

〔特別掲載〕

(東京女医大誌 第29巻 第8号)
頁 528—533 昭和 34 年 8 月)

グリテールの抗ヒスタミン作用

東京女子医大薬理学教室 (主任 小山良修教授)

藤 永 善 作
フジ ナガ ゼン サク

(受付 昭和 34 年 7 月 1 日)

I 緒 言

グリテールは、大豆粕を乾留して得られる一種のタールであり、軟膏剤・パスタ剤として古くから制痒・乾燥・消炎等の作用と、その無刺激性なる点で、皮膚科領域において、重用されている。また、最近、これがアレルギー性皮膚疾患に対しても奏効するようであると臨床的にはいわれているが、果してグリテールに抗ヒスタミン作用を有する物質が含有されているか否かについて実験を試みた。

グリテール中には非常に多数の成分が含有されており、この成分の検索及び確認に関して著者等¹⁾が前に報告した。

今回は、その水に可溶性の部分について、薬理実験を行った。

II 実験材料及び実験方法

検体 (グリテール水抽出液) の調製法: 分液漏斗中にてグリテール 10g に蒸溜水 (15°C) 100 cc を加え、20分間振盪し、濾紙による濾過 2 回にて、その水抽出液とタール分とに分離し、この水抽出分を検体とする。(5% HCl, 10% HCl による抽出も行ったが、pH が今回の実験には不適当なるため、用いず)

使用薬品は、Histamine hydrochloride (宝製薬)、Acetylcholine chloride (第一製薬)、Barium chloride (小西商店)、Diphenhydramine hydrochloride (Restamine) (興和化学) である。

体重 430~550 g の健康雄市販モルモットを撲殺し、その摘出腸管 (回腸部分) を用い、常法に従い Magnus 法にて、グリテール水抽出液 (以下 G. と略す) の、Histamine (以下 Hist. と略す)、Acetylcholine (以下 Ach. と略す)、及び Barium (以下 Ba. と略す)

に対する態度につき観察した。対照として、Restamine (以下 Rest と略す) の、Hist, Ach, Ba に対する作用も併せ観察した。

Magnus 管は 20cc 内容のものを用い Locke 氏液²⁾ を入れ常時空気を送り、液温は 28~30°C に保つようにした。検体及び其の他は、Locke 氏液 18 cc に対し各々を 2 cc 宛加えて 20 cc として行つた。腸管は内容を洗い流し約 1 cm の長さの切片となし、セルフィンを用いず、腸管の両端を糸で結び単に漿膜のみが外液、薬液に触れるようにした。其の他は法のごとく行い、郷原氏ヘーベルを使用し、腸管の動きを煤紙上に描記せしめた。

検体と上述の腸管運動亢進剤との間の作用を見るにあたり、その薬物の作用観察方法は種々あるが、最初に、各亢進剤の、腸管を最大に収縮せしめる最小の濃度及び Rest. の Hist. 完全抑制量を予め調べた。次に検体及び、その対照薬物としての Rest. を先行せしめ、のち亢進剤を作用せしめた。検体及び Rest. は、作用が持続的であるので、それらを作用せしめたあとの亢進剤適用方法は、交叉試験法³⁾を参考とし、後行する二種薬物 a, b を、a, b, b, a : b, a, a b. という順序に作用せしめ、a, b 二種薬物の、先行薬物に対する作用の上に、実験誤差を少なくするように考慮した。

なお、Locke 氏液の pH は 6.5~6.8 : Locke 氏液 (Magnus 管中の) 中へ G. 2.0 cc 注入した場合の pH は 7.2 である。

実験期間は昭和 32 年 9 月より 33 年 3 月までである。

III 実験結果

予試験として各薬物及び G. のモルモット回腸に対する作用濃度を調べた結果、Tab. 1 のごとき結果を得た。

Table 1 a) 各薬物のモルモット回腸
に対する作用濃度

	最大収縮最小濃度
Histamine hydrochloride	$10^{-8} \sim 2 \times 10^{-8}$
Acetylcholine chloride	$10^{-9} \sim 2 \times 10^{-9}$
Barium chloride	1.6×10^{-4}

