

各種應用方法相違ニヨル「ヒスタミン」 中毒症候ノ比較試験成績

第3編 「ヒスタミン」腸管内注入試験及ビ 「グアニジン」添加注入試験ニ就テ

金澤醫科大學小兒科學教室(主任泉教授)

助手 山田 義孝

Yositaka Yamada

(昭和16年9月24日受附 特別掲載)

(本論文ノ要旨ハ日本小兒科學會第46回總會ニ於テ發表セリ)

本論文ハ昭和15年度文部省科學研究費ノ補助ニヨリナサレタル研究ノ一部ナリ。

内 容 抄 録

余等ハ疫癘様症候ノ原因トシ「ヒスタミン」ノ重要性ヲ認め且疫癘様症候ガ腸管内ニ産生セラレタル「ヒスタミン」又ハ「ヒスタミン様物質ニヨルモノナラントスルモノナリ。從ヒテ「ヒスタミン」ノ腸管内注入ニヨリ生ズル中毒症候ハ興味深キモノトスベク、而シテ家兎ニ對シ「ヒスタミン」ノ腸管内注入ヲ行ヒ症候ヲ觀察セルニ小腸内注入ニテハ確實ニ症候ヲ惹起セシメ得ル量ハ略 50mg/kg ニシテ、「シヨツク様症候ヲ呈セズ、死亡迄ニ數時間又ハ十數時間ヲ要シ恢復スル場合ニア

リテモ中毒症候ハ著明ニシテ持續的ナリ。大腸内注入ニテハ症候ハ幾分緩和ナル如シ。更ニ疫癘様症候發現時ニ血中「グアニジン」ノ増加アリトスル報告ヨリ「ヒスタミン」ニ「グアニジン」ヲ加ヘ腸管内ニ注入ヲ行ヒ、血壓ニ對シ影響少キ少量ノ「ヒスタミン」ニ同様少量ノ「グアニジン」ヲ加ヘ注入セルニ長時間ニ亘リ血壓ノ上昇ヲ認ムルト共ニ痙攣頻發スルヲ認メタリ。コノ事實ハ興味アリテ「ヒスタミン」ト「グアニジン」ノ協同作用ト解スベキモノナラン。

目 次

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| 第1章 緒言 | 第5章 大腸(或ハ小腸下部)内注入試験 |
| 第2章 文獻的觀察 | 第1節 試験方法 |
| 第3章 試験材料及試験動物 | 第2節 試験成績 |
| 第4章 十二指腸(或ハ小腸上部)内注入試験 | 第6章 「グアニジン」添加注入試験 |
| 第1節 試験方法 | 第1節 試験方法 |
| 第2節 試験成績 | 第2節 十二指腸(或ハ小腸上部)内注入試験 |
| 第1項 對照試験 | 第1項 「グアニジン」單獨注入試験 |
| 第2項 本試験 | 第2項 「グアニジン」添加注入試験 |
| 第3項 反覆注入試験 | 第3節 大腸(或ハ小腸下部)内「グアニジン」添加 |

第1章 緒 言

疫痢様症状ノ原因ニ關シテハ從來曖昧模糊トシテ定見ナキモノトスルモ1915年 Mellanby ガ小兒ノ中毒症ノ原因ヲ腸管内ニ發生セル「ヒスタミン」ナラントシ引續キ Moro, Schloss, Chassel, Rosenbaum 等ノコレニ關スル興味アル發表アリ、本邦ニテハ山下氏並ニ我教室ノ西村、田邊、館、中野、高橋、影山、伊藤、鷺田、今井、北村等ノ實驗報告アリテ愈々「ヒスタミン」ヲ重要視セントスルハ余ノ第1編及ビ第2編ニ於テ述ベタル所ナリ。而シテ「ヒスタミン」ノ作用ハ複雑多岐ニシテ應用方法ニヨリ一様ニ論ズルヲ得ズソノ症状ニ於テモ多少ノ疑義ナシトセザルヲ以テ余ノ上述各編ニ於テ靜脈内、皮下並ニ腹腔内注入試験ヲ試ミコレニ關スル症状ヲ報告セリ。而シテソレ等ハ「シヨック」様症状ヲ呈シ疫痢様症状ト看做シ得ザルモノ多シトス。此處ニ於テ更ニ疫痢様症状發現ノ機轉ヲ考察シ直

接腸管内ヘ「ヒスタミン」ヲ注入スル方法ヲ試ミントセリ。疫痢様症状ガ腸管内ニ產生セラレタル「ヒスタミン」又ハ「ヒスタミン様物質」ヲ以テ原因トセバ斯クノ如キ方法ニヨリ惹起シ得ル中毒症状ハ興味深キモノトスベシ。而シテ臨牀上見ル疫痢様症状發現時ニアリテハ血壓ハ下降スルモノアルモ時ニ正常ナルカ或ハ多少ノ上昇ヲ見ルコトアルハ一般ノ認ムル所ナリ。然ルニ上述ノ方法ニテハ血壓ハ時ニ上昇ヲ認ムルモ一般ニハ下降ノ傾向多キヲ見タルヲ以テコノ點ヲ更ニ考究セントシ次ノ實驗ヲ試ミタリ。即チ疫痢様症状發現時ニ尙一ツノ有毒「アミン」タル「グアニデン」ノ血中ニ於ケル増加アリトスル報告ヨリ「ヒスタミン」ニ「グアニデン」ヲ添加シ腸管内ヘ注入セルニ何レモ興味アル成績ヲ得タルヲ以テ此處ニ報告シ諸賢ノ御叱正ヲ乞ハントス。

第2章 文 獻 的 觀 察

「ヒスタミン」ニ關スル文獻ヲ見ルニ1907年 Windaus 及ビ Vogt ガ「ヒスタミン」ヲ合成シテヨリ以來幾多ノ研究續出アリ疫痢様症状ニ關シ是ヲ見ルニ1915年 Mellanby⁽¹⁾ ハ「ヒスタミン」ニヨル中毒症状ト小兒ノ中毒症トノ相似ヨリ同疾患ハ腸管内ニ發生セル「ヒスタミン」ニヨルナラントシ、1921年ニ Moro⁽²⁾ ハ乳兒ノ中毒症ノ原因ハ「アミン」又ハ「ヒスタミン様物質」ナルベシト述べ、1921年 Schloss⁽³⁾ ハ中毒症患兒ノ血中ニ「ヒスタミン様物質」ヲ證明シタリ。又1932年 Chassel 及ビ Rosenbaum⁽⁴⁾ ハ水分脱却ノ状態ニ置キタル犬ノ腸管内ヘ或種ノ「アミン」ヲ與フル時ハ人間ノ中毒症ニ類似ノ中毒症ヲ惹起セシメ得ト説キ、山下氏⁽⁵⁾ ハ赤痢及ビ疫痢患者ノ

糞便中ニ「ヒスタミン様物質」ノ存スルヲ知りテ小兒ノ赤痢及ビ疫痢ノ本態ト「ヒスタミン」トハ密接ナル關係ニアルベシトセリ。吾教室ニ於テハ西村⁽⁶⁾ ガ疫痢様疾患患兒ノ糞便及尿中ニ「ヒスタミン」ノ多量ニ證明サル、コトヨリ疫痢様症状ノ原因ヲ「ヒスタミン」ニ歸スルモ誤リナカルベシトセリ。更ニ吾教室田邊⁽⁷⁾、館⁽⁸⁾、中野⁽⁹⁾、高橋、影山、伊藤、鷺田⁽¹⁰⁾、今井、北村⁽¹¹⁾ 等ノコレニ關スル興味アル研究アリテ愈々疫痢様症状ニ對スル「ヒスタミン」ノ意義ヲ認メントスル所ナリ。而シテ「ヒスタミン」ノ實驗ニ關シ最モ注意ヲ要スルハソノ作用ノ複雑性ニシテ幾多ノ實驗報告ノ存スル所以モ此處ニ存スベク、動物ノ種類ニヨリ、作用スル器官ノ相違ニヨ

リ、實驗方法ニヨリ、又研究者ニヨリ夫々異リタル結果ヲ生ズルハ既ニ第1編⁽¹²⁾及ビ第2編⁽¹³⁾ニテ述ベタル所ナリ。而シテ家兎ニ對スル「ヒスタミン」ノ靜脈内、皮下及ビ腹腔内注入ニ就キテハ同編ニ記載セル所ナリ。本編ノ記スル所ハ腸管内注入ニヨル試験成績ニシテ「ヒスタミン」ノ腸管内投與ニヨル作用ハ吸收ノ速度ニヨルモノニシテ胃腸管ノ各部ニヨリ一様ナラズ、Meakins 及ビ Harrington⁽¹⁴⁾ハ小腸ヨリ最も良好ニ吸收セラレ、胃及ビ大腸ヨリノ吸收ハ極メテ緩慢ナリトナス。Mellanby⁽¹⁾ハ一般ニハ胃並ニ大腸ヨリノ吸收ヲ認メ得ズト述ベ一方 Koesler 及ビ Hanke⁽¹⁵⁾ニヨレバ胃腸管ヨリ吸收セラル、「ヒスタミン」ノ量ハ多量ニシテ 5kg ノ犬ニ對シ胃消息子ニテ 500mg ノ鹽酸ヒスタミン」ヲ投與セバ2時間後ニハ半量ハ吸收セラル、モノニシテ、同様ナル事實ヲ 100mg ノ鹽酸ヒスタミン」ヲ胃中ニ注入セル海狸ニテ觀察シ得タリトイフ。而シテコノ分量以內ニテハ動物ハ耐ヘ得ラレ犬ニ於テハ無症狀ニシテ海狸ニ於テハ不活潑ノ状態ヲ現セリトイフ。又同氏等ハ腸管内注入ニヨリテ中毒症狀ヲ惹起センムルニハ大量ノ「ヒスタミン」ヲ要ストナシ夫レノ説明ニハ「ヒスタミン」ガ腸管壁ヲ通過スルコトニヨリ解毒サル、モノナリトス。更ニ中毒症狀惹起ニ關シテハ Mellanby⁽¹⁾ニヨレバ種々ノ條件ニヨリ生體ノ「ヒスタミン」ニ對スル抵抗ハ減弱サル、モノニシテ即チ營養不良、失血、個體ノ抵抗減弱時ニハ、容易ニ中毒症狀ヲ惹起ストイフ。鷹津氏⁽¹⁶⁾ニヨレバ家兎ニ對シ體重每斤 100mg ノ「ヒスタミン」ヲ投與シ成熟例ニテハ大部ニ於テ多少不活潑トナリ排便、排尿アルヲ見タルノミニシテ著明ノ「シヨック」症狀ヲ認メ得ザリシモ生後1ヶ月ノ家兎ニテハ何レモ著明ノ「シヨック」症狀ヲ惹起セリトイフ。十二指腸内投與ニ就キ試験ヲ行ヘル Koesler 及ビ Hanke⁽¹⁵⁾並ニ Wangensteen 及ビ Loucks⁽¹⁷⁾ハ犬ニテ 50—100mg ノ「ヒスタミン」ヲ注入シタル後何等ノ中毒症狀、血壓下降ヲ認メ得ズトナシ、Mammoser, Albi 及ビ Boyd⁽¹⁸⁾ニヨレバ

