

昭和35年5月1日

Chlorpromazine 及び Cocktail lytique による子癇並びに子癇前症の治療に関する研究

Experimental Studies on the Therapy of Eclampsia and Preeclampsia by
Chlorpromazine and Cocktail lytique

熊本大学医学部産科婦人科学教室 (主任 加来道隆教授)

研究員 山下

卓 Takashi YAMASHITA

緒言

晩期妊娠中毒症、殊に子癇及び子癇前症の治療は、最近では殆んど保存的療法乃至中庸療法が用いられている。之は各種降圧剤即ち Hexamethonium 塩, Veratrum virid, Rauwolfia serpentina, Apresoline 等の出現が、妊娠中毒症の治療を更に強力にした事にもよるが、然しながら之等の降圧剤は、軽度の鎮静作用をもつ Rauwolfia を除き、他は鎮静、鎮痙作用が全く見られないか或は極めて弱い。従つて強直性、間代性痙攣をもつて襲う子癇に於ては、Morphium, Barbiturate の併用を俟たねばならぬのが現状であつた。併し此の2者は、鎮静作

用が極めて強力でありながら、中枢の血中酸素欠乏と腎機能低下という、生体殊に妊娠中毒症患者には不利な副作用をもつ点で、之に代る薬剤が望まれていたが、Chlorpromazine (以下 C.P. と略) の登場によつて子癇及び子癇前症の治療は全面的に変貌させられるに至つた。

著者は動物実験に於て、アナフィラキシーショックを応用し、C.P. 及びその遮断カクテル (Cocktail lytique) の抗ショック作用を確認し、且つ定量的に夫々の最少有効量を決定し、更に子癇並びに子癇前症の治療に応用し、その治療効果を追求しようとして、次の如き一連の実験を行つた。

第1編 動物実験

Chlorpromazine 及び Cocktail lytique のアナフィラキシーショック抑制効果について

薬物のアナフィラキシーショック抑制効果を見る為には、アナフィラキシー現象を定量的に設定する必要がある。即ち含有窒素量をもつて表わした抗体及び抗原の量的関係を追求し、一定の条件下で惹起したアナフィラキシーショックに及ぼす影響を見なければ、薬物の効果は比較出来ない。此の様な意図から、動物の固体差の影響も少い受動アナフィラキシーを用いて以下の如き実験を行つた。

第1章 実験方法

(1) 抗原

抗原として用いた結晶卵白アルブミンは、出来得る限り純一なものを得る為に、Keckwick & Cannan¹⁾ の無水硫酸ソーダによる方法で、生卵白より抽出し、更に5回精製したもので、濾紙電気泳動法では、なお僅微の夾雑物をまじえるが極めて純粋のものである事を確かめた。

(2) 家兎感作方法²⁾

結晶卵白アルブミン1%溶液に、1%の割に明礬カリを加え、炭酸ソーダで pH7.0 に修正したものを2ccずつ、雄2kgの家兎に耳静脈より隔日に5回静注して感作し、感作終了後第6日に全血採血して血清を分離し、56°C の温浴30分で非働化し、之に0.5%の割に石炭酸を加え、氷室に保存して実験に供した。

(3) 受動アナフィラキシー

上記の抗結晶卵白アルブミン家兎血清の適当量 (抗体N量を測定) を、250±40g のモルモットに、一様に組織全体に分布する様に特に静注して感作し、48時間後結晶卵白アルブミン溶液 (含有N量を測定) を用いて静脈内に惹起注射を行つた。

(4) 定量的沈降反応³⁾

7本の遠沈管に各々家兎抗血清1.0ccをとり、0.2%結晶卵白アルブミン溶液の0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2,

1.5cc (各々の含有 N 量は 0.022, 0.043, 0.065, 0.086, 0.108, 0.129, 0.161mgN) を加えてよく混和し, 氷室に 48 時間放置後, 沈降物を 3,000 回転 30 分間遠沈分離し, 更にその沈降物を 冷却した生理食塩水約 3 cc で洗滌後再び遠沈分離し, 之を 3 回くりかえして得た沈降物の含有 N 量を Mikro-Kjehldahl⁴⁾ 法で測定した.

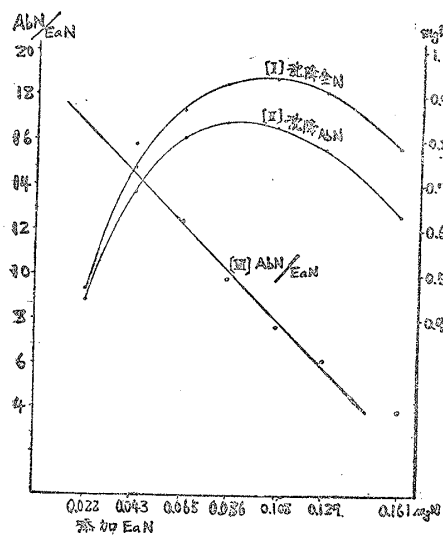
その実験の 1 例を示すと第 1 表及び第 1 図の如くで,

第 1 表 定量的沈降反応

卵白アルブミンの過増量を 0°C で抗血清 1.0cc に添加

添 加 EaN mg	沈降全 N mg	差より 得た抗 体 N mg	沈降物中 の 抗 体 N/EaN	理論式よ り得た沈 降抗体 N	上清試験
0.022	0.460	0.438	19.9	0.364	抗体過剰
0.043	0.730	0.687	15.9	0.619	〃
0.065	0.870	0.805	12.4	0.789	〃
0.086	0.925	0.839	9.8	0.858	抗体(一) 抗原(一)
0.108	0.938	0.830	7.7	0.834	抗体(一) 抗原(±)
0.129	0.910	0.781	6.1		抗原過剰
0.161	0.785	0.624	3.9		〃

第 1 図 定量的沈降反応



曲線〔I〕は添加抗原量が増すにつれて急昇し, 抗原量 0.108mgN 附近で沈降物中の全 N 量が 0.938mgN の最高値を示し, 以後抗原の過剰に敏感に反応して沈降反応は抑制され, 曲線は急速に落下する. 曲線〔II〕は沈降物中の全 N 量から, 加えた抗原量 (Ea の含有 N 量) を差引いたものであるが, 抗原過剰域では上清中に

沈降反応に関与しなかつた抗原が微量ずつ含まれている筈であるので, 厳密には曲線〔I〕の抗原過剰域での値は正確ではない. 然しながら抗原と抗体との当量域は, 曲線〔II〕の頂点に当る事は確実であり, この当量域における抗体量は第 1 表から 0.839mgN と見なし得る. 即ち此の抗血清 1.0cc 中の抗体の絶対量は 0.839mgN である.

