

チオペン Tobal ビタールに関する研究

第二篇 血液及び組織中のチオペン Tobal ビタール 濃度の変動に関する研究

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 2: Physiological Distribution of Thiopentobarbital in the Body

Yoshitaka Nakayama

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

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

緒 言

チオペン Tobal ビタールの血液及び組織中に於ける濃度の時間的変動については、チオペン Tobal ビタールの測定法が確立されなかつた為に余り研究されていなかつたが、1950年に Brodie 等^①によりその測定法が発表されて以来これに関する幾多の研究が発表せられる様になつた^{①②③④}。

チオペン Tobal ビタールは一般にその作用時間が極めて短く、所謂超短時間作用の静脈内麻酔剤とされているが、使用量及び使用方法の如何によつては、時に術後長時間にわたつてその効果が持続することも少くない。

チオペン Tobal ビタールの血液及び組織中に於ける濃度の時間的変動を追求することは、本剤の麻酔効果を解明する上に重要なことと考えられる。従来の実験成績は主に犬及びラットを用いたものであるので、著者は家兎及び人に於てこれらの点を実験し、従来の実験成績に検討を加えた。

実験方法

実験は人及び家兎を用いて行い、性別は特に考慮しなかつた。チオペン Tobal ビタールは2.5%溶液として用い、人に於いては50~100mgを正確に5秒間に正中静脈より注射后時間の経過と共に、反対側の橈側皮静脈より採血し、直ちに遠心沈澱器を用いて血漿を分離し、Brodie^①等(1950)及び加藤氏^④の方法により血中のチオペン Tobal ビタール濃度を測定した。家兎の場合には、2.5%チオペン Tobal ビタール20mg/kgを正確に2分間で家兎の耳静脈より注入し、採血は總て心穿刺に依り行い、約1.2ccを採血し、チオペン Tobal ビタールの血中濃度は人に於けると同様にし

て測定した。尚家兎の場合には、全血を使用し測定を行つた。

人に於いては、硫酸アトロピン或はオピスタン等の前投薬は行ななかつた。

臓器中のチオペン Tobal ビタール濃度の測定は、加藤氏^④にならつて測定を行つた。尚血液及び臓器中のチオペン Tobal ビタールの測定法は次の如くである。

A) 血液(血漿, 血清)中のチオペン Tobal ビタール濃度の測定法

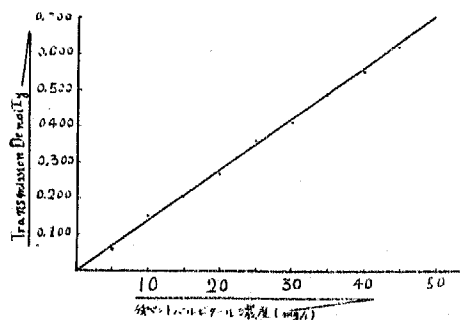
血液又は血漿1ccに1.5モル第一磷酸ソーダ溶液1ccを加え、更に1.5%にイソamilアルコールを含有する石油エーテル30ccを加えてガラス共栓コルベン中に入れ、60分間振盪混和、必要に応じて遠沈分離して、石油エーテル層をできるだけ多く別のガラス共栓コルベンに移し、更に1.5モル第一磷酸ソーダ溶液約15ccを加えて2分間振盪混和し、必要に応じて遠沈分離し、石油エーテル層より正確に10ccをとり、別のガラス共栓コルベンに移し、更に2.5規定苛性ソーダ溶液5ccを加えて、2分間振盪混和、次いで Beckmann 氏分光光度計を用い、波長305mmで以上の操作を施した苛性ソーダ溶液層の Transmission Density を測定する。この際ブランクとして等量の血液(或いは血漿)で上述の操作をした2.5規定ソーダ層を用いる。予め上述の方法で測定した標準曲線は図1に示す様に殆んど直線となる。これを用いて血中のチオペン Tobal ビタールの濃度を計算する。

B) 組織に於けるチオペン Tobal ビタール濃度の測定法

一定量の蒸留水を加えて、正確に1瓦の組織断片をホモゲナイザーにより粉碎し、その5ccをとり等量の1.5モル第一磷酸ソーダ溶液を加え、更に1.5%にイ

* 東北大学医学部麻酔学教室

図1 チオペンツバルビタールの標準曲線
(血漿中濃度)