(註) 濃度単位は特別に記さない限り g/cc
で表わす (以下同じ)

Table 1 b) モルモット回腸での G. 及び
Rest. の Hist 完全抑制濃度

	10^{-8} Hist を完全抑制 する最小濃度
Restamine	$5 \times 10^{-8} \sim 2 \times 10^{-7}$
グリテール水抽出液	0.05 cc/cc \sim 0.1 cc/cc

(註) a), b), 共に (～) は モルモットの個体
差による感受性の異なる場合がある差である

1) 交叉法を応用するにあたって、Hist 及び Ba を前述のごとく作用せしめた結果は Fig. 1 に、また、Ach 及び Hist を作用せしめた結果は Fig. 4 に、夫々示した。薬物を作用せしめ収縮が最大に達したら直ちに液を捨て、Magnus 管内及び腸管を Locke 氏液にて洗滌、しかるのち再び Locke 氏液を充し、次に作用させるべき薬物を適用した。この薬物の間隔は 2 分とした。

2) G. 及び Rest の Hist, Ba 収縮に及ぼす影響は、Fig. 2, Fig. 3 に示すごとく、G. は、Rest 同様に Hist の収縮を強く抑制し、Ba に対しては Rest 以上にその収縮を抑制した。

3) G 及び Rest の Ach, Hist 収縮に及ぼす

影響は、Fig. 5 に示すごとく G は、Rest と殆ど同じ程度に Hist の収縮を強く抑制し、Ach に対しても、G は Rest と全く同様な作用を示した。また、Fig. 6 には、G 及び Rest の濃度を低くしたものについての成績を示した。

以上実験を総括すれば、

1) グリテール水抽出液は、モルモット腸管に対し抑制的に働き、その作用は持続的である。

2) グリテール水抽出液 0.1 cc/cc を、Magnus 管内でモルモットの腸管に作用させる時、 2×10^{-8} の Histamine の収縮作用を抑制し、その濃度は Restamine の 2×10^{-7} に相当する。

3) 同様にして Magnus 管中において、グリテール水抽出液 0.1 cc/cc はモルモット腸管に作用し、 1.6×10^{-4} 濃度の Barium の収縮作用を抑制する。この抑制は 2×10^{-8} Histamine に対する作用よりも弱い、Restamine の Barium 抑制作用よりも大である。

4) また、グリテール水抽出液 0.1 cc/cc は、モルモット腸管に作用し、 2×10^{-9} 濃度の Acetylcholine の収縮作用をも抑制するが、これは 2×10^{-8} Histamine に対する抑制作用よりも弱く、Restamine の Acetylcholine 抑制作用と、ほぼ同程度である。

IV 考 察

以上のごとく、グリテール水抽出液 0.1 cc/cc は、0.2 γ /cc 濃度の Restamine と同程度の抗ヒスタミン作用を有することを認めしたが、同時に、Barium に対しては、Restamine の、Barium に対する抑制作用よりもやや強いものが見られた。また、Acetylcholine に対しては、Restamine

