

Pentazocine-Diazepam麻酔の臨床薬理学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8852

Pentazocine-Diazepam 麻酔の臨床薬理学的研究

金沢大学医学部麻酔学教室 (主任: 村上誠一教授)

山 本 健

(昭和55年8月11日受付)

1950年代初頭, Laborit と Huguenard とによって提唱された“薬物による人工冬眠”という概念は, その後多くのすぐれた神経遮断薬と強力な鎮痛薬の開発を促した. 1959年, De Castro および Mundeleer によって紹介された neuroleptanalgesia (以下 NLA) もこの系列に属する麻酔方法であるが, 呼吸・循環系の抑制や肝・腎機能の障害が少ないという利点を有するため, 幅広い適応をもつ麻酔方法として脚光を浴びて登場した. 加えて, 全身麻酔薬の主流であった弗化炭化水素系吸入麻酔薬の, 手術患者および手術室勤務者に対する毒性が問題となるにおよんで, NLA は従来の吸入麻酔にかわるものとして汎用されるにいたっている.

元来, NLA は強力な鎮静状態と無痛状態とをもたらすが, 意識は温存されるという点に特徴を有している. しかしながら, 手術中完全に意識を消失させたほうがよいと考えられる症例が多いこと, 神経遮断薬として用いられる droperidol の作用時間が長すぎることに, さらに, 鎮痛薬として用いられる fentanyl citrate が麻酔薬であるために本邦では使用手続きが煩雑であることが欠点としてあげられる. NLA のもつこれらの欠点を補い, なおかつその長所を生かした麻酔方法を求めて, 1970年代初頭から種々の薬剤の組み合わせが試みられてきた. なかでも, droperidol の代りに, 強い順向性健忘作用と抗不安作用を有し, 静脈内投与によって催眠作用をあらわす diazepam を, また, fentanyl citrate の代りに, 非麻薬系鎮痛薬である pentazocine を用い, これに笑気を併用する pentazocine-diazepam 麻酔 (以下 P-D 麻酔) は, 本邦で開発されたすぐれた麻酔方法であり¹⁷⁾, 最近では NLA とならんで海外でも広く用いられるにいたっている^{8,14)}.

P-D 麻酔の臨床については, これまでにも多くの検討が加えられてきたが, 未解決の問題も少なくない.

すなわち, 麻酔導入時における pentazocine, diazepam の投与順序によって, 入眠に要する diazepam 量に差が生ずるという興味深い報告^{11,16)} がその1つである. これらの報告によれば, P-D 麻酔の導入時に pentazocine → diazepam の順序で静脈内投与を行うと, 逆の順序で投与した場合に比べて, 入眠に要する diazepam 量が少なくてすむといわれ, このため pentazocine → diazepam の順序で静脈内投与することがすすめられてきた.

著者は, 薬剤投与順序によって入眠に要する diazepam 量に差が生ずる機序を明らかにするため, 血漿中 diazepam 濃度ならびに diazepam の血漿蛋白結合度におよぼす薬剤投与順序の影響を検索するとともに, 薬物受容体への移行度をうかがうため, 血漿中 diazepam 濃度の減衰曲線を薬物速度論的に解析した.

対象および方法

I. 血漿中 diazepam 濃度の定量方法

血漿中 diazepam 濃度の定量には, 水素炎イオン化検出器を装着したガスクロマトグラフ (島津 GC-6AMPF) を使用した. 血漿中の diazepam は, de Silva ら¹⁷⁾の方法を改変し, ジエチルエーテル, 塩酸, クロロホルムを用いて抽出した. また, 内標準物質として levallorphan を用いた¹⁸⁾.

II. 薬剤投与順序が血漿中 diazepam 濃度におよぼす影響

喉頭微細手術をはじめとする耳鼻咽喉科手術症例のうち, 全身状態が良好で術前検査成績に異常のない14例を対象として, 薬剤投与順序が血漿中 diazepam 濃度におよぼす影響を検討した. すなわち, 麻酔導入時に pentazocine → diazepam の順序で静脈内投与を行った7例を P-D 群 (通常の P-D 麻酔にあたる), そ

の逆に, diazepam → pentazocine の順序で静脈内投与を行った7例をD-P群とした。

前投薬としては, すべての例で麻酔導入1時間45分前にpentobarbital ca. 2 mg/kgを経口投与し, 導入45分前にpentazocine 0.5 mg/kgと硫酸アトロピン0.5 mgを筋注した。

麻酔導入時の薬剤投与量は, P-D群, D-P群ともに, pentazocine 1.3 mg/kg, diazepam 0.2 mg/kgに固定し, P-D群ではpentazocine → diazepamの順序で, D-P群ではdiazepam → pentazocineの順序で, それぞれ1分間をかけて上肢の点滴路より静脈内投与した。両薬剤の投与間隔もまた, 1分間とした。Verbal contactの消失を確認したのち, succinylcholine chloride 1.0 mg/kgを静脈内投与し, 純酸素による調節呼吸下に気管挿管を行った。麻酔の維持には笑気3.5 l/分: 酸素1.5 l/分を吸入させ, 筋弛緩薬としてpancuronium bromideを用いた。術中, pentazocineやdiazepamの追加投与は行わなかった。

P-D群, D-P群のいずれにおいても, 対照血を採血したのち, diazepam静注終了の時点基準として, 5, 10, 30, 60, 90, 120, 180分後の各時点で計8回の採血を行った。採血は, 大腿静脈を介して下大静脈に刺入・留置したカテーテルから行った。すなわち, 血液約20 mlを吸引, 排除したのち, ヘパリンで内面をぬらした注射器に採血した。採血量は1検体につき5 mlとし, 採血後すみやかに血漿を遠心分離した。

