

脳髄に於けるクロールプロマジン 作用機序についての研究

第 1 編

犬に於けるクロールプロマジン投与の臨床的研究

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任: 奥村二吉教授)

清水英詮

[昭和 34 年 6 月 11 日受稿]

I. 緒 言

1950年フランスで合成された 3-Chlor-10 (3'-dimethylaminopropyl)Phenothiazine hydrochloride (クロールプロマジン=C. P.) は最初 F. Laborit 等によつて外科手術に用いられたが, その後この薬剤が有する中枢神経系に対しての特異な作用が着目せられ, 1952年 Delay, Deniker, Harl⁸⁾¹⁰⁾ 等及び Deschampf⁹⁾ 等をはじめとして多数の学者が之を精神科領域の各種疾患に応用し, 従来の電撃療法, インシュリンショック療法と対比して, 精神病ことに内因性精神病に対する画期的な薬物療法として認められるに至つた。

このように現在 C. P. の治療的応用は一般化し, それによつて臨床症状の改善がもたらされることは疑う余地のないところであるが, 他方この薬剤の効果が如何なる機転に基くかという点になると吾々の知見は未だ充分でない。そして若し C. P. の脳髄に於ける作用機転が明らかになれば, 更にそれから内因性精神病の病理研究に新しく進歩をもたらすに違いないと考えられるのである。私は C. P. 投与時の臨床症状及び副作用を詳細に分析し, それと脳髄の病理組織学的研究の結果を総合して C. P. の脳髄に対する作用機転を検討するため, 犬に於ける一連の実験を行った。

第1編に於て人と動物の臨床症状を比較検討し, それによつて先づ C. P. 作用機転についての考察を試みた。

II. 実験方法

C. P. 投与時, 人間に於ける症状発現の経過から考へて, 本実験を短期間投与と長期間投与の2群に

分けて行つた。

1) 大量短期間投与群: 実験動物としては成犬, 仔犬, 計9匹を用い, 投与方法は出来るだけ衝撃的に投与するため筋肉内注射, 静脈内注射及び動脈内注射を選んだ。使用薬品は吉富製薬株式会社製2.5%クロールプロマジン注射薬を用いた。即ち最初の4例は9~12kgの成犬を4匹選び1日量300mgより900mg(43~90mg/kg)を筋肉, 静脈内注射を行つた。更に1ヶ月に満たない重さ1~1.5kgの仔犬を5頭選び, 1日量50~150mg(50~133mg/kg)の動脈内注射を行つた。

2) 長期間少量投与群: 実験動物は成犬2匹(10kg, ♂及び♀)を用い, 1ヶ月間に渉り, 同じように吉富製薬株式会社製2.5%クロールプロマジン注射薬を(10mg/kg)当筋肉内注射した。

III. 実験結果

1) 大量短期間投与群

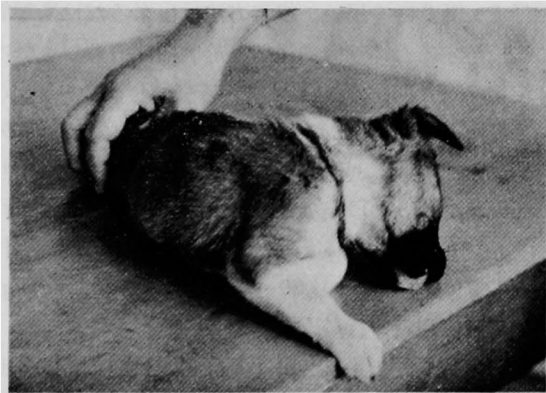
C. P. を大量に短期間投与した場合, その症状を経過に応じて次の5期に分けることが出来た。

i) 傾眠期. ii) 嗜眠期. iii) 麻痺期. iv) 呼吸困難期. v) 死戦期。

i) 傾眠期: 全例に共通していたが, 注射開始後1~2日間の状態で, 最初は注射後のみであるが次第に持続時間は長くなる。漸次刺激に対する反応は鈍くなるが運動, 食欲はほとんど正常と変らなかつた。呼吸及び脈搏は注射後促進, 頻脈を呈することがあつたが, 間もなく消失した。1例(第2例)に於ては軀幹及び四肢の個々の筋肉の細い攣縮を来したが注射後約2時間で消失した。

