

犬の皮膚及び関節囊の Histamine 分布と Sinomenine その他の Histamine 遊離物質によるその遊離

岡山大学医学部薬理学教室 (主任：山崎英正教授)

久 米 政 夫

〔昭和 33 年 5 月 14 日受稿〕

緒 言

Feldberg & Miles (1955)¹⁾ はモルモット及び猫に Pontamine Sky Blue 6X 静注後, Histamine (以下 Hist.) 遊離物質 Compound 48/80 を静注投与した場合頭部の一定部位, 乳輪, 外陰部及び肛門周囲などの皮膚に青染のあらわれやすいことを認め, これらの皮膚部位が一般に着色の少ない部位にくらべて測定した Hist. 含量の多いこと及び抗 Hist. 剤の前処置後にそれら着色度の減弱することからみて, 着色の程度は局所の Hist. 遊離の大小に基因するものであると考えた. この実験の結果は皮膚 Hist. 含量の部位的な濃淡の模様を描きだしたのみでなく, Hist. 遊離的要因によつて生ずる部位的反応の段階差を示した点で意義が少くない.

しかし, 氏らの示した皮膚着色反応の部位的な強度差は必しも厳密には局所 Hist. 含量の大小と平行してはいない. 即ち, 猫にくらべて両者の平行度の高いモルモットでも眼瞼及び口唇の着色はそれらよりも Hist. 含量の大きい耳翼皮膚に先行してすみやかに且つ強く発展している. 皮膚 Hist. 含量の分布に類似の関係の予想されるマウスについて氏らがえた色素透過反応の結果はそのような部位的な模様を作りだすことが容易ではなかつた. このことは, Hist. 遊離物質の分布に直接関係する局所血行の差異にもよると思われるが, また Hist. にたいする毛細血管透過性変化の部位的相違にも関係するところが少なくないと考えられる. 従つて, 青色斑の強度は必ずしも Hist. 遊離の量的度合を示すものではない筈である. 氏らはこのほか 2 頭の犬について皮膚 Hist. 含量を数ヶ所測定して類似の分布をなすことを示している.

氏らの報告につづいて, Smith²⁾ は猫の二, 三の皮膚部位の Hist. の 48/80 による遊離を測定し, 含量の多い部位ほど遊離率が高いとのべている.

今回の実験では Feldberg よりも多数の犬を用

い, 皮膚部位の Hist. 含量分布を一層丹念に測定し, 同時に諸関節囊の Hist. 含量も測定した. そして, Hist. 遊離物質 Sinomenine そのほか Peptone, Irgapyrin 及び Compound 48/80 投与後に変化したそれら含量をも測定し, Hist. 遊離率の部位的な関係を数値的に研究した. 一部の実験ではそれら遊離物質による症状と Hist. 遊離効果に及ぼす抗 Hist. 剤の影響の関係をしらべた. この実験で関節囊をとりあげたのは Sinomenine のよく知られている抗リウマチ効果と局所 Hist. との関連についての示唆をえられる可能性を期待したからである.

実験材料及び方法

2.0~7.0 kg の若い犬を用いた.

皮膚及び関節囊サンプルの採取 皮膚サンプルは耳翼 (外部), 頭頂, 眼瞼, 口吻剛毛部, 口唇 (下唇), 喉, 背部 (脊椎中央), 腹部 (中腹中央), 乳輪, 外陰部 (雌は腔開口部周囲, 雄は包皮), 肛門周囲, 大腿 (外側), 中足 (外側) の 13ヶ所からそれぞれ 1g 以下を切除採取した.

関節囊サンプルは比較的大関節である肩, 肘, 腕, 股, 膝及び飛躍の 6 関節からできるだけ多くを採取した.

これらのサンプル採取はエーテル麻酔下に頸動脈出血死後に行つた. 静脈注射の場合は注射 5 時間後に, 又反復皮下又は筋肉内注射の場合は最後の注射の翌日に採取した.

Histamine 抽出と定量 皮膚サンプルは切除前に電気バリカンで毛を充分短かく刈り, 切除後皮下粗鬆組織を丁寧にのぞいてから, Tyrode 液で洗い, 濾紙で水を切つてから, 1g 以下を秤量した. この秤量した皮膚をきざみ, N-HCl 5.0 cc を加えて 3 分間煮沸し, 乳鉢で海砂とともに充分磨砕する. これを 5 cc の蒸留水を加えつつさきの試験管に洗いとり, 1 分間静かに煮沸したのち密栓して冷蔵庫に定量時 (翌日)

までおく。関節囊の場合も処理法は同様であるが、サンプルの重量が少いため N-HCl は 2.0 cc とした。磨碎、酸処理サンプル液は次で遠心し、分離した上清を N-NaOH で pH 7 に中和し(中和量は 1.5cc 以下)、さらに濾過する。この濾液を Hist. 定量に供する。

Hist. 定量は 5×10^{-8} 硫酸 Atropine 含有 Tyrode 液 10 cc 液槽中のモルモット腸管を用い、その同定は同高収縮濃度(当量)の Hist. と同じ割合で Neoantergan 抑制をうけること³⁾、Neoantergan 作用後反復洗滌による収縮高の回復が Hist. と平行すること⁴⁾及び高濃度 Hist. (3×10^{-7}) 30分作用後の収縮の抑制が当量 Hist. と同じであること⁵⁾によつた。被検液中腸管収縮成分はこれらの Test の結果すべて Hist. として同定できた。本論文での Hist. 測定値はすべて Base で表した。

