

- (1948).
- 24) Landau, S. W. & Gay, L. N.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **83**, 330 (1948).
- 25) Winter, C. A.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. **94**, 7 (1948).
- 26) Carmichael, E. B.: Anaesthesiology, **8**, 589 (1947).
- 27) Sollmann, T.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. **11**, 17 (1918).
- 28) Haffner, F.: Dtsch. Med. Wschr., **55**, 731 (1929).
- 29) Young, R. H. & Gilbert, R. P.: J. Allergy, **12**, 235 (1941).
- 30) Emmelin, N., Kahlson, G. S. & Lindstrom, K.: Acta Physiol. Skand., **3**, 39 (1941).
- 31) Winder, C. V., Kaiser, M. E., Anderson, M. M. & Glassco, E. M.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., **87**, 121 (1946).
- 32) Ercoli, N., Schachter, N., Hueper, R. J. & Lewis, M. N.: Ibid, **93**, 210 (1949).
- 33) Lehmann, G.: Ibid, **92**, 249 (1948).
- 34) 藤村 肇, 沢田 恂, 三宅 有: 日本薬理学雑誌 **46**, (2) 61 (1950).
- 35) Loew, E. R., Kaiser, M. E. & Moore, V.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., **83**, 120 (1945).
- 36) Research in the Service of Medicine Vol. **28**, 13 (1951). Med. Department of G. D. Searle & Co.
- 37) 久本一與: 未発表.
- 38) Simon, S. W. & Seyler, L. E.: J. Aviation Med. **20**, 371 (1949).
- 39) Burn, J. H.: Brit. Med. J. No. **4681**, 691 (1950).

## 抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用に関する研究

### 第 2 報

$\beta$ -Dimethylaminoethyl benzohydryl ether 8-chlorotheophyllinate

(Dramamine) の Apomorphine-嘔吐に対する鎮静作用

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

久 本 一 與

(本論文の要旨は昭和 25 年 11 月 11 日第 4 回日本薬理学会近畿部会で発表した)。

[昭和 27 年 8 月 10 日受稿]

### 緒 言

動搖症その他一連の原因にもとづく嘔吐に対して、近年登場した Dramamine の優れた鎮静効果<sup>2)</sup>が唱えられ、従来鎮吐薬としての確な効果のものが知られていない関係から、特別の注意をひいている、しかし、その後本剤以外の一部抗-Histamine 剤 (以下抗-H 剤と略記) についても、類似の効果に関する報告<sup>3)</sup>をなすものが現われたため、かゝる効果が Dramamine に個有のものか否かについて、改めて検討を加える必要を生じてきた。

Dramamine の嘔吐鎮静作用機序については、未だ不明のまゝである。

私は前報に於て、Dramamine が構造上 Benadryl の 8-Chlorotheophylline 結合体である関係から、この効果との関連性を考慮される若干の薬理作用について、Benadryl との比較検討を試みた結果、両者間にはこれらの作用の上に何ら質的相違を認められないのみならず、量的にも Chlorotheophylline の附加によつて著明な影響のみられておらぬことを知つた。そこで、ひき続き犬に Apomorphine 注射によつて嘔吐を催起せしめ、これに対する

Dramamine 皮下注射の影響を検したところ、明らかに一定の抑制的効果を示す事実を認めたので、更に Benadryl について検した結果、このものにも亦この作用が著明に認められることを注意したのである。本報では、かくて観察された両薬物のこの作用について詳細な比較を行うとともに、一、二他抗-H 剤及び Atropine, Luminal の効果をも併せて観察し、鎮吐作用機序への解明に手がかりをもとめた。

この実験の進行中、偶然にやはり Apomorphine-嘔吐に対するこの2薬物の効果を取扱った、Chen & Ensor<sup>4)</sup> と Mitchell<sup>5)</sup> の2論文が現われた。前者は犬に薬物を経口投与で用いており、後者は猫に皮下注射で与えているが、前者の成績では Benadryl の効果が優れているに対し、後者は同じ用量で Dramamine の作用が凌駕する故、その鎮吐効果は Dramamine に特異的のものであるとの異つた見解をとつている。本研究は、この疑問にも答える使命を負うたわけである。

