

# 結核

第八卷 第四號

昭和五年四月二十四日發行

原 著

「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響 (第一報)

規那「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響及ビ

其化學構造トノ關係ニ就テ

東京市療養所(所長醫學博士田澤鏢二)

醫學士 寺 尾 殿 治

内容目次

緒言

第一章 術式

第一項 培養液

第二項 菌株ノ選擇

第三項 菌苔ノ秤量

第二章 A、規那「アルカロイド」總論

B、規那「アルカロイド」ノ結核菌ノ發育ニ及ボス影響各論

第一項 「チンシヨニン」

第二項 「チンシヨニヂン」

原 著 寺尾II「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

第三項 「ヒニン」

第四項 「ヒニヂン」

第五項 鹽酸「チンシヨニン」

第六項 鹽酸「チンシヨニヂン」

第七項 鹽酸「ヒニン」

第八項 a、鹽酸「ヒニヂン」

b、硫酸「ヒニヂン」

第九項 硫酸「ヒドロチンシヨニヂン」

第十項 硫酸「ヒドロヒニン」

第十一項 鹽酸「エチルヒドロクブレイン」

C、規那「アルカロイド」ヲ構成セル核ニ類似セル化學構造  
ヲ有スル物質ノ發育ニ及ボス影響

第十二項 鹽酸「ピリヂン」

第十三項 鹽酸「ピノリン」

第十四項 硫酸「スパルテイン」

第十五項 「マトリン」

第三章 規那「アルカロイド」ノ發育阻止作用ト其化學構造トノ關係

## 緒 言

Morgenroth ガ「ヒドロクブレイン」誘導體ガ肺炎菌ニ對シテ動物體內ニ於テ將又試験管内ニ於テ特異性殺菌力ヲ有スル事ヲ示スヤ Wright ハ歡喜シテ之レ實ニ藥物治療史上特筆大書スベキ一大標識ナリト讚仰シ、爾來規那屬「アルカロイド」ノ諸種ノ細菌ニ對スル滅殺力或ハ發育阻止力ニ關スル文獻ハ實ニ汗牛充棟モ雷ナラズト稱スルモ過言ニ非ザルナリ。臨牀上結核患者ニ解熱藥トシテ「ヒニン」ヲ又強壯劑トシテ規那皮ヲ普ク使用スト雖モ、規那「アルカロイド」ノ結核菌其物ニ對スル作用ハ未ダ審ナラズ。余ノ淺學ニヨリテハ未ダ文獻上ニ見エズ。恐クハ結核菌ノ發育ハ頗ル緩慢ニシテ他種細菌類ノ如ク多クハ略々一晝夜ニシテ發育ノ極度ニ達スルモノト同日ニ論ジガタキ等ノタメ先人ノ遺殘シタルトコロナルベシ。余ハ菲才ヲ願ミズ規那「アルカロイド」ノ結核菌ニ及ボス影響奈何ヲ知ラムト欲シ辛ウジテ七種ヲ入手シ試験シ得タリ。而シテ其結果試験管内ニテハ相當強力ナル發育阻止力ヲ有シ而モ其化學構造ト可ナリ整然タル關係アルヲ發見シタルヲ以テ爰ニ報告スルモノナリ。

## 第一章 術 式

### 第一項 培養液

余ハ四%ノ「グリセリン」肉汁ニ希望スル「モル」液ノ十分一濃度ノ「アルカロイド」水溶液ヲ豫メ無菌的ニ製シタルモノノ一定量ヲ注加シテ「グリセリン肉汁モル液」ヲ作りタリ(黒屋<sup>①</sup>)。而シテ濃度ヲ異ニスル毎ニ「ビペット」ヲ新ニセリ。今

- 第一項 「ピノリン」核ノ置換基ニヨル影響
  - 第二項 「ビスクリヂン」核ノ「ヴィニール」基ノ不飽和性ニヨル發育阻止影響
  - 第三項 遊離鹽基ト其鹽類トノ比較
  - 第四項 化學構造上立體的關係ノ影響
  - 第五項 規那「アルカロイド」ヲ構成セル部分核ノ發育阻止作用
- 第四章 結 論

第一表

「グリセリン」肉汁「アルカロイド」培養液稀釋法

組 番 號	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
「アルカロイド」培養液	二百分一	五百分一	千分一	二千分一	五千分一	一萬分一	二萬分一	五萬分一	十萬分一	對照 I	對照 II	對照 III
「グリセリン」肉汁	5	8	9	9	9	9	9	9	9	5	8	9
「アルカロイド」水溶液	注加量	5	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	「モル」其濃度	百分一	百分一	百分一	二百分一	五百分一	千分一	二千分一	五千分一	一萬分一	0	0
注加スベキ溜水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	1

其内ノ一本ニ就キテ測定シオケリ。即一組同濃度四本ノ内一本ハ培養前後ノPHヲ比色計ニヨリ測定シ、一本ヲ撮影シ他ノ二本ヲ培養後秤量スルニ用キタリキ。尙「アルカロイド」ヲ加ヘタル後ハ其培養液ハ決シテ加熱セズ、凡テノ操作ハ無菌的ニ行フ事ニ忠實ナリキ。是「アルカロイド」ガ加熱ニヨリテ肉汁中ニテ分解シ又ハ變化スルコトヲ慮リタルガ爲ノミ。「アルカロイド」ノ種類ニヨリテハ資料ノ少量ナルタメ又ハ水ニ溶解シガタキ等ノタメニ注加スベキ原水溶液ハ二百分之一、五百分之一、又ハ千分之一「モル」ノ場合アリ。千分之一「モル」ヨリ「アルカロイド」培養液ヲ作ルニハ前記ノ方法ニ

第一表ヲ見ルニ二百分之一「モル」ノ「グリセリン」肉汁培養液ヲ得ムニハ第一組試験管ニハ「グリセリン」肉汁五坫ヲトリ之ニ豫メ滅菌的ニ製シオキタル百分之一「モル」ノ「アルカロイド」水溶液五坫ヲ加フ。第二組五百分之一「モル」液ハ前者八坫ニ後者二坫ヲ、第三組千分之一「モル」ハ前者九坫ニ後者一坫ヲ注加シ第四組以下ノ稀釋ハ何レモ第三組ト同様ナル方法ニヨリ製シ、別ニ對照トシテ「アルカロイド」ヲ加ヘズ唯同量ノ滅菌水ヲ加ヘタルノミノモノヲ三組備ヘタリ。即對照 I ハ第一組ニ對應シ、對照 II ハ第二組ニ、對照 III ハ第三組以下ノモノニ夫々對應セシム。而シテ一組ハ四本ヨリ成リ何レモ同濃度タリ。十二組ヲ以テ一列トナス、何レノ列モ同列ノ培養液ハ凡テ同一條件ニアルガ如ク豫メ作りオキテ後「アルカロイド」培養液ヲ製シタルヲ以テ菌ノ發育上考慮スベキハ前記ノ三對應ヲ夫々比較セバ大誤ナカルベシ。「アルカロイド」ヲ注加スル以前ノ培養液ノPHハ七・〇トシ時ニ六・九又ハ六・八トス。「アルカロイド」ヲ加ヘテ後菌ヲ接種スル前ニ再ビ各組ノPHヲ

準ジテ製セラレドモ二百分の一又ハ二千分の一「モル」水溶液ヨリ五百分の一又ハ五千分の一「モル」培養液ヲ製セムニハ第一組ニ於テ肉汁五坵ニ三・三坵ノ「アルカロイド」水溶液ヲ加ヘ對照一ニモ溜水三・三坵ヲ加フベシ。又五百分の一「モル」水溶液ナルトキハ第二組ノ肉汁八坵ニ其二・七坵ノ「アルカロイド」水溶液ヲ加フレバ千分の一「モル」培養液ヲ得ラレ從ツテ對照ニモ溜水二・七坵ヲ加フルハ勿論ナリ。

第二項 菌株ノ選擇

本試驗ヲ行フニ當リ培養上好都合ナル菌株ヲ得ムコトヲ期シ自ラ三十五名ノ肺結核患者ノ喀痰中ヨリ分離培養ヲ行ヒタレ

第二表  
「フランクフルト」株ノ發育  
トPHトノ關係

培養液ノPH		發育セ ル菌 量	培養液ノPH		發育セ ル菌 量
接種前	培養後		接種前	培養後	
4.0	4.1	0.2	6.6	7.5	46.9
4.2	4.2	0.2	6.8	7.5	55.0
4.4	4.4	0.2	7.0	7.4	48.3
4.6	4.6	0.2	7.2	—	36.4
4.8	5.2	5.7	7.4	7.6	26.6
5.0	7.2	23.0	7.6	8.0	27.5
5.2	6.5	32.6	7.8	—	15.6
5.4	7.2	49.5	8.0	8.0	11.8
5.6	7.1	49.6	8.2	8.2	9.4
5.8	7.2	58.9	8.4	7.9	7.1
6.0	6.9	43.5	8.6	7.9	4.4
6.2	6.7	58.0	8.8	8.0	2.2
6.4	7.0	52.5	9.0	8.2	1.7

ドモ正確ナル試驗ニハ培養ニ十分馴致シタル株ヲ選ブヲ得策ナリト考ヘタルニヨリ所謂「フランクフルト」株ヲ用キタリ。本株ハ我等ノ研究室ガ北里研究所ヨリ分讓セラレタルモノナリ。其二白金耳大ノ菌苔ハ中試験管中ニ培養シテ一週間ニシテヨク其液面ヲ掩フニ至ル。今其齡八日ノモノヲPH四・〇乃至九・〇ノ「グリセリン」肉汁ニ接種シテ三週間培養シ菌苔ヲ秤量シテ得タル結果ハ第二表ニ示セリ。即PH四・六%マデハ全然發

