

フェノチアジン系薬物を用いた人為的自律 神経遮断に関する実験的研究

第1編 臨床的研究

(昭和33年10月31日 受付)

信州大学医学部 第一外科教室

(指導: 星子教授, 岩月助教授)

石井 金助

Experimental studies on artificial blockade of autonomic nervous system with phenothiazine derivatives

Part 1: Clinical studies

Kinsuke Ishii

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Directors: Prof. N. Hoshiko and Assist. Prof. K. Iwatsuki)

緒言

侵襲に対する生体反応はある限界内においては生体の防衛手段となつてゐるものであるが、侵襲が生体の反応能力を越えるか、あるいは反応が過剰で反つてその目的を越えてしまうときには種々の障害を惹起し、ひいては生命を失ふことさえある。人を初め高等の動物に於ては、外界の変化に対して常にその内部環境の恒常性 (Homeostasis) を保とうとする性質を有するが、両棲類、爬虫類等冬眠動物は外的環境の変化にさからうことなくむしろこれに順応してその内部環境を規制し生命を維持しようとする性質を有している。

1952年 Laborit^① は Canon, Reilly, Selye 等の概念から出発して、フェノチアジン系薬物を用いて自律神経系を人為的に遮断することにより、この生体反応を支配する自律神経、内分泌系の侵襲による擾乱失調を防ぐことを考えた。その構想は極めて興味あるものであるが、フェノチアジン系薬物の投与によつて果してその目的が達せられるかどうか。又フェノチアジン系薬物の投与そのものが、生体にとつてある意味での Stress となることはなからうか。かつて著者も Laborit の考え方に従い患者にフェノチアジン系薬物を投与した結果、意外にも殆ど全例に於て好酸球の著減を認めたことは、以上の疑問を更に深める結果となつた。それ故著者は臨床的にカクテル M₁ を投与して、その前後の好酸球の変動をくわしく追求すると共に線維素溶解現象及び尿中 17 Ketosteroid 値を測定し、カクテル M₁ 投与に伴う脳下垂体副腎系の反応を検討した。更に著者は、麻酔前投薬としてクロロプロマジンを使用した場合とこれを使用しない普通麻酔と

において、線維素溶解現象、Prothrombin 値を比較し、果してクロロプロマジンが手術的侵襲を軽減するかどうかを検討した。

実験方法

カクテル M₁ (クロロプロマジン, プロメタジン, オピスタン=1:1:2) 1mg/kg 筋注前約1時間に血液を採取し、カクテル M₁ 筋注(臀筋内)后 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 時間及び48時間の血液を採取し以下に示す方法にて、好酸球の変動、線維素溶解現象を測定した。対照として同一の人に於て蒸留水を臀筋内に注射して、すなわち本実験と同一条件において同様に好酸球の変動、線維素溶解現象を測定した。一部を除き対照は本実験2日前に行つた。尿中 17 Ketosteroid 値の測定には24時間尿及び12時間尿を用いた。対照には総てカクテル M₁ 投与前日のものを用いた。

次に M₁ カクテルを術前に使用した例と普通麻酔例とにおいて、線維素溶解現象、Prothrombin 値を比較検討した。前者には、手術前1時間に臀筋内にカクテル M₁ 1mg/kg を注射し、普通麻酔例では、手術前約1時間にオピスタン 1.5mg/kg 及び硫酸アトロピン 0.8mg/kg を混注し、麻酔は主としてエーテルによる気管内麻酔を行つた。手術前日及び手術当日プレメイケイション直前に血液を採取しその後 1, 3, 6, 9, 24時間に同様血液を採取したが、その間も侵襲が大きいと思われた時は適時血液採取を行つた。手術は比較的大きな手術的侵襲として胃切除術などの開腹術、肺切除術、胸瘤成形術などを選び、比較的小さな手術的侵襲として虫垂切除術を選んだ。

