

焦性葡萄糖及び α -ケトグルタル酸に関する臨床的研究

第 I 編

クロールプロマジン及びイソミタールを負荷した場合の 血液・腰椎髄液・脳室髄液中の焦性葡萄糖及び α -ケトグルタル酸の消長について

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任・奥村二吉教授)

上 永 広 濟

〔昭和33年10月1日受稿〕

緒 言

1950年フランスの Rhône-Poulenc 研究室で合成された新フェノチアジン系アルキルアミン誘導体であるクロールプロマジン (以下 C.P と略す) は、1951年 H, Laborit¹⁾²⁾ に依り始めて人為冬眠麻酔に用いられ、その特異な薬理作用は忽ちにして各科殊に、外科方面に用いられ、又精神科領域に於いては従来行われている電撃療法、インシュリン衝撃療法と共に、治療上絶対と云う程度でわれないが、極めて重要な位置を占めるに到つた。本剤の自律神経遮断作用、中枢に対する鎮静作用、制吐作用、体温降下及び解熱作用、代謝降下作用、麻酔剤の強化作用等の広汎な作用と相まつて、その作用機序に対する追求がなされつつあるが中枢神経系の代謝に及ぼす影響について知られている事は極めて少い。一面 C.P が中枢神経系に対して抑制的に働くにもかかわらず、従来の中枢抑制剤に較べて臨床的、脳波的³⁾に明らかに異なる作用をあらわす事が報告されている。私は前編においては主として、分裂病者の血液、髄液殊に脳室髄液並びに腰椎髄液を脳手術 (ロボトミー) に際して採取し、その焦性葡萄糖 (以下焦ブと略す)、 α -ケトグルタル酸 (以下 α -ケトグと略す) を測定し、これらについて二、三の考察を試みた。云う迄もなく両ケト酸は共に糖中間代謝産物として、殊に蛋白質、アミノ酸代謝と繋る重要な物質であり、これらケト酸と分裂病との間に病因関係を想定している学者も少くない。依つて私は本編においてはこれらのケト酸代謝に及ぼす C.P の影響を、体液就中血液、髄液殊に脳室髄液を中心として検討

し、更に Barbiturate であるイソミタール (以下 Iso と略記する) を負荷した場合とについて比較考察を試みた。

実 験 方 法

焦ブ及び α -ケトグの測定は前編に記した場合と同様に、Freedeman-Haugen の方法を改良した島園・清水氏法に従つた。

実 験 成 績

1) C.P の血中焦ブ量、及び α -ケトグ量に及ぼす影響について。

イ) 著者は C.P 投与に際して、血中両ケト酸に及ぼす影響を知る目的で、器質的疾患を認めない分裂病者5名について、早朝空腹、安静時を撰び、C.P 50 mg の筋肉注射を行い、注射前と注射後5時間に亘つて、毎時、肘静脈血について両ケト酸を測定した。その際筋収縮に基くと思われる測定値の変動を避けるため、特に安静を守らしめ、且つ投薬、電撃処置等は本実験施行以前、少くも3日以上は行わなかつた。

成績：成績は1括して第I表及び、第1図に記した。即ちこの場合血中焦ブ並びに α -ケトグは C.P の筋肉内注射に依り幾分変動を認めたが、個人差があり結果として一定の傾向は認められなかつた。但しこの場合焦ブ及び α -ケトグ量の変化は略並行関係を示すものと思われた。

