EXPERIMENTAL STUDIES ON THE SHOCK INDUCED BY THE INJECTION OF EPINEPHRINE INTO THE PALATE AND THE PREVENTION AGAINST IT

By
TETSU TOKUMARU

*From the Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Keio University
(Director: Prof. Y. Suzuki)*

We, otorhinolaryngologists, often met with shock condition in surgical procedure of the pharyngeal area, especially after local anesthesia in this area.

A large number of studies have been carried on to get some informations on the factors of these shock conditions. Recently the hyperactivity of the autonomic nervous systems has been regarded as the important factor. On the other hand, we always use epinephrine for local anesthetics, which is a well-known stimulating drug of the sympathetic nervous system.

The purpose of this experiments is to study the influence of epinephrine which injected into palate. Guinea pigs were used in these experiments.

1) 0.3cc of epinephrine was injected into the palate of guinea pigs. 41.9% of them died within 30 minutes.

2) Same amount of epinephrine was injected subcutaneously. None of them died. This result

indicates local speciality of the palate.

3) Same amount of epinephrine was injected intravenously (into, V. femoralis). About 80% of them died.

4) Same amount of epinephrine was injected into the palate of animals which were previously administered with chlorpromazine (1mg/kg). None of them died. This shows that the death due to epinephrine injection was completely prevented by chlorpromazine.

5) After Opium-Scopolamine (Inj. Alkaloid. Opii et Scopol. 1cc) was administered, epinephrine was injected in the same way. The mortality of this group was 35.5%, and about a half of died animals survived until 60~180 minutes after the injection of epinephrine.

6) On these experiments, histological findings of the lungs, livers, kidneys, and the adrenal glands were compared pathologically, and the peripheral circulatory failures induced by epinephrine were observed.

エピネフリン口蓋注射によるモルモットの ショック死とその阻止について

慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科教室（主任教授：鈴木安恒）

徳
とく

丸
まる

徹
てつ

目 次

- 1) 緒 言
- 2) 実験方法及び実験材料
- 3) エピネフリン口蓋粘膜下刺激実験

- 4) クロールプロマジン前処置後のエピネフリン刺激実験
- 5) オピスコ前処置後のエピネフリン刺激実験
- 6) 病理組織学的所見

7) 総括及び考按

8) 結 語

9) 主 要 文 献

1) 緒 言

耳鼻咽喉科領域における手術に際し、特に口腔内、咽頭附近の手術時には種々の不快な乃至は重篤な合併症を起しやすいことは、我々耳鼻咽喉科医にとつて見逃し難い問題である。これについては当教室における一次性ショックに関するアンケートの集積によつてもそれを裏づける結果が出ている¹⁾。

ショックの成因については、又その本質に関しては今日迄種々各様の論議がなされているが、Laborit はこれら諸説を次のように分類し大別している。即ち²⁾

1) 神 経 説

2) 中 毒 説

3) 体液喪失説

4) 副 腎 説

である。しかしながら複雑な様相を呈するショックという状態が各々の論、単独で十分な説明をしているとは考え難い。むしろ各説を関連づけて考えて行くべきであろう。例えば神経説と副腎説とが密接な関係をもつことは当然といわねばならない。

かかる一次性ショックの発現について鈴木はその重要な要因として自律神経系の役割をあげ、教室の飯田⁶⁾、深沢⁷⁾は Reilly 現象^{8) 9) 10)}の見地からモルモットの口蓋粘膜下に刺激を加えショック様症状及びショック死を起させ、又自律神経遮断剤であるクロールプロマジン¹¹⁾を用いてこれを阻止することに成功した。このように口蓋という場所の特殊性についてはこの実験を嚆矢として臨床的に、あるいは動物実験によつて研究が重ねられている。

各種各様の侵襲因子（細菌、細菌毒素、化学物質、物理的操作）が自律神経系（特に交感神経）に加えられると irritation（過剰刺激）として作用し支配下及び遠隔の諸臓器に、主として自律神経を介して血管系の病変（充血、浮腫、壊死など）を起すというのは Reilly の唱えた、いわゆる過剰刺激症候群であるが、特に口蓋あるいは咽頭、扁桃にかけての部位は他の部位に比べて自律神経が豊富に分布しているという点で、刺激を過剰のそれとして受けとり易いということが証明されている^{10) 11) 12) 13)}。

又、竹内¹⁴⁾は鼻咽頭上壁において、エピネフリン、ピロカルピンの片側注射を行ないこれによる各臓器の変

化が片側性であることからこの間に自律神経系の介在を主張している。ショックの成因についてこのようないわば自律神経説ともいふべき考え方に在いては 1933 年 Cannon 門下の Freeman¹⁵⁾が注目すべき実験を発表している。即ち昇圧剤としてショックの治療に用いられたことのあるエピネフリンを反復注射することによつて交感神経を長時間緊張の状態に持続させ、これによつて循環血量の減少、更に組織の低酸素状態を生ぜしめる事により、いわゆるエピネフリンショックを起さしめている。Laborit もその著で Epinephrine shock（以下 Epinephrine=Ep と略）の起ることを述べ文献をあげ説明している²⁾。又 Selye の適応症候群¹⁶⁾という考え方では、外界の Stress に対して Alarm reaction を起し交感神経刺激剤である Ep の分泌が増加するということを述べている。実際 Stress に際して増量するのは Ep であつて平常分泌されているのは Nor-Epinephrine.（以下 Nor-Ep. と略）であるとの考えは現在では疑念のないところである^{2) 16) 17)}。

さて、我々耳鼻咽喉科医は手術時、特に出血の減少を目的として、あるいは局麻剤の短時間吸収を防ぐ、等の理由から Ep をよく用いているが、実際我々の手術操作時に出血を少くし得たら操作がいかに行い易いかは論を待たないところである。といつてこの自律神経毒である Ep を大量に用いた場合、全身の自律神経系に与える影響は多大のものがあるはずである。当教室の翁¹⁸⁾は慢性副鼻腔炎手術の際に用いる Ep 量と出血量、合併症の関係について発表している。即ち 1000 倍 Ep 投与量を 1cc 以内に止めれば手術時の副作用は殆んどないといつている。しかし前述の如く過剰刺激となり易い咽頭口腔内の手術においてはそのまま考えることは危険であり、充分の注意が必要であらう。

