静脈麻酔剤 METHOHEXITAL (Brevital®, Brietal®) について

金 子 譲

A review of the literature on intravenous anesthesia by methohexital sodium

Yuzuru KANEKO

はじめに

methohexital が静脈麻酔剤として紹介されたのは 1956 年であった。本剤は強力な効果、短時間作用性、回復の迅速性からおもに外来麻酔に使用されてきた。

歯科外来患者における臨床報告は 1958 年に初めてされ、そこでは効力、回復時間、副作用、血圧変化などについて、それまで使用されていた thiopental と methohexital との比較がされ、本剤が歯科外来麻酔にとって有用な麻酔剤であることが述べられている²⁵⁾。その後、本剤は多数の臨床報告^{1), 9), 10), 16), 23), 24), 33), 34), 35), 36), 42)}とともに歯科外来の静脈麻酔剤として定着した。

最近, ketamine や propanidid などの新しい静脈麻酔剤の出現にもかかわらず、欧米では今日なお歯科における一般的な静脈麻酔剤として用いられているようである。そこで本剤の性質ならびに歯科領域への適用を文献から展望した。なお本剤はわが国では販売されていない。

化 学

methohexital は methylated oxybarbiturate で、構造式は図 1 に示すとおりである。化学名を α -dl-1-methyl-5-allyl-5-(1-methyl-2-pentynyl) barbituric acid sodium という。本剤は 1954 年に新しい静脈麻酔剤として紹介された oxygen barbiturate の改良品である。この oxygen barbiturate は中枢神経系への刺激作用があるため臨床的に広く使用されるにはいたらなかった。しかしその後さらに研究が積み、 α と β で修飾された 2 対の立体異性体の合成物として新しい薬剤が見出された。このうち β -pair は中枢刺激作用や骨格筋の活動が認められたが¹⁵⁾、 α -pair はほとんど副作用がなく充分な麻酔状態を作り出した。この α -pair が methohexital である⁷⁾。これは 5 positions radicals に不飽和の 2

positions を持っており、1 つは allyl グループで、他は methyl pentynyl 鎖である。この methyl pentynyl 鎖は作用効果を増加し、作用時間を短縮するようであるが、その反面には筋痙攣、咳、しゃっくりの発生を増加させる傾向を示す²⁶⁾。

本剤は水溶性の結晶で pH は約 10.8 である。水溶液にして室温でほぼ 6 週間は保存可能である。

図 1

薬 理

一般に薬剤の作用時間は、血漿蛋白との結合や脂肪への沈着によって、薬物の作用点への到達や生体内変化、および排泄が遅延するといわれている。

methohexital の血漿濃度の経時的な変化は 30 分間で急激に減少し、その後は徐々に減少する。初めの減少は薬物が体全体に分布し、血液から組織に移行することを現わしている。こうして血液と組織が平衡に達すると、methohexital は生体内変化によってさらに減少し、その速度は 15~19%/時 と全くゆっくりであるが、thiopental の 15%/時 と比べるとわずかに速い。また methohexital の血漿蛋白との結合は 73% で thiopental の 75% とほぼ同じである⁴⁾。

methohexital の脂肪への沈着は経時的に増加し、2~4 時間後には血漿の 2~6 倍に達している。しかしこれは thiopental に比して少ない⁴⁾。

methohexital の代謝変化は排泄前になされることが明らかであり³¹⁾、その代謝産物として、1-methyl-5-allyl-5-(1-methyl-4-hydroxy-2-pentynyl) barbituric acid がラットや犬の胆汁、尿、糞中に大量に認められている³⁸⁾。分解は肝ミクロゾームの酵素によってなされ、thiopental よりも早いといわれている⁷⁾。

