コロイド静脈内注射時血漿に出現する 活性物質の本體に關する研究

長 濱 光

(北海道大學醫學部藥理學教室 (眞崎教授))

(昭和28年11月14日 受付)

緒 言

人間及び動物にコロイドの静脈内注射を行うと屢々 anaphylactic shock に似た急激な血壓下降と呼吸障害等の起る事は既に數十年前から知られて居る。此の原因に關しては、Rest¹⁾、牛田²⁾、熊谷^{3,4)}等の業績が發表されているが、いずれもその本體に明解なる解答を與えているとは思われない。

他方、周知の如く anaphylactic shock に關しては其の症狀を直接惹起する物質として Histamine 及び Acetylcholine 等が考えられており、又近年英國の Green⁵⁾等は traumatic shock 及び ischemic shock の症狀を筋肉組織から血液中に遊出した ATP の作用に歸している。

さきに眞崎、長濱^{6,7)}は第2回日本藥理學會北部會及び第25回日本藥理學會に於て、コロイド静脈内注射による症狀發現の際には常に血漿内に顯著な血壓下降作用のある物質が出現し、而も該物質の發現起源は血球にある事等を報告した。

私はコロイド静注時血球より發現する此の活性物質及び他の二三の藥物について藥理學的に比較検討し、該物質の本體を知り得るに至つた。

實 驗 方 法

ショック惹起には主に猫を用い、Urethane 麻酔 (1g/kg, 皮下) の下に呼吸及び頸動脈壓を觀血的方法で煤紙上に自記せしめ摘出腸管及び血管灌流試験には家兎を用い、生體心臟に對する作用の實驗にはモルモットを使用した。血漿採取には猫の頸動脈より 3.8% クエン酸ソーダ液 1 容量と血液 8 容量とが混合する様に採血し、1000~2000 迴轉で 30 分遠心分離を行い其の上清を使用した。Mastixsol は小原⁸⁾の變法、Congored は眞崎等⁹⁾の方法、Heparin は Charles 等¹⁰⁾の調製法 ATP 及び ITP は Bielschowsky¹¹⁾ 及び Umbreit 等¹²⁾の調製法に従つて作製した。但し最初に使用した ATP は昭和醫大の角尾教授から惠與されたものであり、此の機會に同教授の御好意に對し満腔の謝意を表す。ショック惹起には 5% Mastixsol 2~3cc/kg 又は 2% Congored 5cc/kg を股静脈内に 30°~60° で注入した。血漿注入も同じく股静脈内に約 5 cc を 10°~15° で行つた。血壓の變化は注射前の値に對する百分率で上昇は (+)、下降は (-) の符號を附して表示する事とした。

實 驗 成 績

I. ショック血漿及び ATP の藥理學的性質

1) ショック血漿及び ATP の反復注入の血壓及び呼吸に及ぼす影響

同一動物に同一ショック血漿を反復 2 回静注した場合の血壓及び呼吸の變化は殆んど相等しい。即ち其の血壓下降の程度は 5 例平均第 1 回注射時の -28.5% に對し、第 2 回注射時に於ては -28.3% であつた。一方 ATP 1mg 注入による血壓の變化は第 1 回注入時 -45.0%、第 2 回注入時 -47.9% で略々同程度の血壓下降を示した。

(第1表, 第1, 第2圖参照).

第1表. ショック血漿反復静注の血圧に及ぼす影響.

