

蛔虫体腔液による Arthus 現象に就て

(5) 抗ヒスタミン剤及びルチンの抑制効果

山 本 好 明

大阪大学微生物病研究所寄生虫原虫学部 (部長 森下薫教授)

(昭和31年2月14日受領)

緒 言

アレルギー現象に対する抗ヒスタミン剤の抑制効果は実験的並に臨床的に広く研究されているが皮膚の Arthus 現象に対する影響に就ては報告が少い。私は蛔虫体腔液が家兎及びモルモットを強く感作し Arthus 現象を惹起することに就て既に報告したが、次いで抗ヒスタミン剤及び Rutin の影響に就て実験した成績を報告する。

実験材料及び実験方法

蛔虫体腔液に就ては前報告に詳述した通りであつて、その注射量は 0.1cc で皮内注射を行つた。

使用した抗ヒスタミン剤及び Rutin は次の通りである。

- 1) Aminoether 系化合物— β -dimethylaminoethylbenzhydryl-ether, Benapon (大日本製薬)—1% 溶液を調製、滅菌して使用した。
- 2) Alkylendiamine 系化合物—N-benzyl-N-(α -pyridyl)-N'-dimethyl-ethylendiamine, Pyribenzamin (Ciba) 2.5% 溶液 (市販注射液)
- 3) Phenothiazine 系化合物—N-dimethylaminoethyl phenothiazine, Anergén (住友化学)—2% 溶液 (市販注射液)
- 4) Rutin—3, 5, 7, 3', 4',—Pentahydroxyflavone—3—rhamnoglucoside, Hikarutin (中外製薬)—2% 溶液 (市販注射液)

薬剤の投与方法は家兎には主として静脈注射、一部に皮下注射を行い、モルモットには腹腔内注射を行つた。

Yoshiaki Yamamoto: On the Arthus phenomenon due to body fluid of *Ascaris*. (5) Inhibitory effect of Antihistaminica and Rutin.

(Department of Parasitology, Institute for Microbial Diseases, Osaka University)

家兎は白色、雄、体重約 2.5—3.0kg、モルモットは白色、雄、体重約 300g を用い、注射部位には背部を選び予め毛を刈り市販脱毛剤を使用して脱毛した。又注射は同一個所を避け其の都度部位を変更して行つた。

Arthus 現象の出血斑は強度により卅, 卅, 十, 十, 一を以て示し、横経、縦経を mm 単位で計測した。Arthus 現象の判定は家兎は 8 時間後、モルモットは 4 時間後の出血斑によつた。又家兎に就ては出血斑の出現し始める 3 時間後の状態を観察し起始時間に及ぼす影響をみた。

沈降反応は重層法により室温 2 時間後判定した。体腔液は生理食塩水、抗血清は 1% アラビアゴム、0.5% 石炭酸加生理食塩水を以て倍数稀釈を行い、抗原価、抗体価は共に稀釈倍数 1 : 2ⁿ の指数を以て示した。

実験成績

A Arthus 現象に及ぼす影響

1) Benapon の影響 (第 1 表, 第 2 表)

家兎に Benapon 5 mg/kg を惹起注射前 1 乃至 2 日間及びその前後 30 分に注射した場合並びに更に出血斑の出現し始める 2 時間 30 分後に追加注射した場合何れも出血斑の起始時間及び強度、大きさは対照に比べて差異が認められない。

モルモットに 30 mg/kg 及び 40 mg/kg を惹起注射 30 分前腹腔内に注射した例にも影響は認められない。

2) Pyribenzamin の影響 (第 1 表)

5—8 mg/kg を惹起注射前数日及びその前後に注射したが出血斑の起始時間及び強度に無影響である。

3) Anergén の影響 (第 1 表)

5 mg/kg を前日及び惹起注射前後短時間に実施した場合には影響は認められないが、惹起注射前の注射量を 8—10 mg/kg に増加し、2 時間 30 分後追加注射した 3 例に就ては出血斑の起始時間には殆んど影響しないが、その強度は明らかに減弱せられ Arthus 現象の抑制が認められる。

第 1 表 Arthus 現象に及ぼす抗ヒスタミン剤及びビルチンの影響 (家兎)

