

原 著

チオペン Tobalピタールに関する研究

第三編 急性耐性に関する研究

昭和33年11月19日 受付

信州大学医学部第一外科教室

(指導: 星子教授, 岩月教授*)

中 山 嘉 恭

Studies on Thiopentobarbital Sodium

Part 3: Studies on Acute Tolerance

Yoshitaka Nakayama

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University.

(Director: Prof. N. Hoshiko and Prof. K. Iwatsuki)

緒 言

1956年 Dundee 等^①はチオペン Tobalピタールには急性耐性のあることを報告した。急性耐性の問題は、チオペン Tobalピタールの使用上重要な問題であるので、チオペン Tobalピタールの研究の一部として家兎及び人でこの問題を再検討した。

実験方法

1) チオペン Tobalピタール1回注射の際の注射量と覚醒時血中濃度との関係

家兎の場合には、注射量として5及び10mg/kgを耳静脈より正確に1分で注入し、覚醒時の血中濃度は心穿刺により得た全血を使用し、大体 Brodie^②氏法に依り又一部その変法(加藤氏^③)により測定した。尙家兎の耳根部を針で刺した際に四肢で起立出来る時を覚醒時の指標とした。

人に於いては、健康人18名に2.5%チオペン Tobalピタール1~4mg/kgを正中静脈より注射し、反対側の橈骨皮静脈より採血し、血液を遠沈、血漿を分離し、チオペン Tobalピタールの血漿中の濃度を前述と同様の方法で測定した。

覚醒時の指標は、静かに名前を呼んだ時容易に目を開けられる時と定め、且つ角膜及び瞳孔反応をも併せて総合判定した。

2) チオペン Tobalピタール反復注射の際の導入量と覚醒時血中濃度との関係

家兎に於いては、前述と同様に耳静脈より導入量として5~15mg/kgを、追加量として5~20mg/kgを注射し、追加注射は第1回注射覚醒直後に行つた。

使用したチオペン Tobalピタールは2.5%溶液とし、血中チオペン Tobalピタールの測定法は前述と同様である。

人に於いては、導入量を1~3mg/kg、追加量は1~4mg/kgとし、第1回注射より覚醒した直後に追加注射した。チオペン Tobalピタール溶液は2.5%溶液とし、血中濃度は前述と同様の方法により測定した。

実験成績

1) チオペン Tobalピタール1回注射の際の注射量と覚醒時血中濃度との関係

a) 家兎に於ける成績

各5例の家兎を用いて、5及び10mg/kgを夫々耳静脈より正確に1分で注入し、心穿刺により得た全血で覚醒時の血中濃度を測定した結果は、夫々、表1、表2に示す如くである。即ち注射量5mg/kgの際の覚

表 1.

No.	体 重 (kg)	覚 醒 時 間 (分)	覚 醒 時 血 中 濃 度 (mg/L)
1	2.6	5	2.5
2	3.3	3	2.8
3	2.8	3	2.4
4	2.4	3	2.6
6	2.8	3	2.4
平均値	2.58	3.4	2.54

チオペン Tobalピタール1回注射の際の注射量(5mg/kg)と覚醒時血中濃度との関係
チオペン Tobalピタール5mg/kgを1分で注入

* 東北大学医学部麻酔学教室

表 2.

No.	重 体 (kg)	麻酔時間 (分)	覚醒時血中濃度 (mg/L)
1	2.5	10	7.0
2	3.5	9	7.5
3	2.4	6	7.5
4	3.0	7	7.4
5	2.8	12	7.6
平均値	2.84	8.8	7.4

チオペンツバルビタール1回注射の際の注射量(10mg/kg)と覚醒時血中濃度との関係
チオペンツバルビタール 10mg/kg を1分で注入

醒時血中濃度は平均 2.54mg/L であり、10mg/kg の際のそれは平均 7.4mg/L で、注射量が増加すれば、覚醒時の血中濃度は上昇を示した。

b) 人に於ける成績

健康な成人男女18名に1~6mg/kg を正中静脈より正確に15秒で注射し、覚醒時血中濃度を血漿を用いて測定した結果は表3に示す通りであり、その平均は図1に示してある。即ち人に於いても家兎と同様な傾向が認められ、注射量の増加するに伴い覚醒時血中濃度の上昇が認められた。

