

Interaction of Thiopental Sodium and Vecuronium Bromide during the Induction of General Anesthesia

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/2297/8580

麻酔導入時におけるチオペンタールナトリウムと 臭化ベクロニウムとの干渉

金沢大学医学部麻酔・蘇生学講座 (主任: 小林 勉教授)
谷 口 巧

チオペンタールナトリウム溶液と臭化ベクロニウム溶液とを混合すると、白色の析出物が生成する。この析出物が生体内に投与されたときの安全性を検討する目的で、まず析出物の性状を吸光光度計と高速液体クロマトグラフを用いて調査した。次に、析出物を生体に投与したときの変化を検討した。すなわち、16羽のウサギ (体重 2.9~3.1kg) を無作為に析出物群 (n=8) と対照群 (n=8) とに分け、析出物群に対しては 5mg/kg のチオペンタールナトリウムと 0.67mg/kg の臭化ベクロニウムをあらかじめ混合したものを、対照群に対しては 5mg/kg のチオペンタールナトリウムのみを、それぞれ外頸静脈より急速投与した。投与後、血漿 (動脈血) 中のチオペンタールナトリウム濃度、および収縮期血圧と動脈血ガス分圧を60分間にわたって経時的に測定した。また、投与60分後の時点で肺を摘出し、組織学的変化を検討した。さらに、別に 8羽のウサギを用い、投与1分後の肺組織像も検討した。吸光度分析の結果、析出物にはチオペンタールナトリウムと同一の吸光ピーク (260nm) を認められたが、臭化ベクロニウムの吸光ピーク (210nm) を認めなかった。高速液体クロマトグラフによる分析で、析出物はチオペンタールナトリウムと同一の保持時間 (4.6分) を示し、そのピークも単一であった。以上より、析出物の成分は難溶性のチオペンタール遊離酸であり、臭化ベクロニウムに由来する化合物を含まないことが確かめられた。析出物をウサギの静脈内に投与すると、血漿中のチオペンタールナトリウム濃度は、投与1分後の時点では $10.3 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ ($\bar{x} \pm \text{SD}$) で、投与後45分後には $2.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ に減少した。対照群の濃度は、投与1分後の時点では $13.6 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ で、投与45分後には $1.3 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ に減少した。析出物群の濃度は投与1~5分後の時点で対照群に比して有意に $3.6 \sim 1.3 \mu\text{g/ml}$ 低く、逆に投与20~45分後の時点で有意に $1.0 \sim 1.1 \mu\text{g/ml}$ 高く推移した。析出物群の動脈血酸素分圧は、投与1分後の時点で対照群に比して有意に低値を示したが ($431 \pm 27 \text{mmHg}$ と $464 \pm 18 \text{mmHg}$, $p < 0.05$)、投与3分目以降では両群間に有意差を認めなかった。投与1分後の時点における析出物群の肺組織所見では、全域にわたって小動脈が結晶様物質で塞栓されていた。しかし、投与60分後には結晶様物質が認められず、組織学的変化は少なかった。以上の結果は、析出物を生体内に投与すると、肺塞栓を引き起こし、同時に動脈血酸素分圧の低下を招くことを示している。臨床における全身麻酔の導入で、チオペンタールナトリウムと臭化ベクロニウムを使用する際は、析出物を生成させないように注意が必要であると考えられた。

Key words drug interaction, pharmacokinetics, pulmonary embolism, thiopental sodium, vecuronium bromide

全身麻酔の導入に際して、静脈麻酔薬であるチオペンタールナトリウム溶液と非脱分極性筋弛緩薬である臭化ベクロニウム溶液を相前後して同一の点滴路内に投与すると、白色の析出物が生じ、ときには点滴路が完全に閉塞してしまい、静脈路を確保しなおす必要に迫られる¹⁾。特に、誤嚥の危険性が高く、迅速に気道を確保することが求められる充満胃症例²⁾や帝王切開症例³⁾では、両薬剤が連続して静注されるため、点滴路の閉塞が起こりやすい。本研究では、まずチオペンタールナトリウム溶液と臭化ベクロニウム溶液とによって生ずる析出物を分析した。次いで、この析出物が生体内に投与された時の安全性を検討する目的でウサギを用いた実験を行い、チオペンタールナトリウムの血漿中濃度、血圧、動脈血ガス分圧の変化を調べ、あわせて肺の組織学的所見を検討した。

対象および方法

1. 析出物の作成と分析

チオペンタールナトリウム (ラボナール[®], 田辺製薬, 東京) 溶液は、市販の製品を実験の直前に注射用蒸留水によって溶解し、25mg/ml の濃度に調整したものをを用いた⁴⁾。臭化ベクロニウム (マスキュラックス[®], 三共製薬, 東京) も、市販の製品を注射用蒸留水により希釈し、1.0mg/ml の濃度に調整したものをを用いた。まず、チオペンタールナトリウム溶液 4ml (100mg) を臭化ベクロニウム溶液で滴定し、EA940 型 pH メーター (Orion Research, Boston, U. S. A.) を用い、析出物が肉眼的に初めて認められる時の溶液の pH を測定した。

次に、チオペンタールナトリウム溶液 4ml (100mg) に臭化ベ

平成 6 年 8 月 26 日 受付, 平成 6 年 9 月 22 日 受理

Abbreviations: AUC, area under the curve; C_{thio} , concentration of thiopental; MRT, mean residence time; PaCO_2 , arterial carbon dioxide pressure; PaO_2 , arterial oxygen pressure

