

チオペン Tobal ビタールに関する研究

第四編 チオペン Tobal ビタールに対する
メジマイドの影響

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: 4 Effects of methyl ethylglutarimide (Megimide[®])
upon Thiopentobarbital Anesthesia

Yoshitaka Nakayama

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

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

緒 言

Shaw 等^①が, β - β -methyl ethylglutarimide (Megimide[®]) がバルビツール剤に対して拮抗作用を有することを明らかにして以来, メジマイドに関する多くの研究業績が発表された^{②③④⑤}。

我が国に於いても最近「アンチバルビ」の名称で田辺製薬より発売されたので, 著者は家兎及びび人に於いて, 本剤がチオペン Tobal ビタール麻酔に如何なる影響を及ぼすかを検討し, 更に第3編に於いて述べたチオペン Tobal ビタールの急性耐性がメジマイドを併用すると如何に変化するかを明らかにする為実験を行った。

実験方法

1) チオペン Tobal ビタール麻酔に及ぼすメジマイドの影響

a) 家兎に於ける実験

5例の成熟家兎を用い, 2.5% チオペン Tobal ビタール 20mg/kg を家兎の耳静脈より正確に2分間で注入し, 一方2.5% メジマイド 10mg/kg を夫々チオペン Tobal ビタール注入3分后, 同時及び5分前に注入し, これら3群に於て対照例と麻酔時間を比較した。

b) 人に於ける実験

第3編で述べた方法に従い, 2.5% チオペン Tobal ビタール 4mg/kg を15秒で正中静脈より注射, 覚醒時反対側の前橈骨皮静脈より採血し, 血中濃度を測定してこれを対照例とし, 一方チオペン Tobal ビタール 4mg/kg 及びメジマイド 2mg/kg を混合1分で静注し, 覚醒時同様にチオペン Tobal ビタール血漿濃度を測定して両者を比較し, 同時に両群に於ける麻酔時間

を測定して比較した。尚血漿中チオペン Tobal ビタール濃度の測定は, 第3編に述べたと同様に行つた。

c) チオペン Tobal ビタールの臓器内分布に及ぼすメジマイドの影響

家兎を使用し, 2.5% チオペン Tobal ビタール 20mg/kg を2分で耳静脈より注入后, 直ちにメジマイド 10mg/kg を1分で耳静脈に注入し, その後10分, 30分, 60分, 90分に肝, 腎, 筋, 脂肪組織中のチオペン Tobal ビタールを Brodie 氏法の変法 (加藤氏法) で測定した。

2) チオペン Tobal ビタールの急性耐性に及ぼすメジマイドの影響

家兎を使用し, 先ずチオペン Tobal ビタールの1回注射の場合の注射量と覚醒時血中濃度との関係に及ぼす影響を見る目的で, 2.5% チオペン Tobal ビタール 5及び10mg/kg とメジマイド 10mg/kg を混合し, 耳静脈より3分で注入し, 覚醒時チオペン Tobal ビタール血中濃度を心穿刺により得た全血で前述の如く測定, これをメジマイドを使用しない夫々の対照例の値と比較した。次にチオペン Tobal ビタールの反復注射に於ける導入量と覚醒時血中濃度及び追加量並びに總量と覚醒時血中濃度との関係に及ぼす影響を検する目的で, 導入量を一定にし, 2.5% チオペン Tobal ビタール 5mg/kg を耳静脈より注射直後メジマイド 10mg/kg を静注し, 覚醒後5, 10及び10mg/kg のチオペン Tobal ビタールを静注し, 覚醒後前述した方法によりチオペン Tobal ビタールの血中濃度を測定した。

実験成績

1) チオペン Tobal ビタール麻酔に及ぼすメジマイドの影響

* 東北大学医学部麻酔学教室

a) 家兎に於ける実験成績

対照例として10例の家兎を用い、2.5% チオペンタルビタール 20mg/kg を耳静脈に正確に2分で注入し麻酔時間を測定した結果は、表1に示す如く、最短12分、最長21分で平均 15.1 ± 2.9 (分)であつた。次に2.5% チオペンタルビタール 20mg/kg 静注し、3分後にメジマイド 10mg/kg を静注した5例の麻酔時間は表2に示す如く、最短9分、最長13分、平均 10.6 ± 2.38 (分)で、対照より麻酔時間は短縮を示した。

表 1.