使用薬品 塩酸 Sinomenine (塩野義), Peptone (Witte 製), Compound 48/80 (Dr. Edwin de Beer, Wellcome Res. Lab. New York の好意) Irgapyrin 及び Butazolidine (後者は Na 塩として使用、何れも藤沢), Benadryl (Benadrin 田辺), 静注 (Sinomenine 3 mg/kg, Peptone 250 mg/kg, 48/80 0.7 mg/kg 及び Benadryl 3 mg/kg) には生理食塩水で液量を 5 cc とし、10~15秒で *V. saphena* 内

に与えた。皮下注射 (Sinomenine 3 mg/kg, Irgapyrin 20 mg/kg, Butazolidine 20 mg/kg 及び Benadryl 3 mg/kg) 及び筋注 (Sinomenine 3 mg/kg) は何れも 5~7 回回復したが、注射はなるべく同じ部位をさけた。皮下は背部、筋肉は臀筋をえらんだ。Benadryl は常に Sinomenine と混合同時投与した。

実験成績

A. 正常犬の皮膚及び関節囊の Histamine 含量分布

6頭の犬について13ヶ所の皮膚と6関節囊の Hist. 含量を測定した結果は Table 1 に示してある。皮膚部位については Hist. 含量の平均値の大きさの順に配列してある。個々の犬については多少この順位の相違はあるがとりたてていほどの喰いちがいはない。最も含量の大きいのは耳翼の 34~54 (平均 42.4) $\mu\text{g/g}$ で背部又は大腿(何れも平均 11 $\mu\text{g/g}$ 弱)の約 4 倍である。次で外陰部、肛門周囲及び乳輪に多く平均 30 $\mu\text{g/g}$ 前後である。眼瞼と口吻剛毛部はそれ以下で耳翼の 1/2 以下である。次で喉、頭頂、口唇だが、これらの含量は背部又は腹部皮膚にくらべて個々の犬では差異を認め難い。中足皮膚の Hist. 含量はいくらか低い傾向を示している。

Table 1. Histamine contents of regions of the skin and joint capsules of normal dogs.

Exp. No.	Weight (kg) and sex	Histamine in $\mu\text{g/g}$ skin											Histamine in $\mu\text{g/g}$ joint capsule							
		Ear margin	Pubic region	Anal margin	Areola of nipples	Eyelids	Bristle area	Throat	Vertex	Lips	Abdomen	Back	Thigh	Metatarsus	Shoulder	Cubital	Arm	Hip	Knee	Spring
1	7.0, ♀	33.5	26.8	29.5	29.5	20.1	16.1	10.7	10.7	10.7	8.0	9.4	8.7	9.4	7.8	10.1	8.7	3.3	4.6	6.2
2	2.0, ♀	40.4	39.4	32.3	31.3	14.2	15.2	14.2	16.2	17.2	13.1	12.1	11.1	8.2	3.0	14.4	7.0	6.6	9.5	5.4
3	3.3, ♀	40.4	28.3	24.2	18.9	16.2	16.2	16.2	16.2	10.8	13.5	12.1	12.1	8.1	5.6	6.1	6.9	4.2	5.9	4.1
4	6.0, ♀	43.1	28.3	28.3	26.9	17.5	14.8	16.3	15.0	12.2	12.2	10.9	9.5	8.2	4.0	9.6	10.9	6.7	7.4	11.6
5	5.0, ♀	43.1	29.6	32.3	24.2	20.2	16.2	13.5	12.8	13.5	10.8	11.5	10.8	9.1	5.5	6.5	6.8	4.7	4.6	5.9
6	4.0, ♀	53.9	33.7	31.0	31.0	26.9	14.8	10.9	10.9	10.8	13.6	7.5	10.9	7.5	—	—	—	—	—	—
Average		42.4	31.0	29.6	26.9	19.2	15.5	13.7	13.6	12.5	11.9	10.5	10.5	8.4	5.2	9.3	8.1	5.1	6.4	6.6

この成績は口吻剛毛部の値が1頭では耳翼皮膚と匹敵し、他の1頭でもそれ以上となつており、また眼瞼の値が耳と接近している Feldberg & Miles¹⁾の犬でえた順位とは一致しないが、耳、外陰部、肛門周囲、乳輪、眼瞼、口吻剛毛が他の部位にくらべて Hist. 含量の多いという点では氏らのモルモット、猫及び犬を通じて認められている所見と一致す

るものである。

関節囊の Hist. 含量は個々の犬では関節の種類の間にかなりちがいのみられるものがあるが、平均してみると、特定の関節に特に値が高いという事実は認められない。関節囊 Hist. 含量は最少 3 $\mu\text{g/g}$ 、最多 14 $\mu\text{g/g}$ 、関節毎の平均値では 5~9 $\mu\text{g/g}$ で、皮膚のうち最低値の中足と近似程度である。Table 1

