

# 蟻心臓標本を以て検索し得た蛔虫飼養液中の 有害物質に就て

吉 沢 利 雄

慶應義塾大学医学部寄生虫学教室

蛔虫の為害作用は栄養物の奪取、化学的作用、機械的作用、虫の移動によつて起る病害等が考えられ、更に疝痛の一因である腸痙縮の成立ちが虫体による機械的刺激、腸壁の損傷、蛔虫毒素の刺激、全身異和の部分的症候等種々の点から説明づけられている。

近時、蛔虫症の中にもアレルギー症と解さるべきものが存在することが唱えられて来ている。

一方アレルギー症状なるものは、原因体としてヒスタミンが長く之れに擬せられてきたが、最近 Berger, Heim, 中村(1944)等は化学的原因体としてアセチルヒヨリンを最も適当なる物質として上げている。

蛔虫毒の検索としては、Flury (1912)、小泉教授その他の膨大な研究がある。その中で若林(1942)の脂肪酸、鈴木・関・関根(1940)、周(1941)諸氏の含窒素物質、若林(1941)のアミノ酸、美馬(1941)のヒスタミン等の研究は貴重であり、更に生物学的実験では、村上(1932)の血圧に及ぼす影響、平野(1928)、田中(1934)管能(1935)の蛔虫体腔液の心臓作用に就いての研究がある。

私は蛔虫アレルギーの見地から飼養液中にアセチルヒヨリンその他の自律神経に作用を及ぼす物質を検索せんとして、篠崎(1942)、米沢(1942)、菊野(1948, 1950)等がアセチルヒヨリン測定に使用した蟻心洞房標本を用いて実験を試みた。

## 1. 材料及び実験方法

蛔虫は豚蛔虫を使用した。屠場にて、36°C に保つた Ringer 氏液を入れた魔法瓶中に採収し、急速に研究室に持ち帰り、湯湯を以て清洗したのち、Ringer-Soji 氏変法液(1941)(Ringer-Soji 氏液より第1、第2磷酸塩を除く)に、一隻につき 20 cc の割合にて、即ち 10 隻を 1 群

として 200 cc 中に入れ 37°C の孵卵器中に格納飼育した。死亡虫を発見した時はその群を除外した。Ringer-Soji 氏液は蟻心臓に対し最も適合した灌流液である。蟻は *Bufo vulgaris* の 300 g 前後のものを用い、エーテル麻酔のもとに次の順序に従つて標本を作成した。開胸後、V. cava anterior, V. pulmonaris, V. hepatica の順に結紮する。次いで、Truncus arteriosus に糸を掛け結紮の準備をなし、最後に V. cava posterior に結紮糸を掛け、小切開を縦に加え、洞房標本用「カニューレ」を挿入し糸を締める。この結果流入血管は全部閉ざされ、血液に代つて R-Soji 氏液が灌流する。ここで、Truncus arteriosus を結紮して全血管を切り放し蟻体中より心臓を取り出す。Sinus venosus は勿論のこと、V. cava posterior 頸部はなるべく傷つけない様に取り出すことが大切である。自働能を害するからである。心臓がよく運動するのを確かめたところで結紮糸を心尖より約 3 分の 2 のところにかけて、心室を結紮し切断する。灌流液はマリオート瓶に貯えられ、ゴム管により「カニューレ」に接続させる。マリオート瓶には上部のゴム栓の孔より空気流入用ガラス管を瓶底まで通して、灌流液の流出圧と速度を一定させてある。そして心房の収縮 3 回につき 1 滴の灌流液が「カニューレ」外側孔より滴下する様に調節する。灌流液の温度は概ね 22°C に於て行つた。

斯の様な心臓洞房標本を作つたのち、被検液の一定量を(0.5 cc を用いた)「カニューレ」前端に接続したゴム管に注射器を用いて注入すれば、その影響は直ちに心臓に現われる。被検体注入のため灌流液圧の変化するをおそれ、影響のない範囲に於て可及的速に行ふことにした。結局 0.5 cc を 10 秒間に注入した。この洞房標本は筋肉壁が極めて薄いため被検体は比較的速に洗い流されるので短時間の後に別の幾つかの被検液を検査するのに便利である。更に又、心室の無いため其の運動がキモグラム上に現われないので曲線は単純となり検索に便が与

Toshio Yoshizawa: Toxic substances in excretion of *Ascaris lumbricoides* detected by the heart preparation of toad. (Departemnt of Parasitology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan)

えられる。

この標本は又、アセチルヒヨリンやヒスタミンに驚くべきほど鋭敏に感じ、前者には  $10^{15} \sim 10^{22}$  倍溶液、後者の  $10^9$  倍液にも敏感である。灌流液の pH は 7.0 とした。洞房標本の運動はキモグラフィオンの煤紙上に描記させる。ドラムの回転速度は出来るだけ速くして心臓の振幅の変化を一目瞭然たらしめた。

### 2. 実験成績

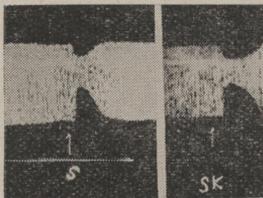
被検飼養液は、凡そ 48 時間飼育のものを、それ以上の日時を経過したものは細菌等による分解を懸念し成績より除外した。又上記時間経過時に使用し、冷蔵その他による保存液は使用しなかつた。変化をおそれた為である。被検飼養液は濾過し、常にその濾液の 0.5 cc をカニューレ直前のゴム管にツベルクリン用注射器を以て 10 秒間に注射した。濾液と飼養原液の作用は同じであつた。以下原液と言うのは濾液を意味する。

