各種麻醉剤の筋弛緩剤に及ぼす影響に就いて

第三編　低体温及びフエノチアジン系薬物の影響

昭和34年9月9日受付

信州大学医学部第一外科教室
(指導：星子直行教授，岩月賢一教授*)
山　田　　且

Studies on the Effects of Anesthetic Agents upon Muscle Relaxants

Part 3: The Effects of Hypothermia and Phenothiazine Derivatives on the Action of Muscle Relaxants

Ashita Yamada
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Directors: Prof. N. Hoshiko and Prof. K. Iwatsuki)

緒　言

低体温法が麻酔の有力な補助手段として利用されるに至り，心臓外科及び脳外科の発展に寄与するところ大となつた。安全且つ有効に低体温を得るために種々のこゝろみがなされてきたが，Laborit 及び Huguenard (1951)①はフエノチアジン誘導体を併用する方法を提唱した。低体温時の病態生理に就いてはすでに幾多の報告がみられるが，低体温時の薬物の効果，特に低体温の筋弛緩剤の効果に及ぼす影響に就いては Holmes 等 (1951)②及び Bigland 等 (1958)③の報告をみるにすぎない。低体温が筋弛緩剤の効果に如何なる影響を及ぼすかを明らかにすることは臨床上重要なことと考えられる。

そこで著者は犬を用い，これに全身冷却，頭部冷却及び実験に使用する一側下肢のみの局所冷却を行い。これらの操作が各種筋弛緩剤例えば Succinylcholine chloride (S.C.C.), Syncurine®(C10), d-Tubocurarine chloride (dTc) 及び Flaxedil®の効果に如何なる影響を及ぼすかを検討すると共に，冷却時に併用されるクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンの影響に就いても研究したのでその結果を報告する。

実験方法

ペントバルビタール 25～30mg/kg 筋注にて麻酔した成犬に，クロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを夫々 1mg/kg 宛筋注3分后氷嚢による表面冷却法により直腸温 30°C 前后に至る迄冷却し，支配神経の電気刺戟による前脛骨筋の収縮と共に呼吸曲線を記録し，冷却前后における S.C.C., C10, dTc 及び Flaxedil の効果を比較検討した。頭部冷却は頸静脈内にミクロパイロメーターを挿入し，静脈内温度を 30°C 前后に至る迄頭部のみを氷嚢により冷却した。局所冷却は筋内にミクロパイロメーターを挿入して，両側下肢のみを 30°C 前后に至る迄冷却し，冷却側及び非冷却側夫々の前脛骨筋の収縮を同時記録し，各種筋弛緩剤の効果を判定した。又クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン各々を 1mg/kg 筋注し，40～60分后に筋弛緩剤を与え，その前后における効果を比較検討した。

実験成績

1．全身冷却の影響

全身冷却により S.C.C. の効果は冷却前に比較し，著明に増強且つ延長した（図1）。一方呼吸は緩徐となり，呼吸抑制がひどく補助呼吸を必要とした例もあつた。

C10 においても S.C.C. と同様に効果は著明に増強且つ延長し，呼吸も緩徐となつた（図2）。

dTc に就いてみると，30°C 迄の冷却では効果の増強，延長がみられ，呼吸も緩徐となつた（図3）。更に温度を下げ 28°C とすると，かゝる傾向は一層著明となり（図4），直腸温 26°C では冷却のみで筋収縮高は低下し，呼吸停止をきたした。人工呼吸を行いつゝ dTc を静注すると，筋弛緩作用は著明に現われ，著しい効果の増強且つ延長をみた（図5）。

Flaxedil においても dTc と同様の傾向が認められた（図6）。

即ち脱分極性筋弛緩剤，非脱分極性筋弛緩剤の何れ

* 東北大学医学部麻酔学教室

も全身冷却によりその作用は増強し，温度を下げる程その作用は強くなる傾向を示した。

2. 頭部冷却

冷却による影響が中枢性のものであるか否かを検討する意味で頭部のみを冷却し，頸静脈内の温度が30°C前后になつた時，筋弛緩剤を投与した。この際直腸温は1～2°Cの下降をみたにすぎない。

頭部冷却のみによつては筋収縮高には変化なく，S.C.C.を投与すると，対照に比し軽度の増強は認められるが，延長はなく，呼吸は多少緩徐となつた（図7）。

C10に就いてもS.C.C.と同様で，効果の増強，延長が認められ，呼吸も緩徐となつた（図8）。

dTc，Flaxedilは殆んど影響は認められなかつた（図9，10）。

即ち脱分極性筋弛緩剤は頭部冷却によつてもその効果は増強されるが，全身冷却に比較すると軽度で，非脱分極性筋弛剤は殆んど影響を受けなかつた。

3. 局所冷却の影響

冷却による影響のうちに局所性の因子が関与しているか否かを検討する目的で，一側の下肢のみを冷却し，冷却の前后において両側下肢の筋収縮に及ぼす影響を同時に記録したが，一側下肢のみの冷却では直腸温の下降は殆んどみられず，呼吸にも変化は認められなかつた。

