

精神科領域における大量アトロピン療法 (Atropine Toxicity Therapy) の治療経験

堀 籠 昭 次

HORIGOME-SHOJI

弘前大学医学部精神医学教室 (主任 和田豊治 教授)

(4. V. 1959受附)

1938年に DONNADIEU¹⁾が Vagotonia を伴った緊張病の患者に Atropine を投与したところ、それが寛解に至った例を報告したことがある。これは本剤が精神疾患に対して何らかの治療の効果をもたらすことを示唆したものであるが、これに着目した FORRER²⁾⁻⁶⁾は1949年以来、精神病に対する Atropine の効果を種々追究し、遂に “Atropine Toxicity Therapy”^{*} という新しい身体療法を提唱するに至った。これに続いて MILLER^{7), 9)}, GRISSELL⁸⁾, GOLDNER¹⁰⁾ 及び SCHWARZ¹¹⁾らも本療法を追究し、それぞれの立場から検討した。本療法即ち A. T. T. は Atropine sulphate 1mg. といった程度の従来の使用量ではなく、1日1回約30~200mgの大量を筋肉内注射し、週1~3回の割合で、4~10週間くりかえす療法である。このような大量注射時には、被検者は注射後間もなく意識が次第に濁り、不穏・興奮・錯乱を呈する場合もあるが、概して昏迷及び昏睡状態に陥る。然しそれに対して何ら特殊な処置を講じなくても、注射後3~9時間を経ると、やがて自然に覚醒する。換言すれば一過性の中毒状態をひき起すとも言うべき治療法である。適応としては *tensional state* を示す精神障害一般があげられる。しかも精神病理学的には *ego structure* が比較的 *intact* であるものにより有効で、うつ病には効果が少ないという。それはそれとし

て、本療法は Insulin-shock 療法に比して操作が簡易・単純、且つ安全であると Forrer は結論している。

然しながら、Forrer 自身も最近述べている如く、本療法は現在なお完全に確立された治療法であるとは言えず、従って幾多の改善乃至は研究を要する分野を含むものと我々にも感じられた。そこで我々は一昨年夏以来、本療法を種々の角度より追究・検討してきた。本邦に於いては未だ A. T. T. の報告が見当たらないことでもあるので、われわれの追試経験のあらましを報告し、併せて A. T. T. 知見の補遺をはかりたい。

被検者並びに投与方法

A. T. T. を施行した被検者のうち、これらからふれるのは患者男29・女22の計51例と、正常人2例の所見である。これをまとめてみると第1~6表の通りである。

疾患別にみた第1表中、39例を占める精神分裂病では病型及び罹病期間のみでなく、病像の特徴に重点をおいて、新鮮・中間・荒廢の3群に分類してみた。即ち新鮮例は症状の発現より本療法開始迄の期間が大体数ヵ月以内のもので、精神分裂病に特有な不安感及びそれに密接な関係を有する所謂分裂病性異常体験をもつ例である。荒廢例は数年以上を経過して人格の荒廢の著明なものをさす。中間

* 大量アトロピン療法と訳したが、Parkinsonism に対する従来のアトロピン療法と区別するために、本稿では以後 “A. T. T.” と略記することにする。

第1表：被検例の疾患別分類と A.T.T. の効果成績

病名	+	+	±	計
精神分裂病	3	4	2	9
新鮮	3	4	2	9
中間	3	9	6	18
荒廢	-	1	11	12
躁うつ病	1	2	1	4
精神神経症	2	1	1	4
神経質	-	1	-	1
精神病質	-	-	1	1
計	9	19	23	51

例には、一応急性期を経たが、なお時に不安感及び分裂病性異常体験も残存し、しかも人格の荒廢が著明でないものが属する。

被検者を年齢別にみると、16才より35才迄のものが多く（第2表参照）、最低年齢者は13

第2表：被検例の年齢分布

	男	女	計
15才以下	1	1	2
16～20才	5	6	11
21～25才	6	6	12
26～30才	6	3	9
31～35才	4	5	9
36～40才	2	1	3
41～50才	1	3	4
51才以上	1	-	1
計	29	22	51

才で最高59才である。第3表でも分る通り罹病期間1年以上経過したものが約半数以上を占め、従って本療法施行以前に電撃療法・Insulin-shock療法・Lobotomy及びTranquilizerなどの治療をうけ、しかもそれらの療法が効を奏さなかった例も多数含まれている（第4表参照）。

第3表：被検者の罹病期間とその立場からみた A.T.T. 効果（但し()は分裂病者数）

罹病期間	+	+	±	計
6カ月以内	4 (3)	6 (4)	3 (2)	13(9)
6カ月～1年	3 (2)	2 (1)	3 (3)	8 (6)
1～3年	1 (1)	8 (7)	3 (3)	12(11)
3～5年	-	1 (1)	5 (5)	6 (6)
5年以上	1	2 (1)	7 (6)	10 (7)
計	9 (6)	19(14)	23(19)	51(39)

第4表：使用前並びに併用療法別にみた A.T.T. 効果

療法	+	+	±	計	
電撃療法	使用前	7 (5)	19(16)	18(16)	44(37)
	併用	1 (1)	2 (1)	3 (2)	6 (4)
Insulin-shock療法	使用前	-	7 (6)	12(12)	19(18)
	併用	1 (1)	2 (2)	-	3 (3)
Chlorpromazine	使用前	6 (5)	10 (6)	12(10)	28(21)
	併用	3 (2)	3 (3)	3 (3)	9 (8)
Reserpine	使用前	-	7 (3)	7 (7)	14(10)
	併用	-	1 (1)	3 (3)	4 (4)
全併用者	例数	5 (4)	8 (7)	9 (8)	22(19)
非併用者	例数	4 (2)	11 (7)	14(11)	29(20)
Lobotomy	使用前	-	2 (2)	6 (5)	8 (7)

本療法の施行に先きだち、まず肺・心・肝・腎及び血液などの異常所見の存在を確かめ、胸部レ線写真・心電図・血液像・肝機能検査及び尿検査なども行い、万全を期した。また中耳炎及び鼻炎などの慢性疾患は本療法に悪化する傾向があるという報告があるので、そのため特に耳鼻科に頼診し、異常のないものにだけ施行した。