育セズ四・八ヨリハ發育シ始メPHガ増大スルニ從ヒ漸次良好トナリ五・四ヨリハ頓ニ盛トナリ多少ノ増減ハアレドモ七・〇マデハ其發育ノ狀ハ略々同程度ナルヲ示ス。然レドモ七・二トナレバ既ニ頽勢ヲ示シ満性ヲ増ス毎ニ著シク衰ヘ九・〇ニ至リテハ今ヤ氣息奄々タルノミ。而シテ發育セルモノハ其培養液ハ初メ酸性ノモノハ満性ニ近付キ、満性ナリシモノハ酸性ニ近付カムトスル傾向アルヲ見ルベシ。

尙本試驗中同列ニ接種スル菌齡ハ必ズ同齡トシ八日乃至十六日ノ齡ノモノヲ一白金耳宛接種セリ。後章ニ單ニ菌ヲ接種ストアルハ本菌株一白金耳接種ノ謂ナリ。

### 第三項 菌苔ノ秤量

接種セル菌苔ハ一白金耳ナレドモ毎回必ズシモ同大ナラズシテ多少ノ誤差アルハ止ムヲ得ザルナリ。而シテ接種セル菌苔ノ正確ナル重量ヲ知り得レバ最モ好都合ナレドモ實際上ハ不可能ナルト、又成績ヲ判斷スル上ニ於テ殆ド其必要ヲ認メガタキヲ以テ、便宜上接種菌苔ト同齡略々同大ノ菌苔十個ヲ採リテ十分水洗シ乾燥セシメタル後、秤量シテ得タル平均量ヲ以テ同列ノ接種菌量ト看做シ、培養後ノ參考ニ供シタリ。各列ハ三十七度ノ孵竈内ニ三週間培養シタル後夫々濾過紙ヲ以テ濾別シ、殘レル菌苔ヲ溜水ニテ十分ニ洗滌シ、遂ニ「ピウレット」反應ヲ呈セザルニ至リテ濾紙ノマ、乾燥セシム。通常五回洗滌ニテ十分ナリ。次デ濾紙中ノ菌苔ハ攝氏約八十度ノ乾燥器内ニ放置スルコト約二日間ニ及ベバ菌苔ハ極メテ容易ニ濾紙ヨリ剝離シ得ラレ、之ヲ直ニ豫メ重量ヲ知リタル秤量瓶中ニ移シテ後更ニ二日間鹽化石灰「エキシカトール」中ニ貯ヘテ後秤量ス。カクシテ得タル菌苔ハ十分ニ乾燥シ其重量ハ全ク一定セリ。後章ニ掲グル表中ノ菌苔ノ重量ハ同組ノ試験管二本中ノ菌苔ヲ夫々別々ニ秤リテ得タル平均重量ニシテ兩者間ノ差異ハ概テ僅少ナリキ。而シテ掲ゲタル比率ハ對應セル對照トノ比ヲ百倍シタルモノニシテ即第一組ト對照Ⅰ、第二組ト對照Ⅱ、第三組以下ト對照Ⅲノ各比率ヲ得テ之ヲ百倍セバ對照ノ條件ノ許ニ發育セル正確ナル程度ヲ知り得、更ニ百分率ヲ縱坐標トシ濃度ヲ橫坐標トセバ各藥品特有ノ發育阻止曲線ヲ畫キ得ベシ。又藥品ノ濃度ハ總テ遊離鹽基一瓦分子ヲ標準トナシテ比較シ得ル様ニ企テタルヲ以テ各藥品間ノ效力ヲ檢定スルニ最合理的ナリト信ズルナリ。又 $P_{H}$ ト結核菌發育トノ關係ヲ考慮シテ培養前後ノ培養液ノ $P_{H}$ ヲ測定シテ第二表ニ照シテ其發育阻止狀況ガ $P_{H}$ ニ由來セザルヤ否ヤヲ判定シタリキ。

## 第二章 A、規那「アルカロイド」總論

現今ノ藥醫上最モ重要ナル位置ニアル各種ノ規那皮ハ茜草科植物 *Cinchona* 屬及 *Remijia* 屬ニシテ、其樹皮中ニハ多量ノ「アルカロイド」ヲ含有セリ。今日マデニ知ラレタル規那「アルカロイド」ハ二十餘種ノ多數ニ及ベリト雖、其多クハ合

量ノ微ナルト又分離困難ニシテ而モ用途少キ等ノタメニ販賣セラル、モノハ少ク、余ノ試験ニ供シタルハ次ノ七種ニ過ギズ。即「チンシヨニン」、「チンシヨニチン」、「ヒニン」、「ヒニチン」、「ヒドロチンシヨニチン」、「ヒドロヒニン」、「エチルヒドロクブレイン」之ナリ。最後ノ「エチルヒドロクブレイン」ハ天然ニ存セズ人工ニヨリテ得ラレ、Remijn 又ハ Opiochin ト稱シ醫藥ニ供セラル、モノナリ。

元來規那皮ノ原産地ハ南米 Andes 連山ナレドモ十七世紀中葉ヨリ Europa ニ於テ解熱藥トシテ稱用セラレ、十八世紀ニ入りテハ益々其用途ヲ増シ、和蘭政府ガ原産地ノ優良種ヲ Java ニ移植シ銳意品種改良ニ努力シタル結果遂ニ世界市場ニ覇ヲ稱フルニ至レルモノナリ。現今栽培セラル、原料植物ハ主トシテ C. Ledgeriana, C. succinbra ノ二種ナリトス。

規那皮中ニ含メル特有ノ「アルカロイド」中最モ普通ナルモノハ「チンシヨニン」、「チンシヨニチン」、「ヒニン」、「ヒニチン」ノ四種ニシテ、何レモ水ニハ溶解シガタキモ其鹽類ハ可溶ナリ。

全規那「アルカロイド」中、化學構造上其根幹ヲナスモノハ「チンシヨニン」ニシテ前記各種ノ「アルカロイド」ハ何レモ理

論上之ヨリ誘導シ得ベキモノナリ。

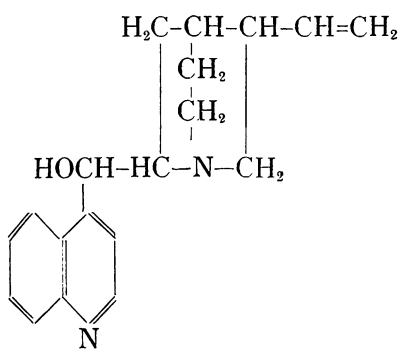
「チンシヨニン」ハ「カルビノール」ノ二個ノ水素原子ガ夫々「ヒノリン」核ト  $\beta$ -Vinyl-gruppe ヲ有セル所謂 Chinucidin 核トニヨリテ置換セラレタル形ヲ有シ上ノ如キ結構式ヲ與ヘラル。

又規那「アルカロイド」ヲ構成セル部分核ニ類似セル骨格ヲ有スル物質「ピリヂン」、「ヒノリン」、「スバルテイン」、「マトリン」ニ就テモ試験セリ。

### B. 規那「アルカロイド」ノ結核菌ノ發育ニ及ボス影響各論

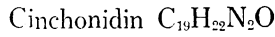
#### 第一項 「チンシヨニン」 Cinchonin $C_{19}H_{22}NO$

稜柱又ハ針狀ニシテ  $F_p. 264^{\circ}$ ,  $[a]_D^{20} + 223$ . ヲ示ス。冷水ニハ二十度ニ於テ



Cinchonin  
(Cinchonidin)

第 四 表

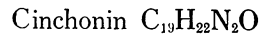


齡 12 日 接種菌平均量 0.4 瓩

「グリセリン」 肉 汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノ PH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:5,000	5.2	14.4	7.0	7.4
1:10,000	34.0	83.3	7.0	7.6
1:20,000	46.6	111.6	7.0	7.5
1:50,000	54.9	131.4	7.0	7.6
1:100,000	43.1	103.1	7.0	7.5
1:200,000	47.9	114.6	7.0	7.5
1:500,000	46.1	110.3	7.0	7.5
1:1,000,000	35.3	84.4	7.0	7.4
1:2,000,000	36.6	87.5	7.0	7.5
對 照 I	55.7	—	7.0	7.3
對 照 II	40.8	—	7.0	7.4
對 照 III	41.8	—	7.0	7.5

原 著 寺尾 II「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

第 三 表

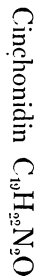


齡 11 日 接種菌平均量 0.3 瓩

「グリセリン」 肉 汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノ PH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:5,000	11.6	43.0	6.8	7.4
1:10,000	26.3	75.2	6.8	7.4
1:20,000	40.4	87.8	6.8	7.5
1:50,000	44.8	97.4	6.8	7.5
1:100,000	58.4	127.1	6.8	7.5
1:200,000	46.4	101.0	6.8	7.5
1:500,000	46.2	100.4	6.8	7.5
1:1,000,000	49.6	108.0	6.8	7.5
1:2,000,000	38.2	83.1	6.8	7.5
對 照 I	26.9	—	6.8	7.5
對 照 II	34.9	—	6.8	7.5
對 照 III	46.0	—	6.8	7.5

三六七〇分ニ溶ケ沸騰水ニハ二五〇〇分ニ溶解ス (Hesse (2))。  
水ニ難溶ナルヲ以テ既記培養液ノ製法ニ從ヘバ最大「モル」培養液ハ五千分之一「モル」ニシテ之ヨリ二百萬分之一「モル」マデノ培養液ヲ作り之ニ十一日齡菌ヲ一白金耳宛接種三週間三十七度ノ孵籠内ニ培養シ處理シタル成績ハ第三表ノ如シ。即チ二萬分之一「モル」以上ハ阻止力アリ。

第二項 「チンシヨニヂン」



「チンシヨニン」ノ立體異性體ニシテ酒精ヨリ結晶セシメタルモノハ硝子様光澤アル巨大無色無水ノ結晶ヲナシ [P. 207°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -11.1°。ヲ示シ、Hesse ニヨレバ十三度ニテハ一六八〇分ノ水ニ、又 Skraup (2) ニヨレバ十一・五度ニテ五二六三分ノ水ニ溶解ス。  
「チンシヨニン」ノ場合ト同様ニシテ其五千分之一、乃至二百萬分之一「モル」培養液ニ十二日齡菌ヲ接種、培養後ノ成績ハ第四表ノ如シ。即チ