#### 実験材料及び方法

各回雌雄両性のよく馴らした6頭の成熟犬を用い、個性差をさけるため Cross over test 方式を用いて、被検薬の効果を可及的正確に判定するようにした。即ち、そのうち3頭には被検薬物の試験用量を皮下注射し、30分後 Apomorphine 0.2mg/kg の皮下注射を行う。残りの3頭には被検薬の代りにその溶媒を代用し、同様に30分後 Apomorphine-注射を行い、各々嘔吐頭数、嘔吐回数、嘔吐発現時間及び嘔吐終了時間を正確に記録した。次で翌々日、被検薬物とその溶媒との関係を cross over して同様の実験を繰り返し、かくしてもとめた被検薬の嘔吐回数の減少数及び減少率をもつて、効果を判定するようにした。一部の実験では Apomorphine を 0.1mg/kg (皮下) 用い、又 0.05mg/kg の静注をも行つた。各犬は当日実験終了までは食物を与えぬようにし、精神興奮の嘔吐への影響<sup>6)</sup> を考慮し、実験中は恐怖を与えぬよう努めた。1組の犬を次の実験に用いる場合、2~7日の休養を与

えた(実験成績1参照)。

使用薬物： Dramamine (林製薬研究室), Benadryl (Benadrin, 田辺製薬), 3015 RP (Anergen) : 10-( $\beta$ :N, N-Dimethyl-amino-ethyl)-phenothiazine · HCl (日新化学), Pyribenzamine : N, N-Dimethyl-N'-benzyl-N'-2-pyridyl-ethylenediamine · HCl (武田製薬), Luminal · Na (Bayer), Apomorphine · HCl, Atropine · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (何れも局方品) を用い、何れも生理食塩液に溶解したが、Dramamine のみそれに溶けにくいので、5%ブドウ糖液に加熱溶解した。以下記載の薬物量には /kg を省略した。

#### 実験成績

##### 1. 犬の Apomorphine-感受性、特に繰り返し投與の場合のその変化について

犬に対する Apomorphine の皮下注射による最小確実催吐量に関しては、Eggleston & Hatcher<sup>7)</sup> は 0.2mg, 中屋ら<sup>8)</sup> は 0.15mg といい Chen ら<sup>4)</sup> は 0.09mg の数字をあげているが、一方犬の最小催吐量には個性差が非常に多いという報告 (Richet<sup>9)</sup>) もある。そこで、0.1, 0.15 及び 0.2mg について各用量 10頭ずつの犬について検討したところ、前2用量では時に嘔吐のみられぬものに遭遇したので、以下の実験には原則として 0.2mg を用いた。

Siebert<sup>10)</sup> は犬について殆ど毎日連続して一定量の Apomorphine を注射しても、耐性はみられぬといつているが、犬に反復投与した場合その効果がどう変るかの点について、なお詳細な報告がみられないので、次の方法で検索した。3頭ずつの A, B 2群を用意し、A 群には 24, 24, 24, 48, 48, 72, 72 時間及び7日の間隔で続いて9回 Apomorphine 0.2mg 皮下注射し、B 群にはこれと順序を逆にした間隔で同様9回の注射を行い、各群の催吐効果を検べたところ、第1表の成績がえられた。これによると、何れも初回の注射に対しては極めて鋭敏で、嘔吐回数は最も多く且つ嘔吐の開始も早く、逆に終了時間が長いことが注目される。この初回注射に対する鋭