猫 No. 體重 性	血漿(%)	第 1 回 目				第 2 回 目			
		注入量cc	注入時	下降時	回復時	注入量cc	注入時	下降時	回復時
31 2500 ♂		5.0	+2.5	-14.3	+2.5	5.0	+2.5	-16.5	+1.2
66 2000 ♀		4.0	+1.2	-45.5	-1.3	4.0	+2.6	-43.5	-5.3
67 2000 ♀		3.0	+4.0	-53.4	-6.7	3.0	+4.2	-55.8	-7.2
68 2000 ♀		4.0	+3.4	-8.0	-1.2	4.0	+1.1	-8.3	-4.8
70 2000 ♀		4.0	+4.8	-21.7	-3.7	4.0	+10.0	-17.5	± 0
平均 値			+3.1	-28.5	-2.0		+4.0	-28.3	-3.2

第 1 圖

第 2 圖

2) ショック血漿及び ATP 作用に及ぼす迷走神経切斷の影響

同一動物に兩側の頸部迷走神経切斷の前後に同一ショック血漿を静注した場合の血圧及び呼吸の變化は常に切斷後の方が軽度であり, 4例平均の血圧下降の程度は切斷前-17.0%に對し, 切斷後は-4.9%であつた. ATP 注入に於ても切斷前-47.9%に對して切斷後は-31.2%であり, 切斷により ATP の血圧下降作用は抑制された(第2表, 第3, 第4圖参照).

第2表. 迷走神経切斷のショック血漿作用に及ぼす影響.

猫 No. 體重 性	血漿(%)	シ ョ ッ ク 血 漿				兩 頸 部 迷 走 神 經 切 斷	シ ョ ッ ク 血 漿			
		注入量cc	注入時	下降時	回復時		注入量cc	注入時	下降時	回復時
35 3500 ♂		5.0	+4.0	-11.8	-4.5		5.0	+3.0	-9.3	-1.6
36 2000 ♀		5.0	+1.1	-17.7	-3.6		5.0	+0.6	-3.5	-2.4
37 2000 ♂		5.0	+3.5	-21.5	+16.6		5.0	+4.4	-3.0	+17.6
38 2000 ♀		5.0	+3.5	-17.2	± 0		5.0	+3.8	-3.9	+3.8
平均 値			+3.1	-17.0	+2.1		5.0	+2.9	-4.9	+4.3

第 3 圖

第 4 圖

3) ショック血漿及び ATP 作用に及ぼす Heparin 注入の影響

同一動物に同一ショック血漿及び ATP を Heparin 5~50mg 静注の前後に注入した場合の血圧変化は、ショック血漿注入の場合、各例共に前後に大差を認めず、5例平均 Heparin 前-44.8%, Heparin 後-47.0%であつた。ATP 注入の場合にも血圧及び呼吸に著しい差異を認めず、Heparin 前-54.7%に對し Heparin 後に-52.5%の血圧下降を示した(第3表, 第5, 第6圖参照)。

第3表. Heparin 5~50mg 静注のショック血漿作用に及ぼす影響.

血 壓 (%)		シ ョ ッ ク 血 漿				ヘ パ リ ン 注 入	シ ョ ッ ク 血 漿			
		注入量cc	注入時	下降時	回復時		注入量cc	注入時	下降時	回復時
猫 No.	體重 性									
42	2800 ♀	5.0	+4.0	-66.7	-17.4		5.0	+2.9	-70.2	-15.0
42'	1500 ♀	3.0	+2.7	-24.2	- 1.8		5.0	+7.5	-24.6	- 5.7
43	2500 ♀	5.6	+2.3	-27.2	- 3.6		5.6	+1.2	-29.7	- 1.3
44	2000 ♀	5.0	+7.6	-63.4	-20.0		5.0	+3.7	-61.8	- 9.9
45	2000 ♀	4.0	+2.4	-42.7	-11.0		4.0	+2.5	-48.8	-12.9
平 均 値			+3.8	-44.8	-10.7			+3.5	-47.0	- 8.9

第 5 圖

第 6 圖

4) ショック血漿及び ATP 作用に及ぼす MgSO_4 静注の影響

同一動物に同一ショック血漿を 0.077M , MgSO_4 水溶液 10cc/kg 静注の前後に注入した場合の血圧及び呼吸の變化は各例共に MgSO_4 液注入後の方が著しく軽度である。即ち、其の血圧下降度は4例平均 MgSO_4 前 -39.8% に對し、 MgSO_4 後は -23.1% であつた。ATP による血圧變化は MgSO_4 前 -64.6% 、後 -20.0% でやはり MgSO_4 液注入により ATP 作用の軽減が見られた(第4表、第7、第8圖参照)。

