Alcohol 類兎皮内注射による局所毛細血管透過性亢進

鈴木 守, 豊島 泰光

(ポーラ化成工業株式会社研究所 [所長: 藤原万亀雄])

(昭和44年9月29日受付)

Propylene glycol や Polyoxyethylene glycol のとき Alcohol は薬理学的に毒性の少ない稀釈剤として利用されているが, Ethanol 同様皮内注射によって起炎性を示す故, 局所作用検討のための稀釈剤としては不適当であることを示した¹⁾. 従って, Alcohol 類の起炎性ないしは局所作用に興味を抱き, すでに, 一連の一価 Alcohol の化学構造とそれら皮内注入による局所毛細血管透過性亢進との関係について報告した²⁾が, 引続き, 以下の点について検討したので, それら成績について報告し, さらに, 先報の結果²⁾と併せて, Alcohol 類兎皮内注入による毛細血管透過性亢進機序に関して考察を加える.

- 1) 多価 Alcohol 兎皮内注入による毛細血管透過性亢進とそれら化学構造との関係
- 2) Alcohol 類兎皮内注入による毛細血管透過性亢進におよぼす抗炎症薬の影響
- 3) Alcohol 類の二, 三の物理化学的性質

実験材料および実験方法

体重 2 kg 前後の雑系白兎を無麻酔にて腹位に固定し, 背部を広範囲に除毛した. 40 mg/kg Evans blue を静注し, 水あるいは Isopropyl myristate (以下 IPM) に溶解した検液 0.1 ml を皮内注射した. 皮内注射 1^h 後に放血致死せしめ, 直ちに, 背部皮膚を剥離した. 皮内注入中心部にしばしば認められる Non-blued area (以下 NA) を mm² 単位で測定した後, 漏出色素量 (以下 E610) を波長 610 m μ にて分光光度計的に定量し³⁾, 毛細血管透過性亢進の指標とした. 特記しない限り, この方法によって以下の実験を行なった.

1) 毛細血管透過性亢進と化学構造

1-1) 二価 Alcohol の炭素数との関係

炭素鎖の両末端に水酸基を有する Ethanediol, Propanediol-1,3, Butanediol-1,4, Pentanediol-1,5 および Hexanediol-1,6 の50および25%溶液を検液として皮内注射した.

1-2) 水酸基の数との関係

炭素数 2~6 のそれぞれについて, 水酸基数の異なる Alcohol を皮内注入した. すなわち, 使用した Alcohol は C₂ では Ethanol と Ethanediol, C₃ では Propanol-1 と Propanediol-1,3, C₄ では Butanol-1, Butanediol-1,4 と Butanetriol-1,2,4, C₅ では Pentanol-1 と Pentanediol-1,5 および C₆ では Hexanol-1, Hexanediol-1,6, Hexanetriol-1,2,6 と Sorbitol であった.

1-3) 異性体間の作用の比較

Propanediol の異性体 -1.3 と -1.2, Butanediol の異性体 -1.4-1.3 と -2.3 および Hexanediol の異性体 -1.6 と -2.5 を検体とした.

1-4) Polyoxyethylene glycol の分子量との関係

Polyoxyethylene glycol の No. 200, No. 300, No. 400, No. 600, No. 1000, No. 1540, No. 4000, No. 6000 の50および30%ならびに 0.5M 水溶液を皮内注射し, それら分子量と毛細血管透過性亢進との関係を検討した.

2) 抗 Histamine 薬の影響

生理的食塩水を静注したものを対照として, 30 mg/kg Diphenhydramine (Histamine 皮内注射による毛

細血管透過性亢進を阻害する用量⁴⁾を静脈内に前処置した兎に、静注 1, 2 および 3^h 後に Ethanol, Butanol-1, Hexanol-1, Octanol-1 および Decanol-1 の 50% 溶液 (稀釈剤 IPM) を皮内注射した。

