

連するものでなく、所謂嘔吐中枢に対するものと推考される。

引用文献

- 1) 久本一與：日本薬理学雑誌，46，(4) 288 § (1951).
- 2) 久本一與：岡山医学会雑誌，65，130 本論文第1報文献(1)～(16) (1953).
- 3) 久本一與：同文献(17)～(20).
- 4) Chen, G. & Ensor, C. R.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 98, 245 (1950).
- 5) Mitchell, L.: Science, 112, (2901) 154 (1950).
- 6) 落合 明：日本薬理学雑誌，7，360 (1928).
- 7) Eggleston, C. & Hatcher, R. A.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 3 551 (1912).
- 8) 中屋重綱，須田正房：日本薬理学雑誌，44，(3) 47 § (1949).
- 9) Richet, Compt. rend. Soc. de biol., 58, 955 (1905).
- 10) Siebert, V.: Diss. Dorpat (1871), cit. from Sollmann, T.: A Manual of Pharmacology, 7th ed. p. 492, Saunders Philadelphia (1948).
- 11) Green, D. M., Bridges, W. C., Johnson, A. D., Lehman, J. H., Gray, F. & Field, L.: Fed. Proc., 8, 296 (1949).
- 12) Chen, G. & Ensor, C. R.: cit. (3).
- 13) Wang, S. C. & Borison, H. L.: Arch. Neurol. & Psych., 63, 928 (1950).
- 14) Winter, C. A.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 94, 7 (1948).
- 15) Chen, G. & Ensor, C. R.: J. Lab. clin. Med., 34, 1010 (1949).
- 16) Burn, J. H.: Brit. Med. J. No. 4681, 691 (1950).

抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用に関する研究

第 3 報

抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用機序 (1)

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

久 本 一 與

(本論文の一部要旨は昭和26年8月8日第5回日本薬理学会近畿部会に於て口演発表した¹⁾)

[昭和27年8月10日受稿]

緒 言

前報²⁾の実験で犬の Apomorphine-嘔吐に対し、Dramamine が一定の抑制的効果をもつことを認めたが、同時に Benadryl, 3015RP 及び Pyribenzamine のような他の抗-Histamine 剤 (以下抗-H剤と略記す) にもこの効果を、而も前者以上に強力に認めた。この知見はかような嘔吐鎮静効果が一般抗-H剤に共通する性質であり、且つ抗-H剤に共有される一定の薬理学的性質に基因する可能性を暗示するものである。Histamine 中毒時に流涎、悪心、嘔吐、眩暈などの症状をみるこ

と³⁾、妊娠時血中 Histamine の増量を来し^{4,5)}、妊娠中毒患者の血液 Histaminase 効果の抑制⁶⁾、X-線中毒の Histamine 作用との一部類似性⁷⁾などの事実は、これら薬物の奏効を称えられた嘔吐に Histamine 作用の関連を必ずしも否定しえないことを示唆するものであるが、更に又近年 Feldberg & Paton⁸⁾は阿片-Alkaloid のほか Apomorphine にも猫の皮膚、筋肉より Histamine の遊離を来す作用のあることを認めたといっており、Apomorphine-嘔吐にもこれと類似の機序を疑いえないことはない。しかし又、他面これら抗-H剤の備えた抗-Acetylcholine 作用、中枢鎮静作用及

び知覚麻酔作用についてもそれぞれ神経機序の制禦的性質として、嘔吐抑制機序とのつながりを看却できない。以上の理由から、本報告では犬の Apomorphine-嘔吐に対する未検の抗-H 剤の効果をも追加検討し、これらの諸種抗-H 剤の鎮吐効果と、それらの上述諸薬理的性質の強度との間に如何なる関連があるかを詳細に検討した。

尙又、抗-H 剤の嘔吐鎮静効果は Apomorphine 以外の薬物による嘔吐、特に反射性嘔吐に対しても認めうるかどうかを、Strophanthin-及び硫酸銅嘔吐に対する効果について窺った。けだし、この点も亦嘔吐鎮静機序の解明に極めて重要であるからである。

実験材料及び方法

Apomorphine-嘔吐に対する鎮静効果の検索法は前報²⁾と全く同様である。Strophanthin-嘔吐は g-Strophanthin 0.06 mg/kg (0.1%) の肢静脈内注射により、又硫酸銅嘔吐はその 40 mg/kg を全量 50 cc 水溶液として Catheter により胃内投与して惹起した。抗-H 剤のそれら嘔吐に対する抑制効果試験法は、Apomorphine-嘔吐の場合と同様にした。一部の実験では後頭下穿刺により第四脳室内に抗-H 剤 (0.1 cc/kg) を適用したが、この場合催吐剤の投与は 10 分後とした。抗-H 効果及び抗-Acetylcholine 効果の定量試験には、何れも摘出モルモット腸管の当該薬物による攣縮に対する緩解効果を既述の方法⁹⁾で可及的厳密に検したが、一方抗-H 効果の持続性(薬物の組織結合性)について次の方法で検索した。即ち、同じ装置でモルモット腸條片に Histamine 0.17/cc (Histamine 濃度はすべて塩基としてあらわした)を 1 分間作用させて腸管の収縮を記録したのち洗滌し、以下 3 分間隔で同様の方法を繰り返して収縮高の一定したのち、抗-H 剤 0.17/cc を注加してこれを 2 分間作用させ、洗滌することなく Histamine 前記量を 1 分間作用させ洗滌、以下 3 分毎にこの Histamine 作用方法を繰り返して抗-H 剤作用後の Histamine 攣縮高の復旧速度を