薬剤名	家兎番号	薬剤注射方法	体腔液による感作方法	出血斑	対 照		
					前 回	次 回	
Benapon	1	5 mg/kg 前 2 日間連続静注 " 30分 前 " " " 30分 後 " "	0.1cc 皮内 10 日間隔	6 回	+10×8	+10×9	+10×8
					≡ 7×6	≡ 9×6	≡ 12×7
	2	5 mg/kg 前 2 日間連続静注 " 30分 前 " " " 60分 後 " "	"	7 回	+10×8	± 8×8	≡ 10×7
	8	5 mg/kg 前 日 静注 " 30分 前 " " " 30分 後 " " " 2時間 30分後 "	0.1cc 皮内 3 週間隔	5 回	≡ 17×14	+17×17	+11×8
					≡ 18×16	≡ 18×15	≡ 7×5
Pyribenzamin	1	8 mg/kg 2 日間連続 静注 " 前 日 " " " 10分 前 " " " 30分 後 " "	0.1cc 皮内 10 日間隔	8 回	+ 8×6	+10×8	+ 8×6
					≡ 12×8	≡ 12×7	≡ 8×4
	11	5 mg/kg 前 日 静注 " 10分 前 " " " 30分 後 " "	0.1cc 皮内 10 日間隔	3 回	+16×17	+ 9×8	≡ 24×20
					≡ 24×20	≡ 12×9	
Anergen	12	5 mg/kg 前 日 静注 " 10分 前 " " " 30分 後 " "	0.1cc 皮内 10 日間隔	3 回	+ 8×8	+ 5×4	
					≡ 10×10	≡ 12×10	
	12	5 mg/kg 前 日 静注 8 mg/kg 30分 前 " " 5 mg/kg 30分 後 " " " 2時間 30分後 "	"	4 回	+18×18	+ 8×8	≡ 22×22
						≡ 10×10	
	11	5 mg/kg 前 日 静注 10 mg/kg 30分 前 " " 5 mg/kg 30分 後 " " " 2時間 30分後 "	"	4 回	+15×17	+16×17	≡ 22×22
					≡ 24×20		
	5	5 mg/kg 前 日 静注 10 mg/kg 30分 前 " " 5 mg/kg 30分 後 " " " 2時間 30分後 "	0.1cc 皮内 3 週間隔	4 回	± 7×6	+18×18	± 14×12
					+ 8×8	≡ 19×19	≡ 18×16
Rutin	1	10 mg/kg 前 2 日間連続皮注 " 2時間前 静注 " 35分 前 " "	0.1cc 皮内 10 日間隔	4 回	+ 7×7	± 9×9	+10×9
					≡ 6×6	≡ 7×6	≡ 9×6
	2	30 mg/kg 前 6 日間連続静注 " 40分 前 " "	"	5 回	+ 8×4	+ 6×6	± 8×8
					≡ 8×5	≡ 7×6	≡ 7×7

出血斑の細字は 3 時間値，太字は 8 時間値を示す。

第 2 表 Arthus 現象に及ぼす抗ヒスタミン剤及びビルチンの影響 (モルモット)

薬剤名	モルモット番号	薬剤注射方法	体腔液による感作方法	出血斑	対 照 (48時間後)
Benapon	53	40 mg/kg 30分前腹腔内	(0.1 cc 皮内 1 回 0.1 cc 皮下 1 回)	≡ 8 × 8	+ 10 × 10
	56	30 mg/kg "	0.1 cc 皮下 2 回	≡ 6 × 5	≡ 10 × 8
Rutin	52	20 mg/kg 30分前腹腔内	(0.1 cc 皮内 1 回 0.1 cc 皮下 1 回)	+ 6 × 8	+ 8 × 5
	56	30 mg/kg "	0.1 cc 皮内 3 回	≡ 6 × 5	≡ 10 × 8

4) Rutin の影響 (第1表, 第2表)

惹起注射前2日或は6日より連日注射し, 更に惹起注射前に注射した家兎には抑制効果がみられない。惹起注射前に腹腔内注射を行ったモルモットにも同様に影響は認められない。

B 沈降反応に及ぼす影響 (第3, 第4表)

Arthus 現象の前後に測定した血清の抗原価及び抗体価には殆んど変動が認めれない。Arthus 現象の前後に抗ヒスタミン剤及び Rutin を注射した場合にも抗原価は軽微の変動を示したが, 抗体価は殆んど不変で薬剤に

