

# 新しい静脈内麻酔剤オイナルに就いて

昭和34年3月10日 受付

信州大学医学部第一外科教室 (指導: 星子教授)

下 田 兼 介  
松 林 茂  
岩 月 賢 一 \*

信州大学医学部産婦人科教室

白 川 直 弘

## Studies on the new intravenous narcotics (Eunal)

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University  
Kensuke Shimoda,

Shigeru Matsubayashi & Keniti Iwatsuki

Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

Naohiro Shirakawa

(Director: Prof. N. Hoshiko)

### 緒 言

近年麻酔の進歩に伴い短時間静脈内麻酔剤が広く使用され、その適応領域も広い。従来用いられて来た静脈内麻酔剤の内、最も使用頻度の多いものはバルビタール剤であるが、これら薬剤に共通な副作用は呼吸抑制、血圧下降、副交感神経刺激、及び蓄積作用等を挙げることができる。又最近ステロイド系の静脈内麻酔剤 Viadril も登場したが、結論的には従来のバルビタール剤に比し特に勝る薬剤であるとは云えないようである。

ここに新しく登場したオイナルは、1957年 Doemenjoz に依り合成された Eugenol の誘導体で、2-Methoxy-4-Allylphenoxyessigsäure の Diäthylamid が中枢神経に対して麻酔作用のあることが発見され、更にドイツに於て Henschel, Thuillier, Pulver, Feurstein, Frey に依り基礎的及び臨床的研究が行われ次の如き特徴が報告されている。即ち

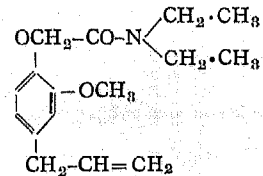
- 1) 中枢性の呼吸刺激作用を有し呼吸抑制が無い。
- 2) 血圧下降が無い。
- 3) 超短時間麻酔作用で後睡眠が無く、麻酔よりの回復が早い。
- 4) 副交感神経刺激作用が無い。
- 5) 長時間使用及び大量使に依つても肝、腎、脾機能の障害が少ない。
- 6) 抗痙攣作用がある。
- 7) 適応領域が広く老人及び小児にも使用が可能である。

ある。

8) 欠点としては血管刺激作用がある。

吾々は杏林製薬株式会社にて合成された Eugenol の誘導体オイナルの提供を受け、臨床的に使用する機会を得たので、二、三の基礎的実験成績と共に臨床的成績についてその概要を報告する。オイナルの化学構造式は次の如くである。

構造式



### I 動物実験

#### 実験方法

雑種成犬を用い5%オイナルを単独に1回静注し、又5%葡萄糖液中に0.2%の割合に加え持続点滴した。その際の呼吸曲線、股動脈圧曲線、心電図を記録し、又一部の実験では坐骨神経の電気刺激による前脛骨筋の収縮を記録し、筋弛緩剤との相互作用を検討した。

#### 単独使用に於ける呼吸循環器系の変化

注入量は5mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kgの3種とし、注入速度は5秒及び20秒間として各々の場合を比較検討した。

#### 1) 5mg/kg の場合

20秒及び5秒間注入時共殆んど同様の呼吸曲線を示す。即ち注入後換気量の増加及び呼吸数の増加が見られ、次いで一過性のBradypneaがあり、その後は深く大きい稍々早い呼吸曲線を示す。5秒間注入時の方

\* 東北大学医学部教授

が、20秒間注入時に比し僅かに換気量の減少及び呼吸数の増加が著明であつた(図.1)。

### 2) 10mg/kg の場合

20秒間注入時は一過性の換気量増加後、換気量は減少し次第に注入前呼吸曲線に戻つて行くが、5秒間注入時は換気量増加が殆んどなくて換気量は減少し時に無呼吸を示した後、約1分後に注入前曲線に戻つた(図.2)。