調べ、抗-H 効果の残留度から組織との結合性を推知した(実験例著者文献¹⁰⁾参照)。

抗-H 剤の中枢鎮静効果は Ouropan・Na の催眠増強効果により、又知覚麻酔効果は角膜表面麻酔法によつて何れも既報⁹⁾の手技を用いた。

使用薬物：3277 RP (Phenergan)：10-(2-N, N-Dimethylamino-1-propyl)-phenothiazine・HCl(日新化学提供), Chlorcyclizine (Di-Paralene, Perazil)：N-(p-Chlorobenzhydryl)-N'-methylpiperazine・HCl(田辺製薬提供), Chlor-Benadryl (m-C-B)：β-Dimethylaminoethyl-p-monochlorobenzohydryl ether・HCl(同上), Neohetramine：N, N-Dimethyl-N'-2-pyrimidyl-N'-p-methoxybenzyl-ethylenediamine・HCl(三共製薬提供), Benadryl, Pyribenzamine, 3015 RP(何れも前報と同じ), g-Strophanthin (Merck), Acetylcholine chloride (Roche), Histamine hydrochloride (武田), Ouropan・Na (塩野), 硫酸銅(局方品), 注射には何れも生理食塩水溶液を使用した。

実験成績

A. Apomorphine-嘔吐に対する諸種抗-Histamine 剤の影響

前報²⁾につづいて、新たに 3277 RP, Chlorcyclizine, Chlor-Benadryl 及び Neohetramine の 4 種の抗-H 剤について、何れも 20 mg/kg 皮下注射の場合の Apomorphine(0.2 mg/kg 皮下)-嘔吐に対する影響を、同じく 1 群 6 頭づつの犬で Cross over-法で検索した結果、第 1 表の如き成績がえられた(註：本表には効力比較のため Pyribenzamine, 3015 RP, Benadryl, Dramamine の一部前報の成績をも再録した)。

これで見ると、これら 4 種の抗-H 剤も亦強弱の差はあるが何れも Apomorphine-嘔吐抑制効果を有し、嘔吐回数の減少、嘔吐発現時間の遅延、終了時間の短縮を来すことが認められる。4 種のうち嘔吐抑制効果の最も強力なのは 3277 RP で、既検の Pyribenzamine に次ぎ、又 Chlorcyclizine がこれに次ぐ強力

第1表 諸種抗-H剤の犬に於ける Apomorphine-嘔吐鎮静効果

薬物	用量	嘔吐頭数		嘔吐開始時間 M±S. E.	嘔吐終了時間 M±S. E.	嘔吐回数 M±S. E.	同差** M±S. E.	嘔吐回数 減少率
		注射頭数						
Pyribenzamine*	mg/kg 0	2/2	(分) 2.50±0.24	(分) 10.50±1.58	6.5±0.24			(%)
	20	0/2	—	—	0	6.5±6.04	100.0	
	0	6/6	3.75±0.55	15.33±2.21	6.5±1.62			
3277 RP	5	4/6	4.50±0.75	10.00±2.71	1.8±1.01	4.7±2.34	71.9	
	0	6/6	3.08±0.52	13.83±2.27	6.0±1.32			
Chlorcyclizine	20	3/6	5.67±1.75	17.67±4.82	1.3±0.50	4.7±1.44	77.8	
	0	6/6	3.25±0.35	13.42±2.38	5.5±0.53			
3015 RP*	20	4/6	3.25±0.40	8.13±2.87	2.5±0.77	3.0±1.28	54.6	
	0	4/4	3.61±0.24	14.00±3.63	4.8±1.18			
Benadryl*	20	2/4	6.00±2.83	14.00±5.66	2.3±1.18	2.5±0.68	52.6	
	0	6/6	3.42±0.21	16.08±2.18	4.7±0.76			
Chlor-Benadryl	20	4/6	5.00±0.28	11.75±1.07	2.4±9.59	2.3±1.02	50.2	
	0	6/6	3.33±0.43	13.41±1.32	5.2±1.10			
Dramamine*	20	6/6	4.50±1.06	12.08±1.32	3.5±0.87	1.7±0.99	32.3	
	0	6/6	3.30±0.17	15.25±2.19	4.8±0.46			
Neohetramine	20	6/6	3.83±0.22	11.08±1.95	3.5±0.81	1.3±0.45	29.5	
	0	6/6	3.00±0.32	17.17±5.21	6.7±2.50			
	20	6/6	3.33±0.60	16.42±4.69	5.5±1.74	1.2±0.67	17.7	

