Chlorpromazine の 流 血 中 白 血 球 に 及 ぼ す 影 響 に つ い て *

込 谷 惇・福 島 勝 巳・小 菅 正 雄・石 川 清 一 **

群馬大学医学部薬理学教室 (主任 柴田勝博 教授)

Chlorpromazine (以下CPと略) が血液毒として作用する可能性は、その化学構造の上からも指摘されているが、まだ定説をみない。又CPの血液像に及ぼす影響を観察した報告は、比較的少ない。臨床的には、浅岡、川浪¹⁾は1回投与では好酸球に変化をみないといひ、Anton・Stephens²⁾は長期非経口投与を行うと白血球の減少をきたすという。実験的には、方波見³⁾ 赤須等⁴⁾は正常ラットに投与すると好酸球の減少をきたすことを認めている。又前者は副腎剔除及び下垂体剔除ラットではCPによる好酸球の減少がみられないことから、本作用における下垂体-副腎系の関与を重視しているが、後者はこれを否定するような成績を報告している。私達は、これらの問題を究明するため、以下述べるような実験を行つたので、その成績を報告する。

1. 正常ラットの流血中白血球に及ぼすCP投与の影響

先ず正常ラットに少量並びに比較的少量のCPを1回投与した場合(実験1) 連続投与した場合(実験2) 及び大量投与した場合(実験3)の白血球の変動について観察を行つた。

実験材料並びに実験方法

実験動物には室温 18°C 前後で飼育した体重約 200g の雌性ウイスター系ラットを用いた。

実験1: 24匹のラットを各群6匹からなる4群に分

けた。第1群は対照とし、CP 20mg/kg の溶媒に相当する生理的食塩水 4 cc/kg, 第2群には CP 0.5mg/kg 第3群には CP 2mg/kg, 第4群には CP 20mg/kg を夫々1回背部皮下に注射し、注射後3時間に採血し、白血球数及びその百分率を測定した。

実験2: 12匹のラットを各群6匹からなる2群に分けた。第1群は対照とし、1日1回 4 cc/kg の生理的食塩水, 第2群には CP 20mg/kg を夫々7日間連続背部皮下に注射し、第1回注射後24時間及び最終注射後24時間の白血球数及びその百分率を測定した。

実験3: 24匹のラットを各群6匹からなる4群に分けた。第1及び第3群は夫々第2及び第4群の対照とし CP 100mg/kg の溶媒に相当する生理的食塩水 20cc/kg 第2及び第4群には CP 100mg/kg を夫々1回皮下注射し、第1及び第2群は注射後3時間、第3及び第4群は注射後24時間に夫々白血球数及びその百分率を測定した。

実験はすべて室温 18±2°C の条件下に行ひ、採血は午後1時から4時の間に尾部切断によつて行つた。血球数は 1mm³ 中の数字であらわすこととし、白血球百分率は白血球 400 個について、求めた。測定値は実験前日に各動物について測定した値と比較してその差の有意性を検討した。

実験成績

実験1: 各群の注射前後における白血球の平均値を示すと表1の如くであり、各群の各例について注射前後の白血球数、リンパ球数及び好中球数を図示すると図1の如くなる。これによると対照群においては、注射後3時間の値は注

* EFFECT OF CHLORPROMAZINE ON LEUCOCYTE COUNTS

** Atsushi Komiya, Katsumi Fukushima, Masao Kosuge and Seiichi Ishikawa: Department of Pharmacology, School of Medicine, Gunma University. (Director: Prof. K. Shibata)

表1 正常ラット白血球に及ぼす CP 投与の影響

群	例数	注射	白血球	リンパ球		好中球		単 球		好酸球	
				数	%	数	%	数	%	数	%
対 照	6	前後※	9800	6150	63.4	2910	28.8	130	1.4	330	3.0
			11700	7920	66.8	3560	31.3	70	0.6	200	1.6
CP 0.5mg/kg	6	前後※	10250	6750	66.3	3270	29.6	4	0.5	150	1.5
			11220	7620	68.6	3410	29.7	0	0	180	1.5
CP 2mg/kg	6	前後※	11810	9120	76.7	2460	21.3	50	0.4	140	1.1
			9710	4920	61.1*	4490	45.8*	50	0.5	70	0.8
CP 20mg/kg	6	前後※	10910	7140	64.9	3240	30.4	250	2.1	210	1.9
			5480	2780	51.2*	2560	47.7	20	0.3	30	0.6

