

各種應用方法ノ相違ニヨル「ヒスタミン」 中毒症狀ノ比較試験成績

第2編 「ヒスタミン」腹腔内注入ニヨル中毒症狀ニ就テ

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7月26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

疫痢様症狀ガ「ヒスタミン」又ハ「ヒスタミン様物質」ヲ原因トスルモノナラントノ結論ヨリ、亦更ニ「ヒスタミン作用ノ複雑性ヨリ、生體ニ投與スル方法ニヨリ症狀ヲ異ニスル事實ニ鑑ミソレノ比較試験ヲ行ハントシ本編ニテハ腹腔内注入試験ヲ行ヒ、該「ヒスタミン」

腹腔内注入ハ靜脈内注入ニ類似スル「ショック様症狀」ヲ呈スルコト多ク、家兎ニ於ケル最少致死量ハ體重毎斤 25mg ノ程度ナルモ確實ニ中毒症狀ヲ招來セシムルニハ約 40mg ヲ必要トスル如シ。

目 次

第1章 緒 言	第5章 試験成績
第2章 文獻的觀察	第6章 總括及考按
第3章 試験材料及試験動物	第7章 結 論
第4章 試験方法	参考文献

第1章 緒 言

疫痢様症狀ニ對スル治療ノ適確ヲ期スルハ小兒科部門ニ於テ重要ナル問題ニ屬スルモノノ發生ノ原因ニ關シテハ尙學者ノ意見區々ニシテ解決スル所ナク從ヒテ現今ト雖モ根底的療法ナシトス。余等ハコノ原因的關係ヲ究明シ、徹底的療法ヲ行ハントスルモノニシテ、而シテ第1編

(1)ニ述ベタル如ク有毒アミン」タル「ヒスタミン」又ハ「ヒスタミン様物質」ヲ以テ原因トスルノ見解ヲ抱ク者ニシテ、吾教室各方面ノ検査成績(2)(3)(4)(5)(6)(7)ハ何レモコレニ歸着スル成績ニ到達シツ、アリ。然リト雖モ尙ソノ症狀ノ上ニ於テ多少ノ異議ナシトセズ、コハ「ヒスタミン」作

用ノ複雑性ニ歸スルモノトスベシ。周知ノ如ク「ヒスタミン」ハソノ應用方法ニヨリ症狀上ニ著シキ相違ヲ生ズルモノナルヲ以テ余ハソノ點ヲ考究スベク各種應用方法ニヨル症狀ノ比較ヲ試ミントシ既ニ第1編ニ於テ靜脈内及皮下注入ニ關スル報告ヲナセリ、本編ニ於テハ引續キ腹腔

内注入試験ヲ行ヒタルモノニシテ第1編ト同様家兎頸動脈血壓ノ測定ヲナシ、血壓ノ變化ヲ以テ症狀程度ノ目標トナシ、其他呼吸、脈搏、下痢等ニ對スル症狀觀察ヲ併セ行ヒ二、三ノ知見ヲ得タルヲ以テ此處ニ報告セントス。

第2章 文獻的觀察

「ヒスタミン」ノ作用ハ複雑ニシテ一様ニ律スベカラズ、動物ニヨリ、應用方法ニヨリ、器官ニヨリ、更ニ報告者ニヨリテモ成績ノ相違ヲ來ス所ニシテ文獻ノ多數ナルハ第1編ニ於テ述ベタル所ナリ。Dale 及 Laidlaw⁽⁸⁾ハ生體家兎ノ靜脈内ニ「ヒスタミン」ヲ注入シ血壓ノ上昇スルヲ認メ、又猫犬ニテハ血壓ハ下降シ、前者ノ場合ニテハ小腸容積ノ減少セルニ後者ノ場合ニテハ腸及四肢ノ膨大スルヲ知リ動物ニヨリ作用ハ異ルモノナリトシ又生體內ニテハ擴張スル臟器モ摘出灌流スル時ハ血管收縮ヲ認メ「ヒスタミン」ヲ奇怪性血管擴張劑トナシタリ、阿部氏⁽⁹⁾ハコレニ對シ「ヒスタミン」ハ別出器官ニテ血管ヲ收縮セシムルノミナラズ生體內ニテモ收縮セシムト述ベ Dale 及 Laidlaw ノ説ニ反駁セリ、生體心臟ニ對シテハ作用ヲ充進セシムトスルモノ又障碍スト述ブルモノ兩様アリ、Kisch⁽¹⁰⁾ハ猫ニツキ、Dale 及 Laidlaw⁽⁸⁾ハ家兎ニテ、Rabe⁽¹¹⁾ハ犬ニテ脈搏數増加スト述べ、Dale 及 Laidlaw ハ家兎ニテ大量注射ノ際ニ、Feldberg⁽¹²⁾ハ少量ノ靜脈内注入ニテ搏動數減少ストイフ。Sollmann 及 Pilcher⁽¹³⁾ハ心臟作用ハ一定セズ搏動數ハ増加シ又ハ減少ストイフ。血壓ニ對シテハ始メテ Ackermann 及 Kutscher⁽¹⁴⁾ハ猫ニ就キ、Dale 及 Laidlaw⁽⁸⁾ハ猫、犬、猿、鶏ニテ下降作用アリト報告シ、家兎ニ對スル血壓上昇作用モ同氏等ニヨリ報ゼラレタル所ニシテ家兎ニテハ血壓ハ上昇性ニシテ下降ヲ見ルコトハ例外ナリトス。Eichler 及 Killian⁽¹⁵⁾ハ40匹ノ「ヒスタミン」注射家兎中僅ニ2匹ニ於テ血壓下降ヲ認メタリト報ゼリ。富士川氏⁽¹⁶⁾、Dale 及

Laidlaw⁽⁸⁾、Ackermann 及 Kutscher⁽¹⁴⁾等多クノ學者ハ麻酔ニ對スル血壓作用ヲ論ジ無麻酔ニ際シテ「ヒスタミン」ハ血壓下降作用ヲ現スモ麻酔ニ際シテハ上昇セシムトナス。

