

Dihydroergot 誘導体, および, Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25) にかんする臨床的, ならびに, 実験的研究, とくに, その脳波的観察

千葉大学医学部第二内科学教室 (指導 齋藤十六教授)

石川 和夫

KAZUO ISHIKAWA

(昭和33年9月12日受付)

目 次

<p>I] は し が き</p> <p>II] Dihydroergot 誘導体について</p> <p style="margin-left: 20px;">A. 観察方法, ならびに, 観察対象</p> <p style="margin-left: 40px;">1. 臨床観察</p> <p style="margin-left: 40px;">2. 動物実験</p> <p style="margin-left: 20px;">B. 薬力学的作用</p> <p style="margin-left: 40px;">1. DHK</p> <p style="margin-left: 40px;">2. Hydergine</p> <p style="margin-left: 20px;">C. 心神経症をふくむ自律神経緊張異常症にたいする両剤の作用, および, 脳波</p> <p style="margin-left: 40px;">1. 血圧</p> <p style="margin-left: 80px;">a) DHK 使用例</p> <p style="margin-left: 80px;">b) Hydergine 使用例</p> <p style="margin-left: 80px;">c) 対照例</p> <p style="margin-left: 40px;">2. 脈拍数</p> <p style="margin-left: 80px;">a) DHK 使用例</p> <p style="margin-left: 80px;">b) Hydergine 使用例</p> <p style="margin-left: 80px;">c) 対照例</p> <p style="margin-left: 40px;">3. 頭痛にたいする作用</p> <p style="margin-left: 80px;">a) DHK 使用例</p> <p style="margin-left: 80px;">b) Hydergine 使用例</p> <p style="margin-left: 40px;">4. その他の症状</p> <p style="margin-left: 40px;">5. 脳波</p> <p style="margin-left: 80px;">a) DHK 使用例</p> <p style="margin-left: 80px;">b) Hydergine 使用例</p> <p style="margin-left: 80px;">c) 平均周期・振巾について</p> <p style="margin-left: 40px;">6. 脳波と頭痛の関係にかんする補遺</p> <p style="margin-left: 40px;">7. 血糖</p>	<p style="margin-left: 40px;">8. 副作用</p> <p style="margin-left: 40px;">9. 観察例のぬきがき</p> <p style="margin-left: 20px;">D. 両剤の臨床的応用と脳波</p> <p style="margin-left: 40px;">E. この項のまとめ</p> <p>III] LSD-25 (Lysergic acid diethylamide) について</p> <p style="margin-left: 20px;">A. 実験方法</p> <p style="margin-left: 20px;">B. 実験成績</p> <p style="margin-left: 40px;">1. 薬力学的作用</p> <p style="margin-left: 80px;">a) 血圧, 呼吸におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 80px;">b) 心電曲線におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 80px;">c) 頸動脈洞昇圧反射におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 80px;">d) Adrenaline 作用におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 80px;">e) Acetylcholine (Ach) 作用におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 80px;">f) NaCN による化学受容性反射におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 40px;">2. LSD-25 の Rs, CPZ にたいする拮抗作用について</p> <p style="margin-left: 80px;">a) LSD-25 の脳波におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 80px;">b) Rs との拮抗作用</p> <p style="margin-left: 80px;">c) CPZ との拮抗作用</p> <p style="margin-left: 80px;">d) 瞳孔におよぼす影響</p> <p style="margin-left: 20px;">附 10% π-oxo-camphor (VC-S) の痙攣作用にたいする LSD-25 の影響</p> <p style="margin-left: 20px;">C. この項のまとめ</p> <p>IV] 全編のまとめ</p> <p style="margin-left: 40px;">参 考 文 献</p>
---	---

本論文中に使用した略号

Ach : Acetylcholine	DHK : Dihydroergokryptine
CPZ : Chlorpromazine [Contomin (Yoshitomi)]	EEG : Electroencephalography
CPZ-S : Chlorpromazine s-oxide [Opromazine (Yoshitomi)]	K. W. : Keith-Wagener による本態性高血圧症の分類
C/S : Cycle/Second	LSD-25 : Lysergic acid diethylamide [Delisid (Sandôz)]

LF, RF: 左, 右前頭部誘導
LP, RP: 左, 右頂部誘導
LO, RO: 左, 右後頭部誘導
LT, RT: 左, 右側頭部誘導
M : minute volume (分時送血量)
m. a. : mean amplitude (μ v) 平均振幅
m. p. : mean period (m sec) 平均周期
Rs : Reserpine (Ciba)
VC-S : 10% π -oxo-camphor (Takeda)
— | : 1 sec \times 50 μ v (図中)

I) はしがき

自律神経系の緊張, ならびに, 興奮性の程度を臨床的にしらべる方法として, 従来, Adrenaline, Pilocarpine 試験などが用いられてきた。しかし, これらの成績で, たゞちに, 自律神経緊張状態を規定することは, むづかしく^{(19),(28)}, われわれは, そのほか, できるだけ意味をもつ, 多くの諸検査をおこなつたうえで, 判断することとしている。かような多面的検査法の一部として, 脳波をとりあげ, すでに, 教室の太田⁽²⁰⁾は, 本態性高血圧症の脳波について, また, 渡辺(武)⁽²⁸⁾は, 自律神経機能に影響する, Chlorpromazine, Rauwolfia Serpentina 製剤などを用い, 脳波におよぼすはたらきを検討した。わたくしは, さらに, Ergot 誘導体を, 自律神経緊張異常症⁽¹⁸⁾に使い, 実験的, 臨床的, ならびに, 脳波的に観察した。

酒石酸エルゴタミンが, 偏頭痛に奏効することは, すでに, 戦前, Wolff らが認めている。戦時中, および, 戦後, Stoll⁽²⁷⁾, Rothlin⁽²³⁾は, dihydro 化した麦角アルカロイドを作り, 従来の酒石酸エルゴタミンにくらべ, 脈管にたいする作用はよわく, 中枢性作用がすよいといつた。また, 毒性度も低いため, その中枢性鎮静作用, 抗交感神経作用, ならびに, 血管拡張作用にもとづいて, 狭心症, 発作性心急拍症, 甲状腺機能亢進性, 中枢性, および, 末梢循環障害^{(10),(22)}などに, 広く使われるようになった。しかし, わが国の内科的方面, とくに, 自律神経系をとりあつかう分野で, 系統立つた観察がない。それゆえ, わたくしは, 単一アルカロイドで, もつとも, 力価の高いといわれる Dihydroergokryptine (以下 DHK), および, 3種の Dihydroergot 誘導体, すなわち, Dihydroergocornine, Dihydroergocristine, Dihydroergokryptine の混合物, すなわち, CCK 179 (以下, Hydergine) につき検討し

た。また, LSD-25 (Lysergic acid diethylamide) は, Stoll, Hofmann⁽²⁶⁾により合成された Ergot 誘導体である。精神機能にたいして, 特異の作用をもつが, 斎藤教授は, 1956年10月 Sandôz 研究所を訪ねられたとき, 本剤の自律神経緊張状態にたいする影響, とくに, いわゆる Reticular Formation をブロックするといわれる薬物とどのような関係にあるかをしらべるべく, Prof. Cerletti, Dr. Schinzel と約束された。わたくしは, Rs, CPZ, バルビタールなどの拮抗性いかんをしらべるように命をうけ, その成績の一部を, すでに, 協研者小林康郎, 中村和之とともに, 巻末に記した学会^{(14),(15)}において口演した。なお, Sandôz 研究所への契約は, 実験的観察に限定したゆえ, 臨床的には用いなかつた。

II) Dihydroergot 誘導体について

A. 観察方法, ならびに, 観察対象

1. 臨床観察: 昭和31年5月から, 昭和33年6月まで, 千葉大学医学部第二内科を訪れた, 外来, および, 入院患者のうち, Mark⁽¹⁸⁾によつて整理された自律神経緊張の異常の兆候をもつ59例をえらんで観察した。急性使用例では, 31例に, DHK 0.3~0.6 mg を筋注し, 3例には, 0.5 mg を静注した。Hydergine は, 0.3~0.6 mg を, いずれも, 筋注した。また, 対照例には, すべて, 両剤を, 0.5 mg 筋注した。両剤とも, 注射後, 1時間, ないし, 1時間半観察した。すなわち, 10'~20' おきに, 脳波, 血圧, 脈拍数の測定と, 一部の例では, さらに, 心電曲線の撮影, および, 循環分析をおこなつた。また, 自律神経緊張異常症に多くみられる兆候のうち, とくに, 頭痛をとりあげて観察した。

観察対象のうち分けは, 34例に, DHK を急性に用いた。そのうち, 若年性高血圧症8例をふくめて, 本態性高血圧症が15例ある。また, 悪性高血圧症, 腎性高血圧症が, おのおの1例ずつ, 脈管攣縮性, ないしは, 高血圧性脳症が3例, 脳軟化症, 本態性低血圧症がおのおの1例あつた。このほかに, 狭義の自律神経緊張異常症が4例, 心神経症, 発作性心急拍症, 偏頭痛, 家族性頭痛などがある。Hydergine を急性に使つた例は, 13例である。そのうち, 本態性高血圧症が3例, 甲状腺機能亢進症が4例, 偏頭痛が3例で, そのほかに, 腎性高血圧症, WPW 症候群, および, Narcolepsy があつた。また, 対照例は, 教室員のうち, とくに, 自律神経緊張の異常兆候がないものを10例えらんで観

察した。長期の使用例では、甲状腺機能亢進症が7例、若年性高血圧症、Narcolepsy、腎性高血圧症、脳軟化症、脈管攣縮性、ないしは、高血圧性脳症にたいして、両剤の0.3~0.5 mgを筋注し、あるいは、Hydergineの舌下錠(1錠: 0.25 mg)を1~4コを、6、ないし、67日間用いた。また、説明例には、とくに、いわゆる“脈なし病”の急性使用成績を、1例ながら加えた。

脳波の誘導方法は、教室の太田⁽²⁰⁾、渡辺(武)⁽²⁸⁾のおこなった方法と同じく、Gibbs and Gibbs⁽⁴⁾の方法にしたがつて、両側の耳に向い、左右前頭、頭頂、後頭、および、側頭部の単極誘導と、必要に応じて、双極誘導をおこなった。なお、各誘導で、とくに、脳波所見に差がないときは、本論文では、左前頭部誘導の脳波について、その平均振幅、平均周期を測定した。また、この脳波は、2誘導三栄測器製脳波描記装置を用いた。

2. 動物実験: DHK, Hydergineの薬力学的作用のしらべには、体重8~12 kgのイヌを用いた。実験方法は、イヌを仰臥位に固定し、イソミタール・ソーダ 30mg/kgを大腿静脈から静注し、軽麻酔下において実験をおこない、実験手技は、すでに、教室の井原⁽⁸⁾が、両剤についておこなったように、教室の方法にしたがつた。つぎの薬物、および、1回量を使つた。

(i) 1,000×塩化アドレナリン(三共)を10倍に稀釈して、0.2~0.3 cc用いた。

(ii) 塩酸ヨヒンビン(Merk) 1 mg/kg (10 mg: 2 cc)。

(iii) Dihydroergokryptine [DHK (Takeda)] 0.1 mg (0.3 mg: 1 cc)。

(iv) CCK 179 [Hydergine (Sandôz)] 0.3 mg (0.3 mg: 1 cc)。

B. 薬力学的作用

両剤の心・脈管系にかんする薬力学的作用については、すでに、その一部を教室の井原⁽⁸⁾が発表したのが、わたくしは、以下のように補足した。

1. DHK⁽⁷⁾

図1は、DHKの頸動脈洞昇圧、ならびに、減圧反射におよぼす影響を示す(上段)。すなわち、DHK注射後、頸動脈洞昇圧反射は、ほぼ、完全に抑えられる。Yohimbineについても、ほぼ同様の抑制をみる(下段)。たゞし、Restblutdruck (H. E. Hering)⁽⁶⁾を考慮すれば、頸動脈洞減圧反射を、はたして、抑えるか、否かをたゞちに結論すること

ができない。

図2は、DHK(上段)、および、Yohimbine(下段)のAdrenaline反応におよぼす影響を示す。DHKによつて、Adrenalineの昇圧作用は、やゝ抑えられるが、定型的な逆反応は現れなかつた。また、相当量のAdrenalineがもつ呼吸の抑制は軽くなる。Yohimbineは、Adrenalineの昇圧反応を、いちじるしく抑え、かつ、いわゆる逆反応を現わす。また、呼吸の抑制を、明らかに軽くする。

2. Hydergine

図3のように、Hydergineも、Adrenalineの昇圧作用を抑えるが、定型的な逆反応を現わさない(上段)。また、呼吸の抑制をも、いくぶん軽くする。さらに、頸動脈洞昇圧反射を、いちじるしく、抑制する(下段)。

以上の成績範囲では、DHK、および、Hydergineは、本質的にYohimbineのそれとちがわない。しかし、心拍数にたいしては、Yohimbineほどの頻拍をきたさない。

C. 心神経症をふくむ自律神経緊張異常症にたいする両剤の作用、および、脳波

つぎに、井原、および、前項でのべた成績を参考にして、DHK、および、Hydergineの影響を、臨床的に観察した(表1、表2、および、表3)。

1. 血圧⁽²⁾

血圧は、両剤を使う前の値にくらべつつ、観察中に、もつとも、上昇、あるいは、下降したところを表1、2に示した。変化した血圧差を+、あるいは、-で表わし、縮期、および、弛期圧を、それぞれ記入した。

a) DHK 使用例

大部分の例では、縮期、弛期圧はともにさがる。縮期圧では、最大30 mmHgさがり、平均15 mmHgである。1例は不変で、4例は6~10 mmHgの上昇を示した。弛期圧では、最大20 mmHgさがり、平均7.6 mmHgである。4例は不変で、5例は2~10 mmHgの上昇を示した。なお、悪性高血圧症の1例では、DHK 0.5 mg静注したところ、注射前、198/130 mmHgであつたものが、後2'30"で90/68 mmHgとなり、短時間ながら虚脱状態(むしろ、DuesbergのZentralisation⁽³⁾というべきもの)に瀕した(例16 Y.Y.)。

b) Hydergine 使用例

DHKと同じく、多くの症例で、血圧はさがる。12例のうち、縮期圧は、最大25 mmHgさがり、

Tab. 1 Group with autonomic Unbalance (DHK)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Previous Symptoms, EEG	DHK mg	the Effect of DHK	Effect on B.P.	EEG Chan- ges
1	M. T.	48 m	Essential Hyper- tension	++ palpitation dysrhythmia with β - wave and artefacts	0.6 i. m.	+ dysrhythmia, α -activity, slight increase in ampli- tude	-16/ -4 (mm Hg)	+
2	N. S.	48 m	"	+ mainly numerous 10c/s pattern	"	+ 20': spikes with high vo- ltage and fast activity, 30': α -activity	-38/ -18	+
3	Y. H.	50 f	"	+ mainly fast activity of 15~20 c/s, 25~35 μ V	0.5 i. m.	+plugging up of nose no change of EEG pat- tern	-4/0	-
4	K. Y.	52 m	"	+ (frontal) dizziness mainly 10~15c/s with β wave, LO: low ampli- tude (15~20 μ V), LT: with spikes	"	- spike discharges with α -activity, increase in amplitude	-25/ -7	+
5	S. H.	56 m	"	+ dysrhythmia, complica- ted with short range of continuous sharp waves	0.6 i. m.	+ 10~40': paroxysmal bursts with 6~7 c/s, high voltage (70 μ V), dysrhythmia	-1/-6	+
6	S. H.	56 f	"	+ mainly 7~10c/s, slight dysrhythmia	"	+ 10': paroxysmal bursts of the waves with high voltage	+16/ -4	+
7	H. T.	39 m	with sub- arach. Hemorr- hage	+ mainly α -activity of 8c/s rhythmic patterns	0.5 i. m.	+ no change of EEG pattern	+17/ +7	-
8	I. K.	16 m	Juvenile Hyper- tension	++ (temporal) tinnitus numerous spikes and β - activity, no focal abnor- mality	"	*++ nausea 60': spikes disappeared, slightly α -activity	-8/-2	+
9	H. H.	18 m	"	+ dysrhythmia with β - waves	0.6 i. m.	- exhilaration 30': α -activity	-17/ -4	+
10	T. S.	19 m	"	++ dysrhythmia with spik- es	"	++ plugging up of nose 15': increase in spikes, fast wave (30c/s, 30 μ V) activity	-2/+7	+
11	T. M.	21 f	"	++ dyspnea, cardiac pain dysrhythmic, 8~10c/s pattern with θ waves	"	- 35': paroxysmal bursts with 4~5c/s, high vol- tage (100~150 μ V)	-11/ -3	+
12	S. U.	21 m	"	+ tenderness of the shoulder dysrhythmic and low voltage patterns	"	- no change of EEG pattern	+6/+8	-
13	T. T.	21 m	"	++ (occipital) mainly 10c/s, 15~20 μ V, rhythmic pattern	0.5 i. m.	+ no change of EEG pattern	-22/ -10	-
14	T. H.	23 m	"	++ (occipital) low voltage (20~25 μ V), β -wave pattern with 10 ~ 15 c/s	0.5 i. v.	+ exhilaration 30~60': slight α -activity with spike discharged, increase in amplitude	-10/ -4	+
15	N. K.	28 m	"	++ (pulsated) 10~15c/s activity with β - wave, rhythmic pattern	0.6 i. m.	- 30~60': 3~4c/s, slow activity	+10/ +10	+
16	Y. Y.	23 m	Malignant Hyper- tension	+++ slight dysrhythmia	0.5 i. v.	- collaps, nausea no change of EEG pattern	-108/ -68	-
17	Y. K.	27 m	Renal Hyper- tension	+ 10~20c/s, mainly 30~ 50 μ V, rhythmic pattern	0.5 i. m.	+ floating paroxysmal bursts with 6~8 c/s, high voltage (80 μ V)	-8/-6	+

18	Y. T.	34 f	Angiospastic Encephalopathy	+ normal pattern, 8~10 c/s activity	0.6 i. m.	+ paroxysmal bursts with 6~8 c/s, high voltage(100 μ V), 60': frontal spikes	-14/ -10	+
19	S. T.	68 f	Hypertensive Encephalopathy	+ tenderness of shoulder mainly 15~20 c/s, 15~25 μ V with fast wave pattern	0.5 i. m.	- exhilaration 45': α -activity	-30/ -9	+
20	F. T.	70 m	"	+ normal pattern	0.6 i. m.	+ floating 30': slight increase in amplitude, α -activity	-10/0	+
21	S. K.	61 f	Encephalomalacia	+ 8~10 c/s, 30~40 μ V, α - activity, slightly dysrhythmic pattern	0.5 i. m.	+ exhilaration, nausea, a hot fit slight increase in amplitude (40~50 μ V), rhythmic pattern	0/0	+
22	M. H.	54 m	Essential Hypotension	+ tinnitus low amplitude (15~20 μ V), fast (15 c/s) activity	0.6 i. m.	- no change of EEG pattern	-26/ -6	-
23	N. H.	23 m	Vegetative Dystonia	+ (frontal) low amplitude (15 μ V), 30 c/s activity	"	- no change of EEG pattern	-6/+2	-
24	K. N.	23 m	"	++ dizziness slightly dysrhythmic pattern(frontal) mainly 10~15 c/s, 40 μ V	0.5 i. m.	+ 20': paroxysmal bursts with 4~6 c/s, high voltage (50~70 μ V)	-6/-6	+
25	I. F.	24 f	"	++ normal pattern, mainly 10 c/s α -activity	0.3 i. m.	+ exhilaration, plugging up of nose, no change of EEG pattern	-3/ -15	-
26	S. Y.	49 m	Neurocircul. Asthenia	+ dizziness, vertigo dysrhythmic 7~10 c/s with β -wave pattern	0.6 i. m.	- no change of EEG pattern	-20/ -8	-
27	Y. M.	28 f	Cardiac Neurosis	+ dysrhythmic, mainly 7~ 10 c/s with fast waves	0.5 i. m.	*++ 30': paroxysmal bursts with 5~6 c/s, high voltage (80~150 μ V)	-13/ -5	+
28	Y. H.	32 m	"	+ anxiety 8~12 c/s, 25~40 μ V α - activity	0.6 i. m.	+ palpitation no change of EEG pattern	-3/0	-
29	A. T.	27 f	Paroxysmal Tachycardia	+ (occipital) 15~30 μ V low amplitude accompanied with more fast activity	"	- exhilaration 30': paroxysmal bursts with 6~7 c/s high voltage (50~100 μ V), fast wave disappeared	-32/ -2	+
30	M. T.	35 m	Hemicrania	++ 10~15 c/s, partially complicated with more fast activity, but without asymmetry	"	++ no change of EEG pattern	-15/ -4	-
31	K. Y.	57 f	"	++ (left temporal) 7~8 c/s with sharp wave rhythmic pattern, without asymmetry	"	- nausea, plugging up of nose 15~60': slight α -activity in frontal lead, spike discharged	-28/ -20	+
32	H. M.	16 m	Familiar Headache	++ (occipital), 1-hemihypaesthesia dysrhythmic low amplitude (20 μ V) scanty in α -activity	0.5 i. m.	- nausea no change of EEG pattern	-8/ -15	-
33	I. H.	33 f	Myelitis	+ 10~15 c/s with fast activity, symmetrical rhythmic pattern	"	- no change of EEG pattern	-18/ -13	-
34	F. M.	46 m	Posttraumatic Syndrome	+ (pulsated) mainly 7~10 c/s dysrhythmic pattern	"	- slight α -activity	-14/ -2	+

Tab. 2 Group with autonomic Unbalance (Hydergine)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Previous Symptoms, EEG	Hyde- rgine mg	the Effect of Hydergine	Effect on B. P.	EEG Chan- ges
1	D. T.	49 m	Essential Hyper- tension	+ tenderness of shoulder dysrhythmic 15~30c/s with 6~8c/s wave pattern	0.6 i. m.	+ fluttering scotoma no change of EEG pattern	+22/ +6 (mm Hg)	-
2	T. T.	21 m	Juvenile Hyper- tension	+ mainly 8~10c/s, normal pattern	0.5 i. m.	- no change of EEG pattern	-25/ -12	-
3	D. Y.	29 m	"	+ mainly 8~15c/s with spikes in frontal lead	"	+ floating 15': spike disappeared 60': paroxysmal bursts with 6~8c/s, high volt- age, increase in ampli- tude	-11/ +10	+
4	Y. K.	27 m	Renal Hyper- tension	+ mainly 8~12c/s, α -acti- vity of 30~50 μ V (m.a.: 20 μ V)	"	+ 45': paroxysmal bursts with 6~8c/s high volt- age, increase in α -amp- litude	-10/ -22	+
5	O. A.	19 f	Graves' Disease	- low voltage (15 μ V) fast activity with a small number of α -wave	0.3 i. m.	- 60': 4~7c/s, 80~100 μ V bursts discharged	-8/ +12	+
6	Y. Y.	28 f	"	- 10~15c/s slight α -activ- ity	0.5 i. m.	- plugging up of nose paroxysmal bursts with 4~7c/s high voltage	-2/ +13	+
7	W. T.	48 f	" with Asthma b- ronch., E- mpysemat horacis	+ slight dysrhythmic pat- tern, frontal 20~30c/s sharp fast activity	"	+ nausea, vomiting no change of EEG pattern	-16/ -6	-
8	S. Y.	25 f	Hyperth- yroidism	+ palpitation dysrhythmic, mainly 6~10c/s, 30~50 μ V pattern	0.3 i. m.	+ floating 30': paroxysmal bursts with 4~5c/s high volt- age (100~15 μ V), α -acti- vity	-13/0	+
9	S. S.	25 m	Migraine	+ (r-sided migraine) 15~30c/s, 30 μ V fast acti- vity, rhythmic, symm- etric pattern	0.6 i. m.	+ plugging up of nose slight α -activity, incre- ase in α -amplitude	-18/ -4	+
10	K. T.	28 f	"	+ (r-sided migraine) na- usea symmetric low ampli- tude (20 μ V) fast activity	"	+ 60': paroxysmal bursts with 7~8c/s, high volt- age (100 μ V) 30': 4~6c/s θ -activity (60~70 μ V)	-10/ -1	+
11	H. K.	35 m	"	+ (pulsated r-sided mi- graine) symmetric 10~20 μ V low voltage, dysrhythmia with spike, no focal abnor- mality	"	- plugging up of nose 30': spike disappeared, α -activity, increase in α -amplitude	-16/ +12	+
12	K. M.	39 m	W.P.W. Syndrome	+ low amplitude (10~15 μ V), 10~15c/s pattern	0.5 i. m.	- floating, plugging up of nose, exhilaration no change of EEG pat- tern	-2/ -2	-
13	M. G.	30 m	Narco- lepsy	- morbid sleepness mainly 6~10c/s, slight dysrhythmic pattern of 20~30 μ V, occasionally accompanied with neg- ative 10 μ V spikes	0.3 i. m.	- consciousness became clear rhythmic 8c/s α -activ- ity, spike disappeared	-	+