なお臨床最も多く使用される5mg/kg~10mg/kgについて股動脈圧及び心電図の変化を検討した所、注入後直ちに10~20mmHgの一過性の血圧上昇を示し、次いで急激に5~15mmHgの血圧下降を示し、以後約10分間で注入前の血圧値に漸次戻つて行つた。心電図上にも約10分間にわたつて僅かのQRSの縮小と心搏数の増加を認めた(図.3)。

### 3) 20mg/kg の場合

10秒間注入時は換気量増加は殆んどなく急激に換気量減少し約50秒間にわたる無呼吸の後、次第に呼吸運動再開し過呼吸の傾向を示さずに約4分後に注入前の呼吸運動に戻つた。5秒間注入時は全く換気量の変化なく呼吸は停止し、人工呼吸を行つたが死亡した(図.4)。

以上の各成績から、5mg/kg程度では注入後一過性の換気量の増加が見られるが注入量を多くし且つ注入速度を速かにすると、呼吸抑制が著明に現われ、ひいてはApneaを來たす。又5mg/kg~10mg/kgの量では血圧はむしろ上昇し、心電図にも特に著変は認められない。

### 持続点滴に於ける呼吸循環器系の変化

持続点滴は毎分80~100滴の速さを維持して行つた。呼吸曲線は投与量が増加して行くに従い、呼吸数減少と共に呼吸振幅の増加の傾向を示すが、5mg/kg以後は同じ程度振幅を保ちつつ呼吸数減少が著明となり150mg/kg頃より呼吸は著しく遅く且つ不整となり、170mg/kgに至り呼吸停止を來たした。股動脈圧は急激な血圧上昇なく、5mg/kgに至り脈圧は2倍大となり漸次心搏数は減少の傾向を強くし、同値の脈圧を保つて170mg/kgに至り心停止を來たした。心電図上に於いては、30mg/kg頃迄は多少心搏数の増加

を示す他は特に著変はなく、50mg/kg以後はQRSの増大及びST上昇を示し、150mg/kgに於いては心搏数の減少ST上昇及びQRSの増大は著しくなり不整脈を示すようになった(図.5)。

以上の成績より動物の種類に依り多少の相違はあるが、体重1kg当り可成り多量の投与が可能である。又濃度及び持続点滴速度を適当にすればThuillier, Domenjoz等が述べている致死量以上の使用も可能であり、此の点よりオйнаールの体内分解作用は極めて速いものであると考えられる。

### オйнаールの筋弛緩作用及びサクシニールコリンクロライド(S.C.C.)との相互作用

5%オйнаール10mg/kgを静注するとオйнаール自身による軽度の筋弛緩作用が約30分間にわたり認められた(図.6)。之は恐らく中枢性の筋弛緩作用であると考えられる。オйнаールと筋弛緩剤S.C.C.との相互作用の有無について4匹の成犬について検討してみた。3例に於いては僅かに拮抗的に作用したが1例は全く影響を示さなかつた(図.7.8.)。かかる程度の拮抗作用はS.C.C.のTachyphylaxisの結果も考えられ、オйнаールそれ自身の末梢性の筋弛緩作用乃至はS.C.C.との相互作用については特に認むべきものはないと考えてよいであろう。

### 蓄積作用の有無

体重7kgの成犬に無麻酔の下で1回量50mgを静脈内注射し、覚醒してから10分後に再び同量を静脈内注射し、前後12回くりかえしてみた。麻酔時間の延長は見られず、最終回終了後も多少の不気嫌及び食欲不振はあつたが、歩行も可能であり又後睡眠も見られず、翌日には全く回復し、蓄積作用は殆んど見られなかつた(表.1)。

### 小括並びに考按

以上の動物実験の成績より、オйнаールはその適当量を使用すると呼吸抑制がないのみならずむしろ一過性に換気量の増大を伴い、又血圧下降もなく、持続点滴によつてはかなりの長時間に亘る投与も可能であり、蓄積作用も少ないことから、従来のバルビタール系静脈内麻酔剤に比し、すぐれた静脈内麻酔剤の一つと考えられる。

