

# キノリン誘導体クロロキンの消化器系機能に及ぼす 影響に関する研究

## 第 3 編

### 家兎消化管分泌に及ぼす作用に関する研究

岡山大学医学部第2内科 (主任: 平木 潔教授)

副 手 永 広 哲

[昭和 43 年 4 月 9 日 受稿]

#### 内 容 目 次

<p>I 緒 言</p> <p>II 実験材料ならびに方法</p> <p>1. 実験材料</p> <p>2. 実験方法</p> <p>1) 胃液分泌の観察方法</p> <p>2) 胆汁分泌の観察方法</p> <p>3) 胃液および胆汁中の磷酸クロロキンの測定法</p> <p>III 実験成績</p> <p>1. 胃液分泌に関する実験</p> <p>1) 基礎胃液分泌量および胃液酸度 (対照群)</p> <p>2) 胃液分泌に及ぼす磷酸クロロキンの影響</p> <p>i) 磷酸クロロキン 5mg/kg 投与群</p> <p>ii) 磷酸クロロキン 10mg/kg 投与群</p>	<p>3) 対照群とクロロキン投与群の比較</p> <p>4) 胃液中に排泄される磷酸クロロキンの濃度</p> <p>2. 胆汁分泌に関する実験</p> <p>1) 基礎胆汁分泌量 (対照群)</p> <p>2) 胆汁分泌に及ぼす磷酸クロロキンの影響</p> <p>i) 磷酸クロロキン 5mg/kg 投与群</p> <p>ii) 磷酸クロロキン 10mg/kg 投与群</p> <p>3) 対照群とクロロキン投与群の比較</p> <p>4) 胆汁中に排泄される磷酸クロロキンの濃度</p> <p>IV 総括ならびに考案</p> <p>V 結 語</p>
---	---

#### I. 緒 言

クロロキンが抗マラリア剤として合成<sup>1)</sup>されて以来, その適応疾患は広汎に拡大され, 関節リウマチ<sup>2)</sup>をはじめエリテマトーデス<sup>3)</sup>, 寄生虫疾患<sup>4)</sup>, 眼疾患<sup>5)</sup>, 腎疾患<sup>6)</sup> に使用されてきたが, 近年では気管支喘息<sup>7)</sup>, あるいはクロロキンの線維芽細胞抑制作用に着眼して開発された悪性腫瘍への臨床的応用<sup>9)</sup><sup>10)</sup>など, 治療に難渋する疾患に対し注目すべき効果をあげており, 今後期待するところの大きい薬物である。

かように多岐に亘る臨床応用と同時に, その作用機序の解明も可成り進んできたが, 従来クロロキンの薬理作用として知られているところは, 抗アセチルコリン作用<sup>11)</sup>, 抗ヒスタミン作用<sup>12)</sup>, 迷走神経遮断作用<sup>13)</sup>, 平滑筋弛緩作用<sup>12)</sup>などの他, 抗炎症作用

14), 抗アレルギー作用<sup>11)</sup>, 抗体不活性化作用<sup>14)</sup>, あるいは線維芽細胞抑制作用<sup>14)</sup><sup>15)</sup>などであるが, 未解決の点も多々あつて, 統一の見解の得られていない現状である。

一般に, クロロキン剤を使用するさいには, 長期間投与が推奨されているが, 諸種疾患において本剤を連用した場合, 副作用として胃腸症状の多いことが知られている。私はこの点に着目し, 前編においてのべたように, 胃腸管運動に及ぼすクロロキンの作用について研究を行い, 一過性の運動抑制作用を有することを認めたが, その作用機序は主として平滑筋への直接作用によるものであるとした。

Berliner<sup>16)</sup>によると, クロロキンを経口的に投与した場合, 投与後 5 日間経過してもなおその血漿中濃度は最高濃度の 53% を保持するといひ, 木村, 松浦<sup>17)</sup>は本剤の血漿中濃度は経口投与後 6 時間で最高

値を示し、24時間でもなお最高値の68%を示すという。

このように、クロロキンが消化管運動に対し抑制的に作用すること、および前述の薬理作用などから、本剤の1回投与で血漿中濃度が一定時間保持されるならば、消化管分泌に対しても何らかの影響を及ぼすことは当然予想されることである。本剤の消化管分泌に及ぼす作用については、加藤<sup>10)</sup>らの1症例における経験例があるが、未解決の問題である。そこで、本編では胃液分泌ならびに胆汁分泌を中心に、クロロキンの作用について研究を行い、同時に各分泌液中に排泄される濃度の推移についても調べたので報告する。

## II. 実験材料ならびに方法

### 1. 実験材料

体重 1.3~2.5kg の雄性白色家兔を一定期間同一条のもとに飼育し、実験当日より前2日間は絶食せしめて胃内容を空虚にしたものを用いた。

### 2. 実験方法

#### 1) 胃液分泌の観察方法

家兔を背位に固定し、25%滅菌ウレタン水溶液を大腿部皮下に注射し、約30分間家兔が鎮静するのを待つて、心窩部正中線上を約5cmの長さの開腹し、胃瘻法に準じ、幽門輪より約1cm尾側で十二指腸前壁に小切開を加え、これより滅菌した20cmの長さの7号ネラトンを通し胃腔内に約2~3cm挿入し、滅菌絹糸で幽門輪部外側から強刺激を与えぬように軽く、しかも十分に結紮してネラトンを固定し、胃液は全てネラトンを介して外部へ排泄するようにした。また、胃の解剖学的位置より考えて、胃液が胃腔内に貯溜するのをできるだけ防ぐために、家兔の体軀を背位より約30度傾斜せしめて左側高位にし、ネラトンは胃より低位置に保ち、分泌された胃液は自然に外部へ流出するようにした。ついで、腹壁を軽く引き寄せて2針縫合し、腹腔内の乾燥するのを防いだ。これらの処置完了後、まずネラトンの先端より注射器で軽く吸引し前液を排泄除去した後に、胃液はネラトンより自然に流出せしめることにより、10分間分割採取法で経時的に試験管内に採取したが、一の試験管より次の試験管に移す場合には、ネラトンの先端より注射器で吸引し胃腔内に残留する胃液を採取した。採取した胃液について分泌量および遊離塩酸度を測定した。酸度はTöpfer-Michaelis 酸度測定法によつた。

#### 2) 胆汁分泌の観察方法

家兔は前項にのべたと同様の前処置の後に、心窩部正中線に沿つて約2cm右側で約5cmの長さの開腹し、以下の操作を行つた。すなわち、幽門より数cm尾側において十二指腸壁を牽引し、総胆管を約1cmの長さだけ剝離露出せしめて、胆管十二指腸開口部より約0.5cm離れた点で胆管前壁を縦軸方向に約2mmの長さの小切開を加え、この開口部を通して外径2mm、内径1.2mm、長さ約30cmの半透明の滅菌ビニール管を胆嚢の方向へ約1cm挿入し、滅菌縫合糸で一つは総胆管外側よりビニール管と一緒に結紮し、一つは十二指腸壁近傍で総胆管を結紮した。この方法で肝臓胆汁および胆嚢胆汁の排泄は全てビニール管を通して外方へ導かれるようにした。この操作終了後、腹壁を2針縫合して閉鎖した。また、ビニール管の開放端は家兔の体位より低位置に保ち、胆汁の自然流出を容易ならしめ、10分間分割採取法で持続的に試験管内に採取し、分泌量を測定した。

#### 3) 胃液および胆汁中の磷酸クロロキン測定法

前述の方法で経時的に胃液あるいは胆汁を採取しつつ、5%磷酸クロロキン水溶液(レゾリン注射液、バイエル)の所要量を耳静脈内に約3分間を要して注射し、注射開始直後より一定間隔の時間に採取された試料について、Brodie<sup>19)</sup>の方法によりクロロキンの定量を行つた。

すなわち、採取された試料はヘプタン30ccを入れた有栓瓶にその一定量を取り、等量の1/10 N-苛性ソーダを加え、30分間振盪して、クロロキンを抽出した後、ヘプタン層25ccを1/10 N-苛性ソーダ50ccを入れた分液ロートに移し、5分間振盪洗滌することを3回繰り返す。ついでヘプタン層20ccを有栓遠沈管に移し、1/10 N-塩酸6ccを加えて振盪し、クロロキンを塩酸層に移行せしめて遠心分離し、塩酸層5ccを螢光管にとり、1/2 N-苛性ソーダ1.0cc、pH 9.5緩衝液1.5ccおよび中和された5%塩酸システイン0.5ccを加え充分に振盪混和し、30分間放置してから、水銀燈照射装置で3時間紫外線照射の後に、Colemann 螢光光度計にて測定を行つた。

