

# 自律神経遮断の過敏性現象に及ぼす 影響に関する研究

## 第 2 編

### 薬物による自律神経遮断の局所過敏性現象に 及ぼす影響について

(本論文要旨は第5回及び第6回日本アレルギー学会に発表した)

岡山大学医学部第1(陣内)外科教室(指導:陣内教授)

河 田 幸 一

〔昭和33年2月14日受稿〕

前編においては麻酔剤 Ravonal を主とし、その他 Procain, Promethazine, Chlorpromazine が全身過敏症に抑制作用を及ぼすことを明らかにし、その作用機序としてこれら薬物が自律神経中枢に対してもつている麻酔作用の役割を重要視した。

本編においてはこれらの薬物が局所過敏性現象に及ぼす影響を追求するために、Arthus 現象及び Shwartzman 現象についてこの実験をおこなった。

#### 第1章 麻酔剤及び自律神経遮断 剤の Arthus 現象に及ぼ す影響について

##### 第1節 緒言ならびに文献

麻酔剤が Arthus 現象の発現に及ぼす影響については Eickhoff<sup>1)</sup> は Urethan 麻酔がその発現を抑制すると報告し、Procain については中山<sup>2)</sup> の報告がある。抗 Histamin 剤については Last & Loew<sup>3)</sup>, Benacerraf & Fishel<sup>4)</sup>, Judd & Henderson<sup>5)</sup>, 中沢<sup>6)</sup>, 坂本<sup>7)</sup> らの多くの報告があるが、しかしその作用効果はなお一定した成績を示していない。

一方、感作に際して生体が例えばレ線照射、薬物の投与あるいは臓器の剔出、移植らを受け、生理的状态が変調のうちにおかれているならば、その生体の抗体産生能または過敏性獲得が多少にかかわらず影響をうけるという実験的報告はしばしば認められる。

感作に際して麻酔剤を使用することにより過敏性獲得がどのように影響されるかについては、Eick-

hoff<sup>1)</sup>, 岩井<sup>8)</sup>, 大平<sup>9)</sup>, 前田<sup>10)</sup> らは抗体の産生が抑制されることを報告している。しかし薬物冬眠の際については現在なお明らかな報告はなされていない。

そこで本章では感作家兎の Arthus 現象の発現が、Ravonal, Procain, Promethazine, Chlorpromazine によつてどのように影響されるかということ調べ、さらにこれらの薬物を感作中連続使用することにより生ずる Arthus 現象への影響、ならびに Arthus 現象と相関関係にあるといわれる血中沈降素価はどのような影響をうけるであろうかということについて実験することとした。

##### 第2節 実験方法

1) 実験動物: 同じ条件のもとに飼育した体重 2.5 kg 前後の成熟家兎をもちいた。

2) 感作方法: 単位抗原として結晶卵白 Albumin (MERCK) の 1% 生理的食塩水溶液をもちいて、当匠 2.0 cc を耳静脈より感作注射した。

3) 沈降素価の測定法: 感作の終了後 21 日目に緒方(規)稀釈沈降反応によつて測定した。

4) 記録法: 感作後 21 日目に結晶卵白 Albumin (MERCK) の 2% 生理的食塩水溶液 0.25 cc を剪毛後皮内に惹起注射して、24 時間後の反応を緒方(富)の規準によつて測定した。

I. 抗原皮内注射局所に水腫から発赤を示すまでのもの。

II. 充血をともなつているもの。

III. 出血のあるもの。

IV. 壊死をともない暗紫色あるいは靨皮様になつていもの。

中間の強さには I', II', III', IV' をもちいた。

5) 薬物の使用法：感作後麻酔剤ならびに遮断剤による Arthus 現象 発現への影響を調べたものを感作後薬物投与群とし、感作中麻酔剤ならびに遮断剤を投与して感作能力への影響を調べたものを感作中薬物投与群として、それぞれ次の如く実験した。

(1) 感作後薬物投与群 比較的強い Arthus 現象の発現を期待して沈降素価の高くあがつた感作家兎をもちいた。全身性投与のばあいは4群にわかち Ravonal は深麻酔期に惹起注射をおこない、Procain, Promethazine, Chlorpromazine はそれぞれ惹起注射の前後に静脈内に当 疋 20 mg を分割投与して Arthus 現象を検し、これと薬物投与の前日に観察しておいた対照と比較した。局所性投与のばあいは 1 mg/cc 濃度の Procain, Promethazine または

Chlorpromazine と抗原とを等量づつ試験管内で混したものを、対照としては生理的食塩液と抗原を混したものを、それぞれ 0.25 cc 皮内注射した。

(2) 感作中薬物投与群：対照群、麻酔群、薬物冬眠群の3群にわかち、麻酔群は Ravonal の深麻酔期において隔日に4回感作注射し、薬物冬眠群は Promethazine-Chlorpromazine-Cocktail を各々当 疋 5 mg として1日2回腹腔内に投与し、8日間冬眠状態においてその間に隔日に4回感作注射した。

