

呼吸刺激剤に関する實驗的，臨床的研究

Experimental and Clinical Studies on Respiration stimulating Drugs

東京逓信病院産婦人科(部長 安井修平博士)

下 平 和 夫 Kazuo SHIMODAIRA

内容目次

緒 言

- 第1章 呼吸刺激剤の種類
- 第2章 最小致死量
- 第3章 呼吸中枢及び呼吸運動の分解
- 第4章 實驗方法
- 第5章 Ravonal 麻酔下の呼吸
- 第6章 Atmurin 使用後の呼吸
- 第7章 他種呼吸刺激剤の效力
- 第8章 Ravonal 麻酔と呼吸抑制
- 第9章 Atmurin, Ravonal の混合静注
- 第10章 血圧，脈搏に及ぼす影響
- 第11章 心電圖に及ぼす影響
- 第12章 肝臓及び腎臓機能に及ぼす影響
- 第13章 副作用
- 第14章 總括及び結論

緒 言

呼吸は人體に於ける生存の第一條件にして，これが停止は直に死の危機に直面する。依つて古來多くの呼吸刺激剤が作製され使用されて來た。最近フランスに於て

N—N'—Dibutyl—N—N'—Dicarboxy—

Morphoide—Ethylendiamine

なる新呼吸刺激剤が發表され，我國にも輸入され，Théraptique として日本衛材から發賣された。更に田邊製藥に於ても同一物質を Atmurin として發賣するに至つた。

以上の新呼吸刺激剤が如何なる特性を有し，且在來の藥劑と如何なる點に於て異なるかを検討する事は臨床上特に重要であると痛感する。

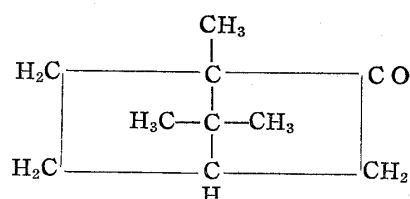
余はこの新呼吸刺激剤につき，實驗的，臨床的

に研究し，同時に在來の呼吸刺激剤とその効果の差異を比較検討した。依つて以下の如くに報告する。

第1章 呼吸刺激剤の種類

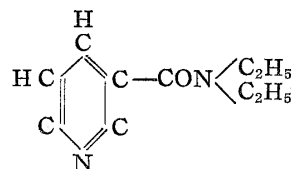
正常の状態に於て呼吸中枢を最も強く刺激するものは勿論 CO₂ であるが，藥劑としては以下の如きものがある。

カンフル



中枢作用として大脳皮質の興奮，皮質下中枢，及び延髄の呼吸中枢，血管運動中枢の刺激がある。心臓には中枢刺激の結果，二次的に強心作用を表わすが，直接には抑制的に働く。Vitacampher (π -oxo campher) ではカンフルの如き抑制作用はない。

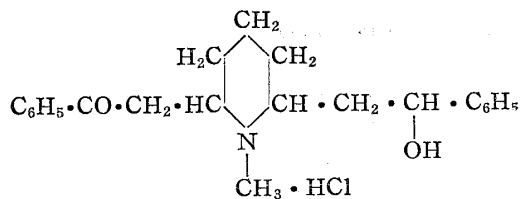
アミノコルジン (日局 Aminocordinum)



Coramin (Ciba) コルニジン (鹽野義) ビタカルジン (林) レホルミン (大日本) 等がある。

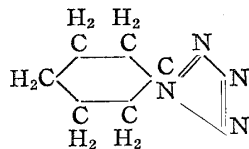
1924年 Uhlmann の創製にかゝる中枢興奮性強心劑で水に可溶である。吸収が速くて，作用は急速に發現する。頸動脈洞反射により血圧上昇，呼吸増大があると言われている。

鹽酸 ロベリン (日局 Lobelinae Hydrochloridum)



アトムラチン(大日本)がある。Lobelia inflata の葉、種子中に含まれるアルカロイドで藥理作用はニコチンに類似する。呼吸中樞の興奮作用がある。亦、迷走神経肺臓枝の末梢の麻痺時に毛細氣管支の滑平筋纖維を弛緩せしめ、以て空氣の肺胞に入るを自由ならしめる。更に大量を使用すると中樞性の麻痺及び痙攣が起きる。臨床上、種々の狀態の呼吸麻痺に用いられる。

ペンテトラゾール (國民醫藥集 Pentetrazolum)

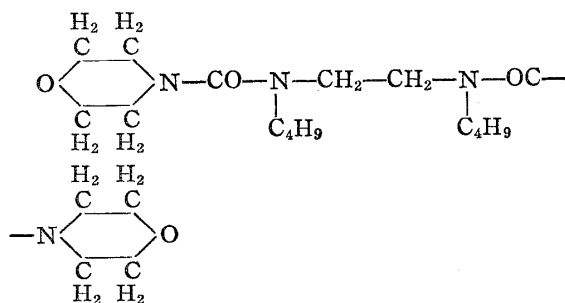


ペンタゾール(中村瀧),カルヂアゾール(三共)がある。

吸収が速かで、作用も急速に發現する。カンフル及びデギタリス兩作用を兼ね、呼吸中樞の刺激により、呼吸は深く、緩徐となる。急速靜注により癲癇様大發作を起す。

在來の呼吸刺激剤は以上の如きものであるが、Bisurea 誘導體に強い呼吸興奮作用のあることが發見され、多數の Bisurea 誘導體が合成され、そのうち、副作用も少く、最も強力な呼吸昂進作用と血壓上昇作用を示すものとして、

N—N'—Dibutyl—N—N'—Dicarboxy—
Morphoide—Ethylendiamine(C₂₀H₃₈ O₄ N₄)



が發表された。

この物質につき、D. Bargeton¹⁾ 1952の業績があり、我が國に於ては Théraptique (日本衛材) Atmurin (田邊) として發賣され、次第に使用されて來た。

(この新物質は日本及び米國の藥局法にない。従つて、販賣名はあるも一般的の藥品名はない。今回の實驗では田邊提供の Atmurin を主として使用した。)

第2章 最小致死量

Atmurin の致死量に關し植木²⁾の發表がある。余は家兎の耳靜脈に Atmurin をプロキロ 2 mg より漸次増量し乍ら注射し、痙攣發現及び、致死量を測定した。その成績は第1表の如くである。プロキロ 4 mg 以上になると痙攣が起きる。輕度の場合は鼻を前肢でこする様にするが、増量するに従い全身の強直性痙攣を起し乍ら啼鳴し、その後間代性痙攣に移行する。プロキロ 10 mg 以上になると、その痙攣を長時間續けた後、チアノーゼを起し、注射後 2 時間~20 分で死亡する。

この死亡した家兎を直に剖檢するに、兩肺は全く虚脱に陥り、肺體積が極端に縮小し、肺内には空氣が甚だ少い。同時に肺循環不全のため、右心室、右心房は極度に膨隆し、大量の血液が充満している。これは下大靜脈から更に肝臓に迄及んでいる。

この心、肺、肝の組織をエーテル屠殺によるものと比較して見るに、心臓組織には兩者殆ど變化はない。肺臓は前者に肺胞の急性 Atelektase の傾向が強い(寫真 1, 2)。この所見だけよりしては、肺に最初に Bronchospasmus が來て、肺循環が阻害されて出來たものか、肺動脈よりの血液が減少して二次的に肺に Atelektase が來たものかは不明であるが、いずれにしても、この Atelektase の狀況では肺循環は著しく困難となつてい

第1表 Atmurin の致死量 家兎に靜注

家兎	体 重	使用量	プロキロ	痙攣	生死
1	2300 g	60 mg	26.09 mg	++	死
2	2500	60	24.00	++	"
3	1900	45	23.68	++	"
4	2100	45	21.43	++	"
5	2500	30	18.00	++	"
6	1800	30	16.67	++	"
7	2150	30	13.95	++	"
8	2300	20	13.04	++	死
9	1900	24	10.54	++	"
10	2450	15	9.80	++	"
11	2050	15	7.32	++	"
12	2200	10.5	6.82	+	"
13	2100	10	5.00	+	"
14	2350	7.5	4.26	++	"
15	2500	7.5	3.00	-	"
16	2100	4.5	2.14	-	"
17	2500	4.5	1.84	-	"