2) チオペンツバルビタール反復注射時の導入量と覚醒時血中濃度との関係

a) 家兎に於ける成績

14例の家兎を用い、導入量を5~15mg/kg とし、覚醒直後に追加量を夫々5~20mg/kg とし、覚醒時血中濃度を測定した結果は、表4及び図2に示す如くである。即ち導入量の増加するに伴い覚醒時血中濃度の上昇が認められたが、同一導入量では覚醒時血中濃度は追加量により殆ど影響されなかつた。即ち反復注射の際にも、1回注射時と同様に、導入量により覚醒時血中濃度は左右され、脳はチオペンツバルビタールの最初の注射に対し耐性を得ることを示している。

然し總量が、導入量の4倍を越えるに至ると、覚醒時血中濃度は上昇を示し、追加量により覚醒時の血中濃度は影響されることが分つた。

成績は表5、図2に示す通りである。

b) 人に於ける成績

健康成人に、導入量を1~5mg/kg とし、追加量を種々(1~6mg/kg) 変えた場合の結果は表6及び図3に示す如くである。即ち導入量の上昇に伴い覚醒時血中濃度も上昇を示したが、追加量にはあまり影響されなかつた。又導入量を一定にして追加量を種々変え

表 3.

氏名	性別	年令	体 重 (kg)	注射量 (mg/kg)	覚 醒 時 血中濃度 (mg/L)
御子柴	♀	19	54	1	3.0
滝沢	♀	24	54	1	3.1
百瀬	♂	17	50	1	3.5
森	♀	21	44	2	3.2
青木	♀	19	44	2	3.0
有賀	♀	28	43	2	3.4
矢沢	♂	23	52	2	3.5
窪田	♀	22	52	3	4.2
大橋	♂	32	55	3	6.5
森	♀	19	60	4	6.5
新井	♀	24	48	4	4.6
平林	♀	24	47	4	5.2
牛山	♀	18	45	5	6.2
吉山	♂	22	53	5	6.2
山田	♂	47	47	5	7.5
藤森	♀	58	50	5	7.5
向山	♂	64	50	6	8.0
金子	♂	28	50	6	7.9

チオペンツバルビタール1回注射の際の注射量と覚醒時血中濃度との関係
注射量が増加すると覚醒時血中濃度も上昇を示す

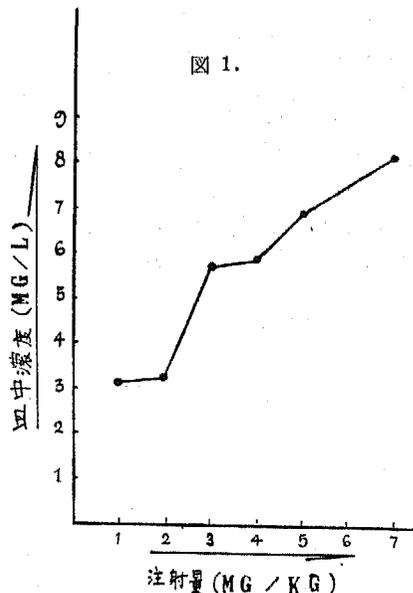


図 1.

