

唾液ヒスタミン含量に関する研究

岡山大学医学部歯科口腔外科学教室 (主任: 渡辺義男教授)
指導: 藤岡幸雄助教授

小林 敏 行

〔昭和34年9月29日受稿〕

目 次

<p>第1編 歯槽膿漏症ならびに2,3の口腔領域 の炎症性疾患に於ける唾液ヒスタミン 含量に関する研究</p> <p>第1章 緒 言</p> <p>第2章 実験方法並びに実験成績</p> <p>第1節 実験方法</p> <p>第2節 実験成績</p> <p>1) 健常人の唾液ヒスタミン含量</p> <p>2) 急性炎症患者の唾液ヒスタミン含量</p> <p>3) 慢性炎症及び慢性非炎症性患者の唾 液ヒスタミン含量</p> <p>4) 唾液ヒスタミン含量と剝離細胞学的 検査成績の関係</p> <p>第3章 考 按</p>	<p>第4章 結 論</p> <p>第2編 口腔領域における各種外科的侵襲と唾 液ヒスタミン含量に関する研究</p> <p>第1章 緒 言</p> <p>第2章 実験方法並びに実験成績</p> <p>第1節 実験方法</p> <p>第2節 実験成績</p> <p>1) 口腔内注射の場合</p> <p>2) 抜歯の場合</p> <p>3) 口腔内膿瘍切開の場合</p> <p>4) 口腔内小外科手術の場合</p> <p>5) 歯石除去の場合</p> <p>第3章 考 按</p> <p>第4章 結 論</p>
--	--

第 1 編 口腔領域の炎症特に歯槽膿漏症を主とした諸疾患に 於ける唾液ヒスタミン含量に関する研究

第1章 緒 言

唾液に関する研究においては、古くより諸学者によつて、特に緒方一門の総合的多方面の探究⁴⁸⁻⁵⁰⁾によつて、種々の新知見が発見されているが、純化学的な方面の検索は未だ乏しく、なかんずく炎症起物質即ち催炎性化学物質としてのヒスタミンについては、現在までのところ2,3の成績^{22,31,61,70)}が発表されているに過ぎない状態である。

一方口腔に発生する諸疾患、特に所謂歯槽膿漏症についての研究は臨床的並びに実験的に、あらゆる面から究明されつつあるが、その本態あるいは原因に関しては、今日のところ未だ充分に解明されているとは云い難い。

これまでの若干の研究によつて、唾液は各種の口腔疾患の環境として大きな位置を占め、又有意のヒ

スタミンを含有していることが見出されている^{61,70)}。しかしながら、唾液ヒスタミン含量に関する基礎的資料は極めて少なく、殊に歯槽膿漏症との関連についての検索は、従来ほとんどなされていない。

ヒスタミンは元来炎症と密接な関係を有し、慢性炎症の組織中に比較的多量に発見されることが、これまでの文献^{54,58,66,79)}から見て知られているが、この点歯槽膿漏症を一つの慢性炎症と見なす場合、さきに報告された本症と歯肉ヒスタミン含量との相関性における有意性よりみて^{24,25)}、本症と唾液ヒスタミン含量との間にも何らかの関係の存在が当然考慮されるので、健常人、非炎症性疾患々者、急性炎症患者などと比較を行いながら、主として本症における唾液ヒスタミン含量に関する検索を試みた。

なお唾液としては口腔に排出されない前の純粋唾液と呼ばれているものと、口腔に排出されて後口腔

中の種々の物質が混入された混合唾液と呼ばれるものの2種類があり、この両者は自から内容成分を異にしているの、必然的にこれを区別して検索する必要があり、本実験においても全症例につきその線に沿ってなし、それぞれの症例について両者の比較を行った。

更に唾液ヒスタミンの含量において特に混合唾液においては、その内に当然含まれることが予想される諸種の細胞成分あるいは微生物の存在が、可成り影響するであろうと考えられるので、この推論の可能性の有無を確かめるため、本実験中の数例においては、唾液ヒスタミン含量の測定と併せて Papanicolaou 氏染色⁵⁾による剥離細胞学的検索^{71,72)}を行い、その比較検討を試みた。

第2章 実験方法並びに実験成績

第1節 実験方法

1) 被検者及び実験材料

被検者は、岡山大学医学部附属病院歯科口腔外科外来並びに入院患者中より選んだ。

被検者数は表1に示す如く、健常人46例(男24例、

表1 被 検 者 数

種 別	男	女	計
健 常 人	24	22	46
急 性 炎 症 患 者	11	15	26
慢 性 炎 症 患 者	17	20	37
慢性非炎症性疾患患者	4	2	6
計	56	59	115

女22例)、急性炎症患者26例(男11例、女15例)、慢性炎症患者37例(男17例、女20例)、慢性非炎症性患者6例(男4例、女2例)、合計115例(男56例、女59例)、である。なおこのうち剥離細胞学的検査を行った症例は、健常人5例、急性炎症患者5例、慢性炎症患者5例である。そのうち歯槽膿漏症は、歯肉囊(3mm以上)、排膿、歯の動揺の3大主徴候を有し、X線写真上歯槽骨の変化が明らかに認められ、確実に歯槽膿漏症と診断されたもののみについて行い、本症を主体としてこれに若干の慢性口腔炎症を加えたものを慢性炎症群とした。なおほとんど炎症性徴候の見られない非炎症性歯槽膿漏症、及び少数の慢性非炎症性口腔疾患を、慢性非炎症性疾患群とした。急性炎症群としては、口腔領域に認められる急性炎症を万遍無く含むように集めた。

なおこれらの炎症性疾患においては、単にこれを慢性あるいは急性とのみ分類したのでは、その程度、範囲、深さなどの状態によつて、かなりの差異があるわけであつて、口腔の炎症と密接な関係を有すると考えられる唾液ヒスタミン含量においても、相当な変動が予測されるので、局所所見として、急性炎症では炎症の程度が高度であるか軽度であるか、又慢性炎症では炎症の範囲が広範であるか狭小であるかによる区別を試み、更に両者ともに表在性が深在性かによる差別を行った。対照となる健常人としては、全身的並びに口腔外科的に病変を有していないものについて行つたが、数例のみにおいては軽度の齲歯を極めて少数歯有するものをも加え、比較参照することとした。

なお年齢別、性別などによる変動を顧慮し、対照においてはそれらの比較によつて差異の有無を検し、炎症患者についてはあらゆる年齢層にわたつて行い、又男、女の何れにもかたよることを避けるようにした。

更に歯牙の有無による差異の如何を検索する為、無歯顎患者3例(男2例、女1例)、についても行つた。

実験資料としては、次の項に示すような方法によつて採取した唾液を、それぞれ10cc宛用いたが、剥離細胞学的検索を試みた症例についてはのみは、11ccづつ混合唾液の採取を行い、そのうち1ccを塗抹標本作製のために使用した。なお純粋唾液は、採取の難易を考慮して、特に採取の容易な耳下腺唾液をもつて代表せしめた。

2) 唾液採取法

イ) 耳下腺唾液 頬唾液乳頭の耳下腺開口部に、無菌的に梅本、覚道式⁸⁾唾液採取器を接着し、水流ポンプを用いて吸引採取した。

ロ) 混合唾液 食後3時間後に生理的食塩水にて口腔洗滌し、滅菌蒸溜水の含嗽を行い、しかる後自然に貯溜した唾液を採取した。

3) ヒスタミンの定量法

先ず Code⁷⁾法によつて抽出を行つた。すなわち、先に採取した10ccの耳下腺唾液並びに同量の混合唾液を、それぞれの遠沈壺に取り、これに10%トリクロール醋酸15cc加えて良く攪拌し、30乃至60分間放置した後、これを吸引濾過して除蛋白唾液となし、これに濃塩酸10cc加えて煮沸する。この場合沸騰1時間30分で液量が5cc以下にならなければならない。これに10ccの純アルコールを4回加え

真空において 55°C で乾燥を行い、定量時には 1/6 規定の苛性ソーダを加えて pH=7 に修正する。

ついでこの被検液について、Magnus 装置を使用し、生物学的にヒスタミン（以下 H. と略す）の定量を行った^{22,36)}。

定量は 0.05 γ/cc の割合に硫酸アトロピンを含有する 10 cc Tyrode 液槽 (25°C) の中に懸垂した。屠殺後 3 時間以内のモルモット下部回腸条片を用い、標準 H. (塩酸塩使用) との収縮高の比較によつて行つた。

この方法によつて測定した被検液中の腸管作用物質は、前田の方法^{41,42)} に準じて、その作用が Neoantergan によつて同効の H. による収縮作用と全く同じ程度に抑制される事実により、H. であることを考えることが出来た。H. の測定値はすべて塩基の量で示した。

4) 剥離細胞学的検査

上述の混合唾液の 1 cc を別の遠沈壇に取り、これに等量の 50% アルコールを加えて遠沈し、その沈渣を載物ガラスに塗抹した。固定はそれが乾燥しないうちに、直ちに 95% エチルアルコールとエーテルの等量混合固定液中に最少限 1 時間塗湿した。ついで 80%, 70%, 50% の順にアルコールを通して Harris hematoxylin で 6 分間染色し、ついで 0.5% 塩酸で脱色した後、6 分間水洗し、つづいて 50%, 70%, 80%, 95% の順にアルコールを通した後、Orange G で 1.5 分、更に 95% のアルコールを 2 回通した後、EA 65 で 1.5 分間それぞれ染色した。(Papanicolaou 染色)⁵¹⁾。最後に xylol を通し、Canada balsam で被蓋ガラス下に封入して、鏡検を試みた。

第 2 節 実験成績

1) 健常人の唾液 H. 含量

健常人 46 例についてしらべた成績を表 2 にまとめて表示したが、その成績からみられるように、耳下腺唾液は平均 0.015 ± 0.002 μg/cc、混合唾液は平均 0.034 ± 0.003 μg/cc、の測定値が得られた。しかしながら、両者共に個体差が比較的大きいことが知り得られた。特に耳下腺唾液では H. 含量が極めて微量なために、測定不能なものが 2 例見られたがこれらは標準 H. 10⁻⁶ 液で定量したもので、その値は 0.0005 以下のものである。