先ず交感神経緊張による血管収縮、次いで起る血管拡張、透過性の亢進による浮腫、又進んで出血を起すこの一連の反応は自律神経直接、あるいは自律神経終末が豊富に分布している場所の刺激で起り易いことは明らかであるが、血管拡張以後の変化の重篤なものをショックとするという考え方をすれば交感神経毒としての Ep がかかる変化と密接な関係にあることは言うまでもない。ここに述べた交感神経緊張、そして次に副交感神経の緊張に進むということは自律神経系が不安定な状態にあると思われる者にとつては、たとえこれを起す刺激が弱いものであつても相対的に個体にとつて強い刺激となつて進行して行くことが考えられる。

これについて岩田¹⁹⁾は自律神経不安定者においては

特に少量の添加 Ep であつてもその影響の非常に大きい場合がありショック様症状の発現することの危険について述べている。

Ep-Shock, Ep-過敏症^{20) 21) 22)}, Ep-中毒²³⁾, 等と総括されて来た Ep の偶発症について本城らは扁桃⁹⁾例のうち6例が病巣感染例であつたと報告している。一方千葉²⁴⁾は1000倍 Ep 0.5~1cc を片側分として注射(両側 1~2cc)するという通常我々の用いている量から考えれば多量に過ぎると思われる Ep を扁桃の際に用いているが、かかる使用にショック発生の危険が潜んではいないだろうか。しかし千葉はその前処置として撰択的に中枢に作用するといわれているナルスコ (0.3~0.5cc) を術前 40 分に用いることにより全く偶発症のないことを述べている。

従来、Ep に関してはその薬理作用の多様性^{25) 26) 27) 28)}、即ち心と全身血管に対する態度の二様なこと、中枢作用^{29) 30) 31) 32)} に関しても末梢循環の影響が大きいこと等により複雑を極め、かかる論文は今日まで枚挙にいとまのない程の研究報告がなされている。しからば我々耳鼻咽喉科医が日常よく用いるこの薬剤についていかなる考えをもちいかなる態度でこれを用うべきか、かかる見地から次の如き実験を行なつてみた。

2) 実験方法及び実験材料

A) 実験材料

- i) 300~350gr の成熟した雄のモルモット
- ii) 刺激物質としてエピネフリン (1000×塩酸エピレナミン：三共)
- iii) 阻止薬剤としてクロールプロマジン、オピスコ (Inj. Alkaloid opii et Scopol), オピアル (Inj. Alkaloid opii Hydrochlor)

B) 実験方法

i) 刺激実験 刺激部位としては飯田⁶⁾、深沢⁷⁾の例にならい、口蓋粘膜下とし注射に際しては注射液のもれないよう充分に注意し、モルモットを開口せしめて直視下に行つた。Ep 注射量は予備実験の結果 0.3cc とした。実験は 31 例について行い、この対照実験としては同量の Ep を腹部皮下及び股静脈内にそれぞれ注射して比較した。

ii) 阻止実験

a) クロールプロマジン前処置による阻止

前述の刺激実験を行なう前にあらかじめクロールプロマジンを前処置した後、前述の Ep 刺激実験を行なつた。前処置の方法については深沢の例にならい下記の如

く腹部皮下に注射した。

3 時間前	0.05mg
2 〃	0.10
1 〃	0.15
計	0.3mg≒1mg/kg

b) オピウム剤による阻止

あらかじめ前処置としてオピスコ原液 (1cc) を腹部皮下に注射した後、90 分して同様に Ep 刺激実験を行つた。オピスコの量及び前処置の時間については予備実験の結果、これを決定した。又対照実験としてオピスコと同量のオピアルの前処置群、及びオピスコ腹部皮下注のみで Ep 注射を行わない群を作り比較対照した。

iii) i), ii) a, b における組織学的検索

前記 i), ii) の各実験例で死亡例についてはその直後に、生存例については 2 時間後に叩頭打にて死亡せしめ直ちに肉眼的所見を得た後、肺、肝、腎、副腎について 10% 中性ホルマリンにて固定し型の如くパラフィン包埋後 3~4mm の切片を作成し、H.E. 重染色を行つて検索した。これらの所見については健康なるモルモットを叩頭打にて死亡せしめたものの組織像を対照として比較した。

3) Ep 口蓋粘膜下刺激実験

a) 予備実験

先づ EP 注射の量を決定するため注射量を 0.1cc, 0.2cc, 0.3cc の各群につき 3 例づつ実験したところ 0.1cc 群においては外見上変化なくモルモットは平静であつた。30 分、60 分、120 分における剖検所見にても、肺、肝、腎、副腎、それぞれ肉眼的に格別の変化は見られなかつた。0.2cc 群においては注射後 5 分で軽度呼吸速迫しやや不穏状態を示したが約 5 分で軽快しこの間痙攣発作は見られなかつた。30 分、60 分、120 分における剖検所見では前記呼吸速迫例において (60 分剖検) 両側肺に点状の出血斑を認め腎、肝、副腎では肉眼的に変化はみられなかつた。0.3cc 群では全例において注射後 3~5 分頃より呼吸速迫し不穏状態となり 5 分頃より 2 例に痙攣発作が始まり徐々に増強し痙攣の終了頃より平静となつたが横転しシェーン・ストーク呼吸を続けながら注射後 15 分で死亡した。他の 1 例は約 15 分痙攣をくり返した後軽快し死亡には至らなかつた。残る 1 例は軽度の痙攣を認めたのみでこれも約 10 分後軽快し生存した。それぞれの剖検所見においては、先づ死亡例では肺に著明な出血斑を認め、肝は暗赤色を呈してい

た、他の2例は肺に出血斑を認め他臓器に肉眼的変化は認められなかった。しかし今回の実験においてはその判定基準として死亡率にその主眼を置いたため死亡例のかなり見込まれる刺激量である0.3ccを今後実験刺激量として用いることに決定した。又、各例については肉眼的、組織学的所見を併せ検討した。

b) 刺激実験

31例のモルモットについてEp 0.3ccを口蓋粘膜下に注射して経過観察したところ、そのほとんどの例に呼吸速迫、あるいは程度の差こそあれ痙攣発作を認めた。死亡したものは13例でこの死亡迄の時間を表示すると表1の如くなる。

