by the Warburg's technic.

6'-AHC differs from quinine in that a methoxyl group in the 6'-position of quinine is substituted by an amino group.

1) 6'-AHC, as well as quinine and quinidine, depressed the oxygen uptake of rat auricle and ventricle slices: of these three drugs, quinidine was most effective, quinine next and 6'-AHC least.

2) 6'-AHC increased the oxygen uptake of rat liver and kidney slices, but quinine and quinidine inhibited the oxygen uptake of these organ slices.

肺結核に対する Pyrazinamide 療法

昭和31年10月4日受付

信州大学医学部戸塚内科(指導: 戸塚忠政教授)

鳥羽 増人 矢島 忠 浦野 一彦
前沢 正久 戸塚 今夫

緒言

1952年新らしい抗結核剤として米国の Kusher 等^①によつて合成せられた Pyrazinamide (PZA) は, Yeager 等^②によつて臨床実験が行はれたが, 一時はほとんど顧みられない様な状態であつた。其の後 Schwartz 等^③によつて, PZA と INAH の併用は他の抗結核剤, SM 及び PAS の併用よりも極めて有効なる事が報ぜられ, Mc Dermott 等^④及び Campagna 等^⑤も PAZ, INAH 併用療法の著明なる効果を發表した。我が国に於ては昭和28年, 島本教授^⑥により始めて紹介せられ, 其の後諸家^{⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯}により臨床報告が行はれ, 抗結核剤としての価値が一般に認め

られる様になつた。我々も三共製薬会社提供による PZA を, 肺結核患者10例に使用し得る機会を得たので此処に報告する。

症例及び投与方法

第1表に示した如く, 症例は当内科入院の肺結核患者, 重症2例, 中等症6例, 軽症2例計10例で, その中, 中等症の1例は糖尿病を, 軽症の1例は左随伴性肋膜炎を夫々合併していた。本療法施行前, 化学療法をうけた者は, 重症及び中等症の各2例で, 他は全く医療処置を受けていなかった者である。PZA の投与期間は3~7ヶ月である。

薬剤投与方法は, PZA 毎日2g を, INAH 毎日0.3g,