ることは、首肯出来る。肝臓を見るに（写真3, 4）前者の細胞間隙廣く、Plasmataseの傾向が強く、やはり急性の循環障碍の徴候がある。

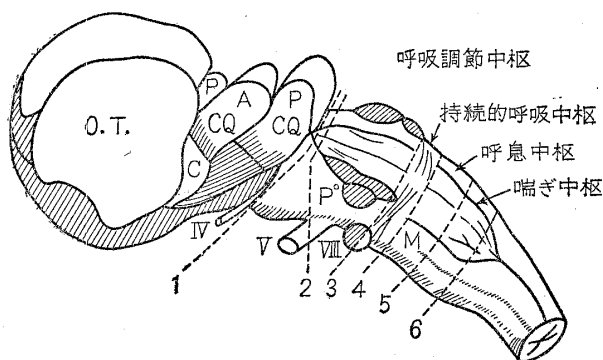
以上の所見により、過量注入時、第一次の變化は肺の急性虚脱である。更に、これを原因として二次的に起つた心臓衰弱及び酸素缺乏により家兎は死亡したものである。

家兎の致死量よりして人體のそれを計算するに、1回靜注量 150mg以上で痙攣を起し、500mg以上で死亡するものと考えられる。

第3章 呼吸中樞及び呼吸運動の分解

Lumsden³⁾ 1923, Pitts⁴⁾ 1946の主張した説によると、第1圖の如く腦幹は上部より順次に呼吸調節中樞 (pneumotaxic centre), 持續的吸息中樞 (apneustic centre), 呼息中樞 (expiratory centre), 喘ぎ中樞 (gasping centre) が分節的に存在するという。これは麻酔をかけた時、又は窒息する時に、丁度上から順次に切斷された様に呼吸が變化すること、また麻酔から醒める時にはそれと丁度反對の順序で呼吸が回復すること等がその存在を裏書きしている。

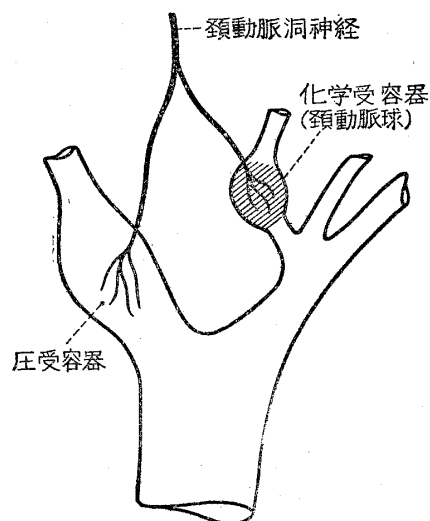
第 1 圖



一方では Heymans²⁾ 1927の實驗により、頸動脈洞の部分に血壓（實は伸展受容器）と血液の化學的組成に對して呼吸を調節する化學受容器の2種が存在することが明らかにされた（第2圖）。Schmitt¹⁷⁾ 1945等はこの頸動脈洞は發生學的にも原始的なものであり、あらゆる化學的刺戟に對して抵抗が強いかわりに、本來の中樞よりも感度が悪い。正常に於ては主として中樞が血液の化學的性狀の變化に應じて呼吸を調節しており、この部分は極端なる O₂ 缺乏や、極端な CO₂ の増加に對してのみ反應するという。

呼吸に關し血液の化學成分の變化は下記の3種類ある。

第 2 圖



- 1) 血液中の CO₂ 増加
- 2) 血液中の O₂ 缺乏
- 3) 血液中の水素イオン濃度の増加

以上のうち最も強力に呼吸中樞を刺戟するものは CO₂ の増加である。

貫⁷⁾ 1955, 植木等⁶⁾の實驗は以下の如くである。(1) Théraptique, 又は Atmurin を、小量大槽内に注入する時は、靜注時に比し甚しく呼吸が刺戟される。(2) 又、小腦延髓槽内注入によつて血壓は上昇しない。(3) 家兎摘出耳殻血管には初期には擴張を起し、後には收縮を起す。猫下肢血管に對しては、初めから著明な收縮を起す。

以上を要するに、本呼吸刺戟劑は、呼吸中樞に作用して呼吸作用を興奮せしめるが血管中樞には作用しない。但し末梢血管に對しては Adrenalin 様の收縮作用があり、これが血壓上昇の原因となると言っている。

しかし乍ら、頸動脈洞への作用、及び血液化學成分との關係は未だ分明ではない。

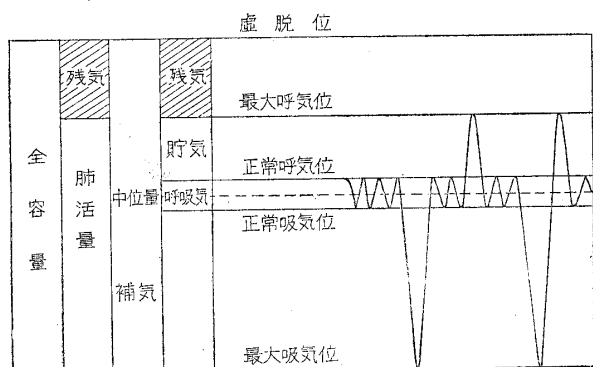
呼吸運動を各要素に分解して考えると以下の各要素より成立している。

- 1) 呼吸回数
- 2) 1回呼吸量
- 3) 呼吸位
- 4) 酸素消費量
- 5) 酸素當量

このうち1)~3)は最も端的に呼吸の刺戟狀態を表現するものである。第3圖に見る如く呼吸位は又肺の中位量ともいわれる。これの低下（圖上の）は、單なる換氣率

という点より見れば不利であるが、肺血管の擴張と肺の血液還流を良好にし、他方終末気管支と肺胞間のガスの擴散をよくする。また呼息の終りに肺に残存する貯氣が多いため、かえつて實際上の換氣能率をよくする。故にこれが下降（圖上の）は呼吸運動に於て大なる利點があり、反對に、これが上昇（圖上の）は呼吸運動に於て不利となつてゐる。

第3圖 呼吸描寫の模型



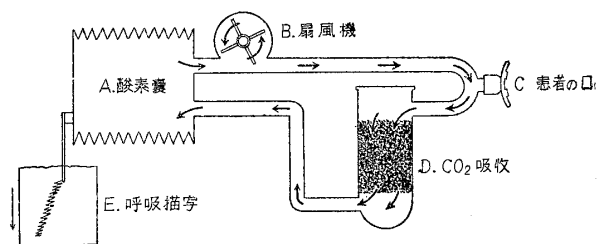
酸素消費量の變化は基礎代謝の變化を示している。故に、気温、疾病、藥劑、食物により相當の變化がある。

酸素當量は 100cc の酸素を消費するに要した吸入酸素量で、これが増大は非能率的な呼吸を營んでいる事、又は餘裕のある呼吸を營んでいることを意味している。

第4章 實驗方法

呼吸刺激劑により刺激された呼吸の變化を前述の各要素に分解して記録するために我々はアメリカ Sanborn 社製 Metabulator なる基礎代謝測定器を用いた。その原理及び構造は第4圖に示す如くである。Aの酸素嚢にO₂を充滿し、Bの扇風機で一定速度でこのO₂を管内矢印の方向に流す。Cを患者の口に當て、このO₂を吸入せしめる。その時呼吸氣を漏れざる様注意する。呼氣

第4圖 Metabulator の構造及び原理



はDを通過しCO₂を吸収され純O₂となりAに戻る。Aの増減はキモグラフィオンによりEで描寫される。

これにより1)呼吸量、2)呼吸回数、3)中位量、4)酸素消費量（曲線全體の傾斜により測定する）、5)咳、嘔、欠伸、呼吸停止等、呼吸に関する全般の變化が一目瞭然と判明する。