表 1

時 間(分)	0~5	~10	~15	~20	~25	~30	~60	~120
死 亡 例 数 (計 13)	0	2	10	0	1	0	0	0

即ち31例中13例の死亡、即ち41.9%の死亡率を示し、又それぞれの死亡例はいずれも30分以内に死亡し30分生存したものはそのまま生存するという結果が得られている。

死亡例における剖検所見は例外なく両側の肺に著明な出血斑を認め肝は暗赤色を呈し、腎、副腎は肉眼的に変化は認められない。又生存例においては2時間後に叩頭打にて死亡せしめた。その剖検所見は死亡例に比べ出血斑は一般に少なかったがなお著明な両側の出血斑を認めた。

c) 対照実験

次にこの実験の対照としてEp 0.3ccを口蓋以外の場所に注射して経過を比較観察した。先づ腹部皮下を選び注射した所、15例中死亡するもの全くなく外観上変化を認めたものもない。剖検所見にても肺、肝、腎、副腎に肉眼的変化はなかった。次に生理的食塩水0.3ccを口蓋に注射した場合にも腹部皮下の場合と同じく変化を認めない。又更に同量のEpを股静脈に注射すると注射直後に脈搏頻少となり痙攣を起した後に(注射後7分頃迄)19例中15例が死亡し約80%の死亡率を示した。この肉眼的剖検所見では肺の変化はEp口蓋注射に比べ著明であつたが、肝、腎、副腎においてはEp口蓋注射と外観上の差異を認めなかった。

4) クロールプロマジン 前処置後の Ep 刺激実験

クロールプロマジン前処置の方法は深沢⁷⁾の例にな

らいEp注射前3, 2, 1時間に分割して行い31例につきこの刺激実験を引きつづいて行つた。Ep注射後少数例に呼吸の速迫を認め2例においては軽度の痙攣を認めたが死亡するものは全くなく口蓋注射後24時間観察を続けるも死亡するものはなかった。即ち死亡率0%の結果を得た。2時間後、叩頭打により死亡せしめたところ、剖検所見にては肉眼的に両側肺に軽度の点状出血を認めるものがあつたが、肝、腎、副腎はほとんど変化は認められなかった。

5) オビスコ前処置後の Ep 刺激実験

先に述べたEp刺激実験においてその注射前に我々臨床医が手術の前処置として使用することの多いオビスコの注射を実験の前処置として使用してみた。さて、モルヒネの薬理作用^{25) 31)}については選択的に中枢に作用し鎮痛鎮静作用の著明なことはよく知られている。循環系特に血行動態に対しては比較的影響が少ないといわれているが末梢では血管の拡張作用があり、大量では全身の血管拡張、血圧低下があるという。又呼吸鎮静作用もあるため臨床的にも呼吸困難の際に応用されることが多い。

又、スコポラミン^{25) 31) 8)}は副交感神経麻痺剤として知られている。

予備実験 (1)

先ず注射間隔(Ep注とオビスコ注との時間的間隔)を30分としてオビスコは5倍希釈とし1ccを用いた。10例において10分(1例)、15分(2例)計3例の死亡を認めたが死に到る経過及び剖検所見では無処置群との差異は認められなかった。

予備実験 (2)

オビスコ希釈度を2倍とし注射間隔30分で行なつたところ同様に10, 12, 15分に死亡を認め他の7例は20分頃より平静となりそのまま生存するかに見えたが、85分を経て平静のまま特に呼吸の変化、あるいは痙攣等なく(いわば眠るが如く)死亡した。この予備実験において10~15分の死亡例は無処置群と経過が酷似していること、剖検所見のほぼ同様であることからEp注射により死亡したものと考えられる。

予備実験 (3)

オビスコ無希釈1cc注射間隔90分としてEp注を行なつたところ10例中60分(1例)、80分(1例)、90分(1例)、110分頃(2例)の死亡を認めたがこれらはやはり無処置の死亡と異り痙攣等は認められず平静のまま死亡した。(30分を経過した後はいずれも平静であつ

たが昏睡している様子はなかった)
この結果から死亡例数は減少しないが死亡時間が延長しており30分以上生存した例でも例外なく平静で痙攣もなく死亡していく。このことはEp注のみの死亡とは明らかに差異が認められる。従つてオビスコの影響によるものと考えてよいと思う。

ここに述べた無処置群には例をみない30分以後の死亡について、その理由を考えてみるに

- ① Ep 注後、30分以上を経過し生存すべきものがオビスコ注の影響で30分以後になつて死亡するのか。
- ② 無処置でEp口蓋注を行い30分以内に死亡すべきものがオビスコ注により延命ししかもそれはオビスコのうちのオピウムの作用によるものなのか。
- ③ オビスコ前処置により延命しているのならオビスコのうちでも副交感神経麻痺剤としてのスコポラミン独自の作用による影響はどうか

以上を追求するため次の予備実験に移つた。
予備実験 (4)
30分以後に死亡する例はオビスコの作用で死亡するの否かを観察するため5例について無希釈オビスコ1ccを腹部皮下に注射した後、5時間観察した所、反応は鈍となつていたが死亡するものなく2時間後の剖検、組織所見では変化が認められなかつた。従つて理由①は否定される。

予備実験 (5)
ここではスコポラミンの作用をみるためこれを含まないモルヒネとしてオピアル1cc無希釈を前処置として注射した後、同様にEp口蓋注を行つた。この結果では5例中2例の死亡を認めその死亡時間は20分、65分であつた。これはオビスコ前処置後Ep口蓋注群と同じ結果で差が認められない。従つてスコポラミンの影響はここでは問題にならず理由(3)は否定される。