「ヒスタミン」ヲ注入スル事前ニ「クロロホルム」、⁽¹⁾「エチールアルコール」、四鹽化炭素及ビ 0.4%ノ鹽酸ヲ注入シ然後ニ「ヒスタミン」ヲ注入セバ吸收ハ速進セラレ犬ニ對シ體重每斤 5mg ノ「ヒスタミン」量ニヨリテモ持續セル血壓下降ヲ生ゼシメ得トナス。小腸ヨリ吸收ノ最も迅速ナルハ既ニ述ベタル所ナルモ Mellanby⁽¹⁾ノ報告ニヨレバ「ヒスタミン」ヲ注入シテ後腸間膜血管ヲ結紮セバ腸内ノ「ヒスタミン」ハ吸收セラル、コトナク殘存シ。且又小腸ヨリノ吸收速度ハ部位ニヨリ同一ナラズトナシ尙空虛ノ小腸ハ吸收ヲ良好トナシ乳汁、肉、脂肪等ハ吸收ヲ抑制ストイフ。Meakins 及ビ Harrington⁽¹⁴⁾ハ猫ニツキ實驗ヲ行ヒコノ成績ニ對シ同意ヲ表セリ。靜脈内注入、皮下注入及ビ腹腔内注入ニ就キテモ動物ニヨリ分量的關係並ニ症狀ヲ異ニスルハ既述セル所ナルモ小腸内注入ニ關シテモ同様動物ニヨル差異アリ Wangensteen 及ビ Loucks⁽¹⁷⁾ハ犬ニ於ケル吸收ハ猫ニ於ケルヨリ緩慢ナリトス。「ヒスタミン」ノ大腸内注入ニ關シコレヲ見ルニ吸收ハ極メテ緩徐タルモノノ如ク Meakins 及ビ Harrington⁽¹⁴⁾ハ猫ニ就キ、Koskowski 及ビ Kubikowski⁽¹⁹⁾ハ犬ニ對シ 50mg ノ「ヒスタミン」ヲ注入シ強盛ニシテ且持續性ノ胃液分泌ヲ認メ且吸收サレタル「ヒスタミン」ヲ血中ニ於テ $\frac{1}{10\text{Million}}$ ニ證明シタリトイフ。然ルニ Mellanby⁽¹⁾ハ大腸内ニ注入セル「ヒスタミン」ガ減少スルハ吸收ニ非ズシテ細菌性ノ分解ニヨルモノナリトセリ。

以上ハ腸管内「ヒスタミン」投與ニ關スル文獻ノ一部ニシテ次ニ「グアニデン」ニ關スル文獻ヲ涉獵スルニ伊澤氏⁽²⁰⁾等ハ疫痢様疾患患兒ノ血中ニ安門ト共ニ「グアニデン」體ノ増加アリトシ、コレニヨリ痙攣素質ヲ昂進センムルハ明瞭ナリト述ベ疫痢様症狀ニ對シ「グアニデン」ノ意義ヲ認メントセリ。惟「グアニデン」ノ循環器系統ニ對スル作用ハ重要ニシテ血管ニ對スル文獻ヲ見ルニ Teschendorf⁽²¹⁾ハ蛙血管ニ對シ收縮作用ヲ呈ストナシ黒田氏⁽²²⁾ハ家兎ノ耳殼血管ニ對シテハ低濃度ニテ擴張作用、中等度及ビ高濃度

ニテハ初期ニ擴張次イデ收縮作用ヲ現シ、コノ擴張作用ハ血管擴大神經ノ興奮ニヨリ、收縮作用ハ收縮神經及ビ血管筋ノ興奮ニ因ルナラントス。西脇氏⁽²³⁾ニヨレバ家兎耳殻血管ニ對シ少量ニテハ變化ナク中等量ニテ收縮セシメ大量ハ擴張セシムルヲ見ルトナス。大野氏⁽²⁴⁾ニヨレバ蛙後肢、家兎脾及ビ小腸ノ血管ニ對シ初メ擴張シ後收縮セシメ稀薄ナル液ハ擴張セシムトイフ。篠崎氏⁽²⁵⁾ニヨレバ0.005—0.05%「グアニデン」液ハ家兎耳殻血管ニ對シ擴張ニ作用スルモ濃度ニヨリ一様ナラズ一般ニ少量ニテハ擴張作用、中等度ニテ收縮作用、大量ニテ擴張作用ヲ生ズトナシ又蛙後肢血管ニ對スル作用ハ耳殻ニ於ケルト異リ濃度ト共ニ收縮作用增強ストナス。心臟ニ對シテハ Harnack 及ビ Witkowski⁽²⁶⁾ノ實驗ヨリ「グアニデン」ハ心内運動中樞ノ刺戟作用ヲ有スルモノノ如ク黒田氏⁽²²⁾ハ青蛙摘出心臟ニ對シ一般ニ作用弱ク少量及ビ中等量ハ心機能ノ增強、大量ニテハ搏動數ノ減少ヲ招來ストナシ西脇氏⁽²¹⁾ニヨレバ中等量以上ニテ靜脈内ニ適用スルトキハ青蛙及ビ蝦蟇ノ生體心臟ノ心搏ニ對シ多クハ抑壓ニ作用シ摘出心臟ノ心搏ニ對シテハ中等量ニテ充奮作用ヲ示シ大量ニテハ抑壓作用ヲ認メタリトナス。大野氏⁽²⁴⁾ニヨレバ稀薄濃度ノ鹽酸「グアニデン」ハ摘出蛙心ニ對シ殆ンド無反應ナレドモ中等濃度(0.5—1.0%)ノ溶液ハ始メ心筋ヲ刺戟シ僅ニ收縮ヲ盛ンセシ後ニハ心臟ヲ擴張性ニ靜止セシメ。濃厚「グアニデン」ハ初メ輕度ニ心筋ヲ刺戟シ心收縮ヲ旺盛ナラシムルモ遂ニハ麻痺セシメ心臟ヲ擴張性ニ靜止セシムトナス。Putzey 及ビ Swaen⁽²⁷⁾ニヨレバ蛙皮下ニ硫酸「グアニデン」ヲ注射シ中毒初期ニ於ケル心搏動數ノ輕度ノ増加、後期ニ於ケル減少ヲ實驗シ増加ハ心内運動

中樞刺戟ニヨリ減少ハ麻痺ニヨルトナス。血壓ニ關シテハ Waele 及ビ Bulcke⁽²⁸⁾ハ著明ニ上昇セシメ後ニ下降セシムルヲ觀察シ Alles⁽²⁹⁾ハ家兎ニ對シ一時ニ下降トソノ後ニ持續ニ上昇ヲ示ストナセリ。西脇氏⁽²³⁾ハ家兎血壓ニ對シ中等量ニテハ一時ニ下降ヲ呈シタル後持續ニ上昇ヲ來サシムルモ大量ハ一時ニ下降ノ後漸次上昇シソノ後持續スル下降ヲ示ストイフ。中澤及ビ阿部氏⁽³⁰⁾ハ「グアニデン」ノ血壓上昇作用ハ「グアニデン」ガ腦髓中ノアル中樞部ヲ刺戟シテ血液中ノ血管收縮物質ヲ增加セシムルニヨルトナシ Stoland⁽³¹⁾ハ血管筋肉ヲ縮少セシメ血壓ヲ上昇セシムルモノトナス。只黒田氏⁽²²⁾ニヨレバ「グアニデン」ハ家兎血壓ヲ下降セシムル如キモ上述ノ如ク多クノ學者ハ「グアニデン」ニヨリ血壓ハ上昇セラル、モノナリトナス。更ニ痙攣作用ニ關シテハ Führer⁽³²⁾ハ蛙ノ摘出横紋筋ニ中等濃度ノ鹽酸「グアニデン」ヲ作用セシムル時最モ旺盛ナル纖維性痙攣ヲ惹起スルモ濃厚ナル溶液ニテハ最初ハ刺戟ヲ與ヘ後ニ至リテハ麻痺作用ヲ現スモノナリトイフ。Gergens 及ビ Baumann⁽³³⁾ハ蛙、犬及ビ家兎ノ皮下又ハ靜脈内ニ硫酸「グアニデン」及ビ「メチルグアニデン」ヲ注射シ呼吸ノ不整、著明ノ横紋筋痙攣ヲ觀察シタリ。黒田氏⁽²²⁾ハ家兎ニ對シ隨意運動ノ抑制、呼吸麻痺、強直性間代性ノ痙攣發作ヲ惹起ストナシ、Rossbach⁽³⁴⁾ハ家兎靜脈ニ適用シ耳殻、四肢等ニ痙攣ノ惹起セラル、ヲ認メタリ。「グアニデン」ノ致死量ニ關シテハ皮下ニ使用シ、藤野氏⁽³⁵⁾ハ家兎ニハ體重每疋0.3gナリトシ、Guggenheim⁽³⁶⁾モ同様家兎ニ對シテハ體重每疋0.3—0.5g 犬ニ對シテハ0.25g、猫ニ對シテハ0.2—0.25gナリト報ゼリ。

第3章 試驗材料及試驗動物

1) 使用藥品

鹽酸ヒスタミン、Histaminhydrochlorid ハ武田化學藥品株式會社製品ニシテ1g 宛「アンプル」ニ封入セ

ラレタルモノヲ使用シ、且開封後ハ Exsiccator 中ニ保存シ充分濕氣ヲ受ケザル様留意セリ。該鹽酸ヒスタミンヲ時計皿ニ盛り化學天秤ニヨリ充分正確ニ秤量

シ實驗ニ供セリ。

鹽酸グアニジン」, Guanidinhydrochloridハ上述鹽酸ヒスタミン」ト同様武田化學藥品株式會社製品ニシテ10g 瓶入ノモノヲ同様ニシ使用ニ供セリ。

2) 實驗動物

體重2「キログラム」内外ノ健康家兎ニシテ商人ヨリ

購入ノ際ハ往々ニシテ榮養狀態不良ノコトアルヲ以テ當教室ニ於テ豆腐粕及甘薯ヲ用ヒテ少クトモ1週間飼育シ充分元氣ナルモノヲ選定シ使用セリ。且試験ニ供スル日ノ食餌ハ與ヘズ輕ク空腹ノ狀態トナシタルモノニ就キ行ヘリ。

