1928. ⑲Mac Callum: Cit. from Castleman and Mallory: Jour. of Path, 11: 1, 1935. ⑳大谷清: 岡山医誌., 65, 7: 987, 1953. ㉑岡 順二: 日病会誌., 22: 264, 1932. ㉒岡林孝行: 日病会誌., 23: 103, 1933. ㉓徳光美福: 東北医誌., 2: 120, 1917. ㉔Welsch, D. A.: Jour. of Anat. and Physiolg., 32: 292, 1898. ㉕Yanse: Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 67: 57, 1908. ㉖保田収蔵: 福岡医誌., 5, 2: 94, 1912.

自律神経機能からみたクロルプロマジンの副作用について

昭和33年12月8日受付

信州大学医学部星子外科教室
(指導: 星子直行教授, 岩月賢一教授*)
横沢公雄　東城源嘉　石井金助

Studies on the Side-Effects of Chlorpromazine based on Autonomic Nervous Function

Kimio Yokozawa, Motoyoshi Tojo and Kinsuke Ishii
Department of Surgry, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Directors: Prof, N. Hoshiko and Prof, K. Iwatsuki*)

緒言

クロルプロマジン（以下C・P・と略す）の薬理作用は多岐にわたり，ためにその臨床的応用も非常に多方面に亘つている。しかし，適応の範囲が広いだけに，C・P・投与に伴う種々の副作用を経験する場合も少くない。

副作用の中でも特に血圧下降は最も注意すべきものであることは諸家の一致した見解である①②。しかるにこの血圧下降にもかなり著しい個人差のあることは日常しばしば経験せられるところである。かゝる個人差の原因は必ずしも単一なものとは考えられないが，C・P・が自律神経の機能に影響することが大なる点から，我々は自律神経機能の面からC・P・の副作用の発現頻度及び程度の差について臨床例につき検討を試み，いささか知見を得たので報告する。

実験方法

入院中の成人患者で，C・P・が特に禁忌でない体重40～60kg 前后の一般状態の良好な者，及び彼等とは別に甲状腺疾患等で自律神経系に異常がありそうな患者を撰択的に対象とし，C・P・の投与に先立つてHess-Eppinger氏法③によりアトロピン，アドレナリン及びピロカルピン試験を3日間に亘つて施行して予め自律神経機能を検査した。

検査成績を中山氏法により判定し，自律神経機能正常のもの（O型），不安定なもの（V・S型），交感神経緊張のもの（S型）及び副交感神経緊張のもの（V型）の4型に分類した。

自律神経機能検査の終了后2～3日してから，体重50kg以上のものには一律に50mg，それ以下のものには1mg/kgのC・P・（吉富製薬提供のコントミンを使用）を患者の就寝前（午后8時～9時頃）臀筋内に注射し，その後の血圧，脈搏，瞳孔，口渇及び眠気等の臨床的変化について観察した。又，出血時間，凝固時間，血小板，白血球，淋巴球，好酸球及び毛細血管抵抗をC・P・投与前と投与60分后とに於て比較検討した。

患者は翌朝まで起立歩行を禁じた。

血圧及び脈搏についてはC・P・投与前の値と投与后60分迄に於ける変化の最も大きな値との差を記録した。瞳孔は瞳孔計を用いてやはり前后の最大の差を記録した。口渇及び眠気はその最も著明な状態を以下のように表した。

口渇・(－)　全然口渇を感じない。
　　(＋)　少し口が渇くような気がする。
　　(＋＋)　明かに口が渇く。
眠気・(－)　全然眠くない。
　　(＋)　うつらうつらする。
　　(＋＋)　眠つているがすぐ目醒める。
　　嗜眠　少し位の刺戟では目が醒めない。