第1表 犬に於ける Apomorphine-嘔吐. 投与間隔と感受性の関係

Apomorphine	注射間隔	嘔吐発現時間 M ± S. E.	嘔吐終了時間 M ± S. E.	嘔吐回数 M ± S. E.
A 群 0.2mg/kg (皮下)	0	(分) 2.17±0.11	(分) 28.00±9.93	11.7±2.35
	24時間	2.33±0.48	12.33±4.34	6.7±1.22
	24	2.50±0.11	9.33±2.25	5.7±1.49
	24	2.83±0.48	7.33±2.25	4.0±0.71
	48	2.17±0.75	16.83±6.65	6.3±1.23
	48	2.67±0.65	14.87±6.61	6.0±1.42
	72	2.67±0.65	16.67±6.15	6.3±1.53
	72	2.50±0.11	15.67±6.46	6.0±1.50
	7日	2.67±0.50	15.33±6.55	6.3±0.97
	B 群 0.2mg/kg (皮下)	0	2.33±0.41	23.33±2.38
7日		2.67±0.41	17.50±5.83	6.7±1.47
72時間		2.17±0.41	14.50±5.32	5.7±1.47
72		2.83±0.41	14.00±5.75	6.7±1.47
48		2.33±0.58	18.67±2.98	6.7±1.47
48		3.83±0.58	11.83±4.38	5.7±1.88
24		3.17±0.41	12.33±1.47	4.7±0.48
24		3.17±0.41	12.33±1.47	4.0±0.00
24		3.67±0.51	9.33±2.14	3.0±0.00

敏度は、その後の 24 時間乃至 7 日間隔の反復注射ではもはやみられない。初回注射の鋭敏性をのぞいた犬に、48 時間乃至 7 日の間隔で注射を行う場合、嘔吐回数の増減は比較的少く、かなりよく揃ってみられた。しかし、24 時間間隔ではかなり明瞭な嘔吐回数の減少並に発現時間のおくれ、終了時間の短縮が認められる。尙又、初回注射時の著明な鋭敏度は、2 週間の間隔をおいた場合恢復することを知った。

以上の成績によれば、同一の犬について Apomorphine-嘔吐を繰り返す場合、比較的均一な感受性をうるためには、48 時間～1 週間間隔をおく必要のあること、初めて用いる犬及び再注射までの間隔が 1 週間をこした犬は鋭敏な感受性を有するので、これを除去する必要のあることが明らかにされる。以下の実験にはこれらの知見にもとずき、何れも実験 48 時間～7 日前注射を行つたものについて、前記の方法で行つた。

## 2. Dramamine の Apomorphine-嘔吐抑制作用、並に Benadryl の該作用との比較

Dramamine の 2, 5, 20 及び 40mg につい

て、30 分後の Apomorphine 0.2mg 皮下注射による嘔吐に対する影響を観察した。その成績は第 2 表に示したように、何れの場合も嘔吐回数は対照に比して、多少の減少を示し又嘔吐発現時間のおくれ、終了時間の短縮が認められた。20 及び 40mg の場合嘔吐回数の減少率は約 30% を示したが、5mg の場合にくらべて著るしい増加といえない。しかし、Apomorphine 0.1mg の催吐効果に対しては、Dramamine 10mg でもつて 42% の回数減少を示し、且 6 例中 1 例にはその嘔吐を完全に抑制し、弱い催吐刺激に対しては著明な抑制効果を示すことが認められた。静注 Apomorphine 0.05mg の催起嘔吐は発現迅速で、且 5 分以内に終息する。この場合も Dramamine の効果の同様に認められるのは、Dramamine の Apomorphine 作用抑制機序が、後者の吸収、排泄乃至分解過程への干渉によるものでないことを示している。Dramamine 20mg 以下では症状をみないが、40mg では反射亢進、全身の震顫がみられた。