施行当日は、軽い朝食の摂取後約1時間目に Atropine sulphate を筋注、初期量は当初10mgより始めたが、后述する如く何ら重篤な副作用がみられなかったことから、以后は30～40mgとした。女子・老年者及び年少

者は稍低量より始めたことは言うまでもない。そしてその時もたらされる意識濁濁などの症状及び経過などを観察して、大体10~20mg づつ漸増または漸減し、隔日おきに週3回、大体3~7週間施行した。

Atropine sulphate の濃度については、実験当初においては1cc 0.5mg 含有のものを使用したが、1cc 5~50mg 含有のものでも大差がないので、以後は后者を使用した。

その他の処置としては、瞳孔散大に対して1% Eserine 眼軟膏を、Atropine 注射時に、それ以後より注射後3時間までは約30分おきに、最後には覚醒状態への移行時に、それぞれ塗布した。口唇の乾燥に対しては適時に硼砂グリセリンを塗布した。また覚醒状態に入っても頭重感・倦怠感などを訴えるものにはソフト・クリームなどを投与した。覚醒せしめる際の処置としては、1) 高張 Glucose・Vitamin 剤・Methionin, 2) Pereston-N などの解毒剤, 3) Acetylcholin, 4) Vagostigmin などを併用した。

治療時に於ける一般的経過

本邦文献上 Atropine を比較的少量使用したものに脳外傷及び Parathione 中毒の治験²⁰⁾ 報告がある。例えば高山らは脳外傷²¹⁾ に対して1日5mgの分割注射法、また平木らは Parathione 中毒に1日25mg 程度を使用しても差支えなかったという。然しながら本剤は衆知の如く各種の副作用を有し、しかも本 A. T. は従来の使用量をはるかに上廻る量を一時に大量注射するので、我々は予め使用量を種々検討した上で治療を続行した。もちろん治療によって種々難多な臨床症状が発来する。それを列記する前にまづ症例をあげて具体的に記載してみよう。

症例は女、15才、精神々経症(強迫神経症)で、身長159cm・体重43kgである。

第1日。Atropine sulphate 10mg 注射15分后頃より瞳孔散大、皮膚粘膜の乾燥、脈搏数増加、及び一時的な悪心・嘔吐を数回訴え、

20~40mm Hg 程度の血圧亢進及び腱反射の亢進が認められた。それと共に「考えがまとまらないし、浮かばない」・「舌がもつれるようだ」と多少不安そうに訴えていたが、間もなく茫然として軽い傾眠状態に入る。時に不穏状態となることもある。かような状態は注射後4~5時間継続したが、次第に覚醒状態に移行して頭重感・倦怠感を残すのみ。昼食時は箸を二・三度つけたが、食欲はなく、夕食は再三のすゝめで全量を摂取。また睡眠障害は認められない。尚注射後1時間、2時間、3時間目の血液像では、中等度の白血球増加と Eosinophilia が認められた。

第2日。軽い視力障害及び全身の倦怠感を訴えるのみで、著変はない。Atropine sulphate の注射は行わない。

第3日。Atropine sulphate 15mg。(第2回注射)。第1回注射時にみられた身体症状の他に、注射後約30分より顔面及び頸部の紅潮が著明となり、更に 37.5°C 程度の体温上昇が認められた。意識障害の程度は前回と殆んど大差がなかったが、少々早目に覚醒状態に移行。

第5日。Atropine sulphate 20mg。(第3回注射)。意識濁濁の程度は前回よりも強度となり、血圧・体温測定に対して拒絶の態度をとる事も多くなった。時々眼を見開き、意味のない単調な言葉を連続的に叫び、ベットの上で反転し、多動的となる。然し間もなく平穏となり、傾眠状態となる。また腱反射亢進が著明で、Babinski, Chaddock 反射なども一時的に出現し、四肢の数回繰返す攣縮運動もみられた。体温上昇や上半身の紅潮も認められた。意識回復は約5時間后にみられた。

第8日。Atropine sulphate 25mg。(第4回注射)。注射後約30分より傾眠的となり、やがて嗜眠状態に入る。四肢の特異的な不随意運動や攣縮が相変らずみられるようになり、Babinski や Chaddock 等の反射も陽性である。意識回復は約6時間后。

第10日。Atropine sulphate 30mg。(第5

回注射). 注射時出現した身体症状及び意識障害の程度は前回とほぼ同様.

第12日. Atropine sulphate 35mg. (第6回注射). 時々一過性に昏睡に入るといった深い嗜眠状態を示すようになったが, 覚醒時間は以前と比べて大差がない.

第15日. Atropine sulphate 40mg. (第7回)

第17日. Atropine sulphate 45mg. (第8回注射). 両回とも第6回注射時と大差なし.

以上, 所見のあらましを述べたが, 被検者には勿論個人差及び症状の軽重はみられるとは言え, Atropine sulphate 20~40mg. 以内の葉量でも大抵の場合は上記のような意識濁濁を来す.

その他, Atropine sulphate 筋注時に生ずる身体症状をのべると凡そ次の通りである.

神経系: 瞳孔散大は例外なく認められるが, これは Eserine 眼軟膏により軽快する. Atropine sulphate 筋注后には反射機能は一般に亢進し, Babinski, Chaddock などの病的反射も被検例中半数以上に出現した. また特異的な四肢の攣縮・不随意運動が6例にみられたが, 痙攣発作まで発展したものは認められなかった. 尚 Lobotomy 施行例と非施行例との間には特に著明な差異はなかった.

心臓血管系: 大抵の例において, 心悸亢進及び速脈がもたらされる. 意識濁濁の程度が進むにつれて心悸亢進の訴えはなくなるが, 脈膊数は治療中1分間120~160にまでも上昇する. 最高血圧に若干の上昇を示す例もあるが, 一般に大きな変動はみられない. 然し最低血圧は多少上昇する傾向が認められる. 赤血球沈降速度は一般に中等度促進を示し, また血液像では白血球増多 Eosine 細胞の減少がみられる. 尚, 血糖値には測定誤差以上の著明な変動は認められなかった.