第4表. $0.077\text{M}\text{MgSO}_4 10\text{cc/kg}$ 注入のショック血漿作用に及ぼす影響。

猫 No. 體重 性	ショック血漿				硫酸 マグネ シウム 注入	ショック血漿			
	血圧(%)	注入量cc	注入時	下降時	回復時	注入量cc	注入時	下降時	回復時
40 2500 ♀		5.0	+4.9	-48.9	-12.4	5.0	± 0	-32.7	+1.6
41 2500 ♀		5.0	+1.4	-38.6	-2.9	5.0	± 0	-14.6	-1.7
62 2500 ♀		5.0	+5.4	-52.8	-2.7	5.0	+3.3	-38.4	+5.0
63 2800 ♂		5.0	+5.4	-19.0	-5.5	5.0	+2.8	-7.0	-7.0
平均値			+4.2	-39.8	-5.8		+1.5	-23.1	-0.5

第7圖

第8圖

5) ショック血漿及びATP作用に及ぼす CaCl_2 静注の影響

同一動物に同一ショック血漿及び ATP を 0.133M , CaCl_2 水溶液 5cc/kg 静注の前後に注入した場合の血圧及び呼吸の變化は、個々に於て不定の結果を示し、ショック血漿注入に於ては4例平均値 CaCl_2 液注入前 -29.9% 、注入後 -33.6% であり、ATP 注入に於ては前 -43.8% 、後 -53.9% の血圧變化を示した(第5表、第9、第10圖参照)。

第5表. $0.133\text{M}\text{CaCl}_2 5\text{cc/kg}$ 注入のショック血漿作用に及ぼす影響。

猫 No. 體重 性	ショック血漿				鹽化 カル シウム 注入	ショック血漿			
	血圧(%)	注入量cc	注入時	下降時	回復時	注入量cc	注入時	下降時	回復時
64 2500 ♀		5.0	+4.8	-12.2	+2.4	5.0	+1.9	-20.2	-12.5
66 2000 ♀		4.0	+2.6	-43.5	-5.3	4.0	± 0	-44.9	-5.8
67 2000 ♀		3.0	+4.2	-55.8	-7.2	3.0	± 0	-50.0	-3.8
68 2000 ♀		4.0	+1.1	-8.3	-4.8	4.0	+1.1	-19.6	+2.2
平均値			+3.1	-29.9	-3.7		+0.7	-33.6	-4.9

第 9 圖

第 10 圖

6) ショック血漿、ATP 及び Histamine の家兎耳介血管に對する作用

Krawkow-Pissemiski 法により家兎耳介血管を Locke 液で灌流しつつ、動脈カニューレ直前のゴム管に正常血漿 (0.25~1.0cc), ショック血漿 (0.25~1.0cc), ATP-Locke 液 (ATP 0.25~0.5mg に Locke 液を加え 1.0cc としたもの), ATP-血漿 (ATP 0.25~0.5mg に正常血漿 0.25~0.5cc を加えたもの) 及び Histamine-Locke 液 (Histamine 0.5~1.0mg に Locke 液を加え 1.0cc としたもの), Histamine 血漿 (Histamine 0.7mg に正常血漿 0.3cc を加えたもの) 等を夫々注射した場合の滴數變化を 1~15^m間觀察した。

・ ATP-Locke 液では滴數減少最も著しく、その程度を藥物投與前の正常滴數に對する%であらわすと、約83~50%の減少を示し、それよりやや輕度なのは ATP 血漿及びショック血漿であり前者は84~35%, 後者では60~41%の減少を來す。Histamine では初め20~10%の滴數減少を來すが漸次回復し、終には正常値となるか或は30%の滴數増加を來し、ATP, ショック血漿等とは著しく差異を示す。正常血漿に於ては初め70%程度の著しい減少を來すが直ちに回復の傾向を示し、5^m後には18%減少を示すにすぎない (第11圖参照)。

