

Thiopental sodium 麻酔に対する 1, 2 の薬理学的研究

Thiopental sodium 麻酔に対する Glucuronolactone の

薬理作用に関する研究

[Glucuron 酸代謝に関する研究 (第22報)]

川 又 正 義

(東京歯科大学薬理学教室 指導: 田村俊吉教授)

(昭和45年10月13日受付〔特〕)

緒 言

Barbital を動物に与えると尿中の 1-ascorbic acid の排泄が増量することは約30年前に Longenecker, Frieke および King^{1,2)} らによって報告された。その後 Burns^{3,4)} らは barbital を与えると glucuronolactone が排泄され、それが多くの動物では 1-ascorbic acid となって排泄されることを発表した。この現象は同じ睡眠作用のある異なる化学構造式の chloretone, paraldehyde にも起こることがわかった。このことは barbital, chloretone, paraldehyde のような睡眠剤には、動物の尿中の *d*-glucuronolactone の排泄を増量する作用があるように思われる。

田村⁵⁾ らはラット、またはモルモットに barbital sodium を与える際、その投薬前または同時に glucose, glucuronolactone を与えれば、睡眠が抑制されることを発表したが lactone 環をもつ活性型の有機物質にこのような薬理作用があるのではないかと実験を進めた。木津は活性作用のある acetal type すなわち glucoside type の melezitose, lactose, maltose および sucrose にも同じようにラットの barbital sodium による睡眠作用を抑制することを発見した。これらの活性作用のある lactone, acetal type の有機物質は睡眠時間を短縮したことから、伊藤⁶⁾ はさらにこれらの物質を与え致死作用について検索したところ、その致死作用も抑制したので glucuronolactone は barbital のような睡眠作用のある薬剤の解毒に何かの関係があるのではないかと考えた。

著者は今回モルモットを速効性の barbital 剤, thiopental sodium で睡眠させ、glucuronolactone 投与が、その睡眠時間を抑制するか否か、その際の血清、脳、その他の 2, 3 の臓器の含有量の消長に何らかの影響をおよぼすか約 250 匹について検索したところ興味ある成績を得たので発表する。

実 験 方 法

1. 実験動物

動物は体重 250~300 g の雄性モルモットを使用した。実験開始前少なくとも 1 週間はモルモット用固型飼料、生野菜を与え、20~25°C 湿度60%で飼養し、健康と思われる動物を選び、絶食 24^h 経ってから実験を開始した。

Thiopental sodium による耐性を避けるため、一度使用したモルモットは 3 週間休息させ、体重の増加することは餌量で調整した。なお睡眠時間が 100^m 以上のものは実験から除外した。

2. 睡眠実験を行なった環境条件

実験は 20°C 前後の静かな薄暗い部屋の中で、個室の金網籠に各々 1 匹ずつ入れ、周囲からの刺激が最小限になるように留意した。

3. 麻酔判定基準

坂本⁷⁾が紹介した *Magnus* および *Girndt* の基準によった。

第1度：動物の坐位は正常，運動性が緩慢となる。

第2度：動物の前半身は正常位をとるが，後半身は側位，かなりの運動失調を伴う。

第3度：動物の軀幹は側位となり，ただ頭部だけが正常位を保つ，刺激に対してほとんど反応しない。

第4度：頭部も正常位を保ち得ず，側位となり，動物は完全に受動的体勢をとる，刺激に反応しない。

上記の第1度から第3度までを浅麻酔，第4度を完全麻酔とした。

睡眠時間は完全麻酔に入ったときから，それが覚醒するまでの時間を測定した。

4. 使用薬剤

i) Thiopental sodium溶液：thiopental sodium 20 mg を精製水 1 ml に溶解させ，20，25，30，40 mg/kg を注射した。

ii) Glucose 溶液：40% glucose 溶液，4 ml/kg を腹腔内に注射した。

iii) Glucuronolactone 溶液：40% glucuronolactone 溶液 4 ml/kg を腹腔内に注射した。

5. 統計的吟味

Snedecor の少数例の統計法によって処理した。

6. 各臓器内の thiopental sodium の測定法 (*Brodie*⁸⁾ の方法)

