

かぎかづらアルカロイド Rhynchophylline の 薬理学的研究

昭和34年7月7日受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

薄井克介

Pharmacological Studies on Rhynchophylline (An Alkaloid of *Ourouparia Rhynchophylla* Matsum.)

Katsusuke Usui

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Jiro Akabane)

〔I〕緒言

Chlorpromazine, Reserpine が精神障碍の治療に導入されて以来、精神機能に影響をおよぼす薬物——向精神薬 (Psychotropic drugs)^{①②}にたいする関心が非常にたかまつてきた。これらの薬物は前二者によつて代表される精神障碍治療薬 (Psychotherapeutic agents) と、正常人に著しい身体症状をおこさない程度の量で精神異常——実験的精神病をおこさせるような精神異常発動薬 (Psychotomimetic agents)^③とに大別される。精神障碍治療薬に関しては、ここ数年間の経験では優れた対症療法薬ではあつても、内因性精神病の原因療法とはなり得ないようである^{④⑤}。

また代表的な精神異常発動薬である LSD も内因性精神病の病像と同一の精神症状を作りだすことはできない^⑥。しかし精神異常発動薬の多くは Indole 誘導体ないし Indole 核を有するものであり、また治療薬のうち Reserpine は Indole 核を含むが、Chlorpromazine の Phenothiazine 核も Indole 様の構造を持つている。

Indole および Indole 誘導体は代謝産物ないし生体内物質として存在していて、最近注目を浴びている Serotonin^{⑦⑧}も Indole 誘導体である。これらのことは、内因性精神病、殊に精神分裂病が、代謝異常物質による自家中毒であろうとする考えを支持するものとして、Indole 誘導体にたいする興味が一層深まつている^⑨。内因性精神病の身体的研究の究極の目的は、かかる代謝異常物質を確定し、その拮抗物質を見出すことにあるだろう。しかし今日まで精神分裂病の原因として認められた代謝異常物質は一つもない。また Chlorpromazine や Reserpine の精神障碍にたいする効果も、臨床経験的に発見されたもので、誘導体の研究は別として、新しい向精神薬を見出す薬理学的方法は未だ確立されていないと思われる。

Reserpine や Mescaline, Yohimbine のごとき向精神薬には民族の遺産として伝えられた民間薬中から見出されたものがいくつか数えられる。著者は、われわれ民族の身近にあつて、優れた生薬の集成であり、臨床経験の集積である和漢薬中に、印度蛇木の根から Reserpine が現代医学に導入された先例に倣つて、降圧作用と向精神作用のあるものを見出して、精神医学の臨床に応用しようとして企てた。印度蛇木はキョウチクトウ科の植物であり、Yohimbine はアカネ科の植物の樹皮より抽出されたもので、この両科の植物の含むアルカロイドには、構造近縁なものや共通のものが多^⑩い。そこで、1) 和漢薬中で、2) 降圧作用、向精神作用の記載があり、3) アカネ科かキョウチクトウ科に属し、4) Indole 誘導体に属するアルカロイドを含有するという条件をそなえたものを選ぶことにした。この条件に適つたものが、釣藤鈎即ちアカネ科の、とうかぎかづら (*Uncaria sinensis* Oliv.) または、かぎかづら (*Ourouparia rhynchophylla* Matsum.) の曲鈎であつた^{⑪⑫}。とうかぎかづらの樹皮は、中国において、釣藤皮として、孫思邈 (-682)^⑬の千金要方に記載があり、元・明以後即ち12, 3世紀以後現在に至るまで曲鈎が用いられている。

釣藤を主薬とする漢方処方^{⑭⑮}のうちから、適応症状をあつめてみると、頭痛・めまい・肩こり・癢癢・食欲不振・不眠・ゆううつ・驚き易い・怒りっぽいなどが挙げられており、古くから専ら小児の疳 (小児神経症) の治療薬として用いられてきた。しかし後世になると成人の疳 (精神病・神経症) にも広く用いられるようになった。大塚^⑯はこれを高血圧症に応用して、種々の治療によつて降圧をみないもの、また降圧しても、頭痛・不眠・めまい・耳なり・不安感・肩こりなどの愁訴の去らぬものに著効があつたという。これは単独ではなく、他の生薬と一緒に煎服させ、また

適応症を選んで与えたのである。日本ではとうかぎかづらの代りにかぎかづらを用い、同様の適用と効果を有するという。大塚もこれを用いている。

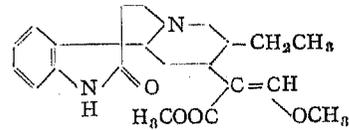
著者は支那産鈎藤鈎 500g より 50g のエキスを作り、乳糖でうすめて 100g となし、周期性嗜眠の少女に 1 日 2g 宛 1 ヶ月投与した⁽¹⁰⁾。投与中は比較的症状が軽くみえたが、自然軽快の考えられる疾患であり、かつ Aleviatin, Phenobarbital と併用していたので効果を判定することはできなかつた。しかし少くとも他の時期に比較して増悪は示さなかつたし、副作用と思われるものはみられなかつた。ここにおいて、この生薬中の単一アルカロイドで、既に構造の明かになつたものについて研究を進めることにした。

Rhynchophylline (リンコフィリン) は 1928 年近藤・福田・富田⁽¹¹⁾によつて、かぎかづらの曲鈎およびその附屬部附近の莖部から抽出された一アルカロイドであつて、当時化学的には Yohimbine に類似するとされた。1931 年町田⁽¹²⁾は、近藤らの抽出した Rhynchophylline の塩酸塩について、Yohimbine, Quinine とその一般薬理作用を比較し、薬理作用においても Yohimbine に類似すると結論した。最近このアルカロイドは近藤・野副⁽¹³⁾によつて再びとりあげられ、1958 年に提出された構造式によると⁽¹⁴⁾Oxindole 誘導体であつて、Yohimbine, Reserpine とは近縁ではあるが、かなり異なるものであることが明らかとなつた (第 1 図)。

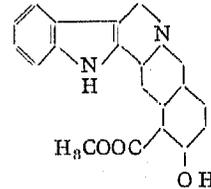
著者は Rhynchophylline が、Oxindole 誘導体構造をもち、かつ漢薬鈎藤鈎が精神障碍治療薬としての適応をもつことは、このアルカロイドもしくはその類似構造物が治療薬としての将来の可能性を示唆するものとして、Rhynchophylline の毒性ならびに一般薬理作用を、構造近縁にして代表的な精神障碍治療薬である Reserpine および、精神異常発動薬の一つである Yohimbine と比較しつつ研究した。実験には伊豆八幡野産かぎかづら樹皮より抽出した Rhynchophylline の塩酸塩を用いた。

§ 実験に用いた薬物の抽出方法および化学的性質について:-

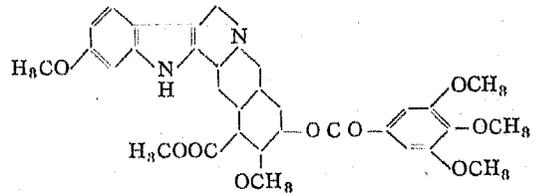
粉碎したかぎかづらの樹皮をアルコールで温浸し (3 回)、エキスを作る。このエキスを 1% 硫酸で処理してえたアルカロイドの硫酸塩の水溶液を炭酸ソーダでアルカリ性とし、折出した粗アルカロイドを濾取する。これを再び稀硫酸に溶解し、分液ロートに入れて、エーテルを加え炭酸ソーダでアルカリ性として振盪すればアルカロイドはエーテル層に移行する。分取したエーテル層より粗リンコフィリンの結晶が折出する。



A) Rhynchophylline の構造式



B) Yohimbine の構造式



C) Reserpine の構造式

第 1 図 Rhynchophylline, Yohimbine および Reserpine の構造式

これを数回アセトンによつて再結晶を繰返せば純粋のリンコフィリンが得られる。かくして得られたリンコフィリンは m.p. 216°, $[\alpha]_D^{21.5} = -13.5^\circ$ で無色、無臭、苦味のある粒状結晶で、一般の有機溶媒に可溶で、エーテルにやや難溶である。塩酸リンコフィリンはリンコフィリンを可及的小量の稀塩酸に溶解し、過剰の塩酸は重曹で中和する (pH 6.4 とする)。

[II] 実験方法⁽¹⁴⁾および実験成績

I 毒性

(1) 実験材料および実験方法

20g 前後のカエルおよび 20g 前後の雌性マウスを使用した。塩酸 Rhynchophylline は 1% の蒸溜水溶液を用い、塩酸 Yohimbine は 0.1% の蒸溜水溶液を、また Reserpine は Serpasil "Ciba" 1mg/cc, 2.5 mg/cc のアンプルを用いた。カエルでは胸リンパ腔に、マウスでは背部皮下に注射した。なお塩酸 Yohimbine は Boehringer 社製のものを用い、Serpasil と比較した溶媒は Ciba 製薬から提供を受けたもので、Serpasil 注射液から Reserpine を除いたものである。マウスの LD₅₀ は一群 5 匹とし、Bärens-Kärber 法により算定した。

(2) 実験成績

1) カエルにたいする毒性

§ Rhynchophylline の毒性

Rhynchophylline 0.25mg/10g を注射すると約20^m後から咽呼吸数やや減少し、40^m後には自発運動は消失し、腹位をとるが、音響刺激に応じてよく運動する。60^m後に咽呼吸数も、体位も運動も回復した。即ちこの量では著明な運動麻痺はみられなかった。0.5mg/10gの注射では15^m後から自発運動はやや減退し、咽呼吸数は減少する。30^m後には腹位をとり反転反射が消失する。後肢は屈曲し、後肢端を刺激すれば伸展する。咽呼吸数はいちぢるしく減少し4~5回/mとなり、瞳孔はやや縮小する。90^m後には反転反射出現し、瞳孔は正常に復する。2~3^h後に体位も呼吸数も回復した。

1mg/10gでは症状は0.5mg/10gの注射の場合とほとんど同様であるが、反転反射の消失時間は長く(2~3^h)、ついで縮瞳も回復する。2~4mg/10gでは5^m後から咽呼吸数減少、不整となり、縮瞳をみとめる。15^m後には反転反射消失し、60~90^m後に瞬目反射も消失した。直ちに開胸すれば、心臓は拡張性に停止していた。坐骨神経を電気刺激すればよく反応した。なおこの量を与えたカエルは全部死亡した。

§ Yohimbine の毒性

0.1mg/10gの注射では10^m後から咽呼吸数減少し、運動不安となるが、2~3^h後には自発運動は少なくなり、腹位をとる。瞳孔はやや散大し、呼吸数は増加する。12^h後まで呼吸数増加の傾向があり、漸次正常に復した。0.25mg/10gの注射では5^m後から咽呼吸数は減少しはじめ、運動不安を示すが、30^m後には腹位をとり、反転反射は消失する。咽呼吸数はいちぢるしく減少し、4~6回/mとなる。1^h後から音響または触刺激により、後肢を游泳状に痙攣させ、また鳴啼する。瞳孔はやや散大する。かかる状態は約10^hつき、反転反射出現し、漸次呼吸数も瞳孔も正常に復してくる。