No.	体 重 (kg)	麻酔時間 (分)
1	2.2	15
2	2.2	15
3	2.2	14
4	1.6	17
5	2.3	12
6	2.0	14
7	3.2	10
8	3.1	15
9	1.7	21
10	2.4	18
平均値	2.29	15.1 ± 2.9

対 照 例

2.5%チオペンタルビタール 20mg/kg を2分で耳静脈に注入した際の麻酔時間

表 2.

No.	体 重 (kg)	麻酔時間 (分)
1	2.4	9
2	2.5	10
3	2.5	13
4	1.5	12
5	2.3	9
平均値	2.24	10.6 ± 2.38

メジマイド使用例

チオペンタルビタール注入3分後メジマイド 10mg/kg を静注した際の麻酔時間
対照例と比較し著明な麻酔時間の短縮を示している

又チオペンタルビタール 20mg/kg とメジマイド 10mg/kg を混合、全量を3分で耳静脈より注入した結果は表3に示す如く、最短7分、最長13分、平均

10.2 ± 2.1 (分)で矢張り対照例に比し麻酔時間の短縮を示した。

表 3.

No.	体 重 (kg)	麻酔時間 (分)
1	3.0	12
2	1.4	13
3	1.9	9
4	3.1	7
5	2.0	10
平均	2.3	10.2 ± 2.1

チオペンタルビタールとメジマイド混合同時注入例

2.5% チオペンタルビタール 20mg/kg とメジマイド 10mg/kg を混合同時に3分で耳静脈より注入した際の麻酔時間

メジマイド 10mg/kg を1分で静注、5分後20mg/kg のチオペンタルビタールを2分で静注した結果は表4に示す如く、最短8分、最長30分、平均 15.8 ± 3.2 (分)で麻酔時間は対照に比し大差を認めなかつた。即ちメジマイドをチオペンタルビタールと同時に又はその直後に使用した場合には麻酔時間は短縮するが、メジマイドを予め数分前に使用した場合には麻酔時間の短縮は明らかでなかつた。

表 4.

No.	体 重 (kg)	麻酔時間 (分)
1	2.5	7
2	2.2	30
3	1.3	11
4	1.2	23
5	2.8	8
平均値	2.0	15.8 ± 3.2

メジマイドをチオペンタルビタール注入前に使用した例

メジマイド 10mg/kg 注入后5分で2.5% チオペンタルビタール 20mg/kg を注入した際の麻酔時間

b) 人に於ける実験成績

18例の健康成人(年齢15~43才、体重41~62kg)に2.5% チオペンタルビタール 4mg/kg を正中静脈より15秒で注射してこれを対照例とし、一方18例の健

康成人(年齢15~30才, 体重41~62kg)に同量のチオペンタルビタールを注入し, 直ちにメジマイド2mg/kgを1分で同側の正中静脈より注入し, 覚醒時反対側橈骨皮静脈より採血し, チオペンタルビタール血漿濃度を測定, 併せて麻酔時間を測定した結果は夫々表5及び表6に示す如くであり, 麻酔時間の平均は, 対照例で 7.2 ± 2.1 分, メジマイド使用例で 2.7 ± 1 分でメジマイド使用例に於いて明らかに麻酔時間の短縮を示したが, チオペンタルビタール血漿濃度は夫々, 5.1 ± 2.4 mg/L 及び 6.0 ± 0.9 mg/L で両者の間に明らかな差を認めなかつた。

表 5.