全症例を通じて、混合唾液の方が耳下腺唾液よりも H. 含量が多く、概して 2 乃至 3 倍の値を示しているのが知られた。

表 2 健常人の耳下腺唾液と混合唾液の比較

番号	姓名	性	年齢	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 μg/cc	混合唾液 ヒスタミン 含量 μg/cc	倍率
1	森 下	♂	6	0.004	0.016	4.0
2	小林和	♂	7	0.003	0.013	4.3
3	浅 野	♂	7	0.004	0.008	2.0
4	広 田	♂	8	0.003	0.017	5.7
5	清 司	♂	9	0.002	0.015	7.5
6	秋 山	♂	18	0.036	0.067	1.9
7	広 田	♂	18	0.003	0.009	3.0
8	山 田	♂	21	0.041	0.076	1.9
9	染 矢	♂	21	0.030	0.074	2.5
10	岡 村	♂	25	0.028	0.049	1.8
11	大 箕	♂	26	0.029	0.056	1.9
12	村 上	♂	28	0.022	0.056	2.5
13	小 林	♂	28	0.043	0.071	1.7
14	守 田	♂	31	0.021	0.057	2.7
15	白 神	♂	33	0.007	0.016	2.3
16	森 口	♂	38	0.035	0.081	2.3
17	大 林	♂	38	0.026	0.053	2.0
18	木 野	♂	42	0.009	0.013	1.4
19	久 富	♂	49	0.006	0.023	3.8
20	久 重	♂	51	0.012	0.019	1.6
21	津 川	♂	51	0.009	0.036	4.0
22	尾野田	♂	56	0.006	0.041	6.8
23	谷 本	♀	6	0.0005以下	0.006	
24	磯 本	♀	8	0.001	0.013	1.3
25	小 野	♀	10	0.0005以下	0.011	
26	良 田	♀	12	0.008	0.019	2.4
27	重 成	♀	13	0.002	0.009	4.5
28	辻	♀	18	0.022	0.073	3.3
29	上 岡	♀	19	0.030	0.045	1.5
30	土 師	♀	19	0.017	0.025	1.5
31	森	♀	20	0.018	0.027	1.5
32	佐 藤	♀	21	0.011	0.022	2.0
33	西 脇	♀	21	0.011	0.022	2.0
34	大 森	♀	21	0.017	0.023	1.4
35	森 林	♀	22	0.017	0.023	1.4
36	大 森	♀	23	0.019	0.061	3.2
37	丸 川	♀	27	0.023	0.054	2.3
38	田 辺	♀	31	0.008	0.018	2.3
39	林	♀	38	0.021	0.065	3.2
40	石 岡	♀	45	0.008	0.011	1.4
41	高 山	♀	45	0.026	0.036	1.4
42	石 崎	♀	46	0.009	0.019	2.1
43	清 利	♀	72	0.011	0.024	2.2
*44	西 脇	♂	63	0.013	0.033	2.5
*45	西 坂	♂	66	0.016	0.032	2.0
*46	白 鹿	♀	76	0.013	0.044	3.4

最 小	0.0005以下	0.006	2.3
最 大	0.043	0.081	
平 均	0.015	0.034	
S. E.	0.002	0.003	

註: $S. E. = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$

但し n: 例数, d: 平均値との差 * : 無歯顎

軽度の齶歯を少数歯有するものの耳下腺唾液と混合唾液の比較 (参考)

番号	姓名	性	年 令	病 名	部 位	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混合唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	倍率
1	中右	♂	17	C ₂	6	0.009	0.038	4.2
2	島津	♂	26	"	6 7	0.017	0.027	1.1
3	山市	♀	15	"	2	0.008	0.029	3.5
4	管田	♀	24	"	1 1	0.026	0.041	1.6
5	荒木	♀	31	"	6 4	0.019	0.036	1.9
	最 小					0.008	0.027	
	最 大					0.026	0.041	
	平 均					0.016	0.034	2.1

年齢別による比較は表3において見られるように、10才迄の幼児及び小児が非常に低い値を示した他には、何等認むべき変化がなかつたが、20才代にやや多い傾向がうかがわれた。また性別による比較も表

表3 健常人年齢別の比較

年 令	例 数	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混 合 唾 液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$
0~10才	8	0.002	0.012
11~20才	8	0.017	0.034
21~30才	12	0.024	0.049
31~40才	6	0.020	0.048
41~50才	5	0.012	0.020
51~60才	3	0.009	0.032
61~70才	2	0.015	0.033
71~80才	2	0.012	0.034

0~10才と21~30才の比較

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = \begin{cases} \text{耳下腺唾液} & -6.061 \\ \text{混合唾液} & -2.343 \end{cases}$$

P < 0.001

自由度 n = N₁ + N₂ - 2

但し \bar{x} : 0~10才の母集団 \bar{y} : 21~30才の母集団

W: 通計分散 N₁: 0~10才の例数

N₂: 21~30才の例数

4において示される如く、両者の間に有意と思われるような差はほとんど見られなかつた。なお初期の齶歯すなわち C₂ を有するものや無歯顎のものについては、健常人の場合と何等差が見られなかつた。

表4 健常人性別の比較

性 別	例 数	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混 合 唾 液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$
男	24	0.017	0.039
女	22	0.013	0.030
平 均	46	0.015	0.034

2) 急性炎症患者の唾液 H. 含量

急性炎症患者26例について測定した結果(表5)、耳下腺唾液では平均 0.036±0.002 $\mu\text{g}/\text{cc}$ 、混合唾液では 0.122±0.016 $\mu\text{g}/\text{cc}$ の値が得られた。この場合においても、混合唾液の方が全症例を通じて耳下腺唾液の値よりも大きく、約3乃至4倍を示し健常人の場合よりも更に著しかつた。

次に、健常人と比較対照した数値を表6に示した。耳下腺唾液では約2.4倍、混合唾液では約3.6倍の高値が得られた。

両唾液ともに健常人の場合に比べて、そのH.含量が比較的一定した数値を示しており、特に、耳下腺唾液ではその傾向が強いようである(表5)。更に差異の認められたものにおいても、炎症の状態すなわち局所所見の相違によつて、ほぼ一定の傾向を示している様相がうかがえる。

すなわち炎症を表在性のものと深在性のものに分けた場合には(表7)、表在性のものがH.含量において高値を示し、又炎症を高度と軽度に分類した場合には、前者において明らかに増加傾向を示すのが見られた。しかもその傾向は混合唾液の場合に特に著しい状態が認められた。そのなかでも炎症が表在性でしかも高度のものにおいては、特に混合唾液の場合には対照に比べて、実に約5.5倍の増量を示している。

3) 慢性炎症及び慢性非炎症性疾患患者の唾液 H. 含量

慢性炎症患者、特に歯槽膿漏症を主とした37例ならびに非炎症性(萎縮型)の所見を示す歯槽膿漏症3例及び慢性の非炎症病態を示す諸疾患3例について検索した結果は表8の如くである。すなわち慢性炎症患者の場合においては、耳下腺唾液は平均

表 5 急性炎症患者の耳下腺唾液と混合唾液の比較

症例	姓名	性	年齢	病名	部位	局所見	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混合唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	倍率	
1	林	♂	22	歯肉膿瘍	2	表高	0.052	0.194	3.7	
2	小林	♂	22	歯肉膿瘍	4 4	表高	0.052	0.194	3.7	
3	片山	♂	25	智歯周囲炎(膿瘍形成)	8	表高	0.050	0.146	2.9	
4	中島	♂	29	化膿性歯根膜炎	7	表高	0.019	0.061	3.2	
5	明田	♂	36	化膿性歯根膜炎	76	深高	0.029	0.064	2.2	
6	板野	♂	37	智歯周囲炎(膿瘍形成)	8	表高	0.038	0.137	3.6	
7	三ノ上	♂	38	口腔底膿瘍		深高	0.031	0.079	2.5	
8	貞広	♂	39	単純性耳下腺炎	右側	深軽	0.036	0.050	1.4	
9	宮尾	♂	43	化膿性上顎骨炎	2	深軽	0.031	0.071	2.3	
10	小幡	♂	44	化膿性下顎骨周囲炎	876	表高	0.026	0.131	5.0	
11	伸久	♂	54	齒槽膿漏症(多発性膿瘍形成)	3-7 7-7	表高	0.029	0.111	3.8	
12	斉藤	♀	15	化膿性下顎骨周囲炎	456	表高	0.037	0.192	5.2	
13	西村	♀	25	歯肉膿瘍	34	表高	0.057	0.319	5.6	
14	長原	♀	26	智歯周囲炎(膿瘍形成)	8	表軽	0.039	0.059	1.5	
15	三宅	♀	29	化膿性下顎骨炎	67	深軽	0.030	0.062	2.1	
16	蛭子	♀	31	齒槽膿漏症(多発性膿瘍形成)	7-7 7-7	表高	0.042	0.136	3.2	
17	松本	♀	32	化膿性歯根膜炎	6	深高	0.027	0.041	1.5	
18	押田	♀	32	齒槽膿瘍	6	深軽	0.016	0.037	2.3	
19	新田	♀	38	化膿性上顎骨周囲炎	456	表軽	0.048	0.113	2.4	
20	横山	♀	40	齒槽膿瘍	7	深軽	0.013	0.039	3.0	
21	小坂	♀	41	骨膜下膿瘍	21	表高	0.047	0.121	2.6	
22	小兼	♀	48	化膿性下顎骨周囲炎	678	表高	0.032	0.115	3.6	
23	橋本	♀	49	歯肉膿瘍	6	表軽	0.021	0.037	1.8	
24	岡上	♀	49	化膿性下顎骨周囲炎	876	表高	0.031	0.314	10.1	
25	石村	♀	52	化膿性下顎骨周囲炎	456	表高	0.044	0.221	5.0	
26	山本	♀	58	上顎骨周囲膿瘍	76	表軽	0.046	0.125	2.7	
							最 小	0.013	0.037	
							最 大	0.057	0.319	
							平 均	0.036	0.122	3.3
							S. E.	0.002	0.016	

註：表は表在性，深は深在性，高は高度，軽は軽度を示す。

$$S. E. = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}} \quad \text{但し } n: \text{例数} \quad d: \text{平均値との差}$$

表6 健常人と急性炎症患者との比較

種別	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混合唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$
健常人(46例)	0.015	0.034
急性炎症患者(26例)	0.036	0.122
比率	1:2.4	1:3.6

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = \begin{cases} \text{耳下腺唾液} - 189.19 \\ \text{混合唾液} - 24.99 \end{cases}$$

$P < 0.001$

自由度 $n = N_1 + N_2 - 2$

但し \bar{x} : 健常人の母集団 \bar{y} : 急性炎症患者の母集団 W 通計分散 N_1 : 健常人の例数 N_2 : 急性炎症患者の例数

表7 急性炎症患者の局所状態による分類の比較

種 別		例 数	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混 合 唾 液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$
表	高 軽	14	0.040	0.171
	計	4	0.039	0.084
深	高 軽	3	0.029	0.063
	計	5	0.025	0.052
総 計		8	0.027	0.058
対 照		26	0.036	0.122
		46	0.015	0.034

表計と深計の推計学的比較

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = \begin{cases} \text{耳下腺唾液} & 3.226 \\ \text{混合唾液} & 0.7435 \end{cases}$$

P < 0.001

自由度 $n = N_1 + N_2 - 2$

但し \bar{x} : 表計母集団 \bar{y} : 深計母集団 W: 通計分散 N_1 : 表計の例数 N_2 : 深計の例数

0.026 ± 0.003 $\mu\text{g}/\text{cc}$, 混合唾液は平均 0.119 ± 0.019 $\mu\text{g}/\text{cc}$ の数値を示し, 健常人の場合と比較して, 耳下腺唾液では約1.7倍, 混合唾液では約3.5倍の高値が得られた(表9). 又この場合においても, 混合唾液の H. 含量の方が全症例を通して耳下腺唾液のそれよりも多く, 両者の比較では約6倍の比率となり, 混合唾液の方が比較的特に多量含有している事を認め得た.