表 1. 5% オйнаールの蓄積作用 (犬 7kg)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
注入量 mg	50	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
麻酔時間 分.秒	4.40	5.00	7.40	9.30	8.45	13.00	8.00	9.10	8.30	10.30	11.00	11.00

図. 1. 5%オイナール 5mg/kg 静注時の呼吸曲線 (犬. 11kg)

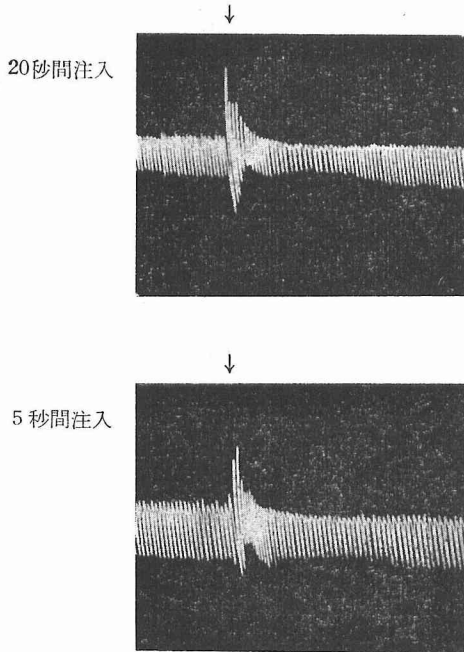


図. 2. 5%オイナール 10mg/kg 静注時の呼吸曲線 (犬. 11kg)

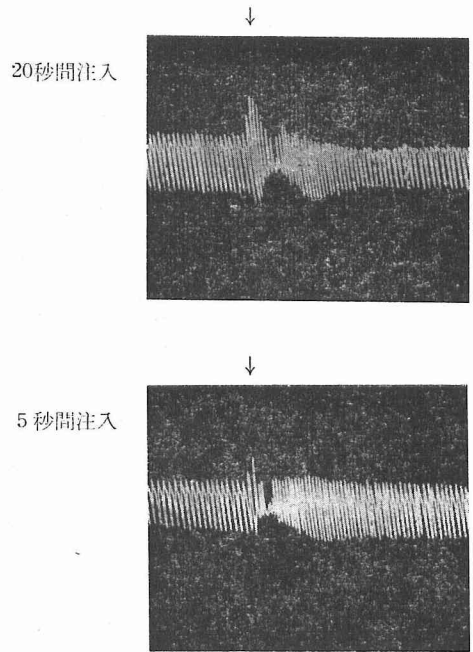


図. 3. 5%オイナール 10mg/kg 静注時の股動脈圧及び心電図 (犬. 14kg)

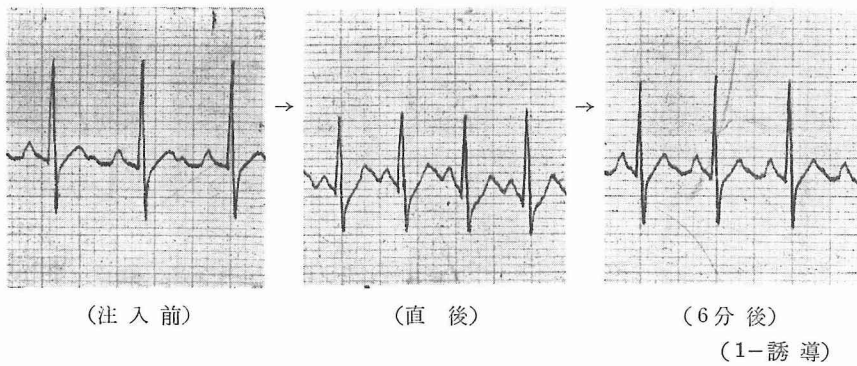
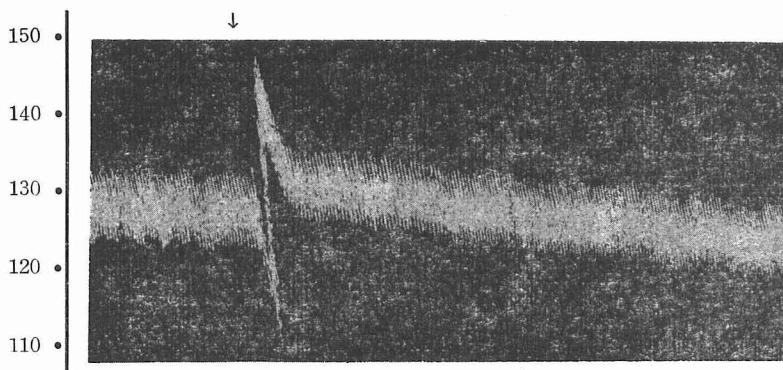