0.5mg/10gでは5^m後から咽呼吸数減少し、30^m後には反転反射は消失し、咽呼吸数はいちぢるしく減少する。1^h後から自発的に游泳状の痙攣をおこし、6^h後まで10~20^m毎に自発的に痙攣し、時々鳴啼、脱糞する。瞳孔はやや散大している。その後数時間は刺激にたいして痙攣性がたかまつていた。咽呼吸数は漸次回復し、20^h後にはむしろ増加してくる。0.7mg/10gでは5^m後には自発運動は消失し、咽呼吸数は減少し、瞳孔は縮小する。15^m後には頭部を下げ、腹位となり、反転反射は消失する。咽呼吸数は4~5回/mに減

じ、30^m後には体弛緩し、咽呼吸はみとめられず、瞬膜を半ば被る。1^h後には後肢端を刺激すれば、同側をわずかに屈曲する。瞳孔は左右不同をみとめる。2^h後に瞬目および反射は消失する。直ちに開胸すれば心臓は搏動している。3^h後に心室のみ停止し、心房はさらに1^h後に停止した。1.0mg/10gでは5^m後に咽呼吸停止、散瞳をみとめ、ついで反転反射消失、散瞳あるいは縮瞳する。60^m後には諸反射消失、直ちに開胸すれば心臓は拡張性に停止していた。坐骨神経を電気刺激すれば反応がみられた。

§ Reserpine の毒性

0.05mg/10gではほとんどみとむべき作用なく、0.1mg/10gでは10^m後から咽呼吸数減少、瞳孔はやや散大する。2~3^h後には正常に復した。同容量の溶媒のみでもこの作用がみられるので溶媒の作用と思われる。24^h後には自発性少くなり、腹位をとること多く、咽呼吸数もやや減少している。反転反射は消失しない。瞳孔は縮小している。2~3日後に正常に復した。0.25mg/10gでは0.1mg/10gの場合と同様で、24^h後から自発性減退、縮瞳をみとめ、4~5日続いた。

0.5mg/10gでは10^m後には咽呼吸停止、散瞳、反転不能となる。90^m後から反転反射は出現した。同容量の溶媒でも同様の作用があるが、1^h後から反転反射、咽呼吸が現われ、3^h後には正常に復したが、散瞳は24^hつづいた。しかし、Reserpineのほうは4^h後から自発性減退、縮瞳をみとめ、4~5日つづき、その後死亡する例もあつた。1mg/10gでは3^m後には咽呼吸消失し、腹位をとり、反転不能となる。40^m後には諸反射消失し、瞳孔散大する。開胸すれば心臓は拡張性に停止していた。坐骨神経を電気刺激すればよく反応した。同容量の溶媒でも反転不能、咽呼吸停止、散瞳が起るが、3^h後には咽呼吸、反転反射が回復してくる。散瞳は24^h後に回復した。

2) マウスにたいする毒性

§ Rhynchophylline の毒性

0.5mg/10gの注射では30^m後から運動は不活潑となり、呼吸数はやや減少するが、2^h後には正常に復した。1mg/10gでは30^m後から背を丸めて静止する。刺激を加えれば後肢を引きずって不活潑に歩く。呼吸数は減少する。3^h後には呼吸も運動も回復した。2~3mg/10gでは症状は1mg/10gの場合と同様であるが症状の程度がつよく、回復することなく、2~3^h以内に呼吸促進につづき痙攣をおこして死に到るものが多かつた。4mg/10gでは10^m後から腹部を床につけ頭部を下垂する。呼吸は緩徐となり、臉裂は

縮小し、鼻尖にチアノーゼをみとめる。90^m後には刺激しても歩行は不能となり、2^h後に横位となり呼吸停止して死亡した。LD₅₀は第一表にしめた。

§ Yohimbine の毒性

0.3mg/10g では 20^m後から運動不活潑となり静止する。ついで呼吸数は減少し、90^m後から刺激すれば軽い痙攣をおこす。呼吸は最も減少する。またこの時期に脱糞や陰茎強直をみとめるものがある。この状態は 4^h後から回復しはじめ、24^m後にはほぼ正常に復した。0.5~0.8mg/10g では 15^m後から腹位をとり頭部を下垂している。呼吸は減少し、陰裂は縮小する。30^m後から痙攣をおこして横位や背位をとるが、自発的におきあがれない。この痙攣は数分おきにきたり、刺激によつてもおこる。鼻尖、眼球にチアノーゼをみとめる。1^h後に呼吸促進に続いて呼吸停止し、ほとんどの例が死亡した。LD₅₀は第 1 表に示した。

§ Reserpine の毒性

0.005~0.01mg/10g では 2~3^h後に陰裂縮小し、背を丸めて静止する。刺激すれば少しは動き、また摂餌はするが運動不活潑である。24^h後から水様の下痢をみとめるものもある。2~3 日後に正常に復する。死亡例では後肢麻痺をおこし失調性歩行、呼吸不整が 12^h以上も続いた。0.05~0.1mg/10g では 60^m後に運動不活潑となり、2^h後には自発的に後肢で立ち、前肢を合掌し、1~2^mにわたつてその姿勢をつゞける(合掌位)。またその姿勢を強制してつゞけさせることもできる(Katalepsie)。ついで閉眼し背を丸めて静止する。この状態は 2~3 日つづく。24^h後には下痢をみとめる。下痢の強いものや摂餌しないものは死亡する。

0.2~0.4mg/10g では 30^m後に運動不安となり動きまわるが、その後合掌位をとり(第 2 図)この時期が 10~20^mある。60^m後には腹位をとり閉眼、静止して、刺激しても動かない。呼吸は緩徐となる。しかし、正立反射はある。摂餌はしない。この状態は長くつゞき、24^h後には水様の下痢をおこす。3~4 日後に死亡するものが多い。同容量の溶媒ではほとんど変化をみとめなかつた。0.8mg/10g では 10^m後に運動は静止し、30^m後には立毛をみとめ、次いで合掌位をとる。1^h後には背を丸めて閉眼、静止し、呼吸は深大となる。鼻尖のチアノーゼが強い。2^h後には腹位をとり正立反射はなくなる。呼吸は緩徐で深大である。そのままの状態でも 24^h以内に死亡するものが多いが、4 日後にも生存するものもあつた。同容量の溶媒では注射 5^m後腹位となつて静止し、呼吸は緩徐と

なる。10^m後には横位となつて正立反射は消失するが、2^h後から動きはじめ、以後正常に復した。即ち麻酔作用をみとめた。Reserpine の LD₅₀ は第 1 表に示した。

II. カエル心臓にたいする作用

A) 生体内心臓にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

体重 20g 前後の雄ガエルを使用し、10% ウレタン 0.5cc を胸リンパ腔内に注射して麻酔後、Engelmann 法によつて実験した。薬物は毒性の項に述べたと同じものを使用した。注射は大腿リンパ腔内に行い、注射前、10^m後、20^m後、30^m後、60^m後、90^m後の振幅および搏動数を記録した。これは主として Reserpine の選発効果と比較せんがためである。

(2) 実験成績

Rhynchophylline 0.1mg/10g の注射では振幅は 90^m後までほとんど変化はない。搏動数もほとんど変化ないが、わずかに減少する。0.5mg/10g の注射では 10^m後から搏動数は減少するが、振幅は 60^m後までやや増大する。1mg/10g では搏動数は 5^m後から減少するが、振幅は 30^m後までわずかに増大の傾向があり、60^m後には注射前より縮小した。しかし、0.5mg/10g、1mg/10g では搏動数減少、振幅縮小を示して振幅増大を全く示さない場合もあつた。2mg/10g 以上の注射では 5^m後から搏動数減少、振幅縮小し、90^m後には拡張性に停止した(第 3 図)。

Yohimbine 0.1mg/10g では 10^m後からわずかに振幅縮小し、30^m後から搏動数も減少しはじめ、60^m後には不完全房室分離の状態となり、2 回に 1 回の心室収縮の欠如がみられた。90^m後にはふたたび規則的となるが、搏動数は減少、振幅は縮小していた。0.5mg/10g では 0.1mg/10g の場合と同傾向であるが、抑制の程度は強く、60^m後にはやはり房室不完全分離の状態が示された。1mg/10g では 2~3^m後から搏動数減少、振幅縮小し、5^m後からは房室は完全に分離をきたし、心室はしばしば拡張性停止の傾向をしめして、収縮数もいちぢるしく減少する。90^m後に心室のみが先きに拡張性に停止した(第 4 図)。

Reserpine 0.1mg/10g では 10^m後からわずかに搏動数減少をみるが、同容量の溶媒と同傾向であり、0.5mg/10g、1mg/10g ではいづれも注射後から搏動数減少をみとめるが、同容量の溶媒にてもこれらとはほぼ同傾向がみられた。Reserpine 1mg/10g を胸リンパ腔内に注射したときには、60^m以内に死亡することが多かつたが、大腿リンパ腔内の注射では 5~6^h後に死亡したので 90^m以内に Reserpine の作用があら

われないのは、注射部位による薬液吸収度の差も関係するとおもわれる(第3, 4, 5図)。

B) 摘出心臓にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

20g 前後のカエルを使用し、Straub法により実験した。塩酸 Rhynchophylline および塩酸 Yohimbine は Ringer 液に溶解して所要の濃度とし、液柱の高さは 3cm とした。Reserpine は Ciba 製薬から提供された原末を次の溶媒を用いて溶解し、各濃度において溶媒の作用と比較した。まづ 1cc 中に Propylene glycol 100mg, クエン酸 0.4mg, Reserpine 原末 2mg を含有する溶液を作つておき、これに 2倍濃度の Ringer 液を加えて、PH および溶媒の影響がなるべく少く、かつ充分なる溶解度が得られるようにした。0.7×10⁻³ 液は Ringer 液 1.4cc 中に Propylene glycol 190mg, クエン酸 0.2mg, Reserpine 1mg を含有、10⁻⁴ 液は 1cc 中に Propylene glycol 50mg, クエン酸 0.02mg, Reserpine 0.1mg を含有、10⁻⁵ 液以下の低濃度の溶液は 10⁻⁴ 液を Ringer 液でうすめて作つた。これらの溶液は 22±2°C において少くとも 1h 以内に Reserpine の析出はみなかつた。

(2) 実験成績

Rhynchophylline 10⁻⁶ 液では振幅にはほとんど変化をみとめないが、搏動数はわずかに減少する場合もある。10⁻⁵ 液ではわずかに振幅縮小、搏動数減少を示すが、5~6^m 間作用させても停止することなく、Ringer 液で完全に回復する。10⁻⁴ 液では振幅縮小、搏動数減少を示した。Ringer 液交換によつて搏動数および振幅は回復するが、回復には比較的長時間を要した。10⁻³ 液では薬液に交換後ただちに振幅縮小し、10⁵ 後には拡張性に停止するが、Ringer 液の交換によつてふたたび搏動をはじめめる。しかし振幅、搏動数ともに薬液灌流前の状態にはもどらなかつた(第6図)。

Yohimbine 10⁻⁶ 液では振幅および搏動数にはほとんど変化がなかつた。10⁻⁵ 液ではわずかに振幅縮小、搏動数減少がみられるが、Ringer 液交換で完全に回復した。10⁻⁴ 液では速かに振幅縮小、搏動数減少をきたし、30^s 後には拡張性に停止するが、Ringer 液に交換すると、ふたたび搏動をはじめて振幅も搏動数もほとんど回復した。10⁻³ 液では薬液に交換後ただちに振幅縮小し、5^s 後には拡張性に停止し、Ringer 液に交換しても搏動をはじめなかつた(第7図)。

