

犬のアナフィラキシーに関する研究

第 3 編

Histamine 遊離物質 Sinomenine による犬の

アナフィラキシー防禦

岡山大学医学部薬理学教室 (主任：山崎英正教授)

西 山 良 策

〔昭和 33 年 10 月 2 日受稿〕

緒 言

私は前の研究¹⁾で抗 Histamine 剤 Benadryl の犬のアナフィラキシー抑制効果を確認したがその実験で、この薬物がこの動物では抗体の抗原との結合力を弱め沈降反応を阻害するという重要な新事実を見出したので、Benadryl のこの動物における抗アナフィラキシー効果は遊離 Histamine との拮抗作用によるのみでなく、抗原・抗体反応の段階においても抑制的に働くためであろうと考えた。そして次いで研究²⁾でアナフィラキシー時における肝臓及び皮膚からの著明な Histamine 遊離を定量的に確認するとともに、Benadryl 作用下のショックにおいてはそれら臓器からの Histamine 遊離が無処置感作犬の場合に比し著明に抑制されておるといふ事実の供覧によつてこれを裏付けることができたのである。

しかし、アナフィラキシーにおける発症と Histamine の直接的な関係を論ずる立場からみた場合、上述の知見はアナフィラキシーにおいてはその循環系の変化の多くを説明しようと予想される量の Histamine が臓器組織より遊離されるという事及びこの Histamine 遊離は抗原・抗体反応によつて駆動される過程の機序を前提とするという事を明らかにした。アナフィラキシーにおいて Histamine 以外の活性物質の遊離乃至生成も唱えられている現状において、アナフィラキシー発症において Histamine が負う役割の大きさについて論ずるといふ意味においてはなお若干の検討を必要と感ずる。この点を追求するための実験方法として抗原・抗体反応に直接干渉を与えずに、予め臓器 (肝臓及び皮膚) Histamine を遊離減損させた場合に、それらの犬に

おいてアナフィラキシー反応がどの程度に抑制されるかを検討するのが適切であると考えられる。

Sinomenine が強力な組織 Histamine 遊離作用をもつ物質であることが教室の諸氏の研究で明らかにされているが、最初この事実を見出した Mayeda (1953, 1954)³⁾⁴⁾はこの薬物を静注した犬では肝臓、皮膚及び筋から多量の Histamine が遊離減損することを観察した。この Histamine 遊離作用は肝臓からの遊離を主体とする Peptone (Mayeda 1954)⁴⁾や Compound 48/80 (Nishiyama, Tasaka & Irino 1957)⁵⁾とくらべ、皮膚からの遊離がかなり高率に行われる点で特異である。私の今回の研究は Sinomenine を用いてこの方法による実験を企図したものである。

実験材料及び方法

実験方法の大部分は前報¹⁾²⁾と同様であるから記載を省略する。犬の麻酔には Chloralose-Urathane 静注を使用した。誘発注射抗原牛血清の用量は前の二つの報告と同じく緒方教授の結合帯相当量を用いた。この方法では無処置感作犬のすべてに80%以上の動脈血圧下降を伴う重篤なショックをきたすことは前報¹⁾したとおりである。使用薬物は Sinomenine hydrochloride (塩野義)のほか Benadryl hydrochloride (Benadrin 田辺)と Neoantergan maleate (山之内製薬)である。本文中では塩の名称を略す。犬の臓器 Histamine 減損の目的で用いた Sinomenine の投与方法は、1) 3 mg/kg を V. saphena に1回注射、2) 3 mg/kg を皮下に毎日1回5日注射の二とおりで、いずれも注射終了後24時間を経てショックを起させた。一部の実験では Sinomenine の反復皮下注射と上記抗 Histamine 剤

3 mg/kg を同時に皮下注射した。

本報告においても、すべての実験に際し動脈血圧の描記を平行して行い、アナフィラキシー・ショックの強度を併せて記録するようにした。

臓器 Histamine 定量値はすべて塩基重量で示した。

実 験 成 績

1. Sinomenine 前処置後のアナフィラキシー

無麻酔犬に Sinomenine 3 mg/kg を静脈内に注射すると、注射終了後直ちに全例が重篤なショック症状をきたし、叫声を發し、嘔気を催し、四肢を痙攣さし、脱糞脱尿し甚しい場合は血便を排出した。呼吸は一時促進するが間もなく弱まり、立位にたえなくなり昏倒する。この状態で2乃至3時間昏睡したのち覚醒するが、なお暫時の間は横臥のままで、