此の事は沈降物中の抗体 N (AbN)/卵白アルブミン N (EaN) の比が直線をなす事から導き出された理論式からも確められる. 即ち抗体過剰域で AbN/EaN の比を, 加えた抗原に対してプロットして行くと, 第 1 図〔III〕の如き直線関係が知れ, 之は次の一般式にあてはまる.

$$\frac{AbN}{x} = a - bx \quad (1)$$

ここに x は添加抗原 N 量を示す. (1) 式から

$$AbN = ax - bx^2 \quad (2)$$

此の経験的關係における定数 a 及び b は第 1 図直線〔III〕から求められ, それぞれの y 軸との交点, 直線の傾斜として与えられる. 従つて第 1 表の AbN/EaN 比の結果から, (2) 式は次の式となる.

$$AbN = 18.8x - 102.6x^2 \quad (3)$$

(3) 式は抗体過剰の全域から当量域まで成り立つ. その結果は第 1 表に示す如く. 実測値と比較的によく一致している. 故に実測値は充分信頼し得る数値を示すものと考えられる.

以上定量的沈降反応から, 前記の如く感作した抗卵白アルブミン家兎血清の抗体量は, 此の例では 0.839mgN であったが, 以下の実験に際しては, 一定容量中に一定の抗体量を含む様に生理食塩水で之を稀釈して用いた. 猶抗血清を氷室に保存中, 抗体量の低下は止むを得ないので, 測定後 2~3 日の間に一群の実験をまとめて終了し, 10 日以上期間をおいた場合には更に定量的沈降反応を行い, 抗体 N 量を測定して慎重を期した.

第 2 章 実験成績

(1) アナフィラキシー症状の判定²⁾

症状の判定基準を第 2 表の如くにし, 各段階のうち

第 2 表 アナフィラキシー症状の判定

- (+) 不安, 立毛, 呼吸促進
- (++) 吃逆, 掻鼻耳, 呼吸困難
- (++) 脱糞, 失尿, 喘鳴, 痙攣, 跳躍
- (+++ 死

昭和35年5月1日

山 下

851—81

1つでも症状が現れれば、表現にはその段階の強さを用いた。例えば脱糞失尿があれば痙攣を伴わなくても(Ⅲ)と表現した。

(2) 予備実験

Kabat²⁾等の研究によれば、卵白アルブミン系の定量のアナフィラキシーでは、抗体量が0.03mgN以上、惹起注射量は0.16mgN以上でなければ確実にショック死を起し得ないという。先ず予備実験として、第3表の如く感作量と惹起注射量を種々変えて実験を行つたところ、感作量0.04mgN、惹起注射量0.25mgNの場合、

第3表 予 備 実 験

感作量 mgN		0.03		0.04	0.05
惹起注射量 mgN		0.16	0.25	0.25	0.25
例 数		3	1	3	2
アキ ナシ フイ イ症 ラ状	(+)	0	0	0	0
	(++)	0	0	0	0
	(Ⅲ)	3	1	0	0
	(Ⅳ)	0	0	3	2
致死率		0/3	0/1	3/3	2/2

使用したモルモットをすべて斃死せしめ得たので、以後の実験ではすべて感作量0.04mgN、惹起注射量0.25mgNと一定にした。

(3) Cocktail M₁ 1.0mg/kg 前処置後の時間的経過による抗ショック効果

Cocktail M₁を前処置した場合、惹起注射迄の間隔がどの位あれば最も効果的であるかを見る為に、第4表の如き実験を行つた。此処で CM₁ 1.0mg/kg とは、C.P. 1mg, Pyrethia 1mg, Opistan 1.4mg を混合したものをその様に略記した。此の実験の結果は、30分の

第4表 Cocktail M₁ 1.0mg/kg 前処置後の時間的経過による抗ショック効果

前 処 置 後		30分	60分	90分	120分
例 数		3	3	3	4
アキ ナシ フイ イ症 ラ状	(+)	0	0	0	1
	(++)	1	1	0	2
	(Ⅲ)	2	1	2	0
	(Ⅳ)	0	1	1	1
致死率		0/3	1/3	1/3	1/4

場合致死率0/3で最も良好であつたので、以後の実験は前処置30分後に惹起注射を行うことにした。

(4) C.P. Cocktail M₁, Plégicil, Hexamid 前処置によるアナフィラキシーショック抑制効果

惹起注射30分前に、各種抗痙攣剤、即ち C.P., Cocktail M₁, Plégicil, Hexamid をモルモットの下肢に皮下注射した場合、いずれもショック死を抑制するが、それらの最少有効量を求めて見ると、第5表の如く C.P. で 6.0mg/kg, Plégicil では 5.0mg/kg, Hexamid で

第5表 Cocktail M₁, Chlorpromazine, Plégicil, Hexamid のアナフィラキシーショック抑制効果

前処置 30分前 皮下注	対 照	Cocktail M ₁		Chlorpro- mazine		Plégicil		Hexamid	
		mg/kg		mg/kg		mg/kg		mg/kg	
		0.5	1.0	5.0	6.0	4.0	5.0	12.5	25.0
例 数		8	5	5	5	5	6	5	5
アキ ナシ フイ イ症 ラ状	(+)	0	2	3	0	1	0	1	1
	(++)	0	1	0	1	0	1	1	2
	(Ⅲ)	0	0	2	1	4	2	3	0
	(Ⅳ)	8	2	0	3	0	2	0	4
致死率		8/8	2/5	0/5	3/5	0/5	2/5	0/6	4/5