Ⅲ. 薬剤投与順序がdiazepam血漿蛋白結合度におよぼす影響

全身状態が良好で, 術前検査成績に異常のない新たな14例について, 薬剤投与順序がdiazepamの血漿蛋白結合度におよぼす影響を検討した。すなわち, 7例をP-D群, 7例をD-P群とし, 前投薬, 麻酔導入などは, すべてⅡでのべた血漿中diazepam濃度測定群に準じて行った。採血は, P-D群, D-P群のいずれにおいても, diazepam静注終了10分後の時点で1回のみ行い, 静脈血50 mlを採血した。

採血後すみやかに血漿を遠心分離し, 血漿中のdiazepam (以下血漿中総diazepam)濃度測定用に2 mlの血漿を取りわけたのち, 限外濾過法によって濾液15 mlを分離し, 濾液中のdiazepam濃度, すなわち, 血漿中の蛋白非結合型diazepam濃度を測定した。血漿蛋白に結合している蛋白結合型diazepam濃度は, 血漿中総diazepam濃度から蛋白非結合型diazepam濃度を差し引いて求めた。限外濾過装置にはAmicon[®]52型を, 濾過膜には同社製XM-50(分画分子量50000, albumin除去率90%以上, globulin除

去率98%以上)をそれぞれ使用し, 加圧用室素圧は2 kg/cm²とした。限外濾過操作は, 37℃の恒温器内で行った。

Ⅳ. In vitroでのヒト血清albuminとdiazepamとの結合度, ならびにこれに対するpentazocineの阻害効果

稀釈蛋白溶液としてヒト血清albumin末を0.2M phosphate buffer (pH 7.4)に溶解したものを準備し, これに5種類の量のdiazepam ($0.18 \times 10^{-6} \sim 0.70 \times 10^{-6}$ Mol)のみを加えた5つのサンプルと, 同様のものにさらに一定量のpentazocine (3.5×10^{-6} Mol)を添加した別の5つのサンプルとを作成した。これらを37℃で10分間インキュベートしたのち, Ⅲでのべた方法で限外濾過を行い, diazepamのヒト血清albuminに対する結合度と, それに対するpentazocineの阻害効果の有無をみた。なお, 稀釈albumin溶液の最終濃度は, 常に 10^{-6} Molとなるように調整した。albumin分子上のdiazepamに対する結合点の数およびalbuminとdiazepamとの会合定数は, 下記の式にもとづいて作成した逆数プロット¹⁹⁾⁻²¹⁾(reciprocal plot)から求めた。

$$1/r = 1/n \cdot k \cdot Df + 1/n$$

r: albumin 1分子当りの結合薬物分子数(薬物濃度によってことなった値をとりうる), k: 会合定数(Mol⁻¹), n: albumin 1分子当りの結合点の数, Df: 蛋白非結合型薬物濃度(Mol)

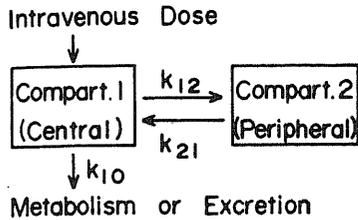
1/rを縦軸に, 1/Dfを横軸にとった逆数プロットを用いることにより, 結合点の数nおよび会合定数kを求めることができるほか, 併用薬物による蛋白結合の阻害がおこった場合には, その阻害形式の判定にも応用することができる。

Ⅴ. 血漿中diazepam濃度曲線の薬物速度論的解析

Ⅱで測定したP-D, D-P両群における血漿中diazepam濃度の減衰曲線を, 図1に示すtwo compartment open modelによって解析した。すなわち, 薬剤はcompartment 1へ投与され, また, compartment 1からのみ非可逆的に排泄されると仮定し, 繰り返し最小二乗法を含むコンピュータープログラムを用いて薬物速度論的変数を算出した。解析のために求めた速度論的変数は, 以下の通りである。すなわち, compartment間の薬物移行速度定数 k_{12} , k_{21} , 排泄速度定数 k_{10} , 初期分布容量 Vd_0 , 平衡時分布容量 $Vdeq$ など²²⁾²³⁾のほか, 新しい速度論的変数

として初期分布容量変化速度²⁴⁾ RVd0 を算出した (図 1)。プログラムを実行する上で必要な A_1 , A_2 , a_1 , a_2 の初期値は, グラフ法 (peeling 法) によって求めた。

以上の測定および実験結果については, Student



$$C(t) = A_1 \cdot e^{-a_1 t} + A_2 \cdot e^{-a_2 t}$$

$$k_{21} = \frac{A_1 \cdot a_2 + A_2 \cdot a_1}{A_1 + A_2}$$

$$k_{10} = \frac{a_1 \cdot a_2}{k_{21}}$$

$$k_{12} = a_1 + a_2 - k_{21} - k_{10}$$

$$Vd_0 = \frac{D}{A_1 + A_2}$$

$$Vd_{eq} = \frac{D}{a_2 \cdot \left(\frac{A_1}{a_1} + \frac{A_2}{a_2} \right)}$$

$$RVd_0 = \frac{D \cdot (A_1 \cdot a_1 + A_2 \cdot a_2)}{(A_1 + A_2)^2} - \frac{D}{\frac{A_1}{a_1} + \frac{A_2}{a_2}}$$

図 1. Two compartment open model and equations for pharmacokinetic parameters.