I) 好酸球の算定

Hinkleman 氏エオジン染色液による直接法により算定した。

II) 線維素溶解現象の測定方法

Macfarlane の変法^②により測定した。

III) 尿中 17 Ketosteroid 値の測定方法

1) 加水分解及び抽出

24時間, 12時間尿からその 500cc を採取し (500cc に満たない場合は蒸溜水を加え 500cc とした) これを還流冷却器を付したフラスコ中に容れ, 12N-HCl 50cc を加えて 10 分間煮沸する。その後速かに冷却し分液漏斗に移す。フラスコは少量の蒸溜水でよく洗滌しその液を分液漏斗に移す。分液漏斗中に 80cc のエーテルを入れてよく振盪し充分抽出を行う。この操作は 3 回行う。ベンゼン層のみ分液漏斗中に残し 15% NaOH 80cc で 2 回更に蒸溜水で 3 回洗滌する。次にこの有機溶媒層を蒸発乾燥し残渣はデシケーターに容れ減圧下で完全に乾燥せしめ, この乾燥残渣を 17Ketosteroid の定量に用いる。

2) 17 Ketosteroid の定量

Landau の方法^③に従った。

IV) 血漿 Prothrombin 値の測定方法

Quick の 1 段法^④によって測定した。尚 Thromboplastin は総て 14 秒のものを用いた。

実験成績

1) カクテル M₁ を投与した前後の好酸球の変動, 線維素溶解現象の観察は総計 15 例であつて, その投与後 2 乃至 8 時間頃平均 6 時間頃に好酸球は著しく減少し平均 -64% で, 線維素溶解現象も中等度陽性を示した。カクテル M₁ 投与前既に軽度陽性を示しているものが 2, 3 例に見られたが, 全般的に平均 6 時間頃を最高として漸次投与前の状態に復するが, 24 時間後もなほ好酸球数の減少が続き, 線維素溶解現象も軽度発現していた症例が若干あつた。しかし両者の変動は必ずしも平行しなかつた。本実験前の蒸溜水による対照例では全く異常を認めなかつた。成績は図 1 に示す通りである。

尿中 17 Ketosteroid 値は 24 時間尿, 12 時間尿の夫々においてカクテル M₁ 投与前後に著変を認めなかつた。

2) カクテル M₁ を麻酔前投薬として使用した例と, 普通麻酔例とにおける線維素溶解現象, Prothrombin 値は, 比較的大きな侵襲の場合各々 10 例づつについて比較した。カクテル M₁ 投与前線維素溶解現象は既に軽度ながら陽性を示し, 侵襲の最も強いと思われた時期には全例強陽性を示したことは両者の間に殆ど差がなかつた。翌日は大部分陰性となり発現しても軽度であつたが, M₁ カクテル使用例においては全般的に対照群に比較してその発現がやゝ強い様に思