* 比較のため第2報のデータを再掲した。

$$** \text{ S. E.} = \frac{s}{\sqrt{n-1}} \quad s = \sqrt{\frac{\sum(x_A - x_B)^2}{n-1} - \left(\frac{\sum(x_A - x_B)}{n}\right)^2}$$

s : 標本標準偏差, n : 1群の例数,

x_A : 対照嘔吐回数, x_B : 同じ犬の抗-H剤適用後の嘔吐回数

な効果を示しているが、これに対し Neohetramineの効果はすべてのもののうち最も弱い。第1表の効果はおよそ次の序列にみてよいと思う。Pyribenzamine > 3277 RP > Chlorcyclizine, 3015 RP, Benadryl > Chlor-Benadryl, Dramamine > Neohetramine。

この用量では 3277 RP, 6例中5例に頭部及び四肢の震顫が軽度にみられ、且つ運動失調比較的著明で副作用は Benadryl よりもやや強いと思われたが、Chlor-Benadryl, Chlorcyclizine 及び Neohetramine 特に後2者では Benadryl よりも軽度であった。

B. 諸種抗-Histamine剤の、嘔吐鎮静効果との関連を考慮される、薬理的性質の比較

上記の嘔吐鎮静効果の機序を追究する方法

として、その効果とこれら薬物の如何なる薬理的性質が最も深く関連するかを、これら薬物の示す作用の強弱序列について比較検討するのが合理的で且つ捷徑であろうと考え、特に本作用とのつながりを予想される次の4種の薬理的性質、即ち、抗-H作用、抗-Acetylcholine作用、鎮静作用及び知覚麻酔作用についてこの点を検討した。

1. 抗-Histamine 作用

Histamine 0.17/cc によるモルモット腸管攣縮高に対し、50%緩解を来しうる濃度を既述の方法で、1分値及び5分値についてもとめた成績は第2表のようである。これによると1分値では効力の序列は表に掲げた順になるが、5分後の緩解度についてみると 3277 RPの方が3015 RPよりもやや強いことにな

る。抗-H 剤注射後 Apomorphine 注射まで 30 分間隔のある点を考慮して、2 つのうち 5 分値の方を採用してみると、その効力順は、略々 Pyribenzamine > 3277 RP ≥ 3015 RP > Benadryl, Chlor-Benadryl, Chlorcyclizine > Dramamine > Neohetramine と判断される (第 2 表)。この順序は嘔吐鎮静効果と大体一

第 2 表 諸種抗-H 効力比較, Histamine 0.1r/cc 攣縮モルモツト摘出腸管に対する 50% 緩解濃度

薬 物	50% 緩解濃度 (r/cc)	
	1 分 後	5 分 後
Pyribenzamine	0.0063	0.0025
3015 RP	0.0195	0.0045
3277 RP	0.0309	0.0040
Benadryl	0.0331	0.0091
Chlor-Benadryl	0.0347	0.0102
Chlorcyclizine	0.0447	0.0118
Dramamine	0.0479	0.0155
Neohetramine	0.0525	0.0209

致している。しかし、些細に両表を比較してみると、Chlorcyclizine の抗-H 効果はその鎮吐効果と比べ Benadryl より弱すぎはしないか、又 3277 RP と 3015 RP 間の抗-H 効果にいま少し差が欲しいとも思われる。

ともあれ、上述の鎮吐効果についてはこのほか薬物の作用持続の点も問題になるので、

第 3 表 諸種抗-H 剤の腸管組織に対する結合性比較 (モルモツト摘出腸管)

薬 物	Histamine 収縮高の恢復までに要する洗滌回数	
	50%	95~100%
3015 RP	8	20 (80%以上回復せず)
3277 RP	8	18~19
Chlorcyclizine	2~3	8~9
Chlor-Benadryl	2~3	8~9
Benadryl	1~2	3~4
Pyribenzamine	1	3
Dramamine	1	1
Neohetramine	1	1

註) 抗-H 剤濃度は何れも 0.1r/cc, 但し Pyribenzamine のみ 0.02r/cc

更に既述の方法によつて抗-H 効果を標示として腸管組織結合性を調べてみた。第 3 表はその成績で、これら薬物の 0.1r/cc 1 回作用後 Histamine 0.1r/cc の感度 (腸管収縮高) が回復するまでの洗滌回数を示しており、その多いものほど組織結合力が強いわけである。これによると、3015 RP 及び 3277 RP の Phenothiazine-系 2 薬は極めて組織結合性が強く、これに反し、Pyribenzamine はその作用強度の割合にこの性質が淡白であるのがみられる。又 Chlorcyclizine は Benadryl より結合性強く作用持続の長い点が予想されるので、この点では鎮吐効果の上での優位を説明できるものといえる。

