静脈麻酔剤メトヘキシタール・ナトリウムの麻酔作用 ならびに呼吸血圧作用

九州歯科大学歯科薬物学教室 (主任：吉村泰治教授)

黒 木 賀代子・村 上 雄 次・吉 村 泰 治

九州歯科大学第1口腔外科学教室 (主任：山田長敬教授)

西 正 勝

昭和53年7月18日受付

Observation of the Effect of Methohexital-Na (Brevital® Sodium), an Intravenous Anesthetic, on the Central Nervous, the Respiration and the Cardiovascular System

By

Kayoko Kuroki, Yuji Murakami and Taiji Yoshimura

Department of Dental Pharmacology (Chief : Prof. Taiji Yoshimura)

Masakatsu Nishi

First Department of Oral Surgery (Chief : Prof. Nagayoshi Yamada)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

Examinations of the effect of Methohexital-Na were made in rabbits and its anesthetic action was observed by Girndt-Magnus's method. The action on the respiration and blood pressure were recorded by a tambour and a mercury manometer.

The results were as follows.

1. Methohexital-Na did not cause narcosis in the dose of 1 mg/kg, but in the dose of 5 mg/kg deep anesthesia was obtained. The duration of anesthesia lasted only 2 to 3 minutes. After 6 to 8 minutes, the animal recovered consciousness.

2. In the dose of 5 mg/kg, the respiration and blood pressure were arrested sufficiently. But these depressions soon passed away. After 4 to 5 minutes, the animal recovered consciousness.

3. Narcotic effect of Methohexital-Na was influenced to some extent by its injection speed. When injection was given speedily, narcosis became deeper and depressions increased. But there was no distinct difference whether the injection speed was in 10 or in 60 seconds. Even injection in 10 seconds brought about above mentioned symptoms but it lasted only 10 to 20 seconds.

In view of the foregoing, it is considered that Methohexital-Na is an adequate anesthetic without any apparent side-effect in narcotic dose (5 mg/kg) injected in the speed of about 30 seconds.

緒 言

最近静脈麻酔剤として新たにバルビツール酸誘導体メトヘキシタールが開発された。本剤は作用発現が迅速であり、持続がきわめて短かく、切開や抜歯時等の麻酔には好適であると言われている。

静脈麻酔剤はすべてが解毒の速いものである。このためにその作用には注入速度が強く影響し、あまりに徐々に注入すれば麻酔は現われず、また、あまりに急速に注入すれば麻酔は強くなるが延髄の麻酔まで惹起し、呼吸循環器に障害を起す心配がある。このことはメトヘキシタールにおいても同様と思われる。

ここに著者らはメトヘキシタールの麻酔作用ならびにその呼吸循環器抑制作用が注入速度によってどのように影響を受けるかを明らかにしたいと考え、この実験を行った。

実験材料ならびに方法

実験材料

動物は体重 1.7kg ～ 3.7kg (平均 2.2kg) の家兎を合計40羽、雌雄の別なく使用した。

メトヘキシタール製剤は Brevital® sodium (米国 Lilly 社製) を使用した。Brevital® sodium はメトヘキシタール・ナトリウム 500mg および無水炭酸ナトリウム 30mg を含有する白色結晶性粉末で、用時 50ml の注射用蒸留水を加えるように作られたバイアル瓶入り製剤である。その水溶液は室内にて少なくとも6週間は安定であると言われているが、実際には密栓をせずに置くと数週間で結晶を析出した。このため著者らは Brevital® sodium 粉末を使用の直前に溶解した。供試用溶液の濃度は1%とした。

実験方法

麻酔作用の観察には、無麻酔無拘束の家兎にメトヘキシタールを耳静脈より注入した。麻酔深度の測定には Girndt, Magnus らの方法を参考にして特に体位、姿勢、歩行を主として用いた。

呼吸循環器系に対する作用の観察には、家兎を無麻酔の下に背位に固定し、呼吸は気管カニユーレ、タンブールにより、血圧は頸動脈圧を水銀マンローメーターにより描記測定した。薬物は一側の股静脈にあらかじめ挿入固定しておいたポリエチレン管から所定の速度で注入した。

実 験 成 績

A. 麻酔作用

1. メトヘキシタール・ナトリウムの1%溶液を用い、毎秒 0.2ml の速度で 1mg/kg を耳静脈より注入する

と、注入直後に後半身の他動的側位からの整復が少し遅れるのが認められた。しかし、動物の体位、姿勢ならびに歩行にも、また、反射にも変化は認められなかった。他に2例について実験したが、結果はほぼ同様であった。