感 作 量 抗卵白アルブミン家兎血清 0.04mgN
惹起注射量 卵白アルブミン 0.25mgN

は 25mg/kg の大量を要するのに比べ、Cocktail M₁ では 1.0mg/kg の前処置で5匹中全例をショック死より防止し得る。Plégicil は C.P. と同様 Phenothiazine 系の化合物であるが、効力は C.P. より強力と云われ、本実験の結果からも僅かながら C.P. より強力の様である。Hexamid は C.P. とは異種の含窒素環状化合物に C.P. と同じ N-置換基を有する化合物で、前麻酔剤として用いる場合は特色のある薬剤であるが、抗ショック作用は幾らか弱い。それらに比べると Cocktail M₁ の抗ショック作用は格段の差異があり、C.P. に Pyrethia, Opistan を加えて Cocktail lytique として使用した場合、C.P. 単独の場合よりも約6倍も強力な作用をもつ事が此の実験からもうかづえる。

第3章 考 按

アナフィラキシーの原因³⁾については、現在もおヒスタミン説、アセチルコリン説、酵素学説等の議論がさかんであるが、今もつてこの決定的な原因については明

らかにされていない。即ちその抗原と抗体との作用は何処で行われるか、抗原抗体反応の結果は、如何なる機序で過敏症々状を招来するか、如何なる臓器又は組織より過敏症反応は起始するかの問題は、絶えず研究されているにも拘らず、未だ必ずしも明らかにされていない状態である。然しながら、モルモットにおけるアナフィラキシーショック死の直接の原因は、その剖検所見から肺臓における小気管枝の強度の収縮に起因する窒息であることが認められている。而もその強度の収縮が、中枢神経系を麻痺させ、又は切断した場合にも発現する末梢性のものである事は、既に Auer & Lewis⁶⁾ によつて知られ、更に Dale⁷⁾ は剔出肺臓の灌流実験においても 起り得ることを確かめている。

此の点から見ると、モルモットとのショック死は、末梢臓器における抗体と抗原との結びつきによつて遊離或は産生されるヒスタミン又はアセチルコリン、或はその他のものゝ働きが重要な役目をしている 様にも 思えるが、併し中枢神経系の作用を全く無視する事は出来ない。

C.P. の薬理作用は非常に多彩であるが、その中枢神経系に対する作用点は、脳幹の網状体にあると云われる。網状体は大脳皮質、小脳、間脳などと密接な関係にあり、皮膚知覚、筋肉及び内臓感覚など末梢性の知覚刺激の他に、大脳皮質性の刺激もこゝに流入しており、又逆に此の網状体の活性度は、大脳皮質、小脳、間脳から脊髄を経て運動ノイロンにもその影響が及んでいる。従つて網状体は意識的、随意的な生活機能と、植物的生活機能とをつなぐ総合的な一地带をなしている訳であり、C.P. はその網状体に抑制的に働く事によつて大脳皮質、小脳、運動ノイロンの鎮静をもたらし、刺激閾値を高める結果、痙攣に対して強力な抑制効果を発揮するのではなからうか。

更に C.P. は強力な抗ヒスタミン、抗アセチルコリン作用を持っている。三沢⁹⁾ によれば、その抗アセチルコリン作用は、Magnus 法での 50%抑制量が C.P. で 25r, Pyrethia で 2r といふ、更に抗ヒスタミン作用は夫々 1.0r, 0.35r といふ。従つてその両者の Cocktail は更に強力な抗ヒスタミン、抗アセチルコリン作用をもつと云える。而も C.P. をモルモットの皮下に 100mg/kg

注射した場合、Berti et Cima¹⁰⁾ の実験によれば、組織内濃度は各臓器によつて異なり、肺を最高に以下副腎、脾、腎、肝の順序となつているが、特に肺には親和性が強く、2時間後に於ては 300r/g という大量の C.P. が肺臓内に含まれているという。此の現象の意味は、血流量によるものか未だ明らかにされていないが、いずれにしてもモルモットのショック臓器と云われる肺臓に高濃度に C.P. が集中するという事は興味あることである。

此の様にモルモットの肺に高濃度に含まれる C.P. が、抗原抗体反応の結果遊離或いは産生されるヒスタミン又はアセチルコリン、或はその他のものに対して抑制的に働く事は当然考えられる事で、その結果アナフィラキシーショックは抑制されるのであろうが、その機序は明らかでなく、C.P. 或は Cocktail が末梢組織に於て抗原と抗体の結びつきを阻止するのか、或はその結果産生される物質の働きを直ちに抑制するのか、それとも又、C.P. が大脳皮質、小脳、運動ノイロンの鎮静をもたらし、刺激閾値が高められる結果アナフィラキシーを抑制するのか、現在の所では詳らかにし得ない。いずれにしても末梢組織における働きと、中枢に対する効力とが両々相俟つて、アナフィラキシーショック抑制の結果をもたらすものであろう。

第4章 小 括

(1) C.P. 及び Cocktail lytique の抗ショック作用を確認し、之を子癇及び子癇前症の治療に應用しようとして、先ず動物実験において、アナフィラキシー現象の定量的関係を設定し、それに及ぼす効果を見た。

(2) 抗原として結晶卵白アルブミンを用い、モルモットに受動アナフィラキシーを起させ、全例を斃死せしめるには、抗体量 0.04mgN, 抗原量 0.25mgN を必要とした。

(3) Cocktail M₁ は、惹起注射前 30 分に前処置した場合が最も有効であつた。

(4) アナフィラキシーショック死を防止する最少有効量は C.P. 6.0mg/kg, Plégicil 5.0mg/kg, Hexamid 25mg/kg であつたが、Cocktail M₁ は之等より遙かに強力で 1.0mg/kg の前処置で 5 匹中全例ショック死を防止し得た。

第2編 臨 床 的 研 究

第1章 文献的省察

人工冬眠療法を創始した Laborit¹⁰⁾ は、胎児の存在

そのものが1つの侵襲であり、妊娠中毒症はそれに対する母体適応の不調和によるものと解して、人工冬眠療法

昭和35年5月1日

山下

853-83

の適応として以来、C.P. を主とする治療法については数多の報告があるが、大別すれば (1) 人工冬眠療法、(2) C.P. 単独使用法、(3) Cocktail lytique 使用法、(4) Cocktail と降圧剤の併用療法の4群に分けられる。