The i.v. administrated drug equilibrates between compartment 1 and compartment 2, but is supposed to be eliminated from compartment 1 only.

D = intravenous dose

C(t) = plasma concentration of the drug at time t

A_i = intercept on the C(t) versus time plot

a_i = hybrid rate constant

k = rate constant for the first-order process

Vd0 = volume of distribution at t=0

Vdeq = volume of distribution following pseudo-distribution equilibrium

RVd0 = rate of distribution volume change at t=0

t-testによってその有意性を検定し, $p < 0.05$ をもって有意差と判定した。

成 績

1. 血漿中 diazepam 濃度の定量

健康成人から採取した血漿に既知量の diazepam を加えたものについて抽出を行い, これをガスクロマトグラフで分析した。得られたクロマトグラムから diazepam/levallorphan のピーク高比を求めて作成した検量線は, diazepam 総量が 0.1 ~ 3.0mcg の範囲内で良好な直線性を示した。diazepam の平均回収率は $78.3 \pm 3.2\%$ (mean \pm SD), 保持時間は 25 分 36 秒であった。図 2 は実際のクロマトグラムである。図 2 (A) は P-D 麻酔中の患者血漿, (B) は正常人血

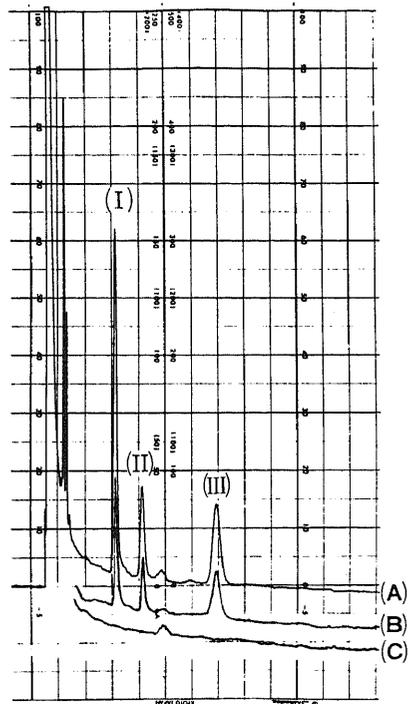


図 2. Chromatograms of extracts

(A) Patient plasma 60 min. after the induction of P-D anesthesia

(B) Normal plasma containing added authentic standards

(C) Patient control plasma

(I) Pentazocine (II) Levallorphan (III) Diazepam

((B) and (C) were transcribed on chromatogram (A))

表1 Plasma Diazepam Levels in Group P-D and Group D-P (mean \pm SD)

	Group P-D	Group D-P	<i>p</i>
n	7	7	
Age (yrs)	38.0 \pm 11.4	39.4 \pm 12.3	NS
Weight (kg)	66.5 \pm 10.8	69.9 \pm 11.1	NS
Height (cm)	166.4 \pm 4.4	169.7 \pm 10.8	NS
Plasma Diazepam Levels (mcg/ml)			
Control	0	0	
5 min.	0.51 \pm 0.13	0.69 \pm 0.13	<i>p</i> < 0.05
10	0.44 \pm 0.11	0.63 \pm 0.12	<i>p</i> < 0.01
30	0.32 \pm 0.07	0.42 \pm 0.08	<i>p</i> < 0.05
60	0.21 \pm 0.04	0.28 \pm 0.05	<i>p</i> < 0.05
90	0.18 \pm 0.04	0.23 \pm 0.05	NS
120	0.18 \pm 0.05	0.22 \pm 0.07	NS
180	0.14 \pm 0.03	0.20 \pm 0.08	NS

漿に levallorphan および diazepam の標準溶液を加えたもの、(C)は(A)と同一の患者から手術前日に採取した対照血漿について、おのおの抽出を行ったもののクロマトグラムである。患者対照血漿中には、diazepam, levallorphan に一致するピークは認められない。

II. 薬剤投与順序が血漿中 diazepam 濃度におよぼす影響

血漿中 diazepam 濃度が経時的に測定された P-D および D-P 群の症例の間には、年齢、体重、身長などに有意差はなく(表1)、また、手術時間、出血量、輸液量などにも有意差はなかった。

両群における血漿中 diazepam 濃度は表1および図3に示すように、二相性の減衰曲線を示し、最高血漿中濃度は P-D 群で 0.51 \pm 0.13 mcg/ml、D-P 群で 0.69 \pm 0.13 mcg/ml であった(表1, 図3)。なお、血漿中 diazepam 濃度には、症例によってかなりのバラツキが認められた。

採血を行った各時点で両群の血漿中 diazepam 濃度を比較すると、diazepam 静注後 5, 10, 30, 60 分の各時点では、P-D 群の diazepam 濃度は D-P 群のそれに比べて有意に低く、とくに静注後 10 分の時点では、両群間に高度の有意差 (*p* < 0.01) が認められた。静注 90 分以降は、両群の diazepam 濃度に有意差は認められなかった。

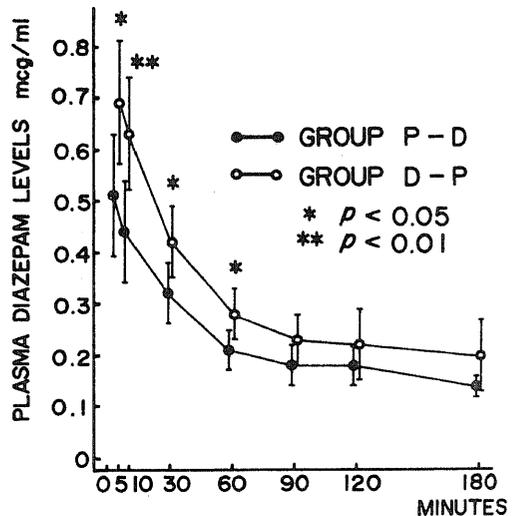


図3. Plasma diazepam levels in group P-D and group D-P

● group P-D, mean \pm SD, n=7

○ group D-P, mean \pm SD, n=7

Plasma diazepam levels were significantly lower in group P-D than in group D-P, from 5 to 60 minutes after the completion of diazepam injection.

