

6'-Aminohydrocinchonidine の薬理学的研究

I. 毒性並びに一般薬理作用

昭和31年6月29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 は古くから マラリヤ特効薬として、また解熱薬として使用されてきた重要な薬物であるが、その毒性や効果の点から必ずしも欠点のないものといえないうらみがある。これらの欠点を改良する目的のために 諸種の誘導体がつくられているが、これらの合成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。しかしこれら現在までに発表された誘導体を大別すると、各種酸との塩類は別として次の4型に分類することができる^①。すなわち Quinine の構造式(第1図A)における

1) C₉位の第2級水酸基の変化によるもの: すなわちエステル化、ハロゲン・水素・アミノ基等による置換、カルボニル基への脱水素、またはキノトキシン系への転位等である。

2) C₈位のビニル基の変化によるもの: 水素・ハロゲン・ハロゲン水素等の添加、アポキニン系への転位或いはアルデヒド基またはカルボキシル基への酸化等である。

3) C₆位のメチル基の水素・アチルまたはアルキル基による置換。

4) Quinoline 核のベンゾール部の置換によるもの: C₅またはC₈位のニトロ化、ハロゲン化、チアゾカップリング等である。

これらはいずれも Quinine の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、今後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、おそらく小なるものゝごとく見られている。そこでこれらとは全く異なる新しい化合物を誘導して、これらのもつ特殊作用を吟味することが望ましい。この間の事情を考慮して、東大薬学科落合教授^①らは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。即ち Quinine の構造式において、

1) C₆位のメトキシル基をアミン基にて置換する。
2) Quinoline 核のピリジン部に置換基を入れることである。

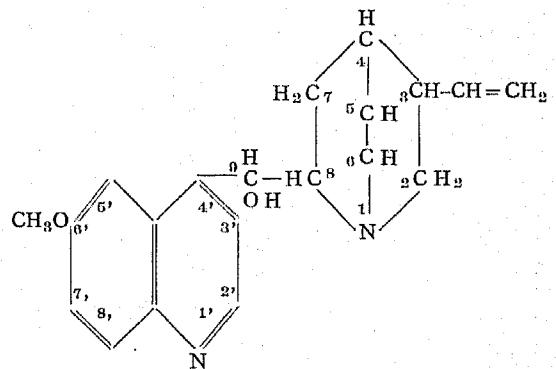
1) の研究の結果得られた誘導体のうち、最も基本的なものとして 6'-Aminohydrocinchonidine (第2図B, 以下 6'AHC と略記す) がある。本物質は Hydrocupreine に亜硫酸アンモン液とアンモニヤ水及びメタ

ノールを加えて、加圧下に 150~160°C に加熱して得られる。

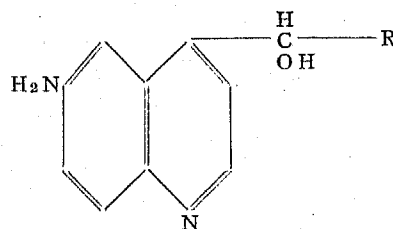
本物質の薬理作用については、さきに東大秋葉教授、阪大谷口教授は抗マラリヤ性の優秀なることを認め、また伝研の石井助教授^②は Plasmodium relictum に感染したカナリヤで試験された結果、Quinine HCl の化学療法係数が 1/4 なるにたいして、6'AHC-dirhodanate の同係数が 1/10 であり、すなわち最少有効量は同じで毒性は 1/4 であるところを実験され、Quinine に比していろいろの点でより有望な性質が確認されるにいたつた。また秋葉教授は Pneumococcus 1 に感染したマウスについて、Quinine と同程度の抗肺炎作用のあることを実験され、また東大小林教授は本薬物の粘膜刺激作用が Quinine に比して著しく少いのは、臨床上有利であるといわれている。

著者は落合教授の合成にかゝる 6'AHC・2HBr についてその毒性、一般薬理作用、および物質代謝に及ぼす影響を Quinine HCl と比較研究した。

第1図: Quinine および 6'-Aminohydrocinchonidine の構造式



A) Quinine 構造式



B) 6'-Aminohydrocinchonidine 構造式

II. 毒性

ヒトの Quinine 中毒の症状^③としては悪心、嘔吐、めまい、耳鳴、視力障害、嗜眠、皮膚蒼白、体温降下、チアノーゼ、脉搏及び呼吸緩徐等があり、まれに痙攣発作をみる。動物にてもその一般症状はヒトにおけるとは同様であるが、ウサギ、ネコ、モルモットではしばしば痙攣または反射機能の亢進などの症状を伴い、のちに麻痺に移行して呼吸麻痺で死亡する。白鳥^④によるとカエルでは麻痺症状のみを認めて、痙攣または反射機能の亢進はほとんど認めず、近藤もほぼ同様の症状を観察している。著者もトノサマカエル及びマウスについて 6'AHC の毒性を実験し、これと Quinine のそれとを比較観察した。

(I) 実験材料及び実験方法

トノサマカエル及びマウスを使用し、薬物は生理的食塩水に溶解して、カエルでは胸部リンパ腔にマウスでは背部皮下に注射した。LD₅₀ の測定にはカエルでは一群10匹 マウスでは一群5匹として、計算は Bärens-Kärber 法に従った。

Quinine の小動物にたいする致死量については、Bachem^⑤ はマウスでは 0.422g/kg, Maurel^⑥ はカエル筋肉内注射にて 0.4~0.5g/kg であるといふ、白鳥^④ はカエル皮下注射にて 5.0mg/10g, マウスでは 3.5mg/10g, また前坊^⑦ はカエルで 4mg/10g, マウスで 3mg/10g であると述べている。

(II) 実験成績

1) トノサマカエルにたいする毒性

6'AHC 2.5mg/10g を注射すると約 5^m 后より麻痺症状を示して運動は不活潑となり、腹部を床につけて静止し、咽呼吸数の減少ないし不整を生じ、さらに麻痺の亢進につれて自発運動はほとんど消失し、強制体位よりほとんど回復せず、約 30^m にて咽呼吸は停止しまた瞳孔の縮少が著明である。瞬目反射は割合長時間存在している。2~3h 后より漸次回復に向い、10h 后には回復するものが多い。痙攣は認められない。

5~10mg/10g の注射では、症状は 2.5mg/10g 注射の場合とほとんど同様であるが、麻痺、呼吸不整、瞳孔縮少などの症状が速かにつく強く現われてくる。この量にても痙攣は認められない。5mg/10g では 5~6h 后、10mg/10g では 2~3h 后に死亡するものが多い。

Quinine の同量注射にても麻痺、呼吸不整及び停止、瞳孔縮少などほぼ 6'AHC と同様の症状がみられるが、6'AHC に比して作用は強い。トノサマカエルにたいする LD₅₀ は 6'AHC 3.4mg/10g, Quinine 2.8mg/10g である。

2) マウスにたいする毒性

6'AHC 2.5mg/10g の注射にて 2~3^m 后より立毛、胸裂縮少、呼吸数増加及び不整を生じ、運動は不活潑

となつて多く静止し、腹壁、前肢などに一過性の攣縮様運動を認める場合が多い。10^m 后には運動は極めて不活潑となり、刺戟を与えない場合は多く静止し、歩行に際して后肢を引づつて歩くようになる。さらに進むと呼吸は遅くかつ不整となり胸裂を閉鎖して静止する。約 2h 后より漸次回復に向い 4~5h 后には食物を摂るまでに回復する。