検査を受けた患者は皆健康な初期妊娠の婦人で、外來に於て1時間以上休息せしめたる後、本器により検査を受けさせた。

第5章 Ravonal 麻醉下の呼吸

呼吸運動は意識的に相當の程度迄に昂進又は、抑制し得る。故に呼吸刺激の状態を客觀的に精査するには、無意識の状態の人間で行わねばならぬ。余はこのために呼吸刺激劑の効果測定には總て Ravonal 全身麻醉を施行し、呼吸が安靜になつた時、甫めて、その藥劑を使用した。

Ravonal 使用直後は呼吸運動は一時抑制されるが、後再開され、漸次安靜となる（第5、6圖）（縦線は2分間隔である）。

Ravonal 注射直後より、この安靜時迄の時間は10～120秒である。Ravonal の効果持続が15～30分なる點を考えれば、以上の安靜時迄の時間の差が、其の後の呼吸刺激の効果に影響を與える事はないと考えてよい。意識時には精神の動揺のため呼吸が非常に變化するが、

第2表 Atmurin の効果

			ラボナル		アトムリン		正 常 時						ラ ボ ナ ー ル 安 靜 時						ア ト ム リ ン 使 用 後							
氏名	年令	体重	使用量	使用量	プロ口	毎分回数	一回吸気量	分間吸気量	酸素消費量	酸素当量	毎分回数	一回吸気量	分間吸気量	酸素消費量	酸素当量	呼吸位	毎分回数	一回吸気量	分間吸気量	持続時間	酸素消費量	酸素当量	呼吸位			
	才	kg	10 ^{cc}	mg	mm	回	cc	cc	cc	g	回	cc	cc	cc	g		回	cc	cc	秒	cc	g				
多田	30	57.0	10	5	0.09	19	568.5	10679	205	5.21 ²	14	496.3	6946	206	3.37 ¹	上	15	681.7	10230	120	205 ^{cc}	5.00	不变			
小熊	34	42.5	10	15	0.35	16	486.4	7782	250	3.11	21	237.1	4978	190	2.61	不变	24	592.8	14227	144	186	7.65	"			
川島	33	54.0	10	15	0.28	22	560.9	12342	345	3.58	23	248.5	5715	160	3.57	"	20	810.9	16218	100	200	8.11	下			
斎藤	32	46.0	10	30	0.65	22	407.4	8968	495	1.82	24	360.5	8626	365	2.36	上	24	760	18240	120	305	5.90	不变			
高田	33	59.5	15	30	0.50	14	527.4	7387	500	1.48	16	504.7	8071	300	2.69	"	15	1051.1	15762	178	370	4.26	"			
吉田	28	45.0	20	30	0.67	20	386.1	7722	205	3.76	20	379.2	7585	190	4.13	"	23	915.8	21060	178	250	8.41	"			
吉田	28	42.5	20	30	0.71	24	420.3	10093	230	4.38	20	367.1	7342			不明	21	968.2	20330	222	300	6.90	不明			
戸川	30	49.0	10	45	0.92	18	478.8	8618	285	3.14	21	381.5	8010	190	4.22	不变	17	1007	17115	480	160	10.70	不变			
石井	29	46.5	20	60	1.29	18	437.8	7874	240	3.28	16	275.1	4400	210	2.10	上	26	1051.8	27345	253	330	8.28	下			

昭和32年5月1日

下 平

623—87

第3表 各種呼吸刺激剤の効果

氏名	年齢	体重	正 常 時					ラボナール安静時					各種呼吸刺激剤使用後									
			毎分回数	一回吸気量	分間吸気量	酸素消費量	酸素当量	使用量	毎分回数	一回吸気量	分間吸気量	酸素消費量	酸素当量	呼吸位	呼吸刺激剤	使用量	毎分回数	一回吸気量	分間吸気量	酸素消費量	酸素当量	呼吸位
小山	36	49	18	497.0	8953	220	4.07	20	21	392.9	8254	250	3.30	上	ピカソナー	2.0	19	374.7	7114	185	3.85	不変
伊藤	28	46	22	466.3	10258	360	2.82	10	24	415.5	9972	280	3.56	不変	"	"	23	477.5	10982	300	3.66	
吉野	32	62	22	487.9	10734	245	4.39	10	18	549.5	9895	280	3.53	上	アノルチ	1.0	17	617.1	10488	240	4.37	不変
井上	30	52	24	405.0	9720	270	3.60	10	22	400.0	8800	250	3.52	"	"	"	21	413.8	8690	260	3.34	
福田	23	42	29	415.7	12054	220	5.49	10	20	343.5	6870	215	3.20	不明	ペントラール	1.0	19	341.2	6490	250	2.60	不変
佐野	25	55	20	503.1	10062	295	3.39	10	23	431.5	9934	270	3.69	不変	"	"	23	428.0	9843	260	3.79	
小山	36	49	18	497.0	8953	220	4.07	20	21	392.9	8254	250	3.30	上	塩酸アノル	1.0	23	354.8	8162	225	3.63	
藤田	31	50	23	385.3	8862	260	3.41	10	20	291.1	5822	245	2.37	"	"	"	22	322.9	7104	230	3.10	不変
白尾	35	54	20	518.3	10366	260	3.99	10	19	437.8	8314	240	3.47	不変	テアチック	30 ^{mg}	25	1068.6	26722	230	11.60	下
柴田	36	41	22	497.8	10959	312	3.40	20	20	244.0	4879	295	1.66	上	"	"	22	733.4	16127	200	8.05	不変
近藤	35	41.5	20	585.2	11704	245	4.79	20	19	335.9	6384	205	3.11	不明	"	"	24	1170.4	28090	320	8.79	"

第4表 呼吸変化の平均量

	例数	毎分回数	一回吸気量	分間吸気量	酸素消費量	酸素当量
正常時	26	22.2回	477.8 ^{cc}	10283 ^{cc}	276 ^{cc}	3.94 ^l
ラボナール安静時	19	20.1	373.2	7410	241(18%)	3.13(18%)
ラボナール安静時後	9	20.6	871.0	17836	256	6.02

Ravonal 麻酔下では、この影響が全くない(第7図)。

正常時呼吸と、Ravonal 安静時との呼吸の差異を分析的に考えると(第2～4表)に示す如くである。

呼吸回数 Ravonal 10ccでは6例増加、6例減少であるが、20ccとなると1例増、1例不変、4例減で、増量すると抑制の傾向が出て来る。(本実験に於て Ravonal は總て 0.5g を 20cc の水に溶解して用いた。便宜上 Ravonal 量は cc を以て表現している)。

1 回吸気量 19例中18例減少、1例稍々増加していて、最も減少したものは49.8%に減少している。全般に減少の傾向にある。

分間吸気量 毎分回数と、1回吸気量との積であるから、これは最も端的に呼吸抑制又は刺激状態を示すものである。正常時に比較して、Ravonal 安静時には分間吸気量は19例中18例減少、1例僅かに増加、最大は51%に減少して、全般に減少の傾向にある。

酸素消費量 18例中減少15例、不変1例、僅少な増加2例で大部分減少している。

麻酔深度が深くなる程、酸素消費量は減少すると思われる。然し、實際に於ては、個人の Ravonal 耐量が非常に異なるので必ずしも Ravonal 使用量に比例して酸素消費量は減少していない。

酸素当量 正常時に於ては個人的差異が甚しいが、

Ravonal 麻酔下に於ては差異が少い。酸素当量は Ravonal 少量に於ては稍々増加することもあるも、大量になると減少し、平均は稍々減少している。

呼吸位 19例中不明3例、不変6例、上昇9例で、呼吸に關し、稍々不利な状態となつている。

第6章 Atmurin 使用後の呼吸

Ravonal 安静時に Atmurin を静注し、その後の呼吸の変化を見るに第7～12圖に示す如くである。その數量的變化は第2、4表である。

第7圖に示す如く5mgで僅かに効果が現れるが、15mg以上の使用に於て、甞めて臨床上的實効が現れる。

毎分回数 Ravonal 安静時よりは大部分が増加している。正常時に比較しても稍々増加している。但し回数と同時に、1回吸気量も増加しているので、呼吸回数としては、刺激状態にあつても無限に増加するものではなく、自ら制限があり、1分間30回以上には増加し得ない。

