

血圧降下性物質の研究*

第1報 エタノールアミン類の血圧降下性に就て

研究員 土岐 正雄

緒 言

Amine 類中には 激しき生理作用を有するもの多し。寧ろ激しき生理作用を有する物質の大部分は 何等かの形に於て Amine 類に屬すと言ふも過當ならず。

Amine 類中 N に附着せる Alkyl が Alcohol 性の OH を有するもの、即ち Alcoholamine と名付くべき一群の物質あり。この種の構造は 生化學的に重要な物質の分子構造の一部として 屢見出さるゝところにして 特に 所謂類脂肪體中の鹽基は 殆ど全部 この種の構造を有する事實は著者の興味を喚起せり。

本報に於ては 單純なる Alcoholamine 中最も得易きものとして Ethylalcohol を有するもの 即ち 第1級、第2級 及び 第3級の 3種の Ethanolamine に就て 其家兎の血壓に及ぼす作用を報告せんとす。

血 壓 測 定 法

特に明記せるものゝ外は 倉矢氏法** 即ち 家兎の耳殻動脈に於てするところの非觀血的測定法に依れり。本法は吾人の經驗に依れば 熟練すれば毎回の測定（連續 10 回の測定値を平均す）誤差は 約 ± 0.2% なるも 測定者に依る固有偏差は 無視し得べからざる値を示す。故に 本研究に於ては 全部該動物の正常血壓値に對する百分率を以て 血壓曲線を描けり。又 以て多數の曲線を比較する場合 常に 該動物の正常値を念頭に置くの煩を避け得べし。

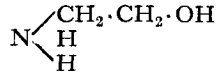
A. Ethanolamine 類の家兎の血壓に及ぼす影響

1. Monoethanolamine (Aminoethylalcohol)

* 土岐、三善、上田：一酵母中に於ける血圧降下性物質の存在に就て 農化。Vol. 9 No. 6.

土岐、三善：一酵母 ヌクレイン酸の血圧降下作用に就て 農化。Vol. 9 No. 7.

** 倉矢：一京都帝大醫學部紀要 Vol. 6 No. 3.

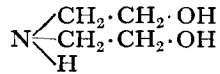


無色油状の物質にして 特有の臭氣あり. 空氣中の CO_2 を吸収し 又 弱き皮膚を多少腐蝕する程度の アルカリ性を有す. 自然界にありては Kephalin の鹽基として 汎く分布す.

研究に用ひたる試料は 米國 Carbide & Chemicals の製造に係る 工業用 Triethanolamine を再三分餾し 不純物として混在せる本物質を集め 更に 鹽酸鹽として精製し 再び 遊離せしめたるものにして 總窒素と Amino 窒素との差は 實驗誤差範圍内にあり.

このものを 反應を修正する目的を以て鹽酸鹽とし 家兎に與ふれば 其 投與法の靜脈内注射, 皮下注射 又は經口投與 の何れの場合にも 明かに血壓を降下せしむ. (第 1 圖 A)

2. Diethanolamine

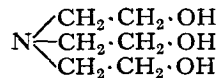


全く純粹なるものは M. P. 28°C なる無色の結晶なるも 極微量の不純物の爲に 常温に於ては 油状をなす場合多し. 可成のアルカリ性を有し CO_2 を吸収し 弱き皮膚を腐蝕す. このものが 1 分子の H_2O を失ひ 分子内エーテル となりしものが 所謂 Morpholin なり.

研究に用ひたる試料は 前記 工業用 Triethanolamine より分餾により Monoethanolamine を除きたるものを 減壓の下に再三分餾し 最後に 約 150 mm に於て $210-220^\circ\text{C}$ の餾分を集めたるものにして Picrate 及び Picrolonate の 融點は 其 純粹なるを示す.

