抗ヒスタミン劑、抗アセチルコリン劑の 抗アレルギー作用並に兩種藥劑の抗アレルギー作用上に及ぼす協同作用について

Studies on Antiallergic Actions of Antihistamine and
antiacetylcholine Drugs and their Co-operative Activities
on Antiallergic Actions.

日本醫科大學細菌學教室 (中村敬三教授 指導)

醫 學 士 木 津 嘉 葉

Kizu Kayou

ま え が き

アレルギー性疾患の發作時療法としては、古くから數多くの藥劑があつたが、なお決定的なものは見出されていない。この種の藥劑として 1933 年の Fourneau & Bovet⁽¹⁾ の研究に始まる抗ヒスタミン劑に關する研究が注目されて來た。それ等に關する歴史的展開の様相は今更述べるまでもないが、929 F⁽²⁾, 1571 F⁽³⁾, 2325 RP⁽⁴⁾ を手始めにその後數多くの優秀な化合物が次々と創製されるに至つた。所がこれら一連の研究は、中村⁽⁵⁾ も先に指摘した如く、アレルギーに於けるヒスタミン説を金科玉條にして進んで來たものであるから、年々新に創製された抗ヒ劑の抗ヒスタミン性は著しく強大となり、その抗ヒ性は初期のものの數百倍に達する程となつた。然し乍ら、斯様に抗ヒ性の増大した抗ヒ劑を以ても、アレルギー性疾患に對する藥效の上では差がみられないことから、種々批判的研究報告が現われるに至つた。それらの實驗結果を總括すると、抗ヒスタミン性と抗アレルギー性は必ずしも平行せず、寧ろ抗アレルギー性と抗アセチルコリン性により密接な關聯性が在するという事實が擧げられた。斯様な譯で、アレルギー性疾患の對症療法劑は徒らに抗ヒスタミン性のみ拘泥することなく、廣く抗アレルギー性という立場から検討せらる可きこ

とが唱えられるに至つた。

即ち茲に抗アレルギー劑なるものを發作時の原因體に拮抗する對症療法劑の範疇にとめるならば、これを大別して抗ヒスタミン劑と抗アセチルコリン劑とに分けられよう。それは今日、アレルギー・アナフィラキシーの化學的原因體としてヒスタミンとアセチルコリンが主原因に擧げられている所からみて當然なことであろう。所が今日抗ヒ劑と稱せられるものをみると、その殆ど凡てが強力な抗ヒスタミン（以下「抗H」と略す）作用と同時に抗アセチルコリン（以下「抗 Ac-ch」と略す）作用を持ち、更に抗鹽化バリウム作用、抗ピロカルピン作用や抗ノイリン作用並に抗ヒアルウロニダーゼ作用等複雑な藥理學的諸作用を持つている。一方抗 Ac-ch 劑と稱するものも、一般に強い抗 Ac-ch 作用以外に凡て若干の抗H作用を伴うものである。

斯様に抗H性と抗 Ac-ch 性の間には密接な關聯性があつて、たゞその何れが強いかに相違があり、抗H性>抗 Ac-ch 性のものを抗H劑、抗H性<抗 Ac-ch 性のものを抗 Ac-ch 劑と便宜上區別しておくこととする。

所で抗アレルギー劑の検討に際し、先ず私はそれらの抗H性、抗 Ac-ch 性並に抗アナフィラキシー（以下「抗 An」と略す）性作用の比

較検定法に新たな角度より検討を加えた。従来かような検定法の中、生體ショック豫防効果、氣管支喘息抑制効果等に就て行う *in vivo* の實驗法は、その正確度は兎も角としても、多數の動物を要するという難點を避け難い。またモルモット摘出腸管を用いて H 性、Ac-ch 性並に An 性反應に對する藥劑の完全拮抗力を調べる方法は、理論上また實際上にも無理があり、また相當の誤差も考えられる。そこで私は近年藥劑の毒性算出に通常用いられている所謂 50% 致死量算出の理論と方法を應用し、H 性、Ac-ch 性並に An 性反應に對する抗アレルギー劑の所謂 50% 効果を正確に算定した。更にまた抗アレルギー劑を豫め生體に投與して一定期間後に摘出した腸管に就て、H 性、Ac-ch 性並に An 性反應の起り方を検討してみた。

更に以上の實驗結果から抗 H 性、抗 Ac-ch 性の明かにせられた抗 H 劑、及び抗 Ac-ch 劑を併用して、その示す抗 H 性、抗 Ac-ch 性並に抗 An 性を、*in vitro* 並に *in vivo* の實驗で精細に検討し、興味ある結果に到達したので、次に一括して報告することにする。

〔1〕抗アレルギー劑の抗ヒスタミン性、抗アセチルコリン性並に抗アナフィラキシー性作用の比較法

1. 抗アレルギー劑の所謂 50% 効果

藥劑の動物に對する毒性を検する場合、所謂 50% 致死量を以て表示する方法が近年 Behrens (15) - (17) その他によつて確立され、それらの方法が今日廣く用いられていることは周知の如くである。何故ならば、藥劑の無作用量とか確實致死量を正確に算出するということは、事實上仲々困難なことであるからである。これと同じく抗アレルギー劑のモルモット摘出腸管の H 性、Ac-ch 性並に An 性諸反應に對する完全緩解量または完全抑制量を決定することは、これまた嚴密な意味から言つて、無理なことであろう。所で一定條件下に於けるモルモット摘出腸管の H 性、Ac-ch 性並に An 性反應を緩解または抑制するに要した藥劑濃度と緩解度または抑制度との關係を下記の方法で實測する場合