これに対して非炎症性のもものでは, 耳下腺唾液の平均 0.018 ± 0.004 $\mu\text{g}/\text{cc}$, 混合唾液の平均 0.040 ± 0.013 $\mu\text{g}/\text{cc}$ で, 健常人の場合と余り大差のない数値が得られ, 両唾液の比較においてもほぼ同様の傾向がうかがわれた.

慢性炎症患者の場合の唾液 H. 含量は, 両唾液ともにあまり一定した数値を示さなかつたが, これを炎症の局所状態によつて分けてみると, 比較的一定の傾向を示すことを知り得た(表8). すなわち炎症を表在性と深在性に分けてみると(表10), この場合においても表在性のものに H. 含量が多く, 又炎症を広範なものとし狭小なものに分けた場合には, 広範性のものに明らかな増量傾向を有することが認められた.

更にこのような傾向は急性炎症の場合と同じく, 混合唾液の場合に特に著明であつた. また耳下腺唾液の場合は深在性で広範性のものに多く, 混合唾液では表在性で広範性のものに多かつたことが, 特に注目された. なお非炎症性のも特にその型(萎縮型)の歯槽膿漏症では一定した数値が認められた.

次にこれらの健常人, 急性炎症患者, 慢性炎症患者, 各々の間における唾液 H. 含量の関係を推計学的に次の公式を用いて t 分布による検定を行った.

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

 \bar{x}, \bar{y} : 算術平均値 N: 例数

W: 通計分散

表3, 表6, 表7, 表9, 表10は, 各々の平均値について, 危険率1%の場合の標準偏差を検定したもので表7の耳下腺唾液の表, 深の場合を除き, それぞれ有意の差を認めた.

4) 唾液 H. 含量と剝離細胞学的検査成績の関係

唾液 H. 含量の特に多い急性炎症群, その中等度に認められる慢性炎症群, 及び最も含量が少なくても対照となる健常群の3群について剝離細胞学的検査を行つた(表11).

上皮細胞の数は3群とも大差が見られなかつた. 上皮の色別による分類においては, 健常の場合が粘膜表層の細胞と見做される黄色のものが, 比較的多数を占めていたのに対して, 急性炎症群及び慢性炎症群では, 概して深層の赤, 青赤, 青などの色調を呈す細胞が多く, 特に慢性炎症群では最深層細胞と見られている青色のものが非常に多かつた.

上皮の変性状態は, 健常のものではほとんど異常が見られなかつたのに対して, 慢性炎症群では特に細胞全体に可成り強度の変性像が認められ, 急性炎症群では概して軽度に変化した所見が見られた. 形態としては健常のものでは多角形, 急性炎症群では円形, 慢性炎症群では不正形の上皮が, 比較的顕著に観察された.

白血球は, 健常のものにおいてはその数も少く, 又ほとんど変化像が見られなかつたのに対して, 急性炎症群では特に好中球の増加が著明であつた. 慢性炎症群では好中球の変性が顕著に現われリンパ球の増加が目立ち, 好酸球や単球なども少数ながら認められた. 赤血球は3者ともに, ほとんどこれを見出すことが出来なかつた.

細菌数は急性炎症群に最も多く, 慢性炎症群がこ

表 8 慢性炎症及び慢性非炎症性患者の耳下腺唾液と混合唾液の比較

症例	姓名	性	年齢	病名	部位	局所所見	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混合唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	倍率
1	中西	♂	25	歯槽膿漏症 (炎症型)		$\frac{7-7}{3-3}$	0.019	0.079	4.2
2	岸本	♂	26	"		$\frac{4-4}{4-4}$	0.016	0.045	2.8
3	石原	♂	31	"		$\frac{7-7}{7-7}$	0.018	0.160	8.9
4	池畑	♂	32	"		"	0.031	0.326	10.5
5	白髭	♂	36	"		"	0.014	0.234	16.7
6	岡崎	♂	39	"		$\frac{32}{4567}$	0.016	0.050	3.1
7	三島	♂	46	"		$\frac{3-4}{7-7}$	0.017	0.073	4.3
8	山崎	♀	32	"		$\frac{7-7}{7-7}$	0.014	0.281	20.1
9	藤田	♀	32	"		$\frac{7-7}{7-7}$	0.017	0.043	2.5
10	田畑	♀	39	"		$\frac{7-7}{7-7}$	0.020	0.080	4.0
11	清利	♀	46	"		"	0.028	0.334	11.9
12	小橋	♀	48	"		$\frac{7-7}{7-4}$	0.005	0.045	9.0
13	笠原	♀	53	"		$\frac{4567}{4567}$	0.002	0.074	37.0
14	曾我	♀	57	"		$\frac{3-3}{7-7}$	0.013	0.060	4.6
15	桑田	♂	22	歯槽膿漏症 (混合型)		$\frac{5-5}{5-5}$	0.019	0.049	2.6
16	岡崎	♂	32	"		$\frac{7-7}{7-7}$	0.040	0.128	3.2
17	村田	♂	44	"		"	0.089	0.114	1.3
18	勝田	♂	56	"		$\frac{3-4}{3-4}$	0.019	0.042	2.2
19	石原	♀	36	"		$\frac{7-7}{3-3}$	0.030	0.067	2.2
20	富岡	♀	41	"		$\frac{7-7}{7-7}$	0.038	0.054	1.4
21	近藤	♀	18	単純性歯肉炎		$\frac{3-3}{3-3}$	0.024	0.086	3.6
22	藤野	♀	26	"		$\frac{7-7}{5-6}$	0.049	0.218	4.4
23	森安	♀	50	"		$\frac{3-3}{3-3}$	0.013	0.056	4.3
24	石田	♀	24	化膿性歯肉炎		$\frac{4-4}{4-4}$	0.068	0.133	2.0
25	中西	♂	25	"		$\frac{3-3}{3-3}$	0.023	0.047	2.0
26	内藤	♂	31	智歯周囲炎		$\frac{8}{8}$	0.015	0.137	9.1
27	籾中	♂	32	"		$\frac{8}{8}$	0.016	0.047	2.9
28	磯田	♀	24	"		$\frac{8}{8}$	0.033	0.128	3.9
29	平川	♀	26	"		$\frac{8}{8}$	0.033	0.065	3.0
30	佐良木	♀	34	化膿性歯槽骨炎		$\frac{4567}{4567}$	0.020	0.092	4.6
31	河内	♀	51	"		$\frac{4}{4}$	0.031	0.108	3.5

32	江見	♀	34	化膿性下顎骨炎	$\overline{456}$	表広	0.026	0.627	24.1	
33	国末	♂	24	化膿性歯頸性歯周炎	$\overline{8}$	表広	0.012	0.110	9.2	
34	松本	♀	20	歯齦息肉	$\overline{6}$	表狭	0.022	0.063	2.9	
35	土井	♀	33	歯根肉芽腫	$\overline{45}$	深狭	0.029	0.044	1.5	
36	尾銭	♂	55	Galvani 性口内炎及び口角びらん	右側頬粘膜	表狭	0.013	0.024	1.8	
37	河野	♂	29	拔牙窩感染症	$\overline{8}$	表狭	0.061	0.075	1.2	
							最 小	0.002	0.024	
							最 大	0.089	0.627	
							平 均	0.026	0.119	6.4
							S. E.	0.003	0.019	
1	山本	♂	24	歯槽膿漏症(萎縮型)	$\frac{4-4}{4-4}$	深広	0.020	0.022	1.1	
2	河田	♀	20	"	$\frac{4-4}{4-4}$	深狭	0.018	0.025	1.4	
3	武田	♀	40	"	$\frac{1 1}{1 }$	深狭	0.015	0.020	1.3	
4	島池	♂	17	歯嚢性歯牙嚢胞	$\overline{12}$	深広	0.035	0.069	2.0	
5	大内	♂	35	"	$\overline{54321}$	表広	0.004	0.029	7.2	
6	磯崎	♂	27	線維性歯肉肥大症	$\frac{4-4}{4-4}$	表広	0.016	0.074	4.6	
							最 小	0.004	0.020	
							最 大	0.035	0.074	
							平 均	0.018	0.040	2.9
							S. E.	0.004	0.013	

註：表は表在性，深は深在性，広は広範囲，狭は狭範囲を示す。

$$S. E. = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

但し n：例数
d：平均値との差

表9 健常人と慢性炎症患者との比較

種 別	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混合唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$
健常人(46例)	0.015	0.034
慢性炎症患者(37例)	0.026	0.119
比 率	1:1.7	1:3.5

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = \begin{cases} \text{耳下腺唾液} & -3.011 \\ \text{混合唾液} & -5.209 \end{cases}$$