氏名	年齢	性別	体重(kg)	麻酔時間(分)	覚醒時血中濃度(mg/L)
金井	24	♀	50	1	7.0
酒井	17	♀	62	7	6.2
林	34	♂	45	3.7	3.9
小平	53	♀	53	4	7.0
百瀬	25	♀	41	9	3.8
山田	24	♀	51	6	3.5
室賀	43	♂	60	4	3.0
蟻川	16	♀	59	7	5.8
百瀬	17	♀	53	9	5.9
田中	28	♀	50	4	3.4
宮沢	23	♂	58	5	6.2
津金	16	♀	62	7	5.5
田近	15	♀	41	8	6.2
百瀬	19	♂	53	11	3.5
島田	18	♀	59	9	6.5
森	19	♀	60	11	6.5
新井	24	♀	48	7	4.6
平林	24	♀	47	9	5.2
矢沢	24	♂	56	6	6.6
平均	25.0		55.1	7.2 ± 2.1	5.1 ± 2.4

対 照 例

チオペンタルビタール4mg/kgを正中静脈に2分で静注した場合の麻酔時間及び覚醒時血中濃度

c) チオペンタルビタールの臓器内分布に及ぼすメジマイドの影響

家兎を用い, 2.5%チオペンタルビタール20mg/kgを2分で静注後, メジマイド10mg/kgを1分で静注し, 注射後時間の経過にしたがつて肝, 腎, 筋, 脂肪組織中のチオペンタルビタール濃度を測定し, チ

表 6.

氏名	年齢	性別	体重(kg)	麻酔時間(分)	覚醒時血中濃度(mg/L)
岩波	23	♀	50	6	7.6
峯村	17	♀	52	4	4.8
牛山	19	♀	45	3	4.5
百瀬	17	♀	53	3	4.7
田辺	15	♀	41	2	4.8
矢沢	24	♂	56	1	4.9
花岡	27	♂	56	4	6.0
守屋	24	♂	53	2	7.0
丸山	22	♂	50	2	6.1
松田	18	♀	53	3	6.2
唐沢	21	♂	52	1	6.3
横田	18	♂	45	2	6.2
酒井	17	♀	62	3	6.3
小松	26	♀	53	2	6.3
山本	19	♀	50	2	6.8
宮沢	23	♂	58	3	7.2
山田	28	♂	60	2	7.4
百瀬	30	♂	54	4	5.0
平均	21.6		49.2	2.7 ± 1	6.0 ± 0.9

メジマイド使用例

チオペンタルビタール4mg/kgを2分で正中静脈より注射, 直ちに同側正中静脈にメジマイド2mg/kgを1分で静注した場合の麻酔時間及び覚醒時血中濃度

オペンタルビタール20mg/kgを2分で静注した例と比較した結果は表7に示す如くで, 両者の間に明らかな差は認められなかつたが, 脂肪及び肝臓内濃度はメジマイド使用例に於てむしろ高い値を示した。

2) チオペンタルビタールの急性耐性に及ぼすメジマイドの影響

a) 1回注射の場合

家兎に2.5%チオペンタルビタール5及び10mg/kgをメジマイド10mg/kgと混合, 耳静脈より3分で注入し, 覚醒時血中濃度を測定した結果は夫々表8及び表9に示す如く, チオペンタルビタール5mg/kg静注, 覚醒時の血中濃度の5例の平均は 5.1 ± 0.2 mg/Lであり, チオペンタルビタール10mg/kgを静注した際のそれは 8.3 ± 0.1 mg/Lと上昇を示し, (対照例では夫々 2.5 ± 0.1 mg/L及び 7.4 ± 0.2 mg/L)注入量と覚醒時血中濃度とは平行関係を有しており, 第3編で述べた如く, メジマイドを用いた場合にもチオペンタルビタールに対し急性耐性を示した。又チ

表 7.

臓器名 時間(分)	チオペントバルビタール 20mg/kg				チオペントバルビタール 20mg/kg + メジマイド 10mg/kg			
	筋 (mg/kg)	腎 (mg/kg)	肝 (mg/kg)	脂肪 (mg/kg)	筋 (mg/kg)	腎 (mg/kg)	肝 (mg/kg)	脂肪 (mg/kg)
10分	53	39	94.5	4.5	48	38	98	5.5
30	38	28.5	56	17.5	36	35.5	63	22
60	32	21	29	28	26	31	38	38
90	27	8	20.5	42	21	7.5	27	53.5

チオペントバルビタールの臓器内分布に及ぼすメジマイドの影響

チオペントバルビタール 20mg/kg を2分で耳静脈より静注直后メジマイド 10mg/kg を耳静脈より1分で静注した場合の臓器内チオペントバルビタール濃度 (mg/kg)

表 8.

