

自律神経遮断の過敏性現象に及ぼす 影響に関する研究

第 1 編

薬物による自律神経遮断の全身過敏症に 及ぼす影響について

(本論文要旨は第5回及び第6回日本アレルギー学会に発表した)

岡山大学医学部第1(陣内)外科教室(指導 陣内教授)

河 田 幸 一

〔昭和33年2月14日受稿〕

第1章 緒言ならびに文献

今日一般に認められている過敏性現象の発症機序についての基本的知見は、抗原抗体反応を基調として(第1相)、その結果 Histamin, Acetylcholin らの化学的有効物質が遊離し(第2相)、臓器あるいは組織において自律神経の介在を背景として発現する(第3相)、この3点に要約することができる。

そしてこの過敏性現象の発症は種々の侵襲によつて影響せられることが多くの研究により知られているが、それはそうした侵襲が前記の発症機序のいずれかの過程に介入して役割を演ずるためであることはいうまでもない。

いま過敏性現象に及ぼす種々の薬物の影響を前記の発症機序に基いて文献を蒐集するならば、次の如くである。

1. 抗原抗体反応に直接介入してその反応を抑制するとの考え。

1907年に Besredka¹⁾ は Aether, Chloroform, Urethan らの全身麻酔剤が海狸の全身過敏症を著明に抑制することを報告して、これらの薬物が示す抑制機転を抗原と抗体との結合を阻害するためであろうと推論した。杉本²⁾、宇野³⁾、大平⁴⁾らは麻酔剤を直接沈降素血清に加えるとき、沈降素価が低減することを認めてこれを麻酔剤の過敏症抑制機転と主張した。しかしこれらの実験では血清に加えられた麻酔剤の量に関する判然とした考察がなされておらず、教室の前田⁵⁾は全身麻酔剤 Ouropan-Soda に

ついて家兎の全身過敏症の抑制作用を認めるとともに、通常の使用量によつては抗原あるいは抗体は直接、間接に影響を蒙むらないものであることを実験によつて明らかにしたのである。

抗 Histamin 剤の過敏症抑制機転に関してはなお不明の点が多い。Halpern⁶⁾らは抗 Histamin 剤の前処置をすることによつて Prausnitz-Küstner 反応が遅延し、ならびに抗 Histamin 剤の前処置によつて全身過敏症の発症が抑制されるとともに、血中抗体価の低下が阻止される事実などから、この抗 Histamin 剤の抑制機転は抗原抗体反応そのものを阻害することを主張している。しかし中村⁷⁾は年余の研究により抗 Histamin 剤に抗過敏性作用を認めるが、これは抗原抗体反応に直接作用するものではないと述べている。

2. 抗原抗体反応の結果生ずる化学的有効物質に拮抗するとの考え。

全身麻酔剤の過敏症抑制作用を認めるとともに、その作用機転をこれに求めるものに Farmer⁸⁾、Elkeles⁹⁾らがある。また前田⁵⁾は Ouropan-Soda の Histamin-, および Acetylcholin-Shock について実験した結果、Histamin による血圧の変動は麻酔によりなんらの影響を蒙むらないけれども、Acetylcholin によつておこる血圧の下降は著明に低減されることを認めて Acetylcholin への抑制作用に基くことを主張した。

局所麻酔剤 Procain の抗過敏性作用については最近とくに注目されるところであるが、Laborit¹⁰⁾

によればこれは局所麻酔作用、神経節遮断作用に加えて抗 Histamin, 抗 Acetylcholin 作用に基くとされている。

一方、抗 Histamin 剤はもともと化学的有効物質 Histamin に拮抗するということであつたが、最近果してその効果が抗 Histamin 作用自体に基くものであるかどうかは頗る疑問とされるにいたつた。すなわち、Danielopolu¹¹⁾, Doerr¹²⁾, 中村¹³⁾らによる Acetylcholin 学説の発展とともに、抗 Histamin 剤は抗 Acetylcholin 作用をもつていることが検討されて、とくに中村は抗過敏性作用は抗 Histamin 作用の強さには比例せず、むしろ抗 Acetylcholin 作用の強さに関聯を示すとさえ主張している。Promethazine については Halpern¹⁴⁾ は強力な抗 Histamin, 抗 Acetylcholin 作用を認めるとともに、抗過敏性作用は抗 Histamin 剤中もつともすぐれていると報告している。