S.C.C.においては冷却側のみの効果は軽度に増強したが，非冷却側では殆んど影響が認められなかつた（図11）。

C10に就いては冷却側の効果増強が一層著明であつた（図12）。

dTcではS.C.C.及びC10と異り，局所冷却によつて影響を殆ど受けないか或は却つて効果の減弱した場合もあつた。非冷却側においては殆んど影響が認められなかつた（図13）。

Flaxedilでは冷却側及び非冷却側ともに殆んど影響はみられなかつた（図14）。

即ちS.C.C.，C10の如き脱分極性筋弛緩剤はある程度局所冷却によつて増強されるが，dTc，Flaxedilの如き非脱分極性筋緩剤は無影響か或は却つてその効果が減弱した。

4. フエノチアジン系薬物の影響

冷却を行わずに室温を適当に保持しつゝ，クロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを夫々1mg/kg宛混合して筋注し，40～60分后に各種筋弛緩剤を静注し，投与前の効果と比較した。

その成績をみると，S.C.C.の効果は増強し，呼吸

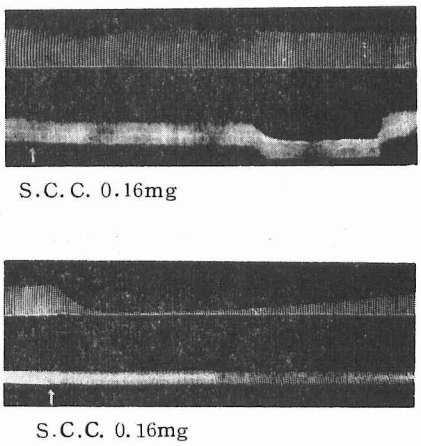


図1　S.C.C.に及ぼす全身冷却の影響
（犬　11kg）

a：S.C.C. 0.16mg　直腸温 37.0°C　対照
b：全身冷却后直腸温 30.0°C における S.C.C.－効果増強延長

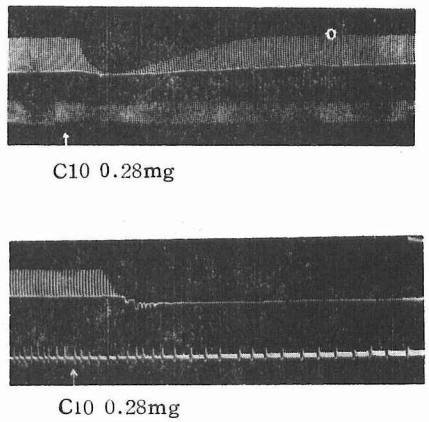
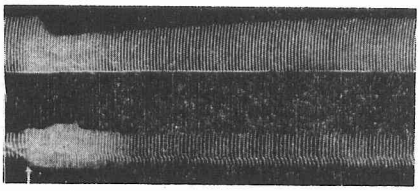


図2　C10に及ぼす全身冷却の影響
（犬　12kg）

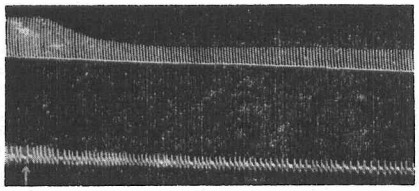
a：C10 0.28mg　直腸温 37.2°C　対照
b：全身冷却后直腸温 30.0°C における C10－効果増強延長

a



dTc 2.4mg

b

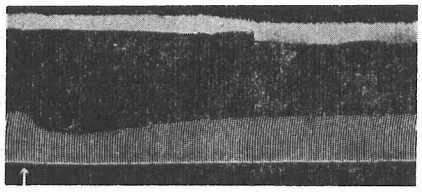


dTc 2.4mg

図 3　dTcに及ぼす全身冷却の影響
（犬　12kg）

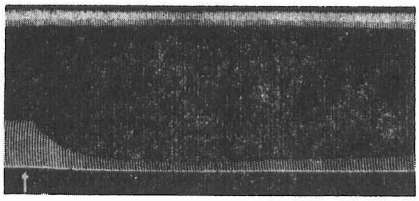
a：dTc 2.4mg　直腸温 34.0°C　対照
b：全身冷却后直腸温 30.0°Cにおける dTc－効果増強延長

a



dTc 1.5mg

b

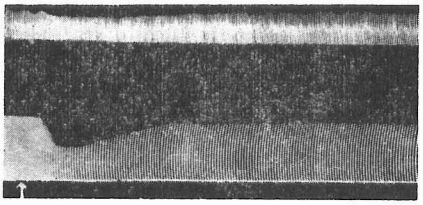


dTc 1.5mg

図 4　dTcに及ぼす全身冷却の影響
（犬　9.5kg）

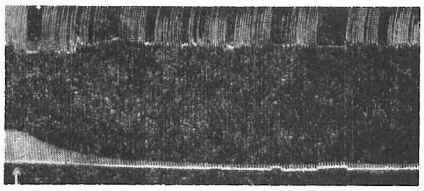
a：dTc 1.5mg　直腸温　36.0°C　対照
b：全身冷却后直腸温 28.0°Cにおける dTc－効果増強延長