No.	メジマイド (10mg) + チオペントバルビタール (5mg)			チオペントバルビタール単独 (5mg)		
	体重 (kg)	麻酔時間 (分)	覚醒時 血中濃度 (mg/L)	体重 (kg)	麻酔時間 (分)	覚醒時 血中濃度 (mg/L)
1	2.1	1	5.5	2.6	5	2.5
2	2.3	1	5.2	3.3	3	2.8
3	1.6	1	4.7	2.8	3	2.4
4	1.8	1	5.1	2.4	3	2.6
5	2.3	1	5.2	2.8	3	2.4
平均	2.0	1	5.1±0.2	2.6	3.4±0.8	2.5±0.1

2.5% チオペントバルビタール 5mg/kg 静注后メジマイド 10mg/kg を静注した際の麻酔時間及び覚醒時血中濃度

表 9.

No.	メジマイド (10mg) + チオペントバルビタール (10mg)			チオペントバルビタール単独 (10mg)		
	体重 (kg)	麻酔時間 (分)	覚醒時 血中濃度 (mg/L)	体重 (kg)	麻酔時間 (分)	覚醒時 血中濃度 (mg/L)
1	3.0	4	7.8	2.5	10	7.0
2	2.9	4	8.6	3.5	9	7.5
3	2.9	4	8.6	2.4	6	7.5
4	1.8	3	8.3	3.0	7	7.4
5	2.1	5	8.2	2.8	12	7.6
平均	2.5	4 ± 1	8.3 ± 0.1	2.8	8.8 ± 2.1	7.4 ± 0.2

2.5% チオペントバルビタール 10mg/kg 静注后メジマイド 10mg/kg を静注した際の麻酔時間及び覚醒時血中濃度

オペントバルビタール単独注射例とメジマイド併用例とを比較すると、メジマイド使用例に於ては麻酔時間はほぼ 1/2 以下に短縮したが、覚醒時血中濃度はかえつて高い値を示した。

b) 反復注射の場合

第3編に於て、チオペントバルビタールに対して急性耐性を示す場合には、導入量を一定にした場合には家兎に於いては、追加量が導入量の3倍迄、人に於いては追加量が導入量の2倍迄は導入量により覚醒時血中濃度は左右されることを示したが、今回も同様に導入量を一定にして、追加量を種々変化させた場合の実験を行つて急性耐性に対するメジマイドの影響を検討した。即ち家兎15例を用い、導入量として2.5% チオペントバルビタール 5mg/kg を耳静脈より注入後直ちに10mg/kg のメジマイドを静注し、麻酔覚醒后5~15mg/kg のチオペントバルビタールを追加量として使用し、覚醒時血中濃度を前述の如く心穿刺により得た血液を用い測定した結果は、夫々表10、表11及び表12に示す如く、導入量を一定にしても、追加量が増加すれば覚醒時血中濃度も上昇し、第3編で述べた様な関係は認められなかつた。

考 按

Shaw 等は、家兎に於いて0.5% チオペントバルビタールに次いで0.6% メジマイドを覚注して平均麻酔時間をチオペントバルビタール単独使用群と比較し、メジマイド使用群に於いて平均麻酔時間の著明な短縮を認め又メジマイドは他のバルビタール剤に対して、その麻酔時間を短縮することを認めた。

Louw and Sonne はペントバルビタール 60mg/kg を腹腔内に与えたラツテと、ペントバルビタール 60mg/kg 及びメジマイド 100mg/kg を与えた群とを比較すると、後者に於いて麻酔時間は約 1/2 に短縮さ

表10.

