

## 86.

615.33.6.615-092.23.612.81.815.1.2.612.74.15

## 南天ノ「アルカロイド」「ナンディニン」

## (Nandinin)ノ薬理學的研究

(第1報告)

抽出精製, 一般作用毒性, 骨骼筋, 運動神經  
竝ニ知覺神經ニ對スル作用

岡山醫科大學薬理學教室(主任奥島教授)

醫學士 飛谷忠弘

[昭和12年1月11日受稿]

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.**(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima)***Pharmakologische Untersuchung über das Nandinin,  
ein Alkaloid der „Nandina domestica Thunb.“.****(I. Mitteilung)****Darstellung, allgemeine Wirkung, Toxizität,  
Wirkung auf das sensible und motorische Nervensystem  
und den Skelettmuskel.**

Von

Dr. Tadahiro Tobitani.

Eingegangen am 11. Januar 1937.

J. F. Eykman hat als erster aus der Wurzelrinde von „Nandina domestica“ ein amorphes Alkaloid gewonnen, das er „Nandinin“ nannte. Auch Iwakawa hat dasselbe extrahiert und seine pharmakologischen Wirkungen studiert. Darnach hat Kitasato aus derselben Pflanze ein kristallinisches Alkaloid isoliert, welches sich in seiner Konstitution nichts anderes als d-Hydroberberrubin erwies, wofür der Eykmansche Name Nandinin beibehalten wurde. Weiterhin gelang es Kitasato, aus dem Rückstand, der

nach Extraktion des kristallinischen Nandinins zurückblieb, ein zweites gut kristallisierendes Alkaloid abzuscheiden, das er „Domesticin“ nannte. Die Elementaranalyse ergab, dass dem Domesticin dieselbe Molecularformel  $C_{19}H_{19}NO_4$  wie die des Nandinins zukommt, und es zeigte sich ferner, dass es einen Phenantrenkern besitzt. Weiter hat Kitasato durch Methylierung des Domesticins ein künstliches Derivat, „Domesticinmethyläther“, gewonnen.

Zur gleichen Zeit hat Maniwa aus den Früchten der *Nandina domestica albi* ein neues kristallinisches Alkaloid gewonnen, das er „Domestin“ nannte, und Shiina studierte dessen pharmakologische Wirkungen.

Takase und Ohashi haben unabhängig von Maniwa aus den Früchten der *Nandina domestica rubi et albi* auch ein neues kristallinisches Alkaloid gewonnen, das sie „Nantenin“ nannten.

Darnach bemerkte Kitasato aber, dass das Domestin und das Nantenin seinem Domesticinmethyläther in ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften sehr ähnlich sind, und folgerte schliesslich, dass das Domestin und das Nantenin der natürliche Domesticinmethyläther sind, und er schlug deshalb vor, zu Ehren seines Entdeckers nur den Namen „Domestin“ als Namen des natürlichen Domesticinmethyläthers beizubehalten, um eine Verwirrung zu vermeiden, welche sich leicht aus mehreren Namen für eine Substanz ergeben kann.

Bedauerlicherweise fehlen meines Wissens in der Literatur über das kristallinische Nandinin bzw. d-Hydroberberrubin pharmakologische Untersuchungen, sodass der Verfasser beschloss, das reine Nandinin nach der Kitasatoschen Methode zu gewinnen, und Untersuchungen über seine pharmakologischen Wirkungen anzustellen. Es gelang ihm ca. 0,5 g reines Nandinin pro Kg trockne Rinde der *Nandina domestica* zu gewinnen. Diese Substanz zeigt mit dem Kitasatoschen Nandinin übereinstimmende chemisch-physikalische Eigenschaften.

Der Verfasser hat die allgemeine Wirkung des Nandinins auf Kalt- und Warmblüter, sowie seine Wirkung auf den Skelettmuskel, und die sensiblen und motorischen Nerven untersucht, und dabei die folgenden Resultate erzielt:

1) Beim Frosch wirkt das Nandinin auf das Grosshirn von Anfang an lähmend, dann auf *Medulla oblongata* und Rückenmark erregend und verursacht Reflexsteigerung und klonische Krämpfe in ganzen Körper, bis schliesslich die Tiere durch Herzlähmung zu Grunde gehen. Bei Warmblütern ist seine Wirkungsweise der beim Frosch analog. Die Häufigkeit und die Intensität der Krämpfe sind allerdings geringer und schwächer als beim Frosch; z. B. treten bei der Maus nur in wenigen Fällen Krämpfe auf und fehlen ganz beim Kaninchen und beim Hunde. Beim Kaninchen und Hunde werden Tränenausfluss, Salivation, und Kotentleerung beobachtet; im Endstadium der Intoxikation drohen Respirations- und Herzlähmung. Letztere scheint die Todesursache zu sein.

Die minimale Letaldosis beträgt bei subcutaner Injektion beim Frosch 5 mg/10 g, bei der Maus 3 mg/10 g, beim Kaninchen über 70 mg/Kg.

2) Das Nandinin hat keine lähmende Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen, eine solche kann auch auf die motorischen Nervenendigungen nicht nachgewiesen werden, dagegen wirkt es auf den Skelettmuskel stark lähmend.

3) Vergleicht man die Wirkung des Nandinins auf das Zentralnervensystem und die sensiblen und die motorischen Nervenendigungen mit der des Domestins nach Shiina und des Gemisches von Nandinin und Domesticin nach Iwakawa, so ergibt sich, dass die letzteren im Gegensatz zum ersteren eine anästhetische und eine curare-artige Wirkung haben, und auch beim Warmblüter heftige Krämpfe verursachen, welche von der Zentralreizung veranlasst werden. Diese Unterschiede dürften darauf beruhen, dass das Nandinin einen Protoberberin Kern hat und zu den Protoplasmagiften gehört, während das Domesticin und das Domestin bzw. der Domesticinmethylether einen Phenantrenkern haben und zu den Nervengiften gehören. (Autoreferat)

## 緒 言

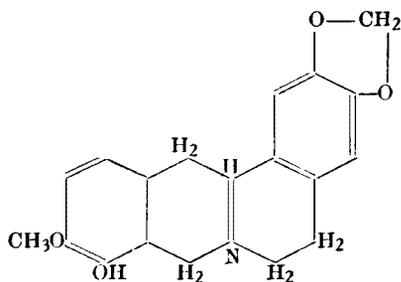
南天ハ南方ノ暖地ニ自生スル常緑ノ灌木ニシテ小蘗科ニ屬シ、其ノ樹姿雅趣ニ富ムヲ以テ諸人士愛好シ、本邦ニ於テハ其ノ一幹ヲ庭前ニ移植シテ之ヲ珍重ス。他方ニ於テ南天ハ藥劑トシテ古來人口ニ膾炙シ、俗間ニ在リテハコレヲ食餌性中毒、百日咳、喘息等ノ特效藥トナシ、尙ホ下熱劑トシテ應用ス。然レドモ、未ダ其ノ有效成分ノ化學的ニ證明セラレタルモノナカリシガ、1883年ニ至リ始メテ Eykmann<sup>6)</sup>ハ南天ガ「ベルベリン」ヲ含有スルコトヨリ、「アルカロイド」ノ存在ヲ推測シ、氏ハ研究ノ結果白色無晶ノ一物質ヲ發見シ、之ヲ「ナンディニン」(Nandinin)ト命名セリ。蓋シ南天ノ學名 *Nandina domestica* ニ由來スルモノナルベシ。次デ明治 43 年岩川<sup>6)</sup>氏ハ南天皮質ヨリ無晶物質「ナンディニン」ヲ抽出シ、專ラ之ガ藥理學ノ諸作用ヲ檢索セリ。然レドモ「ナンディニン」ノ本體ハ猶ホ不明ナリ