(1) 人工冬眠療法

Laborit の方法を追試した例のうち、最近では Martinez¹¹⁾ が3例の子癇に応用して著効を認め、Scemla は2例に、Mahon et Bahuét¹²⁾ は4例に用いて効果を認めているが、冷却から常温にかえす時期の決定が困難で、またその際種々の副作用が現われる事があるため追試者も少い。

(2) C.P. 単独使用法

C.P. を単独に用い、その強力な鎮静作用をもつて痙攣発作をとめる方法が多くの人に利用されていると思われるが、Krüger¹³⁾ は此の際1日量 200~300mg を筋注しても、母児に特に悪影響はないと報告している。

(3) Cocktail lytique 使用法

文献上最も多く見られるもので、点滴静注、静注、筋注の3種の方法に分類される。

a) 点滴静注

Arfwedson¹⁴⁾, Louros et al¹⁵⁾ 等は5%糖 250~1000 cc に、25~100mg の C.P., 25~50mg の Phenergan, 20~200mg の Pethidine 等を加えて点滴静注した結果について述べているが、Arfwedson は7例中6例に急速に痙攣発作がおさまリ、児は仮死もなかつたと報告し、Louros et al は子癇1例、重症子癇前症9例に使用し、好結果を得たという。

b) 静注

Agüero¹⁶⁾ は C.P. 25mg と Promethazine 50mg, Meperidine 100mg, 5%糖 8cc を混じて静注したが、子癇56例中41%に痙攣はおさまリ、母体死亡率は5.4%で、他の方法で治療した場合の11.7%に比べると遙かに低率だったという。注入速度に留意すれば、此の静注による方法はしばしば救急の場合に有効であろう。

c) 筋注

静注或は点滴静注を用いず、筋注だけで治療した報告は、Scheidt u. Eiserman¹⁷⁾, Muñoz de la Guardia¹⁸⁾, Krishna Menon 等で、Muñoz は3例の子癇に劇的に奏効、Scheidt は Cocktail 使用前10年間の重症子癇前症113例中42例に子癇発作が起つたが、使用後は30例中発作を起したものの皆無という。Krishna Menon は28例の子癇患者(うち18例は重症子癇)に C.P. と

Promethazine, Phenobarbitone を併用して治療し、1例は帝王切開、6例が鉗子分娩であつたが、治療後痙攣の再発は重症子癇では38%、軽症では15%であつたと報告している。更に Hans Valentin²⁰⁾ は Stroganoff の原法を変え、Morphium の量を減らして C.P. を兼用し、之に Barbiturate を併用する方法を報告しているが、Mittra²¹⁾ は C.P. 25mg と Phenergan 25mg の Cocktail を先ず筋注し、1時間後 C.P. 25mg, 5時間後 Cocktail 25mg, 12時間後 C.P. 25mg, 20時間後 Cocktail 25mg を用いているが、此の治療法で完全に発作が消失したものは133例中39例、即ち30%で割に低率であるが、死亡率は母4.5%、児39%で、過去11年間の平均母19.0%、児58.0%に比べると、著しい進歩であると述べている。

(4) Cocktail lytique と降圧剤の併用療法

症例によつては Cocktail lytique だけで血圧下降を期待出来ない場合もあるが、Gomez²²⁾ の云う様に Cocktail lytique は他剤の降圧作用を助長する傾向があり、従つて各種の降圧剤を併用した場合には著しい効果が得られる。Barry & Quan²³⁾ は hexamethonium bromide を併用したら、細小動脈の攣縮は緩解され、頭痛、眼華閃発は直ちに消失したと報告している。更に Hohlbein²⁴⁾ は Phthalazine を、Pigeaud²⁵⁾ は Phthalazine 及び Serpasil を併用し、又 Wimböfer & Pfau²⁶⁾ は Serpasil を主に用い、鎮静作用が充分でないとき之に C.P. を併用して好結果を得たと報告している。

第2章 臨床症例

症例は熊本大学産婦人科、熊本市立産院、済生会病院、熊本市福田病院、町立植木病院、小国町立病院、宮崎市谷口病院に入院した患者のうち、子癇5例、子癇前症10例に C.P. 及び Cocktail lytique を使用してその効果を見た。

〔1〕子癇前症の治療

(1) 子癇切迫状態の緩解

子癇切迫の状態では頭痛、頭重感、めまい等の脳症状や、悪心、嘔吐等の胃症状、眼華閃発等の眼症状を伴うものであるが、第6表に示す如く10例中6例に上記の症候のうちのいずれかゞ認められた。併し之等の症状は、Cocktail 投与後数時間乃至数十時間の傾眠状態から覚醒した後は既に緩解されており、子癇切迫の状態の改善には著しく且つ急速な効果が得られた。