図 1 Cocktail M₁ 投与前後の Eosinophil-Counts, Fibrinolysis

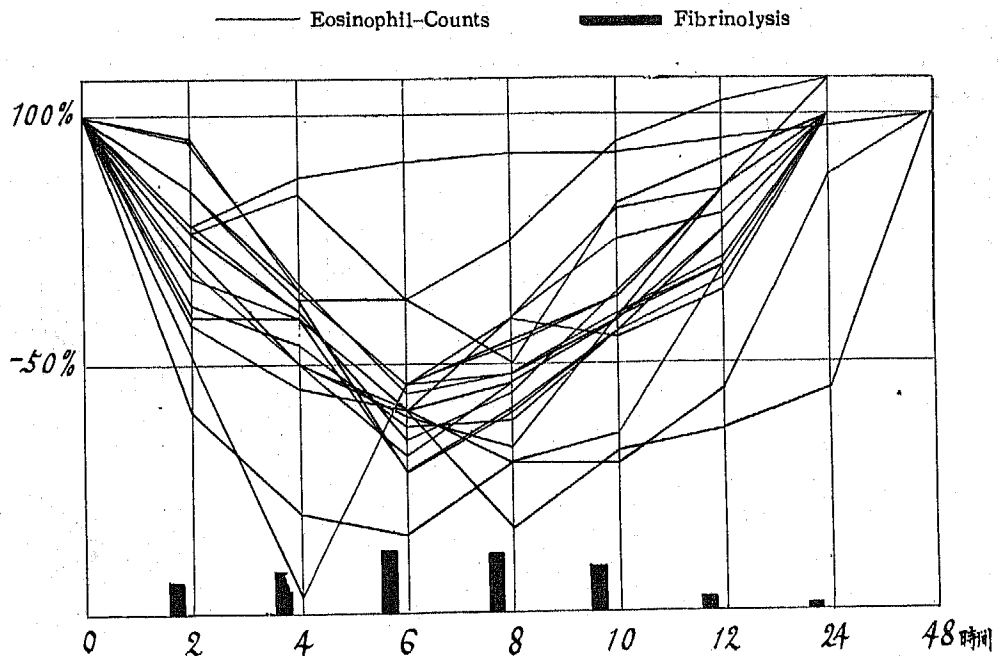


表 1 Cocktail M₁ 投与前後の尿中 17-Ketosteroids 値

	例数	17 K. S. 値		増 減
		M ₁ 投与前	M ₁ 投与后	
24時間尿	1	8.63mg	8.60mg	-0.03mg
	2	9.52 //	9.49 //	-0.03 //
	3	7.88 //	7.99 //	+0.11 //
	4	15.01 //	14.98 //	-0.03 //
	5	18.12 //	18.01 //	-0.11 //
12時間尿	1	6.20 //	6.32 //	+0.12 //
	2	4.05 //	4.04 //	-0.01 //
	3	8.21 //	8.08 //	-0.13 //
	4	4.37 //	4.41 //	+0.04 //
	5	5.45 //	5.48 //	+0.03 //
	6	7.02 //	7.01 //	-0.01 //

われた。尚カクテル M₁ 注射后 1 時間で既に陽性を示したものがあつたが、これはたまたま都合で手術開始が遅れてまだ手術侵襲が加えられない例であつた。Prothiombin 値は一旦短縮し、手術侵襲が加えられている間は、全例その時間は延長し侵襲が最高と思はれた時つとも延長した。すなわち小さな山と大きな山の 2 つが出来る。この様な傾向は両者とも略々同じである。そして線維素溶解現象と略々平行した。しかして時間の経過と共に徐々に再び短縮するが 24 時間后には再び延長する傾向が前者においてはやゝ高度であ

つた。比較的小さな侵襲の場合は各々 10 例ずつで、大きな侵襲の場合と大同小異であつた。すなわち線維素溶解現象は侵襲時高率に発現しており、Prothrombin 値もまた延長を示しているが全般的に軽度であり 24 時間后では、大きな侵襲の場合と比較して殆ど延長を認めなかつた (図 2, 3)。線維素溶解現象は各々 10 例の累積和を太線にて表現した。

考 按

1) 好酸球数

一般に好酸球数は生理的にも動揺するものであつて、Fischer^⑥もこれを認めている。多くの場合午前中は正午頃まで減少し正午過ぎ少し増加し再び減少し夕方に向つて増加するという。しかし正常状態では 50% 以上の動揺はないとみてよい様である。好酸球数に及ぼす食事の影響を考慮する必要があるが、Fischer^⑥は一般に食事を考慮に入れる必要はないという。以上の事柄からしても好酸球数は微妙なものであり従つて好酸球数の測定は毎日同一時刻に行ふことが必要である。好酸球の変動が副腎皮質機能をもつとも敏感に反映する一つの指標であることは認められている所で、臨床的には % 変化をもつてあらわされる。クロルプロマジンが種々の投与量において流血中の好酸球の減少を示すということは既に云われている^{④⑦⑧⑨⑩}。方波見^⑪はラツテでクロルプロマジンを 1mg/kg, 5mg/kg, 20mg/kg 投与量は好酸球数が投与量を増すにつれて著明に減少し、下垂体副腎摘出ラツテでは好

図 2 手術的侵襲の場合に於ける Fibrinolysis, Prothrombin 値 (比較的大きな侵襲)