3. 過敏性現象の背景をなす神経性要素に拮抗するとの考え。

過敏性現象を完成させる因子として Gremels¹⁵⁾, Heim¹⁶⁾, Hoff¹⁷⁾, Danielopolu¹¹⁾, Kuntz¹⁸⁾, 中村¹³⁾, 三沢¹⁹⁾, 滝野²⁰⁾らは自律神経の機能が重要な役割を果していることに注目した。

全身麻酔剤の抑制機能をこの範疇に属せしめようとするものに Rich²¹⁾, Belin²²⁾, Achard & Flandin²³⁾ Cesaris-Demmel²⁴⁾ らがあり、かれらは麻酔が神経系の感受性を軽減せしめるためであると述べ、Resenau & Anderson²⁵⁾, Biedle & Kraus²⁶⁾, Anderson & Schultz²⁷⁾ とも麻酔が中枢神経及び気管枝筋に作用して、その興奮性を減少するために過敏症の抑制がおけると主張している。

局所麻酔剤 Procain の抗過敏性作用については最近 Hirsch, Muschaweck & Rademacher²⁸⁾, Hans & Kreuziger²⁹⁾ らは局所麻酔剤が Benzold-Jarisch 反射を阻止することを確かめ、抗 Histamin, 抗 Acetylcholin 作用によるためというより、むしろ Procain の特性としての局所麻酔作用、神経節遮断作用からの神経性効果を重視している。

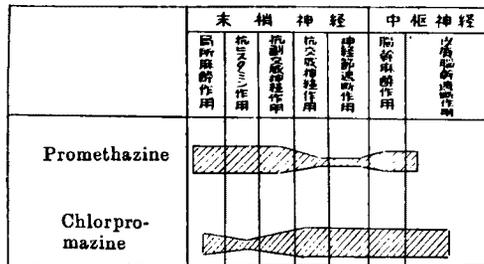
なお抗 Histamin 剤においてもその種類により多少の相違はあるが中枢性、末梢性麻酔作用があり、それは古くは麻酔の副作用として認められたものであつた。中村⁷⁾は麻酔剤と抗 Histamin 剤との間には化学構造上からも基本骨格に一連の相似性があると述べている。また Promethazine, Chlorpromazine の薬理作用を表示するならば第1表、第1

第1表 薬理作用の比較

作用の程度 ● ◎ ○ 強度 中等度 軽度	Promethazine	Chlorpromazine
	局所麻酔作用	●
抗ヒスタミン作用	●	○
抗副交感神経作用	◎	○
抗交感神経作用	○	●
抗癢癢作用	◎	●
体温低下作用	○	●
代謝抑制作用	○	◎
鎮痛作用	○	◎
血圧低下作用	○	◎
血圧安定作用	◎	◎

(Mieschtz)

第1図 薬理作用の比較



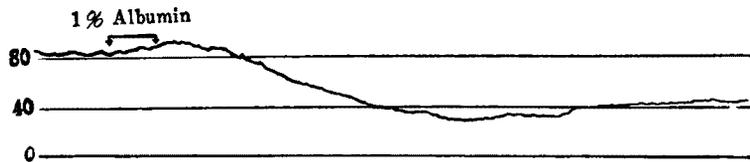
(Horatz)

図の如くで(Mieschtz³⁰⁾, Horatz³¹⁾), Promethazine は中枢神経遮断、副交感神経遮断及び局所麻酔作用にすぐれており、Chlorpromazine は中枢神経遮断、交感神経遮断及び神経節遮断作用にすぐれている。しかしこれらの薬物が過敏症に及ぼす影響に関する報告は、最近極めて著しい抑制効果を認めるという Bohnstedt & Lanz³²⁾, 中山³³⁾, 陸川³⁴⁾らの文献を散見するにすぎない。

