原 著

馬における麻酔前投薬としてのミダゾラムの有用性

間 弘子, 水野豊香, 原 秀昭

Usefulness of Midazolam as a Preanesthetic Agent in Horses

Hiroko AIDA, Yutaka MIZUNO, and Hideaki HARA

(平成4年2月25日受付/平成4年7月4日受理)

SUMMARY

The effects of midazolam as a preanesthetic agent on heart rate, arterial pressure, blood gases and hematology were examined in thoroughbred horses. Additionally, premedications with various doses of midazolam/xylazine or midazolam/xylazine prior to anesthetic induction with ketamine were evaluated. With midazolam alone at doses of 0.05, 0.1 and 0.2 mg/kg (i.v.) or 0.05 and 0.1 mg/kg (i.m.), no significant differences in vital signs and hematology were observed. The depth of sedation was dose dependent in all horses however most i.v. doses produced severe muscular twitching. The half life of midazolam in plasma was approximately 2 hours. Various i.v. doses of midazolam combined with either 0.5 or 1.0 mg/kg of xylazine produced only minimal changes in arterial pressure and their sedative effects as premedication were satisfactory. A minimal incidence of twitching was observed at 0.01 mg/kg of midazolam when combined with xylazine. Anesthesia with ketamine (2.5 mg/kg, i.v.) following various doses of midazolam/xylazine produced no changes in vital signs. Muscular twitching and inadequate relaxation were sometimes observed at 0.05 and 0.03 mg/kg of midazolam. Thus, midazolam at i.v. dose of 0.01 mg/kg combined with xylazine was considered to be useful prior to anesthesia with ketamine in horses.

Key words : benzodiazepin (ベンゾジアゼピン), horse (馬), midazolam (ミダゾラム), pre-medication (麻酔前投薬)

はじめに

馬におけるキシラジンと塩酸ケタミンによる倒馬方法は広く臨床応用されており, 安全性に対する信頼性は高く評価されている。しかし, キシラジンの投与後に稀に不穏および興奮状態が観察さ

れ, 十分な鎮静状態を得ることが困難な例があり, またキシラジンの単独投与により徐脈を主徴とする循環抑制の出現が知られている¹⁾。

麻酔前投薬は鎮静および抗不安作用を目的とするが, この作用を一種の薬物のみで求めるには高濃度の投与を必要とする。そのため投与により投与薬物の副作用が強く出現することがあり, 近年では数種の薬物を併用する方法がとられている¹⁾。馬においてもキシラジンとベンゾジアゼピン系化合物との併用による麻酔前処置が検討され, 筋弛緩作用の増強や倒馬時間の延長などの報

日本中央競馬会競走馬総合研究所 (東京都世田谷区弦巻 5-27-7, 〒154)
Japan Racing Association Equine Research Institute (5-27-7 Tsurumaki, Setagaya-ku, Tokyo 154, Japan)

告がなされている⁷⁾。

ベンゾジアゼピン系化合物としてジアゼパムがよく知られているが、本研究ではジアゼパムに比べさらに強い催眠、鎮静作用を有し、水溶性で局所に対する作用の少ないと言われているミダゾラム (midazolam ドルミカム注, 山久内製薬)^{2,6,8,9,13,21)} の馬における麻酔前投薬としての有用性を検討した。検討項目はミダゾラム各種投与量および投与方法における馬の諸反応, キシラジンとの併用による麻酔前投薬としての有用性ならびに倒馬薬であるケタミンとの併用による倒馬状態を観察した。

材料および方法

供試馬：競走馬総合研究所に繋養されている4～10歳の臨床的に健康なサラブレッド種8頭(雄2頭, 雌4頭, 騾2頭)を使用した。体重は426～515 kgであった。実験に同一馬を使用する場合の間隔は2週間以上とし, 延べ27頭を使用した。

使用薬物：ミダゾラムは, 山之内製薬のドルミカム注[®]を使用した。他にキシラジン (セラクタ

ール[®], バイエル) および塩酸ケタミン (ケタラール[®], 三共) を使用した。

ミダゾラムの単独投与;

1) 各種投与量および投与方法による効果

ミダゾラムの馬への効果ならびに副作用を観察するために, 4頭の供試馬(騾2, 雌2, 年齢6～10歳)を使い Table 1 に示す投与量および方法によりミダゾラムの単独投与を実施した。

投与後の鎮静状態, 投与前後の血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温ならびに血液学的性状について検討した。