5~10mg/10g の注射では、注射后間もなく立毛、胸裂縮少などの症状があらわれ、5^m 后には腹部を床につけて静止し歩行の際に后肢を引きずるようになる。痙攣が著明に現われ、四肢の痙攣のために跳躍様運動をするようになる。呼吸は潮数となりときどき痙攣様の大呼吸をみる場合もある。時間の経過とともに麻痺症状が著明となり、運動は消失し、呼吸数減少かつ不整を生じ、呼吸停止して死亡するものが多い。10mg/10g のごとき大量では注射后間もなく全身痙攣を生じ、痙攣の停止とともに呼吸が停止して、死亡するものが多い。

Quinine の同量注射にても 6'AHC と同様に立毛、胸裂縮少、呼吸不整かつ減少、痙攣を生じのち麻痺に移行するが、6'AHC に比して作用が強く、作用発現も速かである。マウスにたいする LD₅₀ は 6'AHC 3.85mg/10g, Quinine 2.9mg/10g である。

第1表 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine の毒性

6'-Aminohydrocinchonidine のトノサマカエルにたいする毒性

| | 0.1mg | 1mg | 2.5mg | 5mg | 10mg |
|------------------------------|-------|-----|-------|-----|------|
| 死亡数 | 0 | 4 | 5 | 7 | 10 |
| 生存数 | 10 | 6 | 5 | 3 | 0 |
| LD ₅₀ ……3.4mg/10g | | | | | |

Quinine のトノサマカエルにたいする毒性

| | 0.1mg | 1mg | 2.5mg | 5mg | 10mg |
|------------------------------|-------|-----|-------|-----|------|
| 死亡数 | 0 | 3 | 5 | 9 | 10 |
| 生存数 | 10 | 7 | 5 | 1 | 0 |
| LD ₅₀ ……2.8mg/10g | | | | | |

6'-Aminohydrocinchonidine のマウスにたいする毒性

| | 2.5mg | 3.5mg | 4mg | 4.5mg | 5mg |
|------------------------------|-------|-------|-----|-------|-----|
| 死亡数 | 0 | 2 | 2 | 4 | 5 |
| 生存数 | 5 | 3 | 3 | 1 | 0 |
| LD ₅₀ ……3.9mg/10g | | | | | |

Quinine のマウスにたいする毒性

| | 1mg | 2mg | 3mg | 4mg | 5mg |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 死亡数 | 0 | 1 | 2 | 5 | 5 |
| 生存数 | 5 | 4 | 3 | 0 | 0 |
| LD ₅₀ ……2.9mg/10g | | | | | |

註：薬物量は体重 10g について使用した量を示す

Ⅲ. トノサマカエル心臓にたいする作用

Quinine のカエルその他の冷血動物心臓にたいする作用については、Santesson^⑨, Fredericq^⑩, Eisenmeyer und Quinke^⑪, 近藤^⑦, 前坊^⑧ ちは何れも麻痺性に作用すると述べているのにたいして、Burrig^⑫ は 1:1,000,000 の濃度で心運動の増大を認め、白鳥^④ も Straub 法にて多くの場合麻痺性に作用するが低濃度ではまれに興奮を認めたという。著者もトノサマカエルの摘出及び生体内心臓にたいする 6'AHC の作用を実験し、これと Quinine の作用を比較した。

A) 生体内心臓にたいする作用

(I) 実験材料及び実験方法

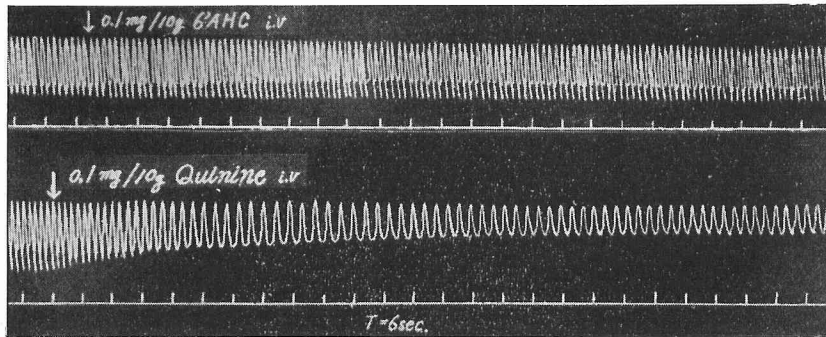
体重 20~30g のトノサマカエルを使用し、ウレタン麻酔のもとに Engelmann 氏法によつて実験した。薬物は Ringer 液に溶解して腹腔静脈に注射した。

(II) 実験成績

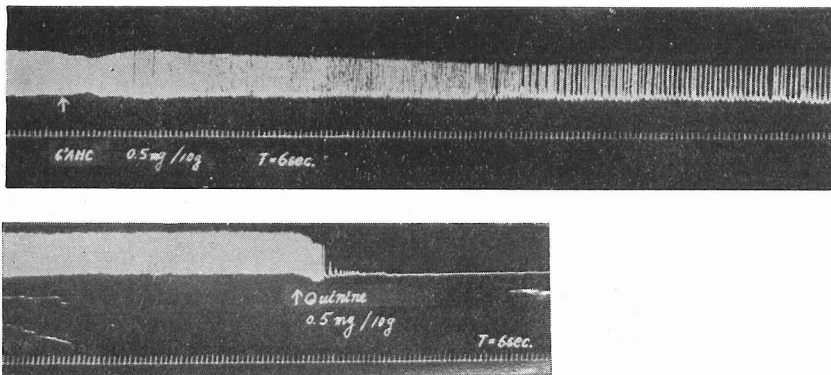
6'AHC 0.1mg/10g の注射后振幅は一過性に小とな

り、のちまれには注射前に比して大となる場合もあるが、多くの場合振幅にはほとんど影響を認めない。搏動数はわづかではあるが減少する(第2図)。0.5mg/10g の注射では注射后一過性に振幅縮少をきたし、1~1.5m で注射前の状態にもどり、以后時間の経過とともに振幅縮少、搏動数の減少をきたしてくるが心搏動は長時間停止しない(第3図)。1mg/10g の注射では注射后速かに振幅縮少、搏動数の減少をきたして、2~3m で心運動は停止する。

Quinine 0.1mg/10g の注射では多くの場合注射后たゞちに振幅縮少、搏動数の減少をきたす(第2図)。0.5mg/10g の注射では著明な振幅縮少、搏動数の減少をきたし、30~60s にて心搏動の停止をきたす(第3図)。1mg/10g の注射では心搏動の停止はさらに速かである。6'AHC, Quinine ともに拡張性の心停止をきたす。



第2図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine の生体内カエル心搏動に及ぼす影響
薬物濃度: 0.1mg/10g 静注
上: 6'-AHC, 下: Quinine



第3図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine の生体内カエル心搏動に及ぼす影響
薬物濃度: 0.5mg/10g 静注
上: 6'-AHC, 下: Quinine