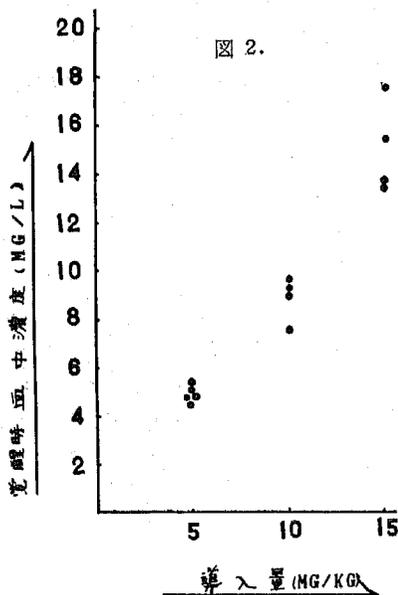
チオペンツバルビタール1回注射の際の注射量と覚醒時血中濃度との関係
注射量が増加すると覚醒時血中濃度も上昇を示す

表 4.

No.	体 重 (kg)	導 入 量 (mg)	追 加 量 (mg)	覚 醒 時 血 中 濃 度 (mg/L)
1	2.7	5	5	4.5
2	2.9	5	5	4.9
3	3.1	5	10	4.8
4	2.6	5	10	4.7
5	2.8	5	15	5.3
6	2.8	5	15	4.5
7	2.0	10	5	9.0
8	2.6	10	10	9.2
9	2.6	10	15	7.6
10	2.8	10	20	9.6
11	3.6	15	5	13.5
12	3.2	15	10	13.6
13	2.8	15	15	15.4
14	1.7	15	20	17.5

導入量と覚醒時血中濃度との関係

導入量の上昇に伴い覚醒時血中濃度も上昇するが、覚醒時血中濃度は追加量には余り関係がない



導入量と覚醒時血中濃度との関係

た場合の覚醒時血中濃度は表 7 及び図 4 に示す如くで導入量と覚醒時血中濃度とは関係があるが、追加量と覚醒時血中濃度との間には、追加量が導入量の 3 倍を越えない範囲内に於いては、特に関係がないことを示している。

表 5.

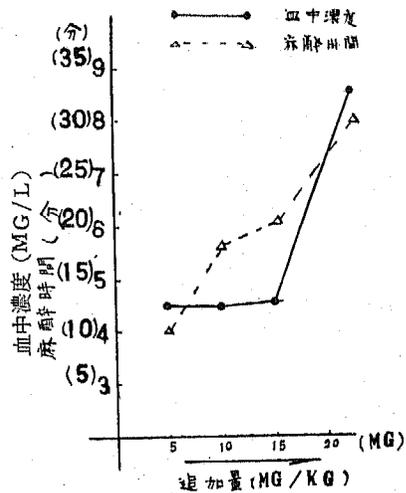
No.	体 重 (kg)	導 入 量 (mg/kg)	追 加 量 (mg/kg)	覚 醒 時 時 間 (分)	覚 醒 時 血 中 濃 度 (mg/L)
1	2.7	5	5	9(4)	4.5
2	2.9	5	5	13(5)	4.9
3	3.1	5	10	17(5)	4.8
4	2.6	5	10	19(5)	4.7
5	2.8	5	15	21(6)	5.3
6	2.8	5	15	23(6)	4.5
7	2.7	5	20	31(6)	8.5
8	3.0	5	20	29(5)	8.6

チオペンタルピタルル反復注射時の導入量と覚醒時血中濃度 (mg/L)

(導入量はすべて 25mg/kg とする)

覚醒時間の項の () 内は導入量注射時の麻酔時間を示す

図 2.



チオペンタルピタルル反復注射時の導入量と覚醒時血中濃度との関係 (平均)

(導入量はすべて 5mg/kg とする)

導入量 5mg とした際、追加量が 15mg/kg 迄は覚醒時血中濃度は略々一定した値を示す

考 按

1956年にDundee, Price^①等は、チオペンタルピタルルの使用量が、アメリカでは英国の約 1/2 量であるのに麻酔の効果は略々同様であることに気が付き、このことは英国に於いて導入量がアメリカのそれに比し多いことが原因ではないかとの推定から、人体に於て種々実験を行つて、チオペンタルピタルルに対して

表 6.

