

## チオペンタバルビタールに関する研究

## 第一編 チオペンタバルビタール麻酔に関する因子

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 1: Factors Affecting Thiopentobarbital Anesthesia

Yoshitaka Nakayama

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

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

## 緒 言

現在に於ける外科の進歩は誠にめざましいものがあるが、これは麻酔の発達に負う所が大である。静脈内麻酔の方面に於いてもすぐれた薬剤が次々に現われて来たが、なかでもチオペンタバルビタールナトリウム（邦製品、チオパール、ラボナール等）は各科領域に於て広く使用されつゝある現況であり、特に静脈内麻酔はその実施法が簡単であるためますます広く用いられる傾向にあるが、周到な注意の下に行わないと、往々不快な合併症を併発することも経験せられている。又本剤はその作用時間が種々の因子に依つて影響されることは既に諸家により注目せられている所であるが、必ずしも見解の一致を見ない点もある。そこでこれらの点を明らかにすることは臨床に本剤を安全に使用する上に意義あることと考えられるので、本剤に関する研究の一つとして、出血、血液のpH、肝機能、年齢、飼料等が本剤の作用時間に如何なる影響を及ぼすかを研究した。

## 実験材料並に実験方法

## A) 実験材料

当大学病院に於いて飼育監理した体重 1.5~4kg の家兎を使用し、性は特に考慮しなかつた。又特殊の場合をのぞいては一定した飼料を使用した。

## B) 実験方法

実験は大体一定した時刻に於て行い、特に温度に依る影響を防ぐ為、冬の期間は20度前後に温めた室内で実験を行った。

薬剤の注入は耳静脈より正確に一定速度で行い、各実験に使用した家兎は前の実験の影響をさける為、10~14日間の間隔を置いてから使用した。

チオペンタバルビタールとしては第一製薬会社のチオパールを使用した。

出血に依る影響を検する時以外は、2.5% 溶液を 30 mg/kg の割合で 2分 で注入した。

出血に依る影響を検する時には、ショック死を来したものが多かつたため、0.1% 溶液を使用し、対照例を新たにとつて比較を行った。家兎の麻酔時間は、家兎の耳根部を針で刺戟した際に四肢で起立できる迄の時間をもつてし、且つ角膜及び瞳孔反射を併せて検査して麻酔時間を決定した<sup>①</sup>。

尚ほとんどの例に呼吸抑制乃至は無呼吸を来したので、注射開始より人工呼吸及び O<sub>2</sub> 吸入を行つて、麻酔時間に影響があると考えられる呼吸刺戟剤、強心剤等は使用しなかつた<sup>②</sup>。

血液を酸性にするには、CO<sub>2</sub> 吸入による呼吸性のアチドージス<sup>③</sup>を利用する方法、ダイアモックス<sup>④</sup>、塩酸、醋酸、塩化アンモニウム等の物質を使用する方法等があるが、著者は比較的害の少ない塩化アンモニウムを使用して実験を行った。尚 pH 測定には日立製の pH メーターを使用し、溜斗に寒天を注入し、その上に血液を入れ、0.5cc の全血を用いた。又この際に一旦使用した家兎は心穿刺による影響を除く為、少なくとも 1~2 ヶ月の間隔を置いて、体重が実験前の体重に復してから次の実験に供する様にした。

食物に依る影響を検する際は、11匹のラツチを使い、脂肪に富む食物を与えた後実験を行い次いで脂肪を除いた食物を与えて体重を減少させた後に実験を行った。

この際には、1% のチオペンタバルビタール溶液 20 mg/kg を腹腔内に注入した。

幼若動物としては、生後 30 日以内（体重 0.2~0.6 kg）の家兎を使用し、2.5% チオペンタバルビタール 30mg/kg を耳静脈より注入した。

## 実験成績

## 1) 出血による影響

\* 東北大学医学部麻酔学教室

家兎6羽(体重2.2~3.0kg)を使用し、心穿刺に依り体重の1%を除血し、0.1%チオペンタルビタール30mg/kgを2分で注入し、その麻酔時間を対照例と比較した。その成績及び対照例の成績はそれぞれ表1及び表2に示す通りで、対照例の平均麻酔時間は18分であるのに対し、出血例では38.6分で約2倍以上の延長を示した。