ソアミルアルコールを含む石油エーテル 30cc を加え、ガラス共栓コルベ中で60分間振盪混和する。以下前述したと同様な操作で、チオペンツバルビタールを2.5規定苛性ソーダ層に移し、2.5規定苛性ソーダをブランクとして、ベックマン氏分光光度計を用いて、波長 305m μ 及び 330m μ で、Transmission Density を測定する。チオペンツバルビタールの濃度の明かな同一組織のエムルジョンで上述の操作により、Transmission Density を予め測定しておき次の式により、組織中の濃度を計算する。未知の組織エムルジョン中のチオペンツバルビタール濃度をXとすると、

$$X = C \times \frac{U_a - U_b}{S_a - S_b}$$

Sa 既知濃度の Transmission Density (波長 305m μ)

Sb 同上波長 330m μ に於ける Transmission Density

Ua 濃度未知の Transmission Density (波長 305m μ)

Ub 濃度未知の波長 330m μ に於ける Transmission Density

C 組織エムルジョン中の既知のチオペンツバルビタール濃度

以上の如く算出した組織エムルジョン中の濃度を組織の重量により kg 当りに換算する。

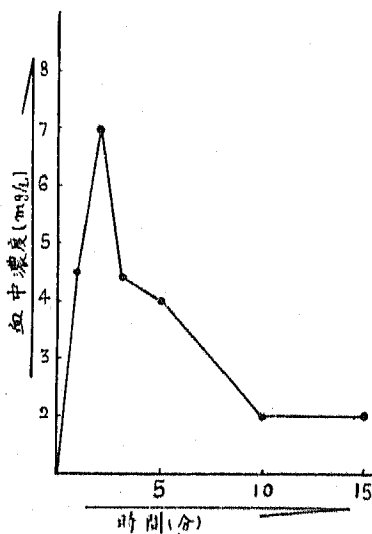
実験成績

健康な男女、年齢 (18~45才) の 9 人に 50~120mg/kg を正確に15秒で正中静脈より注射し反対側の橈側皮静脈より採血して測定した成績の代表的なものゝ1例は図2に示す如くで、血中濃度は2~3分の内に最高値に達し、次いで急激に低下した後に、次第にゆるやかな曲線を書いて低下を示す。尙 9 例の成績は表1に示す如くであるが、注射の総量及び注射速度を変えると最高血中濃度も変化し、注射速度が速い程又注入

総量が多い程高い値を示す。

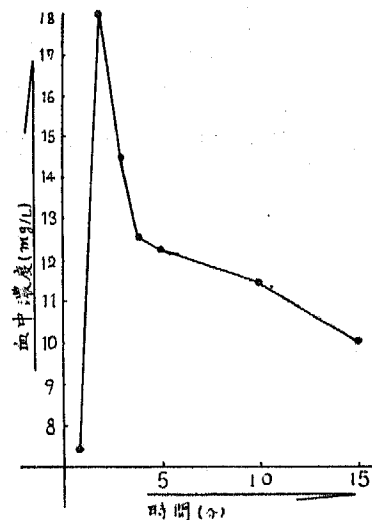
家兎5例を使用し、20mg/kg 量の2.5%チオペンツバルビタールを正確に2分間で耳静脈より注入した場合の血中濃度の消長は図3に示す如くで、15分以内の血中濃度の消長は人に於けると同様な傾向を示した。