五千分之一「モル」液ニテハ其阻止作用ハ「チンシヨニン」ヨリモ強ケレドモ一萬分之一「モル」液ニ於テハ大ニ弱リ二萬分之一「モル」以下ノ濃度ニ於テハ阻止力ハ全然消失セルヲ示セリ。

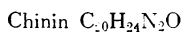
第三項 「ヒニン」 Chinin  $C_{20}H_{24}N_2O_2$

「ヒニン」ハ規那「アルカロイド」中最重要ナルモノニシテ一八二〇年 Pelletier u. Caventou 等ニヨリテ「チンシヨニン」ト同時ニ發見セラレタリ。其鹽類ニ「アルカリ」ヲ加フレバ無水又ハ三分子ノ結晶水ヲ加ヘテ析出シ、前者ハ十五度ニ於

テ一九六〇分ニ、後者ハ一六七〇分ノ水ニ溶解シ熱水ニハ稍々易溶ナリ (Hesse)。而シテ無水物ハ  $Fp. 177^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +158.20^\circ$  ニシテ結晶水ヲ有セルモノハ  $Fp. 57^\circ$  ヲ示ス。

多クノ業績ニヨレバ「ヒニン」ハ純酵素ニ依リテ起ル分解ヲ阻止シ、又「フェノール」ニ劣ルト雖、滅菌力及ビ制腐作用ヲ有ス。但シ絲狀菌ハ「ヒニン」液中ニ發育シ得ト云フモ原生動物ニ對スル滅殺力ハ強力ニシテ「マラリア、プラスモヂウム」ニ對シ特效ヲ有ス。

第五表



齡 8 日 接種菌平均量 0.1 庭

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノ PH	
	重量庭	發育%	接種前	培養後
1:2,000	0.1	0.5	7.1	7.1
1:5,000	0.4	2.0	7.0	7.2
1:10,000	6.0	21.8	7.0	7.5
1:20,000	7.4	26.9	7.0	7.4
1:50,000	17.6	64.0	7.0	7.4
1:100,000	16.6	60.3	7.0	7.4
1:200,000	23.3	84.5	7.0	7.6
1:500,000	21.1	76.7	7.0	7.5
1:1,000,000	19.8	72.0	7.0	7.5
對 對 I	21.3	—	7.0	7.5
對 照 II	20.1	—	7.0	7.5
對 照 III	27.5	—	7.0	7.5

其二千分之一乃至百分之一「モル」培養液ニ齡八日菌ヲ接種培養シタル結果ハ第五表ノ如シ。即チ五千分之一「モル」迄ハ殆ンド發育セザレドモ一萬分之一、及ビ二萬分之一「モル」養液ニ於テハ稍々發育スルノミニシテ阻止力相當ニ強シ。又五萬分之一、及ビ十萬分之一「モル」液中ニテモ多少阻止サルレドモ夫以下ニテハ著シカラズ。

第四項 「ヒニチン」 Chinidin  $C_{20}H_{24}N_2O_2$

「ヒニチン」ノ立體異性體ニシテ結晶水ヲ含ミテ柱狀ニ析出シ無水物ハ  $Fp. 171.5^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +243.5^\circ$  ニシテ其化學的反應、性狀



第七表

Cinchonin hydrochlorid  $C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl + 2H_2O$ 

齡 15 日 菌平均量 0.14 疋

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量疋	發育%	接種前	培養後
1:200	0.1	0.3	6.8	6.8
1:500	0.2	0.5	6.9	6.8
1:1,000	0.3	0.8	7.0	6.9
1:2,000	4.3	11.5	7.0	7.0
1:5,000	11.1	29.7	7.0	7.8
1:10,000	22.4	62.7	7.0	7.7
1:20,000	31.6	84.5	7.0	7.6
1:50,000	29.2	78.1	7.0	7.6
1:100,000	37.3	99.7	7.0	7.8
對照 I	37.0	—	7.0	7.6
對照 II	39.5	—	7.0	7.8
對照 III	37.4	—	7.0	7.8

第六表

Chinidin  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ 

齡 8 日 接種菌平均量 0.2 疋

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量疋	發育%	接種前	培養後
1:2,000	0.1	0.6	7.1	7.1
1:5,000	2.2	8.2	7.0	7.2
1:10,000	16.3	51.2	7.0	7.4
1:20,000	33.1	104.1	7.0	7.6
1:50,000	21.6	68.0	7.0	7.5
1:100,000	28.2	88.7	7.0	7.6
1:200,000	27.6	86.8	7.0	7.5
1:500,000	22.9	72.0	7.0	7.5
1:1,000,000	33.7	106.0	7.0	7.4
對照 I	17.4	—	7.0	7.5
對照 II	26.3	—	7.0	7.6
對照 III	31.8	—	7.0	7.5

原 著 寺尾II「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

及ビ藥治學的效用ハ殆ンド「ヒニン」ニ近シ。十五度ニ於テ二〇〇〇分ノ水ニ又百度ニテハ七五〇分ノ水ニ溶解ス。其二千分之一乃至百萬分之一「モル」培養液ニ八日齡菌ヲ接種培養シタル成績ハ第六表ノ如シ。即チ二千分之一「モル」ニテハ全然發育セザレドモ五千分之一「モル」ニテハ多少發育シ、一萬分之一「モル」ニテハ僅ニ阻止セラルレドモ二萬分之一「モル」以下ニテハ全然阻止セズト云フモ可ナリ。

## 第五項 鹽酸「チンシヨニン」Cinchonin-

hydrochlorid  $C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl + 2H_2O$ 

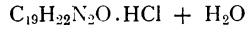
本「アルカロイド」鹽ハ頗ル容易ニ水ニ溶解ス。今其二百分之一乃至五萬分之一「モル」培養液ニ十五日齡ノ菌ヲ接種シテ三週間培養シタル成績ハ第七表ニ示ストコロナリ。

即チ千分之一「モル」液マデハ全然發育セズ。而シテ二千分之一「モル」ニテハ僅ニ發育スレドモ五千分之一「モル」ニテハ著シク阻止サレ、更ニ五萬分之一迄ハ多少ノ發育阻止作用アリ。

## 第六項 鹽酸「チンシヨニデン」

第 八 表

Cinchonidin hydrochlorid



齡 14 日菌接種平均量 0.2 延

「グリセリン」 肉 汁「モ ル」	乾燥セル菌		培養液ノ PH	
	重量延	發育%	接種前	培養後
1:200	1.3	6.7	7.0	7.0
1:500	1.5	4.4	7.0	7.0
1:1,000	1.9	6.5	7.0	7.0
1:2,000	3.8	13.5	7.0	7.2
1:5,000	14.5	50.2	7.0	7.8
1:10,000	16.9	58.4	7.0	7.6
1:20,000	17.0	58.8	7.0	7.8
1:50,000	26.0	90.0	7.0	7.6
1:100,000	28.0	96.9	7.0	7.6
對 照 I	19.5	—	7.0	7.6
對 照 II	32.8	—	7.0	7.6
對 照 III	28.9	—	7.0	7.6

第 九 表

Chinin hydrochlorid



齡 16 日菌接種平均量 0.1 延

「グリセリン」 肉 汁「モ ル」	乾燥セル菌		培養液ノ PH	
	重量延	發育%	接種前	培養後
1:200	0.1	0.2	7.0	6.8
1:500	0.2	0.4	7.0	6.8
1:1,000	0.2	0.2	7.0	6.8
1:2,000	0.9	1.4	7.0	6.9
1:5,000	9.2	14.1	7.0	8.0
1:10,000	21.0	32.2	7.0	7.8
1:20,000	44.8	68.8	7.0	7.8
1:50,000	67.2	103.1	7.0	7.4
1:100,000	56.8	87.2	7.0	7.7
對 照 I	46.3	—	7.0	7.0
對 照 II	58.5	—	7.0	7.6
對 照 III	65.1	—	7.0	7.6

Cinchonidin hydrochlorid  $C_{19}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl + H_2O$

硝子様光澤アル針狀晶ニシテ無水ノモノハ二十度ニ於テハ二十分ノ水ニ溶解シ沸騰水中ニハ容易ニ溶解ス。濃厚ナル溶液ヨリハ二分子ノ水ヲ取リテ石綿様晶トシテ析出スレドモ直ニ一分子ノ水ヲ失フ。

其二百分之一乃至十萬分之一「モル」培養液ニ齡十四日ノ菌ヲ接種シ培養シタル成績ハ第八表ノ如シ。即チ二千分之一「モル」迄ハ略々同程度ニ僅少ノ發育ヲ來シ五千分之一乃至二萬分之一「モル」ニテハ稍々阻止セル狀ヲ窺フベシ。

第七項 鹽酸「セニン」(Chinin hydrochlorid)  
 $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + 2H_2O$

白色針狀晶ニシテ三十四分ノ水ニ溶解ス。其鹽酸鹽ハ硫酸鹽ニ比シ遙ニ容易ニ水ニ溶解ス。原形質毒ニシテ滴蟲ノ如キモノハ二萬倍ノ溶液中ニ於テモ數時間後ニ其運動ヲ絶止セシム。下等植物即チ種々ノ微菌、即腐敗菌、醱酵菌等ニ對シテハ下等動物ニ對スルヨリモ作用弱ケレド

第十 一 表

Chinidinsulfat  
 $\frac{1}{2}[(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 + 2H_2O]$   
 齡 14 日菌接種平均量 0.3 瓩

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:200	0.4	1.3	7.0	7.0
1:500	1.5	6.2	7.0	7.0
1:1,000	1.8	6.9	7.0	7.0
1:2,000	1.8	6.9	7.0	7.0
1:5,000	5.4	20.5	7.0	7.4
1:10,000	8.8	33.6	7.0	7.8
1:20,000	12.3	47.0	7.0	7.8
1:50,000	16.6	63.3	7.0	7.8
1:100,000	46.0	175.0	7.0	7.8
對 照 I	26.5	—	7.0	7.6
對 照 II	23.5	—	7.0	7.8
對 照 III	26.2	—	7.0	7.8