ii) 嗜眠期: 注射開始後2~3日間, 長い場合は5日目に及んだ例(第4例, 第9例)もあつた。

この期に至ると犬の運動は不活潑となり横臥することが多いが、棒でつついたり痛覚刺激を与えると反応した。歩行はやや蹠跚状となつた。一般に瀕脈を呈するが食事はほぼ正常に摂取した。この時期は運動障害性の諸症状を最も来した時期であり、1例(第3例)は全身痙攣発作を来して死亡した。2例(第4例、第5例)に於ては悪心、嘔吐及び唾液分泌の過多を来した。又第4例に於ては実験第4日目に頭部、胸部、前肢部の筋肉の細い攣縮及び呼吸困難を来したが約15分間で解消した。更に第8例の仔犬に於て実験第4日目に頸部、項部、脊柱にそつて筋攣縮を来し、頸部を強く左側に捻転するトルチオンスジストニー様運動を呈すると共に、左前肢は運動不能を示し、痛覚刺激を与えるも低声な苦悶状の泣声を発した(第1図参照)。こうした状態が約6時



第1図 仔犬に於て、C. P. 大量短期間投与実験中に発現したトルチオンスジストニー様症状(第8例)

間持続したので断頭、他の仔犬も同様に断頭して組織標本を作製した。

iii) 麻痺期 嗜眠期に次いで次第に全身の筋肉は弛緩し、起立せしめても首はたれ、歩行は益々蹠跚状となり、静止起立は困難となる。更に後肢の麻痺を来し、呼吸漸次増悪し、注射を更に続けると急速に呼吸困難期に入る。なおこの期で注射を中止すると漸次逆の経過をとり数日にして注射前の状態に復した(第4例)

iv) 呼吸困難期： 犬は横臥するに至り、痛覚刺激に対してもほとんど反応を示さず、食事を受けず、瀕脈、呼吸困難は著しくなり、腹式、鼻翼、さらに努力性呼吸に進行していつた。四肢は全く弛緩するに至つた。

v) 死戦期： 呼吸困難は増悪し、昏睡状となり、漸次心衰弱を来して脈搏微弱となり、角膜反射、睫毛反射も消失し死に至つた(第1表参照)。

2) 長期少量投与群： この実験群では症状は徐々に発現し、且つ軽度であつたので、それを短期間投与群に於けるように種々の時期に分けることは出来なかつたが、まづ実験9日目頃より犬は傾眠状となり、坐していることが多く、動作はやや不活潑となつた。然し食慾は良好で、呼吸、脈搏にも異常を認めなかつた。こうした状態は実験第15日目まで続いたが次第に回復し、薬剤投与前と同じ状態に復した。実験開始後31日目に断頭、組織標本を作製した。

第1表 Chlorpromazine 大量短期間投与群

実験例	動物	目方	投与法	1日投与量(総量)	実験日	第1日	第2日	第3日	第4日	第5日	第6日	第7日
例1	成犬 ♀	7kg	筋肉内注射	100mg × 3 (43mg/kg)	日附	7月11日 午後下痢1回、午後より傾眠状となり運動緩慢となる。食欲良好。	7月12日 午後より傾眠状となる	7月13日 持続的嗜眠状態となり、午後深いつもり嗜眠状態となる。食欲不振、呼吸困難著し。	7月14日 漸次昏睡状となり、呼吸困難著しく午後6時死亡する。			
例2	成犬 ♂	7kg	静脈内注射	200mg × 3 (86mg/kg)	日附	7月12日 漸次傾眠状態となる。午後4時上肢・下肢部に細い攣縮あり、約2時間持続運動緩徐、歩行困難。	7月13日 持続的傾眠状態、全身に軽い細い攣縮を生ず。午後呼吸困難を来す。	7月14日 昨夜来深い嗜眠状態となり、漸次呼吸困難著しくなり、正午死亡す。				