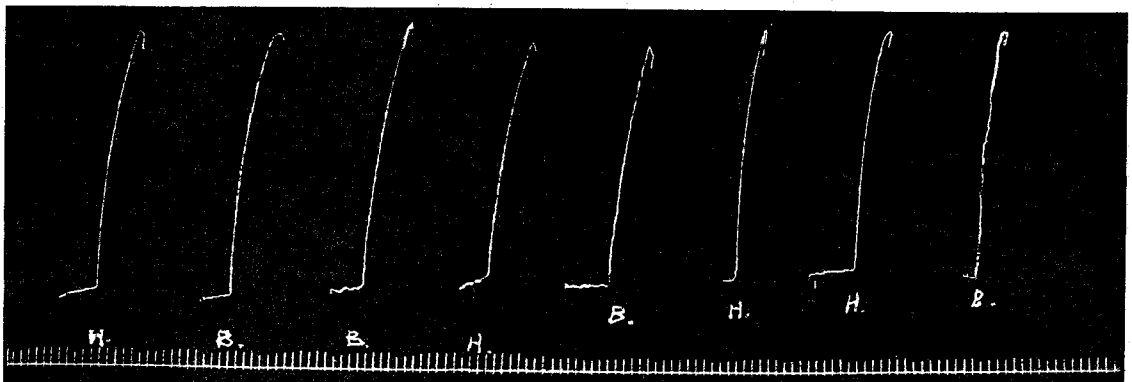


Fig. 1 モルモット腸管 (回腸。以下同じ) に Hist. と Ba. とを、交叉法方式を以て作用せしめた
場合の収縮 (H: Hist. 2×10^{-8} , B: Ba. 1.6×10^{-4}) (時記: 6 秒。以下同じ)