クロニウム溶液 4ml (4mg) を試験管内で加えて、析出物を作成した。遠心 (3,500rpm, 10分, 10°C) によって析出物を分離し、注射用蒸留水 20ml で 2回洗浄したうえ、0.1N の水酸化ナトリウム 5ml によって再溶解して分析に供した。この分析には、吸光度計 139型 (Hitachi-Perkin-Elmer, 東京) を用い、195nm から 300nm までの波長の吸光度を 1 検体につき 2回ずつ測定した。さらに、高速液体クロマトグラフィー ALC/GPC 204 型 (Waters, Milford, U.S.A.) を用い、試料の保持時間を計測した。なお、高速液体クロマトグラフの測定条件として、カラムにはマイクロボンドパック C18[®] (Waters) を用い、移動相には pH6.5 の 0.05M リン酸緩衝液 600ml にアセトニトリル (和光, 大阪) 400ml を加えたものを使用して、流速を 2.0ml/分に設定した。検出器には紫外短波長用アクセサリ (Waters) を用い、検出波長 214nm にて測定した。

II. 析出物の安全性に対する検討

1. 実験動物および処置

体重 2.9~3.1kg の雌性ウサギ (日本白色種) を対象とした。耳介静脈に輸液路を確保し、ウレタン (Sigma, St. Louis, U.S.A.) 750mg/kg を静脈内投与して麻酔を導入した。気管切開によって気道を確保し、臭化パンクロニウム (ミオブロック[®], 三共) 1mg を静脈内投与して非動化したうえ、人工呼吸器 SN-480-7 型 (シナノ製作所, 東京) を用いて 100%酸素による間欠的陽圧呼吸を行った。次いで、総頸動脈にカテーテルを挿入し、観血的動脈圧測定装置 (Tectronix, Beaverton, U.S.A.) に接続するとともに、採血路として使用した。また、外頸静脈にカテーテルを挿入し、試料の急速投与に用いた (図 1)。動脈血を間歇的に採取し、血液ガス分析装置 ABL3型 (Radiometer, Copenhagen, Denmark) で測定した。動脈血炭酸ガス分圧 (arterial carbon dioxide pressure, PaCO₂) の値が 30~40 mmHg になるように、換気条件 (換気回数 30~40/分, 換気量 15~25ml/kg) を調節した。この換気条件が満たされた時点で動脈血 2ml を採取し、チオペンタールナトリウム濃度測定用の標準血漿を作成した。なお、上記の換気条件は、以後実験終了まで変更しなかった。

以上の処置が終了した時点で、動物を無作為に析出物群 (n=8) と対照群 (n=8) にわけ、外頸静脈から試料の注入を行っ

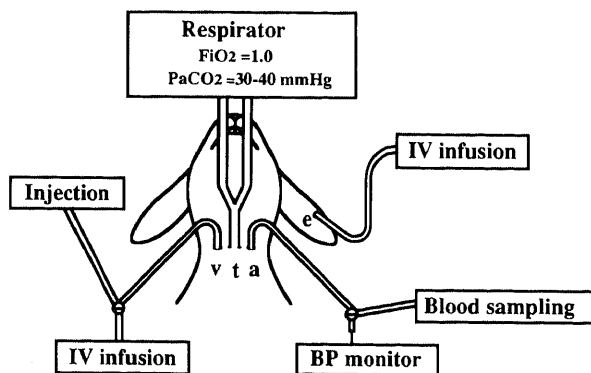


Fig. 1. Schema of animal experiment. A bolus of thiopental sodium (control) or the precipitate was injected through the external jugular vein. Blood samples were withdrawn from the common carotid artery. a, common carotid artery catheter; BP, blood pressure; e, ear vein catheter; FiO₂, fraction of inspired oxygen; t, endotracheal tube; v, external jugular vein catheter.

た。すなわち、析出物群には 5mg/kg のチオペンタールナトリウムと 0.67mg/kg の臭化ベクロニウムがあらかじめ混合されたもの 2ml を、対照群には 5mg/kg のチオペンタールナトリウムのみ 2ml をそれぞれ 2秒間かけて投与した。試料投与 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 45および60分後の時点で、チオペンタールナトリウム濃度測定のため、動脈血を 2ml ずつ採取した。また、投与 1, 3, 10および30分後には、PaCO₂ と動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO₂) を測定した。

2. 血漿中のチオペンタールナトリウム濃度の測定

血漿中のチオペンタールナトリウム濃度は、高速液体クロマトグラフィーを用い、Blackman らの方法⁹⁾ を一部改変して測定した。なお、内部標準物質には、セコバルビタール (アイオナール[®], 吉富製薬, 大阪) を用いた⁹⁾。すなわち、採取した血液 2ml を遠心 (3000rpm, 10分) し、得られた血漿 0.5ml にセコバルビタール 5μg およびエタノール (和光) 2ml を加え、15秒間振盪した。室温で15分間静置したのち、再び遠心 (3000rpm, 10分) し、上清 50μl を高速液体クロマトグラフに注入した。この際の測定条件は、前述の析出物の分析の際と同一にした。

測定に先立ち、試料投与前に採取した標準血漿を用いて、各ウサギ毎に検量線を作成した。検量線は、血漿中のチオペンタールナトリウム濃度が 0.5~50.0μg/ml の範囲で良好な直線性を示した。また、測定限界は 0.5μg/ml であり、変動係数は 2.0% であった。計測された血漿中のチオペンタールナトリウム濃度を縦軸に、投与後の時間 (分) を横軸にとってプロットし、曲線下面積 (area under the curve, AUC) を求めるとともに、平均滞留時間 (mean residence time, MRT) を算出した。なお、血漿中のチオペンタールナトリウム濃度を concentration of thiopental (C_{thio}) とし、投与後の時間を t として、AUC と MRT は次式を用いて計算した⁷⁾。

$$AUC = \int C_{thio} dt, MRT = \int t C_{thio} dt / \int C_{thio} dt$$

AUC と MRT の実際の計算には、解析プログラム RSTRIP II (Micro Math Scientific Software, Salt Lake City, U.S.A.) を用いた。