Tab. 3 Control (DHK and Hydergine)
(free from autonomic Unbalance)

DHK								
No.	Name	Age	Sex	Previous EEG	DHK mg	the Effect of DHK	Effect on B.P. (mm Hg)	EEG Changes
1	S. K.	27	m	mainly 8~10c/s, low voltage (13 μV) rhythmic pattern	0.5 i. m.	plugging up of nose, nausea no change of EEG pattern	+4/ +14	-
2	O. M.	28	m	10~15c/s, 15~20 μV rhythmic pattern	0.5 i. m.	plugging up of nose slight increase in amplitude, 10~12c/s, 20 μV pattern	-12/ -3	+
3	K. R.	28	m	10~15c/s, 15~20 μV rhythmic pattern	0.5 i. m.	plugging up of nose, headache almost no change of EEG pattern	-12/ -12	-
4	M. A.	30	m	mainly 10~12c/s, 20~30 μV normal pattern	0.5 i. m.	a hot fit increase in amplitude	-10/ -2	+
5	O. J.	32	m	mainly 10c/s, 20 μV normal pattern	0.5 i. m.	plugging up of nose almost no change of EEG pattern (pulsation mixed)	-6/ +4	-
Hydergine								
No.	Name	Age	Sex	Previous EEG	Hydergine mg	the Effect of Hydergine	Effect on B.P. (mm Hg)	EEG Changes
1	S. K.	27	m	mainly 6~10c/s, low voltage (16 μV), slight dysrhythmic pattern	0.5 i. m.	floating, plugging up of nose, nausea 5~8c/s, 40 μV wave frequently discharged	+3/ +20	+
2	K. G.	30	m	low voltage (10 μV), 12c/s slightly dysrhythmic pattern	0.5 i. m.	a hot fit, plugging up of nose nausea no change of EEG pattern	-6/ -12	-
3	M. A.	30	m	mainly 10c/s, 20 μV normal pattern	0.5 i. m.	a hot fit, plugging up of nose no change of EEG pattern	+8/ +20	-
4	O. J.	32	m	mainly 10~15c/s, 20 μV pattern, frequently 4~6 c/s wave mixed	0.5 i. m.	plugging up of nose oppression of chest 40': 7~10c/s, 20 μV rhythmic pattern	+4/ +6	+
5	Y. M.	33	m	mainly 10~15c/s, low voltage (12 μV) pattern	0.5 i. m.	plugging up of nose, a hot fit, headache 20'~50': fast wave (15~30 μV) pattern, 60': fast wave disappeared	-16/ -6	+

平均 12 mmHg であり、弛期圧は、最大 22 mmHg さがり、平均 8 mmHg であつた。また、1 例は不変で、5 例は、6~13 mmHg 上昇した。なお、本態性高血圧症の 1 例では、縮期、弛期圧とも、それぞれ、22、および、6 mmHg 上昇した。

c) 対照例

DHK を使つた 5 例では縮期圧が、4 例に、平均 10 mmHg、弛期圧が、3 例に、平均 6 mmHg さがり、Hydergine を用いた 5 例では、縮期、弛期圧がともに、±20 mmHg の範囲で変化し、一定の傾向はなかつた。

両剤による、血圧の最大下降時間は、一定しないが、多くは、20'~40' である。血圧下降作用は、DHK のほうが、いくぶん強いように思われる。

2. 脈拍数

a) DHK 使用例

24 例において、分時脈拍数は、最高 30、平均 10.4 減り、3 例では不変、そのほかでは、3~12 増した。

b) Hydergine 使用例

8 例において、最高 16、平均 9.9 減り、そのほかでは、3~16 増した。

c) 対照例

DHK を使った5例のうち, 3例では, 平均9減り, 2例では, 6~8増した。また, Hydergine を用いた5例のうち, 3例では平均7減り, 2例では6増した。

脈拍の最高に減少する時間は, Hydergine のほうが, やゝ遅れる傾向にあり, 徐拍作用は, DHK のほうが, いくぶん, つよい。臨床的には, 適応・副作用の点などからも, 判定すべきであるが, DHK の心脈管作用は, いくぶん, 強いように考えられる。

3. 頭痛にたいする作用

頭痛の発生機転については, Wolff⁽³⁰⁾をはじめ, 最近の文献だけにかぎつても, 多くの記載がある。分類についても, 諸家によつていろいろ試みられている。わたくしが, 主として, とりあげた自律神経緊張異常症にみた頭痛の多くは, 血管性頭痛⁽⁵⁾(vascular headache) のカテゴリーにはいる。

表1, 2において, 頭痛を+印で, その程度を示し, 部位や性質のはつきりしているものは, そのむねをつけ加えた。なお, 頭痛のうちには, いわゆる病的な頭重感も含まれている。これにかんする病因論はいろいろあるけれども, ここでは, まつたく, 臨床の実際的な要請にもとづいて行つた。

a) DHK 使用例

頭痛を訴えた34例のうち, DHK により頭痛が軽快, ないしは消失したものは, 20例(59%)である。また, かえつて, 頭痛が増したものは, 若年性高血圧症, および, 心神経症の2例であり, 不変のものは12例あつた。

b) Hydergine 使用例

頭痛を訴えた10例のうち, Hydergine が明らかに, 頭痛にたいして効果を示したものは, 3例であつた。また, 頭痛が増したものはないが, 不変のものは, 7例あつた。

以上に述べた全例のうち, いわゆる偏頭痛にはいるものは, 5例であり, 2例は, 薬物の使用により頭痛がまつたく消えた。そのうち, DHK 使用群中の1例は(表1, No. 31), 明らかに, 偏頭痛の発作時に治療された。また, 偏頭痛に無効であつた3例は, いずれも, 発作の間歇期にあつた。これからしても, Dihydroergot 剤を, 発作の間歇期に使うべきであるという主張に疑いをもつ。

さらに, 本剤の脈管拡張性作用だけで, その奏効機序を解釈することも, むづかしい。両剤を使つた

例のうち, 18例の本態性高血圧症で, 頭痛に奏効したものは, 9例で, そのうち, 7例は, 若年性高血圧症であつた。かように, 神経性因子がつよく, いちじらしい vegetative Labilität を示す若年性高血圧症において, 頭痛にたいする奏効率の高いことは, 本剤の中枢性鎮静作用が, これらの症例の異常な脈管反応性を尋常化することによると考えられる。

4. その他の症状

両剤を使つた例の多くは, 頭痛のほかに, いろいろの訴えをもつていた。DHK 使用例のうち, 3例のめまいは, 注射後, いずれも消え, 2例の肩こりもとれた。2例の耳鳴りは, 1例で消え, 1例では, かえつて, 悪心さえ加わつた。Hydergine の使用例は, 肩こり, どうき, 悪心, および, Narcolepsy 発作などを合併していたが, いずれも軽快した。

そのほか, 両剤によつておこる諸症状のうち, 注射後, DHK では, 6例において, 頭痛などの消失とともに, 爽快感がおこつた。たゞし, Hydergine の症例では, これが明らかでなかつた。また, 特異な症状として, 宙に浮いた感じが, DHK で2例, Hydergine で3例あつた。

5. 脳波

脳波の変化を, 表1, 2に示す。図の+, および-, は, 脳波の有意な変化の有無を示す。

a) DHK 使用例

34例のうち, 脳波に有意の変化をみたものは, 21例である。そのうち, 8例に, 特異な, 発作性の高電位波の出現をみた。そのほか, 棘波の出現, ないしは, 注射前よりも, 増したものが5例, 逆に, 棘波が消えたものは1例あつた。また, α -activity となつたものが, 7例であり, slow activity となつたものは1例で, 逆に, fast activity となつたものが, 2例である。一般に, dysrhythmic であつたものは, rhythmic となる傾向を示した。

b) Hydergine 使用例

13例のうち, 脳波に有意の変化をみたものは, 9例である。そのうち, 5例に, 発作性高電位波の出現をみた。棘波の消失は2例で, 明らかな α -activity となつたものは, 2例であつた。また, slow activity となつたものは, 偏頭痛の1例である。

c) 平均周期・振巾について

平均周期で, 経過中, 注射前と比較して, $\pm 10\%$, 平均振巾で $\pm 20\%$ の変化を, 有意の変化とすると, DHK 使用例では, 平均周期は, 21例において増

し、7例において減つた。また、平均振巾は、16例 対照例では、平均周期が、7例に増し、2例に減り、
 において増し、3例において減つた。また、Hyde- 平均振巾は、2例に増し、1例に減つた。一般に、
 rgine 使用例では、平均周期が、6例に増し、2例 平均周期も、振巾も、増す傾向がある(表4, 5, 6,
 に減り、平均振巾は、4例に増し、2例に減つた。 図4, 5, 6, 7)。

Tab. 4 Changes of m.a. and m.p. (DHK) (Group with autonomic Unbalance)
 DHK

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	before	Dosis mg	15'~20' (%)	40'~45' (%)	60' (%)
1	M. T.	48	m	Essential Hypertension	m.p. 116.0 m.s. m.a. 39.3 μ V	0.6 i. m.	92.0(-20.7) 26.5(-32.7)	96.7(-16.6) 22.1(-43.8)	111.0(-4.3) 28.9(-26.5)
2	N. S.	48	m	"	m.p. 91.0 m.s. m.a. 38.9 μ V	"	93.0 (2.2) 47.9 (20.6)	100.0 (9.9) 34.3(-11.8)	99.3 (9.1) 35.7 (-8.2)
3	Y. H.	50	f	"	m.p. 62.3 m.s. m.a. 28.6 μ V	0.5 i. m.	65.3 (4.8) 28.6 (0)	68.0 (9.2) 30.0 (4.9)	75.3 (20.9) 30.7 (7.4)
4	K. Y.	52	m	"	m.p. 66.7 m.s. m.a. 15.0 μ V	"	96.0 (43.9) 21.1 (41.0)	40.7(-39.0) 28.6 (77.7)	90.7 (34.5) 30.7 (105.0)
5	S. H.	56	m	"	m.p. 104.7 m.s. m.a. 29.3 μ V	0.6 i. m.	73.0(-30.3) 19.3(-34.2)	104.3 (-0.4) 28.9 (-1.4)	88.3(-15.7) 27.1 (-7.5)
6	S. H.	56	f	"	m.p. 50.0 m.s. m.a. 32.9 μ V	"	75.7 (10.7) 34.3 (4.3)	61.3 (21.7) 32.9 (0)	/
7	H. T.	39	m	" with subarach. Hemorrhage	m.p. 119.0 m.s. m.a. 22.7 μ V	0.5 i. m.	114.7 (-3.6) 18.2(-19.8)	118.0 (-0.8) 16.1 (-2.9)	122.7 (3.1) 18.5 (-1.9)
8	I. K.	16	m	Juvenile Hypertension	m.p. 56.0 m.s. m.a. 24.3 μ V	"	58.7 (4.8) 21.4(-11.9)	60.7 (8.4) 21.1(-13.1)	99.3 (77.5) 22.1 (-9.1)
9	H. H.	18	m	"	m.p. 68.5 m.s. m.a. 20.0 μ V	0.6 i. m.	95.3 (39.2) 23.6 (13.0)	98.0 (42.6) 20.7 (3.5)	89.7 (30.0) 32.9 (64.5)
10	T. S.	19	m	"	m.p. 95.3 m.s. m.a. 26.4 μ V	"	106.3 (11.9) 31.4 (16.8)	105.0 (10.2) 30.0 (13.7)	114.0 (19.6) 23.0 (-3.8)
11	T. M.	21	f	"	m.p. 96.0 m.s. m.a. 28.6 μ V	"	105.5 (9.9) 34.3 (20.0)	116.0 (20.8) 37.1 (29.8)	106.0 (10.4) 30.7 (7.4)
12	S. U.	21	m	"	m.p. 68.0 m.s. m.a. 15.0 μ V	"	92.3 (35.8) 15.4 (2.7)	77.7 (14.3) 13.1(-12.7)	90.0 (32.4) 18.2 (21.4)
13	T. T.	21	m	"	m.p. 75.0 m.s. m.a. 17.5 μ V	0.5 i. m.	80.3 (7.1) 19.6 (12.0)	91.3 (20.9) 19.3 (9.7)	90.0 (20.0) 21.4 (22.3)
14	T. H.	23	m	"	m.p. 64.0 m.s. m.a. 15.0 μ V	0.5 i. v.	74.0 (15.6) 11.1 (-3.9)	65.0 (1.6) 16.4 (9.3)	66.0 (3.1) 19.3 (28.6)
15	N. K.	28	m	"	m.p. 59.6 m.s. m.a. 20.7 μ V	0.6 i. m.	85.0 (42.6) 25.0 (20.8)	92.7 (55.6) 32.1 (55.0)	74.7 (25.2) 33.6 (62.5)
16	Y. Y.	23	m	Malignant Hypertension	m.p. 88.3 m.s. m.a. 20.4 μ V	0.5 i. v.	95.0 (7.6) 20.0 (-1.9)	74.3(-16.5) 20.0 (-1.9)	90.0 (1.9) 17.9 (12.9)
17	Y. K.	27	m	Renal Hypertension	m.p. 90.7 m.s. m.a. 23.6 μ V	0.5 i. m.	89.6 (-1.2) 19.0(-19.0)	91.3 (0.7) 24.3 (3.0)	77.0(-26.2) 20.4(-13.6)
18	Y. T.	34	f	Angiospastic Encephalopathy	m.p. 72.0 m.s. m.a. 18.9 μ V	0.6 i. m.	69.3 (-3.8) 18.2 (-3.7)	84.0 (16.7) 20.0 (5.8)	81.7 (13.5) 20.0 (5.8)
19	S. T.	68	f	Hypertensive Encephalopathy	m.p. 68.0 m.s. m.a. 13.6 μ V	0.5 i. m.	78.0 (14.7) 16.6 (22.0)	88.3 (29.9) 24.3 (76.0)	84.7 (24.6) 21.4 (57.3)
20	F. T.	70	m	"	m.p. 88.3 m.s. m.a. 19.3 μ V	0.6 i. m.	84.0 (-4.9) 21.4 (10.9)	102.7 (16.1) 22.5 (16.6)	82.7 (-6.4) 18.2 (-5.7)
21	S. K.	61	f	Encephalomalacia	m.p. 95.0 m.s. m.a. 30.0 μ V	0.5 i. m.	86.3 (-9.2) 29.3 (-2.3)	109.0 (14.7) 35.7 (19.0)	95.3 (0.3) 28.6 (-4.7)
22	M. H.	54	m	Essential Hypotension	m.p. 79.7 m.s. m.a. 11.8 μ V	0.6 i. m.	77.3 (-3.0) 14.6 (23.8)	72.3 (-9.3) 16.4 (39.0)	72.0 (-9.0) 15.7 (33.7)
23	N. H.	23	m	Vegetative Dystonia	m.p. 66.7 m.s. m.a. 15.4 μ V	"	73.3 (9.9) 14.6 (-5.2)	71.0 (6.5) 14.8 (-3.9)	68.0 (2.0) 15.9 (2.6)
24	K. N.	23	m	"	m.p. 108.0 m.s. m.a. 35.7 μ V	0.5 i. m.	113.0 (4.6) 42.9 (20.2)	91.7(-15.1) 33.6 (-5.9)	107.3 (-0.3) 35.7 (0)
25	I. F.	24	f	"	m.p. 100.7 m.s. m.a. 21.8 μ V	0.3 i. m.	85.7(-14.9) 24.3 (11.5)	100.7 (0) 22.9 (5.1)	93.3 (-7.3) 28.6 (31.2)
26	S. Y.	49	m	Neurocircul. Asthenia	m.p. 100.7 m.s. m.a. 22.1 μ V	0.6 i. m.	86.3(-19.1) 22.9 (3.6)	91.0(-15.8) 25.0 (13.1)	108.3 (1.2) 27.1 (22.6)
27	Y. M.	28	f	Cardiac Neurosis	m.p. 83.0 m.s. m.a. 22.5 μ V	0.5 i. m.	77.7 (-6.9) 19.5(-13.3)	87.0 (4.8) 19.3(-13.3)	83.7 (0.8) 21.3 (-5.3)

28	Y. H.	32	m	"	m.p. 90.7 m.s. m.a. 26.1 μ V	0.6 i. m.	98.0 (8.1) 30.0 (14.9)	100.7 (12.0) 26.1 (0)	100.0 (10.7) 28.6 (9.6)
29	A. T.	27	f	Paroxysmal Tachycardia	m.p. 83.0 m.s. m.a. 22.5 μ V	"	77.7 (-6.9) 19.5(-13.3)	87.0 (4.8) 19.3(-14.2)	83.7 (0.8) 21.3 (-5.3)
30	M. T.	35	m	Hemicrania	m.p. 53.7 m.s. m.a. 21.3 μ V	"	64.0 (19.2) 22.7 (6.6)	56.0 (4.3) 18.7(-12.2)	55.7 (3.7) 17.9(-16.0)
31	K. Y.	57	f	"	m.p. 61.0 m.s. m.a. 19.9 μ V	"	81.7 (33.0) 25.7 (29.2)	69.7 (14.3) 18.9 (-5.0)	82.7 (35.6) 26.4 (32.2)
32	H. M.	16	m	Familiar Headache	m.p. 79.7 m.s. m.a. 17.4 μ V	0.5 i. m.	86.0 (7.9) 20.7 (19.0)	90.0 (12.9) 21.8 (25.3)	86.0 (7.9) 12.4(-28.8)
33	I. H.	33	f	Myelitis	m.p. 64.7 m.s. m.a. 14.1 μ V	"	55.7(-13.9) 20.4 (44.7)	77.3 (19.5) 21.8 (54.6)	77.8 (20.2) 21.8 (54.6)
34	F. M.	46	m	Posttraumatic Syndrome	m.p. 88.7 m.s. m.a. 19.5 μ V	"	100.0 (12.7) 15.7(-19.0)	110.0 (24.0) 17.1(-10.8)	88.0 (-0.8) 13.0(-38.5)

Tab. 5 Changes of m.a. and m.p. (Hydergine) (Group with autonomic Unbalance)
Hydergine

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	before	Dosis mg	15' ~ 20' (%)	40' ~ 45' (%)	60' (%)
1	D. T.	49	m	Essential Hypertension	m.p. 62.3 m.s. m.a. 18.2 μ V	0.6 i. m.	87.2 (40.0) 14.1(-22.5)	67.3 (8.0) 12.4(-30.9)	69.0 (10.7) 11.8(-35.2)
2	T. T.	21	m	Juvenile Hypertension	m.p. 88.3 m.s. m.a. 23.6 μ V	0.5 i. m.	80.7 (-8.6) 15.2(-32.2)	94.7 (7.5) 19.3(-18.2)	93.7 (4.6) 19.3(-18.2)
3	D. Y.	29	m	"	m.p. 81.7 m.s. m.a. 23.2 μ V	"	91.0 (23.6) 25.0 (7.8)	83.3 (2.0) 21.8 (-6.0)	91.0 (11.9) 24.6 (6.0)
4	Y. K.	27	m	Renal Hypertension	m.p. 75.0 m.s. m.a. 22.9 μ V	"	78.3 (4.4) 21.8 (-4.8)	51.3(-31.6) 20.0(-12.7)	68.0 (-9.3) 21.4 (-6.6)
5	O. A.	19	f	Graves' Disease	m.p. 70.7 m.s. m.a. 13.2 μ V	0.3 i. m.	69.0 (-2.4) 14.7 (11.4)	91.0 (28.8) 14.1 (6.8)	79.3 (12.2) 13.2 (0)
6	Y. Y.	28	f	"	m.p. 89.0 m.s. m.a. 20.7 μ V	0.5 i. m.	93.7 (5.3) 16.6(-19.8)	87.3 (-1.9) 21.8 (5.3)	82.7 (-8.2) 22.1 (6.8)
7	W. T.	48	f	" with Asthma" bronchiale, Emphysema thoracis	m.p. 53.3 m.s. m.a. 39.3 μ V	"	47.3(-14.8) 62.1 (58.0)	47.3(-14.8) 39.3 (0)	48.7 (-8.6) 50.0 (26.2)
8	S. Y.	25	f	Hyperthyroidism	m.p. 94.3 m.s. m.a. 21.8 μ V	0.3 i. m.	95.3 (1.1) 26.4 (17.4)	87.0 (-7.8) 20.0 (-8.3)	85.3 (-9.5) 20.4 (-6.4)
9	S. S.	25	m	Migraine	m.p. 71.3 m.s. m.a. 22.1 μ V	0.6 i. m.	68.7 (-3.6) 22.5 (1.8)	93.3 (30.8) 22.9 (3.6)	68.7 (-3.6) 25.7 (14.0)
10	K. T.	28	f	"	m.p. 52.3 m.s. m.a. 12.9 μ V	"	61.3 (17.4) 19.5 (58.9)	63.7 (21.8) 18.6 (44.2)	96.7 (84.9) 19.5 (58.9)
11	H. K.	35	m	"	m.p. 106.7 m.s. m.a. 20.7 μ V	"	100.0 (-6.3) 18.9 (-8.7)	101.0 (-5.3) 20.7 (0)	105.3 (-1.3) 17.9(-13.5)
12	K. M.	39	m	W.P.W. Syndrome	m.p. 69.0 m.s. m.a. 12.1 μ V	0.5 i. m.	74.0 (7.3) 15.1 (24.8)	69.3 (0.4) 13.4 (10.7)	64.7 (-6.2) 14.3 (9.9)
13	M. G.	30	m	Narcolepsy	m.p. 73.3 m.s. m.a. 12.6 μ V	0.3 i. m.	70.0 (-4.5) 11.3(-10.3)	114.7 (56.5) 25.7 (104.0)	113.7 (55.2) 30.0 (138.1)

Tab. 6 Changes of m.a. and m.p. (DHK and Hydergine)
(free from autonomic Unbalance)