ミダゾラム投与後の鎮静状態は, 頭頸部の下垂, 口唇の弛緩および後駆の脱力状態により3段階に分類した。すなわち, 頭頸部の下垂のみが観察された状態を軽度 (+), 頭頸部の下垂および口唇の弛緩が観察された状態を中等度 (++) , 中等度に加えてさらに後駆の蹠跂が観察されたものを高度 (+++) とした。

血圧は尾根部にカフを巻きつけ水銀血圧計により測定した。

血液は投与前, 投与後15分, 30分, 1時間, 2時間, 10時間さらに24時間目に頸静脈から採

Table 1 Clinical responses in horses following intravenous or intramuscular injection of midazolam.

Horse number		1		2		3	4
Dosage (mg/kg)		0.05	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05
Route		im	im	iv	iv	iv	iv
Sedation*		+	+	+++	+++	+++	++
Twichnig	observed (+), not (−)	—	—	+	+	+	+
	time of onset after injection (sec)	0	0	300	26	14	45
	duration time (sec)	0	0	75	96	120	120
Standing and walking atatus		normal	mild ataxia	dropping of back	leaned against the stocks	leaned against the stocks	dropping of back
Responses (pain, swelling) at injection site		none	nond	none	none	none	none

*: + shows dropping of the head and neck.

++ shows relaxation of the mouth and lip with the above signs.

+++ shows hind limb ataxia with the above signs.

材し、血球容積 (PCV, 毛細管法), ヘモグロビン (Hb, メトヘモグロビン法), 血液尿素窒素 (BUN, ウレアーゼ・インドフェノール法), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST, 蛍光法), アルカリフォスファターゼ (ALP, 蛍光法), 乳酸脱水素酵素 (LDH, 蛍光法), γ -グルタミールトランスぺプチターゼ (γ -GTP, 蛍光法) ならびに総蛋白 (TP, 屈折計法) の各項目を測定した。測定には簡易血液測定装置 (ラバシグマンシステム) ならびにフォトメータ (エッペンドルフ 6524) を使用した。

2) 血液および尿中のミダゾラムの推移

血液および尿中のミダゾラムの推移を知るために、雌 6 歳、体重 490 kg の供試馬にミダゾラム 0.2 mg/kg を頸静脈内投与した。血液は投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間目に、尿は投与後 3 時間、6 時間目に導尿により採材した。分析は高速ガスクロマトグラフ質量分析計を用いた選択イオン検出法により内部標準物質とミダゾラムの面積比により推移傾向をみた。

ミダゾラムのキシラジンとの併用：キシラジンとミダゾラムを併用する際の各投与量を、Table 2 に示す投与方法を用いて検討した。供試馬は I 群が 4 頭 (雄 3, 雌 1, 年齢 4~9 歳, 体重 484~515 kg), II 群は 5 頭 (雄 2, 雌 2, 騾 1, 年齢 4~10 歳, 体重 484~515 kg) さらに III 群が 5 頭 (雄 3, 雌 2, 年齢 4~9 歳, 体重 426~515 kg) であった。

各群における鎮静状態、血圧、心電図ならびに動脈血液ガス分析値 (I 群を除く) の変化を観察した。血圧は顔面動脈にカテーテル (サーフロー 20G, テルモ) を留置し、日本電気三栄社製ポリグラフを用いて心電図とともに記録した。また、血液ガス分析は血圧測定用に留置したカテーテルより経時的に嫌氣的に動脈血を採材し、ラジオメーター社製の血液ガス分析装置 ABL300 にて実施した。

ミダゾラムのキシラジンおよび塩酸ケタミンとの併用：倒馬を目的とした麻酔導入薬 (塩酸ケタミン) との併用による倒馬状況および開口器の装着状態を観察するため、キシラジンおよびミダゾ

ラムを Table 3 に示すような投与量で静脈内に投与後、一定量の塩酸ケタミンを頸静脈内に投与した。供試馬は IV 群が 3 頭 (9 歳の雄 1, 体重 505 kg, 6 歳の雌 1, 体重 426 kg, 10 歳の騾 1, 体重 505 kg), V 群が 3 頭 (4 歳の雄 2, 7 歳の雌 1, 体重 455~494 kg), VI 群は 4 歳の雄, 体重 484 kg と 7 歳の雄, 体重 500 kg であった。