シガ、大正 14 年北里善次郎<sup>5)</sup>氏ハ南天「アルカロイド」ヲ詳細ニ研究シ、其ノ全貌ヲ明カニセリ。而シテ南天「アルカロイド」ニ關スル研究ハ同氏ニ負フ處絶大ナルモノアリ。依テ以下氏ノ業績ヲ基本トナシ南天「アルカロイド」ヲ要約スレバ次ノ如シ。

### 1. 「ナンディニン」(Nandinin)

南天皮質ノ「鹽酸アルコール」浸出液ヲ「アンモニア」、「エーテル」等ニテ處置シ、「アルカロイド」ヲ含「エーテル稀鹽酸」ニ移行セシメ、放置スル時ハ此處ニ「アルカロイド」ノ鹽酸鹽ノ結晶ヲ析出ス。斯クシテ得タル「アルカロイド」ノ鹽酸鹽ノ結晶ヲ熱「アルコール」ニ溶解セシメ更ニ之ヲ「炭酸アンモニア水」ヲ以テ中和スル時ハ此處ニ光輝アル無色板狀ノ結晶ヲ析出ス。是レ即チ「ナンディニン」ナリ。往時 Eykmann ハコノ鹽酸鹽結晶ヲ得ント欲シテ能ハズ、此「アルカロイド」ノ鹽酸溶液ニ

「アルカリ」ヲ加ヘテ析出セシメタル無晶ノ鹽基ヲ「ナンデイニン」ト命名セシナリ。又岩川氏が實驗ニ用ヒタル鹽基モ只ダ鹽基ノ醋酸溶液ヨリ「アンモニア」ヲ以テ沈澱セシメタルノ差異アルノミ。サレバ Eykmann 及ビ岩川氏ノ所謂「ナンデイニン」ト稱スルモノハ北里氏ノ名付クル「ナンデイニン」ト後述ノ「ドメスチチン」トノ混合物ニ外ナラザリシナリ。以後余ノ論文中ニ於テ「ナンデイニン」ト稱スルモノハ北里氏ノ名付ケタル「ナンデイニン」ヲ意味スルナリ。更ニ「ナンデイニン」ヲ「アルコール」ヨリ再結晶セシメタルモノハ無色六邊形板狀ノ結晶ニシテ融點 145—146°C, 比旋光度ハ「純アルコール」溶液ニ於テ  $[\alpha]_D^{20} = +63.2$  ヲ示ス。本物質ハ「アルコール」, 「エーテル」, 「クロロホルム」, 「ベンゾール」, 弱酸, 過剰ノ「アルカリ」等ニ溶解スルモ, 水ニハ不溶解性ニシテ, 分子式ハ  $C_{19}H_{19}NO_4$  ヲ以テ表ハサル可ク, 其ノ構造式ハ次ノ如シ。

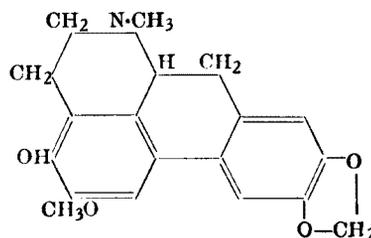


是レ即チ d「ヒドロベルベルピン」ニ外ナラズ。

## 2. 「ドメスチチン」(Domesticin)

上述ノ如ク鹽基ノ鹽液結晶ヲ熱「アルコール」ニ溶解シ, 更ニ之ヲ「炭酸アンモニア水」ヲ以テ中和シ, 析出シタル「ナンデイニン」ノ結晶ヲ濾別シタル後其ノ母液中ニ殘留セル

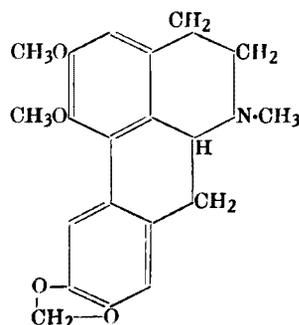
「アルカロイド」ヲ「メチルアルコール」ニ溶解セシメ放置スル時ハ一分子ノ「メチルアルコール」ヲ含有スル無色板狀ノ結晶ヲ析出ス。是レ即チ「ドメスチチン」ナリ。「ドメスチチン」ハ融點 115—117°C 比旋光度ハ「クロロホルム」溶液ニ於テ  $[\alpha]_D^{20} = +60.51$  ヲ示シ, 分子式ハ「ナンデイニン」ト同一ナルモ, 其ノ構造ニ於テ相違スル處アリ。即チ「ナンデイニン」ハ「プロトベルベルピン」核ヲ有スルニ反シ「ドメスチチン」ハ「フェナントレン」核ヲ有シ, 其ノ含有スル窒素原子ハ 1 箇ノ「メチル」基ヲ結合ス。圖示スレバ次ノ如シ。



## 3. 「ドメスチチン・メチルエーテル」

(Domesticinmethyläther)

北里氏が「ドメスチチン」ノ「メチル」化ニヨリ人工的ニ製出シタルモノニシテ無色針狀結晶融點 139°C 比旋光度  $[\alpha]_D^{30} = +101.7$  ヲ示ス。其ノ構造式ハ次ノ如シ。



尙ホ「ドメスチチン、メチルエーテル」ハ天然ニモ存在スルモノニシテ、間庭<sup>3)</sup>氏ガ白南天果實ヨリ抽出シタル「ドメスチチン」(Domeschin)及ビ高瀨、大橋<sup>4)</sup>兩氏ガ白赤兩南天果實ヨリ抽出シタル「ナンテンニン」(Nantenin)是レナリ。間庭氏ハ白南天果實ヨリ「アルカロイド」ヲ得「ドメスチチン」ナル名稱ヲ與ヘタリ。同氏ノ報告ニ依レバ「ドメスチチン」ハ白色針狀ノ結晶ニシテ其ノ分子式ハ  $C_{20}H_{21}O_4N$ 、融點  $137-138^{\circ}C$ 、比旋光度  $[\alpha]_D^0 = +99.8$  ナリ。其ノ藥理學の實驗ハ椎名氏之ヲ施行セリ。高瀨、大橋兩氏ハ間庭氏トハ別箇ニ白赤兩南天ヨリ「アルカロイド」ヲ抽出シ、之ヲ「ナンテンニン」ト命名セリ。而シテ氏等ハ該「アルカロイド」ノ性狀トシテ白色針狀ノ結晶、融點  $138.5^{\circ}C$ 、比旋光度  $[\alpha]_D^{17} = +111$  ナル事ヲ記載シ併セテ其ノ藥理學的作用ヲモ報告セリ。然ルニ北里氏ハ以上ノ諸家ノ報告ニ接スルヤ「ドメスチチン」及ビ「ナンテンニン」ヲ同氏ガ「ドメスチチン」ノ「メチル」化ニヨリ製出シタル「ドメスチチン、メチルエーテル」ニ比較シタルニ、夫等ノ結晶形、溶解點、比旋光度、分子式等ノ酷似セルヲ以テ3者同一物質ナリト斷ジ、斯ク同一物質ニ3様ノ名稱ヲ附シ置ク時ハ混雜ヲ來タスヲ以テ爾後該物質ノ名稱ヲ「ドメスチチン、メチルエーテル」ト定メ、「ドメスチチン」ナル名稱ハ天然ノ「ドメスチチン、メチルエーテル」ノ發見者ニ敬意ヲ表スル爲メ同意語トシテ止メン事ヲ提言セリ而シテ余モ亦同氏ノ提言ニ從フモノナル事ヲ附言ス。