B) 摘出心臓にたいする作用

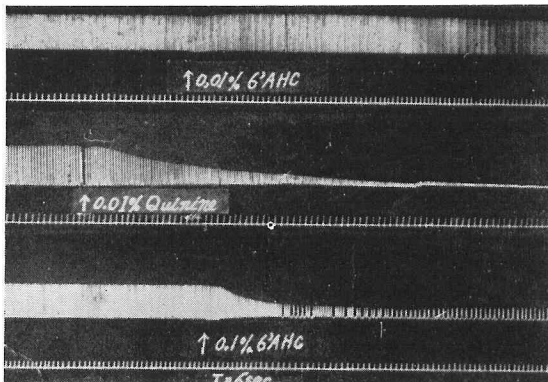
(I) 実験材料及び実験方法

トノサマカエルを使用し Straub 氏法にて実験した。薬物は Ringer 液に溶解し液柱の高さは約 3cm とした。

(II) 実験成績

6'AHC 0.01% 溶液では振幅にはほとんど影響を認めないが、搏動数はわずかに減少する場合もある。0.1% 溶液にては著明な振幅縮小、搏動数の減少をきたして、2~3m 后には心搏動は停止する場合もあるが、比較的長時間搏動を続ける場合もある。心搏動の停止した場合に液を Ringer 液と交換すると、再び心搏動を開始する場合が多い(第4図)。

Quinine の 0.01% 溶液では著明な振幅縮小、心搏動数の減少をきたして、10m 前後にて心搏動は停止する。0.1% 溶液ではさらに著明で 3~5m で心搏動は停止する。0.01% 溶液にて停止した心搏動は Ringer 液に交換すると再び搏動を開始するが、0.1% 溶液の場合には Ringer 液に交換しても運動を開始せしめることは困難である。6'AHC, Quinine いずれの場合にも拡張性の心停止をきたす(第4図)。



第4図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine の摘出カエル心搏動に及ぼす影響
薬物濃度: 6'AHC 0.01%, 0.1%
Quinine 0.01%

上: 6'-AHC 0.01%
中: Quinine 0.01%
下: 6'-AHC 0.1%

IV. ウサギの呼吸, 血圧, 心搏動にたいする作用

Quinine の温血動物の呼吸, 血圧, 心搏動にたいする作用については、さきに Niederehe¹³⁾ はウサギについて 0.02g の投与にて心動振幅の増大, 搏動数の増加を認め、また Clerc and Pezzi¹⁴⁾ もウサギについて 7mg/kg の投与で搏動数の増加を認めているが、これに反して Clerc and Deschamps¹⁵⁾ はイヌについて実験し、搏動数の減少, 心筋の収縮性低下を認めたとい

っている。血圧にたいする作用につて Nelson¹⁶⁾ はウサギで実験し、少量の静注にて血圧の下降をみとめ、その機序を末梢血管拡張, 血管運動神経末梢の麻痺及び筋自身にたいする直接作用であるといっているが、Niederehe¹³⁾ は大量でないとき血圧は下降しないと述べている。赤松¹⁷⁾ も少量で血圧の下降を認め、Mac Carrison and Cornwill¹⁸⁾ 及び Clerc and Pezzi 等と同様に血圧にたいする Quinine と Adrenalin の拮抗を認めている。前坊⁸⁾ もウサギにおいて血圧下降を認め、5mg 以下では呼吸は増大しかつ数をまし、それ以上の量では一時促進のち抑制せられると述べている。

(I) 実験材料及び実験方法

2kg 前後のウサギを使用しウレタン麻酔のもとに実験した。心搏動は心尖部にセルフインを掛けてその運動を描記せしめ、血圧は頸動脈にカニューレを挿入し水銀 Manometer に連結して圧の変化を描記せしめ、呼吸は気管にカニューレを挿入してタンブールに連結し、その運動を描記せしめた。薬物は Ringer 液に溶解して耳静脈内に注射した。

(II) 実験成績

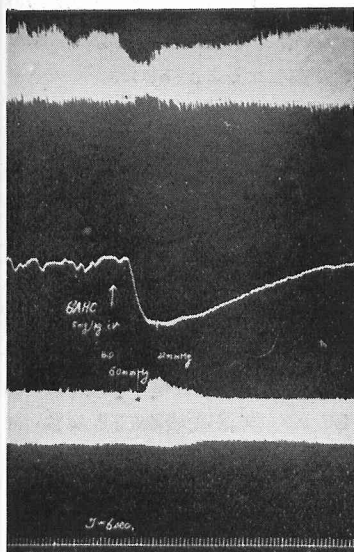
呼吸: 6'ACH 1~2mg/kg の静注にて 振幅は一過性に縮小する場合もあるが、呼吸数にはほとんど影響を認めない。5mg/kg でも 2mg/kg の場合とほぼ同様である(第5図)。10mg/kg の静注では呼吸数は多くの場合増加し振幅は小となる。20mg/kg では明らかに振幅縮小、呼吸数の増加をきたす(第7図)。

Quinine 1~2mg/kg の静注にて、振幅は一過性に縮小する場合もあり、呼吸数はときに増加する場合もあるが影響のない場合が多い。5mg/kg では振幅は縮小する場合が多く、呼吸数にはほとんど影響を認めない(第6図)。10mg/kg では呼吸数は増加し振幅は小となる。

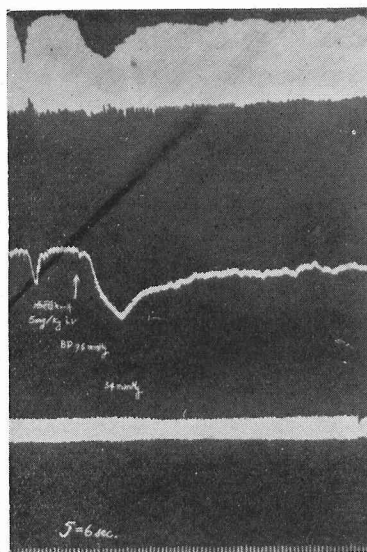
血圧: 6'AHC 1mg/kg の静注では血圧はときに下降する場合もあるが、全く影響のない場合が多い。2mg/kg ではやや著明に下降し 2~3m で回復する。5mg/kg の静注では著明に下降し(水銀柱 40mm 前後)、約 2m で最低となり 4~5m 后には回復する(第5図)。10mg/kg ではさらに著明に下降し(水銀柱 50mm 前後) 3~4m で最低となり、7~8m で回復する。20mg/kg ではさらに著明である(第7図)。まれに初期に血圧のわずかに上昇する場合もあるが、薬物の作用のためか注射の刺激によるのか判定しがたい。

Quinine の場合にも 6'AHC と同量の静注にて同程度の血圧下降をきたす。

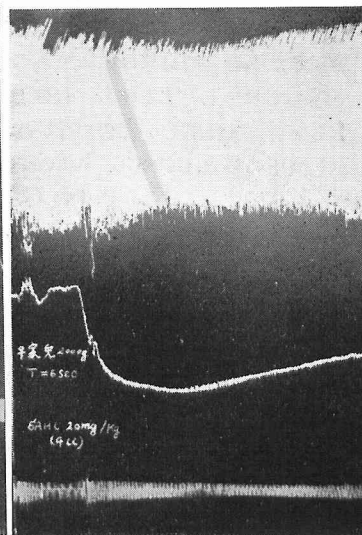
血圧にたいする Adrenalin との拮抗: 6'-AHC 5mg/kg を静注した後すぐに Adrenalin 20mg/kg を静注した場合、血圧は下降してくるが、6'AHC 5mg/kg を単独静