表 1

No.	体 重 (KG)	除血量 (CC)	麻酔時間(分)
1	2.4	24	42
2	2.2	44	シヨツク死
3	3.0	30	35
4	2.7	27	31
5	3.0	30	46
6	3.0	30	31
7	2.7	27	47
平均	2.7	30	38.6±5.4

出血のチオペンタルビタール麻酔に及ぼす影響

表 2

No.	体 重 (KG)	麻酔時間 (分)
1	2.5	17
2	2.6	18
3	2.7	14
4	2.2	21
5	1.9	20
平均	2.4	18 ± 1.8

対 照 例

チオペンタルビタール0.1%溶液30mg/kgを2分で注入

2) 血液のPHの変化による影響

血液を酸性にするために予め塩化アンモニウム0.05%溶液を50mg/kg静注し、30分後にpHの測定を行った結果は、表3に示す如くであり、この場合にはpHの低下も軽度であり且つ麻酔時間への影響も一定しなかつた。そこで更に塩化アンモニウムを増量して100mg/kgを耳静脈より注入し30分及び1時間後のpHを測定した所、1時間後にpHの低下が最も著明であつたので、本実験には塩化アンモニウム100mg/kgを注入し、1時間後にチオペンタルビタールを注入して麻酔時間を測定した。結果はそれぞれ表4、表5に示す如くで、pHのこの程度の低下では特に麻酔時

間には有意義な延長は見られなかつた。

表 3

No.	注射前 (pH)	注射後 (pH)	麻酔時間(分)
1	7.68	7.35	8
2	7.56	7.39	15
3	7.53	7.37	13

塩化アンモニウムのチオペンタルビタール麻酔効果に及ぼす影響

塩化アンモニウム50mg/kg注入、30分後2.5%チオペンタルビタール30mg/kg使用

表 4

No.	体 重 (KG)	麻酔時間 (分)
1	3.5	23
2	2.4	20
3	1.7	24
4	3.2	28
5	3.1	20
6	2.4	29
7	1.7	21
8	2.4	18
9	3.1	15
10	3.2	10
平均	3.0	20.4 ± 3.8

対 照 例

2.5%チオペンタルビタール30mg/kgを2分で注入

表 5

No.	体 重 (KG)	注射前 pH	注射後 pH	pH の差	麻酔時間 (分)
1	2.2	7.39	7.23	0.16	22
2	2.2	7.33	6.61	0.72	31
3	2.0	7.20	6.75	0.45	13
4	2.0	7.30	6.71	0.59	
5	2.0	7.33	6.84	0.49	50
6	1.6	7.33	7.20	0.13	30
平均	2.0	7.31	6.89	0.42	24.3 ± 13.1

塩化アンモニウムのチオペンタルビタール麻酔効果に及ぼす影響

塩化アンモニウム100mg/kg注入、1時間後チオペンタルビタール30mg/kg使用。pHは塩化アンモニウム注入後1時間の値

## 3) 肝機能障害の影響

家兎に四塩化炭素を経鼻的に胃ゾンデより 0.4cc/kg 投与し<sup>⑥</sup>、翌日高田反応及びブロムサルファレン法により障害の程度を測定した。

肝機能障害の存在を確かめた後、チオペンツバルビタール 30mg/kg を注入し、麻酔時間を対照例と比較した結果は表 6 に示す如くである。表に示す如く、対照例では麻酔時間の平均は、20.4±3.8(分)であるのに対し、肝障害を有する家兎の麻酔時間は 6 例中 3 例では略々正常群と変わりなく、他の 3 例では著明に延長を示している。

表 6

No.	体重(KG)	高田反応	B. S. P.	麻酔時間(分)
1	2.5	+	45%	16
2	2.2	+	40%	19
3	2.6	+	50%	105
4	2.3	+	40%	60
5	2.3	+	30%	20
6	2.8	+	20%	68
平均	2.4		37.5%	48.0±32

