

128.

615.33:615.71:612:612.544

夾竹桃有效成分「オドリン」ノ藥理學的研究

(第 1 報)

一般作用, 致死量, 呼吸及ビ體溫ニ及ボス影響

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

新 本 勇 夫

[昭和 13 年 3 月 26 日受稿]

Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama.

(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima)

Pharmakologische Untersuchungen des Odorins.

(I. Mitteilung)

Allgemeine Wirkung, Giftigkeit und Einfluss
auf die Atmung und Körpertemperatur.

Von

Dr. Isao Niimoto.

Eingegangen am 26. März 1938.

Seit Schmiedebergs Untersuchungen weiss man, dass in Blättern des *Nerium oleanderum* eine Art glykosidischer Herzgifte, Oleandrin, enthalten ist, die in der Art ihrer Wirkung den Glykosiden der *Digitalis purpurea* nahe stehn. Das zu diesem Untersuchungen herangezogene Material stellt ein Glykosid, das neuerdings aus Blättern und der Rinde des *Nerium odorum*, einer im Japan einheimischer Pflanze extrahiert wurde, dar.

Beim Frosch zeigt es vorwiegend eine lähmende Wirkung. Bei der Maus und dem Kaninchen geht der Lähmung eine Erregungsstadium voraus, wobei Unruhe, Atembeschleunigung, Konvulsion und oft tonische und klonische Krämpfe beobachtet werden. Beim Frosch erfolgt der Tod Durch Herzlähmung, während Maus und Kaninchen durch Atemlähmung zugrunde gehen.

Die Letaldosis beträgt bei subkutaner Applikation beim Frosch 0,003 - 0,0035 g pro 10 g, bei der Maus 0,004 - 0,0045 g pro 10 g und beim Kaninchen bei intravenöser Applikation 0,15 - 0,2 g pro Kilo Körpergewicht.

Auf die Atmung des Kaninchen wirkt Odorin erregend. Bei intravenöser Darreichung wird die Wirkung von 0,01 g pro Kilo wahrgenommen. Auch nach Einwirkung von Morphin und Durchschneidung des Vags tritt diese Wirkung auf.

Odorin weist, dem Kaninchen intravenös appliziert, eine leichte, die Körpertemperatur erniedrigende Wirkung auf.

Bei Temperatursteigerungen infolge fiebererregender Gifte, wie Tetra-hydro- β -naphthylamin und α -Dinitrophenol, sowie infolge des Wärmestiches, wirkt es immer antipyretisch. Angesichts dieser Umstände scheint diese Wirkung in der Hauptsache peripher ausgelöst zu werden. (Autoreferat)

内容目次

- I. 緒言
- II. 一般作用並ニ致死量
 - 1. 實驗材料及ビ實驗方法
 - 2. 實驗成績
 - A. 青蛙ニ於ケル實驗
 - B. 「マウス」ニ於ケル實驗
 - C. 家兎ニ於ケル實驗
- III. 呼吸ニ及ボス影響
 - 1. 實驗材料及ビ實驗方法
 - 2. 實驗成績
 - A. 單強作用
 - B. 「モルフィン」ノ影響
 - C. 兩側迷走神經切除ノ影響
- IV. 體溫ニ及ボス影響
 - 1. 實驗方法
 - 2. 實驗成績
 - A. 單強作用
 - B. 「テトラヒドロペーターナフチールアミン」ニ因リテ上昇セル體溫ニ及ボス影響

- C. 「 α -ヂニトロフェノール」ニ因リテ上昇セル體溫ニ及ボス影響

V. 總括

I. 緒言

抑々夾竹桃ハ Apocianaceae (夾竹桃) 科ニ屬シ, 強心劑タル「ストロファンチン」ヲ含有スル Strophantus 科ト同類ノ常綠灌木ナリ。夾竹桃ノ葉ハ古來ヨリ藥用ニ供セラレ, 就中其ノ丁幾ハ「ヂギタリス」代用藥トシテ巷間屢々其ノ應用ヲ觀, 又バルカン人殊ニヴルガリヤ人ハ本葉ヲ通經藥或ハ墮胎藥トシテ用フルコトアルモ, 其ノ際往々ニシテ中毒症狀トシテ, 惡心, 嘔吐, 頭痛, 徐脈等ヲ招來スルコトアリ, 又單ニ其ノ蒸氣ヲ吸入スルコトニヨリテモ斯カル中毒症狀ヲ誘發スルコトアリト謂フ。

本植物ニハ2種アリ, Nerium oleander L. 及ビ Nerium odorum Sol. 之ニシテ, 前者ハ地中海沿岸一帯及ビメソポタミヤ地方ニ産

シ、後者ハペルシヤ印度ヨリ我國ニ至ル迄分
布シ、夏日ニ到リ稍上ニ重瓣様ヲナセル美麗
ナル紅色花ヲ開クヲ以テ前庭ニ栽植シ觀賞ニ
供セラル。

本植物ノ化學竝ニ藥物學的文獻ヲ涉獵スル
ニ夙ニ Lukowsky¹⁾ ハ本植物就中 Nerium
oleander L. ヨリ有效成分ヲ抽出シ、コレヲ
Oleandrin ト命名セリ。其ノ後本植物ノ化
學の檢索ハ漸次旺盛トナリ、Neriin 及ビ
Nerianthin ノ如キ配糖體檢出サレタリ。次
デ Pieszeck²⁾ ハ Rosaginin ヲ發見シ、更ニ
氏ハ 1898 年ニ至リ Nerium oleander L. ヨ
リ「ストロファンチン類似體」ヲ發見シ、且
本植物ガ分類上 Strophantus ニ近キモノナ
ルコトニ注意セリ。Schmiedeberg³⁾ モ亦
Nerium oleander L. ノ葉ヨリ「ヂギタリス」
類似ノ心臟作用アル 3 種ノ無空素性配糖質ヲ
分取シ、之ヲ夫々 Oleandrin, Neriin 及ビ
Nerianthin ト命名シ、其ノ内 Oleandrin ハ
Digitalin ト同一物質ニシテ、Neriin ハ正ニ
Digitalein ニ外ナラズト説ケリ。