同様の実験を Benadryl について行つた結果では、同じ用量では Dramamine の場合に

第2表 Dramamine の犬に於ける Apomorphine-嘔吐鎮静効果

Apomorphine	Dramamine (皮下)	嘔吐頭数		嘔吐発現時間 M±S. E.	嘔吐終了時間 M±S. E.	嘔吐回数 M±S. E.	同 差* M±S. E.	嘔吐回数 減少率
		注射頭数						
mg/kg 0.2 (皮下)	mg/kg 0 2	6/6	6/6	(分) 2.83±0.25	(分) 16.50±1.98	5.7±0.76		(%)
				3.25±0.25	12.75±1.25	4.5±0.81	1.2±0.45	20.6
0.2 (皮下)	0 5	6/6	6/6	2.92±0.24	13.33±1.86	4.0±0.63		
				3.35±0.33	8.75±2.04	2.8±0.72	1.2±0.28	27.2
0.1 (皮下)	0 10	6/6	5/6	3.75±0.22	9.25±1.02	3.5±0.50		
				4.20±0.30	7.50±1.00	2.0±0.80	1.5±0.62	42.9
0.2 (皮下)	0 20	6/6	6/6	3.30±0.17	15.25±2.19	4.8±0.46		
				3.83±0.22	11.08±1.95	3.5±0.81	1.3±0.45	29.5
0.05 (静脈)	0 20	6/6	6/6	1.08±0.34	4.58±1.44	3.5±0.73		
				1.42±0.21	3.50±0.96	2.3±0.85	1.2±0.57	33.4
0.2 (皮下)	0 40	6/6	6/6	2.75±0.33	15.42±1.87	5.3±0.81		
				4.50±0.59	12.50±1.65	3.6±0.75	1.7±0.53	31.1

$$* \text{ S. E.} = \frac{s}{\sqrt{n-1}} \quad s = \sqrt{\frac{\sum(x_A - x_B)^2}{n-1} - \left(\frac{\sum(x_A - x_B)}{n}\right)^2}$$

s : 標本標準偏差

n : 1群の例数

x<sub>A</sub> : 対照嘔吐回数x<sub>B</sub> : 同じ犬の抗-H剤投与後の嘔吐回数

第3表 Benadryl の犬に於ける Apomorphine-嘔吐鎮静効果

Apomorphine	Benadryl (皮下)	嘔吐頭数		嘔吐発現時間 M±S. E.	嘔吐終了時間 M±S. E.	嘔吐回数 M±S. E.	同 差* M±S. E.	嘔吐回数 減少率
		注射頭数						
mg/kg 0.2 (皮下)	mg/kg 0 2	6/6	6/6	(分) 2.83±0.25	(分) 14.75±1.66	5.0±0.67		(%)
				3.25±0.37	10.67±1.78	4.0±0.69	1.0±0.45	20.0
0.2 (皮下)	0 5	6/6	6/6	3.25±0.25	13.75±1.96	4.0±0.63		
				3.67±0.28	10.33±1.68	2.8±0.70	1.2±0.28	29.3
0.1 (皮下)	0 10	6/6	4/6	4.41±0.54	10.67±0.81	3.3±0.78		
				5.18±1.02	8.13±1.80	1.6±0.83	1.7±0.49	49.6
0.2 (皮下)	0 20	6/6	4/6	3.42±0.21	16.08±2.18	4.7±0.76		
				5.00±0.54	11.75±1.07	2.4±0.59	2.3±1.02	50.2
0.2 (皮下)	0 40	3/3	2/3	2.83±0.54	14.00±3.02	5.3±1.08		
				10.00±0.00	10.00±2.00	0.6±0.50	4.7±2.47	87.4

\* 第2表参照

くらべ一層顕著な効果を示すことが、第3表の数字から観取される。即ち、Benadryl 20mgで嘔吐回数の減少率は50%、40mgでは87%に及び、何れも完全に嘔吐の抑制されたものがみられた。Apomorphine 0.1mgに対するBenadryl 10mgの効果も亦、Dramamineの場

合より優れている。しかし、この薬物ではそれに伴って中毒症状も強く、20mgで呼吸促進、不安、軽度の震顫をみたものがあり、40mgでは全身に震顫を来し、反射亢進が著明で歩行の失調を来し、1例では間代性痙攣を発するに到つたものがある。