には、比較的眞の値に近い 50% 緩解量（または抑制量）を求むることが出来るものと考え

A. 實驗材料

使用動物：體重 300—400 g の健常並に被動性感作モルモットの摘出腸管を使用した。

その方法に就て詳記すれば、健常家兎（體重 2 kg 以上）に 2% 卵白アルブミン溶液 3 cc を隔日數回靜脈内に注射し、最終注射後 10 日以後に採血して得た強力な抗卵白アルブミン家兎血清（抗原價、約 10,000、抗體價 32~64 倍）を 6 cc/kg の割で、モルモットの靜脈内に注射し 24 時間後實驗に供した。即ち本實驗は主として被動性感作モルモット並に健常モルモットの摘出腸管を用い、Schultz-Dale 法によつて行われたものである。この際の被動性感作モルモットの摘出腸管反應は、2% 卵白アルブミン液を營養槽内に 1: 100~200 に添加した場合の收縮反應の強度が、丁度 Ac-ch ($1:10^7$)、H ($1:10^7$) 性反應の強さに該當することを實驗の都度檢べてから行われたものである。

B. 實驗方法と實驗成績

(1) 50% 緩解量について：上述の如く健常並に被動性感作モルモット摘出腸管を用い、Schultz-Dale 法により型の如く行つた。即ち H 性、Ac-ch 性並に An 性腸管收縮反應を起させ、その收縮の頂點に達した所に、別記の如き抗アレルギー劑の一定濃度を添加した場合の緩解度を詳細に検討した。即ち緩解度を比較した實際の方法について詳述すると、先ず對照の H 性收縮反應をキモグラフィオン上に描記し、その高さを計測した後、抗アレルギー劑の一定量を槽内に添加し、それによつて緩解された腸管の高さを測つてそれが對照の何%に該當するかを算出する。斯様な實驗を H 性 Ac-ch 性または An 性反應に就て、同一藥劑の同一濃度を用いて 3~5 回反復しそこに得られた緩解度の平均値を求める。斯様にすれば、對照の腸管收縮の高さに對し、緩解された腸管の高さは何%相當するかが分る。その實驗結果を示せば第 1 表の如くである。

第1表 H 性, Ac-ch 性並に An 性腸管收縮反應を緩解する抗アレルギー剤の薬用量と緩解度との関係

	Histamine 0.1 r/cc		Acetylcholine 0.1 r/cc		Anaphylaxis	
	投與薬劑量 (per. ml.)	緩解量 %	投與薬劑量 (per. ml.)	緩解量 %	投與薬劑量 (per. ml.)	緩解量 %
(A)	0.1 r	< 100%	4 r	< 100%	3 r	100%
ベ	$0.1 \times (\frac{1}{2}) = 0.05 \text{ r}$	85%	$4 \times \frac{1}{2} = 2 \text{ r}$	85%	$3 \times (\frac{1}{2}) = 1.5 \text{ r}$	80%
ナ	$0.1 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.025 \text{ r}$	60%	$4 \times (\frac{1}{2})^2 = 1 \text{ r}$	55%	$3 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.75 \text{ r}$	60%
ド	$0.1 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.0125 \text{ r}$	30%	$4 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.5 \text{ r}$	30%	$3 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.375 \text{ r}$	45%
リ			$4 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.25 \text{ r}$	5%	$3 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.188 \text{ r}$	10%
ール					$3 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.098 \text{ r}$	5%
(B)	1 r	100%	2 r	100%		100%
バ	$1 \times (\frac{1}{2}) = 0.5 \text{ r}$	75%	$2 \times (\frac{1}{2}) = 1 \text{ r}$	91%	$2 \times (\frac{1}{2}) = 1 \text{ r}$	70%
ン	$1 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.25 \text{ r}$	63%	$2 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.5 \text{ r}$	41%	$2 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.5 \text{ r}$	40%
ド	$1 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.125 \text{ r}$	54%	$2 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.25 \text{ r}$	28%	$2 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.25 \text{ r}$	25%
リ	$1 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.0625 \text{ r}$	30%	$2 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.125 \text{ r}$	10%	$2 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.125 \text{ r}$	
ール			$2 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.0625 \text{ r}$	> 0%	$2 \times (\frac{1}{2})^5 =$	> 0%
(C)	0.01 r	< 100%	12 r	100%	4 r	100%
ピ	$0.01 \times (\frac{1}{2}) = 0.005 \text{ r}$	70%	$12 \times (\frac{1}{2}) = 6 \text{ r}$	70%	$4 \times (\frac{1}{2}) = 2 \text{ r}$	85%
リ	$0.01 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.0025 \text{ r}$	55%	$12 \times (\frac{1}{2})^2 = 3 \text{ r}$	65%	$4 \times (\frac{1}{2})^2 = 1 \text{ r}$	50%
ベン	$0.01 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.00125 \text{ r}$	40%	$12 \times (\frac{1}{2})^3 = 1.5 \text{ r}$	45%	$4 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.5 \text{ r}$	42%
ザ			$12 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.75 \text{ r}$	38%		
ミン	$0.01 \times (\frac{1}{2})^5 =$	> 0%			$4 \times (\frac{1}{2})^7 =$	> 5%
(D)	10 r	100%	0.4 r	< 100%	2 r	100%
D	$10 \times (\frac{1}{2}) = 5 \text{ r}$	61%	$0.4 \times (\frac{1}{2}) = 0.2 \text{ r}$	84%	$2 \times (\frac{1}{2}) = 1 \text{ r}$	55%
	$10 \times (\frac{1}{2})^2 = 2.5 \text{ r}$	55%	$0.4 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.1 \text{ r}$	70%	$2 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.5 \text{ r}$	30%
2	$10 \times (\frac{1}{2})^3 = 1.25 \text{ r}$	42%	$0.4 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.05 \text{ r}$	62%		
P	$10 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.625 \text{ r}$	30%	$0.4 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.025 \text{ r}$	52%	$2 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.125 \text{ r}$	> 0%
			$0.4 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.0125 \text{ r}$	33%		
J	$10 \times (\frac{1}{2})$	> 0%	$0.4 \times (\frac{1}{2})^6 = 0.00525 \text{ r}$	10%		
(E)	20 r	< 100%	0.1 r	< 100%	100 r	< 100%
ア	$20 \times (\frac{1}{2}) = 10 \text{ r}$	80%	$0.1 \times (\frac{1}{2}) = 0.05 \text{ r}$	75%	$100 \times (\frac{1}{2})^3 = 12.5 \text{ r}$	55%
ト	$20 \times (\frac{1}{2})^2 = 5 \text{ r}$	52%	$0.1 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.025 \text{ r}$	43%		
ロ	$20 \times (\frac{1}{2})^3 = 2.5 \text{ r}$	35%	$0.1 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.0125 \text{ r}$	33%	$100 \times (\frac{1}{2})^4 = 6.25 \text{ r}$	30%
ビ	$20 \times (\frac{1}{2})^4$	> 0%	$0.1 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.00625 \text{ r}$	15%		
ン			$0.1 \times (\frac{1}{2})^6 = 0.00156 \text{ r}$	0%	$100 \times (\frac{1}{2})^6$	0%