さらに、遊離 Histamine⁵⁾ および皮内注射した Histamine⁶⁾ の作用は速効的かつ一過性である故、皮内注入直後および 1^h 以降に生ずる毛細血管透過性亢進を抗 Histamine 薬が抑制するか否かを検した。対照群には生理的食塩水を、他群には 30 mg/kg Diphenhydramine を静注し、その 1^h 後に検液を皮内注射した。Evans blue 静注は皮内注射直前と 1^h 後に行ない、Evans blue 静注 1^h 後に動物を殺した。検液には IPM に 25% に溶解した Ethanol, Propanol-1 と Butanol-1 および 0.01% Histamine 水溶液を用いた。

3) 抗炎症薬の影響

予じめ、Sodium salicylate と Dipotassium glycyrrhizinate の各 500 mg/kg を腹腔内に、10 mg/kg Cortisone acetate を筋肉内に注射し、対照群には生理的食塩水を腹腔内投与した。その 2^h 後に、Ethanol, Butanol-1, Hexanol-1, Octanol-1 および Decanol-1 の 50 および 25% 溶液 (稀釈剤 IPM) を皮内注射した。

4) Alcohol の油/水分配率

炭素数 1~12 の *n*-Alcohol を IPM 中に 25% に溶解し、IPM と同用量の水を加えた。この混合液を分液漏斗に移し、振盪機にて 5^m 間振盪した。振盪によって、これら混液は乳濁したので、分離までの時間を観察し、一晚放置した後、水層と IPM 層を分取し、これら両層に含まれる Alcohol 量を Gas chromatography にて定量した。

実験成績

1) 化学構造と毛細血管透過性亢進

1-1) 炭素数との関係

水および IPM に稀釈した 50 および 25% 二価 Alcohol による E₆₁₀ と炭素数との関係を第 1 図に示す。

50 および 25% の Alcohol の水および IPM 溶液はいずれも炭素数の増加に伴って、ほぼ直線的に E₆₁₀ の増加を来した。これら直線の勾配は 50% 水溶液で最も急峻であり、逆に、緩やかな勾配を示したものは 50%

第 1 図 二価 Alcohol 皮内注入による E₆₁₀ と炭素数との関係

I. 50% 水溶液 ; II. 25% 水溶液
III. 50% IPM 溶液 ; IV. 25% IPM 溶液

第 2 図 二価 Alcohol 皮内注入による NA と炭素数との関係

I. 50% 水溶液 ; II. 25% 水溶液
III. 50% IPM 溶液 ; IV. 25% IPM 溶液

IPM 溶液であった。すなわち、50%溶液の場合、低級の Ethanediol や Propanediol では稀釈剤の相違による E610 の差はわずかであったが、Pentanediol では IPM 溶液による E610 よりも水溶液によるものにおいて有意的に強度であった。また、50% Pentanediol の IPM 溶液による E610 は 25% Pentanediol 水溶液のそれと同程度であった。25%二価 Alcohol では IPM 溶液よりも水溶液にて大なる E610 を示し、これら炭素数一作用線はほぼ平行であった。従って、これら成績は炭素数の増加に伴う E610 の増大、ならびに稀釈剤の相違に基づく作用強度の変動を示した。

次に、第2図に二価 Alcohol による NA と炭素数との関係を示す。水溶液の場合、50%と25%のものとの間に著しく相違した炭素数一作用線が得られた。すなわち、50%の場合、 C_5 を除くと直線的ではないが炭素数の増加とともに NA が大となったのに対し、25%の場合、 $C_2 \sim C_4$ 間の NA に著差はなかったが C_4 以上の二価 Alcohol による NA は炭素数の増加に伴って小となった。その結果として、Ethanediol による NA は25と50%との間に差を示さなかったが、Hexanediol では50%のものが25%のものの約6倍を示した。

IPM を稀釈剤とするとき、二価 Alcohol による NA はわずかではあるが炭素数の増加によって大となった。25% Ethanediol は NA を作らなかつた。一般に、IPM に稀釈した二価 Alcohol による NA は E610 と同様、水溶液によるものより小であった。

第3図 E610 におよぼす水酸基の数の影響

A. C_2 alcohol の IPM 溶液. B. C_3 alcohol の IPM 溶液. C. C_4 alcohol の水溶液.
 D. C_4 alcohol の IPM 溶液. E. C_5 alcohol の IPM 溶液. F. C_6 alcohol の水溶液.
 G. C_6 alcohol の IPM 溶液. ●——50%溶液. ×——25%溶液.

