

疫痢様症状發生機轉ニ關スル研究

第6報 疫痢様患者糞便及ビ細菌培養液中ノ

「ヒスタミン」ノ態度ニ關スル實驗成績

金澤醫科大學小兒科學教室 (主任泉教授)

教授 泉 仙 助
醫學博士 *Sensuke Izumi*

醫學士 西 村 忠 恕
Tadahiro Nisimura

醫學士 館 孔 三
Kôsô Tani

(昭和16年1月14日受附 特別掲載)

本研究費ハ昭和14年度文部省科學研究費補助ニ之ヲ仰ゲリ，記シテ以ツテ感謝ノ意ヲ表ス。

内 容 抄 録

疫痢様患者糞便ヲ特殊培養基ニ培養シ，「ヒスタミン」ノ多量產生セラル、ヲ見，該培養液ヨリ「ヒスタミン」ノ「ピクラー特」ヲ作製シ該結晶ノ融解點ヲ超微量融點測定法ニヨリ測定セルニ，233°—234°Cナル値ヲ得，「ヒスタミン」ノ「モノピクラー特」ノソレニ一致スルヲ見タリ。更ニ其ノ母液ヲ極メテ徐々ニ濃縮シ黃褐色珊瑚狀ノ結晶ヲ得，コノ融解點ハ228°—229°Cニシテ曾ツテ報告セル所ノモノニ一致セリ。

此等細菌培養液及ビ疫痢様患者糞便中ノ「ヒスタミ

ン」ノ作用ハ鹽酸ヒスタミン」ノ作用ヨリ稍弱キヲ知り，此等物質ヲソノ性状ヲ變化スル事ナク分離セントセルモコハ失敗ニ終リタリ。但シ此等物質ノ各種溶媒ニ對スル態度ヲミルニ鹽酸ヒスタミン」トハ明カニ異ルヲ知り得タリ。此等被檢物質中ニ於ケル「ヒスタミン」ガ如何ナル状態ニ存在スルヤハ不明ナレドモ尠クトモ此等有効物質ハ鹽酸ヒスタミン」ソレ自身ニ非ザルモノト考ヘラル。

目 次

第1章 緒 論	「ヒスタミン」ノ態度
第2章 實驗方法及ビ實驗成績	第3章 結 論
第1節 「ヒスタミン」結晶分離試験	主要文獻
第2節 疫痢様患者糞便及ビ細菌培養液中ノ「ヒ	

第1章 緒 言

糞ニ余等⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ハ疫痢様患者ノ初期糞便及ビ赤痢異型菌、「パラ赤痢菌(大原菌)、大腸菌等ノ培養液中ニ「ヒスタミン」及ビ「ヒスタミン様物質(以下「ヒ」及ビ「ヒ」様物質ト略記)ノ產生セラル、事實並ニ此等培養液ヨリ「ヒ」ヲ抽出純粹結晶ニ迄精製シ得ル事ヲ報告セリ。唯當時記述セル如ク此等結晶ノ融解點ヨリ見テ其ノ純粹度ニ多少ノ疑義ヲ有シタルガ、余等ハ別報告⁽⁴⁾⁽⁵⁾ノ如ク此等細菌ノ「ヒ」產生ノ條件ヲ檢討スル事ニヨリ、幸培養液中ニ多量ノ「ヒ」ヲ產生セシムル

事ニ成功セルヲ以テ此等培養液ヨリ改メテ「ヒ」ノ結晶分離抽出試験ヲ行ヒ興味アル結果ヲ得タリ。

次ニ此等細菌培養液及ビ疫痢様患者糞便中ノ「ヒ」作用ヲ試験中、此等「ヒ」ガ計算量ニ比較シテ毒性稍弱キ事實ヲ知レリ。即チ細菌培養液及ビ患者糞便中ノ「ヒ」ハ鹽酸ヒスタミントハ少シク異レル性狀アルヲ知レリ。