東京歯科大学歯科麻酔学教室（主任：中久喜 喬教授）
Department of Dental Anesthesia, Tokyo Dental College
(Chief: Prof. Takashi Nakakuki)
受付 昭和 46 年 8 月 18 日

methohexital の排泄は 24 時間後における尿と胆汁に投与量の 1% 以下が認められている³¹⁾。

油/水分配比は methohexital は 62 °で thiopental の 89 より低いが、この油への溶解度は脳血溶閾門を容易に通過させるといわれている⁴⁾。

methohexital は thiopental に比べ、作用時間は短かく、回復時間は早い性質を持っているが、これを上記の結果から充分に説明するのは、困難であるといわれている。

効 力

methohexital は thiopental や propanidid に比して、数倍の効力を有する。本剤と他剤の効力比較は多数報告されているが、初期の報告では、ラットにおいて、methohexital の麻酔量 (AD_{50}) は thiopental の 1/3 倍で、その致死量 (LD_{50}) は AD_{50} の 2 倍であると報告された³⁰⁾。またラット・マウス・イス・ネコ・サルなどの動物において、その後の報告では、それぞれの AD_{50} は thiopental の 1/2 倍であると述べられている³³⁾。ヒトにおける麻酔の効力は、臨床成績では、2.5 倍⁵⁾・3 倍²⁵⁾・3.07 倍³⁾、で EEG の変化から観察した結果では、2.78 倍³⁾とされ、そのほとんどは、約 2～3 倍のようである。最近の研究では、3.3 倍とされている⁶⁾。

propanidid との比較では、5.2～6.0 倍の効力を持つとされている¹⁸⁾。

作用時間

0.8 mg/kg で 120 秒、1.1 mg/kg で 180 秒、1.4 mg/kg で 240 秒、1.7 mg/kg で 310 秒で、0.3 mg/kg の増量は約 60 秒の作用を延長するようである³²⁾。

回復時間

麻酔から覚醒し、回復までの時間は、回復の判定基準が一致していないために、各報告者によって種々な値が報告されている。しかしながら、いずれの基準においても methohexital は thiopental に比して回復が早いということでは、ほとんどの一致をみている。

外来患者における回復時間は帰宅可能な状態にあることを示すものでなければならない。運動機能と精神機能のいずれに失調が認められても帰宅は許可されない。これらに対する判定は、運動機能には Romberg test などの客観的と思われる方法、また精神機能にたいしては問診など患者および麻酔医の主観的な感覚でおもに判断をしている。

歯科外来患者 2000 例の報告では⁴¹⁾、methohexital の平均投与量が、男 1.7 mg/kg、女 1.18 mg/kg で Romberg test は全例の 97% が 30 分以内に回復を示し、その平均時間は 18 分であった。また 0.88 mg/kg の投与では Romberg test と問診から回復と判断されたものは 35 分後に 78% を示し、thiopental 2.64 mg/kg 投与の 34% の回復よりも早い回復を示しているが¹³⁾、

上記の報告とは大きな差がある。ただし、投与 5 分後には全例が歩行可能であったとしている。また maddox wing を用いて外眼筋の緊張度から回復時間を観察した結果では¹⁷⁾、1. GOF, 2. methohexital, 3. propanidid, 4. thiopental の順位に回復が早かった。臨床的には 30 分後に、それぞれ完全に回復したように見えたが、maddox wing を用いた結果では、methohexital で 20%、propanidid で 30%、thiopental で 70% の患者がまだ麻酔から充分に回復していなかった。

自動車の各種の運転能力を評価することによって、仕事に従事できる可能性を判定した報告もある¹³⁾。これによれば、規定走路を運転するテストでは、methohexital は投与後 30 分、thiopental では 40 分後に正常に戻り、ラップ・タイムでは methohexital の方が thiopental よりも良好な成績であった。さらに反応時間では、methohexital は、25 分後、thiopental では 35 分後に対照値に戻っていた。したがって仕事への復帰は 1 時間以内に可能になると述べている。しかし、脳波でみると、12 時間後にもアルコール様効果が認められ、24 時間以内には自動車の運転ならびにアルコール飲酒をしてはならないと述べている報告もある⁸⁾。