#### 1. 飼養原液の作用

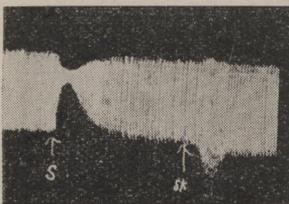
飼養原液の洞房標本に対する作用は種々であるが、之を 4 種に分類することが出来る。

第 1 類：抑制作用を示すもの 24 例 (46%)

第 1 図



第 2 図



第 3 図



S: 飼養原液注入

Sk: 加熱処理液注入

第 2 類：当初抑制し次で鼓舞作用を示すもの 5 例 (9.6%)

第 3 類：鼓舞作用を示すもの 2 例 (3.8%)

第 4 類：作用なきもの 21 例 (40%)

即ち、飼養液は常に同一作用を示すものではなく、個々の差異か、また環境の相違か、兎に角飼養液中には作用の異なる物質の存在がうかがわれる。

#### 2. 加熱による影響

次に飼養液を  $100^{\circ}\text{C}$ 、15 分間加熱し、急冷後之を実験に供した。平野、岡部、毛受、田中等の成績によれば、蛔虫毒は耐熱性を有する物質であるとしている。今回の私の実験では次の様な結果が得られた。

第 1 類に属するもの (抑制作用) の中で

- 1) 加熱によるも全く変化せず、抑制作用を示すもの 6 例 (第 1 図)
- 2) 加熱により抑制作用失われ、亢進作用に逆転したものの 10 例 (第 2 図)
- 3) 加熱後は、初め抑制し次で亢進作用を示す様になつたもの 5 例 (第 3 図)
- 4) 加熱により完全に無作用となつたもの 3 例。

この成績によれば、2) 項以下の場合には抑制作用物質は完全に若くは或る程度確かに失われたか変化を受けたものと思われる。

第 2 類に属する飼養液は加熱による変化は見られず、依然として抑制に次で鼓舞作用を示した。(第 4 図)

第 3 類の鼓舞作用を示した飼養液 2 例は、加熱による変化はなく同じく鼓舞作用を示した。(第 5 図)

以上の成績を要すれば、心臓作用物質は抑制物質と鼓舞作用物質とあり、抑制物質には更に耐熱性のものと然らざる物質とがある。

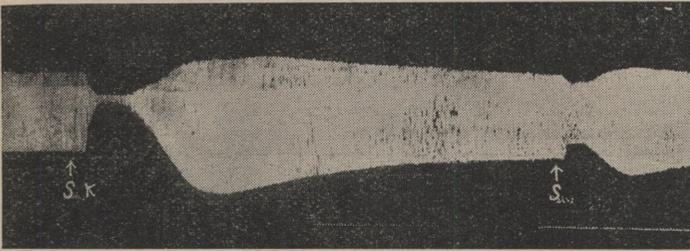
#### 3. 心臓作用の観察

上記の飼養液の作用は之を仔細に観察すると、第 1 類の抑制作用は収縮力を弱め、搏動数には殆ど影響なく 1~3 分経過後は全く元の状態に復する場合 (第 6 図) と、

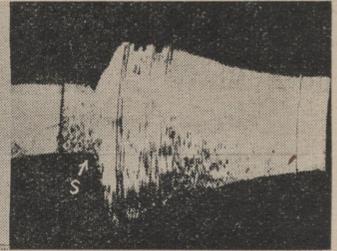
収縮力を弱め搏動数も減少し 1~3 分経過後は全く元の状態に復する場合と、拡張期に麻痺せしめ 1~5 分後恢復し全く旧の状態に戻る場合 (第 7 図) 等があり、程度の相違と思われる。之等の作用はアセチルヒヨリン (第 8 図)、ヒスタミンの心臓抑制作用と全く相似である。又時に不整脈を生ずることがある。

第 2 類の抑制作用次で鼓舞作用を惹起するとき、1~2 分間の収縮力減弱期間の後、漸次収縮力

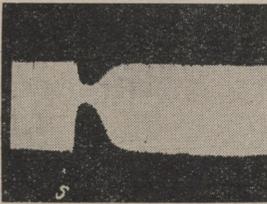
第 4 図



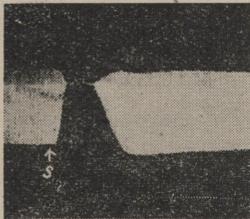
第 5 図



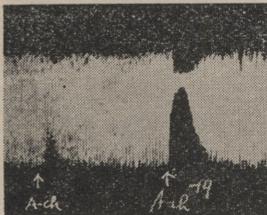
第 6 図



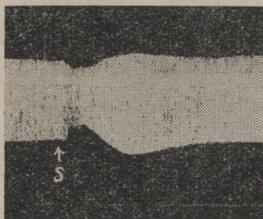
第 7 図



第 8 図



第 9 図



並びに拡張性を増し元の状態を遙かにしのぐ心運動の状態を示すに至り、3~5分間経過後旧に復す。この間、終始搏動数に変化のない場合が多い。(第9図)

第3類の鼓舞作用は、収縮性並びに拡張性が増強され

る。搏動数には変化なきも結局搏出量は増大する。(第5図)