次に 5mg/kg を同様に静注すると、動物は直ちに全身側位となり、全骨格筋の緊張は下降し眼球震盪が出現したが、角膜反射および耳殻反射は軽度抑制されたのみで、刺激を加えれば反応は現われた。胸部運動(呼吸)は一時弱く遅くなった。しかし、約3分後に動物は頭部を持ち上げるようにし、約4分後に前半身は正常位をとりうるようになった。その後間もなく後半身も正常位をとるようになり、他動的側位からの整復も容易となり、自発的に運動するようになった。注射後6～8分後には体位、姿勢、歩行はほとんど完全に回復した。

他に2例について同じくメトヘキシタール・ナトリウム 5mg/kg を注射したが、いずれもほぼ同様の結果を示した。ただし、眼球震盪は見られなかった。

2. 次に体重 2kg の雌家兎を使用し、これにメトヘキシタール・ナトリウム 5mg/kg を5秒間、30秒間および60秒間の3種の速度で注入し、注入速度と麻酔作用とを比較した。この場合、第2回目以後の注射は前に応用したメトヘキシタールが完全に解毒されるのを待って、すなわち5時間以上を経過後に行なった。

5mg/kg を5秒間に注入すると、動物は全身側位となり刺激を加えても反応なく、他動的に正常位にしても正常位をとり得ず、直ちに側位となった。しかし、注射後約3分を経過すると家兎は頭部のみを挙上しようと動かし始め、3～4分後には前半身が正常位をとるようになり、4～5分後には後半身も側位からの整復が可能となり、間もなく自発的に運動するようになったが、失調性であった。注射開始後6分半で運動失調は認められなくなり、体位、姿勢、歩行もほとんど完全に回復した。

その後、約6時間放置してこの家兎に同じく 5mg/kg のメトヘキシタール・ナトリウムを今度は注射時間を長くして30秒間で注入した。すると動物は注射後直ちに全身側位をとり筋の緊張も完全に消失して、5秒間に注入した場合とほとんど同様の症状を示した。この状態は注射開始後約3分まで持続し、その後動物は頭部のみを動かし始め、頭部、前半身、全身というふうに次第に整復し、5秒間に注入した場合とほぼ同様の経過を辿り6分後にはほとんど正常に復し、体位、姿勢、歩行も正常となった。

次に1日を経て同じ家兎に同量のメトヘキシタール・

ナトリウムを60秒間に注入した。注射を終ると動物は直ちに全身側位となり、刺激に対する反応もほとんどなく、症状は前の5秒間および30秒間に注入した場合と区別はできなかった。また、症状の回復も同様に現われた。しかし、この場合には回復は少し早く、注射開始後約5分経過するとほとんど完全回復が認められた。

以上の実験を2回繰り返し行なった。第2回目の実験でもほとんど同じ様な結果が得られた。実験結果を表示すると表1のようになる。

表1 種々の速度で注入したメトヘキシタール・ナトリウムの麻酔作用

用量：5 mg/kg

動物：家兎

注入速度	用量/5秒	用量/30秒	用量/60秒
注入開始後経過時間			
麻酔 4	2分：50秒	2分：50秒	2分：30秒
3	3：29	3：25	3：10
深 2	4：45	4：20	3：40
度 1	5：11	5：06	4：30
完全回復	6：15	6：00	4：50

表1にみられるように、メトヘキシタール・ナトリウムは同一麻酔量を5秒間、30秒間および60秒間のいずれかの速度で注入しても、深麻酔持続時間は注射開始後2分50秒で、それらの間に差異は見られない。しかし、麻酔からの覚醒をみると完全回復までに要する時間には差異を生じた。5秒間の注射では回復に6分15秒を要し、30秒の注射では6分、60秒の注射では4分50秒をそれぞれ要している。すなわち、注入速度が緩やかになるほど麻酔の回復はいくぶん速くなる傾向が認められた。

次に表1より、麻酔作用持続時間および作用回復時間を注入終了直後からの経過時間として求めてみた。5秒間に注入した場合では深麻酔持続時間は2分45秒、30秒間の注入では2分20秒、60秒間の注入では1分30秒となり、回復時間は5秒間注入では6分10秒、30秒間注入では5分30秒、60秒間注入では3分50秒となった(図1)。

B. 呼吸および血圧に対する作用

家兎にメトヘキシタール・ナトリウム 5 mg/kg を急速に(約5～7秒間で)注入した場合と緩徐に(30秒間また60秒間で)注入した場合の呼吸および血圧に対する作用を比較した。