第 十 表

Chinidin hydrochlorid  
 $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + H_2O$   
 齡 18 日菌接種平均量 0.4 瓩

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:2,000	2.6	7.7	7.0	7.6
1:5,000	11.8	21.5	7.0	7.6
1:10,000	39.7	73.1	7.0	7.6
1:20,000	69.6	128.2	7.0	7.4
1:50,000	44.8	82.5	7.0	7.3
1:100,000	49.3	90.8	7.0	7.4
1:200,000	57.1	105.2	7.0	7.4
1:500,000	54.1	99.6	7.0	7.4
1:1,000,000	51.3	94.5	7.0	7.4
對 照 I	33.6	—	7.0	7.4
對 照 II	55.0	—	7.0	7.4
對 照 III	54.3	—	7.0	7.4

原 著 寺尾「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

モ千分之二乃至八ノ「ヒニン」ヲ含ムトキハ微菌ノ發育ハ遏止サル、ト云フ(林<sup>(3)</sup>)。鹽酸「ヒニン」ノ二百分之一乃至十百分之一「モル」培養液ニ齡十六日ノ菌ヲ接種シ(平均量〇・一瓩)培養後ノ成績ハ第九表ノ如シ。即チ二千分之一「モル」迄ハ菌ハ全ク發育セザレドモ五千分之一及ビ一萬分之一「モル」ニテハ著明ノ阻止作用アリ。二萬分之一「モル」ニテモ多少阻止セラル、ヲ見ル。

第八項 a、鹽酸「ヒニン」Chinidin hydrochlorid  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl + H_2O$

光澤アル三稜柱晶ニシテ沸騰水ニハ容易ニ十度ノ水ニハ六二・五分ニ溶解ス。酸性ノモノハ小三稜柱晶ヲナス。「ヒニチン」ノ遊離鹽基ノ千分之一「モル」ヲN10鹽酸ニ溶解シテ其鹽酸鹽溶液ヲ得、之ニヨリテ二千分之一乃至百萬分之一「モル」培養液ヲ作りテ之ニ十八日齡菌ヲ接種培養シタル成績ハ第十表ニ見ルガ如シ。即チ二千分之一「モル」ニテハ僅ニ發育シ、五千分之一「モル」ニテ發育スレドモ阻止サル、コト

著シク一萬分ノ一「モル」ニテハ僅ニ阻止作用アリ。二萬分ノ一「モル」以下ニテハ全ク阻止力ナシト云フヲ得ベシ。

b. 硫酸「ヒニチン」 Chininsulfat  $2C_{20}H_{27}N_3O_2 \cdot H_2SO_4 + 2H_2O$

無色三稜形結晶ニシテ熱湯ニハ容易ニ溶解スレドモ冷水ニハ十五度ニ於テ約一〇〇分ニ溶解スルノミナリ。其二百分  
 之一乃至十萬分ノ一「モル」培養液ニ十四日齡菌ヲ接種培養シタル成績ハ第十一表ノ如シ。即チ二千分ノ一「モル」マデハ  
 極メテ僅ノ發育ヲ遂ゲ五千分ノ一及ビ一萬分ノ一「モル」ニテハ著シク發育ヲ害シ、五萬分ノ一「モル」ニテモ尙且阻止力  
 アラハル、ヲ見ル。

第九項 硫酸「ヒドロチンシヨニヂン」 Hydrocinchoninsulfat  $2(C_{19}H_{21}N_2O) \cdot H_2SO_4 + 11H_2O$

硫酸「チンシヨニヂン」ノ母液ニ酒石酸曹達ヲ加ヘテ析出ス。強酒精ニヨリ析出シタル結晶ハ三稜柱狀ニシテ  $[\alpha]_D^{20} = -98.5^\circ$  ヲ示ス。

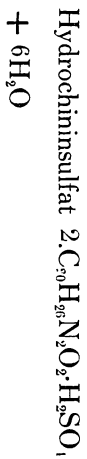
其二百分ノ一、乃至十萬分ノ一「モル」培養液ニ齡十五日菌ヲ接種シ培養シタル成績ハ第十二表ノ如シ。

第十二表  
 Hydrocinchonidinsulfat  
 $\frac{1}{2}[2(C_{19}H_{21}N_2O) \cdot H_2SO_4 + 11H_2O]$   
 齡 15 日菌平均接種量 0.3 瓩

「クリヤリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:200	0.3	1.3	7.0	7.0
1:500	0.6	2.0	7.0	7.0
1:1,000	0.4	1.1	7.0	7.0
1:2,000	0.9	2.4	7.0	7.2
1:5,000	9.6	25.8	7.0	7.8
1:10,000	22.5	60.3	7.0	7.6
1:20,000	27.9	74.8	7.0	7.6
1:50,000	37.2	99.7	7.0	7.6
1:100,000	25.6	68.7	7.0	7.6
對 照 I	23.4	—	7.0	7.6
對 照 II	29.8	—	7.0	7.6
對 照 III	37.3	—	7.0	7.6

即チ二千分ノ一「モル」以上ノ濃度ニ於テハ殆ン  
 ド發育セズ、五千分ノ一「モル」ニテハ著シク阻  
 止シ一萬分ノ一「モル」ニテハ僅ニ阻止作用アレ  
 ドモ二萬分ノ一「モル」以下ニ於テハ阻止力著明  
 ナラズ。

第十項 硫酸「ヒドロピニン」



「ヒドロピニン」ハ二分子ノ水ヲトリテ結晶シ  
 $[\alpha]_D^{17} = -142^\circ$  ヲ示ス。

第十三表

Hydrochinisulfat  
 $\frac{1}{2}(C_{20}H_{26}N_2O_2) \cdot H_2SO_4 + 6H_2O$   
 齡 13 日菌平均接種量 0.3 瓩

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:1,000	0.3	1.8	7.0	6.9
1:2,000	1.3	4.9	7.0	6.9
1:5,000	0.7	2.7	7.0	7.0
1:10,000	6.2	24.2	7.0	7.6
1:20,000	11.3	44.1	7.0	8.0
1:50,000	16.7	65.2	7.0	8.0
1:100,000	14.6	56.7	7.0	7.6
1:200,000	26.7	104.3	7.0	7.4
1:500,000	32.3	126.2	7.0	7.6
對 照 I	17.0	—	7.0	7.6
對 照 II	26.6	—	7.0	7.6
對 照 III	25.6	—	7.0	7.6

第十四表

Aethylhydrocuprein hydrochlorid  
 $C_{19}H_{23}(C_2H_5)N_2O_2 \cdot HCl$   
 齡 16 日菌平均接種量 0.2 瓩

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:200	0.2	0.7	6.9	6.9
1:500	0.2	0.4	7.0	6.9
1:1,000	0.2	0.4	7.0	6.9
1:2,000	0.2	0.4	7.0	7.0
1:5,000	0.6	1.2	7.0	7.0
1:10,000	3.2	6.5	7.0	7.4
1:20,000	12.9	26.0	7.0	7.6
1:50,000	54.7	110.5	7.0	7.8
1:100,000	51.9	104.8	7.0	7.8
對 照 I	27.1	—	7.0	7.4
對 照 II	54.5	—	7.0	7.6
對 照 III	49.5	—	7.0	7.8

原 著 寺尾「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

硫酸鹽ハ六又ハ八分子ノ結晶水ヲ有シ、三稜形ニシテ無水ノモノハ冷水ニ三四八分ニ溶解ス。其千分ノ一、乃至五十萬分ノ一「モル」培養液ニ十三日齡菌ヲ接種シ培養シタル成績ハ第十三表ノ如シ。即チ五千分之一「モル」マデハ殆ンド發育セズ一萬分之一乃至二萬分ノ一「モル」ニテハ著シク阻止シ五萬又ハ十萬分ノ一「モル」ニテハ尙ホ且阻止作用アルヲ見ル。

第十一項 鹽酸「エチルヒドロクプレイン」  
 Aethylhydrocuprein hydrochlorid



「クプレイン」ヲ接觸還元スレバ一分子ノ水素ヲ吸收シテ「チヒドロクプレイン」トナル。之ヲ更ニ「エチル」化スレバ即「エチルヒドロクプレイン」トナル。從ツテ本品ハ天然ニハ存在セズシテ全ク人工的ノモノナリ。Morgenothガ肺炎雙球菌ニ特效アルヲ發見シテヨリ其鹽酸鹽ハOptochin或ハReminト稱シ臨牀上稱用セララル。類白色無臭ノ粉末ニシテ左旋性 $[F_p]_{D^{20}} = -1.200$ ヲ示ス。其二百分ノ一、乃至十萬分ノ一「モル」培養液ニ

十六日齡菌ヲ接種培養シタル成績ハ第十四表ニ掲ゲタリ。即チ二千分之一「モル」マデハ全然發育セズ五十分之一及一萬分之一「モル」ニ於テハ僅微ナル發育ヲ遂ゲ二萬分之一「モル」ニテハ著シク阻止サレナガラモ僅ニ發育スルヲ見ル。然レドモ五萬分之一「モル」以下ノ濃度ニ於テハ阻止力ハ頓ニ消失シテ對照ニ比シテ全ク阻害力ナキヲ示セリ。結核菌ニ對シテモ「エチルヒドロクブレイン」ハ七種ノ規那「アルカロイド」中最モ強キ阻止力ヲ有スルナリ。