第 1 表 飼養液の pH

飼養日数	1日	2日	3日	4日	5日	6日
			6.0		5.6	
	5.6	5.6		5.6		
	5.6	5.6		6.1		
		6.2			5.5	5.5
	6.9	6.2	5.4	6.0		
	6.9	6.2	5.4			
	6.9	6.8	5.9			
	6.9		6.3			
	6.5	5.7				
pH	6.3	5.5	5.5	6.3	6.9	
			5.6	5.5	5.2	
	6.5	5.9				
	6.0	5.4				
	6.8	6.0	6.1		5.6	
	6.5	6.2	5.5		5.8	
		6.3	7.0			
		6.0	6.3			
		6.1	5.6		5.6	
		6.2		6.3		
	6.7	6.0	5.6	5.4		
	5.9	6.3	6.0		5.5	
		6.2	5.4			
		5.9	5.4		5.5	
		6.6		6.3		
		6.6		6.3		
		6.4		5.6		
		6.1		6.0		
		6.2		5.4		
最大	6.9	6.8	6.3	6.3	5.8	
最小	5.6	5.4	5.4	5.4	5.2	
平均	6.4	6.1	5.7	5.3	5.5	5.5

註. 同列のものは同一の飼養液である。

4. 有害物質と水素イオン濃度との関係

蛔虫の飼育にあたり飼養液は蛔虫の代謝産物と細菌の

繁殖に因て当然水素イオン濃度の変化が考えられる。心臓に対しては、一般的に酸は抑制的にアルカリは亢進的に作用する。故に水素イオン濃度の変化は重要である。

飼養液は初め pH 7.0 に調整し、飼養中毎日 pH を測定した結果は第 1 表の様な成績となつた。

即ち当初中性乃至弱アルカリ性であつた飼養液は日を追うに従つて酸性に傾いてくる。而して酸性に傾く原因が蛔虫の代謝産物に因るのでなく主として細菌繁殖の結果に因るのではないかと否かを証めようとして次の二様の対照実験を行つた。

第 1 は飼養液 200 cc につきペニシリン結晶(K) 20 万単位を投入して細菌の發育を或る程度抑止せんとした。日の経つに従つてペニシリンを加えない飼養液は著明に濁濁して細菌の増殖は著しかつたが、ペニシリン投入液の方は殆ど濁濁せず、両者の間に明かに差異が認められた。ところが後者の pH の平均値は第 2 表の通りであつた。本表によればペニシリンの有無に依て細菌の繁殖には勿論甚大な相違を生ずるに拘らず、水素イオン濃度の推移には殆ど差異を見ないことが分る。

第 2 の対照実験は、6~10 時間飼養を継続した後に蛔虫のみをその飼養液でよく洗つて容器外にとり出してしまふ。斯かる液のみを引続き孵卵器中におけば細菌の関係は他の本実験の容器中の状態と殆ど同様と見てよいであろう。これを観察するに蛔虫飼養液と略々同様な細菌に因る濁濁度を示すにも拘らず、pH は平均第 3 表及び第 10 図グラフの如くである。即ち略々同程度に細菌は繁殖していても性はそれ程酸性に傾かないのである。

第 2 表 ペニシリンを添加せる飼養液の pH の変化 (平均値)

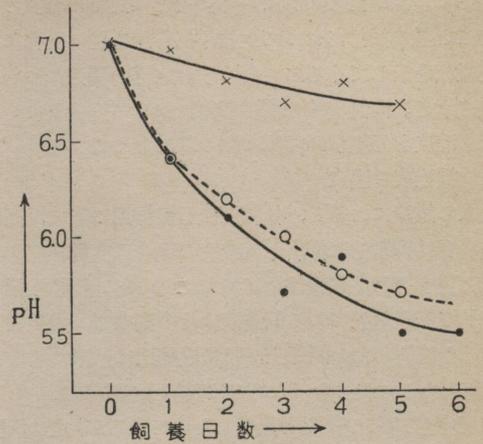
飼養日数	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日
平均 pH	6.4	6.2	6.0	5.8	5.7

第 3 表 中途にて蛔虫を取り除きたる飼養液の pH の変化 (平均値)

飼養日数	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日
平均 pH	7.0	6.8	6.7	6.8	6.7

以上の 2 つの対照実験の成績よりみれば、飼養液の水素イオン濃度の変化は細菌増殖の結果ではなくて主として蛔虫の代謝産物に起因するものであると言える。恐らくは蛔虫代謝の結果は多く酸性物質が産生されるのであ

第 10 図 各種飼養液の pH の推移



註 ● 普通飼養液  
○ ペニシリン添加  
× 蛔虫なし, 細菌のみ

ろう。そしてこの代謝産物も、種類、量的相違、アルカリ性物質の産生等の諸要約によつて、同日同一宿主より採

第 4 表 作用別に分類せる飼養液の pH

作用	抑制	抑制次で鼓舞	鼓舞	無作用
	5.4	5.4	5.9	5.6
	6.0	6.3	6.6	6.2
	5.6	6.5		5.7
	5.6	6.7		5.5
	5.6	5.4		6.3
	6.2			6.0
	6.5			6.1
	5.9			5.6
	6.0			6.6
pH	5.4			6.0
	5.4			6.2
	5.6			6.2
	5.1			6.1
	5.6			6.1
	5.3			
	6.7			
	6.0			
	6.0			
	5.6			
	6.3			
	6.0			
	6.2			
	5.4			
平均 pH	5.8	6.1	6.2	6.0

收し同じ飼育液で飼養し同日数経過後に観察しても pH に相当に差異が認められている。そして之等の物質の組み合わせと量の如何によつて生物学的作用も種々変化に富んだ様相を示してくるのである。之等の関連については後述する。尚飼養液の洞房標本に対する態度別に水素イオン濃度を分類すれば第4表の様になつている。