第2表 抗アレルギー剤の腸管反應 50% 緩解量

次に Behrens⁽¹⁸⁾ の 50% 致死量計算の法を應用して抗アレルギー剤の H 性, Ac-ch 性並に An 性收縮反應に對する 50% 緩解量を算出した。その實際の算出法の例について詳記すれば (例えば Benadryl の H (0.1r/cc) による收縮反應の 50% 緩解量)

腸管反應 抗アレルギー剤	0.1 r/cc Histamine	0.1 r/cc Acetylcholine	Anaphylaxis
Pyribenzamin	0.002 r	1.78 r	0.87 r
Benadryl	0.019 r	0.87 r	0.47 r
Pandryl-p	0.80 r	0.62 r	0.62 r
D-2-p-J	1.92 r	0.02 r	0.87 r
Atropine	4.66 r	0.02 r	10.5 r

$$\frac{60-50}{60-30} = \frac{10}{30} = 0.33$$

$$0.1 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{2+0.33} = 0.1 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{2.33}$$

$$\left\{ \left(\frac{1}{2}\right)^{2.33} \dots\dots 0.301 \times 2.33 = 0.70133 \right. \\ \left. 1 - 0.70133 = 0.29867 (0.199) \right\}$$

$$0.1 \times 0.199 = 0.0199 r$$

以上の方法により各々を計算すると第2表の

如くなる。

(2) 50%抑制量について：上述の 50% 緩解量を求める場合と略同様にして行つた。

即ちH性, Ac-ch 性並に An 性腸管收縮反應を起させる前に、槽内に豫め抗アレルギー剤の一定濃度を添加してから3分後に、H, Ac-ch 或は抗原を添加した場合の收縮反應を檢討した。その方法を詳述すれば、豫めキモグラフィオン上に描記された對照のH性, Ac-ch 性或は An

第3表 H 性, Ac-ch 性並に An 性腸管收縮反應を抑制する抗アレルギー剤の藥用量と抑制度との關係

	H (0.1 r/cc)		Ac-ch (0.1 r/cc)		An	
(A)	0.1 r = 0.1	100 %	5 r	100 %	4 r = 4	100 %
ベ					$4 \times (\frac{1}{2}) = 2$	80
ナ	$0.1 \times (\frac{1}{2}) = 0.05$	60	$5 \times (\frac{1}{2}) = 2.5$	90	$4 \times (\frac{1}{2})^2 = 1$	60
ド					$4 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.5$	45
リ	$0.1 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.025$	35	$5 \times (\frac{1}{2})^2 = 1.25$	30		
1					$4 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.125$	< 0
ル	$0.1 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.0125$	15	$5 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.625$	5		
(B)	2 r	100	3 r	100	2 r	100
パ			$3 \times (\frac{1}{2}) = 1.5$	88	$2 \times (\frac{1}{2}) = 1$	75
ン	$2 \times (\frac{1}{2}) = 1$	92	$3 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.75$	62	$2 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.5$	55
ド	$2 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.5$	55	$3 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.37$	40	$2 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.25$	35
リ	$2 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.25$	25	$3 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.18$	0		
1					$2 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.0625$	0
ル	$2 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.0625$	0				
(C)	0.02 r	100	40 r	100	2 r	> 100
ピ	$0.02 \times (\frac{1}{2}) = 0.01$	65	$40 \times (\frac{1}{2}) = 20$	80	$2 \times (\frac{1}{2}) = 1$	60
リ	$0.02 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.005$	40	$40 \times (\frac{1}{2})^2 = 10$	55	$2 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.5$	45
ベン			$40 \times (\frac{1}{2})^3 = 5$	40		
ザ	$0.02 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.00126$	0			$2 \times (\frac{1}{2})^6 = 0.03$	< 0
ミン			$40 \times (\frac{1}{2})^7 = 0.3125$	0		
(D)	10 r	100	0.4 r	100	2 r	100
D	$10 \times (\frac{1}{2}) = 5$	70	$0.4 \times (\frac{1}{2}) = 0.2$	88	$2 \times (\frac{1}{2}) = 1$	52
2	$10 \times (\frac{1}{2})^2 = 2.5$	60	$0.4 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.1$	60	$2 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.5$	30
P	$10 \times (\frac{1}{2})^3 = 1.45$	45	$0.4 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.05$	48		
J	$10 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.31$	0	$0.4 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.0125$	0	$2 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.125$	0
(E)	20 r	100	0.1 r	100	100 r	100
ア			$0.1 \times (\frac{1}{2}) = 0.05$	80		
ト	$20 \times (\frac{1}{2}) = 10$	70	$0.1 \times (\frac{1}{2})^2 = 0.025$	72	$100 \times (\frac{1}{2}) = 50$	60
ロ	$20 \times (\frac{1}{2})^2 = 5$	45	$0.1 \times (\frac{1}{2})^3 = 0.0125$	54		
ビ			$0.1 \times (\frac{1}{2})^4 = 0.006$	35	$100 \times (\frac{1}{2})^2 = 25$	25
ン	$20 \times (\frac{1}{2})^3 = 2.5$	0	$0.1 \times (\frac{1}{2})^5 = 0.003$	5		
			$0.1 \times (\frac{1}{2})^6 = 0.0015$	0	$100 \times (\frac{1}{2})^3 = 12.5$	0