3. 組織学的検討

析出物群および対照群ともに、試料投与60分後に動物を屠殺した。ただちに肺を摘出し、10%ホルマリンで固定し、パラフィン包埋切片 (10μm) を作成後、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施行した。上記の実験とは別に、試料投与直後の肺組織像を検討するため、8羽のウサギにチオペンタールナトリウムまたは析出物を投与し (各群 4羽)、1分後に屠殺して同様に組織学的検討を行った。

4. 統計処理

動物の体重、試料投与前の脈拍、収縮期血圧、PaO₂、PaCO₂ などの群間比較には Mann-Whitney 検定を用いた。試料投与後のチオペンタール濃度の経時的変化および生理的パラメーターの変化には、繰り返しの分散分析を行い、有意な変化が認められた場合にはさらに Scheffé 法による多重比較を行った。いずれの場合も、危険率 (p) が 0.05 未満をもって有意差と判定した。また、特に断らないかぎり、測定結果は平均値 ± 標準偏差で表わした。

成 績

I. 析出物の分析

チオペンタールナトリウム溶液に臭化ベクロニウム溶液を加

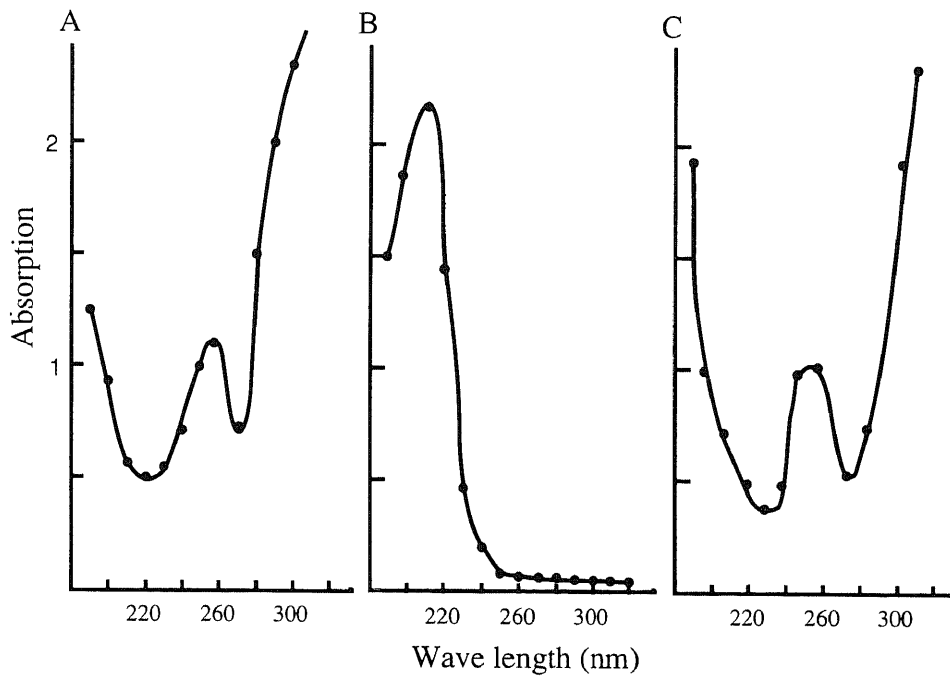


Fig. 2. The ultraviolet (UV) light absorption spectrums of thiopental sodium (A), vecuronium bromide (B) and the precipitate (C). Thiopental sodium had the absorption peak at 260 nm, and strongly absorbed UV light at 300 nm. Vecuronium bromide had the absorption peak at 210 nm. The precipitate had the absorption peak at 260 nm, and strongly absorbed UV light at 300 nm.

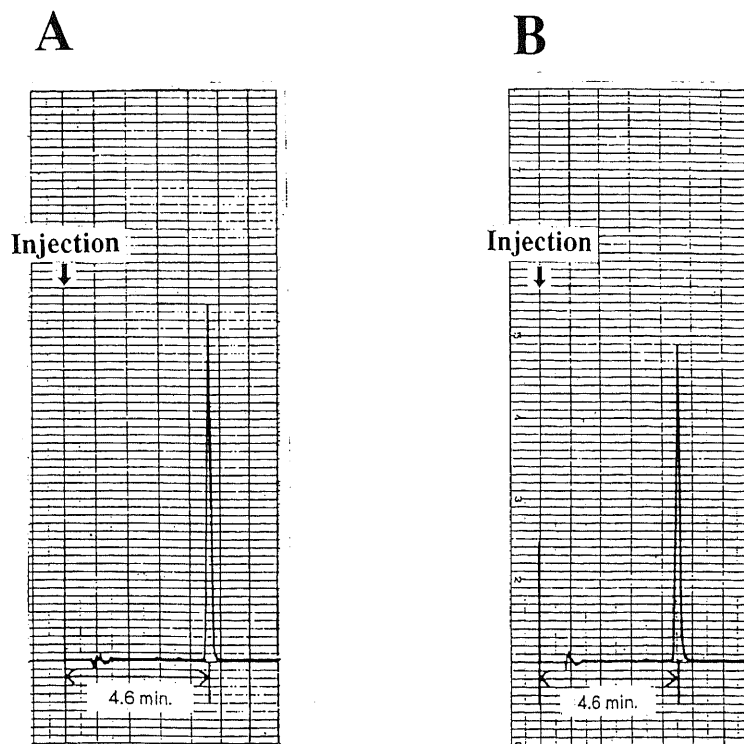


Fig. 3. Chromatograms of thiopental sodium (A) and the precipitate (B). Thiopental sodium and the precipitate had the same retention time (4.6 min) and a single peak.

