

家畜における薬物冬眠の研究 (第一報)

家畜における臨床所見
—特に体温・脈博・呼吸を中心として—

渡 辺 茂・森 園 充

Studies on the Pharmacological Hibernation in Domestic Animals

I. Clinical Symptoms in Domestic Animals, with Special Reference to Temperature, Pulse and Respiration

Shigeru WATANABE and Mitsuru MORIZONO

(Laboratory of Veterinary Clinic)

I 緒 言

所謂人工冬眠 *Hibernation artificielle*⁽¹⁾ に関してはその後用語の不統一乃至解釈の多岐により、かつ又その本態の難解さと共に、われわれの理解を益々煩雑にしている⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。これまで各方面における報告も夥しい数に上り、使用薬品の雑多と手技、装置の特殊性とにより、各領域において、益々混乱を来している。しかしながら臨床的使用に対する、これら障碍もなお副作用の少いこと、毒性の低いことなどの利点は一般に認められつつあつて各種用法について愈々研究され応用範囲の広さにおいては、近時稀なものといわれている。しかし十分な理解なくしての使用は極めて危険であつて *RBORIT* などもこの辺の事情に関して早くから慎重な態度を要求している。⁽¹⁾

薬物冬眠 *Hibernation pharmacodynamique*⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁶⁾ は人工冬眠の一方法乃至一段階として漸く、その実施が多くなつて来つつある。これらも状況対象に応じ、適宜軽重を加え、その簡易化に努めつつあるのは、現在の一般的傾向とされている⁽⁷⁾。

われわれ 獣医臨床領域においても、この薬物冬眠に関しては当然興味をもつて迎えられ、最近急激に多くの報告がなされ枚挙に遑がない。多くは小動物を主なる対象とし、前麻酔⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾、合併麻酔⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾、特殊治療法⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾などとしての有用性について述べている。

われわれもこれまで屢々薬物冬眠麻酔剤である *Chlorpromazine* を従来の指示⁽¹⁾に従い、臨床的に用いて来た。しかしその薬効は特殊療法乃至合併麻酔などとして用いた場合は、極めて不安定で、或時は著効を奏するが、或時は致死的経過をとるものもあつた。思うにその本態の複雑な証左ともいえるであらう。茲においてわれわれは先ず本剤を主体とし、その各種用量の非経口的使用の成績を検討し、併せて将来、その作用機序解明の一端に供しようとしたものである。

II 実験材料及び研究方法

Chlorpromazine の非経口的使用、即ち静脈及び筋肉注射により、その投与方法、用量、臨床症状について時間的経過の観察を行つた。実験は主として犬を使用して行い、大家畜は一応考慮程度とした。

1. 実験動物

臨床的に特に疾病を認めない健康犬を用い、体重は最低 4 kg から最高 13 kg までのもので年令は特別な幼弱犬、老犬を除いた。何れも純実験用として大部分は野犬捕獲所よりのもので、一部実験寄贈犬を含んでいる。種類は殆んど各雑種が多く、附表 Table. 1 の通りである。

Table 1. Table of Experimental Animals

Experimental Number	Species	Color	Sex	Age	Body Weight
No. 1	goat saanen	white	female	6 M.	13.5Kg.
No. 2	cattle Jap. black	black	//	10 Y.	284.0
No. 3	dog pointer m.	black tan	male	18 M.	13.0
No. 4	dog mongrel	black white	female	2 Y.	9.0
No. 5	dog mongrel	white black	male	18 M.	6.0
No. 6	dog mongrel	black white	//	18 M.	5.0
No. 7	dog mongrel	white black	//	2 Y. 6 M.	6.0
No. 8	dog mongrel	tan white	female		4.0
No. 9	dog mongrel	white tan	//	4 M.	7.6
No. 10	dog mongrel	white tan	//	18 M.	9.0
No. 11	goat saanen	white	//	6 M.	13.2
No. 12	goat saanen	white	//	6 M.	14.0
No. 13	swine berkshire	black	//	3 M.	24.2
No. 14	dog mongrel	white tan	//	1 Y.	10.0
No. 15	dog mongrel	white black	male	18 M.	5.5
No. 16	dog mongrel	tan	female	2 Y.	5.0
No. 17	dog mongrel	white tan	//	2 Y.	6.0
No. 18	dog mongrel	tan	//	2 Y.	5.7

Table 2. Administrated Dose of Chlorpromazine

Experi. Number	Method of Administr.	Dose of Chlorpromazine		Concentration%	Total Volume cc	Velocity of Injection
		mg/kg.	total mg.			
No. 1	Intra venous	2.0	27.0	0.5	5.4	12 sec./cc.
No. 2	//	1.0	284.0	//	55.0	2~5
No. 3	//	5.0	65.0	//	13.0	10
No. 4	//	7.5	67.5	//	15.1	//
No. 5	//	10.0	60.0	//	12.0	//
No. 6	//	20.0	100.0	//	20.0	//
No. 7	//	2.0	12.0	//	2.4	//
No. 8	//	2.0	8.0	//	1.6	5
No. 9	//	50.0	380.0	2.5	15.4	10
No. 10	//	75.0	675.0	//	27.0	5
No. 11	Intra muscul.	2.0	26.4	0.5	5.3	1
No. 12	//	5.0	70.0	2.5	2.8	//
No. 13	//	4.0	96.8	//	3.8	//
No. 14	//	5.0	50.0	//	2.0	//
No. 15	//	5.0	27.5	0.5	5.5	//
No. 16	//	20.0	100.0	2.5	4.0	//
No. 17	//	10.0	60.0	//	2.4	//
No. 18	//	50.0	285.0	//	2.5	//

2. 使用薬物

比較的代表的なものとして Chlorpromazine (以下 Chl. と略称する) を使用し, 製品として塩野義製薬製 Wintermine を使用した. 非経口的用法のため, 注射液は 0.5% 液及び 2.5% 液をそれぞれの用法に応じて用いた. 用量は附表 Table. 2 の通りである.

3. 実験方法

一般に Chl. の使用を予想される平常量より, 比較的致死量に近いと思われる量に到るまで, 各用量を選定し, それぞれ非経口的に投与し, その後の犬の症状について観察した.

非経口的投与方法としては静脈注射と筋肉注射を選んだ. 一般臨床所見は体温, 脈搏, 呼吸を中心とし, 注射直前から直後, 5分後, 10分後, 15分後, 30分後, 40分後, 50分後, 1時間後以下1時間半, 2時間, 3時間, 3時間半, 4時間, 5時間, 6時間, (時に7時間まで), 24時間後, 48時間後の状態を観察した. 興奮沈衰の状態については全身的挙動, 騒擾, 咬嚙, 前後肢運歩状態, 起立横臥状態, 外的処置に対する反応などについてその程度を観察した.

麻酔状況については GUEDEL の方法⁽²⁰⁾に準じ, 更に HIMWICK,⁽²¹⁾ 或は幡谷⁽²²⁾に準じ, 瞳孔, 眼球運動, 角膜反射, 針刺による痛刺激に対する反応に基いて判定した. 麻酔程度判定上の呼吸, 脈搏は Chl. の薬理の考慮上からも参考にとどめた.