氏名	年齢 (才)	性別	体重 (kg)	導入量 (mg/kg)	追加量 (mg/kg)	覚醒時 血中濃度 (mg/L)	平均 (mg/L)
菊地	24	♀	49	49	1	5.3	4.8
花岡	18	♂	50	50	1	5.2	
岡	30	♀	38	38	1	4.4	
桜井	16	♀	41	41	1	4.7	5.0
小池	27	♂	46	46	1	4.8	
松沢	29	♀	54	54	1	5.3	
坂村	20	♀	52	52	1	5.1	5.9
奥山	28	♂	39	39	1	4.3	
菊地	28	♀	49	49	1	5.3	
吉沢	16	♀	46	46	1	6.2	6.1
坂村	16	♂	53	53	1	6.2	
岩波	24	♀	49	49	1	5.3	
横山	26	♀	53	53	1	6.0	6.5
箕輪	38	♂	56	56	2	6.1	
吉沢	30	♂	56	56	2	6.2	
池田	20	♀	53	53	2	6.2	6.5
有賀	28	♀	43	43	2	6.5	
小池	27	♂	40	40	2	6.5	
峯村	18	♀	51	51	3	7.1	7.1
山本	19	♀	52	52	3	7.9	
山田	30	♂	60	60	3	7.5	
坂村	17	♀	53	53	3	7.9	7.2
坂本	35	♂	62	62	3	7.2	
牛山	19	♂	44	44	4	8.4	
田中	28	♀	50	50	4	7.0	7.3
田近	15	♀	49	49	4	7.3	
百瀬	18	♀	50	50	5	6.2	
新井	17	♀	50	50	5	8.5	8.4
森	19	♀	50	50	5	6.3	

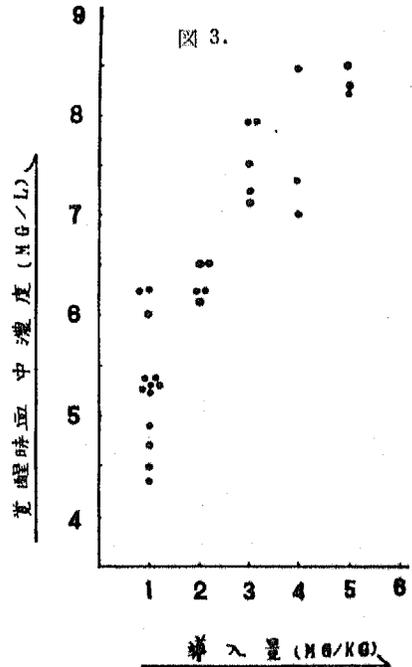
導入量と覚醒時血中濃度との関係

導入量の上昇に伴い覚醒時血中濃度は上昇を示すが、追加量には影響されない

中枢神経は急激に慣れを生ずる即ち急性耐性を獲得するためではないかとの見解を発表した。

著者はこの問題に興味をもち、人及び家兎に於いて検討してみた。

著者の実験成績では、チオペンツバルビタールの1回注射の際、注射量が増加するにつれて、覚醒時の血中濃度は上昇する。これは増加した注射量に対して中枢神経が慣れを生じたためと考えられる。若しかゝる急性耐性が存在しないとすれば、注射量の増大があつても一定した血中濃度で覚醒するはずである。又この急性耐性は人に於いてのみでなく家兎に於いても認め



導入量と覚醒時血中濃度との関係

られる点より考えて、動物の種類による特殊な現象ではなく、チオペンツバルビタールの特殊性と云うことができよう。

又チオペンツバルビタールの反復注射の際には、Dundee 等の成績では総量が導入量の3倍以内の場合には導入量が増加すると矢張り覚醒時血中濃度も上昇し、導入量と覚醒時血中濃度との間には密接な関係が認められるが、総量と覚醒時血中濃度との間には特に関係は認められないと云つてゐる。

著者の成績でも、家兎及び人に於いて、チオペンツバルビタールの反復注射の際、導入量の上昇に伴つて、覚醒時血中濃度も上昇を示した。次いで追加量と総量と覚醒時血中濃度との関係を検する為に導入量を一定にして行つた所、著者の使用した範囲の量では、人に於いては追加量が導入量の2倍迄、総量が導入量の3倍迄は、導入量に依り覚醒時の血中濃度が左右されることを示した。然し家兎の場合には、追加量が導入量の3倍迄、総量が導入量の4倍を越えない場合には、覚醒時血中濃度は導入量により左右されることを知つた。

結 論

チオペンツバルビタールに於いて、中枢神経の適応

表 7.