表 2

予備実験	前処置薬	希釈・量	Ep口蓋注の有無	注射間隔	例	死	死亡時間その他
(1)	オビスコ	1/5 1cc	+	30分	10	3	10, 15, 15分 Ep注と似る痙攣(+)
(2)	オビスコ	1/2 1cc	+	30分	10	4	○ 10, 12, 15分 Ep注と似る ○ 85分
(3)	オビスコ	1/1 1cc	+	90分	10	5	○ 60, 80, 90, 95, 115 (2)分
(4)	オビスコ	1/1 1cc	—		5	0	Ep口蓋注行わず
(5)	オピアル	1/1 1cc	+	30分	5	2	○ 20分 ○ 65

表 3

例 数	死 亡		生 存	死 亡 率
	A	B		
31	5	6	20	35.5%
	11			

表 4

死亡時間(分)	A 群				B 群		
	～10	～15	～20	～25	55	60～90	180
例 数	1	2	2	0	1	4	1

表 5

	例数	死 亡	生 存	死亡率
Ep 口 蓋 注 群	31	13	18	41.9%
クロールプロマジン前処置 + Ep 口 蓋 注	31	0	31	0%
オビスコ前処置 + Ep 口 蓋 注	31	11 { (A) 5 (B) 6 }	20	35.5%

図 1

以上の予備実験により、予備実験(4)の如くオビスコ量、注射間隔を定めるのが適当と思われこれを採用した。

なお表2は以上の予備実験を総括し表示したものである。

実 験

表2, 予備実験(3)の如くオビスコ無希釈1ccを腹部皮下に注射し90分後にEp 0.3ccを口蓋粘膜下に注

射した。総計31例について経過観察したところ5~20分に呼吸速迫痙攣発作を起すものが約2/3に見られ引きつづいて死亡するものがあつた。死亡例は大別して2群に別れ30分以内に前述の如き症状で死亡するA群と、30分以後に痙攣なく静かに死亡するB群がある。その内訳及び死亡時間は表3, 表4の如くでそれぞれの剖検所見は予備実験で述べた通りである。又これを無処置Ep.注射群と比較図示すると図1の如くなる。

表 6

			口 ア ド レ ナ リン (注 射 例)		口 ア ド レ ナ リン (生 存 例)		腹 ア ド レ ナ リン 注		ア ド レ ナ リン 静 注 (死 亡 例)			オ ビ ス コ 前 処 置 ア ド レ ナ リン 口 蓋 注		オ ビ ス コ 腹 部 皮 下 注	前 ア ド レ ナ リン 口 蓋 注	ク ロ ー ル ブ ロ マ ジ ン	
動 物 番 号			5	10	6	13	15	75	78	I. V. 1	I. V. 2	I. V. 3	56	57	O. P. 1	C. P. 1	C. P. 2
肺	気管支	壁 異 常	—	±	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
	肺 胞	内 腔 異 常	±	±	±	±	—	+	+	+	±	+	+	+	+	—	—
		壁 異 常	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	+	+	±	—	+
		充 水 出	+	+	+	+	±	+	—	+	+	+	+	+	—	—	±
肝	充うつ血	中 心 静 脈	+	+	+	+	±	—	+	+	±	+	+	+	—	—	—
	肝細胞	小葉間毛細血管	+	+	—	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—
		萎 縮 膨 隆	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		壊	原 形 質 変 化	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—
腎	糸 嚢 体	充 う つ	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	±	—	±
	細尿管	血 管	+	+	—	+	—	—	—	—	±	+	+	—	—	—	—
		充 う つ	+	+	+	+	+	—	±	+	+	+	±	+	±	—	±
			血 管	+	+	—	+	—	—	—	+	+	+	—	±	—	—
副 腎	皮 質	充 う つ	+	+	+	+	+	—	—	±	±	±	+	—	±	—	—
	髓 質	充 う つ	+	+	+	+	+	+	—	±	±	±	—	—	—	—	—
		充 出	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		原 形 質 変	性 化 死	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

なお 3) 4) 5) の各実験、即ち Ep 口蓋注、クロールプロマジン前処置後 Ep 口蓋注、オピスコ前処置後 Ep 口蓋注、の各群における死亡例数、死亡率を一括表示すると表 5 の如くなる。

6) 病理組織学的所見

以上に述べた各実験 3)～5) についてそれぞれ 2) で述べた如く顕微鏡標本を作成し、Ep 口蓋注射 0.3cc (生存例)、同 0.3cc (死亡例)、Ep 腹部皮下注射 0.3cc、Ep 静注 0.3cc、オピスコ前処置後 Ep 注、クロールプロマジン前処置後 Ep 注の各例について表 6 の如く肺、肝、腎、副腎の所見を比較検討した。叩頭打のみにて死亡せしめたものをコントロールとしこれを (－) で表し以下変化の程度に従つて (±)、(+)、(++) と表示した。又今回の検索は各臓器の充ウツ血、出血、浮腫等の末梢の循環障碍の有無及びその程度に主目標を置いたので以下主としてこの観点から述べる。

先づ一般的に言えば、Ep 0.2cc と Ep 0.3cc の間には肝、腎においてやや前者に変化の少いことが認められたが肺においてはほぼ同様であつた。なおこれは表 6 に表示してない。0.3cc 口蓋注の死亡例と生存例の間には生存例においてかなり変化の少い例がみられ各臓器共にこの両群の間には著明な差は認められないが総体的には生存例において変化は少い。Ep 0.3cc 腹部皮下注射は肺においてやや変化を認めるが他臓器はほぼコントロールと同じ所見を呈している。オピスコ前処置後 Ep 0.3cc 注射群 (生存例) では肺においてその変化が少い事は認められるが他臓器は Ep 口蓋注例と大差ない。Ep 静注例においては肝腎に Ep 口蓋注例と同程度に充ウツ血、出血が認められるが肺においては静注例がより強い変化を示す。オピスコ腹部皮下注及びクロールプロマジン前処置群においてはほとんどコントロールと同様で特に所見を認めない。