* 東北大学医学部麻酔学教室

血液検査の中，血小板は片瀬氏法により，好酸球数は Hinklemann 氏液を用いた直接法により算定した。毛細血管抵抗は Borbely 氏法を用いて測定した。

実験成績

対象として選んだ48名（内男32名，女16名）を自律神経機能の面より分類すると表Ⅰに示す如くである。

表Ⅰ　自律神経機能

	O 型	V・S型	S 型	V 型	計
男	12	11	2	7	7
女	8	1	5	2	2
計	20	12	7	9	48

これらの各型の患者にC・P・を投与した時の臨床上の諸変化と自律神経機能との関係は表Ⅱ，Ⅲ及びⅣに示す如くである。

脈搏の増加及び口渇については，自律神経機能の如何にかゝわらず特に著しい差を認めなかつた。

血圧は何れも多少共下降したが，O型のものでは20例中収縮期血圧38mmHgの著明な低下が見られた者1例，22mmHg 下降例1例の他には 20mmHg 以上の血圧下降を示したものはなかつた。V・S型12例中には，－46mmHg を示し昇圧剤を必要とした者が1例あり，他に20mmHg以上の下降を示したものが，2例あつたが，特にショック状態を呈した者はなく速かに回復した。S型7例中 20mmHg 以上の血圧下降を示した者は4例あつたが，特に処置を必要とした例はなかつた。

以上3者に比べてV型の患者では －30mmHg 以下の血圧下降を示したものが9例中6例もあり，中4例は点滴注射昇圧剤を必要とした。これらの中の1例はショック様症状を呈した。血圧下降の著明な6例中5例は何れも30分から1時間位で回復し，翌日は少しぼうつとしている位で元気もよかつたが，1例はC・P・投与の夜中うつらうつらするだけで熟睡出来ず，翌日から倦怠感と頭重を訴え，平素 110/80mmHg 位あつた血圧が 70/50mmHg 前后となり，葡萄糖とネオシネフリンの点滴を行つたが起上る元気なく，数日間こんな状態が続いた。

瞳孔は一般に縮小するがO型が最も変化が少く，V・S型，S型，V型の順に著明となつており，V型では帽針頭大となつたものが1例あつた。

眠気もO型及びV・S型は略々同程度で，嗜眠を呈したものが各2例あつただけであり，S型でも7例中1例が嗜眠しただけであつたが，V型では9例中5例

表Ⅱ　クロルプロマジン試験 ①

	No.	病名	性別	年令	体重	投与量	脈搏	血圧	瞳孔	口渇	眠気	其他
					kg	mg			mm			
O型	1	直腸癌	男	61	52	50	+28	−16/−7	−0.5	−	−	
	2	大腿骨々髄炎	男	34	56	50	+20	−12/−10	−0.6	+	+	
	3	胃・下垂	女	30	40	40	+16	−15/−10	−0.7	−	+	
	4	十二指腸潰瘍	男	50	54	50	+10	−12/−10	−0.3	−	−	
	5	慢性骨髄炎	男	52	51	50	+8	−38/−6	−1.7	+	++	翌日も少しぼうつとしている
	6	胃潰瘍	男	53	51	50	+20	−20/−8	−0.6	+	+	
	7	腸癒着症	男	43	52	50	+24	−18/−5	−0.8	−	−	
	8	鼠径ヘルニア	女	39	55	50	+20	−14/−17	−0.8	−	+	
	9	腸神経症	女	24	48	48	+18	−12/−6	−0.8	+	嗜眠	
	10	腸癒着症	男	31	54	50	+6	−8/−12	−0.3	−	−	
	11	胃癌	男	56	46	46	+8	−15/−8	−0.6	−	+	
	12	肺結核	女	23	51	50	+12	−12/−10	−0.5	−	+	
	13	幽門狭窄	女	42	40	40	+16	−22/−8	−0.4	+	++	
	14	腋臭	女	24	49	49	+8	−10/−14	−0.5	−	−	
	15	大腿骨々肉腫	男	19	48	48	+16	−14/−8	−0.6	+	−	
	16	腸癒着症	女	26	42	42	+4	−8/−8	+0.2	−	−	
	17	下腿骨折	男	33	56	50	+10	−12/−10	−0.6	+	+	
	18	膿胸	男	41	54	50	+22	−18/−4	不変	−	+	
	19	十二指腸潰瘍	女	36	52	50	+4	−12/−8	+0.3	−	−	
	20	胃癌	男	62	48	48	+8	−6/−7	−0.3	+	嗜眠	