第6表 Cocktail lytique による子癇前症治療効果

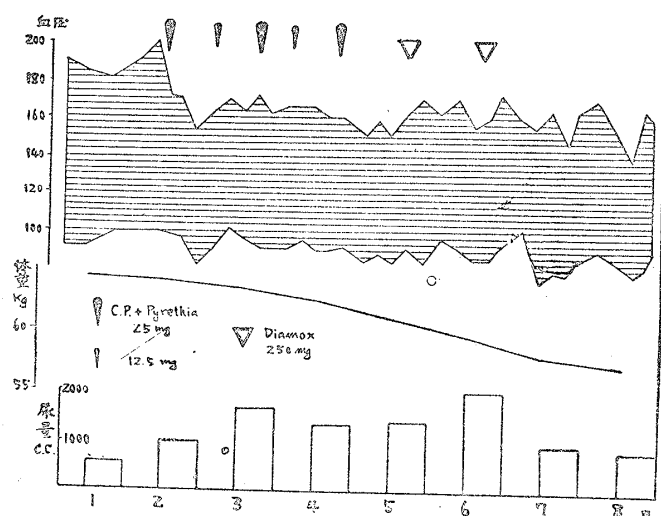
C.P. Chlorpromazine
C.H. Cocktelin H

C.H. Cocktelin-H

症 例	妊 娠 月 数	入 院 時 状 態			主 用 薬 剤 mg	自 覚 症 状						降 圧 作 用		効 時 果 持 続 間 時	併 用 薬 剤	娩 出 方 法	
		浮 腫	尿 蛋 白	血 圧 mmHg		脳症状		眼症状		胃症状		収縮期 mmHg	拡張期 mmHg				
						前	後	前	後	前	後						
1	IX	卅	卅	190/90	C.P. ピレチア	100 100	—	—	—	—	—	—	48	20	15		自然分娩
2	IX	卅	+	168/108	C.H. C.P.	25 50	+	—	+	—	+	—	34	18	24		〃
3	X	++	卅	178/110	C.H. C.P.	50 25	++	—	+	—	—	—	48	20	7		〃
4	VIII	++	++	162/80	C.P. ピレチア	40 40	+	—	—	—	—	—	38	22	6.5		〃
5	X	++	++	214/140	C.P. ピレチア	100 100	+	—	+	—	+	—	80	30	6.5		鉗子分娩
6	X	卅	±	168/110	C.H.	50	+	—	—	—	—	—	36	80	4.5		自然分娩
7	VIII	卅	卅	162/106	C.H.	75	卅	—	+	—	—	—	62	40	13	ダイクロト ラ イ ド	—
8	X	+	++	214/130	C.H.	50	—	—	—	—	—	—	78	34	2	セルバシル	自然分娩
9	VIII	+	++	260/154	C.H.	25	—	—	—	—	—	—	82	60	6	セルバシル	—
10	IX	+	+	220/194	C.H.	25	—	—	—	—	—	—	90	104	4	セルバシル	自然分娩

症例1は浮腫(++)、尿蛋白(++), 血圧 190/90 で、症状は急激に悪化して来たので、直ちに入院させて第2図の如き治療をした。治療によって収縮期血圧は 20~30mmHg 低下し、著しい利尿も見られたが浮腫はまだ消失せず、Diamox 250mg/日を2日投与したところ、浮腫は著しく消退し、尿蛋白も(+)となり、一般状態も好転し、特に体重は入院時 64kg から16日間の治療で 56.5kg へと 7.5kg 減少した。

第2図 子癇前症(症例1)



症例2は浮腫(++), 尿蛋白(+), 血圧 168/108 で、頭痛、眼華閃発、食欲不振、悪心が認められたが、Cocktail 投与後 24 時間で傾眠状態から回復した時は、之等の症状は全く消失し、血圧も 140/90mmHg の附近に落着き、以後は Cocktail 投与の必要はなく、利尿剤ロリクトン及びクロトライドを使用したところ、一般状態も好転し、浮腫は消失。体重は入院時 64.5kg から11日間の治療で 59kg へと 5.5kg 減少した。

症例3は浮腫(++), 尿蛋白(++), 血圧 178/110 で頭痛著しく眼華閃発も訴え、治療開始より分娩迄約 29 時間を要し、その間陣痛と共に子癇切迫の状態を続けていたが、Cocktelin H (C.P.+Promethazine) 50mg, C.P. 25mg の投与で遂に子癇痙攣は襲来せず、無事分娩を終え、分娩後は脳症状、眼症状は共に消失し、血圧も 130/80mmHg に下降した。

症例4は浮腫(++), 尿蛋白(+), 血圧 162/80mmHg で頭痛を訴えていたが、Cocktelin H 20mg を7時間間隔で2回投与後翌日には頭痛は消失した。

症例5は浮腫(++), 尿蛋白(++), 血圧 214/140 で、頭痛及び眼華閃発を訴えて入院した。C.P. 50mg, Promethazine 50mg を5%糖 500cc に混じて点滴静注をしたところ傾眠状態を続け、翌日は血圧が 140~170/100~120mmHg の間を変動していたが、頭痛及び眼華閃

昭和35年5月1日

山下

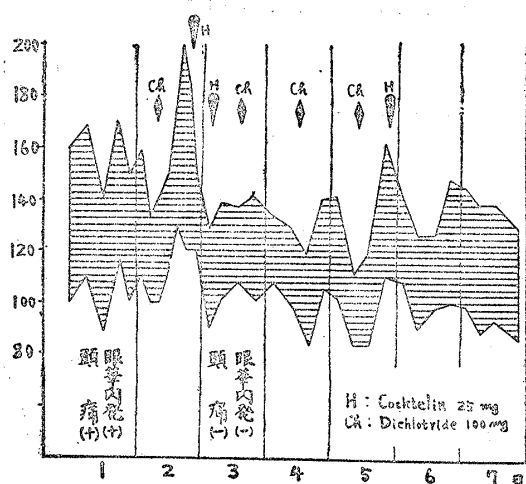
855—85

発は消失した。

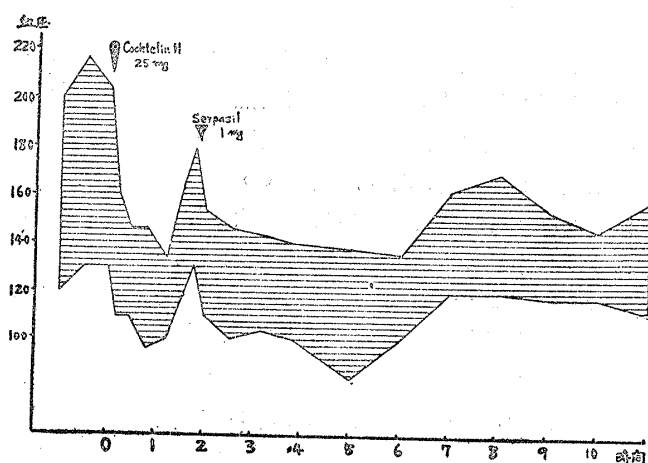
症例6は浮腫(++)、尿蛋白(±)、血圧168/110mmHgの状態であつたが、陣痛が始まると共に血圧は190/130mmHgと上昇し、軽く頭痛を訴え始めたのでCocktelin H 25mgを筋注したところ、血圧は下降し150~160/70~100mmHgの間を動揺しながら分娩を終えたが、子癇痙攣を招く事もなく、分娩後も血圧130/80mmHgを維持し、傾眠状態を持続して翌日には頭痛も消失した。