図2



人に於けるチオペンツバルビタールの血中濃度の消長
体重 55kg 24才 ♀ に 2.5% チオペンツバルビタール 100mg を15秒で注射

図3



家兎に於けるチオペンツバルビタールの血中濃度の変化

2.5kg の家兎に 20mg/kg 量のチオペンツバルビタール溶液を2分で注入

表 1

			時 間 毎 血 中 濃 度 (MG/L)							
氏名	体 重 (KG)	注射量 (MG)	1 (分)	2 (分)	3 (分)	4 (分)	5 (分)	10 (分)	15 (分)	
大 出	46	50	2	8	3	2	1.1	1.0	0.9	
丸 山	31	100	5	15	15.8	13	3	2	1	
伊 藤	28	50	2	13	8.5	6.6	6.4	6.2	3	
山 本	55	100	4.4	7.1	4.3	4.0	4.0	2.0	2.0	
寺 沢	50	100	8	12	5	4	4	4	3	
横 山	55	100	7	18	7.3	5.4	5.2	3.7	3.5	
山 田	52	100	3	12	11.3	11.2	9.3	7.5	4.5	
牛 山	48	100	9	10.3	12.5	9.0	5.3	3.7	3.6	
御 子 紫	56	129	7.1	18.6	7.4	6.7	5.8	4.0	8.8	
平 均	46.8	91.8	5.3	9.3	8.3	6.9	4.9	3.8	2.8	

人に於けるチオペンチバルビタールの血中濃度の消長
注射速度を一定にすると、注射量が多い程最高血中濃度も高くなる

表 2

		時間 毎 血 中 濃 度 (MG/L)						
No.	時間 (分) 體重 (KG)	1	2	3	4	5	1 0	1 5
1	2.5	7.5	18	14.6	12.5	12.3	11.2	10.0
2	2.5	5.5	20.1	19.3	15.5	15.0	13.7	12.0
3	2.5	7.0	16.5	14.3	13.1	12.3	11.0	10.9
4	2.8	7.6	18.6	14.0	13.5	13.0	9.8	9.6
5	2.1	5.3	12.5	11.6	11.0	10.4	9.6	9.4
平 均	2.5	6.6	17.1	14.8	13.1	12.6	11.6	10.4

家兎に於けるチオペンチバルビタールの血中濃度の消長
2.5% チオペンチバルビタール 20mg/kg を2分間で静注。
1分, 2分, 3分, 4分, 5分, 10分, 15分, 毎に血液をとりチオペンチバルビ
タール血中濃度を測定

表 3

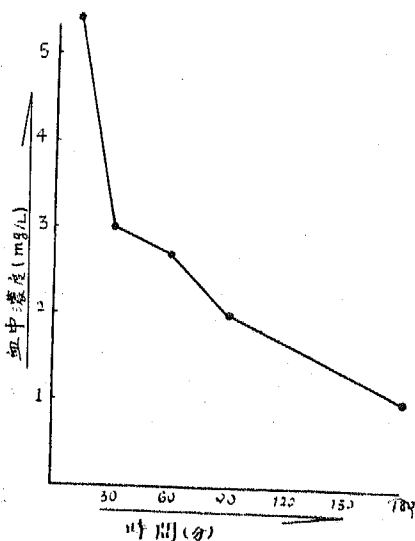
臓器名 時間 (分)	チオペンチバルビタール 20MG/KG			
	筋 MG/KG	腎 MG/KG	肝 MG/KG	脂 肪 MG/KG
10	53	39	94.5	4.5
30	38	28.5	56	17.5
60	32	21	29	28
90	27	8	20.5	42

家兎に於ける各臓器中のチオペンチバルビタール
濃度の変動

更にその後の時間にわたつてのチオペンチバルビタールの血中濃度の消長を示した結果は図4, 及び5例の成績は表2に示す如くであり、注射後20分以内に急激に血中濃度は低下し、その後は極めて緩慢な経過をたどつた。

組織に於けるチオペンチバルビタール濃度の時間的経過に伴う変化は図5及び表3に示す如くであり、筋、腎、肝、に於けるチオペンチバルビタールの濃度は血中の濃度とほぼ同様な経過をとるが、脂肪中に於ける濃度は逆に次第に上昇を示して、麻酔覚醒後(16分で覚醒す)も尚増加を示し、1時間半後に於いて42mg/kgで、血中濃度の数倍以上の高い値を示した。

