サリチル酸塩の肺生理学的意義に関する研究

慶応大学医学部内科学教室 (石田 二郎教授)

岡 崎 敬 得

STUDIES ON THE PULMO-PHYSIOLOGICAL ASPECTS
OF THE EFFECTS OF SALICYLATES

BY

Takashi Okazaki

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keiō University

(Prof.: J. Ishida)

梗概 肺不全患者 (主として慢性肺気腫および湿性肋膜炎患者) の治療の対策の一つとして, サリチレート大量投与による効果を主として心肺諸動態を中心に検討し, 1) 換気量, 酸素摂取量の増加, 動脈血炭酸ガス分圧の低下, 動脈血 pH および酸素飽和度の上昇などガス血液分布障害の改善をみた。また心拍出量の増加, 肺動脈本幹平均血圧の下降を示し, かつ体血圧は, ほゞ不変であつた。2) しかしながら, 換気量, 酸素摂取量および心拍出量の増加にもかかわらず, 動脈血炭酸ガス分圧, pH および酸素飽和度の変動を生じない症例を経験したこと, および糖質代謝より代謝性影響を認めたことは, 肺不全患者の Anoxemia および Hypercapnia を改善する治療として, 必ずしも有効な作用を持ち得ないことを示唆している。3) サリチレート血中濃度がほゞ 15 mg per cent 以下のものでは, 気相および血液相に及ぼす効果はほとんど認められなかつた。4) 炭酸ガス吸入試験により呼吸中枢感受性の増加を認めた。5) サリチレート大量投与と中毒症状および心肺諸動態の改善がみられる量とを検討し, pro kg 60~70 mg (血中濃度 20~30 mg per cent) が妥当と考えられる。6) サリチレート大量, 長期投与により, 下垂体副腎系が刺激されているという結果を得た。

はじめに

近年肺生理学のいちじるしい発達とともに, 肺不全患者の治療の対策としていろいろの方法が研究されつつあるが, われわれはこゝに長い間 Antipyretica, または Analgetica として親しまれてきた Salicylate を検討してみた。本剤はときに Kusmaul の大呼吸をきたし, ときにいわゆる Salicylic dyspnea を招く場合もあることは従来から知られていたが, 最近リウマチ性疾患にたいするコチゾン療法の普及とともに本剤の大量投与により過剰換気を惹起することが認められ, この成因について現在まで主として血液ガ

ス・酸塩基平衡より, また呼吸中枢よりいろいろの報告が出されてきた^{1)~6)}。過剰換気の結果, 呼吸性アルカロージスを惹起し⁵⁾⁸⁾, また一方, 動脈血 CO₂ 分圧上昇にたいする呼吸中枢感受性が増加することにより⁷⁾⁸⁾¹³⁾, サリチル酸塩の大量投与が肺不全患者の治療の対策として新しく見直されつつある^{7)9)~12)}。

かゝる観点より, 肺不全患者にたいしてサリチル酸剤大量投与時の変動およびその使用効果を, 主として心肺諸動態を中心にして観察したので報告する。

症例ならびに検査方法

症例は慶応義塾大学病院内科に入院した患者の

うち、片側湿性肋膜炎 6 例、慢性肺気腫 12 例、気管支拡張症 4 例、計 22 例であり、次の 3 群に分けて観察した。

第 I 群（長期経口投与の影響）：慢性肺気腫 4 例、片側湿性肋膜炎 6 例、気管支拡張症 3 例、計 13 例であり、このうち症例 No. 1～No. 9 について、acetyl salicylic acid を経口的に 1 日量 2.0～5.5 g を分 4 で 6 時間ごとに 7 日間連続投与し、その投与前、中および後において主として気相および血液ガス・酸塩基平衡を中心として観察した。また症例 No. 10～No. 13 までは acetyl salicylic acid 1 日量 4.0～4.5 g を分 4 にて連続 7 日間服用の前および後において、右心カテーテリゼーション施行のもと心肺諸動態を観察した。

第 II 群（短期点滴静注の影響）：Sodium salicylate 4.0～6.0 g を生理的食塩水 200～300 cc に溶解し、これを 30～40 分間にわたり点滴静注をおこない、静注前および静注後 20 分、40 分および 60 分にわたり右心カテーテリゼーション施行のもと心肺諸動態を観察した。症例は慢性肺気腫 3 例、気管支拡張症 1 例である。

第 III 群（1 回投与と CO₂ 吸入の影響）：acetyl salicylic acid 2.5～3.5 g を 1 回経口投与 1 時間前後の影響と、このさい、同時に約 4 % の炭酸ガス吸入試験を実施し、サリチル酸剤大量投与時の呼吸中枢の炭酸ガスに対する感受性を、主として気相、血液相および換気力学を中心として観察した。症例は慢性肺気腫 5 例である。

検査方法

第 I 群では上腕動脈より動脈血採血と同時に呼吸採取を実施した。また第 I 群の症例 No. 10～13 までと第 II 群では右心カテーテリゼーションを施行し、カテーテルを肺動脈本幹に固定した。