尚、何れの場合も嘔吐抑制は、上述数字に於ける効果のみでなく、嘔吐に先行する悪心の強さ及び持続の上にも明らかに減弱がみられ、嘔吐が楽に行われるようにみえた。

3. Apomorphine-嘔吐に対する一、二抗-Histamine 剤及び Atropine 並に Luminal の影響

上の実験により Apomorphine-嘔吐に対する抑制作用は、Dramamine のみならず Benadryl にも一層強く認めうる事が明らかとなつたので、爾他抗-H 剤にもこの作用が或は存在するのではないかと考え、これらとは構造の著るしく相違し、且抗-H 効力に於てもより優れている 3015 RP 及び Pyribenzamine について同様の実験を行つた (第4表)。

第4表 一、二抗-Histamine 剤並に Atropine 及び Luminal の犬に於ける Apomorphine-嘔吐鎮静効果

薬物	用量	嘔吐頭数		嘔吐発現時間 M±S. E.	嘔吐終了時間 M±S. E.	嘔吐回数 M±S. E.	同差** M±S. E.	嘔吐回数 減少率
		* 注射頭数						
3015 RP	0	4/4		3.16±0.24	14.00±3.63	4.8±1.18		
	20	2/4		6.00±2.83	14.00±5.66	2.3±1.18	2.5±0.68	52.6
Pyribenzamine	0	6/6		3.75±0.55	15.33±2.21	6.5±1.62		
	5	4/6		4.50±0.75	10.00±2.71	1.8±1.01	4.7±2.34	71.9
Pyribenzamine	0	2/2		2.50±0.24	10.50±1.58	6.5±0.24		
	20	0/2		—	—	0	6.5±6.04	100.0
Atropine·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0	6/6		2.60±0.31	11.67±2.53	5.4±0.65		
	0.5	6/6		3.25±0.55	11.10±2.53	4.6±0.40	0.8±0.61	14.8
Luminal·Na	0	3/3		3.00±0.00	11.67±0.50	4.7±0.94		
	10	3/3		3.83±0.30	10.33±1.08	4.0±0.47	0.7±1.05	14.4
Luminal·Na	0	3/3		3.33±0.73	11.00±0.47	5.0±0.72		
	40	3/3		4.00±1.08	9.00±0.47	4.0±0.00	1.0±0.53	20.0

\* Apomorphine 0.2mg 皮下注射

\*\* 第2表参照

3015 RP 20mg では嘔吐鎮静効果はかなり著明で、4例中2例に完全抑制を、又回数減少率 52.6% を示した。この場合1例に呼吸促進、流涎あり、静踞し勝ち程度の様子をみただけで、Benadryl 20mg にくらべ副作用はやゝ軽度と思われた。Pyribenzamine では嘔吐抑制は更に著るしく、5mg で嘔吐回数減少率 71.9%、6例中2例に完全抑制を認め、更に 20mg では何れも完全に抑制をみた。しかし、この薬物では副作用も亦強く、5mg で既に半数に比較的強い震顫が認められ、1例では歩行失調が認められ、全体として Benadryl 20mg よりもやゝ症状顕著の感をうけ、20mg では Benadryl 40mg の1例にみたような激しい痙攣が認められた。そのため後の用量で

は、例数の増加を断念した。

鎮吐剤として従来試みられている主な薬物は、Atropine, Hyoscine (Scopolamine) 系薬物及び鎮静催眠剤に属するものである。抗-H 剤がこれらの薬物のもつ性質を一部兼有する事実 (前報参照) に鑑み、Atropine·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 及び Luminal·Na の効果を観察したところ、第4表のように何れも極めて微弱であつた。Atropine のこの使用用量では、何れも不安、音響に過敏、うち半数に歩行不安定の状態がみられ、Luminal 10mg では著明でないが、40mg ではかなりの睡気と歩行失調を認め、尚薬物ともこれ以上の用量の使用は不適當と判断された。