麻酔からの覚醒については、D-P 群の 1 例でやや覚醒遅延の傾向が認められたほかは、全例ともきわめて良好な覚醒状態を示した。

Ⅲ. 薬剤投与順序が diazepam 血漿蛋白結合度におよぼす影響

Diazepam の血漿蛋白結合度が測定された P-D および D-P 群の症例の間には、年齢、体重、身長などに有意差はなく、血中ヘモグロビン濃度、血清蛋白濃度および A/G 比にも有意差はなかった (表 2)。

P-D, D-P 両群における diazepam 静注終了 10 分後の血漿中総 diazepam 濃度は、再び P-D 群が D-P 群に比べて有意に低い値を示した。また、血漿中の蛋白結合型 diazepam 濃度も、総 diazepam 濃度と同じく、P-D 群で有意に低かった。一方、血漿中の蛋白非結合型 diazepam 濃度、および血漿蛋白と diazepam との結合率では、両群間に有意差がなく、diazepam の血漿蛋白との結合率は、P-D 群、D-P 群ともに 98% 以上という高率を示した (表 2)。

表 2 Plasma Protein Binding of Diazepam in Group P-D and Group D-P (mean ± SD)

	Group P-D	Group D-P	p
n	7	7	
Age (yrs)	41.3 ± 9.1	37.0 ± 11.6	NS
Weight (kg)	55.4 ± 5.2	63.4 ± 12.2	NS
Height (cm)	163.7 ± 7.3	166.7 ± 7.6	NS
Hemoglobin (g/dl)	13.6 ± 0.9	13.8 ± 0.7	NS
s-Protein (g/dl)	7.0 ± 0.6	7.1 ± 0.6	NS
A/G	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.4	NS
Plasma Diazepam (mcg/ml)	0.44 ± 0.08	0.61 ± 0.16	p < 0.05
Filtrated Diazepam (mcg/ml × 10 ⁻²)	0.57 ± 0.23	0.99 ± 0.61	NS
Protein-Bound Diazepam (mcg/ml)	0.44 ± 0.08	0.60 ± 0.15	p < 0.05
Binding Rate (%)	98.6 ± 0.6	98.5 ± 0.6	NS

表 3 Inhibitory Property of Pentazocine on Protein Binding of Diazepam*

	D total (Mol) × 10 ⁻⁶	0.18	0.22	0.27	0.53	0.70
Diazepam Only	D free (Mol) × 10 ⁻⁷	0.27	0.35	0.46	1.67	2.52
	1/Df × 10 ⁶	37.04	28.57	21.74	5.99	3.97
	r**	0.15	0.19	0.22	0.36	0.45
	1/r	6.67	5.26	4.55	2.78	2.22
	Binding Rate (%)	85	84	83	68	64
Diazepam + Pentazocine	D free (Mol) × 10 ⁻⁷	0.45	0.73	0.95	2.26	3.22
	1/Df × 10 ⁶	22.22	13.70	10.53	4.42	3.11
	r	0.14	0.15	0.18	0.30	0.38
	1/r	7.14	6.67	5.56	3.33	2.63
	Binding Rate (%)	75	67	65	57	54

* Mean value of ten experiments

** $r = \frac{\text{moles drug bound}}{\text{total moles protein}} = \frac{(\text{D total}) - (\text{D free})}{10^{-6}}$

IV. In vitro でのヒト血清 albumin と diazepam との結合度, ならびにこれに対する pentazocine の阻害効果

稀釈ヒト血清 albumin と diazepam との結合度, およびこれに対する pentazocine の阻害効果を表 3 に

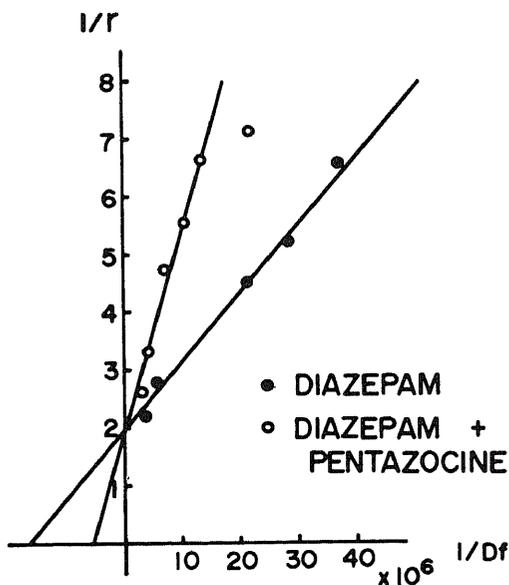


図 4. Reciprocal plot for experiments in vitro. The y intercept= $1/n$, the slope of line= $1/nk$. Human serum albumin and diazepam yielded $k=1.8 \times 10^7$, $n=0.5$. Pentazocine reduced k from 1.8×10^7 to 0.7×10^7 , but did not change n .
● Diazepam+Human Serum Albumin
○ Diazepam+Pentazocine+ Human Serum Albumin