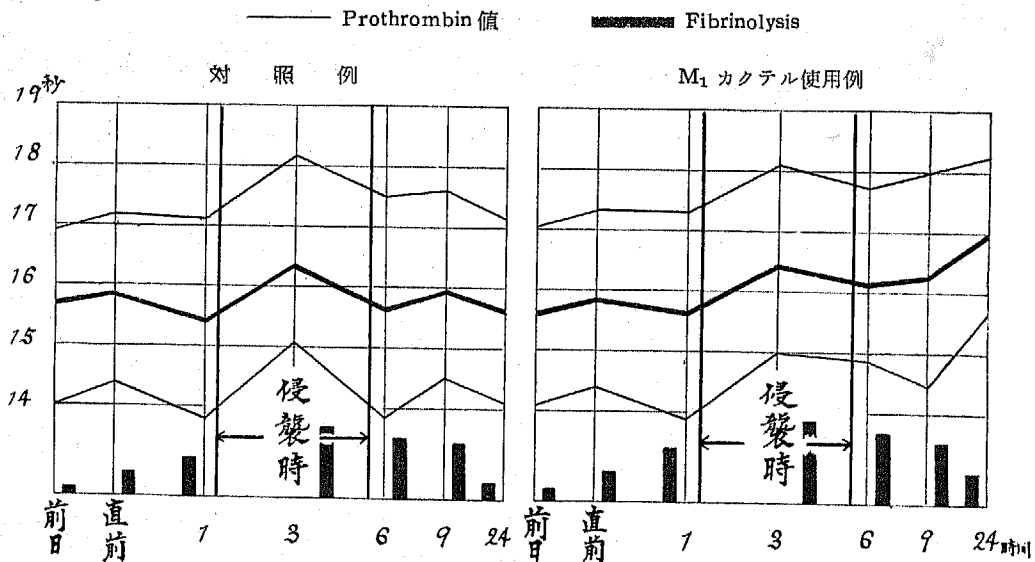
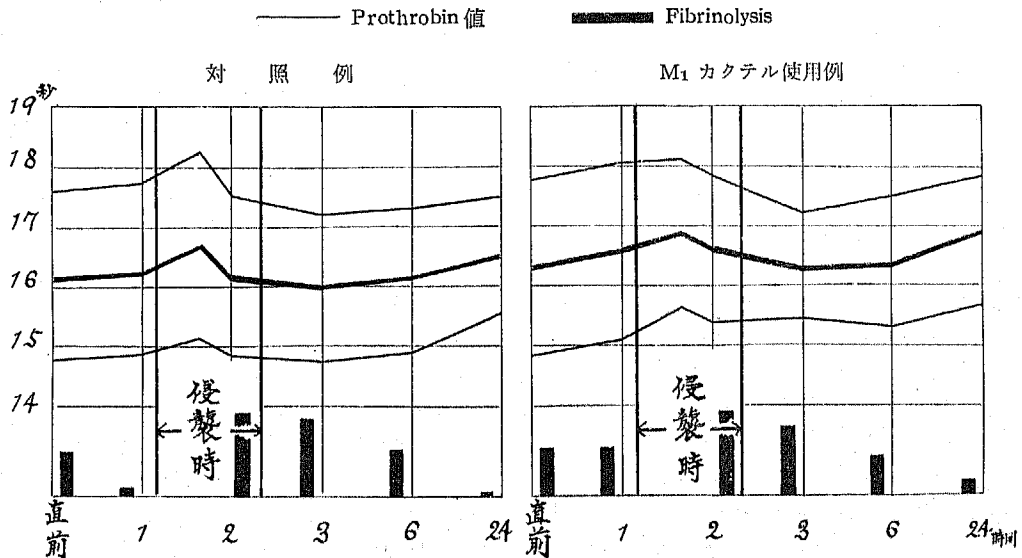


図 3 手術的侵襲の場合に於ける Fibrinolysis, Prothrombin 値
(比較的小さな侵襲)



酸球数の減少が見られないといっている。Pflüger^④は人にカクテル M₁ を投与して平均 -50%の好酸球の変動を観察し、麻酔開始や挿管により好酸球数は更に減少して行く。斯様なことから所謂“Potenzierte Narkose”なるものに疑問を持っている。著者の実験によれば、カクテル M₁ を人に 1mg/kg 投与したときの観察では平均 6 時間頃 -64%の変動を示し、しかもそれは一過性で 24 時間乃至 48 時間では投与前値に復する。好酸球の減少が何故起るか。それはクロルプロマジン自身の薬理作用によるのであろうか或は又クロルプロマジンの投与によつて生体に二次的にそれを肯定する様な変化が起るのかは直ちに決定しがたい所であろう。

