

observed, except esophagus, in all parts of the digestive canal covered with stratified squamous epithelia.

The pigment-containing cells are classified into three types, i. e. common epithelial cells with pig-

ment granules, melanoblasts and dermal chromatophores.

Individual differences were observed in the combination of these cell-types, but regional differences were not found in the same animal.

6'-Aminohydrocinchonidine の薬理学的研究

II. 尿中窒素排泄量に及ぼす影響

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 の尿中 N 排泄量に及ぼす影響については, Gottlieb^① が Quinine は他の解熱剤と異り, 温産生を抑制して解熱作用をきたすものであつて, この温産生の抑制は一般組織における代謝抑制のためであると報じて以来, 呼吸ガス代謝に及ぼす影響とともに数多くの実験が行はれてきたが, 未だ一定の結論をえていない。

Quinine の尿中 N 排泄量に及ぼす影響については, Kerner^② はヒトについて窒素・尿酸・尿酸・Creatinine の排泄量を測定して, 何れもその減少を認め, Boeck^③ はイヌに 1g の Quinine を投与して 11.1% の N 排泄量の減少を認めた。Bauer 及び Künstle^④ は腸チフス患者について, 解熱量の Quinine は N 排泄量を増加せしめると報じている。同様に Oppenheimer^⑤ もヒトについて尿窒素排泄量の増大を認めているが, その後 Prior^⑥ はヒト及びイヌについて, N 排泄量の著しい減少を認めている。同様に Kumagawa^⑦, Noorden 及び Zuntz^⑧ も尿中 N 排泄量の減少を報じているが, Schröder^⑨ はラットについて N 排泄量には影響しないと報じている。さらに Hardikar^⑩ はヒト, イヌ, ウサギについて詳細な実験を行い, その結果 Quinine は中毒量においてさえも蛋白代謝に影響しないと述べている。Hiramatu^⑪ はウサギについて Quinine の少量は N 排泄量をやゝ増加せしめるも, 大量では減少せしめ, Quinine 投与を停止したのちもしばらく減少を続けると述べ, 大塚^⑫ も解熱作用を認める量の Quinine は N 代謝を増進せしめると報じている。荒川^⑬ は 0.05g/kg の少量では尿中 N 量に変化なく, 0.1~0.15g/kg では尿量に関係なく尿中 N 量を減少せしめるといふ。

著者は東大薬学科落合教授^⑭ が, Quinine の C'6 位のメトキシ基をアミノ基で置換してえられた 6'-Amino-

hydrocinchonidine (以下 6'AHC と略) について, 尿中 N 排泄量に及ぼす影響を Quinine と比較研究した。

II. 実験材料及び実験方法

2-3kg の雄ウサギを使用し, 採尿可能な籠にて飼育し, 冬期の実験ではできるだけ保温に留意した。

飼料として豆腐粕をあらかじめ自然乾燥せしめ, のち乾燥器にてほぼ重量の一定になるまで乾燥し, この乾燥豆腐粕 50g に水 200cc を加えて攪伴し, 1日1回正午に与えた。この乾燥豆腐粕 1g 中には大体 0.05g の N が含有されているので, 50g 中には 2.5g の N が含有されることになる。

体重測定は2日目ごとに導尿直后に行つた。

採尿法として, 自然排尿はすべて Toluol 10cc, 20% 醋酸 20cc を入れた採尿壺中に採取し, かつ膀胱中に残留せる尿は消毒せる Nelaton カテーテルにて導尿した。導尿は2日目ごとに朝の一定時刻に行つた。

薬物はすべて蒸留水に溶解して, 背部皮下に注射した。注射后注射部位をよく摩擦して薬物の呼吸を速かにし, かつ潰瘍の発生を極力防止した。

体温測定は毎日一定時刻に行い, 動物用無留点屈曲温度計を使用し, 直腸内に 5cm 挿入して正確に 3 日間測定した。

採取した尿は数枚のガーゼにて濾過し, その 5cc を測定の試料に供した。尿中 N 量の測定には Kjeldahl 氏法を使用した。採取尿については毎回蛋白・糖・Urobilin・Urobilinogen・Bilirubin の反応を検した。尿の顕微鏡的検査として尿を約 5cc 遠心沈澱して, その残渣について赤血球・白血球・円柱の有無を検査した。