えると、混合液は白濁ないし白色のアメ状を呈し、そのなかに顆粒状の析出物が生成された。この際、析出物が肉眼的に認められるときの溶液の pH は 10.18 で、これよりも高い pH では析出物を認めなかった。

図 2 にチオペンタールナトリウム溶液 (A)、臭化ベクロニウム溶液 (B)、および析出物 (C) の吸光スペクトラムを示す。チオペンタールナトリウム溶液は波長 260nm に吸光のピークがあり、300nm でも強い吸光を示した。一方、臭化ベクロニウム溶液は、210nm に吸光のピークがあり、300nm ではほとんど吸光を示さなかった。析出物の吸光スペクトラムはチオペンタールナトリウム溶液と同じく 260nm にピークがあり 300nm でも強い吸光を示したが、210nm のピークを認めなかった。

高速液体クロマトグラフィーによる所見を図 3 に示す。チオペンタールナトリウムの保持時間は 4.6 分であり、析出物も同一の保持時間を示した。また、チオペンタールナトリウムおよび析出物はいずれも単一のピークを示した。なお、今回の高速液体クロマトグラフィーの測定条件では、臭化ベクロニウムのピークは検出されなかった。

II. 析出物の安全性に関する検討

試料投与前における両群の動物の体重、脈拍、収縮期血圧、

PaCO₂、PaO₂ は、群間に有意差を認めなかった (表 1)。

1. 収縮期血圧の変化

試料の急速投与 1 分後の収縮期血圧は、析出物群で 104±8mmHg、対照群で 106±7mmHg と、両群とも投与直前に比較して 35~39mmHg 低下した (析出物群 p<0.01、対照群 p<0.01)。しかし、投与 3 分後には析出物群で 139±12mmHg、対照群で 141±8mmHg と投与前の値に復し、以後は低下することがなかった。また、全経過を通して、収縮期血圧には群間の有意差を認めなかった。

2. 血漿中のチオペンタールナトリウム濃度の変化

図 4 に血漿中のチオペンタールナトリウム濃度の変化を示す。試料投与により急速に上昇した血漿中のチオペンタールナトリウムの濃度は、1 分目以降、両群ともほぼ指数関数的に減少した。しかし、それぞれの最高値 (投与 1 分後の値) は、析出物群で 10.3±1.3μg/ml、対照群で 13.6±1.1μg/ml (p<0.01) と異なっており、投与後 5 分目までは析出物群が有意に低濃度を示した。一方、投与 20、30、および 45 分後にはその関係が逆転し、析出物群のほうが対照群より平均値で 1.0~1.1μg/ml (対照群との比にして 125%、155% および 185%) 有意に高い濃度を示した。なお、投与 60 分後の時点では、析出物群と対照群の間に

Table 1. Physiological data of rabbits at the baseline period

Animal	Number of rabbits used	Weight (kg)	Pulse (min ⁻¹)	SBP ^{a)} (mmHg)	PaO ₂ ^{b)} (mmHg)	PaCO ₂ ^{c)} (mmHg)
Control	8	3.0±0.1 ^{d)}	222±11	143±10	464±30	36±3
Precipitate	8	3.0±0.1	230±10	141±6	472±29	34±3

- a) SBP, systolic blood pressure
 b) PaO₂, arterial oxygen pressure
 c) PaCO₂, arterial carbon dioxide pressure
 d) $\bar{x} \pm SD$

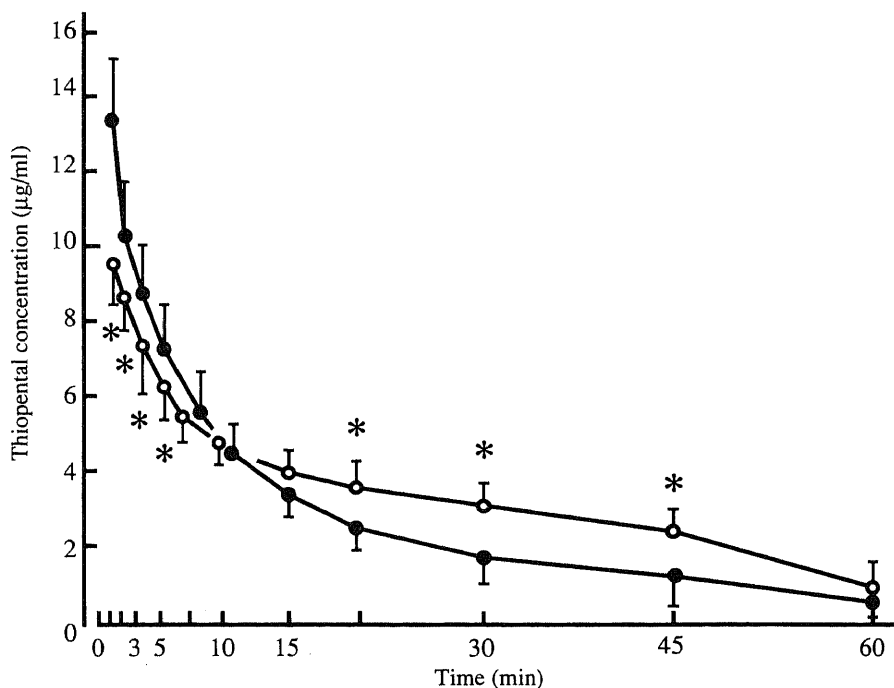


Fig. 4. Concentration versus time curves of thiopental after bolus injection. ●, control group (n=8); ○, precipitate group (n=8). Data are expressed as $\bar{x} \pm SD$. *, p<0.05 compared to the control group.