徐々に元気を恢復し立位の姿勢に移った。外観上ショック状態より完全に回復するには5乃至6時間以上を要した。比較的軽症で昏倒をみなかったこともあつたが、この場合も嘔気、痙攣、排尿、脱糞と著しい脱力がみられた。

Sinomenine の3 mg/kg を皮下注射した場合、2～3分後からやや不安状態となり、次で顔面その他の皮膚を掻く動作から掻痒の様子がみられる。これと同時に顔面特に口唇、頬部、鼻翼、眼瞼、耳翼等の浮腫及び結膜、耳翼内面、乳頭附近の皮膚の発赤があらわれ、又腸運動の亢進と脱糞をみた。しかし、静注の場合とくらべて全身症状は軽く立位にたえなくなったものはなく、又1～2時間の後には外観上殆んど正常の状態に復した。注射回数が重なるに従い以上の症状は次第に軽減される傾向はあるが第5日目の最終回注射に至るまで軽いながら認められた。

Table 1. Anaphylactic shock after single and repeated injection of sinomenine in dogs.

Dog	Weight & sex	Days after sensitization	Precipitin		Shocking dose of antigen serum	Arterial blood pressure			Degree of shock*
			Binding zone	Precipitin titer		Before antigen injection	Minimum after antigen injection	Maximum fall within 30 min.	
After single i. v. injection of sinomenine hydrochloride 3 mg/kg									
No.	kg				cc/kg	mm Hg	mm Hg	%	
I17	7.5 ♀	22	40	16	1.92	84	70	17	+
116	9.5 ♂	21	40	8	1.92	80	50	38	+
118	9.0 ♂	23	40	32	1.92	113	47	58	++
After 5 daily s. c. injection of sinomenine hydrochloride 3 mg/kg									
124	6.5 ♀	23	40	16	1.92	116	110	4	±
129	8.0 ♂	22	80	16	0.96	92	82	11	+
130	11.0 ♀	23	40	8	1.92	122	114	7	+
127	10.0 ♀	21	40	16	1.92	100	84	16	+
126	10.0 ♂	25	40	8	1.92	112	88	21	+
136	7.0 ♂	26	40	8	1.92	84	68	19	+
125	6.0 ♀	24	80	8	0.96	90	67	26	+
138	9.0 ♂	27	80	8	0.96	102	50	51	++

*) For classification of degree of shock cf. Table 2 in the first report¹⁾.

このような Sinomenine 投与前処置終了の翌日24時間以後に結合帯相当牛血清抗原を静注しアナフィラキシー反応を惹起させた。これらの犬におけるアナフィラキシー血圧下降度を Table 1 に示してある。

この表でみるように Sinomenine によるこのような2種方法の処置犬ではどれも既報¹⁾²⁾した無処置

感作犬にみられた激烈な血圧下降(血圧下降率80%以上)はみられず11例中50%下降率をこえるもの僅か2例に過ぎず[平均24.4%(4~58%)], 顕著な抑制が認められる(Fig. 1 参照)。

2. アナフィラキシー における胸管リン パ流にみられる変 化に及ぼす Sino- menine の影響

Sinomenine 3 mg/kg を前日静注した犬及びこれを前日までに5日間皮下注射した犬各3頭についてアナフィラキシーによる胸管リンパ流, リンパ蛋白濃度及び凝固性の変化を前報¹⁾²⁾と同じ方法で観察した. その成績は Table 2, 3 及び Fig. 2, 3 に示した如く, 両処置犬ともどの変化も無処置感作犬の場合にくらべて (前報¹⁾ Table 2, Fig. 2 と比較せよ) 著明に軽度であることがわかる. 即ち, 無処置の場合抗原再注射後の30分間のリンパ流は注射前の平均4.4倍に及んでいるのに対し, これらの場合平均2.1及び2.5倍に過ぎない. 又増加後の回復も早い. リンパ蛋白濃度の上昇率は無処置の場合より

りも格段に少いとはいえないが回復は早い. リンパ凝固性は無処置の場合長時間に亘つて完全に失われるのに対しこれらの例では一時的喪失をみるだけで1時間後には著しく回復している (Fig. 2, 3).