第3節 実験成績

1) 感作後薬物投与群において全身性投与のばあいの Arthus 現象の強さは第1表の如くであり、Ravonal 群、Procain 群では対照と同程度に発現し、Promethazine 群、Chlorpromazine 群では対照に比較して軽度に減弱して発現する。局所性投与のばあいは第2表及び第1図の如く、対照と Procain とは同程度に発現し、Promethazine, Chlor-

第 1 表 感作後薬物全身性投与群

| 家兎番号                            | 体 重 (kg) | 抗感作原量 (cc) | 感作回数 | 潜伏日数 | 稀降積素沈価 | 薬投与物法 | 反 応 の 強 さ               |                               |
|---------------------------------|----------|------------|------|------|--------|-------|-------------------------|-------------------------------|
|                                 |          |            |      |      |        |       | 処置前                     | 処置後                           |
| ラ<br>ボ<br>ナ<br>ー<br>ル<br>群      | 1        | 2.7        | 5.4  | 6    | 21     | 16    | II<br>2.3×2.5           | ><br>II'<br>1.8×2.0           |
|                                 | 2        | 2.4        | 4.8  | 6    | 21     | 16    | I<br>1.4×1.6            | =<br>I<br>1.5×1.5             |
|                                 | 3        | 2.4        | 4.8  | 6    | 21     | 16    | III<br>2.0×2.0(1.5×1.5) | =<br>III<br>2.0×2.0(1.5×1.5)  |
|                                 | 4        | 2.6        | 5.2  | 6    | 21     | 16    | II<br>1.7×2.0           | =<br>II<br>2.0×2.0            |
|                                 | 5        | 2.5        | 5.0  | 6    | 21     | 16    | II<br>3.0×3.2           | =<br>II<br>2.5×3.0            |
| ブ<br>ロ<br>カ<br>イ<br>ン<br>群      | 6        | 2.4        | 4.8  | 6    | 21     | 32    | III<br>3.0×3.0(2.0×2.0) | =<br>III<br>3.0×3.0(2.0×2.0)  |
|                                 | 7        | 2.7        | 5.4  | 6    | 21     | 32    | III<br>2.8×3.2(1.8×2.2) | =<br>III<br>3.0×3.5(2.0×2.0)  |
|                                 | 8        | 2.4        | 4.8  | 6    | 21     | 32    | II<br>2.2×2.8           | =<br>II<br>2.5×2.7            |
|                                 | 9        | 2.5        | 5.0  | 6    | 21     | 16    | I<br>2.0×2.0            | ><br>I'<br>1.5×2.0            |
|                                 | 10       | 2.6        | 5.2  | 6    | 21     | 16    | II<br>2.0×2.0           | =<br>II<br>2.0×2.0            |
| ブ<br>ロ<br>メ<br>タ<br>チ<br>ン<br>群 | 11       | 2.8        | 5.6  | 6    | 21     | 32    | II<br>2.5×3.0           | ><br>II'<br>2.2×2.3           |
|                                 | 12       | 2.5        | 5.0  | 6    | 21     | 16    | II<br>3.0×3.5           | ><br>II'<br>1.5×2.0           |
|                                 | 13       | 2.3        | 4.6  | 6    | 21     | 32    | III<br>3.5×4.5(2.0×2.0) | ><br>III'<br>2.5×2.5(2.0×2.0) |
|                                 | 14       | 2.5        | 5.0  | 6    | 21     | 16    | I<br>0.8×1.0            | =<br>I<br>1.0×1.5             |
|                                 | 15       | 2.5        | 5.0  | 6    | 21     | 16    | III<br>3.0×4.0(0.5×1.5) | ><br>III'<br>2.0×2.5(0.5×0.7) |

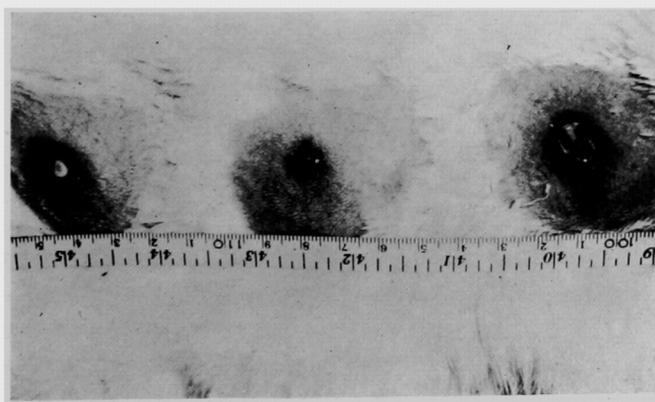
|  |     |     |     |    |    |                  |                             |                  |   |                  |
|--|-----|-----|-----|----|----|------------------|-----------------------------|------------------|---|------------------|
| ク<br>ロ<br>ー<br>ル<br>フ<br>ロ<br>マ<br>チ<br>ン<br>群 | 16  | 2.5 | 5.0 | 6  | 21 | 16               | 20mg/kg<br>分<br>割<br>投<br>与 | III'             | > | II               |
|  |     |     |     |    |    |                  |                             | 4.0×4.0(2.5×3.0) |   | 2.0×2.0          |
|  | 17  | 2.5 | 5.0 | 6  | 21 | 64               |                             | III              | > | III'             |
|  |     |     |     |    |    |                  |                             | 3.0×3.0(1.5×1.5) |   | 2.0×2.5(1.5×1.8) |
|  | 18  | 2.8 | 5.6 | 6  | 21 | 16               |                             | I                | > | 0                |
|  |     |     |     |    |    | 0.8×1.0          |                             |                  |   |                  |
| 19   | 2.6 | 5.2 | 6   | 21 | 16 | III              | >                           | II               |   |                  |
|  |     |     |     |    |    | 3.0×4.0(1.5×1.5) |                             | 1.5×2.0          |   |                  |
| 20   | 2.4 | 4.8 | 6   | 21 | 16 | I                | >                           | I'               |   |                  |
|  |     |     |     |    |    | 2.0×3.0          |                             | 0.5×1.0          |   |                  |