実験犬の状態は一般に朝飼後 3~4 時間後に注射を実施し, 実験中は回復まで給飼せず, そのままとして観察した. 注射速度は将来更に検討すべきであるが, われわれは静脈内注射においては量に拘らず, およむね 1 cc 5~10 秒の速度で実施し, 筋肉注射においては更に時間を速めて注射した. 実験犬の環境には特に人工的冷却その他の処置をせず, 自然放置のままとした. 温度の影響は相当大きいと考えられるが特に室温, 気温を厳密に測定し, 2, 3 の実験では故意に高温下でその影響を観察した.

III. 実験成績

A 静脈注射

実験例 1. 山羊, 2 mg/kg, 室温 21°C, 注射速度 1 cc 12 秒で静注し, その間騒擾はない. 体温 39.5°C (以下 C を省く) より直後 39.2° に下降, 以後しだいに下降し, 30 分後 38.8° 40 分後依然として 38.8° で最低を示した. 45 分後 39.0°, 1 時間後 39.2° を示し, しだいに上昇約 1 時間半で体温は旧に復した. 室温は約 22.0°C となり, 体温は 2 時間半で 39.7° を示した. 脈搏は注射前 108, 直後 192, と一過性に上昇を示し, 5 分後は 128 と下降し, 15~20 分後 172, 152, と再上昇し, 1 時間後最高 200 に達した. 以後しだいに下降し, 1 時間半で 160, 2 時間半で 124 となり大体旧に復した. 呼吸は注射前 24, 直後 24, で変化を認めず 5 分後よりしだいに 20, 16, と減少し, 1 時間より 2 時間は 16~18 の間を維持し, 2 時間半で 20 に落ち着いた. 一般症状としては 10 分後より 1 時間半頃迄の間, 屢々後軀震戦を呈し, 1 時間 40 分頃でその症状は消失したが特にその間麻酔, 横臥などの状態は認められず, 徐々に沈衰の状態に陥り, 5 分後より 1 時間後迄の間, 局所痛覚は僅かに減退を認める程度であつた.

実験例 2. 牛, 1 mg/kg, 室温 25°C 注射は 1 cc 2~5 秒の速度で静脈内注射した. 本牛は被毛の光沢なく, 削瘦し, 栄養状態は不良であるが特に認むべき疾病はなかつた. 体温は注射前 38.3°, 5 分後 38.5°, 15 分後 37.2°, 1 時間後 37.0°, と比較的急激に下降し, 1 時間半で 37.4° とやや上昇を示した. 脈搏は注射前 90, 注射直後 100, 5 分後やや減少し 77, 20 分後まで 100 と再び上昇した. 1 時間後 70~80 と下降し, 1 時間半で 80 となる. 呼吸は注射前 11, 注射直後より下降し, 5 分後

9, 以後1時間半後まで8となる。

一般状態は注射後10分後より腰部の震戦が出現, ついで後軀動揺, 20分後横臥しようとする。30分後横臥し, 排糞, 脱力感を示す。局所知覚は10~40分まではやや減退している。この間特に放尿並びにガスの発生があり, 筋肉もやや弛緩状態を認める。腸蠕動音は特に亢進を認めなかつた。

赤血球数は注射前625万, 1時間後は500万と減少し, 白血球数は前4,200, 1時間後は4,760とやや増加を認めた。

実験例 3. 犬, 5 mg/kg, 室温 23~24°C, 注射後の体温, 脈搏, 呼吸の変化は附表 Fig.1 の通りである。即ち体温は注射前 38.8° が注射直後より下降し, 1時間後 37.8° で約1° 下降し, 2時間後

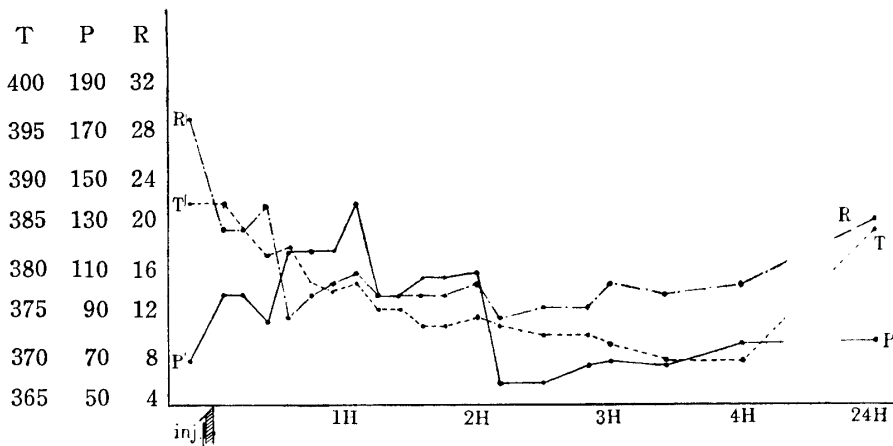


Fig. 1. Chlorpromazine Experiment No. 3.
dog (male, 13kg.) 5.0 mg/kg. i. v. Inj.

37.5°, 3時間後 37.2°, 4時間後 37.0° と 2.5° 近くまで下降を示している。脈搏は注射前70より, 注射直後100に急増し, 15分後まで持続し, その後25分後まで88と下降し, 35分後で120, 1時間後で120にまで増加した。以後しだいに鎮静し, 減少をたどり3時間後で旧に復した。呼吸は注射直後より減少し, 5分後20より, 4時間後まで大体13~16の間を上下し, 以後はしだいに恢復に向つた。

一般症状は注射3分後より後軀動揺, 不安定となり, 起立不能に陥り, 軽い興奮状態を認めた。瞳孔散大し, 結膜充血, 横臥姿勢をとる。瞳孔の散大は左右不同で, 15分後より20分後までこの状態が続き, 以後1時間半後まで眼瞼半ば閉鎖し, 指圧に対して敏感に反応を示すが, 放置すれば横臥茫然として嗜眠状を表す。体位は屢々不自然になり, 外界の音響, 指圧には依然敏感である。肛門は哆開し, 3時間半後に至り正常に復し, 瞳孔の散大も縮小, 元気, 食欲も恢復した。麻酔の程度は第3期第1相の程度になり, 5時間後大体旧態に復した。心臓聴診において, 正常時の結代が注射により一時消失したが注射2時間後より再び聴取されるようになった。意識は5時間後より極めて明瞭に恢復した。

実験例 4. 犬, 7.5 mg/kg, 室温 21~22°C, 体温注射前 39.0°, 直後 39.5°, 45分より1時間後迄に 36.8~37.0° と最低に下降した。以後しだいに恢復し, 3時間 37.9°, 4時間後 38.2°, 5時間後 38.2°, 6時間後 38.8°, 7時間後 38.8°, と大体6時間後で体温は旧に復した。脈搏は注射前100, 直後は特に変化なく, 45分後より増加しはじめ, 2時間後204, と最高に上昇した。以後しだいに減少し, 5時間後120になり正常に近くなつた。呼吸は注射前16, 注射直後24と上昇し, 10分後13, 30分より45分後まで12, 1時間後10となり, 2時間後までの約1時間この状態が続いた。2時間半後より

14, 3時間後 16 と上昇し, 旧に復した.