次いで各臓器について述べる。

肺 Ep 口蓋注例では著明な所見としては肺胞内への出血が広範囲でしかも著明に認められることである。肺胞壁は一部著明に肥厚し毛細血管は充盈している。又小～中等度の血管の破綻した出血像を広範囲に認める所もある。気管支壁にはほとんど変化がないがエオジンに赤染する分泌物を認めるものもある。Ep 静注例においては肺胞腔内にエオジンに赤染する無構造の滲出物を認める所があるが、他は Ep 口蓋注例と差がない。オピスコ前処置群と口蓋注例の間に差が認められない。オピスコ腹部皮下注、クロールプロマジン前処置例では両者共

に軽度肺胞内の出血を認める所がある程度でコントロールとの差はほとんど認められない。

肝 Ep 口蓋注例及び静注例においては特に中心静脈に著明なウツ血像を認め、小葉間血管グリソン鞘においても認められる。肝細胞は口蓋注例では原形質の変性を認めるが静注例にはこれが少い。オピスコ前処置群の変化は口蓋注群と差がなく他群はほとんど上記の変化を認めていない。

腎 Ep 口蓋注及び静注群においては糸球体、細尿管に充ウツ血、出血像を認めるが静注群においてはやや軽度である。

細尿管は充ウツ血の他に上皮変性が所により認められる。以上の変化は Ep 静注例では口蓋注に比べ少く、オピスコ前処置群でも少い。他群は変化を認めない。

副腎 Ep 口蓋注及び静注例において、皮質及び髄質に充ウツ血像を認めるが、他群ではこれは認められない。

7) 総括及び考按

ショックの概念については前述の如く不明の点が多く従つて今日迄諸説がある。しかし一般に循環血液量の著明な減少と低血圧の状態にあるということについては異論がないようである (15) (32) (33) (34)。

さて近年になつてショック発生に関して自律神経、特に交感神経系の過剰興奮によるとする考えが重視されるようになった。すなわち Cannon のいう外界からの侵襲に対する生体防禦反応としての交感神経副腎髄質系を介するいわゆるホメオスタシスがこれであり交感神経の緊張、Ep. の増量が続く時にはホメオスタシスの維持も次第に困難となつていくという考えである。又 H. Selye のいわゆる適応症候群 (16) なる考え方にしても強いストレスにさらされると脳下垂体副腎を介して交感神経系の緊張をきたしこの過度の持続が不可逆性ショックの状態に進むと述べている。

Reilly は 1934 年 Reilly 現象 (自律神経過剰刺激症候群) という概念を発表し生体に侵襲が加つた時自律神経を介して主として遠隔諸臓器に血管系を主体とする病変を起すと報告している。

このようにショックの発生に関して交感神経系の緊張持続による役割がかなり大きいことが明らかにされたが、それならば交感神経刺激剤としての Ep (侵襲をうけた際、血中に増量するものでもあるが) を大量に引きつづいて与えるならばショック様状態を実験的に起し得ないであらうか。Ep がショックを惹起するというこ

については Bainbridge (1907 年)³⁵⁾ もすでに述べているし、Laborit もその著²⁾で、Elliot, Bedford が Shock の原因として Ep をあげていることを紹介しこの場合の Ep 注入によつて実験的に得られる解剖組織学的病変が Reilly 現象と一致することを附言している。J. Erlanger, H.S. Gasser³⁷⁾ (1919 年) は Ad 注入による急性死が単に acute cardiac dilation 又は pulmonary edema のみによるものではないと述べて循環血量の減少を重要な要因の一つとしてあげている。Freeman (1933 年)¹⁵⁾ もエピネフリンショックを実験的に作り出し血圧の上昇に次ぐ下降、循環血量の低下を認め Ep 持続注入によつてショックが発生することを述べているのは注目される。

i) Ep 口蓋刺激実験について

このようにショック発生と自律神経系とは密接な関係を有するものと思われ、鈴木³⁾の宿題報告「耳鼻咽喉科領域における Reilly 現象」³⁾に集約される当教室の一連の研究もこの間の関係を示唆している。

又、ショック発生において交感神経化学的刺激剤としての Ep、Nor-Ep が血中に増量することも実験的に証明されている。生体がいわば非常事態ともいふべき時に著明に増加する Ep を、過剰刺激としてうけ易い部位といわれる口蓋に注射したならば、一時的な血圧上昇、末梢血管の収縮→末梢循環不全→各臓器の anoxia→一転して血管拡張→血圧下降→死という一連の変化³⁶⁾が、他の部位に Ep を注射すると異なり変化が著明なのではないかというのがこの実験の目的である。しかし材料がモルモットであつたため血圧の変動については明言できないが、全例に呼吸速迫、脈搏の増加を認め痙攣発作を続けたのち平靜となり、死亡するものはそのまま脈搏頻少で下顎呼吸を行ないつつ死亡していったこと及び組織学的検索で各臓器のウツ血、充血、出血等の著明な末梢循環障害を示していることはこのような一連の経過をたどつて死亡したものと考えてよいと思う。

特に肺の著明な出血について述べれば、Laborit²⁾は Ep の大量投与を行なうと犬では急性肺水腫並びに心臓拡張が現れ急激な末梢血管の収縮によつて末梢抵抗が増大し変調をきたした心がこれに抗し得なくなると述べている。このいわゆる Ep 肺水腫に関する研究で池³⁸⁾はこれを実験的に犬により起さしめその起因についてはやはり血行動態の変化により起つたものであると結論し、Ep の増量は肺水腫より進んで肺出血を起すのであらうといっている。又、中村³⁹⁾はこの肺水腫の成立に