Normal Case

DHK

No.	Name	Age	Sex	before	Dosis mg	15' ~ 20' (%)	40' ~ 45' (%)	60' (%)
1	S. K.	27	m	m.p. 94.0 m.s. m.a. 13.7 μ V	0.5 i. m.	100.0 (6.4) 17.3 (2.6)	110.0 (17.0) 17.4 (2.7)	82.3 (-12.5) 17.3 (2.6)
2	O. M.	28	m	m.p. 71.0 m.s. m.a. 15.7 μ V	0.5 i. m.	72.0 (1.4) 13.2 (-15.9)	88.3 (24.4) 18.6 (18.5)	79.7 (12.5) 16.4 (4.5)
3	K. R.	28	m	m.p. 62.3 m.s. m.a. 16.6 μ V	0.5 i. m.	65.3 (4.8) 17.0 (2.6)	74.3 (19.2) 19.5 (17.5)	65.7 (5.5) 16.6 (0)
4	M. A.	30	m	m.p. 86.7 m.s. m.a. 19.3 μ V	0.5 i. m.	88.0 (1.3) 19.3 (0)	98.0 (13.0) 23.6 (22.3)	98.0 (13.0) 25.7 (23.2)
5	O. J.	32	m	m.p. 88.7 m.s. m.a. 20.0 μ V	0.5 i. m.	76.7 (-13.5) 17.3 (-13.5)	90.0 (1.3) 18.2 (-9.0)	84.7 (-4.5) 21.3 (6.5)

Hydergine

No.	Name	Age	Sex	before	Dosis mg	15' ~ 20' (%)	40' ~ 45' (%)	60' (%)
1	S. K.	27	m	m.p. 105.3 m.s. m.a. 16.3 μ V	0.5 i. m.	96.0 (-8.9) 15.2 (6.7)	111.7 (6.1) 18.2 (11.7)	120.0 (14.0) 16.4 (0.6)
2	K. G.	30	m	m.p. 80.3 m.s. m.a. 11.1 μ V	0.5 i. m.	71.3 (-12.0) 10.7 (-0.4)	84.0 (5.2) 10.5 (-0.5)	86.3 (12.0) 22.1 (9.9)
3	M. A.	30	m	m.p. 97.0 m.s. m.a. 22.9 μ V	0.5 i. m.	111.7 (15.2) 23.0 (0.4)	99.3 (2.4) 25.0 (9.7)	93.7 (-3.4) 25.7 (12.2)
4	O. J.	32	m	m.p. 78.0 m.s. m.a. 18.7 μ V	0.5 i. m.	85.3 (9.4) 17.4 (-7.1)	95.3 (22.2) 20.4 (9.1)	85.7 (9.9) 17.3 (-7.5)
5	Y. M.	33	m	m.p. 77.3 m.s. m.a. 12.0 μ V	0.5 i. m.	47.0 (-39.2) 14.7 (22.5)	51.3 (-33.6) 12.4 (3.3)	75.3 (-2.6) 18.9 (57.5)

Fig. 4 Rate of Increase in mean Period

- with marked autonomic stigmata
- without any significant stigmata

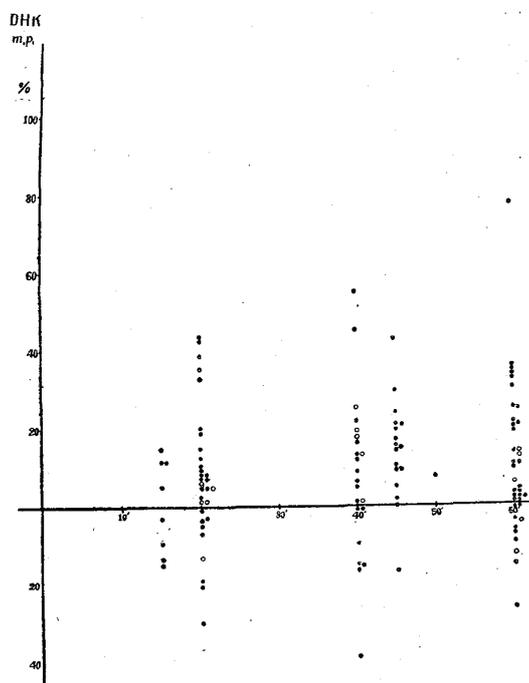
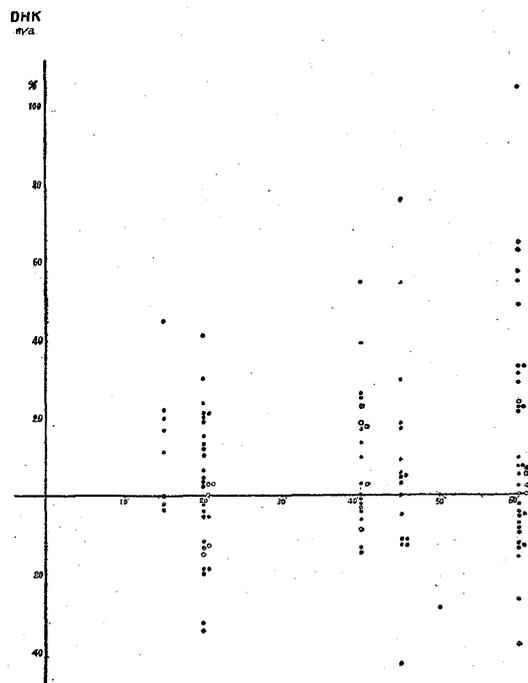


Fig. 5 Rate of Increase in mean Amplitude

- with marked autonomic stigmata
- without any significant stigmata



以上のように、おもな脳波の変化としては、発作性に現れる高電位波と、同期性の亢進で、ときに棘波を伴うことは、P. Passouant⁽²¹⁾らの Hydergine にかんする成績に一致する。また、とくに、DHK において、 α -activity が高率に現れることは、Bärshsi-Lochaix⁽¹⁾らの成績には一致する。また、自律神経緊張異常症の脳波には、ときどき、特異な発作波などの変化をみるが、対照例には、原則的に、現れない。

6. 脳波と頭痛の關係にかんする補遺

一般論的なことは、この小文の目的ではない。頭痛にたいする効果と、脳波における変化との關係を表7に示す。DHK で、20例の頭痛は軽快、ないしは消失した。そのうち、脳波にも変化のあつたものは、11例で、変化のないものは、9例である。さら

に、無効でありながら、脳波に変化をみたものは10例で、このうちの2例(*)では、頭痛がかえつて増した。脳波、および、頭痛に無影響であつたものは、4例である。Hydergine では、頭痛の軽快とともに、脳波に変化を示したものは1例で、頭痛だけの改善は、2例である。また、頭痛はよくなるが、脳波だけの変化したものは5例であり、いずれにたいしても無影響のものは、2例であつた。

われわれが使つた範囲では、頭痛にたいする良効は、DHK に、より多く見られ、脳波に変化をあたえる点では、Hydergine の方がつよかつた。

7. 血糖

本態性高血圧症、偏頭痛、および、脈管攣縮性脳症の計8例に、DHK 0.5 mg を筋注し、その前後の血糖値を、30' ~ 90' にわたつてしらべた。8例の

Fig. 6 Rate of Increase in mean Period

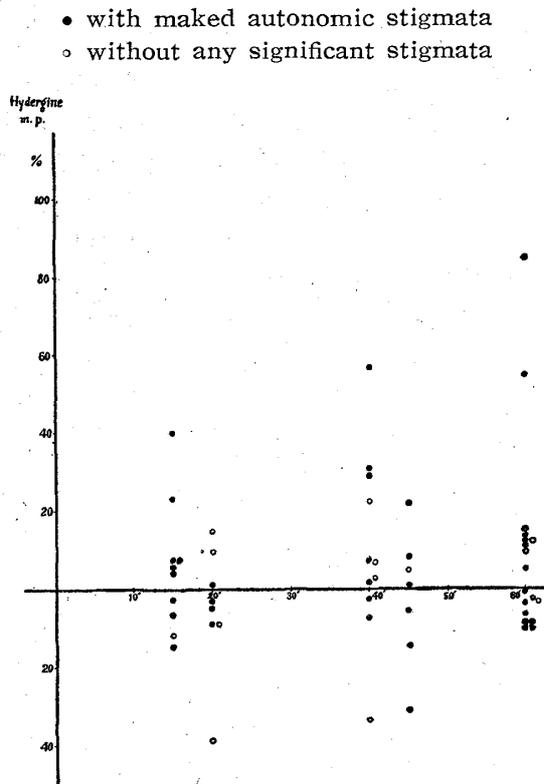
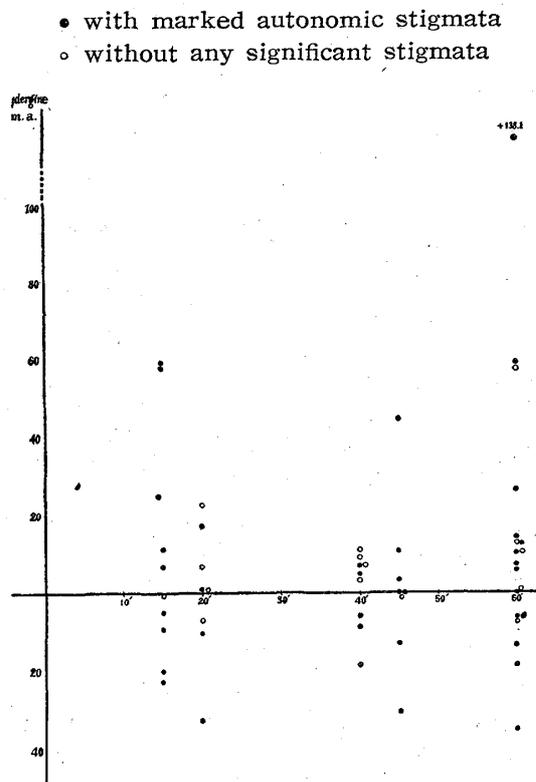


Fig. 7 Rate of Increase in mean Amplitude



Tab. 7 Effect of DHK (Takeda)

Headache	Changes of EEG	No. of Cases (%)
+	+	11 (32)
	-	9 (27)
-	+	10 (29)
	-	4 (12)
Total		34

Effect of Hydergine (Sandôz)

Headache	Changes of EEG	No. of Cases (%)
+	+	1 (10)
	-	2 (20)
-	+	5 (50)
	-	2 (20)
Total		10

うち7例では, 注射前値にくらべて, 血糖値が11~24%さがり, 1例は, 軽度の上昇(9.8%)を示した。

8. 副作用

DHK 使用例では, 悪心が5例, 鼻閉が4例, 顔面紅潮が2例, 頭痛の増悪が2例, さらに, どうき, および, 虚脱が, それぞれ, 1例あつた。また, Hydergine 使用例では, 鼻閉が4例, 悪心・嘔吐が1例, および, 眼華閃発が1例あつた。これらは, 同じ例に重複して現れたものをも含む。対照例においても, DHK の4例, Hydergine の5例が鼻閉を訴えた。また, DHK の1例, Hydergine の2例には, 顔面紅潮が現れ, 頭痛が各1例, さらに, Hydergine では, 悪心, 宙に浮く感じが, それぞれ, 1例におこつた。

頭痛, そのほかの自覚症状にたいする作用と, 副作用の関係: DHK では, 自覚症状の改善とともに, 副作用の現れたものが4例(12%)で, 副作用のなかつたものは, 16例(46%)であつた。自覚症状が改善されず, 副作用だけが現れたものは, 8例(24%)で, 全然, 無影響なものは, 6例(18%)であつた。Hydergine では, 症状の改善とともに, 副作用の現れたものが, 4例(40%)で, もつとも多く, そのほかは, いずれも2例(20%)であつた。

両剤を使用例で比較すると, 一見, DHK のほうが, 効果もつよく, 副作用の出現率も, すくないようであるが, その程度は軽く, かつ, それぞれの症

例の選びかたにも、臨床的観察に不可避免的な不均等性があるので、これだけから、たゞちに、その優劣をいうことはむづかしい。むしろ、大なり、小なり、双方ともがもつ有効性を指摘するのが妥当であろう。

9. 観察例のぬきがき

つぎに、DHK, および, Hydergine を使用した症例のうち、代表的なものについて要約する。

例 1: T. M., 21 才, 女性, 若年性高血圧症 (K. W. I), [図 8 (表 1, No. 11)]

本例は、頭痛、および、呼吸困難感を主訴とした。DHK 0.6 mg 筋注によつて、注射後、20' に、心電曲線の第 3 誘導、および、aV_F の T がやゝ低下し、40' より尋常化した。図 8 は、同時に測定した循環数値、ならびに、脳波の変化である。Wezler 法の当教室変法⁽⁹⁾による循環分析では、30' を境として、その前では、緊張亢進型の血圧下降⁽²⁴⁾を、その後では、緊張低下型の血圧下降⁽²⁴⁾を示し、その移行の時期に一致して、脳波では、4 c/s の高電位 (120 μv) の発作性の徐波を認めた。また、注射前にみられた頭痛、および、呼吸困難感は、まったく、消失した。

例 2: Y. Y., 23 才, 男性, 悪性高血圧症 (K. W. III), [図 9, 10 (表 1, No. 16)]

腎機能不全を伴ない、血圧は、200/130 mmHg 前

後で、髄液圧は、300~400 mmH₂O。主訴は、頭痛、および、血精。本例に、DHK を 0.5 mg 静注したところ、注射後 2'30" で、198/130 mmHg あつた血圧は、90/68 mmHg までさがり、虚脱様状態⁽³⁾を示した。心電曲線 (図 9) では、静注直後より、5' まで、すべての肢誘導の T が增高。循環分析 (図 10) では、静注後 5' までは、いちじるしい緊張亢進型の血圧低下を示し、5' 以後は、Overshooting 現象が著明となり、M 型の血圧亢進⁽²⁹⁾を示した。この時期の心電曲線の T の增高は、時間的によくこの所見と一致した。脳波では、これに反して、いちじるしい変化がなかつた。このさい、チアノーゼ、悪心・嘔吐が現れたが、虚脱様状態の回復とともに、頭痛は消えた。

例 3: M. A., 30 才, 男性, 尋常例, [図 11, (表 3, No. 4)]

本例は、特殊な、自律神経緊張異常の兆候を示さない教室員である。DHK 0.5 mg 筋注したところ、20'~30' ごろより顔面が紅潮した。脳波では、軽度に振巾が増した以外は、特別な変化を欠く。

例 4: S. H., 56 才, 女性, 本態性高血圧症 (K. W. II~III), [図 12 (表 1, No. 6)]

本例の主訴は、頭重であり、血圧は 240/116 mm Hg 前後。DHK 0.6 mg を筋注後、10' で、4~6 c/s, 80~100 μV の高電位の θ 波が、発作的に現れ

Fig. 8 Juvenile Hypertension T. M. 21 yrs. f

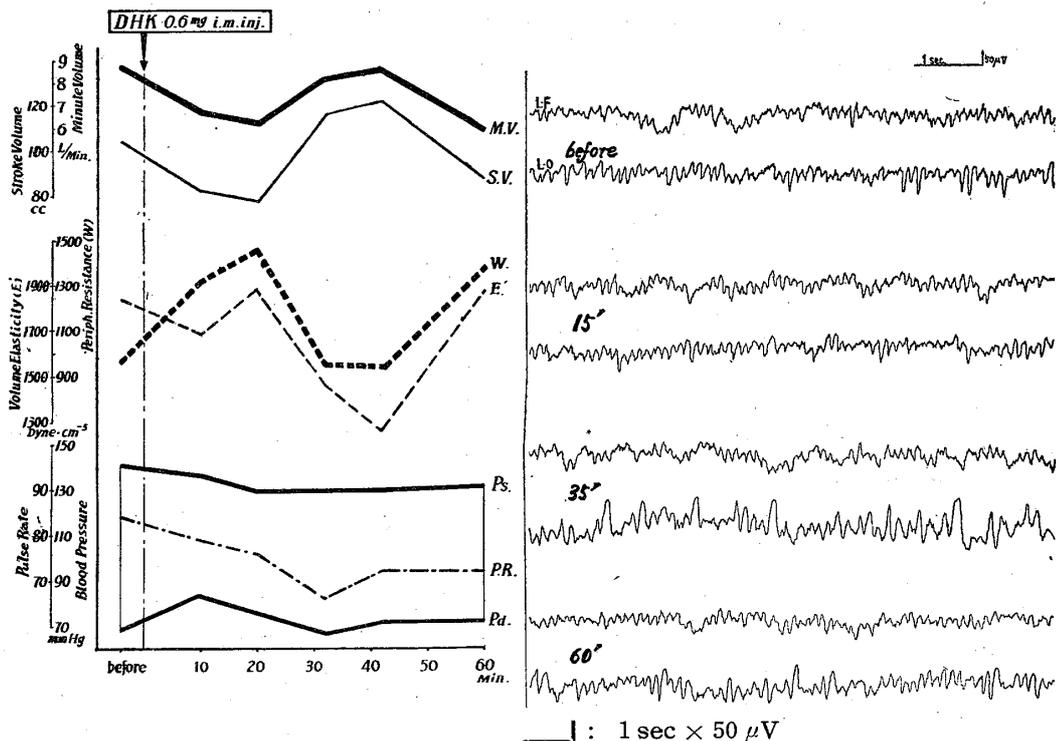


Fig. 10 Malig. Hypertension Y. Y. 23 yrs. m

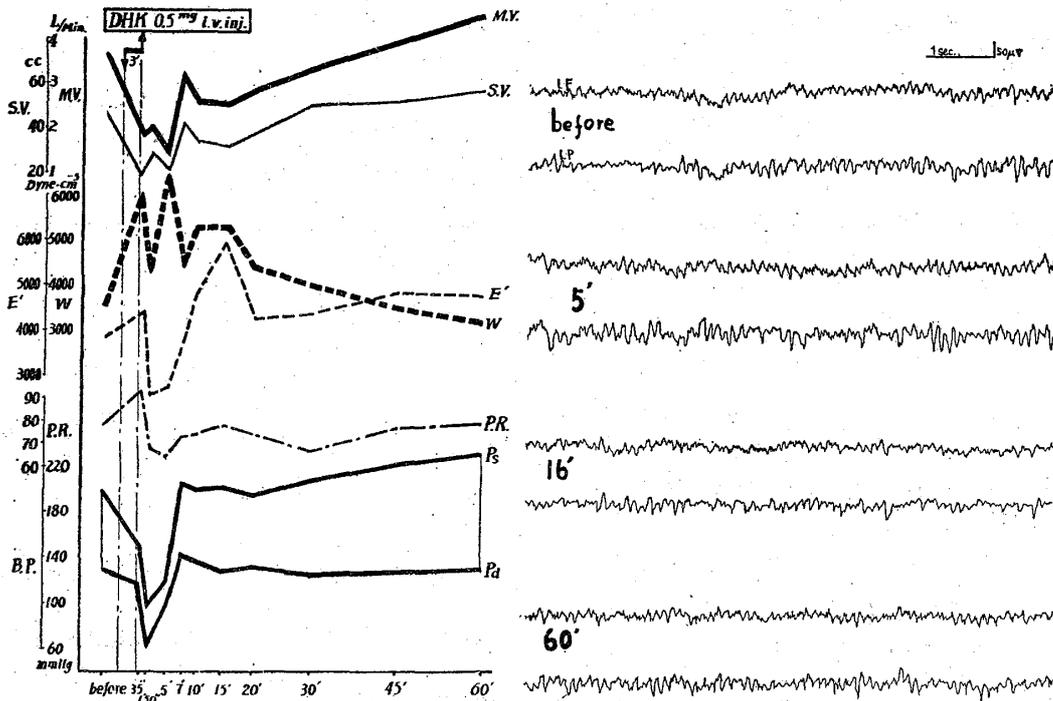
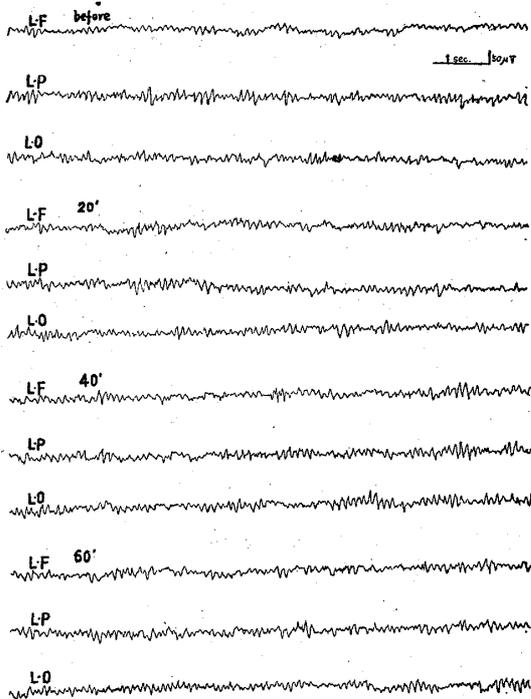


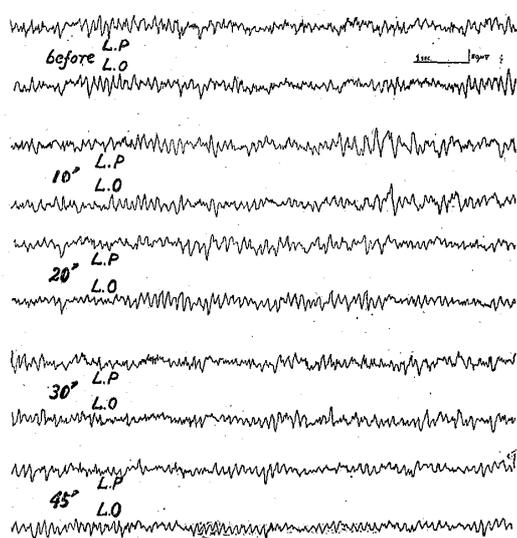
Fig. 11 DHK 0.5 mg i.m.inj. Normal Case M. A. 30 m



はじめ, 頭重感は変らなかつたが, 脳波には, さらに, しいに, α 波の出現率が高まつた。この例では, 縮期圧が, かえつて, 上昇した。

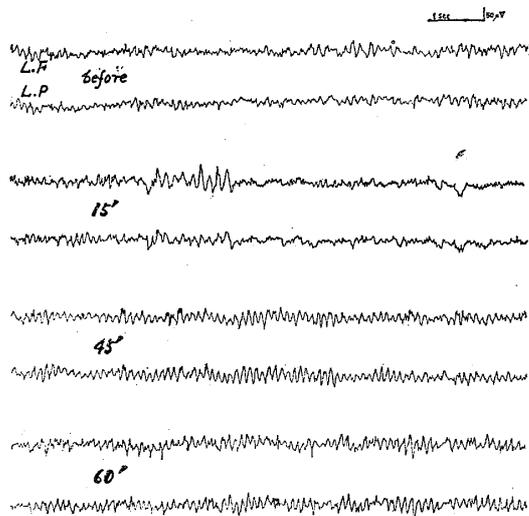
例 5: Y. T., 34 才, 女性, 脈管攣縮性脳症 (K. W. II) [図 13 (表 1, No. 18)]

Fig. 12 DHK 0.6 mg i.m. inj. Essent. Hypertension S. H. 56 f



頭痛を主訴とする患者で, 入院時の髄液圧は 270 mmH₂O。脳波では, 前頭部の棘波を認めた。検査当時は, 脳症の症状がかなり軽快しており, 棘波を認めなかつた。DHK 0.6 mg を筋注したところ, 注射後 15' に, 8 c/s の発作性の 80 μ V の高電位波が現れ, しいに, 同期性が良くなり, 60' 後には, 棘波を伴うようになった。なお, 頭痛の程度は不変。