ロ) C.P の経口投与に依る血中焦ブ量並びに α -ケトグ量の変化。

前項においては C.P 50 mg の筋肉内注射に依る血中両ケト酸の変化を追求したが、次に私は C.P

第 1 表 C・P 50mg 筋注後の血中ケト酸量
の変化

No.	氏名	性別	年齢	時間		前	1	2	3	4	5
				mg/dl							
1	加○	♀	20	焦ブ		0.72	1.08	1.06	0.90	0.93	0.92
				α-ケトグ		0.47	0.60	0.67	0.54	0.46	0.58
2	○場	♀	41	焦ブ		0.80	0.79	0.64	0.72	0.72	0.72
				α-ケトグ		0.24	0.34	0.34	0.32	0.40	0.32
3	河○	♂	28	焦ブ		1.06	0.84	0.94	1.28	1.28	1.20
				α-ケトグ		0.58	0.58	0.70	0.77	0.88	0.80
4	○原	♂	23	焦ブ		0.60	0.59	0.61	0.72	0.64	0.70
				α-ケトグ		0.32	0.33	0.35	0.40	0.37	0.35
5	中○	♀	38	焦ブ		0.64	0.42	0.59	0.50	0.59	0.49
				α-ケトグ		—	—	—	—	—	—

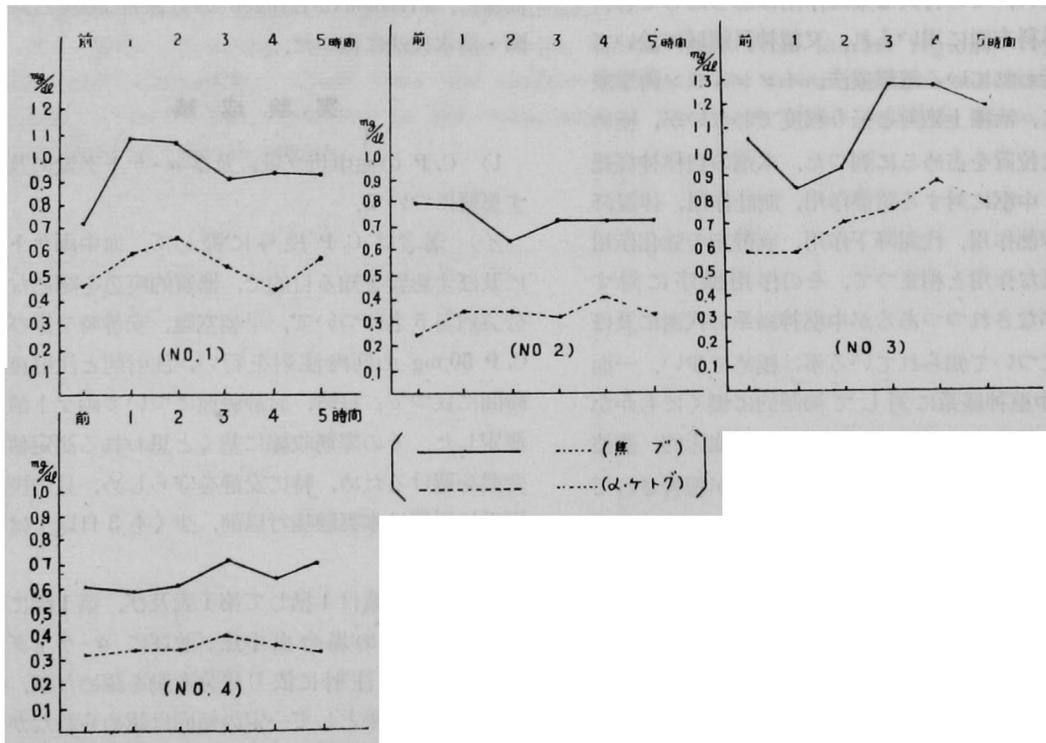
を 1 日量 200 mg, 10 日間に亘り経口投与した分裂病者 8 例について, 空腹安静時における血中両ケト酸を測定して, 夫々これを第 I 編で示した正常人, 分裂病者の安静時血中両ケト酸量と比較した。

成績: 実験成績は第 2 表に示した。即ち 8 例に

第 2 表 C・P 1 日 200 mg 10 日間経口投与
後の血中焦ブ並びにα-ケトグ量

No.	氏名	性別	年齢	焦ブ量 mg/dl	α-ケト グ量 mg/dl
1	久○	♀	19	1.19	0.60
2	○道	♀	18	1.10	0.30
3	田○	♂	23	0.88	0.39
4	○田	♂	43	0.66	0.52
5	森○	♂	32	0.80	0.31
6	○井	♂	34	0.51	0.35
7	木○	♀	22	0.88	0.49
8	○木	♀	48	0.73	0.39