これらの成績を総合すると、抗-H 効果の序列は鎮吐効果のそれとある程度並行的な関係を示すものといえる。

2. 抗-Acetylcholine 作用

モルモツト腸管を用い、Acetylcholine-攣縮の緩解効果を定量的に測定した。その成績は第 4 表のようで、表の配列順は緩解効力の順

第 4 表 諸種抗-H 剤の抗-Acetylcholine 効果比較, 塩化-Acetylcholine 1r/cc 攣縮モルモツト摘出腸管に対する 50% 緩解濃度

薬 物	50% 緩解濃度 (r/cc)	
	1 分 後	5 分 後
3277 RP	0.78	0.32
Pyribenzamine	1.03	0.45
Benadryl	2.11	0.79
Dramamine	2.39	1.03
3015 RP	2.82	1.23
Chlor-Benadryl	3.02	1.32
Chlorcyclizine	3.31	1.41
Neohetramine	4.79	3.64

になっているが、この効力の序列は、鎮吐効果の順と明らかに並行的関係を認められない。

3. 中枢鎮静作用 (催眠作用)

マウスの Ouropen · Na 催眠時間を延長せしめる効果を、各抗-H 剤の同じ用量について測定した。第 5 表にみるように 3277 RP について Benadryl の効力が著明で、鎮吐効果

の優れた Pyribenzamine, Chlorcyclizine では却つて弱い成績である。この効果も Apomorphine-嘔吐鎮静の効果と並行しない。

第5表 諸種抗-H剤 (10mg/kg) のマウスに於ける Ouropan-Na (90mg/kg) 催眠作用増強効果

薬物	入睡所要時間 M±S. E. (分)	睡眠時間 M±S. E. (分)	Ouropan-Na 睡眠に對する 延長時間 M±S. E.* (分)	睡眠時間延長率 (%)
Ouropan. Na	2.2±0.34	26.8±2.46		
3277 RP	1.7±0.31	44.8±4.16	18.0±4.80	67.1
Benadryl	2.1±0.37	37.2±3.60	10.4±4.61	38.7
Chlor-Benadryl	2.1±0.29	36.0±3.54	9.2±4.31	34.4
3015 RP	2.2±0.26	35.5±3.52	8.7±4.29	32.4
Chlorcyclizine	2.2±0.36	33.7±3.31	6.9±4.12	25.7
Dramamine	2.1±0.34	32.3±3.16	5.5±3.87	17.1
Pyribenzamine	2.1±0.30	29.5±2.97	2.7±3.80	10.1
Neohetramine	2.3±0.26	29.2±3.18	2.4±4.02	8.3

$$* S. E. = s \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}, \quad s^2 = \frac{\sum(x_A - \bar{x}_A)^2 + \sum(x_B - \bar{x}_B)^2}{(n_A - 1) + (n_B - 1)}$$

s : 標準偏差, x_A : Ourop. Na 各例睡眠時間, \bar{x}_A : 同平均,
 n_A : 同例数, x_B : 抗-H剤+Ourop. Na各例睡眠時間, \bar{x}_B : 同平均,
 n_B : 同例数

4. 局所麻酔作用

兎角膜に対する表面麻酔効果を、既述の方法⁹⁾によつて測定した。その成績は第6表に示した如くで、麻酔効果の持続時間の長さは、3277 RP > Chlorcyclizine < Pyribenzamine ≥ 3015 RP > Benadryl, Chlor-Benadryl > Dramamine, Procaine > Neohetramine の順である。この順序は Pyribenzamine の位置がやゝ低いという点を除くと、嘔吐鎮静効果の序列

と殆ど全く一致する。そこで、Pyribenzamine の作用が問題になるが、この化合物についてみるに稀釈の割合に効果の減退度の少い点に注意される。この点は他の薬物とくらべ生体内効果発現の上に有利と考えられるので、生体内に於ては本化合物の効力序列はもう少し上位になりうる可能性があるものと考えられる。但し、これによつて本化合物の格段に優れた鎮吐効果の位置を説明できるか否かは尙問題

第6表 諸種抗-H剤の兎角膜表面麻酔効果比較
 [数字は完全麻酔時間~不完全麻酔時間(分)*を示す]

薬物	濃度(%)	0.033	0.067	0.1	1.0	1.5	2.0	3.0
3277 RP		23~29	48~56	61~70	※			
Chlorcyclizine		19~27	32~39	40~48	※			
3015 RP		0	3~6	6~10	※			
Pyribenzamine (Cocaine. HCl)		2~5	3~6	5~8	23~27 35~41		32~37 51~57	40~45 64~72
Benadryl					18~22	26~30	30~34	※
Chlor-Benadryl					16~22	23~29	26~31	※
Dramamine					16~20		23~27	33~37
(Procaine-HCl)					13~17		22~26	33~38
Neohetramine					6~10		13~17	18~22