第4図 NA におよぼす水酸基の数の影響

A. C_2 alcohol の IPM 溶液. B. C_3 alcohol の IPM 溶液. C. C_4 alcohol の水溶液.
 D. C_4 alcohol の IPM 溶液. E. C_5 alcohol の IPM 溶液. F. C_6 alcohol の水溶液.
 G. C_6 alcohol の IPM 溶液. ●——50%溶液. ×——25%溶液.

1-2) 水酸基の数との関係

水酸基の数が異なる Alcohol 皮内注入による E610 および NA を同一炭素数のものごとに、水酸基の数との関係において第3 A～Gおよび4 A～G図に示す。

第3 D図に示した C₄ diol と C₄ triol の関係を除くと、C₂～C₆ の Alcohol による E610 はいずれも水酸基の増加とは逆に減少した。C₄ diol と C₄ triol による逆転した E610 も Butanol によるものよりも明らかに弱度であったので、C₂～C₆ の Alcohol による E610 は水酸基の数の増加に伴って減少するものである。

NA についても、第4 Dと4 F図に示した C₄ と C₆ の Alcohol の一部成績を除くと、水酸基の数の増加によって NA の減少が認められた。

1-3) 異性体間の比較

Propanediol-1.2 と -1.3, Butanediol-2.3, -1.3 と -1.4 および Hexanediol-1.6 と -2.5 による E610 と NA を第1表に示す。各異性体間において有意的に異なったのは 50% Hexanediol による E610 ならびに 25% Hexanediol による NA のみであって、ほとんどのこれら二価 Alcohol における異性体間の作用は有意的に相違するものでなかった。

第1表 二価 Alcohol における異性体間の作用比較

炭素数	検 液	稀釈剤	E610	NA
2	25% Propanediol-1.2	IPM	0.15	5 mm ²
	25% Propanediol-1.3	IPM	0.16	9
	50% Propanediol-1.2	IPM	0.28	18
	50% Propanediol-1.3	IPM	0.25	17
4	25% Butanediol-2.3	IPM	0.13	0
	25% Butanediol-1.3	IPM	0.14	5
	25% Butanediol-1.4	IPM	0.09	4
	50% Butanediol-2.3	IPM	0.26	11
	50% Butanediol-1.3	IPM	0.25	10
	50% Butanediol-1.4	IPM	0.22	11
6	25% Hexanediol-1.6	H ₂ O	0.37	5 }*
	25% Hexanediol-2.5	H ₂ O	0.36	14 }
	50% Hexanediol-1.6	H ₂ O	0.57	27
	50% Hexanediol-2.5	H ₂ O	0.44 }*	21

* p=0.05にて有意差を示す。

1-4) Polyoxyethylene glycol の分子量との関係

諸種分子量の Polyoxyethylene glycol 皮内注入による E610 および NA を第2表に示す。50および30% Polyoxyethylene glycol による E610 は低分子量域において分子量の増加に伴って著明に減少したが、高分子量域では分子量に関係なくほぼ一定であった。しかし、0.5M Polyoxyethylene glycol による E610 は分子量の大小にかかわらず、おおむね一定であった。従って、第5図に示すごとく、分子量と E610 との間係は%濃度では双曲線状であり、M濃度ではX軸に平行な直線であった。

Polyoxyethylene glycol 皮内注入による NA の結果も第2表に示す。高分子量の Polyoxyethylene glycol (No. 4000 と No. 6000) 皮内注入局所はその他 Alcohol によって生じた NA とは外見上異なった Non-blued area を生じ、これら glycol が拡散せずに貯溜しているような状態に見えたので、これら NA を表から除外した。30% Polyoxyethylene glycol は NA を作らなかったが、50% Polyoxyethylene glycol はいずれの分子量のものもほぼ同等の NA を形成した。

一方、0.5M 濃度の Polyoxyethylene glycol では分子量 400 以下のものは NA を生じなかったが、分子量 600 以上のそれらは NA を形成した。

