

副腎皮質 Hormone の Sinomenine による Histamine 遊離抑制作用

岡山大学医学部薬理学教室 (主任: 山崎英正教授)

金 井 熙

[昭和 42 年 9 月 12 日受稿]

緒 言

山崎, 山本 (1963) は Dextran の腹腔内注射によるラット皮膚 Histamine の遊離が, Hydrocortisone, Prednisolone および Dexamethasone の前投与によつて抑制されることを報告し, Glucocorticoids のこの作用には至適用量のあることおよびその用量比からみた作用の強度は, 抗炎症効力の強さとほぼ平行することをのべている. Glucocorticoids が Dextran や卵白 (Ovomucoid) の如き Carbohydrate の Polymer 以外に, 塩基性遊離物質である Sinomenine による Histamine 遊離をも抑制する作用のあることは, 当教室の先人が観察しており, Sanuki (1957) は Cortisone, 大野 (1958) は Prednisolone についてマウスを用い, Irino (1958) と近藤 (1959) は Cortisone についてラットを用いてそれぞれこの作用を認めている. そして, 近藤 (1959) は卵白ならびに Sinomenine の全身投与によるラットの尿中 Histamine 排泄増加にたいする Cortisone の抑制作用が大量よりもむしろ比較的小量の場合に著明であるとのべておるところからみて, 山崎, 山本 (1963) が Dextran による Histamine 遊離について報告した Glucocorticoids の抑制作用は, Sinomenine による Histamine 遊離にたいしても同様に適用できるのであろうと予想される.

しかし, Dextran または Ovomuroid の Histamine 遊離作用機構は, 塩基性遊離物質 Sinomenine または Compound 48/80 のそれとは相違するところがある. すなわち, 前 2 者の作用は後 2 者の如き塩基性遊離物質の作用と異り, ラットに特異的であること, および, Dextran の作用には血漿または組織の存在が必要であること (Archer, 1959; Lagunoff & Benditt, 1960; 山崎, 佐伯) である. 後の性質からみて, Dextran (おそらく Ovomuroid についても) の Histamine 遊離作用は正田 (1967) がのべている

ように, ラットの血漿ないし組織成分の共存下に, 直接的な遊離作用を有する物質を生成し, それが肥満細胞に作用するという 2 段階のものである可能性が推考される. したがつて, Dextran について観察された Glucocorticoids の Histamine 遊離抑制作用が, Dextran の作用獲得の段階にたいするものであるか, 遊離因子の細胞への作用の過程を主体とするものであるかを明らかにするためには, より直接的な作用を示す塩基性遊離物質 Sinomenine の Histamine 遊離作用にたいする Glucocorticoids の影響を同様の実験系について研究する必要がある. 今回の報告は, このような目的で, Sinomenine のラット皮膚 Histamine 遊離作用にたいする Hydrocortisone, Prednisolone および Dexamethasone の影響を, 用量との関係に考慮をこめて検討したものである.

実験方法

体重 110—130 g の雄ラットを用いた. ラットは購入後実験前 2 週間以上は Oriental MF 固形飼料と水のみ飼育条件で統一された. 腹部の毛を 0.1 mm 刃の電気バリカンで短かく刈ったのち, Ether 軽麻酔下に 1 側の側腹部の皮膚片 120—150 mg を切除し, そのあとを縫合した. この処置はすべて無菌的におこなつた. 手術によつて一時変化する皮膚 Histamine 含量の正常値への復帰に要する時日 (Hardwick, 1954) を考慮して, 術後 3 日をまって Glucocorticoids の初回投与をおこなつた. Glucocorticoids は生理食塩水で注射液量が 0.5—1.0 ml になるように稀釈して筋注 (左右大腿筋へ分注) した. 実験は原則として 1 群 6 匹とし, 対照群には生理食塩水の 0.5 ml を同様に筋注した. 実験群には 24 時間後に再び同量の Glucocorticoids を注射した. この第 2 回目の注射後, 1 時間を経過して Sinomenine hydrochloride 50 mg/kg を腹腔内に注射し, その 12 時間後 (翌日) まえに皮膚サンプルを切除した部位と対応する他側の側

腹部から皮膚片を摘出し、まへの皮膚片と Histamine 含量を比較して遊離率を算出した。

皮膚 Histamine の抽出および定量：皮膚サンプルは秤量後試験管にとり、組織 g 当り 5 ml の割合に N-HCl を加えて 10 分間沸騰浴中におき、冷後石英砂とともに乳鉢でつぶし、さらに HCl と同量の蒸留水を加えて 3 分間沸騰浴中におく。冷後遠心分離した上清を N-NaOH で中和し、10-7 g/ml 濃度の Atropine を含む 30°C の Tyrode 液槽(5 ml) 中のモルモット腸管で Histamine 定量をおこなった。