7) モルモットの生體心房運動に對するショック血漿、

ATP 及び Histamine の作用

Drury 等¹³⁾の方法を用いた。約 600g 體重の成熟モルモット

家兎耳介血管灌流試験

第 11 圖

第 12 圖

第 13 圖

を Urethane 麻酔 (25% Urethane 5~10cc を半量づつ皮下及び腹腔内に注入) のもとに特別の傾斜台で人工呼吸の下に心臓を露出する。ゴム管により Locke 液の満たされた瓶に連結するガラスカニューレを左心耳に挿入し、右心耳を糸で結び此れを書桿に連結して運動をキモグラフィオン上の煤紙面に自記せしめた。藥物はカニューレに結びついているゴム管を通し、長い針により直接左心耳に注入された。ATP とショック血漿は全く類似の作用を示し ATP 10~50 γ 、又はショック血漿 0.5~1.0cc の注入により振幅の抑制が著明に現われ又回復も急速である。Histamine に於ては少量ではむしろ振幅の増大を來し、90~100 γ の注入により始めて縮少を來すが、その始まりと回復は徐々であり、前二者に比べ著しく異なる (第12, 第13圖参照)。

8) 家兎の摘出腸管に對するショック血漿及び ATP の作用

Magnus 法で家兎摘出腸管に對するショック血漿及び ATP の作用を観察した。即ち腸管は 100cc の Tyrode 液にショック血漿 1.0~2.0cc を加えた場合著明な緊張上昇を示すに反し ATP 0.5~5.0mg を加えた場合には逆に顯著な緊張の下降を示し、兩者間に甚だしい差異が認められた。然し兩者共に腸管の運動に對しては抑制的に作用した (第14圖参照)。

9) ショック血漿及び ATP 呼吸血壓作用に

及ぼす鹽酸プロカイン靜注の影響

同一動物に同一ショック血漿を鹽酸プロカイン 10mg/kg の靜注前後に注入した場合の血壓及び呼吸の變化は、鹽酸プロカイン注入後の方が輕度である。

即ち、其の血壓下降度は6例平均プロカイン前-45.2%、プロカイン後-29.2%であつた。ATP の血壓、呼吸作用は共に鹽酸プロカイン注入により影響されず、血壓下降度の6例平均値は、プロカイン前-46.6%、注入後-46.4%で全く相等しかつた (第6, 第7表, 第15, 第16圖参照)。

第6表. 鹽酸プロカイン 10mg/kg 注入のショック血漿作用に及ぼす影響。

猫 No. 體重 性	血壓(%)				鹽酸 プロ カイン 注 入 10 mg /kg	ショック血漿			
	注入力cc	注入力時	下降時	回復時		注入力cc	注入力時	下降時	回復時
174 3500 ♂	5.0	+5.0	-56.4	± 0	鹽酸 プロ カイン 注 入 10 mg /kg	5.0	± 0	-52.5	-6.3
176 2100 ♀	6.0	+2.6	-41.4	-6.4		6.0	+1.4	-17.2	-1.5
179 3500 ♂	5.0	+4.0	-13.4	-2.7		5.0	+2.6	-13.4	-6.7
180 2100 ♂	6.0	+3.3	-50.0	-5.0		6.0	+3.0	-13.9	-6.2
181 2500 ♀	6.0	+8.7	-50.0	-2.5		6.0	+1.4	-42.1	+1.4
182 3800 ♂	6.0	+1.4	-60.0	± 0		6.0	± 0	-37.2	-7.2
平均値		+4.1	-45.2	-2.7			+1.4	-29.2	-4.4

