

Chlorpromazine のラット呼吸ガス代謝ならびに 体温に及ぼす影響

第3編 冷水浴ならびに寒冷曝露時のラット体温に及ぼす Chlorpromazine およびその他薬物の影響

昭和34年10月24日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

上野 正 敏

The Effects of Chlorpromazine on Gaseous Metabolism and Body Temperature in Rats

III. The Effects of Chlorpromazine and Other Drugs on Body Temperature in Rats in Cold Conditions

Masatoshi Ueno

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. J. Akabane)

I 緒 言

環境温度の低下がおこれば、生体はこれに対応して化学的、物理的に体温を調節し、体温の低下を防ぐが、さらに温度が低下すればこの自衛作用の限界に達し、その機能は停止し体温は限度以下に低下して凍死するにいたる。低温の生体に及ぼす諸影響については、竹内^①をはじめとし多くの報告がある。このうち体温に関しては、斉藤^{②③}はラットを低温装置で冷却したところ、直腸温は四段階に下降し、10~12°Cで死亡、Alcoholはこのさいの下降を促進し、生存期間を短縮したと報告した。松井^④はウサギを10°Cの冷水に浸けたところ、その直腸温は25°C迄は急激に下降し、以後しだいに緩やかとなり、14~16°Cで死亡した。しかし人工呼吸によつて8°Cまで生存することができ、Chlorpromazineはこの下降を促進し、死亡時直腸温は9~10°Cまで低下したと述べている。高橋^⑤は-25°Cの外気中でのラット凍死時直腸温は14~15°Cで、Adrenalineを前処置すれば14°C前後であることを認めた。田坂^{⑥⑦}はラットを氷箱で冷却し、正常ならびにChlorpromazine処置ラットとの直腸温下降を比較したところ、下降速度は後者が早い、凍死時直腸温は両者ともに12°C前後であつて、とくに差は認めなかつた。柳^⑧らは体毛を湿潤した場合は、低温に対する抵抗力を著しく減じたと報告した。

著者は低温環境におけるラット直腸温の変動、ならびにその回復状態について検べるために、ラットを

5°Cの冷水に浸け、あるいは-3°C~-8°Cの外気中に自由放置して観察し、さらにChlorpromazineをはじめとして、Alcohol, Acetylcholine, Adrenaline, 及び湿潤、温浴がこれらに如何なる影響を与えるかを究明しようとして、この実験を行った。

II 実験材料ならびに実験方法

実験動物として、体重200g前後の健康な雌雄成熟ラットを用い、普通室温で飼育した。

実験薬物は、Chlorpromazine (塩野義製薬・Wintermin), Alcohol (三共・20% v/v 溶液), Acetylcholine (第一製薬・Ovisot), Adrenaline (第一製薬・Bosmin) である。

これら薬物は、Chlorpromazineは大腿筋肉内、他はいずれも腹腔内に注射した。

水浴方法は、水槽に5°Cの冷水を入れ、これに固定板に腹位で四肢をしぼりつけたラットを、頭部のみをだして浸けた。水浴中止後は四肢の縛をとき、体毛のぬれを乾布でよくふきとり、12°Cの部屋に自由に放置した。

動物の死亡を瞬間的に確認することは、きわめて難事であるが、本実験においては、呼吸・心搏動・角膜その他反射を目標にして、そのまったく停止した時をもつて死亡したとした。

直腸温の測定には、無留点水銀体温計を用い、5~10mmおきに水槽よりとりだして、直腸内5cmの深さ、1mm間測定した。実験は冬期に行つた。

以下記載の実験成績は各々3例平均値である。

Ⅲ 実験成績

1. 5°C 冷水浴時の直腸温

1) 正常ラットでは、直腸温は水浴初期より急激に下降し、水浴してから5^m後で30.5°Cとなり、以後少しゆるやかにになり、15^m後23.5°Cになった。その後少し早く下降し、20^m後18°Cとなり、以後再びゆるやかに下降して死亡するまでつづいた。下降は連続してつづいており、一定の温度で平衡をとるようなことはなかった。死亡時直腸温は9~10°Cで、冷水につけてから死亡までの時間は45~60^mであった(図1., 図2.)。