症例7は浮腫(+++), 尿蛋白(+++), 血圧162/106mmHg, 強度の頭痛と眼瞼閃発を訴え、第3図に示す如くDichlotride 1000mg及びCocktelin H 25mgを投与したところ、翌日は頭痛、眼瞼閃発も消失して気分も良く終始傾眠状態を続け、血圧も130/100mmHg附近を維持していた。

第3図 子癇前症(症例7)



第4図 子癇前症(症例8)



症例8は浮腫(+), 尿蛋白(++), 血圧214/130mmHgで自覚症状は特別認められなかつたが、血圧が著しく高いためCocktelin H 25mgで治療を開始した。第4図の如く血圧は一時下降したが、2時間位で上昇の傾向を見たので、Serpasilを投与して降圧作用を延長させ、血圧の調節を行つたが、子癇発作を招く事もなく、治療開始後19時間で分娩を終了した。

症例9は浮腫(+), 尿蛋白(++), 血圧は260/154mmHgと異常に高いため、子癇に移行するのを恐れてCocktelin H 25mgを筋注して徐々に血圧は180/100mmHg附近に下降したが、6時間後再び上昇の気配あり、Serpasil 1mgを投与して180/100mmHg前後に血圧を調節し、Cocktailによる降圧作用を助長し、危険状態を脱する事が出来た。

症例10は浮腫(+), 尿蛋白(+), 血圧220/194mmHgで、Cocktelin H 25mgを3分して30分毎に投与したところ、3時間を要して血圧は130/90mmHg前後迄徐々に下降したが、4時間後陣痛と共に血圧は195/130mmHg迄上昇したのでSerpasil 1mgを投与して降圧作用を助長し、無事分娩を終了した。

以上の症例に於て確められた如く、Cocktailは子癇切迫の状態を急速に緩解し、全例子癇への移行を阻止し得た。

(2) Cocktailの降圧作用

Cocktail投与時の血圧下降は著明でないと云われるが、子癇前症10例では第6表の如く全例血圧は下降し、収縮期血圧が34~90mmHg, 平均60mmHg, 拡張期血圧が18~104mmHg, 平均43mmHg下降した。就中異常な高血圧を示す症例では血圧下降度も著明であつたが、正常範囲以下に迄下降してショック状態に陥る症例は全く見られなかつた。

然しながら降圧作用時間は症例によつて種々異なり、第6表に示す如く2~24時間の動揺範囲を示している。此の点から他の降圧剤との併用も考慮に入れるべきで、作用持続時間が極めて短時間である場合には症例7(第3図)、症例8(第4図)、症例9、症例10の如く、Serpasil, Apresoline, 或はChlorthiazide等を併用する事によつて血圧降下を維持すべきで、之によつて中枢の鎮静と共に血圧の調節も容易とならう。

(3) 利尿及び尿蛋白に及ぼす影響

Cocktailの使用期間は短く、その後直ちに分娩を終了したり、或は他の利尿、降圧剤を併用した症例が大部分で、Cocktailによる利尿効果を確め得たものは僅か

2例にすぎない。症例1は第2図に示す如く、著明な利尿作用が認められたが、症例2では却つて減退している。尿蛋白に及ぼす影響も同様の理由で、正確にその影響力を確認し得なかつた。

(4) 娩出方法

鉗子分娩の1例、現在経過観察中の2例を除き、他は

すべて自然分娩で、分娩時に誘発し易い子癇発作も全例阻止し得た。

〔Ⅱ〕子癇の治療

第7表に示す如く、分娩子癇4例に C.P. 及び Cocktelin H を、妊娠子癇1例に Cocktelin H 及び Apresoline, Serpasil を用いた。

第7表 C.P. 及び Cocktail lytique による子癇治療効果

C.P. Chlorpromazine
C.H. Cocktelin H

症 例	年 令	経 産	妊 娠 月 数	浮 腫	尿 蛋 白	血 圧 mmHg	発作回数		初回発作 より開始迄の 時間	治療開始 より分娩迄の 時間	娩出方法	使用量		そ の 他
							前	後				娩出前 mg	娩出後 mg	
1	24	0	X	++	++	186/110	2	1	1.0時	20分	鉗子分娩	C.P. 50	—	分娩子癇
2	20	0	X	++	++	210/120	4	1	1.5	40分	帝王切開	C.P. 50	C.P. 100	〃
3	36	1	X	++	++	210/120	3	0	1.5	1.0時	〃	C.P. 50	C.P. 100	〃
4	21	0	X	++	++	196/72	4	0	4.5	—	鉗子分娩	—	C.H. 25	〃
5	29	1	X	++	+	170/116	1	2	2.5	68時	自然分娩 (死産)	C.H. 100	C.H. 25	妊娠子癇 アプレソリン セルパシル併用

症例1は子癇痙攣の訴えで往診したところ、約1時間前より痙攣2回来襲し、血圧 186/110mmHg、浮腫も著明に認められた。直ちに C.P. 50mg を静注して20~30分経過を観察したが、痙攣は来襲せず鉗子手術に移った。術中1回発作を起したが、分娩後は血圧 160/110mmHg で、もはや痙攣も再び来襲することはなかつた。

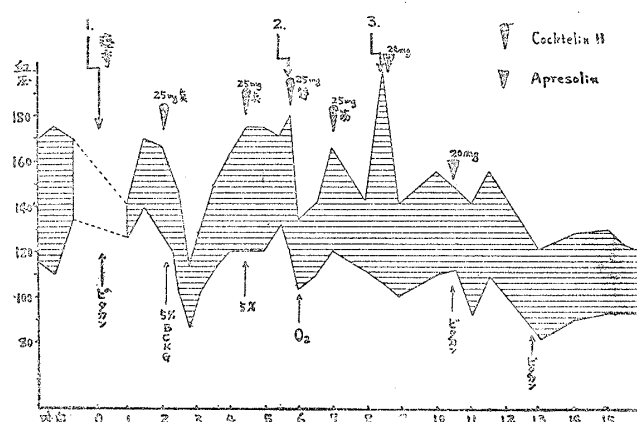
症例2も子癇痙攣の訴えで往診。血圧 210/120mmHg、浮腫(++)、尿蛋白(++)の状態、痙攣は既に4回襲い、10分間に2回の頻発であったが、C.P. 50mg を静注したところ1回痙攣が起つただけで、帝王切開によつて無事生児を得た。