結 果

ミダゾラム単独投与：

(1) 臨床所見

鎮静状態、攣縮の有無、その発現時間および持続時間、歩様および投与部位の局所における反応は Table 1 に示すとおりである。

筋肉内投与は静脈内投与に比較して鎮静作用の発現は遅く (約投与後 17~20 分) 弱かったが、攣縮は認められなかった。

静脈内投与における鎮静作用は投与後 2~3 分で観察され始めた。いずれの投与量においても胸筋および中臀筋を中心とする攣縮が観察された。特に、0.2 mg/kg 静脈内投与した 3 号馬では顕著で全身性であった。また攣縮消失後は投与量に比例して強い鎮静状態が認められ、その持続時間は 45 分~2 時間であった。

投与部位の腫脹や疼痛などの局所反応はいずれの供試馬にも認められなかった。

(2) 心拍数、呼吸数、血圧および体温の推移

心拍数ならびに呼吸数は、攣縮出現馬では攣縮の出現とともに一過性の増加を示したが、消失とともに投与前値まで減少した。攣縮の出現しなかった馬では著変はみられなかった。すべての例で血圧および体温に大きな変化はなく安定していた。

(3) 血液および生化学的検査

PCV 値および Hb 値は投与 2 時間後までに急激に減少したが、10 時間後には投与前値近くまで回復した。

その他の検査項目についてはいずれも正常値¹⁵⁾の範囲内の変動であった。

ミダゾラムの血漿中および尿中の推移：

ミダゾラムの頸静脈内投与後の血漿中半減期は

Table 2 Changes in heart rate, respiratory rate, mean arterial blood pressure (MABP), arterial carbon dioxide tension (PaCO₂) and arterial oxygen tension (PaO₂) during 60 minutes after intravenous injection of midazolam and xylazine.

Group (number of horse)	Dosage (mg/kg)	Pre xylazine	Pre midazolam	Time after injection of midazolam (min)						
				5	10	20	30	40	50	60
Xylazine 0.5										
I Midazolam 0.05										
(4)	Heart rate (beat/min)	36.5±12.37	19.0±2.58	28.0±2.31	27.5±2.52	28.0±1.63	30.5±1.91	30.7±1.15	29.5±1.00	28.0±2.31
	MABP (mmHg)	118.3±15.95	104.8±15.44	106.0±13.64	98.0±5.94	88.5±9.15	87.8±3.59	83.3±4.73	85.0±5.60	87.5±6.19
Xylazine 1.0										
Midazolam 0.03										
	Heart rate (beat/min)	28.4±11.87	19.4±6.23	24.4±4.34	25.0±3.46	27.6±4.56	27.2±4.15	25.6±5.73	27.2±5.22	27.6±4.98
II	MABP (mmHg)	119.4±8.91	114.4±10.01	112.6±6.50	101.0±6.89	96.8±6.38	95.6±4.04	95.0±5.92	91.8±8.90	88.2±4.38
(5)	PaO ₂ (mmHg)	100.4±8.40	93.1±5.99	94.8±8.54	96.5±11.43	97.6±6.90	101.3±9.32	101.6±8.05	98.9±7.54	108.2±4.64
	PaCO ₂ (mmHg)	42.4±2.71	43.9±0.80	44.4±1.89	46.1±1.56	45.8±2.84	45.8±4.42	47.6±2.81	47.6±4.41	45.3±4.85
Xylazine 1.0										
Midazolam 0.01										
	Heart rate (beat/min)	28.2±7.43	17.6±3.85	20.6±3.29	23.2±3.63	25.2±4.82	26.2±3.49	25.2±3.90	26.8±4.15	26.4±4.34
III	MABP (mmHg)	115.2±11.03	111.2±10.83	105.4±6.31	97.0±9.82	95.6±13.67	98.0±10.56	92.8±7.73	90.6±8.56	89.8±12.09
(5)	PaO ₂ (mmHg)	105.4±5.04	ND	93.3±13.57	95.1±4.48	97.4±7.18	114.5±25.25	13.4±19.40	107.3±6.59	107.2±5.73
	PaCO ₂ (mmHg)	43.9±1.3	ND	47.1±4.23	48.3±1.65	48.8±1.39	48.1±1.32	46.4±3.50	47.6±1.23	45.5±2.15

Data are expressed as the mean±standard deviation.

Xylazine was injected 3 minutes after midazolam.

ND : not done.

Table 3 Vital signs in horses following intravenous injection of midazolam, xylazine and ketamine.