#### 4. 「ナンダズリン」(Nandazurin)

「ナンダズリン」ハ北里氏ガ「ナンディニン」

ヲ抽出シタル殘渣ヨリ析出セシメタルモノニシテ、濃青色針狀ノ結晶ナリ。然レドモ氏ニ依レバ本物質ハ未ダ研究中ノモノニ屬シ、コレ以上ノ記載ナキヲ遺憾トス。

以上南天ノ諸種「アルカロイド」ニ就キ夫等ノ物理化學の性質ハ諸家ノ研究ニヨリ炳カトナリタレドモ、夫等ノ藥理學的研究業績ハ比較的尠ク、殊ニ上述ノ如ク岩川氏ノ實驗ハ「ナンディニン」ト「ドメスチチン」トノ混合物ニ就テ行ハレタルモノニシテ、兩物質ノ分離セラレタル今日、「ナンディニン」「ドメスチチン」個々ノ生理的作用ヲ究明スルハ、蓋シ緊要ノ事ニ屬スベケンモ、コレヲ文獻ニ徵スルニ余未ダ寡聞ニシテ之ヲ觀ザルハ寔ニ遺憾トス。又「ドメスチチン、メチルエーテル」ノ生理的作用ニ關シテハ高瀨、大橋及ビ椎名氏等ノ業績アルノミ。

斯クノ如ク南天「アルカロイド」ノ生理作用ニ關スル研究ハ未ダ闡明ノ域ニ達セズト謂ツ可ク、殊ニ「ナンディニン」ト「ドメスチチン」トヲ分離シテ其ノ生理作用ヲ研究スル事ハ極メテ興味アル問題タルガ故ニ、余ハ先ヅ余ノ分離精製セル「ナンディニン」ニ就キ其ノ藥理學的作用ヲ究明セント企圖セリ。即チ第1篇ニ於テ本物質ノ一般作用、動物致死量及ビ運動神經、知覺神經竝ニ骨骼筋ニ及ボス影響等ニ就キ實驗報告セント欲ス。

#### 「ナンディニン」ノ抽出及ビ精製

實驗ニ供シタン南天ハ岡山縣東部地方ニ野生スルモノヲ採取シ、其ノ新鮮ナル幹皮ヲ細挫シ、約50-60%ノ「アルコール」ニ稀鹽酸ノ少量ヲ加ヘテ弱酸性トナシタルモノヲ以テ温浸セリ。其ノ浸出

液ヲ減壓ノ下ニ蒸溜シ、暗所ニ放置シテ大部分ノ粘稠物質ヲ沈澱セシメ、更ニ遠心沈澱法ニ依リ殘餘ノ浮游物ヲ可及的除去シタル後「アンモニア水」ヲ加ヘテ「アルカリ性」トナシ、多量ノ「エーテル」ヲ以テ振盪スル事數回ノ後「エーテル」ニ稀鹽酸溶液ヲ加ヘ振盪スル時ハ「アルカロイド」ハ酸ニ移行シテ帶黃赤色ノ「アルカロイド」ノ鹽酸溶液ヲ得ルヲ以テ之ヲ「エーテル」ヨリ分取シ、冷室ニ放置スル時ハ1—2時間ノ後白色針狀ノ「アルカロイド」ノ鹽酸鹽結晶ヲ析出ス。コノ鹽酸鹽結晶ヲ濾別シ熱「アルコール」ニ溶解セシメ「炭酸アンモニア」ヲ以テ中和スル時ハ無色板狀ノ光輝アル結晶ヲ析出ス。コレ即チ「ナンディニン」ナリ。

斯クシテ得タル「ナンディニン」ヲ「アルコール」ニ溶解セシメ數回再結晶法ヲ行ヒ精製シタルモノハ、無色透明ニシテ美麗ナル光輝アル六邊形板狀ノ結晶ニシテ、融點  $144^{\circ}\text{C}$ 、比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +62$  ヲ示シ、「アルコール」、「エーテル」、「クロロホルム」、「ベンゾール」、鹽酸、醋酸、酒石酸等ニ溶解ス、又斯カル酸溶液ヨリハ常ニ無色針狀ノ鹽類ノ結晶ヲ析出ス。呈色反應ヲ檢スルニ光線ニヨリテ桃紅色ニ變化シ、濃硫酸ニヨリテ紫色、濃硝酸ニヨリテ青色ヲ呈ス。鹽化鐵液ニヨリ濃青色ニ變化シ、「フェノール」型水酸根ノ存在ヲボス。而シテ之等ノ物理化學的性質ハ北里氏ノ得タル「ナンディニン」ノ夫レト全ク一致スルヲ以テ、余ノ抽出精製セル物質ハ氏ノ夫レト同一物質タルコト疑ヒナシ。

余ハ前記方法ニヨリ南天乾皮 1 kg ヲ精製「ナンディニン」約 0.5 g ヲ得タリ。而シテ實驗ニ際シテハ本物質ヲ再ビ鹽酸又ハ醋酸ニ溶解シ、鹽酸鹽又ハ醋酸鹽トナシ、水ニ可溶性トナリタルモノヲ使用セリ。然レドモ其ノ濃厚ナル水溶液ハ弱酸性反應ヲ呈スルガ故ニ豫メ其ノ酸度ノ抽出臟器又ハ生體ニ及ボス影響ヲ檢シ可及的無影響ノ濃度ヲ適用スルコトトセリ。

## 藥理學的實驗成績

### I. 一般作用竝ニ致死量

#### A. 青蛙ニ於ケル實驗

實驗動物トシテハ 15—20g ノ健康ナル雄性青蛙ヲ選ビ、其ノ腹部淋巴囊中ニ「ナンディニン」ノ種ナル量ヲ注射シ、之ニ因ツテ起ル中毒症狀ヲ觀察セリ。本實驗ニ於テ藥物ノ用量ヲ示スニ青蛙體重 10 g ニ對スル mg 量ヲ以テ記載セリ。本實驗ハ昭和 10 年 9 月施行セリ。

「ナンディニン」ノ 0.2—0.3 mg 以下ノ注射ハ特ニ認ム可キ症狀ヲ呈セズ。1—2 mg ヲ注射スレバ間モナク自由運動ハ拙劣トナリ、腹部ハ膨隆緊張シ、動物ハ腹位ヲ取ル。有痛性刺戟ヲ與フレバ拙劣ナル遁逃的跳躍運動ヲ以テ之ニ反應シ、又容器ヲ廻轉スレバ、緩漫ナル自働的方向轉位ヲ行ヒ、他働的ニ背位トスレバ直チニ正常位ニ復ス。呼吸ハ最初稍々頻數淺表トナルモ、次第ニ緩徐トナリ數時間ノ後中毒症狀ノ消退ト共ニ正常ニ恢復ス。3—4 mg ニテハ中毒症狀ハ著明ニシテ自由運動ハ全ク停止シ、動物ハ胸腹部ヲ床上ニ密着セシメ四肢ヲ外方ニ伸張展開ス。呼吸ハ緩漫ニシテ時々閉口運動ヲナス。他働的ニ背位トスルモ自ら正位ニ復セズ。皮膚上ニ器械的刺戟ヲ加フレバ只四肢ノ搖擺様運動ヲ以テ之ニ應ズルノミ。其ノ後次第ニ反射運動消失シ斃死スルモノアルモ、數時間ノ後漸次恢復ニ向フモノ多シ。5 mg 以上ニテハ斯クノ如キ麻痺狀態ヲ繼續シツツ死ノ轉歸ヲ取ルカ或ハ突然激烈ナル痙攣發作ノ發現スルコトアリ。而シテ此痙攣ハ自發的ニモ現ルルモ、主トシテ皮膚上ノ器械的刺戟、聽覺刺戟等ニヨリテ誘發セラレ所謂強直様痙攣ニシテ、屢々瞬目運動ヲ伴ヒ、動物ハ時々奇聲ヲ發シ其ノ狀恰モ「ピクロトキシニン」及ビ「ストリヒニン」痙攣ト併發シタルガ如キ觀アリ。其ノ後痙攣ノ頻度及ビ強度ハ漸次減弱シ、反射運動全ク消失シ、動物ハ斃死ス。