皮膚: 殆んど例外なく著明に乾燥し, 熱感を帯びる. また顔面・頸部及びその他の上半身部の紅潮が認められたものもあり, 時には紅斑性の発疹をみる.

消化器系: 一般に口腔内乾燥が著明で, 口渴感・悪心及び嘔吐を訴えるものもある. これらの苦訴の多くは僅少の水を与えることにより軽快する. 然しこの症状は治療日数がますますつれて余り訴えられなくなる事が多々あった. 食慾は概して減少し, 昼食をとろうとしないものが多い. 然し夕食はすゝめると摂取することが多く, 従ってそのようにするのが妥当であろう. 肝機能障害はFORRER³⁾らの報告と同様, われわれの場合でも特に認められなかった. 便通には殆んど異常がみられないものが多かったが, 時に一日数回の下痢を生じたものもあった.

その他: 膀胱の刺戟症状と思われる尿意頻数・排尿困難を訴えるものもあったが, 蛋白及び赤血球などの異常尿所見は認められなかった. FORRER³⁾らは一時糖尿をみた例もあると報告しているが, われわれの経験例ではそのようなものは発見出来なかった. また37~38° 代の体温上昇をみるものもあったが, それ以上に上昇する例は認められない. 尚 FORRER³⁾は体重減少を重要な所見として述べているし, われわれの例でも一般に体重は減少する傾向が多かったが, 逆に体重の増加を来した例もみうけられた. 最後に, われわれの例では本療法による死亡例がなかったが, FORRER^{3), 6)}は53才の白人婦人が体温上昇・呼吸麻痺による死亡例を報告, たゞし剖検の結果は本療法によるものというより, むしろ伝染性の疾患により死亡した事が判明したとのべている. 従って一般に従来記載された極量よりも更に大量の20~200mgを投与しても, 殆んど生命には危険がなかったことは, 本A. T. T. は案外に安全な治療法であることを示唆していると言い得よう.

A. T. T. の筋注時に意識濁濁を来すことは前述した通りである. その意識障害の内容を検討するため, 特に積極的に協力した健康成人2例に対して施行する機会を得たので, その1例についてやゝ詳しく記してみよう. 被検者は男子看護人で, われわれの実験当初よ

り被検者の看護にあたり、その状況に比較的くわしい経験を所有していたものである。

正常人被検例

被検者：須○忠○，33才，75kg.

家族歴・既往歴に特記すべき事項なし。

性格並びに体型：社交性・ユーモアに富む肥満型。

午前8.00：Atropine sulphate 30mg 筋注。

〃 8.17：「口の中が乾いてきた」・「心臓の動悸が速くなり始めてきた」などという。

〃 8.24：「目がちらちらする」「辺りのものがまるで波打つように、絶えず揺れ動いて見える」といって悪心数回訴えるが、嘔吐はない。顔面稍紅潮し、注射直後にみられた緊張感はみられず、身体をベットの中に投げ切っているという感じである。

〃 8.32：「身体がだるい。口が乾いているためか……」と言って口唇をなめ、「うまく喋れない、頭の中に考えが浮かぶが、速かに言えない」という。時・場所に対する見当識に異常を認めず、また人物誤認もない。

〃 8.40：「考えが浮んでもすぐ消え、また別の考えが浮んでは消え、前の考えが想い出せない」。15円×3？(正答)。15円×6？(正答)。15円×12？(問を聞き返すが、問もなく正答)。欠伸を繰り返す、口渇を訴え、すぐ傾眠的となる。

〃 8.45：「……この気分は何と言ったらよいか。よくもないが、憂うつでもない」という。不安な様子もなく、体温計を腋窩に入れた事を忘れがちとなる。絶えずうとうとしている。

〃 8.52：ベットでしきりに寝返りをうつ。

〃 9.00：問診に対して何か2～3返答するが、はっきり聞きとれない。次第に嗜眠状態に入る。血圧測定に対してうるさがるように拒絶的となる。

〃 9.15：大きな声で名を呼ぶと、声の方

向を見上げるような反応だけを示す。

〃 9.30：相変らずの嗜眠状態。

〃 9.44：一時軽い昏睡に入るも、やがて嗜眠状態にもどる。

〃 10.30：強い刺激に対して僅かの反応を示すだけである。

〃 11.00：次第に覚醒状態に移行。

〃 11.20：眼をパチリと開き、2～3欠伸する。しかし間もなく寝返りをうち、再び入眠。

〃 11.43：一人でベットより起き上り、2～3度辺りを見廻しながら、ベットより下りてふらふらしながら歩き始める。「何処へ行く」と再三問われて「便所に」と舌廻りの悪い声で言うが、出口を間違えたりする。介添えで便所に行くが、排尿しない。ベットに寝つかせるが、再び起きて尿意を訴える。見当識悪く、朦朧状態続く。

午後0.23：欠伸。無為茫然としている。食事をすゝめるが、「食べたくない」と断わり、背中を丸めるようにしてフトンをかぶる。

〃 1.37：欠伸2～3回。

〃 1.41：眼を開き、ぼんやりと窓の外を眺めている。ソフト・クリームをすゝめると「うまい」と言いながら食べ終る。「気分が少しすっきりした。何んだか朝に目を覚ました時のようだ。気分は……二日酔いでもしているみたいだ。頭がぼんやりして、身体もだるい」とはっきり言う。

〃 2.30：軽度の頭重感・倦怠感を残すのみで、殆んど覚醒状態となる。

その後、自己の体験について内省せしめたが、そのあらまは大体次のようである。皮膚粘膜が乾燥し、身体全体が熱感を帯びてきたところ、間もなく悪心・心悸亢進・口渇感が出現し、多少不安な気分になった。視覚は焦点が合わず、間もなく辺りの風物が波打つように見えてきたのは追想出来るが、その後の経過については自覚しておらず、完全健忘がみられる。ソフト・クリームを食べたのはかすかに記憶しているという。外の明りがま