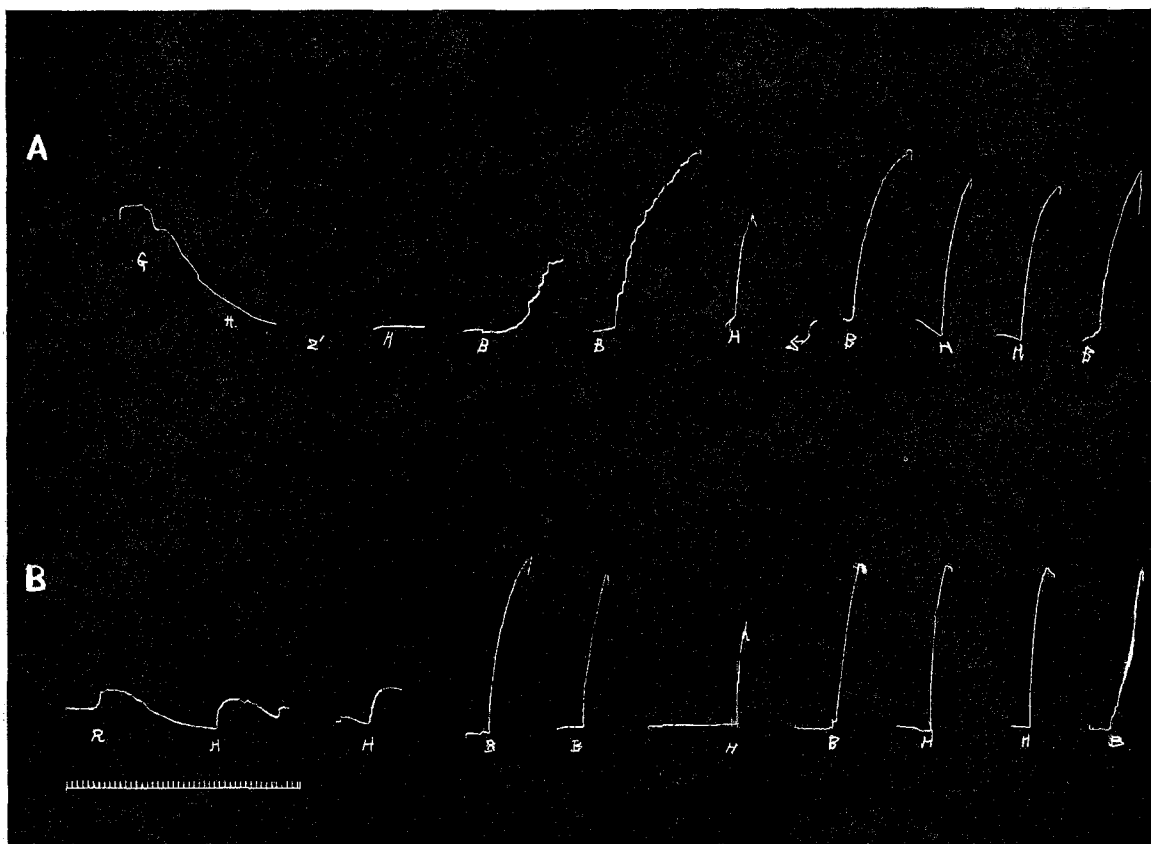


Fig. 2 G. 及び Rest. 先行時における, Hist. 及び Ba の作用態度 — 1 —

A. (G: 0.1 cc/cc, H: Hist. 2×10^{-8} , B: Ba 1.6×10^{-4})

B. (R: Rest. 2×10^{-7} , H: Hist. 2×10^{-8} , B: Ba. 1.6×10^{-4})

の Acetylcholine に対すると同程度の抑制作用を認めた。グリテールの Acetylcholine, Barium に対する抑制作用は、いずれも、Histamine に対する抑制作用よりも弱いものである。単一成分なる Restamine においても、Histamine に対してのみならず、Acetylcholine や Barium に対しても作用を示す⁴⁾ことから考察して、グリテールの作用は、その含有する多くの成分中、比較的限られた範囲の物質に由来するのではなからうか。本実験の Fig. 2 示すごとく Barium 作用の回復よりも Histamine 作用の回復の遅れる点、及び、Fig. 2 においてグリテール適用後の Histamine, Fig. 3(A, B)におけるグリテール適用後の Barium の作用発現の弱いことから推測して、抗 Barium 作用より抗 Histamine 作用が強いことが認められた。さらに Fig. 3(D)に示したごとく、Barium を量にした場合、 10^{-7} の Restmiane で完全に

抑制された。以上の実験成績から、グリテール水抽出液中の有効物質は単一のものである可能性も考えられる。このことに関しては、もちろん今後の研究にまたねばならぬが、今回の実験では最初の目的、すなわち、グリテール中に抗 Histamine 作用を有する物質が含まれていることを認めることができたのである。

V 結 語

グリテール成分中に抗 Histamine 性物質のあることを、Magnus 法により実証した。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わった小山良修教授に衷心より感謝の意を捧げるとともに、御助言を賜わった東大薬理江橋節郎教授並びに、御協力いただいた教室員の皆様に謝意を捧げる。

文 献

- 1) 藤永善作・吉田信一郎：薬学雑誌 63 489 (1943)
- 2) 神谷豪造：日本薬理学雑誌 53 190 (1957)