第4章 十二指腸(或ハ小腸上部)内注入試験

十二指腸内注入ト稱スルモノ十二指腸部ヲ結紮シタルモノニ就キ試験セルニ非ザルヲ以テ十二指腸ノミヨリ吸收サレタル「ヒスタミン」ノ中毒症狀トイフ意味ニハ非ズシテ十二指腸(或ハ小腸上部)ヲ主トシタル吸收部ト看做シタル場合ノ「ヒスタミン」ノ中毒症狀ヲ論ゼントス。因ニ當教室高橋學士ノ實驗ニヨレバ小腸ノ最上部ニ20ccノ「ヒスタミン」50mg/kgヲ含有セル色素液ヲ注入シ一定時間ノ後開腹シコレヲ檢スルニ1時間ヲ經過スルトキ該色素ハ既ニ殆ンド小腸全般ニ亙リ浸潤スルヲ認メタリ。コレヨリ見テ注入「ヒスタミン」ガ大體小腸ヨリ吸收セラル、事ヲ推察シ得ベシト信ズ。

第1節 試験方法

1) 十二指腸内注入術式

家兎ヲ背位ニ固定シ切開ヲ加ヘントスル腹部ノモヲ豫メ剪刀又ハ剃刀ヲ以テ充分除去ス。次ニ右肋骨弓ノ略中央ヨリ下方ニ向ヒ直腹筋ニ平行ニ約4cmノ皮膚切開ヲ加ヘ、更ニ外斜腹筋、内斜腹筋及腹膜ヲ開キテ腹腔ニ至ル。十二指腸ナルヲ確定スルニハ胃ノ連續スルヲ確ムルニアリ。而シテ腹腔ニ達シ直チニ該部ヲ發見シ得レバ幸ヒナルモ多クノ場合ニ於テ目的部ハ胃ノ裏面ニ穩レ存スルヲ以テ示指ヲ挿入シ胃ノ裏面ヲ探リテ十二指腸トノ連リヲ發見シ十二指腸ナルヲ確メタル後幽門部ヨリ下方5糎餘ノ部ニ絲ヲ通シ容易ニ腹腔外ヘ引キ出セル標準備シ且腸管ヲ引キ出スニ必要ナル小切開創ヲ殘シ筋及皮膚縫合ヲナン手術ヲ終ル。

2) 症狀惹起用毒液

鹽酸ヒスタミン」又ハ鹽酸グアニジン」ノ所要量ヲ0.85%ノ生理的食鹽水20ccニ溶解シ、38.0°C—40.0°Cニ加温シ、コレヲ同様ニ豫メ加温シ置キタル注射器ニ吸入シ、上述ノ如ク準備セル家兎ノ十二指腸部ヲ僅ニ

引キ出シ腸内ヘ徐々ニ注入シ、注入終レバ腸管ヲ腹腔ニ歸納シ切開創ヲ縫合シ腹腔ヲ閉シ症狀ヲ觀察ス。

3) 症狀觀察

症狀ニ關シ最も目標トセンハ血壓ノ變動ニシテ其他呼吸困難、下痢、痙攣、脈搏等ヲ併セ觀察セリ。血壓測定ハ下記ノ如クニナセリ。即チ背位ニ固定セル家兎ノ腸管内注入豫備手術ヲ終リタル後頸動脈ヲ露出シ(左側頸動脈ヲ使用セリ)硝子製「カニューレー」ヲ挿入シ「ゴム管ニヨリ水銀マノメーター」ニ接續ス。「カニューレー」挿入部ノ末梢部ハ勿論結紮ス。「カニューレー」ノ内面ニハ「パラフィン」ヲ鍍シ「ゴム管及「マノメーター」内ニハ8%枸橼酸曹達生理的食鹽水ヲ充シ血液ノ凝固ヲ防止ス。「マノメーター」ノ水銀面上ニ浮ベル「コルク」製「フロート」上ニ立ツ硝子細桿及紙ペン」ニヨリ「キモグラフィオン」ノ煤紙上ニ刻々變化スル血壓ヲ描カシム。「マノメーター」ニ使用セラレアル活栓ハ血壓ノ上昇ニ際シ往々脱出シ來リ枸橼酸曹達液ノ大漏出ト血液ノ逆流シテ大失血ヲ招來シ實驗ノ中絶ヲ餘儀ナクセシメラル、コトアルヲ以テ「ゴムバンド」ニヨリ活栓ヲ壓迫シ脱出ヲ防止スル様工夫セリ。

上述ノ如ク血液凝固ニ對シ防止方法ヲ講ズルモ長時間ノ經過ヲ觀察スルニ當リテハ一層ノ注意ヲ要スルモノニシテ詳細ニ關シテハ第1編第5章ニ述ベタリ。尙試験液注入ハ準備手術後略30分間血壓ヲ觀察シ其ノ一定トナルヲ認メタル後之レヲ行ヒタリ。

第2節 試験成績

試験成績ヲ對照試験、本試験及ビ反覆注入試験ノ3種ニ分ツ。即チ對照試験ハ腸管内注入ニ要スル手術ニ對スル家兎ノ症狀ヲ觀察スルモノニシテ「ヒスタミン溶液ノ代リニ生理的食鹽水ヲ注入セリ。本試験ハ「ヒスタミン溶液ノ腸管内注入ニシテ反覆注入試験ハ「ヒスタミン溶液ヲ腸管内ヘ反覆注入セル場合ナリ。

第1項 對照試驗

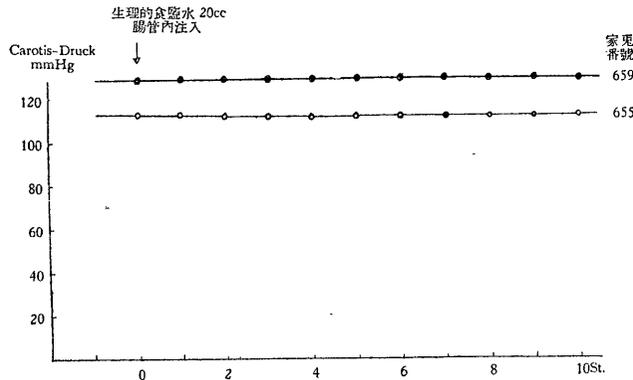
家兎ノ腸管内ヘ「ヒスタミン溶液ヲ注入スル際ニ生ズル血壓下降ソノ他ノ症狀ガ「ヒスタミン」ノ中毒症狀ナリヤ將又開腹手術等ニヨル影響ニ非ラザルヤヲ確メントセルモノニシテ2例

ニツキ試驗シ、單ニ生理的食鹽水 20ccヲ小腸内ニ注入セルニ第1表、第1圖、第2表及ビ第2圖(附圖第1圖参照)ニ示スガ如ク開腹手術ノミニテハ血壓ソノ他ニ對シ殆ンド影響ヲ及ボサザルモノナルヲ見タリ。

第 1 表 生理的食鹽水ノ腸管内注入ニヨル對照家兎ノ症狀

家兎番號	體重(kg)	性	注入液	血壓下降	血壓上昇	痙攣	呼吸困難	下痢	轉歸
659	2.060	♂	生理的食鹽水20cc	—	—	—	—	—	生
655	2.000	♂	生理的食鹽水20cc	—	—	—	—	—	生

第 1 圖 生理的食鹽水腸管内注入ニヨル對照家兎ノ血壓



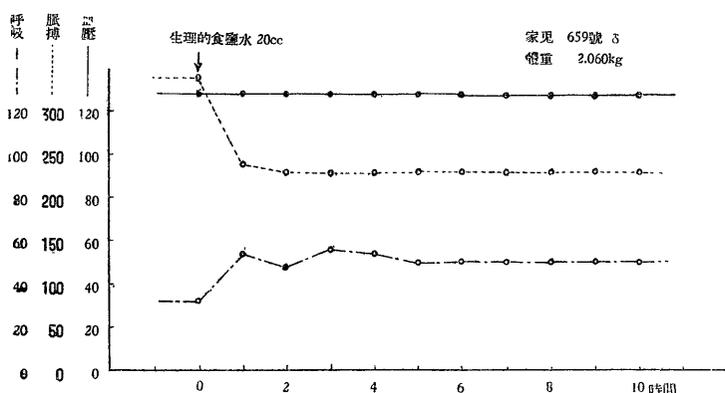
第 2 表 對照家兎ノ症狀

家兎番號 659 ♂ 生理的食鹽水 20cc 注入
 體重 2.060kg 轉歸 生

經過時間	注入前	1 ^h 00'	2 ^h 00'	3 ^h 00'	4 ^h 00'	5 ^h 00'	6 ^h 00'	7 ^h 00'	8 ^h 00'
血壓mmHg	130—126	130—126	130—126	130—126	130—125	130—125	130—125	130—125	130—125
呼吸數	32	54	48	56	54	50	50	50	50
脈搏數	340	240	230	230	230	230	230	230	230
下痢	—	—	—	—	—	—	—	—	—
痙攣	—	—	—	—	—	—	—	—	—
呼吸困難	—	—	—	—	—	—	—	—	—

注意：圖ノ血壓曲線ハ最大、最小血壓ヲ平均セル値ニツキ描ケルモノナリ。

第 2 圖 對照家兔ノ血壓，脈搏，呼吸



第 2 項 本 試 験

第 3 表 = ハ十二指腸内「ヒスタミン」注入例ノ 11 例 = 就キ症狀並 = 轉歸ノ概略ヲ記シタルモノニシテ血壓 = 關シテハ 2 例 = テ上昇ヲ認メタルモ大分ハ下降ヲ示セリ。呼吸困難，下痢ヲ招來

セル例ハ多シトスルモ痙攣例ハ少キモノトス。又死亡 = 要スル經過時間ハ長ク數時間ヨリ十數時間 = 及ビ比較的確實 = 著明ノ中毒症狀ヲ惹起セシメ家兎ヲ死亡セシムル = ハ體重毎珪 50mg ノ「ヒスタミン」ヲ要スルモノノ如シ。