第 I 図 C・P 50 mg 筋注による血中ケト酸濃度の変化



における血中焦ブ量平均値は 0.85 ± 0.07 mg/dl (1.19 ~ 0.51 mg/dl). α -ケトグ量は 0.43 ± 0.03 mg/dl (0.60 ~ 0.31 mg/dl) で前編で記した正常人及び, 分裂病者の安静時血中両ケト酸値との間に殆ど差を認めなかつた。第 3 表に各々の場合における血中濃

度平均値を掲げた。

小 括

C・P の血液成分に及ぼす影響については, 種々の物質について検索されているが, これらは報告者に依り種々の結果が出されており⁴⁾⁵⁾ 一定の結論に達

第3表 血中焦ブ並びに α-ケトグ量

被検者	例数	焦ブ量 mg/dl	α-ケトグ量 mg/dl
正常人	12	0.84±0.05	0.45±0.017
分裂病者	29	0.79±0.039	0.42±0.038
C-P 200 mg 10日間経口投与	8	0.85±0.07	0.43±0.03

していない。又 Norman,⁶⁷⁾ Lindauer⁸⁾, Boer⁹⁾等は C.P により血糖が上昇する事を報告しているが、これに対し有岡等は他の代謝による変化の二次的現象を考慮して、これを以て糖の消費の減少を結論する事は出来ないと述べている。私は前二項目、即ち C.P の治療量を筋肉内注射並びに、経口投与する事に依つて、血中両ケト酸の消長について検索したが、著明な変化は見られなかつた。従つてかかる面から分裂病に対する C.P の奏功機転、或いはケト酸を分裂病発生の因子とする説に対する手懸りを与える事は出来なかつた。

2) 薬物負荷後の血液、腰椎髄液並びに脳室髄液中の焦ブ量及び α-ケトグ量の消長

イ) C.P 100 mg を筋注した場合。

身体的に健康と認めた陳旧性分裂病者 6 例にロボットミーを行い、術前に C.P 100 mg の筋肉内注射を行つて鎮静乃至傾眠状態に達せしめ、30分乃至1時間後に脳室髄液を採り、略同時に腰椎髄液及び肘静脈血を夫々型の如く採取した。然る後両ケト酸の測定を行い次の様な結果を得た。

成績 成績は1括して第4表に示した。即ち血中焦ブ量の平均値は 1.03±0.15 mg/dl (0.58~1.60 mg/dl),

α-ケトグ量は 0.55±0.07 mg/dl (0.29~

第4表 C-P 100 mg 筋注後の血中並びに髄液中に於ける焦ブ及び α-ケトグ量 (mg/dl)

No.	氏名	性別	年齢	血液		脳室髄液		腰椎髄液	
				焦ブ量	α-ケトグ量	焦ブ量	α-ケトグ量	焦ブ量	α-ケトグ量
1	松○	♂	42	1.23	0.61	0.94	0.93	0.64	0.32
2	○原	♂	53	0.67	0.43	0.56	0.77	0.40	0.25
3	川○	♂	42	0.58	0.29	0.75	1.15	0.70	0.42
4	○田	♀	30	0.95	0.87	0.76	2.57	0.71	0.52
5	前○	♂	30	1.12	0.52	1.09	0.67	0.65	0.44
6	○中	♂	47	1.60	0.52	1.10	1.69	0.90	0.30

0.87 mg/dl)。腰椎髄液中の焦ブ量は 0.68 ± 0.06 mg/dl (0.40~0.90 mg/dl), α-ケトグ量は 0.40±0.03 mg/dl (0.25~0.52 mg/dl), 脳室髄液中の焦ブ量は 0.86±0.08 mg/dl (0.56~1.10 mg/dl), α-ケトグ量は 1.28±0.26 mg/dl (0.67~2.57 mg/dl) である。尚比較のため第1編で得た未処置群の血液、髄液における両ケト酸値を第5表に掲げ、又各々の