2) Chlorpromazine 5mg/kg を大腿筋肉内に注射し、5°C 冷水に浸けたところ、直腸温は水浴してから5^m後で28.5°Cと急激に下降し、その後はさらに早く下降して20^m後で14°Cになった。それからは少しゆるやかに下降して死亡するまでつづいた。死亡時直腸温は11.5°Cであった(図1.)。

3) Alcohol 1g/kg 腹腔内注射ラットでは、直腸温は水浴してから5^m後で27.5°Cと急激に下降し、以後ややゆるやかにになり、15^m後で19.5°Cとなった。それからは再び急激に下降し、20^m後で13.5°C、25^m後で10°Cとなり、以後少しづつゆるやかに下降し死亡するまでつづいた。死亡時直腸温は8.0°Cであった(図1.)。

4) Acetylcholine 5r/kg を水浴してから5^m後より10^m間おきに3回腹腔内に注射したところ、直腸温は水浴してから5^m後で29°C、15^m後で19.5°C、と急激に下降し、以後ややゆるやかとなり死亡するまでつづいた。死亡時直腸温は13°Cであった(図2.)。

5) Adrenaline 5r/kg を水浴してから5^m後より10^m間おきに3回腹腔内に注射したところ、直腸温は水浴してから5^m後で30.5°Cと急激に下降し、その後ははだいにゆるやかに下降して、20^m後で24°C、30^m後で17°Cとなった。それからはさらにゆるやかに下降し死亡するまでつづいた。死亡時直腸温は12°Cであった(図2.)。

2. 5°C 冷水浴中の直腸温下降度

処置前直腸温測定値を対照値とし、これと処置後のおのの経過時間にての測定値との差を、下降度とした。

1) 正常ラットでは、水浴してから5^m後6.2°C、10^m後9.4°C、15^m後13.3°C、20^m後17.9°C、25^m後21.4°C、30^m後23.5°Cであった(表1.)。

2) Chlorpromazine 5mg/kg 注射ラットでは、水浴してから5^m後7.5°C、10^m後14°C、15^m後18.5

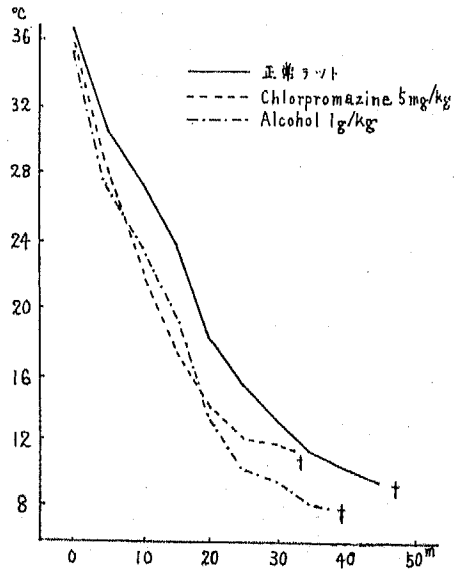


図1. 5°C 冷水浴中の直腸温

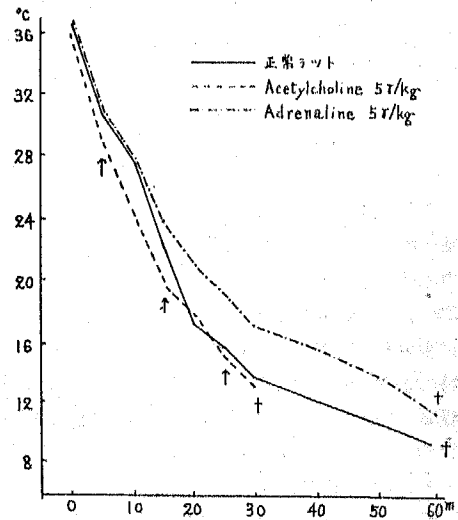


図2 5°C 冷水浴中の直腸温
薬物は浴後5^mより10^m間おき3回投与(↑)