## III. 実験成績

### 1. 胃液分泌に関する実験〔表1〕〔図1〕

1) 基礎胃液分泌量および胃液酸度(対照群)  
家兔 No 1~5 について胃液を採取し以下に示す

〔表 1〕 胃液分泌量及び遊離塩酸度

対 照 群

胃液						
家兔 No.	体重	I	II	III	IV	
1	2.1kg	Vol.	3.35	1.23 (36.7)	1.90 (56.7)	1.53 (45.6)
		F-HCl	92.5	76.5 (82.9)	52.6 (56.8)	68.6 (74.1)
2	1.8 "	Vol.	17.45	3.90 (22.3)	2.21 (12.6)	1.84 (10.5)
		F-HCl	70.0	60.0 (85.7)	53.2 (76.0)	50.0 (71.4)
3	2.3 "	Vol.	33.97	8.58 (25.2)	4.83 (14.2)	3.66 (10.7)
		F-HCl	90.0	105.0 (116.0)	97.5 (108.0)	100.0 (111.0)
4	1.3 "	Vol.	1.98	1.17 (59.0)	0.96 (40.8)	0.70 (35.3)
		F-HCl	56.6	45.0 (79.5)	53.2 (97.5)	30.0 (53.0)
5	1.3 "	Vol.	7.77	2.58 (32.7)	2.80 (35.5)	2.19 (27.8)
		F-HCl	75.0	61.5 (82.0)	60.0 (80.0)	75.0 (100.0)
平均	Vol.	12.90	3.49 (27.0)	2.54 (19.6)	1.98 (15.3)	
		F-HCl	76.8	69.6 (90.6)	63.3 (82.4)	64.7 (84.2)

Chl. d. p. 5mg/kg 投与群

胃液						
家兔 No.	体重	I	II	III	IV	
6	1.5kg	Vol.	4.00	1.46 (36.5)	1.18 (29.5)	2.34 (58.5)
		F-HCl	78.2	76.9 (98.3)	70.0 (89.5)	65.0 (83.1)
7	1.5 "	Vol.	17.62	7.36 (41.7)	3.60 (20.4)	2.08 (11.7)
		F-HCl	120.0	118.0 (98.3)	100.5 (83.7)	103.2 (85.8)
8	2.0 "	Vol.	18.04	6.88 (38.1)	2.84 (15.7)	2.89 (16.0)
		F-HCl	80.0	92.0 (115.0)	82.0 (102.5)	80.0 (100.0)
9	1.7 "	Vol.	5.69	6.09 (107.0)	4.30 (75.5)	4.64 (81.5)
		F-HCl	70.0	86.0 (122.0)	90.0 (128.5)	92.0 (131.4)

10	2.0 "	Vol.	3.64	3.84 (105.5)	2.87 (78.8)	2.12 (58.2)
		F-HCl	62.5	57.5 (92.0)	60.0 (96.0)	50.0 (80.0)
平均	Vol.	9.80	5.12 (52.2)	2.95 (30.1)	2.81 (28.6)	
		F-HCl	82.1	86.0 (104.7)	80.5 (98.0)	78.0 (95.0)

Chl. d. p. 10mg/kg 投与群

胃液						
家兔 No.	体重	I	II	III	IV	
11	1.5kg	Vol.	16.15	7.73 (47.9)	4.09 (25.3)	3.58 (22.1)
		F-HCl	115.0	105.0 (91.3)	92.5 (80.4)	80.0 (69.5)
12	1.6 "	Vol.	13.63	5.95 (43.6)	3.73 (27.2)	2.51 (18.4)
		F-HCl	72.0	84.9 (112.0)	95.0 (131.9)	91.1 (126.9)
13	1.6 "	Vol.	21.65	7.40 (34.1)	3.11 (14.3)	2.19 (10.1)
		F-HCl	80.0	100.0 (125.0)	105.0 (131.0)	100.0 (125.0)
14	1.5 "	Vol.	26.00	8.17 (31.0)	1.35 (5.1)	1.33 (5.1)
		F-HCl	95.0	107.5 (113.0)	109.3 (115.0)	108.3 (114.0)
15	1.6 "	Vol.	11.10	6.23 (56.1)	4.01 (36.1)	2.06 (17.6)
		F-HCl	100.0	100.0 (100.0)	90.0 (90.0)	88.4 (88.4)
平均	Vol.	17.70	7.09 (40.0)	3.25 (18.3)	2.33 (13.1)	
		F-HCl	92.4	99.4 (107.5)	98.3 (106.3)	93.5 (101.1)

1. 胃液量 (Vol.) 単位 cc

胃液遊離塩酸 (F-HCl), 単位 mEq/l

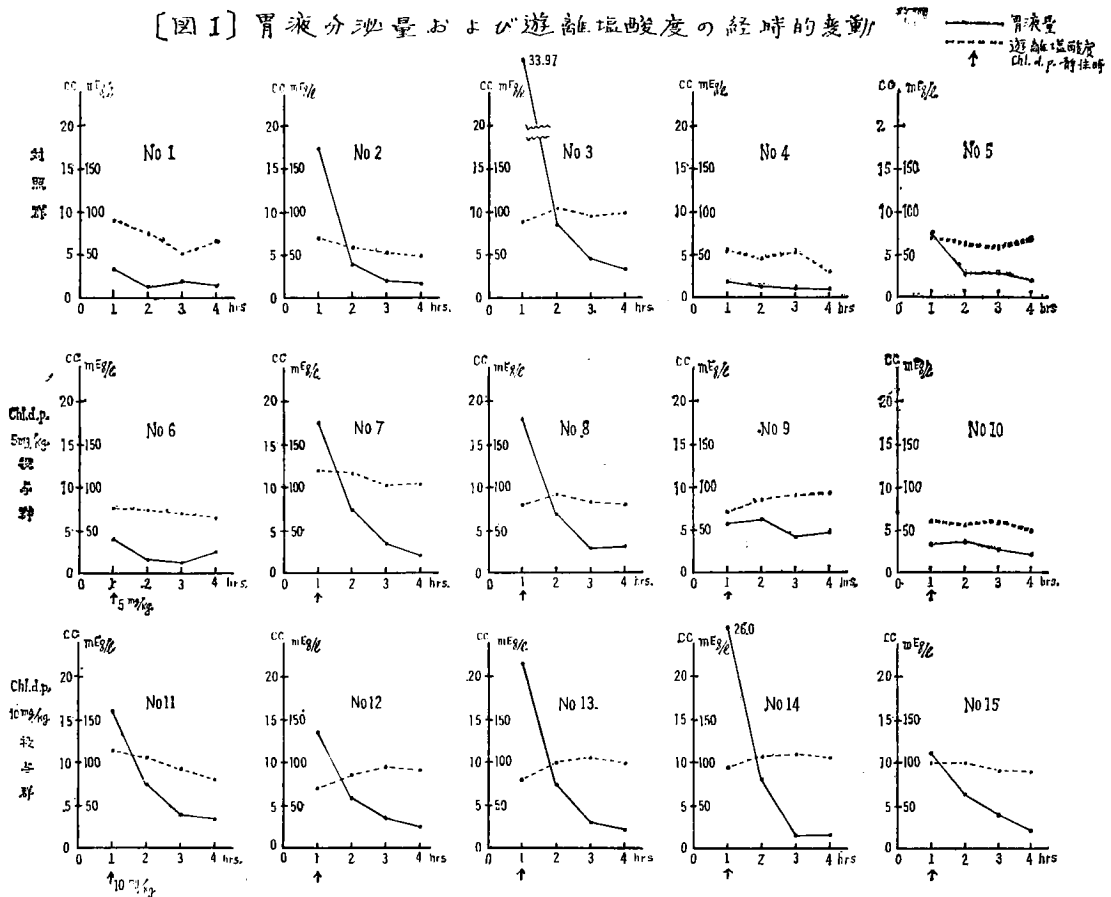
( ) 内数値は胃液 I に対する Vol. 及び F-HCl の比率 (%)