a



dTc 1.8mg

b

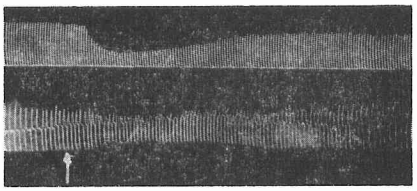


dTc 1.8mg

図 5　dTcに及ぼす全身冷却の影響
（犬　11kg）

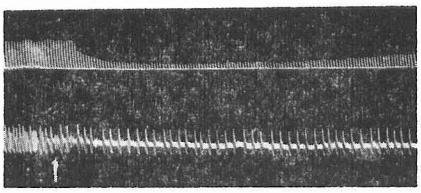
a：dTc 1.8mg　直腸温 36.0°C　対照
b：全身冷却后直腸温 26.0°Cにおける dTc－効果増強延長

a



Flaxedil 9.0mg

b

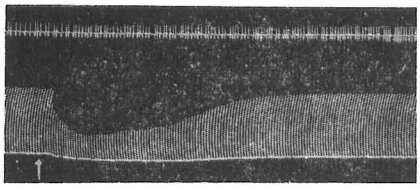


Flaxedil 9.0mg

図 6　Flaxedil に及ぼす全身冷却の影響
（犬　15kg）

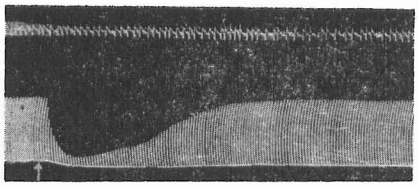
a：Flaxedil 9.0mg　直腸温 36.0°C　対照
b：全身冷却后直腸温 30.0°Cにおける Flaxedil－効果増強延長

a



S.C.C. 0.12mg

b



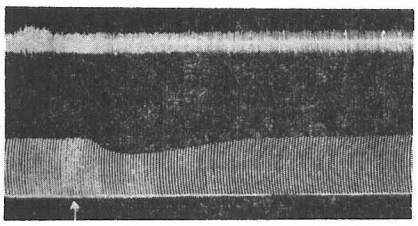
S.C.C. 0.12mg

図 7　S.C.C.に及ぼす頭部冷却の影響
（犬　10kg）

a：S.C.C. 0.12mg　頸静脈温 35.1°C
直腸温 37.5°C

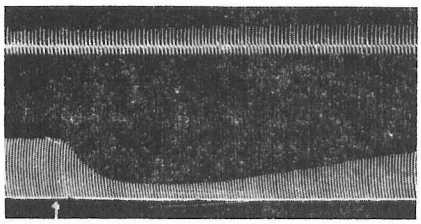
b：頭部冷却后頸静脈温 30.5°C　直腸温 35.0
°C における S C C.－効果やゝ増強

a



C10 0.3mg

b



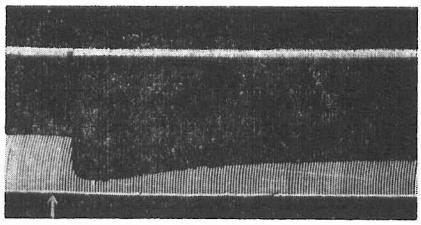
C10 0.3mg

図 8　C10に及ぼす頭部冷却の影響
（犬　12kg）

a：C10 0.3mg　頸静脈温 34.1°C
直腸温 37.0°C

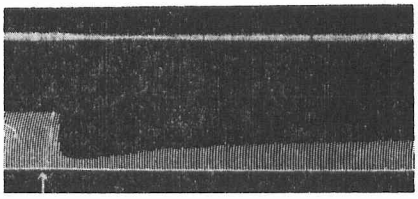
b：頭部冷却后脛静脈温 30.5°C　直腸温 36.5°
C における C10－効果増強延長

a



dTc 0.9mg

b



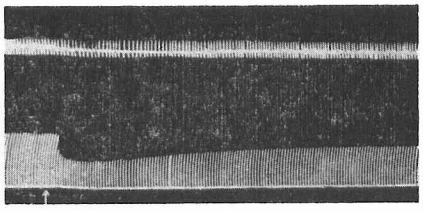
dTc 0.9mg

図 9　dTcに及ぼす頭部冷却の影響
（犬　6kg）

a：dTc 0.9mg　頸静脈温 37.5°C
直腸温 38.8°C　対照

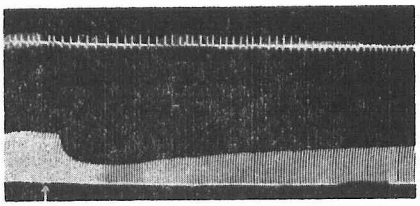
b：頭部冷却后頸静脈温 30.2°C　直腸温 38.0
°C における dTc－影響殆んどなし

a



Flaxedil 5.0mg

b



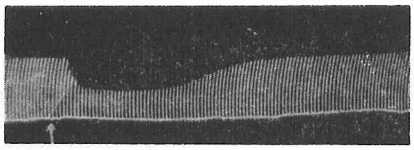
Flaxedil 5.0mg

図10　Flaxedil に及ぼす頭部冷却の影響
（犬　12kg）

a：Flaxedil 5.0mg　頸静脈温 33.5°C
直腸温 35.0°C　対照

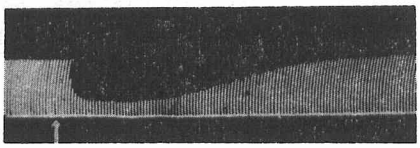
b：頭部冷却后頸静脈温 30.5°C　直腸温 34.0
°C における Flaxedil－影響殆んどなし