Cournand 型動脈置針を上腕動脈または股動脈に穿刺固定し、動脈血を採血し、同時に肺動脈本幹に固定したカテーテルより混合静脈血を採

取した。また採血と同時に呼吸採取をおこなった。第 III 群では acetyl salicylic acid 1 回経口投与前および投与後 1 時間において、呼吸、動脈血採血と同時に、食道内圧法による換気力学について観察した。

肺動脈圧は Statham 製 P23Db 電気血圧計で測定した。ガス分析は Van Slyke-Neill の法により血液ガスを、Scholander 微量ガス分析装置により気体ガスの分析をした。血液 pH は Cambridge のガラス電極 pH 計で測定した。気流量の測定は Lilly の Flowmeter を用い、これに電氣的 integrator を接続して換気量を積算し、胸腔内圧変化は食道内圧法を用い、Statham 1050 P23B の圧力計により測定し、気流、換気量および食道内圧変化を Sanborn 社製の Polyvisorecorder により同時記録した。心拍出量は Fick の理論式を用い、また有効肺泡換気率、有効肺泡血流率の算出はわれわれの方法によった。

血漿（清）サリチル酸塩濃度定量は、Ferric Chloride 法により測定した。

検査成績

1. 第 I 群（長期経口投与の影響）：長期経口投与例は表 1 および表 2 の第 I 群計 13 例で、そのうち症例 No. 8 および No. 9 は acetyl salicylic acid 1 日量 2.0～3.0 g 6 時間ごと 7 日間連続服用した。このさいの Salicylate の血中濃度は 17～18 mg per cent および 12～14 mg per cent であった。症例 No. 2 は acetyl salicylic acid 1 日量 5.5 g 6 時間ごと 5 日間連続投与した症例で、Salicylate の血中濃度は 36～38 mg per cent に達し、服用 5 日にして中等度の悪心および食欲減退が認められ、同時に耳鳴、難聴および軽度の頭痛を訴えたもので、以後 acetyl salicylic acid 1 日量 4.0 g を 6 時間ごとに減量したところ、血中 Salicylate 濃度は、ほぼ 30 mg per cent となり軽度の食欲不振のほか副作用は消失した。その他の症例では 1 日量 3.5～5.0 g を毎日 6 時間ごとに 7 日間連続服用し、このさい

表1. 第1群 アセチルサリチル酸経口投与長期の影響

症例番号	氏名	B.S.A	病名	検査日数	サリチル酸血中濃度	呼吸数	全換気量	1回換気量	O ₂ 換気量	CO ₂ 換気量	呼吸商	呼吸量	動脈血 pH	動脈血 O ₂ 飽和率 %	動脈血 O ₂ 分圧 mmHg	動脈血 CO ₂ 分圧 mmHg	動脈血 HCO ₃ ⁻ mmol/L	動脈血 Cl ⁻ mmol/L
1		1,450	右慢性肋膜炎	前	0	16	6.12	554	141	113	0.80	2.12	7.380	83.0	62	50.0	23.5	41.2
				3日	33	17	7.25	618	159	144	0.91	3.38	7.420	86.0	73.0	36.5	22.0	44.3
				6日	30	16	7.80	698	162	164	1.01	3.65	7.401	96.5	91.0	36.5	22.0	44.0
				7日	24	16	7.30	668	180	145	0.81	3.10	7.390	94.5	99.0	38.5	24.8	46.3
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
2		1,426	右慢性肋膜炎	前	0	19	5.14	366	124	121	0.96	2.27	7.341	93.0	74.0	44.8	21.5	44.0
				3日	30	18	6.00	534	139	133	0.96	3.09	7.380	95.0	82.0	39.7	22.8	45.0
				6日	38	18	7.58	570	167	139	0.89	3.17	7.380	95.0	83.0	37.6	22.3	45.0
				7日	30	21	6.36	532	158	130	0.83	3.26	7.372	94.7	82.5	34.0	23.5	45.3
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
3		1,362	右慢性肋膜炎	前	0	16	4.42	377	129	117	0.90	1.78	7.229	87.0	66.0	56.8	21.2	40.0
				3日	21	17	5.74	459	150	146	0.97	2.01	7.329	93.7	78.0	51.0	21.5	43.5
				5日	20	16	5.49	549	161	154	0.96	2.76	7.332	91.7	80.0	48.2	21.8	42.0
				7日	22	17	5.84	680	160	149	0.93	2.23	7.328	91.5	79.0	48.4	23.0	42.8
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
4		1,400	右慢性肋膜炎	前	0	18	4.72	367	129	110	0.85	2.18	7.276	92.3	80.0	50.5	22.3	40.2
				3日	20	18	5.42	422	135	122	0.91	2.27	7.361	95.0	83.0	46.0	26.5	45.4
				5日	24	19	5.32	392	135	116	0.86	2.14	7.318	95.0	83.0	44.5	25.0	46.2
				7日	23	19	5.14	378	137	119	0.87	2.29	7.372	94.0	82.0	44.0	26.3	46.0
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
5		1,565	右慢性肋膜炎	前	0	17	5.65	471	128	117	0.92	2.00	7.382	92.0	82.0	49.5	24.3	45.4
				3日	20	18	6.46	590	149	148	0.98	2.70	7.442	95.0	84.0	44.0	23.0	48.3
				6日	21	17	6.86	585	156	141	0.91	2.88	7.471	94.1	88.0	42.5	24.3	46.2
				7日	20	18	6.58	574	147	135	0.92	2.67	7.472	93.8	90.0	43.0	25.0	48.0
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
6		1,532	慢性肺炎	前	0	18	5.54	472	116	110	0.95	1.65	7.299	84.0	67.0	58.0	23.5	46.3
				3日	23	18	6.24	594	158	161	0.98	2.57	7.370	86.0	79.5	50.0	24.8	47.4
				6日	21	18	6.66	666	156	147	0.94	2.60	7.362	89.3	81.0	48.5	23.2	45.8
				7日	21	16	6.94	664	154	141	0.92	2.43	7.376	89.8	79.0	45.9	25.0	46.2
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
7		1,450	気管支炎	前	0	16	5.86	524	148	139	0.98	2.37	7.380	82.0	62.0	50.6	23.5	41.2
				3日	24	16	6.05	730	195	183	0.93	3.35	7.420	86.0	68.0	46.5	22.6	43.5
				7日	23	18	7.80	628	191	177	0.93	3.28	7.448	85.5	66.0	45.8	23.8	42.6
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
8		1,401	慢性肺炎	前	0	18	4.77	372	131	124	0.95	2.98	7.402	93.0	84.0	42.3	22.3	41.6
				3日	18	17	4.05	408	125	124	0.99	2.74	7.380	92.4	82.0	38.4	24.5	44.3
				5日	17	18	5.01	390	136	126	0.94	2.77	7.410	94.0	83.0	39.3	25.0	42.3
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
9		1,424	気管支炎	前	0	22	6.98	577	119	82.0	0.69	2.62	7.251	93.0	81.0	46.0	20.0	41.0
				3日	12	22	7.50	572	150	111	0.74	2.76	7.248	94.0	84.0	50.0	22.0	41.0
				5日	14	19	7.14	572	131	121	0.92	2.50	7.240	95.5	84.5	50.5	23.0	42.0
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														
				サリチル酸 50mg 毎日7日間内服														