使用薬物： Sinomenine hydrochloride (塩野義, 3%), Hydrocortisone acetate (Merck), Prednisolone acetate (塩野義), Dexamethasone acetate (Roussel), 後の 3 者はいずれも注射用懸濁剤である。

実験成績

Sinomenine 50 mg/kg 腹腔内注射によりラット側腹部皮膚 Histamine 含量は $34.6 \pm 3.6\%$ (6 例平均) の減少をきたした (第 1 表および第 1 図)。Iriano (1958) は同じ方法で (ただし、皮膚サンプルは背

第 1 表 Sinomenine によるラット皮膚 Histamine の遊離にたいする副腎皮質 Hormone の抑制効果

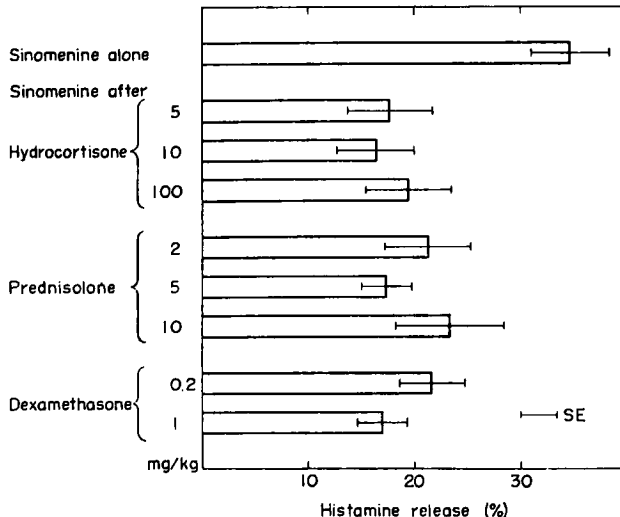
薬物と用量 (mg/kg)	ラット数	Histamine 遊離率 (%)	抑制率 (%)
Sinomenine 50 ^(a)	6	34.6 ± 3.6 (c)	
Sinomenine 50 ^(a) + Hydrocortisone acetate 5 ^(b)	5	17.7 ± 4.0	48.8
" + " " 10	6	16.4 ± 3.7	52.6
" + " " 100	6	19.3 ± 4.3	44.2
" + Prednisolone acetate 2	5	21.4 ± 4.1	38.1
" + " " 5	6	17.5 ± 2.5	49.4
" + " " 10	6	23.4 ± 5.4 (d)	32.4
" + Dexamethasone acetate 0.2	5	21.7 ± 3.1	37.2
" + " " 1	6	17.1 ± 2.7	50.6

(a) 腹腔内注射

(b) 副腎皮質 Hormone はすべて Sinomenine 注射 24 時間と 1 時間前に 1/2 量ずつ分割筋注

(c) 平均値 ± 標準誤差, 以下同様

(d) Sinomenine 単独注射との場合の差 $0.1 < P < 0.2$, 他の数値は $P < 0.05$.



第 1 図 ラット皮膚からの Sinomenine による Histamine 遊離と Glucocorticoids のそれに対する抑制効果。Sinomenine 50 mg/kg 腹腔内注射, Glucocorticoids の記載用量は 2 回に分割筋注した合計量。

中) 100—150 g 雄ラットについて $32.5 \pm 3.7\%$ の減少率を報告しており、内田 (1959) は生後 90 日のラット (平均体重 128 g) に Sinomenine の同量腹腔内注射し 24 時間後の側腹 Histamine 含量に $26.7 \pm 4.1\%$ の減少率をえている。したがって、私の成績は Iriano の値に近い。

Corticoids を 2 回に分割投与後に、Sinomenine 注射による皮膚 Histamine 含量の減少率を測定した成績は第 1 表および第 1 図に示してある。すなわち、Hydrocortisone, Prednisolone および Dexamethasone はいずれも、Sinomenine による Histamine 遊離を抑制している。Hydrocortisone 5 mg/kg (用量は 2 回注射の合計量) 投与で 48.8%, 10 mg/kg では 52.6%, 100 mg/kg では

