ORIGINAL

正常人の呼吸・循環系および神経系に及ぼす
Oxazolam の影響*

下 地 恒 毅** 東 英 穂 加 納 龍 彦

健康成人男子（体重64.5～72Kg）に Oxazolam 60mg を経口投与し、呼吸数・分時換気量・血液ガス・血圧・脈拍・心電図・脳波・誘発脳波・誘発筋電図の変化をみた。その結果、分時換気量の軽度抑制と動脈血炭酸ガス張力の軽度上昇以外に著明な呼吸系の変化はなかった。循環系にも著変は起らなかった。神経系の変化として、脳波に α 帯域波出現頻度の増加が認められたが、その他特異的变化はなかった。自覚的静穏作用は極めて軽微で、自覚的副作用を全く認めなかった。

はじめに

麻酔学の進歩と共に、麻酔導入、維持薬は次第にすぐれた薬剤が開発されつつあるのに反し、一般に麻酔前投薬に対してはなおざりにされがちである。麻酔導入までの手術および麻酔に対する患者の不安を思うとき、麻酔前投薬の意義は大きい。従来は極めて heavy な前投薬を行ない手術場入室時すぐに就眠しているのが理想のごとく思われがちであったが、このためにたびたび重篤な呼吸循環抑制その他の副作用をきたして多くの事故を発生したことや、すぐれた静脈麻酔剤、ガス麻酔剤の進歩によつて、heavy な前投薬が必ずしも必要でなくなつてきた。このようなことから、現在ではむしろ患者の不安除去に、前投薬の意義が求められている。

* The effects of oxazolam on respiratory, circulatory and nervous system in normal subjects.

** 熊本大学医学部麻酔学教室

Koki Shimoji, Hideho Higashi and Tatsuhiko Kano: Dept. of Anesthesiology, Kumamoto University, School of Medicine.

Chlordiazepoxide, diazepam 等の benzodiazepine 誘導体は副作用が少なく強力な静穏作用を有することから精神科領域と共に、麻酔領域においても前投薬として次第に広く用いられつつある。同じく benzodiazepine 誘導体の一種である oxazolam は、さらに副作用の少ない薬剤として三共株式会社中央研究所で合成された向精神薬である(図1)¹⁾。このたび本剤の提供を受けたので静穏作用、筋弛緩作用を主に呼吸、循環に及ぼす影響、その他副作用についても、volunteer を用いて検索を行なつてみた。

実験方法

22～34歳、体重64.5～72Kg の健康成人男子6名を対象に下記の項目について、それぞれ2回～4回すなわち計12～24回の観察、記録、測定を行なつた。観察、記録、測定を行なつたのは脳波、誘発脳波、誘発筋電図、心電図、血圧、脈拍、分時換気量、呼吸数、血液ガス等である。脳波および筋電図は、膝窩部にて脛骨神経を経皮的に2秒に1回の頻度で電気刺激し、頭皮上より somato-

図 1 Chlodiazepoxide, Diazepam, Oxazolam の化学構造式

sensory evoked potential, 腓腹筋より誘発筋電図を導出しポリグラフおよびブラウン管オシログラフにて観察しながら on line にて ATAC-501-20 型電算機により 20-100 回の加算平均を行なった。刺激については誘発筋電図に対する至適強度、すなわち M 波導出が可能で、しかも刺激をさらに増強すれば H 波の振幅が増大していく刺激強度で行なった²⁾。

なお、観察、記録が長時間に及ぶため、電極間抵抗変化による実際の刺激強度の変化を考慮して電極間抵抗の測定も行なった。

血圧はルーチンな聴診法により、分時換気量はマスクを通じて Wright の Respirometer を用い血液ガスは肢動脈または橈骨動脈より採血し I. C. meter または Astrup の測定器を用いた。

手法は、まず被検者を手術台に仰臥位にし、刺激電極、導出電極を装着した後、1 時間程度経過してから安静時に、上述の諸項目について観察記録測定をしたのち、仰臥位のまま oxazolam 60mg 経口投与し、1 時間、2 時間、3 時間後同様な観察記録測定を行ないながら問診を併せ行なった。

実験結果

1. 呼吸および循環系に及ぼす影響

表 1 に分時換気量 (M.V.), 呼吸数 (R.R.) 最高血圧 (B.P.), 脈拍数 (P.R.) の変化を oxazolam 投与前値を 100% としたときの、投与 1 時間、2 時間、3 時間後の値を示した。これより分時換気量が有意の差をもつて ($P < 0.01$) 減少した以外は、他に有意の変化を認めることができなかった。同

時測定した血液ガス測定 (表 2) により $PaCO_2$ が投与前程度低下し、投与 2 時間後、軽度上昇が認められることは分時換気量の変化と符合するものである。血液ガスの他の項目については、著変は認められなかった。