2. 第 1 時間胃液 (I) 採取後 Chl. d. p. を静注

成績を得た。

胃液を持続的に採取した場合、分泌量はいずれの家兔においても採取開始後短時間内では多く、時間を経るにつれて最初急速に減少し、ついで徐々に減少する態度をとった。かかる胃液採取を連続 4 時間行つたところ、胃液分泌は徐々に減少するが、4 時間後にも分泌は存続しており、分泌量を 1 時間間隔

〔図1〕胃液分泌量および遊離塩酸度の経時的変動



で総計するならば、採取開始後第1時間に分泌された胃液（以後胃液Iと仮称する）の量が最も多く、1.98~33.97cc/hrで個体差が大きく、5例平均分泌量は12.90cc/hrであった。胃液Iに続く第2時間の胃液（胃液IIと仮称する）の平均分泌量は3.49cc/hrであり減少が著しく、第3時間の胃液（胃液IIIと仮称する）のそれは2.54cc/hr、同様に第4時間の胃液（胃液IVと仮称する）では1.98cc/hrであった。胃液Iの分泌量に対する胃液II, III, IVの分泌量の比率を百分率で表わす（以後分泌率と称する）ならば、平均分泌量に関して胃液II27.0%, 胃液III19.6%, 胃液IV15.3%であり、経時的に分泌率の低下することを認めた。

つぎに10分間分割採取法において、各試験管内に得られた胃液量を測定した後に、胃液I~IVを夫々別のビーカーに集め軽く振盪して混和し、約2ccをとり遊離塩酸度を測定した。その結果、家兎No. 3を除く他の4例ではいずれも胃液Iの酸度が最も高く、胃液II, III, IVではIに比し低い値を示した。す

なわち、胃液Iの遊離塩酸度は56.6~92.5mEq/l（平均76.8mEq/l）であり、胃液IIでは45.0~105.0mEq/l（平均69.6mEq/l）であり、その内わけはNo. 3を除き他の4例では全て酸度の低下を示した。以下、各胃液の平均遊離塩酸度は胃液III63.3mEq/l, 胃液IV64.7mEq/lを示し、家兎個体によって軽度の上下はあるが、全般的には時間の経過と共に酸度の低下することを認めた。

以上より、対照群では持続的に胃液を採取した場合、分泌量、遊離塩酸度の両者とも徐々に低下を示したが、分泌量の減少の程度が著しく、殊に胃液Iから胃液IIへの減少が著明であり、酸度の低下とは平行関係を示さないことがわかった。

2) 胃液分泌に及ぼす磷酸クロロキンの影響

i) 磷酸クロロキン5mg/kg投与群

家兎No. 6~10を用い、胃液を1時間採取した直後に磷酸クロロキン（以後Chl. d. p.と略す）5mg/kgを約3分間を要して徐々に耳静脈内に注射した。胃液採取はChl. d. p.を注射後も継続して行

い、本剤の胃液分泌に及ぼす影響を観察した。

その結果、5例中3例(No. 6, 7, 8)では対照群と同様に胃液Ⅰ～Ⅳのうち胃液Ⅰの分泌量が最も多く、Chl. d. p. 投与後1時間の分泌量すなわち、胃液Ⅱの分泌量は著しく減少しており、分泌率は36.5～41.7%であった。しかるに、他の2例(No. 9, 10)では胃液Ⅰの分泌量は夫々5.69, 3.64 cc/hrであるに対し、胃液Ⅱの分泌量は夫々6.09, 3.84 cc/hrで、従つて分泌率は夫々107, 105%であり、むしろ軽度分泌増加が認められた。胃液Ⅲ, Ⅳでは5例とも分泌量は再び低下を示した。

以上5例における平均分泌量および分泌率は、胃液Ⅰ 9.80 cc/hr, 胃液Ⅱ 5.12 cc/hr, 52.2%, 胃液Ⅲ 2.95 cc/hr, 30.1%, 胃液Ⅳ 2.81 cc/hr, 28.6%であり、分泌量は経時的に低下を示した。

つぎに、遊離塩酸度は胃液Ⅰでは62.5～120 mEq/l (平均 82.1 mEq/l) であり、胃液Ⅱの酸度はNo. 6, 7, 10 では対照群と同様に低下しており、ひき続き胃液Ⅲ, Ⅳでも徐々に低下を示したが、No. 8, 9の2例では胃液Ⅰの酸度が夫々80.0, 70.0 mEq/lであるに対し、胃液Ⅱの酸度は夫々92.0, 86.0 mEq/lと上昇しており、続いて胃液Ⅲ, Ⅳでも胃液Ⅰに比し略同程度か、軽度の上昇を示した。すなわち5例中3例では対照群と同様に酸度は経時的に低下したが、2例ではChl. d. p. 投与後1時間の胃液はむしろ軽度の酸度上昇を示した。

また、酸度の5例平均値は胃液Ⅱ 86.0 mEq/l, 胃液Ⅲ 80.5 mEq/l, 胃液Ⅳ 78.0 mEq/l であり、胃液Ⅱにおいて軽度の上昇を示し以後再び低下したが、その変動は僅少であった。

以上より、分泌量および酸度の変動は平行関係を示さず、特にChl. d. p. 投与後に酸度は軽度上昇する場合のあることを認めた。

#### ii) 磷酸クロロキン 10mg/kg 投与群

家兔 No. 11～15 を用い、基礎胃液を1時間採取した後、Chl. d. p. 10mg/kg を約5分間を要して注射し、胃液分泌および胃液酸度に及ぼす影響を調べた。

いずれの家兔も胃液分泌量は採取開始後経過時間の短いほど多く、時間を経るに従い分泌量は減少した。Chl. d. p. 投与後も同様の態度を示した。すなわち、胃液Ⅰは11.10～26.00 cc/hr (平均 17.70 cc/hr) であり、胃液ⅡすなわちChl. d. p. 投与後1時間の平均分泌量は7.09 cc/hr で胃液Ⅰに比し40%に著減しており、胃液Ⅲのそれは3.25 cc/hr で更

に減少を示し、胃液Ⅳは2.33 cc/hr であり従つて平均分泌率は胃液Ⅲ18.3%, 胃液Ⅳ13.1%であった。

つぎに遊離塩酸度は、家兔 No. 11 では胃液Ⅰが最も高く115.0 mEq/l, 胃液Ⅱは105.0 mEq/l と軽度低下し、胃液Ⅲ, Ⅳでもひき続き低下を示したが、家兔 No. 12, 13, 14 では胃液Ⅰの酸度は夫々72.0, 80.0, 95.0 mEq/l であるに比し、胃液Ⅱの酸度は夫々84.9, 100.0, 107.5 mEq/l と酸度は上昇しており、更に胃液Ⅲ, Ⅳでもひき続き高値を示した。No. 15 では胃液Ⅰ, Ⅱはともに100 mEq/l であり、胃液Ⅲ, Ⅳにおいて軽度の低下を示した。

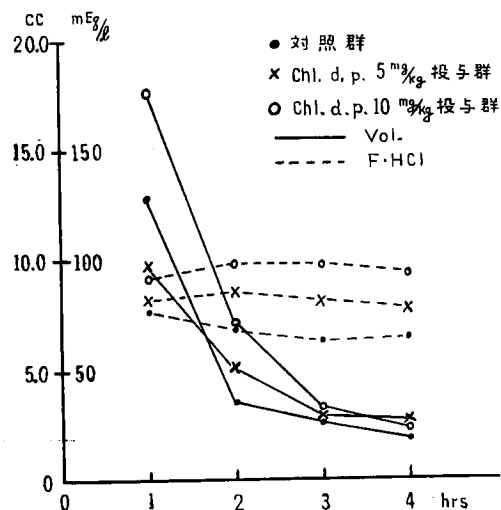
以上5例の平均酸度は胃液Ⅰ 92.4 mEq/l, 胃液Ⅱ 99.4 mEq/l, 胃液Ⅲ 98.3 mEq/l, 胃液Ⅳ 93.5 mEq/l であり、胃液Ⅱ以降では胃液Ⅰに比し酸度上昇を示した。従つて、胃液分泌量は5例とも胃液Ⅰが最も多く、胃液Ⅱでは著明に減少し、以後更に減少するが、遊離塩酸度は5例中3例ではChl. d. p. 投与後上昇しており、胃液Ⅱで酸度の低下したのは5例中1例のみであった。