次ニ邦産夾竹桃有效成分ノ研究ニ關シテハ
酒井及ビ石川⁴⁾ ノ精細ナル報告アリ。氏等ハ
從來ノ Schmiedeberg 氏法及ビ自家考案ノ
方法ニ據リ、其ノ乾葉ヨリ有效成分ノ抽出ヲ
行ヒ、Schmiedeberg ノ所謂 Oleandrin 及ビ
Neriin ニ酷似セル物質ヲ分離シ、之ヲ夫々
Neriocorin 及ビ Neriocorein ト命名セリ。
又氏等ハ Neriocorin ハ蛙心臟ニ作用シテ毎
常著明ナル收縮擴張機能ニ増進及ビ搏動數ノ
減少ヲ來シ、其ノ量多キニ過グル時ハ早晚心
室ノ收縮の停止ヲ招來シ、其ノ作用ハ「ヂギ
タリス」ニ類シ強力ナリト説キ、Neriocorein

モ又 Neriocorin ノ如ク「ヂギタリス」類似
ノ作用ヲ呈スルモ其ノ作用微弱ナリト論述セ
リ。

斯クノ如ク邦産夾竹桃有效成分ニ關スル業
績ハ僅ニ酒井、石川等ノソレヲ算スルニ止マ
リ、殊ニ之ガ精細ナル藥物學的研究ハ全ク缺
如セルモノノ如シ。コノ時ニ當リ、余ハ偶々
本邦夾竹桃ノ葉又ハ樹皮ヨリ抽出セル 1 種ノ
Glykosid ヲ得、之ヲ假ニ「オドリシ」ト名付ケ
タリ。仍ツテ余ハ果シテ本物質ガ上記諸氏ノ
謂フガ如キ強心作用ヲ呈スルヤ否ヤ、將又爾
餘ノ藥理學の諸作用ヲ檢索センコトハ極メテ
興味深キモノト思考シ、本實驗ヲ企圖セリ。

先ヅ第 1 篇ニ於テハ本物質ノ一般作用、致
死量呼吸及ビ體温ニ及ボス影響ニ就テ記述セ
ント欲ス。本物質ハ帶黃色ノ無晶形物質ニシ
テ引濕性強ク、水ニ溶解シテ中性反應ヲ呈シ、
酒精「クロロフォルム」ニ容易ニ溶解シ「エー
テル」ニモ亦溶解ス。

II. 一般作用竝ニ致死量

1. 實驗材料及ビ實驗方法

被檢動物ハ各實驗群略々同大ナル雄性ノモノヲ
選ビ、冷血動物トシテハ 15—20g ノ青蛙ヲ、温血
動物トシテハ 10—15g ノ「マウス」及ビ 2—2.5kg
ノ家兎ヲ使用シタリ。藥物ハ用ニ臨ミ蛙ニ於テハ
0.6%、「マウス」及ビ家兎ニ於テハ 0.9% ノ食鹽水
ニテ稀釋シ、又注射用量ヲ可及的大差ナカラシメ
タリ。而シテ蛙ニ於テハ胸腹淋巴囊内ニ、「マウス」
ニテハ皮下ニ、家兎ニテハ靜脈内ニ本物質ノ種々
ノ量ヲ注射シ、之ニヨリテ起ル中毒症狀ヲ觀察シ
タリ。藥物ノ量ヲ示スニ蛙及ビ「マウス」ニ於テハ
體重 10g ニ對スル、家兎ニ於テハ 1kg ニ對スル
量ヲ以テ記載セリ。

2. 實驗成績

A. 青蛙ニ於ケル實驗

「オドリソ」ノ 0.0002—0.001 gヲ注射スルニ特ニ認ムベキ症狀ヲ呈セズ。0.002 gニテハ多クハ初メ動物ハ稍々不安状態トナルモ 30分—1時間ニシテ頭部ヲ下垂シ、自由運動拙劣トナリ、0.003 gニテハ麻痺症狀更ニ顯著ニシテ注射後 20—30分ニシテ前肢ノ麻痺先ヅ現レ、蛙ハ前肢ヲ側方ニ伸展シ胸腹部ヲ床上ニ密着シ、1箇所ニ踞居ス。1—1.5時間後ニ至レバ全身ノ筋肉ハ弛緩シ、四肢ノ麻痺次第ニ著明トナリ、容器ヲ廻轉スルモ最早ヤ方向轉位ヲ行ハズ、又背位トナスモ正常位ニ復セズ。呼吸運動ハ次第ニ緩徐トナリ、注射後 2—3時間ニシテ角膜反射消失セリ。其ノ際1側ノ坐骨神經ヲ分離切断シ、其ノ末梢幹ヲ電氣的ニ刺激スルニ猶ホ能ク其ノ側下腿筋ノ痙攣ヲ呈セリ。呼吸ハ遂ニ停止スルニ至ル、此際開胸シテ心臟ヲ檢スルニ、常ニ收縮位ニ停止セルヲ觀タリ。又角膜反射消失セシテ未ダ僅ニ呼吸運動ヲ呈セル際ニ心臟ヲ檢スルニ、毎回心臟ハ既ニ收縮位ニ停止セルカ又ハ收縮位ニ近ク微動セルヲ認ム。此收縮位ニ停止セル心臟ニ電氣的刺激ヲ與フレバ尙ホ能ク反應ス。又本實驗ニ際シ稀ニ反射興奮性昂進シ、時ニ全身ニ痙攣ヲ呈セシモノアリタレドモ、一般ニ全經過中異狀ノ反射亢進竝ニ纖維性痙攣等ハ之ヲ觀ルコト能ハザリキ。