ぶしく、時々部屋の電球を青白い見知らぬ男と錯覚する場合があった。然しそれについて特別に不安・恐怖といった感情はおきなかったとも述べた。

以上の所見でもわかる通り、Atropine sulphate 20~40mg 程度の筋注により、注射后大体30分~1時間で殆んど例に於て意識濁濁が出現する。然しながら荒癡せる分裂病2例では180mg 又は200mg の投与で、なお臨床的に意識障害を殆んど示さない例もあった。意識濁濁の外に、術中妄想・錯覚・幻覚及びこれに基づくと思われる異常行動がみられた場合もあった。これらの症状の中で比較的多くみられるのは、視覚に関する錯覚及び幻覚であり、その内容は人物及びそれに類似したものが多し。しかも同一人にたとえ同一量を投与しても、それによってもたらされる症状が毎回同一であるとは限らない。概して治療回数を重ね、投与量を漸増するに従って謔妄乃至アメンチア様状態より単純な意識濁

濁へと移行するかの如くみられた。なお荒癡例では一般に反応は多彩ではなかった。

以上述べた A.T.T. 時に出現する身体並びに精神症状及び処置を図式化すると、第1図の如くなる。図中、実線で表わした体温の変化は著明な上昇を呈するものと、呈しないものとの各々の平均値を示したものであり、また血圧・脈搏の変動も全例数の平均値を示す。

終りに A.T.T. 時の覚醒を速かに恢復するため、われわれは種々の薬物を使用したか、特別著明に覚醒時間を縮小せしめ得たものはみられなかった。

治療成績

1) 精神分裂病群 (3, 4, 5表参照)

まず先に症例をあげてみよう。

症例A: 男, 16才, 緊張型 (新鮮)。

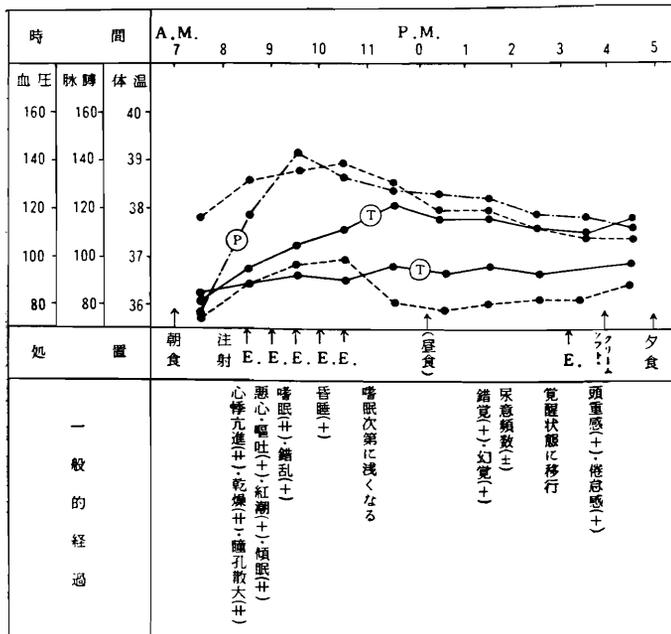
体型: 細長型。負因: 長姉が精神分裂病。

既往歴には特記すべき事項はない。約5ヶ月前、中学校卒業後に商店に勤務したが、間もなく被害並びに関係妄想や幻聴が出現し、多弁・不穏・多動の傾向となった。入院后直ちに電撃療法 (12回) 及び Chlorpromazine

(全量 5,200mg) の併用療法で殆んど改善されず、本療法施行直前には拒食及び支離滅裂を伴った緊張病性興奮が著明であった。

第1回目の Atropine sulphate 30mg 筋注后約30分頃より意味のとれないような事を断片的に言うのみで、傾眠的となったが、2時間位経過すると意識濁濁の度が浅くなり、多動的となった。被検者は他人の制止をも聞かず、ベッドより下り、ふらふらする足どりで徘徊し、理由なく他人の病室に出入する。午後3時頃に覚醒したが、昼食は

第1図: A.T.T. 治療中の処置及び経過 (E は Eserine 眼軟膏)



(註) ●---● 血圧 ●---● (T) 体温 ●---● (P) 脈搏

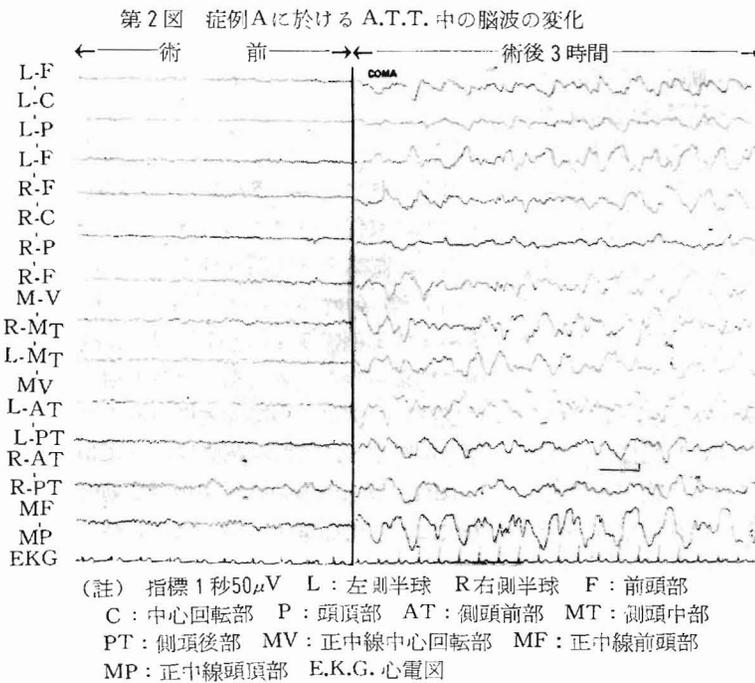
勿論、夕食も拒絶、依然として多動的で不眠。

術後第3日目に第2回目注射 Atropine sulphate 40mg, 第5日目に第3回目注射50mgを施行したが、第3回目の注射後の覚醒時より不穏・不眠の傾向は少くなり、茫然とした顔貌を呈しながらも、食事をとるようになる。