No.	体 重 (kg)	導入量 (mg/kg)	追加量 (mg/kg)	麻 酔 時 間 (分)	覚 醒 時 血中濃度 (mg/L)
1	1.6	5	5	2	8.2
2	3.1	5	5	3	7.0
3	2.4	5	5	3	7.2
4	3.0	5	5	3	7.7
5	1.9	5	5	2	7.3
平均	2.4			2.6	7.5±0.1

チオペンツバルビタール 5mg/kg 注入直后メジマイドを注入、覚醒後チオペンツバルビタール 5mg/kg を注入した際の覚醒時の血中濃度

表11.

No.	体 重 (kg)	導入量 (mg/kg)	追加量 (mg/kg)	麻 酔 時 間 (分)	覚 醒 時 血中濃度 (mg/L)
1	2.3	5	10	8	13.7
2	2.4	5	10	8	15.3
3	1.5	5	10	10	13.5
4	2.3	5	10	9	14.1
5	1.8	5	10	11	13.3
平均	2.1			9.2±1.4	14.0±1.5

チオペンツバルビタール 5mg 静注后メジマイド 10mg/kg を注入覚醒後チオペンツバルビタール 10mg/kg を追加注入した際の覚醒時血中濃度

表12.

No.	体 重 (kg)	導入量 (mg/kg)	追加量 (mg/kg)	麻 酔 時 間 (分)	覚 醒 時 血中濃度 (mg/L)
1	2.9	5	15	15	17.2
2	2.9	5	15	8	14.5
3	2.7	5	15	6	13.0
4	1.5	5	15	10	14.4
5	2.3	5	15	13	16.0
平均	2.5			10.4±3.3	15.0±1.4

チオペンツバルビタール 5mg/kg 静注直后メジマイド 10mg/kg を静注、覚醒後チオペンツバルビタール 15mg/kg を追加注入した際の覚醒時血中濃度

れ、又ペンツバルビタールを授与しないでメジマイドのみを授与すると 15mg/kg で痙攣がおき、メジマイドの死亡量 30mg/kg であつたと報告している。又

彼等は最も重症なバルビタール剤中毒患者24名中20名にメジマイドを用い、100ccの生理的食塩水に500mgのメジマイドを混入し、点滴静注を行つた所反射の回復は最も著明で、時に反射の亢進状態が見られた。又呼吸抑制も急速に恢復し、コーマも浅くなつたと述べているが、然しメジマイドを用いても血中バルビタール濃度には著明な低下は見られなかつた。

Pedersen^④は22例のバルビタール剤中毒患者にメジマイドとアミノフェナゾールを用いた結果「これらは覚醒効果を示すが、対照例と比較してバルビタール血中濃度が高いのに覚醒するものではないと報告している。

Virtue and Kaster^⑤は犬を用いて、チオペンツバルビタールを約20mg/kg 静注し、その半量のメジマイドを1分以上かゝつて静注し、メジマイド使用群では、非使用群より約2/3 麻酔時間が短縮すると述べており、メジマイドはバルビタールの作用に対して特別な拮抗剤と云うよりもむしろ Analeptic Action を有しているとのべている。

著者も家兎及び人に於いてメジマイドを使用し、チオペンツバルビタールと同時に又は注射後に使用した例では、麻酔時間の短縮を認め、特にメジマイドをチオペンツバルビタールの2倍量を使用した際には、麻酔時間は著明に短縮された。然しメジマイドをチオペンツバルビタール注射数分前に使用した例では麻酔時間の短縮は見られなかつた。以上のことからメジマイドの使用法及び使用量には充分注意すべきであろう。又組織及び血中チオペンツバルビタール濃度を測定したが、メジマイド使用により組織内及び血中の濃度は特に低下を示さなかつた。

これらの成績は、Louw 等^②の言っている様に、メジマイドは特にバルビタール剤の分解排泄を速めることによつて拮抗作用を呈するものではないとの説に一致するものである。

メジマイドを使用してもチオペンツバルビタール1回注射の際には、急性耐性が認められるが、反復注射の際にはある程度影響することを知つた。これは恐らく Virtue and Kaster^⑤の述べている様にメジマイドはチオペンツバルビタールに対して急速に拮抗するものではなく、メジマイドの作用の緩慢なことがその理由の一つと推定せられる。