の値は左右の関節囊の値の平均値で示してあるが、Table 2 にみる如く、個々の犬の左右対応関節囊の Hist. 含量の相違を明瞭には指摘できない。

Fig. 1 は以上の皮膚及び関節囊 Hist. 含量分布を平均値で示したものである。

B. Histamine 遊離物質投与による皮膚及び関節囊 Histamine 含量の減少

1. Sinomenine 投与

a. Sinomenine 静注 Sinomenine 3 mg/kg 静注後悪心、嘔吐、脱糞がおこり、流涎がみられる。顔貌一般に腫大観を呈

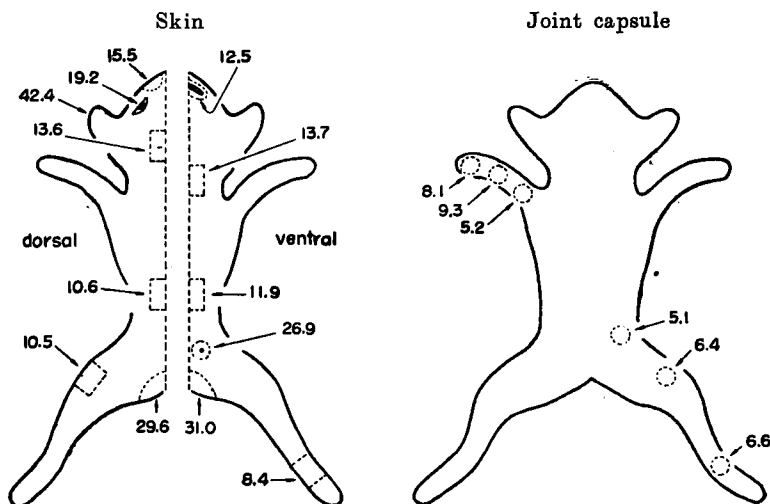


Fig. 1. Histamine contents of the skin in different regions and the joint capsules in the dog. Histamine contents are expressed in terms of μg base per gram tissue averaged of six dogs.

Table 2. Histamine contents of joint capsules ($\mu\text{g/g}$). Comparison of values in corresponding sides.

Dog kg and sex	Shoulder		Cubital		Arm		Hip		Knee		Spring	
	r	l	r	l	r	l	r	l	r	l	r	l
Normal												
7.0, ♀	6.7	8.9	7.0	13.2	8.5	9.0	3.2	3.5	4.2	5.1	4.7	7.8
2.0, ♀	2.9	3.2	13.1	15.7	9.6	4.5	9.9	3.3	4.7	14.3	6.7	4.2
3.3, ♀	5.5	5.7	4.5	7.8	7.8	6.0	3.1	5.4	6.5	5.3	3.7	4.5
6.0, ♀	3.5	4.5	11.8	7.4	11.8	10.0	4.6	8.8	8.5	6.3	12.8	10.3
5.0, ♀	5.3	5.8	5.6	7.4	8.8	4.9	4.4	5.1	4.0	5.3	5.2	6.6
After sinomenine 3 mg/kg i. v.												
2.5, ♀	1.6	0.8	0.1	1.3	1.4	1.5	0.7	0.9	0.7	0.8	0.7	0.7
5.0, ♀	0.3	0.6	0.6	0.5	0.6	0.6	0.3	0.4	0.6	0.4	1.0	0.5
2.5, ♀	0.8	1.0	0.8	0.9	1.0	1.1	0.9	0.9	0.7	0.7	0.9	1.0

し、特に眼周囲と口吻にその傾向が著しい。外陰部及び乳輪の浮腫がみられる。口唇はチアノーゼをきたし、呼吸は促迫する。注射後間もなく起立位にたえ難く横臥位をとるが、その間激しい皮膚癢を覚えるらしく固い物質に体をこすりつけようと努力する様子がかがわれる。悪心、脱糞が横臥位中にも起るものがある。1~3時間後起きあがり歩行するに到るが暫らく活気を欠く。この時分発赤及び浮腫性腫脹は殆んど消退している。

皮膚及び関節囊の Hist. 含量は Table 3 に示したように正常犬にくらべて著明に少くなっている。その平均値についてみると眼瞼及び口唇における減少率は84~85%に及び最も著しい。耳の Hist. 含

量の減少は44%で他の部位にくらべてむしろ少ない。従つて、Smith²⁾ が猫の皮膚についてのべているような Hist. 含量とその遊離率の間の平行関係はみられない。関節囊の Hist. 含量はどの関節も極めて強度に減少し、そのおよそ90%を喪失しているのは注意すべき所見である (Table 3 及び Table 5)。

b. Sinomenine の反復皮下注射 Sinomenine 3 mg/kg 皮下注射の場合の症状は西山⁶⁾ の観察と同様で顔面の腫脹と癢痒の様子がみられる。乳輪の発赤もみられる。しかし、静注時のような悪心、嘔吐及び脱糞の症状は殆んどなく、正常の運動に支障は認められない。注射の反復によつて症状は漸次減少した。

この皮下注射実験では1日2回、3日間に5回注射と1日1回5~7日注射の場合の皮膚及び関節囊Hist. 含量の変化をしらべた。どの方法でも正常犬

にくらべ明らかに減少したが、前者の方法では皮膚では最高口唇60%減少で、他は多くは40%台の減少である。静注の場合に口唇、眼瞼に比らべて減少率

Table 3. Histamine contents of skin and joint capsules of the dogs after the treatment with sinomenine.

