

# Chlorpromazine の主要臓器血流に及ぼす影響と その臨床的応用に就て \*

京都府立医科大学整形外科教室 (主任 来須正男教授)

中 嶋 重 雄

(受付日附：昭和32年8月31日)

## INFLUENCE OF CHLORPROMAZINE ON THE BLOOD FLOW IN THE MAIN ORGANS AND ITS CLINICAL APPLICATION

By

SHIGEO NAKAJIMA

Department of Orthopaedic Surgery, Kyoto Prefectural Medical University  
(Director : Prof. Dr. MASAO KURUSU,)

Influence of chlorpromazine, an agent used in an artificial hibernation by medicines, on the living body, esp. on the movement of blood flow in the main organs was examined in animal experiments by the Thermostromuhr improved by Prof. Kurusu from the view-point of dynamic blood circulation. Cocktail M<sub>1</sub>, chiefly consisting of chlorpromazine was applied to clinical operations for various examinations.

### A. Animal Experiments.

1) Fluctuation of the blood flow in the main organs was generally slight in spite of descension of blood pressure, but the blood flow in the limbs alone increased markedly.

2) When chlorpromazine was injected into a dog with the lower cervical region of spinal cord cut and the connection with the brain was intercepted previously, a different phase was manifested from that of a dog whose lower cervical region of spinal cord was not cut. Hence, it is found that this agent has strong central actions.

3) Influence of chlorpromazine on various drugs was observed, esp. the dissociating action on acetylcholin and histamine was testified in the blood circulation of the brain.

4) Effects of the agents raising blood pressure on the descension of blood pressure produced by chlorpromazine were observed, and noradrenaline was found to raise the blood pressure the most effectively among adrenaline, noradrenaline, neosynephrine and thèraptique.

5) Observed brain waves after administration with chlorpromazine, they were found resembling those in natural sleep.

### B. Results of Clinical Applications.

1) Chlorpromazine applied to surgical operations as potentiated narcotica showed excellent effects of narcosis and superior safety in operations. The action continued for a relatively long time, and postoperative analgetics and agents raising

blood pressure were not found necessary.

2) Metabolisms in the living body were found to be reduced by injection of the cocktail in determining respiration gases and blood gases, but an oxygen content of arterial blood showed no marked fluctuation.

3) The use of chlorpromazine was found to be relatively effective for preventing shock produced by lumbar narcosis. The amount of bleeding in operations by using this agent is apparently not a little because the peripheral blood circulation better as testified in the animal experiments. Operations in the field of orthopedy are chiefly concerned in the lower limbs below the hip-joint. Hence, lumbar narcotics of light specific gravity are used for preventing the bleeding in operations as little as possible and the prevention is accomplished by setting the head on a low position and the region to be operated on a high position.

4) A few secondary effects by chlorpromazine are experienced in operations. It is therefore necessary to attend to the secondary effects when this agent is used. Marked descension of blood pressure and temporary stop of respiration are sometimes experienced in the clinical cases and the production of these secondary effects is presumed to correspond with the reduction stage of the blood flow of A. vertebralis by the injection of this agent as mentioned above in the animal experiments.

## 目

## 次

## 緒 言

## 第1篇 動物実験

## 第1章 実験方法

## 第2章 実験成績

## 第1節 主要臓器血流

## 第1項 脳血流

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第2項 肺血流

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第3項 心冠血流

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第4項 脾血流

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第5項 肝臓及び腸管血流

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第6項 腎血流

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第7項 後肢血流

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第8項 総括並びに考按

## 第2節 下部頸髓切断後に於ける本剤の血流に

## 及ぼす影響

## 第1項 後肢血流

## 第2項 腸管血流

## 第3節 各種薬剤の影響

## 第1項 Adrenaline

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第2項 Acetylcholine

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第3項 Histamine

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第4項 High spinal anesthesia

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 第5項 小括並びに考按

## 第4節 昇圧剤の効果

## 1) 文献的考察

## 2) Nor-adrenaline

## 3) Neo-Synephrine

## 4) Thérapique

## 5) 小括並びに考按

## 第5節 脳波(動物実験)

## 1) 文献的考察

## 2) 実験成績

## 3) 小括並びに考按

## 第2篇 臨床成績

## 第1章 使用方法

## 第2章 使用成績

## 第1節 適応

## 第2節 呼吸ガス・血液ガスに及ぼす影響

## 第1項 文献的考察

## 第2項 検査成績

## 第3項 小括並びに考按

## 第3節 脳波(臨床試験)

## 第1項 文献的考察

## 第2項 検査成績

## 第3項 小括並びに考按

## 第4節 心電図(臨床試験)

## 第1項 文献的考察

## 第2項 検査成績

## 第3項 小括並びに考按

## 第5節 術中・術後経過

## 第6節 副作用

## 第3篇 考按並びに総括

## 第4篇 結語

## 緒 言

大戦後手術時麻酔の研究旺であり、麻酔方法の急速な発達を見ておるが、その中で低血圧麻酔の普遍化に伴い、新に脚光を浴びて来たのが冬眠麻酔である。これには少くとも次の2つの流れが認められる。即ち

- 1) 低体温麻酔 Induced General Hypothermia
- 2) 人為冬眠 Hibernation artificielle

前者は Biegelow (1950)<sup>1)</sup>, Swan (1952)<sup>2)</sup> により全身麻酔剤又は筋弛緩剤を使用した上で、生体の全身冷却を行い、低体温状態を得、心臓の出入血流を遮断して心内直視下手術を行うを目的として研究されたものであり、後者は Laborit, Huguenard (1951)<sup>3)</sup> のにより薬物的に殊に Phenothiazine 誘導体を主剤とした Cocktail litique を使用し、これに必要に応じて冷却を加え、自律神経系遮断、神経中枢抑制状態を惹起し、これにより Shock 予防を企図したものである。因に生体に全身冷却を加え、著しい低体温を得ることは困難であり、且危険が伴い生体組織に障害を与えることも証明され、選択的、局所冷却法が採られる様になつたが、之等も今日心臓手術以外には余り使用されない状況にある。而して次の人為冬眠の方は前記の冷却法に併用される場合もあるが、寧ろ今日では積極的に生体に冷却を加えず、強化麻酔 (Anesthésie potentialisée) 或いは薬物冬眠 (Hibernation pharmacodynamique) として日常旺に使用される情勢となつた。又その主剤をなす Phenothiazine 誘導体たる Chlorpromazine (4560 RP, Largactil, Megaphen, Thorazine, Wintermin, Contomin) の生体に及す

生理学的・薬理学的作用についても、これ迄種々研究されている所であるが未だ実験的基礎的研究は充分とは言えない状態である。仍つて私は Chlorpromazine の生体に及ぼす影響、就中、血行力学的観点から Chlorpromazine の主要臓器血流に及ぼす影響について動物実験を行い、検討を加え、併せてこれを主剤とせる Cocktail litique を使用し強化麻酔として外科手術に応用し好結果を得ているので報告する。

## 第1篇 動物実験

## 第1章 実験方法

実験動物としては体重7~10kgの健康雑犬を使用した。薬剤としては Chlorpromazine 製剤たる Wintermin を投与した。生体血流測定には来須教授の改良せる Thermostromuhr を応用し Urethane 麻酔の下に動物の主要臓器に出入する動静脈を露出し、夫々適当なる大きさのテルモエレメントを装着し、血圧は股動脈に血管カニユーレを挿入、水銀マンメータに接続し、その導管の分岐に連結せるタンブール外面に鏡の小片を貼付して、これに光を投射し、前述動静脈の血流曲線と共に同時に光学的に廻転印画紙上に描記せしめた。呼吸曲線も同様な方法で併写した。Chlorpromazine の使用量は0.5~5.0mg/kgで股静脈より徐々に静注し、この際血圧は30~50mmHgの下降を示した。

## 第2章 実験成績

## 第1節 主要臓器血行

## 第1項 脳血行

## 1) 文献的考察

本剤の脳血行に及ぼす影響に就ては多くの報告があるが、学者により増減その主張を異にしている。即ち Fazekas 等<sup>4)</sup>は脳血流量、脳酸素消費量共に影響は見られないと述べ、Morris 等<sup>5)</sup>は人間でN.O法により脳

\* 本稿の要旨は

第29回 日本整形外科学会総会

第8回 中部日本整形外科災害外科学会

第3回 日本麻酔学会

第30回 日本整形外科学会総会

において報告した。

血流を測定し、血圧下降が著明なる時は脳血流は減少するが、一般に脳血流量、脳酸素消費量は不変であるとした。一方本邦に於ても相沢<sup>9)</sup>は同じく、Kety and Schmidt の  $N_2O$  法にもとづき Chlorpromazine 投与前後の脳循環及び代謝諸量を測定し脳血流量に就ては血圧下降の程度に左右されると見做されるが、かなりの血圧下降に対しては脳血管抵抗の著しい減少を伴つて、脳血流量が維持されることは明かであるとしている。以上の意見に反対するものとしては、Siemons 等<sup>10)</sup>は Megaphen, Dolantin 及び Atosil を用いて脳酸素消費量が23%減少するのを認めている。又本邦では桑原<sup>11)12)</sup>、藤井<sup>13)</sup>は同じく Kety and Schmidt の  $N_2O$  法を応用して脳血流量を測定し、脳血流量及び脳動静脈血酸素較差の減少を認め、脳酸素消費量の激減を報じている。堺等<sup>13)14)</sup>も脳血流量、脳酸素消費量の減少を報告している。浅沢<sup>15)</sup>は Chlorpromazine を用いた薬物冬眠 (32°C迄) では脳血流量、脳酸素消費、脳糖消費等は何れも著明に低下すると述べている。しなしながらショック性の脳循環と特に異なる点は冬眠脳循環では脳血流量減少と略平行に脳酸素消費が減少することであり、或いは脳糖消費が減少することであり、或いは脳動静脈酸素較差に著しい変化のないことを示しており、本法の有利性を強調している。しかし30°C以下の低体温では薬物冬眠と言えども脳細胞の機能に障害が発来するものと考えられ、その危険性を指摘している。以上の如く未だ両論相半ばする現況である。

## 2) 実験成績

上述諸家の成績は脳血流量の総量的観察であり、私は内頸、椎骨動脈系に分けて脳血流の測定を行った。即ち私の実験では Chlorpromazine 注射により血圧下降と共に内頸動脈血流、椎骨動脈血流共に軽度乍ら減少を示すが、之は一時的であり、時間の経過に従い注射前値に戻り、更に就中、内頸動脈血流はむしろ増加の傾向を見せている (第1図)。

要之私の実験所見即ち椎骨動脈血流の減退の軽度且つ一時的に過ぎないことは甚だ重要なことに属し、生命中枢の座たる延髄領域の血流保全あるを示すもので血行力学的に見るも本剤の生命に対する安全性を物語っている。

最近手術に際し本剤の強化麻酔による不快な症状発現が報告される様になつて来ているが、私の考える所では、この脳血行の実験成績から窺える様に本剤注射

により多くは一時的ながら椎骨動脈血流の軽度減少を見ているのである。この減少の時期に一致して呼吸困難、悪心、嘔吐、チャノーゼ等の好しからぬ事態を惹起するに至るものではないかと惟はれる次第である。

## 第2項 肺血行

### 1) 文献的考察

肺循環面よりする薬物冬眠の研究は未だその業績は少い様である。Howarth 等<sup>16)</sup>は Promethazine hydrochloride ("Phenergan") の 25~50mg を診断の目的で、6例に静注し、心臓カテーテル法を用いて血圧変化、肺動脈圧及で肺血流に及ぼす作用を測定した。それによると血圧には著明な変化を認めなかつた。一例に肺動脈圧の軽度上昇を認めた。肺血流は4例に殆んど変化を認めず、1例に増加1例に軽度減少を見ている。又心搏数は全例に増加を認めている。以上の事から彼は Promethazine の小循環に及ぼす影響から見て Promethazine は心臓手術の前投与薬剤として適当な薬剤であると述べている。一方稲本等<sup>17)</sup>によれば Chlorpromazine 7.5mg/kg 筋注を行い注射前後の肺循環諸量の変動を比較検討した。それによれば基礎代謝は僅かに低下する症例もあるが概ね不変で肺動脈圧はよく安定し、全肺血管抵抗にも大した変化を認めなかつた。次に Cocktail M<sub>1</sub> の注射の際には肺動脈圧は尚よく安定し、全肺血管抵抗には著明な変動を認めなかつた。以上の事実から本剤による強化麻酔、薬物冬眠は肺血行力学動態に著明な変動を認めなかつたと述べている。

### 2) 実験成績

私の実験成績では第2図に示すやうに血圧下降に拘らず肺動脈、肺静脈血流共に初期には軽度増加し充血傾向を示すが後には略注射前値に戻り持続する(第2図)

要之、以上の肺血行の実験より本剤は肺血行に著変を及ぼさないことを知つた。

## 第3項 心冠血行

### 1) 文献的考察

Melville<sup>18)</sup>は家兎の心臓灌流実験に於て Chlorpromazine 0.5~1.0mg を使用した所、心冠血流の増加を見た。山口等<sup>19)</sup>も本剤が著明な冠狀動脈搏出量増加を来すと述べている。

### 2) 実験成績

心冠血行に対しては冠狀動脈血流、大心静脈血流共に一時増加して軽度充血を来す。或は殆んど影響を与えない (第3図)。

以上の実験成績より見て本剤の心冠血行に及ぼす影

響は特別の障害見られず、心臓機能保持と言う点から重要な意義がある。

#### 第4項 脾血行

##### 1) 文献的考察

本剤の脾血行に及ぼす影響についての研究は未だ報告に接し得ない。唯 Pickering 等<sup>20)</sup>は Epinephrine の動脈内注射によつて生じる脾動脈血流の減少及び脾臓の収縮は Chlorpromazine 投与により遮断されると述べているのを見るのみである。

##### 2) 実験成績

血圧下降に拘らず脾動脈、脾静脈血流共に軽度増加し、充血傾向を示すか或は殆んど不変である(第4図)。

要之、本剤は次に述べる肝臓・腸管と共に、その強力な交感神経抑制作用により末梢血管、内臓血管抵抗が低下して著明な充鬱血を来すものと考えられるが、これに反して腹部内臓器血流変動は軽度で本剤は重要臓器循環血液量の減少を防止するものと思われる。

#### 第5項 肝臓及び腸管血行

##### 1) 文献的考察

堺等<sup>19)14)</sup>によれば犬でブロムサルファレイン法により肝血流量を測定し、全例に肝血流量の減少を見、直腸温32°Cに於て63%迄の減少を見たと報告している。彼は体温下降に伴い血圧下降が著明でない場合は肝血流量減少も著明でなく、肝血流量は主として血圧下降の変化に並行している様に思われると述べている。

腸管血行に関する業績に就ては未だその報告に接し得ない。唯、飛松<sup>19)</sup>は本剤注射による腸管運動を観察し初期運動抑制され、後亢進して正常に還るのを観察している。

##### 2) 実験成績

血圧下降と共に固有肝動脈血流は初期少しく減少し、後注射前値に戻り血圧下降に並行して減少傾向を持続する。上腸管膜動脈血流は一時僅かに増加し、後恢復する。門脈血流は初期少しく減少し、後はかなり減少してくる。肝静脈血流は初期不変なるも、後増加して肝臓は貧血、腸管は初期軽度充鬱血を示し、後鬱血を示した(第5図)。