* 第1報参照

※ 該濃度では刺激性著明で結膜炎及び角膜の損傷を来し測定困難

であるが、兎も角この性質は嘔吐鎮静効果との関連性を一応注目すべきものと考えられる。

以上の成績によると、これら8種の抗-H剤の Apomorphine-嘔吐鎮静効果の強度と、その序列の上で一定の並行的関係の認められるのは抗-H作用及び局所麻酔作用であつて、抗-Acetylcholine作用及び中枢鎮静作用では並行関係が明瞭に認められない。

C. 反射性嘔吐に対する抗-Histamine 剤の影響

1. Strophanthin-嘔吐に対する作用

強心配糖体の静脈内投与でみられる嘔吐は嘔吐中枢の直接刺戟でなく(Hatches & Weiss¹¹) 心臓作用(心筋の興奮)によつて生ずる反射により、嘔吐中枢の刺戟をうけるものである(Hatcher & Weiss¹¹, Fukuda & Kushizaki¹²) ことが知られている。串崎¹³

は g-Strophanthin の静注最小催吐量の 0.05 mg/kg としているが、私の場合この量では稀ではあつたが、嘔吐を缺く例に遭遇したので、0.06mg/kg を用いることにした。通常静注後7~8分で嘔吐が始まり、1時間余りの間に後程間隔がのびながら合計9~10回の嘔吐がみられる。0.08mg/kg の催吐効果は24~72時間間隔では第2回まで略々同様にみられるが、第3回目には減衰の傾向がみられ、一旦減衰した犬では回復に長時間を要した。しかし、最初から1週間間隔で開始する場合効果は変わらない。Pyribenzamine 5mg/kg, Chlorcyclizine 及び Benadryl 各々 20mg/kg 30分前皮下注射の g-Strophanthin-嘔吐に及ぼす影響を、1週間間隔の Cross over-法によつて検索した成績を第7表に示したが、嘔吐開始時間及び終了時間の心もち延長、又回数にも僅少の減少がみられただけで、明瞭の抑制効果といえない。

第7表 抗-H剤の犬に於ける g-Strophanthin*-嘔吐に対する作用

薬 物	用 量	嘔吐回数		嘔吐開始時間 M±S. E.	嘔吐終了時間 M±S. E.	嘔吐回数 M±S. E.	同 差** M±S. E.	嘔吐回数 減少率
		注射回数						
Benadryl	mg/kg 0	6/6		7.25±1.11	71.50±16.50	10.0±0.67		
	20	6/6		8.50±2.47	105.50±15.34	9.5±0.97	0.5±0.32	3.3
Chlorcyclizine	0	6/6		7.76±2.59	69.40±17.18	9.8±0.87		
	20	6/6		8.47±2.11	89.19±15.64	9.0±0.71	0.8±0.34	4.4
Pyribenzamine	0	6/6		7.81±2.36	65.20±13.21	9.4±0.79		
	5	6/6		8.41±2.20	76.95±15.64	9.0±0.88	0.4±0.31	7.7

* 0.06mg/kg 静脈内注射

** 第1表に同じ

2. 硫酸銅嘔吐に対する作用

Wang & Borison¹⁴は硫酸銅 20mg/kg で22%, 40mg/kg で84%, 80mg/kg で100%の犬が嘔吐するとのべているが、私の場合40mg/kg を用いすべての実験例に嘔吐をみた。3日間連日投与で回数は殆ど減らなかつたが、念のため2日間隔で cross over した。嘔吐開始は投与後5~15分、終了10~30分で回数は2~8回であつた。Pyribenzamine 5mg/kg 及び Benadryl 20mg/kg 30分前皮下注射投与の効果を検べた結果は第8表のようで、前者

の場合と略々同様殆ど嘔吐抑制効果をみられなかつた。

D. 第四脳室内投与の抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静効果

Thumas¹⁵は犬の菱形窩の後方筆尖(Calamus Scriptorius)の前方2mmから後へ門(Odex)を通り長さ5mm、巾2mmの狭い部位を破壊するともはや Apomorphine-嘔吐の起らぬこと、及びこの部が Apomorphine塗布により他のどの部位よりも鋭敏に反応することから、この部を嘔吐中枢とした。Hatcher

第8表 抗-H剤の犬に於ける硫酸銅*嘔吐に対する作用

薬物	用量	嘔吐頭数		嘔吐開始時間 M±S. E.	嘔吐終了時間 M±S. E.	嘔吐回数 M±S. E.	同差** M±S. E.	嘔吐回数 減少率
		注射頭数						
Benadryl	mg/kg 0	6/6		(分) 14.75±3.02	(分) 18.75±1.83	3.8±0.94		
	20	6/6		10.25±1.33	19.50±3.87	3.5±0.75	0.3±0.37	6.7
Pyribenzamine	0	6/6		8.25±2.76	17.25±4.45	5.3±1.23		
	5	6/6		8.50±1.50	20.00±4.75	5.0±1.25	0.3±0.41	4.8