心血管系に及ぼす影響

動脈圧にたいしては、一過性の低下を示す。家兎、成犬では静注後に、一過性の収縮期圧低下後に、急速な回復がみられるとともに投与前値を上まわる overshoot 現象が見られた²⁷⁾。投与量の増加にしたがって投与前値への回復が遅れる。臨床的な成績でも血圧低下は認められている。歯科患者 431 例の観察では²⁰⁾、麻酔前血圧の 10% 以上の低下を示したものは、33% (うち 30% 以上の低下が 44%)、10% 以内の変動が 43% で、10% 以上の上昇が、13.4% にすぎなかった。また収縮期圧の低下の程度とその持続時間から hypotension index を求めた結果では¹¹⁾、methohexital (1.6 mg/kg) 12 となり、血圧への影響は methohexital が thiopental より少ない。しかし、口腔外科患者 18 例において²⁾、thiopental と比較した成績では、methohexital は平均血圧の低下は大きかった。これは分時心拍出量は、thiopental よりも methohexital が多いが、末梢血管抵抗の低下が、methohexital は大きいためである。また一回拍出量も低下している。これらの事柄は、犬実験においても認められている²⁷⁾。中心静脈圧は、対照値に比し上昇するが、その程度は、thiopental よりも小さい。

methohexital の血圧上昇の報告もまれではないが⁵⁾、これらは外科的刺激のためであろうとされている。

呼吸系に及ぼす影響

呼吸抑制はバルビタール系静麻剤の特徴としてよく知られている。methohexital 投与による無呼吸は多くの

報告があるが、全く認めていない報告もあり、投与法の差異によるものと解釈される。無呼吸の発生頻度は thiopental よりも高いとされていたが、投与量、濃度、速度を一定にして観察した報告では、両者の間に無呼吸の発生頻度ならびに発生時の持続時間には差異がないことが認められている³⁹⁾。methohexital の呼吸抑制は、一回換気量は増大しているが、呼吸数の減少が著明であり、分時換気量が低下することによる²⁷⁾。したがって、 PCO_2 は上昇し、その程度は thiopental より小さいが、propanidid より大きい動脈内注射²⁾。

methohexital を誤って動脈内に注入したときには、同量の thiopental の場合よりも、組織壊死は少ない¹⁴⁾。これは methohexital が低濃度のためであり、同じ濃度にしたときは、両薬剤に著明な相異はなかった²¹⁾。

合併症

methohexital の特徴的な合併症は、震え、不随意運動、しゃっくりといった筋肉の興奮現象である。これらの発生頻度は投与量や注入速度によって変化する。20 mg あたりを 20 秒間で注入した例と 5 秒間で投与した例では前者は一樣に上記の発生が減少し、とくにしゃっくりは統計的な優位差をもって減少している¹⁹⁾。その他、嘔気や嘔吐が 0~20% 前後の発生頻度を示し、ときに喉頭痙攣も認められるようである^{30), 27), 41)}。

筋肉運動の発生は methyl 化した barbitol 剤では予想される事柄であるが、前投薬の種類によってその発生頻度は増減する。hyoscine や phenothiazine 誘導体の前投与では筋肉運動は増加し、pethizine や morphine では減少する。これは pethizine や morphine の無痛効果のためと考えられている²²⁾。また methohexital の麻酔に達しない量では、体表痛覚の感受性は高まるために、手術操作によって筋肉の興奮現象が生じるとも考えられている。

嘔気と嘔吐時発生は atropine の前投与で減少するが²⁶⁾、pethizine, atropine 投与では増加する。しかし、導入時の興奮現象を来ささないで、スムーズな麻酔を得るためには opiate と atropine の投与が最も良い成績を示している¹²⁾。かように、スムーズな麻酔を得るための前投薬は嘔気、嘔吐の発生を増加させるという相反した面を持つが、外来麻酔である場合には、heavy な前投薬の投与は好ましくなく、したがって atropine 投与ということになる。