図. 4. 5%オイナル 20mg/kg 静注時の呼吸曲線 (犬, 11kg)

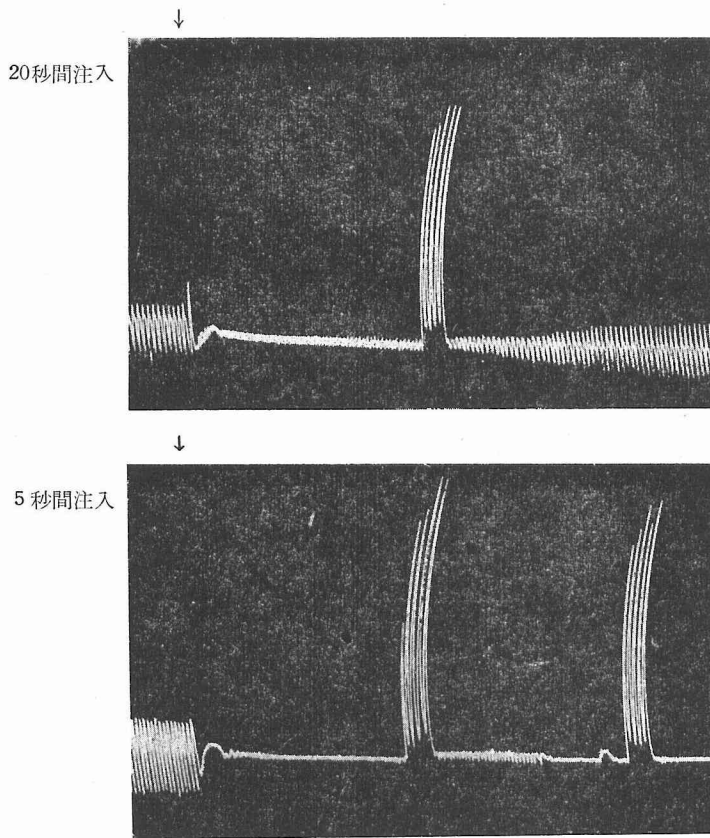


図. 5. 0.2%オイナル持続点滴時に於ける呼吸曲線, 股動脈圧及び心電図 (犬, 14kg)