要之、私の実験に於ては肝臓は血圧下降の変化に並行して輸入血量の減少に拘らず輸出血量の増加を証し貧血の生ずるを認めた。腸管は終始軽度充鬱血を示す様である。

#### 第6項 腎血行

##### 1) 文献的考察

Moyer 等<sup>22)</sup>は本剤投与により腎血流量は著しい変

化を受けることなしと述べている。又 Pickering 等<sup>20)</sup>は本剤の動脈内注射を行い、腎血流量に著しき変化のないことを認めた。一方堺<sup>19)14)</sup>によれば犬の実験に於てパラアミノ馬尿酸及びチオ硫酸ソーダを用いクリアランス法により測定した結果は腎血流量の60%減少が認められたとのことである。四方<sup>23)</sup>は Chlorpromazine 投与により腎循環血液量は不変で糸球体濾過率は寧ろ増加すると述べている。

##### 2) 実験成績

腎動脈血流軽度減少し、腎静脈血流増加して腎臓は軽度貧血を示した(第4図)。

私の実験成績でも軽度腎貧血を認めたが堺の言う如き強度な腎血流量減少はなかつた。

#### 第7項 後肢血行

##### 1) 文献的考察

Foster 等<sup>24)</sup>は Plethysmography を用い Chlorpromazine 静注により人間で手の血流量を284%増加、前腕及び下腿血流量を72%増加せしめうると述べている。

##### 2) 実験成績

血圧下降に拘らず大腿動脈血流及び大腿静脈血流は増加して後肢は著明な充血を呈し、その持続時間の長いことを示している(第6図)。

本剤が四肢血管拡張作用を有することは内外諸家の報告がある。私の上述の実験成績にも見る如く、後肢血行の著しい充血とその持続時間の長い事を認めた。本剤の血圧下降の主役を演ずるものは四肢血管の拡張作用であると信ずる次第である。

#### 第8項 総括並びに考按

以上の動物実験により私は Chlorpromazine の強力な自律神経抑制作用特に血管運動神経支配が特殊部位的に遮断される為に四肢等の体性末梢血管抵抗が低下して血圧下降を来すものと考えられる。然し生体内血液分布の状態は従来教室の研究<sup>25)26)</sup>によつて知られた Shock 時の全身血液分布に於て椎骨動脈の血流減少、腸管領域への血液貯溜とは著しく異なり血圧下降に拘らず臓器血流変動は軽度であり而かも著しい後肢血流の増加を見た。

#### 第2節 下部頸髓切断後に於ける本剤の血行に及ぼす影響

私は上述の各主要臓器血行に及ぼす本剤の実験成績より、後肢血行に著しい充血と、その持続時間の長きことを認め、本剤の血圧下降の主役を演ずるものは、四肢血管の著しい拡張作用であると結論したのであるが

次に私は予め下部頸髄を完全切断せる犬に就て本剤を注射し、後肢血行並びに腸管血行に就て、本剤が如何なる影響を示すかを、同じく改良型 Thermostromuhr を使用して観察し、検討を加えた。

#### 第1項 後肢血行

先づ Chlorpromazine 単独注射による後肢血行は前述の如く第6図に見る様に、血圧下降に拘らず大腿動脈、大腿静脈血流共に著しい増加を認めたが、下部頸髄切断犬に就ては第7図の如く、本剤注射により、同じく血圧下降は徐々に生じ、大腿動脈血流はごく軽度ながら減少が見られるに反し、大腿静脈血流は徐々に軽度な増加を認め、従つて脊髓切断下に属する後肢血行は非切断時と異なり、軽度ではあるが、反つて貧血に傾くのを認めた。

以上の実験成績から、予め下部頸髄に於て、中枢との連絡を断つた場合には、本剤の作用として、明らかに後肢の如き体制血行は飄然その様相を革むことが知られる。従つて脊髓非切断即ち正常時に於ける本剤の体制血管拡張現象は中枢作用によるものと解するを妥当とする。

#### 第2項 腸管血行

Chlorpromazine 単独注射による腸管血行に就いては前述第5図に示す如くであり、血圧下降に拘らず、軽度鬱血を腸管に見た。下部頸髄切断犬に就ては第8図に示す如く、同じく血圧下降は徐々に生じ、上腸間膜動脈血流は一時ごく軽度増加が見られるのみであり、門脈血流は一時減少の後、軽度増加し更に復旧する。即ち腸管は軽度の充血傾向が見られた。

以上の実験成績より、予め下部頸髄に於て、中枢との連絡を断つた場合には本剤の作用として、後肢血行は本剤単独注射時と異なり、飄然その様相を異にし、貧血を見、又腸管血行にては非切断時注射に比して著しい影響を見なかつた。この結果は本剤の中枢作用を裏書き、一面頸髄切断後に於ても本剤にて軽度乍ら血圧下降を生ずることより、軽度、末梢作用を認めないわけには行かない。著しい血圧下降を伴う血液の偏在領域として腸管を考えたのであるが、上述の実験成績の如く、腸管に著変を見ず、怖らく肝臓或いは肺臓が考えられるが、この点については他日発表する機会を持つであろう。ともかく下部頸髄切断により中枢との連絡を断つた場合、本剤の示す血行的変化は劇然、非切断時とその様相を異にして軽度ながら依然変化が認められることから本剤の血行に関する作用点是一部末梢性を否定し得ないと共に、大部分は中枢性に帰すべ

きであることが思考せられる。従つて頸髄非切断即ち正常動物に対する本剤の血行に及ぼす影響は末梢性作用は干渉を受けて隠蔽され、殆ど中枢性作用のみが優性に示現し来るものと解すべきである。

#### 第3節 各種薬剤の影響

私は Chlorpromazine の注射による自律神経遮断、神経中枢抑制により生体が Stress に対し如何なる反応差異を示すかを Adrenaline, Acetylcholine, Histamine, high spinal anesthesia に就て予め Chlorpromazine 前注射を行わざるものと之を行えるものとの比較にて血圧及び全身血行のうち特に椎骨動脈血流、内頸動脈血流について検討を加えた。

##### 第1項 Adrenaline

###### 1) 文献的考察

本剤のアドレナリン解離作用は広く認められている所である。即ち Pickering 等<sup>27)</sup>は Epinephrine の昇圧作用は Chlorpromazine により減少したと報告し Courvoisier 等<sup>27)</sup>は Chlorpromazine は中枢神経系に対して鎮静作用を及ぼし、抗アドレナリン作用及び抗発熱作用を呈すると述べている。即ち 1mg/kg の静注で Adrenaline による血圧上昇作用を抑制し、時には逆転作用を見たと言ひ、Noradrenaline の血圧上昇作用も抑制するが逆転は見ないと言つている。一方四方<sup>28)</sup>は犬で 0.05~1.0mg/kg の Chlorpromazine 静脈内注射により Adrenaline 0.002~0.05mg/kg の静注によつて惹起される血圧上昇を防ぎ、又頸動脈洞反射の低下を招くと述べた。

###### 2) 実験成績

実験動物は同じく犬とし、先づ Chlorpromazine 前注射なきものについて、1000倍 Adrenaline 0.1cc を静注した所、血圧は約 35mm Hg の上昇を示し、椎骨動脈血流のみは注射初期には瞬時的にごく軽度の悪化を見るが、直ちに元に復し、後、内頸動脈血流と共に並行して増加するを認めた(第9図)。而して後者は前者に比し早く復旧する傾向を示した。次に Chlorpromazine Pro kg 0.5mg 注射の後、前述せると同量の Adrenaline 注射を行つた場合、血圧は 15mmHg の上昇を見るのみである。しかし椎骨動脈血流、内頸動脈血流は Chlorpromazine 前注射なきもの、場合と大差なく、良好となるを認めた(第10図)。

要元、Adrenaline の血圧上昇作用は Chlorpromazine 注射後に於ては、その作用の減弱するを認める(即ち約43%の減少を示す)。

然し乍ら Adrenaline の脳血行に及ぼす作用は普

通使用量に於ては圧他動的関係にあり、血圧上昇と共に脳血流増加するが、Chr.注射後に於ても斯る圧他動性の関係から依然脳流血量増加し、Chr.の使用と否とにより殆ど差異を見ざるは Adrenaline の脳血行に対する作用が圧他動性であること又 Chr.の脳血行に対する作用が軽微であることから蓋し当然のことと理解される。

## 第2項 Acetylcholine

### 1) 文献的考察

Pickering等<sup>29)</sup>は Chlorpromazine は Acetylcholine の脈管運動抑制作用に影響を与えなかつたと述べている。一方、四方<sup>29)</sup>は犬の実験で 10mg/kg の Chlorpromazine 静注により Acetylcholine 0.01~0.05 mg/kg によつて起る心搏緩徐、低血圧を防止すると述べている。

### 2) 実験成績

Acetylcholine に対しても Chlorpromazine を前以て注射せしものととの比較では明らかに差異を認め Acetylcholine のみでは血圧の下降と共に椎骨動脈血流、内頸動脈血流共に、明らかに減少を見るが Chlorpromazine 前注射のものでは依然血圧の下降は見られるが、椎骨動脈血流の変化は軽度であつた(第11図、第12図)。

## 第3項 Histamine

### 1) 文献的考察

Chlorpromazine の作用としてアドレナリン解離作用、アセチルコリン解離作用(既述)と共に、ヒスタミン解離作用のあることも報告されている。しかしながら、四方<sup>29)</sup>によれば本剤の抗ヒスタミン作用は Promethazine に比し遙かに弱いと述べている。

### 2) 実験成績

私は1000倍 Histamin 0.2cc を静注し、Chlorpromazine を前もつて注射せしものと前注射なきものととの比較を行つた。即ち前注射なきものでは著しき血圧下降と共に椎骨動脈血流、内頸動脈血流は共に並行して減少するを認めた(第13図)。次に Chlorpromazine の前注射せしものでは同じく血圧下降は認められるも、椎骨動脈血流の減少傾向は全く見られず、むしろ、後には増加の傾向を示している。又内頸動脈血流も前注射なきものゝ場合に比し、減少傾向が軽度で、後には増加の傾向を見た(第14図)。以上の Histamine の実験からも Chlorpromazine のヒスタミン解離作用の存在を証明し得た。

## 第4項 High Spinal Anesthesia

### 1) 文献的考察

本剤と脊麻との併用の実験的並びに臨床的報告は屢々発表されている所である。野口<sup>29)</sup>は犬の実験から血循環の面から見て Chlorpromazine の前処置を行つた場合には、腰麻ショック特有の血圧の急激な下降循環血液量、血漿量の急激な減少が見られず、Chlorpromazine の大量使用時に於ても稍々甚しい血圧下降を見るのみで循環血液量の減少は見られないと言っている。私等<sup>29)</sup>も第2回日本麻酔学会に於て本剤と脊麻併用時の成績については脊麻のみの場合と異なり、全身血流動態の著変を見ず、副作用防止の上からも優秀なる方法であることを発表した。このことは宇山他<sup>29)</sup>によつても臨床的に実証されている。

### 2) 実験成績

私は犬を用い Chlorpromazine 注射の後 Neoper-camin S 0.5cc による高位脊椎麻酔を施行し脳血行検討として椎骨動脈血流、内頸動脈血流について観察した。即ち椎骨動脈血流は、高位脊椎麻酔単独の際には急激な血圧下降と共に著しい減少を示すに反し、Chlorpromazine 予備注射では血圧下降も徐々で椎骨動脈血流は殆んど減少傾向は見られず、むしろ良好化するを認めた(第15図、第16図)。

## 第5項 小括並びに考按

以上の実験成績から本剤は血管自律神経系をも遮断し、その反射を抑制して Stress に於ける反応を有力に阻止し、Shock抑制に有利に作用することを血流動態の上からも証明しえたのである。

## 第4節 昇圧剤の効果

### 1) 文献的考察

Chlorpromazine を使用せる場合の血圧下降に対する昇圧剤の効果については M. Ratschow<sup>30)</sup>は本剤による起立性虚脱には Adrenaline 及び Adrenaline 誘導体は症状悪化を来し、又よく知られた循環刺激剤及び他の覚醒剤でも効果なく、唯 Noradrenaline のみが血圧下降を軽度防止しようと述べている。一方岩月等<sup>30)</sup>は犬に Chlorpromazine 1mg/kg を静注し血圧下降後に種々の昇圧剤を静注して、その効果を観察した。それによると Atonin, Ephedrine は殆んど効果が認められず、Nor-adrenaline, Neosynphirne が有効で Adrenaline を静注すると反対に血圧は下降し、上昇作用は認められなかつたと述べている。堺<sup>13)14)</sup>は Ephedrine, Neosynphrine は殆んど効果なく Adrenaline はむしろ降圧作用あり、有効なのは Nor-adrenaline のみであつたと述べている。

私は Chlorpromazine 静注後の血圧下降に対して昇圧剤の効果を見んが為に、Adrenaline の他に Nor-adrenaline, Neo-Synephrine, Théraplique について Chlorpromazine 注射後の作用を血圧作用と共に就中、脳血行を選び椎骨動脈血流・内頸動脈血流変化に就て観察した。

## 2) Nor-adrenaline

Chlorpromazine 注射後 Nor-adrenaline 0.3mg を股静脈より徐々に静注せし所、著しい血圧上昇作用を示し、その持続時間の長いことを示した。又椎骨動脈血流も著しい増加が見られ、次に述べる Neo-synephrine, Théraplique に比し本剤の昇圧剤としての優秀性をうかがい得た(第17図)。

## 3) Neo-Synephrine

Chlorpromazine 注射後、Neo-synephrine 0.3mg を大腿静脈より徐々に静注せし所、一時的ながら昇圧作用が見られたが、すぐ元に戻り椎骨動脈血流の良好化は見られなかった(第18図)。

## 4) Théraplique

Chlorpromazine 注射後同様に Théraplique 1.0cc を静注せし所、血圧はごく暫時上昇が見られるが、すぐ元に戻った。而も椎骨動脈血流には殆んど影響は見られなかった(第19図)。

## 5) 小括並びに考按

以上の実験成績から3つの昇圧剤のうち最も有効なものは Nor-adrenaline なることが知られる。即ち他の昇圧剤は Chlorpromazine により植物神経機能は相当程度遮断されている為、Nor-adrenaline を除いては、その効果の多くを期待しえぬことを知るのである。因に Chlorpromazine 前注射なき場合の之等昇圧剤の有効性に就ては対照として必要なるも、既に教室旗持<sup>33)34)</sup>の報告がある故、紙面節約上茲には割愛する。

## 第5節 脳波(動物実験)

### 1) 文献的考察

本剤の脳波に於ける報告は清水其他<sup>37)</sup>によれば脳波は Barbiturate 並びに麻酔時に見られる様な特有の波は出ないで自然睡眠の脳波に似ており一般に薬物冬眠の浅い時期には頭部脳波或は皮質脳波よりも深部脳波に於て徐波が著明であると述べている。動物の脳表面より誘導した睡眠時脳波に就ては Ectors<sup>35)37)</sup>は家兎の自然睡眠時脳波を観察し脳波は覚醒時より規則正しく緩いリズムの波が現われ、これ等の波の振幅は紡錘状に変化し、その間隔は睡眠が深くなると共に長く

なつた。又一方 Bremer<sup>33)~37)</sup>は猫に就て観察し、睡眠に於ては 10Hz 位の波が非常に規則正しく現われ、而もその振幅が大きくなつたり、小さくなつたりして、時には波の現われない時期がかなりの間続くことを認めた。