5. 被検液の濃度

先人の業績によると、体腔液の心臓作用に於て、高濃度の場合は抑制的に作用し低濃度の場合は充進作用を呈すると言ふ報告が散見されるのでこの点に考慮を拂つた。私の実験対象である飼養液はその姿のままに生物学的作用を検討したい關係上、特に濃縮又は稀薄にすることは行わなかつた。2~3 cc の比較的大量注入と、0.2 cc の小量注入との差異を比較したのであるが、之は洞房標本の運動上に程度の差が若干生じたのみで、作用が逆転する等のことはなかつた。また注入速度により効力の程度は勿論若干異り、時により注入による灌流圧の変化に依つて不軌なる曲線が得られることがある。故に被検飼養液は0.5 cc を注入することに一定し、注入に依る灌流圧の変化を出来得る限り少くし然もその範囲内に於て可及的迅速に注入する様にしたのである。

結局前にも述べた如く0.5 cc を10秒間に注射することに一定した次第である。

6. 分割試験

フラクションに就ての検索は今回はあまり行つていない。今後の研究の対象としたい。然し第1類の飼養液(抑制作用)の中4例のみエーテル抽出分と不溶分とに分離し実験に供した。その結果3例は抽出分は無作用で不溶分は抑制効果があつた(この3例中の1例は第1類の中で加熱により鼓舞作用を示したものである)。残りの1例は抽出分、不溶分何れにも抑制作用が見られた。

7. 有害物質の自律神経に対する作用

蛔虫代謝産物の副交感神経末梢に対する作用を検討する目的を以て、洞房標本をアトロピンにて前処置しその効果の消えないうちに(アトロピンの効果は比較的長時

間残る)カニユーレに被検液を注入して作用を検した。

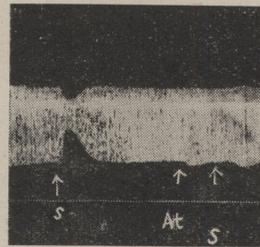
1) 第1類の飼養液(抑制作用):

この中、加熱後も抑制作用を示す飼養液に於ては2つの場合が生じた(イ)及びロ)。

イ) アトロピン前処置標本でも同様に抑制作用を示したものが4例あつた。この場合の pH は平均5.4である。(第11図)

ロ) アトロピン前処置標本では効果を發揮せず、無作用となる飼養液がある。(第12図)

第 12 図



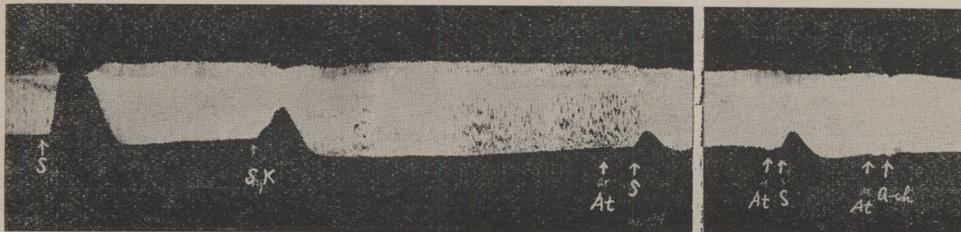
ハ) 加熱により抑制作用が減弱乃至は無作用となる様な飼養液はアトロピン前処置標本に対しては効果がなかつた(2例)。之等はまた馬血清により抑制作用が失われた。(第13図)

ニ) 加熱によりは抑制作用が消え又は弱まるのみならず更に充進作用が新に現われる飼養液では、アトロピン前処置標本に対しては抑制効果は見られず、加熱したものは充進作用のみ現われた。7例あつて平均 pH は6.7である。(第14図)

ホ) 加熱により抑制作用について鼓舞作用も現われるような飼養液はアトロピン前処置標本では抑制作用は消失し充進作用のみ表われた。4例の平均 pH は6.4であつた。(第15図)