第7表. 鹽酸プロカイン 10mg/kg 注入のATP作用に及ぼす影響。

猫 No. 體重 性	血壓(%)				鹽酸 プロ カイン 注 入 10 mg /kg	A T P			
	注入力mg	注入力時	下降時	回復時		注入力mg	注入力時	下降時	回復時
177 3000 ♂	1.0	+1.1	-47.1	-1.2	鹽酸 プロ カイン 注 入 10 mg /kg	1.0	± 0	-53.0	-9.5
178 3300 ♂	1.0	± 0	-50.0	-5.4		1.0	± 0	-55.8	-5.9
181 2800 ♀	0.5	± 0	-57.7	-20.5		0.5	± 0	-70.7	+1.4
182 3800 ♂	0.15	± 0	-60.0	+14.2		0.15	+3.0	-46.2	-1.6
183 2000 ♂	0.15	± 0	-34.3	-7.5		0.15	± 0	-33.4	-3.9
184 3500 ♀	0.15	± 0	-30.5	± 0		0.15	± 0	-19.6	-2.3
平均値		+0.1	-46.6	-3.4			+0.5	-46.4	-3.7

第 14 圖

第 15 圖

第 16 圖

10) ショック血漿中の活性物質、ATP 及び Histamine の分光學的性質

ショック血漿、ATP 血漿及び Histamine 血漿を Perchloric acid により除蛋白し、Phosphate-buffer により pH を5.8~6.2の間とし Beckmann の electric Spectrophotometer に導き波長230m μ 乃至280m μ の吸収関係を観察した。ショック血漿では250m μ に於て、ATP 血漿では260m μ で最大の吸収を示し、兩者の最大吸収部位は異なる。Histamine の吸収曲線は此の波長の範囲では著明な山を作らず、従つてショック血漿、ATP のいずれとも全然類似していない(第17圖参照)。

以上の成績よりショック血漿中の活性物質は多くの點に於て ATP に甚だ類似してはいるが、然しそれと全く同一物でない事がわかつた。

II. ITP の薬理學的性質

紫外線吸収曲線が250m μ の所に頂點を有するものに Adenine Nucleotide の脱アミノ産物なる Inosine Nucleotide がある。そこで私は上記(I)の實驗の一部分につき ITP を用いて實驗を試みた。

1) ITP の反復注入の血壓及び呼吸に及ぼす影響

同一動物に ITP10mg を反復靜注した場合の血壓及び呼吸の變化は常にはゞ等しく、第1回注射時の-21.3%

第 17 圖

第 18 圖

第 19 圖

に對し、後注射時に於ては-20.5%の血圧下降を示した(第18圖参照)。

2) ITP 作用に及ぼす迷走神経切斷の影響

同一動物に兩側の頸部迷走神経切斷の前後に ITP を静注した場合の血圧及び呼吸の變化は切斷後の方が輕度である。血圧の下降程度は切斷前-21.8%に對し切斷後は-8.0%であつた(第19圖参照)。

3) ITP 作用に及ぼす Heparin 注入の影響

同一動物に ITP を Heparin 10mg 静注の前後に注入した場合、血圧下降度は Heparin 前-25.0%、Heparin 後-27.5% で Heparin の影響は認められない(第20圖参照)。

4) ITP 作用に及ぼす $MgSO_4$ の影響

同一動物に ITP を 0.077M, $MgSO_4$ 水溶液 10cc/kg 静注の前後に注入した場合の變化は、 $MgSO_4$ 液注入後に於て著しく輕度である。即ち其の血圧下降の程度は $MgSO_4$ 前-27.5%に對し、 $MgSO_4$ 後は-16.5%であつた(第21圖参照)。

第 20 圖

第 21 圖

5) ITP 作用に及ぼす $CaCl_2$ 静注の影響

同一動物に ITP を 0.133M, $CaCl_2$ 水溶液 5cc/kg 静注の前後の注入した場合の血圧變化 $CaCl_2$ は注入前-29.3%注入後-34.0%であつた(第22圖参照)。