実験動物を速やかに漸首し，組織，血清をとり，homogenise し 15 ml の 1.5 M NaH_2PO_4 に溶かし，さらに 30 ml の 1.5% isoamyl alcohol を含む石油エーテルを加え 1^h 密栓して振盪後，0°C で遠沈する。エーテル層をとり，5 ml の 2.5 N NaOH を加え，さらに 2^m 振盪後，NaOH 層を 3 ml 取り，日立分光光度計で 305 m μ で測定した。

実 験 成 績

予備実験

A) Thiopental sodium のモルモットに対する睡眠量について

精製水 1 ml に thiopental sodium を 20 mg 溶解し，それを 20，25，30，40 mg/kg を腹腔内に注射した。

第1表のように 25 mg/kg を注射すればほとんど完全麻酔におちいるのでこの実験にはこの量を用いた。

なお，睡眠時間に対する対照実験として薬剤の代りに精製水 4 ml/kg を thiopental sodium を与える 1^h 前，また同時に与えたが，それによる影響は第1表で示すように全く認められなかった。

B) Thiopental sodium の耐性について

本研究で thiopental sodium は barbiturate であるので耐性が発現しないように十分配慮した。第2表に示すように2週間以上の間隔をとれば耐性は認められなかった。

第1表 予 備 実 験

Thiopental sodium 溶液 (t.s.s.)	動物番号	精製水注射 1 ^h 後			精製水と t.s.s. 同時に腹腔内注射		
		体 重	完全麻酔時間	体 重	完全麻酔時間	体 重	完全麻酔時間
		(g)	(m)	(g)	(m)	(g)	(m)
20mg/kg	1	300	38				
	2	280	46				
	3	290	22				
	4	320	0				
	5	330	0				
	Av		Av 35.9 ± 9.9				

25mg/kg	6	280	42	290	48	310	49
	7	290	59	300	51	320	53
	8	310	52	300	63	290	51
	9	330	34	310	43	320	38
	10	250	72	300	68	290	65
	11	320	44	310	51	320	46
	12	240	83	250	76	260	92
	13	280	54	280	66	290	60
	14	300	55	310	58	320	65
	15	310	66	320	69	340	81
Av		Av 56.0±19.3		59.3±10.1		60.0±15.6	
30mg/kg	16	320	68				
	17	350	73				
	18	320	103				
	19	280	113				
	20	240	43				
Av		Av 80.0±22.5					
40mg/kg	21	290	213				
	22	310	186				
	23	240	139				
	24	280	129				
	25	270	158				
Av		Av 164.0±30.2					

第2表 Thiopental sodium (25 mg/kg) 麻酔の耐性

動物番号	実験Ⅰ		実験Ⅱ*		実験Ⅲ**	
	体重(g)	完全麻酔時間(m)	体重(g)	完全麻酔時間(m)	体重(g)	完全麻酔時間(m)
26	300	48	310	50	320	55
27	280	56	270	60	280	65
28	300	73	290	63	300	73
29	280	65	280	75	290	78
30	250	43	260	48	270	50
31	260	45	270	50	280	48
32	260	33	280	42	280	40
33	270	78	280	83	290	53
34	280	65	280	70	290	60
35	280	50	270	63	300	58
Av	55.6±13.6		60.4±12.3		58.0±10.9	