## 2) 実験成績

私は本剤が特に中枢性に間脳に作用すると云われている所より健康家兎を使用して大脳皮質、視床、視床下部より脳波の誘導観察を行つた。即ち 10mg/kg 筋注せしものに就ては注射後30分頃より基本波の周期の延長、振幅の減少が現われ出し一時間にて基本波の出現率の減少が著明に見られ、紡錘状波形の間隔が長くなつてくる(第20図)。

## 3) 小括並びに考按

以上私の脳波に及ぼす本剤の実験成績からも Chlorpromazine は他の薬剤に比して自然睡眠脳波に近いことが知られた。

尚臨床例に於ける脳波観察は別の項として後述するであろう。

## 第2篇 臨床成績

私は臨床的に本剤を強化麻酔剤として外科手術に応用している。

## 第1章 使用方法

次の如く Cocktail litique として処方している。

- 1) Chlorpromazine 製剤として Wintermin
- 2) Promethazine 製剤として Pyrethiazine
- 3) これに Opystan

これら3つの薬剤を Cocktail として手術1時間前に分割筋注を行つた。

使用量：

使用量は個人差があるが年令、体重、一般状態を考慮して定めたが一般に成人では

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Chlorpromazine (wintermin)  | 1mg/kg |
| Promethazine (Pyrethiazine) | 1mg/kg |
| Opystan                     | 2mg/kg |

即ち Cocktail M<sub>1</sub> を使用した。

又小児では成人に較べ新陳代謝旺盛なる為、成人量の倍量即ち Chlorpromazine 2mg/kg を目標に使用しているが、これにても充分な効果の見られない症例に多く接している。かゝる場合にはエーテル麻酔を加えている。その場合エーテルの麻酔効果は少量にて足り長時間作用しエーテル特有の気道分泌亢進は抑制さ

第1表 (使用方法)

|                   |             |         |
|-------------------|-------------|---------|
| 前日就眠前             |             |         |
| Phenobarbital     | 0.1~0.2g    | } 経口投与  |
| 時に Wintermin      | 12.5~25.0mg |         |
| Pyrethiazine      | 12.5~25.0mg |         |
| 手術当日              |             |         |
| 2時間前              |             |         |
| Wintermin         | 25mg        | } 経口投与  |
| Pyrethiazine      | 25mg        |         |
| 1時間前              |             |         |
| Wintermin         | 50mg        | } 筋肉内注射 |
| Pyrethiazine      | 50mg        |         |
| Opystan           | 100mg       |         |
| 20分乃至30分間隔 3回分割筋注 |             |         |

れて、術中分泌物排除の煩瑣殆どなく好都合である。

具体的な使用方法是第1表の如く行っている。

次に使用年齢は最低2歳より最高82歳に及ぶ(第2表)。

1957年6月迄215症例に強化麻酔による手術を施行した。麻酔の種類実施手術名及び臨床例の一部は夫々第3表、第4表、第5表に示す如くである。

## 第2章 使用成績

### 第1節 適応

人為冬眠下手術の本来の使用適応は Laborit 一派

第4表 実施手術名

| 部位 | 手術名               | 例数 | 計  |
|----|-------------------|----|----|
| 頭部 | 脳腫瘍(腫瘍剝出術)        | 2  | 8  |
|    | 不随意運動症(レンズ核遮断)    | 6  |    |
| 顔面 | 兎唇、口蓋破裂           | 15 | 17 |
|    | 其 他               | 2  |    |
| 頸部 | 斜頸(切腱術)           | 5  | 8  |
|    | 頸動脈逐剝出術           | 3  |    |
| 上肢 | 上膊骨折(観血的整復術)      | 9  | 22 |
|    | 前膊骨折(〃)           | 3  |    |
|    | 肩肘関節癒着術           | 1  |    |
|    | 其 他               | 9  |    |
| 胸部 | 胸肋結核(肋骨切除、病巣搔爬)   | 4  | 8  |
|    | 鎖骨骨折(観血的整復術)      | 2  |    |
|    | 其 他               | 2  |    |
| 腹部 | 開腹術(腰部交感神経切除術を含む) | 30 | 33 |
|    | 其 他               | 3  |    |
| 脊椎 | 脊椎固定術             | 5  | 27 |
|    | 椎弓切除術             | 6  |    |
|    | 病巣廓清術(脊椎カリエス)     | 9  |    |
|    | 横突起切除術            | 5  |    |
|    | 其 他               | 2  |    |
| 下肢 | 先天性股関節脱臼(観血的整復術)  | 12 | 92 |
|    | 股関節人工骨頭置換術        | 5  |    |
|    | 病巣廓清術(股関節結核)      | 8  |    |
|    | 大腿骨折(観血的整復術)      | 19 |    |
|    | 下腿骨折(〃)           | 15 |    |
|    | 下腿切断術             | 3  |    |
|    | アキレス腱縫合           | 7  |    |
|    | 足関節制動術            | 11 |    |
|    | 其 他               | 21 |    |
|    |                   |    |    |

第2表 症例の年齢及び性別分類

| 性別 | 2~10才 | 11~20 | 21~30 | 31~40 | 41~50 | 51~60 | 61~70 | 71~80 | 81~90 | 計   |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| 全  | 28    | 13    | 39    | 8     | 15    | 18    | 8     | 3     | 1     | 133 |
| 早  | 21    | 12    | 18    | 11    | 6     | 5     | 4     | 5     | 0     | 82  |
| 計  | 49    | 25    | 57    | 19    | 21    | 23    | 12    | 8     | 1     | 215 |

第3表 麻酔の種類

| 全 麻 | 腰 麻 | 局 麻 | 計   |
|-----|-----|-----|-----|
| 31  | 85  | 99  | 215 |

の考えよりすれば、特に Poor risk Patient の手術に用いるとか或は手術により Shock, Anoxia 等の併発症の危険性ある場合に用いて好結果を得ると言うことに本法の特質があるのであるが、私はこの適応を敢て拡大し日常の普通の手術にも之を応用し、患者の手術による不安を除き術中、術後の鎮静、鎮痛及び不快症状防止に好結果を得られる故に広く使用している。

### 第2節 呼吸ガス血液ガスに及ぼす影響

#### 第1項 文献的考察

植草, 他<sup>1)</sup>によれば兎、犬に2~3mg/kg を用いた実験では脈搏数、呼吸数の減少を、血液組成では静脈血酸素量は普通増加が見られるが、動脈血酸素量、炭酸ガス量、pHには変りがないと述べている。一方野口<sup>2)</sup>の犬による実験によれば

1) Chlorpromazine 過量投与(2.5mg/kg)の場合は呼吸数変動少きも分時呼吸量並びに1回換気量は著しい減少が見られ、同時に呼吸酸素消費率及び炭酸ガス排出率の著減が見られ呼吸ガス代謝面から見て

第5表 臨 床 例 (一部)

| 症例    | 年令 | 性 | 疾 患 名    | 手 術 名            | 併 用 薬   | 体位  | 血 圧    |        | 脈 搏 |     | 出血量            | 副作用               |
|-------|----|---|----------|------------------|---------|-----|--------|--------|-----|-----|----------------|-------------------|
|       |    |   |          |                  |         |     | 術前     | 術中     | 術前  | 術中  |                |                   |
| I     | 60 | ♂ | 右大腿骨頸部骨折 | 観血的整復術           | ペルカミン L | 頭低位 | 112/64 | 78/45  | 64  | 120 | 対称<br>100(300) | 無                 |
| II    | 15 | ♀ | 左大腿骨幹部骨折 | 〃                | 〃       | 〃   | 120/90 | 90/60  | 79  | 120 | 300(900)       | 術後軽度疼痛            |
| III   | 46 | ♂ | 変形性股関節症  | 人工骨頭置換術          | 〃       | 〃   | 110/50 | 75/40  | 81  | 90  | 620(900)       | 無                 |
| IV    | 12 | ♂ | ベルテス氏病   | 自家骨釘挿入移植         | ペルカミン S | 頭高位 | 98/70  | 70/60  | 72  | 98  | 50             | 〃                 |
| V     | 28 | ♀ | 先天性股関節脱臼 | 転子下切骨術           | ペルカミン L | 頭低位 | 119/80 | 100/85 | 90  | 70  | 51(200)        | 〃                 |
| VI    | 8  | ♀ | 〃        | 脾白蓋成形術           | エーテル吸入  | 側臥位 | 95/58  | 73/30  | 72  | 180 | 158            | 術後<br>1~2日<br>頻 脈 |
| VII   | 53 | ♂ | 右下腿骨折    | 観血的整復術           | ペルカミン L | 頭低位 | 98/60  | 80/58  | 72  | 110 | 30 (50)        | 無                 |
| VIII  | 54 | ♂ | 左下腿骨折    | 〃                | ペルカミン S | 頭高位 | 115/50 | 83/60  | 85  | 100 | 50 (50)        | 〃                 |
| IX    | 10 | ♂ | 外 反 肘    | 切 骨 術            | エーテル吸入  | 背臥位 | 90/45  | 80/35  | 80  | 170 | 120            | 〃                 |
| X     | 7  | ♀ | 筋性斜頸     | 切 腱 術            | ノボカイン   | 〃   | 100/73 | 95/52  | 90  | 126 | 20             | 〃                 |
| XI    | 33 | ♀ | 脊椎カリエス   | 副直膜・腹膜外<br>病巣廓清術 | ペルカミン S | 腹臥位 | 100/70 | 90/60  | 76  | 95  | 100            | 〃                 |
| XII   | 4  | ♀ | 〃        | 脊椎固定術            | ノボカイン   | 〃   | 105/50 | 90/40  | 100 | 168 | 96(100)        | 〃                 |
| XIII  | 48 | ♂ | 〃        | 肋骨突起切除<br>開 椎 術  | 〃       | 〃   | 120/83 | 80/60  | 86  | 100 | 920            | 〃                 |
| XIV   | 50 | ♂ | 胸 囲 結 核  | 肋骨切除<br>病巣廓清     | 〃       | 背臥位 | 110/70 | 120/70 | 78  | 130 | 50             | 〃                 |
| XV    | 23 | ♂ | 右肩胛関節結核  | 肩胛関節固定術          | キシロカイン  | 〃   | 118/80 | 90/60  | 80  | 120 | 366(320)       | 〃                 |
| XVI   | 4  | ♂ | 側 彎      | 椎体ステイブル          | ノボカイン   | 腹臥位 | 120/50 | 70/40  | 84  | 150 | 180            | 術中<br>不整脈         |
| XVII  | 49 | ♀ | 圧迫性脊髓炎   | 椎弓切除術            | 〃       | 〃   | 110/80 | 95/60  | 72  | 100 | 717(700)       | 無                 |
| XVIII | 42 | ♂ | 麻痺性尖足    | 足関節制動術           | ペルカミン L | 頭低位 | 110/80 | 84/60  | 72  | 115 | 230            | 〃                 |
| XIX   | 9  | ♀ | 内 反 足    | 〃                | ペルカミン L | 頭高位 | 116/70 | 100/70 | 79  | 105 | 120            | 〃                 |
| XX    | 45 | ♂ | 下肢カウザルギー | 腰部交感神経切除         | ペルカミン L | 頭低位 | 110/70 | 78/50  | 80  | 180 | 20(110)        | 術中悪心<br>(1回)      |

Tidal anoxiaの危険があるとしている。一方血液ガス代謝面では同じく動脈血酸素容量及び含有量の減少と酸素飽和度の低下を観察し1種の Anemic Anoxiaの生ずる点を述べ結局 Chlorpromazine 過量投与はガス代謝的に見て生体に重大なる Anoxia を来す恐れがあると警告している。

2) Chlorpromazine 1mg/kg 即ち臨床使用量投与の場合は呼吸数変動少なく分時呼吸量、1回換気量にも著減なく、又分時 O<sub>2</sub> 消費量、分時 CO<sub>2</sub> 排出量共に変化は極めて軽微で1mg/kg の臨床投与量では他の heavy premedication が著明な呼吸ガス代謝の低下を示すに対して本剤はそれ程著明でなく、この点が有

利で Tidal anoxia の危険はないとしている。

一方血液ガス代謝面では動脈血 O<sub>2</sub> 容量及び含有量共に軽度減少が見られるが動脈血 O<sub>2</sub> 含有量には殆んど変化がなく Acidosis の傾向は全くなかったと述べている。

大井等<sup>4)</sup>は手術前 Cocktail 注射後2時間目の観察で呼吸数は減少し、分時呼吸量、酸素消費量共減少するもの多く、基礎代謝率も多くは低下すると述べている。一方動脈血酸素濃度は低下するものも多く静脈血酸素濃度は上昇するものもあり、低下するものもあつて一定しないと報じている。

第2項 検査成績

第6表 強化麻酔時前後呼吸ガス変動(測定には労研式ガス分析器を使用した) Chlorpromazine 1mg/kg

| 症 例     | 採<br>気<br>時 | 一分間<br>呼吸数<br>(回/分) | 一分間<br>呼吸量<br>(cc/分) | 一 回<br>呼吸量<br>(cc/回) | O <sub>2</sub><br>吸収率<br>(Vol%) | CO <sub>2</sub><br>排出率<br>(Vol%) | O <sub>2</sub><br>吸収量<br>(cc/分) | CO <sub>2</sub><br>排出量<br>(cc/分) | 新 陳<br>代謝増<br>減率(%) |
|---------|-------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| 48L・j 早 | 前           | 16                  | 4030                 | 25.2                 | 2.97                            | 1.35                             | 119                             | 54.4                             | 0                   |
|         | 後           | 13                  | 3880                 | 29.9                 | 2.96                            | 1.23                             | 115                             | 48.9                             | -3.9                |
| 28L・j 早 | 前           | 14                  | 2740                 | 19.6                 | 3.00                            | 0.39                             | 82.3                            | 10.7                             | 0                   |
|         | 後           | 16                  | 1680                 | 10.5                 | 1.58                            | 0.32                             | 26.6                            | 5.38                             | -67.7               |
| 20L・j ㊦ | 前           | 24                  | 6820                 | 28.5                 | 2.52                            | 1.84                             | 171                             | 126                              | 0                   |
|         | 後           | 19                  | 4140                 | 21.8                 | 3.23                            | 1.79                             | 134                             | 74.1                             | -21.8               |
| 69L・j ㊦ | 前           | 24                  | 6930                 | 28.9                 | 1.67                            | 0.97                             | 116                             | 67.2                             | 0                   |
|         | 後           | 20                  | 4130                 | 20.6                 | 1.24                            | 1.27                             | 51.3                            | 52.4                             | -55.7               |
| 34L・j ㊦ | 前           | 23                  | 5150                 | 22.4                 | 2.84                            | 1.14                             | 146                             | 58.7                             | 0                   |
|         | 後           | 18                  | 3920                 | 21.8                 | 2.79                            | 0.88                             | 109                             | 34.5                             | -46.8               |
| 22L・j 早 | 前           | 22                  | 4830                 | 22.0                 | 2.46                            | 1.45                             | 119                             | 70.1                             | 0                   |
|         | 後           | 20                  | 4050                 | 20.2                 | 2.03                            | 1.31                             | 81.4                            | 52.5                             | -30.9               |

第7表 強化麻酔時前後血液ガス変動(測定には Van slyke 微量血液ガス分析器を使用した) Chlorpromazine 1mg/kg

| 症 例     | 採<br>血<br>時 | 動脈血酸素含有量<br>(全血)<br>(Vol %) | 動脈血炭酸ガス含<br>有量(血清)<br>(Vol %) |
|---------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 28L・j 早 | 前           | 18.8                        | 58.3                          |
|         | 後           | 16.2                        | 63.2                          |
| 20L・j ㊦ | 前           | 18.0                        | 60.7                          |
|         | 後           | 16.6                        | 60.3                          |
| 70L・j ㊦ | 前           | 16.1                        | 58.0                          |
|         | 後           | 15.1                        | 49.1                          |
| 53L・j ㊦ | 前           | 18.0                        | 43.9                          |
|         | 後           | 17.3                        | 46.5                          |
| 48L・j 早 | 前           | 13.5                        | 54.6                          |
|         | 後           | 14.6                        | 60.1                          |
| 35L・j ㊦ | 前           | 18.9                        | 67.3                          |
|         | 後           | 17.1                        | 68.4                          |