の Salicylate 血中濃度は 20~33mg per cent であった (表1, 表2)。

acetyl salicylic acid 7日間経口投与のさいの換気諸量の変動は、症例 No. 8および No. 9を除き、Salicylate 血中濃度が20mg per cent以上に達した症例では、いずれも分時換気量、1回換気量の著明な増加を認め、また酸素消費量、炭酸ガス排出量もいちじるしく増加した。また有効肺胞換気率、有効肺胞血流率とともに上昇し、血液、ガス分布障害の改善を示している。

動脈血血液ガスおよび酸塩基平衡の変動は、症例 No. 8および No. 9を除き、動脈血酸素飽和度、動脈血酸素分圧は増加し、動脈血炭酸ガス

分圧は著明に低下した。また動脈血 pH は、症例 No. 8および No. 9を除き、いずれも著明に上昇した。また $(\text{BE})_{\text{B}}$ は一定の傾向なく、 (HCO_3^-) は不変か、やや減少の傾向がみられた。

以上の成績より Salicylate 血中濃度がほぼ 20 mg per cent 以上に達した症例 (症例 No. 8 および No. 9 を除く) では、hyperventilation の結果招来される、respiratory alkalosis の様相を呈した。また症例 No. 8 および No. 9 には気相、血液ガス・酸塩基平衡に上述の傾向はみられなかった。

心拍出量は表2、第I群症例 No. 10~No. 13まで、いずれも著明に増加したが、このさいの肺

表2. 第1群 アセチルサリチル酸経口投与長期の影響

症例番号	氏名	体表面積	病名	サリチレート投与時間血中濃度	pH	全糖量 g/m ² /min	10分糖量 cc	O ₂ 摂取量 l/min	CO ₂ 排出量 l/min	尿糖量 g/m ² /min	動脈血pH	動脈血O ₂ 飽和度 %	動脈血O ₂ 分圧 mmHg	動脈血CO ₂ 分圧 mmHg	動脈血CO ₂ 容積百分率 %	心拍出量 l/min	10分糖量 cc	尿糖量 g/m ² /min	肺動脈圧 mmHg	
10		1.559	慢性肺気腫	前 0 7日 2.0	18 17	5.40 5.50	4.68 5.06	123 125	101 102	1.16 1.22	7.274 7.330	92.5 94.0	70.0 72.0	61.0 48.2	28.0 27.6	42.5 44.2	2.86 3.60	2.62 2.70	23 14	
11		1.496	気管支拡張症	前 0 7日 2.0	17 18	6.02 6.90	5.30 5.10	137 171	116 136	1.74 2.07	7.244 7.315	90.0 97.5	68.0 74.0	45.0 42.4	20.5 21.9	40.0 41.5	4.86 6.10	2.68 4.76	15 12	
12		1.461	慢性肺気腫	前 0 7日 2.0	21 21	5.51 6.74	3.82 4.69	118 167	108 120	1.02 2.17	7.323 7.355	80.2 86.7	60.0 63.0	62.0 56.0	29.3 26.4	48.2 49.5	1.88 2.97	2.48 4.12	1.33 2.10	28 24
13		1.467	慢性肺気腫	前 0 7日 2.0	22 22	7.08 7.80	4.73 5.10	180 209	158 164	1.96 2.63	7.261 7.320	84.8 91.5	64.0 70.0	50.0 49.5	24.5 21.5	45.0 46.5	6.40 7.34	6.88 8.74	3.91 4.70	17 15