第5表 (対照)

No.	氏名	性別	年齢	血液		脳室髄液		腰椎髄液	
				焦ブ量	α-ケトグ量	焦ブ量	α-ケトグ量	焦ブ量	α-ケトグ量
1	岡○	♂	36	1.56	0.42	1.08	0.70	0.92	0.35
2	○岡	♂	35	1.41	0.65	0.75	1.80	0.66	0.22
3	木○	♂	30	1.39	0.57	0.65	1.23	0.62	0.30
4	○上	♂	43	1.13	0.59	0.74	2.11	1.26	0.79
5	今○	♀	54	1.24	0.48	1.01	1.15	0.98	0.35
6	○久	♂	20	2.08	1.27	0.74	1.52	0.68	1.01
7	横○	♀	29	1.00	0.24	1.62	2.28	0.86	0.24
8	○本	♂	29	0.76	0.22	0.68	0.95	0.60	0.27
9	西○	♂	40	1.03	0.95	—	—	0.66	0.71

場合における分散を夫々焦ブ並びに α-ケトグにち第6、第7表に示した。

小 括

以上 C.P 100 mg を負荷した場合の夫々の部位に於ける両ケト酸の示す傾向は、第1編で得た対照と略同様で、焦ブ量濃度は血液、脳室髄液、腰椎髄液の順に減少し、α-ケトグは脳室髄液に比較的多く、次いで血液、腰椎髄液の順である。これらの値を対照と比較すると第6・第7表の分散に示す通り、血液、腰椎髄液、脳室髄液何れの部においても夫々減少傾向が見られた。この事は外科的侵襲の際に必然的に生ずるケト酸の上昇が、C.P の負荷によつて抑制された結果と考えられる。即ち対照に較べ血中焦ブは20%、α-ケトグは7%。脳室髄液中焦ブは6%、α-ケトグは13%。腰椎髄液中焦ブは15%、α-ケトグは17%と夫々減少している。殊にこの傾向は血液、腰椎髄液に著明に見られた。この事は逆に血中両ケト酸が筋の興奮に基いて容易に発生するものであらうと思われ、腰椎髄液中の両ケト酸も速かにその影響を受けるのではないかと考えた。

ロ) イソミタールを負荷した場合

前項と同様に健康と思われる陳旧性分裂病者 7 例にロボットミーを行い、術前にイソミタールソーダ 0.5瓦の静脈内注射を行い、注射後30分乃至1時間

第 6 表 クロールプロマジン (C・P) 及びイソミタール (Iso) を負荷した
場合の血中並びに髄液中の焦性葡萄糖量の分散

試料	mg/dl	mg/dl								
		0~0.19	0.2 ~ 0.39	0.4 ~ 0.59	0.6 ~ 0.79	0.8 ~ 0.99	1.0 ~ 1.19	1.2 ~ 1.39	1.4 ~ 1.59	1.6 ~ 1.79
血液	対 照	0	0	0	1	0	3	2	2	1
	C・P	0	0	1	1	1	1	1	0	1
	Iso	0	0	2	2	1	0	2		
脳室髄液	対 照	0	0	0	5	0	2	0	0	1
	C・P	0	0	1	2	1	2	0	0	0
	Iso	0	0	2	3	2	0	0	0	0
腰椎髄液	対 照	0	0	0	5	3	0	1	0	0
	C・P	0	3	3	0	0	0	0	0	0
	Iso	0	0	2	4	1	0	0	0	0

第 7 表 クロールプロマジン (C・P) 及びイソミタール (Iso) を負荷した
場合の血中並びに髄液中の α -ケトグルタル酸量の分散

試料	mg/dl	mg/dl													
		0~0.19	0.2 ~ 0.39	0.4 ~ 0.59	0.6 ~ 0.79	0.8 ~ 0.99	1.0~ 1.19	1.2~ 1.39	1.4~ 1.59	1.6~ 1.99	1.8~ 1.99	2.0~ 2.19	2.2~ 2.39	2.4~ 2.59	2.6~ 2.79
血液	対 照	0	2	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	C・P	0	1	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Iso	0	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳室髄液	対 照	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
	C・P	0	0	0	2	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	Iso	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	2	1	0
腰椎髄液	対 照	0	3	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	C・P	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Iso	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