※ すべて注射後3時間

* $P < 0.05$

図1 正常ラット白血球, リンパ球好中球数に及ぼす CP 投与の影響

射前日の値と大差なく, 前日採血の影響は回復し, 食塩水注射の影響は認められない. CP 0.5 mg/kg 投与群では注射後3時間の白血球, リンパ球, 好中球はいずれも注射前日の値と大差なく, 2 mg/kg 投与群では白血球は減少の傾向, リンパ球は有意の減少, 好中球は有意の増

加を示し, 20mg/kg 投与群では白血球及びリンパ球は有意に減少し, 好中球は著変ない. 好酸球は 2 mg/kg 及び 20mg/kg 投与群において減少の傾向が認められる.

実験2: 対照及び CP 20mg/kg 7日間投与群の注射前後における白血球の平均値を示すと表

表2 正常ラット白血球に及ぼす CP連続投与の影響

群	例数	注 射	白血球	リンパ球		好中球		単 球		好酸球	
				数	%	数	%	数	%	数	%
対 照	6	前	7400	5830	77.5	1460	19.0	80	1.1	190	2.7
		1日後※	8840	6490	73.6	2160	24.0	70	0.9	240	2.8
		7日後※※	11600	8830	77.6	2370	18.9	50	0.5	320	2.0
CP 20mg/kg	6	前	10670	7550	71.7	2640	24.3	140	1.2	340	2.8
		1日後※	12160	6420	55.0	5530	43.1	70	0.5	130	1.2
		7日後※※	13800	9220	67.4	3730	28.7	100	1.0	170	1.1

※ 第1回注射後24時間

※※ 最終注射後24時間

図2 正常ラット白血球，リンパ球好中球数に及ぼす CP 連続投与の影響
(注射後24時間及び最終注射後24時間)

2の如くであり，両群の各例について白血球数，リンパ球数及び好中球数を図示すると図2の如くなる．これによると第1回注射後24時間及び最終注射後24時間においては，これらの値はいずれも有意の変化を示さず，好酸球の減少傾向のみが認められる，実験1の成績と併せ考えると，CP 20mg/kg 注射後3時間における変化は24時間後には略々回復すること及び7日間連続注射しても効力の変化はみられないことが判る．

実験3: CP 100mg/kg 1回投与時の対照及び

注射群の注射前及び注射後3時間並びに24時間における白血球の平均値を示すと表3の如くであり，各群の各例についての白血球数，リンパ球数及び好中球数を図示すると図3の如くなる．これによると対照群においては注射後3時間に白血球及び好中球の増加傾向，リンパ球の有意の増加が認められるが，CP注射群では注射後3時間には白血球及びリンパ球の著明な減少が認められ，注射後24時間には白血球及びリンパ球の著明な減少がみられる．これらの成績から注射後3時間に生じた白血球の変化は24時

表3 正常ラット白血球に及ぼす CP大量投与の影響

群	例	注 射	白血球	リンパ球		好中球		単 球		好酸球	
				数	%	数	%	数	%	数	%
対 照	6	前 3時間	8360	5170	61.3	2750	33.5	40	0.6	420	4.4
			15330	10290	68.4	4260	26.8	140	1.0	600	3.3
CP 100mg/kg	6	前 3時間	7860	5130	67.2	2550	30.8	30	0.6	110	1.2
			3400*	1830	54.0*	1500	52.9	6	0.2	30	0.9
対 照	6	前 24時間	9800	6920	72.3	2620	24.8	70	0.8	170	1.8
			9320	7250	79.0	1860	18.7	30	0.4	160	1.7
CP 100mg/kg	6	前 24時間	10600	7750	74.2	2580	23.4	50	0.5	190	1.6
			4770*	1400	31.3	3340	66.7	0	0	0	0