性収縮反應の高さと、一定量の抗アレルギー劑を添加した後に起るH性、Ac-ch 性またはAn 性収縮反應の高さを計測して比較する。

即ち斯様な實驗を、同一藥劑の同一濃度について、H性、Ac-ch 性並に An 性反應を各々3~5 回試み、その緩解度の平均値を決定する。

而る時、對照の腸管収縮の高さに對し、収縮の抑制された度合が何%に相當するかが分る。その實驗成績は第3表に示す如くである。

次に前實驗同様、Behrens の法に倣いH性、Ac-ch 性並に An 性腸管収縮反應に對する抗アレルギー劑の50% 抑制量を先の方法にならつて算出した。その成績は第4表の如くである。

第4表 抗アレルギー劑の腸管反應50%抑制量

腸管反應 抗アレルギー劑	Histamine 0.1%	Acetylcholine 0.1%	Anaphylaxis
Pyribenzamine	0.006 γ	8.12 γ	0.62 γ
Benadryl	0.03 γ	1.66 γ	0.62 γ
Pandryl-p	0.44 γ	0.51 γ	0.43 γ
D-2-P-J	1.57 γ	0.04 γ	0.94 γ (0.06r)
Atropin	5.74 γ	0.01 γ	41.2 γ (0.01 γ)

2. 抗アレルギー劑を豫め生體に投與した後摘出したモルモット腸管の反應性について

A. 實驗材料

抗アレルギー劑としては、實驗(1)に用いたものと略同一のものを使用した。即ち、Benadryl, Pandryl, Pyribenzamine, D-2-p-J, Atropine, 並にこれらの組合せについて行つた。モルモットの感作法は前章と全く同様にして行つた。

B. 實驗方法並に實驗成績

豫め抗アレルギー劑を、pro. kg. 10~20mgの割で感作モルモットの腹腔内に注射し、30分

後に腸管を摘出してその反應性を調べて見た。即ち摘出腸管について型の如く Schultz-Dale 法によつて、H 性、Ac-ch 性並に An 性腸管収縮反應の起り方を檢した。然しながらこの實驗に於ては、使用腸管が凡て豫め藥劑の前處置を受けているから、嚴密な意味での對照實驗はとり難いことになる。そこで抗H劑を前處置に用いた場合には、これによつて影響を受けることの少ない Ac-ch の高濃度のものを作用させて、その時の最大の収縮高を對照においた。抗Ac-ch 劑を前處置に用いた場合もこれに準じた方法で、H性の最高収縮高を對照としたのである。對照實驗が終つたなら、次に同じ腸管を用いて、更に H (0.1 r/cc) 性、Ac-ch (0.1 r/cc) 性並に An 性収縮反應を起させ、キモグラフィオン上に描記された腸管収縮の高さが對照の何%に相當するかを實際に計測した。實驗

第5表

抗アレルギー劑	投與藥劑量	H (0.1 r/cc)	Ac-ch (0.1 r/cc)	An
Benadryl	20 mg/kg	9.5	2	3.5
Pyribenzamine	20 mg/kg	10	1	4.5
Pandryl	20 mg/kg	8	6	6.0
D-2-P-J	20 mg/kg	2	9	7.0
Atropine	20 mg/kg	2	10	4.0

〔註〕 數値は完全に腸管収縮が抑制された場合を10とした時に於ける各腸管収縮の抑制度を示す。

成績は第5表に示す如くである。即ち上述の實驗結果から見て、豫め抗アレルギー劑を一定量生體に前處置しておけば、該藥劑の作用は30分後には該動物の腸管の細胞内部に侵襲し、H性、Ac-ch 性並 An 性反應は第5表の様に抑制されて現れる。即ち抗アレルギー劑を豫め生體内に注射しておくことによつて受ける所の各種の腸管反應の収縮抑制は正確な對照をとり難い關係上、算出された抑制値に何れ位の信賴性をおき得るか疑問である。然し乍らこの實驗結果をみれば、その大凡の傾向を知る事が出来る。即ち An 性反應の受ける影響は、藥劑の抗H性に比例するものではなく、一方又抗 Ac-ch 性の強さがその儘 An 抑制の強さとなるも

のでもない。大體に於て An 性反應の抑制される程度はその藥劑の示す抗H性、抗Ac-ch 性の強さの中間におちる。そして抗 Ac-ch 作用に近い程度の抑制を受ける例が多い様である。

〔2〕 抗アレルギー劑の協同作用效果に関する研究

1. in vitro に於ける抗ヒスタミン劑, 抗アセチルコリン劑の併用效果について

A. 實驗材料並に實驗方法

實驗に供した抗アレルギー劑は、先に記述したものと同じで、抗H劑としては Pyribenzamine, Pandryl, 抗 Ac-ch 劑としては硫酸アトロピン並に D-2-p-J を使用した。それらの組み合わせを記すると次の如くである。

Padryl-D-2-p-J, Pandryl-Atropine, Pyribenzamine-D-2-p-J, Pyribenzamine-Atropine

即健常モル又は前章に於て記載した方法に則つて感作した被動性感作モルモットの腸管を剔出して型の如く、Schultz-Dale 法によつて各種腸管收縮反應を起させ、それらの收縮の極度に達した時に、前記の抗アレルギー劑を一定濃度で添加しその緩解度を比較検討した。