症例3は子癇発作を起して入院。血圧 210/120mmHg、尿蛋白(++)。入院後発作は1回来襲したが、C.P. 50mg を静注後約1時間で帝王切開を施行。C.P. 投与後は手術中も全く痙攣は起らず、術後第1日血圧は 160/100mmHg に落着き、第3日には意識も回復。以後降圧剤を投与したところ、以後の経過も良好で24日目血圧 110/70mmHg、尿蛋白(—)となり退院せしめた。

症例4は痙攣が自宅で3回。入院後1回。血圧 196/72mmHg、尿蛋白(++)。初回発作より2時間半後鉗子手術を施行。その後約2時間経過して Cocktelin H 25mg を筋注したが、血圧は 130/80mmHg に下降し、翌日は意識も回復し、視力障害も全く消失した。

症例5は入院後治療開始前に痙攣を起し、第5図に示

第5図 子 癇 (症例5)



す如く第1回発作後約2時間半を経過して、5%糖 500cc, Cocktelin H 25mg を混じて点滴静注を開始した。30分後血圧は 112/84mmHg に下降したが、その後次第に血圧上昇の傾向あり、更に Cocktelin H 25mg, 5%糖 500cc を混じて追加したが血圧は下降せず 180/120mmHg に達し、第2回発作が来襲した。直ちに 20%糖 20cc に Cocktelin H 25mg を加えて静注したところ、血圧は一時下降したが、再び上昇の気配が見られたので、Cocktelin H 25mg を筋注した。併し血圧の上昇は防ぎ得ず、第3回の発作を起した。Cocktail だけではこれ以上の降圧効果を期待出来ないの、Apresoline

昭和35年5月1日

山下

857—87

20mg を、更に2時間後 Apresoline 20mg と強心剤を注射したところ、血圧は落着き、子癇発作は停止した。その後は Apresoline, Serpasil を用いて血圧を 120~130/90~100mmHg 附近に維持する様調節した。強心剤は時間的に投与していたが、子癇発作の翌日児心音は消失し、4日後に血圧の異常上昇及び痙攣もなく男児を死産した。

第3章 考 按

第1章に於て述べた如く、最近の文献によればいずれも C.P., Cocktail による治療法が著しい効果をあげており、もはや Stroganoff の原法及びその変法は全く省みられない状態になった感がある。併しまた Laborit の提唱した人工冬眠療法も、種々の手技上の困難さの為に、追試者も少い。寧ろ神経遮断のみで、冷却を加えない方法が副作用も少く、且つ充分効果的であるとして数多の報告があるが、著者の症例に於ても充分その効果は確められた。即ち子癇前症 10 例中全例子癇への移行を防ぎ得たが、就中症例 2, 3, 4, 5, 6, 7 は子癇切迫状態著しく、脳症状、眼症状、胃症状も認められたにも拘らず、Cocktail 使用後急速に之等の症状は緩解され、血圧も著しく下降した。

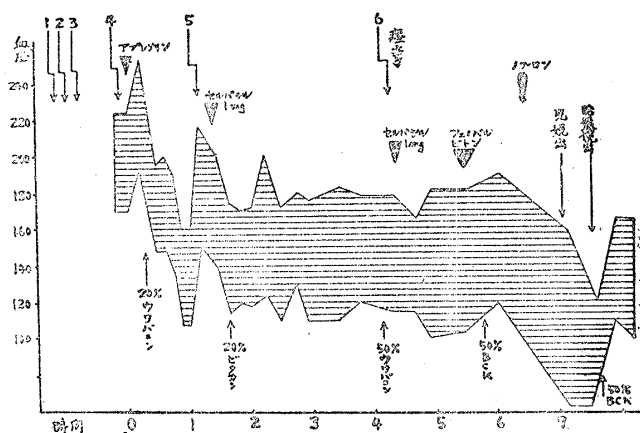
Cocktail による血圧下降は、主として交感神経遮断作用に基く末梢血管拡張に因るものと考えられているが、沢沢, Shackman²⁰⁾ は総末梢抵抗が大多数に於て著明に減少し、その平均は凡そ 31% の減少という。脳循環については相沢等²¹⁾ は 25~35mg の C.P. を使用した場合、脳血流量、平均動脈血圧には殆んど影響はないが、脳血管抵抗は低下していると報告している。

従つて C.P. 及び Cocktail lytique はその強力な鎮静作用をもつて症候的に子癇及び子癇切迫状態を緩解するだけでなく、細小動脈の攣縮を去り、全身の末梢抵抗を低下させ、脳血管抵抗を減退させるのであつて、より本質的な治療へと前進した感がある。

然しながら Cocktail lytique の降圧作用は、子癇前症の症例 8 (第4図)、症例 10、子癇の症例 5 (第5図) の如く、作用時間が極めて短い事もあり、降圧作用が著明でない事もある。子癇の症例 5 では Cocktelin H だけで調節出来ず、Apresolin を併用して初めて血圧を 140~150mmHg に維持し、更に子癇発作も抑制し得たが、Apresoline を初から単独に用いた場合、果して此の様に効果的であるか否かは問題であらう。

第6図は昭和33年11月4日、熊本大学産婦人科で経

第6図 子 癇



験した子癇の症例であるが、第4回の発作後 Apresoline 20mg を投与し、血圧は 250/194mmHg から 160/108mmHg 迄下降したが、その直後また第5回の子癇発作を見ており、第6回発作後 Phenobarbitone 及び Nobulon を用いて初めて分娩迄痙攣を抑制する事が出来た。又 Wimhöfer²⁰⁾ の報告している症例でも、200/120mmHg から Serpasil 計 3.5mg を使用して 120/80mmHg 迄血圧が下降したが、その直後再び子癇発作が来襲している。即ち子癇の発作は単に血圧を下降させただけでは防ぎ得ないし、強力な鎮静剤を併用しなければ効果は少い。又逆に Cocktail lytique の強力な鎮静作用及び降圧作用だけでは子癇の症例 5 (第5図) の如く血圧の調節は困難な場合があり、血圧が上昇すれば子癇発作の来襲は避けられないのではなかろうか。従つて子癇前症及び子癇の治療は Cocktail lytique で患者の鎮静を計ると共に適宜降圧剤を使用して血圧の調節を行い、浮腫高度の者は第2図の如く利尿剤を用いて利尿を計り、一般状態を速かに恢復させる事が必要であらうと思う。