#### 3) 対照群とクロロキン投与群の比較

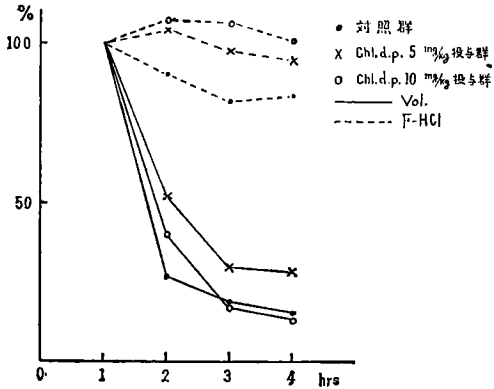
(図2, 3)

対照群では5例中4例は胃液分泌量の経時的減少とともに、遊離塩酸度も徐々に低下しており、他の1例は分泌量は著明に減少したが酸度の変動は軽度であった。5 mg/kg 投与群では投与後1時間の酸度は軽度上昇するものが5例中2例にあり、他の3例は投与後も対照群と同様に酸度の低下がみられた。10 mg/kg 投与群では5例中全例において分泌量は

(図2) 胃液分泌量及び遊離塩酸度  
(5例平均)



〔図3〕 胃液及び遊離塩酸分泌率 (5例平均)



毎時減少したが、酸度は5例中3例において投与後に上昇した。

以上3群について各群5例の平均値を比較すると、いずれの群においても胃液Ⅰの分泌量が最も多く、ついで胃液Ⅱの分泌量は急激に減少し、続いて胃液Ⅲ、Ⅳでは比較的緩徐に減少した。遊離塩酸度については、Chl. d. p. 投与群は対照群と異り、投与後

1時間の酸度は上昇しており、10mg/kg 投与群では胃液Ⅲ、Ⅳの酸度も胃液Ⅰより高値を呈した。対照群では毎時酸度は低下しており、対照群とChl. d. p. 投与群では酸度の開きが時間とともに大となった。比較を容易にするために、各群の5例平均値につき胃液Ⅰの分泌量および酸度に対する胃液Ⅱ、Ⅲ、Ⅳのそれらを百分率で示すと、まず分泌量では各群とも毎時同程度の分泌率でもつて減少しており、殊に胃液Ⅳの分泌率は各群において略同値を呈した。遊離塩酸度では、Chl. d. p. 投与群は対照群に比し高い酸分泌を示しており、かつ殆ど経時的な酸度の低下もみられなかつたが、対照群では経時的に低下する傾向がみられた。5mg/kg、10mg/kg 投与群の間には著明な差はみられなかつた。

4) 胃液中に排泄される磷酸クロロキンの濃度

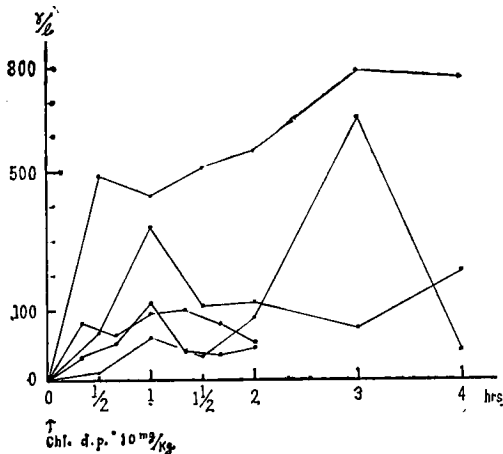
〔表2〕〔図4〕

Chl. d. p. 10mg/kg を耳静脈内に注射した5羽の家兎 No. 11~14, 16 について、10分間分割採取法で得た胃液のうち約1cc前後の量を試料として、前述の方法により胃液中に含有される Chl. d. p. の量を測定した。試料とした胃液は、Chl. d. p. 静注後

〔表2〕 磷酸クロロキン胃液中濃度 (γ/l)

家 兎	No.	体重	注 射 後 経 過 時 間 (時)									
			1/3	1/2	2/3	1	1-1/3	1-1/2	1-2/3	2	3	4
	14	1.5kg	32.4		50.4	113.4	43.2		36.0	48.0		
	13	1.6 "	81.0		66.6	99.0	100.0		80.0	51.4		
	12	1.6 "		72.0		320.0		102.0		108.0	79.2	205.8
	11	1.5 "		7.2		61.2		39.9		90.0	659.8	43.2
	16	2.0 "		495.0		432.0		504.0		558.0	792.0	774.0

〔図4〕 胃液中濃度



20分間隔で2時間までのものを用いた場合と30分間隔で2時間まで、ついで3、4時間後の胃液について測定した場合とがある。

その結果、Chl. d. p. は静注後20分ですでに胃液中に現われ、32.4~81.0γ/lの濃度で存在し、1時間後には著しく濃度は上昇し 61.2~432γ/l を示した。2時間後には 48.0~558.0γ/l であり、3時間後には2例では夫々 659.8, 792.0γ/l に上昇して最高濃度を呈した。しかし、これら5例におけるChl. d. p. の濃度測定値は較差が大で、その推移は一定の傾向を示さなかつた。

2. 胆汁分泌に関する実験〔表3〕〔図5〕

1) 基礎胆汁分泌量 (対照群)

家兎 No. 17~21 を用い、前述の方法で胆汁を採

〔表3〕 胆汁分泌量

対 照 群

胆汁		I	II	III	IV
家兔No.	体重				
17	1.6 kg	7.37	7.54 (102.3)	6.52 (88.4)	5.58 (75.7)
18	2.5 "	9.37	8.04 (85.8)	7.55 (80.5)	7.20 (76.8)
19	2.0 "	9.09	5.74 (63.1)	4.60 (56.0)	4.76 (52.3)
20	1.5 "	4.62	3.25 (70.3)	3.19 (69.6)	3.33 (72.0)
21	1.5 "	12.27	8.33 (67.8)	5.34 (43.5)	3.83 (31.2)
平 均		8.54	6.58 (77.2)	5.44 (63.7)	4.94 (57.8)

Chl. d. p. 5mg/kg 投与群

胆汁		I	II	III	IV
家兔No.	体重				
22	1.7 kg	7.52	7.48 (99.6)	6.70 (89.0)	4.17 (55.4)
23	1.7 "	9.05	8.33 (92.0)	7.58 (83.7)	8.13 (89.8)
24	1.6 "	5.53	4.01 (72.5)	2.36 (42.6)	0.45 (8.1)

25	1.7 "	5.20	4.95 (95.1)	5.42 (104.2)	5.64 (108.4)
26	1.6 "	7.51	6.47 (86.1)	5.74 (76.4)	6.65 (88.5)
平 均		6.96	6.24 (89.6)	5.56 (79.8)	5.00 (71.8)

Chl. d. p. 10mg/kg 投与群

胆汁		I	II	III	IV
家兔No.	体重				
27	1.6 kg	9.71	6.15 (63.3)	3.63 (37.3)	2.86 (29.4)
28	1.5 "	6.03	3.75 (62.1)	3.63 (60.0)	3.02 (50.0)
29	1.7 "	5.66	4.70 (83.0)	4.79 (84.6)	6.13 (108.2)
30	2.5 "	11.26	9.40 (83.4)	9.62 (85.4)	8.68 (77.0)
31	1.8 "	8.02	7.30 (91.0)	5.82 (72.5)	5.38 (73.3)
平 均		8.13	6.26 (76.9)	5.49 (67.6)	5.31 (65.3)