第2表 副腎皮質 Hormone のラット皮膚 Histamine 含量に及ぼす影響

記載した用量は 24 時間間隔で 2 回に分割注射した用量の合計である。

薬物と用量 (mg/kg)	ラット数	Histamine 含量 ($\mu\text{g/g}$)	
		投与前	投与後
Nil	6	36.5 \pm 2.9*	38.0 \pm 3.2*
Hydrocortisone acetate 10	6	35.6 \pm 3.4	36.6 \pm 3.8
Prednisolone " 5	6	34.6 \pm 3.9	33.1 \pm 2.9
Dexamethasone " 1	6	33.0 \pm 2.3	34.1 \pm 1.7

* 平均値 \pm 標準誤差

44.2%の抑制率を示し、10 mg/kg の場合の抑制が最も著明である。Prednisolone では 2 mg/kg 投与で 38.1%，5 mg/kg で 49.4%，10 mg/kg で 32.4%の抑制率となり、5 mg/kg の効果が最高である。Dexamethasone では 0.2 mg/kg で 37.2%，1 mg/kg では 50.6%となつている。

Histamine 遊離率の著明であつた用量について、3つの Corticoids 単独投与の皮膚 Histamine 含量におよぼす影響をしらべた結果を第2表に示してある。すなわち、これらの用量では Corticoids 自身の皮膚 Histamine 含量にたいする影響はみられない。山崎、山本 (1963) は同様の方法で Hydrocortisone 5—200 mg/kg, Prednisolone 2—10 mg/kg, Dexamethasone 0.2—2 mg/kg が皮膚の Histamine 含量に有意の変化を示さぬことを報告している。

山崎、山本 (1963) によると、Dextran による皮膚 Histamine 遊離にたいする抑制率は、Hydrocortisone では 10 mg/kg が最高で 63%，Prednisolone の最高は 5 mg/kg で 71%，Dexamethasone の最高は 1 mg/kg で 70%となっているから、今回の Sinomenine による遊離にたいする最大抑制率の 50%前後にくらべていくらか抑制率は高い。しかし、遊離の抑制が最大になる用量については、今回の成績と全く一致しており、この点に関しては両遊離物質の間に差異はない。

考 察

1951年 Goth らはイヌに Tween 20 を静脈内注射し、血圧下降反応と血漿 Histamine の増加 (Histamine 遊離) とを認めた。これらのイヌは24—48時間後の Tween 再注射によつて、再びかなり著明な血圧下降反応を示した。Cortisone 4—7 mg/kg 筋注を6時間毎に24—48時間おこなつたあとでも Tween の初回注射は依然血圧下降反応を示したが、最初に

Tween を静注したイヌはこの Cortisone 注射をおこなつたのちでは Tween の血圧下降はおきなくなるのが認められた。Halpern ら (1953) は Evans blue spot テストで測つたラットの Dextran 感受性が Dextran 皮内注射の反復によつて消失するが、注射中止後 100—120 時間後にはもとに回復するのを確かめた。しかし、Cortisone をつけて注射したラットでは 120 時間後でも Dextran 感受性は回復しなかつたという。これらの著者たちは Cortisone が遊離された Histamine の組織への再蓄積を阻害するものと考えている。これらの報告後 Schayer ら (1954) は ^{14}C -Histidine を腹腔内に注射し 24 時間後に殺したラットの皮膚の radioactive Histamine を測定し、事前に Cortisone を注射したラットでは ^{14}C -Histamine の生成が少い事実を認め、その後ラットの摘出皮膚ならびに分離肥満細胞を用いて *in vitro* でそれらにおける Histamine 生成が Cortisone および他の Glucocorticoids 処置ラットでは抑制されること (Schayer, 1956a, b, c) を観察し、Corticoids が Histidine decarboxylase 作用を抑制するために、再蓄積が阻害されるとのべている。Glucocorticoids が皮膚または一部の組織の Histamine 含量を減少させ、あるいは遊離物質によつて失われた皮膚または他の組織の Histamine 含量の回復を阻止するという所見はその後にも若干の研究者によつて観察されておる (Hicks & West, 1958; Telford & West, 1960; Cass & Marshall, 1962; Kovacs, 1965; Hicks, 1965)。また副腎の摘出が皮膚の Histamine 含量を増加し、Compound 48/80 による Histamine 減少の回復を促進するという報告もある (Hicks & West, 1958; Bartlett & Lockett, 1959)。しかし、一般的にみて、これらの研究者が実験に使用した Corticoids の用量は比較的大きく、あるいは何回か反復投与しているものが多い。