次ニ致死量測定ニ當リテハ 7匹ヲ以テ1群トナシ、注射後 24時間迄觀察セシニ 0.002 gニテハ全部生存シ、0.0025 gニテハ 7例中 2例死シ、0.003 gニテハ 7例中 5例死シ、0.0035 gニテハ全部死セリ。即チ本物質ノ青蛙ニ對スル最小致死量ハ 0.003 gニシテ絕對致死量ハ 0.0035 gナリ。

B. 「マウス」ニ於ケル實驗

「マウス」ノ皮下ニ本物質ノ種々ナル量ヲ注射シテ其ノ中毒症狀ヲ窺フニ、0.0002—0.001 gニテハ

何等ノ症狀ヲ呈セザレドモ、ソレ以上ノ量ニテハ注射後多クハ 2—3分ニシテ不安ノ状態ヲ呈シ、每常呼吸ハ深且頻數トナリ、頻ニ前肢ヲ以テ口邊ヲ拭フガ如キ運動ヲ示ス。呼吸促進ハ漸次増強シ、身體前半殊ニ頭部ハ呼吸運動ニ伴ヒ著明ニ振盪ス。又動物ハ時トシテ逍遙スルコトアルモ、多クハ 1箇所ニ屏息シテ頭部ヲ下垂シ、遂ニ床上ニ接スルニ至ル。又歩行障礙現レ、即チ先ヅ前肢麻痺シ歩行ハ踴躍トナリ僅ニ後進スルノミ。呼吸ハ愈々深且大トナルモ其ノ數ハ却ツテ減少シ、全身ハ呼吸毎ニ著明ニ振盪シ、又時々脱糞排尿アリ、而シテ斯ル中毒症狀ハ注射量少キ場合(0.0035 g以下)ニハ漸次緩和シ、2—3時間ノ後ニハ正常状態ニ復スルモ、反之注射量多キ場合(0.004 g以上)ハ上記諸症狀増悪シ、動物ハ側臥位又ハ復位ヲトリ、呼吸障礙顯著トナリ、實驗例ノ多クハ此間ニ於テ四肢又ハ全身ノ痙攣ヲ發シ呼吸麻痺ニテ死スルガ如シ。其際直ニ胸廓ヲ開キ心臟ヲ檢スルニ、心臟ハ尙ホ緩徐不規則ナル微弱運動ヲ營ムモ遂ニハ半收縮位ニ停止ス。

次ニ「マウス」ニ於ケル致死量ヲ 7匹ヲ以テ1群トナシ、注射後 24時間迄觀察セシニ、0.003 gニテハ 1例死亡シ、0.0035 gニテハ 3例、0.004 gニテハ 6例、0.0045 gニテハ全部死セリ。

即チ本物質ノ「マウス」ニ於ケル最小致死量ハ 0.004 gニシテ絕對致死量ハ 0.0045 gナリ。

C. 家兔ニ於ケル實驗

本物質ノ種々ノ量ヲ家兔靜脈内ニ注射セシニ 0.01—0.03 gニテハ特ニ認ムベキ症狀ヲ呈セズ。0.05 gニテハ注射後 2—3分ニシテ自發運動緩漫トナリ、呼吸ハ深大稍々急速トナリ、鼻翼運動著明ニ現レ呼吸困難症狀ヲ呈スルモ、其ノ後數 10分ニシテ正常状態ニ復歸ス。更ニ增量シテ 0.1 g以上ニテハ呼吸障礙更ニ強ク注射後一時ノ無呼吸ノ状態ヲ呈シ、次イデ間モナク呼吸運動ハ却ツテ頻數

トナリ、全身特ニ前頭部ハ呼吸運動ニ伴ヒテ振顫ス。注射後約10分ニシテ突然全身痙攣起リ家兎ハ輻轉反側シ頗ル苦悶ノ狀ヲ呈スルモ、程ナク痙攣ハ稍々輕快シ、前肢ヲ屈シ頭腹部ヲ床上ニ接着シ深大ナル衝動性呼吸ヲ營ム。斯クシテ20—30分間ハ痙攣様不隨意運動ヲ頻發シ、又他動的ニ體ノ一部ニ接觸スル時ハ直チニ全身ノ痙攣運動ヲ誘發ス。而シテ斯卡ル中毒症狀ハ注射量0.1g以下ノ場合ハ漸次消退シ3時間以内ニ於テ略ボ正常ニ復スルモ、反之、注射量0.15g以上ナル時ハ前記諸症狀ハ増強シ、多クハ2—3回ノ痙攣發作ヲ起シテ斃レ、或ハ呼吸漸次微弱トナリテ斃死ス。其ノ際直チニ胸部ヲ剖檢スルニ、心臟ハ漸次緩徐且不规则ナル運動ヲ營ムモ、遂ニ半收縮位ニ停止スルヲ認ム。

次ニ致死量ヲ靜脈内注射法ニ據リテ檢スルニ家兎3匹ヲ以テ1群トナシ、注射後24時間迄觀察シタルニ、0.1gニテハ全部生存シ、0.15gニテハ3例中2例、0.2gニテハ全部斃死セリ。

即チ本物質ノ家兎ニ對スル靜脈内注射法ニヨル最少致死量ハ0.15g、絕對致死量ハ0.2gナリ。

III. 呼吸ニ及ボス影響

「デギタリス葉」藥物ノ呼吸作用ニ就テノ文獻ハ枚擧ニ遑アラズト雖モ、今其ノ主ナルモノヲ列擧スレバN. Yernaux⁵⁾ハ「デギタリス葉」浸劑ノ致死量ヲ溫血動物(「ラツテ」鳩、海狸)ノ靜脈内ニ注入セシニ、心臟停止ニ先立チ呼吸停止スルヲ認メ、其ノ際人工呼吸ニヨリ心臟停止ハ防遏セラレ、或ハ停止セル心臟モ搏動ヲ開始スルヲ觀、Gröber⁶⁾モ亦「ストロファンチン」ニ因ル家兎ノ斃死ハ呼吸麻痺ニ因ルト説キ、其ノ際人工呼吸或ハ「アトロピン」ヲ注射スルコトニヨリ該動物ハ死ヲ免ルト謂ヘリ。反之Hatcher⁷⁾ハ猫ニ於テ「デギタリス」藥物ノ稀薄溶液ヲ靜脈内ニ投與セシニ動物ハ呼吸麻