「ヒスタミン」ノ奇怪性血管擴張劑ナル説ニ關シテハ前言セル所ナルモコノ他血管作用ニ關スル報告多ク富士川⁽¹⁶⁾、三宅⁽¹⁷⁾、富永⁽¹⁸⁾、町田⁽¹⁹⁾氏等ノ生體內血管ニテ少量ニテハ擴張、大量ニテハ收縮的ニ作用ストナシ富士川氏⁽¹⁶⁾ハ中樞性血管擴張作用ト末梢性血管收縮作用トヲ認メ得ベシトナセリ。

ソノ他臟器灌流試験報告多シトシ、吉井⁽²⁰⁾、久保⁽²¹⁾、服部⁽²²⁾、森⁽²³⁾、阪本⁽²⁴⁾氏ハ一定濃度ニ於テ、或ハ常ニ血管收縮作用ヲ呈ストス。

以上ノ如ク「ヒスタミン」ハ分量的關係ニヨリ實驗方法相違ニヨリソノ作用一様ナラザルモノノ如シ。

呼吸器系統ニ對シテハ「ヒスタミン」ハ障碍的ニ作用シ氣管支筋ノ痙攣、肺動脈收縮ヲ生ジ、更ニ肺循環障碍ヲ生ズルハ阿部⁽⁹⁾、大森⁽²⁵⁾、田中⁽²⁶⁾、宮城⁽²⁷⁾、Mautner 及 Pick⁽²⁸⁾氏等ソノ他ノ多クノ學者ニヨル報告ニシテコレガ爲ニ著明ノ呼吸困難ヲ招來スル一因ヲナス。

以上ハ主トシ生體內ニ「ヒスタミン」ヲ注入セル場合ニシテ概ネ靜脈内注入ニヨルモノナリ。腹腔内注入ニヨリ中毒症狀ヲ惹起セシムルニハ靜脈内注入ヨリ遙ニ大量ヲ要スルモノニシテ皮下注入ニ比シテモ稍大量ノ「ヒスタミン」ヲ要スルモノノ如ク即チ Schmidt 及 Stähelin⁽²⁹⁾ハ海猿、「マウス」、蛙ニヨリ實驗ヲ行ヒ腹腔内注入ニテ症狀惹起ニ要スル「ヒスタミン」量ハ皮下注

入ニヨルヨリ大量ナリト述ベ250—300gノ海猿ニ對スル靜脈内注入ニテハ0.1mg(體重每珎約0.3—0.4mg)ニテ3分後死亡セシメ、0.04mg(體重每珎約0.12—0.16mg)ニテハ呼吸困難ヲ生ズルモ生存シ、0.01mg(體重每珎0.03—0.04mg)ニテハ無症狀ナリトス。

皮下注入ニテハ270—280gノ海猿ニテ3mg(體重每珎約10mg)ニテ21分後死亡シ、380gノモノニテハ2mg(體重每珎約5mg)ニテ呼吸困難ヲ生ズルモ生存ストス。然ルニ腹腔内注入ニテハ420gノ體重ノモノニテ10mg(體重每珎約24mg)ヲ注入シ、12分後ニシテ死亡シ410gノモノニテ5mg(體重每珎約12mg)注入セバ25分後死亡ストナス。

「マウス」ニアリテハ靜脈内「ヒスタミン」ヲ注入シ症狀トシ痙攣、或ハ呼吸困難ヲ認メタルモ18gノ體重ノモノニアリテ5mg(體重每珎280mg)ヲ注入セルニ數秒後ニ死亡スルアリ、4mg注入セルニ60秒後ニ死亡スルアリ、0.5mg(體重每珎28.0mg)ノ注射ニテハ18時間後死亡シ、體重20gノモノニテ0.05mg(體重每珎2.5mg)ニテハ症狀ヲ認メザリキトイフ。皮下注入ニテハ體

重20gノモノニテ100mg(體重每珎5000mg)ニテハ2分後「シヨツク」トナリ16gノモノニテ30mg(體重每珎1860mg)ニテハ強度ノ呼吸困難ヲ現シ6時間30分後死亡シ、22gノモノニテ25mg(體重每珎1125mg)ニテハ不安状態、不活潑トナレルモ生存ストイフ。更ニ腹腔内注入ニテハ20gノモノニテ25mg(體重每珎1250mg)ニテ同様ニ不安状態、不活潑トナレルモ生存ストナス。

以上ノ成績ヲ以テスレバ腹腔内注入ニテ靜脈内又ハ皮下注入ト同様ノ中毒症狀ヲ惹起セシムルニハ海猿ニテハ靜脈内注入ノ約100倍量、皮下注入ノ約2.4—1.2倍量ヲ要スルモノノ如ク、「マウス」ニアリテハ靜脈内注入ノ約400倍量以上、皮下注入ト大約同等量ナルモノノ如シ。之ヲ要スルニ腹腔内注入ハ靜脈内及皮下注入ヨリ大量ヲ要スルガ如キ成績ナリ、家兎ニ就キテハ余ノ成績⁽¹⁾ヨリスレバ靜脈内注入ニ於ケル最少致死量ハ0.4mg/kgニシテ皮下注入ニテハ30mg/kgノ程度ニシテ從ヒテ上述ノSchmidt及Stähelin⁽²⁰⁾ガ報告セル海猿ノ例ヨリ見レバ家兎ニ於ケル最少致死量ハ40mg/kg—36mg/kgノ程度ナルモノノ如ク推定セラル、所ナリ。

第3章 試験材料及試験動物

藥品ハ武田化學製藥社製鹽酸ヒスタミン¹⁾ノ1g「アンプル」入ノモノヲ使用シ「アンプル」開封後ハExsiccatorニ保存シ充分濕氣ヲ受ケザル様留意セリ。試験動物ハ體重2kg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状態不良ノコトアルヲ以テ當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健康ナルモノヲ選定シ使用セリ。