a



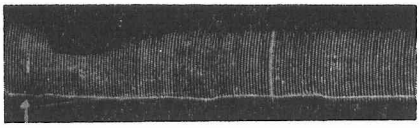
S.C.C. 0.32mg

b



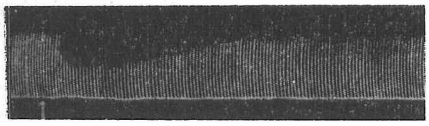
S.C.C. 0.32mg

c



S.C.C. 0.32mg

d

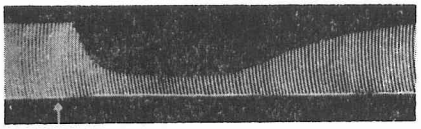


S.C.C. 0.32mg

図11　S.C.C.に及ぼす局所冷却の影響
（犬　16kg）

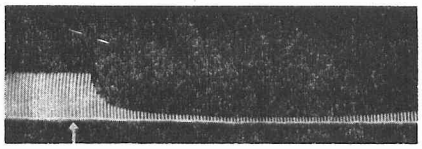
a：S.C.C. 3.32mg　肢筋温 38.5°C
直腸温 39.0°C　冷却側対照
b：下肢冷后 肢筋温 29.0°C　直腸温 39.0°C
における S.C.C.－効果やゝ増強
c：非冷却側 S.C.C. 0 32mg　対照
d：他側冷却時における非冷却側 S.C.C.－
影響なし

a



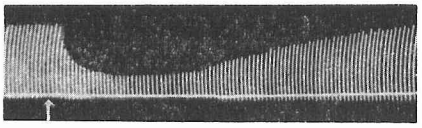
C10 0.4mg

b



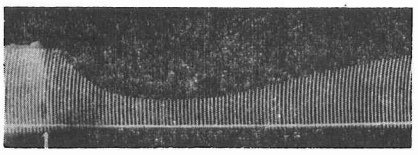
C10 0.4mg

c



C10 0.4mg

d

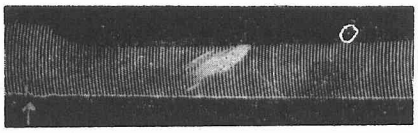


C10 0.4mg

図12　C10に及ぼす局所冷却の影響
（犬　13kg）

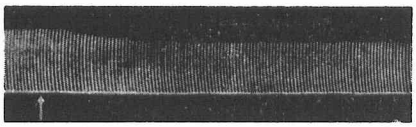
a：C10 0.4mg　肢筋温 36.8°C
直腸温 39.0°C　冷却側対照
b：下脚冷却后 肢筋温 31.5°C　直腸温 37.0°C
における C10－効果増強延長
c：非冷却側 C10 0.4mg　対照
d：他側冷却時における非冷却側 C10－影響
なし

a



dTc 1.8mg

b

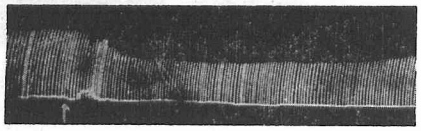


dTc 1.8mg

c

dTc 1.8mg

d

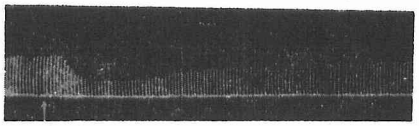


dTc 1.8mg

図13　dTcに及ぼす局所冷却の影響
（犬　12kg）

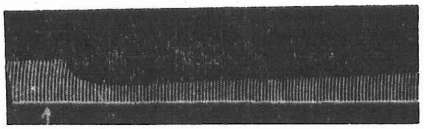
a：dTc 1.8mg　肢筋温 33.0°C
直腸温　37.0°C　冷却側対照
b：下肢冷却后 肢筋温 29.5 C　直腸温 37.0°C
における dTc－効果減弱
c：非冷却側 dTc 1.8mg　対照
d：他側冷却時における非冷却側 dTc－影響
なし

a



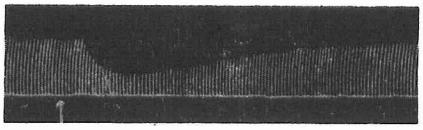
Flaxedil 5.0mg

b



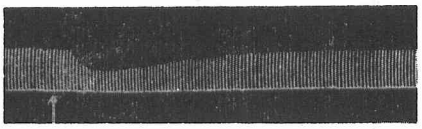
Flaxedil 5.0mg

c



Flaxedil 5.0mg

d

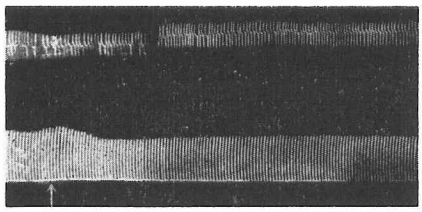


Flaxedil 5.0mg

図14　Flaxedil に及ぼす局所冷却の影響
（犬　10kg）

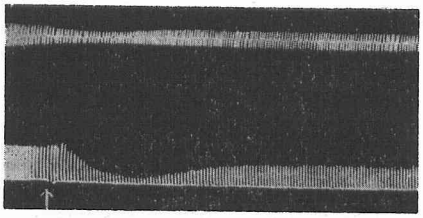
a：Flaxebil 5.0mg　肢筋温 33.0°C
直腸温 37.0°C　冷却側対照
b：下肢冷却后 肢筋温 28 0°C　直腸温 37.0°C
における Flaxedil－影響殆どなし
c：非冷却側 Flaxedil 5.0mg　対照
d：他側冷却時における非冷却側 Flaxedil－
影響なし