譲つて教室の前田らは麻酔剤のもつ抗過敏性作用は浅麻酔においてはほとんど現われず、麻酔の深度が深まり第2期、第3期にいたるに及んで急速に完全なる抑制効果が出現してくることを認めており、やはり教室の北山³⁵⁾, 赤松³⁶⁾, 田淵³⁷⁾, 佐藤³⁸⁾らは臨床にも、また病理学的にも過敏性現象に極めて類似している不適合輸血の際におこる溶血性副作用(血圧降下)に対しても、麻酔剤はやはり同様な結果を示すことを認めている。そしてその際麻酔の深度を僅かに浅くすることにより、血圧降下に対する抑制効果は加速度的に弱まってくるもので、完全な

プロ カ イ ン 群	16	2500	16	250	0.8	80	56	24	生
	17	2200	16	250	0.7	84	52	32	"
	18	2800	16	250	0.9	82	42	40	"
	19	2500	16	250	0.8	80	52	28	"
	20	2500	16	500	0.4	92	76	16	"
	平均							28	
プロ メ タ チ ン 群	21	2800	16	500	0.4	94	90	4	生
	22	2400	16	500	0.4	80	76	4	"
	23	2500	32	250	0.8	100	94	6	"
	24	2500	16	250	0.8	98	96	2	"
	25	2600	16	250	0.8	82	82	0	"
	平均							3	
ク ロ ン 群 プ ロ マ	26	2500	16	250	0.8	78	78	0	生
	27	2500	32	100	1.8	76	76	0	"
	28	2700	32	250	0.8	68	64	4	"
	29	2400	16	250	0.7	80	78	2	"
	30	3000	16	250	0.9	80	80	0	"
	平均							1	

第 2 図 a. 対照例

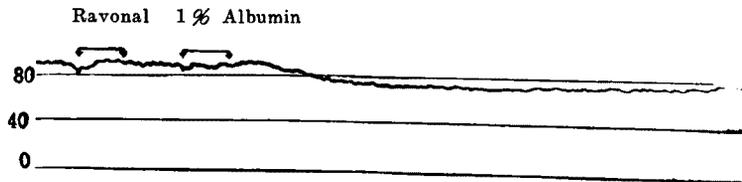


照群 5 例では血圧下降度はすべて 52~64 mm/Hg で、血圧曲線は急峻なる下降を示し、平均血圧下降度は 58 mm/Hg である。

2) Ravonal 浅麻酔群：1% Ravonal をもつて

浅麻酔状態において抗原を注射した 5 例では、第 2 表及び第 2 図 b の如く、血圧下降度は 26~46mm/Hg で、血圧曲線は対照よりは緩徐な下降を示し、平均血圧下降は 33 mm/Hg である。

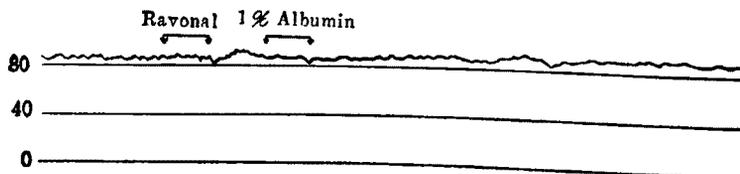
b. Ravonal 浅麻酔例



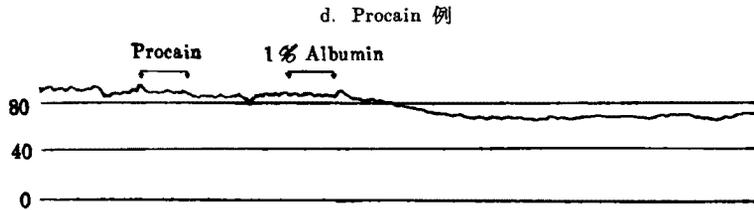
3) Ravonal 深麻酔群：1% Ravonal をもつて深麻酔状態において抗原を注射した 5 例では、第 2 表及び第 2 図 c の如く、血圧下降度は 0~8 mm/Hg