第 3 表 十二指腸内「ヒスタミン」注入例ノ中毒症狀

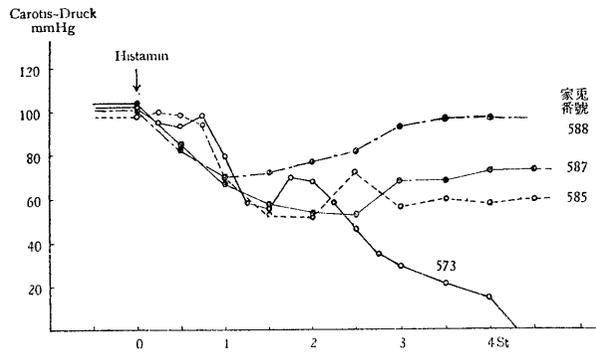
家兎番號	體重 (kg)	性	ヒスタミン (mg/kg)	血壓下降 (%)	血壓上昇 (%)	痙攣	呼吸困難	下痢	轉 歸
566	2.100	♂	150	+(100.0)	—	+	+	—	48分後死
687	2.500	♀	60	+(100.0)	—	—	+	—	5時間30分後死
688	2.000	♀	50	+(100.0)	+(14.4)	+	+	+	13時間後死
573	1.850	♂	50	+(100.0)	—	—	+	—	4時間18分後死
585	2.350	♀	50	+(48.0)	—	—	+	—	生
587	2.130	♀	40	+(49.0)	—	—	+	+	生
588	2.030	♀	40	+(29.4)	—	—	+	+	生
574	1.860	♂	25	+(13.2)	+(2.7)	—	—	+	生
577	1.980	♂	25	+(29.4)	—	—	+	+	4日後死
592	1.960	♂	25	+(25.6)	—	—	—	—	生
591	1.980	♂	15	+(17.5)	—	—	—	—	生

注意：血壓下降並 = 上昇% = 注入前ノ血壓 = 對スルモノナリ。

第 3 圖ハ血壓降下著明ナリシ例ノ血壓曲線 = シテ第 4 表並 = 第 4 圖(附圖第 2 圖參照)，ソノ中ノ死亡セル 1 例 = テ第 5 表並 = 第 5 圖ハ生存

セル例 = テ何レモ稍詳シク症狀ヲ示セルモノナリ。

第3圖 「ヒスタミン」十二指腸内注入ニヨリ著明ノ血壓降下ヲ認メタル例ノ血壓

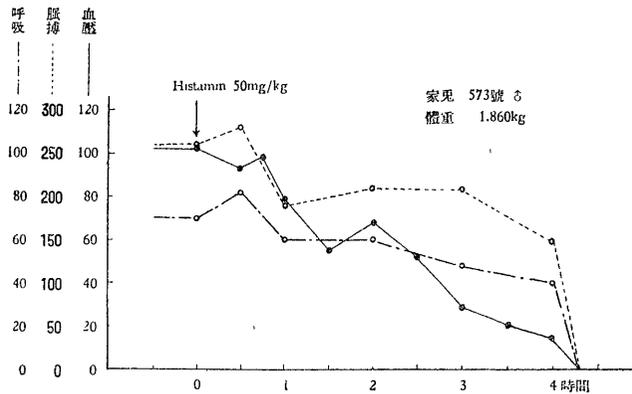


第4表 「ヒスタミン」十二指腸内注入ニヨル例(死亡例)ノ症状

家兎番號 573 ♂ 「ヒスタミン」50mg/kg
體 重 1.860kg 轉 歸 4時間18分後死

經過時間	注入前	30'	1 ^h 00'	2 ^h 00'	3 ^h 00'	4 ^h 00'	4 ^h 18'
血壓mmHg	104-100	94-91	80-78	69-67	30-28	26-24	0
呼 吸 數	70	82	60	60	48	40	
脈 搏 數	260	280	190	210	210	150	
下 痢	-	-	-	-	-	-	
痙 攣	-	-	-	-	-	-	
呼 吸 困 難	-	-	-	+	+	+	

第4圖 「ヒスタミン」十二指腸内注入ニヨル例(死亡例)ノ血壓, 脈搏, 呼吸

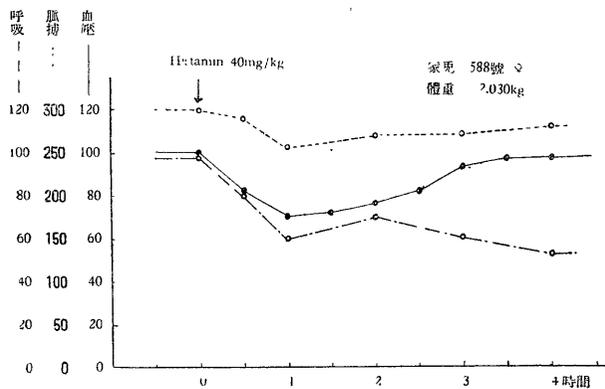


第 5 表 「ヒスタミン」十二指腸内注入ニヨル例(生存例)ノ症狀

家兎番號 588 ♀ 「ヒスタミン」40mg/kg
體 重 2.030kg 轉 歸 生

經過時間	注入前	30'	1 ^h 00'	2 ^h 00'	3 ^h 00'	4 ^h 00'
血壓mmHg	102-98	83-81	71-69	78-76	94-92	98-96
呼 吸 數	98	80	60	70	60	52
脈 搏 數	300	290	260	270	270	280
下 痢	—	—	—	—	—	—
痙 攣	—	—	—	—	—	—
呼吸困難	—	—	—	—	—	—

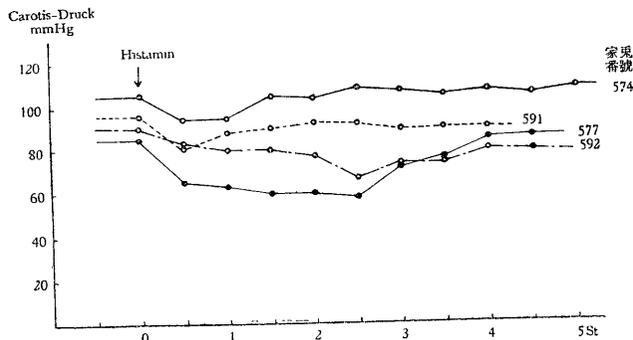
第 5 圖 「ヒスタミン」十二指腸内注入ニヨル例(生存例)ノ血壓, 脈搏, 呼吸



第 4 表並ニ第 4 圖ニヨレバ初期ニ一過性ノ脈搏數增加並ニ呼吸數增加ヲ認ムルモ第 5 表並ニ第 5 圖ノ症狀輕度ナリシ例ニテハ增加ヲ認メズ, 且血壓ハ何レモ上昇ヲ認メズ。

第 6 圖ハ血壓下降ノ輕度ナリシ例ニシテ長キハ 4 時間短キハ 1 時間 30 分ニシテ血壓ハ元ニ恢復セリ。

第 6 圖 「ヒスタミン」小腸内注入ニヨリテ血壓下降輕度ナリシ例ノ血壓



第3項 反覆注入試験

「ヒスタミン」ハ反覆注入ヲ行フ時ハ初回以後ノ注入ニ際シテハ一般ニ中毒症状ヲ認メザルカ又ハ軽度ニシテ著明ノ血圧下降ヲ伴フコト尠ク

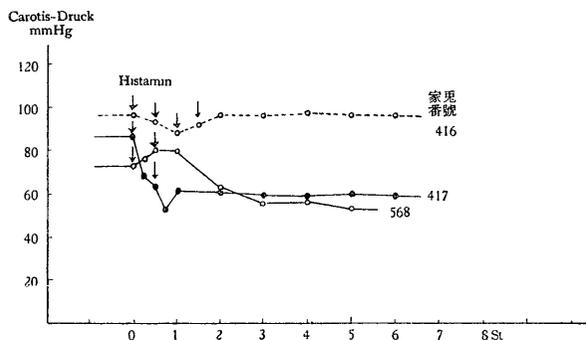
静脈内注入、腹腔内注入ニ於テ見タルト同様ニシテ十二指腸内注入ニ於テモ第6表並ニ第7圖ニ見ル如ク初回以後ノ注入ニ際シテハ影響ヲ受クルコト尠シ。

第6表 十二指腸内「ヒスタミン」反覆注入例ノ症状

家兔番號	體重 (kg)	性	ヒスタミン (mg/kg)	血圧下降 (%)	血圧上昇 (%)	痙攣	呼吸困難	下痢	轉歸
568	1.935	♂	50×2	+ (26.0)	+ (10.5)	-	-	-	翌日死
417	2.430	♀	10×1 20×1	+ (35.3)	-	-	-	-	生
416	2.040	♀	2.5×3 7.5×1	+ (8.3)	-	-	-	-	生

注意：50×2トアルハ50mg/kgヲ2回注入セル意。

第7圖 十二指腸内「ヒスタミン」反覆注入例ノ血圧



第5章 大腸(或ハ小腸下部)内注入試験

第1節 試験方法

十二指腸内注入ト異ルハ腸管ヲ露出セシムルニ要スル手術ノミニシテ血圧測定、其他症状観察、毒液調製等ハ第4章ノ夫レト同様ナル様ニ行ヘリ。但シ大腸内注入ト稱スルモ大腸ノ容積僅少ニ見ラル、ヲ以テ廻腸ノ最下部ニ「ヒスタミン溶液ヲ注入シ大腸ニ移行セシムルコトナセリ。コレヲ以テ大腸内(或ハ小腸下部)内注入ト稱ス。

大腸内注入術式：

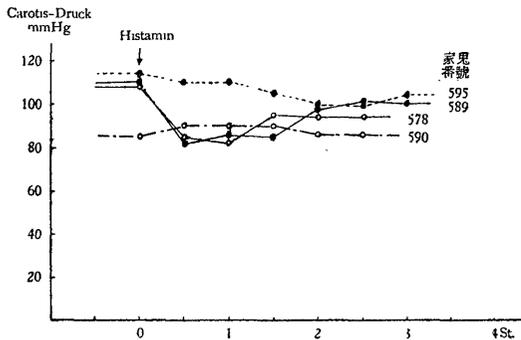
家兔ヲ背位ニ固定シ下腹部ノ毛ヲ豫メ剃刀又ハ剪刀ニテ充分除去シ中央線ニ於テ約4cmノ皮膚切開ヲ行ヒ筋層ヲ經テ腹腔ニ至ル。上行結腸又ハ盲腸ハ一見シテ他ト識別シ得ルヲ以テコレ等ヲ辿レバ廻盲腸部ヲ發見スベシ、依ツテ廻腸ノ最下部ニ準備セル「ヒスタミン溶液ヲ徐々ニ注入ス。