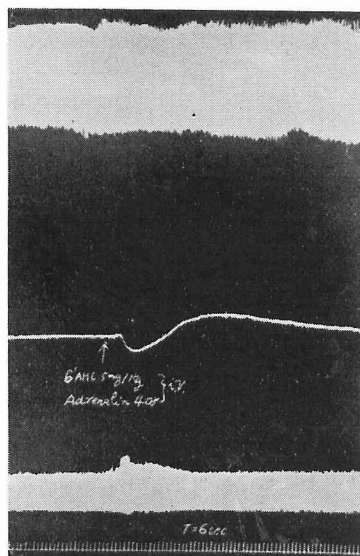
第5図 6'-Aminohydrocinchonidine のウサギ呼吸, 血圧, 心搏動に及ぼす影響
薬物濃度: 5mg/kg 静注
上: 心搏動
中: 血圧
下: 呼吸



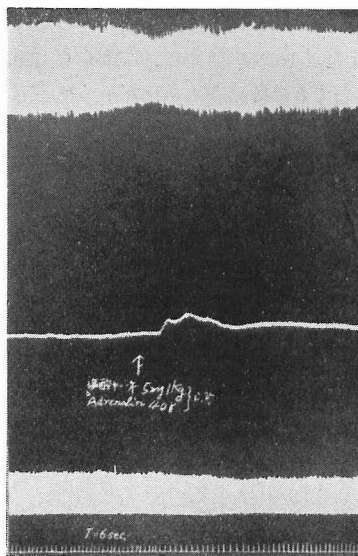
第6図 Quinine のウサギ呼吸, 血圧, 心搏動に及ぼす影響
薬物濃度: 5mg/kg 静注
上: 心搏動
中: 血圧
下: 呼吸



第7図 6'-Aminohydrocinchonidine のウサギ呼吸, 血圧, 心搏動に及ぼす影響
薬物濃度: 20mg/kg 静注
上: 心搏動
中: 血圧
下: 呼吸



第8図 6'-Aminohydrocinchonidine と Adrenalin のウサギ血圧にたいする拮抗
薬物濃度: Adrenalin 40r/kg 静注后ただちに 6'-AHC 5mg/kg 静注
上: 心搏動
中: 血圧
下: 呼吸



第9図 Quinine と Adrenalin のウサギ血圧にたいする拮抗
薬物濃度: Adrenalin 40r/kg 静注后ただちに Quinine 5mg/kg 静注
上: 心搏動
中: 血圧
下: 呼吸

注した場合に比して血圧下降度はゝるかに少い。6'AHC 5mg/kg 静注后に Adrenalin 40r/kg を静注した場合その結果は区々であつて、初期に血圧は下降してのち上昇する場合、初期上昇についで下降する場合、また著しい影響のない場合などがある。しかし血圧の変化は6'AHC, Adrenalin を各々単独で注射した時に比してはゝるかに少い(第8図)。

Quinine の場合にも6'AHC と同量にてはゝる程度に Adrenalin に拮抗する(第9図)。

心搏動: 6'AHC 1mg/kg の静注にてほとんど影響は認めえない。2mg/kg の静注にて搏動数は減少し振幅は小となるが、振幅縮小は血圧の回復とゝるに回復してくる。5-10mg/kg では明らかに搏動数減少、振幅縮小をきたす(第5図)。Quinine にても6'AHC と同量にてはゝる同様の影響をきたす(第6図)。

V. 別出瞳孔にたいする作用

(I) 実験材料及び実験方法

トノサマカエルを使用しその眼球を剔出して Ringer 液に浸した脱脂綿上におき、薬物を生理的食塩水に溶解して瞳孔上に滴下し、瞳孔の大きさを測定した。

(II) 実験成績

6'AHC 0.01%, 0.1%, 1% 溶液のそれぞれを滴下しても瞳孔の大きさ、形には全く影響が認められなかつた。また 0.1% Adrenalin, 1% Atropine のそれぞれを滴下して散大せしめた瞳孔に、6'AHC の上記濃度の溶液を滴下しても影響は認められなかつた。

Quinine の場合にも6'AHC と同濃度の溶液を滴下しても影響なく、Adrenalin, Atropine で散大せしめた瞳孔にたいしても、6'AHC と同様影響は認められなかつた。

VI. 血管にたいする作用

Quinine の血管にたいする作用については、Kobert^④ はイヌ及びブタの腎臓血管灌流にていずれにも拡張作用のあることを認め、Disselhorst^⑤ もカエル腸間膜血管について 静脈の拡張は認めたが、動脈には影響はなかつたと述べている。これに反して Hirschfelder^⑥ はウサギ及びネコの脳及び網膜血管の収縮を認め、Bieberfeld^⑦ もカエル末梢血管の収縮を認めている。近藤^⑧ はカエル及びマウスの血管収縮を認め、松源^⑨ はガマ末梢血管にたいして 0.0001~0.001% にて収縮し、0.005~0.01% にては収縮后拡張に移行し、さらに高濃度では拡張のみを認めたという。しかるに瀬戸^⑩ はカエル腹静脈及びウサギ耳殻血管の拡張のみを認めたと報告している。

(I) 実験材料及び実験方法

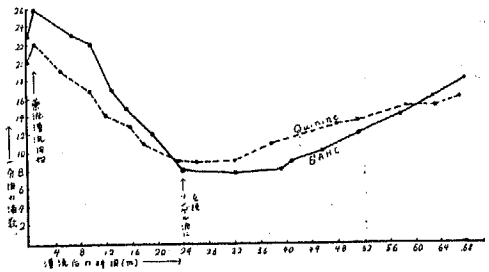
体重 50g 前後のトノサマカエルを使用し L wen-Trendelenburg 氏法に従つて実験した。薬物は Ringer

液に溶解してマリオット壺に入れ、別に Ringer 液のみを入れたマリオット壺と Y 字型管にて連結し、薬液と Ringer 液を適時交換しうるようにした。

(II) 実験成績

6'AHC 0.01% 溶液の灌流にて 6 例中 2 例に滴数の減少をきたしたが、うち 1 例は軽度の減少を示したのみである。他の例では同等の影響も認められなかつた。0.1% 溶液にて灌流した場合には、著明な滴数の減少をきたし、灌流液の全く流出しなくなる場合もある。滴下数の減少した場合に薬液を Ringer 液と交換すると、滴下数は次第に増加してくる。

Quinine 0.01% 溶液にて灌流した場合 滴下数の減少は著明で、6'AHC 0.1% 溶液にて灌流した場合と同様に灌流液が全く流出しなくなる場合もある。0.001% にても滴下数の減少は認められた(第10図)。



第10図 カエル后肢血管に及ぼす 6'-Amino-hydrocinchonidine 及び Quinine の影響
灌流濃度: 6'AHC 0.1%
Quinine 0.01%