痺ニヨラズシテ心臟麻痺ニヨリ斃死スルヲ認メタリト云フ。此處ニ於テGross⁸⁾ハ諸家ノ成績ヲ詳細ニ檢討シ更ニ熟練セル彼ノ方法ニヨリ追試シテ先進諸家ノ紛々タル業績ハ結局使用セル動物ノ種類及ビ藥物投與法ヲ異ニセル爲ナリト結論セリ。

一方ニ於テ夙ニTraube⁹⁾ハ「デギタリス浸劑」ヲ犬ノ靜脈内ニ注射シテ脈搏緩徐ト平行シテ呼吸催進作用ノ發現スルヲ認メ、Grossモ亦「ストロファンチン」及ビ「デキトキシニン」ヲ家兎ノ皮下竝ニ靜脈内ニ投與セルニ顯著ナル呼吸催進作用發現スルヲ認メ、即チ先ヅ之等藥物ノ最少致死量ノ $\frac{1}{2}$ ヲ靜脈内ニ注入セルニ認ムベキ呼吸作用ヲ示サザルニ、更ニ少量ヲ追加スレバ呼吸刺激症狀ヲ誘發シ、短時間後ニ本作用ハ消失スルモ、再ビ少量ヲ投與スル時ハ呼吸促進スルヲ觀タリト報告セリ。

以上ノ如ク、「デギタリス」藥物ノ呼吸作用ニ就テハ數多ノ業績存スレドモ、ソレト同屬ナル夾竹桃ノ成分ノ呼吸ニ及ボス影響ニ就テハ未ダソレガ文獻ヲ觀ズ。加之、余ハ前項「オドリソ」ノ冷溫血動物ニ於ケル一般作用ヲ檢セシニ本物質ハ呼吸運動ニ對シ一定ノ作用ヲ有スルヲ認メタルヲ以テ、更ニ以下ノ實驗ヲ行ヘリ。

1. 實驗材料及ビ實驗方法

實驗動物トシテハ家兎ヲ用ヒ固定器ニ固定シ、一定ノ保溫ノ下ニ呼吸量竝ニ數ヲ檢セリ。

即チ呼吸量ハ鼻口及ビ口ヲ機密ニ蔽フ護膜製「マスク」ニ連接セル輸出管ヲ呼吸瓣ノ媒介ニヨリ「瓦斯ウール」ニ連結シテ測定シ、「マスク輸入管」ハ呼吸瓣ノ媒介ニヨリ外界ヨリ空氣ヲ流入セシム。而シテ呼吸數ハ呼吸ノ際オコル各瓣ノ運動ヲ讀ミテ測定セリ。此處ニ用ヒタル瓣ハ西下氏¹⁰⁾考案ニヨルモノヲ使用セリ。余ハ此方法ニヨリ3分間ノ呼吸量ヲ測リ、平均1分間ノ呼吸量ヲ求メ、呼吸數ハ3分ノ中間1分間ニ於テ計測シタリ。

藥液ハ「オドリソ」ニ於テハ2%及ビ5%、「モル

「オドリソ」ニ於テハ1%ノ比ニ0.85%ノ食鹽水ニ溶解シ、耳靜脈内ニ注射セリ。而シテ藥液ハ總テ38°Cニ温メ、注射速度ヲ等速ニ約40秒間ニ注射ヲ完了スベク注意セリ。

2. 實驗成績

A. 單獨作用

「オドリソ」ノ0.005g(對體重1kg以下同様)以下ヲ耳靜脈ニ注入シタルニ呼吸數並ニ呼吸量ニ認めベキ變化ヲ示サザリキ。0.01gニテハ注射後多クハ呼吸量増加スルモ、呼吸數ニハ影響ナク、カカル呼吸刺激作用ハ注射後15—20分持續シテ正常態ニ復スルヲ觀タリ。更ニ增量シテ0.02—0.03gヲ注射シタルニ、注射後直チニ呼吸數並ニ呼吸量

共ニ増加シタルモ、20—35分ニシテ正常ニ復セリ。次ニ本物質ノ注射量ヲ増大シテ家兎ニ於ケル最少致死量ノ1/2即チ0.05gヲ注射シタルニ、注射後直チニ呼吸數及ビ呼吸量ハ共ニ著シク減少シ、殊ニ呼吸數ハ殆ド正常ノ1/2ニ迄減少ヲ來シ、家兎ハ此際一時口唇ニ「チアノーゼ」ヲ呈シ顔ル苦悶ノ狀ヲ示スモ數分ニシテ恢復シ、其ノ後ハ却ツテ呼吸數及ビ呼吸量共ニ著シク増加シ40—50分繼續シタル後正常ニ復スルヲ觀タリ。更ニ0.1gニテハ注射直後ニ家兎ハ痙攣發作ヲ起シ軀體反側シテ苦悶ノ狀更ニ強ク、呼吸數及ビ量ハ計測スル能ハザレドモ發作消失後ハ却ツテ呼吸運動ハ減退シ、深大ナル間歇的呼吸ヲ營ムガ如シ(第1表參照)。