a



S.C.C. 0.16mg

b



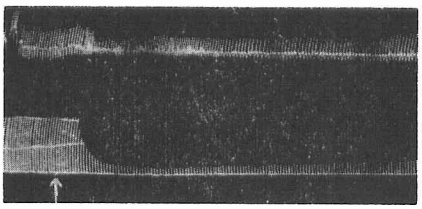
S.C.C. 0.16mg

図15　S.C.C.とクロルプロマジン＋塩酸プロメサジンとの相互作用　（犬　11kg）

a：S.C.C. 0.16mg　対照

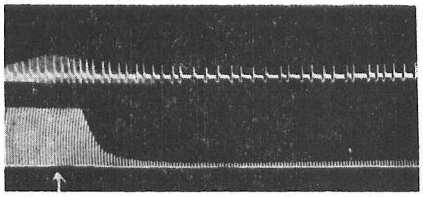
d：クロルプロマジン 11mg＋塩酸プロメサジン 11mg 筋注40分后における S.C.C.－効果増強延長

a



dTc 2.1mg

b



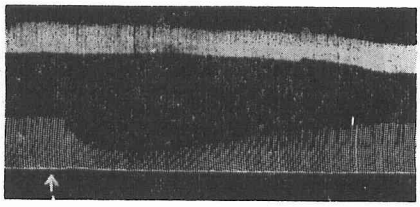
dTc 2.1mg

図17　dTc とクロルプロマジン＋塩酸プロメサジンとの相互作用　（犬 11kg）

a：dTC 2.1mg　対照

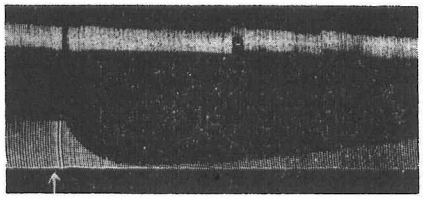
b：クロルプロマジン 11mg＋塩酸プロメサジン 11mg 筋注45分后における dTc－効果増強延長

a



C10 0.3mg

b



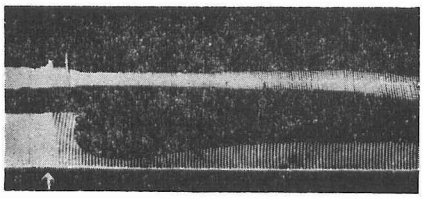
C10 0.3mg

図16　C10とクロルプロマジン＋塩酸プロメサジンとの相互作用　（犬　11kg）

a：C10 0.3mg　対照

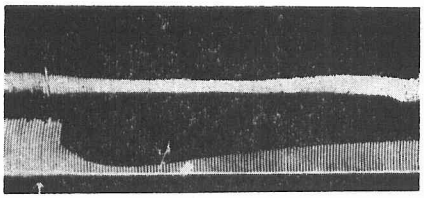
b：クロルプロマジン 11mg＋塩酸プロメサジン 11mg 筋注40分后における C10－効果増強延長

a



Flaxedil 8.0mg

b



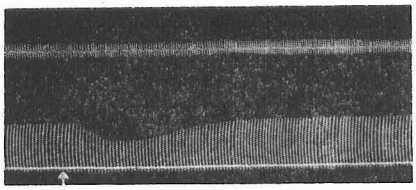
Flaxedil 8.0mg

図18　Flaxedil とクロルプロマジン＋塩酸プロメサジンとの相互作用　（犬　13kg）

a：Flaxedil 8.0mg　対照

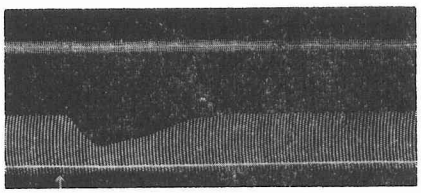
b：クロルプロマジン 13mg＋塩酸プロメサジン 13mg 筋注45分后における Flaxedil－効果増強延長

a



S.C.C. 0.32mg

b

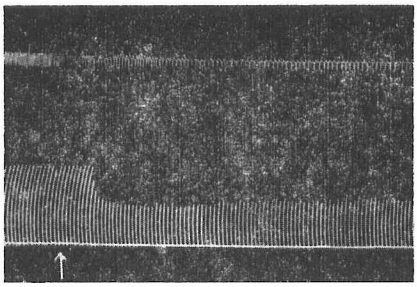


S.C.C. 0.32mg

図19　S.C.C.クロルプロマジンとの相互作用
（犬　14kg）

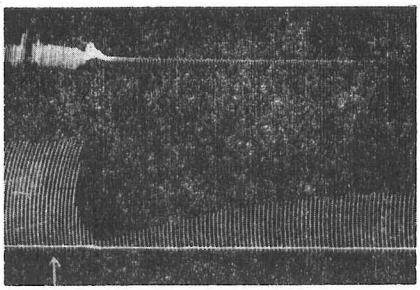
a：S.C.C. 0.32mg　対照
b：クロルプロマジン 14mg 筋注45分后における S.C.C.－効果増強