Fig. 13 DHK 0.6 mg i.m.inj.
Angiospastic Encephalopathy Y. T. 34 f



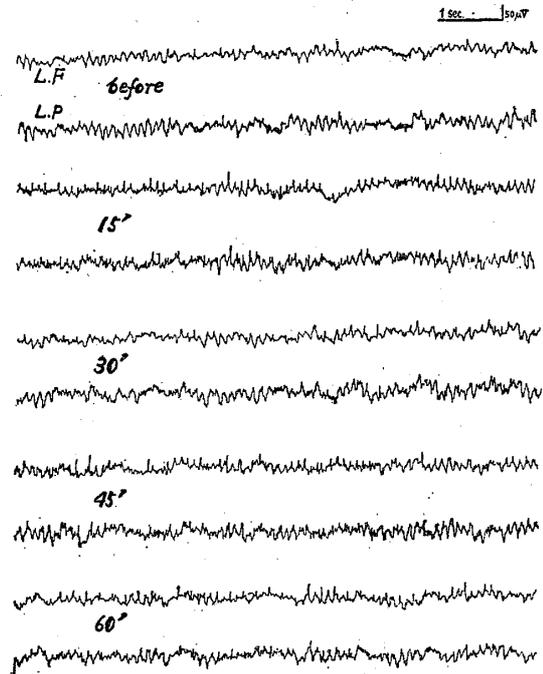
例 6: T. S., 19才, 男性, 若年性高血圧症
〔図 14, 15 (表 1, No. 10)〕

神経性因子の強い若年性高血圧症で, 主訴は, 頭痛のほか, どうき, および, 四肢のしびれ感などである。さきに, 教室の太田⁽²⁰⁾, 渡辺(武)⁽²⁸⁾が発表した方法にしたがつて, 過呼吸→息こらえ試験を行ったところ, いちじるしい棘波を誘発できたが, DHK 使用後は, 減少した(図 14)。本症に DHK 0.6 mg を筋注したところ, 注射後 15' ころから, 棘波がふえた(図 15)。ただし, 自覚症状は不変, 副作用として, 鼻閉がおこつた。

例 7: K. Y., 57才, 女性, 偏頭痛〔図 16, (表 1, No. 31)〕

遺伝因子の濃厚な, 左側の偏頭痛患者で, 検査の

Fig. 15 DHK 0.6 mg i.m.inj.
Juv. Hypertension T. S. 19 m



ときは, ちょうど, 偏頭痛の発作中であつた。DHK 0.6 mg を筋注したが, 注射後 15' に, 左前頭部に棘波が現れた。また, 自覚症状では, 頭痛が消えた。ただし, その後, 軽度の悪心, および, 鼻閉がおこつた。

例 8: N. K., 28才, 男性, 若年性高血圧症
〔図 17 (表 1, No. 15)〕

3年前より, 拍動性頭痛, 不眠, および, どうきを訴え, 初診時の血圧は 150/88 mmHg。本例に, DHK 0.6 mg を筋注したところ, 注射後 30' で, 頭

Fig. 14 Breath-holding EEG before and after
DHK 0.6 mg i.m.inj. Juv. Hypertension T. S. 19 m

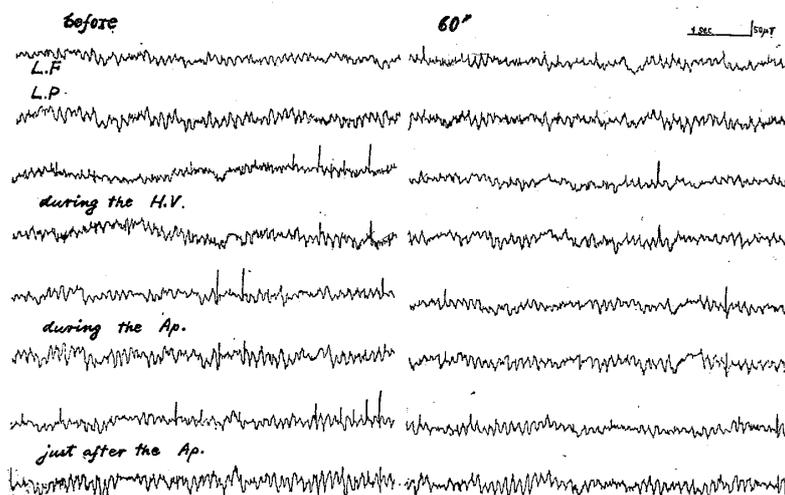


Fig. 16 DHK 0.6 mg i.m.inj. Hemicrania K. Y. 57 m

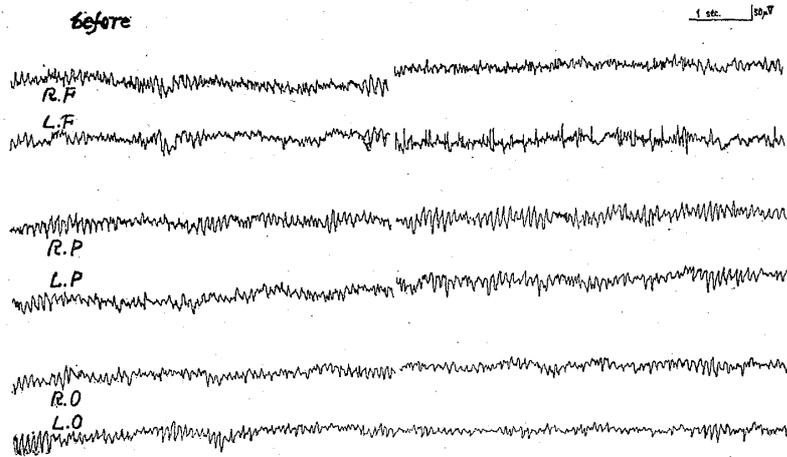


Fig. 17 DHK 0.6 mg. i.m.inj. Juv. Hypertension N. K. 28 m

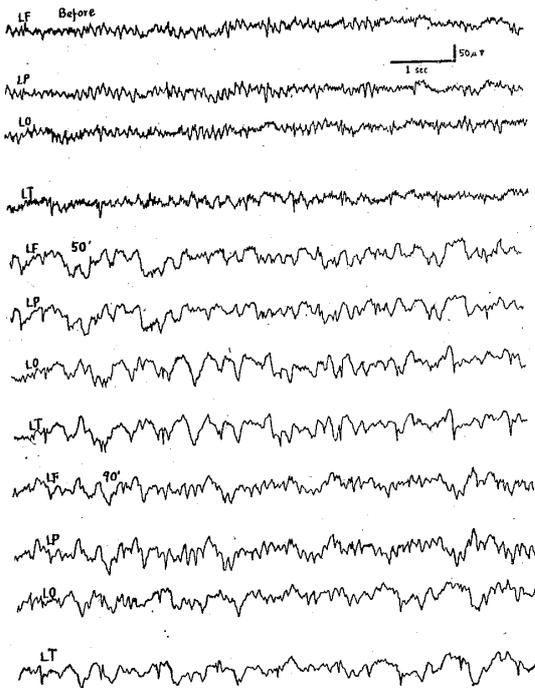
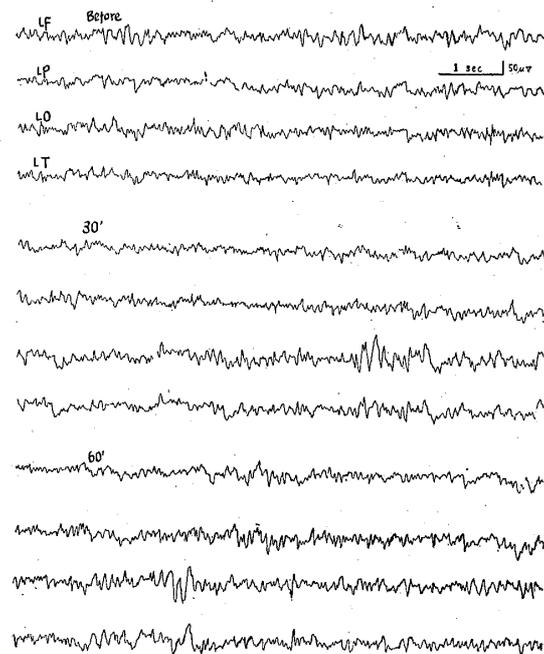


Fig. 18 DHK 0.5 mg. i.m.inj. Cardiac Neurosis Y. M. 28 f



痛は消えた。この例では、血圧が、軽度に上昇した。脳波には、30' で θ 波が現れはじめ、50' で 3 ~ 4 c/s の徐波もおこつた。

例 9: Y. M., 28 才, 女性, 心神経症 [図 18 (表 1, No. 27)]

3 年前から甲状腺腫が現れ、外科的手術をうけたが、その後、どうき、および、頻拍発作をおこすようになり、さらに、頭痛、めまい、微熱なども続くようになった。本例には、間脳にたいする X 線照射が一時的ながら有効であつたが、ふたたび、上記の症状が増してきた。心電曲線、基礎代謝率、そのほ

かの諸検査には、異常がない。本例に、DHK 0.5 mg を筋注したところ、自覚症状は、かえつて増した。血圧は、軽度にさがり、明かに徐拍を示した。脳波には、注射後 30', および、60' で後頭部に、5 ~ 6 c/s の発作性高電位波 (80 μ V) が現れた。

例 10: D. Y., 29 才, 男性, 若年性高血圧症 (K. W. I.), [図 19 (表 2, No. 3)]

2 年前より、頭部の緊張感、および、後頭部痛がつき、高血圧を指摘された。本例に、Hydergine 0.5 mg を筋注したところ、血圧は、135/60 mmHg より、30' 後に、124/70 mmHg にさがつた。たゞ

Fig. 19 Hydergine 0.5 mg i.m.inj.
Juvenile Hypertension D. Y. 29 m

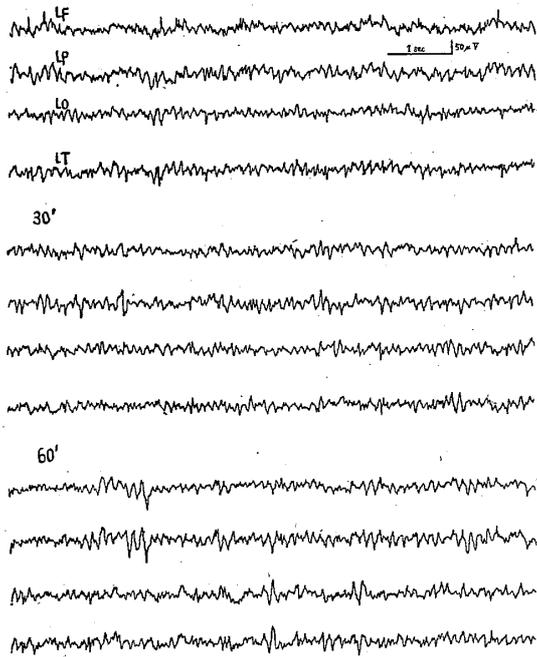


Fig. 20 Hydergine 0.3 mg. i.m.inj.
Hyperthyroidism S. Y. 25 f

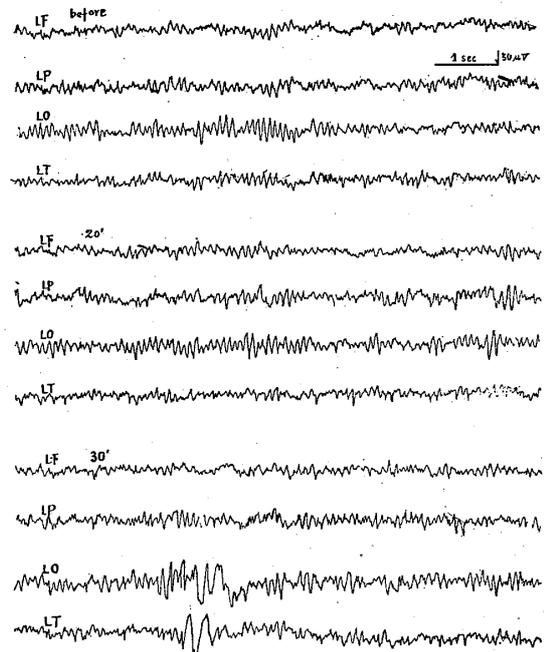
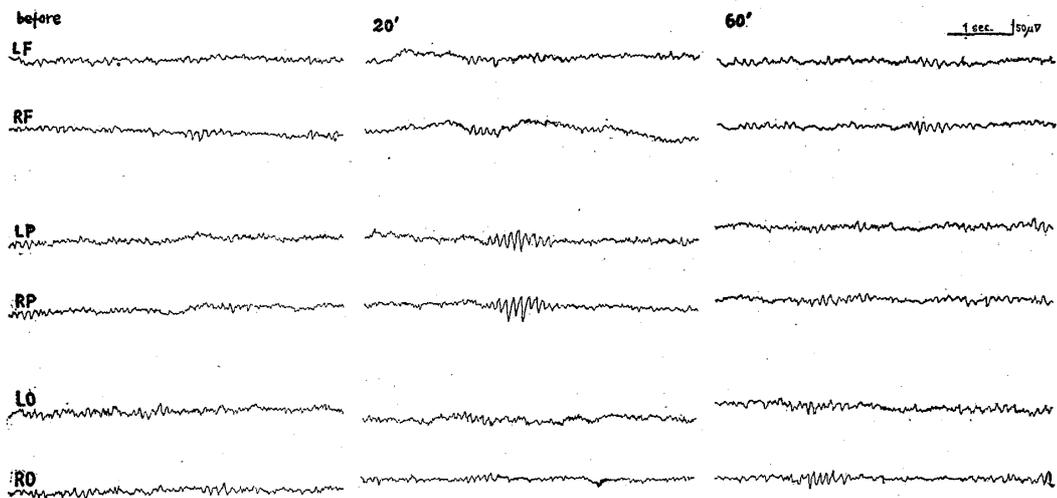


Fig. 22 DHK 0.25 mg i.m.inj. Pulseless Disease K. H. 25 f



し、脈拍数は不変。自覚症状もほとんど変わらず、宙に浮く感じが現れた。脳波には、注射後 15' で、前頭部にあつた棘波が消え、ついで、6~8c/s の高電位波 (70 μV) が発作性に現れた。

例 11: S. Y., 25 才, 女性, 甲状腺機能亢進症 [図 20 (表 2, No. 8)]

1 年前から、甲状腺腫が現れ、頭重感、どうき、食欲不振などを訴えていた。基礎代謝率は、+74.0% であつた。本例に、Hydergine 0.3 mg を筋注した

ところ、縮期圧は、やゝ低下したが、脈拍数は変らなかつた。自覚症状も、どうきは軽くなつたが、ほかの症状は、かえつて増し、宙に浮く感じが現れた。脳波では、注射後 30' で、120 μV の高電位の 4~5c/s の徐波が発作的にこつた。

例 12: K. H., 25 才, 女性, 脈なし病 (図 21, 22)

本例は、図 21 のように、動脈撮影により、とくに、左総頸動脈、および、両側鎖骨下動脈に、いち

じるしい狭窄をみとめた, いわゆる “脈なし病” の患者である。本例に, DHK 0.25 mg 筋注したところ, 20' で, 発作性の, 70~80 μ V, 8~10 c/s 波が出現した。本例において, このような脳波変化をみることは, おもに, Rothlin のいう, DHK の自律神経中枢作用にもとづくものと思われる(図 22)。

D. 両剤の臨床的応用と脳波

前にのべたように, Dihydroergot 誘導体は, 抗交感神経作用, および, 中枢鎮静作用をもっている

ことから, 臨床的応用面を考慮し, 自律神経緊張異常状態を示す甲状腺機能亢進症の 6 例, 若年性高血圧症, 広義の間脳症の一つと考えられている Narc-olepsy, および, 頭痛を伴う腎性高血圧症に用い, また, Dihydroergot 誘導体は, 血管拡張作用をもつという見地から, 脳軟化症, あるいは, 脈管攣縮性, ないしは, 高血圧性脳症に臨床的に, 使つた(表 8, 9)

Tab. 8 Clinical Cases of DHK (Group with autonomic Unbalance)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Previous Symptoms and EEG	Using	Effect of DHK	Drugs used in Combination
1	W. R.	17 f	Hyperthyroidism	B. P. 120/60, P. R. 70, B. M. R. + 19.1%, slight headache, Struma (+) 10~15 c/s, 20~30 μ V rhythmic pattern	0.5mg \times 20	B. P. 110/60, P. R. 75, B. M. R. - 3.7% headache(-), Struma(+) slight decrease in amplitude	Methylthio-uracil 0.1~0.3g \times 20
2	S. T.	68 f	Hypertensive Encephalopathy Rheumatoid Arthritis	B. P. 160/80, P. R. 90, headache, tenderness of shoulder, disturbance of gait frontal: 2~7 c/s, 40~70 μ V dysrhythmic slow activity; other leads: 7~10 c/s slightly dysrhythmic pattern	0.5mg \times 67	B. P. 130/80, P. R. 75, swelling of right finger, articular pain dysrhythmic slow wave disappeared; mainly 8~10 c/s, 50~70 μ V rhythmic pattern with β -waves in all leads	Strophoside 0.125 mg \times 2 Neophyllin (i. v.) 0.25 mg \times 10 Neophyllin (per os) 0.2g \times 14 Nucleton 1A \times 15

B. P. = Blood Pressure mmHg Using
P. R. = Pulse Rate /minute Drugs used in Combination } Dosis/day \times Days
B. M. R. = Basal Metabolic Rate

Tab. 9 Clinical Cases of Hydergine (Group with autonomic Unbalance)

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Previous Symptoms and EEG	Using	Effect of Hydergine	Drugs used in Combination
1	O. A.	19 f	Graves' Disease	B. P. 128/60, P. R. 74, B. M. R. + 34.1%, tremor, palpitation, coldness of legs low voltage (15 μ V) fast activity with small number of α -wave	0.3mg \times 22	B. P. 126/90, P. R. 70, B. M. R. - 1.26%, tremor (-) fast wave disappeared, increase in amplitude, dysrhythmic 3~6 c/s pattern, bursts with 4~8 c/s high voltage (50~70 μ V) discharged by overbreathing	Methylthio-uracil 0.2~0.35g \times 22
2	Y. Y.	28 f	"	B. P. 120/70~50, P. R. 104~116, B. M. R. + 7.10%, perspiration, palpitation dysrhythmic 12~15 c/s, 20~30 μ V pattern	0.5mg \times 2 3 tab. \times 3 2 tab. \times 1	B. P. 120/40, P. R. 110, B. M. R. + 78.8%, slight perspiration and palpitation f: paroxysmal 7 c/s bursts, p: 4~5 c/s burst (70~90 μ V), 4~5 c/s dysrhythmic, sharp, slow wave by overbreathing	Atraxine 9 tab \times 6
3	T. M.	34 f	"	B. P. 122/68, P. R. 72, B. M. R. + 29.7%, Body Weight 52.0 kg, palpitation (+) mainly 8~10 c/s, 50~70 μ V activity	4 tab. \times 14	B. P. 100/60, P. R. 64, B. M. R. + 16.8%, Body Weight 54.0 kg, palpitation (-) slight decrease in α -amplitude	Methylthio-uracil 0.35g \times 14

4	O. T.	48 f	"	B. P. 150~130/80~70, P. R. 100~90, B. M. R. +54.4%, perspiration (+), tremor (+), palpitation (-) mainly 15~30c/s slight sharp rhythmic pattern, increase in amplitude by overbreathing	0.3mg ×24 4 tab. ×28	B. P. 140~130/80~70, P. R. 90~80 B. M. R. +27.7%, perspiration (+), tremor (-), palpitation (-) decrease in amplitude at rest, 7~10c/s, 50~80 μV wave discharged by overbreathing	Methylthio-uracil 0.1~0.4g ×50 Mercazol 6 tab. ×2
5	O. S.	30 f	Hyperthyroidism	B. P. 152/76, P. R. 84, B. M. R. +54.3% Body Weight 42.4kg, palpitation (+) dysrhythmic fast activity with poor α-wave	4 tab. ×37	B. P. 146/80, P. R. 80, B. M. R. +37.0% Body Weight 45.4kg, palpitation (-) rhythmic 10~12c/s, α-activity	Mercazol 9 tab ×37
6	W. T.	48 f	Graves' Disease Asthma bronchiale Emphysema thoracis	B. P. 120/80, P. R. 100~90, B. M. R. +43.1% dyspnea (+), asthma attack (+) slightly dysrhythmic pattern, frontal: 20~30c/s sharp fast activity	0.3mg ×43	B. P. 100/70, P. R. 90~80, B. M. R. +5.24% dyspnea (+), asthma attack (+), mainly rhythmic pattern of 10~15c/s, decrease in sharp grade in frontal leads	Theocolin 4 tab ×43 Methylthio-uracil 0.1g ×43 γ-aminobutyric acid 3.0g ×43
7	D. Y.	29 m	Juvenile Hypertension	B. P. 130/70, P. R. 70~60, B. M. R. +5.3%, painful breast (+), dizziness (+), headache (+) mainly 7~10c/s, 30~50 μV rhythmic pattern, 6~8c/s 100~150 μV wave discharged by overbreathing	1 tab ×1 2 tab ×1 3 tab ×4 4 tab ×8	B. P. 120/80, P. R. 60~50, oppression of chest (+), dizziness (+), headache (+) decrease in amplitude, dysrhythmic 6~8c/s 80~100 μV in all leads by overbreathing	γ-aminobutyric acid 2.0g ×12
8	M. G.	30 m	Narcolepsy	sleep attack mainly 6~10c/s, 20~30 μV slight dysrhythmic pattern, occasionally negative 80 μV spikes discharged	2 tab ×6 3 tab ×5	no change more rhythmic 5~10c/s, 20~40 μV pattern, spikes disappeared, decrease in amplitude with sleep attack	-
9	S. K.	61 f	Encephalomalacia	B. P. 130/60, disturbance of speech, no change in retinal ground 8~10c/s, 30~40 μV α-activity, slightly dysrhythmic, bursts with 8c/s 130 μV waves	2 tab ×13	no change 10~15c/s, 30~40 μV rhythmic pattern, bursts disappeared	-
10	Y. K.	27 m	Renal Hypertension	B. P. 240/130, P. R. 120, V. P. 130, Rest N 80.35, Urine: Protein 6.5%, Red blood cell (+), White blood cell (+), Cast (+), nausea, vomiting, headache, Liquor pressure 220 mmH ₂ O mainly 10~15c/s, 10~30 μV rhythmic pattern, paroxysmal bursts with 7~12c/s, 50~100 μV, α-activity (10c/s, 50~100 μV) by overbreathing	1 tab ×1 2 tab ×2 3 tab ×3 4 tab ×6	B. P. 170/100, P. R. 115, V. P. 100, Rest N 133, Urine: Protein 6.5%, Red blood cell (+), White blood cell(+), Cast(+), pathological reflex (+), headache allievated, Liquor pressure 330 mmH ₂ O mainly 10~15c/s, 15~30 μV rhythmic pattern, paroxysmal bursts disappeared, α-activity (10c/s, 50~70 μV) by overbreathing	Apresoline 130 mg ×12 Serpasil 0.5 mg ×8 Nucleton 1A ×4 Periston 100 cc ×3