私は Chlorpromazine 1mg/kg を含む Cocktail による麻酔前後の呼吸ガス、動脈血ガスに及ぼす影響を人間にて調べた。その成績は第6表、第7表に示す。

上記の私の検査成績を見るに呼吸数は軽度減少し、

分時呼吸量、1回呼吸量共多くは減少傾向が見られる。一方呼吸ガスでは O<sub>2</sub> 吸収率、CO<sub>2</sub> 排出率共、減少を示し従つて O<sub>2</sub> 吸収量、CO<sub>2</sub> 排出量の低下を生ずるが血液ガスに於ては動脈血酸素含有量、動脈血炭酸ガス含有量には稍々減少を示すも、著しき変化を認めていない。

第3項 小括並びに考按

以上の検査成績により Pro kg 1mg~2mg の本剤使用により生体のエネルギー代謝低下し所謂冬眠の名にふさわしきを想わしめる。然しながら動脈血の O<sub>2</sub> 含有量は其の減少軽度であつて、その点案する要なきは本剤使用に際し意を強くするに足る基礎因子と云うべきである。

第3節 脳波(臨床試験)

第1項 文献的考察

従来人間の睡眠脳波に就ては Berger 以来多くの学者により研究されて来た。即ち Berger は就眠後1時間ではα波の振幅の減少があると云い、Adrian 及び山極は浅い睡眠ではα波の振幅の減少、深い睡眠ではα波の消失を述べている。又 Blake 及び Gerad<sup>45)</sup> は睡眠の深さと脳波との関係を研究して slow wave の出現率と睡眠の深さが平行関係にあることを証明している。我々の教室に於ける自然睡眠脳波の観察に於てもα波の振幅の減少及びその出現率の減少から消失を見、slow wave の出現率の増大が見られ、一応そ

れを睡眠脳波の規準と考えている。

而して動物実験の脳波の項でも述べた如く、本剤は Barbiturate 並びに麻酔時に見られる様な特有な波は出ないで自然睡眠の脳波に似ていることが報告されているが臨床試験に於ても、綿貫<sup>40)</sup>によれば遮断剤を与えた時の脳波の変化は自然睡眠の脳波によく似ており、その遮断程度が深い程、脳波もより深い睡眠状態の Pattern を示したと述べている。

#### 項2項 検査成績

私は前述の動物実験の項にて Chlorpromazine の動物脳波に就て観察、検討を加えたが、こゝで再び人間にて Chlorpromazine 0.5mg/kg 筋注せし症例と 1.0mg/kg 筋注せる2症例に就て、夫々頭皮上誘導に於て本剤の脳波に及ぼす影響を観察した。即ち注射後10分前後より振幅には変化が認められないがα波の出現率の減少が見られる様になり軽度には脳波の規則性の乱れが見られ、20分になるとα波の出現率の減少と共にその振幅は低下し散発的に徐波が混入してくる。然し左右の Synchronization は保たれている。30分になるとα波は消失し睡眠脳波波形を呈する様になる(症例1に於ける第21図、第22図、症例2に於ける第23図、第24図、第25図、第26図)。

#### 第3項 小括並びに考按

以上より人間に於ける Chlorpromazine 注射による脳波所見は皮質麻酔剤たるエーテル、クロロホルム等の如く早期に脳波の消失あるもの、又間脳系麻酔剤たるバルビツール剤等の如く Bremer の云う遊離皮質術に於けると同様な皮質波の増強を見る様なことなく、此等に比し最も自然睡眠に類似していることが脳波所見の上では明かである。

#### 第4節 心電図(臨床試験)

##### 第1項 文献的考察

Moyer 他<sup>22)</sup>は犬に Chlorpromazine を投与して心電図の変化を観察した。それによると 10mg/kg 投与群では3匹にT波の平低下を、4匹目の犬にR波の Splintering 及びQT間隔の延長を見た。又大量投与により心電図で心室内伝導障害を示し著明な頻脈を来したと報じている。

植草他<sup>41)</sup>は兎、犬に本剤を2~3mg/kg 投与し、心電図は正常値の範囲にあると述べている。又玉田他<sup>42)</sup>は本剤大量投与による心電図変化を観察し、実験犬にて25mg/kg 投与の場合は比較的のPQ、QTの延長とT波逆転、不整脈抑制、頻脈を見たが一過性に経過したと述べている。臨床例では本剤単独大量投与により

PQ、QRS、QTの延長の外ST-Tの平低下を観察し、一見粘液水腫と似通つた心電図変化を示す様に思われたとしている。堺<sup>131)</sup>は薬物冬眠実施前後の心電図変化を観察しR-Rの延長、QTの延長が見られるが常態麻酔時に見られる一過性心筋障害の現われたことはなく、本法によつて直接心機能に認むべき不利な影響は示さなかつたと述べている。四方<sup>132)</sup>は普通の薬用量では心電図に変化を与えないが、大量投与によりQRS間隔の延長を見ることがあると述べ、清水等<sup>33)</sup>も Cocktail M<sub>1</sub>投与により心電図に特別の変化は認めなかつたと報告している。

#### 第2項 検査成績

私は人間にて Chlorpromazine 0.5mg/kg 筋注せし症例と Pro kg 1.0mg 筋注せる2症例に就て心電図に及ぼす影響を観察した。即ち注射後30分、1時間共夫々注射前と有意の差を認めなかつた(症例1に於ける第27図、症例2に於ける第28図)。

#### 第3項 小括並びに考按

四方<sup>23)</sup>、清水<sup>33)</sup>、堺等<sup>131)</sup>の云う如く、私の実験成績からも、本剤の臨床薬用量にては直接心臓機能に悪影響を及ぼさないことを知つたのである。

#### 第5節 術中、術後経過

患者は術中軽い嗜眠状態に陥り、強い刺激には応ずるが意識は朦朧状態である。これも特に衰弱者、老人に於て麻酔深度は深い、若年者、強壯なる者にては麻酔効果が前者に比し稍々劣る様な傾向にある。覚醒には術後多くは8~10時間を要し、多くの患者は手術中のことは記憶淡く、忘却せるに近く、且嗜眠状態は尚、術後長時間継続するために不快とする術後疼痛の訴えもなく甚だ好都合である。血圧下降の程度も個人により異なるも、大体軽度で10~30mmHg程度の下降であつた。脈搏数も一部の患者を除き軽度増加が見られる。時に就中10才以下の患者に於て術中、術後を通じて脈搏数1分間160前後及び術後、体温39℃以上に達し脈搏頻数、体温上昇の状態が術後1~2日間継続する場合がある。之は大なる手術侵襲例、特に小児に於て時々見る所で、その他に障害なく、術後概ね良好に経過し、別に心配すべきものとは思われない。

次に呼吸は本剤投与により平穏となり、呼吸数は僅かに減少し、分時呼吸量の減少が見られる他、肺酸素吸収率、肺炭酸ガス排出率、動脈血酸素含有量には著明な変化は見られなかつた(第6表、第7表)。其他、対光反射、眼瞼反射、角膜反射は遲鈍となり、瞳孔は縮小し、筋緊張も早くより弛緩している。出血量に就ては

末梢循環良好となる為か、決して少くない様に思われる。我々はかゝる点より股関節及び下肢手術に於ては手術時の出血量を可及的少量に防止する為、第5表に示す如く軽比重腰麻薬を使用し、手術部を高挙位となし頭低位の傾斜を行い、静水位学的に下肢血液を軀幹、頭部に追い遣り、手術野からの出血量を少くし得た。論者によつては本剤と腰麻との併用は著しい血圧下降の生ずべきを心配する向きもあるが、斯様な例は私は見ていない。のみならず私は Chlorpromazine 使用は腰麻 Shock を予防する上に有効だと考えている。この関係は動物実験の章下でも証明し得た所であつて、彼此対照せばよく理解し得るであろう。

手術施行中は常に出血量を測定しおるものであつて、出血量の多い場合は私の経験では同量の輸血を直に行う事により、たとい血圧の著しく下降する場合でも、よく術前値に戻し得られるもので特に昇圧剤を使用せねばならない様な症例には遭遇していない。一方、術中、術後を通じて本剤の使用により然らざる場合に比し疼痛により患者を苦しめることなく必要に応じて Cocktail 分割追加により、よく鎮痛の目的を達し、安静状態を保ち、不快な障害を防止し得て好結果を取めている。

尚本剤使用の特に有利な場合として小児口蓋破裂乃至咽頭手術時の応用を挙げることが出来る。本手術に際し、口腔深部乃至咽頭粘膜接触刺激による嘔吐反射は手術操作を防碍すること甚しく術者を困惑せしめること大であるが、本剤使用により嘔吐反射は著明に減弱し手技甚だ安易化されるに到るを認めている。一方術後遮断効果減弱に伴い分泌物が気道に潑溜し咯出困難となり気管支炎の併発を心配する向きがあるが私はかゝる併発症には1例も遭遇していない。

第6節 副作用

最後に Chlorpromazine の副作用に就て述べる。

Chlorpromazine の副作用として一般に挙げられてゐるものは次の如くである(第8表)。

1951年以来 Chlorpromazine は先づ動物実験により毒性の少きことが明かにされ、これが汎く臨床的に応用されるに及び、其後不快な症状発現が時々見られている様である。特にアメリカに於ては本剤の如き作用機転の複雑な薬剤の使用は推奨していない様に窺われる。私が本剤を主とした Cocktail による強化麻酔を手術に応用した成績では術中術後の Shock 抑制、鎮痛、鎮静効果の利点は広く認める所であるが現在迄の使用経験から、不快な併発症状を得ているので、其

第8表 Chlorpromazine の副作用

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| 脳神経系統                                                |
| 全身痙攣、震顫、錐体外路症候群、睡気、嗜眠状態                              |
| 呼吸器系統                                                |
| 咽頭炎、気管支炎、呼吸困難、鼻部乾燥、鼻閉塞感、上気道乾燥                        |
| 循環器系統                                                |
| 血圧下降、起立性低血圧、一過性意識喪失、頻脈、心悸亢進、心筋障害、血栓、栓塞、心筋硬塞、顔面紅潮、静脈炎 |
| 消化器系統                                                |
| 食欲不振、腹部膨満感、鼓腸、便秘、口渴                                  |
| 肝機能障害                                                |
| 其 他                                                  |
| 尿閉、発熱、発疹、皮膚炎、血液像に及ぼす影響、発語緩慢                          |

(以上四方他<sup>19)</sup>による)

第9表 強化麻酔手術による併発症(術中及び術後)

|         | 例 数 |
|---------|-----|
| 全 身 痙 攣 | 0   |
| 気 管 支 炎 | 0   |
| 口 渴     | 2   |
| 発 熱(高熱) | 5   |
| 頻 脈     | 6   |
| 不 整 脈   | 2   |
| 悪 感 戦 慄 | 2   |
| 一時性呼吸停止 | 1   |
| 呼 吸 困 難 | 1   |
| 黄 疸     | 0   |
| 術後発語緩慢  | 2   |
| 発 疹     | 0   |
| 悪 心     | 1   |
| 嘔 吐     | 1   |
| 尿 閉     | 0   |
|         | 23  |

の個々の症状については第9表に示す。又2,3の症例について以下報告する。

症例1 下腿骨折 15才 女 生徒

昭和31年11月6日非開放性右下腿骨折にて入院、同年同月13日観血的整復術を施行せんとし Winterm-in 50mg, Pyrethiazine 50mg, Opystan 70mg より

なる Cocktail の 1/3 を筋注せし所、間もなく呼吸困難、嘔吐を来し、顔面蒼白、冷汗を来した。脈搏は規則的なも緊張稍々弱、血圧は収縮期血圧 110mmHg 拡張期血圧 50mmHg にて正常。この症状は約10分間見られたのみで軽快した。然しその為本例は当日手術の中止を余儀なくされた。本症例に見た斯る不快症状は他に原因を求めることが出来ず、本剤の齎らした副作用ならんと思える。

**症例 2** 先天性口蓋破裂 2才 男 体重約 10kg

昭和31年 9月 6日先天性口蓋破裂にて根治手術の為入院す。翌日 9月 7日 Wintermin 10mg を術前注射として筋注し、局所麻酔併用の下に手術を開始す。術中更に Wintermin 5mg 及び Pyrethiazine 5mg を追加筋注せし所、突然チアノーゼ、呼吸停止を来した。直ちに人工呼吸、酸素吸入を行う一方、アトムラチン、テラプチックの注射を行い、漸く15分にして自然呼吸開始し、上記症状は消失し手術を続行した。其の後、時々呼吸停止あるも再び人工呼吸により無事手術を終了し得た。然し術後は不快な症状発生なく順調に経過した。

**症例 3** 先天性股関節脱臼 6才 女子

昭和31年 3月20日両側先天性股関節脱臼症にて観血的整復術を受けんが為に入院す。全身所見に何ら異常を認めない。同年 3月31日 Cocktail M<sub>1</sub> の下に口蓋成形術を施行す。術中、術後にかけて第29図に示す如き著しい頻脈と発熱を見た。この症状も術後 3日目を峠として以後正常に戻つた。私は小児に於て特に侵襲の大なる手術を行つた場合、本剤使用により、この症例の如き著しい頻脈、発熱を見た 5例を経験している。これは本剤使用の為に生じたものではないとしても、之等症例は少くとも本剤にては手術による反応としての頻脈、発熱を充分阻止する作用のないことを物語るものと思える。本剤が頻脈を生ずると言う報告は多い。この症例からも窺える如く本剤は頻脈に関しては Sympathomimetique に働くものと解される。

**症例 4**

人為冬眠応用の 1つとして Basedow 氏病クラーゼ発生予防の目的並びに甲状腺腫剔出術に際して本剤を使用し、良好な結果を得ているとの報告に接するのであるが、私は最近 Basedow 氏病を伴える周期性四肢麻痺の患者に本剤を用いて甲状腺腫剔出術を施行せし所、種々の処置も甲斐なく術後 2日目に惜しくも死亡せる 1例を経験した。

31才 女 職業 大工

初診：昭和31年 9月17日

遺伝的素因：特記すべきものなし

既往歴： //

現病歴：

昭和31年 2月初め急に両脚が立てなくなり、両手は動かしたが、力が這入らなかつた。別に誘因らしきものなく、又発熱もなかつた。翌日から起立可能となり、同年 5月20日迄普通に仕事を続けてきた。5月21日体全体の震えに気付く、自分でこれを制止せんとし、同時に両手の震動も生じ、喉も少し腫脹しているのに気付いている。其後大体 4日の間隔を以て本年 2月に起つたのと同様な麻痺症状発作が 1日間の継続で反復生じ来つて今日に至つている。強いて運動すると却つて歩き易くなり、長時間坐つたりしていると寧ろ発作が起り易い。患者は多汗で心悸亢進を訴え、約 2ヵ月前より全身皮膚表面に丘疹、発赤を生じ、乳頭の着色に気づいている。

臨床診断：

Periodische Extremitäten Lähmung mit Morbus Basedowi.