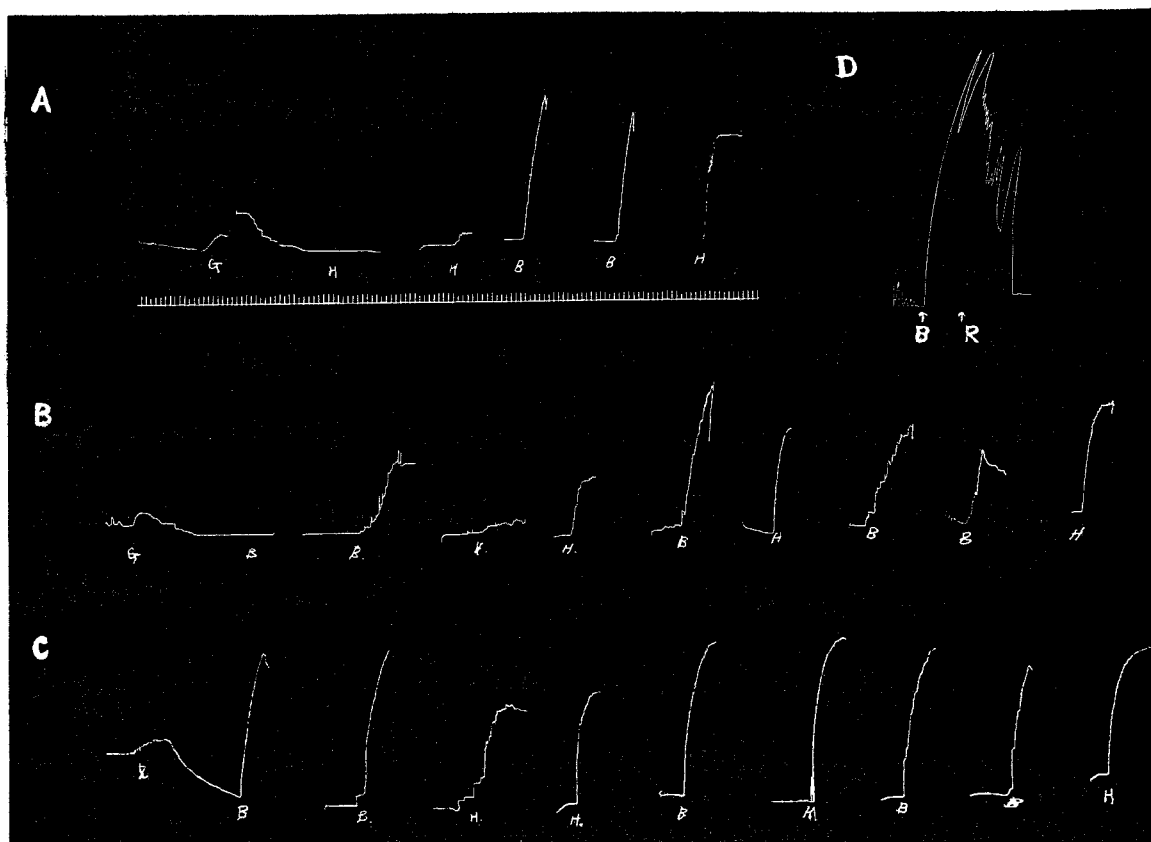


Fig. 3 G. 及び Rest. 先行における, Hist. 及び Ba の作用態度 - 2 -

A. (G.: 0.05 cc/cc, H: Hist 2×10^{-8} , B: Ba 1.6×10^{-4})

B. (G.: 0.1 cc/cc, H: Hist 2×10^{-8} , B: Ba 1.6×10^{-4})

C. (R: Rest 2×10^{-7} , H: Hist 2×10^{-8} , B: Ba 1.6×10^{-4})

D. (B: Ba 0.8×10^{-4} , R: Rest 2×10^{-7})

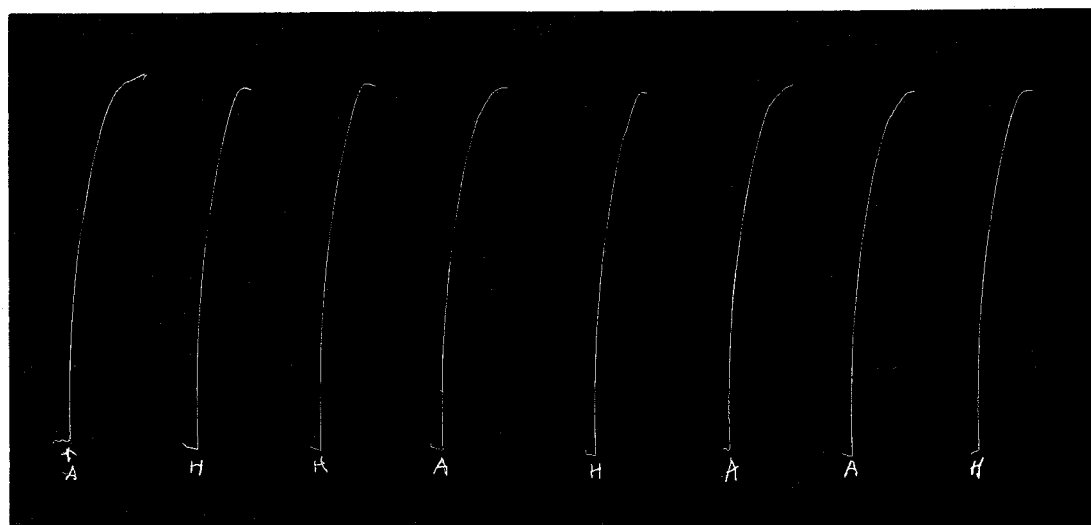


Fig. 4 モルモット腸管に Ach. 及び Hist. を, 交叉法方式を以て作用せしめた場合の収縮
(A: Ach 2×10^{-9} , H: Hist 2×10^{-8})