* 実験Ⅱは実験Ⅰより2週間経過

** 実験Ⅲは実験Ⅱより2週間経過

第3表 麻酔時間におよぼす glucuronolactone の影響

動物番号	実験Ⅰ（無処置群）			実験Ⅱ（実験群）*		
	体重(g)	麻酔Ⅰ～Ⅲ度(m)	完全麻酔時間(m)	体重(g)	麻酔Ⅰ～Ⅲ度(m)	完全麻酔時間(m)
36	280	3	74	280	3	47
37	250	10	41	250	4	23
38	260	3	61	270	3	32
39	240	3	51	250	3	40
40	250	3	51	270	5	41
41	330	3	43	330	3	28
42	280	3	73	300	5	61
43	350	4	100	350	3	58
44	300	3	66	370	3	67
45	400	18	63	420	12	58
Av			62.4±16.7			45.5±14.3

* 実験群（実験Ⅱ）は glucuronolactone 40% 4 ml/kg と thiopental sodium 25 mg/kg と同時に腹腔内注射。実験Ⅱは実験Ⅰより2週間経過。

第4表 麻酔時間におよぼす glucuronolactone の影響

動物番号	実験Ⅰ（無処置群）			実験Ⅱ（実験群）*		
	体重(g)	麻酔Ⅰ～Ⅲ度(m)	完全麻酔時間(m)	体重(g)	麻酔Ⅰ～Ⅲ度(m)	完全麻酔時間(m)
46	380	4	42	450	4	44
47	240	10	41	320	3	0
48	350	4	52	340	3	19
49	350	3	31	350	5	21
50	370	5	35	400	7	49
51	330	3	43	280	3	25
52	300	3	66	280	3	58
53	370	5	55	350	3	42
54	350	5	40	350	10	0
55	400	7	69	400	7	49
56	330	13	58	310	22	0
57	240	10	40	270	4	48
58	220	12	49	210	4	32
59	280	3	74	280	10	53
60	240	3	51	240	10	41
61	370	5	35	400	6	55
62	400	18	63	380	5	42
63	330	5	34	380	0	0
64	350	4	100	350	0	0
65	400	5	34	410	15	18
Av			50.6±16.8			39.7±11.3

* 実験群（実験Ⅱ）は thiopental sodium 25 mg/kg 麻酔の 1^h 前 glucuronolactone 40%, 4 ml/kg の腹腔内注射。実験Ⅱは実験Ⅰより2週間経過。

第5表 麻酔時間におよぼす glucuronolactone の影響

動物番号	実験Ⅰ（無処置群）			実験Ⅱ（実験群）*		
	体重(g)	麻酔Ⅰ～Ⅲ度(m)	完全麻酔時間(m)	体重(g)	麻酔Ⅰ～Ⅲ度(m)	完全麻酔時間(m)
66	350	4	45	320	5	48
67	280	3	60	300	3	60
68	400	4	72	420	3	51
69	250	3	56	280	5	60
70	280	4	68	290	3	70
71	290	3	38	300	3	40
72	310	4	46	300	4	23
73	320	3	59	310	3	32
74	300	3	78	290	4	70
75	280	3	63	290	3	65
Av			58.5±12.0			51.9±15.3

* 実験群（実験Ⅱ）は thiopental sodium 25 mg/kg 麻酔の 2^h 前 glucuronolactone 40%, 4 ml/kg の腹腔内注射。

実験Ⅱは実験Ⅰより2週間経過。

実験 1. Thiopental sodium の睡眠時間におよぼす *d*-glucuronolactone の影響について

第1表に示すように thiopental sodium 25 mg/kg を与えれば何れも完全麻酔が認められた。Glucuronolactone が thiopental sodium の睡眠作用にどのような作用があるか thiopental sodium と同時, 1^h 前, 2^h 前に glucuronolactone を与えてその影響を観察した。

その結果は第3～5表に示すように, 同時では10匹中6匹に, 1^h 前の処置では20匹中15匹に睡眠時間の短縮が認められ, 統計的にも睡眠時間が短縮したが, 2^h 前の処置では10匹中3匹に短縮したが, 統計的意義が認められなかった。すなわち, *d*-glucuronolactone は thiopental sodium によるモルモットの睡眠を抑制する傾向がある。この傾向は田村ら⁹⁾の *d*-glucuronolactone が時間的には差異があるが thiopental sodium によるラットの睡眠作用を抑制した現象と全く相似している。