後、脳室髄液並びに腰椎髄液、肘静脈血を夫々前回と同様に採取し、両ケト酸を測定した。

成績：成績は1括して第8表に記した。即ち各

第 8 表 Iso 0.5 gr 静注後の血中並びに髄液中の焦ブ及び α -ケトグ量 (mg/dl)

No.	氏名	性別	年齢	血液		脳室髄液		腰椎髄液	
				焦ブ量	α -ケトグ量	焦ブ量	α -ケトグ量	焦ブ量	α -ケトグ量
1	西○	♀	38	1.21	0.22	0.58	2.53	0.58	0.22
2	○林	♀	40	1.29	0.61	0.72	0.83	0.70	0.25
3	渡○	♀	45	0.79	0.60	0.84	2.03	0.72	0.22
4	○西	♂	40	0.77	0.35	0.87	1.35	0.75	0.29
5	小○	♂	31	0.93	0.32	0.74	1.19	0.66	0.15
6	○地	♂	38	0.46	0.37	0.54	2.00	0.80	0.34
7	峰○	♂	40	0.46	0.35	0.75	1.91	0.53	0.26

部位における両ケト酸濃度の平均値は、血中焦ブ量は 0.83 ± 0.11 mg/dl (0.46~1.29 mg/dl), α -ケトグ量は 0.42 ± 0.05 mg/dl (0.22~0.61 mg/dl), 腰椎髄液中焦ブ量は 0.70 ± 0.03 mg/dl (0.53~0.80 mg/c), α -ケトグ量は 0.25 ± 0.02 mg/dl (0.15~0.34 mg/dl). 脳室髄液中焦ブ量は 0.72 ± 0.04 mg/dl (0.54~0.87 mg/dl), α -ケトグ量は 1.64 ± 0.05 mg/dl (0.83~2.53 mg/dl) である。又各々の分散は第6, 第7表に併せて掲げた。

小 括

この場合も第1編並びに前項の C・P 負荷の場合と同様に焦ブ量は血液、脳室髄液、腰椎髄液の順を示し、 α -ケトグ量は脳室に尤も多く、次いで血液、腰椎髄液の順で、これを前項の場合と同様に第1編で得た対照群(5表)と比較すると(第6, 第7表), 脳室髄液中の α -ケトグ量は平均11.5%の増加

を示す外両ケト酸は各部位に於て可成り減少傾向を示した。即ち対照に較べ、血中焦ブ量は36%、 α -ケトグは28%、腰椎髄液焦ブ量は12.5%、 α -ケトグは47%。脳室髄液では焦ブ量20%と夫々減少を認めた。これを C.P 投与の場合と比較すると Iso 静注の場合血中、腰椎髄液中の両ケト酸の減少率は著明であり、この場合筋興奮に対して鎮静効果を認めたと云えよう。然るに脳室においては反つて、 α -ケトグは蓄積傾向を示した点興味ある所見と思われた。