B. 實驗成績

先のAの實驗に於て、これら抗アレルギー劑のH性、Ac-ch 性並に An 性腸管收縮反應に對する 50% 緩解量並に大略の完全緩解並に無作用量が分つたのでそれらの實驗値に基いて、諸種の抗アレルギー劑を種々組み合せてその併用效果を検討した。實驗成績は第6表に示す如くである。

上記の實驗成績について少しく説明を加えるならば、例えばH性反應に對する 50% 緩解量が、Pandryl では 0.12 r, D-2-p-J では 1.92 r で、この兩者を同時に加えて作用させた場合のH性收縮反應の緩解度が 62% であつたということを示している。またH性反應に對し殆んど影響を與えることない微量の Pandryl 0.15 r と D-2-P-2-J の 50% 緩解量 1.92 r を加えて作用させた場合のH性反應緩解度は 51% であつたということを意味している。上記の實驗

成績を通覽するに、抗H性第6表(I)及び、抗Ac-ch 性作用第6表(II)に於ては、抗H劑及び抗 Ac-ch 劑の間に特に協同作用が認められるものではなく、時に僅かな相加作用が見られる程度である。然るに抗 An 性作用(III)に於ては顯著な協同作用が認められ、殊に Pandryl と D-2-P-J の組合せに於て著しいものがある。尤も Pyribenzamine と D-2-P-J の組合せに於て

第 6 表

抗アレルギー劑(抗ヒスタミン劑+抗アセチルコリン劑)の協同作用

モルモット剔出腸管に及ぼす影響緩解作用

1: ヒスタミン性反應に對する作用

抗H 劑 Ac-ch劑	抗H 劑	Pandryl		Pyribenzamine	
		50%	無効	50%	無効
D-2-P-J	50%	62	51	53	50
	無効	50	13	52	14
Atropine	50%	64	54	64	52
	無効	55	4	40	0

2: アセチルコリン性反應に對する作用

抗H 劑 Ac-ch劑	抗H 劑	Pandryl		Pyribenzamine	
		50%	無効	50%	無効
D-2-P-J	50%	68	62	68	63
	無効	62	18	56	22
Atropine	50%	69	67	70	50
	無効	60	30	62	0

○數値はその緩解度%を示す

3: アナフィラキシー性反應に對する作用

抗H 抗 Ac-ch	抗H 劑 劑	Pandryl		Pyribenzamine	
		50%	無効	50%	無効
		0.628 g	0.06 g	1 g	0.01 g
D-2-P-J	50%	100	87	85	55
	無効	89	65	64	10
Atropine	50%	87	68	84	68
	無効	64	22	65	27

も僅か乍らその効果が認められるけれども、それは到底前者には比すべくものである。

2. in vivo に於ける抗ヒスタミン劑、抗アセチルコリン劑の協同作用
(抗アレルギー劑の生體ショック豫防効果)

A. 實驗材料並に實驗方法

使用動物: 體重 300 g 内外の健常並に被動性感作モルモットを雌雄の別なく使用した。

誘發ショック: 健常モルモットに就いてはヒスタミン、ショック(histamine 0.5 mg/kg 靜注)、アセチルコリン、ショック (acetylcholine 8 mg/kg 靜注) の發現を檢討した。アナフィラキシー、ショックはすべて被動性感作モ

ルモットについて行われた。即ち健常家兎(體重 2 kg 以上)に 2% 卵白アルブミン溶液を 3 cc 宛隔日數回靜脈内に注射し、最終注射後 10 日目に採血した得た強力な抗卵白アルブミン家兎血清(抗原價約 10,000 倍、抗體價 32~64 倍)を 6 cc/kg の割で 400 g 前後のモルモットの靜脈内に注射し、24時間後に 2% 卵白アルブミン溶液 0.5 cc を靜脈内に注射してショックを起させた。

ショック豫防效果の検討: ヒスタミン、ショック、アセチルコリン、ショック、並にアナフィラキシー、ショックに對する抗アレルギー劑のショック豫防效果を檢討した。抗アレルギー劑としては、特に in vitro の實驗に於て併用效果の顯著に現れた抗H劑Pandrylと抗Ac-ch劑D-2-P-Jを用いた。即ち該藥劑を0.6 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 24 mg/kg, 40 mg/kg の割で、各々または同時にモルモットの腹腔内に注射して 30 分後に、ヒスタミン(以下Hと略す)、アセチルコリン(以下Ac-chと略す)、並にアナフィラキシー、ショックを各々上記の如くして惹起せしめ、ショック死の豫防され方を比較検討した。

B. 實驗成績

實驗成績は第7表に示す如くである。

即ち、

- (1) ヒスタミン・ショック (H.05 mg/kg は靜注) の場合は、對照動物と同じく Pandryl

第7表 抗アレルギー劑(抗ヒスタミン劑+抗アセチルコリン劑)の協同作用
モルモット 生體ショック豫防效果(●は死、○は生を示す)

	Histamine Shock			Anaphylactic Shock			Acetylcholine Shock		
	0.5 mg/kg 靜注			被動性 アナフィラキシー 0.5%卵白アルブミン0.5cc 靜注			8 mg/kg 靜注		
対 照	●●●●●●●●			●●●●●●●●			●●●●●●●●		
惹起注射30分 前 in.p.inj	Pandryl	D-2-P-J	Pandryl D-2-P-J	Pandryl	D-2-P-J	Pandryl D-2-P-J	Pandryl	D-2-P-J	Pandryl D-2-P-J
0.6 mg/kg	●●●●●								
3 "	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○
6 "	○●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	○●●●●○	●●●●●○	●●●●●○
12 "		●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	●●●●●○	○●●●●○	●●●●●○	●●●●●○
24 "				○●●●●○	●●●●●○	○●●●●○			
40 "				○●●●●○					