小括：超短時間作用の thiopental sodium による睡眠時間も長時間作用の barbital sodium に見られたように glucuronolactone によって抑制されるようである。

実験 2. Thiopental sodium 麻酔後の脳, 血清, 肝, 腎内の thiopental sodium 含有量の消長におよぼす glucuronolactone の影響について

Glucuronolactone を thiopental sodium 麻酔の 2^h 前に与えると睡眠時間は短縮されず麻酔作用に影響はなかったが, 1^h 前または同時に与えると覚醒時間は早く, 麻酔時間は明らかに短縮したことは実験1で報告した。

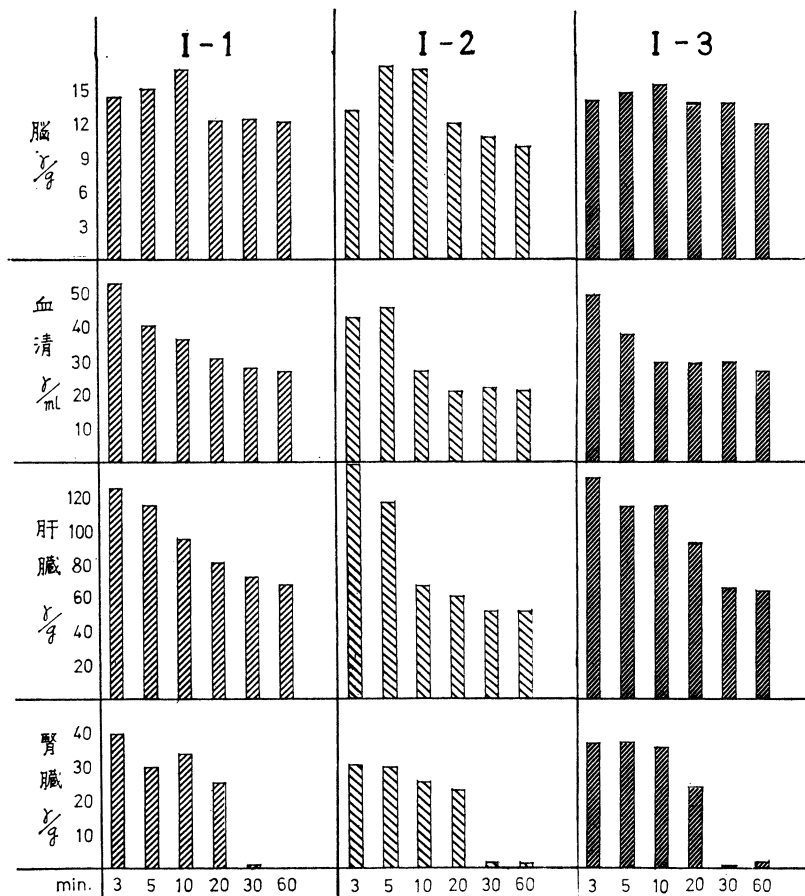
著者はこのような現象の発現する故因は麻酔の原理は不明であるが, thiopental sodium の脳を初め, おのおの臓器内の薬量に変化が惹起されるのではないかと推察した。そこで脳, 血清, 肝, 腎内の thiopental sodium の含有量を無処置の場合, glucuronolactone を 2^h 前, 1^h 前に与えた場合について, モルモットをそれぞれ10匹, 計150匹を用い, 統計的推理を行なった。

第1—1, 2, 3図に示すように glucuronolactone, 2^h 前の投薬では無処置群と差異は認められなかったが1^h 前の投薬では脳, 血清内の上昇度は3^m 後では無処置群, glucuronolactone 投与群両者の含有量はほぼ同量であったが, 10^m 後では血清, 脳内の含有量は対照群に比べてはるかに少なくなった。肝, 腎も何れも同じ傾向を示した。