一般症状は注射直後より横臥姿勢をとり, 興奮状態は認めず, 後軀不安定, 起立困難, 起立しようとして犬座姿勢で後軀麻痺の状態を呈した. 又時に後軀震戦を認めた. 2時間後横臥沈衰, 嗜眠状態を続ける. 針刺による痛覚反応の消失は顕著で, 外的刺戟にも無関心である. 3時間後より時々起立を試みるが, 体軀動揺し不安定で 5時間後より局所震戦が出現する. 6時間後 1 時的に軽い興奮状態を認め起立を試みる. 震戦は軽度である. 本実験犬は注射前脈搏の結代を認めており, 麻酔程度は一時第 3 期まで入つたと思われる.

実験例 5. 犬, 10 mg/kg, 室温 23~25°C, 体温脈搏, 呼吸の変化は附表 Fig. 2 の通りである. 一般的な傾向は実験例 4 と大分似通つた変化を示しているが, 注射直後より 1 時間後迄は体温, 脈搏, 呼吸の変動が比較的大きかつた. 以後の体温は一般に 1° 内外, 脈搏も 10 内外の減少のまま, 呼吸も

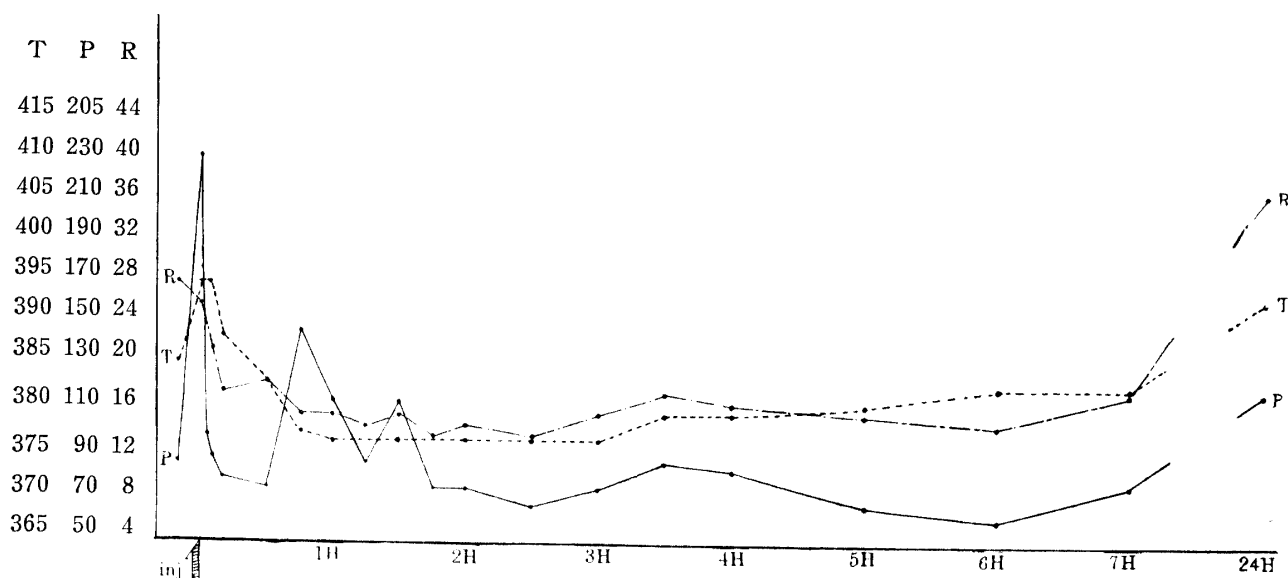


Fig. 2. Chlorpromazine Experiment No. 5
dog (male, 6 kg.) 10mg/kg. i.v. Inj.

10~15 少い状態で, 1時間後より 6~7時間後までその状態が続いた. 注射直後より横臥し, 起立不能となり, 眼は閉ち, 瞳孔は縮少し, 痛覚, 指圧など外界刺戟に対する反応は殆んど消失した. 興奮状態は認められず嗜眠状態を続けた. 音響に対する反応は敏感に残り, 1時間半後までこの反応は認められた. 時に異状姿勢をとり, 1時間 40 分後に軽い震戦が出現し, 2時間後より顕著となつたが依然として痛覚は鈍く, 3時間後意識はやや明瞭となり, 諸反応も判然となる. 4時間後起立可能になり, 又横臥を続け, 沈衰嗜眠の状態を呈し, 震戦はやや軽くなる. 全身麻酔の深度は直後より 30 分乃至 1 時間後の間が極めて深く第 3 期第 2 相又は第 3 相の程度と思われた. 24 時間後には殆んど異常を認めなかつた.

実験例 6. 犬, 20 mg/kg, 室温 22~23°C, 体温, 脈搏, 呼吸の変化は附表 Fig. 3 の通り.

一般に実験例 5 と同様な傾向を示し, その影響はより大きかつた. 即ち注射直後より 30 分乃至 1 時間後までに体温, 脈搏, 呼吸の変動が安定し, 以後 4~5 時間後まで一般に何れも下降のままの状態, 即ち何れも抑制の状態と認められた. 注射速度は 1 cc 約 10 秒の速度であつたが, 特に脈搏は注射中より直後まで一過性に極度に上昇し, 注射前 96 から 200~220 に増加した. しかし 4 分後には 144 となり, 5 分後 128, 10 分後 104 と急激に下降した. 体温は 1 時間 10 分後に 37.5°, (注射前

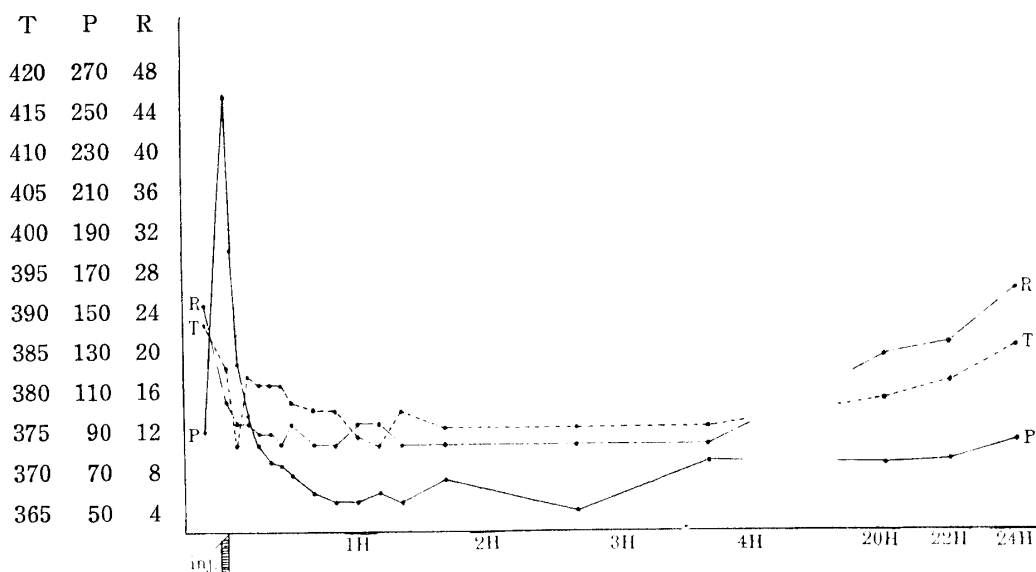


Fig. 3. Chlorpromazine Experiment No. 6.
dog (male, 5kg.) 20mg/kg. i.v. Inj.