第4章 試験方法

適宜量ノ「ヒスタミン」溶液ヲ家兎腹腔内ニ徐々ニ注入シ頸動脈血壓ヲ直接法ニヨリ、「マノメーター」ト頸動脈トヲ接續シ測定シツ、一般症狀ノ觀察ヲ併セ行ヘリ。

1) 「ヒスタミン」溶液

用ニ臨ミ上述ノ鹽酸ヒスタミン¹⁾ヲ時計皿ニ盛り所要量ヲ充分正確ニ秤量シ20乃至30cc(第1表參照)ノ0.85%生理的食鹽水ニ溶解シ大約38.0°Cニ加温シ準

備ス。

2) 症狀觀察

症狀ノ觀察ニ最モ目標トセシハ血壓ノ變動ニシテ呼吸困難、下痢、痙攣、脈搏等ヲ併セ觀察セリ。

3) 血壓測定法

家兎ヲ背位ニ固定シ頸動脈ヲ露出スルコト型ノ如クナシ(常ニ左側頸動脈ヲ使用セリ)小剪刀ニヨリ硝子製カニューレ²⁾ヲ挿入シ得ル小切開ヲ加ヘ「カニューレ」

ヲ挿入シ「ゴム管ニヨリ水銀マノメーター」ト「カニューレ」トヲ接続ス。「カニューレ」挿入ノ末梢方向部ハ勿論結紮ス。「カニューレ」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。一方「マノメーター」ノ水銀面上ニ浮ベル「コルク」製「フロート」上ニ立ツ硝子製細桿及紙ペン」(「ペン先トシ細小硝子ヲ付ス)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、忽チニ枸橼酸曹達液ノ大漏出ト血液ノ逆流トヲ惹起シ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「マノメーター」取付板ニ細キ「ゴム管ヲ以テ活

栓ヲ輕ク緊迫シ脱出ヲ防止スル様簡單ナル裝置ヲ施セリ。(長時間ニ亘ル血壓觀察ニ際シテハ血液凝固ニ對スル充分ノ注意ヲ要スルモノニシテコノ點ニ關シテハ第1編、第5章、第1節参照サレタシ。)

4) 腹腔内注入術式

家兎ノ中腹部ノ兩側ニ於テ約2種ノ直腹筋ニ平行スル皮膚切開ヲ加ヘ外斜腹筋及内斜腹筋ヲ開キ腹膜ニ至リ次ニ「ピンセット」ヲ用ヒテ腹膜ヲつまミ上ゲコノ腹膜ヲ通シ準備サレタル「ヒスタミン」溶液ヲ注射器ニヨリ徐々ニ腹腔内ヘ注入シ注入終了セバ筋並ニ皮膚ヲ縫合シ且注入液ガ腹腔内ニ充分瀰漫スル様腹部ヲ輕ク按摩セリ。

第5章 試驗成績

經過上ヨリコレヲ見レバ「シヨツク様死ヲ取ルモノ、稍々中毒症狀ノ持續ヲ示シ後死亡スル

モノ及ビ中毒症狀輕度ニシテ生存スルモノ、コノ三型アリ(第1表参照)。

第 1 表

家兎番號	體重(kg)	性	ヒスタミン mg/kg(溶媒量)	血壓下降(%)	血壓上昇(%)	痙攣	呼吸困難	下痢	轉歸
421	2.150	♀	20(10cc)			-	-	+	生
424	2.170	♂	25(10cc)			-	-	-	生
442	2.370	♀	25(20cc)	+(25.4)	-	+	+	-	生
478	1.810	♂	25(20cc)			+	+	-	53分後死
479	2.080	♀	25(10cc)	+(45.9)	+(12.6)	-	-	-	生
481	2.040	♀	25(15cc)	+(53.0)	+(28.2)	-	-	-	生(翌日死)
405	2.190	♂	30(20cc)	+(51.7)	-	-	-	+	生
408	2.380	♀	30(20cc)	+(9.1)	-	-	-	-	生
409	2.240	♂	30(30cc)	+(30.0)	-	-	-	-	生
415	2.240	♂	30(30cc)	+(4.4)	-	-	-	-	生
420	2.115	♀	30(30cc)	+(100.0)	-	+	+	-	22分後死
406	2.100	♀	35(20cc)	+(57.9)	-	-	-	-	生
426	2.060	♂	35(30cc)			-	-	+	生
407	2.740	♀	37(20cc)	+(100.0)	+(31.8)	+	+	-	35分後死
410	2.380	♀	40(30cc)	+(100.0)	+(25.0)	+	+	-	1時間20分後死
411	2.110	♀	40(30cc)	+(100.0)	-	+	+	-	28分後死
412	2.120	♂	40(30cc)	+(100.0)	-	+	+	-	50分後死
413	2.110	♀	40(30cc)	+(5.8)	-	-	-	-	生
414	2.230	♂	40(30cc)	+(100.0)	+(17.3)	+	-	-	23分後死
418	4.240	♂	40(30cc)	+(100.0)	-	+	+	-	1時間20分後死
425	2.275	♀	40(30cc)	+(100.0)	-	+	+	-	20分後死
427	1.940	♂	40(30cc)			-	+	-	生
443	2.015	♀	40(25cc)	+(100.0)	+(25.8)	+	+	-	9分後死

494	2.480	♀	40(10cc)	+(100.0)	-	-	+	-	30分後死
482	2.340	♀	45(10cc)	+(100.0)	+(50.0)	+	+	-	1時間8分後死
486	2.260	♂	45(10cc)	+(100.0)	+(30.8)	+	+	-	2時間8分後死
429	2.120	♂	50(30cc)	+(12.0)	-	-	-	-	生
438	1.900	♀	50(25cc)	+(100.0)	-	+	+	-	26分後死
439	2.050	♂	50(25cc)	+(10.8)	-	-	-	-	生
440	1.870	♀	50(25cc)	+(100.0)	+(18.1)	+	+	-	25分後死
480	2.480	♀	80(30cc)	+(7.7)	-	-	-	-	生
484	2.220	♀	100(20cc)	+(23.3)	+(13.1)	-	-	-	生(翌日死)
485	2.050	♀	50(20cc) 25×2(5cc×2)	+(42.9)	+(17.3)	-	-	-	生(翌日死)

血圧上昇及下降ノ%ハ最大最少血圧ノ平均値ヲ以テソノ時ノ血圧トシコレヨリ算出セルモノナリ。
溶媒量ハ注入液量ヲ意味ス

1) 「シヨツク様症状ヲ呈シ速ニ死亡セル例
(30分以内ニ死亡セルモノヲ含ム)