第4回目注射時 60mg 迄増量したところ、始めて浅い昏睡に入り、それが脳波上においても認められた(第2図参照)。以后同量をも

・不穏及び濫買の傾向が出、家人が制止すると興奮し、暴力的となる。そのうちに関係・誇大・憑依妄想及び幻視がみられるようになり、入院後電撃療法(11回)及び Chlorpromazine (全量4,800mg)の併用で稍不穏の傾向が少なくなったが、依然として上記症状が残存していた。

これに対して Atropine sulphate を第1回 25mg, 第2回30mg, 第3回以後 40mgとして、全部で7回施行した。第1回目の注射后



被検者は次第に傾眠的となり、約1時間目頃より恰かも虚空に何物かが存在し、それをつかむような行為を繰返し、呼びかけると困惑した顔で振り向くが、再び前の動作を繰返すといったアメンチア様乃至譫妄状態が覚醒迄持続した。かような状態は注射回数を重ね、投与量を増加するにつれて少なくなり、それと共に嗜眠状態がより持続するようになった。また治療中に幻視が有形考慮に移行した。即ち被検者は本療

って治療を継続したが、次第に問診に対して疎通性のある態度をとり、幻聴及び作為体験などの内容を自ら言い出すようになり、症状を客観視するような態度に変わっていった。そして A. T. T. 10回迄施行したが、第8回目頃より殆んど寛解状態となった。退院後約7ヶ月になるが、現在なお経過良好である。

症例B:男, 28才, 接枝型(中間)。

体型: 斗士型, 小学校就学時より成績は余りよくなく、軽度の精神薄弱があったとみられる。

約3年半前より人格変化が認められ、多弁

法前では、本人の意志・思考とは関係なく「自家の周辺で働いている家人達が、自家の方の地平線に見える」と訴え、それについて非合理性を疑うことがなかった。ところが本療法実施后4~5回目より、「自分の家では今頃人手が足りなくて忙しいだろうと思っていると、目前の方に家人が忙しく働いている光景がぼんやり見えては消失する」と変り被検者もその症状に対して以前の如く確信がなくなり、「現在の自分は本当の自分ではない」と多少不安感を伴うようになった。また日常生活でも以前の如き軽卒な点はなくなり

興奮もみられなくなった。以後治療を中止し経過観察を行ったが、症状が再燃することもなく、次第に寛解状態に達し、そのまま退院した。

症例C：女，24才，破瓜型（荒廢）。

体型：細長型。凡そ6年以來，自閉・無為の傾向が次第に著明となり，独語及び空笑もみられた。発病初期には多少拒絶的となり，衝動的行為も認められ，約4年前より入院治療を受けたが，奏効せず，無為荒廢の著しい例である。

これに対して最初 Atropine sulphate 40mg 次に60mgと，10~20mgづゝ漸増して180mg迄増量した。然し瞳孔散大・脉搏数増加及び皮膚粘膜乾燥などの症状のみみられるが，意識濁濁は殆んど認められなかった。即ち被検者は注射后静かに就床し，少々緊張した顔貌を呈する他，傾眠的となる事もなく，注射前と殆んど大差がない。また脳波においても著変なく，時にδ波が出現するのみであった（第3図参照）。

本症例では A. T. T. 20回施行し，精神症状には殆んど改善がみられず，以後治療を中止したところ，中止后2日目より突然衝動的に精神運動の興奮が認められ，裸になって廊下を走り廻るなど，興奮が数日続いた。然し

その後は興奮も少なくなり，再び以前の無為状態に逆行した。

以上，2~3の症例について述べたが，精神分裂病に対する臨床効果を概括すれば第5表の通りとなる。即ち39例中，著明な改善が

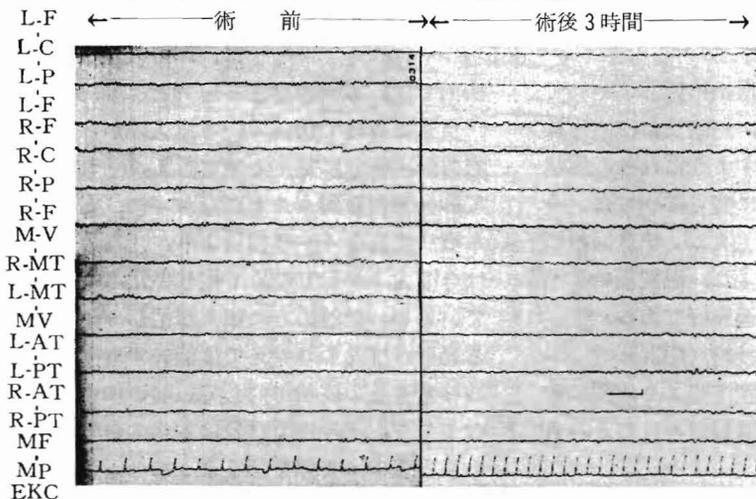
第5表 精神分裂病の病型よりみた A.T.T. 効果

	+	+	±	計
緊張型	1	4	5	10
破瓜型	1	8	12	21
妄想型	4	2	2	8
計	6	14	19	39

もたらされたもの男5・女1の計6例であり，中等度の改善をみたもの男5・女1の計14例である。これを罹病期間別にみると，6ヶ月以内7例，6ヶ月~1年3例，1~3年8例，3~5年1例，5年以上1例で，比較的急性例に効果がみられる。然しながら種々の療法に抵抗した例においても効果がみられる事は注意を要する。即ち電撃療法及び Chlorpromazine 療法の単独乃至併用の無効例でも本療法により効を奏する場合が多かったが，Insulin-shock 療法及び Lobotomy の無効

例では余り期待出来ないようである。荒廢例では，上述症例の如く一過性の変化がみられる場合もあるが，概して効果が少なかった。また電撃療法・Insulin-shock 療法及び Chlorpromazine のそれぞれと本療法との併用は，本療法単独の場合よりも多少効を奏するようになりみられた。一般に改善された例よりみると，幻覚・妄想

第3図 症例Cにおける A.T.T.中の脳波の変化



は A. T. T. により次第に消失し始め、それに伴う不安とか、異常行動が減弱する。或いはこれらの分裂病体験が完全に消失しなくとも、これらの症状を客観視する態度をとるような傾向がみられる。