1. 急速に注入した場合

(第1例) 2.3kg 雌

メトヘキシタール注入後、呼吸は一時(約15秒間)運

図1 メトヘキシタール・ナトリウムの注入速度と麻酔持続時間 用量：5 mg/kg 動物：家兎
注入速度：○用量/5秒 △用量/30秒 ●用量/60秒

動を停止したが、間もなく振幅の大きい数の少ない呼吸を始めた。その後、振幅は次第に縮小し呼吸数は増加したが、正常時に比較すると振幅は小さく、数も少なかった。この呼吸抑制は10分後もなお続き、その後僅かに振幅は増大したが、40分後も旧には復しなかった。

血圧は注入と同時に急速に下降し、15秒後に最低値 50mmHg を示した。その後、急速に回復し始め、4分後には正常に復し、5分後より7分後までは正常時よりも軽度の上昇が見られたのち回復した。

(第2例) 2.0kg 雌

注入と同時に呼吸は振幅を縮小し、数も減じたが、間もなく振幅の大きい数の少ない呼吸へと移行した。4分後、呼吸数はほぼ旧に復したが、振幅増大はその後も続いた。20分後には振幅も正常に近くなったが、呼吸数はむしろ正常時よりも多くなった。

血圧は注入後直ちに下降し、下降度は 25mmHg に達したが、30秒後には回復に向かい、2分後には完全に回復し、引き続き軽度の上昇が現われた。しかし、4分後には上昇も回復して正常値をとった。

(第3例) 2.6kg 雄

呼吸は注入と同時に一時停止し、15秒後に運動を開始したが、初めは振幅が小さく、呼吸数は強く減少した。やがて振幅は増大し始め、5分後には正常近くまで回復したが、運動数はなお軽度の減少を続けていた。10分後も同様で20分後には振幅の増大と共に呼吸数もかなり回復した。

血圧は、注入と同時に急速に下降し始め、下降度は 40mmHg に達した。しかし、これも10秒後には回復し始め、1分後にはほぼ回復した。その後、軽度の上昇がみられたが、5分後にはほぼ正常に復した。

他に6例の家兎に対し、同量を同様に急速に注入した。いずれの例においても呼吸は一時的に運動を停止するか、あるいは振幅の著しい縮小を示し呼吸数はかなり

著明に減少した。しかし、強い呼吸抑制は一時的で、間もなく回復に向い、中には2～3分後にすでにほとんど正常に近く回復したものもあった。

血圧は注入と同時に急激な下降を示し、下降度は弱いもので30mmHg、強いものでも40mmHgで、これらの下降も間もなく回復し始め、3～4分で旧に復し引き続き軽度の一時的上昇を起したのち、正常に復した。中には一度下降した血圧が1分半後にはすでに正常値以上に上昇し、20分後に至ってもなお上昇を続けているものもあった。

以上のようにメトヘキシタール・ナトリウムは急速に注入すると呼吸は一時的に停止し、血圧は急速に強く下降するが、いずれも持続は著しく短い。すなわち、呼吸は注入直後は著明に抑制され、振幅縮小、運動数減少を伴うが、この著明な抑制は一時的（約15秒程度）で間もなく回復に向かう。しかし、回復速度は遅く、大多数例では20～40分後においても軽度の運動数減少を示しており、完全には回復していない。

血圧は注入と同時に起る強い下降が20秒後にはすでに回復に向かい、3～4分後には回復し、後一時的に正常値よりも高い値をとる。この上昇も20～40分後に旧に復した例が大多数であった。

2. 30秒間で注入した場合

（第1例）2.0kg 雌

注入後、直ちに呼吸は振幅を縮小し運動数も減少した。この抑制作用も徐々に回復し始め、6分後には振幅はかなり回復し、運動数は正常近くまで回復した。

血圧は注入後、徐々に下降し、30秒後には下降度最低値（50mmHg）に達した。しかし、血圧は直ちに回復し始め、1分半後には正常近くに復し、7分後にはほとんど正常値に戻った。

（第2例）2.0kg 雌

この例でも呼吸運動は抑制され、振幅の縮小および運動数の減少がみられた。しかし、強い抑制は間もなく消失し、7分後に振幅は正常に復し、20分後には運動数もほとんど回復した。