a



dTc 1.8mg

b

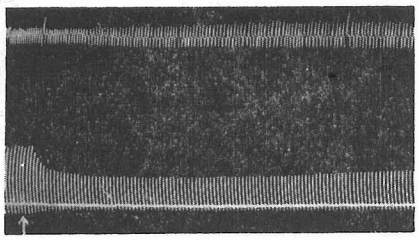


dTc 1.8mg

図21　dTcクロルプロマジンとの相互作用
（犬　9kg）

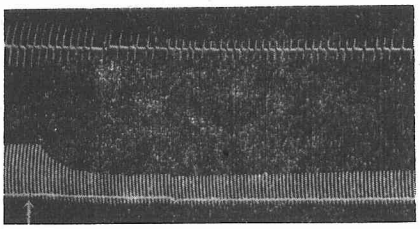
a：dTc 1.8mg　対照
b：クロルプロマジン 9mg 筋注45分后における dTc－効果増強

a



C10 0.3mg

b

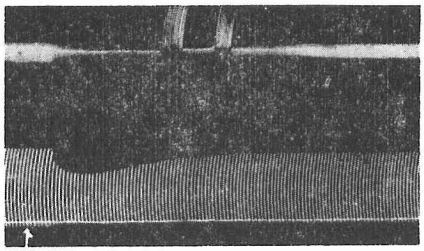


C10 0.3mg

図20　C10 クロルプロマジンとの相互作用
（犬　10kg）

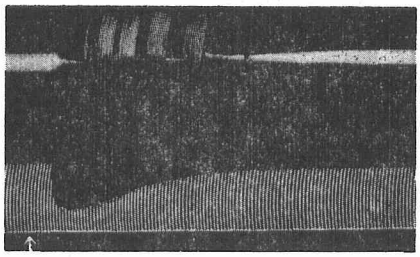
a：C10 0.3mg　対照
b：クロルプロマジン 10mg 筋注45分后における C10－効果増強延長

a



Flaxedil 8.0mg

b

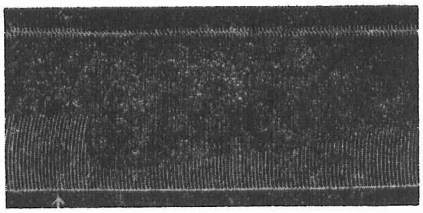


Flaxedil 8.0mg

図22　Flaxedil とクロルプロマジンとの相互作用
（犬　15kg）

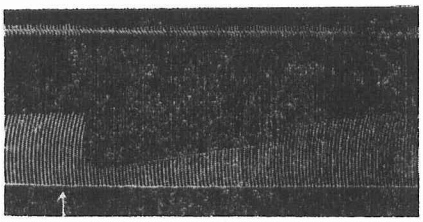
a：Flaxedil 8.0mg　対照
b：クロルプロマジン 15mg 筋注45分后における Flaxedil－効果増強

a



S.C.C. 0.2mg

b

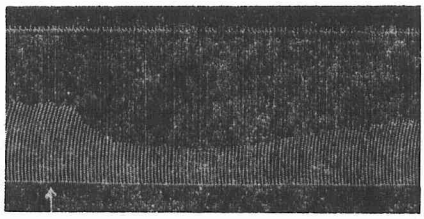


S.C.C. 0.2mg

図23　S.C.C.と塩酸プロメサジンとの相互作用
（犬　12kg）

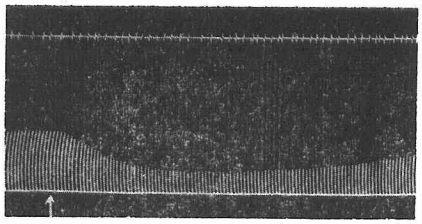
a：S.C.C. 0.2mg　対照
b：塩酸プロメサジン 12mg 筋注45分后における S.C.C.－影響殆んどなし

a



C10 0.2mg

b

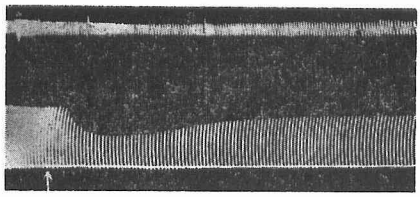


C10 0.2mg

図24　C10と塩酸プロメサジンとの相互作用
（犬　12kg）

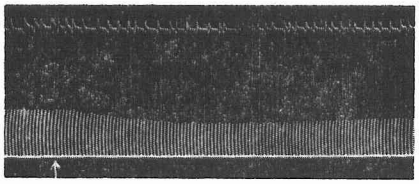
a：C10 0.2mg　対照
b：塩酸プロメサジン 12mg 筋注45分后における C10－影響殆んどなし