2) 躁うつ病群 (第 1・6 表参照)

症例：男，54才，躁うつ病 (躁状態)。

体型：斗士型。22才のとき躁病様状態となり，数ヶ月で自然寛解。以来現在まで数回抑うつ並びに躁状態を繰返したという。今回は入院約1カ月前より抑うつのとなり，入院后電撃療法施行したが，次第に躁状態に移行。そこで Chlorpromazine 1日200~400mg を約3カ月持続投与したが，改善されず，病的爽快・易怒的で，多弁・放歌・不穏・不眠及び誇大妄想などをもつ例である。

これに対して Atropine sulphate を初期量40mg，以后50mg筋注，計20回施行した。被検者は注射后30分位経過すると，傾眠よりやがて嗜眠状態となり，時に昏睡に入ることもあった。約2~3時間后，次第に覚醒状態に移行するのが常であったが，術后においても多弁・高唱・放尿などの興奮が著しかった。そこで Chlorpromazine (100mg) 筋注も併用した。このような状態は数日持続したが，第7~8回目の A. T. T. 時より興奮も少なくなり，第13~14回目頃よりは極めて穏かとなって病識も出現し，また抑うつの事もなかった。

もちろん，躁うつ病群では自然寛解もあり得る事であり，われわれの例数も少ないので本療法が躁うつ病に対して奏効するとはにわかに断定し難い。然しながら，上記例は種々の療法で改善され得なかった例であることは一考に値しよう。また他の2例の躁病では本療法10回施行して中等度の改善をみ，その後電撃療法を4~7施行して寛解状態をみたものである。

うつ病状態に対して本療法の単独施行よりも，他の療法との併用が望ましいように思われた。即ち離人症・注察妄想・抑うつ気分及

び精神運動抑制をもつ1例，虚無・罪業妄想・不安・抑うつ気分をもつ退行期うつ病例では，何れも本療法のみで余り効果がみられず，電撃療法或いは Chlorpromazine との併用により改善がみとめられた。

3) 精神々経症群 (表 1・6 参照)

症例：男，23才，強迫神経症。

体型：細長型。元来著しく内向的な性格をもち，就学してより友人も少なく，目上の人に接すると赤面及び動悸を感ずるようになった。また不潔なものに病的に嫌悪をもつようになった。高校時代に男女共学になり，自分の顔貌などに劣等感を抱き，大学の入試に失敗してからは特にひどくなり，他人を正視出来なくなり，注察・関係妄想気分をも有するようになった。約3カ月前に入院し，電撃療法・Insulin-shock 療法及び Chlorpromazine などの投与と共に，再三精神療法を施行したが，殆んど改善されなかった例である。

これに対して Atropine sulphate 20mg，以后10~20mgづつ漸増し，最高量60mgにおいて A. T. T. を持続施行した。第1回注射后20~30分で嗜眠状態に入り，それが約40~50分持続したが，その後に譫妄状態に移行して徘徊・独語がみられた。覚醒后，被検者は「術中に何か変な事をしたのではないか」と気にかけていたが，完全に回想する事が出来なかった。第3日の第2回注射后2~3時間頃より意識溷濁が軽度になると，「自分では気狂いでないと思うのに，みんなで精神病患者扱いにしている」などと被害妄想気分及びそれに基く異常行動がみられるようになった。これらの症状は Chlorpromazine 50mg 又は Isomytal-soda 0.5md の筋注により一時的に鎮静される事が多かった。しかも翌日になっても，注射后惹起された妄想気分及び異常行動を記憶しており，極めて病識は不確実であった。この期間を利用して努めて精神療法を附加したことは言うまでもない。

本例では A. T. T. 15回施行したが，5~6回頃より先ず妄想気分が消失し始め，それに

伴って他の症状も改善され始めた。11~12回よりは表情も明るくなり、積極的となり、他人をも正視出来るようになった。一応の寛解状態で退院して約8カ月になるが、引続き経過良好である。

一般に精神々経症に対する本療法の臨床的効果はまちまちであるが、不安・恐怖感・緊張状態・妄想気分及び離人症候などを主症状にもつものに効果があるようにみうけられた。これらの症状は本療法施行当初に時に一時増悪する場合もあるが、なお治療を続行し殊に覚醒状態に移行する時期などを利用して種々の精神療法を加味する場合に、特に有効なようであった。

4) その他

不安及び不眠を訴える神経質1例、浪費・アルコール嗜癖・喘息発作をもち、しかも詐病の傾向の強い精神病質1例に対して、本療法を施行したが、それぞれ中等度改善及び無効という結果がみられた(1表参照)。

以上、各疾患別にみた A. T. T. による臨床効果をのべたが、これを症状別にまとめてみると凡そ第6表の通りとなる。即ち不安感・

第6表：症状別にみた臨床効果

症 状	例数	有効	症 状	例数	有効
病 識	45	8	作為体験	14	7
妄 想	26	16	離 人 症	13	8
自 発 性	22	9	拒 絶 症	10	3
精 神 運 動 興 奮	20	16	病的爽快感	9	7
幻 覚	18	14	抑うつ感	5	3
不 安 感	17	12	常 同 症	4	1
支 離 滅 裂	15	7	強 迫 現 象	3	2

病的爽快感・精神運動興奮・幻覚・妄想及び離人症などに効果がみられ、とりわけ不安・病的爽快感・精神運動興奮及び幻覚に効を奏している。

A. T. T. による効果の発現は比較的はや

く、大体3~7回目の筋注后より効果がみられ、それが A. T. T. を継続施行することによって一層よく改善されたと言い得る。もちろん効果の持続性については治療中止後の観察期間がまちまちなのでにわかに決定し難く、従って今後の長期観察を要するものと思われるが、然しながら改善例では治療中止后現在まで6カ月乃至1年も経過しているのに症状の再燃を来したものはみられない。尚現在まで本療法により特に症状が悪化した例は著明な緊張病型の荒癩分裂病1例だけであった。