以上ノ二點ニ關スル實驗成績ヲ記述シ、諸賢ノ御叱正ヲ得ントス。

第2章 實驗方法及ビ實驗成績

第1節 「ヒスタミン」結晶分離試験

實驗材料タル培養液⁽⁴⁾ハ肝片加肝ブイオン」或ハ「アミノ酸加肝ブイオン」ニ疫痢様患者糞便ヲ培養セルモノニシテ、該培養液ハ短時日中ニ「ヒ」產生著明ニ認メラレ、腸管法ニヨリ檢スルニ「ヒ」含有量ハ100cc中最高100乃至150mgニ及ビタルモノアリ。該培養液ノ詳細ニ關シテハ館ノ原著⁽⁶⁾近々中ニ發表ノ豫定ナリ。

先ツ腸管法ニヨリ多量ノ「ヒ」ノ產生セラレタル事ヲ立證セル培養液ヨリ、横山氏法⁽⁶⁾ノ變法ニヨリ比較的純ナル「ヒ」ヲ分離セル後、之ニ「ピクリン酸飽和溶液ヲ注加放置スル時ハ淡黃色ノ結晶ノ折出スルヲ見ル。此ノ結晶ヲ濾過或ハ遠心シテ分離ス。此ノ收得量ハ培養液2Lヨリ略々800mgナリ。此ヲ更ニ加熱蒸溜水或ハ熱「アセトン」ヲ以テ數回再結晶ヲ行フニ深黃色ノ太キ針狀結晶ヲ得。

今其ノ融解點ヲライヘルト會社製超微量融點測定器ニヨリ測定スルニ233°—234°Cニシテ「ヒ」ノ「モノピクラー」ト一致スルヲ見ル。蓋シ理論的ニハ「ヒ」ノ「デピクラー」ト生ズ可キ理ナルニ事實ハ「モノピクラー」ヲ得タリ。コノ點聊カ不審ナレドモ數回實驗ヲ反復スルニ常ニ此ノ成績ヲ得タリ。更ニ其ノ母液ヲ極メテ徐々ニ濃縮スル時ハ黃褐色ノ珊瑚狀ノ結晶ヲ得。之

ノ同様再結晶シテ其ノ融解點ヲ測定スルニ228°—229°Cニシテ糞ニ報告⁽¹⁾⁽²⁾セル所ニ一致スルヲ見タリ。

今兩者ノ一定量ヲ取り各々水ニ溶解シ海狸ノ腸管ヲ使用シテ其ノ作用ヲ鹽酸ヒスタミント比較スルニ、兩者共大體一致シ唯其ノ程度鹽酸ヒスタミント比シ稍弱ク後者ハ前者ヨリ更ニ緩和ナルヲ見ル。

後者ノ本態ニ就テハ尙未ダ精査ヲ缺クモ市販鹽酸ヒスタミンノ溶液ニ就テ同一ノ操作ヲ行ヒ、結晶製作試験ヲ試ムルニ前同様、融解點234°Cノモノト、少量ナレドモ229°Cノモノトヲ得ル事ヨリ見ルモ何等カ「ヒ」ノ變化セル形態ノモノナル可キ事推察セラル、所ナリ。

以上培養液中ニ「ヒ」ノ產生ヲ確證シ得タリト信ズル次第ナレドモ、各種細菌ガ培養液中ニ「ヒ」ヲ產生スル事實ニ就テハ既ニ多數ノ實驗及ビ文獻ノ存スルアツテ敢テ特記スルノ必要ヲ認メザル所ナリ。

第2節 疫痢様患者糞便及ビ細菌

培養液中ノ「ヒスタミン」ノ態度

余等ハ此等細菌培養液及ビ疫痢様患者糞便中ノ「ヒ」ノ作用ヲ試験中、此等「ヒ」ガ計算量ニ比較シテ弱毒ナルノ事實ヲ知り得タリ。即チ腸管法及ビ横山氏法ニヨツテ算出セラレタル量ト其