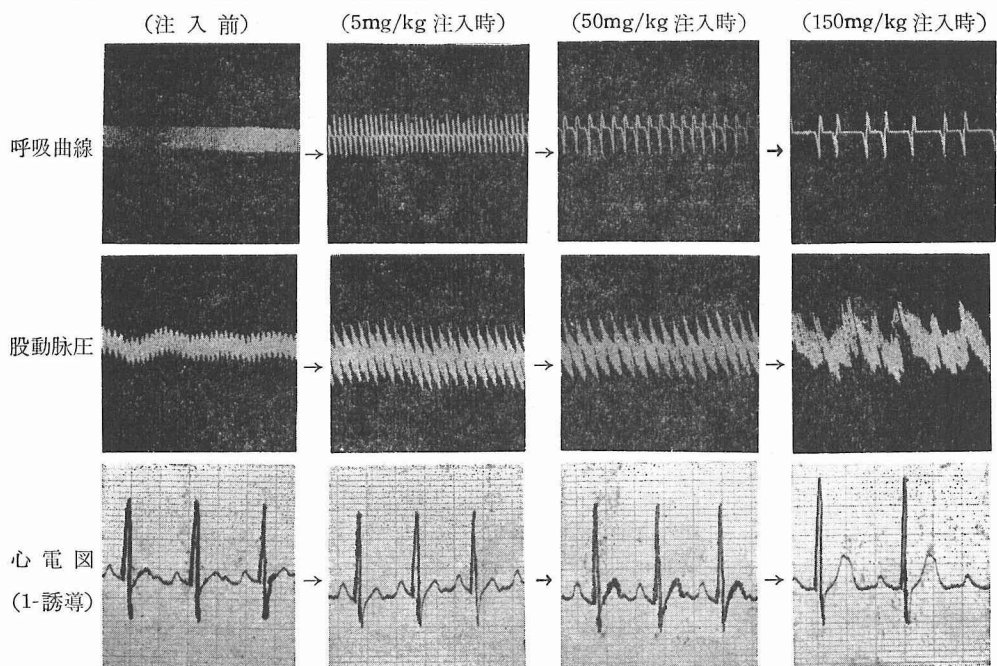


図. 6. 5%オйнаール静注時の筋弛緩作用 (犬.9kg)

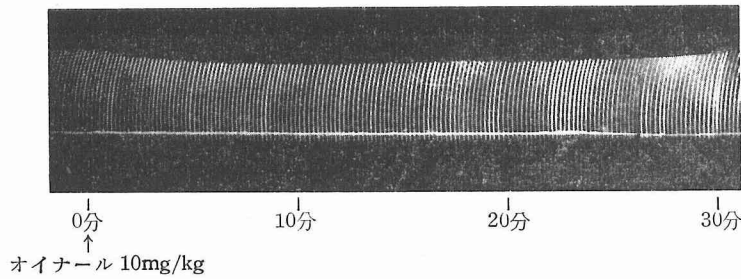
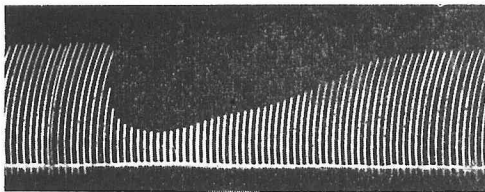
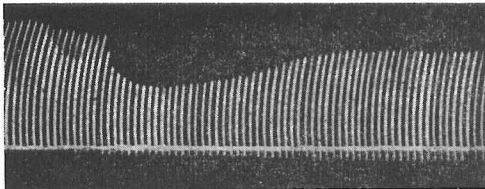


図. 7. 5%オйнаールと S.C.C. との相互作用 (犬.11kg) (図は前脛骨筋の収縮を示す)

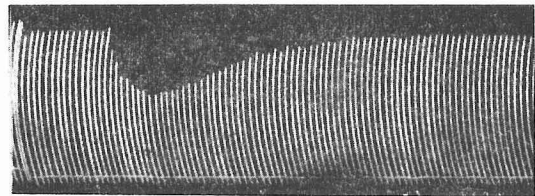


↑ S.C.C. 0.6mg/kg

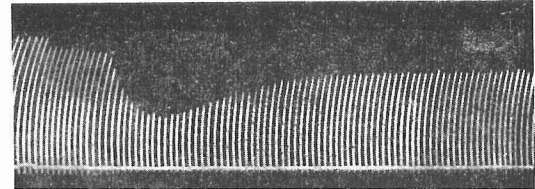


↑ オйнаール 10mg/kg  
↘ S.C.C. 0.6mg/kg

図. 8. 5%オйнаールと S.C.C. との相互作用 (犬.10kg) (図は前脛骨筋の収縮を示す)