2) 第2類飼養液(抑制次に充進作用): アトロピン前処置標本に対しても効果は変化なく、即ちアトロピンの影響は見られなかつた。4例で平均 pH は5.4であ

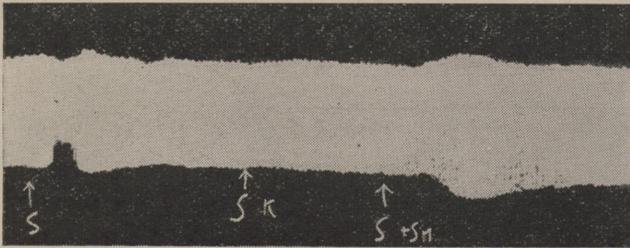
第 11 図



At: アトロピン注入

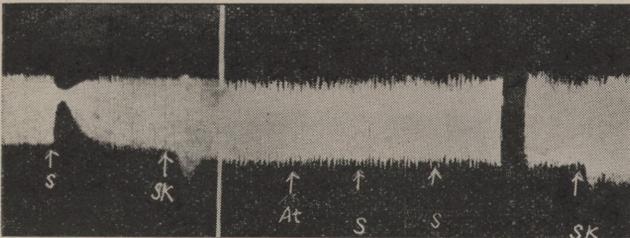
A-ch: アセチルヒヨリン注入

第 13 図

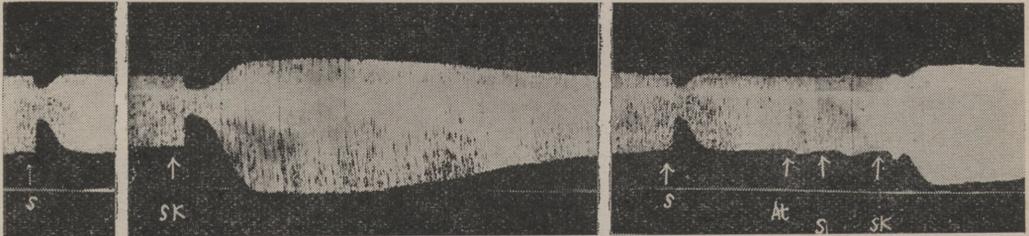


Sm: 馬血清

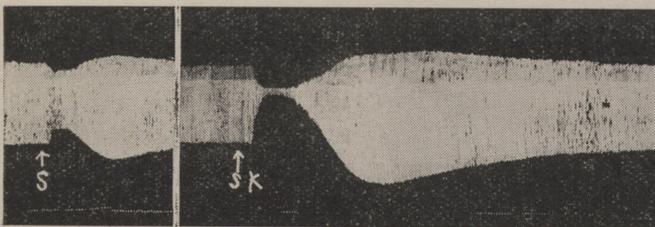
第 14 図



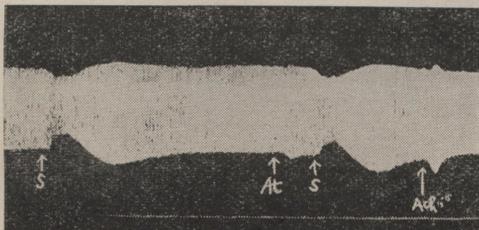
第 15 図



第 16 図 (1)



第 16 図 (2)



る。(第16図)

以上を表示すれば第5表の如くなる。

本項によれば、アトロピン前処置標本に対する作用も複雑であり、アトロピンと拮抗的に働く飼養液は(ロ)、(ハ)、(ニ)、(ホ)の場合であつて、この場合は即ち副交感神経心臓節前糸末端を刺戟しているのであるが、この中で(ハ)(ニ)は熱により破壊されるアセチルヒヨリン乃至ヒヨリン様物質が関与して居り、(ロ)(ホ)は耐熱性を有するヒスタミン乃至同様物質が与つてゐることがうかがわれるのである。イ)及び2)の場合に於て心臓を抑制する物質はアトロピンとは無関係の物質であつて、即ち副交感神経を刺戟することによつて抑制作用をもたらすものではない。

8. 対照実験として次の諸実験を行つた。

1) アセチルヒヨリンに就て

アセチルヒヨリンは第一製薬製品オピゾート

を用い、之を標本灌流液と同一液で溶解し倍數稀釈法により $10^{24}$ 倍までの溶液を實驗当日その都度作成した。洞房標本にはアセチルヒヨリンは極めて鋭敏で $10^{20}$ 倍前後までよく作用し、 $10^{10}$ 程度ではZuckungを惹起し收縮性停止を起した。その中間の濃度では濃度に比例して規則正しい收縮高比(菊野, 1948)を以て抑制作用を示した。

次にアセチルヒヨリンは熱によつて如何なる影響を受けるかを檢した。收縮高比(Rh)が0.70を示す $10^{15}$ 倍稀釈のアセチルヒヨリン溶液を $37^{\circ}\text{C}$  孵卵器中に格納し24時間後、48時間後、72時間後に洞房標本にて實驗したところ夫々Rhは0.78, 0.90及び1.0となり、即ち24時間では殆んど作用は失われず、48時間では半ば破壊され、72時間では略々完全に破壊されて作用はみられない。 $100^{\circ}\text{C}$ に15分間加熱

第 5 表

試験法 飼養液	飼養原液の 作用	加熱後 の作用	アトロピン前処置標本への		飼養原液 平均 pH	
			飼養原液 の作用	加熱後 の作用		
第一類	(イ)	(-)	(-)	(-)	5.4	
	(ロ)	(-)	(-)	×	6.0	
	(ハ)	(-)	×*	×	6.4	
	(ニ)	(-)	(+)**	×	(+)	6.7
	(ホ)	(-)	(-)→(+)	×	(+)	6.4
第二類	(-)→(+)	(-)→(+)	(-)→(+)	(-)→(+)	5.4	

(註) (+) : 洞房標本鼓舞作用  
 (-) : 洞房標本抑制作用  
 × : 無作用  
 (-)→(+): 当初抑制次で鼓舞作用  
 \* : 弱き抑制作用残る場合あり (抑制作用減弱)  
 \*\* : 弱き抑制作用 (減弱せる抑制作用) の先行する場合あり

したアセチルヒヨリンは全く作用が失われた。また馬血清数滴を添加したアセチルヒヨリンは勿論抑制作用は失われた。

2) ヒスタミンに就て

ヒスタミンは宝製薬の製品を使用し、倍数稀釈により作成した溶液を順次標本に作用させたところ 10<sup>9</sup> 倍溶液まで明瞭に抑制作用を示しキモグラム上のカーブはアセチルヒヨリンと類似である。加熱による影響の試験では 37°C 5 日間にては作用に変化なく、100°C 15 分間の煮沸では矢張り破壊されずに抑制作用を示した。アトロピン前処置標本に対してはアセチルヒヨリンと同様にアトロピンの影響を受けて作用は失われ、副交感神経を刺激する態度をとつた。然しアセチルヒヨリンとは抗熱性、Cholinesterase による破壊を受けない等で区別出来る。