* 40mg/kg 胃内投与

** 第1表と同じ

& Weiss¹¹⁾は Thumas の実験を追試し、かゝる犬では尙昇汞による反射性嘔吐を認めるが、灰白翼の迷走神経感覚核の破壊によつてこれをも消却しえたという。その後最近に到り Wang & Borison^{14,16)}は、精密な破壊法を用い両側迷走神経背側核の破壊により Apomorphine-嘔吐を恒久的に不応ならしめるが、硫酸銅嘔吐をも無効ならしめるには Hatcher らの中枢よりも更に深部の網様体の外背側部の破壊が必要であることを知り、嘔吐それ自体の中枢機序はこの部位にあるべきことを主張した。いづれにせよ、これらの嘔吐に重要な中枢が菱形窩のこの附近に位置することは疑ない。

そこで、抗-H剤を可及的にこれら中枢部

位に有効に通用させた場合の効果を検べる目的で、第四脳室内に Benadryl を注入した。

Benadryl 0.1mg/kg まででは殆ど症状をみない。0.5mg/kg では約半数に注入直後から軽度の歩行失調がみられるが5~10分で殆ど回復し、一部睡気を催すものがみられたが概して格別の異状をみられない。1mg/kg では著明な歩行失調のため屢々倒れるものがあり、全身震顫、舌麻痺、流涎の他反射の亢進がみられるが、死亡するものはなく約15分後には大概歩行可能であつた。実験には0.5mg及び1mg/kgを用い、10分後に投与した催吐薬の効果を Cross over-法で検べた結果第9表の成績をえた。これによると Benadryl 0.5 mg/kg でもつて Apomorphine-嘔吐には相当

第9表 第四脳室内穿刺投与による Benadryl の諸種嘔吐に対する鎮静作用

催吐薬	Benadryl 用量	嘔吐頭数		嘔吐開始時間 M±S. E.	嘔吐終了時間 M±S. E.	嘔吐回数 M±S. E.	同差* M±S. E.	嘔吐回数 減少率
		注射頭数						
Apomorphine. HCl	mg/kg 0	4/4		(分) 1.11±0.30	(分) 4.20±1.08	3.5±0.98		
	0.5	3/4		1.50±0.31	3.07±0.94	1.5±0.73	2.0±0.48	57.3
	0 1.0	2/2 0/2		1.09±0.33 —	4.98±1.36 —	4.0±0.26 0	4.0±0.30	100.0
g-Strophanthin	0	4/4		8.01±2.64	71.35±12.36	11.5±0.11		
	0.5	4/4		8.17±2.51	75.18±11.09	11.0±0.97	0.5±0.38	4.0
	0 1.0	2/2 0/2		8.67±2.74 —	76.30±15.49 —	10.6±0.870 0	10.6±1.27	100.0
CuSO ₄	0	4/4		14.50±3.21	17.31±4.18	3.5±0.74		
	0.5	4/4		21.15±4.69	23.53±4.98	3.0±0.38	0.5±0.31	14.3
	0 1.0	2/2 2/2		4.00±3.17 28.50±4.31	18.06±4.68 34.17±4.19	3.0±0.84 1.5±0.24	1.5±0.48	50.0

* 第1表と同じ

顕著な効果がみられるが、Strophanthin-及び硫酸銅嘔吐に対する効果はこの量では殆ど確認し難い。しかし、1mg/kg の場合 Apomorphine-及び Strophanthin-嘔吐は完全に抑制され、硫酸銅では嘔吐回数の半減と嘔吐開始時間及び終了時間の著明な延長がみられた。

考 察

以上の実験によれば、犬の Apomorphine 注射による嘔吐に対する鎮静効果は個々には程度の差はあるが、検索された抗-H剤のすべてに認められるので、事実上抗-H剤に共通の性質と考えることができる。このことは、これらの薬物が抗-Hの性質の以外に諸多の主要な薬理的性質を兼有している著明な事実にも照しても、極めてありうべきことと思われるが、この作用は従来知られた抗-H剤の薬理的性質とは無関係な特異なものと思ふべき根拠はないのみならず、むしろ既知の薬理的性質のある種のものとの間に重要な関連の可能性があるとされる。

上述の実験は先づこの点を目あてに、これらの薬物の Apomorphine-嘔吐鎮静作用の本態を知るために、この作用と抗-H効果、抗-Acetylcholine 効果、中枢鎮静効果及び知覚麻酔効果との間の関係の濃淡を、各薬物作用強度の序列の比較によつて窺つた。その結果は抗-H効果と知覚麻酔作用がともに、鎮吐効果との間にある程度の並行的な関係を示したが、抗-Acetylcholine 効果及び鎮静作用との間には明確な関係を認めることができなかつたのである。この後の所見は Apomorphine-嘔吐に対して中毒量以下の Atropine 及び Luminal に殆ど鎮静効果のみられなかつた前報²⁾の事実と符合している。