第1例 家兎番號 411, ♀ (第2表及第1圖),
體重 2.110kg,
「ヒスタミン」量, 40mg/kg

「ヒスタミン」注入直後ニ血圧ハ 10mmHg 下降セル
モ直チニ原血圧ニ恢復シ, 更ニ下降ニ赴ケルモ著明ノ
下降ハ10分以後ニシテ20分以後ヨリハ更ニ落下のニ下

降シ28分後死亡セリ。

呼吸數ハ5分後ニハ1分間90ヲ算シ, 注入前ニ比シ
10ノ増加ナルモ安靜ナリ。10分以後ヨリハ呼吸困難ヲ
認メ150ヲ算シ次ニ急激ニ減少ス。脈搏ハ5分後僅ニ
數ヲ増シタルモ其ノ後漸次減少シ20分以後ハ血圧, 呼
吸曲線ト共ニ急峻ナル下降線ヲ描キタリ。下痢ハ認メ
得ザリシモ20分後ニ痙攣發作ヲ認メタリ。

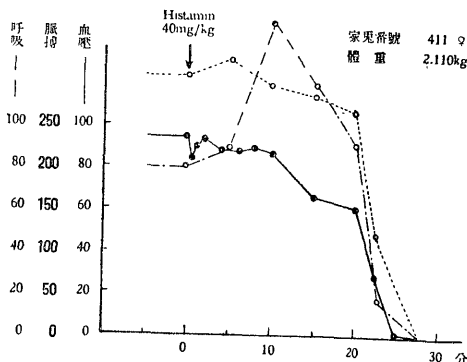
第 2 表

家兎番號 411 ♀ 「ヒスタミン」 40mg/kg
體 重 2.110kg 轉 歸 28分後死

經過時間	注入前	5'	10'	15'	20'	23'	28'
血圧mmHg	97-93	90-86	87-86	68-66	65-59	20	0
呼 吸 數	80	90	150	120	92	18	
脈 搏 數	310	330	300	290	270	(不整) 120	
下 痢	-	-	-	-	-	-	
痙 攣	-	-	-	-	+	-	
呼 吸 困 難	-	-	+	+	+	-	

血圧ニハ最大, 最小ノ差アルヲ以テ第1圖以下ノ曲線圖ニテハ差ノ平均ヲ現セルモノナリ。

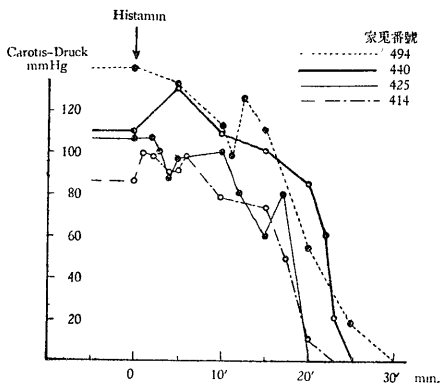
第 1 圖



第2例 家兎番號 440, ♀, (第2圖),
體重 1.870kg,
「ヒスタミン」量 50mg/kg

本例以下ハ血圧ノミヲ圖示ス。本例ハ血圧上昇例ニ
シテ注入後ヨリ漸次上昇シ5分後ニハ約18%ノ上昇ヲ
認メタルモノノ後下降シ25分後死亡セリ。下痢ヲ認メ
得ザリシモ痙攣, 呼吸困難ヲ惹起セリ。

第 2 圖



第3例 家兎番號 494, ♀ (第2圖),

體重 2.480kg,

「ヒスタミン」量 40mg/kg

本例ニアリテハ血壓ハ上昇スルコトナク下降シ11分後ハ 40mmHg 餘ノ下降アリ, 更ニ一過性ノ恢復ニ次グ下降アリテ30分後死亡セリ.

呼吸困難ヲ認メタルモ下痢, 痙攣ヲ招來セザリキ.

第4例 家兎番號 425, ♀ (第2圖及附圖其1),

體重 2.275kg,

「ヒスタミン」量 40mg/kg

本例ニ於テモ大體前例ト似タル經過ヲトリタルモノナレドモ唯5分後ヨリ10分後ニ亘リ恢復ノ兆ヲ示シタ

ルモ恢復シ得ズ20分後死亡シタルモノナリ, 血壓ノ上昇ヲ認メズ. 痙攣及呼吸困難ヲ惹起セルモ下痢ヲ認メ得ザリキ.

第5例 家兎番號 414, ♂ (第2圖)

「ヒスタミン」注入ト共ニ血壓ハ上昇シ1分後ニハ17.3%ノ上昇アリ, 上昇性血壓ハ約6分間持續シ其後下降ニ轉ジ23分後死亡セリ. 痙攣ヲ認メ得タルモ呼吸ハ比較的安靜ニシテ且下痢ヲ招來セザリキ.

2) 經過稍長クシテ後死亡セル例

第1例 家兎番號, 486 (第3表及第3圖),

體重 2.260kg,

「ヒスタミン」量 45mg/kg

「ヒスタミン」注入ト共ニ 血壓ハ上昇シ12分後ニハ30.8%ノ上昇ヲ認メタリ. 而シテ其ノ後急激ナル下降アリテ20分後マデ繼續シ爾後比較的徐々ニ下降シ2時間8分後ニ死亡セリ. 呼吸數ハ血壓上昇ニ後レテ平行シ注入後漸次増加シ1時間後ニハ最高トナリ注入前ニ對シ50%ノ増加アリ, 從ヒテ呼吸障礙ヲ生ジ著明ノ呼吸困難アリ, コノ後呼吸數ハ減少シタルモ呼吸困難ハ恢復スルニ至ラズ依然トシ努力性, 痙攣性ニシテ脈搏ハ一時減少シ30分後ニハ僅ニ頻數トナリタルモ爾後漸次減少セリ.

血壓上昇時ニ痙攣様發作アリ. 約1時間30分後ヨリ下痢ヲ招來シタリ.