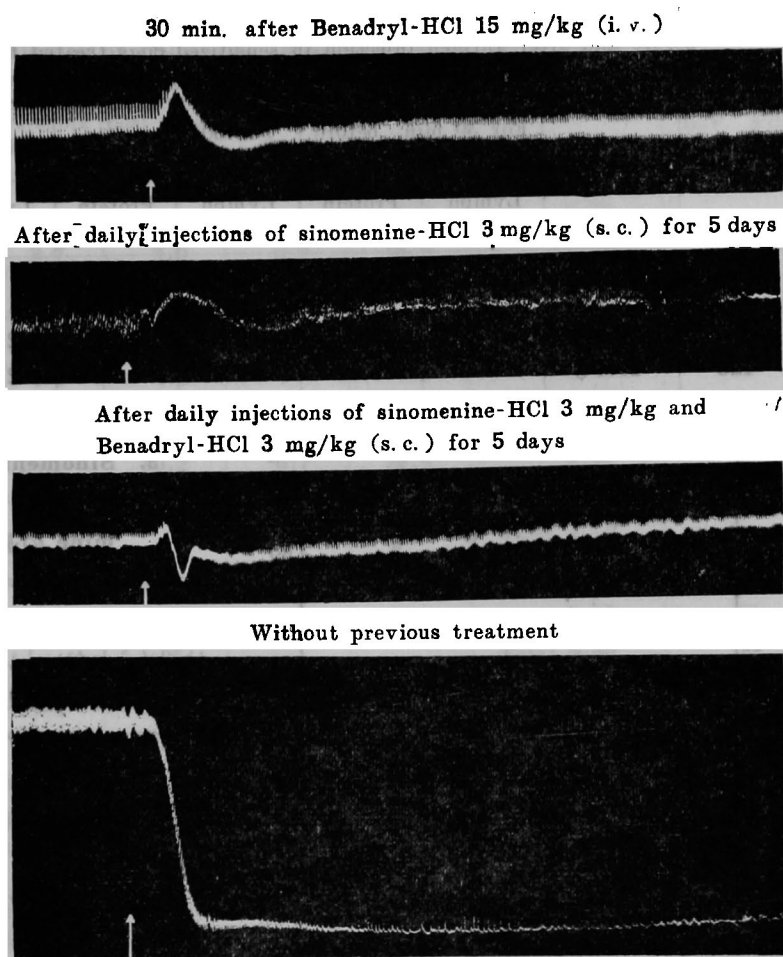


Fig. 1. Prevention of anaphylactic shock by Benadryl and sinomenine in the dog. Arrows indicate antigen reinjection. Doses of antigen (bovine serum) were calculated from the binding zone of respective antisera.

これらの犬における血圧下降率は17, 38, 58, 35, 21及び26%であつた (Table 1 参照).

Table 2. The flow and protein content of the thoracic lymph for 30 minute periods before and after antigen injection in sensitized dogs which received an intravenous injection of sinomenine hydrochloride 3 mg/kg 24 hour before.

Dog	Weight & sex	For 30 min. before antigen		For 30 min. after antigen inj. (B)		Ratio of B to A		Max. fall of B. P. within 30 min.
		Lymph flow	Protein in lymph	Lymph flow	Protein in lymph	Lymph flow	Protein in lymph	
No.	kg	cc	%	cc	%	cc	%	%
116	9.5♂	7.2	1.14	13.4	2.48	1.86	2.35	38
117	7.5♀	6.7	1.30	11.4	2.57	1.70	1.98	17
118	9.0♂	5.8	1.52	16.3	2.79	2.81	1.84	58
Average	8.7	6.6	1.32	13.7	2.61	2.12	2.07	38

Table 3. The flow and protein content of the thoracic lymph for 30 minute periods before and after antigen injection in sensitized dogs treated for 5 days before with daily subcutaneous injections of sinomenine hydrochloride 3 mg/kg.

Dog	Weight & sex	For 30 min. before antigen		For 30 min. after antigen inj. (B)		Ratio of B to A		Max. fall of B. P. within 30 min.
		Lymph flow	Protein in lymph	Lymph flow	Protein in lymph	Lymph flow	Protein in lymph	
No.	kg	cc	%	cc	%	cc	%	%
124	6.5 ♀	5.9	0.99	11.7	2.70	1.98	2.73	3.5
125	6.0 ♀	7.0	1.26	19.9	3.59	2.84	2.85	25.6
126	10.0 ♂	8.5	2.72	21.4	4.65	2.52	1.71	21.4
Average	7.5	7.13	1.66	17.67	3.65	2.45	2.43	16.8