Exp. No.	Weight (kg) and sex	Histamine in $\mu\text{g/g}$ skin												Histamine in $\mu\text{g/g}$ joint capsule						
		Ear margin	Pubic region	Anal margin	Areola of nipples	Eyelids	Bristle area	Throat	Vertex	Lips	Abdomen	Back	Thigh	Metatarsus	Shoulder	Cubital	Arm	Hip	Knee	Spring
Intravenous injection of a single dose of sinomenine 3 mg/kg																				
1	2.5, ♀	33.7	8.1	14.8	9.4	4.1	5.4	6.9	2.7	1.8	3.2	4.1	2.7	1.8	1.2	1.0	1.4	0.8	0.8	0.7
2	5.0, ♀	20.4	6.8	8.2	8.2	3.7	5.8	6.8	6.8	1.8	5.5	8.2	8.2	2.7	0.5	0.6	0.6	0.4	0.6	0.8
3	2.6, ♀	17.5	4.8	3.7	6.1	1.8	1.8	7.5	4.4	2.0	3.7	6.1	4.8	1.0	0.9	0.8	1.0	0.9	0.7	0.9
Average		23.9	6.6	8.9	7.9	4.3	4.3	7.1	4.7	1.9	4.1	6.1	5.2	1.9	0.9	0.8	1.0	0.7	0.7	0.8
5 subcutaneous injections of sinomenine 3 mg/kg in 3 days																				
1	6.0, ♀	21.5	—	18.9	—	9.4	9.4	—	—	4.8	7.5	—	—	—	2.5	—	—	2.6	2.2	—
2	5.0, ♀	26.8	—	13.5	—	10.7	9.4	—	—	5.4	8.1	—	—	—	1.7	—	—	1.7	2.1	—
3	5.0, ♀	24.2	—	16.2	—	10.7	8.1	—	—	4.5	10.7	—	—	—	1.5	—	—	1.5	1.4	—
Average		24.2	—	16.2	—	10.3	9.0	—	—	4.9	8.8	—	—	—	1.9	—	—	1.9	1.9	—
5—7 daily subcutaneous injections of sinomenine 3 mg/kg																				
1	4.0, ♀	26.9	18.9	14.8	13.5	12.1	9.1	7.5	8.2	6.1	8.2	8.2	6.9	6.1	—	—	—	—	—	—
2	4.0, ♂	17.5	14.8	16.2	12.1	8.8	5.4	8.1	8.2	4.8	5.4	5.4	4.8	4.1	—	—	—	—	—	—
3	6.0, ♀	14.8	13.5	13.5	12.1	9.4	9.4	6.8	6.8	5.4	8.2	8.2	5.4	5.9	—	—	—	—	—	—
Average		19.8	15.7	14.8	12.6	10.1	8.0	7.5	4.7	5.4	7.3	7.3	5.7	5.4	—	—	—	—	—	—
5 intramuscular injections of sinomenine 3 mg/kg in 3 days																				
1	4.5, ♀	45.4	—	21.4	—	18.6	17.4	—	—	8.0	9.4	—	—	—	2.4	—	—	1.8	1.3	—
2	5.0, ♀	42.6	—	36.0	—	22.6	20.0	—	—	16.0	12.1	—	—	—	4.0	—	—	3.3	3.2	—
Average		44.0	—	28.7	—	20.6	18.7	—	—	12.0	10.0	—	—	—	3.2	—	—	2.6	2.3	—
Intravenous injection of a single dose of sinomenine 3 mg/kg plus Benadryl 3 mg/kg																				
1	4.0, ♀	9.4	5.4	—	—	4.1	3.5	—	—	1.3	—	3.2	—	—	1.4	—	—	1.4	0.8	—
2	7.0, ♂	9.4	7.5	—	—	3.3	3.9	—	—	1.8	—	4.5	—	—	1.0	—	—	1.3	0.8	—
3	4.0, ♀	13.7	10.2	—	—	4.0	5.5	—	—	1.5	—	4.2	—	—	1.2	—	—	0.9	1.0	—
Average		10.9	7.7	—	—	3.8	4.3	—	—	1.5	—	4.0	—	—	1.2	—	—	1.2	0.9	—
5 daily subcutaneous injections of sinomenine 3 mg/kg plus Benadryl 3 mg/kg																				
1	5.5, ♀	29.3	22.7	—	—	9.7	8.2	—	—	8.1	—	9.4	—	—	1.0	—	—	1.0	1.6	—
2	6.0, ♀	26.6	21.4	—	—	10.0	8.6	—	—	6.7	—	8.1	—	—	1.2	—	—	1.3	1.7	—
3	5.0, ♀	24.0	20.0	—	—	9.7	8.7	—	—	6.1	—	9.1	—	—	1.2	—	—	1.0	1.1	—
Average		22.6	21.4	—	—	9.8	8.5	—	—	7.0	—	9.0	—	—	1.2	—	—	1.1	1.4	—

の比較的少なかつた耳翼における減少がこの場合43%で著差を示していない。関節囊 Hist. の減少率も60~70%で、やや少くなっている。後者の方法で大体それと似た変化がみられたが、この方法の方が皮膚 Hist. の減少率からみてやや効果が大きいように思われる (Table 3 及び Table 5)。

c. Sinomenine 反復筋肉内注射 Sinomenine 3 mg/kg 1日2回合計5回筋肉内注射を行った。この場合には面白いことに Table 3 及び Table 5 に示すように、皮膚ではどの部位からも殆んど Hist. 含量の減少をみられていない。関節囊では40~60%の減少率を示している。これらの犬には殆んど全く、皮下注射の場合のような症状はみられなかつた。

d. Sinomenine と Benadryl の併用静注 両薬物各々 3 mg/kg を同時に静注後間もなく脱糞、口唇のチアノーゼ、呼吸促進がおこつたが、悪心と嘔吐はおこらなかつた。顔面の腫脹と乳輪、外陰部にも多少の浮腫があるが一般に Sinomenine 単独の場合にくらべて軽度であつた。犬は注射後伏位又は

横臥位をとるが、30分後には既に起き上り歩行した。従つて、Sinomenine による症状は Benadryl 併用によつて軽減されている。

Hist. 含量は皮膚では口唇88%、眼瞼80%の減少率を示し、又関節囊では77~87%の減少率がみられる (Table 3 及び 5)。従つて、Benadryl の同時併用は特に Sinomenine の Hist. 遊離効果そのものには影響していないものとみられる。

e. Sinomenine と Benadryl の併用皮下反復注射 両薬物各々 3 mg/kg を同時に皮下注射、これを5日反復した。この注射方法では Sinomenine 単独皮下注射の場合にくらべて症状は著しく減少し、皮膚の特定の部位にみられる筈の腫脹、発赤も外見的には注意し難い程度となり、痒痒も著しく軽減の様子がみられた。

皮膚及び関節囊 Hist. の減少効果は Benadryl を伍用しない場合 (b) とくらべて特に相違を認められない (Table 3 及び Table 5)。

Table 4. Histamine contents of the skin and joint capsules in the dogs treated with peptone, Irgapyrin, Butazolidine and Compound 48/80.