第2節 試験成績

第7表 大腸(或ハ小腸下部)内「ヒスタミン」注入例ノ症状

家兔番號	體重 (kg)	性	ヒスタミン (mg/kg)	血圧下降 (%)	血圧上昇 (%)	痙攣	呼吸困難	下痢	轉歸
590	1.870	♀	50	-	+ (5.9)	-	-	-	生
595	2.390	♀	50	+ (13.3)	-	-	-	-	生
589	2.040	♀	40	+ (28.6)	-	-	+	-	生
578	2.150	♀	40	+ (25.9)	-	-	-	-	生

第 8 圖 大腸内注入例ノ血壓



第 7 表並第 8 圖ニ於テ見ル如ク大腸内注入ニ於テハ十二指腸内注入ニ比シ血壓下降ソノ他ノ症狀緩和ナル如ク且試驗例ノ何レモ生存セリ。

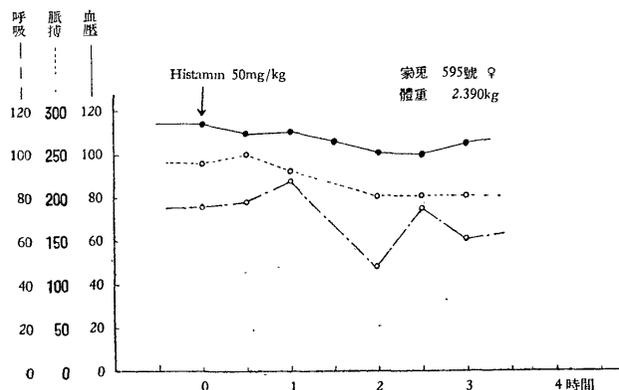
コレノ代表例トシ 595 號家兎ノ呼吸及ビ脈搏ソノ他症狀ヲ見ルニ第 8 表並ニ第 9 圖ノ如ク血壓ハ略 2 時間 30 分後マデ下降ヲ繼續セルモ爾後恢復ニ轉ジ脈搏數ハ 30 分後ニテハ僅ニ増加セルモ 1 時間後ニハ減少シ 3 時間後マデ減少セルモ爾後恢復ニ轉ジタリ。呼吸數ハ 1 時間後ニ於テ著明ニ増加セルモ呼吸状態安靜ニシテソノ後不安定ノ状態ニテ増減アリタルモ漸次恢復セリ。

第 8 表 「ヒスタミン」大腸内注入例ノ症狀

家兎番號 595 ♀ 「ヒスタミン」50mg/kg
體 重 2.390kg 轉 歸 生

經過時間	注入前	30'	1 ^h 00'	2 ^h 00'	2 ^h 30'	3 ^h 00'
血壓mmHg	117—110	118—99	119—99	110—90	109—89	114—94
呼 吸 數	76	78	88	48	75	60
脈 搏 數	240	250	230	200	200	200
下 痢	—	—	—	—	—	—
痙 攣	—	—	—	—	—	—
呼 吸 困 難	—	—	—	—	—	—

第 9 圖 「ヒスタミン」大腸内注入例ノ血壓，脈搏，呼吸



第 6 章 「グアニチン」添加注入試験

前述セル如ク痙攣様症狀時ニ於テハ患兒血中ニ「グアニチン」ノ増加アリトスル報告ヨリ「ヒ

スタミン」ニ「グアニチン」ヲ添加注入シ試験ヲ行ハントセリ。而シテ對照試験ノ意味ヲ以テ、

先ツ「グアニジン」ノミ注入セル結果ヲ觀察シ次ニ「ヒスタミン」ト共ニ注入ヲ行ヒタリ。

第1節 試 験 方 法

「グアニジン」單獨注入ニテハ鹽酸グアニジンヲ時計皿ニ盛リテ所要量ヲ正確ニ秤量シ0.85%ノ生理的食鹽水 20ccニ溶解シ 38.0°C-40.0°Cニ加温シ上述第4章ノ場合ト同様ニシテ注入シ血壓測定ソノ他ノ症狀ヲ觀察ス。「ヒスタミン」ニ添加シ注入スル際ニテハ鹽酸グアニジン及ビ鹽酸ヒスタミンノ所要量ヲ夫々上述ノ如ク正確ニ秤量シ0.85%生理的食鹽水 20cc中ニ兩者トモ一緒ニ溶解セシム、コレヲ前述ノ如ク加温シテ注入シ血壓測定ソノ他ノ症狀ヲ觀察スルコトトセ

リ。

第2節 十二指腸(或ハ小腸上部)内注入試験

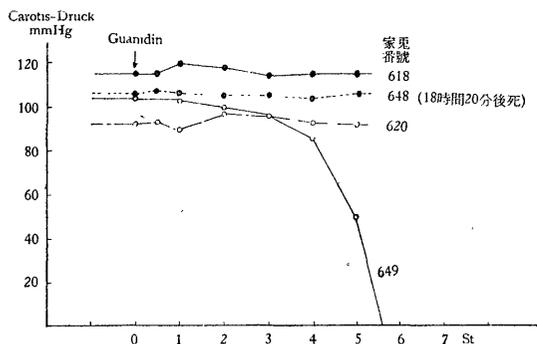
第1項 「グアニジン」單獨注入試験

第9表ニ就キ見レバ 4例中 2例ノ死亡例アリ。「グアニジン」ニハ毒性アリテ稍々長時間ノ經過ニヨリテ死亡スルヲ見ル。血壓ハ上昇ヲ認ムルコト多キモ程度輕ク痙攣ヲ惹起セルハ1例ニシテ呼吸困難ヲ招來セルハ2例ナリ、下痢ヲ生ゼシ例ナシ。

第 9 表 「グアニジン」單獨注入例ノ症狀

家兔番號	體 重 (kg)	性	グアニジン (mg/kg)	血壓下降 (%)	血壓上昇 (%)	痙攣	呼吸困難	下痢	轉 歸
618	1.550	♀	45	—	+ (4.4)	—	—	—	生
649	2.050	♂	45	+(100.0)	—	+	+	—	5時間40分後死
648	2.200	♂	80	+(100.0)	+ (1.8)	—	+	—	18時間20分後死
620	1.800	♂	40	+ (3.3)	+ (5.4)	—	—	—	生

第10圖 「グアニジン」單獨注入例ノ血壓



血壓曲線ノミヲ見ルニ第10圖ノ如ク血壓下降作用少ク上昇作用ヲ有スルモノナルモ但シ死亡スル際ニテハ漸次血壓下降ス。

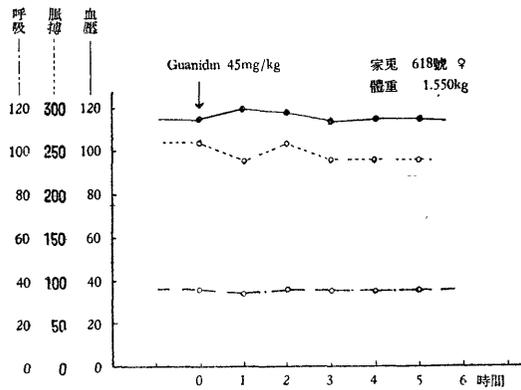
第10表及ビ第11圖ハ第618號家兔ノ症狀ヲ多少詳細ニ記セルモノニシテ血壓ハ僅ニ上昇ヲ認メ脈搏數ハ僅ニ減少スル傾向アリ呼吸ニハ變化ヲ認メザリキ、且下痢、痙攣、呼吸困難ヲ惹起セズ(附圖第3圖參照)。

第 10 表 「グアニジン」單獨注入例ノ症狀

家兔番號 618 ♀ 「グアニジン」45mg/kg 轉 歸 生
體 重 1.550kg

經過時間	注入前	1 ^h 00'	2 ^h 00'	3 ^h 00'	4 ^h 00'	5 ^h 00'
血壓mmHg	120-110	125-115	123-113	119-109	120-110	120-110
呼 吸 數	36	34	36	36	36	36
脈 搏 數	260	240	260	240	240	240
下 痢	—	—	—	—	—	—
痙 攣	—	—	—	—	—	—
呼 吸 困 難	—	—	—	—	—	—

第11圖 「グアニジン」單獨注入例ノ血壓，脈搏，呼吸



第2項 「グアニジン」添加注入試験

第11表ニ示スガ如ク「ヒスタミン」及ビ「グアニジン」ノ種々ナル混合比ニヨリ注入ヲ行ヒタルニ何レモ高率ニ中毒症狀ヲ現出セシメ且比較的ニ持續ナル血壓上昇ヲ認メ得タリ。且夫々單獨ニ注入セル際ニテハ中毒症狀ヲ惹起セシメ得ザルベシト思考サル、少量ニテモ血壓上昇及ビ痙攣，呼吸困難，下痢ヲ生ジ數時間乃至十數

時間後ニ斃ル。血壓上昇ハ單獨ニ「グアニジン」ヲ注入セル時ニ比シ格段ノ差異ヲ以テ上昇ヲ示セリ，コレ等何レモ協同的相乘的關係ト思考セラル。血壓下降性物質ナル「ヒスタミン」モ「グアニジン」ニ混合シ使用スル時ハ血壓上昇ヲ認メルコト多キハ第11表ノ示所ニシテ，且痙攣ヲ惹起スルコトモ單獨注入ノ際ニ比シ著シク著明トナレリ。

第11表 十二指腸内「ヒスタミン」及「グアニジン」混合注入例ノ症狀

家兎番號	體重(kg)	性	「ヒスタミン」(mg/kg) 「グアニジン」(重量比)	血壓下降(%)	血壓上昇(%)	痙攣	呼吸困難	下痢	轉歸
609	1.950	♀	15 30 (1 : 2)	+(100.0)	-	+	+	+	11時間9分後死
614	3.300	♀	30 100 (1 : 1½)	+(15.5)	+(28.3)	-	+	+	翌日死
613	2.800	♂	30 90 (1 : 3)	+(100.0)	+(15.4)	+	+	-	1時間20分後死
605	1.960	♀	30 45 (1 : 1½)	+(100.0)	-	+	+	-	3時間33分後死
608	2.250	♀	30 45 (1 : 1½)	+(100.0)	+(38.1)	+	+	+	13時間32分後死
640	2.300	♀	30 45 (1 : 1½)	+(22.0)	-	+	-	-	翌日死
600	1.810	♀	30 30 (1 : 1)	+(16.9)	+(18.0)	+	+	+	生
641	1.850	♀	40 80 (1 : 2)	+(100.0)	+(48.9)	+	+	-	12時間2分後死
646	1.900	♀	40 80 (1 : 2)	+(100.0)	+(7.2)	+	+	-	3時間53分後死