Glucocorticoids の Histamine 生成にたいするこのような抑制作用の知られている反面、これらの Hormones が化学的物質によって組織から Histamine の遊離されるのを抑制する作用を有するという事実が、当教室の多くの研究によつて確認されておる(山崎, 入野, 1956; Sanuki, 1957; 大野, 1958; Irino, 1958; 近藤, 1959, 山崎, 山本, 1963). 今回の実験の成績もまた, Sinomenine によるラット皮膚からの Histamine 遊離が Hydrocortisone, Prednisolone および Dexamethasone によつて明らかに抑制されることを確認した. この結果は山崎, 山本(1963)が Dextran による Histamine 遊離を対象として観察した成績とほとんど同様であつて、これらの Corticoids の Histamine 遊離抑制作用がラットに特異的な遊離物質である Dextran にたいしてのみみられる特別な作用ではないことを示している. そして、今回の成績においても頗る重要な知見は、Histamine 遊離抑制作用が、Corticoids の用量の増加に比例して決して増大するものではなくて、一定の好適用量において、もつとも著明であるという事実であり、この好適用量は Hydrocortisone 10 mg/kg, Prednisolone 5 mg/kg, Dexamethasone 1 mg/kg の割合であり、各それを 24 時間間隔で 2 回に分割投与して用いたから、用量としては比較的少量である. この点は Histamine 再蓄積の抑制作用を観察している実験者たちが、これよりも多い用量をしかも反復投与しているのと、対照的である. 今回の実験においても、上記の用量よりも多い用量では Histamine 遊離の抑制効果はむしろ減弱した. この結果は、さきに近藤(1959)が Sinomenine および卵白注射後のラットの尿中 Histamine 排泄増加 (Histamine 遊離) が Cortisone 10 mg \times 2 では著明に抑制されたのに反し、50 mg/kg \times 2 では抑制がはるかに減弱したことを報告しているのと一致する. このような現象は大量の Corticoids が遊離後の Histamine の再合成を抑制した結果と考えられないことはないが、また一面、久米(1959)がイヌの関節腔内に Prednisolone を注射したあと関節嚢の Histamine 含量の著明な減少を認めていることから考えて、Corticoids 自身大量では Histamine を遊離する性質のあることも考え合わせ必要があるであろう. ラットの Dextran または Hyaluronidase 浮腫にたいする Cortisone の抑制効果が大量よりも比較的少量の場合に明確であ

るという報告(宇田, 1960; Frank, 1955; Dewes, 1955)も同様に解釈できるであろう.

Dextran による Histamine 遊離の場合と同様に、Sinomenine による遊離にたいしても、これらの Glucocorticoids の抑制作用が同様にみとめられたことは、この作用が、Dextran が血漿または組織成分の存在下に遊離活性因子を生成する過程(Archer 1959; Lagunoff & Benditt, 1960)への Corticoids の干渉によるものでないことを示しており、遊離因子にたいする肥満細胞の反応性の抑制、たとえば細胞膜にたいする stabilizing effect の如きものではないかと推測される. このことは、抗 Histamine 剤が少量では Histamine 遊離物質の作用を抑制するが(Yamasaki & Tasaka, 1957; 田坂, 1957)、大量ではそれ自身 Histamine を遊離する(Arunlakshana, 1953; 佐貫, 入野, 河本, 1956; Yamasaki & Tasaka, 1957; 田坂, 1957)のと類似している.

Hydrocortisone, Prednisolone, Dexamethasone の Histamine 遊離抑制好適用量からみられる作用強度の比 1: 2: 10 は、これらの Glucocorticoids の臨床用量からみた抗炎症効力の比(Brandon, 1962)とよく一致している. このことは、これらの Glucocorticoids の Histamine 遊離抑制機構の基本になる薬理的性質が、炎症反応抑制作用のそれとも共通するものであることを示唆しておる.

総 括

ラットの皮膚からの Sinomenine による、Histamine 遊離にたいする Hydrocortisone, Prednisolone および Dexamethasone の影響をしらべた.

これらの Glucocorticoids はいずれも、単独では皮膚の Histamine 含量に影響をおよぼさない用量で、Sinomenine による皮膚の Histamine 遊離を抑制した.

この抑制効果は、Hydrocortisone 10 mg/kg, Prednisolone 5 mg/kg, Dexamethasone 1 mg/kg (Sinomenin 注射の 24 時間および 1 時間まえの 2 回に分割筋注)において最も著明で、最大 50% 程度の抑制率を示し、それよりも大量では抑制率はかえって減少した.

至適用量からみた、これらの Glucocorticoids の Histamine 遊離抑制効力比は抗炎症作用の効力比とほぼ一致している.