血圧は、注入と同時に下降し始め、30秒後に最低に達し、下降度は45mmHgであった。しかし、間もなく回復に向かい、3分後にはほとんど正常近くまで回復した。

（第3例）2.0kg 雄

この例では、注入後呼吸運動が一時停止した。25秒後に運動を再開し、間もなく振幅は強く増大した。呼吸数は始めは著しく少なく、3分後より徐々に増加し始めた

が、20分後においても正常より少なかった。

血圧は軽度の下降（下降度は7mmHg）を示し、回復も速やかで1分半後には正常に復し、2分半から6分までは軽度であるが、正常以上の値をとった。

その他8例について同一実験を試みた。いずれの例においても、呼吸は抑制され、強い運動数減少（一時的停止）を起したものが2例あった。その場合に呼吸振幅は常に増大した。その他の6例においては呼吸数減少は弱かった。回復は4例においては4～5分で呼吸はほとんど正常に復し他の4例では20～40分後も軽度の抑制が続いた。

血圧下降は1例では40mmHgの下降度を示したが、他例では20～30mmHgであった。回復は早いものでは1分半、遅いものでも4分でほぼ正常に復した。この場合、回復前に軽度の上昇がみられたものは1例だけであった。このように30秒間で注入すると急速に注入した場合に比較して呼吸運動抑制および血圧下降は弱く、作用持続も短いようであった。

3. 60秒間で注入した場合

（第1例）2.2kg 雌

呼吸は注入開始後54秒で強い運動数減少と振幅増大を起し、これが約40秒間持続したのち、正常に復した。

血圧は注入後間もなく徐々に下降し始め、70秒後に最低値（下降度は18mmHg）となり、注入開始後2分ではほとんど正常に復した。

（第2例）2.3kg 雌

呼吸は注入開始後20秒経過すると振幅を縮小し3分後より徐々に回復に向い7分後にはほぼ正常となった。呼吸数は僅かに減少したのみであった。

血圧は注入開始後30秒より下降し始め下降度は30mmHgに達したが、直ちに回復に向い、3分後には正常に復した。

（第3例）1.9kg 雌

本例では、呼吸は注入開始後40秒より振幅を縮小し間もなく運動数も減少したが3分後には呼吸運動はかなり回復し、7分後には回復は更に強くなったが、なお正常には達しなかった。

血圧は注入後1分30秒で最低値（下降度は30mmHg）を示したが、これも直ちに回復し始め4分後にはほぼ正常近くになった。しかし、完全回復は10分後においてもなお認められなかった。

以上の他に6例の家兎で同様の実験を繰り返した。その1例においては、呼吸の一時的（42秒間）停止を起したが、4例では呼吸運動の振幅縮小および運動数減少を

1. 急速に注入した場合 (用量/5秒)

2. やや緩徐に注入した場合 (用量/30秒)

3. 緩徐に注入した場合 (用量/60秒)

図2 メトヘキシタール・ナトリウムの注入速度と呼吸血圧作用 用量: 5 mg/kg 動物: 家兎

認め、残りの1例では振幅縮小のみで、運動数減少は認められなかった。血圧はいずれの例でも注入後一時的に下降し、下降度は最も大きいもので30mmHgに達したが、最も小さい2例では10mmHg前後であった。血圧下降の持続は長くて3分間、多くは2分間以内ではほぼ正常値に回復した。1例ではその後正常値よりも約10mmHg程度の上昇が現われた。

以上のように60秒間で注入した場合も呼吸抑制および血圧下降は出現するが、急速に注入した場合に比較するといずれも作用は軽度である。

次にメトヘキシタール・ナトリウム 5 mg/kg を5秒間、30秒間および60秒間でそれぞれ注入した場合の呼吸血圧変化の代表例を挙げた(図2)。

考 察

A. メトヘキシタール・ナトリウムの麻酔作用

家兎ではメトヘキシタール・ナトリウム 1 mg/kg を静注しても麻酔作用は現われず、5 mg/kg を用いれば2～3分持続する深麻酔が起ったことは既述の通りである。

城戸ら¹⁾によれば、同じく家兎を用いてメトヘキシタール・ナトリウム 15 mg/kg および 25 mg/kg の静注により深麻酔を起すことを認め、その持続時間は 15 mg/kg では1～1.5分、25 mg/kg では4～5分となっている。この結果と著者らの結果とはかなり異っているが、これは城戸らがさらに少量のメトヘキシタール・ナトリウムの作用について観察を行なわなかったためと思われる。

一方、三川²⁾はメトヘキシタール・ナトリウムの鎮痛作用を観察し、これが 5 mg/kg では1分45秒、7 mg/kg では2分45秒、10 mg/kg では5分02秒にわたり疼痛刺激反応(腹部皮膚の小切開および尾部のClamping test)の消失することを見ている。鎮痛作用はおそらくその麻酔作用と考えられ、それが 5 mg/kg で現われていることはメトヘキシタール・ナトリウムは 5 mg/kg で深麻酔を起すものと見てよいから著者らの実験結果と合致するものである。