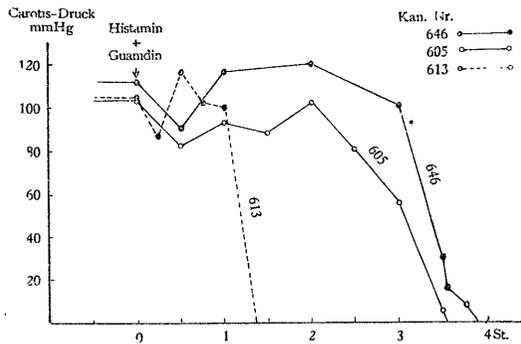
第12表及ビ第12圖ハ血壓ノ著明ノ上昇ヲ認メ長時間ノ經過ノ後ニ死亡セル例ノ1例ニ就キ稍々詳細ニ記載セルモノニシテ「ヒスタミン」30mg/kg 及ビ「グアニジン」45mg/kg ニテ著明

ノ中毒症狀ヲ認メ注入30分後ニハ呼吸，脈搏共一時數ヲ増加シ後減少シ2時間後ヨリ13時間後マデハ比較的變化ナクコノ間ニ下痢及ビ痙攣ヲ認メタリ。血壓ハ約2時間半後ヨリ上昇シ始メ

第13圖ハ長時間ヲ要シ死亡セル3例3種ノ血壓曲線ニシテ608號ハ上述セルモノニシテ持續的血壓上昇ヲ示シ641號ハ短時間ノミ血壓上昇ヲ認メ609號ハ血壓上昇ナクシテ漸次血壓下降シ死亡セリ。

第14圖ハ注入後短時間ニシテ死亡セル例ニシテ646號ハ注入後1時間頃ヨリ輕度ノ血壓上昇アリ、613號ハ30分後、一過性上昇ヲ認メタリ、605號ハ2時間後上昇ニ轉ジタルモ原血壓ニ至ラズ更ニ下降セリ。

第14圖 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合十二指腸内注入例ノ血壓 (短時間後死亡セル例)



第13表及ビ第15圖ハ急症期ヲ脱シ一時生存セルモノ後ニ死亡セル例ニシテ血壓ハ注入後2時間迄ハ下降セルモノノ後上昇ニ轉ジ續キテ高血壓ヲ保ツ、脈搏ハ1時間後ニハ僅ニ數ノ増加ヲ示

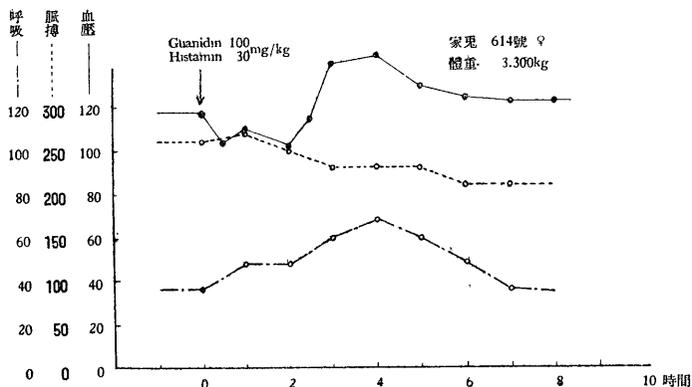
セルモノノ後減少シ呼吸數ハ注入後ヨリ漸次ニ増加シ血壓ノ最モ高キ4時間後ニ於テ最モ多シ以後原呼吸ニ戻レリ。

第13表 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合十二指腸内注入例ノ1例 (一時生存セル例ノ症狀)

家兎番號 614 ♀ 「ヒ」30mg/kg, 「グ」100mg/kg
體 重 3.300kg 轉歸 翌日死

經過時間	注入前	1 ^h 00'	2 ^h 00'	3 ^h 00'	4 ^h 00'	5 ^h 00'	6 ^h 00'	7 ^h 00'
血壓mmHg	122-112	114-106	104-100	145-135	147-141	133-127	127-101	105-99
呼吸數	36	48	48	60	68	60	48	36
脈搏數	260	270	250	230	230	230	210	210
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-
痙攣	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	-	-	+	+	+	-	-	-

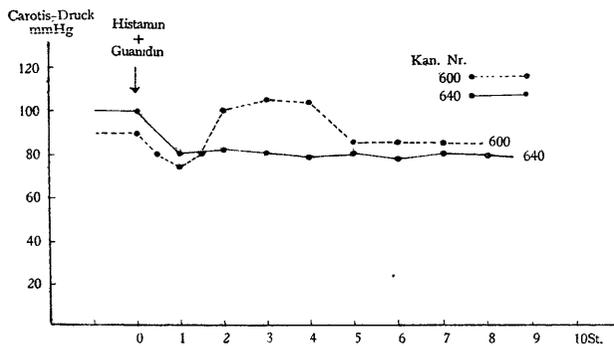
第15圖 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合十二指腸内注入例ノ1例
(一時生存セル例ノ血壓, 脈搏, 呼吸)



第16圖ハ生存セル2例2種ノ血壓曲線ニシテ
600號ニテハ614號ニ似タル型ヲトリ注入後一時
血壓下降セルモ1時間後ヨリ上昇ニ轉ジ2時間
後ヨリ4時間後マデ高血壓ヲ保テソノ後略原血

壓ニ復ス。640號ニテハ1時間後マデニ20%ノ
血壓下降ヲ認メタルモソノ後下降モ上昇ヲモ認
メズシテソノ儘持續セリ。

第16圖 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合十二指腸内注入例ノ血壓
(生存セル例)



第3節 大腸(或ハ小腸下部)内

「グアニデン」添加注入試験

第14表ニ見ル3例ニヨレバ大腸内注入ニ於テ

モ同様ニ血壓上昇ヲ認メ得ルモノナレド痙攣,

呼吸困難, 下痢等ヲ認ムルコト少キガ如シ。

第14表 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合大腸内注入例ノ症状

家兔番號	體重(kg)	性	「ヒスタミン」 mg/kg (重量比)	「グアニデン」 mg/kg (重量比)	血壓下降(%)	血壓上昇(%)	痙攣	呼吸困難	下痢	轉歸
617	1.540	♀	25	37.5 (1:1½)	+(100.0)	+(27.1)	-	+	-	8時間14分後死
610	1.780	♀	30	45 (1:1½)	-	+(28.6)	-	-	-	翌日死
611	1.800	♀	40	60 (1:1½)	+(23.0)	-	-	-	+	生

第15表及ビ第17圖 = 見ルハ上述ノ死亡例 = シテ血壓ハ注入後僅 = 下降アレドモ大體大シタル變化ナキモ4時間後頃ヨリ上昇 = 轉ジ5時間30分後 = ハ最モ高血壓トナレルモ瞬時 = 下降シ8

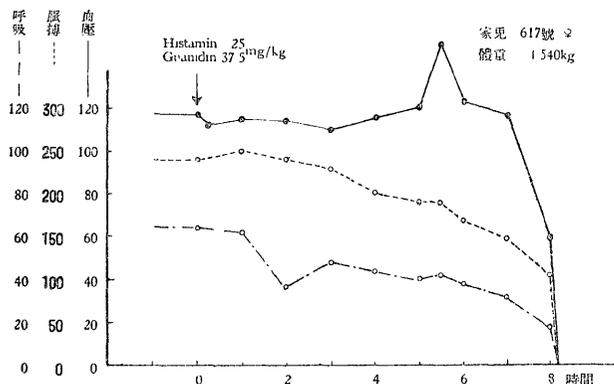
時間14分後死亡セリ。脈搏ハ1時間後僅 = 増加セルモノノ後減ジ呼吸數ハ増加スルコトナク漸次 = 減少セリ。

第15表 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合大腸内注入例ノ1例(死亡例ノ症狀)

家兎番號 617 ♀ 「ヒ」25mg/kg, 「グ」37.5mg/kg
體 重 1.540kg 轉歸 8時間14分後死

經過時間	注入前	1 ^h 00'	2 ^h 00'	3 ^h 00'	4 ^h 00'	5 ^h 00'	5 ^h 30'	6 ^h 00'	7 ^h 00'	8 ^h 00'	8 ^h 14'
血壓mmHg	119-115	120-112	117-110	113-106	120-110	130-110	160-140	139-107	132-102	65-55	0
呼吸數	64	62	36	48	44	40	42	38	32	18	
脈搏數	240	250	240	230	200	190	190	170	150	120	
下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
痙攣	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	

第17圖 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合大腸内注入例ノ血壓, 脈搏, 呼吸(死亡例)



第16表及ビ第18圖ハ生存セル例 = シテ血壓ハ注入後2時間マデ下降セルモノノ後恢復シ5時間以後 = ハ原血壓 = 復シタリ。本例 = テハ著明ノ血壓上昇ヲ認メザリキ。

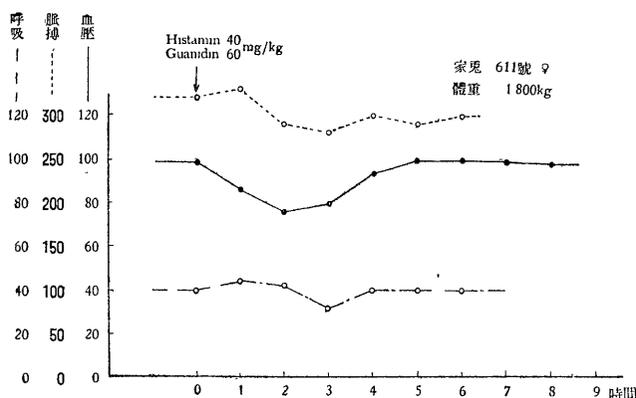
呼吸及ビ脈搏數ハ1時間後 = ハ僅 = 一過性ノ増加ヲ認メ得タルノミニシテ前者ハ4時間後原呼吸 = 恢復シ後者ハ4時間以後原脈搏數ヨリ稍々低キ數 = テ持續セリ。