例	成犬	10kg	静脈内注射	300mg ×3 (90mg/kg)	日附	7月20日	7月21日	7月22日	7月23日			
3	♂				一般状態	注射後より呼吸困難と来したが約10分間で平穏な傾眠状となる。	持続的傾眠状態、全身に軽い牽縮を来す。	持続的嗜眠状態、午後1時突然舌を突出し、痙攣を呈して死亡する。				
例	成犬	12kg	静脈内、動脈内注射	200mg ×3 (50mg/kg)	日附	7月26日	7月27日	7月28日	7月29日	7月30日	7月31日	8月1日
4	♂				一般状態	ほとんど状態変わらず。	午後より傾眠状態となり、部屋を歩かすに体をつまみ横たえて午後5時注射後悪心を来し、嘔吐1回、漸次動作不活発。	全身の筋肉弛緩し、動作不活発。	午後1時30分注射後頸部、胸部、上肢部、筋肉の選択的攣縮、呼吸困難、苦悶状約15分間にして解消す。	全身の筋肉弛緩、歩行困難、刺戟に対してほとんど反応せず。(注射中止)	傾眠状、食事摂取せず歩行困難。	漸次歩行可能食事摂取可能となる。
例	仔犬	1.5kg	動脈内注射	100mg ×1 (67mg/kg)	日附	8月31日	9月1日	9月2日	9月3日			
5	♂				一般状態	注射後嘔吐1回、漸次傾眠状となる。	傾眠状となり、午後動作活発となる。	嗜眠状、低声を発す。	嗜眠状、歩行困難となり、午前10時注射後死亡する。			
例	仔犬	1.5kg	動脈内注射	200mg ×1 (133mg/kg)	日附	8月31日	9月1日	9月2日	9月3日	9月4日		
6	♂				一般状態	注射後傾眠状となり約3時間にて解消する。	傾眠状、食欲良好、一般状態に変化を認めない。	漸次意識濁濁を加え、嗜眠状となる。	注射後3時にわたり頸部、胸部、前肢の攣縮を生じ、自然に解消する。	昏睡状、横臥し歩行困難、漸次呼吸困難著し、夜に死亡す。		
例	仔犬	1.5kg	動脈内注射	150mg ×1 (100mg/kg)	日附	9月7日	9月8日	9月9日	9月10日			
7	♂				一般状態	注射後傾眠状となる。	傾眠状、漸次意識濁濁強くなる、荒い呼吸。	持続的嗜眠状態。	午後3時断頭組織切片をつくる。			
例	仔犬	1.5kg	動脈内注射	100mg ×1 (67mg/kg)	日附	9月7日	9月8日	9月9日	9月10日			
8	♀				一般状態	変化なし。	傾眠状、食欲良好。	傾眠状、食欲不振。	午前9時注射、10分後より頭部を曲げ、左後方に曲げ、項部、頸部、背部にそつて筋攣縮を来し、運動不能、刺戟を与えるも発現困難トルチオニーストニー様症状を呈す約6時間持続、断頭組織切片をつくる。			
例	仔犬	1.0kg	動脈内注射	50mg×1 (50mg/kg)	日附	9月7日	9月8日	9月9日	9月10日	9月11日	9月12日	
9	♂				一般状態	変化なし。	変化なし。	傾眠状、食欲や減退運動不活発。	傾眠状運動不活発歩行困難。	嗜眠状、食欲不振。	漸次衰弱を来し、食欲不振、持続的嗜眠状、脈搏微弱となる。断頭組織切片をつくる。	

IV. 総括及び考察

先づ実験成績を総括すると第2表に示す如く、主要症状としては傾眠より昏睡に至る意識障害を示す諸症状、筋肉の攣縮、痙攣及びトルチオンスチストニー様症状、歩行障害等の神経障害性の諸病状、更に食慾不振、嘔気、嘔吐、瀕脈、呼吸困難等であつた。

以上の如く犬に於ける臨床症状では意識の障害と神経学的症状が主体であるということが出来るのであるが、動物実験による必然的結果から神経症状の観察が主になつた事は止むを得ない事であつた。然

しこの実験で上述の如く、ことに錐体外路症状の如き人間に於ける症状と可成り類似した症状を犬に起させることが出来たのでそれ等の症状を人間に於ける C. P. 投与時の各種症状と比較しながら犬に於ける症状を分析検討したい。