歯科麻酔への適用

methohexital が歯科において多用されてきたのは外来麻酔のためであり、その方法は 2 つに大別される。1 つは意識消失と無痛状態にある anesthesia であり、もう 1 つは意識を消失させないで、患者の協力が得られる状態にある amnesia である。この状態は鎮痛効果はほとんど期待しておらず、目的は鎮痛と健忘であり、したがって疼痛を伴う処置には局所麻酔剤の併用が必要と

なる。

術前の指示と前投薬

麻酔前の指示および前投薬投与を施行しない報告もみられるが、固形物の摂取は麻酔の 4~6 時間前少量の水分摂取は 2~3 時間前までとし、前投薬は atropine あるいは diazepam などの tranquilizer を投与する。

投与法

1. anesthesia の状態を得るのに必要な量は 1.0~1.6²²⁾~2.0 mg/kg⁴¹⁾ で持続時間は約 3~5 分である。追加量は初回投与量の約 1/3 を刺激に反応したときに投与する。10 本前後の多数歯抜歯でも約 10 分で終了しているが、これ以上の手術時間では Halothane や N_2O に頼った方が、呼吸、循環系に影響が少ないようである²⁾。また methohexital は鎮痛作用が弱いことや、異常な筋肉運動の発生をみること、あるいは麻酔のレベルを維持することが困難なことから、本剤のみで長時間の麻酔を維持することは吸入麻酔に比して有利ではない³⁵⁾。

投与時には速度に注意する。大量の急速注入は血圧低下、無呼吸を生じる。投与量のまず 1/3 を注入し、その影響がなければ、つづけて残りを注入するのがよい方法であるという²²⁾。

2. amnesia はおもに保存的処置のために生じる恐怖感を取り除くために用いられている。投与量は初回が 1.0 mg/kg 以下で必要時に 5~10 mg を間歇的に投与する⁴⁰⁾。あるいは methohexital に hydroxyzine や alphaprodine を併用する法もある²⁹⁾。これらの方法は 1~4 時間の長時間処置に用いることも可能であるという。本法は鎮静と健忘を目的とし除痛には局所麻酔剤の併用が必要なことはすでに述べたとおりである。

本法はまた「ultra-light anaesthesia」「methohexital analgesia」「chemnesia」「mini-anaesthesia」とも呼ばれる。

小児麻酔²⁸⁾

初回投与量は 1~5 才が 1.57 mg/kg (10 mg/stone), 10~15 才が 1.1 mg/kg (7 mg/stone) で、追加量は 5 mg (最年少児)~20 mg (最年長児) を適当に投与する。投与速度は未就学児には 10 mg (1 ml) を 10 秒、就学児には 5 秒間で注入する。年少児への静脈穿刺は覚醒時には困難なことが多いが、報告では、500 例のうち穿刺が不可能であったのは 5% であったとしていた。またこの報告の対象となったのはおもに抜歯で、麻酔時間 (導入より針を抜くまでの時間) は 85% が 4 分以内に終り、最長でも 27 分であったと述べている。導入、維持は 90% 以上がスムーズで、吸入麻酔と同様の効果が得られ、また術後の合併症でも、嘔気、嘔吐がなく満足しえたとしている。