第16表 「ヒスタミン」及「グアニデン」混合大腸内注入例ノ1例(生存例ノ症狀)

家兎番號 611 ♀ 「ヒ」40mg/kg 「グ」60mg/kg
體 重 1.800kg 轉歸 生

經過時間	注入前	1 ^h 00'	2 ^h 00'	3 ^h 00'	4 ^h 00'	5 ^h 00'	6 ^h 00'
血壓mmHg	104-94	90-82	80-72	83-76	98-90	105-95	105-95
呼吸數	40	44	42	32	40	40	40
脈搏數	320	330	290	280	300	290	300
下痢	-	+	-	+	-	-	-
痙攣	-	-	-	-	-	-	-
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	-

第18圖 「ヒスタミン」及「グアニジン」混合大腸内注入例ノ血壓、
脈搏及ビ呼吸(生存例)



第7章 總括並ニ考按

以上ヲ總括シ見ルニ次ノ如シ。即チ「ヒスタミン」ヲ家兎ノ腸管内ニ注入シ血壓、呼吸、脈搏、下痢、痙攣等ニ關シ觀察ヲ行ハントシ先ヅ對照試驗トシ手術ニヨル影響ヲ檢セルニ腸管内注入ニ要スル腸管露出及ビ生理的食鹽水注入ノ操作ノミニヨリテハ血壓ニハ變化ヲ惹起セシムルモノニ非ザラズ知リ得タリ。依ツテ次ニ十二指腸内ニ「ヒスタミン」ヲ注入セル所略50mg/kgニテ著明ノ血壓下降、痙攣、高率ノ呼吸困難、少數乍ラ下痢ヲ生ジ、死亡ニハ數時間ヨリ十數時間ノ長時間ヲ要シ「シヨツク様症狀」ヲ呈セザリキ。50mg/kg以下ニテ死亡セザル例ト雖モ著明ノ血壓下降ヲ惹起シ下痢ヲ生ゼリ。即チ第1編ノ靜脈内注入及ビ第2編ノ腹腔内注入ニ比シ「シヨツク様症狀」ヲ呈セス高率ニ血壓下降ヲ惹起セシメ中毒症狀ヲ招來セルハ興味アル事實ニシテ痙攣様症狀ガ腸管内細菌ノ產生セル「ヒスタミン」ニヨリ惹起セシメラルトスル説ニ對シ重大ナル意義ヲ表スルモノト云フベシ。

又十二指腸内ニ「ヒスタミン」ヲ反覆シ注入スル際ニアリテハ靜脈内及ビ腹腔内注入ニ於ケルト同様ニ2回目注入以後ハ反應ヲ生ズルコト尠シ。次ニ痙攣ハ主トシ大腸内ノ病變ニヨリテ生ズトナス説アルヲ以テ大腸内ニ「ヒスタミン」ヲ

注入シ觀察セルニ血壓下降ヲ惹起セシムルハ同様ナルモノノ程度及ビ中毒症狀ハ小腸内注入ニ比シ一般ニ緩和ナルモノノ如ク思考セラル。コレ吸收ノ遲速ニヨルモノナラン。楮以上ノ成績ニヨレバ「ヒスタミン」ノ腸管内注入ニヨリ血壓ハ時ニ上昇ヲ示スモ一般ニ下降ノ傾向ニアル所ニシテ臨床上ヨリ見ル痙攣様症狀發現時ニハ血壓ハ下降スルモノアルモ時ニ正常ナルカ又ハ多少ノ上昇ヲ見ルハ一般ノ認ムル所ナルヲ以テコノ點ニツキ更ニ考究セントシタリ。即チ痙攣様症狀時ニ於テ尙一種ノ有毒アミンタル「グアニジン」ガ血中ニ増加スルトナス報告ヨリ「グアニジン」ヲ「ヒスタミン」ニ添加シ注入ヲ行ヒ血壓ノ變化ヲ觀察セントシ、先ヅ對照試驗ノ意味ヲ以テ「グアニジン」ノミヲ家兎十二指腸内ニ注入セルニ元來血壓上昇性物質ナリトサレタル「グアニジン」モ僅ニ5%餘ニ達スル血壓上昇ヲ見タルノミニシテ4例中1例ノ痙攣、2例ノ呼吸困難ヲ認メ2例ノ中毒死ヲ見タリ。次ニ「ヒスタミン」及ビ「グアニジン」ヲ混合シ注入ヲ行ヘルニ夫々ヲ單獨ニ注入セル場合ニ比スレバ驚異的ノ血壓上昇値ヲ示スヲ知レリ。且血壓上昇ノ次ニ來ルハ下降ニシテ9例中8例ノ死亡ヲ見タルモ何レモ徐々ニ中毒症狀ヲ發現シ「シヨツク

症狀ヲ呈ゼズシテ死亡セリ。腸管内注入ニヨリ「ヒスタミン」單獨ニテ著明ノ中毒症狀ヲ惹起セシムルニハ 50mg/kg ヲ要シ、「グアニデン」單獨ニテハ 40mg/kg ニヨリテモ中毒症狀ヲ發現セシメ得ザリシモ兩者ヲ混合シ注入セル場合ニアリテハ「ヒスタミン」15mg/kg、「グアニデン」30mg/kg ニヨリテモ著明ノ中毒症狀ヲ招來シ動物ハ死亡セリ。中毒症狀ヲ發現セシムルニ最も有効ナル兩者混合ノ割合ハ「ヒスタミン」ニ對

シ「グアニデン」1 倍半乃至 2 倍ヲ要スルモノノ如シ。コノ際ニアリテハ痙攣ヲ招來スルコト多ク且比較的持續的ナリ。コレ等ハ何レモ「ヒスタミン」ト「グアニデン」トノ協同作用ト解スベク興味アル事實トスベシ。兩者混合大腸内注入試験ニテハ「ヒスタミン」單獨注入ノ際ニ於ケルト同様ニ中毒症狀緩和ナル如クニ思考セラル。但シ血壓上昇ヲ可ナリノ程度ニ認め得タリ。

第 8 章 結 論

以上ヲ結論スルニ次ノ如シ。

(1) 疫痢様症狀ノ原因ヲ「ヒスタミン」ナリトスル時「ヒスタミン」ニヨリ家兎ニ對シ實驗的ニ該症狀ト看做スベキ状態ヲ惹起セシムルニハ腸管内注入、殊ニ十二指腸内注入ヲ最も適當ナリトス。即チ「シヨツク様症狀ヲ呈ゼズ且又疫痢様症狀ノ發生機轉ヨリスルモ妥當ナリ。

(2) 大腸内注入ニヨル中毒症狀ハ十二指腸内注入ニヨルヨリ症狀緩和ナリ。

(3) 「グアニデン」ヲ「ヒスタミン」ニ添加シ家兎腸管内ニ注入セバ夫々ヲ單獨ニ注入セル場合

ニ比シ中毒症狀著明ニシテ且血壓ノ上昇モ著明ナリ。該事實ハ「ヒスタミン」ト「グアニデン」トノ協同作用ナリト解スベシ。

(4) 但シ「グアニデン」ヲ「ヒスタミン」ニ添加シ家兎腸管内ニ注入スル場合ニ生ズル中毒症狀ハ疫痢様症狀トシ興味アルモ尙考究ノ餘地ナシトセズ更ニ今後ノ研究ニ待タントス。

稿ヲ終ルニ臨ミ終始御懇篤ナル御指導ト御鞭撻ヲ辱クシ且御校閲ノ勞ヲ給ハリタル恩師泉教授ニ深甚ノ謝意ヲ捧グ。

参 考 文 獻

1) E. Mellanby, Quart. Jour. of med. Vol. 9, p. 165, 1915. 2) E. Moro, Jahrb. für Kinderh. Bd. 94, S. 217, 1921. 3) Schloss, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 18, 101, 1921. (zit. nach W. Tiling, Monatshr. für Kinderh. Bd. 75, S. 364, 1938). 4) A. Chassel u. S. Rosenbaum, Monatshr. für Kinderh. Bd. 53, S. 399, 1932. 5) 山下秀雄, 乳兒學雜誌, 第11卷, 第1號, 73頁, 昭和7年. 6) 西村忠恕, 十全會雜誌, 第44卷, 第6號, 1568頁, 及第7號, 1822頁, 昭和14年. 7) 田邊清, 同誌, 第45卷, 第10號, 2839頁, 昭和15年. 8) 館孔三, 同誌, 第46卷, 第3號, 1017頁及第5號, 1637頁, 昭和16年. 9) 西村忠恕, 山田義孝,

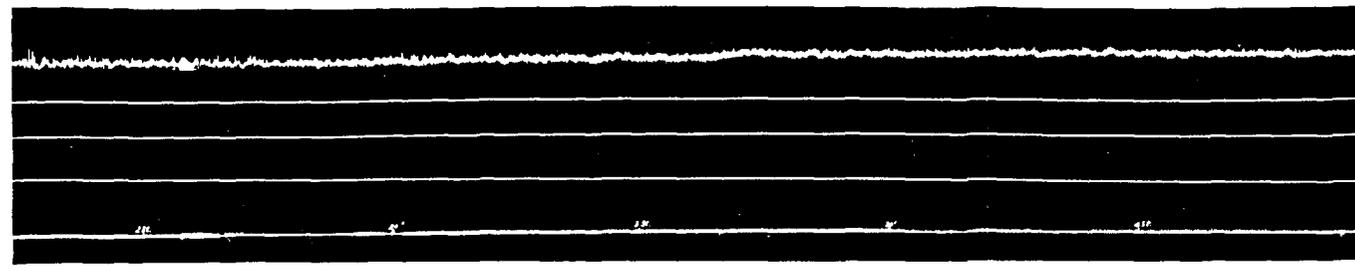
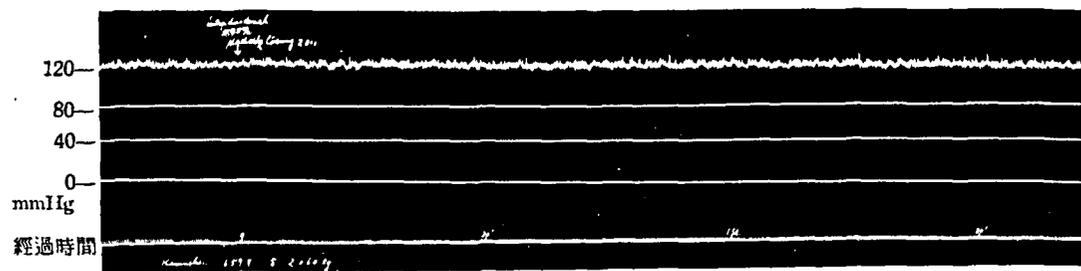
中野長藏, 影山秀康, 同誌, 第46卷, 第7號, 2200頁, 昭和16年. 10) 高橋茂三郎, 影山秀康, 伊藤隆信, 鷗田千壽子, 於日本小兒科學會第四十六回總會發表, 昭和16年. 11) 今井九彌, 北村雅敬, 兒科雜誌, 第46卷, 972頁, 昭和15年. 12) 山田義孝, 十全會雜誌, 第46卷, 第8號, 2735頁, 昭和16年. 13) 同人, 同誌, 第46卷, 第9號, 3006頁, 昭和16年. 14) J. Meakins a. C. R. Harrington, Jour. of Pharm. a. exp. Therap. Vol. 20, p. 45, 1923. 15) K. K. Koesler a. M. T. Hanke, Jour. of biol. Chem. Vol. 59, p. 889, 1924. 16) 鷹津忠夫, 兒科雜誌, 第45卷, 947頁, 昭和14年. 17) O. H. Wangenstein a. M. Loucks, Arch.