0.6 mg/kg の投與群に於ては一例の生存したのもなく強度のショック症状の下に死亡した。同じく Pandryl 3 mg/kg 投與群では、10 例中僅に 1 例のみ生存し得たが、D-2-P-J 3 mg/kg 投與群では、全例がショック死を來した。また Pandryl 6 mg/kg 投與群では 10 例中 7 例が生存し得たが、D-2-p-J の場合は 6 mg/kg, 10 mg/kg 投與群の 何れを以てしても 5 例中僅に 1 例が辛じて生存し得たに過ぎない。一方 Pandryl と D-2-P-J を併せ投與した群に於ては、3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg 投與群に於て 5 例中 1~2 例のみ生存し得たに過ぎず、特に兩者の協同作用は觀察されなかつた。

(2) アセチルコリン・ショック。Ac-ch 8 mg/kg の靜注により、對照動物は全例死亡した。Pandryl 3 mg/kg 投與群では 10 例中 6 例が、6~12 mg/kg 投與群では 10 例中 8 例がショック死を免れた。ところが D-2-P-J 3, 6, 12 mg/kg 投與群では何れも 5 例中 4 例が生存した。Pandryl, D-2-P-J の 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg を併せ投與した各群に於ては、15 例中僅か 1 例が死亡したのみで、他は何れも激しいショック症状を呈し乍らもショック死を免れた。

(3) アナフィラキシー・ショック。對照處置群は何れも定型的なアナフィラキシー症状の下に斃死している。3 mg/kg, 6 mg/kg の Pandryl, D-2-P-J 並に 12 mg/kg の D-2-P-J 投與群に於ては全例死亡した。Pandryl では 12 mg/kg 投與群で 10 例中 2 例、24 mg/kg 投與群で 4 例が生存し得たが、40 mg/kg を投與した場合は 10 例中ショック死を來したものは 1 例も見出されなかつた。但し D-2-p-J のみを投與した場合は、24 mg/kg の投與で 5 例中 1 例が、40 mg/kg の投與で 5 例中僅に 2 例がショック死を免れたに過ぎない。然るに Pandryl, D-2-p-J を併せ投與する場合は、各 3 mg/kg 投例群で既に 10 例中 3 例、6 mg/kg 群で 10 例中 4 例、12 mg/kg 群では 7 例中 6 例が、24 mg/kg 投與群では、例数が少なかつたが 3 例共何れもショック死を免れた。

この場合は、明に Pandryl と D-2-p-J の兩種抗アレルギー劑の併用効果があつたとみられるもので、作用機序の異なると考えられる兩種藥劑の協同作用が證明せられたものと言えよう。

總括並に考按

抗アレルギー劑、就中抗ヒスタミン劑に關しては近年數多くの研究がなされた。特にその作用機序に關する研究が進むにつれ、抗ヒ劑が登場した當初一般に重視されていた抗アレルギー作用上に於ける抗H性の意義は次第に失われるに至つた。

例えば諸家のその後の研究報告⁽⁶⁾⁻⁽⁹⁾によれば、抗ヒ劑は單に抗H作用のみならず、抗Ac-ch作用、抗ピロカルピン作用、抗ノイリン作用、抗Hyaluronidase作用、抗鹽化バリウム作用等を有することが證明され、又一方毛細血管透過性減弱作用、組織透過性減弱作用、或はその他の複雑な藥理學的諸性狀が鮮明にされるに至つた。

斯くて抗ヒ劑の抗アレルギー作用をHと抗H劑の追出し説で説明せんとした論據は動搖し、寧ろその作用本態はそれらの有する諸種な藥理學的諸性格、就中その持つ抗Ac-ch作用に關聯性があるらしいことが、中村等⁽¹⁰⁾⁻⁽¹⁴⁾によつて指摘されるに至つた。事實臨床の實際に於ても、抗H性の増大と治療効果は平行せず、又坂本⁽⁸⁾の言うように、抗Ac-ch劑なるアトロピンの藥用量は 1 回僅か 0.5 mg 内外であるが、抗H劑では 30~100 mg を必要とする。それ故例えば Benadryl 50 mg 使用時の抗Ac-ch作用は甚だ大と言わねばならない。

斯様な譯であるから、所謂抗アレルギー劑の抗H性、抗Ac-ch性の比較検討は、抗アレルギー劑の作用機序を決定する上に甚だ重大な意味を持つて來る。勿論抗アレルギー劑の抗H性、抗Ac-ch性並に抗An性作用の比較に關しては、從來數多くの研究がある。例えば生體ショック豫防効果、實驗喘息豫防効果についてそれらが検討され得るわけであるが、しかし乍ら、

かる実験には多数の動物を要すると云う難點がある。一方 *in vitro* の実験法として、モルモット摘出腸管の H 性、Ac-ch 性並に An 性収縮反応に対する薬剤の拮抗力を調べる方法について之を觀れば、從來の 100% 拮抗力を調べるという遣り方では、可成りの誤差が生ずることを免かれ得ない。ましてその效力の基準を H 性反應のみに對する力價で決定することは、アレルギーの本態に鑑みて甚だ誤つた結果を來すものと考えられる。

そこで私は今日これらの矛盾と誤謬を解決する一つの方法として、所謂 50% 致死量算出の理論を應用し、H 性、Ac-ch 性並に An 性反應に拮抗する薬剤の所謂 50% 効果を正確に算定し、抗アレルギー劑の效力比較を行つた。斯様な方法は、僅に Graham⁽¹⁵⁾ が、數種藥劑の抗 H 性、抗 Ac-ch 性並に抗 BaCl₂ 性に就いて比較検討しているに過ぎない所である。