B. P. =Blood Pressure mmHg Rest N: mg/dl Using
 P. R. =Pulse Rate /minute Drugs used in Combination } Dosis/day × Days
 B. M. R. =Basal Metabolic Rate Hydergine 1tab: 0.25mg
 V. P. =Venous Pressure mmH₂O Mercazol 1tab: 5mg

例 1: S. T., 68 才, 女性 [図 23 (表 8, No. 2)]
臨床診断: 高血圧性脳症 (K. W. II), 兼, 関節リウマチ

主訴: 頭重感, および, 肩こり。

現病歴: 1955 年夏ごろから, 肩こりが現れ, 1956 年 4 月には, 血圧が 180 mmHg あるといわれた。その後, 治療をうけ, 血圧が 160 mmHg ぐらいとなつたが, 9 月 23 日, 朝, 軽い頭重感があり, 翌日, 突然に嘔吐とともに, 30' ぐらい意識を失つた。このさい, 尿失禁があつたが, 四肢の運動麻痺はなかつた, 脳卒中の診断のもとに, やく, 2 週間, 臥床安静を保ち, その後, 比較的安静の生活を送つていた。しかし, 自覚的に, 軽い頭重感が続くので, 当科へ入院した。

己往歴, 家族歴には, 特記すべきことはない。

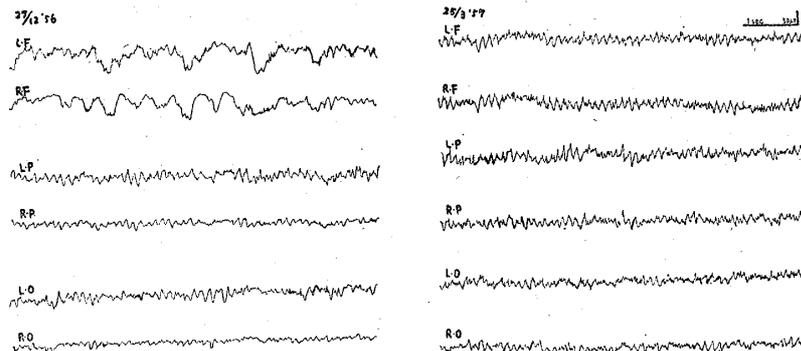
入院時所見: 体格は中等大, 栄養は尋常。脈拍は, 分時 66, 正, 大きさ尋常, 速脈はない。末梢動脈壁には硬化がある。瞳孔の対光反応は, やゝ, 鈍。舌運動は尋常。心濁音界は, 両側に拡大している。心尖第 1 音は, 雑音性で, 大動脈第 2 音の亢進がある。肝は, 3 横指に触れる。四肢の運動障害はないが, 左上腿の前面に, 軽い知覚鈍麻がある。おのおのの腱反射は亢進。Babinski 現象は, 右側が陽性, そのほかの病的反射はない。Romberg 試験は陽性。指指, および, 指鼻試験は, ともに拙劣。また, 連続不能症がある。握力は, 左右ともに 6。歩行は瘳性。

おもな諸検査成績: 尿蛋白は弱陽性で, 尿糖はなく, ウロビリノーゲンも尋常。沈渣では, 1 視野 (400 倍) に, 赤血球が 2~3 個, 円柱はない。肝機能は尋常。腎機能は, ほゞ, 尋常。血清梅毒反応は陰性。髄液圧は, 100 mmH₂O, 水様透明, 細胞数は 20/3, Pandy (+), Nonne-Apelt 第 1 相反応は,

陰性。眼底所見は, K. W. II 型である。心電曲線では, 洞性全調律, 左型, T はすべて陽性。横位心。T_{aV_L} が, やゝ平低, V₁~V₃ まで右心図, ST V₁~V₂ は上昇, T_{V₂}, V₃, V₄ は高尖性。

臨床経過: 入院後, 安静を保ち, Phenobarbital を使つた。12 月 18 日から, DHK を, 1 日 0.5 mg づゝ筋注。血圧は, 160/80 mmHg 前後にさがつたが, 歩行障害, 軽い頭重感, および, 肩こりは, なお続いた。12 月 24 日, 便所で卒倒し, そのさい, 軽い意識障害があつた。翌日より, 記憶力, 指南力の障害がおこり, また, 尿失禁, 右半身の運動, および, 知覚障害が現れた。28 日ごろには, 意識不明となり, Babinski 現象は, 両側とも陽性, 夕刻には, 昏睡状態となつた。血圧は, 150/80 mmHg, 血沈値は, 1 時間 60 mm であり, 白血球数は, 12,400。治療として, K-Strophanthine (Strophoside, Sandôz) 1 日 0.125 mg を 2 日間, および, Theophylline ethylen-diamine (ネオフィリン) を用いたところ, 数日後に, 意識は, いくぶん明らかとなり, 一般状態も回復してきた。当時, なお, 尿失禁, 病的反射, 右側片麻痺は続き, 静脈圧は 60 mmH₂O で, 残余窒素量は, 29.5 mg/dl。2 月になつて, 血圧は, 140~120/80~70 mmHg を示した。片麻痺, 記憶障害, および, 尿失禁は軽くなつた。2 月 12 日から, Nucleoproteid 誘導体 (ヌクレトン, 大五) を 1 日 50 mg, 前記の DHK とともに併用した。その後, DHK は, 2 月 26 日に中止した。そのころには, 血圧は, 130~120/80 mmHg 前後に安定し, 右上下肢の運動もかなり回復し, 粗大力も, ほとんど尋常となつた。自覚的にも, ときに, かるい肩こりを訴えるだけとなつたが, 蛋白尿は, 全経過中, 陽性であつた。なお, 本例は, 2 月末ごろから, 右肩, および, 手指関節の

Fig. 23 DHK 0.5 mg/day i.m.inj. × 67 days
Hypertensive Encephalopathy S. T. 68 f



腫脹と、痛みを訴えるようになり、関節リウマチの診断のもとに、手当をうけた。4月末の退院のころには、手指関節の運動障害はあるが、腫脹、および、痛みは、ほとんどなくなり、起坐も可能となつた。治療後の心電曲線では、肢誘導で、ほとんど変化はないが、 $TV_3 \sim V_4$ が高く、 $ST_{V_1 \sim V_2}$ の上昇はとれた。

12月5日に、注射前、軽い頭痛と肩こりを訴え、15 c/s, 20 μV の fast activity があつたが、DHK 0.5 mg の筋注で、血圧は10~30 mmHg 前後さがり、自覚症状はなくなり、爽快感がおこり、45' で、いちじるしい α -activity が現れた。また、治療開始前の脳波では、とくに、前頭部誘導で、2~7 c/s, 40~60 μV の dysrhythmic な, slow activity をみ、他の誘導部位には、軽い dysrhythmic な、7~10 c/s 波があつた。DHK 0.5 mg を毎日筋注し、やく、2ヵ月後には、症状の軽快とともに、徐波は消え、全誘導ともに、主として、 β 波を伴う 8~10 c/s, 50~70 μV の rhythmic な波を見るようになった (図23)。

Hydergine は、10例に使つたが、前にのべたように、甲状腺機能亢進症が6例含まれている。つぎに、その代表例を説明する。

例2: O. A., 19才, 女性, [図24 (表9, No. 1)]

臨床診断: 甲状腺機能亢進症

主訴: 嚙下困難, および, 甲状腺腫。

現病歴: やく1年前より, 労作時に, どうき, いきぎれがおこり, そのころより, 前頸部の腫脹に気がついた。やく半年前より, 食餌がのどにつかえる感じを生じた。とくに, 足に震顫があり, 発汗がつよく, やせてきた。

己往歴, 家族歴に特記すべきことはない。

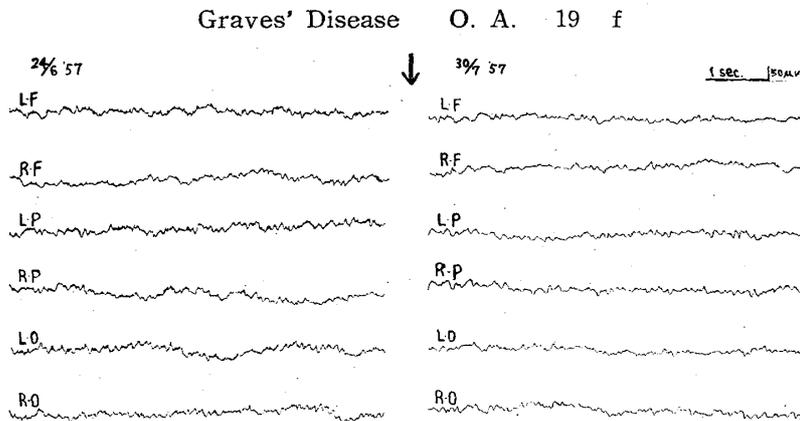
入院時所見: 体格は中等大, 栄養はふつう, 脈拍は109, 正, 速脈があり, 緊張はよい。眼球はやゝ突出, Stellwag, Graefe, Moebius 症候はない。瞳孔反応は尋常, 前頸部両側に正中線で合する鶏卵大の拍動性の腫瘍がある。頸動脈拍動はいちじるしい。心濁音界は左方に拡大, 心尖拍動は, 抬起性で広汎。心音は純, 心窩部拍動が著明。肝・脾はふれず, 指尖眼瞼に振顫がいちじるしい。腱反射は亢進, 病的反射はない。血圧は, 138/0 mmHg。

検査成績: 基礎代謝率は+85.1%, 肝機能は尋常。循環血量, 循環時間はいずれも, ほとんど尋常。静脈圧は, 135 mmH₂O, 心拍量は, 82.1 cc, 分時送血量は, 7.1 l/min.。血清蛋白は, α , γ がやゝ多い。梅毒血清反応は陰性。トルコ鞍は, やゝ浅い。Manoiloff 反応は, ほゞ尋常 (87~73%), 寒冷昇圧試験も尋常。血液像に貧血はないが。白血球数は, 4,200, 好中球は54%。尿は, ウロビリノ十, ウロビリノーゲン廿。糞便には, 潜出血が陽性。

臨床経過: Methylthiouracil (0.05より増量し, 0.3gまで使用), および, γ -aminobutyric acid 2.0gを併用したところ, 発汗はすくなくなり, どうきもほとんどなくなつた。基礎代謝率は, +34.1%にさがり, 脈拍も分時90前後となり, 速脈はほとんど消失。血圧は, 130~140/40 mmHgとなり, 静脈圧は, 80 mmH₂Oとなつた。しかし, 心拍量, または, 分時送血量は, ほゞ不変。血漿蛋白は尋常化した。

7月24日より, Methylthiouracil (0.3gより, 0.15gへ減量)と, Hydergine (1日0.3g筋注, または, 舌下錠4コ)を併用したところ, 自覚症状は, まつたくなくなり, 甲状腺腫も, いちじるしく

Fig. 24 Hydergine 0.3 mg i.m.inj. x 22 days



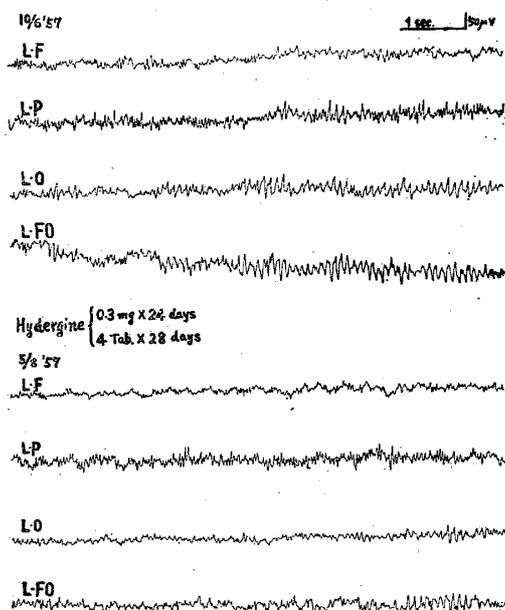
傾向を示すようになった。

8月14日の心電曲線では、6月26日にくらべ、I, II, III, aVL, および aVF 誘導の T が増高を示し、胸誘導の V₂~V₆ でも T が増高した。また、全体として、T は尖性の傾向を示し、V₁~V₂ の high taken off, および V₃~V₅ の low taken off がとれた。

Hydergine 使用前、脳波には、おもに、15~30 c/s の軽度の鋭波を伴う rhythmic の波があり、過換気で、電位は増した。Hydergine 使用後には、安静時における電位が減り、過換気で、7~10 c/s, 50~80 μV の波が現れた (図26)。

循環分析では、全末梢抵抗の軽度の増しをみたほかに、いちじるしい変化がない。

Fig. 26 Graves' Disease O. T. 48 f



上にのべた2例を含めて、甲状腺機能亢進症の7例に、Hydergine, および, DHK を用いたが、一般症状、とくに、基礎代謝率の変化を参考にする、Methylthiouracil とともに、両剤を併用すれば、Methylthiouracil の単独使用よりも、基礎代謝率の尋常化の傾向が、さらに強められるように思われる。これに反して、最近、用いられている Mercazol, γ-aminobutyric acid, Tranquilizer などの作用は、やゝ弱いようである。前にのべた2例のほかに、例 T. M. (表9, No. 3) においても、Hydergine を併用したところ、基礎代謝率をはじめ、諸症状は、急速に改善した。以上のように、甲状腺機能亢進症にたいして、Dihydroergot 誘導体は、Methylthiouracil の抗甲状腺作用を強める傾

向をもっている。しかし、Dihydroergot 誘導体は、本質的な、抗甲状腺剤であるといえない。

このほかに、Hydergine を使った例のうち、若年性高血圧症 (表9, No. 7; D. Y.) では、自覚症状は軽くなり、脳波では、振巾が減つた。脳軟化症 (表9, No. 9; S. K.) では、自覚・他覚症状ともに、変らなかつたが、脳波では、使用前よりも、rhythmic の傾向を示した。Narcolepsy (表9, No. 8; M. G.) では、症状に、ほとんど変りがなかつた。ただし、Hydergine 使用前にくらべて、脳波には、早い波が混じるようになり、発作時にみられた 130 μV, 8 c/s 前後の burst は消えた。また、頭痛をもつ腎性高血圧症 (表9, No. 10; Y. K.) では、頭痛が軽くなり、脳波には、使用前にあつた発作性の高電位波が消えた。

以上のように、使用例においては、臨牀的に、抗甲状腺剤の治療作用を強めるとともに、中枢鎮静作用、ないしは、血管拡張作用の面からも、諸症状に奏効機序を求めべきであると思われる。ただし、単独使用では、あまり十分な効果は期待できない。脳波所見では、使用前にあつた異常所見が、尋常化への傾向を示し、長期使用後、過換気法により、しばしば、高電位性徐波を認めるが、テスト量を使用した場合ほど、特有な所見は現れない。

E. この項のまとめ

Dihydroergot 誘導体である DHK, および, Hydergine を、おもに、自律神経緊張異常症 59 例にたいして使用し、実験的、臨牀的、ならびに、脳波的に検討した。

1. 両剤の抗交感神経作用は、末梢性作用よりも、むしろ、中枢性作用がよい。
2. 臨牀的に、血圧は、軽度に下降する傾向があり、脈拍にたいしても、徐拍作用がある。
3. 自律神経緊張異常症に多くみられる血管性頭痛にたいしては、30~60%に効果があつた。しかし、偏頭痛にたいしては、従来いわれてきたような効果は明らかでない。高血圧症の頭痛にたいする効果は、その病型によつて左右されると考えるが、急性にテスト量として使用した場合、若年性高血圧症にみられた緊張性頭痛と、また、長期使用した高血圧性脳症にみられた頭痛には、ある程度、有効であつた。そのほか、めまい、肩こり、耳鳴りなどにも効果があつた。DHK 使用例のうちには、頭痛の消失とともに、気分爽快感を訴えたものがある。さらに、少数例に、宙に浮く感じを訴えたものもある。

4. 脳波検査では, 変化を示したものが, DHK では, 34例のうち21例, Hydergine では, 13例のうち9例にあつた。そのうち特有なものは, 発作性の高電位波の出現 (DHK 38%, Hydergine 56%) で, さらに, 棘波の出現, ないしは増加, α -波の振巾, および, 出現度のまし (α -activity) などが目立つ。また, 両剤を使用した症例をみると, 一般に, 振巾が増す。dysrhythmic の波をもつものは, rhythmic となる傾向がある。これに反して, 対照例では, 異常波の出現は, まつたく, みられない。頭痛と脳波の間には, とくに, 相関関係はなく, われわれの使用量では, DHK は, 頭痛の改善に, また, Hydergine は脳波に変化を与える作用が強い。

5. 血糖では, DHK を使つた8例については, 7例に血糖値の下降をみた。

6. 副作用としては, 悪心, 嘔吐, 鼻閉, 顔面紅潮などが認められ, 自律神経緊張状態の変化にもとづくものと思われる。

7. 両剤の抗交感神経作用, 中枢鎮静作用, さらに, 血管拡張作用にもとづき, 12例に臨床的に使用した。甲状腺機能亢進症にたいしては, 抗甲状腺剤と併用することにより, 単独使用よりも, より大きい効果が期待できる。また, 脳軟化症, 脈管攣縮性, ないしは, 高血圧性脳症にたいして使つたが, いずれも, 諸症状の改善がみられた。

8. 以上のように, 両剤は, 臨床的にも, 有効であるが, また, 急性使用によつて, 特異な脳波を示すことから, 自律神経系の緊張状態の程度を判断する助けとなると考える。

III] LSD-25 (Lysergic acid diethylamide) について

A. 実験方法

動物には, 7~11.5 kg のイヌと, 1.8~2.5 kg のウサギを用いた。イヌでは, まず, 仰臥位とし, イソミタール 30 mg/kg を静注, または, ウレタン 15 mg/kg を筋注, ないし, 腹腔内に注入し, 実験手技は, 教室の方法にしたがつた。脳波を描記するさいには, 腹臥位になおして, エナメル銅線 (直径 80 μ) を, 頭頂部の皮質, および, 皮質下に挿入して固定し, 脳波描記装置に接続した。ウサギでは, 腹臥位に固定し, 通常, 無麻酔でおこない, 痙攣剤を使用した場合には, メチール・クラール 0.1 mg/kg で前処置し, 人工呼吸を行つた。脳波導子は,

後頭顱より, やく 1 cm 前方から, 皮質, および, 皮質下に挿入し, 双極誘導をおこない, 導子間の間隔は, 2 mm とした。また, 実験後, 脳は摘出標本とし, ホルマリン固定後, 連続切片で, その導子の挿入部位を確めた。直腸筋温の測定は, 熱電氣的測定法を用いて記録した。また, 瞳孔の変化は, すでに教室の小池⁽¹⁷⁾が報告した方法にしたがつた。

この実験に使つた薬物, および, 1回量をつぎに示す。

(i) イソアミル・エチルバルビツール酸ソーダ [イソミタール・ソーダ (日本新薬)]: 30 mg/kg.

(ii) クラール: ジメチル・ツボクラリン・アイオダイド [Metubine Iodide (Lilly)]: 0.1 mg/kg, 1 mg: 1.0 cc.

(iii) ウレタン: 15 mg/kg, 20% Urethane.

(iv) LSD-25 [D-Lysergic acid diethylamide tartrate (Delisid (Sandôz))] 10~30 γ /kg, 1 mg: 1.0 cc.

(v) アドレナリン [1,000 \times 塩化アドレナリン (三共)] を 10 倍に稀釈し, 1回量 0.2~0.3 cc.

(vi) アセチル・コリン [Acetylcholini chloridum (Ovisot)] 10 mg, 0.1 g: 1.0 cc.

(vii) p-Oxyphenyl methyl aminopropanol hydrochloride [Suprifin (Hoechst)] 0.8 cc, 1%: 2.0 cc.

(viii) Dicarboxy-hormorid ethylendiamine [Théraptigue (Eisai)] 3.0 cc, 45 mg: 3.0 cc.

(ix) Rauwolfia Serpentina [Reserpine (Ciba)] 1 mg/kg, 1 mg: 1.0 cc.

(x) a) Chlorpromazine [Contomine (Yoshitomi)] 25 mg, 25 mg: 5.0cc.

b) Chlorpromazine s-oxide [Opromazine (Yoshitomi)] 50 mg, 50 mg: 5.0 cc.

(xi) NaCN 0.3 cc, 1%: 1 cc.

(xii) 10% π -oxo-Camphor [VC-S (Yoshitomi)] 0.3~1.4 cc, 10%: 1.0cc.