※ P < 0.05

図3 正常ラット白血球，リンパ球，好中球数に及ぼす CP 大量投与の影響。

間後においても回復しないことがわかる。

2. 副腎剔出ラットの流血中白血球に及ぼす CP 投与の影響

CP による白血球，リンパ球及び好酸球の減少が stress によるものか否かを明かにするため副腎剔出ラットを用いて実験を行った。又 CP と化学構造上近似な Pyrethiazine (以下 PT と略) についても同様の実験を行い比較観察した。

実験材料並びに実験方法

前実験における同様のウイスター系雌性ラット18

匹の副腎を剔出し，各群6匹からなる3群に分けて用いた。副腎剔出後21時間に第1群は対照とし生理的食塩水 4 cc/kg，第2群には CP 20mg/kg，第3群には PT 20mg/kg を夫々背部皮下に注射し，注射後3時間以前実験におけると同様に採血して白血球数及びその百分率を測定した。

実験成績

各群の注射前及び注射後3時間における白血球の平均値を示すと表4の如くであり，各群の各例について注射前後の白血球数，リンパ球数及び好中球数を図示すると図4の如くなる。これによると，対照群即ち食塩水投与では著変な

表4 副腎剔出ラット白血球に及ぼす CP 及び PT 投与の影響

群	例数	注射	白血球	リンパ球		好中数		単球		好酸球	
				数	%	数	%	数	%	数	%
対 照	6	前 後※	15280	9870	64.9	5050	32.3	130	0.9	290	1.7
			16690	8800	52.8	7680	44.8	90	0.5	260	2.7
CP 20mg/kg	6	前 後※	15030	9890	65.7	4750	31.8	60	0.3	240	1.6
			6680*	3680	57.2*	2750	41.4*	0	0	70	1.2
PT 20mg/kg	6	前 後※	15120	8520	62.0	5980	34.1	220	1.0	390	2.7
			12010	5890	50.1	5740	46.1	70	0.6	340	2.7

※ 注射後3時間

* $P < 0.05$

図4 副腎剔除ラット白血球，リンパ球，好中球数に及ぼす CP 及び PT 投与の影響

く，CP 投与群では白血球，リンパ球，好中球はいずれも有意に減少し，好酸球も減少する傾向がある．PT 投与群では白血球が有意に減少し，リンパ球は減少の傾向があるが，好中球及び好酸球には著変ない．

3. Adrenalin 及び Formalin 投与による白血球の変動に及ぼす CP 前処置の影響

stress に際し流血中好酸球及びリンパ球数の減少をきたすことは周知の事実であり，これらによつて下垂体—副腎系の機能を推定せんとするものもある．一方 CP は stress 条件下における ACTH の分泌を抑制する可能性があるといわれるので，Adrenalin (以下 AD と略) 及び Formalin (以下 FM と略) 投与によるリンパ球の減少を ACTH 分泌の指標として，これに対する CP 前処置の影響を観察した．

実験材料並びに実験方法

前実験におけると同様のウイスター系雌性ラットを用いた．

実験1：18匹のラットを各群6匹からなる3群に分け，第1群は対照とし0.1% AD (Bosmin) 0.05cc/100g を皮下注射し，第2群及び第3群には AD 注射前30分に夫々 CP 0.5mg/kg 及び 20mg/kg を注射した後3時間

に白血球数及びその百分率を測定し，すべて実験前日に測定した値と比較した．又リンパ球についてはその減少率即ち前日の値から AD 注射後3時間の値を差引き，これを前日の値で除したものをパーセントで現わして比較した．

実験2：18匹のラットを各群6匹からなる3群に分け，第1群は対照とし4%中性 FM 0.7cc/100g を皮下注射し，第2群及び第3群については実験1における AD の代わりに FM を用いた．他はすべて同様に行つた．又リンパ球減少率の算定及び比較も実験1と同様に行つた．