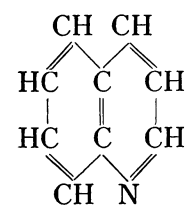
C、規那「アルカロイド」ヲ構成セル核ニ類似セル化學構造ヲ有スル物質ノ

結核菌發育ニ及ボス影響

第十二項 鹽酸「ピリヂン」 Pyridin hydrochlorid  $C_5H_5N \cdot HCl$

「ピリヂン」ハ主トシテ石炭「テール」中ニ存シ無色有臭ノ液體ニシテ水、酒精、「エーテル」ニ溶解ス。K<sub>D</sub> 115.1° 寒冷ニ於テハ針狀ノ結晶ニシテ  $E_p 1.59$  ヲ示ス。d<sub>4</sub><sup>15</sup> 0.989 ナリ。「ピノリン」及ビ「インピノリン」ハ「ピリヂン」ト「ベンツォール」ノ結合シタルモノナレバ諸種「アルカロイド」ノ根源ヲナスト考フルコトヲ得。其鹽酸鹽ノ百分之一乃至五萬分之一「モル」培養液ニ十日齡ノ菌ヲ接種シテ培養後ノ成績ハ第十五表ニ見ルガ如シ。即チ殆ンド發育ニ影響セズト考ヘル。

第十三項 鹽酸「ピノリン」  
Chinolin hydrochlorid  $C_9H_7N \cdot HCl$



「ピノリン」ハ規那「アルカロイド」ノ骨格ノ根源ヲナスモノニシテ「チンシヨニン」ヲ苛性「アルカリ」ト蒸餾シテ得ラル、モノニシテ又石炭「タール」中ニ

第十五表

Pyridin hydrochlorid  $C_5H_5NHCl$

齡 10 日菌接種平均量 0.3 瓩

「クアリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:100	36.4	74.0	6.6	7.4
1:200	62.5	99.2	6.6	7.2
1:500	56.5	86.6	6.8	7.4
1:1,000	58.6	89.9	6.8	7.4
1:2,000	62.0	95.1	6.8	7.3
1:5,000	58.7	90.0	6.8	7.5
1:10,000	61.6	95.9	6.8	7.5
1:20,000	69.6	106.6	6.8	7.2
1:50,000	62.8	96.3	6.8	7.4
對 照 I	49.2	—	6.8	7.3
對 照 II	63.0	—	6.8	7.1
對 照 III	65.2	—	6.8	7.2

第十六表

Chinolin hydrochlorid C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N·HCl

齡 10 日菌接種平均量 0.2 麁

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量麁	發育%	接種前	培養後
1:100	0.2	0.4	6.0	6.0
1:200	0.2	0.3	6.5	6.5
1:500	0.2	0.3	6.7	6.6
1:1,000	0.3	0.5	6.7	6.7
1:2,000	6.7	10.3	6.8	7.3
1:5,000	52.3	80.2	6.8	7.5
1:10,000	62.1	95.2	6.8	7.5
1:20,000	65.0	99.7	6.8	7.3
1:50,000	69.9	107.3	6.8	7.1
對 照 I	49.2	—	6.8	7.3
對 照 II	63.0	—	6.8	7.1
對 照 III	65.2	—	6.8	7.2

存シ、或ハ「アニリン」ヨリ簡單ニ合成セラル、モノナリ。無色特有ノ臭氣アル液體ニシテ其 Kp. 23°C—23°C フ示ス。  
「ナフタリン」ノα位置ノ一個ノ炭素ガ窒素ヲ以テ置換セラレタルガ如キ構造ヲ有ス。  
其鹽酸鹽ノ百分之一乃至五萬分之一「モル」培養液ニ十日齡菌ヲ接種培養シタル成績ハ第十六表ノ如シ。  
即チ千分之一「モル」迄ハ全然發育セズ。二千分之一ニテハ著明ニ發育ヲ阻止スレドモ五千分之

一「モル」以下ノ濃度ニ於テハ次第ニ阻止力ヲ失フ。

第十四項 硫酸「スバルテイン」 Sparteinulfat (C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

「スバルテイン」ハ或種ノ荳科植物 *Spartium Scoparium*, *Lupinus luteus*, *L. niger* 等ニ含有セラルル「アルカロイド」ニシテ無色特異臭ヲ有セル油ニシテ Kp. 311°, (Z)<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>ヲ示シ 結晶性硫酸鹽ヲ作ル。其構造ハ未解決ナレドモ多クノ學者ノ意見ハ「ヒスクリチン」ヲ母體トセルモノナリト一致セリ。今 Mourou 及ビ Valour (4) ノ構造式ヲ示サンニ上掲ノ如シ。

其百分之一乃至五萬分之一「モル」培養液ニ齡八日菌ヲ接種培養後ノ成績ハ第十七表ノ如シ。即チ百分之一乃至五萬分之一「モル」ニテハ著シキ阻止作用アリ。次第ニ發育シテ五千分之一「モル」以下ノ濃度ニ於テハソノ影響ハ全然消失ス。

第十五項 「マトリン」 Martin C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O

原 著 寺尾「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

第十八表

Matrin C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O

齡 14 日菌接種平均量 0.2 瓩

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:500	11.0	53.7	7.0	7.5
1:1,000	12.9	39.6	6.9	7.4
1:2,000	17.0	62.3	6.9	7.3
1:5,000	18.1	66.3	6.9	7.3
1:10,000	15.5	56.8	6.9	7.3
1:20,000	25.1	92.0	6.9	7.4
1:50,000	18.4	67.4	6.9	7.5
1:100,000	20.2	73.7	6.9	7.6
1:200,000	24.0	88.0	6.9	7.5
對照 I	20.5	—	6.9	7.5
對照 II	32.6	—	6.9	7.5
對照 III	27.3	—	6.9	7.5

第十七表

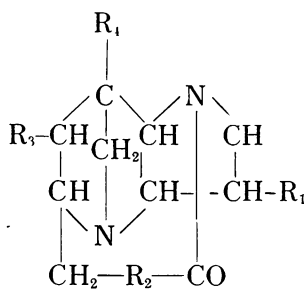
Sparteinsulfat C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

齡 8 日菌平均接種量 0.3 瓩

「グリセリン」 肉汁「モル」	乾燥セル菌		培養液ノPH	
	重量瓩	發育%	接種前	培養後
1:100	5.1	10.0	5.4	7.2
1:200	6.1	8.7	6.6	7.5
1:500	11.1	15.3	7.0	7.5
1:1,000	26.4	36.4	7.0	7.5
1:2,000	64.2	88.4	7.0	7.4
1:5,000	74.2	102.2	7.0	7.2
1:1,0000	73.9	101.8	7.0	7.0
1:20,000	73.6	104.4	7.0	7.1
1:50,000	73.9	101.8	7.0	6.8
對照 I	51.0	—	7.0	7.1
對照 II	70.2	—	7.0	7.0
對照 III	72.6	—	7.0	7.3

原 著 寺尾「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

「マトリン」ハ長井長義氏ニヨリ漢藥苦參即本邦產豆科植物「Sophora flavescens」ノ根ヨリ發見セラレタル「ルバニン」ノ異性體ナリ。無色ノ柱狀晶ニシテ Fp. 76°, (α)<sub>D</sub> +39.11°ヲ示ス。



近藤、落合兩氏<sup>(5)</sup>ノ研究ノ結果「ヒスクリヂン」様母核ヲ有スルコトヲ決定セラレタルモノニシテ上掲ノ如シ。

今遊離鹽ノ五百分之一乃至二十萬分之一「モル」培養液ニ齡十四日菌ヲ接種培養後ノ成績ハ第十八表ノ如シ。即チ他ノ「アルカロイド」ニ比シテ其發育阻止力ハ著明ナラザレドモ濃厚ナル液中ニ於テハ多少ノ發育阻止力アルコトヲ知ルニ足レリ

第三章 規那「アルカロイド」ノ發育阻止

作用ト其化學構造トノ關係

規那「アルカロイド」ヲ比較スルニハ其化學構造ノ最モ基礎ヲナス形ヲ有スル「チンシヨニン」ヲ



適應症  
 肺結核、殊に纖維  
 素乾酪性型(空胸の有無を問はず)  
 外科的結核  
 小兒肺結核及  
 肺門腺結核

# Gamelan

ガメラン

ガメランは頗る緩和に作用する

結核の脂肪抗體療法  
 (非特異性脂肪體刺戟療法)  
 劑にして奏效顯著なるを知らる……

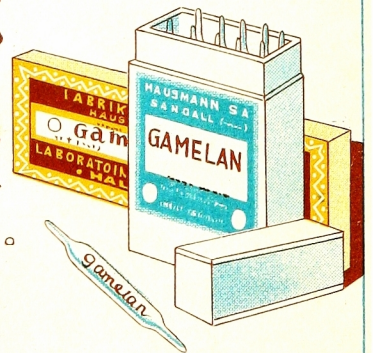
用法 一週二回の皮下注射  
 一週三回の塗擦法による……

咳嗽喀痰の減少、發熱の降下、月經來潮恢復、骨の新生、食餌を變更せざるも著明の體重増加等の佳徴を呈す。これ結核菌の毒力、増殖力及中毒性作用の滅殺せられたるを示すものなり。