有意差が認められなくなった。

AUCは両群間に有意差を認めなかった。一方、MRTに関しては、析出物群の値が対照群の値の128%を示し、両群間に有意差を認めた(表2)。

3. 動脈血ガスの変化

図5にPaO₂の変化を示す。試料投与1分後の時点で、析出物群のPaO₂は投与前に比べ平均32mmHg低下し、431±27mmHgを示したが、対照群では変化なく(464±18mmHg)両群間に有意差を認めた(p<0.05)。しかし、投与3分目以降では析出物群の値も450mmHg以上に回復し、両群のPaO₂に有意差を認めず、投与前と比較しても有意差を認めなかった。な

Table 2. Pharmacokinetic data calculated from thiopental concentration of the plasma

Animal	Number of rabbits used	AUC ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)	MRT ^{b)} (min)
Control	8	180.2±13.5 ^{c)}	16.7±2.5
Precipitate	8	208.8±27.7	21.5±2.2*

a) AUC, area under the curve

b) MRT, mean residence time

c) $\bar{x}\pm\text{SD}$

*, p<0.05 compared to the control group

お、PaCO₂には全経過を通じて両群間に有意差が認められなかった。

4. 肺の組織学的変化

図6(A)-(D)に肺組織像を示す。析出物群の投与1分後の肺

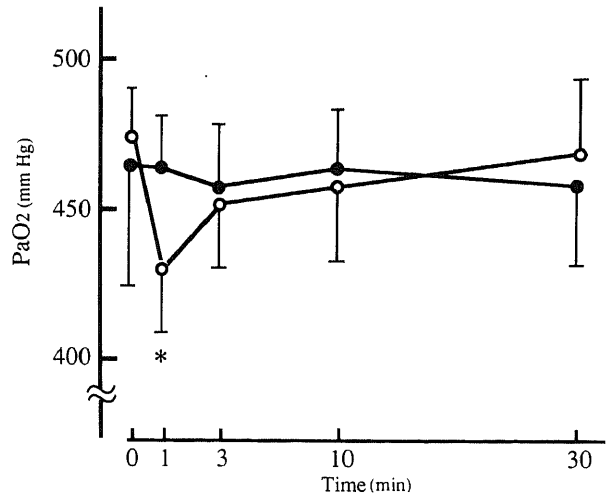


Fig. 5. Arterial oxygen pressure versus time curves after bolus injection. ●, control group (n=8); ○, precipitate group (n=8). Data are expressed as $\bar{x}\pm\text{SD}$. *, p<0.05 compared to the control group.

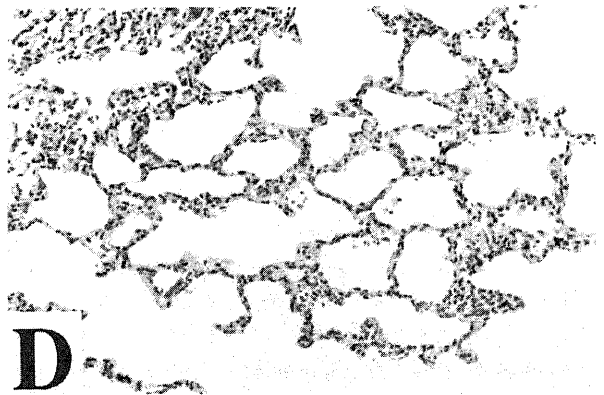
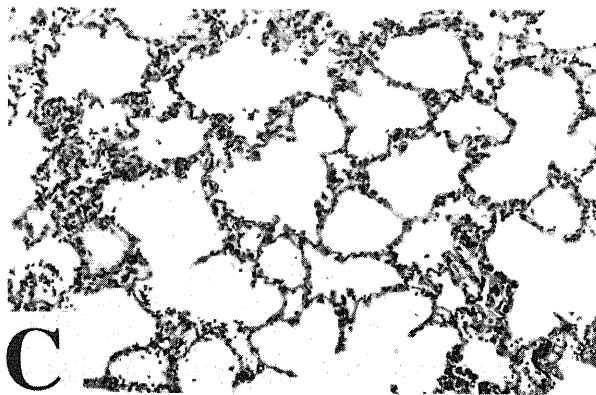
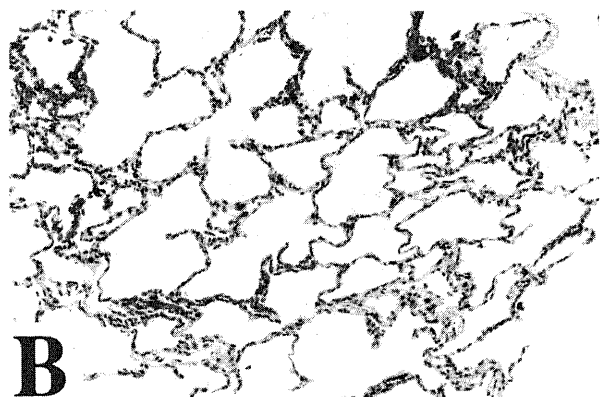
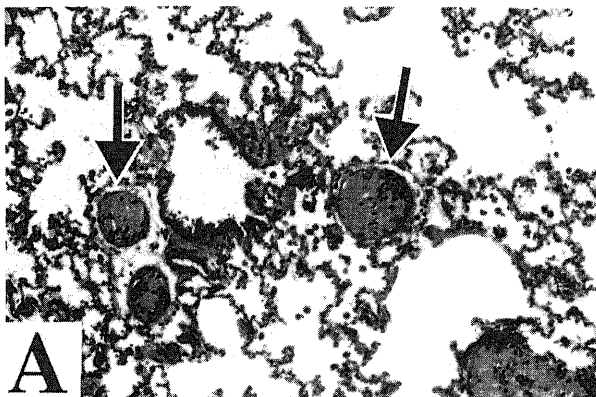


Fig. 6. Histological appearance of the rabbit lungs stained with hematoxylin and eosin. The rabbit lungs in the precipitate group at 1 min after the bolus injection (A), and at 60 min (B). The rabbit lungs in the control group at 1 min after the bolus injection (C), and at 60 min (D). The magnification was $\times 200$ for all photographs. Arrows in the photograph (A) show the crystal-like-substances entrapped in the small arteries of the lungs. Findings of all the lungs except that in the precipitate group at 1 min after the injection were within normal limits.