$P < 0.001$

自由度 $n = N_1 + N_2 - 2$

但し \bar{x} ：健常人の母集団 \bar{y} ：慢性炎症患者の母集団

W：通計分散 N_1 ：健常人の例数

N_2 ：慢性炎症患者の例数

表10 慢性炎症患者の局所状態による分類の比較

種 別	例数	耳下腺唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$	混合唾液 ヒスタミン 含量 $\mu\text{g}/\text{cc}$
表	広	18	0.020
	狭	12	0.029
	計	30	0.025
深	広	4	0.045
	狭	3	0.024
	計	7	0.035
総 計	37	0.026	0.119
対 照	46	0.015	0.034

表計と深計の推計学的比較

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = \begin{cases} \text{耳下腺唾液} & 1.420 \\ \text{混合唾液} & 1.539 \end{cases}$$

P < 0.001

自由度 n = N₁ + N₂ - 2

但し \bar{x} : 表計の母集団 \bar{y} : 深計の母集団

W : 通計分散 N₁ : 表計の例数

N₂ : 深計の例数

れに次ぎ、健常人では極めて僅かしか認められなかつた。

以上の結果以下の如く要約する事が出来る。

1) 白血球特に好中球の数、細菌数の出現増加の程度が、急性炎症群に顕著であり、慢性炎症群においては好中球の変性は急性炎症群のそれに比し著明であつた。

表 11 唾液の剝離細胞学的検査成績 倍率200 (5視野平均)

種別	上皮細胞										白血球			赤血球	細菌				
	数	色				変化			形態			好中球	リンパ球	好酸球	その他	変	数		
		黄	赤	青赤	青	核	細形胞質	細全胞体	円形	多角形	不正形	数	変性	球	球	他		化	
急性炎症	卅	±	卅	±	+	+	+	+	卅	±	+	卅	+	±	-	-	-	-	卅
慢性炎症	卅	±	卅	±	卅	卅	卅	卅	±	+	卅	卅	卅	+	±	±	-	-	+
健常	卅	卅	+	+	+	-	±	±	±	卅	+	±	±	±	-	-	-	-	±

判定規準

無 数 (卅) 比較的多数 (卅) 比較の少数 (+) 殆んど無し (±)
無 し (-)

2) 上皮の変性及び深層細胞の出現が慢性炎症群に著しく、急性炎症群がこれに次いでいた。

第3章 考 按

まずH.の歴史を顧えてみるに、最初 Windaus及び Vogt⁷⁵⁾ によつて1907年に合成され、続いて Prman⁵³⁾ によつて行われた。その後1910年に Barger 及び Dale^{4,5)}, Kutscher^{34,35)} が麦角中よりの分離に始めて成功して以来、学会の注目するところとなり、かつ同年 Dale と Laidlaw^{11,12)} がアレルギー又はアナフィラキシー発現の重要な因子であると発表したの、俄然注目される様になつた。更に引き続いて諸学者によつてその強烈な生理作用と生体内発生の機序とが分明されるに及んで、学会の多大なる興味を引くに至り、今日の学会において研究熱の集注する所となつている。

このように H. はその発見以来既に50年を経過し、各方面にわたつてあまねく研究されつつある。注目すべき薬物であるが、唾液中に含まれるH. に関して文献の上から渉獵してみるに、先づ1930年頃に Kamenowa³¹⁾ が生物学的方法による測定を行い、人間の唾液中には H. が証明出来なかつた。

また同じ頃に Feldberg u. Schilf²²⁾ は生理的及び病的体液中において、血液、血清、胆汁、胃液、

尿、鼻汁、喀痰、膿汁などの中には、H. が見出されるが、膀胱液中には見られず、又唾液中においては Kamenowa³¹⁾ の結果を引用して通常欠如していると言う事を述べている。このような説に反して、1937年 Ungar et Pocoule⁷⁰⁾ は唾液中にしばしば少量であるがH. を発見出来たと述べ、正常の場合はその値を犬ならびに人において 50~100 γ/l (0.05~0.1 μg/cc) と発表している。又同年 Riesser⁵⁴⁾ は喀痰中に H. が含まれており特に喘息、結核の患者の化膿性喀痰中に多量含有していることを発見し記載している。

最近においては、1954年 Sanders⁶¹⁾ が口腔組織と唾液中における H. 含量の化学的測定と題する研究発表を行い、その中において健常人の場合には唾液中にH. が 106.5 mg/l 乃至 181.0 mg/l、平均 145.6 mg/l (0.146 μg/cc) 含まれているという成績を記載し、かつ正常の場合にはその含量が一日のうちに広範な変動を示さないということを報告している。

私の成績においては健常人の場合には、耳下腺唾液において平均 0.015 μg/cc、混合唾液において平均 0.034 μg/cc の値が得られたのであるが、これを先人の成績と比べてみると、先づ Kamenowa³¹⁾ や Feldberg²²⁾ らが、体液としての唾液即ち純粋唾液中

に H. を発見出来なかつたのはその含量が極めて少量のために、むしろ技術的に困難であつたためであろうと想像される。次いで Unger et Pocoulé⁷⁰⁾ や Sanders⁶¹⁾ が発表した数字は、吐き出された唾液即ち混合唾液のものであるが、これらが私の得た混合唾液の測定値より非常に高いことは、先ず測定方法の相違にあるためであろうと思われる。すなわち私の行つたのは生物学的測定法であつたのに対して、彼等の方法は化学的のものであつた。更に考えられることは人種的の差異及び食物の相違で、特に肉食の多少による影響が相当強く現われるのではなからうかと推考される。

H. の定量法^{22, 27)} としては、化学的定量法と生物学的(薬理的)定量法に2大別され得るが、前者は主として Diazo 試薬による比色法によつて行つたものであつて、操作が複雑であること、多量の被検材料を要すること、の2つの大きな欠点を有している。

生物学的定量法としても、初期には種々の方法が用いられたが、現在では Magnus³⁹⁾ (1904) によつて始められ、Code⁷⁾ (1937) 等によつて確立されたところの、モルモット摘出小腸筋の収縮による方法が広く用いられている。私もこの方法によつたのであるが、菜食を主とする日本人について、しかも洗滌、含嗽など行つて、充分清掃を計つた後に行つたので、混合唾液では比較的少少数値が得られたのであろうと思う。

軽度の齲蝕を有するものや無齲蝕のものでは、健康人の場合とほとんど差が無かつたのであるが、このことによつて単に齲蝕を少数に有していることが、あるいは歯を全然所有しない無齲蝕の場合には、ほとんど唾液 H. 含量に影響を及ぼさないのであろうということが考察された。

尚年令別や性別による差異の無いことは当初より予測されたところであるが、10才以下のものに非常に少ないが、20才代に比較的多いなどの事実は、その判断に苦しむところである。

種々の刺激に対する H. の作用、殊に炎症の機序における H. の役割は古くより注目され、最近再び活潑に論議されているところである^{29, 54, 55, 58, 66, 69, 77, 79)}。諸種の刺激が動物組織に適用された場合に、その刺激がある強度以上に組織に作用するときには、普通炎症と呼ばれている局所性の反応が起る。その場合刺激の強度や種類、あるいは組織の種類や状態によつて、種々の反応様式の変化が見られるが、いずれの場合においても血管系を中心に病的変化が見られ

るという点において共通している。この事実は催炎性の刺激に対するこれらの生体反応が、侵襲に応じた組織細胞によつて局所的に生成乃至遊離される、化学的物質によるものであると考えれば理解しやすい。このような意味において、炎症の Mediator (仲介者) に関する概念は近年特に多くの関心を喚んでいる。かような物質として古くから考えられているものは H. である。近年諸学者によつて、種々の Polypeptides が炎症滲出物からとり出され^{14, 44, 45, 64)}、勿論それぞれの意義を有するものではあるが、特に H. は、諸種の動物の臓器内に広く分布している組織の常在の成分であり、諸種の物理化学的乃至生物学的刺激によつて容易に活性の形で局所に遊離される。しかも炎症時にみられると同様の、血管の変化を主とした反応を惹起し得る、極めて強力な物質であるために、その意義はとりわけ重要視すべきものであつて、今日では炎症の Mediator としては最早疑いの余地のないものとなつている^{77, 78)}。

なお最近の H. と炎症との関係における報告のうち、特に注目されるべき点として、H. が炎症組織に多く局在してみられると云ふこと^{54, 58, 66, 79)}、及び H. の作用が特に炎症の初期反応の発現に直接関与すると考えられている点^{29, 55, 69, 77, 78)} を、あげる事が出来る。

以上の如く炎症とは非常に密接な関係を有する H. ではあるが、これを私の実験成績、すなわち口腔内の炎症時における唾液 H. 含量について考察を加えてみることにする。

先ず口腔内の炎症の場合には、健康人の場合に比べて特に混合唾液の H. 含量の増加が見られたが、このことは炎症に際して直接に遊離された活性の H. や、炎症によつて破壊された組織細胞あるいは白血球などに含まれていた H. が、混合唾液内に直接的に混入されたため、それによつて現われた現象と考えられる。

これに対して耳下腺唾液において混合唾液ほどの増量を示さなかつたのは、H. の間接的状態による増量のためと思われる。すなわち、炎症組織に増量して局在している H. が血中に吸収され、一部が体液としての耳下腺唾液に排出されるが、又はその吸収された H. の刺激などのために、唾液中の H. の排出量において比較的軽度の増加を示したものと考えられる。このことは全血中の H. 含量と唾液 H. 含量が概して近接し平衡し易いと云う点からも納得しやすい^{22, 26)}。

つきに炎症の局所状態によつて唾液 H. 含量が示

される様態であるが、炎症の程度あるいは範囲によつて、すなわち高度のものおよび広範性のものにおいて、唾液H.含量の増加が特に著明であつたということは、炎症と特に密接な関係を有するH.のこととて、当然首肯し得られるところである。

これに対して表在性のものが深在性のものに比べて、唾液H.含量が特に増加を示したのは表在性の疾患の場合には唾液内に直接に混入されるH.の割合が特に著しいことによると思われる。なお慢性炎症において、耳下腺唾液の場合には深在性のものに増加が比較的著明であつたが、このことは炎症組織に局在しているH.が長期にわたつて吸収され、それによる直接の排出あるいは間接の刺激による排出が起りやすいためのものと思われる。

つぎに急性炎症の場合が慢性炎症の場合に比べて、比較的增加傾向が著しかつたということは、H.の作用が特に炎症の初期反応の発現に直接的に関与するものであろうと言ふ観点^{29, 55, 69, 77, 78)}よりみて、急性の場合には一時的に大量のH.が遊離され、又破壊現象も強いため、H.が唾液中特に混合唾液内に混ぜられることが容易なためであらうと思われる。