第3表 沈降反応に及ぼす抗ヒスタミン剤及びビルチンの影響 (家兎)

Arthus 現象前後の沈降反応		抗ヒスタミン剤使用		対 照		
薬剤名	家兎番号	前回	次回	前回	次回	
Benapon	1	実施前	13 6	10 5	13 5	
		3時間後	11 6	10 5	12 5	
		24時間後	11 5	10 5	12 5	
	2	実施前	12 5	11 6	13 5	
		3時間後	12 5	11 5	13 5	
		24時間後	12 5	10 5	13 5	
	8	実施前	15 2	13 5	11 4	
		3時間後	7 2			
		24時間後	11 2			
	Pyribenzamin	1	実施前	12 5	13 5	10 5
			3時間後	13 5	12 5	10 5
			24時間後	12 5	12 5	11 5
11		実施前	13 4	13 4		
		3時間後	9 4	9 4		
		24時間後	10 4	9 4		
Anergen	12	実施前	9 4	9 3		
		3時間後	9 4	9 3		
		24時間後	10 4	8 3		
	12	実施前	10 4			
		3時間後	10 4			
		24時間後	9 4			
11	実施前	12 3				
	3時間後	11 3				
	24時間後	11 3				
5	実施前	12 5	14 4	13 5		
	3時間後	13 5				
	24時間後	10 5				
Rutin	1	実施前	13 7	12 5	10 5	
		3時間後	13 6	12 5	10 5	
		24時間後	13 6	13 5	10 5	
	2	実施前	12 5	12 5	11 6	
		3時間後	11 5	12 5	11 5	
		24時間後	10 5	13 5	10 5	

細字は抗原価, 太字は抗体価を示し共に稀釈倍数 1 : 2ⁿ の指数を示す

第4表 沈降反応に及ぼす抗ヒスタミン剤及びビルチンの影響 (モルモット)

薬剤名	Benapon		Rutin	
	53	56	52	56
モルモット番号				
実施前	9 5	8 4	9 3	9 4
3時間後	9 4	7 4	9 4	9 5
24時間後	9 5	7 4	9 4	9 5

抗原価は細字, 抗体価は太字を用いて記し, 共に稀釈倍数 1 : 2ⁿ の指数を以て示す

よる影響は認められない。

総括及び考察

抗ヒスタミン剤は B. N. Halpern (1942) により Antergan が紹介されて以来数多く合成され, これらにはアナフィラキシー・ショック, ヒスタミン・ショック及びアセチルコリン・ショックの防止効果及び Schultz-Dale 法等により抗アナフィラキシー作用, 抗ヒスタミン作用及び抗アセチルコリン作用が証明され, 臨床的にアレルギー性疾患に対して効果が認められている。Rutin は古くから知られていたフラボン誘導体であるが Griffith (1944) により Hesperidin よりも強力な毛細管透過性の改善作用が認められ線維素溶解現象を抑制する作用があり, 抗アレルギー作用が検討され, 毛細管壁の傷害を起す Arthus 現象を抑制する可能性が考えられる。

私は抗ヒスタミン剤の Aminoether 系化合物として Benapon, Alkylendiamine 系化合物として Pyribenzamin, Phenothiazine 系化合物として Anergen 及び Rutin の蛔虫体腔液による Arthus 現象に及ぼす影響を出血斑の強度を判定規準として検討したところ, Benapon, Pyribenzamin 及び Rutin には夫々数回の全身性非経口的投与により何等抑制作用が認められない。Benapon に就ては出血斑の出現し始める惹起注射後2時間30分に追加注射を行ったが依然として抑制効果は現われない。然し Anergen は前日及び惹起注射10分前及び30分後に行つた 5 mg/kg の静脈注射では他の薬剤と同様抑制効果がないが, 惹起注射30分前の注射量を 8-10 mg/kg に増量し尚 2時間30分後に 5 mg/kg の静脈注射を追加したところ出血斑の程度が明らかに減弱するのを認めた。坂本 (1952) は抗ヒスタミン剤の Benadryl 及び Pandryl の全身性投与により卵白アルブミンによる Arthus 現象に対して抑制効果を認めていない。私は