考 按

本療法における Atropine sulphate の投与量は従来記載された使用量の数十倍、数百倍である事は注目に値する。われわれの経験例では Atropine sulphate の1日最高量は220mgに達し、また最高全投与量は3,300mgにも及ぶ。被検者53名、総計756回施用し、重篤な副作用は1例にもみられなかった。人体における Atropine の致死量についてはなお不明である模様であるが、GOODMAN 及び GILLMAN¹²⁾ は Atropine sulphate 100mg を人体の致死量と推定、しかし GOLDNER¹⁰⁾ は Atropine sulphate 212mg 迄投与しても危険のない事を報告している。動物実験による致死量は、例えば成熟ラットでは LD₅₀ は皮下注射で 770mg/kg、モルモットの M. L. D. は皮下注射で 60mg/kg、静脈内注射で 70~85mg、また家兎では経口の場合には 1.4~1.5mg/kg、皮下注射 500~750mg/kg、静脈内注射 70~75mg/kg であるという。研究者或いは動物の種類により可成り差があるにしても、われわれの投与量はこれらに比してはなお僅少である事は論をまたない。¹³⁾

1923年の MACHT の研究では、白ネズミの腹腔内に 1.17mg/kg の Atropine を注射すると、中枢神経系の刺戟作用を示し、1.33mg/kg では著明な不穩とともに、迷路を解決する能力を失い、更に追加していくと

“severe depression” となり、もはや走り廻る事をしなくなるという。人体においては陳の Atropine sulphate 約 10mg の誤飲例で、意識濁濁を来し、幻視・不安・精神運動興奮を伴い、覚醒後に健忘を残存した例の報告がある。経口投与とその他の投与方法では、その発現症状・作用には多少相異があるにしても、Atropine の大量投与による精神症状として意識濁濁に引続き、時に錯覚・幻覚・妄想及びそれに基づくと考えられる異常行動があげられよう。然して投与后 3～9 時間位で、Atropine sulphate 10～220mg 筋注の範囲内では、投与量の多少に拘らず、特別の覚醒処置を構じなくとも覚醒する。

ところで、われわれの経験例では荒廢分裂病 2 例において、それぞれ Atropine sulphate 180mg, 200mg まで投与してもなお意識障害を殆んど欠如したものもみられた。また単純な意識濁濁を来すものと、譫妄乃至アメンチア様状態を呈するものとあった。その他の症状でも、例えば上半身の紅潮・体温上昇・体重減少・特異的な四肢の不随運動などを呈するものと、そうでないものもみられた。しかも同一人にたとえ同一量を投与しても、それによって発来する症状が毎回必ずしも同一とは限らない。これらの所見は何よりもまず Atropine に対する反応の個人差が大きいことを示している。

次に A. T. T. の臨床成績²⁾⁻⁶⁾について検討してみたい。1950年、FORRERは始めて精神分裂病者の本療法の臨床経験を報告し、続いて本療法が精神疾患に対して治療的効果をもたらすと述べた。また GOLDNER¹⁰⁾は精神病者に scopolamine の大量療法を行い、本療法と比較検討した。それによれば、本療法は Scopolamine のそれに比して“febrile response”が少ないことを見出している。

本療法の効果の判定基準として、FORRERは ①悪化・②不変・③軽度改善・④中等度改善・⑤著明改善の 5 種類に分類し、これらの中、③は病院内で治療前より安楽に生活し

日常の看護をよりうけ入れるようになり、割り当てられた仕事をよく行い、そして躁病様行為或いは幻覚が減じたものを指す。④は上述の他に、部分的でも躁病様行為・錯乱及び幻覚の明確な減弱があるが、なお入院を必要とするものをいい、更に⑤とは病院外で生活または病前の状態に復帰し得たものをいう。SCHWARZもこれとほぼ同様の分類を試みており、FORRER の非選択例 155 と比較している。これによると SCHWARZ の選択 104 例中、⑤ 25%、④ 32% である。しかし FORRER のそれは 12% と 8% であった。これに対して、われわれの経験例では著明改善 17.6%、中等度改善 37.3% で、精神分裂病のそれでも 15.4% と 35.9% であり、著明改善率では FORRER の効果に近似しているが、中等度改善はむしろ SCHWARZ のそれに近い結果となる。

改善をみた主なる例をみると、FORREO や SCHWARZ などは、診断名・罹病期間とは余り関係がなく、anxiety や tensional state を示し、しかも比較的 ego-structure が破壊されていないもの、特に躁うつ病の躁状態に著効があると述べている。また GRISSELL 及び BYNUM は Taylor's Manifest Anxiety Scale, Elizar's Rorschach Content Test, Klopfer's Prognostic Rating Scale 及び Barron's Ego Strength Scale を使用して本療法前後の精神状態を測定し、治療の進行につれて anxiety の減弱及び ego-strength の増加を観察している。われわれの経験例でも、概して不安・緊張状態を呈するものに効があり、精神運動興奮が少くなり、次いで幻覚・妄想などの異常体験が消失するようになり、またたとえ幻覚及妄想などの完全な消失をみなくとも、自己の病的体験を客観視するようになり、行為面でも積極性が出現して“lebhaft”となる例が多かった。荒廢例では概して変化の認められない例が多いが治療直後に無為状態より一過性に興奮状態を呈したものもあり、しかもその状態像は一般に罹病初期に興奮をみたものに多いように思

われることは興味深い。

Atropine の大量投与時に種々の精神症状が発来する事は前述した通りであるが、A. T. T. 時に於いては殆んど意識が溷濁し、後に健忘を残す場合が多く、従って注射時の体験内容を回想出来ない例が多い。然しながら意識溷濁の程度がさほど著明でない場合には回想し得る時もあり、これらの中でわれわれの知り得た範囲内の最も特色のあるもののひとつとして感覚機能に関する妄覚・妄想などである。これらの症状と類似するものに、Mescaline 及びLSDなどの一連の“Hallucinogen”がある。これらの Hallucinogen では、意識が殆んど清明のまゝ狭小となり、多彩な精神症状^{24)~26)}が出現する。これらの変容した精神症状の内容及び夢幻様状態は夢と同様、心理療法の補助手段として有効な場合があるとのべているものもある²⁶⁾。FORRER⁴⁾ は本療法による臨床的研究が精神病理学的に大きな意義をもつとのべ、被検者との感情転移の関係が成立し、幼時体験の回想の他に、治療者の積極的努力も被検者が認知出来るようになるという。われわれの症例でも、本療法当初に病像が一時悪化し、被検者は治療に対して抵抗する場合もある。然し治療を継続している中に、病像も改善され、治療者との信頼感を増し、これらの時期を利用して精神療法を附加して良効をみたのはいうまでもない。

