玉唉葛藤及紅荳葛藤之有效成分對結核症化學療法之檢討

王　增　悅

臺灣產玉唉葛藤(Stephania Cepharantha Hayata)中含有之結核特效成分(Cepharanthin)，於1934年，由東京帝國大學教授近藤平三郎博士抽出後，經東京帝國大學教授長谷川秀治博士等，作長時間之動物試驗及臨床試驗，始確認其對於結核治療上之效力。

自近藤博士等由玉唉葛藤之塊根中抽出 Cepharanthin 之後，富田眞雄博士，復於紅頭嶼產之防已科植物紅荳葛藤 (Stephania Sasakii Hayata) 之莖中，亦發現同一成分。

過去所中對是項藥物之栽培及化學上之研究，均曾有所進行。筆者去春勝利後來臺灣農業試驗所農化系工作，爲求研究之繼續，接收後，曾對此藥物過去一部分之研究文献浪倉過目，今就所得，願作爲科學消息之簡略報導，以供斯學有關人士之參考。

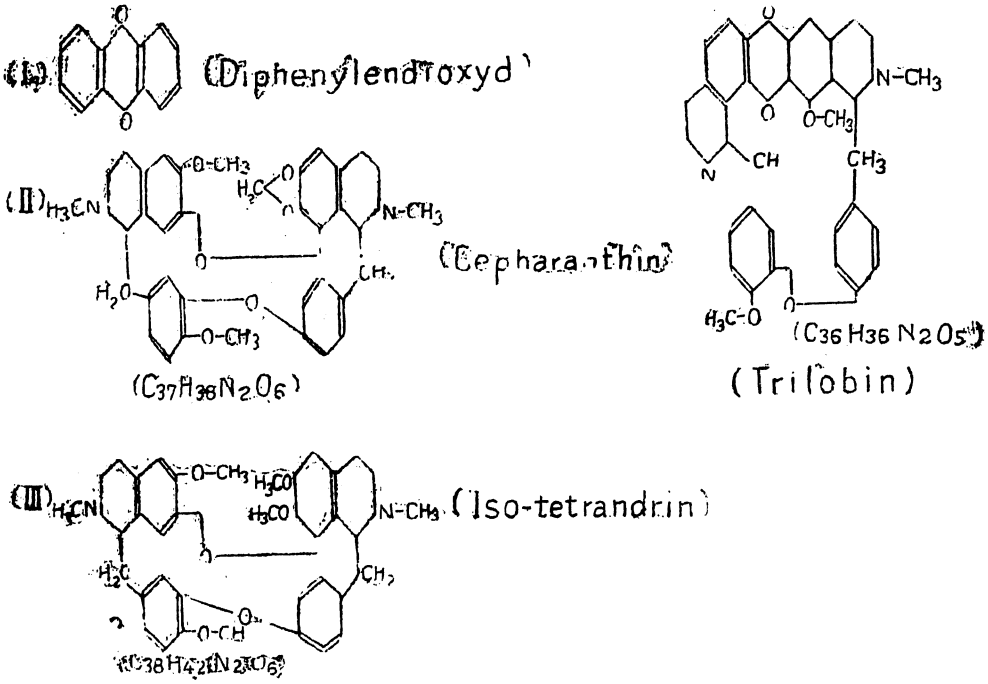
基礎之研究：

細菌學方面：

日本傳染病研究所，及東京帝大醫學部，曾以上述有效成份，就動物實驗，試驗管內試驗，Slidecell Culture 法等，檢索其作用情形，完成基礎生物學上之實驗。

動物試驗之方法：用體重 300 克之天竺鼠(Marmot)20匹，接種强毒人型結核菌，使感染結核，其中10匹作爲實驗群。於實驗期間給以供試物質，另外10匹作爲對照群，實驗期間爲七十日，至第七十日時，將實驗群及對照群一齊殺死解剖，檢查細菌接種處之潰瘍狀態，各部淋巴腺之腫脹程度，脾臟，肝臟，肺臟等內臟上結核節之多寡，及脾臟之重量等，以觀察實驗群與對照群互相比較，以判斷試驗物質之效果。

供試物質：自然界產生者有臺灣產防已科植物中含有 Biscoclaurin 型鹽基(Alkaloid)及該植物之總鹽基 (tola alkaloid) 等，合成物質有以 Diphenylendioxyd作核基 (I) (Dipheuylendioxyd 爲 Biscoclaurin型鹽基之一 Trilobin 之構造之一部分)之誘導體類：①Diphenylendioxyd 核中之兩個氧原子中之一個或二個置換爲硫黃原子之 Phenoxthin； ②具有 Thlanthren 核之物質；③Diphenylathen 作基核之 Chinolin 化合體，及④含有 Methylendloxy基(爲Cepharanthin 構造之一部分) 之種種物質，與其他等共計八十種，使用其硫酸鹽或鹽酸鹽作試驗，以上諸物質皆爲近藤博士抽出或合成者，各有效物質之構造式如下列：