で、血圧曲線はほとんど下降を示さず、平均血圧下降は 4 mm/Hg である。

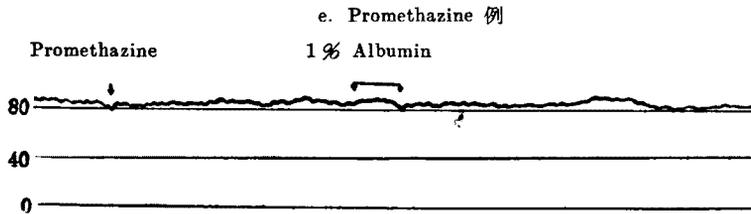
c. Ravonal 深麻酔例



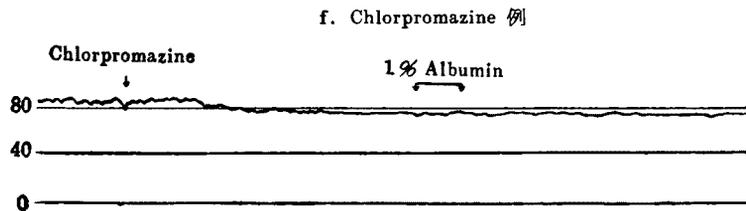
4) Procain 群: Procain を当証 10 mg 注射した 5 例では、第 2 表及び第 2 図 d の如く、血圧下降度は 16~40 mm/Hg で、血圧曲線は対照よりは明かに緩徐な下降を示し、平均血圧下降は 28 mm/Hg である。



5) Promethazine 群: Promethazine の当証 3 mg を注射した 5 例では、第 2 表及び第 2 図 e の如く、血圧下降度は 0~6 mm/Hg で、血圧曲線はほとんど下降を示さず、平均血圧下降は 3 mm/Hg である。



6) Chlorpromazine 群: Chlorpromazine の当証 3 mg を注射した 5 例では、第 2 表及び第 2 図 f の如く、血圧下降度は 0~4 mm/Hg で、血圧曲線はほとんど下降を示さず、平均血圧下降は 1 mm/Hg である。



第 4 章 総括ならびに考按

本編においては抗過敏性作用のあるといわれる Ravonal, Procain, Promethazine, Chlorpromazine をもちいて、家兎の全身過敏症の際にみられる血圧下降に対する影響を調べ、次の如き結果をえた。

まず Ravonal においては深麻酔の間に誘発注射をおこなえば過敏性血圧下降はまったく認められず著明な抑制作用を現わし、麻酔深度の浅い時期においては、その抑制効果は加速度的に減少して軽度となる。すなわち、この抑制作用は麻酔の深度に関係し、深麻酔と浅麻酔の間には著明な抑制効果の差が現われてくるのである。かくの如く麻酔の深度を僅かに浅くすることによって、血圧下降に対する抑制効果は加速度的に弱まり、それに反して完全な深麻酔において脳幹視床下部に麻酔が波及するとき飛躍

的な抑制作用を現わすことは、麻酔剤の有する本来の中樞麻酔作用となんらかの関係があるのではないかと推測せしむるものである。

Procain でも抑制効果は認められるが、その程度は Ravonal 深麻酔群と比較して甚だ軽度であり、Ravonal 浅麻酔群と同程度のものであつた。

次に Promethazine, Chlorpromazine においては全例ともに過敏性血圧下降はほとんど認められず、Ravonal 深麻酔群と同様著明な抑制効果を示した。Chlorpromazine においては薬物の投与により正常血圧は 2~3 分後には一定の下降値におちつき(当証 3 mg の投与により 8~14 mm/Hg の血圧下降を示した)、拡張期と収縮期との圧の差も減少して安定した値を示し、その間における過敏性血圧下降をよく抑制するとともに、外来刺激による血圧の変動もまったく認められなかつた。Anergen が Pheno-

thiazine 誘導体以外の他の抗 Histamin 剤に比してすぐれた抗過敏性作用を有することは、すでに Markiel³⁹⁾, Bernstein & Hargis⁴⁰⁾, 中村⁴¹⁾, 北山³⁵⁾らによつて認められているが、この Anergén と同じ Phenothiazine 誘導体である Promethazine の抗過敏性作用については Halpern⁴⁴⁾も今まで知られているすべての抗 Histamin 剤のうちでもつとも強力なものであると述べている。そしてその抗 Histamin 作用は Anergén に 4 倍し、抗 Acetylcholin 作用においてもすぐれているのであるが、加うるに他の抗 Histamin 剤に比較して、神経系に対するはるかに強力な麻酔作用を有する点がこのような著明な抗過敏性作用を呈するに役立つものと考えられる。