本物質ニ因ル特發性痙攣ノ際延髓ノ上端ヲ切斷スルモ依然トシテ痙攣ハ停止セズ、延髓ノ下端ニ於テ之ヲ行ハバ痙攣ハ著シク減弱スルモ猶ホ器械的刺戟ニ因リ搖擗様痙攣ノ發現スルヲ觀ル。然レドモ更ニ脊髓ヲ破壊スレバ痙攣ハ全ク停止スルヲ觀レバ、本物質ノ侵襲點ハ延髓竝ニ脊髓ニ存スルモノノ如シ。

更ニ7-10 mg ノ如キ大量ニテハ動物ハ注射後間モナク胸腹臥位ヲ取り、隨意運動、呼吸竝ニ反射運動ハ全ク消失シ、殆ド前述ノ如キ痙攣ヲ伴フコトナク直チニ死ノ轉歸ニ移行ス。

本物質ニテ死ノ來レル際開胸シテ心臟ヲ檢スルニ、心臟ハ擴張期ニテ停止シ、「アトロピン」ノ滴加及ビ器械的刺戟ニ何等反應セズ。坐骨神經及ビ

腓腸筋ヲ露出シ、開放時感應電流ヲ以テ間接或ハ直接ニ腓腸筋ニ刺戟ヲ與ヘ該筋ノ變縮狀態ヲ觀察スルニ、間接刺戟ト直接刺戟トノ兩者間ニ著シキ差異ハ認め難ク、何レモ腓腸筋收縮ノ著シキ減弱ヲ認メタリ。而シテ此減弱ノ度ハ「ナンデイニン」適用量ニ比例シテ増強シ、例之10 mg ヲ適用シタル場合ハ卷軸距離零ニ於テ初メテ微弱ナル筋收縮ヲ認メタリ。

次ニ致死量ノ測定ニ當リテハ、青蛙3匹ヲ以テ1群トナシ、各群ニ就キ藥物ノ種々ノ量ヲ注射シ動物ノ轉歸ヲ注射後24時間迄觀察シ、以テ其ノ生死ヲ決定シ1群ノ内2匹以上ヲシテ斃死セシムル藥物量ヲ以テ最小致死量ト看做セリ。表中分母ハ實驗例數ヲ示シ、分子ハ死亡例數ヲ示ス。

第 1 表  
分母ハ實驗數、分子ハ死亡數ヲ示ス

適用量 對體重 10g	0.5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg
青 蛙	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3	3/3	3/3
「マウス」		0/3	1/3	2/3	3/3	3/3		

即チ「ナンデイニン」ノ青蛙ニ對スル最小致死量ハ5 mg ナリ。

以上青蛙ニ於ケル實驗成績ヲ總括スルニ、「ナンデイニン」ハ少量ニテ一般ニ隨意運動ヲ抑制シ、又一定ノ分量ニ於テハ全身ニ特異ノ痙攣ニ伴フ半麻痺狀態ヲ呈ス。而シテ此初期ノ抑制作用ハ大腦中樞ノ麻痺ニ基クガ如ク其ノ後期ノ痙攣作用ノ主ナル侵襲點ハ延髓竝ニ脊髓ニ存スルモノノ如シ。又コノ麻痺作用ノ本態ハ今俄ニ決定シ得ザルモ、少クトモ大量ノ場合ノモノハ「ナンデイニン」投與後動物ハ暫時ニシテ鎮靜シ反射機能消失シ且痙攣ヲ發現セザルガ故ニ、運動神經乃至骨骼筋ノ麻痺

ニ非ズヤト想像セシム。分量ノ増加ト共ニ隨意運動、反射運動竝ニ呼吸運動ヲ麻痺セシメ、遂ニ青蛙ヲシテ全麻痺狀態ニ陥ラシム。其ノ際心臟ハ擴張期ニテ靜止セルヲ常トス。而シテ斯カル心臟ハ「アトロピン」ノ滴加、器械的刺戟等ニ反應セザレバ其ノ侵襲點ハ心筋自己ニ存スルガ如シ。「ナンデイニン」投與後呼吸ノ停止スルヲ待チ直チニ開胸スルニ、何レノ場合ニ於テモ心臟ハ既ニ停止シ麻痺ニ陥リ居ルヲ觀レバ、恐ラクハ心機能障礙ガ動物死因ノ主役ヲ演ズルモノナルベシ。

次ニ斯カル「ナンデイニン」ニ就テノ所見竝ニ毒性ト前記諸家ノ夫等トヲ比較對照スルニ、前者ハ

其ノ一般定狀ニ於テハ岩川氏ノ「ナンデイニン」ト「ドメスチチン」トノ混合物ニ於テ、及ビ椎名氏ノ「ドメスチチン・メチルエーテル」ニ於テ認メタル所ト殆ド一致スルモ、痙攣ノ強度及ビ頻度ニ於テハ稍々劣レルモノノ如シ。又之等物質ノ侵襲點ニ關シテモ、兩氏ノ場合ハ中樞神経系統ニ對スル作用強大ニシテ、動物ノ死因ハ其ノ呼吸麻痺ニ基因スルガ如キモ、余ノ「ナンデイニン」投與ノ場合ハ中樞神経ニ對スル作用ヨリハ零口筋麻痺作用顯著ニシテ(後述)、前述ノ如キ心機能障礙ヲ以テ死ノ主因ト看做シ得ベシ。而シテ之等南天「アルカロイド」ガ斯ク作用法ヲ異ニスルハ極メテ興味深キ問題ニシテ、是レ椎名氏「ドメスチチン」及ビ「ドメスチチン・メチルエーテル」ハ「フエナントレン」核ヲ有スルガ故ニ「モルヒン」様ノ作用ヲ呈シ、「ナンデイニン」ハ「プロトベルベリン」核ヲ有スルニヨリ「ベルベリン」誘導體<sup>9)</sup>ニ相似シ、從ツテ原形質毒様ニ作用スルモノナルベシ。即チ前者等ノ神經毒ニ近キニ反シ後者ノ原形質毒ニ近キニ由來スルモノナラン。更ニ之等「アルカロイド」ノ青蛙ニ對スル致死量ニ就テハ、岩川氏ニ據レバ氏ノ實驗セル物質ハ中等大青蛙ニ對シ 5 mg ナルガ其ノ體重ヲ 15 g 以上ト看做シ「ナンデイニン」ノ致死量 5 mg ト比較スルニ、「ナンデイニン」ノ毒性ハ「ナンデイニン」ト「ドメスチチン」トノ混合物ヨリ稍々弱キガ如ク、又椎名氏ニ據レバ「ドメスチチン・メチルエーテル」ノ致死量ハ 1.4 mg (對 10 g 體重) ナレバ「ナンデイニン」ノ毒性ハ之ヨリ遙ニ弱キガ如シ。

#### B. 「マウス」ニ於ケル實驗

體重 20 g 内外ノ健康ナルモノヲ選ビ 3 匹宛數群ニ分チ、「ナンデイニン」ノ種々ノ量ヲ背部皮下ニ注射シ其ノ中毒症狀ヲ觀察セリ。之ニ據レバ、對體重 10 g 0.5 mg (以下同様) 以下ノ少量ニ於テハ著明ナル變化ヲ認メ難シ。漸次増量シテ 1 mg ニ