(A) では、全域にわたって小動脈が結晶様物質 (直径 30~150 μm) で塞栓されていた。しかし、投与60分後の肺組織像 (B) には結晶様物質を認めず、正常と判定される所見であった。対照群では、投与1分後 (C) および60分後 (D) のいずれも、正常と判定される肺組織像を呈していた。

考 察

チオペンタールナトリウムは、超短時間作用性バルビタール酸誘導体であり、全身麻酔の導入時の静脈麻酔薬として広く使用されている⁸⁾。チオペンタールナトリウム溶液は強アルカリ性 (pH 10.5~11.5) を示し、その溶解度は水 1ml に対して 700mg と高い¹⁰⁾。このチオペンタールナトリウム溶液の pH を酸性にするとチオペンタール遊離酸の沈殿を生ずるが、チオペンタール遊離酸は溶解度が水 1ml に対して 1mg 以下と極めて難溶である¹¹⁾。

一方、非脱分極性筋弛緩薬である臭化ベクロニウムは、全身麻酔中の筋弛緩薬として広く使用される薬剤である。臭化ベクロニウムの pK は 8.9 (25 $^{\circ}\text{C}$) であり、アルカリ性の溶液中ではきわめて不安定で、3 α -脱アセチル体、17 β -脱アセチル体、3 α -17 β -脱アセチル体に分解される^{12)~14)}。例えば、溶液の pH が 8.8 の状態では 2 時間後の臭化ベクロニウムの残存率は 15% にすぎないが、pH 4 の溶液では 7 日後でも残存率は 98% である¹⁵⁾。このため、市販されている製品にはリン酸を配合し、溶液の pH が 4 前後に保たれるように調製されている¹⁶⁾。

全身麻酔の導入時には、チオペンタールナトリウム溶液と臭化ベクロニウム溶液とが相次いで静脈内投与される。その際、両薬液によって析出物が形成され、点滴路が完全に閉塞することが稀ではない。具体的には、チオペンタールナトリウムを静注した直後に臭化ベクロニウムを静注して点滴路が閉塞すると、チオペンタールナトリウムによる呼吸抑制に対して人工呼吸を行いながら点滴路を確保しなおさなくてはならない。また、臭化ベクロニウムを静注した直後にチオペンタールナトリウムを静注して点滴路が閉塞すると、チオペンタールナトリウムによる催眠効果が得られず、患者は覚醒したままであるにもかかわらず短時間に筋弛緩が起こってくることになり¹⁷⁾、いずれも極めて危険な状態となる。この析出物の成分についての報告は少なく、Morton ら¹⁸⁾ が非脱分極性筋弛緩薬である臭化ベクロニウム溶液とチオペンタールナトリウム溶液とを混和したときに生ずる析出物について報告しているにすぎない。さらに、この析出物を生体内に投与した時の安全性について検討した報告は見当たらない。

チオペンタールナトリウムと臭化ベクロニウムを混合して作成した析出物を水酸化ナトリウムにより再溶解したものの吸光スペクトラムは、チオペンタールナトリウム溶液に一致するパターンを示し、臭化ベクロニウム溶液のパターンとは一致しなかった。この結果は、析出物がチオペンタール遊離酸であり、析出物に臭化ベクロニウムが含まれている可能性の低いことを示唆している。さらに高速液体クロマトグラフィーによる分析から、再溶解した析出物の保持時間はチオペンタールナトリウムに一致し、かつ単一のピークを形成することが明らかになった。このことより、チオペンタールナトリウム溶液と臭化ベクロニウム溶液とにより生成された析出物は、pH の変化により生じたチオペンタール遊離酸であり、臭化ベクロニウムに由来する化合物は含まれていないと判定された。

析出物をウサギの静脈内に投与すると、チオペンタールナトリウムを投与した場合と比較して、投与後早期にはチオペンタールナトリウムの血漿中濃度は低いが、時間が経つにつれその関係が逆転した。また、今回の実験で、AUC の値には両群間に有意差を認めないが、MRT は析出物群が対照群より有意に長いという結果を得た。AUC は個体内に投与された薬物量を示す指標であり、MRT は薬物が分解あるいは排泄されずに個体内に滞留する平均時間を示すものである^{19)~22)}。したがって、今回の実験結果は、静注された析出物が血管内に一時期残留し、徐々に血漿中に溶解していくことを示唆しているといえる。

チオペンタール遊離酸である析出物が残留する部位としては、肺の小動脈ないし毛細血管が最も考えやすい。析出物群における投与直後の肺組織検索では、小動脈が結晶様物質により塞栓されているという所見を得た。また、同時期に PaO₂ の低下が認められた。すなわち、これらの所見は、上記の考えを裏付ける有力な証左であろう。しかし、投与60分後までに血管内の結晶様物質は消失することが組織学的に確認され、PaO₂ もすみやかに回復した。以上より、析出物は投与後早期に肺塞栓を引き起こすが、その後次第に溶解していくものと考えられた。