Reserpine 10⁻⁶ 液では溶媒でも溶液でも、振幅および搏動数にたいしてほとんど変化を示さなかつた。10⁻⁵ 液では溶媒ではほとんど変化がみられなかつたが、薬液では灌流 2~3^m 後にごくわずかに振幅縮小

し、Ringer 液を数回交換してもこの傾向は持続した。搏動数にはほとんど変化はなかつた。10⁻⁴ 液では溶媒は振幅縮小を示すが、Ringer 液に交換すると完全に回復する。薬液は振幅縮小、軽度の搏動数減少を示すが、Ringer 液に交換しても回復せず、この状態が持続した(第8図)。0.7×10⁻³ 液では溶媒ではただちに振幅縮小して拡張性に停止するが、Ringer 液に交換すると完全に回復する。薬液ではただちに振幅縮小して拡張性に停止する。Ringer 液の交換によつてふたたび搏動をはじめめるが、振幅はいちぢるしく縮小している。搏動数の減少は軽度である。Ringer 液をしばしば交換するも回復せず、この状態は長く持続した(第8図)。

Ⅲ. カエル摘出眼球の瞳孔にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

カエルの眼球を摘出して 0.6% NaCl に浸した脱脂綿上におき、塩酸 Rhynchophylline, 塩酸 Yohimbine は蒸溜水溶液を、Reserpine は自製の 1cc 中に Propylene glycol 100mg, クエン酸 0.4mg, Reserpine 2mg を含有したものを瞳孔上に滴下し、瞳孔の大きさを測定した。

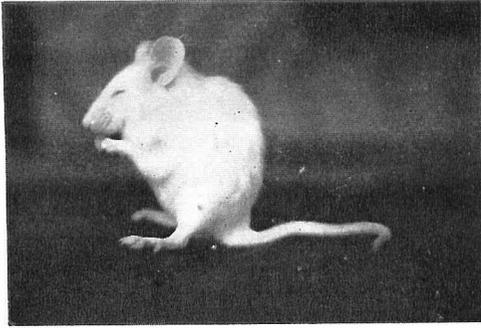
(2) 実験成績

Rhynchophylline 10⁻³ 液、2×10⁻³ 液を滴下して 1h 観察したが、瞳孔の大きさ、形には全く変化がみられなかつた。この時、Adrenaline 10⁻⁴ 液を滴下すると、15~30^m 後に瞳孔散大をみとめる。また Adrenaline 10⁻⁴ 液で散大させた瞳孔に上記薬液を滴下して観察したが、影響はみとめられなかつた。Yohimbine 2×10⁻³ 液単独で瞳孔に変化をみとめず、また上記同様の方法で与えた Adrenaline の作用にたいしても影響をみとめなかつた。Reserpine 2×10⁻³ 液も同じく単独でも、また Adrenaline を作用させた瞳孔にたいしても影響をみとめなかつた。

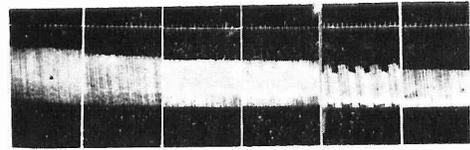
Ⅳ ウサギの呼吸・血圧・心搏動にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

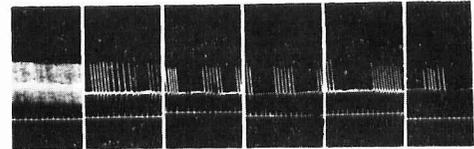
2.5kg 前後の雄ウサギを使用し、ウレタン 1g/kg 皮下注射による麻酔のもとに実験を行つた。心搏動は心尖部に糸をかけ、ヘーベルにつなぎ、血圧は 1 側頸動脈にカニューレを挿入して水銀マンメーターに連結し、呼吸は気管にカニューレを挿入して Marey のタンブールに連結し、いづれもその変化を煤煙紙上に描記せしめつつ観察した。薬物は 1% 塩酸 Rhynchophylline の蒸溜水溶液、0.2% 塩酸 Yohimbine の蒸溜水溶液、Reserpine は Serpasil 2.5mg/cc のアンブルを使用した。溶媒には毒性実験に用いたと同じ Ciba 製薬提供の Serpasil の溶媒を使用した。薬液は



第2図 マウスにたいする Reserpine の作用。
Reserpine 0.2mg/10g 皮下注射 40^m後に合掌位をとつたところ。背をまるめ、閉眼、立毛もみられる。

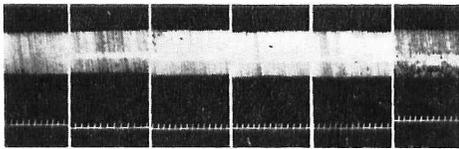


↑
1) 0.1mg/10g Yohimbine 注射

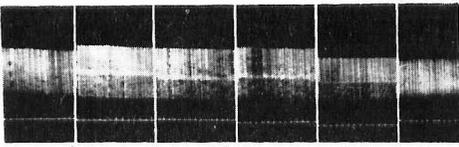


↑ 注射前 10^m 20^m 30^m 60^m 90^m
2) 1mg/10g Yohimbine 注射, T: 6 sec.

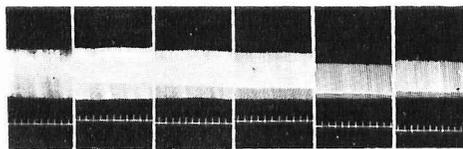
第4図 カエル生体内心臓にたいする Yohimbine の作用 (大腿リンパ腔内注射)。



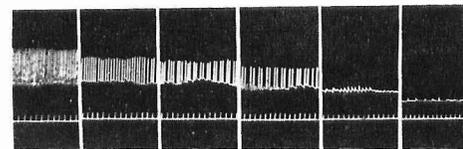
↑
1) 0.1mg/10g Rhynchophylline 注射



↑
2) 0.5mg/10g Rhynchophylline 注射

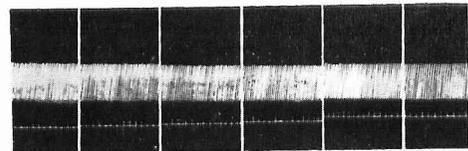


↑
3) 1mg/10g Rhynchophylline 注射

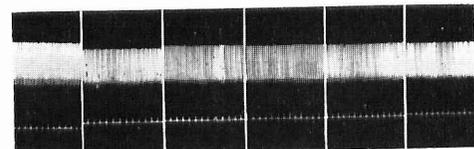


↑ 注射前 10^m 20^m 30^m 60^m 90^m
4) 2mg/10g Rhynchophylline 注射, T: 6 sec.

第3図 カエル生体内心臓にたいする Rhynchophylline の作用 (大腿リンパ腔内注射)。

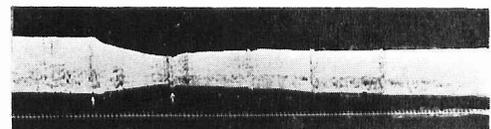


↑
1) 0.1mg/10g Reserpine 注射

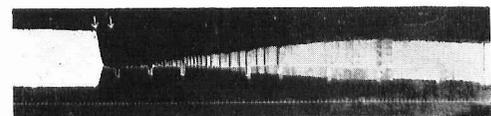


↑ 注射前 10^m 20^m 30^m 60^m 90^m
2) 1mg/10g Reserpine 注射, T: 6 sec.

第5図 カエル生体内心臓にたいする Reserpine の作用 (大腿リンパ腔内注射)。

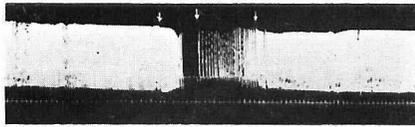


薬液 Ringer 液に交換
1) 10⁻⁴ Rhynchophylline



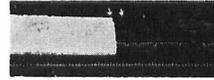
薬液 Ringer 液に交換
2) 10⁻³ Rhynchophylline

第6図 カエル摘出心臓にたいする Rhynchophylline の作用。



薬液 Ringer 液に交換

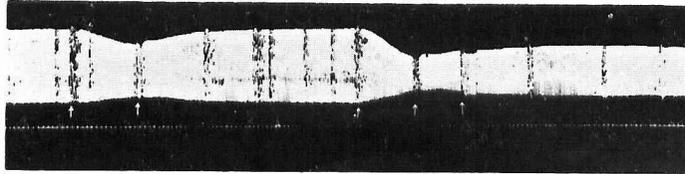
1) 10^{-4} Yohimbine



薬液 Ringer 液に交換

2) 10^{-3} Yohimbine

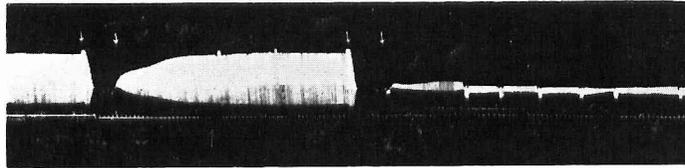
第7図 カエル摘出心臓にたいする Yohimbine の作用



溶媒 Ringer液
に交換

薬液 Ringer液に交換

1) 10^{-4} Reserpine

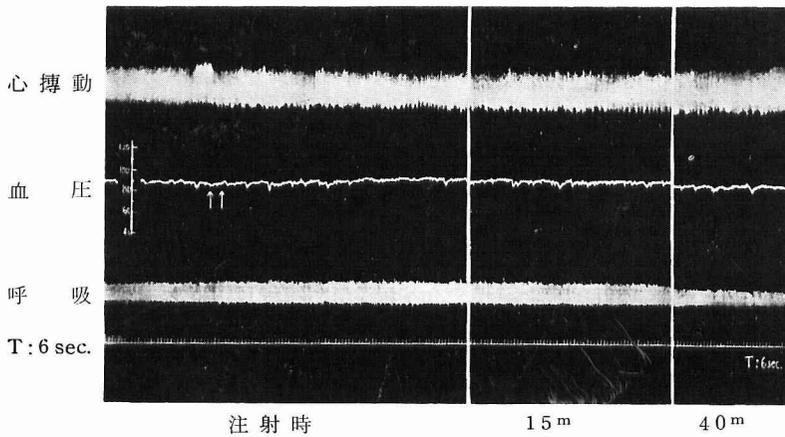


溶媒 Ringer液
に交換

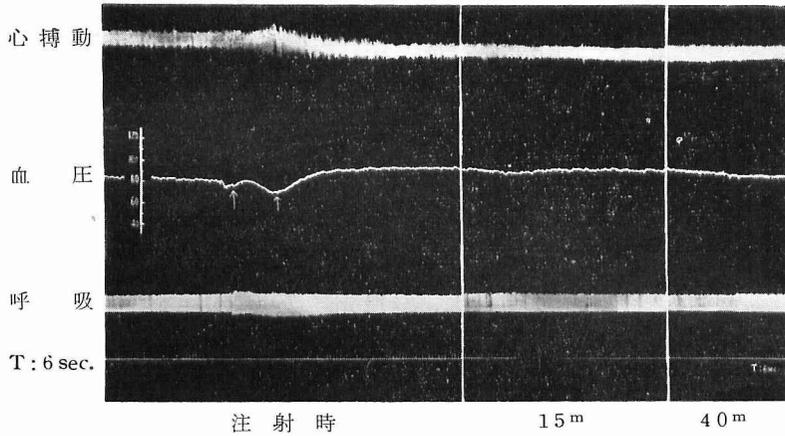
薬液 Ringer液
に交換

2) 0.7×10^{-3} Reserpine, T: 6 sec.