ノ生物反應殊ニ血管作用トハ一致セズシテ、患者糞便及ビ培養液ノ毒力ガ鹽酸ヒスタミン(以下鹽酸「ヒ」ト略記)ニ比シ幾分輕度ナルヲ證シタリ。

此ノ事實ヨリ余等ハ此等材料中ニ於ケル「ヒ」ノ性状ガ鹽酸「ヒ」トハ異リタルモノナル可キヲ推察セルヲ以テ、進ンデ此等物質ヲ其ノ性状ヲ變更スル事ナクソノマ、分離検査セント企圖シ、種々實驗ヲ重ネタルモ此ノ試験ハ不幸ニシテ失敗ニ終リタリ。

然レドモコノ實驗中ニ於テ聊カ興味アル成績ヲ得タルヲ以テ以下記述スベシ。

實驗材料タル細菌培養液ハ第1節⁽⁴⁾⁽⁵⁾ニ述ベタル如ク2—4日間培養ノ後、腸管法ニヨツテ充分「ヒ」ノ產生セラレタルヲ證セル後、濾過、濾液ニ5—6倍容量ノ酒精ヲ加ヘ一晝夜放置セル後濾過、減壓ノ下ニ酒精ヲ溜去シ更ニ残渣ヲ減壓低溫ニテ濃縮シ乾燥セシメ試験ニ供スルカ、或ハ更ニ之ニ水ヲ加ヘテ原容量ノ $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ トナシ、之ヲ硝酸弱酸性トナシ20%硝酸銀液ヲ加ヘテ殆ド沈澱ノ生ゼザルニ至ツテ止メ數時間ヨリ十數時間放置セル後濾過、濾液ヲ同様減壓ノモトニ濃縮、乾燥シ試験ニ供シタリ。

患者糞便ハ豫メ重量ヲ秤レル一定量ノ脱脂綿ニ油紙ヲ重ネ患者ノ臀部ニ當テ置キ排便アルトキハ直チニ取り出シテ全體ノ重量ヲ秤リ、其ノ重量ノ5—6倍ノ酒精ヲ加ヘ攪拌シテ數時間氷室内ニ放置セル後、初メ「ガーゼ」次ニ濾紙ヲ以テ濾過シ其ノ一部分ヲ採ツテ腸管法ニテ其ノ有毒物質ノ有無ヲ檢シ作用強キモノノミヲ同様ニ

乾燥シ、乾燥器内ニ貯藏シ置キ一定量トナリタル時試験ニ供セリ。貯藏長期ニ亙ル時ハ毒力減少消失スルヲ以テ或ル一定期間ノミノ内ニ於テ試験ニ供シタリ。

以上ノ材料ヲ用ヒ各種溶媒ニ對スル溶解度ヲ見タルニ、此等ハ鹽酸「ヒ」トハ異リタル態度ヲ呈スルヲ知リタリ、殊ニ「クロ、フオルム」、「アセトン」等ニ或ル程度可溶性ナル事ヲ知リ得タリ。既知ノ如ク鹽酸「ヒ」ハ前者ニ不溶、後者ニモ難溶ニシテ從ツテ此等材料中ノ「ヒ」ハ鹽酸「ヒ」ニハ非ザル事ガ推定セラレタリ。

既ニ周知ノ如ク「ヒ」ハ一種ノ鹽基物ニシテ各種ノ化合物ノ存在ガ既ニ知ラレ又各種ノ酸ト結合シテ存在スル事モ知ラル、所ナルガ、此ノ結合スル酸ノ種類ニヨリテモ其ノ作用ガ種々程度ノ異ル事既知ニ屬ス。ヨツテ試ミニ「ヒ」ト各種有機酸及ビ無機酸トノ結合物ヲ作り其ノ溶解度ヲ檢シタリ。