第 1 表
「オドリソ」ノ家兎呼吸ニ及ボス影響

家兎體重 及ビ性別	2.15 kg ♂		2.35 kg ♂		1.97 kg ♂		1.92 kg ♂	
	對體重1kg 注射量		對體重1kg 注射量		對體重1kg 注射量		對體重1kg 注射量	
呼吸數並ニ 呼吸量	呼吸數	呼吸量	呼吸數	呼吸量	呼吸數	呼吸量	呼吸數	呼吸量
注射前	46	385	43	463	51	512	55	582
0'—3'	45	420	47	480	57	560	32	422
3'—6'	43	445	53	507	59	613	37	512
6'—9'	46	458	51	532	63	630	76	713
9'—12'	43	425	50	505	62	623	78	816
12'—15'	44	405	48	480	64	583	81	780
15'—18'	41	401	45	473	60	872	83	753
18'—21'	45	389	43	468	57	533	80	681
21'—24'	45	372	41	452	53	514	75	693
24'—27'	46	391	44	469	50	525	71	730
27'—30'	43	380	46	458	49	520	67	673
30'—33'	42	385	45	470	50	508	66	681
33'—36'	44	379	40	438	53	523	66	633
36'—39'	46	375	47	445	53	519	62	567
39'—42'	43	391	43	453	50	505	59	570
42'—45'	41	381	45	441	52	526	57	555
50'	43	396	42	448	50	508	54	571
60'	41	379	41	439	51	497	53	565

B. 「モルフィン」ノ影響

呼吸中隔ヲ沈靜シ又ハ麻痺シテ著明ナル呼吸障
碍ヲ惹起セシムル「モルフィン」ノ 0.002 g ヲ家
兎ニ注射シ、呼吸ガ淺表且細徐トナリ略ボ一定セ
ルトキニ、「オドリソ」ノ 0.005 g ヲ作用セシム
ルニ、正常家兎ニ於ケルト同様何等認ムベキ影響ヲ
顯ザレドモ、0.02 g ヲ適用スレバ僅ニ呼吸刺激作
用ヲ呈シ、呼吸數及ビ量ノ増加ヲ示シ、15—20分

ニシテ「オドリソ」注射前ノ状態ニ恢復ス。然ルニ
本物質ノ著明作用量ナル 0.05 g ヲ適用スレバ正常
家兎ニ於ケルガ如キ初期ノ一過性ノ抑制作用ヲ呈
スルコトナク注射直後ヨリ顯著ナル呼吸催進作用
ヲ示シ、呼吸數並ニ量共ニ殆ド「モルフィン」投與
前ノ状態ニ恢復シ、其ノ後約1時間ニシテ本物質
注射前ノ狀ニ復ス(第2表參照)。

第 2 表
「オドリソ」ノ「モルフィン」ニテ前處置セル家兎呼吸ニ及ボス影響

	注射後 時間	平均1分間 呼吸數	平均1分間 呼吸量		注射後 時間	平均1分間 呼吸數	平均1分間 呼吸量
平 常 時		56	517	平 常 時		55	583
鹽酸「モルフィン」 2 mg intra v.	0'—3'	43	402	鹽酸「モルフィン」 2 mg intra v.	0'—3'	43	498
	3'—6'	31	368		3'—6'	36	454
	6'—9'	30	341		6'—9'	34	401
	9'—12'	28	337		9'—12'	31	383
	12'—15'	27	345		12'—15'	30	362
「オドリソ」20 mg intra v.	0'—3'	31	435	「オドリソ」50 mg intra v.	0'—3'	45	482
	3'—6'	37	476		3'—6'	51	562
	6'—9'	39	468		6'—9'	53	548
	9'—12'	35	432		9'—12'	45	523
	12'—15'	30	386		12'—15'	43	482
	15'—18'	31	353		15'—18'	42	473
	18'—21'	29	331		18'—21'	38	443
	21'—24'	27	328		21'—24'	37	425
	24'—27'	26	321		24'—27'	34	397
	27'—30'	25	332		27'—30'	35	387

C. 迷走神經切除ノ影響

兩側迷走神經ヲ切除スレバ直チニ呼吸數ハ著シ
ク減少シ、呼吸量モ亦漸減ノ傾向ヲ辿リ遂ニ一定
ス。斯カル際ニ本物質ノ 0.005 g ヲ注射スルニ、
認ムベキ作用ヲ呈セズ、更ニ本物質ノ中等量 0.02
—0.03 g ヲ注射スレバ、呼吸量ハ稍々著明ニ増加

スレドモ、呼吸數ノ變化ハ殆ドナシ。更ニ大量ノ
本物質 0.05 g ヲ注射スルニ正常家兎ニ於ケルト同
様一過性ノ抑制作用後呼吸量ハ著明ニ増加スルモ
呼吸數ハ僅ニ増加スルカ、又ハ殆ド變化ナシ(第
3表參照)。

第 3 表

「オドリン」ノ兩側迷走神經切斷家兔呼吸ニ及ボス影響

	注射後時間	平均1分間呼吸數	平均1分間呼吸量		注射後時間	平均1分間呼吸數	平均1分間呼吸量
平常時		45	513	平常時		51	512
Vagotomie 後		23	251	Vagotomie 後		27	281
「オドリン」20 mg intra v.	0'—3'	22	393	「オドリン」50 mg intra v.	0'—3'	22	211
	3'—6'	21	391		3'—6'	19	207
	6'—9'	24	389		6'—9'	25	387
	9'—12'	25	365		9'—12'	30	482
	12'—15'	25	347		12'—15'	29	481
	15'—18'	23	370		15'—18'	31	451
	18'—21'	26	317		18'—21'	28	396
	21'—24'	24	327		21'—24'	25	401
	24'—27'	23	333		24'—27'	26	387
	27'—30'	22	285		27'—30'	24	352
	30'—33'	23	301		30'—33'	27	321
	33'—36'	22	317		33'—36'	25	335
				36'—39'	24	317	
				39'—42'	23	305	

以上ノ實驗成績ニ據レバ、本物質ハ少量及ビ中等量ニテハ初メヨリ呼吸運動ヲ亢進セシムルモ、大量ニ至レバ初メ一過性ノ抑制作用ヲ呈シタル後之ヲ興奮セシム。又本物質ハ「モルフィン」ニ因ル呼吸障碍ヲ除去シ、又迷走神經切斷家兔ニ於テハ正常家兔ニ於ケルト稍々同様ニ作用シ減少セル呼吸量ヲ著シク増加セシムルモ、呼吸數ニハ著明ナル影響ヲ及ボサズ。