至レバ動物ハ 1 箇所ニ屏息シ、前肢ヲ外方ニ開キ、下顎部ヲ床上ニ密着シ、兩眼ヲ半開又ハ全閉ス。初メ呼吸運動ハ稍々増大スルモ、間モナク淺表緩徐トナリ、刺戟ニヨリ緩漫蹣跚タル歩行ヲナセド、又屏息ス。斯クシテ動物ハ約 1 時間ノ後症狀緩和セラレ次第ニ常態ニ復ス。2—3 mg ニテハ上記症狀更ニ顯著ニシテ背位トスルモ、只四肢ヲ以テ游泳運動ヲ營ミ容易ニ起立シ得ズ、呼吸運動次第ニ不規則トナリ、更ニ呼吸困難ノ狀ヲ呈シ、自發的ニ或ハ器械的刺戟、聽覺刺戟等ノ如キ外的刺戟ニ因リ四肢、耳殼、咀嚼筋等ニ抽搐様ノ、同時ニ項部、頸幹ニハ抽搐様竝ニ強直性ノ痙攣ヲ發シ、多クハ斯クノ如キ痙攣發作ヲ數回反覆シタル後約 40—60 分ニシテ遂ニ呼吸停止ト共ニ斃死ス。然レドモ此際痙攣ハ必發ノモノニアラズシテ 1 回ノ痙攣發作ヲモ觀ルコトナク、麻痺狀態ヨリ直チニ死ノ轉歸ヲ取ルモノアリ。

以上ノ如ク動物ノ斃死シタル時直チニ開胸シテ心臟ヲ檢スルニ既ニ擴張期ニ於テ停止シ、器械的刺戟ヲ加フルモ何等反應ナシ。

4 mg ヲ注射シタル場合ニ於テハ、藥液注入後間モナク隨意運動停止シ、痙攣發作ノ程度ハ一般ニ弱ク、頸幹、四肢等ニ微弱ノ抽搐様震蕩ヲ發シツツ遂ニ全麻痺ノ狀態ニ陥リ、呼吸ハ初メ疾速、後緩徐トナリ、次第ニ Cheyne-Stokes 型ニ移行シ、口唇、尾等ニ「チアノーゼ」ヲ來タシ、斯クシテ注射後約 40 分ニシテ斃死ス。

致死量測定ハ前章青蛙ノ實驗ニ於ケルト同一方法ヲ以テ檢シタルニ、「ナンデイニン」ノ「マウス」ニ對スル最小致死量ハ 3 mg ナルコトヲ識リ得タリ(第 1 表參照)。

以上「マウス」ニ於ケル實驗成績ヲ總括スルニ、「ナンデイニン」ノ中毒症狀ハ青蛙ニ於ケルモノニ良ク一致シ、即チ「ナンデイニン」ハ一定ノ分量ニ於テ隨意運動ヲ抑制シ、呼吸運動ヲ麻痺セシメ、

著明ナル呼吸困難ノ狀ヲ呈シ、數回ノ痙攣發作ノ後動物ハ斃死ス。其ノ際開胸スルニ心臟ハ既ニ擴張期ニテ停止セルヲ常トシ、如何ナル刺戟ニモ反應セズ。大量ニ於テハ痙攣發作ノ程度ハ却ツテ弱ク動物ハ速ニ全麻痺狀態ニ陥リ後呼吸麻痺ヲ起シ斃死ス。然レドモ剖見ノ結果心臟ハ既ニ停止セルガ故ニ動物ハ主トシテ心臟機能障礙ノ下ニ墮ルルモノノ如シ。上記「ナンディニン」ノ「マウス」ニ於ケル中毒症狀ハ岩川、椎名氏等モ夫々「ナンディニン」「ドメスチチン」混合物及ビ「ドメスチチン・メチルエーテル」ニ於テ認メタル處ナルモ、「ナンディニン」投與ニヨリテハ氏等ノ記載ノ如ク、床上ヲ轉々スルガ如キ強烈ナル痙攣ヲ發スルコトナク、痙攣ノ強度遙ニ微弱ニシテ必ズシモ痙攣發作ヲ經テ死ノ轉歸ヲ取ルモノニアラザルナリ。又最小致死量ヨリ觀テ「ナンディニン」ハ青蛙ノ場合ト同様ニ「ナンディニン」「ドメスチチン」混合物(1.8 mg 岩川)及ビ「ドメスチチン・メチルエーテル」(1.2 mg 椎名)ヨリ毒性遙ニ弱シ。

C. 家兎ニ於ケル實驗

白色雌性家兎ノ體重 2.5 kg 内外ノ健康ナルモノヲ選ビ、「ナンディニン」ノ種々ナル量ヲ夫々靜脈内ニ注射シテ其ノ經過ヲ觀察シタルニ、對體重 1 kg 20—30 mg (以下同様)ニテハ注射後動物ハ

鎮靜シ背ヲ縮メテ、一結ニ踰躍シテ動カズ。瞳孔ハ稍々縮小シ兩眼ヲ半閉シ、多量ノ涙液ヲ湛エ、頻ニ口邊ヲ舐ム。耳殻血管ハ擴大シ著シキ充血ヲ來タス。外的刺戟ニ對シ鈍感トナリ強ヒテ歩行セシムレバ緩漫蹣跚タル歩行ヲナス。呼吸ハ初メ頻數トナルモ漸次ニ正常ニ復シ、次第稍々呼吸數ハ減少ス。經過中痙攣ノ發作ヲ觀ルコトナク、只多量ノ脱糞ヲ認メタリ。斯クシテ約1時間ノ後全ク注射前ノ狀態ニ復セリ。次ニ 70 mg ノ「ナンディニン」ヲ皮下ニ注射シタルニ、動物ハ鎮靜シ、隨意運動ハ抑制セラレ、中毒ノ進ムニ從ヒ、自ラ側臥位ヲ取り、瞳孔ハ縮小シ、呼吸ハ促進シ、其ノ他流涎、流淚、脱糞等認メラル。斯クシテ次第ニ重篤ナル狀態ニ移行シ、注射直後著シキ充血ヲ來セシ耳殻ハ蒼白厥冷トナリ、呼吸ハ漸次淺表緩徐トナリ、遂ニ口邊鼻周ニ「チアノーゼ」ヲ招來シ、呼吸停止トトモニ動物ハ斃死ス。直チニ解剖シ其ノ内臟諸器官ヲ檢シタルニ心臟ハ既ニ擴張期ニテ靜止シ、器械的刺戟ニ對シ只微弱ナル一搏動ヲ以テ反應スルニ止マリ、其ノ他肺臟、肝臟、腎臟、腸管等ニハ肉眼的著變ヲ認メ得ザリキ。又坐骨神經ヲ露出シ感應電流ヲ以テ刺戟ヲ加ヘタルニ、明カニ後肢筋肉ノ痙攣ヲ以テ反應セリ。尙ホ家兎ニ就キ行ヒタル實驗例ヲ參考ノ爲表示スレバ次ノ如シ。

第 2 表

番號	家兎體重	注射法及ビ用量 (對 kg)	特發性痙攣	轉 歸	死後心臟ノ狀態	死後運動神經ノ狀態
1	2500 g	20 mg (靜)	(—)	恢復		
2	2500 g	30 mg (靜)	(—)	恢復		
3	1700 g	50 mg (靜)	(—)	直チニ死亡	擴張期ニ停止刺戟ニ對シ反應ナシ	(++)
4	2300 g	70 mg (皮)	(—)	約7時間後斃死	擴張期ニ停止刺戟ニ對シ弱反應	(+)
5	2600 g	150 mg (皮)	(—)	約3時間後斃死	擴張期ニ停止刺戟ニ反應ナシ	(+)
6	2500 g	200 mg (皮)	(—)	約1時間後斃死	擴張期ニ停止刺戟ニ反應ナシ	(+)
						坐骨神經ノ電氣刺戟反應強度ヲ示ス