このものも同じく 鹽酸鹽とし 反應を修正し 家兎に與ふれば 投與法の如何に不拘 明かに血壓降下す. (第 1 圖 B)

3. Triethanolamine



淡黄色油状の物質にして 可成のアルカリ性あり。CO₂ を吸収し 弱き皮膚を 腐蝕す。鹽酸鹽は 甚だ結晶し易く 精製容易なり。研究に用ひたる試料は 前記の 工業用 Triethanolamine を HCl-salt として 再三再結し 固有の融點に到らしめたるものなり。

このものを鹽酸鹽として 家兎に與ふれば 投與法の如何に不拘 明かに血壓降下す。(第1圖 C)

4. 三種の Ethanolamine の比較

a. 血 壓 降 下 性 (第1圖)

第1圖は上記3種の Ethanolamine 鹽酸鹽を 水溶液として 家兎に靜脈内注射、皮下注射 及び 經口投與の3法を以て與へて 其 末梢血壓の變化を測定したる例にして 投與量はすべて 家兎の體重1kg 當り $\frac{1}{10,000}$ mol. なり。勿論 更に 多量を與ふれば 血壓の降下は 更に 著しきも その曲線は 之を省略す。

第1圖を通覽するに 何れも明かに血壓降下作用を有し 動物試験なるものゝ本來の性質上 其 強度は大差なしと判斷するを至當と信ず。

これ等3種に對應する單純なる Monoethylamine, Diethylamine 及び Triethylamine は案外無力なる物質にして 鹽酸鹽として動物に注射すれば 大量にて初めて輕度の麻痺作用を現すに過ぎず、尠くも $\frac{1}{1,000}$ mol. 臺にては 殆ど 血壓に影響を及ぼさざるは興味ある事實なり。

b. 毒 性

3種の Ethanolamine の HCl salt の水溶液を 廿日鼠の皮下に 注射したる場合の最少致死量は 實驗の季節 動物の年齢等により 可成の開きあり。次に示すは 其1例なり。

	per kg. mol.	per kg. 絶對量
Monoethanolamine HCl	0.067	5.5 gr.
Diethanolamine HCl	0.042	5.9 gr.
Triethanolamine HCl	0.040	7.5 gr.

實に膨大なる致死量と謂ふべく、かゝる大量を1時に 直接體內に 輸入したる場合

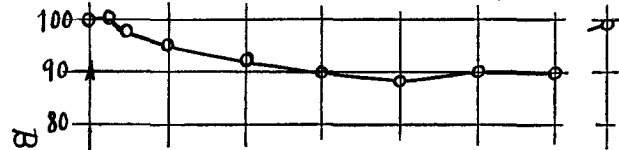
第1圖 三種の Ethanolamine HCl の家兎 末梢血壓に及ぼす影響

投與量 per kg. $\frac{1}{10,000}$ mol.

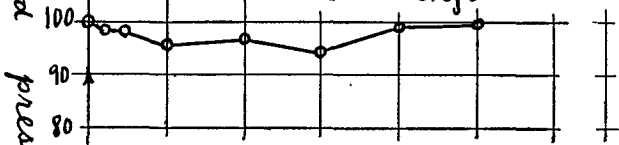
A. Monoethanol amine HCl

per Kg. as free base 0.0061g.
as HCl salt 0.0098g.

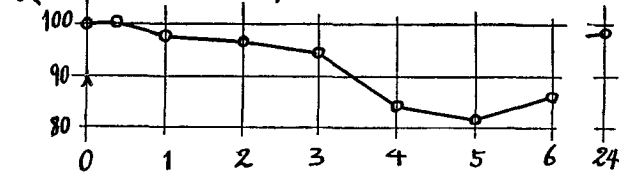
Intraven. inject.



Subctan. inject.



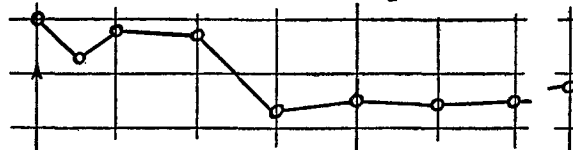
per os



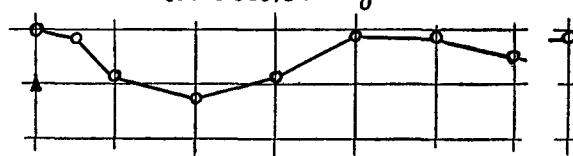
B. Diethanol amin HCl

per Kg. as free base 0.0105g.
as HCl salt 0.0142g.