示す。ヒト血清 albumin と diazepam との結合率は、diazepam の濃度 (D total) が増すにしたがって減少した。また、同じ diazepam 濃度では、pentazocine の添加によって、diazepam の albumin への結合量ならびに結合率に明らかな減少が認められた。

図 4 は、この結果を逆数プロットによって示したものである。このプロットから、albumin 溶液に diazepam のみを加えたときの albumin 1 分子当りの結合点の数 n は 0.5, albumin と diazepam との会合定数 k は 1.8×10^7 と計算された。一方、これに pentazocine を添加したときの albumin と diazepam とに関する逆数プロットは、直線の傾斜のみが増加した。すなわち、pentazocine の添加によって、albumin と diazepam との会合定数 k は 0.7×10^7 に低下したが、albumin 1 分子当りの結合点の数 n には変化がなかった。なお、diazepam 濃度が 1.0×10^{-6} Mol をこえると、albumin 分子上のより親和性の低い結合点 (2 次結合点) も diazepam との結合に加わってくるため、逆数プロットは双曲線となる。しかし、albumin と diazepam との濃度比率から見て、血中 diazepam 濃度が臨床的にはあり得ないほど上昇しない限り、2 次結合点は diazepam との結合に関与しないものと考えられる。以上の理由から、 1.0×10^{-6} Mol 以上の diazepam 濃度については、今回の検討から除外した。

V. 血漿中 diazepam 濃度曲線の薬物速度論的解析

II で測定した P-D, D-P 両群の血漿中 diazepam 濃度の減衰曲線を薬物速度論的に解析した結果を表 4 に示す。Compartment 1 から compartment 2 への薬物

表 4 Pharmacokinetic Parameters Derived from Plasma Diazepam Fall-Off Curves in Group P-D and Group D-P (mean \pm SD)

	Group P-D	Group D-P	<i>p</i>
n^*	4	4	
k_{12} (min^{-1}) $\times 10^{-2}$	3.07 ± 0.51	2.16 ± 0.24	$p < 0.05$
k_{21} (min^{-1}) $\times 10^{-2}$	3.25 ± 2.25	2.73 ± 0.91	NS
k_{10} (min^{-1}) $\times 10^{-3}$	5.68 ± 2.82	9.84 ± 1.05	$p < 0.05$
Vd0 liter	23.38 ± 2.86	16.43 ± 3.39	$p < 0.05$
Vdeq liter	54.63 ± 16.74	34.75 ± 12.72	NS
RVd0 ml/min	713.25 ± 104.4	352.25 ± 65.8	$p < 0.005$

* Eight cases out of fourteen could be successfully analysed by the two compartment open model.

移行速度定数 k_{12} ならびに初期分布容量 Vd_0 は、P-D 群で有意に大きく、一方、排泄速度定数 k_{10} は、D-P 群で有意に大きいという結果が得られた。また、血管内から組織への薬物移行をよく反映するといわれる初期分布容量変化速度 RVd_0 は、P-D 群と D-P 群とを比べた場合、前者で高度の有意差をもって大きな値を示した。

考 察

Pentazocine-diazepam 麻酔の導入時における pentazocine, diazepam の投与順序によって、入眠に要する diazepam 量に差が生ずるという現象は多くの臨床麻酔科医の注目を集めたが、その本態は不明であった。著者はこの現象を解明するため、血管内での pentazocine, diazepam の推移、とくに入眠に最も関係が深いと考えられる diazepam の血管内での動きに焦点をあわせて研究をすすめた。

まず、臨床麻酔症例で血漿中 diazepam 濃度を経時的に測定した。その結果、年齢、体重、身長、麻酔方法などを一定に揃え、pentazocine と diazepam の投与順序のみをいれかえた P-D, D-P 両群間の血漿中 diazepam 濃度に有意差が認められた。すなわち、diazepam 静注終了 60 分後までの各時点で、diazepam の所要量がより少なくすむといわれる P-D 群の血漿中 diazepam 濃度は、D-P 群のそれに比べて有意に低いという結果が得られた。さらに別の臨床麻酔症例で再び P-D, D-P 2 群を設定し、diazepam 静注終了後 10 分の時点で diazepam の血漿蛋白結合度を検索したところ、血漿中の総 diazepam 濃度ならびに血漿蛋白結合型 diazepam 濃度はともに P-D 群で有意に低かったが、血漿蛋白非結合型 diazepam 濃度および diazepam の血漿蛋白結合率には有意差が認められなかった。この結果は、P-D, D-P 両群の血漿中 diazepam 濃度の間にみられる有意な差の本態が、血漿蛋白に結合して血管内に残留している蛋白結合型 diazepam 濃度の差にあることを示唆している。

一般に、作用部位における薬物濃度は血中薬物濃度、なかでも血漿中薬物濃度に比例すると考えられ、血中濃度が高いほど薬理効果も強いとするのが普通である。しかしながらこの概念は、血中の薬物と組織中の薬物とが動的な平衡状態に達している場合にのみ成り立つものである。血液から組織への薬物移行が進行しつつある急速静注後早期にあっては、脳を含めた組織への薬物移行量が多いほど、血中薬物濃度は低くなるはずである。いいかえれば、この時期には血中薬物濃度が低いほど、薬理効果は強くあらわれると考えられ

る。血漿中 diazepam 濃度の低い P-D 群が、より少量の diazepam で入眠するという一見奇異に感じられる事実は、静注後早期における血中薬物濃度と組織薬物移行量との関係にその機序を求めることができる。