第2表 Polyoxyethylene glycol による E 610 と NA

物 質 名	分子量	E 610			NA		
		30%	50%	0.5M	30%	50%	0.5M
Polyoxyethylene glycol No. 200	200	0.24	0.28	0.07	0	19	0
Polyoxyethylene glycol No. 300	300	0.15	0.16	0.08	0	17	0
Polyoxyethylene glycol No. 400	400	0.13	0.16	0.06	0	14	0
Polyoxyethylene glycol No. 600	600	0.16	0.14	0.07	0	12	10
Polyoxyethylene glycol No. 1000	1000	0.04	0.08	0.07	0	17	11
Polyoxyethylene glycol No. 1540	1450	0.04	0.09	0.07	0	17	18
Polyoxyethylene glycol No. 4000	1950	0.04	0.04		—	—	
Polyoxyethylene glycol No. 6000	8400	0.04	0.04		—	—

第5図 Polyoxyethylene glycol による E 610 とそれら分子量との関係。
I. 50%溶液. II. 25%溶液. III. 0.5M溶液.

2) 抗 Histamine 薬の影響

2-1) C₂~C₁₀ の偶数炭素数の Alcohol 皮内注入による E 610 におよぼす 30 mg/kg Diphenhydramine の影響を抑制率にて第3表に示す. Diphenhydramine を Alcohol 皮内注入の 1, 2 および 3^h 前に投与したが, Ethanol による E 610 は Diphenhydramine 前処置のどの時間間隔においても Diphenhydramine によって部分的な抑制を受けた. Butanol による E 610 は 1^h 前に投与した Diphenhydramine によって抑制される傾向を示したが, 2 および 3^h 前に投与したものでは抑制を受けなかった. Hexanol, Octanol および Decanol は抑制されなかった.

2-2) 2-1 の成績から低級 Alcohol, (少なくとも Ethanol) による E 610 は Histamine 遊離と関連あることが示唆される. 一方, 遊離 Histamine および皮内注射した Histamine の作用は速効的かつ一過性であるので, 低級 Alcohol による E 610 について, それら time course におよぼす Diphenhydramine の影響を検討した. その結果を第4表に示す.

0.01% Histamine による E 610 は Diphenhydramine 前処置の有無にかかわらず, Histamine を Evans blue 投与 1^h 前に皮内注射した場合, ほとんど無視し得る反応であった. Histamine を Evans blue 静注と同時に皮内注射した場合(時間間隔 0^h) には Diphenhydramine によって68%阻害された. 皮内注射と Evans

第3表 50% Alcohol 皮内注入による E610 におよぼす 30 mg/kg Diphenhydramine の影響 (抑制率にて示す)

物質名	Diphenhydramine 前処置の時間		
	1h	2h	3h
Ethanol	15.5%	28.5%	20.7%
Butanol	25.5	10.9	-39.3
Hexanol	9.3	-34.8	28.5
Octanol	-25.8	-3.6	11.2
Decanol	-36.2	4.9	-19.4

第4表 25%低級 Alcohol 皮内注入による E610 の time course におよぼす 30 mg/kg Diphenhydramine の影響 (抑制率にて示す)

物質名	皮内注射→Evans blue 静注の時間間隔	
	0h	1h
Ethanol	23%	-1%
Propanol	31	11
Butanol	24	4
0.01% Histamine	68	—

blue 静注の時間間隔 0h における Ethanol, Propanol および Butanol による E610 はそれぞれ Diphenhydramine によって23, 31および24%抑制された。しかしその時間間隔 1h のものについてはDiphenhydramine による有意的な抑制は認められなかった。

3) 二・三抗炎症薬の影響

第5表に示すごとく、皮内注射 2h 前に投与した Sodium salicylate (500mg/kg), Cortisone acetate (10 mg/kg) および Dipotassium glycyrrhizinate (500 mg/kg) によって、25および50%の Ethanol, Butanol, Hexanol, Octanol および Decanol はいずれも有意的に抑制されなかった。