貫^{3,4)}はチオペンタール・ナトリウムは 5 mg/kg で深麻酔を起し、ヘキソバルビタール・ナトリウムより2倍も強いことを観察している。ゆえに、メトヘキシタール・ナトリウムもチオペンタール・ナトリウムと同程度の強さを有するものと言えるが、作用持続はそれより少し短いようである。

B. 注入速度による麻酔作用の差異

メトヘキシタール・ナトリウム 5 mg/kg を5秒間、30秒間および60秒間に静注した場合の麻酔作用は実験成績

に述べた通りで、深麻酔持続時間は注射開始後いずれも2分50秒で注入速度による差異はほとんど認められなかった。しかし、注射終了後からの作用持続時間を比較すると注入速度の速い場合が長く注入速度の遅い場合は短い。また、完全に正常に復するまでの時間は注入を徐々に行なった場合の方が短い。これはこの薬物の解毒が速いため、注入を行なっている最中にも解毒が起り、緩徐に注入した場合には注入後の麻酔作用持続は短くなり、完全回復も早く起ると思われる。急速に注入すると急激な血中濃度の上昇により中枢神経は強く抑制され、その機能回復にも時間を多く要するようになるのであろう。

著者らの実験で注入速度を変えて5秒間、30秒間および60秒間と変化させても、注入終了時にはすでに深麻酔を起し、その間の差異は見られなかった。しかし、その解毒の速やかなことを考慮すれば、注入速度を遅くすれば作用発現も実際は遅くなるものと思われ、また、注入速度をさらに遅くすればついには麻酔も起らなくなるものと考えられる。

C. 注入速度による呼吸血圧作用の差異

メトヘキシタール・ナトリウムを静注すると注入開始とともに呼吸は抑制され血圧は下降する。特に注入速度の速い場合には呼吸は一時的に運動を停止し、血圧は急激に下降し、強い下降度を示す。また、呼吸抑制、血圧下降の回復も注入速度の速いほど遅くなった。

このように注入速度を大きくすれば麻酔作用および呼吸血圧作用は強くなる。しかし、急速に注入した場合でも、呼吸血圧の強い抑制は一過性であり、10～20秒後には回復に向うので臨床的にはそれほど重篤な症状を招くとは考えられない。

むしろ、あまりに緩徐に注入すれば十分な麻酔強度が得られなくなるのではないかという危惧がある。

結 論

メトヘキシタール・ナトリウムを家兎に静注し、麻酔作用ならびに呼吸血圧に対する作用を観察し、さらにそれらに及ぼす注入速度の影響を検討し、次の結論が得られた。

1. 家兎では 1 mg/kg 投与では麻酔作用は現われなかったが、5 mg/kg では深麻酔を起した。深麻酔の持続は2～3分間で注射開始後6～8分に作用は消失した。
2. メトヘキシタール・ナトリウムは 5 mg/kg の静注で呼吸および血圧に対して抑制作用を呈したが著明な抑制は一過性であった。その後軽度の抑制が続くがこれも4～5分ではほぼ正常に復した。

3. メトヘキシタール・ナトリウムの麻酔作用ならびに呼吸血圧作用は注入速度によって影響され、注入速度を速くすれば麻酔作用は強くなり、呼吸抑制および血圧下降作用も強くなり、これらの作用持続時間も長くなった。ただし、注入速度を10秒にしても60秒にしてもその差は比較的少なく、注入速度が大である場合にみられる強い呼吸抑制ならびに血圧下降は10～20秒にすぎなかった。

4. 以上のことから考えれば実際において麻酔量を30秒前後で注入すれば作用もよく現われ、強い障害も起さないであろう。

稿を終るにあたり、終始御指導と御校閲を賜わりました貫文三郎九大名誉教授ならびに実験に御協力頂いた本学歯科薬物学教室前助手前山博子、柳元久美子の両氏に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 城戸良之助・広瀬勝己也：Methohexital-Na の中枢神経及び呼吸血圧作用，応用薬理 2：272—279，1968.
- 2) 三川 宏：新静脈麻酔剤 propanidid 及び methohexital sodium の比較研究—特に呼吸，循環器系に及ぼす影響について，麻酔 18：305—315，1969.
- 3) 貫文三郎：薬理学，福岡大学薬学部薬理学教室，福岡，1970.
- 4) 貫文三郎：静脈内麻酔剤 オウロパン・ナトリウムに就て，東京医事新誌 3048：2356—2361，1937.