1 回吸気量 正常時及び Ravonal 安静時に比較し例外なく増加し、その程度は Atmurin 使用量に應じ増大している。60mg使用例に於ては(第12圖) Ravonal 安静時に比較し 382%、正常時に比較し 241%に増大している。呼吸回数の増加している折から、これ以上呼吸振幅を増大することは必要はないし、亦危険もあると思われる。

分間吸気量 正常時及び Ravonal 安静時に比較し例外なく増加している。そして Atmurin 使用量の増加に應じ増量し、正常時の2～3倍 Ravonal 安静時の2～6倍に達し、呼吸運動の著しい刺激状態を示している。

酸素消費量 正常時に比較しては減少しているが、Ravonal 安静時に比較しては稍々増加している。

酸素當量 分間吸氣量の著しい増大はあるものゝ、酸素消費量の變化は僅少なるため例外なく増加している。則ち、Atmurin 注射により不必要に大きな呼吸をしている事になる。換言すれば、この吸氣量にあつては、必要とあれば正常時の數倍の酸素吸収が可能で、餘裕のある呼吸をしているとも云える。

持續時間 120～253秒間、呼吸の振幅の増大を示している。Atmurin 使用量に應じ、呼吸の振幅は増大するも作用時間はこれに伴わず大體一定している。

効力の減退が速かなる爲 3～4 分毎の靜注を行わねば長時間の効果は望めない。

呼吸位 9 例中 2 例下降、不變 6 例、不明 1 例で上昇させるものはない。Atmurin 注射は呼吸位に關しても有利な様である。

以上により Atmurin の効果は 15mg より發揮されるが、60mg 使用となると刺激が極度に強くなる。1 回量 15～45mg の使用が適當と思われる。

第 7 章 他種呼吸刺激剤の効力

第 1 章に於て述べた、在來各種呼吸刺激剤について、Atmurin 同様の方法にてその効力を測定した（第 13～18 圖）（第 3 表）。

ピタカンファーに輕度な刺激作用を認めたが、その他のアミノコルデン（コラミン）、ペンテトラゾール（カルヂアゾール）、鹽酸ロベリン（アトムラチン）は共に特別な効果は認められなかつた。但し Atmurin と同構造な Théraptique に於ては全く同様な効果を得た。呼吸増強の發生時期、或は効力について在來の藥劑と、今回の新藥劑との差異は本質的なものであつて、新藥劑の効力を在來のもので代替する事は全く不可能なことが本實驗により判明した。換言すれば、全く新しき呼吸刺激剤の出現により、在來では到底達し得ぬ効果を期待し得るに到つた。依つてその應用範圍は甚だ廣いと考えられる。

第 8 章 Ravonal 麻醉と呼吸抑制

Ravonal 靜注麻醉に於て、その注入直後多少に拘らず呼吸運動の抑制狀態がある（第 6, 7, 10, 15 圖）。この抑制狀態は Ravonal の量が多く、或いは急速に靜注される程高度に起る。（又、今回使用した Metabulator では吸氣は常に純 O_2 であるから血中に於ける O_2 濃度は飽和で、 CO_2 濃度は低くなつてゐる。よつて空氣呼吸時よりも、呼吸抑制狀態が遙かに起り易い。）

その後は第 5 章で述べた如く呼吸運動は安靜となり、呼吸量は減少する。

血中の O_2 過剰、又は CO_2 過少の場合には呼吸運動

が抑制されそれが正常に戻ると呼吸運動も亦回復する事は一般に認められている。

然し乍ら、自然呼吸に於ては勿論のこと、Metabulator 使用時の呼吸に於ても、一方的に CO_2 過剰、或は O_2 過少のみを起させる事は不可能で、この 2 者は同時に起るものであり、又、 CO_2 過少、 O_2 過剰も同時に發生するものである。 CO_2 過剰とか、 O_2 過少のみを一方的に發現させる事は理論的には考えられるが、實際上成立させる事は困難である。

さて、第 5 章で述べた如く、Ravonal 麻醉時には、その量に應じ O_2 消費量が減少する。これは中樞神経の麻痺深度と並行するものと考えられる。この事は換言すれば呼吸中樞の刺激閾の低下を間接的に示しているとも考えてよい。Ravonal 靜注により呼吸中樞の刺激閾が低下した時、血中に於て、 CO_2 、 O_2 の濃度はこれに應ずる状態になく刺激力が弱い。即ち、相對的の CO_2 過少、 O_2 過剰となつてゐる事が推定される。この故に Ravonal 靜注直後、呼吸は一時抑制されると考えられる。抑制が暫時續くと CO_2 は増量し、 O_2 は減少するから、血中成分は刺激閾に達し、呼吸は自然に再開される（第 10, 12, 15 圖）。

Ravonal 靜注を急速又は大量に行えば行う程、以上の相對的 CO_2 過少、 O_2 過剰は大幅に起るので、呼吸抑制は強度に起る（第 6, 15 圖）。この反對に緩徐に、又は少量に注射する時は以上の變化が緩慢に來るので抑制が少ない（第 8, 9 圖）。

以上を裏書きするに以下の如き事實がある。

1) 呼吸抑制は必ず注射直後に起り、注射後正常呼吸で、その後 3～5 分して抑制される事はない。

2) Ravonal 20cc 注射で抑制が起り、漸くにして呼吸が再開された時の Ravonal 血中濃度は、10cc 注射で注射直後に抑制が起つた時の血中濃度より高いと思われる事が時々ある。

3) 呼吸停止を 30～60 秒行わせ、血中 O_2 量を減少 CO_2 量を増加せしめ、後、呼吸再開と同時に Ravonal を多量、急速に靜注した例（第 14, 17, 18 圖）に於ては抑制現象が殆どない。

4) 呼吸刺激剤を用い、麻醉中呼吸を旺盛にしても、刺激剤の効果がなくなると、血中 O_2 過剰、 CO_2 過少のため呼吸は抑制される（第 8, 17 圖）。

Ravonal 麻醉時に於ける注射直後の呼吸抑制の原因を以上の他に、1) Ravonal 濃厚含有血液が、呼吸中樞を最初に通過する。

2) Ravonal の呼吸中枢細胞に対する特異的又は、撰擇的作用に歸する者もあるが、余は前述の諸事實より、酸素消費量の減少、即ち、呼吸中枢の刺激閾の低下による一時的の呼吸の抑制であり、死亡直前の呼吸麻痺とは全く異なるものであると信ずる。

然るに患者のある者は、この呼吸休止期間中に舌根及び下顎の沈下を來す者がある（特に睡眠中麝をする者はこの傾向が著しい）。かゝる者は呼吸が再開せんとして胸廓筋が運動しても、舌根及び下顎の沈下により氣道が閉塞され呼吸を再開し得ない。この状態が數分持續

し、酸素缺乏となり、呼吸が強く要求される時には、強烈な胸廓筋運動と共に全身の痙攣又は運動を起し、初心の術者をして驚愕せしめる。則ち、舌根及び、下顎の沈下は、その支配神経に対する Ravonal の撰擇的の麻痺作用ではなく、