以上の結果から glucuronolactone は各臓器内の thiopental sodium 含有量を著しく速やかに減少させ

ることと、その麻酔時間の短縮が並行して始められたことは興味ある結果であった。

小括：Thiopental sodium 麻酔後の脳、血清、肝、腎内の thiopental sodium 量は glucuronolactone の 1^h 前の投与によって対照動物よりも速やかに、明らかに減少する。



第1図 各臓器内の覚醒後の thiopental sodium 量の変動

(麻酔は thiopental sodium 25 mg/kg 腹腔内注射)

1-1 無処置群 (動物番号 76-135)

1-2 麻酔 1^h 前 glucuronolactone 40%, 4 ml/kg 投与群

1-3 麻酔 2^h 前 glucuronolactone 40%, 4 ml/kg 投与群

考 按

わが教室では約8年前 glucuronolactone の barbitol sodium の睡眠、致死作用について研究した。その研究の結果はラットを用いた実験では睡眠作用、致死作用を抑制する傾向のあることがわかった。

Remmer¹⁰⁾ も phenobarbital を与えると glucuronide が増加し、それが O-glucuronide ではなく、N-glucuronide であるという。Burns らは barbitol sodium をラットに与えると尿中の d-glucuronic acid, 1-ascorbic acid の量が著しく増量する。そして彼らはそれが遊離の glucuronic acid であるのでラットでは 1-ascorbic acid に移行すると述べている。しかし、N-glucuronide の定量法は未だ確立されていない。Williams¹¹⁾ も N-glucuronide は現在報告されているよりもはるかに多数存在しているのではないかと述べている

もちろん, barbital sodium が glucuronide として排泄されるであろうということは軽々しく述べることは慎まねばならない。今後さらに研究しなければならない重大な問題である。ただ、ここで明言できることは Burns の論文とは異なった成績を得たことである。当教室の研究¹²⁻¹⁴⁾では glucuronide を作り易いといわれている borneol もまた glucuronide を作り難いといわれている jonone, carvone でも薬物の投与量並びに投与日数によって glucuronide も、1-ascorbic acid も同じように増量した。また menthol を与えると menthol-glucuronide が尿中に多量排泄されることは周知の事実であるが、この実験¹⁵⁾でも同時に 1-ascorbic acid も大量に排泄されたことを確認した。これらの研究から Burns らのいう遊離の glucuronic acid だけが 1-ascorbic acid を増量させたという事実はなかった。

以上の諸実験から glucuronic acid の代謝は極めて複雑であることが推定できるが、barbital による glucuronic acid, 1-ascorbic acid の増加も他の薬剤と同じように 1 種の生体反応の範疇に含まれるものかも知れない。

また、しばしば話題の中心となる exogen に与えた glucuronic acid 剤が glucuronide になるということではなく、体内ではほとんど分解され、glucuronic acid として作用することは極めて少量であるという。isotope を使って発表された実験は glucuronic acid 剤の無効論の根拠となっている。

著者がここで述べることは田村らの実験では isotope の量に比し、量的に極度に大量であること、かなりの時間、血中並びに肝、腎内に glucuronic acid が増加することは明らかな事実である。しかればそれらの glucuronic acid がたとえ全部分解されるとしても分解以前に何等かの薬理作用を組織内で惹起する可能性は存在すると考えてもさしつかえあるまい。