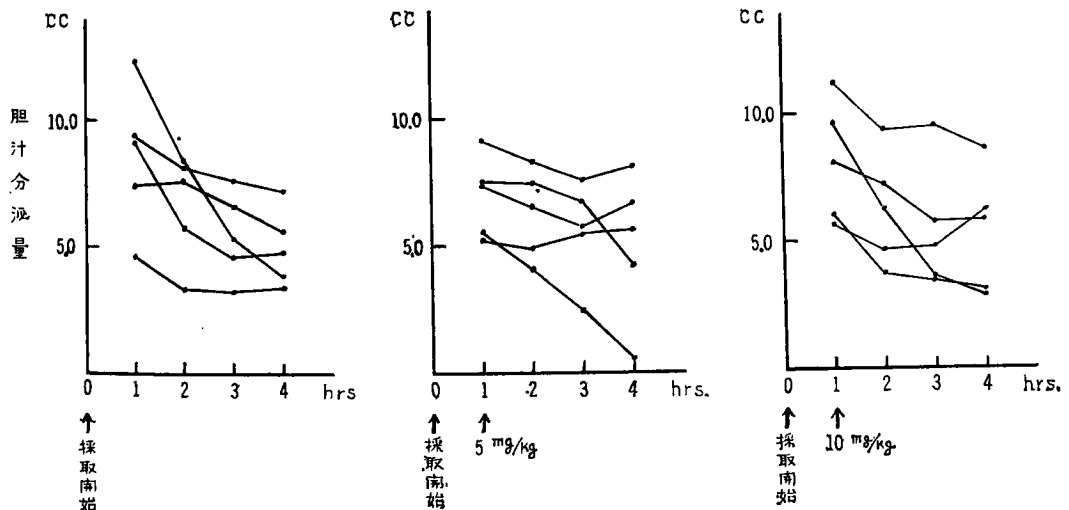
1. 単位 cc. ( ) 内数値は第1時間分泌量に対する比率 (%)
2. 第1時間胆汁 (I) 採取後 Chl. d. p. を静注

〔図5〕 胆汁分泌量の経時的変動

対 照 群

Chl. d. p. 5mg/kg 投与群

Chl. d. p. 10mg/kg 投与群



取したところ、10分間分泌量は採取開始後時間の経過とともに徐々に減少することを認めた。各1時間単位の分泌量を集計すると、第1時間に分泌された胆汁(以後胆汁Iと仮称する)の量は4.62~12.27 cc/hr(平均8.54 cc/hr)であつた。第2時間に分泌された胆汁(以後胆汁II、以下第3、4時間のそれらを胆汁III、IVを仮称する)の量は比較的急激に減少し、平均6.58 cc/hrであり、胆汁III、IVでは夫々平均5.44 cc/hr、4.94 cc/hrであつた。胆汁Iの平均分泌量に対する胆汁II、III、IVの平均分泌量の比率(以後分泌率と称する)は夫々77.2%、63.7%、57.8%であつた。

2) 胆汁分泌量に及ぼす磷酸クロロキンの影響

i) 磷酸クロロキン 5 mg/kg 投与群

家兔 No. 22~26 について胆汁を1時間採取した後、5 mg/kg を約3分間を要して静注し、引き続き胆汁を採取したところ、胆汁Iの分泌量は5.20~9.05 cc/hr(平均6.96 cc/hr)であり、Chl. d. p. 投与後1時間の分泌量すなわち胆汁IIの平均分泌量は6.24 cc/hrと減少し、続いて胆汁III、IVでは夫々5.56 cc/hr、5.00 cc/hrであつた。胆汁Iの平均分泌量に対する胆汁II、III、IVのその分泌率は夫々89.6%、79.8%、71.8%であり、徐々に分泌量の減少することを認めた。

ii) 磷酸クロロキン 10 mg/kg 投与群

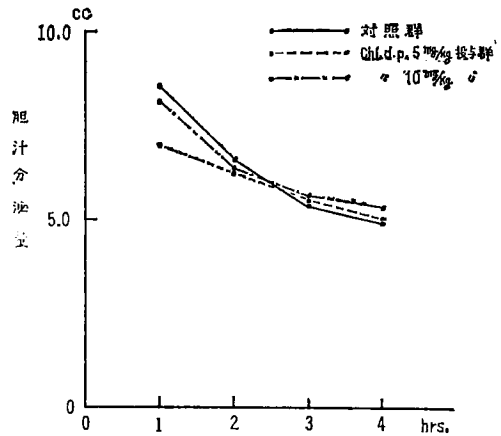
家兔 No. 27~31 について同様の方法で10 mg/kg を注射して胆汁分泌に及ぼす影響を検討した結果、胆汁Iの分泌量は5.66~11.26 cc/hr(平均8.13 cc/hr)で最も多く、Chl. d. p. 投与後1時間の胆汁分泌量、すなわち胆汁IIでは平均6.26 cc/hrであり、胆汁III、IVの平均分泌量は夫々5.49 cc/hr、5.31 cc/hrであり、分泌率は胆汁II 76.9%、III 67.6%、IV 65.3%であつた。

3) 対照群とクロロキン投与群の比較

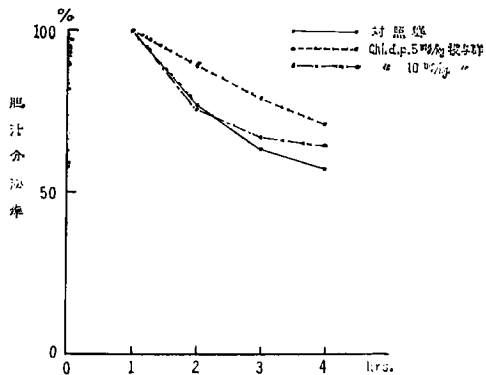
〔図6, 7〕

以上の結果を比較すると、5例平均分泌量は、5 mg/kg 投与群では胆汁Iの分泌量が対照群、10 mg/kg 投与群に比しやや少量であるが、胆汁II、III、IVの平均分泌量は3群とも略同量であつた。また、いずれの群も分泌量は経時的に減少しており、胆汁Iの平均分泌量に対する胆汁II、III、IVの分泌率は対照群、10 mg/kg 投与群では略同値を呈したが、5 mg/kg 投与群では胆汁II、III、IVはともに他の2群に比しやや高率を示した。これは、5 mg/kg 投与群では胆汁Iの平均分泌量が他の2群

〔図6〕 5例平均胆汁分泌量



〔図7〕 5例平均胆汁分泌率



に比しやや少量のためであり、胆汁II、III、IVの分泌量が他の2群と略同量であることから、5 mg/kg 投与群において胆汁分泌が刺激されたものではないといえよう。以上の所見からすれば、胆汁分泌量に関しては各群において略同等の分泌態度を示しており、Chl. d. p. 投与による変化は認めなかつたといえる。

4) 胆汁中に排泄される磷酸クロロキンの濃度

〔表4〕〔図8〕

家兔 No. 27~31 について、10 mg/kg を静注した後胆汁中に排泄される Chl. d. p. の濃度を測定した。胆汁採取を開始し1時間経過後 Chl. d. p. を投与し、その後 1/2, 1, 1 1/2, 2, 3, 4 時間に採取した胆汁の1 cc 前後の量を試料として、これに含有する Chl. d. p. の量を測定した。

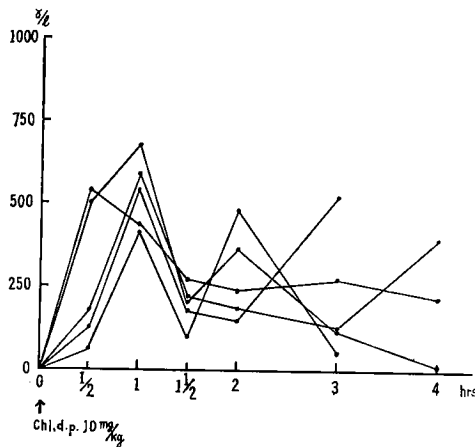
Chl. d. p. 投与後 1/2 時間の濃度は 56.2~540.0 7/1 (平均 282.37/1) であり、1 時間後には 412.5



〔表4〕 磷酸クロロキン胆汁中濃度 (7/1)

家 兎		注 射 後 経 過 時 間 (時)					
No.	体 重	1/2	1	1 1/2	2	3	4
27	1.6 kg	540.0	437.1	276.0	243.0	273.6	216.0
28	1.5 "	181.0	592.6	222.0	186.9	127.5	390.8
29	1.7 "	507.6	673.7	201.6	367.2	124.0	10.8
30	2.5 "	126.9	540.0	180.0	151.2	522.0	
31	1.8 "	56.2	412.5	100.0	486.0	52.3	
平 均		282.3	531.1	195.9	286.8	219.8	205.8