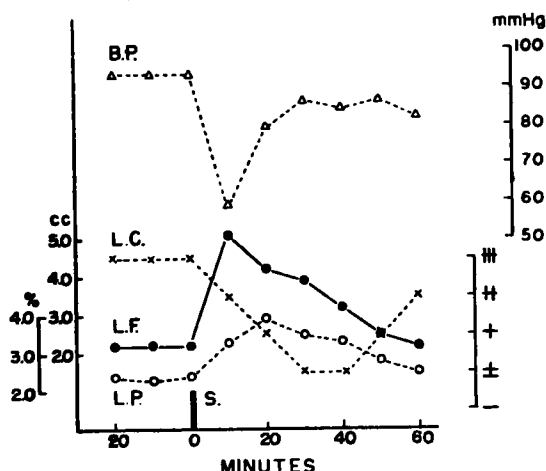


Fig. 2. Anaphylaxis in the dog receiving an intravenous injection of sinomenine 3 mg/kg 24 hours before the challenging injection. L. F.: Lymph flow from the thoracic duct (cc/10 min.), L. P.: Protein in the lymph (%), L. C.: Coagulability of the lymph (H₂O), B. P.: Arterial blood pressure. S: Serum injection. Average of 3 similar experiments.

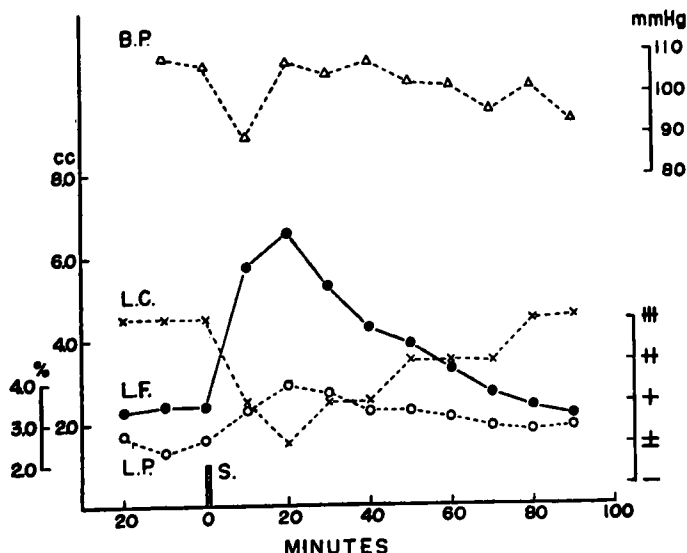


Fig. 3. Anaphylaxis in the dog receiving 5 consecutive daily subcutaneous injections of sinomenine 3 mg/kg before the challenging injection. Average of 3 similar experiments. Abbreviations are as in Fig. 2.

3. Sinomenineを反復注射した犬におけるアナフィラキシーによる臓器 Histamine の遊離

犬のアナフィラキシーでは肝臓及び皮膚から著しい Histamine 遊離がみられるが骨格筋からの遊離は認められないという前報²⁾の成績により前2臓器からの遊離を検討した。Sinomenine 3 mg/kg 5日間反復皮下注射した4頭の犬に24時間以後にアナフィラキシーを起させた前後の2臓器 Histamine 含量をg当りの遊離率及び臓器全体量から計算した総遊離量が Table 4 にまとめてある。

これらの犬における Histamine 遊離率は平均肝臓25.5%, 皮膚21.9%, 総遊離量は肝臓 2.2 mg, 皮膚 0.4 mg で, 遊離率では無処置感作犬(前報²⁾ Table 3 参照)の肝臓の53.9%に対しその37%, 皮膚の29.5%に対しその71%に当り, 又総遊離量については無処置感作犬の肝臓 6 mg に対しその37%, 皮膚 1.0 mg に対しその40%に相当する。これらの

数値は Sinomenine 処置犬におけるアナフィラキシー Histamine 遊離の著しい抑制を示している。

これらの犬のアナフィラキシー前の肝臓 Histamine 含量は平均 30.2 µg/g (20.2~47.1 µg/g), 皮膚平均 4.2 µg/g (3.7~4.7 µg/g) となつてゐるが, これを無処置犬(前報²⁾ Table 3)の肝臓平均 43.8 µg/g (30~67.4 µg/g), 皮膚平均 7.4 µg/g (4.7~11.5 µg/g) に比べてそれぞれ平均69.3%, 53.8%の割合になる。犬の臓器 Histamine 含量にはかなり個体差があるので, 3~4例ずつのグループについて比較することは臓器 Histamine 含量についての数値比較を厳密なものとはいえないが, Mayeda (1954)⁴⁾及びNishiyamaら (1957)⁴⁾の成績からみても

Table 4. Liver and skin histamine before and after anaphylactic shock in dogs. Effects of repeated injection of sinomenine. Sinomenine hydrochloride 3mg/kg was injected subcutaneously daily for 5 days before shock.