第2群 Sodium Salicylate+生食点滴静注短期の影響

症例番号	氏名	身長	病名	サリチレート投与時間血中濃度	pH	全糖量	10分糖量	O ₂ 摂取量	CO ₂ 排出量	尿糖量	血中pH	動脈血O ₂ 飽和度	動脈血O ₂ 分圧	動脈血CO ₂ 分圧	動脈血CO ₂ 容積百分率	心拍出量	10分糖量	尿糖量	肺動脈圧
14		1.550	慢性肺気腫	前 0 20分 4.5 40分 4.8 60分 4.3 6.0g+300cc(生食)	18 42 19 18	5.40 6.35 7.23 7.19	4.68 7.62 5.97 6.23	123 176 156 162	101 138 150 141	1.16 2.01 1.95 1.92	7.274 7.352 7.336 7.328	92.5 94.5 93.2 91.6	70.0 74.5 76.0 75.0	61.0 42.5 56.0 53.5	28.0 22.9 31.2 25.0	42.5 40.0 35.9 42.0	33.0 32.2 34.0 39.7	2.62 2.30 3.44 2.66	23 12 17 15
15		1.550	慢性肺気腫	前 0 20分 4.9 40分 4.5 5.5g+300cc(生食)	14 42 15 16	5.50 7.22 7.05	6.13 7.50 6.88	125 168 161	93 145 139	1.85 2.56 2.27	7.320 7.420 7.336	90.0 91.5 91.5	72.0 74.0 74.0	48.2 40.2 40.2	25.3 23.7 24.0	42.5 41.5 40.2	2.66 4.96 2.96	26.4 51.8 2.77	2.01 1.2 9
16		1.461	慢性肺気腫	前 0 20分 3.8 40分 2.7 60分 3.0 5.0g+300cc(生食)	21 42 27 18	5.51 6.60 6.62 6.06	3.82 5.97 3.87 4.92	118 144 132 135	108 148 132 133	1.02 1.50 1.29 1.31	7.323 7.358 7.321 7.321	80.2 86.0 82.0 80.0	60.0 63.0 61.0 63.0	62.0 28.0 27.0 65.0	29.3 47.7 45.0 45.0	48.2 44.3 45.1 54.8	1.88 5.68 50.9 65.1	2.48 2.11 2.61 2.65	28 27 28 28
17		1.580	気管支拡張症	前 0 20分 3.8 40分 2.6 60分 2.6 5.0g+300cc(生食)	15 42 17 15	4.71 4.99 6.58 4.76	4.97 4.14 6.12 5.00	110 157 170 137	99 134 159 120	1.00 1.60 1.88 1.58	7.211 7.280 7.288 7.321	91.2 78.2 85.5 89.8	62.0 64.5 63.0 68.0	67.0 60.0 58.5 52.2	21.7 27.6 27.6 26.4	38.8 44.6 44.9 43.7	6.02 8.96 2.86 3.75	8.4 3.15 2.66 2.64	1.99 1.4 15 14

図1. 治療前後の糖質代謝
(サリチレート 4.0~4.5g 7日間経口投与)

動脈本幹平均血圧および右室圧は下降の傾向を示した。また肺血量および平均肺循環時間は、ほとんど変化が認められなかった。

糖質代謝においては、図1のごとくブドウ糖、乳酸および焦性ブドウ酸など Salicylate 連続投

与7日間において、いずれも正常範囲の変動ではあるが減少の傾向を示した(図1)。

2. 第Ⅱ群(短期点滴静注の影響): 表2, 症例 No. 14より No. 17まで sodium salicylate 4.0~6.0gを300ccの生理的食塩水に溶解し、これを30~40分間にわたり点滴静注をおこない、点滴終了後20分、40分および60分にわたり、心肺諸動態を観察した。

Salicylate 血中濃度は点滴静注終了後いずれも著明に上昇し、最低26mg per centより49mg per centを示した。しかして、症例 No. 14および No. 15は Salicylate 血中濃度が、いずれも40mg per cent以上に達し、このさい、比較的頑固な耳鳴および難聴と軽度の頭痛などの神経症状を訴え、これら副作用は点滴静注終了後さ

らに 120～180分持続した。ただし、このさい第 1群にみられたような食欲不振、悪心および嘔吐などの胃腸症状は認められなかった。

心肺動態の変化は、いずれも第 I 群より著明であり、また変動も同様で点滴静注終了後60分においてもその変動はほとんど変化が認められなかった。しかしながら症例 No. 16はこれに反して分時換気量、酸素消費量および炭酸ガス排出量などいずれも増加したが、動脈血炭酸ガス分圧は点滴静注終了後60分において、なお65mmHgと上昇し、また動脈血酸素飽和度および酸素分圧もともに低下し、肺動脈本幹平均血圧の下降もみられなかった(表2)。