a



dTc 1.mg

b

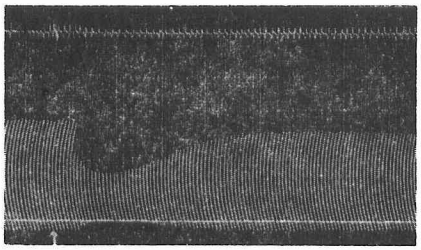


dTc 1.8mg

図25　dTcと塩酸プロメサジンとの相互作用
（犬　10kg）

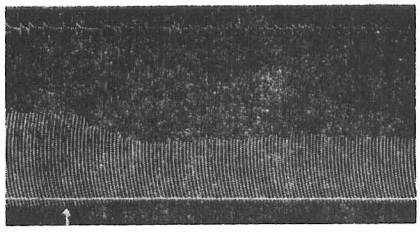
a：dTc 1.8mg　対照
b：塩酸プロメサジン 10mg 筋注45分后における dTc－効果軽度減弱

a



Flaxedil 4.0mg

b



Flaxedil 4.0mg

図26　Flaxedilと塩酸プロメサジンとの相互作用
（犬　10kg）

a：Flaxedil 4.0mg　対照
b：塩酸プロメサジン 10mg 筋注45分后における Flaxedil－効果軽度減弱

も僅か抑制された（図15。）

C10 も S.C.C. 様に効果の増強がみられたが，呼吸には殆んど無影響であつた（図16）。

dTc では対照に比して，その効果は増強且つ延長した（図17）。

Flaxedil では dTc よりもその影響が軽度であつた（図18）。

次にこれら薬剤の単独の影響をみるために，クロルプロマジン 1mg/kg を筋注し，45分后に筋弛緩剤を静注した。

S.C.C. の効果は対照に比し僅かに増強したが，呼吸には殆んど冷却がなかつた（図19）。

C10 も同様の傾向を示した（図20）。

dTc の効果はクロルプロマジンによつて増強を呈し，呼吸抑制も認められた（図21）。

Flaxedil においても dTc 同様クロルプロマジンでその効果は増強された（図22）。

以上クロルプロマジンの冷却は脱分極性筋弛緩剤，非脱分極性筋弛緩剤を問わず，増強的に働くが，非脱分極性筋弛緩剤の方が影響が著明であつた。

塩酸プロメサジン 1mg/kg を注射し，同様に実験を行つた。

S.C.C., C10 には殆んど影響が認められなかつたが（図23, 24），dTc, Flaxedil は塩酸プロメサジンによつて却つて拮抗される傾向を示した（図25, 26）。

考按並びに総括

犬にクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを注射した后，直腸温 30°C 前后に至る迄全身冷却を行うと，脱分極性筋弛緩剤である S.C.C., C10 並びに非脱分極性筋弛緩剤である dTc 及び Flaxedil もその効果が増強することを認めたが，dTc では 30°C, 28°C, 26°C と温度を下げるに従い，増強の傾向は強くなり，Holmes 等 (1951)[2] は筋神経標本を用い，クラーレに対する温度の影響を検べ，25°C を限界として，それ以上ではクラーレの効果は減弱するが，25°C 以下で却つて増強すると報告しているが，著者の実験方法による成績では 30°C, 28°C, 26°C と温度の下降と共にクラーレの筋弛緩作用は増強された。Bigland 等 (1958)[3] は，猫を使い，クロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを注射せずに全身冷却を行い，Suxametonium, C10 ともに効果が増強且つ延長することを認めている。この様な筋弛緩剤に対する影響が中枢性のものか又は末梢性のものかを検討する目的で頭部冷却のみを加えて，筋弛緩剤に対する影響をみると，S.C.C., C10の如き脱分極性筋弛緩剤の効果は増強するが，非脱分極性筋弛緩剤である dTc, Flaxedil に対しては殆ど影響をみない。即ち或程度は中枢性の影響のあることが考えられる。又一側下肢のみの局所冷却でも S.C.C., 10の効果は増強しているが，dTc, Flaxedil の効果には無影響で，dTc の如きは却つてその効果が減弱した場合もあつた。即ち局所性影響も否定できない。この局所冷却の影響に就いて Bigland 等(1958)[3] は猫の下肢を使つて実験し，C10 の効果は増強されるが，dTc の効果は減弱し，著者の実驗成績と同じ傾向である

低体温による血流変化がその原因とすれば，局所冷却は何れの筋弛緩剤に対しても，同一の傾向を示してよいはずである。即ち低体温の筋弛緩剤への影響は中枢性，局所性何れともはつきり断定できないが，これらの点は更に検討を要するところである。