°C、20^m後22.1°C、25^m後24°C、30^m後24.2°Cであった(表1.)。

3) Alcohol 1g/kg 注射ラットでは、水浴してから5^m後7.5°C、10^m後11.5°C、15^m後16°C、20^m後21.5°C、25^m後25°C、30^m後25.6°Cであった(表1.)。

4) Acetylcholine 5r/kg を水浴してから5^m後より10^mおき3回注射ラットでは、水浴してから10^m後

表 1. 5°C 冷水浴中の直腸温下降度 (水浴前値と水浴後値との差)

(注 Acetylcholine, Adrenaline は浴後 5^m より 5 γ /kg 10^m 間おき 3 回投与。
Chlorpromazine は筋肉内他はすべて腹腔内注射) (3 例平均)

	水浴中の直腸温下降経過 (°C)					
	5 ^m	10 ^m	15 ^m	20 ^m	25 ^m	30 ^m
薬物なし	6.2	9.4	13.3	17.9	21.4	23.5
Chlorpromazine 5mg/kg 注射ラット	7.5	14.0	18.5	22.1	24.0	24.2
Alcohol 1g/kg 注射ラット	7.5	11.5	16.0	21.5	25.0	25.6
Acetylcholine 5 γ /kg 注射ラット	7.0	12.0	16.5	19.5	21.0	23.6
Adrenaline 5 γ /kg 注射ラット	6.1	9.0	12.5	15.5	17.5	19.5

12°C, 15^m後 16.5°C, 20^m後 19.5°C, 25^m後 21°C, 30^m後 23.6°C であった (表 1.)。

5) Adrenaline 5 γ /kg を水浴してから 5^m 後より 10^m おき 3 回注射ラットでは, 水浴してから 10^m 後 9°C, 15^m 後 12.5°C, 20^m 後 15.5°C, 25^m 後 17.5°C, 30^m 後 19.5°C であった (表 1.)。

3. 寒冷曝露時の直腸温

1) 正常ラットを -8°C の外氣中に放置し冷却したところ, 直腸温は曝露してから 2^h で 34.0°C に下降, 以後徐々に回復し 4^h で 35.0°C になった。それから変動なく平衡状態をとり, 曝露 7^h にいたるもそれ以上下降しなかつた。

2) Adrenaline 5 γ /kg を前処置して曝露し, その後なお 10^m 間おきに同量を 2 回投与したラットでは前者と略同様な経過をみたが, その下降度はやや前者よりも小であった。

3) Adrenaline 5 γ /kg を前処置して -3°C の外氣中に放置し, その後 30^m 間おきに同量を 2 回投与し, 同時に水をかけて体毛をぬらしたラットでは, 直腸温は曝露してから 1^h で 33.0°C に下降, 2^h で 23.0°C となった。以後さらに時間とともに下降し, 曝露してから 2^h30^m, 直腸温 13.0°C で死亡した。

4) ラットに水をかけて体毛をぬらし, -3°C の外氣中に放置し, 直腸温が 25.0°C 前後に下降したら, Alcohol 1g/kg, あるいは Adrenaline 5 γ /kg 40^m 間おき 2 回腹腔内注射したところ, 直腸温は両ラットともしだいに下降し死亡した。死亡時直腸温, 死亡までの時間は Adrenaline ラットは 11.5°C で 4^h7^m, Alcohol ラットは 11.0°C, 4^h であった。

4. 冷水浴中止後の直腸温

1) 正常ラットにおいて, 直腸温 30°C に下降したら冷水浴中止して, 12°C の部屋に自由に放置したところ, 直腸温は放置後さらに下降をつづけ, 10^m 後に 25°C となった。しかし以後上昇して 60^m 後で 32.5°C