む す び

methohexital が歯科外来で使用されてきた理由は、

1. 回復時間の早さ, 2. 呼吸循環系への影響がほとんどないこと, 3. 合併症の出現頻度の少ないことなどである。

外来麻酔では, 高い安全性, 満足な術中状態, 早い回復, 患者の満足感が必要となる。最近の報告では methohexital の初期のレポートに見られるような過大評価はなく, 呼吸循環系への影響, 回復状態の臨床的な判断の危険性などが報告されている。たしかに methohexital は歯科外来でかつて使用されていた hexobarbital や metitural, そしてこれらにとって代った thiopental に比し, 多くの利点を有しているようである。しかし, barbital 剤の特徴である鎮痛効果の弱さは本剤にも通用するようであり, したがって本剤のみで抜歯など著明な疼痛を伴う処置には, いきおい多量を必要とし, このため無呼吸, 血圧低下などの影響を生じさせるようである。さらに 10 分以上の口腔外科手術には呼吸, 循環の面からガス麻酔の併用が推奨され, propanidid や ketamine など鎮痛効果の高い静脈麻酔剤の出現を考えると, 本剤のみで短時間の処置であろうとも抜歯などに適用するのは賢策ではないように思われる。

したがって, 本剤は局所麻酔剤との併用で, 患者との接触を保ちながら, 患者の鎮静, 術中の健忘を目的とする amnesia を作り出すにもっとも利用価値があると思われる。

稿を終えるにあたり本文のご校閲をして下さった本学歯科麻酔学教室中久喜喬教授, いろいろとご助言をいただいた本教室高北義彦助教授ならびに神奈川県立こども医療センター, 麻酔科藤原考憲医長, また協力していただいた本教室大曾根洋助手にお礼を申し上げます。

文 献

- Allen, G. D., et al. : Comparative cardiovascular effects of general anesthesia for outpatient oral surgery. *J oral Surg* 26 : 784-789 1964.
- Allen, G. D., et al. : A comparison of the cardiorespiratory effects of methohexital and thiopental supplementation for outpatient dental anesthesia. *Anesth Analg* 48 : 730-737 1969.
- Bellville, J. W., et al. : The relative potencies of methohexital and thiopental. *J Pharmacol exp Ther* 129 : 108-129 1960.
- Brand, L., et al. : Physiologic disposition of methohexital in man. *Anesthesiology* 24 : 331-335 1963.
- Christenson, G. R., et al. : Intravenous barbiturate anesthesia for dental outpatients. *Anesth Analg* 40 : 77-86 1961.
- Clarke, R. S. J., et al. : Clinical studies of induction agents, XXVI : The relative potencies of thiopentone, methohexitone and propanidid. *Brit J Anaesth* 40 : 593-601 1968.
- Collins, V. J. : Principles of Anaesthesiology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1966, p. 324.
- Doenick, A., et al. : The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia. *Brit J Anaesth* 38 : 580-590 1966.
- Douglas, M. H. : A new intravenous barbiturate for pediatric anesthesia in difficult and handicapped dental patients. *Oral Surg* 13 : 686-695 1960.
- Driscoll, E. J., et al. : General anesthesia for ambulatory dental patients : Four years study. *J oral Surg* 23 : 432-440 1965.
- Dundee, J. W. : Comparison of the effects of methohexital and propanidid on the blood pressure. *Acta anaesth Scandinav* 17 : 51-52 1965.
- Dundee, J. W., et al. : Clinical studies of induction agents. XX : A methohexitone-propanidid mixture. *Brit J Anaesth* 39 : 957 1967.
- Elliot, C. J. R., et al. : Recovery after intravenous barbiturate anaesthesia, comparative study of recovery from methohohexitone and thiopentone. *Lancet* 14 : 68-70 1962.
- Francis, J. G. : Intra-arterial methohexitone, Injection into the central artery of the rabbit's ear. *Anaesthesia* 19 : 501-506 1964.
- Gibson, W. R., et al. : Pharmacology of stereoisomers of 1-methyl-5-(1-methyl-2-pentynyl)-5-allyl-barbituric acid. *J Pharmacol exp. Ther* 125 : 23-27 1959.
- Green, R. A., et al. : methohexital in dental anaesthesia. *Brit J Anaesth* 32 : 593-599 1960.
- Hannington-Kiff, J. G. : measurement of recovery from outpatient general anaesthesia with a simple ocular test. *Brit med J* 3 : 132-135 1970.
- Howells, T. H., et al. : Propanidid and methohexitone : Their comparative potency and narcotic action. *Brit J Anaesth* 39 : 31-34 1967.
- Lind, B., et al. : methohexitone and propanidid, A comparison investigation of the side effect. *Brit J Anaesth* 41 : 150-154 1964.
- mann, P. E., et al. : A minimal increment methohexitone technique in conservative dentistry. *Anaesthesia* 26 : 3-21 1971.
- mather, J. S., et al. : Intra-arterial methohexitone and thiopentone. *Anaesthesia* 21 : 81-85 1966.
- Barron, D. W. : New intravenous anaesthetics, (Clarke, R. A. ed). *International anaesthesiology clinics* 7 : 31-42 1969.
- Myers, W. H., et al. : Intravenous anaesthesia in dentistry. *Brit dent J* 455-458 1961.
- Recant, B. S. : Methohexital sodium, clinical study of a new intravenous barbiturate anesthetic. *Oral Surg* 13 : 1330-1342 1960.
- Redish, C. H., et al. : A comparison of thiopental sodium, methitural sodium in oral surgery patients. *Oral Surg* 11 : 603-616 1958.
- Robertson, J. D. : Recent advances in Anaesthesia and Analgesia (Hewer, C. L. ed) ed 10, Churchill Ltd, London, 1967, p. 21-28.
- 三川 宏 : 新静脈麻酔剤 Propanidid 及び methohexital sodium の比較研究. *麻酔* 18 : 305-315 1969.
- Shafto, C. E. : Continuous intravenous anaesthesia for pediatric dentistry. *Brit J Anaesth* 41 : 407-416 1969.
- Shane, S. M. : Intravenous amnesia for total dentistry in one sitting. *J oral Surg* 24 : 27-32 1966.