著者は glucuronolactone が長時間作用の barbital sodium の睡眠作用、致死作用を抑制したので、超短時間作用の thiopental sodium に対しても同様の薬理作用があるか調べた所、barbital sodium に認められたと同じように睡眠時間を抑制するようである。ただ barbital sodium と異なることは 2^h 前では無効で、同時に与えた場合よりも 1^h 前に glucuronolactone を与えた時が効果的であった。著者はさらに臓器内の thiopental sodium 量の消長で新知見を得た。それは本剤は最初、脳内に対照動物と同じように含有されるけれど、その後、脳、血清、肝、腎内の含有量は対照動物に比べて速やかに減少することであった。

さらに研究を進めなければ明言できないが、臓器内での破壊、排泄作用の迅速がそれらの臓器内の thiopental sodium の含有量を減少させ、これが睡眠時間の短縮と何らかの関係をもつのではないかと思考する次第である。

結 辞

モルモット約 250 匹を用い、thiopental sodium の麻酔作用に対して glucuronolactone の薬理作用を検討した所、次の結果を得た。

1. Thiopental sodium による完全麻酔に対して glucuronolactone は明らかに睡眠時間を短縮する作用があった。この作用は麻酔 2^h 前では無効、1^h 前と同時の場合に認められた。

2. Thiopental sodium による完全麻酔の際の脳、血清、肝、腎の thiopental sodium 含有量は glucuronolactone の投与によって対照に比して速やかに減少した。

執筆するにあたり、終始御指導、御校閲を賜った恩師田村俊吉教授ならびに堤璋二助教授に深甚なる謝意を表するとともに、研究に御協力頂いた教室員諸兄に感謝いたします。

文 献

- 1) Muslin, R. R., Tully, R. H., Longenecker, H. E. and King, C. G.: J. Biol. Chem., 129, 435 (1939).
- 2) Longenecker, H. E., Fricke, H. H. and King, C. G.: J. Biol. Chem., 135, 497 (1940).

- 3) Burns, J. J., Evans, C. and Trrousof, N.: J. Biol. Chem., **227**, 785 (1957).
- 4) Burns, J. J., Martin, G. R. and Taller, D.: J. Pharm. Exp. & Therap., **129**, 334 (1960).
- 5) 田村, 堤, 木津: 日薬理誌, **58**, 401 (1962).
- 6) 伊藤: 日薬理誌, **58**, 467 (1962).
- 7) 坂本: 日新医学, **25**, 1831 (1936).
- 8) B. B. Brodie, L. C. Mark, E. M. Papper, P. A. Lief, E. Rernstein & E. A. Rovenstine: J. Pharm. Exp. & Therap., **98**, 85 (1950).
- 9) 木津: 日薬理誌, **58**, 407 (1962).
- 10) H. Remmer: Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. **247**, 461 (1964).
- 11) E. Boyland & D. C. Williams: Biochem. J., **64**, 578 (1956).
- 12) 田村, 堤, 木津: 日薬理誌, **58**, 323 (1962).
- 13) 田村, 堤, 木津: 日薬理誌, **58**, 337 (1962).
- 14) 木津: 日薬理誌, **58**, 346 (1962).
- 15) 未発表.

ABSTRACT

KAWAMATA, Masayoshi. Department of Pharmacology, Tokyo Dental College, Tokyo. *Studies on glucuronic acid metabolism (Report "22) Effects of glucuronolactone on thiopental sodium anesthesia in the guinea pigs.* Folia pharmacol. jap. **67**, 75~82 (1971) Tables 5, Illus. 1.

The author examined the effects of glucuronolactone upon the sleeping time induced by thiopental sodium in the guinea pigs. The results obtained were as follows;

1) Premedication of glucuronolactone which was injected at 1 hour before the administration of thiopental sodium or the simultaneous injection of glucuronolactone with thiopental sodium shortend apparently the sleeping time induced by thiopental sodium. However, the injection of glucuronolactone at 2 hours before the administration of thiopental sodium did not exert such effects at all.

2) Thiopental sodium contents in the brain, the liver, the kidney and blood of the glucuronolactone-administered guinea pigs decreased gradually more than those in control guinea pigs which was administered thiopental sodium alone.