となり, 運動は平常通りとなつた。その後上昇速度は弱まつたが, 大体 4^h で正常直腸温に回復した (図 3.)。

直腸温 25°C に下降したら冷水浴中止して, 12°C の部屋に放置したところ, 直腸温は放置後わずかに下降して 10^m 後に 23.5°C となった。以後上昇して 50^m 後に 31.5°C となった。その後上昇速度は弱まつたが, 大体 4^h30^m で正常直腸温に回復した (図 3.)。

2) 直腸温 20°C に下降したら冷水浴中止して, 12°C の部屋に放置した場合。

a) 正常ラットでは, 放置後直腸温は下降しつづけて 10^m 後に 17°C となった。以後一時変動なく平衡状態をとつたが, 40^m 後より再びゆるやかに下降し 90^m 後直腸温 16°C で死亡した (図 3., 図 4.)。

放置後直腸温が平衡状態にあるときに, 38°C 温浴をおこなつたところ, 直腸温は上昇し, 温浴してから 10^m 後で 25°C, 20^m 後 30°C となりラットは刺激に應ずるようになった。40^m 後で 36.5°C になつたので温浴を中止して, 12°C の部屋に放置したところ, ラットは自力にて起立し歩行した。直腸温は放置後急激に下降し, 10^m 後 31.5°C になつたが以後上昇して, 3^h で正常直腸温に回復した (図 3.)。

b) Chlorpromazine 3mg/kg 注射ラットでは, はじめは前者と同様な経過をとつたが, 平衡状態は約 20^m 間で前者より短かく, 以後の下降度も大であつて 70^m 後直腸温 14°C で死亡した (図 4.)。

c) Alcohol 1g/kg 注射ラットでは, はじめは前二者と大体同様な経過であるが, 平衡状態は約 20^m 間で, 以後の下降度は前二者の間であつて 80^m 後直腸温 14.3°C で死亡した (図 4.)。

3) 直腸温 20°C, 15°C, 10°C に下降したら冷水浴中止して, 38°C 温浴し, 直腸温正常に回復したら 12°C の部屋に放置した場合。

A) 直腸温 20°C の場合

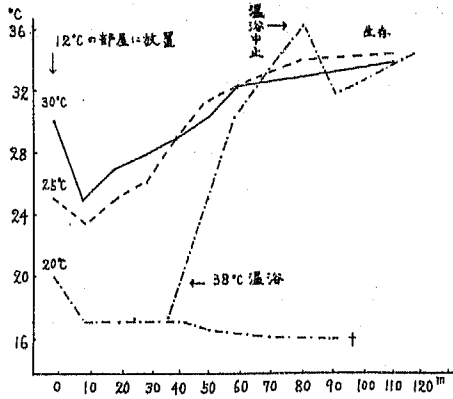


図 3. 5°C 冷水浴により直腸温が各々 30°C, 25°C, 20°C に下降したら, 冷水浴中止し, 12°C の部屋に放置した場合の直腸温

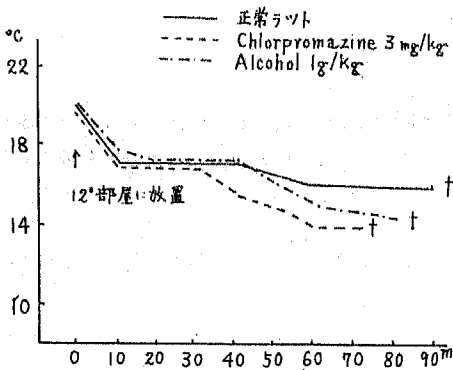


図 4. 5°C 冷水浴により直腸温 20°C に下降したら, 冷水浴中止し, 12°C の部屋に放置した場合の直腸温

a) 正常ラットでは, 直腸温は温浴 5^m間はほとんど変動がなく, その後急激に上昇し, 温浴してから 20^m後で 33.5°C になった。以後上昇はゆるやかになり, 40^m後 36.5°C に回復した。そこで温浴中止し, 毛のぬれを乾布でよくふきとり部屋に放置した。直腸温は放置後しだいに下降し, 1^h後 35.0°C になったが, 以後上昇し, 2^h後 36.0°C に回復し生存した (図 5.)。