38.4°)に下つたのが最低であつた。注射直後より横臥瞳孔縮小,嗜眠状態に入り,痛覚反応は殆んど認められず,20分後より40分後までの間不安状態を示し,強制的に起立せしめると後軀動揺しつつ,不安定歩様(泥酔様)を呈する。放置すれば再び横臥し,痛覚は依然としてなく,瞳孔も縮小している。45分後より針刺による痛覚反応出現,興奮期は認められない。50分後音響に対してはやや敏感となり,指圧に対しては無関心で嗜眠状態を続ける。眼結膜は充血し,瞳孔は依然として縮小している。55分後軽い震戦が出現する。1時間10分後横臥のまま,眼を開き震戦は増大するこの震戦は1時間40分後まで続き依然として横臥したままである。2時間40分後起立は容易となり,やや体軀安定,歩様も確実となる。

実験例 7. 犬, 2mg/kg, 室温 23~24.5°C, 体温注射前 39.3°, 注射後 38.6° よりしだいに下降し40分後 38.2°, で最低となつた。脈搏は注射直前 102, 特に一過性の上昇は極端ではないが, 注射直後 138 と上昇し, 以後しだいに下降し, 1時間後には大体旧の 100 に復した。呼吸は注射直前 52, 注射直後 60 よりしだいに減少した。注射直後横臥, 沈衰, 嗜眠状を呈する。15分後までこの状態で, 指圧その他に反応せず。20分頃より外界の刺戟に反応を示すようになった。25分後軽い興奮状態を現し, 40分後まで横臥持続する。時に開眼閉目する。60分後時々異状姿勢をとる。針刺による痛覚は全然消失することはなく, 30分乃至1時間後痛覚鈍麻し横臥状態持続する。2時間後まで茫然無関心の状態で, 2時間半経過して起立する。運動を欲せず, 沈衰の状態が尚残つている。3時間後尚精神状態は敏感を欠いているが, 意識特に音響に対する反応は比較的判然として来た。麻酔程度は特に深くはならなかつたが鎮静の状態は良好であり, 横臥嗜眠の状は比較的長かつた。

実験例 8. 犬, 2mg/kg, 室温 28~29°C, 注射速度 1cc 約5秒で静注す。注射30分後体温は 39.2°, (注射前 39.3°)に下降し, 脈搏は注射前 140 より 120 と減少, 呼吸数も前 28 より 22 と減少した。

一般症状は注射5分後に軽い興奮状態を現し, 騒擾し, 外界の刺戟に敏感となる。8分後より嗜眠状態に入り, 28分後完全に深麻酔状態となり, 脱力横臥, 外的刺戟に全然反応示さなかつた。本例は実験例7に比し, 30分後より2時間後まで深い麻酔状態が得られ, 恢復時間は3時間半から4時間後で大体旧に復している。

実験例 9. 犬, 50 mg/kg, 室温 29°C, 注射速度は 1 cc 10 秒で静脈内注射し, 注射時間 2 分 30 秒を要した. 体温は注射前 39.2°, 注射中騒擾, 呼吸の増数, 不安状態を現す. 注射直後 39.3° と上昇, 10 分後 39.0°, 30 分後 38.9° と僅かの低下を示したが 著明な降下は認められなかつた. 脈搏は注射前 84~90 で結代が著明である. 注射開始分後 180 となり, 注射終了時, 即ち開始後 2 分 30 秒で 240 となる. 5 分後 200, 10 分後 166 となり, 20 分後再び 200 と上昇し, 30 分後より 50 分後まで 200 を持続, 1 時間後 220 となり, 1 時間 10 分 240~220 となり, その後急激に減少し 斃死した. 呼吸は注射前 28, 直後より 10 分後 36 内外となり, 30 分後より 40~60 程度になり, 呼吸困難の状が著明となつた. 1 時間頃より呼吸数不明, 呼吸困難益々著明となり呼吸停止を来す. 一般症状は注射中より痙攣, 騒擾, 叫声を發し, 10 分後依然本症状著明, 更に嘔吐様状を現す. 30 分後叫声は少なくなつたが, 全身痙攣は数分毎に反復し, 浅呼吸促進状を続け斃死したものである.

実験例 10. 犬, 75 mg/kg, 室温 28~29°C, 注射速度 1 cc 5 秒, 静脈内注射. 注射終了と同時に今迄急激に上昇中の脈搏, 急に減少し, 心臓停止を来す. 心搏数は 240 以上を算した. 体温は徐々に下降, 呼吸は初め緩徐深大な様相より, しだいに急速浅表となり不明となる. 呼吸と心臓の関係は明瞭でなかつた.

実験例 10 及び実験例 9 の斃死例を死後直ちに剖検し, 共通変状所見として, (1) 肺の充血, 水腫, 気管内の泡沫顯著で呼吸困難の症を認めた. (2) 肝の軽度の充血腫脹, (3) 心臓内血液残溜, 血液凝固不全を認めた. 其他実験例 9 では脳下垂体の充血, 出血, 心室内血液残溜顯著であつた. 実験例 10 では脾の軽度の腫脹, 胸腺やや肥大, 胸腔内貧血を認めた.

B 筋肉注射

実験例 11. 山羊, 2 mg/kg, 室温 21°C, 体温注射直前 39.8°, 注射 5 分後 39.7°, 20 分後 38.9, 30 分後 38.6°, 1 時間後 38.3°, 1 時間半後 38.1° で最低となり, 以後しだいに増加し, 4 時間後 39.4° と恢復した. 脈搏は注射前 170 でやや多く, 直後 240 に増加し, 30 分後 220, 1 時間後 216, 1 時間半 210, 2 時間半 180 と減少し 3 時間後より脈搏は大體旧に復した. 呼吸は注射直前 36, 直後変化なく 36, 20 分後より増加し 44, 40 分後 50 と最高を示した. 1 時間で呼吸数は旧に復した.

全身症状は直後より約 1 時間程度の嗜眠状態が現れたが局所の針刺による痛覚はむしろ亢進の感があつた. 瞳孔は直後より縮小したが 1 時間で大體旧に復した.