VII. 腸管にたいする作用

Quinine の腸管にたいする作用についての先人の業績を抄録すると、あるいは興奮的といふ、あるいは麻痺的といふまだ一定の見解に達していない。Niederhe^⑪ は緊張及び振幅の抑制を認め、Fey^⑫ は 1:100,000~1:50,000 の濃度にて魚類腸管の興奮を認めている。しかるに白鳥^⑬、長谷^⑭、古藤^⑮等はウサギ摘出腸管について実験した結果、何れも低濃度にては興奮を、高濃度にては麻痺を認めている。たゞ白鳥は低濃度の場合の興奮は著明でなかつたといつている。また前坊^⑯ は麻痺のみを認めて、0.01% 以上の濃度では運動停止して Atropine, BaCl₂ を投与しても、運動は回復しなかつたという。著者も 6'AHC の別出腸管にたいする作用を実験し、これと Quinine におけるそれとを比較した。

(I) 実験材料及び実験方法

ウサギ、モルモット及びマウスを用い、撲殺后に小腸を摘出して約 3cm の長さに切断して標本を作り、Magnus 氏法によつてその運動を描記せしめた。標本は 50cc の Tyrode 液中に懸垂しおき、その運

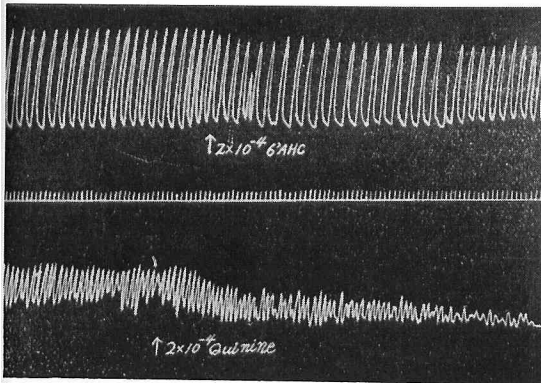
動の一定になつたのち、あらかじめ生理的食塩水に高濃度に溶解しておいた薬物を所要濃度となるように添加して、腸管運動にたいする作用を実験した。

(II) 実験成績

A) ウサギ摘出腸管にたいする作用

6'AHCの濃度が 5×10^{-5} ~ 2×10^{-5} のごとき溶液中では、腸管の運動にはほとんど変化は認められない。 1×10^{-4} の濃度にてときに一時的に緊張上昇、振幅増大を認める場合もあるが、多くの場合薬物添加后たゞちに緊張低下、振幅縮小、収縮数減少をきたして行く。 2×10^{-4} の濃度では著明な麻痺を生じ、初期における興奮は認められなかつた(第11図)。この麻痺状態のまま自然回復はほとんど認められないが、薬物を添加した Tyrode 液を正常の Tyrode 液に交換すると、ほとんど薬物添加前の運動に回復してくる。

Quinine の作用についてみるに、 2×10^{-5} の濃度ではまれに緊張上昇を認める場合もあるが著明でない。 5×10^{-5} の濃度にては薬物添加后3~4mにて緊張低下、振幅縮小を認め、漸次麻痺は進行してついに運動は停止するにいたる。 1×10^{-4} の濃度にては



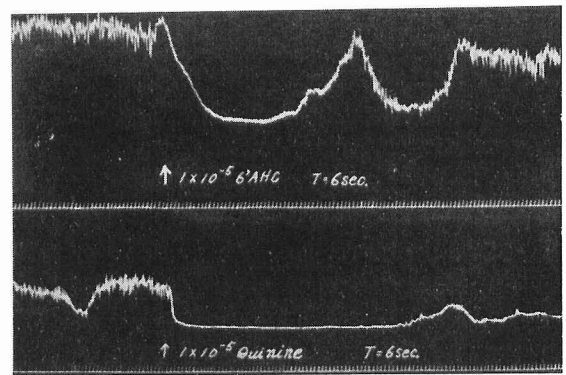
第11図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine のウサギ摘出小腸運動に及ぼす影響
薬物濃度: 2×10^{-4}
上: 6'-AHC
下: Quinine

だいたい 5×10^{-5} の濃度と同様の経過をとるが、麻痺はさらに著明である。 2×10^{-4} の濃度では薬物添加后たゞちに緊張低下、振幅縮小、収縮数減少をきたして、5~10m 后には運動が停止するが多い(第11図)。この麻痺状態から自然に運動の回復することはないが、Tyrode 液を交換すると再び運動を開始してくる。

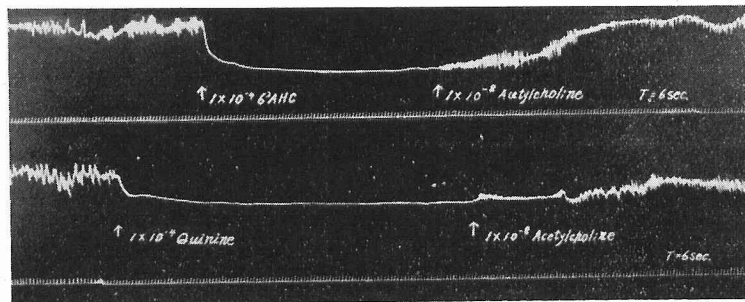
B) モルモット摘出腸管にたいする作用

6'AHC の 1×10^{-6} の濃度では全く影響は認められない。 1×10^{-5} の濃度にて一時的に緊張上昇、振幅増大を認める場合もあるが、多くの場合たゞちに緊張低下、振幅縮小をきたし、運動は一時停止するにいたるが4~5m 后には運動は自然に回復するが多い(第12図)。 1×10^{-4} の濃度にては薬物を添加するとたゞちに緊張低下、振幅縮小をきたし、1m 后には運動停止してその後自然に運動を開始することはない。この際 1×10^{-8} の濃度の Acetylcholine を添加すると、著明に反応して緊張上昇振幅増大をきたす(第13図)。

Quinine においても 1×10^{-6} の濃度では全く影響



第12図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine のモルモット摘出小腸運動に及ぼす影響
薬物濃度: 1×10^{-5}
上: 6'-AHC
下: Quinine



第13図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine と Acetylcholine とのモルモット摘出小腸運動にたいする拮抗
薬物濃度: 6'AHC, Quinine 1×10^{-6} , Ach. 1×10^{-8}
上: 最初の矢印 6'-AHC, 次の矢印 Ach
下: 最初の矢印 Quinine, 次の矢印 Ach

なく、 1×10^{-5} の濃度にては薬物添加后たゞちに緊張低下、振幅縮少をきたし、運動は一時停止するが、6'AHC と同様に 4~5m 后には運動は自然に回復する場合もある (第12図)。 1×10^{-4} の濃度にては麻痺作用はさらに著明で 1m 前后にて運動は停止し、自然に運動を開始することはほとんどない。この際 1×10^{-5} の濃度の Acetylcholine を添加すると、6'AHC の場合ほど著明でないが緊張上、昇振幅の増大が認められる (第13図)。