III. 実験成績

1) 6'-AHC 40mg/kg 5日間連続皮下注射例

実験5例中1例にはほとんど影響を認めなかつた

が、4例では軽度の増加を認めた。各例についてみるに、

No.1は5回注射終了後3日目より増加を始め、8日目に最高に達し13日で回復している。最高増加値は注射前値に比して約11%である。

No.2は注射中に尿中N量は減少したが、2日後には回復し、5回目の注射終了後3日目に最高値に達し、以後徐々に減少して大体15日にて回復している。最高増加値は約12%である。No.3も注射

終了翌日より増加して、8日目に最高値に達し、15日で回復し、最高増加値は12%である。No.4ではほとんど影響を認めず、No.5では注射

終了翌日より増加して、4日目に最高値に達し、約12日で回復している。最高増加値は11%である。

尿量は尿中N量の増加につれて増加する傾向にあるが、尿中N量と尿量とは必ずしも平行でない。体温、体重にも著変なく、尿反応も陰性

であつた。たゞ顕微鏡的に赤血球・円柱はほとんど認めないが、白血球は少量ではあるが認められた。これは導尿による尿道、膀胱の刺激のために出現したものと思われる。次に実験例の一部を表示する(第1表)。

2) Quinine 40mg/kg 5日間連続皮下注射例

実験4例中1例に著変なく、3例では軽度増加した。各例についてみるに、増加をきたしたものの3例のうち、No.3は5回注射終了の翌日に増加して2日後には回復し、16%の増加を認めた。No.4は3回目の注

第1表

6'-Aminohydrocinchonidine の尿中N排泄量に及ぼす影響

40mg/kgを5日連続皮下注射

実験動物:ウサギ, No.3, 2530g, ♂

月日	体重 (g)	尿量 (cc)	尿中N量 (g)	体温 (C°)	備考
11月 2日	2530	338	3.221	39.4	8日~12日迄 6'AHC 40mg/kg を連日皮下注射
4	2550	332	3.207	39.6	
6	2520	335	3.370	39.6	
9	2540	508 (339)	5.040 (3.360)	39.6	
11	2550	310	3.137	39.7	
13	2540	364	3.393	39.6	
16	2500	568 (379)	5.487 (3.621)	39.2	
18	2480	362	3.548	39.5	
20	2450	358	3.652	39.5	
23	2500	525 (350)	5.502 (3.631)	39.6	
25	2490	352	3.513		
27	2490	341	3.390	39.4	
30	2470	520 (347)	4.983 (3.322)	39.8	

註: 括弧内の数字は3日間の量を2日間に換算したもの。

第2表

Quinine の尿中N排泄量に及ぼす影響

40mg/kgを5日連続皮下注射

実験動物:ウサギ, No.5, 2540g, ♂

月日	体重 (g)	尿量 (cc)	尿中N量 (g)	体温 (C°)	備考
9月 30日	2540	340	3.070	39.5	7日~11日迄 Quinine 40mg/kg 連日皮下注射
10月 2日	2540	362	3.010	39.5	
5	2540	527 (351)	4.543 (3.030)	39.6	
7	2530	293	3.062	39.9	
9	2530	338	3.252	39.7	
11	2600	336	3.145	39.4	
13	2540	362	3.540	39.4	
15	2550	372	3.437	39.8	
17	2540	356	3.332	39.7	
19	2540	333	3.243	39.7	

註: 括弧内の数字は3日間の量を2日間に換算したもの。

射にて最高値に達し、次回注射には減少した(たゞし中途にて実験中止のため回復した時期は不明である)。No.5も5回注射終了翌日に増加して、7日後にはほぼ注射前値にもとつており、最高増加値は16%であつた。