また Phenothiazine 誘導体でありながら、薬理作用を一覧してみてもわかるように、抗 Histamin, 抗 Acetylcholin 作用のもつとも弱いといわれる Chlorpromazine において、過敏性血圧下降の抑制効果の著しく強いことを認めたのである。この Chlorpromazine は強力な中枢性麻酔作用ならびに末梢性自律神経遮断作用をもつていることは衆知のことであり、また Wase⁴²⁾ らの S³⁵ をもちいての実験によると視床下部にもつとも多く分布しているのであつて、前記 Ravonal が視床下部にまで作用の及ぶにいたつて始めて著明な抑制効果を示すことと併せ考えるならば、Phenothiazine 誘導体のすぐれた抗全身過敏性作用機序は抗 Histamin, 抗 Acetylcholin 作用によるよりも、むしろそれがもつている神経系への作用に、より多くの因子を求めることができると考えられるのである。

以上要するに多くの抗 Allergie 剤といわれるものが強弱の差はあつても、それぞれに神経麻酔作用を兼ね備えているということは、本来の麻酔あるい

は自律神経機能の遮断効果が、Allergie の発現に対して生体を有利に導く事実と相俟つて、Ravonal, Promethazine, Chlorpromazine らの抗全身過敏性作用のうち自律神経中枢への麻酔作用を除外することはできないと考えるのである。

第 5 章 結 論

私は Ravonal, Procaïn, Promethazine, Chlorpromazine の家兎の全身過敏症に及ぼす影響について実験し、次の結論をえた。

1) Ravonal は全身過敏症に対して抑制作用を有し、その作用は麻酔の深度に関係し、浅麻酔期においては極めて軽度であるが、深麻酔期においては著明な抑制効果を示し、麻酔の深度により著しい抑制効果の差が認められる。

2) 麻酔作用が視床下領域に波及するにいたり急に著しい抑制効果を示すことは、その作用機序が自律神経中枢の麻酔作用に基因していると推測される。

3) Procaïn には抑制作用は認められるが、その効果は軽度である。

4) Promethazine, Chlorpromazine にはともに著明な抑制作用が認められる。

5) これら Phenothiazine 誘導体のもつているすぐれた抗全身過敏性作用は、抗 Histamin, 抗 Acetylcholin 作用によるよりも、むしろ自律神経系への中枢性麻酔作用により多くの因子をもつているものと考えられる。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師陣内教授ならびに田中助教授に厚く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Besredka: *Ann. de l'Institut. Pasteur.*, **21**, 950, 1907.
- 2) 杉本 岡山医学会雑誌, **41**, 2562, 1929, **42**, 2241, 1930.
- 3) 宇野・成医会雑誌, **55**, 1104, 1936.
- 4) 大平: 日本医事週報, **2080**, 9, 1936.
- 5) 前田: 岡山医学会雑誌, **64**, 217, 1952.
- 6) Halpern: *La Allergologica*, **1**, 3, 1948.
- 7) 中村: 抗ヒスタミン剤とアレルギー, 医学書院, 昭26.
- 8) Farmer: *J. Immunol.*, **32**, 195, 1935.
- 9) Elkeles: *Zeit. Immunität.*, **54**, 471, 1927.
- 10) Laborit: *Réaction Organique L'Aggression et Choc*. 1955.
- 11) Danielopolu: *Klin. Wochenschr.*, **22**, 740, 1943.
Danielopolu: *Acto. Med. Scandin.*, **126**, 595, 1947.
- 12) Doerr: *Die Anaphylaxie*, Springer-Verlag, Wien, 1950.