3) 低級揮発性脂肪酸に就て

5000 倍 (1/2 × 10<sup>-4</sup>) 及び 1000 倍 (10<sup>-3</sup>) 溶液に於ける各種脂肪酸の pH は第 6 表の如くである。

第 6 表

		5000×	1000×
Ameisensäure	(C <sub>1</sub> )	pH 4.6	pH 3.0
Essigsäure	(C <sub>2</sub> )	4.8	3.2
Propionsäure	(C <sub>3</sub> )	5.0	4.4
Buttersäure	(C <sub>4</sub> )	5.2	4.6
Valeriansäure	(C <sub>5</sub> )	5.6	4.8
Capronsäure	(C <sub>6</sub> )	5.6	5.0
Caprylsäure	(C <sub>8</sub> )	5.8	5.2
Caprinsäure	(C <sub>10</sub> )	5.8	5.2

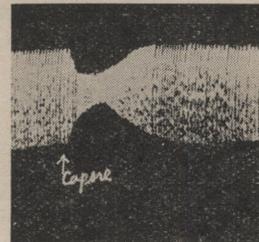
5000 倍溶液では蟻酸、醋酸、プロピオン酸が僅かに心抑

制作用を示した。酪酸〜カプリン酸では殆ど作用は見られない。1000 倍溶液では多少とも皆心臓抑制作用を示し、又続いて若干の鼓舞作用を表わす場合もある。(第 17 図) 之等脂肪酸による作用は炭素数の少い程抑制作用が強い。抑制作用は又加熱によりてもみは失われない。アトロピン前処置標本でも作用を發揮し副交感神経に関係がないことを示す。

次にエルゴメトリン (エ

ルゴトキシンは交感神経末梢に作用して之を麻痺することにより心を抑制する) を以て前処置を行い、漸次にして心の運動が旧に復した時期に於て洞房標本に醋酸、プ

第 17 図



ロピオン酸等を作用させると極めて強い抑制作用が見られ、この作用はエルゴメトリンの前処置のない場合の抑制作用より遙かに大きいものである。即ちエルゴメトリンとは協力的に働くような抑制作用であつて、裏心筋に直接作用するか又は交感神経末端を麻痺させるのである。

4) 不飽和脂肪酸としてオレイン酸の 1000 倍及び 100 倍溶液を作成した。pH は夫々 6.0, 5.8 で、收縮高比は夫々 0.92, 0.90 の弱い抑制作用を示した。一般に收縮力は増強する様であるが拡張性が減弱するので振幅が小さくなつてゐる状態である。加熱するも作用は余り変わらない。

5) ベプトンは 1000 倍溶液では僅かに收縮力を増強せしめ、100 倍溶液では心充進作用を示した。加熱によつては充進作用が増大しているがよく溶解する為である

うと思われる。エルゴメトリン前処置標本に対しては強い抑制作用が先行する。

6) 蒸留水を塩酸で pH 5.6 となし洞房標本に作用させたところ効果は認められなかった。

### 3. 総括並に考按

飼養液の毒作用物質については前述の如く種々の物質が検索されているが、今回の実験によれば飼育液によって蠹心に対する作用は一見極めて区々にして(勿論今まで述べて来た如く比較的整然と分類出来る), 飼育液中に排泄される代謝産物は常に一定物質が同じように持続的に排泄されているのではなく虫の個体差, 虫の状態, 虫の数及び環境等その時の諸条件によつて産物の組成に相当の差異を生じ, 従つて宿主に及ぼす影響も種々であつて, ひいては所謂蛔虫症の諸症状発現の有無に関係するものであろう。

實際私の今回の研究では, 全実験に亘り飼養液の等量と同じ条件に於て作用させたのであるが, 前述の如く蠹心に対し抑制作用を示すもの 46%, 当初抑制し 10~20 秒後に鼓舞作用に移作するもの 9.6%, 初めから鼓舞作用を示すもの 3.8%, 及び全く無作用のもの 40% となつている。即ち蛔虫代謝産物は蠹心に対し抑制的に働く場合が半数, 無作用の場合が 4 割で鼓舞作用物質を含む場合が極く少数あることになる。扱て一方飼養液は一般にその性は酸性に傾いて 3 日 (72 時間) の飼養で平均 pH 5.8 まで下つてくるが, 細菌繁殖によるところの低下も考えられるので先に述べた様な対照実験の結果細菌の影響は主因ではないことが知れた。代謝終産物乃至分泌物は酸性, 中性, アルカリ性の諸物質が産生されているのであろうが, 終局的に酸性であるから酸性物質の生成が多いのであろう。

ところで前述の蠹心に対する作用と水素イオン濃度を比較してみると, 第 4 表の通りであつて平均 pH は, 抑制作用を示す飼養液は 5.8, 当初抑制し次で充進作用を示すものは 6.1, 鼓舞作用を示すものは 6.2, 無作用の飼養液は pH 6.0 であつて, 即ち抑制作用を示した飼養液は一般に最も酸性に傾き, 鼓舞作用を示した飼養液は酸性の程度が最も低くなつている。従つて抑制作用を示す物質は酸性であるか又は酸性に於て安定な物質であると思われる。之に反し鼓舞作用物質は弱酸性又は中性に近い物質であらうか。