表 Ⅲ　クロルプロマジン試験 ②

	No.	病名	性別	年令	体重	投与量	脈搏	血圧	瞳孔	口渇	眠気	備考
					kg	mg			mm			
V・S型	1	十二指腸潰瘍	男	21	54	50	+26	−28/−8	−0.5	−	−	
	2	腸癒着症	男	27	50	50	+8	−6/−7	0	+	嗜眠	
	3	十二指腸潰瘍	男	65	48	48	+12	−14/−4	+0.3	+	+	
	4	下腿骨折	男	17	48	48	+12	−18/−5	−0.6	−	+	
	5	肝臓癌	男	31	57	50	+8	−18/−58	−2.2	++	嗜眠	
	6	第九胸椎骨折	男	24	45	45	+20	+20/+20	−1.5	−	++	
	7	頭蓋底骨折	男	23	57	50	+12	−6/−4	−1.7	+	+	
	8	腸癒着症	男	24	62	50	+22	−40/−24	−2.0	−	−	血圧下降著明の為ネオシネフリン投与
	9	乳癌	女	58	52	50	+12	−21/−15	−1.3	+	+	
	10	胃癌	男	49	60	50	+16	−16/−9	−0.7	−	+	
	11	肺結核	男	29	52	50	+12	−14/−8	−0.7	−	+	
	12	下腿骨折	男	22	62	50	+12	−13/−4	0	−	−	

表 Ⅳ　クロルプロマジン試験 ③

	No.	病名	性別	年令	体重	投与量	脈搏	血圧	瞳孔	口渇	眠気	備考
					kg	mg			mm			
S型	1	肺結核	女	22	52	50	+18	−42/−28	−0.8	−	+	
	2	幽門狭窄	女	54	42	42	+12	−18/−17	−1.3	−	嗜眠	翌日鼻がつまり，眼がはれぼつたい
	3	甲状腺腫	女	24	49	50	+26	−22/−2	+0.8	−	−	
	4	特発性脱疽	男	68	48	48	+36	−37/−15	−1.7	−	+	
	5	腸癒着症	女	23	49	50	+12	−15/−2	−1.2	+	+	
	6	パセドー氏病	女	25	54	50	+20	−22/−12	−0.9	++	+	3時間后歩行して廊下で倒れる
	7	癒着性脊髄膜炎	男	23	45	45	+20	−16/−16	−2.2	+	++	翌日も一日中ぼうっとしている
V型	1	甲状腺中毒症	女	23	38	40	+12	+26/−70	−2.2	−	嗜眠	
	2	上腕骨々折	男	33	61	50	+16	−50/−30	−0.9	−	+	顔面蒼白，5%デキ点滴＋ネオシネフリン
	3	骨盤骨折・腎破裂	男	25	55	50	+6	−12/−20	−3.3	+	嗜眠	四肢乾燥感著明，耳を切つても痛がらない
	4	甲状腺腫	男	26	57	50	+16	−14/−14	−0.2	−	++	
	5	食道痙攣	男	15	40	40	+28	−36/−14	−2.1	+	嗜眠	顔面蒼白となる
	6	肺結核	男	23	58	50	+18	−70/−30	−4.0	+	嗜眠	70分后嘔吐あり，シヨツク状態を呈し点滴して30分后回復する
	7	胃潰瘍・肋膜炎	女	61	42	40	+28	−32/−2	−1.3	−	嗜眠	
	8	胃癌	男	56	56	50	+36	−65/−36	−1.0	+	++	5%デキ滴点，嘔気あり
	9	腹部及膀胱神経症	男	33	49	50	−8	−65/−36	−2.0	++	+	70分后頃から気分悪く，良く眠れず，翌日は一日中ぼうっとして70前后の低血圧を示し，5%デキとネオシネフリンの点滴を行う。離床出来ず，数日間頭重及び頭痛を訴えた