- of Surg. Vol. 16, p. 1089, 1928. 18) **L. F. Mammoser, R. W. Albi a. T. E. Boyd**, Amer. Jour. of Physiol. Vol. 90, p. 444, 1929.
- 19) **W. Koskowski et P. Kubikowski**, C. r. Soc. Biol. Biol. Paris, 100, 229, 1929. (zit. nach W. Feldberg u. E. Schilf, Histamin, S. 81, 1930).
- 20) **伊澤爲吉**, 疫痢, 南江堂發行, 昭和12年.
- 21) **W. Teschendorf**, Biochem. Zeitschr. Bd. 118, S. 267, 1921.
- 22) **黒田章夫**, 岡山醫學會雜誌, 第46卷, 424頁, 昭和9年.
- 23) **西脇文哉**, 愛知醫學會雜誌, 第37卷, 第2號, 403頁, 昭和5年.
- 24) **大野淳五**, 京都醫學雜誌, 第18卷, 177頁, 大正10年.
- 25) **篠崎憲吉**, 岡山醫學會雜誌, 第42年, 2550頁, 昭和5年.
- 26) **E. Harnack u. L. Witkowski**, Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. 5, S. 429, 1876.
- 27) **F. Putzey u. A. Swaen**, Pflügers Arch. Bd. 12, S. 597, 1876.
- 28) **H. De Waele et G. Bulcke**, Arch. internat. de Physiol. Vol. 25, S. 74, 1925.
- 29) **G. A. Alles**, Jour. of Pharm. a. exp. Therap. Vol. 28, p. 251, 1926.
- 30) **中澤房吉, 阿部新一**, 日本內科學會雜誌, 第14卷, 第10號, 904頁, 昭和2年.
- 31) **O. O. Stoland**, Amer. Jour. of Physiol. Vol. 76, p. 213, 1925.
- 32) **H. Fühner**, Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. 58, S. 1, 1908.
- 33) **E. Gergens u. E. Baumann**, Pflügers Arch. Bd. 12, S. 205, 1876.
- 34) **M. J. Rossbach**, Pflügers Arch. Bd. 13, S. 607, 1876.
- 35) **藤野, 篠崎憲吉**, 岡山醫學會雜誌, 第42年, 1164頁, 昭和5年.
- 36) **M. Guggenheim**, Die Biogenen Amin, 1924.

山 田 論 文 附 圖

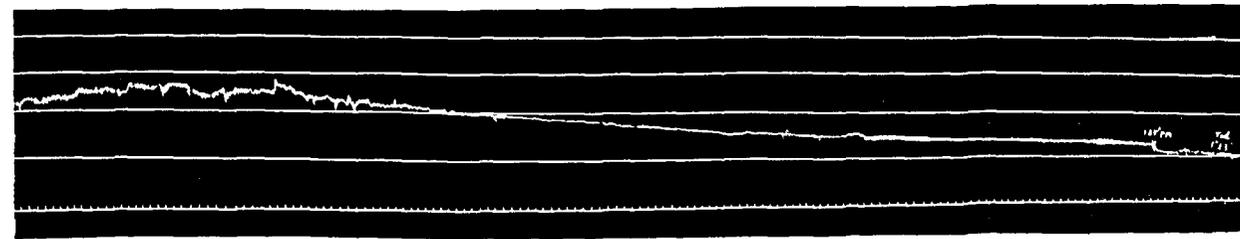
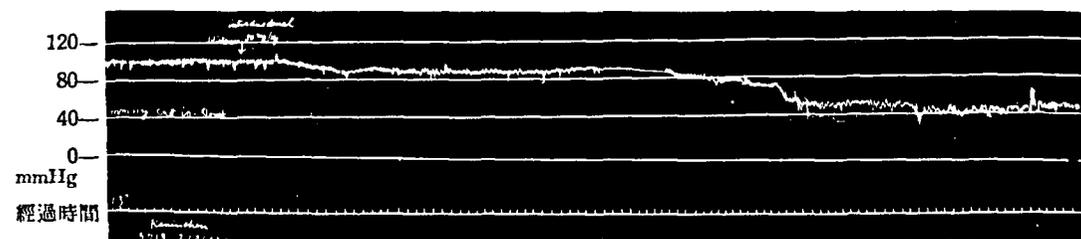
第 1 圖 十二指腸内生理的食鹽水注入例ノ血壓(對照例)

家兎 番號 659 ♂ 體重 2.060kg



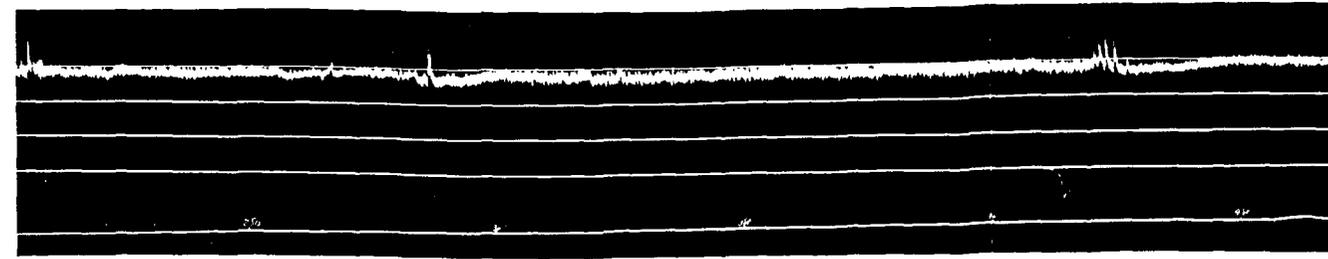
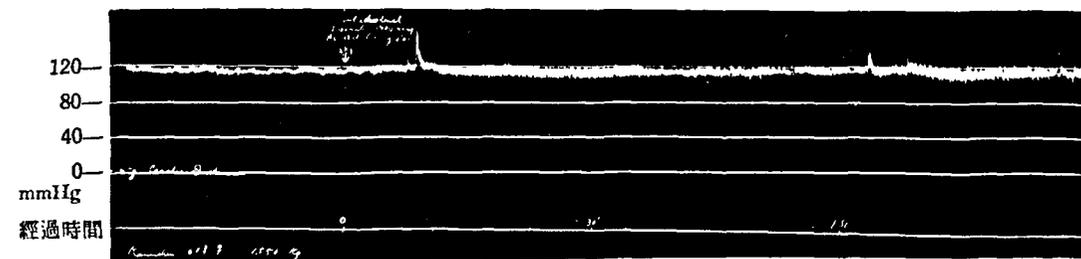
第 2 圖 十二指腸内「ヒスタミン」注入例ノ血壓

家兎 番號 573 ♂ 體重 1.860kg



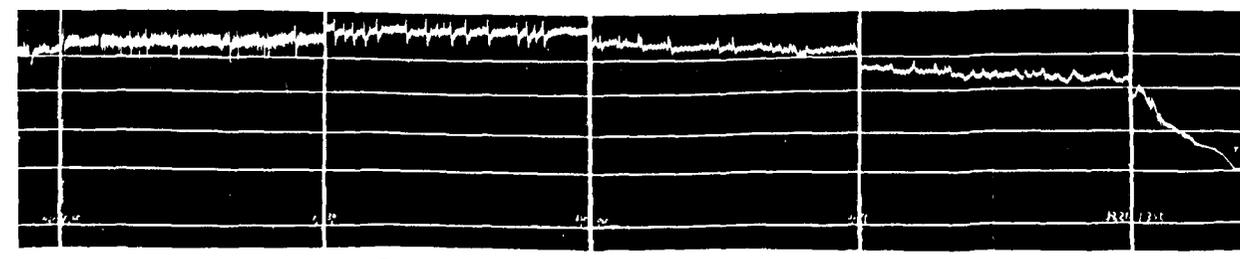
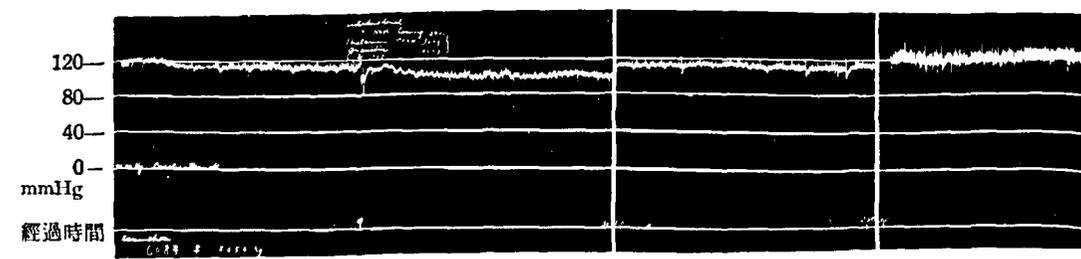
第 3 圖 十二指腸内「グアニジン」注入例ノ血壓

家兎 番號 618 ♀ 體重 1.550kg



第 4 圖 十二指腸内「ヒスタミン」並「グアニジン」混合注入例ノ血壓

家兎 番號 608 ♀ 體重 2.250kg



注入 -30分

1時間30分-2時間

3時間30分-4時

5時間-5時間30分

7時間30分-8時間

10時間-10時間30分

11時間30分-12時間

13時間-死亡