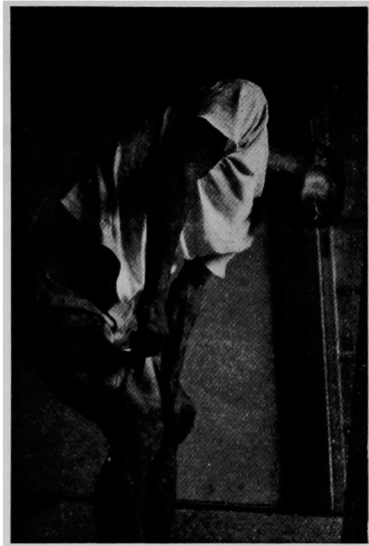
先づ人間に於て C. P. 治療中に現われる諸種副作用についてみるとそれについては数多くの臨床報告例に必ずといつてよいほど記載が見られるのであるが、総括的な立場より精しく纏めて報告したものとすれば、F. Labhardt¹²⁾, Irvin M. Cohen¹⁹⁾, 又松岡²⁷⁾, 工藤²²⁾, 佐藤³⁴⁾ 等がある。これ等の報告より副作用について列挙すれば次表の通りである。

第2表 C. P. 療法中に生ずる主な副作用

バルキンソンニスムス様症状	心悸亢進	食慾異常（亢進及び減退）
縮 瞳	瀕 脈	悪心、嘔吐
嚙下障害	血圧の変化（起立性低血圧症）	便秘、下痢
牙関緊急	鼻 出血	肝炎症状（黄疸）
眼球振盪	皮膚の発赤	鼻 閉 感
仮面様顔貌	発 疹	呼吸困難
癲癇発作	浮 腫	尿 閉
筋攣縮（トルチオンスチストニー様症状）	皮膚粗造	月経の変化
譫妄状態	皮膚色素沈着	性慾の亢進
ヒステリー様症状	全身の劇烈な搔痒感	全身倦怠感
手指震顫	水泡の発現	発 熱
構音障碍	口 渴 感	体 重 増 加
運動の緩徐	流 涎	脂 肪 過 多
意志自発性減退	舌 苔	眩 暈

以上の症状は体のほとんど全臓器に現われ、それは M. Cohen, 工藤, 佐野等の報告しているように、1) 中枢神経系症状、2) 心臓血管系症状、3) 皮膚症状、4) 消化器症状、5) 呼吸器症状、6) 泌尿器系症状、7) 生殖器症状、8) その他、に分けられるものである。ところが諸器官系とそれに現われる各種症状をみると、多くのものが所謂、植物神経系と密接な関係をもっていることが窺えるのである。この事は松岡も前に強調したところであるが、然しそれだけでは意識障害、癲癇発作及び脳神経麻痺の説明は出来ない。一方 Christensen and Wase⁵⁾⁶⁾, Fedo and Shnoli¹¹⁾, 林, 松本, 倉次¹⁶⁾ 及び黒田²¹⁾ 等の放射性物質を用いての発表でもわかる通り、体内に入つた C. P. が血液を通して身体各所の諸臓器に及ぶこと、又脳内に於ても瀰漫性に分布することが明らかである。又黄疸は肝臓障害を物語るものでそれが再び脳に影響を及ぼすことも考慮に入れなければ

ならない。しかし多くの神経症状は必ずしも肝障害を伴わない場合もあるから上述の神経及び精神症状が脳自身ことに間脳に何等かの一義的病変をもたらしたために現れるものであることは疑い得ない。ところで人間に於ては錐体外路症状がいつも現われるかというに必ずしもそうではないようだ。人間の場合、C. P. 療法中のパーキンソンニスムス様症状の出現率は、Ditfurth¹⁸⁾ によると165例中12例(7.2%)に Gädeu, Heinlich¹³⁾ は160例中の3例(1.9%)に、V. Kiuross-Wright³⁷⁾ は67例中17例(25.3%)、Ruprecht H, May, M. D. and George, M. D. Folgela, M. D.³³⁾ によれば10%, 松岡²³⁾ は371例中35例(6.4%)であり、佐野³⁴⁾ によれば29%, 前田, 松田³¹⁾ によれば45人中4人(8.8%)に発見されるという等。又トルチオンスチストニー様症状(第2図参照)は松岡¹⁹⁾ によれば371例中24例(6.1%)に、佐野³⁴⁾ によれば175例中4例(0.8%)に、M. Cohen によれば



第2図 人間に於て、C.P.療法中に発現したトルチンスチストニー様症状。(広島静養院松岡氏より借用)