3. その他: acetyl salicylic acid 1回投与の影響および 4.0%炭酸ガス吸入試験、またソーネテストの成績については考案のところで述べる。

考 案

1919年 Barbour¹⁸⁾ および Devenis らが、正常人にアスピリン 1.0g を連続経口投与のさいに、代謝亢進(+6%)および炭酸ガス排出量の軽度増加を報告している。一方、Coburn¹⁹⁾、Moore らが Salicylate 大量投与が急性リウマチ熱に対する治療薬として、その作用機序が下垂体副腎系を介するものとして再認識されてきた。1954年 Wégria²⁾ らにより同疾患に対して、Salicylate 大量投与のさいに過呼吸、頻脈および血液炭酸ガス含量の低下が報告されてより、呼吸器および血液酸塩基平衡に及ぼす Salicylate の作用機序が種々検索されてきた。この過呼吸の成因について、Cochran, Sproull⁷⁾ らは、Salicylate 大量投与のさいの末梢組織代謝に対する影響を、Eck 瘻犬および Sympathicus 遮断後において検討し、Salicylate 血中濃度により組織の酸素消費は増減し、かつ組織酸素消費の増加と炭酸ガス産生の上昇より、Salicylate は直接末梢組織代謝に影響し、このさいにみられる過剰換気は、炭酸ガスの組織内産生の結果、2次的に呼吸中枢を刺激するためであるとした。

Rapoport³⁾、Boyle⁵⁾ および Farber¹³⁾ らは、血液ガス・酸塩基平衡より、Salicylate 大量投与のさいにみられる過換気は、alkalotic tendency を伴う primary hyperventilation とした。さらに近年、Tenny および Miller⁹⁾ らは、犬および正常人について、Salicylate 大量投与のさいの呼吸および循環系に及ぼす影響を検討し、i) 正常動物で cysternal puncture で 500 倍のアスピリンを注入すると酸素消費の増加は特にみられないのに、劇的な換気増加と2次的呼吸性アルカロージスを生ずることより、呼吸中枢を直接刺激して過剰換気を生ずるものであり、aortic, carotid, chemoreceptor には直接関係がないこと。ii) クラレー静注および decapitate した犬を、body respirator に入れて換気を一定にしたさいにも、酸素摂取量の増加、肺泡気炭酸ガス分圧の上昇および動脈血pHの低下など metabolic effect のあること。iii) ventilatory response で pace を維持出来ぬ場合(過剰換気を生ぜしめ得ぬ場合)には、respiratory acidosis を招来することを確かめた。

Alexander⁸⁾ らは、正常人3例について、炭酸ガス吸入試験と Salicylate 大量投与を併用し、呼吸中枢の炭酸ガスに対する感受性が増大することを報告し、過剰換気を惹起する一つのメカニズムとしている。すなわち、Salicylate 大量投与のさいにみられる過剰換気の成因を肺生理学的に要約すると、i) 呼吸中枢を直接刺激して過剰換気を惹起する。ii) metabolic effect による2次的過剰換気、iii) 炭酸ガスに対する呼吸中枢の感受性増加、などである。

Salicylate 大量投与が正常人および動物において、過剰換気の結果 respiratory alkalosis を惹起すること、および呼吸中枢の炭酸ガス吸入による感受性が増大することより、Wégria⁹⁾ らは、Anoxemia および Hypercapnia を伴った慢性肺気腫患者について、血液ガス・酸塩基平衡の変動を Salicylate 大量点滴静注および経口投与について観察し、両群ともに炭酸ガス分圧の減

少、動脈血pHの上昇、動脈血酸素飽和度の増加など、慢性肺気腫患者のAnoxemiaおよびHypercapniaの改善を認め、また同一患者に対して高濃度酸素吸入により増悪せるHypercapniaをもとに戻すことを確かめている。

われわれもAnoxemiaおよびHypercapniaを伴った慢性肺疾患々者に対して、大量点滴静注および経口投与について検索した結果、分時換気量、酸素摂取量、炭酸ガス排出量の増加と、有効肺胞換気率および有効肺胞血流率など、ガス血液分布障害の改善をみた。また血液相では動脈血炭酸ガス分圧の低下、動脈血pHの上昇、酸素飽和度の上昇をみ、 $(\text{BB}^+)_\text{B}$ および $(\text{HCO}^-)_\text{s}$ には一定の傾向なく、respiratory acidosisの改善がみられた。この改善はWégria⁹⁾らも報告しているごとく、Salicylate大量投与により生じた過剰換気により炭酸ガス排出量の増加と、呼吸中枢の炭酸ガスに対する感受性増加とがあいまつて、2次的に呼吸性アルカローシスを惹起したためと思われる。