第5表 Alcohol 皮内注入による E610 におよぼす二・三抗炎症薬の影響

Alcohols	抗炎症薬	500 mg/kg Na Salicylate (ip)	10 mg/kg Cortisone (im)	500 mg/kg K ₂ Glycyrrhizinate (ip)
Ethanol	25%	→	→	→
	50%	→	↓	→
Butanol	25%	↓	→	↓
	50%	↓	↑	↓
Hexanol	25%	→	↓	↓
	50%	→	→	↑
Octanol	25%	→	↑	↑
	50%	→	↑↑	↓
Decanol	25%	→	→	→
	50%	↓	→	↓

t 検定の結果 $p=0.01$ で差を認めたものは矢印 2 本, $p=0.1$ のものは矢印 1 本, 横向きの矢印は $p=0.1$ でも差を示さなかったものである。下向きは抑制, 上向きは増強を示す。

4) Alcohol 類の油/水分配率

25% Alcohol を含む IPM に水を加えて、それら混液を振盪した際、 C_{10} 以上の Alcohol を含む系では静置直後に透明な二層に分離したが、 C_9 以下の Alcohol 添加系では乳濁し、徐々に中間の乳濁層を挟んで透明な上下層が生じた。Nonanol 添加系における乳濁層の消失速度は C_9 以下の Alcohol の系よりも速かった。乳濁層の消失時間を正確に把握できなかったが、高級 Alcohol よりも低級 Alcohol にて乳化力大の傾向が見られた。一晩放置しても完全に二層に分離しないものもあったが、乳濁層を除いた透明な上層 (IPM) と下層 (水) を分取し、Gas chromatography の実験に供した。本実験条件は実際には IPM 75g, Alcohol 25g および水 75g を用い、室温にて行なった。

第6表に示すごとく、IPM 層に分配した Alcohol 量 (Pi) は炭素数の増加とともに増した。一方、水層の

第6表 Alcohol の油/水分配率 (実験条件: 室温, Alcohol 初濃度 25 g)

Alcohols	Alcohol の収量			油/水分配率 (Pi/Pw)	$100 \times \frac{Pi}{Pt}$
	IPM層(Pi)	水層(Pw)	全量(Pt)		
Methanol	0.27 g	20.07 g	20.36 g	0.012	1.3%
Ethanol	2.14	18.15	20.29	0.118	10.5
Propanol	13.62	(11.38)*	(25.00)	1.197	54.48
Butanol	26.70	3.38	30.08	7.899	88.8
Pentanol	29.25	0.05	29.30	585.000	99.8
Hexanol	27.43	0	27.43	∞	100.0
Heptanol	27.52	0	27.52	∞	100.0
Octanol	27.11	0	27.11	∞	100.0

* Propanol の Pw は実測不能, 従って $Pw = \text{初濃度 } 25g - Pi$ より求めた.

Alcohol 量 (Pw) は Pi とは逆に炭素数の増加に伴って減少し, C_6 より高級 Alcohol では水層中の分布を認めなかった. Propanol の Gas chromatogram 上の peak は水のものと重なるので, Pw を実測できなかった. 従って, この Pw は初濃度25g と Pi の差で求めた. Pi と Pw の和である収量 (Pt) は初濃度25g よりも低級 Alcohol の場合は少なく, 高級 Alcohol では多かった. 以上の実測値から求めた油/水分配率 (Pi/Pw) と IPM 層に分配する Alcohol 量の百分比 ($100 \times Pi/Pt$) は当然のことながら炭素数の増加に従って増加し, C_6 より高級 Alcohol ではそれぞれ ∞ および 100 %であった.

総 括

Alcohol 類兔皮内注射による局所作用は Histamine のごとく低用量で反応するものとは本質的に異なり, 高用量にて反応を示し, それら作用機転には炭素数と水酸基の比率に関係ある物理化学的性質および渗透圧が関連するであろうと示唆し¹⁾, さらに, 化学構造的に炭素数, 二重結合, Aryl 基, 環状構造, Ether 結合および異性体などによって何らかの影響を受け, その結果 Alcohol 類による血管透過性亢進は親油反応であり, Non-blued area 形成は親水反応であろうと示唆して来た²⁾.