B. 実験成績

現在のところ, 自律神経緊張の現れは, 多面的につかむべきであるが⁽¹⁹⁾, ここでは, 血圧, 呼吸, 心拍, 体温, 瞳孔, および, 脳波について, 観察した。

1. 薬力学的作用

a) 血圧, 呼吸におよぼす影響

イソミタール軽麻酔⁽²⁵⁾イヌに, LSD-25 を静注すると, 血圧は, 弱いながら, ゆるやかに上り, 呼吸

数は増すが、呼吸振巾には、いちじるしい変化があらわれない(図27)。

b) 心電曲線におよぼす影響

血圧、呼吸をしらべたさいの心電曲線を見ると、波型には、特殊な変化がなく、心拍数は、多くの場合、不変、ときに、いくぶん、頻拍の傾向がある(図28)。なお、例によつては、LSD-25 静注後 1'30" で、呼吸性不正拍の度が、軽くなることをみとめた。

c) 頸動脈洞昇圧反射におよぼす影響

頸動脈洞第2点刺激による血圧、呼吸の変化をみると(図29)、無処置のさいには、血圧は上昇し、呼吸は抑制される(A)。LSD-25 使用後は、一見、反射性血圧亢進の度が軽くなるように見えるが、Ausgangsdruck の高いことや、呼吸の状態を考慮すると、すくなくとも、頸動脈洞昇圧反射は、明らかな抑制をうけないといえる。呼吸は、ごく一過性に抑制されるが、なお、頸動脈洞第2点刺激による呼吸抑制も明らかに、おこりにくくなる。すなわち、血圧受容昇圧性呼吸反射としての換気抑制に、LSD-25 は拮抗する(B)。CPZ を静注し、血圧がさがりきつたところで、頸動脈洞昇圧反射をしらべると、血圧の上昇は、絶対的にも、相対的にも抑えられ、CPZ による換気の抑制は、そのまゝつづく。これは、井原⁸⁾が、かつて指摘したように、CPZ の抗交感神経性、抗アドレナリン性にもよると考えられる(C)。

d) Adrenaline 作用におよぼす影響

Adrenaline では(図30)、いちじるしく血圧があがり、比較的大量では、いわゆる Adrenaline 無呼吸がおこる(A)。LSD-25 使用後の Adrenaline の昇圧性は、抑制されない。Adrenaline 無呼吸は現れるが、その持続が短くなる(B)。さらに、CPZ を注射すると、昇圧性は減り、そのさい、CPZ による換気の抑制は、そのまゝである(C)。

Suprifin (Hoechst) でも(図31)、Adrenaline と同様に、血圧はあがり、かつ、換気は抑制される(A)。LSD-25 の使用後、昇圧性は抑えられないが、呼吸の抑制は軽くなる(B)。さらに、CPZ 使用後、血圧はさがり、呼吸は抑制されるが、この時点における Suprifin は、一過性に血圧をあげるだけであつて、呼吸の抑制はつづく(C)。

e) Acetylcholine (Ach.) 作用におよぼす影響

Ach を前処置しておいて、Adrenaline の二相性反応をみると(図32, A)、LSD-25 使用後は、負

性部分が、さらにいちじるしくなる(B)。また、Ach 刺激にたいする血圧を、LSD-25、ならびに、CPZ 使用後について比較した(図33)。

この Ach は、さきに述べたように、Adrenaline の二相性反応をおこす量である。LSD-25 使用前(A)にくらべ、LSD-25 で前処置すると、血圧下降度は、Restblutdruck を考慮しても、いちじるしくなり(B)、また、CPZ 使用後には、Restblutdruck が、さらに、さがる(C)。

つぎに、Ach の心拍反応にたいする LSD-25 の影響をみた。LSD-25 使用前の Ach は、いうまでもなく、いちじるしい房室ブロックをおこす(図34)。LSD-25 を前処置したのちに、Ach を使うと、房室ブロックの程度は強くなる(図35)。さらに、CPZ 使用後に Ach を使うと、その程度は、さらに、強くなる(図36)。

Ach で刺激するさいの脳波変化を、同様に比較する(図37)。LSD-25 使用後(B)は、振巾の減少が、無処置の場合(A)にくらべて、より早期に、かつ、より著明になる。CPZ 使用後(C)は、Ach 刺激で、振巾の減少は、さらに、早期におこり、その程度もいちじるしく、ついで、痙攣波が現れる。

f) NaCN による化学受容性反射におよぼす影響
NaCN の静注によつて(図38)、一過性の過換気が現れる(A)が、LSD-25 使用後にも、NaCN によつて、反射性過換気は現れ(B)、かつ、その後も、なお、過換気はつづく、CPZ 使用後には、反射性過換気につづく過換気が抑制される(C)。

2. LSD-25 の Rs, CPZ にたいする拮抗作用について

a) LSD-25 の脳波におよぼす影響

LSD-25 による脳波をみると、LSD-25 の使用量、および、被検動物の種類によつて、それぞれことなると考えられるが、イソミタール・イヌの脳波(図39: 上段が皮質、下段が尾状核誘導)では、LSD-25 静注後 2' 以内に、ことに、皮質の振巾は減少し、すくなくとも、1~2時間つづく。また、ウレタン・イヌでも(図40)、やはり、皮質電位は減少する。さらに、無麻酔ウサギについて、LSD-25 を 30 γ /kg 静注するとき、注射前は、8~12 c/s, 150~300 μ V 波がおもで、これに、6~7 c/s と 2~3 c/s 波が混つていたものが、使用後 2' には、すでに、振巾は半減し、その後、7 c/s, 170 μ V 波が連続して現れ、この傾向は、3時間後にも、なお、みることができた(図41)。また、図42のように、下段の皮

Fig. 37 Change in EEG with Ach, after LSD-25 and CPZ Injection

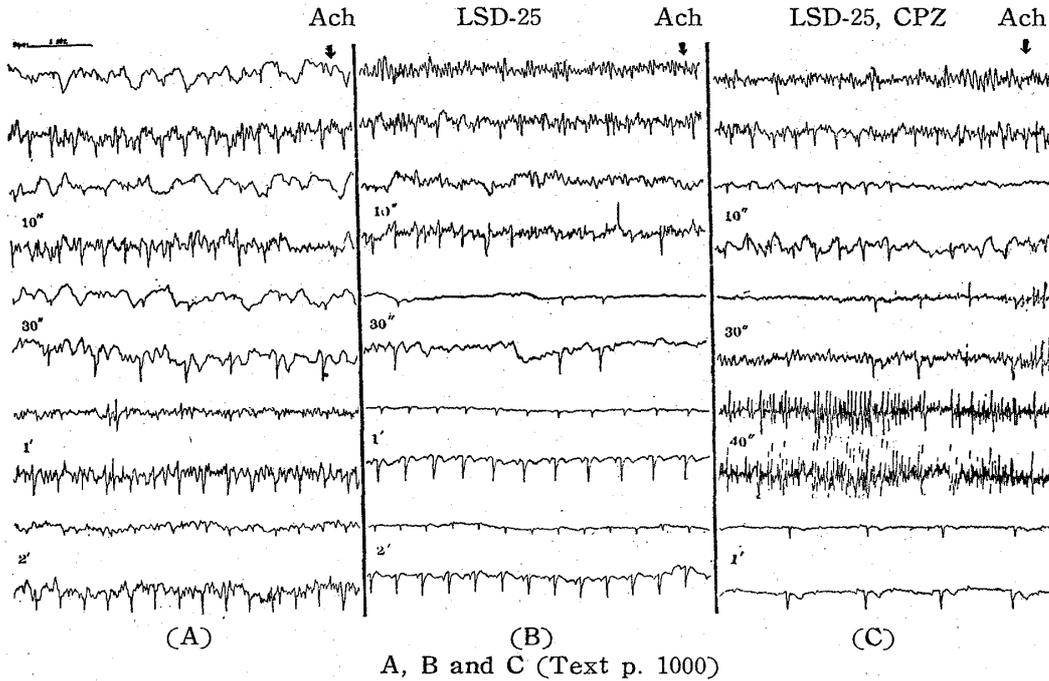
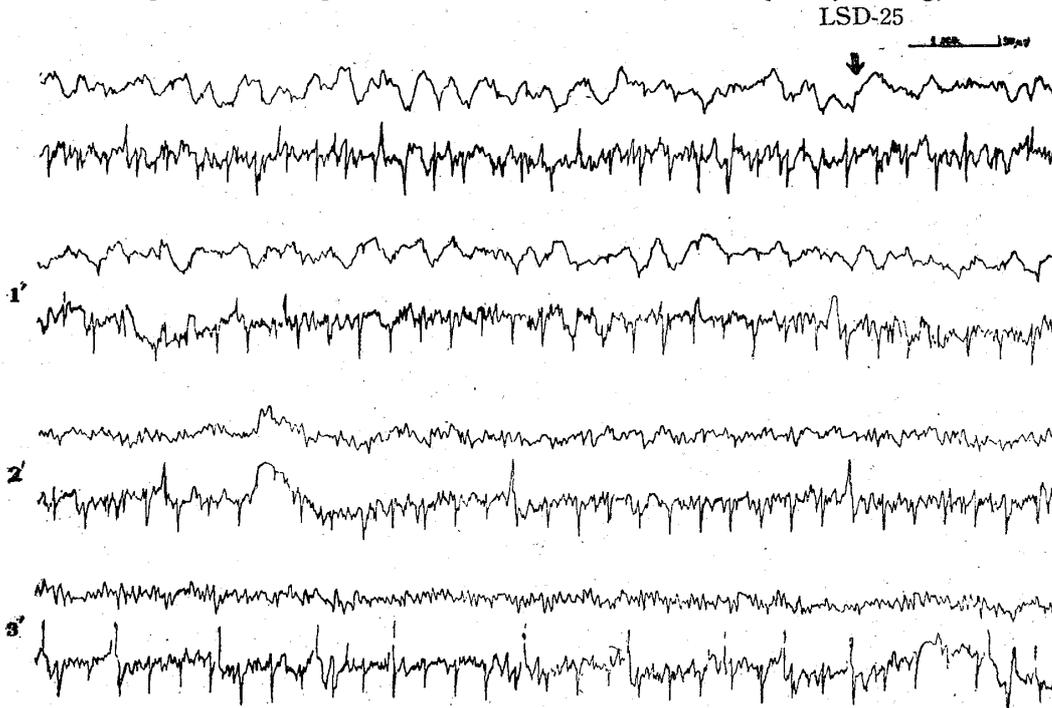


Fig. 39 Change in EEG after LSD-25 Injection (Isomytal-Dog)



質下(視床下部)誘導で, LSD-25 使用後, 7c/s 波が支配的になり, 2 時間後には, 明らかに振巾が減った。

b) Rs との拮抗作用

無麻酔ウサギに, Rs 1 mg/kg を静注すると(図 43), 図の 3 段目のように, Rs 使用後 90' で LSD-25 20 r/kg を静注すると, 10' 後には, すでに, 皮質の振巾が減り, 振動数は増す。つぎに, 2' では,

皮質下(尾状核)の振巾と周期が減る。20' には, 皮質の波形が, Rs 使用後の波形に, ほぼ, もどる。

図 44 は, 同様の処置をおこなった, 他の例であるが, Rs 静注後 90' に, LSD-25 を静注すると, 10' 後には, 皮質誘導で, やはり, 高振巾の波が消え, 5' 後には, 皮質下(視床)にも, 振巾, 周期の減少がおこるが, 90' 後までの観察で, 波形は一定

Fig. 40 Change in EEG after LSD-25 Injection
(Urethane-Dog)

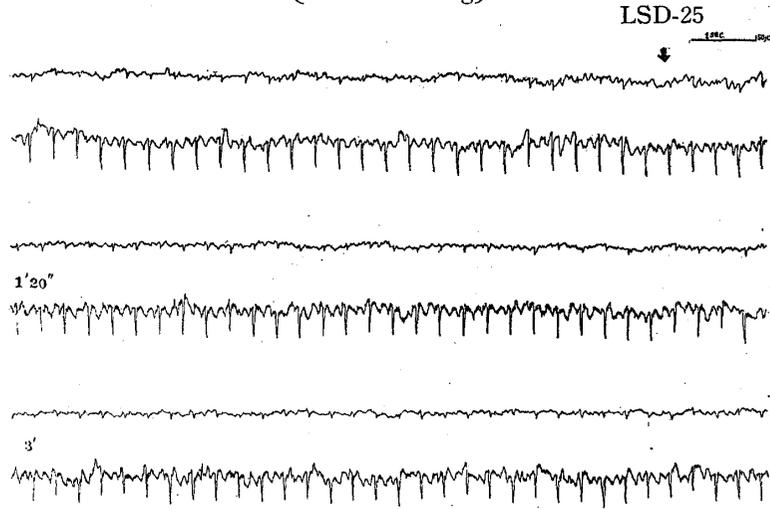


Fig. 41 Change in EEG after LSD-25 Injection
(Rabbit without Anesthesia)

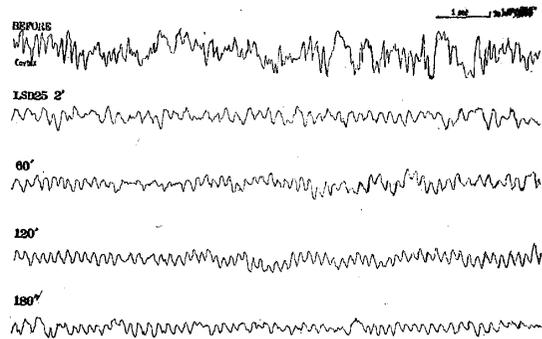


Fig. 42 Change in EEG after LSD-25 Injection
(Rabbit without Anesthesia)

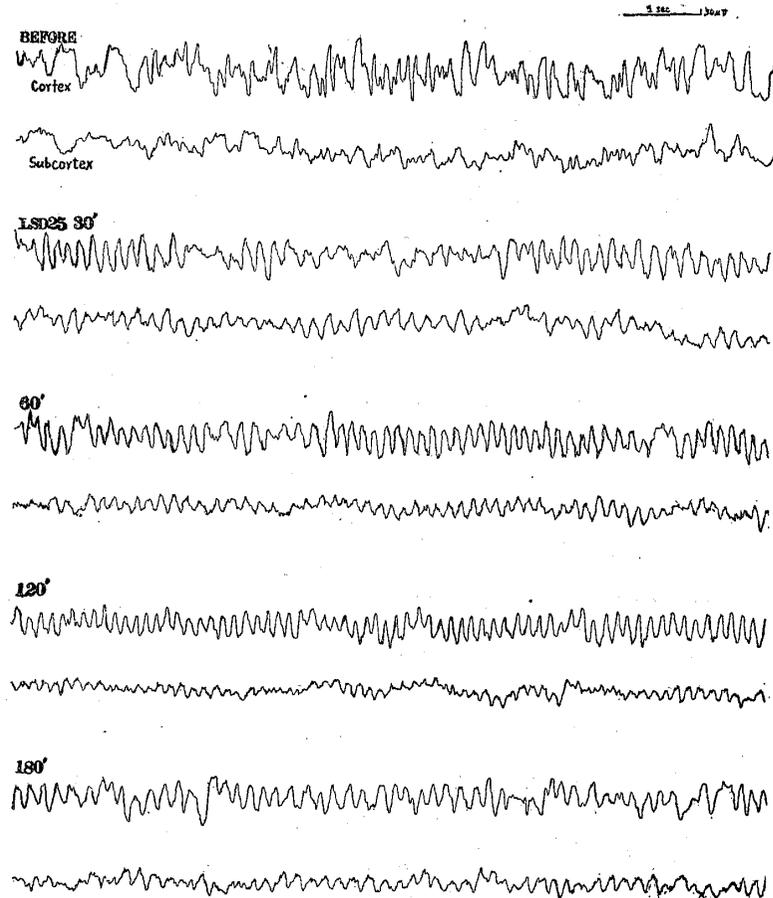


Fig. 43 Change in EEG with LSD-25, after Rs Injection (Rabbit)

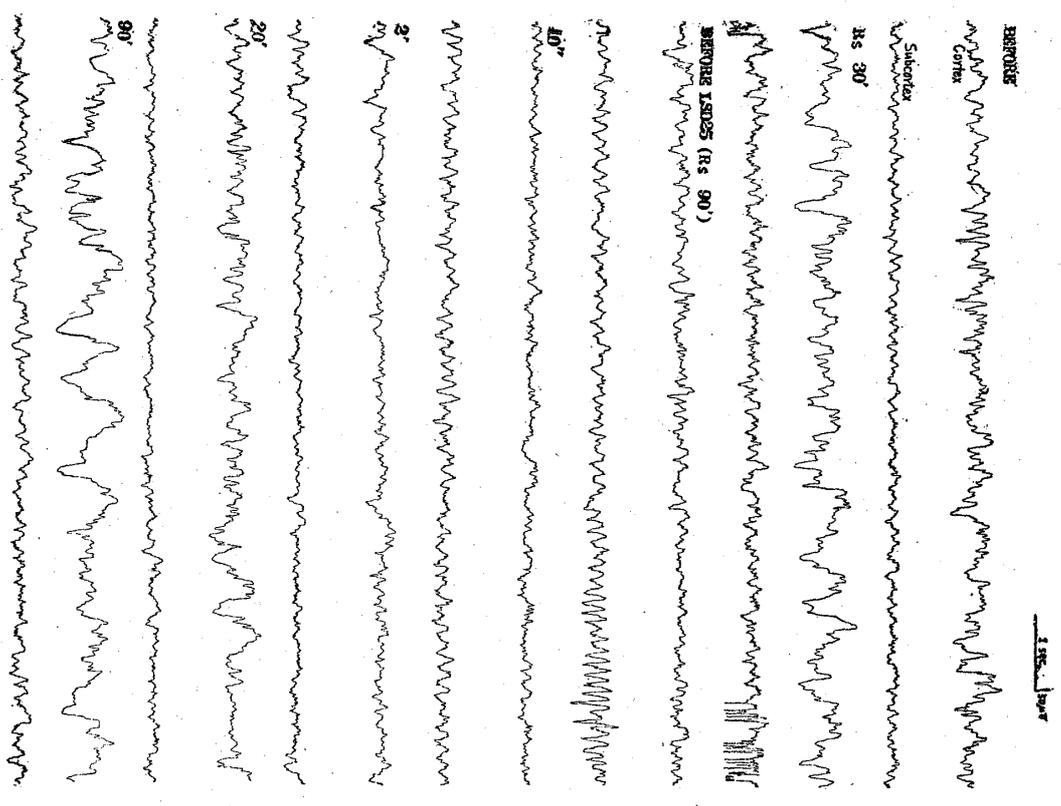


Fig. 44 Change in EEG with LSD-25, after Rs Injection (Rabbit)

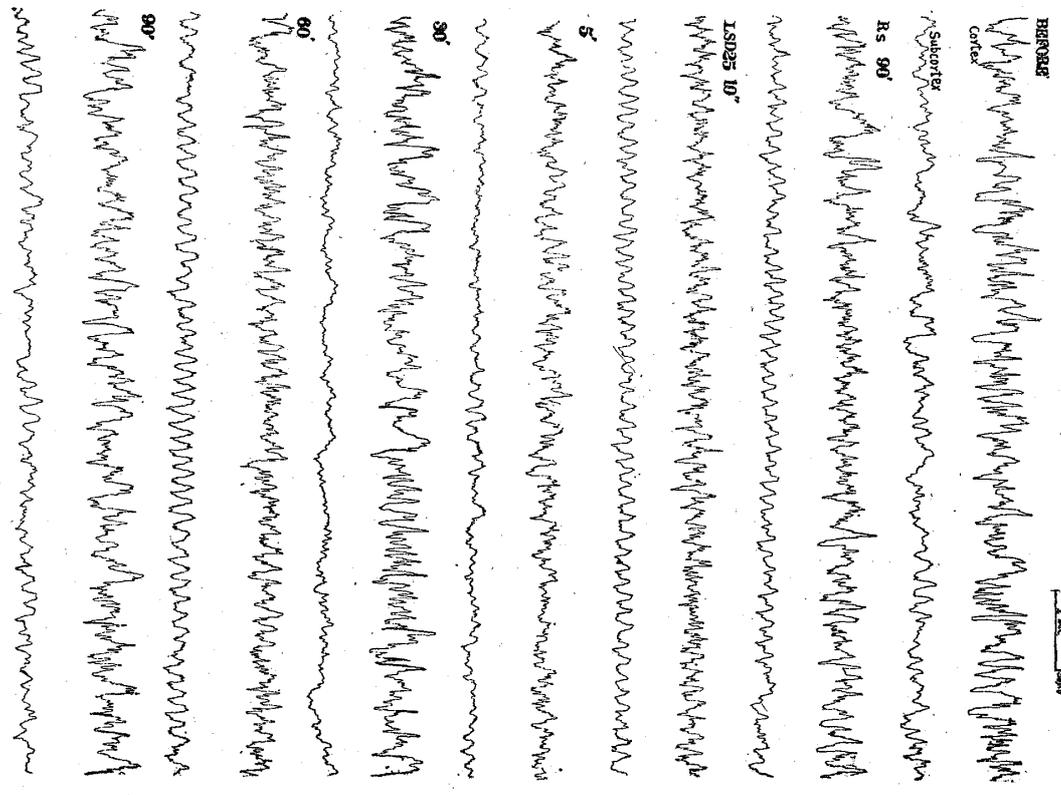


Fig. 45 Change in EEG with LSD-25 after CPZ Injection (Rabbit)

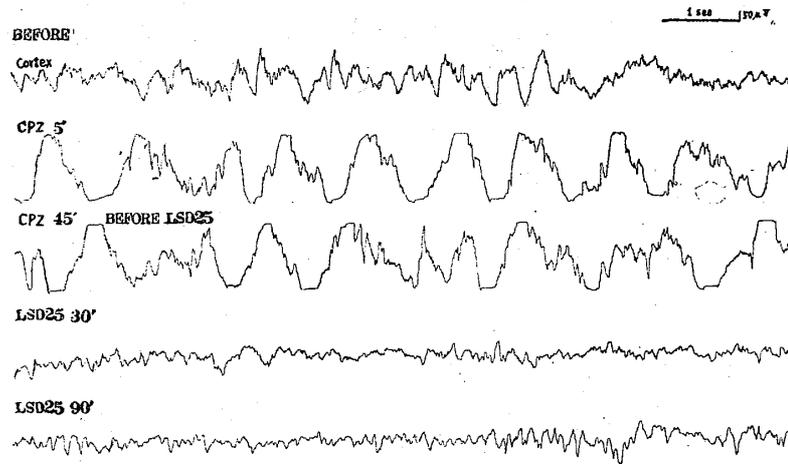
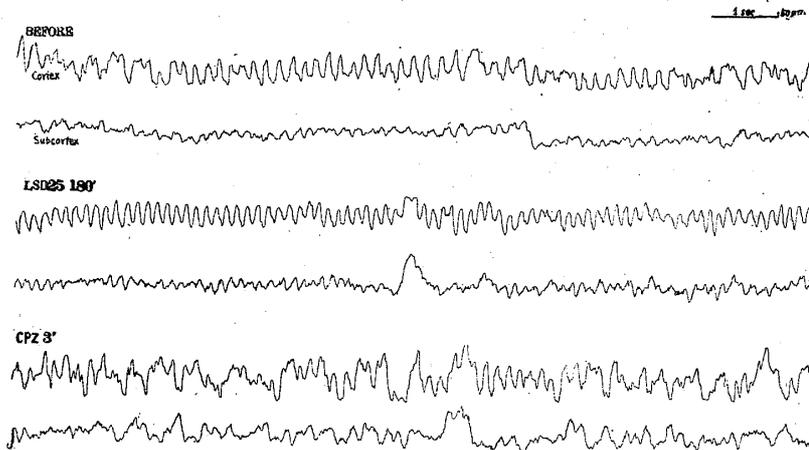


Fig. 46 Change in EEG with CPZ after LSD-25 Injection (Rabbit)



の傾向を示さず、あるときは、LSD-25 の、あるときは、Rs の影響が優勢に現れる。また、皮質下(視床)脳波は、皮質のそれと、変化の様式がことなるように思われる。

c) CPZ との拮抗作用

無麻酔ウサギに、CPZ 5 mg/kg を静注し、45' 後に、LSD-25 30 γ /kg を静注すると(図45)、皮質脳波において、LSD-25 は、CPZ による高振幅の1~2 c/s の徐波を、すぐには抑えないが、30' 後には、徐波がまったく消え、60 μ V, 7 c/s 波、20 μ V 前後の12~17 c/s 波が混在して現れる。

また、LSD-25 をさきに使用し、3時間後、CPZ を用いたときの、皮質、および、皮質下(視床)脳波では(図46)、LSD-25 使用后3時間で、両誘導とも7 c/s 波が連続して現れてくる。このとき、さらに、CPZ を静注すると、3' 後には、すでに2~4 c/s 徐波が、7 c/s 波に混つて出現しはじめる。

この2つの場合に、それぞれ、直腸温、ならびに、

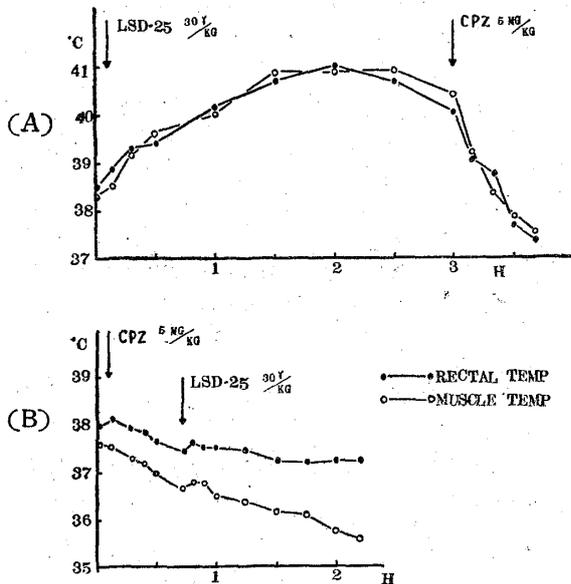
筋温を測定すると(図47)、LSD-25 の使用で、体温は上昇し、1時間半から、2時間にかけて、最高となる。30' 後に、CPZ を静注すると、LSD-25 による発熱を強くさげる(A)。また、CPZ による体温下降時に、LSD-25 を使うと、このさいは、一過性に、軽度の体温上昇を示すだけである(B)。

d) 瞳孔におよぼす影響

無麻酔ウサギについてみると、LSD-25 を30 γ /kg 静注すると、その直後より、いちじるしく散瞳し、3時間後も、その傾向がつかぬ。この散瞳は、1% Eserin の点眼によつて縮瞳させることができる。また、LSD-25 による散瞳は、CPZ 5 mg/kg 静注することによつて抑えられる。また、CPZ の5 mg/kg を静注して縮瞳をおこさせ、つぎに、LSD-25 30 γ /kg を静注すると、軽度ではあるが縮瞳は抑制される。また、Rs の1.0 mg/kg 静注による縮瞳も、LSD-25 の25~30 γ /kg を静注すると、同じく軽度ではあるが、抑制される。