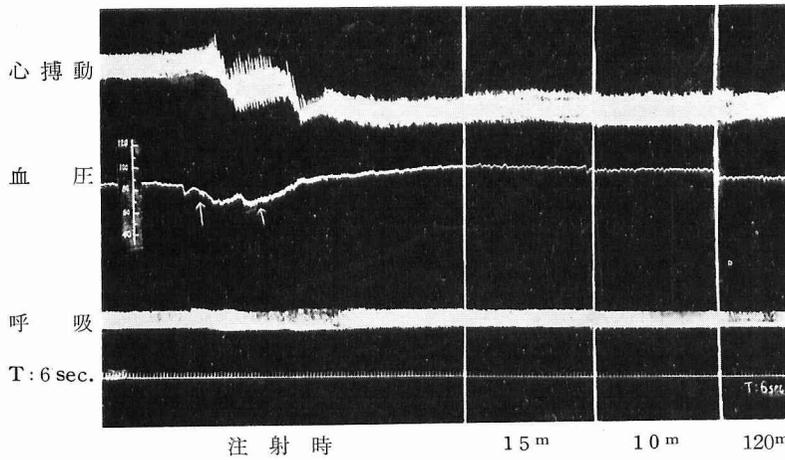
第8図 カエル摘出心臓にたいする Reserpine の作用。



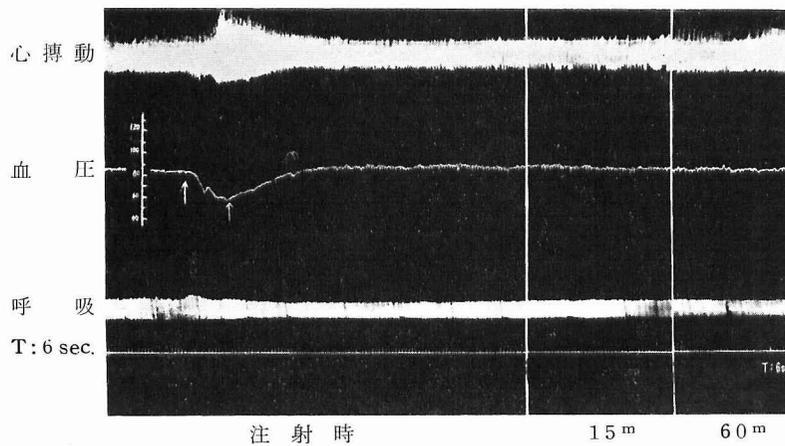
第9図 ウサギの呼吸, 血圧, 心搏動にたいする Rhynchophylline の作用。
(Rhynchophylline 1mg/kg 静注)



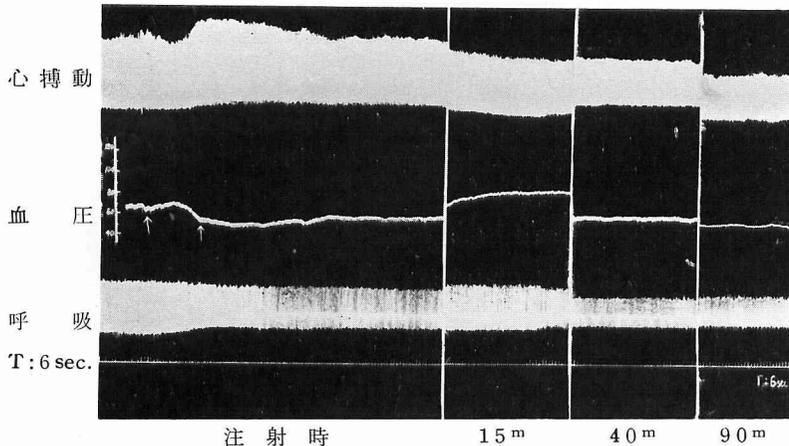
第10図 ウサギの呼吸, 血圧, 心搏動にたいする Rhynchophylline の作用
(Rhynchophylline 5mg/kg 静注)



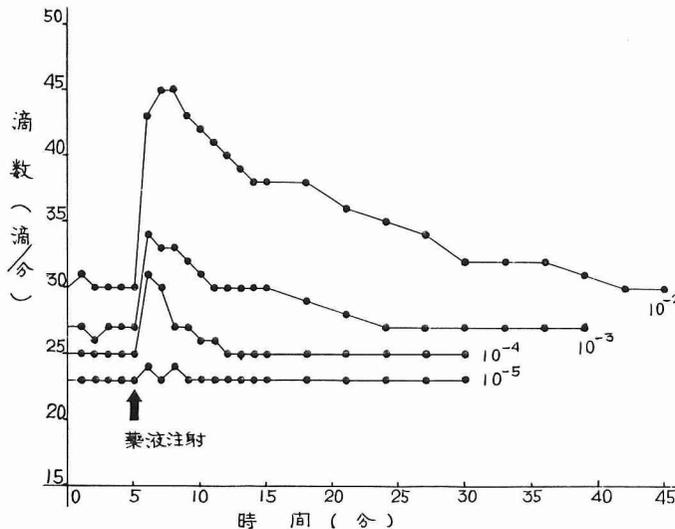
第11図 ウサギの呼吸, 血圧, 心搏動にたいする Rhynchophylline の作用。
(Rhynchophylline 10mg/kg 静注)



第12図 ウサギの呼吸, 血圧, 心搏動にたいする Yohimbine の作用。
(Yohimbine 1mg/kg 静注)



第13図 ウサギの呼吸、血圧、心搏動にたいする Reserpine の作用
(Reserpine 1mg/kg 静注)



第14図 ウサギ耳血管にたいする Rhynchophylline の作用
薬物濃度: 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , および 10^{-5}

耳静脈内に注射した。室温は $18\sim 20^{\circ}\text{C}$ に保つようにした。各薬物の投与量は 1) 確実に血圧を下降させ、2) 心搏動の振幅に大なる変化を与えず、3) 注射量も 0.5cc/kg をこえない量として、Rhynchophylline 5mg/kg , Yohimbine 1mg/kg , Reserpine 1mg/kg を主として比較することにした。

呼吸: Rhynchophylline 1mg/kg の注射例では呼吸数は増加するが、 5^{m} 後には回復した。振幅はわずかに増大して 20^{m} 以上つづいた (第9図)。 2mg/kg を注射した3例のうち2例に呼吸数増加をみとめたが、1例では著明でなく、またいづれも振幅にはほと

んど変化をみとめなかつた。 5mg/kg を注射した4例ではすべてに呼吸数増加がみられた。3例は 5^{m} 後に回復したが、他の1例では 15^{m} 後までつづいた。呼吸数増加に伴つて振幅の増大も全例にみられたが、軽度で、 $1\sim 2^{\text{m}}$ の持続であつた (第10図)。 10mg/kg を注射した2例ではいづれも呼吸数増加がみられたが数分後に回復した。また、いづれにも振幅増大がみられ、持続は $3\sim 4^{\text{m}}$ であつた (第11図)。1例において振幅増大はやや著明であつた。

Yohimbine 0.5mg/kg の注射例では注射中軽度の振幅増大および呼吸数の増加をみたが、 1^{m} 後には回

復した。1mg/kg を注射した5例ではいずれも呼吸数増加がみられ、2例では5^m後に回復したが、3例では15^m以上つづいた。振幅増大は4例では注射中におこり、そのうちの3例においてはその後いくぶん振幅縮小の傾向を持続した(第12図)。一過性の血圧上昇をみた1例ではそれに相応して注射後に一過性の呼吸数増加および振幅増大をみた。

Reserpine 1mg/kg を注射した2例ではいずれも呼吸数減少、振幅縮小する。1例では15^m後に血圧の上昇とともに振幅、呼吸数も回復したが、40^m後にはふたたび呼吸数減少および振幅縮小をしめして持続した(第13図)。他の例では30~40^mの間においていくぶん呼吸数増加し、振幅は増大した。その後ふたたび呼吸数は減少したが、振幅は縮小しなかつた。Reserpine 溶媒を注射した2例ではいずれもほとんど呼吸数および振幅に変化を示さなかつた。

血圧: Rhynchophylline 1mg/kg の注射例では血圧は3~4^m後から軽度上昇し、6~7^m後には上昇度は最高(6mmHg)に達した。かかる上昇傾向は20^m以上持続した(第9図)。2mg/kg を注射した3例ではいずれも血圧下降(10mmHg前後)に続いて注射前値よりも上昇し、上昇度は最高(8mmHg)に達した。かかる上昇傾向は20^m以上持続した。5mg/kg を注射した4例ではいずれも血圧下降(15mmHg前後)につづいて、注射前値よりも上昇し、上昇度は3例において最高10mmHgに達した。かかる上昇傾向は40^m以上にわたり持続した(第10図)。1例では下降度(16mmHg)よりも上昇度(27mmHg)の方が大きく、かつ60^m以上血圧上昇がつづいた。10mg/kg を注射した2例では、いずれも血圧下降(20mmHg前後)につづいて注射前値よりも上昇し、上昇度は最高(15mmHg)に達した。かかる上昇は1例では90^m以上の持続をしめし(第11図)、他の1例では40^m以上の持続であった。なおすべての投与量においても、血圧が最高値に達した時間は5~10^mの間であった。

Yohimbine 0.5mg/kg の注射例では血圧は下降(18mmHg)するが、数分後には注射前値に復した。1mg/kg を注射した5例では、いずれも血圧下降(20~37mmHg)をみた(第12図)。37mmHgの血圧下降をみた1例では、血圧下降に続いて約5分後に一過性の血圧上昇をみたが、他の例ではいずれも血圧下降後の上昇をみとめず、4例においては、15^m後の血圧値はむしろ注射前値よりも低い値であった。

Reserpine 1mg/kg を注射した2例では、いずれも注射中に軽度の血圧上昇(1~2mmHg)をみとめる

が、注射後は血圧は下降する。この下降は1例では数分後より徐々に回復し、15^m後にはむしろ注射前値よりも高くなった。40^m後にはふたたび下降して第1回目の下降よりも強い下降状態を持続した(第13図)。他の1例では15^m後には更に血圧は下降したが、30~40^mの間において、注射前値には復さなかつたが、血圧上昇し、40^m後にはふたたび下降して第1回の下降よりも強い下降状態を持続する。なお同容量のReserpine 溶媒を注射した2例では注射中軽度(2~4mmHg)の血圧上昇をみたが、一過性で間もなく注射前値に復した。