- 13) 中村: *Allergie and Anaphylaxes*, Maruzen, 1954.
- 14) Halpern: *J. Allergy*, **68**, 263, 1947.
- 15) Gremels: *Dtsche med. Wschr.*, **67**, 16, 417, 1941.
- 16) Heim: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.*, **196**, 51, 1940.
- 17) Hoff: *Dtsche med. Wschr.*, **67**, 16, 417, 1941.
- 18) Kuntz: *Internat. Arch. Allergy and Appl. Immunol.*, **1**, 2, 77, 1950.
- 19) 三沢: *アレルギー*, **3**, 1, 1954.
- 20) 滝野: *アレルギー*, **3**, 13, 1954.
- 21) Richt: *An. Pasteur*, **21**, 950, 1907.
- 22) Belin: Quoted by Kolle Wasserman, *Handb. d. path. Mikr.*, **2**, 1077.
- 23) Achard & Flandin: Quoted by *Keio Med.*, **10**, 459, 1930.
- 24) Cesaris-Demmel: Quoted by *Kdio Med.*, **10**, 459, 1930.
- 25) Rosenau & Anderson: *Harvery Lecture*, **4**, 117, 1910.
- 26) Biedle & Kraus: *Z. f. Immun.*, **4**, 115, 1910.
- 27) Anderson & Schultz: Quoted by Kolle Wasserman, *Handb. d. path. Mikr.*, **2**, 1079.
- 28) Hirsch, Muschaweck & Rademacher: *Arzneimittelforschung*, **4**, 3, 194, 1954.
- 29) Kreuziger, Asteroth & Lammers: *Ztschr. Ges. Exp. Med.*, **120**, 667, 1953.
- 30) Mieschitz: *Angeu. Chem.*, **66**, 363, 1954.
- 31) Horatz: *Münc. Med. Wschr.*, **96**, 426, 1954.
- 32) Bohnenstedt & Lanz: *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, **227**, 448, 1956.
- 33) 中山: *アレルギー*, **5**, 275, 1956.
- 34) 陸川: *The modern therapy*, **93**, 1, 31.
- 35) 北山: *岡山医学会雑誌*, **65**, 9, 1487, 1953.
- 36) 赤松: *岡山医学会雑誌*, **68**, 6, 676, 1956.
- 37) 田淵: *岡山医学会雑誌*, **69**, 5, 1165, 昭32.
- 38) 佐藤: 未発表.
- 39) Markiel, *The antihistamines*.
- 40) Bernstein & Hargis: *Jour. Pharmacol & Exper. Therap. inpress*.
- 41) 中村: *生体の科学*, **1**, 121, 1949.
- 42) Wase, Christensen & Polley: *Arch. Neurol. Psychiat.*, **75**, 54, 1956.

The influence of the blocking of autonomic nerves upon the anaphylactic phenomenon.

Part 1.

The influences of the blocking of autonomic nerves by medicines upon the general anaphylaxy.

By

Koichi Kawata

Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. D. Jinnai)

The influences of Ravonal, Procaine, Promethazine and Chlorpromazine upon the general anaphylaxy on rabbits were investigated.

1. Ravonal showed the definite inhibitory reaction upon the general anaphylaxy, which depended upon the depth of anesthesia. It did not show any marked effect in light anesthesia, while, in deep, it showed the prominent inhibitory effect. That is, the inhibitory effects varried markedly with the depth of the anesthesia.

2. As soon as the anesthetic effects reached to hypothalamus, the marked inhibitory

effects were shown. This is considered to be caused by the mechanism based on the anesthetic effect on the autonomic nerve center.

3. Although Procaine showed an inhibitory reaction, the effects were slight.

4. Either Promethazine or Chlorpromazine showed the strong inhibitory reaction.

5. The excellent inhibitory effects of these phenothiazine derivatives upon the general anapylaxy are regarded to have much factors on central anesthetic reactions against the autonomic nerve system than their reactions against antihistamine and antiacetylcholine effects.