第 2 表 感作後薬物局所性投与群

| 家<br>兔<br>番<br>号 | 体<br>重<br>(kg) | 抗<br>原<br>量<br>(cc) | 感<br>作<br>回<br>数 | 潜<br>伏<br>日<br>数 | 稀<br>積<br>沈<br>降<br>素<br>価 | 対<br>照           | Procain,         | Promethazine,    | Chlorpromazine |                  |   |      |
|------------------|----------------|---------------------|------------------|------------------|----------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|---|------|
| 1                | 2.4            | 4.8                 | 6                | 21               | 32                         | III              | =                | III              | >              | III'             | > | II   |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 2.5×3.0(1.2×1.4) | 2.5×4.0(1.0×1.5) | 2.0×2.0(0.8×1.0) |                | 1.8×1.5          |   |      |
| 2                | 2.7            | 5.4                 | 6                | 21               | 16                         | II               | =                | II               | =              | II               | > | II'  |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 2.0×2.0(1.5×1.5) | 2.0×2.2(1.3×1.5) | 2.0×2.2(1.5×1.6) |                | 1.7×1.8(1.0×1.2) |   |      |
| 3                | 2.3            | 4.6                 | 6                | 21               | 16                         | II               | =                | II               | >              | I                | > | I'   |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 1.5×1.5(0.5×0.6) | 1.5×1.5(0.5×0.5) | 1.0×1.0(0.3×0.3) |                | 0.5×0.5          |   |      |
| 4                | 2.5            | 5.0                 | 6                | 21               | 16                         | III              | =                | III              | =              | III              | > | III' |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 1.5×2.0(0.5×1.0) | 2.0×2.2(1.0×1.2) | 2.0×2.2(1.0×1.2) |                | 2.0×2.0(0.8×0.8) |   |      |
| 5                | 2.5            | 5.0                 | 6                | 21               | 16                         | III              | =                | III              | >              | III'             | > | II   |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 1.7×2.0(1.2×1.2) | 1.7×2.0(1.0×1.4) | 1.5×1.5(0.8×1.2) |                | 2.0×2.0          |   |      |
| 6                | 2.6            | 5.2                 | 6                | 21               | 16                         | III              | =                | III              | >              | III              | > | I    |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 2.0×2.0(1.0×1.5) | 2.0×2.0(1.0×1.2) | 1.5×1.5(0.7×1.0) |                | 1.0×1.0          |   |      |
| 7                | 2.7            | 5.4                 | 6                | 21               | 32                         | III              | =                | III              | >              | III'             | > | II   |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 3.0×3.5(1.5×1.5) | 3.0×3.0(1.5×1.5) | 3.0×3.0(1.0×1.2) |                | 2.4×2.7          |   |      |
| 8                | 2.5            | 5.0                 | 6                | 21               | 16                         | I                | =                | I                | >              | 0                | = | 0    |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 1.5×1.8          | 1.2×1.5          |                  |                |                  |   |      |
| 9                | 2.4            | 4.8                 | 6                | 21               | 32                         | III              | >                | III'             | =              | III'             | > | II   |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 3.0×3.0(1.5×1.5) | 3.0×3.0(1.0×1.0) | 3.0×3.0(1.0×1.0) |                | 2.2×2.5          |   |      |
| 10               | 2.5            | 5.0                 | 6                | 21               | 64                         | III              | =                | III              | >              | III'             | > | II   |
|                  |                |                     |                  |                  |                            | 3.0×3.5(1.5×1.5) | 3.0×3.0(1.5×1.5) | 2.0×2.0(1.0×1.0) |                | 2.0×2.0          |   |      |

第 1 図 感作後薬物局所性投与例

プロメタチン投与      クロールフロマチン投与      プロカイン投与



promazine では対照に比較して減弱して発現し、減弱の程度は Chlorpromazine により著明である。

2) 感作中薬物投与群において Arthus 現象の強さ及び稀釈沈降素価を表示すれば、第3表及び第2図の如く、対照群はⅢ~Ⅱ', 16~32で、麻酔群はⅢ~Ⅰ, 8~32, 薬物冬眠群はⅢ~Ⅰ, 8~64にわたり、対照群に比較して麻酔群、薬物冬眠群の Arthus 現象の強さ及び稀釈沈降素価はやや分散した値を示し、有意の差は認められない。