C) マウス摘出腸管にたいする作用

6'AHC の 2×10^{-6} 、 5×10^{-6} の濃度にて一時的に緊張上昇を認める場合もあるが、著しい影響のない場合が多い。 1×10^{-5} 、 2×10^{-5} の濃度にては初期に興奮を認めるが、のち緊張低下、振幅縮少をきたす場合が多い。 5×10^{-5} の濃度にては低濃度の場合に認められた初期の緊張上昇は認められず、たゞちに緊張低下、振幅縮少をきたすが長時間運動停止をきたすことはない。

Quinine にては 2×10^{-6} 、 5×10^{-6} 、 1×10^{-5} の各濃度にて初期に緊張上昇を認める場合もあるが、ほとんど影響のない場合が多い。 2×10^{-5} の濃度にては薬物添加后 1~2m の間緊張上昇を認める場合もあるが、たゞちに緊張低下、振幅縮少をきたす場合が多い。 5×10^{-5} の濃度にてはほぼ 2×10^{-5} の濃度の場合と同様であるが、初期の緊張上昇は認められない。

VIII. 子宮運動にたいする作用

Quinine の子宮にたいする作用及びその作用点については多くの実験が行われておるが、Kehrer²⁹⁾、村上・木下³⁰⁾、近藤⁷⁾、白鳥⁴⁾は何れもウサギ摘出子宮について興奮作用のあることを認めている。これに反してNiederhe³¹⁾、Chistoni²⁹⁾は麻痺のみを認めている。八木³¹⁾はウサギ、モルモット、ネコの摘出子宮について少量は強直性の痙攣を、大量では麻痺を認め、その作用は交感、副交感神経には関係なく、麻痺の生じた時には筋自身が興奮性を失つたためであるといふ、高瀬³²⁾も摘出マウス、ラット、ウサギの子宮について興奮作用のあることを、佐藤³³⁾もウサギ子宮で毎常収縮を認め、毎常収縮を生ずる最低濃度は0.001%で、これは $MgCl_2$ にて拮抗されるが $MgCl_2$ による麻痺は Quinine で拮抗されず、Adrenalin、Pilocarpine で拮抗されるので Quinine は自動中枢に作用するといふ、森本³⁴⁾は両側内臓神経切断ウサギにては収縮促進を認めず、さらに香川³⁵⁾も子宮収縮を認めてその作用点は筋自身にあるといっている。同様に村上・木下³⁰⁾もその作用点を筋自身に求めている。

(I) 実験材料及び実験方法

20g 前後の非妊マウスを使用し、撲殺后たゞちに子宮を摘出してMagnus 氏法にて実験した。標本は

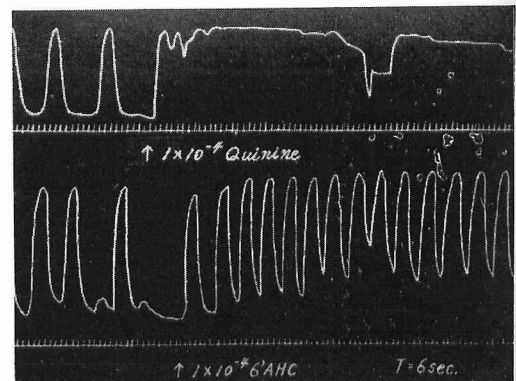
50cc の Tyrode 液中に懸垂しおき、その運動の一定になつたのち、あらかじめ生理的食塩水に高濃度に溶解しておいた薬液を所要濃度となるように添加して、子宮運動にたいする作用を実験した。

(II) 実験成績

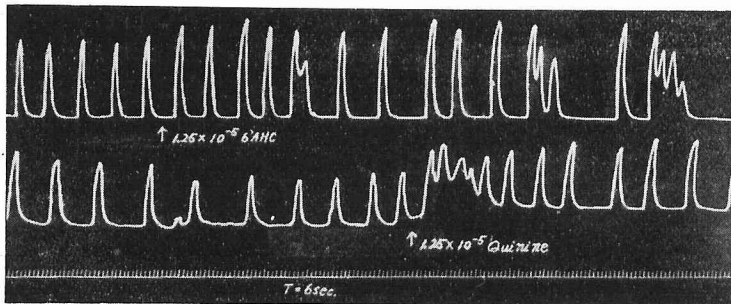
6'AHC の 1.25×10^{-5} 、 1×10^{-5} の濃度の溶液にて緊張上昇、収縮数増加、振幅増大を認めるが著しいものではなく、5~10m 后には薬物添加前の状態にもどる場合が多い (第15図)。 2.5×10^{-5} 、 1×10^{-4} の濃度にては薬物添加后たゞちに著明な緊張上昇、振幅増大、収縮数増加をきたすが、緊張の極度に上昇した場合には振幅はかえつて縮少する場合もある (第14図)。 1×10^{-3} の濃度の $MgCl_2$ をあらかじめ添加して子宮を麻痺せしめ、それに 1×10^{-4} の濃度の 6'AHC を添加するとたゞちに緊張上昇、振幅増大をきたす (第16図)。また 1×10^{-4} ~ 1×10^{-5} の濃度の 6'AHC を添加して興奮状態にあるとき、 1×10^{-4} 、 2×10^{-5} 、 1×10^{-5} の種々濃度の Atropine を添加しても運動抑制はほとんど認められなかつた。

Quinine の 1.25×10^{-5} 、 1×10^{-5} の濃度にて興奮を認めるが著しいものではなく、5~10m 后には薬物添加前の状態にもどる場合が多い (第15図)。 2.5×10^{-5} 、 1×10^{-4} の濃度では著明な緊張上昇を認め、ほとんど弛縮状態になる場合が多い (第14図)。またあらかじめ 1×10^{-3} の濃度の $MgCl_2$ を添加して麻痺せしめた子宮に、 1×10^{-4} の濃度の Quinine を添加するとたゞちに緊張上昇、振幅増大をきたす (第16図)。また 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} の濃度の Quinine を添加して興奮状態にある子宮に、 1×10^{-4} 、 2×10^{-5} 、 1×10^{-5} の種々濃度の Atropine を添加しても運動抑制は認められなかつた。

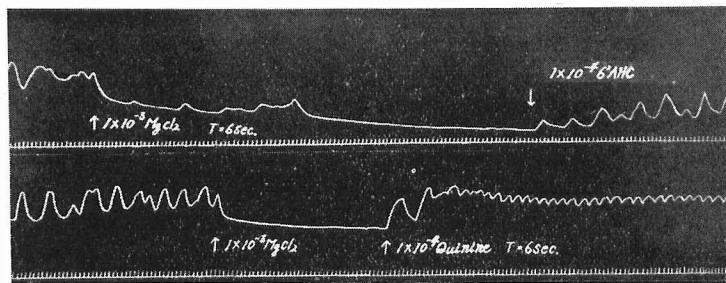
6'AHC 及び Quinine の各々を添加して興奮状態にあるとき、薬物溶液を Tyrode 液と交換するとほとんど薬物添加前の運動にもどる。



第14図 6'Aminohydrocinchonidine 及び Quinine のマウス摘出子宮運動に及ぼす影響
薬物濃度： 1×10^{-4}
上：Quinine，下：6'-AHC



第15図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine のマウス摘出子宮運動に及ぼす影響
薬物濃度: 1.25×10^{-5}
上: 6'-AHC
下: Quinine