〔図8〕 胆汁中濃度



~673.77/1 (平均 531.17/1) で最高値を示し、以後各測定時における平均濃度は 1 1/2 時間後に 195.97/1 でやや低下を示し、2 時間後には 286.87/1、3 時間後には 219.87/1 であった。また 3 例については 4 時間後に 205.87/1 であった。すなわち、胆汁中濃度の推移は耳静脈内注射後急速に上昇し、1 時間後に最高濃度に達し、ついで徐々に下降するが、4 時間後にもなお最高濃度の約 1/2 の濃度を示すことがわかった。

#### IV 総括ならびに考按

磷酸クロロキンを諸種疾患に連用したさいに、副作用として胃腸症状の多いことは既によく知られた事実であるが<sup>20)21)22)23)</sup>、私は前編において胃運動および腸運動に及ぼす本剤の作用について研究し、いずれの運動に対しても抑制作用を及ぼすことを報告した。ところで、本剤の消化管分泌に及ぼす作用に関しては、加藤<sup>18)</sup>らの胃液酸度に関する言及があるのみで、現在までのところ、報告例が見当たらない。

そこで、本編においては胃液分泌ならびに胆汁分泌に及ぼす作用について研究を行った。

生理学によれば、壁細胞は常に一定濃度の塩酸を分泌しているといわれ、Hollander<sup>24)</sup> は 165 mEq/l、Ivy-Grossman<sup>25)</sup> は 159 mEq/l の塩酸を分泌するという。しかし、実際に胃液中の遊離塩酸を測定した場合、このような高値を得ることはなく、大井<sup>26)</sup>の実験によると、食餌、唾液、食道粘液あるいは十二指腸液などの胃液塩酸に緩衝する因子を除いた全胃液における純胃液についても、その遊離塩酸度は平均 96 mEq/l (最高 149 mEq/l) であった。この理由は、胃液分泌は壁細胞成分、すなわち塩酸と、非壁細胞成分よりなっており、後者は通常塩酸に緩衝して胃液酸度を低下せしめるからであるとしている。

私の実験における胃液採取法では、胃液を連続 4 時間以上採取するために、開腹創を小さくして家兎の手術による侵襲を少くし、基礎胃液分泌に障害を来さぬべくできるだけ生理的状态に近くするために、食道の閉鎖あるいは切断は行わなかった。そこで、採取された胃液には当然唾液、食道粘液などの混入が考えられるが、胃液 I において対照群では平均 76.2 mEq/l (最高 92.5 mEq/l)、Chl. d. p. 5 mg/kg 投与群では平均 82.1 mEq/l、10 mg/kg 投与群では平均 92.4 mEq/l であり、大井の値に比しやや低値を示したが、その差は僅少であり、従つて純胃液に近いものとして差支えないであろう。また、胃液採取にさいし、被検胃の位置、形態、トーマスなど種々の問題があつて、採取した胃液量が分泌された胃液量と正確に一致するかどうかには疑問の点もあり、対照群 5 例をもうけ、Chl. d. p. 投与群との比較検討を行った。

### 1. 胃液分泌に及ぼす磷酸クロロキンの影響に関して

無刺激で分泌される胃液を持続的に採取すると、採取開始後1時間に分泌される量が最も多く、ついで第2時間では急激に減少し、その後は比較的徐々に減少する態度をとつた。遊離塩酸度は分泌量の減少と大略平行して経時的に低下したが、胃液IからIIへの分泌量の減少が顕著であるにもかかわらず、酸度はこれに伴わず軽度に低下したのみであつた。Hollander<sup>24)</sup> ものべているごとく、壁細胞は分泌量に関係なく常に一定濃度の塩酸を分泌しており、胃液酸度は非壁細胞成分、主としてムチンにより塩酸が中和されることで変化するといわれる。従つて、胃液分泌量に増減があつても胃液酸度には不変の場合もあるわけで、本実験では壁細胞および非壁細胞の分泌能が一様に低下して分泌量の減少を来したけれども、各分泌成分の比率には著しい変化は起らなかったため、酸度の変化は軽度であつたものといえよう。

Chl. d. p. 5 mg/kg 投与群では、平均分泌量は胃液Iが最も多く、胃液IIで急激に減少し(分泌率52.2%)、その後は徐々に減少したが、平均遊離塩酸度は胃液Iに比し胃液IIは軽度上昇し、以後再び低下した。10 mg/kg 投与群では分泌量はやはり経時的に減少しており、対照群および5 mg/kg 投与群と同様の態度を示したが、平均遊離塩酸度は反対に、胃液Iに比し胃液II, III, IVではいずれも軽度上昇を呈した。

以上3群の胃液分泌量および遊離塩酸度の変動について比較検討するならば、まずいずれの群においても分泌量は経時的に減少しており、殊に分泌率の低下は胃液IIにおいて著しく、つづく胃液III, IVでは軽度であつた。しかるに、胃液IIの分泌率は対照群に比しChl. d. p. 投与群においてやや高率であるが、後者においてChl. d. p. 投与前後各1時間の分泌量を比較すると、やはり投与後の分泌量が少量であつた。遊離塩酸度は対照群では経時的に低下したが、Chl. d. p. 投与群は胃液IIでむしろ上昇しており、殊に10 mg/kg 投与群では胃液III, IVについてもIより高値を示した。

これらの事実から、Chl. d. p. の投与は胃液分泌に対して分泌量の増加は来さないが、対照群に比し分泌率の高いことから、少くとも分泌亢進的に作用して分泌量の減少することを抑制したと考えられ、また、塩酸分泌に対しては分泌亢進的に作用し、酸

度を上昇せしめたものといえよう。しかし、ここで問題となるのは、Chl. d. p. 投与後も分泌量は減少したのであり、また分泌率は対照群より高値を示したがその差は著明ではないことである。すでにのべたごとく、酸度の上昇あるいは低下のみをもつて胃液分泌を論ずることはできず、塩酸分泌すなわち壁細胞成分と非壁細胞成分との相互関係において理解すべきである。すなわち、胃液分泌が抑制された場合、非壁細胞成分がより著しく減少するならば酸度はむしろ上昇するのであろうし、胃液分泌は亢進しても、塩酸分泌の増加に比し非壁細胞成分の増加がより著しければ酸度は低下するであろう。

私の成績では、対照群、Chl. d. p. 投与群ともに分泌量は経時的に減少したけれども、Chl. d. p. 投与後1時間の分泌率は対照群に比し軽度ながら高値を示したし、遊離塩酸度については明らかにChl. d. p. 投与群において上昇を示し、また5 mg/kg 投与群より10 mg/kg 投与群において著しい傾向を認めた。この事実から、非壁細胞成分の減少による酸度上昇は考え難く、非壁細胞、壁細胞の両者とも分泌刺激的に作用せしめられたが、後者がより強く刺激されたものと考えられる。

胃液採取にさいし行われた手術操作、殊に幽門輪よりネラトンを胃腔内へ挿入することは、幽門部粘膜の上皮細胞への直接刺激となり、更に同部に惹起されたであろう炎症機転などは、いずれも幽門腺を刺激して粘液分泌を高めるであろう<sup>24)</sup>。Lambling<sup>27)</sup>によると、胃ゾンデの挿入のみで胃液酸度の上昇を来すというが、鳥越<sup>28)</sup>の研究によれば、胃ゾンデ法により無刺激の状態でも胃液を採取したところ、H<sup>+</sup>イオン濃度は採取開始後45分まで僅かに上昇し、以後は減少したが、推計学的に有意の差を認めぬ程度であつたという。

本実験ではこの点に留意し、細心の注意をもつてネラトンを挿入しており、また対照群と比較したこと、およびChl. d. p. 投与後に粘液分泌が低下し酸度上昇を来したとは考えられないことなどから、幽門腺刺激因子は一応除外してよいであろう。

以上より、Chl. d. p. は胃液分泌、殊に塩酸分泌に対し分泌亢進的に作用したといえよう。私は前編においてChl. d. p. は家兎生体胃運動を抑制し、また摘出回腸片の平滑筋に直接作用して律動収縮を抑制することを報告した。Sanghvi<sup>13)</sup> は房室ブロックに対しChl. d. p. はアトロピン様作用を呈することから、本剤は迷走神経遮断作用のあることを推測し