ついては調圧神経反射の介在が重要な意味をもつとし中枢神経系の関与にもふれている。更に小松⁴⁰⁾は股静脈の結紮によつて肺水腫の成立を阻止することに成功しこれが単に血流量の低下によるものではないことから間脳自律神経系を経た反射経路による神経性の阻止効果であらうと推論している。なお私の行つた Ep 刺激の注射部位についても同量の注射で腹部皮下の場合には全く死亡しないこと、注射後変化を示さぬこと、組織学的にも変化が少いということは、自律神経終末が豊富に分布している口蓋という場所がかかる刺激に対し非常に反応し易いという証左としてよいと思う。唯ここで問題となるのはこの刺激の伝達されて行く経路についてであるが注射する物質が Ep という交感神経毒であることから局所の血管内への吸収速度がかなり問題とならう。事実同量の Ep 静注例においては口蓋注射におけるより高い致死率を示し、肺においてはより著明な変化を示している。とすれば口蓋粘膜下に注入された Ep による刺激は血中に入つてのみ刺激として働いているのであらうか。これについては緒言で述べた如く口蓋という場所が自律神経に富み刺激を過剰刺激としてうけ易いことも又事実である。従つて今ここでどちらによるものかあるいは両者によるものか断じ難く Ep の性質からいつて静注例と比較判別するにいたらず今後の検討に待たねばならない。しかしいずれにしても Ep 口蓋粘膜下注射によつて過度の交感神経緊張の状態が作り出されこれにひきつづいて循環障害、そして 41.9% の死亡という事態に連つていくことは確かである。しかもこれが腹部皮下注においては起り得ず口蓋粘膜下注射時には起るということは我々耳鼻科医にとつて心すべきことと思われる。

ii) クロールブロマジン前処置群について

クロールブロマジンの薬理作用⁹⁾についてはなお不詳の点が多いが一般に (1) 自律神経遮断作用 (特に強力な交感神経遮断作用で Nor-Ep に比べ Ep に対して、より強い遮断作用を有するという)。 (2) 中枢神経作用 (その作用部位未確定)。 (3) 代謝低下。 (4) 鎮静睡眠。 (5) 抗痙攣作用等が代表的なものとされている。Laborit はこの作用を応用して人工冬眠麻酔に成功し、又 Huguenard は他の麻酔剤と併用していわゆるカクテル麻酔を提唱し、今日では広く外科領域に應用されている。

このように生体反応としての自律神経系の反応を遮断し生体が過剰刺激をうけ難くし、又一方生体の基礎代謝を下げ生体の低酸素に耐えうる状態にしてショックに対

するという考え方は人工冬眠によるショックの治療、予防として、Overton⁴¹⁾, Spurr⁴²⁾, Johnson⁴³⁾, Swan⁴⁴⁾等多くの研究者に賛同され追試されている。一方、又、一旦ショックの発生した場合はどうであろうか。血圧の低下を回復する目的で血管収縮剤を投与することが一時的な血圧の回復を得ても死亡率の低下を意味しないということは数多くの実験による各種ショックで実証され報告がなされている (Longerbean 等)⁴⁵⁾。Remington⁶⁴⁾, Wigger⁴⁷⁾, Silvio⁴⁸⁾, Nickerson⁴⁹⁾ 等も同様の論拠からショック発生について単に血圧の回復のみを目的として血管収縮剤を投与することが終局的には好結果をもたらさないと警告している。Laborit²⁾ も血圧の低下自体を治療の対称とすることの危険性について詳細に論じている。

さて今回の Ep 刺激実験により私は過度の交感神経興奮状態が造り出され、末梢血管の過度の収縮→循環不全→血管拡張、血圧低下→死という経過をたどると考えているが、この考えからすれば自律神経遮断剤としてのクロールプロマジン前処置はこの発生を阻止し又この過程の進展に際しても基礎代謝を下げることは、生体側に有利に働くであろう。実際この実験結果においては Ep 刺激に見られるような呼吸速迫、脈搏の変化は減少し痙攣発作もなく死亡率は 0% になったことは注目に値する事実である。

生体に与えられた侵襲が自律神経の興奮（特に交感神経系の）を招き交感神経を主体とする過度のそして長期の興奮が逆に副交感神経系の興奮に転じショックの発生に連ると考えるとき上記クロールプロマジンの阻止効果はとりも直さずショックの予防治療に連つているといえよう。

iii) オピスコによる阻止効果

次にオピスコ前処置により死亡率の低下はみられなかったが死亡時間の著しく延長する例が約半数にみられることについて考えてみたい。

但しオピスコについてはオピウム自体の作用とスコポラミンの作用とに分けて考える必要があろう。副交感神経遮断剤としてのスコポラミンがこの延命効果に影響しているかどうかを考えると、予備実験で述べた如くスコポラミンを除いたオピウム剤としてのオピアル前処置においてオピスコと同様の結果を生じることからスコポラミンがこの延命に関与しているとは考え難い。又別に副交感神経遮断剤としての作用を考えると Ep の交感神経刺激作用を助長していることはあつても阻止するとは

考えられない。ただ強いて考えれば過度の交感神経興奮状態の後の副交感神経系の緊張状態においてこのスコポラミンが働き死への時間を延ばす結果を生んでいるかとの疑問が残るが前記予備実験の結果からいってもやはりモルヒネによるものと考えるのが自然であろう。

我々臨床医がモルヒネを使用するのは鎮痛鎮静睡眠作用を目的としていることが多く、又それはモルヒネの特微的薬理作用でもある。精神的緊張に対して前処置としてのオピスコ投与が臨床的に意味があるとしてもこの実験がモルモットを対象としたものであつたため、この際取上げるべき問題とはならないであろう。

さて、モルヒネの薬理作用^{25) 31)}としては特に中枢に働いて鎮静作用の他に各種呼吸困難の鎮静に用いられている。これは呼吸中枢の機能を減退させることによる。一般にモルヒネの呼吸抑制は呼吸数の減少で深度は逆にむしろ増大している。モルヒネ注射の際呼吸中枢は平常時に比べ興奮性が低下してくる。Ep 注の際の呼吸は浅表となるがこの際の呼吸中枢の態度はどうであろうか。Ep 注により血行動態が変化すれば当然中枢の流血量にも影響があるはずである。今回の実験では Ep を比較的大量に用いているため、Ep 大量投与の際の脳血流量の増減に関して述べれば、これには大別して 2 説あり島本⁵⁰⁾によれば脳血行は（特に Ep ショック、Nor-Ep ショックの際）高度に障碍され Ep、Nor-Ep は彼の言う「増感物質」と共に脳の血管攣縮による断血性変化を起し貧血の状態にあるといい、朝比奈⁶¹⁾も同様な意見を述べている。しかし三田²⁶⁾は血流量自体は減少せず血液が anoxic anoxemia の状態になり合せて Ep の分解は組織における酸化により行われこの解毒作用は主として肝臓において行なわれるため、それは高度の循環障碍によつて低下し Ep は血中に集積しその症状を益々悪化させるとしている。相沢⁸⁰⁾も Ep 注の際には脳血管自体の収縮は全身血管の収縮に比べ程度が少いため後者の影響を強くうけ脳の血流はむしろやや増大するという。