動物實驗之結果，Biscoclourin型鹽基屬之物質 Cepharanthin（Ⅱ），Isotetrandrin(Ⅲ) Trilobln（Ⅲ）等有强力阻止結核節形成之作用，Isochondodendrin methylathen，Berbahin，Isotrilobin等爲其次，Oxyacanthin，Tetrandrin，lnsularim，Dauricin，meuisarin等有輕度之阻止作用，但效力最顯著者爲含有 Cephalanthin Isotetrandrin，Isochondodendrainmethylather，Berbanin等之玉唉葛鹽之總鹽基。

Isotetrandrin 與 Tetrandrin 其化學之構造相同，只旋光度不同，然其對於結核結節形成阻止作用，前者頗具强力，而後者則作用甚微，此實爲一有趣之問題。

又動物使感染結核三週或五週後，注射以 Cepharanthin 或 Isotetrandrin等，檢索其治療效果，證明對於結核之促進治癒有顯著之效用。

合成物質中，Diphenylendioxyd 認爲稍稍有阻止作用，Trilobin 效驗最少，其次數種 R-Amino-alkylamino-diphenylendioxyd之誘導體類，僅可認出有作用，然於 Diphenylendioxyd 核之 2. 6. 位置有 W-piperidyl-a-oxo（或oxy）-alky基之誘導體 2,6-Di(B-piper-idyl-a-oxo-arthyl)-diphenyl-endioxyd 認爲有顯著阻止結核結節形成之作用，又 2,6 Di-〔B-piperidyl-a-oxy-athyl〕-diphenylendioxyd 可認爲有作用，但最有趣者此種系統之化合物，增加CH_3基者概可認爲有促進結核結節形成之力，含有與 Phenoxthin或Thianthren 核及與Diphenylendioxyd 核比較相近之 Benzodioxan 核之物質，稍有阻止作用，以Dipheylather及 Methylendioxy 爲基核之物質幾無作用， Benzylidenchinoldin 系統之化合物反有使結核增惡之傾向。

如是合成物質中具有結核抑效作用者殊少，前述之 2, 6 -Di (B-piperidyl-x-oxo-athyl) -diphenylendioxyd 雖稱最爲有效，但由效力程度及物質安定程度觀察，則遠不及天然產之物質，此對將來結核劑化學之合成上，實爲一重要之指示與參考。

其次他們更證明，上述之諸物質對於結核菌之作用，用生物體內，試管內，及Slide Cell Culture 法三者比較研究，在生物體內有效者，一般爲在Slide Cell Culture 法中，對結核菌發育有强力阻止作用之物質，與試管內結核菌之發育阻止作用關係甚少，故於結核之化學療法之研究上，動物試驗雖稱重要，先用 Slide Cell Cultare 法，檢索有無阻止結核菌發育作用，尤堪採用。

將 Cepharanthin，Isotetrandrin 及 Stephania Cepharantha Hayata（玉唉葛藤） 之總鹽基（Totalalkaloid）注射於健康之天竺鼠(Marmot)，注射前後以 Slide Cell Culture法作全血液之結核菌培養，於注射後一定時間內，可阻止結核菌之發育。

Biscoclaurin 型鹽基類於試管內有脫却結核菌之抗酸性，及溶解菌之作用，此等作用，可因血清之添加更形增强，此外根據 Slide Cell Culture 法而知此種鹽基類，除對人型結核菌之外，對牛型結核菌及 B. C. G. 亦有阻止發育之强力作用。

在試驗管中 Cepharanthin 對結核菌之殺菌力，因媒質(medium)之 PH 而有不同，鹼性時殺菌力强，酸性可使殺菌力減弱，

此外長谷川博士等，更就防已科植物之原產地（熱帶地方），採來之數十種防已科植物中，含有之Alkaloid 對於結核菌之作用，作一研究，至今爲止尚未發覺比 Cepharanthin 或 Isotetrandrin更有效之成分。

總括以上細菌學的基礎實驗而言 Biscoclaurin 型鹽基類之中 Cepharanthin Isotetrandrin 及玉唉葛藤之總鹽基（Totola lkoloid）對於天竺鼠(marmot)之結核實驗，呈顯著之療效作用，合成物質中認爲亦有有希望之物質，特別 Cephraanthin 於試驗管內，有阻止結核菌之發育，脫却抗酸性，溶解細菌等之性質，又其殺菌力於媒質（medium）鹼性時增高。