肝機能のチオペンツバルビタールの麻酔効果に及ぼす影響

## 4) 幼若動物における麻酔効果

生后 30 日目の幼若家兎(体重 0.2~0.6kg)を使用し、2.5% チオペンツバルビタールの 30mg/kg を耳静脈より注入し、対照例と比較した。結果は表 7 に示す如くである。対照例として、成熟家兎の平均麻酔時間は表 4 に示す如く、20.4±3.8(分)であるのに、チオペンツバルビタールの同量を使用した場合の幼若家兎の麻酔時間の平均は、29.8±5.5(分)で延長を示した。

表 7

No.	体重(KG)	麻酔時間(分)
1	0.3	21
2	0.4	32
3	0.3	38
4	0.3	27
5	0.2	31
6	0.6	30
平均	0.3	29.8 ± 5.5

幼若家兎に対するチオペンツバルビタールの麻酔効果

## 5) 食物による影響

白鼠 11 匹を使用し、1% チオペンツバルビタール溶液 20mg/kg を腹腔内に注入し、脂肪食を与えた場合と減食の場合とで麻酔時間を比較した。尚脂肪食を与えた群と減食群との平均体重減少は 68gm であり、麻酔時間は夫々表 8 に示す如くである。

表に示す如く、脂肪食を与えた群の平均は 15.4±4.3(分)であり、減食群の麻酔時間の平均は 31.7±6.4(分)で、脂肪食群の麻酔時間は減食群の約 1/2 に短縮された。

これらの成績から脂肪食はチオペンツバルビタールの麻酔時間を短縮させるのに反し、減食はその麻酔時間の延長を来すことを知った。

表 8

No.	脂肪食群(F)(GM)	減食群(L)(GM)	F-L(GM)	F群の麻酔時間(分)	L群の麻酔時間(分)	L-F(分)
1	280	210	70	21	39	18
2	280	200	80	13	18	5
3	280	180	100	10	30	20
4	280	180	100	16	33	17
5	260	200	60	11	34	23
6	340	200	140	14	34	20
7	200	160	40	15	32	17
8	190	130	60	23	42	19
9	230	200	30	11	31	20
10	230	220	10	22	40	18
11	210	170	40	14	26	12
平均	252.7	186.4	68.2	15.4±4.3	31.7±6.4	16.3

食飼のチオペンツバルビタール麻酔効果に及ぼす影響

脂肪食はチオペンツバルビタール麻酔時間を短縮させるのに反し、減食はその麻酔時間の延長を来す

## 考 按

チオペンツバルビタールの麻酔効果に及ぼす出血の影響に就いては、de Boer<sup>⑧</sup>及び恩地<sup>⑦</sup>は犬に於いて体重の 2% 量の除血後チオペンツバルビタール 10mg/kg を心臓内に注射した場合、麻酔時間も除血前にもどるとのべている。

著者の成績でも、家兎に於いて体重の 1% 量の除血後、チオペンツバルビタール 0.1% 溶液を 30mg/kg を使用した際の 5 例の平均では、対照例に比較して麻酔時間の延長を認めている。恐らく人体に於いても同様な傾向が見られるものと考えられ、従つて外科手術

の際に於ける出血時のチオペンタバルビタールの使用は充分注意すべきことと考えられる。

又血液のpHによるチオペンタバルビタールの麻酔効果に及ぼす影響に就いて Borzelleca<sup>(4)</sup>は、極端なアチドージスやアルカロージスの場合にはマウスに於いて、麻酔効果の延長を求すと述べている。血液のpHの低下は血漿中のチオペンタバルビタール濃度を低下させる、即ち血漿pHの低下は血漿から脂肪へのチオペンタバルビタールの移行を促進すると云われており<sup>(5)(6)</sup>、又チオペンタバルビタール麻酔の回復期間中に炭酸ガスを吸入させると麻酔期間が短縮するとの報告もある<sup>(7)</sup>。