IV. 體温ニ及ボス影響

臨牀上熱性傳染病患者ニ大量ノ「ヂギタリス」ヲ投與スル時ハ往々嘔吐、瀉瀉等ノ「ヂギタリス」特有ノ副作用ト共ニ屢々體温下降現象ヲ觀ルハ周知

ノ事ナリ。余ハ「ヂギタリス」ト同屬ナル夾竹桃ヨリ抽出セラレタル「オドリン」ノ體温ニ及ボス影響ヲ探求センコトハ單ニ藥理學上興味アルノミナラズ臨牀的ニモ意義深キモノト信ジ、以下ノ實驗ヲ行ヘリ。

1. 實驗方法

實驗動物トシテハ主トシテ成熟家兔ヲ使用シ、檢温ハ所定ノ時間ニ無留點檢温器ヲ約5—6 cm 直腸内ニ挿入シ、1分間測定セリ。藥物ハ用ニ臨ミ新鮮ナル0.85%食鹽水ニ溶解シ、皮下注射ノ際ハ側腹部ヲ選ビ、靜脈注射ノ場合ハ耳靜脈内ニ於テセリ。藥物ノ用量ハ總テ動物體重1kgニ對スルグヲ以テ記載セリ。

2. 實驗成績

A. 單獨作用

余ハ「オドリソ」ノ種々ノ量ヲ家兎ノ耳靜脈内ニ注射シ、體温ニ及ボス影響ヲ窺ヒタルニ、本物質ハ 0.001—0.005 g ノ如キ少量ニテハ關ムベキ影響ヲ及ボサザレドモ、0.01 g ニテハ注射後 30 分ニシテ輕度ノ體温下降ヲ示シ、其ノ後約 1 時間ニシテ正常ニ復セリ。0.02 g ニテハ體温下降顯著トナリ注射後 30 分—1 時間ニシテ最大下降度ニ達シ 0.8°C

ヲ示シ、其ノ後約 2 時間ニシテ正常ニ復セリ。猶ホ增量シテ 0.05 g ヲ注射スルニ 30 分—2 時間ニシテ 0.96°C ノ最大下降度ヲ示シ、4—6 時間ヲ經テ正常ニ復セリ。

以上ノ實驗成績ニ據レバ「オドリソ」ハ之ヲ家兎耳靜脈内ニ注射スレバ中毒症狀ヲ惹起セザル分量ニ於テ常ニ正常體温ニ下降的ニ作用シ、30 分—1.5 時間後最大下降度ヲ示シ、其ノ後注射用量ニ應ジ 1—6 時間ニシテ正常體温ニ復ス(第 4 表參照)。

第 4 表

「オドリソ」ノ家兎正常體温ニ及ボス影響

家 兎 番 號	1	2	3	4	5	6	7	8	9
注 射 前 體 温	39.3	38.7	39.1	39.6	39.3	38.9	39.1	39.5	39.6
「オドリソ」對 kg 注射量	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.05 g	0.05 g	0.05 g
注 射 後 時 間									
30 分	38.8	38.9	38.7	38.4	39.1	38.5	38.3	38.7	38.9
1 時 間	38.9	38.9	39.0	39.0	38.8	38.2	38.2	38.1	38.9
2 "	39.2	39.1	39.2	39.2	38.9	38.3	38.4	38.3	38.8
3 "	39.2	39.3	39.1	39.2	39.1	38.6	38.4	38.3	38.9
4 "	39.1	39.3	38.9	39.4	39.0	38.6	38.4	38.5	39.2
5 "	39.2	39.3	38.9	39.3	39.1	38.7	38.3	38.8	39.2
6 "				39.3	39.2	38.6	38.7	39.1	39.3
7 "				39.3	39.2	38.7	38.8	39.2	39.5
最大下降度	0.5	0.6	0.5	1.2	0.7	0.7	0.9	1.2	0.8
平均下降度	0.53			0.8			0.96		

B. 溫刺熱ニ及ボス影響

Aronsohn-Sachs¹¹⁾ 氏法ニ從ヒ家兎ニ溫刺ヲ施セバ、通常 2—4 時間後體温ハ上昇シ、家兎ノ個々ニヨリ體温上昇度ヲ異ニスルモ、最低發熱 0.6°C、最高發熱 1.7°C ニ達シ、1—3 日間持續ス。而シテコノ體温上昇ハ氏等ニ據レバ溫熱中樞ノ刺激ニ基因スルモノナリ。

余ハ斯ク溫刺ニ因リテ著明ニ體温上昇セル時

「オドリソ」ノ有效量 0.02 g ヲ靜脈内ニ投與シテ其ノ影響ヲ窺ルニ、5 例中 1 例ニ於テハ其ノ作用認メ難カリシモ他ノ 4 例ニテハ輕度ノ體温下降作用ヲ呈シ、即チ本物質注射後 30 分—1 時間ニシテ最大下降度ニ達シ、其ノ後稍々急速ニ本物質注射前ノ體温ニ復歸スルヲ觀タリ。更ニ本物質 0.05 g ニテハ 4 例全部ニ於テ下降的ニ作用セリ(第 5 表參照)。

第 5 表
「オドリン」ノ溫刺熱ニ及ボス影響

家兎番號	家兎性體重 (kg)	溫刺後最大上昇度ニ達スルノ迄時間(時)	「オドリン」對體重 注射量 (g)	注射後最大下降度ニ達スル 迄ノ時間(時)	最大下降度	最大下降度ヨリ 注射前ノ體溫ニ復スル迄 ノ時間 (時)
1	♂ 2.12	2.0	0.02	0.5	0.6	1.0
2	♂ 1.85	3.0	〃	1.0	0.7	2.0
3	♀ 2.30	2.0	〃	0.5	0.4	2.0
4	♂ 2.20	3.0	〃	—	—	—
5	♀ 2.35	2.0	〃	1.0	0.7	2.0
6	♂ 2.10	4.0	0.05	1.0	0.6	3.0
7	♂ 2.20	2.0	〃	2.0	0.8	3.0
8	♀ 1.96	2.0	〃	1.0	0.5	4.0
9	♂ 2.34	1.5	〃	2.0	0.6	3.0