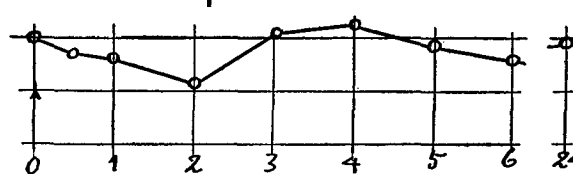
Intraven. inject.



Subctan. inject.



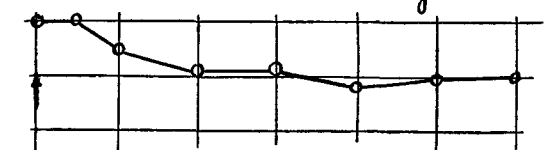
per os



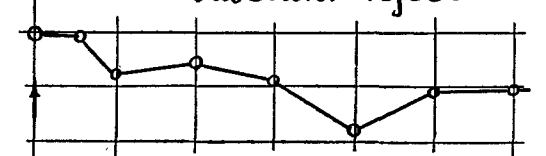
C. Tri ethanol amine HCl

per Kg. as free base 0.0149
as HCl salt 0.0186

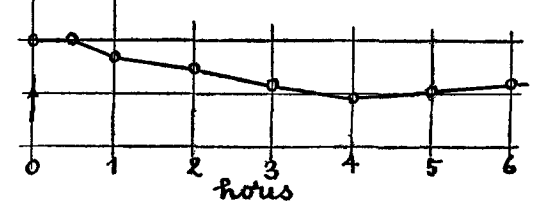
Intraven. inject.



Subctan. inject



per os



には 其 物 質 固 有 の 作 用 以 外 に 體 内 物 質 間 の 平 衡 状 態 の 攪 亂 を 考 へ る 必 要 有 る べ し。 致 死 量 決 定 が 明 確 な る 値 を 得 ざ る も 故 な し と せ ず。

即 ち 3 種 の Ethanolamine HCl の 毒 性 の 大 小 は 之 を 論 ず る 價 値 な く 等 し く 極 め て 無 毒 な る 物 質 な る を 知 る を 以 て 足 れ り と せ ん。

c. 實 用 性

上 記 の 如 く こ の 3 種 は 血 壓 及 び 毒 性 に 關 す る 限 り 根 本 的 の 差 は 認 め 得 ざ る も mono 及 び di は 之 を 特 に 製 造 せ ん と せ ば 可 成 困 難 な り。 し か る に Triethanolamine は NH_3 に 普 通 の 條 件 下 に て $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ を 附 加 す る 場 合 の 最 終 産 物 に し て 製 造 比 較 的 容 易 な る 如 し。 又 近 年 血 壓 と は 全 く 無 關 係 な る 工 業 的 用 途 (乳 化 劑 及 び 所 謂 Wettening agent 等)注 目 せ ら れ 主 と し て 米 國 に 於 て 工 業 的 製 造 開 始 せ ら れ 粗 製 品 は 之 を 市 場 に 得 る 事 容 易 な る と 共 に 其 鹽 酸 鹽 が 甚 だ 結 晶 し 易 き こと は 精 製 上 甚 だ 有 利 な り。

以 上 を 通 覽 し て Triethanolamine が 最 優 秀 な る 性 質 を 具 足 す る を 以 て 特 に こ の 物 質 に 就 て 稍 詳 細 に 報 告 せ ん と す。