尿量は2例では尿中N排泄量の増加につれて増加したが、尿中N量と尿量とは必ずしも平行しない。

体温、体重には4例ともに著変なく、尿反応も陰性であつた。顕微鏡的に白血球を少数認めるが、赤血

球・円柱は認められなかつた。次に実験例の一部を表示する(第2表)。

3) 6'-AHC 100mg/kg 1回皮下注射例

実験4例において、やゝ著明な尿中N排泄量の増加を認めた。各例についてみるに、No.2は注射翌日に最高値に達し約7日后に回復している。最高増加値は約17%である。回復後に再び6'AHCの同量を注射したが、前回に比して増加は軽度で、6%の増加を示したのみである。No.3も注射翌日より増加を認め、最高増加値は22%である。この例では最高値に近い値が数日続き、回復しないうちに再び6'AHCの同量を注射したが、尿中N量は増加しなかつた。No.4も注射翌日より増加を認め、約8日で最高値に達し、最高増加値は16%であつた。回復後再び6'AHCの同量を注射したが、前回の最高値より尿中N排泄量の増加を認めた。No.5も注射したとちしに最高値に達し、のち漸減した。最高増加値は22%である。再び6'AHCの同量を注射したが、注射後2日目にはかえつて減少し、5日目より増加して最高増加値は18%であつた。

尿量は各例ともに著変を認めない。体温にも著しい変化は認められなかつた。尿反応もすべて陰性で、顕微鏡的に少数の白血球が認められたが、赤血球・円柱は陰性であつた。次に実験例の一部を表示する(第3表)。

4) Quinine
100mg/kg 1回皮下注射例

実験4例中 No.2

のみ注射翌日に13%の増加を示したが、次回採尿では回復している。他3例では著変は認めえなかつた。体温・体重・尿量にも影響を認めない。尿反応も陰性で、顕微鏡的に少数の白血球を認めたが、赤血球、円柱は陰性であつた。次に実験例の一部を表示する(第4表)。

IV. 総括並に考按

ウサギ尿中N排泄量に及ぼす6'AHC, Quinineの影響を比較観察するに、6'AHCを5日連続皮下注射した例では、尿中N排泄量は多くの場合5回目の注射終了後に増加して、12~15日で回復し、その最高増加

第3表 6'-Aminohydrocinchonidine の尿中N排泄量に及ぼす影響
100mg/kgを1回皮下注射
実験動物:ウサギ, No.2, 2720g, ♂

月日	体重 (g)	尿量 (cc)	尿中 総N量 (g)	体温 (C°)	備考
12月 7日	2720	533 (355)	5.565 (3.673)	39.7	
9	2720	362	3.787	39.7	
11	2720	375	3.780	39.4	
14	2700	500 (333)	5.730 (3.782)	39.9	14日 6'-AHC 100mg/kg 1回皮下注射
16	2710	338	4.414	39.9	
18	2700	375	4.118	39.5	
21	2700	475 (317)	5.723 (3.776)	39.8	21日 6'-AHC 100mg/kg 1回皮下注射
23	2700	343	4.006	39.7	
26	2660	533 (355)	5.916 (3.907)	38.8	下痢
28	2710	256	4.076	39.0	下痢

註: 括弧内の数字は3日間の量を2日間に換算したもの

第4表 Quinine の尿中N排泄量に及ぼす影響
100mg/kg 1回皮下注射
実験動物:ウサギ, No.2, 2630, ♂

月日	体重 (g)	尿量 (cc)	尿中 総N量 (g)	体温 (C°)	備考
2月 8日	2630	568 (380)	4.783 (3.157)	39.7	
10	2630	378	3.100	39.5	
13	2610	570 (381)	4.492 (3.008)	39.8	13日 Quinine 100mg/kg 1回皮下注射
15	2610	382	3.403	39.8	
17	2650	337	3.508	39.7	
19	2610	378	3.213	39.6	
22	2710	570 (381)	4.640 (3.109)	39.5	
24	2730	380	3.344	39.5	
26	2740	340	3.060	39.5	

註: 括弧内の数字は3日間の量を2日間に換算したもの。

値は平均11%であつた。Quinineの同量5日連続皮下注射にても、6'AHCと同様に尿中N排泄量は増加し、最高増加値は平均12%であるが、6'AHCと異り、6'-AHCが長時日増加を続けるに反して、Quinineでは2~5日間増加を示すのみで回復している。6'AHC 100 mg/kg 1回注射の際には、全例に注射翌日よりN排泄量の増加を認め、2~3日で最高値に達して以後漸減して行く。その最高増加値は平均20% (17~22%)であつた。Quinineの同量注射にては増加の傾向にあるも著明でない。