b) Chlorpromazine 3mg/kg 注射ラットでは, 直腸温は温浴してからしだいに上昇して 10^m後 23.0°C になった。以後急激に上昇し, 15^m後 31.0°C となり, その後はゆるやかに上昇して 40^m後 37.5°C になった。そこで温浴中止し部屋に放置した。放置後直腸温は急激に下降し 1^h後 34.0°C になったが, 以後徐々に上昇し, 2^h後 34.8°C, 4^h後 36.0°C に回復し生存

した (図 5.)。

c) Alcohol 1g/kg 注射ラットでは, 直腸温は温浴してからはじめ 10^m間はゆるやかに上昇したが, 以後急激に上昇し, 20^m後で 34.0°C になった。その後は再びゆるやかに上昇し, 40^m後 37.0°C になった。そこで温浴中止し部屋に放置した。放置後直腸温は下降し 1^h後 35.5°C になったが, 以後上昇し, 2^h後 36.5°C に回復し生存した (図 5.)。

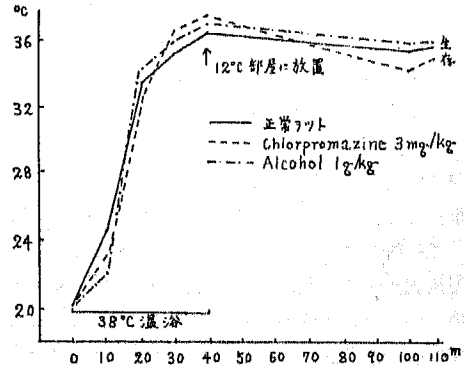


図 5. 5°C 冷水浴により直腸温 20°C に下降したら, 冷水浴中止し, 38°C 温浴した場合の直腸温

B) 直腸温 15°C の場合

正常ラットの直腸温は温浴してから 10^m後で 19.0°C, 20^m後 22.0°C になった。以後急激に上昇し, 30^m後 34.0°C となり, ついで再びゆるやかに上昇し, 40^m後 36.5°C になった。そこで温浴中止し部屋に放置した。放置後直腸温は下降し 1^h後 36.0°C になったが, 2^h後には 36.5°C に回復し生存した。

C) 直腸温 10°C の場合

直腸温 10°C では, ラットはすでに死戦期の状態にあつて, 温浴によつて直腸温は上昇したが, 心搏は温浴してから 1~2^mで停止した。

IV 総括ならびに考察

正常ラットを 5°C の冷水浴により冷却して, 直腸温の変動を調べたところ, 直腸温ははじめの 5^m間に急激に下降した。以後 23°C 位までゆるやかに下降したが, それからは早くなり, 18°C くらいより再びゆるやかに下降し死亡するまでつづいた。Acetylcholine ラットは直腸温 19°C, Chlorpromazine ラットは 15°C くらいからは, 下降は比較的ゆるやかであつたが, Alcohol ラットは直腸温 19°C くらいからさらに急激に下降した。冷水浴時の直腸温下降は, いずれの場

合も死亡するまでたえずつづいており、一定の温度で平衡をとるようなことはなかつた。

Chlorpromazine, Alcohol, Acetylcholine は、冷水浴時の生存期間を短縮したが、Adrenaline は特別の影響を与えなかつた。

斉藤^②は低温装置で冷却時の直腸温下降の全経過を四期に別け、第4期は流星的に下降することを認め、松井^④はウサギで10°Cの冷水浴により、直腸温は25°Cくらいまで急激に下降したが、以後少しづつゆるやかにたつて死亡するまでつづいたと述べている。