ている。しかるに、本剤が胃液分泌に対し亢進的に作用することは、本剤の胃運動抑制作用、あるいはアトロピン様作用と相反するところであるが、加藤<sup>16)</sup>らも1例ではあるが胃液酸度を上昇せしめることを認めており、本剤が平滑筋に直接作用すると同様に、胃分泌腺細胞にも直接刺激的に作用したのではないかと考えられる。

## 2. 胃液中への磷酸クロロキンの排泄に関して

木村、松浦<sup>17)</sup>らは正常人にクロロキン 250mg を静注した場合、その血漿中濃度は注射5分後に最高値 509 $\gamma$ /l を示すが、ついで急速に減少して6時間後には最高値の約10%以下に著減し、24時間後には極く低値を示すのみであると報告している。また、家兎についても同様の態度をとつたという。本剤がかような血漿中濃度を呈することからも、本剤を静脈内に注射した場合、胃液中へも同様の態度で排泄されることが予想された。

本実験では、Chl. d. p. は静注後20分で胃液中に排泄されており、ついで比較的急速に濃度は上昇し、3時間後には最高濃度 659.8~792.0 $\gamma$ /l を呈したが、家兎個体による濃度差が著しく経時的変動にも一定の傾向はみられなかつた。しかし、多くは4時間後に濃度の下降を示した。

Berliner<sup>16)</sup> ものべているごとく、本剤は胃腸管から殆ど完全に吸収されるので、家兎胃液内の濃度変動曲線が一定の傾向を示さなかつたのは、胃腔内に排泄される態度の個体差に加えて、胃粘膜より再吸収されることも考えられ、複雑な因子が関与しているためであろう。

## 3. 胆汁分泌に及ぼす磷酸クロロキンの影響に関して

Chl. d. p. を投与したさいの生体内組織分布に関しては、諸家の報告<sup>16)21)29)</sup>にみるように肝、脾、腎、肺などの実質性臓器に多く分布し、血漿中濃度の数百倍の濃度で存在することが知られている。家兎の臓器内分布に関して木村、松浦<sup>17)</sup>らは、肺、腎、脾、の順に多く、ついで下垂体、肝、副腎にも多く分布するとしており、クロロキン 10mg/kg を連日静注したときその肝内濃度は約 40 $\gamma$ /g であつたという。かように、本剤の肝組織への移行は顕著であるが、本剤が元來細胞毒であるといわれることから、肝細胞の代謝過程に何らかの作用を及ぼすことが考えられよう。このような観点から、肝臓胆汁の産生ないし分泌に及ぼす本剤の影響について研究した。

さて、胆汁を持続的に採取し、分泌量を1時間単

位で集計すると、対照群、Chl. d. p. 投与群ともに胆汁Iが最も多く、ついで胆汁II, III, IVと徐々に分泌量は減少しており、しかも各群において殆ど量的な差はみられなかつた。従つて胆汁Iに対する胆汁II, III, IVの分泌率も各群略同値を呈し、胆汁分泌量に関しては Chl. d. p. を投与しても認むべき影響がなかつたといえる。

胆汁分泌の生理に関しては、従来より多くの研究があり、肝における胆汁の生成分泌に及ぼす多くの因子が知られている。まず、肝において生成分泌される胆汁酸自体が腸肝循環を経て胆汁分泌を強く促進させるのであり、つぎに食餌成分では、含水炭素は概ね分泌抑制的に、蛋白質は促進的<sup>30)</sup>に、脂肪は強い胆汁排泄作用とともに、肝胆汁にも分泌促進的に作用する<sup>31)</sup>。その他アセチルコリン、ヒスタミンなどの分泌促進作用、あるいは神経性調節、感情の動揺なども関与しており<sup>32)</sup>、不明確な点も多いといわれる。

本実験では家兎を実験当日より前2日間は絶食せしめて食餌の影響を除去しており、更に総胆管より排泄される胆汁は全て採取しており、従つて実験開始直後より胆汁は腸管へは全く入らず、胆汁酸の腸肝循環は遮断されている。これに加えて、手術操作、更に連続4時間以上に亘る背位固定などは家兎を衰弱せしめ、肝循環血流量に影響するであろうし、これらは全て肝臓胆汁の生成分泌を減少せしめる要因となるであろう。すなわち、対照群、Chl. d. p. 投与群ともに胆汁分泌量は徐々に減少したゆえんである。また、胃運動に対し、一過性ながら著明な運動抑制作用を呈する量である 5mg/kg, 10mg/kg の投与を行い、本剤の肝組織への濃厚な結合が考えられるにもかかわらず、胆汁分泌量に影響のなかつたことは、肝臓の代謝機構に対する本剤の細胞活動抑制作用<sup>33)</sup>の他、抗アセチルコリン作用<sup>11)34)</sup>、抗ヒスタミン作用<sup>12)</sup>、迷走神経遮断作用<sup>13)</sup>などの諸作用機序を介しての肝循環への影響、ひいては胆汁分泌への影響が考えられたが、本剤の1回投与のみでは何らの効果もないほどに肝の代謝機構は恒常性を有するのである。

山名<sup>35)</sup>によれば、正常家兎において Chl. d. p. 10mg/kg 宛隔日に計43回静注した後にも、家兎の肝機能検査において何らの障害も認めなかつたとのべて、本剤は肝臓機能に影響のないことを強調している。

以上の事実から、かりに本剤が胆汁分泌に対し作

用を及ぼしたとしても極く軽微であり、總体的には、この使用量では胆汁分泌には影響がなかつたものと思われる。

#### 4. 胆汁中に排泄される磷酸クロロキンの濃度に関して

クロロキン剤が肝組織に比較的高濃度に分布することから、胆汁中への排泄の推移を検索したところ、本剤の胆汁中濃度は静注後急速に上昇し、1時間後には最高値を呈し、ついで比較的急速に低下するが、4時間後にもなお最高濃度の約40%の濃度を呈した。かような本剤の胆汁内排泄状況は木村、松浦<sup>17)</sup>もすでに報告しており、すなわち、静注後1時間内に最高濃度をとり、以後漸次減少して12時間後には最高濃度の17%を示したという。本剤を1回静注した場合、血漿中から急速に消失するに比し、胆汁内には比較的長時間に亘つて徐々に排泄されることは、本剤が肝組織に多く分布する事実に加えて、長時間蓄積することをも示唆するものであろう。従つて、肝の生理ないし胆汁分泌能に対して何らかの影響を及ぼすであろうことは充分考えられるところである。

以上、クロロキン剤は胃腸運動を抑制し緊張を低下せしめる一方、胃液分泌に対してはむしろ酸度を上昇せしめる傾向があつた。また、肝組織への蓄積性、あるいは胆汁内への長時間排泄などは、いずれも消化器系機能に対し問題となるところである。本剤のかかる作用が臨床使用にさいして現われる諸種副作用、殊に胃腸症状と直接結びつくか否かは断定できないにしても、本剤の消化器系に及ぼす作用は可成り顕著なものといえよう。

### V. 結 語

胃液分泌ならびに胆汁分泌に及ぼす磷酸クロロキンの作用を調べ、かつ、各分泌液内に排泄される本剤の濃度を測定し、つぎのごとき結果を得た。

1. 胃液分泌量は対照群、クロロキン投与群ともに経時的に減少したが、前者に比し後者では減少の程度がやや緩徐であつた。5 mg/kg, 10mg/kg 投与群の間には分泌量の変動に有意の差を認めなかつた。

2. 遊離塩酸度は対照群では経時的に徐々に低下したが、クロロキン投与群では投与後に酸度上昇を示し、5 mg/kg投与群では投与後1時間の酸度上昇は2時間では再び下降したが、10 mg/kg 投与群では投与後1時間は勿論、3時間後でもなお投与前より高い酸度を保持した。

3. クロロキンは胃液内に排泄され、その濃度はクロロキン 10mg/kg 静注後20分で 32.4~81.07/l の濃度で存在し、1時間後には著しく上昇し、3時間後には最高濃度 659.8~792.07/l を呈し、4時間後には低下の傾向がみられた。しかし、胃液中濃度の推移は個体差が大きく、一定の傾向を示さなかつた。