第 22 圖

第 23 圖

以上の成績はショック血漿及び ATP の兩者に就て得られたものと全く同じであつた。

6) 家兎の摘出腸管に對する ITP の作用

Magnus 法で摘出腸管に對する ITP の作用を観察すると、ショック血漿と全く同じであり、緊張の上昇と運動の抑制とを見た(第14圖参照)。

7) ITP の分光學的性質

ITP の吸収曲線を波長 230m μ から 280m μ の間で観察するとショック血漿の場合と同じ形で 250m μ に頂點を有する山を示す。

以上の摘出腸管に對する作用及び分光學的性質はショック血漿と ATP との相違點であるが、ITP は此の點に於てもショック血漿と同作用及び同性質を示した。

Ⅲ. コロイド、ATP 及び ITP 靜注による肺動脈壓の變化

猫の胸腔を露出し、右肺動脈をカニキュレにより水銀マノメーターに連結しキモグラフィオン上の煤紙面に肺動脈壓を自記せしめた。

5 %Mastixsol 2cc/kg 及び 2 %Congored 5cc/kg の靜注に依り、いずれの場合も頸動脈壓とは反對に肺動脈壓の上昇を見た。即ち Mastixsol の場合には、+40.0%、Congored の場合は +76.7%の上昇を見た。ATP1mg、ITP3mg 靜注の場合に於てもコロイド靜注に於けると同じく、ATP 注入により+33.3%、ITP 注入により+20.0%の肺動脈壓上昇を見た(第23圖参照)。

總括並びに考按

コロイドの靜脈内注射によつて惹起される重篤なる症狀の原因及び豫防に關しては、Kolle 等¹⁴⁾、Rost¹⁵⁾、半田²⁾、David¹⁵⁾、熊谷^{3,4)}、松山、眞崎等⁹⁾等の幾多の研究が行なわれて來た。就中 Rost¹⁵⁾は Kollargol 注射による急性死の直接原因を生體内で血管内血液凝固を來す事に置き、半田²⁾は Kollargol、Agar-Agar 及び Inuline を用い急性死を惹起させ、その剖見に於て胸腔に貯溜した血液が全く流動性で凝固しない事に着目し、其の非凝固性が該血液に Fibrinogen が缺除している爲で、此の現象を Defibrination と稱した、熊谷^{3,4)}はコロイド銀を用いた實驗で急性死の發生には赤血球から溶血のために或る種の血液凝固を催起する物質が遊離し、之が急性死發生には不可缺の要素であり、此の物質は赤血球の内漿にも少しは存在するが硬質の部分に濃厚に存在する。而して該物質は恐らく Thrombokinas であろうと云つている。

一方、外傷性ショックに於ては、1916年 Magnus¹⁵⁾が所謂ショック現象として知られていた重症脊椎棘狀突起損傷による臨床症狀は、創傷部に於ける蛋白質の分解產物が、血行中に吸収されておこると斷言した。佐藤¹⁸⁾は筋肉叩打によつて生ずるショックの原因は筋肉の叩打によつて溶血作用を有する物質を生じ、此れが血行中に移行して溶血を起し、有毒なる血球グロブリンの血漿内に逸出する事が主因になり發生するものであると述べた。最近 Green 等⁷⁾は Myotoxin と呼ぶ隨意筋の有毒成分が ATP であると云い、その藥理學的性質に就いて研究している。Lepage¹⁹⁾は代謝エネルギーの大部分は ATP の高エネルギー磷酸結合から來るのであるが、ショックではこの ATP が組織にひろく欠乏していると述べている。Kalcker 等²⁰⁾は犬、家兎の阻血實驗でその部の血液の Adenylic acid 増加を見ている。Green 等²¹⁾は起立性ショック、下肢阻血、筋外傷、脱水ショック、湯傷及び ATP の筋肉内注射等の場合の全血中の Adenosine 及び血漿 Pentose の増加を報告している。