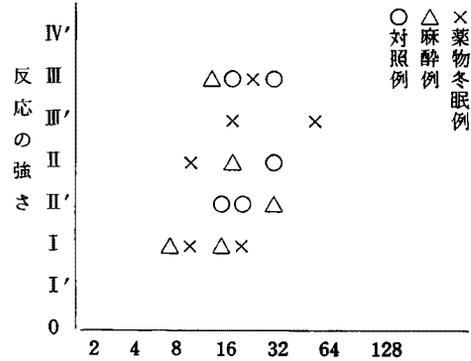
第4節 小括

1) 感作後惹起注射の際に Ravonal 麻酔あるいは Procain を全身性及び局所性投与したものにおいては Arthus 現象は対照に比較して差異がみられない。Promethazine, Chlorpromazine において

第3表 感作中薬物投与群

|       | 家兎番号 | 体重(kg) | 抗感作原量(cc) | 感作回数 | 潜伏日数 | 稀降素沈価 | 反応の強さ                  |
|-------|------|--------|-----------|------|------|-------|------------------------|
| 対照群   | 1    | 2.8    | 5.6       | 4    | 21   | 32    | Ⅱ<br>2.0×2.0(0.5×0.5)  |
|       | 2    | 2.6    | 5.2       | 4    | 21   | 16    | Ⅲ<br>3.0×3.5(1.2×1.6)  |
|       | 3    | 2.5    | 5.0       | 4    | 21   | 16    | Ⅱ'<br>1.7×2.0          |
|       | 4    | 2.5    | 5.0       | 4    | 21   | 16    | Ⅱ'<br>1.3×1.5          |
|       | 5    | 2.6    | 5.2       | 4    | 21   | 32    | Ⅲ<br>3.0×2.0(2.0×1.0)  |
| 麻酔群   | 6    | 2.4    | 4.8       | 4    | 21   | 16    | Ⅰ<br>1.0×1.2           |
|       | 7    | 2.6    | 5.2       | 4    | 21   | 32    | Ⅱ'<br>1.5×1.8          |
|       | 8    | 2.6    | 5.2       | 4    | 21   | 16    | Ⅲ<br>1.5×2.0(1.0×1.2)  |
|       | 9    | 2.5    | 5.0       | 4    | 21   | 8     | Ⅰ<br>1.0×1.2           |
|       | 10   | 2.7    | 5.4       | 4    | 21   | 16    | Ⅱ<br>2.5×2.5(1.0×1.0)  |
| 薬物冬眠群 | 11   | 2.8    | 5.6       | 4    | 21   | 16    | Ⅲ'<br>3.0×3.0(2.0×2.0) |
|       | 12   | 2.5    | 5.0       | 4    | 21   | 64    | Ⅱ<br>1.8×2.0(0.7×0.8)  |
|       | 13   | 2.4    | 4.8       | 4    | 21   | 16    | Ⅲ<br>3.0×3.0(1.5×2.0)  |
|       | 14   | 2.3    | 4.6       | 4    | 21   | 16    | Ⅰ<br>1.2×1.7           |
|       | 15   | 2.6    | 5.2       | 4    | 21   | 8     | Ⅱ<br>2.0×2.0(0.5×1.0)  |
|       | 16   | 2.4    | 4.8       | 4    | 21   | 8     | Ⅰ<br>0.8×1.0           |

第2図 感作中薬物投与群



は全身性及び局所性投与のばあいにもよく Arthus 現象の抑制が認められる。Chlorpromazine のばあいはさらに抑制効果が著明である。

2) 麻酔中に感作した群においても、また薬物冬眠中に感作した群においても、沈降素産生及び Arthus 現象の強さは対照に比較して有意の差を認めることができない。

第2章 麻酔剤及び自律神経遮断剤の Shwartzman 現象に及ぼす影響について

第1節 緒言ならびに文献

前章における実験の結果、全身過敏症発症に対しては抑制効果を現わす Ravonal, Procain も Arthus 現象の発現、ならびに抗体産生能に対しては影響を及ぼさないことをしつた。これはあるいは Ravonal, Procain らの作用時間に比較して抗体産生及び Arthus 現象の発現に要する時間が長いために起因しているのではなかろうかとも考えられるので、それを確かめるために本章の実験をおこなつた。

Shwartzman 現象に関しては発見以来いろいろの角度からおびただしい研究がなされているが、未だにその本態ならびに成立機転に関しては定説をみるにいたつていない。しかし Witebsky<sup>11)</sup>, 青柳<sup>12)</sup>らは抗原抗体反応の関与を主張し, Stetson<sup>13)</sup>, 緒方(富)<sup>14)</sup>らは局所組織の障害を本質的な変化とする点から Arthus 現象と相通ずるものがあると述べている。