現症：

全身所見

体格稍々小、栄養良好、皮膚及び可視粘膜に貧血を認めず。

局所所見

頭部顔面に異常所見なく、又舌及び咽頭に病的所見なし。頸部リンパ腺腫脹を認めず。甲状腺腫脹を認む。上下径 2.5cm、横径は右半 5.5cm、左半 5.0cm にて両者間に狭部を認めない。硬度は弾性硬、心濁音界は左縁は約 2横指左方に移動す。心音、呼吸音正常。腹部は平坦にして軟。肝、脾を触知せず、両下肢に浮腫を認めず。膝蓋並びにアキレス腱反射正常にして他に病的反射を認めず。

検査所見

血圧 142/58mmHg、脈搏数 102/min、尿所見ではウロビリノーゲン弱陽性を示す他、病的反応を認めず。血液所見では Hb 量 (Sahli) 104%, 赤血球数  $514 \times 10^4$ 、白血球数 8800、血液像にては Neutrophilie を認む。血糖値 75mg/dl、基礎代謝 56.2Cal/時/m<sup>2</sup>、Thorn's test: エオジン嗜好性白血球減少率 39.2%, ワツセルマン氏反応及び村田氏反応共に陰性、自律神経機能検査ではアドレナリン試験(卅)、ピロカルピン試験(卅)アトロピン試験(一)で以上の薬動的試験の総合判定は、全自律神経緊張亢進状態と結論された。又上肢、下肢の

筋電図学的検査にても著変を見ず、心電図検査にては Sinus Tachycardic を認める他異常を認めず。血中の K, Cl, Ca, Na の含有量を測定するに 夫々 K: 17.27 mg/dl, Cl: 334.4mg/dl, Ca: 14.1mg/dl, Na: 306.3mg/dl である。

又同年10月10日(手術1週間前)より Lugor 氏液及びメチオジール末の内服を開始した。治療前基礎代謝は 56.2Cal/時/m<sup>2</sup>であつたが、治療開始5日後には 38.5Cal/時/m<sup>2</sup>と下降した。即ち%で示せば治療前は +53%であつたが治療開始5日後には +4.9%と殆ど平常に近づいた。仍つて10月16日(手術当日) Wintermin 錠, Pyrethiazine 錠 夫々 25mg 内服, 1時間後 Wintermin 75mg, Pyrethiazine 50mg, Opystan 70mg の分割筋注の下に甲状腺腫亜全剝出術を当日午前施行す。術後第1日目は脈搏緊張良好, 脈搏数 160~130/分, 血圧 116/58mmHg. にて呼吸安静。術後処置として酸素吸入, Reserpin 注射, 5%葡萄糖液 500cc 点滴静注, Digilanogen C 注射等を行つた。所が手術後第2日目になり, 39.6°C の高熱を發し, 脈搏不整となり脈搏数 172/分, 血圧 54/28mmHg. となり意識混濁を呈して来た。この間 Wintermin 25mg, Pyrethiazine 25mg の筋注, Vitacampher, 5%葡萄糖液 500cc, 輸血 250cc, Digilanogen, Reserpin 注射を施行するも, その効なく10日17日即ち術後第2日目夕刻死亡した。本症例は Chlorpromazine の強化麻酔が Basedow 氏病に於ける甲状腺腫剝出に対しクリーゼ乃至ショック予防の絶対的方法でないことを示すものと考へる(第30図)。

#### 症例5 下腿骨折 65才 占 職業 教師

昭和31年11月29日街頭にて転倒, 歩行不能となり, 同日本院に入院す。診察の結果左下腿骨折なることが判明した。昭和31年12月4日靱血の整復術を行わんとし術前 Wintermin 25mg, Pyrethiazine 25mg, Opystan 35mg よりなる Cocktail を分割筋注し, 高比重ペルカミンによる腰椎麻酔併用の下に手術を開始した。試みに, この患者のカクテル注射前の血圧は最高 160mmHg, 最低 90mmHg を示しておつた。所が手術開始後50分を経て急に脈搏微弱となり著しい血圧下降を呈した。直ちに Nor-adrenaline, Thérapique, 20%葡萄糖液注射と輸血 100cc を行い正常に復した。私の経験によれば稍々術前高血圧の見られる患者は本剤使用により著しい血圧下降を来することが多い様であり, この点注意を要する。かゝる場合は無論時を逸せず, Nor-adrenaline の注射, 輸血, 輸液を必要とし

之によりよく正常に復し得るものと信ずる。

以上の本剤による手術の併発症を纏めて考察するに

1) Artusio 其他が本剤投与により肝機能障害乃至は黄疸発生を見ることありとの報告あるも, その様な症例は我々は見えていない。

2) 幼小児には使用量を特に注意すべきである(症例2)。

3) 小児では手術侵襲の大なる場合, 術後 Shock は防ぎ得ても頻脈, 発熱を生ずることがある(症例3)

4) 時に本剤に特異体質を示す患者が見られ, 充分な注意が必要と思われる(症例1)。

5) 高度動脈硬化症乃至は高血圧患者に対して本剤使用の場合は著しい血圧下降を見ることがあり充分な管理が必要である(症例5)。

6) バセドウ氏病甲状腺剝出術後の危険症は本剤使用によつても防ぎ得るとは限らない(症例4)。

最近の学会に於ても本剤の強化麻酔手術は術前の患者の鎮静, 術中 Shock の予防及び術後疼痛の緩和等の利点を述べる学者のある一面, 又強化麻酔に対して批判的意見も發表されている現況である。即ち批判的意見としては Laborit の言う Poor risk 患者の全てに対して適応さるべきかを疑問視している。例えば塩沢他<sup>19)</sup>は高度の低血圧を来した症例は何れも高血圧症高令者, ショック準備状態, 全身衰弱の甚しい患者であり, これらの患者は麻酔剤に対しても血圧下降の傾向の鋭敏なものであるが, 遮断剤の投与に対して慎重を要する様に思われたと述べている。結局どんな種類の Poor risk の患者でも, 患者の防禦反応を出来るだけ維持して然も浅い麻酔で行うべきことが現在叫ばれている。私もこれらの意見に同感であつて前記した如く少数例ながら不快な併発症例を経験している。斯る特殊症例を除き, 多数の経験例では概ね本剤強化麻酔の利用は麻酔効果並びに手術の安全性を保持し, 又術後の鎮痛, 安静に役立ち採用すべき良好な方法であると信ずる。唯前述せる如く充分なる患者の管理を疎にしてはならない。即ち私の臨床経験せる所では, 時として著明な血圧下降, チヤノーゼ, 一時的呼吸停止の如き危惧すべき副作用を呈するもののあるを見ている。之は恰かも私の動物実験に於ける椎骨動脈の血流減退に一致するもので斯る血行減退は通常軽度のものであるが, 個人性により時として, その程度大なる場合もあるべく茲に警戒の要あるを感ずる。然し動物実験で認むる如く該血行低下は暫時にして恢復する性質のもので斯る不快症状に対し, 昇圧剤等の即時使用は合

理的である。

### 第3篇 総括並びに考按

1878年 Claude Bernard は生体に対し、常に内部環境の恒常性の維持と言うものに生命の本質を置いた。即ち生体は侵襲に対して、これに反応し自己の内部環境を安定に保たんとするもので、この様な反応を Cannon (1923)<sup>50)</sup>は Homeostasis と名づけた。一方フランスの Laborit 一派<sup>51)~52)</sup> (1951)は Shockの研究から、この生体防衛反応は生体が最良の条件にある場合は打ち克つことが出来るが侵襲が甚大である場合とか、所謂 Chronic shock の様な最悪の状態にある場合は防衛反応こそは却つて個体に対して有害に作用する恐れありとし、従来行われて来た治療方針とは逆に生体反応を抑制し、以てこの失調反応を防止せんとした。即ちこれらの反応は自律神経反射に基くものであるから、之を色々な薬剤よりなるCocktailを用いて抑制し、むしろ外部環境に多少共適応する冬眠状態をもち来たさんとしたのである。以来この方法は強化麻酔、薬物冬眠として Chlorpromazine を主体とした薬剤の投与により外科手術は勿論それ以外の治療の方面にも広く用いられて来た。一方この一躍脚光を浴びて来た Chlorpromazine の生理学的、薬理学的作用については、これ迄多くの学者により研究されて来ている。即ち本剤の作用を表に示せば次の如くである(第10表)。

自律神経系遮断作用は末梢のみならず、中枢にも作用することが認められている。しかしながらその作用は複雑にして未だ明確な作用機転は判然としない現状にある。仍つて私の行つた研究に於ては特に本剤の体内血液循環に及ぼす影響を血行力学的観点から動物実験を行い、種々検討を加えた。先づ脳血行については一般に脳血流量の低下が言われている様であるが、来須教授の改良せられた Thermostromuhr による私の測定では若干の血圧下降と共に一過性に内頸動脈血流、椎骨動脈血流は共に軽度減少するのが見られたが、時間の経過と共に注射前値に戻り、就中内頸動脈血流はむしろ増加の傾向を示し、椎骨動脈血流減退は軽度で且つ一時的に過ぎない。即ち私は本剤が脳血流量を減少せしめると言う説には全面的に首肯しかねるものであつて、むしろ本剤の作用として、脳血行に対する安全性保持を認めるものである。其他の臓器に就ては、後肢血流の著明な充血を見たほか、血行に与える影響の軽小なることを知つた。これ本剤の特徴として注目

さるべき点である。

次に私は本剤の作用機転の更に明確なる点を検索する為に予め下部頸髄切断を行つた犬に就いて本剤を注射し、同じく改良型 Thermostromuhr を用いて後肢血行並びに腸管血行に及ぼす影響を観察した。後肢血行にては本剤単独注射時と異なり、反つて軽度ながら貧血を認めた。一方腸管血行にては非切断時と著しい差異を見なかつた。以上の実験成績より私は下部頸髄切断により中枢との連絡を断つた場合、本剤の示す血行的変化は劇然非切断時とその様相を異にして軽度ながら、依然変化が認められることから本剤の血行に関する作用点是一部末梢性を否定し得ないと共に、大部分は中枢性に帰すべきであることが思考せられる。従つて頸髄非切断、即ち正常動物に対する本剤の血行に及ぼす影響は末梢性作用は干渉をうけて隠蔽され殆ど中枢性作用のみが優性に示現し来るものと解すべきである。

第10表 Chlorpromazine の作用

| 〔Ⅰ〕 植物神経系                   |  |
|-----------------------------|--|
| (A) 末梢性                     |  |
| (1) 交感神経遮断(アドレナリン解離作用)      |  |
| (2) 副交感神経遮断(アセチルコリン解離作用)    |  |
| (3) 知覚神経遮断(ヒスタミン解離作用)       |  |
| (4) 神経節遮断                   |  |
| (5) 多発効果作用                  |  |
| (B) 中枢性                     |  |
| (1) 薬物的ロボトミー                |  |
| (2) 間脳中枢抑制                  |  |
| (3) 神経細胞麻痺(殊に細胞網状組織)        |  |
| (4) 脳組織のO <sub>2</sub> 消費減少 |  |
| (5) 体温下降作用                  |  |
| (6) 催眠作用                    |  |
| (7) 鎮静、鎮痛                   |  |
| (8) 鎮 痙                     |  |
| (9) 悪心、嘔吐抑制                 |  |
| 〔Ⅱ〕 内分泌系                    |  |
| (1) 下垂体抑制(但し副腎皮質抑制作用なし)     |  |
| (2) 甲状腺抑制                   |  |
| 〔Ⅲ〕 其 他                     |  |
| (1) 血管遮断(起立性血圧下降)           |  |
| (2) Reilly 氏現象阻止            |  |
| (3) 全生活細胞麻痺                 |  |
| (4) ショック抑制                  |  |
| (5) 他種麻酔薬、睡眠剤の強化遷延          |  |
| (6) 代謝低下作用                  |  |

(山口<sup>53)</sup>による)

又私は各種薬剤に対する本剤の影響を観察し、就中 Acetylcholine 及び Histamine に対する解離作用を脳血行の上からも証明し得た。たゞ Adrenaline に於ては本来普通使用量に於ては脳血行に及ぼす作用は圧他動性であり血圧上昇と共に脳血流増加するが本剤注射後に於ても斯る圧他動性の関係から依然脳血流増加を認めた。以上の結果は Adrenaline の脳血行に対する作用が圧他動性であること又 Chlorpromazine の脳血行に対する作用が軽微であることから蓋し当然のことと理解される。

次に私は Chlorpromazine を使用せる場合の血圧下降に対する昇圧剤の効果を観察するため動物にて、Adrenaline の他に Nor-adrenaline, Neo-synephrine, Théraplique について本剤注射後の作用を血圧作用と共に就中脳血行を選び椎骨動脈血流、内頸動脈血流変化に就て観察した。以上の昇圧剤のうち、もつとも有効なるものは Nor-adrenaline なることが知られた。即ち他の昇圧剤は Chlorpromazine により植物神経機能は相当程度遮断されている為 Nor-adrenaline を除いては、その効果の多くを期待し得ぬことを知るのである。

次に私は本剤が特に中枢性に間脳に作用すると言われている所より健康家兎を使用して大脳皮質、視床、視床下部より脳波の誘導観察を行つた。私の成績からも本剤は他の薬剤に比して自然睡眠脳波に近いことが知られた。

抑々本教室の従来からの研究から推して Shock なる現象は血行力学的に見て体内血流分布の変動であるというべきであり、来須教授 (1949)<sup>2)</sup> は「Shock とは生体が外襲に対して反応せる恐怖、恐慌状態であつて、血液を能うだけ身体外表にあらしめず、ひたすら身体内部に貯蔵陰匿しようとする自己防衛的衝動の偏向性反応であり、斯かる出血によらない乏血という血液再分布の異常偏執のために生活現象の低下が必発するものである」と解説している。而して今上述した所の Chlorpromazine の主要臓器血流に及ぼす影響並びに Chlorpromazine 前投与の下に加えた外部侵襲に対する主要臓器血流動態は Shock 時のそれと異り縦令血圧下降を来すとも、その血流変化は甚だ軽度なることを知るのである。

即ち斯る実験成績より Chlorpromazine は血管自律神経系をも遮断し、その反射を抑制して Shock に於ける様な循環障碍を阻止し Shock に特有な循環血液脱落の生起を防止し、重要臓器への有効循環血液量の

減少を喰い止め、以て Shock 予防に比較的有利に作用するものと信ずる。

又臨床的に之を使用し、一部の併発症を除き概ね術中、術後の手術による疼痛其他 Shock を含む種々の不快な障害を有力に防止し、良結果を得ている。尚本剤は冬眠様状態催起薬剤と称せられるだけに私の呼吸ガス及び血液ガス測定に於ても生体の新陳代謝を低下せしめる作用あるを認めるが、動脈血の  $O_2$  含有量の変化軽度なることは我々が手術に際し Anoxemia を警戒する趣旨によく合致し合目的と言ひ得る。

最後に本剤の使用適応であるが Laborit 一派<sup>3)~5)</sup> の考えよりすれば特に Poor risk 患者の手術に応用して好結果を得ることに本剤の特質があるのであるが、私はあえて日常の普通の手術にも之を応用し術中、術後の鎮静、鎮痛及び不快症状防止に好結果を得ることが出来る故に広く使用している。