心搏動: 心搏動数の変化は、この実験とはほぼ同様な条件において行つたECGの項において述べるので、こゝでは振幅の変化についてのみ述べる。

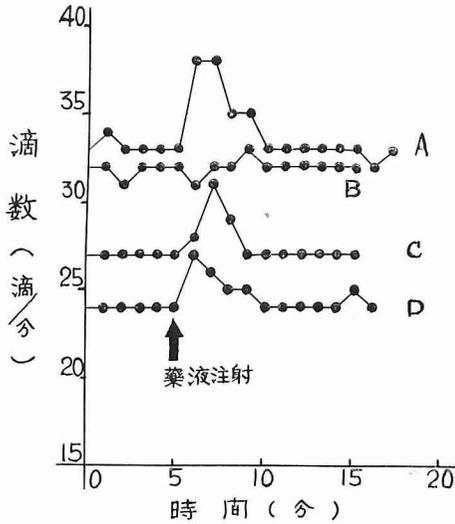
Rhynchophylline 1mg/kg, 2mg/kg の3例の実験では、ほとんど振幅に変化をみとめなかつた(第9図)。5mg/kg を注射した4例では血圧下降中は振幅増大の傾向を、血圧上昇中はわずかに振幅縮小の傾向をみとめた(第10図)。10mg/kg を注射した2例ではいずれも注射中から心室はいちぢるしく拡張し、心搏動数はいちぢるしく減少し、かつ振幅も縮小した。振幅縮小は1例においては、間もなく(第11図)、他の例では数分後に回復した。心搏数減少は徐々に回復するが、いずれも30^m後も注射前値には復さなかつた。Yohimbine 0.5mg/kg では振幅にほとんど変化はなかつた。1mg/kg を注射した例では、4例において注射中および注射後いくぶん縮小したが、2~3^mで回復した。1例においては注射中振幅の増大をみた(第12図)。Reserpine 1mg/kg を注射した2例のうち、1例では注射後、振幅は増大するが間もなく回復し40^m後には振幅縮小が明らかとなつた(第13図)。他の例では注射後いくぶん振幅縮小するが15^m後より回復し、その後の縮小はみられなかつた。

Reserpine 溶媒を注射した2例ではいずれも注射後の振幅増大傾向がみとめられたが、間もなく回復した。

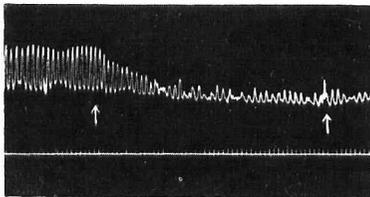
V ウサギ耳介血管にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

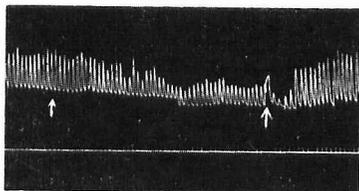
Krawkow-Pissemski 法により実験した。ウサギ耳介は4°Cの氷室に24^h保有したものを使用した。灌流液はRinger液を用い、以下の濃度の溶液0.5ccをカニューレの先端より5cmの所に、マリOTT瓶内の庄に注意しつつ注射した。塩酸Rhynchophyllineおよび塩酸Yohimbineは蒸留水溶液を用い、Reserpine 10⁻⁸液は1mg/ccのSerpasil 0.5ccおよび同容量の溶媒(Ciba提供)を用い、10⁻⁴液は同じ溶媒で稀釈して、0.1mg/ccのものを作つて使用した。



第15図 ウサギ耳介血管にたいする Rhyncho-phylline, Yohimbine および Reserpine の作用
薬物濃度はいずれも 10^{-4}
A: Rhyncho-phylline
B: Yohimbine
C: Reserpine
D: Reserpine 溶媒



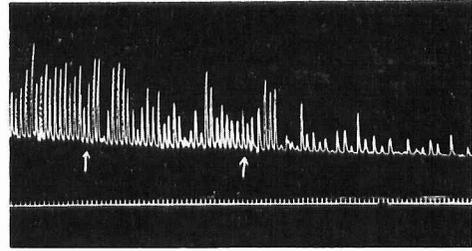
A) 10^{-5} Rhyncho-phylline Ringer 液に交換



B) 10^{-5} Yohimbine Ringer 液に交換

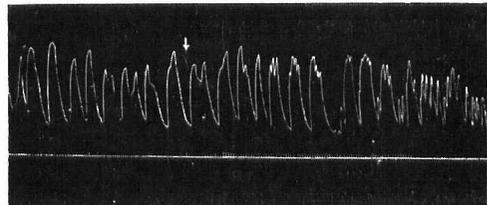
(2) 実験成績

Rhyncho-phylline 10^{-5} 液ではほとんど変化はみとめられなかつたが、 10^{-4} 液では軽度の滴数増加をみるが、4~5分後に回復する。 10^{-3} 液では滴数増加は

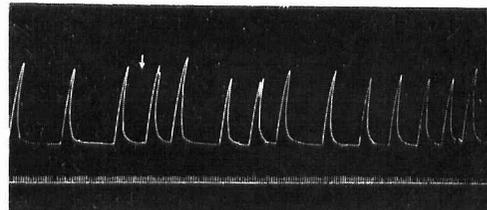


C) 溶媒 10^{-5} Reserpine

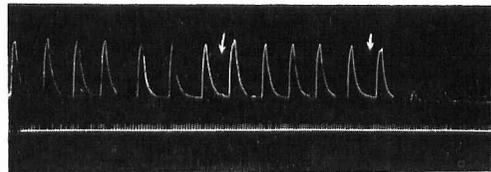
第16図 ウサギ摘出腸管にたいする Rhyncho-phylline, Yohimbine および Reserpine の作用。(薬物濃度はいずれも 10^{-5})



A) 10^{-5} Rhyncho-phylline



B) 10^{-5} Yohimbine



C) 溶媒 10^{-5} Reserpine

第17図 ラット摘出子宮にたいする Rhyncho-phylline, Yohimbine および Reserpine の作用。(薬物濃度はいずれも 10^{-5})

著明で、 10^{-15} の持続を示した。 10^{-2} 液では滴数増加はさらに著明で、 $30\sim 40$ 分にわたり持続した(第14図)。

Yohimbine 10^{-4} 液、 10^{-3} 液、 2×10^{-3} 液ではい

第1表 マウスにたいするRhynchophylline, Yohimbine および Reserpineの毒性。

A) Rhynchophylline (3日間観察)

注射量 (mg/10gs.c.)	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
生存数	5	5	3	1	0
死亡数	0	0	2	4	5

LD₅₀……1.65mg/10g

B) Yohimbine (3日間観察)

注射量 (mg/10gs.c.)	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
生存数	5	5	2	1	0
死亡数	0	0	3	4	5

LD₅₀……0.41mg/10g

C) Reserpine (5日間観察)

注射量 (mg/10gs.c.)	0.005	0.01	0.05	0.2	0.8
生存数	5	4	3	2	1
死亡数	0	1	2	3	5

LD₅₀……0.24mg/10g

いずれもほとんど溜流滴下数に変化をみとめなかつた。同じ標本に Adrenaline 10⁻⁵ 液を注射すると典型的な滴数減少をみとめた。

Reserpine 10⁻⁴ 液および 10⁻³ 液では対照に用いた溶媒の示す一過性の滴数増加と著差をみとめなかつた。10⁻³ 液を蒸溜水または生理的食塩水でうすめて作った Reserpine 10⁻⁴ 液および溶媒では作用はみとめられなかつた(第15図)。

VI ウサギ摘出腸管にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

ウサギを撲殺後、ただちに小腸を摘出し、約2cmの長さに切断して、Magnus法により運動を煤摺紙上に描記させた。標本は30ccのRinger液中に懸垂して、その運動の一定となつた後、生理的食塩水に高濃度に溶解しておいた薬液を添加して所要濃度となるようにした。Reserpineは2.5mg/ccのSerpassilとその溶媒を用いた。

(2) 実験成績

Rhynchophylline 2×10⁻⁶ 液では何ら変化はみとめられなかつたが、4×10⁻⁶ 液では軽度の緊張低下、

収縮数減少をみる。10⁻⁵ 液では振幅縮小、収縮数減少、緊張低下をみとめ、Ringer液の交換によつても薬物添加前には回復しなかつた(第16図A)。10⁻⁴ 液では薬物添加後ただちに緊張低下し、運動は停止した。

Yohimbine 2×10⁻⁶ 液では、ほとんど変化を示さないが、ごく軽度の緊張上昇、振幅縮小をみとめるにすぎなかつた。10⁻⁵ 液では緊張低下、振幅縮小、収縮数減少をきたすが、Ringer液の交換により回復する(第16図B)。10⁻⁴ 液では緊張低下、振幅縮小、収縮数減少をきたし、ついには運動停止するが、Ringer液の交換によつてふたたび運動をはじめた。

Reserpine 2×10⁻⁶ 液では軽度の振幅縮小をみた。10⁻⁵ 液では振幅縮小、収縮数減少、緊張低下をみとめ、Ringer液の交換によつても回復を示さなかつた(第16図C)。Reserpine 溶媒でも軽度の抑制をみとめる場合もあるが、Reserpineに比し弱く、かつRinger液により回復する。10⁻⁴ 液ではただちに緊張低下し運動は停止した。

VII ラット摘出子宮にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

100g以上の非妊ラットを使用し、撲殺後ただちに子宮を子宮角から約1cmの長さに摘出し、Magnus法により実験した薬物の使用法は摘出腸管の場合と同様である。

(2) 実験成績

Rhynchophylline 2×10⁻⁶ 液ではほとんど変化はみられないが、10⁻⁵ 液では緊張上昇、振幅縮小して攣縮状となる。ついで収縮増加の状態にうつることが多い(第17図A)。2×10⁻⁵ 液では攣縮状をみとめるが、遂には収縮数増加、振幅縮小、緊張低下して運動停止をきたす。10⁻⁴ 液では2×10⁻⁵ 液の場合に比して、経過が速かで3^m後には運動は停止する。

Yohimbine 2×10⁻⁶ 液ではほとんど作用はみられないが、10⁻⁵ 液では収縮不規則となる。収縮数は増加する場合と減少する場合とある。振幅はほとんど変化をみなかつた(第17図B)。2×10⁻⁵ 液では収縮不規則となり、次第に振幅縮小して遂には停止する。10⁻⁴ 液ではかかる傾向がいちぢるしく、ほとんどの例で10^m以内に運動は停止した。

Reserpine 10⁻⁶ 液では軽度の緊張低下、収縮数減少がみられる。2×10⁻⁶ 液では振幅縮小し、ついで収縮数減少して運動停止に到る。10⁻⁵ 液ではただちに振幅縮小して、運動は停止する。同容量の溶媒では何ら作用はみとめられなかつた(第17図C)。

VIII ウサギ ECG にたいする作用

(1) 実験材料および実験方法

第2表 ウサギの呼吸にたいする Rhynchophylline, Yohimbine および Reserpine の作用。

薬物	投与量 (i.v.)	注射後時間 動物(♂)	注射前	直 后	m	m	m	m	m	m
					5	15	40	60	90	120
Rhynchophylline	mg/kg	kg								
	1	2.7 * ₁	63	75	66	64	64			
	2	2.3	46	48	42	42				
	//	2.8	58	80	60					
	//	2.5	68	88	76	66				
	5	2.8 * ₂	100	130	100	102	90	80		
	//	2.5	60	77	50	46	54	65		
	//	2.8	65	72	60	60	66	58		
	//	2.5	66	88	78	74	68			
10	2.8 * ₃	80	115	102	80	88	87	87	85	
//	2.6	42	80	70	43	48	46			
Yohimbine	0.5	2.7	63	73	63	63				
	1	2.4	61	76	80	64	61	61		
	//	2.7 * ₄	74	104	90	82	63	60		
	//	2.5	60	110	64	58	54			
	//	2.7	94	120	88	82	80	82		
	//	2.6	46	74	72	64				
Reserpine	1	2.5 * ₅	44	42	36	48	40	36	34	
	//	2.4	66	61	58	58	62	54		
Reserpine の溶媒	0.4cc/kg	2.6	74	72	73	74				
	//	2.4	68	67	68	67				