なお Gross<sup>15)</sup>, Klein<sup>16)</sup>, Bier<sup>17)</sup>, 緒方(富)<sup>18)</sup>, 山中<sup>19)</sup>, 仲尾<sup>20)</sup>らはこの Shwartzman 現象の発現に対して、種々の侵襲があるいは抑制的に、あるいは促進的に作用すると報告している。

そこで私は Ravonal, Procain, Promethazine,

Chlorpromazine の Shwartzman 現象に及ぼす影響について再吟味したのである。

第2節 実験方法

1) 実験動物：体重 2.5 kg 前後の成熟家兎をもちいた。

2) Shwartzman 濾液：B. coli communis を20時間 Bouillon 培養し、Kolle 平面寒天培養器にうつし37°C、24時間培養したのち、0.4%石炭酸加生理的食塩水 4 cc で洗滌し、内容を3000回転30分遠心沈澱して、上清を Belkefeld-V でもつて無菌的に濾過したものを実験に供した。

3) 活性検査：濾液の活性を成熟家兎3匹にて検し、準備注射を原液 0.25 cc とし、惹起注射は稀積度を修飾して反応の強さⅢを惹起しうる有効濃度の濾液をもちいた。

4) 準備注射及び惹起注射：Shwartzman 濾液 0.25 cc を腹部剪毛後皮内に準備注射し、24時間後同じ濾液の有効濃度稀積液を当尻 1 cc の割合に静脈内に惹起注射して、5時間後に前処置の局所における変化を観察した。

5) 記録法：ⅠⅡⅢⅣの4度にわかれ、Arthus 現象と同じく前章に記載した緒方(富)の判定規準によつて測定した。

6) 薬物の使用法：全身性投与のばあいには、Ravonal は深麻酔期に惹起注射をおこない、Procain, Promethazine, Chlorpromazine はそれぞれ惹起注射直前に当尻 10 mg を静脈内注射した。局所性投与のばあいには 1 mg/cc 濃度の Procain, Promethazine または Chlorpromazine を準備注射前に、あるいは惹起注射前に局所にそれぞれ 1 cc 皮下注射した。

第3節 実験成績

1) 薬物の全身性投与のばあいの Shwartzman 現象の強さを表示すれば第4表の如く、平均して反応強度は、対照群ではⅣ、Ravonal 群ではⅢ、Procain 群ではⅢ、Promethazine 群ではⅠ、Chlorpromazine 群では0で、その順に減弱してみられる。

2) 薬物の局所性投与のばあいの Shwartzman 現象の強さを表示すれば、準備注射前投与では第5表の如く、惹起注射前投与では第6表及び第3図の如くで、ともに平均して反応強度は、対照ではⅣ、Procain ではⅢ、Promethazine ではⅡ、Chlorpromazine ではⅠで、その順に減弱してみられる。

第4表 惹起注射前薬物全身性投与群

|                  | 家兎番号 | 体重 (kg) | 準備量 (cc) | 薬投与物法          | 惹起量 (cc) | 反応の強さ        |
|------------------|------|---------|----------|----------------|----------|--------------|
| 対照群              | 1    | 2.5     | 0.25     |                | 2.5      | Ⅳ<br>3.0×4.0 |
|                  | 2    | 2.5     | "        |                | 2.5      | Ⅳ<br>3.5×3.5 |
|                  | 3    | 2.3     | "        |                | 2.3      | Ⅳ<br>2.5×4.0 |
|                  | 4    | 2.5     | "        |                | 2.5      | Ⅲ<br>3.0×3.0 |
| Ravonal 群        | 5    | 2.2     | 0.25     | 深麻酔            | 2.2      | Ⅳ<br>2.7×3.0 |
|                  | 6    | 2.7     | "        |                | 2.7      | Ⅲ<br>1.5×1.5 |
|                  | 7    | 2.4     | "        |                | 2.4      | Ⅲ<br>2.5×2.5 |
|                  | 8    | 2.5     | "        |                | 2.5      | Ⅲ<br>2.3×2.5 |
| Procain 群        | 9    | 2.8     | 0.25     | 10mg/kg<br>静脈内 | 2.8      | Ⅲ<br>3.0×3.5 |
|                  | 10   | 2.5     | "        |                | 2.5      | Ⅲ<br>2.5×2.7 |
|                  | 11   | 2.3     | "        |                | 2.3      | Ⅲ<br>2.5×2.5 |
|                  | 12   | 2.5     | "        |                | 2.5      | Ⅲ<br>2.0×2.3 |
| Promethazine 群   | 13   | 2.2     | 0.25     | 10mg/kg<br>静脈内 | 2.2      | Ⅱ<br>1.5×2.0 |
|                  | 14   | 2.7     | "        |                | 2.7      | Ⅰ<br>2.0×2.0 |
|                  | 15   | 2.5     | "        |                | 2.5      | 0            |
|                  | 16   | 2.4     | "        |                | 2.4      | 0            |
| Chlorpromazine 群 | 17   | 2.5     | 0.25     | 10mg/kg<br>静脈内 | 2.5      | Ⅰ<br>1.5×2.0 |
|                  | 18   | 2.4     | "        |                | 2.4      | 0            |
|                  | 19   | 2.6     | "        |                | 2.6      | 0            |
|                  | 20   | 2.5     | "        |                | 2.5      | 0            |