本成績ニヨレバ溫刺ニ因ル發熱ニ對シテモ本物質ヘ輕度ノ解熱作用ヲ及ボスヲ圖ル。

C. 「テトラヒドロペーターナフチールアミン」ニ因リテ上昇セル體溫ニ及ボス影響

Stern¹²⁾, Cloetta u. Waser¹³⁾ 及ビ Isenschmidt¹⁴⁾ 等ニ據レバ「テトラヒドロペーターナフチールアミン」ハ「コカイン」ト同様ニ交感神經系統ニ興奮的ニ作用シ、溫熱中樞ヲ刺激シテ體溫上昇ヲ來スト謂フ。「テトラヒドロペーターナフチ-

ルアミン」0.01gヲ家兎ノ皮下ニ注射スレバ體溫ヘ徐キニ上昇シ始メ、1—2時間ニシテ最高度ニ達シ、低キハ39.8°C高キハ41.2°Cニ及ビ、約4時間持續ス。斯ク體溫著明ニ上昇シ最高度ニ達シタル際ニ本物質ノ作用量タル0.02—0.05gヲ家兎靜脈内ニ注入シタルニ正常家兎ニ於ケルト同様輕度ノ體溫下降作用ヲ示セリ。即チ注射後30分—2時間ニシテ最大下降度ニ達シ、多クノ場合再ビ上昇シテ暫時ノ後注射前ノ體溫ニ復スルヲ觀タリ。其ノ實驗成績ヲ示セバ第6表ノ如シ。

第 6 表
「テトラヒドロペーターナフチールアミン」ニ因リテ起ル發達作用ニ對スル「オドリン」ノ影響

家兎番號	家兎性體重 (kg)	「テトラ」對體重 (kg)注射量 (g)	「オドリン」對體重 (kg)注射量 (g)	「オドリン」注射後 最大下降度ニ達ス ル迄ノ時間 (時)	最大下降度
1	♂ 2.10	0.01	0.02	0.5	0.9
2	♂ 2.32	〃	〃	—	—
3	♀ 1.98	〃	〃	1.0	0.6
4	♀ 1.95	〃	〃	1.0	0.4
5	♂ 2.30	〃	0.05	2.0	1.0
6	♂ 1.95	〃	〃	1.0	0.7
7	♀ 2.15	〃	〃	2.0	0.6

即チ豫メ 0.01 g ノ「テトラヒドロペーターナフチールアミン」ニヨリテ體温上昇セル家兎ニ本物質ノ 0.02 g ヲ用ヒシニ、4 例中 1 例ニ於テハ其ノ作用認メ難ケレドモ、他ノ 3 例ニ於テハ平均 0.6°C ノ體温上昇ヲ示セリ。更ニ本物質ノ大量 0.05 g ヲ投與セン場合ノ成績モ亦同様ニシテ、平均 0.75°C ノ下降度ヲ示セリ。

以上ノ實驗成績ニ據レバ、本物質ハ「テトラヒドロペーターナフチールアミン」ニ因リテ上昇セル家兎體温ヲモ下降セシム。

D. 「 α -ヂニトロフェノール」ニ因リテ 上昇セル體温ニ及ボス影響

「 α -ヂニトロフェノール」ハ Heymann¹⁶⁾, Magne¹⁶⁾, Mayer und Plantefol, Tainter¹⁷⁾, Hall¹⁸⁾ 等ニヨリテ著明ナル發熱作用ヲ有スルコトヲ認メラレ、其ノ發熱作用ノ侵襲部位ハ主トシテ末梢性

即チ全組織細胞ノ新陳代謝ニ著シク旺盛ナラシムルニ因ルト解セラル。

「 α -ヂニトロフェノール」0.015 g ヲ家兎ノ皮下ニ注射スレバ、注射後 10—20 分ヨリ徐々ニ體温上昇シ、1—2 時間ニシテ最高上昇度ニ達シ(低キハ 39.4°C 高キハ 41°C) 3—5 時間持續ス。斯ク「 α -ヂニトロフェノール」ニヨリテ著明ニ體温上昇セルトキ「オドリソ」ノ 0.02 g ヲ靜脈内ニ注射シテ其ノ影響ヲ觀ルニ、4 例中 1 例ニ於テハ殆ド其ノ作用ヲ認メ難ケレドモ、他ノ 3 例ニテハ輕度ノ體温下降作用ヲ示セリ。即チ本物質注射後 30 分—2 時間ニシテ最大下降度ニ達シ、平均下降度ハ 0.6°C ナリ。更ニ本物質ノ注射量ヲ増加シテ 0.05 g ヲ投與スレバ 4 例共全部下降作用ヲ示シ、平均 0.85°C ノ下降度ヲ示セリ。即チ「 α -ヂニトロフェノール」ニ因ル發熱ニ對シテモ本物質ハ下降作用ヲ呈スルヲ認ム(第 7 表參照)。

第 7 表

「 α -ヂニトロフェノール」ニ因リテ上昇セル家兎體温ニ及ボス影響

家兎性及ビ體重 (kg)	「 α -ヂニトロ」對體重 1 kg 注射量 (g)	「オドリソ」對體重 1 kg 注射量 (g)	「オドリソ」注射後最大下降度ニ達スル迄ノ時間 (時)	最大下降度
♂ 2.23	0.015	0.02	1.0	0.8
♀ 2.12	"	"	1.0	0.6
♀ 1.87	"	"	1.0	0.6
♂ 2.10	"	"	—	—
♂ 2.00	"	0.05	0.5	0.6
♂ 2.35	"	"	2.0	0.8
♀ 2.26	"	"	1.0	1.1
♂ 2.02	"	"	1.0	0.9