本実験では、5°C冷水浴による直腸温下降経過は、大体斉藤が認めたごとく、第1期早く、第2期少し徐々に、第2期再び早くと下降したが、第4期は斉藤のいう急下降はみられなく、かえつてゆるやかに下降して死亡するまでつづいた。すなわち本実験では、第4期はそれまでの下降に比較して緩やかな下降であつて、この所見は松井の報告と一致している。しかし低気温曝露による凍死の場合では、凍死間近の直腸温下降のしかたは、斉藤の認めたごとく、それまでの下降に比較して流星的であつた。このことから冷水で冷却した場合と、低気温で冷却した場合とでは、その直腸温下降のしかたが異なるものであることがわかる。

5°C冷水浴中の直腸温下降度についてみると、冷水浴してから5^m後の直腸温下降度は、ChlorpromazineならびにAlcoholによつて大となり、冷水浴持続するにつれて下降度はさらに著明となつた。Chlorpromazineは、水浴してから20^m後まではAlcoholよりも下降を促進したが、その後はAlcoholの方がChlorpromazineよりも下降を促進した。

水浴してから25^m後の各ラットの下降度は、正常ラットは21.4°C、Chlorpromazineラットは24.0°C、Alcoholラットは25.0°Cであつた。

Acetylcholineは初回注射後やや下降を促進したが、以後特別の影響を与えなかつた。Adrenalineは水浴初期には特別の影響を与えなかつたが、第2回注射後よりしだいに下降を遅延させた。水浴してから25^m後の下降度は17.5°Cであつた。

すなわち冷却時の直腸温下降はChlorpromazine, Alcohol, Acetylcholineによつて促進し、Adrenalineによつて遅延した。Chlorpromazine, Alcoholで促進したのは、これらの作用によりその体温調節中枢の機能低下によるもののほかに、熱放散に関する因子の援助と相まつて招来されたものであり、Adrenalineで遅延したのは、これによつて物質代謝が旺盛になつて熱発生が増加し、また皮膚血管が収縮して熱放散が減少した結果であると解釈される。

-8°Cの外気中では、直腸温は一時約2°C下降したが、まもなくわずかに上昇し、この温度で平衡状態をとり数時間はそれ以下に下降するようなことはなかつた。このことから、寒冷曝露時には初期に体温調節機能が一時失調をきたすが、しばらくするとこれが恢復して熱生産作用を亢進せしめ、体熱放散を防いで寒冷に対抗するものであることがわかる。Adrenalineによつてこの下降度はやや小となつた。

従つて冷水浴時の成績から考えると、例数が少ないので断定的所見を述べることはできないが、Adrenalineによつて凍死招来をある程度予防できるものと思われる。

寒冷曝露時に体毛を水でぬらした場合には、-3°Cの外気中でも、直腸温は時間とともに下降して死亡した。このさい直腸温25°Cのときに、AlcoholあるいはAdrenalineを注射しても、両者の間には以後の下降に明らかな差は認められなかつた。すなわち柳^⑧の報告のように、体毛の湿潤が低温に対する抵抗力を、非常に減ずるものである。

冷却中止後の直腸温の経過についてみると、直腸温25°C~30°Cで冷却中止し12°Cの部屋に放置したときは、直腸温は放置後一時下降したが、すみやかに回復し、第4^hで正常に復した。直腸温20°Cで冷却中止したときは、放置後直腸温はさらに下降し、一時平衡をとり約30^m間変動しなかつたが、以後再び下降して死亡した。このさいChlorpromazine, Alcoholは平衡状態の持続時間を短縮し、以後の下降を促進し、生存期間を短縮した。

生存ラットにおいて、放置後直腸温が一時下降したのは、体毛のぬれよりくる皮膚面の熱放散増加によるものと思われる。死亡ラットにおいて、放置後直腸温が一時的ではあるが平衡状態となつたのは、体温調節作用がまだいくぶんかこつているためであり、以後無藥物、Chlorpromazine, Alcohol各ラットの間で下降度が異なつたのは、体温調節中枢の機能低下の度合と、皮膚面からの熱放散増加の多少によつた結果であると解釈される。