これに対して慢性炎症の場合には、炎症局所においては比較的H.量が多い^{54, 58, 66, 79)}。たとえば炎症型乃至混合型の歯槽膿漏症の場合に歯肉H.含量が健常の場合に比して約3倍の増量を示したという報告^{24, 25)}もあるが、このように増量したH.も急性炎症の場合のように直接的には唾液内に混入し難く、そのために増量が比較的軽度にとどまるのであろうと推考される。

唾液H.含量測定と並行して行つた剝離細胞学的検査成績からは、つぎのような諸点が考察される。

まずH.含量の特に多い急性炎症群において、白血球特に好中球の数的増加とその変化像、ならびに細菌数の出現増加が著明に認められたのであるが、このようなものの増加傾向が唾液H.含量におよぼす影響の相当に強力なものであろうと言ふことは、次の如き諸学者の臨床的ならびに実験的研究からも当然想像され、その消長においてかなり有力な因子をなすものと思われる。Wright and Jenkins⁷⁶⁾は、唾液中において異常のないあるいは種々の程度に破壊された多数の白血球を発見しており、かような細胞が唾液中におけるH.の他の源泉をなすことや、組織細胞あるいは白血球の破壊、蛋白性食物の残渣、口腔微生物の活動などは唾液H.の可能的根元として無視されるべきでないということを、Sanders⁶¹⁾は述

べている。その点 Ackermann¹⁾はアミノ酸の1種であるヒスチジンの腐敗によつてH.を作つており、又 Knott and Oriol³³⁾や他の人々は微生物の活動によつてH.が製造され得ることを証明し、有力な裏付け実験がなされている。Fosdick²⁸⁾らは、破壊的の歯肉あるいは歯周組織疾患においては、遊離性の揮発性アミノ酸が唾液中に多量にあらわれることを見出し、そのことが組織融解によつても亦H.が生成されるであろうことを、明らかに示すものであると述べている。Sanders⁶¹⁾は彼の実験において、口腔清掃不全のものや歯肉あるいは歯周組織疾患のものは健全なるものに比し、唾液H.含量が高度であつたということを証明している。

次に剝離上皮の場合には、健常人においても炎症性患者の場合と同様、数的状態においてはほとんど変わりなく、又その変性や深層細胞出現の様態はむしろ慢性炎症の場合に著しい。Wied⁷⁴⁾は、炎症における特徴として、上皮細胞の異型、変性、種々の細胞の出現率、白血球の数量的変化、組織球等を参考とすることが重要で、急性型が慢性型かを識別することが可能であると述べ、さらに炎症の強い程上皮細胞、および白血球の変性は少いと記載してあり、私の観察した成績と一致した。また前田⁴³⁾らは、歯性炎症性疾患について局所滲出液の白血球中好中球が最も多く、リンパ球は僅かに認められたと述べており、また松井⁴⁰⁾の下顎智歯周囲炎にさいしての、急性、慢性の炎症時に見られるPap.法染色による剝離細胞学的研究報告と同様の成績が得られた。

従つて本実験における剝離上皮細胞および有形成分は混合唾液H.含量と、ある程度の関連性を有するのではないかと考えられた。

赤白血球は健常人の場合も炎症患者の場合も、共にほとんど見られなかつたのであるが、出血の場合は大出血において唾液H.含量の高度の増加が見られる他は、ほとんどその異常がないといわれており⁷⁶⁾、本実験においてはほとんど意味がなかつたものと思われる。

第4章 結 論

1. 健常人46例、急性炎症患者26例、歯槽膿漏症を主とする慢性炎症患者37例、非炎症性歯槽膿漏症を含む慢性非炎症性疾患患者6例について、耳下腺唾液ならびに混合唾液内に含有されるH.量を、Code法による抽出の後、モルモット下部回腸条片を使用した生物学的方法によつて測定した。

2. 健常人においては、耳下腺唾液では平均 $0.015 \pm 0.002 \mu\text{g}/\text{cc}$ 、混合唾液では平均 $0.034 \pm 0.003 \mu\text{g}/\text{cc}$ のH.測定値が得られたが、個体差が比較的大きかつた。年齢別および性別による変化はあまり著明ではなかつた。軽度の齦齦症や無歯顎の患者も、ほぼ健常人と同様の成績が得られた。

3. 急性炎症患者では、耳下腺唾液で平均 $0.036 \pm 0.002 \mu\text{g}/\text{cc}$ 、混合唾液で平均 $0.122 \pm 0.016 \mu\text{g}/\text{cc}$ の成績が得られた。しかもその成績は炎症の局所状態によつてほぼ一定の傾向を示し、炎症が表在性のもおよび高度のものにおいては、特に混合唾液の場合においてその含有H.の増加が著しかつた。

4. 慢性炎症患者では、耳下腺唾液が平均 $0.026 \pm 0.003 \mu\text{g}/\text{cc}$ 、混合唾液が平均 $0.119 \pm 0.019 \mu\text{g}/\text{cc}$ の値を示した。この場合においても炎症の局所状態

によつて比較的一定の傾向をあらわし、炎症が表在性でしかも広範囲のものにおいて、特に混合唾液の場合に増量が著しかつたが、耳下腺唾液では深在性でかつ広範性のものに比較的著明な増加傾向が認められた。

5. 非炎症性のも特にその型の齒槽膿漏症では、ほぼ一定した数値すなわち耳下腺唾液で平均 $0.018 \pm 0.004 \mu\text{g}/\text{cc}$ 、混合唾液で平均 $0.040 \pm 0.013 \mu\text{g}/\text{cc}$ の値が得られた。

6. 唾液H.含量測定と並行して行つた剝離細胞学的検索においては、H.含量の特に多い急性炎症群において、上皮細胞ならびに白血球特に好中球の数的増加が著明に見られ、又細菌数の出現増加も顕著に観察された。

第2編 口腔領域における各種外科的侵襲と唾液 ヒスタミン含量に関する研究

第1章 緒言

前編において、口腔領域の炎症特に齒槽膿漏症を主とした諸疾患の場合の唾液H.含量について、健常人のものを対照として、種々の検索を加えたのであるが、その結果は炎症と唾液H.含量との間に、比較的密接なる関連性のあることを知り得た。すなわち炎症の機序におけるH.の役割の重要性を、特に口腔内の炎症の場合も同様にあてはめることが出来、その病態像の形成にはH.が可成り大きく関与するものであろうということを推察し得た。殊にその場合のH.含量の測定においては、組織から直接に行うよりも唾液について施行した方が、概して容易であり、かつ局所に傷害をおよぼすことなく遂行することが出来、しかも炎症性病変との関連において、その病変の状態を充分にうかがい得られる可能性をもっていることがわかつた。

つぎにH.の遊離の問題に関して、すでに述べた如く、炎症性反応の場合には明らかなH.遊離が行われ、その代謝機構が化学的炎症像の形成に重要な役割を演じるという可能性をもつことは、すでによく知られているところであるが^{29,54,55,58,66,69,77-79}が、一方熱傷をはじめ種々の物理化学的方法^{13,16,28,56,57,66}による組織傷害や、ある種の動物性毒素^{17-19,30,32,59,60}あるいは化学的物質^{2,3,15,21,38,41,42,46,47,52,62,63,65}が、

外見的な傷害をおこさない場合においてもすらも、細胞からの著明なH.遊離を惹起している事実が知られている。

したがつて本編においては、以上のようなむしろ比較的単純と考えられる刺激の場合として、日常の口腔外科臨床において、我々が施行している各種の侵襲、すなわち口腔内注射(浸潤麻酔および伝達麻酔)、抜歯、歯石除去、切開、その他の小手術などの場合における、唾液H.含量の変動について前編と同様の方法によつて検索を試みた。

しかしてそれによつて前編の研究とともに、H.遊離機序における基礎的問題、ならびにH.の病態生理学的作用機序の追求における、総合的研究の一助たらしめんとし、併せて口腔領域の治療面における、抗H.剤使用の有効的可能性の範囲を判定せんとすることを目的とした。

第2章 実験方法ならびに実験成績

第1節 実験方法

1) 被検者および実験材料

被検者は、岡山大学医学部附属病院歯科口腔外科を訪れた、外来患者および入院患者中以下の事項に相当する症例30例、すなわち、

① 1%プロカイン2ccの下顎孔伝達麻酔と2

％プロカイン1ccの局所浸潤麻酔による口腔内の注射を施行したもの(6例)。

③ 上述の伝達麻酔ならびに浸潤麻酔のそれとは同程度の容量の注射を行ったものを抜歯したもの(6例)。

④ 上述のものと同程度の麻酔のもとに膿瘍切開したもの(6例)。

⑤ 同程度の麻酔のもとに抜歯以外の口腔外科においてしばしば施行される小手術を行ったもの(6例)。

⑥ 注射を併用せず単なる除石術のみ行ったもの(6例)。

以上の5群とし、そのそれぞれの場合の、唾液H.含量における変動の状態を観察した。しかしすべての症例を通して、局所の消毒としては2％マーキエロクローム液塗布を行ったほかは他の薬剤などは全く使用せず、上述の各侵襲による刺激以外のものを避けることに努めた。

実験資料は、つぎに示すような方法によつて、各侵襲の施術直前および直後のものについて、採取した唾液をそれぞれ10cc宛使用した。

2) 唾液採取法

耳下腺唾液および混合唾液ともに、前編における

とはば同様の方法によつて行つたが、特に混合唾液の採取の場合は、血液や膿汁などの混入を可及的に防止するため、施行後は圧迫による充分なる止血の後、口腔内洗滌および含嗽を出来得る限り完全に行い、しかる後に自然に口腔中に貯溜した唾液を採取するようにした。

3) H. の定量法

前編におけると全く同様の方法によつて施行した。

第2節 実験成績

1) 口腔内注射の場合

その成績は表12においてみられる如く、耳下腺唾液および混合唾液ともに、術前および術後の変動はほとんど認められなかつた。すなわち耳下腺では術前0.018±0.004 μg/cc に対して、術後は平均0.019±0.004 μg/cc であり、混合唾液では術前の平均0.047±0.010 μg/cc に比して、術後のそれは0.050±0.031 μg/cc であつて比率もともに1.1に過ぎなかつた。

2) 抜歯の場合

表13の成績として、示した如く、耳下腺唾液のH.含量は術前、術後ともに大差なく、術前平均0.024±0.004 μg/cc に対して、術後の平均は0.023±0.003 μg/cc で、比率も1.0であつた。これに反し