実験例 12. 山羊, 5 mg/kg, 室温 21.0°C, 体温は注射直前 39.4°, 直後 39.2°, 5 分後 39.2°, 15 分後 39.3° とやや上昇を示した. 20 分後より体温下降しはじめ, 25 分後 38.9°, 30 分後 38.9°, 40 分後 39.0°, 50 分後 38.8°, 1 時間後 38.7°, 1 時間 5 分 38.4°, 1 時間 15 分 38.3°, 1 時間 25 分 38.1°, 1 時間半 38.0° とこの頃最低を示した. 以後しだいに恢復に向い, 2 時間で 38.1°, 2 時間半 38.3, 3 時間 38.2°, 4 時間 38.4°, 4 時間半 38.6°, 5 時間 39.0° と殆んど旧に復した. 脈搏は注射前 164, 直後 140, 5 分後 180, 10 分後 184, 15 分後 198 と最高に達した. 20 分後より脈搏は下降しはじめ, 30 分後 162, 1 時間後 116, 1 時間 20 分 148, 1 時間半 144, 2 時間 130, 2 時間半 140, 3 時間 152, 4 時間 160, 4 時間半 180 とこの頃再び脈搏の増加を一時的に見た. 呼吸は注射前 40, 直後 60 と増加を認め, 5 分後 52, 10 分 46, 20 分 40, 30 分 30 としだいに減少し, 注射前より減少し, 40 分後より 4 時間半後までは 26~28 の間を上下し, 5 時間後になり呼吸は旧に近くなつた. 一般的に 10 分後より後肢やや不安定となり, 15 分後より横臥と起立を反復し不安症状を現す. 横臥より起立に移ろうとする時は呼吸, 脈搏が著明に増加する. 起立時不安定のため蹠歩様を呈し, 頻りに尿を排す. 軽度の倦怠感を認め, 45 分後嗜眠状態に入る. 外界刺激には比較的敏感, 消化管蠕動音やや亢進する. 2 時間半後より起立と嗜眠を交互に繰り返す, 冷暗所を求めて休息を欲する.

実験例 13. 豚, 4 mg/kg , 室温 20°C , 注射 10 分後全身的に脱力沈衰の状態を現し, 体温 (注射前 39.1°) は 0.2° 下降す. 後軀蹠踉として犬座姿勢をとる. 起立と横臥を反復し, 不安状態を示す. 体温は 30 分後 38.5° となり, 脈搏は計測できなかつたが, 注射直後やや増加し, 以後しだいに減少を続ける. 呼吸は注射直後より減少し続けている.

実験例 14. 犬, 5 mg/kg , 室温 $23\sim 24^\circ\text{C}$, 体温注射直前 39.2° , 直後 38.7° と下降し始め, 30 分後 38.6° , 1 時間後 38.2° , 1 時間 20 分 38.2° , 1 時間半 38.1° と最低に達し 3 時間後まで, この体温を持続する. 3 時間半より体温上昇し始め 4 時間後には大体旧に復した. 脈搏は注射前 120, 直後 120, 10 分後 82, 40 分後 88, 1 時間後 $72\sim 90$, 3 時間半まで, この状態が続き 4 時間後より脈搏増加

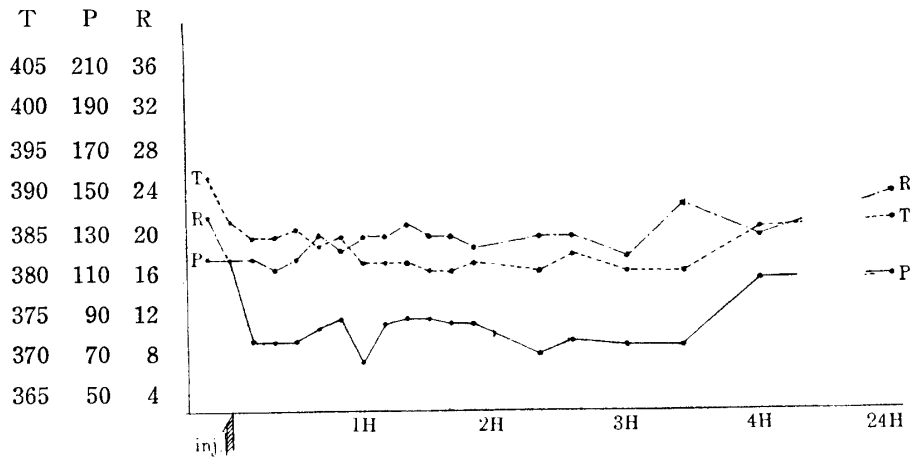


Fig. 4. Chlorpromazine Experiment No. 14.
dog (female, 10 kg.) 5 mg./kg. i.m. Inj.

し, 旧に復した. 呼吸は注射前 22, 直後 18 と直ちに減少しはじめ, 3 時間半まで 20 内外を上下し, 4 時間頃より増加し始めた. 針刺による局所痛覚はこの間殆んど変化なく, 局所麻痺の状態は認められなかつた. 注射 10 分後より不安の状態を示し, 落着かず横臥を続ける. 音響, 指圧に対しては極めて敏感である. 瞳孔は左右不同となり, 片方は縮小している. 1 時間後軽い嗜眠状態に陥り, 不自然な姿勢で伏臥する. 時々軽い興奮状態を認めたが, 4 時間半後には殆んど注射前の状態と同様になった.

実験例 15. 犬, 5 mg/kg , 室温 $26.0\sim 28.0^\circ\text{C}$. 体温は注射前 39.1° , 注射直後 39.4° と上昇し, 5 分後 39.1° と下降し, 45 分後 38.4° , 1 時間後 38.3° , 1 時間半後 37.7° と最低に達した. 3 時間後より 6 時間後まで 38.0° 内外を維持し, 7 時間後 38.7° , 8 時間後 39.1° と恢復した. 脈搏は注射前 80, 注射直後やや騒擾もあつたが 132, 5 分後 100 と増加を示した. 10 分後 88, 1 時間後 88, 1 時間半後 76, 2 時間後 80 となり, 2 時間半後より 6 時間後まで $65\sim 68$ を持続した. 7 時間後 78, 8 時間後 88 と大体旧に復した. 呼吸は注射前 32, 注射直後 40 とやや増加を見たが 5 分後 32, 10 分後 24 と減少し以後 1 時間 45 分まで 16 内外を維持し, 2~6 時間後まで 24~26 の間を上下した. 7 時間後 24.8 時間後 32 と旧に復した. 針刺による痛覚は 10 分後より比較的減少し, 1 時間後まで中等度局所麻痺の状を認めた. 一般状態は注射直後 5 分後までは軽い興奮状態を呈し, 外界刺激に敏感であつた. 10 分後より横臥姿勢をとり, 嗜眠状態に入り, 30 分後比較的深い嗜眠状態に入った. 時々異状姿勢を呈する. 1 時間半後より軽度の震戦発現し, 6 時間後迄起立, 横臥を交々繰り返していた. 7 時間後より自然起立し, 外観的に平常の状態に帰つた.