B. Triethanolamine HCl の 血 壓 降 下 性

1. 投 與 量 と 作 用 の 強 度

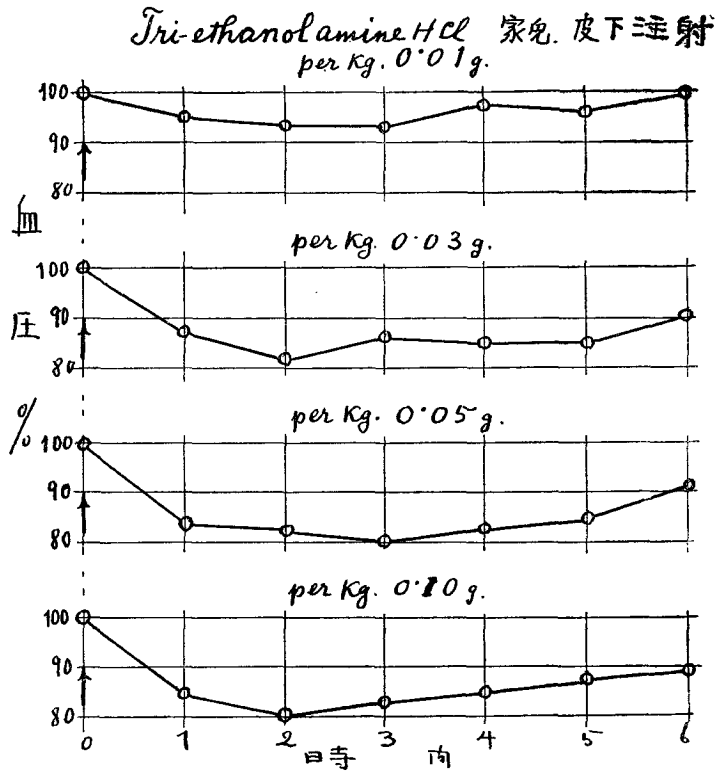
投 與 量 を 増 加 す べ ば 漸 次 作 用 増 大 す る は 勿 論 な れ ど も 投 與 量 と 共 に 無 制 限 に 増 大 す る も の に 非 ざ る 事 第 2 圖 に 示 す 如 し。 こ の 事 實 は 前 記 膨 大 な る 致 死 量 と 共 に 注 目 す べ き 性 質 な り。

2. 長 期 連 續 投 與

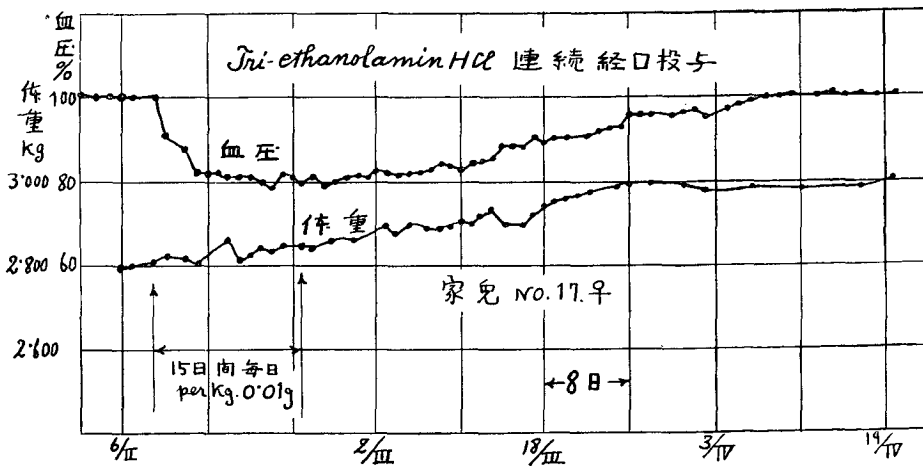
家 兎 に 連 日 投 與 す べ ば 血 壓 は 漸 次 低 下 し 數 日 に し て 平 衡 状 態 に 達 し 投 與 中 止 後 も 長 時 日 に 亙 っ て 後 作 用 を 持 續 す。

第 4 圖 は 皮 下 注 射 及 び 經 口 投 與 の 各 1 例 な り。 毎 日 1 定 時 刻 に 試 料 を 投 與 し 翌 日 同 時 刻 に 血 壓 を 測 定 し た る も の に し て 曲 線 上 の 値 は 投 與 24 時 間 後 の 血 壓 を 示 す。 こ の 期 間 中 體 重 減 少 等 忌 む べ き 副 作 用 を 認 め ず。