Exp. No.	Weight (kg) and sex	Histamine in $\mu\text{g/g}$ skin											Histamine in $\mu\text{g/g}$ joint capsule							
		Ear margin	Pubic region	Anal margin	Areola of nipples	Eyelids	Bristle area	Throat	Vertex	Lips	Abdomen	Back	Thigh	Metatarsus	Shoulder	Cubital	Arm	Hip	Knee	Spring
Intravenous injection of a single dose of peptone 250 mg/kg																				
1	2.4, ♀	27.2	21.8	9.0	19.0	17.0	12.2	13.6	12.9	6.8	10.2	12.2	10.9	9.5	—	—	—	—	—	
2	4.0, ♀	26.9	17.5	13.5	14.8	12.1	8.8	6.5	9.4	5.2	8.2	8.1	6.7	5.4	—	—	—	—	—	
3	3.0, ♀	32.3	16.2	13.5	14.8	12.1	9.4	9.4	9.4	6.7	8.1	10.8	6.1	4.7	—	—	—	—	—	
Average		28.8	18.5	15.5	16.2	13.8	10.2	10.2	10.6	6.2	8.8	10.4	7.9	6.5	—	—	—	—	—	
5 subcutaneous injections of Irgapyrin 20 mg/kg in 3 days																				
1	6.5, ♀	29.6	—	21.5	—	16.3	9.4	—	—	6.8	6.7	—	—	—	2.6	—	—	2.3	2.3	—
2	7.0, ♂	20.2	—	16.2	—	13.5	8.1	—	—	4.0	6.7	—	—	—	1.8	—	—	2.1	1.9	—
3	5.5, ♀	26.8	—	21.4	—	14.8	6.1	—	—	5.4	9.5	—	—	—	2.2	—	—	2.3	2.9	—
Average		25.6	—	19.7	—	14.9	7.9	—	—	5.4	7.7	—	—	—	2.2	—	—	2.2	2.5	—
5 daily subcutaneous injections of Butazolidine 20 mg/kg																				
1	6.0, ♀	40.4	—	29.6	—	18.8	16.2	—	—	9.5	11.5	—	—	—	5.1	—	—	5.9	4.9	—
2	5.0, ♀	48.0	—	26.8	—	20.4	15.6	—	—	13.2	12.1	—	—	—	5.1	—	—	5.8	4.8	—
3	4.5, ♀	43.8	—	27.6	—	18.9	15.9	—	—	10.4	11.4	—	—	—	5.1	—	—	5.9	4.8	—
Average		44.7	—	28.0	—	19.4	15.9	—	—	11.0	11.7	—	—	—	5.1	—	—	5.9	4.8	—

Intravenous injection of a single dose of Compound 48/80 0.7mg/kg

1	6.0, ♀	24.2	—	18.8	—	11.4	4.1	—	—	4.1	5.1	—	6.3	—	1.3	—	—	1.2	0.9	—
2	5.5, ♀	20.2	—	12.1	—	10.8	10.8	—	—	4.0	3.4	—	6.1	—	1.3	—	—	0.9	1.0	—
3	6.0, ♀	24.2	—	16.2	—	3.4	2.4	—	—	1.0	10.1	—	6.6	—	1.2	—	—	0.9	1.1	—
Average		22.9	—	15.7	—	8.5	5.7	—	—	3.1	6.2	—	6.3	—	1.3	—	—	1.0	1.0	±

2. Peptone 静注

Peptone 250 mg/kg 静注後、脱糞は数回おきたが、悪心、嘔吐は認められず、匍匐又は横臥した。顔面浮腫、局所発赤等は明瞭でなく、又痒痒も Sinomenine の場合のように著明に認められなかつた。1.5~3時間後歩行をはじめた。

皮膚の Hist. 含量には減少が認められるが、減

少率は肛門周囲と口唇の48~49%が最高で一般に低く、Sinomenine 3 mg/kg 静注の場合の 1/2 に近い。耳翼皮膚の Hist. 減少率は32%であつた (Table 4 及び Table 5)。この減少程度は Sinomenine にくらべ全身症状の割合からみて少い。この実験では関節囊の Hist. 測定は行わなかつた。

Table 5. Percentage reduction of histamine contents of the skin and joint capsules after sinomenine and other drugs.