4. 胆汁分泌量は対照群、クロロキン投与群ともに略同等の分泌態度で経時的に減少し、本剤の影響を認めなかつた。

5. 胆汁中に排泄されるクロロキンの濃度は、1時間後に最高濃度 531.17/l を示し、その後徐々に減少し、4時間後にもなお最高濃度の約40%の濃度を示した。

6. 以上より、クロロキンは胃液分泌促進的に作用し、殊に塩酸分泌亢進作用のあることが判明した。一方、胆汁分泌、就中分泌量に対しては、この程度の使用量では何ら影響がなかつたといえる。

擱筆に臨み御指導、御校閲を賜つた恩師平木深教授に深甚の謝意を表するとともに、終始御懇切なる御指導を賜つた木村郁郎講師に深謝致します。

(本論文の要旨は第50回日本消化器病学会において発表した。)

### 主 要 文 献

- 1) Andersag, H. et al.: Zur Entwicklung des Malaria-Heilmittels Resochin, *Medizin und Chemie*, 5: 168, 1956.
- 2) Haydu, G. G.: Rheumatoid arthritis therapy: A ratio-nale and the use of chloroquine diphosphate, *Amer. J. Med. Sci.*, 225: 71, 1953.
- 3) Goldman, L. et al.: Chloroquine diphosphate in treatment of discoid lupus erythematosus, *J. A. M. A.*, 152: 1428, 1953.
- 4) 木村郁郎, 他: 若薬病に対する新治療法の提唱—クロロキン(レゾヒン療法)を中心として—*総合臨床*, 8: 796, 1959.
- 5) 土屋 一: 眼科領域における Resochin の使用経験, *臨床眼科*, 14: 313, 1960.
- 6) 辻昇三, 他: 腎炎の薬物療法—特に chloroquine 療法について, *総合臨床*, 7: 2324, 1958.

- 7) 平木 潔, 他: 気管支喘息に対する新治療法の提唱—磷酸クロロキンの長期投与療法について (第1報), 総合臨床, 10: 325, 1961.
- 8) 守谷欣明: クロロキンによる気管支喘息の臨床的並びに薬理学的研究, (第1編) クロロキンによる気管支喘息の治療に関する研究, 岡山医学会雑誌, 77: 1233, 1965.
- 9) Hiraki, K. & Kimura, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agent. III Effects of chloroquine on human cancers, *Acta Med. Okayama*, 18: 71, 1964.
- 10) Hiraki, K. & Kimura, I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agent. IV Effects of chloroquine on malignant lymphomas, *Acta Med. Okayama*, 18: 87, 1964.
- 11) 石原 勝: 抗マラリア剤 chloroquine の諸種皮膚疾患に対する治療効果並びにその作用機序について, 日本皮膚科学会雑誌, 69: 132, 1959.
- 12) Agarwal, S. L.: The in vitro antihistaminic and antianaphylactic actions of chloroquine, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 143: 401, 1963.
- 13) Sanghvi, L. M.: Chloroquine, chemical and electrocardiographic observations after intravenous administration in two cases of auricular-fibrillation, *Amer. Heart J.*, 52: 908, 1956.
- 14) Haberland, G. L. et al.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphilolistika, *Zeitschr. für Rheumaforschung*, 18: 220, 1959.
- 15) 守谷欣明: クロロキンによる気管支喘息の臨床的並びに薬理学的研究, (第3編) クロロキンの線維芽細胞抑制作用に関する研究, 岡山医学会雑誌, 77: 1257, 1965.
- 16) Berliner, R. W.: Studies on the chemotherapy of the human malaria. VI The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline, *J. clin. invest.*, 27: 98, 1948.
- 17) 木村郁郎, 松浦良三, 他: クロロキンの生体内分布について, リウマチ, 7: 81, 1967.
- 18) 加藤浩, 他: 抗リウマチ剤 Resochin の臨床的効果並びにその作用機序, 診断と治療, 49: 1411, 1961.
- 19) Brodie, B. B. et al.: The estimation of basic organic compounds in biological material. III Estimation by conversion to fluorescent compounds, *J. Biol. Chem.*, 168: 319, 1947.
- 20) Alving, A. S. et al.: Studies on the chronic toxicity of chloroquine (SN-7618), *J. clin. invest.*, 27: 60, 1948.
- 21) Loeb, R. F. et al.: Activity of a new anti-malarial agent, chloroquine (SN-7618), *J. A. M. A.* 130: 1069, 1946.
- 22) Mandel, E. H.: The side effects of chloroquine and hydroxychloroquine: Results of a comparative study in vivo, *New York J. Med.*, 63: 311, 1963.
- 23) Kennedy, C. B. et al.: Chloroquine: Therapeutic indications and side effects, *Southern Med. J.*, 56: 760, 1963.
- 24) Hollander, F.: The composition and mechanism of formation of gastric secretion, *Science*, 110: 57, 1949.
- 25) Ivy, Grossman and Bachrach: Peptic ulcer, Philadelphia, Blakiston Co., 1950. —26) より引用
- 26) 大井 実: 慢性胃炎と胃液分泌, 最新医学, 11: 297, 1956.
- 27) Lambling, A. et al.: *J. France Medicale*, 12: 5, 1952. —28) より引用
- 28) 鳥越兵門: 胃液分泌に関する臨床的ならびに実験的研究, とくに  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  の変動を中心として, 日本内科学会雑誌, 55: 165, 1966.
- 29) 津田 洋: 肝吸虫症の治療に関する研究, 第4報, レゾヒン, フェチン投与家兎におけるこれら薬物の肝内濃度, 四国医学会雑誌, 18: 173, 1962.
- 30) Kocour, E. J. & Ivy, A. G.: The effects of certain foods on bile volume output recorded in the dog by a quantitative method, *Am. J. physiol.*, 122: 325, 1938.
- 31) Jacoli, M. et al.: Studies in human biliary physiology, II. The effect of food factors and orally administered bile on the rate and quantity of bile secretion, *Am. J. Digest. Dis.*, 6: 270, 1939.
- 32) Wakim, K. G.: Physiology of the liver, *Am. J. Med.*, 16: 256, 1954.
- 33) 水島 裕: Chloroquine の抗炎症作用, 特にそ

- の作用機構について, 日本臨床, 20: 526, 1962.
- 34) 鈴木有朋, 他: Chloroquine の抗不整脈その他 2, 3 の薬理作用について, 日本薬理学会雑誌, 57: 46 §, 1961.
- 35) 山名正俊: 線維芽細胞抑制剤による慢性肝疾患の治療に関する研究, 第 2 編, 実験的慢性肝障害に及ぼすクロロキン剤の影響について, 岡山医学会雑誌, 77: 897, 1965.

Studies on the Effect of Chloroquine, a Derivative of Quinoline,  
on the Function of the Digestive System.

Part. 3.

Studies on the Effect of Chloroquine on the Secretory  
Function of the Digestive System in Rabbits.

By

Satoshi NAGAIRO

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

Effects of chloroquine on gastric and bile secretion in rabbits were studied by intravenous injection of the drug. Furthermore the excretion rate of the drug into gastric juice and bile was determined.

1) Using the continuous collection technique, the basal secretory rate of gastric juice was found to decrease gradually with the lapse of time. However doses of 5 and 10 mg/kg of chloroquine, when injected intravenously, showed down the basal secretory rate.

2) On the other hand, these doses of the drug caused an elevation of gastric free acidity, and this stimulant effect on the acid secretion was more notable in the dose of 10 mg/kg, lasting for 3 hours after the intravenous injection.

3) Following intravenous injection of 10 mg/kg of chloroquine the drug was found to be excreted into gastric juice, yielding the concentration of 32.4~81.0  $\gamma$ /1 after 20 minutes and reaching the maximum of 659.8~792.0  $\gamma$ /1 after 3 hours. This concentration tended decrease after 4 hours.

4) Intravenous injection of chloroquine showed no effect on bile secretion by the same continuous collection technique.

5) The dose of 10 mg/kg of the drug was injected intravenously and it was shown that the drug was excreted also into bile. The concentration curves rose rapidly to the maximum of 531.1  $\gamma$ /1 1 hour after the injection and slowly returned to the level of about 40% of the maximum after 4 hours.

6) These results show chloroquine has a stimulant action on gastric secretion, particularly on gastric acid secretion, but has no significant effect on bile secretion in the doses administered.