生体内に投与された薬物の血中濃度を左右する因子は、1) 投与経路による体内への薬物の吸収過程、2) 各組織への薬物の分布過程、3) 代謝産物への変換を含めた体内からの薬物の排泄過程、の 3 つに大別することができる。このうち体内への吸収過程については、P-D 麻酔では静脈内投与が行われるため吸収率は 100% であり、吸収過程が血漿中 diazepam 濃度に差をもたらす原因とは考えられない。一方、体内からの排泄過程については、ヒトでは diazepam そのものは肝・腎から直接には排泄されず²⁶⁾²⁶⁾、ほとんどすべてが代謝を経て排泄される。その主な経路は、diazepam → desmethyl diazepam → oxazepam → oxazepam glucuronide であり、desmethyl diazepam → oxazepam の変化が律速過程となるため、血中には desmethyl diazepam の蓄積がおこるとされている²⁶⁾²⁷⁾。しかしながら diazepam 1 回静注後には desmethyl diazepam は血中に検出されないか、あるいは数時間を経たのちきわめて少量が検出されるにすぎない²⁶⁾²⁸⁾³⁰⁾。これらのことから、静注後 1~2 時間までの血中 diazepam 濃度に代謝・排泄過程は影響を与えないと考えられる。したがって、pentazocine, diazepam の投与順序によって血漿中 diazepam 濃度に差が生ずる因子としては、体内における diazepam の分布過程以外のものは考えられない。症例によって血漿中 diazepam 濃度にバラツキがみとめられたのも、分布過程における個人差に起因するものと考えられる。

薬物の体内分布に影響をおよぼす因子としては、薬物の脂溶性、解離定数 (pKa)、組織および血漿蛋白との結合度などのほかに、年齢²⁶⁾も含めた多くのものがあげられている³¹⁾。Diazepam は、きわめて高い脂溶性とそれにとまなう高い血漿蛋白結合率のために、weak base である benzodiazepine 系薬物の中でも特異な位置を占めている。すなわち、これまでの報告によれば、diazepam の血漿蛋白結合率は 95~99%²⁶⁾²⁷⁾³²⁾³⁵⁾とされており、著者も同様の結果 (98.5~98.6%) を得た。このように血漿蛋白結合率が高いということは、血漿中の蛋白非結合型 diazepam を血漿中総 diazepam の 5% 以下にとどめさせるという結果をまねく。さらに 3.3~3.4 という低い pKa³⁰⁾³⁶⁾ のために、蛋白非結合型 diazepam のほとんどすべてが非イオン化型として存在すると考えられる。細胞内へ拡散

して行くのは、蛋白非結合・非イオン化型の diazepam のみであるから、血漿蛋白との結合は diazepam の体内分布を左右する、最も重要な因子と考えてよい。Klotzら³³⁾、および van der Kleijn³⁶⁾も、ヒトにおける diazepam の体内分布を規定する主要な因子は、diazepam と血漿蛋白との結合であろうと述べている。

薬物の蛋白結合は、血液pHの変化によっても影響を受ける。この点で問題となるのは、pentazocine 投与によって P_{CO_2} の上昇ないし pH の低下がおり、これが diazepam と血漿蛋白との結合度を变化させる可能性である。しかし、これまでの報告では、pentazocine による P_{CO_2} ないし pH の変化は少ないとされている^{41, 71, 93)}。加えて、diazepam の高度の蛋白結合能のために、生理的範囲内での pH 変化では蛋白結合率はほとんど影響されない⁹⁶⁾。また、その低い pKa のために、非結合型 diazepam 中に占めるイオン化型 diazepam の割合もきわめてわずかしか変化しないと考えられる。すなわち、 P_{CO_2} ないし pH の変化が蛋白結合度ならびにイオン化率に影響をおよぼし、diazepam の体内分布を左右する可能性はほとんどないと考えてよい。

以上から、P-D 麻酔における薬剤投与順序によって血漿中の蛋白結合型 diazepam 濃度に差が生ずる機序としては、pentazocine を先に投与することによって diazepam の血漿蛋白への結合量ないしは結合率が低下し、その結果、血管内から組織薬物受容体への diazepam の移行が促進されるものと推論された。

この推論の妥当性は、ヒト血清 albumin を用いた *in vitro* の実験によって裏付けられた。すなわち、pentazocine の添加によって、*in vitro* における albumin と diazepam との会合定数 k は 1.8×10^7 から 0.7×10^7 へと減少したが、albumin 1分子当りの diazepam に対する結合点の数 n は、diazepam 濃度を増すにしたがい、pentazocine を添加しない場合の値である 0.5 に近付いた。これは、albumin と diazepam との結合に対して pentazocine が阻害効果をおよぼしていること、かつ、その阻害形式は典型的な競合的阻害であることを示している。

生体内における薬物の生物学的効果は、受容体部の薬物濃度によって決定されるが、ヒトでは、中枢神経系のそれを実測することがほとんど不可能である。そこで、血液などのように容易に試料採取ができる部分の薬物濃度から、受容体部への薬物の分布過程を理論的に推測する方法として、薬物速度論的解析が開発されひろく用いられてきた。これに関連して、従来から用いられてきた変数以外に、薬物の受容体への拡散速

度をよく反映する速度論的変数として、初期分布容量変化速度 RVd_0 が新しく提唱されている²⁴⁾。この変数は分布容量 V_d の $t = 0$ における微分値であり、これが大きいほど、薬物は血管内から受容体部へすみやかに拡散し、生物学的効果も強くあらわれるとされている。著者は臨床麻酔例での経時的な血漿中 diazepam 濃度曲線から通常の変数ならびに RVd_0 を算出し、P-D、D-P 両群について比較した。その結果、とくに RVd_0 については、P-D 群のそれが D-P 群に比べて高度の有意差をもって大きな値を示した。このことは、P-D、D-P 両群間の血管内蛋白結合型 diazepam 量の差が、両群間の diazepam の初期分布容量変化速度の差によって、いいかえれば、血管内から組織薬物受容体への diazepam の拡散速度の差によってもたらされたことを意味するものである。