病理學方面：

據東京高等齒科醫學校教授宮崎吉夫博士等之研究，凡感染結核之天竺鼠(marmot)，其肺臟，淋巴腺，脾臟，及肝臟等之結核病竈，皆因 Cepharanthin 及 Isotetrandrin 等之注射呈顯著之治癒作用，重症時癒痕化，在某一程度以內之病症，可至吸收消失，其治癒情形與自然治癒之時，完全相同，無任何反應性病症之增加。

此外尚有喰細胞之集簇，結締組織之增殖等，似因刺激療法所引起之種種變化，由此藥物之作用情形，可視爲於生物體內有阻止結核菌發育之力。

藥理學方面：

據日本岡田正弘教授等之研究，健康之白鼠（mouse）於皮下注射大量之 Cepharanthin，最

初閉眼靜踞，其次發生震顫，於末期則輾轉倒伏，狀亟痛苦，激烈痙攣，遂至呼吸痲痺而死，其最小致死量約與 Chinin 相同。

再就長谷川博士等之實驗，在皮下注射時，1公斤(動物體重)注射750mg,靜脉注射時1公斤注射25mg,可使多種動物致死，但在健康動物給予相當大量，尙無關係，而於罹患結核症之動物大量(致死量以內)注射則發生困難。

化學方面：

由于近藤富田西博士等之研究，而得 Biscoclaurin 型鹽基（爲近藤博士命名）再以二分子之 Biscoclaurin 爲主，用醚型 (ether form) 氧素，連結於一處乃至幾處，而構成一分子之鹽基；此醚 (ether) 型氧素在 Isotetrandrin 爲兩個，Trilobin 爲三個，Cepharanthin 爲四個，此等鹽基多存於防已科之植物中。

植物學方面：

據前臺北帝國大學教授山本由松博士之研究，含有 Gepharanthin 之玉唉葛藤與紅萱葛藤，皆爲臺灣產防已科之 Stephania 屬之植物，前者爲多年生草本蔓性植物，其塊根中含有植物鹼，後者爲灌木性藤本植物，可由葉中分離 Cepharanthin。

臨床之研究：

內科方面：

此方面之實驗，最初開始於東京帝國大學教授鹽谷不二雄博士之教室，繼於橫濱市療養院，化學療法研究會附屬醫院及前九州帝國大學教授金子廉次郎博士等，繼續研究，現此療法已盛行於日本全國各地。

Cepharanthin 作成錠劑內服，以鹽酸鹽溶液作靜脉注射。

重症使用例：橫濱療養院由 1937 年起施行此治療法一年，其結果過去十年間之平均死亡率41.4%(每年)：現爲21.9%，又輕快率前爲9.8%，現爲36.0%，卽死亡率減少½，輕快率約增加3.7倍。

其次化學療法研究所附屬醫院，由1938年起兩年五個月間，男子176名女子114名，共計290名，患者之治療成績：依Turhan-Gerhardt分類法，第一期患者之輕快率爲88.9%，第二期者爲57.1%，第三期者輕快率爲40.6%，死亡率爲27.0%，第三期患者中，輕快率之最高者爲增殖型81.5%，死亡率之最高者爲滲出型32.2%，由X光之觀察，依此療法治療之肺，相當大之 Routgen ray 陰影可爲之吸收，空洞之陰影縮小或乃至消失。

由化學療法研究所附屬醫院之不幸死者之解剖，據宮崎博士等認爲最堪注目者，爲血行性乃至淋巴行性之結核病症之蔓延，受極良好之抑制；病竈之進行亦顯然停止，乃至治癒，治癒之情

形與自然治癒全無差異。但肺有空洞未完全治癒時，轉向管內性，逐次移轉至咽喉，腸管。雖另一方面治療作用亦在進行，但終因咽喉及腸管之結核症，使其高度羸弱衰瘦而致死亡。

皮膚泌尿器及生殖器方面：

此方面之結核，根據橋本喬博士等實驗研究之結果，皮膚結核依照舊有之方法殊難治癒，又雖癒不但常殘留醜惡瘢痕，且易再發，以此物治療比較省力，且短時間內可得頗良好之結果。使用方法，曾提倡藥劑之漸減量療法，及投藥時間之休止法等。

泌尿器及生殖器方面仍在研究進行中。

其次因B. C. G. 接種所發生之潰瘍中，比較難治者，行此療法曾經奏效。例如赤木武夫海軍軍醫中佐，染病三四個月，一向治療乏效，採用此劑，一週一回靜脈注射，又每日內服，三至四週間全癒。