以上「ナンデイニン」ノ家兎ニ於ケル中毒症候ハ「マウス」ニ於ケルモノニ近似スルモノナルガ、就中循環障碍、流涎、流涙、脱糞及ビ運動神經ノ末梢ガ動物ノ死直後尙ホ其ノ興奮性ヲ保有スルコト等ハ著明ナル所見ニシテ、又心臟機能障碍ハ動物斃死ノ直接原因タルベシ。尙ホ特ニ注意スベキハ余ノ實驗ニ於テハ、岩川、椎名兩氏ノ場合ニ於ケルガ如ク何等特發性痙攣ノ發現ヲ觀ザリシコトナリ。

「ナンデイニン」ノ家兎ニ於ケル致死量ハ青蛙竝ニ「マウス」ニ於ケルガ如ク詳細ニ測定シ得ザリシモ、余ガ本物質ノ藥理學ノ諸作用ヲ攻究中得タル處ヨリ推定スレバ毎kg 70mg(皮下注射)以上ナルベシ。

#### D. 犬ニ於ケル實驗

體重5.8kg内外ノ雄性健康ナル犬ヲ選ビ、其ノ皮下ニ(對kg體重)50mgノ「ナンデイニン」ヲ注射シ、其ノ中毒症候ヲ檢セリ。注射後間モナク動物ハ過敏トナリ、不安恐怖ノ貌狀ヲ呈シ、四肢痙攣等ニ震盪動搖ヲ來シ、時々嘔吐様運動ヲ營ミ、脱糞放尿アリ。兩眼ハ恰モ醉眼ノ如ク涙液ヲ滿エ、瞳孔ハ稍々縮小ス。唾液ノ分泌多量ナルモノノ如ク常ニ口邊ヲ舐メ、蹠踰タル歩行ヲナス。次デ興奮状態ニ在リシ動物ハ次第ニ鎮靜シ、隨意運動抑制セラレ、外來ノ刺激ニ鈍感トナリ、腹部ヲ床上ニ接シテ横タハリ、其ノ狀倦怠ニ耐ヘザルモノノ如シ。呼吸ハ初メ稍々疾速淺表ナルモ次第ニ深大トナリ、中毒ノ消退ト共ニ常態ニ復セリ。斯ノ如ク一緒ニ踰踰スルコト2—3時間ノ後上記諸症候ハ漸次緩和セラレ次第ニ恢復ニ向フモ、數日間食慾不振ニシテ、銷沈ノ狀態ヲ繼續セリ。即チ以上ノ實驗成績ハ家兎ノ場合ト良ク一致シ、特ニ「ナンデイニン」投與ニヨル特發性痙攣ノ發作ヲ觀ザリシコトハ余ノ大目ニ注目スル所ナリ。

## II. 末梢神經竝ニ骨骼筋ニ及ボス影響

### A. 末梢知覺神經ニ對スル作用

岩川氏ノ實驗成績ニ據レバ「ナンデイニン」ト「ドメステチン」トノ混合物ハ末梢知覺神經麻痺作用ヲ有シ、反射蛙ノ皮膚知覺脫失ヲ招來シ、家兎結膜囊中ニ點眼スレバ角膜ノ知覺鈍麻ヲ來スト云フ。椎名氏ニ據レバ「ドメステチン・メチルエーテル」ハ1%ノ濃度ニ於テ既ニ家兎結膜ノ知覺鈍麻ヲ招キ、3%ニ於テハ其ノ知覺脫失ヲ來タレ、反射蛙ニアリテモ皮膚知覺麻痺ヲ認メ、末梢知覺神經麻痺作用ハ可ナリ強シト云ヘリ。

然ラバ「ナンデイニン」ハ果シテ末梢知覺神經ニ對シ如何ナル態度ヲ取ルモノナリヤヲ檢セント欲シ、余ハ種々ノ濃度ノ「ナンデイニン」溶液ヲ動物ノ眼ニ滴加シ、角膜知覺ニ及ボス影響ヲ檢索セリ。動物トシテハ青蛙及ビ家兎ノ健康ナルモノヲ選ビ、1側ノ結膜囊中ニ本藥液ヲ點滴シ、他側ヲ對照トシテ實驗ニ供セリ。

先ヅ蛙ニ2%ノ「ナンデイニン」溶液ヲ點眼スルモ、健側ニ比シ大ナル差異ヲ認ムルコト能ハズ。次ニ5%ノ「ナンデイニン」ヲ點眼シ、十數分ノ後角膜ヲ家兎ノ鬚毛ヲ以テ刺戟シタルニ、對照ニ比シ其ノ反射機能鈍麻ヲ認メズ。次ニ家兎ニ於テモ5%ノ濃度ニ達スルモ途ニ對照ニ比シ注目スベキ差異ヲ呈セザリキ。

余ハ更ニ本物質ノ末梢知覺神經ニ對スル作用ヲ確メントシテ、先ヅ「ストリヒニン」ヲ注射シタル蛙ノ1側ノ後肢皮膚上ニ5%ノ「ナンデイニン」溶液ヲ塗布シ、然ル後其ノ部竝ニ他側後肢ノ皮膚上ニ刺戟ヲ加ヘ、以テ之ガ痙攣誘發ニ及ボス影響ヲ觀察シタルニ何等認ム可キ一定ノ成績ヲ得ルコト能ハザリキ。

即チ「ドメステチン」及ビ「ドメステチン・メチルエーテル」等ガ末梢知覺神經ニ作用シテ之ヲ鈍麻乃至麻痺セシムルニ反シ、「ナンデイニン」ハ該作

用ヲ有セザルモノト云ヒ得ベシ。

B. 末梢運動神經並ニ骨骼筋ニ對スル作用

岩川氏ガ實驗ニ用ヒタル物質ハ、大量ニ於テ冷血動物ノ運動神經末端ヲ麻痺セシメ「クラレ」様ノ作用ヲ呈スレド、温血動物ニ於テハ亢奮性ノ著シキ減弱ヲ招來セズシテ之ヲ斃死セシメ、冷血動物ノ横紋筋ニ作用シテ著シク其ノ亢奮性ヲ減少セシメ、且疲勞性ノ増大ヲ招來スト云ヒ、椎名氏ニ據レバ「ドメスチテン・メチルエーテル」ハ先ヅ運動神經ノ末端ヲ麻痺セシメタル後漸次骨骼筋ヲシテ麻痺ニ陥ラシムト云フ。

余ハ前章ニ於テ蛙ニ「ナンディニン」ノ大量ヲ注射シテ致死セシメタル後、坐骨神經、腓腸筋ニ電氣ノ刺戟ヲ與フル時ハ、其ノ刺戟ノ間接ナルト直接ナルトヲ問はず、腓腸筋變縮ノ強度ハ著シク低下シ居ルモ、尙ホ其ノ興奮性ノ殘存シ居ルコトヲ指摘シ、「ナンディニン」ガ末梢運動神經乃至骨骼筋ノ興奮性ヲ低下セシムルモノナリヤヲ疑ヒタルガ、果シテ然ラハ否ヤヲ決定センガ爲メ、余ハ先ヅ蛙ノ1側肢ニ Claude Bernard 氏結紮法ヲ施シ、更ニ「ナンディニン」ノ中毒量ヲ腹部淋巴囊ニ注射シ、完全ニ麻痺セル後兩側ノ坐骨神經、腓腸筋ヲ露出シ、開放時感應電流ヲ以テ坐骨神經ニ刺戟ヲ加ヘ腓腸筋變縮ヲ惹起シ得ベキ最小刺戟閾ヲ檢シタルニ、毒液循環側ノ刺戟閾ハ結紮側ニ比シ低下シ居ルコトヲ認メタリ。