その後, 非 Ion 界面活性剤による血管透過性亢進 (E610) の研究において, HLB-E610 曲線が中等度 HLB に最高活性を示すこと³⁾, ならびにそれら作用機序が毛細血管壁ないしはその内皮細胞膜脂質機能の界面活性による擾乱に基因するらしいこと⁴⁾を示した. 特に, HLB-E610 曲線が第6図に示す *n*-Alcohol の炭素数 - E610 相関図に類似していたので, Alcohol と非 Ion 界面活性剤の E610 活性機序の関連において, 更なる検討を施し, 先報の成績²⁾と併せて, 高用量の Alcohol 類皮内注入による E610 および NA 生成機転に考察を加える.

n-Alcohol における炭素数 - E610 曲線は炭素数 6 ~ 8 に最高活性を示し (第6図), 最高活性を示す Alcohol およびそれよりも低級なものにおいては水酸基と Ether 結合の附加が E610 活性を減弱せしめ, また, 高級 Alcohol では Aryl 基, 二重結合および環状構造を有する Alcohol はそれらに対応する炭素数の *n*-Alcohol よりも強い活性を示す. このことは非 Ion 界面活性剤において最高活性を示すものおよびそれよりも高 HLB のものに親水基 (Oxyethylene 基) を附加すると E610 活性が低下し, 低 HLB のものでは親水基の添加が活性を増強するという結果と一致する. 一価および二価 Alcohol の異性体間では E610 活性に若干の相違はあるが著明でない. これは異性体間においては極性あるいは親水性に著明な差がないことに基づくであろう. かように化学構造から見た Alcohol と非 Ion 界面活性剤の E610 出現様式はきわめて類似性を示す.

さらに, *n*-Alcohol を含む油 (IPM)-水系を混和すると炭素数10以上のものにおいては直ちに二層に分離し Nonanol では不安定ではあるが, 乳濁層を形成する. より低級なものは Nonanol よりも安定な乳濁層を作る. 従って, Octanol 以上の高級 Alcohol では炭素数の増加とともに乳化力 (界面活性機能) が低下することを示

第6図 *n*-Alcohol における E610 と炭素数の相関図²⁾

す。一方、これら Alcohol の油 (IPM)-水分配については炭素数が増加するに従って、油層への分配が増し、Hexanol 以上の高級 Alcohol は水層に検出されない。これら物理化学的力価と炭素数に関する二つの相関図を組合わせると、第6図の E610-炭素数曲線によく一致する。従って、低級 Alcohol の E610 活性は油-水分配性に、高級 Alcohol のそれは乳化力 (界面活性機能) によって規制を受けるのであろう。それ故に、Alcohol 類による E610 活性機序は非 Ion 界面活性剤同様、界面活性による生体内脂質に対する影響に基づくものと推論される。

近藤⁹⁾ は赤血球周囲の媒質の表面張力がある限界点に達すると溶血を生ずるという *Pethica* ら¹⁰⁾ の成績を基に、Butanol や Pentanol の溶血作用は非 Ion 界面活性剤のそれと本質的には同じであろうと指摘している。このことは溶血と血管透過性亢進との違いはあっても、先きの推論を支持するものであろう。

皮内注入中心部にしばしば認める Non-blued area (NA) が壊死様¹¹⁾ あるいは硬結様¹²⁾ であることはすでに報告したごとくである。Alcohol 類の NA 形成活性が蛋白変性に由来するかも知れないことが示唆されており²⁾、また、電解質皮内注射による NA の生成はそれら蛋白変性能に比例することが確認されている¹²⁾ ので、NA 活性 (Alcohol 類のものも含めて) 蛋白変性作用と関連することはかなり確かである。Alcohol による NA とそれら化学構造との関係に関する本報告の成績においても、特に水酸基の数の増加が NA 活性を低下させることは NA 活性が蛋白変性作用と関係のあることをうかがわせるものである。すなわち、一般に一価低級 Alcohol の蛋白変性能は知られているところであるが、多価 Alcohol による蛋白変性についての言及は少ないことによる。

Polyoxyethylene glycol 類による E610 と分子量との関係は % 濃度による比較では双曲線状を呈し、M 濃度では分子量に関係なく一定の力価を示す。それに対し、NA 活性は % 濃度の場合分子量とは無関係に一定であり、M 濃度では分子量の増大とともに強度となる。従って、これら Glycol 類における E610 活性は分子単位の、NA 活性は Monomer (Oxyethylene) 単位の反応に基づくものとも考え得る。% 濃度における分子量と E