ガメラン療法の本質的特長は、局所的及全身的反應を呈せざることなり……

ガメランは各種の結核に應用して危険なき良製劑なるを知らる。

包裝 注射用 5.0錠 10管 ¥8.30  
 塗擦用 10錠 ¥4.20



三共株式會社

# 結核と食慾

結核患者に來る食慾不振者にエデラを與ふれば、兩三日にして效果現はれ、榮養亦漸次恢復して體重の増加、活力増進を見ること多數實驗家の承認せらるゝ所なり。

## 食慾亢進劑 **エデラ**

— 集 成 —

包裝 { 25瓦—¥ 3.00  
100瓦—¥11.00  
450瓦—¥45.00

**エデラ** は動物の肝臓 膵臓 甲状腺より集成せられたるものにして、各臓器固有の酵素、及びホルモンを含有す。

# 腸結核下痢と

## **アドソルビン**

好評噴々たる新吸着劑

阿片劑及び收斂劑の效果なき場合に於てもアドソルビンはよく奏效するを知らる。他の吸着劑に比して用量小にして服用容易色調佳良、吸着力強大なり。

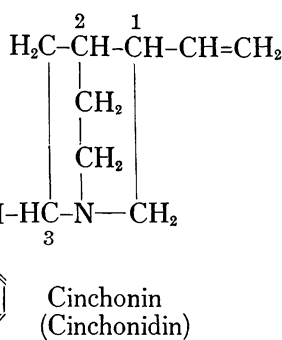
用量 腸結核の場合 一日9.0瓦内外

大量入包裝新發賣 { 450瓦—¥ 1.50  
2,500瓦 ¥ 5.50  
5,000瓦—¥10.00

東京・大阪 三共株式會社 臺北・紐育

母體ト考フベシ。即チ「チンシヨニン」ハ一個ノ Cinchon 核ト一個ノ  $\beta$ -Vinylchinquidin 核トガ「カルビノール」基ニヨリ結合セラレタルガ如キ形ヲ有ス。次ニ掲ゲタルガ如ク 1 2 3 4 ノ四箇ノ不齋性炭素ヲ有シ且「ヒスクリヂン」核ノ N モ亦不齋性ナリト考ヘ得ルヲ以テ理論上成立シ得ル立體異性體ノ數ハ頗ル多キ理ナレドモ今日マデニ發見セラレタル天然ノ異性體ハ「チンシヨニヂン」唯々一種ノミナリ。

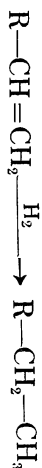
「ヒニン」ハ「チンシヨニン」ノ「ヒノリン」核ノ 6' ニ存スル炭素ガ  $\text{OCH}_2$  基ニ結合シ「クブレイン」ハ同炭素ガ  $\text{OH}$  基ニ結合シタル形ヲ有セリ。又「ヒニヂン」ハ「ヒニン」ノ既知ノ唯一ノ立體異性體ニシテ其



「ヒニン」ニ對スル關係ハ「チンシヨニヂン」ノ「チンシヨニン」ニ對スル關係ト同様ナリト考ヘララルナリ。Rabe ⓐ King & Palmer ⓑ 等ノ研究ニヨレバ「チンシヨニン」、「チンシヨニヂン」或ハ「ヒニン」、「ヒニヂン」ハ主トシテ不齋性炭素 3 ノ立體異性ニ關係スルガ如ク、右旋性ノ「チンシヨニン」ト「ヒニヂン」及ビ左旋性ノ「ヒニン」、「チンシヨニヂン」、「クブレイン」ハ夫々同型ニ屬スベキコトヲ推定セラレタリ。

前記ノ「アルカロイド」ハ凡テ  $\text{—CH=CH}_2$  Vinyl 基ヲ有スルヲ以テ之ヲ還元セバ其二水素加誘導體トナル。即チ「ヒドロヒニン」、及ビ「ヒドロチンシヨニヂン」ハ夫々之ニ對應スル鹽基「ヒニン」及ビ「チンシヨニヂン」ノ「ヴィニール」基ガ「エチール」基ニ變ジ

タルモノニシテ左ノ如シ。



又「エチルヒドロクブレイン」ハ「ヒドロヒニン」ノ  $\text{OCH}_2$  基ヲ  $\text{OCH}_2\text{H}$  ヲ以テ置換セルモノニ相當セリ。以上ノ如キ構造上ノ相違ヲ根據トシテ各「アルカロイド」ノ發育阻止力ヲ次ニ比較スベシ。

第一項、「ヒノリン」核ノ置換基ニヨル影響

今第一圖ニヨリ「ヒニン」ノ發育曲線ヲ「チンシヨニン」及ビ「チンシヨニヂン」ノ夫ニ比較スルニ「ヒノリン」核ニ置換基

OCH<sub>3</sub>ヲ有スル「ヒニン」ノ發育曲線ハ之ヲ有セザル「チンシヨニン」及ビ「チンシヨニチン」ノ夫ニ比シテ「右下リ」即チ阻止力大ナリ。

同様ナル關係ハ「ヒドロヒニン」ト「ヒドロチンシヨニチン」トヲ比較スルモ成立シ、「ベンツオール」核ニ OCH<sub>3</sub>基ヲ有セル前者ノ阻止力ハ強大ナリ。

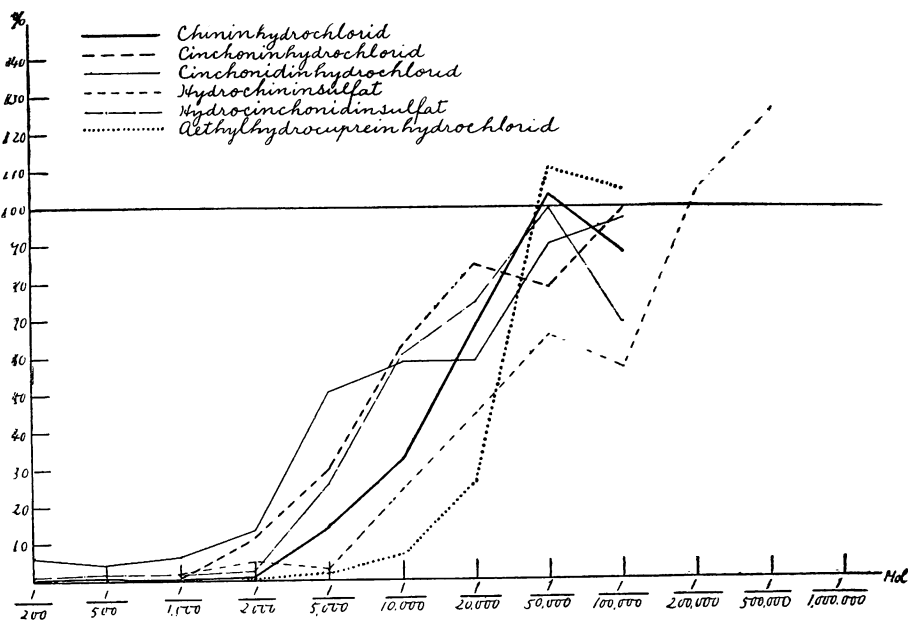
即チ「ヒノリン」核ニ OCH<sub>3</sub>基ノ入りタルモノハ其阻止力ハ強大ナリ。

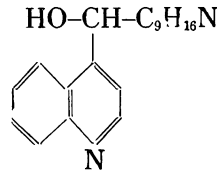
又「チンシヨニチン」、「チンシヨニン」ノ「ベンツオール」核ニ OCH<sub>3</sub>ヲ加ヘタル「アルカロイド」ハ未ダ入手セザルヲ以テ「ヒドロチンシヨニチン」ノ「ベンツオール」核ニ OCH<sub>3</sub>基ヲ置換シタル「エチルヒドロクプレイン」ト元型ノ「ヒドロチンシヨニチン」トヲ比較スルニ其發育阻止ハ前者ニ於テヨリ強キヲ見ル。即チ「ベンツオール」核ニ OCH<sub>3</sub>基ヲ加ヘタル時ハ其阻止力ヲ増大スルヲ知ル。

尙更ニ「ヒドロチンシヨニチン」ニ OCH<sub>3</sub>ヲ加ヘタル「ヒドロヒニン」ト OCH<sub>3</sub>基ヲ加ヘタル「エチルヒドロクプレイン」トヲ比スルニ其阻止力ハ後者ガ大ナリ。即 OCH<sub>3</sub>基ヲ加ヘタルモノハ OCH<sub>3</sub>基ヲ加ヘタルモノヨリハ其發育阻止力ハ強大ナリ(第一圖参照)。

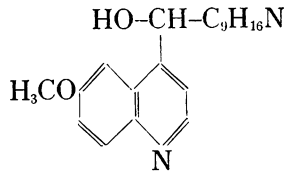
之ノ事實ハ Morgenroth u. Halberstädter (8) ガ肺炎菌ニ就テ驗

第一圖

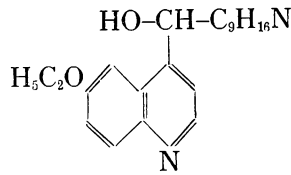




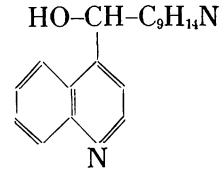
Hydrocinchonidin



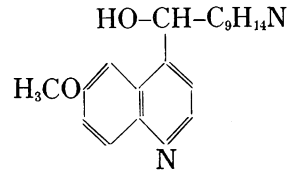
Hydrochinin



Aethylhydrocuprein



Cinchonin  
(Cinchonidin)



Cinin  
(Chinidin)