実験例 16. 犬, 20 mg/kg , 室温 $32.0\sim 34.5^\circ\text{C}$, 体温は注射前 39.2° , 注射直後 39.1° , 20 分後から

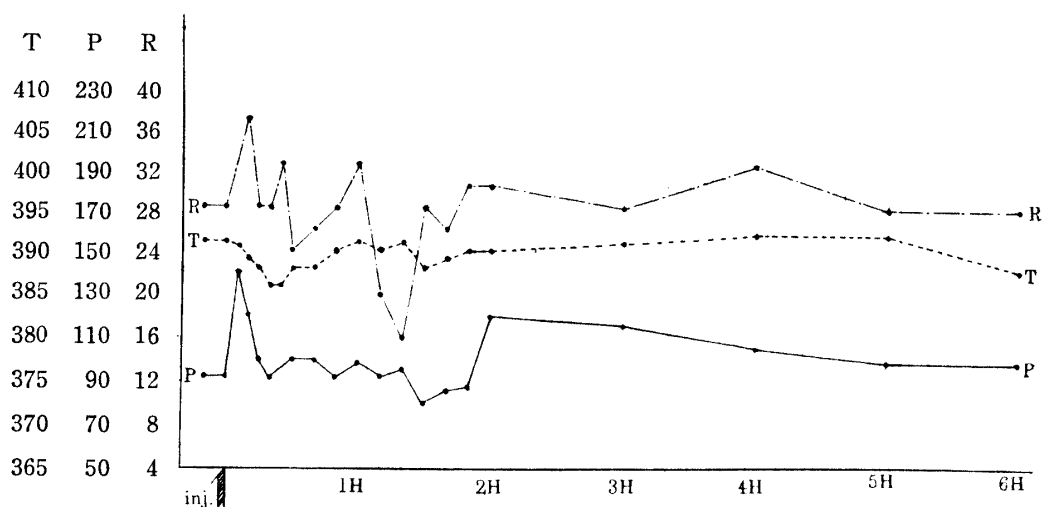


Fig. 5. Chlorpromazine Experiment No. 16
dog (female, 5kg.) 10 mg/kg. i.m. Inj.

30分後に 38.6° と最低に下降し、以後しだいに上昇し、1時間後 39.1° となり、39.1°~38.8° の間を変動しながら続いた。体温の下降は殆んど当初の 20 分から 40 分に過ぎず後は変化がなかつた。脈搏は注射前 92, 5分後 140 を示し、30分後 100 に下降、50分後 92, 1時間後 98, 1時間半後 80 と減少し、2時間で再び 120 と上昇を示した。呼吸は注射前 28, 注射 5分後 30, 10分後 36 と増加し、以後注射前と同様或はそれ以下を維持した。しかし本実験犬はやや神経質で知覚鋭敏のように思われ、僅かの外来刺激で屢々興奮騒擾したので、呼吸数の変動は大きかつた。針刺による局所痛覚は 15分後から 30分後、更に 1時間後から 1時間半後の間、嗜眠状態にある時は相当減少した。しかし一般に知覚は亢進の状を示した。10分後、後軀踏踏として不安の状を示し、15分後より屢々目を閉ぢ、嗜眠の状を現し、横臥或は不自然な伏臥姿勢をとつた。時に又犬座姿勢をとることもあつた。4時間後までは横臥が多かつたが 5時間後より起立し初めた。全経過を通じ嗜眠の状態は浅いように思われた。

実験例 17. 犬, 10 mg/kg, 室温 31.5~33.5°C. 体温注射前 39.2°C, 5分後 38.9°C, 15分後より 25分後まで 38.6° と下降し、1時間後まで 38.7° を持続した。以後 39.0° 内外を上下していた。脈搏は注射前やや多く 128, 5分後 156 とやや増加し、15分後 96 と減少し、1時間後より 1時間半後まで 100~114 と軽度の増加を示し、以後 1時間 40分後より 6時間後までは 80~90 の間を変動し、やや減少を見た。24時間後は旧に復していた。呼吸は注射前 56, 注射 5分後 80 とやや増加し、10分後 56, 15分後 46, 20分後 36 と減少し、1時間後 40, 1時間半後 32, 2時間後 16, 2時間 20分後 18 とこの頃最低の呼吸数を示した。4時間後 28, 5時間後 16, 6時間後 20 と依然呼吸数は減少のまま嗜眠状態を続けた。しかし途中で屢々何等かの原因で中断されている。24時間後には殆んど恢復した。局所麻酔は特に顕著ではなく、1時間半後針刺による知覚は僅かに減退を示した。全身症状は 10分後までは殆んど変化なく、15分後より変状を現わし起立より伏臥となり、閉目し、嗜眠に入つた。20分後横臥し、30分後不安起立、横臥を繰り返し、時々軽い興奮状態を示した。40分後より 1時間 20分後の間起立を続け、2時間後まで嗜眠の状著明、横臥脱力の状を示した。3時間後より 5時間後まで横臥を続け、時に異常姿勢を示し、興奮は全くなく、鎮静嗜眠状態を呈した。

実験例 18. 犬, 50 mg/kg, 室温 27.0~28.5°C. 体温注射前 40.2°, 5分後変化なく、10分後 39.3°, と下降し、30分後 39.4°, 40分後 39.2°, 50分後 39.0°, 1時間後 39.2°, 2時間後 38.5°, 2時間半後

38.9°, 3 時間後 39.0°, 4 時間後 38.8°, 7 時間後 39.0° と大体旧に復した。しかし特に 著明な体温降下は認めなかつた。脈搏は注射前 152, 5 分後 248 と急増し以後しだいに減少, 15 分後 232, 30 分後 208, 1 時間後 208, 1 時間半後 200, 2 時間後 128, 3 時間後 200, 5 時間後 140, 6 時間後 150 と脈搏の増数は比較的長時間続いた。呼吸は注射直後僅かに増加したが, 10 分後より減少し, 20 分後よりは注射前より減少し, この状態が 5 時間乃至 6 時間続いた。針刺による痛覚は 15 分乃至 30 分後より減少しはじめ, 50 分後局所麻酔の状著明で反応は全く消失し, この状態が 4 時間後まで持続した。全身症状は 10 分乃至 15 分後より横臥不安の状を示し, 後軀踏踏として不安定となつた。指圧など外界刺戟に対する反応は減退し 50 分後より嗜眠状態に入つた。しかしこの嗜眠状態は中断し, 時々起立を試み, 体軀動揺し不安定である。6 時間後尚この状態が持続する。20 時間後尚体軀の動揺など不安定の状態が残る。一般に嗜眠の程度は浅く, 音響などの刺戟に対しては容易に反応した。体温, 呼吸数などは比較的早期に旧に復したが, 全身の生理的状态に対して 24 時間或はそれ以上の間影響は消失しなかつたように考えられる。