第 3 表

家兎番號 486 ♂

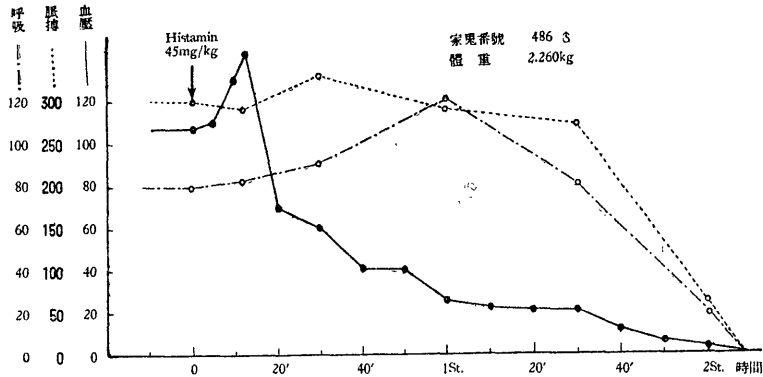
「ヒスタミン」 45mg/kg

體 重 2.260kg

轉 歸 2時間08分後死

經過時間	注入前	12'	30'	1 ^h 00'	1 ^h 30'	2 ^h 00'	2 ^h 08'
血壓mmHg	110—105	150—137	72—48	27—23	20—19	2	0
呼吸數	80	82	90	120	80	18	
脈搏數	300	290	330	290	270	(不整) 60	
下痢	—	—	—	—	+	+	
痙攣	—	+	—	—	—	—	
呼吸困難	—	—	+	+	+	+	

第 3 圖



第 2 例 家兎番號 410, ♀ (第 4 圖及附圖其 2),
體重 2.380kg,
「ヒスタミン」量, 40mg/kg

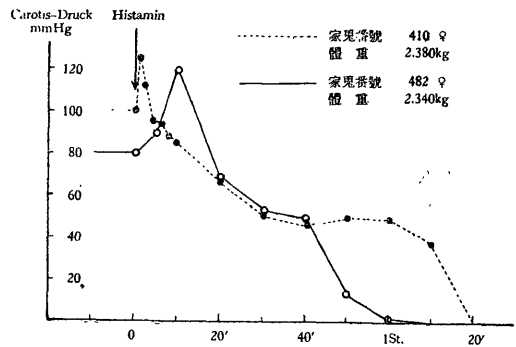
「ヒスタミン」注入ト共ニ25%ノ血壓上昇ヲ認メタル
モ直チニ下降シ略40分後ヨリ再ビ上昇性ニ轉向セント
シタルモ1時間後ヨリ再ビ下降シ1時間20分ニシテ死
亡セリ。

痙攣及呼吸困難ヲ認メタルモ下痢ヲ認メズ。

第 3 例 家兎番號 482, ♀, (第 4 圖),
體重 2.340kg,
「ヒスタミン」量 45mg/kg

本例ハ注入ト共ニ血壓上昇シ10分後ニハ50%ニ達ス
ル上昇アリ爾後漸次下降シ1時間8分後死亡セリ。下
痢ヲ惹起セザリシモ痙攣並ニ呼吸困難ヲ認メタルハ前
例ニ同ジ。

第 4 圖



3) 中毒症狀輕度ニシテ生存セル例

第 1 例 家兎番號 481, ♀, (第 4 表, 第 3 圖及附
圖其 3),

第 4 表

家兎番號 481 ♀ 「ヒスタミン」 25mg/kg
體 重 2.040kg 轉 歸 生

經過時間	注入前	30'	1 ^h 00'	1 ^h 30'	2 ^h 00'	2 ^h 30'	3 ^h 00'	3 ^h 30'	4 ^h 00'
血壓mmHg	120—112	74—72	62—59	61—57	86—66	82—76	100—72	80—72	90—80
呼 吸 數	90	120	90	90	84	80	76	64	64
脈 搏 數	290	320	280	290	290	290	280	270	270
下 痢	—	—	—	—	—	+	+	+	+
痙 攣	—	—	—	—	—	—	—	—	—
呼 吸 困 難	—	—	—	—	—	—	—	—	—

體重 2.040kg,
「ヒスタミン」量 25mg/kg

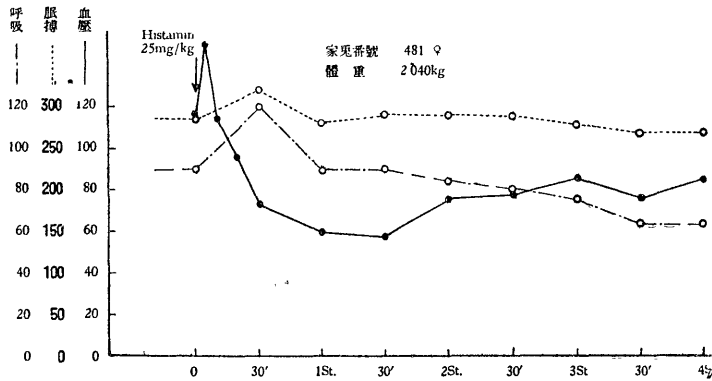
「ヒスタミン」注入ニヨリ5分後約28%ノ血壓上昇ア
リ後1時間30分マデ下降シ原血壓ノ53%ニ達スル下降

ヲ招來セルモ其後上昇性ニ轉向シ恢復一時生存セリ (翌日死亡).

呼吸ハ30分後最モ數多クシテ其後減少シ最少時ハ約

29%ノ減少アリ, 脈搏ハ略呼吸曲線ニ平行シ30分後最モ頻數ナルモ其後僅ニ減少ス. 2時間30分後下痢ヲ認メ得タルモ痙攣, 呼吸困難ヲ惹起セザリキ.

第 5 圖



第2例 家兎番號 479, ♀, (第6圖),

體重 2.080kg,

「ヒスタミン」量 25mg/kg

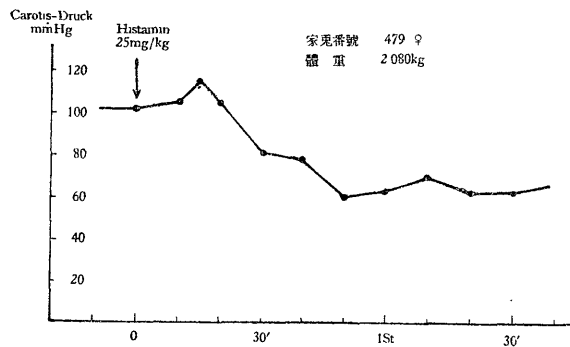
「ヒスタミン」注入後血壓ハ上昇シ15分後ニハ12.6%

上昇ヲ見タルモ其後下降シ50分後ニハ最低トナリ45.9

%ノ下降ニ達セリ. 然レドモ其後上昇性ニ轉ジ生存セリ.