扱てひるがえつて飼養液の作用の半数を占めるところの抑制作用の有効物質は常に同一物質であらうか。この

抑制物質を更に詳細に検討するために先ず加熱試験を行つた結果は先に記載した通りで, 第 1 類の抑制作用を示す飼養液 24 例のうち, 抑制物質が抗熱性であるものは 6 例 25% で残りは加熱 (100°C 10 分) により抑制作用は減弱又は全く失われ若くは逆に鼓舞作用を現わす場合が生じた。この事実でも抑制物質が単一でないことが分る。他の 75% を占める抑制物質は熱によつて破壊される物質である。加熱に依て新に鼓舞作用の生ずるのは今まで抑制作用に覆われていた鼓舞作用の顕われ出たためか, 又は加熱分解物中に充進作用を示すものが新に生成されたのであらうか。以下逐次究明しよう。

先ずアトロピンと対比実験した 17 例のうち, アトロピンと全く拮抗的に働く場合が 13 例であるが, このうち加熱により破壊されて抑制作用失われ又は減弱するような飼養液は 9 例であつて, 之等の 9 例は明かに副交感神経末梢を刺戟するものと思われ, アセチルヒヨリン乃至アセチルヒヨリン様物質を含有するものであると考えられる。これは実験全例の 23% に当る。アセチルヒヨリンは分解により「ヒヨリン」と醋酸とに分かれヒヨリンの副交感神経に対する作用はアセチルヒヨリンの約  $1/500$  と言われている。分解して出来る醋酸は微量であるから作用は為さない。アセチルヒヨリンは不安定な物質であつて熱に対して弱く 100°C では 10 分間で破壊されている。しかし 37°C では 1~2 日間は作用が残つているので飼養液中にアセチルヒヨリンが出た場合 2 日位の期間は副交感神経刺戟作用は存在するとみてよい。酸性に於て安定 (pH. optimum: 3.8) (松田, 1948) であるので 37°C という様な温度でも割合保たれるのであらう。

之等の含有作用物質がアセチルヒヨリン乃至アセチルヒヨリン様物質であると考えられる場合に収縮高比を測定し, 同時に試薬のアセチルヒヨリン結晶を倍数稀釈により作つた溶液を順次に作用させ収縮高比を算出して比較計測の結果, この場合の飼養液中の該物質の濃度は第 7 表の通りであつた。斯くの如く極めて微量に然も 1~2 日の期間のみ存在するものと思われる。

第 7 表

濃 度	例 数
10-11	1
10-15	1
10-16	2
10-17	2
10-18	5
10-19	2

次に、アトロピンと拮抗的に作用するものの中で耐熱性のあるものは4例であつて、この有効物質はヒスタミン乃至ヒスタミン様物質であると思われる(ヒスタミンが飼養液中に存在することは美馬氏によつて報告されている)。之は全実験例の8%に当る。ヒスタミン(Feldberg, 1930)はアルカリ性の物質であつて極めて安定であり加熱によつても破壊されず、副交感神経に対する作用は温血動物と異り蠶心に対しては副交感神経を刺戟して心機能を抑制するとされている。私の実験でも蠶心を抑制し100°C、15分間の加熱によつてもこの作用に変化のないことが認められた。そのキモグラム上に描記された抑制状態も、この4例8%の抑制状態と相似的であつて有効物質はヒスタミン乃至ヒスタミン様物質であると考えられる。アセチルヒヨリンの場合と同様にRhを測定した結果この濃度は $10^{-6}$ ~ $10^{-9}$ に相当した。

第1類抑制作用を示す飼養液の中で、アトロピンにより作用は全然失われぬ飼養液は全例の矢張り8%であつて、これの有効物質は副交感神経には無関係であり、交感神経を麻痺させるか又は心筋に直接抑制的に働く物質である。然も本例は何れも抗熱性があり、平均pHは5.4であるのでこの作用物質は代謝産物中の脂肪酸及びその他の有機酸であると考えられる。

飼養液が抑制作用に次で鼓舞作用を示すものについて、アトロピンと対比実験せるところ全く無関係であつて、又加熱によつても作用の変化がなかつた。即ちこの場合の作用物質も副交感神経と無関係であつて心筋等に作用をもたらすものであろう。pHは平均5.4であつたのでおそらく排泄物中の脂肪酸によるものと思はれる。この例は全例の10%である。脂肪酸については低級揮発性脂肪酸のうち $C_2$ ~ $C_6$ (醋酸~カプロン酸)の蠶心に対する態度に相似であつて濃度は1000倍前後に相当する。

尚、抑制作用を示した飼養液で行つた2~3のフラクションの試験ではエーテル溶分で抑制作用なく不溶分に抑制作用があつたのであるが、この例は何れもアセチルヒヨリン及びヒスタミン等を含むと考えられる群に属して居るのでエーテルに移行しなかつたのは当然である。若しまた脂肪酸を多量に含む飼養液に遭遇したならばエーテル溶分に抑制作用が移つたことであろう。

以上の結果を見るに、約半数46%は洞房標本に対し抑制的に作用し、然もその中の半数23%では抑制作用は副交感神経末梢を刺戟することにより生ずるものである。即ちアセチルヒヨリン乃至ヒヨリン様物質の作用

と思われる。蠶虫保有者の何パーセントかに見られる疝痛の原因は種々に論ぜられ意味づけられているが、この様な割合に生ずるところの該物質が比較的少量に産生され又は蓄積した場合に副交感神経を刺戟することにより宿主の腸管を攣縮せしめて茲に疝痛発作を生ぜしめる場合も考え得られるのである。然し乍らアセチルヒヨリンは熱にも弱くpHも3.8に最安定であるところから、38°C弱アルカリ性である腸管内では何れ短期間に破壊されてしまふであろう。