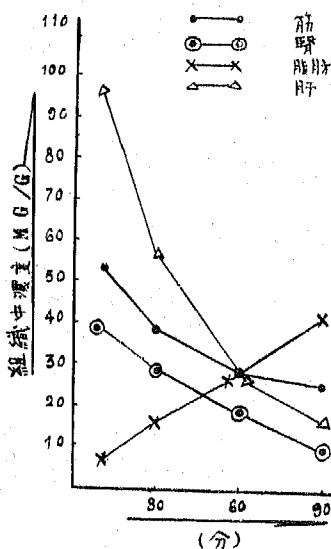
図 4



家兎に於けるチオペンタルビタールの血中濃度の時間的変動

2.0kg の家兎に 20mg/kg 量のチオペンタルビタール溶液を2分て注入

図 5



家兎に於ける各臓器中のチオペンタルビタールの濃度の変動

2.5% チオペンタルビタール 20mg/kg 注入

考 按

チオペンタルビタールの短時間な麻酔作用はその分解の速かな為か又は他の因子によるかの点について

は、適当な測定法がなかつたため明らかでなかつたが、Brodie (1950)^{①⑥}によりチオペンタルビタールの測定法が発表されてから、チオペンタルビタールの血中濃度に関する多くの研究結果が発表され、^①^{②③④}又アイソトープを使用して、種々測定を行つた成績も発表された^{⑤⑦}。

著者は大体 Brodie 氏法^①及び加藤氏法^④に依り測定を行つた。

人に於ける短時間のチオペンタルビタールの血中濃度の変動については、Brodie や Plough^③の研究があり、前者は、チオペンタルビタール 2.5% 溶液の 0.3 から 0.5gm を 1 回に 2 分間で静注を行つと、最初の 30 分間は急速にチオペンタルビタール血中濃度は低下し、それ以後このチオペンタルビタールの血中濃度の低下は非常に緩慢となると報告し、後者は、チオペンタルビタールを注射する際 2 回以上の注射では第 1 回の注射后予測される血中濃度より高い血中濃度が、第 2 回目以後の注射を行つた際に見られると云つてゐる。

著者も人に於て、2.5% チオペンタルビタール 50 ~ 100mg を 15 秒間に注射した際の血中濃度の消長をしらべた。その成績は Brodie の成績とほぼ同様で、初め急激に血中チオペンタルビタール濃度は上昇し、次いで急激に低下し、10 分以後はこの血中チオペンタルビタール濃度の低下は緩慢となることを認めた。

犬を使用した加藤^④の成績も同一の傾向を示している。

家兎を使用しての試験は Jailer^⑥が行つて居り、人と同様な血中チオペンタルビタールの濃度の変動を呈するとのべ、且つ家兎に於いては血中濃度が、1.5 mg/100cc 位に低下すると動物は覚醒すると云つてゐるが、これは後述する様に、初回の注射量にある程度影響されるので必ずしも一定した成績は得られないはずである。

著者の家兎に於ける成績も人の場合とほぼ同様な傾向を示し、初め急激に上昇した後急激な下降を示し、10 分以後は緩慢に低下し、30 分以後は更にゆるやかなカーブをとつて下降した。

各種臓器中のチオペンタルビタール濃度の変動に関しては、加藤^④、Bollman^⑥、Jailer^⑥等各氏の研究があり、Jailer は 3kg の家兎に 150mg のチオペンタルビタールを与えた際に於ける肝臓中のチオペンタルビタール濃度は、20 分後に於いて 69mg/kg、腎では 48mg、筋では 19mg/kg であると云つてゐる。又 Bollman はラットを使用し肝及び腎では他臓器よ

リチオペンタルビタールの濃度は高く、次いで脳、筋、肺、腸の順であり、皮膚及び脂肪組織は血中チオペンタルビタール濃度と逆の傾向を示す。即ち初めは低く次第に上昇していくと述べている。Brodie^{①③}⑥に依れば犬にチオペンタルビタール 50mg/kg を与えた場合 $3\frac{1}{3}$ 時間後に於ける脂肪組織に於けるチオペンタルビタール濃度は、腎周囲脂肪では 222mg/kg、大網部脂肪では 192mg/kg であるのに反して、血漿中では 19.0mg/kg と約 $\frac{1}{10}$ の値を示した。

著者の例でも 90 分後に於ける大網部脂肪組織では 42mg/kg を示し、一方血中チオペンタルビタール濃度は 2.0mg で約 $\frac{1}{20}$ の値を示した。