一方、Sametら¹⁵⁾は、HypercapniaおよびAnoxemiaのある肺気腫患者について、Salicylate大量投与のさいに、換気量、酸素消費量および炭酸ガス排出量は増加したが、動脈血の炭酸ガス分圧、酸素飽和度およびpHは変化のない症例があることより、metabolic effectによる2次的の過剰換気であるとし、換気諸量および血液ガス諸量の改善がないことより、Wégriaらの唱えた

respiratory acidosisの改善を否定している。

われわれも1例ではあるが、表2症例No. 13、図2のごとく同種疾患々者にSalicylate大量点滴静注したさいに、分時換気量、酸素消費量および心拍出量は増加したが、動脈血の炭酸ガス分圧、酸素飽和度およびpHの上昇しなかつた症例を経験したことは、Sametらの報告とともに、Salicylate大量投与が肺不全患者の気相および血液相の改善に対して、必ずしも有効であるとは言いがたいが、われわれの大部分の症例に対してはWégriaと同様に気相および血液相の改善がみられたことから、Salicylateの心肺機能に対する作用機序は過剰換気が主役を演じているものと考えられる。

この過剰換気の成因にかんしては、上述のごとく現在までに正常人および慢性肺気腫患者に対して検討され、i) 直接呼吸中枢の刺激による、ii) metabolic effectによる2次的の増加、iii) 炭酸ガスに対する呼吸中枢感受性の増加があるとされている。

Wégria¹⁰⁾らはchronic CO_2 retentionのある肺気腫患者について、血液ガス・酸塩基平衡よりdepressed ventilatory responseがあるにかかわらず動脈血炭酸ガス分圧が減少し、また動脈血pHが上昇することにより、HypercapniaおよびAnoxemiaを伴った肺気腫患者においても、健常者および正常犬と同様に呼吸中枢および炭酸ガスの呼吸中枢に対する感受性の増加を唱えているが、一方、Samet¹⁶⁾は同様疾患に対して、3%および5%炭酸ガス吸入による呼吸中枢の感受性をSalicylate投与前後において、換気量および有効肺胞換気量の増加率と動脈血炭酸ガス分圧の増加の割合(いわゆる、呼吸中枢の炭酸ガス反応曲線)および動脈血pHの増加の割合の好転がみられないことより、Alexanderらのいう健常者における炭酸ガスに対する呼吸中枢感受性の増加を否定している。

われわれも同種疾患々者について、表3症例No. 18よりNo. 22について、Sametらと同じ

図2. サリチレート点滴静注無効例 症例No. 16

表3. 第3群 アセチルサリチル酸1回投与とCO₂吸入の影響

症例番号	氏名	体表面積	病名	CO ₂ 吸入濃度5%時間	呼吸数	全換気量 l/min/m ²	1回換気量 cc	O ₂ 摂取量 l/min/m ²	CO ₂ 排出量 l/min/m ²	肺血流量 l/min/m ²	3:10/11:2 l/min/m ²	肺動脈血pH	肺動脈血PCO ₂ mmHg	肺動脈血PO ₂ mmHg	肺動脈血PCO ₂ %	肺動脈血PO ₂ %	肺動脈血PCO ₂ mmHg	肺動脈血PO ₂ mmHg	
18		1.508	慢性肺気腫	前	17	7.66	680	129	110	3.08	0.118	7.316	85.0	65.0	50.0	25.0	47.0	47.0	
				4.03% 12分	18	11.90	1000	176	146	8.10	0.105	7.271	91.5	74.5	59.0	26.6	46.0	46.0	
				サリチレート2.0g 1回投与	前	17	9.34	980	149	109	3.76	0.120	7.365	90.7	57.0	44.5	25.2	46.0	46.0
				4.03% 12分	17	11.40	1010	189	174	9.20	0.116	7.376	93.0	71.0	47.5	28.5	50.0	50.0	
19		1.522	慢性肺気腫	前	22	6.98	527	119	63	2.62	0.140	7.229	88.0	66.0	46.0	20.0	41.0	41.0	
				3.98% 15分	23	17.70	1180	149	110	6.50	0.132	7.251	90.0	67.0	56.0	23.0	42.5	42.5	
				サリチレート2.5g 1回投与	前	23	7.00	527	149	87	2.57	0.220	7.320	91.5	68.5	42.7	22.5	45.0	45.0
				3.98% 15分	28	17.00	935	166	160	6.85	0.206	7.340	92.0	73.0	46.2	23.0	46.5	46.5	
20		1.510	慢性肺気腫	前	17	7.66	680	129	110	2.97	0.090	7.265	90.7	65.0	46.0	25.0	46.0	46.0	
				3.96% 13分	18	11.90	1000	149	116	7.96	0.088	7.271	91.5	74.0	59.0	26.6	47.0	47.0	
				サリチレート2.0g 1回投与	前	17	8.36	750	157	120	0.093	7.295	91.0	73.0	51.5	25.8	46.2	46.2	
				3.96% 13分	20	13.00	985	195	185	8.00	0.090	7.298	92.2	74.5	56.0	26.6	45.5	45.5	
21		1.917	慢性肺気腫	前	20	8.72	745	195	196	3.48	0.170	7.336	94.2	71.0	46.0	25.8	47.2	47.2	
				4.02% 15分	29	13.70	810	187	101	10.50	0.164	7.371	89.0	72.0	50.0	28.2	50.5	50.5	
				サリチレート2.5g 1回投与	前	19	8.60	770	200	181	3.46	0.220	7.360	92.0	70.0	43.0	24.7	47.4	47.4
				4.02% 15分	29	14.90	865	245	190	12.70	0.200	7.379	89.6	72.6	47.0	27.0	51.0	51.0	
22		1.849	慢性肺気腫	前	15	5.10	630	104	780	2.03	0.137	7.310	89.5	63.2	50.0	27.0	49.0	49.0	
				3.80% 15分	16	7.20	835	121	117	6.07	0.134	7.347	92.7	69.0	54.8	29.5	52.0	52.0	
				サリチレート2.5g 1回投与	前	14	5.45	720	146	118	2.28	0.142	7.341	89.7	64.6	49.5	28.5	52.0	52.0
				3.80% 15分	14	7.60	1010	153	127	6.80	0.136	7.356	92.6	71.0	52.0	30.0	52.3	52.3	