即ち私は、モルモット摘出腸管の H 性、Ac-ch 性並に An 性収縮反應に對する種々な抗アレルギー劑 (Benadryl, Pyribenzamine, Pandryl, D-2-p-J, Atropine) の 50% 緩解量並に抑制量について詳細な検討を行つた。それらの實驗からこれをみる時、中村等が先に 100% 抑制量に就いて報告している成績と大體同じ結果を示している。即ち抗 H 性の強さから言えば、Pyribenzamine, Benadryl, Pandryl, D-2-p-J, Atropine の順であるが、抗 Ac-ch 性は丁度大體これらの逆の順序となつている事が知られる。即ち最も抗 H 性の強力な Pyribenzamine が抗 An 性に於ては抗 H 劑の中で最もその作用弱く、又抗 H 性が Pyribenzamine に比し遙に劣り、逆に抗 Ac-ch 性の強い Benadryl, Pandryl 等の方が寧ろより強い抗 An 作用を示しているのである。ただこの場合 Atropine, 並に D-2-p-J の抗 An 作用が一見弱く表示されているが、これに就いては、先に木村⁽¹⁶⁾ 等が指摘している様に Atropine とかこれと類似作用を示す D-2-p-J の如き抗 Ac-ch 劑が強力な抗 An 性作用を示すには、該藥劑が充分組

織細胞内部に行き亙るような處置方法が構じられぬばならぬ。

斯かる事實は今日の實驗に於ても實證されている所で、An 性反應を抑制する場合、充分の時間藥劑を作用させておいた場合には An 性反應を抑制するに極めて微量で足りることが實證せられている。

然し乍ら、一旦 An 性収縮を來した腸管を緩解するには、抗 Ac-ch 劑は可成り大量を必要とするが、これは寧ろ當然で他に適當な實驗方法を求めねばならないであろう。次に一方豫め一定量の抗アレルギー劑を感作モルモットの腹腔内に注射してから一定時間後に、該動物を採血致死せしめその腸管を摘出して H 性、Ac-ch 性並に An 性腸管収縮反應の起り方を檢した。斯様な方法は藥劑の *in vivo* に對する作用効果を *in vitro* で證明するものと言つてよく、比較的少數例について藥劑効果を可成り明瞭に判定し得る一方法と言つて宜しかろう。それらの實驗成績から検討すると、抗 H 性、抗 An 性の間には、可成りなる差異がみられ、又抗 H 性の強さの順位と抗 An 性の順位には相關關係を認め難い。即ち An 性反應の受ける影響は藥劑の抗 H 性に比例するものではなく、一方また抗 Ac-ch 性の強さがその儘 An 抑制の強さとなるものでもない。大體に於て An 性反應の抑制される程度はその藥劑の示す抗 H 性、抗 Ac-ch 性の強さの中間におちるようである。そして抗 Ac-ch 作用に近い程度の抑制を受ける例が多い様に思う。これらはアレルギーの發來機序の複雑さと、治療の實際面に於ける困難性を示しているものと思う。この事實は近年著しく強力になつた抗 H 作用を有する抗 H 劑を以ても容易に治療効果を達し得ないことと關連性をもつものである。

翻つて現在アレルギーの二大原因説⁽²¹⁾ として擧げられるヒスタミン説、アセチルコリン説の何れにせよ、その多くは何れか一方によつてのみ反應が起ると説くのではなく、その原因體の中主役を演ずるのがヒスタミンか、アセチルコリンかの何れかであるとしているのであ

る。殊更近年ではヒスタミン、アセチルコリン兩物質の關興を説く者に Paul Chanchard⁽²²⁾を始め、その他⁽²³⁾⁽²⁴⁾にもこれを強く支持する者もある程である。更にこれに關連して著者の興味深く感ずる問題は、近年 Peters & Silverman⁽²³⁾ は熱アレルギーの機序をヒスタミンとアセチルコリンの兩者に基くものと説き、兩者の併用による治療法を提唱していることである。又更に Stroke⁽²⁴⁾等は棘に觸れた人間の皮膚に蕁麻疹を生ぜしめるイラクサの分泌物中には、ヒスタミンとアセチルコリンの兩者が含まれていると唱えて居り、仲尾⁽²⁵⁾は體溫降下と血液凝固時間の延長度からみて、アナフィラキシー性反應が H と Ac-ch の協同作用によるものならんことを想定している。

一方また臨床上廣くアレルギーと謂われるものの中には、眞の意味の抗原抗體反應によるもの以外に、三澤等⁽²⁶⁾の唱える假性アレルギーとしてのヒスタミン、コリン、ノイリンその他に起因して、アレルギー様の症狀を呈する場合も決して少くはないとされている。斯様な點からみても、抗アレルギー作用上の効果を廣める上で、所謂抗 H 劑と抗 Ac-ch 劑の併用という構想が當然生れて來る譯である。

中村教授は豫て斯かる構想を抗アレルギー劑の一つの進路として抱かれていたのであるが、偶々 Brown & Werner⁽²⁷⁾(1949)も斯様な點に着目し、私の今回實驗に供した 1.3-Dioxolane 誘導體に屬する抗 Ac-ch 作用の強い 2.2-Diphenyl-4-dimethylaminomethyl-1,3-dioxolane methobromide 或はアトロピンに微量の抗ヒスタミン劑 Decapryn Succinate 2-[α (2-dimethylaminoethoxy)- α -methylbenzyl-pyridine] succinate を併用した實驗成績について報告している。即ち抗アセチルコリン劑 D-2-CH³Br 或はアトロピンは、相當大量用いても單獨では抗アナフィラキシー作用が弱い、無効果の抗ヒ劑 Decaparyn を併用すると効果が可成り増大するということを、アナフィラキシー・ショック死の豫防效果から結論している。而かもこの場合アトロピンより D-2-CH₃