## 第4篇 結 語

私は Chlorpromazine の作用に関し、先づ実験的研究を行い、就中主要臓器血流動態の変化等に就て検討すると共に併せてその臨床的応用成績に就て報告した。

1) 主要臓器の血流変動は血圧下降に拘らず概して軽度であり、唯四肢血管の血流増大のみは著明である。

2) 下部頸髄切断犬に本剤を注射し、予め脳髄との連絡を断つた場合、本剤は非切断時とその様相を異にする所から本剤の中枢作用の強力なるを知つた。

3) 各種薬剤に対する本剤の影響を観察し、就中アセチルヒヨリン及びヒスタミンに対する解離作用を脳血行の上からも証明し得た。

4) 本剤の血圧下降に対する昇圧剤の効果を観察し Adrenaline, Nor-adrenaline, Neosynephrine, Théraplique のうち Nor-adrenaline がもつとも昇圧作用の有効なるを知つた。

5) 本剤の脳波に及ぼす影響は自然睡眠の脳波に似ている。

6) 呼吸ガス及び血液ガス測定に於て Cocktail litique の注射により生体の新陳代謝の低下するを認めるが動脈血酸素含有量には著変を見ない。

7) 強化麻酔剤として本剤を外科手術に応用し、その麻酔効果、手術施行の安全性に於て比較的すぐれた効果を示し該作用は相当長時間持続し術後の鎮痛剤、昇圧剤等の必要は殆んど認めなかつた。

8) 本剤使用は腰麻 Shock 予防として比較的有効なるを認める。然し乍ら本剤使用による手術時の出血量は動物実験でも証明した如く末梢循環良好化する為に決して少くない様である。特に整形外科領域の手術は股関節以下の下肢に多い。そこで我々は手術時の出血量を可及的小量に防止する為、軽比重腰麻剤を使用し、頭部低位、手術部高挙位を取ることにより、之を防止し得ている。

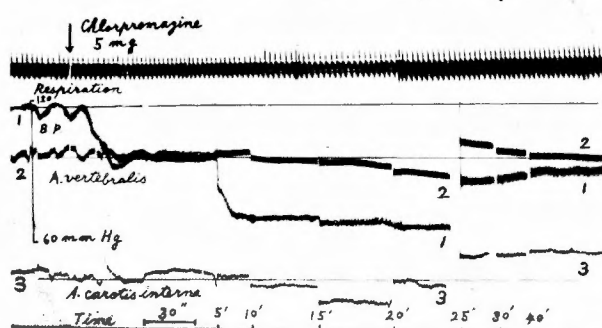
9) 我々の手術例中には少数ではあるが、副作用を呈するものあるを経験しており、本剤使用に当つてはやはり注意を怠つてはならない。特に我々の経験せる臨床例で、時として著明な血圧下降、一時的呼吸停止を生ずるものあるを見ておるが、これの発現は動物実験の項で記述せる如く、本剤注射による椎骨動脈血流の減少期に一致するものと推定される。

(摺筆に当り終始御指導、御校閲を賜つた恩師来須正男教授並びに藤田政孝講師に対し深甚なる謝意を表する次第である)。

#### 参 考 文 献

- 1) Biegelow, W. G., et al.: Ann. Surg., **132**: 531, 1950.
- 2) Swan, H., et al.: Ann. Surg. **138**: 360, 1953.
- 3) Laborit, H.: Réaction organique a L'agression et choc, Masson et Cie, Paris, 1954. (同上, 山口与市他共訳, 侵襲に対する生体反応とショック, 最新医学社, 1956)
- 4) Laborit, H. et Huguenard, P.: Pratique de L'hibernothérapie en Chirurgie et en Médecine, masson et Cie, Paris, 1954 (同上, 内菌耕二訳, 人工冬眠法の実際, 金芳堂, 1955)
- 5) Laborit, H. et Huguenard, P.: Presse Méd. **1329**, 1951
- 6) Fazekas, J.F. et al.: Am. J. Med. Sci. **230**: 128, 1955.
- 7) Morris, G. et al.: Fed. Proc. **14**: 371, 1955.
- 8) 相沢豊三他: 最新医学 **11** (1): 211, 1956.
- 9) Siemons, K. & Bernsmeier, A.: Zbl. Neurochir. **14**: 229, 1954.
- 10) 桑原悟: 人為低血圧と冬眠下手術. 南江堂 昭28.
- 11) 桑原悟他: 麻酔 **4** (3): 227, 1955.
- 12) 藤井徳藏: 麻酔 **5** (2): 225, 1956.
- 13) 堺哲郎他: 最新医学 **10** (7): 1466, 1955.
- 14) 堺哲郎他: 麻酔 **4** (3): 285, 1955.
- 15) 渋谷喜守雄: 最新医学 **11** (5): 1122, 1956.
- 16) Howarth, S., et al.: Brit. Med. J. **27**: 1266, 1954.
- 17) 稲本晃他: 麻酔 **6** (1): 50, 1957.
- 18) Melville, K. I.: Fed. Proc. **13**: 386, 1954.
- 19) 山口与市他: 最新医学 **9** (11): 1695, 1954.
- 20) Pickering, R. W., et al.: Fed. Proc. **14**: 378, 1955.
- 21) 飛松辰典他: 麻酔 **6** (1): 55, 1957.
- 22) Moyer, J. H., et al.: Am. J. Med. Sci. **227**: 283, 1954.
- 23) 四方淳一: 最新医学 **9** (11): 1684, 1954.
- 24) Foster, C. A., et al: Lancet **2**: 614, 1954.
- 25) 来須正男: 日本外科学会誌 **50**, 171, 1949.
- 26) 来須正男: 脳と神経 **7** (6): 365, 1955.
- 27) Courvoisier, S. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. **92**: 305, 1953.
- 28) 野口正他: 最新医学 **11** (9): 2256, 1956.
- 29) 中島重雄他: 麻酔 **5** (1): 18, 1956.
- 30) 宇山理雄他: 麻酔 **5** (1): 23, 1956.
- 31) Ratschow, M.: Dtsch. med. Wschr. **80**: 1234, 1955.
- 32) 岩月賢一他: 麻酔 **5** (1): 126, 1956.
- 33) 旗持崇他: 臨床外科 **10** (10): 683, 1955.
- 34) 旗持崇他: 新薬と臨床 **5** (6): 477, 1956.
- 35) 清水健太郎他: 外科 **16** (10): 659, 1954.
- 36) Ectors, L.: C. r. Soc. Biol. **120**: 1339, 1936.
- 37) Ectors, L.: Arch. internat. Physiol., **43**: 267, 1936.
- 38) Bremer, F.: C. r. Soc. Biol., **118**: 1235, 1935.
- 39) Bremer, F.: C. r. Soc. Biol., **122**: 460, 1936.
- 40) Bremer, F.: C. r. Soc. Biol. **122**: 464., 1936.
- 41) Bremer, F.: J. Neurophysiol. **2**: 473, 1939.
- 42) 植草実他: 臨床外科 **10** (10): 645, 1955.
- 43) 大井実他: 最新医学 **11** (1): 236, 1956.
- 44) Adrian, E. D. 山極: Biam, **58**: 323, 1935.
- 45) Blake, H. & R. W. Gerad: Am. J. phsiol. **119**: 692, 1937.
- 46) 綿貫喆: 診療 **9** (1): 21, 1956.
- 47) 玉田秀男他: 日本循環器学誌 **20** (3): 193, 1956.
- 48) 四方淳一他: 最新医学 **11** (2): 486, 1956.
- 49) 塩沢茂他: 麻酔 **6** (4): 279, 1957.
- 50) Cannon W. B.: Am. J. med. Sci. **189**: 1, 1935.
- 51) 山口与市: 最新医学 **10** (10): 2262, 1955.

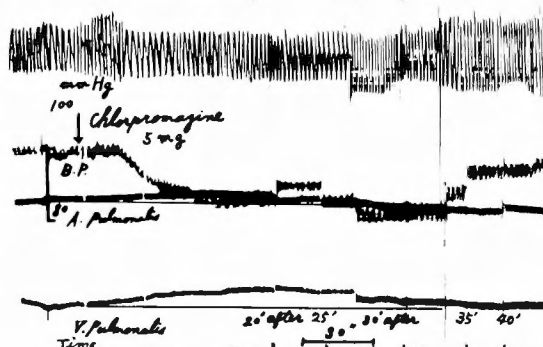
## Cerebral blood flow (dog 8 Kg)



第1図 脳血行

上線(1): 血圧  
中線(2): 椎骨動脈血流  
下線(3): 内頸動脈血流  
最上線: 呼吸

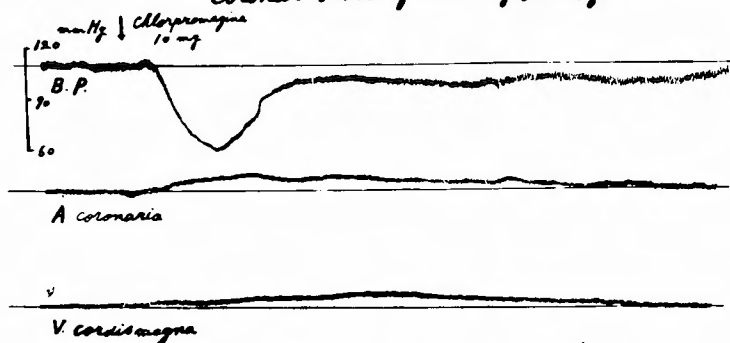
## Pulmonal blood flow (dog 11 Kg)



第2図 肺血行

上線: 血圧  
中線: 肺動脈血流  
下線: 肺靜脈血流  
最上線: 呼吸

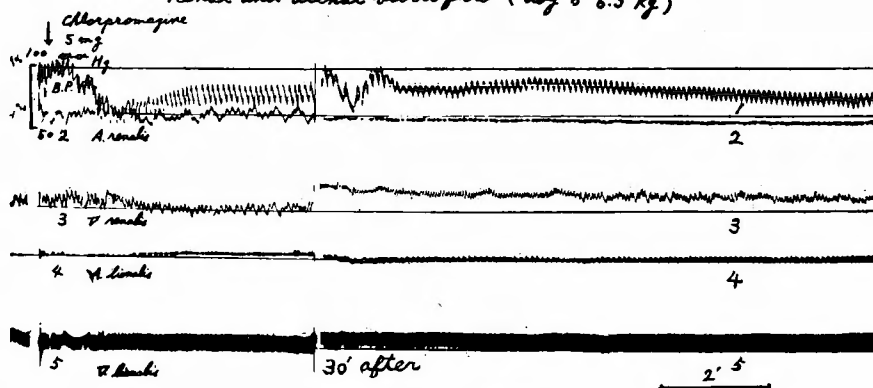
## Coronal blood flow (dog 10.0 Kg)



第3図 冠血行

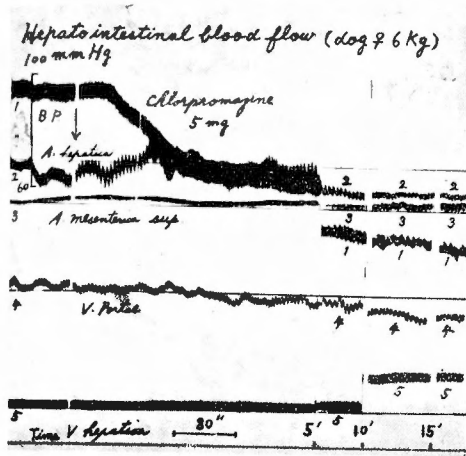
上線: 血圧  
中線: 冠動脈血流  
下線: 大心靜脈血流

## Renal and Splanchnic blood flow (dog 6.5 Kg)

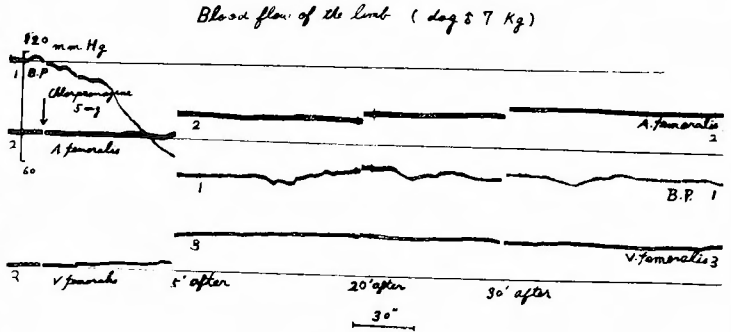


第4図 腎・脾血行

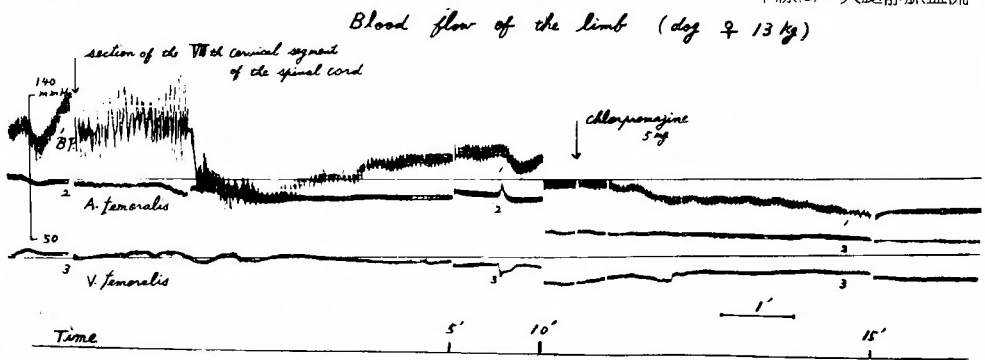
最上線(1): 血圧  
上線(2): 腎動脈血流  
中線(3): 腎靜脈血流  
下線(4): 脾動脈血流  
最下線(5): 脾靜脈血流