文 献

- 1) Archer, G. T.: *Nature, Lond.*, **164**, 1151 (1959).
- 2) Arunlakshana, O.: *J. Physiol.*, **119**, 47P (1953).
- 3) Bartlet, A. L. & Lockett, M. F.: *J. Physiol.*, **147**, 51 (1959).
- 4) Brandon, M. L.: *Corticosteroids in Medical Practice*, Charles C. Thomas Publ., Springfield (1962).
- 5) Cass, R. & Marshall, P. B.: *Archs int. Pharmacodyn. Ther.*, **136**, 311 (1962).
- 6) Dewes, R.: *Archs int. Pharmacodyn. Ther.*, **54**, 19 (1955).
- 7) Frank, E.: *Dissertation Univ. de Saarlandes Med. Fac.* (1955), Dewes, R. による.
- 8) Goth, A., R. M., Merritt, B. C. & Holman, J.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **78**, 848 (1951).
- 9) Halpern, B. N., Biozzi, G., Briot, M. & Benacerraf, B.: *C. r. Séanc. Soc. Biol.*, **147**, 1180 (1953).
- 10) Hardwick, D. C.: *J. Physiol.*, **124**, 157 (1954).
- 11) Hicks, R.: *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **25**, 664 (1965).
- 12) Hicks, R. & West, G. B.: *Nature, Lond.*, **181**, 1342 (1958).
- 13) Irino, S.: *Acta Med. Okayama*, **12**, 93 (1958).
- 14) 近藤和二: *岡山医学会誌*, **71**, 3289 (1959).
- 15) Kovacs, Eva M.: *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **24**, 574 (1965).
- 16) 久米政夫: *岡山医学会誌*, **71**, 5211 (1959).
- 17) Lagunoff, D. & Benditt, E. P.: *J. exp. Med.*, **112**, 571 (1960).
- 18) 正田昭夫: *日薬理誌*, **64** (2), (1967).
- 19) 大野博之: *日薬理誌*, **54**, 407 (1958).
- 20) Sanuki, K.: *Jap. J. Pharmacol.*, **6**, 69 (1957).
- 21) 佐貫和正, 入野昭三, 河本昭二郎: *日薬理誌*, **52**, 157 (1956).
- 22) Schayer, R. W.: *Fedn. Proc.*, **15**, 347 (1956a).
- 23) Schayer, R. W.: *Am. J. Physiol.*, **186**, 199 (1956b).
- 24) Schayer, R. W.: *Am. J. Physiol.*, **187**, 63 (1956c).
- 25) Schayer, R. W., Smiley R. L. & Davis, K. J.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **87**, 590 (1954).
- 26) 田坂賢二: *日薬理誌*, **53**, 1029 (1957).
- 27) Telford, J. M. & West, G. B.: *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **15**, 532 (1960).
- 28) 内田可亮: *倉敷病院年報*, **27**, 213 (1959).
- 29) 宇田昭夫: *日薬理誌*, **56**, 1151 (1960).
- 30) 山崎英正, 入野昭三: *基礎医学最近の進歩, 薬理編*, p. 253, 医歯薬出版, 東京 (1956).
- 31) Yamasaki, H. & Tasaka, K.: *Acta Med. Okayama*, **11**, 290 (1957).
- 32) 山崎英正, 山本 孝: *アレルギー*, **12**, 376 (1963).
- 33) Yamasaki, H. & Yamamoto, T.: *Jap. J. Pharmacol.*, **13**, 223 (1963).
- 34) 山崎英正, 佐伯清美: 未発表

Inhibitory Effect of Adrenal Glucocorticoids on Histamine Release by Sinomenine

By

Hiromu KANAI

Department of Pharmacology, Okayama University Medical School
(Director : Prof. H. Yamasaki)

Hydrocortisone, prednisolone and dexamethasone clearly inhibited the reduction of skin histamine of albino rat with their optimal doses, individually not affecting the histamine content, when injected intramuscularly in divided doses 24 hours and 1 hour prior to an in-

traperitoneal injection of sinomenine hydrochloride 50 mg/kg. Their inhibitory effect reached the maximum, approximately 50 per cent inhibition, with the doses: 10 mg/kg of hydrocortisone acetate, 5 mg/kg of prednisolone acetate and 1 mg/kg of dexamethasone acetate respectively, whereas at the dosages larger than the above mentioned the inhibitory effect rather decreased. Relative potency of these glucocorticoids, in terms of doses producing the maximum inhibitory effect, was proportional to their anti-inflammatory effects. These results are confirmation of the earlier findings reported by Yamasaki and Yamamoto (Jap. J. Pharmacol. 13: 223, 1963), on the inhibitory effect of glucocorticoids on histamine release induced by dextran.