喉頭結核方面：

據大藤敏三博士由300個病例，實行此療法之結果，對肺結核之滲出型及增殖型均呈顯積極之治療現象。特別於Turban-Gerhardt分類法之第一期及第二期之肺結核患者最有效，喉頭結核之治療率亦概屬良好，對於重症患者即近死期者可能抑壓其潰瘍，使治癒傾向增加，疼痛緩和。

眼科方面：

據小口武久博士之實驗，於結核性眼疾患者之中，投與Cepharanthin著效者二人，輕快者十人，不明者一人，惡化者一人，此方面之實驗研究甚少，其效力尚待證實於將來。

以上之實驗特別是於臨床上Cepharanthin之使用量，似嫌稍大，近來因適應症狀，用量之變更甚大，現在之使用量，因個性而分爲由0.01mg，0.02mg，0.03mg，0.05mg，0.1mg，0.2mg 0.5mg，1.0mg 乃至5.0mg，10.0mg(極少用)各種，此外愈重症者用量愈微，更因種種反應現象而運用增減之技巧，內科方面，重症約由0.01—0.1起，中間置以一定之休間期，或視病症而終止一個時期，中等症0.05—0.2mg輕症0.1—0.2mg乃至1.0mg之間，因個人之體質而用法及用量亦益複雜。

其後之實驗主爲Cepharanthin之集團使用，即對結核之感染防止作用之研究，茲擇其重要者錄譯於下：

據日本陸軍軍醫松本中校等之實驗報告中，最有趣者即Mautouxsche反應之强弱與實際發生結核症數目之調查。

第一表　馬氏反應(Mautouxsche reaction)與結核發生率之關係。

反應	−	+	++	+++
調查人員	一八四五〇	一一〇六六	四四六一	一一八〇

反應		−	+	++	+++
結核發病者	實數	七五〇	五六三	三五〇	一七〇
	百分率	一四·四	七·八	五·一	四·二

即如上表所示，依據被調查者到職時之馬氏反應，於一定時日後，所顯示之發病率，强陽性者最多約14%，中等陽性者約8%弱陽性者約5%，陰性者4%，又據松本中校等於其「Cepharanthin之效果檢討」之論文中，曾謂如以微量用於預防上，Cepharanthin0. 1mg每日一回連續服用一週，次週休止，其後隔週連續服用，一般感覺疲勞減退，食慾亢進，睡眠良好，精神爽快，腹痛，下痢發熱等副作用極少，而且一般血色素量，肺活量，體重增加，有血壓，血沈之下降現像。

又就工廠一部分員工試驗，服藥時期，治療情況，雖有若干差異，然自1941年6月到11月，6個月間之結核性疾病發生狀況，檢討之結果，發病人數B. C. G. 接種者四九三二名中佔64名(1.29%)，Cepharanthin 服用者二四九五名中佔4名(0.14%)，B. C. G. 接種並且服用 Cepharanthin 者三七四名中無一人發病，但一般員工(對照者)，發病者却有1299名(3.48%)而 Cepharanthin 服用者發病之四名中，有兩名爲試驗前已發病，至試驗完了查就業身體檢查表時始發覺，如是計算與對照者比較，其發病率約已減少至五十分之一。另有同樣六個月之實驗，亦能顯示 Cepharanthin 服用者中，馬氏（Manteau氏）反應陰性者，全無發病。又就小泉浩吉博士於一國民學校高等科就少年學生實驗服用 Cepharanthin 之結果，其馬氏（Manteau氏）反應亦有轉化陰性，由以上各種試驗，均可表示 Cepharanthin 之微量服用，對於肺結核病症有預防之功效也。

參　考　文　獻

1. 近藤平三郎：富田眞雄：「Biscodaurin 型 Alcaloid 之構造綜論」（日本）藥學雜誌 55, 914, 1935。

2. 江城甫：「關於木防已 Alcaloid」京都醫學雜誌 16 No 9。

3. 近藤平三郎：中里展雄：「玉唉葛藤之 Alkaloid Trilobi 之究研，」（「原題アオツヅラフヂ」ノ「アルコロイド」Trilobin ノ研究）藥學雜誌 44 691,(1924)。

4. 長谷川秀治：「結核化學療法之試驗研究」（原題：結核化學療法に關する研究）結核 17, 616,(1939)。

5. 近藤，富田，里見，池田：「玉唉葛藤之 Alcaloid」（其六）（「原題：タマサキヅラフヂ」の「アルカロイド」に就て）藥學雜誌 58,920,(1938)。

6. 長谷川秀治「關於結核化學療法之研究」（原題：結核の化學療法に關する研究）第一版(1942)。

7. 長谷川秀治：「關於結核化學療法之研究」（續報）（原題結核の化療法に關する研究）Chepharanthin 研究發表記錄3頁—36頁(1945)。