考 按 並 び に 総 括

以上4項目に亘つて血液、髄液殊に脳室髄液中の焦ブ、 α -ケトグ量に及ぼす C.P 及び Iso の影響について検索するため、安静時並びに脳手術に際し、夫々術前に C.P 及び Iso の治療量を負荷して血液、髄液中の両ケト酸を測定した。勿論この方法に依つて生体内の焦ブ並びに α -ケトグ代謝に及ぼす C.P、及び Iso の作用機転を比較解明し得る資料とするには尚方法論的にも問題があるが生体を材料とした特殊条件下では己むを得ない。先づ空腹安静時における血中両ケト酸濃度は C.P の治療量印ち、50 mg の筋肉内注射、1日 200 mg 10日間の経口投与では殆んど変化が認められなかつた。依つてこの面からは、血中ケト酸の消長を分裂病の病因と結びつけて考察しようとする人々の意見に手懸りを与え、更に分裂病に対する C.P の奏功機転を直接に説明する資料とする事は出来なかつた。而して脳室髄液を採取するに当り、ロボットミーを行い、その際術前に C.P 並びに Iso を負荷しておいた場合は、対照即ち術前に何等の薬物負荷を与えなかつた場合に較べ、血液(肘静脈血)髄液中の両ケト酸濃度は何れも低下し、殊に血液において尤も著明に減少傾向が見られた。就中 Iso 投与の場合、両ケト酸の血中濃度は正常人、分裂病者の空腹・安静時の血中濃度と近似した値を示した。この事は C.P 及び Iso の負荷により、筋の興奮が鎮静された結果と考えられる。又この事は血中ケト酸が筋興奮に基いて生ずる事を示すものである。次に血液に次いで、腰椎髄液中の両ケト酸濃度の減少傾向が見られるが、腰椎髄液は脳室髄液に比して比較的速かに、血中における物質濃度の影響を、恐らくは所謂血液髄液関門を経て受けるものでないかと考える。又脳室髄液では、それが直ちに脳における複雑な代謝機転と繋るものと思われるので、脳室におけるケト酸の濃度変化が、

必ずしも血液・腰椎髄液に於ける場合に一致するとは限らないのではなからうか。今回の実験結果の場合、脳室におけるケト酸濃度の変動は、血液及び腰椎髄液に於ける場合に較べ稍々少いものと思われた。而して、C.P を負荷した場合、脳室髄液両ケト酸濃度は共に、血中並びに腰椎髄液における場合同様、対照に比して稍々低下傾向が見られたが、Iso を負荷した場合、その血中並びに腰椎髄液中の両ケト酸は共に C.P 投与の場合よりも著明に、対照に較べて減少傾向を示したにもかかわらず、脳室では α -ケトグ濃度の増加、蓄積傾向が見られたのは興味深い。既に前編で述べた様に髄液の分泌・吸収・循環の問題は極めて複雑であり、必ずしも一致した見解は見られぬが、脳室髄液は脳の細胞液として、或いは髄液中の諸物質が脳に直接由来する可能性も考えられる所から、脳室における物質代謝の態度が、血液或いは腰椎髄液、或いは脳表蜘蛛網膜下腔のそれ等とは異つた傾向を示すとしても、それは脳における物質構成が他の諸臓器に較べ、相当に特異性のある所見を示す所からも、時には寧ろ当然とも考えられる。

次に C.P の脳組織における物質代謝、殊に糖質代謝に及ぼす影響に関しては、Courvosier¹⁰⁾ 等以来多くの研究がなされており、C.P が酵素系の如何なる部位を阻害するかに就いては、既にいくつかの詳細な研究があり、又それらに関する綜説もあるが、必ずしも一致した見解はなく、研究者に依つて種々の侵襲点が挙げられている。Abood¹¹⁾ はチトクローム酸化酵素系及び A. T. Pase, Linder¹²⁾ は生化学的方法に依り C.P が焦性葡萄糖酸化系を阻害して、大脳皮質の組織呼吸を障碍すると推論し、Bernsohn¹³⁾ はコハク酸脱水素酵素系、黒川等¹⁴⁾ はコハク酸脱水素酵素系と、チトクローム酸化酵素系、有岡等¹⁵⁾ は組織化学的方法に依つて、C.P 及びレセルピンについてコハク酸脱水素酵素系及び、チトクローム酸化酵素の活性を低下させる事を見ている。又諏訪等¹⁶⁾ に依れば C.P 及びレセルピンについて乳酸生成を阻害する所から Embden-Meyerhof 図式に対しても侵襲点を持つていてと考え、更に ATP, DNP, CoA, Cocarboxylase 等の影響も考慮に入れ検索している。又 Barbiturate の糖質代謝上の酵素学的侵襲部位は Greig¹⁷⁾¹⁸⁾ に依れば Cytochrom C 還元系, Peter¹⁹⁾ 等は焦性葡萄糖酸化系の SH 基, Persky²⁰⁾ や Slater²¹⁾ 等は焦性葡萄糖酸化系の脱水素酵素をあげている。私の実験から