Group		IV	V	VI
Dosage (mg/kg)	Xylazine	0.5	1.0	1.0
	midazolam	0.05	0.03	0.01
	ketamine	2.5	2.5	2.5
Number of horses		3	3	2
Sedation* ¹		++	++	++
Twitching* ²		3/3	3/3	0/2
Recumbency		good	good	good
Muscle relaxation		fair	good	good

Each drug was injected at 3-minute intervals.

*¹: + shows dropping of the head and neck.
++ shows relaxation of the mouth and lip with the above signs.

*²: Number observed twitching/total horse number.

約2時間であった (Fig. 1)。血漿中には代謝物 (1-ヒドロキシメチルミダゾラム) が2時間経過時まで検出されたが、それ以降は検出されなかった。尿中の未変化体は3~6時間後において1/4に減少していた。

ミダゾラムとキシラジンの併用:

ミダゾラムとキシラジンの併用時の鎮静状態は各群でほぼ同様で、持続時間は90分前後で強さは中等度であった。一方攣縮の出現は、I群およびII群においては全頭に認められたが、ミダゾラムの0.01 mg/kg 静脈内投与群 (III群) では5頭中1頭と少なかった。

心拍数、平均動脈圧、動脈血酸素分圧 (PaO₂) および炭酸ガス分圧 (PaCO₂) の変化は Table 2 に示してある。心拍数はキシラジン投与後に一過性に徐脈傾向を示したが、続いてミダゾラム投与後ではこの徐脈傾向は消失しはじめほぼ安定した。平均動脈圧はミダゾラムとキシラジンの併用投与後に低下したが、PaO₂ および PaCO₂ には大きな変化は見られなかった。

ミダゾラムのキシラジンと塩酸ケタミンとの併用:

麻酔導入状態および口筋の弛緩状態を Table 3

に示した。いずれの馬も興奮状態など観察されず、飛節部の屈曲にはじまる円滑な倒馬が可能であった。IV群では開口器の装着は可能であったが口筋の弛緩が他の2群と比較して弱かった。

考 察

ミダゾラムは F. Hoffmann-La Roche 社で開発されたイミダゾール環を有する新しいベンゾジアゼピン系化合物である²⁰⁾。化学構造上から水溶性であり、ヒトでは従来のベンゾジアゼピン系化合物に比べて強力な催眠、鎮静作用を有すると言われている^{2,6,8,9,13,21)}。また、作用の発現および代謝が速やかであり、作用時間が短いなどが特徴とされている^{2,6,8,9,13,21)}。ヒトにおいては、麻酔前処置薬および麻酔導入薬として広範な研究が進められ、十分な効果が確認されている^{3,4,6,8,10)}。しかし、これまでのところ馬においてこのミダゾラムを応用した報告はみられない。

今回の単独投与の成績から、ヒトや他の動物と同様に馬においてもその作用の発現は速やかであった。作用発現の時期は頭部の下垂開始時としたが、静脈内投与においては投与後3分以内に鎮静状態が発現し、またその程度および持続時間は投与量にほぼ比例し、中等度から高度の催眠、鎮静作用が認められた。血漿中の半減期が2時間前後の傾向を示し、血漿中の代謝産物が2時間以降検出されなかったことから、代謝は馬においても速やかであると思われた。しかし、投与量によっては胸筋および中臀筋を中心とした一過性の攣縮が出現した。この攣縮は同一馬に出現するという傾向は観察されず、その出現の機序については不明であり、またヒト²⁾、マウス¹⁵⁾、ラット¹⁵⁾ および犬⁵⁾ では報告されていない。

ミダゾラムの単独投与の結果から、麻酔前投薬として必要な鎮静状態を得るためには、0.1 mg/kg 前後の投与量を必要とすると思われる。しかし、この投与量では強い攣縮が出現することから単独投与には問題があると思われた。キシラジンは心拍数の著しい減少や AV ブロックの出現などの循環抑制作用を示す¹⁷⁾が、ミダゾラムにおいては今回の成績に示す様にいずれの投与量、投与方

Fig. 1. Levels of midazolam and its metabolite in plasma and urine after a single i.v. administration at a dose of 2.0 mg/kg.