第5図 肝・腸管血行 最上線(1) 血圧  
上線(2) 固有肝動脈血流 中線(3) 上腸間膜動脈血流  
下線(4) 門脈血流 最下線(5) 肝静脈血流

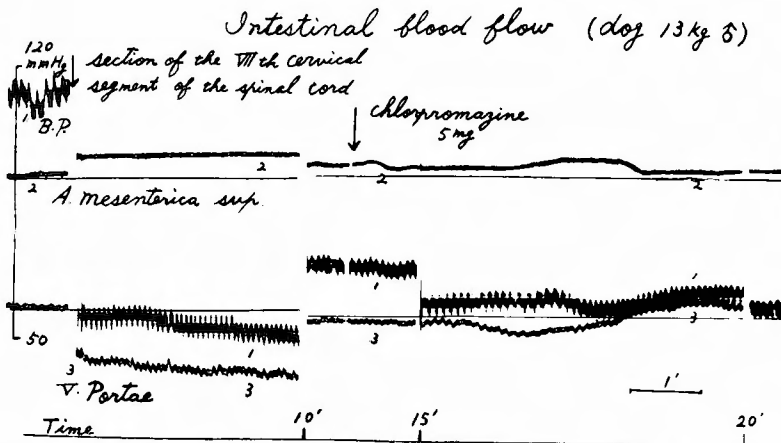


第6図 後肢血行



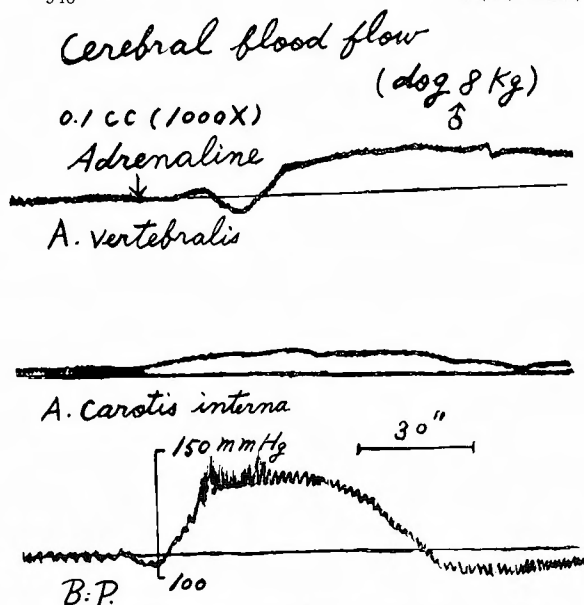
第7図 下部頸髄切断後 Chlorpromazine 注射時の後肢血行

上線(1) 血圧  
中線(2) 大腿動脈血流  
下線(3) 大腿静脈血流



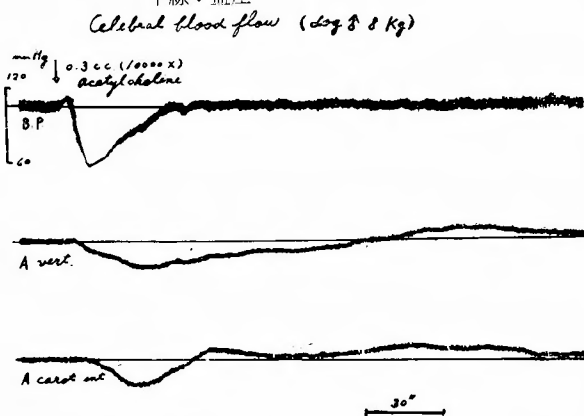
第8図 下部頸髄切断後 Chlorpromazine 注射時の腸管血行

上線(1) 血圧  
中線(2) 上腸間膜動脈血流  
下線(3) 門脈血流



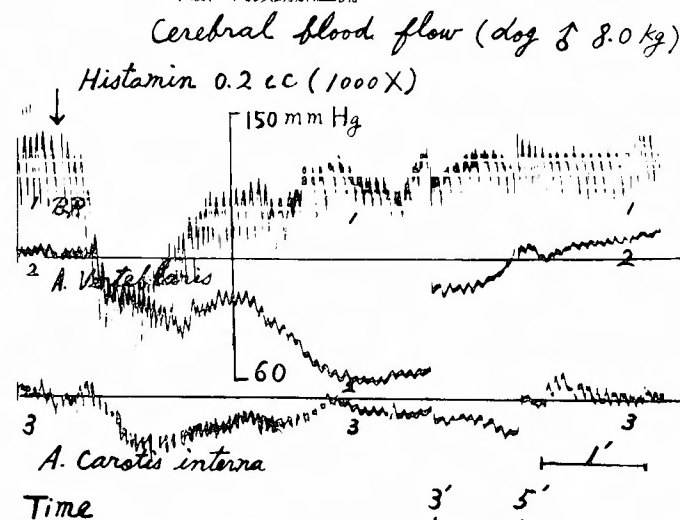
第9図 Adrenaline 単独注射時の脳血行

上線：椎骨動脈血流  
中線：内頸動脈血流  
下線：血圧



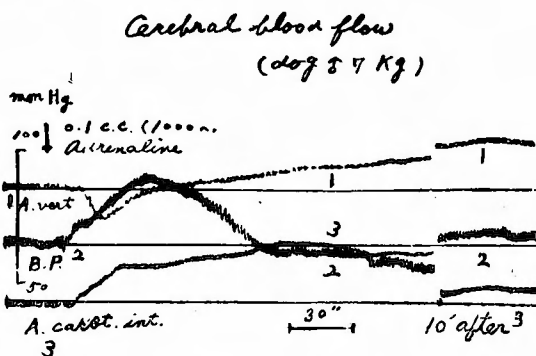
第11図 Acetylcholine 単独注射時の脳血行

上線：血圧  
中線：椎骨動脈血流  
下線：内頸動脈血流



第13図 Histamine 単独注射時の脳血行

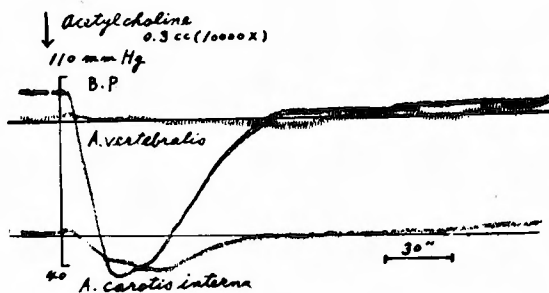
上線(1)：血圧  
中線(2)：椎骨動脈血流  
下線(3)：内頸動脈血流



第10図 Chlorpromazine 投与後 Adrenaline 注射時の脳血行

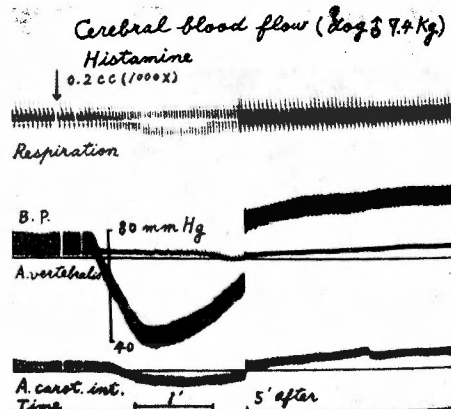
上線(1) 椎骨動脈血流  
中線(2) 血圧  
下線(3) 内頸動脈血流

Cerebral blood flow (dog 8.7 Kg)



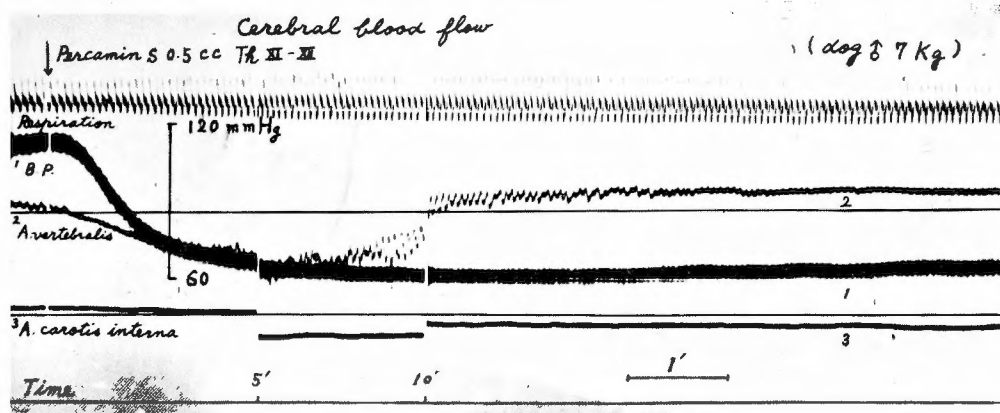
第12図 Chlorpromazine 投与後 Acetylcholine 注射時の脳血行

上線：血圧  
中線：椎骨動脈血流  
下線：内頸動脈血流



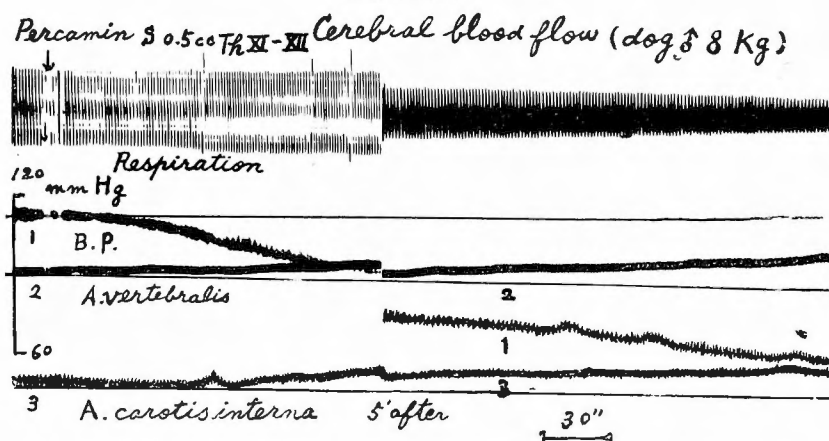
第14図 Chlorpromazine 投与後 Histamine 注射時の脳血行

最上線：呼吸  
上線：血圧  
中線：椎骨動脈血流  
下線：内頸動脈血流



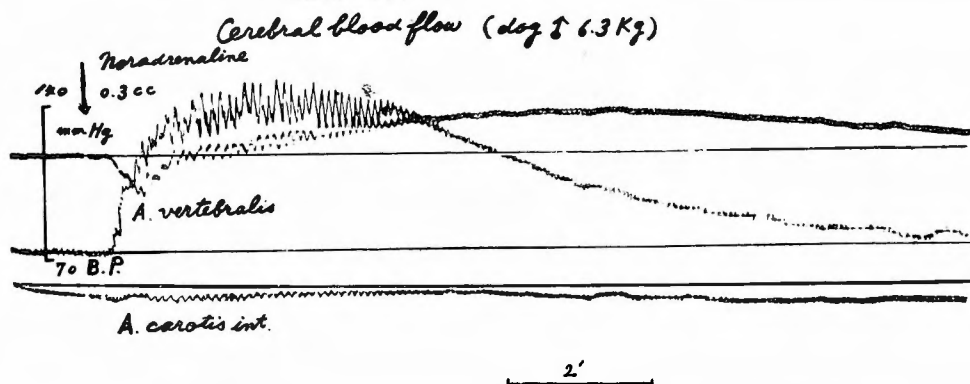
第15図 高位脊椎麻醉時の脳血行

上線(1): 血圧  
 中線(2): 椎骨動脈血流  
 下線(3): 内頸動脈血流  
 最上線: 呼吸



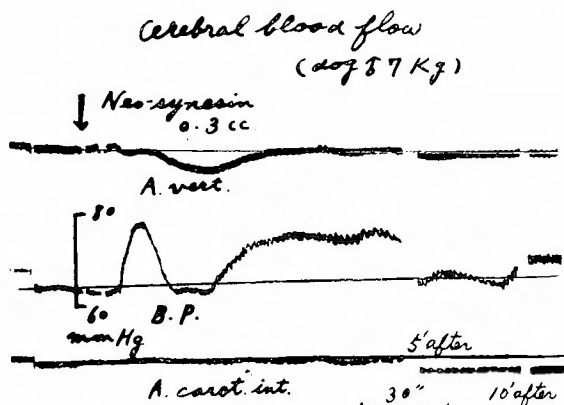
第16図 Chlorpromazine 投与後高位脊椎麻醉施行時の脳血行

上線(1): 血圧  
 中線(2): 椎骨動脈血流  
 下線(3): 内頸動脈血流  
 最上線: 呼吸

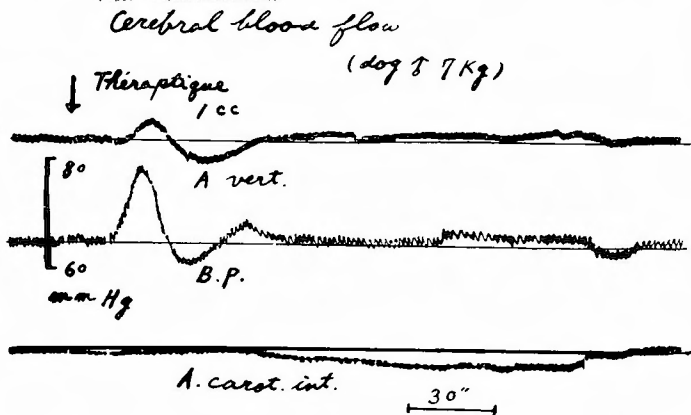
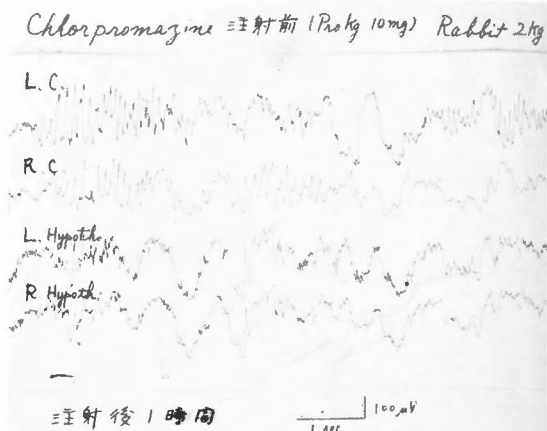


第17図 Chlorpromazine 前投与時に於ける Nor-adrenaline の昇圧効果

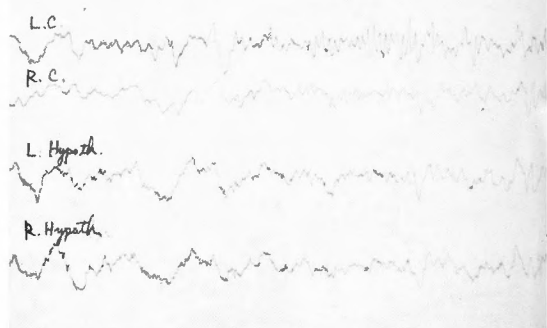
上線: 椎骨動脈血流  
 中線: 血圧  
 下線: 内頸動脈血流



第18図 Chlorpromazine 前投与時に於ける Neo-synephrineの昇圧効果  
上線：椎骨動脈血流  
中線：血圧  
下線：内頸動脈血流



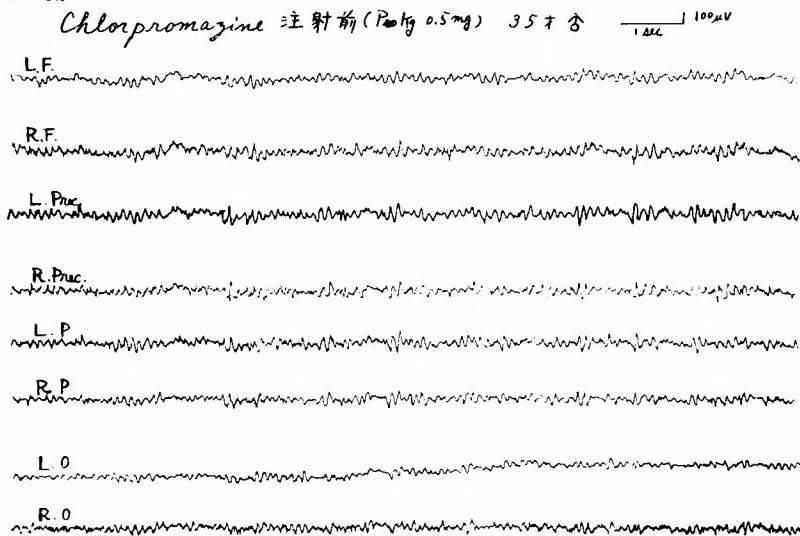
第19図 Chlorpromazine 前投与時に於ける Theraptiqueの昇圧効果  
上線：椎骨動脈血流  
中線：血圧  
下線：内頸動脈血流