Dog	Organ	Pre-shock hist.	Post-shock hist.	Difference	% Hist. release	Hist. lost from whole organ	Max. fall of B. P. within 30 min.
		$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$		mg	%
I. 8.0 kg (#129♀)	Liver	20.2	16.9	3.3	16.3	0.79	11
	Skin	3.7	3.0	0.7	18.9	0.35	
						Total 1.14	
II. 11.0 kg (#130♀)	Liver	26.7	21.9	4.8	18.0	1.70	12
	Skin	4.4	4.0	4	9.1	0.18	
						Total 1.88	
III. 7.0 kg (#136♂)	Liver	26.9	20.2	6.7	24.9	1.51	21
	Skin	4.1	3.4	0.7	17.1	0.21	
						Total 1.72	
IV. 9.0 kg (#138♂)	Liver	47.1	26.9	20.2	42.9	4.83	51
	Skin	4.7	2.7	2.0	42.6	0.86	
						Total 5.69	
Average	Liver	30.2	21.5	8.8	25.5	2.21	24
	Skin	4.2	3.3	1.0	21.9	0.40	
						Total 2.61	

Table 5. Liver and skin histamine before and after anaphylactic shock in dogs. Effect of repeated injection of sinomenine with antihistamines. Sinomenine hydrochloride 3 mg/kg plus antihistamines 3 mg/kg was injected subcutaneously daily for 5 days before shock.

Dog	Organ	Pre-shock hist.	Post-shock hist.	Difference	% Hist. release	Hist. lost from whole organ	Max. fall of B. P. within 30 min.
Sinomenine + Benadryl							
I. 9.2 kg (#142♂)	Liver	μg/g 37.7	μg/g 29.6	μg/g 8.1	22.6	mg 1.97	%
	Skin	4.7	4.0	0.7	14.9	0.29	15
						Total 2.26	
II. 7.0 kg (#148♀)	Liver	13.5	8.1	5.4	40.0	1.18	25
	Skin	5.1	4.0	1.1	21.6	0.41	
						Total 1.59	
Average	Liver	25.6	18.9	6.7	31.3	1.58	20
	Skin	4.9	4.0	0.9	18.3	0.35	
						Total 1.93	
Sinomenine + Neoantergan							
I. 7.0 kg (#146♀)	Liver	μg/g 37.7	μg/g 27.0	μg/g 10.7		mg 2.53	%
	Skin	5.4	4.7	0.7	12.9	0.24	38
						Total 2.77	
II. 8.5 kg (#147♂)	Liver	36.4	27.0	9.4	25.8	2.35	49
	Skin	5.1	4.7	0.4	7.8	0.17	
						Total 2.52	
Average	Liver	37.1	27.0	10.1	27.1	2.44	44
	Skin	5.3	4.7	0.6	10.4	0.21	
						Total 2.65	

Table 6. Effect of five consecutive daily injections (s. c.) of sinomenine on the precipitin titer in the binding zone, of sensitized dogs before and post shock.

a) Sinomenine hydrochloride (3 mg/kg) alone

Dilution of antibody	Initial										1 hr. after shocking inj.									
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4
Dog No.	127	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2
	129	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2
	130	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2
	136	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2
138	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4

b) Sinomenine hydrochloride (3 mg/kg) plus Benadryl hydrochloride (3 mg/kg)

Dilution of antibody	Initial										1 hr. after shocking inj.									
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4
Dog No.	142	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2
	148	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:2

c) Sinomenine hydrochloride (3 mg/kg) plus Neo-antergan maleate (3 mg/kg)

Dilution of antibody	Initial										24 hr. after 2nd day's inj.										24 hr. after 5th day's inj.										15 min. after shocking inj.										1 hr. after shocking inj.									
	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64																				
Dog No.	146	非	非	非	非	1	非	非	非	非	+	1	非	非	非	非	+	1	非	非	非	非	1	1	非	非	非	非	1	1	1																			
	147	非	非	非	非	1	非	非	非	非	+	1	非	非	非	非	+	1	1	+	+	+	1	1	1	+	+	+	1	1	1																			

この数値表は Sinomenine による Histamine の減量を示すものとみられる。従つてこれらの犬のアナフィラキシーによる両臓器の Histamine 遊離の少ない原因は既に遊離可能の Histamine の一部が Sinomenine によつて遊離喪失したことによるものとみることができる。