即チ各「ヒスタミン鹽」ニ溶媒ノ一定量ヲ加ヘ沸騰セザル範圍内ニ於テ加溫、充分ニ溶解セシメタル後冷却ヲ待ツテ濾過シ、重湯煎上ニ於テ熱風ヲ送ツテ可及的迅速ニ乾燥セシメ残渣ノ重量ヲ測リ、各溶媒100ccニ對シ5ccノ比ニ蒸溜水ヲ加ヘ攪拌シテ充分有効成分ヲ溶解セシメ濾過シ、其ノ溶液ニツキ Guggenheim-Löffler 氏海狸腸管法ニテ其ノ收縮度ヲ測リ、有効成分存在スル時ハ更ニ順次稀釋シテ試験ヲ行ヒ、標準「ヒ」量ト比較シテ其ノ含有量ヲ定メ、其ノ含有量ト收得量全量トヨリ溶解度ヲ判定セリ。然ル所次表ノ如キ成績ヲ得タリ。

「ヒ」及ビ「ヒ」様物質ノ溶解度試験成績

各種「ヒ」 溶 媒	鹽酸「ヒ」	硫酸「ヒ」	磷酸「ヒ」	乳酸「ヒ」	醋酸「ヒ」	培養液「ヒ」	患者糞便「ヒ」
「エーテル」	—	—	—	—	++	±	±
「クロ、フオルム」	—	—	—	—	++	+	+
「アセトン」	—	±	+	+	+++	+++	+++
「メチールアルコール」	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
「エチールアルコール」	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

表ノ説明

表ハ溶媒 100ccニ對スル溶解度ヲ示シ、

(一) トアルハ全然腸管ノ收縮無キモノ(即チ不溶)。

(±) トアルハ多少ノ收縮アルモ定型的ナラザルモノ。

(+) トアルハ大略原液ソノ儘ニテ標準「ヒ」ト同程度ノ收縮ヲ示スモノニシテ、ソノ 1cc 中ノ含有量ハ約 1/1000mgニ相當ス。故ニ原液 5cc 中ノ含有量ハ 5/1000mgトナル。

(++) トアルハ大略ソノ 10倍稀釋ニテ同上程度ノ收縮ヲ示スモノニシテ、原液 1cc 中ノ含有量ハ約 1/100mgニ相當ス。故ニ原液 5cc 中ノ含有量ハ 5/100mgトナル。

(+++) トアルハ同様ソノ 100倍稀釋液ガ(+)ト同程度ニ當ルモノニシテ、原液 1cc 中ノ含有量ハ約 1/10mgニ相當シ、原液 5cc 中ノ含有量ハ 5/10mgトナル。

(++++) トアルハ同様ソノ 1000倍稀釋以上ガ(+)ト同程度ニ當ルモノニシテ、原液 1cc 中ノ含有量ハ 1mg以上ニ相當シ、原液 5cc 中ノ含有量ハ 5mg 以上トナルモノトス。

尙「ヒ」ハ其ノ組成ニヨツテ腸管ニ對スル作用モ多少ノ相違ノ存在スルヲ認ムルヲ以テ、更ニ

此ノ際最モ其ノ溶解度ノ相違ヲ認ムル「アセトン」ニ就キ其ノ 100cc 中ノ溶解度ヲ横山氏法ニテ定量試験ヲ試ムルニ、鹽酸「ヒ」ハ殆ド溶解ヲ見ズ。(但シ市販ノモノハ結晶性ノモノニテモ尙不純物ヲ含有スルヲ以テ、豫メ 1—2 回同様熱「アセトン」ヲ以テ處理セル後、殘レル結晶ニツキ本試験ヲ行ヒタリ)。培養液及ビ患者糞便ニアツテハ其ノ材料ニヨリ溶解量ニ多少ノ相違アリ、成績必ズシモ一致セザレドモ、其ノ溶解度ニ至リテハ大體腸管法ニ於ケルモノト一致スルヲ見タリ。