↑ S.C.C. 0.6mg/kg



↑ オйнаール 10mg/kg  
↘ S.C.C. 0.6mg/kg

臨床例

前述の動物実験を基礎とし、更に既に報告されている文献①②③④⑤を参考にして臨床例186に使用した。その内訳は表2に示す通りである。

表 2. オйнаールの臨床使用例

使用症例		例数
単独使用	外来小手術	100
	人工妊娠中絶	50
併用使用 分割注入 或は持続点滴	導入麻酔	16
	吸入麻酔	4
	脊椎麻酔	12
	局所麻酔	4
計		186

単独使用例

1) 外来手術の場合

表3の如く、症例は男女合せて100例で、8才より70才に至る外来患者である。病名及び手術名は表4の如く小手術症例が多い。全例とも Premedication を行わず5%オйнаール 3~4mg/kg を1分間にて静脈内注射を行うと一過性過呼吸後、呼吸数の減少が見られるがまもなく呼吸は平静になる。此の時期に於いて直ちに切開を開始し、必要に応じて 1~2mg/kg の追加注入を行つた。成績は表3に示す如く総量は 95mg~400mg を要し麻酔時間は大部分 3~10分で、3分以下のもの3例、10分以上のものは3例であつた。帰宅可能時間は15~30分で15分以下のもの19例、30分以上のもの7例であつた。副作用は表5の如く、術中興奮が51例に認められ、その中36例は追加注入に依り手術遂行上支障は来たさなかつたが、13例はやゝ手術に

表 3. オイナル使用の外來手術例

例数	年齢	使用量	麻酔時間	帰宅可能時間
100 (♂・♀)	8才～ 70才	5% 3～4mg/kg	3～10分	15～30分
		追加 1～2mg/kg	3分以下3例	15分以下19例
		総量 95～400mg	10分以上3例	30分以上7例

表 4. オイナル使用の疾患名及び例数

病 名	術 式	例 数
瘻	切 開	40
筋 炎	＃	3
膿 瘍	＃	23
瘰 癧	＃	7
蜂窩織炎	＃	3
乳 腺 炎	＃	15
化膿性リンパ腺炎	＃	7
計		100

表 5. 外來患者に於ける副作用

副作用	例 数	副作用	例 数
血圧下降	12	嘔 吐	1
血圧上昇	88	悪 心	6
喉頭痙攣	0	興 奮	51
咳	4	呼吸停止	0
しやつくり	0	血 管 痛	23
発 汗	2	術後興奮	10

困難を感じ介助者の協力を必要とした。2例は全く手術遂行不能であった。此の術中興奮は麻酔深度が浅かったためと思われる。又注意すべきは23例の血管痛であり、内3例は静脈炎を起した。注入后大半は軽度の血圧上昇、頻脈を来たすが呼吸は一過性の過呼吸に次いで10～15秒間の呼吸減少或は無呼吸があり、その後は深く大きく稍々速い呼吸より平靜な呼吸に還り、長時間の呼吸停止及びチアノーゼは見られなかつた。覚醒後も指南力及び記憶力も全く正常で、味覚及び嗅覚にも異常なかつた。麻酔中は快楽な気分であり、従来のバルビタール剤に見られる後睡眠を認めたものは1例もなかつた。

## 2) 人工妊娠中絶の場合

症例数は50例で、23才～55才にわたる2ヶ月～4ヶ月の妊娠中絶に使用した。使用方法は5%オイナル3～4mg/kgを40秒前後に注入し、更に必要に応じて

1～2mg/kgを30秒以内に注入した。表6の如く麻酔時間は3～8分平均4.5分で著効21例、有効22例、やゝ有効7例であり、大体満足する結果を得た。著明な血圧変動もなく、呼吸も注入後10秒～20秒の呼吸量増大の後、呼吸数減少或は無呼吸の状態があり、更にその後は深く大きな稍々速い呼吸を示し、特に長時間にわたる呼吸抑制や、チアノーゼは無く、又羊水を含めた出血量も妊娠2ヶ月で平均30cc、妊娠3ヶ月で平均48ccにていづれも少く子宮収縮状態も良好であった。副作用も特に重篤なものは無かつたが、術中興奮状態を呈したものが7例、血管痛が2例に認められた。