一般に中枢は asphyxia の際の血液の変化としての①血中 CO₂ 上昇、② O₂ の低下、③ pH の低下のうちのどれによつても、あるいは血流量自体の減少により興奮するが、今回の Ep 注の際には肺野における広範な出血像は当然呼吸面積の大巾な低下を意味し血液は前記の asphyxia の際の状態に傾いているはずである。とすれば呼吸中枢は血流量自体が減少している場合は勿論、相沢、三田のいう如く血流量が減少していなくても

過度の興奮状態になつているといえる。この際のモルヒネの効果についてであるが、肺の出血等による換気不全の際に興奮状態にある中枢を鎮静させることは一見非合理的に思われるが、今回の如く呼吸数の大巾な増加を示している場合には、呼吸は浅くなり換気は肺胞に迄達せず却つてガス交換が防げられるため、モルヒネの投与は過度の呼吸中枢興奮を防ぐ意味があり、呼吸困難の改善に役立つにはあらずである。次に循環系に対してはどうであろうか。血管運動中枢の働きを支配している重要な因子は呼吸中枢におけると同様、① CO_2 上昇、② O_2 不足、③ pH の低下、④ 血流量不足、が中枢の緊張を増す。Ep 注の際には呼吸の項で述べたと同じ理由で血管運動中枢の緊張は高まつていゝと考えられる。末梢血管は益々その収縮を強め循環障害は高度となつてくる。この際にもモルヒネの投与は意味があると考えられるが、モルヒネの作用が呼吸に対してとは異り、強力でないため血行動態の改善を示す結果が得られなかつたものと思われる。

以上に述べた如き中枢を介する呼吸困難の改善、モルヒネ投与による体内 CO_2 生成の低下はモルモットの死亡迄の時間を延長させる結果を生じているといえよう。

結論として述べれば、ショックという事態を交感神経異常興奮→副交感神経緊張に連る高度の循環障害と考えるとき、その予防として交感神経系の異常興奮を防ぐためにモルヒネの投与を行なうということは今回の実験ではほとんど意味のない結果になつた。ただし人体に、しかも術前に用いることで過度の精神的緊張及び疼痛を防ぐという意味では有効でこれが手術時におけるショック発生の予防に役立つことは考えらるべきであろう。

8) 結 語

① Ep 0.3cc をモルモットの口蓋粘膜下に注射し、交感神経系の過剰興奮状態を作り出しその41.9%にショック死を起すこと及びその経過を観察した。

② 前記と同量のEpを腹部皮下に注射した際には死亡率0%で口蓋粘膜下注射とは著明な差を示す。

③ 同量のEpを静注した際には約80%が死亡する。

④ 自律神経遮断剤としてのクロールプロマジン 1mg/kg を分割投与し、その後Ep口蓋注を行つたところ死亡率0%となり死亡を完全に阻止し得た。

⑤ オピスコ前投与後のEp口蓋注射の場合には、死亡する迄の時間が延長するものがみられたがその死亡率には著しい変化を認め得なかつた。

⑥ 以上の各実験においてそれぞれの肺、肝、腎、副腎について特に末梢血管系の変化を組織学的に比較検索し、Ep口蓋注例における末梢循環障害と思われる変化を観察した。

9) 主要文献

- 1) 鈴木安恒他：耳鼻咽喉科手術とショック，日耳鼻会報，65：1057，1962。
- 2) Laborit (山口他訳)：侵襲に対する生体反応とショック，最新医学社，1956。
- 3) 鈴木安恒：耳鼻咽喉科領域におけるレーリー現象，日耳鼻会報(宿題報告)，66：1473，1963。
- 4) 山口与市：綜説，病因論からみた植物神経系 Reilly の現象の臨床的意義，慶応医学，33(5)：213，1956。
- 5) 山口与市：植物神経 irritation 症候群 (Reilly 現象) の臨床的意義，最新医学，14(3)：874，1959。
- 6) 飯田稔：モルモットの口蓋刺激によるショック様症状並びにショック死の発現について，耳喉科，30(3)：158，1958。
- 7) 深沢久夫：モルモットの口蓋刺激により惹起されるショック症状の阻止についての研究，耳喉科，30(3)：169，1958。
- 8) 坂本秀雄：自律神経遮断剤の臨床，医学書院，1952。
- 9) 鈴木安恒他：病巣感染と Reilly 現象，日仏医学，3(4)：11，1956。
- 10) 宮部勲：成人口蓋粘膜における神経分布について，日耳鼻会報，63：1480，1960。
- 11) 井上寿樹：モルモットの口唇過剰刺激による頸部並びに腹部交感神経節の変化について，日耳鼻会報，63：995，1960。
- 12) 坂口正雄：耳鼻咽喉科領域におけるショックの反応相として Microcirculation の動態についての実験的研究，日耳鼻会報，64：241，1961。
- 13) 矢野潮：コカインのモルモット口蓋刺激に由来するショックとその予防，日耳鼻会報，67：1756，1964。
- 14) 竹内治一：鼻咽頭側壁に注射せる自律神経毒の全身半側性に及ぼす影響について，耳鼻臨床，52：754，1959。
- 15) Freeman, N.E.: Decrease in blood volume after prolonged hyperactivity of the sympathetic nervous system. Am. J. of physiol. 103: 185, 1933。
- 16) Selye, H. (田多井吉之助訳)：全身適応症候群と適応病，セリエ新内分泌学，(3)：889，1963。
- 17) Fallick, W.H., et al: Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock. Am. J. of physiol. 197: 773, 1959。
- 18) 翁銘振：慢性副鼻腔炎手術におけるアドレナリン比較的大量使用経験，耳喉科，33(5)：431，1961。
- 19) 岩田逸夫，特集：耳鼻咽喉科におけるショック様症状とその対案，発現機序の考察，耳喉科，35