Benapon 及び Pyribenzamin には抑制効果を認めなかったが Anergén には之を認めたので抗ヒスタミン剤は種類及び使用量, 使用時間の如何によつては Arthus 現象の抑制効果を現すものと考えらる。

抗ヒスタミン剤と異なり坂本 (1951), 山崎 (1953) は Rutin の Arthus 現象抑制効果を認めているが私の実験に於て之を認めることが出来なかつたのは抗原の相異及び Rutin の注射量が稍少なかつたのが関係するのかも知れない。

体腔液による Arthus 現象により血清沈降反応の抗原価, 抗体価は殆んど影響されないことは既に報告したが, Arthus 現象の前後に抗ヒスタミン剤及び Rutin を注射した場合にも抗原価, 抗体価には殆んど影響が現われない。入野 (1955) は抗ヒスタミン剤の沈降反応に及ぼす影響を検討して抗ヒスタミン剤は犬の抗原抗体反応を抑制し家兎のそれは抑制しない, 即ち動物の種類により作用が異ると述べている。

抗ヒスタミン剤は抗原抗体反応の結果生ずる化学的有効物質即ちヒスタミン, アセチルコリン等に拮抗的に働く一般に考えられているが抗原抗体反応を直接妨げると主張する説もある。抗ヒスタミン剤の多くのもの及び Rutin は家兎及びモルモットに就て体腔液による Arthus 現象を抑制せず, Anergén のみは使用量を増加し投与時間を延長して始めて抑制効果を現し, 抗ヒスタミン剤投与前後の沈降反応の抗体価に変動がない点より考へて抗ヒスタミン剤は入野の述べている通り家兎及びモルモットの抗原抗体反応を抑制するとは思われない。

結 論

1 蛔虫体腔液による Arthus 現象に対して抗ヒスタミン剤及び Rutin の作用を検討した結果 Anergén には使用量及び使用時間の如何によつては抑制効果が認められるが Benapon, Pyribenzamin 及び Rutin には認められない。

2 沈降反応に及ぼす抗ヒスタミン剤及び Rutin の影響は認められない。

3 抗ヒスタミン剤及び Rutin は家兎及びモルモットの蛔虫体腔液による抗原抗体反応を抑制するとは考えられない。

本論文の要旨は昭和 29 年日本寄生虫学会第 23 回総会及び昭和 31 年第 12 回日本寄生虫学会西日本支部大会に於て発表した。

稿を終るに臨み御懇切な御指導御校閲を賜つた恩師森下薫教授に深く謝意を表する。

文 献

- 1) 入野昭三(1955): 抗原抗体反応に及ぼす抗 Histamine 剤の影響. アレルギー, 3(5), 301-305. —2) 中村敬三(1950): 抗ヒスタミン剤とアレルギー, 560, 東京: 日本医学雑誌株式会社. —3) 中村敬三(1953): アレルギーと抗アレルギー剤. アレルギー, 1(3), 214-226. —4) 坂本行雄(1951): Arthus 現象と種々の化合物との関係(1), フラボン誘導体の影響. 日新医学, 38(1), 41-45. —5) 坂本行雄(1952): Arthus 現象と種々の化合物との関係(2) 抗ヒスタミン剤の影響. 日新医学, 39(2), 92-96. —6) 山崎八郎(1953): 抗アレルギー作用上に於けるフラボン誘導体とビタミンCの関連性について. アレルギー, 1(3), 261-273. —7) 山本好明(1956): 蛔虫体腔液による Arthus 現象に就て, I モルモットを用いた実験的研究. 寄生虫学雑誌, 5(1), 78-83. II 家兎を用いた実験的研究. 寄生虫学雑誌, 5(3), 342-349.

Summary

The investigation attempting to test the inhibitory effect of some Antihistaminica and Rutin against Arthus phenomenon due to body fluid of *Ascaris* showed that Anergén is more or less inhibitory but only when it was administered in adequate dosis, while Benapon, Pyribenzamin and Rutin did never act effectively. These drugs also failed to inhibit precipitation reaction of the serum of sensitized animals.

These findings reveal that among those used in this investigation there is no drug which surely inhibitingly act upon the antigen-antibody reaction due to body fluid of *Ascaris*.