筋弛緩剤の作用に関係のある血清カリウムに就いてみると，Bigelow 等 (1950)[4] は低体温麻酔酔の血清内カリウムは増加することを報告しているが，Swan 等 (1951)[5] は Hypercapnea に由来するもので，呼吸性アチドーヂスを防止すると血清カリウムが低下することを実験的に指摘している。教室の金丸も同様の傾向のあることを認めている。即ち血清カリウムの変動の面からも一義的に説明するは困難で，低体温の筋弛緩剤への影響は中枢性であるとするものもあれば[6]，又末梢性とするものもあり[7][8][9][10]，必ずしも意見の一致をみていない。Courvoisier 等 (1953)[11] の報告によると，クロルプロマジンは Flaxedil の筋弛緩作用を増強すると云い，又 Le[illegible] 等 (1955)[12] は臨床的にクロルプロマジンを麻酔前投薬に使つた場合 S.C.C. の使用量が減ることを述べている。一方 Kotkin (1956)[6] の実験では家兎の Head Drop を指標として，S.C.C. の作用が大量のクロルプロマジンによつて増強されることを認めている。大坪・久我等(1958)[9][10] は猫及びラッテの摘出横隔膜神経標本を使い，S.C.C., C10 及び dTc はクロルプロマジンにより増強されるが，S.C.C. との併用は呼吸抑制が最も少く，その作用は末梢性であるとしている。一方 Dyrberg (1957)[8] は猫における実験で，クロルプロマジンはクラレには増強的に作用するが，S.C.C. や C10 は拮抗的に作用すると述べ，クロルプロマジンの抗アセチールコリン作用にその原因を求めている。著者の実験結果ではクロルプロマジンを筋注して約45分后に S.C.C., C10, dTc 及び Flaxedil を静注し，何れも増強作用を呈した。この様に全く相反する二群の筋弛緩剤に対し，協同作用を示すことはクロルプロマジンの作用点が筋神経接合部のみに限らず筋自体又は中枢に作用す

ることも考えられるが，作用機序に就いてはなお明らかでない。

塩酸プロメサジンは S.C.C., C10 に対しては無影響で，dTc, Flaxedil に対してはその作用を減弱させた。クロルプロマジンと塩酸プロメサジンとを混注した場合の協同作用の主体はクロルプロマジンによるものと考える。

一般にフエノチアジン系薬物には抗アセチールコリン作用がある。これら薬物と筋弛緩剤との相互作用はこれのみによつては説明されない。

フエノチアジン系薬物を使用して全身冷却を行つた場合には，低体温そのものと，フエノチアジン系薬物との両者が筋弛緩の効果に影響を及ぼすものと云えよう。

結　語

成犬をペントバルビタールにて麻酔し，クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン 1mg/kg 筋注后氷嚢による表面麻酔法によつて直腸温 30°C 前后迄冷却し，S.C.C., C10 及び dTc に対する冷却を前脛骨筋の収縮及び呼吸抑制の程度から検討した。併せて頭部冷却又は一側下肢のみの局所冷却を行つてその影響をみた。頭部冷却の場合は頸静脈内に，局所冷却の場合は冷却側下肢筋内にミクロパイロメーターを挿入し，何れも 30°C 前后迄冷却した。一方冷却時に使用するクロルプロマジン，塩酸プロメサジンのこれら筋弛緩剤に対する影響をも併せ検討した。夫々の結果を総括すると，

1) 全身冷却時には S.C.C., C10, dTc 及び Flaxedil 何れもその効果は増強し，dTc では 30°C, 28°C, 26°C と温度を下げるに従い影響は強くなる傾向を示した。

2) 頭部冷却をした場合には S.C.C. 及び C10 の効果は増強するが，dTc 及び Flaxedil には殆ど影響がなかつた。

3) 局所冷却の場合には S.C.C. 及び C10 の効果は増強するが，Flaxedil には殆んど影響を及ぼさず，dTc の効果は却つて減弱した。

4) クロルプロマジンと塩酸プロメサジンを夫々 1mg/kg 宛混合して筋注し，45分后に S.C.C., C10, dTc 及び Flaxedil に及ぼす影響をみると，何れもその効果は増強した。

5) クロルプロマジン 1mg/kg 単独注射45分后においては，S.C.C., C10, dTc 及び Flaxedil の何れもその効果が増強した。

6) 塩酸プロメサジン 1mg/kg のみでは，注射45分后においては，S.C.C. 及び C10 対して殆んど無影響であつたが，dTc, Flaxedil の効果はやゝ減弱した。

7) 低体温及びフエノチアジン系薬物の筋弛緩剤に及ぼす影響に就いては，局所性と中枢性の両者が考えられるが，この点に就いては更に検討を要する。

擱筆するに当り，指導，校閲を賜つた星子教授，東北大学岩月教授に深謝すると共に，協力下さつた上田，西村，金丸の諸氏をはじめ教室各位に感謝する。

尚本論文の要旨は第5回日本麻酔学会において発表した。

文　献

①心臓外科研究，p 351，医学書院　1858 より引用．②Holmes, P. E. B. et al.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 103: 382-402, 1951　③Bigland, B. et al.: J. Physiol. 141: 425-434, 1958　④Bigelow, W. G. et al: Ann. Snrg. 132: 849-866, 1950. ⑤Swan, H. G. et al.: J. Thoracic Surg. 20:542-551, 1951　⑥Kotkin, S.: Anesthesiology 17:494-499, 1956　⑦Aronsen, K. F. et al.: Acta Pharmacol. et Toxicol. 13: 30-35, 1957 ⑧Dyrberg, V. & Hougs, W.: Acta Physiol Scandinav. 42: 145, 1957　⑨久我・大坪：麻酔　7: 14-15, 1958　⑩大坪：麻酔　7: 429-439, 1958 ⑪Courvoisier, S. et al.: Arch. Internat. Pharmacodyn. 92: 305-361, 1953　⑫Lear, E. et al.: New York State J. Med. 55: 1853-1857, 1955 ⑬高木・小沢：薬物学　p 72-76，南山堂，1957