第16図 6'-Aminohydrocinchonidine 及び Quinine と $MgCl_2$ のマウス摘出子宮運動にたいする拮抗
薬物濃度: 6'-AHC, Quinine 1×10^{-4} , $MgCl_2$ 1×10^{-3}
上: 最初の矢印 $MgCl_2$, 次の矢印 6'-AHC
下: 最初の矢印 $MgCl_2$, 次の矢印 Quinine

K. 総括並びに考按

従来発表せられた主な合成的 Quinine 誘導体を分類してみると、結論においてのべたごとく 4 型に大別し得るが、そのうち Quinoline 核のベンゾール部のアミノ基による置換は、Hydroquinine において C_5 位にアミノ基を置換したる 5'-Aminohydroquinine をみるのみである。その作用については Hydroquinine と同程度の抗マラリア性を認めるのみであるといわれる。

つぎに 6'AHC の母体である Cinchonidine についてその毒性及び薬理作用²⁰⁾をみるに、イヌ及びヒトに投与した場合、痙攣を生じ、背髄の反射興奮性をたかめ運動先調をきたし、イヌは $0.2 \sim 0.4g/kg$ の投与で死亡するといわれる。さらにヒトにおける中毒症状として 発疹、顔面潮紅、嘔吐、腹痛、視力・聴力障碍、不眠、頭痛、震顫あるいは痙攣を生じ、Quinine の中毒症状とはほぼ同様である。Meldalesi は抗マラリア性は Quinine より弱く、白鳥⁴⁾は Quinine と Cinchonidine の比較研究において毒性は Cinchonidine や弱く腸管及び子宮にたいする作用も Cinchonidine は弱く、Paramecium にたいする毒作用も弱いという。しかるにカエル心臓にたいする作用は Cinchonidine

は強いといっている。また赤松¹⁷⁾は血圧下降作用は Cinchonidine は Quinine に比して弱いといひ、厚地³⁷⁾は実験的カエル心臓細胞抑制効果について実験し、Cinchonidine は Quinine に比して弱いと述べている。すなはち Cinchonidine は Quinine と同様の作用があるがその作用は Quinine に比して弱いことが認められる。

つぎに 6'AHC の作用を Quinine と比較してみるに、中毒症状は何れもカエルにては麻痺のみを、マウスにては多くの場合痙攣について麻痺を認め、両薬物間に中毒症状の相違は認められなかつたけれども、その致死量においては 6'AHC は Quinine より大であつた。

カエル心臓にたいする作用においても両薬物はともに抑制的に作用するが、摘出心臓において 6'AHC は 0.01% の濃度ではほとんど作用のないのに反して、Quinine では著明な抑制作用が認められ、6'AHC 0.1% と Quinine 0.01% の濃度ではほぼ同程度の抑制を示す。さらに生体内心臓にたいしても 6'AHC 0.1mg/10g の静注ではほとんど影響はないが、Quinine 0.1mg/10g の静注では著明な抑制を示し、6'AHC 0.5mg/10g

と Quinine 0.1mg/10g の静注ではほぼ同程度の抑制を示す。すなはち 6'AHC は Quinine に比してカエル心臓にたいする作用ははるかに弱いことが認められる。

ウサギの呼吸、血圧、心搏動にたいしては両薬物間に著しい相違は認めえない。すなはち血圧にたいしては両薬物ともに 1mg/kg の静注ではほとんど作用なく、2mg/kg 以上にては血圧の下降をきたし、その程度も両薬物間にほとんど相違は認めえない。また 6'AHC, Quinine ともに 5mg/kg の静注にて 40 γ /kg の Adrenalin の血圧上昇作用にほぼ拮抗する点、両薬物間に強弱の相違はないものと思われる。心搏動にたいしても 6'AHC, Quinine ともに 1mg/kg の静注にてほとんど変化なく、2~5~10mg/kg の静注にて振幅縮小、搏動数の減少をきたす。呼吸にたいしては 6'AHC, Quinine ともに、1~2mg/kg の静注にて振幅は一過性に縮小する場合もあるが、呼吸数にはほとんど変化なく、5mg/kg の静注にてはほぼ 2mg/kg と同様であるが、10mg/kg では呼吸数は増加し振幅は縮小する。すなはち呼吸及び心搏動にたいしても、6'AHC と Quinine との間に強弱の相違はほとんど認めえなかつた。

瞳孔にたいしては先に中毒症状の章にてのべたごとく、カエルに注射した場合 6'AHC も Quinine もともに瞳孔の縮小をきたしたが、眼球を剔出して末梢性に薬物を作用せしめても影響は全く認められない。すなはち瞳孔縮小作用は中枢的のものと思われる。

血管にたいしては 6'AHC も Quinine もともにカエル末梢血管を収縮せしめるが、6'AHC が 0.01% の濃度にてほとんど作用のないのにたいして、Quinine は著明な収縮を認め、ほぼ 6'AHC 0.1% の濃度における強さと同程度であると認められる。すなはち血管収縮作用は 6'AHC は Quinine に比してはるかに弱いものと思われる。

摘出腸管にたいする作用のうちウサギ腸管にたいしては、低濃度では 6'AHC も Quinine もともに緊張上昇、振幅増大を認める場合もあるが毎常ではなく、高濃度にては麻痺が認められる。しかし 6'AHC は 5×10^{-5} の濃度にてほとんど作用は認められないが、Quinine では 5×10^{-5} の濃度において麻痺が認められ、さらに 2×10^{-4} の高濃度における麻痺作用を比較するに、第 11 図に明らかなごとく Quinine は 6'AHC に比して強く作用する。モルモット腸管にたいしては 6'AHC も Quinine もともに 1×10^{-6} の濃度にて作用なく、 1×10^{-5} , 1×10^{-4} の濃度にては著明に麻痺が認められ、麻痺した腸管は 1×10^{-8} の濃度の Acetylcholine に著明に反応して緊張上昇、振幅増大が認められる。本実験においては 6'AHC と Quinine はモル

モット腸管にたいして、何れが強く作用するか判定しがたかつた。マウス腸管にたいしては、6'AHC も Quinine もともに低濃度にては一時緊張上昇を認める場合もあるが著しいものではなく、高濃度では麻痺が認められた。マウス腸管の場合にも両薬物の強弱を判定することは困難である。

摘出子宮にたいしては 1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} の濃度にて、6'AHC も Quinine もともに興奮が認められたが麻痺は全く認められなかつた。また両薬物ともに MgCl₂ に拮抗し、また Atropine の種々濃度においても緊張上昇を抑制しえなかつた。しかし両薬物の子宮にたいする作用の強弱を比較してみるに第 14 図、第 15 図に明らかなごとく、 1.25×10^{-5} の濃度にては 6'AHC では単に振幅増大のみが認められるに反して、Quinine では一時的ではあるが緊張上昇が認められ、 1×10^{-4} の濃度では Quinine は攣縮状態を示すにたいして、6'AHC では緊張上昇は著しくない。すなはち 6'AHC は Quinine に比して作用は弱いものと思われる。