2. 脳波、誘発脳波、誘発筋電図に及ぼす影響。

図 2 に同一被験者における自発脳波と心電図の同時記録 (A), 脛骨神経刺激による誘発筋電図と誘発脳波の 40 回加算平均 (B) を示す。自発脳波においては α 帯域波がより著明に、発現するが薬剤投与による特異な変化を見いだすことはできない。脛骨神経刺激による誘発脳波にも著変は認められない。誘発筋電図において Oxazolam 投与 1 時間後 H 波の振幅増大、2 時間後に M 波および H 波の振幅減少、3 時間後 H 波の振幅の軽度減少を認めている。しかし、これらの誘発筋電図の変化には個人差が大きく関与し、表 3 に M 波および H 波の振幅と閾値の変化率を示したが、M 波の振幅増大と H 波の振幅減少の傾向が認められる。

3. 問診による静穏作用および副作用

6 名の被検者の中、投与 1 時間後被検台の上で眠っていた者が 3 名いたが、脛骨神経の電気刺激により速やかに覚醒した。2 名において投与後 1 時間、2 時間後「被検に対する不安がなくなった」と訴えた。他の被検者は、「全くどうもない」と訴えた。投与 3 時間後の各測定を行なった後には、すべての被検者においてなんらの自覚的異常感も認めることができなかった。副作用として、立ちくらみ、めまい、頭痛、頭重感、眠け、不安

表 1 投与前値をそれぞれ 100% としたときの oxazolam 投与後 1 時間 (1-hr), 2 時間 (2-hrs), 3 時間 (3hrs) の各値の変化の平均値 (Mean), および標準誤差 (S.E.)

	Control		1-hr		2-hrs		3-hrs	
	Mean(%)	S.E.(%)	Mean(%)	S.E.(%)	Mean(%)	S.E.(%)	Mean(%)	S.E.(%)
M. V.	100	± 1.86	85.90	± 1.48	89.50	± 3.46	86.16	± 5.26
R. R.	100	± 1.25	99.62	± 6.03	104.98	± 6.01	100.08	± 6.81
B. P.	100	± 0.33	97.36	± 1.29	96.22	± 2.24	98.94	± 1.33
P. R.	100	± 3.75	100.12	± 1.06	98.46	± 1.51	98.82	± 1.74

M.V.=Minute Volume R.R.=Respiratory Rate B.P.=Blood Pressure (Maximum)
P.R.=Pulse Rate

表 2 Oxazolam 60mg 投与前(cont.)
および投与 2 時間後 (2hrs.) の動脈血
ガス分析 (平均と標準誤差を示す)

	cont	2 hrs
PH	7.386±0.038	7.378±0.025
PCO ₂	38.5±0.6	42.9±0.08
PO ₂	97.0±0.9	96.8±0.8
BE	-5.8±1.0	-2.0±0.6
BB	49.4±0.8	50.7±1.2
SB	22.8±0.5	23.4±0.4
AB	23.1±0.6	24.8±0.6
Total CO ₂	24.3±0.6	26.1±0.6

は少なくとも 60mg の 1 回投与では極めて軽微であると考えられる。脳波および誘発脳波に及ぼす影響, 問診による効果からみて oxazolam の静穏作用は極めて軽度であるが, この実験では健康な成人男子を対象に行なったものであり, すべて 60mg 投与によるものであることからして, さらに投与量を増せば強い静穏作用は期待できる。投与 3 時間後の問診により全被検者に自覚的ななんらの異常感の訴えもなかつたことからすると oxazolam の作用時間の短いこと, 後作用のないこと等がれが薬剤投与によるものか, 被検に対する馴れに

表 3 説明は表 I 参照。

		Control		1-hr		2-hrs		3-hrs	
M.	Thres	100	± 0.42	97.64	± 4.50	97.5	± 6.28	96.74	± 5.62
	Ampl	100	± 3.46	158.82	± 24.68	145.08	± 25.13	213.65	± 28.86
H.	Thres	100	± 1.68	102.70	± 3.75	99.74	± 5.88	101.10	± 7.07
	Ampl	100	± 6.58	83.60	± 10.13	106.40	± 11.08	73.88	± 13.61

M.=M wave H.=H wave Thres.=Threshold Ampl.=Amplitude

感, 悪心, 嘔吐について問診したが全く異常は認められなかつた。

考 察

血液ガス分析により投与前, PaCO₂ が軽度下降していることは, 諸検査に対する被検者の不安による過換気の結果と思われる。これに対し投与 2 時間後の PaCO₂ の軽度の上昇は被検に対する不安の除去によるものと解することもできるが, こ循環系は勿論, 呼吸系に対する oxazolam の効果

によるものか明らかではなかつた。いずれにせよ考えられるが, Wright の Respirometer による呼吸量の測定にコントロールとの差があることから考えて, 3 時間後にも主観的に自覚し得ない静穏作用が持続しているのではないかと考えられる。