2) 線維素溶解現象, Prothrombin 値

線維素溶解現象において線維素溶解酵素の賦活がどの様な機構によつて行われるかは現在尚不明の点がある。Macfarlane 及び Biggs^⑤はおそらくアドレナリンにより組織内の Cytofibrinokinase が血流中に放出され、これが Profibrinolysin を賦活して Fibrinolysin の活性化がおこりその結果線維素溶解現象が起ると云っているが、これに対して畔柳^①、徳沢^②は生体の線維素溶解現象発現機序に関して、アドレナリン分泌亢進により線維素溶解現象が発現する理由について何等実験的証明はみられないと云っている。線維素溶解現象が不安^③、侵襲^④、肝障碍^⑤等に関係があることは注目される。豊田^⑥は外科侵襲と線維素溶解現象と

の関係の研究し、この現象は Selye の警告反応の初期の相の一部をなすと考えており、手術直前 19%, 直後 55% 及び手術中の発現は 78% で最高である、そして不安などの場合はプラスミン、アンチプラスミンの平衡が破れ、線維素溶解現象は 25% において陽性であると言う。尚又侵襲のない場合の線維素溶解現象の発現は殆ど見られないと云っている。

Prothrombin 値に影響する因子もまた多数あるが、種々の Stress により Fibrin 又は Fibrinogen の溶解が起ることからも侵襲時には Prothrombin 値の遅延を招来するとも考えられる^⑦。

クロルプロマジン投与において 4 時間後線維素溶解現象は強陽性となり 48 時間前後には前値に復すると云う実験がある^⑧がその発現が何故起るかについては明確な解答を与えていない。著者の実験においてもまた同様の傾向を示している。線維素溶解現象の発現と云い、好酸球数の減少と云いカクテル M₁ 投与平均 6 時間頃において著明に認められるというのは、M₁ カクテルが Stress として影響するかどうか断定は難しいが、自律神経の変調による下垂体副腎系の亢奮によるものと考えるのが適当であろう。手術的侵襲において M₁ カクテルを術前に使用した例と普通麻酔例とにおいて両者共侵襲時に線維素溶解現象は強度に発現し、Prothrombin 値の延長もまた見られるが、前者において寧ろ強く認められる場合があることは注目すべきであろう。比較的大きな手術的侵襲の場合では、両者

共 Prothrombin 値が24時間后延長しているのは、恐らくある程度肝機能に関係があるものと様である。特に前者の場合にカクテル M₁ にエーテルを併用すると、時として肝障害のあることが報告されており、かゝる場合はエーテルよりも笑気との併用が比較的安全であるとも云われている⁽¹⁷⁾。著者が数例において、B. S. P. による肝機能検査を行つた結果では前者においては全例15%以上であり、対照例に比較して明らかに高値を示した。

3) 尿中 17 Ketosteroid 値

尿中 17 Ketosteroid が下垂体副腎系の変化を正確に反映するかどうかについては批判もある⁽¹⁸⁾。17 Ketosteroid の少くとも一部が睾丸に由来するものであり、又肝機能にも関係がある。クロルプロマジンと尿中 17 Ketosteroid 値との関係については、17 Ketosteroid 値より 17 Hydroxycorticosteroid 値の排泄が敏感であるともいわれているが、西川⁽¹⁹⁾はクロルプロマジン投与前後の尿中 17 Hydroxycorticosteroid 値に差のないことを述べている。著者は24時間尿においては、カクテル M₁ 投与前後に著しい差のないことから、そして好酸球の減少、線維素溶解現象の発現がカクテル M₁ 投与后 6 時間頃認められることから特に12時間尿を測定したが、クロルプロマジン投与後に著しい差を見出し得なかつた。渋沢⁽²⁰⁾もクロルプロマジン投与后14時間での尿中 17 Ketosteroid 値の変動は一定しないと云っている。しかし中尾⁽²¹⁾によれば、17 Ketosteroid 値が正常値であることは副腎機能が興奮していることお否定することにはならないと云っている。