氏名	年齢	性別	体重 (Kg)	導入量 (mg/kg)	追加量 (mg/kg)	覚醒時血中濃度 (mg/L)	平均 (mg/L)
菊地	24	♀	49	1	1	5.3	4.88
花岡	18	♂	50	1	1	5.2	
岡	30	♀	38	1	1	4.4	
桜井	16	♀	41	1	1	4.7	5.0
小池	27	♂	46	1	1	4.8	
松沢	29	♀	54	1	2	5.3	
坂村	20	♀	52	1	2	5.1	6.2
奥山	28	♂	39	1	2	4.3	
菊地	28	♀	49	1	2	5.3	
吉沢	16	♀	46	1	3	6.2	6.5
坂村	16	♂	53	1	3	6.2	
岩波	24	♀	49	1	3	5.3	
横山	26	♀	53	1	3	6.0	6.2
島田	18	♀	59	1	4	5.2	
峯村	15	♀	48	1	4	6.2	
百瀬	18	♀	48	1	4	6.2	6.2
山田	20	♂	53	1	4	6.6	
吉沢	39	♂	56	1	5	6.2	
池田	20	♀	53	1	5	6.2	

追加量及び総量と覚醒時血中濃度との関係

追加量が導入量の2倍、総量が導入量の3倍迄は追加量及び総量は覚醒時血中濃度に影響を及ぼさない

現象即ち急性耐性の問題を、家兎及び人に就いて実験し次の結果を得た。

- 1) 家兎及び人に於て、チオペンタルビタールの1回注射の際には、注射量が増加すると覚醒時血中濃度も増加し、両者の間にはほぼ直線関係を認めた。
- 2) チオペンタルビタールの反復注射に於いても家兎及び人に於いて、1回注射と同様な関係を認めた。
- 3) 導入量を一定にすると、人では総量が導入量の3倍程度迄、家兎では4倍を越えない範囲に於いて覚

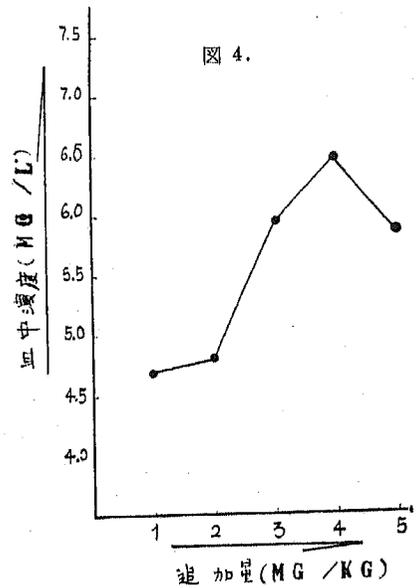


図 4.

醒時血中濃度は導入量によつて左右され必ずしも総量には影響されなかつた。

4) チオペンタルビタールには所謂急性耐性があるので、導入量にはなるべく少量を使用することが望ましい。

文 献

①Dundee, W. J. and Dripps, D. R.: Acute tolerance to thiopentone in men, Brit. J. Anesth. 28: 344-352, 1956. ②Brodie, B. B. et al: The fate of thiopental in man and method for its estimation in biological material, J. Pharmacol. & Exper. Therp. 98: 85-96, 1950. ③加藤: Pentothal Sodium による全身麻酔時の血液および組織中の濃度に関する研究, 日外会誌. 55: 414-422, 1955.