D. BOVET¹⁴⁾ はニコチン震盪に対する種々の薬剤の作用より、Atropine の中枢作用をACh. 拮抗に求めている。ACh. が中枢神経における化学伝導物質のひとつであることは、FERDBERG以来の種々の実験よりほぼ確実と考えられるが、精神疾患における脳内 ACh. の消長¹⁵⁾については未だに定説がない。最近 KOELLE¹⁵⁾ は生体内におけるACh. の前駆物質と考えられる DFP を投与した実験より、ACh. の中枢作用は精神運動興奮をもたらすと推定し、PFEIFFER¹⁶⁾, LEMERE¹⁷⁾ とも DFP がうつ状態に効果があると報告している。これらに対して、A. T. T. がうつ状態より、むしろ躁

状態などに対して効果がある事もまた興味深い。また HIMWICH¹⁸⁾ は家兎を使用した Atropine の実験では、網様体が著明に抑制される事より、Atropine の効果は網様体及び大脳皮質の汎性視床投射の上向性だけに限って Lobotomy をうけたと同じ効果をもたらすことになると述べている。その他、躁病の原因をノルアドレナリンの過剰と考え、中心網様体の活動などによって過剰精神エネルギーの問題も考えると、Atropine と躁病に何らかの関係があるとも思われる。然しながら MEYERS¹⁹⁾ の言う如く、Atropine を ACh. に結びつけるのは容易であるが、その根拠は凡て間接的であり、なお今後の研究を要するものと考えられる。

最後に、本療法中の処置であるが、Eserine 眼軟膏及び口唇に硼砂グリセリンの塗布、覚醒時にソフト・クリームを与える外は、特別の処置を行わなくとも Atropine 中毒症状は自然に覚醒する。また錯乱が著明の場合は、Isomytal Sod. 又は Chlorpromazine の筋注で静穏となる事が多いし、且つそのようにしても何ら危険な副作用もみられなかった。即ち A. T. T. はかなり安全な一治療法と言い得よう。

概括・結論

種々の精神疾患者51例に “Atropine Toxicity Therapy (A. T. T.)” を施行して、次のような結果を得た。

1) 精神分裂病6例・躁病1例・精神々経症2例に著明な改善をみ、また精神分裂病14例・躁病2例・うつ病1例・精神々経症1例及び神経質1例に中等度の改善をみた。

2) 一般に不安・緊張状態及び躁病様状態に対して有効であり、妄想及び幻覚の消失または減弱をみ、自己の体験を客観視するような推移を示す。

3) 一時に Atropine sulphate 200mg の筋注でも意識障害の症状を殆んど欠如する例もあったが、大抵の場合10~80mg の筋注で

傾眠嗜眠を経る意識濁濁の発来が認められ、単純な意識濁濁の外に譫妄乃至アメンチア様状態を発呈するが、これらは数時間後に消失し、覚醒するに至る。

4) A. T. T. の効果は第3~8回注射時より認められるが、なかには部分的の効果に終るものもあり、従って他の療法と併用乃至后療法を加味すれば更に良結果が得られるという可能性が推察される。

5) われわれは最高 Atropine sulphate 220mg の筋注をした症例をもったが、生命には重篤な副作用はみられなかった。

6) 正常成人2名に本療法を施行したが、その際の病態像を分析して記載した。

文 献

- 1) DONNADIEU, M. H. : Annales Medico-psychologiques, 1938, **92**, 421.
- 2) FORRER, G. R. : J. Michigan State M. Soc., 1950, **49**, 184.
- 3) FORRER, G. R. : Am. J. Psychiat., 1951, **108**, 107.
- 4) FORRER, G. R. & DRAPER, G. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1953, **117**, 226.
- 5) FORRER, G. R. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1954, **120**, 40.
- 6) FORRER, G. R. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1956, **124**, 256.
- 7) MILLER, J. J. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1956, **124**, 260.
- 8) GRISSELL, J. J. & BYNUM, H. J. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1956, **124**, 265.
- 9) MILLER, J. J. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1956, **124**, 265.
- 10) GOLDNER, R. D. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1956, **124**, 276.
- 11) SCHWARZ, H. : J. Nerv. & Ment. Dis., 1966, **124**, 281.
- 12) GOODMAN, L. & GILLMAN, A. : The Macmillan Company, New York, 1941, P. 463 (③より引用).
- 13) MACHT, D. I. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 1923, **22**, 35.
- 14) BOVET, D. et al. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 1951, **102**, 22.
- 15) KOELL, G. B. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 1946, **87**, 281.
- 16) PFEIFFER, C. C. et al. : Science, 1957, **126**, 610.
- 17) LEMERE, F. & LASTER, J. H. : Am. J. Psychiat., 1958, **115**, 665.
- 18) MEYERS, F. H. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., 1952, **104**, 389.
- 19) HIMWICH, H. E. : Tranquilizing Drugs, American Association for the Advancement of science, Washington, 1957.
- 20) 高山 : 外科, 1952, **14**, 391.
- 21) 野田 : 日本医事新報, 1958, **1792**, 11.
- 22) 陳 : 台湾医誌, 1941, **40**, 1335.
- 23) 池田 : 薬物致死量集, 南山堂 : 昭31.
- 24) 堀 : 精神経誌, 1937, **41**, 205.
- 25) 石橋 : 精神経誌, 1937, **41**, 622.
- 26) 加藤 : 精神医学, 1959, **1**, 167.
- 27) 林 : 九大医報, 1956, **26**, 19.
- 28) 中 : 日本医事新報, 1959, **1822**, 15.