表 12 口腔内注射の場合(μg/cc)

症例	性	年齢	姓名	病名	手術名	耳下腺唾液ヒスタミン含量			混合唾液ヒスタミン含量		
						術前	術後	比率	術前	術後	比率
1	♂	20	橋本	8 慢性歯周炎	(伝)(浸)注射	0.018	0.018	1.0	0.049	0.052	1.1
2	♂	24	東原	5 慢性歯膜炎	(浸)注射	0.026	0.029	1.1	0.036	0.043	1.2
3	♂	30	真壁	6 慢性歯膜炎	(浸)注射	0.015	0.014	0.9	0.031	0.030	1.0
4	♀	17	中谷	8 水平智歯	(伝)(浸)注射	0.009	0.009	1.0	0.032	0.032	1.0
5	♀	21	三宅	1 歯根肉芽腫	(浸)注射	0.011	0.013	1.2	0.039	0.041	1.1
6	♀	23	角南	6 慢性歯槽骨炎	(浸)注射	0.029	0.030	1.0	0.097	0.099	1.0
				最	小	0.009	0.009	1.0	0.031	0.030	1.0
				最	大	0.029	0.030	1.2	0.097	0.099	1.2
				平	均	0.018	0.019	1.1	0.047	0.050	1.1
				S. E.		0.004	0.004		0.010	0.031	

術前・術後の推計学的比較

註：伝は下顎孔伝達麻酔，浸は浸潤麻酔を示す。
伝浸は伝麻と浸潤麻酔併用のものを示す。
伝麻は1％プロカイン2cc。
浸麻は2％プロカイン1cc。

$$\text{混合唾液 } t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = -0.213$$

P < 0.001

自由度 n = N₁ + N₂ - 2

但し \bar{x} : 術前の母集団 \bar{y} : 術後の母集団

W : 通計分散 N₁ : 術前の例数

N₂ : 術後の例数

表 13 抜歯の場合 (μg/cc)

症例	性	年齢	姓名	病名	手術名	耳下腺唾液ヒスタミン含量			混合唾液ヒスタミン含量		
						術前	術後	比率	術前	術後	比率
1	♂	25	藤原	8 慢性歯周炎	抜歯	0.018	0.021	1.2	0.047	0.091	1.9
2	♂	33	岸本	8 水平智歯	"	0.016	0.017	1.0	0.039	0.068	1.7
3	♂	44	根本	678 歯槽膿漏症	"	0.039	0.034	0.9	0.095	0.193	2.0
4	♀	19	松岡	8 慢性歯周炎	"	0.021	0.021	1.0	0.044	0.089	2.0
5	♀	22	石川	2-1-2 歯槽膿漏症	"	0.019	0.018	0.9	0.012	0.029	2.4
6	♀	41	小坂	67 慢性歯槽骨炎	"	0.028	0.028	1.0	0.131	0.299	2.3
最 小						0.016	0.017	1.1	0.012	0.029	1.7
最 大						0.039	0.034	1.2	0.131	0.299	2.4
平 均						0.024	0.023	1.0	0.061	0.128	2.1
S. E.						0.004	0.003		0.016	0.017	

術前・術後の推計学的比較

註:

$$\text{混合唾液 } t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = -1.512$$

$P < 0.001$ 自由度 $n = N_1 + N_2 - 2$

但し \bar{x} : 術前の母集団 \bar{y} : 術後の母集団

W : 通計分散 N_1 : 術前の例数

N_2 : 術後の例数

て混合唾液では、術前のH.含量平均値0.061±0.016 μg/cc に比して、術後のそれは 0.128±0.017μg/cc と顕著なる増加を示しており、その比率も約 2.1 となっている。

3) 口腔内膿瘍切開の場合

この場合の成績は表14に示されているが、それに

よると耳下腺唾液のH.含量では、術前の平均 0.030 ±0.004 μg/cc に対して、術後のそれは 0.035 ±0.004 μg/cc で、比率も1.2に過ぎず、ほとんど差異を認めなかつた。これに比して混合唾液では、術前のH.含量平均値 0.083±0.005 μg/cc に対して、術後のそれは 0.247±0.023 μg/cc の高値を示し、

表 14 口腔内膿瘍切開の場合 (μg/cc)

症例	性	年齢	姓名	病名	手術名	耳下腺唾液ヒスタミン含量			混合唾液ヒスタミン含量		
						術前	術後	比率	術前	術後	比率
1	♂	18	高木	76 頬部膿瘍	切開	0.038	0.045	1.2	0.083	0.211	2.5
2	♂	25	西村	34 歯肉膿瘍	"	0.034	0.041	1.2	0.103	0.334	3.2
3	♂	25	藤原	8 歯周炎(膿瘍形成)	"	0.043	0.047	1.1	0.078	0.255	3.3
4	♀	21	高見	65 歯肉膿瘍	"	0.023	0.022	1.0	0.065	0.179	2.8
5	♀	26	小田	6 歯槽膿漏症	"	0.029	0.031	1.1	0.091	0.282	3.1
6	♀	43	元成	3-1-3 歯槽膿漏症(多発性膿瘍形成)	"	0.013	0.024	1.8	0.079	0.221	2.8
最 小						0.013	0.022	1.0	0.065	0.179	2.5
最 大						0.043	0.047	1.8	0.103	0.334	3.3
平 均						0.030	0.035	1.2	0.083	0.247	3.0
S. E.						0.004	0.004		0.005	0.023	

術前・術後の推計学的比較

註:

$$\text{混合唾液 } t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = -6.947$$

$P < 0.001$ 自由度 $n = N_1 + N_2 - 2$

但し \bar{x} : 術前の母集団 \bar{y} : 術後の母集団

W : 通計分散 N_1 : 術前の例数

N_2 : 術後の例数

比率も約3.0の数値が得られ、施行後において明らかに増量しているのが認められた。

4) 口腔内小外科手術の場合

表15においてその成績が知られる如く、耳下腺唾液のH.含量が、術前平均0.030±0.004 μg/cc, 術後平均0.035±0.005 μg/cc, 比率1.2に過ぎないのに対して、混合唾液のそれは、術前平均0.069±0.007

μg/cc, 術後平均0.279±0.003 μg/cc, 比率4.0の数値が得られ、ここに取りあげた各種の侵襲の場合のいずれよりも、最も著明なる増加傾向を有することを知り得た。

5) 歯石除去の場合

この場合の成績は表16において認められる如く、耳下腺唾液のH.含量は、他の各種の侵襲の場合と同

表 15 口腔内小外科手術の場合 (μg/cc)

症例	性	年齢	姓名	病名	手術名	耳下腺唾液ヒスタミン含量			混合唾液ヒスタミン含量		
						術前	術後	比率	術前	術後	比率
1	♂	23	大塚	1 歯根嚢胞	摘出術	0.021	0.035	1.7	0.049	0.168	3.4
2	♂	34	今脇	21 歯嚢性歯牙嚢胞	"	0.037	0.041	1.1	0.077	0.304	3.8
3	♂	36	松田	3 歯根嚢胞	"	0.039	0.040	1.0	0.043	0.364	8.5
4	♂	37	大内	上顎右側歯嚢性歯牙嚢胞	"	0.044	0.059	1.3	0.081	0.314	3.9
5	♀	23	中島	3-3 歯槽膿漏症	ノイマン氏術	0.021	0.023	1.1	0.087	0.298	3.4
6	♀	29	三宅	3-3 歯槽膿漏症	"	0.019	0.023	1.2	0.079	0.227	2.9
				最 小		0.019	0.023	1.0	0.043	0.168	2.9
				最 大		0.044	0.059	1.7	0.087	0.364	8.5
				平 均		0.030	0.035	1.2	0.069	0.279	4.0
				S. E.		0.004	0.005		0.007	0.003	

術前・術後の推計学的比較

註:

$$\text{混合唾液 } t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N^1} + \frac{1}{N^2}}} = -7.122$$

P<0.001 自由度 n=N¹+N²-2
 但し \bar{x} : 術前の母集団 \bar{y} : 術後の母集団
 W: 通計分散 N¹: 術前の例数
 N²: 術後の例数

表 16 歯石除去の場合 (μg/cc)

症例	性	年齢	姓名	病名	手術名	耳下腺唾液ヒスタミン含量			混合唾液ヒスタミン含量		
						術前	術後	比率	術前	術後	比率
1	♂	27	松本	歯肉炎	歯石除去	0.017	0.017	1.0	0.042	0.056	1.3
2	♂	31	岡	歯槽膿漏症	"	0.028	0.028	1.0	0.045	0.089	1.8
3	♂	42	錦木	"	"	0.031	0.032	1.0	0.052	0.071	1.7
4	♀	20	妹尾	歯肉炎	"	0.016	0.016	1.0	0.036	0.044	1.2
5	♀	25	福井	"	"	0.019	0.019	1.0	0.030	0.052	1.7
6	♀	34	岡崎	"	"	0.018	0.018	1.0	0.036	0.044	1.2
				最 小		0.016	0.016	1.0	0.030	0.044	1.2
				最 大		0.031	0.032	1.0	0.052	0.089	1.8
				平 均		0.022	0.022	1.0	0.040	0.059	1.5
				S. E.		0.003	0.003		0.010	0.007	

術前・術後の推計学的比較

註:

$$\text{混合唾液 } t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{W \sqrt{\frac{1}{N^1} + \frac{1}{N^2}}} = -2.531$$

P<0.001 自由度 n=N¹+N²-2
 但し \bar{x} : 術前の母集団 \bar{y} : 術後の母集団
 W: 通計分散 N¹: 術前の例数
 N²: 術後の例数

様に、ほとんど差異がみられなかつた。すなわち術前の平均値 $0.022 \pm 0.003 \mu\text{g}/\text{cc}$ に対して、術後のそれは $0.022 \pm 0.003 \mu\text{g}/\text{cc}$ で、比率も1.0に過ぎなかつた。これに反して混合唾液の場合においては、術前の平均 $0.040 \pm 0.010 \mu\text{g}/\text{cc}$ に比して、術後のそれは $0.059 \pm 0.007 \mu\text{g}/\text{cc}$ となり、比率も1.5を示して、僅かながら除石後において増量しているのが認められた。