IV 考 察

(1) 致死量については, 実験動物に関して COURVOISIER⁽⁵⁾⁽²³⁾により LD 50 の測定がなされており, 静脈注射でマウス 50 mg/kg, 家兎 15 mg/kg, ラツテ 25 mg/kg とされている。しかし各家畜については明らかな致死量の測定されたものは少いようである。動物の種類, 各個体差により相当の開きがあり又単に実験動物の成績で類推する事は困難である。これ迄諸報告⁽²⁶⁾⁽²⁴⁾⁽²³⁾⁽²⁵⁾からも家畜の中で, 一般に小動物に比し, 大動物の方が感受性に富むように考えられる。犬において静注の場合 ESTRADA⁽¹⁷⁾などは 25 mg/kg を投与するも斃死しないと云い, R. FRITSCH⁽¹²⁾も筋注で 24 mg/kg を用いた例を報告しているが致死量は明らかでない。われわれは 75 mg/kg の静注で 1 頭, 50 mg/kg の静注で 1 頭の斃死例を見た。しかし 50 mg/kg の筋注では斃死していない。尚致死量に関しては, (a) 注射速度は大きな影響があるように思われた。即ち 1 cc 5~10 秒の速度で 75 mg/kg の静注例では注射終了と同時に斃死しており, 1 cc 10 秒の速度で 50 mg/kg の静注では 1 時間 10 分の後に斃死しているが, 1 cc 30 秒以上或は点滴注入は死期を遅らせるか, 或は死を免れる事を予想させた。(b) 温度の影響については, 実川, 渋谷等⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾も既に言及している。即ち同量を用いた場合も外界の気温の差異により, その表わす症状に著しい差がある事はわれわれの実験にも明らかであり, 従つて当然致死量も温度により大きな差があることが知られる。即ち致死量も比較的冷涼な 20°C 内外の場合 50 mg/kg の筋注は殆んど斃死などに対する考慮の要はなかつたが, 夏期 30°C 内外の際 50 mg/kg の静注では前述のように斃死した例があつた。将来臨床使用に際しても室温の影響には深甚な注意を払うべきであらう。大動物, 特に牛馬はわれわれ経験例が少いが LUNDVALL⁽²⁰⁾などのように 0.1 mg/kg 静注或は 0.2~0.3 mg/kg 静注で, 比較的高度の麻酔鎮静の状態を呈するとしているが, われわれは 1 mg/kg の静注で, 割に短時間ではあつたが中等度の麻酔状態, 脱力横臥の状態を認めた。又山羊等は犬に比して敏感のよりに思われた。

(2) 呼吸に関しては LABORIT, その他は治療量において呼吸系を刺戟するといつている⁽¹⁾⁽⁵⁾。しかし一般に呼吸は注射直後より, その数を減少し, 深くなり呼吸抑制を見るとされている⁽⁶⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾。われわれも Chl. を使用し, 投与直後より, 何れも呼吸数の減少を認め, 注射保定, その他の外部刺戟による呼吸の変動を除外して考按しても一般に投与後或一定の時間比較的安定した呼吸の抑制状態が持続した。われわれは犬では 0.5~1.0 mg/kg の少量の場合でも, 特に呼吸促進を認めず, 又比較的大量を用いた場合, 直後から直ちに減少を認めた。只致死量とも考えられる極端な大量の

場合、呼吸数の増加をみたが、騒擾、痙攣、呼吸困難、その他の随伴症状によるものか、何らかの本態的な薬効によるものか、明らかでない。循環系に関しては従来諸知見が多いが COURVOISIER⁽²⁷⁾は麻醉犬で 0.5 mg/kg までは心搏数に全然影響がないが $1 \sim 5 \text{ mg/kg}$ では脈搏の促進されるのを見たという。実川⁽²⁷⁾は特に室温の影響が大であるとし、マウスで 30°C 以上では心搏数の増加があるが、 25°C 前後では脈搏の増加が少いと述べている。一般に脈搏数は注射(筋注)直後一過性に増加することが認められている⁽³²⁾⁽³⁴⁾。われわれの実験では静注においては、注射中から直後にかけて急激な一過性の脈搏増加を認め、筋注の際はやや静注の場合より遅れ時に $5 \sim 10$ 分後に脈搏数の増加を来すのを認めた。体温については Chl. の最も特色と考えられる点で従来本薬により変温性⁽²⁹⁾⁽³¹⁾⁽³³⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ (Poikilothermie) となり、環境により顕著な体温下降を示すとされ、小林⁽³⁵⁾は大動物(?)で小量では著変がないが、特にマウスなどの小動物では著明な体温下降を示すといっている。われわれの成績でも Chl. の単独使用では量的な関係のみに関らず、その下降作用は特に著しくなく、自然放置のまま、最高 1.6° の降下を見たに過ぎない。特に室温の上下がより大きな影響を持ち、室温の高い場合は Chl. の量に拘らず、体温下降は少ないが、室温が低い時は体温の降下は顕著であるように考えられた。

(3) Chl. の鎮静、鎮痛作用は中枢作用の一として、周知の事実⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾⁽³¹⁾⁽³⁸⁾ であるが比較的特異の鎮静作用を持⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾⁽³⁵⁾ ³⁹⁽⁴⁰⁾ つものとしてされている。われわれの単独使用の成績では個体差、室温、薬用量がこれに種々な程度に影響を持つと考えられ、その作用の本質は特に複雑な様相を示すことを予想させた。犬においては $2 \sim 10 \text{ mg/kg}$ の際には屢々外観的に鎮静と軽度興奮の両作用の混合状態を認めた。大量投与時一般に著明な鎮静、鎮痛作用を認めたが、この際にも短時間の興奮状態を認めた例があつた。元来 Chl. は他の麻醉薬乃至鎮静薬の併用により著明な協同作用を示し、麻醉作用、鎮痛作用を増強させることを本態とする⁽¹⁾⁽⁴⁾ とされている。局所麻醉作用は円谷⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾ などにより単独で既に強力な事が認められているが、全身麻醉作用はわれわれの成績からも単独より協同作用により、種々利用価値が大きいように思われた。即ちわれわれは単独使用でも小手術を遂行し得るような中等度乃至高度の麻醉状態を得た例もあつたが、その効果は極めて区々で確実なものとは認め難かつた。犬で 2 mg/kg 或は 5 mg/kg の使用は時に局所知覚麻醉、嗜眠状態、鎮静を得たものもあつたが、時に却つて興奮を呈し、局所痛覚などは亢進を認めたものもあつた。しかしこの際も温度の影響が大きいと考えられ、夏期 $28 \sim 33^\circ\text{C}$ の際には単独使用で屢々非常に深度の全身麻醉状態に入つたものがあつた。思うに Chl. の単独使用で深麻醉を得ようとする事は一考を要すべき事で、前麻醉、合併麻醉或は強化麻醉等の方面に検討を加えるべきであらう。

(4) 従来 Chl. は臨床使用上副作用の少い事が一つの特色とされたものであつたが、近時漸くその使用の増加と共に、その副作用が考慮されるに至つた。これに関し、塩沢⁽⁴³⁾、工藤⁽⁴⁴⁾などの詳細な報告があるが、一般にその副作用も本来の薬理作用に基くものと⁽²⁷⁾され、使用上の注意を喚起すべき点である。即ち単独使用により表わされる諸性質は副作用の考究に際し、先づ一応検討を要すべきであらう。投与方法の静注、筋注による効果の差異はわれわれの成績では、未だ十分な結論を得難いが、効果発現の遅速の差は、一般薬同様明らかであつた⁽⁴⁵⁾。しかし副作用毒性利用効果等多くの事項に関しては、今後の研究に俟ちたい。臨床所見中、血液所見、生化学的所見に関しては別に報告したい。