痙攣, 呼吸困難, 下痢何レモ認メ得ザリキ.

第 6 圖



4) 反覆注入例

家兎番號 485, ♀, (第7圖及附圖其4),

體重 2.050kg,

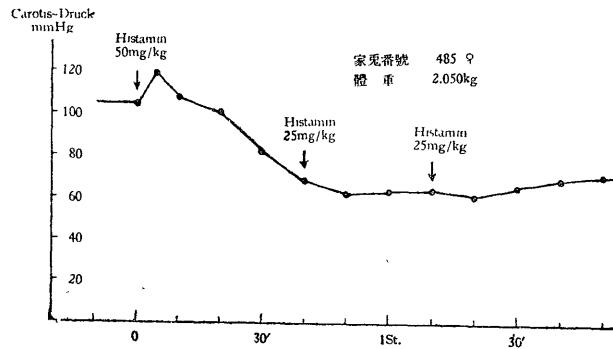
「ヒスタミン」量 50mg/kg × 1

25mg/kg × 2

第1回 = 50mg/kg ノ「ヒスタミン」ヲ注入セル所5分後17.3%ノ血壓上昇アリ次イデ下降ニ轉ジタリ. 第

1回注射ヨリ46分後血壓下降ノ途中25mg/kg ノ「ヒスタミン」ヲ再注射セルモ血壓曲線上ニ著明ノ變化ヲ認メズ, 血壓ハ低キマ、ニ一定セルモノノ如シ. 更ニ30分後25mg/kg ノ注入ヲ行ヒタルモ殆ンド反應ヲ認メ得ズ, 其後10分ニシテ上昇性血壓トナリ一時恢復セルモ翌日死亡セリ.

第 7 圖



第6章 總括及考按

以上32例(反覆注入例ヲ除ク)ノ 20mg/kg—100mg/kg ノ「ヒスタミン」注入家兎ニ就キテ見ルニ注入量ニヨルモ生存例ハ15例,翌日死亡例ハ2例ニシテ他ハ何レモ死亡セルモノナルモ最短経過ハ9分,最長経過ハ2時間8分ナリ.血壓測定ヲ行ヒシモノニ就キテハ何レモ下降シ生存セルモノト雖モ最大ハ注入前血壓ノ57.9%,最少ハ5.8%ノ下降ヲ認メタリ.血壓ノ上昇ハ認め得ルアリ,又認め得ザルコトアルモ多クハ下降ノミニシテ上昇ヲ認メズ.上昇ヲ認メタルハ三分ノ一ニシテ上昇量ハ最大50%,最少12.6%ナリ.痙攣及呼吸困難ハ約半数ニ於テ惹起シ得タルモ下痢ヲ生ゼルハ僅ニ3例ナリ(経過上ヨリコレヲ見レバ「シヨツク様死ヲ取ルモノ,稍長時間中毒症狀ヲ現シ後ニ死亡スルモノ,中毒症狀輕度ニシテ生存スルモノ」ノ三型アリ).

最少致死量ハ 25mg/kg ナルモ確實ニ中毒症狀ヲ呈シ死亡スルハ 40mg/kg 以上ノ「ヒスタミン」ヲ要スル如ク思考セラル.但シ 100mg/kg 又ハ 80mg/kg ニテ症狀輕度ニシテ生存スル例ノアルコトヨリ,又ハ死亡迄ノ経過時間ガ「ヒスタミン」ノ分量ノ關係ニヨリ決セラレズシテ

區々タル結果ヲ得タル事等ヨリ見レバ個體ノ抵抗ガ重大ノ關係ヲ有スルモノノ如シ.

家兎ニ於ケル血壓下降ハ例外ナリトスル Fuji⁽³⁰⁾ Feldberg⁽³¹⁾ 及 Popielski⁽³²⁾ 等ノ報告多キモ以上ノ成績ニヨリ血壓ハ上昇セズシテ下降ノミヲ認ムル場合多シ.痙攣,呼吸困難ハ略半数ニ於テコレヲ認ムルモ下痢殆ンドナク,殊ニ下痢ヲ認ムルハ経過時間長ク症狀ノ輕度ナルニ限ラレタリ.反覆注入ニヨリテハ初回ノミ反應著明ナルモ2回目ヨリハ反應ヲ認メ得ザルカ又ハ輕度ナルガ如シ.呼吸,脈搏ノ増加ハ稍後レテ現ル,モ何レモ一過性ニシテ脈搏ハ僅ニ増加ス.

腹腔内注入ニアリテハ注入ト共ニ反應ヲ惹起スルコト及ビ急速ニ死ヲ轉歸ヲトルコトヨリ殆ンド靜脈内注入ノ経過ニ似タルモノアリ,即チ「シヨツク」症狀ヲ呈シ急速ニ死ニ移行スルカ然ラザレバ中毒症狀輕度ニシテ恢復スルコト多シ.中毒症狀ヲ惹起セシムルニ要スル「ヒスタミン」量ハ靜脈内注入⁽¹⁾ニ於テ最モ少量ニシテ次ニ腹腔内注入,皮下注入⁽¹⁾ノ順序ナリ.コノ點 Schmidt 及 Stähelin⁽²⁹⁾ノ報告ヨリ稍異レリ.