多くの嘔吐を伴う疾患或は異常な生理状態に血中 Histamine の増加の知られている場合のあることは、これらの場合の不快な症状とともに嘔吐の原因をも Histamine に帰させようとする考え方を導いている。Hatcher & Weiss¹¹⁾は嘔吐中枢に Histamine の微量を塗布して嘔吐の発現をみ、このものを中枢性の

嘔吐催起物質として認め、疾患によつて血中に異常な増加を来し悪心、嘔吐を招来しうる可能性のあることを示唆している。一方又同じく中枢性催吐薬である Morphine 及び Apomorphine は体内組織より Histamine を遊離しうる物質である⁸⁾。唯、この場合 Apomorphine が嘔吐を催起せしめるに足る Histamine 量を血中又は嘔吐中枢に遊離せしめうるか否かは、疑問といわねばならない。

局所知覚麻酔と嘔吐鎮静作用との関係についても可能性を暗示する事実が知られている。Procaine の静脈内注射によつて比較的小量で内臓知覚の消失が起ることや、頸動脈洞反射が強く阻止されることも知られている¹⁷⁾が、近年 Veratrin その他一定薬物による心臓よりの求心衝撃による所謂 Bezold-Jarisch-反射が局所麻酔薬の極めて微量静注により、その心内 Receptor の麻酔によつて除かれることも報告されている¹⁸⁾。Fleckenstein ら¹⁹⁾は一定の抗-H剤にも亦局所麻酔剤と同様にこの作用が認められるが、Neo-Antergan のような局所麻酔作用を有しないものでは認められぬと述べている。他方、Borison & Brizzee²⁰⁾は最近猫の嘔吐中枢に関し精密な破壊技術によつて研究の結果、嘔吐中枢の化学的接受制御帯 (Chemoreceptor trigger zone) とみられる特異な組織が灰白翼と前庭複合体の間で最後野 (Area postrema) に隣接して存在することを認めたが、この組織は解剖学的に頸動脈洞及び大動脈領域の Chemoreceptor と類似していることを注意している。一連のこれらの事実は、抗-H剤が嘔吐中枢に対する化学的刺戟に対して麻酔的效果を起しうる可能性を示唆するものである。

Apomorphine-嘔吐の鎮静効果がこれら2つの性質(抗-H作用と知覚麻酔作用)の何れにもとづくかについては、更に次報の研究によつて結論をえたいと思う。

次に認められた主要な知見は、これら抗-H剤が Apomorphine-嘔吐に著明に拮抗するのに反して、Strophanthin 及び硫酸銅による嘔吐に殆ど効果を示しえなかつたことである。

Apomorphine-或は Morphine-嘔吐と硫酸銅或は昇汞嘔吐が所謂嘔吐中枢の破壊部位によつて必ずしも同じ態度をとらぬことは、諸家の報告の中にみられるところである。古くは Openchowski²¹⁾は四壘体破壊後は Apomorphine によつて嘔吐を起しえなかつたが、硫酸銅では嘔吐の起ることをみ、彼は嘔吐に対して少くとも2つの中枢が存在すると結論した。四壘体と Apomorphine の関係についての彼の考えは誤つた観察に立脚していることが今日では明らかであるが、Magnus²²⁾も亦彼の意見を受け入れ、嘔吐には少くとも2つの中枢が存在し、その1つは自律的であつてそれに Apomorphine が直接作用する、そして他の1つは反射中枢であると考えた。延髄の菱形窩後部の狭い部位に局在する Thumas の所謂嘔吐中枢を破壊実験で追試した Hatcher & Weiss は、彼の中枢破壊によつて Apomorphine は無効となつたが、昇汞によつては依然嘔吐が起る、しかし、灰白翼の迷走神経感覚核の破壊によつて、反射性及び中枢性催吐薬に対する嘔吐反応が全く消えると主張した。しかし、Wang & Borison¹⁴⁾は彼らの実験が手術後の急性動物標本によつたことに誤謬のあることを指摘し、脳組織の破壊手術は近接組織の機能障害を来すことを注意し、精密な組織破壊手技を行つたのち長時間を経た犬を用いて再検討を行つた結果、網様体背外側境界部の破壊によつて Apomorphine 及び硫酸銅の何れに対しても恒久的不応の状態を認めしたが、迷走神経の背側感覚核の破壊によつては Apomorphine-嘔吐のみ消失するを認め、この部は前者即ち網様体背外側の Emetic neuron complex への輸入路を形成する部位であるとのべている。又 Apomorphine 或は Morphine の大量作用の後にはこれらの薬物は暫らく催吐効果を現わさないが、この場合昇汞又は硫酸銅の依然同様に有効なことも既に知られている²³⁾。これらの諸研究よりみて抗-H 剤は心臓及び胃より発生する衝撃に対する延髄内の通路よりも、Apomorphine 又は Morphine の大量が抑制を来すのと同じ別の

輸入路に対して遮断的作用をなすものであらうと考えられる。この作用部位は手術操作又は薬物の影響によつてその感受性が鋭敏に影響されることが、上述の諸研究から窺われる。