- 30) Stoelting, V. K. : Use of new intravenous barbiturate 25398 for intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 36 : 49-51 1957.
 - 31) Sunshine, I., et al. : Distribution and excretion of methohexitone in man, A study using gas and thin layer chromatography. *Brit J Anaes* 38 : 23-28 1966.
 - 32) Sverdlow, M., et al. : A dose duration study with methohexitone. *Brit J Anaesth* 41 : 54-56 1969.
 - 33) Taylor, C., et al. : methohexitone sodium-A new ultrashort acting barbiturate. *Anesthesiology* 21 : 29-34 1960.
 - 34) Tepfer, M., et al. : methohexital sodium drip intravenously for head and neck surgery. *J oral Surg* 22 : 215-217 1964.
 - 35) Thornton, J. A. : Methohexital and its application in dental anaesthesia. *Brit J Anaesth* 42 : 255-261 1970.
 - 36) Weekes, F., et al. : Clinical appraisal of methohexital sodium and thiopental sodium in ambulatory patients *J oral Surg* 21 : 386-389 1963.
 - 37) Weinstock, S. S. : Methohexital sodium anesthesia for the ambulant dental patient. *Oral Surg* 13 : 1072-1080 1960.
 - 38) Welles, J. S., et al. : The metabolism and excretion of methohexital in the rat and dog *J Pharma exp Ther* 139 : 166-171 1963.
 - 39) Whitwam, J. G. : A clinical comparison of the incidence and duration of apnoea following methohexitone and thiopentone. *Brit J Anaesth* 34 : 729-732 1962.
 - 40) Wise, C. C., et al : Physiological responses to intermittent methohexitone for conservative dentistry. *Brit dent J* 2 : 540-543 1969.
 - 41) Young, D. S., et al. : Observations on dental anaesthesia introduced with methohexitone, II : maintenance and recovery. *Brit J Anaesth* 36 : 94-99 1964.
 - 42) Young, D. S., et al. : Observations on dental anaesthesia introduced with methohexitone 1 : Induction of anaesthesia *Brit J Anaesth* 36 : 31 1964.
-