第3章 考 按

H. 遊離に関する文献として、その基本的問題に関して2つの重要な論文が、すでに1927年に発表されている。すなわちその1つは Lewis³⁷⁾ のもので、人間の皮膚が広汎な種類の物理化学的刺戟に対して示す反応を詳細に記述して、これがH. と類似の化学的物質の遊離にもとづくものと推論し得られる多くの証拠を提示したものである。なお他の1つは、Beat, Dale, Dudley & Thorpe⁶⁾ の研究業績であつて、H. が多数の組織に正規の成分として存在することを実証している。更に Dale⁹⁾ はこの結果にもとづいて、Lewis³⁷⁾ の所謂H. 様物質を、それはH. であると認定している。

それ以来、非常に多種多様の病的状態について、その症状の発生機序に含まれる直接的作用因子がH. であるという推論がしばしば行われ、多くの場合にそれが誤りでないことが確かめられている。炎症の機序におけるH. の遊離^{29, 54, 55, 58, 66, 69, 77-79)} と関与については、今日異論のないところであるが、近時種々の物理化学的方法によるH. 遊離の事実が広く知られるに至り、かつそのようなものの種類^{2, 3, 13, 15-19, 21, 26, 30, 32, 38, 41, 42, 46, 47, 52, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 66)} が次第に数多く見つけられつつあることは注目に値する。

この様な物理化学的方法によるH. 遊離の事実に関連して、他の領域に於いては数多くの発表が見出されるようであるが、口腔領域におけるもの、特に唾液について、検索を行ったものは、わずかに、Sanders⁶¹⁾ の研究のみとどまるようである。

彼の実験によれば、軟組織ならびに歯槽骨に達する口腔内手術的操作 (traumatic intraoral surgical procedures) 後の唾液H. 含量測定において、その明らかなる増量が見出され、7例の平均値では、術後の最初の24時間は術前の約4倍、次の24時間では約2倍の数値を示し、第3日目においてほとんど正常値にもどつたことを報告している。しかしながら、

いかなる手術的操作を施行した後の唾液H. 含量であるかに関しては、具体的な記載がみられない。

私の実験は、Sanders⁶¹⁾ と同様に外科的侵襲の唾液H. 含量におよぼす影響に関して検索を行ったものであるが、その外科的侵襲としては、むしろ日常の歯科口腔外科の臨床においてしばしば施行されている。前述の如き各種のものについて行つた。さらに通常の外科的侵襲は概して治療操作として行われるものであるから、時日の経過と共に治癒的経緯がこれに加つて複雑化し、単なる手術的操作のみの影響からかけ離れた結果になることが当然考えられるので、それを避ける目的をもつて、外科的侵襲後の測定を、可及的にその直後のもののみにとどめた。なおこれらの操作によつてもたらされ得るH. 遊離の状態を、比較的直接ならびに間接的のものとしてうかがい得られる点を考慮して、前編の炎症の場合におけると同様に、耳下腺唾液と混合唾液の両者について検索を加えた。

口腔内の外科的侵襲として、先づ最も基本をなすものは当然注射の場合であつて、特に我々が日常の臨床において最も使用するところの麻酔剤の注射の場合が顧慮されるべきであるので、下顎孔の伝達麻酔と局所の浸潤麻酔の場合について検したのであるが、その結果はすでに述べた如く、耳下腺唾液および混合唾液ともに、そのH. 含量において変動がほとんどなかつた。すなわち、我々が日常口腔内の麻酔として使用している1乃至2%プロカインを1乃至2cc ぐらい使用した範囲内では、薬剤による化学的刺戟や滲透圧による物理的刺戟などの作用は極めて軽微で、細胞乃至組織傷害をほとんど起さないものと、推測される。

つぎに口腔内注射を併用して、抜歯、膿瘍切開、口腔外科的小手術を行つた場合のものについて、検討を行つてみたのであるが、これらの場合の変動は上記の結果よりみて注射の影響は除外し得られるので、当然これらの外科的侵襲のみの影響による変動と見なすことが出来る。

その結果は実験成績の項において述べた如く、耳下腺唾液ではあまり変動が見られず、混合唾液では上記の順に、術前のものに比して術後のものにおけるH. 含量の増加が、ほぼ2倍、3倍、4倍の割に含有していることを確かめ得た。それ故にこの実験よりみて、これらの順において外科的侵襲の程度が次第に強くなり、したがつて細胞乃至組織の損傷が順次大きくなるものと推考される(表17)。

表17 各種侵襲の比較 (μg/cc)

種 別	耳下腺唾液ヒスタミン含量			混合唾液ヒスタミン含量		
	術前	術後	比率	術前	術後	比率
口腔内注射	0.018	0.019	1.1	0.047	0.050	1.1
抜 歯	0.024	0.023	1.0	0.061	0.128	2.1
切 開	0.030	0.035	1.2	0.083	0.247	3.0
小 外 科	0.030	0.035	1.2	0.069	0.279	4.0
歯 石 除 去	0.022	0.022	1.0	0.040	0.059	1.5

しかしてこの場合のH.増量の原因としては、前編における炎症の場合と同様に、組織の融解や微生物の活動の増強の可能性が考えられ、Sanders⁶¹⁾も可能的供給源としてこれらのことが指摘され得ることを述べている。

このような場合に、さらに全身的の反応が惹起されるものであるかどうかは決定し難いが、外傷後に血中H.活性の向上がみられることを、2、3の学者^{10,36)}は発表しており、又 Craver⁸⁾は口腔からはH.が非常によく吸収されることを、実験的に明らかにしている。なお又 Sanders⁶¹⁾は、H.遊離をとまなう口腔内あるいは口腔外の外科手術は、確かにある種の全身の反応を引き出すにちがいないということ、及び活性化されたH.による唾液分泌におよぼす刺激的効果が、唾液H.含量の増加をある種の方法によつて超すかも知れないということを述べている。

しかしながらこのような点の決定は非常に困難である。なぜならば、H.の特性^{22,27,77,78)}として、その作用は極めて強力であるにもかかわらず、その寿命が生化学的にみじかく、又細胞が破壊された場合に遊離されるH.は必ずしも細胞内で自由に拡散出来る形態では存在していないといわれている。なお又その測定において、総量としての定量は可能であるが、果して如何なる種類のH.であるか、すなわち例えば活性のものであるか、あるいは不活性のものであるかの決定は、むしろ容易ならざるものとされている。

私の場合においても、口腔よりの吸収や全身的反応などの点を十分に確かめることは出来なかつたけれども、何らかの影響は当然まぬかれ難かつたものと思われる。しかしながら、これらの外科的侵襲後の肉眼的臨床所見においては特に顕著なる変化が見られず、又間接的影響が顧慮される耳下腺唾液のH.量においてもあまり変動を示さなかつた点より考えて、推測が断されるならば、概してこれらの場合の吸収や全身的反応は比較的軽微なものに過ぎないだ

ろうと思惟される。

歯石除去の場合においても、その操作時に注射を除外したのみで、しかもこれはほとんど影響をおよぼさないものと考えられ、更にその成績において前3者とほぼ同様の傾向を示したことよりみて、程度の差こそあれ、上記3者の場合と同様の解釈をこれにも与え得るものと思う。

最後に抗H.剤使用に関する問題であるが、H.に対するその作用機序^{20,67)}は、今日かならずしも諸学者の意見の一致が見られていないけれども、種々の実験によつてH.に対して抑制効果を有していることは事実であつて、Sanders⁶¹⁾も彼の実験研究において、H.の著明な増量が認められるべき口腔炎症あるいは口腔手術の症例に、抗H.剤を使用した場合にはほとんど唾液H.含量の増加が見られず、又健康人に使用してかなり著明な低下を来たしたことを認めている。

したがつて、私の実験においてはそのような点までは追求がおよばなかつたけれども、口腔の炎症の場合、特にその初期の炎症性反応の顕著な時期や、口腔の外科的侵襲のなされた場合、特に比較的広汎な処置がなされた際の一两日ぐらいは、抗H.剤の使用がその治療過程において、かなり有利な機転をもたらし得るものと想像される。

第4章 結 論

1. 歯科口腔外科領域において、日常臨床で施行せられる口腔内注射、抜歯、膿瘍切開、抜歯以外の口腔内小外科、ならびに除石術の各々6例について、その耳下腺唾液、混合唾液内に含有されるH.の術前と術後を比較し、それぞれの量的変動を検索するため、第1編と同様の方法により測定した。

2. 口腔内注射6例の場合には、通常歯石除去をのぞく他の各侵襲の場合の術前準備としてなされる、1%プロカイン2ccの伝達麻酔と2%プロカイン1ccの局所浸潤麻酔を施行し、他の侵襲の場合の基準とした。そのH.含量は耳下腺、混合唾液ともに、術前、術後において、その差異はほとんど見られなかつた。

3. 抜歯術を施行した場合においては、耳下腺唾液の術前、術後の量的変動は極めて少なく、これに反して混合唾液においては、術後の平均H.含量が、術前のものに比し、約2.1倍の増量を示した。

4. 口腔内膿瘍切開の場合においては、耳下腺唾液の変動はほとんどなく、それに対して混合唾液に

おいては、術後のものが、術前のそれに比し、平均3倍に増加した状態が認められた。

5. 抜歯を除く口腔内小外科手術の場合においては、これ又耳下腺唾液の変動は軽度であつたが、混合唾液のH.含量は、術前のものに対して、術後は約4倍の高値を示し、最も増加傾向が著しかつた。

6. 歯石除去術を施行した場合においては、耳下腺唾液ならびに混合唾液の術前、術後のH.含量の変動は口腔内注射の場合同様それらの間に差異は余り認められなかつたが、わずかに混合唾液において、術前のものに比較して、術後の平均の比率が約1.5倍を示した。

7. 私の成績ならびに従来の文献にもとずいて、H.遊離に関する問題ならびに抗H.剤の使用につい

て、若干の考察を加えた。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師当教室渡辺義男教授ならびに本学薬理学教室山崎英正教授に深甚の謝意を表すると共に、種々御教示御協力下さつた大阪歯科大学細菌学教室梅本芳夫教授、当教室藤岡幸雄助教授ならびに本学公衆衛生学教室緒方正名助教授に心から感謝し、併せて御協力いただいた薬理学教室及び歯科学教室の関係者各位に感謝の意を表する。