法においても平均動脈圧および心拍数に著しい変化は認められず、馬における心血管系への抑制作用は極めて少ないことが明らかとなった。

他の動物におけるミダゾラムの循環系および呼吸系に及ぼす影響は心拍出量、収縮期血圧、一回換気量の減少などの報告が見られるが、これらの変化は臨床上特に問題となる変化ではないと考察されている^{2,3,13,14,19}。

一種類の薬物による麻酔前投薬においては、徐脈、低血圧ならびに覚醒の遅延などの好ましくない作用が出現することから、近年、薬理作用の異なる複数の薬物を少量ずつ併用するいわゆるコンビネーション投与法が臨床応用されている¹⁹。キシラジンの 1.0 mg/kg と塩酸ケタミンの 2.5 mg/kg 静脈内投与による麻酔導入において、吸入麻酔への移行に必要な筋弛緩状態が得られにくいこと（未発表）からもコンビネーション投与法は臨床的に効果的であろう。

すなわち、今回のミダゾラムとキシラジンの併用法の成績から、十分な鎮静状態が観察され、攣縮の出現数が少なかったⅢ群、すなわちキシラジン 1.0 mg/kg、ミダゾラム 0.01 mg/kg の投与量が麻酔前投薬として臨床応用する上で適切であろうと思われる。また、0.01 mg/kg の投与量は、ジアゼパム等の他のベンゾジアゼピン系化合物の投与量^{7,11,12}と比較するとやや低量であった。

吸入麻酔への移行を意図して、キシラジンおよびミダゾラムに麻酔導入薬である塩酸ケタミンを併用した各群において、倒馬は異常興奮などによる騒擾なしに実施できた。Ⅳ群において筋の弛縮状態が弱く、開口器の装着にやや難があったが、全群とも十分な鎮静が得られ、攣縮の出現数からみてキシラジン 1.0 mg/kg、ミダゾラム 0.01 mg/kg および塩酸ケタミン 2.5 mg/kg の併用群（Ⅵ群）による麻酔前処置および導入法が、吸入麻酔への移行において臨床的に応用可能であることが示された。

従来からキシラジンの作用による循環抑制を改善するために硫酸アトロピンの前投与が実施されていたが、硫酸アトロピンは腸管蠕動を抑制し、

術後イレウスの原因となる¹⁶ことが明らかにされ、近年、馬における硫酸アトロピンは麻酔前投薬としてではなく、麻酔中の徐脈出現時での緊急処置薬として使用されている。このことから、本研究では硫酸アトロピンは使用しなかった。しかし、キシラジン投与後の徐脈傾向の問題を残した。

今後、キシラジンの投与量の減少が可能であるかについて検討する必要があると思われる。

要 約

新しいベンゾジアゼピン系化合物であるミダゾラムを馬に臨床応用するために、その効果、体内動態、副作用、麻酔前投薬としての投与量さらに麻酔導入薬との併用時の反応について検討した。ミダゾラムの 0.05~0.2 mg/kg の濃度での単独投与では、筋肉内投与では投与後 13~20 分に、頸静脈内投与では3分以内に鎮静状態が発現した。静脈内投与では頭頸下垂および後駆脱力などを主徴とする鎮静作用が認められたが、中臀筋を中心とする攣縮が出現した。しかし攣縮は2分以内に消失し、その後鎮静状態は約2時間持続した。血漿中半減期は2時間前後の傾向を示し、臨床および血液生化学的に特に異常は観察されなかった。麻酔導入薬と併用した結果、キシラジン 1.0 mg/kg、ミダゾラム 0.01 mg/kg および塩酸ケタミン 2.0 mg/kg の投与量において、倒馬は良好で、吸入麻酔への移行に必要な開口器の装着および気管チューブの挿入も容易に実施できた。

謝 辞

研究を遂行するにあたり多大なる御協力を頂いた、競走馬理化学研究所分析開発課の皆様へ深謝致します。

文 献

- 1) 青野 允 (1989) : 局所麻酔と全身麻酔。New 麻酔科学 (高橋長雄, 劔物 修編) P. 12. 南江堂, 東京。
- 2) 花岡一雄, 田上 恵, 稲田 豊, 山村秀夫 (1983) : Midazolam の臨床。薬理学的検