は勿論これら *in vitro* における酵素系阻害部位の問題に触れる事は出来ないが、又かかる非生理的特殊条件下においてなされた結果を直ちに、これら薬剤の作用機序の本質と見做す事は出来ない。又生体内実験においては更に種々の因子の介入に依り、条件は一層複雑となり、殊に2, 3の結果から事を論ずる事は無謀であるが、ここでは私の実験と照して興味ある諏訪等の研究に触れてみたい、即ち諏訪等は Warburg 検圧計を用いて一定濃度の C.P の添加に依り大黒ネズミ大脳皮質スライスに酸素消費量の減少と共に、乳酸生成量の減少を認めているが、酸素消費量の低下と同時に、乳酸生成の増加を来す Barbitur 酸 (イソミタル) と比較し、両薬剤の作用点の相違を明らかにしている。これを私の脳室髄液における実験結果と結びつけて考える事は尚考慮を要する問題であり、今後の検討にまたねばならぬが、少くも C.P 及び Iso の負荷に際して、脳室髄液中の両ケト酸の変化は、血液及び腰椎髄液における変化と態度を異にする事により、殊に α -ケトグの濃度変化を通して、脳に対する両物質の作用機序の相違を示唆するものでわなないかと考え興味あるものと思われた。

結 論

私は C.P の生体に及ぼす影響を体液、殊に脳室髄液を中心として、腰椎髄液、血液中における焦ブ並びに α -ケトグの消長を通じて検討する目的の下に、主に分裂病者を対象として、その安静時、並びに C.P 及び Iso の治療量を負荷した後ロボトミーを行つた場合に就いて、夫々血液、髄液を採取し両ケト酸の測定を島菌・清水氏法に基いて行い、次の

如き結果を得た。

1) 空腹安静時における静脈血中焦ブ量及び α -ケトグ量は、C.P 50 mg の筋肉内注射並びに C.P 1日量 200 mg 10日間の経口投与に際しても特に著しい変化は認められなかつた。

2) C.P 100 mg 筋肉内注射を行つた後ロボトミーを行い、その際略同時に脳室髄液、腰椎髄液、肘静脈血を採取し、各々について両ケト酸を測定した所、焦ブ量は血液>脳室髄液>腰椎髄液、 α -ケトグは脳室髄液>血液>腰椎髄液の順であり、夫々の値は何等薬物の負荷を行わなかつた対照群と比較して全て少々減少する傾向を認めた。

3) イソミタル 0.5 g の静脈内注射を行つた後、前項と同様に各部位の両ケト酸を測定した。この場合も焦ブ量並びに α -ケトグ量の各部位における濃度勾配は対照並びに C.P 投与の場合と略同様の傾向を示した。然るに、これらの値を C.P 投与の場合と個々の部位に就いて比較すると、血液及び腰椎髄液においては両ケト酸は共に、対照と比較して著明な減少傾向を示すが、脳室髄液において α -ケトグは少々増加する傾向を認めた。即ち脳室髄液における α -ケトグ量の変化は C.P 投与の場合と態度を異にするものと思われた。又この事は C.P と Iso の脳に対する作用機序の相違に基くものではないかと考えた。

文 献

- 1) Laborit, H. et Huguenard, P. (内園訳) : 人工冬眠療法の実際, 金芳堂, 東京, 京都, 1955.
- 2) Laborit, H. (山口他訳) : 侵襲に対する生体反応とショック, 最新医学社, 大阪, 1956.
- 3) 平井, 他 : 脳と神経, 8, 515, 1956.
- 4) J. Lomas, R. H. Boardman and M. Markowe . Lancet June 4, 1955.
- 5) 有島, 中島 薬学研究, 29巻, 4号, 1957.
- 6) Norman, D. & Hiesland, W. A. Proc. Exp. Biol. Med. 90, 89, 1955.
- 7) Norman, D. & Hiesland, W. A. : Fed. Proc. 15, 137, 1956.
- 8) Lindauer, V. Nanyin-Schmiedebergs . Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 229, 253, 1956.
- 9) Boer, G. E. & Disertori, A. : XV Congès des Pédiatres de Langue Fsc. Marseille, Mai 1955.
- 10) Courvosier, S., Fournel, J., Ducot. R., Kolsky, M., Koetschet, P. . Arch. int. pharmacodyn. 92, 1953.
- 11) Abood, L. G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 88, 688, 1955.