図3. CO₂吸入試験 経口2g 1回

症例 No. 19

症例 No. 18

く、約4%炭酸ガス吸入による呼吸中枢の感受性を検討し、Alexanderらが報告したごとく、呼吸中枢に対する炭酸ガス反応曲線が正常人とほぼ同じように、図3のごとくSalicylate服用後上昇の傾向を示し、その呼吸中枢に対する感受性の増加を認めた(表3, 図3)。

図4. 治療前後の換気力学諸量

(サリチレート 2.0~2.5g 1回投与)

しかしながら、かかる肺疾患々者においては、上述の i) ii) iii) のほかに、hyperventilationを生ぜしめる原因として気道障害の変化によつても生じうるものである。かゝる観点より、acetyl salicylic acid 2.0~2.5g 1回経口投与前後の換気力学の変動を同時に検討した結果(表3および図4)、動脈血炭酸ガス分圧の低下をきたしたにもかゝらず、図3のごとく気道直径にはほとんど変化はないが、胸腔内圧の変動は増加し、換気仕事量のいちじるしい増大にうちかつて1回換気量も増加した。このことと上述の炭酸ガス反応曲

線の好転よりみて、Salicylate 大量投与のさいにみられる換気量の増加は、中枢性の強力なる Ventilatory drive による換気促進作用の結果によるものと思われる(表3, 図4)。

また一方、acetyl salicylic acid 4.0~4.5g 7日間連続服用したさいの、動脈血ブドウ糖、乳酸および焦性ブドウ酸の推移は、図1のごとく、正常範囲の変動ではあるがいずれも減少したことは、これら症例の著明な酸素摂取の増加とあいまって好気的な解糖過程の進行、換言すれば代謝性の影響もある程度関与するものであらうと考えられる。

さらに Salicylate は急性期のリウマチ性疾患に対する治療薬として、Selye により下垂体副腎系の重要性が唱えられてより、Salicylate はステロイド・ホルモンと同じように下垂体副腎系を介するものとするという報告がみられるようになった²⁰⁾。Salicylate 大量投与のさい、血中好酸球数、副腎コレステロールおよび副腎アスコルビン酸は減少し、尿中 17-KS, Reducing steroid は増加する²⁰⁾。Cochran¹⁹⁾ は1日 5.0gのアスピリンを与えたところ軽度の Cushing 症候群をきたした例を報告している。また Smith らは、リウマチ患者に ACTH を与えると尿中ステロイドは増加するが、Salicylate は増加しないとしている。Kelley¹⁷⁾ は急性期リウマチ性患者および健康人について検討し、リウマチ性患者では尿中ステロイドは増加しないが、健康人では増加を認めている。

われわれも肺気腫および気管支拡張症4例について、Salicylate 3.5~4.0g 4回分服7日間投与前後において、血中好酸球数および尿中 17-KS を検討した結果、図5のごとく血中好酸球数の減少と、尿中 17-KS の増加を認めた。すなわち肺不全患者では健康人または正常動物と同じように、Kelley および Cauvenberg らの報告のごとく、直接または間接に下垂体副腎系を刺激していると考えられる。しかして近時 Austen²⁰⁾ ら

図5. 治療前後の副腎機能

により甲状腺機能低下作用のあることが報告されたことは、われわれの経験した症例 No. 16のように、Salicylate 大量投与により分時換気量および酸素消費量の増加があるのに、動脈血炭酸ガス分圧の上昇など血液ガスの好転がみられず、しかも患者の自覚症状の好転がみられたことは、Salicylate の心肺機能に対する作用機序は、hyperperventilation が主役ではあらうが心肺機能に対する side effects としてみるさいに興味あることと考える。

Salicylate 大量投与のさいの中毒症状出現にかんしては、現在までに多くの報告があるが¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾、種々検討の結果、そのうち特に胃腸症状および神経症状発現時の血中濃度のほぼ 25mg per cent 以上を目標に、点滴静注および経口投与1回、さらに経口投与長期にわたり使用したさいの血中濃度、体重あたり、患者分布および自覚症状の発現(胃腸症状および神経症状)の程度は図6のごとくであり、Salicylate 血中濃度20~28mg per cent において、Graham, Parker⁴⁾ らも指

図6. サリチル酸の効果

投与量	血中濃度	患者分布	副作用	改善
mg/kg	mg %			
100	40	●	神経症状 胃腸症状	++
		+	胃腸症状	
75	30	●	殆んどなし	++
		+		+
50	20	●		+
		+		
	10	●		
		+		
		-		