実験成績

実験1：各群の AD 注射前及び注射後3時間における白血球の平均値を示すと表5の如くであり，各群の各例に

ついて注射前後の白血球数，リンパ球数及び好中球数を図示すると図5の如くなる．又各群のリンパ球減少率は図5に示した．これらから判るように AD 注射により白血球は増加の傾向，リンパ球は有意の減少，好中球は有意の増加，好酸球は減少の傾向がある．第2群即ち CP 0.5mg/kg 前処置群では，白血球の増加が少々抑制される傾向がある他は，対照即ち AD 単独投与群と大差ない．この群のリンパ球減少率は AD 群と有意の差ではないが，多少亢進する傾向がある．第3群即ち CP 20mg/kg 前処置群では白血球は有意に減少し，リンパ球も有意に減少し且つその減少率を比較すると，AD 単独投与群より有意に亢進している．好中球は増加の傾向があるが，AD 単独群に比べると軽度である．好酸球は減少の傾向がある．

実験2：各群の FM 注射前及び注射後3時間における白血球の平均値を示すと表5の如くであり，各群の各例について注射前後の白血球数，リンパ球数及び好中球数並びに各群のリンパ球減少率を図示すると図6の如くなる．これらが示すように対照即ち FM 単独投与により白血球には著変なく，リンパ球は有意の減少，

好中球は増加の傾向、好酸球は減少の傾向がある。CP 0.5mg/kg 前処置群ではリンパ球の減少がその減少率からみて FM 単独投与の場合より亢進する傾向がある。他は FM 単独投与群

と大差ない。CP 20mg/kg 前処置群では白血球及びリンパ球は有意に減少し、後者の減少率は FM 単独投与群に比し有意の亢進である。好酸球は減少の傾向がある。

表5 AD 及び FM 投与による白血球変動に及ぼす CP 前処置の影響

群	例数	注射	白血球	リンパ球		好中球		単 球		好酸球	
				数	%	数	%	数	%	数	%
対 照 (AD)	6	前	11170	7250	53.9	2880	26.0	110	1.0	240	1.8
		後※	15480	3980	26.1*	11490	73.5*	40	0.3	50	0.3
CP0.5mg/kg+AD	6	前	11700	8500	72.4	2820	24.1	70	0.6	280	2.6
		後※	13640	3490	25.6*	9370	74.1*	20	0.1	50	0.4
CP 20mg/kg+AD	6	前	10440	6460	51.0	2720	27.7	60	0.5	470	4.7
		後※	6910*	1990	29.7*	4770	61.6	10	0.2	180	1.6
対 照 (FM)	6	前	12160	7540	64.0	4150	32.8	110	0.9	290	2.1
		後※	12500	4980	41.9*	6730	56.3	90	0.8	110	0.8
CP0.5mg/kg+FM	6	前	11950	8370	69.5	3180	27.6	120	0.8	250	1.9
		後※	12080	4190	35.5*	7730	63.5*	70	0.6	70	0.5
CP 20mg/kg+FM	6	前	7890	4780	60.3	2680	34.4	50	0.7	350	4.3
		後※	5380*	1440	29.8*	3690	68.8*	0	0.0	60	1.1

※ 注射後3時間

* $P < 0.05$

図5 Abrenalin 投与による白血球変動に及ぼす CP 前処置の影響

図6 Formalin 投与による白血球変動に及ぼす CP 前処置の影響

考 察

最初にも述べたように CP の流血中白血球に及ぼす影響を観察した報告は比較的少ない。Anton Stephens²⁾ は 23 名の患者に長期非経口的投与を行い、その内の 11 名において第 2 週に白血球減少を認め、その減少は投与の中止或は減量する迄つづくことを報告し、1 例では 3000 以下に減少することを認めたと述べている。方波見³⁾ は正常ラットに 1, 5, 20mg/kg を投与した後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24, 48, 72 時間後の 9 回にわたり好酸球を算定した結果、初期には投与量が増すにつれて、時間の経過と共に著明に減少すると報告している。小林⁵⁾ もこの作用は量によつて異り、先ず一過性の減少は投与後 3～4 時間を最低として漸次旧に復するが、少量の場合には 24～48 時間後に増加の傾向を示すと述べている。赤須等⁴⁾ も正常ラットに 0.25, 0.5, 1.0 及び 20mg/100g を皮下注射し、1, 3, 8, 12 及び 24 時間後の好酸球を測定し、20mg/100g 投与の場合著しく減少し、6～8 時間後には最低となるが、それ以下の量では減少は軽度であり、0.25mg/100g ではかえつて増加すると報告している。本実験においても CP 注射後 3 時間に略々同様の成績を認めた他、白血球、リンパ球、好中球は 0.5mg/kg では変化なく、2mg/kg ではリンパ球の有意な減少及び好中球の有意の増