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>12) Linden, O. : Reserch confarence on Psychopharmacology, March, 26 th, 1955.</p> <p>13) Bernsohn, J., Namajuska, I. and Cochrance, L. S. G. : Arch. Biochem. Biophys. 62, 274, 1956.</p> <p>14) 黒川, 成瀬, 加藤, 羽場 : 神経誌, 59, 20, 1957.</p> <p>15) 有岡, 谷向 : 神経誌, 59, 32, 1957.</p> <p>16) 諏訪 神経誌, 59, 12, 1957.</p> | <p>17) Greig, M. E. : J. pharm. & Exp. Therap. 91, 317, 1947.</p> <p>18) Greig, M. E. : J. B. C. 87, 185, 1946.</p> <p>19) Peters, J. P. & Sinclair, H. M. : Biochem. J. 40, 516, 1946.</p> <p>20) Persky, H., Goldstein, M. S. and Levine. R. : J. pharm. & Exp. Therap. 100, 237, 1950.</p> <p>21) Slater, E. C. : Biochem. J. 45, 130, 1949.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Clinical Studies on Pyruvate and α -Ketoglutaric Acid

Part 2 Changes in the Amounts of Pyruvate and α Ketoglutaric Acid in Blood, Spinal Fluid of Lumbar Region, and Ventricle Fluid of the Person after Adminstration of Chlorpromazine or Isomytal

By

Kōsai UENAGA

Department of Neuro-Psychiatry Okayama University Medical School
(Director: Prof. Nikichi Okumura)

With the purpose to study the effect of chlorpromazine on body fluids *in vivo*, especially the changes in the amounts of pyruvate and α -ketoglutaric acid in ventricle fluid, spinal fluid of lumbar region and blood, the author estimated according to Shimazono-Shimizu method the amounts of pyruvate and α -ketoglutaric acid in blood and spinal fluids obtained from schizophrenic patients at rest or after administration of the optimum dosage of chlorpromazine (C. P.) or iaomytal (Iso) and given lobotomy. The results are as follows:

1. No marked difference between the amount of pyruvate or α -ketoglutaric acid in the venous blood obtained from the persons at rest with empty stomach and the same obtained after the administration of 200 mg C. P. for 10 days or intramuscular injection of 50 mg C. P.
2. In the estimation of two acid amounts in ventricle fluid, spinal fluid of lumbar regions and elbow venous blood obtained at about the same time after intramuscular injection of 100 mg C. P., it has been found to be in the order of the amount of pyruvate in blood > the same in ventricle fluid > that in spinal fluid of lumbar region. The amount of α -ketoglutaric acid proves to be in the order of that in ventricle fluid > that in blood > that in spinal fluid of lumbar region. Each of these values shows a slightly decreasing tendency as compared with those in the control to which no drug has been administered.
3. After the intravenous administration of 0.5 g Isomytal (Iso) the amounts of both acids distributed at various sites have been estimated in the same manner as above. In this instance the amounts of pyruvate and α -ketoglutaric acid distributed at different sites show about the same tendency as observed in the control as well as in the cases given C. P. However, when these values are compared with those given C. P. and those at each site, the values of both acids in blood and in spinal fluid at lumbar region show a decreasing tendency as compared

with the control, but in ventricle fluid the amount of α -ketoglutaric acid is slightly increased.

In other words, it appears that the changes in the amount of α -ketoglutaric acid in cerebral fluid behave differently from those in the case given C. P. Moreover, this phenomenon seems to be due to the difference in the mechanism of C. P. and Iso. acting on the brain.