表 6. 人工妊娠中絶使用例

例数	年齢	妊娠月数	使用量	麻酔時間	効果	
50 ♀	23～ 55才	Ⅱ～Ⅳ	5% 3～4mg/kg	3～8分	+	7
			追加 1～1.5mg/kg	平均 4.5分	++	22
			平均 3.3mg/kg		+++	21

(註) + やゝ有効, ++ 有効, +++ 著効

## 3) 他の麻酔法と併用した場合

症例は36ですべて入院患者であり、オピスタ、アトロピンの Premedication の下に使用した。その内訳は導入麻酔に使用したのも16例、吸入麻酔との併用4例、脊椎麻酔との併用12例、局所麻酔との併用4例であつた。

## a) 導入麻酔

症例は16で4mg/kgを使用した。過呼吸終了後、S.C.C. 20～40mgを使用して挿管可能であるが、オイナルの覚醒はラボナルより速いので、導入には2mg/kgの追加を1～2回は必要であり、総使用量は150mg～500mgとなつた。導入に全量500mg使用した症例も殆んど呼吸抑制は見られなかつたが、オイナル500mg、S.C.C. 20mgを使用した肝機能、腎機能の正常な女性で約35分間にわたる呼吸停止の後テラプチックに依り呼吸の再開した1例が認められた。又迷走神経刺激作用による気管、喉頭の痙攣や、血圧及び脈搏に著明な変動を示したものは1例も見られなかつた。

## b) 吸入麻酔、脊椎麻酔及び局所麻酔との併用

20症例に吸入麻酔、脊椎麻酔及び局所麻酔と5%オイナルの間歇的注射或は0.2%オイナルの持続点滴を併用してみた。全使用量は100mg～1200mgに及んだ。間歇的使用は一回の麻酔時間が短く、覚醒が速

いので手術操作による刺激に対して興奮を示し、投与量も増大するので余り良好な方法とは云えない。0.2%の持続点滴として使用した症例は、初回量2~3mg/kgで導入しその後は毎分80~100滴で維持し、麻酔深度に依り点滴の速さを加減して調節を行い、大多数に良好な結果をあげることができた。又必要に応じて挿管の上0.2%持続点滴として笑気・筋弛緩剤、或は笑気・脊椎麻酔と併用することは望ましい方法であつた。エーテル使用以外の場合、点滴中止後間もなく、長くても30分以内には殆んどが覚醒し、頭痛、眩暈、嘔吐及び後睡眠も認められなかつた。更に腰麻或は局麻の際の手術操作に伴う種々の不快な音や恐怖を感ずることがなく、むしろ快的な睡眠の中に手術が終了できるので、患者にとって非常に望ましいことであつた。又術中術後を通じて血圧や脉搏に著明な変動は認められず、肝機能障害をひきおこしたものは1例も認められなかつた。

#### 小括並びに考按

オイナルを外来小手術麻酔、人工妊娠中絶、導入麻酔及び吸入麻酔、脊椎麻酔、局所麻酔と併用した。外来小手術患者は帰宅時間が速いことは別問題として、覚醒が早く不快感や後睡眠が認められなかつたことは従来のバルビタール剤に見られなかつた所である。又呼吸抑制及び循環障害もなく、迷走神経刺激作用のなかつたことは其の長所の一つであろう。術後頭痛、眩暈、悪心の症状が少なかつたことから体内の分解産物の毒性及び蓄積作用の少ないことが推察される。往々見られる手術操作に伴う興奮は缺点の一つであるが、初回及び追加の注入量を増加して麻酔度を深く維持し、或は他の麻酔法との併用により防止するように更に考慮すべきであろう。導入麻酔時に於いては麻酔時間が短いため気管内挿管後 S. C. C. の作用が消失すると共に咳嗽が来易い。従つて挿管後もオイナルを1~2回追加する必要がある。又呼吸運動再開後に咳嗽を来たした場合は、オイナルを追加すると過呼吸の起る結果チューブが気管粘膜を刺激して更に咳嗽を増強することがあるから注意すべきであろう。