第4節 小括

1) Ravonal あるいは Procain を全身性に Shwartzman 濾液の惹起注射前に投与すると、Shwartzman 現象の発現は軽度に抑制され、Promethazine, Chlorpromazine においては極めて著明にその発現が抑制される。

2) Procain を局所性に Shwartzman 濾液の準備注射前または惹起注射前に局所の皮下に投与する

第 5 表 準備注射前藥物局所性投与群

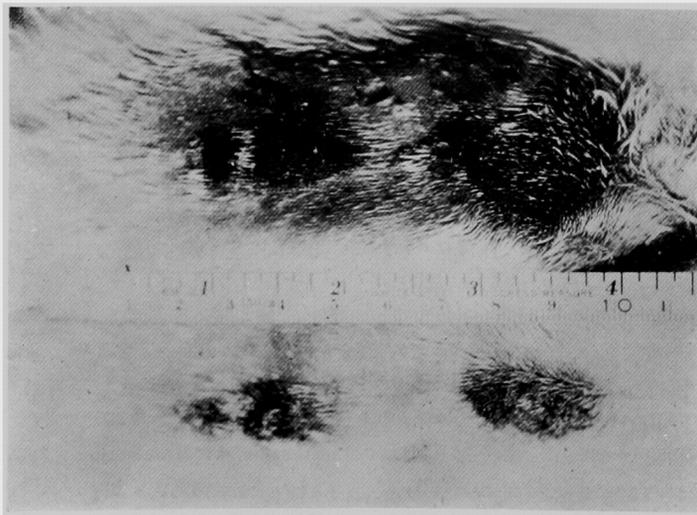
| 家兔番号 | 体 重 (kg) | 薬投与物量 (cc) | 準注射備量 (cc) | 惹注射起量 (cc) | 対 照            | Procain          | Prome-thazine   | Chlorpro-mazine |
|------|----------|------------|------------|------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 1    | 2.6      | 1.0        | 0.25       | 2.6        | IV<br>2.5×3.0  | > III<br>2.5×2.5 | > II<br>1.6×2.0 | > I<br>1.2×1.0  |
| 2    | 2.5      | "          | "          | 2.5        | IV<br>3.0×3.5  | = IV<br>3.0×3.0  | > II<br>1.2×2.0 | > I<br>1.0×1.2  |
| 3    | 2.5      | "          | "          | 2.5        | III<br>2.5×3.0 | = III<br>2.5×3.0 | > I<br>1.0×1.0  | = I<br>1.0×1.0  |
| 4    | 2.3      | "          | "          | 2.3        | III<br>2.5×3.0 | = III<br>2.0×3.0 | > II<br>1.4×1.8 | = II<br>1.3×1.5 |
| 5    | 2.5      | "          | "          | 2.5        | IV<br>3.0×3.0  | > III<br>2.0×2.0 | > I<br>1.0×1.0  | = I<br>0.5×1.0  |

第 6 表 惹起注射前藥物局所性投与群

| 家兔番号 | 体 重 (kg) | 薬投与物量 (cc) | 準注射備量 (cc) | 惹注射起量 (cc) | 対 照            | Procain          | Prome-thazine   | Chlorpro-mazine |
|------|----------|------------|------------|------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 1    | 2.5      | 1.0        | 0.25       | 2.5        | IV<br>2.5×4.0  | = IV<br>1.5×4.0  | > II<br>1.2×2.0 | > I<br>0.8×1.0  |
| 2    | 2.4      | "          | "          | 2.4        | IV<br>3.5×3.5  | > III<br>1.5×3.0 | > II<br>1.0×2.0 | = II<br>1.0×1.5 |
| 3    | 2.2      | "          | "          | 2.2        | IV<br>2.5×3.5  | > III<br>1.5×3.0 | > I<br>1.0×1.5  | = I<br>1.0×1.0  |
| 4    | 2.5      | "          | "          | 2.5        | III<br>1.5×2.5 | = III<br>1.5×1.5 | > I<br>1.0×1.0  | = I<br>0.5×0.5  |
| 5    | 2.6      | "          | "          | 2.6        | IV<br>3.0×2.5  | = IV<br>2.0×3.0  | > II<br>1.5×2.0 | > I<br>0.7×1.0  |

第 3 図 藥物局所性投与例

プロカイン投与 対照



クロールプロマチン投与

プロメタチン投与

と、Shwartzman 現象の発現は軽度に抑制され、Promethazine, Chlorpromazine においては極めて著明にその発現が抑制される。

### 第3章 総括ならびに考按

本編においては、全身過敏症の抑制作用を認めた Ravonal, Procaïn, Promethazine, Chlorpromazine をもちいて、家兎の Arthus 現象及び Shwartzman 現象に及ぼす影響について実験し、次の結果をえた。