Drug	Single dose (mg/kg)	Method of treatment	Skin													Joint capsule					
			Ear margin	Pubic region	Anal margin	Areola of nipples	Eyelids	Bristle area	Throat	Vertex	Lips	Abdomen	Back	Thigh	Metatarsus	Shoulder	Cubital	Arm	Hip	Knee	Spring
Sinomenine	3	Single <i>i. v.</i> injection	44	79	70	75	84	72	49	66	85	66	42	51	78	84	92	88	88	90	89
"	"	5 <i>s. c.</i> injection in 3 days	43	—	46	—	47	42	—	—	61	27	—	—	64	—	—	63	71	—	—
"	"	5—7 daily <i>s. c.</i> injections	54	50	50	54	48	49	46	66	67	39	32	47	36	—	—	—	—	—	—
"	"	5 <i>i. m.</i> injection in 3 days	0	—	13	—	0	0	—	—	5	10	—	—	39	—	—	50	64	—	—
"	"	Single <i>i. v.</i> injection with Benad.	75	76	—	—	80	72	—	—	88	—	63	—	77	—	—	77	87	—	—
"	"	5 daily <i>s. c.</i> injections with Benad.	38	32	—	—	49	45	—	—	60	—	26	—	79	—	—	74	78	—	—
Peptone	250	Single <i>i. v.</i> injection	32	41	48	40	29	35	29	23	49	26	12	25	23	—	—	—	—	—	—
Irgapyrin	20	5 <i>s. c.</i> injection in 3 days	40	—	34	—	23	50	—	—	57	36	—	—	57	—	—	57	61	—	—
Butazolidin	20	5 <i>s. c.</i> injection in 3 days	0	5	—	0	0	—	—	10	0	—	—	—	1	—	—	0	24	—	—
48/80	0.7	Single <i>i. v.</i> injection	46	—	47	—	56	64	—	—	76	48	—	30	75	—	—	81	84	—	—

3. Irgapyrin ならびに Butazolidine 反復皮下注射

両薬物とも 20 mg/kg を1日2回づつ3日間 (但し3日目は1回) 都合5回皮下注射した。どちらの薬物も注射後犬に何らの症状をきたさず、痒痒、顔面浮腫の様子もみられなかつた。皮膚及び関節囊 Hist. への影響は、しかし、Butazolidine の場合は殆んど全くこれを認められなかつたのに反し、Irgapyrin ではかなり明瞭な減少をきたし、皮膚では23% (眼瞼)~57% (口唇) の範囲、関節では57~61%の減少を示した。この減少程度は Sinomenine 3 mg/kg 皮下5回注射及び Peptone 250 mg/kg 静注の場合の効果にほぼ匹敵する。

4. Compound 48/80 の静注

西山、田坂、入野⁷⁾によるとこの実験に用いた 48/80 製品の 0.7 mg/kg 静注は犬に Sinomenine 3 mg/kg と近似の動脈血圧を起す用量である。静注直後犬は横たおれになり悪心、嘔吐、脱糞、流涎が著しく、口唇チアノーゼ、呼吸促進し相当強度のショック症状を呈した。顔面の浮腫性腫脹がうかがわれた。

しかし症状の激しい割合に皮膚の Hist. 含量の減少は少く、それより症状のかるい Sinomenine 静注時にくらべてむしろ軽度で、46% (耳翼)~60% (口唇) の範囲にとどまり、関節囊 Hist. 減少率は 74~78%範囲を示した (Table 4. 及び Table 5)。

考 察

Hist. の生理乃至病態生理学的意義の考究にあつてこの amine の生体内分布に関する詳細な知見を集積して、それらの総合的考察をおこなうことは、この問題の解析に重要な示唆を期待する方法の一つである。部位的に含量の異なる局在 Hist. の遊離の難易についての知識もまたそれに関連した重要性をもっている。Hist. の含まれる広範な器官組織のうち皮膚と肝臓は種属を通じてその含量の優位にあるものであるが、このことはこの二つともがアレルギー性病変の好発部位である事実と関連して注意に値する。皮膚の傷害と Hist. 遊離を介する特異な血管反応との関連を供覧した Lewis⁸⁾ の古典的な研究は実地的な見地でおこなわれた Hist. の病態生理に関する最初のものであつて、いまなおこの領域の基本的な業績としての重要性を保っている。

哺乳動物の皮膚 Hist. 分布の濃淡模様を比較的系统的にえがきだしたのは Feldberg & Miles¹⁾ (1953) である。Smith²⁾ は猫の二、三皮膚部位について氏らの知見を確認した。

現在の研究では犬の皮膚の13ヶ所の Hist. 含量を正常な6頭について詳細に実測した結果、平均して耳翼 42.4 $\mu\text{g/g}$ (腹部皮膚の含量を単位として3.6、以下カッコ内同じ)が最も高く、外陰部31 $\mu\text{g/g}$ (2.6)、肛門周囲29.6 $\mu\text{g/g}$ (2.5)、乳輪26.9 $\mu\text{g/g}$ (2.3)がこれについて高く、眼瞼19.2 $\mu\text{g/g}$ (1.6)、口吻剛毛部15.5 $\mu\text{g/g}$ (1.3)、次で喉13.7 $\mu\text{g/g}$ (1.2)、頭頂13.6 $\mu\text{g/g}$ (1.2)、口唇12.5 $\mu\text{g/g}$ (1.1)は中間位、腹部11.9 $\mu\text{g/g}$ (1.0)、背部10.6 $\mu\text{g/g}$ (0.9)、大腿10.5 $\mu\text{g/g}$ (0.9)は低い部で、中足 8.4 $\mu\text{g/g}$ (0.8)がもつとも低値となつた。個性的な差異にかかわらずこの順位は明らかな段階差の存在を示している。Feldberg & Miles はモルモットで腹部皮膚を基準としてみた場合に耳翼皮膚が5.9、乳輪と眼瞼が3.7、剛毛部3.6、肛門周囲3.1又猫については耳4.9、眼瞼1.9、剛毛部1.6、乳輪1.4倍の値をえている。種属による部位的差異の大きさのちがいをのぞけばこれらの3種属の間に Hist. 多量部位が共通することを認めることができる。この結果は人類においても顔面ならびに一般に着色度の高い外陰部、乳輪などの皮膚部位の Hist. 含量の大きいことを予想させるものである。これらの部位はいずれも全身皮膚部位のうち外来刺激に遭いやすい部位である。このことは他の臓器とちがつて外的刺激に曝されている肺⁹⁾及び腸粘膜¹⁰⁾の Hist. 含量の高い事実とあ