本論文の要旨は、昭和34年3月31日、第3回口腔科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Ackermann, D.: Ztschr. f. physiol. Chem., 65, 504, 1910.
- 2) Alam, A. et al.: Ibid. 95, 148, 1939.
- 3) Bachmann, H.: Arch. exp. Path. Pharmak., 190, 345, 1938.
- 4) Barger, G. and Dale, H. H.: Proc. Chem. soc. 26, 128, 1910.
- 5) Barger, G. and Dale, H. H.: J. Chem. soc., 97, 2592, 1910.
- 6) Best, C. H. H. et al.: J. Physiol., 62, 397, 1927.
- 7) Code, C. F.: J. Physiol., 89, 257, 1937.
- 8) Craver, B. N.: Ann. New York Acad. Sc', 50, 1029, 1950.
- 9) Dale, H. H.: Lanset, 1179, 1233, 1285, 1929.
- 10) Dale, H. H.: Ann. New York Acad. Sc., 50, 1017, 1950.
- 11) Dale, H. H. and Laidlaw, P. P.: J. Physiol., 52, 355, 1919.
- 12) Dale, H. H. et al.: J. Physiol., 52, 110, 1918.
- 13) Dragstedt, C. A.: Science, 98, 131, 1943.
- 14) Duthie, E. S. and Chain, E.: Brit. J. exp. Path., 20, 417, 1939.
- 15) Eichler, O. and Barfuss, F.: Arch. exp. Path. Pharmak., 195, 245, 1940.
- 16) Feldberg, W. and O' Connor, W. J.: J. Physiol., 90, 288, 1937.
- 17) Feldberg, W. and Kellaway, C. H.: Ibid, 90, 257, 1937.
- 18) Feldberg, W. and Kellaway, C. H.: Australian J. Exp. Biol. & M. Sc., 16, 249, 1937.
- 19) Feldberg, W. and Keogh, E. V.: J. Physiol., 90, 280, 1937.
- 20) Feldberg, S. M. et al.: The Antihistamines, Year Book Publ., Chicago, 1950.
- 21) Feldberg, W. and Paton, W. D. M.: J. Physiol. 144, 490, 1951.
- 22) Feldberg, W. und Schilf, E.: Histamine, J. Springer, Berlin, 1930.
- 23) Fosdick, L. B. et al.: J. D. Res., 32, 646, 1953.
- 24) Fujioka, Y.: Acta Med. Okayama, 12, 363, 1958.
- 25) 藤岡幸雄: 岡山医学会雑誌, 69, 2357, 1957.
- 26) Graham, H. T. and others: Fed. Proc., 11, 350, 1952.
- 27) Guggenheim, M.: Die Biogenen Amine; 2. Auf., J. Springer, Berlin, 1924.
- 28) Haas, H. T.: Arch. exp. Path. Pharmak. 197, 161, 1941.
- 29) Halpern, B. N.: The Mechanism of Inflammation, ACTA, Montreal, 1953.
- 30) Jaxues, R. and Schachter, M.: Brit. J. Pharmacol. 9, 49, 1954.
- 31) Kamenowa, W.: quoted by Feldberg, W. und Schilf, E., Histamine, J. Springer,

- Berlin, 1930.
- 32) Kellaway, C. H.: *Edinburgh M. J.*, **54**, 333, 1947.
- 33) Knott, F. A. and Oriol, G. H.: *J. Physiol.*, **70**, 31, 1930.
- 34) Kutscher, F.: *Zbl. f. Physiol.*, **24**, 163, 1910.
- 35) Kutscher, F.: *Zbl. f. Physiol.*, **24**, 775, 1910.
- 36) Leonard, F. and Hutterer, C. P.: Histamine antagonists, National Research Council, Chemical-Biological Coordination Center, Review 3, Washington, 1950.
- 37) Lewis, T.: *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses*. Show & Sons, London, 1927.
- 38) MacIntosh, F. C. and Paton, W. D. M.: *J. Physiol.*, **109**, 190, 1949.
- 39) Magnus, R.: *Pflügers Arch.*, **102**, 123, 1904.
- 40) 松井慎行: 岡山医学会雑誌, **71** (掲載予定), 1959.
- 41) Mayeda, H.: *Jap. J. Pharmacol.*, **3**, 62, 1953.
- 42) Mayoda, H.: *Jap. J. Pharmacol.*, **3**, 73, 1954.
- 43) 前田嘉正, 他: 歯科医学, **12**, 298, 1941.
- 44) Menkin, V.: *Dynamics of Inflammation*, Macmillan, New York, 1940.
- 45) Menkin, V.: *Newer Concepts of Inflammation*, Thomas, Springfield, 1948.
- 46) Mongar, J. L. and Whelan, R. F.: *J. Physiol.*, **120**, 146, 1953.
- 47) Nasmyth, P. A. and Stewart, H. C.: *Ibid.*, **111**, 19, 1949.
- 48) 緒方知三郎: 病理学雑誌, **2**, 332, 1943.
- 49) 緒方知三郎: 日本医事新報, No. 1485, 3395, 1952.
- 50) 緒方知三郎: *Endocrinol. Jap.*, **2**, 247, 1955.
- 51) Papanicolaou, G. H.: *Atlas of Exfoliative Cytology*, The Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1954.
- 52) Paton, W. D. M.: *Brit. J. Pharmacol.*, **6**, 499, 1951.
- 53) Pyman, F. L.: *Chem. soc.*, **99**, 668, 1911.
- 54) Riesser, O.: *Histaminstudien*, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **187**, 1, 1937.
- 55) Rocha e Silva, M.: *Arch. Pathol.*, **33**, 387, 1941.
- 56) Rocha e Silva, M.: *Compt. rend. Soc. biol.*, **130**, 181, 186, 1939.
- 57) Rocha e Silva, M. and Andrade, S. O.: *Biol. Chem.*, **149**, 9, 1943.
- 58) Rocha e Silva, M. and Bier, O.: *C. R. Soc. Biol., Paris*, **192**, 1140, 1938.
- 59) Rocha e Silva, M. and Graess, A.: *Arch. Surg.*, **52**, 523, 713, 1946.
- 60) Rocha e Silva, M. et al.: *Ibid.*, **53**, 199, 1946.
- 61) Sanders, S. G.: *J. oral Surg.*, **12**, 193, 1954.
- 62) Schachter, M.: *Brit. J. Pharmacol.*, **7**, 646, 1952.
- 63) Schild, H. O. and Gregory, R. A.: *Proc. XVII, Internat. Physiol. Congr.*, **299**, 1947.
- 64) Spector, W. G.: *J. Path. Bact.*, **63**, 93, 1951.
- 65) Staub, H.: *Helv. physiol. pharmacol. Acta.*, **4**, 539, 1946.
- 66) Tarras-Wahlberg, B.: *Klin. Wsch.*, **16**, 958, 1937.
- 67) 田坂賢二: 日本薬理学雑誌, **52**, 81, 1956.
- 68) 梅本芳夫, 覚道幸男: 歯科医学会誌, **14**, 1, 1943.
- 69) Ungar, G.: *Lancet*, No. 6783, **742**, 1952.
- 70) Ungar, G. et Pocoulé, A.: *Compt. rend. Soc. biol.*, **124**, 1204, 1937.
- 71) 渡辺義男: 歯界展望, **14**, 1001, 1948.
- 72) 渡辺義男, 他: 癌の臨床, **3**, 589, 1957.
- 73) 渡辺義男, 河本健行: 岡山医学会雑誌, **70**, 12, 1958.
- 74) Wied, G. L.: *Am. J. Clin. Pathol.*, **28**, 233, 1957.
- 75) Windaus, A. und Vogt, W.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **40**, 3691, 1907.
- 76) Wright, D. E. and Jenkins, G. N.: *J. D. Res.*, **32**, 511, 1953.
- 77) 山崎英正: 生体の科学, **6**, 2, 1954.
- 78) 山崎英正, 入野昭三: 基礎医学最近の進歩, 薬理編, 医歯薬出版, 東京, 1956.
- 79) Zon, L. et al.: *Arch. Pathol.*, **33**, 452, 1942.

Studies on Histamine Content of the Saliva

By

Toshiyuki Kobayashi, D. D. S.

From the Department of Oral Surgery, Okayama University Medical School

A number of work on the saliva has been made by many authors, but chemical investigations particularly on histamine of the saliva are few. Only those by Feldberg, Kamenowa, Sanders and Ungar et al. could be found.

However, there has been no study on the histamine content of saliva at the onset of diseases in the oral cavity and its fluctuation at various kinds of surgery.

Now quantitative determination was made on histamine content of the saliva in normal and pathological conditions of the oral cavity, and the relationship between the histamine content and the findings of exfoliative cytology was also investigated.

One hundred and forty-five patients were examined: 46 of normal healthy control, 26 of acute inflammation, 37 of chronic inflammation, 6 of chronic non-inflammatory lesion, and 30 of minor surgery.

Parotid saliva collected by Umemoto-Kakudo's Aspirator and mixed resting saliva were used as test materials.

Assay of histamine was made by biological determination by means of Magnus' Apparatus after extraction of histamine by Code's Methode and then Mayeda's Method by neoantergan was adopted.

In normal healthy control histamine contents of the parotid saliva and the mixed saliva were $0.015 \pm 0.002 \mu\text{g}/\text{c. c.}$ and $0.034 \pm 0.003 \mu\text{g}/\text{c. c.}$ respectively, which were almost equal to those in cases of slight degree of caries or edentulous jaws.

In acute inflammation they were $0.036 \pm 0.002 \mu\text{g}/\text{c. c.}$ and $0.122 \pm 0.016 \mu\text{g}/\text{c. c.}$. Histamine in the mixed saliva was markedly increased.

In chronic inflammation they were $0.026 \pm 0.003 \mu\text{g}/\text{c. c.}$ and $0.119 \pm 0.019 \mu\text{g}/\text{c. c.}$. Histamine in the mixed saliva was increased especially in superficial and extensive lesions.

In chronic non-inflammatory lesions they were $0.018 \pm 0.004 \mu\text{g}/\text{c. c.}$, and $0.040 \pm 0.013 \mu\text{g}/\text{c. c.}$.

An increase of exfoliated epithelial cells, leucocytes, especially neutrophils, and bacilli were observed in acute inflammatory lesions with particularly high histamine content in the saliva.

At the time of various procedures of oral surgery almost no change was observed in the parotid saliva, while higher histamine content was noticed in the mixed saliva in major surgery than in minor one.

Some considerations and discussions were made on the problems of histamine release and on the use of antihistamine preparations from the results obtained and the review of previous literature.