(註) 表中の数値は呼吸数を示す (回/分)

*₁ *₂ *₃ *₄および *₅は、夫々第9, 10, 11, 12および13図に示した。

2.5kg 前後の雄ウサギをウレタン 1g/kg 皮下注射で麻酔してから、絶縁せる固定台上に上肢を体軸と直角になるように背位に固定し、針電極を皮下に刺入して ECG を求めた。記録装置は三栄測器製万能記録装置 (203 型) を使用し、標準肢誘導の第 2 誘導を記録した。なお記録は心搏数の一定となるのをまち、固定後 30^m 前後から開始した。室温は 18~20°C に保つようにし、食後 2^h 以上を経てから実験を行つた。薬液は IV 項で述べたと同様なものを耳静脈内に注射した。ECG の振幅は 1mV を 10mm とし、送り速度は 6cm/s とした。心搏数は R-R 間隔 10^{mm} の長さ Xmm を求めて、 $P = \frac{36000}{x}$ として計算した。

(2) 実験成績

Rhynchophylline 1mg/kg を注射した 4 例では 1 例に著明な心搏数の減少をみとめ、他の例にも減少傾向をみとめた。かかる心搏数減少の回復には 15^m 以上を要した。しかし、ECG 波型には著変をみなかつた。5mg/kg を注射した 5 例では全例に心搏数の減少をみとめ、かつ心搏数減少時に QRS の棘高の増高傾向お

よび T 棘の軽度の増高をみた。すべてにおいて、心搏数の注射前値への回復には 15^m 以上を要した (第 18 図 A)。

Yohimbine 0.5mg/kg の注射例では心搏数、ECG 波型とも著変をみなかつた。1mg/kg を注射した 3 例ではすべて注射直後から頻脈とともに波型のいちぢるしい変化を示した。これらの頻脈は規則正しい律調を有しているが、T はみとめられなくなり、P と思われる棘は増大し、PQ 間隔に相当する部分の延長をみとめ QRS は幅広くなつた。最も変化の甚しかつた 1 例 (第 18 図 B) では 1^m 後に正弦波状を呈した。これの P と思われる棘の律調は規則正しいが、R に相当する棘の出現は不規則で、完全な型で現われたり、不完全に現われたり、消失したりした。3~5^m 後には波型はほぼ正常に復したが、すべてに T 棘の平低化がみとめられ、ついで徐々に注射前の T 棘にもどつた。1 例ではこの T 棘の平低化は 30^m 後も回復せず 60^m 後に到り回復を示した。この際の頻脈傾向は 15^m 後まで続いた。

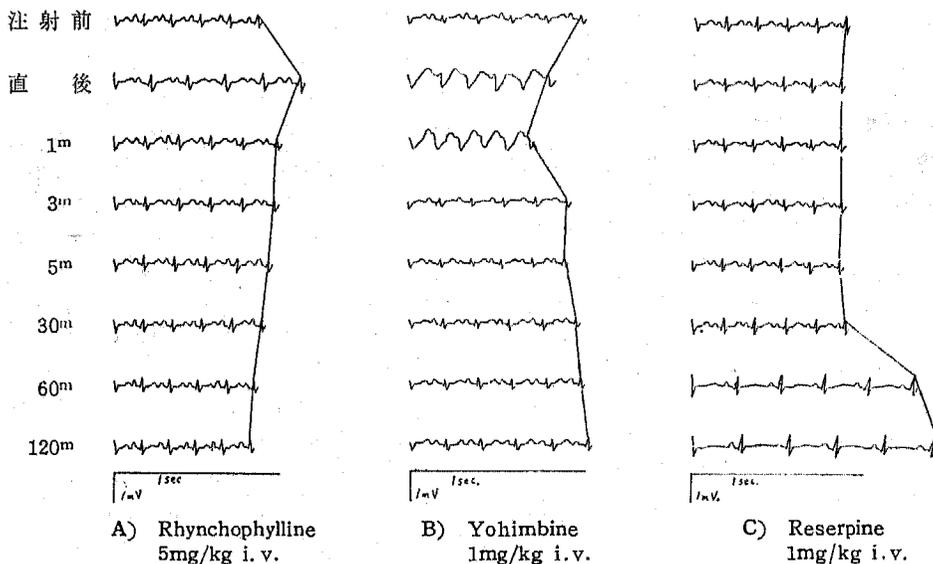
Reserpine 1mg/kg を注射した 2 例では 15^m 後ま

第 3 表 ウサギの血圧にたいする Rhynchophylline, Yohimbine および Reserpine の作用。

薬 物	投与量 (i.v.) mg/kg	注射後時間 動物(♂) kg	注射前	直 后	m						
					5~10	15	40	60	90	120	
Rhynchophylline	1	2.7 * ₁	92	92	98	95	94				
	2	2.3	96	87	102	98	98				
	〃	2.8	92	82	100						
	〃	2.5	96	88	104	102					
	5	2.8 * ₂	85	72	95	93	89	87			
	〃	2.5	71	55	100	86	96	92			
	〃	2.8	92	80	105	103	102	92			
	〃	2.5	95	79	105	102	99				
	10	2.8 * ₃	86	69	102	102	98	98	91	87	
〃	2.6	98	73	112	102	102	96				
Yohimbine	0.5	2.7	60	41	60	60					
	1	2.4	62	25	70	58	62	62			
	〃	2.7 * ₄	86	60	86	86	84	80			
	〃	2.5	94	71	86	86	92				
	〃	2.7	103	84	92	96	94	92			
	〃	2.6	56	28	56	44					
Reserpine	1	2.5 * ₅	68	54	58	82	56	51	51		
	〃	2.4	80	76	66	46	56	30			
Reserpine の溶媒	0.4 cc/kg	2.6	80	81	78	80					
	〃	2.4	66	68	66	66					

(註) 表中の数値は収縮期血圧値 (mm Hg)

*₁, *₂, *₃, *₄ および *₅ は、夫々 第 9, 10, 11, 12 および 13 図に示した。



第 18 図 ウサギ ECG にたいする Rhynchophylline, Yohimbine および Reserpine の作用。

註: 右端の R を結ぶ線は RR 間隔の時間的変化, 即ち図においては 5 コの RR 間隔の短縮又は延長を示す。

第4表 ウサギの心搏数にたいする Rhynchophylline, Yohimbine および Reserpine の作用

薬物	投与量 (i. v.) mg/kg	注射後時間 動物(♂) kg	注射前										
			直后	1 ^m	3 ^m	5 ^m	15 ^m	30 ^m	45 ^m	60 ^m	90 ^m	120 ^m	
Rhynchophylline	1	2.7	383	333	369	371	363	383	383		396		
	"	2.4	281	281	276		271	268	276		276		
	"	2.9	333	339	330		310	333	352				
	"	2.8	327	305	300	312	305	312	298		319		346
	5	2.7 * ₁	375	281	315	324	333	333	360		375	383	383
	"	2.4	321	300	295		285	295	290				
	"	2.9	360	276	264	281	300	321	342				
	"	2.8	349	298	295	333	302	330	327		346		
	"	2.8	352	346	312	327	257	321	342		333		
Yohimbine	0.5	2.7	321	330	315	307	300	292	298		300		
	1	3.0 * ₂	318	391	444	336	336	339	321		307	298	295
	"	2.7	312	346	352	339	330	324	315		312		
	"	2.5	295	318	352	315	333	318	300		321	333	315
Reserpine	1	2.5 * ₃	339	371	360	356	360	360	336	260	237	260	222
	"	2.6	312	342	336	333	336	315	262	266	243	208	245
Reserpineの溶媒	0.4 cc/kg	2.6	310	336	360	367	367	336	324	336	310		

(註) 表中の数字は、ECGによつて数えた心搏数を示す (回/分)

*₁, *₂ および *₃ の ECG は第18図に示した。

で軽度の頻脈を呈したが、1例においては30^m後に、他の1例においては45^m後にいちいち徐脈となつて持続した(第18図C)。ECG波型では、いづれの例にてもこの時期にT棘の平低化がみられた。対照にもちいた溶媒の注射によつては軽度の頻脈がみられたのみであつた。

〔Ⅲ〕 考 察

1. かぎかつらアルカロイドおよびその薬理に関して、すでに発表された諸業績を文献によつて考察してみる。近藤らの発表とほとんど同時に、赤松・国香²⁴もかぎかつらの全草より $C_{21}H_{26}N_2O_4$ (m. p. 210°) なるアルカロイドを抽出し、Rhynchophyllin (リンヒョフィリン) と称した。このものの最小致死量はカエルでは、胸リンパ腔内に与えて2.5mg/10g、マウスでは皮下に与えて2mg/10gであつた。カエル摘出心臓にたいしては抑制的にはたらき、カエル生体内心臓にたいしては大量(3.5mg/10g)を与えると著明な徐脈と収縮および拡張の増強を示し、ついには収縮期に停止し、あたかも Digitalis の第1期にみるがごとくであつた。ウサギの静脈内注射では、運動麻痺、呼吸促進、血圧下降を示した。なおウサギの耳介血管拡張、摘出腸管抑制、摘出子宮亢奮作用をみと

めた。その後、保利²⁵は赤松らと同じ薬物について Quinine との比較をこころみ、赤血球溶解作用、Paramecium にたいする毒作用、植物液の酸化制止作用を追加し、中毒症状および致死量においても Quinine と極めて類似していると述べた。しかるに近藤²⁶らの抽出した Rhynchophylline $C_{22}H_{28}N_2O_4$ (m. p. 216°) は Yohimbine に類似し、かつその差は CH_2O 一箇の差にすぎないと考えられたので、町田²⁷はこのものについて Yohimbine, Quinine と比較し、とくに CH_2O の相違が薬理学的作用におよぼす影響を明らかにしようとした。つぎに町田の実験成績および結論を検討してみると、(1) カエルおよびマウスにたいする中毒症状では三者ともに運動および呼吸麻痺をおこすが、カエルにおいては Yohimbine のみが痙攣を示した。(2) 最小致死量はカエルでは胸リンパ腔に与えて Rhynchophylline 4mg/10g, Quinine 4mg/10g, Yohimbine 0.7mg/10g, またマウスでは皮下に与えて Rhynchophylline 2mg/10g, Quinine 3.5mg/10g, Yohimbine 0.5mg/10g とむしろ Quinine に近似する。(3) カエル心臓にたいしては、生体内では Rhynchophylline は小量でいくぶん亢奮的にはたらくが、増量すればつねに抑制的であり、摘出心臓では Rhynchophylline および Yohimbine は