以上ノ成績ニヨリ余ハ運動神經乃至骨骼筋ヲ麻痺セシムルコトノ確信ヲ得タレバ、更ニ進ンデ其ノ作用機轉ヲ闡明ナラシメント欲シテ次ノ實驗ニ移レリ。

即チ先ヅ骨骼筋ニ對スル作用ヲ究明シ然ル後運動神經ニ及ボス影響ヲ窺フコトセリ。骨骼筋トシテハ蛙ノ縫匠筋ヲ選ベリ。蓋シ縫匠筋ハ菲薄ニシテ容易ニ藥液ヲ浸透シ得ルノ利點アレバナリ。青蛙ノ縫匠筋ヲ摘出シ夫レヲ主宰セル運動神經末

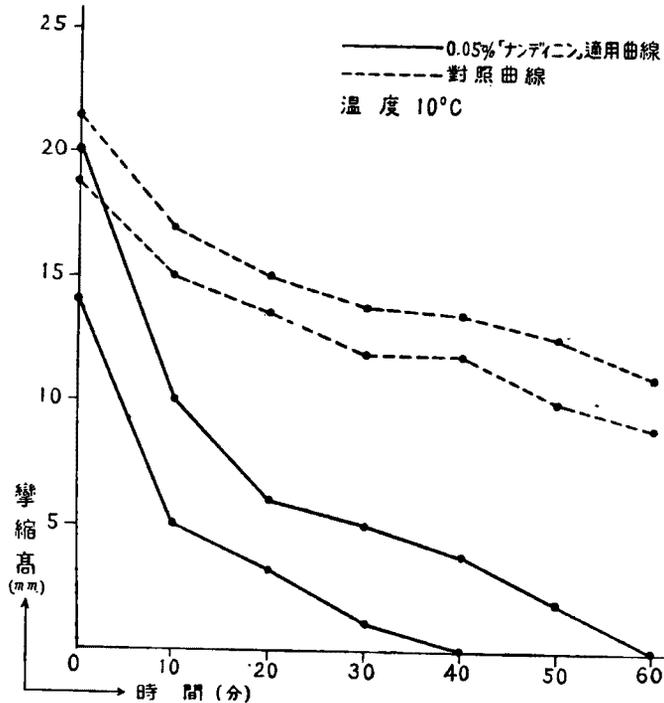
端ヲ「クラレ」ヲ以テ完全ニ麻痺セシメタル後、種々ノ濃度ニ「リンゲル」液ヲ以テ稀釋シタル「ナンディニン」溶液中ニ「クラリジーン」シタル縫匠筋標本ヲ浸漬シ、然ル後開放時感應電流ヲ以テ直接最大刺戟ヲ加ヘ10分毎ニ該筋ノ收縮高ヲ檢シ、其ノ消長ヲ觀察セリ。其ノ際「クラレ」トシテハ其ノ飽和溶液ニ「リンゲル」液ヲ注加シ約10倍ニ稀釋シタルモノヲ使用シ、浸漬時間ハ約1時間30分ト定メタリ。又既述ノ如ク「ナンディニン」溶液ハ酸性反應ヲ呈スルガ故ニ、「ナンディニン」溶液注加ノ「リンゲル」液ハ其ノ「アルカリ」度ヲ變ズル爲ニ浸漬縫匠筋ハ之ニヨリ影響ヲ蒙ルヤヲ考慮シ、余ハ追加「ナンディニン」溶液ノ酸量ニ相當スル酸量ヲ「リンゲル」液ニ注加シ、ソレヲ以テ對照實驗ヲ行ヒタリ。

「ナンディニン」溶液ノ濃度 0.005% 以下ニ於テハ對照トノ間ニ認ム可キ變化ナシ。然ルニ 0.005% 以上ニテハ明カナル作用ヲ示シ、今 0.05% ノ場合ニ就キ論ズレバ、第1圖ニ於テ觀ルガ如ク「ナンディニン」溶液浸漬縫匠筋ノ變縮高ハ時間ノ經過ト共ニ傳降シ、40—60分後ニハ全ク電氣ノ刺戟ニ反應セザルニ至ル。對照實驗ニ於テモ pHノ變化ノ影響ヲ受ケ變縮高ハ減少スルモ、本實驗トノ間ニハ其ノ程度ニ於テ霄壤ノ差異アリ(第1圖參照)。

由是觀之、「ナンディニン」ハ約1萬倍乃至夫レ以下ノ稀釋溶液ニ於テ既ニ骨骼筋自己ニ作用シテ之ヲ麻痺セシムルモノナリ。

以上ノ實驗ニ依リ「ナンディニン」ガ一定ノ濃度ニ於テ骨骼筋自己ヲ麻痺セシムルコトヲ知リタレバ、更ニ運動神經ニ對シ如何ナル態度ヲ取ルモノナリヤヲ檢セントス。余ハコノ目的ノ爲ニ青蛙ノ兩側坐骨神經節標本ヲ作り、其ノ1側ヲ本藥ヲ種種ナル濃度ニ溶解セル「リンゲル」液ニ一定時間浸漬シ、他側ヲ「リンゲル」液中ニ保存シテ對照實驗ニ供シ、然ル後各標本ニ就キ開放時感應電流ヲ以

第 1 圖



テ神經幹上ニ連續的ニ最高刺激ヲ加ヘ攣縮曲線ヲ描寫シ、兩者ニ就キ其ノ攣縮高竝ニ疲労ニ移リ行ク經過ヲ比較セリ。他方ニ於テハ青蛙ノ兩側腓腸筋標本ヲ作り、縫匠筋實驗ト同一方法ヲ以テ「クラリジール」シタル後、1側ヲ坐骨神經筋標本ニ於ケルト同濃度ノ「ナンディニン」「リソゲル」溶液中ニ同時間浸漬シ、他側ヲ「リソゲル」液中ニ保存シ對照トナシ、上記「クラレ」ヲ以テ前處置セザル場合ト同一條件ノ下ニ連續的ニ最高直接刺激ヲ加ヘ前者ト同様兩曲線ヲ比較セリ。余ガ斯クノ如キ方法ニヨリ「ナンディニン」ノ麻痺作用ヲ究明セントスル所以ノモノハ、若シ本物質ガ骨格筋ヲ麻痺セシムルノミナラズ、尙ホ之ニ加ヘテ運動神經ヲモ麻痺セシムルモノナリトセバ、間接刺激ノ場合ニ於ケル本實驗ト對照トノ刺激效果ノ差異ト、直接刺激即チ「クラレ」前處置ノ場合ニ於ケ

ル夫レトノ間ニ相異アルヲ認メ得ベクレバナリ。

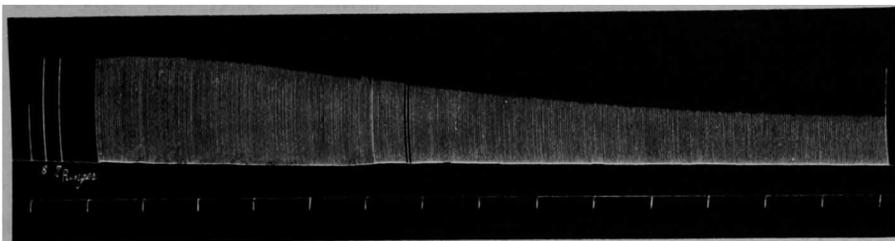
先ヅ「クラレ」ヲ以テ前處置セザル坐骨神經筋標本ニ就キ實驗シタルニ、「ナンディニン」溶液0.005%以下ノ濃度ニ於テハ對照ニ比シ差異ヲ認メ難シ。0.01—0.03%ニテハ攣縮高ノ著明ナル減少ヲ認メタルモ疲労性ノ増大ハ未ダ顯著ナラズ。然レドモ、其ノ濃度0.05%ニ及ベバ攣縮高ノ減少ハ勿論疲労性モ著シク増大セリ。