直腸温20°Cに下降しても、放置後直腸温の平衡状態にあるときに、38°Cの温水に浸ければ、直腸温は上昇して正常に復し生存した。このさいChlorpromazine, Alcoholは特別の影響は与えなかつたが、温水浴の初期は上昇を遅延させ、温水浴20^mより上昇を促進した。

直腸温15°Cに下降しても、ただちに38°C温水に浸ければ、直腸温上昇し生存した場合もあつた。

冷却中止後の直腸温上昇経過は、冷却時の下降経過

とは逆で、直腸温の低い時期は上昇度が大きで、高くなるにつれて小となつた。

ラットの凍死時直腸温については、高橋^⑥は -25°C の外気曝露で体重180g前後で $13\sim 14^{\circ}\text{C}$ 、100g前後で $14\sim 15^{\circ}\text{C}$ 、斉藤は低温装置を使用し、 $10\sim 12^{\circ}\text{C}$ 、条件を与えたものは $12\sim 14^{\circ}\text{C}$ 、田坂は氷箱で 12°C であつたと述べている。本実験では、 5°C 冷水浴による死亡時直腸温は、 $9\sim 10^{\circ}\text{C}$ であり、条件を与えたものは一般に高く、 $11\sim 13^{\circ}\text{C}$ であつた。

V 結 論

ラットを 5°C 冷水に浸け、あるいは $-3\sim -8^{\circ}\text{C}$ の外気に曝露して冷却し、死亡するまでの直腸温下降経過、ならびに冷却中止後の直腸温回復過程について実験した。さらに Chlorpromazine, Alcohol, Acetylcholine, Adrenaline がこれらに如何なる影響を与えるかを調べた結果つぎの成績をえた。

1) 5°C 冷水浴によりラット直腸温下降経過は、初め5^m間は早く、ついでややおそく、つぎに早く、つぎにおそく、の四段階であつて、直腸温 $9\sim 10^{\circ}\text{C}$ で死亡した。生存期間は水浴してから45^m~60^mであつた。

2) Chlorpromazine, Alcohol, Acetylcholine は冷水浴時の直腸温下降を促進し、Adrenaline は遅延した。

3) -8°C の外気中ではラット直腸温は、一定温度より下降しなかつた。しかし体毛が湿潤していると、 -3°C の外気中でも直腸温は時間とともに下降して $11\sim 13^{\circ}\text{C}$ で死亡した。すなわち体毛のぬれは、冷却に

対する抵抗力を減弱した。

4) 12°C の室温における回復可能直腸温は 25°C 以上であつた。これ以下に下降すれば、冷却中止しても自力にての回復は不可能であつて、直腸温はしだいに下降し、一時平衡状態をとるが、再び下降して死亡した。

Chlorpromazine, Alcohol は上記平衡状態の持続時間を短縮し、平衡後の下降を促進した。

5) 直腸温 $20\sim 15^{\circ}\text{C}$ に下降しても 38°C の温浴によつて、直腸温はすみやかに回復し生存した。Chlorpromazine, Alcohol はこの直腸温上昇をはじめ遅延し、おくれを促進した。

稿を終るにあたり、御指導校閲を賜つた赤羽教授に深く感謝の意を捧げる。

文 献

- ①竹内 剣：日新医学，12：1922 ②斉藤八郎：北海道医誌，13：上，138，1935
 ③斉藤八郎：北海道医誌，13：上，855，1935 ④松井治夫：異常なる高温及び低温環境下に於ける動物の耐性について
 ⑤高橋 保：北海道医誌，13：上，1293，1935 ⑥田坂定孝：日新医学，45：299，1958
 ⑦田坂定孝：日新医学，38：489，1951 ⑧柳・伊藤・斉藤：北海道医誌，13：上，1117，1935
 ⑨鳥居敏雄：日新医学，45：298，1958 ⑩伊藤正之：北海道医誌，13：上，71，1935
 ⑪原島 進：環境衛生学，南山堂，1952
 ⑫Courvoisier, S. et al.: Arch. int. Pharmacodyn., 92：305，1953