抑制的, Quinine は中等量では充奮的に作用した。(4) ウサギの静脈内注射では, 三者ともに呼吸促進作用がある。ウサギの血圧にたいしては三者ともに下降作用があるが Rhynchophylline のみに回復期の血圧上昇作用をみとめた。ウサギ心臓にたいしては生体内心臓では Rhynchophylline, Quinine は抑制的であるが, Yohimbine は少量で振幅増大を示すことがある。(5) ウサギ摘出心臓にたいしては三者ともに抑制的で, Yohimbine の大量は刺激伝導障害をともなつた。(6) ウサギ耳介血管にたいしては Rhynchophylline は拡張を, Yohimbine, Quinine は収縮を示した。(7) ウサギ摘出腸管にたいしては Rhynchophylline, Quinine は抑制的にはたらく, Yohimbine は少量で充奮的, 大量で麻痺的にはたらく。(8) ウサギ摘出子宮にたいしては Rhynchophylline は少量で充奮, 大量では抑制的で, Yohimbine と Quinine は充奮的にはたらく。(9) ウサギ瞳孔にたいしては三者ともに直接作用をみとめず, ウサギ角膜にたいしては Yohimbine, Quinine は知覚麻痺作用があり, Rhynchophylline にはかかる作用はなかつた。(10) Paramecium にたいしては Quinine > Rhynchophylline > Yohimbine の順の強さで毒作用があつた。以上の結果によつて町田は Rhynchophylline は Quinine に似ていないが, Yohimbine に類似し, Rhynchophylline と Yohimbine との薬理的差異は CH_3O の化学構造上の差によると結論した。しかし, これらの三者は血圧下降, ウサギの呼吸促進, 摘出子宮充奮, Paramecium にたいする毒作用の点で, 共通の作用様式を示すごとくみえるが, その他の点では必ずしも共通しない。もし Yohimbine に似ているとすれば同様に Quinine にも似ているとしなければならぬであろう。

2. つぎに著者の実験成績から Rhynchophylline の作用を, Yohimbine および Reserpine の作用と比較してみる。

(1) 中毒症状はカエルにたいしては Rhynchophylline は縮瞳, 運動麻痺, 呼吸抑制をおこす。この運動麻痺は反転反射消失後, 後肢端を刺激すれば反応があり, また死亡直後坐骨神経を電気刺激すれば反応があつたので, 中枢性に由来するものであらうと思われる。Yohimbine は散瞳, 運動麻痺とともに痙攣をみとめ, また呼吸も抑制されるが, 回復後に呼吸数増加をみとめた。Reserpine は溶媒の作用と区別され, 24h 後から明らかとなつて 2~3 日持続する縮瞳と自発運動の減退および軽度の呼吸抑制が特有であつた。マウスにたいしては Rhynchophylline は運動麻痺お

よび呼吸抑制をおこす。Yohimbine は運動麻痺と痙攣を示した。Reserpine は 1h 前後の潜伏期後に閉眼, 自発運動の消失を示し, 2~3 日続き, 24h 後から下痢をみとめるものが多かつた。

(2) LD_{50} はマウスの皮下で Rhynchophylline 1.65mg/10g, Yohimbine 0.41mg/10g, Reserpine 0.24mg/10g であつて, Rhynchophylline の LD_{50} は他の二者に比してはるかに大であつた。

(3) カエルの心臓にたいしては, 生体内心臓においては Rhynchophylline は 0.5mg/10g ではいくぶん振幅増大をみる場合があるが, 搏動数は常に減少を示し, 1mg/10g (致死量の約 $\frac{1}{2}$) 以上の量では振幅縮小, 搏動数減少を示し, 致死量以上の量では拡張性停止をきたした。Yohimbine は 0.1mg/10g (致死量の約 $\frac{1}{7}$) からすでに不完全房室分離をみとめ, 致死量以上の量では早期から完全房室分離をおこして心室が先に拡張性に停止した。Reserpine では致死量以上の量 (1mg/10g) を与えても 90m 以内には, 溶媒の抑制作用より強い抑制作用はあらわれてこなかつた。カエル摘出心臓においては三者とも抑制的に作用するが, Rhynchophylline が 10^{-4} 液において抑制が軽度で, また Ringer 液による回復にも比較的長時間を要するに反し, Yohimbine は同じ濃度で搏動停止, かつ Ringer 液による回復はすみやかであつた。 10^{-8} 液では Rhynchophylline では停止後, Ringer 液によつて搏動をはじめめるが, Yohimbine では停止したままで回復しない。Reserpine では前二者と異り, 10^{-5} , 10^{-4} , 0.7×10^{-3} 液では, それぞれ Ringer 液交換後も長く振幅縮小がつづいた。すなわち Rhynchophylline は Yohimbine に比しカエルの心臓にたいする抑制作用ははるかに弱く, また小量の抑制量において刺激伝導障害を示すことはない。Reserpine は生体内心臓にたいしては作用が遅発的であり, 摘出心臓にたいしては持続的である。

(4) 瞳孔にたいしては, 中毒症状の章で述べたごとく, カエルの胸リンパ腔内に注射した場合, Rhynchophylline と Reserpine では縮瞳的, Yohimbine では散瞳的にはたらく。カエルの眼球を摘出して末梢的に薬物を作用させるといつれの薬物によつても影響はみとめられなかつた。これらの瞳孔にたいする作用はすべて中枢的のものと思われる。

(5) ウサギの呼吸, 血圧, 心搏動にたいしては三者はそれぞれ特徴のある作用を示した。ウサギ呼吸にたいしては, Rhynchophylline (1~10mg/kg), Yohimbine (0.5mg/kg, 1mg/kg) ではいずれも呼吸数増加をきたし, 振幅増大は Rhynchophylline は

10mg/kg の場合に明らかであつたが、それ以下の量では軽度であつた。Yohimbine 1mg/kg では注射中に振幅増大をみる事が多かつた。Reserpine は 1mg/kg では呼吸数減少、振幅縮小を示すが、15~40^mの間において、呼吸数、振幅の回復をみとめ、その後ふたたび呼吸数減少、振幅縮小があらわれて持続した。ウサギの血圧にたいしては Rhyncho-phylline 1mg/kg では上昇を、2~10mg/kg ではすべて下降およびその後の上昇をみとめたが、かかる上昇傾向は20~60^m持続した。血圧上昇値が最高に達した時間はすべて注射後5~10^mの間であつた。Yohimbine 0.5mg/kg, 1mg/kg ではすべて血圧下降のみを示した、1mg/kg では呼吸促進にとまつて血圧上昇をみたものがあつたが一過性であつた。Reserpine 1mg/kg では血圧は下降するが15~40^mの間において回復傾向をみとめ、その後ふたたび強く下降して持続した。心搏動には、Rhyncho-phylline 5mg/kg では血圧下降中に振幅増大の傾向を、血圧上昇期中にわずかに振幅縮小の傾向がみとめられた。10mg/kg では注射中からいちぢるしく心室は拡張し、振幅縮小、心搏動数減少がおこつた。Yohimbine 1mg/kg では注射中軽度の振幅縮小をみたが、明らかに振幅増大を示す例もあつた。Reserpine 1mg/kg では振幅縮小が注射後間もなくみられたものと、40^m後にみられたものとあつて一定の所見を得られなかつた。

(6) ウサギ耳介血管にたいしては、Rhyncho-phylline のみが 10^{-4} 以上の濃度で明らかな血管拡張作用を示した。Reserpine は 10^{-4} 以上の濃度で溶媒による軽度の血管拡張作用のほかにはとくに薬物による影響とみとめられる作用はなかつた。Yohimbine も 10^{-4} 以上の濃度においてはほとんどみとむべき変化を示さなかつた。

(7) ウサギ摘出腸管にたいしては 10^{-5} 以上の濃度で三者ともに抑制的であつたが、Yohimbine は 2×10^{-6} で軽度の緊張上昇をみとめる場合があり、Rhyncho-phylline はこの濃度ではほとんど作用はみられないが、Reserpine では軽度の抑制作用を示す。摘出腸管にたいする抑制作用は Reserpine が最も強く、Rhyncho-phylline, Yohimbine の順序となる。

(8) ラット摘出子宮にたいしては、 10^{-5} の濃度では Rhyncho-phylline によるのみ攣縮作用をみとめた。Yohimbine はこの濃度でいくぶん収縮数増加を示す場合もあるが、攣縮作用はみとめられず、それ以上の濃度ではつねに抑制的に作用した。Reserpine は最も抑制作用強く、 10^{-6} から軽度の抑制作用をみとめ、 10^{-5} ではただちに運動停止をきたした。

(9) ウサギ ECG で、呼吸、血圧、心搏動にたいする実験と同量のウレタン麻酔下において、その心搏数、波型にたいする作用をみると、Rhyncho-phylline は 1mg/kg, 5mg/kg では明らかに心搏動数減少をみとめ、この傾向は15^m後までつづいた。5mg/kg では心搏動数減少に一致して、QRS およびT 棘の増高の傾向をみとめた。これらの所見はカエル生体内心臓における振幅増大、搏動数減少と関係があると思われるが、Digitalis の第I期における ECG 所見のような PQ 間隔の延長はみとめられなかつた。Yohimbine 0.5mg/kg では心搏動数においても波型においても著変はなく、1mg/kg では、頻脈と波型の変化を認めた。この変化は P に相当する棘の増大、PQ 間隔の延長、QRS の幅の増大がみられ、著明な例では正波波状を呈した。これらの変化は刺激伝導系にたいする抑制によつて生ずると思われる。3~5^m 後には波型は回復してくるが、いぜん T 棘の平低化はみとめられた。これら刺激伝導障害の所見はカエル生体内心臓においても認められた。Reserpine 1mg/kg では15^m後まで軽度の頻脈を呈したが、30~45^m後にはいちぢるしい徐脈となつて持続した。ECG 波型では徐脈時に T 棘の平低化をみとめた。Reserpine 1mg/kg 静注による血圧は、最初に下降がおこり、一たん回復乃至回復傾向をみせるが、30~40^m後にふたたび持続的に強い下降を示した。これはカエル摘出心臓にたいして、Reserpine が高濃度においても振幅縮小の割に心搏数の減少が著明でないのと関係があり、最初の血圧下降は Reserpine の直接作用を示すものと思われる。

3. Rhyncho-phylline について得た著者の実験成績と町田のそれとを比較してみると、1) カエルおよびマウスにたいする中毒症状は運動麻痺、呼吸抑制をみとめて、両者はよく一致している。2) 致死量もマウスにたいしてはいづれも皮下に与えて、町田は最小致死量 2mg/10g、著者は LD_{50} 1.65mg/10g であつたのでほぼ同程度である。カエルにたいしては、いづれも胸リンパ腔内に与えて、町田は最小致死量 4mg/10g とし、著者の 2mg/10g 以上の実験例(6例)ではすべて死亡した。カエルにたいしては著者の実験による毒性の方が強いようにみえるが、カエルの個体差にもよると思われる。3) Engelmann 法によるカエル生体内心臓にたいしては、町田は Rhyncho-phylline の小量(0.5mg/10g) でわずかの振幅増大と搏動数の減少をみとめ、いくぶん亢奮にはたらくと述べている。著者も 0.5mg/10g, 1.0mg/10g で同様の傾向をみとめた。

Straub 法によるカエル摘出心臓にたいしては、両者は一致した抑制作用を示している。4) 瞳孔にたいしては、カエルの胸リンパ腔内注射の場合、両者とも縮瞳をみとめ、著者はカエル摘出眼球の瞳孔にたいしては無作用なることをみとめ、町田はウサギに点眼して瞳孔にたいする作用のないことをみとめている。5) ウサギ呼吸にたいしては両者は呼吸数増加、振幅増大をみとめている。町田は 1mg/kg では呼吸に変化はないとしたが、著者の例では、呼吸数増加と軽度の振幅増大をみとめている。6) ウサギ血圧にたいしては、1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg の各投与量で両者はよく一致した傾向をしめした。2mg/kg では町田は血圧上昇のみみとめて血圧下降は示さないというが、著者の例はすべて血圧下降と下降後の上昇を示した。7) ウサギ耳介血管にたいしては両者はよく一致した拡張作用を示している。8) ウサギ腸管にたいしても、両者はほぼ同程度の抑制作用を示した。9) 町田は Magnus 法によるウサギ摘出子宮にたいして $5 \times 10^{-6} \sim 10^{-5}$ の濃度で緊張上昇、収縮数増加、振幅縮小をみとめたが、著者もラット摘出子宮にたいして 10^{-5} の濃度で攣縮状態をみとめた。両者ともに、これ以上の濃度では抑制的にはたらくことを示した。10) 町田はウサギの心搏数にたいして 5mg/kg 以上の投与量で心搏数減少をみとめているが、これらはいずれも数分後に回復している。著者も ECG を用いて心搏数の変化をしらべたが、1mg/kg 以上で同様の傾向をみとめている。