## 考 察

犬の Apomorphine-嘔吐に対し Dramamine が一定の鎮静効果をもっていることが、上の実験によつて明らかにされた。しかし、この効果は Benadryl にも亦認められ、しかも Dramamine にくらべ一層強力であつたことは、Mitchel<sup>5)</sup> の猫に於ける実験成績と相違し、Chen ら<sup>4)</sup> の犬経口投与の場合と一致している。この実験で Benadryl の方が副作用も亦その効果につれて大きいことは、前報に於て観察された諸薬理性質と同様、両化合物の主体を Benadryl-ether に擬して首肯できる所見である。8-Chlorotheophylline が極く微弱の抗-H 効果をもつことを前報で述べたが、その程度は Benadryl にくらべて無視できる程度であつて、一方又このものが心臓作業<sup>11)</sup>、尿生成及び中枢神経作用<sup>12)</sup> に関して Theophylline と異り、認むべき作用がないといわれることも、上の知見と同調するものである。

Chen & Ensor<sup>4)</sup> は Piperidingaminoethyl benzhydryl ether 又は N-Dimethylaminoethyl-N-p-methoxy benzyl- $\alpha$ -aminopyridine (Neo- Antergan) が Apomorphine-嘔吐に無効であつたといふ、この Benadryl のもつ鎮吐効果は抗-H 剤通有の性質とはみられぬとのべているが、私の実験では後者と同様の Ethylenediamine-型の 3015 RP 及び Pyribenzamine の何れに於てもこの効果を認めたのみでなく、それらの効果はむしろ Benadryl より強く、次報でのべる抗-H 効果の大きさとある程度の竝行性を思わせるものゝあつたことは、留意さるべき所見と考える。唯、これら薬物中用量大なる場合かなり副作用が認められるので、純粹の鎮吐機序を分析する上には、その影響を可及的に除外して考察を行う必要があると思われる。嘔吐鎮静効果が、催吐刺激 (Apomorphine 用量) の少い場合一層著明に現われることは実地上有用な知見である。

これら薬物の鎮吐効果の機序についてはまだ多くをのべることはできないが、少なくとも Apomorphine-嘔吐に対する以上の薬物の効果は、所謂嘔吐中枢の Apomorphine 作用部位<sup>13)</sup>

に対するものとみるべきものであつて、薬物の静注による嘔吐にも同様に有効な点から、Apomorphine 自体の吸収乃至排泄に関するものでないことは明らかである。Benadryl その他多くの抗-H 剤に臨床上みられる催眠作用は、動物では興奮作用におゝわれてそのまゝではみられぬが、Winter<sup>14)</sup> の Barbiturate 併用方法によつてこれを認知することができる。抗-H 剤には又既述のように抗-Choline 効果が認められるが、Benadryl のその効力は Atropine の数 10 分の 1 に過ぎない<sup>15)</sup>。私の実験では、Luminal 及び Atropine 何れも副作用発現の用量に於ても殆どこの鎮静効果を認められないので、この 2 つの薬理的性質を鎮吐機序の主要要約と考えることは一応困難とすべきであつて、この考え方を説く Burn<sup>16)</sup> の推論についても直ちに承認し難いものがある。抗-H 剤の動搖症その他報告された嘔吐への鎮静機序について、嘔吐機構に含まれる諸他の作用点への効果の可能性をも考慮しないわけにはいかないが、ともあれ、こゝに確認したこの Apomorphine-嘔吐鎮静作用機序の解明によつて、漸次重要な知見が拓けるのではないかとの期待がもたれる。

## 總 括

1. Apomorphine による犬の嘔吐に対し、Dramamine は一定度の鎮静効果を呈するが、Benadryl にもそれ以上の効果が認められる。但し、後者ではその割合に副作用も強い。鎮吐効果は、Apomorphine 用量の少い場合一層著明である。