に嗜眠に陥いつたものが見られた。

血液及び血管の変化

C.P.を投与すると出血時間及び凝固時間はやゝ延長し，血小板，白血球，リンパ球及び好酸球は一般に一時的に減少するが，自律神経機能の各型を比較してみると，好酸球以外のものは各型共概ね同様の変化を示し，特に有意義な差は認められなかつた。

好酸球はO，V・S，S各型共投与前后の差が20%以下であるのに比べて，V型では20%以上のものが4例中3例に見られた。

Borbely 氏法で行つた毛細血管抵抗の変化は，各型共2～3mmHg の減少を示すのみで有意義な差は認められなかつた。血液及び血管の変化は表Ⅴに示した。

表 V　　自律神経機能とクロルプロマジン投与による血液及び血管の変化

No.	病名	性別	年令	体重 kg	投与量 mg	C.P.作用	自律神経機能	投与前后	出血時間	凝固時間	毛細血管抵抗 mmHg	血小板	白血球	淋巴球	好酸球	好酸球減少率
1	慢性骨髄炎	男	62	51	50	軽度	O	前	2分15秒	2分～3分	23	37×10⁴	6.400	36%	48×6.25	15%
								后	2分	3分～5分	21	34×10⁴	5.400	32%	41×6.25	
2	第9胸椎骨折	男	23	45	45	中等度	V・S	前	2分	2分～3分	22	42×10⁴	6.800	28%	46×6.25	17%
								后	4分30秒	3分～5分	19	31×10⁴	5.600	18%	38×6.25	
3	肝臓癌	男	31	57	50	中等度	V・S	前	3分	3分～5分	22	32×10⁴	6.600	31%	48×6.25	10%
								后	3分30秒	3分～6分	21	30×10⁴	7.400	25%	43×6.25	
4	バセドー氏病	女	25	54	50	軽度	S	前	1分	2分～3分	19	34×10⁴	5.800	34%	43×6.25	21%
								后	2分	2分～4分	16	36×10⁴	5.400	26%	34×6.25	
5	癒着性脊髄膜炎	男	23	45	45	軽度	S	前	2分15秒	3分～3分30秒	12	38×10⁴	6.200	32%	44×6.25	20%
								后	3分30秒	4分～5分30秒	9	35×10⁴	5.800	29%	35×6.25	
6	甲状腺中毒症	女	23	38	40	中等度	V	前	2分30秒	2分～3分	21	39×10⁴	7.800	39%	56×6.25	43%
								后	3分30秒	3分～5分	21	32×10⁴	6.400	29%	32×6.25	
7	骨盤骨折・腎破裂	男	25	55	50	中等度	V	前	2分30秒	2分～3分	22	37×10⁴	7.000	29%	61×6.25	23%
								后	3分30秒	3分～5分	19	34×10⁴	7.600	28%	47×6.25	
8	肺結核	男	23	58	50	強度	V	前	2分30秒	2分～3分30秒	22	34×10⁴	6.000	34%	49×6.25	10%
								后	3分	3分～5分	20	34×10⁴	5.400	30%	44×6.25	
9	腹部及膀胱神経症	男	33	49	50	強度	V	前							54×6.25	33%
								后							36×6.25	

交感神経遮断の結果生ずる血圧の低下は多かれ少なかれ一般に見られるところである④⑥。ところが此の現象が高度に現れると重篤な状態に陥る可能性もあり，C.P.の副作用の中で最も注意すべきものとして重要視されている。

C.P.が自律神経に影響を及ぼすことから，患者の自律神経機能の状態によってC.P.の作用が影響を受けることは当然推察せられる所で，我々はかゝる意味から臨床例につき検討してみた。