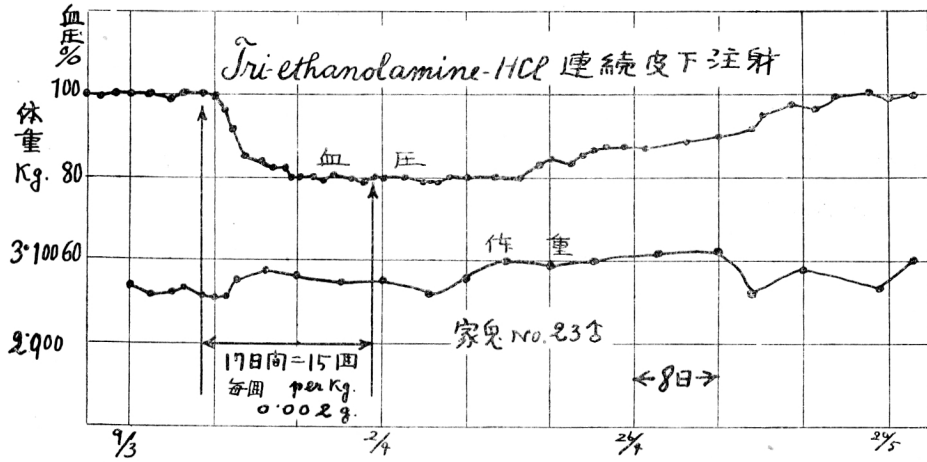
第 2 圖



第 3 圖 (A)



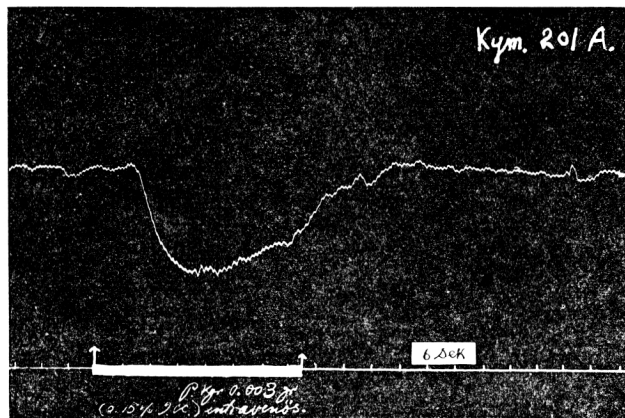
第 3 圖 (B)



3. 頸動脈血圧に及ぼす作用

上記は すべて耳殻動脈血圧(末梢)に及ぼす作用なるが 家兎に per kg. 0.003gr. を水溶液として静脈内に注射し 常法に依り頸動脈血圧を キモグラフィオン煤紙上に描寫せしめたる記録を第4圖に示す. 即ち 心臓の強大なる搏出力を直接受くる 頸動脈に於ては 本物質の作用は一過性の血圧降下として現はるゝに過ぎざるを知る.