呼吸刺激閾の低下→血中 CO_2 量の相對的過少→呼吸抑制→舌根、下顎の沈下→呼吸停止→全身痙攣

と云う一連の因果關係により説明されるべきものである。

舌根沈下による氣道閉塞、これに續く全身痙攣の起き

第5表 ラボナール、アトムリン混合靜注時の變化

					正 常 時				ラボナル・アトムリン混合静注後						
氏名	年令	体重	ラボナル量	アトムリン量	毎分回数	一回吸気量	分回吸気量	酸素消費量	酸素当量	毎分回数	一回吸気量	分回吸気量	酸素消費量	酸素当量	呼吸位
大橋	24	36.0 ^{kg}	10 ^{cc}	30 ^{mg}	20 ^回	487.2 ^{cc}	9743 ^{cc}	240 ^{cc}	4.06 ^l	22 ^回	833.6 ^{cc}	18605 ^{cc}	250 ^{cc}	7.45 ^l	上
山口	37	46.0	10	30	22	423.3	9318	210	4.44	23	758.5	17450	190	9.20	不変
滝田	23	38.0	10	30	28	338.0	9485	205	4.63	21	1127	23666	256	9.28	上
武田	30	49.0	20	45	17	505.4	8588	270	3.17	23	550.0	13072	240	5.45	不変
三沢	35	50.5	20	60	19	354.9	6749	310	2.18	20	494.8	9895	370	2.67	上
豊田	29	54.0	20	60	30	586.0	17586	250	7.03	20	425.6	8512	240	3.55	〃
片瀬	22	53.0	20	60	30	692.4	20763	260	7.97	20	798.0	15899	350	4.54	〃

た場合は、直ちに下顎を擧上し、舌を引き出し、氣道を開き、空氣を供給する事が第一である。これが豫防の方法としては、注射直後、呼吸微弱時には呼吸を旺盛にし、更に微弱とならざる様始めから注意すべきである。

第9章 Atmurin, Ravonal の混合靜注

前章で述べた如き呼吸運動の抑制の防止として、D. Bargeton¹⁾ 1952, 江口 1954¹⁶⁾, 1955¹⁵⁾, 小林⁸⁾ 1955, 中尾¹¹⁾ 1955らは Ravonal と Théraptique の混合靜注を推奨した。

余は Ravonal と Atmurin を混合して、前章同様に呼吸の状態を檢査した。

Ravonal 10~20ccに對し Atmurin 30~60mgを混合し、これを10~15秒で一氣に靜注して見た（第19~23圖）（第5表）。

呼吸位は殆ど全例で直ちに上昇しているが Ravonal 單獨使用時に見る如き注射直後の呼吸抑制は全く見られない。

Ravonal 10cc, Atmurin 30mgでは吸氣量が全例増加して、Atmurin 量は充分である。Ravonal 20cc, Atmurin 60mgでは吸氣量稍々減少したものがある。Ravonal 20cc の場合 Atmurin は少くとも60mg 以上使用する必

第6表 血壓及び脈搏の變化

患者	体重	使用量	アトキ口	血 圧		脈 搏	
				前	後	前	後
1	41.3kg	30 mg	0.73 mg	144-90	146-100		
2	46	45	0.98	112-60	106-60		
3	46	45	0.98	124-72	112-68	84	66
4	45	45	1.00	90-60	110-68		
5	48	45	0.94	114-70	108-70		
6	48	45	1.05	100-55	110-45	66	75
7	53	45	0.85	104-60	110-68	75	84
8	39	45	1.15	115-55	128-58		
9	47	45	0.96	118-78	118-70		
10	41	45	1.10	104-58	110-70	75	96
11	43.5	45	1.03	120-70	110-75	84	75
12	41	45	1.10	108-52	108-64	84	87
13	45	60	1.33	128-62	122-56	60	78

要がある。

以上の實驗により Ravonal 靜注直後の呼吸抑制状態は Atmurin を混合することにより完全に豫防し得ることを知った。よつて、呼吸抑制状態に引續いて、時々起きる舌根、下顎の沈下も全く豫防し得た。故に Ravonal の多量、急速靜注（20cc, 15秒）が特別の顧慮を必要とせず可能となつた。

第10章 血壓並びに脈搏に及ぼす影響

田中他⁹⁾ 1955, 曲直部他¹⁰⁾ 1955, 池田⁵⁾ 1954, 簗持¹³⁾ 1955, 村上他¹²⁾ 1955等は Théraptique をショック症状の血壓急降下患者に使用し、著しき血壓上昇作用を経験

し、或は動物實驗に於ても同様な血圧上昇作用を認めて
いる。

余は正常人に Atmurin を靜注し、その前及び 1 分後
の血圧及び脈搏を測定した (第 6 表)。

最高血圧の上昇せるもの	6
最高血圧の不変	2
最高血圧の下降せるもの	5

その變化も 10mm 以内である。

次に脈搏について見ると

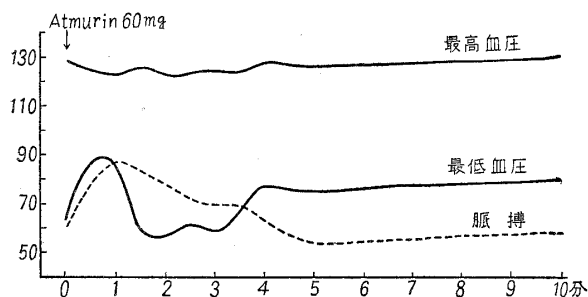
増加 5

減少 2

である。いずれにしても判然とした傾向がない。

次に同一人につき注射直後より 30 秒毎に血圧及び脈搏

第 24 圖 血圧及び脈搏の變化, ♀ 26 歳, 45kg



を測定するに、第 24 圖の如くである。脈搏は直後に増加
し、一時注射前より減少し、後平靜に復歸する。最高血
壓は注射直後下降し、後注射前に戻る。最低血圧は注射
直後上昇し、直に注射前より下降し、注射効果消失時に
平常に戻る。

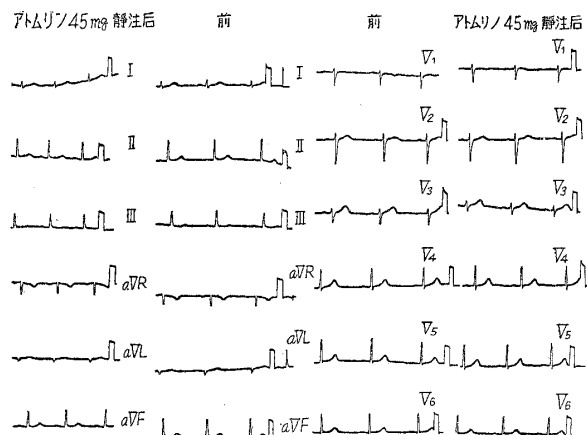
以上を考へて見るに、Atmurin 靜注により呼吸回數
が増加する。是に伴い脈搏は當然増加する。血圧はこの
心搏の急増に影響されると同時に、末梢血管の收縮 (貫
1955⁷⁾ 前述) に影響されている。故に正常人ではこのた
めに最高血圧の稍々低下、最低血圧の稍々上昇がある
だけで、大した影響はない。然し乍ら、末梢血管擴張に
より低血圧となつた患者はこのために急激に血圧が上昇
すると思われる。亦呼吸運動が盛になる爲、肺循環が旺
盛となり、二次的に強心作用を來たし、血圧を上昇させ
るとも考えられる。

Ravonal 靜注時には末梢血管の擴張で一時血圧が降
下する事があるから、この點よりしても混合靜注は有効
であると思う。

第 11 章 心電圖に及ぼす影響

正常婦人 2 名の心電圖をとり異常無きを確認した後、

第 25 圖



Atmurin 30mg, 45mg (第 25 圖) を各々に使用してその
前後を比較して見るに、兩者に於て脈搏増加あり、30mg
使用者に於ては P 波の稍々延長、45mg 使用者に於ては
P 波の増大が認められ、QT は變化がなかつた。