「エチルヒドロクブレイン」トヲ比較シテ「エチルエーテル」ガ「メチルエーテル」ヨリモ發育阻止力ガ強大ナルヲ知ラル。上ニ構造式ヲ擧ゲテ參考トス。

### 第二項、「ヒスクリヂン」核ノ「ヴィニール」基ノ不飽和性ニヨル發育阻止影響

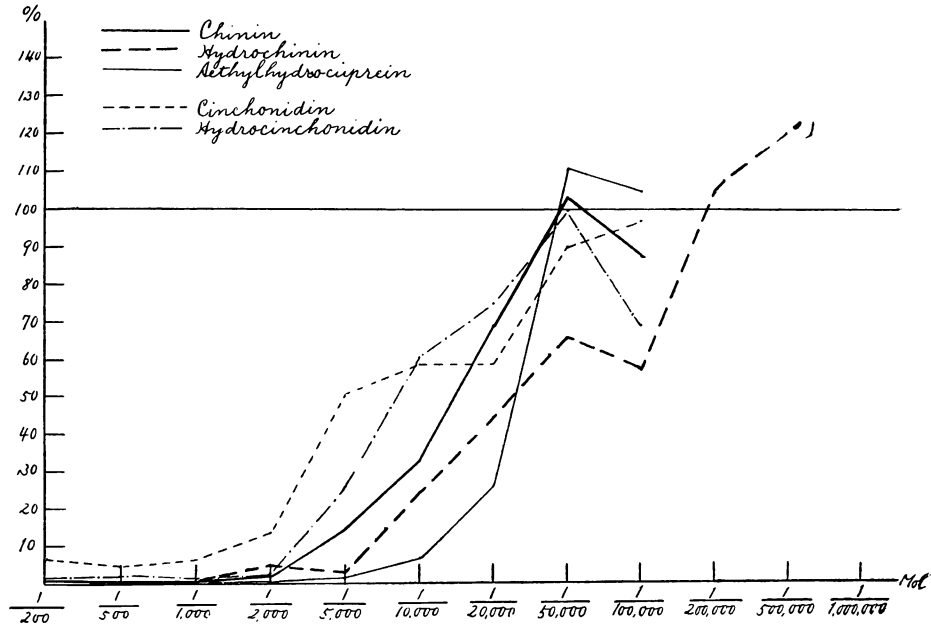
Knud Schroeder<sup>(14)</sup>ハ「ヒニン」ノ「ヴィニール」基ニ一又ハ數個ノ「ハロゲン」原子ヲ附加スルトキハ「インフゾリエン」及ビ細菌ニ對シテ「ヒニン」ノ毒力ハ著シク昂マルコトヲ報告セリ。例ヘバ「ヒニン」、ヂブロム」(-CHBr-CH<sub>2</sub>Br)ハ其強サハ約二倍トナルニ反シ「ヴィニール」基ヨリHヲ減ジタル所謂「デヒドロヒニン」Dehydrochinin (Vinylkette-C=CH)ハ其「インフゾリエン」、「プラスモヂエン」ニ對スル毒力ハ正ニ半減スト云フ。

原 著 寺尾「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響

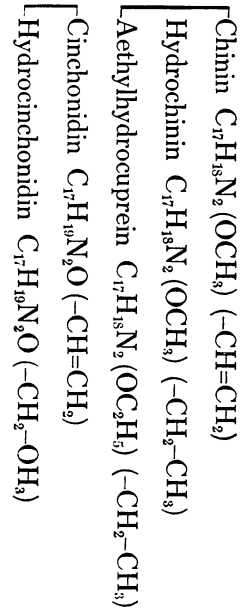
シ Ritz u. Schlossberger<sup>(9)</sup>ガ「ヂフテリア」菌ニ就テ見タルコロコロ又 Bourru 及 Giemsa<sup>(10)</sup>ガ「マラリア」ニ對シテ知レルコロコロ相一致セリ。

更ニ「クブレイン」ノOH基ヲ「アルキル」化シタル場合ニ「アルキル」基ノ炭素數ガ増加スルニ從ヒ其殺菌力ガ増大スル事及ビ「ヂフテリア」菌ニ對シテハ Braun & Schaeffer<sup>(11)</sup>ガ之ヲ證シ黃色葡萄狀菌ニ就テハ Morgenroth u. Tugendreich<sup>(12)</sup>又肺炎菌ニ就テハ Morgenroth u. Bunke<sup>(13)</sup>ガ夫々實驗證明シタルコロロニシテ余ノ實驗ノ結果ニ就テ見ルモ「デヒドロヒニン」ト

第 二 圖



余ノ實驗ニヨルニ第二圖ニ於テ次ノ如ク比較スベシ。



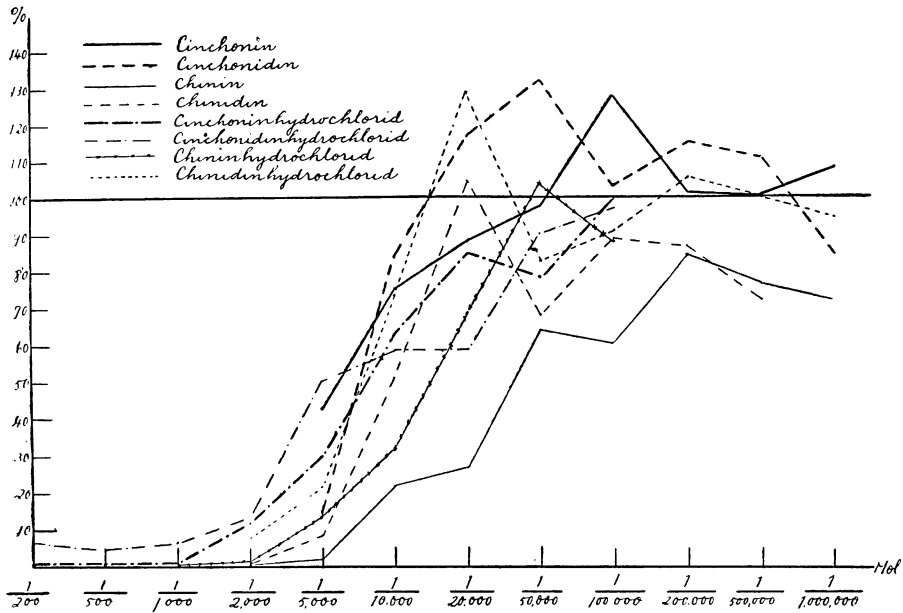
右ノ如ク對比スルニ「ヒニン」ノ「ヴィニール」基ノ二重結合ヲ除去シテH二原子ヲ加ヘタル「ヒドロヒニン」ハ其發育阻止作用ハ前者ヨリ強ク、又「チンシヨニチン」ノ二重結合ヲ除キタル「ヒドロチンシヨニチン」ハ阻止力強シ。即チ之等ノ「アルカロイド」ニ就テ見レバ不飽和ノ化合物ヨリモ飽和セル化合物ニ於テ發育阻止力強キヲ見ル。

第三項、遊離鹽基ト其鹽類トノ比較

第三圖ニ於テ「ヒニン」、「ヒニチン」、「チンシヨニン」、「チンシヨニチン」ト夫々之ニ對應スル鹽酸鹽或ハ硫酸鹽ノ發育曲線ヲ五千分之一「モル」ニテ比較スルニ「チンシヨニン」ヲ除キ、他ノ三者ハ何レモ鹽基ガ其鹽ヨリモ「右下リ」即チ阻止力強大ナルヲ示セリ。Halter(5)ハ「アルカロイド」ノ鹽基ハ細胞ニ對シテハ其鹽類ヨリモ作用強烈ナルハ恐ラク鹽基ハ細胞内ニ侵入スル力強キタメナルベシト云ヘル事實ハ余ノ實驗ニ於テ

第 三 圖

原 著 寺 尾 Ⅱ「アルカロイド」ノ結核菌發育ニ及ボス影響



モ濃厚ナル場合ニ之ヲ稱シ得ベシ。

第四項、化學構造上立體的關係ノ影響

Acton<sup>5)</sup>「リムレン」一般ニ右旋性ノ規那「アルカロイド」ハ「プロトツオア」、二十日鼠ニ對シテハ毒性強ク酵素類ニ對シテハ抑止作用アリ。又血壓及ビ子宮筋ニ對シテハ作用強クレドモ左旋性ニ比シテ麻痺作用ハ劣レリト云フ。

今「ヒニン」ト「ヒニチン」ノ發育曲線ヲ第三圖ニ於テ比較スルニ遊離鹽基ニ於テハ「ヒニン」ハ常ニ強力ナレドモ鹽類ニ於テハ一萬分之一「モル」以上ノ濃度ニテ「ヒニン」ガ勝リ二萬分之一「モル」以下ニ於テハ其關係ハ逆ナリ。

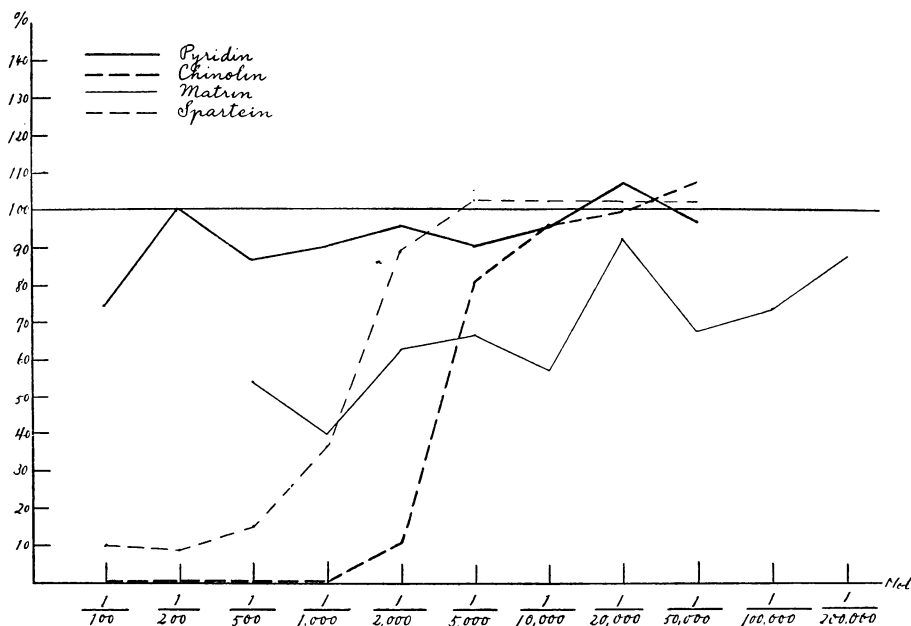
「チンシヨニン」ト「チンシヨニチン」トノ發育曲線ヲ比較スルニ五千分之一「モル」附近ニ於テハ前者ハ長シ一萬分之一「モル」以下ニ於テハ其關係ハ相反スレドモ鹽類ニ於テハ同ジ濃度ニ於ケル強サハ反對ナリ。

以上二組ニ就テ考フルニ立體的構造ノ發育ニ及ボス影響ヲ簡單ニ發見スルコト能ハザルナリ。蓋シ之等ノ「アルカロイド」ハ次ノ如ク何レモ互ニ完全ナル反極體ニアラザレバ之ヲ簡單ニ吟味スルコト能ハザルナリ。

Chinin  $[\alpha]_D^{25} - 158.2^\circ$ ; Chinidin  $[\alpha]_D^{25} + 243.5^\circ$