Br を用いた方が一層效果顯著であるとしているが、如何なる機轉によるかに就ての解明はなされていない。

そこで私は先ず今回抗アレルギー劑の所謂 50% 緩解量を正確に算出したので、これを應用し、數種の抗 H 劑、抗 Ac-ch 劑を組み合わせ、その併用效果を比較した。その結果は本文中に詳細に記載したように、抗 H 劑と抗 Ac-ch 劑、就中 Pandryl と D-2-p-J の併用時に最も抗 An 性作用が強く現われることが in vitro に於て證明されたので、この兩藥劑を用いて更に生體ショック豫防效果を検討した。その結果は前述の in vitro に於ける成績がその儘 in vivo に於ても證明されたので、抗 H 劑と抗 Ac-ch 劑の併用によつて抗 An 性作用が甚だ強化されることが實證された。この事實はその作用機序に就て今後更に検討す可きものがあるけれども、その作用機序を異にすると考えられる 2 種の抗アレルギー劑、即ち抗 H 劑と Ac-ch 劑の併用によつて、抗アレルギー作用が強化された事實は、今後の抗アレルギー劑合成上に與う一つの進路として、また臨床治療の實際面に一新生面を拓くものと考えられる。

結 論

(1) 抗アレルギー劑の效力検討法に就いて検討し、次のような結論を得た。

1. 抗アレルギー劑の抗 H 性、抗 Ac-ch 性並に抗 An 性を比較する場合、所謂 50% 效果を以て判定することは該藥劑の比較的正確な效力を示すものとする。

2. 所謂 50% 效果を基準としてみる時、抗 An 性は抗 H 性より寧ろ抗 Ac-ch 性により關聯性を持つ様である。

3. 抗アレルギー劑を生體に前處置してから摘出した感作モルモット摘出腸管の H 性、Ac-ch 性、並に An 性收縮反應の強さを比較することによつても、抗アレルギー劑の效力を検討することが可能である。本方法は藥劑の生體に對する效果を in vitro で示すことになり、抗アレルギー劑の一效力檢定法として役立つものと思う。

(2) 抗アレルギー剤の併用効果に就き検討し、次の結論を得た。

1. 作用機轉の異なると考えられる抗H剤と抗Ac-ch 剤を種々組合せて、その併用効果を検討した結果、或る種の抗H剤と抗Ac-ch 剤の併用が、特に抗アレルギー作用上に於て顯著な効果を示すことを *in vitro* で證明し得た。

2. 抗H剤と抗Ac-ch 剤の併用効果は、生體シヨツク、特にアナフィラキシー・シヨツク豫防効果の上でも實證され、抗H剤、抗Ac-ch 剤の協同作用が實證された。

稿を終るに臨み、御指導、及び御校閲を賜わった師恩中村敬三教授に深甚の謝意を捧げ、厚い御援助を戴いた木村義民助教授に謝意を表し、貴重な助言の勞を惜しまれなかつた教室の諸先輩に鳴謝する。

本論文の要旨は、第25回日本細菌學會總會(昭和27年4月)に於て論述した。

文 献

- (1) Fourneau, E & Bovet, B: Arch. intern. de pharmacodyn. et de therap., 46, 178 (1933)
- (2) Bovet, B & Staub, A.M.: Compt. rend. Soc. de biol., 125, 818 (1937)
- (3) Staub, A.M.: Annl'Inst. Pasteur, 63, 400 (1939)
- (4) Halpern, B.N.: Arch. intern. de pharmacodyn. et de therap, 68, 399 (1942)
- (5) 中村敬三: 抗ヒスタミン剤とアレルギー, 醫學叢書36, 日本醫學雜誌社刊(昭和26)
- (6) Feinberg, S.M.: J.A.M.A. 32, 702 (1946)
- (7) 小林龍男: 臨床醫學, 36(2), 32 (昭26)
- (8) 坂本秀夫: 治療, 33, 22 (昭26)
- (9) 中村敬三, 木村義民, 根岸清, 坂本行男: 生體の科學, 1, 121 (昭24) 同誌, 1, 277 (昭25)
- (10) 中村敬三: 綜合醫學, 7(10), 454 (昭25)
- (11) 中村敬三: 臨床, 4, 952 (昭26)
日本內科學會雜誌, 40(1), 3 (昭26)
- (12) 中村敬三, 木村義民, 根岸清, 坂本行男, 島峰達二: 臨床醫學, 37, 197 (昭27)
- (13) 中村敬三, 木村義民, 根岸清, 坂本行男, 木津嘉葉: 綜合醫學, 9, 388 (昭27)
- (14) 中村敬三, 木村義民: アレルギーの本態, 診療醫學叢書, (4), 143 (昭26)
- (15) Graham, J.O.P.: J. Pharm. & Exp. Therap., 91(2), 103 (1947)
- (16) 木村義民, 坂本行男, 山崎八郎, 田所文夫: 日新醫學, 39(8), 416 (昭27)
- (17) Behrens: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 140, 237 (1929)
- (18) Behrens: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 162, 480 (1931).
- (19) Van der Waerden: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 195, 389 (1940)
- (20) 傳染病研究所編, 細編學實習提要(昭26年版) 510 頁より引用
- (21) Topley, K. & Wilson, J.: Principles of Bac. and Imm., 1136 (1946)
- (22) Chanchard, P.: Comp. rend. Soc. de biol., 13 (14), 889 (1948)
- (23) Peters & Silverman: Arch. Int. Med., 77, 526 (1946)
- (24) Stroke & Nettle: Brit. Med. Jour., 888. May 8th (1948)
- (25) 仲尾剛: 日本法醫學雜誌, 5(3)別冊, 135 (昭26)
- (26) 三澤敬義: アレルギー, 1(1), 9(1952)
- (27) Brown, B. & Werner, W.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 62, 157 (1949)