加、20mg/kg 及び 100mg/kg では白血球及びリンパ球の有意な減少をきたすことを認めた。又 CP 20mg/kg 1 回注射後 24 時間及び 7 日連続注射の最終注射後 24 時間には白血球、リンパ球、好中球に著変なく、好酸球の減少傾向のみが認められた。即ち 20mg/kg 注射後 3 時間における白血球及びリンパ球の減少は 24 時間後には回復することを知つた。更に 100mg/kg という大量投与後 24 時間には白血球及びリンパ球の著明な減少を認めた。即ち大量投与の場合には 3 時間後の変化は 24 時間後も回復しないという所見である。

次に下垂体副腎系と CP との関係について、方波見³⁾、小林⁵⁾ は CP による好酸球の減少が副腎剔出或は下垂体剔出ラットでは認められないこと、ether, phenobarbital 前処置後に CP を投与すると好酸球の減少は軽度であること、CP 投与後に stress が加わつた場合にもむしろ協力的であることなどの外、decorticate した動物でも白血球の減少や好酸球の変化がみられることから、好酸球の動きには視床下部一下垂体前葉一副腎等の関与が密接であると述べている。stress の際に好酸球及びリンパ球が減少することは周知の事実である。そこで私達は先に述べた CP による白血球、リンパ球、好酸球の減少が stress によるものか否かを知るため副

腎剔除ラットを用いて検討を行った。その結果副腎剔除ラットに CP 20mg/kg を注射した後3時間にはこれらはいずれも減少することを認めた。又 CP と類似の構造を有する PT でも略々同様の成績を得た。更に CP 前処置後 stressor として作用する AD 及び FM を投与したが、これら薬物によるリンパ球の減少は抑制されず、むしろ促進するような傾向を認めた。又好酸球の減少も抑制されなかつた。これらの成績から、私達は CP による白血球の変化は副腎を介してのものではないと結論したい。

総 括

正常ラットに Chlorpromazine (CP) を注射した後3時間の白血球総数、リンパ球及び好中球は CP 0.5mg/kg では著変ないが、2mg/kg では白血球の減少傾向、リンパ球の有意な減少、好中球の有意な増加及び好酸球の減少が認められた。20mg/kg では白血球総数及びリンパ球の有意な減少を来したが、好中球には著変なく、好酸球の減少が認められた。かかる変化は CP 注射後24時間には概ね回復した。又7日間連続投与しても同様の結果であつた。然し CP 100mg/kg によつては白血球総数及びリンパ球は著明な減少を来し、好酸球も減少した。

この場合の変化は24時間後にも回復を示さなかつた。副腎剔除ラットに CP 20mg/kg を注射した後3時間には白血球総数、リンパ球及び好中球はいずれも有意の減少を来し、好酸球も減少の傾向があつた。Pyrethiazine 20mg/kg 注射後3時間においても白血球総数の有意の減少及びリンパ球の減少傾向が認められた。

CP 0.5mg/kg の前処置は adrenalin 及び formalin のリンパ球及び好酸球減少作用を抑制せず、寧ろこれを促進する傾向が認められた。CP 20mg/kg 前処置によつても adrenalin 或は formalin のリンパ球及び好酸球減少作用は抑制されず逆に有意に促進された。然し adrenalin 単独投与時にみられた好中球増加は完全に抑制された。

文 献

- 1) 浅岡, 川浪: 東邦医学会雑誌, 3: 特集号38~40, 昭31.
- 2) Anton-Stephens, D.: J. Ment. Sci., Lond. 100: 558~579, 1954.
- 3) 方波見: 日本薬理学会雑誌, 52: 638, 昭31.
- 4) 赤須, 河原, 大谷, 竹内, 森田, 野口: 東邦医学会雑誌, 3: 特集号31~37, 昭31.
- 5) 小林: 最新医学, 11: 462~469, 昭31.