鼓舞作用を示す物質については多く触れなかつた。

以上の諸物質の化学的定性はペーパークロマトグラフに依り目下検索を進めているので逐次発表する予定である。

#### 4. 結 論

蠶虫の有害物質を検索する為、その飼養液を次の生物学的実験に供した。即ち蠶心臓洞房標本に該液の原液の一定量を一定の条件下で作用させてみた。その結果、

- 1) 蠶虫飼養液は常に同じ作用を示すものではない。心臓に対し全く逆の作用を及ぼす物質をさえ排泄又は分泌していることがある。同様作用でも作用機転が異なるものがある。
- 2) 飼養液の性は酸性に傾き代謝産物は酸性物質が多い。
- 3) 蠶心に対する飼養液の作用の頻度は抑制作用46%、抑制次で鼓舞作用9.6%、鼓舞作用3.8%、無作用40%の割合であつた。
- 4) 有害作用を及ぼす物質は、アセチルヒヨリン乃至ヒヨリン様物質、ヒスタミン乃至ヒスタミン様物質即ちアミン類、脂肪酸、アミノ酸分解物等であると考えられた。
- 5) 副交感神経を刺戟するアセチルヒヨリン乃至ヒヨリン様物質は23%に於て存在することが認められた。その場合アセチルヒヨリンに換算すると $10^{-16}$ ~ $10^{-18}$ の濃度の場合が最も多かつた。
- 6) ヒスタミン又は同様な作用をもつアミン類の存在は全体を通じ8%に於て認められ、この場合の濃度はヒスタミンの $10^{-6}$ ~ $10^{-9}$ 濃度の溶液に相当した。(以上の存在と謂うのは洞房標本で生物学的に認められたものであり、感度のない程度の存在は別にあるかも知れぬが主作用とはなり得ないであろう)。
- 7) その他の抑制作用を示す物質は25%で副交感神経に関係のない脂肪酸その他の有機酸であろう。

8) 脂肪酸としては低級揮発性脂肪酸であつて醋酸乃至カプロン酸に相似である。

9) 蛔虫症に於ける痲痛又は鈍痛を發する機轉の一つとして副交感神経刺戟が考えられる。それはアセチルヒヨリン乃至ヒヨリン様物質が比較的多く發生した場合に發現するものであろう。

以上の物質は一種のみが単独に排泄又は分泌されるものでは勿論ないのであつて、どの物質が生物学的作用を及ぼす程に蓄積するか、更に宿主側の要約と相俟て為害作用の發來の有無が決まるものであろう。尙、最近のアレルギー説に於けるアセチルヒヨリンの役割よりして蛔虫アレルギーの問題への一階段とはなり得ぬかと思考する。

擧筆にあたり、御指導と御校閲を賜つた故小泉教授並びに松林教授に深甚の謝意を捧ぐ。

#### 主要文献

- 1) Feldbeg, W. und Schilf, E. (1930): Wirkung des Histamins auf den Kreislauf der Kaltblüter, HISTAMIN 344~348.
- 2) Flury, F. (1912): Zur Chemie und Toxikologie der Ascariden, Arch. exper. Path. Pharmak.
- 3) 平野多賀治(1928): 蛔虫体腔液に関する毒物学的研究, 慶應医学 8: 1~18.
- 4) 菅野啓一(1935): 蛔虫体腔液の心臓作用知見補遺, 慶應医学 15: 1723~1738.
- 5) 菊野

- 正隆(1948): 気候馴應に関する基礎的研究, 公衆衛生学雑誌, 5: 97~98. 同上(1950): アセチルヒヨリンの定量法. 医事新報, No. 1355, p. 71.
- 6) 松田勝一(1948): 薬理学. p. 67.
  - 7) 美馬孝夫(1941): 蛔虫毒と「ヒスタミン」との関係に就て, 慶應医学, 21: 529~558.
  - 8) 村上晉(1932): 蛔虫体腔液の血圧降下作用に関する研究. 慶應医学, 12: 1363~1388.
  - 9) 中村敬三(1944): アレルギーは如何に理解すべきや. 内科及び小兒科, 4: 20~30.
  - 10) 関豊吉, 関根正雄, 鈴木嘉六(1940): 蛔虫体腔液及び飼養液中の尿素, 尿酸並びに「アンモニヤ」に就て, 慶應医学, 20: 749~757.
  - 11) 篠崎尙次(1942): アセチルヒヨリン及びアドレナリンの定量法, 日本生理誌, 7: 675.
  - 12) 周貽壽(1941): 体外飼育蛔虫の総窒素量及び残余窒素量に就て, 慶應医学 21: 935~944.
  - 13) Soji, T. (1941): Studies on perfusion fluid for the blood circulatory system of poikilothermal animal, Jap. J. Med. Sci. Bioph. 7: 295.
  - 14) 田中昌記(1934): 冷血動物に対する蛔虫体腔液の作用に関する実験的研究, 慶應医学, 14: 1801~1819.
  - 15) 若林一夫(1941): 蛔虫並びにその飼養液の「アミノ」酸に就て, 慶應医学, 21: 559~566, 同上(1942): 蛔虫及びその飼養液に於ける総脂酸と蛔虫毒としての其に関する一考察, 慶應医学, 22: 489~503.
  - 16) 米沢末治(1942): アセチルヒヨリンの檢出並びに定量法に就て, 岡山医学会誌, 54: 691, 866.