以上の結果ならびに考察から、P-D 麻酔における導入時の pentazocine、diazepam の投与順序によって入眠に要する diazepam 量に差が生ずるという現象の本態は、つぎのように説明できる。すなわち、P-D 麻酔の導入時において pentazocine \rightarrow diazepam の順序で静脈内投与を行った群では、先行する pentazocine によって diazepam の血漿蛋白への結合、とくに albumin への結合が競合的阻害を受ける。このため、diazepam の血漿蛋白への結合量は減少し、血漿中の蛋白非結合型 diazepam 濃度が相対的に増大する。その結果、より多くの diazepam が、より大きな濃度増加率をもって組織の薬物受容体に作用することになる。結局、pentazocine \rightarrow diazepam 群が diazepam \rightarrow pentazocine 群に比べて、より少量の diazepam で入眠し、かつ、より低い血漿中 diazepam 濃度を示す機序は、diazepam と血漿蛋白との結合が先行する pentazocine によって競合的に阻害されることによるものと考えられた。

結 論

Pentazocine-diazepam 麻酔の導入時における pentazocine、diazepam の投与順序によって、入眠に要する diazepam 量に差が生ずるという現象を解明するため、薬剤投与順序と血漿中 diazepam 濃度、ならびに diazepam の血漿蛋白結合度との関係を、臨床麻酔症例について検討した。また、diazepam と albumin との結合におよぼす pentazocine の阻害効果を、*in vitro* で検索した。さらに、臨床麻酔症例における血漿中 diazepam 濃度の経時変化を、薬物速度論的に解析した。得られた結果を要約すると、以下のようである。

1. Pentazocine-diazepam 麻酔中の血漿中 diazepam 濃度は、導入時の薬剤投与順序によってことなる。すなわち、より少量の diazepam で入眠するとされている pentazocine → diazepam 群の血漿中 diazepam 濃度は、逆の順序で投与した群 (diazepam → pentazocine 群) の血漿中 diazepam 濃度に比べて、有意に低かった。

2. 限外濾過法を用いた diazepam と血漿蛋白との結合状態の測定から、薬剤投与順序によって生ずる血漿中 diazepam 濃度の差は、血漿蛋白に結合して血管内に残留している蛋白結合型 diazepam 濃度の差であることが明らかになった。

3. ヒト血清 albumin を用いた *in vitro* の実験により、diazepam と albumin との結合に対して、pentazocine が競合的な阻害効果をおよぼしていることが確かめられた。

4. Pentazocine → diazepam, diazepam → pentazocine 両群の経時的な血漿中 diazepam 濃度曲線を、薬物速度論的に解析した。これによって、pentazocine → diazepam 群では血管内から組織薬物受容体への diazepam の拡散が有意にはやくおこるという結果が得られた。

以上により、pentazocine → diazepam 群では、先行する pentazocine によって diazepam と血漿蛋白との結合が競合的に阻害され、このため組織薬物受容体への diazepam の拡散がよりはやくおこる。このことが、導入時の薬剤投与順序によって入眠に要する diazepam 量に差をもたらす機序であると結論された。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った村上誠一教授に心から感謝致します。また、本研究遂行にあたり御教示を戴いた大分医科大学第2生化学教室、竹下正純教授ならびに本学薬学部製剤学教室、辻 彰教授に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 宮崎正夫・藤田俊夫：Neuroleptanalgesia 変法の臨床的研究・麻酔, 20, 514-527 (1971).
- 2) 小川 龍・藤田達士：Diazepam-pentazocine-N₂O による neuroleptanalgesia の研究. 新薬と臨床, 21, 201-204 (1972).
- 3) 増田 浩ほか：Diazepam, pentazocine を使用した NLA 変法について. 診療と新薬, 9, 633-636 (1972).
- 4) 岡田和夫：麻酔における最近の話題をめぐって. 麻酔と蘇生, 9, 161-176 (1973).
- 5) 岩内賢一：Neuroleptanalgesia の検討. 麻酔, 22, 615-625 (1973).
- 6) 浅利 通・天羽敬祐：NLA をめぐるとの問題点—いわゆる本法と変法との差異についての考察. 麻酔, 22, 1410-1416 (1973).
- 7) 百瀬 隆：G. O. P. D. 法における経口 pentazocine の意義. 麻酔, 23, 963 (1974).
- 8) Aldrete, J. A. et al : "Pentazepam" : A supplementary agent. Anesth Analg (Cleve), 50, 498-504 (1971).
- 9) Hatano, S. et al : Diazepam-pentazocine anaesthesia for cardiovascular surgery. Can Anaesth Soc J, 21, 586-599 (1974).
- 10) Schoenfeld, A., Goldman, J. A. & Levy, E. : Pentazocine and diazepam analgesia for minor gynaecological operations. Br J Anaesth, 46, 385-386 (1974).
- 11) Brown, P. H. R., Main, D. M. G. & Wood, N. : Intravenous sedation in dentistry. Br Dent J, 139, 59 (1975).
- 12) Aldrete, J. A. et al : "Pentazepam" (pentazocine + diazepam) supplementing local analgesia for laparoscopic sterilization. Anesth Analg (Cleve), 55, 177-181 (1976).
- 13) Bond, A. C. & Thompson, M. A. : Droperidol/fentanyl, diazepam/pentazocine : A comparison. Anaesthesia, 31, 686-690 (1976).
- 14) Smith, T. G. C., Arrow, F. C. & Wehby, M. E. : An assessment of anaesthesia with pentazocine and diazepam for cystoscopy. Br J Anaesth, 49, 509-510 (1977).
- 15) 岡田和正：NLA をめぐって. ニューロレプト麻酔, 1, 3-7 (1971).
- 16) 伊東和人ほか：Pentazocine-Diazepam-N₂O 法における臨床的検討. ニューロレプト麻酔, 4, 19-23 (1972).
- 17) de Silva, J. A. F. & Puglisi, C. V. : Determination of medazepam (Nobrium), diazepam (Valium) and their major biotransformation products in blood and urine by electron capture gas-liquid chromatography. Anal Chem, 42, 1725-1736 (1970).
- 18) 山本 健ほか：ガスクロマトグラフによる血中 pentazocine, diazepam の同時定量法. 麻酔, 25, 680-685 (1976).
- 19) Davison, C. : Protein Binding, p 63-75. In B.