Fig. 47

- A: Change in Temperature with CPZ, after LSD-25 Injection (Rabbit)
 B: Change in Temperature with LSD-25, after CPZ Injection (Rabbit)



附 10% π -oxo-Camphor (VC-S) の痙攣作用にたいする LSD-25 の影響

われわれは, VC-S の呼吸, 循環系にたいする作用についての研究の途上, たまたま, 心カテーテル法による心冠循環にたいする作用を検討したさい, 本剤によつて, てんかん様大発作をみた例に遭遇した。その後, その痙攣作用について, とくに脳波的にしらべ, 発表してきた⁽¹⁶⁾が, ここでは, LSD-25 にかんする部分だけ述べる。

ウレタン・イヌで, VC-S の痙攣閾値にたいする LSD-25 の影響をみるために, まず, VC-S を 0.7 cc 静注すると, spike は出ないが, その倍量の 1.4 cc を静注すると, spike が現れる。そこで, LSD-25 10 γ /kg で前処置すると, VC-S 0.7 cc でも spike がおこり, LSD-25 により, VC-S の痙攣閾値は, さげられることとなる。CPZ 25 mg で前処置すれば, VC-S 0.7 cc で, ふたたび, spike は抑えられるが, 1.4 cc の VC-S による痙攣波を抑えることはできない。なお, このさい, CPZ が Théraptique 3.0 cc による痙攣を, まつたく, 抑えないこともみた (図 48)。

Fig. 48 Effect of 10% VC-S Dog under Urethane Anaesthesia (Exp. 3208)

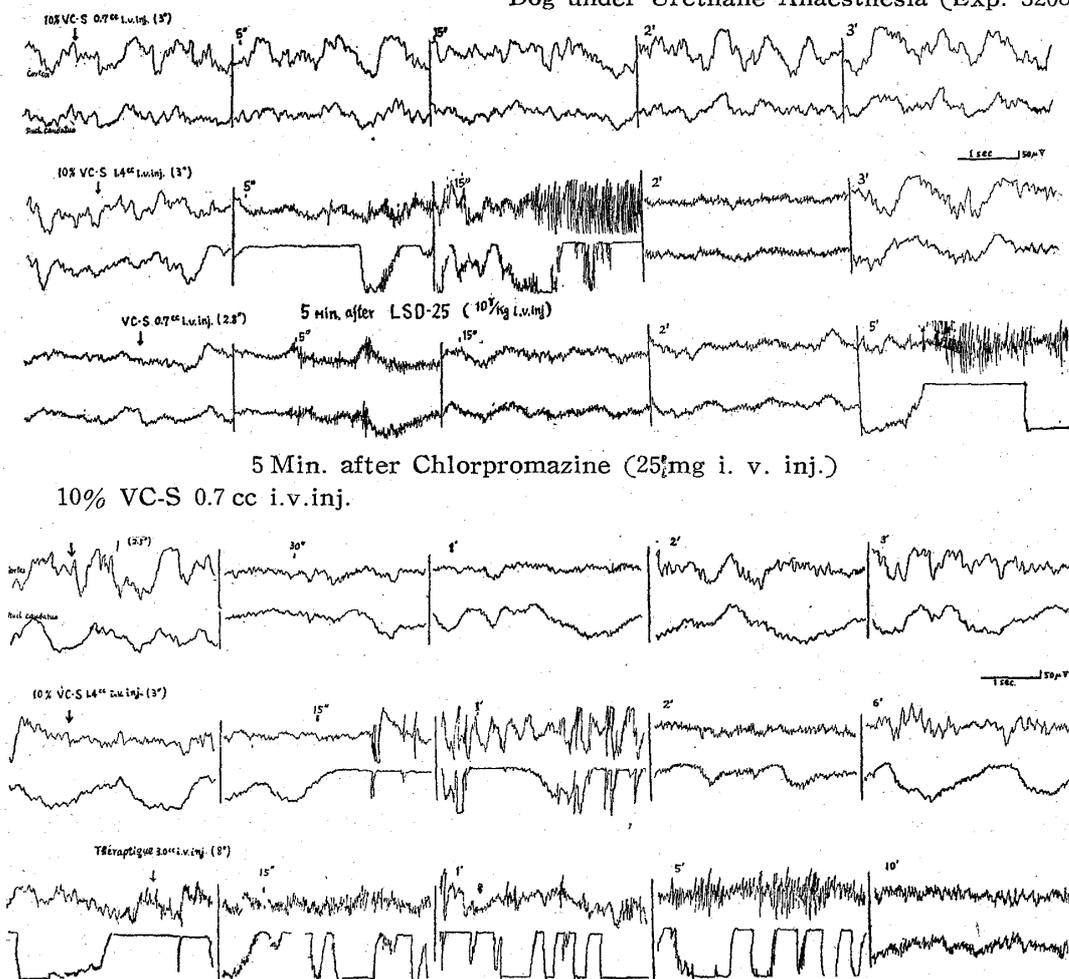
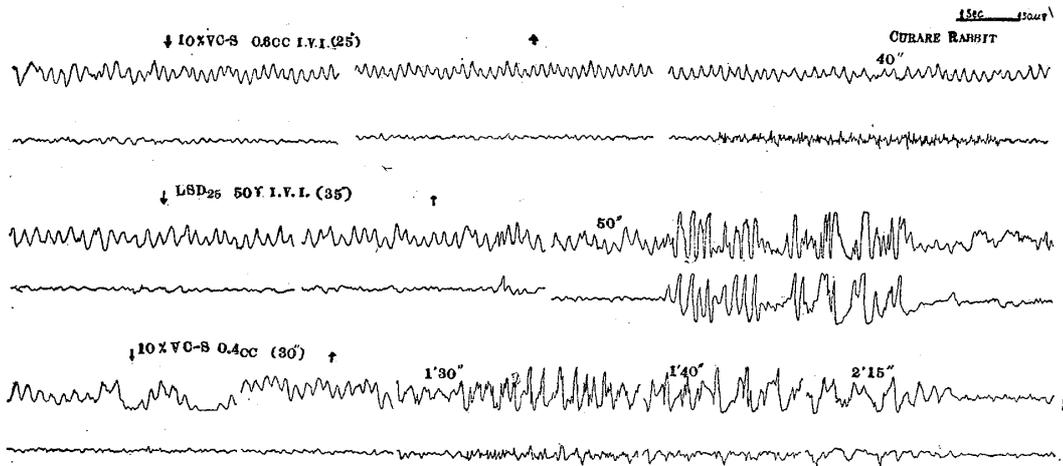


Fig. 49 Effect of VC-S



クラレ・ウサギに、VC-S をだんだんに増し、0.6 cc ではじめて、皮質下(視床)脳波に、わづかの spike が出ることをたしかめておく。この例に、LSD-25 25 γ /kg を静注すると、50" 後に、一過性ながら、spike を思わせる高振巾の鋭波群が現れた。また、LSD-25 で前処置後、前回よりすくない VC-S 0.4 cc の静注で、90" 後に spike が誘発されることをみた。すなわち、LSD-25 により、VC-S の痙攣閾値はさがる(図49)。

C. この項のまとめ

1. LSD-25 は、軽度の昇圧作用を有し、また、呼吸数は増すが、呼吸振巾には変化がない。心拍にたいしては、ほとんど影響を与えない。
2. LSD-25 は、頸動脈洞昇圧反射、ならびに、Adrenaline, Suprifren による血圧受容昇圧性呼吸反射としての換気抑制に拮抗し、CPZ は、この抑制作用を取り除くように見える。
3. Ach を前処置して、Adrenaline 逆反応をみると、LSD-25 使用前にくらべ、使用後には、逆反応は、いちじるしくなり LSD-25, CPZ の前処置により、Ach の血圧下降作用は、さらに、つよくなる。このさい、心電曲線では、房室ブロックの程度が、つよくなる。脳波では、振巾の減少が、いちじるしくなり、CPZ の使用後では、痙攣波があらわれる。
4. LSD-25 の使用後、NaCN による化学受容性反射としての過換気が、ながくつき、さらに、CPZ 使用後は、反射性過換気につよく過換気みられない。
5. LSD-25 による脳波の変化は、イソミタール・イヌ、ウレタン・イヌ、無麻酔ウサギのいずれにつ

いても、皮質脳波の振巾の減少と同期性亢進がみとめられ、皮質下でも、同様の傾向がある。また、CPZ による徐波は、LSD-25 により消失する。CPZ は、LSD-25 による脳波変化を、たゞちに抑制し、このさい、LSD-25 による発熱を、つよく下げる。また、Rs による脳波変化も、LSD-25 により、たゞちに、抑えられるが、その後、両剤の影響が交互に現れ、両剤による皮質、および、皮質下の電気的活性の変化の間には、何等かの相異があるように思われる。

6. LSD-25 は、中枢性の散瞳作用をもち、Rs, CPZ は、これに拮抗的に作用する。
7. 以上の結果から、LSD-25 は、Rs, CPZ にたいして、すくなくとも、部分的に拮抗し、精神状態ばかりでなく、むしろ、バルビタール誘導体により麻酔された動物の自律神経緊張状態にも、中枢性に向交感神経性に作用する。
8. LSD-25 は、VC-S の痙攣閾値をさげ、さらに、CPZ を追加すると、LSD-25 に拮抗して、痙攣波の出現を抑える。

IV] 全編のまとめ

わたくしは、Ergot 誘導体である DHK, Hydergine, および、LSD-25 について、実験的、および、臨床的、とくに、脳波的に観察した。
DHK, および、Hydergine は、抗交感神経作用をもち、臨床的には、軽度の降圧、徐拍作用、ならびに、抗過血糖作用を示す。また、自律神経緊張異常症に多くみられる血管性頭痛にたいして有効であった。とくに、急性に、テスト量として使った場合は、若年性高血圧症の頭痛に奏効率が高い。脳波

で, もつとも特有な変化は, 発作性の高電位波の出現で, そのほか, α -activity, 振巾の増し, および, rhythmic となる傾向が目立つ。わたくしの使つた量では, Hydergine の方が, DHK よりも, 脳波に変化を与える作用が強い。さらに, 抗交感神経作用, 中枢鎮静作用, および, 血管拡張作用にもとづいて, 臨床的に, 長期使用した場合, 甲状腺機能亢進症にたいして, 抗甲状腺剤と併用することにより, 単独使用よりも, より大きい効果が期待できる。また, 脳軟化症, 脈管攣縮性脳症などにたいしても, 有効であることをみた。このように, 両剤は, 臨床的にも効果があるが, 急性使用により, とくに, 自律神経緊張異常症において, 特異な脳波変化を示す率が高いことから, 従来の検査に加えて, 両剤の使用は, 自律神経系の緊張状態の程度を判断する助けとなる。

LSD-25 は, 軽度の昇圧作用をもち, 呼吸数を増す。頸動脈洞昇圧反射には見かけ上, 拮抗する。Ach で前処置して, Adrenaline 逆反応をみると, LSD-25 使用後は, これが, いちじるしくなり, LSD-25, CPZ の前処置で, Ach の降圧作用は, さらにつよくなる。このさい, 心電曲線では, Ach による房室ブロックの程度も, つよくなる。NaCN による過換気は, LSD-25 の使用後は, 長くつゞく。脳波では, 振巾の減少と, 同期性の亢進がみられ, CPZ, および, Rs にたいして, 拮抗的にはたらく。また, CPZ は, LSD-25 による発熱を, つよく下げ, Rs, および, CPZ は, LSD-25 の散腫作用にたいして, 拮抗的に作用する。さらに, LSD-25 は, VC-S の痙攣閾値をさげる。以上の結果から, わたくしは, LSD-25 が, 精神状態ばかりでなく, 自律神経緊張状態にも, 向交感神経性にはたらくことをみた。

本稿の要旨は, 昭和31年7月⁽¹³⁾, 昭和31年12月⁽¹¹⁾, 昭和32年2月⁽¹⁵⁾の関東精神神経学会, 昭和32年6月⁽¹⁴⁾の日本生理学会, および, 昭和33年7月⁽¹²⁾の日本脳波学会において発表した。

稿を終るにあたり, 終始, 御懇篤な御指導と厳正な御校閲を賜わつた恩師, 斎藤十六教授に, 厚く御礼申し上げます。また, 御援助下さつた協研者諸兄, とくに, 小林康郎博士, 中村和之博士, および, 太田重二郎博士に, 謝意を表します。さらに, 本研究にたいし, 薬品, および, 文献を寄贈され

た, Basel の Sandôz 研究所にたいして, 感謝いたします。

参 考 文 献

1. Bartschi-Rochaix, W.: The Electro-Encephalogram (EEG) in Migraine and the Influence of Histamine, Hydergine and Lumbar Puncture on the EEG of Migrainous and Non-Migrainous Patients; Int. Arch. Allergy, 7, 381, 1955. (Dr. Cerletti より寄贈)
2. Bilecki, G.: Hoher Blutdruck Jena, S. 159, (1955),
3. Duesberg, R. u. Schroeder, H.: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände (1944), Hirzel, Leipzig
4. Gibbs, F. A., Gibbs, E. L.: Atlas of Electroencephalography, Volume one (1950), Cambridge
5. Graham, J. R. and Wolff H. G.: The Circulation of the Brain and Spinal Cord. Proceedings of the Association, N. Y., December 27th and 28th (1937), p. 638, Baltimore
6. Hering, H.E.: Der Karotis Reflex auf Herz und Gefäse (1927), Dresden, Leipzig
7. Heymans, C.: Arch. Int. Pharmacodyn., 33, 273, 1927.
8. 井原 博: 日内会誌, 45, 1243, 1957.
9. 稲垣義明: 日内会誌, 45, 1161, 1957.
10. Klein, O.: Med. Klin., 49, 170, 1954.
11. 小林康郎・石川和夫: 精神経誌, 59, 63, 1957.
12. 小林康郎・太田重二郎・石川和夫: 日本脳波学会 (1958. 7)
13. 小林康郎・太田重二郎・石川和夫: 精神経誌, 58, 573, 1956.
14. 小林康郎・中村和之: 日生理誌, 19, 753, 1957.
15. 小林康郎・中村和之・石川和夫: 精神経誌, 59, 323, 1957.
16. 小林康郎・中村和之・太田重二郎・石川和夫: 日本脳波学会 (1958. 7)
17. 小池通靖: 千葉医会誌, 33, 909, 1958.
18. Mark, R. E.: Vegetative Funktionsprüfung des Vegetativennervensystems (1956), Wien

19. 松浦徳久：千葉医会誌, **33**, 1153, 1958.
 20. 太田重二郎：日内会誌, **45**, 13, 1957.
 21. **Passouant, P., Cadilhac, J. & Minvielle, J.**: EEG Clin. Neurophysiol., **7**, 150, 1955.
 22. **Ratschow, M.**: Die peripheren Durchblutungsstörungen (1949), Dresden
 23. **Rothlin, E., Konzett, H.**: Investigations on the hypotensive effect of the Hydrogenated Ergot Alkaloids (1953), London, Reprinted from British Journ. of Pharmacology and Chemotherapy, **8**, 201, 1953. (Dr. Cerletti より寄贈)
 24. 佐瀬富士夫：千葉医会誌, **34**, 677, 1958.
 25. **Schweizer, A.**: Die Irradiation des autonomen Reflexe (1937), Basel
 26. **Stoll, A., Hofmann, A.**: Helv. Chem. Acta, **26**, 944, 1943. (Dr. Cerletti より寄贈)
 27. **Stoll, A., Hofmann, A.**: Helv. Chim. Acta, **26**, 1570, 1943. (Dr. Cerletti より寄贈)
 28. 渡辺 武：千葉医会誌, **33**, 1211, 1958.
 29. **Wezler, K. u. Böger, A.**: Erg. Physiol., **41**, 292, 1939.
 30. **Wolff, H. G.**: Headache and other head pain (1948), N. Y.
-

Fig. 1 Comparison of Carotid Sinus Reflex between DHK and Yohimbine

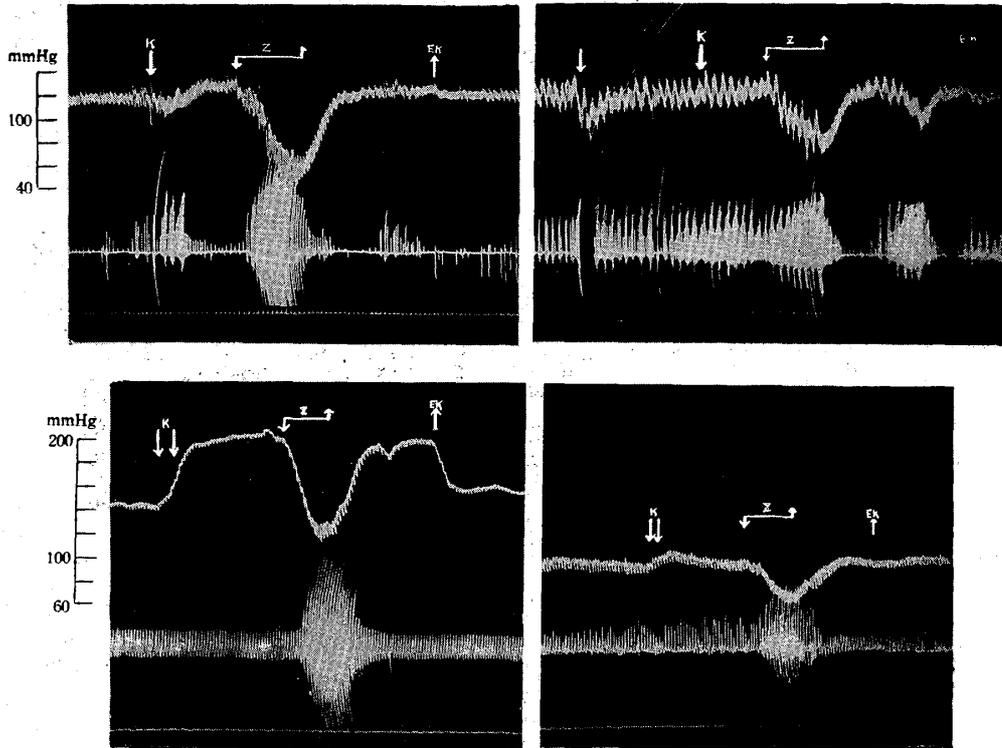


Fig. 2 Comparison of Adrenaline Response between DHK and Yohimbine

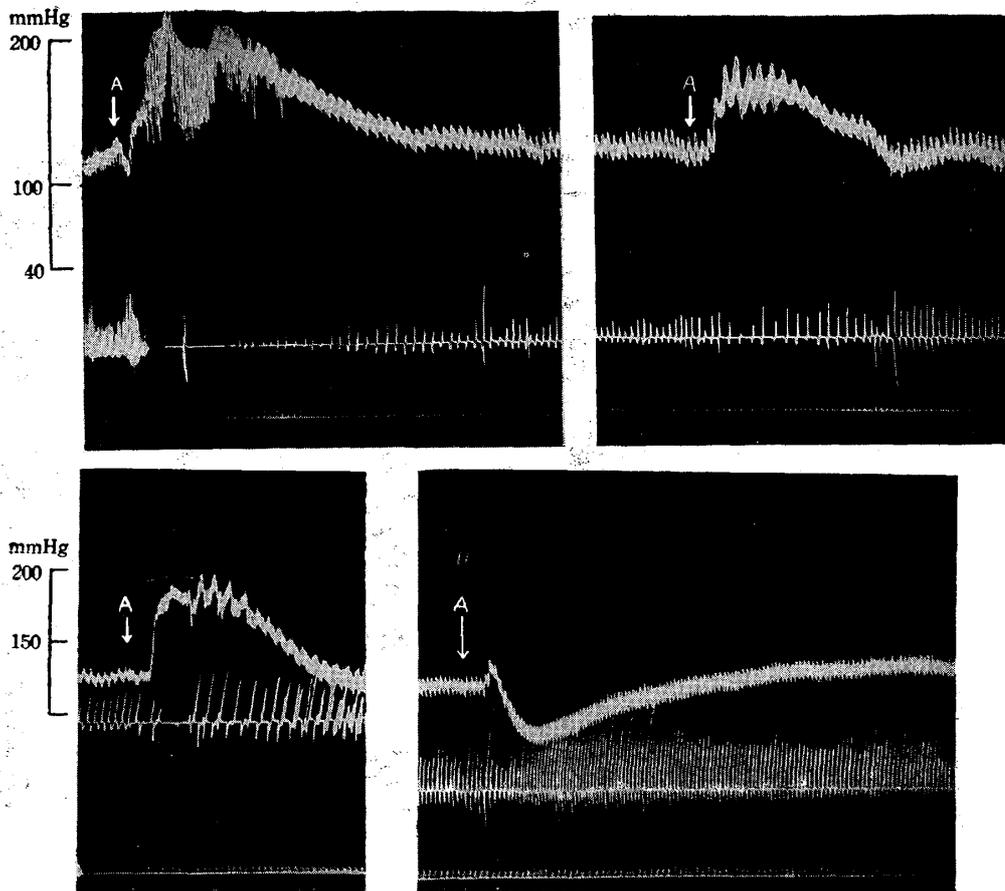
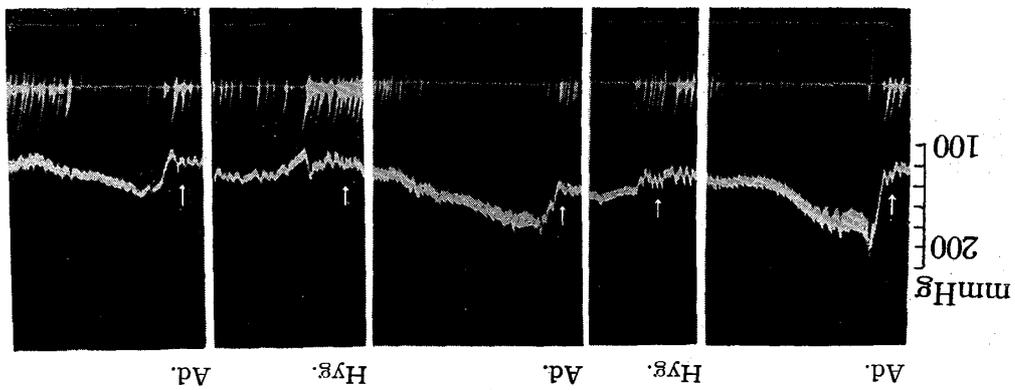