チオペンタバルビタールは血中に於てその一部分は血漿蛋白質と結合して存在し、蛋白質と結合していないチオペンタバルビタールの多少がその麻酔効果を左右すると云われている。Wyke (1957)<sup>(8)</sup>に依れば、血液のpHが7.8の場合にチオペンタバルビタールが最も蛋白質と結合し易いということであつて、従つて極端なアチドージスやアルカロージスの場合には蛋白質との結合は少くなり、遊離している有効なチオペンタバルビタールの血中濃度が上昇し、チオペンタバルビタールの麻酔時間は延長することになる。

著者は塩化アンモニウムを使用し、血液を酸性にして実験を行つた結果では、大体延長する傾向は示しているが、著者の行つた程度のpHの低下では特に有意義な麻酔時間の延長は見られなかつた。

肝機能障害がチオペンタバルビタールの麻酔効果にどの様に影響するかについては未だ意見は一定していない様である。

肝機能障害を起させる方法としては一般にクロロホルムが使用されているが<sup>(9)(10)</sup>、四塩化炭素<sup>(11)</sup>、磷<sup>(12)</sup>等も使用され、又手術的に70%位の肝切除を行つている者もあり<sup>(13)(14)</sup>、結論的には肝機能障害によりペンタバルビタールの麻酔効果は延長するが、チオペンタバルビタールの麻酔効果は必ずしも有意義な延長を示さないと云われている。

著者は四塩化炭素を使用して家兎に肝機能障害を起さしめ、2.5%チオペンタバルビタール30mg/kgを注射して麻酔時間を対照例と比較した成績ではかなり延長を示した。

チオペンタバルビタールの分解の一部には肝臓が関与していることは一般に認められている所であり<sup>(15)</sup>、又人体に於いても肝機能障害のある時には、チオペンタバルビタールの麻酔効果は延長されとの報告もある<sup>(16)</sup>、肝機能障害のある者へのチオペンタバルビタールの使用には、過量にわたらない様に注意す

べきであらう。

幼若動物におけるチオペンタバルビタールの麻酔効果につき、Boer及び恩地は3ヶ月以前の幼若犬が本剤に対し抵抗が弱いことを認めた。著者も家兎を用いて同様な傾向を認めた。

飼料のチオペンタバルビタールの麻酔効果に及ぼす影響については、Hermann<sup>(17)</sup>等は白鼠を用い、豚脂(30%)とCholin chloride (0.1%)及びThiamin (0.017%)を含んだ飼料を与えた群と、上記の物を含まない飼料で30日間飼育した群とにつきチオペンタバルビタール1.4%溶液を尾静脈より、又2%溶液を腹腔内に注入し、脂肪食群では麻酔時間が約 $\frac{2}{3}$ 短縮されると報告している。

Brodie<sup>(18)(19)</sup>等もチオペンタバルビタールの効果に脂肪が重要な役割を果していることを強調している。又家兎に於いて水分を充分に与えた群と水分制限をした群とを比較し、水分制限群では、麻酔時間の延長を来したとの報告もある。

著者は白鼠を使用し、チオペンタバルビタール20mg/kgを腹腔内に注入し、脂肪食群での麻酔時間は、 $15.4 \pm 4.3$ (分)であり、脂肪を与えない群での麻酔時間の平均は、 $31.7 \pm 6.4$ (分)であつて、脂肪食群では麻酔時間の短縮を見た。

### 結 論

チオペンタバルビタールは静脈内麻酔剤として今日広く使用せられているが、その麻酔効果は種々の因子によつて影響されるので、これらの点を明らかにすることは、臨床上本剤を安全に使用する上に意義あることと考えられるので、本剤に関する研究の一つとして出血、血液のpH、肝機能、年齢、飼料等の影響を家兎及び白鼠を使用して実験し、次の様な成績を得た。