翻ツテ考フルニ、人體腸管内或ハ培養液中ニ於テ作ラル、酸ハ主トシテ有機酸ナル事ハ明カナルモ、ソノ種類ハモトヨリ多數ナリ。又「ヒ」ガ酸以外ノ物質ト結合シテ存在スル可能性モ考ヘラル、所ナリ。從ツテ此等被檢物質中ニ於ケル「ヒ」ガ如何ナル状態ニ存在スルカハ不明ナルモ、以上ノ事實ヨリ尠クトモ此等有効物質ガ鹽酸「ヒ」ソレ自身ニ非ザル事ハ明カナリト信ゼラル、所ナリ。

第3章 結 論

1) 疫痢様患者糞便ヲ特殊培養基ニ培養シ「ヒスタミン」ノ多量產生セラル、ヲ見、該培養液ヨリ「ヒスタミン」ノ「ピクラー特」ヲ作製シ、該結晶ノ融解點ヲ超微量融點測定法ニヨリ測定セルニ、233°—234°C ナル値ヲ得、「ヒスタミン」ノ「モノピクラー特」ノソレニ一致スルヲ見タリ。

2) 更ニ其ノ母液ヲ極メテ徐々ニ濃縮スルニ黃褐色珊瑚狀ノ結晶ヲ得、コノ融解點ハ 228°—229°C ニシテ會ツテ報告セル所ノモノニ一致スルヲ見タリ。

3) 此等細菌培養液及ビ疫痢様患者糞便中ノ「ヒスタミン」ノ作用ハ鹽酸ヒスタミン」ノ作用ヨリ稍弱キヲ知り得タルヲ以テ、此等物質ソノ性狀ヲ變更スル事ナク分離檢査セント企圖シタルモノコノ試験ハ失敗ニ終リタリ。

4) 此等物質ノ「エーテル」、「クロ、フォル

ム」、「アセトン」、「メチールアルコール」、「エチールアルコール」等各種溶媒ニ對スル溶解ノ態度ヲミルニ、明カニ鹽酸ヒスタミン」トハ異ルヲ知り得タリ。

5) 人體腸管内或ハ培養液中ニ作ラル、酸ハ主トシテ有機酸ナル事ハ明カナルモ、ソノ種類ハモトヨリ多數ナリ。又「ヒスタミン」ガ酸以外ノ物質ト結合シテ存在スル可能性モ考ヘラル、所ナリ。從ツテ此等被檢物質中ニ於ケル「ヒスタミン」ガ如何ナル状態ニ存在スルヤハ不明ナレド、以上ノ事實ヨリ尠クトモ此等有効物質ハ鹽酸ヒスタミン」ソレ自身ニ非ザルモノト考ヘラル。

(本論文ノ要旨ハ日本小兒科學會第45回總會ニテ發表セリ)

終リニ臨ミ本實驗ニ協力援助ヲ寄セラレタル本附屬醫院藥局長塚本博士並ニ藥局員諸氏ニ深厚ナル謝意ヲ表ス。

文 獻

- 1) 泉, 西村, 月原, 疫痢様症状ニ對スル治療試験(第2—3報). 兒科雜誌, 第44卷, 第10號, 1668頁, 昭和13年. 2) 西村, 館, 疫痢様症状ニ對スル治療試験(第6報). 兒科雜誌, 第45卷, 第10號, 1390頁, 昭和14年. 3) 西村忠恕, 疫痢様症状發生機轉ニ關スル研究(第2—4報). 十全會雜誌, 第44卷, 第6—7號, 同誌, 第45卷, 第9號, 昭和14—15年. 4) 西村, 山田, 館, 疫痢様症状ニ對スル治療試験(第9報). 兒科雜誌, 第46卷, 第8號, 970頁, 昭和15年. 5) 館孔三, 細菌ノ「ヒスタミン」產生ニ關スル各種條件ノ實驗的研究(第1—2報). 十全會雜誌第46卷ニ掲載ノ豫定. 6) 横山量平, 「ヒスタミン」ニ關スル研究, 特ニソノ微量定量法ニ就テ. 醫學研究, 第11卷, 第2號, 255頁, 昭和12年.