実験よりえられた成績をこれまでの Cinchonidine の薬理作用に関する文献に照合してみると、Cinchonidine が Quinine に比して作用が弱いごとく、6'AHC も Quinine に比して作用が弱いことが認められる。しかし白鳥⁴はカエル心臓にたいして Cinchonidine は作用が強いと述べているが、6'AHC では弱いことを考えると、C'位のアミノ基による置換が Cinchonidine のこの特殊な作用を打消したのものであるとも考えられる。

結 論

- 1) 6'AHC のカエル及びマウスにたいする中毒症状は Quinine とほぼ同様であるが毒性は弱い。
- 2) 6'AHC はカエル生体内及び摘出心臓にたいして、Quinine と同様に麻痺性に作用するが作用は弱い。
- 3) ウサギの呼吸、血圧、心搏動にたいして 6'AHC は Quinine と同様に血圧を下降し、心臓振幅を縮小し、心搏動数を減少せしめる。呼吸は少量では振幅のみを縮小せしめるが、大量では振幅縮小、呼吸数増加をきたし、血圧にたいして Adrenalin と拮抗する。6'AHC と Quinine の間に強弱の差は認められない。
- 4) カエル剔出瞳孔にたいして 6'AHC も Quinine もともに作用がない。
- 5) カエル末梢血管にたいして 6'AHC は Quinine と同様に収縮せしめるが、作用は弱い。
- 6) ウサギ摘出腸管にたいして 6'AHC は Quinine と同様に麻痺的に作用するが、作用は弱い。モルモット及びマウス腸管にたいしても麻痺的に作用するが、作用の強さは同程度と思われる。モルモット腸管にお

いて、両薬物ともに Acetylcholine によつて拮抗される。

7) マウス摘出子宮にたいして、6'AHC は Quinine と同様興奮的に作用し、MgCl₂に拮抗するが Atropine で拮抗されない。6'AHC は Quinine より作用は弱い。

附記：終始懇篤なる御指導と御校閲を賜つた赤羽教授に深く感謝の意を表す。

引用書目

- ①落合英二：薬学，2：127，1948。 ②落合，落合，小林，林，野口：薬誌，66：33，1948。 ③Heffer：Handbuch d. Exper. Pharmakol., Bd. 2, Hälfte I. S. 41, 1923 より引用。 ④白鳥文雄：日本薬物誌，1：28，1925。 ⑤Bechem：Therap. Monatshefte, 24, 1910・Heffter：Handbuch d. Exper. Pharmakol., Bd. 2. Hälfte I. S. 42, 1923 より引用。 ⑥Maurel：Compt. rend. de. la Soc. de Biol., 54：1393・Heffter：Handbuch d. Exper. Pharmakol., Bd. 2, Hälfte 1：S. 42, 1923 より引用 ⑦近藤清吾：日新医学，第7年，11号，1753，1918。 ⑧前坊源一郎：京都医誌，19：1，1922。 ⑨Santesson, C. G.：Arch. f. exp. Path. Pharmakol., 30：411，1892。 ⑩Burridg, W.：Arch. intern. Pharmacodynam., 34：112，1928。 ⑪Fredericq, H.：J. Path. Phys. gen., 15：961，1913, Oettingen, W. F.：The therapeutic Agents of the Quinoline Group, The Chemical Catalog Co., New York, 145, 1933 より引用 ⑫Eisenmeyer, G., Quinke, H.：Arch. exp. Path. Pharmakol., 139:313, 1929。 ⑬Niederehe, W.：Z. ges. exper. Med., 6：350，1918。 ⑭Clerc, A., Pezzi, C.：J. Physiol. Path. Gén., 18：1174，1920。 Oettingen, W. F.：The therapeutic Agents of the Quinoline Group, The Chemical Catalog CO., New York, 146, 1933 より引用 ⑮Clerc, A., Deschamps, P. N.：Arch. inter. Pharmacodynam., 28：213，1923。 ⑯Nelson, E. E., Thomas, F. W.：Ibid. 31：455，1927。 ⑰Mac-Carrison, R., Cornwall, J. W.：Indian J. Med. Research, 6：243，1919・Oettingen. W. F. The therapeutic Agents of the Quinoline Group, The Chemical Catalog CO., New York, 147, 1933 より引用 ⑱Kobert, R.：Arch. f. exp. Path. Pharmakol., 22：92，1887。 ⑲Disselhorst, R.：Arch. Path. Anat., 113：95，1888。 ⑳Hirschfelder. A. D.：J. Pharmacol., 6：597，1915・Oettingen W. F.：The therapeutic Agents of the Quinoline Group, The Chemical Catalog CO., New York, 196, 1933 より引用 ㉑Biberfelder. J.：Arch. f. exp. Path. Pharmakol., 79：361，1916。 ㉒瀬戸文雄：日本薬物誌，6，205，1927。 ㉓松源致貞：日本薬理誌，33，477，1941。 ㉔Frey, E.：Arch. f. exp. Path. Pharmakol. 138：

- 228, 1928 ㉕長谷武雄：京都府立医大誌，17：686，1936。 ㉖古藤満：日本薬理誌，43：108，1948。 ㉗Kehrer：Arch. Gyn., 81：160，1906・Oettingen, W. F.：The therapeutic Agents of the Quinoline Group, The Chemical Catalog CO., New York, 153, 1933 より引用 ㉘Chistoni, A.：Arch. Sci. Biol., 3：53，1922。 ㉙村上・木下：岡山医誌，44：2929，1932。 ㉚八木深：日本薬物誌，14：326，1932。 ㉛高瀬幸雄：千葉医誌，16：1924，1938。 ㉜佐藤齊：日本薬理誌，41：320，1944。 ㉝森本博：近畿婦人科誌，15：293，1932 ㉞香川景久：長崎医誌，4：510，1933。 ㉟高瀬豊吉：化学構造と生理作用，第9版，カニヤ書店，京都，1274，1941。 ㊱厚地千恵子：日本薬理誌，51：218，1955。

Pharmacological Studie of 6'-Aminohydrocinchonidine (1)

Toshiro Kawamura

Department of Pharmacology, Faculty of
Medecine, Shinshu University
(Director: Prof. J. Akabane)

The pharmacological activities were studied of 6'-aminohydrocinchonidine (6'-AHC) in comparison with those of quinine. This compound differs from quinine in that the methoxyl group in the 6' position of quinine was substituted by the amino group.

Results obtained were as follows:

- 1) The toxic symptoms elicited by 6'-AHC in frogs and mice were similar to those elicited by quinine, but it was less toxic than quinine.
- 2) 6'-AHC had a depressant effect both on the isolated heart of frogs and on the anesthetized frog heart, but its action was less effective than that of quinine.
- 3) Intravenous injection of 6'-AHC of 2.0 to 10.0 mg per kg of body weight into rabbits caused a fall in blood pressure, a slowing of pulse rate and a decrease of the amplitude of pulse wave. An increase of respiratory rate and a decrease of the amplitude were also observed.
- 4) 6'-AHC had no effect on the pupil of the excised frog oculi.
- 5) 6'-ACH, like quinine, constricted the peripheral blood vessels of frogs, but it was less effective than quinine.
- 6) 6'-AHC had a depressant effect on the isolated small intestine segment of rabbits, guinea pigs and mice.
- 7) 6'-AHC had a stimulant effect on the isolated non-pregnant uterus of mice, but it was less effective than quinine.