まず Arthus 現象の発現に対する影響を検討したのであるが、Ravonal 麻酔ならびに Procaïn の全身性及び局所性投与では抑制作用を認めることができなかつた。中山<sup>1)</sup>も Procaïn について同様の実験成績を報告している。Arthus 現象は全身過敏症と同じく抗原抗体反応を基調とした発生機序にたつているのであるが、全身過敏症のように急激瞬間的な機能失調を主症状とするものではなく、抗原が局所に長時間滞留して抗体をもつている組織細胞との間に、徐々に強い器質的反應を惹起するものであるから、Ravonal, Procaïn らの作用時間はこれに比較して一過性のためなんらの影響を与えなかつたものと考えられる。

抗 Histamin 剤が Arthus 現象の発現に及ぼす影響については、現在まで Last & Loew<sup>2)</sup>, Benacerraf & Fishel<sup>3)</sup>, Judd & Henderson<sup>4)</sup>, 中沢<sup>5)</sup>, 坂本<sup>6)</sup>ら多数の報告があるが効果は余り期待されていない。すなわち、Neoantergan, Pandryl, Benadryl らの如き抗 Histamin 剤は局所過敏性現象に対しては抑制効果はほとんどないものと報告されている。にもかかわらず抗 Histamin 剤の Phenthiazine 誘導体から創製された Promethazine, Chlorpromazine は全身性及び局所性投与において著明に Arthus 現象の抑制を示したのである。このように Promethazine, Chlorpromazine が全身過敏症の如き機能失調を抑制するのみならず、よく Arthus 現象の如き器質的変化さえも抑制することはすぐれた抗 Allergie 剤といふことができる。Promethazine, Chlorpromazine の薬理作用は抗 Histamin, 抗 Acetylcholin 作用より、むしろ自律神経の遮断作用にすぐれているのであるが、このことは抗 Histamin 剤の作用機転が毛細血管の透過性の亢進に対して器質的阻止効果をもつものではなくて、神経性阻止効果によるものであるという説 (Krecek<sup>21)</sup>, Loew<sup>22)</sup>, MacMiller<sup>23)</sup>, Kaiser<sup>24)</sup>) に大きな示唆を提供するものである。

一方、麻酔剤ならびに遮断剤の過敏性獲得に及ぼす影響を Arthus 現象について検討したのであるが、麻酔群及び薬物冬眠群では対照群との間に有意の差を認めることができなかつた。しかし季節、気候、温度らが自律神経のはたらきを介して抗体産生に影響を及ぼすことは衆知のことであつて、私は麻酔ならびに薬物冬眠が生活反応を低下せしめることによつて、過敏性獲得が抑制せられることを予想したのであるが、このような成績をえたということは麻酔ならびに薬物冬眠が抗体産生の全期間を通じてその産生を遮断することができなかつたためであると考えられる。

次に Shwartzman 現象については、Hirsch<sup>25)</sup>らは Procaïn, Oxypocain によつて著明な抑制効果を認めている。しかし私の本実験においては Ravonal 麻酔ならびに Procaïn の全身性及び局所性投与ともに軽度の抑制作用しか認められなかつた。これは Arthus 現象における同様に Ravonal, Procaïn の作用が一過性のためではないかと考えるが、Arthus 現象に比較すると軽度ながら抑制の傾向を認めたことは、Arthus 現象の発現に要する時間よりも Shwartzman 現象のそれが短いためと考えられる。Promethazine, Chlorpromazine の全身性及び局所性投与においては著明に Shwartzman 現象が抑制されたが、これに関して近年 Halpern<sup>26)</sup>は Promethazine の Shwartzman 現象の阻止効果を報告し、中山<sup>27)</sup>も私の実験と相前後して Chlorpromazine についての阻止効果を報告している。

Shwartzman 現象は Shwartzman<sup>28)</sup>自身によつても述べられているように、血管壁の障害であり病理学的な立場からみるときは Arthus 現象となんら区別をすることができないのである。そしてその発現は網内系機能、血管透過性らの自律神経系要素と密接な関係におかれていることが推測されるのであつて、これらの薬物は局所性投与では血管壁の透過性に関与している自律神経末梢に作用して、透過性亢進の阻止を示し、さらに全身性投与によつては自律神経中枢、神経節あるいは末梢に作用して、網内系ならびに局所の血管壁に出血性傾向を阻止するようにはたらくものと考えられる。

以上要するに Ravonal, Procaïn は Arthus 現象に対して、なんらの抑制作用を示さず、Shwartzman 現象に対しては軽度ではあるが抑制の傾向を示した。これは薬物の作用が一過性のためであろうが、それらの反応の発現時間に影響せられた結果と

考えられる。しかし Promethazine, Chlorpromazine は著明な Arthus 現象及び Shwartzman 現象の抑制作用を示し、これは自律神経への作用を介して毛細血管の透過性亢進に拮抗したためと考えられる。

#### 第4章 結 論

私は家兎の局所過敏性現象に対する Ravonal, Procaïn, Promethazine, Chlorpromazine の及ぼす影響について実験し、次の結論をえた。

1) Ravonal 麻酔または Procaïn の全身性及び局所性投与は Arthus 現象の発現に対してなんらの影響も示さない。これは作用が一過性であるためと考えられる。