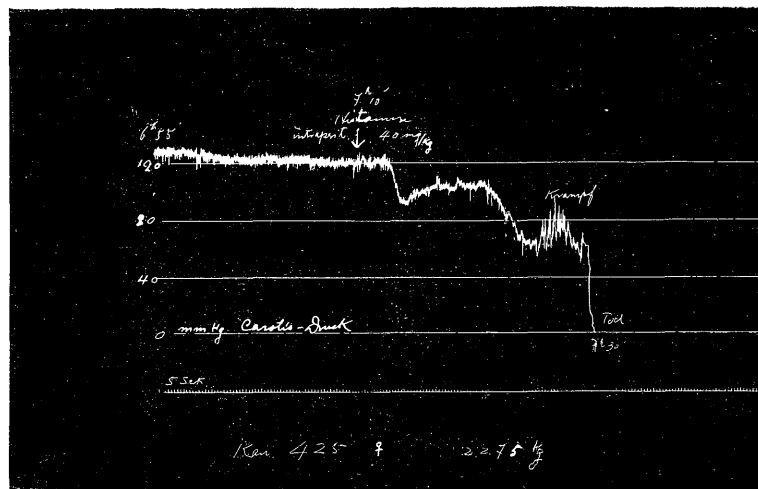
第7章 結 論

1) 家兎ノ「ヒスタミン」腹腔内注入ニヨル症狀ハ概ネ「シヨツク様症狀」ニシテ靜脈内注入ノ

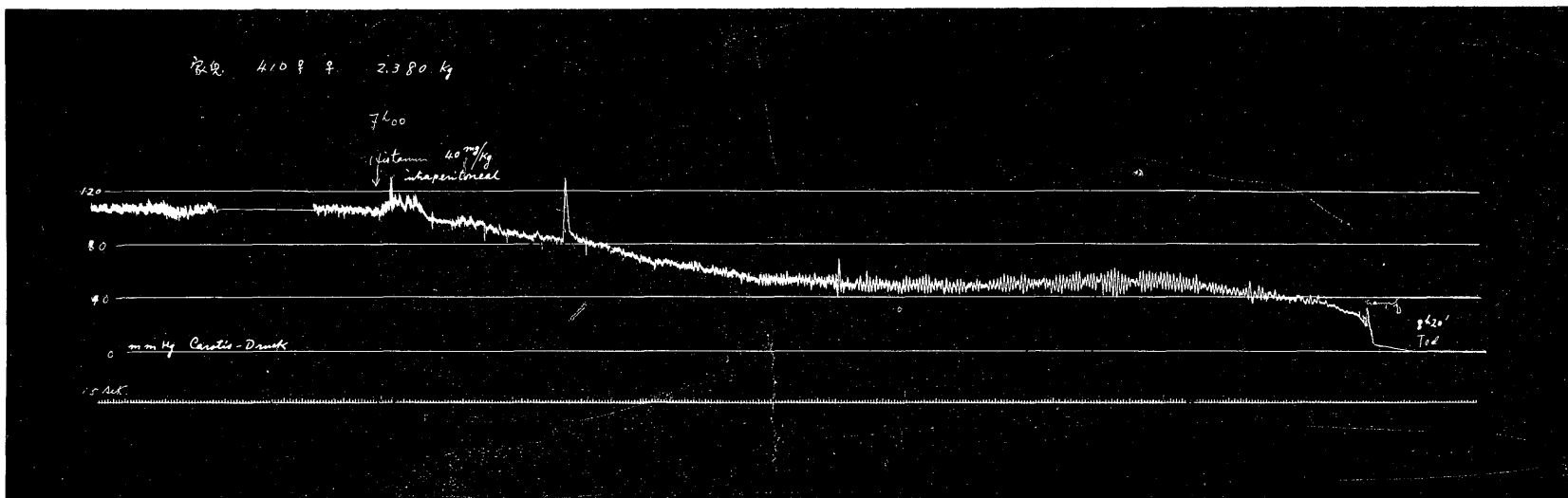
ソレニ類似シ,疫痢様症狀ノ對象トナシ得ズ,且中毒症狀ハ個體ノ差ニヨリ程度ノ異ルノミナ

山 田 論 文 附 圖 (I)