2. Dramamine のこの嘔吐抑制効果は、Benadryl と共通の Ether にもとづくものとみられる。

3. 同様の嘔吐鎮静効果が、3015 RP 及び Pyribenzamine にも Benadryl と同程度又はそれ以上の強さで認められるが、Atropine 及び Luiminal では中毒用量以下では殆ど認められない。

4. これらの抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用は Apomorphine の吸収乃至排泄機序に関

連するものでなく、所謂嘔吐中枢に対するものと推考される。

### 引用文献

- 1) 久本一與：日本薬理学雑誌，46，(4) 288 § (1951).
- 2) 久本一與：岡山医学会雑誌，65，130 本論文第1報文献(1)～(16) (1953).
- 3) 久本一與：同文献(17)～(20).
- 4) Chen, G. & Ensor, C. R.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 98, 245 (1950).
- 5) Mitchell, L.: Science, 112, (2901) 154 (1950).
- 6) 落合 明：日本薬理学雑誌，7，360 (1928).
- 7) Eggleston, C. & Hatcher, R. A.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 3 551 (1912).
- 8) 中屋重綱，須田正房：日本薬理学雑誌，44，(3) 47 § (1949).
- 9) Richet, Compt. rend. Soc. de biol., 58, 955 (1905).
- 10) Siebert, V.: Diss. Dorpat (1871), cit. from Sollmann, T.: A Manual of Pharmacology, 7th ed. p. 492, Saunders Philadelphia (1948).
- 11) Greem, D. M., Bridges, W. C., Johnson, A. D., Lehman, J. H., Gray, F. & Field, L.: Fed. Proc., 8, 296 (1949).
- 12) Chen, G. & Ensor, C. R.: cit. (3).
- 13) Wang, S. C. & Borison, H. L.: Arch. Neurol. & Psych., 63, 928 (1950).
- 14) Winter, C. A.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., 94, 7 (1948).
- 15) Chen, G. & Ensor, C. R.: J. Lab. clin. Med., 34, 1010 (1949).
- 16) Burn, J. H.: Brit. Med. J. No. 4681, 691 (1950).

## 抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用に関する研究

### 第 3 報

#### 抗-Histamine 剤の嘔吐鎮静作用機序 (1)

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

久 本 一 與

(本論文の一部要旨は昭和26年8月8日第5回日本薬理学会近畿部会に於て口演発表した<sup>1)</sup>)

[昭和27年8月10日受稿]

### 緒 言

前報<sup>2)</sup>の実験で犬の Apomorphine-嘔吐に対し、Dramamine が一定の抑制的効果をもつことを認めたが、同時に Benadryl, 3015RP 及び Pyribenzamine のような他の抗-Histamine 剤 (以下抗-H剤と略記す) にもこの効果を、而も前者以上に強力に認めた。この知見はかような嘔吐鎮静効果が一般抗-H剤に共通する性質であり、且つ抗-H剤に共有される一定の薬理学的性質に基因する可能性を暗示するものである。Histamine 中毒時に流涎、悪心、嘔吐、眩暈などの症状をみるこ

と<sup>3)</sup>、妊娠時血中 Histamine の増量を来し<sup>4,5)</sup>、妊娠中毒患者の血液 Histaminase 効果の抑制<sup>6)</sup>、X-線中毒の Histamine 作用との一部類似性<sup>7)</sup>などの事実は、これら薬物の奏効を称えられた嘔吐に Histamine 作用の関連を必ずしも否定しえないことを示唆するものであるが、更に又近年 Feldberg & Paton<sup>8)</sup>は阿片-Alkaloid のほか Apomorphine にも猫の皮膚、筋肉より Histamine の遊離を来す作用のあることを認めたといっており、Apomorphine-嘔吐にもこれと類似の機序を疑いえないことはない。しかし又、他面これら抗-H剤の備えた抗-Acetylcholine 作用、中枢鎮静作用及