誘発筋電図において M 波の振幅増大と H 波の振幅減少の傾向をみたが¹⁾ 同時測定した刺激電極間抵抗が次第に減少し, コントロール時に比し 3 時間後には, 86~41% となつていること, 著者ら

図 2 Oxazolam 60mg 経口投与時の脳波(左前頭—頭頂誘導), 心電図, 誘発筋電図, 誘発脳波
 左列(A): 脳波(左前頭—頭頂誘導), 心電図(第II誘導) 右列(B): 左脛骨神経電気刺激(0.5cps, 1msec. duration)による腓腹筋からの誘発筋電図および左列脳波同一電極による somatosensory evoked potential (ATAC 501-20型電算機による40回加算平均) C, 1, 2, 3, はそれぞれ投与前(C), Oxazolam 投与後1時間(1), 2時間(2), 3時間(3)の記録である。(被検者 No. 3, 22歳, 54.5kg) 下の Calibrationは脳波に対して $50\mu V$, 心電図に対して1 mV.

の検した作用の強力な麻酔剤³⁾、向神経薬⁴⁾、静脈麻酔剤⁵⁾においてすら神経筋伝達に及ぼす作用はほとんどみられなかったこと等から考え合せて、M波振幅増大とH波振幅減少はおそらく定電圧刺激効果が、電極と皮膚面の接触抵抗減弱により、至適強度を越えた刺激、すなわちM波振幅が増大していくと同時にH波振幅の減少していく刺激強度になっていたのではないかと思われる。このような長時間刺激を続ける場合は、皮膚面からの刺激を行なう限り、電極と皮膚面との接触抵抗の変化を考慮に入れなければならないので、この実験結果から神経筋接合部の伝達および脊髄単シナプス反射を云々することは困難である。除脳猫における実験⁶⁾でも脊髄単および多シナプス反射に影響をみていないことから、少なくとも60mg程度の投与量ではヒトの脊髄反射に及ぼす影響は極めて軽微であると考えられる。

おわりに

健康成人男子6名に oxazolam 60mg を経口投与し、呼吸、循環、中枢神経系、末梢神経系、自覚的静穏作用、副作用について検索した。

(1) 呼吸、循環に対しては分時換気量が極めて軽度抑制傾向が認められる以外は、著変は認めら

れなかった。

(2) 中枢神経系に対しては、脳波に α 帯域波出現がより著明になる以外は、薬剤による特異なパターン出現は認められず、誘発脳波にも著変は認められなかった。末梢神経系に対しては、単シナプス反射の抑制と神経筋接合部の伝達の亢進が認められたが、これは長時間刺激による電極間抵抗の減少による結果であると考えられる。

(3) 自覚的静穏作用は極めて軽度で副作用は全らくみられなかった。

文 献

- 1) Oxazolam 資料、三共株式会社学術部版、1969.
- 2) Magladery, J. W.: Some observation on spinal reflex in man. *Pflügers Arch. ges Physiol.* **261**, 302-321, 1945.
- 3) Shimoji, K., H. Asari, K. Nioh, T. Kawamoto, H. Takeshita, T. Morioka and A. Inamoto: The differential effect of anesthetic on muscle relaxation. *Japan. J. Pharmacol.* **18**: 490-499, 1968.
- 4) 上野文磨, 西山友博, 下地恒毅, 森岡享: 前投薬の検討, 第6回日本麻酔学会九州地方会, 於久留米市, 1968.
- 5) 上野文磨, 田爪靖史, 東英穂, 寺崎英則, 下地恒毅: Propanidid の薬理学的研究—特に冠循環, 心筋及び脊髄反射に及ぼす影響について. *麻酔*, **18**, 823-830, 1969.
- 6) 酒井豊: Oxazolamm の脊髄作用, 未発表論文.

The effects of oxazolam on respiratory, circulatory and nervous system in normal subjects

SHIMOJI, K., HIGASHI, H. and KANO, T.
from Department of Anesthesiology
Kumamoto University School of Medicine
Kumamoto, Japan.

The effects of oxazolam, a new benzodiazepine derivative, on respiratory, circulatory and nervous system were studied in six volunteers. Observations and measurements were carried out on minute volume, respiratory rate, blood gas, blood pressure, pulse rate, electrocardiogram, electroencephalogram, somatosensory evoked potential and evoked electromyogram at on hour, 2 hours and 3 hours after the oral administration of 60 mg of the drug. The following results were obtained:

- (1) Except for a slight decrease in minute volume, effects of the drug on other respiratory and circulatory measurements were unvaried.
- (2) An increase in incidence of alpha wave was observed in electroencephalogram without any specific change in wave form or in averaged somatosensory evoked potential.
- (3) The effects of the drug on spinal monosynaptic reflex and neuro-muscular transmission were thought to be minimal.
- (4) Neuroleptic or sedative effect of the drug might be very mild at least at doses of 60 mg.
- (5) Any side effect was not revealed throughout or after the experiment.