以上ノ實驗成績ヨリ按ズルニ、本物質ハ一定量以上ニ於テハ正常家兎體温ニ對シテ輕度ノ下降作用ヲ呈シ、且温刺ニ因ル發熱、或ハ調温中樞ヲ刺激シテ發熱セシムト稱セラル「テトラヒドロペーターナフチールアミン」ニ因ル發熱及ビ主トシテ

全組織細胞ノ新陳代謝ヲ旺盛ナラシメ以テ體温ヲ上昇セシムト稱セラル「 α -ヂニトロフェノール」ニ因ル發熱ヲ同程度ニ抑制セシムルガ如シ。由是觀之、「オドリソ」ノ體温下降作用ハ主トシテ末梢ノモノノ如シ。

V. 總 括

余ハ青蛙, 「マウス」及ビ家兎ニ於テ「オドリソ」ノ一般作用, 致死量及ビ家兎ニ於テ呼吸竝ニ體温ニ及ボス影響ヲ檢索セリ. 其ノ實驗成績ヲ總括スレバ次ノ如シ.

1. 「オドリソ」ノ中毒量ヲ青蛙ノ腹部淋巴囊内ニ注射スルニ, 動物ハ稍々不安状態ヲ呈スルモ, 漸次麻痺症状ニ陥リ, 呼吸ハ緩徐トナリ遂ニ斃死ス. 其ノ際開胸シテ心臟ヲ檢スルニ常ニ收縮位ニ停止セリ. 而シテ全経過ヲ通ジテ異状ノ反射亢進竝ニ纖維性痙攣等ハ觀ル能ハズ. 「マウス」及ビ家兎ニ於テハ, 注射後ハ不安状態ヲ呈スルモ次イデ多クハ其ノ隨意運動ヲ抑制シ, 呼吸促進シ, 間代性痙攣ヲ起シ, 其ノ後漸次麻痺症状ヲ現シ, 呼吸ハ緩徐トナリ, 動物ハ激烈ナル強直性間代性痙攣ノモトニ殞ルカ又ハ呼吸漸次微弱トナリテ斃死ス. 又心臟ハ呼吸停止後暫時不規則ナル微弱運動ヲ營ムモ遂ニ半收縮位ニ停止ス.

2. 冷温血動物ニ對スル本物質ノ最少致死量ハ, 皮下注射ニ於テ蛙及ビ「マウス」ニテハ

體重 10 g ニ對シ, 夫々 0.003 g 及ビ 0.004 g ニシテ, 又夫等ノ絕對致死量ハ夫々 0.0035 g 及ビ 0.0045 g ナリ. 家兎ニ於テハ靜脈内注射ニテ體重 1 kg ニ對シ 0.15—0.2 g ナリ.

3. 「オドリソ」ヲ靜脈内ニ注射シ, 呼吸ニ及ボス影響ヲ觀察セシニ, 少量及ビ中等量ニテハ注射後直チニ呼吸促進作用ヲ呈スルモ, 大量ニ至レバ初メ過性ノ抑制作用ヲ呈シタル後之ヲ興奮セシム. 又本物質ハ中等量以上ニ於テ「モルフィン」ニヨル呼吸障礙ニ對シ能ク之ヲ除去シ, 又迷走神經切斷家兎ニ於テハ呼吸量ハ著シク之ヲ増加セシムルモ呼吸數ニハ著明ナル影響ヲ及ボサズ.

4. 「オドリソ」ノ 0.01 g 以上ヲ家兎靜脈内ニ注射スルニ, 正常家兎體温ニ對シ輕度ノ下降作用ヲ呈シ, 且温刺竝ニ發熱毒「テトラヒドロペーターナフチールアミン」及ビ「 α -チニトロフェノール」ニ因ル發熱ヲ抑制ス. 之ニ據レバ「オドリソ」ノ體温下降作用ハ主トシテ末梢性ノモノノ如シ.

文 獻

- 1) *Lukowsky*, Rep. chim. appliq. 3, 77; Journ. Pharm., (3), 46, 397, 1861. 2) *Pieszeck*, Arch. f. Pharmazie, 228, 258, 1890. 3) *Schmiedeberg*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 16, S. 151, 1882—83. 4) 酒井, 石川, 千葉醫專雜, 第123號, 139頁, 第125號, 177頁, 大正9年, 第145號, 253頁, 大正11年. 5) *N. Yernaux*, A. i. Phd., 18. 6) *A. Grüber*, A. e. Phk., 72, 328, 1913. 7) *Hatcher, Hester*, Pharmakologie, Bd. II, 2, S. 1449. 8) *Gröss*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., 4, 210, 1914. 9) *L. Traube*, Ges. Abhandl., I, 10, 1871. 10) 西下, 岡醫雜, 第418號, 大正3年. 11) *Aronsohn u. Sachs*, Pflugers Arch., Bd. 37, S. 232, 1885. 12) *Stern*, Virchows Arch., Bd. 115, S. 14, 1889, Bd. 121, S. 376, 1890. 13) *Cloetta u. Waser*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 73, S. 436, 1913. 14) *Izenschmidt*, Munch. Med. Wochenschr., Jg. 61, S. 1756, 1914. 15) *Heymann*, Arch. intern. de Pharmakol., Bd. 41, S. 161, 1931. 16) *Magne, Mayer & Plantefol*, Ann. Physiol. Physicochim. boim., Vol. 8, P. 2, Vol. 8, P. 51, Vol. 8, P. 70, 1932. 17) *Taiter*, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., Vol. 29, P. 1268, 1932. 18) *Hall, Field & Sahyun*, Amer. Journ. of Physiol., Vol. 106, P. 432, 1933.