以上により、心筋の變化はないが、心房の負擔の増大
が認められた。

次に Mitralstenosinsuffizienz の患者 2 名につき At-
murin 30mg を使用してその前後の心電圖を比較して見
た。

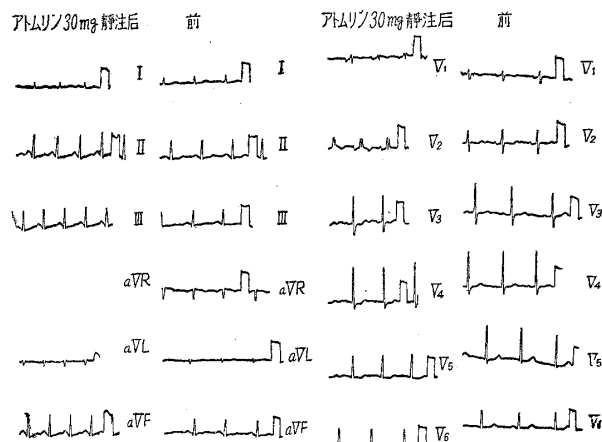
第 1 例 太田 (第 26 圖)

注射後の變化として (1) 二相性 P 波の著しき増大、
(2) $V_1V_2V_3$ に於て QRS の延長 (0.02 秒)、(3) T は
二相性で陰性化著明、(4) V_5V_6 で ST の低平化。

以上の事實よりして左心房、右心室の負擔の増大が認
められる。

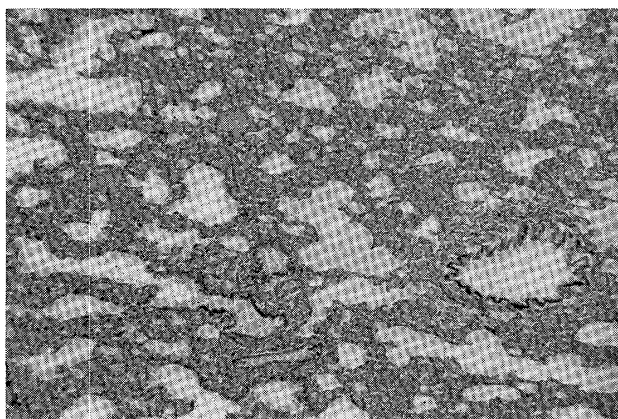
第 2 例 原田 (第 27 圖)

第 26 圖



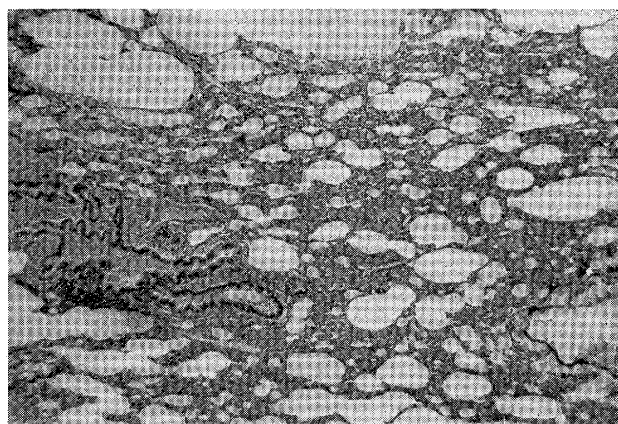
下平論文附圖〔I〕

寫眞 1 肺



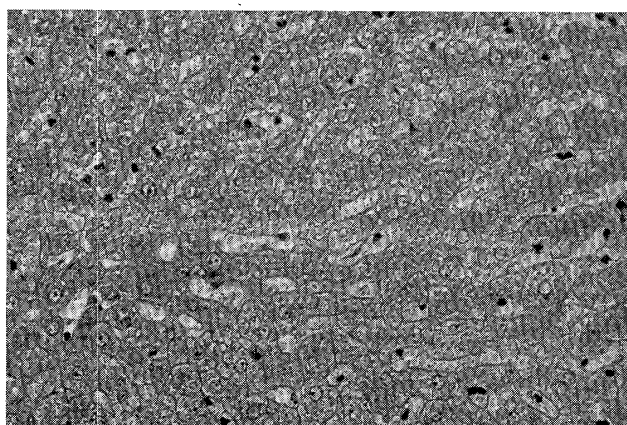
アトムリン使用によるもの、気管支に
比し肺胞が縮小している。

寫眞 2 肺



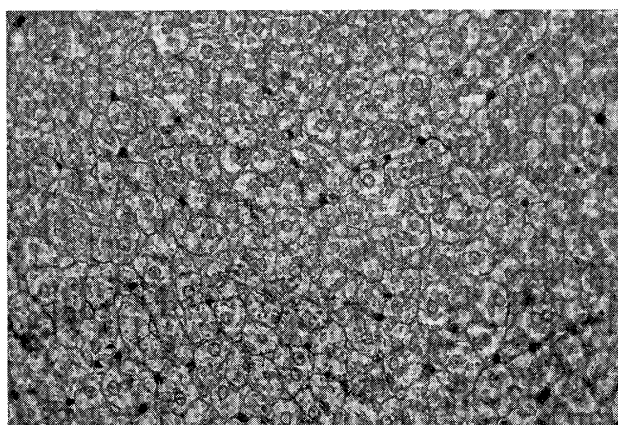
エーテル屠殺によるもの、部分により
肺胞は相當廣く、開いている。

寫眞 3 肝



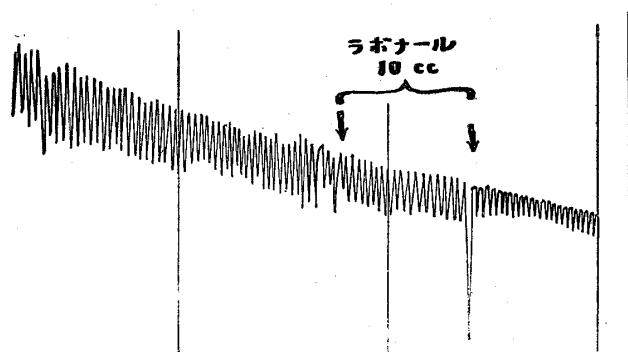
アトムリン使用によるもの毛細管が擴
張している。

寫眞 4 肝

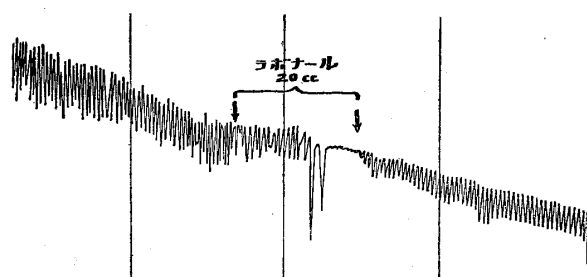


エーテル屠殺によるもの

第 5 圖

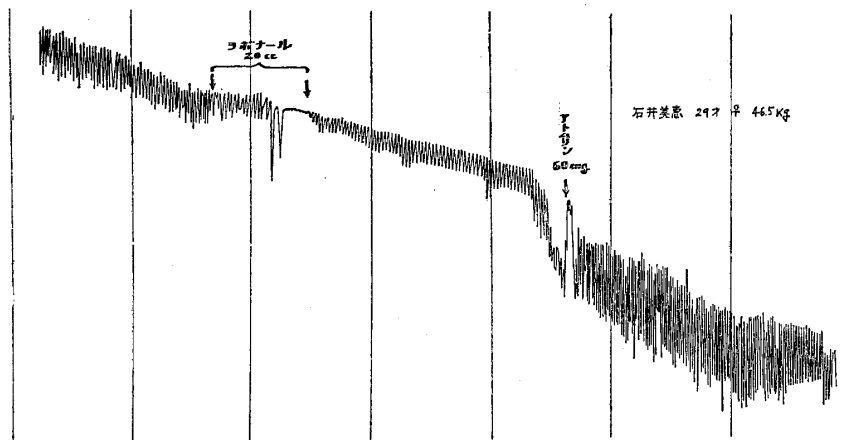


第 6 圖

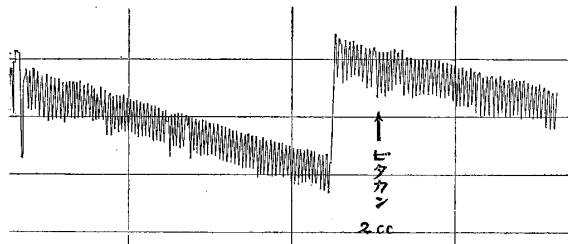


下平論文附圖 [III]