わせ考えると刺激に応ずる生理的反応の固定した姿であり、また同時にこの反応のために Hist. が演ずべき役割の存在をも示唆するものといえよう。慢性炎症組織が常に高い Hist. 含量を示す事実^{11)~14)}はいわばこの類型現象であろう。

Hist. 遊離物質 Sinomenine 3 mg/kg 1回静注によつて犬の皮膚 Hist. は44% (耳翼)~85% (口唇)の減少をきたした。Compound 48/80 の 0.7 mg/kg 静注では皮膚 Hist. の遊離率46~76%となつている。この遊離率の大きさは Hist. 含量の部位的差異とは必ずしも直接関係はみられない。従つて、48/80を猫に注射した Smith がのべているように Hist. 含量の大きい部位では遊離率も高いということは確認できない。Feldberg & Miles が 48/80 静注後モルモット及び猫の皮膚に循環中の色素が生ずる着色の速度と濃淡が Hist. 含量の大きい部位では著しいというのは理解できるが、この現象は局所 Hist. 遊離量が遊離率よりもむしろ含量に関連する結果として説明されるべきである。ともあれ、諸原因のアレルギー状態で全身皮膚のうち特に顔面が腫大、発疹等の病状の好発部位である事実もここでは比較的多くの Hist. 遊離がおこりうる事実と関連づけることができよう。

Sinomenine の皮下注射を反復した場合 Hist. 遊離率は1回静注の場合よりもやや低いながらも全体的には全く同傾向の変化であつた。Peptone 250 mg/kg 静注で皮膚 Hist. は23~49%範囲で減少し、Irgapyrin 20 mg/kg 5回皮下注射で23~57%減少した。しかし、これに反して Butazolidine の同量投与では減少はみられなかつた。Peptone では犬に与えたショック症状の著しい割合に皮膚 Hist. 含量の減少が少ないのは、Sinomenine にくらべて皮膚よりも肝臓 Hist. に高率の遊離をおこなう(前田¹⁵⁾)ためであろう。Hist. 遊離能をもたない Butazolidine 及び Aminopyrine が合剤という形(Irgapyrin)ではこの作用をもつことをさきの上村¹⁶⁾、田坂¹⁷⁾が細切組織からの Hist. 遊離について見出したが、この関係が、*in vitro* だけでなく生体内においても発現することを今回の実験で知ることができたことは面白いと思う。Irgapyrin は上記の投与方法によつて Sinomenine の場合と大差のないかなり著明な皮膚 Hist. 減損をきしうるにもかかわらず、Sinomenine の場合のような顔面浮腫、紅斑、癢痒などの遊離 Hist. による症状を示さなかつたことは多分 Irgapyrin のもつ抗 Hist. 作

用¹⁸⁾によるものであろう。

抗 Hist. 剤の併用は静注及び皮下投与の場合とも Sinomenine の症状をあきらかに緩和した。しかし、Hist. 遊離の程度は抗 Hist. 剤の併用によって減弱はしていない。このことは抗 Hist. 剤が Sinomenine の Hist. 遊離効果を抑制するという山崎、田坂¹⁹⁾の所見とは一致しないが、抗 Hist. 剤を氏らのように前処置投与せず、この場合同時併用したために、Sinomenine の急速におこる Hist. 遊離作用（近藤²⁰⁾）を阻止するに十分な抗 Hist. 剤の細胞への親和を準備できなかったためであろう。

関節囊の Hist. 含量はここに実測した大関節に関する限り多くは5~9 µg/g 範囲で関節の種類による一定の差異は見出せない。起立生活をする人類についてこのことが適用できるか否かはまだ研究がないが興味ある課題である。この Hist. は滑液膜上皮近くに肥満細胞が多い²¹⁾ところからみて、その大部分は内腔に近く存在するものと思われる。この点皮膚の Hist. が表皮基底層に多い²²⁾のとよく似ている。関節囊 Hist. が Sinomenine その他ここで用いた Hist. 遊離物質によつて皮膚の場合よりはるかに著しい減少度を示したことは興味ある所見である。Sinomenine や Irgapyrin のリウマチ治療効果をこの作用と関連させうる可能性は Hist. と炎症反応の関係についての入野²³⁾²⁴⁾の最近の研究を回顧する場合に見出すことができる。

Sinomenine が皮下注射の場合と異なり筋肉内注射の場合に奏効しえないという結果をえたが、このことは西山⁶⁾及び近藤²⁰⁾の経験と一致している。ATP を含む一定の磷酸化合物によつて48/80が不溶性化合物をつくるという Darlow²⁵⁾の報告は塩基性のこの化合物の場合にも可能性を示唆している。

総 括

1) 犬の皮膚13部位について Hist. 含量を測定したところ、平均 8.4~42.4 µg/g の範囲内にあつた。このうち耳翼がもつとも高く、外陰部、肛門周囲、乳輪がそれについて高く、以下眼瞼、口吻剛毛

部、喉、頭頂、口唇、腹、背、大腿、中足皮膚の順に減少した。

2) 関節囊 Hist. 含量は肩、肘、腕、股、膝及び飛躍の6関節について平均5~9 µg/g の範囲にあり、関節の種類による差異の傾向は認めなかつた。同じ個体では左右の対応側の関節囊の Hist. 含量は著しく相違しなかつた。

3) Sinomenine, Compound 48/80, Peptone, 及び Irgapyrin の静注又は反復皮下注射によつてこれら皮膚の各部位の Hist. 含量は著明に減少した。減少率（遊離率）は上記薬物のいずれにしても皮膚 Hist. 含量の大小とは直接関係しない。口唇皮膚は比較的減少率の大きな部位であつたが、概ね部位による遊離率のちがいは著しくない。