610 との双曲線的関係は浸透圧が分子量と逆数関係を示すので、浸透圧要因性のものと想定される。また、一定 M 濃度における分子量増加に伴う NA 活性の亢進は分子量増加が Oxyethylene 単位の濃度増加を生ずるので、生体内蛋白に対する脱水和能の亢進によるものであろう。

代表的な Alcohol である Ethanol が組織 Histamine を遊離することはよく知られているところであり¹³⁾, Ethanol 皮内注入による血管透過性亢進が Diphenhydramine によって減弱することも示されている⁴⁾。一連の *n*-Alcohol による E610 におよぼす 30 mg/kg Diphenhydramine 前処置の影響は 50 および 25% Ethanol, ならびに 25% の Propanol と Butanol の E610 活性に抑制として認められるが、50% の Butanol, Hexanol, Octanol および Decanol のものには認められない。従って、低級 Alcohol による E610 はそれらの Histamine 遊離性に由来する作用機序を一部含むであろうが、高級 Alcohol によるものはそれを含まないであろう。しかし、Diphenhydramine によって 25% Butanol による E610 は抑制を受け、50% Butanol によるものは抑制を受けないことは高級 Alcohol による E610 活性が Histamine 遊離に依存しないというよりも、それら反応に占める Histamine 遊離の役割が無視し得る程度のものであることを示すであろう。

低級 Alcohol 皮内注入後 1~2^h 間に生ずる E610 は Diphenhydramine によって抑制されないもので、これら Alcohol による Histamine 遊離は皮内注入後 1^h 以内に生ずることが示唆される。

n-Alcohol 皮内注入による E610 は Salicylate, Glycyrrhizinate および Cortisone によって抑制され難い。しかし、Ethanol による血管透過性亢進が Salicylate によって抑制される傾向にある⁴⁾ともいわれている。このような問題をも含めて、Histamine 以外の Chemical mediator 関与の作用機序に関する今後の問題もあるが、一連の Alcohol 類皮内注入による作用機序としては、1) Alcohol 類の界面活性力価による生体内脂質機能の擾乱に基因する血管透過性亢進、2) 特に低級 Alcohol における Histamine 遊離に基づく血管透過性亢進、ならびに 3) 低級 Alcohol の蛋白変性作用に由来するであろう NA の生成などの可能性がある。一方、Polyoxyethylene glycol による E610 には浸透圧に基因する作用機序が含まれること、およびそれら Glycol による NA は蛋白変性作用（恐らく蛋白に対する脱水和能）によって生成されるかも知れないことが示唆される。

なお、本論文要旨は第32回日本薬理学会近畿部会において口演した。

文 献

- 1) 鈴木 守：日薬理誌，**57**，501 (1961)。
- 2) 鈴木 守，新井弘祐：同誌，**62**，241 (1966)。
- 3) Suzuki, M., Arai, H.: Jap. J. Pharmac., **16**, 25 (1966)。
- 4) 鈴木 守，本好捷宏：日薬理誌，**61**，263 (1965)。
- 5) Spector, G. B.: Progress in the Biological Sciences in relation to Dermatology, p. 295, Cambridge Univ. Press (1960)。
- 6) 鈴木 守，本好捷宏：日薬理誌，**61**，369 (1965)。
- 7) Suzuki, M., Motoyoshi, K., Horikawa, H., Arai, H.: Scientific Papers in 5th Congress of International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, p. 1 (1968); 鈴木 守：表面，**6**，392 (1968)。
- 8) Suzuki, M., Motoyoshi, K., Horikawa, H., Arai, H.: Jap. J. Pharmac., **17**, 525 (1967)。
- 9) 近藤 保：表面，**5**，630 (1967)。
- 10) Pethica, B. A., Schulman, J. H.: Biochem. J., **53**, 177 (1953)。
- 11) 鈴木 守：日薬理誌，**60**，62 (1964)。
- 12) 堀川寿夫，鈴木正巳，鈴木 守：同誌，**64**，185§ (1968)。
- 13) 山崎英正：日新医学，**47**，717 (1960)。