Cinchonidin  $[\alpha]_D^{25} - 111^\circ$ ; Cinchonin  $[\alpha]_D^{25} + 223^\circ$

第 四 圖



第五項、規那「アルカロイド」ヲ構成セル部分  
核ノ發育阻止作用。

規那「アルカロイド」ノ發育阻止作用ハ其構成セル何レノ核ガ主因トナルカラ試験セムトシテ其根源ヲナス「ピリヂン」、「ヒノリン」、及「ヒヌクリヂン」様核ヲ有セル「マトリン」、「スバルティン」ニ就テ其發育ニ及ボス影響ヲ見タルニ「ピリヂン」ハ全然阻止作用ナク「ヒノリン」ハ最モ強シ。又「マトリン」ヨリモ「スバルティン」ガ阻止力強大ナリ(第四圖)。

即規那「アルカロイド」ノ阻止力ハ「ヒノリン」核ニヨル所少ナカラザルハ明カナレドモ上述ノ如ク「ヒヌクリヂン」ノ「ヴィニール」基ノ不飽和性ノ有無ガ大ナル影響ヲ及ボス事實ヨリ考フレバ「スバルティン」、「マトリン」ノ阻止力ガ比較的弱キニモ拘ハラズ「ヒヌクリヂン」核モ亦阻止力ニ重大ナル役割ヲ演ズル事ハ明カニシテ兩者相俟ツテヨク其阻止作用ヲ發現セシムル事ヲ推定シ得ベシ。

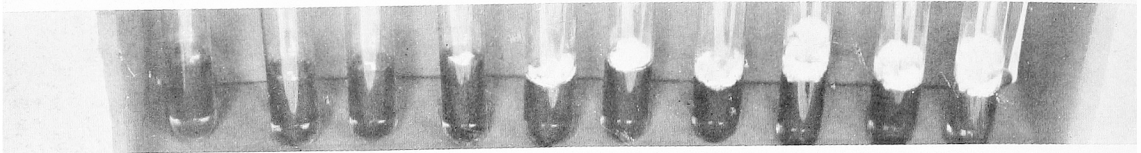
若シ種々ノ「オキシヒノリン」類或ハ「ヒヌクリヂン」誘導體ヲ得バ其關係ヲ一層鮮明ナラシメ得ベク、材料ノ關係上之レ以上追及シ能ハザルヲ遺憾トス。

第四章 結論

余ハ規那「アルカロイド」七種ニ就キテ其結核菌ノ發育阻止力

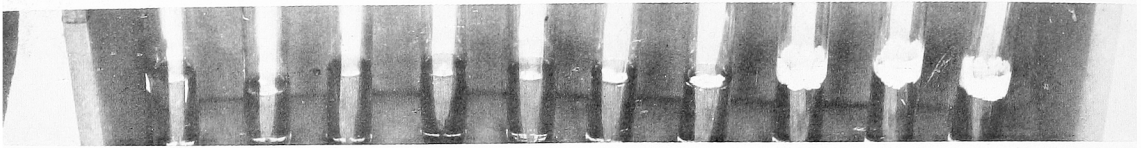


Fig. 1 Chinin



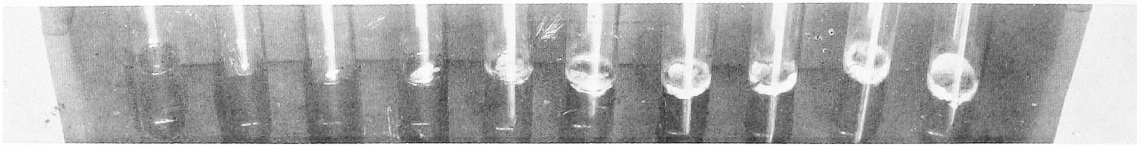
$\frac{N}{200}$     $\frac{N}{500}$     $\frac{N}{1,000}$     $\frac{N}{2,000}$     $\frac{N}{5,000}$     $\frac{N}{10,000}$     $\frac{N}{20,000}$     $\frac{N}{50,000}$     $\frac{N}{100,000}$    Kontroll

Fig. 2 Aethylhydrocuprein



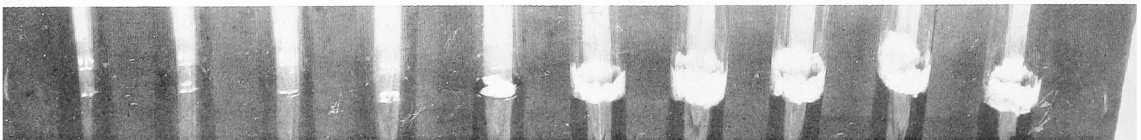
$\frac{N}{200}$     $\frac{N}{500}$     $\frac{N}{1,000}$     $\frac{N}{2,000}$     $\frac{N}{5,000}$     $\frac{N}{10,000}$     $\frac{N}{20,000}$     $\frac{N}{50,000}$     $\frac{N}{100,000}$    Kontroll

Fig. 3 Hydrochinin



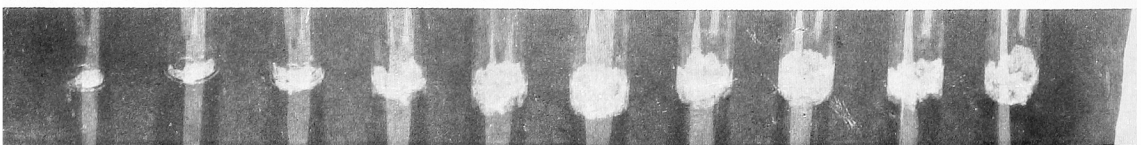
$\frac{N}{1,000}$     $\frac{N}{2,000}$     $\frac{N}{5,000}$     $\frac{N}{10,000}$     $\frac{N}{20,000}$     $\frac{N}{50,000}$     $\frac{N}{100,000}$     $\frac{N}{200,000}$     $\frac{N}{500,000}$    Kontroll

Fig. 4 Chinolin



$\frac{N}{100}$     $\frac{N}{200}$     $\frac{N}{500}$     $\frac{N}{1,000}$     $\frac{N}{2,000}$     $\frac{N}{5,000}$     $\frac{N}{10,000}$     $\frac{N}{20,000}$     $\frac{N}{50,000}$    Kontroll

Fig. 5 Spartein



$\frac{N}{100}$     $\frac{N}{200}$     $\frac{N}{500}$     $\frac{N}{1,000}$     $\frac{N}{2,000}$     $\frac{N}{5,000}$     $\frac{N}{10,000}$     $\frac{N}{20,000}$     $\frac{N}{50,000}$    Kontroll

ヲ「グリセリン」肉汁内ニ於テ試験シタルニ其強サノ順位ハ次ノ如シ。

「エチルヒドロクブレイン」、「ヒドロヒニン」、「ヒニン」、「ヒニヂン」、「ヒドロチンシヨニヂン」、「チンシヨニン」、「チンシヨニヂン」。

又遊離ノ鹽基ハ濃厚ナル場合ニハ是等ノ鹽類ニ比シテ阻止力ハ強大ナリ。

而シテ以上七種ノ規那「アルカロイド」ノ發育阻止作用ト其各ノ化學構造トヲ比較考察スルニ次ノ如キ結論ニ到達セリ。

「ヒノリン」核ノ置換基ニヨル影響ハ其「メトキシル」基或ハ「エトキシル」基ガ存スル場合ニ其發育阻止力ヲ増大スルモノナリ。又「エトキシル」基ヲ有セルモノハ「メトキシル」基ヲ有スルモノヨリハ阻止力大ナリ。

「ヒヌクリヂン」核ニ於テハ「ヴィニール」基ノ不飽和ニ重結合ガ重要ナル關係ヲ有シ、其飽和ハ常ニ發育阻止力ヲ増加セシム。

立體的關係ト阻止力トノ間ニハ簡單ナル關係ヲ發見スルコト能ハザリキ。

又規那「アルカロイド」ノ阻止力ハ「ヒノリン」核及「ヒヌクリヂン」核兩者ノ協力ニ由來スルコトヲ知ル。

終リニ所長田澤鏝二博士ニ深甚ナル敬意ト謝意ヲ表シ、始終懇切ナル指導ト嚴密ナル校閲ヲ賜リタル傳染病研究所教授佐藤秀三博士及東京帝國大學藥學科助教落合英二博士ニ衷心感謝ノ意ヲ表ス。

本論文ノ要旨ハ昭和四年九月十九日傳染病研究所學術集談會ニ於テ發表セリ。

### 主要文獻

- 1) 黒屋政彦, 實驗醫學雜誌, 第十三卷, 第九號.
- 2) Ernst Schmidt, Ausführliches Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie II. Bd. 3) 香雄, 藥學, 第二十版.
- 4) Mourou u. Valenr, C. 1905, II, S. 772.
- 5) 佐藤平三郎, 落合英二, 藥學雜誌, 第四十八卷, 第十一號, 1038, 1055.
- 6) Raber, Liebigs Annalen der Chemie, 375, 85.
- 7) King & Palmer, Journal of the Chemical Society 121, 2577.
- 8) Morgenroth u. Halberstäder, Berl. Klin. Wchschr. Nr. 34, 1911.
- 9) Ritz u. Schlossberger, Arbeit aus d. Inst. f. exp. Ther. Georg-Speyer-Haus, Ht. 7, 11, 1919.
- 10) Bourru Gilemsa, zit. S. Fänkel, Arzneimittelsynthese V. Aufl. S. 238.
- 11) Braun & Schaeffer, Berl. Klin. Wchschr., 1917, 885.
- 12) Morgenroth u. Tugendreich, Bioch. Ztschr., 79, 257, 1917.
- 13) Morgenroth u. Bunnke, Deut. med. Wchschr., Nr. 11, 1914.
- 14) Knud Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 72, 361, 1913.
- 15) Haifer, Die Desinfektion 1922, S. 1151.
- 16) Aron, Lancet January, 2151, 1922, p. 124.