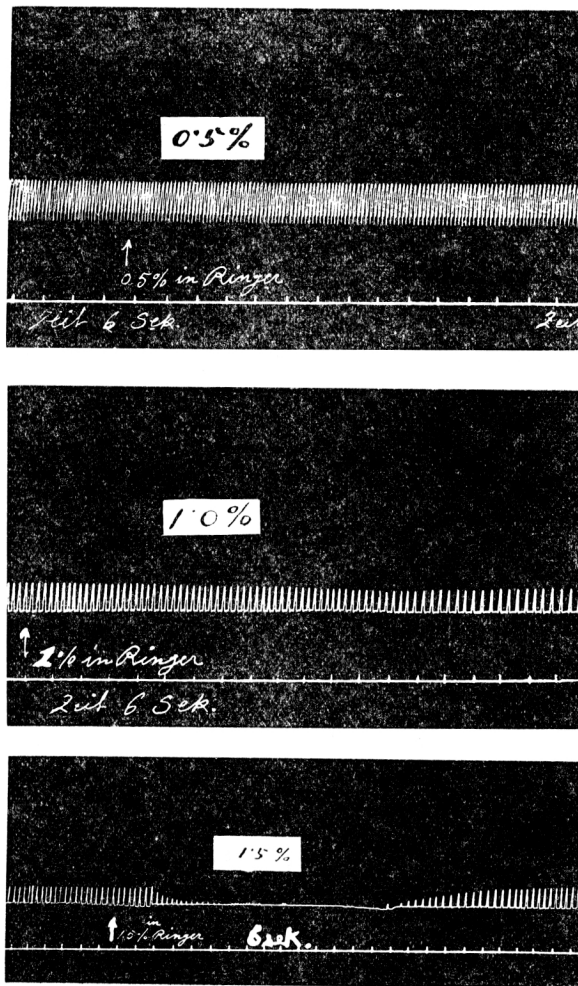
第4圖 Triethanolamine HCl 静脈内注射 頸動脈血圧

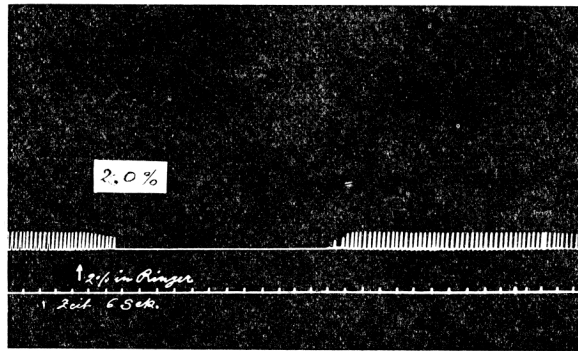


4. 心臓に対する作用

金線蛙 摘出心臓を 種々の濃度の Triethanolamine HCl を含む Ringer 氏液にて灌流せる記録を 第5圖に示す. 1%の 高濃度に於ても 僅かに 影響あるのみにして 1.5%以上にあつても 一時は停止するも 少時にして 自然に恢復するを見るべし. 即ち 本物質は 心臓に対する 毒性 甚だ少にして 血壓降下が 心臓の衰弱に起因するものに非ざるを想像せしむ.

第5圖 Triethanolamine HCl 金線蛙 摘出心臓

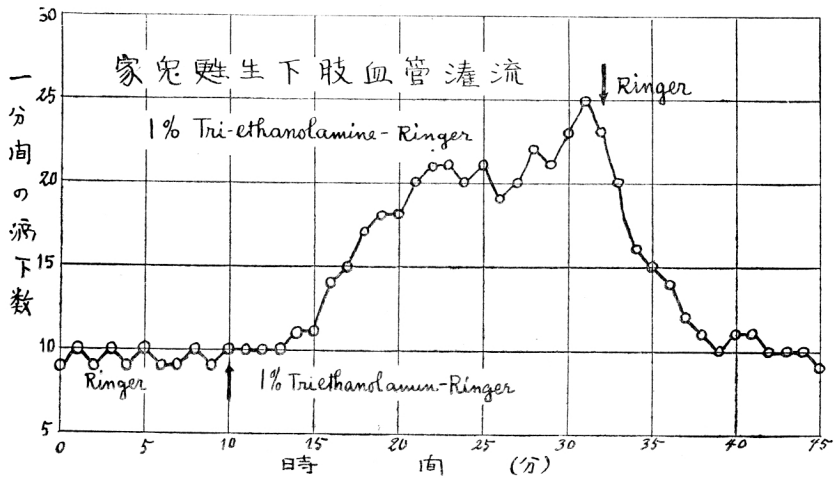




5. 末梢血管に及ぼす作用

常法に依り家兎懸生耳殻血管に就て灌流試験を行ひし結果を第6圖に示す。即ち屠殺後直に氷室内に一夜放置したる家兎の耳殻を家兎の体温と等しき恆温槽中に置き其動脈より恆壓を以て同温度の Ringer 氏液を灌流し静脈より流出する液の1分間の滴下数一定せる後等壓の1% Triethanolamine HCl Ringer 氏液と置換するに急に滴下数を増加し2倍以上に達し再び Ringer 氏液に復すれば急に減じ舊滴数に復す。即ち Triethanolamine HCl は末梢血管を擴張する作用あるを示し其血圧降下性の作用機轉の説明に有力なる資料を與ふ。

第 6 圖



綜 括

1. Ethanolamine は prim. sec. 及び tert. の何れも 極めて無毒の物質にして著しき血圧降下作用あり.
2. 三者中 Triethanolamine が最も優秀なる性質を具足す.

附 記

本研究に當り 終始御鞭撻を賜りたる 恩師 鈴木文助教授に 深甚なる感謝を捧ぐ。
動物試験は 藥劑師三善藤吉 同上田長雄兩氏の勞に依る。特記して 謝意を表す。