第4章 小 括

(1) 子癇 5 例、子癇前症 10 例に C.P. 及び Cocktail lytique を応用し、その効果を見た。

(2) 子癇前症 10 例中全例子癇への移行を防止し得たが、就中 6 例に著しかつた子癇切迫状態は急速に緩解された。

(3) 子癇 5 例中 2 例は発作回数が著減、1 例は完全に発作を抑制したが、1 例は Cocktail のみでは血圧調節不可能で、Apresoline, Serpasil を併用して子癇発作を抑制し得た。他の 1 例は産褥に使用し、一般状態を速

かに恢復せしめた。

(4) 子癇前症 10 例における Cocktail の降圧作用は全例に著明で、収縮期血圧 34~90mmHg, 平均 60mmHg, 拡張期血圧 18~104mmHg, 平均 43mmHg の血圧下降を見た。

(5) 降圧作用持続時間は 2~24 時間の動揺範囲があり、症例によつて著しい差を認めた。

(6) 利尿及び尿蛋白に及ぼす影響については正確な成績が得られなかった。

結 語

妊娠中毒症の成因については、現在アレルギー説が最も有力であり、我が教室では加来及び共同研究者達が、妊娠中毒症は胎盤多糖体様物質 K.P.S. によるアレルギー性病変を主とする疾患であるとし、数々の業績を発表しているがアナフィラキシーショックと子癇痙攣とが同一のものであるか否かは問題があるとしても、抗原抗体反応が関与している点では一連の現象であろうと思われる。

Cocktail lytique の抗アナフィラキシーショック作用は、詳述した如く極めて強力であり、1.0mg/kg の投与で完全にショック死を防止し得たが、臨床的には子癇前症の治療に応用した場合、子癇切迫の状態は急速に緩解され、血圧は著明に降下し、利尿、降圧剤の併用によつて妊娠中毒症の症状は殆んど軽快した。子癇では痙攣発作を軽減し、又は完全に抑制するが、症例によつては Cocktail だけでは血圧調節は充分でなく、降圧剤を併用する事によつて血圧調節も容易となり、以後の子癇発作を全く抑制し得た。

以上から C.P. 及びその Cocktail は、子癇及び子癇切迫の状態では先ず第 1 に試むべき治療法であり、適宜降圧剤、利尿剤、強心剤等を併用すれば、子癇及び子癇前症の治療に最も有力な手段となるであろう。

稿を終るに臨み、御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師加来道隆教授に深く感謝する。猶本論文の一部は第 58 回九州医師会医学会第 7 分科学会に於て又其の要旨は第 9 回日本アレルギー学会総会に於て発表した。

文 献

- 1) Keckwick, R.A., Cannan, R.K.: Biochem. J., 30: 227, 1936. —2) 木村義民・野口義園・大島良雄編: 「アレルギー」金原出版, 昭 32. —3) Kabat,

- E.A. & Mayer, M.M.: Experimental Immunochimistry. 曾良忠雄・川出由己・山本正訳: 「実験免疫化学」岩波書店, 昭31. —4) 吉川春壽: 「臨床医化学 I, 実験篇」187頁, 協同医書出版, 昭30. —5) 石川光昭: アナフィラキシー 概論, 杏林書店, 昭24. —6) Auer & Lewis: J. Exp. Med., 12: 151, 1910. —7) Dale: J. Exp. Pharm. Ther., 4: 167, 1912. —8) 三沢敬義: 日本臨床, 15, 378, 昭32. —9) Berti, T. et Cima, L.: Arch. Int. Pharmacodyn., 100: 373, 1955. —10) Laborit, H. et Huguenard, P.: Pratique de l'hibernotherapie en chirurgie et en medicine, Masson et Cie, Paris, 1954. —11) Martinez, J.T.: Rev. Obstet. Gynec., —Caracas— 14: 2, 230, 1954. —12) Mahon, R. et Bahuet: Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 7: 5, 582, 1955. —13) Krüger, E.H.: Zbl. Gynäk., 78: 49, 1964, 1956. —14) Arfwedson, H.: Svenska Läk., 52: 47, 2895, 1955. —15) Louros, N.C. et al: Gynec et Obst., 54: 2, 209, 1955. —16) Agüero, O.: Am. J. Obst. Gyn., 73: 4, 777, 1957. —17) Scheidt, R.G. & Eiserman, H.: Geburtsh. Frauenheilk., 17: 5, 438, 1957. —18) Muñoz de la Gurdia: Toko-Gynec. Práct: 15: 143, 372, 1956. —19) Krishna, M.K.: J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 63: 847, 1956. —20) Hans Valentin: Münch. med. Wschr., 98: 27, 923, 1956. —21) Mitra, S.: J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 64: 1, 74, 1957. —22) Gomez, R.: Philipp. J. Surg. Obst. Gynec., 10: 3, 79, 1955. —23) Barry, A.P. & Quan, M.B.: J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 62: 4, 504, 1955. —24) Hohlbein, R.: Zbl. Gynäk., 78: 49, 1954, 1957. —25) Pigeand, H.: Rev. gynec. Obst., 51: 1, 217, 1957. —26) Wimböfer, H. & Pfau, P.: Geburtsh. Frauenh., 15: 9, 769, 1955. —27) Moyer, J.H.: Intern. Rec. med. Clin., 168: 301, 1955. —28) Eiert, R.: Arch. Gynäk., 186: 227, 1955. —29) Raab, W. et al: J. Clin. Endocrinol., 16: 7, 958, 1956. —30) Shackman, R.: Lancet, 2: 617, 1954. —31) 相沢: 最新医学, 11: 211, 1956.

(No. 1171 昭 34・11・6 受付)