#### 1) 出血による影響

出血例での平均麻酔時間は38.6分で対照例の平均麻酔時間の18分に対し、明らかにチオペンタバルビタールの効果は延長した。

#### 2) 血液のpHの変化による影響

塩化アンモニウム注入によつてpHを低下させて行つた実験では、pHの低下により特に有意義な影響は認められなかつた。

#### 3) 肝機能障害の影響

四塩化炭素を与えて肝機能障害を起さしめた家兎を使用して行つた実験で、平均麻酔時間の延長を認めた。

#### 4) 幼若動物に於ける効果

生后30日以内の家兎を用いて行つた実験では、成熟家兎の麻酔時間より多少延長を示した。

## 5) 飼料による影響

チオペンタバルビタールの麻酔効果の上で脂肪は重要な役割を果たしているが、著者の実験でも脂肪食群の麻酔時間は減食群の約 $\frac{1}{2}$ に短縮された。

## 文 献

①Elsten, B. & Himwich, H. E.: Stages and signs of pentothal anesthesia: Physiological Basis, *Anesthesiology*. 7: 536-548, 1946  
 ②Hosoya, et al: ラボナールの麻酔時間に及ぼす諸種薬物の影響, *麻酔*. 6: 353-356, 1957  
 ③Rayburn, C. L. et al: The influence of respiratory acidosis on the plasma levels of thiopental and on the depth of anesthesia, *Anesth. & Analg.* 32: 280-285, 1953  
 ④Borzelleca, J. F.: Effect of blood pH on barbiturate sleeping time in mice, *Survey of Anesthesiology*. 1: 468, 1957  
 ⑤Honda.: 生体の「インドール」合成並に排泄の研究, *実験消化器病学*. 12: 394-405, 1937  
 ⑥de Boer, B.: Factors affecting pentothal anesthesia in dogs, *Anaesthesia*. 8: 375-379, 1947  
 ⑦恩地: 麻酔の反省, 151-164, 南江堂, 昭30  
 ⑧Wyke, B. D.: Electrophysiological monitoring of anesthesia: Neuropharmacological aspects, with particular reference to barbiturate narcosis, *Anaesthesia*. 12: 157-173, 1957  
 ⑨Brodie, B. B. et al: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 98: 85-96, 1950  
 ⑩Cameron, G. R. and de Seram, G. W.: Effect of liver damage on the action of some barbiturates, *J. Pathol. & Bact.* 48: 49-54, 1939  
 ⑪Scheifley, C. H.: Pentothal sodium: Its use in

the presence of hepatic disease, *Anesthesiology*. 7: 263-267, 1946  
 ⑫Scheifley, C. H. and Higgins, C. M.: The effect of partial hepatectomy on the action of certain barbiturates and a phenyl urea derivative, *Am. J. M. Sc.* 200: 264-268, 1940  
 ⑬Shideman, f. E. et al: The role of the liver in the detoxication of thiopental by man, *Anesthesiology*. 10: 421-428, 1949  
 ⑭Shideman, f. E. et al: The distribution and in vivo rate of metabolism of thiopental, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 107: 368-378, 1953  
 ⑮Pratt, T. W. et al: Studies of the liver function of dogs, *Am. J. Physiol.* 102: 148-152, 1932  
 ⑯Pratt, T. W.: A comparison of the action of pentobarbital sodium in rabbits as related to the detoxicating power of the liver, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 48: 285, 1933  
 ⑰Richards, K. R. and Appel, M.: The barbiturates and the liver, *Anesth. & Analg.* 20: 67-77, 1941  
 ⑱薄井他: 血中 pentothal sodium の消長に及ぼす肝機能の影響に関する研究, *麻酔*. 7: 54-56, 1958  
 ⑲Herman, G. and Wood, H. C.: Influence of body fat on duration of thiopental anesthesia, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 80: 318-319, 1952  
 ⑳Brodie, B. B.: Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturate in the body, *Federation Proceed.*, 11: 632-639, 1952  
 ㉑Brodie, B. B. et al: The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental, *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 105: 421-426, 1952  
 ㉒Blackberg, S. N. and Caroline, H.: Factors influencing pentothal anesthesia, *J. Lab. Med.* 22: 1224-1227, 1947