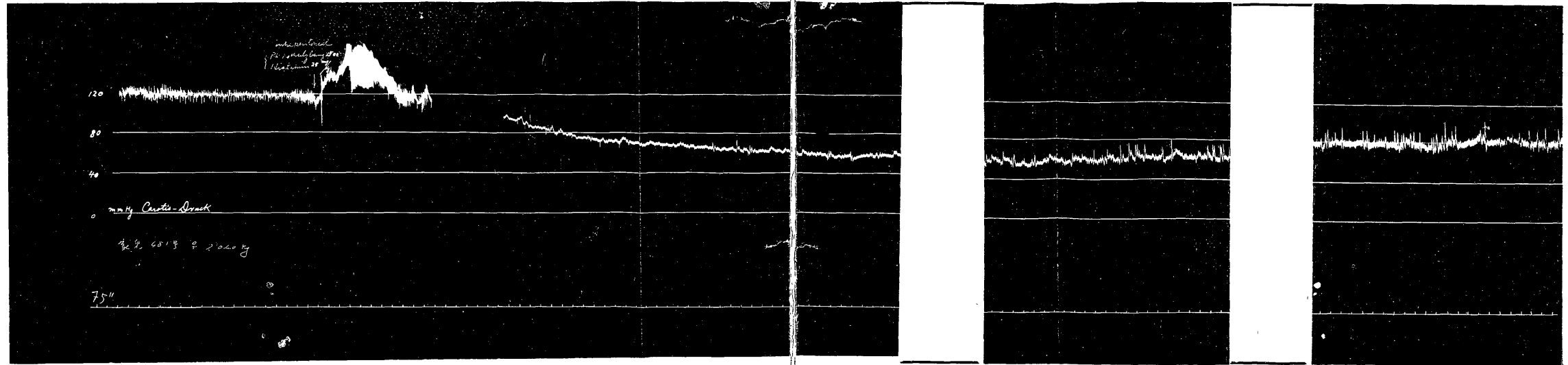
其 一 家 兔 番 號 425 號 ♀ 體 重 2.275kg



其 二 家 兔 番 號 410 號 ♀ 體 重 2.380kg



其 三 家 兔 番 號 48 號 ♀ 體 重 2.040kg

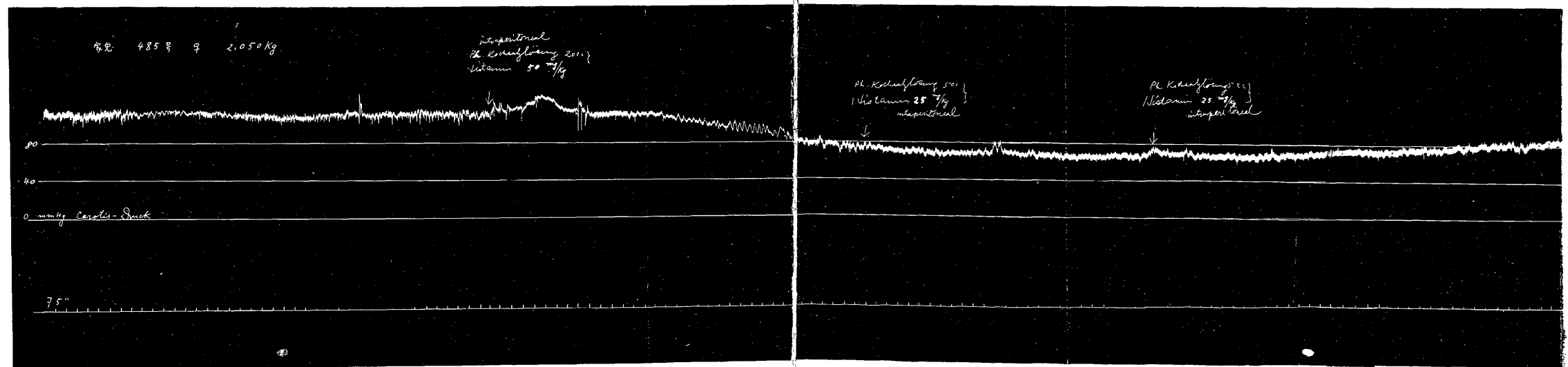


「ヒ」注入 — 1時間10分

1時間20分 — 2時間

3時間 — 3時間30分

其 四 反 復 注 入 例 家 兔 番 號 485 號 ♀ 體 重 2.050kg



ラズ又必發のナラズ。

2) 家兎ニ對シ中毒症狀ヲ惹起セシムルニ要スル「ヒスタミン」量ハ靜脈内注入最モ少量ニシテ腹腔内注入及皮下注入コレニ次グ。

3) 家兎「ヒスタミン」腹腔内注入ニヨル最少

致死量ハ 25mg/kg ノ程度ナルモ確實ニ中毒症狀ヲ惹起セシムルニハ 40mg/kg ヲ要ス。

擱筆ニ臨ミ終始御懇篤ナル御指導ヲ給ハリ且御校閲ノ勞ヲ忝クシタル恩師泉教授ニ深甚ナル感謝ノ意ヲ捧グ。

参 考 文 獻

- 1) 山田義孝, 十全會雜誌, 第46卷, 第8號, 2735頁, 昭和16年.
- 2) 西村忠恕, 同誌, 第44卷, 第6號, 1568頁及ビ第7號, 1822頁, 昭和14年.
- 3) 田邊清, 同誌, 第45卷, 第10號, 2839頁, 昭和15年.
- 4) 縮孔三, 同誌, 第46卷, 第3號, 1017頁及ビ第5號, 1637頁, 昭和16年.
- 5) 西村忠恕, 中野長藏, 同誌, 第46卷, 第7號, 2200頁. 昭和16年.
- 6) 高橋茂三郎, 影山秀康, 伊藤隆信, 鷲田千壽子, 日本小兒科學會第46回總會ニ於テ發表. 昭和16年.
- 7) 今井九彌, 北村雅敬, 兒科雜誌, 第46卷, 972頁, 昭和15年.
- 8) H. H. Dale u. P. P. Laidlav, Jour. of Physiol. Vol. 41, p. 318, 1910-1911 and ibid Vol. 43, P. 182, 1911.
- 9) 阿部勝馬, 東北醫學雜誌, 第4卷, 19頁, 大正8年.
- 10) F. Kisch, Zeitschr. für ges. exp. Med. Bd. 66, S. 799, 1929.
- 11) F. Rabe, Zeitschr. für exp. Path. u. Therap. Bd. 11, S. 175, 1912.
- 12) W. Feldberg, Histamin, S. 219, 1930.
- 13) J. D. Pilcher a. T. Sollmann, Jour. of Pharm. a. exp. Therap. Vol. 6, p. 385, 1914.
- 14) D. Ackermann u. F. Kutscher, Zeitschr. für Biol. Bd. 54, S. 387, 1910.
- 15) O. Eichler u. H. Killian, Arch. für exp Path. u. Pharm. Bd. 159, S. 606, 1931.
- 16) 富士川次郎, 千葉醫學會雜誌, 第15卷, 571頁, 昭和12年.
- 17) 三宅儀, 日本內分泌學會雜誌, 第7卷, 第4號, 589頁, 昭和6年.
- 18) 富永一郎, 日本內分泌學會雜誌, 第10卷, 第11號, 1395頁, 昭和10年.
- 19) 町田昌直, 京都府立醫科大學雜誌, 第19卷, 1頁, 昭和12年.
- 20) 吉井直三郎, 大阪醫學會雜誌, 第31卷, 第4號, 1081頁, 昭和7年.
- 21) 久保完二, 十全會雜誌, 第39卷, 第7號, 1730頁, 昭和9年.
- 22) 服部秀雄, 日本內分泌學會雜誌, 第11卷, 第10號, 1121頁, 昭和11年.
- 23) 森信胤, 岡山醫學會雜誌, 第47年, 第9號, 2392頁, 昭和10年.
- 24) 阪本基, 日本內分泌學會雜誌, 第11卷, 第12號, 1319頁, 昭和11年.
- 25) 大森斌彦, 日新醫學, 第12卷, 487頁, 大正12年.
- 26) 田中修, 日新醫學, 第21卷, 1479頁, 昭和7年.
- 27) 宮城盛次, 京都醫學雜誌, 第27卷, 320頁, 昭和5年.
- 28) H. Mautner u. E. P. Pick, München Med. Wochenschr. Jg. 62. Nr. 34, S. 1141, 1915.
- 29) G. W. Schmidt u. A. Stähelin, Zeitschr. für Immun. forsch u. exp. Therap. Bd. 60, S. 222, 1929.
- 30) Fuji, Jour. of Biophysics, 1, 42, 1924. (zit. nach W. Feldberg u. E. Schilf, Histamin, 1930.)
- 31) W. Feldberg, Jour. of Physiol. Vol. 63, p. 211, 1927.
- 32) L. Popielski, Zentralbl. für Physiol. Bd. 24, S. 1102, 1910.