1,400例中2例(0.14%)に出現したという。然してこの発現率を検討するにあつては、これ等の症状を如何に判定したかということ、C.P.投与量及び持続時間等、更に発現の時期ということについて検討しなければならない。例えば肩筋肉に於ける軽度な筋強剛までをパーキンソンニスムス様所見として算入している Ditfürth の報告でさえ7.2%であるに對して、C.P.療法中だといわなければ直ちにパーキンソン氏病、又は脳炎後のパーキンソンニスムスと診断するに違いないと思われるほど筋緊張増加、運動寡少、突症状、流涎、震顫等の諸症状を顕著に示した症例が9.4%であつたという松岡の報告は、松岡が最初から大量のC.P.を急激に使用するという治療術式をとつたためと考えられるのである。それは前田、松田が300 mg/日の大量投与した場合におこり易いといつていることから肯定出来る。なお佐野の29%という数値は、単に筋強剛、仮面顔貌及び膏顔を呈するものより、手指振顫、流涎を呈するもの、更に嚥下障碍、牙関緊急を伴つて摂食困難となるような高度のもの等種々なものが含まれていると述べているが、この中の高度のもののみとすれば数値も相当数変るものと考えられる。トルチオンズチストニー様症状の人間に於ける発現率は少い。Kulenkampf u. Tarnow²⁴⁾が少数例のみを、W. J. Eike³⁰⁾が珍稀な例として発表し、M. Cohen の報告では1,400例中2例で0.14%、佐野によれば475例中4例で0.8%である。然るに松岡の報告は206例中19例で9.2%の高率の発現率を示していることは、や

はり彼の治療術式によると考えられる。発現の時期については松岡は治療開始後2~5日の間に発現する場合が多く、然もほとんどが注射によつた場合(150~300 mg/日)が多かつたという。内服によつた場合は(300~400 mg/日)の大量投与した場合が多かつたといつており、注射によつた場合に多いことは佐野も肯定しているところである。

このようにしてパーキンソンニスムス様症状、トルチオンズチストニー様症状の発現率と治療術式との関係、更に発現時期についての比較検討を行つてみると、初期よりC.P.の大量を急激に、殊に注射によつて投与した場合に最も発現しやすいこと、発現しやすい時期は、パーキンソンニスムス様症状の場合は治療開始後2週目より3週目頃、トルチオンズチストニー様症状の場合は、大体5日以内ということが出来る。

以上の如く人間のC.P.治療を行つた時、目立つ副症状としての間脳及び錐体外路系の症状が認められ、且つ後者はC.P.を大量急激に与えた場合に起り易いことが知られている。なおC.P.治療中に肝炎症状を来し、著明な黄疸を来することがあるのであるが、特に治療初期に来しやすいということ、又治療術式との関係、又間脳及び錐体外路症状との関係はないようである。

犬に於ても大量急激にC.P.を与えた時、人間と同様な著明な間脳症状と錐体外路症状を惹起出来ることがわかつた。又人に於けると同様に犬に於てもよく意識障碍及び錐体外路症状も現われた事からC.P.の脳内侵襲が広汎に及んでいることを物語つている。そうすると少量持続投与時の一過性の意識障碍の由来も単に視床下部の影響のみに帰せられるべきでないと考えねばならない。

しかし何んといつてもC.P.の間脳及び錐体外路系への親和性の大きいことは、大量急激投与の場合に現われる間脳症状の外に特異な錐体外路症状が顕著な臨床症状として現われていることからうなづける。この症状は周知の如く、線状体、淡蒼球及び視床腹側核等の錐体外路系の障碍によつて現われるものであつて、C.P.脳内侵襲部位を知る有力な手掛りを与える症状である。かかる意味から実験的に犬に於てもこの症状を作り得たことはまことに有意義なことと思う。

V. 結 語

1. 脳髄に於けるC.P.の作用機序について研究

を行うため、犬に C. P. を投与しその臨床症状について分析検討した。

2. 大量短期間投与群と、長期少量投与群の2群に分けて実験を行つたが、前者に於ては臨床的に i) 傾眠期, ii) 嗜眠期, iii) 麻痺期, iv) 呼吸困難期, v) 死戦期の5期に分つことが出来、錐体外路系諸症状は嗜眠期に発現しやすいものであることが

判明した。

3. 犬に於て C. P. 投与により、トルチオンスチストーン様症状を再現することに成功した。

4. C. P. 投与時の人間及び犬の場合とを臨床的に比較検討し、C. P. の脳内作用機序について考察を試みた。