4. Sinomenine と抗 Histamine 剤併用を反復注射した犬におけるアナフィラキシーによる臓器 Histamine の遊離

Sinomenine 3 mg/kg に Benadryl 又は Neoantergan の同じ用量を同時併用し、これを5日間反復皮下注射した2例の犬について同様の実験を行った。その成績は、Table 5 に示した如くで、ショック後の Histamine 遊離率は Benadryl 併用の場合肝臓平均31.3%, 皮膚平均18.3%, Neoantergan 併用の場合肝臓平均27.1%, 皮膚平均10.4%, 又遊離総量は Benadryl 併用では肝臓平均1.58 mg, 皮膚平均 0.35mg, Neoantergan 併用では肝臓平均2.44 mg, 皮膚平均 0.21 mg となつている。これらの数値からはこれら抗 Histamine 剤の併用前処置の場合におけるアナフィラキシー Histamine 遊離が Sinomenine のみの投与の場合に比べて一層強く抑制されているかどうかについての判断は無理であるが、少なくともそれに遜色のない程度の抑制を示しているものとみることができる。これらの処置後の肝臓及び皮膚 Histamine 含量もまたおおむね Sinomenine 単独前処置のものと大差がない数値を示しているが、Sinomenine の Histamine 遊離作用そのものに抗 Histamine 剤が与える影響の大きさを判断することは困難である。これらの犬におけるショック時の血圧下降率は表に附記した如く最大15~49%で、Sinomenine 単独反復皮下投与の場合 (Table 1) 及び Benadryl 静注前処置の場合 (前報¹⁾ Table 4) と同様、無処置感作犬におけるショックに比較すれば著明な抑制である。

5. Sinomenine 単独又は抗 Histamine 剤併用反復注射犬における沈降反応

Sinomenine 3 mg/kg 5日間毎日皮下注射した最終注射24時間後の血清について稀釈沈降反応を検べた結果、結合帯及び沈降素価に全く変化はみられなかった。そして、抗原静注後は何れも沈降素価の消失をきたした。

これに対して、Benadryl (又は Neoantergan) 併用の場合はそれらの注射によつて結合帯の移動はおきなかったが、沈降素価は5日間注射後には明ら

かに低下した。この状態で行つた抗原注射のあと、15分及び1時間後に測定した沈降素価に低下はみられたが、消失するには至らなかった。この成績はさきに Benadryl 1回静脈内注射前処置の場合に認めた所見と同様である。Table 6 は以上の成績を結合帯における沈降反応でもつて示したものである。

考 察

アナフィラキシー・ショック症状の発現が遊離される Histamine にもとづくといういわゆる Histamine 説の論拠のうち重要なものは、1) アナフィラキシーにおける反応が Histamine の薬理作用と酷似すること、2) アナフィラキシーにおいて多量の Histamine の組織外に遊離される事実及び 3) 抗 Histamine 剤によるショックの防禦が可能なことである。このうち第3の論拠については私の前報¹⁾の実験によると少くとも犬では抗原・抗体反応の段階において抗 Histamine 剤の抑制作用が認められたので、遊離された Histamine との拮抗作用のみを強調することはできないことになる。又抗 Histamine 剤の薬理学的な拮抗作用を Histamine にのみ特異的なものとも考えることも今日では非難を免れない⁶⁾。結局最も重要なのは第2の論拠であるが、今日 Histamine 以外の vasoactive な平滑筋収縮性の物質の遊離乃至生成の唱えられている状況において Histamine が遊離されるという事実は直ちに Histamine の役割のみと主張し、それにのみ固執する論拠としては充分といえない。この問題の吟味には更に別の角度からの追究が必要である。

近年知られてきた Histamine 遊離物質⁷⁾は組織の Histamine を減損させることによつて、生体反応におけるこの Amine の関与の大きさを研究する目的に大きな貢献をなしている。この方法は抗 Histamine 剤が登場当時に期待されたほど Histamine 作用との拮抗に特異性をもたない事実の判明してきた今日、抗 Histamine 剤にくらべてその利用は一層重要性を帯びてきた。

Sinomenine は固有の毒性の少ない Spetific histamine liberator に属するものである³⁾。そして犬では肝臓と皮膚からの Histamine をともに強く遊離させる物質であることが知られている³⁾⁴⁾⁵⁾。犬のアナフィラキシーにおける Histamine 遊離が肝臓から強度に行われることは既によく知られているところであるが³⁾。私は前報²⁾の実験で皮膚からの遊離もかなり多いことを知ることができた。従つて