2) Promethazine または Chlorpromazine の全身性及び局所性投与は Arthus 現象の発現に対して著明な抑制作用を示し、その効果は Chlorpromazine により著明である。これは自律神経を介して血管透過性亢進に拮抗したためと考えられる。

#### 文

- 1) Eickhoff: Virchow. Arch., 301, 702, 1938.
- 2) 中山: アレルギー, 4, 2, 165, 昭30.
- 3) Last & Loew: J. Pharm. & Exp. Therap., 89, 81, 1947.
- 4) Benacerraf & Fishel: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 537, 1947.
- 5) Judd & Henderson: Ann. Allergy., 7, 307, 1949.
- 6) 中沢 アレルギー, 1, 2, 204, 昭27.
- 7) 坂本 日新医学, 38, 1, 44, 昭26, 39, 2, 92, 昭27.
- 8) 岩井: 国民衛生, 10, 543, 1933.
- 9) 大平: 成医会雑誌, 55, 1104, 1936.
- 10) 前田: 岡山医学会雑誌, 64, 2, 230, 昭27.
- 11) Witebsky: 血清学の領域から, 緒方より引用.
- 12) 青柳: 東京医学雑誌, 49, 5, 昭10.
- 13) Stetson: J. Exp. Med., 94, 347, 1951.
- 14) 緒方(富): 血清学の領域から, 河出書房, 昭22.
- 15) Gross: Zentr. Bakt., 96, 122, 1931.
- 16) Klein: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 29, 195, 1931.

3) 麻酔ならびに薬物冬眠が過敏性獲得に及ぼす影響を Arthus 現象と血中沈降素価について調べたのであるが、対照との間に有意の差は認められない。これは抗体産生の全期間を通じて自律神経機能を遮断することができなかつたためと考えられる。

4) Ravonal 麻酔または Procaïn の全身性及び局所性投与は Shwartzman 現象の発現に対して軽度ではあるが抑制作用を示す。これは作用が一過性のためであろうが、Arthus 現象に比較して発現時間がはるかに短いためと考えられる。

5) Promethazine または Chlorpromazine の全身性及び局所性投与は Shwartzman 現象の発現に対して、著明な抑制作用を示す。これは自律神経を介して血管透過性亢進に拮抗したためと考えられる。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜わつた恩師陣内教授ならびに田中助教授に厚く感謝の意を表します。

#### 献

- 17) Bier: Comot. Rend. Soc. Biol., 112, 407, 1933.
- 18) 緒方(富) 東京医学会雑誌, 46, 2390, 昭7.
- 19) 山中 大阪高等医学専門学校雑誌, 6, 177, 昭14.
- 20) 仲尾: 成医学会雑誌, 55, 669, 昭11.
- 21) Krecek & Karasek: C. R. S. B., 15, 1039, 1948.
- 22) Loew: Quoted by Antihistamics and Allergy, Nakamura, Igakushoin, 1951.
- 23) MacMiller: Quoted by Antihistamics and Allergy, Nakamura, Igakushoin, 1951.
- 24) Kaiser: Quoted by Antihistamics and Allergy, Nakamura, Igakushoin, 1951.
- 25) Hirsch, Muschaweck & Rademacher: Arzneimittelforschung, 4, 3, 194, 1954.
- 26) Halpern: La Presse Medicale, n. 65, 1949.
- 27) 中山 アレルギー, 5, 2, 75, 昭31.
- 28) Shwartzman: Phenomenon of local tissue reactivity, Hoeber, New York, 1937.

The influence of the blocking of autonomic nerves upon the  
anaphylactic phenomenon.

Part II.

The influences of the blocking of autonomic nerves by medicines  
upon the local anaphylactic phenomenon.

By

Koichi Kawata

Department of Surgery, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Dr. D. Jinnai)

The influences of Ravonal, Procaine, Promethazine and Chlorpromazine upon the local anaphylactic phenomenon on rabbits were investigated.

1. Ravonal anesthesia as well as general and local administration of Procaine have no influences upon the manifestation of the Arthus phenomenon. This is considered to be based on their temporary actions.

2. The general and local administration of Promethazine and Chlorpromazine showed the significant inhibition to the Arthus phenomenon and their effects were shown markedly by the administration of Chlorpromazine. This inhibitory effects are considered to be based on the antagonistic actions against the accentuation of vessel permeabilities through the autonomic nerves.

3. The influences of the anesthesia and artificial hibernation upon the acquiring of the anaphylaxy were investigated by the Arthus phenomenon and the precipitin value in blood and there were no significant differences against the control.

This is considered to be based on the incomplete blocking of autonomic nervous function through over the antibody producing periods.

4. Ravonal anesthesia as well as general and local administration of Procaine showed a slight inhibition to the Shwartzman phenomenon. This is, also, considered to be caused by their temporary action, but the manifestation is much earlier than the Arthus phenomenon.

5. The general and local administration of Promethazine or Chlorpromazine showed significant inhibition to the Shwartzman phenomenon. This is considered to be based on the antagonistic action against the accentuation of vessel permeability through the autonomic nerves.

---