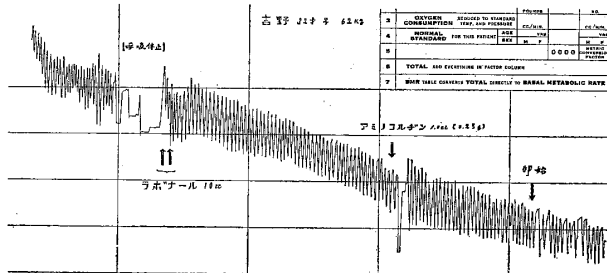
第 12 圖 アトムリン 60 mg



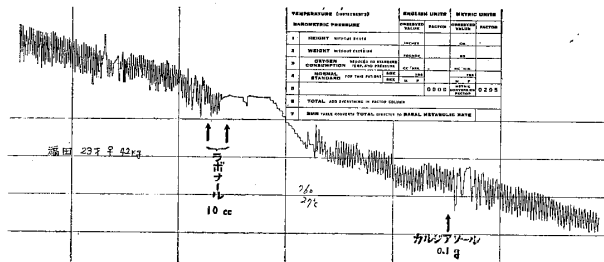
第 13 圖 ビタカン 2 cc



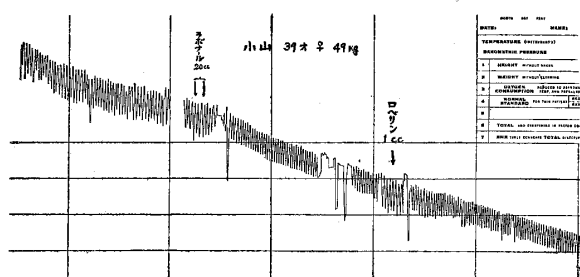
第14圖 アミノコルデン1.0cc (0.25 g)



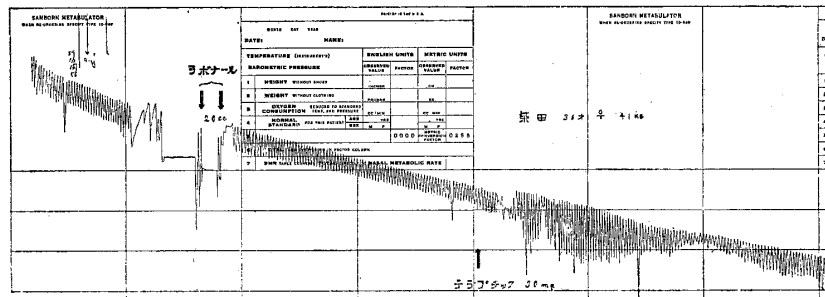
第15圖 カルジアゾール0.1g



第16圖 鹽酸ロベリン 1 cc

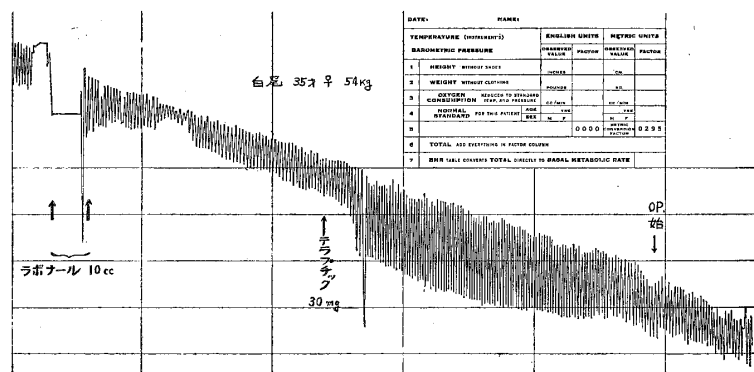


第 17 圖 テラプチック 30 mg

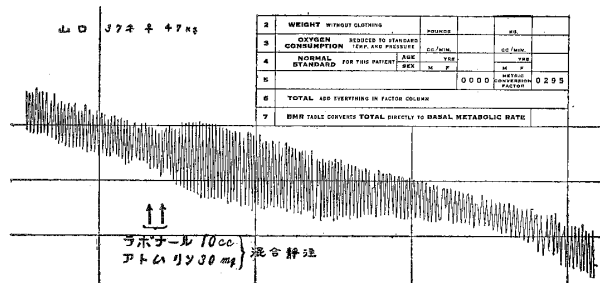


下平論文附圖〔IV〕

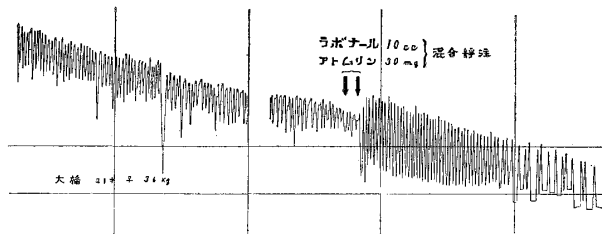
第18圖 テラプチック 30 mg



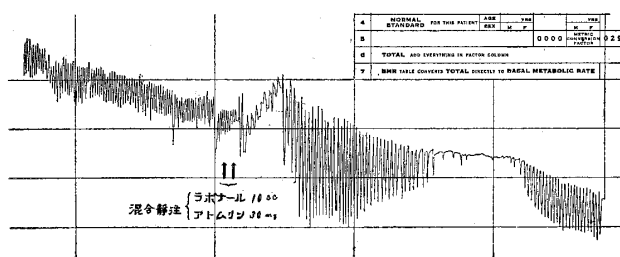
第19圖 ラボナール 10cc, アトムリン 30mg 混合静注



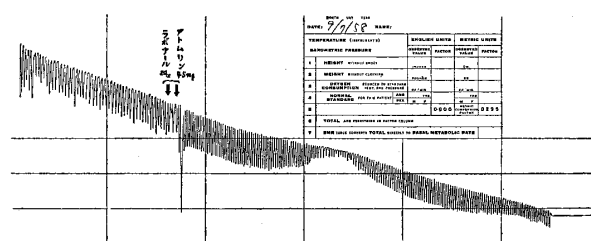
第20圖 ラボナール 10cc, アトムリン 30mg 混合静注



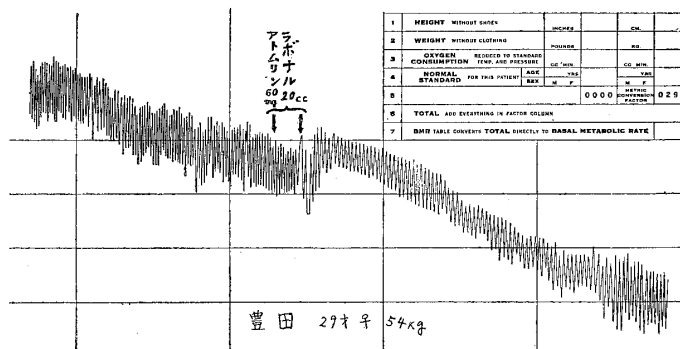
第21圖 ラボナール 10cc, アトムリン 30mg 混合静注



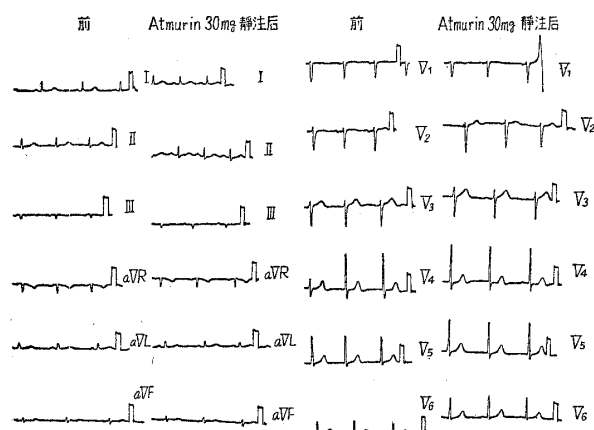
第22圖 ラボナール 20cc, アトムリン 45mg 混合静注



第23圖 ラボナール 20cc, アトムリン 60mg 混合静注



第 27 圖



(1)脈搏増大, (2)第2誘導に於て, P波の増大, (3) PQ時間の短縮 (0.16~0.13秒)