4) 関節囊 Hist. 含量のこれら遊離物質による減少率は皮膚の場合よりもはるかに大であつた。

5) Irgapyrin は反復注射により皮膚及び関節囊 Hist. を著明に減少させたが、他の Hist. 遊離物質のように Hist. 遊離による症状は示さなかつた。同時に抗 Hist. 作用をもつためと考えられる。Butazolidine には皮膚及び関節囊 Hist. を減少する作用を認められなかつた。

6) 抗 Hist. 剤は Hist. 遊離物質と同時に併用投与する場合、後者による皮膚及び関節囊 Hist. の遊離を妨げず、Hist. 遊離に基因する症状を緩和した。

7) Sinomenine は静注または皮下投与では著明な Hist. 減損をきたすのに反して、筋肉内注射の場合はこの作用を欠いた。

8) 皮膚 Hist. 分布の不平均の理由と病態的意義について推論した。

この論文の内容の一部は昭和30年4月2日第28回日本薬理学会総会（京都）で発表した。

この研究は文部省科学研究費の補助で行われた。

引 用 文 献

- 1) Feldberg, W. and Miles, A. H. : J. Physiol. **120**, 205 (1953)
- 2) Smith, A. N. : Ibid. **121**, 517 (1953)
- 3) Mayeda, H. : Jap. J. Pharmacol. **3**, 62 (1953)
- 4) 近藤和二 : 日本薬理学雑誌, **54**, 1221 (1958)
- 5) Barsoum, G. S. and Gaddum, J. H. J. Physiol. **85**, 1 (1935)
- 6) Nishiyama, R. : Acta Med. Okayama **10**, 164 (1956)
- 7) Nishiyama, R., Tasaka, K. and Irino, S.

- : Ibid. 11, 135 (1957)
- 8) Lewis, T. : Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses, Shaw, London (1927)
- 9) Feldberg, W. : Ciba Found. Symp. on Histamine pp. 4—13, Churchill, London (1956)
- 10) Douglas, W. W., Feldberg, W., Paton, W. D. M. and Schachter, M. : J. Physiol. 115, 163 (1951)
- 11) Zon, L., Ceder, E. T. and Crigler, C. : Arch. Path. 33, 452 (1942)
- 12) Riesser, O. : Arch. exp. Path. Pharmacol. 187, 1 (1927)
- 13) Rocha e Silva, M. et Bier, O. : C. R. Soc. Biol., Paris 129, 1140 (1938)
- 14) Tarraas-Wahlberg, B. : Klin. Wschr. 16, 958 (1937)
- 15) Mayeda, H. : Jap. J. Pharmacol. 3, 73 (1954)
- 16) 上村之雄 : 日本薬理学雑誌, 53, 836 (1957)
- 17) 田坂賢二 : 岡山医学会雑誌, 69, 2853 (1957)
- 18) Wilhelmi, G. : Schweiz. med. Wschr. 79, 677 (1949)
- 19) Yamasaki, H. and Tasaka, K. : Acta Med. Okayama 11, 290 (1957)
- 20) 近藤和二 : 岡山医学会雑誌, 71 (6II) (1959)
- 21) 久米政夫 : 同誌, 71 (8II) (1959) 印刷中.
- 22) Graham, H. T., Lowry, O. H., Wahl, N. and Priebat, M. K. : J. exp. Med. 102, 307 (1955)
- 23) Irino, S. : Acta Med. Okayama 12, 93 (1958)
- 24) Irino, S. : Ibid. 12, 112 (1958)
- 25) Darlow, G. : J. Physiol. 131, 13P (1956)

Distribution and Release of Histamine in the Skin and Joint Capsules of the Dog

By

Masao KUMÉ

Department of Pharmacology, Okayama University Medical School, Okayama
(Director: Prof. Dr. Hidemasa YAMASAKI)

The average histamine contents in different regions of the skin in the dog mentioned in the following are in the range of 8.4 to 42.4 $\mu\text{g/g}$. Of these regions the value is highest in the skin of the ear margin followed by the skin of pubic regions, anal margin, and areola of nipples, and the value decreases in the descending order of eyelids, bristle area, throat, vertex, lip, abdomen, back, thigh and metatarsus. As for the histamine content in the joint capsules, the average value for each of six joints, namely, the shoulder, cubital, arm, hip, knee and spring is in the range of 5--9 $\mu\text{g/g}$. The kind of joint has no bearing on the content of histamine. The histamine content in the joint capsules on the opposite sides, right and left, shows practically no difference.

The intravenous or repeated subcutaneous administration of sinomenine, Compound 48/80, peptone or Irgapyrin evidently decreases histamine from all the regions of skin. The rate of the histamine depletion is in no way connected with the amount of skin histamine content. Although the degree of the depletion in the lip skin is relatively high, generally the rate of release does not vary by the difference in the region. The degree of histamine release from the joint capsule is far greater than in the case of the skin.

Histamine is markedly decreased from the skin and joint capsules by the repetition of subcutaneous injection of Irgapyrin, but unlike other histamine releasers it does not at all reveal signs ascribable to the release of histamine. This phenomenon is probably related to anti-histaminic property of this compound. Such a histamine release can not be brought

about by butazolidine alone, one of the components of Irgapyin. Concurrent use of anti-histamines does not diminish the degree of the histamine release by the releasers but markedly lessens the symptoms caused by the latter. When sinoménine is injected intramuscularly it has hardly any effect on histamine release.

The possible reason of genesis of and pathophysiologic significance about ununiformity of the histamine distribution in the skin are discussed.