以上の成績はチオペンタルビタールが注入後速かに脂肪組織中へ移行吸収せられ、そのために血中濃度が低下せることを裏がきしているものと云えよう。

分解及び排泄に関する研究も亦 Maynert^⑩, Shideman^⑫, Thelma^⑬, Taylor^⑭氏等各氏に依り行われているが、チオペンタルビタールの分解及び排泄は、肝においてすら 1 時間につき投与量の 15% を分解するにすぎず、尿中への排泄は 24 時間内に於て投与した 5% 以下である。

チオペンタルビタールに依る全身麻酔の作用は通常極めて短時間であるが、これは必ずしもチオペンタルビタールが体内に於て速かに分解される為ではなく、速かに他組織特に脂肪組織中に分散する為と考えられる。又チオペンタルビタールを長時間にわたつて大量使用した場合には、脂肪組織中に吸収飽和された本剤が再び徐々に血中に遊離してくるために長時間にわたり作用が持続し、所謂 after sleep を呈することも考えられる。即ちチオペンタルビタールの麻酔作用には脂肪組織が極めて重要な役割を果しているものであると云えよう。

結 論

著者は、チオペンタルビタールの短時間の麻酔作用はその分解によるものか將又他の因子によるものかを解明する目的をもつて、人及び家兎に就き時間的経過に伴う血中濃度及び組織中濃度の消長をしらべ、次の成績を得た。

1) 人及び家兎に於いて、チオペンタルビタールの血中濃度は注射直後一過性に上昇するが、その後は急速に低下する。

2) 臓器に於いても、チオペンタルビタールは、脂肪組織を除き、血中に於けるとほぼ同様な消長を示す。

3) 脂肪組織に於ては他組織と異なり、チオペンタルビタールの濃度は注射直後は低いが、時間の経過

と共に次第に上昇し、90 分後でも尚血中チオペンタルビタール濃度の 20 倍の濃度を示した。

4) 以上の成績から、チオペンタルビタールの短時間の麻酔作用は、速かな分解によるものでなくむしろ本剤が注入後速かに脂肪組織中に移行し、血中濃度が速かに低下するためであると考えられる。

文 献

- ①Brodie, 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
- ②Wyke, B. D.: Electrographic monitoring of anesthesia: Neuropharmacological aspects, with particular reference to barbiturate narcosis, Anaesthesia. 12: 157-173, 1957
- ③Brodie, B. B. et al: The fate of pentobarbital in man and dogs and a method for its estimation in biological material, J. Pharmacol. & Exper. Therap. 109: 26-34, 1953
- ④加藤: Pentothal Sodium による全身麻酔時の血液及び組織中の濃度に関する研究, 日外会誌. 55: 414-422, 1955
- ⑤Bollman, J. L. et al: Tissue distribution with time after single intravenous administration of pentothal sodium and pentothal S³⁵ thiobarbiturate, Anesthesiology. 11: 1-7, 1950
- ⑥Jailer, J. W. and Goldbaum, L. R.: Studies on the plasma concentration and tissue distribution of sodium pentothal, J. Lab. Clin. Med. 31: 1344-1349, 1946
- ⑦Brodie, B. B.: Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in the body, Federation Proceed. 11: 632-639, 1952
- ⑧Brodie, B. B. et al: The role of body fat on limiting the duration of action of thiopental, J. Pharmacol. & Exper. Therap. 105: 421-426, 1952
- ⑨Brodie, B. B. and Boer, J. E.: The estimation of basic organic compounds in biological material, J. Biolog. Chemistry. 168: 299-309, 1947
- ⑩Maynert, E. W. and Dyke, H. B.: The metabolism of barbiturates, Pharmacol. Review. 1: 217-242, 1949
- ⑪Taylor, J. D. et al: Distribution of radio active S³⁵ of thiopental in the rabbit and the cat, Anesthesia and Analgesia. 29: 101-105, 1950
- ⑫Shideman, F. E. et al: The distribution and in vivo rate of metabolism of thiopental, J. Pharmacol. & Exper. Therap. 107: 368-378, 1953
- ⑬Thelma, C. G. and Shideman, F. E.: The in vitro metabolism of thiopental by a fortified cell-free tissue preparation of the rat, J. Pharmacol. & Exper. Therap. 104: 427-437, 1952
- ⑭Taylor, J. D. et al: Metabolism of S³⁵ thiopental (pentothal), J. Pharmacol. & Exper. Therap. 104: 93-102, 1952