結 論

メジマイドの抗バルビタール作用を検討する目的で家兎及び人に於いて、チオペンツバルビタールとメジマイドを併用した場合の麻酔時間及び覚醒時血中濃度の測定を行い、併せてメジマイドのチオペンツバルビ

タールの急性耐性に及ぼす影響を検討し次の結果を得た。

1) 家兎及び人に於いてメジマイドをチオペンタルバルビタールと同時に又は注射直後に使用した場合には何れも対照例に比し麻酔時間の短縮を見た。しかしチオペンタルバルビタールの前に使用した例では拮抗作用は明らかでなかつた。

2) メジマイドの使用により、特に覚醒時のチオペンタルバルビタールの血中濃度の低下は見られず、又組織内濃度にも著変を見なかつた。このことはメジマイドがチオペンタルバルビタールの分解乃至排泄を速進することによつて拮抗作用を示すものではないことを示すものである。

3) 1回注射の際にはメジマイドを使用しても急性耐性は認められたが、反復注射時にはある程度影響されることを認めた、これはメジマイドの作用の緩慢なことがその一つの理由と推定せられる。

擧筆に当り、常に御懇得な御指導並に御校閲を賜つた皇子教授、岩月教授に深甚の謝意を表すると共に、ベックマン分光光度計使用に当り御指導下された

生化学教室桜井先生及び写真作製に御助力下された塩嶺病院井手先生に感謝致します。

(本論文の一部は第4回日本麻酔学会に於て報告した。)

文 献

- ①Shaw, F. H. et al: Barbiturate antagonism, *Nature*. 174: 402-403, 1954. ②Louw, A. and Sonne, L. M.: Megimidetor the treatment of barbituric acid poisoning, *Lancet*. 271: 961-965, 1956. ③Pedersen, J.: Arousing effect of megimide and amiphenazole in allypropymal poisoning, *Lancet*. 271: 966-966, 1956. ④Clemmensen, C.: Effect of megimide and amiphenazol on respiratory pareses, *Lancet*. 271: 966-967, 1956. ⑤Virture, R. W. and Kaster, B.: The effect of methyl ethyl glutarimide (megimide) and thiopental in dogs, *Anesthesiology*. 18: 686-689, 1957. ⑥Brodie, B. B. et al: The fate of thiopental in biological material, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 98: 85-96, 1950.

人の上皮小体の機能組織学的研究

昭和33年12月4日受付

信州大学医学部病理学教室 (指導: 石井善一郎教授)

中 嶋 淳

Functional Histology of the Human Parathyroid

Jyun Nakajima

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. Z. Ishii)

人の上皮小体の形態、就中その細胞構成に関する研究業績は少くないが、それ等各種細胞に対する機能的解釈は学者により必ずしも一致をみていない。

最近 Eder u. Hartl は上皮小体細胞を ①dunkle Hauptzellen, ②helle Hauptzellen, ③wasserhelle Hauptzellen, ④eosinophile Zellen の4種類に分け、これら細胞と、「核の機能的形態変化」(Altmann)とを関連させることによつて、夫々の細胞機能の解明を試みた。

著者はここに、上皮小体細胞機能ひいては上皮小体自体の機能を、形態学的立場から研究する目的をもつて、先づ Eder 等の方法に従つて人の上皮小体細胞の形態と機能との関連について検討し、次いで諸種疾患に於ける上皮小体の形態像と機能とを比較考察した。

研 究 I

一人の上皮小体細胞の形態と機能— 研究材料及び方法

研究材料は信州大学医学部病理学教室に於て、死後6時間以内に解剖された比較的新しい屍体のうち2才7ヶ月より85才に至るまでの20例の上皮小体を使用した。この際死因は可能なる限り広範囲に亘つて撰んだ(表1)。

これら上皮小体は3μのパラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色及び Spielmyer の鉄ヘマトキシリン染色等を施した。

上述の材料を用いて各例上皮小体を検討したのであるが、先づ細胞種類の分類は Eder 等(後述)に従い、核構造については Altmann(後述)に拠り、そ