我々の成績では自律神経不安定症特に副交感神経緊張型の者に血圧下降の著明なものが多数あつた。つまりV型の者では交感神経系が多少抑制された状態にあるため，交感神経遮断作用の強いC.P.の投与により更にその抑制が相乗的に強まり著明な血圧の低下を生ずるものではないかと思われる。C.P.の傾眠作用は殆んどの例に認められた。睡眠調節作用には睡眠と覚醒の2つの中枢が別個に存在し，覚醒因子は交感神経性で睡眠促進因子は副交感神経性と考えられている⑥。従つて交感神経遮断剤であるC.P.を使用したさい睡眠の起るのは当然考えられるところである。自律神経系不安定の状態にある者の睡眠中枢の態度は，副交感神経緊張型のものでは睡眠促進傾向にあり，交感神経緊張型のものは覚醒傾向にあると考えられるので，副交感神経緊張型のものに嗜眠傾向が強く現れるものと思われる。

C.P.投与による瞳孔の変化は，一般には縮小の傾向にあるが，縮瞳は副交感神経性であり，しかも瞳孔を調節する中枢が睡眠中枢の近くに存在すると云われるところ

考　按

クロルプロマジンは自律神経遮断作用を有し，特に

から，睡眠と同様に副交感神経緊張型の者に縮瞳が著明に現れる可能性は推測せられる。

教室の石井は17例の健康人に1mg/kgのC.P.を投与して好酸球の変動を時間的に観察した結果，60分后に最高25%，最低10%の減少を認めており⑦，松岡⑥，Pflüger⑧も1時間后20%前后の減少を報告している。我々の例では，好酸球減少率は平均約20%で副交感神経緊張型の者にその減少が著明であつた。C.P.投与による好酸球減少の機転は，視床下部下垂体副腎系への影響とみられているが⑧⑨，副交感神経緊張型の患者に特に著明な減少の起る理由は明らかでない。

以上我々は，自律神経機能を中心としてその種々の状態に於けるC.P.の副作用の現れ方を比較検討した結果，自律神経機能に異常のあるもの特に副交感神経緊張型の者にその現れ方が顕著であることを認めた。

鳥海⑩等はカクテルM_1の注射前に交感優位であつたものが，注射后には副交感優位に傾いていたと報告しているが，我々の実験を裏付けるものとして興味がある。

一般に自律神経機能失調のあるものにはC.P.の投与は注意を要するが，特に副交感神経緊張状態の明かなものには初回1mg/kgの筋注でも時には著明な血圧下降を生ずる危険があることは臨床上注意すべきことであろう。

結　論

我々は自律神経機能のいろいろな状態に於ける患者にクロルプロマジンを投与し，その効果特に副作用の頻度及び程度について比較検討した。その結果，一般に自律神経機能失調のあるもの特に副交感神経緊張状態の患者に於ては，血圧下降，睡眠傾向，瞳孔縮小及び好酸球減少が著明に現れた。従つてC.P.の使用にさいし，自律神経機能失調のあるもの特に副交感神経緊張状態にある患者に対してはその副作用に充分注意する必要があろう。

稿を終るに当り，御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師星子直行教授及び岩月賢一教授に深甚なる謝意を表する。

文　献

①Lomas, J. et al: Lancet 4: 1144, 1955.　②渋沢・斉藤: 最新医学, 10: 2393－2403, 昭.30.　③金井: 臨床検査法提要, 金原出版, 16版, XVII・1～6, 昭. 30.　④岩月・横沢: 胸部外科, 9: 491－493, 昭.31.　⑤四方: 最新医学, 9: 1984－1695, 昭.29.　⑥松岡: 最新医学, 11: 511－532, 昭.31.　⑦石井: 信州医誌, 8: 38-42, 昭34.　⑧Pflüger, H: Der Anaesthesist 7: 11－15, 1958.　⑨小林: 最新医学, 11: 462－469, 昭.31.　⑩鳥海・森: 麻酔, 5: 61－63, 昭.31.