すなはち正常ウサギに6'AHC及びQuinineを、体温・体重に著明な影響のない程度に投与する時には、尿中N排泄量の増加をきたした。6'AHCがQuinineに比して強く尿中N量を増加せしめるのは、6'AHCのアミノ基が体内で脱して排泄されたものも含まれるかとも考えられるが、しかりとしてもその比率は少である。また6'AHCはQuinineに比して少しく酸性であるため、薬物の刺戟の相違も考えられるが著しいものとは思われない。したがつて6'AHCはQuinineよりも強くN代謝を亢進するものと考えたい。

尿量及び尿所見についても、尿中N排泄量の増加とともに尿量の増加する例もあるが、毎常ではなく、とくに尿量には影響ないものと思われる。また尿Urobilin・Urobilinogen・Bilirubinもつねに陰性で、この量の6'AHC及びQuinineは肝臓にたいしても特別な影響なく、また尿中にときに白血球を認めるが、これは薬物投与とくに關係はなく、導尿による尿路刺戟の結果と思われる。尿蛋白陰性、赤血球、円柱等の有形成分も陰性であるので、腎臓にたいしてもこの量ではとくに影響はないものと思われる。

V. 結 論

- 1) 6'AHC, Quinineは40mg/kgの5日連続皮下注射にてウサギ尿中N排泄量を増加せしめた。
- 2) 6'AHC 100mg/kg 1回皮下注射にて、ウサギ尿中N排泄量を増加せしめたが、Quinine 100mg/kg 1回の皮下注射では著明な影響はなかつた。
- 3) 上記量の6'AHC, Quinineは尿量にたいして著明な影響なく、また肝臓及び腎臓を障碍しない。

引 用 書 目

- ①Gottlieb, R.: Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 26: 419, 1890. ②Kerner, G.: Hardikar, S. W.,: J. Pharmacol. exp. Therap., 23: 395, 1934 より引用。
③Boeck, H.: Hardikar, S. W.,: Ibid. 23: 395, 1924 より引用 ④Bauer, J., Künstle, G.: Deut. Arch. f. Klin. Med., 24: 53, 1879. ⑤Oppeinheimer, H.,: Arch. f. Physiol., 23: 475, 1880. ⑥Prior: Hardikar, S. W.,: J. Pharmacol. exp. Therap., 23: 395, 1924. より引用。 ⑦Kumagawa, M.,: Virchows Arch.,

- 113: 134 1888. ⑧V. Noorden, Zuntz: Hardikar, S. W.,: J. Pharmacol. exp. Therap., 23: 395, 1924 より引用。 ⑨Schröder, K.: Arch. f. exp. Path. Pharmacol., 72: 361, 1913. ⑩Hardikar, H. W.,: J. Pharmacol. exp. Therap., 23: 395, 1924. ⑪Hiramatu, Y.: Japan. J. med. Science, Pharmacol., 5: 61, 1931. ⑫大塚弘: 成医会誌, 61: 1139, 1942. ⑬荒川義三: 日本薬物誌, 16: 182, 1933. ⑭落合英二: 薬学, 2: 172, 1948.

Pharmacological Studies no 6'- Aminohydrochinonidine (II)

The Effect of 6'-AHC on the Excretion of Nitrogen in the Urine

Toshiro Kawamura

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,
Shinshu University .

(Director: Prof. J. Akabane)

The effect of 6'-AHC on excretion of nitrogen
in the urine was studied by using rabbits.

6'-AHC differs from quinine in that the metoxy
group in the 6'-position of quinine was substituted
by the amino group.

The subcutaneous injection of 40mg. per kg. of
6'-AHC for 5 days increased markedly the excretion
of nitrogen in the urine. Quinine also showed the
similar action, but its action was weaker than that
of 6'-AHC.

Single administration of 100 mg. per kg. of 6'-
AHC by the subcutaneous route induced a marked
increase of the excretion of nitrogen in the urine,
but the same doses of quinine had almost no effect
on the excretion of nitrogen in the urine.