- 討一第1相試験一. 臨床薬理 14: 573-591.
- 3) 花岡一雄, 橋直矢, 田上恵, 森田茂穂, 稲田豊, 矢作幸雄, 岡田和夫, 漢那颯, 池園悦太郎, 町俊夫, 茅稽二, 上出正之, 天木嘉清, 小林健一, 柳下芳寛, 与五沢利夫, 石井奏, 山村秀夫(1985): ミダゾラムのNLA変法への応用一至適用量の検討一. 日臨麻酔会誌 5: 109-112.
- 4) 橋田啓, 谷口一男, 宮川博司, 宮本光郎, 織田俊介, 本多厚生(1990): ミダゾラムの高齢者, 肝機能障害者の麻酔導入薬としての評価. 麻酔 39: 1673-1677.
- 5) 堀井邦夫, 小林和子, 堀江孝一, 志賀敏彦, 宇高圭二(1985): Midazolamの毒性に関する研究〔第3報〕イヌにおける13週間静脈投与毒性試験. 薬理と治療 13: 917-953.
- 6) 神代正臣, 三宅純, 古賀和徳, 宮本和幸, 福留武朗(1990): 麻酔前投薬効果から見たミダゾラム. 麻酔 39: 1664-1672.
- 7) Matthews, N.S., Dollars, N.S., Young, O.B. and Shawley, R.V. (1991): Prolongation of xylazine/ketamine induced recumbency time temazepam in horses Equine Vet. J. 23: 8-10.
- 8) 百瀬隆, 伊藤和人, 山田満, 榎本尚美, 山崎裕, 久家輝義(1985): ミダゾラムの麻酔科領域における応用一第1報一. 臨床薬理 1: 281-291.
- 9) 百瀬隆, 伊藤和人, 山田満, 榎本尚美, 山崎裕, 久家輝義(1985): ミダゾラムの麻酔科領域における応用一第2報一. 臨床薬理 1: 407-425.
- 10) 百瀬隆, 伊藤和人(1985): ミダゾラムと拮抗性鎮痛薬の組合わせによる麻酔の比較検討. 臨床医薬 1: 1399-1411.
- 11) Muir, W.W., Sams, R.A., Huffman, R.H. and Noonan, J.S. (1982): Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. Am. J. Vet. Res. 38: 195-201.
- 12) Muir, W.W. and Hubbell, J.A.E (1989): Drugs used for preanesthetic medication. In: Handbook of Veterinary Anesthesia, pp. 15-28. C.V. Mosby, St. Louis.
- 13) Pieri, L., Schaffner, R. and Scherschicht, R. (1981): Pharmacology of midazolam. Arzneim. Forsch. 31: 2180-2201.
- 14) Reves, J.G., Mardis, M. and Strong, S. (1978): Cardiopulmonary effects of midazolam. Ala. J. Med. Sci. 15: 347-351.
- 15) 清水万津子, 堀井邦夫, 本間雅裕, 高橋実, 八木下直行, 岡本敏, 尾野吉徳, 宇高圭二(1985): Midazolamの毒性に関する研究〔第1報〕マウスおよびラットにおける急性毒性試験. 薬理と治療 13: 871-878.
- 16) Short, C.E. (1987): Anticholinergics. In: Principles and Practice of Veterinary Anesthesia (Short, C.E. ed.), pp. 8-15. Williams & Wilkins, Baltimore.
- 17) Short, C.E. (1987): Tranquilizers and sedatives. In: Principles and Practice of Veterinary Anesthesia (Short, C.E. ed.), pp. 16-27. Williams & Wilkins, Baltimore.
- 18) Short, C.E. (1987): Clinical Anesthesia in various animal species in condition. In: Principles and Practice of Veterinary Anesthesia (Short, C.E. ed.), pp. 271-285. Williams & Wilkins, Baltimore.
- 19) 瀧田恒一, 仲田房蔵, 剣物修, 石川岳彦, 上田光男, 山村剛康(1990): 麻酔導用量ミダゾラムの心機能, 心筋酸素需給バランスに及ぼす影響一心収縮期相からの検討一: 循環制御 11: 85-89.
- 20) Walser, A., Benjamin, L.E., Flynn, T., Mason, C., Schwaefelz, R. and Fryer, R.I. (1978): Quinazolines and 1, 4-benzodiazepines. '84. Synthesis and reactions

- of imdazo [1, 5-a] [1, 4] -benzodiazepines.
J. Org. Chem. 43 : 936-944.
- 21) 矢島 孝, 桑原俊一, 竹本千織, 桑原明彦,
古屋 泉, 高宮万里, 田中雄四郎, 八島由
紀彦, 岡田敏一, 中村和雄, 藤村明美, 中
村圭二 (1985) : Midazolam の薬理作用,
薬理と治療 13 : 1061-1088.