これまでにも、pH の変化によって薬液中に析出物が生ずる例が知られている。Collins ら²³⁾ は完全静脈栄養用のカテーテルからフェニトインを投与すると、カテーテルを閉塞しうる大きさ (直径 25~50 μm) の析出物が生ずることを報告している。さらに、Allen ら²⁴⁾ は、このフェニトインの析出物が生体内に入った場合、容易に再溶解せず、肺毛細管を通過できないと報告している。そのほか、塩酸ヒドララジン、ジアゼパム、シスプラチンなどの抗癌剤を静脈内投与する際、点滴路内に析出物が生成され、その析出物が薬剤注入時の疼痛²⁵⁾²⁶⁾、局所の炎症や血管炎²⁷⁾²⁸⁾、肺塞栓²⁹⁾³⁰⁾などを起こしうるとされている。本研究では、チオペンタールナトリウムと臭化ベクロニウムとの混合で生成するチオペンタール遊離酸を生体内に投与することによって、肺塞栓が引き起こされることを確認した。

本研究に使用した析出物は、チオペンタールナトリウム 5mg/kg と臭化ベクロニウム 0.67mg/kg をあらかじめ混合して作成した。臨床的に使用されるチオペンタールナトリウムの投与量は 3~5mg/kg、臭化ベクロニウムの投与量は 0.08~0.12mg/kg が一般的であり³¹⁾³²⁾、両者をあらかじめ混合することはない。今回の実験は、極端な場合を想定して行っているため、臨床麻酔の実際とは若干異なる。しかし、臨床で実際に認められる析出物も、点滴路を完全に閉塞させてしまうほどの大きさがあり、かなり大きな肺の動脈を閉塞しうると考える。したがって、本研究で確認された投与直後の肺塞栓は実際に起こる可能性があり、両薬剤を相次いで投与する際には、輸液路を 2 本確保するか、輸液剤によって十分に点滴路内を洗浄し、両薬液が混合しないようにする必要があると考えられた。

結 論

チオペンタールナトリウムと臭化ベクロニウムとによって生成される析出物の成分を分析するとともに、析出物をウサギに静注したときの薬物動態、血圧、動脈血ガス分圧および肺の組織所見を検討し、以下の結果を得た。

1. 析出物は、溶液の pH 変化により生成されたチオペンタール遊離酸であり、臭化ベクロニウムに由来する化合物を含

んでいない。

2. 析出物を静脈内に投与すると、チオペンタールナトリウムのみを投与した場合と比較して、血漿中のチオペンタールナトリウム濃度は投与後早期には低く保たれるが、時間が経つにつれその関係が逆転する。この所見は、析出物が血管内に残留し、徐々に溶解していくことを示唆するものと考えられる。

3. 析出物は、投与直後に肺の小動脈を塞栓し、PaO₂の低下を引き起こす。

以上より、今日広く行われているチオペンタールナトリウムと臭化ベクロニウムとによる全身麻酔の導入に際しては、点滴回路内に析出物が生成しないように、どちらか一方の薬液を注入したのち、輸液剤によって十分に点滴路内を洗い流してからもう一方の薬液を注入することが勧められる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました小林 勉教授に深く感謝いたします。また、終始直接御指導、御助言を頂きました山本健助教授に心から感謝いたします。さらに、貴重な御助言を賜りました金沢大学医学部病理学第2講座中沼安二教授、斎藤勝彦講師に深く感謝いたします。本研究の一部は、浅野研究基金の援助を受けた。

なお、本論文の要旨の一部は、第41回日本麻酔学会総会（東京，1994）および第12回日本臨床麻酔学会総会（千葉，1992）において発表された。

文 献

- 1) Hutter, C. D.: Specific drug interactions in anaesthesia. *Anaesthesia*, 33, 642-643 (1978).
- 2) Barr, A. M. & Thornley, B. M.: Thiopentone and pancuronium crash induction. *Anaesthesia*, 33, 25-31 (1978).
- 3) Teviotdale, B. M.: Vecuronium thiopentone induction for emergency caesarean section under general anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care*, 21, 288-291 (1993).
- 4) 谷口 巧, 山本 健, 古木 勲, 小林 勉, 大村繁夫: チオペンタールと非脱分極性筋弛緩薬溶液の干渉。臨床麻酔, 17, 165-168 (1993).
- 5) Blackman, G. L. & Jordan, G. J.: Analysis of thiopentone in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 145, 492-495 (1978).
- 6) Hosotsubo, H.: Determination of thiopental in human serum and plasma by reversed phase high-performance liquid chromatography. *Chromatographia*, 25, 887-890 (1988).
- 7) Tallarida, R. & Murray, R. B.: *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs*, 2nd ed., p77-81, Springer-Verlag, New York, 1987.
- 8) Miller, R. D.: *Anesthesia*, 3rd ed., p225-242, Churchill Livingstone, New York, 1990.
- 9) Parker, E. A.: Compatibility digest. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 26, 653-655 (1969).
- 10) Wade, A.: *The Extra Pharmacopoeia*, 27th ed., p710-713, The Pharmaceutical Press, London, 1977.
- 11) Miller, R. D.: *Anesthesia*, 3rd ed., p390-423, Churchill Livingstone, New York, 1990.
- 12) Katz, R. L., N gai, S. H. & Papper, E. M.: The effect of alkalosis on the action of neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*, 24, 18-25 (1963).
- 13) Marshall, I. G.: Neuromuscular and vagal blocking actions of pancuronium bromide, its metabolite, and vecuronium bromide (Org NC45) and its potential metabolites in the anaesthetized cat. *Br. J. Anaesth.*, 55, 703-714 (1983).
- 14) Krieg, N., Crul, J. F. & Booi, L. H. D.: Relative potency of Org NC45, pancuronium, alcuronium and tubocurarine in anaesthetized man. *Br. J. Anaesth.*, 52, 783-788 (1980).
- 15) Funk, D. I., Crul, J. F. & Pol, F. M.: Effects of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade produced by ORG NC45. *Acta Anaesth. Scand.*, 24, 199-204 (1980).
- 16) 吉田和隆: マスキュラックス静注用, 3-8 頁, 日本オルガノン株式会社資料, 東京, 1988.
- 17) Cronnelly, R., Fisher, D. M., Miller, R. D., Gencarelli, P., Gruenke, L. N. & Castagnoli, N.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (Org NC45) and pancuronium in anesthetized humans. *Anesthesiology*, 58, 405-408 (1983).
- 18) Morton, W. D. & Lerman, J.: The effect of pancuronium on the solubility of aqueous thiopentone. *Can. J. Anaesth.*, 34, 87-89 (1987).
- 19) Malcolm, R. & Thomas, N. T.: *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 2nd ed., p22-31, Lea & Febiger, Philadelphia, 1989.
- 20) Roberts, C. P. & Hug, C. C.: *Pharmacokinetics of Anaesthesia*, 1st ed., p5-21, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984.
- 21) Bert, N. L., Mandel, H. G. & Way, E. L.: *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*, 1st ed., p46-51, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1971.
- 22) 加藤隆一: 臨床薬物動態学, 第1版, 81-92 頁, 南江堂, 東京, 1992.
- 23) Collins, J. L. & Lutz, R. J.: In vitro study of simultaneous infusion of incompatible drugs in multilumen catheters. *Heart-Lung*, 20, 271-277 (1991).
- 24) Allen, L. V., Levinson, R. S. & Phisutsinhop, D.: Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 34, 939-943 (1977).
- 25) Lutz, R. J., Dedrick, R. L., Bortos, J. W., Oldfield, E. H., Blacklock, J. B. & Doppman, J. L.: Mixing studies during intracarotid artery infusions in an in vitro model. *J. Neurosurg.*, 64, 277-283 (1986).
- 26) Tarr, B. D. & Yalkowsky, S. H.: A new paraenteral vehicle for the administration of some poorly water soluble anti-cancer drugs. *J. Parenter. Sci. Technol.*, 41, 31-33 (1987).
- 27) Yalkowsky, S. H., Valvani, S. C. & Johnson, B. W.: In vitro method for detecting precipitation of parenteral formations after injection. *J. Pharm. Sci.*, 72, 1014-1017 (1983).
- 28) Schroeder, H. G. & DeLuca, P. P.: Particulate matter assessment of a clinical investigation on filtration and