第20図 脳波（動物実験）

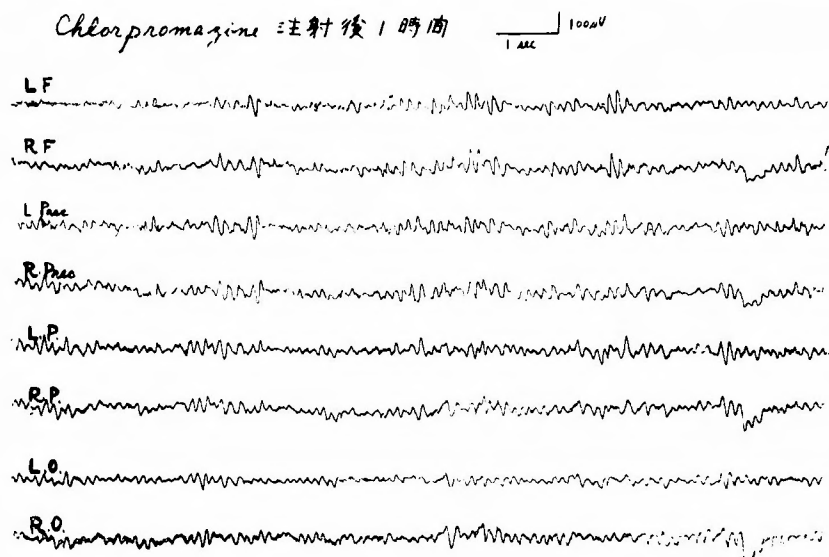
L. C. : 左大脳皮質  
R. C. : 右大脳皮質  
L. Hypoth. : 左視床下部  
R. Hypoth. : 右視床下部

上 : Chlorpromazine 注射前  
下 : Chlorpromazine 注射後1時間

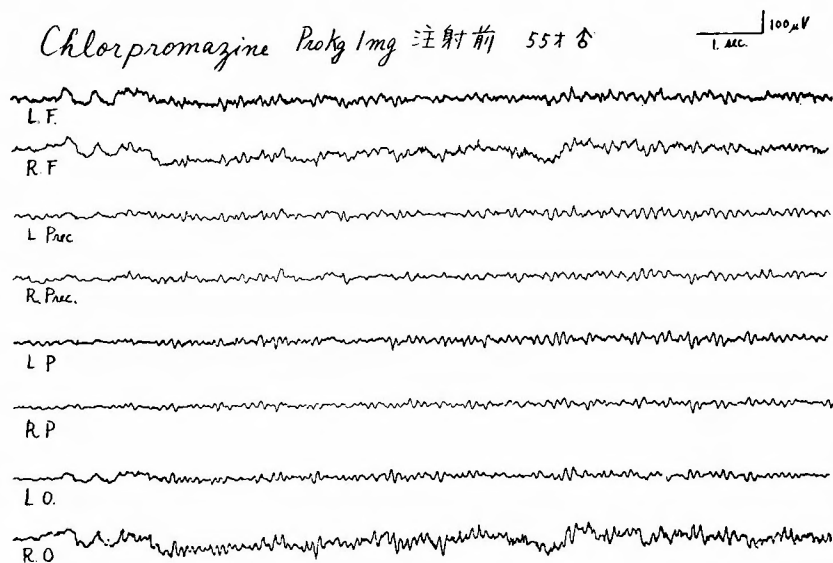


第21図 症例1 脳波（臨床試験）Chlorpromazine 注射前

L. F. : 左前頭部  
R. F. : 右前頭部  
L. Prec. : 左運動領  
R. Prec. : 右運動領  
L. P. : 左頭頂部  
R. P. : 右頭頂部  
L. O. : 左後頭部  
R. O. : 右後頭部

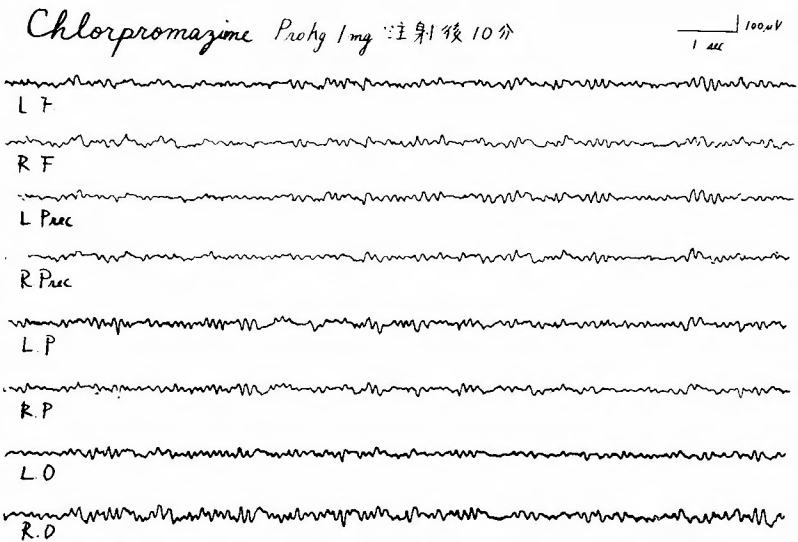


第22図 症例 1 脳波（臨床試験）Chlorpromazine 注射後 1 時間

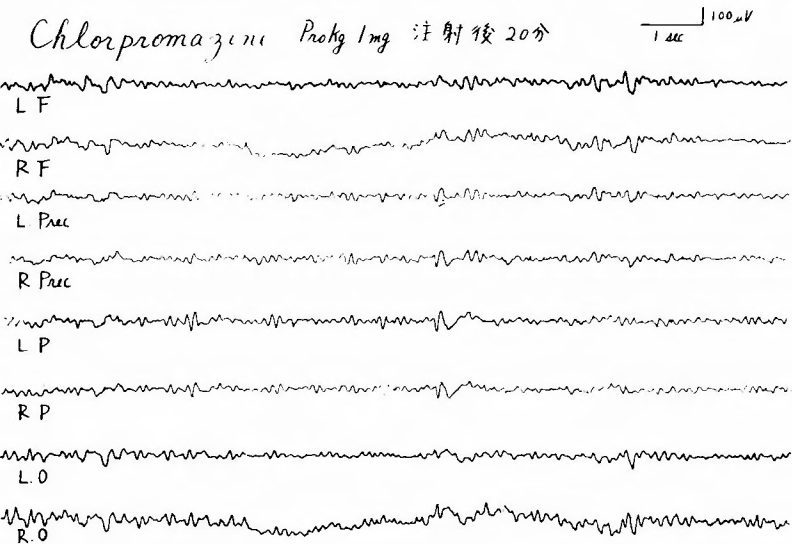


第23図 症例 2 脳波（臨床試験） Chlorpromazine 注射前

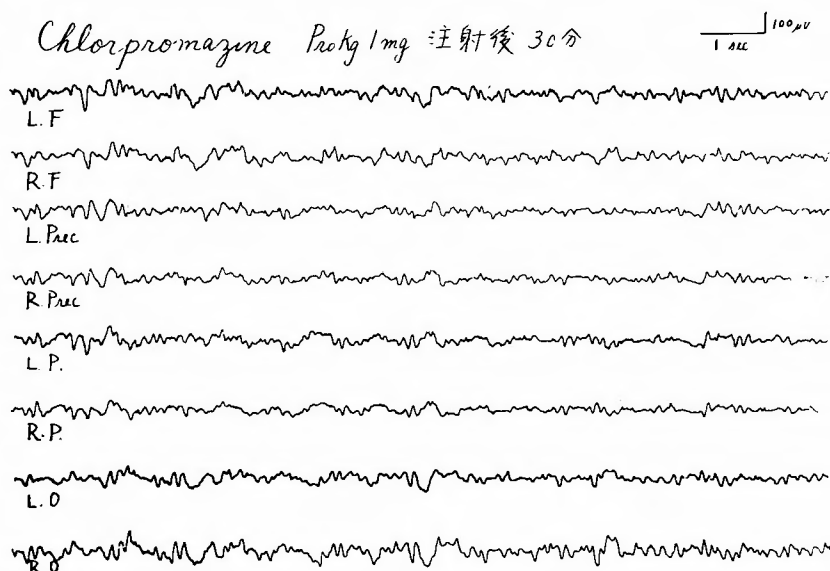
|                |              |
|----------------|--------------|
| L. F. : 左前頭部   | L. P. : 左頭頂部 |
| R. F. : 右前頭部   | R. P. : 右頭頂部 |
| L. Prec : 左運動領 | L. O. : 左後頭部 |
| R. Prec : 右運動領 | R. O. : 右後頭部 |



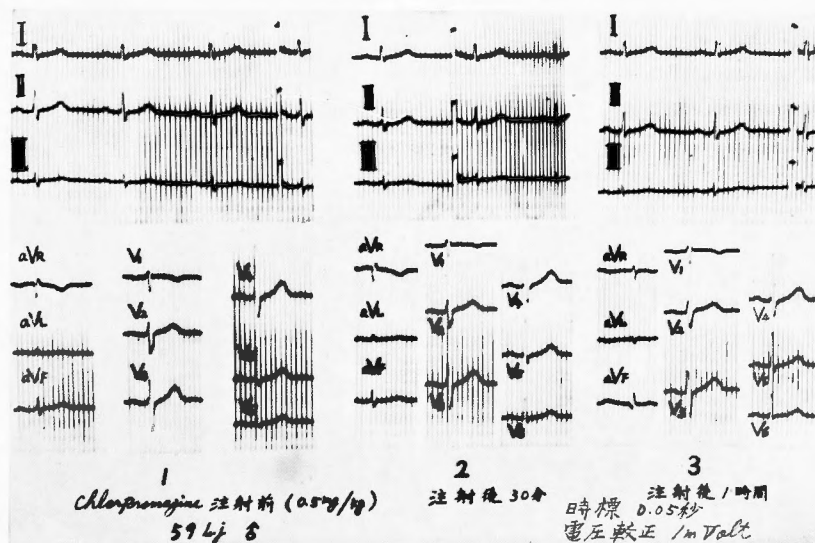
第24図 症例 2 脳皮（臨床試験）Chlorpromazine 注射後10分



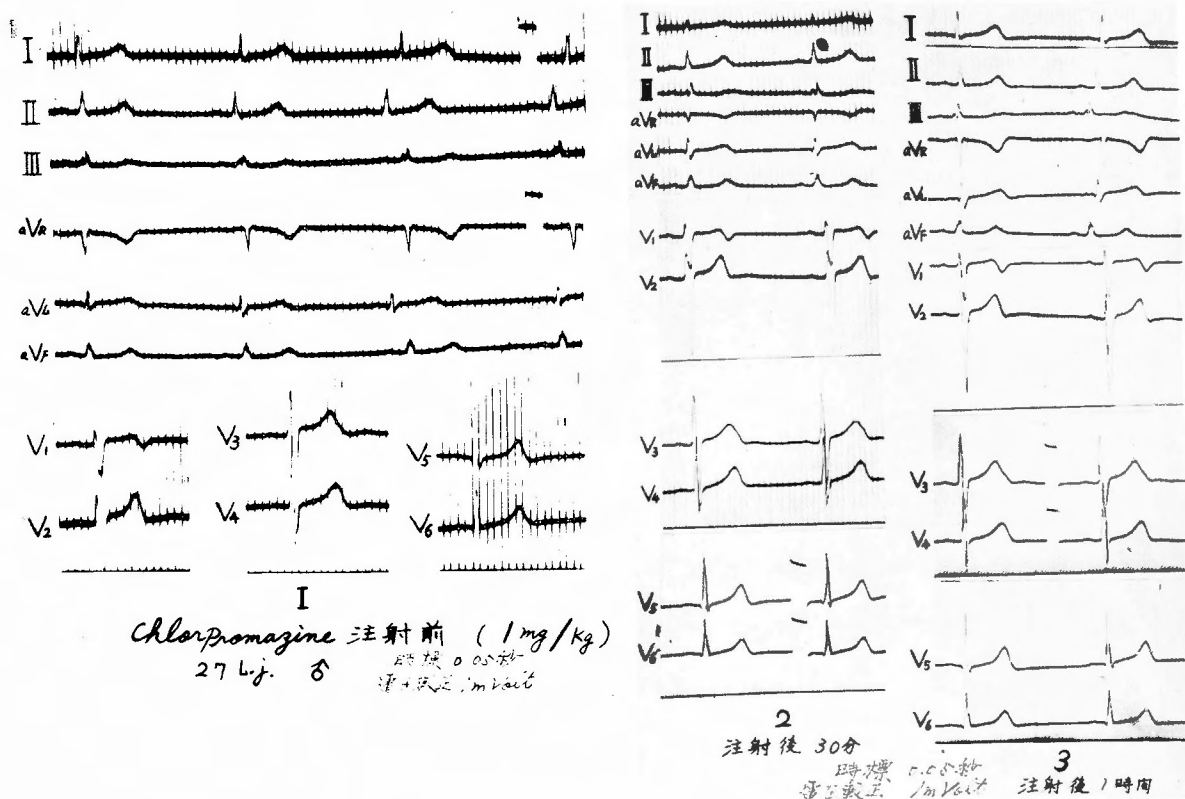
第25図 症例 2 脳波（臨床試験）Chlorpromazine 注射後20分



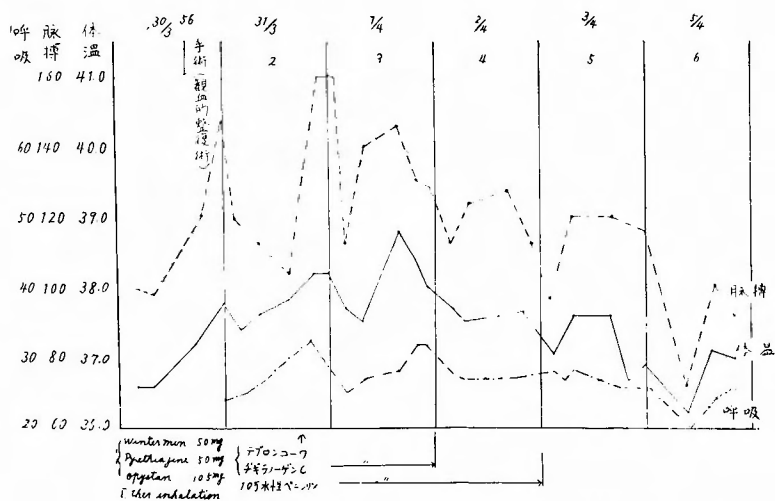
第26図 症例2 脳波（臨床試験）Chlorpromazine 注射後30分



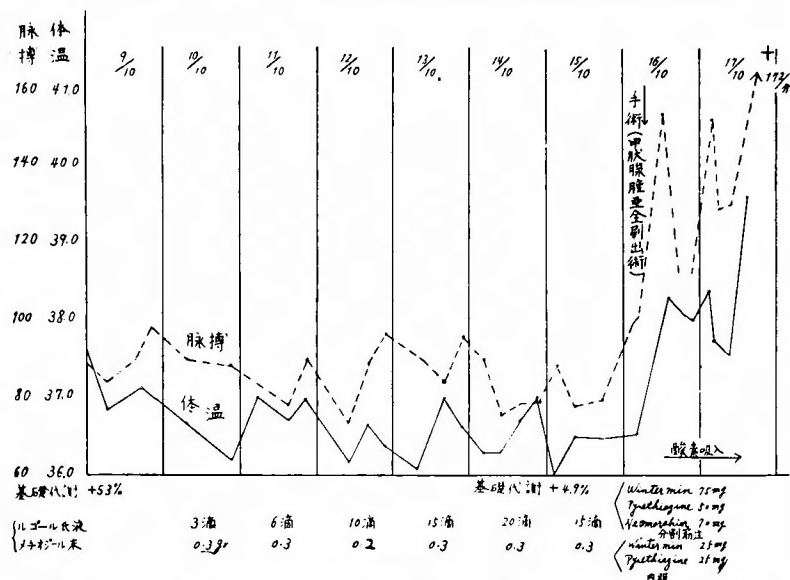
第27図 症例1 心電図（臨床試験）



第28図 症例2 心電図 (臨床試験)



第29図 症例3 A.N. 6才 早 先天性股関節脱臼



第30図 症例4 S.Y. 31才 女 周期性四肢麻痺 (バセドウ氏病を伴う)