持続点滴は分解作用が早いため、比較的大量の投与が可能であり、局所麻酔、笑気・筋弛緩剤、或は笑気・脊椎麻酔と併用する方法は poor-risk の患者に対して好都合であり、患者自身に対しても術中の不快音や恐怖が除去できるので手術遂行上大きな利点を有している。

#### 総括及び結論

Eugenol の誘導体 2-Methoxy-4-Allylphenoxyessigsäure を主成分とするオイナルについて二、

三の基礎的実験と共に、臨床上来外小手術、人工妊娠中絶の麻酔、導入麻酔及び吸入麻酔、脊椎麻酔、局所麻酔と併用した結果を報告した。

本剤の利点としては、麻酔時間が短く覚醒が速くで蓄積作用が無いこと、呼吸循環器系の抑制作用が無く、むしろ刺激作用を有していること等があげられるが、然し一方缺点としては、血管内膜刺激作用が有ること、作用時間が短く Analgesic の作用が弱いため反復追加注入を必要とすること、溶媒が油性であるため水で稀釈すると混濁すること等を数えることができる。この特長を活かして適応と使用方法を正しく選択すれば全麻酔に利用することが可能であり、興味ある静脈内麻酔剤の一つであると考えられる。

終りに本研究についての星子教授、並びに岩月教授の指導に対し深甚なる謝意を表する。

本論文は第13回信州外科集談会及び第5回日本麻酔学会に於いて追加発表した。

#### 文 献

- ①Thuillier, M. J. & Domenjoz, R.: Zur Pharmakologie der intravenösen Kurzarkose mit 2-Methoxy-4-Allylphenoxyessigsäure-N, N-diäthylamid (G 29505), *Der Anaesthesist* 6: 163-167, 1957.
- ②Pulver, R.: Über den Stoffwechsel des neuen kurzwirkenden Injektionsnarkotikums 2-Methoxy-4-Allylphenoxyessigsäure-N, N-diäthylamid (G 29505), *Der Anaesthesist* 6: 167-170, 1957.
- ③Frey, R. & Herrmann, K. J.: Ein intravenöses Kurzarkotikum aus der Gruppe der Phenoxyessigsäureamid (G 27505) Tierversuche, Selbstversuche und erste klinische Erfahrungen, *Der Anaesthesist* 6: 170-173, 1957.
- ④Henschel, W. F. & Just, O.: Zur Anwendung des neuartigen intravenösen Kurzarkotikums G 29505 (Phenoxyessigsäureamid-Verbindung) bei poliklinischen Eingriffen, *Der Anaesthesist* 6: 174-177, 1957.
- ⑤Feurstein, V.: Das intravenöse Narkotikum G 29505 Vorläufiger klinischer Bericht, *Der Anaesthesist* 9: 177-179, 1957.
- ⑥西邑, 山城, 荻原, 入倉: 最も理想的な静脈麻酔剤“オイナル”の基礎及び臨床的研究, (第1報) *外科の領域* 6: 73-81, 1958.
- ⑦西邑, 山城, 荻原, 入倉: 最も理想的な静脈麻酔剤“オイナル”の基礎及び臨床的研究, (第2報) *外科の領域* 6: 71-157, 1958.
- ⑧綿貫, 豊島, 塩沢: 新静脈麻酔剤オイナルに関する基礎的並に臨床的研究 *外科の領域* 6. 6.: 1958.
- ⑨後藤, 橋本, 小出: 初期人工妊娠中絶術に於ける新静脈麻酔剤 Eunal の使用経験 *産婦の世界* 10: 93-97, 1958.