この両臓器から Histamine を強く遊離する Sinomenine はこの動物のアナフィラキシーに関する、この問題の研究目的には頗る適している。Sinomenine 3 mg/kg 静注で Mayeda (1954)⁴⁾ は肝臓 Histamine の約19%, 皮膚 Histamine はその48%を遊離するといひ、又私ら (Nishiyama ら1957)⁵⁾ の研究では肝臓から18%, 皮膚から28%の遊離率をみとめている。この用量を5日間 Benadryl 30 mg/kg と併用した久米⁹⁾は皮膚 Histamine の44~82%を遊離したのをみている。

私の今回の実験ではこの Sinomenine 3 mg/kg 静注又は同5日間皮下注射処置後の犬では、無処置犬の場合毎常80%以上の血圧下降率を呈する抗原用量(結合相当量)投与によつてもその殆んどが50%以下の血圧下降率にとどまり、少数の例には血圧下降の殆んどみられぬものもあつた。この動物のアナフィラキシーの他の症状である肝臓鬱血の表現とみられる胸管リンパの催進にも対照とくらべて明らかな抑制がみられた。これらの成績は又これらの処置犬におけるアナフィラキシー前後の肝臓及び皮膚 Histamine 含量の差、即ちアナフィラキシーによる Histamine 遊離量が対照とくらべて明らかに少いという成績と平行的であつた。なお又 Sinomenine 処置後では無処置犬にくらべてリンパの凝固性減退の期間が短かく、抗凝固作用因子(Heparin)の遊離もまた少いことを示した。この事は Histamine 及び Heparin の遊離に際して崩壊性変化をうける肥満細胞の数量の少くなつてゐることを示唆するものである¹⁰⁾。Sinomenine は流血中の抗体に対してその沈降反応能を抑制しなかつたので、このようなショック軽減と催リンパ及び肝臓鬱血の抑制所見はこの薬物が Histamine 以外の類似作用物質の遊離又は生成を促さない限り、組織 Histamine の減損の結果によるものと判断してよいものと思う。

Sinomenine が Compound 48/80 のように 5-HT 遊離を行うや否やは未だよく判つていないので、その可能性を否定はできぬが、教室の西嶋¹²⁾によると 5-HT は犬の胸管リンパ流を催進せず、又門脈血圧にも上昇作用が明瞭でないことが知られてゐるので、これらのアナフィラキシー反応における 5-HT の意義はこの論旨をすすめる上にさして重要な障壁にはならないと考えられる。

Sinomenine と Benadryl 又は Neoantergan の反復皮下注射前処置犬におけるアナフィラキシー動脈血圧下降及び肝臓ならびに皮膚 Histamine の遊

離の減少度は Sinomenine 単独又は Benadryl 処置のみの場合とくらべて格段の相違を認めるには至らなかつた。この成績は各々の処置によるアナフィラキシー防禦の相加的な効果の期待に添ひえない。この理由は抗 Histamine 剤は自ら抗原・抗体反応の阻害によつてアナフィラキシー性 Histamine 遊離を阻止すると同時に薬物自体の細胞に対する直接作用によつて Sinomenine による Histamine 遊離をもまた阻止する作用があるために、Sinomenine による臓器 Histamine の減損効果に制禦があつたためかも知れない。Table 4 及び 5 の各々の犬のショック前の肝臓 Histamine 含量からこの事実を見出すことは個性的動揺の大きいため困難であるが、この推論の可能性は否定できぬ。第2の説明は用いられた用量の両薬物個々の作用機序による組織 Histamine 遊離阻止程度の限界がおおよそこの程度にとどまるものとみるものである。

しかし、いずれにせよ、今回の実験で認められた成績は犬のアナフィラキシー・ショック反応が少くともかなりの程度に Histamine 遊離の抑制によつて軽減されることを明らかに供覧できたものである。

別の研究で上村と私 (1955)¹⁵⁾ はモルモット・アナフィラキシーは Sinomenine をかなり大量投与前処置した場合でも殆んど防禦されないことを経験した。この動物ではアナフィラキシーに際して大きな Histamine 遊離の行われる肺からの Histamine 遊離が、生体内に予め与えた Sinomenine によつては殆んど全く行われず、皮膚 Histamine の僅少の遊離をみるに過ぎなかつたことが、この理由として考えられた。犬の場合、この薬物がモルモットにおけるよりもアナフィラキシー・ショックのはるかに著明な防禦をなしえたということと、この薬物が肝臓及び皮膚 Histamine の明瞭な減損をおこしたという事実の相互関係をモルモットの場合のそれらの相互関係と対照させてみる場合、アナフィラキシーにおける Histamine 遊離のもつ役割の大きいことが首肯されるものと思う。