以上のごとく Rhynchophylline について得た著者の実験成績は町田のそれによく一致していると思われる。町田の用いた Rhynchophylline はかぎかつらの曲鈎およびその附着部附近の莖部から、著者のものは樹皮から抽出したもので、化学的に同一のものであるが、今回の実験によつて薬理的にも同一のものであることが明らかになった。かぎかつらの薬効は Rhynchophylline のみでは論じられないにしても、曲鈎より古くから同一目的に使用していた樹皮にも、同一のアルカロイドを含有していることは興味深い。樹皮は曲鈎に比し採集が容易であるので、今後このアルカロイドが臨床に応用されることになれば、原料の点で有利であろう。

4. Yohimbine について行つた著者の実験成績はウサギの耳介血管収縮作用、摘出子宮攣縮作用をみとめなかつたので、町田の成績と一部異り、また山内²⁶⁾の報告とも一部異つた。しかし、近時の見解²⁷⁾や報告²⁸⁾は麦角アルカロイドや Quinine にみられるこれら平滑筋の直接刺激と考えられる作用を否定している。

しかし痙攣、散瞳のごとき中樞刺激作用や、血圧下降作用はみとめられている。

5. Bein²⁹⁾によると Reserpine の作用様式は (1) 副交感神経優位の症状群 (特有の鎮静作用、徐脈、血圧下降、呼吸抑制、下痢、縮瞳、体温下降) が (2) 薬物投与後一定の潜伏期を経て出現して、(3) 非常に長い作用持続を有することである。著者は Rhynchophylline を Reserpine と比較するに際して、この点を考慮し、潜伏期および選発作用の有無に注意した。Rhynchophylline はこのような Reserpine 作用の特徴を備えていない。

6. Rhynchophylline の化学構造と薬理作用の関係について考察すると、さきに町田は Yohimbine との薬理的差異を Rhynchophylline が Yohimbine よりも CH_3O 基が 1 箇だけ多いためとしたが、構造上の知識がはるかに進歩した今日ではそのように簡単に考えるわけにはゆかない。Rhynchophylline の構造上興味のあることは、これが Oxindole 核をもつことであり、従つて他の Indole 誘導体との関係である。従来から知られている精神異常発動性 Indole 誘導体のうち Adrenochrome, Adrenolutin, Bufotenine などは Indole 核の 2 の位置に置換基をもたない。Indole 型構造をもちその 2 の位置に置換基を有するものには Philopon, TMA, Medmain³⁰⁾ などあるがすべて CH_3 である。また代表的な精神異常発動薬である LSD も Indole 誘導体であるが、その Indole の 2 の位置が Br となつた BOL (d-2-Brom-LSD) では精神異常発動性はなくなる³¹⁾。さらに LSD の代謝物質であり Indole 核が Oxindole 核となつた 2-oxy-LSD でも精神異常発動性は失われる³²⁾。これらに反して、d-1-Acetyl-LSD では LSD 同様の精神異常発動性がある。このように Indole 核の 2 の位置に種々の置換基が入ることによつて向精神性に大きな変化を生ずることが知られている。

Rhynchophylline が Oxindole 誘導体構造をもち、かつ漢薬鈎藤皮・鈎が精神障碍治療薬としての適応をもつものであることは Rhynchophylline もしくはこの類似構造物の治療薬としての将来の可能性を示唆する。

このことを本研究の成績から検討してみると、Rhynchophylline は Yohimbine が散瞳、痙攣作用を有するのに比較すると、縮瞳、運動麻痺作用を有して、中樞抑制剤と考えられるが、Reserpine のような著明で持続的な鎮静作用や血圧下降作用はみとめられないので、精神障碍治療薬としても、また血圧下降剤としても、Reserpine ほどの臨床応用価値はないよう

にみえる。しかし Chlorpromazine^④, Reserpine^⑤ではその強い中枢抑制作用が精神障碍にたいする治療効果であるようにみえたが, Azacyclonol^⑥や Tofranil^⑦のようにヒトや動物にたいして, ほとんど鎮静作用はみとめられないのに, 前者は幻覚妄想状態に後者は抑うつ状態に奏効する薬物もあつて, 鎮静作用は必ずしも精神障碍にたいする薬物の本質であるとはいえないようである。従つて本研究の成績によつてただちに Rhynchophylline の精神障碍治療効果を否定することは早計であつて, これはなお今後の研究課題として残されなければならない。

いままでに向精神性薬物として Oxindole 誘導体がつとあげられたことはなかつたので, このさい Rhynchophylline の薬理学的性質を明らかにしたことは, 今後 Oxindole 誘導体のうちから向精神薬として有用の新化合物を深究するにあつて, 基礎的知識を提供する機会にならうと思われる。

[IV] 要 約

1) かぎかつら (*Ourouparia rhynchophylla* Matsum.) の樹皮より抽出した一アルカロイド Rhynchophylline の塩酸塩について, その毒性ならびに一般薬理作用を, Yohimbine, Reserpine と比較して研究し, つぎのごとき結論をえた。

① Rhynchophylline はカエル, マウスにたいして, 運動麻痺, 呼吸抑制をおこすが, Yohimbine のごとき痙攣作用はなく, Reserpine のごとき持続的な鎮静作用はみとめられなかつた。Rhynchophylline の LD₅₀ はマウスの皮下で 1.65mg/10g であり, Yohimbine の 0.41mg/10g, Reserpine の 0.24mg/10g に比較してはるかに大であつた。

② Rhynchophylline はカエル生体内心臓, 摘出心臓にたいして抑制的にはたらくが, この抑制作用は Yohimbine に比較して弱く, また Reserpine のごときカエル生体内心臓にたいして避発的, 摘出心臓にたいして持続的ではなかつた。

③ カエル瞳孔にたいしては Rhynchophylline は縮瞳的にはたらくが, Yohimbine は散瞳的, Reserpine は縮瞳的にはたらくが, 摘出眼球の瞳孔にたいしてはこれらいつれの薬物によつても作用はみとめられなかつた。

④ ウサギ呼吸にたいして, Rhynchophylline, Yohimbine は促進的に, Reserpine は抑制的にはたらくが, かつ持続的である。

⑤ Rhynchophylline はウサギ血圧にたいしては短い血圧下降に続いて, 長い血圧上昇のあることが特徴

で, Yohimbine は短い血圧下降のみを示し, また Reserpine のごとく一定の潜伏期後に持続的な血圧下降のあるのと異つていた。

⑥ ウサギの耳介血管にたいしては Rhynchophylline のみが拡張作用を有していた。

⑦ ウサギ摘出腸管にたいしては三者ともに抑制的であるが, Yohimbine のみが低濃度で緊張上昇をみとめた。

⑧ ラット摘出子宮にたいしては Rhynchophylline のみが縮小作用をみとめた。

⑨ Rhynchophylline のウサギの ECG にたいする影響をみると, 抑制的にはたらくが, Reserpine のごとき潜伏期や持続的な抑制作用は有しなかつた。

2) Rhynchophylline の化学構造を Indole 誘導体との関係において考察して, Oxindole 誘導体の向精神薬としての可能性について論及した。

懇切なる御指導および御校閲をいただいた赤羽治郎教授に感謝いたします。Rhynchophylline の抽出および構造に関して御指導, 御教示をいただいた乙卯研究所の近藤平三郎博士, 野副利一博士に御礼申し上げます。

本論文の要旨は, 昭和33年11月30日, 日本薬理学会第19回関東部会(於慶応大学医学部)において発表された。

文 献

- ① Himwich, H. E.: *Tranquillizing Drugs*, 1957 (熊谷洋訳, トランキライザー, 1958) ② Garattini, S., and Ghetti, V.: *Psychotropic Drugs*, 1957 ③ Osmond, H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66, 418, 1957 ④ 佐野 勇: *精神経誌*, 60, 1, 1958 ⑤ 竹村堅次: *精神経誌*, 60, 788, 1958 ⑥ Stoll, W. A.: *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 60, 279, 1947 ⑦ 佐野 勇: *最新医学*, 11, 1483, 1956 ⑧ 佐野 勇: *最新医学*, 13, 1687, 1958 ⑨ 佐野 勇・他: *精神経誌*, 59, 770, 1957 ⑩ 刈米達夫: *植物成分の化学*, 第2版, 1954 ⑪ 刈米達夫・木村雄四郎: *和漢薬用植物学*, 第4版, 1939 ⑫ 鈴木真海訳: *頭註国薬本草綱目*, 第6冊, 1929 ⑬ 渡辺幸三: *日本東洋医学会誌*, 5, 3, 21, 1955 ⑭ 大塚敬節・他: *漢方診療の実際*, 1954 ⑮ 竜野一雄: *漢方処方集*, 1957 ⑯ 大塚敬節: *日本東洋医学会誌*, 5, 3, 39, 1955 ⑰ 藤井克介: *信州医誌*, 6, 609, 1956 ⑱ 近藤平三郎・福田鉄雄・冨田真雄: *薬誌*, 48, 321, 1928 ⑲ 町田 信: *東京医誌*, 45, 939, 1931 ⑳ 近藤平三郎・野副利一: *乙卯研究所年報*, 7, 12, 1956 ㉑ 野副利一: *乙卯研究所年報*, 9, 13, 1958 ㉒ 小林芳

人: 薬理学実習講義, 第6版, 1955 ⑳福原 武: 生理学実験法, 第2版, 1956 ㉑赤松宗二・国香哲三郎: 長崎医誌, 6, 333, 1928 ㉒保利 昇: 長崎医誌, 9, 710, 1931 ㉓山内 正: 岡山医誌, 39, 1789, 1927 ㉔山内 正: 岡山医誌, 40, 1220, 1928 ㉕Nickerson, M.,: Pharmacol. Rev., 1, 27, 1949 ㉖Shaw, E., Woolley, D. W.,: J. Biol. Chem., 203, 979, 1953 ㉗Bein, H. J.,: Pharmacol. Rev., 8, 435, 1956 ㉘Woolley, D. W., Shaw, E.,: J.

Pharmacol. Exp. Therap., 111, 43, 1954 ㉙Cerletti, A., Rothlin, E.,: Nature, 176, 785, 1955 ㉚Axelrod, J., Brady, R. O., Witkop, B., Evarts, E. V.,: Ann. N. Y. Acad. Sci., 66, 435, 1957 ㉛城戸良之助・他: 塩野義研究所年報, 6, 171, 1956 ㉜Brown, B. B., Feldman, R., Braun, D. L.,: Amer. J. Psychiat., 111, 837, 1955 ㉝Kuhn, R.,: Schweiz. Med. Wschr., 87, 1135, 1957