これはさておき、眞崎、長濱⁷⁾はさきに Mastixsol 及び Congored の靜注により起るショックの際には常に血漿内に血球より放出される活性物質が存在する事を報告したが、本論中の實驗成績 I は該活性物質と ATP との著しい類似を示している。即ち、ショック血漿及び ATP 作用は、反復靜注時に減弱を來たさず、MgSO₄ 注入及び迷走神經切斷によつて減弱され Heparin、CaCl₂ の注入に依つては殆んど影響を蒙らない。此の成績は Green 等⁷⁾が ATP に就いて行つたのと全く一致する。又兩者は家兎耳介血管を收縮せしめ、モルモット生體内心房運動を共に抑制する。然し他方兩者間には相違點も認められた。即ち Barsoum 等²²⁾は鶏の盲腸を用いた實驗で Adenosine が腸の緊張を低下せしめ、此れを用いれば 0.5r の Adenosine も發見出来る述べて居り、私の Magnus 法による摘出家兎腸管の實驗に於ても、ATP は著明な緊張下降を惹起して居る

のに反し、ショック血漿は顕著な緊張上昇を來らしめた。又ショック血漿の血壓作用は鹽酸プロカインの靜注により減弱されるが、ATP のそれは影響されない。更に兩者間には紫外線吸収スペクトルに於ても明らかな差がある。即ち、その最大吸収部はショック血漿では $250m\mu$ 、ATP では $260m\mu$ の波長に在る。そこで以上によりショック血漿中の活性物質は ATP に甚だ類似して居て、而もそれとは異なる物質なる事は明かである。

他方、Hoffmann 等²³⁾ は分光學的方法を用い、重篤なる動脈出血、複雑骨折及び尿管破裂等の臨床例に於て、血中の Adenine 型 Nucleotide は、上記のショックの重篤なる際には Inosine 型に移行するらしく、最大吸収部が $260m\mu$ より $250m\mu$ に移行すると述べている。Adenine 型 が $260m\mu$ 、Inosine 型 が $250m\mu$ の領域で最大吸収を示すことは、Deyrup²⁴⁾、Greiner²⁵⁾ 等によつても示されている。

従つてショック血漿中の活性物質の本體につき先ず考えられるのは Inosine Nucleotide である。而して私は ITP の薬理學的性質を検討し、ITP 作用がその反復注射、迷走神経切斷、Heparin、 $MgSO_4$ 及び $CaCl_2$ 靜注により蒙る影響がショック血漿及び ATP と全く同一である事、又 ITP はコロイド及び ATP と同様靜注により肺動脈壓の上昇を來たす事、更に ITP は ATP と異り、ショック血漿と同様に腸管緊張上昇作用を有する事等により、此の考への正當なるを證明し得たと信ずる。

結 論

1. Mastixsol 及び Congored の静脈内注入により血漿内に出現する活性物質の薬理學的作用を見るに ATP 作用に極めて類似しているが、家兔摘出腸管に對する作用、鹽酸プロカイン投與後の血壓作用及び紫外線吸収曲線は ATP の作用及び性質とは異なる。

2. 該物質の薬理學的作用は ITP の作用と全く一致し、紫外線吸収曲線も亦た ITP のそれと同じである。

3. 従つて、該物質は ITP それ自身ではないとしても、少くも Inosine 型 Nucleotide である事は間違いないと思われる。

稿を終るに當り、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜ひし恩師眞崎教授に滿腔の謝意を捧げる。

引 用 書 目

- 1) Rost: Zbl. Path. **24**, 97 (1913).
- 2) 半田: 東京醫學會雜誌 **42**, 437 (1928).
- 3) 熊谷: 日本藥物學雜誌 **35**, 243 (1942).
- 4) 熊谷: 同誌 **38**, 312 (1943).
- 5) Green and Stoner: Biological Action of the Adenine Nucleotides (1950). Lewis, London..
- 6) 眞崎, 長濱: 日本藥理學雜誌 **48**, 61§ (1952).
- 7) 眞崎, 長濱: 同誌 **48**, 207§ (1952).
- 8) 小原: 北海道醫學雜誌 **7**, 1242 (1929).
- 9) 眞崎, 鈴木: 日本藥理學雜誌 **45**, 9 (1949).
- 10) Charles and Scott: J. biol. Chem. **102**, 425 (1933).
- 11) Bielschowsky: Biochem. J. **47**, 105 (1950).
- 12) Umbreit, Burris and Stauffer: Manometric Techniques and Tissue Metabolism (1951).
- 13) Drury, Lutwak-mann and Solandt: Quart. J. exp. Physiol. **27**, 215 (1938).
- 14) Kolle, Schlossberg and Leupold: Med. Klin. **16**, 355 (1920).
- 15) David, Hatden and Grumbein: J. Am. pharmaceut. Assoc. **28**, 495 (1939).
- 16) 松山: 日本藥物學雜誌 **40**, 83 (1944).
- 17) Magnus: Med. Klin. **54**, 1172 (1916).
- 18) 佐藤: 慶應醫學 **7**, 1913 (1927).
- 19) Lefage: Am. J. Physiol. **147**, 446 (1946).