これら抗-H 剤を第四脳室内に直接注入する場合、Apomorphine-嘔吐に対し皮下注射時の 1/40 量で著明に奏効した事実は、本剤の作用がこれらの中枢部位にあることを一層明確にした。この場合その2倍量でもつて、Strophanthin 及び硫酸銅もかなり抑制されるのを認められたが、Wang & Borison¹⁴⁾の Emetic neuron complex に対する薬物の直接作用か、副作用の形成する別の反射による嘔吐反射の抑制であるかの決定は難しい。

總 括

1. 更に4種の抗-Histamine 剤について犬の Apomorphine-嘔吐に対する影響を前報と同じ方法によつて検索した結果、それらのすべてに嘔吐鎮静的效果が認められた。これらの合計8種のものの Apomorphine-嘔吐鎮静效果の強度は、Pyribenzamine > 3277 RP > Chlorcyclizine, 3015 RP, Benadryl > Chlor-Benadryl, Dramamine > Neohetramine の順位であつた。

2. この順位はそれらの薬物の抗-Histamine 作用の強度(又は持続性)又は表面知覚麻酔の持続性(又は強度)と略々並行的関係を認められるが、抗-Acetylcholine 作用及び鎮静作用との間には並行的関係を認め難い。

3. これら抗-Histamine 剤の硫酸銅及び強心配糖体による反射性嘔吐に対する鎮静作用は、殆どないか又は Apomorphine-嘔吐の場合にくらべ著るしく微力である。

4. これらの嘔吐鎮静效果は、第四脳室内適用の場合には皮下投与の場合に比し著るしく微量で認められる。

5. 以上により、Apomorphine-嘔吐鎮静作用は抗-Histamine 剤共通の性質であつて、延髄の所謂嘔吐中枢に対する一定の作用にもと

づくものである。この作用は薬物の抗-Histamine 性質又は知覚麻酔的性質の何れかと関連することが推考される。その作用部位は胃

及び心臓よりの催吐性衝撃の輸入路よりも、むしろ Apomorphine の刺戟部位に相当するものと推定される。

引 用 文 献

- 1) 久本一與：日本薬理学雑誌, 48, (1) 28 § (1952).
- 2) 久本一與：岡山医学会雑誌, 65, 139 本論文第 2 報 (1953).
- 3) Feldberg, W. u. Schilff, E.: Histamin p. 86~86, J. Springer Berlin (1930).
- 4) 福田得志：東京医事新誌, 3158, 2689(1939).
- 5) 福田 昌：医学研究, 13, 3291 (1939).
- 6) Kapeller-Adler, R.: Biochem, J., 38, 270 (1944).
- 7) Feldberg, W. u. Schilff, E.: l. c. p. 520.
- 8) Feldberg, W. & Paton, W. D. M.: J. Physiol., 114, 490 (1951).
- 9) 久本一與：岡山医学会雑誌, 65, 130 本論文第 1 報, (1953).
- 10) 久本一與：薬学研究, 24, (3, 4) 127 (1952).
- 11) Hatcher, R. A. & Weiss, S.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 22, 139 (1923).
- 12) Fukuda, T. & Kushizaki, K.: Kyushu Memorial of Medical Sciences I, 3 (1951).
- 13) 串崎圭二：日本薬理学雑誌, 42, 148 (1947).
- 14) Wang, S. C. & Borison, H. L.: Arch. Neurol. & Psych. 63, 928 (1950).
- 15) Thumas, L. J.: Arch. f. u. Physiol., 123, 44 (1891).
- 16) Wang, S. C. & Borison, H. L.: Amer. J. Physiol., 166, 712 (1951).
- 17) Beckman, H.: Pharmacology in Clinical Practice, W. B. Saunders Co. Philadelphia (1952).
- 18) Eichholtz, F., Fleckenstein, A. u. Muschaweck, R.: Klin. Wschr 1949, 71.
- 19) Fleckenstein, A., Muschaweck, R. u. Bohlinger, F.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 211, 132 (1950).
- 20) Borison, H. L. & Brizzee, K. R.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 77, 38 (1951).
- 21) Openchowski, T.: Cent. f. Physiol. 3, 1 (1889).
- 22) Magnus, R.: Asher-Spiro's Ergebn. d. Physiol I Jahrg. Abt. I 641, (1903).
- 23) Hatcher, R. A.: Physiol. Rev., 4, 479 (1924).

抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用に関する研究

第 4 報

抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用機序 (2)

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

久 本 一 與

(本論文の一部要旨は昭和 27 年 6 月 24 日第 62 回岡山医学会総会で発表した)。

[昭和 27 年 8 月 10 日受稿]

緒 言

前報¹⁾に於て諸種の抗-Histamine 剤 (以下抗-H 剤と略記す) が、犬の Apomorphine-嘔

吐に対して程度の差こそあれ何れも抑制的効果を有すること、そしてその効果はこれら薬物の抗-H 効果及び局所麻酔効果とある程度の並行性を示すことを認めた。そこで今回は