- (12), 985, 1963. 20) 本城他: 耳鼻咽喉科領域における局所麻酔の偶発事故とその対策, 耳喉科, 33(11) 985, 1961. 21) 野坂保次他: 扁桃における偶発症とくにショック様症状, 耳喉科, 35(12): 1107, 1963. 22) 松田竜一他: アドレナリン過敏症, 耳喉科, 35(12): 1125, 1963. 23) 平田禎助: アドレナリン中毒死剖検例について, 法医学雑誌, 3: 215, 1949. 24) 千葉信一: 扁桃剔除の自家臨床, 耳喉科, 25: 745, 1953. 25) 森島, 荻生: 薬理学, 南江堂, 1954. 26) 三田裕: 所謂アドレナリンショックについて, 京都府医大雑誌, 61: 885, 1957. 27) 近藤孝子: 人体における Adrenaline の作用機序に関する研究, 日大医学雑誌, 18: 787, 1959. 28) 沼口徹: 犬の耳介, 脾臓及び腎臓における Adrenaline の中枢性血管作用について, 日薬理学誌5, 6: 1333, 1960. 29) 神田善吾他: Adrenaline の血管中枢に対する作用について, 日薬理学誌, 54: 820, 1958. 30) 相沢豊三: 脳循環, 金原出版, 1954. 31) 加来天民: 薬効学, 医歯薬出版, 1956. 32) *Blalock*: Experimental shock. Arch. Surg. London 20: 959, 1930. 33) *Lillehei, R.C., et al.*: The nature of experimental irreversible shock with it's clinical application. Shock. p. 139, Boston. little brown and Company, 1964. 34) *Gruhzit, C.C., et al.*: The nature of the reflex vasodilation induced by epinephrine. J. of pharm. exp. therap. 112: 138, 1954. 35) *Bainbridge, Treven*: Shock produced in dogs by infusion of norepinephrine. Brit. Med. J. 382, (1917). 36) *Hershey, S.G.*: Dynamics of peripheral vascular collaps in Shock. Shock. p. 27, Boston. little brown and Company, 1964. 37) *Erlanger, J. & Gasser, H. S.*: Studies in secondary traumatic shock. Circulatory failure due to adrenaline. Am. J. of physiol. 49: 345, 1919. 38) 池芳彦: 実験的肺水腫の研究, 日内科学誌, 49: 42, 1960. 39) 中村勇: アドレナリン肺水腫における調圧神経反射の関与, 日本循環器誌, 24: 1558, 1960. 40) 小松敏郎: アドレナリン肺水腫に対する静脈結紮の阻止効果における神経性因子について, 日本内科学誌, 49: 404, 1960. 41) *Overton, R.C., et al.*: Experimental observation on the influence of hypothermia and automatic blocking agents on hemorrhagic shock. Ann. of Surg. 143: 439, 1956. 42) *Spurr*: Effect of chlorpromazine on survival from hemorrhagic shock. Am. J. of physiol. 185: 499, 1956. 43) *Johnson, G.E.*: The influence of chlorpromazine on the catecholamine excretion of normal and cold acclimated rat. Acta physiol. scand. 60: 181, 1964. 44) *Swan, et al.*: Cessation of circulation in general hypothermia. I. physiologic changes and their control. Ann. Surg. 138: 360, 1953. 45) *Longerbean, J.K., et al.*: Visceral factors in shock. J. A. M. A. 181: 878, 1962. 46) *Remington, J. W., et al.*: Role of vasoconstriction in response of the Dog to hemorrhage. Am. J. of physiol. 161: 116, 1950. 47) *Wiggers, H. C., et al.*: Vasoconstriction and development of irreversible shock. Am. J. of physiol. 153: 511, 1948. 48) *Silvio, et al.*: Dibenzylamine protection against shock and preservation of hepatic Ferritin System. Am. J. of physiol. 192: 175, 1958. 49) *Nickerson, M.*: Drug therapy of shock. Shock. ciba international symposium. p. 356, Heidelberg Springer-Verlag, 1962. 50) 島本多喜雄: 綜説病因探求第三の手法と新物質 Ad-Sensitizer の臨床的意義, 総合医学, 14: 796, 1957. 51) 朝比奈一男: 病態生理学, 医歯薬出版, 1961.

附図説明

- Fig. 1. Ep 口蓋注, 肺
著明な肺胞内出血, 肺胞壁の肥厚
- Fig. 2. オビスコ前処置+Ep 口蓋注, 肺
所見は Fig. 1. とほぼ同じ
- Fig. 3. クロールプロマジン前処置+Ep 口蓋注, 肺
異常所見を認めない
- Fig. 4. Ep 口蓋注, 腎
尿細管内の著明な出血
- Fig. 5. オビスコ前処置+Ep 口蓋注, 腎
Fig. 4. と同所見
- Fig. 6. クロールプロマジン前処置+Ep 口蓋注, 腎
異常所見を認めない
- Fig. 7. Ep 口蓋注, 肝
中心静脈及び毛細管の著明な充ウツ血, 特に中心部の肝細胞の変性
- Fig. 8. オビスコ前処置+Ep 口蓋注, 肝
中心静脈のウツ血像
- Fig. 9. クロールプロマジン前処置+Ep 口蓋注, 肝
異常所見を認めない

徳丸論文附图(1)

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

徳丸論文附图(Ⅱ)

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 10. Ep 口蓋注, 副腎

髄質における充ウツ血

Fig. 11. オビスコ前処置+Ep 口蓋注, 副腎

ほぼ異常所見なし

Fig. 12. クロールプロマジン前処置+Ep 口蓋注

異常所見なし

室土屋雅春講師に感謝の意を表します。

なお、本研究にあたり終始変らぬ御指導御鞭撻をいただいた本教室深沢久夫講師に衷心より感謝致します。

本論文の要旨は第395回日本耳鼻咽喉科学会関東地方会において発表した。

稿を終るに臨み御指導御校閱を賜つた恩師鈴木安恒教授に深甚なる謝意を捧げると共に、御校閱御助言をいただいた薬理学教室細谷英吉教授、内科学教

(原稿到着＝昭和40.9.27日)