Fig. 3 Adrenaline Response and Carotid Sinus Reflex of Hydergine



Ad. : Adrenaline Hyg. : Hydergine

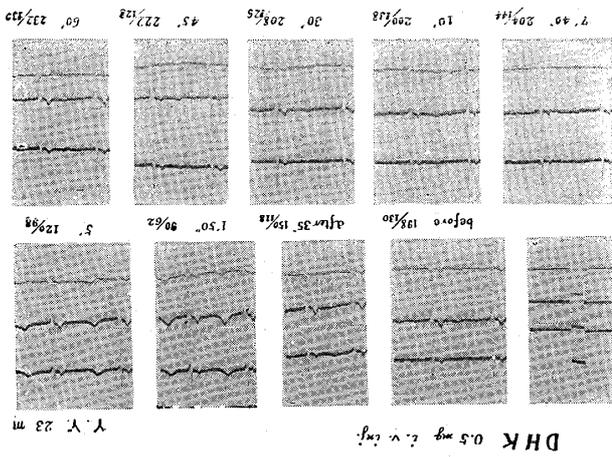


Fig. 9 Malignant Hypertension

Fig. 21

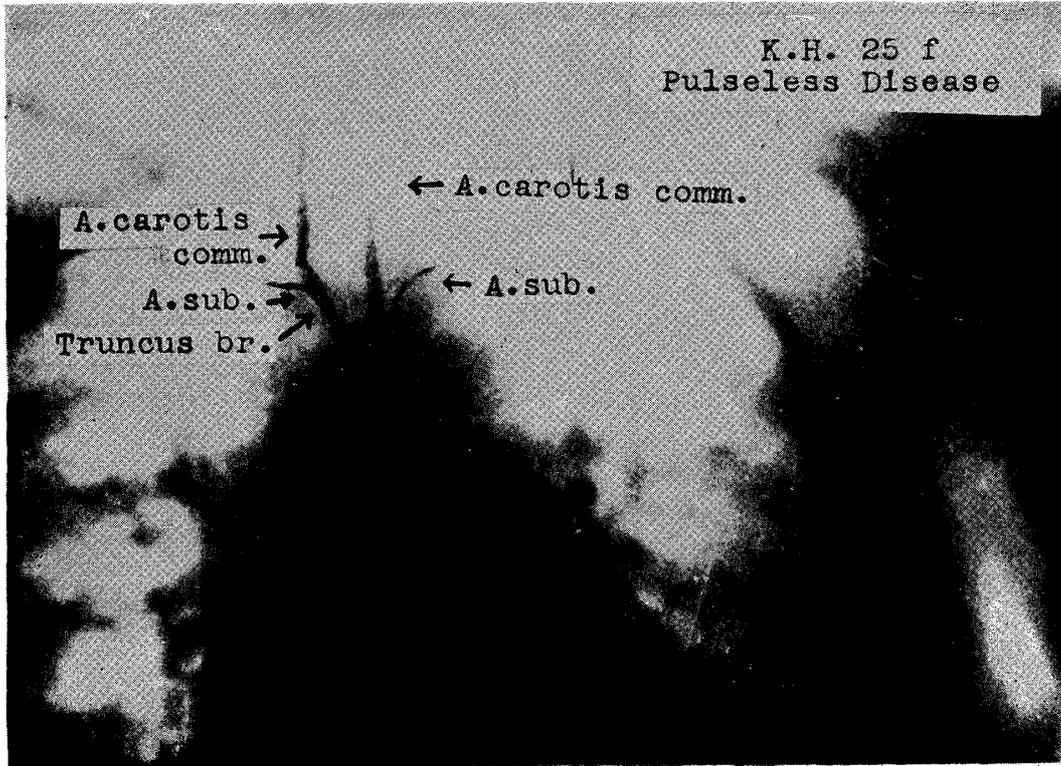


Fig. 27 Effect of LSD-25

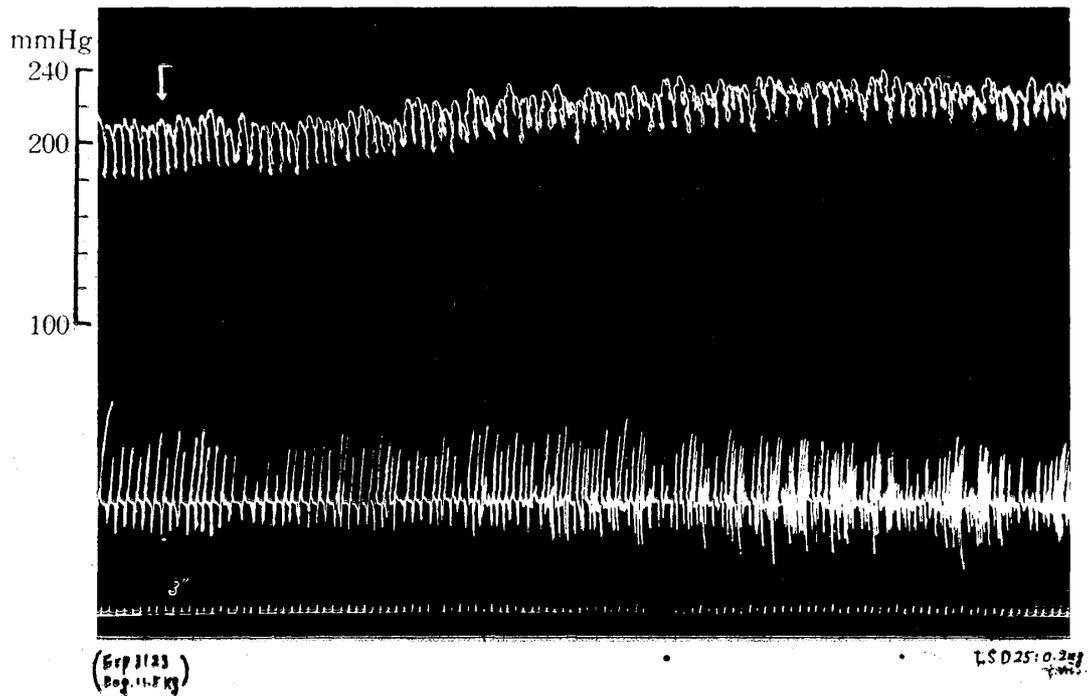


Fig. 28 Changes in Ecg. after LSD-25 Injection

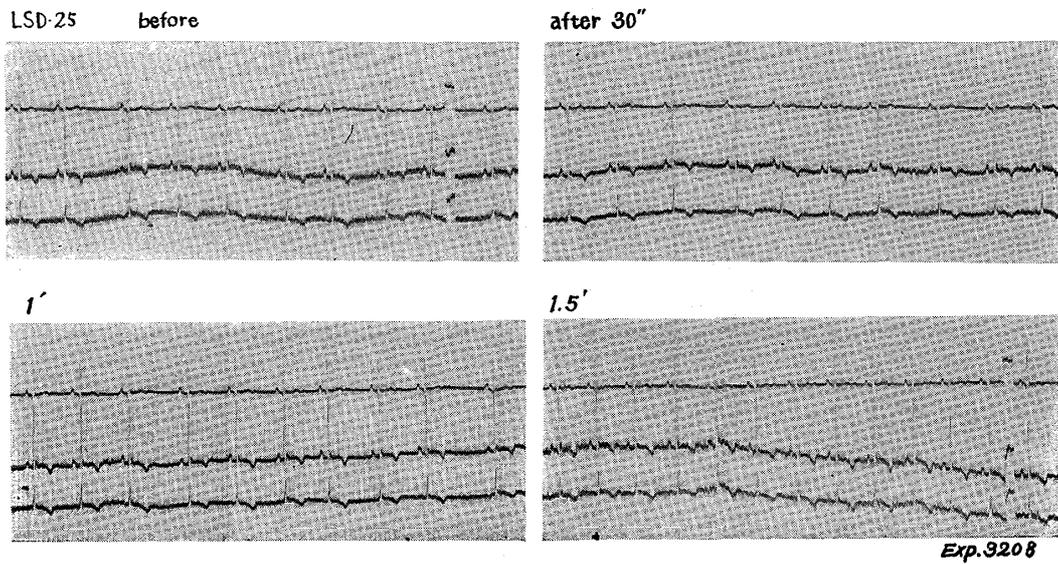


Fig. 29 Changes in Carotid Sinus Reflex after LSD-25 and CPZ Injection

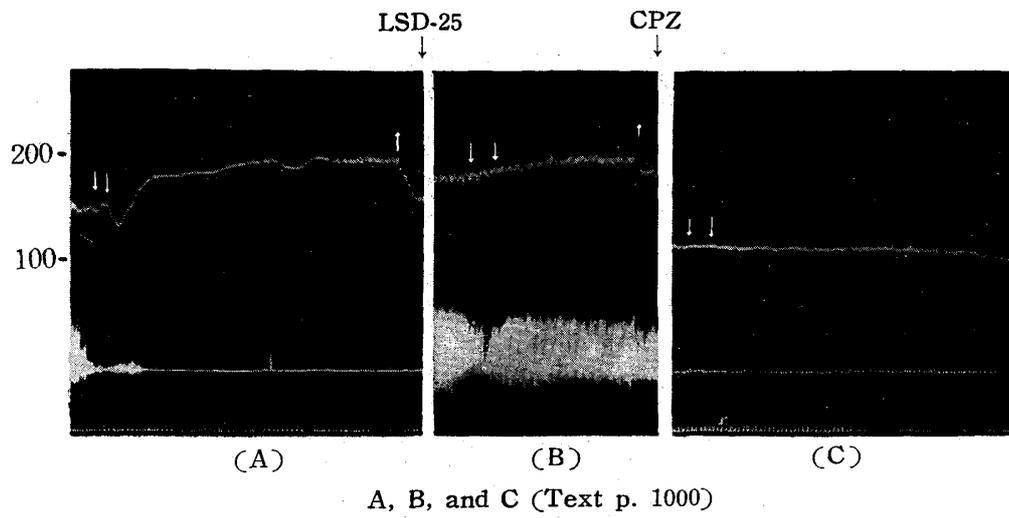
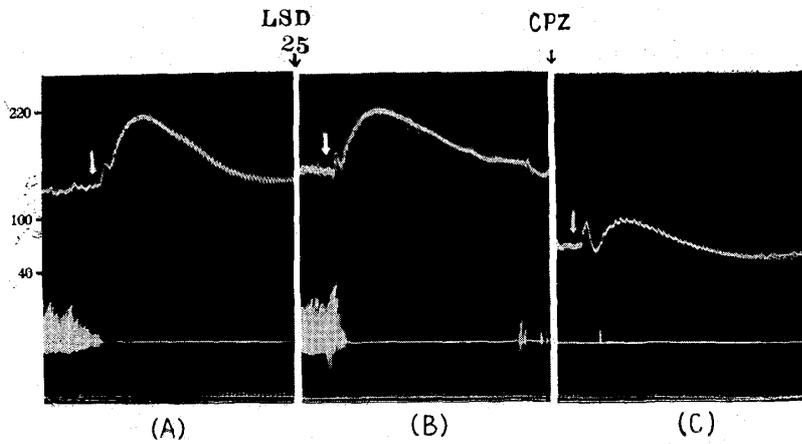
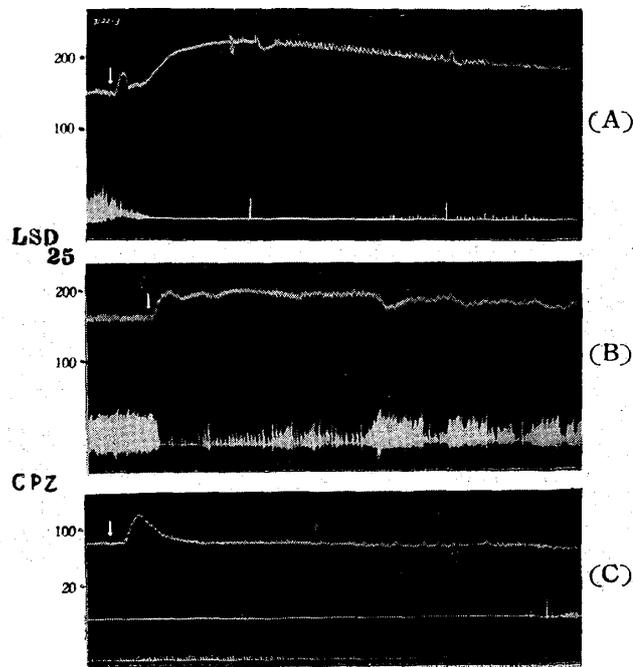


Fig. 30 Changes in Adrenaline Response after LSD-25 and CPZ Injection



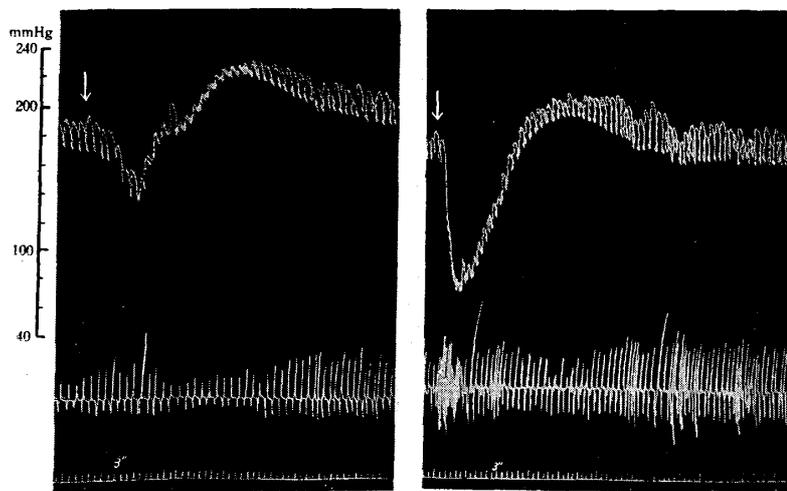
A, B and C (Text p. 1000)

Fig. 31 Suprifin (Hoechst): Changes in B.P. and Respiration after LSD-25 and CPZ Injection



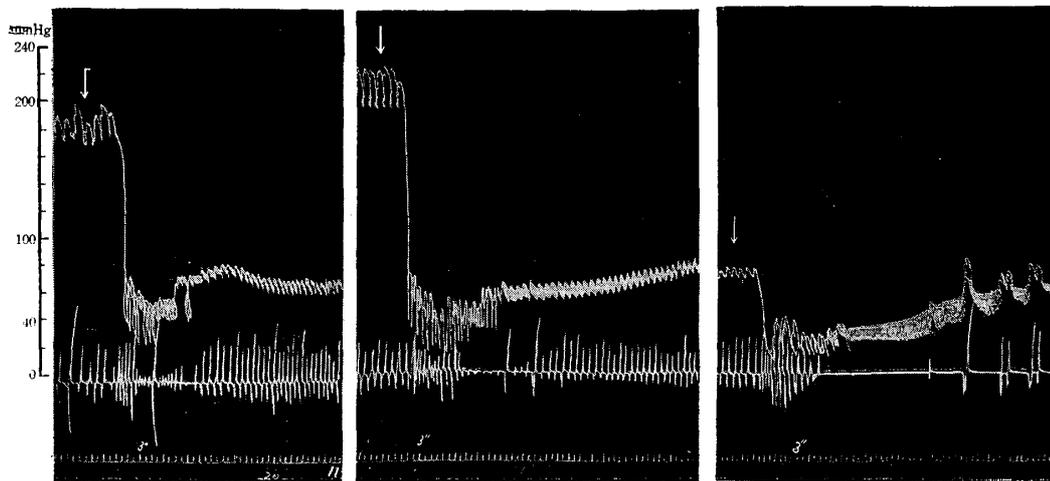
A, B. and C (Text p. 1000)

Fig. 32 Response of Adrenaline after Acetylcholine
After LSD-25



(A) (B)
A and B (Text p. 1000)

Fig. 33 Response of Acetylcholine
After LSD-25 After LSD-25 and CPZ



(A) (B) (C)
A, B and C (Text p. 1000)

Fig. 34 Changes in Ecg. after Ach Injection

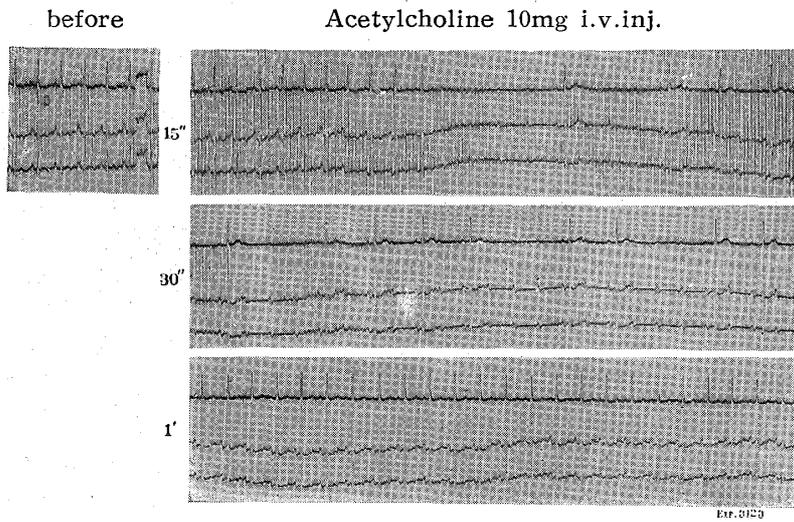


Fig. 35 Changes in Ecg. with Ach, after LSD-25 Injection

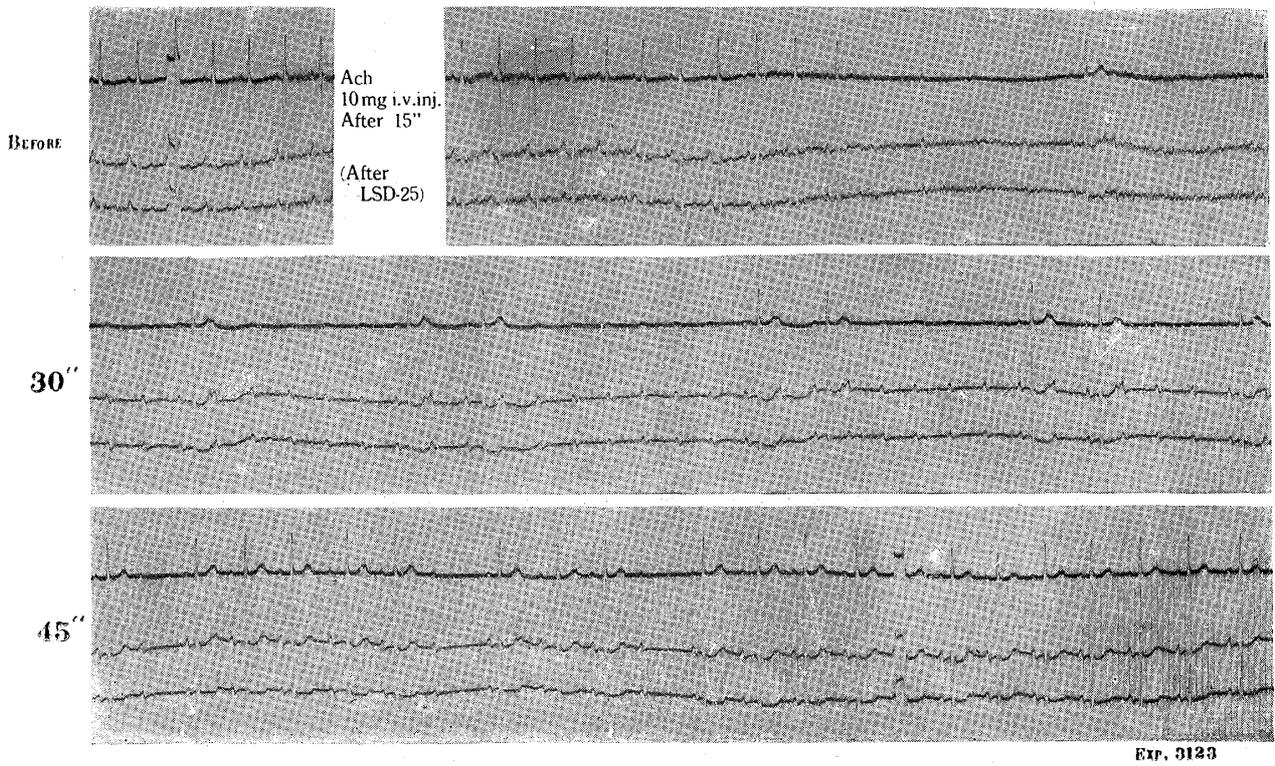


Fig. 36 Changes in Ecg. with Ach, after LSD-25 and CPZ Injection

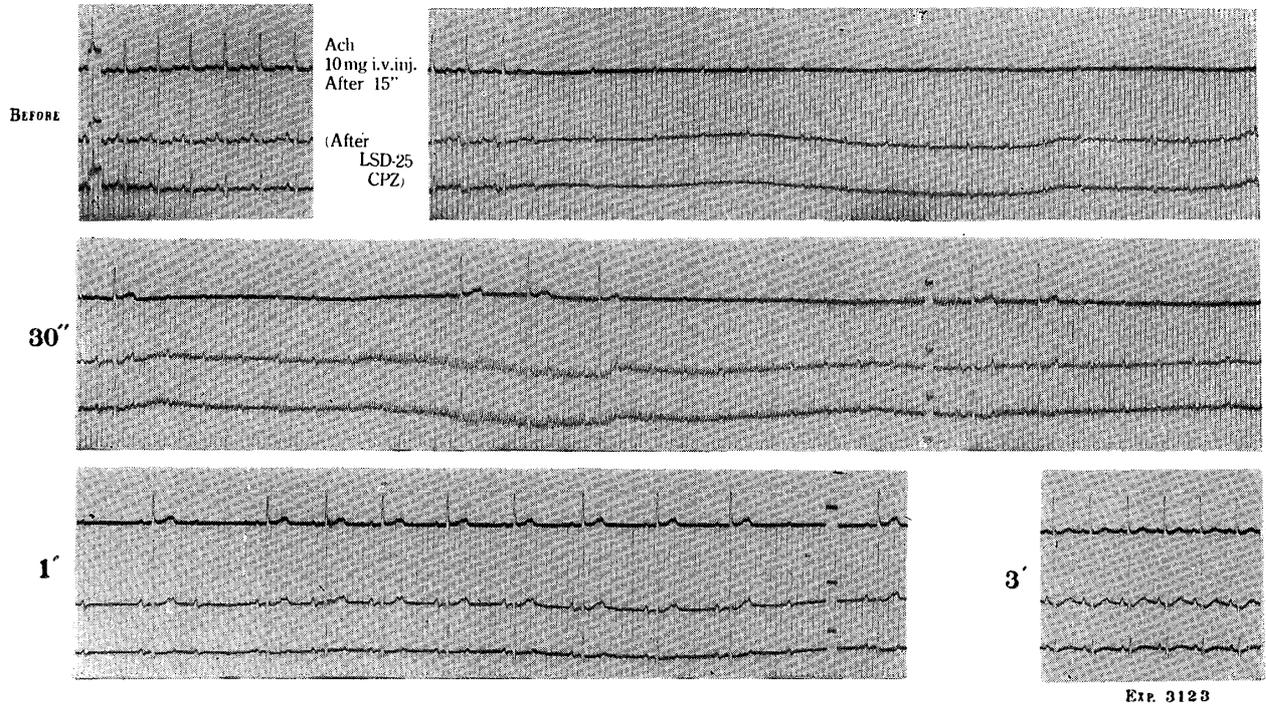


Fig. 38 Changes in B. P. and Respiration with NaCN, after LSD-25 and CPZ Injection