- N. LaDu, H. G. Mandel & E. L. Way (ed.), *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1971.
- 20) 後藤 茂: 生物薬剤学 (村田・有田編), 229-255 頁, 東京, 南江堂, 1975.
- 21) 中井健五: くすりの代謝 (北川・野口・係藤編), 81-107 頁, 東京, 南江堂, 1971.
- 22) Gibaldi, M. & Perrier, D.: *Pharmacokinetics*, p 48, Marcel Dekker Inc., New York, 1975.
- 23) Wagner, J. G.: *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, p 82, Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton, 1975.
- 24) Niazi, S.: Volume of Distribution as a Function of Time. *J Pharm Sci*, **65**, 452-454 (1976).
- 25) Zingales, I. A.: Diazepam metabolism during chronic medication — unbound fraction in plasma, erythrocytes and urine. *J Chromatogr*, **75**, 55-78 (1973).
- 26) Klotz, U. et al: The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest*, **55**, 347-359 (1975).
- 27) van der Kleijn, E. et al: Pharmacokinetics of diazepam in dogs, mice and humans. *Acta Pharmacol Toxicol (Kbh)*, **29** Suppl 3, 109-127 (1971).
- 28) Hillestad, L. et al: Diazepam metabolism in normal man I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular, and oral administration. *Clin Pharmacol Ther*, **16**, 479-484 (1974).
- 29) Marcucci, F. et al: Levels of diazepam in adipose tissue of rats, mice and man. *Eur J Pharmacol*, **4**, 464-466 (1968).
- 30) Kaplan S. A. et al: Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *J Pharm Sci*, **62**, 1789-1796 (1973).
- 31) 村西昌三: 生物薬剤学 (村田・有田編), 86 頁, 東京, 南江堂, 1975.
- 32) van der Kleijn, E.: Kinetics of distribution and metabolism of diazepam in animals and humans. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **182**, 433-436 (1969).
- 33) Klotz, U., Antonin, K. H. & Bieck, P. R.: Pharmacokinetics and plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea pig and rat. *J Pharmacol Exp Ther*, **199**, 67-73 (1976).
- 34) Kanto, J., Kangas, L. & Siirtola, T.: Cerebrospinal-fluid concentrations of diazepam and its metabolites in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Kbh)*, **36**, 328-334 (1975).
- 35) Koch-Weser, J. & Sellers, E. M.: Binding of drugs to serum albumin. *N Engl J Med*, **294**, 311-316 (1976).
- 36) van der Kleijn, E.: Protein binding and lipophilic nature of ataractics of the meprobamate and diazepam-group. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **179**, 225-250 (1969).
- 37) 小林 勉・村上誠一: 喉頭微細手術に対する無挿管麻酔 - Pentazocine-diazepam-笑気法. *臨床麻酔*, **2**, 25-29 (1978).
- 38) 後藤俱子ほか: ヒトにおける pentazocine の血圧上昇機構. *麻酔*, **27**, 239-245 (1978).

Clinical Pharmacology of Pentazocine-Diazepam Anesthesia Ken Yamamoto, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. J. J. Med. Soc.*, **89**, 553–563 (1980).

Abstract On Pentazocine-Diazepam Anesthesia, there has been an interesting clinical observation that the induction dose of diazepam is affected by the order of drug administration. That is, if these two drugs are administered in the order of pentazocine followed by diazepam (referred to as group P-D), less diazepam is needed to induce sleep than in the reverse order (referred to as group D-P).

The purpose of the present study was to compare the plasma diazepam levels and plasma protein binding of diazepam in these two groups. Pharmacokinetic studies and experiments *in vitro* were also carried out to clarify the possible mechanism of that clinical observation.

The results were as follows.

- 1 Plasma diazepam levels and the amount of plasma protein-bound diazepam were affected by the order of drug administration. In group P-D, plasma diazepam levels and the amount of protein-bound diazepam were significantly lower than those of group D-P.
- 2 Experiments *in vitro* showed that pentazocine influenced the binding of diazepam to human serum albumin by a competitive inhibition.
- 3 Pharmacokinetic studies revealed that the diffusion of diazepam to the receptor site was significantly faster in group P-D.

These findings suggest that pentazocine inhibits the plasma protein binding of diazepam, and this may explain the clinical observation that a smaller induction dose of diazepam is needed in group P-D compared to group D-P.