V 総 括

われわれは代表的薬物冬眠剤である Chl. を家畜において単独投与し、その現わす臨床所見につい

て観察した。実験動物としては主として犬を使用し、体温、脈搏、呼吸を中心として、投与後の時間的経過に伴う変動を観察し、併せて特有の鎮静、麻酔、嗜眠等の状態について観察した。われわれの成績も従来の諸家の成績とおおむね同様な所見を得た。

(1) 室温乃至環境の温度は Chl. の作用をみる上に絶体欠く事の出来ない要素であり、温度の規正なく、その作用に言及することは不適當と思われる。

(2) 家畜種別の抵抗性の差は、個体差と共に可成り大きい。犬で 50mg/kg の筋注までは安全であるが、 50mg/kg 以上の静注は危険である。牛馬等の大動物は犬、猫等の小動物に比し感受性が高いと思われる。

(3) 本薬の単独使用により鎮静、麻酔、の効果を期待することは本旨でなく Cocktail lytique, 前麻酔、或は合併麻酔などとしてその効果を期待することが有望と思われる。時に興奮作用を観たが、その本態の不明と共に、今後これらの点に関しても追試、検討を続けたい。以上われわれは極めて少数例で、未だその結論には達し難いが一応これまでの成績を取纏め、今後検討の資に供したい。

本実験に関し、御指導並びに御援助を戴いた東大久保教授、本学西山教授に深く感謝の意を表します。尚実験実施に際し絶大な労を惜しまれなかつた教室学生諸君及び安留弘君に感謝致します。

文 献

- (1) H. LABORIT et P. HUGUENARD : *Pratique de L' Hibernothérapie en Chirurgie et en Medecine*, (1955) (内藺耕二訳著).
- (2) H. LABORIT : *Réaction Organique à l' Agression et Shoc*. Masson Ed. 1952年 (山口与一訳著).
- (3) 山口与一 : 最新医学, **10** (2), 158~168 (1955).
- (4) 清水健太郎外 : 最新医学, **10** (8), 187~200 (1955).
- (5) J. W. DUNDEE : *Brit. J. Anaes.*, **26** (5), 357~397 (1954).
- (6) 桑原悟外 : 麻酔, **4** (3), 227~241 (1955)
- (7) 実川佐太郎外 : 最新医学, **10** (8), 176~186 (1955).
- (8) M. GRADES : *Vet. Med.*, **51** (12), 587~588 (1956).
- (9) R. F. BORGMAN : *Vet. Med.*, **12** (3), 132~134 (1957).
- (10) R. A. HUEBER : *Vet. Med.*, **11** (10), 488~490 (1956).
- (11) J. H. GRAVES : *Vet. Med.*, **12** (4), 185~187 (1957).
- (12) R. FRITSCH : *Berl-Munch. T. W.*, **68** (3), 33~36 (1955).
- (13) J. O. KNOWLES : *J. A. V. M. A.*, **130** (1), 10~11 (1957).
- (14) B. M. Q. WEAVER : *Vet. Rec.* **68**, 347~350 (1956).
- (15) Abstract : *J. A. V. M. A.*, **128**, (6), 294 (1956).
- (16) BRASS, W. : *DEUTS. T. W.* **62**, 168~175 (1955).
- (17) E. ESTRADA : *J. A. V. M. A.*, **128** (6), 292~294 (1956).
- (18) 永田良胤 : 日獣師会誌, **9** (10), 483~485 (1956).
- (19) 戸村太一 : 日獣師会誌, **9** (5), 229 (1956).
- (20) 山村秀夫 : 臨床麻酔学,
- (21) ETSTEN, B. & HIMWICK, H. E. : *Anesthesiol.*, **7**, 536~548 (1946).
- (22) 幡谷正明外 : 日獣師会誌 **5** (5), 210~215 (1952).

- (23) 塩野義製薬 : *Wintermin* 文献集.
- (24) abstract : J. A., V. M. A., **128** (6), 294 (1956).
- (25) MARTIN, J. E. *et al.* : *Amer. J. Vet. Res.*, **17** (18), 678~686 (1956).
- (26) R. L. LUNDVALL *et al.* : J. A. V. M. A., **131** (2), 86~87 (1957).
- (27) 実川佐太郎 : 最新医学 **12** (7), 1513~1527 (1957).
- (28) 渋谷喜守雄 : 最新医学 **10** (11), 97~107 (1955).
- (29) 小林隆外 : 最新医学, **11** (4), 140~151 (1956).
- (30) 城戸良之助外 : 日本薬理誌, **51** (1), 26 (1955).
- (31) 植草 実 : 臨床外科, **10** (10), 22~33 (1955).
- (32) 綿貫 喆 : 診療, **9** (1), 15~21, (1956).
- (33) 堺 哲郎 : 最新医学, **10** (7), 10~17 (1955).
- (34) 冬眠部会記事 : 麻醉, **5** (1), 164~167 (1956).
- (35) 小林龍男 : 最新医学, **11** (2), 181~189 (1956).
- (36) 福島重太郎 : 日本薬理誌, **51** (2), 83 (1955).
- (37) 石井義郎 : 最新医学, **10** (9), 235~240 (1955).
- (38) 小林竜男 : 診療, **9** (1), 10~15 (1956).
- (39) 小野田一男 : 最新医学, **10** (12), 103~106 (1955).
- (40) 睦川容亮 : 臨床外科, **11** (3), 106~108 (1956).
- (41) 円谷福男 : 麻醉, **5** (3), 303~310 (1956).
- (42) 円谷福男 : 日本薬理誌, **52** 1 (1955).
- (43) 塩沢茂 : 麻醉, **6** (4), 279~288 (1957).
- (44) 工藤義雄 : 診療, **9** (1), 57~61 (1956).
- (45) 貝田勝美 : 最新医学, **11** (3), 73~75 (1956).

R é s u m é

Chlorpromazine, one of the representative pharmacological hibernation drugs, has been used in the present experiments in domestic animals especially in dogs.

We have observed the clinical symptoms, especially the temperature, pulse and respiration of the dog after a single use of this drug by the intravenous or intramuscular injection. The results of our experiments are summarized as follows :

1) In general, temperature lowers immediately after injection, and the grade of abatement of the temperature is remarkably influenced by the room temperature. Pulse increases temporarily after injection and is followed by the depressed condition for a few hours. Respiration is generally depressed regardless of the administered dose.

2) The sedative, tranquilizing and narcotic effects have been recognized by many reporters. But these effects are not observed satisfactorily in our single use of this drug.

So we believe that this drug is desirable to be used as a combination or potentiated anesthesia.

3) Lethal dose is not yet shown but we suppose that it may be influenced by the kind of animals, individual variation and the room temperature.