総 括

1) Histamine 遊離物質 Sinomenine を予め投与して臓器(肝臓及び皮膚) Histamine を減損させた場合に、犬のアナフィラキシーにおける反応及び臓器 Histamine の遊離が如何に変化するやについて検索した。更に Sinomenine と抗 Histamine 剤併用の影響についてもしらべた。

2) Sinomenine 3 mg/kg 1回静注又は同量を5日間反復皮下注射した感作犬では結合帯相当抗原用量によるアナフィラキシー・ショック症状は対照にくらべて明らかに軽く、動脈血圧下降率は4~58%, 平均24.4% (11例) で、無処置対照犬の80~100%, 平均88.8% (23例) にくらべて著明な抑制がみられた。

3) これら Sinomenine 前処置感作犬では対照感作犬にくらべてアナフィラキシー・ショック時の胸管リンパ流の催進及びリンパ蛋白質濃度の上昇反応が軽度で、リンパ凝固性の減退度もより軽度かつ一過性にとどまった。

4) Sinomenine の上記用量を5日間皮下注射した犬では抗原注射による肝臓及び皮膚からの Histamine 遊離率及び遊離総量が無処置対照感作犬の

場合にくらべて明らかに少なかった。Sinomenine に Benadryl 又は Neoantergan 3 mg/kg を併用した場合の成績も同様であつた。

5) Sinomenine 前処置は感作犬における沈降反応を阻止しなかつた。

6) 以上の成績にもとづいて犬のアナフィラキシー反応が組織 Histamine 遊離に負うところが大きいことを結論した。

本研究の内容は昭和30年4月2日第4回日本アレルギー学会(京都)に於て発表した。

引用 文 献

- 1) 西山良策：岡山医学会雑誌, 71, 93 (1959)
- 2) 西山良策：同誌, 71, 107 (1959)
- 3) Mayeda, H. : Jap. J. Pharmacol. 3, 62 (1953)
- 4) Mayeda, H. : Ibid. 3, 73 (1954)
- 5) Nishiyama, R., Tasaka, K. and Irino, S. : Acta Med. Okayama 11, 133 (1957)
- 6) Burn, J. H. : Brit. med. J. No. 4681, 691 (1950)
- 7) Paton, W. D. M. : Pharmacol. Rev. 9, 269 (1950)
- 8) Ojars, G., Holmes, C. A. and Dragstedt, C. A. : J. Pharmacol. 75, 33 (1941)
- 9) 久米政夫：発表予定。
- 10) 河本昭二郎：岡山医学会雑誌, 70, 3803 (1958)
- 11) Parratt, J. R. and West, G. B. : J. Physiol. 137, 179 (1957)
- 12) Parratt, J. R. and West, G. B. : Ibid 139, 27 (1957)
- 13) 西嶋克己：発表予定。
- 14) Yamasaki, H. and Tasaka, K. : Acta Med. Okayama, 11, 290 (1957)
- 15) 佐貫和正, 入野昭三, 河本昭二郎：日本薬理学雑誌, 52, 157 (1955)
- 16) 上村之雄, 西山良策：岡山医学会雑誌, 67, 873 (1955)

Studies on Canine Anaphylaxis

Part 3. Prevention of Anaphylaxis in the Dog by a Histamine Liberator, Sinomenine

By

Ryosaku NISHIYAMA

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

Experiment was carried out to see the changes in anaphylactic reactions and in the release of histamine from the liver and skin in the dogs of which histamine was previously depleted by a histamine liberator, sinomenine; and in addition, the effects of combined use of sinomenine and antihistamines were studied.

In the sensitized dogs receiving a single intravenous injection of 3 mg/kg sinomenine or repeated injections of the same dose for 5 days, general symptoms of anaphylaxis were evidently milder than those in untreated control; and the maximum fall of blood pressure in 11 dogs was 4—58 per cent (average 24.4 per cent), whereas it was 80—100 per cent (average 88.8 per cent) in 23 dogs of untreated controls.

In these sinomenine-treated dogs the increase in flow of the thoracic lymph and the rise of protein content of the lymph in anaphylaxis were lesser and the duration of incoagulation of lymph was shorter than in the case of the control.

In the dogs given repeated subcutaneous injections of sinomenine the histamine release from the liver and skin in anaphylaxis was clearly less than that in untreated controls. Approximately the same results were obtained in the case of combined use of sinomenine with 3 mg/kg of Benadryl or Neoantergan. The precipitin reaction in sensitized dogs was not interfered by pretreatment with sinomenine.

From these results it was concluded that the release of tissue histamine is largely responsible for anaphylactic reactions in dogs.