infusion phlebitis. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 33, 543-546 (1977).

29) Flynn, G. L.: Solubility concepts and their applications to the formulation of pharmaceutical systems. *J. Parenter. Sci. Technol.*, 38, 202-209 (1984).

30) Sarrunt, S. & Nezelof, C.: A complication of intravenous therapy: giant cellular macrophatic pulmonary arteritis. *Press. Med.*, 68, 375-377 (1960).

31) 菅井直介, 稲田 豊, 後藤康之, 橋本保彦, 鈴木 大, 岩

井誠三, 村上誠一, 小坂二度見, 海老原昭夫, 山村秀夫: 臭化ベクロニウム神経筋遮断作用と循環系への作用. *麻酔*, 35, 563-571 (1968).

32) Mahta, M. P., Choi, W. W., Gergis, S. D., Sokoll, M. D. & Adolphson, A. J.: Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology*, 62, 392-395 (1985).

Interaction of Thiopental Sodium and Vecuronium Bromide during the Induction of General Anesthesia
Takumi Taniguchi, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, 103, 829—836 (1994)

Key words drug interaction, pharmacokinetics, pulmonary embolism, thiopental sodium, vecuronium bromide

Abstract

The mixing of thiopental sodium and vecuronium bromide forms a white precipitate. Using ultraviolet (UV) spectrophotometry and high-performance liquid chromatography (HPLC), the present study was performed to determine the composition of this precipitate and to examine pathophysiological changes after bolus injection of the precipitate in rabbits. Sixteen rabbits (2.9-3.1 kg in weight) were randomly assigned to either the precipitate group (n=8) or a control group (n=8). In the precipitate group, the mixture of thiopental sodium (5 mg/kg) and vecuronium bromide (0.67 mg/kg) was injected through the external jugular vein. The control group was injected with thiopental sodium (5 mg/kg) alone. Plasma thiopental sodium concentration, systolic arterial pressure and arterial oxygen pressure (PaO₂) were measured for 60 min after injection. At 60 min after injection, histological changes in the lungs were evaluated. Moreover, at 1 min after injection, the histological changes were evaluated in another 8 rabbits. On UV spectrophotometry, the precipitate showed the same absorption peak as thiopental sodium (260 nm) and did not show the peak of vecuronium bromide (210 nm). On HPLC, the precipitate and thiopental sodium showed the same retention time (4.6 min) and a single peak. It was therefore thought that the composition of the precipitate was thiopental acid and that it did not contain vecuronium bromide. The plasma concentration of thiopental sodium decreased from 10.3±1.3 μg/ml (mean±SD) 1 min after injection to 2.4±0.6 μg/ml after 45 min in the precipitate group and from 13.6±1.1 μg/ml to 1.3±0.7 μg/ml in the control group. The concentration of the former group was 3.6-1.3 μg/ml lower than that of the latter group (p<0.05) 1-5 min after injection, but was 1.0-1.1 μg/ml higher (p<0.05) 20-45 min after injection. PaO₂ was lower in the precipitate group than in the control group 1 min after injection (431±27 vs 464±18 mmHg, p<0.05). However, there was no difference in PaO₂ between the two groups after 3 min. Histology showed that the crystal-like-substances entrapped in the small arteries of the lungs had increased 1 min after injection but were within normal limits 60 min after injection. These findings indicate that injection of the precipitate causes pulmonary embolism and a transient decrease in PaO₂. Attention should be paid to avoid precipitate formation caused by thiopental sodium and vecuronium bromide during the induction of general anesthesia.