Atmurin 使用により呼吸運動が増強される。その結果脈搏が増加され, 右心室, 左心房の負擔が大となると思われる。心疾患を有する患者に對しては或る程度の注意を要する。また, 正常人に於ても必要以上に多量, 且長時間の Atmurin の使用は心機能不全を來たす虞がある。

第12章 肝臓及び腎臓機能に及ぼす影響

Atmurin 45mgを15分間隔にて2回使用し, その前後に於ける B.S.P. 2例, ウロビリノーゲン5例, P.S.P. 2例を測定し, 変化を見たが何れも特別なる変化はなかつた。この程度の使用量に於ては, 肝, 腎に影響を與えるとは思われない。

第13章 副作用

Atmurin をプロキロ 3 mg 以上一時に使用する時には痙攣を起す事を第2章に於て述べた。

人體使用量は第5章に於て述べた如く 15~60mg 程度で, 一度にそれ以上の使用は必要ない。

今30mg~60mg使用時の患者の訴えを精密に聴取して見

第7表 アトムリンの副作用

患者	アトムリン	口内熱感	全身けいれ	眩暈	耳鳴	胸痛	血管痛
1	30 mg						
2	45	+					
3	45	+	+		+		
4	45	+	+			+	
5	45		+	+			
6	45	+			+		
7	45	+		+	+		+
8	45			+			
9	45				+		
10	45	+		+			+
11	45						
12	45	+					+
13	60	+	+				

ると第7表の如くなる。

大部分の例に於て口内熱感, 及び痺れを感じ, 同時にある者は全身痺れ又は眩暈を感じている。其の他に耳鳴, 血管痛等がある。

以上の副作用は注射時一過性のもので, 注射効果消失迄の時間, 2~3分には確實に消失し, 臨床上何等の不便, 苦痛を感じなかつた。

第14章 總括及び結論

余は新呼吸刺激劑 N—N'—Dibutyl—N—N'—Dicarboxy—Morphoide—Ethylendiamine(主に邦製 Atmurin を使用した)につきその効果を實驗的, 臨床的に判定し, 同時に在来の呼吸刺激劑についても同様な方法によりその効果を判定した。又 Ravonal 麻醉時の呼吸停止につき考察を行い, この新呼吸刺激劑と Ravonal との混合静注につき研究した。その大要は以下の如くである。

1) 家兎の耳静脈に Atmurin を静注して見るに一時注射プロキロ 4 mg 以上で痙攣を起し, プロキロ 10mg 以上で死亡している。過量注入時の死因は急性の肺虚脱に引き續き惹起せられた心臓衰弱並びに酸素缺乏症である。

2) 臨床實驗に於ては, 米國製 Metabulator なる基礎代謝測定器を用い, 呼吸運動を回数, 1回吸氣量, 分間吸氣量, 酸素消費量, 酸素當量, 呼吸位に分解して測定した。

3) 測定は Ravonal 全身麻醉下の患者に對して呼吸刺激劑を使用し, その前後の變化を検査した。故に精神的要素は全く除外し得た。

4) Ravonal 麻醉を行い, 安静時に達すると呼吸は, 正常時に比較し回数, 吸氣量共に減少し, 呼吸位は稍々上昇(圖上に於て)し, 酸素消費量, 酸素當量は共に減少する。

5) この Ravonal 安静時に Atmurin を作用させると回数, 吸氣量共に増大し, 著しい呼吸の刺激状態を示す。

その臨床的有効量は 15mg 以上で, 60mg 以下の使用で充分にその効果を得ている。

持續時間は2~4分で, 長時間必要とする時には約4分毎に再注射を繰返さねばならぬ。

6) 在来の呼吸刺激劑 ピタカンファー, アミ

ノコルダン、ペンテトラゾール、鹽酸ロベリンにつき同様の検査を行うに殆ど認むべき効果を得なかつた。新呼吸刺激剤の効力は在来のものに於ては全く認められなかつた著しきものである。各方面への應用が期待される。

7) Ravonal 静注直後の呼吸抑制は、呼吸中樞刺激閾の急激な變化により惹起せられたもので本来一時的のものである。然し乍ら、その間に舌根及び下顎の沈下が起きると、氣道が閉塞せられて、窒息又は全身痙攣が起きる。

8) 前項の不快な現象の豫防のため、始めより Ravonal に Atmurin を混合して見るに、呼吸抑制は全く起らなかつた。

Ravonal 10cc に對し Atmurin 30mg,

Ravonal 20cc に對し Atmurin 60mg で満足すべき結果を得ている。

9) 正常人に Atmurin を使用して見るに、血壓、脈搏、肝、腎、心臟等に特別の障碍又は變化を與えていない。

10) 注射時の副作用としては、口内痺れ等があるが、臨床上特別に不便を感じるものはない。

稿を終るに臨み御指導を賜つた部長安井修平博士に衷心より謝意を表する。尙加島政明、平山章兩學士の御協力を感謝する。

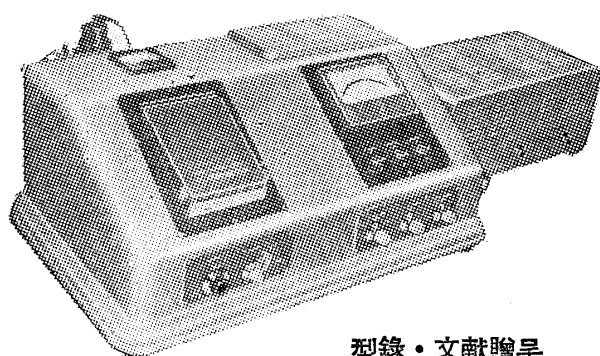
文 獻

- 1) D. Bargeton et al: Arch. int. Pharmacodyn, 3~4:404, 1952. —2) Heymans et al: Arch. int. Pharmacodyn, 33, 273, 1927. —3) Lumsden: J. Physiol., 57, 153, 354, 1923. —4) Pitts: Physiol. Rev., 26, 609, 1946. —5) 池田: 外科の領域, 2:12, 1954. —6) 植木, 天野, 稻田, 河方: 田邊アトム文獻集, 1956. —7) 貫: 臨床と研究, 32:1, 1955. —8) 小林: 臨婦産, 9:10, 1955. —9) 田中: 臨床外科, 10:8, 1955. —10) 曲直部: 臨床外科, 11:2, 1955. —11) 中尾: 日産婦東京會報, 30・7・15. —12) 村上: 新藥と臨床, 4:11, 1955. —13) 旗持: 臨床外科, 10:10, 1955. —14) 米澤: 臨床外科, 11:2, 1956. —15) 江口: 臨床外科, 10:2, 1955. —16) 江口: 胸部外科, 7:12, 1954. —17) Schmitt: Ann. Rev. Physiol., 7:231, 1945.

(No. 608 昭 31・12・7 受付)

ビタミン・ホルモン・エストロゲン等の分析には

入木式微量螢光光度計 UM型



型録・文献贈呈

特 徴

- 1) 試料が僅少で超微量測定が出来る。
- 2) 測定範囲がひろく安定がよい。
- 3) 操作が簡便で測定が速い。

測定範囲

非常に広範囲

(例) リボフラビン, チオクローム等では
1.0~1.0×10⁻⁴γ/cc

光源 マツダ水銀灯 SHL~100UV2

応 用 比色, 濁度, 固体螢光度の測定



株式会社 小谷製作所

東京都葛飾区下小松町 382 番地 電話 江戸川 (65) 0306. 3714