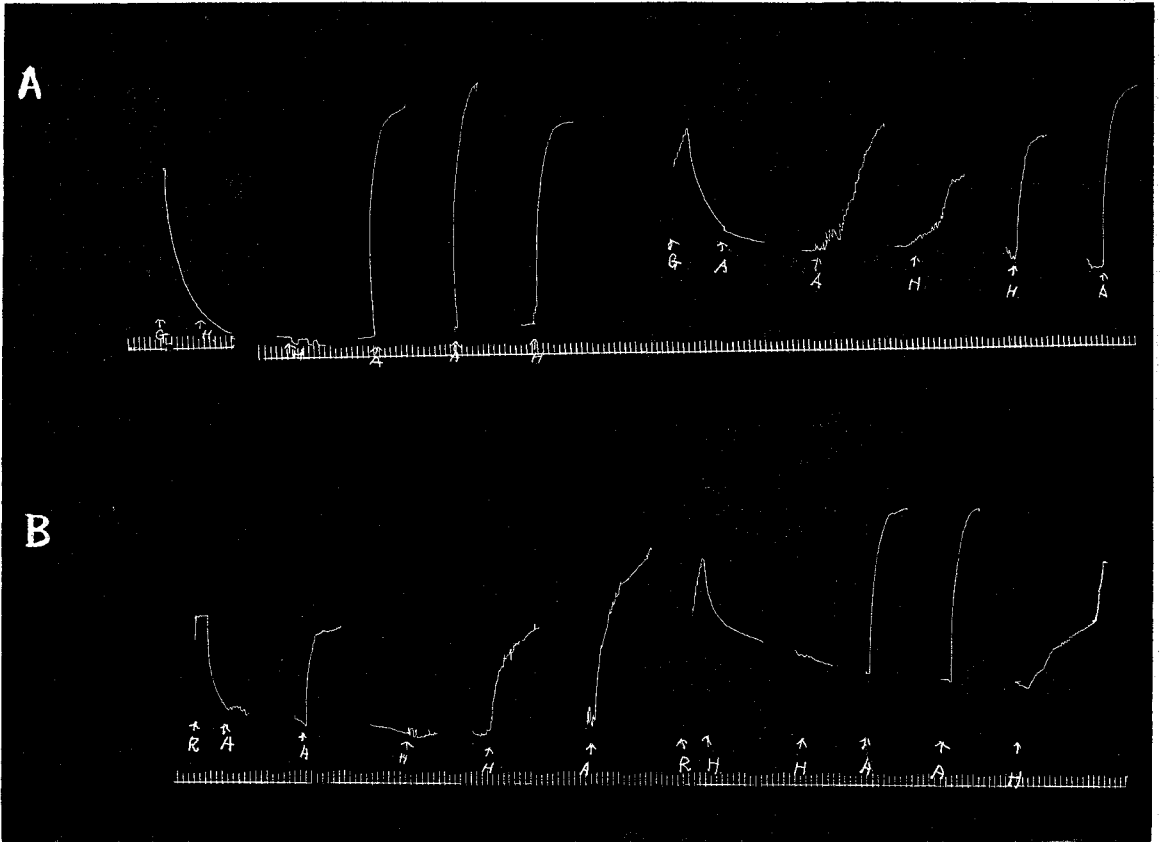


Fig. 5 G. 及び Rest. 先行時における, Ach. 及び Hist. の作用態度

A. (G : 0.1 μ cc/cc, A : Ach 2×10^{-9} H : Hist 2×10^{-8})

B. (R : Rest. 10^{-7} , A : Ach. 2×10^{-9} H : Hist. 2×10^{-8})

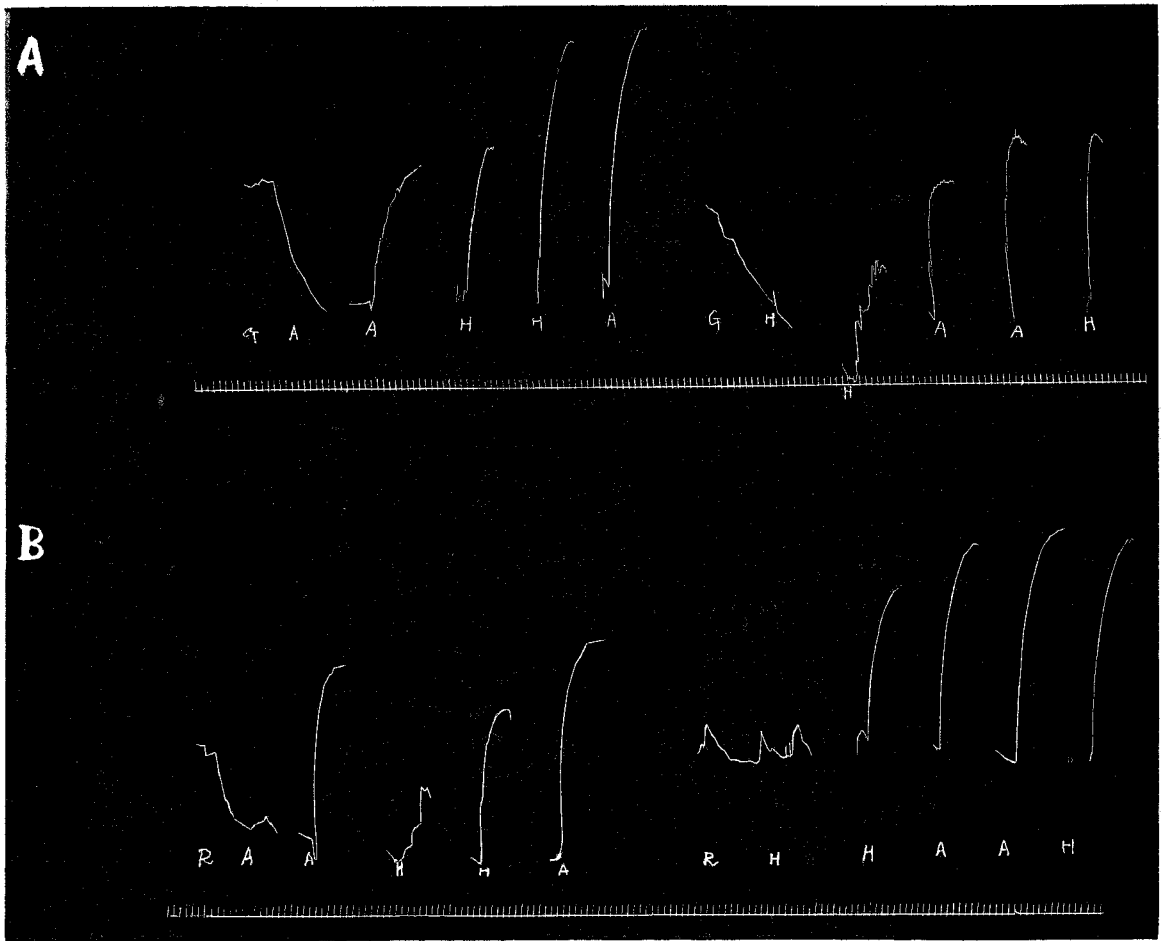


Fig. 6 G. 及び Rest 先行時における Ach. 及び Hist. の作用態度 (G. 及び Rest. が低濃度の場合)

A. (G : 0.05 cc/cc, A : Ach 2×10^{-9} , H : Hist. 2×10^{-8})

B. (R : 5×10^{-8} , A : Ach 2×10^{-9} H : Hist 2×10^{-8})

3) 薬学大全书補遺 10 149 (1953)

pharmacology, 157 (1955)

4) Barlow, R.B. : Introduction to chemical