次ニ余ハ直接刺激ノ實驗ニ移リタルニ、前記間接刺激實驗ニ於テ觀タルト同様「ナンディニン」溶液0.005%以下ノ濃度ニテハ對照ニ比シ差異ナク、0.01—0.03%ニテハ攣縮高ノ減少著明ニ現レ、0.05%ニ於テハ攣縮高ノ減少ト同時ニ疲労性ノ増大ヲモ招來セリ。此處ニ於テ間接刺激實驗ト直接刺激實驗トヲ比較對照スルニ「ナンディニン」ノ濃度同一ナル限り、間接刺激效果ト直接刺激效果ト

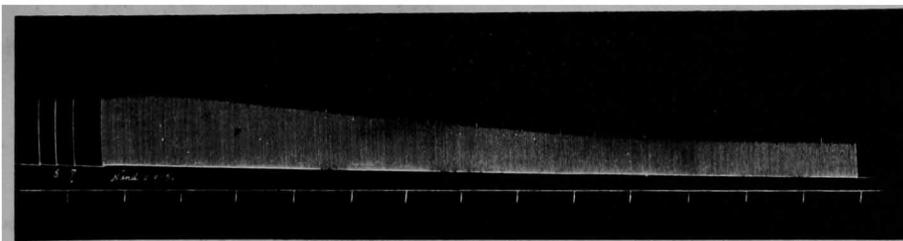
ノ間ニ差異ヲ認ムルコト能ハズ。例之ヘバ、第2 圖 A, B 間ノ差異トノ間ニ相異ヲ認メザルガ如  
圖ニ就キ之ヲ説明スルニ甲圖 A, B 間ノ差異ト乙 シ。

第 2 圖

甲 A.

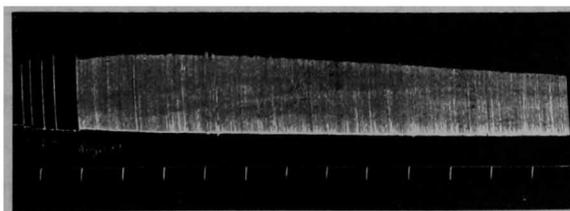


B.

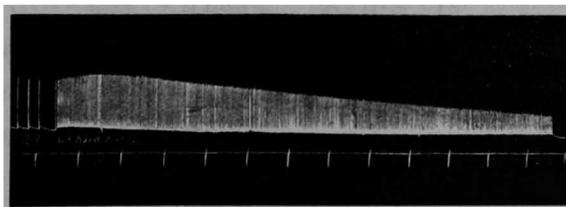


甲圖 (間接刺戟) A. Ringer 適用 (對照)  
B. 0.01% Nandinin 適用 (1時間浸漬)

乙 A.



B.



乙圖 (直接刺戟) A. Ringer 及ビ Curare 適用 (1時間30分)  
B. 0.01% Curare 及ビ Nandinin 適用

由是觀之、「ナンデイニン」ハ專ラ筋自己ニ作用シテ之ヲ麻痺セシムルモノニシテ、岩川、椎名兩氏ノ報告ニヨレバ「ナンデイニン」「ドメスチチン」混合物及ビ「ドメスチチン、メチルエーテル」ハ直接骨格筋ヲ麻痺セシムルト同時ニ運動神經ノ末端ヲモ麻痺シ「クラーレ」様ノ作用ヲ有スルガ如キモ、余ノ實驗シタル「ナンデイニン」ハ斯カル「クラーレ」様ノ作用ハ缺如スルモノト思考ス。サレバ余ガ本物質ノ一定量以上ノ投與ニヨリテ青蛙ニ於テ認メタル末梢性ノ麻痺作用ハ骨格筋ノ麻痺ニ基クモノナリ。

#### 總括竝ニ結論

上述ノ諸多實驗成績ヲ總括結論スレバ次ノ如シ。

1. 南天「アルカロイド」中ヨリ北里氏ノ方法ニ準據シテ「ナンデイニン」ヲ分離精製スルコトヲ企テ、南天乾皮 1 kg ヨリ大約 0.5 g ノ精製「ナンデイニン」ヲ得タリ。之ガ物理化學的性質ヲ檢シタルニ同氏ノ得タル「ナンデイニン」ノ夫レト一致セルヲ以テ、兩者ハ同一物質ナルコト炳カナリ。

2. 青蛙ニ對シ「ナンデイニン」ハ一定ノ分量ニ於テ先ヅ大腦ヲ麻痺シ、隨意及ビ呼吸運動ヲ抑制シ、次デ延髓及ビ脊髓ヲ刺戟シテ其ノ反射機能ヲ亢進セシメ、搖擲様竝ニ強直性痙攣ヲ惹起シ、遂ニ麻痺状態ニ陥ラシム。又心臟ニ對スル毒性強烈ニシテ、動物ノ死因ハ心臟ノ麻痺ニ存スルモノノ如シ。青蛙ニ對スル最小致死量ハ 5 mg (對體重 10 g) ニシテ、又其ノ毒性及ビ痙攣作用ノ強度ハ「ナンデイニン」「ドメスチチン」混合物及ビ「ドメスチチン、メチルエーテル」ヨリ劣ル。

3. 溫血動物ニ於ケル一般症狀ハ定性的ニ青蛙ニ於ケルト殆ド同様ナルモ、痙攣作用稍々弱ク、一般ニ初期ノ鎮靜状態竝ニ隨意運動ノ抑制ヲ來シ、又「マウス」ニ在リテハ輕微ナル搖擲様竝ニ強直性痙攣ノ發現スルコトアルモ、家兎、犬等ニ於テハ之ヲ缺キ、流涎、流涎、脱糞等認メラル。又循環障礙著明ナリ。最小致死量ハ「マウス」ニアリテハ 3 mg (對體重 10 g)、家兎ニアリテハ 70 mg (皮下、對體重 1 kg) 以上ナリ。而シテ本物質ノ溫血動物ニ於ケル毒性竝ニ痙攣作用、前記諸物質ノ夫レニ劣ルコト青蛙ノ場合ト同様ナリ。

4. 本物質ハ末梢知覺神經麻痺作用ヲ有セス。

5. 運動神經末梢ニ對シテハ「クラーレ」様ノ麻痺作用ナシ。

6. 骨格筋ニ對シテハ之ヲ麻痺セシムル性質ヲ有シ、其ノ作用強シ。

7. 「ナンデイニン」ハ岩川氏ノ「ナンデイニン」「ドメスチチン」混合物及ビ椎名氏ノ「ドメスチチン、メチルエーテル」等ニ比シ、毒性弱ク、又中樞神經ニ對スル作用モ弱ク、一般ニ特發性痙攣誘發ノ強度遙ニ劣リ、知覺神經竝ニ運動神經麻痺作用ハ之ヲ缺クモ、心筋及ビ骨格筋ニ對スル麻痺作用ハ比較的強烈ナルモノノ如シ。斯カル諸事實ヲ夫等物質ノ化學構造上ヨリ觀察スレバ、「フェナントレン」核ヲ有スル後者等ガ神經毒ノ傾向ヲ有シ、「プロトベルベリン」核ヲ有スル「ナンデイニン」ガ原形質毒ニ近キ性質ヲ有スルモノナルベシ。

### 引用書目

- 1) 村上師壽, 藥理的生藥學. 2) 村越三千男, 大植物圖鑑. 3) 間庭, 龍榮之, 藥雜, 536, 833, 大正15年. 4) 高瀬, 大橋, 藥雜, 535, 742, 大正15年. 5) 北里善次郎, 藥雜, 522, 695, 大正14年; 534, 653, 大正15年. 6) 岩川克輝, 東醫雜, 24, 543, 明治43年. 7) 椎名泰三, 千葉醫雜, 第4卷, 第5號, 108, 大正15年. 8) *Eykman*, Ber. Deut. chem. Gesellschaft, 441, 1884. 9) *Heffters*, Handb. d. Pharm., 11, 2, A. 1128, 1924.
-