- 20) *Kalcker and Lowry*: 同誌 **149**, 240 (1947).
- 21) *Green and Staner*: Brit. Med. J. **1**, 805 (1950).
- 22) *Barsoum and Gaddum*: J. Physiol. **85**, 1 (1935).
- 23) *Hoffmann, Rottino and Albaum*: Science **114**, 188 (1951).
- 24) *Deyrup*: Am. J. Physiol. **167**, 749 (1951).
- 25) *Greiner*: J. Pharmacol. & Exper. Therap. **105**, 178 (1952).

BREVIARIA

dicine, Kyoto University, Kyoto *Antagonistic action of histamine to antihistaminics on the blood vessels* (pp. 249-257) Tables 7 Graphs 1

The antagonistic action of histamine to antihistaminics was studied on the frog's mesenteric blood vessels by means of perfusion with microscopic observation and also the examinations were carried out with perfusing various drugs through the blood vessels of other regions from varied animals, where the antagonism concerning with the capillary permeability was recognized in rabbits and mice.

Author

30. FUJITA, Fujio. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo *Experimental studies on the production of ethyl-alcohol habituation* (pp. 258-263) Tables 9 Graphs 3

Cholinesterase was determined by the biological method, using isolated *Rectus abdominis* of frog, in acute alcohol intoxicated and alcohol habituated rabbits. The results were as follows: The cholinesterase activity of brain, liver and serum of the acute intoxicated rabbits, showed approximately the same levels, when compared with the normal rabbits. On the other hand, cholinesterase activity of tissues were significantly depressed in the alcohol habituated. It is probable that there is a certain relation between the acquirement of alcohol habituation and the depression of cholinesterase activity.

Author

31. NAGAHAMA, Hikaru. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo *On the nature of the active principle present in plasma by the intravenous*

injection of colloid (pp. 264-274) Tables 7 Graphs 2 Illus. 21

Pharmacological properties and ultraviolet absorption curve of the active principle which appeared in the plasma as a result of intravenous injection of colloid (Mastix-sol and congo red) were found to be identical with those of ITP (inosine-triphosphate). Consequently the active principle must be inosine-nucleotid, even though it may not be ITP itself.

Author

32. MASAKI, Takeo, NAGAHAMA, Hikaru, OHARA, Noritoshi and SASAMORI, Yoshihiko. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo *Spectrophotometric studies of the vasodepressor substance present in blood plasma by the intravenous injection of colloid* (pp. 275-278) Graphs 6

1) Nucleotid in cat's blood cells is adenine-nucleotid, but it is transformed into inosine-nucleotid when it is released from blood cells upon intravenous injection of colloid. The deamination is performed either in the blood immediately after releasing, or in some organs, e.g. in liver, on circulation. This is the reason why we could not find adenine-nucleotid in the plasma even during colloid shock. 2) Ultraviolet absorption curve of the active principle which appeared in the plasma on recovering from colloid shock corresponded with that of epinephrine. This suggests that the rise in blood pressure which appears on recovering from colloid shock is due to the excretion of epinephrine.

Authors

33. MASAKI, Takeo, NAGAHAMA, Hikaru, OHARA, Noritoshi and SASA-