最近フェノチアジン系薬物を麻酔時に使用することについてはかなり批判的な報告も見られ、例えば Fritz 等⁽²²⁾、Voss 等⁽²³⁾は胸部外科手術の際種々な合併症を惹起し、総計に於て死亡率は本剤使用例に於て必ずしも少なくないと云っている。森⁽²⁴⁾、塩沢⁽²⁵⁾、原田⁽²⁶⁾等は腹部手術患者約 200 例について、強化麻酔下手術患者において普通麻酔下手術患者との間に合併症及び死亡率ともに差がないと云い、また循環系にたいしても副作用は決して少なくなく極めて批判的である。著者の実験成績によつてもカクテル M₁ を前投薬として使用した例と普通麻酔例とにおいて線維素溶解現象、Prothrombin 値の変動に特に著しい差がなかつた。このことから直ちにフェノチアジン系薬物の効果を否定するものではないが、その使用にあつては充分な注意が必要なることを示唆するものであろう。

総括及び結論

フェノチアジン系薬物を人に投与し好酸球の変動、

線維素溶解現象及び尿中 17 Ketosteroid 値を時間的に測定した。次に手術的侵襲の加つた場合カクテル M₁ を前投薬として使用した例と普通麻酔例とにおいて線維素溶解現象、Prothrombin 値より比較検討し、次の結論を得た。

1) カクテル M₁ 投与后平均 6 時間頃好酸球は -60% 以上の変動を示し、線維素溶解現象も中等度発現し、24 時間后大体投与前値に復している。尿中 17 Ketosteroid 値はカクテル M₁ 投与前後においては殆ど差がなかつた。

2) 手術的侵襲時にはカクテル M₁ を前投薬として使用した例と普通麻酔例とにおいて共に線維素溶解現象の発現、Prothrombin 値の延長が見られ、両者の間には特に著しい差がなかつた。

以上の成績よりフェノチアジン系薬物を用いて人為的に自律神経を遮断することはそれ自身によるある種の反応が生体に起ることも否定できないであらう。

稿を終るにあたり懇切な御指導をいただいた星子教授、岩月助教授に深謝すると共に種々有益な御助言を与えられた第二内科教室小口講師及び薬理学教室中西先生に感謝する。

文 献

- ①Laborit, H.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 279: 723-732, 1954.
- ②Macfarlane, R. G., and Biggs, R.: Lancet. 2: 862-864, 1956.
- ③Landau, R. L.: Am. J. Clin. Path. 19: 424-434, 1949.
- ④Quick, A. J.: Am. J. Med. Sc. 190: 501, 511, 1935.
- ⑤Fischer, B. E. et. al.: Am. J. Med. Sc. 221: 121-132, 1951.
- ⑥方波見: 日薬理誌, 52: 6, 63-63, 1956.
- ⑦小林: 最新医学, 11: 462-469, 昭30.
- ⑧渋沢・他: 内分泌, 2: 305-313, 399-408, 昭30.
- ⑨Pflüger, H.: Anaesthesist. 7: 11-15, 1958.
- ⑩Ray, A.: J. A. M. A. 157: 321-323, 1955.
- ⑪畔柳: 線維素溶解酵素, 16-16, 1954, 医学書院.
- ⑫徳沢・他: 内分泌, 2: 391-398, 昭30.
- ⑬豊田: 臨床外科, 4: 299-302, 昭30.
- ⑭古島: 日外会誌, 56: 123-147, 昭80.
- ⑮深沢: 日血誌, 21: 303-304, 昭33.
- ⑯徳沢・他: 内分泌, 2: 391-398, 昭30.
- ⑰Flach, A.: Anaesthesist. 5: 173-176, 1956.
- ⑱Sartorius, H.: Klin. Wschnschr. 28: 776, 1950.
- ⑲西川・他: 最新医学, 11: 271-221, 昭31.
- ⑳中尾: 副腎皮質ホルモン, 234-253, 1952, 医学書院.
- ㉑Fritz, R., Schostock, P. et. al.: Zentralbl. Chir. 80: 510-519, 1955.
- ㉒Voss, G., Flach, A. et. al.: Chirurg. 26: 63-65, 1955.
- ㉓森・他: 麻酔, 6: 77-78, 昭32.
- ㉔塩沢・他: 麻酔, 6: 78-79, 昭32.
- ㉕原田・他: 麻酔, 6: 73-75, 昭32.