摘しているごとく、中毒症状の発現なく、心肺諸動態の改善がみられた。しかし患者の胃腸症状に対しては収斂剤を併用することによって、また自覚症状に耐えられぬ場合には Salicylate を服用中止、または減量することにより目的を達し得た(図6)。

おわりに

以上、われわれは、肺不全患者の治療の対策の一つとして、Salicylate 大量投与による変動および効果を、主として心肺諸動態を中心に検討し、1) Salicylate 5.0～6.0g 点滴静注実施後20分より、換気量、酸素摂取量の増加、動脈血炭酸ガス分圧の低下、動脈血pHおよび酸素飽和度の上昇をみた。また心拍出量の増加、肺動脈本幹平均血圧の下降を示し、かつ体血圧は、ほぼ不変であつた。2) しかしながら、点滴静注実施後、換気量、酸素摂取量および心拍出量の増加にもかかわらず、動脈血炭酸ガス分圧、pHおよび酸素飽和度の変動を生じない症例を経験したこと、および、糖質代謝より代謝性影響を認めたことは、肺不全患者の Anoxemia および Hypercapnia を改善する治療として、必ずしも有効な作用を持ち得ないことを示唆している。3) Salicylate (アスピリン 2.0～5.0g) を分服経口1～7日間投与のさいにも、1)とほぼ同様の変動を示したが、血中濃度がほぼ15mg per cent 以下のものでは、気相および血液相におよぼす効果はほとんど認められなかつた。4) 炭酸ガス吸入試験による呼吸中枢の感受性を検討し、Salicylate 大量投与によつて呼吸中枢感受性の増加を認めた。5) Salicylate 大量投与と中毒症状(特に食欲不振、悪心、耳鳴および難聴)および心肺諸動態の改善がみられる量とを検討し、pro kg 60～70mg(血中濃度20～30mg per cent)が妥当と考えられる。6) Salicylate 3.0～4.0g 分服7日間服用前後において副腎機能を検査した結果、下垂体副腎系が刺激されているという結果を得た。

本論文の要旨は第56回日本内科学会シンポジウム“肺不全の対策”として発表されたものの一部である。

主要文献

- 1) Wright, S.: The mode of action of certain drugs which stimulate respiration, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 54: 1, 1935. — 2) Wégria, R. et al.: Salicylate therapy in acute rheumatic fever, *J.A.M.A.*, 129: 485, 1945. — 3) Rapoport, S. et al.: The effect of salicylates on the electrolyte structure of the blood plasma. 1. Respiratory alkalosis in monkeys and dogs after sodium and methyl salicylate; the influence of hypnotic drugs and of sodium bicarbonate on salicylate poisoning, *J. Clin. Invest.*, 24: 759, 1945. — 4) Graham, J.D.P. et al.: The toxic manifestations of sodium salicylate therapy, *Quart. J. Med.*, 17: 153, 1948. — 5) Boyle, M.N. et al.: The effect of sodium salicylate on the acid-base balance of the blood, *J. Clin. Invest.*, 24: 783, 1945. — 6) Singer, R.B.: The acid-base disturbance in salicylate intoxication, *Medicine*, 33: 1, 1954. — 7) Cochran, J.B.: The respiratory effects of salicylate, *Brit. Med. J.*, 2: 964, 1952. — 8) Alexander, J.K. et al.: Modification of the respiratory response to carbon dioxide by salicylate, *J. Clin. Invest.*, 34: 533, 1955. — 9) Tenny, S.M. et al.: The respiratory and circulatory actions of salicylate, *Am. J. Med.*, 19: 498, 1955. — 10) Wégria, R. et al.: Effect of salicylate on the acid-base equilibrium of patients with Chronic CO₂ retention due to pulmonary emphysema, *Am. J. Med.*, 19: 509, 1955. — 11) Mack, I.: Cor pulmonale, *Clin. Cardio. Pulm. Physiol.*, 513, 1957. — 12) Friend, D.G.: Current concepts in therapy, *New Engl. J. Med.*, 257: 77, 1957. — 13) Farber, H.R. et al.: The effect of therapeutic doses of aspirin on the acid-base balance of the blood in normal adults, *Am. J. M. Sc.*, 217: 256, 1949. — 14) Michael, H.: Encephalopathy during salicylate treatment of acute rheumatism, *Brit. Med. J.*, 5051 (26): 979, 1957. — 15) Samet, P. et al.: The effect of salicylates upon the ventilatory response to carbon dioxide in patients with pulmonary emphysema and hypercapnia, *Am. J. Med.*, 24: 251, 1958. — 16) Goodman, L.S.: The pharmacological basis of therapeutics, 224, New York MacMillan, 1955. — 17) Kelley, V.C.: Resent advances in its pharmacology and clinical use: Mechanisms of therapeutic actions of salicylate, *St Louis medical society*, 1957. — 18) Barbour, H.G. et al.: *Arch. Intern. Med.*, 24: 617, 1919. — 19) Coburn, A.F.: Salicylate therapy in rheumatic fever, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 73: 435, 1943. — 20) Austen, F.K. et al.: Salicylate and thyroid function, *J. Clin. Invest.*, 37: 1131, 1958.